



**Universidade de
Aveiro
2005**

Departamento de Química

Diana Torrão Patoilo

**Síntese e transformações de Diels–Alder de 2-
estirilcromonas: síntese de flavonas contendo
unidades do tipo pirimidina**



Diana Torrão Patoilo

**Síntese e transformações de Diels–Alder de 2-
estirilcromonas: síntese de flavonas contendo
unidades do tipo pirimidina**

dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Química, realizada sob a orientação científica do Doutor Artur Silva, Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Apoio financeiro do POCTI no
âmbito do III Quadro Comunitário
de Apoio

Apoio Financeiro da FCT e do FSE no
âmbito do III Quadro Comunitário de
Apoio

o júri

presidente

Prof. Doutor Armando da Costa Duarte

Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor José Abrunheiro da Silva Cavaleiro

Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva

Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Ana Maria Ferreira de Oliveira Campos

Professora Catedrática do Departamento de Química da Escola de Ciências da Universidade do Minho

Prof. Doutor Augusto da Costa Tomé

Professor Associado do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto

Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Prof. Doutor José Albertino Almeida Figueiredo

Professor Auxiliar do Departamento de Química da Universidade da Beira Interior

agradecimentos

Ao Professor Doutor Artur Silva, orientador deste trabalho, o meu sincero reconhecimento pelos preciosos ensinamentos que me transmitiu, dispensando-me uma disponibilidade e amizade constante ao longo de todo o desenvolvimento deste trabalho.

À Doutora Diana Pinto, co-orientadora deste trabalho, pela valiosa colaboração prestada ao longo da execução do trabalho, pela sua amizade e por todos os ensinamentos que me transmitiu.

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

Ao Dr. Hilário Tavares e à Dra. Cristina Barros, pelo contributo prestado na obtenção dos espectros de RMN e de massa, respectivamente.

À Dra. Lúcia Almeida, Dra. Cristela de Brito e Dra. Fernanda Lucas pelo valioso contributo prestado na obtenção das análises elementares.

À Vera e à Clementina pela ajuda e ensinamentos que me transmitiram nas nossas discussões durante a realização deste trabalho, pela amizade e pelos bons momentos que com elas tive o prazer de passar no laboratório de investigação de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

A todos os colegas do laboratório, agradeço a ajuda e a amizade demonstrada durante este período de convivência.

Ao Rui pelo apoio e dedicação que sempre me transmitiu durante a realização deste trabalho, principalmente pela sua paciência e amor.

Aos meus pais e minha irmã que sempre me apoiaram e estimularam no sentido da concretização deste trabalho.

Finalmente, agradeço o apoio financeiro da FCT e do FSE no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio.

palavras-chave

reação de Diels-Alder, 2-estirilcromona, flavona, o-quinodimetano, desidrogenação, quinazolina

resumo

Na primeira parte desta dissertação reporta-se a síntese de 2-estirilcromonas, 5-hidroxi-2-estirilcromonas e benziloxi-2-estirilcromonas; e de precursores de dienos do tipo o-quinodimetanos, 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[c]tiofeno, 2,2-dióxido de 4,7-dimetoxi-1,3-di-hidrobenzo[c]tiofeno e 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-di-hidrotieno[3,4-d]pirimidina.

Na segunda parte desta dissertação reportam-se os estudos de reacções de Diels-Alder de 2-estirilcromonas com dienos gerados "*in-situ*", por extrusão térmica de dióxido de enxofre, a partir de sulfonas, ambos atrás referidos. Estes resultados permitiram analisar a reactividade das 2-estirilcromonas como dienófilos em reacções de Diels-Alder em função dos seus substituintes e estabelecer novos métodos de síntese de 2-[2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas, 2-[2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas, 2-[2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]]benziloxicromonas, 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)] cromonas, 2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)] cromonas, 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromonas e de 2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromonas.

Na terceira parte reportam-se os estudos de reacções de desidrogenação dos cicloadductos sintetizados com vista à obtenção das 2-[2-(3-arilnaftil)]cromonas, 2-[2-(3-arilnaftil)]-5-hidroxicromonas, 2-[2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]]benziloxicromonas, 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas, 2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas, 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas e de 2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas.

Na caracterização estrutural dos compostos sintetizados recorreu-se a técnicas analíticas actuais, especialmente a estudos vários de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), os quais incluíram sobretudo o estudo de espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C e estudos bidimensionais de correlação espectroscópica homo e heteronuclear e de efeito nuclear de Overhauser.

keywords

Diels-Alder reaction, 2-styrylchromone, flavone, *o*-quinodimethane, dehydrogenation, quinazolyne

abstract

In the first part of this dissertation the synthesis of 2-styrylchromones, 5-hydroxy-2-styrylchromones and benzyloxy-2-styrylchromones; and precursors of *o*-quinodimethane-type dienes, 2,2-dioxide of 1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene, 2,2-dioxide of 4,7-dimethoxy-1,3-dihydrobenzo[*c*]thiophene and 6,6-dioxide of 2-methyl-4-methoxy-5,7-dihydrothiene[3,4-*d*]pyrimidine is reported.

In the second part we report the study on Diels-Alder reactions of 2-styrylchromones with dienes generated "*in situ*", by extrusion of sulphur dioxide, from sulphones, both referred above. These results allow us to discuss the reactivity of 2-styrylchromones as dienophiles in Diels-Alder reactions according their substituents and establishing new synthetic methods for 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)]-chromones, 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl)]-5-hydroxychromones, 2-{2-[3-(3,4-dibenzoyloxyphenyl)-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl]}-benzyloxychromones, 2-[6-(7-phenyl-2-methyl-4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydroquinazoly)]-chromones, 2-[7-(6-phenyl-2-methyl-4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydroquinazoly)]-chromones, 2-[6-(7-phenyl-2-methyl-4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydroquinazoly)]-5-hydroxychromones and 2-[7-(6-phenyl-2-methyl-4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydroquinazoly)]-5-hydroxychromones.

In the third part we report the study on dehydrogenation reactions of the synthesised cicloadducts to obtain the 2-[2-(3-arylnaphthyl)]chromones, 2-[2-(3-arylnaphthyl)]-5-hydroxychromones, 2-{2-[3-(3,4-dibenzoyloxyphenyl)-5,8-dimethoxynaphthyl]}benzyloxychromones, 2-[6-(7-phenyl-2-methyl-4-methoxyquinazoly)]chromones, 2-[7-(6-phenyl-2-methyl-4-methoxyquinazoly)]chromones, 2-[6-(7-phenyl-2-methyl-4-methoxyquinazoly)]-5-hydroxychromones and 2-[7-(6-phenyl-2-methyl-4-methoxyquinazoly)]-5-hydroxychromones.

All synthesised compounds were characterised using modern analytical techniques, with special emphasis on exhaustive nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopic studies. The NMR methods used include ¹H, ¹³C, two dimensional homonuclear and heteronuclear correlated spectroscopy and nuclear Overhauser effect experiments.

ABREVIATURAS

AcOH	Ácido acético
AIBN	Azoisobutironitrilo
CAN	Nitrato de amónio e cério (IV)
δ	Desvio químico em relação ao tetrametilsilano (em ppm)
$\Delta\delta$	Diferença de desvios químicos (em ppm)
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo dupleto de dupletos
dt	Duplo tripleto
DDQ	5,6-Diciano-2,3-dicloro-1,4-benzoquinona
DMF	<i>N,N</i>-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometria de massa
FAB	Bombardeamento com átomos rápidos
HETCOR	Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN (detecção directa)
HMBC	Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN (detecção inversa)
HSQC	Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN (detecção inversa)
IE	Impacto electrónico
INEPT	“Intensive nuclei enhanced by polarization transfer”
Int. rel.	Intensidade relativa
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
<i>J</i>	Constante de acoplamento (em Hz)
Lit.	Literatura
m	Multipleto
M^+	Ião molecular
Me	Metilo
MeOH	Metanol

m/z	Relação massa/carga (espectrometria de massa)
NBA	Álcool 3-nitrobenzílico
NBS	N-bromossuccinimida
NOESY	Efeito nuclear de Overhauser
OMe	Metoxilo
<i>o</i>-QDM	<i>orto</i>-Quinodimetano
p. f.	Ponto de fusão
Ph	Fenilo
ppm	Partes por milhão
Rf	Factor de retenção
RMN de ¹³C	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ¹H	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de protão
s	Singuleto
t	Tripleto
THF	Tetra-hidrofurano
tlc	Cromatografia de camada fina
TMS	Tetrametilsilano
tt	Tripleto de tripletos

ÍNDICE

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Abreviaturas.....	vi
Índice.....	viii

Parte I – Síntese de Compostos de Partida

1. Introdução.....	5
1.1. Nomenclatura	10
1.1.1. Acetofenonas	10
1.1.2. 5-Aril-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas	11
1.1.3. 2-Estirilcromonas	11
2. 2-Estirilcromonas	12
2.1. Ocorrência natural e actividade biológica das 2-estirilcromonas	12
2.2. Métodos de síntese de 2-estirilcromonas.....	13
2.2.1. Rearranjo de Baker-Venkataraman	13
2.2.2. Condensação aldólica/ciclização oxidativa	14
2.2.3. Condensação de Allan-Robinson.....	15
2.2.4. Reacção de Wittig.....	15
2.2.5. Condensação de 2-metilcromonas e benzaldeídos	16
2.2.6. Ciclização de cetonas acetilénicas	17
2.3. Reacções de Diels-Alder de 2-estirilcromonas.....	17
2.4. Obtenção de 2-estirilcromonas no presente trabalho.....	19
2.4.1. Protecção dos reagentes de partida.....	19
2.4.1.1. Monobenzilação da 2',6'-di-hidroxiacetofenona e da 2',4'-di- hidroxiacetofenona	19
2.4.1.2. Dibenzilação da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona	20

2.4.1.3. Benzilação do ácido 3,4-di-hidroxicinâmico.....	21
2.4.2. Obtenção de 2-estirilcromonas pelo método de Baker-Venkataraman	21
2.4.2.1. Cinamoilação de 2'-hidroxiacetofenonas	21
2.4.2.2. Síntese de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas	22
2.2.2.3. Síntese de 2-estirilcromonas	24
2.4.3. Obtenção de 5-hidroxi-2-estirilcromonas	25
2.4.3.1. Obtenção da 5-hidroxi-2-estirilcromona pelo método da condensação aldólica/ciclização oxidativa.....	25
2.2.4.1.1. Síntese da 2'-benziloxi-6'-hidroxicinamilidenoacetofenona.....	25
2.4.3.1.2. Síntese da 5-hidroxi-2-estirilcromona	25
2.4.3.2. Desbenzilação de 5-benziloxi-2-estirilcromonas.....	27
3. <i>o</i>-Quinodimetanos: Síntese de Sulfonas	28
3.1. Introdução.....	28
3.2. Obtenção de benzossulfonas.....	30
3.2.1. Síntese do 1,4-dimetoxi-2,3-di(bromometil)benzeno.....	30
3.2.2. Obtenção de 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[<i>c</i>]tiofenos.....	31
3.3. Obtenção da 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-di-hidrotieno[3,4- <i>d</i>]pirimidina ..	32
3.3.1. Síntese da 2-metil-3 <i>H</i> -5,7-di-hidrotieno[3,4- <i>d</i>]pirimidina-4-ona	32
3.3.2. Metilação da 2-metil-3 <i>H</i> -5,7-di-hidrotieno[3,4- <i>d</i>]pirimidina-4-ona	33
3.3.3. Síntese do 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-di-hidrotieno[3,4- <i>d</i>]pirimidina	36
4. Caracterização estrutural dos compostos de partida deste trabalho.....	37
4.1. Introdução	37
4.2. Caracterização estrutural de 2-estirilcromonas.....	37
4.2.1. Caracterização por RMN	37
4.2.1.1. Caracterização de 2-estirilcromonas	38
4.2.1.2. Caracterização de 5-hidroxi-2-estirilcromonas	43
4.2.1.3. Caracterização de benziloxi-2-estirilcromonas	46
4.2.2. Caracterização por espectrometria de massa das 2-estirilcromonas sintetizadas neste trabalho	49
4.3. Caracterização estrutural de dióxidos de di-hidrotiofenos	53
4.3.1. Caracterização por RMN	53

4.3.2. Caracterização por espectrometria de massa	54
---	----

Parte II – Transformações de Diels-Alder

1. Introdução	61
1.1. Mecanismo da reacção de Diels-Alder	62
1.2. Nomenclatura dos cicloaductos sintetizados neste trabalho	64
2. Reacções de Diels-Alder de 2-estirilcromonas com <i>o</i>-quinobenzodimetanos	66
2.1. Síntese de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas	66
2.2. Síntese de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas	67
2.3. Síntese de 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]}benziloxicromonas	69
3. Reacção de Diels-Alder de 2-estirilcromonas com 2-metil-4-metoxi-5,6-dimetilenopirimidina	73
3.1. Síntese de 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)] cromonas e de 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)] cromonas	73
3.2. Síntese de 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromonas e de 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromonas	76
4. Caracterização estrutural de 2-(1,2,3,4-tetra-hidronaftil)cromonas	79
4.1. Caracterização por RMN	79
4.1.1. Caracterização de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas	79
4.1.2. Caracterização de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas ...	86
4.2. Caracterização por espectrometria de massa	93
5. Caracterização de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas	97
5.1. Caracterização por RMN	97
5.2. Caracterização por espectrometria de massa	105

6. Caracterização das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas e de 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas	107
6.1. Caracterização por RMN	107
6.2. Caracterização por espectrometria de massa	120
7. Caracterização estrutural das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas e das 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas	124
7.1. Caracterização por RMN	124
7.2. Caracterização por espectrometria de massa	136

Parte III – Desidrogenação dos Cicloaductos Sintetizados

1. Introdução	145
1.1. Métodos de desidrogenação de compostos hidroaromáticos.....	145
1.1.1. Desidrogenação catalítica	145
1.1.2. Desidrogenação com selénio e enxofre	146
1.1.3. Desidrogenação com quinonas	147
1.1.4. Desidrogenação <i>via</i> bromação seguida de eliminação	148
1.1.5. Desidrogenação com I ₂ /DMSO	150
1.1.6. Desidrogenação com dióxido de manganésio	150
1.1.7. Outros métodos de desidrogenação	152
2. Desidrogenação dos cicloaductos sintetizados	153
2.1. Síntese de 2-[2-(3-aryl-naftil)]cromonas	153
2.2. Síntese de 2-[2-(3-aryl-naftil)]-5-hidroxicromonas	156
2.3. Síntese de 2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxi-naftil]}hidroxicromonas....	159
2.3.1. Síntese das 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}benziloxicromonas.....	159
2.3.2. Desprotecção dos grupos hidroxilos das 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}benziloxicromonas	160

2.4. Síntese de 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas e de 2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas	162
2.5. Síntese de 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas e de 2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas	166
3. Caracterização estrutural de 2-[2-(3-arilnaftil)]cromonas	169
3.1. Caracterização por RMN	169
3.1.1. Caracterização de 2-[2-(3-arilnaftil)]cromonas	169
3.1.2. Caracterização de 2-[2-(3-arilnaftil)]-5-hidroxicromonas	176
3.2. Caracterização por espectrometria de massa	182
4. Caracterização de 2-[2-(3-aril-5,8-dimetoxinaftil)] benziloxicromonas	186
4.1. Caracterização por RMN	186
4.2. Caracterização por espectrometria de massa	194
5. Caracterização de 2-[2-(3-aril-5,8-di-hidroinaftil)]hidroxicromonas	196
5.1. Caracterização por RMN	196
5.2. Caracterização por espectrometria de massa	202
6. Caracterização das 2-[6-(7-aril-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas e de 2-[7-(6-aril-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas	204
6.1. Caracterização por RMN	204
6.2. Caracterização por espectrometria de massa	214
7. Elucidação Estrutural dos Produtos Secundários	217
7.1. Elucidação estrutural das 2-[6-(7-aril-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas e das 2-[7-(6-aril-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas	217
7.2. Elucidação estrutural da 2-{7-[5,6-di-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]} cromona	222
7.3. Elucidação estrutural das 2-{6-[7-aril-5-bromo-2-metil-4-metoxiquinazolil]} cromonas e da 2-{7-[5-bromo-6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil]} cromona	225

7.4. Elucidação estrutural da 2-{6-[2-dibromometil-7-(4-metoxifenil)-4-metoxiquinazolil]} cromona.....	228
7.5. Elucidação estrutural da 2-{7-[8-bromo-2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]} cromona.....	230
7.6. Elucidação estrutural do composto obtido na reacção de desidrogenação com DDQ da 2-{6-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-7-(4-metoxifenil)quinazolil]} cromona .	232

Parte IV – Procedimento Experimental

1. Reagentes e equipamento utilizados	239
2. Síntese de 2-estirilcromonas utilizadas no presente trabalho.....	240
2.1. Protecção dos reagentes de partida.....	240
2.1.1. Monobenzilação da 2',6'-di-hidroxiacetofenona e da 2',4'-di-hidroxiacetofenona	240
2.1.2. Dibenzilação da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona	241
2.1.3. Benzilação do ácido 3,4-di-hidroxicinâmico.....	241
2.2. Obtenção de 2-estirilcromonas pelo método de Baker-Venkataraman	242
2.2.1. Cinamoilação de 2'-hidroxiacetofenonas	242
2.2.2. Síntese de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadien-1-onas	244
2.2.3. Síntese de 2-estirilcromonas.....	245
2.3. Obtenção de 5-hidroxi-2-estirilcromonas.....	247
2.3.1. Obtenção da 5-hidroxi-2-estirilcromona pelo método da condensação aldólica/ciclização oxidativa.....	247
2.3.1.1. Síntese da 2'-benziloxi-6'-hidroxi-2-cinamilidenoacetofenona.....	247
2.3.1.2. Síntese da 5-hidroxi-2-estirilcromona	247
2.3.2. Desbenzilação de 5-benziloxi-2-estirilcromonas.....	248
3. Síntese de sulfonas	249
3.1. Obtenção de benzossulfonas.....	249
3.1.1. Síntese do 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[<i>c</i>]tiofeno.....	249
3.1.2. Síntese do 2,2-dióxido de 4,7-dimetoxi-1,3-di-hidrobenzo[<i>c</i>]tiofeno.....	249
3.2. Obtenção do 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-di-hidrotieno[4,3- <i>d</i>]pirimidina	250

3.2.1. Síntese do 2-metil-3 <i>H</i> -5,7-di-hidrotieno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-4-ona	250
3.2.2. Metilação da 2-metil-3 <i>H</i> -5,7-di-hidrotieno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-4-ona	250
3.2.3. Síntese do 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-di-hidrotieno[4,3- <i>d</i>] pirimidina	251
4. Transformações de Diels-Alder	252
4.1. Reacções de Diels-Alder de 2-estirilcromonas com <i>o</i> -quinobenzodimetanos	252
4.1.1. Síntese de 2-[2-(3- <i>aril</i> -1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas	252
4.1.2. Síntese de 2-[2-(3- <i>aril</i> -1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas	254
4.1.3. Síntese de 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8- dimetoxinaftil]}benziloxicromonas	257
4.2. Reacção de Diels-Alder de 2-estirilcromonas com 2-metil-4-metoxi-5,6- dimetilenopirimidina	261
4.2.1. Síntese de 2-[6-(7- <i>aril</i> -2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra- hidroquinazolil)]cromonas e de 2-[7-(6- <i>aril</i> -5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4- metoxiquinazolil)]cromonas	261
4.2.2. Síntese de 2-[6-(7- <i>aril</i> -5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5- hidroxicromonas e de 2-[7-(6- <i>aril</i> -5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5- hidroxicromonas	266
5. Desidrogenação dos cicloaductos sintetizados	272
5.1. Síntese de 2-[2-(3- <i>aril</i> naftil)]cromonas	272
5.2. Síntese de 2-[2-(3- <i>aril</i> naftil)]-5-hidroxicromonas	274
5.4. Síntese de 2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxinaftil]}hidroxicromonas	281
5.5. Desidrogenação de 2-[7-(6- <i>aril</i> -5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4- metoxiquinazolil)]cromonas e de 2-[6-(7- <i>aril</i> -5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4- metoxiquinazolil)]cromonas	283
Bibliografia.....	293
Conclusões Gerais.....	301

Parte I

Síntese de Compostos de

Partida

Parte I – Síntese de Compostos de Partida

1. Introdução	5
1.1. Nomenclatura	10
1.1.1. Acetofenonas	10
1.1.2. 5-Aril-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas	11
1.1.3. 2-Estirilcromonas	11
2. 2-Estirilcromonas	12
2.1. Ocorrência natural e actividade biológica das 2-estirilcromonas	12
2.2. Métodos de síntese de 2-estirilcromonas	13
2.2.1. Rearranjo de Baker-Venkataraman	13
2.2.2. Condensação aldólica/ciclização oxidativa	14
2.2.3. Condensação de Allan-Robinson	15
2.2.4. Reacção de Wittig	15
2.2.5. Condensação de 2-metilcromonas e benzaldeídos	16
2.2.6. Ciclização de cetonas acetilénicas	17
2.3. Reacções de Diels-Alder de 2-estirilcromonas	17
2.4. Obtenção de 2-estirilcromonas no presente trabalho	19
2.4.1. Protecção dos reagentes de partida	19
2.4.1.1. Monobenzilação da 2',6'-di-hidroxiacetofenona e da 2',4'-di- hidroxiacetofenona	19
2.4.1.2. Dibenzilação da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona	20
2.4.1.3. Benzilação do ácido 3,4-di-hidroxicinâmico	21
2.4.2. Obtenção de 2-estirilcromonas pelo método de Baker-Venkataraman	21
2.4.2.1. Cinamoilação de 2'-hidroxiacetofenonas	21
2.4.2.2. Síntese de 5-aril-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas	22
2.4.2.3. Síntese de 2-estirilcromonas	24
2.4.3. Obtenção de 5-hidroxi-2-estirilcromonas	25
2.4.3.1. Obtenção da 5-hidroxi-2-estirilcromona pelo método da condensação aldólica/ciclização oxidativa	25

2.2.4.1.1. Síntese da 2'-benziloxi-6'-hidroxicinamilidenoacetofenona.....	25
2.4.3.1.2. Síntese da 5-hidroxi-2-estirilcromona	25
2.4.3.2. Desbenzilação de 5-benziloxi-2-estirilcromonas.....	27
3. <i>o</i>-Quinodimetanos: Síntese de Sulfonas.....	28
3.1. Introdução.....	28
3.2. Obtenção de benzossulfonas.....	30
3.2.1. Síntese do 1,4-dimetoxi-2,3-di(bromometil)benzeno.....	30
3.2.2. Obtenção de 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenczo[<i>c</i>]tiofenos.....	31
3.3. Obtenção da 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-di-hidrotieno[3,4- <i>d</i>]pirimidina ..	32
3.3.1. Síntese da 2-metil-3 <i>H</i> -5,7-di-hidrotieno[3,4- <i>d</i>]pirimidina-4-ona	32
3.3.2. Metilação da 2-metil-3 <i>H</i> -5,7-di-hidrotieno[3,4- <i>d</i>]pirimidina-4-ona	33
3.3.3. Síntese do 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-di-hidrotieno[3,4- <i>d</i>] pirimidina	36
4. Caracterização estrutural dos compostos de partida deste trabalho	37
4.1. Introdução.....	37
4.2. Caracterização estrutural de 2-estirilcromonas.....	37
4.2.1. Caracterização por RMN.....	37
4.2.1.1. Caracterização de 2-estirilcromonas.....	38
4.2.1.2. Caracterização de 5-hidroxi-2-estirilcromonas	43
4.2.1.3. Caracterização de benziloxi-2-estirilcromonas	46
4.2.2. Caracterização por espectrometria de massa das 2-estirilcromonas sintetizadas neste trabalho	49
4.3. Caracterização estrutural de dióxidos de di-hidrotiofenos	53
4.3.1. Caracterização por RMN.....	53
4.3.2. Caracterização por espectrometria de massa	54

1. Introdução

A medicina tradicional tem como base as plantas, sendo estas utilizadas desde sempre para tratar as mais diversas doenças do Homem. Ainda hoje grande parte da população mundial depende da medicina tradicional para os cuidados de saúde primários, apresentando resultados positivos na cura de muitas doenças. Por este motivo a extração, purificação e análise dos compostos activos das plantas medicinais despertou o interesse da comunidade científica.¹ Desta forma foram identificados muitos compostos naturais biologicamente activos que são utilizados puros ou em formulações farmacêuticas no tratamento de várias doenças e seus sintomas. Com objectivo de aumentar a sua actividade ou diminuir os efeitos secundários destes compostos procederam-se a vários estudos de derivatização de compostos naturais e à síntese de compostos com a mesma estrutura base.¹

Neste trabalho será discutida a síntese de compostos do tipo flavona, 2-fenilcromonas, contendo diferentes tipos de unidades funcionais, nomeadamente, 2-naftilcromonas, 2-naftilcromonas poli-hidroxiladas e 2-quinazolilcromonas. A síntese destes compostos consiste essencialmente na reacção de Diels-Alder de 2-estirilcromonas com *o*-quinodimetanos adequados.

As flavonas são uma classe de compostos naturais heterocíclicos pertencente à família dos flavonóides, uma família de compostos naturais bastante vasta que ocorre com abundância no Reino Vegetal, encontrando-se em quase todas as plantas superiores, angiospérmicas e gimnospérmicas, mas foram também detectadas em plantas inferiores, musgos e fetos.² Os compostos flavonóides são divididos em doze classes de compostos conforme o seu estado de oxidação mantendo-se o esqueleto base C₁₅ da flavona.³

Os flavonóides desempenham importantes e variadas funções biológicas nas plantas:^{4,5,6} a função mais evidente atribuída aos flavonóides é a absorção a luz UV, agindo como filtros de protecção contra estes raios nocivos que poderiam provocar lesões nos tecidos fotossintéticos localizados no interior da planta, por esta razão, apesar da sua existência em todo o corpo da planta, a concentração destes compostos é maior nas camadas epidérmicas superiores das pétalas e das folhas.^{2,4,5} Apresentam também propriedades anti-oxidantes protegendo os lípidos e poliacetilenos constituintes dos tecidos

das plantas e evitando a oxidação degradativa do ácido ascórbico. Este efeito é atribuído ao facto dos flavonóides formarem complexos estáveis com iões metálicos e serem sequestradores de radicais livres.^{4,6}

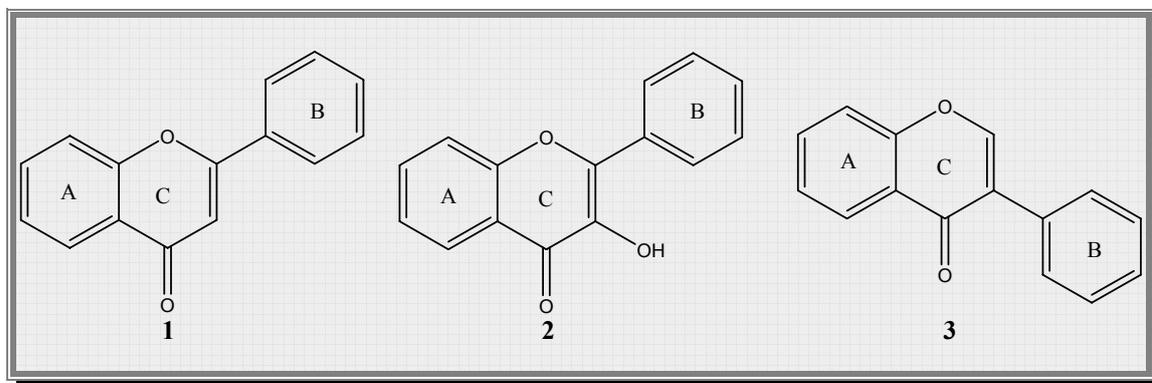
Alguns destes compostos são pigmentos ou co-pigmentos responsáveis pelas cores vivas e brilhantes das flores, despertando a atenção dos agentes polinizadores e assegurando a propagação da espécie, contribuindo desta forma para o equilíbrio ecológico.^{3,4,5,6,7}

Outra das funções atribuídas aos flavonóides é o seu carácter protector para a planta contra fungos, bactérias e vírus, esta propriedade não envolve a sua presença unicamente como agentes constituintes da planta mas também como fitoalexinas quando se verifica a contaminação, ou seja, a sua síntese e a acumulação nos tecidos afectados.^{2,3,4,6}

Certos compostos desta família protegem a planta contra insectos e mamíferos herbívoros, por conferirem um sabor desagradável e enfastiante; podem também tornar-se tóxicos para os animais e alguns microrganismos.^{2,6}

Por último, exercem um efeito regulador do crescimento, uma vez que controlam alguns processos biológicos enzimáticos, nomeadamente a produção de hormonas.^{2,4,6,5} Esta interacção com as enzimas, ou seja, com os processos biológicos nas células, sugere a sua potencial aplicação na medicina.⁸

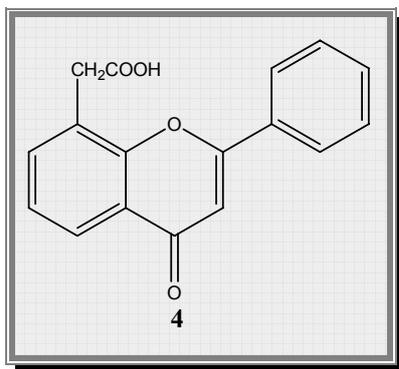
O facto de algumas plantas com propriedades medicinais apresentarem na sua constituição este tipo de compostos, flavonas **1**, flavonóis **2** e isoflavonas **3**, despertou o interesse dos investigadores para a extracção, análise das suas propriedades biológicas e métodos de síntese. Muitas flavonas naturais e/ou sintéticas demonstraram possuir propriedades farmacológicas, biocidas e antioxidantes, havendo já formulações no mercado contendo-as como princípio activo.⁸



As enzimas têm um papel bastante importante na evolução das doenças uma vez que estão envolvidas em várias actividades celulares incluindo processos inflamatórios, proliferação de células degeneradas, replicação de vírus, processos de secreção, inibição da agregação de plaquetas e processos imunológicos. Existem algumas flavonas e derivados que inibem a actividade de algumas enzimas.⁸

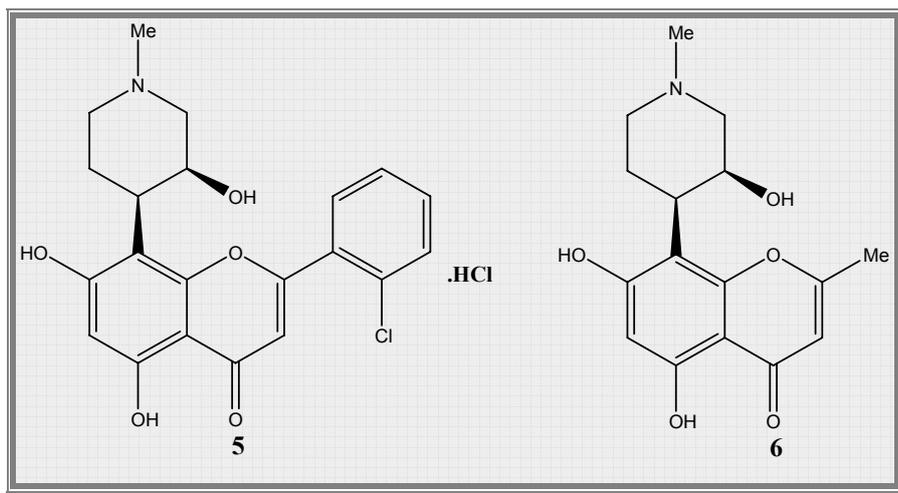
As propriedades anti-inflamatórias das flavonas e compostos análogos são devidas à sua capacidade de inibição da actividade de enzimas que são responsáveis pela propagação da infecção e pela sua capacidade de captar radicais livres evitando a oxidação dos sistemas biológicos.^{2,6,8,9} A formação de tumores está também relacionada com a existência de estados inflamatórios.⁸

Existem várias flavonas que demonstraram possuir actividade antitumoral.^{6,8,10,11,12,13,14} O ácido 8-flavonilacético **4**, uma flavona sintética, exibiu actividade antitumoral *in vivo* contra tumores sólidos em ratos, no entanto os testes clínicos no Homem não foram os esperados o que levou à síntese e estudo de novos compostos análogos.^{8,12}

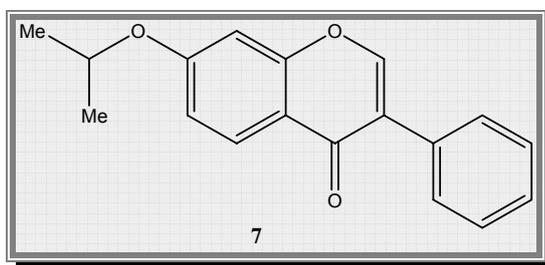


O flavopiridol **5**, uma flavona sintética baseada no composto natural **6** isolado da planta *Dysoxylum binectariferum*, exibiu boa actividade antitumoral, o seu mecanismo de acção consiste na inibição de cinases ciclino-dependentes, este composto encontra-se na fase I/II de testes clínicos contra vários tumores.^{1,13}

Algumas flavonas actuam de várias formas sobre os componentes sanguíneos, as plaquetas, os monócitos e as lipoproteínas de baixa densidade e na descontração muscular, podendo inibir a agregação e secreção das plaquetas e apresentar actividade vasodilatadora. As flavonas demonstraram ser potentes inibidores da modificação oxidativa das lipoproteínas de baixa densidade devido à sua actividade antioxidante, impedindo a acumulação de colesterol nos vasos sanguíneos.^{6,8}



Estes compostos apresentam também actividade estrogénica e podem ser utilizados como fitoesteróis em terapias pré-menopausa de mulheres com alto risco de contraírem cancro da mama, este efeito deve-se à sua capacidade de inibição do crescimento de tumores dependentes do estrogénio.^{6,8} Alguns destes compostos, nomeadamente a ipriflavona, uma isoflavona **7**, tiveram resultados positivos em testes clínicos no tratamento de problemas ósseos característicos das mulheres em pós-menopausa, provocando uma aumento da densidade mineral óssea.⁸



Alguns destes compostos exibem também actividade anti-vírica contra vários tipos de vírus, nomeadamente contra rinovírus, vírus da poliomielite, vírus do herpes simplex humano tipo I, vírus respiratórios, vírus da gripe e HIV-1, entre outros.^{8,15} O modo de acção contra o vírus HIV-1 consiste na inibição das enzimas responsáveis pela sua replicação, nomeadamente as enzimas HIV-1 proteinase e HIV-1 integrase.⁸

A actividade antioxidante das flavonas e compostos análogos tem sido bastante estudada uma vez que estes compostos actuam como antioxidantes nas plantas. A oxidação dos sistemas biológicos devido à presença de radicais livres, espécies reactivas de oxigénio, conduz a várias doenças, nomeadamente estados inflamatórios, cancro e doenças cardiovasculares entre outras.⁸

A actividade antioxidante das flavonas é devida à sua capacidade para doar um átomo de hidrogénio a espécies radicais muito reactivas. Assim transformam estes radicais, chamados primários, em espécies químicas não radicalares e são convertidos em espécies radicais muito estáveis que não reagem com as biomoléculas. A sua actividade antioxidante é também devida à capacidade de complexação com iões metálicos, os quais podem desencadear a lipoperoxidação e catalisar a oxidação do ácido ascórbico.⁸

A relação estrutura-actividade antioxidante destes compostos permitiu estabelecer algumas características estruturais necessárias para uma maior actividade antioxidante, nomeadamente, a presença de um grupo catecol, grupos *o*-di-hidroxilo, no anel B, a presença de uma dupla ligação entre C2=C3 do anel C que aumenta a estabilidade do radical produzido, a presença do grupo cetona em C4 do anel C, a presença do grupo hidroxilo em C3 e em certos casos a presença de grupos hidroxilos em C5 e/ou C7 no anel A.^{8,9,16}

A actividade antioxidante das flavonas permite a sua aplicação em várias áreas, como aditivos alimentares, fármacos e cosmética.

Além das propriedades biológicas acima mencionadas, alguns destes compostos apresentam actividade hepatoprotectora, citoprotectora, antimicrobiana, antifúngica e antibacteriana.^{6,8,14,15}

Tendo em consideração as propriedades biológicas acima referidas, é aconselhável o consumo diário de vegetais e frutas ricas em flavonóides contribuindo de forma benéfica para a saúde e para a prevenção de doenças cardiovasculares e cancro.^{6,8}

Os flavonóides e compostos afins têm um grande potencial de aplicação. Neste trabalho será descrita a síntese de derivados de flavonas, 2-naftilcromonas, 2-naftilcromonas poli-hidroxiladas e 2-quinazolilcromonas, com potencial aplicação biológica, nos quais foram introduzidas diferentes funcionalidades tendo em conta o efeito pretendido.

As 2-naftocromonas poli-hidroxiladas sintetizadas são compostos com potencial aplicação biológica, sobretudo como antioxidantes. Na síntese destes derivados foram considerados os resultados obtidos para as flavonas, nomeadamente a relação estrutura-actividade antioxidante;⁸ o seu sistema aromático e a existência de vários grupos hidroxilo em posições estratégicas prevê-se que formem radicais bastante estáveis.

O grupo pirimidina está presente nos sistemas biológicos como base azotada constituinte dos nucleótidos do DNA e RNA. A presença deste núcleo pode ser um factor importante em compostos com potencial aplicação biológica, já que poderão facilitar a interacção do composto com as biomoléculas.

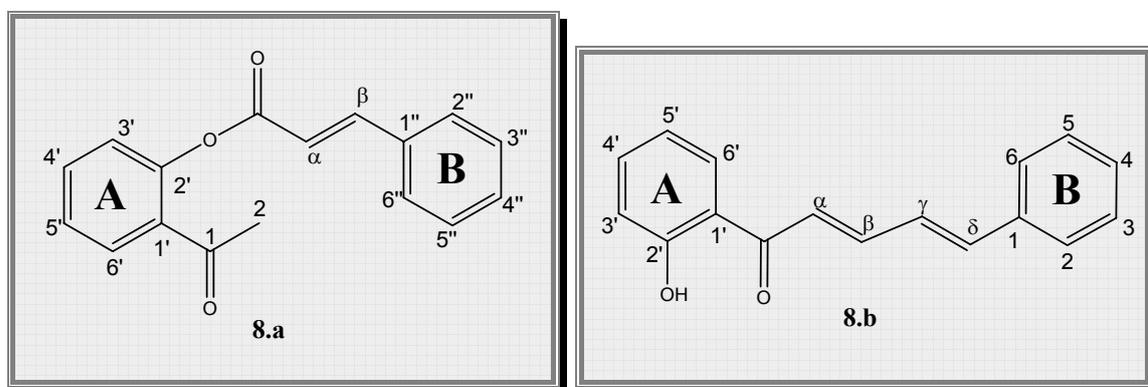
As benzopirimidinas, também chamadas quinazolininas, são constituintes de vários alcalóides naturais conhecidos.^{17,18} Alguns derivados naturais e obtidos por síntese apresentam importantes aplicações biológicas, exibindo actividades analgésica, anti-inflamatória, antipirética, fungicida, antimicrobiana, antimalária, anticonvulsante, antidepressiva¹⁹ e antitumoral entre outras.^{17,18,20}

1.1. Nomenclatura

No decorrer deste trabalho será discutida a síntese de vários tipos de compostos, tornando-se por isso necessário apresentar a nomenclatura e sistema de numeração a utilizar, de modo a facilitar a descrição e discussão da caracterização estrutural de cada um destes grupos. A nomenclatura utilizada foi a recomendada pela IUPAC.²¹ Os sistemas de numeração usados, são os apresentados em seguida:

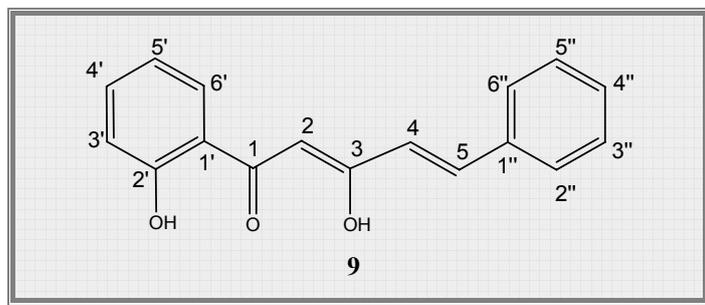
1.1.1. Acetofenonas

As 2'-cinamoiloxiacetofenonas **8.a** e as 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas **8.b** são compostos intermediários na síntese de 2-estirilcromonas, através dos métodos de Baker-Venkataraman e da condensação aldólica/ciclização oxidativa, respectivamente.



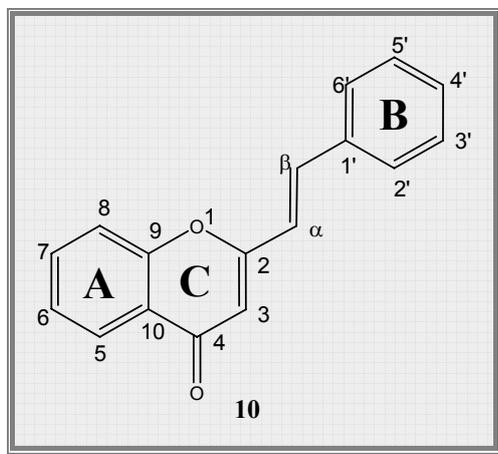
1.1.2. 5-Aril-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas

O sistema de numeração das 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas **9** é o recomendado pela IUPAC para derivados de cetonas.²¹ Estes compostos são intermediários na síntese de 2-estirilcromonas pelo método de Baker-Venkataraman.



1.1.3. 2-Estirilcromonas

O sistema de numeração usado para a identificação e caracterização das 2-estirilcromonas é o apresentado na estrutura **10**, sendo aceite pela IUPAC.²¹



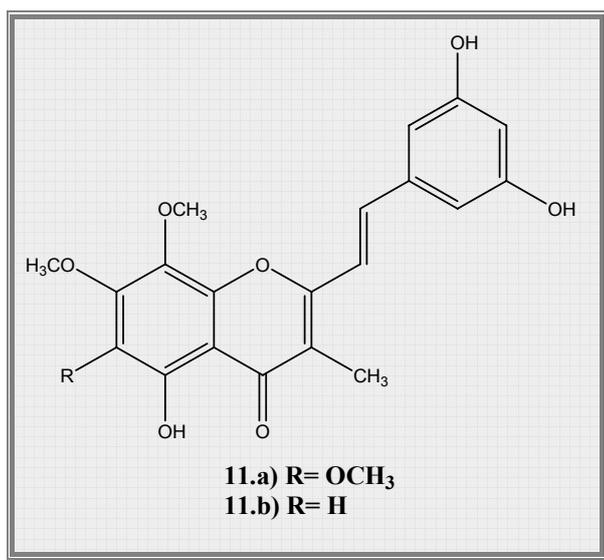
2. 2-Estirilcromonas

2.1. Ocorrência natural e actividade biológica das 2-estirilcromonas

Além das flavonas, a família mais abundante de cromonas naturais, existem outros tipos de cromonas naturais^{22,23} com outros grupos substituintes no núcleo cromona, nomeadamente as 2-estirilcromonas.^{24,25}

A classe das 2-estirilcromonas naturais é muito restrita, sendo conhecidas apenas duas 2-estirilcromonas naturais, a hormotamniona (**11.a**) e a 6-desmetoxi-hormotamniona (**11.b**), as quais foram isoladas a partir de extractos de algas azuis esverdeadas *Chrysophaeum taylori*.^{24,25}

A hormotamniona (**11.a**) mostrou possuir actividade citotóxica potente contra células cancerosas humanas “*in vitro*”, nomeadamente contra células leucémicas P388,²⁴ enquanto a 6-desmetoxi-hormotamniona (**11.b**) e algumas 2-estirilcromonas obtidas por síntese exibiram actividade antitumoral contra 38 tipos de células cancerosas.²⁶ Recentemente, foram testados alguns destes compostos obtidos por síntese contra dois tipos de rinovírus humano, demonstrando inibir a replicação do vírus HRV 1B e HRV 14.²⁷



Já antes de serem conhecidos derivados naturais, foram desenvolvidas várias rotas de síntese para a obtenção de compostos do tipo 2-estirilcromonas e alguns destes derivados sintéticos demonstraram possuir actividade anti-alérgica²⁸, biocida, farmacológica e antioxidante.^{23,29}

Neste trabalho as 2-estirilcromonas são utilizadas como reagente de partida para a síntese de novos derivados de flavonas através de reacções de Diels-Alder com *o*-quinodimetanos. A ligação insaturada $C\alpha=C\beta$ permite, via reacções de Diels-Alder, a obtenção doutro tipo de compostos contendo o núcleo cromona.

2.2. Métodos de síntese de 2-estirilcromonas

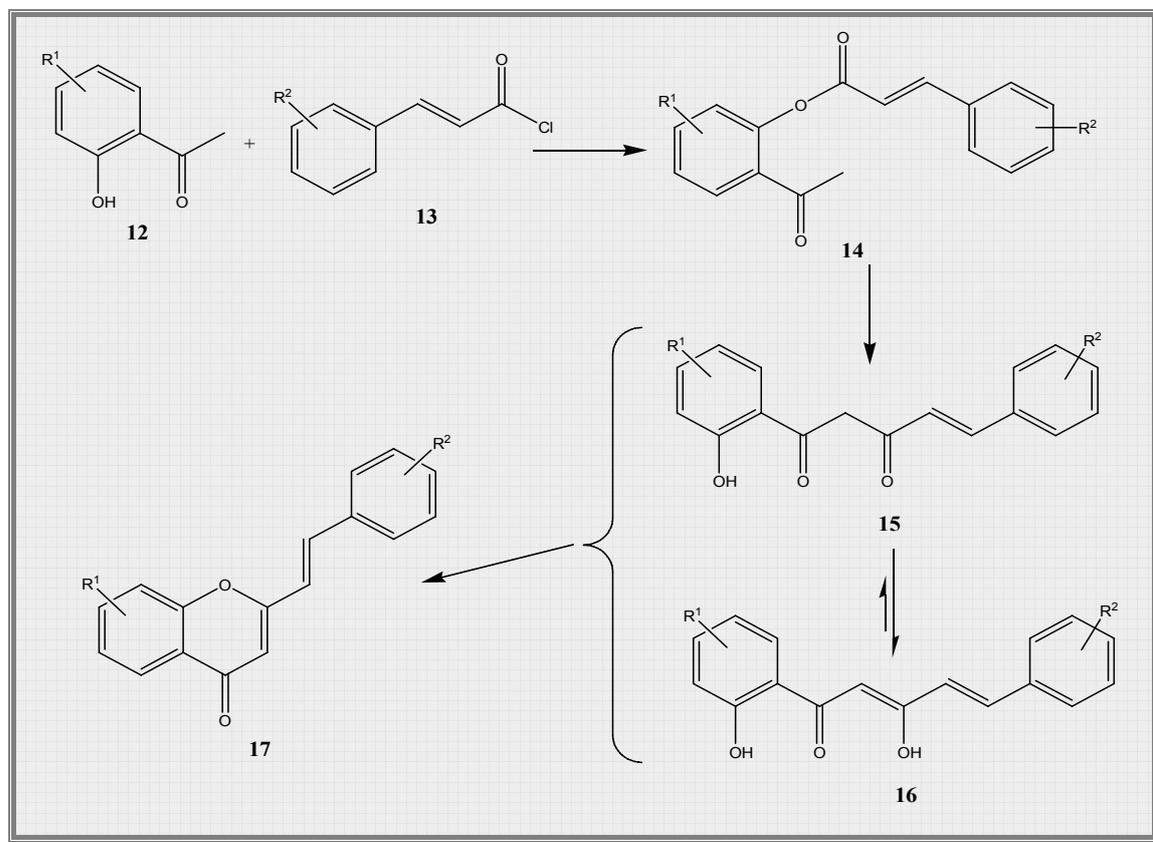
Sendo as 2-estirilcromonas compostos com elevado potencial biológico foram desenvolvidos vários métodos de síntese, sendo alguns deles variantes dos métodos usados na síntese de flavonas.³⁰ Os métodos mais utilizados na síntese de 2-estirilcromonas são:

- Rearranjo de Baker-Venkataraman;
- Condensação aldólica/ciclização oxidativa;
- Condensação de Allan-Robinson;
- Reacção de Wittig;
- Condensação aldólica de 2-metilcromonas com benzaldeídos;
- Ciclização de cetonas acetilénicas.

2.2.1. Rearranjo de Baker-Venkataraman

Este método consiste na cinamoilação de 2'-hidroxiacetofenonas **12** por tratamento destas com cloreto de cinamoílo **13** obtendo-se o éster **14**, seguido do rearranjo, em meio alcalino, obtendo-se as 2'-hidroxi-2-cinamoílacetofenonas **15**, usualmente denominadas 1,3-dicetonas. A transposição do grupo cinamoílo do grupo 2'-hidroxilo para o C2 da acetofenona, chamado rearranjo de Baker-Venkataraman, é o passo principal neste método. Por fim, as dicetonas **15** podem ser ciclizadas em 2-estirilcromonas **17** através de diferentes métodos; por exemplo, por tratamento com ácido forte, ou com meio alcalino

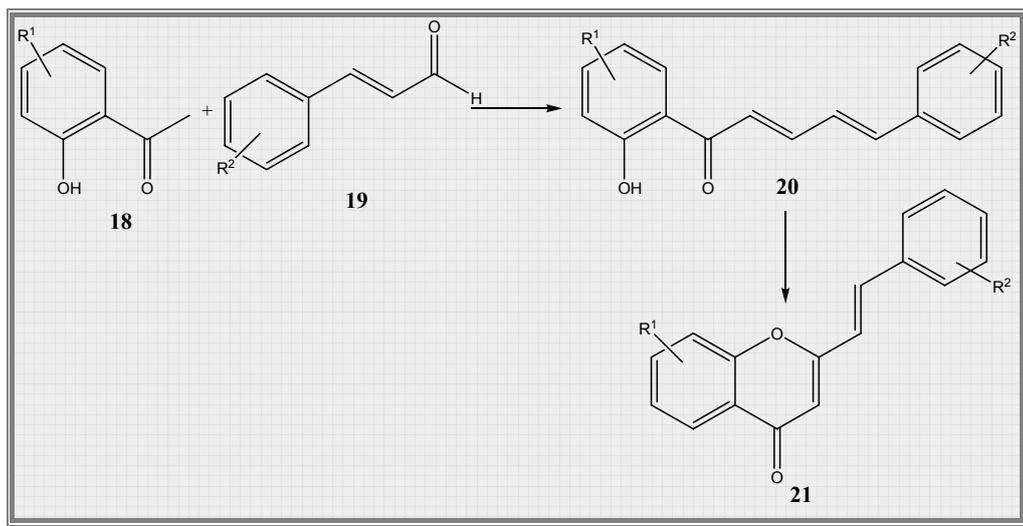
forte, ou por aquecimento em DMSO utilizando com catalisador iodo ou ácido *p*-toluenossulfônico (**Esquema I**).^{29,30}



Esquema I

2.2.2. Condensação aldólica/ciclização oxidativa

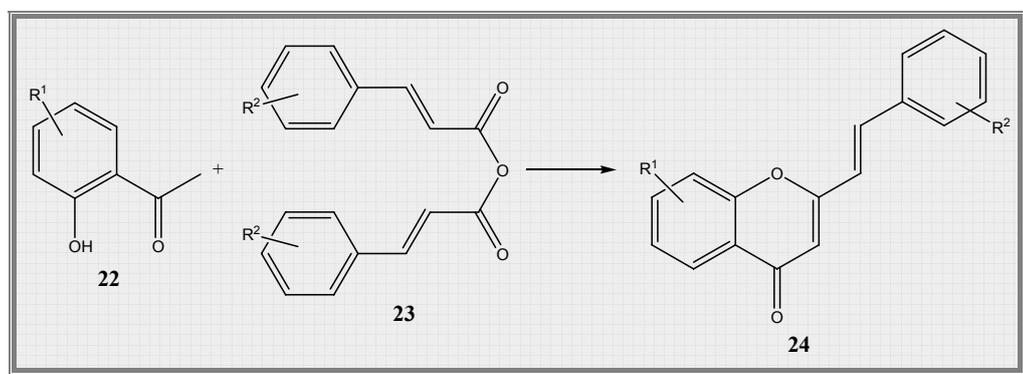
Este método envolve dois passos, inicialmente procede-se à condensação aldólica, em meio alcalino, de 2'-hidroxiacetofenonas **18** e cinnamaldeídos **19** obtendo-se as 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas **20**. De seguida, estas sofrem ciclização oxidativa por refluxo em DMSO com uma quantidade catalítica de iodo ou com dióxido de selênio em pentanol, originando as 2-estirilcromonas correspondentes **21** (**Esquema II**).^{29,30}



Esquema II

2.2.3. Condensação de Allan-Robinson

Este método consiste na condensação de anidridos cinâmicos **23** com 2'-hidroxiacetofenonas **22** na presença do cinamato de sódio ou de potássio correspondente ao anidrido **23** usado, resultando em 2-estirilcromonas **24** (Esquema III).^{30,31}

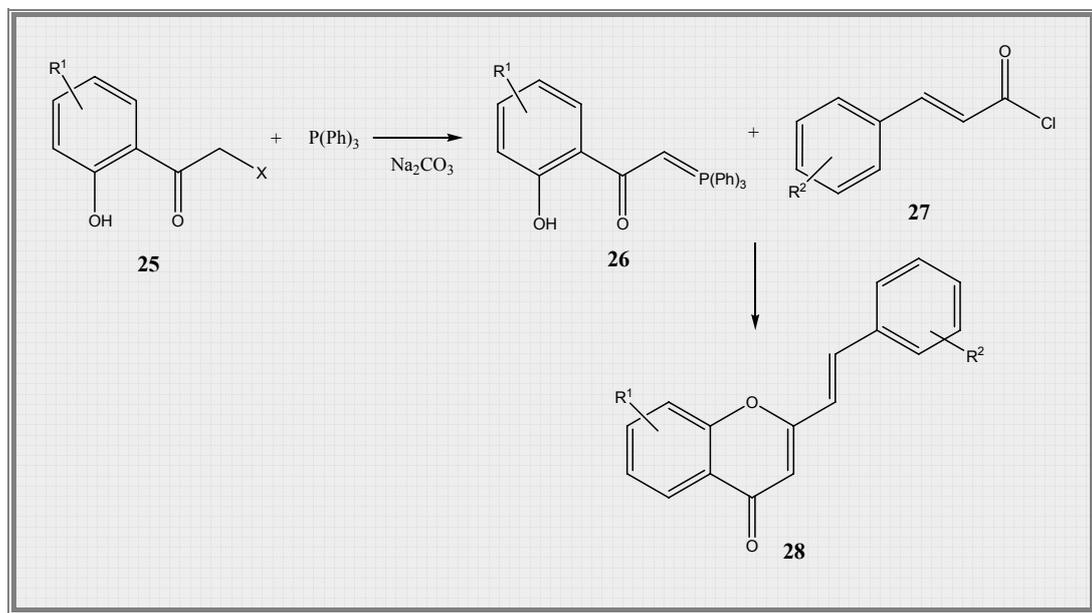


Esquema III

2.2.4. Reação de Wittig

Este método baseia-se na condensação de cloretos de cinamoílo com [1-(2-hidroxibenzoil)metilideno]trifenilfosforano **26** (Esquema IV), em meio alcalino forte. Os

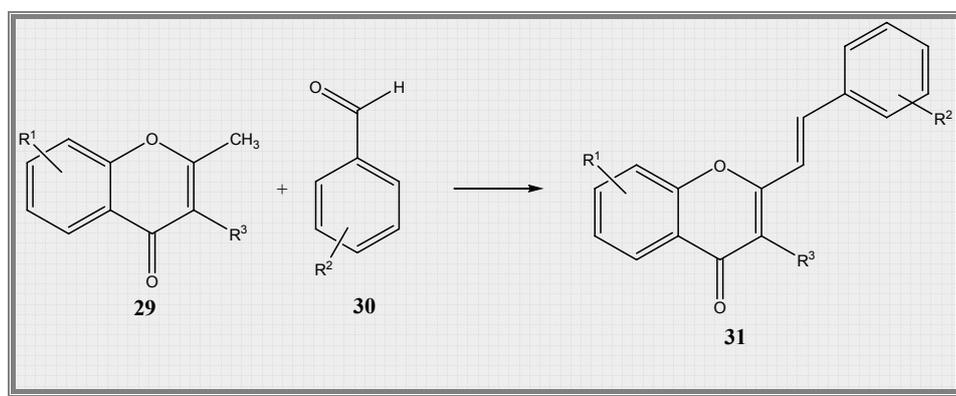
fosforanos **26** foram obtidos por tratamento de 2-halo-2'-hidroxiacetofenonas **25** com trifetilfosfina, seguido de tratamento com base.^{30,32,33}



Esquema IV

2.2.5. Condensação de 2-metilcromonas e benzaldeídos

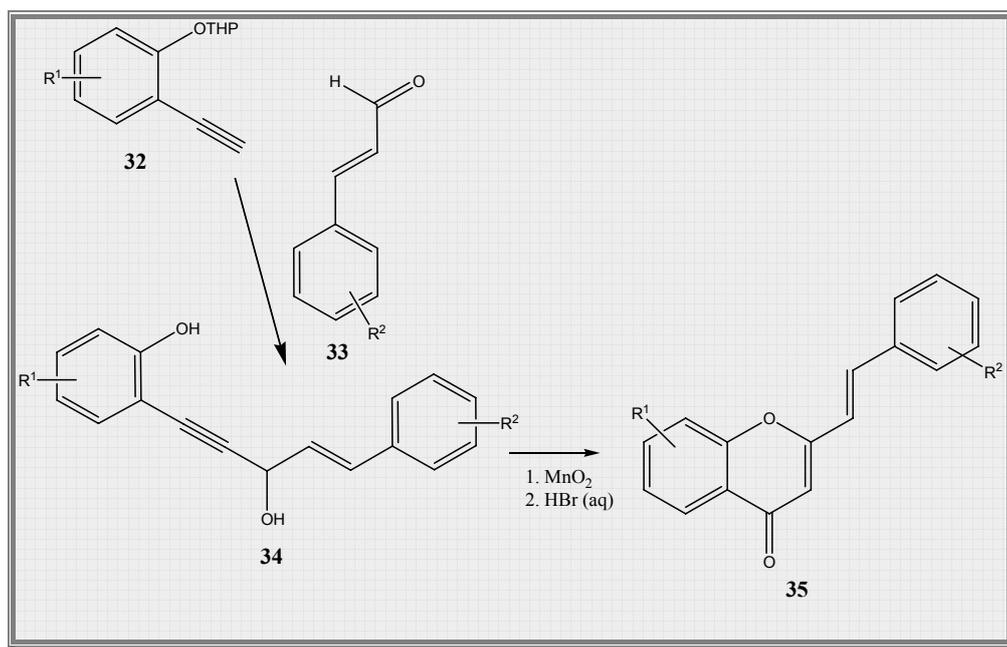
Este método é um dos mais utilizados na síntese de 2-estirilcromonas, sendo usado desde os anos 30.^{30,34,35} Consiste na condensação de 2-metilcromonas **29** com benzaldeídos **30** adequadamente substituídos, na presença de uma base forte (**Esquema V**). A 2-estirilcromona natural (**11.a**) foi já sintetizada por este método.^{36,37,38}



Esquema V

2.2.6. Ciclização de cetonas acetilénicas

Dos métodos aqui descritos este é o menos usado, baseia-se na ciclização, por catálise em meio ácido, de cetonas acetilénicas obtendo-se as 2-estirilcromonas **35**. As cetonas acetilénicas são obtidas por condensação de 2'-tetra-hidropiraniloxifenilacetilenos **32**, na presença de *n*-butillítio, com cinamaldeídos **33** adequados, seguida da oxidação do álcool obtido com MnO₂ (Esquema VI).³⁹



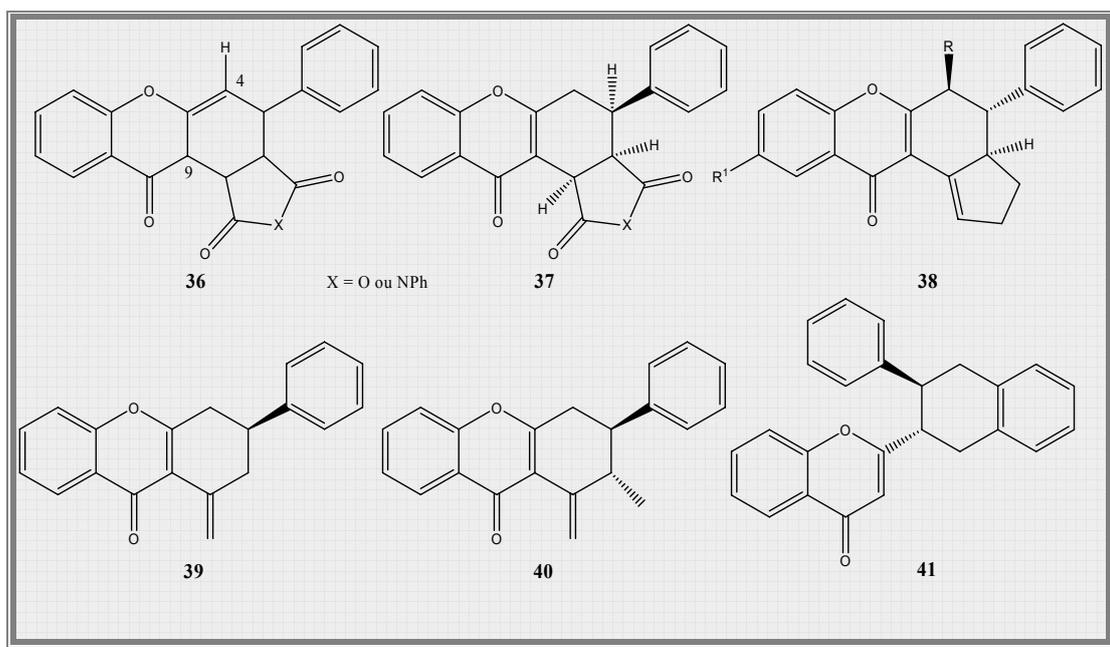
Esquema VI

2.3. Reações de Diels-Alder de 2-estirilcromonas

As 2-estirilcromonas contêm duas ligações susceptíveis de intervirem em reacções de Diels-Alder, a ligação dupla C2=C3 e a C α =C β , estas duas ligações duplas conjugadas encontram-se em conformação *s-trans*, tanto na sua forma cristalina assim como em solução, confirmado por técnicas espectroscópicas, de difracção de raios X e experiências de RMN.³⁰ Apesar da ligação C2=C3 ser bastante menos reactiva, provavelmente devido à ressonância aromática do anel piranona, existem alguns exemplos em que a reacção de Diels-Alder entre 2-estirilcromonas e dienófilos acontece, sugerindo que as 2-

estirilcromonas poderão adoptar a conformação *s-cis*, uma vez que a reacção de Diels-Alder só é possível se o dieno estiver ou puder adoptar esta conformação.

Inicialmente, na ausência de quaisquer dados espectroscópicos, foi atribuída a estrutura **36** ao cicloaducto resultante da reacção de Diels-Alder entre a 2-estirilcromona e o anidrido maleico ou a *N*-fenilmaleimida.⁴⁰ Mais tarde, Letcher e colaborador,^{41,42} provaram, com base em dados de RMN, que a estrutura **37** era a correspondente aos produtos obtidos na referida reacção, a explicação apresentada envolvia a migração [1,3] do hidrogénio da posição C-9 para C-4 facilitada pela maior estabilidade do produto cromona **37**. Também realizaram a reacção entre algumas 2-estirilcromonas e o 1-pirrolidinilciclopenteno, originando os cicloaductos **38**.⁴³ Recentemente foi descrita a reacção de cicloadição [4+2] de 2-estirilcromonas com enaminas não cíclicas obtendo-se as xantonas **39** e **40**.⁴⁴



Embora outros tipos de cromonas sejam utilizadas como dienófilos em reacções de Diels-Alder,⁴⁰ a utilização de 2-estirilcromonas como dienófilos em reacções de Diels-Alder não é usual, o trabalho aqui discutido é a continuação do trabalho descrito anteriormente por Silva e colaboradores,⁴⁵ descrevendo a reacção de Diels-Alder de 2-estirilcromonas com *o*-quinobenzodimetanos resultando nas tetra-hidroflavonas respectivas **41**.

2.4. Obtenção de 2-estirilcromonas no presente trabalho

As 2-estirilcromonas preparadas no âmbito deste trabalho foram sintetizadas através de dois métodos: o método de Baker-Venkataraman e o método da condensação aldólica/ciclização oxidativa. Apenas a 5-hidroxi-2-estirilcromona foi sintetizada segundo o método da condensação aldólica/ciclização oxidativa. Embora este seja um método simples para a síntese de 5-hidroxi-2-estirilcromonas envolvendo apenas dois passos, enquanto que pelo método de Baker-Venkataraman são necessários quatro passos até à obtenção das 5-hidroxi-2-estirilcromonas, existe uma maior variedade de ácidos cinâmicos do que cinamaldeídos disponíveis no mercado. Por esta razão, todas as 2-estirilcromonas substituídas no anel B foram sintetizadas pelo método de Baker-Venkataraman.

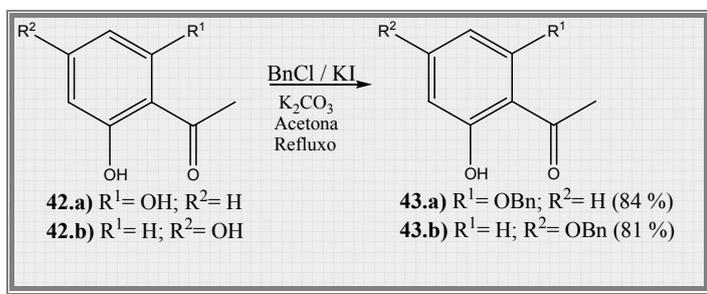
2.4.1. Protecção dos reagentes de partida

Como já referido anteriormente, neste trabalho pretende-se sintetizar 2-naftilcromonas poli-hidroxiladas, esta síntese envolve várias reacções, algumas delas recorrendo a condições bastante agressivas, sendo a protecção dos grupos hidroxilos dos reagentes de partida muito importante. Este procedimento contribui em grande parte para o sucesso da síntese, evita a formação de produtos secundários e por consequência aumenta os rendimentos obtidos nas transformações envolvidas. A escolha do grupo protector é importante, este deve ser relativamente resistente às transformações envolvidas no processo de síntese mas também deve ser de fácil remoção. O grupo benzilo é usualmente utilizado nestes casos uma vez que detém as características requeridas para o efeito.

2.4.1.1. Monobenzilação da 2',6'-di-hidroxiacetofenona e da 2',4'-di-hidroxiacetofenona

A 2'-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona (**43.a**) e a 4'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenona (**43.b**) foram sintetizadas pelo método de Jain e colaboradores⁴⁶ para a monobenzilação da 2',6'-di-hidroxiacetofenona (**42.a**) e da 2',4'-di-hidroxiacetofenona (**42.b**).⁴⁷ O método consiste em refluxar a hidroxiacetofenona com uma quantidade equimolar de cloreto de

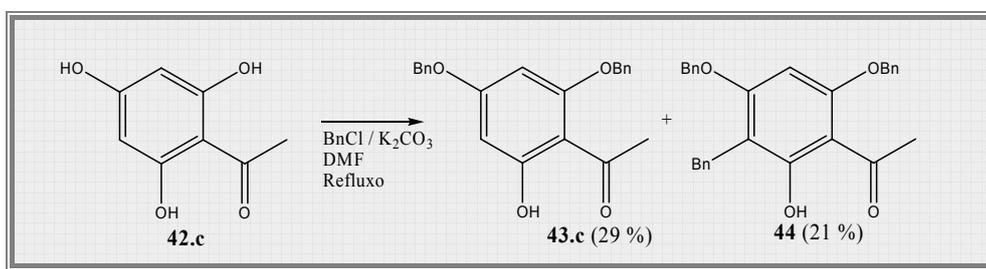
benzilo, em acetona, na presença de iodeto de potássio e carbonato de potássio. Os rendimentos obtidos foram bons (**Esquema VII**) [84% para a 2'-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona (**43.a**) e 81% para a 4'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenona (**43.b**)].



Esquema VII

2.4.1.2. Dibenzilação da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona

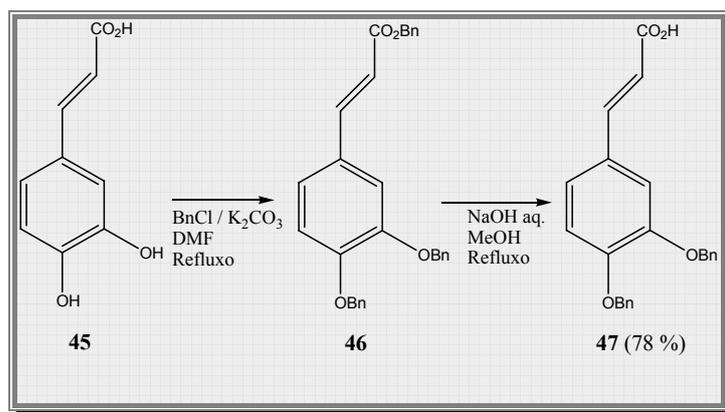
A dibenzilação da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**42.c**) foi feita por tratamento desta com dois equivalentes molares de cloreto de benzilo em *N,N*-dimetilformamida (DMF), na presença de carbonato de potássio, resultando na acetofenona pretendida (**43.c**) e a acetofenona (**44**) benzilada em C-3' (**Esquema VIII**). Após uma purificação previa em cromatografia de coluna da mistura resultante, procedeu-se à separação dos dois produtos por cristalização em hexano e decantação sucessivas, o composto **44** é bastante insolúvel em hexano enquanto que o composto pretendido **43.c** é facilmente dissolvido neste solvente por aquecimento.



Esquema VIII

2.4.1.3. Benzilação do ácido 3,4-di-hidroxicinâmico

O método utilizado na benzilação do ácido cinâmico (**45**) consiste no refluxo deste com três equivalentes molares de cloreto de benzilo em DMF, na presença de carbonato de potássio, obtendo-se o 3,4-dibenziloxicinamato de benzilo (**46**). De seguida, procedeu-se à hidrólise do éster cinâmico em meio alcalino, obtendo-se o ácido 3,4-dibenziloxicinâmico (**47**) em bom rendimento.⁴⁷ (Esquema IX)

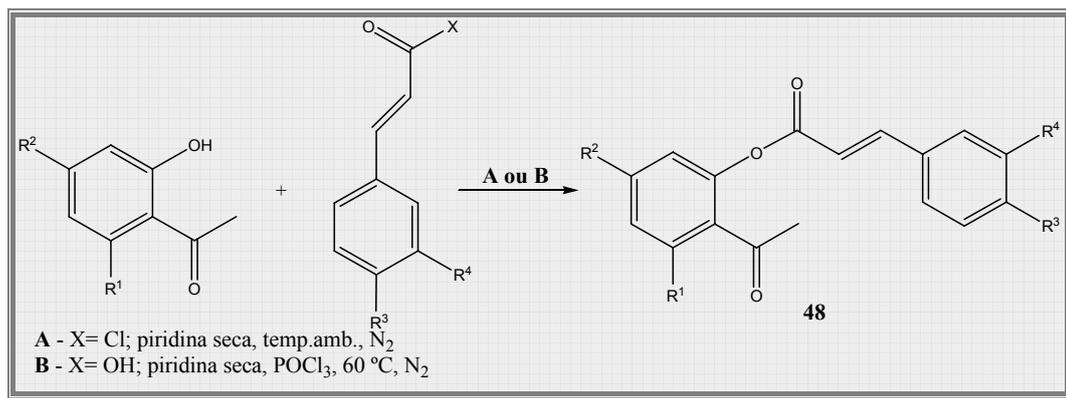


Esquema IX

2.4.2. Obtenção de 2-estirilcromonas pelo método de Baker-Venkataraman

2.4.2.1. Cinamoilação de 2'-hidroxiacetofenonas

A síntese de 2-estirilcromonas pelo método de Baker-Venkataraman inicia-se com a cinamoilação de 2'-hidroxiacetofenonas. Nesta transformação utilizou-se o cloreto de cinamoílo, como reagente de partida ou gerado “*in situ*”, e a 2'-hidroxiacetofenona adequada, em piridina seca, à temperatura ambiente, obtendo-se a 2'-cinamoíloxiacetofenona (**48**) pretendida em bons rendimentos (Esquema X). Quando o reagente de partida era um derivado de ácido cinâmico, usava-se cloreto de fosforilo para formar o cloreto de cinamoílo correspondente “*in situ*”, o qual reagia com a 2'-hidroxiacetofenona apropriada (Tabela 1).



Esquema X

Tabela 1 – Condições e rendimentos obtidos na cinamoilação de 2'-hidroxiacetofenonas

2'-cinamoilacetofenonas		Condições	Rendimento (%)
48.a)	R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = H	A	79
48.b)	R ¹ = R ² = R ⁴ = H; R ³ = Cl	B	76
48.c)	R ¹ = R ² = R ⁴ = H; R ³ = OCH ₃	B	56
48.d)	R ¹ = R ² = R ⁴ = H; R ³ =NO ₂	A	96
48.e)	R ¹ = OCH ₂ C ₆ H ₅ ; R ² = R ⁴ = H; R ³ = Cl	B	65
48.f)	R ¹ = OCH ₂ C ₆ H ₅ ; R ² = R ⁴ = H; R ³ = OCH ₃	B	51
48.g)	R ¹ = OCH ₂ C ₆ H ₅ ; R ² = R ⁴ = H; R ³ = NO ₂	A	72
48.h)	R ¹ = R ³ = R ⁴ = OCH ₂ C ₆ H ₅ ; R ² = H	B	53
48.i)	R ² = R ³ = R ⁴ = OCH ₂ C ₆ H ₅ ; R ¹ = H	B	53
48.j)	R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = OCH ₂ C ₆ H ₅	B	89

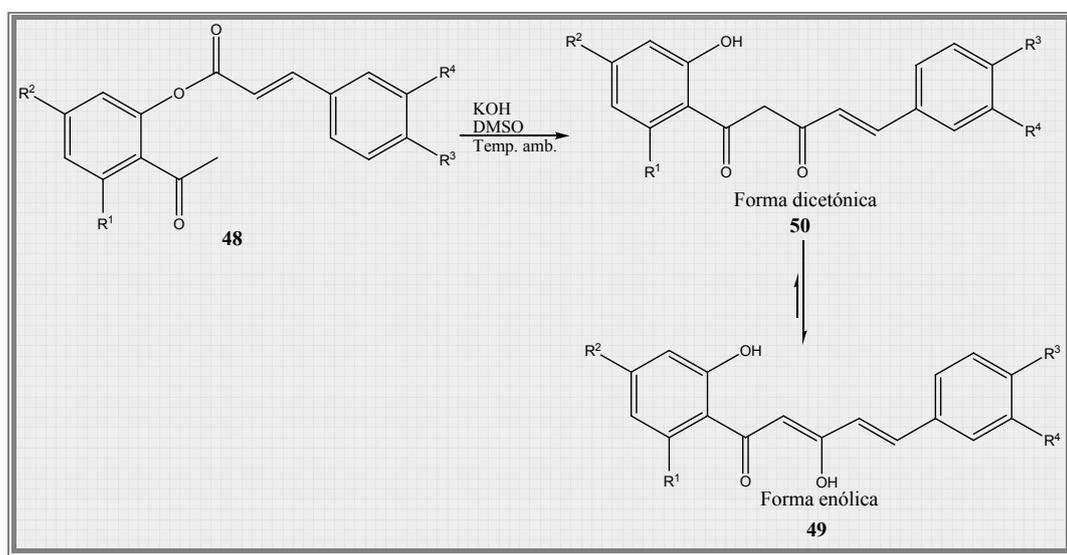
2.4.2.2. Síntese de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas

O segundo passo da síntese de 2-estirilcromonas pelo método de Baker-Venkataraman consiste na formação de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas (**49**), por tratamento das 2'-cinamoilacetofenonas (**48**) em meio alcalino forte, em DMSO, à temperatura ambiente durante 2 horas (**Esquema XI**). Nesta transformação existe a transposição do grupo cinamoílo do 2'-hidroxilo para a posição C-2. Esta transformação denomina-se rearranjo de Baker-Venkataraman e é a que dá o nome a este método de síntese. As 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**49**) em solução estão em equilíbrio com a forma dicetónica (**50**) como indicado no **Esquema XI**, as quais são

produtos da reacção do rearranjo referido. Na maioria dos solventes orgânicos a forma predominante é a de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**49**) devido à conjugação em toda a estrutura da molécula.

Tabela 2 – Rendimentos obtidos na síntese de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas (**49**)

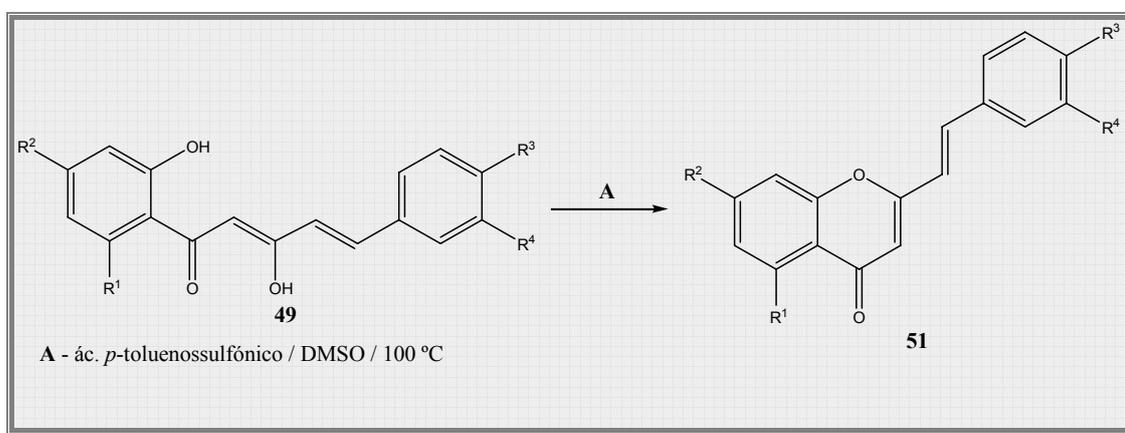
5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas		Rendimento (%)
49.a)	R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = H	87
49.b)	R ¹ = R ² = R ⁴ = H; R ³ = Cl	77
49.c)	R ¹ = R ² = R ⁴ = H; R ³ = OCH ₃	98
49.d)	R ¹ = R ² = R ⁴ = H; R ³ =NO ₂	76
49.e)	R ¹ = OCH ₂ C ₆ H ₅ ; R ² = R ⁴ = H; R ³ = Cl	93
49.f)	R ¹ = OCH ₂ C ₆ H ₅ ; R ² = R ⁴ = H; R ³ = OCH ₃	83
49.g)	R ¹ = OCH ₂ C ₆ H ₅ ; R ² = R ⁴ = H; R ³ = NO ₂	58
49.h)	R ¹ = R ³ = R ⁴ = OCH ₂ C ₆ H ₅ ; R ² = H	77
49.i)	R ² = R ³ = R ⁴ = OCH ₂ C ₆ H ₅ ; R ¹ = H	63
49.j)	R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = OCH ₂ C ₆ H ₅	44



Esquema XI

2.2.2.3. Síntese de 2-estirilcromonas

As 2-estirilcromonas (**51**) foram obtidas por tratamento das 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas (**49**) com ácido *p*-toluenossulfônico em DMSO, à temperatura de 100 °C, durante 2-3 horas (**Esquema XII**). Esta transformação consiste numa reacção de desidratação catalisada por meio ácido a quente, onde existe inicialmente um ataque nucleofílico do grupo 2'-hidroxilo ao grupo carbonilo, seguido da eliminação de água formando a ligação dupla C2=C3. Na **Tabela 3** estão apresentados os rendimentos obtidos.



Esquema XII

Tabela 3 – Rendimentos obtidos na síntese de 2-estirilcromonas (51.a-j)

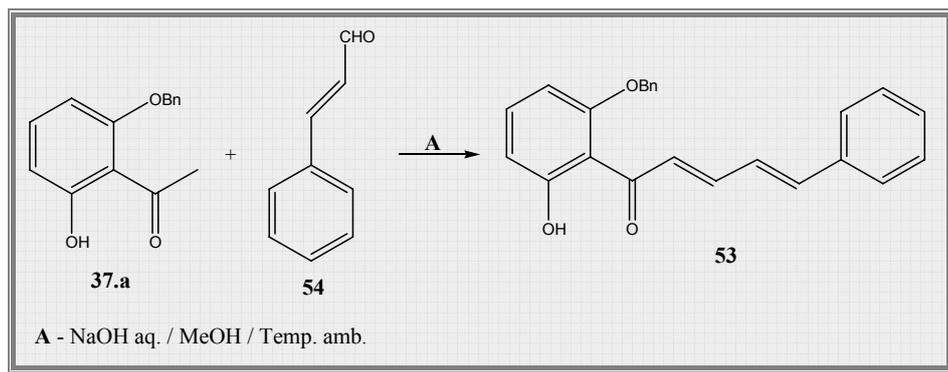
<i>2-Estirilcromonas</i>		<i>Rendimento (%)</i>
51.a)	R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = H	85
51.b)	R ¹ = R ² = R ⁴ = H; R ³ = Cl	94
51.c)	R ¹ = R ² = R ⁴ = H; R ³ = OCH ₃	89
51.d)	R ¹ = R ² = R ⁴ = H; R ³ =NO ₂	84
51.e)	R ¹ = OCH ₂ C ₆ H ₅ ; R ² = R ⁴ = H; R ³ = Cl	91
51.f)	R ¹ = OCH ₂ C ₆ H ₅ ; R ² = R ⁴ = H; R ³ = OCH ₃	91
51.g)	R ¹ = OCH ₂ C ₆ H ₅ ; R ² = R ⁴ = H; R ³ = NO ₂	70
51.h)	R ¹ = R ³ = R ⁴ = OCH ₂ C ₆ H ₅ ; R ² = H	52
51.i)	R ² = R ³ = R ⁴ = OCH ₂ C ₆ H ₅ ; R ¹ = H	80
51.j)	R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = OCH ₂ C ₆ H ₅	82

2.4.3. Obtenção de 5-hidroxi-2-estirilcromonas

2.4.3.1. Obtenção da 5-hidroxi-2-estirilcromona pelo método da condensação aldólica/ciclização oxidativa

2.2.4.1.1. Síntese da 2'-benziloxi-6'-hidroxicinamilidenoacetofenona

Na síntese da 5-hidroxi-2-estirilcromona (**52.a**) foi utilizado o método da condensação aldólica / ciclização oxidativa. Este método envolve a síntese da 2'-benziloxi-6'-hidroxicinamilidenoacetofenona (**53**) por condensação aldólica da 2'-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona (**37.a**) com o cinamaldeído (**54**) em meio alcalino forte, neste caso foi utilizada uma solução aquosa concentrada de hidróxido de sódio, em metanol, à temperatura ambiente, durante 20 horas (**Esquema XIII**). A 2'-benziloxi-6'-hidroxicinamilidenoacetofenona (**53**) foi obtida em bom rendimento (89%).

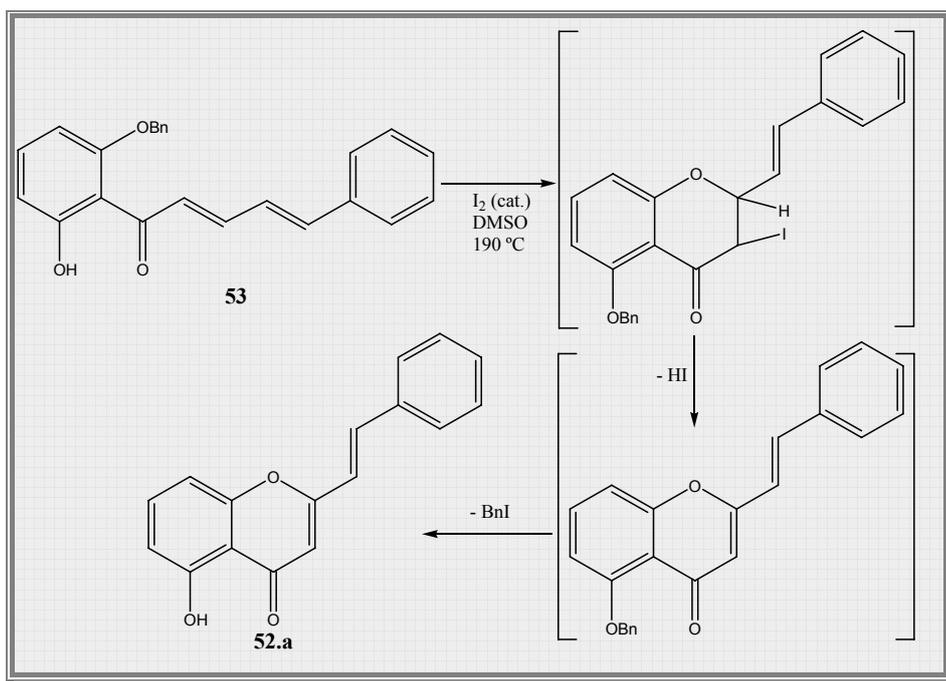


Esquema XIII

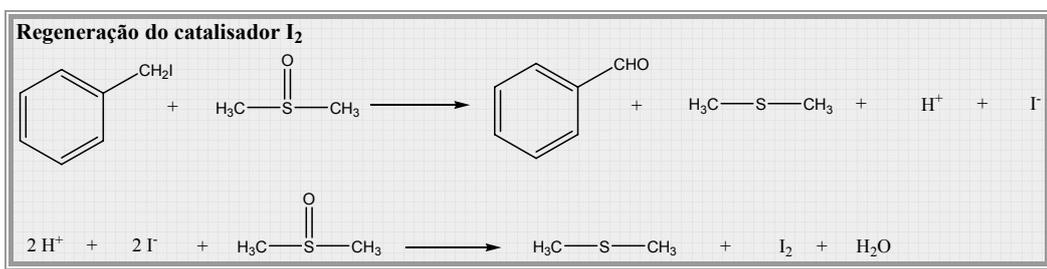
2.4.3.1.2. Síntese da 5-hidroxi-2-estirilcromona

A 5-hidroxi-2-estirilcromona (**52.a**) foi obtida por tratamento da 6'-benziloxi-2'-hidroxicinamilidenoacetofenona (**53**) com iodo em DMSO, em refluxo, durante 5 horas (**Esquema XIV**). O mecanismo da reação consistirá provavelmente na adição do iodo à dupla ligação $C\alpha=C\beta$, seguida da ciclização por eliminação de ácido iodídrico. O composto ciclizado sofre novamente eliminação de ácido iodídrico resultando na formação da dupla ligação $C2=C3$. O ácido iodídrico libertado nesta primeira fase é o responsável pela clivagem do grupo benziloxilo na posição 5. Uma vez que o iodo existe na reação em

quantidade catalítica será necessário regenerá-lo de modo que a reacção prossiga. O DMSO tem um papel importante, sendo o responsável pela regeneração do catalisador. A clivagem do grupo benziloxilo liberta iodeto de benzilo no meio reaccional, este é oxidado pelo DMSO a benzaldeído o que resulta na formação de mais ácido iodídrico. Por sua vez, o iodo é regenerado por oxidação do ião iodeto pelo DMSO, este processo está evidenciado no **Esquema XV**. A 5-hidroxi-2-estirilcromona (**52.a**) foi obtida com rendimento de 78%.



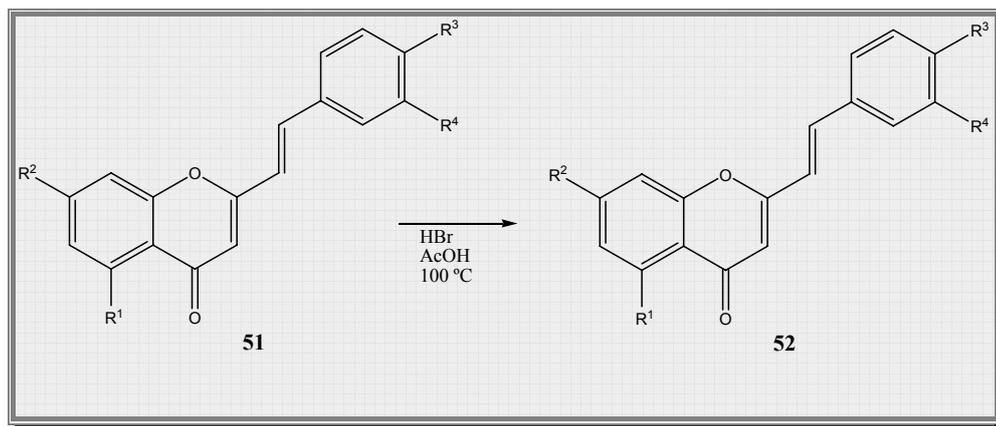
Esquema XIV



Esquema XV

2.4.3.2. Desbenzilação de 5-benziloxi-2-estirilcromonas

O tratamento das 5-benziloxi-2-estirilcromonas (**51.e-g**) com ácido bromídrico, em ácido acético, à temperatura de 100 °C originou a clivagem do grupo benzilo resultando nas 5-hidroxi-2-estirilcromonas (**52.b-d**) (**Esquema XVI**). Os rendimentos obtidos são apresentados na **Tabela 4**.



Esquema XVI

Tabela 4 – Rendimentos obtidos na síntese de 5-hidroxi-2-estirilcromonas (**52.b-d**)

	<i>5-hidroxi-2-estirilcromonas</i>	<i>Rendimento (%)</i>
52.b)	R ¹ = OH; R ² = R ⁴ = H; R ³ = Cl	93
52.c)	R ¹ = OH; R ² = R ⁴ = H; R ³ = OCH ₃	62
52.d)	R ¹ = OH; R ² = R ⁴ = H; R ³ = NO ₂	94

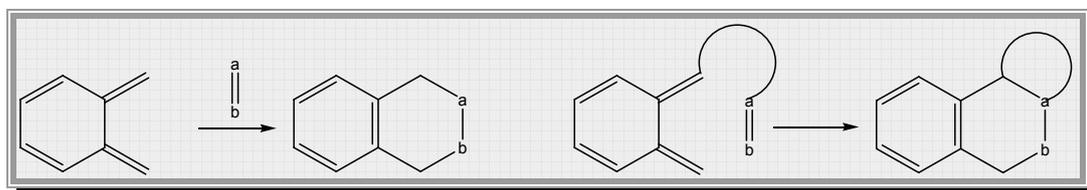
3. *o*-Quinodimetanos: Síntese de Sulfonas

3.1. Introdução

Os *o*-quinodimetanos (**55**) são espécies químicas de elevada reactividade, utilizados na síntese de vários tipos de compostos policíclicos,^{48,49,50} nomeadamente compostos do tipo esteróide,^{51,52} alcalóide,⁵¹ flavonóide⁴⁹ entre outros.^{53,54,55,56,57}

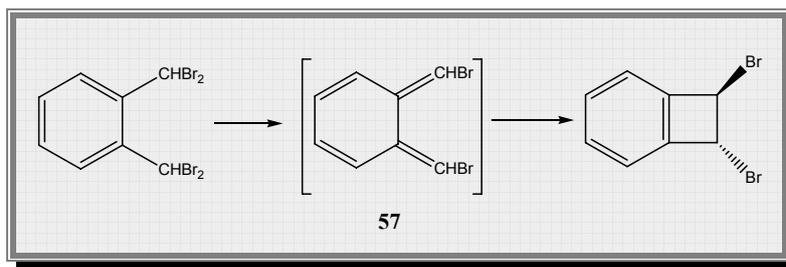


Estes dienos são bastante versáteis, podendo ser utilizados em reacções de cicloadição intermoleculares^{45,53-56} e intramoleculares^{51,52} (**Esquema XVII**). No entanto, devido à sua elevada reactividade são preparados “*in situ*” na presença de dienófilos, obtendo-se desta forma os produtos de cicloadição.



Esquema XVII

Desde que em 1957 Cava e colaboradores sugeriram o envolvimento do intermediário (**57**) na reacção descrita no **Esquema XVIII**, foram realizados vários estudos para provar a existência destas espécies químicas. No seguimento destes estudos Flynn e Michl em 1973 geraram o *o*-quinodimetano (**55**) por irradiação do 3,4-dihidroazonaftaleno a -196 °C e conseguiram obter os seus espectros de UV e fluorescência. Mais tarde Tseng e Michl publicaram os espectros de IV e Raman do mesmo *o*-quinodimetano (**55**).⁴⁸



Esquema XVIII

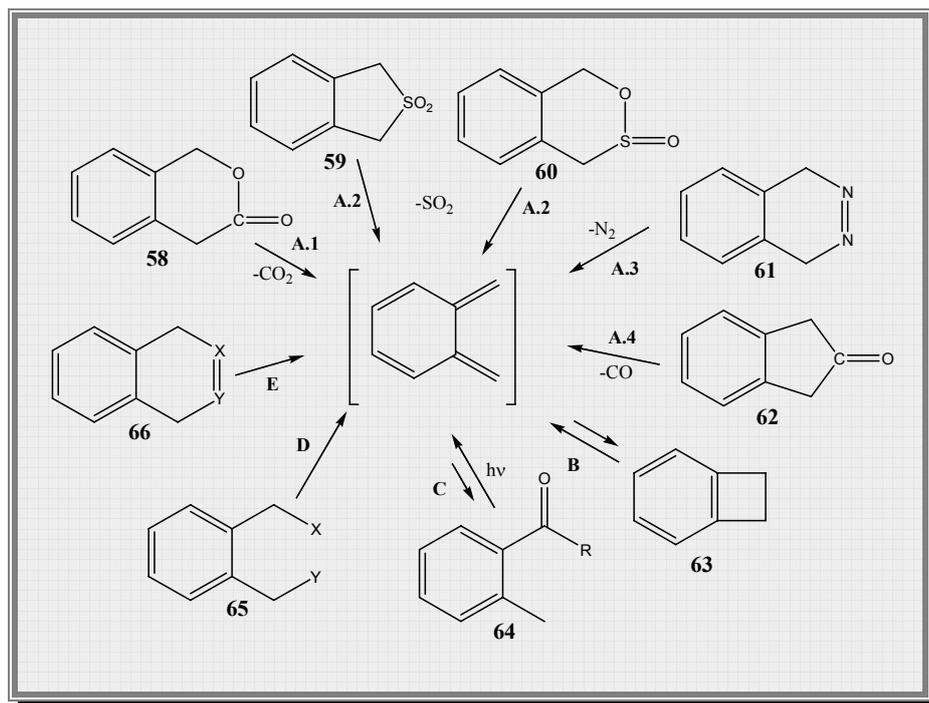
Após a descoberta dos *o*-quinodimetanos constatou-se pelas suas propriedades e versatilidade que estes compostos tinham elevado potencial de serem aplicados na síntese orgânica. Por esta razão foram realizados vários estudos de reactividade,^{48,50,55} métodos para gerar estas espécies^{55,58,59} e síntese de novos precursores,^{48,50,60,61} nomeadamente a síntese de precursores de *o*-heteroquinodimetanos (**56**).^{62,63}

Existem vários tipos de precursores e vários métodos de geração de *o*-quinodimetanos, sendo utilizada a mesma metodologia para gerar *o*-heteroquinodimetanos.⁶⁴ Os métodos mais frequentemente utilizados estão indicados no

Esquema XIX resumindo-se a seis tipos de transformações:

- Eliminação térmica^{45,50,57,60,61} ou fotoquímica de CO₂ (Via A.1), SO₂ (Via A.2), N₂ (Via A.3) e CO (Via A.4);
- Termólise de benzociclobutenos^{50,52} (Via B);
- Fotoenolização de *o*-alquilbenzaldeídos ou cetonas^{51,65} (Via C);
- Geração electroquímica⁵⁹ (Via D, X=Y)
- Eliminações 1,4 em *o*-xilenos com substituintes nas posições α ^{54,55} (Via D)
- Reacções de retro Diels-Alder partindo de compostos aromáticos condensados com heterociclos⁵¹ (Via E).

As sulfonas foram os precursores de *o*-quinodimetanos usados neste trabalho, este tipo de compostos são bastante reactivos e versáteis, pela variedade de grupos funcionais a serem introduzidos na molécula, assim como a possibilidade de síntese de *o*-heteroquinodimetanos. Foram sintetizados três sulfonas distintas: duas benzossulfonas e uma pirimidina-sulfona. De seguida descrever-se-á o método de síntese de cada uma delas.

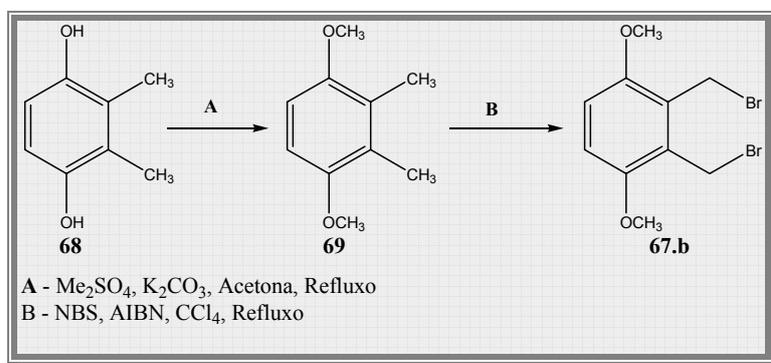


Esquema XIX

3.2. Obtenção de benzossulfonas

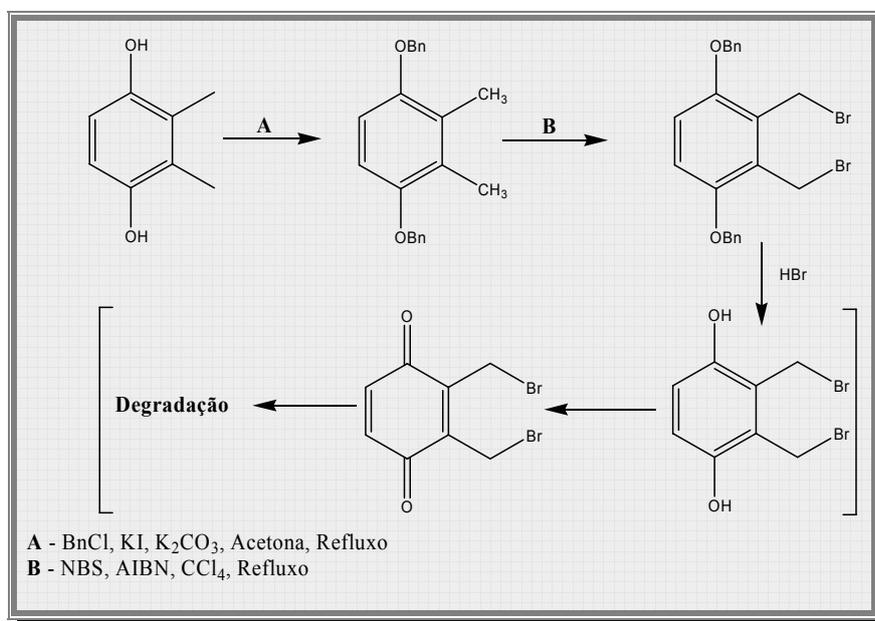
3.2.1. Síntese do 1,4-dimetoxi-2,3-di(bromometil)benzeno

O derivado do α,α' -dibromo-*o*-xileno (**67.b**) foi sintetizado segundo o **Esquema XX**, partindo do 1,4-di-hidroxi-2,3-dimetilbenzeno (**68**). Inicialmente o 1,4-di-hidroxi-2,3-dimetilbenzeno (**68**) foi dimetilado segundo o processo descrito para a metilação de fenóis com sulfato de dimetilo, em acetona, na presença de carbonato de potássio. De seguida, o 2,3-dimetil-1,4-dimetoxibenzeno (**69**) foi bromado nos grupos metilo com *N*-bromossuccinimida e AIBN, em tetracloreto de carbono.⁴⁹



Esquema XX

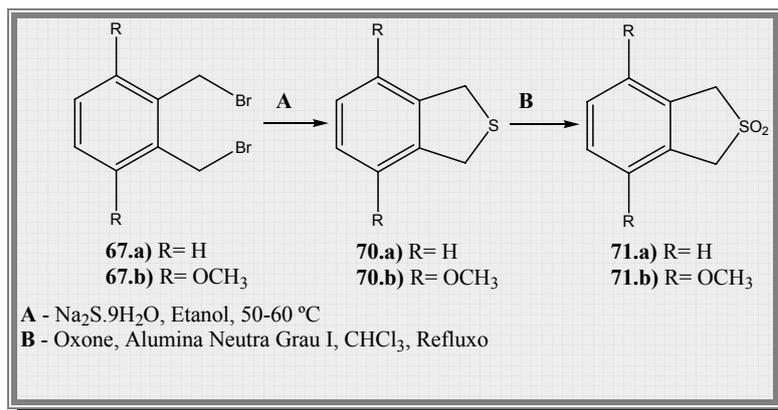
Tendo em conta que se pretende a desprotecção de todos os grupos hidroxilos dos compostos finais, tentou-se a síntese do 2,2-dióxido de 4,7-dibenzoxilo-1,3-dihidrobenzo[*c*]tiofeno, uma vez que o grupo benzilo é removido com maior facilidade que o grupo metilo. No entanto, apesar da fácil obtenção do 1,4-dibenziloxi-2,3-dimetilbenzeno por benzilação com cloreto de benzilo, na presença de iodeto de potássio e carbonato de potássio, em acetona, em refluxo, o passo seguinte, a bromação do 1,4-dibenziloxi-2,3-dimetilbenzeno, trouxe alguns problemas devido à formação de ácido bromídrico no decorrer da reacção, provocando a hidrólise do grupo benziloxilo e por consequência levando à degradação do composto (**Esquema XXI**).



Esquema XXI

3.2.2. Obtenção de 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofenos

O método usado para a síntese das benzossulfonas foi o descrito por Cava e colaboradores,⁶⁶ envolve a síntese dos benzotiofenos correspondentes (**70.a-b**), por aquecimento dos α,α' -dibromo-*o*-xilenos (**67.a-b**) com sulfureto de sódio em etanol, durante 2 horas. De seguida efectua-se a oxidação de **70.a-b** com oxone, na presença de alumina neutra de grau I, em clorofórmio, em refluxo, durante 4 horas, obtendo-se as respectivas benzossulfonas (**71.a-b**) (**Esquema XXII**).



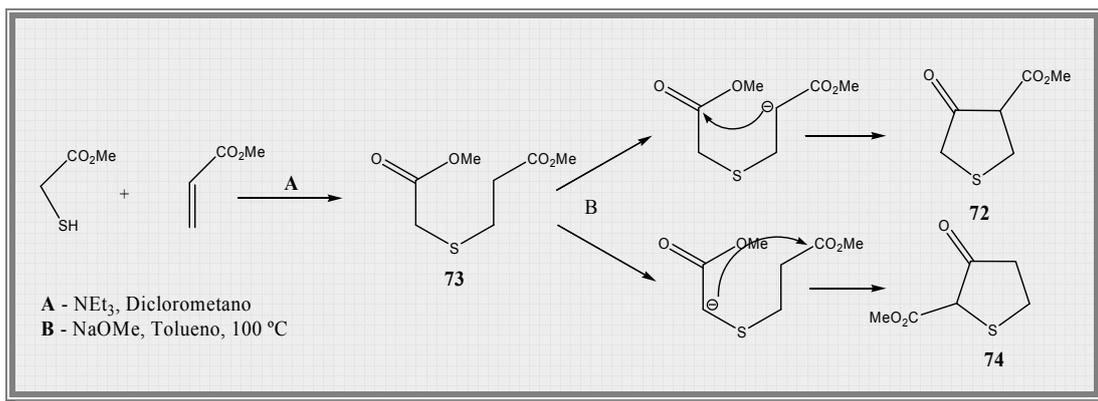
Esquema XXII

3.3. Obtenção do 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-di-hidrotieno[3,4-*d*]pirimidina

3.3.1. Síntese da 2-metil-3*H*-5,7-di-hidrotieno[3,4-*d*]pirimidina-4-ona

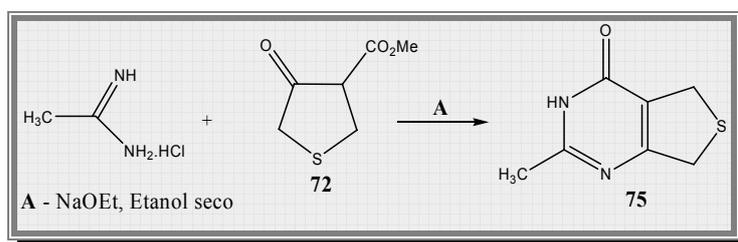
O método de obtenção de pirimidinas sulfonas começa pela síntese do 4-metoxicarbonil-3-oxotetra-hidrotiofeno (**72**). Verificou-se que este ceto-éster era um bom reagente de partida para a construção de um anel heterocíclico em torno de um tio-éter, tendo já demonstrado ser bastante versátil na construção de várias sulfonas heterocíclicas.⁴⁸

O método de síntese do 4-metoxicarbonil-3-oxotetra-hidrotiofeno (**72**) envolve dois passos. O primeiro consiste numa adição de Michael do tioglicolato de metilo ao acrilato de metilo, catalisada por trietilamina, resultando no di-éster (**73**). O segundo passo consiste numa condensação de Dieckmann, o di-éster (**73**) é tratado com uma base forte, o metóxido de sódio, em tolueno, em refluxo, havendo eliminação de metanol, o qual ia sendo removido por destilação (**Esquema XXIII**). Nesta transformação, devido à assimetria do di-éster (**73**), além do ceto-éster desejado (**72**) há a formação do ceto-éster (**74**) como indicado no **Esquema XXIII**. A formação deste composto pode ser minimizada controlando as condições da reacção. Verifica-se que para temperaturas acima dos 100 °C obtém-se quase na totalidade o ceto-éster (**72**), baixando a temperatura a percentagem de ceto-éster (**74**) vai aumentando. Isto deve-se ao facto da formação do ceto-éster (**72**) ser controlada termodinamicamente enquanto que a formação do ceto-éster (**74**) é controlada cineticamente.⁴⁸



Esquema XXIII

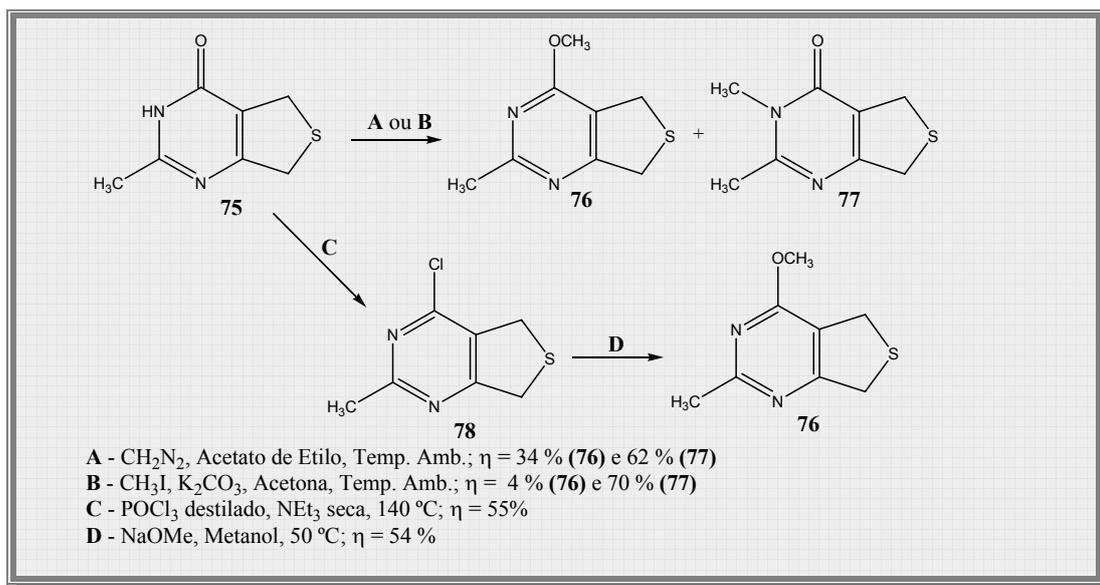
Após a síntese do ceto-éster (72) por tratamento deste com o hidrocloreto da acetamidina obtém-se a pirimidona pretendida (Esquema XXIV). O resultado desta reacção depende bastante da base utilizada para a desprotonação da acetamidina. Verificou-se que usando etóxido de sódio se obtinha o maior rendimento da pirimidona pretendida (75), tornando-se necessário efectuar uma boa secagem do etanol para a obtenção de melhor rendimento.⁴⁸



Esquema XXIV

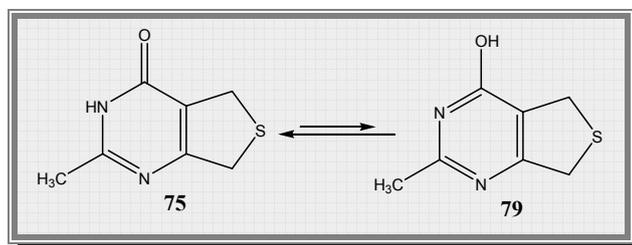
3.3.2. Metilação da 2-metil-3*H*-5,7-di-hidro-tieno[3,4-*d*]pirimidina-4-ona

Tendo como objectivo a síntese da 2-metil-4-metoxi-3*H*-5,7-di-hidro-tieno[3,4-*d*]pirimidina testaram-se vários métodos para a sua obtenção. Na literatura⁴⁸ existem duas vias de síntese para este composto (Esquema XXV): a metilação directa da pirimidona (75) com iodeto de metilo ou diazometano; e a síntese da cloropirimidina (78) seguida da substituição nucleofílica do cloro pelo grupo metoxilo.



Esquema XXV

Dos métodos descritos os que ofereciam melhores resultados consistiam na metilação directa da pirimidona com diazometano, que apresentava um rendimento de 34% para o composto pretendido (**Método A**), e na síntese da cloropirimidina seguida da substituição nucleofílica, que apresentava um rendimento global de 29% (**Método C e D**).

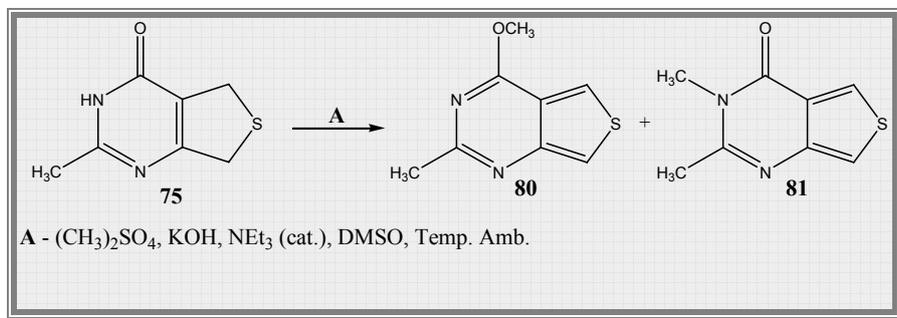


Esquema XXVI

A pirimidona (**75**) apresenta um carácter semi-aromático, encontra-se em equilíbrio ceto-enólico com o seu tautómero, a hidroxipirimidina (**79**), no entanto este equilíbrio está deslocado para a pirimidona (**75**) (**Esquema XXVI**). Por este motivo a metilação directa da pirimidona é orientada no sentido da *N*-metilação. Este facto leva a pensar que o solvente e o meio reaccional poderão ter bastante influência nos resultados obtidos uma vez que podem interferir no equilíbrio ceto-enólico.

Na tentativa de melhorar o rendimento da metilação directa da pirimidona testou-se uma modificação do método descrito por Fafadia e colaboradores.⁶⁷ A pirimidona foi tratada com sulfato de dimetilo, na presença de hidróxido de sódio como base e tietilamina

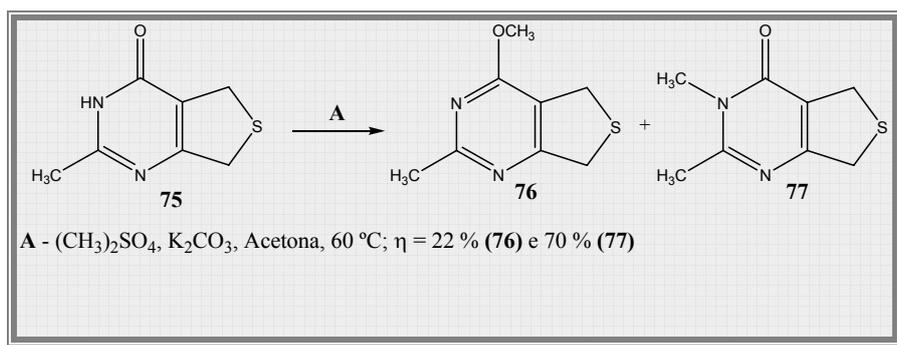
em quantidades catalíticas, em DMSO. No entanto, o resultado não foi o esperado tendo-se obtido uma mistura complexa onde os produtos maioritários da reacção eram a pirimidina (**80**) e a pirimidona (**81**) (Esquema XXVII).



Esquema XXVII

Posteriormente testou-se o método normalmente utilizado para a metilação de grupos hidroxilos. A pirimidona foi tratada com sulfato de dimetilo, na presença de carbonato de potássio, em acetona, a 60 °C (Esquema XXVIII); a 4-metoxipirimidina (**76**) foi obtida com rendimento de 22% e a 3-metilpirimidona (**77**) com rendimento de 70%.

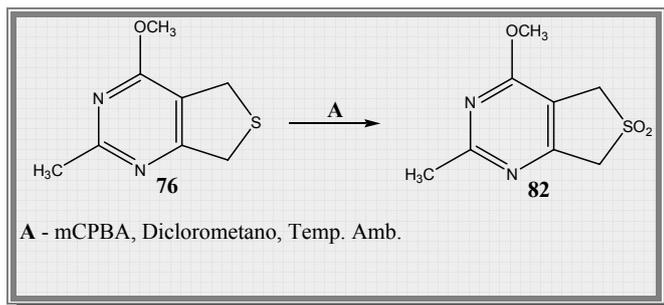
Tendo em conta a previsão de sucessivas repetições desta transformação ao longo do trabalho, este método foi o escolhido para futuras replicas da reacção, isto porque embora apresente um menor rendimento relativo apresentava menor perigosidade e maior facilidade de execução, uma vez que envolve apenas um passo, não envolve a destilação e manuseamento de cloreto de fosforilo e a utilização do diazometano.



Esquema XXVIII

3.3.3. Síntese do 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-di-hidrotieno[3,4-*d*]pirimidina

O último passo consiste na obtenção da sulfona (**82**) por oxidação do tio-éter (**76**), tendo-se usado o procedimento descrito na literatura. O método envolve o tratamento do tio-éter (**76**) com ácido *m*-cloroperbenzóico, em diclorometano, à temperatura ambiente (**Esquema XXIX**). A sulfona (**82**) foi obtida com rendimento de 70%.



Esquema XXIX

4. Caracterização estrutural dos compostos de partida deste trabalho

4.1. Introdução

Em química orgânica é fundamental a identificação e caracterização completa da estrutura molecular dos compostos envolvidos nos estudos efectuados, sejam eles compostos naturais extraídos das plantas ou compostos obtidos por síntese orgânica. Para este efeito utilizam-se várias técnicas de análise estrutural. A ressonância magnética nuclear e a espectrometria de massa são das técnicas mais utilizadas e mais úteis em química orgânica permitindo a identificação estrutural de compostos.

Neste capítulo pretende-se descrever brevemente a caracterização estrutural por RMN e EM de alguns dos compostos sintetizados nesta primeira parte: as 2-estirilcromonas e as sulfonas.

4.2. Caracterização estrutural de 2-estirilcromonas

4.2.1. Caracterização por RMN

As 2-estirilcromonas sintetizadas (**Figura 1**) podem ser divididas em três grupos: as 2-estirilcromonas (**51.a-d**); as 5-hidroxi-2-estirilcromonas (**52.a-d**); e as benziloxi-2-estirilcromonas (**51.h-j**). Tendo em conta que estas apresentam diferenças estruturais significativas a sua caracterização estrutural por RMN é descrita separadamente para cada um destes tipos de 2-estirilcromonas sintetizadas.

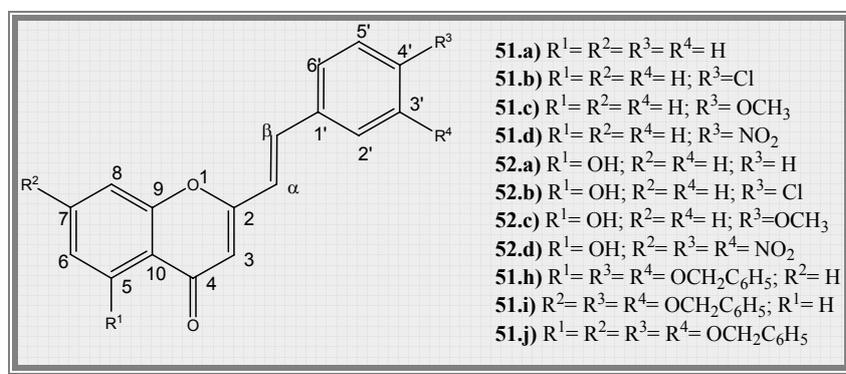


Figura 1

4.2.1.1. Caracterização de 2-estirilcromonas

Os espectros de RMN de ^1H das 2-estirilcromonas (**51.a-d**) não substituídas no anel A são bastante similares entre si. As diferenças mais significativas são notadas nos sinais devidos à ressonância dos prótons do anel B e dos prótons α e β , enquanto que os sinais de RMN dos prótons do anel A apresentam apenas pequenas diferenças entre si. Na **Tabela 5** são apresentados os desvios químicos de RMN de ^1H para estes compostos.

Tabela 5 – Desvios Químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 2-estirilcromonas (**51.a-d**)

Composto	H-3	H-5	H-6	H-7	H-8	H- α	H- β	H-2',6'	H-3',5'	H-4'
51.a)	6,36	8,20	7,42	7,68	7,53	6,79	7,61	7,58	7,36-7,48	
51.b)	6,34	8,20	7,42	7,69	7,55	6,77	7,57	7,53	7,40	-----
51.c)	6,30	8,20	7,39	7,67	7,52	6,66	7,57	7,54	6,95	-----
51.d)	6,41	8,22	7,43	7,72	7,56	6,95	7,67	7,75	8,30	-----

Nos espectros de RMN de ^1H (exemplo apresentado na **Figura 2**) de 2-estirilcromonas (**51.a-d**) surge um sinal em forma de singuleto a δ 6,30-6,41 ppm, correspondente à ressonância de H-3. A ressonância dos prótons α e β do grupo estirilo originam dois sinais em forma de duplete a δ 6,66-6,95 e 7,57-7,67 ppm, respectivamente. O sinal correspondente à ressonância do H- β surge a valores de frequência mais altos devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo. A constante de acoplamento, $J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta}$ 15,8-16,1 Hz, é característica da configuração *trans* de sistemas vinílicos. As ressonâncias destes prótons são dependentes do tipo de substituintes do anel B, nomeadamente no carbono C-4'. O valor do desvio químico correspondente à ressonância do H- β não é muito influenciado deslocando-se ligeiramente para menores valores de frequência quando existem grupos dadores de electrões no carbono C-4', e para maiores valores de frequência se o grupo substituinte é sacador de electrões. No entanto, o valor do desvio químico correspondente à ressonância do H- α é bastante dependente do tipo de substituição no carbono C-4', assim na presença de grupos dadores de electrões provoca um desvio para menores valores de frequência relativamente ao valor encontrado para o desvio químico correspondente á ressonância de H- α na 2-estirilcromona não

substituída, enquanto que a presença de grupos sacadores de electrões provoca um desvio para maiores valores de frequência do sinal relativo à ressonância deste protão. Este efeito é devido à conjugação electrónica entre o substituinte e o resto da molécula fazendo-se sentir em particular nos protões H-3',5' e H- α .

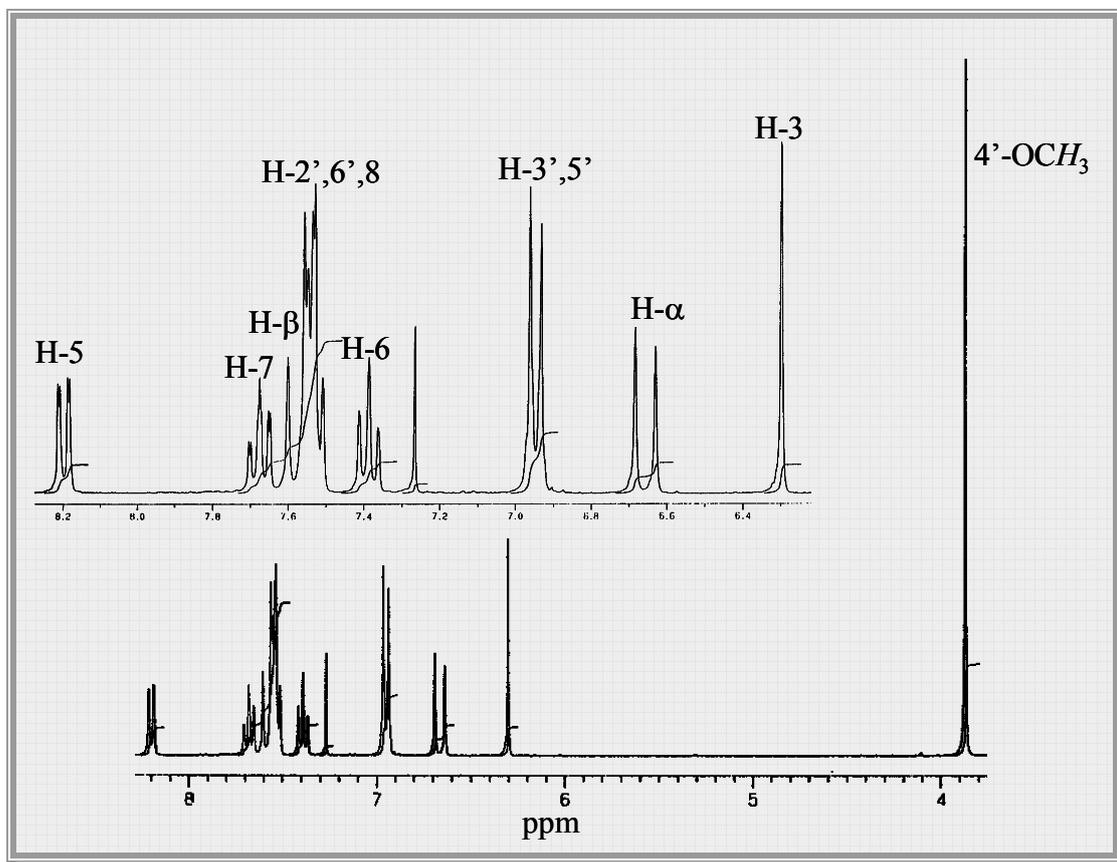


Figura 2 – Espectro de RMN de ^1H da 4'-metoxi-2-estirilcromona (**51.c**)

A δ 8,20-8,22 e 7,52-7,56 ppm surgem dois sinais em forma de duplo duplete, correspondentes à ressonância de H-5 e H-8, respectivamente, e a δ 7,39-7,43 e 7,67-7,72 ppm em forma de duplo duplete de dupletos, correspondentes à ressonância de H-6 e H-7. O sinal correspondente à ressonância de H-5 surge a valores frequência mais altos devido ao efeito anisotrópico e mesomérico desprotector do grupo carbonilo.

Os espectros de 2-estirilcromonas (**51.b-d**) substituídas em C-4' têm uma característica comum, todos eles apresentam dois sinais em forma de duplete correspondentes à ressonância de H-2',6' e H-3',5'; os valores do desvio químico destes são dependentes do tipo de substituinte. A presença de grupos substituinte dadores de electrões provocam desvios para menores valores de frequência, sendo o grupo metoxilo o que provoca maior desvio relativamente à 2-estirilcromona não substituída, este efeito

protector é mais notado nos protões *orto* relativamente ao grupo substituinte. Enquanto que a presença de grupos substituintes sacadores de electrões, o grupo nitro, provocam desvios para maiores valores de frequência, neste caso o efeito é também mais notado nos protões *orto* relativamente ao grupo substituinte.

Pela análise dos espectros de RMN de ^{13}C (exemplo apresentado na **Figura 3**), sem recurso a outros estudos de RMN, identificam-se os sinais devidos à ressonância do carbono carbonílico que surge a δ 178,3-178,5 ppm, do carbono do grupo metoxilo a δ 55,4 ppm e de C-3 a δ 109,9-112,2 ppm. Os restantes sinais foram identificados com recursos a estudos de RMN de correlação heteronuclear (HETCOR, INEPT e HMBC).

Tabela 6 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 2-estirilcromonas (**51.a-d**)

Composto	51.a	51.b	51.c	51.d
C-2	161,9	161,3	162,2	160,3
C-3	110,6	110,3	109,9	112,2
C-4	178,5	178,4	178,4	178,3
C-5	125,7	125,7	125,6	125,9
C-6	125,1	125,1	124,9	125,3
C-7	133,8	133,8	133,6	134,1
C-8	117,8	117,8	117,8	117,9
C-9	156,0	155,9	156,0	156,0
C-10	124,0	124,1	124,1	124,2
C- α	120,2	120,8	117,8	124,6
C- β	137,1	135,4	136,6	133,9
C-1'	135,0	133,5	127,7	141,2
C-2',6'	127,7	128,8	129,3	128,2
C-3',5'	129,0	129,2	114,4	124,3
C-4'	129,9	135,7	161,1	148,2

Assim como no espectro de RMN de ^1H de 2-estirilcromonas (**51.a-d**), no espectro de RMN de ^{13}C o efeito dos grupos substituintes na posição 4' não é muito notado nos valores de desvio químico observados para a ressonância dos carbonos do núcleo cromona,

no entanto os desvios químicos correspondentes à ressonância dos sinais dos carbonos do grupo estirilo apresentam algumas diferenças, os valores de desvios químicos são apresentados na **Tabela 6**.

O espectro de HETCOR permitiu a identificação dos sinais correspondentes à ressonância dos carbonos directamente ligados a protões:

- C-5 a δ 125,6-125,9 ppm;
- C-6 a δ 124,9-125,3 ppm;
- C-7 a δ 133,6-134,1 ppm;
- C-8 a δ 117,8-117,9 ppm;
- C- α a δ 117,8-124,6 ppm;
- C- β a δ 133,9-137,1 ppm;
- C-2',6' a δ 127,7-129,3 ppm;
- C-3',5' a δ 114,4-129,2 ppm;
- e C-4' a δ 129,9-161,1 ppm.

Os estudos de INEPT e HMBC permitiram a identificação dos sinais correspondentes à ressonância de carbonos não protonados, através de correlações de duas a três ligações com certos protões:

- a ressonância de C-2 origina um sinal a δ 160,3-162,2 ppm;
- os sinais correspondentes à ressonância dos C-9 e C-10 surgem a δ 155,9-156,0 ppm e δ 124,0-124,2 ppm, respectivamente;
- o sinal correspondente à ressonância de C-1' surge a δ 127,7-141,2 ppm e de C-4' a δ 129,9-161,1 ppm.

O grupo carbonilo e a conjugação com o sistema vinílico provoca uma desprotecção de C- β relativamente a C- α . A presença de grupos dadores de electrões, grupo metoxilo, em C-4' provoca um desvio para menores valores de frequência do sinal correspondente à ressonância de C- α e C- β , este efeito protector é mais acentuado para C- α , uma vez que o substituinte dador de electrões provoca um aumento da densidade electrónica que se estende até à ligação dupla C α =C β relativamente à 2-estirilcromona simples (**51.a**). Enquanto que a presença de grupos sacadores de electrões fortes, o grupo

nitro, provoca um desvio para menores valores de frequência do sinal correspondente à ressonância de C- β e um desvio para maiores valores de frequência do sinal correspondente à ressonância de C- α . Devido à deslocalização dos electrões π o efeito de um grupo sacador de electrões forte provoca uma diminuição da densidade electrónica em C- α , uma vez que atrai os electrões no sentido do anel B, este contrapõe-se ao efeito do grupo carbonilo que atrai os electrões no sentido do núcleo cromona. O desvio químico de C- β é bastante dependente do efeito do grupo carbonilo, encontrando-se bastante desprotegido, no entanto este é reduzido pelo efeito contrário provocado pelo grupo 4'-nitro do anel B, C- β então fica mais protegido na 4'-nitro-2-estirilcromona (**51.d**) do que nas restantes 2-estirilcromonas (**51.a-c**).

As ressonâncias dos carbonos do anel B sofrem grandes variações com a introdução de um grupo substituinte em C-4', sendo este o mais afectado. Todos os substituintes provocam desvios para maiores valores de frequência na ressonância de C-4' seguindo a ordem $\text{Cl} < \text{NO}_2 < \text{OCH}_3$, o que se deve ao efeito polar dos grupos substituintes.

A ressonância do carbono C-1' devido ao seu afastamento do substituinte sente a sua presença em menor intensidade, e os desvios provocados são menores, os grupos dadores de electrões, o cloro e grupo metoxilo, provocam um desvio no sinal correspondente à ressonância de C-1' para menores valores de frequência, enquanto que o grupo sacador de electrões, o grupo nitro, provoca um desvio para maiores valores de frequência.

A ressonância de C-2',6' e C-3',5' origina dois sinais de grande intensidade e os valores de desvio químico são também bastante dependentes do grupo substituinte em C-4'. O grupo metoxilo têm um efeito protector nos carbonos *orto*. O substituinte 4'-cloro não provoca grandes alterações nos valores correspondentes à ressonância de C-2',6' e C-3',5', observando-se apenas um ligeiro desvio para maiores valores de frequência. O grupo 4'-nitro tem o mesmo efeito do grupo metoxilo mas com menor intensidade.

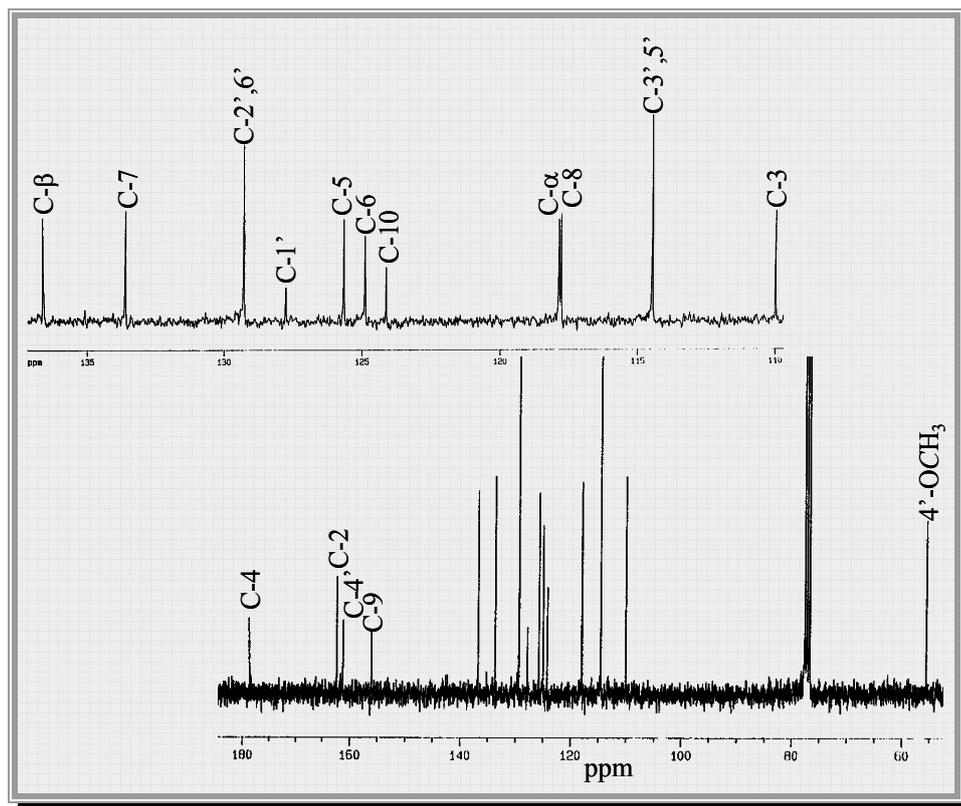


Figura 3 – Espectro de RMN de ^{13}C da 4'-metoxi-2-estirilcromona (**51.c**)

4.2.1.2. Caracterização de 5-hidroxi-2-estirilcromonas

Nos espectros de RMN de ^1H das 5-hidroxi-2-estirilcromonas (**52.a-d**) (exemplo apresentado na **Figura 4**) as ressonâncias dos prótons do grupo estirilo originam sinais com frequências e multiplicidade similares aos descritos anteriormente relativos às 2-estirilcromonas (**51.a-d**), por esta razão apenas se fará referência às ressonâncias dos prótons do núcleo cromona. Os valores de todos os desvios químicos estão apresentados na **Tabela 7**.

Tabela 7 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 5-hidroxi-2-estirilcromonas (**52.a-d**)

Composto	H-3	5-OH	H-6	H-7	H-8	H-α	H-β	H-2',6'	H-3',5'	H-4'
52.a)	6,24	12,60	6,79	7,52	6,96	6,75	7,61	7,58	7,42	
52.b)	6,26	12,56	6,80	7,54	6,96	6,74	7,58	7,53	7,40	-----
52.c)	6,20	12,67	6,78	7,52	6,94	6,62	7,57	7,53	6,94	-----
52.d)	6,34	12,46	6,83	7,57	6,99	6,91	7,67	7,75	8,30	-----

Nestes espectros de RMN de ^1H observam-se sinais característicos das 5-hidroxi-2-estirilcromonas (apresentado como exemplo na **Figura 4**). A δ 6,20-6,34 ppm e a δ 12,46-12,67 ppm surgem dois sinais em forma de singuleto correspondentes à ressonância do H-3 e 5-OH, respectivamente. Como se verifica pela análise da **Tabela 7** apenas o grupo nitro causa variações mais significativas nos desvios químicos correspondentes à ressonância destes prótons, devido ao seu forte carácter sacador de electrões. As ressonâncias dos prótons do anel A surgem na zona aromática na forma de dois dupletos (ou duplos dupletos) correspondentes à ressonância de H-6 e H-8, a δ 6,78-6,83 ppm e δ 6,94-6,99 ppm respectivamente, e um tripleto a δ 7,52-7,57 ppm correspondente à ressonância de H-7.

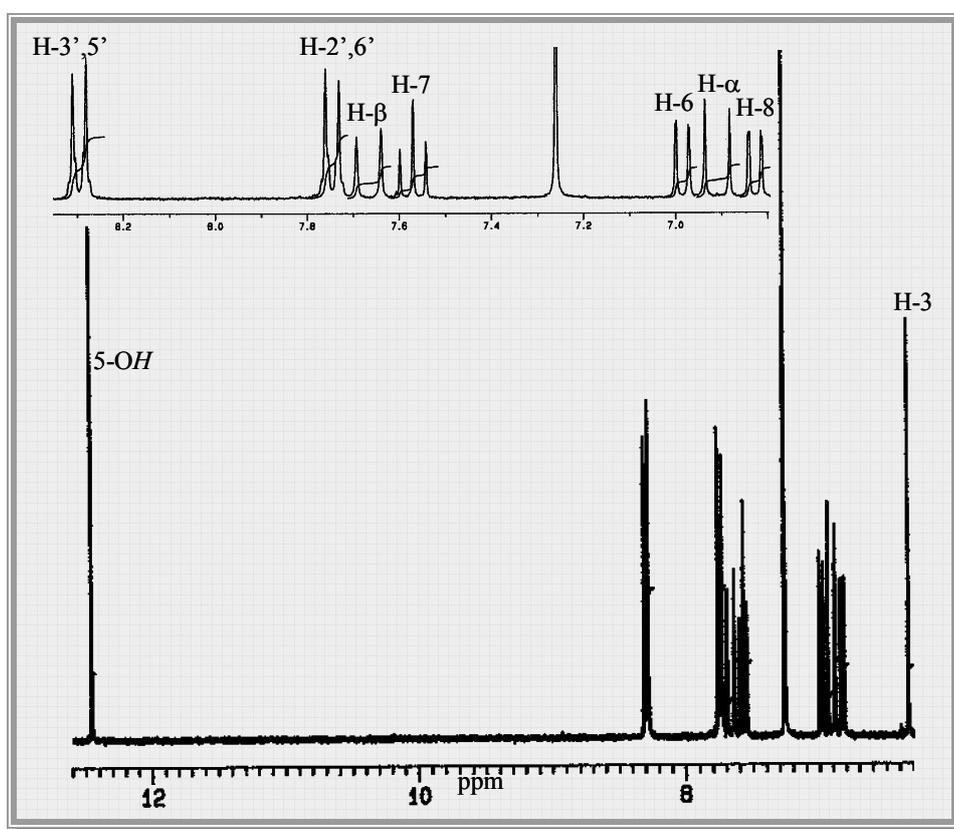


Figura 4 – Espectro de RMN de ^1H de 5-hidroxi-4'-nitro-2-estirilcromona (**52.d**)

Os espectros de RMN de ^{13}C de 5-hidroxi-2-estirilcromonas (**52.a-d**) apresentam diferenças relativamente aos das 2-estirilcromonas (**51.a-d**), descritas anteriormente, apenas nos sinais devidos à ressonância dos carbonos do núcleo cromona (**Tabela 8**). Os desvios observados na ressonância dos carbonos do anel B, para cada um dos substituintes no carbono C-4', não apresentam desvios significativos, relativamente aos desvios observados nos espectros de RMN de ^{13}C das 2-estirilcromonas (**51.a-d**). Estes espectros apresentam destacadamente o sinal devido à ressonância do carbono carbonílico, a δ 183,5-

183,6 ppm, sofrendo um desvio para maiores valores de frequência relativamente à 2-estirilcromona simples (**51.a**). Os restantes sinais foram atribuídos recorrendo à análise de espectros de correlação heteronuclear (HETCOR, HSQC, HMBC e INEPT selectivo).

Os sinais relativos à ressonância de C-2, C-7, C-9 e C- β sofrem um ligeiro aumento para maiores valores de frequência relativamente aos valores encontrados para as 2-estirilcromonas (**51.a-d**), surgindo a δ 161,4-163,3 ppm, a δ 135,2-135,8 ppm, a δ 156,1-156,2 ppm e a δ 134,9-138,0 ppm, respectivamente. A ressonância do carbono C-5 origina um sinal na zona de altos valores de frequência devido à ligação ao grupo hidroxilo, a δ 160,8-160,9 ppm. Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-3, C-6, C-8, C-10 e C- α surgem a menores valores de frequência, em relação à 2-estirilcromona simples (**51.a**), a δ 108,2-110,6 ppm, a δ 111,2-111,7 ppm, a δ 106,8-106,9 ppm, a δ 110,9-111,0 ppm e a δ 117,1-123,8 ppm, o efeito protector do grupo hidroxilo é maior nos carbonos nas posições *orto* e *para*, ou seja, em C-6, C-10 e C-8.

Tabela 8 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 5-hidroxi-2-estirilcromonas (**52.a-d**)

Composto	52.a	52.b	52.c	52.d
C-2	162,8	162,4	163,3	161,4
C-3	109,0	109,3	108,2	110,6
C-4	183,6	183,5	183,5	183,5
C-5	160,8	160,8	160,8	160,9
C-6	111,3	111,4	111,2	111,7
C-7	135,3	135,4	135,2	135,8
C-8	106,8	106,8	106,8	106,9
C-9	156,2	156,1	156,2	156,1
C-10	110,9	111,0	110,9	111,0
C- α	119,5	120,1	117,1	123,8
C- β	138,0	136,5	137,7	134,9
C-1'	134,7	133,2	127,5	140,8
C-2',6'	127,8	128,9	129,5	128,3
C-3',5'	129,0	129,3	114,5	124,3
C-4'	130,2	136,0	161,3	148,2

4.2.1.3. Caracterização de benziloxi-2-estirilcromonas

Nos espectros de RMN de ^1H das benziloxi-2-estirilcromonas (**51.h-j**) (exemplo apresentado na **Figura 5**) observam-se alguns sinais característicos, existindo diferenças apenas nos sinais correspondentes à ressonância dos prótons do núcleo cromona de cada uma das benziloxi-2-estirilcromonas (**51.h-j**), uma vez que só aí foram introduzidas diferentes substituições. A **Tabela 9** indica os valores encontrados para os desvios químicos de RMN de ^1H das benziloxi-2-estirilcromonas (**51.h-j**).

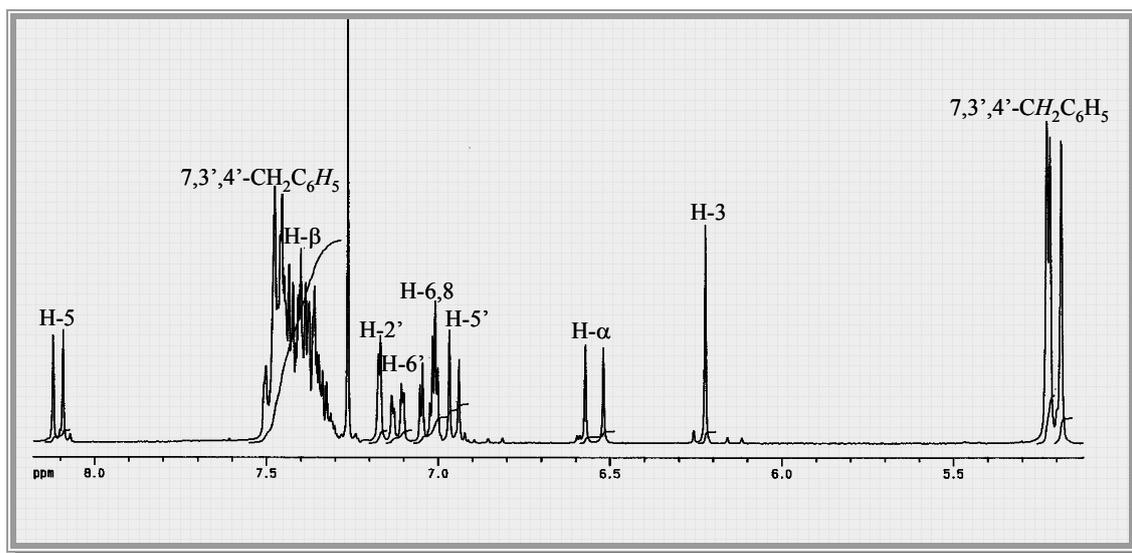


Figura 5 – Espectro de RMN de ^1H da 7,3',4'-tribenziloxi-2-estirilcromona (**50.i**)

A ressonância dos prótons metilênicos dos grupos benziloxilos surge em forma de singlete, a δ 5,12-5,28 ppm. O sinal correspondente à ressonância do próton H-3 surge a δ 6,13-6,22 ppm em forma de singlete. A δ 6,50-6,54 ppm e a δ 7,36-7,43 ppm surgem dois sinais em forma de duplete correspondentes à ressonância dos prótons H- α e H- β , respectivamente.

Os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do anel B não apresentam alterações significativas entre si, uma vez que o padrão de substituição neste anel é igual em todas benziloxi-2-estirilcromonas sintetizadas (**51.h-j**). A δ 7,16-7,17 ppm surge o sinal em forma de duplete, correspondente à ressonância de H-2', com uma constante de acoplamento característica do acoplamento a longa distância com H-6' (J 1,8-1,9 Hz). O sinal correspondente à ressonância do próton H-6' surge em forma de duplo duplete a δ 7,10-7,11 ppm, apresentando uma constante característica do acoplamento vicinal com H-

5' (J 8,2-8,4 Hz). A δ 6,94-6,95 ppm surge o sinal correspondente à ressonância de H-5' em forma de duplete.

Tabela 9 – Desvios químicos (ppm, apartir de TMS) de RMN de ^1H de benziloxi-2-estirilcromonas (**52.h-j**)

Composto	H-3	H-5	H-6	H-7	H-8	H- α	H- β	H-2'	H-5'	H-6'
52.h	6,19	-----	6,83	7,42	7,09	6,52	7,42	7,17	6,94	7,11
52.i	6,22	8,11	7,01	-----	7,05	6,54	7,43	7,17	6,95	7,10
52.j	6,13	-----	6,48	-----	6,62	6,50	7,36	7,16	6,94	7,10

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C (exemplo apresentado na **Figura 6**) identificam-se os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos metilénicos dos grupos benzilos, a δ 70,5-71,4 ppm, e os sinais correspondentes à ressonância do carbono carbonílico C-4, a δ 177,4-178,2 ppm.

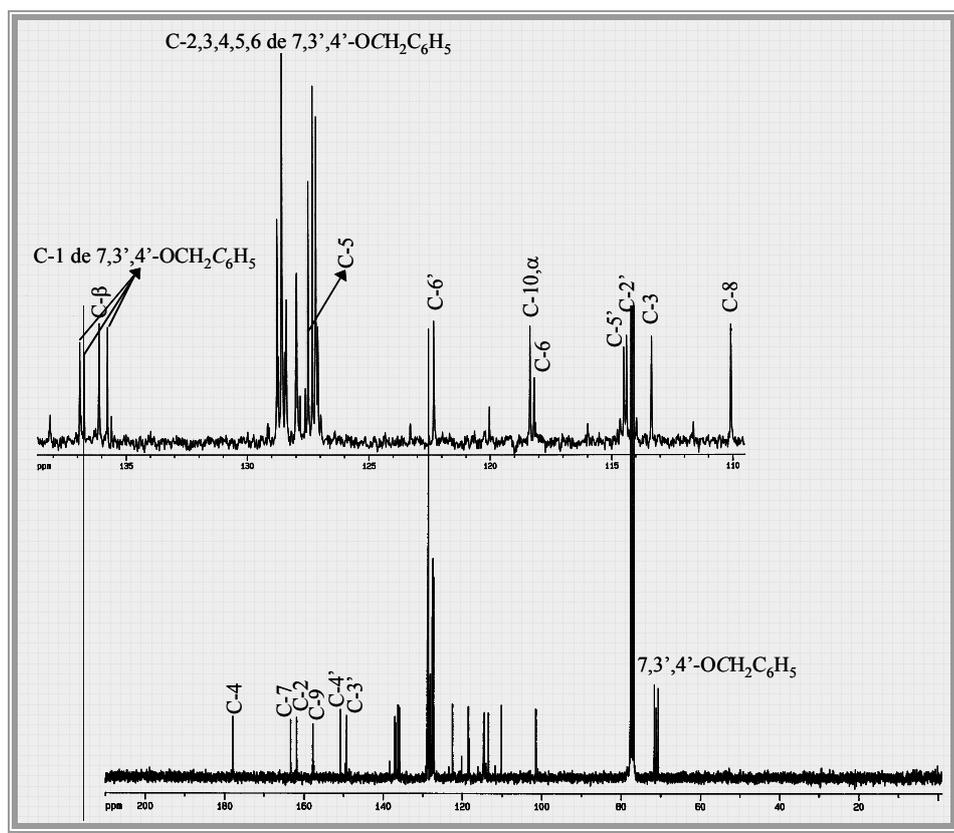


Figura 6 – Espectro de RMN de ^{13}C da 7,3',4'-tribenziloxi-2-estirilcromona (**51.i**)

Recorrendo a estudos de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR e HMBC) foi possível a identificação dos restantes sinais. A Tabela 10 apresenta os valores de desvio químico correspondentes à ressonância dos carbonos de benziloxi-2-estirilcromonas (**51.h-j**).

Tabela 10 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de benziloxi-2-estirilcromonas (**51.h-j**)

Composto	51.h	51.i	51.j
C-2	159,8	161,7	159,4
C-3	111,8	110,1	111,8
C-4	178,2	177,8	177,4
C-5	158,5	127,5	159,7
C-6	108,3	114,5	98,1
C-7	133,5	163,2	162,7
C-8	110,3	101,3	94,1
C-9	158,1	157,6	159,5
C-10	115,2	118,2	110,0
C- α	118,0	118,3	118,1
C- β	136,0	136,1	135,4
C-1'	128,6	128,4	128,6
C-2'	113,3	113,3	113,3
C-3'	149,1	149,1	149,1
C-4'	150,6	150,6	150,5
C-5'	114,4	114,4	114,4
C-6'	122,3	122,3	122,1

O espectro de HETCOR permitiu o assinalamento dos sinais correspondentes à ressonância dos carbonos ligados a protões, nomeadamente: a δ 110,1-111,8 ppm, o sinal correspondente à ressonância de C-3; a δ 118,0-118,3 ppm e 135,4-136,1 ppm, os sinais correspondentes à ressonância de C- α e de C- β , respectivamente; a δ 113,3 ppm o sinal

correspondente à ressonância de C-2', a δ 114,4 ppm o de C-5' e a δ 122,1-122,3 ppm o de C-6'.

A análise do espectro de HMBC permite identificar os sinais devidos aos carbonos que não se encontram ligados a nenhum próton, uma vez que este espectro mostra a correlação a longa distância entre prótons e carbonos. Através da análise deste espectro identificaram-se inequivocamente os sinais devidos à ressonância dos carbonos:

- C-3', a δ 149,1 ppm e C-4' a δ 150,5-150,6 ppm;
- C-1' a δ 128,6 ppm;
- Atribuir aos sinais correspondentes à ressonância dos carbonos metilénicos dos grupos benziloxilos a sua posição;
- C-2, a δ 159,4-161,7 ppm;
- C-9 e C-10, a δ 157,6-159,5 ppm e δ 110,0-120,0 ppm, respectivamente.

Os sinais devidos à ressonância dos carbonos C-3' e C-4' sofrem desvios para maiores valores de frequência relativamente às 2-estirilcromonas não substituídas no anel B, enquanto que as ressonâncias dos carbonos C-2', C-5' e C-6' apresentam desvios para menores valores de frequência, devido à presença dos substituintes dadores de electrões (grupos benzoxilos), sendo os carbonos C-2' e C-5' aqueles onde se observam maiores desvios.

4.2.2. Caracterização por espectrometria de massa das 2-estirilcromonas sintetizadas neste trabalho

Os espectros de massa de 2-estirilcromonas, além do ião molecular $M^{+\bullet}$, apresentam também outros fragmentos característicos como $[M-H]^+$, $[M-OH]^+$ e $[M-CO]^+$ e fragmentos resultantes da clivagem do núcleo cromona, $A_1^{+\bullet}$, $[A_1+H]^+$, $A_3^{+\bullet}$, $B_1^{+\bullet}$, $[B_1-H]^+$ e $[B_3-H]^+$ resultantes de reacções retro Diels-Alder (as letras A e B indicam o anel do qual deriva o fragmento) (**Figura 7**).

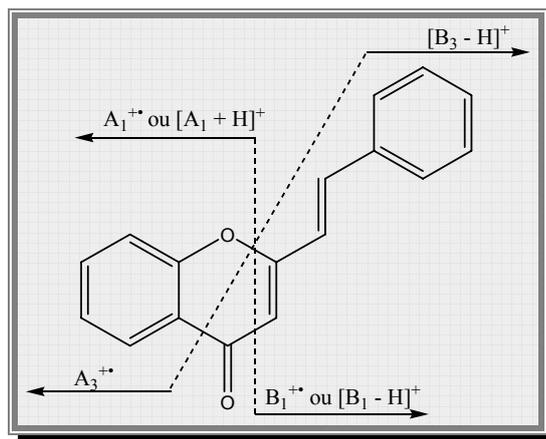


Figura 7

Os espectros de massa das 2-estirilcromonas (**51.a-d**) (apresentado um exemplo na **Figura 8**) apresentam como pico base o íon molecular M^+ ou o íon $[M-H]^+$. No entanto, são também significativos os picos referentes aos íons $[M-OH]^+$, A_1^+ , $[B_1-H]^+$, e o íon correspondente à perda do grupo substituinte (m/z 247), a intensidade destes picos depende do grupo substituinte em C-4'.

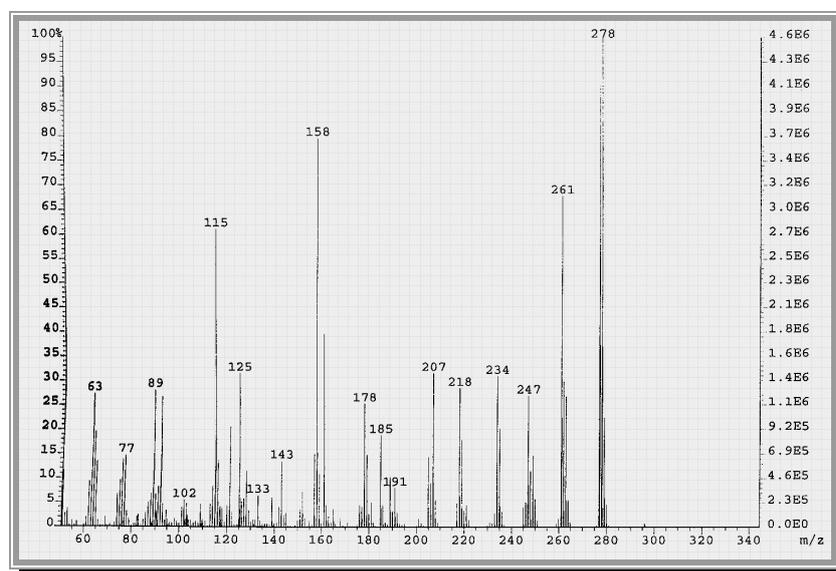


Figura 8 – Espectro de massa por impacto electrónico da 4'-metoxi-2-estirilcromona (**51.c**)

Os espectros de massa das 5-hidroxi-2-estirilcromonas (**52.a-d**) também apresentam como pico base o íon molecular M^+ ou o íon $[M-H]^+$, além destes destacam-se

também os picos referentes aos iões $[M-HCO]^+$, o ião correspondente à perda de H_2O , $A_1^{+\bullet}$, $A_3^{+\bullet}$, $B_1^{+\bullet}$ e o ião correspondente à perda do grupo substituinte (m/z 263).

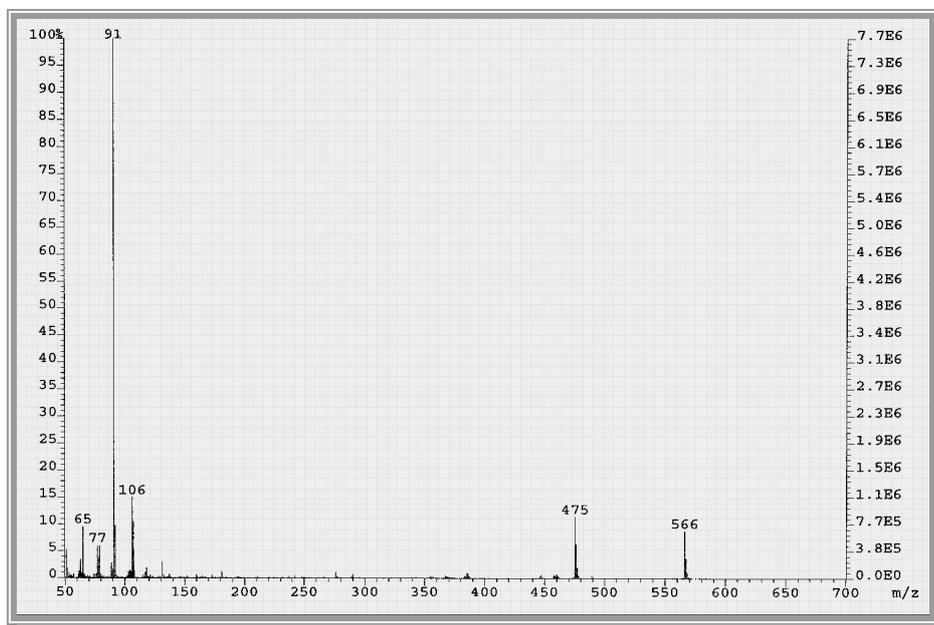
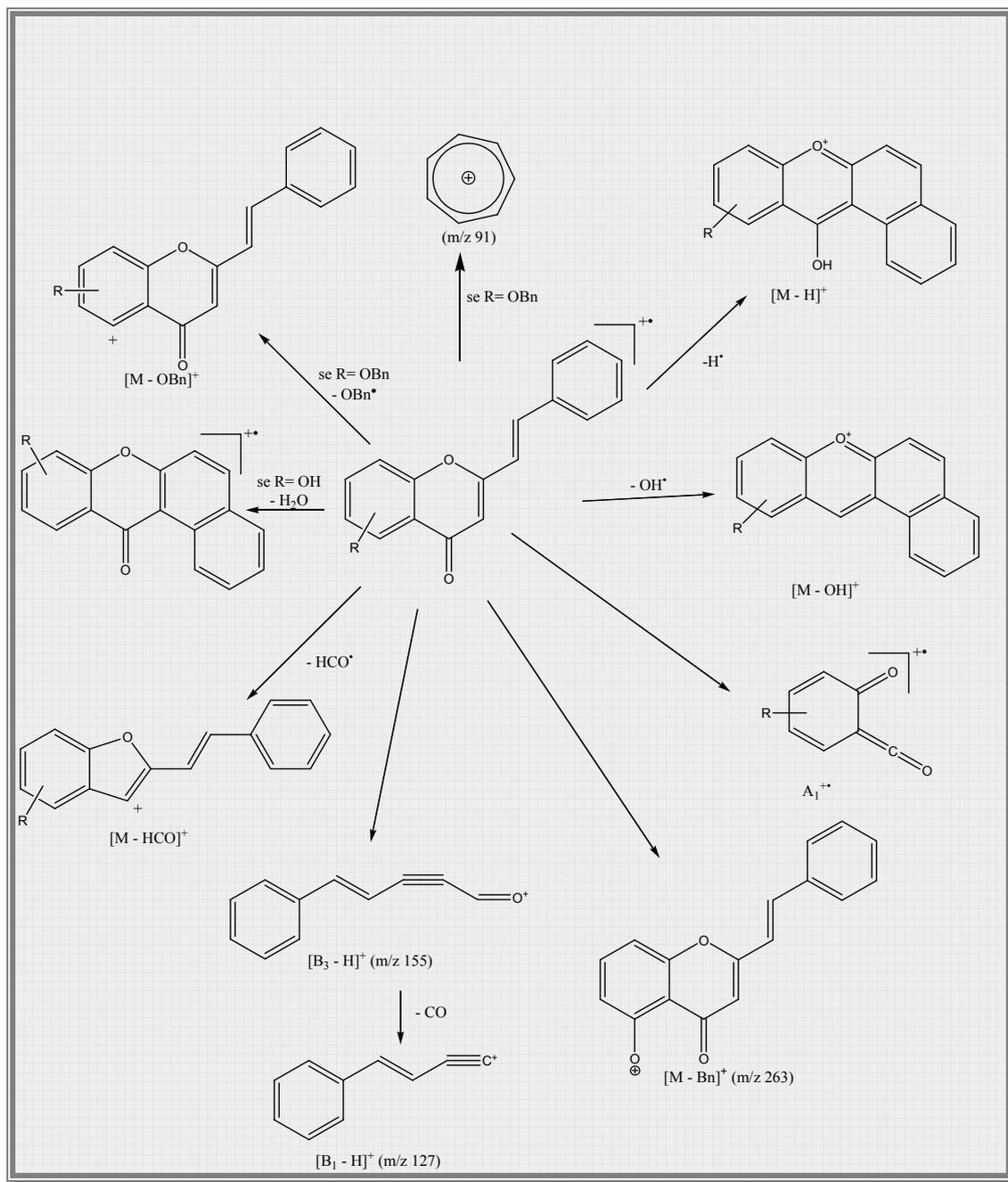


Figura 9 – Espectro de massa por impacto electrónico da 7,3',4'-tribenziloxi-2-estirilcromona (**51.i**)

As benziloxi-2-estirilcromonas (**51.h-j**) (apresentado um exemplo na **Figura 9**) apresentam espectros de massa relativamente diferentes relativamente aos derivados **51.a-d** e **52.a-d**, o seu pico base é o correspondente ao ião tropílio (m/z 91) devido à presença de vários grupos benziloxilos. Uma diferença significativa relativamente às 2-estirilcromonas anteriores é a baixa intensidade do ião molecular que varia entre 3 e 9%. Além do pico base, os picos mais significativos são correspondentes aos iões $[M-OBn]^+$ e $[M-Bn]^+$. No

Esquema XXX apresentam-se as principais vias de fragmentação destes compostos.



Esquema XXX

4.3. Caracterização estrutural de dióxidos de di-hidrotiofenos

4.3.1. Caracterização por RMN

As sulfonas sintetizadas (**Figura 10**) apresentam espectros de RMN de ^1H e ^{13}C bastante simples. O espectro de RMN de ^1H do 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno (**71.a**) apresenta um sinal em forma de singuleto a δ 4,38 ppm, correspondente à ressonância dos prótons H-1,3 e um sinal em forma de multipletto na zona aromática, a δ 7,27-7,39 ppm, correspondente à ressonância dos prótons H-4,5,6,7.

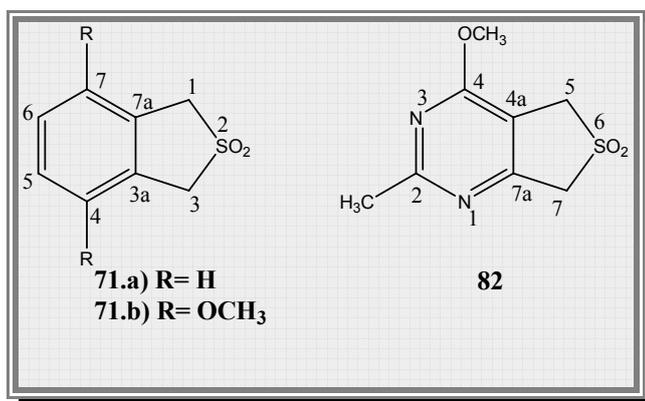


Figura 10

O espectro de RMN de ^1H da sulfona **71.b** apresenta três sinais em forma de singuleto, a δ 4,30 ppm, o sinal correspondente à ressonância de H-1,3, a δ 3,80 ppm, o sinal devido à ressonância dos prótons dos grupos metoxilos nos carbonos C-4,7, e a δ 6,79 ppm o sinal correspondente à ressonância dos prótons aromáticos H-5,6.

No espectro de RMN de ^1H da sulfona **82** a ressonância do grupo metilo em C-2 origina um sinal em forma de singuleto a δ 2,63 ppm, a δ 4,03 ppm surge o sinal, também em forma de singuleto, correspondente à ressonância dos prótons do grupo metoxilo em C-4, os sinais correspondentes à ressonância de H-5 e H-7 surgem a δ 4,29 ppm e δ 4,35 ppm, respectivamente, em forma de singuletos.

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C das sulfonas **71.a-b** permitiu a identificação dos sinais correspondentes à ressonância dos carbonos:

➤ C-1,3 a δ 54,7 ppm para **71.b** e δ 56,9 ppm para **71.a**, a presença dos grupos metoxilos exerce um efeito protector nestes carbonos;

- dos grupos metoxilo a δ 55,7 ppm;
- C-3a,7a, a δ 131,2 e 120,7 ppm, para **71.a** e **71.b**, respectivamente, um sinal de menor intensidade, uma vez que estes carbonos não estão ligados a nenhum próton, a presença dos grupos metoxilos em C-4,7 exerce um efeito protector nestes carbonos;
- C-4,7 e C-5,6 de **71.a**, a δ 128,8 e δ 126,0 ppm, respectivamente. O desvio do sinal correspondente à ressonância de C-4,7 para maiores valores de frequência é devido ao efeito sacador de electrões do grupo sulfona que exerce um efeito de desprotecção relativamente a estes carbonos;
- C-4,7 de **71.b**, a δ 149,8 ppm, devido à presença do grupo metoxilo provoca um desvio para maiores valores de frequência;
- C-5,6 de **71.b**, a δ 110,2 ppm, assim como acontece para C-4a,7a surge a menores valores de frequência devido ao efeito protector dos grupos metoxilos em C-4,7.

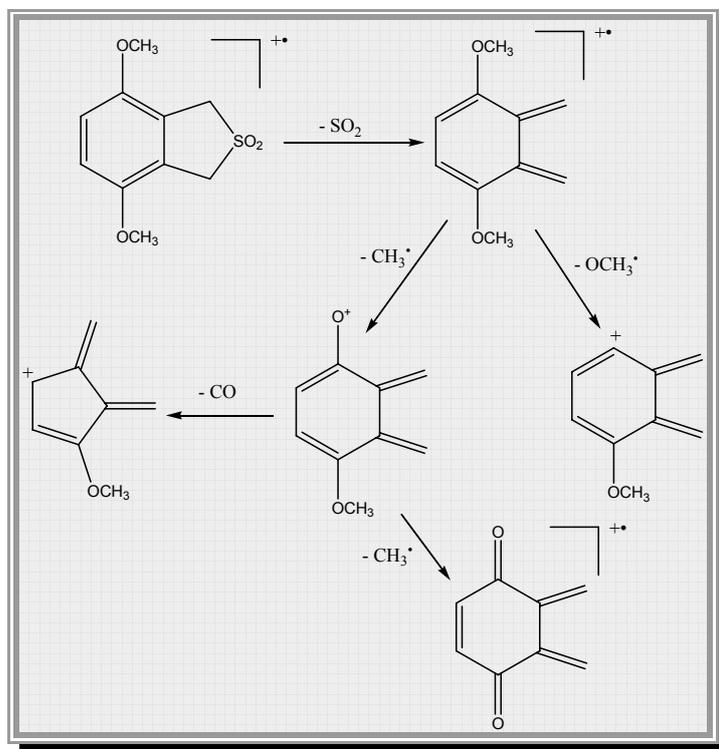
O espectro de RMN de ^{13}C da sulfona **82** apresenta:

- a δ 25,9 e 53,5 ppm, os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos dos grupos metilo em C-2 e metoxilo em C-4, respectivamente;
- a δ 54,4 e 57,9 ppm surgem os sinais correspondentes a C-5 e C-7, respectivamente;
- na zona de altas frequências surgem a δ 165,3 e 169,0 ppm, os sinais correspondentes à ressonância de C-2 e C-4, respectivamente, o sinal relativo a C-4 aparece a maiores valores de frequência devido à maior electronegatividade do oxigénio;
- a δ 108,6 ppm e a δ 159,7 ppm, aparecem os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-4a e C-7a, respectivamente; o sinal referente à ressonância de C-4a surge para menores valores de frequência devido ao efeito protector do grupo metoxilo, enquanto que a ressonância de C-7a sofre um desvio para maiores valores de frequência, dado que este se encontra ligado a um átomo bastante electronegativo.

4.3.2. Caracterização por espectrometria de massa

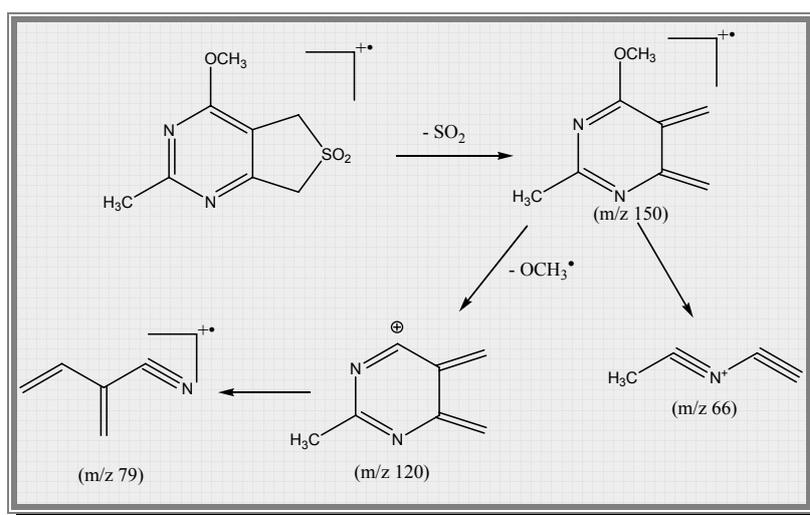
Este tipo de compostos apresentam um espectro de massa onde o pico base resulta da perda de dióxido de enxofre, ou seja, o ião molecular do *o*-quinodimetano correspondente. Os restantes picos resultam da fragmentação deste ião. A sulfona **71.a** apresenta também o pico correspondente ao ião molecular da sulfona e ao ião $[\text{M-H}]^+$ do *o*-

quinodimetano. O espectro da sulfona **71.b** apresenta além destes picos os que resultam da perda de CH_3^\bullet ou OCH_3^\bullet (**Esquema XXXI**).



Esquema XXXI

A sulfona **82** apresenta igualmente como pico base o íão molecular do *o*-quinodimetano correspondente, e picos correspondentes a fragmentos resultantes da clivagem do anel heterocíclico (**Esquema XXXII**).



Esquema XXXII

Parte II

Transformações de Diels-Alder

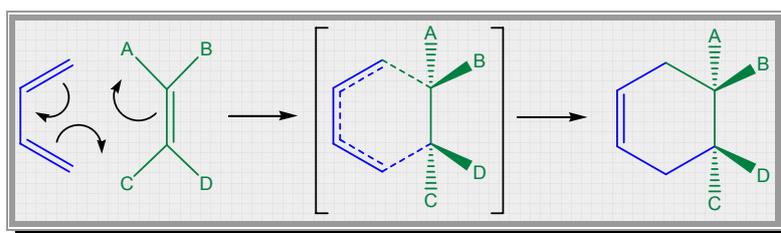
Parte II – Transformações de Diels-Alder

1. Introdução	61
1.1. Mecanismo da reacção de Diels-Alder	62
1.2. Nomenclatura dos cicloadductos sintetizados neste trabalho	64
2. Reacções de Diels-Alder de 2-estirilcromonas com <i>o</i>-quinobenzodimetanos	66
2.1. Síntese de 2-[2-(3- <i>aril</i> -1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas	66
2.2. Síntese de 2-[2-(3- <i>aril</i> -1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas	67
2.3. Síntese de 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetra- hidronaftil]}benziloxicromonas	69
3. Reacção de Diels-Alder de 2-estirilcromonas com 2-metil-4-metoxi-5,6- dimetilenopirimidina	73
3.1. Síntese de 2-[6-(7- <i>aril</i> -2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)] cromonas e de 2-[7-(6- <i>aril</i> -2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)] cromonas	73
3.2. Síntese de 2-[6-(7- <i>aril</i> -2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5- hidroxicromonas e de 2-[7-(6- <i>aril</i> -2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5- hidroxicromonas	76
4. Caracterização estrutural de 2-(1,2,3,4-tetra-hidronaftil)cromonas	79
4.1. Caracterização por RMN	79
4.1.1. Caracterização de 2-[2-(3- <i>aril</i> -1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas	79
4.1.2. Caracterização de 2-[2-(3- <i>aril</i> -1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas ..	86
4.2. Caracterização por espectrometria de massa	93
5. Caracterização de 2-[2-(3-<i>aril</i>-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8- dimetoxinaftil)]benziloxicromonas	97
5.1. Caracterização por RMN	97
5.2. Caracterização por espectrometria de massa	105

6. Caracterização das 2-[6-(7-<i>aril</i>-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas e de 2-[7-(6-<i>aril</i>-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas	107
6.1. Caracterização por RMN	107
6.2. Caracterização por espectrometria de massa	120
7. Caracterização estrutural das 2-[6-(7-<i>aril</i>-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas e das 2-[7-(6-<i>aril</i>-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas	124
7.1. Caracterização por RMN	124
7.2. Caracterização por espectrometria de massa	136

1. Introdução

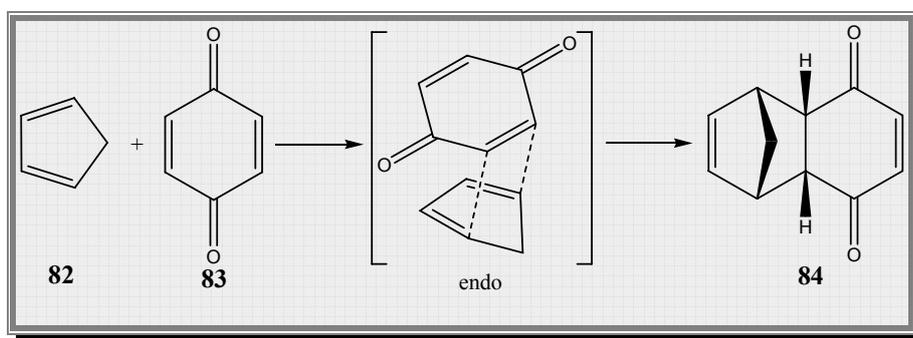
A reacção de Diels-Alder é considerada uma das reacções mais interessantes e útil em síntese orgânica, sendo uma via fácil de obtenção de compostos cíclicos.⁶⁸ Esta reacção acontece igualmente na natureza, existindo enzimas que catalisam reacções deste tipo.⁶⁹ A reacção envolve a adição de um composto insaturado, o dienófilo, a um dieno conjugado, formando duas novas ligações num único passo, tendo a vantagem de não ser necessário a adição de qualquer outro reagente, como por exemplo um ácido ou uma base, que pudessem afectar outros grupos funcionais na molécula. A reacção de Diels-Alder é incluída na classe das reacções pericíclicas, não há formação de nenhuma espécie intermediária apenas um estado de transição que envolve a deslocação de três pares de electrões π em círculo e seis átomos de carbono, podendo ser chamada de reacção de cicloadição [4+2].⁷⁰ Uma condição essencial para a ocorrência da reacção é que o dieno esteja em conformação *s-cis*, as duas ligações duplas orientadas para o mesmo lado, ou tem de ter capacidade de atingir esta conformação; se o dieno estiver limitado à conformação *s-trans* a reacção de Diels-Alder não poderá ocorrer. A estereoquímica e regioquímica dos produtos pode ser controlada pela escolha adequada dos reagentes, por esta razão esta reacção é considerada estereoespecífica e estereosselectiva (**Esquema XXXIII**).^{71,72,73,74}



Esquema XXXIII

O interesse e aplicabilidade da reacção aumentou com a possibilidade de utilização de vários tipos de dienos,^{75,76} heterodienos,^{77,78,79,80,81,82} dienófilos,⁸³ heterodienófilos⁷⁰ e a possibilidade de realizar reacções de Diels-Alder intramoleculares,^{84,85,86} podendo ser sintetizados vários tipos de compostos cíclicos. Podem ser ainda utilizados catalisadores, por exemplo ácidos de Lewis, que orientem a reacção para um determinado produto.^{87,88,89,90} A reacção apresenta normalmente bons rendimentos.

Esta transformação foi descoberta, em 1928, por Otto Diels e Kurt Alder ao identificarem os produtos resultantes da reacção entre o ciclopentadieno (**82**) e a quinona (**84**) (**Esquema XXXIV**), prevendo desde logo a sua aplicação na síntese de vários tipos de compostos naturais. No entanto não se verificaram avanços significativos na sua utilização em síntese orgânica até à atribuição, a Otto Diels e Kurt Alder, do prémio Nobel da química, em 1950, pela sua descoberta. Em 1952, Woodward e colaboradores, adoptaram a reacção de Diels–Alder para a síntese de esteróides, a cortisona e o colesterol, verificando a utilidade desta na síntese estereosselectiva de compostos policíclicos, desde então foram publicados inúmeros trabalhos envolvendo transformações de Diels-Alder.⁷⁰



Esquema XXXIV

1.1. Mecanismo da reacção de Diels-Alder

De entre as transformações pericíclicas, a reacção de Diels-Alder é a mais conhecida e mais utilizada em síntese orgânica. Nesta acontece a adição de um dieno conjugado a uma ligação dupla, pertencente ao dienófilo, resultando sempre num anel de seis lados, o mecanismo da reacção envolve a movimentação de 4 electrões π do dieno e 2 electrões π do dienófilo, por esta razão esta reacção é muitas vezes referida como uma reacção de cicloadição 4+2.^{70,71,72}

Existe alguma controvérsia em torno da discussão do seu mecanismo, esta reacção era normalmente considerada uma reacção concertada envolvendo apenas um passo e sem formação de espécies intermediárias.⁷¹ As principais evidências que apontam para o mecanismo concertado na maior parte das reacções de Diels-Alder são: a elevada estereoespecificidade relativamente ao dieno e ao dienófilo, se houvesse formação de espécies di-radicais ou di-iónicas livres a conformação provavelmente não seria mantida; e a reactividade dos reagentes não é dependente do solvente utilizado, se a reacção ocorresse

via formação de espécies iónicas a utilização de solventes polares conduzia ao aumento da reactividade.⁹¹ No entanto, Greiger e colaboradores,⁹² com base em dados físico-químicos, sugeriram que o mecanismo envolvia a formação inicial de uma espécie di-radicalar seguida da formação do anel. Outra teoria mecanística, considera a formação de uma espécie di-iónica seguida da formação do anel.

Na discussão dos resultados obtidos neste trabalho considera-se que a reacção segue o mecanismo baseado na “Teoria das Orbitais Fronteira” considerando a reacção como concertada, uma vez que este explica melhor os resultados obtidos e justifica a regioselectividade e estereoespecificidade da reacção.

Esta teoria considera que em reacções concertadas as orbitais moleculares dos reagentes são convertidas continuamente por sobreposição em orbitais moleculares dos produtos. Segundo esta teoria a regioquímica e estereoquímica da reacção não é dependente de factores estereo mas sim das interacções entre orbitais moleculares. Embora existam algumas deficiências na explicação da regioquímica observada na reacção de Diels-Alder quando são utilizados dienos e dienófilos mais complexos, esta teoria explica na maioria dos casos os resultados obtidos.^{71,72}

As propriedades das orbitais moleculares dos reagentes envolvidos, energia e simetria, determinam quais podem ser transformadas em orbitais moleculares do produto. Segundo a teoria das orbitais fronteira a reacção ocorre se for possível a sobreposição das orbitais moleculares ocupadas de maior energia (HOMO) de um dos reagentes com todas as orbitais moleculares vazias de menor energia (LUMO) do outro reagente.

Usualmente na reacção de Diels-Alder os electrões movimentam-se da orbital HOMO do dieno para a orbital LUMO do dienófilo. Neste caso a introdução de substituintes dadores de electrões no dieno e a introdução de substituintes sacadores de electrões no dienófilo aumenta a sua reactividade. No entanto, quando o dieno é mais pobre em electrões do que o dienófilo o movimento dos electrões é inverso, ou seja, estes movimentam-se da orbital HOMO do dienofilo para a orbital LUMO do dieno. Desta forma o efeito dos grupos substituintes é contrário ao que acontecia no caso anterior, este tipo de reacção é chamada de Diels-Alder inversa.⁷¹

No diagrama apresentado na **Figura 11** indica-se qual a simetria das orbitais moleculares, podendo ser simétricas (S) ou anti-simétricas (A). Segundo o princípio da conservação da simetria das orbitais, apenas aplicável a reacções concertadas, algumas

reações são permitidas e outras proibidas; as reações acontecem de forma a que sejam mantidas o máximo de ligações durante o decorrer da reação.

A sobreposição simultânea em fase das orbitais HOMO e LUMO é uma condição necessária para que este tipo de reação ocorra, ou seja, o lóbulo positivo da orbital HOMO de um dos reagentes tem de se sobrepôr ao lóbulo positivo da orbital LUMO do outro reagente e vice-versa, permitindo a transferência de carga em ambas as direcções. Esta transferência nem sempre acontece de forma sincronizada, uma das ligações pode ser formada em maior extensão de que a outra mas a sua formação é sempre concertada.

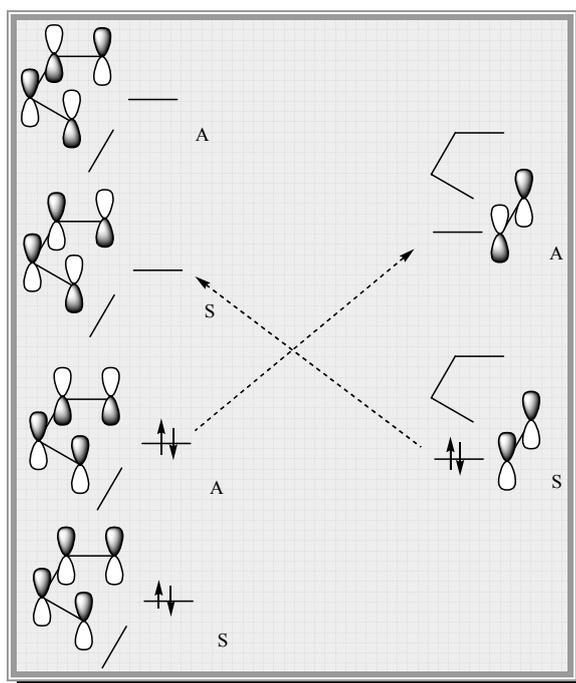


Figura 11

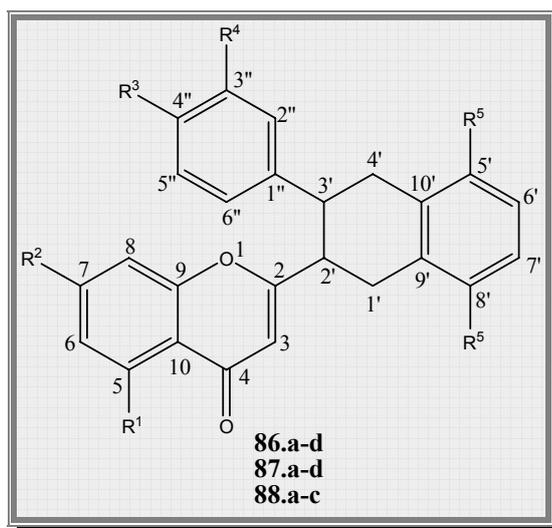
1.2. Nomenclatura dos cicloadductos sintetizados neste trabalho

Os nomes de compostos constituídos por vários sistemas cíclicos (simples ou policíclicos) são atribuídos, segundo a IUPAC, tendo como base um dos sistemas e considerando os outros como substituintes. O sistema base é escolhido segundo a ordem de prioridade seguinte:

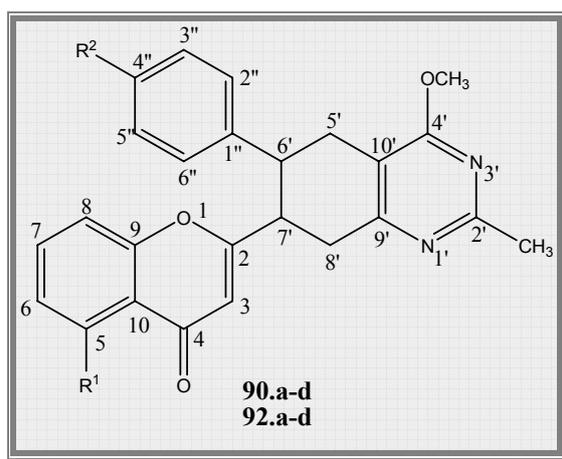
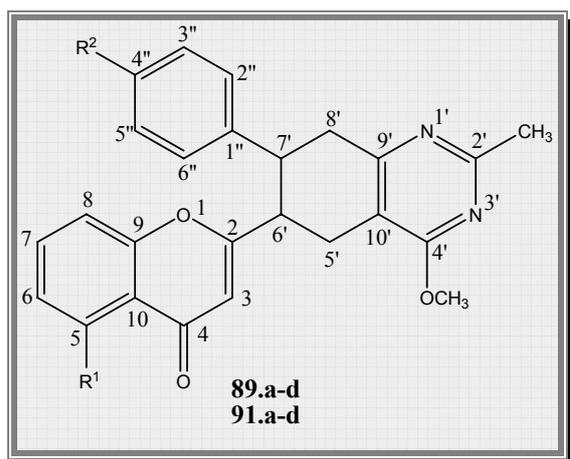
- i) o sistema que contenha o maior número de anéis;
- ii) o sistema que contenha o anel com maior número de átomos;
- iii) o sistema menos hidrogenado.

Neste trabalho o nome dos compostos sintetizados é atribuído a partir do núcleo cromona. Os compostos são considerados derivados de cromonas contendo na posição C-2 um grupo naftilo ou quinazolina, e este por sua vez contém um grupo fenilo entre outros. A numeração dos carbonos para fins de caracterização por RMN de ^1H e de ^{13}C é também atribuída segundo as mesmas regras, estando indicada nas estruturas seguintes.

➤ 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (86.a-d, 87.a-d, 88.a-c)



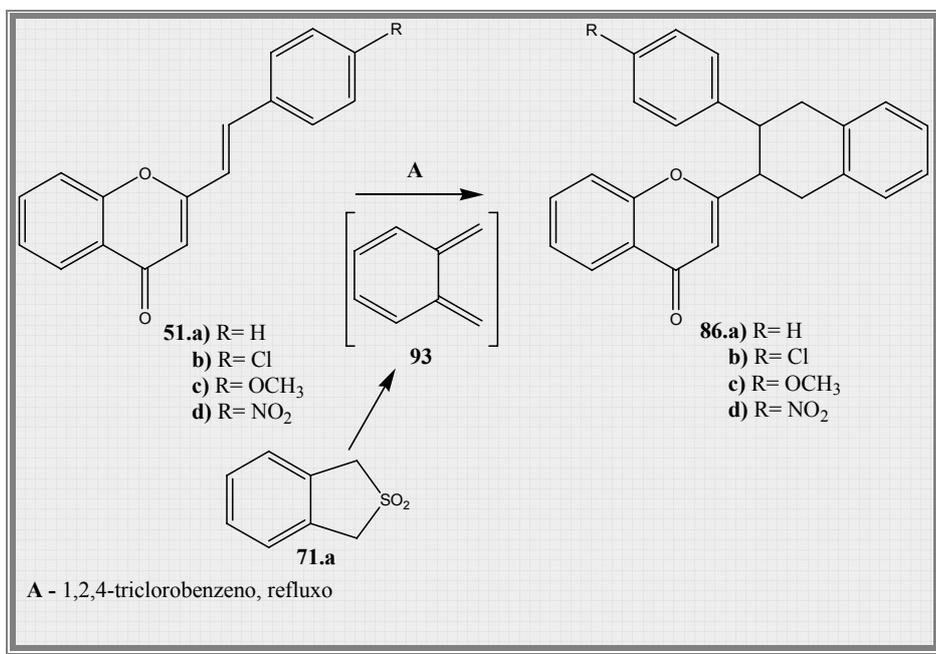
➤ 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromonas e 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromonas (89.a-d, 90.a-d, 91.a-d, 92.a-d)



2. Reacções de Diels-Alder de 2-estirilcromonas com *o*-quinobenzodimetanos

2.1. Síntese de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas

Como já foi referido anteriormente, o *o*-quinobenzodimetano (**93**) foi gerado “*in situ*” por eliminação térmica de dióxido de enxofre, a partir da sulfona correspondente (**71.a**), na presença de 2-estirilcromonas (**51.a-d**), obtendo-se desta forma os cicloaductos (**86.a-d**) (Esquema XXXV). A reacção foi realizada em 1,2,4-triclorobenzeno, tendo-se adicionado 1,5 equivalentes molares de sulfona (**71.a**) às 2-estirilcromonas (**51.a-d**), e a mistura reaccional foi deixada em refluxo, num banho de areia, durante 10 horas. Após este período adicionaram-se mais 0,5 equivalentes molares de sulfona (**71.a**) e prolongou-se o refluxo por mais 14 horas, de seguida, terminou-se a reacção, apesar de, em alguns casos, ainda haver alguma quantidade de 2-estirilcromona na mistura reaccional, uma vez que se pretendia analisar a reactividade da reacção nas mesmas condições reactivas e no mesmo tempode reacção.



Esquema XXXV

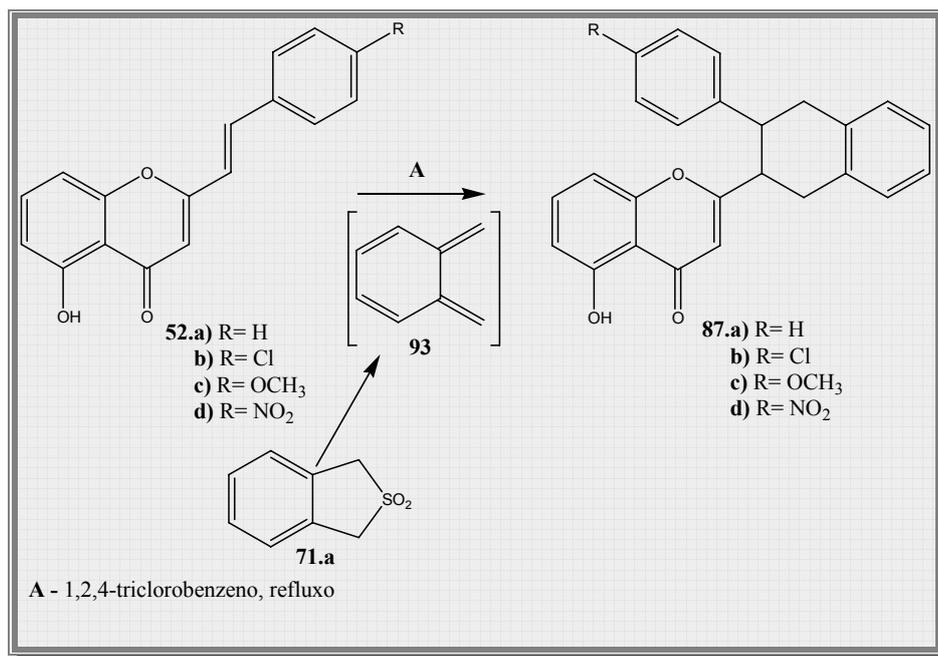
Analisando os resultados obtidos nesta transformação (**Tabela 11**) verifica-se, nas condições usadas, uma maior conversão relativa pela introdução de grupos substituintes sacadores de electrões na posição C-4' da 2-estirilcromona em relação à introdução de grupos dadores de electrões. Este facto não é de forma alguma imprevisível, tendo em conta o mecanismo da reacção de Diels-Alder. A presença de grupos sacadores de electrões no dienófilo diminui a densidade electrónica da ligação dupla $C\alpha=C\beta$ e a energia da sua orbital LUMO, por consequência diminui também a energia de activação da reacção aumentando a sua reactividade. O rendimento mais elevado observado na reacção verifica-se com a 2-estirilcromona (**51.a**), é devido ao efeito sacador do grupo carbonilo por ressonância na ligação dupla $C\alpha=C\beta$.

Tabela 11 – Rendimentos obtidos na síntese das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**86.a-d**)

Composto	Substituinte R	Rendimento (%)	2-Estirilcromona recuperada (%)
86.a	H	89	0
86.b	Cl	76	3
86.c	OCH ₃	62	24
86.d	NO ₂	80	0

2.2. Síntese de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas

A síntese das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas (**87.a-d**) foi realizada por reacção de Diels-Alder entre 5-hidroxi-2-estirilcromonas (**52.a-d**) e o o-quinobenzodimetano (**93**) formados “*in situ*” a partir da sulfona (**71.a**) (**Esquema XXXVI**). A reacção é realizada nas mesmas condições utilizadas na síntese das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**86.a-d**), à solução de 5-hidroxi-2-estirilcromona (**52.a-d**) em 1,2,4-triclorobenzeno adicionaram-se 1,5 equivalentes molares de sulfona (**71.a**), a mistura reaccional foi deixada em refluxo, durante 10 horas. Após este período adicionaram-se mais 0,5 equivalentes molares de sulfona (**70.a**) deixou-se a mistura reaccional em refluxo por mais 14 horas. Decorridas 24 horas de reacção desde o seu início desligou-se o aquecimento e procedeu-se à purificação dos compostos obtidos.



Esquema XXXVI

Devido à presença do grupo hidroxilo na posição C-5 pensou-se que a adição de um ácido de Lewis pudesse exercer alguma influência nos rendimentos obtidos e na velocidade da reacção, seguindo o procedimento anterior, utilizando a 2-estirilcromona (**52.a**), adicionou-se à mistura 1 equivalente molar de cloreto de alumínio.

A adição de ácidos de Lewis, como catalisadores, em reacções de Diels-Alder para aumentar a velocidade da reacção e/ou aumentar a sua regioselectividade já se encontra descrita na literatura.⁸⁸ Quando os reagentes são assimétricos a complexação de ácidos de Lewis com o grupo sacador de electrões do dienófilo diminui a energia da orbital LUMO, diminuindo a energia de activação da reacção. Por vezes a presença destes catalisadores influencia a interacção entre grupos substituintes no estado de transição conduzindo à formação preferencial de um isómero.

No caso em estudo, pensou-se que a complexação do cloreto de alumínio com o grupo hidroxilo e o grupo carbonilo das 2-estirilcromonas (**52.a-d**) aumentasse o carácter sacador deste grupo, provocando uma diminuição da densidade electrónica na ligação dupla $C\alpha=C\beta$ e aumentando a sua reactividade. No entanto, verificou-se que este efeito não era muito significativo. Enquanto que, sem a adição de cloreto de alumínio a reacção demorou 24 horas e foi obtido um rendimento de 76%, com o cloreto de alumínio diminuiu-se o tempo de reacção para 10 horas mas o seu rendimento foi inferior, 65%. Por esta razão, optou-se por não adicionar cloreto de alumínio nas reacções seguintes uma vez

que se pretendia obter o melhor rendimento possível. Os rendimentos obtidos para cada um dos aductos estão apresentados na **Tabela 12**.

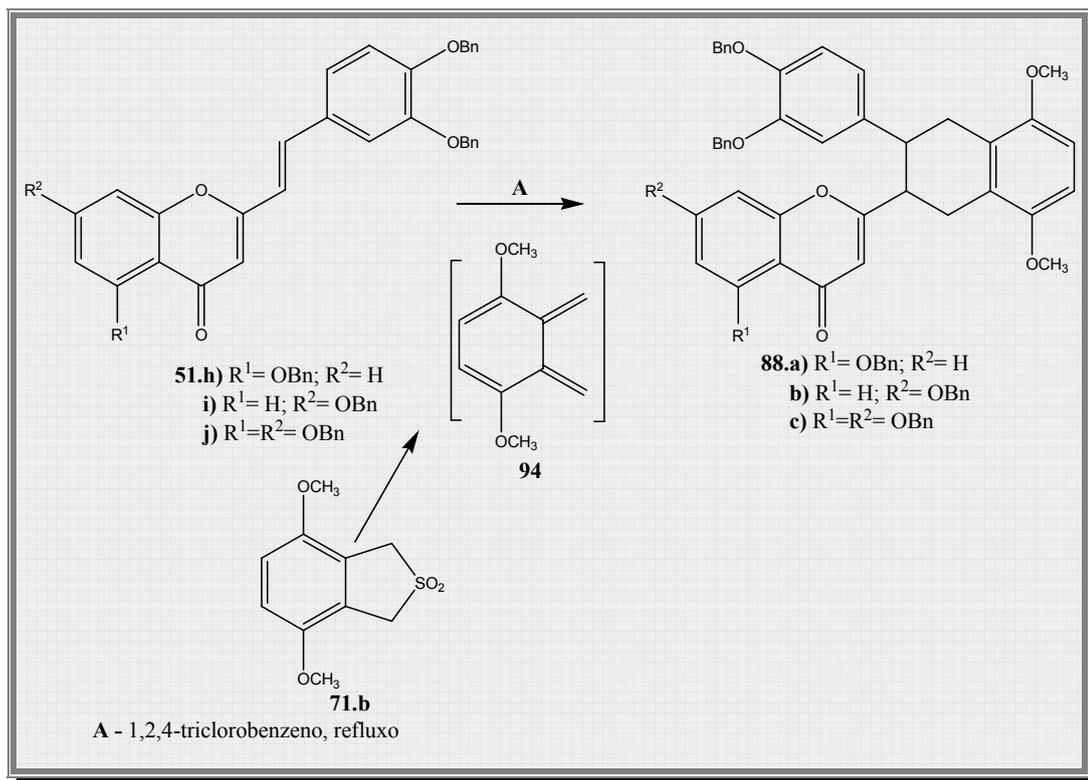
Tabela 12 – Rendimentos obtidos na síntese de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas (**87.a-d**)

Composto	Substituinte R	Rendimento (%)	2-Estirilcromona recuperada (%)
87.a	H	76	9
87.b	Cl	76	5
87.c	OCH ₃	63	20
87.d	NO ₂	79	0

Comparando os dados da **Tabela 12** e da **Tabela 11** pode-se constatar que a introdução do grupo 5-hidroxilo não provocou alterações significativas nos rendimentos de formação dos cicloaductos das reacções de Diels-Alder de 2-estirilcromonas com o *o*-quinobenzodimetano (**93**). No entanto, a 5-hidroxi-2-estirilcromona (**52.a**) parece apresentar menor reactividade do que a 2-estirilcromona correspondente (**51.a**).

2.3. Síntese de 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]}benziloxicromonas

As 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]}benziloxicromonas (**88.a-c**) foram obtidas por reacção de Diels-Alder entre benziloxi-2-estirilcromonas (**51.h-j**) e o *o*-quinobenzodimetano (**94**) formado “*in situ*” a partir da sulfona (**71.b**). A reacção é realizada nas mesmas condições utilizadas na síntese das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**86.a-d**) e das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas (**87.a-d**). À solução da benziloxi-2-estirilcromona (**51.h-j**) em 1,2,4-triclorobenzeno adicionaram-se 1,5 equivalentes molares de sulfona (**71.b**), a mistura reaccional foi deixada em refluxo, durante 3 horas. Após este período adicionaram-se mais 0,5 equivalentes molares de sulfona (**71.b**) deixou-se a mistura reaccional em refluxo por mais 2 horas. Decorridas 5 horas de reacção desde o seu início desligou-se o aquecimento e procedeu-se à purificação dos compostos obtidos. (**Esquema XXXVII**)

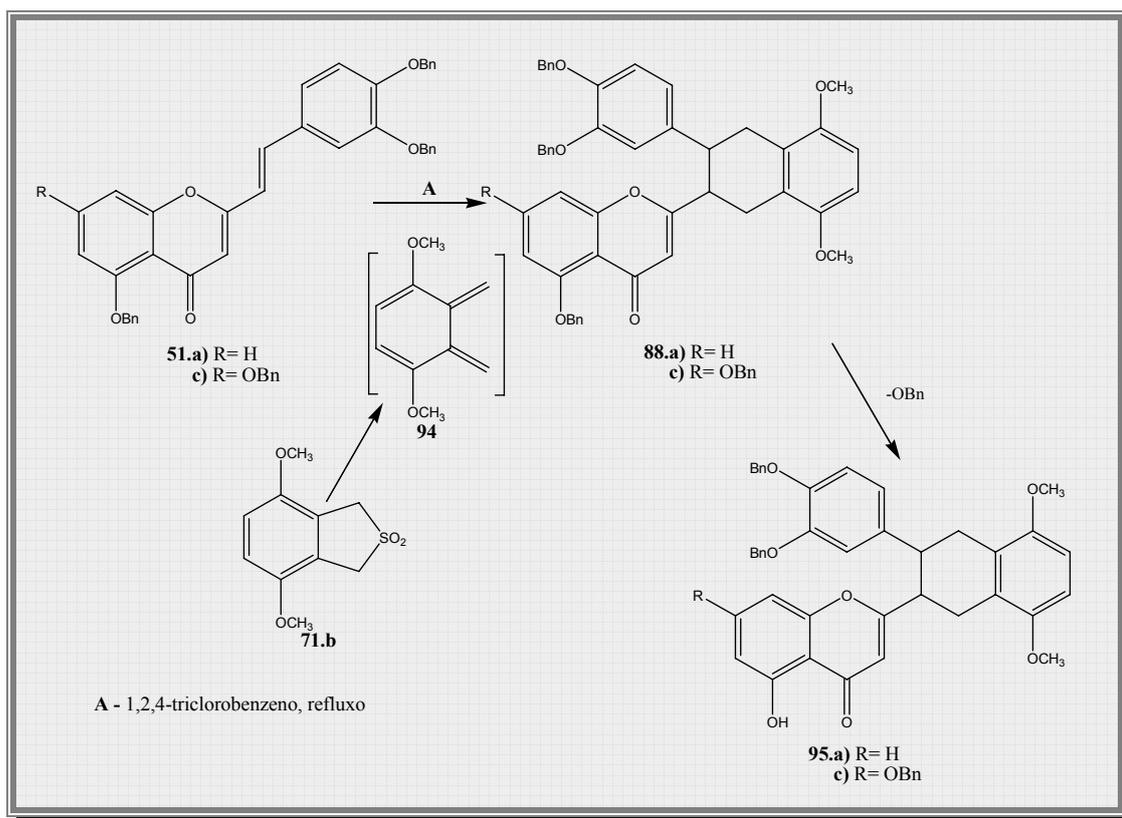


Esquema XXXVII

A duração desta reacção tem uma grande influência nos resultados obtidos. A reacção das 2-estirilcromonas (**51.h** e **51.j**) com o *o*-quinobenzodimetano (**94**) foi controlada por tlc, no entanto, o R_f dos aductos pretendidos (**88.a** e **88.c**) e das 2-estirilcromonas de partida é bastante similar, este facto induziu em erro a apreciação do termino da reacção prolongando-se esta por 10 horas. Nestas condições obtiveram-se as respectivas 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]}-5-hidroxycromonas em baixo rendimento (5-8%). Estes compostos são resultantes da posterior clivagem dos grupos 5-benziloxilo dos correspondentes cicloaductos **88.a** e **88.c**. (Esquema XXXVIII)

Tabela 13 - Rendimentos obtidos na síntese de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-benziloxicromonas (**88.a-d**)

Composto	Rendimento (%)	2-Estirilcromona recuperada (%)
88.a	76	9
88.b	76	5
88.c	63	20



Esquema XXXVIII

Após a análise por RMN de ^1H da fracção que se pensava serem as 2-estirilcromonas iniciais (**51.h** e **51.j**), verificou-se ser o aducto pretendido. Tendo em conta este facto diminuiu-se o tempo de reacção para 5 horas, para minimizar a formação das 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]}-5-hidroxycromonas (**95.a** e **95.c**), obtendo-se apenas desta forma os cicloaductos pretendidos (**88.a** e **88.c**) em bons rendimentos (**Tabela 13**).

Como se pode verificar pela análise da **Tabela 13**, a introdução de um segundo grupo benziloxilo no anel cromona diminui a reactividade da 2-estirilcromona como

dienófilo, esta diminuição da reactividade pode ser devida ao aumento da densidade electrónica no núcleo cromona, o carácter sacador de electrões do grupo carbonilo é diminuído, uma vez que o grupo benziloxilo é um grupo dador de electrões, por consequência a densidade electrónica da ligação dupla $C\alpha=C\beta$. No caso de existir somente um grupo benziloxilo no núcleo cromona, a alteração da posição em que este se encontra ligado, em C-5 ou C-7, não provoca alterações significativas na reactividade destes compostos.

3. Reacção de Diels-Alder de 2-estirilcromonas com 2-metil-4-metoxi-5,6-dimetilenopirimidina

Os compostos contendo unidades do tipo quinazolina e 5,6,7,8-tetra-hidroquinazolina (**Figura 12**) demonstraram possuir importantes actividades biológicas; nomeadamente, actividade antibacteriana,^{93,94} antifúngica,^{95,96} anti-oxidante,⁹⁷ anti-inflamatória e anti-tumoral.^{98,99} alguns compostos deste tipo foram patenteados por demonstrarem possuir propriedades farmacológicas,^{100,101,102,103,104} e biocidas.^{105,106} Por esta razão, a integração deste tipo de sistema em compostos heteropolicíclicos tem grande interesse uma vez que poderá aumentar o seu potencial biológico. A síntese de compostos com vários tipos de sistemas heterocíclicos pode ser bastante complexa e o desenvolvimento de novas estratégias de síntese para a obtenção deste tipo de compostos é muito importante. As reacções de Diels-Alder intra e intermoleculares envolvendo hetero-o-quinodimetanos são uma via de síntese nova e bastante versátil. Neste trabalho foram sintetizados, por esta via, alguns compostos policíclicos contendo os núcleos cromona e 5,6,7,8-tetra-hidroquinazolina.

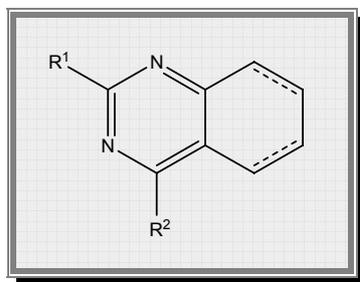


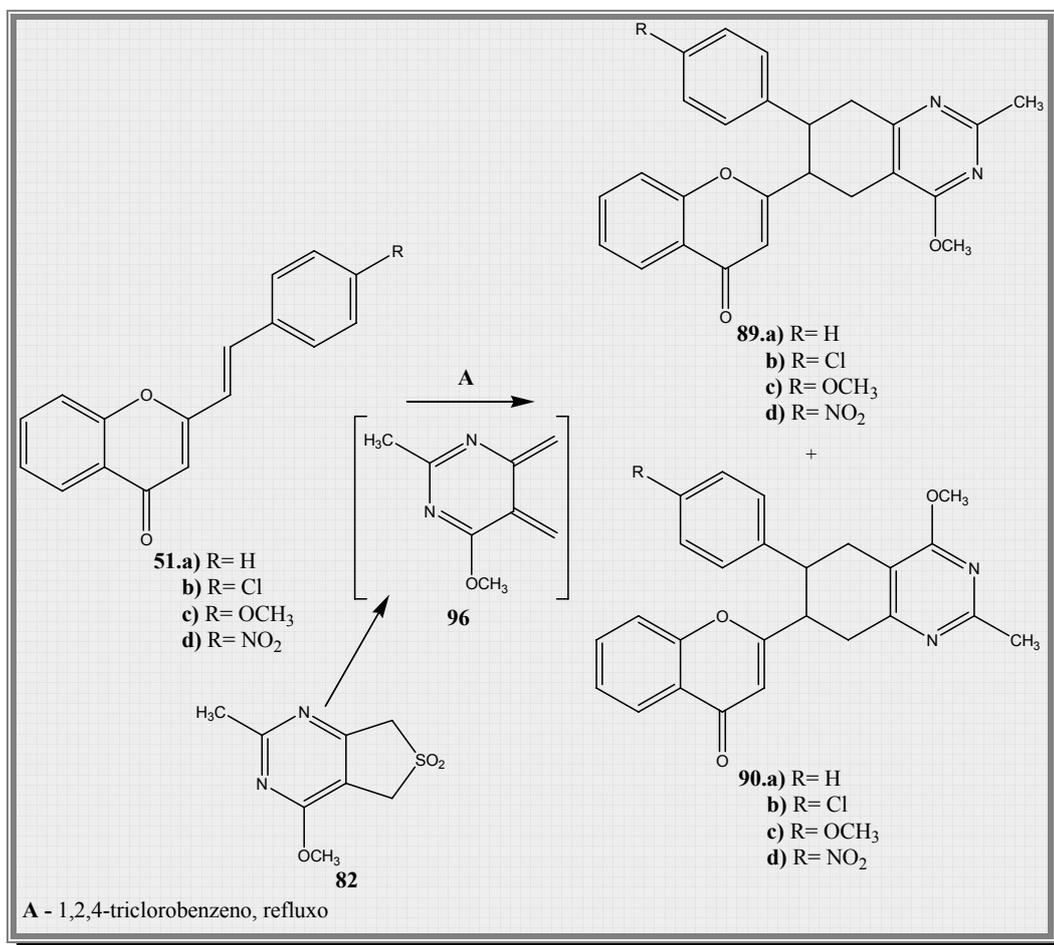
Figura 12

3.1. Síntese de 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)] cromonas e de 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)] cromonas

A reacção de Diels-Alder das 2-estirilcromonas (**51.a-d**) com a 2-metil-4-metoxi-5,6-dimetilenopirimidina (**96**), gerada “*in situ*” a partir da pirimidina sulfona correspondente (**82**), resultou na formação de dois isómeros estruturais, devido à assimetria de ambos os reagentes de partida, a 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-

hidroquinazolil]cromona (**89.a-d**) e a 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromona (**90.a-d**) (**Esquema XXXIX**). A reacção foi realizada em 1,2,4-triclorobenzeno em refluxo, em banho de areia. À solução de 2-estirilcromona (**51.a-d**) foram adicionados 1,5 equivalentes molares de sulfona (**82**) e a mistura reaccional foi deixada em refluxo durante 6 horas. Após este período adicionaram-se mais 0,5 equivalentes molares de sulfona e prolongado o refluxo por mais 4 horas. Apesar da existência de alguma 2-estirilcromona de partida após 10 horas desde o seu início, terminou-se a reacção.

Este procedimento foi estabelecido após vários ensaios, verificando-se nestes que o aumento do tempo de reacção não se traduzia numa melhoria dos rendimentos obtidos mas apenas no aumento da degradação dos produtos da reacção.



Esquema XXXIX

Pela análise da **Tabela 14** verifica-se que o rendimento total depende do grupo substituinte em C-4' da 2-estirilcromona (**51.a-d**) de partida. Assim como acontece na

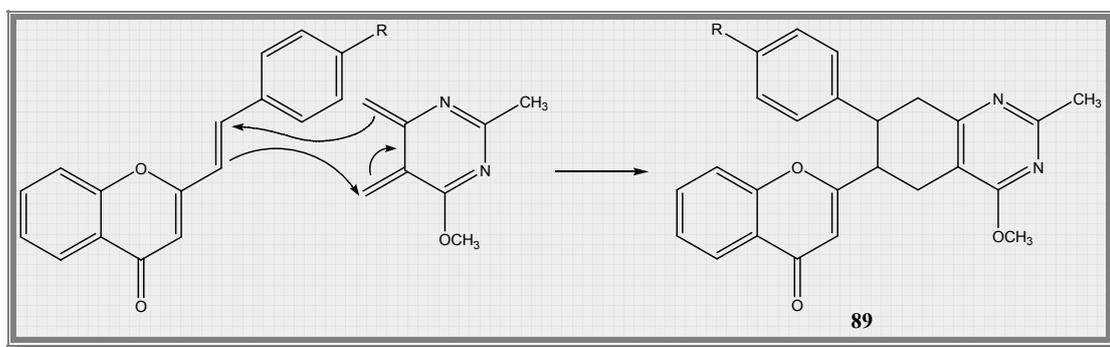
reação com *o*-quinobenzodimetano, a introdução de grupos sacadores de electrões no dienófilo, a 2-estirilcromona, aumenta o rendimento da conversão enquanto que grupos dadores de electrões provoca uma diminuição.

Tabela 14 – Rendimentos obtidos na síntese da 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromona (**89.a-d**) e da 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromona (**90.a-d**)

Substituinte R	Rendimento Composto 89 (%)	Rendimento Composto 90 (%)	Rendimento 89 + 90 (%)	2-Estirilcromona recuperada (%)
a) H	43	32	75	13
b) Cl	42	32	74	20
c) OCH ₃	37	26	63	36
d) NO ₂	43	38	81	7

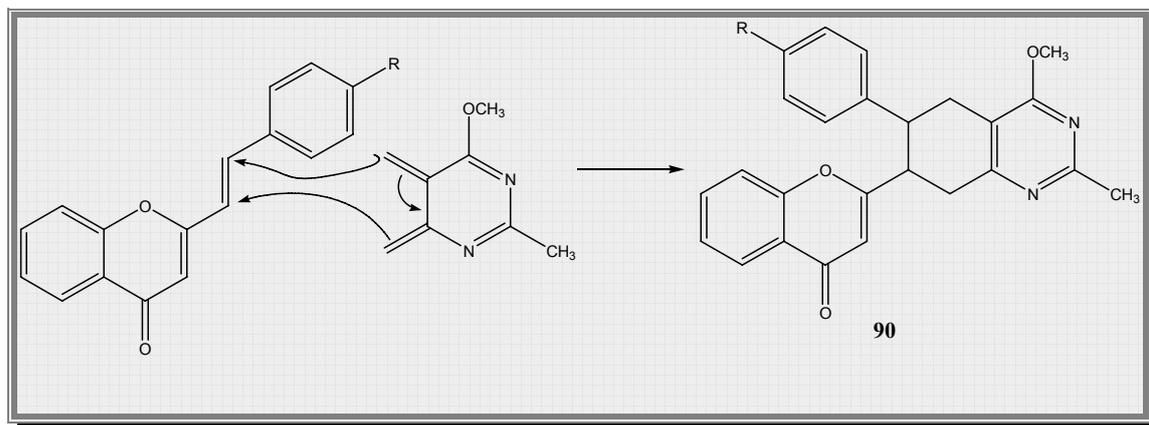
Analisando agora os rendimentos obtidos em termos de selectividade da reacção verifica-se que o rendimento obtido para os aductos (**90.a-d**) são ligeiramente inferiores e são mais dependentes da substituição em C-4' da 2-estirilcromona.

A interpretação da reacção de Diels-Alder segundo a teoria das orbitais fronteira prevê que a regioselectividade da reacção depende da interacção mais favorável entre a orbital HOMO do dieno e a orbital LUMO do dienófilo. Tendo em conta este facto e os rendimentos obtidos para os aductos (**89.a-d**), que não apresentam variações significativas devidas à substituição no anel B da 2-estirilcromona, parece que o grupo mais influente neste caso é o carbonilo, sendo estes resultados explicados pela teoria das orbitais fronteira, assim, o grupo dador de electrões do dieno, o grupo metoxilo, fica espacialmente mais perto do grupo sacador do dienófilo, o grupo carbonilo (**Esquema XL**).



Esquema XL

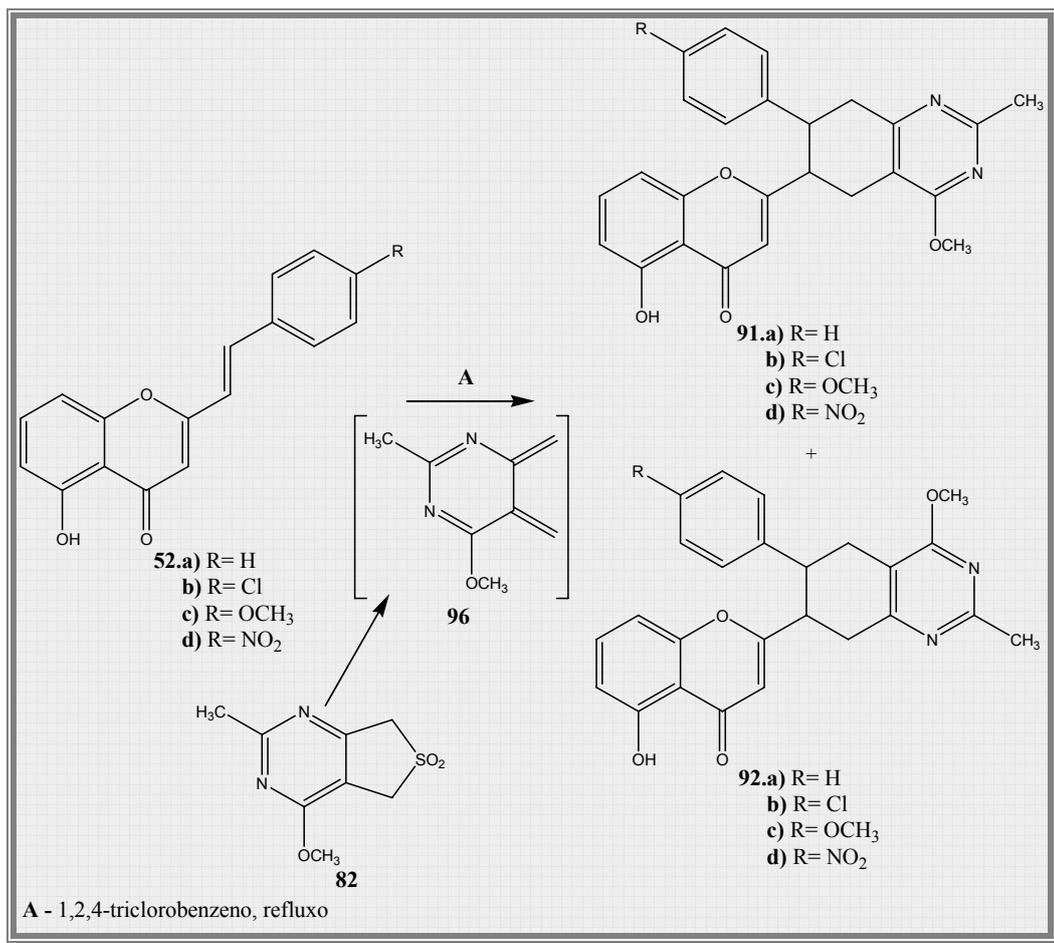
O rendimento de formação dos aductos (**90.a-d**) é dependente dos seus grupos substituintes do anel B. No caso da existência de um grupo sacador muito forte como o grupo nitro, o rendimento obtido é quase equivalente ao obtido para o aducto (**89.d**). A presença de grupos dadores de electrões sucessivamente mais fortes origina uma diminuição gradual do rendimento de formação deste isómero (**90.a-d**) (**Esquema XLI**).



Esquema XLI

3.2. Síntese de 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromonas e de 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromonas

A reacção de Diels-Alder de 5-hidroxi-2-estirilcromonas (**52.a-d**) com a 2-metil-4-metoxi-5,6-dimetilenopirimidina (**96**) gerada “*in situ*”, resultou na formação de 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromona (**91.a-d**) e de 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromona (**92.a-d**) (**Esquema XLII**). A reacção foi realizada segundo o procedimento descrito anteriormente para a síntese da 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromona (**89.a-d**) e da 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromona (**90.a-d**), em 1,2,4-triclorobenzeno a refluxo, em banho de areia. Inicialmente foram adicionados 1,5 equivalentes molares de sulfona (**82**) e ao fim de 6 horas adicionaram-se mais 0,5 equivalentes molares da mesma sulfona, a reacção foi terminada após mais 4 horas de refluxo.



Esquema XLII

Pela análise da **Tabela 15** verifica-se que os rendimentos totais são inferiores aos observados na reacção com as 2-estirilcromonas sem o grupo hidroxilo em C-5, com excepção da reacção com a 4'-nitro-5-hidroxicromona (**52.d**) em que se observa um ligeiro aumento no rendimento total. Analisando os rendimentos de cada um dos isómeros obtidos, verifica-se um decréscimo generalizado dos rendimentos relativamente aos aductos correspondentes da reacção com as 2-estirilcromonas (**51.a-d**), com excepção do aducto (**91.d**) onde se observa um aumento do rendimento.

Esperava-se que a presença do grupo hidroxilo, que estabelece ligação de hidrogénio com o grupo carbonilo, aumentasse a reactividade do dienófilo (C- α =C β). Contudo, os resultados obtidos apontam no sentido contrário, há diminuição da conversão global das reacções de cicloadição. A forte ligação de hidrogénio e a possibilidade de ressonância do núcleo cromona, faz com que o efeito do grupo carbonilo na diminuição da densidade electrónica da dupla ligação C α =C β seja menor.

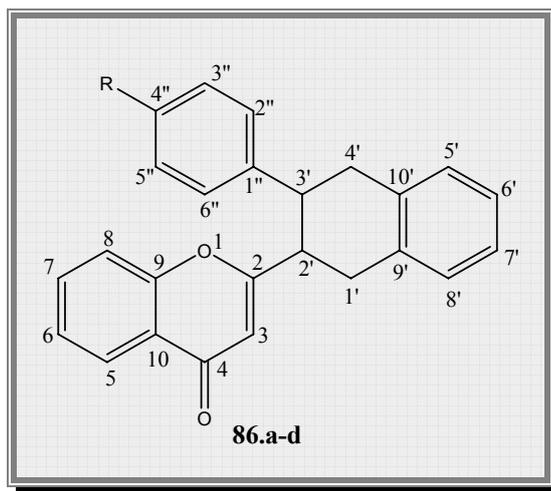
Tabela 15 - Rendimentos obtidos na síntese da 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromona (**91.a-d**) e da 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromona (**92.a-d**)

Substituinte R		Rendimento Composto 91 (%)	Rendimento Composto 92 (%)	Rendimento total (%)	2-Estirilcromona recuperada (%)
a)	H	34	27	61	19
b)	Cl	29	23	52	37
c)	OCH ₃	28	20	48	45
d)	NO ₂	52	35	87	5

4. Caracterização estrutural de 2-(1,2,3,4-tetra-hidronaftil)cromonas

4.1. Caracterização por RMN

4.1.1. Caracterização de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas



A caracterização estrutural por RMN de ^1H e de ^{13}C de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**86.a-d**) foi efectuada recorrendo a estudos de RMN bidimensional homo e heteronucleares e por comparação com os espectros de RMN das 2-estirilcromonas de partida (**51.a-d**).

As principais características dos espectros de RMN de ^1H destes compostos (exemplo apresentado na Figura 13) e que os distinguem das 2-estirilcromonas de partida são:

- a presença na zona alifática do espectro de sinais devidos à ressonância do novo anel formado, que surgem a δ 3,06-3,58 ppm;
- a ausência dos sinais devidos à ressonância dos prótons H- α e H- β característicos das 2-estirilcromonas.

Analisando mais detalhadamente os valores dos desvios químicos observados nos espectros de RMN de ^1H (**Tabela 16**) destes compostos verifica-se que os sinais devidos à ressonância dos prótons do núcleo cromona e do anel B sofrem algumas alterações, somente em termos de valores dos desvios químicos, mantendo o padrão de multiplicidade, relativamente às 2-estirilcromonas de partida (**51.a-d**). Devido à quebra da ressonância

entre estes dois núcleos, a ressonância dos seus prótons apresentam desvios para menores valores de frequência, este efeito é mais acentuado para os prótons que se encontravam mais próximos da ligação dupla $C\alpha=C\beta$, nomeadamente os prótons H-3, H-8 e H-2''-6''. Assim, pode-se observar os seguintes sinais:

- a δ 5,99-6,09 ppm o sinal em forma de singuleto devido à ressonância de H-3;
- a δ 7,97-8,08 ppm, o sinal em forma de duplo duplete, devido à ressonância de H-5, com constantes de acoplamento de J 8,1-8,2 e 1,6 Hz, devido ao acoplamento com H-6 e H-7, respectivamente;
- a δ 7,24-7,35 ppm o sinal em forma de duplo duplete (normalmente aparece sob a forma tripleto) correspondente à ressonância de H-6, que apresenta constantes de acoplamento de J 8,0 -8,2 e 7,0-7,0 Hz, devidas ao acoplamento com H-5 e H-7, respectivamente;
- a δ 7,51-7,63 ppm o sinal, em forma de duplo duplete de dupletos (normalmente aparece na forma de duplo tripleto), correspondente à ressonância de H-7, que apresenta a constante de acoplamento de J 8,0-8,5, 7,0-8,1 e 1,6 Hz, devido ao acoplamento com H-8, H-6 e H-5, respectivamente;
- e a δ 7,25-7,38 ppm o sinal, em forma de duplete ou duplo duplete, correspondente à ressonância de H-8, que apresenta a constante de acoplamento de J 8,0-8,5 e 0-0,6 Hz, devido ao acoplamento com H-7 e H-6, respectivamente.

Os prótons alifáticos H-1',2',3',4' originam um sinal em forma de multiplete na zona mais protegida do espectro. Só no caso do cicloducto (**86.d**) é que foi possível efectuar o asinalamento individualizado de um destes prótons. Neste caso, o sinal correspondente à ressonância de H-3' é ligeiramente desviado para maiores valores de frequência devido à presença do grupo 4'-nitro que confere ao anel aromático um carácter de electro-sacador mais forte e por consequência desprotege H-3' relativamente aos restantes prótons alifáticos. Este sinal surge em forma de duplo duplete de dupletos, devido ao acoplamento com H-2' e com os dois prótons não equivalentes em C-4'.

A ressonância dos prótons do anel aromático originariamente do *o*-quinobenzodimetano (H-5',6',7',8') originam um sinal em forma de multiplete na zona aromática do espectro, nalguns casos este sinal sobrepõe-se ao sinal correspondente à ressonância dos prótons do anel B.

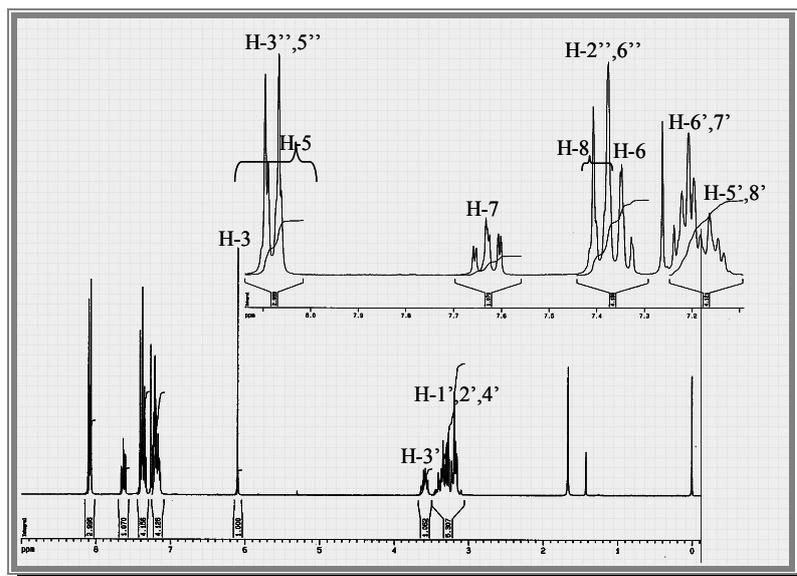


Figura 13 – Espectro de RMN de ^1H da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftil]} cromona (**86.d**)

Tabela 16 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetrahidronaftil)]cromonas (**86.a-d**)

Composto	86.a	86.b	86.c	86.d
H-3	6,07	5,99	6,07	6,09
H-5	8,07	7,97	8,08	8,08
H-6	7,32	7,24	7,33	7,35
H-7	7,61	7,51	7,61	7,63
H-8	7,37	7,25	7,38	7,36
H-1'				3,14-3,37
H-2'				
H-3'	3,16-3,39	3,06-3,42	3,12-3,43	3,58
H-4'				3,14-3,37
H-5'				
H-6'				
H-7'			7,13-7,21	7,13-7,24
H-8'	7,08-7,21	7,01-7,11		
H-2'',6''			7,11	7,39
H-3'',5''			6,72	8,08
H-4''		-----	-----	-----

Na análise do espectro de RMN de ^{13}C (exemplo apresentado na Figura 14) recorreu-se a estudos de correlação espectrocópica heteronuclear, nomeadamente, HETCOR (ou HSQC), e experiências de INEPT selectivo e HMBC (Tabela 17).

Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C identificam-se, sem recurso a qualquer outra análise, alguns sinais característicos destes compostos:

- a δ 177,8-178,1 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-4;
- a δ 169,1-170,4 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-2;
- e a δ 156,1-156,3 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-9.

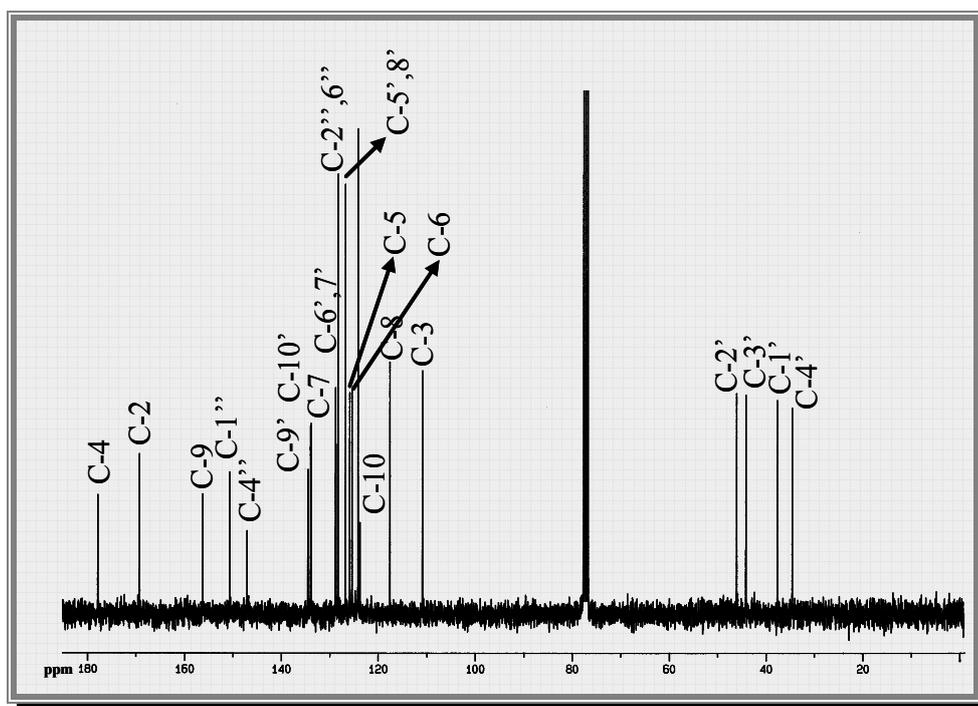


Figura 14 - Espectro de RMN de ^{13}C da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftil]} cromona (**86.d**)

Através do espectro de HETCOR ou HSQC (apresentado como exemplo na **Figura 15**) atribuíram-se os sinais correspondentes à ressonância de alguns carbonos directamente ligados a prótons, assim foram assinalados os seguintes sinais:

- a δ 110,7-110,8 ppm surge o sinal correspondente à ressonância de C-3;
- a δ 117,4-117,6 ppm surge o sinal correspondente à ressonância de C-8;
- a δ 124,9-125,2 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-6;
- a δ 125,6-125,7 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-5;
- a δ 133,4-133,7 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-7;
- no caso dos aductos **86.c** e **86.d** foi ainda possível identificar a δ 128,2-128,5 ppm, o sinal correspondente à ressonância de C-2'',6'' e a δ 114,0-124,0 ppm, o sinal correspondente à ressonância de C-3'',5''.

Pela análise do espectro de HMBC (apresentado como exemplo na **Figura 16**), no caso do composto **86.d**, e de estudos de INEPT selectivo, foi possível identificar os sinais devidos à ressonância de carbonos que não se encontram ligados a protões e de alguns carbonos que, apesar de se encontrarem directamente ligados a protões, devido à complexidade do espectro a sua identificação inequívoca não foi possível recorrendo somente ao espectro de HETCOR.

Estes estudos mostram as conectividades de protões com carbonos a longa distância. Assim foram identificados os seguintes sinais:

- a δ 43,2-44,0 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-3', pela conectividade H-2'',6'' \rightarrow C-3';
- a δ 45,9-46,6 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-2', pela conectividade H-3 \rightarrow C-2';
- a δ 37,5-38,1 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-1', pela conectividade H-1' \rightarrow C-2' identificou-se o sinal devido à ressonância de H-1' e conjugando com a análise do espectro de HETCOR identificou-se inequivocamente C-1';
- seguindo o raciocínio anterior ou por exclusão identifica-se inequivocamente o sinal a δ 34,4-34,7 ppm correspondente à ressonância de C-4';
- a δ 123,6-123,7 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-10, pela conectividade H-3 \rightarrow C-10;
- a δ 134,4-135,5 ppm e δ 133,8-134,2 ppm os sinais devidos à ressonância de C-9' e C-10', respectivamente, pelas conectividades H-1' \rightarrow C-9' e H-4' \rightarrow C-10';
- a δ 156,1-156,3 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-9, pela conectividade H-5 \rightarrow C-9 e H-7 \rightarrow C-9;
- a δ 126,9-158,2 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-4'', pela conectividade H-2'',6'' \rightarrow C-4'' e H-3'',5'' \rightarrow C-4'';
- a δ 135,6-150,5 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-1'', pela conectividade H-3'',5'' \rightarrow C-1''.

Tabela 17 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**86.a-d**)

Composto	86.a	86.b	86.c	86.d
C-2	170,2	169,8	170,4	169,1
C-3	110,7	110,8	110,8	110,8
C-4	178,1	178,0	178,1	177,8
C-5	125,6	125,7	125,6	125,7
C-6	124,9	125,1	124,9	125,2
C-7	133,4	133,5	133,4	133,7
C-8	117,6	117,6	117,6	117,4
C-9	156,2	156,2	156,3	156,1
C-10	123,6	123,6	123,7	123,6
C-1'	37,9	37,9	38,1	37,5
C-2'	46,3	46,2	46,6	45,9
C-3'	44,0	43,6	43,2	44,0
C-4'	34,6	34,6	34,7	34,4
C-5'	128,6 ou 128,7	128,7	128,6 ou 128,7	128,6 ou 128,7
C-6'	126,2; 126,3	126,4; 126,5	126,2; 126,3	126,6
C-7'				
C-8'	128,6 ou 128,7	128,7	128,6 ou 128,7	128,6 ou 128,7
C-9'	135,5	135,1	134,8	134,4
C-10'	134,2	134,0	134,2	133,8
C-1''	142,7	141,3	135,6	150,5
C-2'',6''	126,9; 127,2	128,5	128,5	128,2
C-3'',5''		128,8	114,0	124,0
C-4''		132,5	158,2	146,9

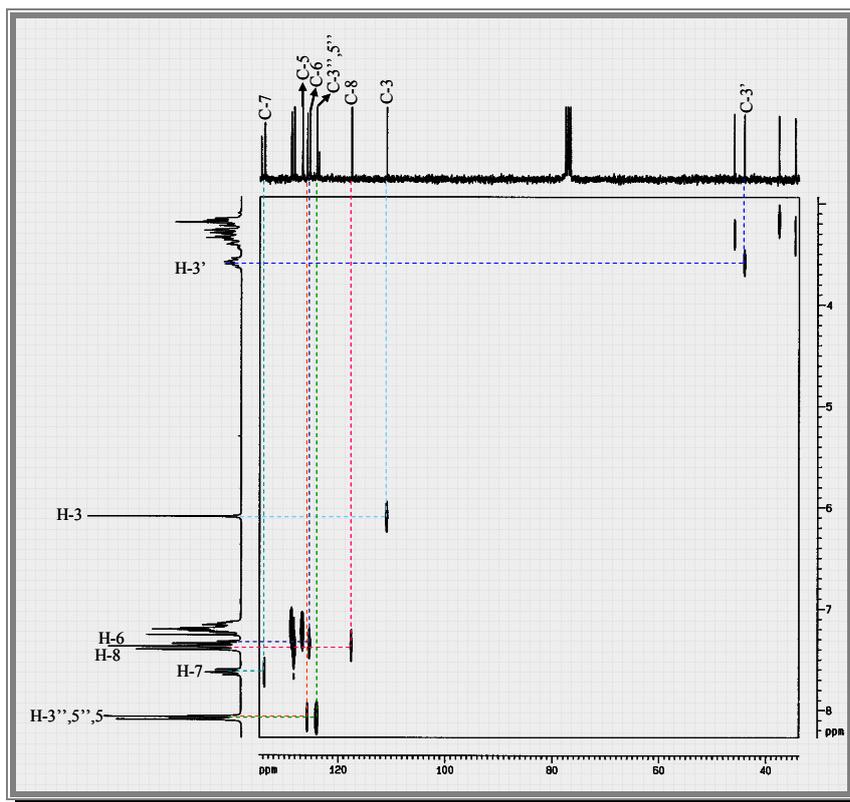


Figura 15 - Espectro de HETCOR da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftil]}cromona (86.d)

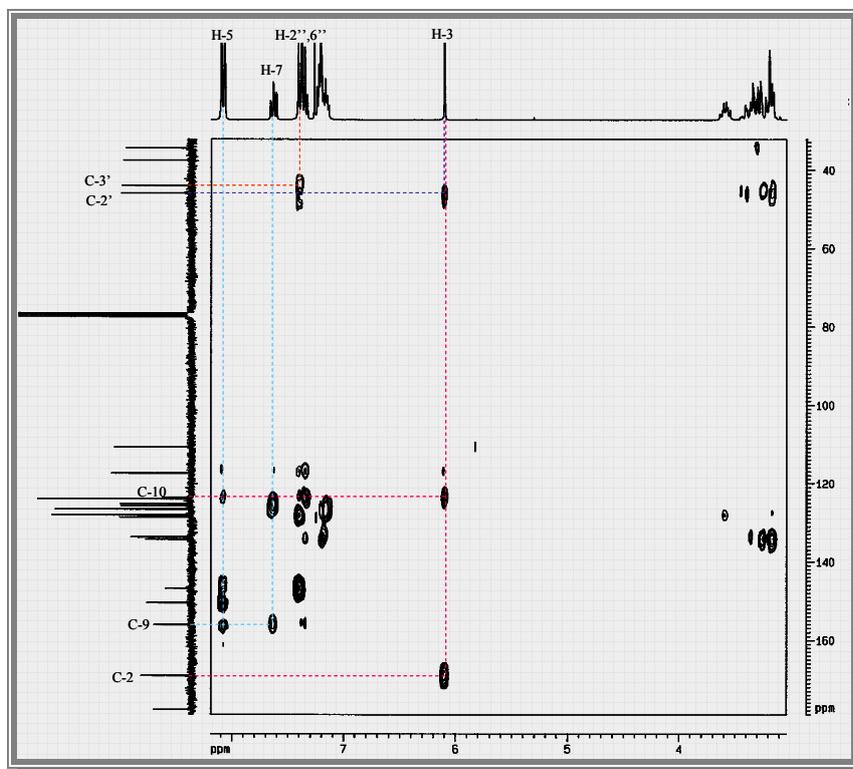
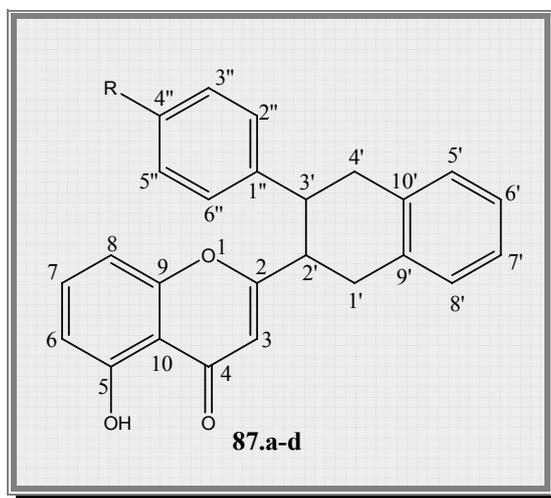


Figura 16 - Espectro de HMBC da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftil]}cromona (86.d)

4.1.2. Caracterização de 2-[2-(3-*aryl*-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas



O espectro de RMN de ^1H das 2-[2-(3-*aryl*-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas (**87.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 17**), apresentam características que os distinguem facilmente das 2-estirilcromonas de partida (**52.a-d**), nomeadamente:

- a presença de sinais na zona mais protegida do espectro devidos à ressonância dos prótons alifáticos do anel formado durante a reacção;
- e a ausência dos dois sinais em forma de dupletos devidos à ressonância dos prótons H- α e H- β .

Pela análise detalhada do espectro de RMN de ^1H (**Tabela 18**) destes compostos observam-se os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do núcleo cromona e do anel B, que apesar de surgirem para menores valores de frequência devido à quebra da ressonância entre o núcleo cromona e o anel B, seguem o padrão das 2-estirilcromonas de partida (**52.a-d**), nomeadamente os sinais seguintes:

- a δ 5,98-6,06 ppm o sinal em forma de singuleto devido à ressonância de H-3;
- a δ 12,30-12,49 ppm o sinal em forma de singuleto devido à ressonância do próton do grupo hidroxilo em C-5;
- a δ 6,71-6,78 ppm o sinal em forma de duplo duplete (por vezes aparece sob a forma de duplete largo por falta de resolução do espectro) correspondente à ressonância de

H-6, que apresenta constantes de acoplamento de J 8,3 e 0,6 Hz, devidas ao acoplamento com H-7 e H-8, respectivamente;

➤ a δ 6,80-6,88 ppm o sinal, em forma de duplete largo, correspondente à ressonância de H-8, que apresenta a constante de acoplamento de J 8,2-8,3 Hz, devido ao acoplamento com H-7;

➤ e a δ 7,45-7,52 ppm o sinal em forma de duplo duplete correspondente à ressonância de H-7, que apresenta constantes de acoplamento de J 8,3 e 8,2-8,3 Hz, devidas ao acoplamento com H-6 e H-8, respectivamente.

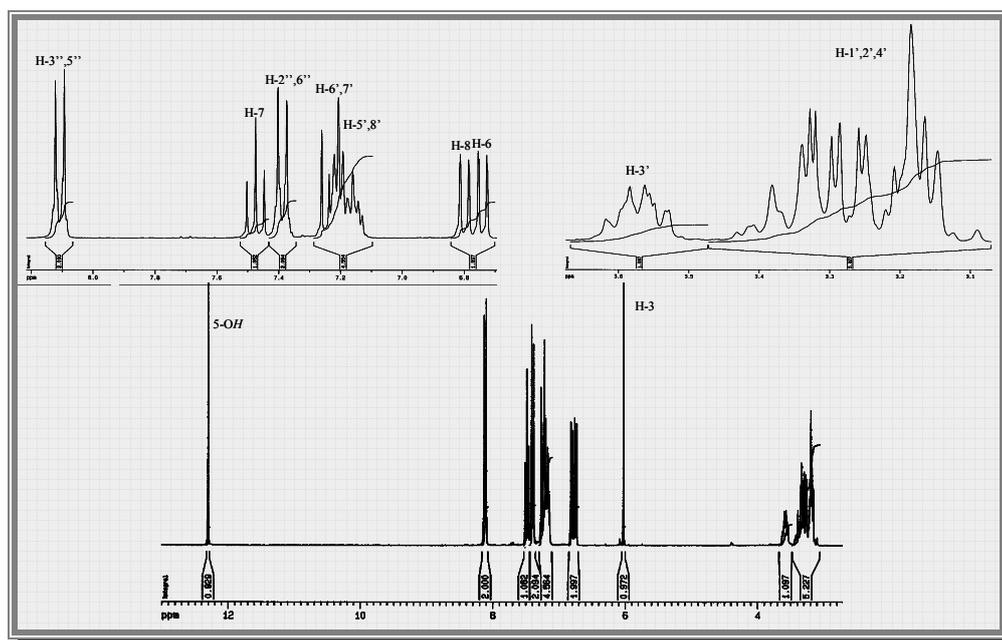


Figura 17 – Espectro de RMN de ^1H da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]}-5-hidroxicromona (**87.d**)

Os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do anel B, dependem do seu substituinte e apresentam desvios químicos similares aos das 2-estirilcromonas de partida (**52.a-d**). A análise do espectro de RMN de ^{13}C foi realizada com o auxílio a experiências de correlação espectrocópica heteronuclear, nomeadamente, HETCOR (ou HSQC) e HMBC (**Tabela 19**).

Tabela 18 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]5-hidroxicromonas (**87.a-d**)

Composto	87.a	87.b	87.c	87.d
H-3	6,06	5,99	5,98	6,01
5-OH	12,49	12,39	12,44	12,30
H-6	6,78	6,73	6,71	6,74
H-7	7,52	7,46	7,45	7,47
H-8	6,88	6,80	6,81	6,80
H-1'	3,22-3,44	3,09-3,40	3,09-3,40	3,18; 3,27
H-2'				3,10-3,41
H-3'				3,57
H-4'				3,10-3,41
H-5'	7,18-7,32	7,11-7,25	7,07-7,24	7,13-7,26
H-6'				
H-7'				
H-8'				
H-2'',6''		7,12	7,10	7,39
H-3'',5''		7,19	6,74	8,11
H-4''		-----	-----	-----

O espectro de RMN de ^{13}C das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]5-hidroxicromonas (**87.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 18**) apresenta sinais característicos destes compostos, nomeadamente:

- a δ 183,0-183,3 ppm o sinal devido à ressonância do carbono carbonílico;
- a δ 170,5-171,9 ppm o sinal devido à ressonância de C-2;
- a δ 160,6-160,7 ppm o sinal devido à ressonância do carbono ligado ao grupo hidroxilo C-5;
- e a δ 156,4-156,6 ppm o sinal devido à ressonância de C-9.

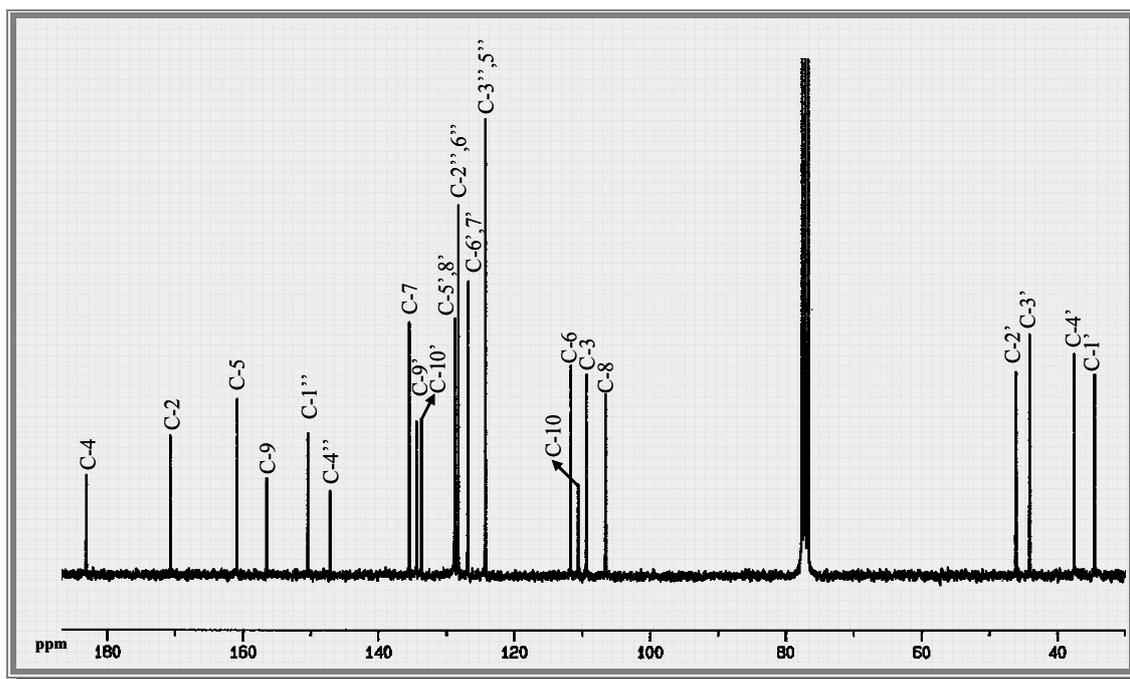


Figura 18 – Espectro de RMN de ^{13}C da da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftil]}-5-hidroxicromona (**87.d**)

A análise das conectividades nos espectros de HETCOR (ou HSQC) (apresentado como exemplo na **Figura 19**) permitiu identificar inequivocamente os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos protonados, desta forma identificaram-se os seguintes sinais:

- a δ 109,2-109,3 ppm o sinal devido à ressonância de C-3;
- a δ 106,4-106,6 ppm o sinal devido à ressonância de C-8;
- a δ 111,1-111,6 ppm o sinal devido à ressonância de C-6;
- a δ 135,0-135,3 ppm o sinal devido à ressonância de C-7;

As conectividades do espectro de HMBC (apresentado como exemplo na **Figura 20**) dos aductos **87.a-d** permitiram a identificação dos restantes sinais, a identificação inequívoca dos sinais correspondentes à ressonância dos prótons e carbonos alifáticos. No caso do aducto **87.d** não foi possível resolver parte dos sinais no espectro de RMN de ^1H da zona alifática.

No espectro de HMBC são observadas as conectividades a longa distância entre os sinais devidos à ressonância de prótons com os sinais correspondentes à ressonância de carbonos, desta forma foram identificados os seguintes sinais:

- a δ 43,1-44,0 ppm surge o sinal correspondente à ressonância de C-3', identificado pela conectividade H-2'',6'' \rightarrow C-3';
- a δ 46,0-46,7 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-2', pela conectividade H-3 \rightarrow C-2';
- a δ 34,4-34,6 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-1', pela conectividade H-1' \rightarrow C-2' identificou-se o sinal devido à ressonância de H-1' e conjugando com a análise do espectro de HETCOR ou HSQC identificou-se inequivocamente C-1';
- seguindo o raciocínio anterior ou por exclusão identifica-se inequivocamente o sinal a δ 37,4-38,0 ppm correspondente à ressonância de C-4';
- a δ 110,4-110,5 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-10, pela conectividade H-3 \rightarrow C-10;
- a δ 134,5-135,0 ppm e δ 133,5-134,0 ppm os sinais devidos à ressonância de C-9' e C-10', respectivamente, pelas conectividades H-1' \rightarrow C-9' e H-4' \rightarrow C-10';
- a δ 156,4-156,6 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-9, pela conectividade H-7 \rightarrow C-9;
- a δ 127,0-158,3 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-4'', pela conectividade H-2'',6'' \rightarrow C-4'' e H-3'',5'' \rightarrow C-4'';
- a δ 135,5-150,2 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-1'', pela conectividade H-3'',5'' \rightarrow C-1'';
- a δ 128,3-128,7 ppm os sinais correspondente à ressonância de C-5' e C-8', pelas conectividades H-1',4' \rightarrow C-5',8' e H-6',7' \rightarrow C-5',8'.
- a δ 126,2-126,7 ppm os sinais correspondente à ressonância de C-6' e C-7', pela conectividade H-5',8' \rightarrow C-6',7'.

Tabela 19 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas (**87.a-d**)

Composto	87.a	87.b	87.c	87.d
C-2	171,7	171,2	171,9	170,5
C-3	109,2	109,2	109,3	109,3
C-4	183,2	183,1	183,3	183,0
C-5	160,6	160,6	160,6	160,7
C-6	111,1	111,3	111,1	111,6
C-7	135,3	135,1	135,0	135,3
C-8	106,6	106,5	106,6	106,4
C-9	156,5	156,4	156,6	156,4
C-10	110,4	110,4	110,5	110,4
C-1'	34,5	34,5	34,6	34,4
C-2'	46,4	46,2	46,7	46,0
C-3'	44,0	43,4	43,1	44,0
C-4'	37,8	37,7	38,0	37,4
C-5'	128,6	128,6	128,6 ou 128,7	128,3 ou 128,7
C-6'	126,2; 126,4	126,4; 126,5	126,2; 126,4	126,7
C-7'				
C-8'	128,6	128,6	128,6 ou 128,7	128,3 ou 128,7
C-9'	135,0	134,9	134,5	134,3
C-10'	133,9	133,7	134,0	133,5
C-1''	142,5	141,0	135,5	150,2
C-2'',6''	128,7	128,5	128,1	128,1
C-3'',5''	127,1	128,9	114,1	124,1
C-4''	127,0	132,6	158,3	147,0

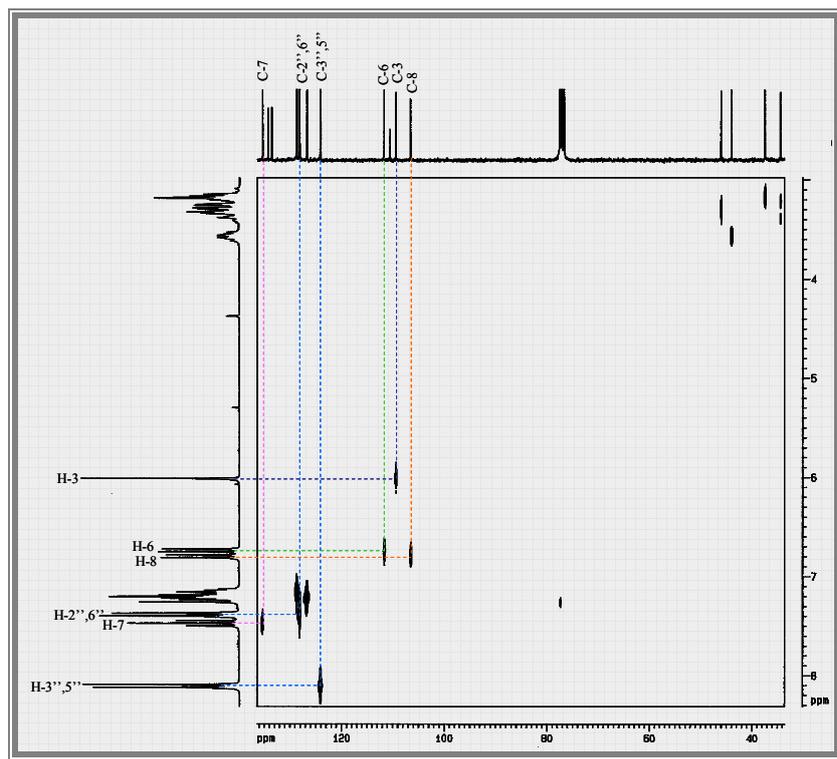


Figura 19 – Espectro de HETCOR da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]}-5-hidroxicromona (87.d)

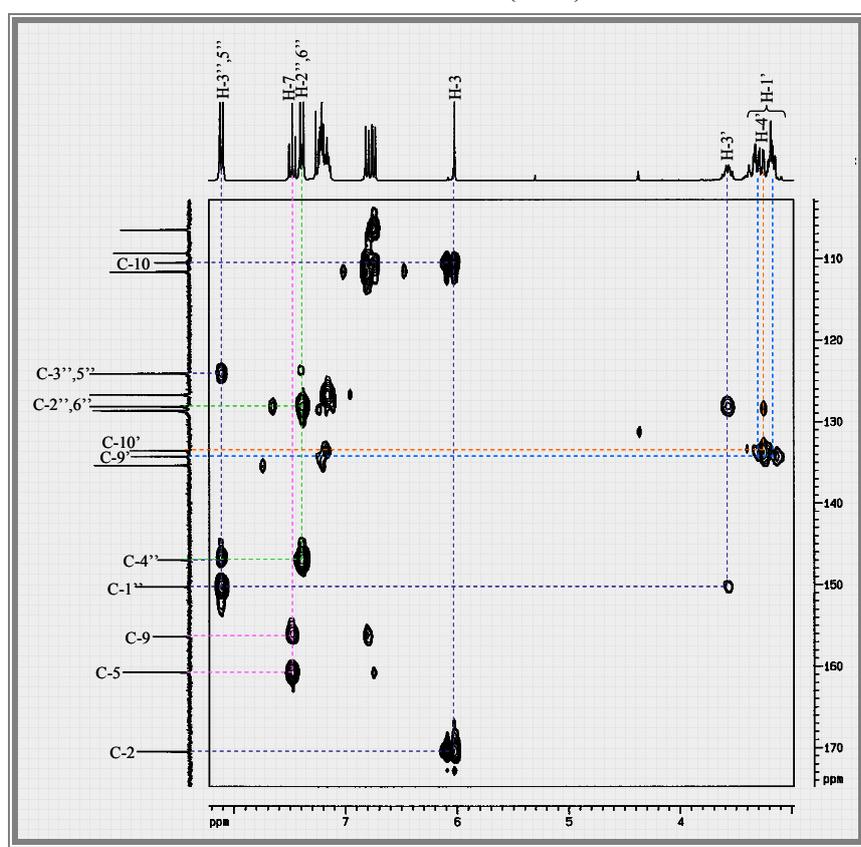


Figura 20 - Espectro de HMBC da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]}-5-hidroxicromona (87.d)

4.2. Caracterização por espectrometria de massa

Os espectros de massa de impacto electrónico das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetrahidronaftil)]cromonas (**86.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 21**) apresentam alguns fragmentos devidos a:

- fragmentações típicas do núcleo cromona;
- reacções de retro Diels-Alder e regeneração das 2-estirilcromonas e do dieno utilizados como precursores dos cicloaductos;
- perda de grupos substituintes;
- e fragmentos típicos de compostos fenólicos, ex. ião tropílio.

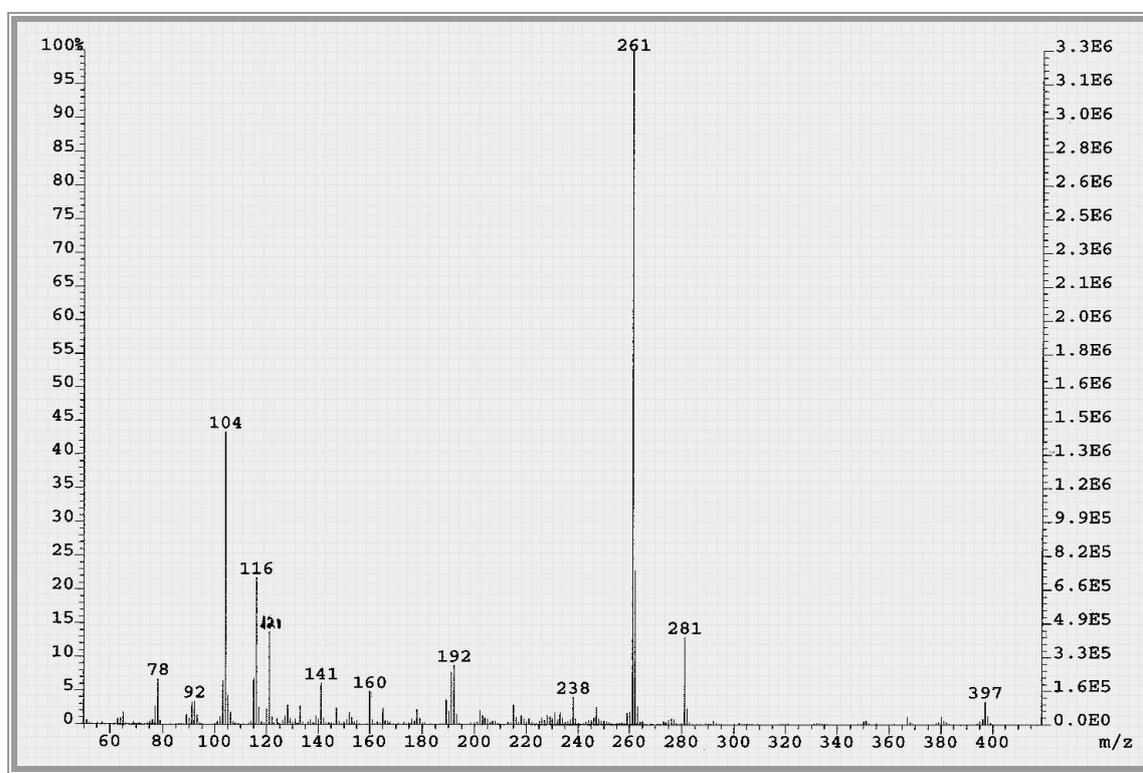
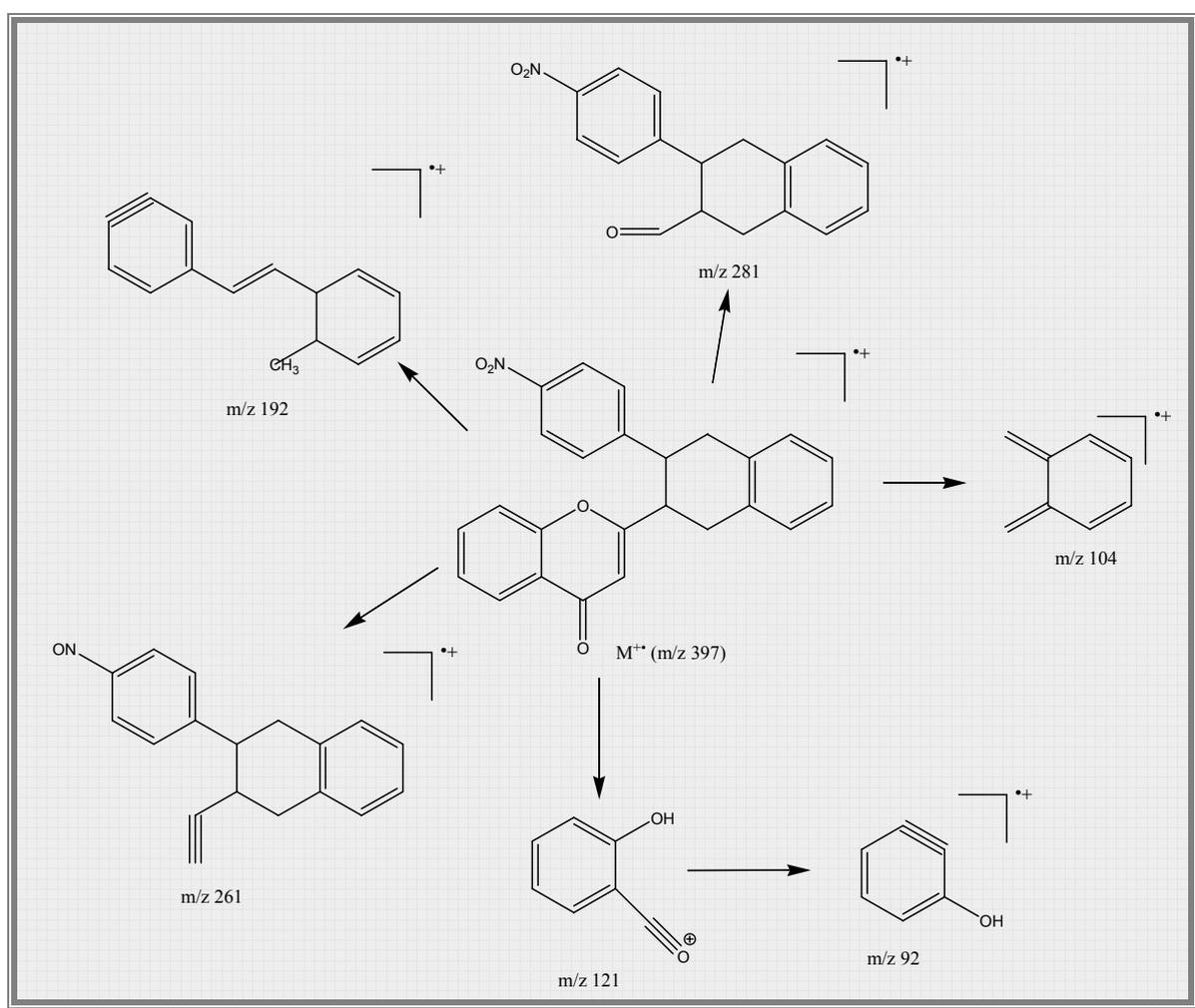


Figura 21 – Espectro de massa por impacto electrónico da da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]}cromona (**86.d**)

O pico base dos espectros de massa de EI das 2-[2-(3-fenil-1,2,3,4-tetrahidronaftil)]cromonas sintetizadas, com a excepção do aducto **85.c**, resulta da perda do substituinte no anel B seguida da perda do ião tropílio, este fragmento corresponde à massa de m/z 261. No caso do aducto **85.c** o pico base de m/z 121 corresponde ao fragmento $[A_1 + H]^+$ resultante da clivagem do núcleo cromona.

O íon molecular apresenta intensidades significativas nos aductos **86.a-c** de 61-64%. No entanto, o íon molecular no caso do aducto **86.d** que corresponde ao fragmento de m/z 397 apresenta uma baixa intensidade, de 3%, o que nos indica que este íon é bastante instável.

No **Esquema XLIII** apresentam-se propostas para as estruturas dos fragmentos mais significativos observados nos espectros de massa de impacto electrónico das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**86.a-d**) (exemplo para o caso da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]}cromona **86.d**).



Esquema XLIII

O espectro de massa por impacto electrónico das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas (**87.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 22**)

apresentam como pico base o ião molecular $M^{+\bullet}$. Pela análise detalhada dos espectros observam-se fragmentos resultantes de diversas vias de fragmentação:

- clivagem do núcleo cromona, resultando fragmentos comuns aos observados nos espectros de massa por impacto electrónico de 5-hidroxicromonas;
- surgem também fragmentos resultantes da reacção de retro Diels-Alder;
- fragmentos resultantes da clivagem dos iões moleculares das 2-estirilcromonas e do *o*-quinobenzodimetano de partida;
- perda de grupos substituintes.

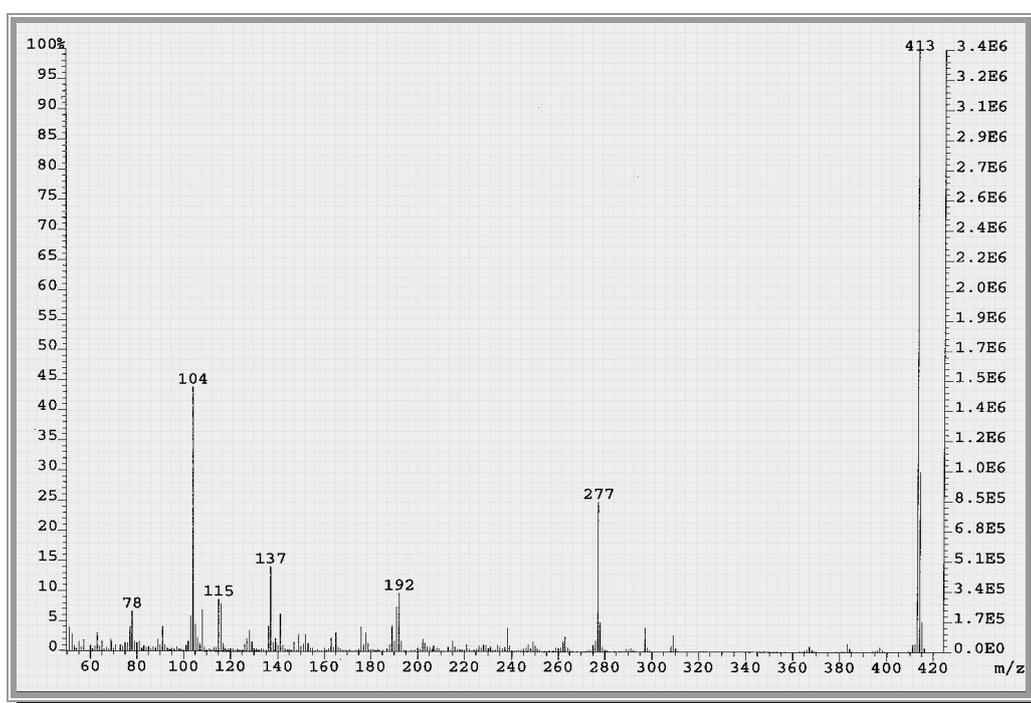
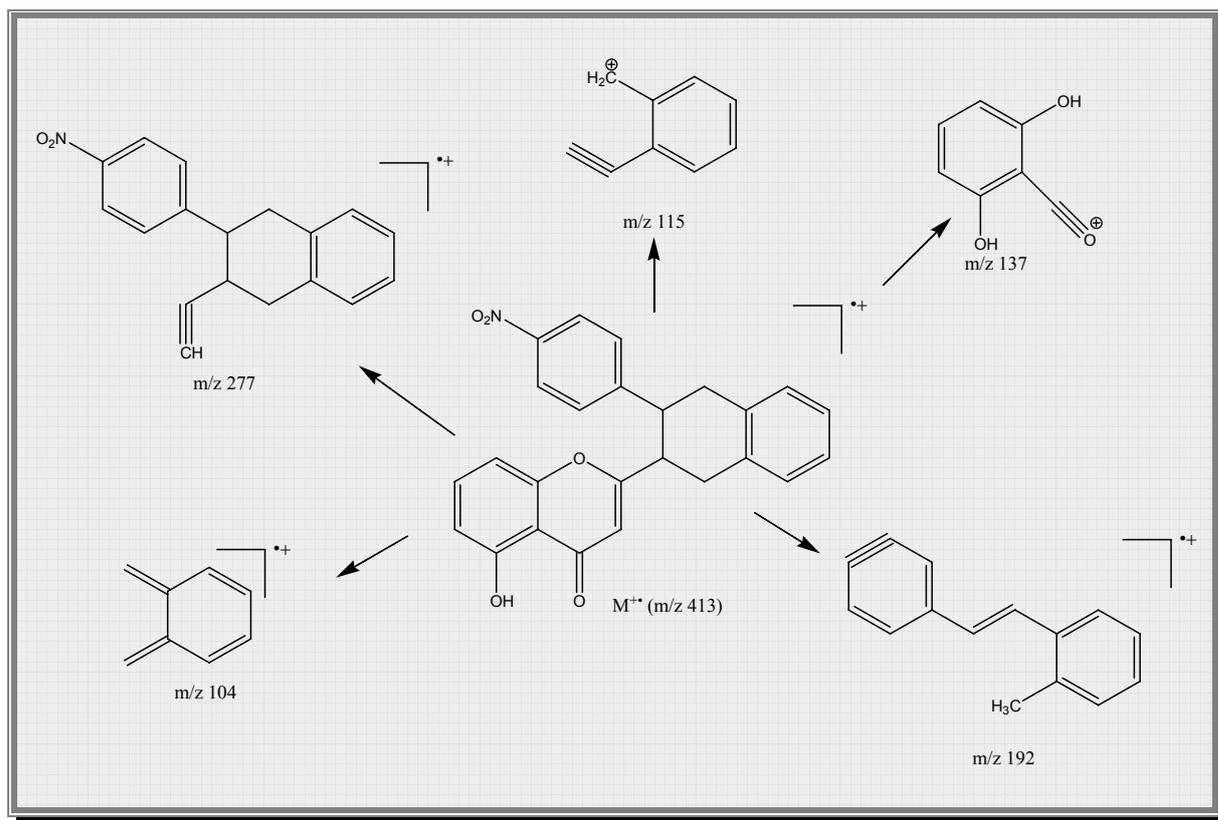


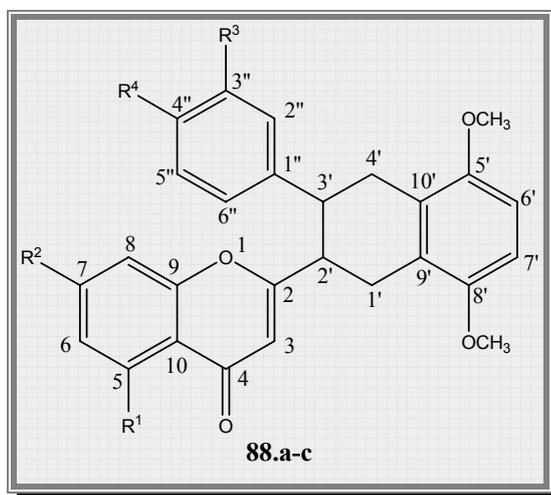
Figura 22 – Espectro de massa por impacto electrónico da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]}-5-hidroxicromona (**87.d**)

No **Esquema XLIV** apresentam-se os fragmentos mais significativos observados nos espectros de massa de impacto electrónico das 2-[2-(3-*aril*-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas (**87.a-d**) (exemplo para a 2-{2-[3-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]}-5-hidroxicromona **87.d**).



Esquema XLIV

5. Caracterização de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas



5.1. Caracterização por RMN

A caracterização estrutural por RMN de ^1H e de ^{13}C de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**88.a-c**) foi efectuada recorrendo a estudos de RMN bidimensional homo e heteronucleares e a por comparação com os espectros de RMN das 2-estirilcromonas de partida (**51.h-j**).

As principais características dos espectros de RMN de ^1H das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**88.a-c**) (apresentado como exemplo na **Figura 23**) e as suas diferenças relativamente aos espectros de RMN de ^1H das 2-estirilcromonas (**51.h-j**) são:

- a presença de sinais em forma de multipletos, para menores valores de frequência, correspondentes à ressonância dos prótons alifáticos H-1',2',3',4';
- a ausência dos sinais devidos à ressonância dos prótons H- α e H- β característicos das 2-estirilcromonas;
- a presença de dois sinais em forma de singuleto devidos à ressonância dos prótons dos grupos metoxilos nas posições 5' e 8'.

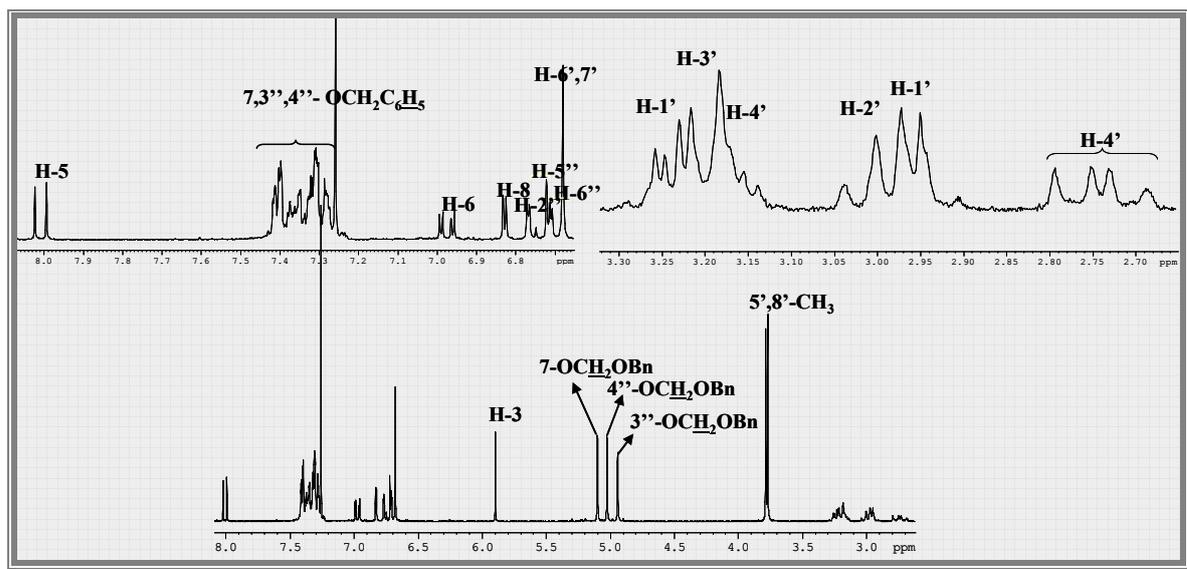


Figura 23 – Espectro de RMN de ^1H da 7-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil]} cromona (**88.b**)

Assim, pela análise do espectro de RMN de ^1H identificam-se os seguintes sinais:

- a δ 5,82-6,90 ppm o sinal em forma de singuleto devido à ressonância de H-3;
- para **87.b**, a δ 8,01 ppm, o sinal em forma de duplete, devido à ressonância de H-5, com a constante de acoplamento de J 9,4 Hz, devido ao acoplamento com H-6;
- a δ 6,41-6,98 ppm o sinal em forma de duplo duplete para **88.a** e **88.b**, e em forma de duplete para **88.c**, correspondente à ressonância de H-6, que apresenta constantes de acoplamento de J 8,4 e 0,5 Hz, devido ao acoplamento com H-7 e H-8, respectivamente, para **88.a**, de J 9,4 e 2,4 Hz, devido ao acoplamento com H-5 e H-8, respectivamente, para **88.b**, de J 2,2 Hz, devido ao acoplamento com H-8, para **88.c**;
- para **88.a**, a δ 7,40 ppm o sinal, em forma de duplo duplete, correspondente à ressonância de H-7, que apresenta a constante de acoplamento de J 8,4 e 7,8 Hz, devido ao acoplamento com H-6 e H-8, respectivamente;
- e a δ 6,44-6,90 ppm o sinal, em forma de duplete largo para **88.a**, e em forma de duplete para **88.b** e **88.c**, correspondente à ressonância de H-8, que apresenta constantes de acoplamento de J 7,8 Hz, devido ao acoplamento com H-7, para **88.a**, e J 2,4 e 2,2 Hz, devidas ao acoplamento com H-6, para **88.b** e **88.c**, respectivamente;
- a δ 6,66-6,68 ppm, um sinal em forma de singuleto, devido à ressonância dos prótons do anel aromático originariamente do *o*-quinobenzodimetano (H-6',7').

Pela análise detalhada dos espectros de RMN de ^1H das 2-[2-(3-*aryl*-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**88.a-c**) verificou-se que os desvios químicos relativos aos prótons do núcleo cromona e do grupo fenilo da posição 3', apresentam algumas diferenças significativas relativamente aos valores observados nos espectros das 2-estirilcromonas de partida (**50.h-j**).

As 2-estirilcromonas de partida (**50.h-j**) apresentam uma estrutura electrónica totalmente conjugada, no entanto, nos aductos correspondentes essa conjugação já não se verifica, devido ao desaparecimento da ligação dupla $\text{C}\alpha=\text{C}\beta$. Este facto contribui para que os aductos apresentem uma variação dos desvios químicos dos prótons do anel cromona e do anel B para menores valores de frequência, este efeito é mais acentuado nos desvios químicos dos prótons H-3 ($\Delta\delta$ -0,3 ppm), H-8 ($\Delta\delta$ -0,2 ppm), H-2'' e H-6'' ($\Delta\delta$ -0,4 ppm).

Verificou-se também que a introdução de um segundo grupo benziloxilo no anel A do núcleo cromona provoca uma variação dos desvios químicos para menores valores de frequência, nomeadamente nos desvios químicos dos prótons H-8 ($\Delta\delta$ -0,4 ppm) e H-6 ($\Delta\delta$ -0,3 e -0,5 ppm). Os seis prótons alifáticos H-1',2',3',4' do anel formado na reacção de Diels-Alder, originam sinais em forma de multipletos na zona mais protegida do espectro, a análise desta zona do espectro foi realizada recorrendo aos espectros de RMN de ^{13}C , espectros de HMBC e HSQC. Pela análise do espectro de HSQC verificou-se que os dois prótons ligados a C-1', assim como os dois prótons ligados a C-4', não são equivalentes, devido à estrutura não planar do anel saturado formado. Os prótons ligados a C-1' originam dois sinais em forma de duplo dupletos. A δ 2,97-2,99 ppm surge a ressonância do próton em conformação *trans* relativamente a H-2' e a δ 3,22-3,24 ppm o correspondente à ressonância do próton em conformação *cis*, com 2J 15,6-16,8 Hz devido ao acoplamento geminal, 3J 10,9-11,4 Hz devido ao acoplamento vicinal *trans* e 3J 4,1-4,8 Hz, devido ao acoplamento vicinal *cis*.¹⁰⁷

Os prótons ligados a C-4' originam igualmente dois sinais em forma de duplo dupletos. A δ 2,72-2,74 ppm surge a ressonância do próton em conformação *trans* relativamente a H-3' e a δ 3,16-3,22 ppm o correspondente à ressonância do próton em conformação *cis*, 2J 17,4-18,9 Hz devido ao acoplamento geminal, 3J 11,3-12,8 Hz devido ao acoplamento vicinal *trans* e 3J 4,9-5,1 Hz devido ao acoplamento vicinal *cis*. A δ 2,90-3,00 ppm e a δ 3,14-3,23 ppm surgem os sinais, em forma de multipletos ou duplo dupletos

de duplete, devidos à ressonância dos prótons H-2' e H-3', respectivamente, 3J 10,8-11,0 Hz devido ao acoplamento vicinal *trans* entre ambos.¹⁰⁷

Tabela 20 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**88.a-c**)

Composto	88.a	88.b	88.c
H-3	5,88	5,90	5,82
H-5	-----	8,01	-----
H-6	6,74	6,98	6,41
H-7	7,40	-----	-----
H-8	6,90	6,83	6,44
H-1'	2,99; 3,23	2,99; 3,34	2,97; 3,22
H-2'	2,90	2,91-3,00	2,90
H-3'	3,16	3,14-3,23	3,15
H-4'	2,72; 3,19	2,74; 3,16-3,22	2,73; 3,20
5'-OCH ₃	3,75 e 3,77	3,77 e 3,79	3,77 e 3,79
8'-OCH ₃			
H-6'	6,66	6,68	6,68
H-7'			
H-2''	6,76	6,77	6,77
H-5''	6,72	6,74	6,74
H-6''	6,71	6,70	6,70
5-OCH ₂ C ₆ H ₅	5,20	-----	5,15
7-OCH ₂ C ₆ H ₅	-----	5,10	5,03
3''-OCH ₂ C ₆ H ₅	4,93	4,94	4,95
4''-OCH ₂ C ₆ H ₅	5,02	5,03	5,03

Os sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C (apresentado como exemplo na **Figura 24**) foram identificados com o auxílio de estudos de RMN bidimensional nomeadamente espectros de HSQC e HMBC. Na **Tabela 21** apresenta-se os valores dos desvios químicos observados nos espectros de RMN de ^{13}C das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**88.a-c**). A análise do espectro de RMN de ^{13}C permite a identificação de alguns sinais característicos destes compostos:

- a δ 177,1-177,7 ppm o sinal devido à ressonância de C-4;
- a δ 167,4-170,2 ppm o sinal devido à ressonância de C-2;
- δ 157,9-159,6 ppm o sinal devido à ressonância de C-9;

- δ 55,4-55,6 ppm os sinais devidos à ressonância dos grupos metoxilos 5'-OCH₃ e 8'-OCH₃.

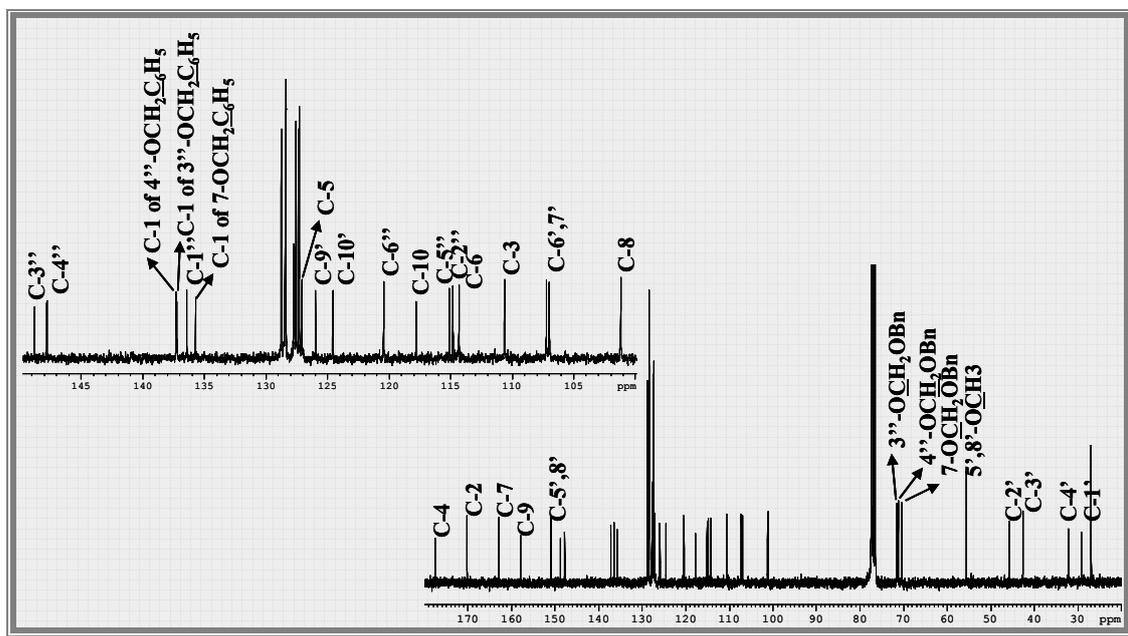


Figura 24 - Espectro de RMN de ¹³C da 7-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil]} cromona (**88.b**)

A análise das correlações existentes nos espectros de HSQC (apresentado como exemplo na **Figura 25**) permitiu identificar inequivocamente os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos protonados, desta forma identificaram-se os seguintes sinais:

- a δ 110,6-112,3 ppm o sinal devido à ressonância de C-3;
- a δ 127,1 ppm o sinal devido à ressonância de C-5, em **88.b**;
- a δ 97,8-114,3 ppm o sinal devido à ressonância de C-6;
- a δ 133,1 ppm o sinal devido à ressonância de C-7, em **88.a**;
- a δ 93,8-107,9 ppm o sinal devido à ressonância de C-8;
- a δ 114,3-114,9 ppm o sinal devido à ressonância de C-2'';
- a δ 114,6-115,1 ppm o sinal devido à ressonância de C-5'';
- a δ 120,2-120,4 ppm o sinal devido à ressonância de C-6'';
- a δ 106,8-107,2 ppm os sinais devidos à ressonância de C-6' e C-7';

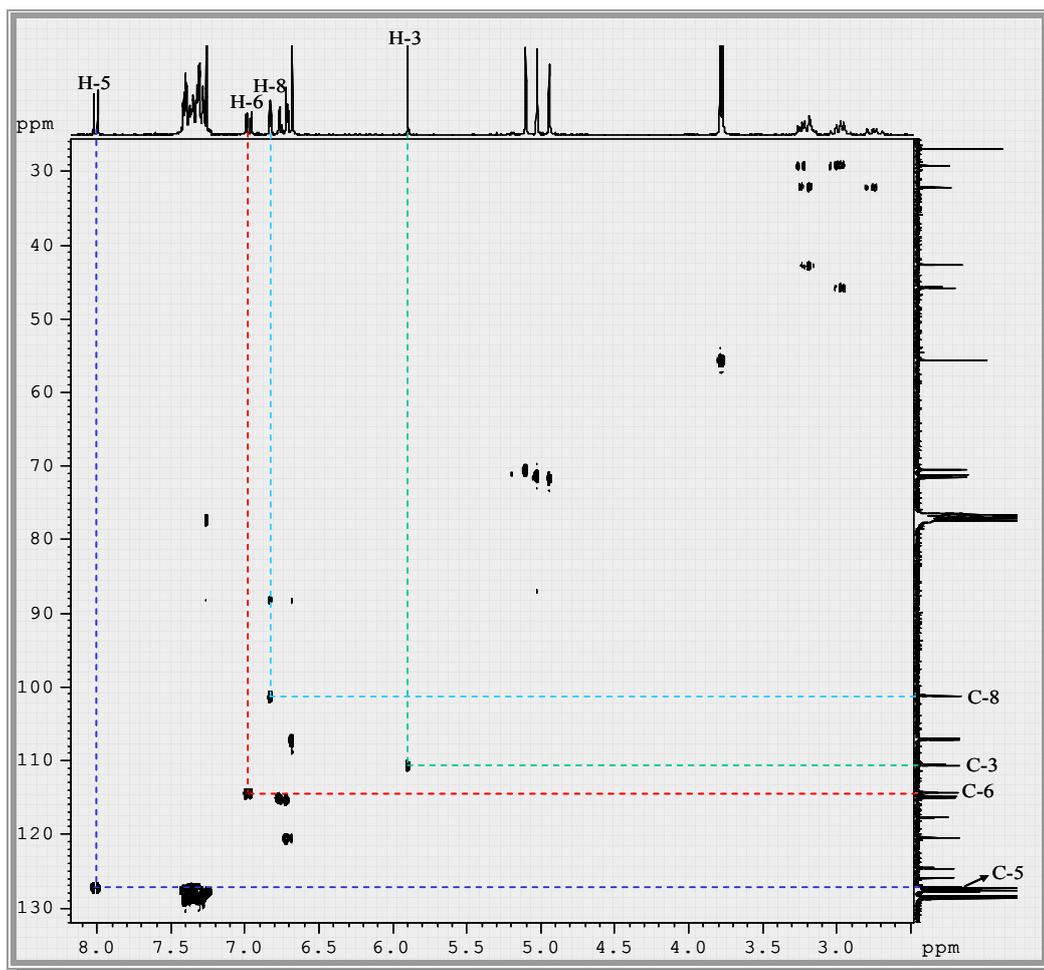


Figura 25 - Espectro de HSQC da 7-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil]} cromona (**88.b**)

As correlações observadas no espectro de HMBC (apresentado como exemplo na **Figura 26**) dos aductos **88.a-c** permitiram a identificação dos restantes sinais e a identificação inequívoca dos sinais correspondentes à ressonância dos prótons e carbonos alifáticos. No caso do aducto **88.b** não foi possível resolver parte dos sinais no espectro de RMN de ^1H da zona alifática.

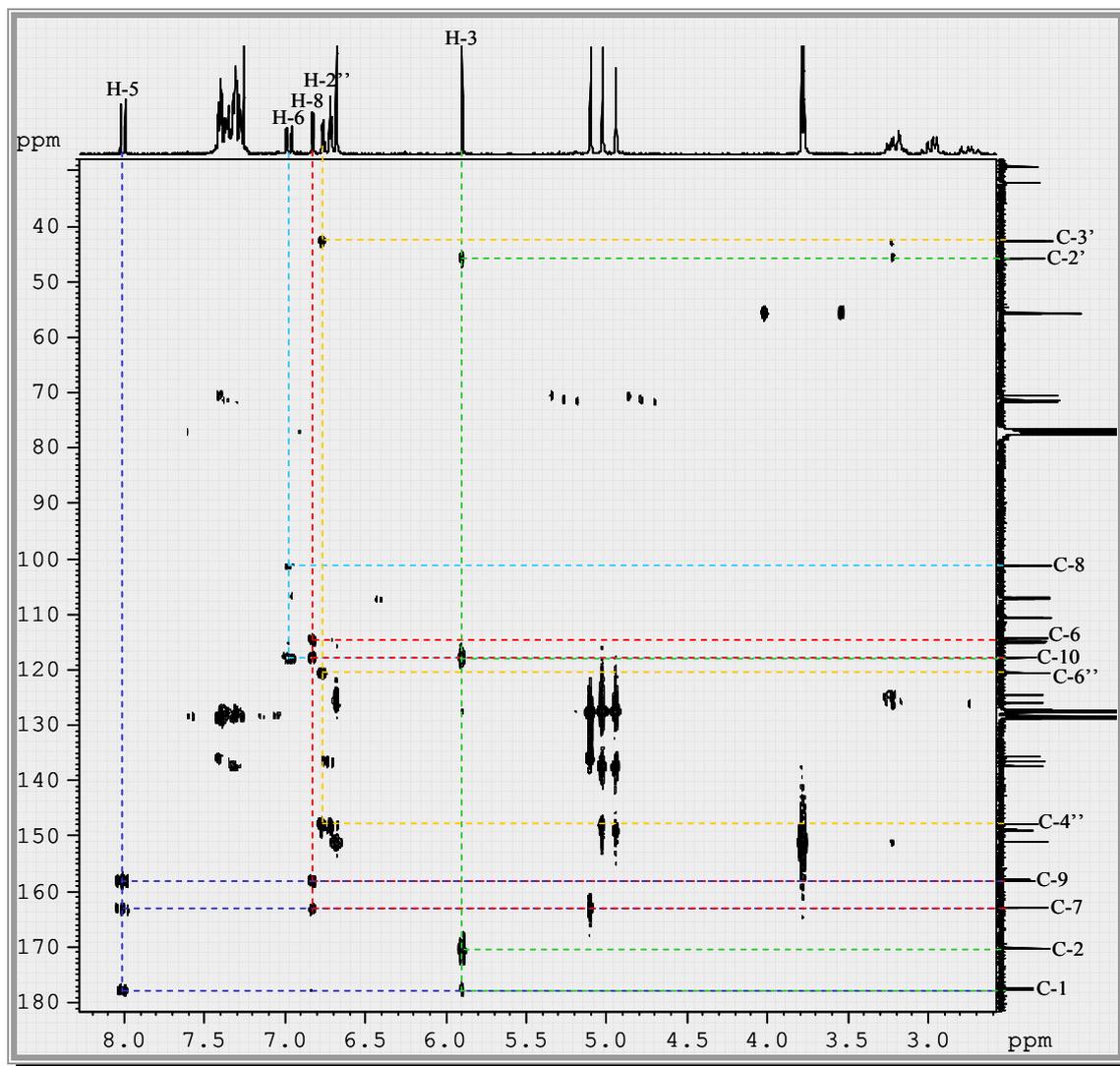


Figura 26 - Espectro de HMBC da 7-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil]} cromona (**88.b**)

No espectro de HMBC das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**88.a-c**) observam-se as correlações a longa distância entre os sinais de prótons e de carbonos, desta forma foram identificados os seguintes sinais:

- a δ 42,4-42,6 ppm surge o sinal correspondente à ressonância de C-3', identificado pela conectividade H-2'',6'' \rightarrow C-3';
- a δ 45,1-45,7 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-2', pela conectividade H-3 \rightarrow C-2';

- a δ 28,9-29,2 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-1', pela conectividade H-1' \rightarrow C-2'; identificou-se o sinal devido à ressonância de H-1' e conjugando com a análise do espectro de HETCOR ou HSQC identificou-se inequivocamente a ressonância de C-1';
- seguindo o raciocínio anterior ou por exclusão atribuiu-se inequivocamente o sinal a δ 32,0-32,1 ppm à ressonância de C-4';
- a δ 109,6-117,8 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-10, pela conectividade H-3 \rightarrow C-10;
- a δ 125,8-126,0 ppm e δ 124,4-124,6 ppm os sinais devidos à ressonância de C-9' e C-10', respectivamente, pelas conectividades H-1' \rightarrow C-9' e H-4' \rightarrow C-10';
- a δ 157,9-159,6 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-9, pela conectividade H-5 \rightarrow C-9 ou H-7 \rightarrow C-9, ou por exclusão de partes;
- a δ 148,6-148,8 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-3'', pela conectividade H-5'' \rightarrow C-3'';
- a δ 147,6-147,8 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-4'', pela conectividade H-2'' \rightarrow C-4'' e H-6'' \rightarrow C-4'';
- a δ 136,3-136,4 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-1'', pela conectividade H-5'' \rightarrow C-1'';

Da comparação dos desvios químicos de RMN de ^{13}C das 2-estirilcromonas (**51.h-j**) (**Tabela 10**) e dos aductos resultantes da reacção de Diels-Alder (**Tabela 21**), verificou-se que o efeito da quebra da conjugação electrónica da estrutura inicial é inverso ao verificado no espectro de RMN de ^1H , ou seja, os sinais devidos à ressonância dos carbonos mais próximos da ligação $\text{C}\alpha=\text{C}\beta$, os carbonos C-2 e C-1'', surgem a maiores valores de frequência $\Delta\delta +8$ ppm, enquanto que os restantes carbonos do núcleo cromona e do anel aromático não sofrem alterações significativas. Nesta tabela verificou-se também que a introdução de um segundo grupo benziloxilo provoca desvios para menores valores de frequência do sinais devidos à ressonância de C-6 e C-8 no espectro de RMN de ^{13}C das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**88.a-c**) devido ao carácter dador de electrões deste substituinte que provoca um aumento da densidade electrónica nas posições *orto* e *meta*.

Tabela 21 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**88.a-c**)

Composto	88.a	88.b	88.c
C-2	167,9	170,2	167,4
C-3	112,3	110,6	112,2
C-4	177,7	177,5	177,1
C-5	158,3	127,1	159,8
C-6	107,9	114,3	97,8
C-7	133,1	162,9	162,5
C-8	110,0	101,2	93,8
C-9	158,3	157,9	159,6
C-10	114,7	117,8	109,6
C-1'	29,0	29,2	28,9
C-2'	45,1	45,7	45,1
C-3'	42,4	42,6	42,6
C-4'	32,0	32,1	32,0
C-5'	150,8 ou 150,9	150,97 ou 150,99	150,9 ou 151,0
C-6'	106,8 e 107,1	107,0 e 107,2	106,9 e 107,2
C-7'			
C-8'	150,8 ou 150,9	150,97 ou 150,99	150,9 ou 151,0
C-9'	125,8	126,0	126,0
C-10'	124,4	124,6	124,6
C-1''	136,3	136,4	136,3
C-2''	114,8	114,3	114,9
C-3''	148,6	148,8	148,8
C-4''	147,6	147,8	147,8
C-5''	114,6	115,1	114,9
C-6''	120,2	120,4	120,4
5-OCH ₂ C ₆ H ₅	70,6	-----	70,6
7-OCH ₂ C ₆ H ₅	-----	70,5	70,4
3''-OCH ₂ C ₆ H ₅	71,4	71,6	71,6
4''-OCH ₂ C ₆ H ₅	71,1	71,3	71,2
5'-OCH ₃	55,4 e 55,5	55,58 e 55,60	55,6
8'-OCH ₃			

5.2. Caracterização por espectrometria de massa

Os espectros de massa das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**88.a-c**) (apresentado como exemplo na **Figura 27**) foram realizados por FAB utilizando como matriz NBA. Estes espectros apresentam picos bastante característicos, começando pelo pico base de m/z 91 correspondente ao ião tropílio, sendo também observado um pico correspondente ao ião $[\text{M}+1]^+$. São também

observados picos correspondentes a fragmentos do núcleo cromona, por exemplo, o fragmento $A_1^{+\bullet}$ de m/z 120 e vários fragmentos resultantes da clivagem dos grupos benziloxilo (Esquema XLV). Os picos de m/z 460, m/z 307, m/z 289, m/z 154 e m/z 137 são originados pela matriz utilizada, o NBA.

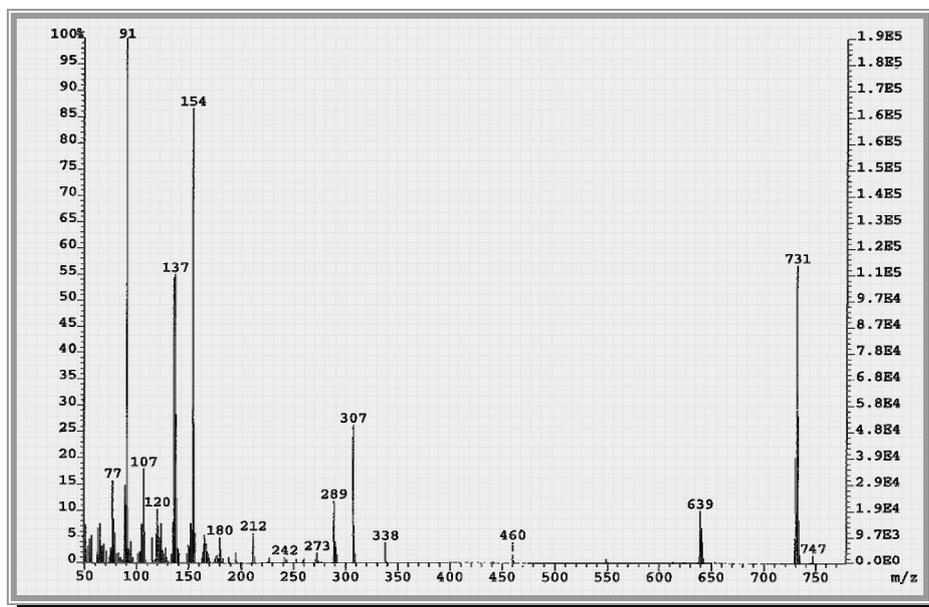
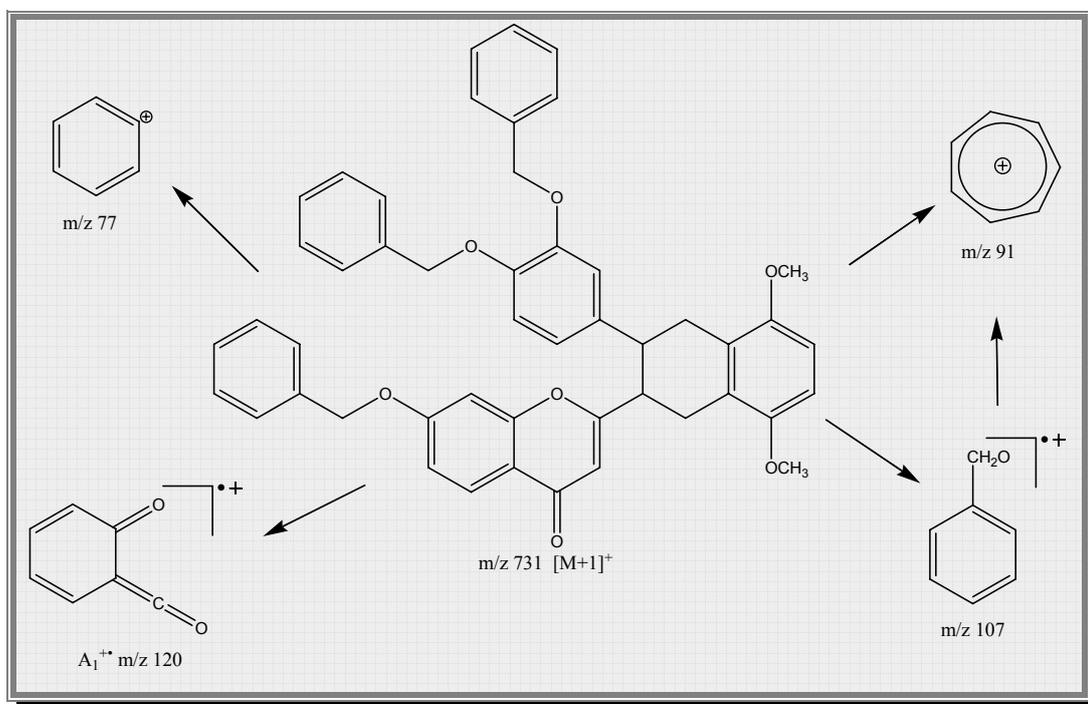
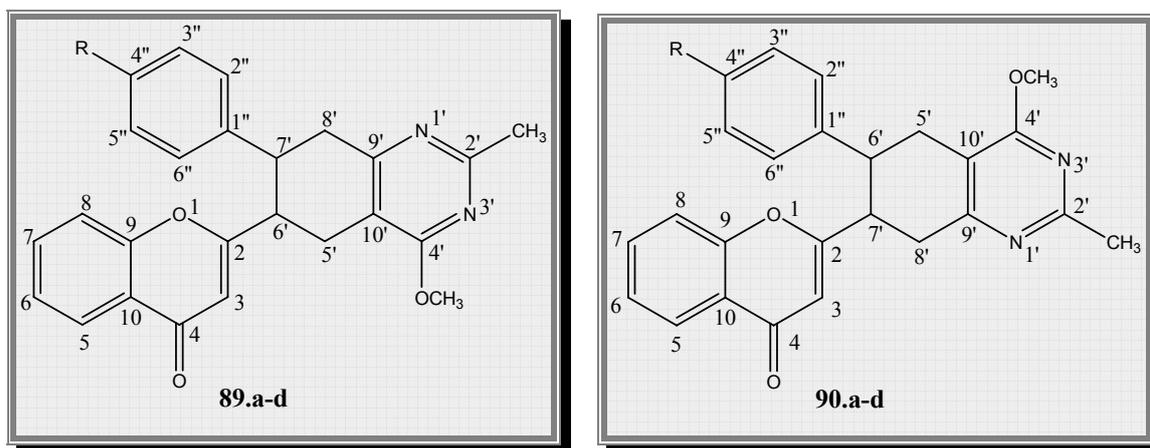


Figura 27 - Espectro de massa por FAB da 7-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil]} cromona (**88.b**)



Esquema XLV

6. Caracterização das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas e de 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas



6.1. Caracterização por RMN

A caracterização estrutural por RMN de ^1H e ^{13}C das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e das 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**) foi efectuada recorrendo a estudos de RMN bidimensional homo e heteronucleares e por comparação com os espectros de RMN das 2-estirilcromonas de partida (**51.a-d**).

As principais características dos espectros de RMN de ^1H das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) (exemplo apresentado na **Figura 28**) e das 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**) (exemplo apresentado na **Figura 29**) e que os distinguem das 2-estirilcromonas de partida são:

- a presença de sinais na zona alifática devidos à ressonância dos prótons do anel formado na reacção de Diels-Alder (H-5',6',7',8'), que surgem, em forma de multipletos, a δ 2,92-3,62 ppm, para **89.a-d**, e δ 2,74-3,53 ppm, para **90.a-d**;
- a presença de dois sinais em forma de singuleto, correspondentes à ressonância dos prótons do grupo metilo em C-2' e metoxilo em C-4', estes surgem a δ 2,59-2,60 e 3,97-4,00 ppm, respectivamente;

➤ e a ausência dos sinais correspondentes à ressonância dos prótons H- α e H- β característicos das 2-estirilcromonas (**51.a-d**).

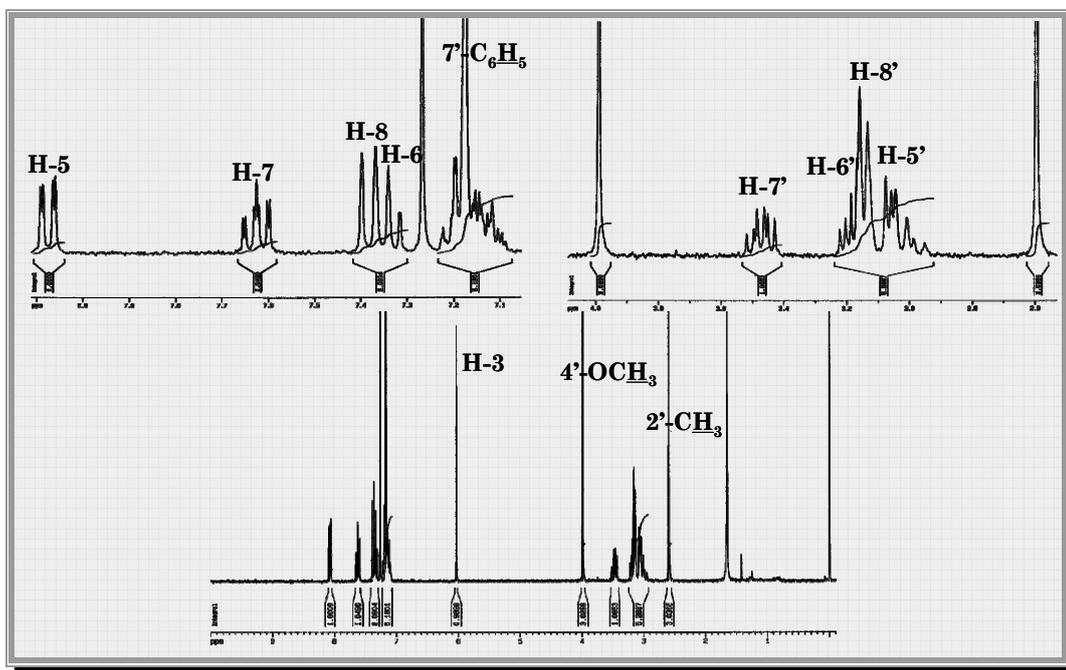


Figura 28 – Espectro de RMN de ^1H da 2-[6-(7-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona **89.a**

Analisando mais detalhadamente os valores dos desvios químicos observados nos espectros de RMN de ^1H destes compostos (**Tabela 22**) e comparando com os das 2-estirilcromonas de partida (**Tabela 5**), verifica-se que, assim como acontecia nas 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**86.a-d**), os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do núcleo cromona e do anel B sofrem ligeiros desvios, devido à quebra da conjugação da estrutura, para menores valores de frequência. Este efeito é mais acentuado para os prótons que se encontravam mais perto da ligação dupla $\text{C}\alpha=\text{C}\beta$, nomeadamente no caso dos prótons H-3, H-8 e H-2'',6''.

Os espectros de RMN de ^1H das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e das 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**) apresentam entre si diferenças apenas na zona alifática, nos restantes sinais não se verificam alterações significativas, assim:

➤ a δ 6,03-6,06 ppm e a δ 6,04-6,06 ppm surge o sinal, em forma de singuleto, devido à ressonância do próton H-3, da 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-

metoxiquinazolil)]cromona (**89.a-d**) e da 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**90.a-d**), respectivamente;

➤ o sinal correspondente ao próton H-5 de (**89.a-d**) e (**90.a-d**), surge em forma de duplo duplete, a δ 8,07-8,09 ppm e a δ 8,06-8,09 ppm, respectivamente, apresentando constantes de acoplamento de J 7,2-7,9 e 1,6-1,7 Hz (**89.a-d**) e J 7,6-8,1 e 1,6-1,7 Hz (**90.a-d**), devido ao acoplamento com os prótons H-6 e H-7, respectivamente;

➤ a δ 7,61-7,62 ppm, para **89.a-d**, e δ 7,63-7,64 ppm, para **90.a-d**, o sinal em forma de duplo duplete de dupletos, correspondente à ressonância de H-7, que apresenta constantes de acoplamento de J 7,0-7,8, 7,9-8,4 e 1,6-1,7 Hz e de J 7,4-7,8, 7,9-8,3 e 1,6-1,7 Hz, devidas ao acoplamento com H-6, H-8 e H-5, respectivamente;

➤ a δ 7,33-7,34 ppm, para **89.a-d**, e δ 7,35-7,36 ppm, para **90.a-d**, o sinal, em forma de duplo duplete de dupletos, correspondente à ressonância de H-6, que apresenta a constantes de acoplamento de J 7,2-7,9, 7,0-7,8 e 0,9-1,0 Hz, para **89.a-d**, e de J 7,6-8,1, 7,4-7,8 e 0,9-1,1 Hz, para **90.a-d**, devido ao acoplamento com H-5, H-7 e H-8, respectivamente;

➤ e a δ 7,31-7,38 ppm, para **89.a-d**, e δ 7,35-7,38 ppm, para **90.a-d**, o sinal em forma de duplete largo, correspondente à ressonância de H-8, que apresenta a constante de acoplamento de J 7,9-8,4 Hz para **89.a-d**, e J 7,9-8,3 Hz para **90.a-d**, devido ao acoplamento com H-7.

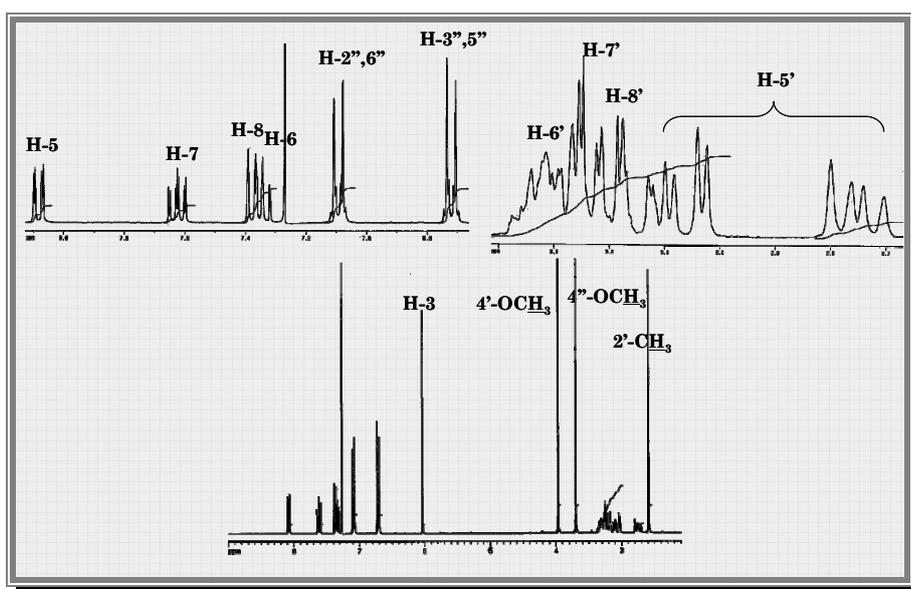


Figura 29 - Espectro de RMN de ^1H da 2-{7-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-metoxifenil)quinazolil]} cromona **90.c**

A análise detalhada conjunta dos espectros de HSQC e HMBC dos isómeros formados, as 2-[6-(7-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e as 2-[7-(6-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**), permitiu a elucidação estrutural destes. Pela análise dos espectros de NOESY destes cicloaductos (**89.a-d**) e (**90.a-d**) não foi possível tirar qualquer conclusão quanto à sua estrutura, uma vez que estes compostos apresentam uma conformação não planar, no entanto, este espectro permitiu verificar o carácter estereosselectivo da reacção de Diels-Alder, o seja, a configuração *trans* da dupla ligação do dienófilo é mantida do aducto resultante, nesta configuração H-6' e H-7' encontram-se numa estereoquímica *trans*, no espectro de NOESY (**Figura 30**) os sinais relativos a estes protões não apresentam picos de correlação.

A estereoquímica dos aductos (**89.a-d** e **90.a-d**), uma vez que o dienófilo tem configuração *trans*, os aductos também apresentam configuração *trans*, este facto foi comprovado pela caracterização por RMN, nomeadamente pelo espectro de NOESY.

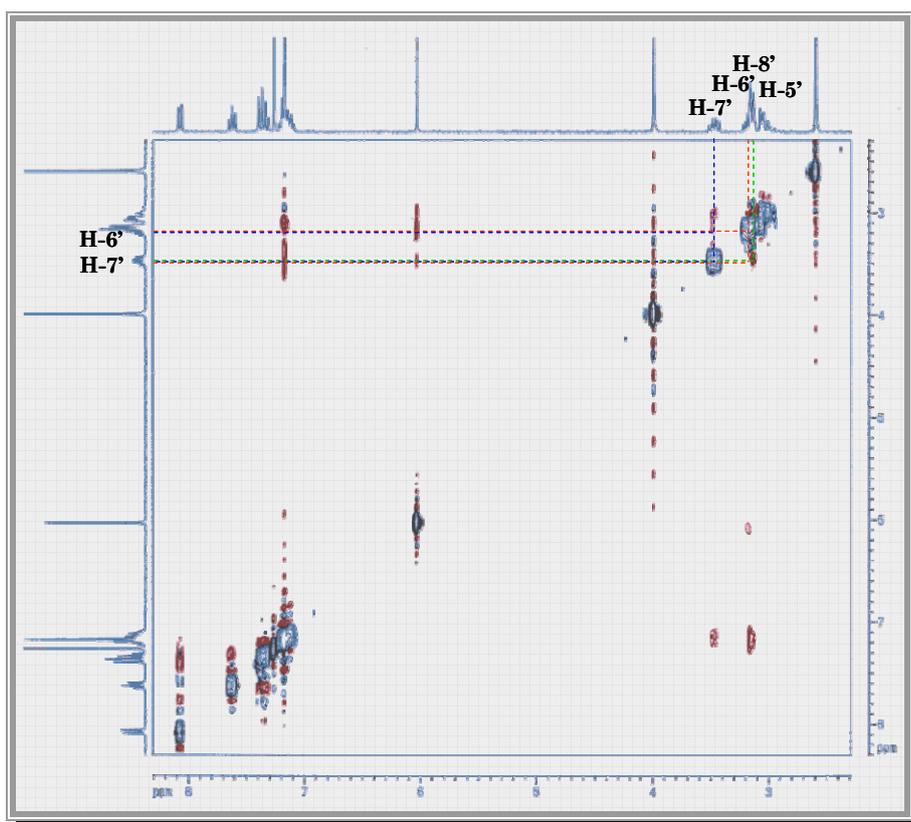


Figura 30 - Espectro de RMN de NOESY da 2-[6-(5,6,7,8-tetra-hidro-7-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona **89.a**

No espectro de HMBC das 2-[6-(7-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**89.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 36**) observa-se correlações dos sinais dos prótons H-2'',6'' com o sinal referente ao carbono C-7' e o próton H-3 apresenta correlação com o sinal do carbono C-6'. Assim, recorrendo ao espectro de HSQC (apresentado como exemplo na **Figura 34**) verifica-se que os sinais de RMN de ¹H a δ 3,41-3,62 ppm e a δ 3,15-3,23 ppm são referentes à ressonância de H-7' e H-6', respectivamente. Voltando ao espectro de HMBC verifica-se que o sinal do próton H-7' apresenta correlação com os sinais dos carbonos C-6', C-8', C-1'' e C-2'',6'', enquanto que o sinal do próton H-6' apresenta correlação com os sinais dos carbonos C-2, C-3, C-5' e C-7'. Com o auxílio do espectro de HSQC fez-se a atribuição dos sinais do espectro de RMN de ¹H à ressonância do próton H-8' e H-5', a δ 2,92-3,16 ppm e a δ 2,92-3,16 ppm, respectivamente. A correlação observada no espectro de HMBC do sinal do próton H-5' com o sinal do carbono C-4' e do sinal do próton H-8' com o sinal do carbono C-1'', confirma a estrutura do aducto **89.a-d** (**Figura 31**).

No espectro de HMBC das 2-[7-(6-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 37**) verifica-se a correlação sinal dos prótons H-2'',6'' com o sinal do carbono C-6' e a correlação do sinal do próton H-3 com o sinal do carbono C-7'. O espectro de HSQC (apresentado como exemplo na **Figura 35**) permite o assinalamento dos sinais do espectro de RMN de ¹H a δ 3,32-3,53 ppm e a δ 3,13-3,37 ppm são referentes à ressonância de H-6' e H-7', respectivamente. No espectro de HMBC verifica-se que o sinal do próton H-7' apresenta correlação com o sinal dos carbonos C-8' e C-6'. O sinal do próton H-5' apresenta correlação com os sinais dos carbonos C-4', C-10', C-1'', C-6' e C-7', o sinal do próton H-8' apresenta correlação com os sinais dos carbonos C-7' e C-2. A análise do espectro de HSQC permitiu a atribuição dos sinais do espectro de RMN de ¹H à ressonância do próton H-8' e H-5', a δ 3,13-3,38 ppm e a δ 2,74-3,15 ppm, respectivamente. A correlação observada no espectro de HMBC entre o sinal do próton H-5' com o sinal dos carbonos C-4' e C-1'', confirma a estrutura do cicloaducto **90.a-d** (**Figura 31**).

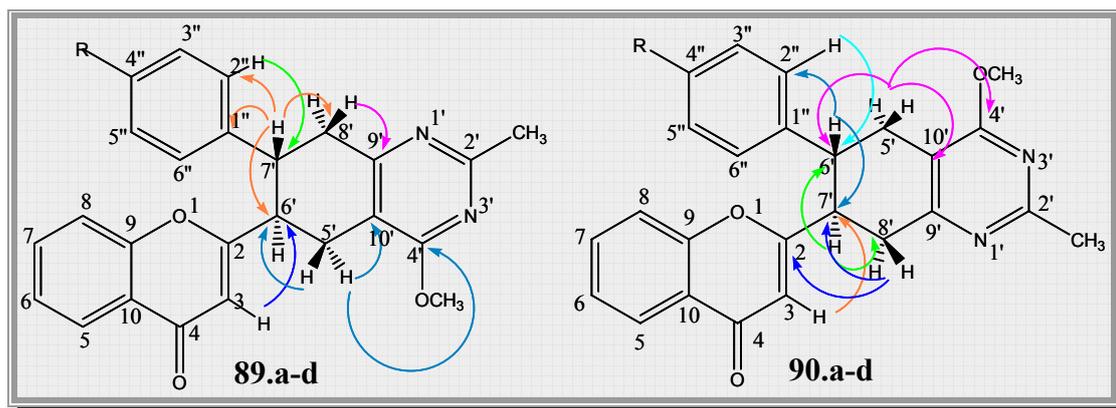


Figura 31

A zona alifática dos espectros de RMN de ^1H 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**89.a-d**) e da 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**90.a-d**) apresenta-se da seguinte forma:

➤ os prótons H-5' originam um multipeto a δ 2,92-3,16 ppm para **89.a-d**; e dois sinais em forma de duplo dupeto, para **90.a-d**, a δ 2,74-2,80 ppm o sinal correspondente à ressonância do próton em conformação *trans* relativamente a H-6' e a δ 3,06-3,15 ppm o sinal correspondente à ressonância do próton em conformação *cis*, com 2J 17,5-17,7 Hz devido ao acoplamento geminal, com 3J 10,7-11,2 Hz devido ao acoplamento vicinal *trans* e 3J 5,1-5,3 Hz, devido ao acoplamento vicinal *cis*;

➤ os prótons H-8' originam sinais em forma de multipeto, a δ 2,92-3,17 ppm, para **89.a-d**, e a δ 3,12-3,38 ppm, para **90.a-d**;

➤ o sinal devido à ressonância de H-6' surge na forma de duplo triplete ou multipeto, a δ 3,15-3,23 ppm com J 10,4-10,8 e 5,4-5,6 Hz devido ao acoplamento vicinal *trans* com H-7' e ao acoplamento vicinal *cis* com H-5', para **89.a-d**, e a δ 3,27-3,53 ppm com J 10,0-10,7 e 5,2-5,3 Hz devido ao acoplamento vicinal *trans* com H-7' e ao acoplamento vicinal *cis* com H-5', para **90.a-d**;

➤ o sinal devido à ressonância de H-7' surge na forma de duplo triplete ou multipeto, a δ 3,41-3,62 ppm com J 10,4-10,8 e 5,4-7,2 Hz devido ao acoplamento vicinal *trans* com H-6' e ao acoplamento com H-8' e a δ 3,13-3,37 ppm com J 10,5 e 2,7 Hz devido ao acoplamento vicinal *trans* com H-6' e ao acoplamento com H-8', para **89.a-d** e para **90.a-d**, respectivamente.

Tabela 22 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H das 2-[6-(7-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e das 2-[7-(6-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**90.a-d**)

Composto	89.a	89.b	89.c	89.d	90.a	90.b	90.c	90.d
H-3	6,03	6,05	6,03	6,07	6,04	6,05	6,04	6,06
H-5	8,07	8,09	8,07	8,08	8,06	8,09	8,08	8,07
H-6	7,34	7,36	7,33	7,36	7,33	7,35	7,34	7,36
H-7	7,62	7,64	7,61	7,64	7,61	7,63	7,62	7,64
H-8	7,38	7,38	7,38	7,37	7,37	7,36	7,37	7,35
2'-CH ₃	2,60	2,59	2,58	2,60	2,60	2,59	2,59	2,60
4'-OCH ₃	3,99	3,99	3,97	4,00	3,97	3,97	3,97	3,98
H-5'	2,98-3,13	2,97-3,08	2,92-3,14	2,97-3,16	2,80; 3,09	2,74; 3,07	2,75; 3,06	2,79; 3,15
H-6'	3,18	3,15	3,16	3,23	3,36	3,32-3,40	3,32-3,40	3,53
H-7'	3,48	3,47	3,41	3,62	3,14-3,33	3,13-3,30	3,22	3,18-3,37
H-8'	3,15	2,97-3,08	2,92-3,14	2,97-3,16		3,13-3,30	3,12-3,38	3,32
H-2'',6''	7,09-7,22	7,11	7,06	7,38	7,09-7,19	7,12	7,09	7,39
H-3'',5''		7,17	6,70	8,09		7,18	6,72	8,09
H-4''		—	—	—		—	—	—

Pela análise da zona aromática do espectro de RMN de ¹H das 2-[6-(7-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e das 2-[7-(6-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**) verifica-se que a posição relativa dos sinais dos protões H-6' e H-7' inverte-se. O protão mais desprotegido é sempre aquele que se encontra ligado ao carbono em que está ligado o grupo fenilo, o que se deve ao facto deste protão se encontrar no cone de desprotecção magnética do campo criado pela circulação dos electrões π do grupo fenilo, ou seja, ao efeito anisotrópico deste grupo. Nos espectros de RMN ¹H das 2-[7-(6-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**) as ressonâncias dos protões não equivalentes H-5' surgem mais separados do que nos espectros das 2-[6-(7-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**), e o protão mais desprotegido encontra-se em posição *cis* reativamente a H-6', o que pode indicar que o efeito anisotrópico desprotector do grupo fenilo no protão H-6' exerce uma ligeira influência neste protão H-5'. No entanto, este efeito não é observado nos protões H-8' das 2-[6-(7-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**), este facto deve estar relacionado com a orientação do grupo metoxilo em C-4'. Se os grupos fenilo e metoxilo estiverem orientados

para o mesmo lado, como acontece nas 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**), a estrutura do anel insaturado ficará menos flexível desse lado, o que provoca maiores diferenças nos desvios químicos dos prótons em causa.

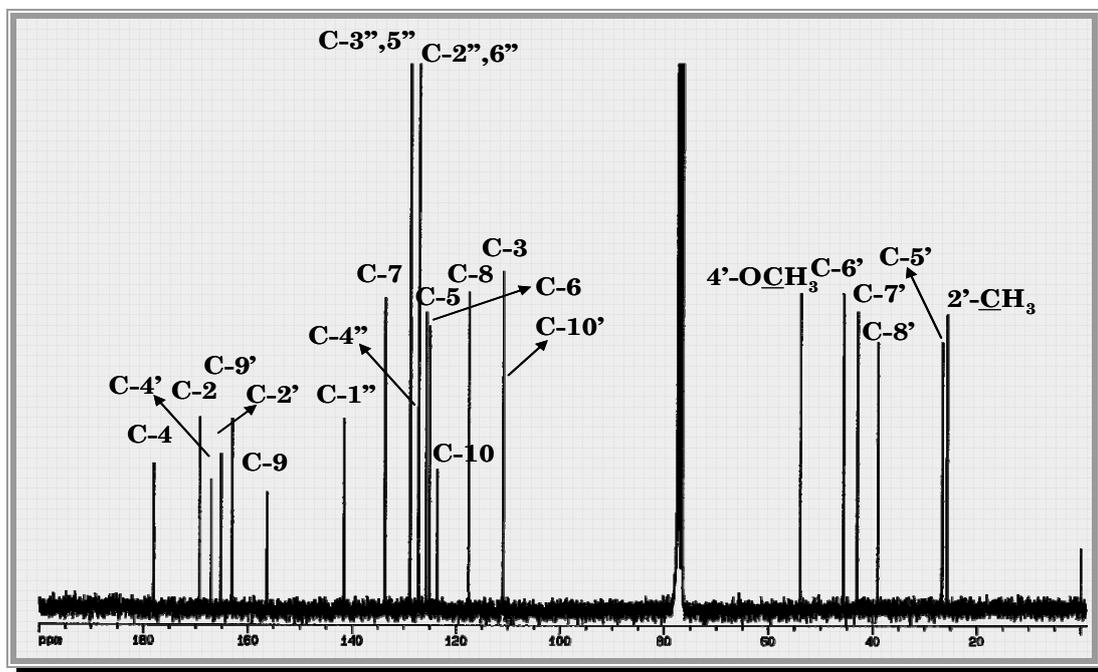


Figura 32 - Espectro de RMN de ^{13}C da 2-[6-(4-metoxi-2-metil-7-fenil-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromona **89.a**

A análise do espectro de RMN de ^{13}C das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 32**) e das 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 33**) permite a identificação de alguns sinais característicos destes compostos:

- a δ 177,7-178,0 e 177,7-178,1 ppm o sinal devido à ressonância de C-4, para **89.a-d** e **90.a-d**, respectivamente;
- a δ 168,0-169,4 ppm para **89.a-d** e a δ 167,7-169,0 ppm para **90.a-d**, o sinal devido à ressonância de C-2;
- o sinal devido à ressonância de C-9 surge a δ 156,0-156,2 ppm, no caso dos aductos **89.a-d**, e a δ 156,1-156,2 ppm, no caso dos aductos **90.a-d**;

- a δ 25,6-25,7 e 25,6 ppm o sinal devido à ressonância do carbono do grupo metilo em C-2', para **89.a-d** e **90.a-d**, respectivamente;
- e a δ 53,7-53,9 ppm para **89.a-d** e a δ 53,7-53,8 ppm para **90.a-d**, os sinais devidos à ressonância do carbono do grupo metoxilo em C-4'.

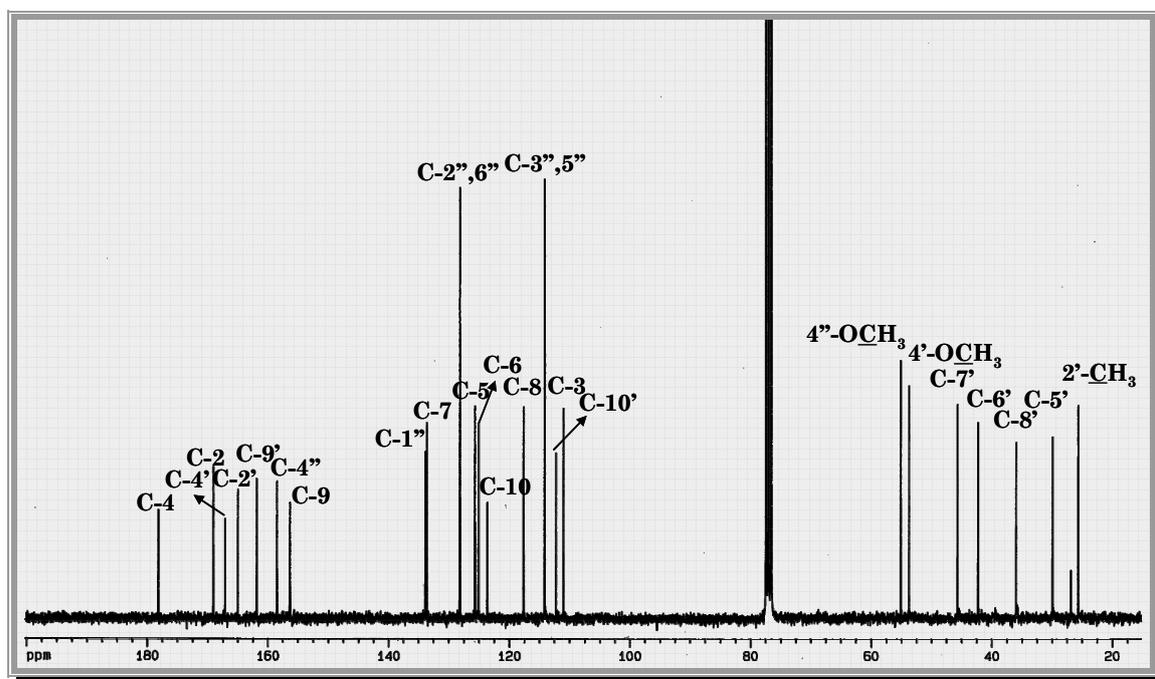


Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C da 2-{7-[4-metoxi-2-metil-6-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil]} cromona **90.c**

A análise dos espectros de HSQC e HMBC das 2-[6-(7-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e das 2-[7-(6-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**) permitiu a identificação dos restantes sinais (**Tabela 23**). Na zona de menores valores de frequência encontra-se:

- a δ 26,6-26,7 e 29,6-29,9 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-5', para **89.a-d** e **90.a-d**, respectivamente;
- o sinal devido à ressonância de C-8' surge a δ 38,7-39,1 ppm, no caso dos aductos **89.a-d**, e a δ 35,8-35,9 ppm, no caso dos aductos **90.a-d**;
- a δ 42,0-42,9 e 45,0-45,6 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-7', para **89.a-d** e **90.a-d**, respectivamente;
- a δ 45,1-45,8 e 42,2-43,1 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-6', para **89.a-d** e **90.a-d**, respectivamente.

Na análise do espectro de RMN de ^{13}C das 2-[6-(7-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) verificou-se que a ressonância do carbono C-6' surge a menores valores de frequência a ressonância de C-7', ao contrário do que acontece no caso das 2-[7-(6-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**), em que o sinal do carbono C-6' surge a maiores valores de frequência do que o sinal relativo a C-7'. No entanto, esta situação não se verifica no par C-5'/C-8' o que parece indicar que nestes carbonos o factor mais influente nos valores de desvios químicos observados é o anel pirimidina, enquanto que para os carbonos C-6' e C-7' este anel não exerce uma influência significativa nos valores de desvios químicos encontrados mas sim os grupos a que se encontram ligados, os grupos fenilo e cromona.

Na zona de maiores valores de frequência dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **89.a-d** e **90.a-d** observam-se os sinais relativos à ressonância dos carbonos aromáticos, onde se destacam os sinais de carbonos ligados a átomos mais electronegativos na zona de δ 156,1 ppm a δ 169,4 ppm:

- a δ 110,7-110,9 e 111,3-112,2 ppm o sinal devido à ressonância de C-10', para **89.a-d** e **90.a-d**, respectivamente;
- o sinal devido à ressonância de C-3 surge a δ 110,9-111,0 ppm, no caso dos aductos **89.a-d**, e a δ 110,9-111,0 ppm, no caso dos aductos **90.a-d**;
- a δ 117,4-117,6 ppm para **89.a-d** e a δ 117,4-117,6 ppm para **90.a-d**, o sinal devido à ressonância de C-8;
- a δ 123,5-123,6 e 123,5-123,6 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-10, para **89.a-d** e **90.a-d**, respectivamente;
- a δ 125,0-125,4 ppm para **89.a-d** e a δ 125,0-125,4 ppm para **90.a-d**, o sinal devido à ressonância de C-6;
- a δ 125,6-125,8 ppm para **89.a-d** e a δ 125,6-125,8 ppm para **90.a-d**, o sinal devido à ressonância de C-5;
- a δ 133,5-133,8 ppm para **89.a-d** e a δ 133,5-133,8 ppm para **90.a-d**, o sinal devido à ressonância de C-7;
- o sinal devido à ressonância de C-9' surge a δ 161,8-163,1 ppm, no caso dos aductos **89.a-d**, e a δ 161,4-161,8 ppm, no caso dos aductos **90.a-d**;
- a δ 165,1-165,5 e 164,9-165,4 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-2', para **89.a-d** e **90.a-d**, respectivamente;

➤ a δ 167,0-167,1 e 167,0 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-4', para **89.a-d** e **90.a-d**, respectivamente.

Tabela 23 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e das 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**90.a-d**)

Composto	89.a	89.b	89.c	89.d	90.a	90.b	90.c	90.d
C-2	169,2	168,8	169,4	168,0	168,8	168,4	169,0	167,7
C-3	111,0	110,9	110,9	111,0	110,9	110,9	110,9	111,0
C-4	178,0	177,9	178,0	177,7	178,0	177,9	178,1	177,7
C-5	125,6	125,7	125,6	125,8	125,6	125,7	125,6	125,8
C-6	125,0	125,1	125,0	125,4	125,0	125,1	125,0	125,4
C-7	133,5	133,6	133,5	133,8	133,5	133,6	133,5	133,8
C-8	117,6	117,5	117,6	117,4	117,5	117,5	117,6	117,4
C-9	156,2	156,1	156,2	156,0	156,2	156,1	156,2	156,1
C-10	123,6	123,5	123,6	123,5	123,5	123,5	123,6	123,5
2'-CH ₃	25,7	25,6	25,6	25,6	25,6	25,6	25,6	25,6
4'-OCH ₃	53,8	53,8	53,7	53,9	53,7	53,7	53,7	53,8
C-2'	165,2	165,2	165,1	165,5	165,0	165,1	164,9	165,4
C-4'	167,1	167,1	167,0	167,1	167,0	167,0	167,0	167,0
C-5'	26,6	26,6	26,6	26,7	29,7	29,7	29,9	29,6
C-6'	45,6	45,4	45,8	45,1	43,0	42,5	42,2	43,1
C-7'	42,9	42,3	42,0	42,9	45,3	45,2	45,6	45,0
C-8'	39,0	38,9	39,1	38,7	35,8	35,9	35,9	35,8
C-9'	163,0	162,5	163,1	161,8	161,8	161,6	161,8	161,4
C-10'	110,9	110,8	110,9	110,7	112,1	111,8	112,2	111,3
C-1''	141,5	140,0	133,5	149,1	141,8	140,3	133,7	149,5
C-2'',6''	127,1	128,4	128,0	128,1	127,1	128,5	128,1	128,2
C-3'',5''	128,8	129,0	114,0	124,1	128,7	128,9	114,0	124,0
C-4''	127,2	132,8	158,3	147,0	127,1	132,9	158,4	147,0

Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos do grupo fenilo apresentam diferenças significativas dependentes da substituição em C-4''. A ressonância do carbono C-1'' surge a δ 133,5-149,1 e 133,7-149,5 ppm, para **89.a-d** e **90.a-d**, respectivamente, os valores de frequência surgem na sequência relativa à sua substituição OCH₃<Cl<H<NO₂. O sinal correspondente à ressonância dos carbonos C-3'',5'' surgem a δ 114,0-129,0 e 114,0-128,9 ppm, para **89.a-d** e **90.a-d**, respectivamente, na sequência OCH₃<NO₂<H<Cl. O sinal devido à ressonância dos carbonos C-2'',6'' surge a δ 127,1-128,4 ppm, no caso

dos aductos **89.a-d**, e a δ 127,1-128,5 ppm, no caso dos aductos **90.a-d**, tendo os grupos substituintes apenas uma ligeira influência nestes sinais. Os sinais referentes à ressonância dos carbonos ligados directamente ao substituinte apresentam desvios bastante diferentes; o sinal deste carbono nos aductos não substituídos em C-4'', surge a δ 127,2 e 127,1 ppm, para **89.a** e **90.a**, respectivamente, verificando-se que todos os substituintes provocam desvios para maiores valores de frequência na ressonância de C-4'', nomeadamente, $\Delta\delta$ 5,6-5,8 ppm, $\Delta\delta$ 31,1-31,3 ppm e $\Delta\delta$ 19,8-19,9 ppm, para Cl, OCH₃ e NO₂, respectivamente.

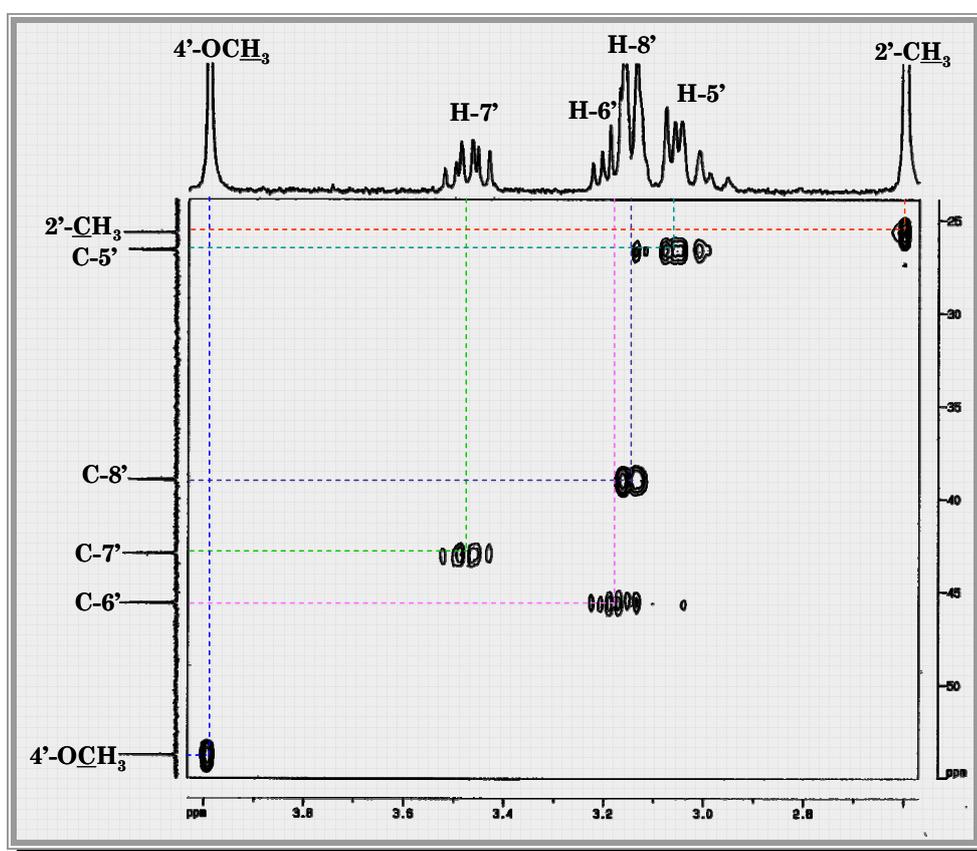


Figura 34 - Espectro de RMN de HSQC da 2-[6-(5,6,7,8-tetra-hidro-7-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona **89.a**

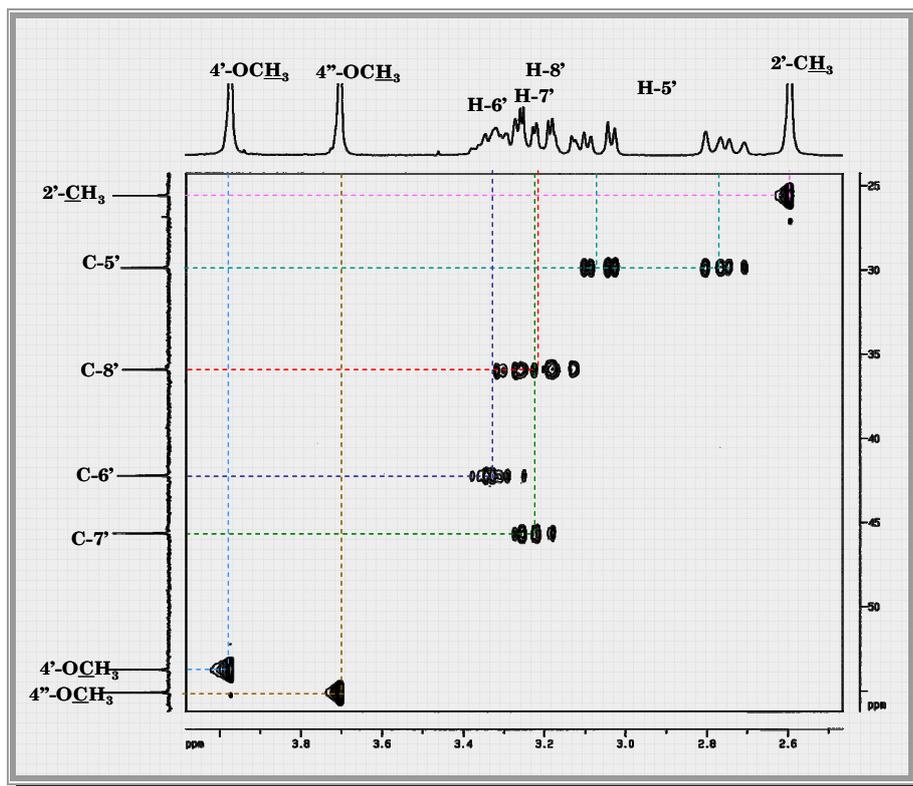


Figura 35 - Espectro de RMN de HSQC da 2-{7-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-metoxifenil)quinazolil]} cromona **90.c**

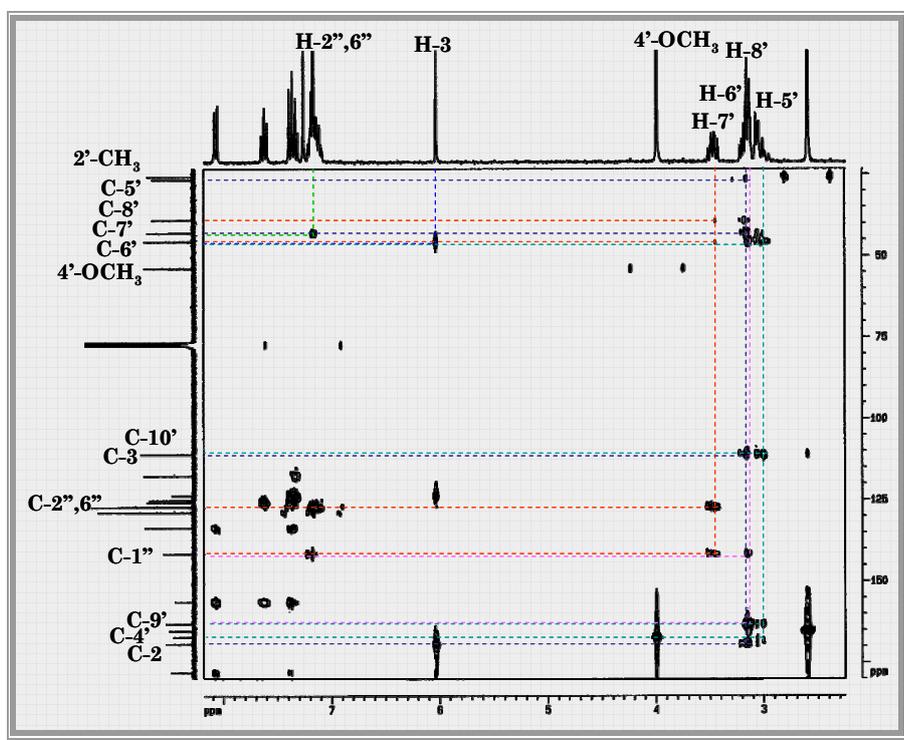


Figura 36 - Espectro de RMN de HMBC da 2-[6-(7-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)] cromona **89.a**

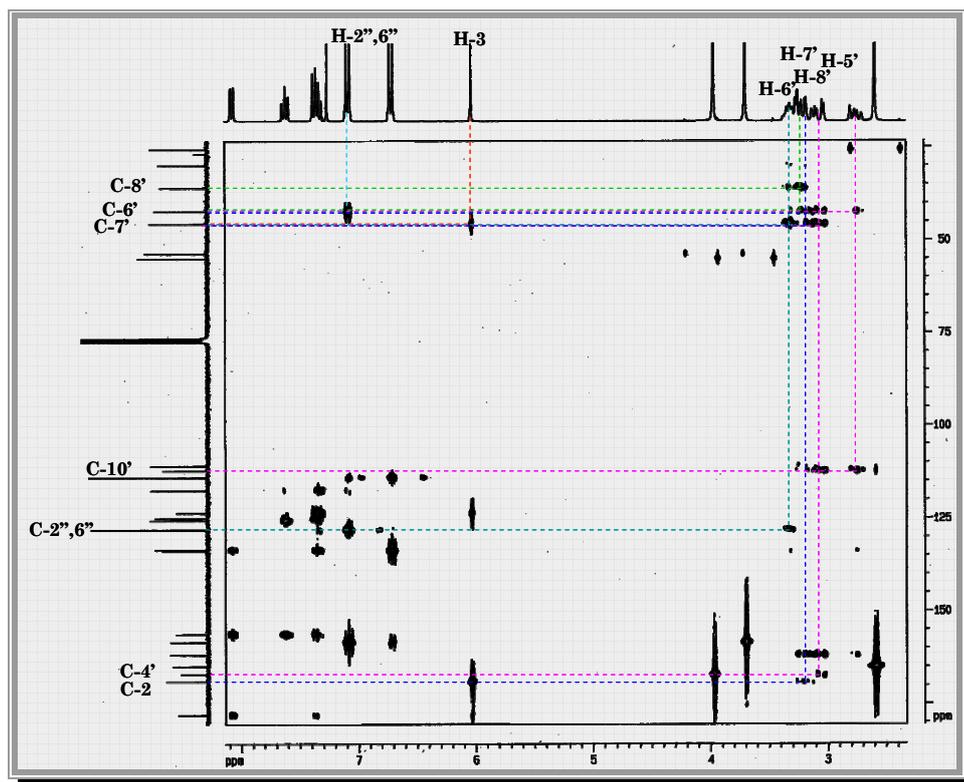


Figura 37 - Espectro de RMN de HMBC da 2-{7-[5,6,7,8-tetra-hidro 2-metil-4-metoxi-6-(4-metoxifenil)quinazolil]} cromona **90.c**

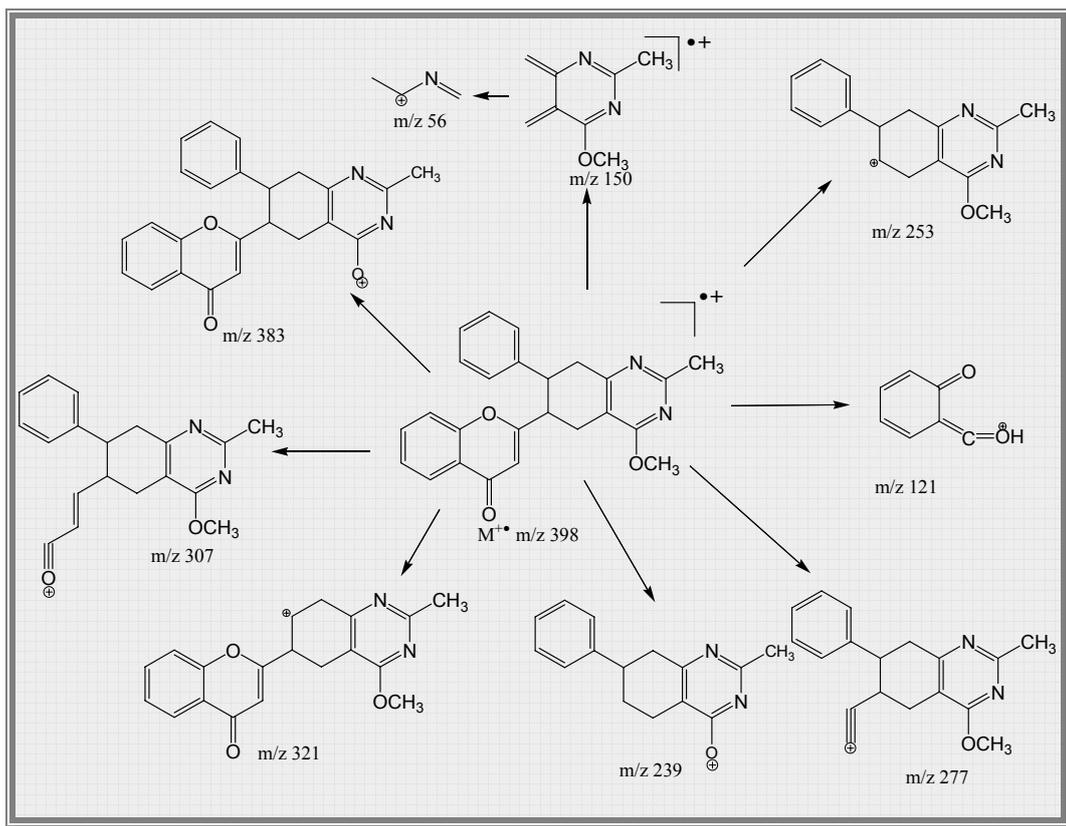
6.2. Caracterização por espectrometria de massa

Os espectros de massa de impacto electrónico das 2-[6-(7-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 38**) e das 2-[7-(6-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**90.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 39**) apresentam fragmentos resultantes de:

- fragmentações típicas do núcleo cromona;
- reacções de retro Diels-Alder e regeneração das 2-estirilcromonas e do dieno utilizados como precursores dos cicloaductos;
- e perda de grupos substituintes.

Da análise destes espectros observam-se algumas semelhanças na fragmentação dos aductos **89.a-d** e dos aductos **90.a-d**, apresentando em todos eles como pico base o ião molecular $M^{+\bullet}$, nenhum dos aductos apresenta o pico correspondente à perda do grupo substituinte em C-4'' directamente do ião molecular, o que acontecia nas 2-estirilcromonas de partida. Os espectros de massa dos aductos (exemplificado para o não substituído na

Esquema XLVI e Esquema XLVII) apresentam fragmentos resultantes da clivagem do núcleo cromona {m/z 121 correspondente ao fragmento $[A_1+H]^+$, m/z 92 correspondente ao fragmento $[A_1-CO]^+$ e de m/z 307 correspondente ao fragmento B_2^+ }, fragmentos resultantes da clivagem do núcleo quinazolina (de m/z 163, m/z 150 correspondente ao dieno precursor dos aductos e m/z 56), e fragmentos resultantes da clivagem do grupo fenilo em C-7', para **89.a-d**, e em C-6', para **90.a-d**, do grupo metilo em C-2'.



Esquema XLVI

Existem algumas diferenças significativas entre os espectros de massa dos aductos **89.a-d** e **90.a-d**, nomeadamente:

- os aductos **89.b**, **90.a** e **90.b** originam um fragmento correspondente à perda de C=O do núcleo cromona, formando o benzofurano correspondente na forma de ião ou ião radicalar;
- os aductos **89.c** e **90.c** originam o fragmento correspondente ao dieno precursor dos aductos em baixa percentagem em comparação com os restantes aductos.

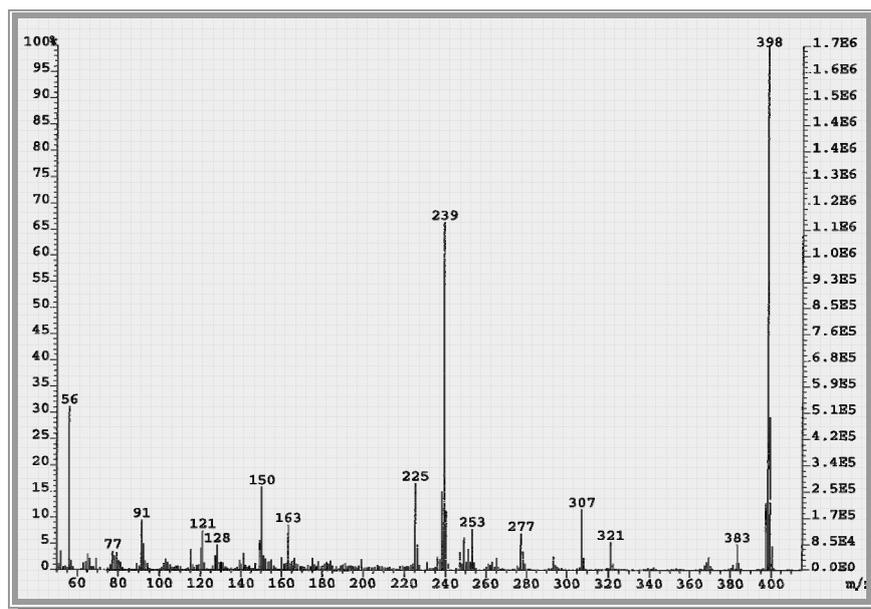
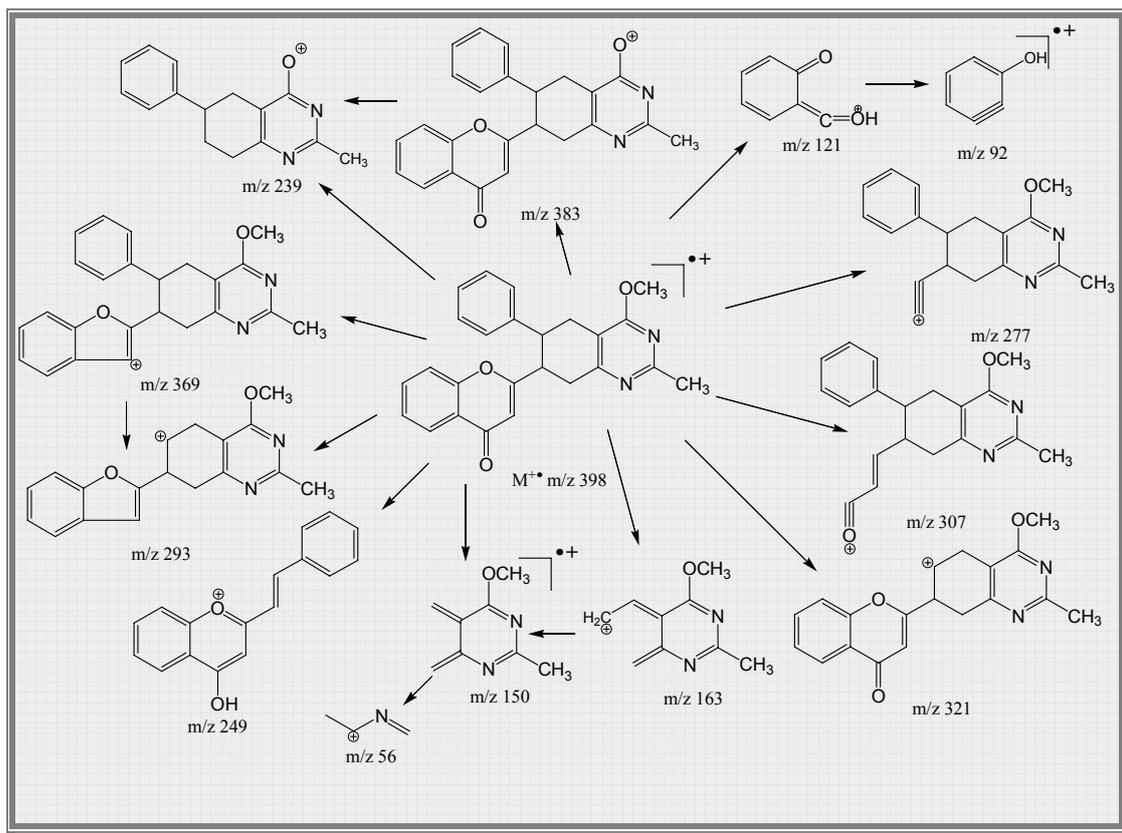


Figura 38 - Espectro de massa por impacto electrónico da 2-[6-(7-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona **89.a**



Esquema XLVII

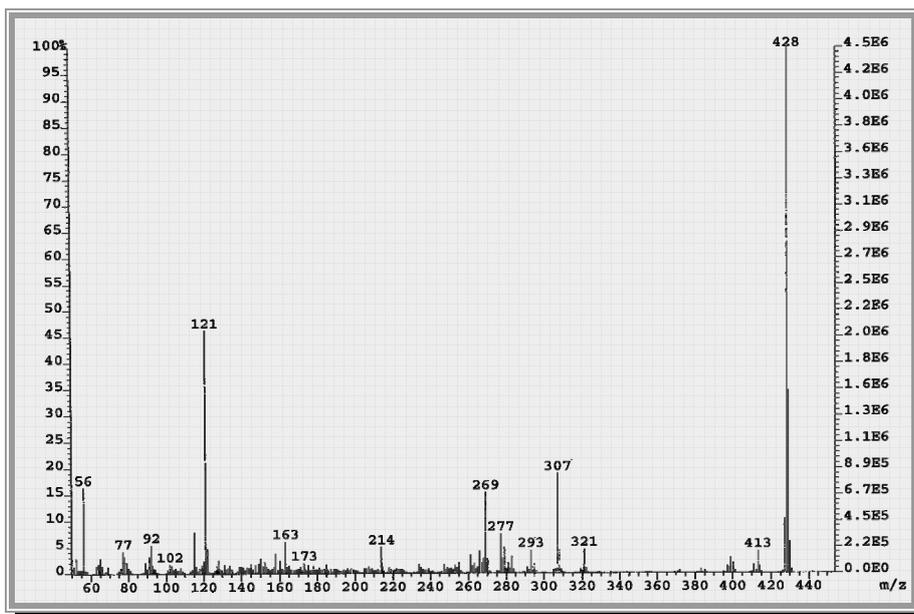
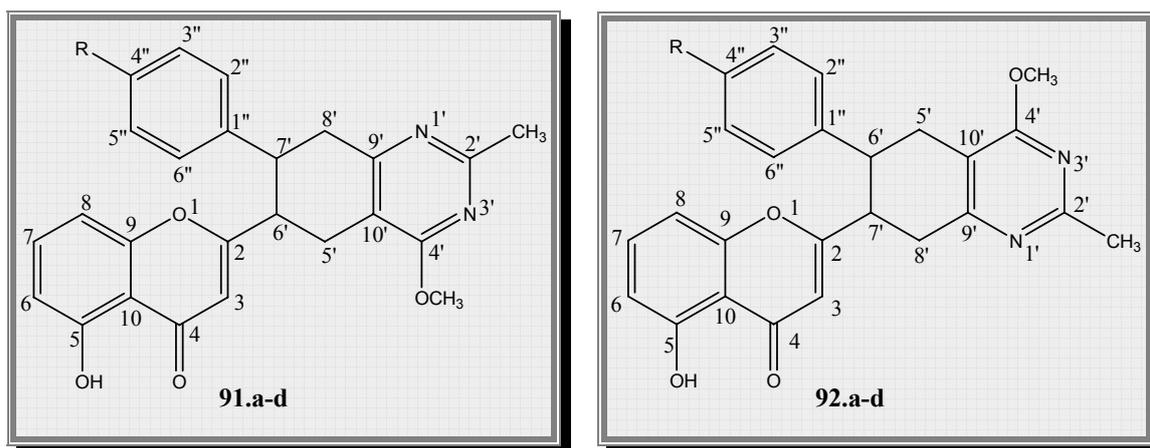


Figura 39 - Espectro de massa por impacto electrónico da 2-{7-[5,6,7,8-tetra-hidro 2-metil-4-metoxi-6-(4-metoxifenil)quinazolil]} cromona **90.c**

7. Caracterização estrutural das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas e das 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas



7.1. Caracterização por RMN

O espectro de RMN de ^1H das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**91.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 40**) e das 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**92.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 41**), apresentam diferenças relativamente aos espectros de RMN de ^1H das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**89.a-d**) e das 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**90.a-d**), nomeadamente:

- a presença de um sinal na zona mais desprotegida do espectro devido à ressonância do próton do grupo hidroxilo 5-OH;
- a ausência do sinal em forma de duplo duplete devido à ressonância do próton H-5.
- e a multiplicidade dos sinais dos prótons H-6 e H-7.

Da análise detalhada dos espectros de RMN de ^1H destes compostos (**Tabela 24**) verifica-se que os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do núcleo cromona e do anel B, assim como nos casos anteriormente apresentados, surgem para menores valores de frequência devido à quebra da ressonância entre o núcleo cromona e o anel B, seguindo

o padrão de multiplicidade e posições relativas das 2-estirilcromonas de partida (**52.a-d**) (Tabela 7), nomeadamente os seguintes sinais:

- a δ 5,95-5,99 ppm e 5,95-5,98 ppm, o sinal em forma de singuleto devido à ressonância de H-3, para **91.a-d** e **92.a-d**, respectivamente;
- a δ 12,24-12,38 ppm, para **91.a-d**, e a δ 12,23-12,37 ppm, para **92.a-d**, o sinal em forma de singuleto devido à ressonância do protão do grupo hidroxilo em C-5;
- a δ 6,73-6,75 ppm o sinal em forma de duplo duplete (por vezes aparece sob a forma de duplete largo por falta de resolução do espectro) correspondente à ressonância de H-6, que apresenta constantes de acoplamento de J 8,3-8,4 e 8,2-8,4 Hz e J 0,7 Hz, devidas ao acoplamento com H-7 e H-8 para **91.a-d** e **92.a-d**, respectivamente;
- a δ 6,81-6,83 ppm e δ 6,79-6,82 ppm o sinal, em forma de duplete largo, correspondente à ressonância de H-8, que apresenta a constante de acoplamento de J 8,3-8,4 e 8,2-8,4 Hz e J 0,7-0,9 e 0,6-0,9 Hz, devido ao acoplamento com H-7 e H-6, para **91.a-d** e **92.a-d**, respectivamente;
- a δ 7,47-7,49 ppm e a δ 7,46-7,48 ppm o sinal em forma de duplo duplete correspondente à ressonância de H-7, que apresenta constantes de acoplamento de J 8,3-8,4 e 8,2-8,4 Hz devidas ao acoplamento com H-6 e H-8, para **91.a-d** e **92.a-d**, respectivamente.

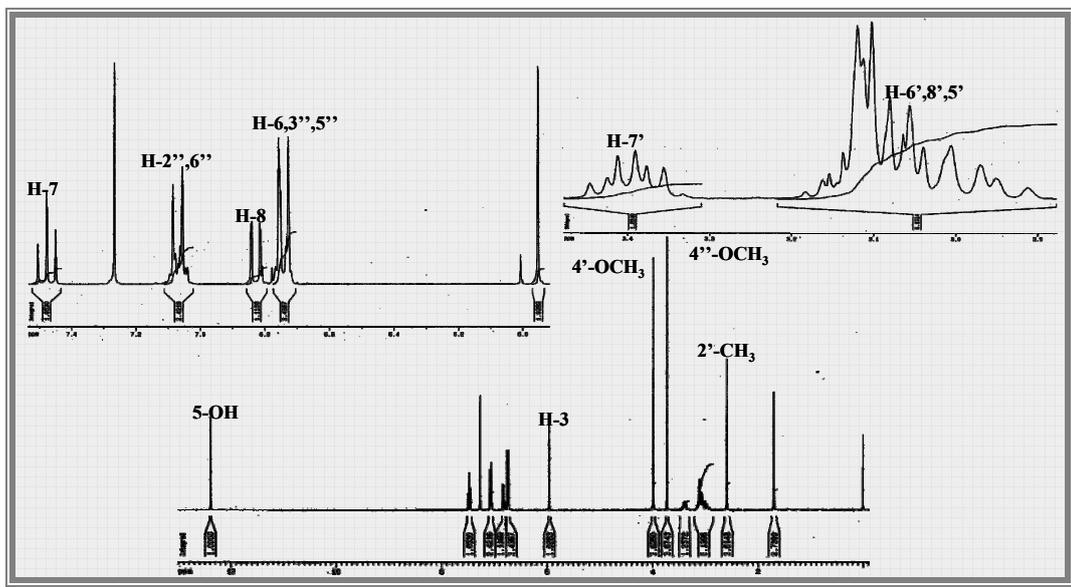


Figura 40 - Espectro de RMN de ^1H da 5-hidroxi-2-{6-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-7-(4-metoxifenil)quinazolil]} cromona **91.c**

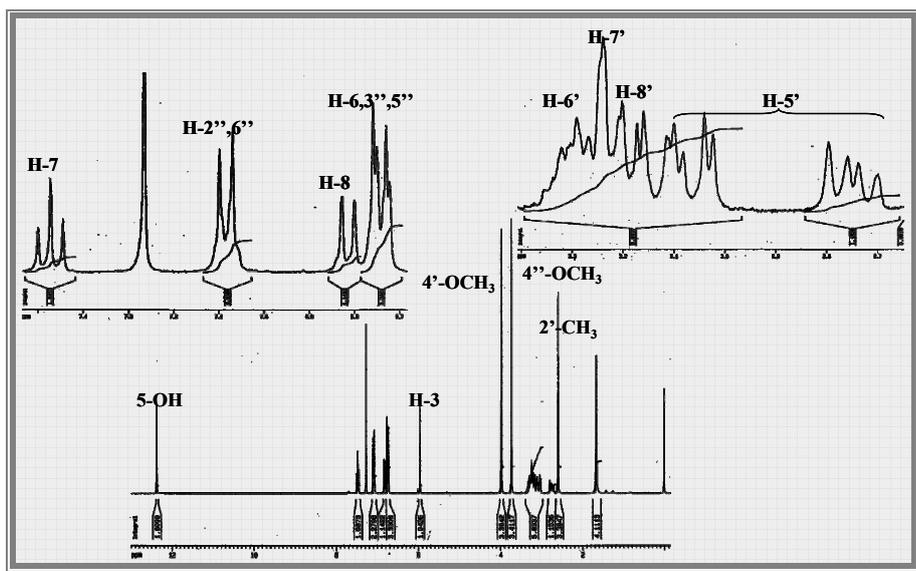


Figura 41 - Espectro de RMN de ^1H da 5-hidroxi-2-{7-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-metoxifenil)quinazolil]} cromona **92.c**

As conectividades observadas nos espectros de HMBC e HSQC das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**91.a-d**) e das 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**92.a-d**) permitiram a identificação dos sinais da zona alifática dos espectros de RMN de ^1H .

No espectro de HMBC das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**91.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 47**) verifica-se a correlação do sinal dos prótons H-2'',6'' com o sinal do carbono C-7' e a correlação do sinal do próton H-3 com o sinal do carbono C-6'. A análise do espectro de HSQC (apresentado como exemplo na **Figura 45**) permitiu o assinalamento dos sinais observados no espectro de RMN de ^1H referentes à ressonância de H-6' e H-7'. Voltando à análise do espectro de HMBC verifica-se que o sinal do próton H-8' apresenta correlação com o do carbono C-9'. O sinal do próton H-5' apresenta correlação com os sinais dos carbonos C-10' e C-6' e o sinal do próton H-8' apresenta correlação com os sinais do carbono C-7'. Pela análise do espectro de HSQC atribui-se os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H-8' e H-5'. (**Figura 42**)

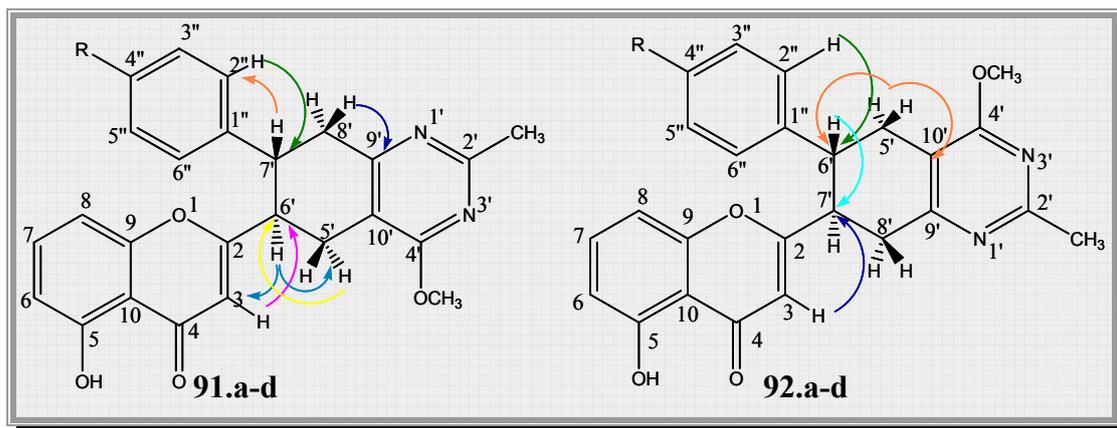


Figura 42

No espectro de HMBC das 2-[7-(6-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**92.a-d**) (apresentado como exemplo na Figura 48) verifica-se a correlação dos sinais dos prótons H-2'',6'' com o sinal do carbono C-6' e o sinal do próton H-3 com o sinal do carbono C-7'. Assim, recorrendo ao espectro de HSQC (apresentado como exemplo na Figura 46) verifica-se que os sinais observados no espectro de RMN de ^1H a δ 3,11-3,51 ppm e a δ 3,11-3,36 ppm são devidos à ressonância de H-6' e H-7', respectivamente. No espectro de HMBC verifica-se também que o sinal do próton H-5' apresenta correlações com os sinais dos carbonos C-6' e C-10', enquanto que o do próton H-6' apresenta correlação com o sinal do carbono C-7' e o do próton H-8' com o sinal do carbono C-7'. Pelo espectro de HSQC atribuímos os sinais devidos à ressonância dos prótons H-5' e H-8', a δ 2,73-3,12 ppm e a δ 3,11-3,36 ppm, respectivamente.

A zona alifática dos espectros de RMN de ^1H das 2-[6-(7-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**90.a-d**) e das 2-[7-(6-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**92.a-d**) apresenta-se da seguinte forma:

➤ os prótons H-5' originam um duplo duplete, a δ 2,96-3,00 ppm, com 2J 16,8-17,1 devido ao acoplamento geminal, com 3J 10,7-11,8 Hz devido ao acoplamento vicinal *trans*, e um multiplete a δ 2,92-1,6 ppm, para **91.a-d**; e dois sinais em forma de duplo duplete, a δ 2,73-2,79 ppm correspondente à ressonância do próton em conformação *trans* relativamente a H-6' e a δ 3,06-3,12 ppm correspondente à ressonância do próton em conformação *cis*, 2J 17,5-17,8 devido ao acoplamento geminal, com 3J 10,6-11,5 Hz

devido ao acoplamento vicinal *trans* e 3J 5,0-5,4 Hz, devido ao acoplamento vicinal *cis*, para **92.a-d**;

➤ os prótons H-8' originam sinais em forma de multipletos, a δ 2,96-3,20 ppm, para **91.a-d**, e a δ 3,11-3,36 ppm, para **92.a-d**;

➤ o sinal devido à ressonância de H-6' surge na forma de duplo dupletos de dupletos ou multipletos, a δ 2,96-3,22 ppm com J 10,8, J 10,7 e 5,5 Hz devido ao acoplamento vicinal *trans* com H-7', ao acoplamento vicinal *trans* com H-5' e ao acoplamento vicinal *cis* com H-5', respectivamente, para **91.a-d**, e a δ 3,11-3,51 ppm com J 10,0-10,5 devido ao acoplamento vicinal *trans* com H-7', J 10,6-10,8 devido ao acoplamento vicinal *trans* com H-5' e J 5,0-5,4 Hz devido ao acoplamento vicinal *cis* com H-5', para **92.a-d**;

➤ o sinal devido à ressonância de H-7' surge na forma de duplo dupletos de dupletos ou multipletos, a δ 3,40-3,61 ppm com J 10,1-10,8, 10,3 e 5,5-6,7 Hz devido ao acoplamento vicinal *trans* com H-6', ao acoplamento vicinal *trans* com H-8' e ao acoplamento vicinal *cis* com H-8', respectivamente, para **91.a-d**, e em forma de multipletos a δ 3,11-3,36 ppm, para **92.a-d**.

Tabela 24 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de 1H das 2-[6-(7-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**91.a-d**) e das 2-[7-(6-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**92.a-d**)

Composto	91.a	91.b	91.c	91.d	92.a	92.b	92.c	92.d
H-3	5,95	5,97	5,95	5,99	5,95	5,96	5,95	5,98
5-OH	12,36	12,33	12,38	12,24	12,35	12,32	12,37	12,23
H-6	6,73	6,74	6,74	6,75	6,73	6,74	6,74	6,75
H-7	7,47	7,48	7,48	7,49	7,46	7,47	7,47	7,48
H-8	6,82	6,81	6,83	6,81	6,81	6,80	6,82	6,79
2'-CH ₃	2,59	2,59	2,59	2,59	2,59	2,59	2,59	2,60
4'-OCH ₃	3,99	3,99	3,99	4,00	3,97	3,97	3,97	3,98
H-5'	2,96-3,20	2,96; 3,05-3,18	2,96; 3,04-3,18	3,00; 3,08-3,20	2,79; 3,09	2,73; 3,07	2,75; 3,06	2,78; 3,12
H-6'	2,96-3,20	3,05-3,18	3,04-3,18	3,22	3,32	3,33	3,11-3,34	3,51
H-7'	3,45	3,44	3,40	3,61	3,16-3,30	3,12-3,28	3,11-3,34	3,18-3,36
H-8'	2,96-3,20	3,05-3,18	3,04-3,18	3,08-3,20	3,16-3,30	3,12-3,28	3,11-3,34	3,18-3,36
H-2'',6''		7,11	7,07	7,37		7,12	7,08	7,38
H-3'',5''	7,14-7,26	7,20	6,74	8,12	7,12-7,26	7,20	6,74	8,12
H-4''		—	—	—		—	—	—

Assim como acontecia nos espectros de RMN de ^1H das 2-[6-(7-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e das 2-[7-(6-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90-d**) verifica-se que a posição relativa dos sinais devidos à ressonância dos prótons H-6' e H-7' também se inverte observando-se que o próton mais desprotegido é aquele que se encontra ligado ao carbono em que está ligado o grupo fenilo devido ao seu efeito anisotrópico. Os sinais relativos à ressonância dos prótons não equivalentes H-5' surgem mais separados nos espectro de RMN de ^1H das 2-[7-(6-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**92.a-d**) do que nos espectros das 2-[6-(7-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**91.a-d**), verificando-se igualmente que o próton mais desprotegido encontra-se em posição *cis* relativamente ao próton H-6', mas o mesmo não acontece com os prótons H-8' das 2-[6-(7-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**91.a-d**).

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C das 2-[6-(7-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**91.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 43**) e das 2-[7-(6-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**92.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 44**) permite a identificação de alguns sinais característicos destes compostos:

- a δ 182,9-183,2 ppm o sinal devido à ressonância de C-4;
- a δ 169,4-170,8 ppm para **91.a-d** e a δ 169,0-170,4 ppm para **92.a-d**, o sinal devido à ressonância de C-2;
- o sinal devido à ressonância de C-9 surge a δ 156,3-156,5 ppm;
- a δ 25,6 ppm o sinal devido à ressonância do carbono do grupo metilo em C-2';
- e a δ 53,8-53,9 ppm para **91.a-d** e a δ 53,7-53,8 ppm para **92.a-d**, os sinais devidos à ressonância do carbono do grupo metoxilo em C-4'.

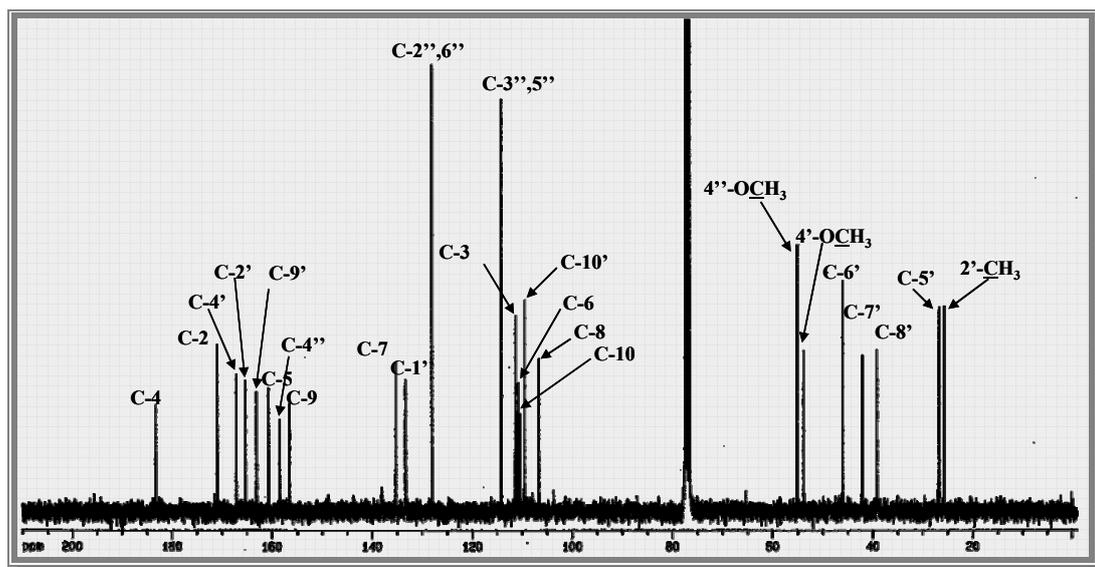


Figura 43 - Espectro de RMN de ^{13}C da 5-hidroxi-2-{6-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-7-(4-metoxifenil) quinazolil]} cromona **91.c**

A análise dos espectros de HSQC e HMBC das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**91.a-d**) e das 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**92.a-d**) permitiu a identificação dos restantes sinais. (Tabela 25). Na zona de menores valores de frequência encontram-se:

- a δ 26,6-26,7 e 29,6-29,8 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-5', para **91.a-d** e **92.a-d**, respectivamente;
- o sinal devido à ressonância de C-8' surge a δ 38,7-39,1 ppm, no caso dos aductos **91.a-d**, e a δ 35,8-35,9 ppm, no caso dos aductos **92.a-d**;
- a δ 42,0-42,9 e 45,0-45,7 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-7', para **91.a-d** e **92.a-d**, respectivamente
- e a δ 45,1-45,9 e 42,2-43,1 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-6', para **91.a-d** e **92.a-d**, respectivamente.

Tabela 25 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**91.a-d**) e das 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**92.a-d**)

Composto	91.a	91.b	91.c	91.d	92.a	92.b	92.c	92.d
C-2	170,6	170,2	170,8	169,4	170,2	169,8	170,4	169,0
C-3	109,5	109,5	109,5	109,5	109,5	109,5	109,5	109,5
C-4	183,1	183,0	183,2	182,9	183,2	183,1	183,2	182,9
C-5	160,7	160,7	160,6	160,7	160,7	160,7	160,6	160,7
C-6	111,3	111,4	111,3	111,7	111,3	111,4	111,3	111,7
C-7	135,2	135,2	135,2	135,5	135,2	135,3	135,2	135,5
C-8	106,6	106,5	106,6	106,4	106,6	106,5	106,6	106,4
C-9	156,4	156,4	156,5	156,3	156,5	156,4	156,5	156,3
C-10	110,4	110,4	110,4	110,4	110,5	110,4	110,5	110,4
2'-CH ₃	25,6	25,6	25,6	25,6	25,6	25,6	25,6	25,6
4'-OCH ₃	53,8	53,8	53,8	53,9	53,7	53,7	53,7	53,8
C-2'	165,2	165,3	165,2	165,5	165,1	165,2	165,0	165,5
C-4'	167,0	167,0	167,0	167,0	167,1	167,0	167,0	167,0
C-5'	26,6	26,7	26,7	26,7	29,7	29,7	29,8	29,6
C-6'	45,7	45,4	45,9	45,1	43,1	42,5	42,2	43,0
C-7'	42,9	42,3	42,0	42,8	45,5	45,3	45,7	45,0
C-8'	38,9	38,9	39,1	38,7	35,8	35,8	35,9	35,8
C-9'	162,9	162,4	163,0	161,8	161,6	161,4	161,6	161,2
C-10'	110,8	110,6	110,8	110,5	112,0	111,7	112,1	111,2
C-1''	141,3	139,8	133,2	147,1	141,6	140,1	133,5	147,1
C-2'',6''	127,1	128,4	128,0	128,0	127,1	128,4	128,1	128,1
C-3'',5''	128,8	129,0	114,2	124,2	128,8	129,0	114,1	124,1
C-4''	127,3	132,9	158,4	148,9	127,3	132,9	158,4	149,2

Nos espectros de RMN ^{13}C das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**91.a-d**) e das 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**92.a-d**) a posição relativa dos sinais relativos à ressonância de C-6' e C-7' é invertida, o mesmo não acontece com no caso dos sinais relativos a C-5' e C-8', esta situação era também verificada nos espectros de RMN de ^{13}C das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e das 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**), o que nos indica mais uma vez que nestes carbonos o factor mais influente nos valores de desvios químicos observados é o anel pirimidina, enquanto que para os carbonos C-6' e C-7' o

grupo fenilo e o grupo cromona têm uma maior contribuição para a protecção/desprotecção magnética destes carbonos.

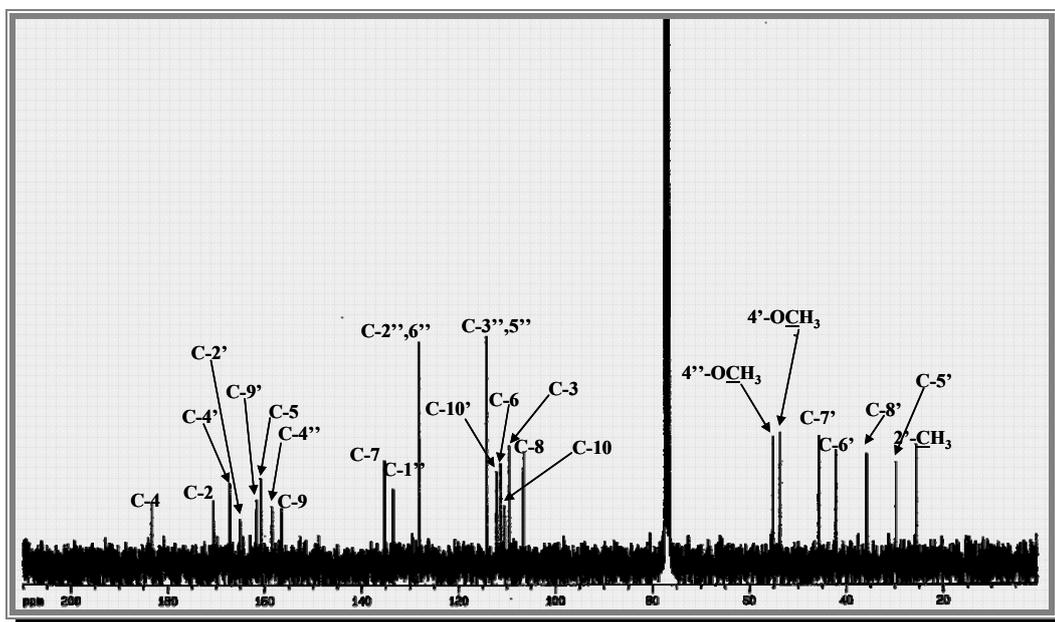


Figura 44 - Espectro de RMN de ^{13}C da 5-hidroxi-2-{7-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-metoxifenil) quinazolil]} cromona **92.c**

Na zona de maiores valores de frequência dos espectros de RMN de ^{13}C das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**91.a-d**) e das 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**92.a-d**) observam-se os sinais relativos à ressonância dos carbonos aromáticos, onde se destacam os sinais de carbonos ligados a átomos mais electronegativos na zona de δ 156,4 ppm a δ 163,0 ppm:

- a δ 106,4-106,6 ppm o sinal devido à ressonância de C-8;
- o sinal devido à ressonância de C-3 surge a δ 109,5 ppm;
- a δ 110,4 e 110,4-110,5 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-10, para **91.a-d** e **92.a-d**, respectivamente;
- a δ 110,7-110,9 e 111,3-112,2 ppm o sinal devido à ressonância de C-10', para **91.a-d** e **92.a-d**, respectivamente;
- a δ 111,3-111,7 ppm o sinal devido à ressonância de C-6;
- a δ 135,2-135,5 ppm o sinal devido à ressonância de C-7;
- a δ 160,6-160,7 ppm o sinal devido à ressonância de C-5;

- o sinal devido à ressonância de C-9' surge a δ 161,8 -163,0 ppm, no caso dos aductos **91.a-d**, e a δ 161,2-161,6 ppm, no caso dos aductos **92.a-d**;
- a δ 165,2-165,5 e 165,0-165,5 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-2', para **91.a-d** e **92.a-d**, respectivamente;
- a δ 167,0 e 167,0-167,1 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-4', para **91.a-d** e **92.a-d**, respectivamente.

Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos do grupo fenilo não apresentam diferenças significativas relativamente aos espectros de RMN de ^{13}C das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e das 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**). O sinal referente à ressonância do carbono C-1'' surge a δ 133,2-147,1 e 133,5-147,1 ppm, para **91.a-d** e **92.a-d**, respectivamente, os valores surgem na sequência relativa à sua substituição em C-4'' $\text{OCH}_3 < \text{Cl} < \text{H} < \text{NO}_2$. O sinal correspondente à ressonância dos carbonos C-3'',5'' surgem a δ 114,2-129,0 e 114,1-128,9 ppm, para **90.a-d** e **91.a-d**, respectivamente, na sequência $\text{OCH}_3 < \text{NO}_2 < \text{H} < \text{Cl}$. O sinal devido à ressonância dos carbonos C-2'',6'' surge a δ 127,1-128,4 ppm, os grupos substituintes não têm grande influência na protecção destes carbonos. Os sinais referentes à ressonância dos carbonos ligados directamente ao substituinte apresentam desvios bastante diferentes, o sinal deste carbono nos aductos não substituído em C-4'', surge a δ 127,3 ppm, verificando-se que todos os substituintes provocam desvios para maiores valores de frequência na ressonância de C-4'', nomeadamente, $\Delta\delta$ 5,6 ppm, $\Delta\delta$ 31,1 ppm e $\Delta\delta$ 21,6-21,9 ppm, para Cl, OCH_3 e NO_2 , respectivamente.

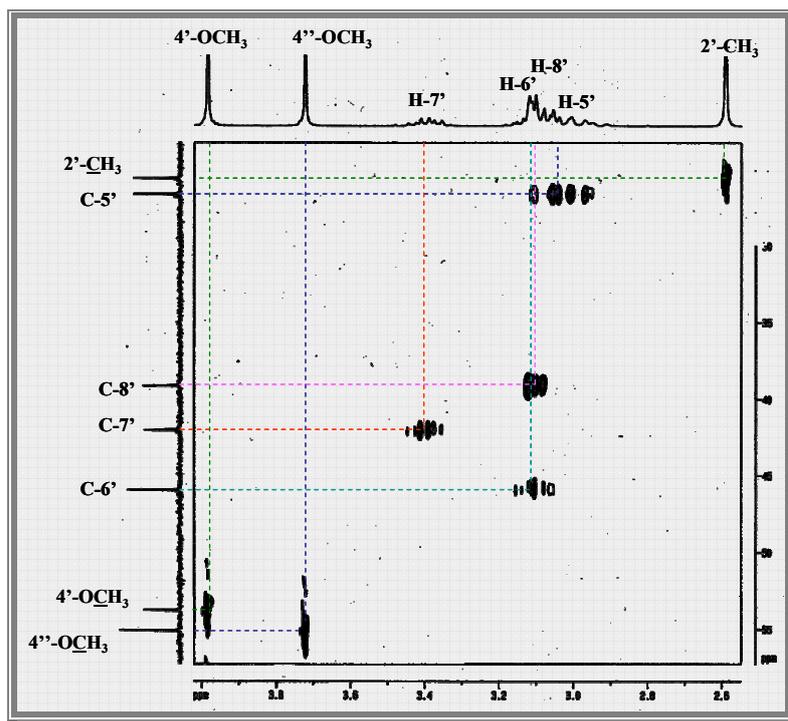


Figura 45 - Espectro de RMN de HSQC da 5-hidroxi-2-{6-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-7-(4-metoxifenil)quinazolil]} cromona **91.c**

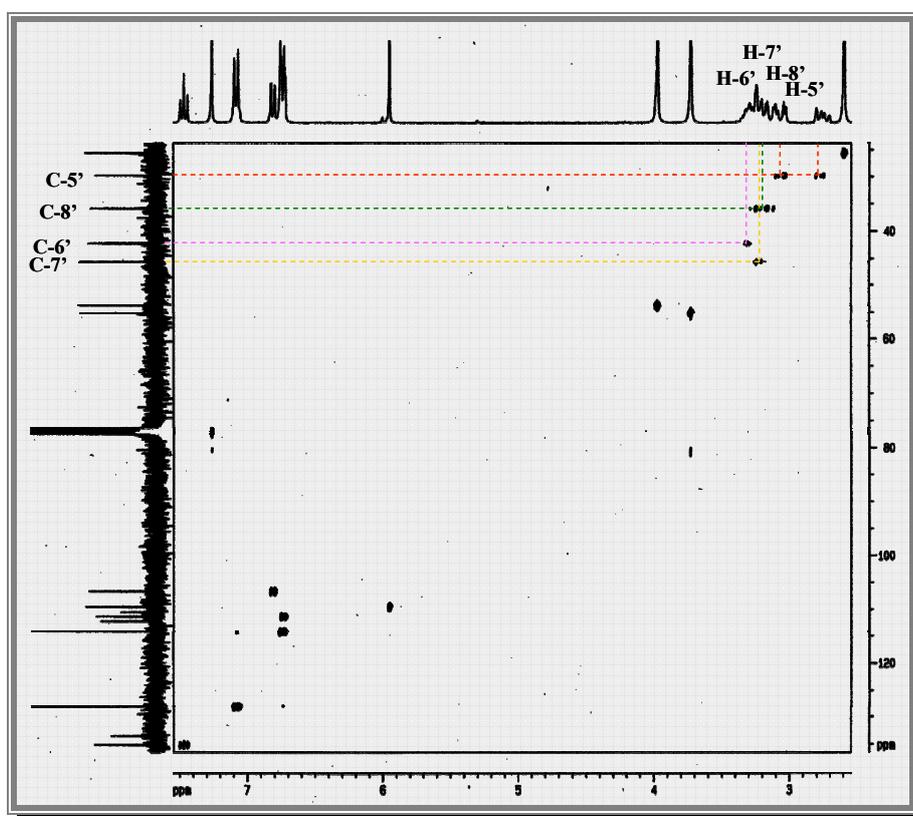


Figura 46 - Espectro de RMN de HSQC da 5-hidroxi-2-{7-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-metoxifenil)quinazolil]} cromona **92.c**

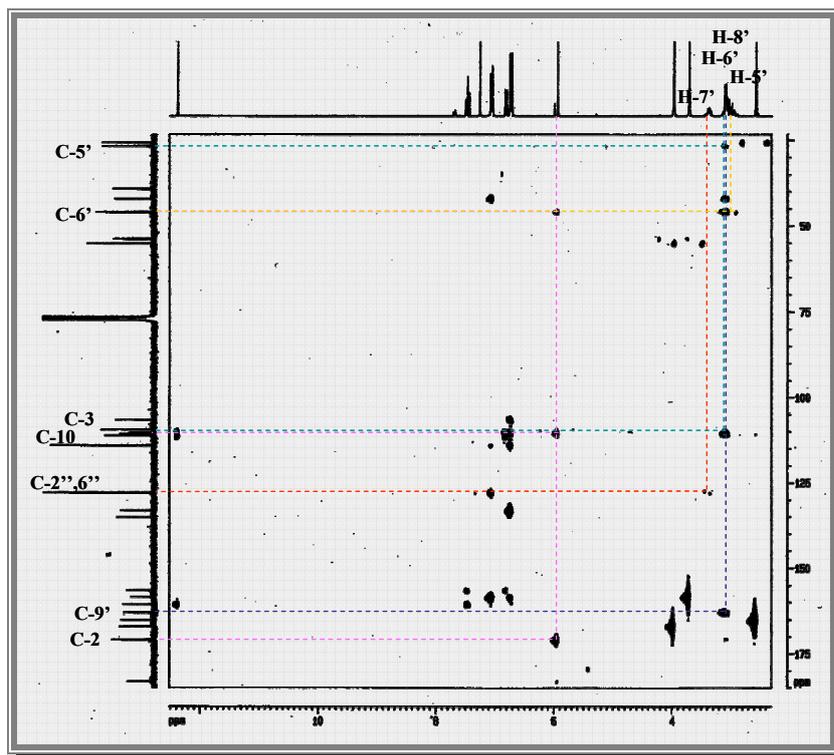


Figura 47 - Espectro de RMN de HMBC da 5-hidroxi-2-{6-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-7-(4-metoxifenil)quinazolil]} cromona **91.c**

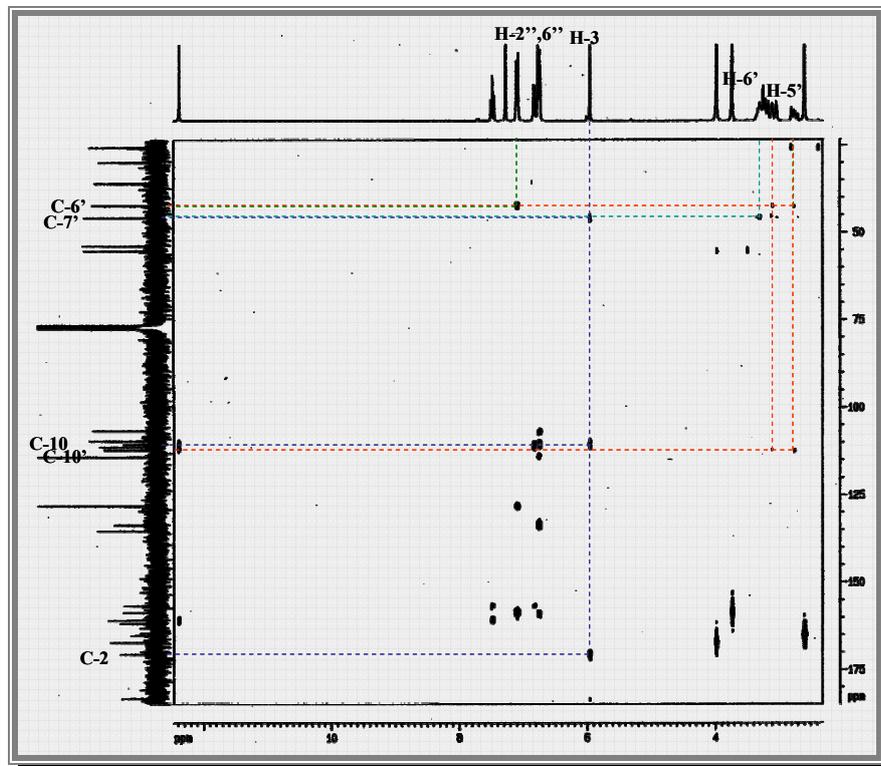


Figura 48 - Espectro de RMN de HMBC da 5-hidroxi-2-{7-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-metoxifenil)quinazolil]} cromona **92.c**

7.2. Caracterização por espectrometria de massa

Os espectros de massa de impacto electrónico das 2-[6-(7-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**91.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 49**) e das 2-[7-(6-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**92.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 50**), assim como acontecia nos espectros de massa de impacto electrónico das 2-[6-(7-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e das 2-[7-(6-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**), apresentam fragmentos resultantes de:

- fragmentações típicas do núcleo cromona;
- reacções de retro Diels-Alder e regeneração das 2-estirilcromonas e do dieno utilizados como precursores dos cicloaductos;
- e perda de grupos substituintes.

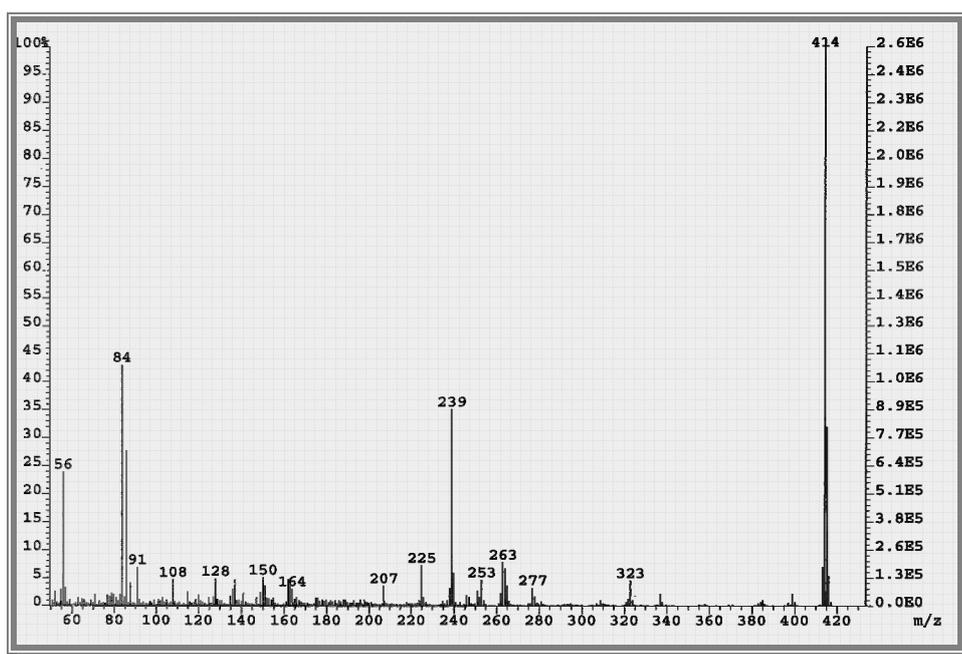
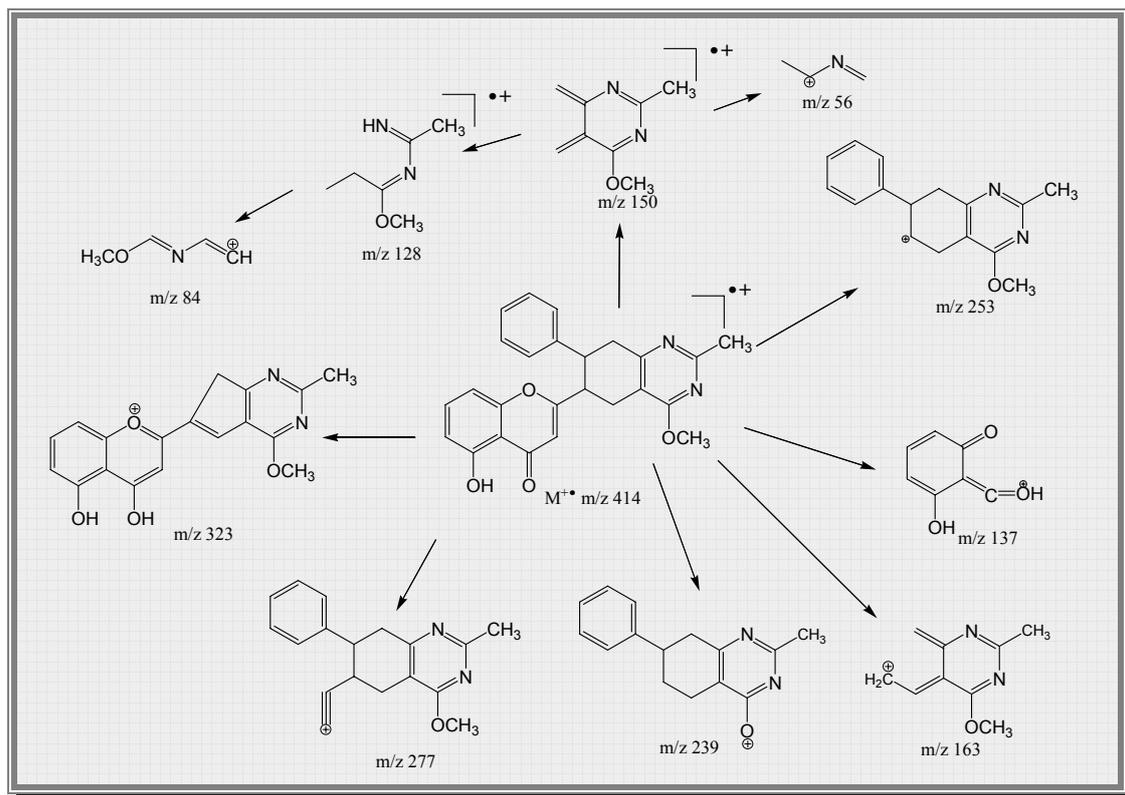


Figura 49 - Espectro de massa por impacto electrónico da 5-hidroxi-2-{6-[7-*fenil*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil]}cromona **91.a**



Esquema XLVIII

Da análise dos espectros observam-se algumas semelhanças na fragmentação dos aductos **91.a-d** e dos aductos **92.a-d**:

- todos apresentam como pico base o íon molecular $M^{+\bullet}$;
- apresentam fragmentos resultantes da clivagem do núcleo cromona, m/z 137 correspondente ao fragmento $[A_1+H]^+$ e m/z 108 correspondente ao fragmento $[A_1-CO]^+$, com excepção dos aductos **91.c** e **92.c**;
- apresentam fragmentos resultantes da clivagem do núcleo quinazolina, a m/z 163, m/z 150 correspondente ao dieno precursor dos aductos e m/z 56;
- nos aductos **92.a-d** observa-se o fragmento resultante da perda do grupo metilo em C-2' e o fragmento resultante da perda do grupo fenilo a m/z 337;
- todos os aductos originam o fragmento a m/z 323 resultante da perda do grupo benzilo.

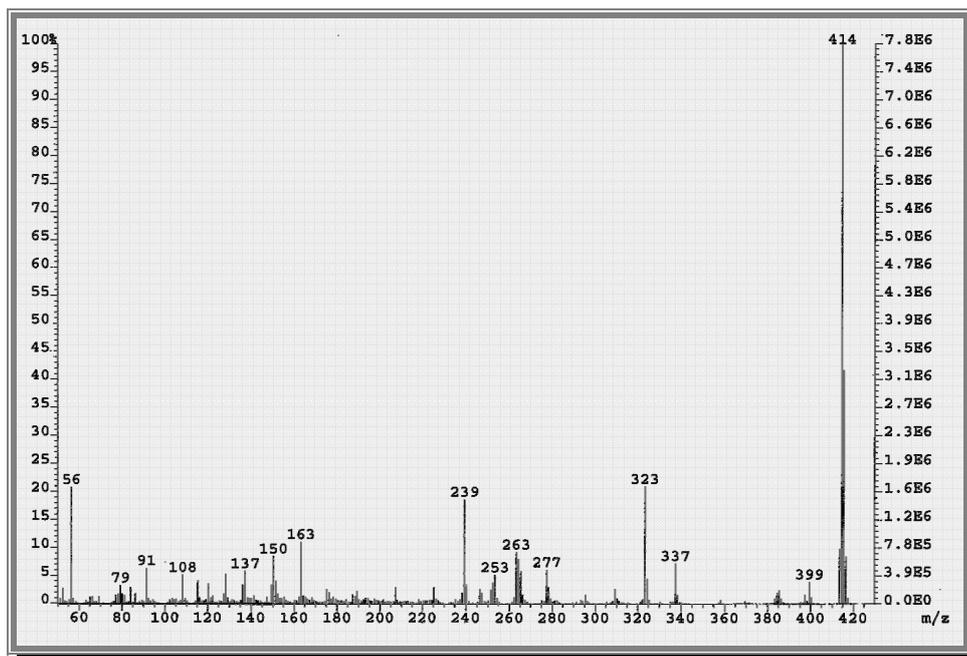
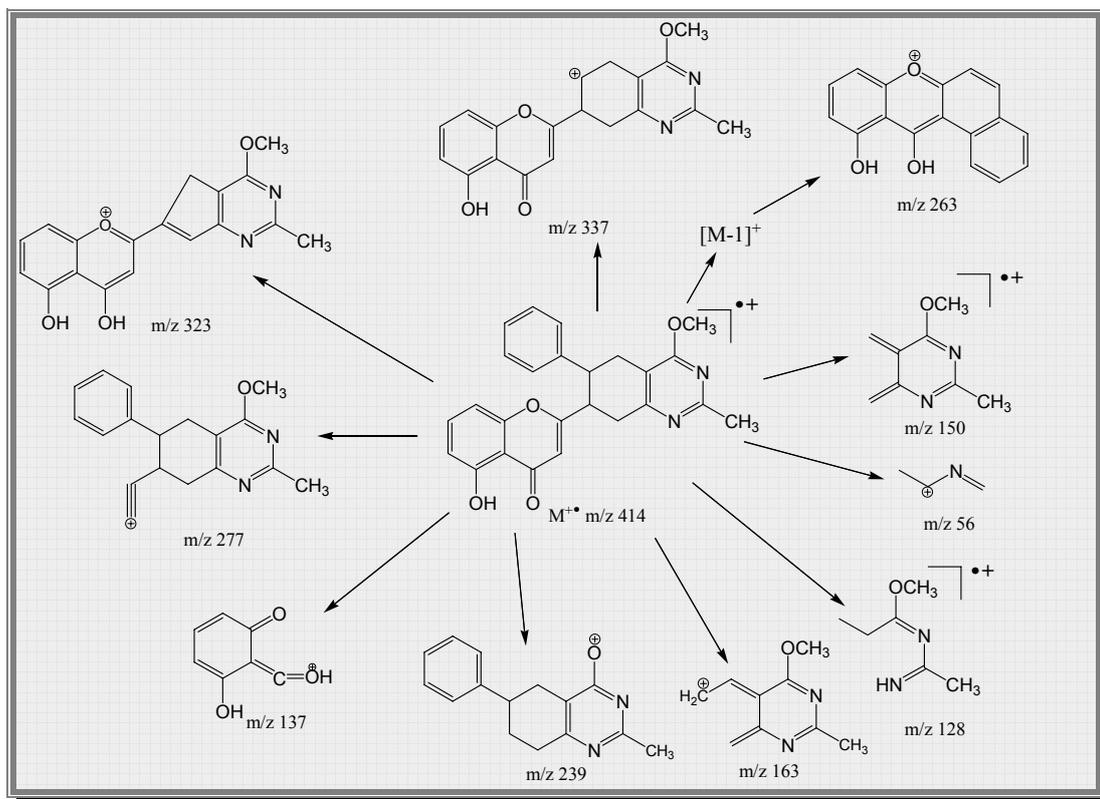


Figura 50 - Espectro de massa por impacto electrónico da 5-hidroxi-2-{7-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-metoxifenil)quinazolil]} cromona **92.c**



Esquema XLIX

Na análise dos espectros de massa aductos **91.a-d** e **92.a-d** detectou-se algumas diferenças e fragmentos característicos de cada um dos aductos, nomeadamente:

- apenas o aducto **92.b** apresenta o pico correspondente à perda do grupo substituinte em C-4'';
- os aductos **91.a**, **91.c**, **92.a** e **92.c** originam o fragmento resultante da clivagem do núcleo cromona [B₁-H]⁺;
- os aductos **91.a**, **91.c**, **92.a** e **92.d** originam o fragmento resultante da perda do núcleo cromona;
- assim como acontecia nos aductos **89.a** e **90.a**, os espectros de massa dos aductos **91.a** e **92.a** apresentam o pico correspondente ao ião tropílio;
- os aductos **91.a**, **91.d**, **92.a**, **92.c** e **92.d** originam o ião correspondente à 2-estirilcromona precursora, por reacção de retro Diels-Alder;
- e os aductos **91.c** e **92.c** originam o fragmento correspondente ao ião do dieno precursor, em baixa percentagem relativamente aos restantes aductos.

Parte III

Desidrogenação dos Cicloadductos Sintetizados

Parte III – Desidrogenação dos Cicloaductos Sintetizados

1. Introdução	145
1.1. Métodos de desidrogenação de compostos hidroaromáticos.....	145
1.1.1. Desidrogenação catalítica	145
1.1.2. Desidrogenação com selênio e enxofre	146
1.1.3. Desidrogenação com quinonas	147
1.1.4. Desidrogenação <i>via</i> bromação seguida de eliminação	148
1.1.5. Desidrogenação com I ₂ /DMSO	150
1.1.6. Desidrogenação com dióxido de manganésio	150
1.1.7. Outros métodos de desidrogenação	152
2. Desidrogenação dos cicloaductos sintetizados	153
2.1. Síntese de 2-[2-(3-aryl-naftil)]cromonas	153
2.2. Síntese de 2-[2-(3-aryl-naftil)]-5-hidroxicromonas	156
2.3. Síntese de 2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxinaftil]}hidroxicromonas....	159
2.3.1. Síntese das 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}benziloxicromonas.....	159
2.3.2. Desprotecção dos grupos hidroxilos das 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}benziloxicromonas.....	160
2.4. Síntese de 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas e de 2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas	162
2.5. Síntese de 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas e de 2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas	166
3. Caracterização estrutural de 2-[2-(3-aryl-naftil)]cromonas	169
3.1. Caracterização por RMN.....	169
3.1.1. Caracterização de 2-[2-(3-aryl-naftil)]cromonas	169
3.1.2. Caracterização de 2-[2-(3-aryl-naftil)]-5-hidroxicromonas.....	176
3.2. Caracterização por espectrometria de massa	182

4. Caracterização de 2-[2-(3-<i>aril</i>-5,8-dimetoxinaftil)] benziloxicromonas	186
4.1. Caracterização por RMN	186
4.2. Caracterização por espectrometria de massa	194
5. Caracterização de 2-[2-(3-<i>aril</i>-5,8-di-hidroxi-naftil)]hidroxicromonas.....	196
5.1. Caracterização por RMN	196
5.2. Caracterização por espectrometria de massa	202
6. Caracterização das 2-[6-(7-<i>aril</i>-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas e de 2-[7-(6-<i>aril</i>-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas	204
6.1. Caracterização por RMN	204
6.2. Caracterização por espectrometria de massa	214
7. Elucidação Estrutural dos Produtos Secundários	217
7.1. Elucidação estrutural das 2-[6-(7- <i>aril</i> -7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas e das 2-[7-(6- <i>aril</i> -7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas	217
7.2. Elucidação estrutural da 2-{7-[5,6-di-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]} cromona.....	222
7.3. Elucidação estrutural das 2-{6-[7- <i>aril</i> -5-bromo-2-metil-4-metoxiquinazolil]} cromonas e da 2-{7-[5-bromo-6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil]} cromona.....	225
7.4. Elucidação estrutural da 2-{6-[2-dibromometil-7-(4-metoxifenil)-4-metoxiquinazolil]} cromona.....	228
7.5. Elucidação estrutural da 2-{7-[8-bromo-2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]} cromonas	230
7.6. Elucidação estrutural do composto obtido na reacção de desidrogenação com DDQ da 2-[6-(5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-7-(4-metoxifenil)quinazolil] cromona...	232

1. Introdução

Na última fase do trabalho pretendia-se efectuar a aromatização do anel formado via reacção de Diels-Alder, por desidrogenação dos aductos descritos na segunda parte deste trabalho, com vista a obtenção de novos compostos do tipo flavona, nomeadamente.

Na síntese de compostos aromáticos policíclicos é frequente o recurso a reacções de desidrogenação, sendo geralmente o último passo na síntese de compostos policíclicos e seus derivados, tratando-se por isso de uma reacção bastante estudada. São vários os métodos de desidrogenação conhecidos: a) a desidrogenação catalítica, que consiste na reacção inversa à hidrogenação com catalisador, entre os catalisadores mais conhecidos e usados encontram-se a platina, o paládio e o níquel; b) a desidrogenação por oxidação com quinonas; e c) a desidrogenação recorrendo a elementos que combinam com hidrogénio formando os respectivos ácidos, nomeadamente, o enxofre e o selénio. Existe ainda um método indirecto de desidrogenação que consiste na halogenação, via radicalar, seguida de eliminação do ácido correspondente em meio básico.¹⁰⁸

Neste trabalho foram aplicados alguns destes métodos de desidrogenação com o objectivo de encontrar o método ideal para efectuar a oxidação dos compostos sintetizados na segunda parte deste trabalho.

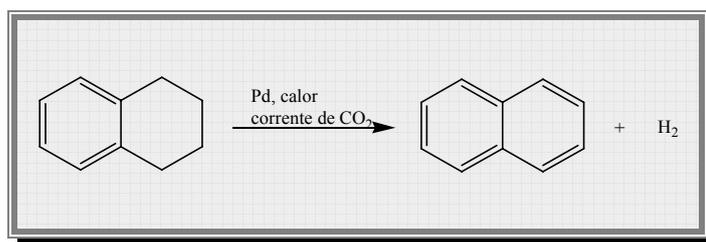
1.1. Métodos de desidrogenação de compostos hidroaromáticos

1.1.1. Desidrogenação catalítica

A desidrogenação catalítica é um dos métodos clássicos utilizados na síntese de compostos aromáticos policíclicos.¹⁰⁸ Os catalisadores mais utilizados são platina, paládio, níquel e cobre, no entanto obtêm-se melhores resultados com a platina e o paládio, uma vez que o níquel e o cobre requerem temperaturas de reacção mais elevadas favorecendo assim reacções secundárias. Estes podem ser usados na forma livre finamente divididos ou em suporte de carvão activado com ou sem solvente (**Esquema L**).¹⁰⁹

Na ausência de solvente a reacção é usualmente realizada a temperaturas entre 300 °C e 340 °C, por esta razão este método não é o mais adequado para a desidrogenação de compostos com um padrão de substituição mais complexo.

No caso da reacção ser realizada com solvente, normalmente são utilizados solventes com ponto de ebulição alto, entre 160 °C e 250 °C, em refluxo. Tendo em conta que a desidrogenação decorre em equilíbrio com a hidrogenação, para deslocar o equilíbrio no sentido da desidrogenação retira-se o hidrogénio formado do meio reaccional, ou por agitação vigorosa ou por passagem de um gás inerte.¹¹⁰



Esquema L

O mecanismo da desidrogenação catalítica é o inverso da hidrogenação e durante a reacção os dois processos estão em equilíbrio, a deslocação do equilíbrio num dos sentidos depende das condições utilizadas.¹⁰⁸

Inicialmente, o composto a desidrogenar é adsorvido pela superfície do catalisador através das ligações π de um ou mais anéis aromáticos, dependendo da conformação do composto, de seguida há a transferência de um átomo de hidrogénio da ligação saturada para a superfície do catalisador, depois dá-se a transferência de um segundo átomo de hidrogénio e a formação da ligação π no composto. Por fim, a associação dos dois átomos de hidrogénio dá origem a uma molécula de hidrogénio, a qual juntamente com o composto libertam-se da superfície do catalisador. Se o composto tiver uma segunda ligação saturada o processo repete-se da mesma forma.¹¹¹

1.1.2. Desidrogenação com selénio e enxofre

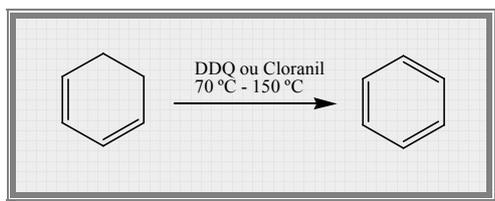
O selénio e o enxofre na forma elementar são utilizados como reagentes de desidrogenação, estes combinam-se facilmente com hidrogénio formando os respectivos ácidos, este facto deve-se à sua configuração electrónica, ao adquirirem mais dois electrões

ficam com a configuração electrónica de gás inerte. Estas reacções são realizadas a temperaturas bastante elevadas, entre 220 °C e 330 °C, que levam à ruptura das ligações S-S ou Se-Se formando radicais enxofre e selénio.¹⁰⁸

A reacção parece envolver um mecanismo radicalar onde um radical enxofre ou selénio capta um hidrogénio de uma posição benzílica resultando num radical hidroaromático, este pode combinar-se de várias formas resultando por fim no composto desidrogenado e nos respectivos hidretos de enxofre ou selénio.^{112,113}

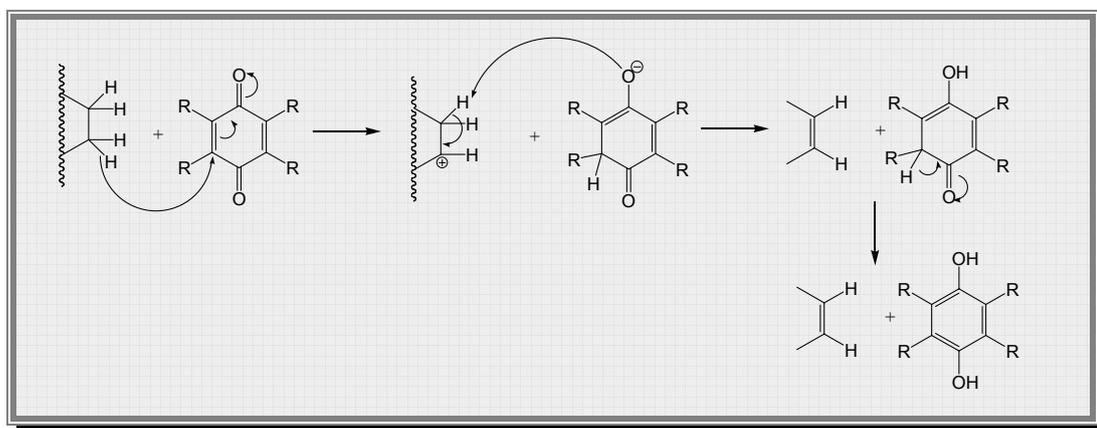
1.1.3. Desidrogenação com quinonas

A desidrogenação com quinonas é um método bastante utilizado, uma vez que a reacção se realiza em condições mais suaves do que nos restantes métodos de desidrogenação, permitindo a desidrogenação de compostos cíclicos susceptíveis de degradação a temperaturas muito elevadas, necessárias na desidrogenação com outro tipo de reagentes.¹¹⁴ Este método apresenta ainda a vantagem de ser mais selectivo permitindo, por exemplo, a desidrogenação parcial de compostos cíclicos. Por esta razão as quinonas são compostos que combinam facilmente com hidrogénio resultando nas correspondentes hidroquinonas. As duas quinonas mais utilizadas em reacções de desidrogenação são a *p*- e *o*-cloranil (tetraclorobenzoquinona) e a 5,6-diciano-2,3-dicloro-1,4-benzoquinona (DDQ), dentro destes a DDQ é o agente desidrogenante mais forte. A reacção é realizada nas condições clássicas usando um solvente inerte a temperaturas entre os 70 °C e 150 °C, o solvente é escolhido em função da temperatura a que a reacção vai ser realizada, sendo os mais utilizados o benzeno (p.e. 80 °C), dioxano (p.e. 101 °C), tolueno (p.e. 110 °C), clorobenzeno (p.e. 120 °C) e xileno (p.e. 138-144 °C). Independentemente do solvente escolhido é importante que esteja bem seco (**Esquema LI**).¹⁰⁸



Esquema LI

O mecanismo da reacção proposto consiste na transferência inicial de um ião hidreto do composto cíclico para o carbono C-2 da quinona, seguida da transferência de um protão do substrato e enolização da hidroquinona resultante (**Esquema LII**).¹¹⁵ A velocidade da reacção é dependente da velocidade da transferência do ião hidreto para a quinona, uma vez que a transferência do protão é muito rápida, por esta razão quanto maior for o potencial de oxidação da quinona maior é a velocidade da reacção. Algumas destas reacções podem ser catalisadas em meio ácido neste caso é provável que o efeito do catalisador seja devido à maior capacidade da quinona protonada receber o ião hidreto. Tendo em conta este mecanismo é de prever que a presença de grupos dadores de electrões no composto a desidrogenar aumente a sua reactividade porque dão origem a carbocatiões mais estáveis.¹¹⁶



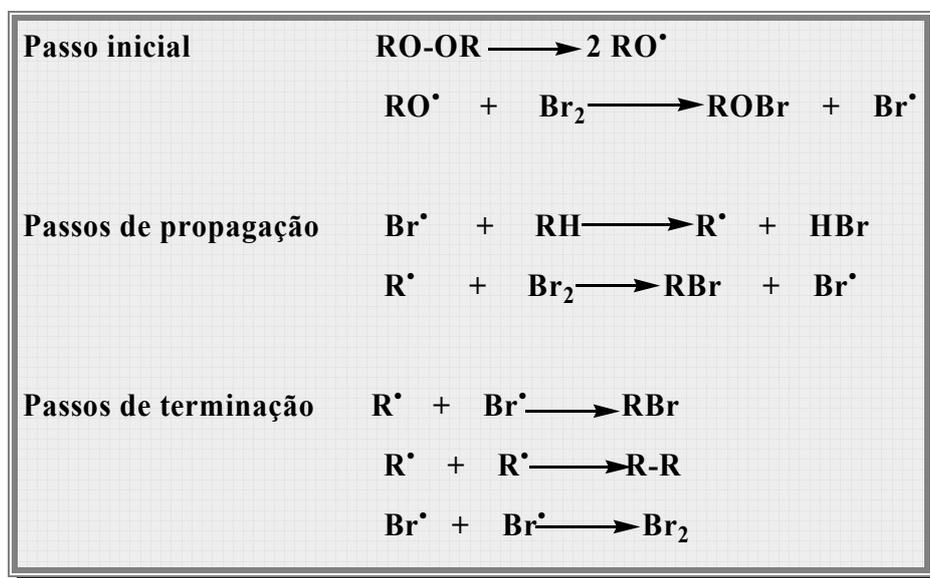
Esquema LII

1.1.4. Desidrogenação *via* bromação seguida de eliminação

Este método de desidrogenação envolve duas etapas, a primeira consiste na bromação do anel saturado com *N*-bromosuccinimida seguida da eliminação de ácido bromídrico em meio básico. Este método é bastante utilizado mas nem sempre os resultados são os pretendidos. Apesar deste método ser bastante simples apresenta uma desvantagem, resulta em produtos secundários bromados. Estas misturas de compostos bromados são por vezes de difícil separação, principalmente se forem misturas de isómeros.^{45,108}

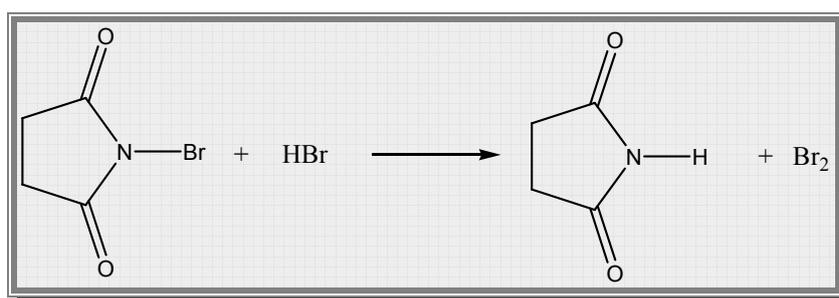
A reacção de bromação realiza-se em tetracloreto de carbono, em refluxo, na presença de peróxido de benzoílo, ocorre através de um mecanismo via radicalar, onde o

peróxido de benzoílo actua como iniciador de radicais.¹¹⁷ Este provoca a cisão homolítica do bromo molecular, que é libertado lentamente pela NBS em solução, formando o radical Br^\bullet , são pequenas quantidades deste radical que vão desencadear a reacção (**Esquema LIII**).



Esquema LIII

Durante a reacção há a formação de ácido bromídrico, este reage rapidamente com a NBS garantindo a presença constante de Br_2 em baixa concentração, formando igualmente a succinimida, que no final da reacção é removida por filtração (**Esquema LIV**).



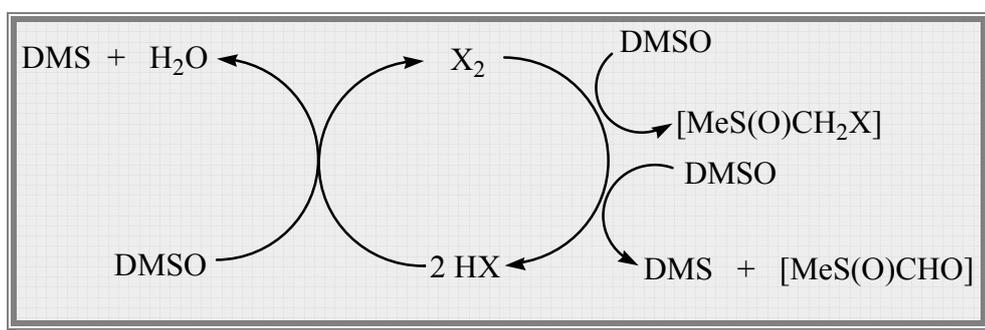
Esquema LIV

A última etapa deste método consiste na reacção de eliminação ou desidrobromação, realiza-se refluxando a mistura obtida anteriormente com bases de azoto terciárias, por exemplo, trietilamina, pirimidina e quinolina, no entanto podem ser

utilizadas outro tipo de bases, nomeadamente, acetato de potássio, carbonato de potássio e carbonato de lítio.

1.1.5. Desidrogenação com I₂/DMSO

Este método foi utilizado na desidrogenação de 2'-hidroxicalconas e de 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas obtendo-se as respectivas cromonas com rendimentos elevados. O método baseia-se num ciclo de oxidação-redução halogénio/haleto de hidrogénio onde o dimetilsulfóxido desempenha o papel de regenerador, devido ao facto do dimetilsulfóxido poder ser facilmente reduzido na presença de quantidades catalíticas de bromo ou iodo, originando o haleto de hidrogénio correspondente. Enquanto que os halesos de hidrogénio são por sua vez transformados nos halogénios correspondentes por redução do dimetilsulfóxido com libertação de água. Estes dois processos permitem que no meio reaccional esteja sempre disponível o halogénio e o haleto de hidrogénio correspondente (**Esquema LV**).¹¹⁸



Esquema LV

1.1.6. Desidrogenação com dióxido de manganésio

Existem vários reagentes utilizados em reacções de oxidação heterogéneas, nomeadamente, dióxido de manganésio, óxido de cobre, óxido de mercúrio (II), óxido de prata, dióxido de chumbo, peróxido de níquel,¹¹⁹ entre outros. No entanto, o dióxido de manganésio revelou ser muito mais selectivo relativamente aos restantes reagentes deste tipo em vários tipos de reacções de oxidação. O valor do potencial de redução deste reagente permite a sua utilização em reacções de desidrogenação e aromatização. Este

reagente é conhecido como um agente de desidrogenação selectivo, particularmente em reacções de desidrogenação de esteróis, introduzindo uma dupla ligação carbono-carbono adjacente ao grupo carbonilo ou numa posição alílica relativamente ao mesmo. Nestas reacções o efeito estereo-electrónico do substrato tem influência na taxa de conversão e velocidade da reacção, verificando-se que a eliminação de dois átomos de hidrogénio em posição *trans* é um processo mais favorável relativamente à eliminação de dois átomos de hidrogénio em posição *cis*.¹²⁰

O dióxido de manganésio começou por ser utilizado em reacções de oxidação de vários tipos de álcoois¹²¹, e posteriormente verificou-se que muitos outros tipos de compostos orgânicos podiam ser oxidados utilizando este reagente em meio neutro, nomeadamente, aminas, hidrazinas, hidrocarbonetos, compostos heterocíclicos e vários produtos naturais.^{122,123} A desidrogenação de compostos heterocíclicos de azoto com dióxido de manganésio é um método muito utilizado, como por exemplo, na desidrogenação da 1,2,3,4-tetra-hidroquinolina em quinolina, do 2,3-di-hidroindol em indol, de indolinas em indóis, imidazolininas em imidazóis e pirazolininas em pirazóis.^{124,125}

Nesta reacção a escolha do solvente é bastante importante, uma vez que a polaridade do solvente influencia o grau de adsorção dos reagentes ao dióxido de manganésio e a desadsorção dos produtos. Os solventes competem com o substrato a ser oxidado, não sendo por isso aconselhável a utilização de solventes que possam sofrer oxidação pelo dióxido de manganésio. A temperatura é outro factor a ter em conta nesta reacção, uma vez que a altas temperaturas podem ocorrer reacção indesejáveis como por exemplo migração de ligações duplas ou mesmo a clivagem de ligações carbono-carbono. Uma vez que a reacção ocorre à superfície do dióxido de manganésio é necessário um grande excesso deste reagente, assim como é importante que as particulas de dióxido de manganésio sejam o mais pequenas possível.¹⁰⁸

O mecanismo desta reacção ainda não está totalmente clarificado, no entanto, sabe-se que este é dependente das interacções entre o dióxido de manganésio e o substrato orgânico a ser oxidado e das suas características estereo-electrónicas. São várias as propostas apresentadas para este mecanismo, nomeadamente, a adsorção do substrato à superfície do dióxido de manganésio, seguida de oxidação e de desadsorção do produto; envolvimento de uma espécie intermediária radicalar; formação de um complexo com o substrato; e um mecanismo via iónica.¹²¹

1.1.7. Outros métodos de desidrogenação

Os métodos anteriormente apresentados são os mais utilizados, no entanto são conhecidos outros métodos de desidrogenação, nomeadamente, com sais de trifenilmetilo, ácidos de Lewis, alumina, nitrobenzeno e difenilpicril-hidrazilo.¹⁰⁸ Dentro destes, a desidrogenação com sais de trifenilmetilo é o método mais utilizado.

O carbocátion trifenilmetilo foi utilizado pela primeira vez por Dauben, em 1957, para sintetizar sais de tropílio estáveis, retirando um hidreto ao ciclo-heptatrieno.¹²⁶ Tendo em conta este facto, Bonthron e Reid, em 1959, utilizaram perclorato de trifenilmetilo na desidrogenação de vários compostos aromáticos policíclicos, como por exemplo o 9,10-dihidroantraceno, aos produtos totalmente aromatizados.¹²⁷ A reacção foi realizada em ácido acético, em refluxo, verificando-se ser apenas necessário tempos de reacção até 15 minutos. Os sais mais utilizados são o perclorato, o fluoroborato e o acetato de trifenilmetilo. O mecanismo aceite para esta reacção envolve a remoção sucessiva de hidreto seguida da perda de um protão, o passo determinante na reacção é a remoção do ião hidreto.¹⁰⁸

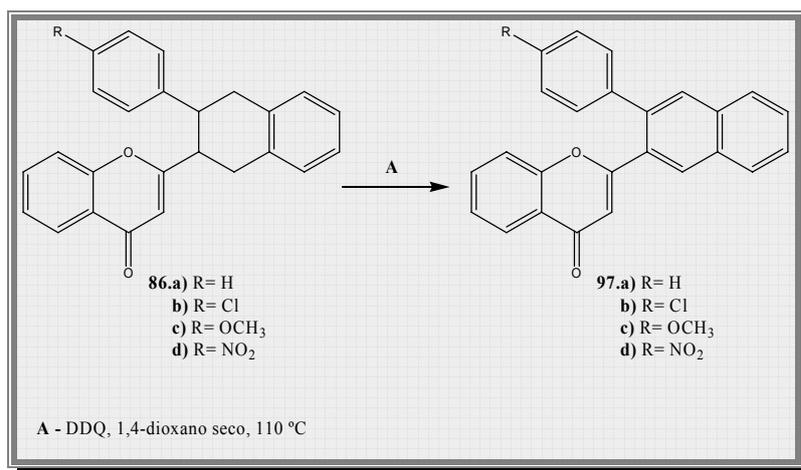
2. Desidrogenação dos cicloaductos sintetizados

2.1. Síntese de 2-[2-(3-arilnaftil)]cromonas

As 2-[2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**86.a-d**) têm, entre os cicloaductos sintetizados, a estrutura mais simples, por esta razão, a sua desidrogenação apresenta menos dificuldades. Num trabalho recente a desidrogenação deste tipo de compostos foi conseguida via bromação seguida de eliminação, no entanto, os resultados obtidos utilizando este método não se revelaram muito satisfatórios, nomeadamente, rendimentos de 79% (**97.a**), 57% (**97.b**), 76% (**97.c**) e 35% (**97.d**) e difícil separação dos produtos secundários bromados, verificou-se ainda que os resultados obtidos não eram reproduzíveis, devido a pequenas variações na temperatura durante a reacção. Por esta razão, procurou-se encontrar um método com melhores rendimentos, para este efeito realizaram-se vários ensaios, com diferentes oxidantes e solventes, utilizando a 2-{2-[1,2,3,4-tetra-hidro-3-(4-metoxifenil)naftil]}cromona (**86.c**) como composto de partida. Para começar optou-se pela desidrogenação com *p*-cloranil, como solvente utilizou-se o tolueno, que permitia realizar a reacção a temperaturas até 110°C. Inicialmente, utilizaram-se 5 equivalentes de cloranil e aqueceu-se a mistura reaccional a 80 °C. Ao fim de 24 horas não foram detectadas alterações, por esta razão, aumentou-se a temperatura para 100 °C; passadas mais 24 horas continuou-se a não detectar alterações na reacção, pelo que se aumentou a temperatura para 110 °C. Deixou-se a mistura reaccional em refluxo durante uma semana, após esse período, terminou-se a reacção. Não foi obtido qualquer produto tendo-se recuperado o cicloaducto. Uma vez que a DDQ é um oxidante mais forte, substituiu-se o *p*-cloranil por DDQ, usaram-se 5 equivalentes, em tolueno, e aqueceu-se a mistura a 110 °C. Após um período de 24 horas, detectou-se o aparecimento residual de um novo composto. Deixou-se a mistura reaccional em refluxo durante 4 dias, após este período não sendo visível nenhuma alteração ou aumento da quantidade relativa do novo composto, terminou-se a reacção. Após o tratamento da reacção a mistura obtida foi separada por cromatografia em camada fina de sílica gel eluindo com a mistura clorofórmio/acetona (9:1), foram isolados dois compostos: o cicloaducto inicial (63%) e um composto de maior R_f (13%). A análise deste novo composto por RMN de ¹H revelou

ser o produto pretendido, a 2-[2-[3-(4-metoxifenil)naftil]} cromona (**97.c**). Tendo em conta estes resultados, alterou-se de novo o agente oxidante para dióxido de manganésio, utilizando como solvente clorofórmio à temperatura ambiente, o tolueno em refluxo, e clorobenzeno em refluxo, uma vez que se trata de uma reacção heterogénea foram adicionados 20 equivalentes de oxidante. Tanto utilizando como solvente tolueno e clorofórmio não se obteve quaisquer resultados, no caso da utilização como solvente de clorobenzeno, obtêve-se cerca de 11% do composto pretendido **97.c** e recuperou-se 49% do cicloaducto inicial **86.c**. Apesar das várias tentativas os resultados continuavam a não ser satisfatórios.

Sendo o 1,4-dioxano referido como um solvente bastante utilizado na desidrogenação com DDQ, apresentando bons resultados na desidrogenação de vários compostos policíclicos,^{108,128} efectuou-se a reacção utilizando DDQ como oxidante, 5 equivalentes, em 1,4-dioxano previamente seco, em refluxo, sob atmosfera de azoto (**Esquema LVI**). Após 24 horas de reacção verificou-se a ausência de cicloaducto inicial, terminando-se a reacção. O 1,4-dioxano foi evaporado e o resíduo sólido foi dissolvido em clorofórmio, lavado com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio, passado por sulfato de sódio anidro. Após a purificação da mistura obtida por cromatografia em camada fina de sílica gel, obteve-se o composto pretendido **97.c** em bom rendimento 87%. Sendo este um bom resultado adoptou-se esta metodologia na desidrogenação das restantes 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**86.a-d**).



Esquema LVI

Analisando a **Tabela 26** verificou-se que a presença de um substituinte dador de electrões na posição 4'' dos cicloaductos favorece a reacção de desidrogenação, uma vez

que a reacção é mais rápida e apresenta melhores rendimentos. Este facto tem fundamento teórico facilmente explicado pela análise do mecanismo proposto para a desidrogenação com quinonas, uma vez que o passo determinante neste mecanismo consiste na transferência do ião hidreto do composto a desidrogenar para a quinona, portanto, a presença de um grupo dador de electrões facilita essa transferência e, conseqüentemente, aumenta o rendimento e a velocidade da reacção.

Contudo, a utilização deste método não foi bem sucedido na desidrogenação da 2-{2-[3-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]}cromona (**86.b**), uma vez que não se obteve o composto pretendido, a 2-{2-[3-(4-clorofenil)naftil]}cromona (**97.b**). Tendo em conta que os métodos anteriormente testados não foram eficazes na desidrogenação do cicloducto que apresentou melhor rendimento, a 2-{2-[3-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]}cromona (**86.c**), foi necessário testar outros métodos.

O ácido *p*-toluenossulfónico é referido como catalisador em reacções de desidrogenação com DDQ em compostos contendo um grupo carbonilo adjacente ou na posição alílica relativamente à ligação carbono-carbono a desidrogenar, contribuindo para um melhor rendimento e menor tempo de reacção,^{122,129} por esta razão realizou-se a reacção nas condições anteriores, ou seja, utilizaram-se 5 equivalentes de DDQ, em 1,4-dioxano previamente seco, e adicionaram-se 0,1 equivalentes de ácido *p*-toluenossulfónico; a reacção foi deixada em refluxo, sob atmosfera de azoto, durante 24 horas. Após este período, verificou-se, por comparação em tlc da mistura reaccional com o cicloducto inicial, a existência de um composto de R_f similar ao cicloducto mas com diferente fluorescência na lâmpada de UV. Terminou-se então a reacção, e após o tratamento desta e separação da mistura reaccional realizou-se a análise por RMN de ¹H do referido composto, no entanto, verificou-se ser efectivamente o cicloducto inicial.

Tentaram-se então forçar as condições reaccionais com vista à obtenção da 2-{2-[3-(4-clorofenil)naftil]}cromona (**97.b**) sendo adoptado para esse efeito o método da desidrogenação com I₂/DMSO. Ao cicloducto (**86.b**) em DMSO adicionaram-se 0,04 equivalentes de iodo, a mistura reaccional foi deixada em refluxo a 190 °C durante 2 horas. Após este período terminou-se a reacção e efectou-se a separação da mistura reaccional, verificando-se existir uma extensa degradação, foram isolados dois compostos. Estes foram caracterizados por RMN de ¹H, no entanto, pela análise dos espectros verificou-se que não

se tratavam de compostos puros, não sendo possível retirar qualquer conclusão acerca da sua estrutura.

O método de desidrogenação com DDQ pode ser utilizado usando como fonte de energia a radiação de microondas, apresentando geralmente melhores rendimentos do que em condições reactivas clássicas de aquecimento.¹³⁰ Assim, utilizaram-se 3 equivalentes de DDQ, em 1,2,4-triclorobenzeno, sob radiação de microondas a potência variável até 800 W. O primeiro passo, consistiu no aquecimento gradual da mistura reaccional até 170 °C durante 6 minutos, seguido da manutenção da temperatura a 170 °C durante 30 minutos. Posteriormente, a mistura reaccional foi purificada, obtendo-se a 2-{2-[3-(4-clorofenil)naftil]} cromona (**97.b**) pretendida (98%).

Na Tabela 26 estão indicados os rendimentos obtidos na síntese das 2-[2-(3-arilnaftil)]cromonas (**97.a-d**).

Tabela 26 – Rendimentos obtidos na síntese de 2-[2-(3-arilnaftil)]cromonas (**97.a-d**)

Composto	Substituinte R	Rendimento (%)
97.a	H	81
97.b	Cl	98*
97.c	OCH ₃	88
97.d	NO ₂	20**

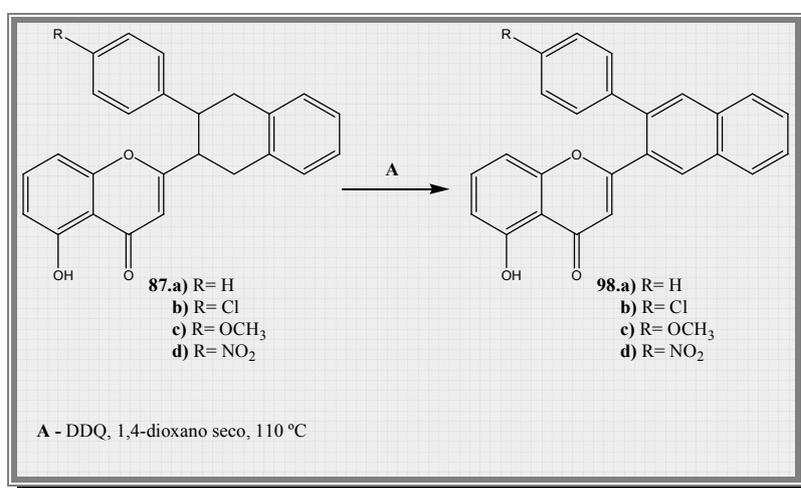
* Método da desidrogenação com DDQ sob radiação de microondas

** Método da desidrogenação com DDQ usando como catalisador o ácido p-toluenossulfónico

2.2. Síntese de 2-[2-(3-arilnaftil)]-5-hidroxicromonas

As 2-[2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas (**87.a-d**) apenas diferem das 2-[2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**86.a-d**) pela presença de um grupo hidroxilo na posição 5 do núcleo cromona, esta pequena diferença estrutural poderia parecer que não iria ter grande influência nos resultados obtidos na desidrogenação, no entanto, foram realizados alguns ensaios utilizando a 2-[2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromona (**87.a**) com o objectivo de encontrar o método de desidrogenação mais adequado para estes compostos. Inicialmente, utilizou-se o método da

desidrogenação via bromação seguida de eliminação, no entanto, a presença do grupo hidroxilo, sendo um grupo dador de electrões, favorece a substituição electrofílica verificando-se a bromação do anel do grupo cromona em várias posições, obtendo-se uma mistura complexa de compostos bromados. Por cromatografia em camada fina de sílica gel foram isolados dois compostos, no entanto, a sua caracterização por RMN de ^1H revelou serem misturas de compostos bromados. Tendo em conta este resultado, o método da desidrogenação com I_2/DMSO não era igualmente indicado para a desidrogenação destes compostos. Por esta razão, de seguida optou-se por testar o método da desidrogenação com DDQ em 1,4-dioxano, uma vez que com este método se obtiveram bons rendimentos na síntese das 2-[2-(3-aryl-naftil)]cromonas (**97.a-d**). Efectuou-se a reacção utilizando 5 equivalentes de DDQ, em 1,4-dioxano previamente seco, em refluxo, sob atmosfera de azoto (**Esquema LVII**). Após 24 horas de reacção verificou-se a ausência de cicloaducto inicial, terminando-se a reacção. O 1,4-dioxano foi evaporado e o resíduo sólido foi dissolvido em clorofórmio, lavado com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio, passado por sulfato de sódio anidro. Após a purificação da mistura obtida por cromatografia em camada fina de sílica gel, obteve-se a 2-[2-(3-fenilnaftil)]-5-hidroxicromona (**98.a**) em bom rendimento 70%.



Esquema LVII

A desidrogenação das restantes 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas **87.a-d** foi bem sucedida na síntese da 5-hidroxi-2-{2-[3-(4-metoxifenil)naftil]}cromona **98.c**, no entanto não se conseguiu obter a 2-{2-[3-(4-clorofenil)naftil]}-5-hidroxicromona **98.b** e a 5-hidroxi-2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]}cromona **98.d**. Tendo em conta os resultados obtidos na síntese da 2-[2-(3-(4-

nitrofenil)naftil]]cromona **97.d**, realizou-se a reacção nessas mesmas condições, ou seja, utilizando como catalisador o ácido *p*-toluenossulfónico (0,1 equivalentes), assim deixou-se as misturas reacçionais em refluxo durante 48 horas. Apenas foi possível obter a 2-[2-[3-(4-clorofenil)naftil]]-5-hidroxicromona **98.b**. Os métodos utilizados na desidrogenação das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**86.a-d**) descritos anteriormente não foram igualmente bem sucedidos.

Assim, optou-se por recorrer de novo ao método da desidrogenação com DDQ usando a radiação com microondas, utilizado anteriormente na síntese da -[3-(4-clorofenil)naftil]]cromona **97.b**. Utilizaram-se 3 equivalentes de DDQ, em 1,2,4-triclorobenzeno, sob microondas a potência variável até 800 W, o primeiro passo, consistiu no aquecimento gradual da mistura reaccional até 170 °C durante 6 minutos, seguida da manutenção da temperatura a 170 °C durante 30 minutos. Posteriormente, a mistura reaccional foi purificada, obtendo-se a 2-[2-(3-(4-nitrofenil)naftil)]-5-hidroxicromona **98.d** pretendida.

Os rendimentos das 2-[2-(3-aryl)naftil]]-5-hidroxicromonas (**98.a-d**) sintetizadas são apresentados na Tabela 27.

Tabela 27 – Rendimentos obtidos das 2-[2-(3-aryl)naftil]]-5-hidroxicromonas (**98.a-d**)

Composto	Substituinte R	Rendimento (%)
98.a	H	70
98.b	Cl	39*
98.c	OCH ₃	50
98.d	NO ₂	48**

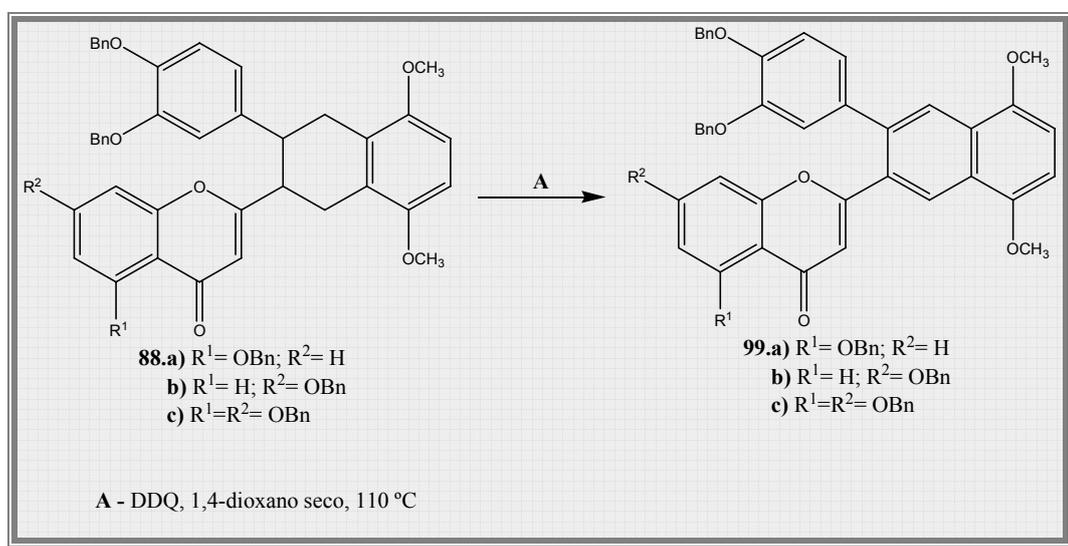
* Método da desidrogenação com DDQ usando como catalisador o ácido *p*-toluenossulfónico

** Método da desidrogenação com DDQ sob radiação de microondas

2.3. Síntese de 2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxi-naftil]}hidroxicromonas

2.3.1. Síntese das 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}benziloxicromonas

O método escolhido para esta síntese, tendo em conta os resultados obtidos na desidrogenação dos cicloaductos anteriores, foi a desidrogenação com DDQ, 5 equivalentes, em 1,4-dioxano seco, em refluxo, durante 18 horas, obtendo-se as 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}benziloxicromonas **99.a-c** pretendidas em baixo rendimento (9%) e uma mistura de compostos resultantes da clivagem e oxidação dos grupos benzilos nas posições 3'' e 4''. Com o objectivo de melhorar o rendimento do composto pretendido e minimizar o aparecimento de produtos secundários da reacção, realizou-se a reacção nas condições descritas anteriormente, no entanto, diminuiu-se o tempo da reacção para 5 horas (**Esquema LVIII**). Nestas condições obtiveram-se as 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}benziloxicromonas **99.a-c** em bons rendimentos (**Tabela 28**).



Esquema LVIII

Analisando a **Tabela 28** pode verificar-se que a presença do grupo benziloxilo na posição 5 diminui o rendimento da desidrogenação relativamente ao cicloaducto com grupos benziloxilos somente nas posições 7,3'',4'', isto devido ao facto deste grupo na

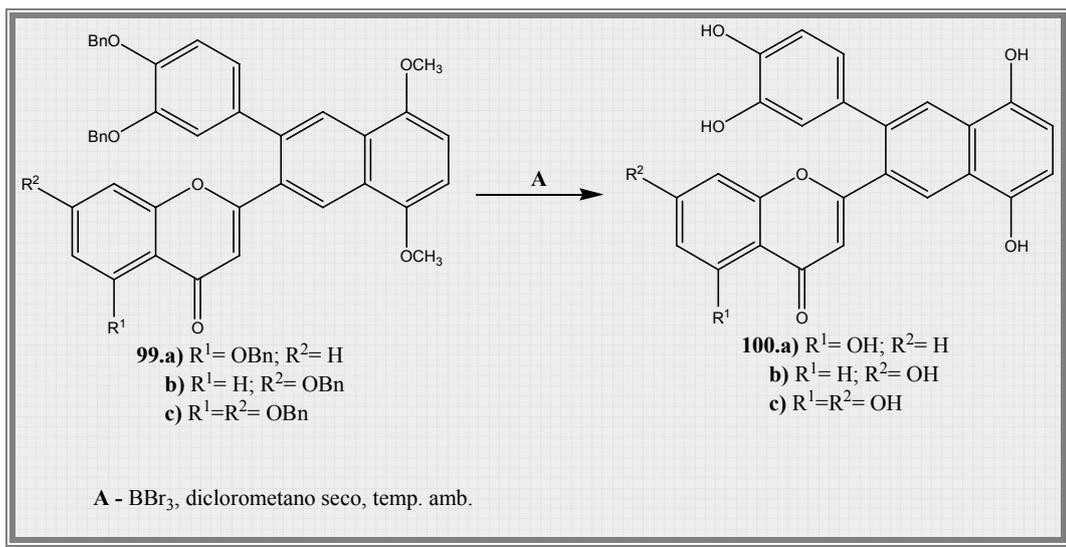
posição 5 clivar com relativa facilidade, diminuindo o tempo de reacção conseguiu-se minimizar esta reacção secundária, apesar de não ser possível evitá-la completamente.

Tabela 28 – Rendimentos obtidos das 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}benziloxicromonas (**99.a-c**)

Composto	Substituintes	Rendimento (%)
99.a	R ¹ = OBn; R ² = H	59
99.b	R ¹ = H; R ² = OBn	78
99.c	R ¹ = R ² = OBn	45

2.3.2. Desprotecção dos grupos hidroxilos das 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}benziloxicromonas

A obtenção das 2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxinaftil]}hidroxicromonas **100.a-c** pretendidas implicava não só a desprotecção dos grupos hidroxilos benzilados mas também dos grupos hidroxilos metilados provenientes do dieno (**93**), enquanto que os grupos benziloxilos são facilmente clivados por tratamento com ácido, por exemplo ácido bromídrico em ácido acético,⁴⁷ o mesmo não sucede com os grupos metoxilos. O tribrometo de boro utilizado na clivagem de grupos metoxilos, apresentando elevada reactividade, este composto é bastante perigoso uma vez que reage violentamente com a água, por este motivo, a sua utilização requer cuidados especiais, nomeadamente, solventes e material muito bem seco.^{131,132,133,134} Inicialmente, optou-se pela utilização de THF seco como solvente, foram adicionados 2 equivalentes de tribrometo de boro por grupo hidroxilo, a adição do tribrometo de boro foi realizada à temperatura de -70 °C, de forma a evitar uma reacção mais violenta, de seguida deixou-se a reacção à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, durante 48 horas. Após este período verteu-se a mistura reaccional sob água com gelo e extraíu-se a parte orgânica com acetato de etilo. A mistura foi separada por cromatografia em coluna utilizando como eluente clorofórmio, clorofórmio/acetona (9:1) e posteriormente acetona, foram recolhidas três fracções, que por RMN de ¹H revelaram não se tratar de compostos puros, no entanto, foi possível verificar que nem todos os grupos metoxilos e benzoxilos foram clivados.



Esquema LIX

Por este motivo, decidiu-se alterar o solvente utilizado optando pelo diclorometano, uma vez que o tribrometo de boro comercial utilizado encontrava-se em solução 1M em diclorometano. O diclorometano utilizado foi previamente seco e passado por cloreto de cálcio anidro, assim adicionou-se lentamente, a uma solução de 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}benziloxicromona **99.a-c**, em diclorometano, 2 equivalentes de tribrometo de boro à temperatura de -70 °C, de seguida deixou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, durante 48 horas. Após este período verteu-se a mistura sob água e gelo e extraíu-se a parte orgânica com acetato de etilo, a mistura foi separada por cromatografia em coluna utilizando como eluente clorofórmio, clorofórmio/acetona (9:1) e posteriormente acetona, foram recolhidas duas fracções, a caracterização por RMN de ¹H da fracção com menor R_f revelou, que apesar de impuro, o composto obtido era a 2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxinaftil]} hidroxycromona pretendida (**100.a-c**), esta foi então purificada por cristalização sucessiva em etanol/água (**Esquema LIX**). A síntese da 2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxinaftil]}-5,7-di-hidroxycromona **100.c** originou uma mistura complexa não sendo por isso possível a sua purificação, por esta razão não é apresentado o rendimento obtido. A **Tabela 29** apresenta do rendimentos obtidos.

Tabela 29 – Rendimentos obtidos na síntese de 2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxi-naftil]} hidroxicromonas (**100.a-c**)

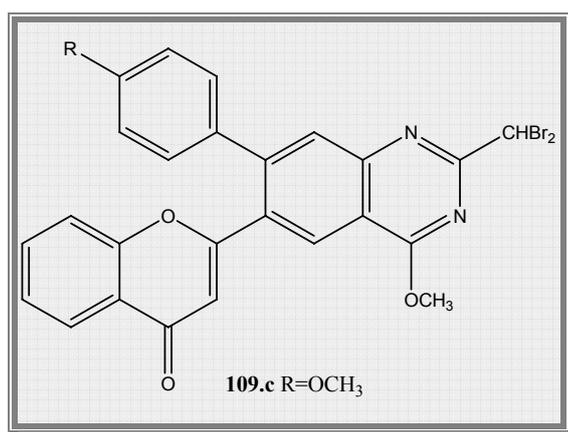
Composto	Substituintes	Rendimento (%)
100.a	R ¹ = OH; R ² = H	52
100.b	R ¹ = H; R ² = OH	49
100.c	R ¹ = R ² = OH	----

2.4. Síntese de 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas e de 2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas

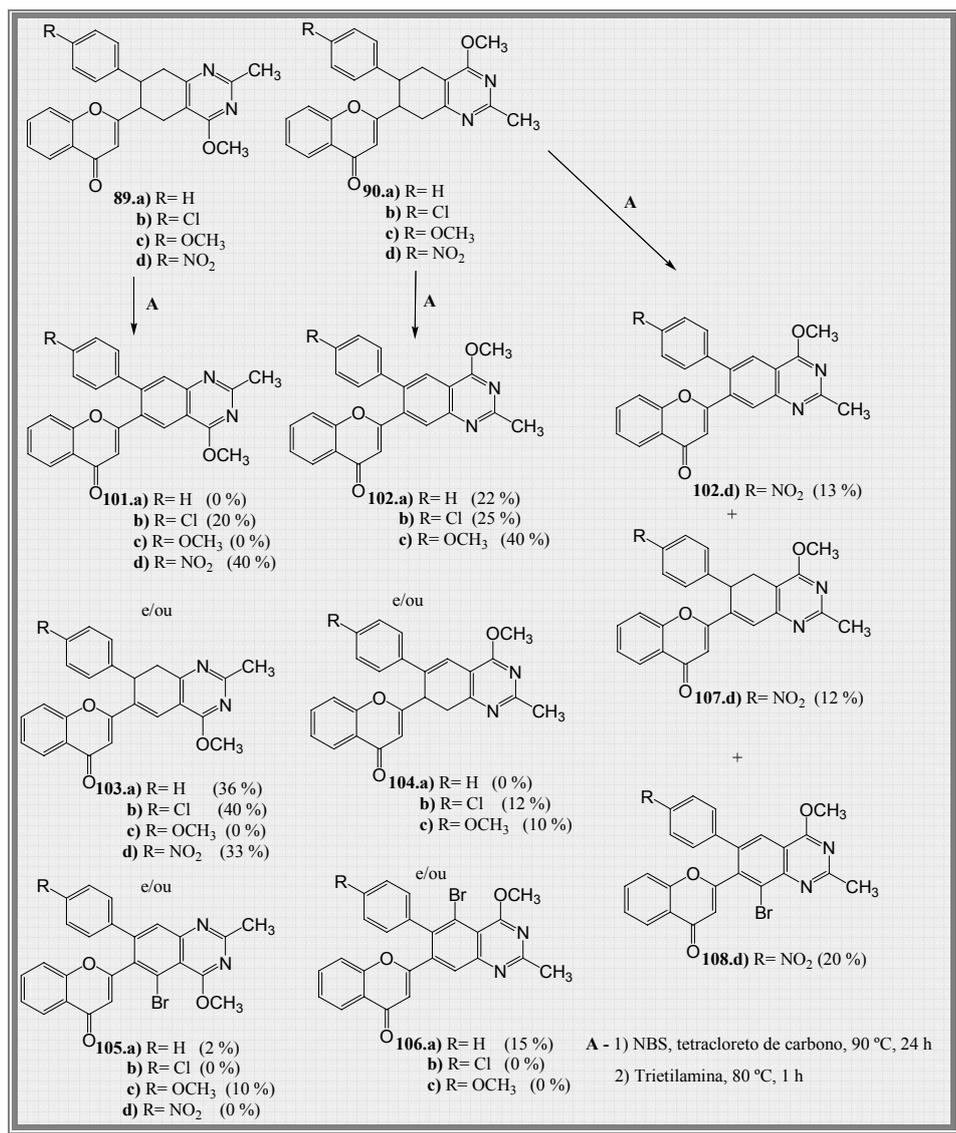
As 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e as 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**) são compostos mais complexos que as 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**86.a-d** e **87.a-d**) anteriores, sendo previsível uma maior dificuldade na sua desidrogenação e obtenção das 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**101.a-d**) e das 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**102.a-d**) pretendidas. Por esta razão, foi necessário testar vários métodos de desidrogenação com o objectivo de obter os compostos pretendidos em bons rendimentos.

Inicialmente, utilizou-se o método da desidrogenação via bromação seguida de eliminação, o composto a desidrogenar foi dissolvido em tetracloreto de carbono, adicionaram-se 2 equivalentes de *N*-bromossuccinimida e 0,1 equivalentes de peróxido de dibenzoílo, a mistura reaccional foi deixada em refluxo, sob atmosfera de azoto, durante 24 horas (**Esquema LX**). Após este período, deixou-se arrefecer a mistura reaccional verificando-se a precipitação da succinimida, que foi filtrada, evaporou-se o filtrado à secura obtendo-se um resíduo amarelo. O resíduo foi dissolvido em trietilamina, deixou-se esta mistura em refluxo, sob atmosfera de azoto, durante uma hora, verificando-se a precipitação do brometo de trietilamónio formado durante a reacção de eliminação. De seguida, após o arrefecimento da mistura, dissolveu-se em diclorometano e lavou-se com uma solução diluída de ácido clorídrico para extrair a trietilamina. A fase orgânica foi passada por sulfato de sódio anidro procedendo-se de seguida à purificação da mistura por

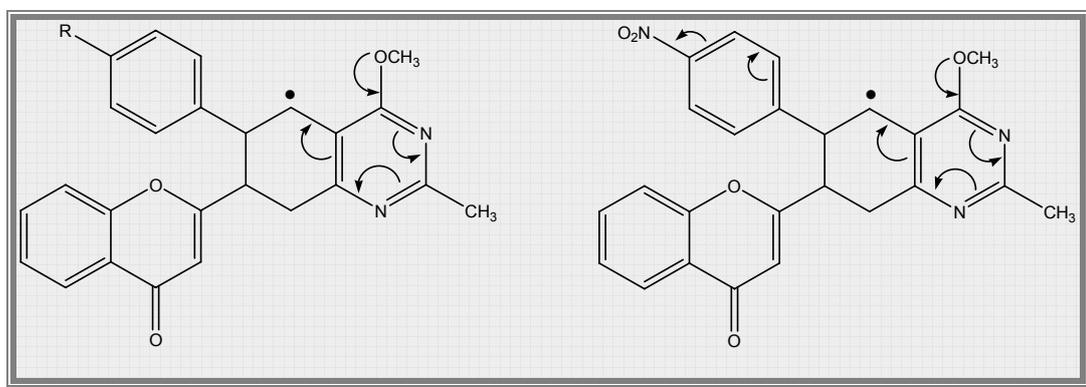
cromatografia em camada fina de sílica gel, utilizando como eluente a mistura diclorometano/éter de petróleo (9:1). Este método foi utilizado na desidrogenação de todas as 2-[6-(7-*aryl*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e 2-[7-(6-*aryl*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**), no entanto, verificou-se que além de se observar a formação de compostos bromados de difícil separação, assim como acontecia na desidrogenação das 2-[2-(3-*aryl*-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**86.a-d**), os rendimentos obtidos eram bastante baixos e nalguns casos não se obtiveram os compostos desejados mas somente o derivado di-hidrogenado (**103.a-d**, **104.a-c** e **107.d**). A reacção de desidrogenação das 2-[6-(7-*aryl*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a** e **89.c**) não resultou nos compostos pretendidos, no caso do cicloducto **89.a** apenas se obteve o composto di-hidrogenado (**103.a**) e vestígios do composto bromado, no caso do cicloducto **89.c** obtêve-se uma mistura complexa, tendo sido isolado os compostos bromados **105.c** (10%) e **109.c** (7%).



Esta reacção parece ser dependente da reactividade destes compostos relativamente à bomação via radicalar, assim pela análise dos resultados verifica-se a tendência de uma maior reactividade da ligação C-5'/C-6', no entanto, o mesmo não se verifica no caso do cicloducto **90.d**, verificando-se a formação dos compostos **107.d** e **108.d**. Analisando as estruturas de ressonância destes compostos pode-se tentar explicar os resultados obtidos. No **Esquema LXI** verifica-se que o grupo metoxilo em C-4' parece ser orientador para o carbono C-5', estabilizando o radical formado, mas quando existe um grupo fortemente sacador de electrões, como o grupo nitro, em posição *para*- do grupo fenilo do mesmo lado da molécula, esse efeito poderá ser invertido, tornando a ligação C-5'/C-6' menos reactiva, enquanto que se estes dois grupos estiverem para lados opostos da molécula o mesmo não acontece.

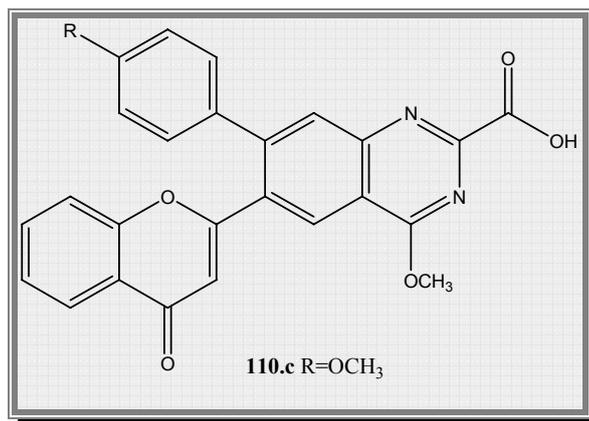


Esquema LX



Esquema LXI

Como os resultados obtidos não foram satisfatórios, foi necessário experimentar outros métodos de desidrogenação, tendo-se começado por utilizar o método que melhores resultados proporcionou na síntese das 2-[2-(3-aryl-naftil)]cromonas anteriores. O composto a desidrogenar foi dissolvido em 1,4-dioxano seco e adicionou-se 5 equivalentes de DDQ, a mistura reaccional foi deixada em refluxo, sob atmosfera de azoto, durante 28 horas. Após este período terminou-se a reacção, depois do tratamento adequado, a mistura resultante foi purificada por cromatografia em camada fina de sílica gel, utilizando como eluente a mistura diclorometano/éter de petróleo (9:1), foram recolhidas duas fracções, o composto inicial (37%), e um novo composto com um rendimento muito baixo (10%), no entanto a caracterização por RMN de ^1H e espectrometria de massa não foi suficiente para a elucidação estrutural deste composto. O espectro de RMN de ^1H deste composto parecia indicar a presença do composto pretendido, mas não apresentava o sinal devido à ressonância dos protões do grupo metilo da posição 2', no entanto, a quantidade obtida não permitiu a caracterização completa do composto. Por esta razão, repetiu-se a reacção nas mesmas condições, o tempo da reacção foi reduzido para 24 horas, da separação por cromatografia em camada fina de sílica gel, utilizando como eluente a mistura diclorometano/éter de petróleo (9:1) e recolheram-se as duas fracções anteriores, o composto inicial (41%) e o composto com maior R_f (aproximadamente 4%). Realizou-se a caracterização por RMN de ^1H e ^{13}C e estudos de RMN homonucleares e heteronucleares e a caracterização por espectrometria de massa por impacto electrónico e FAB. A análise conjunta dos espectros parece indicar que houve a oxidação do grupo metilo a ácido carboxílico (**110.c**), embora não seja totalmente claro. A reactividade do grupo 2-metilo das quinazolininas é mencionada na literatura, a acidez ligação C-H é comparada à acidez de metilenos activados, participando em reacções de condensação com aldeídos e reacções de bromação.¹³⁵



Como não foram obtidos resultados satisfatórios com os métodos utilizados, realizou-se a síntese dos compostos pretendidos pelo método da desidrogenação das 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**) via bromação seguida de eliminação. No entanto, não foi possível obter a 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona **101.a** e a 2-[6-(2-metil-4-metoxi-7-(4-metoxifenil)quinazolil)]cromona **101.c**. A **Tabela 30** apresenta os rendimentos obtidos.

Tabela 30 – Rendimentos obtidos na desidrogenação das 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e das 2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromonas (**90.a-d**)

Substituinte R	Rendimento Composto 101 (%)	Rendimento Composto 102 (%)	Rendimento Composto 103 (%)	Rendimento Composto 104 (%)
a) H	0	22	36	0
b) Cl	20	25	40	12
c) OCH ₃	0	40	0	10
d) NO ₂	40	13	33	12 (107.d)

2.5. Síntese de 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas e de 2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas

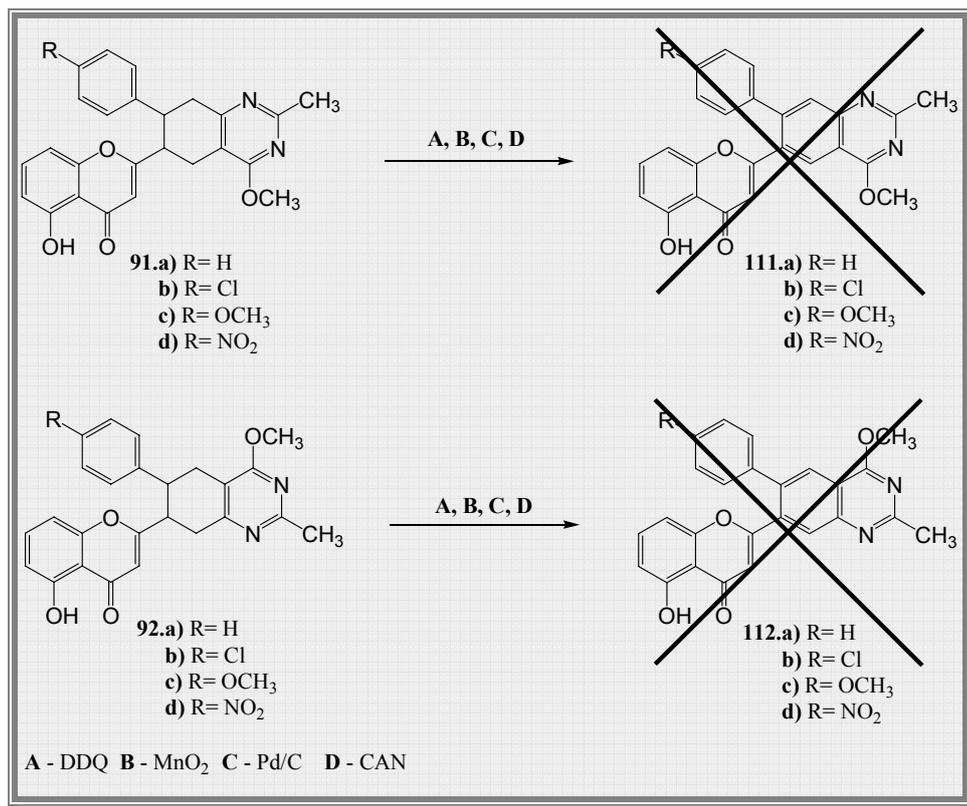
A reacção de desidrogenação das 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromonas **91.a-d** e das 2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromonas **92.a-d** utilizando o método da desidrogenação

via bromação seguida de eliminação não permite a obtenção das 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**111.a-d**) e das 2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromonas (**112.a-d**) pretendidas devido à presença do grupo hidroxilo na posição 5 a reacção conduzia à formação de uma mistura complexa de compostos bromados.

Por esta razão utilizaram-se os vários métodos de desidrogenação testados para a obtenção das 2-[2-(3-aryl-naftil)]cromonas, a desidrogenação com DDQ em 1,4-dioxano em refluxo, em clorofórmio em refluxo e em diclorometano à temperatura ambiente e a desidrogenação com *p*-cloranil em 1,4-dioxano em refluxo e em tolueno em refluxo. No entanto, estes não foram eficazes recuperando-se apenas parte das 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromonas **91.a-d** e das 2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromonas **92.a-d** de partida. No caso da desidrogenação com DDQ em 1,4-dioxano foi isolado um composto, análogo ao composto obtido na desidrogenação, através deste método, das 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromonas **89.a-d** e 2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromonas **90.a-d**, a quantidade obtida apenas permitiu a caracterização por RMN de ¹H, verificou-se que o espectro não apresentava o sinal devido à ressonância dos prótons do grupo metilo da posição 2'.

De seguida, optou-se por testar outros métodos de desidrogenação, nomeadamente o método da desidrogenação com dióxido de manganésio em tolueno em refluxo, a desidrogenação catalítica com Pd/C em tolueno em refluxo, e a desidrogenação com CAN¹³⁶ em DMF. No entanto, todos estes métodos revelaram-se ineficazes na desidrogenação deste tipo de compostos, verificando-se apenas alguma degradação e recuperação do cicloaducto inicial.

Por esta razão não foi possível a obtenção das 2-[6-(7-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas **111.a-d** e das 2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas pretendidas **112.a-d** (**Esquema LXII**).

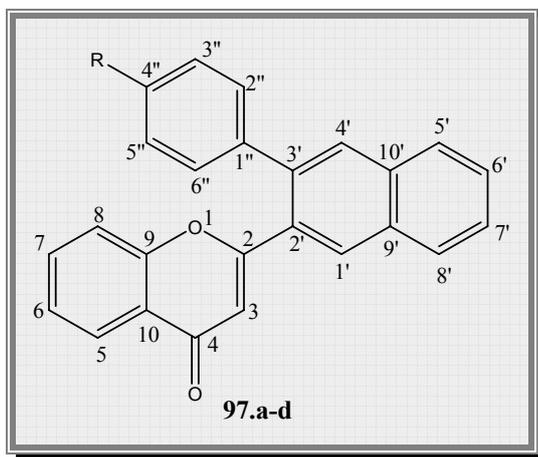


Esquema LXII

3. Caracterização estrutural de 2-[2-(3-aryl-naftil)]cromonas

3.1. Caracterização por RMN

3.1.1. Caracterização de 2-[2-(3-aryl-naftil)]cromonas



A caracterização estrutural por RMN de ^1H e ^{13}C de 2-[2-(3-aryl-naftil)]cromonas (**97.a-d**) foi efectuada recorrendo a estudos de RMN bidimensional homo e heteronucleares e a por comparação com os espectros de RMN das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**85.a-d**) de partida.

As principais características dos espectros de RMN de ^1H destes compostos (exemplo apresentado na **Figura 51**) e que os distinguem das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**85.a-d**) de partida são:

- a ausência de sinais na zona alifática do espectro;
- a presença de dois sinais em forma de singuleto na zona aromática do espectro correspondentes à ressonância dos prótons H-1' e H-4', a δ 8,17-8,22 ppm e a δ 7,87-7,94 ppm, respectivamente.

Analisando mais detalhadamente os valores dos desvios químicos observados nos espectros de RMN de ^1H (**Tabela 31**) destes compostos verifica-se que os sinais devido à ressonância dos prótons do núcleo cromona e do anel B sofrem algumas alterações, somente em termos de valores dos desvios químicos, mantendo o padrão de multiplicidade, relativamente às 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**85.a-d**) iniciais. Devido ao restabelecimento da ressonância entre estes dois núcleos, os sinais correspondentes à

ressonância dos seus prótons sofrem desvios para maiores valores de frequência, este efeito é mais acentuado os prótons H-3, H-8 e H-2''-6''. Assim, observam-se os seguintes sinais:

- a δ 6,42-6,58 ppm o sinal em forma de singuleto devido à ressonância de H-3;
- a δ 8,18-8,19 ppm, o sinal em forma de duplo duplete, devido à ressonância de H-5, com constantes de acoplamento de J 7,0-7,8 e 1,4-1,7 Hz, devido ao acoplamento com H-6 e H-7, respectivamente;
- a δ 7,34-7,38 ppm o sinal em forma de duplo duplete (normalmente aparece sob a forma triplete) correspondente à ressonância de H-6, que apresenta constantes de acoplamento de J 7,0-7,8, 7,6-7,7 e 0,8 Hz, devidas ao acoplamento com H-5, H-7 e H-8, respectivamente;
- a δ 7,51-7,61 ppm o sinal, em forma de duplo duplete de dupletos (normalmente aparece na forma de duplo triplete), correspondente à ressonância de H-7, que apresenta a constante de acoplamento de J 8,1, 7,6-7,7 e 1,6-1,8 Hz, devido ao acoplamento com H-8, H-6 e H-5, respectivamente;
- e a δ 6,90-7,07 ppm o sinal, em forma de duplete ou duplo duplete, correspondente à ressonância de H-8, que apresenta a constante de acoplamento de J 8,1-8,4 e 0,8-1,0 Hz, devido ao acoplamento com H-7 e H-6, respectivamente.

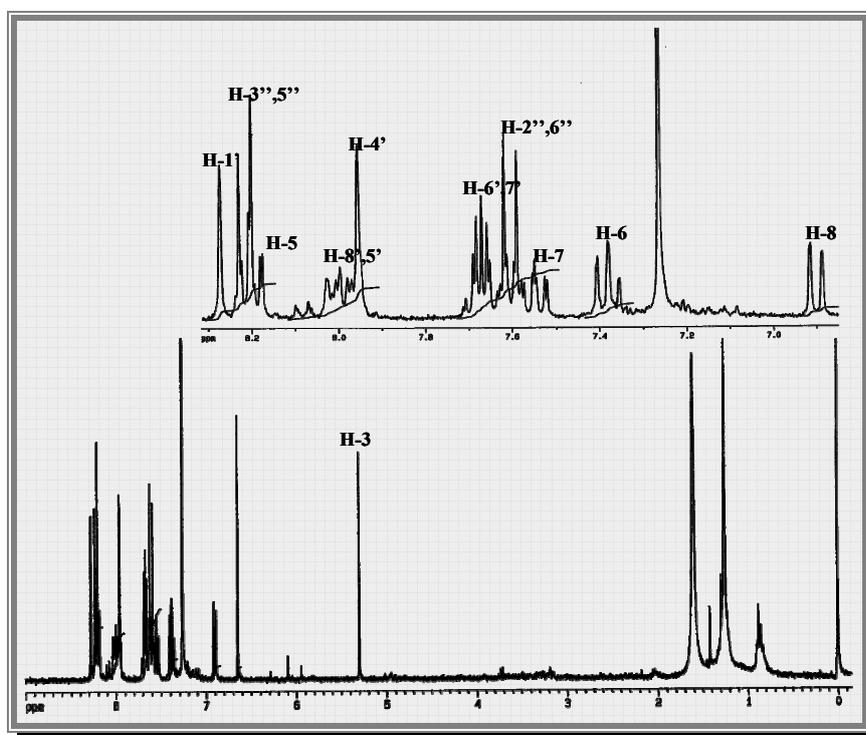


Figura 51– Espectro de RMN de ^1H da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]} cromona (**97.d**)

A ressonância dos prótons do anel aromático originariamente do *o*-quinobenzodimetano, H-5',8' e H-6',7', originam dois sinais em forma de multipeto na zona aromática do espectro, a δ 7,86-7,99 ppm e a δ 7,51-7,65 ppm, respectivamente.

Tabela 31- Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 2-[2-(3- arilnaftil)]cromonas (**97.a-d**)

Composto	97.a	97.b	97.c	97.d
H-3	6,58	6,58	6,42	6,65
H-5	8,18	8,19	8,19	8,19
H-6	7,35	7,38	7,34	7,38
H-7	7,53	7,58	7,51-7,61	7,55
H-8	6,96	7,01	7,07	6,90
H-1'	8,22	8,22	8,17	8,28
H-4'	7,94	7,90	7,87	7,96
H-5'	7,91-7,99	7,90-7,99	7,86-7,94	7,96-8,03
H-6'	7,56-7,65	7,60-7,64	7,51-7,61	7,66
H-7'				7,68
H-8'	7,91-7,99	7,90-7,99	7,86-7,94	7,96-8,03
H-2'',6''	7,27-7,42	7,35	7,31	7,61
H-3'',5''		7,30	6,84	8,22
H-4''		-----	-----	-----

Na análise do espectro de RMN de ^{13}C (exemplo apresentado na **Figura 52**) recorreu-se a estudos de correlação espectrocópica heteronuclear, nomeadamente, HETCOR (ou HSQC), e HMBC e experiências de INEPT selectivo.

Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C identificam-se, sem recurso a qualquer outra análise, alguns sinais característicos destes compostos:

- a δ 178,0-178,3 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-4;
- a δ 165,0-166,0 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-2;
- e a δ 156,0-156,2 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-9.

Através do espectro de HETCOR ou HSQC (apresentado como exemplo na **Figura 53**) atribuíram-se os sinais correspondentes à ressonância de alguns carbonos directamente ligados a prótons, assim foram assinalados os seguintes sinais:

- a δ 112,2-112,3 ppm surge o sinal correspondente à ressonância de C-3;
- a δ 117,4-117,8 ppm surge o sinal correspondente à ressonância de C-8;

- a δ 125,0-125,5 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-6;
- a δ 125,4-125,7 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-5;
- a δ 133,5-134,0 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-7;
- a δ 128,5-129,8 ppm, o sinal correspondente à ressonância de C-2'',6'' e a δ 113,8-128,6 ppm, o sinal correspondente à ressonância de C-3'',5''.

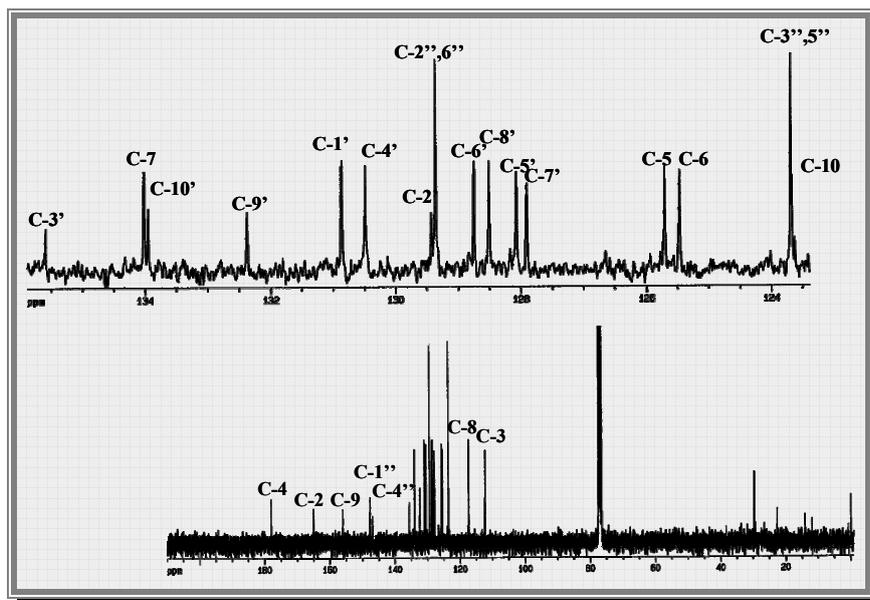


Figura 52- Espectro de RMN de ^{13}C da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]} cromona (**96.d**)

Pela análise do espectro de HMBC (apresentado como exemplo na **Figura 54**), no caso do composto **97.d**, e de estudos de INEPT selectivo, foi possível identificar os sinais devidos à ressonância de carbonos que não se encontram ligados a protões, e de alguns carbonos que, apesar de se encontrarem directamente ligados a protões, devido à complexidade do espectro a sua identificação inequívoca não foi possível recorrendo somente ao espectro de HETCOR ou HSQC.

Estes estudos mostram as correlações de protões com carbonos a longa distância. Assim foram identificados os seguintes sinais:

- a δ 135,6-139,2 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-3', pela correlação H-2'',6'' \rightarrow C-3';
- a δ 129,4-130,1 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-2', pela correlação H-3 \rightarrow C-2';

- a δ 129,8-130,5 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-4', pela correlação H-4' \rightarrow C-2'; identificou-se o sinal devido à ressonância de H-4' e conjugando com a análise do espectro de HETCOR identificou-se inequivocamente C-4';
- seguindo o raciocínio anterior identifica-se inequivocamente o sinal a δ 130,2-130,8 ppm correspondente à ressonância de C-1';
- a δ 123,6-123,7 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-10, pela correlação H-3 \rightarrow C-10;
- a δ 131,6-132,4 ppm e δ 133,9-134,1 ppm os sinais devidos à ressonância de C-9' e C-10', respectivamente, pelas correlações H-4' \rightarrow C-9' e H-1' \rightarrow C-10';
- a δ 127,7-128,1 ppm e δ 128,3-128,5 ppm os sinais devidos à ressonância de C-5' e C-8', respectivamente, pelas correlações H-4' \rightarrow C-5' e H-1' \rightarrow C-8';
- a δ 128,1-128,7 ppm e δ 126,8-127,9 ppm os sinais devidos à ressonância de C-6' e C-7', respectivamente, pelas correlações H-5' \rightarrow C-7' e H-8' \rightarrow C-6';
- a δ 156,0-156,2 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-9, pela correlação H-5 \rightarrow C-9 e H-7 \rightarrow C-9;
- a δ 127,2-158,8 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-4'', pela correlação H-2'',6'' \rightarrow C-4'' e H-3'',5'' \rightarrow C-4'';
- a δ 130,8-140,7 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-1'', pela correlação H-3'',5'' \rightarrow C-1'' e H-4' \rightarrow C-1''.

Tabela 32 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 2-[2-(3-arilnaftil)]cromonas (**97.a-d**)

Composto	97.a	97.b	97.c	97.d
C-2	165,9	165,6	166,0	165,0
C-3	112,2	112,3	112,3	112,3
C-4	178,2	178,1	178,3	178,0
C-5	125,5	125,6	125,4	125,7
C-6	125,0	125,2	125,0	125,5
C-7	133,5	133,8	133,5	134,0
C-8	117,7	117,7	117,8	117,4
C-9	156,1	156,1	156,2	156,0
C-10	123,7	123,6	123,7	123,6
C-1'	130,3	130,5	130,2	130,8
C-2'	130,1	129,8	130,0	129,4
C-3'	138,2	139,2	137,7	135,6
C-4'	130,1	130,1	129,8	130,5
C-5'	127,9	127,9	127,7	128,1
C-6'	128,2	128,4	128,1	128,7
C-7'	127,1	127,3	126,8	127,9
C-8'	128,4	128,4	128,3	128,5
C-9'	131,8	132,0	131,6	132,4
C-10'	134,1	134,1	134,1	133,9
C-1''	140,7	136,8	132,9	147,7
C-2'',6''	128,5	129,8	129,6	129,4
C-3'',5''	128,4	128,6	113,8	123,7
C-4''	127,2	133,4	158,8	146,9

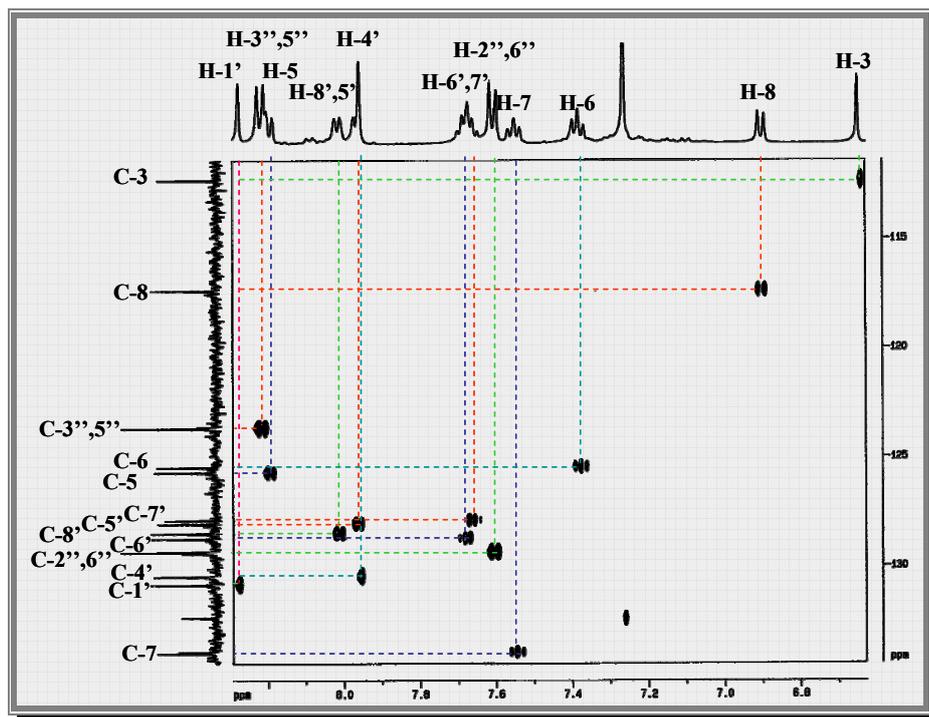


Figura 53- Espectro de HSQC da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]} cromona (97.d)

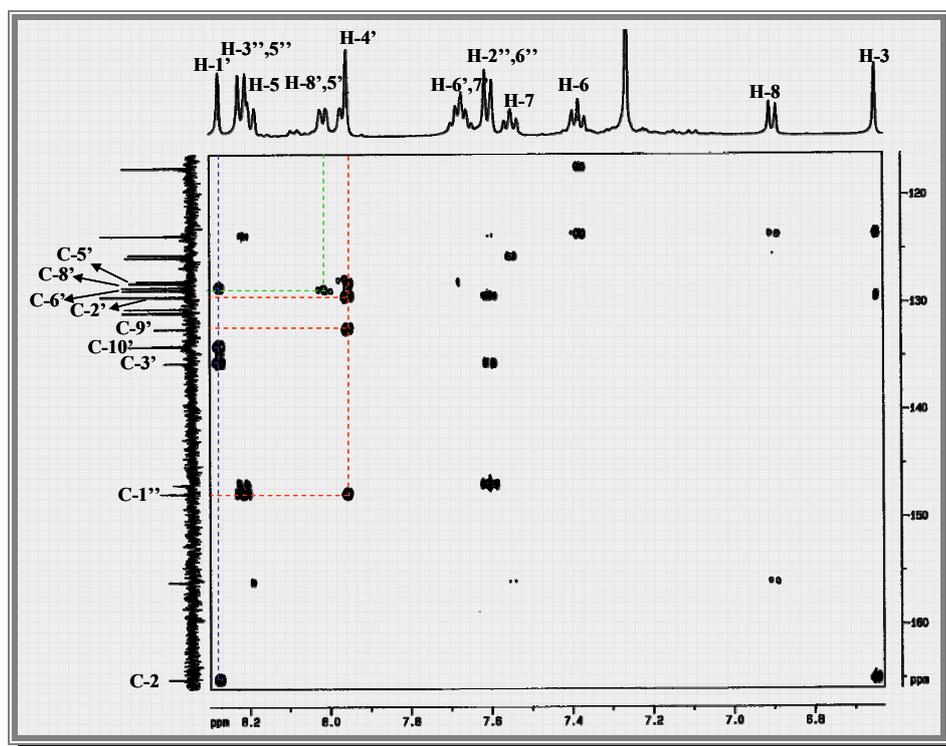
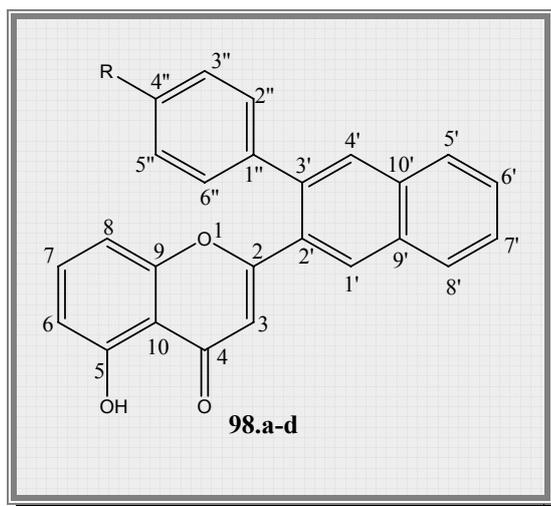


Figura 54- Espectro de HMBC da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]} cromona (97.d)

3.1.2. Caracterização de 2-[2-(3-aryl-naftil)]-5-hidroxicromonas



O espectro de RMN de ^1H das 2-[2-(3-aryl-naftil)]-5-hidroxicromonas (**98.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 55**), apresentam características que os distinguem facilmente das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas (**87.a-d**) iniciais, nomeadamente:

- a ausência de sinais na zona mais protegida do espectro devidos à ressonância dos prótons alifáticos;
- e a presença dos dois sinais em forma de singletos devidos à ressonância dos prótons H-1' e H-4'.

Pela análise detalhada do espectro de RMN de ^1H (apresentado como exemplo na **Figura 55**) destes compostos observam-se os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do núcleo cromona e do anel B, surgem também a maiores valores de frequência devido ao restabelecimento da ressonância entre o núcleo cromona e o anel B (conjugação de duplas ligações), seguem o padrão das 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas (**86.a-d**) iniciais, nomeadamente os seguintes sinais:

- a δ 6,41-6,56 ppm o sinal em forma de singuleto devido à ressonância de H-3;
- a δ 12,41-12,54 ppm o sinal em forma de singuleto devido à ressonância do próton do grupo hidroxilo em C-5;
- a δ 6,75-6,77 ppm o sinal em forma de duplo duplete (por vezes aparece sob a forma de duplete largo por falta de resolução do espectro) correspondente à ressonância de H-6, que apresenta constantes de acoplamento de J 8,2-8,4 e 0,6-0,8 Hz, devidas ao acoplamento com H-7 e H-8, respectivamente;

➤ a δ 6,35-6,56 ppm o sinal, em forma de duplo duplete ou duplete largo, correspondente à ressonância de H-8, que apresenta a constante de acoplamento de J 8,4 Hz e 0,6-0,8 Hz, devido ao acoplamento com H-7 e H-6;

➤ e a δ 7,40-7,43 ppm o sinal em forma de duplo duplete correspondente à ressonância de H-7, que apresenta constantes de acoplamento de J 8,4 e 8,2-8,4 Hz, devidas ao acoplamento com H-8 e H-6, respectivamente.

Tabela 33 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 2-[2-(3- arilnaftil)]-5-hidroxicromonas (**98.a-d**)

Composto	98.a	98.b	98.c	98.d
H-3	6,46	6,46	6,41	6,56
5-OH	12,51	12,48	12,54	12,41
H-6	6,75	6,77	6,77	6,77
H-7	7,40	7,43	7,43	7,40
H-8	6,44	6,47	6,56	6,35
H-1'	8,24	8,21	8,21	8,27
H-4'	7,94	7,89	7,90	7,95
H-5'	7,91-8,00	7,90-7,99	7,90-7,98	7,97-8,03
H-6'	7,57-7,67	7,58-7,67	7,57-7,63	7,64-7,72
H-7'				
H-8'	7,91-8,00	7,90-7,99	7,90-7,98	7,97-8,03
H-2'',6''	7,31-7,42	7,33	7,32	7,59
H-3'',5''			6,89	8,24
H-4''		-----	-----	-----

Os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do anel B, dependem do seu substituinte e apresentam desvios químicos similares aos das 2-estirilcromonas de partida (**52.a-d**).

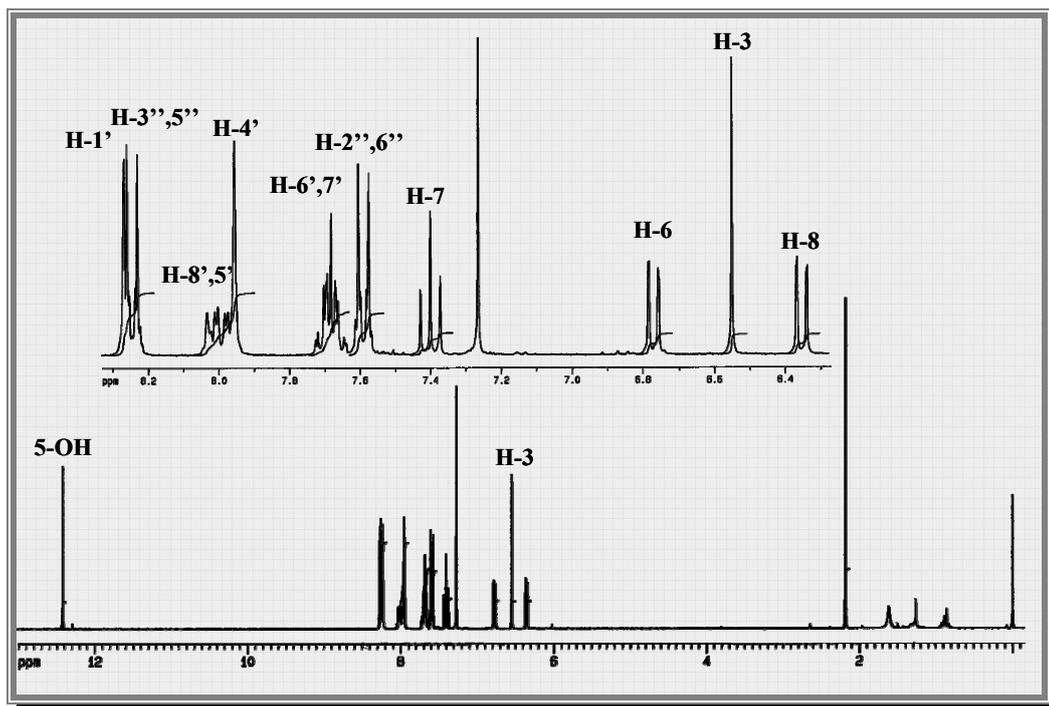


Figura 55 – Espectro de RMN de ^1H da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]}-5-hidroxicromona (98.d)

A análise do espectro de RMN de ^{13}C foi realizada com o auxílio a experiências de correlação espectrocópica heteronuclear, nomeadamente, HETCOR (ou HSQC) e HMBC.

O espectro de RMN de ^{13}C das 2-[2-(3-arilnaftil)]-5-hidroxicromonas (98.a-d) (apresentado como exemplo na Figura 56) apresenta sinais característicos destes compostos, nomeadamente:

- a δ 183,1-183,3 ppm o sinal devido à ressonância do carbono carbonílico;
- a δ 166,1-167,2 ppm o sinal devido à ressonância de C-2;
- a δ 160,6-160,7 ppm o sinal devido à ressonância do carbono ligado ao grupo hidroxilo C-5;
- e a δ 156,1-156,5 ppm o sinal devido à ressonância de C-9.

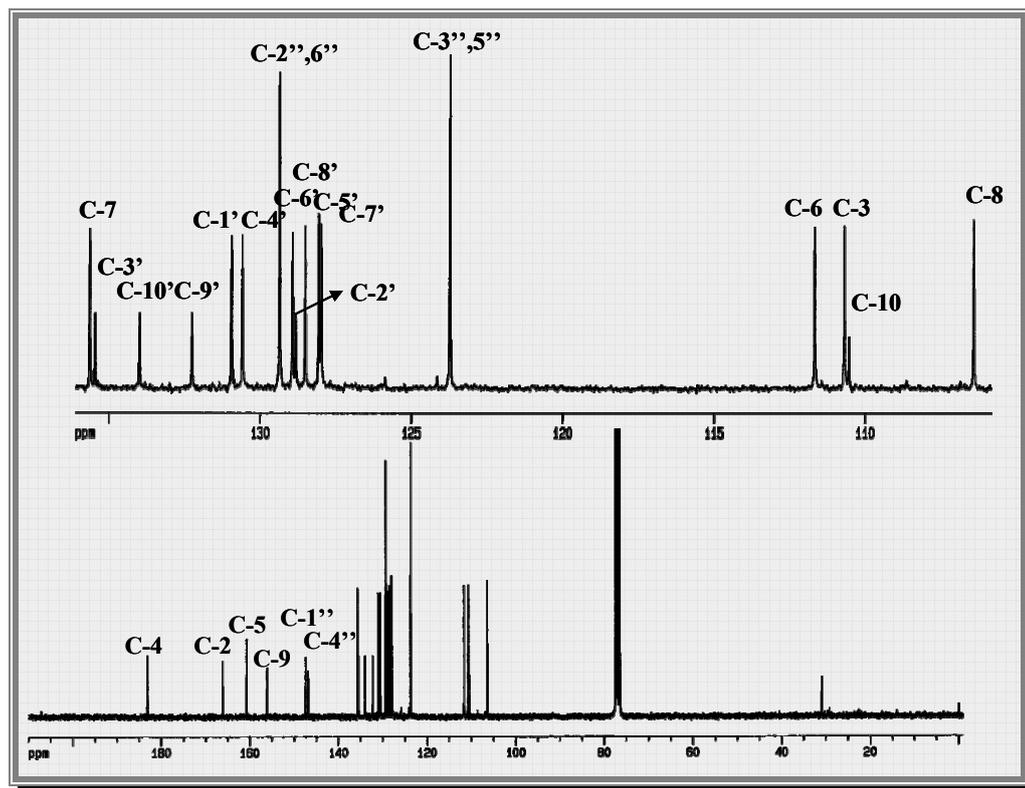


Figura 56 – Espectro de RMN de ^{13}C da da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]}-5-hidroxicromona (**98.d**)

A análise das correlações nos espectros de HETCOR (ou HSQC) (apresentado como exemplo na **Figura 57**) permitiu identificar inequivocamente os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos protonados, desta forma identificaram-se os seguintes sinais:

- a δ 110,7-110,8 ppm o sinal devido à ressonância de C-3;
- a δ 106,4-106,9 ppm o sinal devido à ressonância de C-8;
- a δ 111,2-111,7 ppm o sinal devido à ressonância de C-6;
- a δ 135,2-135,6 ppm o sinal devido à ressonância de C-7;

As correlações do espectro de HMBC (apresentado como exemplo na **Figura 58**) das 2-[2-(3-arilnaftil)]-5-hidroxicromonas **98.a-d** permitiram a identificação dos restantes sinais.

Tabela 34 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 2-[2-(3-arilnaftil)]-5-hidroxicromonas (**98.a-d**)

Composto	98.a	98.b	98.c	98.d
C-2	167,0	166,7	167,2	166,1
C-3	110,7	110,7	110,8	110,7
C-4	183,3	183,2	183,3	183,1
C-5	160,6	160,6	160,6	160,7
C-6	111,2	111,4	111,2	111,7
C-7	135,2	135,4	135,3	135,6
C-8	106,8	106,7	106,9	106,4
C-9	156,4	156,3	156,5	156,1
C-10	110,6	110,6	110,6	110,5
C-1'	130,4	130,6	130,4	131,0
C-2'	129,5	129,2	129,6	128,8
C-3'	138,1	139,0	137,7	135,5
C-4'	130,2	130,2	130,1	130,6
C-5'	127,9	127,9	127,8	128,1
C-6'	128,4	128,6	128,3	128,9
C-7'	127,1	127,4	127,0	128,0
C-8'	128,4	128,4	128,4	128,5
C-9'	131,8	131,9	131,6	132,3
C-10'	134,2	134,1	134,3	134,0
C-1''	140,5	136,7	132,7	147,5
C-2'',6''	128,55	128,7	129,7	129,4
C-3'',5''	128,47	129,8	114,0	123,7
C-4''	127,4	133,5	159,0	147,0

No espectro de HMBC são observadas as correlações a longa distância entre os sinais devidos à ressonância de prótons com os sinais correspondentes à ressonância de carbonos, desta forma foram identificados os seguintes sinais:

- a δ 110,5-110,6 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-10, pela correlação H-3 \rightarrow C-10;
- a δ 135,5-138,1 ppm surge o sinal correspondente à ressonância de C-3', identificado pela correlação H-2'',6'' \rightarrow C-3' e H-1' \rightarrow C-3';
- a δ 128,8-129,6 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-2', pela correlação H-3 \rightarrow C-2' e H-4' \rightarrow C-2';
- a δ 130,4-131,0 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-1', pela correlação H-1' \rightarrow C-2; identificou-se o sinal devido à ressonância de H-1' e conjugando com a análise do espectro de HETCOR ou HSQC identificou-se inequivocamente C-1';

- seguindo o raciocínio anterior, pela correlação H-4' → C-1'' identificou-se o sinal devido à ressonância de H-4', identifica-se inequivocamente o sinal a δ 130,1-130,6 ppm correspondente à ressonância de C-4';
- a δ 131,6-132,3 ppm e δ 134,0-134,3 ppm os sinais devidos à ressonância de C-9' e C-10', respectivamente, pelas correlações H-1' → C-10' e H-4' → C-9';
- a δ 156,1-156,5 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-9, pela correlação H-7 → C-9;
- a δ 127,4-159,0 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-4'', pela correlação H-2'',6'' → C-4'' e H-3'',5'' → C-4'';
- a δ 132,7-147,5 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-1'', pela correlação H-3'',5'' → C-1'' e H-4' → C-1'';
- a δ 127,8-128,1 ppm e δ 128,4-128,5 ppm os sinais correspondente à ressonância de C-5' e C-8', respectivamente, pelas correlações H-1' → C-8', H-6' → C-8', H-4' → C-5' e H-7' → C-5'.
- a δ 128,3-128,9 ppm e δ 127,0-128,0 ppm os sinais correspondente à ressonância de C-6' e C-7', respectivamente, pela correlação H-8' → C-6' e H-5' → C-7'.

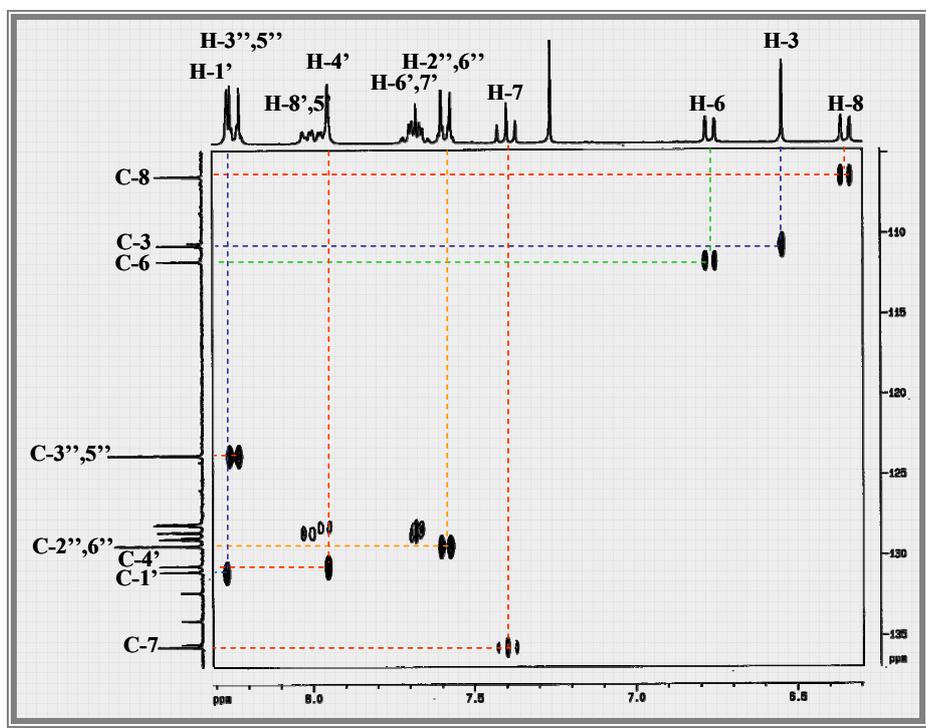


Figura 57 – Espectro de HSQC da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]}-5-hidroxicromona (98.d)

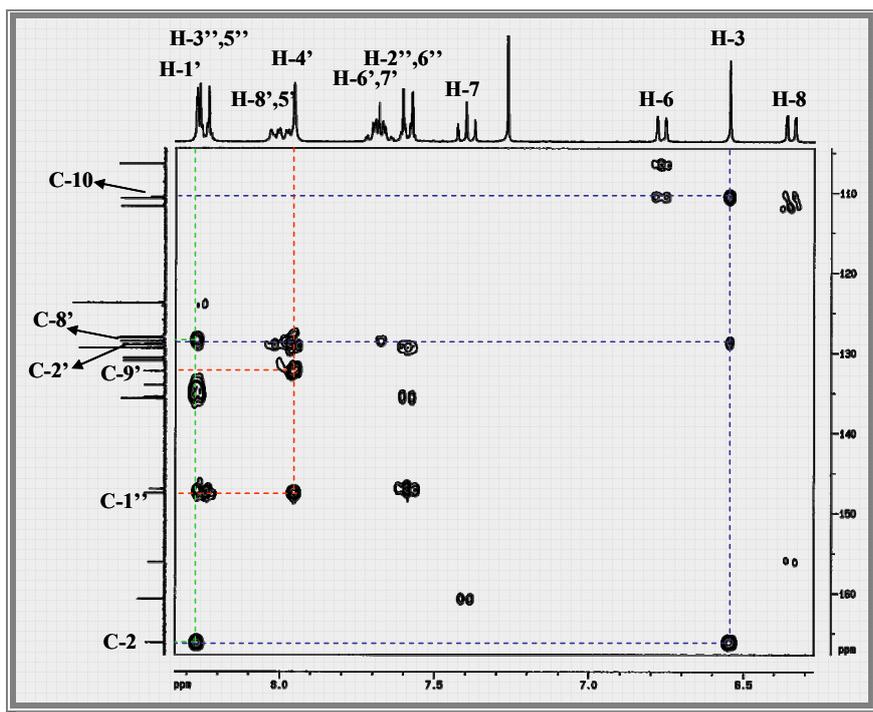


Figura 58 - Espectro de HMBC da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]}-5-hidroxicromona (98.d)

3.2. Caracterização por espectrometria de massa

Os espectros de massa de impacto electrónico das 2-[2-(3-aryl-hidronaftil)]cromonas (97.a-d) (apresentado como exemplo na Figura 59) apresentam alguns fragmentos devidos a:

- fragmentações típicas do núcleo cromona;
- reacções de retro Diels-Alder e regeneração das 2-estirilcromonas e do dieno utilizados como precursores dos cicloaductos;
- perda de grupos substituintes.

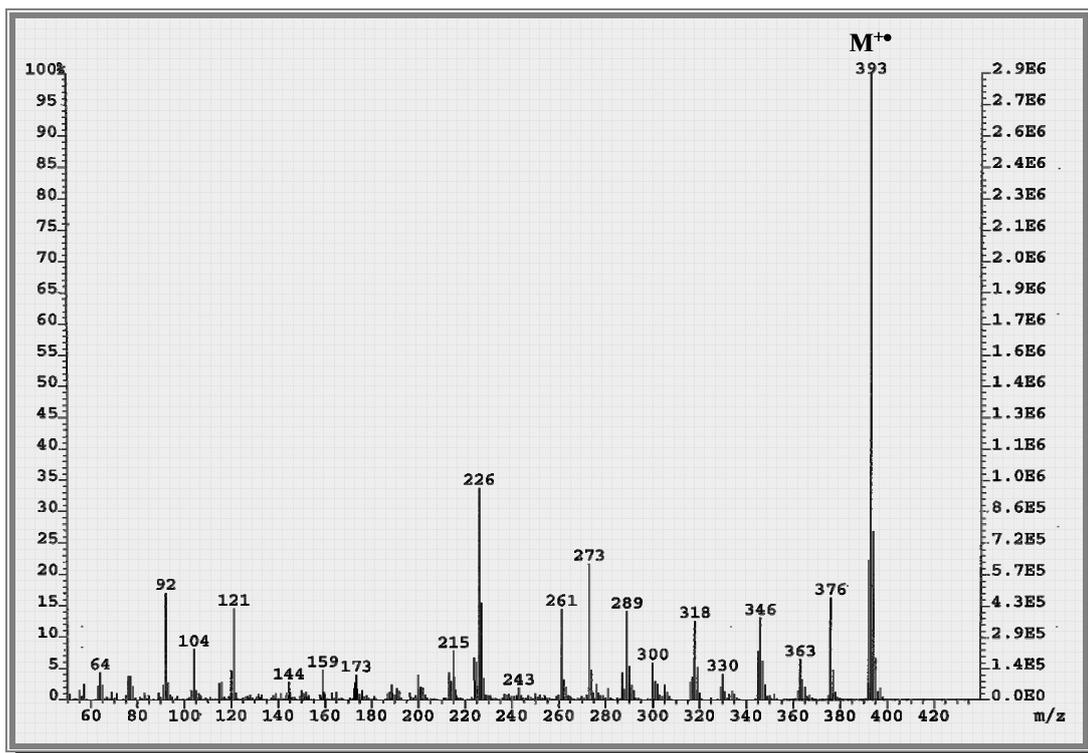
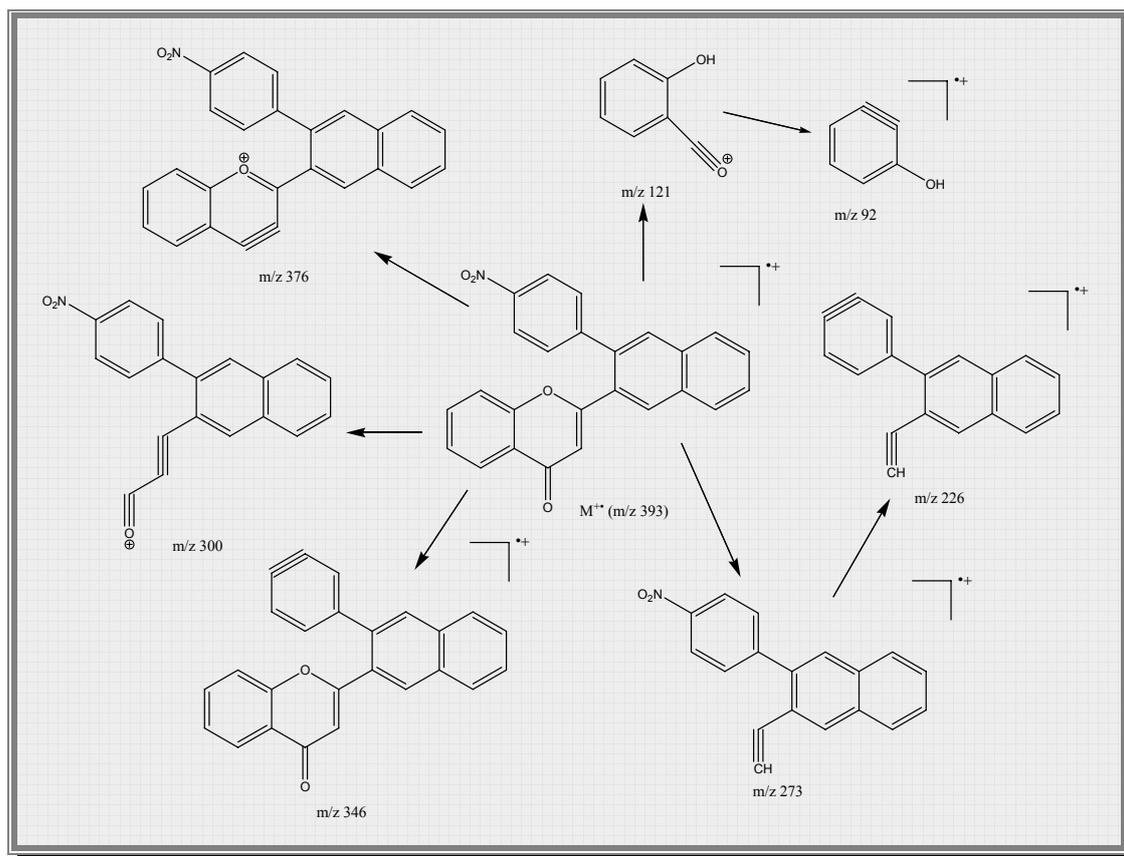


Figura 59 – Espectro de massa por impacto eletrónico da da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]}cromona (**97.d**)

O pico base dos espectros de massa de EI das 2-[2-(3-aryl-naftil)]cromonas **97.a-d** sintetizadas é o do ião molecular $M^{+\bullet}$, o fragmento resultante da clivagem do grupo cromona $B_1^{+\bullet}$ correspondente à massa de m/z 226, surge com grande intensidade.

No **Esquema LXIII** apresentam-se propostas para as estruturas dos fragmentos mais significativos observados nos espectros de massa de impacto electrónico das 2-[2-(3-aryl-naftil)]cromonas (**97.a-d**) (exemplo para a 2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]}cromona **97.d**).



Esquema LXIII

O espectro de massa por impacto electrónico das 2-[2-(3-aryl-naftil)]-5-hidroxicromonas (**98.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 60**) apresentam como pico base o ião molecular $M^{+\bullet}$. Pela análise detalhada dos espectros observam-se fragmentos resultantes de diversas vias de fragmentação, análogos aos observados para as 2-[2-(3-aryl-naftil)]cromonas (**97.a-d**):

- clivagem do núcleo cromona, resultando fragmentos comuns aos observados nos espectros de massa por impacto electrónico de 5-hidroxicromonas;
- surgem também fragmentos resultantes da reacção de retro Diels-Alder;
- fragmentos resultantes da clivagem dos iões moleculares das 2-estirilcromonas e do *o*-quinobenzodimetano iniciais;
- perda de grupos substituintes.

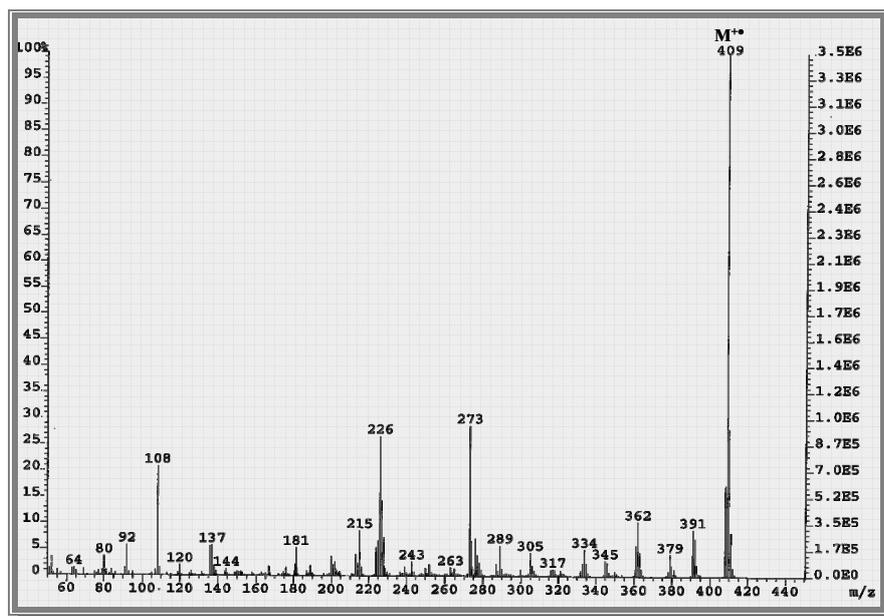
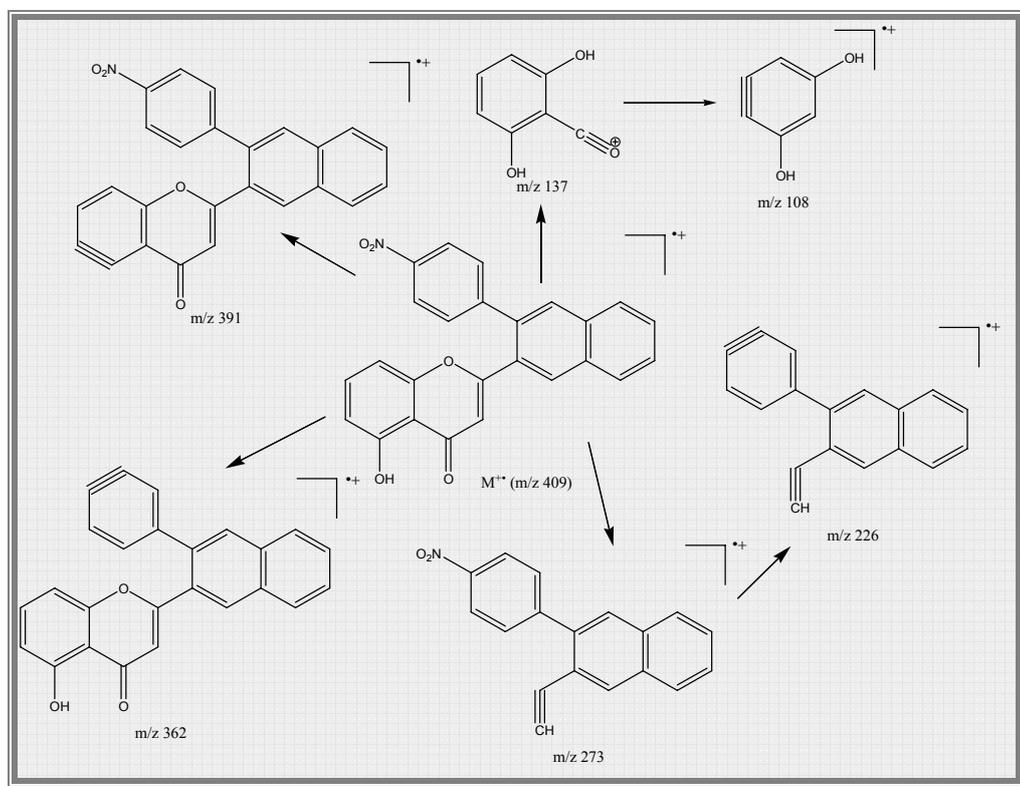


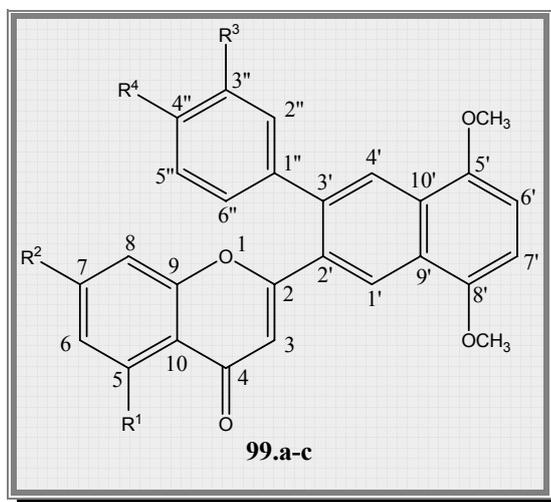
Figura 60 – Espectro de massa por impacto electrónico da 2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]}-5-hidroxicromona (**98.d**)

No **Esquema LXIV** apresentam-se os fragmentos mais significativos observados nos espectros de massa de impacto electrónico das 2-[2-(3-aryl-naftil)]-5-hidroxicromonas (**98.a-d**) (exemplo para a 2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]}-5-hidroxicromona **98.d**).



Esquema LXIV

4. Caracterização de 2-[2-(3-*aryl*-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas



4.1. Caracterização por RMN

A caracterização estrutural por RMN de ^1H e ^{13}C de 2-[2-(3-*aryl*-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**99.a-c**) foi efectuada recorrendo a estudos de RMN bidimensional homo e heteronucleares e a por comparação com os espectros de RMN das 2-[2-(3-*aryl*-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**88.a-c**) iniciais.

As principais características dos espectros de RMN de ^1H das 2-[2-(3-*aryl*-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**99.a-c**) (apresentado como exemplo na **Figura 61**) e as suas diferenças relativamente aos espectros de RMN de ^1H das 2-[2-(3-*aryl*-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**88.a-c**) são:

- a presença de sinais em forma de singletos, correspondentes à ressonância dos prótons alifáticos H-1' e H-4', a δ 8,53-8,54 ppm e δ 8,20-8,22 ppm, respectivamente;
- a ausência dos sinais devidos à ressonância dos prótons alifáticos característicos das 2-[2-(3-*aryl*-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**88.a-c**);
- a presença de dois sinais em forma de singuleto devidos à ressonância dos prótons dos grupos metoxilos nas posições 5' e 8' a δ 3,97 ppm e δ 3,99-4,00 ppm, respectivamente.

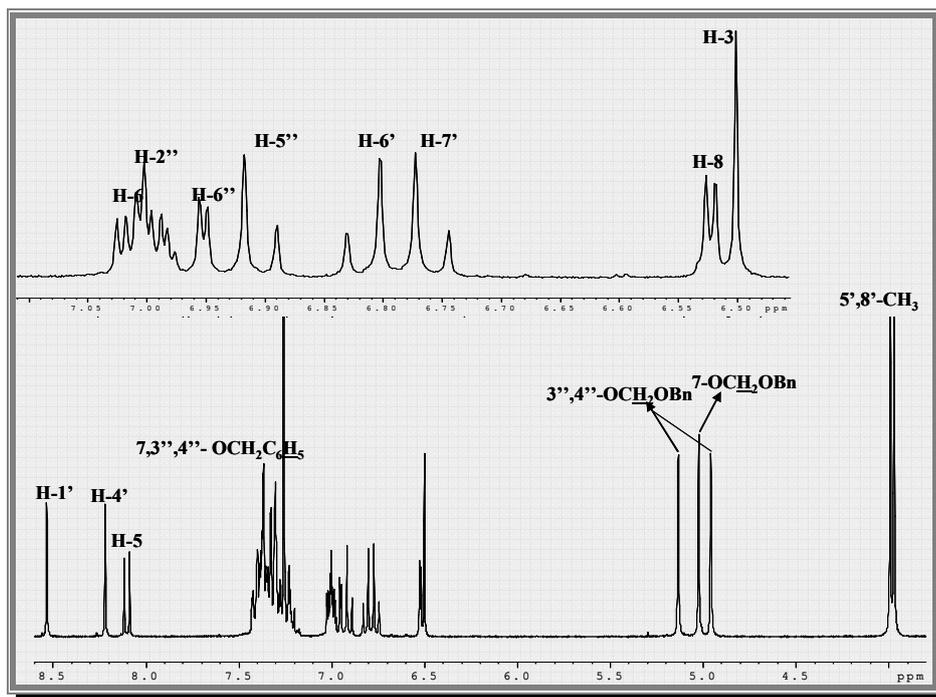


Figura 61 – Espectro de RMN de ^1H da 7-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]} cromona (**99.b**)

Assim, pela análise do espectro de RMN de ^1H identificam-se os seguintes sinais:

- a δ 6,41-6,50 ppm o sinal em forma de singuleto devido à ressonância de H-3;
- para **99.b**, a δ 8,10 ppm, o sinal em forma de duplete, devido à ressonância de H-5, com a constante de acoplamento de J 8,9 Hz, devido ao acoplamento com H-6;
- a δ 6,78 ppm e δ 7,01 ppm o sinal em forma de duplo duplete para **99.a** e **99.b**, respectivamente, e em forma de duplete para **99.c** a δ 6,43 ppm, correspondente à ressonância de H-6, que apresenta constantes de acoplamento de J 7,3 Hz, devido ao acoplamento com H-7, respectivamente, para **99.a**, de J 8,9 e 2,4 Hz, devido ao acoplamento com H-5 e H-8, respectivamente, para **99.b**, de J 2,3 Hz, devido ao acoplamento com H-8, para **99.c**;
- para **99.a**, a δ 7,35 ppm o sinal, em forma de duplo duplete, correspondente à ressonância de H-7, que apresenta a constante de acoplamento de J 8,2 e 7,3 Hz, devido ao acoplamento com H-8 e H-6, respectivamente;
- para **99.a** surge o sinal a δ 6,52 ppm em forma de duplete largo, e a δ 6,52 ppm e δ 6,10 ppm, em forma de duplete para **99.b** e **99.c**, respectivamente, correspondente à ressonância de H-8, que apresenta constantes de acoplamento de J 8,4 Hz, devido ao

acoplamento com H-7, para **99.a**, e J 2,4 e 2,3 Hz, devidas ao acoplamento com H-6, para **99.b** e **99.c**, respectivamente;

➤ a δ 6,81-6,82 ppm e δ 6,75-6,76 ppm, dois sinais em forma de duplete, devido à ressonância dos prótons H-6' e H-7', respectivamente, com a constante de acoplamento de J 8,4 Hz.

Pela análise detalhada dos valores dos desvios químicos observados nos espectros de RMN de ^1H das 2-[2-(3-aril-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**99.a-c**) verificou-se que os desvios químicos relativos aos prótons do núcleo cromona apresentam algumas diferenças significativas relativamente aos valores observados nos espectros das 2-[2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**88.a-c**) iniciais, assim como relativamente aos valores dos desvios químicos dos prótons do grupo fenilo na posição 3'. Relativamente às 2-[2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**88.a-c**) iniciais, as 2-[2-(3-aril-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**99.a-c**) apresentam uma estrutura electrónica totalmente conjugada, este facto contribui para que estes compostos apresentem uma variação dos desvios químicos devidos aos prótons do anel cromona e do anel B para maiores valores de frequência. Este efeito é mais acentuado nos desvios químicos dos prótons H-3 com $\Delta\delta$ 0,6 ppm, H-6 com $\Delta\delta$ 0,3-0,4 ppm, H-2'' e H-6'' com $\Delta\delta$ 0,23-0,24 ppm. Este facto influencia igualmente os prótons H-6' e H-7', enquanto que nas 2-[2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**88.a-c**) iniciais estes prótons originavam um único sinal em forma de singuleto, nas 2-[2-(3-aril-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**99.a-c**) originam dois sinais em forma de dupletos. Devido à estrutura electrónica conjugada destes compostos o grupo cromona em C-2' e o grupo fenilo em C-3' contribuem para um diferente ambiente electrónico dos prótons H-6' e H-7'.

Relativamente ao padrão de substituição do anel A do núcleo cromona, verifica-se que a introdução de um segundo grupo benziloxilo provoca uma variação dos desvios químicos para menores valores de frequência, nomeadamente nos desvios químicos dos prótons H-8 com $\Delta\delta$ -0.4 ppm e H-6 com $\Delta\delta$ -0.2 e -0.5 ppm.

Tabela 35 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 2-[2-(3-aril-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**99.a-c**)

Composto	99.a	99.b	99.c
H-3	6,48	6,50	6,41
H-5	-----	8,10	-----
H-6	6,78	7,01	6,43
H-7	7,35	-----	-----
H-8	6,52	6,52	6,10
H-1'	8,54	8,53	8,53
H-4'	8,20	8,22	8,21
5'-OCH ₃	3,97	3,97	3,97
8'-OCH ₃	4,00	3,99	4,00
H-6'	6,81	6,82	6,81
H-7'	6,76	6,76	6,75
H-2''	7,02	7,00	7,03
H-5''	6,88	6,90	6,91
H-6''	6,95	6,96	6,97
5-OCH ₂ C ₆ H ₅	5,27	-----	5,20
7-OCH ₂ C ₆ H ₅	-----	5,02	4,93
3''-OCH ₂ C ₆ H ₅	4,98	4,96	4,98
4''-OCH ₂ C ₆ H ₅	5,13	5,13	5,13

Os sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C foram identificados com o auxílio de estudos bidimensionais de RMN, nomeadamente espectros de HSQC e HMBC. Na **Tabela 36** estão apresentados os valores dos desvios químicos observados nos espectros de ^{13}C das 2-[2-(3-aril-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**99.a-c**). A análise do espectro de RMN de ^{13}C (apresentado como exemplo na **Figura 62**) permite a identificação de alguns sinais característicos destes compostos:

- a δ 177,2-177,9 ppm o sinal devido à ressonância de C-4;
- a δ 163,4-165,9 ppm o sinal devido à ressonância de C-2;
- δ 157,9-159,7 ppm o sinal devido à ressonância de C-9;
- δ 55,8 ppm os sinais devidos à ressonância dos carbonos dos grupos metoxilos 5'-OCH₃ e 8'-OCH₃.

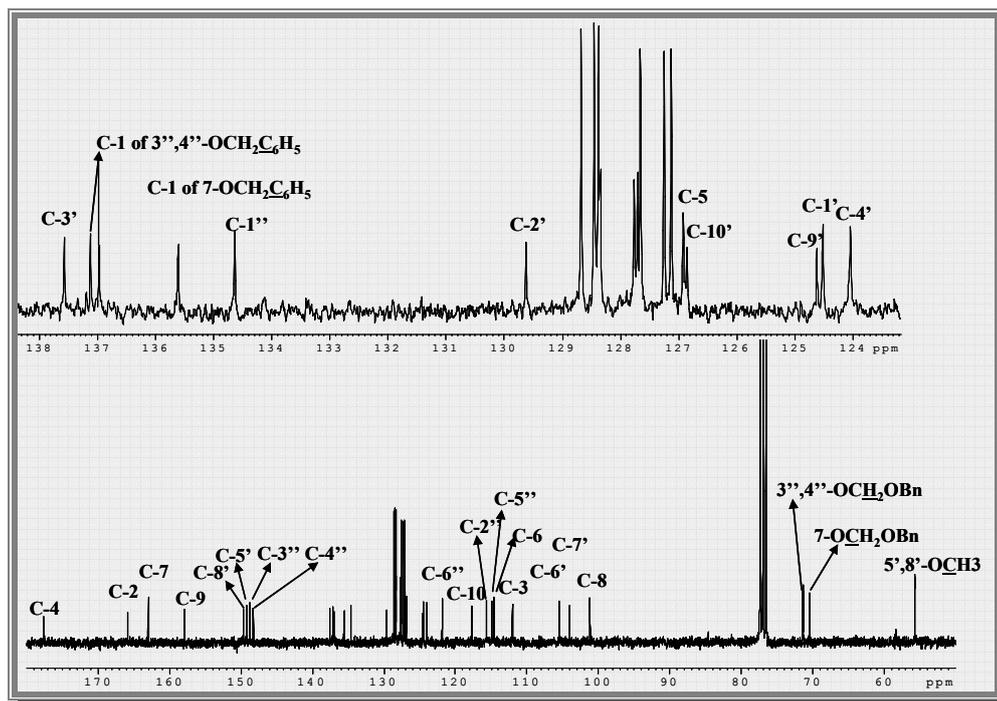


Figura 62 - Espectro de RMN de ^{13}C da 7-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]} cromona (**99.b**)

A análise das correlações nos espectros de HSQC (apresentado como exemplo na **Figura 63**) permitiu identificar inequivocamente os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos protonados, desta forma identificaram-se os seguintes sinais:

- a δ 112,1-113,7 ppm o sinal devido à ressonância de C-3;
- a δ 126,9 ppm o sinal devido à ressonância de C-5, em **99.b**;
- a δ 98,1-114,6 ppm o sinal devido à ressonância de C-6;
- a δ 133,4 ppm o sinal devido à ressonância de C-7, em **99.a**;
- a δ 93,8-110,3 ppm o sinal devido à ressonância de C-8;
- a δ 124,2-124,5 ppm e δ 124,0 ppm os sinais devidos à ressonância de C-1' e C-4', respectivamente;
- a δ 105,4-105,5 ppm e δ 104,0 ppm os sinais devidos à ressonância de C-6' e C-7', respectivamente;
- a δ 115,7 ppm o sinal devido à ressonância de C-2'';
- a δ 114,9-115,0 ppm o sinal devido à ressonância de C-5'';
- a δ 121,9 ppm o sinal devido à ressonância de C-6''.

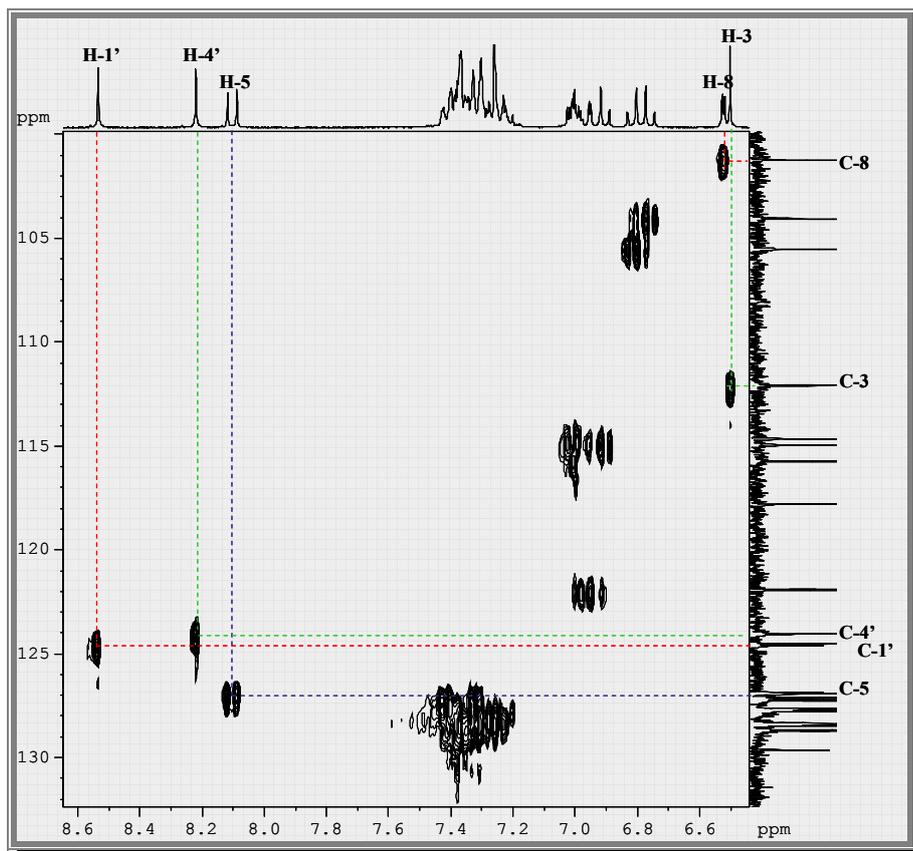


Figura 63 - Espectro de HSQC da 7-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]} cromona (**99.b**)

As correlações do espectro de HMBC (apresentado como exemplo na **Figura 64**) das 2-[2-(3-aril-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**99.a-c**) permitiram a identificação dos restantes sinais.

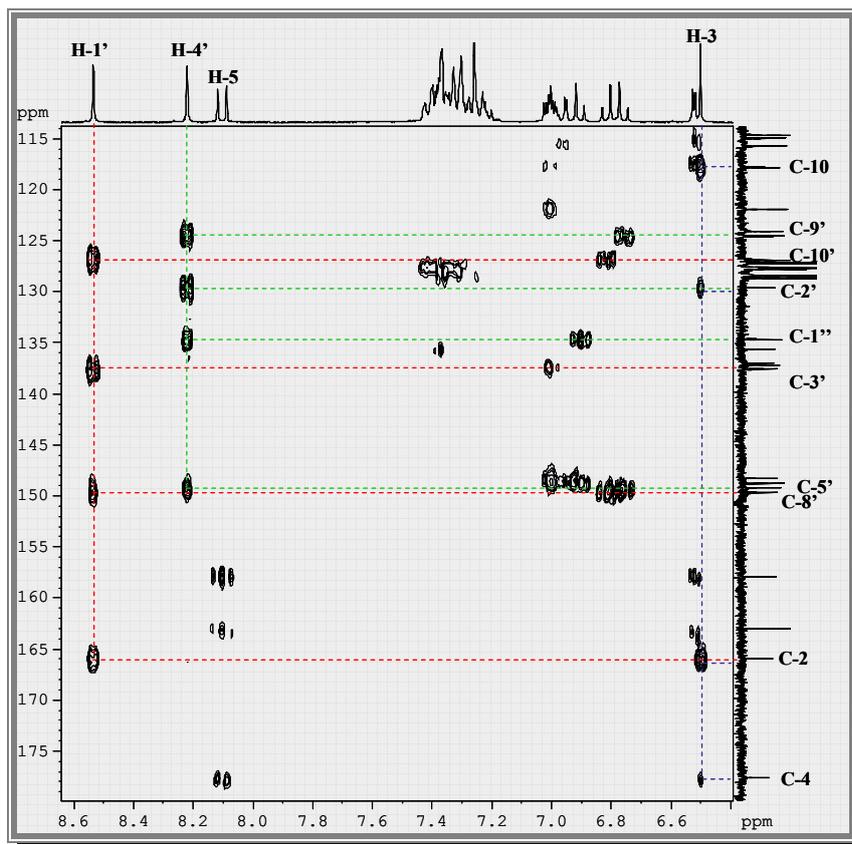


Figura 64 - Espectro de HMBC da 7-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}cromona (**99.b**)

No espectro de HMBC são observadas as correlações a longa distância entre os sinais devidos à ressonância de prótons com os sinais correspondentes à ressonância de carbonos, desta forma foram identificados os seguintes sinais:

- a δ 137,6 ppm surge o sinal correspondente à ressonância de C-3', identificado pela correlação $H-2'' \rightarrow C-3'$ e $H-1' \rightarrow C-3'$;
- a δ 129,3-129,6 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-2', pela correlação $H-3 \rightarrow C-2'$ e $H-4' \rightarrow C-2'$;
- a δ 109,6-117,8 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-10, pela correlação $H-3 \rightarrow C-10$;
- a δ 124,6 ppm e δ 126,8-126,9 ppm os sinais devidos à ressonância de C-9' e C-10', respectivamente, pelas correlações $H-1' \rightarrow C-10'$ e $H-4' \rightarrow C-9'$;
- a δ 157,9-159,8 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-9, pela correlação $H-5 \rightarrow C-9$ ou $H-7 \rightarrow C-9$ e $H-8 \rightarrow C-9$;

- a δ 148,7-148,8 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-3'', pela correlação H-5'' \rightarrow C-3'' e 3''-OCH₂C₆H₅ \rightarrow C-3'';
- a δ 148,2-148,3 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-4'', pela correlação H-2'' \rightarrow C-4'', H-6'' \rightarrow C-4'' e 4''-OCH₂C₆H₅ \rightarrow C-4'';
- a δ 134,6-134,8 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-1'', pela correlação H-5'' \rightarrow C-1'' e H-4' \rightarrow C-1''.

Tabela 36 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹³C de 2-[2-(3-aryl-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**99.a-c**)

Composto	99.a	99.b	99.c
C-2	164,0	165,9	163,4
C-3	113,7	112,1	113,6
C-4	177,9	177,6	177,2
C-5	158,4	126,9	159,5
C-6	108,1	114,6	98,1
C-7	133,4	163,0	162,7
C-8	110,3	101,2	93,8
C-9	158,3	157,9	159,8
C-10	115,0	117,8	109,6
C-1'	124,5	124,5	124,2
C-2'	129,3	129,6	129,3
C-3'	137,6	137,6	137,6
C-4'	124,0	124,0	124,0
C-5'	149,2	149,2	149,2
C-6'	105,5	105,5	105,4
C-7'	104,0	104,0	104,0
C-8'	149,7	149,7	149,7
C-9'	124,6	124,6	124,6
C-10'	126,9	126,8	126,8
C-1''	134,6	134,6	134,8
C-2''	115,7	115,7	115,7
C-3''	148,7	148,8	148,8
C-4''	148,2	148,3	148,3
C-5''	115,0	114,9	114,9
C-6''	121,9	121,9	121,9
5-OCH ₂ C ₆ H ₅	70,8	-----	70,6
7-OCH ₂ C ₆ H ₅	-----	70,5	70,4
3''-OCH ₂ C ₆ H ₅	71,4	71,4	71,4
4''-OCH ₂ C ₆ H ₅	71,3	71,4	71,2
5'-OCH ₃	55,8	55,77	55,8
8'-OCH ₃		55,79	

Pela comparação entre os desvios químicos de RMN de ¹³C observados nas 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**88.a-c**) iniciais (**Tabela 21**,

pág. 102) e dos desvios químicos observados nas 2-[2-(3-*aril*-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**99.a-c**) (Tabela 36) verificou-se que o efeito da conjugação electrónica provoca nos sinais devidos à ressonância dos carbonos C-2 e C-1'', um desvio para menores valores de frequência $\Delta\delta$ -3,9 a -4,3 ppm e $\Delta\delta$ -1,7 a -1,8 ppm, respectivamente, os restantes carbonos do núcleo cromona e do anel aromático não sofrem alterações significativas. Nesta tabela verificou-se também que a introdução de um segundo grupo benziloxilo provoca desvios para menores valores de frequência do sinais devidos à ressonância de C-6 e C-8 no espectro de RMN de ^{13}C das 2-[2-(3-*aril*-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**99.a-c**) devido ao carácter dador de electrões deste substituinte que provoca um aumento da densidade electrónica nas posições *orto* e *para*.

4.2. Caracterização por espectrometria de massa

Os espectros de massa das 2-[2-(3-*aril*-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**99.a-c**) foram realizados por FAB⁺, utilizando como matriz o NBA. Estes espectros apresentam dois picos bastante característicos, começando pelo pico base de m/z 91 correspondente ao ião tropílio, é observado um pico correspondente ao ião $[M+1]^+$. São também observados picos correspondentes a fragmentos do núcleo cromona (**Esquema LXV**).

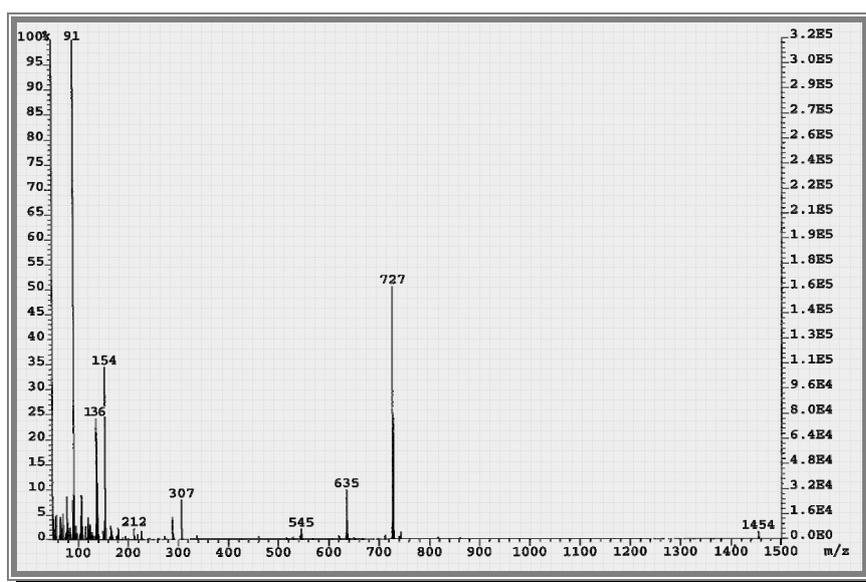
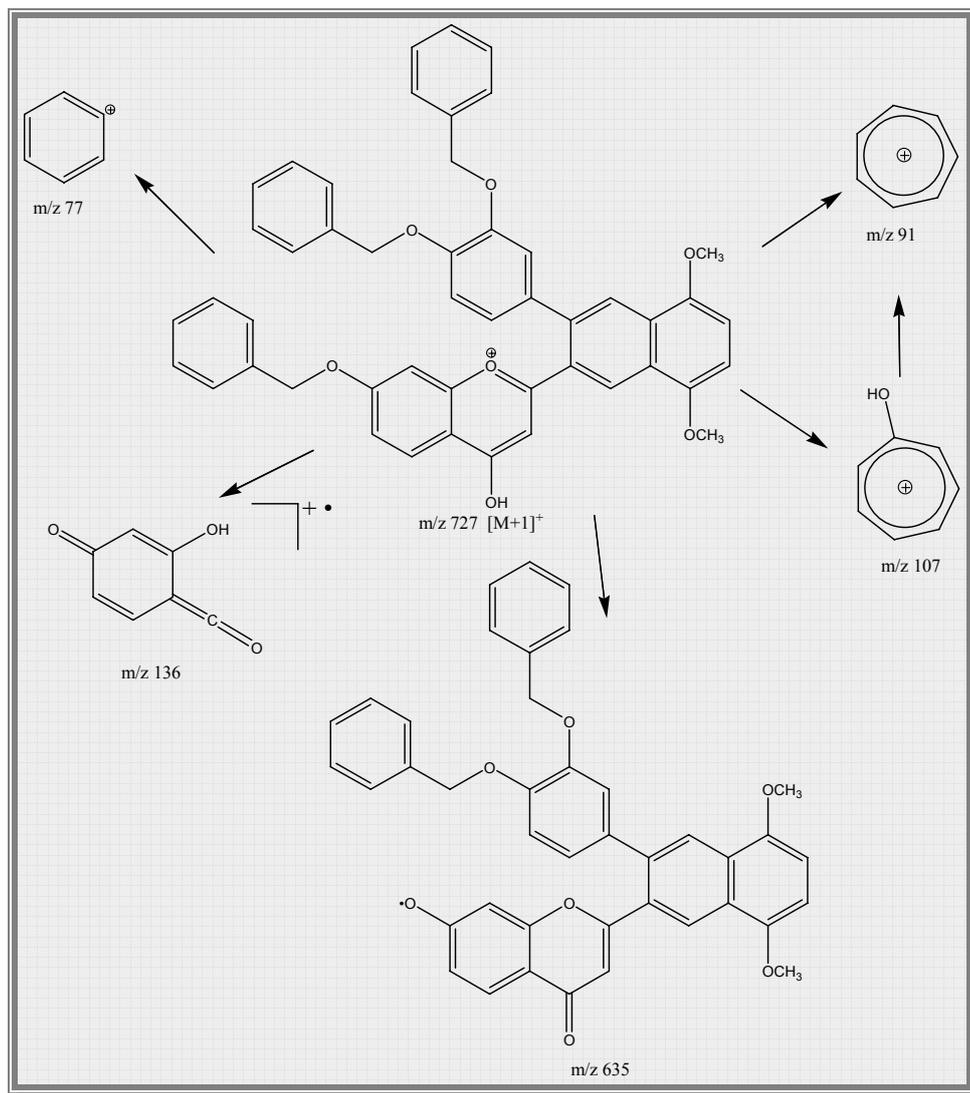
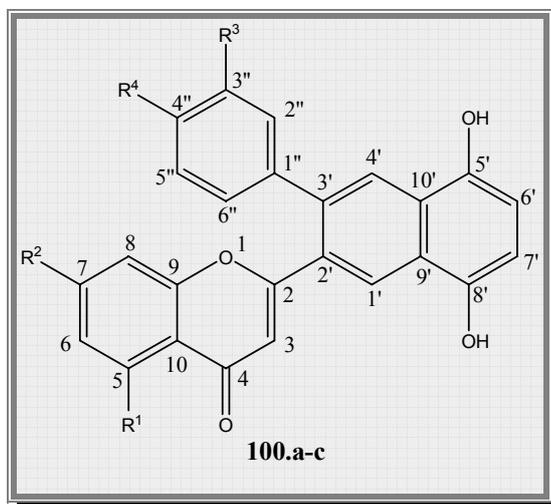


Figura 65 - Espectro de massa por FAB da 7-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}cromona (**99.b**)



Esquema LXV

5. Caracterização de 2-[2-(3-aryl-5,8-dihydroxinaftil)]hidroxicromonas



5.1. Caracterização por RMN

A caracterização estrutural por RMN de ^1H e ^{13}C de 2-[2-(3-aryl-5,8-dihydroxinaftil)]hidroxicromonas (**100.a-c**) foi efectuada recorrendo a estudos de RMN bidimensional homo e heteronucleares.

As principais características dos espectros de RMN de ^1H das 2-[2-(3-aryl-5,8-dihydroxinaftil)]hidroxicromonas (**100.a-c**) (apresentado como exemplo na **Figura 66**) e as suas diferenças relativamente aos espectros de RMN de ^1H das 2-[2-(3-aryl-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**99.a-c**) são:

- a presença de sinais em forma de singletos, correspondentes à ressonância dos prótons H-1' e H-4', a δ 8,53-8,58 ppm e δ 8,23-8,31 ppm, respectivamente;
- a presença de sinais em forma de singletos, correspondentes à ressonância dos prótons dos grupos hidroxilos, nomeadamente, a δ 8,71 ppm, δ 8,84-8,93 ppm, δ 12,72 ppm, δ 8,10-8,11 ppm e δ 7,95-7,99 ppm, relativos a 5'-OH, 8'-OH, 5-OH, 7-OH, 3''-OH e 4''-OH, respectivamente;
- a ausência dos sinais devidos à ressonância dos prótons aromáticos dos grupos benzilos;
- a ausência dos sinais em forma de singuleto devidos à ressonância dos prótons metilénicos dos grupos benzilos;

➤ a ausência dos sinais em forma de singuleto devidos à ressonância dos prótons dos grupos metoxilos das posições 5' e 8'.

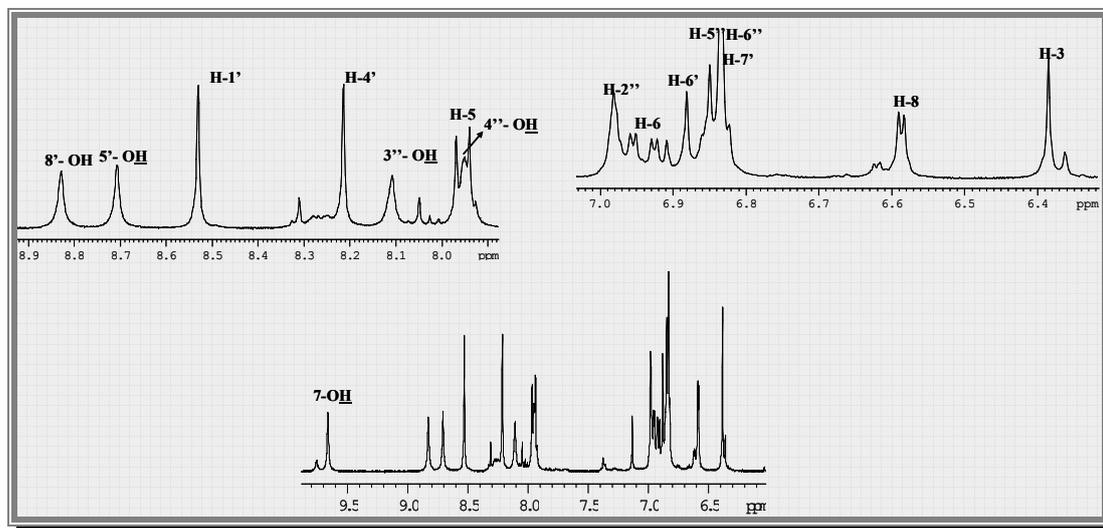


Figura 66– Espectro de RMN de ^1H da 7-hidroxi-2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxi-naftil]} cromona (**100.b**)

Assim, pela análise do espectro de RMN de ^1H identificam-se os seguintes sinais:

- a δ 6,53-6,58 ppm o sinal em forma de singuleto devido à ressonância de H-3;
- para **100.b**, a δ 7,95 ppm, o sinal em forma de duplete, devido à ressonância de H-5, com a constante de acoplamento de J 8,9 Hz, devido ao acoplamento com H-6;
- a δ 6,74 ppm e δ 6,94 ppm o sinal em forma de duplo duplete para **100.a** e **100.b**, respectivamente, correspondente à ressonância de H-6, que apresenta constantes de acoplamento de J 8,6 Hz, devido ao acoplamento com H-7, respectivamente, para **100.a**, de J 8,7 e 2,2 Hz, devido ao acoplamento com H-5 e H-8, respectivamente, para **100.b**;
- para **100.a**, a δ 7,56 ppm o sinal, em forma de duplo duplete, correspondente à ressonância de H-7, que apresenta a constante de acoplamento de J 8,6 e 8,8 Hz, devido ao acoplamento com H-6 e H-8, respectivamente;
- para **100.a** surge o sinal a δ 6,71 ppm em forma de duplete largo, e a δ 6,59 ppm, em forma de duplete para **100.b**, correspondente à ressonância de H-8, que apresenta constantes de acoplamento de J 8,8 Hz, devido ao acoplamento com H-7, para **100.a**, e J 2,2 Hz, devidas ao acoplamento com H-6, para **100.b**;

➤ a δ 6,86-6,89 ppm e δ 6,82-6,84 ppm, um sinal em forma de duplete, devido à ressonância dos prótons H-6' e H-7', respectivamente, com a constante de acoplamento de J 8,0-8,2 Hz.

Tabela 37 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 2-[2-(3-aryl-5,8-di-hidroxi-naftil)]hidroxicromonas (**100.a-c**)

Composto	100.a	100.b	100.c
H-3	6,47	6,38	-----
H-5	-----	7,95	-----
H-6	6,74	6,94	-----
H-7	7,56	-----	-----
H-8	6,71	6,59	-----
H-1'	8,58	8,53	-----
H-4'	8,23	8,31	-----
5'-OH	8,71	8,71	-----
8'-OH	8,84	8,93	-----
H-6'	6,93	6,89	-----
H-7'	6,86	6,84	-----
H-2''	6,98	6,98	-----
H-5''	6,86	6,82-6,85	-----
H-6''	6,82		-----
5-OH	12,72	-----	-----
7-OH	-----	9,66	-----
3''-OH	8,10	8,11	-----
4''-OH	7,99	7,95	-----

Pela análise detalhada dos valores dos desvios químicos observados nos espectros de RMN de ^1H das 2-[2-(3-aryl-5,8-di-hidroxi-naftil)]hidroxicromonas (**100.a-c**) verificou-se que os desvios químicos relativos aos prótons do núcleo cromona apresentam algumas diferenças significativas relativamente aos valores observados nos espectros das 2-[2-(3-aryl-5,8-dimetoxinaftil)]benziloxicromonas (**99.a-c**) iniciais, assim como relativamente aos valores dos desvios químicos dos prótons do grupo fenilo na posição 3'.

Os sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C (apresentado como exemplo na **Figura 67**) foram identificados com o auxílio de estudos bidimensionais de RMN, nomeadamente espectros de HSQC e HMBC, na **Tabela 38** estão apresentados os valores dos desvios químicos observados nos espectros de RMN de ^{13}C das 2-[2-(3-aryl-5,8-di-

hidroxinaftil]hidroxicromonas (**100.a-c**). A análise do espectro de RMN de ^{13}C permite a identificação de alguns sinais característicos destes compostos:

- a δ 177,2-184,1 ppm o sinal devido à ressonância de C-4;
- a δ 166,8-169,0 ppm o sinal devido à ressonância de C-2;
- δ 157,6-157,0 ppm o sinal devido à ressonância de C-9.

A análise das correlações nos espectros de HSQC (apresentado como exemplo na **Figura 68**) permitiu identificar inequivocamente os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos protonados, desta forma identificaram-se os seguintes sinais:

- a δ 111,3-112,3 ppm o sinal devido à ressonância de C-3;
- a δ 127,6 ppm o sinal devido à ressonância de C-5, em **100.b**;
- a δ 111,7-115,5 ppm o sinal devido à ressonância de C-6;
- a δ 136,4 ppm o sinal devido à ressonância de C-7, em **100.a**;
- a δ 103,2-107,9 ppm o sinal devido à ressonância de C-8;
- a δ 125,5-126,0 ppm e δ 124,8-15,0 ppm os sinais devidos à ressonância de C-1' e C-4', respectivamente;
- a δ 111,1-111,6 ppm e δ 109,6-109,8 ppm os sinais devidos à ressonância de C-6' e C-7', respectivamente;
- a δ 116,5-116,7 ppm o sinal devido à ressonância de C-2'';
- a δ 116,1-116,4 ppm o sinal devido à ressonância de C-5'';
- a δ 121,1-121,3 ppm o sinal devido à ressonância de C-6''.

As correlações do espectro de HMBC (apresentado como exemplo na **Figura 69**) permitiram a identificação dos restantes sinais.

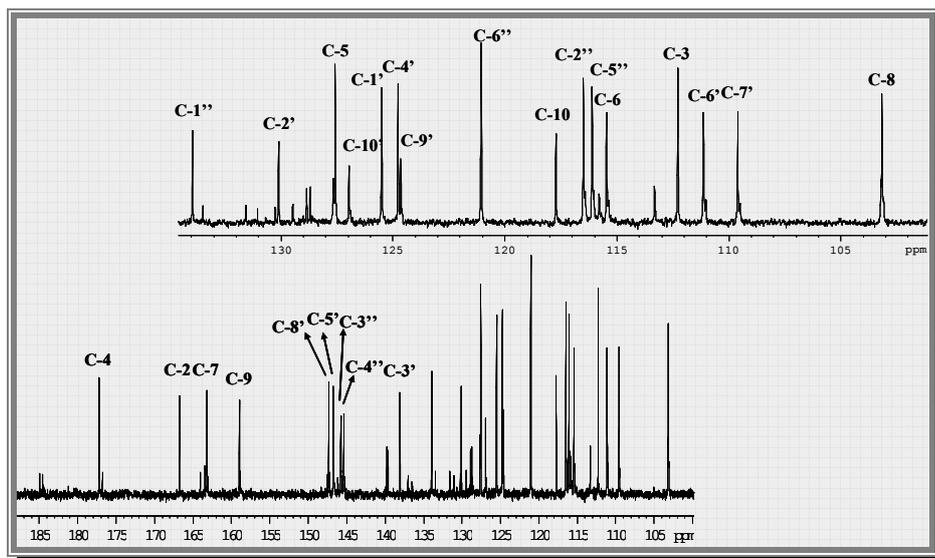


Figura 67- Espectro de RMN de ^{13}C da 7-hidroxi-2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxi-naftil]} cromona (**100.b**)

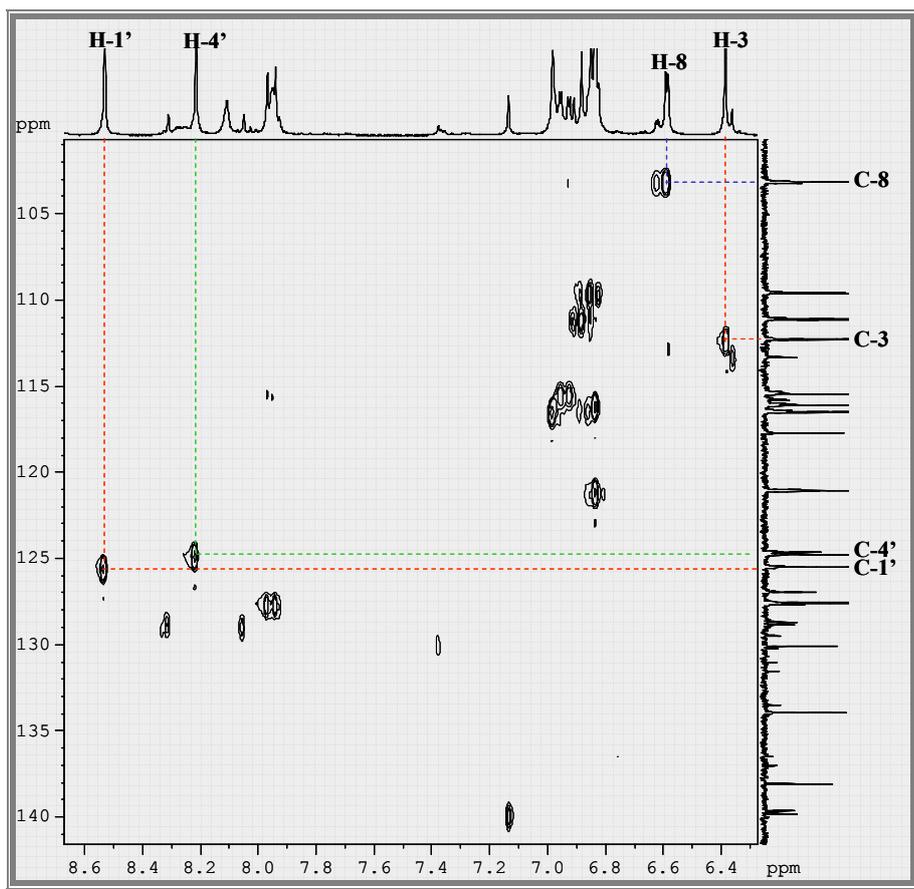


Figura 68- Espectro de HSQC da 7-hidroxi-2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxi-naftil]} cromona (**100.b**)

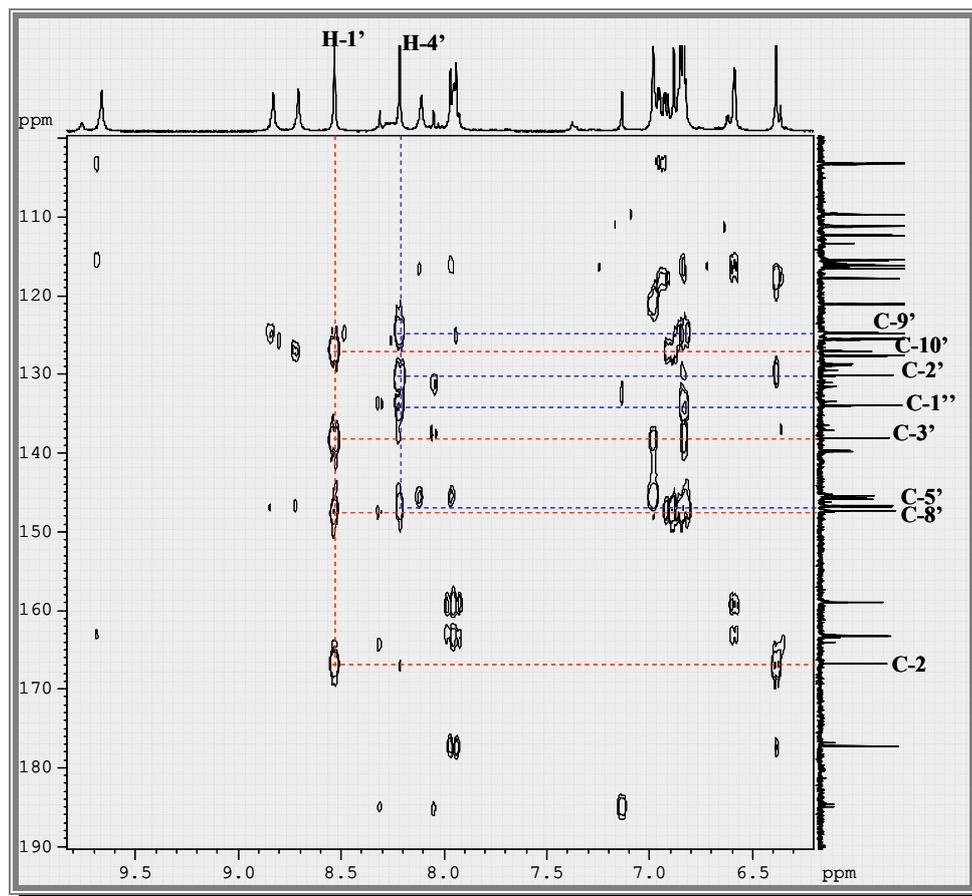


Figura 69 - Espectro de HMBC da 7-hidroxi-2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-dihidroxi-naftil]}cromona (**100.b**)

No espectro de HMBC são observadas as correlações a longa distância entre os sinais devidos à ressonância de prótons com os sinais correspondentes à ressonância de carbonos, desta forma foram identificados os seguintes sinais:

- a δ 138,1 ppm surge o sinal correspondente à ressonância de C-3', identificado pela correlação H-2'' \rightarrow C-3' e H-1' \rightarrow C-3';
- a δ 129,4-130,1 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-2', pela correlação H-3 \rightarrow C-2' e H-4' \rightarrow C-2';
- a δ 111,3-117,7 ppm surge o sinal devido à ressonância de C-10, pela correlação H-3 \rightarrow C-10;
- a δ 124,6 ppm e δ 127,0-127,2 ppm os sinais devidos à ressonância de C-9' e C-10', respectivamente, pelas correlações H-1' \rightarrow C-10' e H-4' \rightarrow C-9';
- confirma-se a δ 157,6-159,0 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-9, pela correlação H-5 \rightarrow C-9 ou H-7 \rightarrow C-9 e H-8 \rightarrow C-9;

- a δ 145,8-146,0 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-3'', pela correlação H-5'' \rightarrow C-3'';
- a δ 145,4-145,6 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-4'', pela correlação H-2'' \rightarrow C-4'' e H-6'' \rightarrow C-4'';
- a δ 133,7-134,0 ppm o sinal correspondente à ressonância de C-1'', pela correlação H-5'' \rightarrow C-1'' e H-4' \rightarrow C-1''.

Tabela 38 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 2-[2-(3-aryl-5,8-di-hidroxi-naftil)]hidroxicromonas (**100.a-c**)

Composto	100.a	100.b	100.c
C-2	169,0	166,8	-----
C-3	111,3	112,3	-----
C-4	184,1	177,2	-----
C-5	161,7	127,6	-----
C-6	111,7	115,5	-----
C-7	136,4	163,2	-----
C-8	107,9	103,2	-----
C-9	157,6	159,0	-----
C-10	111,3	117,7	-----
C-1'	126,0	125,5	-----
C-2'	129,4	130,1	-----
C-3'	138,1	138,1	-----
C-4'	125,0	124,8	-----
C-5'	146,8	146,8	-----
C-6'	111,6	111,1	-----
C-7'	109,8	109,6	-----
C-8'	147,5	147,3	-----
C-9'	124,6	124,6	-----
C-10'	127,2	127,0	-----
C-1''	133,7	134,0	-----
C-2''	116,7	116,5	-----
C-3''	146,0	145,8	-----
C-4''	145,6	145,4	-----
C-5''	116,4	116,1	-----
C-6''	121,3	121,1	-----

5.2. Caracterização por espectrometria de massa

Os espectros de massa das 2-[2-(3-aryl-5,8-di-hidroxi-naftil)]hidroxicromonas (**100.a-c**) foram realizados por FAB⁺, utilizando como matriz o tioglicerol, estes espectros apresentam picos bastante característicos, começando pelo pico base de m/z 91 correspondente ao íon tropílio e o pico correspondente ao íon [M+1]⁺.

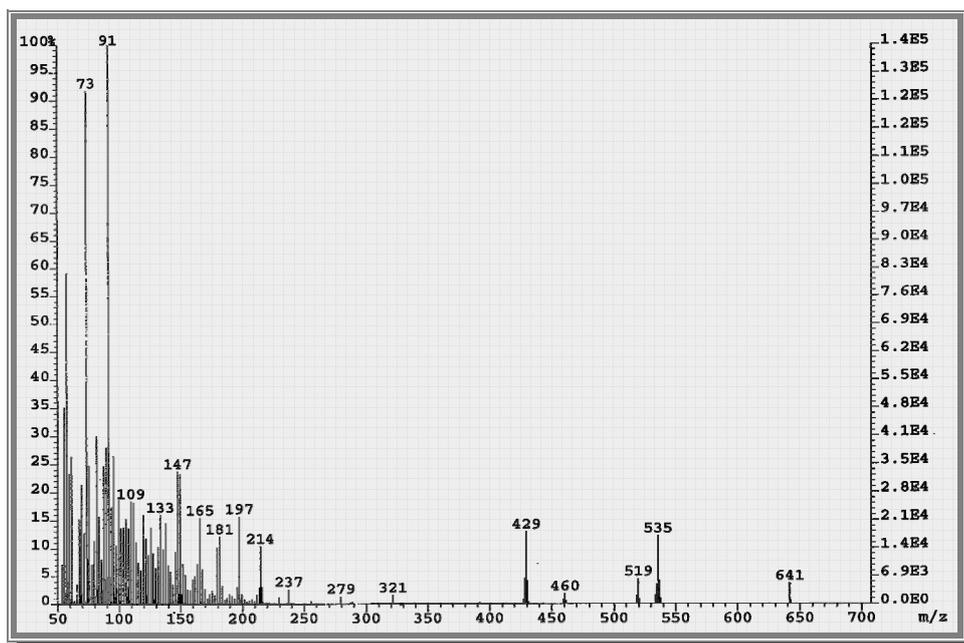
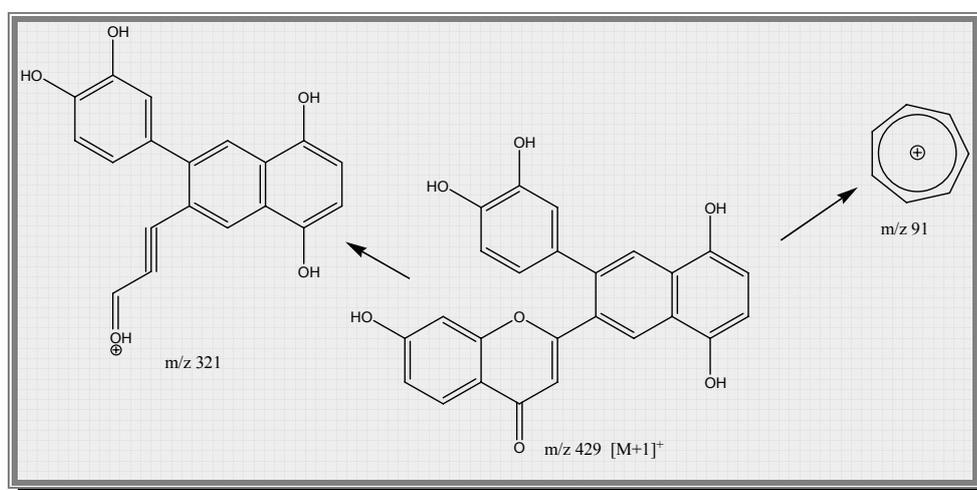
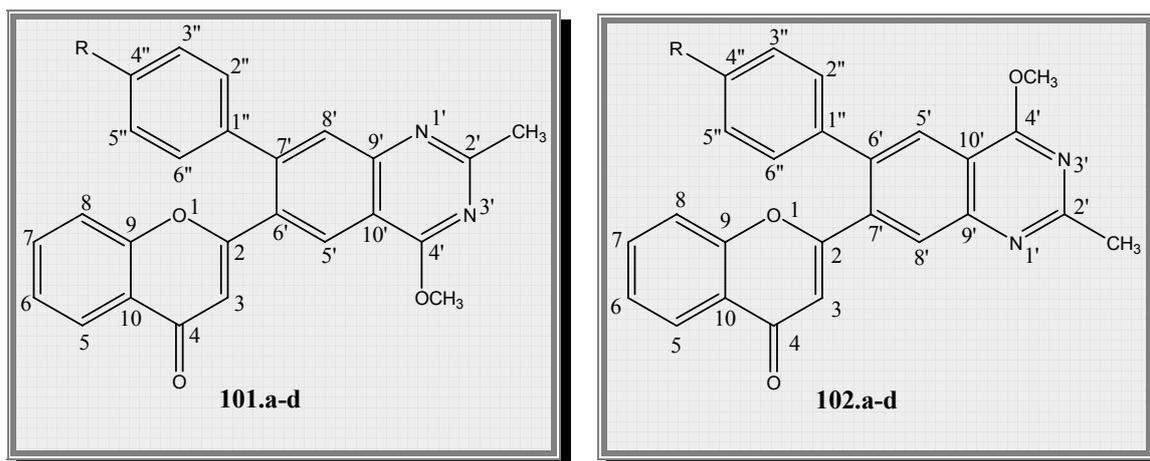


Figura 70 – Espectro de Massa por FAB da 7-hidroxi-2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxi-naftil]} cromona (**100.b**)



Esquema LXVI

6. Caracterização das 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas e de 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas



6.1. Caracterização por RMN

A caracterização estrutural por RMN de ^1H e ^{13}C das 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**101.a-d**) e das 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**102.a-d**) foi efectuada recorrendo a estudos de RMN bidimensional homo e heteronucleares e por comparação com os espectros de RMN das 2-[6-(4-metoxi-2-metil-7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e das 2-[7-(4-metoxi-2-metil-6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromonas (**90.a-d**).

As principais características dos espectros de RMN de ^1H das 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**101.a-d**) (exemplo apresentado na **Figura 71**) e das 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**102.a-d**) (exemplo apresentado na **Figura 72**) e que os distinguem das 2-estirilcromonas de partida são:

- a ausência de sinais na zona alifática;
- a presença de dois sinais correspondentes à ressonância dos prótons do grupo metilo em C-2' e metoxilo em C-4', respectivamente;

➤ e a presença de dois sinais em forma de singuleto que surgem a δ 8,48-8,53 e 7,90-7,94 ppm, para **101.a-d**, e δ 8,16-8,22 e 8,20-8,25 ppm, para **102.a-d**, correspondentes à ressonância dos prótons H-5' e H-8', respectivamente.

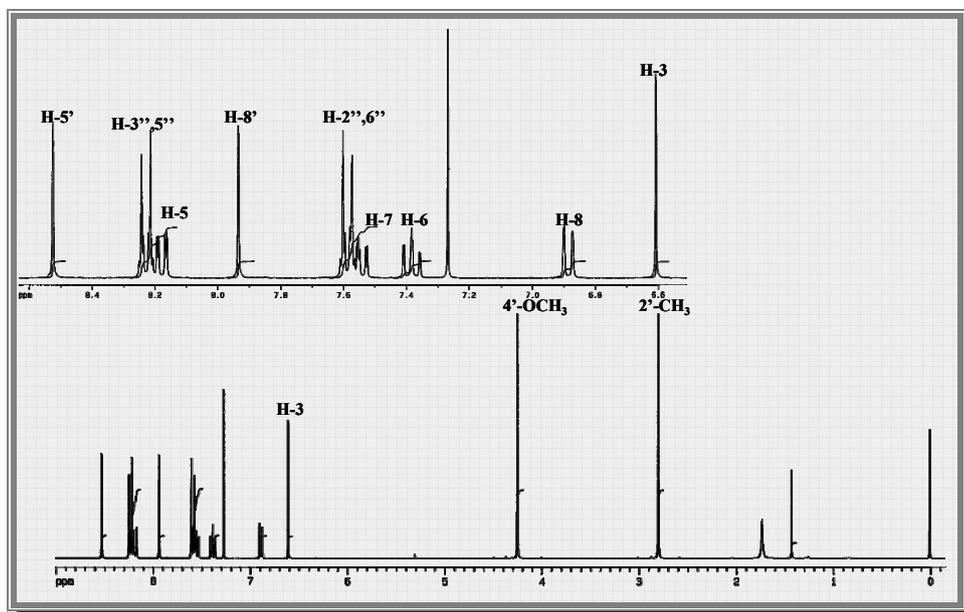


Figura 71– Espectro de RMN de ^1H da 2-{6-[2-metil-4-metoxi-7-(4-nitrofenil)quinazolil]}cromona **101.a**

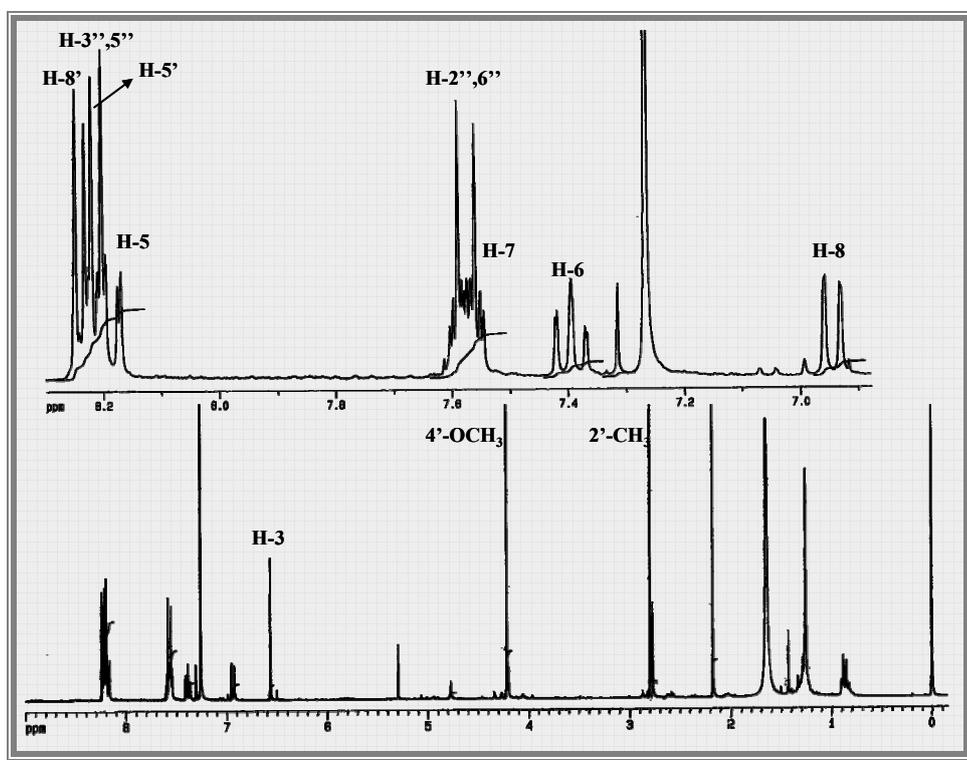


Figura 72- Espectro de RMN de ^1H da 2-{7-[2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]}cromona **102.c**

Analisando mais detalhadamente os valores dos desvios químicos observados nos espectros de RMN de ^1H destes compostos (**Tabela 39**) e comparando com os valores dos desvios químicos das 2-[6-(7-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**89.a-d**) e das 2-[7-(6-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**90.a-d**) iniciais (**Tabela 22**, pág. 111), verificou-se que, assim como acontecia nas 2-[2-(3-*aril*naftil)]cromonas (**97.a-d**), os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do núcleo cromona e do anel B sofrem ligeiras alterações, devido ao restabelecimento de uma estrutura com conjugação electrónica total, sofrem desvios para maiores valores de frequência; sendo este efeito mais acentuado para os prótons H-3, H-8 e H-2''-6''.

Pela análise dos espectros de RMN de ^1H das 2-[6-(4-metoxi-2-metil-7-fenilquinazolil)]cromonas (**101.a-d**) e das 2-[7-(4-metoxi-2-metil-6-fenilquinazolil)]cromonas (**102.a-d**) identificam-se os seguintes sinais:

➤ a δ 6,55-6,61 ppm e a δ 6,44-6,57 ppm surge o sinal, em forma de singuleto, devido à ressonância do próton H-3 das 2-[6-(4-metoxi-2-metil-7-fenilquinazolil)]cromonas (**101.a-d**) e das 2-[7-(4-metoxi-2-metil-6-fenilquinazolil)]cromonas (**102.a-d**), respectivamente;

➤ o sinal correspondente ao próton H-5 de (**101.a-d**) e (**102.a-d**), surge em forma de duplo duplete, a δ 8,18-8,19 ppm e a δ 8,17-8,18 ppm, respectivamente, apresentando constantes de acoplamento de J 7,7-7,8 e 1,5-1,7 Hz (**101.a-d**) e J 7,8-7,9 e 1,6-1,7 Hz (**102.a-d**), devido ao acoplamento com os prótons H-6 e H-7, respectivamente;

➤ a δ 7,55-7,59 ppm, para **101.a-d**, e δ 7,56-7,61 ppm, para **102.a-d**, o sinal em forma de duplo duplete de dupletos, correspondente à ressonância de H-7, que apresenta constantes de acoplamento de J 6,9-7,5, 7,9-8,4 e 1,5-1,7 Hz e de J 7,6-7,8, 8,0-8,1 e 1,6-1,7 Hz, devidas ao acoplamento com H-6, H-8 e H-5, respectivamente;

➤ a δ 7,38-7,39 ppm, para **101.a-d**, e δ 7,29-7,39 ppm, para **102.a-d**, o sinal, em forma de duplo duplete de dupletos, correspondente à ressonância de H-6, que apresenta a constantes de acoplamento de J 7,7-7,8, 6,9-7,5 e 0,8 Hz, para **101.a-d**, e de J 7,8-7,9, 7,6-7,8 e 0,7-1,0 Hz, para **102.a-d**, devido ao acoplamento com H-5, H-7 e H-8, respectivamente;

➤ e a δ 6,89-7,00 ppm, para **101.a-d**, e δ 6,94-7,13 ppm, para **102.a-d**, o sinal em forma de duplete largo, correspondente à ressonância de H-8, que apresenta a constante de

acoplamento de J 7,9-8,4 e 0,8 Hz para **101.a-d**, e J 8,0-8,1 Hz para **102.a-d**, devido ao acoplamento com H-7.

Tabela 39 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H das 2-[6-(7-*aril*-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**101.a-d**) e das 2-[7-(6-*aril*-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**102.a-d**)

Composto	101.a	101.b	101.c	101.d	102.a	102.b	102.c	102.d
H-3	-----	6,55	-----	6,61	6,50	6,50	6,44	6,57
H-5	-----	8,19	-----	8,18	8,17	8,18	8,18	8,18
H-6	-----	7,39	-----	7,38	7,29-7,39	7,39	7,38	7,39
H-7	-----	7,59	-----	7,55	7,56	7,61	7,59	7,57
H-8	-----	7,00	-----	6,89	7,01	7,05	7,13	6,94
2'-CH ₃	-----	2,78	-----	2,80	2,79	2,79	2,78	2,80
4'-OCH ₃	-----	4,23	-----	4,24	4,20	4,20	4,19	4,22
H-5'	-----	8,48	-----	8,53	8,20	8,16	8,16	8,22
H-8'	-----	7,90	-----	7,94	8,22	8,20	8,20	8,25
H-2'',6''	-----	7,33	-----	7,59	7,29-7,39	7,31	7,29	7,57
H-3'',5''	-----		8,23	6,85			8,22	
H-4''	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

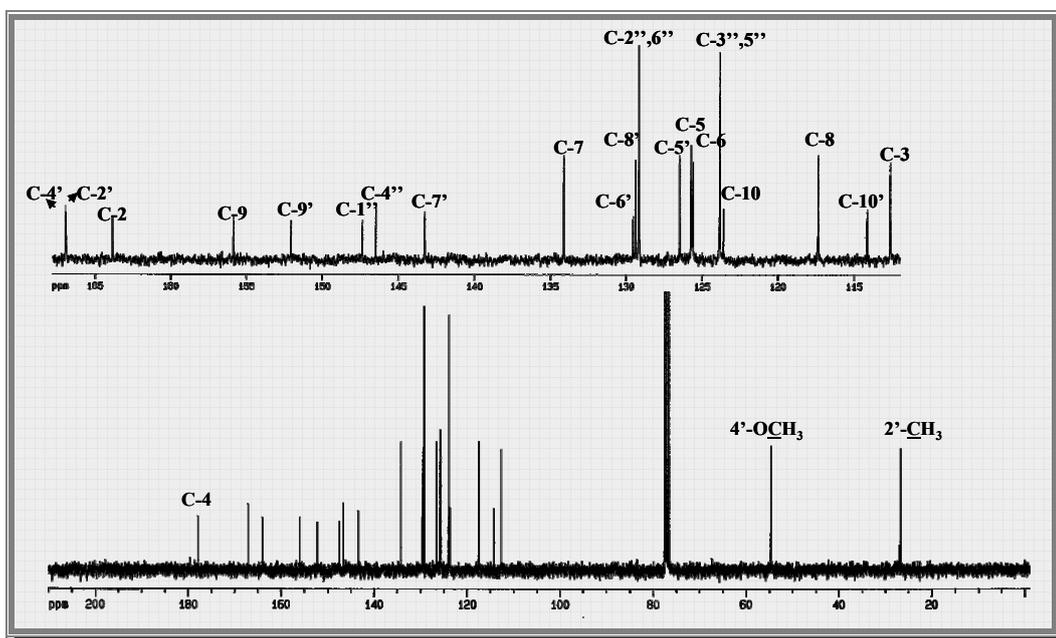


Figura 73- Espectro de RMN de ^{13}C da 2-{6-[2-metil-4-metoxi-7-(4-nitrofenil)quinazolil]}cromona **101.a**

A análise do espectro de RMN de ^{13}C das 2-[6-(7-*aril*-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**101.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 73**) e das 2-

[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**102.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 74**) permite a identificação de alguns sinais característicos destes compostos:

- a δ 177,8-178,2 e 177,7-178,0 ppm o sinal devido à ressonância de C-4, para **101.a-d** e **102.a-d**, respectivamente;
- a δ 163,8-164,1 ppm para **101.a-d** e a δ 163,4-164,4 ppm para **102.a-d**, o sinal devido à ressonância de C-2;
- o sinal devido à ressonância de C-9 surge a δ 155,0-156,1 ppm, no caso dos aductos **101.a-d**, e a δ 155,9-156,3 ppm, no caso dos aductos **102.a-d**;
- a δ 26,6-26,7 e 26,4-26,6 ppm o sinal devido à ressonância do carbono do grupo metilo em C-2', para **101.a-d** e **102.a-d**, respectivamente;
- e a δ 54,5-54,7 ppm para **101.a-d** e a δ 54,4-54,6 ppm para **102.a-d**, os sinais devidos à ressonância do carbono do grupo metoxilo em C-4'.

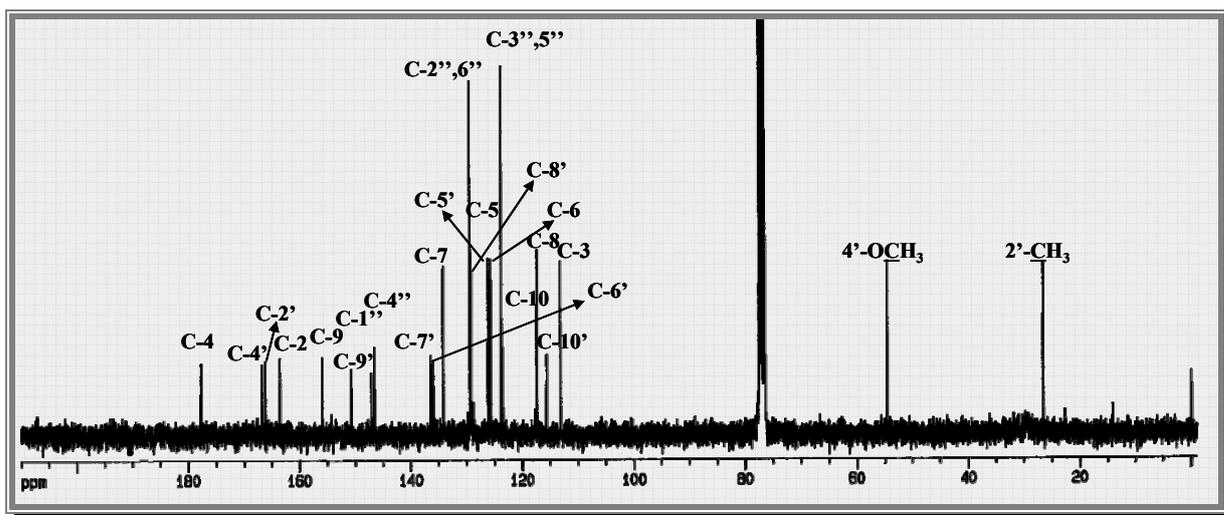


Figura 74 - Espectro de RMN de ^{13}C da 2-{7-[2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]}cromona **102.c**

A análise dos espectros de HSQC e HMBC das 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**101.a-d**) e das 2-[7-(7-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**102.a-d**) permitiu a identificação dos restantes sinais (**Tabela 40**):

- a δ 126,2-126,5 e 125,6-126,1 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-5', para **101.a-d** e **102.a-d**, respectivamente

- o sinal devido à ressonância de C-8' surge a δ 129,0-129,4 ppm, no caso dos aductos **101.a-d**, e a δ 128,6-129,2 ppm, no caso dos aductos **102.a-d**;
- a δ 143,3-144,6 e 136,4-136,9 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-7', para **101.a-d** e **102.a-d**, respectivamente
- a δ 129,6-129,9 e 136,0-139,8 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-6', para **101.a-d** e **102.a-d**, respectivamente;
- a δ 113,6-114,1 e 115,6 ppm o sinal devido à ressonância de C-10', para **101.a-d** e **102.a-d**, respectivamente;
- o sinal devido à ressonância de C-3 surge a δ 112,5-112,6 ppm, no caso dos aductos **101.a-d**, e a δ 112,9-113,1 ppm, no caso dos aductos **102.a-d**;
- a δ 117,4-117,6 ppm para **101.a-d** e a δ 117,4-117,9 ppm para **102.a-d**, o sinal devido à ressonância de C-8;
- a δ 123,6 e 123,6-123,7 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-10, para **101.a-d** e **102.a-d**, respectivamente;
- a δ 125,4-125,6 ppm para **101.a-d** e a δ 125,2-125,7 ppm para **102.a-d**, o sinal devido à ressonância de C-6;
- a δ 125,6-125,7 ppm para **101.a-d** e a δ 125,5-125,8 ppm para **102.a-d**, o sinal devido à ressonância de C-5;
- a δ 133,9-134,1 ppm para **101.a-d** e a δ 133,8-134,2 ppm para **102.a-d**, o sinal devido à ressonância de C-7;
- o sinal devido à ressonância de C-9' surge a δ 152,2-152,5 ppm, no caso dos aductos **101.a-d**, e a δ 146,6-150,2 ppm, no caso dos aductos **102.a-d**;
- a δ 166,9-170,9 e 164,9-166,1 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-2', para **101.a-d** e **102.a-d**, respectivamente;
- a δ 167,0-171,7 e 166,7 ppm o sinal devido à ressonância do carbono C-4', para **101.a-d** e **102.a-d**, respectivamente.

A análise detalhada conjunta dos espectros de HSQC (apresentado como exemplo na **Figura 75** e **Figura 76**) e HMBC (apresentado como exemplo na **Figura 77** e **Figura 78**) das 2-[6-(7-aril-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**101.a-d**) e das 2-[7-(6-

aril-2-metil-4-metoxi quinazolil)]cromonas (**102.a-d**), permitiu a elucidação e confirmação estrutural.

Tabela 40 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C das 2-[6-(7-aril-2-metil-4-metoxi quinazolil)]cromonas (**101.a-d**) e das 2-[7-(6-aril-2-metil-4-metoxi quinazolil)]cromonas (**102.a-d**)

Composto	101.a	101.b	101.c	101.d	102.a	102.b	102.c	102.d
C-2	----	164,1	----	163,8	164,3	164,0	164,4	163,4
C-3	----	112,5	----	112,6	112,9	113,0	113,1	113,1
C-4	----	178,2	----	177,8	178,0	177,8	177,9	177,7
C-5	----	125,6	----	125,7	125,5	125,6	125,6	125,8
C-6	----	125,4	----	125,6	125,2	125,4	125,2	125,7
C-7	----	133,9	----	134,1	133,8	134,0	133,8	134,2
C-8	----	117,6	----	117,4	117,7	117,7	117,9	117,4
C-9	----	156,1	----	155,9	156,1	156,1	156,3	155,9
C-10	----	123,6	----	123,6	123,6	123,6	123,7	123,6
2'-CH ₃	----	26,6	----	26,7	26,5	26,5	26,4	26,6
4'-OCH ₃	----	54,5	----	54,7	54,4	54,5	54,4	54,6
C-2'	----	170,9	----	166,9	165,1	165,4	164,9	166,1
C-4'	----	171,7	----	167,0	166,7	166,7	166,7	166,7
C-5'	----	126,2	----	126,5	125,7	125,8	125,6	126,1
C-6'	----	129,9	----	129,6	139,8	137,4	138,5	136,0
C-7'	----	144,6	----	143,3	136,9	136,7	136,9	136,4
C-8'	----	129,0	----	129,4	128,6	128,8	128,6	129,2
C-9'	----	152,5	----	152,1	150,1	150,2	149,9	146,6
C-10'	----	113,6	----	114,1	115,6	115,6	115,6	115,6
C-1''	----	138,2	----	146,5	138,8	138,2	132,0	150,7
C-2'',6''	----	129,5	----	129,2		128,8	129,7	129,4
C-3'',5''	----	128,8	----	123,8	128,5	129,8	114,0	123,8
C-4''	----	134,2	----	147,4		133,9	159,2	147,1

Pelas correlações do espectro de HMBC das 2-[6-(7-aril-2-metil-4-metoxi quinazolil)]cromonas (**101.b** e **101.d**) (apresentado como exemplo na **Figura 77**) verificou-se a correlação os sinais referentes aos prótons H-2'',6'' com o sinal referente ao carbono C-7', o sinal devido ao próton H-3 apresenta correlação com o sinal devido ao carbono C-6'. A correlação observada no espectro de HMBC do sinal devido ao próton H-

5' com o sinal devido ao carbono C-7' e do sinal devido ao próton H-8' com o sinal devido ao carbono C-6', permite a atribuição do sinal devido a H-5' das 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**101.b** e **101.d**), pelo espectro de HSQC (apresentado como exemplo na **Figura 75**) atribuímos o sinal C-4' no espectro de RMN de ^{13}C . A correlação observada no espectro de HMBC do sinal devido ao próton H-5' com o sinal devido ao carbono C-4' e do sinal devido ao próton H-8' com o sinal devido ao carbono C-1'', confirma a estrutura das 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**101.b** e **101.d**).

No espectro de HMBC das 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**102.a-d**) (apresentado como exemplo na Figura 78) verifica-se a correlação do sinal referente aos prótons H-2'',6'' com o sinal devido ao carbono C-6' e a correlação do sinal devido ao próton H-3 com o sinal devido ao carbono C-7'. O sinal devido ao próton H-5' tem correlação com os sinais devidos aos carbonos C-4', C-9', C-1'' e C-7', o sinal devido ao próton H-8' tem correlação com os sinais devidos aos carbonos C-6', C-10' e C-2. Pelo espectro de HSQC (apresentado como exemplo na **Figura 76**) atribuímos os sinais observados no espectro de RMN de ^1H à ressonância do próton H-8' e H-5', a δ 8,20-8,25 ppm e a δ 8,16-8,22 ppm, respectivamente. A correlação observada no espectro de HMBC do sinal devido ao próton H-5' com o sinal devido ao carbono C-4' e com o sinal devido ao carbono C-1'', confirma a estrutura das 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**102.a-d**).

Nem em todos os compostos foi possível observar todas estas correlações nos seus espectros de HMBC, no entanto, por exclusão ou comparação com os restantes a elucidação estrutural destes compostos foi sempre inequívoca.

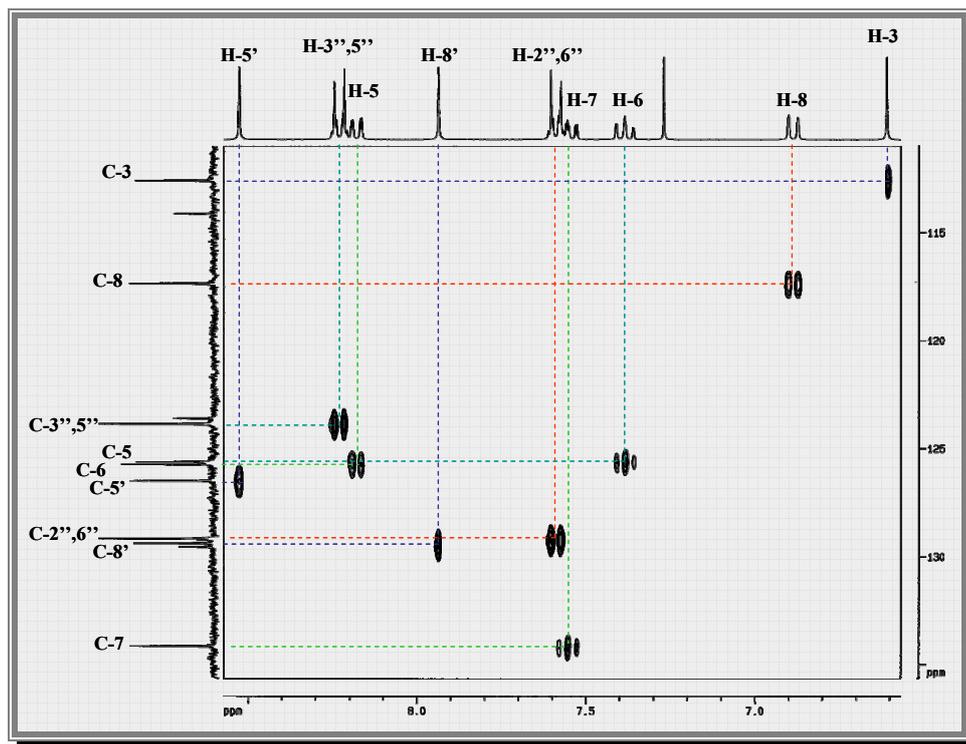


Figura 75- Espectro de RMN de HSQC da 2-{6-[2-metil-4-metoxi-7-(4-nitrofenil)quinazoli]} cromona **101.a**

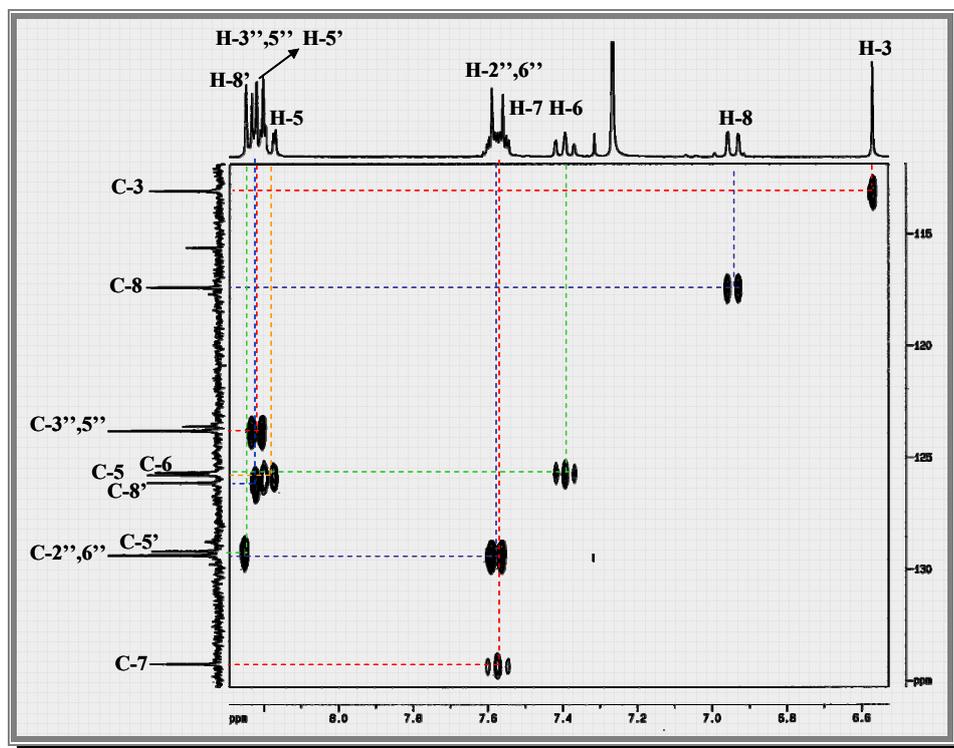


Figura 76 - Espectro de RMN de HSQC da 2-{7-[2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazoli]} cromona **102.c**

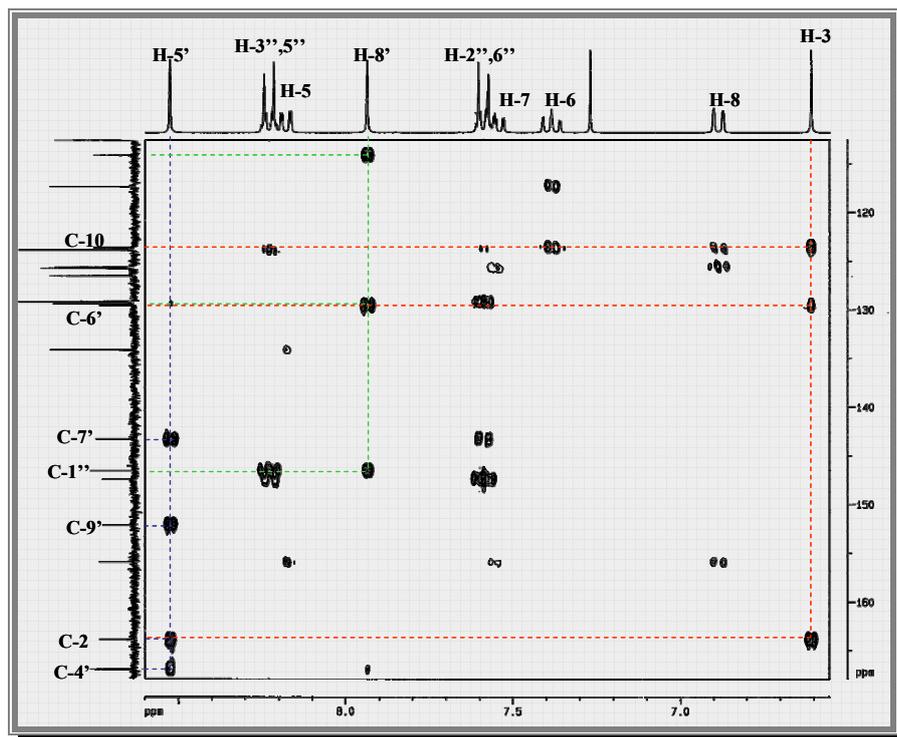


Figura 77- Espectro de RMN de HMBC da 2-{6-[2-metil-4-metoxi-7-(4-nitrofenil)quinazolil]}cromona **101.a**

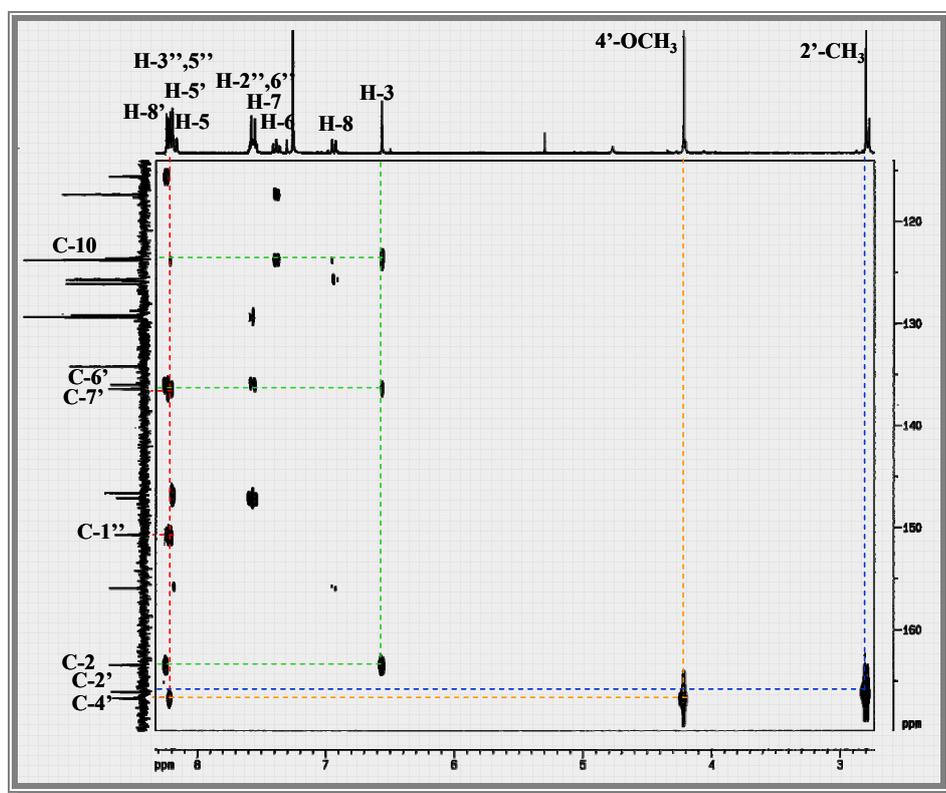


Figura 78 - Espectro de RMN de HMBC da 2-{7-[2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]}cromona **102.c**

6.2. Caracterização por espectrometria de massa

Os espectros de massa de impacto electrónico das 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**101.b** e **101.d**) (apresentado como exemplo na **Figura 79**) e das 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**102.a-d**) (apresentado como exemplo na **Figura 80**) apresentam fragmentos resultantes de:

- fragmentações típicas do núcleo cromona;
- fragmentações do grupo quinazolilo
- reacções de retro Diels-Alder;
- e perda de grupos substituintes.

Da análise destes espectros observam-se algumas semelhanças na fragmentação, mas nem todos os compostos apresentam como pico base o ião molecular $M^{+\bullet}$, no caso do composto **102.d** o pico base corresponde ao fragmento $[M-CHO]^+$. Os espectros de massa destes compostos apresentam fragmentos resultantes da clivagem do núcleo cromona, m/z 121 correspondente ao fragmento $[A_1+H]^+$, m/z 92 correspondente ao fragmento $[A_1-CO]^+$ e correspondente ao fragmento $B_1^{+\bullet}$, fragmentos resultantes da clivagem do núcleo quinazolina (de m/z 161 e m/z 56) (**Esquema LXVII** e **Esquema LXVIII**).

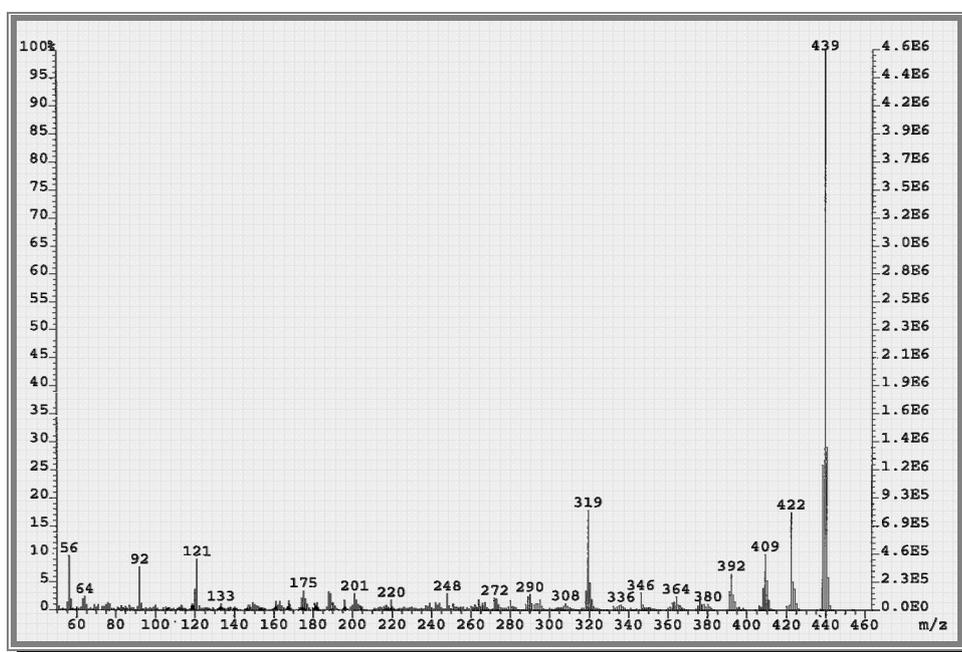
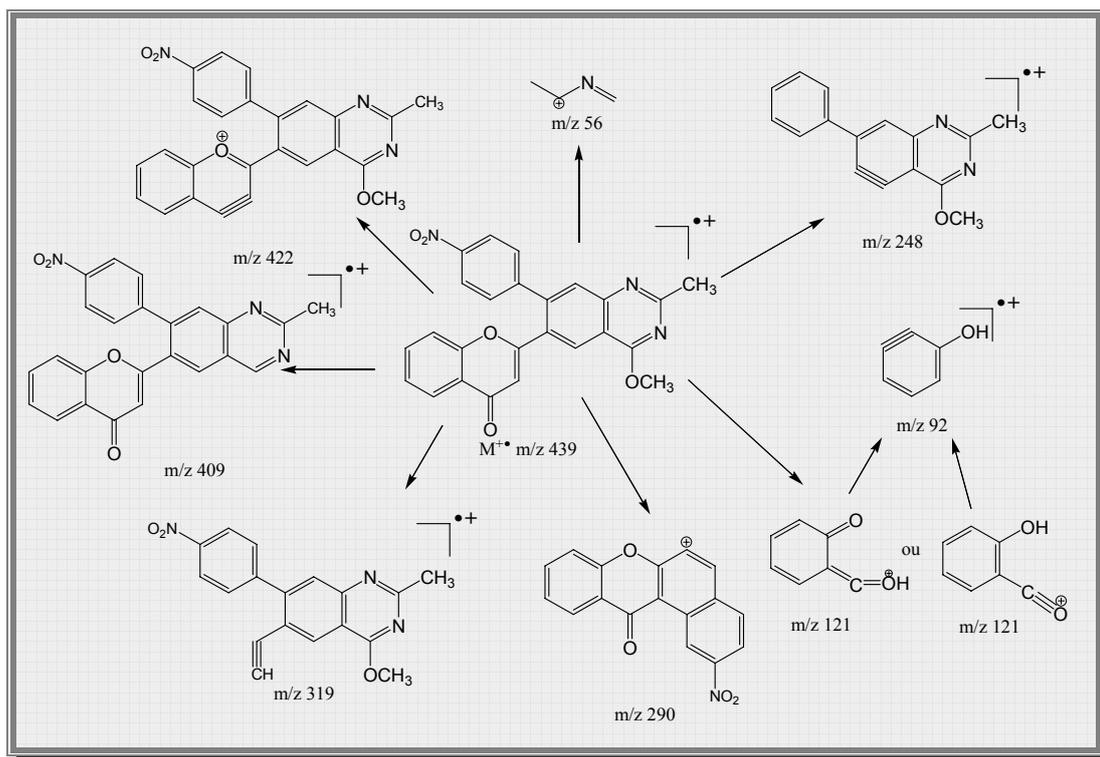


Figura 79 – Espectro de massa por impacto electrónico da 2-[6-[2-metil-4-metoxi-7-(4-nitrofenil)quinazolil]]cromonas (**101.d**)



Esquema LXVII

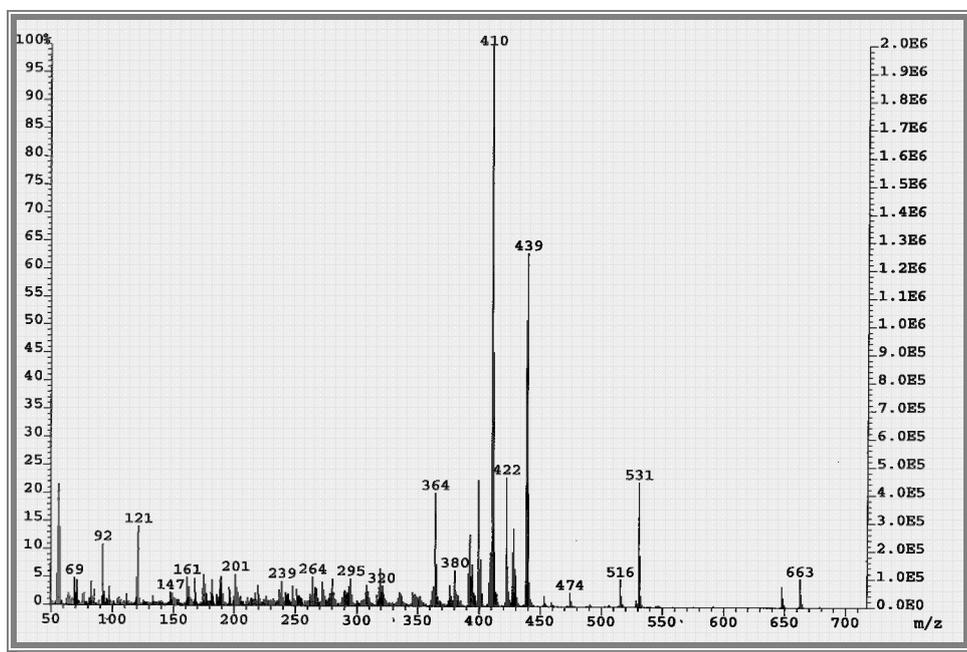
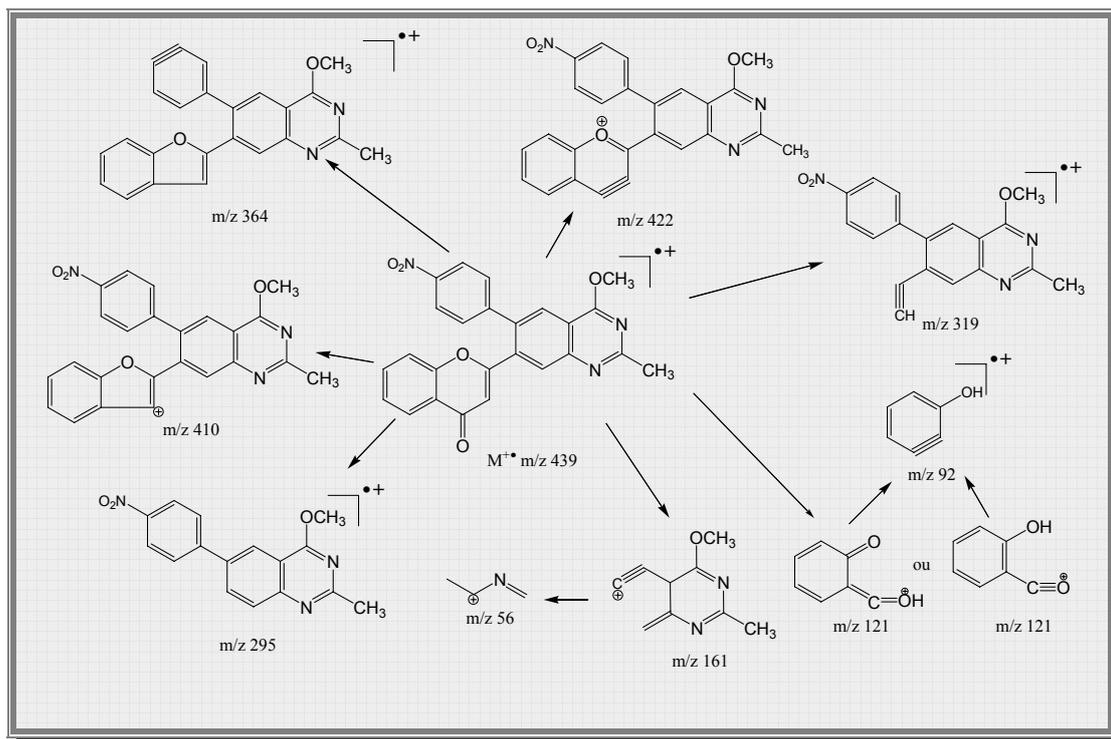


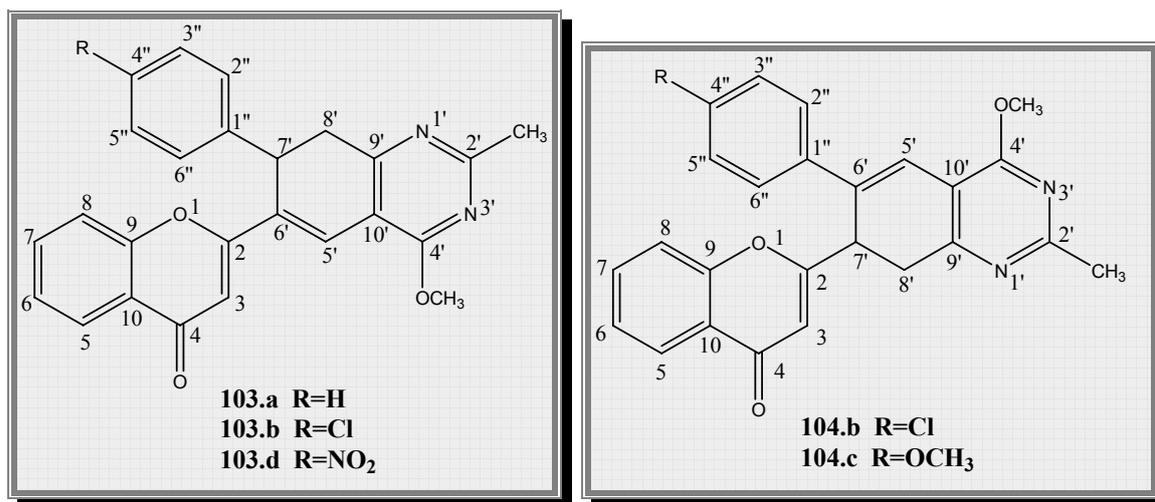
Figura 80 - Espectro de massa por impacto eletrônico da 2-{7-[2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]} cromonas (102.d)



Esquema LXVIII

7. Elucidação Estrutural dos Produtos Secundários

7.1. Elucidação estrutural das 2-[6-(7-aryl-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas e das 2-[7-(6-aryl-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas



A elucidação estrutural das 2-[6-(7-aryl-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**103.a-b,d**) e das 2-[7-(6-aryl-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**104.b-c**) foi realizada recorrendo à caracterização por RMN de ¹H e ¹³C, a estudos de RMN bidimensional homo e heteronucleares e espectrometria de massa.

As principais características dos espectros de RMN de ¹H das 2-[6-(7-aryl-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**103.a-b,d**) (exemplo apresentado na **Figura 81**) e das 2-[7-(6-aryl-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**104.b-c**) (exemplo apresentado na **Figura 82**) e que os distinguem das 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**101.a-d**) e das 2-[7-(6-aryl-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (**102.a-d**) são:

- a presença de sinais na zona alifática;
- e a presença de apenas um sinal em forma de singuleto que surge a δ 7,99-8,05 ppm, para **103.a-b,d**, e δ 7,25-7,33 ppm, para **104.b-c**, correspondentes à ressonância dos prótons H-5', respectivamente.

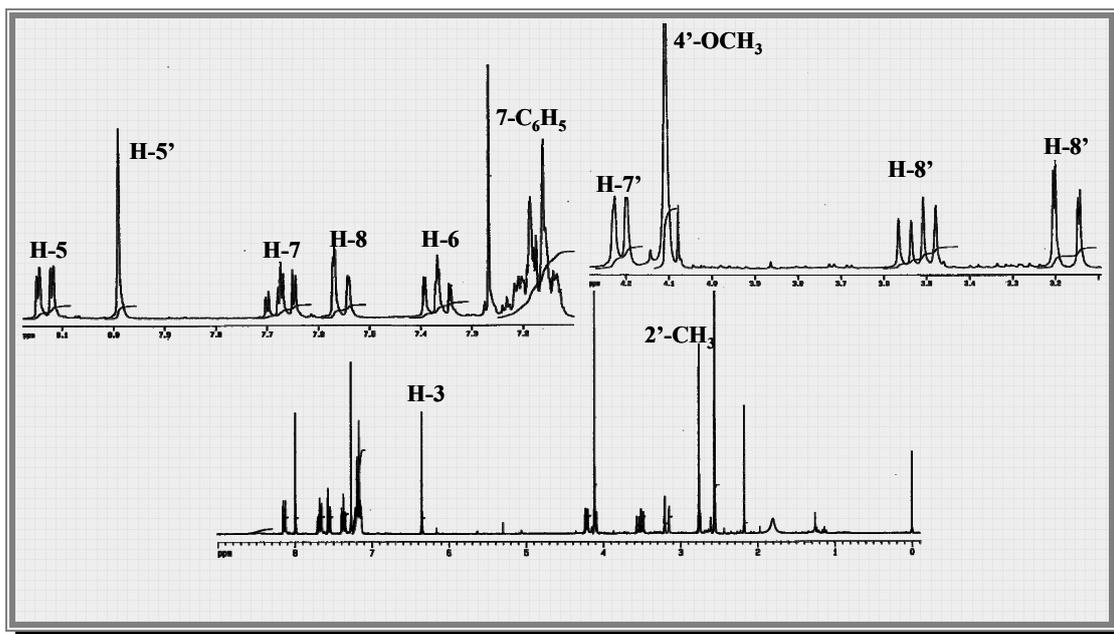


Figura 81 – Espectro de RMN de ^1H da 2-[6-(7-fenil-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**103.a**)

A análise conjunta dos espectro de HSQC e HMBC permite esclarecer a estrutura dos compostos obtidos, assim, pelas correlações do espectro de HMBC das 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxi quinazolil)]cromonas (**103.a-b** e **103.d**) (apresentado como exemplo na **Figura 84**) verificou-se a correlação os sinais referentes aos prótons H-2'',6'' com o sinal referente ao carbono C-7', que surge na zona mais protegida do espectro de RMN de ^{13}C , que no espectro de HSQC (apresentado como exemplo na **Figura 83**) apresenta correlação com um dos sinais da zona alifática. O sinal devido ao próton H-3 apresenta correlação com o sinal devido ao carbono C-6', este carbono não apresentava qualquer correlação no espectro de HSQC. Desta forma conclui-se a presença de uma ligação dupla entre C-6' e C-5'. A correlação observada no espectro de HMBC do sinal devido ao próton H-5', na zona aromática do espectro de RMN de ^1H , com o sinal devido ao carbono C-4' e do sinal devido ao próton H-8', na zona alifática do espectro de RMN de ^1H , com o sinal devido ao carbono C-1'' confirma a estrutura apresentada. O espectro de massa destes compostos confirma igualmente a estrutura apresentada.

No espectro de HMBC das 2-[7-(6-aryl-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxi quinazolil)]cromonas (**104.b-c**) (apresentado como exemplo na **Figura 86**) verifica-se a correlação do sinal referente aos prótons H-2'',6'' com o sinal devido ao carbono C-6', que no espectro de HSQC (apresentado como exemplo na **Figura 85**) não apresenta correlação

com nenhum sinal de protão, a correlação do sinal devido ao protão H-3 com o sinal devido ao carbono C-7', localizado na zona mais protegida do espectro de RMN de ^{13}C , no espectro de HSQC apresenta correlação com um dos sinais alifáticos, indicando a presença de uma ligação dupla entre C-6' e C-5'. O sinal devido ao protão H-5' tem correlação com os sinais devidos aos carbonos C-4' e C-1'', o sinal devido ao protão H-8' tem correlação com o sinal devido ao carbono C-2. Pelo espectro de HSQC atribuímos os sinais observados no espectro de RMN de ^1H à ressonância do protão H-7', H-8' e H-5'. A correlação observada no espectro de HMBC do sinal devido ao protão H-5' com o sinal devido ao carbono C-4' e com o sinal devido ao carbono C-1'', confirma a estrutura apresentada. Os espectros de massa destes compostos apresentam o pico correspondente ao íon molecular das 2-[7-(6-aril-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxi quinazolil)]cromonas (**104.b-c**).

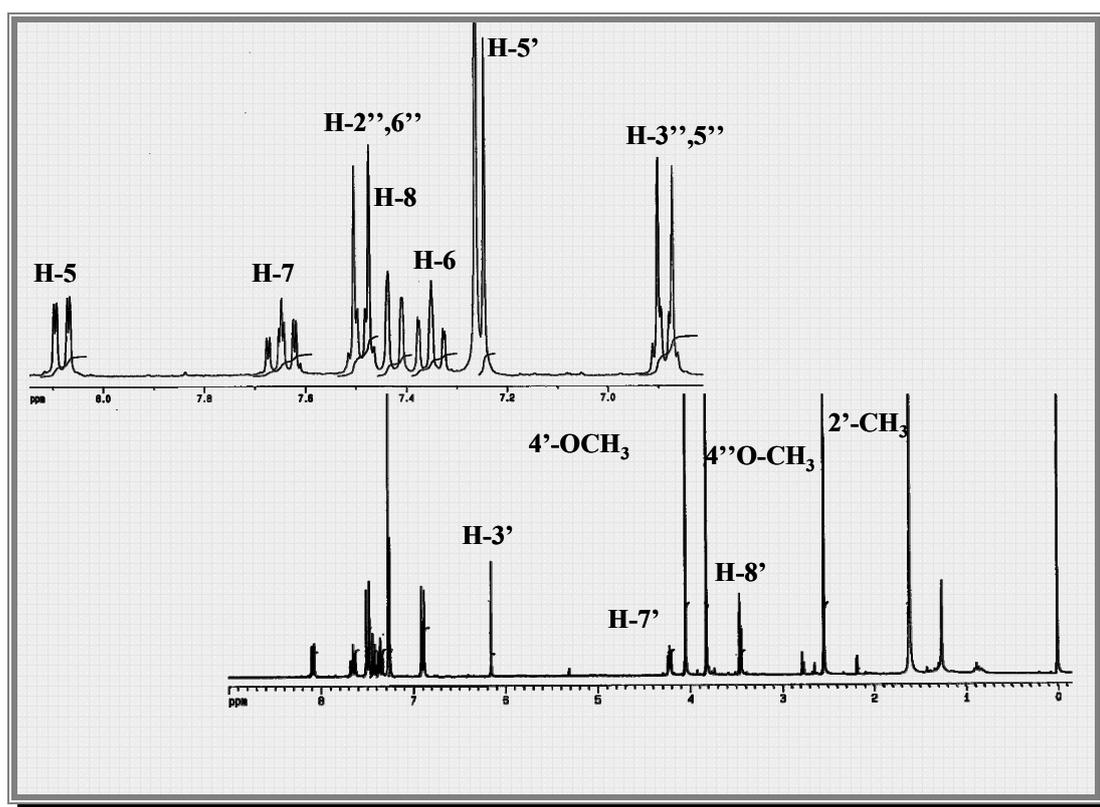


Figura 82 - Espectro de RMN de ^1H da 2-{7-[7,8-di-hidro-2-metil-6-(4-metoxifenil)-4-metoxiquinazolil]}cromona (**104.c**)

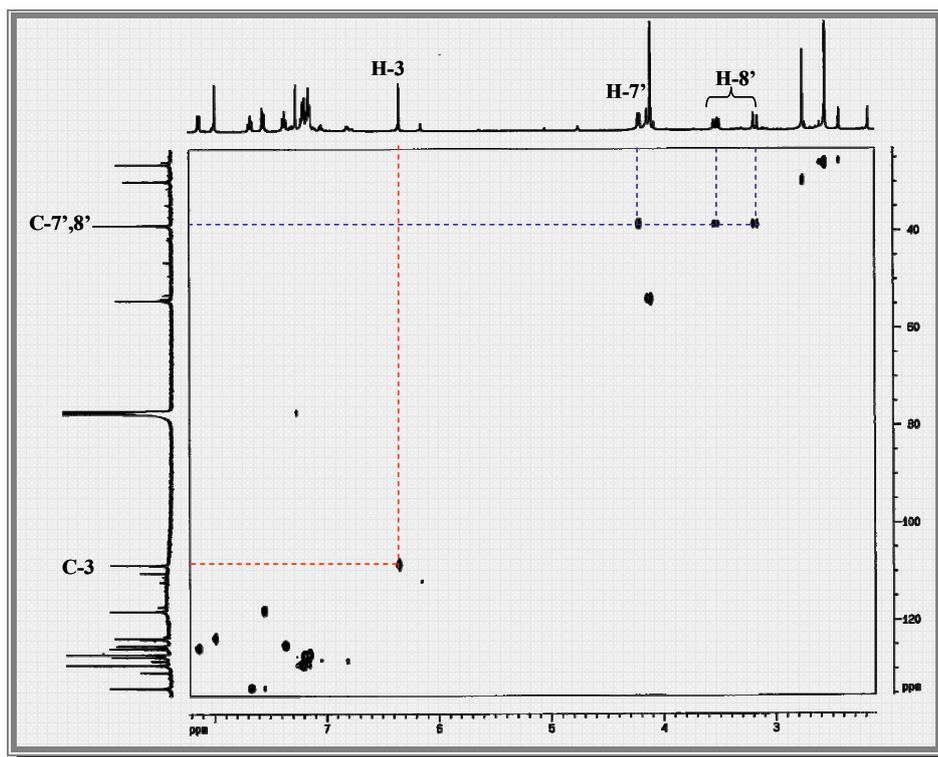


Figura 83 - Espectro de HSQC da 2-[6-(7-fenil-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (103.a)

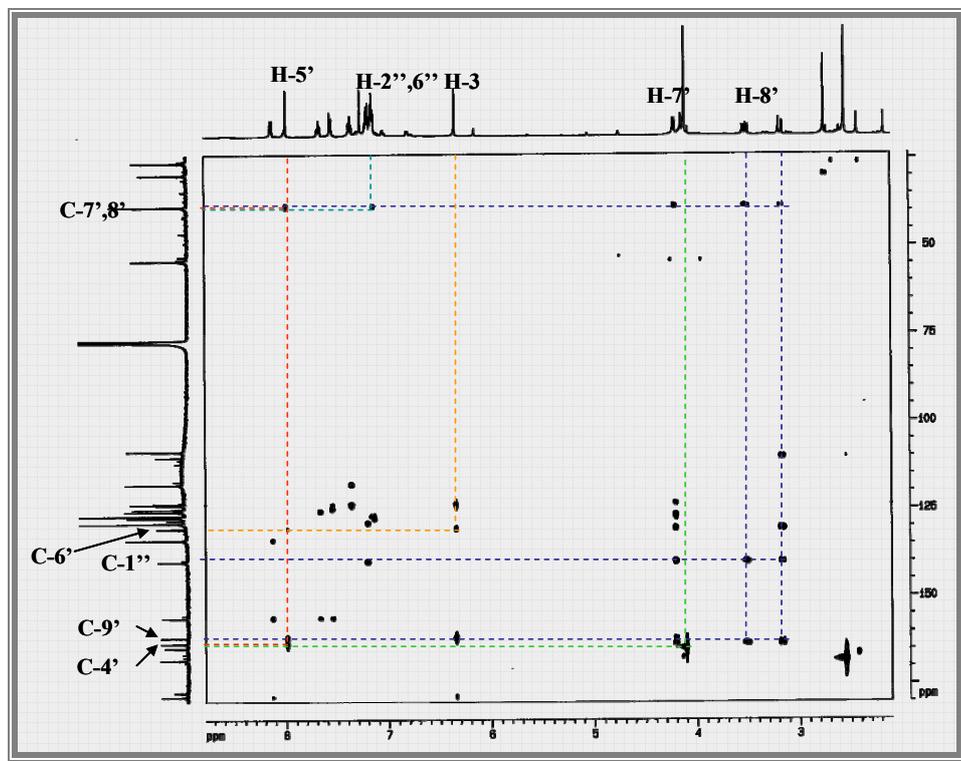


Figura 84 - Espectro de HMBC da 2-[6-(7-fenil-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (103.a)

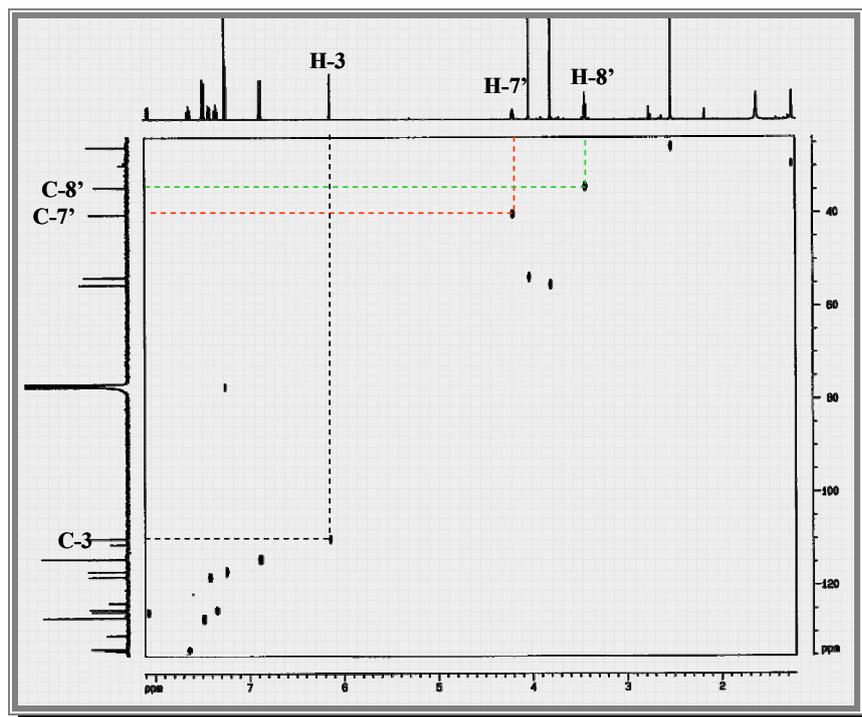


Figura 85 - Espectro de HSQC da 2-{7-[7,8-di-hidro-2-metil-6-(4-metoxifenil)-4-metoxiquinazolil]} cromona (**104.c**)

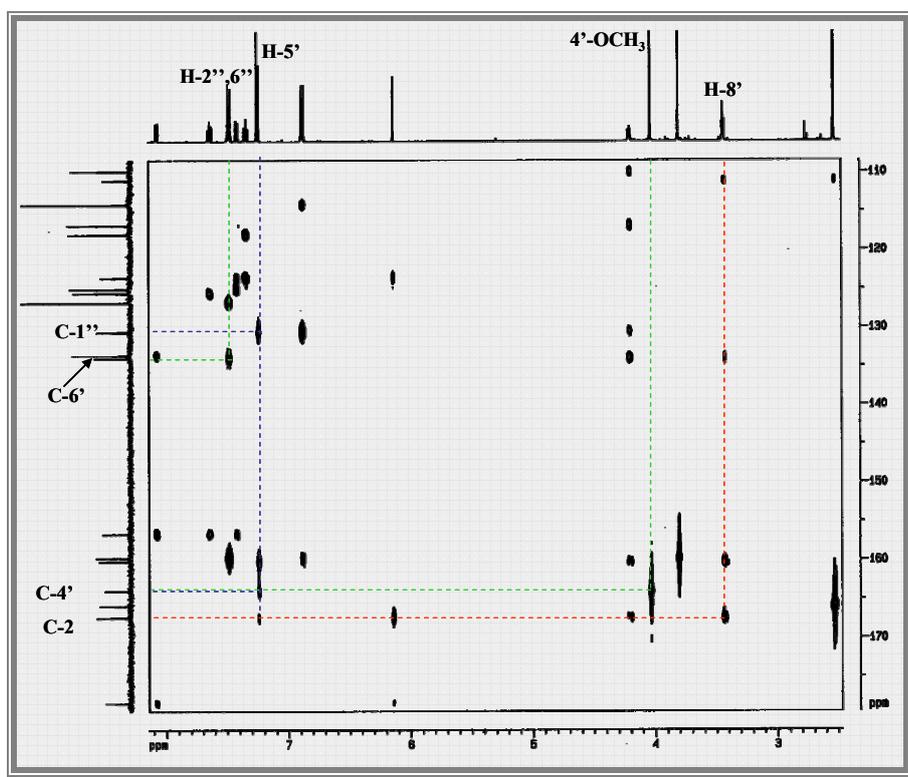


Figura 86 - Espectro de HMBC da 2-{7-[7,8-di-hidro-2-metil-6-(4-metoxifenil)-4-metoxiquinazolil]} cromona (**104.c**)

A análise conjunta dos espectro de HSQC e HMBC permite esclarecer a estrutura deste composto, assim, pelas correlações do espectro de HMBC da 2-{7-[5,6-di-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]} cromona (**107.d**) (**Figura 89**) verificou-se a correlação os sinais referentes aos prótons H-2'',6'' com o sinal referente ao carbono C-6', o qual não apresentava qualquer correlação no espectro de HSQC (**Figura 88**). O sinal devido ao próton H-3 apresenta correlação com o sinal devido ao carbono C-7' (δ 137,3 ppm). Desta forma conclui-se a presença de uma ligação dupla entre C-7' e C-8'. A correlação observada no espectro de HMBC do sinal devido ao próton H-5', na zona alifática do espectro de RMN de ^1H , com o sinal devido ao carbono C-4' e do sinal devido ao próton H-8', na zona aromática do espectro de RMN de ^1H , com o sinal devido ao carbono C-1'' confirma a estrutura apresentada. O espectro de massa deste composto confirma igualmente a estrutura apresentada.

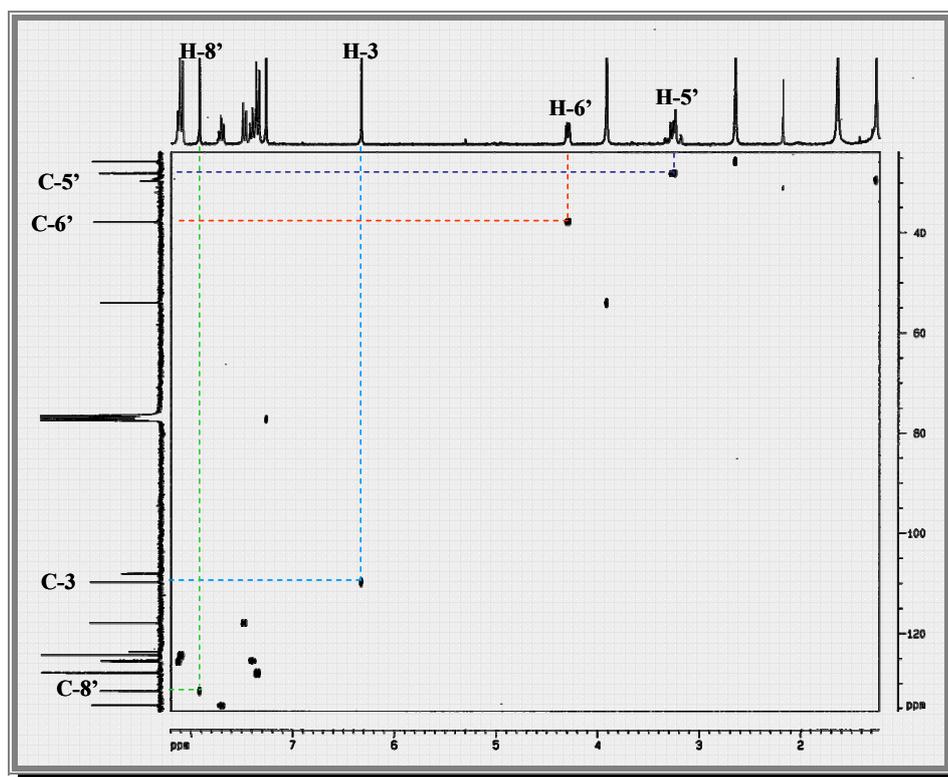


Figura 88 - Espectro de HSQC da 2-{7-[5,6-di-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]} cromona (**107.d**)

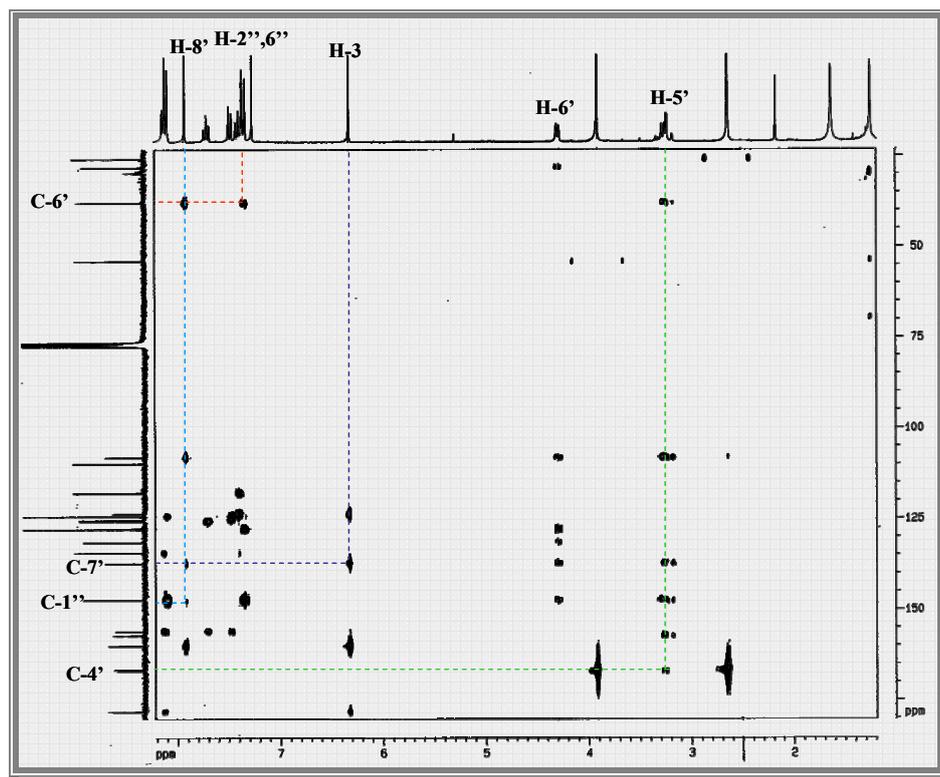
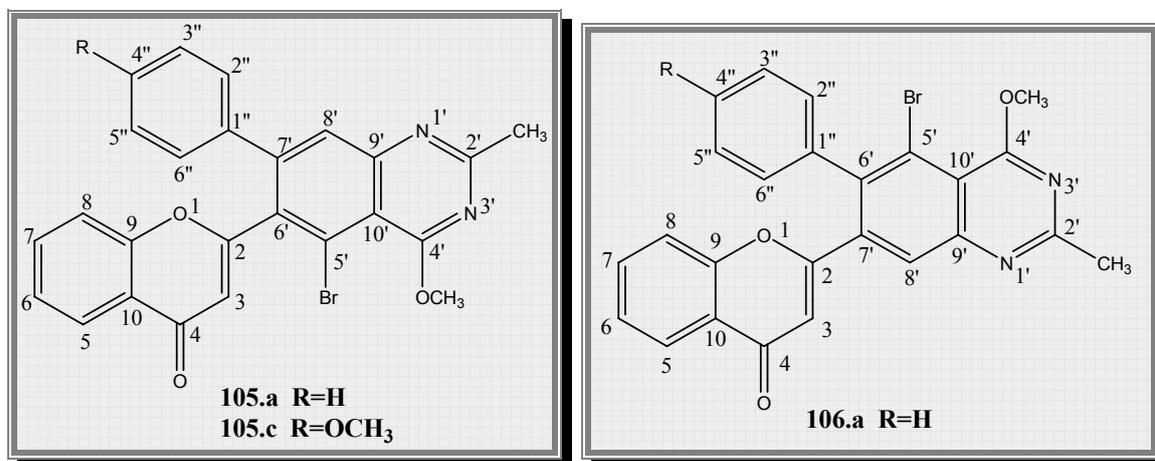


Figura 89 - Espectro de HMBC da 2-{7-[5,6-di-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]} cromona (**107.d**)

7.3. Elucidação estrutural das 2-{6-[7-*aryl*-5-bromo-2-metil-4-metoxiquinazolil]}cromonas e da 2-{7-[5-bromo-6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil]}cromona



A elucidação estrutural das 2-{6-[7-*aryl*-5-bromo-2-metil-4-metoxiquinazolil]}cromonas (**105.a** e **105.c**) e da 2-{7-[5-bromo-6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil]}cromona (**106.a**) foi realizada recorrendo à caracterização por RMN de ¹H e por espectrometria de massa.

As principais características dos espectros de RMN de ¹H das 2-{6-[7-*aryl*-5-bromo-2-metil-4-metoxiquinazolil]}cromonas (**105.a** e **105.c**) (exemplo apresentado na **Figura 90**) e da 2-{7-[5-bromo-6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil]}cromona (**106.a**) (**Figura 91**) são:

- a ausência de sinais na zona alifática;
- e a presença de apenas um sinal em forma de singuleto que surge a δ 8,09-8,42 ppm, para **105.a** e **105.c**, e δ 8,18 ppm, para **106.a**, respectivamente, correspondentes à ressonância dos prótons H-8'.

Apesar de não ter sido possível caracterização por RMN de ¹³C e estudos de RMN bidimensional homo e heteronucleares que permitem a elucidação inequívoca da sua estrutura, tendo em conta a estrutura já definida para os compostos **103.a-b,d** e **104.b-c**, o que nos indica uma maior reactividade da ligação C-5'/C-6' na reacção de bromação, a estrutura proposta é a apresentada para os compostos **105.a**, **105.c** e **106.a**. A presença de um átomo de bromo no composto é comprovado pelo espectro de massa dos compostos **105.a** e **105.c** e **106.a** (apresentado como exemplo na **Figura 92**).

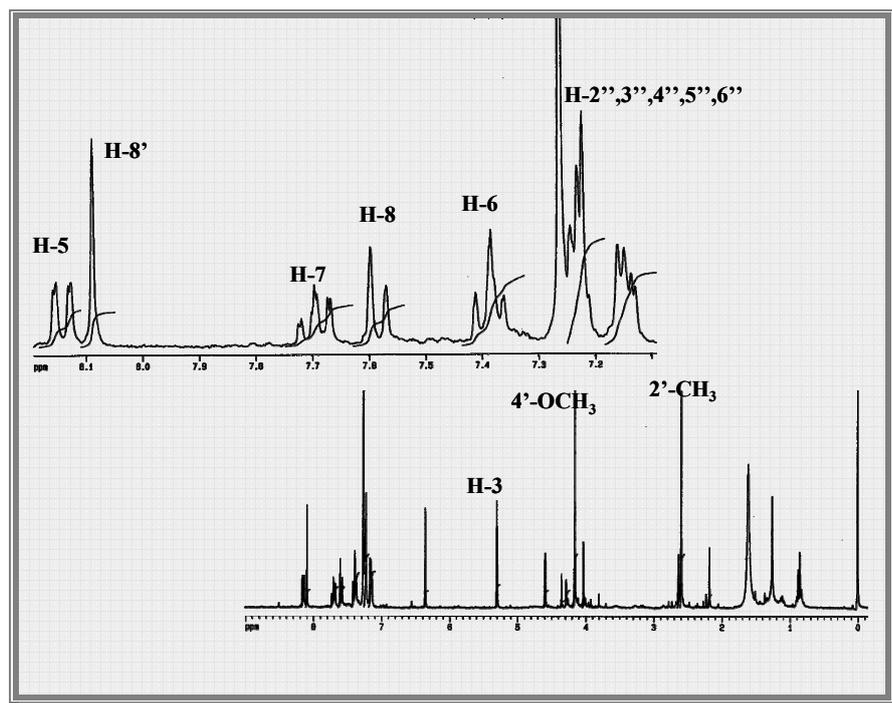


Figura 90 – Espectro de ¹H da 2-{6-[5-bromo-7-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil]}cromonas (105.a)

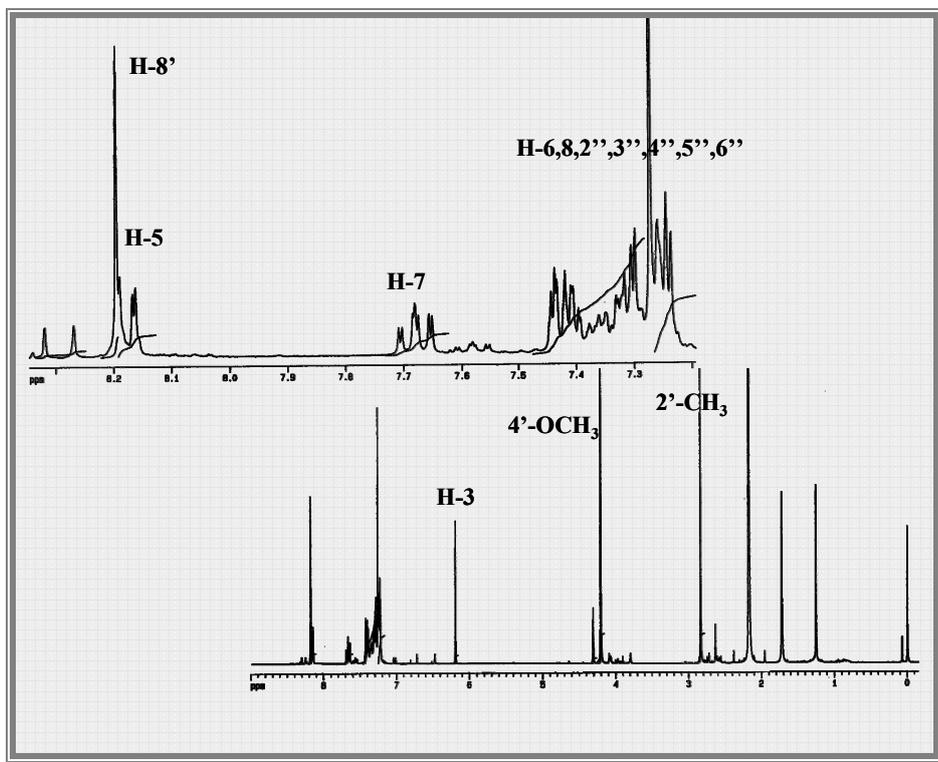


Figura 91 - Espectro de ¹H da 2-{7-[5-bromo-6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil]}cromonas (106.a)

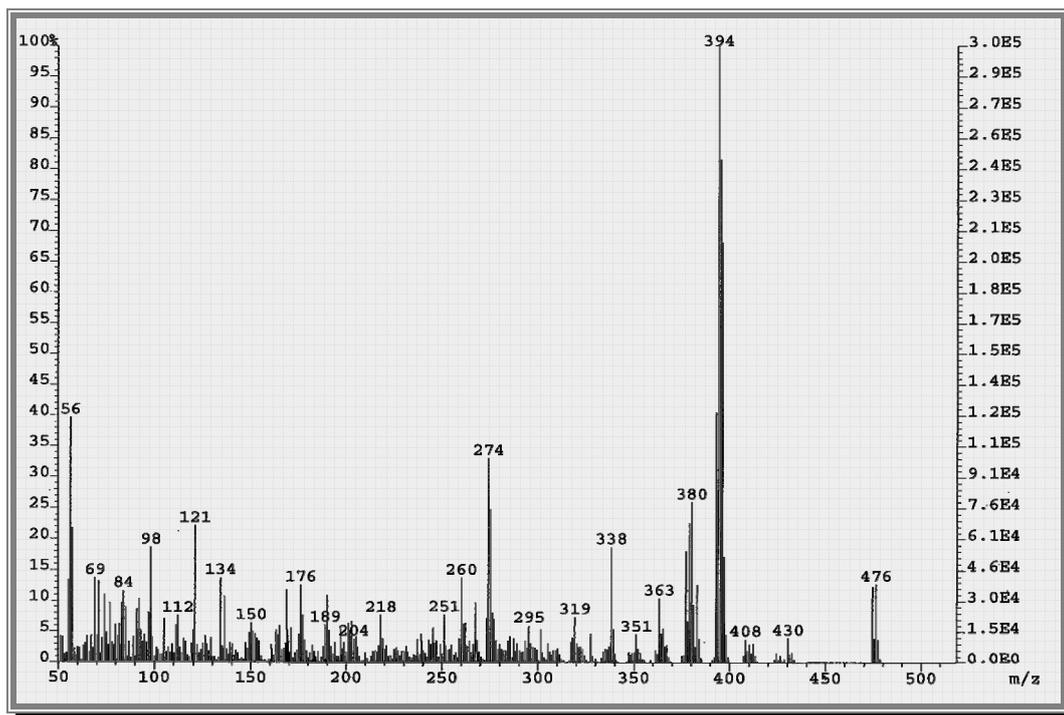
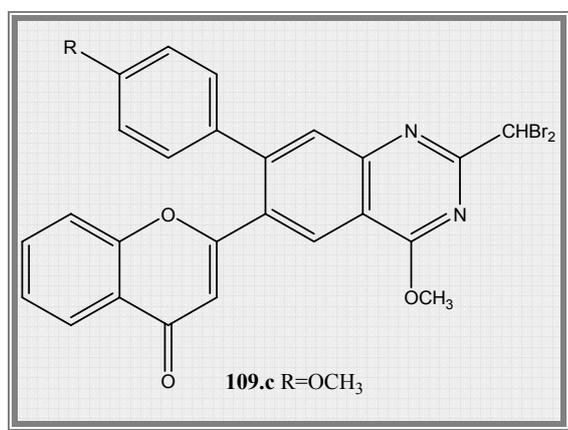


Figura 92 - Espectro de massa da 2-[6-(5-bromo-7-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas (105.a)

7.4. Elucidação estrutural da 2-{6-[2-dibromometil-7-(4-metoxifenil)-4-metoxiquinazolil]}cromona



A elucidação estrutural da 2-{6-[2-dibromometil-7-(4-metoxifenil)-4-metoxiquinazolil]}cromona (**109.a**) foi realizada recorrendo à caracterização por RMN de ¹H e ¹³C, a estudos de RMN bidimensional homo e heteronucleares e espectrometria de massa.

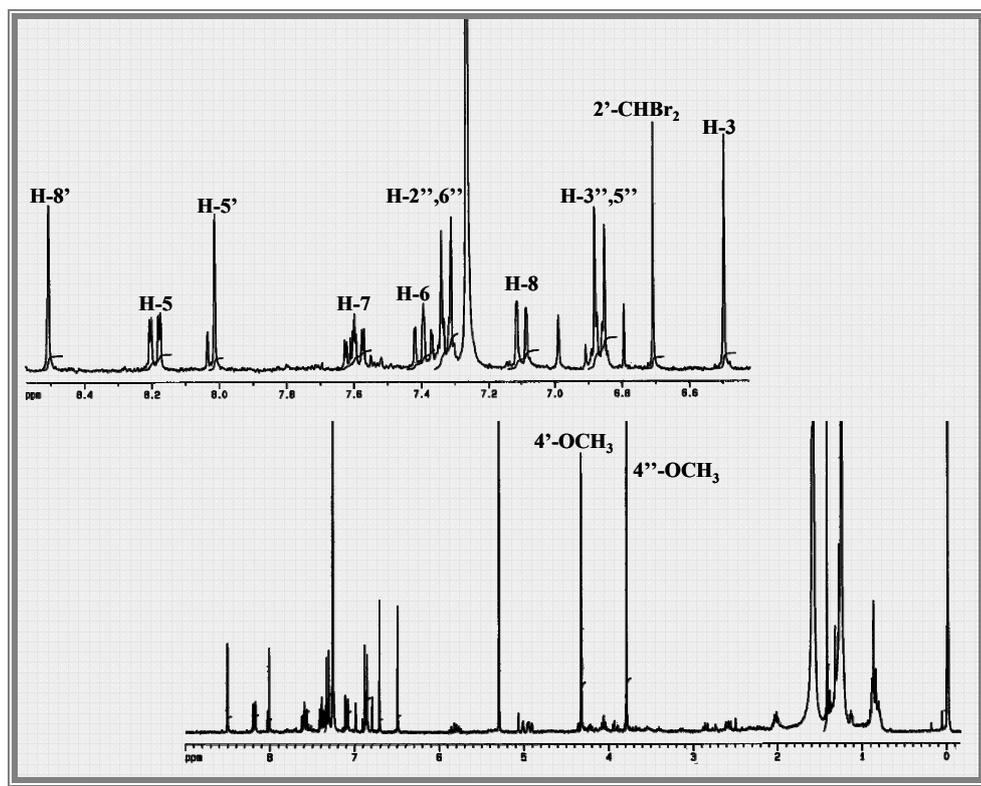


Figura 93 – Espectro de RMN de ¹H da 2-{6-[2-dibromometil-7-(4-metoxifenil)-4-metoxiquinazolil]}cromona (**109.a**)

O espectro de RMN de ^1H da 2-{6-[2-dibromometil-7-(4-metoxifenil)-4-metoxiquinazolil]}cromona (**109.a**) (**Figura 93**) não apresenta sinais em forma de multipletos na zona alifática, não apresenta o sinal em forma de singuleto na zona alifática correspondente ao grupo metilo em C-2', apresenta dois sinais em forma de singuleto a δ 8,01 ppm e δ 8,51 ppm, correspondentes à ressonância dos prótons H-5' e H-8', respectivamente, e apresenta também um sinal em forma de singuleto a δ 6,71 ppm correspondente à ressonância do próton do grupo 2'- CHBr_2 .

A presença de dois átomos de bromo no composto **109.a** é também comprovada pelo seu espectro de massa (**Figura 94**).

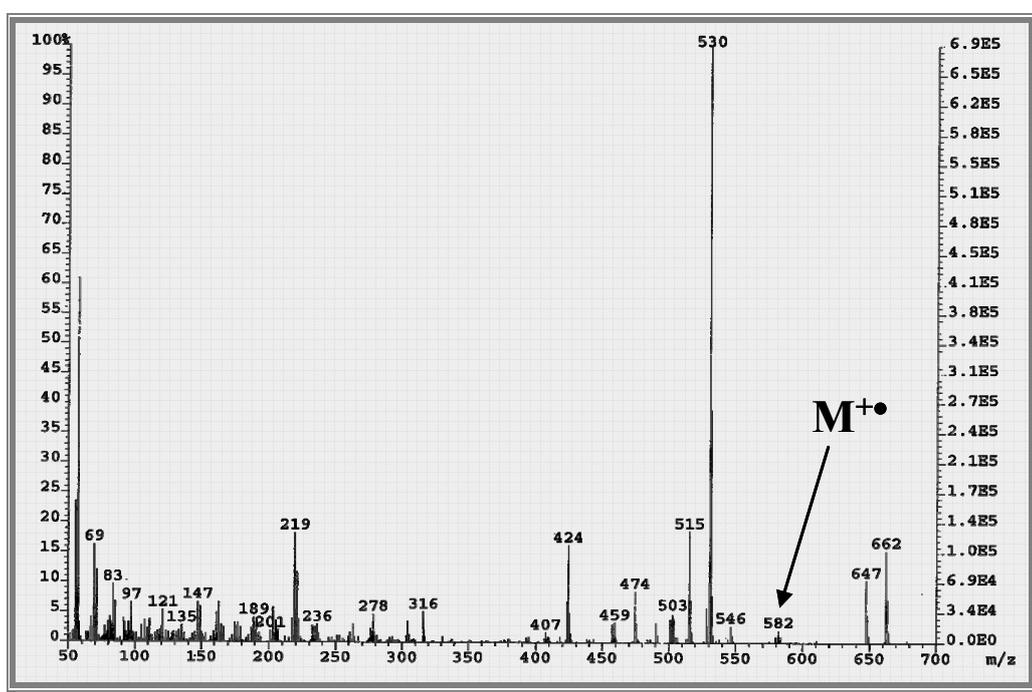
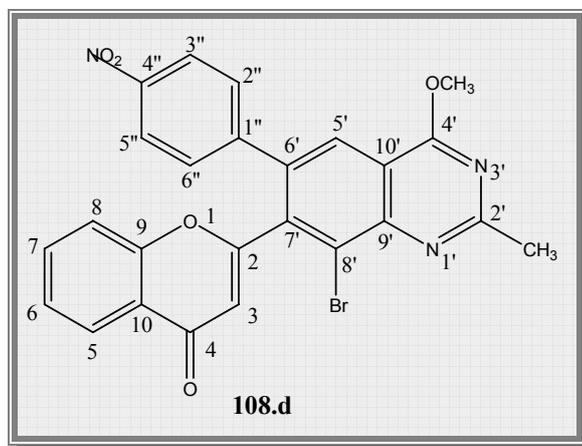


Figura 94 - Espectro de RMN de massa da 2-{6-[2-dibromometil-7-(4-metoxifenil)-4-metoxiquinazolil]}cromona (**109.a**)

7.5. Elucidação estrutural da 2-{7-[8-bromo-2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]}cromonas



As principais características do espectro de RMN de ^1H da 2-{7-[8-bromo-2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]}cromona (**108.d**) (Figura 95) são a presença de apenas um sinal em forma de singuleto que surge a δ 8,20 ppm, correspondente à ressonância do próton H-5' e a falta de sinais na zona alifática.

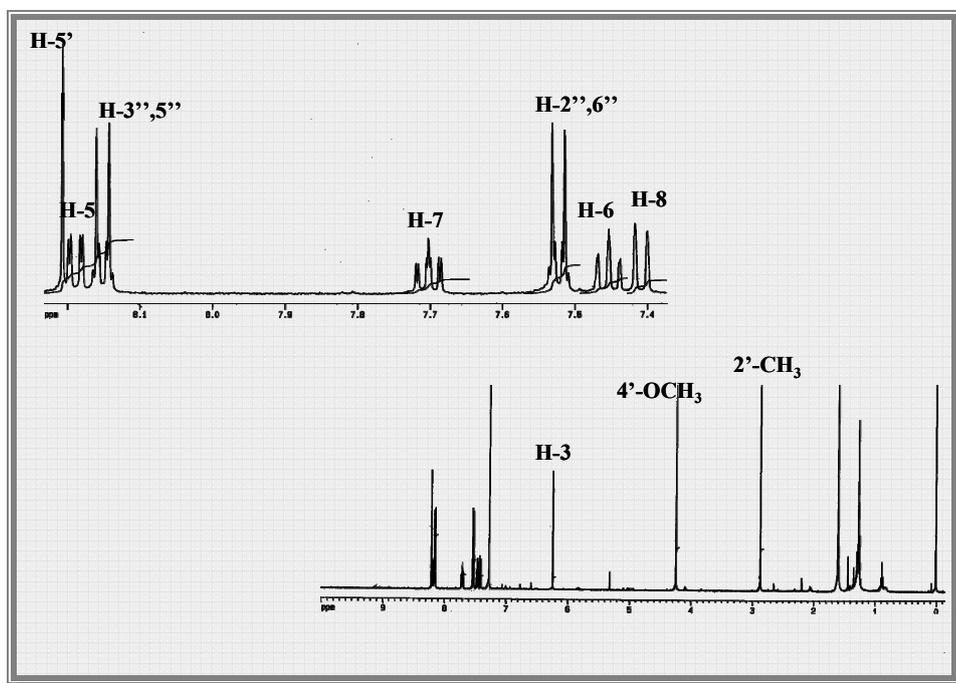


Figura 95 - Espectro de RMN de ^1H da 2-{7-[8-bromo-2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]}cromona (**108.d**)

A análise conjunta dos espectro dde HSQC e HMBC permite esclarecer a estrutura deste composto, assim, pelas correlações do espectro de HMBC da 2-{7-[8-bromo-2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]} cromona (**108.d**) (Figura 97) verificou-se a correlação os sinais referentes aos protões H-2'',6'' com o sinal referente ao carbono C-6', o qual não apresentava qualquer correlação no espectro de HSQC (Figura 96). O sinal devido ao protão H-3 apresenta correlação com o sinal devido ao carbono C-7', que também não apresenta qualquer correlação no espectro de HSQC e que surge na zona aromática do espectro de RMN de ^{13}C . A correlação observada no espectro de HMBC do sinal devido ao protão H-5', na zona aromática do espectro de RMN de ^1H , com o sinal devido ao carbono C-4', estabelece inequivocamente a estrutura apresentada proposta para o composto **108.d**. O espectro de massa deste compostos confirma igualmente a presença de um átomo de bromo na estrutura..

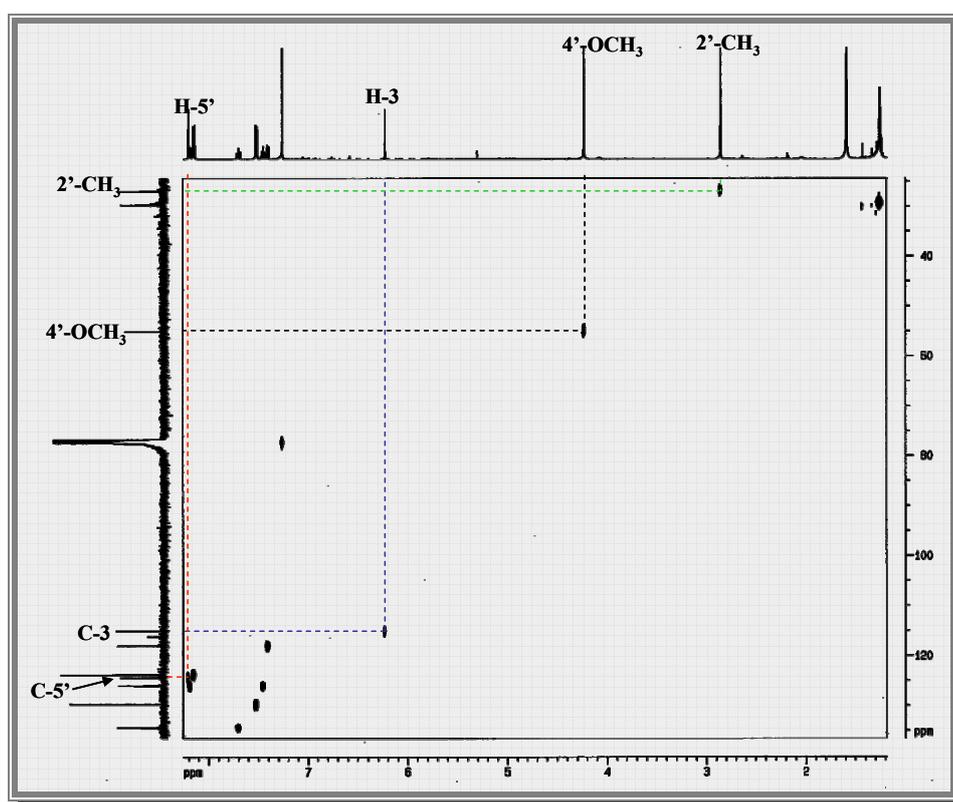


Figura 96 - Espectro de HSQC ^1H da 2-{7-[8-bromo-2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]} cromona (**108.d**)

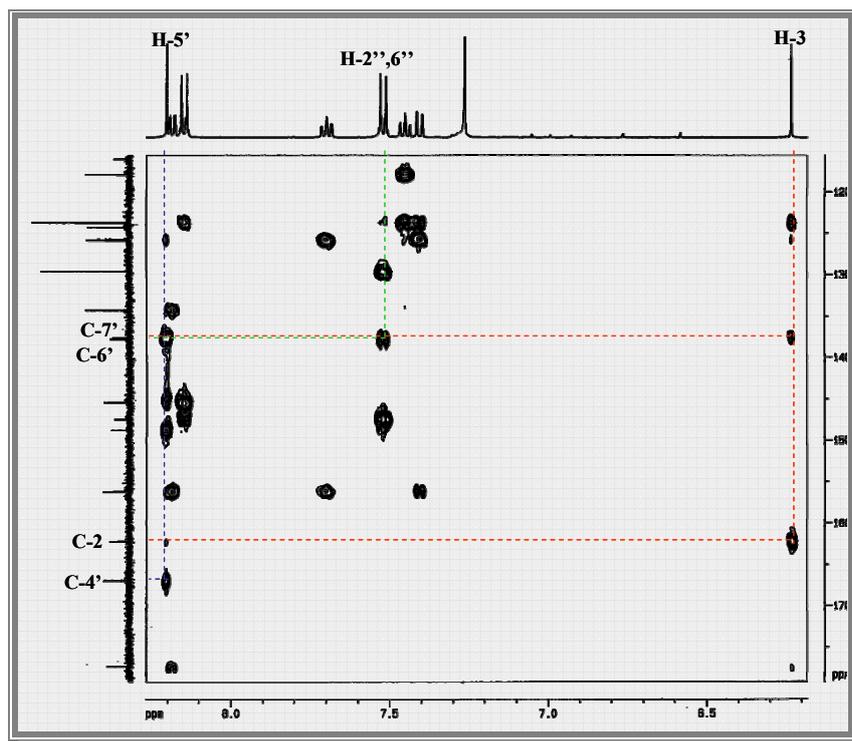
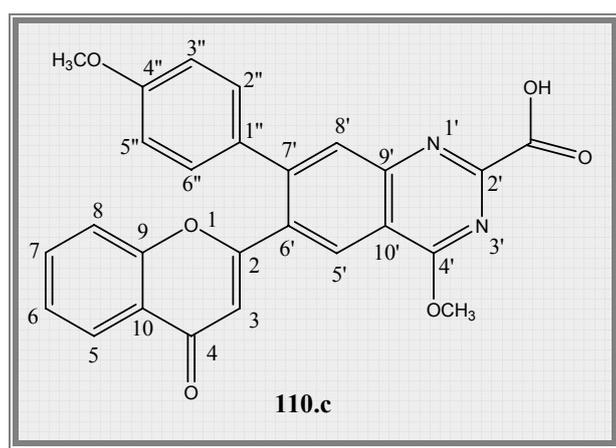


Figura 97 - Espectro de HMBC da 2-{7-[8-bromo-2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]} cromona (**108.d**)

7.6. Elucidação estrutural do composto obtido na reacção de desidrogenação com DDQ da 2-{6-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-7-(4-metoxifenil)quinazolil]} cromona



Para a elucidação estrutural do composto (**110.c**) recorreu-se à caracterização por RMN de ^1H e ^{13}C , a estudos de RMN bidimensional homo e heteronucleares e espectrometria de massa por FAB^+ .

As principais características do espectro de RMN de ^1H deste composto (**Figura 98**) são:

- a ausência de sinais na zona alifática;
- a presença de dois sinais em forma de singuleto que surgem a δ 8,01 ppm e δ 8,51 ppm, correspondente à ressonância dos prótons H-5' e H-8', respectivamente;
- e a ausência do sinal devido ao grupo metilo na posição C-2'.

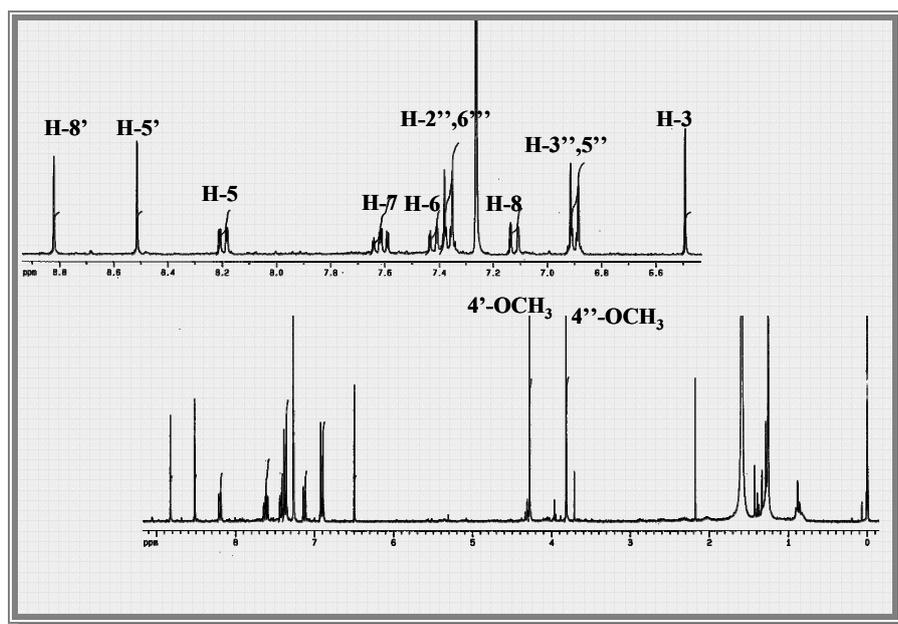


Figura 98 - Espectro de RMN de ^1H do composto (**110.c**)

O espectro de RMN de ^1H é bastante similar ao do composto pretendido, a 2-[6-(2-metil-4-metoxi-7-(4-metoxifenil)quinazolil)cromona **101.c**, no entanto, a ausência do sinal devido aos prótons do grupo metilo em C-2' sugere que esse grupo sofreu alguma transformação. Pela análise dos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , HSQC e HMBC verificou-se que o grupo metilo na posição C-2' sofreu oxidação provavelmente formando um grupo ácido carboxílico, dado que os sinais dos prótons de grupos ácido carboxílicos não são facilmente observados nos espectros de RMN de ^1H e não se observa qualquer outro sinal no espectro de RMN de ^1H do composto **110.c**. No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 99**) do composto são identificados todos os sinais da estrutura proposta com o recurso aos espectros de HSQC e HMBC. A δ 177,8 ppm surge um sinal de baixa intensidade que poderá ser correspondente à ressonância do carbono pertencente ao grupo ácido

carboxílico, uma vez que surge próximo do valor calculado para a ressonância de carbonos carboxílicos.

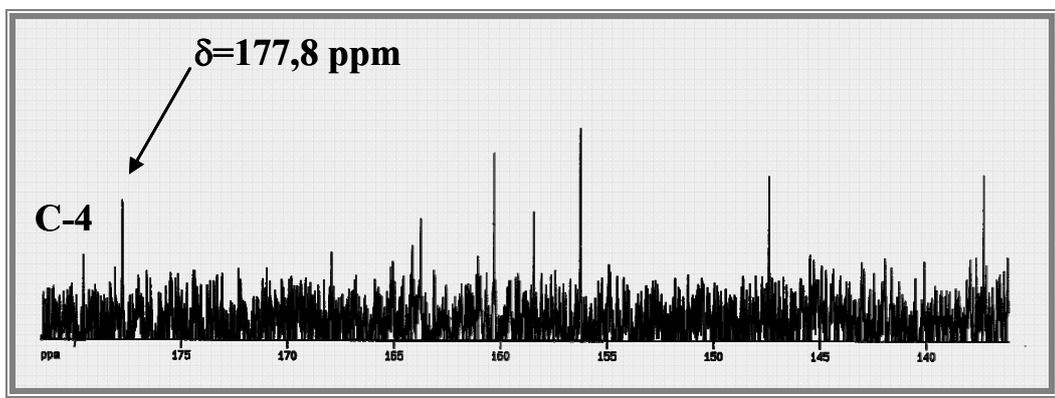


Figura 99 – Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C do composto (110.c)

O espectro de massa por FAB+ (**Figura 100**), usando como matriz o NBA, apresenta um pequeno pico de massa igual à do ião molecular do composto com a estrutura proposta (m/z 454) de intensidade 3% o que também aponta para a estrutura apresentada.

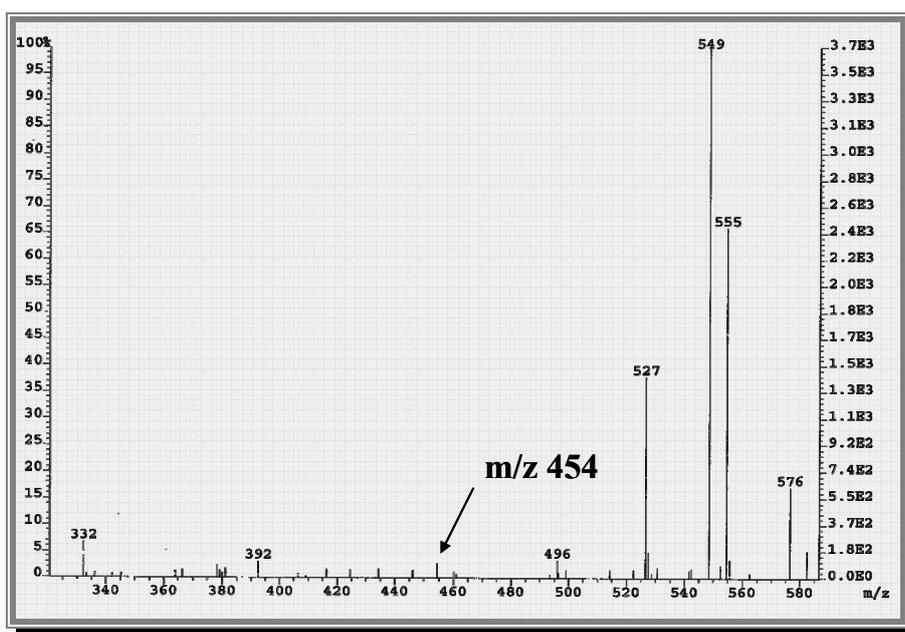


Figura 100 - Ampliação do espectro de massa por FAB+ do composto (110.c)

Parte IV

Procedimento Experimental

Parte IV – Procedimento Experimental

1. Reagentes e equipamento utilizados	239
2. Síntese de 2-estirilcromonas utilizadas no presente trabalho.....	240
2.1. Protecção dos reagentes de partida.....	240
2.1.1. Monobenzilação da 2',6'-di-hidroxiacetofenona e da 2',4'-di-hidroxiacetofenona	240
2.1.2. Dibenzilação da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona	241
2.1.3. Benzilação do ácido 3,4-di-hidroxicinâmico.....	241
2.2. Obtenção de 2-estirilcromonas pelo método de Baker-Venkataraman	242
2.2.1. Cinamoilação de 2'-hidroxiacetofenonas	242
2.2.2. Síntese de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadien-1-onas	244
2.2.3. Síntese de 2-estirilcromonas.....	245
2.3. Obtenção de 5-hidroxi-2-estirilcromonas.....	247
2.3.1. Obtenção da 5-hidroxi-2-estirilcromona pelo método da condensação aldólica/ciclização oxidativa.....	247
2.3.1.1. Síntese da 2'-benziloxi-6'-hidroxi-2-cinamilidenoacetofenona.....	247
2.3.1.2. Síntese da 5-hidroxi-2-estirilcromona	247
2.3.2. Desbenzilação de 5-benziloxi-2-estirilcromonas.....	248
3. Síntese de sulfonas	249
3.1. Obtenção de benzossulfonas.....	249
3.1.1. Síntese do 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[<i>c</i>]tiofeno.....	249
3.1.2. Síntese do 2,2-dióxido de 4,7-dimetoxi-1,3-di-hidrobenzo[<i>c</i>]tiofeno.....	249
3.2. Obtenção do 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-di-hidrotieno[4,3- <i>d</i>]pirimidina	250
3.2.1. Síntese do 2-metil-3 <i>H</i> -5,7-di-hidrotieno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-4-ona	250
3.2.2. Metilação da 2-metil-3 <i>H</i> -5,7-di-hidrotieno[4,3- <i>d</i>]pirimidina-4-ona	250
3.2.3. Síntese do 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-di-hidrotieno[4,3- <i>d</i>]pirimidina	251

4. Transformações de Diels-Alder	252
4.1. Reacções de Diels-Alder de 2-estirilcromonas com <i>o</i> -quinobenzodimetanos	252
4.1.1. Síntese de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas.....	252
4.1.2. Síntese de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas	254
4.1.3. Síntese de 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)- 1,2,3,4-tetra-hidro-5,8- dimetoxinaftil]}benziloxicromonas	257
4.2. Reacção de Diels-Alder de 2-estirilcromonas com 2-metil-4-metoxi-5,6- dimetilenopirimidina	261
4.2.1. Síntese de 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra- hidroquinazolil)]cromonas e de 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4- metoxiquinazolil)]cromonas	261
4.2.2. Síntese de 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5- hidroxicromonas e de 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5- hidroxicromonas	266
5. Desidrogenação dos cicloaductos sintetizados	272
5.1. Síntese de 2-[2-(3-aryl-naftil)]cromonas	272
5.2. Síntese de 2-[2-(3-aryl-naftil)]-5-hidroxicromonas	274
5.4. Síntese de 2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxinaftil]}hidroxicromonas....	281
5.5. Desidrogenação de 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4- metoxiquinazolil)]cromonas e de 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4- metoxiquinazolil)]cromonas	283

1. Reagentes e equipamento utilizados

➤ Os reagentes utilizados nas transformações estudadas e nas operações de purificação eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, purificados por destilação.

➤ A piridina foi seca por aquecimento a refluxo sobre hidróxido de sódio e destilada em seguida.

➤ A *N,N*-dimetilformamida foi seca por refluxo sobre sulfato de magnésio anidro e destilada a pressão reduzida.

➤ O etanol e metanol foram secos por refluxo sobre palhetas de magnésio e iodo durante 1 a 2 horas e destilados de seguida.

➤ O 1,4-dioxano foi seco por refluxo sobre sódio metálico durante 1 hora e destilado em seguida.

➤ A evolução das reacções foi seguida por cromatografia de camada fina (tlc), usando pequenas folhas plastificadas, revestidas de sílica gel 60 F₂₅₄ da Merk ou sílica gel 60 NHR/UV₂₅₄ da Macherey Nigel.

➤ As purificações em cromatografia de camada fina preparativa foram efectuadas em placas de vidro, (20 x 20 cm), previamente revestidas com uma camada de sílica gel 60 GF₂₅₄ da Merck, com uma espessura de 0,5 mm e secas durante 12-16 horas. As placas foram observadas à luz ultravioleta, a λ 254 e/ou 366 nm.

➤ Os eluentes usados nas purificações por cromatografia em camada fina são referidos em cada caso, mencionando-se também a proporção volumétrica dos vários componentes dos eluentes mistos.

➤ As purificações por cromatografia de coluna foram efectuadas em colunas de sílica gel 60 da Merck, de granulometria 70-230 mesh ou 230-400 mesh.

➤ Os valores dos pontos de fusão foram determinados num aparelho de placa aquecida Reichert, modelo Thermovar e não foram corrigidos.

➤ Os espectros de massa de impacto electrónico foram efectuados num espectrómetro VG Autospec Q, operando a 70 eV. Os espectros de massa de ionização por bombardeamento de iões rápido (positivo) foram efectuados no mesmo espectrómetro,

operando a 20KV, com um canhão de iões de cézio e usando como matriz o álcool 3-nitrobenzílico (NBA) ou o tioglicerol. Os dados obtidos a partir dos espectros de massa são apresentados em termos de razão massa/carga dos iões correspondentes e entre parêntesis a intensidade relativa.

➤ Os espectros de RMN foram obtidos em aparelhos Bruker AMX 300 e Avance 300, operando a uma frequência de 300,13 MHz para ^1H e de 75,47 MHz para ^{13}C e outros num Bruker Avance 500 operando a 500,13 MHz para ^1H e 125,76 MHz para ^{13}C . Foi utilizado o tetrametilsilano como padrão interno. Os desvios químicos (δ , ppm) indicados para cada composto foram obtidos, à temperatura ambiente e em solução de clorofórmio deuterado. Nos casos em que não foi possível a utilização de clorofórmio deuterado, indica-se o solvente utilizado. Nas caracterizações efectuadas por RMN de protão indica-se além do desvio químico, a multiplicidade dos sinais, a intensidade e as correspondentes constantes de acoplamento (J , Hz).

➤ A análise elementar dos compostos sintetizados foi efectuada num aparelho de microanálise elementar Carlo Erba 1108 ou num analisador CHNS Leco 932.

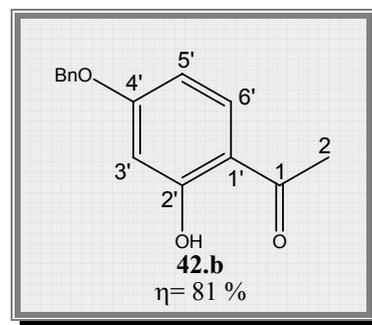
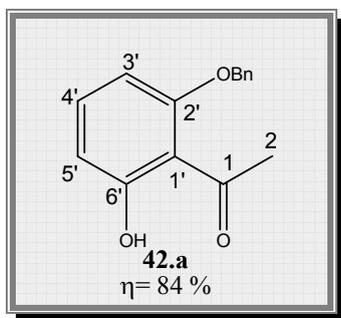
➤ As reacções sob radiação de microondas foram realizadas num aparelho de microondas Ethos SYNTH Microwave (Milestone Inc.).

Parte I

2. Síntese de 2-estirilcromonas utilizadas no presente trabalho

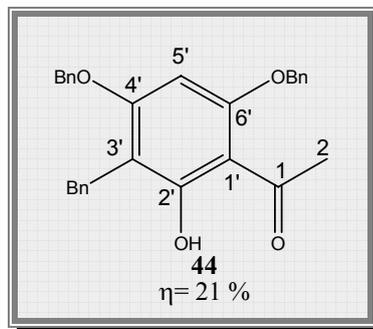
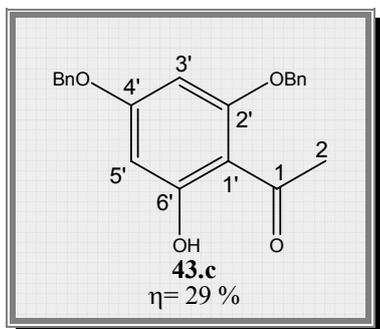
2.1. Protecção dos reagentes de partida

2.1.1. Monobenzilação da 2',6'-di-hidroxiacetofenona e da 2',4'-di-hidroxiacetofenona



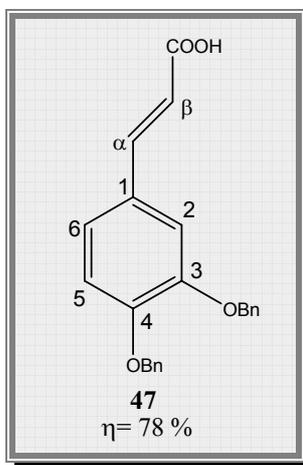
A 2'-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona (**42.a**) e a 4'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenona (**42.b**) foram sintetizadas segundo o método descrito na literatura.⁴⁷

2.1.2. Dibenzilação da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona



A acetofenona (**43.c**) foi sintetizada segundo o método descrito na literatura referida⁴⁷ para a dibenzilação de hidroxiacetofenonas obtendo-se a 2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxiacetofenona (**43.c**) pretendida e a 3'-benzil-4',6'-dibenziloxi-2'-hidroxiacetofenona (**44**) com os rendimentos acima apresentados. Estes dois produtos da reacção apresentam um Rf muito próximo, por essa razão a sua separação não foi possível recorrendo à cromatografia, recorrendo-se em alternativa à cristalização selectiva e sucessiva em hexano. A eficiência deste método deve-se ao facto do composto pretendido (**43.c**) apresentar uma baixa solubilidade neste solvente enquanto que o composto **44** é relativamente solúvel. A sua caracterização estrutural não é apresentada neste trabalho uma vez que também se encontra descrita na literatura.⁴⁷

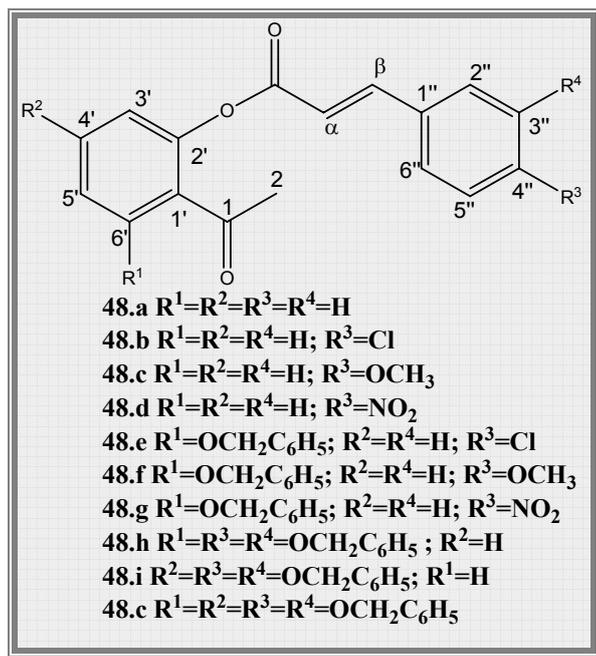
2.1.3. Benzilação do ácido 3,4-di-hidroxicinâmico



O ácido 3,4-dibenziloxicinâmico (**47**) foi sintetizado em duas fases, a benzilação e a hidrólise do grupo éster, seguindo o procedimento descrito na literatura.⁴⁷

2.2. Obtenção de 2-estirilcromonas pelo método de Baker-Venkataraman

2.2.1. Cinamoilação de 2'-hidroxiacetofenonas



Os compostos (**48.a-d**) foram sintetizados segundo o procedimento descrito na literatura¹³⁷ para a síntese de 2'-cinamoiloxiacetofenonas. Os rendimentos obtidos foram: **48.a** 79%; **48.b** 76%; **48.c** 56%; e **48.d** 96%.

O composto (**48.f**) foi sintetizado pelo procedimento descrito na literatura²⁹ para a cinamoilação da 2'-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona. O rendimento obtido foi de 51%.

Os compostos (**48.h-j**) foram sintetizados pelo método descrito na literatura⁴⁷ para a cinamoilação da 4'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenona, 2'-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona e 2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxiacetofenona. Os rendimentos obtidos foram: **48.h**, 53%; **48.i**, 53%; e **48.j**, 89%.

Os compostos (**48.e** e **48.g**) foram sintetizados segundo o procedimento descrito na literatura¹³⁷ e com rendimentos de 65% (**48.e**); e 72% (**48.g**):

2'-benziloxi-6'-(4-clorocinamoiloxi)acetofenona (**48.e**)

cristais brancos rosados (cristalizado em etanol); p.f. 109-111 °C

RMN de ^1H : δ = 2,52 (s, 3H, H-2); 5,14 (s, 2H, 2'-OCH₂C₆H₅); 6,55 (d, 1H, *J* 16,0 Hz, H- α); 6,81 (d, 1H, *J* 8,2 Hz, H-5'); 6,90 (d, 1H, *J* 8,4 Hz, H-3'); 7,36 (dd, 1H, *J* 8,4 e 8,2 Hz, H-4'); 7,35-7,40 (m, 5H, 2'-OCH₂C₆H₅); 7,38 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3'',5''); 7,50 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-2'',6''); 7,78 (d, 1H, *J* 16,0 Hz, H- β).

RMN de ^{13}C : δ = 31,8 (C-2); 70,8 (2'-OCH₂C₆H₅); 110,0 (C-3'); 115,4 (C-5'); 117,2 (C- α); 124,8 (C-1'); 127,3 (C-2,6 de 2'-OCH₂C₆H₅); 128,2 (C-4 de 2'-OCH₂C₆H₅); 128,7 (C-3,5 de 2'-OCH₂C₆H₅); 129,2 (C-3'',5''); 129,5 (C-2'',6''); 131,0 (C-4'); 132,5 (C-1''); 136,0 (C-1 de 2'-OCH₂C₆H₅); 136,7 (C-4''); 145,6 (C- β); 147,6 (C-6'); 156,5 (C-2'); 164,9 (C=O); 200,6 (C-1).

Análise Elementar: Encontrado: C, 70,86%, H, 4,72%.

Calculado para C₂₄H₁₉ClO₄: C, 70,85%, H, 4,71%.

2'-benziloxi-6'-(4-nitrocinaoíloxi)acetofenona (48.g)

cristais brancos em forma de agulhas (cristalizado em etanol); p.f. 128-130 °C

RMN de ^1H : δ = 2,53 (s, 3H, H-2); 5,14 (s, 2H, 2'-OCH₂C₆H₅); 6,70 (d, 1H, *J* 16,0 Hz, H- α); 6,81 (d, 1H, *J* 8,2 Hz, H-5'); 6,93 (d, 1H, *J* 8,4 Hz, H-3'); 7,38 (dd, 1H, *J* 8,4 e 8,2 Hz, H-4'); 7,35-7,40 (m, 5H, 2'-OCH₂C₆H₅); 7,71 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-2'',6''); 7,85 (d, 1H, *J* 16,0 Hz, H- β); 8,26 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3'',5'').

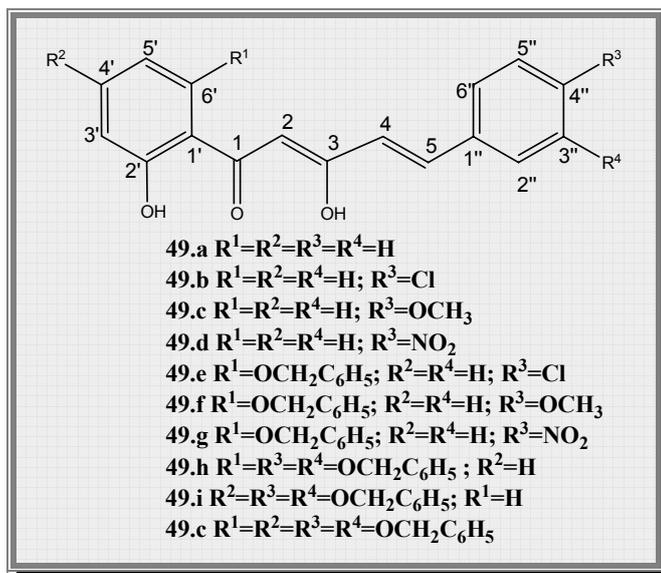
RMN de ^{13}C : δ = 31,8 (C-2); 70,9 (2'-OCH₂C₆H₅); 110,2 (C-3'); 115,2 (C-5'); 121,0 (C- α); 124,1 (C-3'',5''); 124,5 (C-1'); 127,3 (C-2,6 de 2'-OCH₂C₆H₅); 128,2 (C-4 de 2'-OCH₂C₆H₅); 128,6 (C-3,5 de 2'-OCH₂C₆H₅); 128,9 (C-2'',6''); 131,2 (C-4'); 135,8 (C-1 de 6'-OCH₂C₆H₅); 140,0 (C-1''); 143,9 (C- β); 147,5 (C-6'); 148,6 (C-4''); 156,7 (C-2'); 164,2 (C=O); 200,4 (C-1).

EM (IE) m/z (int. rel.): 417 (M⁺, 1); 312 (3); 241 (25); 224 (13); 176 (32); 130 (11); 102 (10); 91 (100); 65 (4).

Análise Elementar: Encontrado: C, 69,06%, H, 4,59%, N, 3,36%.

Calculado para C₂₄H₁₉NO₆: C, 69,08%, H, 4,26%, N, 3,31%.

2.2.2. Síntese de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadien-1-onas



Os compostos (**49.a-d**, **49.f** e **49.h-j**) foram sintetizados segundo o procedimento descrito na literatura¹³⁷ para a síntese de 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadien-1-onas. No caso do composto **49.b** reduziu-se para metade os equivalentes molares de hidróxido de sódio adicionados e reduziu-se o tempo de reacção para 1 hora. Os rendimentos obtidos foram: **49.a**, 87%; **49.b**, 77%; **49.c**, 98%; **49.d**, 76%; **49.f**, 83%; **49.h**, 77%; **49.i**, 63%; e **49.j**, 44%.

Os compostos (**49.e** e **49.g**) foram sintetizados segundo o procedimento descrito na literatura¹³⁷ e com rendimentos de 93% (**49.e**); e 58% (**49.g**):

1-(2-benziloxi-6-hidroxifenil)-5-(4-clorofenil)-3-hidroxi-2,4-pentadien-1-ona (**49.e**)

Cristais alaranjados (cristalizado em etanol); p.f. 121-123 °C

RMN de ¹H: $\delta=$ 5,16 (s, 2H, 6'-OCH₂C₆H₅); 6,11 (dd, 1H, J 15,7 e 1,0 Hz, H-4); 6,50 (dd, 1H, J 8,2 e 0,8 Hz, H-3'); 6,62 (dd, 1H, J 8,4 e 0,8 Hz, H-5'); 6,86 (s, 1H, H-2); 7,34 (dd, 1H, J 8,2 e 8,4 Hz, H-4'); 7,44-7,54 (m, 9H, H-2'',3'',5'',6'' e 6'-OCH₂C₆H₅); 7,42 (d, 1H, J 15,7 Hz, H-5).

RMN de ¹³C: $\delta=$ 71,3 (6'-OCH₂C₆H₅); 102,8 (C-3'); 104,3 (C-2); 110,6 (C-1'); 111,5 (C-5'); 123,4 (C-4); 128,1 (C-2,6 de 6'-OCH₂C₆H₅); 128,4 (C-4 de 6'-OCH₂C₆H₅); 128,7 (C-3'',5''); 128,9 (C-3,5 de 6'-OCH₂C₆H₅); 129,1 (C-2'',6''); 129,6 (C-4''); 133,7 (C-1''); 135,3 (C-4'); 136,0 (C-1 de 6'-OCH₂C₆H₅); 137,2 (C-5); 159,5 (C-2'); 164,4 (C-6'); 173,5 (C-3); 195,2 (C-1).

Análise Elementar: Encontrado: C, 70,62%, H, 4,70%.

Calculado para C₂₄H₁₉ClO₄: C, 70,85%, H, 4,71%.

1-(6-benziloxi-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-5-(4-nitrofenil)-2,4-pentadien-1-ona (49.g)

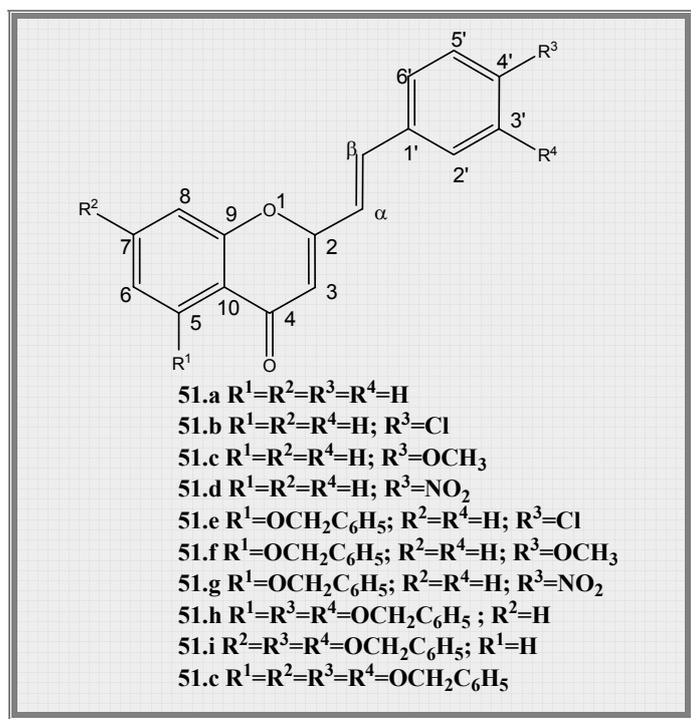
cristais alaranjados (cristalizado em etanol) ; p.f. 150-152 °C

RMN de ¹H: δ= 5,16 (s, 2H, 6'-OCH₂C₆H₅); 6,21 (d, 1H, *J* 15,8 Hz, H-4); 6,51 (d, 1H, *J* 8,2 Hz, H-5'); 6,63 (d, 1H, *J* 8,2 Hz, H-3'); 6,92 (s, 1H, H-2); 7,36 (t, 1H, *J* 8,2 Hz, H-4'); 7,44-7,49 (m, 5H, 6'-OCH₂C₆H₅); 7,49 (d, 1H, *J* 15,8 Hz, H-5); 7,54 (d, 2H, *J* 8,9 Hz, H-2'',6''); 8,25 (d, 2H, *J* 8,9 Hz, H-3'',5'').

RMN de ¹³C: δ= 71,3 (6'-OCH₂C₆H₅); 102,8 (C-5'); 105,4 (C-2); 110,6 (C-1'); 111,6 (C-3'); 124,1 (C-3'',5''); 127,2 (C-4); 128,1 (C-2,6 de 6'-OCH₂C₆H₅); 128,2 (C-2'',6''); 128,4 (C-4 de 6'-OCH₂C₆H₅); 128,7 (C-3,5 de 6'-OCH₂C₆H₅); 135,3 (C-5); 135,8 (C-4'); 136,0 (C-1 de 6'-OCH₂C₆H₅); 141,5 (C-1''); 147,9 (C-4''); 159,7 (C-6'); 164,6 (C-2'); 171,8 (C-3); 195,8 (C-1).

EM (IE) m/z (int. rel.): 417 (M⁺, 7); 326 (13); 176 (11); 137 (6); 91 (100); 65 (4).

2.2.3. Síntese de 2-estirilcromonas



Os compostos (**51.a-d**) foram sintetizados segundo o procedimento descrito na literatura¹³⁷ para a síntese de 2-estirilcromonas. Os rendimentos obtidos foram: **51.a**, 85%; **51.b**, 94%; **51.c**, 89%; e **51.d**, 84%.

O composto (**51.f**) foi sintetizado pelo procedimento descrito na literatura²⁹ para a síntese de 5-benziloxi-2-estirilcromonas. O rendimento obtido foi de 91%.

Os compostos (**51.h-j**) foram sintetizados pelo método descrito na literatura⁴⁷ para a síntese da benziloxi-2-estirilcromonas. Os rendimentos obtidos foram: **51.h**, 52%; **51.i**, 80%; e **51.j**, 82%.

Os compostos (**51.e** e **51.g**) foram sintetizados segundo o procedimento descrito na literatura¹³⁷ e com rendimentos de 91% (**51.e**); e 70% (**51.g**):

5-benziloxi-4'-cloro-2-estirilcromona (51.e)

Cristais amarelados (cristalizado em etanol); p.f. 169-171 °C

RMN de ¹H: δ= 5,28 (s, 2H, 5-OCH₂C₆H₅); 6,24 (s, 1H, H-3); 6,71 (d, 1H, *J* 16,4 Hz, H-α); 6,84 (d, 1H, *J* 8,1 Hz, H-6); 7,10 (dd, 1H, *J* 8,4 e 0,8 Hz, H-8); 7,30 (t, 1H, *J* 7,9 Hz, H-4 de 5-OCH₂C₆H₅); 7,33-7,43 (m, 2H, H-3,5 de 5-OCH₂C₆H₅); 7,38 (d, 2H, *J* 8,5 Hz, H-2'',6''); 7,49 (d, 1H, *J* 16,4 Hz, H-β); 7,50 (d, 2H, *J* 8,5 Hz, H-3'',5''), 7,52 (dd, 1H, *J* 8,4 e 8,1 Hz, H-7); 7,63 (d, 2H, *J* 7,1 Hz, H-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅).

RMN de ¹³C: δ= 70,8 (5-OCH₂C₆H₅); 108,3 (C-6); 110,2 (C-8); 112,5 (C-3); 115,2 (C-10); 120,5 (C-α); 126,5 (C-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅); 127,6 (C-4 de 5-OCH₂C₆H₅); 128,6 (C-3',5'); 128,7 (C-3,5 de 5-OCH₂C₆H₅); 129,2 (C-2',6'); 133,6 (C-1'); 133,7 (C-7); 134,8 (C-β); 135,4 (C-4'); 136,5 (C-1 de 5-OCH₂C₆H₅); 158,0 (C-5); 158,6 (C-9); 159,1 (C-2); 178,1 (C-4).

EMAR (IE): Encontrado: 388,0859;

Calculado para C₂₄H₁₇ClO₃: 388,0866.

5-benziloxi-4'-nitro-2-estirilcromona (51.g)

sólido amarelo (cristalizado em etanol) ; p.f. 181-183 °C

RMN de ¹H: δ= 5,29 (s, 2H, 5-OCH₂C₆H₅); 5,29 (s, 1H, H-3); 6,87 (d, 1H, *J* 7,5 Hz, H-6); 6,88 (d, 1H, *J* 16,6 Hz, H-α); 7,11 (dd, 1H, *J* 8,4 e 0,6 Hz, H-8); 7,31 (t, 1H, *J* 7,4 Hz, H-4 de 5-OCH₂C₆H₅); 7,41 (t, 2H, *J* 7,4 Hz, H-3,5 de 5-OCH₂C₆H₅); 7,55 (dd, 1H, *J* 8,4 e 7,5 Hz, H-7); 7,58 (d, 1H, *J* 16,6 Hz, H-β); 7,62 (d, 2H, *J* 7,4 Hz, H-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅); 7,72 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2'',6''); 8,28 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3'',5'').

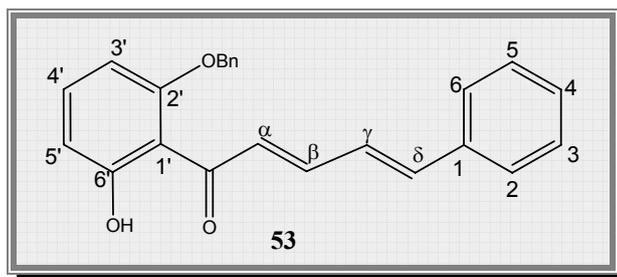
RMN de ^{13}C : δ = 70,8 (5-OCH₂C₆H₅); 108,5 (C-6); 110,2 (C-8); 113,8 (C-3); 115,3 (C-10); 124,3 (C- α e C-3',5'); 126,6 (C-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅); 127,7 (C-4 de 5-OCH₂C₆H₅); 128,0 (C-2',6'); 128,6 (C-3,5 de 5-OCH₂C₆H₅); 133,3 (C- β); 133,9 (C-7); 136,4 (C-1 de 5-OCH₂C₆H₅); 141,3 (C-1'); 148,0 (C-4'); 158,0 (C-9); 158,2 (C-2); 158,6 (C-5); 177,9 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 399 (M⁺, 39); 382 (19); 352 (10); 309 (7); 293 (33); 276 (10); 246 (6); 91 (100); 65 (11).

2.3. Obtenção de 5-hidroxi-2-estirilcromonas

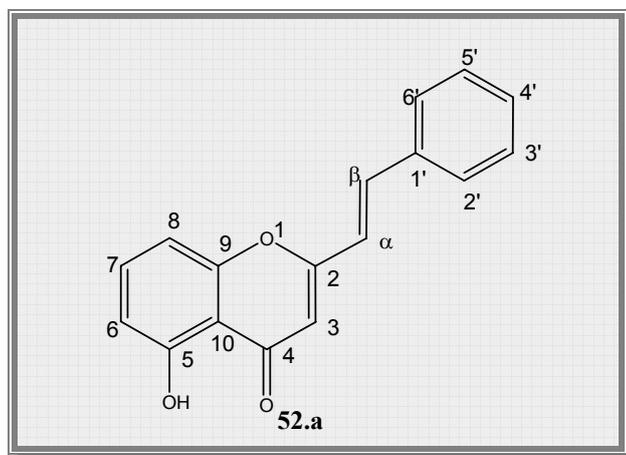
2.3.1. Obtenção da 5-hidroxi-2-estirilcromona pelo método da condensação aldólica/ciclização oxidativa

2.3.1.1. Síntese da 2'-benziloxi-6'-hidroxi-2-cinamilidenoacetofenona



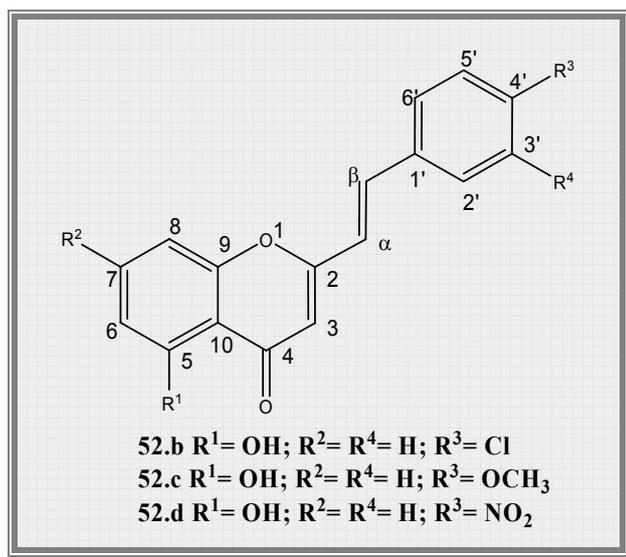
O composto **53** foi sintetizado pelo procedimento descrito na literatura²⁹ para a síntese de cinamilidenoacetofenonas, com um rendimento de 89%.

2.3.1.2. Síntese da 5-hidroxi-2-estirilcromona



A 5-hidroxi-2-estirilcromona (**52.a**) foi sintetizada segundo o método apresentado na literatura²⁹ para a síntese de 5-hidroxi-2-estirilcromonas por ciclização oxidativa de 6'-hidroxi-2-cinamilidenoacetofenonas. O rendimento obtido foi de 66%.

2.3.2. Desbenzilação de 5-benziloxi-2-estirilcromonas



Estes compostos foram sintetizados segundo o procedimento descrito na literatura²⁹ para a desbenzilação de 5-benziloxi-2-estirilcromonas. Os rendimentos obtidos foram: (**52.b**), 93%; (**52.c**), 62%; e (**52.d**), 94%. A caracterização estrutural de **52.d** ainda não foi reportada, por isso a descreve-se neste trabalho:

5-hidroxi-4'-nitro-2-estirilcromona (52.d)

sólido amarelo (cristalizado em etanol), p. f. 273-275 °C

RMN de ¹H: δ= 6,34 (s, 1H, H-3); 6,83 (dd, 1H, *J* 8,2 e 0,6 Hz, H-6); 6,91 (d, 1H, *J* 16,0 Hz, H-α); 6,99 (dd, 1H, *J* 8,4 e 0,6 Hz, H-8); 7,57 (dd, 1H, *J* 8,4 e 8,2 Hz, H-7); 7,67 (d, 1H, *J* 16,0 Hz, H-β); 7,75 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2'',6''); 8,30 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3'',5''); 12,46 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ¹³C: 106,9 (C-8); 110,6 (C-3); 111,0 (C-10); 111,7 (C-6); 123,8 (C-α); 124,3 (C-3',5'); 128,3 (C-2',6'); 134,9 (C-β); 135,8 (C-7); 140,8 (C-1'); 148,2 (C-4'); 156,1 (C-9); 160,9 (C-5); 161,4 (C-2); 183,5 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 309 (M⁺, 100); 291 (5); 262 (19); 245 (8); 234 (6); 205 (3); 189 (11); 178 (6); 152 (3); 136 (19); 127 (8); 115 (6); 108 (31); 77 (7); 63 (8).

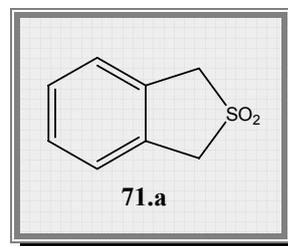
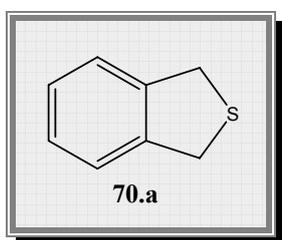
EMAR (IE): Encontrado: 309,0640;

Calculado para C₁₇H₁₁NO₅: 309,0637.

3. Síntese de sulfonas

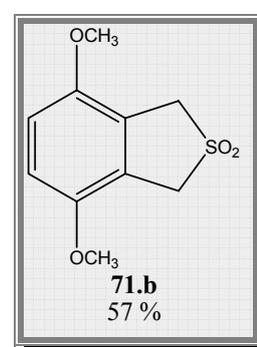
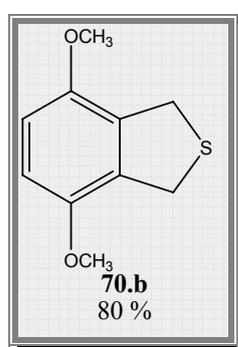
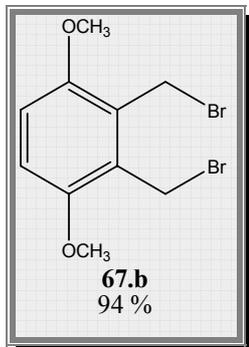
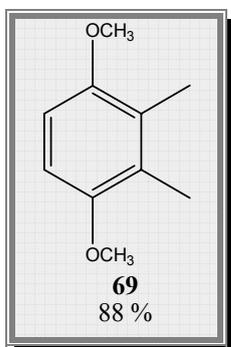
3.1. Obtenção de benzossulfonas

3.1.1. Síntese do 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno



O 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno (**70.a**) foi sintetizado pelo procedimento descrito na literatura⁴⁸. Este foi obtido sob a forma de um óleo amarelado e o rendimento da reação considerado quantitativo. O 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno (**71.a**) foi obtido por oxidação do 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno.⁴⁹ O rendimento global da síntese foi 70%.

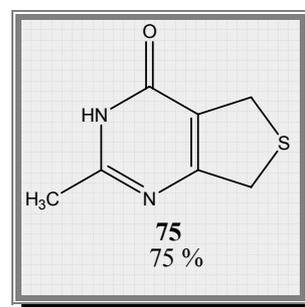
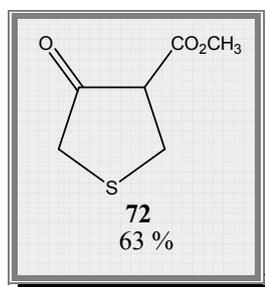
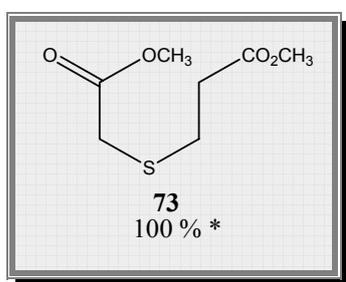
3.1.2. Síntese do 2,2-dióxido de 4,7-dimetoxi-1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno



A síntese do 2,2-dióxido de 4,7-dimetoxi-1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno (**71.b**) foi realizada pelo procedimento descrito na literatura⁴⁹. Os rendimentos obtidos para os compostos intermediários e o composto final desta síntese são os acima apresentados.

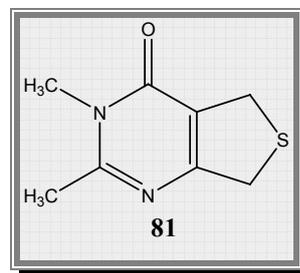
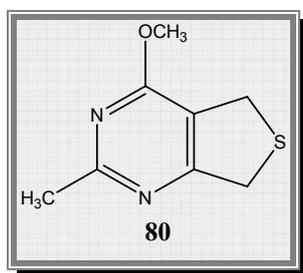
3.2. Obtenção do 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-di-hidrotieno[4,3-*d*]pirimidina

3.2.1. Síntese do 2-metil-3*H*-5,7-di-hidrotieno[4,3-*d*]pirimidina-4-ona



A 2-metil-3*H*-5,7-di-hidrotieno[4,3-*d*]pirimidina-4-ona (**75**) foi sintetizada pelo método descrito na literatura⁴⁸. Os rendimentos obtidos para os compostos intermediários e o composto final desta síntese são os acima apresentados (* não foi calculado o rendimento considerando-se que a reacção ocorre quantitativamente).

3.2.2. Metilação da 2-metil-3*H*-5,7-di-hidrotieno[4,3-*d*]pirimidina-4-ona

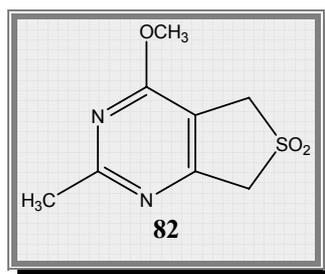


A uma solução de 2-metil-3*H*-5,7-di-hidrotieno[4,3-*d*]pirimidina-4-ona (**75**) (1,00 g; 5,99 mmol) em acetona (300 ml), adicionou-se carbonato de potássio (1,60 g; 11,98 mmol) e sulfato de dimetilo (0,12 ml; 5,99 mmol). A mistura foi deixada em refluxo, sob

atmosfera de azoto, durante 24 horas. Após este período, deixou-se arrefecer a mistura reaccional e de seguida filtrou-se o carbonato de potássio, lavando-se de seguida com acetona. A solução orgânica foi evaporada à secura obtendo-se um resíduo sólido amarelado. Este foi dissolvido em diclorometano e purificado por coluna de sílica gel de granulometria mais fina utilizando como eluente a mistura diclorometano/éter de petróleo na proporção (6:4). Foram recolhidas duas fracções: a 2-metil-4-metoxi-5,7-dihidrotieno[4,3-*d*]pirimidina (**80**) (22%) e a 2,3-dimetil-3*H*-5,7-di-hidrotieno[4,3-*d*]pirimidina-4-ona (**81**) (69%).

A caracterização estrutural destes compostos não é apresentada neste trabalho uma vez que já se encontra descrita na literatura.⁴⁸

3.2.3. Síntese do 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-di-hidrotieno[4,3-*d*]pirimidina



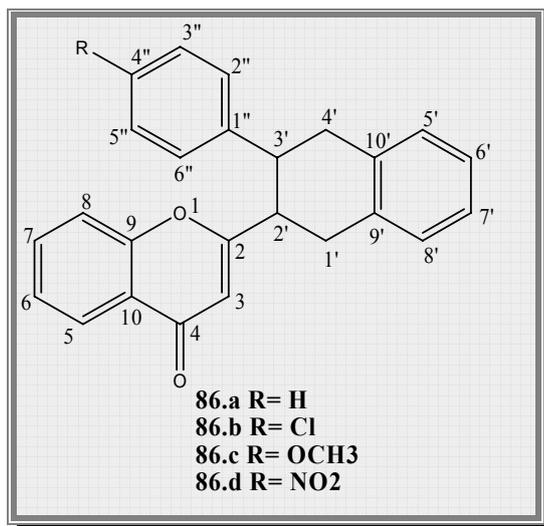
A síntese do 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-di-hidrotieno[4,3-*d*]pirimidina (**82**) foi realizada segundo procedimento descrito na literatura para a oxidação das dihidrotienopirimidinas.⁴⁸

Parte II

4. Transformações de Diels-Alder

4.1. Reacções de Diels-Alder de 2-estirilcromonas com *o*-quinobenzodimetanos

4.1.1. Síntese de 2-[2-(3-aryl-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas



2-[2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromona (86.a)

A uma solução de 2-estirilcromona **51.a** (0,10 g; $4,03 \times 10^{-1}$ mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (10 ml), adicionou-se 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenzo[*c*]tiofeno **71.a** (0,102 g; $6,05 \times 10^{-1}$ mmol). A mistura reaccional foi deixada sob refluxo num banho de areia a 250 °C, com agitação magnética e em atmosfera de azoto, durante 10 horas. Após este período adicionou-se à mistura mais 0,5 equivalentes molares de sulfona **71.a**. Decorridas 24 horas desde o início da reacção, desligou-se o aquecimento e deixou-se arrefecer a mistura reaccional. Procedeu-se inicialmente a uma cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com etér de petróleo para eliminar o 1,2,4-triclorobenzeno. De seguida, eluiu-se com uma mistura de diclorometano/éter de petróleo na proporção de 7:3. Foi recolhida uma fracção principal: a 2-[2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromona (**86.a**) (0,126 g; 89%).

2-[2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromona (86.a)

89%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano), p. f. *lit.* 141-143 °C, p.f. 143-145 °C

As restantes 2-[2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromonas (**86.b-d**) foram obtidas de acordo com o procedimento descrito anteriormente para a síntese da 2-[2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromona (**86.a**), em alguns casos foi recuperada alguma 2-estirilcromona de partida. Os rendimentos obtidos e a percentagem de 2-estirilcromona recuperada estão apresentados na Tabela seguinte:

Composto	Rendimento	2-Estirilcromona recuperada
86.b	76%	3%
86.c	62%	24%
86.d	80%	0%

*2-{2-[3-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]}cromona (**86.b**)*

76%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano), p. f. *lit.* 162-164 °C, p. f. 163-165 °C

*2-{2-[1,2,3,4-tetra-hidro-3-(4-metoxifenil)naftil]}cromona (**86.c**)*

62%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano), p.f. *lit.* 169-171 °C, p.f. 169-171 °C

*2-{2-[1,2,3,4-tetra-hidro-3-(4-nitrofenil)naftil]}cromona (**86.d**)*

80%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano), p.f. 195-197 °C

RMN de ¹H: δ= 3,14-3,37 (m, 5H, 2xH-1', H-2', 2xH-4'); 3,58 (ddd, 1H, H-3'); 6,09 (s, 1H, H-3); 7,13-7,24 (m, 4H, H-5',6',7',8'); 7,35 (m, 1H, H-6); 7,36 (dd, 1H, *J* 8,1 e 0,7 Hz, H-8); 7,39 (d, 2H, *J* 9,0 Hz, H-2'', 6''); 7,63 (dt, 1H, *J* 8,1 e 1,6 Hz, H-7); 8,08 (m, 1H, H-5); 8,08 (d, 2H, *J* 9,0 Hz, H-3'', 5'').

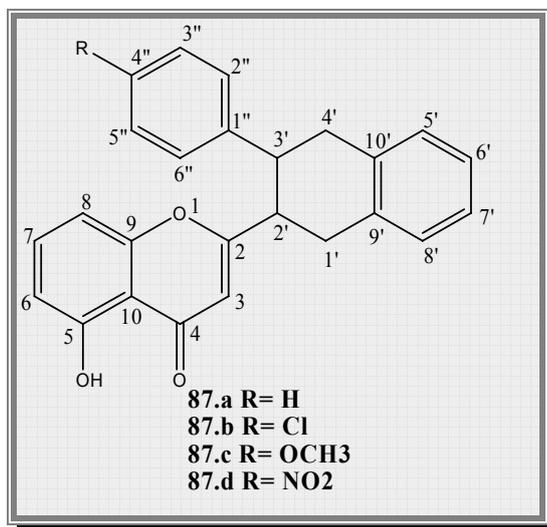
RMN de ¹³C: δ= 34,4 (C-4'); 37,5 (C-1'); 44,0 (C-3'); 45,9 (C-2'); 110,8 (C-3); 117,4 (C-8); 123,6 (C-10); 124,0 (C-3'', 5''); 125,2 (C-6); 125,7 (C-5); 126,6 (C-5',8'); 128,2 (C-2'', 6''); 128,6 (C-6' ou 7'); 128,7 (C-6' ou 7'); 133,7 (C-7); 133,8 (C-10'); 134,4 (C-9'); 146,9 (C-4''); 150,5 (C-1''); 156,1 (C-9); 169,1 (C-2); 177,8 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 397 (M⁺, 3); 281 (13); 261 (100); 238 (4); 192 (9); 160 (5); 141 (6); 121 (13); 116 (21); 104 (43); 92 (3); 78 (7).

Análise Elementar: Encontrado: C, 75,42%; H, 4,87%; N, 3,51%.

Calculado para C₂₅H₁₉NO₄: C, 75,55%; H, 4,82%; N, 3,52%.

4.1.2. Síntese de 2-[2-(3-*aryl*-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas



2-[2-(3-*fenil*-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromona (**87.a**)

A uma solução de 5-hidroxi-2-estirilcromona **52.a** (0,10 g; $3,79 \times 10^{-1}$ mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (10 ml), adicionou-se 2,2-dióxido de 1,3-di-hidrobenczo[*c*]tiofeno **71.a** (0,095 g; $5,68 \times 10^{-1}$ mmol). A mistura reaccional foi deixada sob refluxo num banho de areia a 250 °C, com agitação magnética e em atmosfera de azoto, durante 10 horas. Após este período adicionou-se à mistura mais 0,5 equivalentes molares de sulfona **71.a**. Decorridas 24 horas desde o início da reacção, desligou-se o aquecimento e deixou-se arrefecer a mistura reaccional. Procedeu-se inicialmente a uma cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com etér de petróleo para eliminar o 1,2,4-triclorobenzeno. De seguida, eluiu-se com uma mistura de diclorometano/éter de petróleo na proporção de 7:3. Foram recolhidas duas fracções principais: a 2-[2-(3-*fenil*-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromona (**87.a**) (0,106 g; 76%) e 5-hidroxi-2-estirilcromona **52.a** que não reagiu (0,009 g, 9%).

2-[2-(3-*fenil*-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromona (**87.a**)

70%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano); p. f. 138-140 °C

RMN de ^1H : δ = 3,22-3,44 (m, 6H, 2xH-1', H-2', H-3', 2xH-4'); 6,06 (s, 1H, H-3); 6,78 (d largo, 1H, J 8,3 Hz, H-6); 6,88 (d largo, 1H, J 8,3 Hz, H-8); 7,18-7,32 (m, 9H, H-5', H-6', H-7', H-8', 3'-C₆H₅); 7,52 (t, 1H, J 8,3 Hz, H-7); 12,49 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 34,5 (C-1'); 37,8 (C-4'); 44,0 (C-3'); 46,4 (C-2'); 106,6 (C-8); 109,2 (C-3); 110,4 (C-10); 111,1 (C-6); 126,2 (C-6' ou 7'); 126,4 (C-6' ou 7'); 127,0 (C-4''); 127,1 (C-3'', 5''); 128,6 (C-5', 8'); 128,7 (C-2'', 6''); 133,9 (C-9'); 135,0 (C-7); 135,3 (C-10'); 142,5 (C-1''); 156,5 (C-9); 160,6 (C-5); 171,7 (C-2); 183,2 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 368 (M⁺, 100); 277 (37); 263 (13); 252 (12); 193 (24); 178 (13); 149 (5); 137 (16); 115 (23); 104 (27); 91 (21); 71 (12); 57 (15).

Análise Elementar: Encontrado: C, 81,50%; H, 5,47%.

Calculado para C₂₅H₂₀O₃: C, 81,14%; H, 5,48%.

As restantes 2-[2-(3-aril-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromonas (**87.b-d**) foram obtidos de acordo com o procedimento descrito anteriormente para a síntese da 2-[2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromona (**87.a**). Os rendimentos obtidos e a percentagem de 2-estirilcromona recuperada estão apresentados na Tabela seguinte:

Composto	Rendimento	2-Estirilcromona recuperada
87.b	76%	5%
87.c	63%	20%
87.d	79%	0%

*2-{2-[3-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]}-5-hidroxicromona (**87.b**)*

72%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano) p.f. 118-120 °C

RMN de ^1H : δ = 3,18-3,30 (m, 5H, 2xH-1', H-2', 2xH-4'); 3,31-3,44 (ddd, 1H, H-3'); 5,99 (s, 1H, H-3); 6,73 (dd, 1H, J 8,3 e 0,6 Hz, H-6); 6,80 (dd, 1H, J 8,4 e 0,6 Hz, H-8); 7,11-7,25 (m, 4H, H-5', 6', 7', 8'); 7,12 (d, 2H, J 8,4 Hz, H-2'', 6''); 7,19 (d, 2H, J 8,4 Hz, H-3'', 5''); 7,46 (dd, 1H, J 8,3 e 8,4 Hz, H-7); 12,39 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 34,5 (C-1'); 37,7 (C-4'); 43,4 (C-3'); 46,2 (C-2'); 106,5 (C-8); 109,2 (C-3); 110,4 (C-10); 111,3 (C-6); 126,4 e 126,5 (C-6' e C-7'); 128,5 (C-2'', 6''); 128,58 e 128,64 (C-5' e C-8'); 128,9 (C-3'', 5''); 132,6 (C-4''); 133,7 (C-10'); 134,9 (C-9'); 135,1 (C-7); 141,0 (C-1''); 156,4 (C-9); 160,6 (C-5); 171,2 (C-2); 183,1 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 402 (M^{+} , 100); 368 (2); 297 (6); 286 (7); 277 (40); 263 (7); 227 (23); 202 (7); 192 (19); 176 (9); 165 (5); 149 (10); 137 (20); 125 (20); 115 (22); 104 (45); 91 (8); 78 (12).

2-{2-[1,2,3,4-tetra-hidro-3-(4-metoxifenil)naftil]}-5-hidroxicromona (87.c)

63%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano) p.f. 164-166 °C

RMN de 1H : δ = 3,12-3,24 (m, 4H, H-1', H-2', H-4'); 3,30-3,40 (m, 2H, H-3', H-1''); 3,73 (s, 3H, 4''OCH₃); 5,99 (s, 1H, H-3); 6,73 (dd, 1H, *J* 8,2 e 0,8 Hz, H-6); 6,75 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3'', 5''); 6,82 (dd, 1H, *J* 8,4 e 0,8 Hz, H-8); 7,10 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-2'', 6''); 7,13-7,21 (m, 4H, H-5', H-6', H-7', H-8'); 7,47 (dd, 1H, *J* 8,2 e 8,4 Hz, H-7); 12,43 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 34,6 (C-1'); 38,0 (C-4'); 43,1 (C-3'); 46,7 (C-2'); 106,6 (C-8); 109,3 (C-3); 110,5 (C-10); 111,1 (C-6); 114,1 (C-3'', 5''); 126,2 (C-6' ou 7'); 126,4 (C-6' ou 7'); 128,1 (C-2'', 6''); 128,6 (C-5' ou 8'); 129,0 (C-5' ou 8'); 134,0 (C-9' ou 10'); 134,5 (C-9' ou 10'); 135,0 (C-7); 135,5 (C-1''); 156,6 (C-9); 158,3 (C-4''); 160,6 (C-5); 171,9 (C-2); 183,3 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 398 (M^{+} , 100); 293 (3); 277 (2); 223 (24); 137 (3); 121 (85); 115 (13); 104 (9); 91 (2).

Análise Elementar: Encontrado: C, 78,25%; H, 5,56%.

Calculado para C₂₆H₂₂O₄: C, 78,37%; H, 5,57%.

2-{2-[1,2,3,4-tetra-hidro-3-(4-nitrofenil)naftil]}-5-hidroxicromona (87.d)

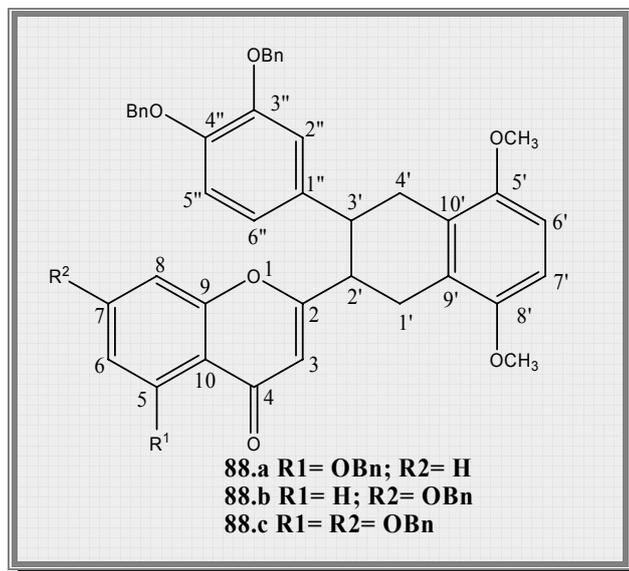
79%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano) p.f. 195-197 °C

RMN de 1H : δ = 3,18 (dd, 1H, *J* 12,2 e 5,5 Hz, H-1'a); 3,27 (dd, 1H, *J* 12,2 e 3,4 Hz, H-1'b); 3,10-3,41 (m, 3H, H-4', H-2'); 3,57 (ddd, 1H, H-3'); 6,01 (s, 1H, H-3); 6,74 (dd, 1H, *J* 8,3 e 0,6 Hz, H-6); 6,80 (d largo, 1H, *J* 8,2 Hz, H-8); 7,13-7,26 (m, 4H, H-5', 6', 7', 8'); 7,39 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-2'', 6''); 7,47 (dd, 1H, *J* 8,3 e 8,2 Hz, H-7); 8,11 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3'', 5''); 12,30 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 34,4 (C-1'); 37,4 (C-4'); 44,0 (C-3'); 46,0 (C-2'); 106,4 (C-8); 109,3 (C-3); 110,4 (C-10); 111,6 (C-6); 124,1 (C-3'', 5''); 126,7 (C-6', 7'); 128,1 (C-2'', 6''); 128,3 (C-5' ou 8'); 128,7 (C-5' ou 8'); 133,5 (C-10'); 134,3 (C-9'); 135,3 (C-7); 147,0 (C-4''); 150,2 (C-1''); 156,4 (C-9); 160,7 (C-5); 170,5 (C-2); 183,0 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 413 (M⁺, 100); 277 (25); 192 (10); 137 (14); 115 (9); 104 (44); 78 (7).

4.1.3. Síntese de 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil]}benziloxicromonas



5-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil]}cromona (88.a)

A uma solução de 5,3',4'-tribenziloxi-2-estirilcromona **51.h** (0,10 g; 4,03x10⁻¹ mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (10 ml), adicionou-se 2,2-dióxido de 4,7-dimetoxi-1,3-dihidrobenzo[*c*]tiofeno **71.b** (0,101 g; 6,04x10⁻¹ mmol). A mistura reaccional foi deixada sob refluxo num banho de areia a 250 °C, com agitação magnética e em atmosfera de azoto, durante 4 horas. Após este período adicionou-se à mistura mais 0,5 equivalentes molares de sulfona **71.b**. Decorridas 8 horas desde o início da reacção, desligou-se o aquecimento e deixou-se arrefecer a mistura reaccional. Procedeu-se inicialmente a uma cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com éter de petróleo para eliminar o 1,2,4-triclorobenzeno. De seguida, eluiu-se com uma mistura de diclorometano/éter de petróleo na proporção de 7:3. Foram recolhidas duas fracções principais: a 5-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil]}cromona (**88.a**) (0,126 g; 71%); e a 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil]}-5-hidroxicromona (0,01 g; 7%). A 5-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil]} cromona (**88.a**) foi cristalizada numa mistura de etanol/ciclo-hexano.

5-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil]}cromona
(87.a)

sólido amarelado (cristalizado em etanol); p. f. 187-189 °C

RMN de ¹H: δ= 2,72 (dd, 1H, *J* 18,6 e 11,8 Hz, H-4'); 2,90 (ddd, 1H, *J* 11,0, 11,4 e 4,8 Hz, H-2'); 2,99 (dd, 1H, *J* 15,6 e 11,4 Hz, H-1'); 3,16 (ddd, 1H, *J* 11,0, 11,8 e 4,9 Hz, H-3'); 3,19 (dd, 1H, *J* 18,6 e 4,9 Hz, H-4'); 3,23 (dd, 1H, *J* 15,6 e 4,8 Hz, H-1'); 3,75 e 3,77 (s, 6H, 5' e 8'-OCH₃); 4,93 (s, 2H, 3''-OCH₂C₆H₅); 5,02 (s, 2H, 4''-OCH₂C₆H₅); 5,20 (s, 2H, 5-OCH₂C₆H₅); 5,88 (s, 1H, H-3); 6,66 (s, 2H, H-6' e 7'); 6,71 (dd, 1H, *J* 7,8 e 1,8 Hz, H-6''); 6,72 (d, 1H, *J* 7,8 Hz; H-5''); 6,74 (d largo, 1H, *J* 7,8 Hz, H-8); 6,76 (d, 1H, *J* 1,8 Hz, H-2''); 6,90 (dd, 1H, *J* 8,4 e 0,5 Hz, H-6); 7,22-7,40 (m, 13H, H-3,4,5 de 5-OCH₂C₆H₅, 3'',4''-OCH₂C₆H₅); 7,40 (dd, 1H, *J* 8,4 e 7,8 Hz, H-7); 7,58 (d largo, 2H, *J* 7,4 Hz, H-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅).

RMN de ¹³C: δ= 29,0 (C-1'); 32,0 (C-4'); 42,4 (C-3'); 45,1 (C-2'); 55,4 e 55,5 (5' e 8'-OCH₃); 70,6 (5-OCH₂C₆H₅); 71,1 (4''-OCH₂C₆H₅); 71,4 (3''-OCH₂C₆H₅); 106,8 e 107,1 (C-6' e C-7'); 107,9 (C-8); 110,0 (C-6); 112,3 (C-3); 114,6 (C-5''); 114,7 (C-10); 114,8 (C-2''); 120,2 (C-6''); 124,5 e 125,8 (C-9' e C-10'); 126,4 (C-2, 6 de 5-OCH₂C₆H₅); 127,2 e 127,3 (C-2, 6 de 3'' e 4''-OCH₂C₆H₅); 127,5 (C-4 de 5-OCH₂C₆H₅); 127,6 e 127,6 (C-4 de 3'' e 4''-OCH₂C₆H₅); 128,3 e 128,3 (C-3, 5 de 3'' e 4''-OCH₂C₆H₅); 128,4 (C-3, 5 de 5-OCH₂C₆H₅); 133,1 (C-7); 136,3 (C-1''); 136,4 (C-1 de 5-OCH₂C₆H₅); 137,2 e 137,2 (C-1 de 3'' e 4''-OCH₂C₆H₅); 147,6 (C-4''); 148,6 (C-3''); 150,8 e 150,8 (C-5' e 8'); 158,3 (C-9); 158,3 (C-5); 167,9 (C-2); 177,7 (C-4).

EM (FAB+) m/z (int. rel.): 731 ([M+1], 100); 639 (18); 549 (8); 359 (5); 307 (5); 211 (5); 181 (18); 154 (27); 137 (23); 121 (7).

As restantes 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil]}benziloxicromonas **(88.b-c)** foram obtidas de acordo com o procedimento descrito anteriormente para a síntese da 5-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil]}cromona **(88.a)**.

7-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil]}cromona
(88.b)

91%; sólido amarelado (cristalizado em etanol); p. f. 173-175 °C

RMN de ^1H : δ = 2,74 (dd, 1H, J 18,9 e 12,8 Hz, H-4'); 2,95-3,04 (m, 2H, H-1', H-2'); 3,14-3,26 (m, 3H, H-4', H-3', H-1'); 3,77 e 3,79 (s, 6H, 5' e 8'-OCH₃); 4,94 (s, 2H, 3''-OCH₂C₆H₅); 5,03 (s, 2H, 4''-OCH₂C₆H₅); 5,10 (s, 2H, 7-OCH₂C₆H₅); 5,90 (s, 1H, H-3); 6,68 (s, 2H, H-6' e 7'); 6,70 (dd, 1H, J 8,6 e 1,7 Hz, H-6''); 6,74 (d, 1H, J 8,6 Hz; H-5''); 6,77 (d, 1H, J 1,7 Hz, H-2''); 6,83 (d, 1H, J 2,4 Hz, H-8); 6,98 (dd, 1H, J 9,4 e 2,4 Hz, H-6); 7,27-7,42 (m, 15H, 7,3'', 4''-OCH₂C₆H₅); 8,01 (d, 1H, J 9,4 Hz, H-5).

RMN de ^{13}C : δ = 29,2 (C-1'); 32,1 (C-4'); 42,6 (C-3'); 45,7 (C-2'); 55,6 e 55,6 (5' e 8'-OCH₃); 70,5 (7-OCH₂C₆H₅); 71,3 (4''-OCH₂C₆H₅); 71,6 (3''-OCH₂C₆H₅); 101,2 (C-8); 107,0 e 107,2 (C-6' e C-7'); 110,6 (C-3); 114,3 (C-6); 114,8 (C-2''); 115,1 (C-5''); 117,8 (C-10); 120,4 (C-6''); 124,6 e 126,0 (C-9' e C-10'); 127,1 (C-5); 127,3 (C-2, 6 de 3''-OCH₂C₆H₅); 127,3 (C-2, 6 de 4''-OCH₂C₆H₅); 127,6 (C-2, 6 de 7-OCH₂C₆H₅); 127,7 (C-4 de 3''-OCH₂C₆H₅); 127,7 (C-4 de 4''-OCH₂C₆H₅); 128,4 (C-3, 5 de 3''-OCH₂C₆H₅); 128,4 (C-3, 5 de 4''-OCH₂C₆H₅); 128,7 (C-3, 5 de 7-OCH₂C₆H₅); 135,7 (C-1 de 7-OCH₂C₆H₅); 136,4 (C-1''); 137,2 (C-1 de 3''-OCH₂C₆H₅); 137,3 (C-1 de 4''-OCH₂C₆H₅); 147,8 (C-4''); 148,8 (C-3''); 151,0 e 151,0 (C-5' e 8'); 157,9 (C-9); 162,9 (C-7); 170,2 (C-2); 177,5 (C-4).

EM (FAB+) m/z (int. rel.): 731 ([M+1], 56); 639 (10); 460 (4); 338 (4); 307 (26); 289 (11); 273 (2); 212 (6); 180 (5); 154 (87); 137 (55); 120 (10); 107 (18); 91 (100); 77 (16).

5,7-dibenziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil]}
cromona (87.c)

70%; sólido amarelo (cristalizado em etanol) p.f. 191-193 °C

RMN de ^1H : δ = 2,73 (dd, 1H, J 17,4 e 11,3 Hz, H-4'); 2,90 (dd, 1H, J 10,9 e 4,1 Hz, H-2''); 2,97 (dd, 1H, J 16,8 e 10,9 Hz, H-1'); 3,15 (ddd, 1H, J 11,3, 10,8 e 5,1 Hz, H-3'); 3,20 (dd, 1H, J 17,4 e 5,1 Hz, H-4'); 3,22 (dd, 1H, J 16,8 e 4,1 Hz, H-1'); 3,77 e 3,79 (2s, 6H, 5' e 8'-OCH₃); 4,95 (s, 2H, 3''-OCH₂C₆H₅); 5,03 (s, 2H, 7-OCH₂C₆H₅); 5,03 (s, 2H, 4''-OCH₂C₆H₅); 5,15 (s, 2H, 5-OCH₂C₆H₅); 5,82 (s, 1H, H-3); 6,41 (d, 1H, J 2,2, H-6); 6,44 (d, 1H, J 2,2 Hz, H-8); 6,68 (s, 2H, H-6', 7'); 6,70 (dd, 1H, J 8,4 e 1,6 Hz, H-6''); 6,74 (d, 1H, J 8,4 Hz, H-5''); 6,77 (d, 1H, J 1,6 Hz, H-2''); 7,26-7,58 (m, 20H, 5,7,3'', 4''-OCH₂C₆H₅).

RMN de ^{13}C : δ = 28,9 (C-1'); 32,0 (C-4'); 42,6 (C-3'); 45,1 (C-2'); 55,6 (5' e 8'-OCH₃); 70,4 (5-OCH₂C₆H₅); 70,6 (7-OCH₂C₆H₅); 71,2 (4''-OCH₂C₆H₅); 71,6 (3''-OCH₂C₆H₅);

93,8 (C-8); 97,8 (C-6); 106,9 (C-6' ou 7'); 107,2 (C-6' ou 7'); 109,6 (C-10); 112,2 (C-3); 114,9 (C-2'', 5''); 120,4 (C-6''); 124,6 (C-10'); 126,0 (C-9'); 126,4 (C-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅); 127,28, 127,34 (C-2,6 de 7,3''-OCH₂C₆H₅); 127,5 (C-4 de 5-OCH₂C₆H₅); 127,6 (C-2,6 de 4''-OCH₂C₆H₅); 128,36, 128,40, 128,5 e 128,7 (C-3,5 de 5,7,3'',4''-OCH₂C₆H₅); 128,4 e 128,5 (C-4 de 7,3'',4''-OCH₂C₆H₅); 135,6 (C-1 de 7-OCH₂C₆H₅); 136,3 (C-1''); 136,4 (C-1 de 5-OCH₂C₆H₅); 137,2 e 137,3 (C-1 de 3'',4''-OCH₂C₆H₅); 147,8 (C-4''); 148,8 (C-3''); 150,9 e 151,0 (C-5' e 8'); 159,5 (C-5); 159,8 (C-9); 162,5 (C-7); 167,4 (C-2); 177,1 (C-4).

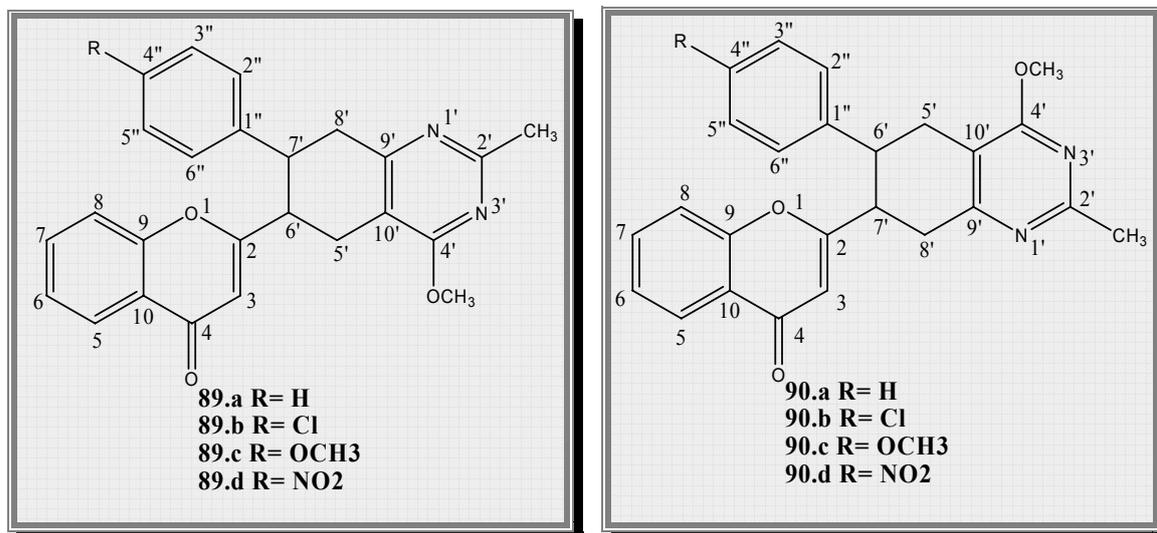
EM (FAB+) m/z (int. rel.): 837 ([M+1], 100); 759 (3); 745 (15); 673 (15); 655 (8); 307 (7); 211 (7); 181 (31); 154 (39).

Análise Elementar: Encontrado: C, 78,96%; H, 5,79%.

Calculado para C₅₅H₄₈O₈: C, 78,93%; H, 5,78%.

4.2. Reacção de Diels-Alder de 2-estirilcromonas com 2-metil-4-metoxi-5,6-dimetilenopirimidina

4.2.1. Síntese de 2-[6-(7-aryl-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromonas e de 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas



2-[6-(7-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**88.a**) e 2-[7-(6-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**89.a**)

A uma solução de 2-estirilcromona **51.a** (0,10 g; $4,03 \times 10^{-1}$ mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (10 ml), adicionou-se 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-dihidrotieno[3,4-*d*]pirimidina **82** (0,13 g; $6,05 \times 10^{-1}$ mmol). A mistura reaccional foi deixada sob refluxo num banho de areia a 250 °C, com agitação magnética e em atmosfera de azoto, durante 6 horas. Após este período, adicionou-se à mistura mais 0,5 equivalentes molares de 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-dihidrotieno[3,4-*d*]pirimidina **82**. Decorridas 10 horas desde o início da reacção, desligou-se o aquecimento e deixou-se arrefecer a mistura reaccional. Procedeu-se inicialmente a uma cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com etér de petróleo para eliminar o 1,2,4-triclorobenzeno. De seguida eluiu-se com acetona para recuperar a restante mistura reaccional. Após a evaporação do solvente a baixa pressão retomou-se a mistura em clorofórmio. Esta foi purificada por cromatografia em camada fina de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de clorofórmio/acetona na proporção de 9:1. Foram recolhidas três fracções principais: 2-estirilcromona que não reagiu (0,013 g; 13%); a 2-[6-(7-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-

metoxiquinazolil)]cromona (**89.a**) (0,069 g; 43%); e a 2-[7-(6-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**90.a**) (0,052 g; 32%).

2-[6-(7-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (89.a**)**

43%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano) p.f. 191-193 °C

RMN de ¹H: δ= 2,60 (s, 3H, 2'-CH₃); 2,98-3,13 (m, 2H, 2xH-5'); 3,13-3,17 (m, 2H, J 7,2 Hz, 2xH-8'); 3,18 (ddd, 1H, J 10,4 e 5,4 Hz, H-6'); 3,48 (ddd, 1H, J 10,4 e 7,2 Hz, H-7'); 3,99 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,03 (s, 1H, H-3); 7,09-7,22 (m, 5H, H-2'', 3'', 4'', 5'', 6''); 7,34 (ddd, 1H, J 7,9, 7,8 e 0,9 Hz, H-6); 7,38 (d largo, 1H, J 8,2 Hz, H-8); 7,62 (ddd, 1H, J 8,2, 7,8 e 1,6 Hz, H-7); 8,07 (dd, 1H, J 7,9 e 1,6 Hz, H-5).

RMN de ¹³C: δ= 25,7 (2'-CH₃); 26,6 (C-5'); 39,0 (C-8'); 42,9 (C-7'); 45,6 (C-6'); 53,8 (4'-OCH₃); 110,9 (C-10'); 111,0 (C-3); 117,6 (C-8); 123,6 (C-10); 125,0 (C-6); 125,6 (C-5); 127,1 (C-2'', 6''); 127,2 (C-4''); 128,8 (C-3'', 5''); 133,5 (C-7); 141,5 (C-1''); 156,2 (C-9); 163,0 (C-9'); 165,2 (C-2'); 167,1 (C-4'); 169,2 (C-2); 178,0 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 398 (M⁺, 100); 383 (5); 321 (6); 307 (12); 277 (8); 253 (9); 239 (67); 225 (17); 163 (9); 150 (17); 128 (5); 121 (8); 92 (5); 91 (10); 77 (4); 56 (31).

Análise Elementar: Encontrado: C, 74,79%; N, 6,97%; H, 5,23%.

Calculado para C₂₅H₂₂N₂O₃.¹/₄ H₂O: C, 74,68%; N, 6,97%; H, 5,62%.

2-[7-(6-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (90.a**)**

32%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano) p.f. 180-182 °C

RMN de ¹H: δ= 2,60 (s, 3H, 2'-CH₃); 2,80 (dd, 1H, J 17,6 e 10,7 Hz, H-5'); 3,09 (dd, 1H, J 17,6 e 5,3 Hz, H-5'); 3,14-3,33 (m, 3H, H-8', H-7'); 3,36 (dt, 1H, J 10,7 e 5,3 Hz, H-6'); 3,97 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,04 (s, 1H, H-3); 7,09-7,19 (m, 5H, H-2'', 3'', 4'', 5'', 6''); 7,33 (ddd, 1H, J 7,9, 7,8 e 0,9 Hz, H-6); 7,37 (d largo, 1H, J 8,3 Hz, H-8); 7,61 (ddd, 1H, J 8,3, 7,8 e 1,7 Hz, H-7); 8,06 (dd, 1H, J 7,9 e 1,7 Hz, H-5).

RMN de ¹³C: δ= 25,6 (2'-CH₃); 29,7 (C-5'); 35,8 (C-8'); 43,0 (C-6'); 45,3 (C-7'); 53,7 (4'-OCH₃); 110,9 (C-3); 112,1 (C-10'); 117,5 (C-8); 123,5 (C-10); 125,0 (C-6); 125,6 (C-5); 127,1 (C-2'', 6'', 4''); 128,7 (C-3'', 5''); 133,5 (C-7); 141,8 (C-1''); 156,2 (C-9); 161,8 (C-9'); 165,0 (C-2'); 167,0 (C-4'); 168,8 (C-2); 178,0 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 398 ($M^{+\bullet}$, 100); 383 (7); 369 (6); 321 (10); 307 (44); 293 (6); 277 (12); 249 (12); 239 (25); 225 (4); 163 (19); 150 (23); 128 (6); 121 (11); 92 (6); 91 (10); 79 (6); 56 (27).

As restantes 2-[6-(7-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**89.b-d**) e 2-[7-(6-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**90.b-d**) foram obtidas de acordo com o procedimento descrito anteriormente para a síntese da 2-[6-(7-*fenil*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**89.a**) e da 2-[7-(6-*fenil*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**90.a**). Os rendimentos obtidos estão apresentados na Tabela seguinte:

Rendimento Composto 89	Rendimento Composto 90	2-Estirilcromona recuperada
43%	32%	13%
42%	32%	20%
37%	26%	36%
43%	38%	7%

2-{6-[7-(4-*clorofenil*)-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil]}cromona (**89.b**)

42%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano) p.f. 168-170 °C

RMN de ^1H : δ = 2,59 (s, 3H, 2'- CH_3); 2,97-3,08 (m, 4H, 2xH-5', 2xH-8'); 3,15 (dt, 1H, J 5,4 e 10,8 Hz, H-6'); 3,47 (ddd, 1H, J 5,4 e 10,8 Hz, H-7'); 3,99 (s, 3H, 4'- OCH_3); 6,05 (s, 1H, H-3); 7,11 (d, 2H, J 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,17 (d, 2H, J 8,6, H-3'',5''); 7,36 (ddd, 1H, J 7,7, 7,6 e 1,0 Hz, H-6), 7,38 (d largo, 1H, J 8,4 Hz, H-8); 7,64 (ddd, 1H, J 7,6, 8,4 e 1,6 Hz, H-7); 8,09 (dd, 1H, J 7,7 e 1,6 Hz, H-5).

RMN de ^{13}C : δ = 25,6 (2'- CH_3); 26,6 (C-5'); 38,9 (C-8'); 42,3 (C-7'); 45,4 (C-6'); 53,8 (4'- OCH_3); 110,8 (C-10'); 110,9 (C-3); 117,5 (C-8); 123,5 (C-10); 125,1 (C-6); 125,7 (C-5); 128,4 (C-2'',6''); 129,0 (C-3'',5''); 132,8 (C-4''); 133,6 (C-7); 140,0 (C-1''); 156,1 (C-9); 162,5 (C-9'); 165,2 (C-2'); 167,1 (C-4'); 168,8 (C-2); 177,9 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 432 ($M^{+\bullet}$, 100); 431 (15); 417 (8); 403 (4); 321 (10); 307 (26); 287 (13); 273 (75); 259 (24); 238 (8); 216 (10); 175 (12); 163 (28); 150 (30); 121 (19); 92 (14); 69 (14); 56 (47).

Análise Elementar: Encontrado: C, 69,40%; H, 4,91%, N, 6,47%.

Calculado para C₂₅H₂₁ClN₂O₃: C, 69,36%; H, 4,89%, N, 6,47%.

2-{7-[6-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil]}cromona (90.b)

32%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano) p.f. 88-90 °C

RMN de ¹H: δ= 2,59 (s, 3H, 2'-CH₃); 2,74 (dd, 1H, *J* 17,7 e 11,0 Hz, H-5'); 3,07 (dd, 1H, *J* 17,7 e 5,2 Hz, H-5'); 3,13-3,30 (m, 3H, 2xH-8', H-7'); 3,32-3,40 (m, 1H, H-6'); 3,97 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,05 (s, 1H, H-3); 7,12 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-2'',6''); 7,18 (d, 2H, *J* 8,7, H-3'',5''); 7,35 (ddd, 1H, *J* 7,9, 7,6 e 0,9 Hz, H-6), 7,36 (d largo, 1H, *J* 7,9 Hz, H-8); 7,63 (ddd, 1H, *J* 7,9, 7,6 e 1,6 Hz, H-7); 8,09 (dd, 1H, *J* 7,9 e 1,6 Hz, H-5).

RMN de ¹³C: δ= 25,6 (2'-CH₃); 29,7 (C-5'); 35,9 (C-8'); 42,5 (C-6'); 45,2 (C-7'); 53,7 (4'-OCH₃); 110,9 (C-3); 111,8 (C-10'); 117,5 (C-8); 123,5 (C-10); 125,1 (C-6); 125,7 (C-5); 128,5 (C-2'',6''); 128,9 (C-3'',5''); 132,9 (C-4''); 133,6 (C-7); 140,3 (C-1''); 156,1 (C-9); 161,6 (C-9'); 165,1 (C-2'); 167,0 (C-4'); 168,4 (C-2); 177,9 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 432 (M⁺, 100); 431 (11); 417 (8); 404 (6); 321 (11); 307 (52); 293 (8); 283 (9); 273 (22); 163 (25); 150 (26); 121 (16); 92 (12); 56 (32).

EMAR (IE): Encontrado: 432,1248;

Calculado para C₂₅H₂₁ClN₂O₃: 432,1241.

2-{6-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-7-(4-metoxifenil)quinazolil]}cromona (89.c)

37%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano) p.f. 108-110 °C

RMN de ¹H: δ= 2,58 (s, 3H, 2'-CH₃); 2,92-3,14 (m, 4H, 2xH-5', 2xH-8'); 3,16 (dt, 1H, *J* 5,6 e 10,6 Hz, H-6'); 3,41 (dt, 1H, *J* 6,2 e 10,6 Hz, H-7'); 3,68 (s, 3H, 4''-OCH₃); 3,97 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,03 (s, 1H, H-3); 6,70 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3'',5''); 7,06 (d, 2H, *J* 8,7, H-2'',6''); 7,33 (ddd, 1H, *J* 7,8, 7,6 e 1,0 Hz, H-6), 7,38 (d largo, 1H, *J* 7,9 Hz, H-8); 7,61 (ddd, 1H, *J* 7,6, 7,9 e 1,7 Hz, H-7); 8,07 (dd, 1H, *J* 7,8 e 1,7 Hz, H-5).

RMN de ¹³C: δ= 25,6 (2'-CH₃); 26,6 (C-5'); 39,1 (C-8'); 42,0 (C-7'); 45,8 (C-6'); 53,7 (4'-OCH₃); 55,0 (4''-OCH₃); 110,9 (C-3); 110,9 (C-10'); 114,0 (C-3'',5''); 117,6 (C-8); 123,6 (C-10); 125,0 (C-6); 125,6 (C-5); 128,0 (C-2'',6''); 133,5 (C-7,1''); 156,2 (C-9); 158,3 (C-4''); 163,1 (C-9'); 165,1 (C-2'); 167,0 (C-4'); 169,4 (C-2); 178,0 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 428 (100); 413 (6); 321 (5); 307 (18); 300 (6); 285 (9); 269 (95); 255 (19); 214 (5); 196 (4); 175 (4); 163 (11); 121 (39); 116 (9); 92 (10); 83 (23); 56 (33).

2-{7-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-metoxifenil)quinazolil]}cromona (90.c)

26%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano) p.f. 180-182 °C

RMN de ¹H: δ= 2,59 (s, 3H, 2'-CH₃); 2,75 (dd, 1H, *J* 17,6 e 11,2 Hz, H-5'); 3,06 (dd, 1H, *J* 17,6 e 5,1 Hz, H-5'); 3,12-3,38 (m, 2H, 2xH-8'); 3,22 (dt, 1H, *J* 2,7 e 10,5 Hz, H-7'); 3,27-3,38 (m, 1H, H-6'); 3,70 (s, 3H, 4''-OCH₃); 3,97 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,04 (s, 1H, H-3); 6,72 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3'',5''); 7,09 (d, 2H, *J* 8,7, H-2'',6''); 7,34 (dt, 1H, *J* 7,6 e 1,1 Hz, H-6); 7,37 (d largo, 1H, *J* 8,0 Hz, H-8); 7,62 (ddd, 1H, *J* 8,0, 7,6 e 1,6 Hz, H-7); 8,08 (dd, 1H, *J* 7,6 e 1,6 Hz, H-5).

RMN de ¹³C: δ= 25,6 (2'-CH₃); 29,9 (C-5'); 35,9 (C-8'); 42,2 (C-6'); 45,6 (C-7'); 53,7 (4'-OCH₃); 55,1 (4''-OCH₃); 110,9 (C-3); 112,2 (C-10'); 114,0 (C-3'',5''); 117,6 (C-8); 123,6 (C-10); 125,0 (C-6); 125,6 (C-5); 128,1 (C-2'',6''); 133,5 (C-7); 133,7(C-1''); 156,2 (C-9); 158,4 (C-4''); 161,8 (C-9'); 164,9 (C-2'); 167,0 (C-4'); 169,0 (C-2); 178,1 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 428 (M⁺, 100); 413 (4); 321 (4); 307 (19); 293 (4); 277 (7); 269 (15); 214 (5); 173 (2); 163 (6); 121 (47); 115 (8); 92 (6); 77 (4); 56 (16).

Análise Elementar: Encontrado: C, 72,88%; H, 5,65%; N, 6,54%.

Calculado para C₂₆H₂₄N₂O₄: C, 72,92%; H, 5,67%; N, 6,56%.

2-{6-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-7-(4-nitrofenil)quinazolil]}cromona (89.d)

43%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano); p.f. 220,5-222,5 °C

RMN de ¹H: δ= 2,60 (s, 3H, 2'-CH₃); 2,97-3,16 (m, 4H, 2xH-5', 2xH-8'); 3,23 (dt, 1H, *J* 10,7 e 5,6 Hz, H-6'); 3,62 (dt, 1H, *J* 10,6 e 5,6 Hz, H-7'); 4,00 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,07 (s, 1H, H-3); 7,36 (dd largo, 1H, *J* 7,0 e 7,2 Hz, H-6); 7,37 (d largo, 1H, *J* 8,3 Hz, H-8); 7,38 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,64 (ddd, 1H, *J* 8,3, 7,0 e 1,7 Hz, H-7); 8,08 (dd, 1H, *J* 7,2 e 1,7 Hz, H-5); 8,09 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-3'',5'').

RMN de ¹³C: δ= 25,6 (2'-CH₃); 26,7 (C-5'); 38,7 (C-8'); 42,9 (C-7'); 45,1 (C-6'); 53,9 (4'-OCH₃); 110,7 (C-10'); 111,0 (C-3); 117,4 (C-8); 123,5 (C-10); 124,1 (C-3'',5''); 125,4 (C-6); 125,8 (C-5); 128,1 (C-2'',6''); 133,8 (C-7); 147,0 (C-4''); 149,1 (C-1''); 156,0 (C-9); 161,8 (C-9'); 165,5 (C-2'); 167,1 (C-4'); 168,0 (C-2); 177,7 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 443 (M⁺, 100); 426 (9); 413 (12); 322 (6); 307 (12); 294 (9); 284 (23); 254 (7); 238 (6); 163 (11); 150 (41); 121 (13); 92 (14); 79 (7); 56 (24).

Análise Elementar: Encontrado: C, 67,83%; N, 9,43%; H, 4,81%.

Calculado para C₂₅H₂₁N₃O₅: C, 67,71%; N, 9,48%; H, 4,77%.

2-{7-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]}cromona (**90.d**)

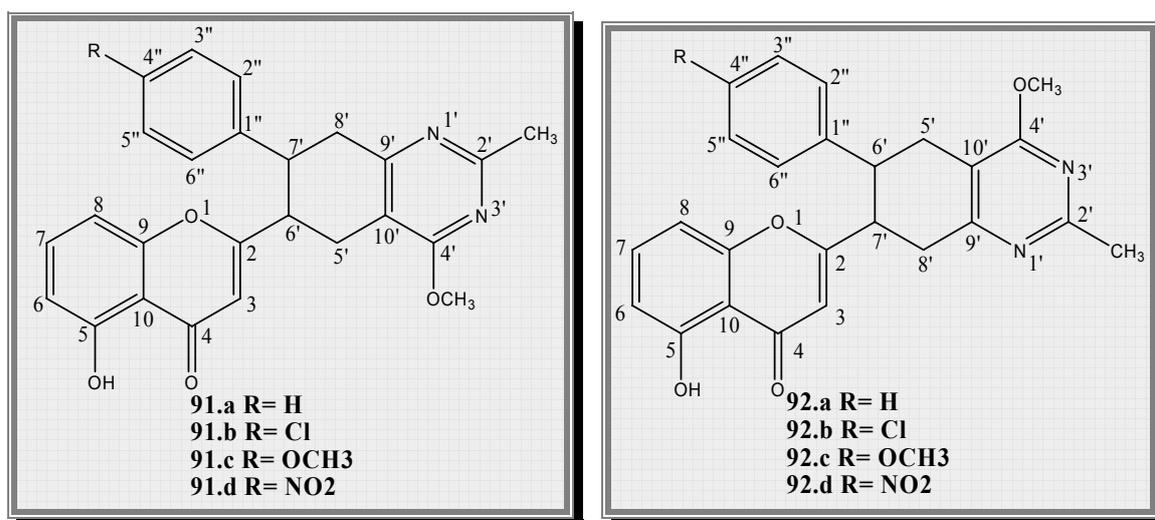
38%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano); p.f. 141,2-143,5 °C

RMN de ¹H: δ= 2,60 (s, 3H, 2'-CH₃); 2,79 (dd, 1H, *J* 11,0 e 17,5 Hz, H-5''); 3,15 (dd, 1H, *J* 5,3 e 17,5 Hz, H-5''); 3,18-3,37 (m, 1H, H-7'); 3,27-3,37 (m, 2H, 2xH-8'); 3,53 (dt, 1H, *J* 10,0 e 5,2 Hz, H-6''); 3,98 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,06 (s, 1H, H-3); 7,35 (dd, 1H, *J* 7,9 e 1,0 Hz, H-8); 7,36 (ddd, 1H, *J* 8,1, 7,4 e 1,0 Hz, H-6); 7,39 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-2'', 6''); 7,64 (ddd, 1H, *J* 7,9, 7,4 e 1,7 Hz, H-7); 8,07 (dd, 1H, *J* 8,1 e 1,7 Hz, H-5); 8,09 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3'', 5'').

RMN de ¹³C: δ= 25,6 (2'-CH₃); 29,6 (C-5''); 35,8 (C-8'); 43,1 (C-6''); 45,0 (C-7''); 53,8 (4'-OCH₃); 111,0 (C-3); 111,3 (C-10'); 117,4 (C-8); 123,5 (C-10); 124,0 (C-3'', 5''); 125,4 (C-6); 125,8 (C-5); 128,2 (C-2'', 6''); 133,8 (C-7); 147,0 (C-4''); 149,5 (C-1''); 156,1 (C-9); 161,4 (C-9'); 165,4 (C-2'); 167,0 (C-4'); 167,7 (C-2); 177,7 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 443 (M⁺, 100); 426 (16); 413 (17); 322 (13); 307 (27); 294 (8); 284 (19); 163 (26); 150 (34); 121 (15); 106 (8); 92 (14); 79 (8); 56 (27).

4.2.2. Síntese de 2-[6-(7-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas e de 2-[7-(6-aryl-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas



2-[6-(7-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromona (**91.a**) e 2-[7-(6-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromona (**92.a**)

A uma solução de 5-hidroxi-2-estirilcromona **52.a** (0,10 g; $3,79 \times 10^{-1}$ mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (10 ml), adicionou-se 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-dihidrotieno[3,4-*d*]pirimidina **82** (0,122 g; $5,68 \times 10^{-1}$ mmol). A mistura reaccional foi deixada sob refluxo num banho de areia a 250 °C, com agitação magnética e em atmosfera de azoto, durante 6 horas. Após este período adicionou-se à mistura reaccional mais 0,5 equivalentes molares de 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-dihidrotieno[3,4-*d*]pirimidina **81**. Decorridas 10 horas desde o início da reacção, desligou-se o aquecimento e deixou-se arrefecer a mistura reaccional. Procedeu-se inicialmente a uma cromatografia em coluna de sílica gel, eluindo com éter de petróleo para eliminar o 1,2,4-triclorobenzeno. De seguida eluiu-se com acetona para recuperar a restante mistura reaccional. Após a evaporação do solvente a baixa pressão retomou-se a mistura em clorofórmio. Esta foi purificada por cromatografia em camada fina de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de clorofórmio/acetona na proporção de 9:1. Foram recolhidas três fracções principais: 5-hidroxi-2-estirilcromona **52.a** que não reagiu (0,019 g; 19%); a 2-[6-(7-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromona (**91.a**) (0,053 g; 34%); e a 2-[7-(6-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromona (**92.a**) (0,042 g; 27%).

2-[6-(7-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromona (**91.a**)

34%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano); p. f. 188-190 °C

RMN de ^1H : δ = 2,59 (s, 3H, 2'- CH_3); 2,96-3,20 (m, 5H, 2xH-5', H-6', 2xH-8'); 3,45 (dt, 1H, *J* 10,1 e 6,7 Hz, H-7'); 3,99 (s, 3H, 4'- OCH_3); 5,95 (s, 1H, H-3); 6,73 (d, 1H, *J* 8,4 Hz, H-6); 6,82 (d, 1H, *J* 8,3 Hz, H-8); 7,14-7,26 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,47 (t, 1H, *J* 8,3 e 8,4 Hz, H-7); 12,36 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 25,6 (2'- CH_3); 26,6 (C-8'); 38,9 (C-5'); 42,9 (C-7'); 45,7 (C-6'); 53,8 (4'- OCH_3); 106,6 (C-8); 109,5 (C-3); 110,4 (C-10); 110,8 (C-10'); 111,3 (C-6); 127,1 (C-2'',6''); 127,3 (C-4''); 128,8 (C-3'',5''); 135,2 (C-7); 141,3 (C-1''); 156,5 (C-9); 160,7 (C-5); 162,9 (C-9'); 165,2 (C-2'); 167,0 (C-4'); 170,6 (C-2); 183,1 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 414 (M^+ , 100); 323 (4); 277 (3); 263 (8); 253 (5); 239 (36); 225 (7); 207 (4); 163 (5); 150 (5); 128 (5); 108 (5); 91 (7); 84 (43); 56 (24).

2-[7-(6-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromona (**92.a**)

27%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano); p. f. 235-237 °C

RMN de ¹H: δ= 2,59 (s, 3H, 2'-CH₃); 2,79 (dd, 1H, *J* 17,5 e 11,5 Hz, H-5'); 3,09 (dd, 1H, *J* 17,5 e 5,0 Hz, H-5'); 3,16-3,30 (m, 3H, H-7', 2xH-8'); 3,32 (dt, 1H, *J* 10,5 e 5,0 Hz, H-6'); 3,97 (s, 3H, 4'-OCH₃); 5,95 (s, 1H, H-3); 6,73 (d, 1H, *J* 8,2 Hz, H-6); 6,81 (d, 1H, *J* 8,4 Hz, H-8); 7,12-7,26 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,46 (t, 1H, *J* 8,4 e 8,2 Hz, H-7); 12,35 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ¹³C: δ= 25,6 (2'-CH₃); 29,7 (C-5'); 35,8 (C-8'); 43,1 (C-6'); 45,5 (C-7'); 53,7 (4'-OCH₃); 106,6 (C-8); 109,5 (C-3); 110,5 (C-10); 111,3 (C-6); 112,0 (C-10'); 127,1 (C-2'',6''); 127,3 (C-4''); 128,8 (C-3'',5''); 135,2 (C-7); 141,6 (C-1''); 156,5 (C-9); 160,7 (C-5); 161,6 (C-9'); 165,1 (C-2'); 167,1 (C-4'); 170,2 (C-2); 183,2 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 414 (M⁺, 100); 399 (4); 337 (7); 323 (21); 277 (6); 263 (9); 253 (5); 239 (18); 163 (11); 150 (8); 137 (6); 108 (5); 91 (6); 56 (21).

As restantes 2-[6-(7-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromona (**91.b-d**) e 2-[7-(6-aril-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromona (**92.b-d**) foram obtidas de acordo com o procedimento descrito anteriormente para a síntese da 2-[6-(7-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromona (**91.a**) e da 2-[7-(6-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromona (**92.a**). Os rendimentos obtidos estão apresentados na Tabela seguinte:

Rendimento Composto 91	Rendimento Composto 92	2-Estirilcromona recuperada
34%	27%	19%
29%	23%	37%
28%	20%	45%
52%	35%	5%

2-{6-[7-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil]}-5-hidroxicromona (**91.b**)

29%; óleo amarelado

RMN de ^1H : δ = 2,59 (s, 3H, 2'-CH₃); 2,96 (dd, 1H, *J* 17,1 e 11,0 Hz, H-5'); 3,05-3,18 (m, 4H, H-5', H-6', 2xH-8'); 3,44 (dt, 1H, *J* 10,8 e 5,6 Hz, H-7'); 3,99 (s, 3H, 4'-OCH₃); 5,97 (s, 1H, H-3); 6,74 (d, 1H, *J* 8,3 Hz, H-6); 6,81 (d, 1H, *J* 8,4 Hz, H-8); 7,11 (d, 2H, *J* 8,4 Hz, H-2'',6''); 7,20 (d, 2H, *J* 8,4 Hz, H-3'',5''); 7,48 (dd, 1H, *J* 8,3 e 8,4 Hz, H-7); 12,33 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 25,6 (2'-CH₃); 26,7 (C-5'); 38,9 (C-8'); 42,3 (C-7'); 45,4 (C-6'); 53,8 (4'-OCH₃); 106,5 (C-8); 109,5 (C-3); 110,4 (C-10); 110,6 (C-10'); 111,4 (C-6); 128,4 (C-2'',6''); 129,0 (C-3'',5''); 132,9 (C-4''); 135,2 (C-7); 139,8 (C-1''); 156,4 (C-9); 160,7 (C-5); 162,4 (C-9'); 165,3 (C-2'); 167,0 (C-4'); 170,2 (C-2); 183,0 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 448 (M⁺, 100); 433 (2); 414 (4); 337 (3); 323 (7); 311 (5); 287 (6); 273 (35); 259 (7); 163 (7); 150 (7); 137 (8); 108 (11); 56 (26).

2-{7-[6-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil]}-5-hidroxicromona
(92.b)

23%; óleo amarelado

RMN de ^1H : δ = 2,59 (s, 3H, 2'-CH₃); 2,73 (dd, 1H, *J* 17,6 e 10,6 Hz, H-5'); 3,07 (dd, 1H, *J* 17,6 e 5,0 Hz, H-5'); 3,12-3,28 (m, 3H, H-7', 2xH-8'); 3,33 (ddd, 1H, *J* 10,6, 10,0 e 5,0 Hz, H-6'); 3,97 (s, 3H, 4'-OCH₃); 5,96 (s, 1H, H-3); 6,74 (d largo, 1H, *J* 8,3 Hz, H-6); 6,80 (dd, 1H, *J* 8,4 e 0,6 Hz, H-8); 7,12 (d, 2H, *J* 8,5 Hz, H-2'',6''); 7,20 (d, 2H, *J* 8,5 Hz, H-3'',5''); 7,47 (dd, 1H, *J* 8,3 e 8,4 Hz, H-7); 12,32 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 25,6 (2'-CH₃); 26,7 (C-5'); 35,8 (C-8'); 42,5 (C-6'); 45,3 (C-7'); 53,7 (4'-OCH₃); 106,5 (C-8); 109,5 (C-3); 110,4 (C-10); 111,4 (C-6); 111,7 (C-10'); 128,4 (C-2'',6''); 129,0 (C-3'',5''); 132,9 (C-4''); 135,3 (C-7); 140,1 (C-1''); 156,4 (C-9); 160,7 (C-5); 161,4 (C-9'); 165,2 (C-2'); 167,0 (C-4'); 169,8 (C-2); 183,1 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 448 (M⁺, 100); 433 (2); 414 (4); 337 (5); 323 (17); 311 (6); 284 (7); 273 (9); 256 (14); 224 (3); 175 (3); 163 (9); 150 (31); 137 (5); 118 (18); 108 (6); 83 (7); 71 (11); 56 (23).

2-{6-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-7-(4-metoxifenil)quinazolil]}-5-hidroxicromona
(91.c)

28%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano) p.f. 172-174 °C

RMN de ^1H : δ = 2,59 (s, 3H, 2'-CH₃); 2,96 (dd, 1H, *J* 11,8 e 16,8 Hz, H-5'); 3,04-3,18 (m, 4H, H-5', H-6', 2xH-8'); 3,40 (ddd, 1H, *J* 6,3, 10,3 e 10,4 Hz, H-7'); 3,72 (s, 3H, 4''-OCH₃); 3,99 (s, 3H, 4'-OCH₃); 5,95 (s, 1H, H-3); 6,74 (d, 1H, *J* 8,4 Hz, H-6); 6,74 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3'',5''); 6,83 (dd, 1H, *J* 8,4 e 0,9 Hz, H-8); 7,07 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,48 (dd, 1H, *J* 8,4 e 8,3 Hz, H-7); 12,38 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 25,6 (2'-CH₃); 26,7 (C-5'); 39,1 (C-8'); 42,0 (C-7'); 45,9 (C-6'); 53,8 (4'-OCH₃); 55,1 (4''-OCH₃); 106,6 (C-8); 109,5 (C-3); 110,4 (C-10); 110,8 (C-10'); 111,3 (C-6); 114,2 (C-3'',5''); 128,0 (C-2'',6''); 133,2 (C-1''); 135,2 (C-7); 156,5 (C-9); 158,4 (C-4''); 160,6 (C-5); 163,0 (C-9'); 165,2 (C-2'); 167,0 (C-4'); 170,8 (C-2); 183,2 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 444 (M⁺, 100); 429 (3); 323 (6); 307 (3); 283 (5); 269 (87); 255 (11); 222 (8); 163 (7); 121 (24); 106 (6); 92 (7); 77 (4); 56 (22).

EMAR (IE): Encontrado: 444,1702;

Calculado para C₂₆H₂₄N₂O₅: 444,1685.

2-{7-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-metoxifenil)quinazolil]}-5-hidroxicromona
(92.c)

20%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano) p.f. 203-205 °C

RMN de ^1H : δ = 2,59 (s, 3H, 2'-CH₃); 2,75 (dd, 1H, *J* 11,4 e 17,8 Hz, H-5'); 3,06 (dd, 1H, *J* 5,3 e 17,8 Hz, H-5'); 3,11-3,34 (m, 4H, H-6', H-7', 2xH-8'); 3,72 (s, 3H, 4''-OCH₃); 3,97 (s, 3H, 4'-OCH₃); 5,95 (s, 1H, H-3); 6,74 (d, 1H, *J* 8,4 Hz, H-6); 6,74 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-3'',5''); 6,82 (dd, 1H, *J* 8,2 e 0,9 Hz, H-8); 7,08 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-2'',6''); 7,47 (dd, 1H, *J* 8,4 e 8,2 Hz, H-7); 12,37 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 25,6 (2'-CH₃); 29,8 (C-5'); 35,9 (C-8'); 42,2 (C-6'); 45,7 (C-7'); 53,7 (4'-OCH₃); 55,1 (4''-OCH₃); 106,6 (C-8); 109,5 (C-3); 110,5 (C-10); 111,3 (C-6); 112,1 (C-10'); 114,1 (C-3'',5''); 128,1 (C-2'',6''); 133,5 (C-1''); 135,2 (C-7); 156,5 (C-9); 158,5 (C-4''); 160,6 (C-5); 161,6 (C-9'); 165,0 (C-2'); 167,0 (C-4'); 170,4 (C-2); 183,2 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 444 (M⁺, 100); 429 (4); 337 (5); 323 (14); 307 (3); 293 (6); 269 (22); 255 (3); 222 (3); 163 (9); 137 (5); 121 (35); 77 (3); 56 (15).

EMAR (IE): Encontrado: 444,1688;

Calculado para C₂₆H₂₄N₂O₅: 444,1685.

2-{6-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-7-(4-nitrofenil)quinazolil]}-5-hidroxicromona
(91.d)

52%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano), p.f. 128-130 °C

RMN de ^1H : δ = 2,59 (s, 3H, 2'-CH₃); 3,00 (dd, 1H, *J* 16,9 e 10,7 Hz, H-5'); 3,08-3,20 (m, 3H, H-5', 2xH-8'); 3,22 (ddd, 1H, *J* 10,8, 10,7 e 5,5 Hz, H-6'); 3,61 (dt, 1H, *J* 10,8 e 5,5 Hz, H-7'); 4,00 (s, 3H, 4'-OCH₃); 5,99 (s, 1H, H-3); 6,75 (dd, 1H, *J* 8,3 e 0,7 Hz, H-6); 6,81 (dd, 1H, *J* 8,4 e 0,7 Hz, H-8); 7,37 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,49 (dd, 1H, *J* 8,3 e 8,4 Hz, H-7); 8,12 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3'',5''); 12,24 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 25,6 (2'-CH₃); 26,7 (C-5'); 38,7 (C-8'); 42,8 (C-7'); 45,1 (C-6'); 53,9 (4'-OCH₃); 106,4 (C-8); 109,5 (C-3); 110,4 (C-10); 110,5 (C-10'); 111,7 (C-6); 124,2 (C-3'',5''); 128,0 (C-2'',6''); 135,5 (C-7); 147,1 (C-1''); 148,9 (C-4''); 156,3 (C-9); 160,7 (C-5); 161,8 (C-9'); 165,5 (C-2'); 167,0 (C-4'); 169,4 (C-2); 182,9 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 459 (M⁺, 100); 429 (5); 323 (2); 309 (4); 284 (5); 254 (4); 238 (3); 163 (3); 150 (11); 137 (5); 120 (3); 108 (6); 79 (3); 56 (11).

2-{7-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]}-5-hidroxicromona
(92.d)

35%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano), p.f. 150-152 °C

RMN de ^1H : δ = 2,60 (s, 3H, 2'-CH₃); 2,78 (dd, 1H, *J* 17,8 e 10,8 Hz, H-5'); 3,12 (dd, 1H, *J* 17,8 e 5,4 Hz, H-5'); 3,18-3,36 (m, 3H, H-7', 2xH-8'); 3,51 (ddd, 1H, *J* 10,4, 10,8 e 5,4 Hz, H-6'); 3,98 (s, 3H, 4'-OCH₃); 5,98 (s, 1H, H-3); 6,75 (dd, 1H, *J* 8,3 e 0,7 Hz, H-6); 6,79 (dd, 1H, *J* 8,4 e 0,7 Hz, H-8); 7,38 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-2'',6''); 7,48 (dd, 1H, *J* 8,3 e 8,4 Hz, H-7); 8,12 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3'',5''); 12,23 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 25,6 (2'-CH₃); 29,6 (C-5'); 35,8 (C-8'); 43,0 (C-6'); 45,0 (C-7'); 53,8 (4'-OCH₃); 106,4 (C-8); 109,5 (C-3); 110,4 (C-10); 111,2 (C-10'); 111,7 (C-6); 124,1 (C-3'',5''); 128,1 (C-2'',6''); 135,5 (C-7); 147,1 (C-1''); 149,2 (C-4''); 156,3 (C-9); 160,7 (C-5); 161,2 (C-9'); 165,5 (C-2'); 167,0 (C-4'); 169,0 (C-2); 182,9 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 459 (M⁺, 100); 444 (2); 429 (6); 337 (3); 323 (7); 309 (5); 298 (2); 284 (4); 262 (2); 230 (2); 189 (3); 163 (6); 150 (11); 137 (5); 120 (4); 108 (6); 79 (4); 56 (11).

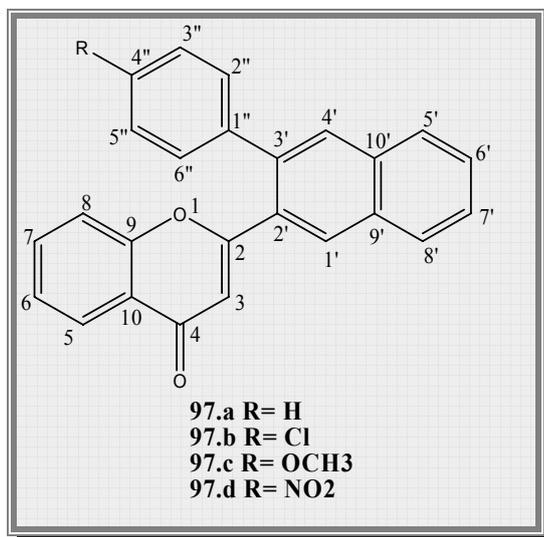
EMAR (IE): Encontrado: 459,1435;

Calculado para C₂₅H₂₁N₃O₆: 459,1430.

Parte III

5. Desidrogenação dos cicloaductos sintetizados

5.1. Síntese de 2-[2-(3-aryl-naftil)]cromonas



2-[2-(3-fenilnaftil)]cromona (97.a)

A uma solução de 2-[2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]cromona (**86.a**) (0,04 g; $1,04 \times 10^{-1}$ mmol) em 1,4-dioxano seco (10 ml), adicionou-se DDQ (0,129 g; $5,68 \times 10^{-1}$ mmol). A mistura reaccional foi deixada sob refluxo, em banho de óleo, a 110 °C, com agitação magnética e em atmosfera de azoto, durante 24 horas. Após este período, evaporou-se o solvente à secura, de seguida dissolveu-se o resíduo em clorofórmio e lavou-se com água. A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e concentrada. Esta mistura foi separada por cromatografia em camada fina de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano/éter de petróleo na proporção 7:3. Foi recolhida uma fracção principal: a 2-[2-(3-fenilnaftil)]cromona **97.a** (0,03g; 74%).

2-[2-(3-fenilnaftil)]cromona 97.a

74%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano); p.f. *lit.* 145-147 °C; p.f. 147-149 °C

Os compostos **97.c-d** foram obtidos de acordo com o procedimento descrito anteriormente para a síntese da 2-[2-(3-fenilnaftil)]cromona **97.a**. No caso da síntese da 2-{2-(3-[4-nitrofenil]naftil)}cromona **97.d**, foi adicionado ácido p-toluenossulfônico como catalisador (0,1 equivalentes molares), a reacção decorreu durante 96 horas.

*2-{2-[3-(4-clorofenil)naftil]}cromona **97.b***

Uma solução de 2-{2-[3-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetra-hidronaftil]cromona **86.b** (0,05 g; $1,31 \times 10^{-1}$ mmol), DDQ (0,089 g; $3,93 \times 10^{-1}$ mmol), em 1,2,4-triclorobenzeno (5 ml), num balão de duas saídas, com uma barra de agitação magnética, um controlador de temperatura de fibra óptica e um condensador foi aquecida de acordo com o seguinte programa de microondas: primeiro passo: 6 minutos, rampa até 170 °C, potência máxima de 800 W; segundo passo: 30 minutos, manter a temperatura a 170 °C, potência máxima de 800 W. Após este período, procedeu-se a uma cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente éter de petróleo para eliminar o solvente, de seguida eluiu-se com acetona para recuperar a restante mistura reaccional. Após evaporação retomou-se o resíduo em clorofórmio. Esta mistura foi separada por cromatografia em camada fina de sílica gel, utilizando como eluente diclorometano. Foi recolhida uma fracção principal: a 2-{2-[3-(4-clorofenil)naftil]}cromona **97.b** (0,048 g; 98%).

*2-{2-[3-(4-clorofenil)naftil]}cromona **97.b***

98%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano); p.f. *lit.* 159-161 °C; p.f. 160-162 °C

*2-{2-[3-(4-metoxifenil)naftil]}cromona **97.c***

87%; óleo amarelado

*2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]}cromona **97.d***

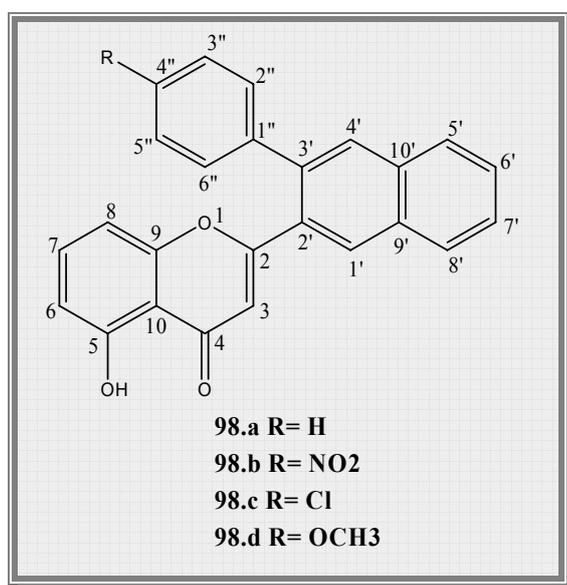
20%; óleo amarelado

RMN de ¹H: δ = 6,65 (s, 1H, H-3); 6,90 (dd, 1H, *J* 8,1 e 0,8 Hz, H-8); 7,38 (ddd, 1H, *J* 7,7, 7,6 e 0,8 Hz, H-6); 7,55 (ddd, 1H, *J* 8,1, 7,6 e 1,8 Hz, H-7); 7,61 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2'', 6''); 7,66 (dd, 1H, *J* 4,7 e 2,0 Hz, H-7'); 7,68 (dd, 1H, *J* 4,8 e 2,2 Hz, H-6'); 7,96 (s, 1H, H-4'); 7,96-8,03 (m, 2H, H-5', H-8'); 8,19 (dd, 1H, *J* 7,7 e 1,8 Hz, H-5); 8,22 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3'', 5''); 8,28 (s, 1H, H-1').

RMN de ^{13}C : δ = 112,3 (C-3); 117,4 (C-8); 123,6 (C-10); 123,7 (C-3'', 5''); 125,5 (C-6); 125,7 (C-5); 127,9 (C-7'); 128,1 (C-5'); 128,5 (C-8'); 128,7 (C-6'); 129,4 (C-2'', 6''); 129,4 (C-2'); 130,5 (C-4'); 130,8 (C-1'); 132,4 (C-9'); 133,9 (C-10'); 134,0 (C-7); 135,6 (C-3'); 146,9 (C-4''); 147,7 (C-1''); 156,0 (C-9); 165,0 (C-2); 178,0 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 393 (M^+ , 100); 376 (17); 346 (13); 318 (12); 289 (14); 276 (23); 261 (15); 226 (33); 121 (15); 92 (18).

5.2. Síntese de 2-[2-(3-aryl-naftil)]-5-hidroxicromonas



2-[2-(3-fenilnaftil)]-5-hidroxicromona **98.a**

A uma solução de 2-[2-(3-fenil-1,2,3,4-tetra-hidronaftil)]-5-hidroxicromona **87.a** (0,04 g; $1,09 \times 10^{-1}$ mmol) em 1,4-dioxano seco (10 ml), adicionou-se DDQ (0,123 g; $5,43 \times 10^{-1}$ mmol). A mistura reaccional foi deixada sob refluxo, em banho de óleo, a 110 °C, com agitação magnética e em atmosfera de azoto, durante 24 horas. Após este período, evaporou-se o solvente à secura, de seguida dissolveu-se o resíduo em clorofórmio e lavou-se com água. A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e concentrada. Esta mistura foi separada por cromatografia em camada fina de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano/éter de petróleo na proporção 7:3. Foi recolhida uma fracção principal: a 2-[2-(3-fenilnaftil)]-5-hidroxicromona **98.a** (0,028 g; 70%).

2-[2-(3-fenilnaftil)]-5-hidroxicromona **98.a**

70%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano); p.f. 182-184 °C

RMN de ^1H : δ = 6,44 (dd, 1H, J 8,4 e 0,7 Hz, H-8); 6,46 (s, 1H, H-3); 6,75 (dd, 1H, J 8,2 e 0,7 Hz, H-6); 7,28-7,42 (m, 5H, H-2'',3'', 4'',5'',6''); 7,40 (dd, 1H, J 8,4 e 8,2 Hz, H-7); 7,61 (dd, 1H, J 7,5 e 1,4 Hz, H-6' ou H-7'); 7,63 (dd, 1H, J 7,1 e 1,7 Hz, H-6' ou H-7'); 7,93 (d largo, 1H, J 7,1 Hz, H-5' ou H-8'); 7,94 (s, 1H, H-4'); 7,98 (dd, 1H, J 7,5 e 1,7 Hz, H-5' ou H-8'); 8,24 (s, 1H, H-1'); 12,51 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 106,8 (C-8); 110,6 (C-10); 110,7 (C-3); 111,2 (C-6); 127,1 (C-7'); 127,4 (C-4''); 127,9 (C-5'); 128,4 (C-8'); 128,4 (C-6'); 128,47 (C-3'', 5''); 128,55 (C-2'', 6''); 129,5 (C-2'); 130,2 (C-4'); 130,4 (C-1'); 131,8 (C-9'); 134,2 (C-10'); 135,2 (C-7); 138,1 (C-3'); 140,5 (C-1''); 156,4 (C-9); 160,6 (C-5); 167,0 (C-2); 183,3 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 364 ($\text{M}^{+\bullet}$, 70); 347 (11); 289 (5); 238 (13); 228 (100); 215 (11); 202 (11); 182 (6); 147 (6); 118 (9); 108 (16); 91 (8); 83 (21).

Análise Elementar: Encontrado: C, 82,19%; H, 4,44%.

Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{O}_3$: C, 82,40%; H, 4,43%.

Os compostos seguintes foram obtidos de acordo com o procedimento descrito anteriormente para a síntese da 2-[2-(3-fenilnaftil)]-5-hidroxicromona **98.a**. No caso da síntese da 2-{2-(3-[4-clorofenil]naftil)}-5-hidroxicromona **98.b**, foi adicionado ácido p-toluenossulfônico como catalisador (0,1 equivalentes molares), a reação decorreu durante 96 horas.

*2-{2-(3-[4-clorofenil]naftil)}-5-hidroxicromona **98.b***

39%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano); p. f. 174-176 °C

RMN de ^1H : δ = 6,46 (s, 1H, H-3); 6,47 (dd, 1H, J 8,4 e 0,9 Hz, H-8); 6,77 (dd, 1H, J 8,4 e 0,7 Hz, H-6); 7,33 (s, 5H, H-2'',3'',5'',6''); 7,43 (t, 1H, J 8,4 Hz, H-7); 7,58-7,67 (m, 2H, H-7' e H-6'); 7,89 (s, 1H, H-4'); 7,90-7,99 (m, 2H, H-5' e H-8'); 8,21 (s, 1H, H-1'); 12,48 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 106,7 (C-8); 110,6 (C-10); 110,7 (C-3); 111,4 (C-6); 127,4 (C-7'); 127,9 (C-5'); 128,4 (C-8'); 128,6 (C-6'); 128,7 (C-2'', 6''); 129,2 (C-2'); 129,8 (C-3'', 5''); 130,2 (C-4'); 130,6 (C-1'); 131,9 (C-9'); 133,5 (C-4''); 134,1 (C-10'); 135,4 (C-7); 136,7 (C-1''); 139,0 (C-3'); 156,3 (C-9); 160,6 (C-5); 166,7 (C-2); 183,2 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 398 ($M^{+\bullet}$, 100); 381 (18); 362 (9); 334 (10); 289 (9); 277 (18); 262 (95); 226 (52); 182 (32); 137 (17); 108 (17).

5-hidroxi-2-{2-[3-(4-metoxifenil)naftil]}cromona 98.c

50%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano); p. f. 196-198 °C

RMN de 1H : δ = 3,81 (s, 3H, 4''-OCH₃); 6,41 (s, 1H, H-3); 6,56 (dd, 1H, *J* 8,4 e 0,8 Hz, H-8); 6,77 (dd, 1H, *J* 8,2 e 0,8 Hz, H-6); 6,89 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3'', 5''); 7,32 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2'', 6''); 7,43 (dd, 1H, *J* 8,4 e 8,2 Hz, H-7); 7,57-7,63 (m, 2H, H-7' e H-6'); 7,90 (s, 1H, H-4'); 7,90-7,98 (m, 2H, H-5' e H-8'); 8,21 (s, 1H, H-1'); 12,54 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 106,9 (C-8); 110,6 (C-10); 110,8 (C-3); 111,2 (C-6); 114,0 (C-3'', 5''); 127,0 (C-7'); 127,8 (C-5'); 128,3 (C-6'); 128,4 (C-8'); 129,6 (C-2'); 129,7 (C-2'', 6''); 130,1 (C-4'); 130,4 (C-1'); 131,6 (C-9'); 132,7 (C-1''); 134,3 (C-10'); 135,3 (C-7); 137,7 (C-3'); 156,5 (C-9); 159,0 (C-4''); 160,6 (C-5); 167,2 (C-2); 183,3 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 394 ($M^{+\bullet}$, 100); 377 (14); 350 (8); 258 (70); 243 (9); 223 (7); 215 (43); 197 (11); 189 (10); 137 (11); 121 (25); 108 (10).

5-hidroxi-2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]}cromona 98.d

Uma solução de 2-{2-[1,2,3,4-tetra-hidro-3-(4-nitrofenil)naftil]}-5-hidroxicromona **87.d** (0,04 g; $9,69 \times 10^{-2}$ mmol), DDQ (0,066 g; $2,90 \times 10^{-1}$ mmol), em 1,2,4-triclorobenzeno (5 ml), num balão de duas saídas, com uma barra de agitação magnética, um controlador de temperatura de fibra óptica e um condensador foi aquecida de acordo com o seguinte programa de microondas: primeiro passo: 6 minutos, rampa até 170 °C, potência máxima de 800 W; segundo passo: 30 minutos, manter a temperatura a 170 °C, potência máxima de 800 W. Após este período, procedeu-se a uma cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente éter de petróleo para eliminar o solvente, de seguida eluiu-se com acetona para recuperar a restante mistura reaccional. Após evaporação retomou-se o resíduo em clorofórmio. Esta mistura foi separada por cromatografia em camada fina de sílica gel, utilizando como eluente diclorometano. Foi recolhida uma fracção principal: a 5-hidroxi-2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]}cromona **98.d** (0,019 g; 48%).

5-hidroxi-2-{2-[3-(4-nitrofenil)naftil]}cromona 98.d

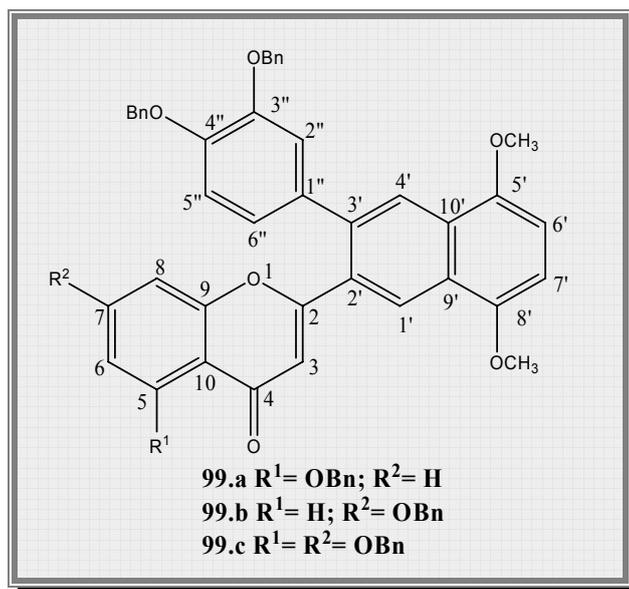
48%; óleo amarelado

RMN de ^1H : δ = 6,35 (dd, 1H, J 8,4 e 0,6 Hz, H-8); 6,56 (s, 1H, H-3); 6,77 (dd, 1H, J 8,2 e 0,6 Hz, H-6); 7,40 (dd, 1H, J 8,4 e 8,2 Hz, H-7); 7,59 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,64-7,72 (m, 2H, H-7' e H-6'); 7,95 (s, 1H, H-4'); 7,97-8,03 (m, 2H, H-5' e H-8'); 8,24 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3'',5''); 8,27 (s, 1H, H-1'); 12,41 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ^{13}C : δ = 106,4 (C-8); 110,5 (C-10); 110,7 (C-3); 111,7 (C-6); 123,7 (C-3'', 5''); 128,0 (C-7'); 128,1 (C-5'); 128,5 (C-8'); 128,8 (C-2'); 128,9 (C-6'); 129,4 (C-2'', 6''); 130,6 (C-4'); 131,0 (C-1'); 132,3 (C-9'); 134,0 (C-10'); 135,5 (C-3'); 135,6 (C-7); 147,0 (C-4''); 147,5 (C-1''); 156,1 (C-9); 160,7 (C-5); 166,1 (C-2); 183,1 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 409 ($\text{M}^{+\bullet}$, 100); 391 (10); 362 (11); 273 (29); 226 (27); 215 (9); 108 (21); 92 (7).

5.3 Síntese de 2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}benziloxicromonas



5-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}cromona **99.a**

A uma solução de 5-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-1,2,3,4-tetra-hidro-5,8-dimetoxinaftil]}cromona **88.a** (0,04 g; $5,48 \times 10^{-2}$ mmol) em 1,4-dioxano seco (10 ml), adicionou-se DDQ (0,062 g; $2,73 \times 10^{-1}$ mmol). A mistura reaccional foi deixada sob refluxo, em banho de óleo, a 110 °C, com agitação magnética e em atmosfera de azoto, durante 8 horas. Após este período, evaporou-se o solvente à secura, de seguida dissolveu-se o resíduo em clorofórmio, lavou-se com uma solução diluída de hidrogenocarbonato de sódio e de seguida com água. A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e concentrada. Esta mistura foi separada por cromatografia em camada fina de sílica gel, utilizando como eluente diclorometano. Foi recolhida uma fracção principal: a 5-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}cromona **99.a** (0,027 g; 71%).

5-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}cromona **99.a**

sólido amarelado (cristalizado em etanol); p. f. 185-187 °C

RMN de ¹H: δ = 3,97 (s, 3H, 5'-OCH₃); 4,00 (s, 3H, 8'-OCH₃); 4,98 (s, 2H, 3''-OCH₂C₆H₅); 5,13 (s, 2H, 4''-OCH₂C₆H₅); 5,27 (s, 2H, 5-OCH₂C₆H₅); 6,48 (s, 1H, H-3); 6,52 (d, 1H, *J* 7,1 Hz, H-8); 6,76 (d, 1H, *J* 8,4 Hz, H-7''); 6,78 (d, 1H, *J* 8,4 Hz, H-6); 6,81 (d, 1H, *J* 8,4 Hz, H-6'); 6,88 (d, 1H, *J* 8,2 Hz; H-5''); 6,95 (dd, 1H, *J* 8,2 e 2,0 Hz, H-6'');

7,02 (d, 1H, *J* 2,0 Hz, H-2''); 7,21-7,64 (m, 15H, 7, 3'', 4''-OCH₂C₆H₅); 7,35 (dd, 1H, *J* 8,4 e 7,1 Hz, H-7); 8,20 (s, 1H, H-4'); 8,54 (s, 1H, H-1').

RMN de ¹³C: δ=55,77 (5'-OCH₃); 55,79 (8'-OCH₃); 70,8 (5-OCH₂C₆H₅); 71,3 (4''-OCH₂C₆H₅); 71,4 (3''-OCH₂C₆H₅); 104,0 (C-7'); 105,5 (C-6'); 108,1 (C-6); 110,3 (C-8); 113,7 (C-3); 115,0 (C-10 e C-5''); 115,7 (C-2''); 121,9 (C-6''); 124,0 (C-4'); 124,5 (C-1'); 124,6 (C-9'); 126,6 (C-2, 6 de 7-OCH₂C₆H₅); 126,9 (C-10'); 127,2 (C-2, 6 de 3''-OCH₂C₆H₅); 127,3 (C-2, 6 de 4''-OCH₂C₆H₅); 127,6 (C-4 de 5-OCH₂C₆H₅); 127,68 (C-4 de 3''-OCH₂C₆H₅); 127,74 (C-4 de 4''-OCH₂C₆H₅); 128,36 (C-3, 5 de 3''-OCH₂C₆H₅); 128,44 (C-3, 5 de 4''-OCH₂C₆H₅); 128,6 (C-3, 5 de 5-OCH₂C₆H₅); 129,3 (C-2'); 133,4 (C-7); 134,6 (C-1''); 136,6 (C-1 de 5-OCH₂C₆H₅); 137,0 (C-1 de 3''-OCH₂C₆H₅); 137,2 (C-1 de 4''-OCH₂C₆H₅); 137,6 (C-3'); 148,2 (C-4''); 148,7 (C-3''); 149,2 (C-5'); 149,7 (C-8'); 158,3 (C-9); 158,4 (C-5); 164,0 (C-2); 177,9 (C-4).

EM (FAB+) m/z (int. rel.): 727 ([M+1], 100); 635 (15); 545 (10); 523 (6); 515 (3).

Os compostos seguintes foram obtidos de acordo com o procedimento descrito anteriormente para a síntese da 2-[2-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinafta-3-il]-5-benziloxicromona.

7-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}cromona 99.b

78%, sólido amarelado (cristalizado em etanol); p.f. 193-195 °C

RMN de ¹H: δ= 3,97 (s, 3H, 5'-OCH₃); 3,99 (s, 3H, 8'-OCH₃); 4,96 (s, 2H, 3''-OCH₂C₆H₅); 5,02 (s, 2H, 7-OCH₂C₆H₅); 5,13 (s, 2H, 4''-OCH₂C₆H₅); 6,50 (s, 1H, H-3); 6,52 (d, 1H, *J* 2,4 Hz, H-8); 6,76 (d, 1H, *J* 8,4 Hz, H-7'); 6,82 (d, 1H, *J* 8,4 Hz, H-6'); 6,90 (d, 1H, *J* 8,2 Hz, H-5''); 6,96 (dd, 1H, *J* 8,2 e 2,0 Hz, H-6''); 7,00 (d, 1H, *J* 2,0 Hz, H-2''); 7,01 (dd, 1H, *J* 8,9 e 2,4 Hz, H-6); 7,20-7,43 (m, 15H, 7, 3'', 4''-OCH₂C₆H₅); 8,10 (d, 1H, *J* 8,9 Hz, H-5); 8,22 (s, 1H, H-4'); 8,53 (s, 1H, H-1').

RMN de ¹³C: δ=55,8 e 55,8 (5' e 8'-OCH₃); 70,5 (7-OCH₂C₆H₅); 71,4 (4''-OCH₂C₆H₅); 71,4 (3''-OCH₂C₆H₅); 101,2 (C-8); 104,0 (C-7'); 105,5 (C-6'); 112,1 (C-3); 114,6 (C-6); 114,9 (C-5''); 115,7 (C-2''); 117,8 (C-10); 121,9 (C-6''); 124,0 (C-4'); 124,5 (C-1'); 124,6 (C-9'); 126,8 (C-10'); 126,9 (C-5); 127,1 (C-2, 6 de 3''-OCH₂C₆H₅); 127,2 (C-2, 6 de 4''-OCH₂C₆H₅); 127,6 (C-2, 6 de 7-OCH₂C₆H₅); 127,7 (C-4 de 3''-OCH₂C₆H₅); 127,8 (C-4 de 4''-OCH₂C₆H₅); 128,4 (C-4 de 7-OCH₂C₆H₅); 128,4 (C-3, 5 de 3''-OCH₂C₆H₅); 128,4 (C-

3, 5 de 4''-OCH₂C₆H₅); 128,7 (C-3, 5 de 7-OCH₂C₆H₅); 129,6 (C-2'); 134,6 (C-1''); 135,6 (C-1 de 7-OCH₂C₆H₅); 137,0 (C-1 de 3''-OCH₂C₆H₅); 137,1 (C-1 de 4''-OCH₂C₆H₅); 137,6 (C-3'); 148,3 (C-4''); 148,8 (C-3''); 149,2 (C-5'); 149,7 (C-8'); 157,9 (C-9); 163,0 (C-7); 165,9 (C-2); 177,6 (C-4).

EM (FAB+) m/z (int. rel.): 727 ([M+1], 49); 635 (10); 545 (3); 307 (8); 289 (5); 212 (3); 180 (3); 154 (34); 136 (24); 120 (4); 107 (9); 91 (100); 77 (9).

EMAR (IE): Encontrado: 726,2632;

Calculado para C₄₈H₃₈O₇: 726,2618.

5,7-dibenziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}cromona 99.c

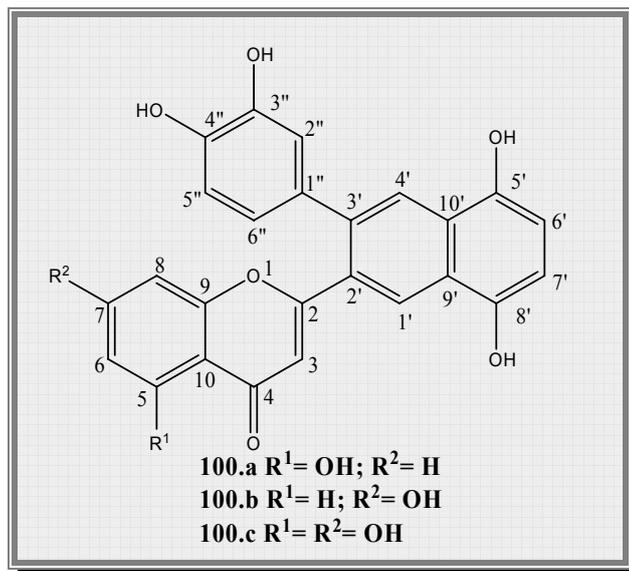
45%, sólido amarelado (cristalizado em etanol); p. f. 189-191 °C

RMN de ¹H: δ= 3,97 (s, 3H, 5'-OCH₃); 4,00 (s, 3H, 8'-OCH₃); 4,93 (s, 2H, 7-OCH₂C₆H₅); 4,98 (s, 2H, 3''-OCH₂C₆H₅); 5,13 (s, 2H, 4''-OCH₂C₆H₅); 5,20 (s, 2H, 5-OCH₂C₆H₅); 6,10 (d, 1H, *J* 2,3 Hz, H-8); 6,41 (s, 1H, H-3); 6,43 (d, 1H, *J* 2,3 Hz, H-6); 6,75 (d, 1H, *J* 8,4 Hz, H-7'); 6,81 (d, 1H, *J* 8,4 Hz, H-6'); 6,91 (d, 1H, *J* 8,2 Hz; H-5''); 6,97 (dd, 1H, *J* 8,2 e 2,0 Hz, H-6''); 7,03 (d, 1H, *J* 2,0 Hz, H-2''); 7,20-7,62 (m, 15H, 7, 3'', 4''-OCH₂C₆H₅); 8,21 (s, 1H, H-4'); 8,53 (s, 1H, H-1').

RMN de ¹³C: δ=55,8 (5'-OCH₃ e 8'-OCH₃); 70,4 (7-OCH₂C₆H₅); 70,6 (5-OCH₂C₆H₅); 71,2 (4''-OCH₂C₆H₅); 71,4 (3''-OCH₂C₆H₅); 93,8 (C-8); 98,1 (C-6); 104,0 (C-7'); 105,4 (C-6'); 109,6 (C-10); 113,6 (C-3); 114,9 (C-5''); 115,7 (C-2''); 121,9 (C-6''); 124,0 (C-4'); 124,2 (C-1'); 124,6 (C-9'); 126,5 (C-2, 6 de 3''-OCH₂C₆H₅); 126,8 (C-10'); 127,2 (C-2, 6 de 5-OCH₂C₆H₅); 127,3 (C-2, 6 de 4''-OCH₂C₆H₅); 127,6, 127,67 e 127,74 (C-4 de 5-OCH₂C₆H₅, 7-OCH₂C₆H₅, 3''-OCH₂C₆H₅ e 4''-OCH₂C₆H₅); 127,8 (C-2, 6 de 7-OCH₂C₆H₅); 128,36, 128,44, 128,6 e 128,7 (C-3, 5 de 5-OCH₂C₆H₅, 7-OCH₂C₆H₅, 3''-OCH₂C₆H₅ e 4''-OCH₂C₆H₅); 129,3 (C-2'); 134,8 (C-1''); 135,5 (C-1 de 7-OCH₂C₆H₅); 136,4 (C-1 de 3''-OCH₂C₆H₅); 137,0 (C-1 de 5-OCH₂C₆H₅); 137,2 (C-1 de 4''-OCH₂C₆H₅); 137,6 (C-3'); 148,3 (C-4''); 148,8 (C-3''); 149,2 (C-5'); 149,7 (C-8'); 159,5 (C-5); 159,8 (C-9); 162,7 (C-7); 163,4 (C-2); 177,2 (C-4).

EM (FAB+) m/z (int. rel.): 833 ([M+1], 34); 743 (100); 718 (4); 651 (60).

5.4. Síntese de 2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxi-naftil]}hidroxicromonas



5-hidroxi-2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxi-naftil]}cromona **100.a**

A uma solução de 5-benziloxi-2-{2-[3-(3,4-dibenziloxifenil)-5,8-dimetoxinaftil]}cromona **99.a** (0,045 g; $6,16 \times 10^{-2}$ mmol) em diclorometano seco (3 ml), foi arrefecida até -70 °C e adicionou-se lentamente 0,6 ml de solução de tribrometo de boro em diclorometano 0,1 M ($6,16 \times 10^{-1}$ mmol). A mistura reaccional foi deixada à temperatura ambiente em atmosfera de azoto, durante 24 horas. Após este período, juntou-se água e extraíu-se com acetato de etilo, evaporou-se o solvente à securo, de seguida dissolveu-se o resíduo em clorofórmio, verificando-se a precipitação da 5-hidroxi-2-{2-[3-(3,4-dihidroxifenil)-5,8-di-hidroxi-naftil]}cromona **100.a** (0,012 g; 46%).

5-hidroxi-2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxi-naftil]}cromona **100.a**

52%, sólido laranja (precipitado em clorofórmio); p. f. 251-253 °C (com decomposição)

RMN de ¹H: δ = 6,47 (s, 1H, H-3); 6,71 (d, 1H, *J* 8,8 Hz, H-8); 6,74 (d, 1H, *J* 8,6 Hz, H-6); 6,82 (dd, 1H, *J* 8,2 e 1,6 Hz, H-6''); 6,86 (d, 1H, *J* 8,2 Hz, H-5''); 6,86 (d, 1H, *J* 8,2 Hz, H-7'); 6,93 (d, 1H, *J* 8,2 Hz, H-6'); 6,98 (d, 1H, *J* 1,6 Hz, H-2''); 7,56 (dd, 1H, *J* 8,6 e 8,8 Hz, H-7); 7,99 (s, 1H, 4''-OH); 8,10 (s, 1H, 3''-OH); 8,23 (s, 1H, H-4'); 8,58 (s, 1H, H-1'); 8,71 (s, 1H, 5'-OH); 8,84 (s, 1H, 8'-OH); 12,72 (s, 1H, 5-OH).

RMN de ¹³C: δ = 107,9 (C-8); 109,8 (C-7'); 111,27 (C-3); 111,33 (C-10); 111,6 (C-6'); 111,7 (C-6); 116,4 (C-5''); 116,7 (C-2''); 121,3 (C-6''); 124,6 (C-9'); 125,0 (C-4'); 126,0

(C-1'); 127,2 (C-10'); 129,4 (C-2'); 133,7 (C-1''); 136,4 (C-7); 138,1 (C-3'); 145,6 (C-4''); 146,0 (C-3''); 146,8 (C-5'); 147,5 (C-8'); 157,6 (C-9); 161,7 (C-5); 169,0 (C-2); 184,1 (C-4).

EM (EI) m/z (int. rel.): 428 (M⁺, 1); 330 (2); 284 (49); 256 (100); 212 (6); 197 (6); 149 (34); 118 (99); 91 (32); 69 (34); 57 (64).

O composto **100.b** foi obtido de acordo com o procedimento descrito anteriormente para a síntese da 5-hidroxi-2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxinaftil]}cromona **100.a**.

7-hidroxi-2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxinaftil]}cromona 100.b

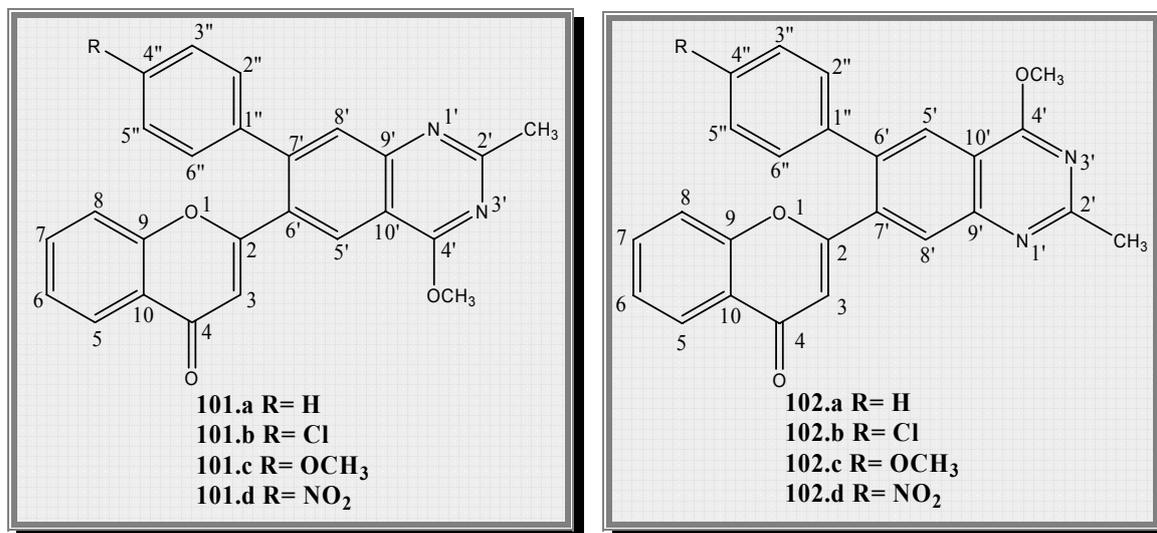
49%, sólido laranja (precipitado em clorofórmio), p. f. 266-268 °C (com decomposição)

RMN de ¹H: δ= 6,38 (s, 1H, H-3); 6,59 (d, 1H, *J* 2,2 Hz, H-8); 6,82-6,85 (m, 2H, H-5'' e H-6''); 6,84 (d, 1H, *J* 8,0 Hz, H-7'); 6,89 (d, 1H, *J* 8,0 Hz, H-6'); 6,94 (dd, 1H, *J* 8,7 e 2,2 Hz, H-6); 6,98 (s, 1H, H-2''); 7,95 (d, 1H, *J* 8,7 Hz, H-5); 7,95 (s, 1H, 4''-OH); 8,11 (s, 1H, 3''-OH); 8,31 (s, 1H, H-4'); 8,53 (s, 1H, H-1'); 8,71 (s, 1H, 5'-OH); 8,93 (s, 1H, 8'-OH); 9,66 (s, 1H, 7-OH).

RMN de ¹³C: δ= 103,2 (C-8); 109,6 (C-7'); 111,1 (C-6'); 112,3 (C-3); 115,5 (C-6); 116,1 (C-5''); 116,5 (C-2''); 117,7 (C-10); 121,1 (C-6''); 124,6 (C-9'); 124,8 (C-4'); 125,5 (C-1'); 127,0 (C-10'); 127,6 (C-5); 130,1 (C-2'); 134,0 (C-1''); 138,1 (C-3'); 145,4 (C-4''); 145,8 (C-3''); 146,8 (C-5'); 147,3 (C-8'); 159,0 (C-9); 163,2 (C-7); 166,8 (C-2); 177,2 (C-4).

EM (FAB+) m/z (int. rel.): 429 ([M+1], 14); 321 (2); 279 (2); 237 (3); 214 (11); 197 (16); 181 (13); 165 (16); 147 (24); 133 (18); 109 (18); 91 (100); 73 (92).

5.5. Desidrogenação de 2-[7-(6-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas e de 2-[6-(7-*aril*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas



2-[6-(7-*fenil*-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona **103.a**

A uma solução de 2-[7-(6-*fenil*-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona **89.a** (0,04 g; $1,05 \times 10^{-1}$ mmol) em tetracloreto de carbono (10 ml), adicionou-se *N*-bromossuccinimida (0,036 g; $2,02 \times 10^{-1}$ mmol) e peróxido de dibenzoílo (0,004 g, $1,01 \times 10^{-2}$ mmol). A mistura reaccional foi deixada sob refluxo, em banho de óleo, a 80 °C, com agitação magnética e em atmosfera de azoto, durante 18 horas. Após este período, desligou-se o aquecimento e deixou-se arrefecer a mistura reaccional, verificando-se a cristalização da succinimida. O precipitado formado foi filtrado e lavado com tetracloreto de carbono, evaporou-se o filtrado à secura, obtendo-se um resíduo amarelo. Ao resíduo resultante do procedimento anterior, adicionou-se trietilamina (3 ml), deixou-se esta mistura em refluxo durante aproximadamente 1 hora, verificando-se a precipitação do brometo de trietilamónio. De seguida, após arrefecimento, retomou-se a mistura reaccional em diclorometano e lavou-se com uma solução de ácido clorídrico a 6% de forma a extrair a trietilamina. A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e concentrada. Esta mistura foi separada por cromatografia em camada fina de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de diclorometano/éter de petróleo na proporção 9:1. Foi recolhida uma fracção principal: a 2-[6-(7-*fenil*-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**103.a**) (0,014 g; 36%) e a 2-[6-(5-bromo-7-*fenil*-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona (**105.a**) (0,001 g; 2%).

2-[6-(7-fenil-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona 103.a

36%; óleo amarelado

RMN de ^1H δ = 2,56 (s, 3H, 2'-CH₃); 3,18 (dd, 1H, *J* 17,1 e 1,3 Hz, H-8'); 3,52 (dd, 1H, *J* 17,1 e 8,4 Hz, H-8'); 4,11 (s, 3H, 4'-OCH₃); 4,21 (dd, 1H, *J* 8,4 e 1,3 Hz, H-7'); 6,35 (s, 1H, H-3); 7,12-7,23 (m, 5H, H-2'', 3'', 4'', 5'', 6''); 7,37 (ddd, 1H, *J* 7,8, 7,6 e 1,0 Hz, H-6); 7,56 (dd, 1H, *J* 8,1 e 1,0 Hz, H-8); 7,67 (ddd, 1H, *J* 8,1, 7,6 e 1,6 Hz, H-7); 7,99 (s, 1H, H-5'); 8,13 (dd, 1H, *J* 7,8 e 1,6 Hz, H-5).

RMN de ^{13}C : δ = 26,0 (2'-CH₃); 38,6 (C-7', 8'); 54,0 (4'-OCH₃); 108,4 (C-3); 110,1 (C-10'); 117,9 (C-8); 123,5 (C-5'); 123,7 (C-10); 125,0 (C-6); 125,6 (C-5); 126,8 (C-2'', 6''); 127,3 (C-4''); 128,9 (C-3'', 5''); 130,5 (C-6'); 133,85 (C-7); 140,0 (C-1''); 156,0 (C-9); 161,6 (C-2); 163,3 (C-9'); 164,6 (C-4'); 168,0 (C-2'); 178,5 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 396 (M⁺, 100); 379 (23); 319 (12); 275 (35); 262 (19); 251 (16); 218 (9); 121 (22); 56 (32).

2-[6-(5-bromo-7-fenil -2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona 105.a

2%; óleo amarelado

RMN de ^1H δ = 2,59 (s, 3H, 2'-CH₃); 4,15 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,35 (s, 1H, H-3); 7,13-7,24 (m, 5H, H-2'', 3'', 4'', 5'', 6''); 7,38 (dd, 1H, *J* 8,0 e 7,2 Hz, H-6); 7,58 (d, 1H, *J* 8,0 Hz, H-8); 7,70 (ddd, 1H, *J* 8,0, 7,2 e 1,5 Hz, H-7); 8,09 (s, 1H, H-8'); 8,14 (dd, 1H, *J* 8,0 e 1,5 Hz, H-5).

Os compostos seguintes foram obtidos de acordo com o procedimento descrito anteriormente para a síntese da 2-[6-(7-fenil-7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona **103.a**.

2-[7-(6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona 102.a

22%; óleo amarelado

RMN de ^1H : δ = 2,79 (s, 3H, 2'-CH₃); 4,20 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,50 (s, 1H, H-3); 7,01 (dd, 1H, *J* 8,0 e 0,7 Hz, H-8); 7,29-7,39 (m, 6H, H-6, H-2'', 3'', 4'', 5'', 6''); 7,56 (ddd, 1H, *J* 8,0, 7,8 e 1,7 Hz, H-7); 8,17 (dd, 1H, *J* 7,9 e 1,7 Hz, H-5); 8,20 (s, 1H, H-5'); 8,22 (s, 1H, H-8').

RMN de ^{13}C : δ = 26,5 (2'-CH₃); 54,4 (4'-OCH₃); 112,9 (C-3); 115,6 (C-10'); 117,7 (C-8); 123,6 (C-10); 125,2 (C-6); 125,5 (C-5); 125,7 (C-5'); 127,6 (C-4''); 128,5 (C-2'', 6'', 3'', 5''); 128,6 (C-8'); 133,8 (C-7); 136,9 (C-7'); 138,8 (C-1''); 139,8 (C-6'); 150,1 (C-9'); 156,1 (C-9); 164,3 (C-2); 165,1 (C-2'); 166,7 (C-4'); 178,0 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 394 (M⁺, 66); 377 (13); 365 (100); 349 (5); 284 (17); 274 (7); 256 (29); 169 (18); 149 (17); 127 (6); 118 (33); 99 (8); 85 (19); 71 (29); 57 (43).

2-[7-(5-bromo-6-fenil-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromona 106.a

15%; óleo amarelado

RMN de ^1H δ = 2,84 (s, 3H, 2'-CH₃); 4,21 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,20 (s, 1H, H-3); 7,24-7,44 (m, 7H, H-2'', 3'', 4'', 5'', 6'', H-6, H-8); 7,68 (ddd, 1H, *J* 8,0, 7,6 e 1,6 Hz, H-7); 8,19 (s, 1H, H-8'); 8,18 (dd, 1H, *J* 8,1 e 1,6 Hz, H-5).

2-{6-[7-(4-clorofenil)-2-metil-4-metoxiquinazolil]}cromona 101.b

20%; óleo amarelado

RMN de ^1H : δ = 2,78 (s, 3H, 2'-CH₃); 4,23 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,55 (s, 1H, H-3); 7,00 (d largo, 1H, *J* 7,9 Hz, H-8); 7,33 (s, 4H, H-2'', 3'', 5'', 6''); 7,39 (dd largo, 1H, *J* 7,8 e 7,5 Hz, H-6); 7,59 (ddd, 1H, *J* 7,9, 7,5 e 1,5 Hz, H-7); 7,90 (s, 1H, H-8'); 8,19 (dd, 1H, *J* 7,8 e 1,5 Hz, H-5); 8,48 (s, 1H, H-5').

RMN de ^{13}C : δ = 26,6 (2'-CH₃); 54,5 (4'-OCH₃); 112,5 (C-3); 113,6 (C-10'); 117,6 (C-8); 123,6 (C-10); 125,4 (C-6); 125,6 (C-5); 126,2 (C-5'); 128,8 (C-3'', 5''); 129,0 (C-8'); 129,5 (C-2'', 6''); 129,9 (C-6'); 133,9 (C-7); 134,2 (C-4''); 138,2 (C-1''); 144,6 (C-7'); 164,5 (C-9); 166,5 (C-9'); 164,1 (C-2); 170,9 (C-2'); 171,7 (C-4'); 178,2 (C-4).

2-{7-[6-(4-clorofenil)-2-metil-4-metoxiquinazolil]}cromona 102.b

25%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano); p. f. 203-205 °C

RMN de ^1H : δ = 2,79 (s, 3H, 2'-CH₃); 4,20 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,50 (s, 1H, H-3); 7,05 (d largo, 1H, *J* 8,1 Hz, H-8); 7,31 (s, 4H, H-2'', 3'', 5'', 6''); 7,39 (ddd, 1H, *J* 7,8, 7,6 e 0,8 Hz, H-6); 7,61 (ddd, 1H, *J* 8,1, 7,6 e 1,6 Hz, H-7); 8,16 (s, 1H, H-5'); 8,18 (dd, 1H, *J* 7,8 e 1,6 Hz, H-5); 8,20 (s, 1H, H-8').

RMN de ^{13}C : δ = 26,5 (2'-CH₃); 54,5 (4'-OCH₃); 113,0 (C-3); 115,6 (C-10'); 117,7 (C-8); 123,6 (C-10); 125,4 (C-6); 125,6 (C-5); 125,8 (C-5'); 128,8 (C-2'', 6'', C-8'); 129,8 (C-

3'', 5''); 133,9 (C-4''); 134,0 (C-7); 136,7 (C-7'); 137,4 (C-6'); 138,2 (C-1''); 150,2 (C-9'); 156,1 (C-9); 164,0 (C-2); 165,4 (C-2''); 166,7 (C-4'); 177,8 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 428 (M⁺, 68); 411 (11); 339 (100); 308 (8); 256 (8); 201 (9); 186 (10); 121 (10); 118 (10); 92 (12); 56 (22).

2-{6-[7-(4-clorofenil)-7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil]}cromona 103.b

40%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano) ; p. f. 289-291 °C

RMN de ¹H: δ= 2,57 (s, 3H, 2'-CH₃); 3,12 (dd, 1H, *J* 17,1 e 1,4 Hz, H-8'); 3,51 (dd, 1H, *J* 17,1 e 8,2 Hz, H-8'); 4,12 (s, 3H, 4'-OCH₃); 4,19 (d largo, 1H, *J* 8,2 Hz, H-7'); 6,31 (s, 1H, H-3); 7,09 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-3'', 5''); 7,18 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-2'', 6''); 7,38 (ddd, 1H, *J* 7,7, 7,6 e 0,8 Hz, H-6); 7,56 (dd, 1H, *J* 8,1 e 0,8 Hz, H-8); 7,69 (ddd, 1H, *J* 8,1, 7,6 e 1,6 Hz, H-7); 7,99 (s, 1H, H-5'); 8,14 (dd, 1H, *J* 7,7 e 1,6 Hz, H-5).

RMN de ¹³C: δ= 26,1 (2'-CH₃); 37,9 (C-7'); 38,5 (C-8'); 54,1 (4'-OCH₃); 108,3 (C-3); 110,0 (C-10'); 117,9 (C-8); 123,7 (C-10, C-5'); 125,1 (C-6); 125,6 (C-5); 128,3 (C-3'', 5''); 129,1 (C-2'', 6''); 130,1 (C-6'); 133,2 (C-4''); 133,9 (C-7); 138,4 (C-1''); 156,0 (C-9); 161,3 (C-2); 162,9 (C-9'); 164,6 (C-4'); 168,2 (C-2'); 178,4 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 430 (M⁺, 100); 413 (17); 319 (18); 309 (21); 285 (18); 262 (10); 228 (8); 121 (28); 92 (8); 56 (34).

2-{7-[6-(4-clorofenil)-7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxiquinazolil]}cromona 104.b

12%; óleo amarelo

RMN de ¹H: δ= 2,54 (s, 3H, 2'-CH₃); 3,45-3,47 (m, 2H, H-8'); 4,04 (s, 3H, 4'-OCH₃); 4,22-4,35 (m, 1H, H-7'); 6,12 (s, 1H, H-3); 7,33 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-3'', 5''); 7,33 (s, 1H, H-5'); 7,34-7,43 (m, 2H, H-6 e H-8); 7,47 (d, 2H, *J* 8,6 Hz, H-2'', 6''); 7,66 (dt, 1H, *J* 7,8, e 1,6 Hz, H-7); 8,08 (dd, 1H, *J* 7,8 e 1,6 Hz, H-5).

2-{6-[5-bromo-2-metil-4-metoxi-7-(4-metoxifenil)quinazolil]}cromona 105.c

10%; óleo amarelado

RMN de ¹H: δ= 2,85 (s, 3H, 2'-CH₃); 3,76 (s, 3H, 4''-OCH₃); 4,23 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,40 (s, 1H, H-3); 6,89 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3'', 5''); 7,09 (d largo, 1H, *J* 8,1 Hz, H-8); 7,22 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2'', 6''); 7,35 (ddd, 1H, *J* 7,6, 7,7 e 1,0 Hz, H-6); 7,57 (ddd, 1H, *J* 8,1, 7,7 e 1,6 Hz, H-7); 8,13 (dd, 1H, *J* 7,6 e 1,6 Hz, H-5); 8,42 (s, 1H, H-8').

EM (FAB+) m/z (int. rel.): 505 (M+1, 4); 359 (6); 307 (10); 300 (8); 259 (5); 136 (52); 108 (28); 95 (32); 56 (100).

2-{6-[2-(dibromometil)-4-metoxi-7-(4-metoxifenil)quinazolil]}cromona 109.c

7%; óleo amarelado

RMN de ¹H: δ= 3,79 (s, 3H, 4''-OCH₃); 4,32 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,50 (s, 1H, H-3); 6,71 (s, 1H, 2'-CHBr₂); 6,87 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3'',5''); 7,10 (d largo, 1H, *J* 8,0 Hz, H-8); 7,32 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,38 (ddd, 1H, *J* 7,7, 7,6 e 1,0 Hz, H-6); 7,60 (ddd, 1H, *J* 8,0, 7,6 e 1,6 Hz, H-7); 8,01 (s, 1H, H-5'); 8,18 (dd, 1H, *J* 7,7 e 1,6 Hz, H-5); 8,51 (s, 1H, H-8').

RMN de ¹³C: δ= 42,0 (2'-CHBr₂); 55,2 (4'-OCH₃); 55,3 (4''-OCH₃); 112,9 (C-3); 114,0 (C-10'); 114,2 (C-3'',5''); 117,9 (C-8); 123,7 (C-10); 125,3 (C-6); 125,6 (C-5); 125,9 (C-5'); 129,5 (C-2'', 6''); 129,8 (C-8'); 131,4 (C-1''); 132,1 (C-6'); 133,8 (C-7); 139,3 (C-7'); 146,6 (C-9'); 156,2 (C-9); 159,7 (C-4''); 163,0 (C-2'); 164,4 (C-2); 168,4 (C-4'); 178,0 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 584 (1); 582 (2); 580 (1); 430 (100); 515 (19); 503 (6); 474 (9); 459 (3); 424 (16); 316 (5); 278 (5); 219 (18); 203 (6); 153 (6); 147 (6); 121 (5); 97 (6); 83 (10); 69 (16); 57 (61).

2-{7-[2-metil-4-metoxi-6-(4-metoxifenil)quinazolil]}cromona 102.c

40%; óleo amarelado

RMN de ¹H: δ= 2,78 (s, 3H, 2'-CH₃); 3,78 (s, 3H, 4''-OCH₃); 4,19 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,44 (s, 1H, H-3); 6,85 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-3'',5''); 7,13 (d largo, 1H, *J* 8,0 Hz, H-8); 7,29 (d, 2H, *J* 8,7 Hz, H-2'',6''); 7,38 (ddd, 1H, *J* 7,8, 7,6 e 0,9 Hz, H-6); 7,59 (ddd, 1H, *J* 8,0, 7,6 e 1,7 Hz, H-7); 8,16 (s, 1H, H-5'); 8,18 (dd, 1H, *J* 7,8 e 1,7 Hz, H-5); 8,20 (s, 1H, H-8').

RMN de ¹³C: δ= 26,4 (2'-CH₃); 54,4 (4'-OCH₃); 55,3 (4''-OCH₃); 113,1 (C-3); 114,0 (C-3'',5''); 115,6 (C-10'); 117,9 (C-8); 123,7 (C-10); 125,2 (C-6); 125,6 (C-5); 125,6 (C-5'); 128,6 (C-8'); 129,7 (C-2'', 6''); 132,0 (C-1''); 133,8 (C-7); 136,9 (C-7'); 138,5 (C-6'); 149,9 (C-9'); 156,3 (C-9); 159,2 (C-4''); 164,4 (C-2); 164,9 (C-2'); 166,7 (C-4'); 177,9 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 424 (M⁺, 100); 407 (11); 395 (95); 381 (10); 304 (14); 184 (19); 121 (13); 56 (23).

2-{7-[7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-metoxifenil)quinazolil]}cromona 104.c

10%; óleo amarelado

RMN de ^1H : δ = 2,54 (s, 3H, 2'-CH₃); 3,43-3,45 (m, 2H, H-8'); 3,81 (s, 3H, 4''-OCH₃); 4,04 (s, 3H, 4'-OCH₃); 4,20-4,23 (m, 1H, H-7'); 6,15 (s, 1H, H-3); 6,89 (d, 2H, *J* 8,9 Hz, H-3'',5''); 7,25 (s, 1H, H-5'); 7,35 (ddd, 1H, *J* 7,7, 7,6 e 1,0 Hz, H-6); 7,42 (d largo, 1H, *J* 8,0 Hz, H-8); 7,49 (d, 2H, *J* 8,9 Hz, H-2'',6''); 7,65 (ddd, 1H, *J* 8,0, 7,6 e 1,6 Hz, H-7); 8,08 (dd, 1H, *J* 7,7 e 1,6 Hz, H-5).

RMN de ^{13}C : δ = 25,8 (2'-CH₃); 34,5 (C-8'); 40,3 (C-7'); 53,8 (4'-OCH₃); 55,3 (4''-OCH₃); 109,9 (C-3); 111,1 (C-10'); 114,2 (C-3'',5''); 116,9 (C-5'); 118,0 (C-8); 123,6 (C-10); 125,1 (C-6); 125,6 (C-5); 126,8 (C-2'', 6''); 130,6 (C-1''); 133,6 (C-7); 134,0 (C-6''); 156,6 (C-9); 159,8 (C-4''); 160,2 (C-9'); 164,0 (C-4'); 165,9 (C-2'); 167,4 (C-2); 178,5 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 426 (M⁺, 100); 305 (6); 281 (9); 224 (6); 121 (11); 56 (15).

2-{6-[2-metil-4-metoxi-7-(4-nitrofenil)quinazolil]}cromona 101.d

40%; sólido branco (cristalizado em ciclo-hexano/diclorometano); p.f. 261-263 °C (com decomposição)

RMN de ^1H : δ = 2,80 (s, 3H, 2'-CH₃); 4,24 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,61 (s, 1H, H-3); 6,89 (dd, 1H, *J* 8,4 e 0,8 Hz, H-8); 7,38 (ddd, 1H, *J* 7,7, 6,9 e 0,8 Hz, H-6); 7,55 (ddd, 1H, *J* 6,9 e 1,7 Hz, H-7); 7,59 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,94 (s, 1H, H-8'); 8,18 (dd, 1H, *J* 7,7 e 1,7 Hz, H-5); 8,23 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3'',5''); 8,53 (s, 1H, H-5').

RMN de ^{13}C : δ = 26,7 (2'-CH₃); 54,7 (4'-OCH₃); 112,6 (C-3); 114,1 (C-10'); 117,4 (C-8); 123,6 (C-10); 123,8 (C-3'', 5''); 125,6 (C-6); 125,7 (C-5); 126,5 (C-5'); 129,2 (C-2'', 6''); 129,4 (C-8'); 129,6 (C-6'); 134,1 (C-7); 143,3 (C-7'); 146,5 (C-1''); 147,4 (C-4''); 152,1 (C-9'); 155,9 (C-9); 163,8 (C-2); 166,9 (C-2'); 167,0 (C-4'); 177,8 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 439 (M⁺, 100); 422 (18); 409 (12); 392 (7); 319 (18); 290 (3); 248 (3); 175 (4); 121 (9); 92 (8); 64 (3); 56 (10).

2-{6-[7,8-di-hidro-2-metil-4-metoxi-7-(4-nitrofenil)quinazolil]}cromona 103.d

33%; sólido branco (cristalizado em ciclohexano/diclorometano); p. f. 276-278 °C

RMN de ^1H : δ = 2,56 (s, 3H, 2'-CH₃); 3,15 (dd, 1H, *J* 17,1 e 1,5 Hz, H-8'); 3,58 (dd, 1H, *J* 17,1 e 8,3 Hz, H-8'); 4,13 (s, 3H, 4'-OCH₃); 4,32 (d largo, 1H, *J* 8,3 Hz, H-7'); 6,28 (s,

1H, H-3); 7,35 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,40 (ddd, 1H, J 7,8, 7,6 e 0,9 Hz, H-6); 7,56 (dd, 1H, J 8,1 e 0,9 Hz, H-8); 7,70 (ddd, 1H, J 8,1, 7,6 e 1,7 Hz, H-7); 8,05 (s, 1H, H-5'); 8,10 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3'',5''); 8,14 (dd, 1H, J 7,8 e 1,7 Hz, H-5).

RMN de ^{13}C : δ = 26,1 (2'-CH₃); 38,2 (C-8'); 38,3 (C-7'); 54,2 (4'-OCH₃); 108,2 (C-3); 109,8 (C-10'); 117,9 (C-8); 123,7 (C-10); 124,3 (C-3'', 5''); 124,4 (C-5'); 125,2 (C-6); 125,6 (C-5); 127,9 (C-2'', 6''); 129,2 (C-6'); 134,0 (C-7); 147,3 (C-4''); 147,5 (C-1''); 156,0 (C-9); 161,0 (C-2); 162,4 (C-9'); 164,7 (C-4'); 168,6 (C-2'); 178,3 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 441 (M⁺, 100); 411 (9); 394 (5); 319 (15); 305 (5); 296 (7); 262 (8); 239 (5); 199 (3); 174 (3); 142 (3); 121 (17); 92 (5); 77 (2); 56 (15).

2-{7-[2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]}cromona 102.d

13%; óleo amarelado

RMN de ^1H : δ = 2,80 (s, 3H, 2'-CH₃); 4,22 (s, 3H,4'-OCH₃); 6,57 (s, 1H, H-3); 6,94 (d largo, 1H, J 8,0 Hz, H-8); 7,39 (ddd, 1H, J 7,8, 7,7 e 1,0 Hz, H-6); 7,57 (ddd, 1H, J 7,7, 8,0 e 1,6 Hz, H-7); 7,57 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2'',6''); 8,18 (dd, 1H, J 7,8 e 1,6 Hz, H-5); 8,22 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3'',5''); 8,22 (s, 1H, H-5'); 8,25 (s, 1H, H-8').

RMN de ^{13}C : δ = 26,6 (2'-CH₃); 54,6 (4'-OCH₃); 113,1 (C-3); 115,6 (C-10'); 117,4 (C-8); 123,6 (C-10); 123,8 (C-3'', 5''); 125,7 (C-6); 125,8 (C-5); 126,1 (C-5'); 129,2 (C-8'); 129,4 (C-2'', 6''); 134,2 (C-7); 136,0 (C-6'); 136,4 (C-7'); 146,6 (C-9'); 147,1 (C-4''); 150,7 (C-1''); 155,9 (C-9); 163,4 (C-2); 166,1 (C-2'); 166,7 (C-4'); 177,7 (C-4).

EM (IE) m/z (int. rel.): 439 (M⁺, 63); 422 (23); 410 (100); 399 (24); 392 (13); 364 (21); 121 (14); 92 (11); 56 (2).

2-[7-(5,6-di-hidro-2-metil-4-metoxi-6-(4-nitrofenil)quinazolil]}cromona 107.d

12%; óleo amarelado

RMN de ^1H : δ = 2,65 (s, 3H, 2'-CH₃); 3,21 (dd, 1H, J 17,0 e 1,7 Hz, H-5'); 3,30 (dd, 1H, J 17,0 e 8,3 Hz, H-5'); 3,91 (s, 3H,4'-OCH₃); 4,29 (dd, 1H, J 8,3 e 1,7 Hz, H-6'); 6,32 (s, 1H, H-3); 7,35 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-2'',6''); 7,40 (ddd, 1H, J 7,8, 7,6 e 0,8 Hz, H-6); 7,48 (dd, 1H, J 8,0 e 0,8 Hz, H-8); 7,71 (ddd, 1H, J 8,0, 7,6 e 1,8 Hz, H-7); 7,93 (s, 1H, H-8'); 8,11 (d, 2H, J 8,8 Hz, H-3'',5''); 8,13 (dd, 1H, J 7,8 e 1,8 Hz, H-5).

RMN de ^{13}C : δ = 25,7 (2'-CH₃); 28,1 (C-5'); 37,9 (C-6'); 54,0 (4'-OCH₃); 108,1 (C-10'); 109,7 (C-3); 117,9 (C-8); 123,7 (C-10); 124,3 (C-3'', 5''); 125,4 (C-6); 125,6 (C-5); 127,9

(C-2'', 6''); 131,5 (C-8'); 134,4 (C-7); 137,3 (C-7'); 147,3 (C-4'' e C-1''); 156,0 (C-9); 157,1 (C-9'); 160,0 (C-2); 166,7 (C-2'); 166,9 (C-4'); 178,2 (C-4).

EM (FAB+) m/z (int. rel.): 442 (M+1, 4); 338 (8); 307 (31); 289 (17); 137 (70); 120 (14); 92 (17); 56 (24).

2-[6-(8-bromo-2-metil-4-metoxi-7-(4-nitrofenil)quinazolil]cromona 108.d

20%; óleo amarelado

RMN de ¹H: δ = 2,86 (s, 3H, 2'-CH₃); 4,23 (s, 3H, 4'-OCH₃); 6,23 (s, 1H, H-3); 7,40 (d largo, 1H, *J* 8,1 Hz, H-8); 7,45 (ddd, 1H, *J* 7,8, 7,6 e 1,0 Hz, H-6); 7,52 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-2'', 6''); 7,70 (ddd, 1H, *J* 8,1, 7,6 e 1,6 Hz, H-7); 8,15 (d, 2H, *J* 8,8 Hz, H-3'', 5''); 8,19 (dd, 1H, *J* 7,8 e 1,6 Hz, H-5); 8,20 (s, 1H, H-5').

RMN de ¹³C: δ = 26,9 (2'-CH₃); 55,0 (4'-OCH₃); 114,9 (C-3); 116,0 (C-10'); 117,9 (C-8); 123,7 (C-3'', 5''); 124,3 (C-5'); 124,3 (C-10); 125,76 (C-8'); 125,83 (C-6); 125,9 (C-5); 129,6 (C-2'', 6''); 134,3 (C-7); 137,6 (C-7'); 137,8 (C-6'); 145,4 (C-1''); 147,4 (C-4''); 148,8 (C-9'); 156,2 (C-9); 162,3 (C-2); 166,9 (C-2'); 167,0 (C-4'); 177,3 (C-4).

EM (FAB+) m/z (int. rel.): 520 (M+1, 14); 391 (5); 307 (4); 289 (5); 136 (33); 92 (18); 70 (39); 56 (100).

Bibliografia

Bibliografia

-
- 1 - D. J. Newman, G. M. Cragg e K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215.
 - 2 - E. Wollenberger e M. Jay, "The Flavonoids – Advances in Research Since 1980" ed. J. B. Harborne, Chapman and Hall, Londres, **1988**, p. 259-334.
 - 3 - P. Ribéreau-Gayon, "Plant Phenolics", Oliver & Boyd, Edinburgh, 1972, p. 106-113 e 219-225.
 - 4 - J. B. Harborne, "The Flavonoids" ed. J. B. Harborne, Chapman and Hall, Londres, **1975**, p. 970-1043.
 - 5 - J. B. Harborne, "Secondary Plant Products" ed. E. A. Bell e B. V. Charlwood, Springer-Verlag, Nova Iorque, **1980**, p. 391-393.
 - 6 - J. B. Harborne e C. A. Willians, *Phytochemistry* **2000**, *55*, 481.
 - 7 - R. G. Stanley e H. F. Linskens "Pollen – Biology, Biochemistry, Management" **1974**, Springer-Verlag, Nova Iorque, p. 230-246.
 - 8 - E. Middleton Jr., C. Kandaswami e T. C. Theoharides, *Pharmacol. Rev.* **2000**, *52*, 673.
 - 9 - A. Yagi, A. Kabash, N. Okamura, H. Haraguchi, S. M. Moustafa e T. I. Khalifa, *Planta Med.* **2002**, *68*, 957.
 - 10 - J. Seo, H. Kang, K. Son, J. H. Kim, C. W. Lee, H. M. Kim, S. Chang e B. Kwon, *Planta Med.* **2003**, *69*, 218.
 - 11 - J. Du, Z. He, R. Jiang, W. Ye, H. Xu e P. P. But, *Phytochemistry* **2003**, *62*, 1235.
 - 12 - P. Valenti, A. Bisi, A. Rampa, S. Gobbi, F. Belluti, P. Da Re, L. Cima e M. Carrara, *Anti-Cancer Drug Design* **1998**, *13*, 881.
 - 13 - S. Kim, *Pure & Appl. Chem.* **1998**, *70*, 555.
 - 14 - V. S. Parmar, K. S. Bisht, R. Jain, S. Singh, S. K. Sharma e S. Gupta, *Indian J. Chem.* **1996**, *35B*, 220.
 - 15 - M. M. Cowan, *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 564.
 - 16 - P. Cos, M. Calomme, J. Sindambiwe, T. De Bruyne, K. Cimanga, L. Pieters, A. J. Vlietinck e D. V. Berghe, *Planta Med.* **2001**, *67*, 515.
 - 17 - J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 697.
 - 18 - J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 603.

- 19 - A. M. Sh. El-Sharief, Y. A. Ammar, M. A. Zahran, A. H. Ali e M. S. A. El-Gaby, *Molecules* **2001**, 6, 267.
- 20 - A. A. Khalil, S. G. A. Hamide, A. M. Al-Obaid e H. I. El-Subbagh, *Arc. Pharm.* **2003**, 336, 95.
- 21 - J. Rigandy e S. P. Kleyney, "Nomenclature of Organic Chemistry – IUPAC", Pergamon Press, Oxford, **1979**, p. 169.
- 22 - G. P. Elis, "Chromenes, Chromanones and Chromones" ed. G. P. Elis, Jonh Wiley & Sons, Nova Iorque, **1977**, p. 455.
- 23 - F. M. Dean, "Naturally Ocurring Oxygen Ring Compounds", Butterworths, Londres, 1963, p. 251 e p. 280.
- 24 - W. H. Gerwick, A. Lopez, G. D. Van Duyne, J. Clardy, W. Ortiz e A. Baez, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 1979.
- 25 - W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 252.
- 26 - D. Brion, G. Le Baut, F. Zammattio, A. Pierre, G. Atassi e L. Belachim, European Patent Application EP 454,587, **1991**, (*Chem. Abst.*, **116**, 106092k).
- 27 - N. Desideri, C. Conti, P. Mastromarino e F. Mastropaolo, *Antiviral Chem. & Chemother.* **2000**, 11, 373.
- 28 - G. Doria, C. Romeo, A. Forgione, P. Sberze e N. Tibolla, M. L. Corno, G. Cruzzola e G. Cadelli, *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.* **1979**, 14, 347.
- 29 - D. C. G. Pinto, "Tese de Doutoramento", Universidade de Aveiro, **1996**.
- 30 - W. Price, A. M. S. Silva e J. A. S. Cavaleiro, *Heterocycles* **1993**, 36, 2601.
- 31 - R. Robinson e J. Shinoda, *J. Chem. Soc.* **1925**, 127, 1973.
- 32 - A. Hercouet, M. Le Corre e Y. Le Floc'h, *Synthesis* **1982**, 597.
- 33 - F. Zammattio, J. D. Brion, P. Ducrey e G. Le Baut, *Synthesis* **1992**, 375.
- 34 - I. M. Heilbron, H. Barnes e R. A. Morton, *J. Chem. Soc.* **1923**, 2559.
- 35 - K. C. Gulati, S. R. Seth e K. Venkataraman, *J. Chem. Soc.* **1934**, 1765.
- 36 - R. Alonso e A. Rossi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 735.
- 37 - N. R. Ayyangar, R. A. Khan e V. H. Deshpande, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2347.
- 38 - L. W. McGarry e M. R. Detty, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4349.
- 39 - D. Obrecht, *Helv. Chim. Acta* **1989**, 72, 447.
- 40 - C. K. Ghosh e C. Ghosh, *Indian J. Chem.* **1997**, 36B, 968.
- 41 - R. M. Letcher e T. Y. Yue, *J. Chem. Research (S)* **1992**, 248.

- 42 - R. M. Letcher e T. Y. Yue, *J. Chem. Research (M)* **1992**, 2078.
- 43 - R. M. Letcher e T. Y. Yue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1310.
- 44 - A. S. Kelkar, R. M. Letcher, K. K. Cheung, K. F. Chui e G. D. Brown, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3732.
- 45 - A. M. S. Silva, A. M. G. Silva, A. C. Tomé e J. A. S. Cavaleiro, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 135.
- 46 - A. C. Jain, R. C. Gupta e R. Khazanchi, *Tetrahedron* **1979**, 35, 2169.
- 47 - C. M. M. Santos, “Tese de Mestrado”, Universidade de Aveiro, **2000**.
- 48 - A. C. Tomé, “Tese de Doutoramento”, Universidade de Aveiro, **1994**.
- 49 - A. Sandulache, “Tese de Doutoramento”, Universidade de Aveiro, **2000**.
- 50 - J. H. Liu, A. -T. Wu, M. -H. Huang, C. -W. Wu e W. -S. Chung, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3395.
- 51 - W. Oppolzer, *Synthesis* **1978**, 793.
- 52 - H. Nemoto, A. Satoh e K. Fukumoto, *Synlett* **1995**, 199.
- 53 - V. L. M. Silva, “Tese de Mestrado”, Universidade de Aveiro, **2002**.
- 54 - J. F. W. McOmie e D. H. Perry, *Synthesis* **1973**, 416.
- 55 - A. Díaz-Ortiz, A. de la Hoz, A. Moreno, P. Prieto, R. León e M. A. Herrero, *Synlett* **2002**, 12, 2037.
- 56 - Y. Nakamura, K. O-kawa, M. Matsumoto e J. Nishimura, *Tetrahedron* **2000**, 56, 5429.
- 57 - A. H. Schmidt, G. Kircher e M. Willems, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2379.
- 58 - H. Sano, K. Kawata e M. Kosugi, *Synlett* **1993**, 831.
- 59 - J. H. P. Utley, S. Ramesh, X. Salvatella, S. Szunerits, M. Motevalli e M. F. Nielsen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 2, 153.
- 60 - A.C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro e R. C. Storr, *Synlett* **1996**, 531.
- 61 - P. R. Carly, T. C. Govaerts, S. L. Cappelle, F. Compennolle e G. J. Hoornaert, *Tetrahedron* **2001**, 57, 4203.
- 62 - T. Chou, “Reviews on Heteroatom Chemistry-Volume 8” ed. S. Oae, MY, Tóquio, **1993**, p. 65-104.
- 63 - A. C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro e R. C. Storr, *Tetrahedron* **1996**, 52, 1723.
- 64 - J. L. Charlton e M. M. Alauddin, *Tetrahedron* **1987**, 43, 2873.
- 65 - J. L. Charlton e K. Koh, *Synlett* **1990**, 333.
- 66 - M. P. Cava e A. A. Deana, *J. Amer. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4266.
-

- 67 - N. J. Fafadia, D. M. Wakankar e M. E. N. Nambudiry, *Chem. Ind.* **1988**, 203.
- 68 - R. C. Hartley e S. T. Caldwell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 477.
- 69 - T. Ose, K. Watanabe, T. Mie, M. Honma, H. Watanabe, M. Yao, H. Oikawa e I. Takana, *Nature* **2003**, 422, 185.
- 70 - K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon e G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668.
- 71 - J. March, "Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure", 4ª Edição, John Wiley Ed., Nova Iorque, **1992**, p. 839-852.
- 72 - Arvi Rauk, "Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry", 2ª Edição, John Wiley and Sons, Nova Iorque, **2001**, p. 169-170.
- 73 - Y. Huang, P. E. Sonnet e D. R. Dalton, *Arkivoc* **2001**, 70.
- 74 - A. P. Marchand, H. Chong, B. Ganguly e J. M. Coxon, *Croatia Chem. Acta* **2000**, 73, 1027.
- 75 - Y. Nakamura, K. O-Kawa, M. Matsumoto e J. Nishimura, *Tetrahedron* **2000**, 56, 5429.
- 76 - J. Lui, A. Wu, M. Huang, C. Wu e W. Chung, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3395.
- 77 - A. C. Tomé, J. A. S. Cavaleiro e R. C. Storr, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6639.
- 78 - S. J. Coutts e T. W. Wallace, *Tetrahedron* **1994**, 50, 11755.
- 79 - C. K. Ghosh, N. Tewari e A. Bhattacharyya, *Synthesis* **1984**, 7, 614.
- 80 - S. T. Saengchantara e T. W. Wallace, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1986**, 789.
- 81 - D. A. Evans e J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4895.
- 82 - K. Bogdanowicz-Szwed e A. Budzowski, *Z. Naturforsch.* **2002**, 57B, 637.
- 83 - A. H. Schmidt, G. Kircher e M. Willens, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2379.
- 84 - P. Gharagozloo, M. Miyauchi, B. Birdsall e N. J. M. Birdsall, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1974.
- 85 - M. E. Maier e C. Perez, *Synlett* **1998**, 159.
- 86 - G. Butora, A. G. Gum, T. Hudlicky e K. A. Abboud, *Synthesis* **1998**, 275.
- 87 - V. K. Aggarwal, E. S. Anderson, D. E. Jones, K. B. Obierey e R. Giles, *Chem. Commun.* **1998**, 1985.
- 88 - W. Xie, Y. Jin e P. G. Wang, *Chemtech* **1999**, 29, 23.
- 89 - A. B. Northrup e D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2458.
- 90 - S. Gadhwal e J. S. Sandhu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 2827.

- 91 - S. D. Kahn, C. F. Pau, L. E. Overman e W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7381.
- 92 - R. A. Grieger e C. A. Eckert, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7149.
- 93 - A. M. Sh. El-Sharief, Y. A. Ammar, M. A. Zahran, A. H. Ali e M. S. A. El-Gaby, *Molecules* **2001**, *6*, 267.
- 94 - S. S. Ibrahim, A. M. Abdel-Halim, Y. Gabr, S. El-Edfawy e R. M. Abdel-Rahman, *J. Chem. Research (S)* **1997**, 154–155
- 95 - J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, *17*, 603.
- 96 - Kh. M. Shakhadoyatov, S. Yangibaev, L. M. Yun e Ch. Sh. Kadyrov, *Chem. Nat. Comp.* **1983**, *18*, 106.
- 97 - G. Kulcsár, T. Kálai, E. Ösz, C. P. Sár, J. Jekő, B. Sümegi e K. Hideg, *Arkivoc* **2003**, 121.
- 98 - D. W. Rusnak, K. Lackey, K. Affleck, E. R. Wood, K. J. Alligood, N. Rhodes, B. R. Keith, D. M. Murray, K. Glennon, W. B. Knight, R. J. Mullin e T. M. Gilmer, *Molecular Cancer Therapeutics* **2001**, *1*, 85–94.
- 99 - A. A. Khalil, S. G. A. Hamide, A. M. Al-Obaid e H. I. El-Subbagh, *Archiv der Pharmazie* **2003**, *336*, 95.
- 100 - B. C. Laguzza, United States Patent 4,622,398, **1986**.
- 101 - S. J. Lee, Y. Konishi, O. T. Macina, K. Kondo e D. T. Yu, United States Patent 5,439,895, **1995**.
- 102 M. Kajino, S. Morimoto, A. Inaba e H. Nagaya, United States Patent 6,407,116, **2002**.
- 103 - U. Schindler, K. Schönafinger e H. Strobel, United States Patent US 6,660,746 B1, **2003**.
- 104 - C. M. P. Lambert e P. Ple, United States Patent US 6,849,625 B2, **2005**.
- 105 - T. G. Cullen, R. N. Henrie, II, C. J. Peake e B. D. Bennett, United States Patent 5,536,725, **1996**.
- 106 - T. G. Cullen, R. N. Henrie, II, C. J. Peake e B. D. Bennett, United States Patent 5,712,281, **1998**.
- 107 - V. M. S. Gil e C. F. G. C. Geraldes, “Ressonância Magnética Nuclear – Fundamentos, Métodos e Aplicações”, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa, **1986**, p. 328-370.
- 108 - P. P. Fu e R. G. Harvey, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 317.

- 109 - R. P. Linstead e S. L. Thomas, *J. Chem. Soc.* **1940**, 1127.
- 110 - R. P. Linstead, W. E. Doering, S. B. Davis, P. Levine e R. R. Whetstone, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1985.
- 111 - I. Horiutii e M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.* **1934**, 30, 1164.
- 112 - D. M. Gardner e G. K. Fraenkel, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 3279.
- 113 - H. A. Silverwood e M. Orchin, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3401.
- 114 - D. J. Collins, T. C. Hughes e W. M. Johnson, *Aust. J. Chem.* **1999**, 52, 971.
- 115 - N. Dieltiens, C. V. Stevens, B. Allaert e F. Verpoort, *Arkivoc* **2000**, 92.
- 116 - J. March, "Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure", 4ª Edição, Jonh Wiley Ed., Nova Iorque, **1992**, p. 1162.
- 117 - R. Filler, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 21.
- 118 - T. Aida, T. Akasaka, N. Furukawa e S. Oae, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1976**, 49, 1117.
- 119 - D. L. Evans, D. K. Minster, U. Jordis, S. M. Hecht, A. L. Mazzu, Jr. e A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4, 497.
- 120 - A. J. Fatiadi, *Synthesis*, **1976**, 65.
- 121 - A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1976**, 133.
- 122 - E. Stéphan, P. Sery e G. Jaouen, *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 1729.
- 123 - N. Harada, T. Sugioka, Y. Ando, H. Uda e T. Kuriki, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8483.
- 124 - J. J. V. Eynde, F. Delfosse, A. Mayence e Y. V. Haverbeke, *Tetrahedron* **1995**, 51, 6511.
- 125 - B. Bonnaud e D. C. H. Bigg, *Synthesis* **1994**, 465.
- 126 - H. J. Dauben, Jr., F. A. Gadecki, K. M. Harmon e D. L. Pearson, *J. Am. Soc. Chem.* **1957**, 79, 4557.
- 127 - W. Bonthron e D. H. Reid, *J. Chem. Soc.* **1959**, 2773.
- 128 - B. Kongkathip, N. Kongkathip, P. Khunnavutimanotum e U. Sakee, *Chem. Lett.* **1998**, 1207.
- 129 - L. A. Paquette, D. R. Sauer, D. G. Cleary, M. A. Kinsella, C. M. Blackwell e L. G. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7375;
- 130 - A. de La Hoz, A. Diaz-Ortis, A. Morenos, F. Langa, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3659.
- 131 - R. Dupont e P. Cotelle, *Tetrahedron* **2001**, 57, 5585.
- 132 - R. Dupont e P. Cotelle, *Synthesis* **1999**, 1651.

133 - K. C. Rice, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 164.

134 - E. H. Vickery, L. F. Pahler e E. J. Eisenbraun, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4444.

135 - F. S. G. Soliman, W. Stadlbauer e T. Kappe, *Z. Naturforsch.* **1981**, *86b*, 252.

136 - G. Scheffler, F. Montavon, M. Hennig e H. P. Wessel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 753.

137 - J. S. Vieira, "Tese de Mestrado", Universidade de Aveiro, **2000**.

Conclusões Gerais

Na primeira parte do trabalho, que consiste na síntese dos reagentes de partida, realizaram-se alterações pontuais aos métodos descritos na literatura com o objectivo de melhorar rendimentos, nomeadamente na síntese da 6,6-dióxido de 2-metil-4-metoxi-5,7-di-hidrotieno[3,4-*d*]pirimidina. Esta síntese envolve vários passos e foi realizada seguindo o procedimento descrito na literatura, com excepção da metilação da 2-metil-3*H*-5,7-di-hidrotieno[3,4-*d*]pirimidina-4-ona. Neste caso verificou-se que a utilização do sulfato de dimetilo como agente de metilação era mais simples e mais eficaz do que os métodos de metilação descritos na literatura.

Na segunda parte do trabalho estudou-se o comportamento das 2-estirilcromonas em reacções de Diels-Alder como dienófilos. Estas comportam-se como bons dienófilos na reacção com *orto*-quinodimetanos, verificando-se que os substituintes no anel B das 2-estirilcromonas influenciam a sua reactividade, e quando se utiliza um *orto*-quinodimetano assimétrico, influenciam também a estereoselectividade da reacção. As altas temperaturas requeridas nesta reacção podem conduzir a uma parcial decomposição dos produtos pretendidos e polimerização dos reagentes, por esta razão, diminuiu-se o tempo de reacção, mesmo que implicando uma conversão apenas parcial com recuperação de reagente de partida.

Na terceira parte do trabalho realizaram-se estudos de desidrogenação dos ciclados sintetizados com vista à obtenção de novos compostos do tipo flavona. Dos vários métodos utilizados para a desidrogenação das 2-(1,2,3,4-tetra-hidronaftil)cromonas verificou-se que o melhor oxidante para desidrogenar este tipo de compostos é a DDQ e que a presença de grupos dadores de electrões favorece esta reacção. Em alguns casos a reacção não ocorreu em condições clássicas, no entanto, na fase final do trabalho surgiu a oportunidade de realizar a reacção sob radiação de microondas, tendo-se revelado este método bastante eficaz.

A desidrogenação das 2-(5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)cromonas apresentou mais dificuldades. Foram testados vários métodos de desidrogenação, tendo apenas o método da desidrogenação via bromação/desidrobromação resultado nas flavonas pretendidas, com excepção da desidrogenação da 2-[6-(7-fenil-5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-

metoxiquinazolil]cromona e da 2-{6-[5,6,7,8-tetra-hidro-2-metil-4-metoxi-7-(4-metoxifenil)quinazolil]}cromona. A desidrogenação das 2-(5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)-5-hidroxicromonas não foi possível seguindo o mesmo método devido à presença do grupo 5-hidroxilo, o qual promovia a bromação do anel A da cromona. Por este motivo não foram obtidas as correspondentes 2-quinazolil-5-hidroxicromonas.

As 2-[2-(3-arilnaftil)]cromonas, 2-[2-(3-arilnaftil)]-5-hidroxicromonas, 2-{2-[3-(3,4-di-hidroxifenil)-5,8-di-hidroxi-naftil]}hidroxicromonas, 2-[6-(7-aril-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas, 2-[7-(6-aril-2-metil-4-metoxiquinazolil)]cromonas, 2-[6-(7-aril-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas e 2-[7-(6-aril-2-metil-4-metoxiquinazolil)]-5-hidroxicromonas apresentam grande potencial de aplicação biológica pelas suas características estruturais, no entanto, a sua síntese apresenta bastantes dificuldades. A utilização da tecnologia de microondas poderá ser a solução para ultrapassar essas dificuldades, podendo ser também utilizada no melhoramento dos rendimentos da reacção de Diels-Alder assim como na desidrogenação dos cicloadductos onde não se obteve resultados satisfatórios em condições clássicas, nomeadamente na desidrogenação de 2-[6-(7-aril-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromonas, 2-[7-(6-aril-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]cromonas, 2-[6-(7-aril-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromonas e 2-[7-(6-aril-2-metil-4-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinazolil)]-5-hidroxicromonas.