



Emília Perpétua Tavares Leitão

Mestrado em Bioorgânica
(FCT/UNL)

Licenciatura em Química Aplicada ramo de Química
Orgânica (FCT/UNL)

Bacharelato em Engenharia Química ramo de Química
Industrial (ISEL)

Preparação de nafto-flavonóides com potencial aplicação terapêutica

Dissertação apresentada para obtenção do Grau de Doutor em Química, especialidade de Química Orgânica, pela Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa.

Júri:

Presidente: Prof. Doutor Luís Manuel Trabucho de Campos

Arguente: Prof. Doutor Pedro Paulo Lacerda e Oliveira Santos

Arguente: Prof. Doutora Ana Maria dos Santos Rosa da Costa

Vogais: Prof. Doutor António Manuel Deométrie Rodrigues Lourenço
Pereira
Doutor Vasco Daniel Bigas Bonifácio
Prof. Doutor Christopher David Maycock



Janeiro 2015

Nº de arquivo
"Copyright"

Por vezes somos postos à prova, sentimo-nos revoltados, desmoralizamos e quase desistimos, mas no meio de tantas adversidades, a fé leva-nos a acreditar nas nossas potencialidades e lembra-nos que a capacidade dos vencedores é saber levantar-se. Momentos profundos, horas sagradas, trabalho árduo e minucioso, no fim... um sabor agradável...

Emília Leitão

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho de tese de doutoramento envolveu um grande conjunto de apoios humanos e materiais, concedidos por várias pessoas. Embora se trate de um trabalho individual, gostaria de expressar o meu agradecimento a todos aqueles que me ajudaram ao longo deste trabalho.

Gostaria de agradecer ao Dr. Peter Villax por disponibilizar as instalações da Hovione, os equipamentos e os reagentes para a execução do trabalho experimental.

Ao Doutor Marco Gil por disponibilizar os recursos necessários.

Ao Eng.^o José Rato e à Eng.^a Zita Mendes por partilharem a sua fantástica experiência na área de produção industrial e na área de desenvolvimento de processos. Gostaria ainda de agradecer a sua incansável disponibilidade e amizade. Devo ainda dizer que tenho um prazer enorme em fazer parte da equipa de trabalho onde eles estão inseridos.

Ao Professor Doutor Christopher Maycock e à Doutora Rita Ventura pela constante disponibilidade para esclarecer e discutir todas as questões que me foram surgindo, e por partilhar o seu espírito científico. Ao Mestre Osvaldo Ascenso pela sua incansável disponibilidade em fazer os espectros de RMN.

Ao Doutor João Sardinha, ao Doutor Paulo Glória, à Mestre Raquel Viveiros e ao José Luis Pires pelos artigos científicos que amavelmente fizeram chegar ao meu conhecimento. Gostaria também de agradecer à Mestre Lúcia Sousa, a Bacharel Niamh Barry, Carina Constantino, Maria João Marcelino, Gilda Lameira e José Pedro Dinis.

À Doutora Patrícia Rijo pela colaboração na determinação da actividade biológica dos compostos preparados.

Ao Dr. José Galindro, o Químico Informático, pelo suporte técnico.

À Ana Sofia Martins pelo apoio na preparação do HPLC, à Dr.^a Cristina Alves, à Eng^a Lurdes Alves, à Ilídia Viegas e ao Nuno Oliveira pelo apoio no laboratório de análise básica e à Arminda Assunção pela paciência com a limpeza do material de vidro.

À minha família. Dizem que “a família não se escolhe, por isso temos de aceitar o que nos sai na rifa”, mas se pudesse escolher, escolheria esta mesma família, não existem palavras para descrever o orgulho que sinto por fazer parte dela. À minha mãe, Celeste, Senhora forte e incansável, minhas irmãs, irmãos, cunhadas, sobrinhas, meu tio e minha segunda Mãe, Rosalina. O meu querido “Ataxerxes” (António Brandão). A todos o meu muito obrigado, pelo carinho, incentivo, apoio diário e consolo nas horas mais difíceis. Ao António Leitão, ao Professor Domingos Sani e a todos vocês, os meus Anjos da guarda, pela protecção, ajuda e orientação, muito obrigado.

E finalmente gostaria de pedir desculpas aos meus meninos, Carlos Eduardo, Diogo Miguel e João Pedro, pela minha ausência.

SUMÁRIO

Actualmente é cada vez mais difícil encontrar novas moléculas para fins terapêuticos, devido ao nível de exigência, em termos de qualidade requerido pelas entidades reguladoras, bem como o tempo de aprovação despendido pelas mesmas entidade, que por vezes é longo. Também há que se considerar a concorrência de moléculas existentes no mercado com idêntica aplicação terapêutica e o risco do retorno obtido não cobrir os gastos despendidos. Apesar de actualmente ser possível usar tecnologias de ponta para desenhar novas moléculas com uma aplicação terapêutica previamente definida, a natureza continua a ser uma fonte de matérias-primas e de substâncias activas para a indústria farmacêutica que auxiliam no desenvolvimento de um elevado número de novos fármacos. Neste trabalho pretende-se dar a conhecer uma série de novos compostos híbridos - nafto-flavonóides - que podem ser usados como *building blocks* para a preparação de novos compostos. Os referidos compostos, foram obtidos por combinação de duas classes de produtos conhecidos (flavonóides e naftalenos), a fim de produzir compostos com actividade biológica superior à dos produtos de partida individuais, o que foi conseguido, uma vez que foi identificado pelo menos um composto novo com actividade antioxidante. Este composto com actividade antioxidante foi protegido e reivindicado na patente PT107914. Antes da sua preparação, foi feita uma pesquisa exaustivo dos métodos existentes na literatura para sintetizar compostos semelhantes. Na sua preparação foram aplicados os conhecimentos adquiridos na área de química de processos, do desenvolvimento e optimização de processos tendo em conta os conceitos de *scale-up* para a sua futura aplicação à escala industrial. Desenvolveram-se vias de síntese simples, robustas e economicamente viáveis que poderão ser usadas na preparação de compostos semelhantes. Após definição dos processos de síntese e purificação, desenharam-se os respectivos diagramas de fluxo (PFD) que incluem e descrevem esquematicamente o fluxo dos reagentes e produtos, bem como o equipamento industrial a utilizar na fabricação.

ABSTRACT

Currently, it is more difficult to find new molecules with therapeutic purposes, due to the level of demand, in terms of quality required by the regulatory entities and the approval time spent by the same entities, which sometimes takes too long. The competition with existing molecules in the market with identical therapeutic application and the risk of return obtained not to cover the expenses spent should also be considered. Although, currently it is possible to use high technologies to design new molecules with a predefined therapeutic application, nature continues to be a source of raw materials and active ingredients for the pharmaceutical industry to assist in the development of a high number of new drugs. This work aims to present new hybrid compounds – naphtho-flavonoids - which can be used as building blocks for the preparation of new compounds. These compounds were obtained by the combination of two classes of known products (flavonoids and naphthalenes), to yield compounds with superior biological activity than the individual starting products, which was achieved since at least one compound was identified with anti-oxidant activity. This compound with antioxidant activity was protected and claimed in PT107914 patent. Before its preparation, an exhaustive research was carried out in the literature, to synthesize similar compounds. The experience gained in the area of chemical processes, development and optimization processes, were applied in the preparation of these compounds, keeping in mind the requirements of the scale-up for future large-scale productions. The developed synthesis are simple, robust and economically viable and can be used in the preparation of similar compounds. The flow diagrams, PFD, were designed after defining the synthesis and purification processes. These diagrams include and describe schematically the flow of reactants and products, as well as the equipment used in the industrial manufacturing.

ABREVIATURAS

ADME	Absorção, distribuição, metabolismo, eliminação
AFO	Algar Flynn Oyamada
API	Ingredientes Ativos Farmacêuticos
APTS	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
BTC	Bis-(triclorometil)carbonato (trifosgênio)
c.c.	Cromatografia em coluna
c.c.f.	Cromatografia de camada fina
¹³ C RMN	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de carbono.
CTAB	Brometo de cetrimônio
d	Dubleto
DBU	<i>1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene</i>
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
dd	Dubleto de dubletos
ddd	Dubleto de dubleto de dubletos
DDQ	2,3-Dicloro-5,6- dicianobenzoquinona
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina ou base de Hünig ou DIEA
DMAP	Dimetilamino piridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPH	2,2-Difenil-1-picril-hidrazilo
d ^b pt	2,6-Di-terc-butilpiridina
eq.	Equivalente
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EtOAc	Acetato de etilo
ESI-TOF	<i>Electro-Spray Ionization - Time of Flight</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGI	<i>Functional group interconversion</i> (interconversão de grupos funcionais)

h	Hora
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i>
¹ H RMN	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de próton.
HRMS	<i>High resolution mass spectrometry</i>
IPA	Isopropanol
<i>J</i>	Constante de acoplamento
IC ₅₀	Concentração de inibição a 50%
IV	Infravermelho
LDA	Diisopropilamida de lítio
Lit.	Literatura
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de lítio
M ⁺	Ião molecular (HRMS e MS)
m	Multiplete
MOMCl	Éter metílico de clorometilo
m/z	Razão massa/ carga (HRMS e MS)
MSA	Ácido metanossulfônico
NCS	N-Clorosuccinimida
OMS	Organização Mundial de Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PDA	<i>Photodiode Array</i>
p.e.	Ponto de ebulição
PEG-200	Polietilenoglicol com peso molecular de 200
p.f.	Ponto de fusão
PFD	<i>Process flow diagram</i>
Ph	Fenilo
ppm	Partes por milhão
PTC	Catalisadores de transferência de fase
Py	Piridina
R _f	Factor de retenção
s	Singuleto
Ra-Ni	Niquel de Raney

t	Tripleto
T.a.	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
TFAA	Anidrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TMSD	Trimetilsilildiazometano
t.r.	Tempo de reacção
T.r.	Temperatura de reacção
UV	Ultravioleta
δ	Desvio químico
Δ	Calor

ÍNDICE	
SUMÁRIO	VI
ABREVIATURAS	VIII
ÍNDICE	XI
ÍNDICE DE FIGURAS	XIX
ÍNDICE DE TABELAS	XXII
1 – Introdução	1
1.1 – Flavonóides	17
1.1.1 – Estrutura	18
1.1.2 – Classificação de flavonóides	19
1.1.3 – Via biossintética dos flavonóides	20
1.1.4 – Propriedades dos flavonóides	22
1.1.5 – Actividade biológica	22
1.1.6 – Subclasses de flavonóides	23
1.1.6.1 – Chalconas	23
1.1.6.2 – Flavonas	31
1.1.6.3 – Flavonóis	36
1.2 – Métodos de síntese	37
1.2.1 – Chalconas	37
1.2.1.1 – Condensação de Claisen-Schmidt	38
1.2.1.2 – Reacção de Suzuki-Miyaura	41
1.2.1.3 – Usado um catalisador em base sólida	44
1.2.1.4 – Na presença de agentes de transferência de fase	45
1.2.2 – Flavonas	46
1.2.2.1 – Método de Auwers	46
1.2.2.2 – Método de Allan-Robinson	47
1.2.2.3 – Método de Baker-Venkataraman	49
1.2.2.4 – Método de Ganguly	52
1.2.2.5 – Via isoxazole	54
1.2.2.6 – Método intramolecular de Wittig	55
1.2.2.7 – Método Vilsmeier-Haack	56

1.2.2.8 – Acoplamento de Sonogashira	57
1.2.2.9 – Ciclização de chalconas	58
1.3 – Objectivo da tese.....	60
2 – Resultados experimentais	63
2.1 – Análise retrossintética.....	64
2.2 – 2'-Hidroxiacetofenonas utilizadas no estudo.....	65
2.2.1 – Preparação de 2'-Hidroxiacetofenonas	70
2.3 – Síntese de chalconas	92
2.3.1 – Diagrama de Fluxo	105
2.4 – Síntese de flavonas	106
2.4.1 – Síntese de flavonas num único passo.....	106
2.4.2 – Síntese da flavona isolando os intermediários.....	111
2.5 – Síntese de nafto-flavonas	112
2.5.1 – Síntese de cloreto de ácido	112
2.5.2 – Síntese de nafto-éster	114
2.5.3 – Síntese de nafto-dicetonas	118
2.5.4 – Preparação de nafto-dicetonas num único passo	121
2.5.4.1 – Diagrama de fluxo.....	127
2.5.5 – Ciclização das nafto-dicetonas	128
2.5.5.1 – Diagrama de fluxo.....	134
2.6 – Preparação da flavona a partir de 2'-hidroxichalcona	135
2.7 – Preparação de nafto-flavonas a partir de 2'-hidroxinafto-chalconas.....	137
2.8 – Preparação de nafto-flavonóis	138
2.9 – Síntese de O-glucosil nafto-flavonas	139
2.10 – Actividade biológica	148
2.10.1.2 – Ensaio espectroscópico de captação do radical-Livre-DPPH.....	149
3 – Conclusão	151
4 – Materiais, métodos e equipamentos	167
5 – Procedimentos.....	171
5.1 – Síntese de acetato de fenilo _ 181.....	172
5.1.1 – Em piridina e com anidrido acético	172

5.1.2 – Em CH ₃ CN, com cloreto de acilo e ácido trifluoroacético	172
5.2 – Síntese de acetato de 2,4-dimetilfenilo _ 184	173
5.3 – Síntese de 2'-hidroxiacetofenona _ 125.....	174
5.3.1 – A partir de acetato de fenilo (181) e APTS.....	174
5.3.2 – A partir de fenol (179), em anidrido acético e com AlCl ₃	174
5.3.3 – A partir de fenol (179), em ácido acético e com BF ₃ .Et ₂ O	174
5.4 – Síntese de 2'-hidroxi-3',5'-dimetilacetofenona _ 185.....	175
5.4.1 – A partir de 2,4-dimetilfenol (183), em anidrido acético e com BF ₃ .Et ₂ O	175
5.4.2 – A partir de acetato de 2,4-dimetilfenilo (184) e com AlCl ₃	176
5.5 – Síntese de 2',4'-di-hidroxi-acetofenona _ 144-c.....	177
5.5.1 – A partir de resorcinol, em ácido acético e com ZnCl ₂	177
5.5.2 – A partir de resorcinol, em DMF e com POCl ₃	177
5.5.3 – A partir de resorcinol, em anidrido acético e com BF ₃ .Et ₂ O	178
5.6 – Síntese de 2'-5'- di-hidroxiacetofenona _144-a.....	178
5.7 – Síntese de 2',4',6'-trihidroxiacetofenona _ 189	179
5.7.1 – A partir do floroglucinol 198, em AcOEt e com POCl ₃	179
5.7.2 – A partir do floroglucinol 198, em anidrido acético e com BF ₃ .Et ₂ O	180
5.8 – Síntese de 2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona _ 186	181
5.8.1 – A partir de 2',4'-di-hidroxiacetofenona, em acetona e MeI	181
5.8.2 – A partir de 2',4'-di-hidroxiacetofenona, em acetona e Me ₂ SO ₄	181
5.9 – Síntese de 2'-hidroxi-5'-metoxiacetofenona _ 187	182
5.10 – 2'-Hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona _ 190	183
5.10.1 – A partir de 2',4',6'-trihidroxiacetofenona 189	183
5.10.2 – A partir de floroglucinol (198).....	184
5.10.2.1 – 1,3,5-Trimetoxibenzeno _ 200	184
5.10.2.2 – 2,4,6-Trimetoxiacetofenona _ 201.....	184
5.10.2.3 – 2'-Hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona _ 190	185
5.11 – Síntese de 2',6'-di-hidroxiacetofenona _ 144-b.....	185
5.11.1 – Síntese do composto 144-b via ciclohexanediona	185
5.11.1.1 – 5-Oxo-hexanoato de metilo _ 207.....	185

5.11.1.1.1 – Em DMF e com Mel	185
5.11.1.2 – 1,3-Ciclohexanediona _ 203	186
5.11.1.2.1 – A partir de 5-oxo-hexanoato de metilo (207), em THF e terc-butóxido de potássio.....	186
5.11.1.2.2 – A partir de 5-oxo-hexanoato de metilo (207), em metanol e H ₂ SO ₄	187
5.11.1.2.3 – A partir de resorcinol (196) e com níquel de Raney	187
5.11.1.3 – 2-Acetil-1,3-ciclohexanediona _ 208	188
5.11.1.4 – 2',6'-Di-hidroxiacetofenona _ 144-b	188
5.11.1.5 – 2'-Hidroxi-6'-metoxiacetofenona _ 188.....	189
5.11.2 – Síntese do composto 144-b via cumarinas	190
5.11.2.1 – 4-Metil-7-hidroxycoumarina _ 211	190
5.11.2.2 – 4-Metil-7-acetoxicoumarina _ 212	191
5.11.2.3 – 4-Metil-7-hidroxi-8-acetilcoumarina _ 213	192
5.11.2.4 – 2,6-Di-hidroxiacetofenona _ 144-b	192
5.12 – Síntese de 1-(2,4-di-hidroxifenil)-2-metoxietan-1-ona _ 191	193
5.12.1 – Síntese do composto 191 via alquilação de Friedel-Craft	193
5.12.2 – Síntese do composto 191 via reacção de Houben-Hoesch.....	193
5.13 – Síntese de (2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-2-metoxietan-1-ona _ 192	194
5.14 – Síntese de 2'-hidroxichalcona _ 245	195
5.14.1 – Apartir de 2'-hidroxiacetofenona (125) e com NaOH em pó.....	195
5.14.2 – Apartir de 2'-hidroxiacetofenona (125) e com solução de NaOH.....	195
5.14.3 – Apartir de 2'-hidroxiacetofenona (125) e com KOH.....	196
5.15 – Síntese de 3-hidroxi-1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il) propan-1-ona _ 250	197
5.16 – Síntese de 1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 251	198
5.17 – Síntese de 1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-3-(6-metoxinaftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 253	199
5.18 – Síntese de 1-(2-di-hidroxi-4-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 255	200

5.19 – Síntese de 1-(2,5-di-hidroxifenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 256	201
5.20 – Síntese de 1-(2,5-di-hidroxifenil)-3-(6-metoxinaftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 257	202
5.21 – Síntese de 1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 258	203
5.22 – Síntese de 1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-3-(6-metoxinaftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 259	204
5.23 – Síntese de 1-(2'-hidroxi-4',6'-dimetoxifenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 260	205
5.24 – Síntese de 1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(6-metoxinaftalen-2-il) prop-2-en-1-ona _ 261	206
5.25 – Síntese de 1-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 262	207
5.26 – Síntese de 1-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3-(6-metoxinaftalen-2-il) prop-2-en-1-ona _ 263	208
5.27 – Síntese de 6-hidroxi-2-(6-metoxinaftalen-2-il)croman-4-ona _ 271	209
5.28 – Síntese de flavona _ 87	210
5.28.1 – Num único passo, em acetona com K_2CO_3	210
5.28.2 – Isolando cada intermediário	211
5.28.2.1 – o-Benzoiloxiacetofenona _ 129	211
5.28.2.2 – o-Hidroxidibenzoilmetano _ 131	212
5.28.2.3 – Flavona _ 87	212
5.28.3 – A partir da chalcona (245)	212
5.28.3.1 – Flavona _ 87	212
5.28.3.2 – Flavona _ 87	213
5.29 – Síntese de 5-hidroxi-7-flavona _ 150	214
5.29.1 – Em acetona com K_2CO_3	214
5.29.2 – Em THF com LiHMDS	215
5.30 – Síntese de 7-Hidroxi-5-flavona _ 285	216
5.30.1 – Em acetona com K_2CO_3	216

5.30.2 – Em THF com LiHMDS	217
5.31 – Síntese de 6-Hidroxi flavona _ 286	218
5.31.1 – Em acetona com K ₂ CO ₃	218
5.31.2 – Em THF com LiHMDS	219
5.32 – Síntese de cloreto de naftoilo _ 291.....	220
5.33 – Síntese de 2-acetil-1,3-fenileno bis(2-naftoato) _ 296.....	220
5.34 – Síntese de 2-acetil-3-metoxifenil 2-naftoato _ 297	221
5.35 – Síntese de 4-acetil-1,3-fenileno bis(2-naftoato) _ 298.....	221
5.36 – Síntese de 2-acetil-5-metoxifenil 2-naftoato _ 299	222
5.37 – Síntese de 2-acetil-1,4-fenileno bis(2-naftoato) _ 300.....	222
5.38 – Síntese de 2-acetil-4-metoxifenil 2-naftoato _ 301	223
5.39 – Síntese de 2-acetilbenzeno-1,3,5-triil tris(2-naftoato) _ 302.....	223
5.40 – Síntese de 2-acetil-3,5-dimetoxifenil 2-naftoato _ 303	224
5.41 – Síntese de 2-acetil-4,6-dimetilfenil 2-naftoato _ 304	225
5.42 – Síntese de 1-(2,6-di-hidroxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona _ 306	225
5.43 – Síntese de 1-(2-Hidroxi-6-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona – 307	226
5.43.1 – A partir do orto éster 297	226
5.43.2 – A partir da 2'-hidroxi-6-metoxiacetofenona 188.....	227
5.44 – Síntese de 1-(2,4-di-hidroxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona _ 308 227	
5.44.1 – A partir do orto-éster 298.....	227
5.44.2 – A partir da 2',4'-di-hidroxiacetofenona 144-c.....	227
5.45 – Síntese de 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona _ 309	228
5.45.1 – A partir do orto éster 299	228
5.45.2 – A partir do 2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona 186.....	228
5.46 – Síntese de 1-(2,5-Di-hidroxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona _ 310.....	229
5.46.1 – A partir do orto éster 300	229

5.46.2 – A partir 2',5'-di-hidroxiacetofenona	229
5.47 – Síntese de 1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona _ 311	230
5.47.1 – A partir do orto éster 301	230
5.47.2 – A partir da 2'-hidroxi-5'-metoxiacetofenona 187.....	230
5.48 – Síntese de 1-(Naftalen-2-il)-3-(2,4,6-trihidroxifenil)propano-1,3-diona _ 312.....	231
5.48.1 – A partir do orto éster 302	231
5.48.2 – A partir da 2',4',6'-trihidroxiacetofenona 189.....	231
5.49 – Síntese de 1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3- diona _ 313	232
5.49.1 – A partir do orto éster 303	232
5.49.2 – A partir da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona 190	232
5.50 – Síntese de 1-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3- diona _ 314	233
5.50.1 – A partir do orto éster 304	233
5.50.2 – A partir da 2'-hidroxi-3',5'-dimetilacetofenona 185	233
5.51 – Síntese de 5-Hidroxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromen-4-ona _ 316	234
5.51.1 – A partir da nafto-dicetona 306.....	234
5.51.2 – A partir de 5-metoxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromen-4-ona 317.....	234
5.52 – Síntese de 5-metoxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromen-4-ona _ 317	235
5.53 – Síntese de 7-Hidroxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromen-4-ona _ 318	236
5.53.1 – A partir da nafto-dicetona 308.....	236
5.53.2 – A partir da metoxinafto-flavona 318	237
5.54 – Síntese de 7-metoxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromen-4-ona _ 319.....	238
5.55 – Síntese de 6-Hidroxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromeno-4-ona _ 320.....	239
5.55.1 – A partir da nafto-dicetona 310.....	239
5.55.2 – A partir da metoxinafto-flavona 321	239
5.56 – Síntese de 6-metoxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromeno-4-ona _ 321	240
5.57 – Síntese de 5,7-Di-hidroxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromeno-4-ona _ 322...	241
5.57.1 – A partir da nafto-dicetona 312.....	241

5.57.2 – A partir da metoxinafto-flavona 323	241
5.58 – Síntese de 5,7-dimetoxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromeno-4-ona _ 323	242
5.59 – Síntese de 6,8-dimetil-2-(naftalen-2-il)-4H-cromeno-4-ona _ 324	243
5.60 – Síntese de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- α -D-glucopiranosose _ 345	244
5.61 – Síntese de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- α -D-glucopiranosose _ 345	245
5.62 – Síntese de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranosose _ 346	245
5.63 – Síntese de tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo _ 347.....	246
5.64 – Síntese de triacetato (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-2-(acetoximetil)-6-((2-(naftalen-2-il)-4-oxo-4H-cromen-7-il)oxi)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triil _ 351	247
5.65 – Síntese de 2-(naftalen-2-il)-7-(((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-4H-cromen-4-ona_ 352.....	247
6 – Referências	249

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1 – Planta do ópio (<i>Papaver somniferum</i>). ²	2
Figura 1.2 – Gálbano é uma planta da família das umbelíferas (considerado na antiguidade como tendo excelentes poderes curativos). ³	2
Figura 1.3 – Meimendro usado no tratamento de asma aguda. ⁴	3
Figura 1.4 – Assa-fétida (<i>Ferula assafoetida</i>). Era outrora usada como antiespasmódico. ⁵	3
Figura 1.5 – <i>Ricinus communis</i> . O óleo é obtido das sementes. O componente principal é o éster glicérico do ácido ricinoleico (80 a 90%). ⁸	4
Figura 1.6 – <i>Boswellia carteri</i> , incenso indiano. Contém actividade anti-inflamatória e anti-séptica. ^{8a}	4
Figura 1.7 – <i>Aloe vera</i> . ^{8b}	4
Figura 1.8 – <i>Cannabis sativa</i> . ⁹	4
Figura 1.9 – Princípios activos digitoxina (1) e digoxina (2) existentes na planta <i>Digitalis</i> . ¹²	5
Figura 1.10 – Estrutura química da morfina (3).....	6
Figura 1.11 – Estrutura química da cafeína (4) e a planta do qual foi isolada, <i>Coffea arábica</i> . ¹⁵	6
Figura 1.12 – Estrutura química da codeína (5) e da papaverina (6).	7
Figura 1.13 – Estrutura química da atropina (7), e a planta do qual foi isolada <i>Atropa beladonna</i> ou <i>belladonna</i> . ¹⁹	7
Figura 1.14 – Estrutura química do D-tubocurarina ou DTC (8) e a planta do qual foi isolada, <i>Chondrodendron tomentosum</i> . ²¹	8
Figura 1.15 – Estrutura química da salicina (9) isolada da <i>Salix alba</i> . ²³ A aspirina (10) é uma modificação da salicina.....	8
Figura 1.16 – Estrutura química proposta para o arsfenamina (11), mas os estudos de massa publicados em 2005, sugerem que este produto é na realidade uma mistura de trímeros (12) e pentâmeros (13). ²⁶	9
Figura 1.17 – A estrutura química do neosalvarsan (14).	9

Figura 1.18 – Estruturas químicas da vitamina A (15), cortisona (16) e clorofila (17).....	11
Figura 1.19 – Estrutura química da talidomida (18).	12
Figura 1.20 – Etapas envolvidas no processo P&D de fármacos (ADME- absorção, distribuição, metabolismo e excreção).....	13
Figura 1.21 – Fontes de flavonóides.....	17
Figura 1.22 – Estrutura base de flavonóides.....	18
Figura 1.23 – Estruturas da chalcona (20) e aurona (21).....	18
Figura 1.24 – Estrutura base dos flavonoides (22), isoflavonóides (23) e neoflavonóides (24).	19
Figura 1.25 – Estrutura base da chalcona (numeração adoptada pela IUPAC).	23
Figura 1.26 – <i>Coreopsis tinctoria</i>	24
Figura 1.27 – <i>Sophoradin</i> (82) é um tipo de chalcona ¹²⁷ encontrada na <i>Sophora tonkinensis</i> (erva medicinal chinesa). A modificação estrutural desta molécula originou a <i>sofalcone</i> (83), ¹²⁸ API de um medicamento oral gastrointestinal (anti-úlceras).....	30
Figura 1.28 – Estrutura química da apigenina (84) e luteolina (85). Numeração típica das flavonas.	31
Figura 1.29 – Plantas herbáceas.....	32
Figura 1.30 – Esporas e estrutura química da delfidina (86).....	32
Figura 1.31 – Estrutura química da flavona (87) e da camptotecina (88).....	33
Figura 1.32 – Estrutura química da diosmetina (89) e a planta de onde pode ser extraída, a <i>Teucrium gnaphalodes</i> . ¹³⁶	34
Figura 1.33 – Estrutura molecular da diosmina (90).	34
Figura 1.34 – Estrutura molecular da hesperidina.....	35
Figura 1.35 – Estrutura química do clorohidrato de flavoxato (92).	35
Figura 1.36 – Estruturas de flavonóis comuns.	36
Figura 1.37 – Estrutura molecular da fisetina (97).	37
Figura 1.38 – Estrutura molecular do BTC.....	56

Figura 2.1 – Cromatograma de HPLC do acetato de fenilo (181).	66
Figura 2.2 – Composto diformilado.....	74
Figura 2.3 – Cromatogramas de HPLC das acetofenonas 144-a, 144-c e 185.75	
Figura 2.4 – Espectro de ¹ H RMN do composto 185.....	76
Figura 2.5 – Cromatogramas de HPLC das acetofenonas 189 e 125.	76
Figura 2.6 – Cromatogramas de HPLC das acetofenonas 187 e 190.	80
Figura 2.7 – Cromatograma de HPLC da acetofenona 186.	80
Figura 2.8 – Cromatogramas de HPLC dos compostos 188 e 144-b.....	88
Figura 2.9 – Cromatogramas de HPLC das acetofenonas 191 e 192.	92
Figura 2.10 – Nafto-flavanona.	100
Figura 2.11 – Aspecto das nafto-chalconas e intermediários preparados.	104
Figura 2.12 – PFD da preparação de nafto-chalconas.....	105
Figura 2.13 – PFD de manufactura da nafto-dicetona.	127
Figura 2.14 – Aspecto das nafto-flavonas preparadas.....	133
Figura 2.15 – PFD de manufactura da nafto-flavona.	134
Figura 2.16 – Cromatogramas de HPLC dos compostos 352, 355 e 356.	146
Figura 2.17 – O-glucosil nafto-flavonas.	146
Figura 2.18 – Cromatogramas de HPLC dos compostos 150 e 358.	147
Figura 2.19 – Composto 316.	147
Figura 2.20 – Ensaio qualitativo ccd-DPPH para o controlo positivo quercetina (esquerda) e o controlo negativo - solvente acetona (direita).	150

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.1 – Chalconas com actividade biológica	25
Tabela 1.2 – Tempos de reacção e rendimentos dos ensaios efectuados.....	40
Tabela 1.3 – Tempos de reacção e rendimentos dos ensaios efectuados.....	44
Tabela 2.1 – 2'-Hidroxiacetofenonas	69
Tabela 2.2 – Ensaio de síntese de acetofenonas	72
Tabela 2.3 – Ensaio de síntese de metoxiacetofenonas	78
Tabela 2.4 – Ensaio de síntese da chalcona.....	94
Tabela 2.5 – Ensaio de síntese de 2'-hidroxinafto-chalconas	95
Tabela 2.6 – Ensaio de síntese de flavonas.....	109
Tabela 2.7 – Ensaio de síntese da flavona e seus intermediários.....	111
Tabela 2.8 – Ensaio de síntese de nafto-ésteres	115
Tabela 2.9 – Ensaio de síntese de nafto-dicetonas.....	119
Tabela 2.10 – Ensaio de síntese de nafto-dicetonas num passo	121
Tabela 2.11 – Rendimentos molares obtidos nos processos de preparação de nafto-dicetona a partir do nafto-éster e a partir de acetofenona (num passo)	126
Tabela 2.12 – Ensaio de síntese de flavonas.....	129
Tabela 2.13 – Ensaio de síntese de nafto-flavonas a partir das metoxinafto- flavonas correspondentes	131
Tabela 2.14 – Ensaio de síntese da flavona a partir da chalcona	136
Tabela 2.15 – Principais metodologias de formação da ligação O-glicosídica.	140
Tabela 2.16 – Ensaio de síntese de nafto-flavonas O-glicosídicas	145
Tabela 3.1 – Compostos novos preparados durante o estudo de nafto- chalconas.....	156
Tabela 3.2 – Intermediários novos da síntese de nafto-flavonas	159
Tabela 3.3 – Nafto-flavonas novas	162
Tabela 3.4 – O-glucosil nafto-flavonas.....	164

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1.1 – Via biosintética dos flavonóides; PAL = fenilalanina, C4H = Cinamato 4-hidroxilase, 4CL = 4-coumaroil-CoA-ligase, STS = estilbeno sintase, CHS = chalcona sintase , CHI = chalcona isomerase, CHR = chalcona redutase, FSI = flavona solúvel sintase, FSII = citocromo flavona sintase, IFS = isoflavona sintase, FHT = flavanona 3 β -hidroxilase, DFR = di-hidroflavonol redutase, LAR = leucoantocianidina redutase, FLS = flavonol sintase, ANS = antocianina sintase, 3GT = O-glicosiltransferase. Enzimas citocromo P450. ⁵⁵	21
Esquema 1.2 – Síntese de chalconas pelo método de condensação de Claisen-Schmidt.....	38
Esquema 1.3 – Síntese de chalconas utilizando irradiação ultrasson.	39
Esquema 1.4 – Síntese de chalconas utilizando irradiação microondas.	40
Esquema 1.5 – Síntese de chalconas. ¹⁶⁵	42
Esquema 1.6 – Síntese de chalconas por acoplamento de ácido arilborônico com o cloreto de benzoílo 111.	43
Esquema 1.7 – Síntese da chalcona 20. ¹⁶⁸	43
Esquema 1.8 – Síntese de chalconas na presença de HT-O ⁱ Bu.....	44
Esquema 1.9 – Síntese de chalconas na presença de CTAB.....	45
Esquema 1.10 – Síntese de flavonóis pelo método de Auwers.	46
Esquema 1.11 – Síntese de flavonas 127 pelo método de Allan-Robinson.	47
Esquema 1.12 – Formação da flavona e da 3-benzoilflavona. ¹⁷⁵	48
Esquema 1.13 – Síntese de flavonas pelo método de Baker-Venkataramkan.	49
Esquema 1.14 – Síntese de flavonas pelo método de Cushman e Nagarathnam.	50
Esquema 1.15 – Síntese de flavonas pelo método de Riva e colaboradores... ..	51
Esquema 1.16 – Síntese de flavonas e cromonas utilizando a irradiação microondas.	51
Esquema 1.17 – Síntese de flavonas pelo método de Ganguly.	52
Esquema 1.18 – Formação de flavonas.	53

Esquema 1.19 – Síntese da 5-hidroxi flavona (150).	53
Esquema 1.20 – Síntese da flavona 84 via isoxazole.	54
Esquema 1.21 – Síntese de flavonas pelo método intramolecular Wittig.	55
Esquema 1.22 – Síntese de flavonas na presença de BTC.	56
Esquema 1.23 – Síntese de flavonas pelo acoplamento de Sonogashira.	57
Esquema 1.24 – Ciclização de chalconas.	58
Esquema 1.25 – Síntese de flavonas <i>via</i> ciclização oxidativa, na presença de NH ₄ I.	59
Esquema 2.1 – Análise retrossintética da flavona.	64
Esquema 2.2 – Síntese do acetato de fenilo (181).	65
Esquema 2.3 – Síntese do acetato de fenilo 181.	67
Esquema 2.4 – Síntese do acetato de 2,4-dimetilfenilo 184.	68
Esquema 2.5 – Mecanismo proposto para o rearranjo de Fries.	70
Esquema 2.6 – Via de síntese utilizada para a preparação do composto 190.	79
Esquema 2.7 – Análise retrossintética da 2,6-di-hidroxiacetofenona (144-b)..	81
Esquema 2.8 – Via de síntese utilizada para a preparação do composto 188.	82
Esquema 2.9 – Via de síntese utilizada para a preparação da 2',6'-di-hidroxiacetofenona (144-b).	84
Esquema 2.10 – Mecanismo proposto por Robertson e colaboradores para a reacção de Peachmann.	85
Esquema 2.11 – Mecanismo proposto por Ahmed e Desai para a reacção de Peachmann.	86
Esquema 2.12 – Síntese do composto 191 por alquilação de Friedel-Craft.	88
Esquema 2.13 – Síntese do composto 191 via reacção de Houben-Hoesch.	89
Esquema 2.14 – Mecanismo da reacção de Houben-Hoesch. ²⁷²	90
Esquema 2.15 – Mecanismo da Reacção de Houben-Hoesch. ²⁷³	90
Esquema 2.16 – Síntese do composto 192.	91
Esquema 2.17 – Mecanismo de condensação de Claisen-Schmidt catalisado por uma base.	93
Esquema 2.18 – Síntese de 2'-hidroxinafto-chalconas.	94
Esquema 2.19 – Reacção de Cannizarro.	98

Esquema 2.20 – Formação da nafto-flavanona (270).....	99
Esquema 2.21 – Síntese do composto 272.	100
Esquema 2.22 – Síntese do composto 274.	101
Esquema 2.23 – Via de síntese proposta para preparar polihidroxi-nafto-chalconas 248.....	102
Esquema 2.24 – Via de síntese utilizada na preparação da flavona.	107
Esquema 2.25 – Rearranjo de Baker-Venkataraman, conversão de α -aciloxicetona em β -dicetona e de seguida em flavona.	107
Esquema 2.26 – Reacções que podem ocorrer durante a síntese de flavonas.	110
Esquema 2.27 – Síntese do cloreto de naftoilo (291).	112
Esquema 2.28 – Formação do DMCC (295).....	113
Esquema 2.29 – Síntese dos compostos 300 e 305.	117
Esquema 2.30 – Síntese de β -nafto-dicetona.	124
Esquema 2.31 – Síntese da nafto-flavona 318 a partir da desmetilação da metoxinafto-flavona 319.....	132
Esquema 2.32 – Síntese de flavonas por ciclização oxidativa da chalcona. ..	135
Esquema 2.33 – Preparação de nafto-flavonas a partir de 2-hidroxi-nafto-chalconas.....	137
Esquema 2.34 – Via de síntese utilizada para a preparação de nafto-flavonóis.	138
Esquema 2.35 – Reação genérica de glicosilação. GP: grupo protetor; R: substituinte; X: grupo de saída em C-1 (anomérico).....	139
Esquema 2.36 – Via sintética utilizada na preparação do dador de glicosilo.	141
Esquema 2.37 – Mecanismo proposto para a hidrólise selectiva do acetilo na posição anomérica.....	142
Esquema 2.38 – Mecanismo proposto para a formação do dador tricloroacetimidato em presença de DBU.	143
Esquema 2.39 – Via de síntese utilizada para a preparação da 7-O-glucosil nafto-flavona.	144
Esquema 2.40 – Síntese da 7-O-glucosil nafto-flavona.	144

Esquema 3.1 – Acetofenonas utilizadas neste estudo.....	152
Esquema 3.2 – Nafto-flavonóides preparados.....	154

1 – Introdução

Introdução

A procura de tratamentos para a cura ou alívio da dor é tão antiga quanto a história da humanidade. O homem primitivo considerava a natureza a sua “farmácia”, e nela encontrou o tratamento para os diversos males que o assolavam, fossem eles de ordem espiritual ou física. Através da experimentação descobriu a existência de plantas dotadas de determinadas propriedades, que ao serem utilizadas no combate à doença, revelaram, embora empiricamente, o seu potencial curativo. Todo esse conhecimento foi sendo, de início, transmitido oralmente às gerações seguintes. Com o aparecimento da escrita, passou a ser compilado de forma a garantir que perdurasse ao longo dos tempos. A principal contribuição para o desenvolvimento de medicamentos foi a utilização de plantas medicinais, inicialmente pelos Egípcios, depois por outros povos. Essa informação é comprovada pelos inúmeros registos encontrados nas primeiras civilizações que habitaram a terra, tal como placas de barro, actualmente conservadas no “British Museum”, onde se encontram copiados, em caracteres cuneiformes, por ordem do rei assírio Assurbanipal, documentos sumérios e babilónicos, datados de cerca de 3000 anos antes da era cristã. Nas referidas placas, encontram-se descritos, no conhecido código Hamurabi, o ópio (Figura 1.1), o gálbano (Figura 1.2), o meimendro (Figura 1.3), a assa-fétida (Figura 1.4), e muitos outros produtos vegetais.¹



Figura 1.1 – Planta do ópio (*Papaver somniferum*).²



Figura 1.2 – Gálbano é uma planta da família das umbelíferas (considerado na antiguidade como tendo excelentes poderes curativos).³

Introdução



Figura 1.3 – Meimandro usado no tratamento de asma aguda.⁴



Figura 1.4 – Assa-fétida (*Ferula assafoetida*). Era outrora usada como antiespasmódico.⁵

Existem outros documentos escritos como o famoso papiro de Ebers do antigo Egito, datado de cerca de 1550 a.C., que contém cerca de 800 receitas complexas e mais de 700 compostos naturais, como o óleo de *Ricinus communis* (rícinio, Figura 1.5), *Boswellia carteri* (incenso; Figura 1.6) e *Aloe vera* (babosa; Figura 1.7).⁶ Uma planta também muito utilizada na antiguidade, para fins industriais e medicinais era a *Cannabis Sativa* (maconha, Figura 1.8), o seu uso foi conhecido na China cerca de cinco mil anos atrás. Foi usado para a produção de fibras e óleo, as suas propriedades curativas são referidas em vários tratados médicos da antiguidade, na Índia, pelos assírios ou persas. Há controvérsia se já era do conhecimento de judeus e egípcios. Também não é claro que a sua utilização, excepto com fins industriais, não fosse conhecida dos gregos e romanos. No início da era cristã, Plínio "velho", Dioscórides e Galeno descreveram as suas potenciais aplicações médicas.⁷ Muitas destas plantas ainda hoje são utilizadas.

Introdução



Figura 1.5 – *Ricinus communis*. O óleo é obtido das sementes. O componente principal é o éster glicérico do ácido ricinoleico (80 a 90%).⁸



Figura 1.6 – *Boswellia carteri*, incenso indiano. Contém actividade anti-inflamatória e anti-séptica.^{8a}



Figura 1.7 – *Aloe vera*.^{8b}



Figura 1.8 – *Cannabis sativa*.⁹

O famoso médico grego conhecido como Pai da Medicina, Hipócrates de Cos (460-377 aC), recolheu mais de 400 compostos naturais e descreveu o seu uso em sua *Hippocraticum Corpus*.¹⁰

Historicamente foram os farmacêuticos, desde Galeno (129-199 D.C.), que procuraram descobrir e utilizar medicamentos naturais na sua forma pura. A planta *Digitalis* foi descrita em 1785 por Whitering e o seu emprego como

Introdução

cardiotónico data de 1250. Nesta planta encontram-se os princípios activos digitoxina (1) e digoxina (2), substâncias que actualmente são classificadas como glicosídeos. Embora tenham decorrido centenas de anos após a identificação desses compostos na *Digitalis* (Figura 1.9), ainda hoje essa planta é utilizada como fonte desses glicosídeos cardioactivos.¹¹

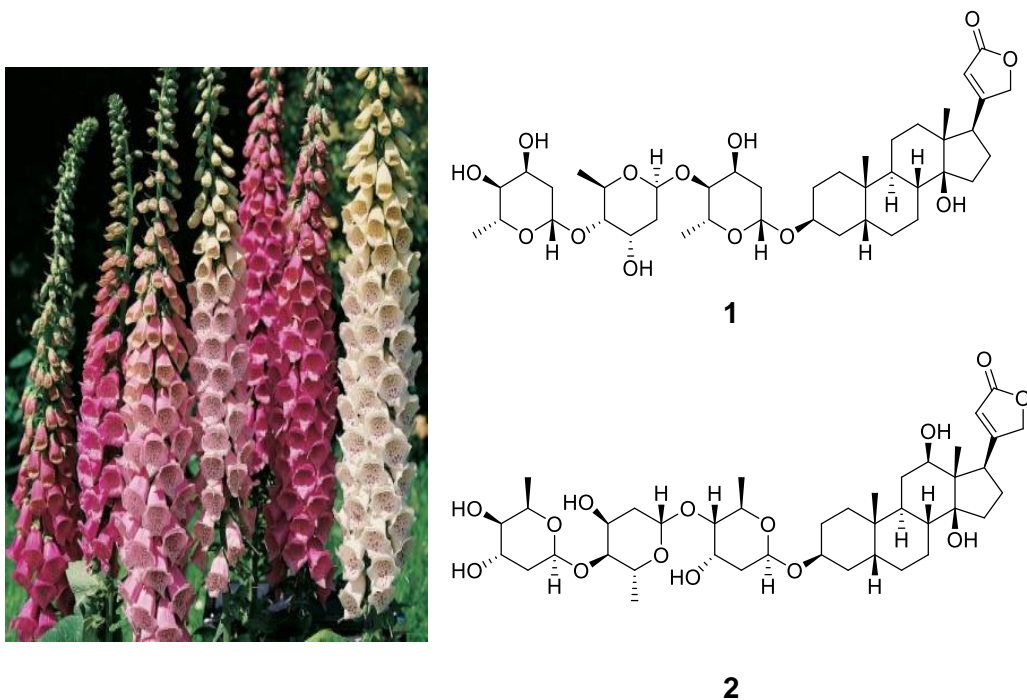


Figura 1.9 – Princípios activos digitoxina (1) e digoxina (2) existentes na planta *Digitalis*.¹²

As plantas medicinais contêm substâncias denominadas por princípios activos, que são substâncias que a planta sintetiza e armazena durante o seu crescimento e que são as responsáveis pelo alívio ou cura de determinadas enfermidades.¹³

No século XIX iniciou-se a procura dos princípios activos presentes nas plantas, criando-se assim, os primeiros medicamentos com as características que conhecemos actualmente. Os princípios activos eram extraídos das plantas usando processos complexos e bastante demorados e para tal eram necessárias grandes quantidades de plantas. Esses extractos eram usados para preparar

Introdução

óleos e unguentos que posteriormente eram utilizados nos tratamentos. Em 1804 Friedrich Serturmer, farmacêutico alemão, foi o primeiro a isolar o alcalóide morfina (**3**) da papoula (*Papaver somniferum*), Figura 1.10.²

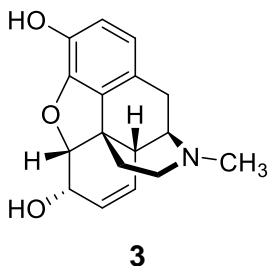


Figura 1.10 – Estrutura química da morfina (**3**).

A cafeína (**4**; alcalóide) foi obtida por Runge em 1820 da *Coffea arábica*, Figura 1.11.¹⁴

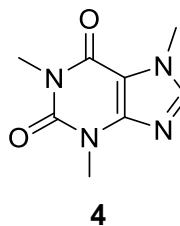


Figura 1.11 – Estrutura química da cafeína (**4**) e a planta do qual foi isolada, *Coffea arábica*.¹⁵

Em 1824 Pierre Jean Robiquet isolou a codeína¹⁶ (**5**; antitussígeno) também da papoula e em 1848, George Fraz Merck isolou a papaverina¹⁷ (**6**; alcalóide espasmolítico e vasodilatador) desta mesma planta, Figura 1.12.

Introdução

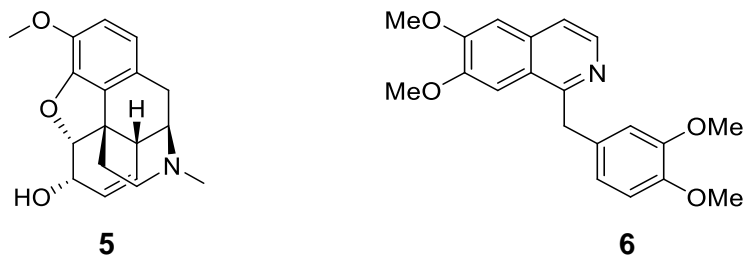


Figura 1.12 – Estrutura química da codeína (5) e da papaverina (6).

Outros exemplos importantes de princípios activos isolados de plantas foram a atropina (7; antagonista muscarínico) proveniente da *Atropa beladonna* por Mein em 1831, Figura 1.13.¹⁸

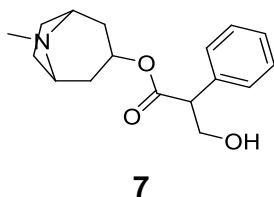


Figura 1.13 – Estrutura química da atropina (7), e a planta do qual foi isolada *Atropa beladonna* ou *belladonna*.¹⁹

O curare, relaxante muscular, em que o princípio activo é o D-tubocurarina (8) ou DTC isolado por Winstersteiner e Dutcher em 1943 do *Chondrodendron tomentosum*, Figura 1.14.²⁰

Introdução

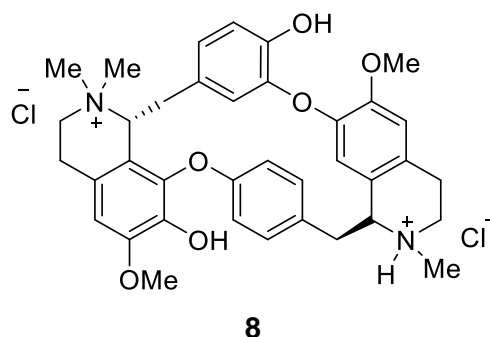
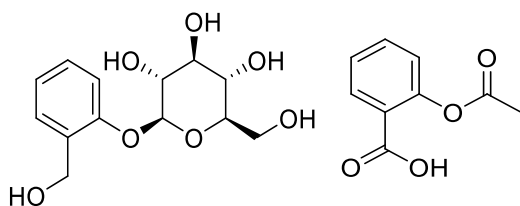


Figura 1.14 – Estrutura química do D-tubocurarina ou DTC (**8**) e a planta do qual foi isolada, *Chondrodendron tomentosum*.²¹

Mas, o marco histórico no processo de desenvolvimento da indústria farmacêutica mundial foi a descoberta da salicina (**9**; analgésico e antipirético) por Raffaele Piria em 1829 a partir da planta *Salix alba*. A partir da salicina foi realizada a primeira modificação estrutural, originando o ácido salicílico em 1839. A partir do ácido salicílico, Felix Hoffman sintetizou a aspirina (**10**; ácido acetil salicílico) em 1897, Figura 1.15. Assim nasce a famosa e poderosa indústria farmacêutica da Alemanha e também a primeira patente que se tem conhecimento na área dos fármacos.²²



9

10



Figura 1.15 – Estrutura química da salicina (**9**) isolada da *Salix alba*.²³ A aspirina (**10**) é uma modificação da salicina.

Introdução

Outro grande marco no surgimento da indústria farmacêutica moderna foi a descoberta feita por Paul Erlich, Prêmio Nobel de Medicina ou fisiologia em 1908,²⁴ que realizou a primeira síntese de um composto químico para combater a sífilis. Erlich modificou substâncias para o combate da sífilis, chegando ao salvarsan (**11**; arsfenamina) e neosalvarsan (**14**) medicamentos que se tornaram referência no tratamento desta doença, Figuras 1.16 e 1.17.²⁵

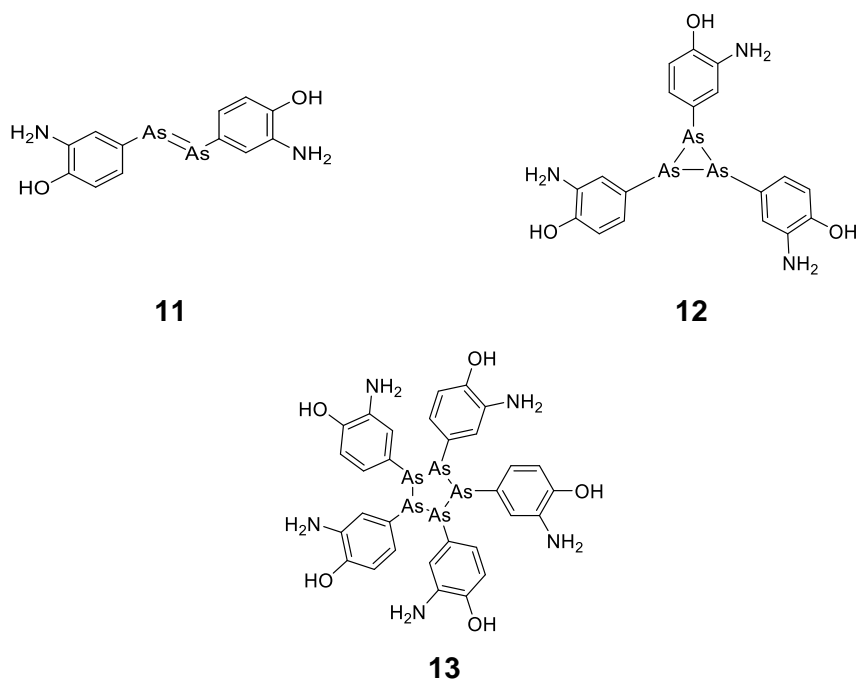


Figura 1.16 – Estrutura química proposta para o arsfenamina (**11**), mas os estudos de massa publicados em 2005, sugerem que este produto é na realidade uma mistura de trímeros (**12**) e pentâmeros (**13**).²⁶

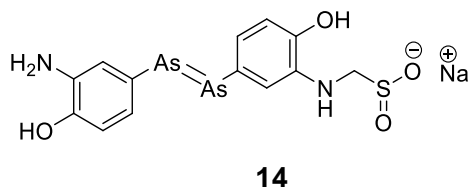


Figura 1.17 – A estrutura química do neosalvarsan (**14**).

Erlich também estabeleceu o conceito acerca do mecanismo de acção dos medicamentos e as primeiras noções do que conhecemos hoje sobre a pesquisa clínica. A partir das suas descobertas, surgiu o conceito relativo aos receptores

Introdução

farmacológicos que impulsionou o desenvolvimento da grande maioria das drogas modernas disponíveis no mercado.²⁷

Até 1938 a medicina era exercida com algum autoritarismo, a experimentação feita em seres humanos, apesar de ter como objectivo melhorar a qualidade de vida do homem era exercida, muitas vezes, de forma abusiva. Em 1938 após um acidente que ocorreu nos Estados Unidos onde 76 pessoas morreram envenenadas após o uso da sulfonamida contendo 72% de dietilglicol como solvente, levou Ceiling e Cannon (1938) a sugerir os princípios básicos para a realização de ensaios clínicos para novos medicamentos, o que culminou com o estabelecimento do Código de Nuremberg, válido até hoje. Estabeleceu-se, a partir dessa data, o conceito sobre a utilização de voluntários para a realização dos estudos clínicos e, por consequência, a necessidade de se criar os comités de ética na pesquisa clínica. Ficou estabelecido que antes de ser administrada ao ser humano, qualquer nova droga deveria apresentar as seguintes características:

- composição química, método de preparação e grau de pureza bem estabelecidos;
- testes de toxicidade aguda e prolongada por doses repetidas (segurança) em diferentes espécies animais;
- realização de análise patológica completa em diversos órgãos animais, especialmente nos rins e fígado;
- conhecimentos acerca da sua absorção, excreção, concentração nos tecidos, etc.;
- possível interacção com outras drogas e alimentos.²⁸

Surgiam assim, os estudos clínicos conhecidos hoje como fases I, II e III necessários para a avaliação da segurança e da eficácia de um novo medicamento.

A partir da segunda guerra mundial surgem as grandes corporações farmacêuticas multinacionais, sediadas em poucos países, principalmente nos

Introdução

Estados Unidos, Japão, Alemanha, Suíça, Inglaterra e França. A indústria farmacêutica passa a utilizar os recursos da química sintética para aumentar o seu arsenal terapêutico.²⁹

O desenvolvimento na área da síntese química, permite aos cientistas desenvolver pela primeira vez processos de síntese de moléculas de origem natural no laboratório como a vitamina A (**15**; Isler, 1949), cortisona (**16**; Woodward, 1951), morfina (**3**; Gates, 1956), penicilina (Sheehan, 1957) e a clorofila (**17**; Woodward 1960), Figura 1.18.³⁰ Mas, o grande salto na área da química orgânica sintética foi em 1965 com Prêmio Nobel de R. B. Woodward,³¹ depois disso, a tendência foi seguida por vários cientistas o que levou a síntese ao nível de sofisticação que se observa hoje.

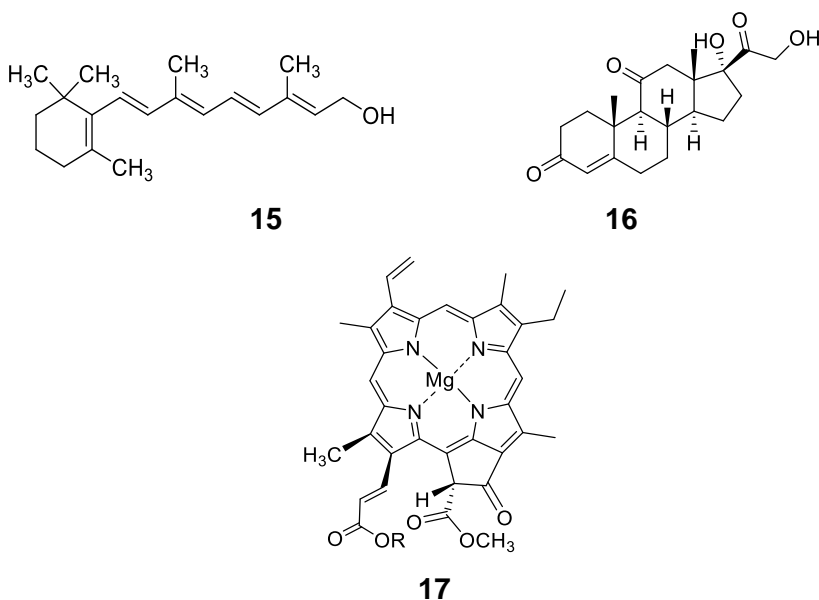


Figura 1.18 – Estruturas químicas da vitamina A (**15**), cortisona (**16**) e clorofila (**17**).

Paralelamente a todas estas invenções foi criado nos Estados Unidos em 1906 o “*Food and drug act*”, que mais tarde foi transformado na Agência Americana para o Controle de Alimentos e Medicamentos (FDA ou USFDA), que nessa altura analisava os medicamentos somente quanto ao seu grau de pureza e o padrão de qualidade. Em 1951 o FDA passou a definir que algumas drogas não

Introdução

reuniam as condições necessárias de segurança para o uso humano, e estabeleceu que os medicamentos deveriam ser usados somente sob prescrição médica. No entanto, após o grande acidente ocorrido em vários países do mundo com o uso clínico da talidomida (**18**; Figura 1.19) utilizada durante os primeiros meses de gestação, de que resultou no nascimento de milhares de crianças com ausência ou atrofia de vários membros (focomegalia), levou o FDA em 1962 a estabelecer que antes do uso clínico ou da realização de propaganda de uma nova droga, o fabricante deve provar não somente a sua eficácia, mas principalmente a sua segurança. A partir dessa nova decisão do FDA, a maioria dos países passou a adotar esses mesmos critérios, tendo os medicamentos que passar por um rigoroso processo de análise, antes da sua aprovação e posterior uso clínico. Mais tarde, na Europa (1995) foi criada a Agência Europeia de Medicamentos (EMA).³²

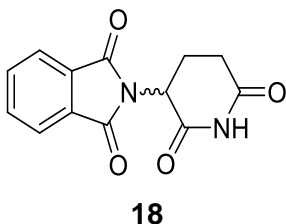


Figura 1.19 – Estrutura química da talidomida (**18**).

Nas últimas décadas assistiu-se a uma grande evolução tecnológica, devido ao desenvolvimento da biologia molecular e da química combinatória, que permitiu o desenho racional de compostos químicos para atingir moléculas específicas. As várias tecnologias genômicas permitem agora aos cientistas detalhar a natureza exacta dos efeitos biológicos de compostos naturais sobre o corpo humano, bem como descobrir possíveis sinergias, que detêm potencial para o desenvolvimento de novas terapias contra muitas doenças fatais, incluindo a demência e cancro,³³ mas a descoberta de um composto com actividade biológica até se transformar num fármaco, não é um processo simples, é um processo que passa por várias etapas e que pode resumir-se no diagrama apresentado na Figura 1.20.

Introdução

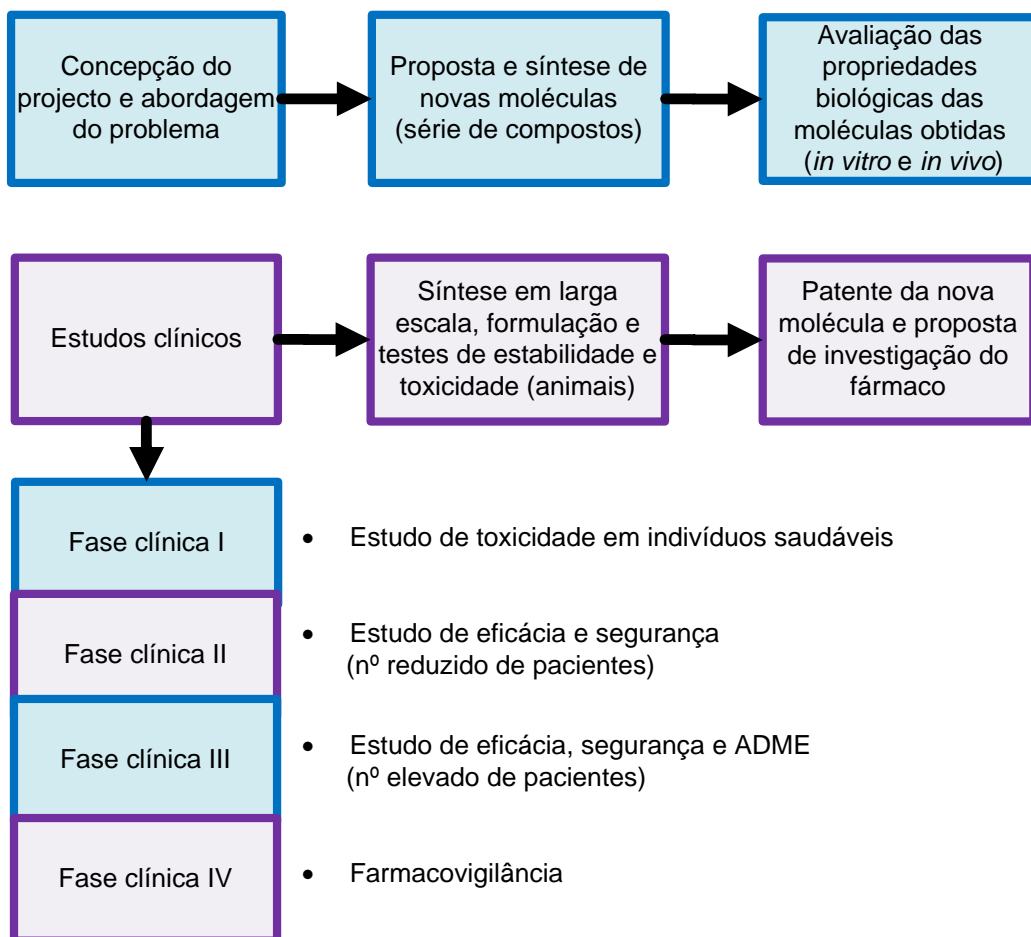


Figura 1.20 – Etapas envolvidas no processo P&D de fármacos (ADME- absorção, distribuição, metabolismo e excreção).

A primeira etapa consiste na descoberta de um composto com actividade terapêutica. Na segunda etapa são feitos testes *in vitro* para avaliar as propriedades biológicas das moléculas obtidas, por meio de bioensaios *in vivo* estudando o metabolismo e investigando a farmacocinética e farmacodinâmica nos animais, o que é considerado como estudo pré-clínico. Na terceira e última etapa do processo, são realizados estudos clínicos em humanos, em várias fases, parte denominada por estudo clínico.³⁴

Introdução

Este é um processo longo e que requer um investimento considerável por parte das indústrias farmacêuticas. Todo o processo de P&D (Pesquisa e desenvolvimento) pode durar cerca de doze anos, desde a descoberta do medicamento até à sua comercialização, com probabilidade de sucesso muito pequena.^{32a}

Assim, de cada 30 000 moléculas sintetizadas, 20 000 (66.7%) entram na fase de estudos pré-clínicos, 200 (0.67%) entram na fase I dos estudos clínicos, 40 (0.13%) passam para a fase II, 12 (0.04%) entram na fase III e somente nove (0.027%) são aprovadas pelos órgãos reguladores. É importante mencionar ainda, que apenas um medicamento aprovado (0.003%) é incluído nos protocolos terapêuticos.²⁰ As principais razões responsáveis pelas falhas no desenvolvimento de novos medicamentos são: baixa biodisponibilidade (~39%), ausência de eficácia (~29%), detecção de efeitos tóxicos (~21%) razões de mercado (~6%).³⁵

A partir de 1997, o FDA aceitou a possibilidade de permitir “*fast track*” ou seja, aprovações em curtíssimo espaço de tempo, com os estudos das diferentes fases em sobreposição. Esta possibilidade foi uma resposta às pressões de grupos organizados de pacientes portadores de VIH/SIDA no sentido de permitir um prazo menor entre a pesquisa e a libertação de uma droga para uso assistencial.³⁶

Em termos de custos, as despesas de Pesquisa e Desenvolvimento globais, baseado em pesquisas em empresas farmacêuticas, aumentaram 10 vezes ao longo de 25 anos, passou de 2.8 mil milhões de euros em 1985 para 32.1 mil milhões de euros em 2009, e constituem agora cerca de 16% do total de vendas.³⁷

Apesar do desenvolvimento nas áreas de síntese orgânica, microbiologia industrial e biologia molecular, parte dos fármacos continuam a ser obtidos a partir de matérias-primas vegetais. Existem muitos fármacos que não ocorrem

Introdução

na natureza, mas utilizam precursores naturais na sua síntese, e a descoberta de tais compostos facilitou a sua preparação e tornou-os economicamente viáveis. Grande parte dos adjuvantes farmacêuticos empregados nos dias de hoje são de origem vegetal.³⁸

Aproximadamente 25% dos agentes terapêuticos prescritos são derivados de plantas e, dos 252 medicamentos considerados como básicos e essenciais pela Organização Mundial de Saúde (OMS), 11% são exclusivamente originários de plantas e um número significativo deles são compostos sintéticos obtidos de precursores naturais. Nas últimas décadas, o desenvolvimento de medicamentos a partir de recursos naturais ganhou novo impulso devido ao interesse, tanto da comunidade científica quanto da indústria farmacêutica.³⁹

Quanto mais avançada for a fase de descontinuação de um projecto de P&D na área de desenvolvimento de novos medicamentos, maiores serão os prejuízos para a empresa. Assim, com vista a reduzir o custo de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, uma das estratégias actualmente utilizadas passa por testar fármacos já aprovados em novas enfermidades ou rejuvenescer outros fármacos⁴⁰ modificando-os estruturalmente. Outra das estratégias também utilizada, passa por reavaliar famílias de compostos já conhecidos de origem vegetal biologicamente activos, modificá-los estruturalmente e testá-los no tratamento de diversas patologias. Uma das famílias de compostos naturais que tem suscitado um grande interesse da comunidade científica são os flavonóides.

No entanto, para se efectuar todos esses estudos, são necessárias grandes quantidades de produto. A química medicinal é a responsável pela proposta de novas moléculas e síntese, mas esta síntese é apenas para produzir uma pequena quantidade de produto para avaliação das propriedades biológicas. A química de processos é a aplicação prática da síntese orgânica que tem como objectivo a concepção e desenvolvimento de vias de síntese para produção em

Introdução

escala comercial de produtos de química fina e, em particular, farmacêuticos.⁴¹ A fase inicial do desenvolvimento do processo envolve a selecção da via de síntese após triagem de várias vias químicas possíveis existentes na literatura ou propostas pelo químico. Após completar o trabalho de viabilidade da via de síntese seleccionada, é feita a optimização do processo e simultaneamente é feita uma avaliação das patentes existentes, a fim de não infringir nenhuma patente em vigor. O objectivo da optimização do processo é o desenvolvimento de um processo de baixo custo, alto rendimento, boa qualidade com menor quantidade de impurezas, operacionalmente simples e seguro, o mais ecológico possível, robusto e reprodutível. O isolamento do produto deve ser simples e o produto deve ser obtido, preferencialmente, por cristalização ou, mais recentemente, por processos de *Spray drying* ou liofilização. O processo deve gerar o mínimo de desperdícios e de efluentes. Processos catalíticos são preferidos por causa da economia de átomos. O produto deve estar livre de traços de contaminantes, tais como sais ou complexos de metais pesados. O processo deve atender aos regulamentos definidos pelas entidades competentes.⁴²

Introdução

1.1 – Flavonóides

Flavonóide que em latim quer dizer amarelo (“flavus”), é um termo genérico, com que se identificam uma série de metabolitos secundários da classe dos polifenóis, de baixo peso molecular, encontrados em diversas espécies vegetais,⁴³ que desempenham um papel vital nas células fotossintéticas,⁴⁴ mas cuja síntese não ocorre na espécie humana.⁴⁵ Estes compostos foram descobertos em 1936 pelo prêmio Nobel Szent-György, que extraiu a citrina da casca do limão, possuindo essa substância a capacidade de regulação da permeabilidade capilar. Assim, essa classe de produtos naturais foi denominada como vitamina P (de permeabilidade) e também por vitamina C2, visto que algumas das substâncias pertencentes a esta classe apresentavam propriedades semelhantes às da vitamina C. Porém, dada a não confirmação destas substâncias como vitaminas, essa classificação foi abandonada em 1950.⁴⁶ Os flavonóides estão presentes em todas as partes das plantas, desde as raízes, caules, até às flores e frutos, sendo encontrados nos vacúolos das células⁴⁷ e são constituintes importantes da dieta humana (Figura 1.21). Em média, a dieta diária contém aproximadamente 1 g de diferentes flavonóides, mas a fonte de compostos específicos pode variar, dependendo da fonte da alimentação. Eles são encontrados, para além de em frutos e vegetais, também em nozes, sementes, bem como em alimentos processados como o vinho tinto, chá, cerveja e café.⁴⁵



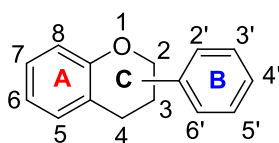
Figura 1.21 – Fontes de flavonóides.

Introdução

Acredita-se que quando ingeridos de forma regular através da alimentação diária, podem auxiliar na prevenção de doenças do sistema cardiovascular.⁴⁸ Dentro da mesma espécie pode existir um grande número de diferentes flavonóides.⁴⁹ Cerca de 9000 estruturas diferentes já foram identificadas até ao momento.⁵⁰

1.1.1 – Estrutura

A sua estrutura básica é composta por 15 átomos de carbono, dois anéis benzénicos unidos por uma cadeia linear de 3 átomos de carbono. O esqueleto pode ser representado pelo sistema C₆-C₃-C₆.⁵¹ Em alguns flavonóides, a cadeia linear de 3 átomos de carbono é substituída por um anel cromona ligado a um anel aromático, nas posições 2, 3 ou 4. A estrutura geral passa a ser constituída por 3 anéis: A, B e C. A posição do anel B varia consoante a classe dos flavonóides a que pertence, Figura 1.22.



19

Figura 1.22 – Estrutura base de flavonóides.

Em alguns casos o anel C pode ocorrer numa forma aberta (chalcona **20**) ou como um anel de 5 membros (aurona **21**), Figura 1.23.



Figura 1.23 – Estruturas da chalcona (**20**) e aurona (**21**).

Introdução

Os flavonóides podem ser encontrados na forma livre mas a maioria, com o sistema $C_6-C_3-C_6$, existem como glucosídeos em que a parte aglicona da molécula está ligada a um número diferente de açúcares. Se a ligação do açúcar à aglicona for através de um grupo OH, então são chamados de O-glicosilflavonóides. Se a ligação do flavonóide a aglicona for através de uma ligação C-C, então são chamados de C-glicosilflavonóides.⁵²

1.1.2 – Classificação de flavonóides

A vasta colecção de produtos naturais que inclui o sistema $C_6-C_3-C_6$, normalmente é referida pelo termo flavonóide. No entanto, estes compostos são classificados de acordo com a posição da ligação do anel aromático ao benzopirano (cromona). Esse grupo de compostos naturais pode dividir-se em 3 classes de compostos: flavonóides (2-fenilbenzopiranos; **22**), isoflavonóides (3-fenilbenzopiranos; **23**) e neoflavonóides (4-fenilbenzopiranos; **24**), Figura 1.24.

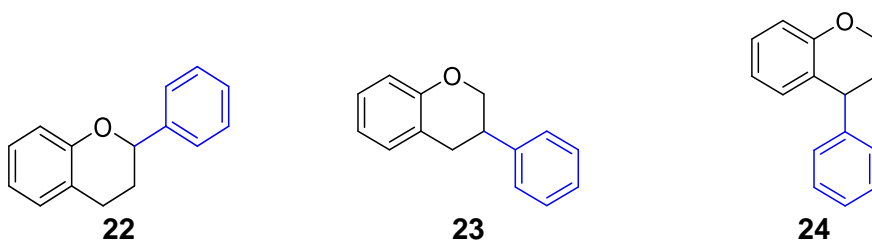


Figura 1.24 – Estrutura base dos flavonoides (**22**), isoflavonóides (**23**) e neoflavonóides (**24**).

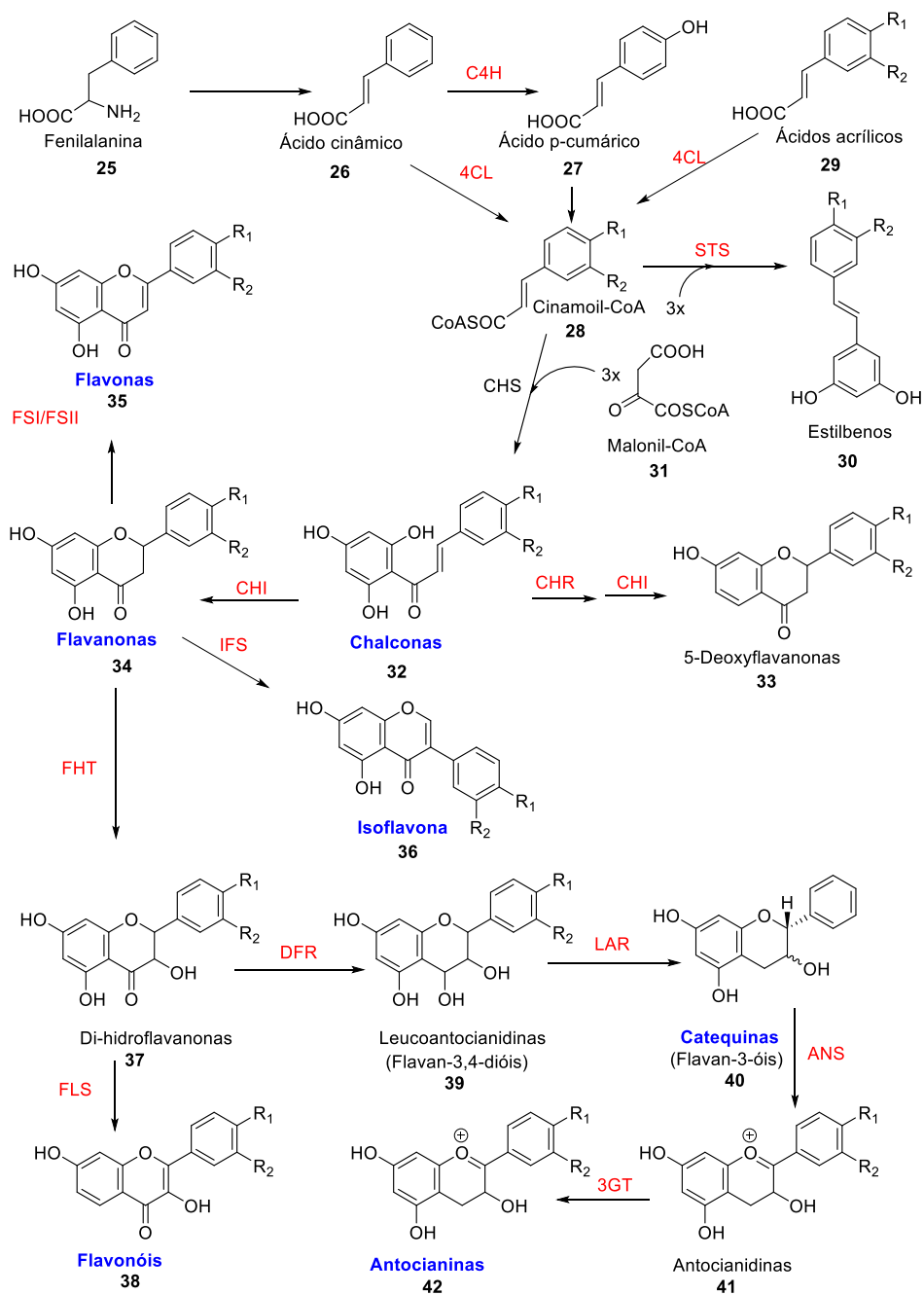
Dependendo do grau de oxidação e da saturação no anel heterocíclico, os flavonóides podem ser ainda subdivididos nos grupos seguintes: flavanas, flavanonas, di-hidroflavonóis, flavonóis, flavonas, flavan-3-óis, e flavan-3,4-dióis. Os isoflavonóides e os neoflavonóides também são subdivididos em várias categorias. Existem ainda as 2'-hidroxichalconas, 2'-hidroxi-di-hidrochalconas, 2'-hidroxi-retro-chalconas e as auronas, que aparecem nas plantas mas em menor quantidade.⁵³

Introdução

1.1.3 – Via biossintética dos flavonóides

Os flavonóides são biossintetizados pelas vias do ácido chiquímico e ácido acético (acetil coenzima A).^{43b} A via biossintética envolve uma molécula de fenilalanina e três moléculas de malonil-CoA. O esqueleto base pode sofrer posteriormente modificações, adições de grupos funcionais, dando origem a uma família diversa de compostos,^{43a, 54} tal como apresentado na Esquema 1.1.

Introdução



Esquema 1.1 – Via biosintética dos flavonóides; PAL = fenilalanina, C4H = Cinamato 4-hidroxilase, 4CL = 4-coumaroil-CoA-ligase, STS = estilbeno sintase, CHS = chalcona sintase, CHI = chalcona isomerase, CHR = chalcona redutase, FSI = flavona solúvel sintase, FSII = citocromo flavona sintase, IFS = isoflavona sintase, FHT = flavanona 3 β -hidroxilase, DFR = di-hidroflavonol redutase, LAR = leucoantocianidina redutase, FLS = flavonol sintase, ANS = antocianina sintase, 3GT = O-glicosiltransferase. Enzimas citocromo P450.⁵⁵

Introdução

1.1.4 – Propriedades dos flavonóides

Os flavonóides possuem as propriedades químicas dos fenóis, sendo relativamente solúveis em água, principalmente quando possuem moléculas de açúcares ligadas à estrutura.⁵⁶ A presença de açúcares e de grupos hidroxilos torna-os solúveis em água enquanto que os grupos metilos e isopentilos torna-os lipofílicos.⁵⁷

1.1.5 – Actividade biológica

Os flavonóides desempenham uma variedade de funções biológicas nas plantas. Actuam como moléculas de sinalização,⁵⁸ fitoalexinas,⁵⁹ agentes de desintoxicação,⁶⁰ estimulantes para a germinação de esporos,⁶¹ desempenham actividade significativa na germinação de sementes,⁶² aclimatação⁶³ e na resistência à seca,⁶⁴ actuam como atractores de espécies polinizadoras,⁶⁵ agentes aleloquímicos,⁶⁶ actuam como filtros de UV,⁶⁷ coloração das flores (contribuem para os tons brilhantes de azul, vermelho e laranja em folhas, flores e frutos) e na defesa das plantas contra insectos e micróbios.⁶⁸ Estes compostos são geralmente considerados como não tóxicos e são conhecidos por manifestarem uma ampla variedade de actividades biológicas benéficas, ou seja, são anti-plaquetários,^{56e} estrogénicos,^{56c} anti-lipoperoxidantes,^{56d} antivirais,^{56f} antifúngicos,⁶⁹ antibacterianos,⁷⁰ anti-isquémicos,⁷¹ antialérgicos, anti-inflamatórios antimicrobianos, actividade citotóxica antitumoral, tratamento de doenças neurodegenerativas e acção vasodilatadora.⁷² Também actuam no sistema gastrointestinal como agentes anti-úlceras, anti-secretório e antidiarréico.⁷³ Os flavonóides também são conhecidos pelos seus efeitos antialérgicos, estes efeitos são em parte atribuídos à influência dos flavonóides sobre a produção de histamina.⁷⁴ Também podem prevenir a catarata diabética por inibir a enzima aldose-reductase óptica.⁷⁵ As acções de alguns flavonóides podem estar relacionadas com a sua capacidade de interagir com o óxido nítrico (NO), que é um mediador de vários sistemas biológicos.⁷⁶ Devido à sua capacidade de estabilizar radicais livres e espécies reactivas de oxigénio, os flavonóides têm sido considerados potentes antioxidantes. Isto deve-se aos grupos hidroxilos ligados ao anel benzénico. A actividade antioxidante

Introdução

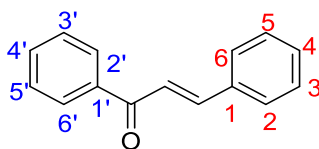
geralmente aumenta com o aumento do número de grupos hidroxílicos e diminui nas glicosilações. Isto porque os flavonóides são doadores de electrões/H+ devido à oxidação dos diversos grupos hidroxílicos presentes na sua estrutura. Outro factor que aumenta o potencial antioxidante dos flavonóides é a presença da estrutura *O*-di-hidróxido no anel B, a presença da ligação dupla 2-3 em conjugação com a função oxo no C4 nos anéis A e C. Estes factores favorecem a deslocalização de electrões nos núcleos aromáticos, permitindo assim a estabilidade da molécula.^{47a, 77}

1.1.6 – Subclasses de flavonóides

Tal como referido anteriormente, os flavonóides são uma classe muito vasta de compostos com muito interesse devido às suas propriedades biológicas. Esta tese irá focar-se apenas nas chalconas, flavonas e flavonóis.

1.1.6.1 – Chalconas

As chalconas são a única família de flavonóide em que não existe o anel C. O nome “chalcona” foi dado por Kostanecki e Tambor.⁷⁸ A estrutura básica de uma chalcona é 1,3-difenil-propenona (**20**), tal como apresentado na Figura 1.25.⁷⁹



20

Figura 1.25 – Estrutura base da chalcona (numeração adoptada pela IUPAC).

Quimicamente as chalconas podem ser classificadas em dois grupos. O primeiro grupo são as chalconas com diferentes hidroxilações. Elas podem ser parcialmente *O*-metiladas e algumas têm substituição prenilo. Podem ocorrer como glicosídeos, mas a variação glicosídica é limitada à glicose, açúcar mais comum. O segundo grupo corresponde às chalconas com estruturas complexas, envolvendo anéis furano ou pirano fundidos quer ao anel A ou B.⁸⁰

Introdução

As chalconas têm uma ocorrência limitada, mas dispersa. São especialmente abundantes em frutas (ex: frutas cítricas, maçãs), vegetais (ex: tomate, cebolinha, rebentos de feijão, batatas), e várias espécies de plantas (ex: alcaçuz), muitos dos quais têm sido usados há séculos na medicina tradicional à base de plantas.⁸¹

Também existem com abundância nas leguminosas. Estão presentes no cerne das árvores ou flores de carqueja, e no *Compositae* onde fornecem a cor amarela, por exemplo, à flor *Coreopsis* (Figura 1.26) e espécies relacionadas. Podem por vezes coocorrer com flavanonas e podem ser acompanhadas por flores com pigmentos amarelos de auronas.⁸²

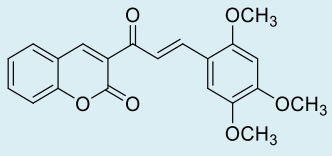
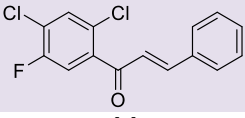
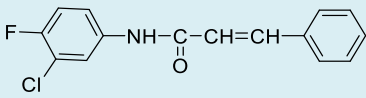
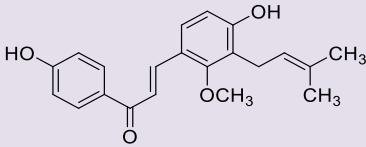
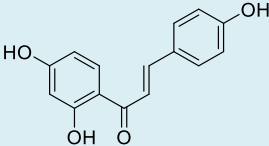
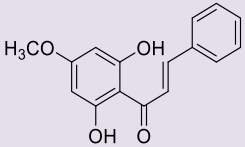
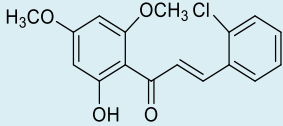
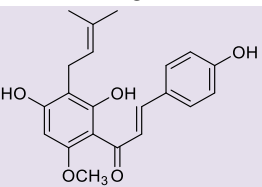


Figura 1.26 – *Coreopsis tinctoria*.

Para além de proporcionar a cor amarela, não se conhecem outras funções nas plantas que possam ser atribuídas às chalconas. As chalconas naturais ou sintéticas são conhecidas por apresentarem um amplo espectro de actividade biológica diferente devido à presença da função carbonilo α , β -insaturado, assim como de anéis aromáticos substituídos que as tornam biologicamente activas.⁸³ Elas exibem actividade antimicrobiana, antibacteriana, antifúngica, anti-malária, anti-VIH, anti-leishmanicida, antituberculose, anticancerígena, entre outros. A Tabela 1.1 apresenta algumas moléculas com as actividades biológicas referidas anteriormente.

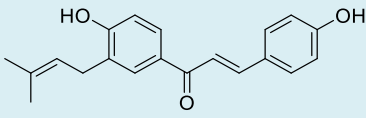
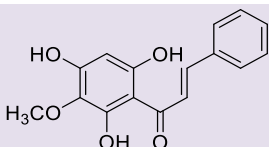
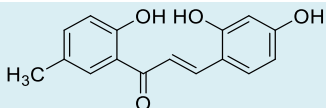
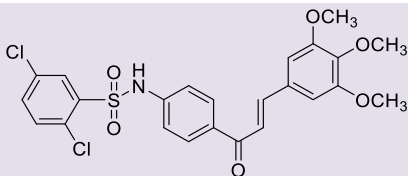
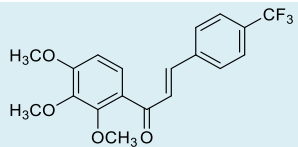
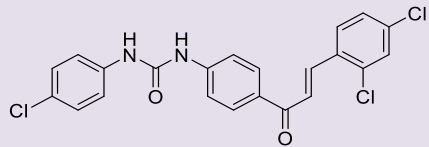
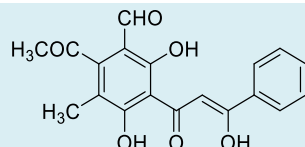
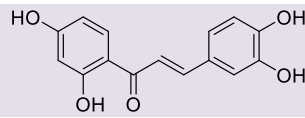
Introdução

Tabela 1.1 – Chalconas com actividade biológica

Estruturas	Actividade biológica/ farmacológica
 <p>43</p>	Prasad e colaboradores sintetizaram o composto 43 que revelou ter actividade antimicrobiana significativa contra o <i>B. subtilis</i> , <i>B. pumilis</i> e <i>E. Cóli</i> quando testado a uma concentração de 1000 ug / ml. ⁸⁴
 <p>44</p>	Karthikeyan e colaboradores sintetizaram o composto 44 que revelou ter actividade antimicrobiana. ⁸⁵
 <p>45</p>	Rao e colaboradores sintetizaram o composto 45 que demonstrou ter actividade antimicrobiana. ⁸⁶
 <p>46</p>	Tsukiyama e colaboradores isolaram o composto 46 da <i>Glycyrrhiza infant</i> que demonstrou ter uma potente actividade antibacteriana. ⁸⁷
 <p>47</p>	Machodo e colaboradores isolaram o composto 47 que demonstrou ter actividade antibacteriana. ⁸⁸
 <p>48</p>	Okunade e colaboradores sintetizaram o composto 48 que tem actividade antibacteriana. ⁸⁹
 <p>49</p>	Boeck e colaboradores demonstraram que o composto 49 tem actividade antifúngica. ⁹⁰
 <p>50</p>	Stevens e colaboradores reportaram que o composto 50 contém actividade antifúngica. ⁹¹

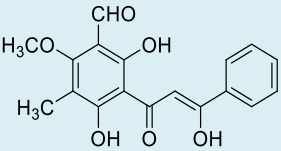
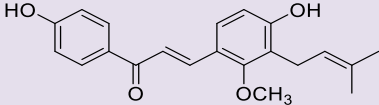
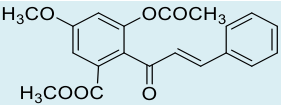
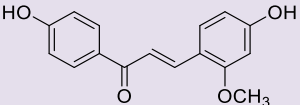
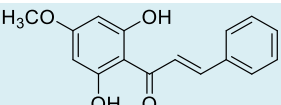
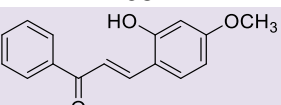
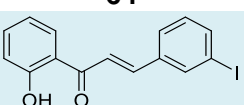
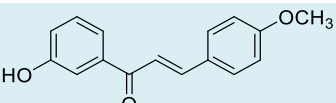
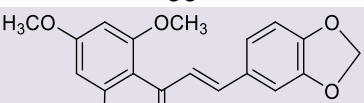
Introdução

Tabela 1.1 – Chalconas com actividade biológica (cont.)

Estruturas	Actividade biológica/ farmacológica
 <p>51</p>	Sohly e colaboradores isolaram o composto 51 das folhas da <i>Malclura tinctoria</i> e demonstraram que tem actividade antifúngica. ⁹²
 <p>52</p>	Stevaz e colaboradores isolaram o composto 52 de um extracto alcoólico de <i>Zuccagnia punctata</i> que exibiu actividade antifúngica. ⁹³
 <p>53</p>	Tsuchiya e colaboradores sintetizaram o composto 53 que exibiu actividade antifúngica. ⁹⁴
 <p>54</p>	Dominguez e colaboradores sintetizaram o composto 54 que demonstrou possuir propriedades anti-maláricas. ⁹⁵
 <p>55</p>	Liu e colaboradores sintetizaram o composto 55 que demonstrou ter propriedades anti-maláricas. ⁹⁶
 <p>56</p>	Dominguez e colaboradores sintetizaram o composto 56 que exibiu propriedades anti-maláricas. ⁹⁷
 <p>57</p>	Wu e colaboradores isolaram o composto 57 que exibiu actividade anti-VIH com um bom índice terapêutico. ⁹⁸
 <p>58</p>	Xiu e colaboradores isolaram o composto 58 que demonstrou possuir actividade anti-VIH. ⁹⁹

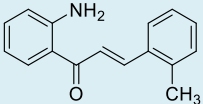
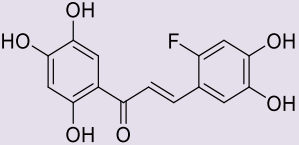
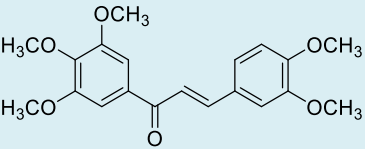
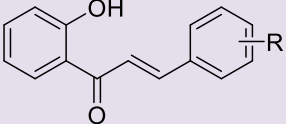
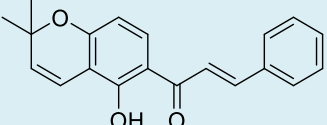
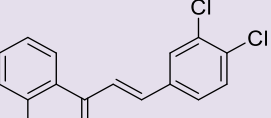
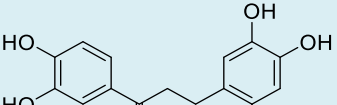
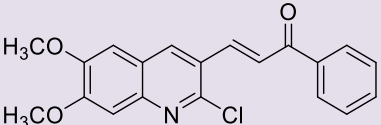
Introdução

Tabela 1.1 – Chalconas com actividade biológica (cont.)

Estruturas	Actividade biológica/ farmacológica
 <p>59</p>	Nakagawa e colaboradores isolaram o composto 59 de género <i>Desmos</i> que apresenta actividade anti-VIH. ¹⁰⁰
 <p>60</p>	Nielson e colaboradores sintetizaram o composto 60 que tem actividade anti-leishmanica. ¹⁰¹
 <p>61</p>	Hermoso e colaboradores sintetizaram o composto 61 que tem actividade anti-leishmanica. ¹⁰²
 <p>62</p>	Zhai e colaboradores sintetizaram o composto 62 que exibiu actividade anti-leishmanica. ¹⁰³
 <p>63</p>	Santos e colaboradores sintetizaram o composto 63 que demonstrou ter actividade significativa anti-leishmanica. ¹⁰⁴
 <p>64</p>	Kumar e colaboradores sintetizaram o composto 64 que exibiu actividade anti-tuberculose. ¹⁰⁵
 <p>65</p>	Lin e colaboradores sintetizaram o composto 65 a partir da 2-hidroxicalcona que exibiu actividade anti-tuberculose. ¹⁰⁶
 <p>66</p>	Kumar e colaboradores sintetizaram o composto 66 que revelou possuir actividade antimicrobacteriana. ¹⁰⁷
 <p>67</p>	Composto 67 isolado da casca do caule de <i>Millettia leucantha</i> que exibiu citotoxicidade moderada. ¹⁰⁸

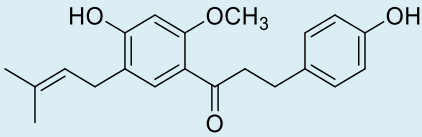
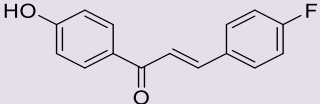
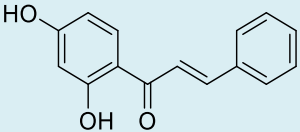
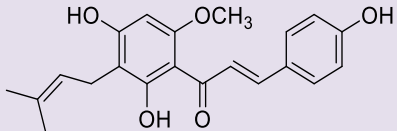
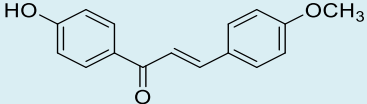
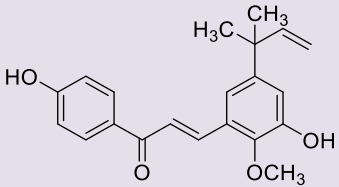
Introdução

Tabela 1.1 – Chalconas com actividade biológica (cont.)

Estruturas	Actividade biológica/ farmacológica
 <p>68</p>	Yi e colaboradores sintetizaram o composto 68 que demonstrou ter actividade anticancerígena. ¹⁰⁹
 <p>69</p>	Sato e colaboradores sintetizaram o composto 69 que exibiu actividade anticancerígena. ¹⁰⁸
 <p>70</p>	Lawrence e colaboradores sintetizaram o composto 70 que possui boa actividade citotóxica. ¹¹⁰
 <p>71</p>	Bombardelli e colaboradores sintetizaram o composto 71 que apresentou actividade antiproliferativa. ¹¹¹
 <p>72</p>	Cunha e colaboradores isolaram o composto 72 das raízes de <i>Lonchocarpus sericeus</i> que demonstrou ter actividade citotóxica. ¹¹²
 <p>73</p>	Shen e colaboradores sintetizaram o composto 73 que revelou ter actividade anti-inflamatória e actividade quimiopreventiva do cancro. ¹¹³
 <p>74</p>	Ito e colaboradores isolaram o composto 74 que revelou ter actividade inibidora da ciclo-oxigenase-2. ¹¹⁴
 <p>75</p>	Herencia e colaboradores sintetizaram o composto 75 que demonstrou ter actividade anti-inflamatória. ¹¹⁵

Introdução

Tabela 1.1 – Chalconas com actividade biológica (cont.)

Estruturas	Actividade biológica/ farmacológica
 76	Zhao e colaboradores isolaram o composto 76 dos frutos de <i>Mallotus philippinensis</i> que revelou ter actividade anti-inflamatória. ¹¹⁶
 77	Hussain e colaboradores sintetizaram o composto 77 que revelou ter actividade anti-inflamatória. ¹¹⁷
 78	Re e colaboradores sintetizaram o composto 78 que demonstrou ter actividade antioxidante. ¹¹⁸
 79	Miranda e colaboradores sintetizaram o composto 79 que demonstrou ter actividade antioxidante. ¹¹⁹
 80	Satyanarayana e colaboradores sintetizaram o composto 80 que demonstrou ter actividade anti-hipoglicémica. ¹²⁰
 81	Barford e colaboradores isolaram o composto 81 das raízes de uma planta chinesa, <i>Glycyrrhizae uralensis</i> , que demonstrou ter propriedades imunossupressoras. ¹²¹

Introdução

Para além da actividade biológica e farmacológica já referida, as chalconas também exibem actividade analgésica,¹²² antitumorais,¹²³ antiviral,¹²⁴ cardiovasculares¹²⁵ e anti-ulcera¹²⁶ como a *sophoradin*, Figura 1.27.

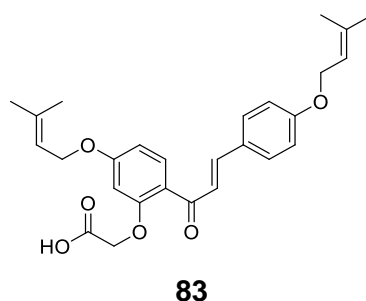
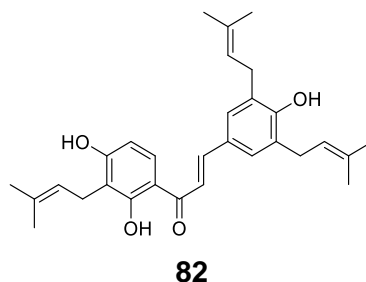


Figura 1.27 – *Sophoradin* (**82**) é um tipo de chalcona¹²⁷ encontrada na *Sophora tonkinensis* (erva medicinal chinesa). A modificação estrutural desta molécula originou a *sofalcone* (**83**),¹²⁸ API de um medicamento oral gastrointestinal (anti-úlceras).

As chalconas são de grande importância biossintética porque são precursores de todas as outras classes de flavonóides, para além disso, podem formar uma ampla gama de dímeros, oligómeros e compostos conjugados de vários tipos.¹²⁹ Nas plantas, as chalconas são convertidas nas correspondentes (2S)-flavanonas, numa reacção estereoespecífica catalisada pela enzima chalcona isomerase. A relação biogenética estrutural entre chalconas e flavanonas explica porque muitas vezes elas podem coocorrer nos produtos naturais. É também a razão pela qual as chalconas, di-hidrochalconas e auronas às vezes são descritas juntamente com flavanonas e di-hidroflavonóis.^{82, 129}

Introdução

1.1.6.2 – Flavonas

As flavonas são uma das classes mais importantes dos flavonóides naturais. Nas plantas geralmente ocorrem como 7-O-glicosídeos com vários açúcares como a glucose, mas também podem estar ligados ao átomo de carbono aromático com outras variedades de açúcares.¹³⁰ Devido ao número elevado de modificações que podem sofrer, tais como: hidroxilação, O-metilação e glicosilação, o número de flavonas que se podem formar é vasto, com mais de 800 compostos isolados até à data.⁷⁹ As flavonas estão largamente distribuídas por toda a planta, nas flores, frutos, caules, folhas e raízes. Já foram isolados a partir de quase todas as frutas e legumes, em alguns alimentos como a maçã a concentração é maior na casca, enquanto que em outros frutos, como os frutos cítricos (laranja), a concentração é maior na polpa.¹³¹

A apigenina (**84**) e a luteolina (**85**) são as flavonas mais abundantes na salsa, aipo e pimenta, Figura 1.28.

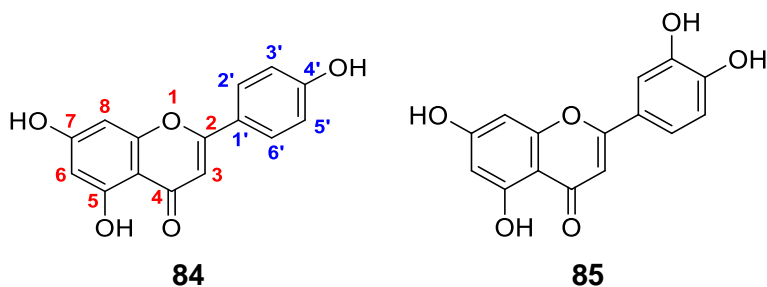


Figura 1.28 – Estrutura química da apigenina (**84**) e luteolina (**85**). Numeração típica das flavonas.

A cebola, casca de maçã, bagas, chá, limão, laranja, azeitonas e pimentão, também são uma boa fonte de flavonas. Estes compostos também são encontrados em muitas plantas, grãos e famílias de herbáceas, ex: apiaceae (ou umbelliferae) *Ammi visnaga* e *Angelica archangelica*¹³² (Figura 1.29).

Introdução



Os frutos da *Ammi visnaga*¹³³ são usados para preparar uma droga para aliviar cólicas renais e alguns distúrbios cardiovasculares.



Radix Angelicae é uma droga clássica do tipo amargo-aromático obtida desta planta. Esta droga é usada como estimulante de apetite, desconforto gástrico como flatulência e enfardamento.

Figura 1.29 – Plantas herbáceas.

As flavonas estão a tornar-se comercialmente muito importantes devido as suas diversas aplicações nas indústrias farmacêuticas e agrícola. Um dos mais importantes benefícios das flavonas glicosiladas (ligada a açúcares) é que estão envolvidas em várias interações das plantas e outros organismos como insectos e micróbios. Por exemplo, em flores de cor azul, as flavonas estão presentes como co-pigmentos com a antocianina delfinidina (**86**), produzindo uma cor azul intensa, actuando na atracção de abelhas para a polinização de plantas, como é o caso desta linda flor de nome esporas, Figura 1.30.¹³⁴

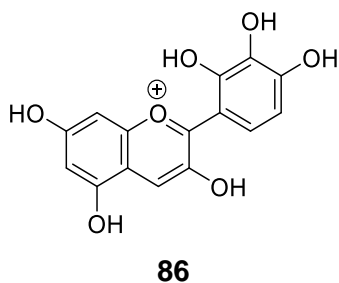


Figura 1.30 – Esporas e estrutura química da delfinidina (**86**).

Introdução

Também são compostos com importância para a indústria de corantes devido ao grande interesse em produzir pigmentos naturais. As flavonas naturais são amarelas, no entanto com a co-pigmentação com outras moléculas podem produzir um conjunto enorme de cores. Também são estáveis, por essa razão não se degradam rapidamente.¹³⁴

Quanto à actividade biológica, a flavona (**87**) provou ser um inibidor potente selectivo da proliferação de células e descobriu-se ser mais eficaz para induzir a apoptose das células do que o conhecido agente anti-tumoral camptotecina (**88**), Figura 1.31.^[54]

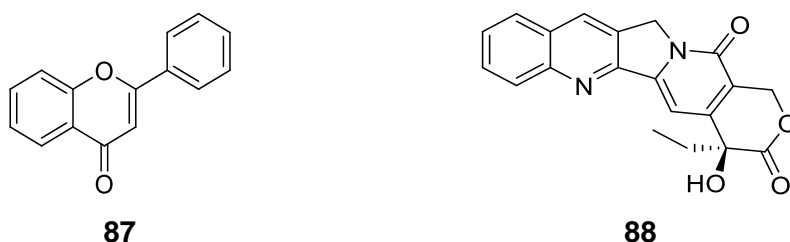
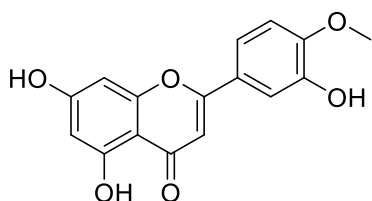


Figura 1.31 – Estrutura química da flavona (**87**) e da camptotecina (**88**).

A apigenina (**84**), flavona comum dietética, também mostrou ser um potente inibidor de proliferação celular. Esta evidência é suportada por estudos que mostram que estes compostos são excelentes captadores de radicais livres.^[54] O estudo destes compostos pode auxiliar no tratamento de doenças mortais do nosso século.

Introdução

A diosmetina (**89**) é uma flavona natural que está presente na *Teucrium gnaphalodes*, uma planta endémica encontrada na península ibérica,¹³⁵ Figura 1.32.

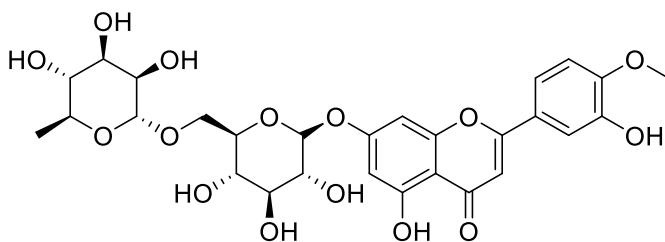


89



Figura 1.32 – Estrutura química da diosmetina (**89**) e a planta de onde pode ser extraída, a *Teucrium gnaphalodes*.¹³⁶

A diosmina (Figura 1.33, **90**) (diosmetina aglicona) é um princípio activo utilizado em fármacos para o tratamento de varizes, petéquias, hemorroidas e alguns outros tratamentos relacionados com a coagulação sanguínea.¹³⁷



90

Figura 1.33 – Estrutura molecular da diosmina (**90**).

Introdução

Um desses fármacos é o Daflon que consiste numa fracção flavonóica purificada e micronizada contendo 90% de diosmina e 10% de flavonóides expressos em hesperidina (**91**), Figura 1.34.¹³⁸

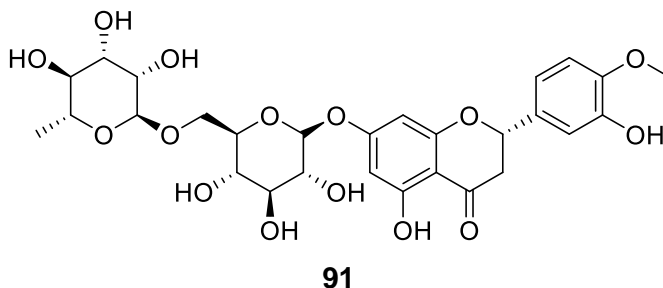


Figura 1.34 – Estrutura molecular da hesperidina.

Outra flavona importante é o clorohidrato de flavoxato (**92**, Figura 1.35). O flavoxato é usado para tratar espasmos da bexiga urinária. Está disponível sob o nome comercial Urispas (Paladin), Genurin (por Recordati, Itália) na Itália e KSA, Uritac pela empresa El Saad na Síria, sob o nome Bladderon por Nippon Shinyaku do Japão, ou Bladuril no Chile.¹³⁹

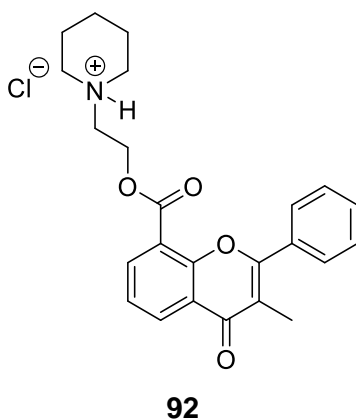


Figura 1.35 – Estrutura química do clorohidrato de flavoxato (**92**).

Introdução

1.1.6.3 – Flavonóis

Os flavonóis são parentes próximos das flavonas, uma das diferenças de estrutura é a presença de um grupo hidroxilo na posição 3 do anel C. Outra diferença é a posição da glicosilação. As flavonas são normalmente 7-glicosídeos enquanto que os flavonóis são geralmente glicosilados na posição 3, e menos frequentemente na posição 7, e raramente nas posições C'-4', C'-3' e C'-5.¹³⁰

Os flavonóis geralmente existem nas plantas floríferas *angiospermas lenhosas* mas também são predominantes em vegetais, frutas e bebidas. As cebolas, bagas, cerejas, brócolos, maçã, toranja, chá e vinho tinto são fontes ricas de flavonóis, tal como quercetina (**93**), tamarixetina (**94**), canferol (**95**) e miricetina (**96**), Figura 1.36.¹⁴⁰

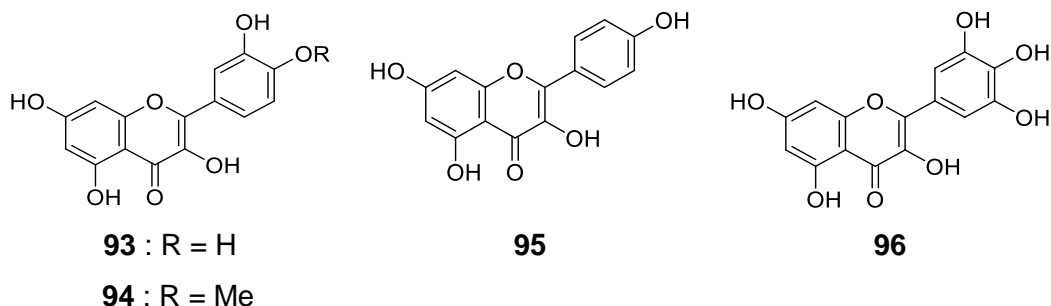


Figura 1.36 – Estruturas de flavonóis comuns.

A quercetina (**93**) é o flavonóide mais abundante na dieta humana e normalmente ocorre como O-glicosídeo, com a D-glucose como o açúcar mais frequente. Foram identificados mais de 170 quercetinas diglicosídicas.¹⁴¹ A quercetina (**93**) e a miricetina (**96**) apresentam actividade antioxidante devido à capacidade de captadora de radicais livres, tal como as flavonas. Isto mostra um significativo potencial dos hidroxiflavonóis para serem utilizados no tratamento de doenças causadas pela acção de radicais livres.¹⁴²

Introdução

Recentemente, Sriram e colaboradores reportaram que a fisetina (**97**; Figura 1.37), agente terapêutico, é usada no tratamento de diabetes *mellitus* numa dose de 10 mg/kg.¹⁴³

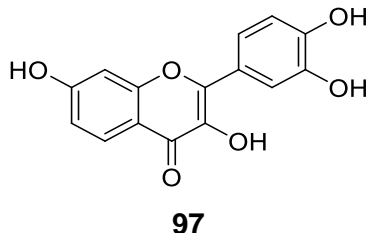


Figura 1.37 – Estrutura molecular da fisetina (**97**).

1.2 – Métodos de síntese

O interesse nas propriedades biológicas de flavonóides resultou num grande esforço para encontrar métodos eficientes para a sua preparação. Estão descritos na literatura vários métodos. Uma vez que o trabalho desta tese irá focar-se nas chalconas, flavonas e flavonóis, apenas esses métodos serão discutidos nos pontos seguintes.

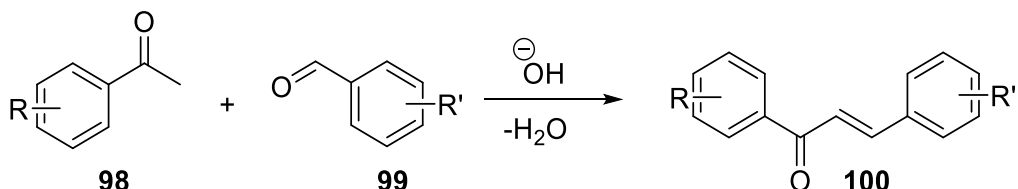
1.2.1 – Chalconas

As 2'-hidroxichalconas são os intermediários mais importantes na síntese de flavonóides,¹⁴⁴ flavonas, flavonóis, 3-hidroxiiflavanonas e auronas. Existem vários métodos para preparar chalconas, tais como a condensação de Claisen-Schmidt, reacção de Heck, reacção de Suzuki-Miyaura, usando um catalisador de base sólida e na presença de agentes de transferência de fase. Estes métodos serão tratados com mais pormenor nos pontos seguintes.

Introdução

1.2.1.1 – Condensação de Claisen-Schmidt

O método de Claisen-Schmidt é o método mais utilizado para preparar chalconas. Este método utiliza quantidades equimolares de acetofenona substituída (**98**) e de aldeído substituído (**99**) na presença de uma solução alcoólica alcalina, Esquema 1.2.¹⁴⁵



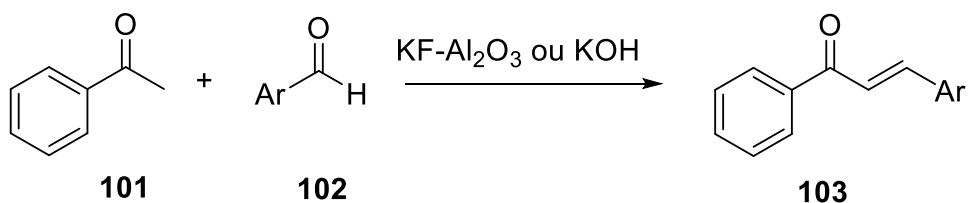
Esquema 1.2 – Síntese de chalconas pelo método de condensação de Claisen-Schmidt.

A reacção é normalmente feita a uma temperatura de aproximadamente 50 °C, durante 12 a 15 horas. Os rendimentos desta reacção variam de 5% a 90%.¹⁴⁶

Vários autores reportaram a reacção de condensação com outros agentes de condensação. Raval e Shah¹⁴⁷ utilizaram oxicloreto de fósforo como agente de condensação para sintetizar chalconas. Kuroda, Matsukuma e Nakamura¹⁴⁸ obtiveram a chalcona condensando a acetofenona derivada do anisol e outro benzeno poli-metoxilado com alguns metoxi-aldeídos na presença de cloreto de alumínio anidro. Szell e Sipos¹⁴⁹ condensaram o 2-hidroxi-5-nitroacetofenona com o benzaldeído usando AlCl_3 anidro. A condensação também foi testada com ácido clorídrico gasoso em acetato de etilo a 0 °C. Este agente de condensação tem a desvantagem de não funcionar em todos os casos. No entanto foi usado extensivamente por Russel e Todd para preparar chalconas.¹⁵⁰ Lyle, Paradis¹⁵¹ e Marathe¹⁵² usaram uma solução metanólica de ácido clorídrico. Foram também testados outros agentes de condensação como: amino-ácidos,¹⁵³ solução aquosa de bórax,¹⁵⁴ trifluoreto de boro,¹⁵⁵ terc-butóxido de magnésio,¹⁵⁶ compostos de organocádmio,¹⁵⁷ acoplamento de Heck entre iodetos de arilo com aril vinil cetonas.¹⁵⁸

Introdução

Li e colaboradores reportaram a síntese de chalconas sob irradiação de ultrassom e na presença dos catalisadores KOH ou KF-Al₂O₃. Os rendimentos obtidos nas reacções catalisadas como o KOH variaram entre 52% e 97% enquanto que as catalisadas por KF-Al₂O₃ variaram entre 83% e 98%, Esquema 1.3.



- a) Ar = 3,4-(OCH₂O)C₆H₃
- b) Ar = 3-O₂NC₆H₄
- c) Ar = 3-ClC₆H₄
- d) Ar = 2,4-Cl₂C₆H₃
- e) Ar = 4-Me₂NC₆H₄
- f) Ar = C₆H₅CH=CH
- g) Ar = 4-ClC₆H₄
- h) Ar = 4-MeOC₆H₄
- i) Ar = 4-MeC₆H₄
- j) Ar = 4-O₂NC₆H₄
- 20) Ar = C₆H₅

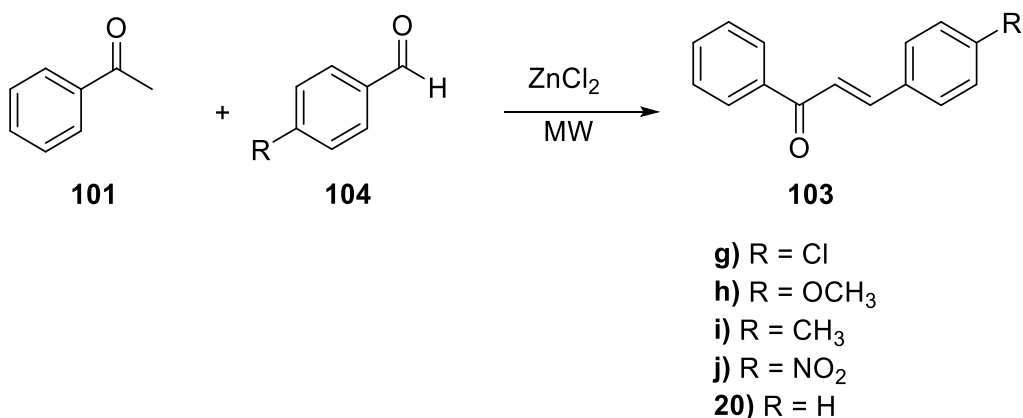
Esquema 1.3 – Síntese de chalconas utilizando irradiação ultrassom.

Foi reportado que este processo tem a vantagem de as reacções se processarem a temperaturas entre 20 °C e 45 °C, dos tempos de reacção serem curtos, dos processos de isolamento serem simples e dos rendimentos serem elevados. No entanto, até à data ainda não foram reportadas reacções de síntese orgânica à escala industrial utilizando irradiação de ultrassom.¹⁵⁹

O microondas é uma técnica recente que tem sido utilizada em reacções de alquilação condensação, substituição, etc.¹⁶⁰ Esta técnica tem vantagens em relação ao método de aquecimento convencional utilizado nas reacções químicas. Reddy e colaboradores reportaram a síntese de chalconas, utilizando quantidades catalíticas de ZnCl₂ sob irradiação de microondas (microondas

Introdução

doméstico; 600 W) e obtiveram rendimentos elevados de 82% a 90% e tempos de reacção muito curtos, de 3 a 5 min, Esquema 1.4.¹⁶¹



Esquema 1.4 – Síntese de chalconas utilizando irradiação microondas.

Tabela 1.2 – Tempos de reacção e rendimentos dos ensaios efectuados

Composto	R	Tempo de reacção (min)	Rend. (%)
103-g	Cl	3	82
103-h	OCH ₃	3	90
103-i	CH ₃	4	87
103-j	NO ₂	5	85
20	H	5	85

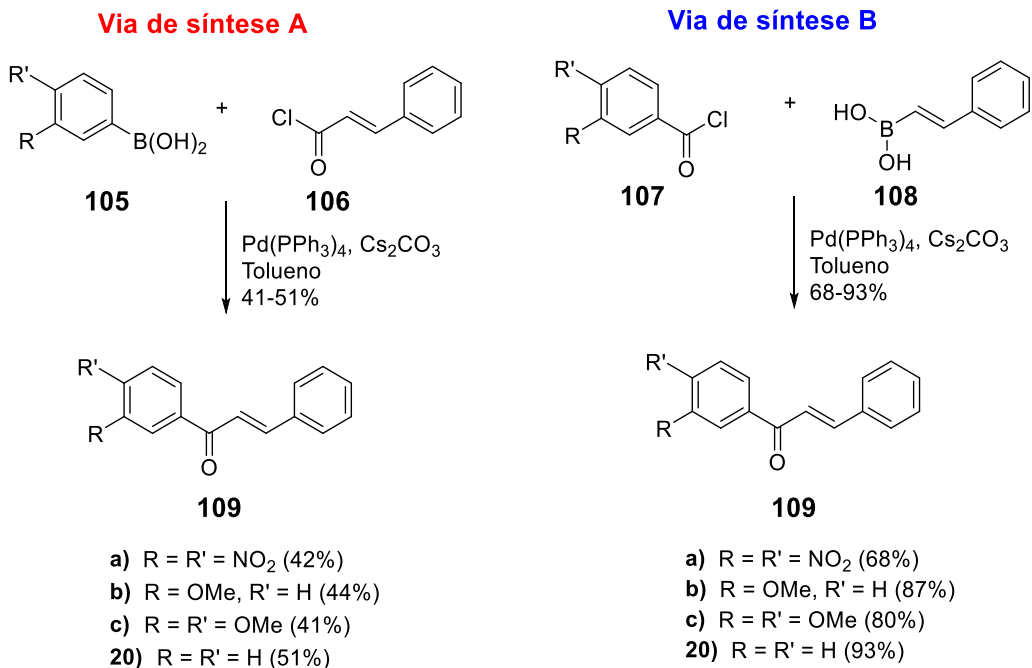
A técnica de microondas é considerada uma tecnologia “limpa”, porque não produz a mesma quantidade de efluentes que os métodos convencionais. Tem tempos de reacção curtos e óptimos rendimentos, tal como no caso da irradiação ultrasson, até à data ainda não foram reportadas reacções de síntese orgânica à escala industrial, apenas é utilizada em processos de secagem.

Introdução

1.2.1.2 – Reacção de Suzuki-Miyaura

Um dos métodos recentemente utilizado, com sucesso, na síntese destes intermediários de flavonóides é o de Suzuki-Miyaura. Ao contrário dos outros métodos que têm sido utilizados na síntese de flavonóides, a reacção de Suzuki-Miyaura emprega geralmente condições mais suaves compatíveis com uma variedade de grupos funcionais. Estas condições permitem a síntese de flavonóides de origem natural e seus derivados a partir de precursores que contêm na sua estrutura substituintes sensíveis.¹⁶² O método tem a vantagem de permitir a síntese de uma série de flavonóides para estudos biológicos por alteração do composto organo-boro utilizado nos últimos passos de síntese.^{162d}¹⁶³ Está descrito na literatura, que este método permite a síntese destes compostos em grande escala, devido à sua estabilidade, disponibilidade comercial de uma vasta gama de ácidos e esteres borônicos, e a facilidade de efectuar o *work-up* da reacção.¹⁶⁴ A síntese de chalconas por reacção de Suzuki-Miyaura foi demonstrada pela primeira vez por Eddarir e colaboradores em 2006.¹⁶⁵ A sua estratégia baseou-se em duas vias de síntese, **A** e **B**. A via de síntese **A**, envolvia o acoplamento de ácidos arilborônicos (**105**) com cloreto cinamoilo (**106**). Usando estes reagentes obtiveram-se rendimentos moderados, 41-51%. Quando se utilizou as condições de Haddach e McCarthy, via de síntese **B**,¹⁶⁶ os rendimentos subiram para 68-93%, Esquema 1.5.

Introdução

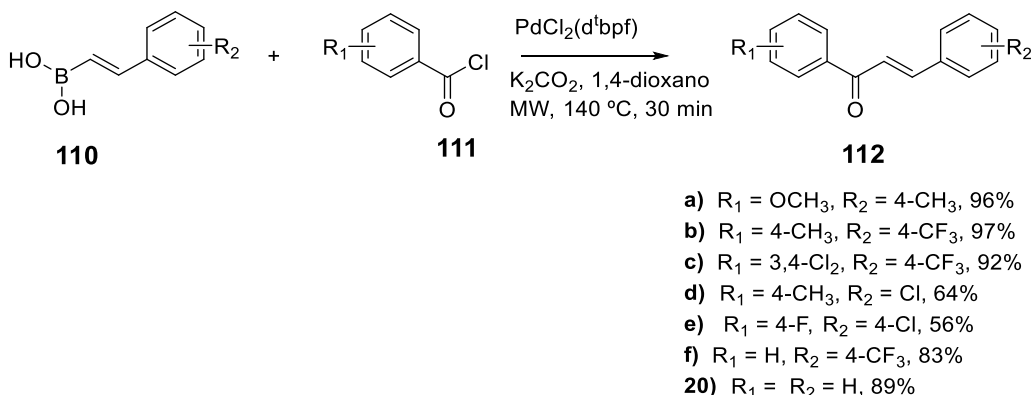


Esquema 1.5 – Síntese de chalconas.¹⁶⁵

Como a maioria das chalconas naturais são oxigenadas nos anéis aromáticos, Eddarir e colaboradores alargaram a via **B** à síntese de chalcona metoxiladas, com bons rendimentos.¹⁶⁵

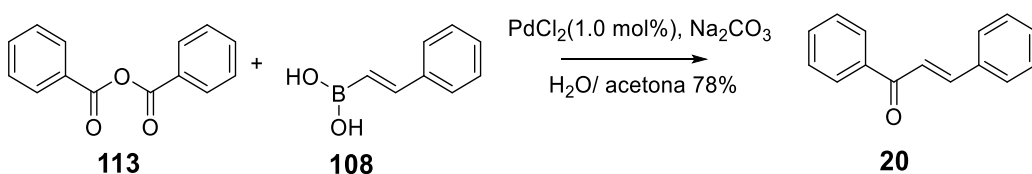
Introdução

Al-Masum e colaboradores usaram uma aproximação semelhante, à descrita anteriormente, para preparar por irradiação de microondas, várias chalconas usando ácidos arilborônicos (**110**) como produto de partida, Esquema 1.6.¹⁶⁷



Esquema 1.6 – Síntese de chalconas por acoplamento de ácido arilborônico **110** com o cloreto de benzoílo **111**.

Em 2008, Xin relatou a síntese de cetonas de arilo por reacção de ácidos arilborônicos com anidrido benzóico. A reacção foi testada com anidrido benzóico e ácido esterilborônico (**108**), na presença de PdCl₂ e Na₂CO₃ em H₂O/acetona numa numa proporção de 1:1. Obteve-se a chalcona com 78% de rendimento, Esquema 1.7.¹⁶⁸



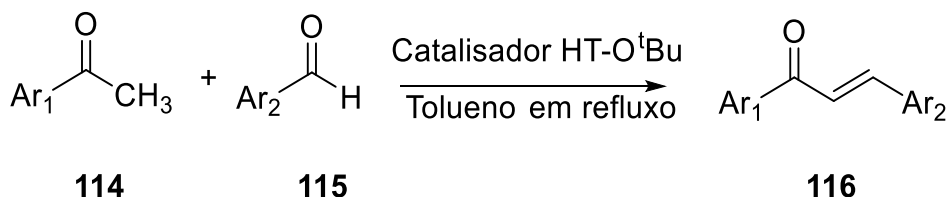
Esquema 1.7 – Síntese da chalcona **20**.¹⁶⁸

No entanto, este método ainda não foi testado para preparar chalconas, com diferentes padrões de substituição, incluindo as de origem natural.

Introdução

1.2.1.3 – Usado um catalisador em base sólida

Kantam e colaboradores introduziram um novo catalisador Mg-Al-O^tBu *hydrotalcite* (HT-O^tBu), para a síntese de chalconas, Esquema 1.8.



Esquema 1.8 – Síntese de chalconas na presença de HT-O^tBu.

Tabela 1.3 – Tempos de reacção e rendimentos dos ensaios efectuados

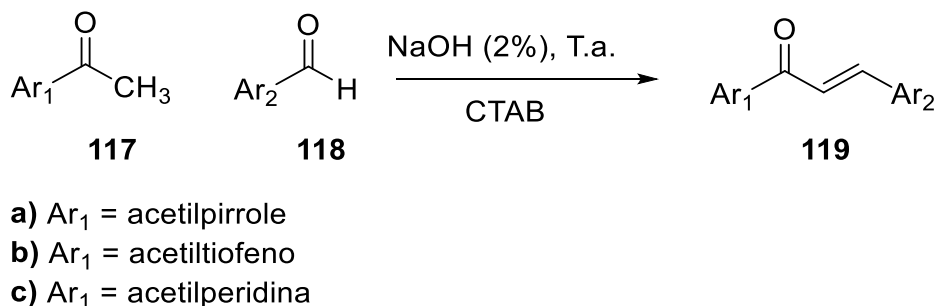
Composto	Ar ₁	Ar ₂	Tempo de reacção (h)	Rend. (%)
20	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	3.5	90
103-a	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	2.0	87
103-b	C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄	2.0	91
103-c	C ₆ H ₅	4-MeC ₆ H ₄	2.0	85
116-a	C ₆ H ₅	C ₄ H ₃ N	8.0	77
116-b	C ₆ H ₅	C ₈ H ₈	5.0	88
116-c	4-OMeC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	1.5	92
116-d	C ₄ H ₃ O	C ₆ H ₅	1.0	92
116-e	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	5.0	90
116-f	4-OMeC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	1.5	91
116-g	3-BrC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	2.0	93
116-h	4-OphC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	2.0	91

As vantagens deste catalisador sobre os outros são os rendimentos elevados e rapidez das reacções. As outras vantagens reportadas são a ausência de produtos secundários formados por condensação aldólica, a possibilidade de reciclar o catalisador através de um processo simples e a possível reutilização do catalisador pelo menos 3 vezes.¹⁶⁹

Introdução

1.2.1.4 – Na presença de agentes de transferência de fase

Basaif e colaboradores propuseram uma síntese estereoselectiva das chalconas em água. Obtiveram-se rendimentos excelentes na presença de agentes de transferência de fase (PTC) como o CTAB, Esquema 1.9.



Esquema 1.9 – Síntese de chalconas na presença de CTAB.

De acordo com os autores este método tem tempos de reacção muito curtos, é seguro e simples, utiliza temperaturas baixas, não tem reacções secundárias, tem um *work-up* fácil, rendimentos elevados, origina produtos estereoselectivos, é barato e amigo do ambiente.¹⁷⁰

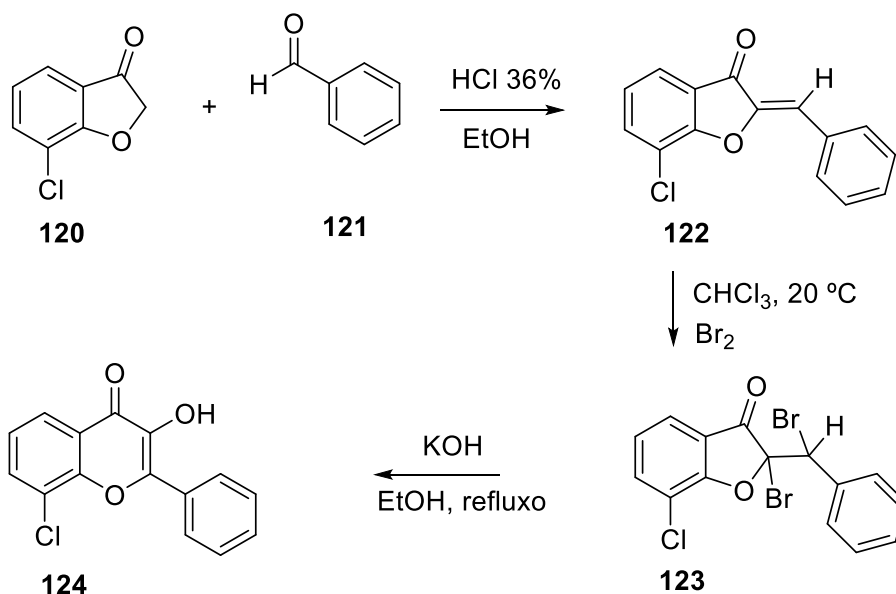
Introdução

1.2.2 – Flavonas

A maior parte das sínteses actuais de flavonóides baseiam-se no trabalho pioneiro de Robinson¹⁷¹ e Venkataraman.¹⁷² Apesar do número de passos envolvidos em ambos os métodos, continuam a ser os métodos mais utilizados para preparar flavonas. Todos estes métodos envolvem a formação de um intermediário β -dicetona, obtida através da reacção de acilação catalisada por uma base, seguindo-se a ciclodesidratação catalisada por um ácido.

1.2.2.1 – Método de Auwers

Os flavonóis podem ser preparados pelo método de Auwers. O método consiste na formação de um flavonol a partir de uma cumarona. Esta reacção foi reportada pela primeira vez por Karl von Auwers em 1908, Esquema 1.10.



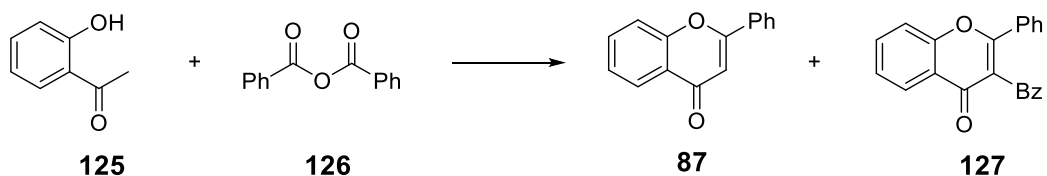
Esquema 1.10 – Síntese de flavonóis pelo método de Auwers.

O primeiro passo consiste na condensação da 3-oxipentanona (120) com o benzaldeído (121) originando a *o*-hidroxiaurona (122). A bromação do grupo alceno da *o*-hidroxiaurona (122) origina um aducto dibromado (123) que rearranja na presença de hidróxido de potássio dando origem à flavona (124). A reacção segue o esquema apresentado acima.¹⁷³

Introdução

1.2.2.2 – Método de Allan-Robinson

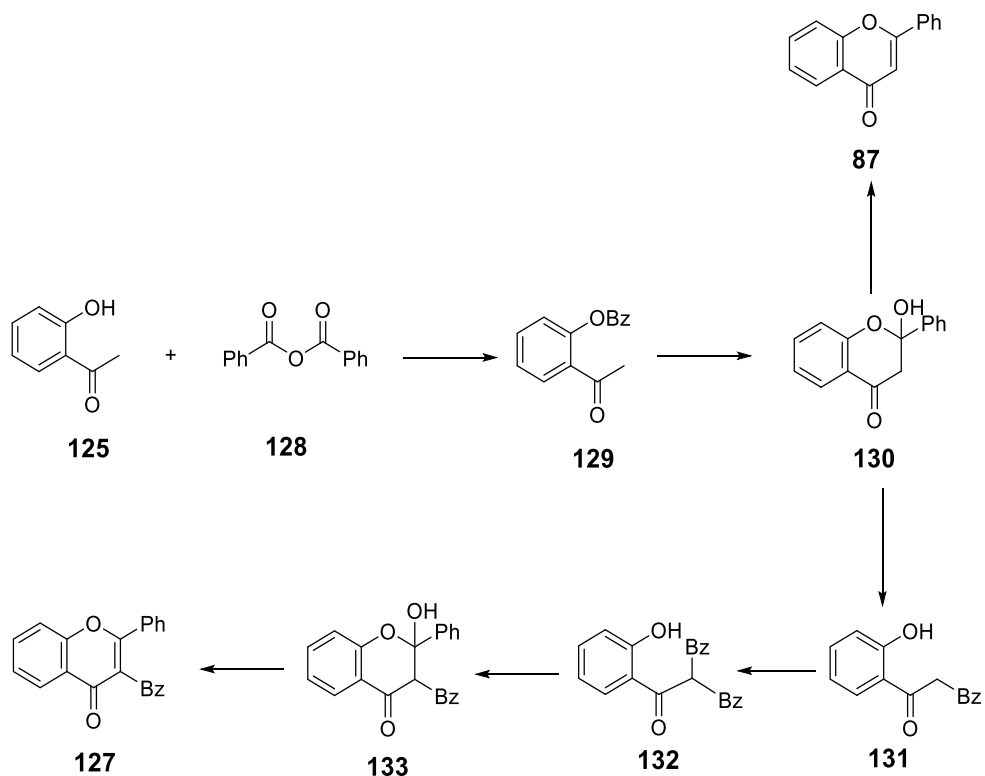
O método de Allan-Robinson consiste na formação de uma flavona por reacção de uma o-hidroxiacetofenona com anidridos aromáticos e sais de sódio de ácidos arílicos utilizados nos anidridos, Esquema 1.11.^{171, 174}



Esquema 1.11 – Síntese de flavonas **127** pelo método de Allan-Robinson.

A formação destes produtos foi explicada por meio da formação de um intermediário hemiacetal **130**. O hemiacetal **130**, sob condições básicas origina a flavona **87**, mas o hemiacetal **130** também se pode abrir para formar o composto **131**, que contém um próton ácido e que é posteriormente removido. O intermediário assim formado, reage com o anidrido formando a tricetona **132** que cicliza e forma o hemiacetal **133**, que sofre desidratação originando a 3-benzoylflavona (**127**), Esquema 1.12.

Introdução



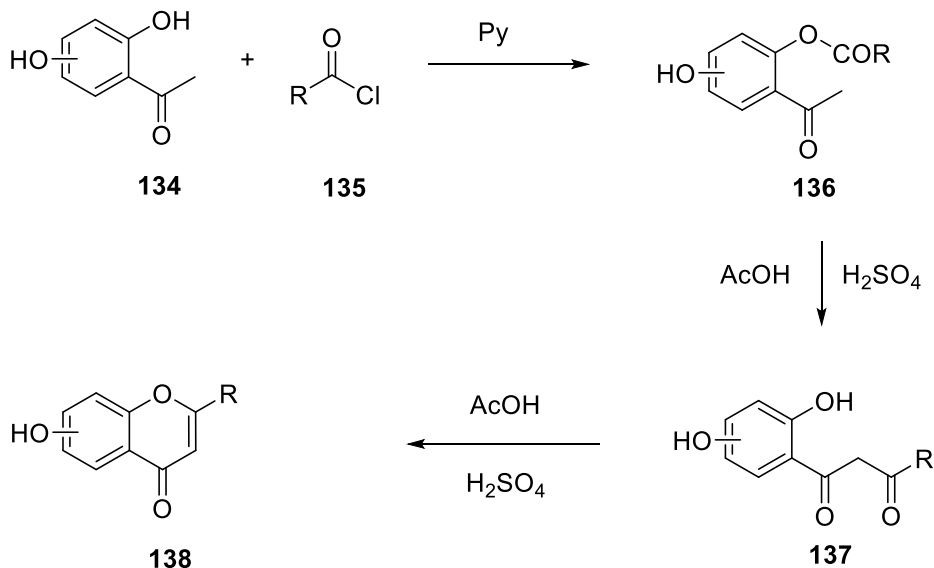
Esquema 1.12 – Formação da flavona e da 3-benzoilflavona.¹⁷⁵

Este processo é pouco selectivo, origina uma mistura complexa de produtos sendo o produto maioritário a 3-benzoilflavona e por consequência as flavonas desejadas são obtidas com baixo rendimento.¹⁷⁵⁻¹⁷⁶ A formação da 3-benzoilflavona foi evitada aquecendo o composto **129** em glicerol anidro.¹⁷⁶

Introdução

1.2.2.3 – Método de Baker-Venkataraman

O método de síntese mais utilizado para preparar flavonas é o processo de Baker-Venkataraman, Esquema 1.13.



Esquema 1.13 – Síntese de flavonas pelo método de Baker-Venkataraman.

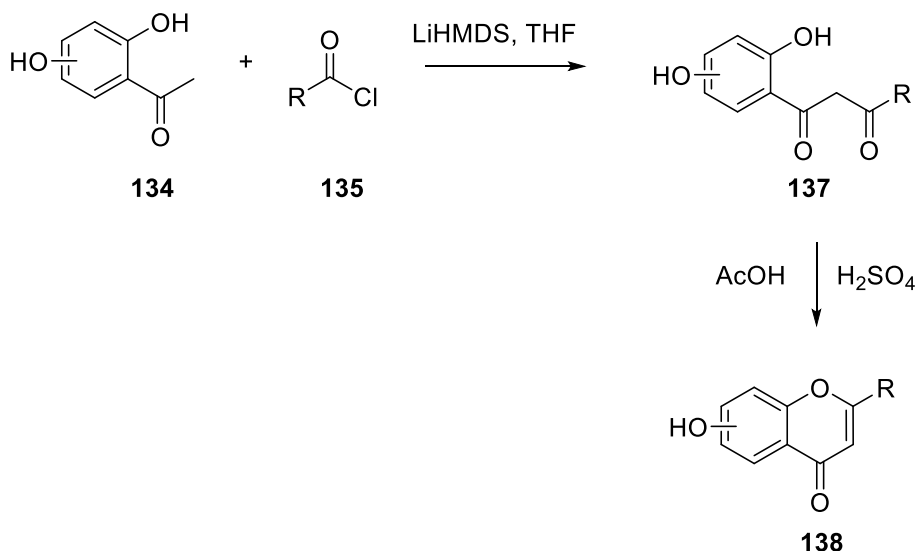
Neste processo, a hidroxiacetofenona (**134**) reage com o cloreto ácido (**135**) para formar o éster de benzoílo (**136**), que por tratamento com base, induz a condensação intramolecular de Claisen, resultando na 1,3-dicetona (**137**) que por ciclização origina a flavona desejada (**138**).^{172, 177}

No entanto, a abordagem de Baker-Venkataraman convencional não era adequada para a síntese de grandes quantidades de flavonas devido aos baixos rendimentos obtidos nos passos de benzoilação e de condensação de Claisen.

Mais tarde, Ares e colaboradores, reportaram uma versão modificada de Baker-Venkataraman onde utilizaram o terc-butóxido como mediador do passo de formação do intermediário dicetona.¹⁷⁸

Cushman e Nagarathnam modificaram ainda mais o processo de síntese do intermediário dicetona (**137**), Esquema 1.14.

Introdução



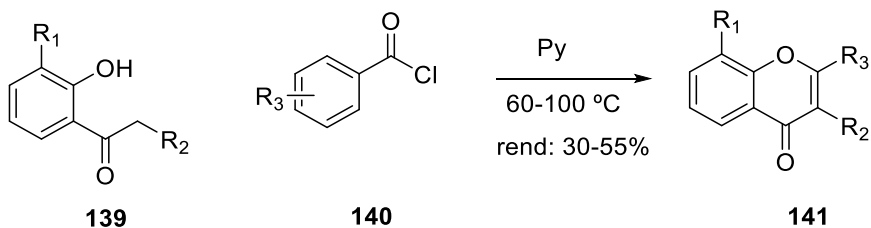
Esquema 1.14 – Síntese de flavonas pelo método de Cushman e Nagarathnam.

Neste caso a dicetona (**137**) é preparada num único passo. A 1,3-dicetona (**137**) é preparada directamente por reacção da acetofenona (**134**) com o cloreto de benzoílo (**135**), na presença de LiHMDS a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.¹⁷⁹ Este método não envolve o rearranjo de Baker-Venkataraman, em vez disso envolve polianiões litiados para formar β -dicetonas directamente. Este método evita a formação de 3-aroilflavonas e não necessita de protecção dos grupos fenólicos. Esta reacção não é economicamente viável devido ao custo do LiHMDS e devido ao facto de a reacção se processar em condições criogénicas.

Foram ainda testados outros reagentes para a ciclização de dicetonas, tais como: KOH,¹⁸⁰ K₂CO₃,¹⁸¹ NaOH,¹⁸² NaH,¹⁸³ LDA, com sílicagel,¹⁸⁴ electrólise,¹⁸⁵ halogenetos de Ni/ Zn/ K,¹⁸⁶ e outros.¹⁸⁷

Riva e colaboradores descobriram que aquecendo as acetofenonas (**139**) e uma quantidade equimolar de cloreto de acilo (**140**) na presença de 2 equivalentes de DBU em piridina anidra obtinham a flavona (**141**) correspondente com rendimentos razoáveis (30-55%), Esquema 1.15.¹⁸⁸

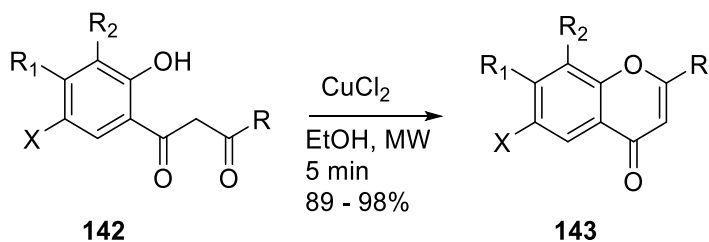
Introdução



- a) R₁ = éster ou olefina
- b) R₂ = CH₃ ou H
- c) R₃ = alifático ou aromático

Esquema 1.15 – Síntese de flavonas pelo método de Riva e colaboradores.

Estão descritos na literatura vários métodos de preparação de flavonas e isoflavonas utilizando a irradiação de microondas, como exemplo apresentam-se as flavonas e cromonas preparadas por Kabalka e colaboradores,^{72a} Esquema 1.16.



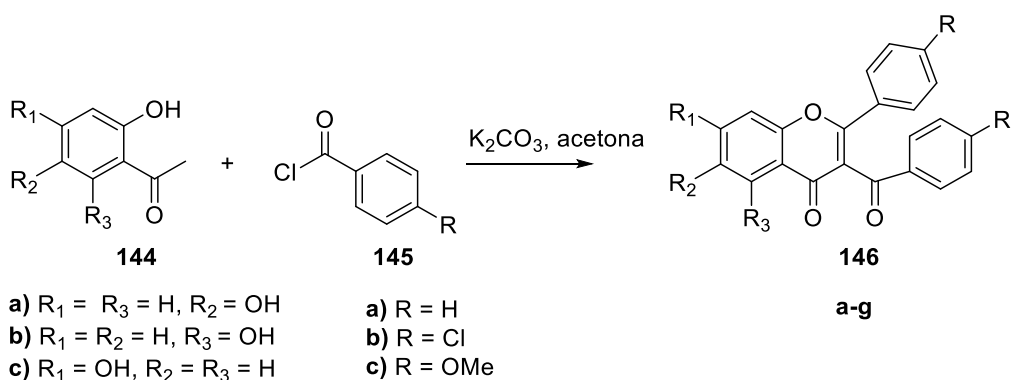
- X = Br, Cl, CH₃, OH
R = Ar, CH₃, CF₃; R₁ = CH₃, OH; R₂ = OH

Esquema 1.16 – Síntese de flavonas e cromonas utilizando a irradiação microondas.

Introdução

1.2.2.4 – Método de Ganguly

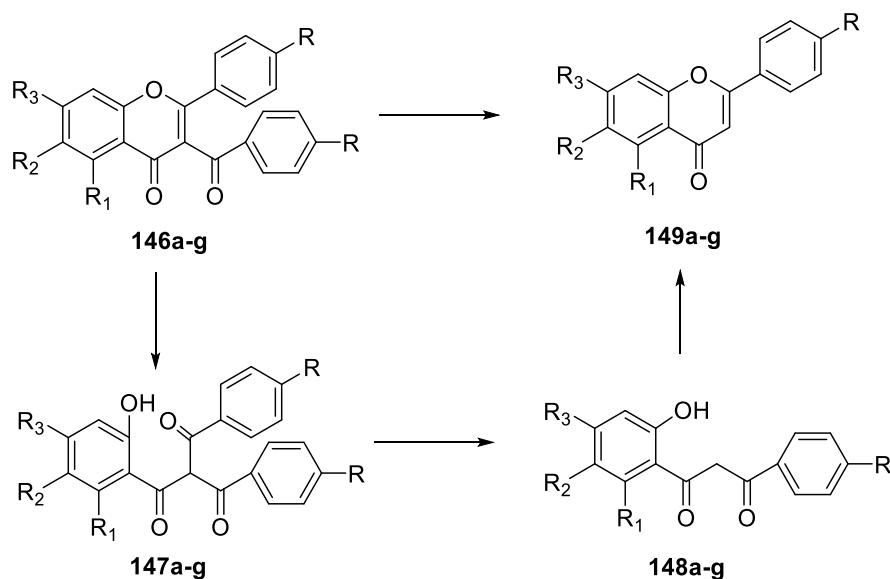
Ganguly e colaboradores reportaram que 3-aroilflavonas (**146**) são intermediários versáteis, e que podem ser utilizados na síntese de flavonas substituídas. A via de síntese consiste na formação 3-arilflavona (**146**), que por aquecimento a refluxo em condições alcalinas, origina a clivagem do grupo aril dando origem à flavona correspondente.¹⁸⁹ Neste procedimento composto como o 2',5'-di-hidroxiacetofenona (**144-b**) e 2',4'-di-hidroxiacetofenona (**144-c**) são aquecidos com o cloreto de acilo (**145**) na presença de DBU e piridina. Os intermediários obtidos são posteriormente tratados com uma solução aquosa a 5% de K_2CO_3 dando origem às respectivas flavonas **149a-g**, Esquema 1.17.¹⁹⁰



Esquema 1.17 – Síntese de flavonas pelo método de Ganguly.

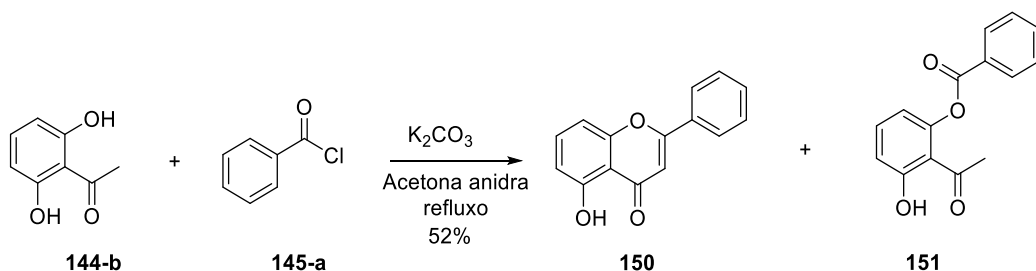
Introdução

Apesar das tricetonas **147a-g** nunca terem sido isoladas, é possível que as mesmas sejam geradas a partir das 3-aroilflavonas **146a-g** e que tenham sido convertidas nas respectivas dicetonas **148a-g**, tal como acontece na reacção de Baker-Venkataraman para a formação de intermediários, seguindo-se a ciclização para formar as flavonas **149a-g**, Esquema 1.18.¹⁹¹



Esquema 1.18 – Formação de flavonas.

Boumendjel e colaboradores aqueceram a 2',6'-di-hidroxiacetofenona (**144-b**) com 1 equivalente de cloreto de benzoilo (**145-a**) na presença de carbonato de potássio em acetona anidra e obtiveram a 5-hidroxi-flavona (**150**), com uma pequena quantidade de éster fenólico (**151**) correspondente, Esquema 1.19.¹⁸¹

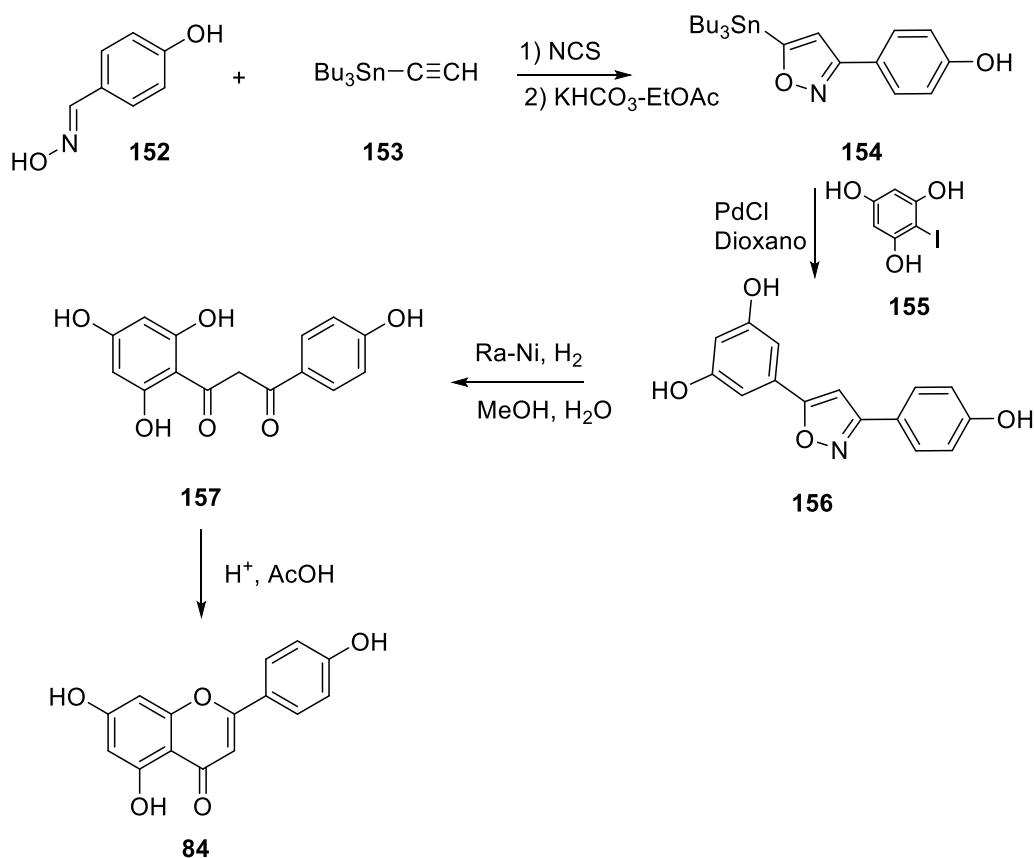


Esquema 1.19 – Síntese da 5-hidroxi-flavona (**150**).

Introdução

1.2.2.5 – Via isoxazole

Gothelf e colaboradores reportaram um método único para preparar dicetonas via um intermediário isoxazole, Esquema 1.20.¹⁹²



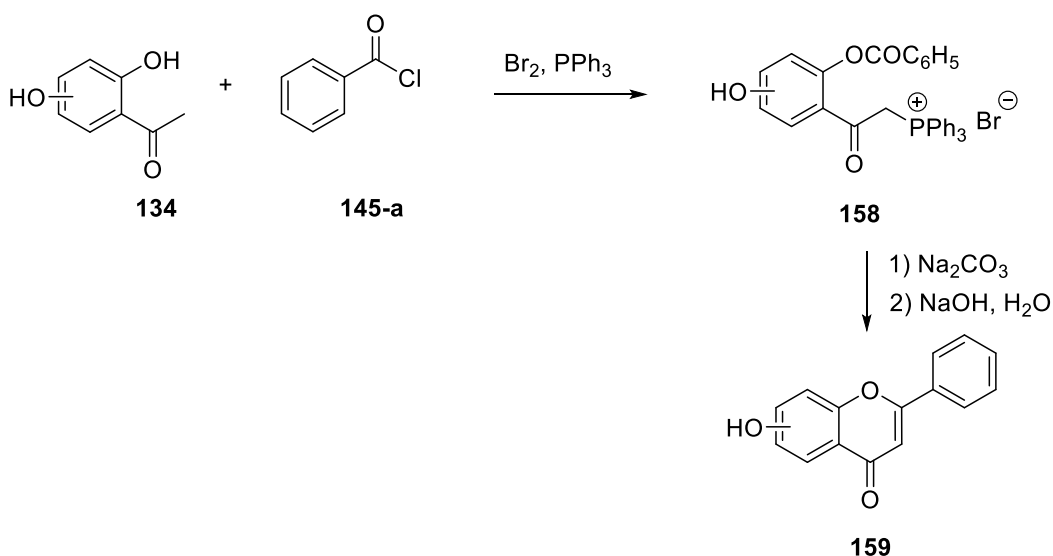
Esquema 1.20 – Síntese da flavona 84 via isoxazole.

O composto **154** é obtido por reação do composto **152** com o **153**. O acoplamento de Heck entre o composto **154** e o iodofloroglucinol **155** origina o isoxazole **156** que por hidrogenação dá origem à dicetona **157**, que ao ciclar origina a flavona **84**. Este processo não é economicamente viável devido ao número de passos que tem.

Introdução

1.2.2.6 – Método intramolecular de Wittig

As flavonas também podem ser preparadas usando o método de reacção intramolecular de Wittig, em que a acetofenona **134** reage com cloreto de benzoilo **145-a**, e que por tratamento com bromo e trifetilfosfina produz o sal de trifetilfosfónio **158**. O tratamento da mistura com carbonato de sódio, seguido de hidrólise com hidróxido de sódio origina a flavona **159**. Este método evita a formação de 3-aroilflavonas. Apesar de todas as vantagens descritas, envolve um maior número de passos, o que tal como referido inúmeras vezes, não é economicamente viável, Esquema 1.21.¹⁹³



Esquema 1.21 – Síntese de flavonas pelo método intramolecular Wittig.

Introdução

1.2.2.7 – Método Vilsmeier-Haack

Su, Zhu e Li prepararam flavonas a partir dicetonas com BTC em diclorometano e a 0 °C. A reacção é rápida, menos de 1 hora, e os rendimentos obtidos são bastante bons, Esquema 1.22.¹⁹⁴



Esquema 1.22 – Síntese de flavonas na presença de BTC.

O BTC (bis-(triclorometil)carbonato (trifosgénio), $C_3Cl_6O_3$), **162** Figura 1.38, é um composto químico que é utilizado como um substituto mais seguro que o fosgénio, porque é um sólido cristalino, em oposição ao fosgénio que é um gás, e tem a vantagem de ser comercializado em grande escala por um preço acessível. No entanto a toxicidade do trifosgénio é a mesma que a do fosgénio, uma vez que se decompõe durante o aquecimento, na reacção com nucleófilos ou na presença de vestígios de humidade. Este reagente pode ser manuseado com segurança desde que se tomem as mesmas precauções para manusear o fosgénio, caso contrário é um reagente a evitar.¹⁹⁵

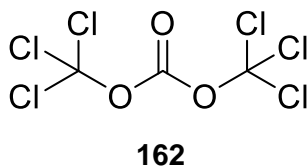


Figura 1.38 – Estrutura molecular do BTC.

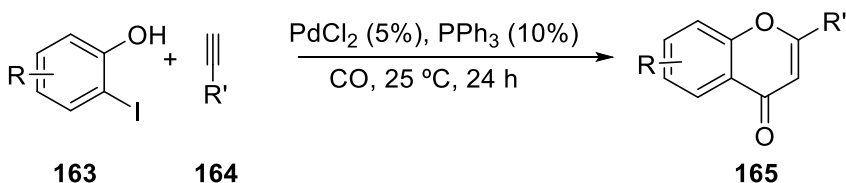
A seguir apresentam-se alguns reagentes que podem ser utilizados para efectuar o passo de ciclização/desidratação da dicetona para obter a flavona: *Amberlyst* 15,¹⁹⁶ $Co^{III}(\text{sulfur})OH$,¹⁹⁷ $FeCl_3$,¹⁹⁸ $Br_2/CHCl_3$,¹⁹⁹ $EtOH/HCl$,²⁰⁰ argila,²⁰¹ e $NaOAc/AcOH$,²⁰² H_2SO_4 sob irradiação de microondas,²⁰³ HPA,²⁰⁴ líquido iónico

Introdução

[EtNH₃]NO₃,²⁰⁵ HCl,²⁰⁶ HBr ou HI,²⁰⁷ catalisadores como NaHSO₄/SiO₂,²⁰⁸ H₃PMo₁₂.nH₂O/SiO₂, resina não aquosa de troca catiónica,^[11] ou contendo ácidos trifluorometanosulfónicos.²⁰⁹ Os métodos referidos requerem temperaturas elevadas para que a reacção fique completa. Outros métodos incluem o Br₂ ou I₂ sob condições de irradiação,²¹⁰ e CuCl₂.²¹¹

1.2.2.8 – Acoplamento de Sonogashira

O acoplamento de Sonogashira consiste na reacção entre derivados *o*-iodofenol **163** com acetilenos terminais **164** seguido por ciclização intramolecular. A reacção processa-se num único passo com rendimentos que variam entre 35 % a 95 %, Esquema 1.23.²¹²

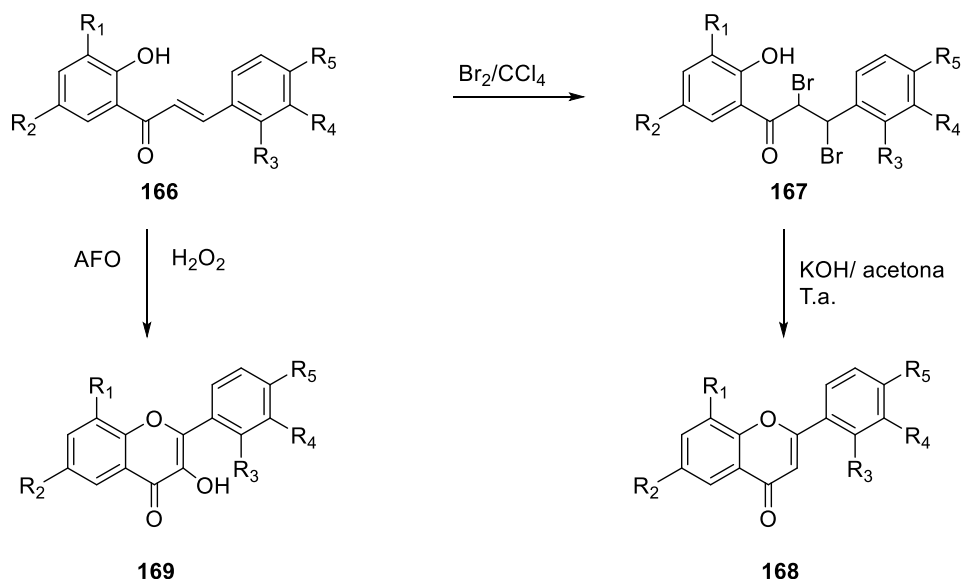


Esquema 1.23 – Síntese de flavonas pelo acoplamento de Sonogashira.

Introdução

1.2.2.9 – Ciclização de chalconas

Um dos primeiros métodos reportados para obter flavonas a partir de chalconas, consiste na bromação da chalcona **166**, obtendo-se o composto **167** que por tratamento com o hidróxido de potássio origina a flavona **168**.²¹³ Se a chalcona **166** for sujeita à reacção de Algar Flynn Oyamada (AFO),²¹⁴ oxidação com peróxido de hidrogénio alcalino, obtém-se o flavonóide correspondente **169**, tal como apresentado no Esquema 1.24.

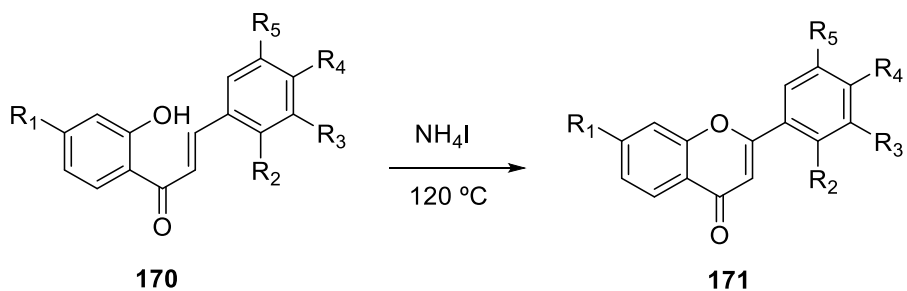


Esquema 1.24 – Ciclização de chalconas.

Estão descritos outros métodos para efectuar a ciclização oxidativa das 2'-hidroxichalconas para obter flavonas tais como: utilização de ácidos, bases,²¹⁵ sílica,²¹⁶ luz,²¹⁷ sais de paládio,²¹⁸ ou platina,²¹⁹ calor, electrólise,²²⁰ e cloreto de níquel/zinco/reagentes de iodeto de potássio,²²¹ SeO_2 -pentan-1-ol, Pd-C/vácuo,²²² I_2 -DMSO,²²³ SeO_2 -DMSO,²²⁴ 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ)-dioxano,²²⁵ NaIO_4 -DMSO,²²⁶ peróxido de Ni-dioxano,²²⁷ H_2O_2 -NaOH,²²⁸ Dowex-2-propanol,²²⁹ SeO_2 -dioxane,²³⁰ SeO_2 -3-metil-1-butanol (álcool isoamílico),²³¹ Br_2 -NaOH,²³² $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ²³³ e I_2 -trietileno glicol,²³⁴ SOCl_2 como alternativa ao HCl gasoso.²³⁵

Introdução

Kulkarni e colaboradores prepararam algumas flavonas **171** por ciclização oxidativa de 2'-hidroxichalconas **170** usando iodeto de amônio, Esquema 1.25, uma alternativa mais segura ao iodo molecular (altamente corrosivo, tóxico e dispendioso).²³⁶



Esquema 1.25 – Síntese de flavonas *via* ciclização oxidativa, na presença de NH₄I.

Introdução

1.3 – Objectivo da tese

Considerando o elevado número de doenças sem cura ou tratamentos pouco eficazes, torna-se cada vez mais urgente descobrir novas moléculas para testar em diversas patologias. Por mais remota que seja a possibilidade de existir um API entre o pequeno grupo de moléculas seleccionadas, uma vez que está referido na literatura que de 30 000 moléculas sintetizadas apenas uma chega ao fim do processo, a verdade é que o oceano é formado por gotas, e todas as gotas contam, porque uma delas é a solução para um determinado problema. Para um químico que trabalha nesta área, não existe maior motivação do que contribuir para esta causa e maior satisfação do que ser o responsável por essa “gota”.

Assim, o objectivo deste trabalho é preparar compostos novos (nafto-chalconas, nafto-flavonas e nafto-flavonóis) com potencial terapêutico. Os compostos seleccionados são compostos híbridos nafto-flavonóides. Esta combinação foi escolhida com base nas propriedades atribuídas aos flavonóides, já referidas, e ao naftaleno. O naftaleno foi identificado como pertencente a uma nova série de agentes antimicrobianos potentes e eficazes contra uma ampla gama de patógenos humanos. Eles ocupam um lugar central entre compostos medicinalmente importantes devido às suas diversas e interessantes propriedades antibióticas com toxicidade mínima.²³⁷

Durante a síntese dos referidos compostos, serão aplicados os conhecimentos da química de desenvolvimento de processos que consiste na avaliação dos métodos de síntese existentes na literatura, tendo em conta, a sua eventual manufactura à escala industrial, isto é, seguindo os requisitos necessários para a produção em grande escala, requisitos já referidos anteriormente. Os processos deverão ser escaláveis e reproduzíveis. Uma vez definido o processo de síntese, devem desenhar-se os respectivos diagramas de processo, que incluem e descrevem esquematicamente o equipamento industrial a utilizar na fabricação, bem como o fluxo dos reagentes e produtos.

Introdução

Finalmente, analisar os compostos quanto à sua actividade biológica. Tratando-se de processos industriais, a propriedade intelectual é muito importante, não podendo infringir nenhuma patente em vigor e proteger por patente tudo que seja novo e importante.

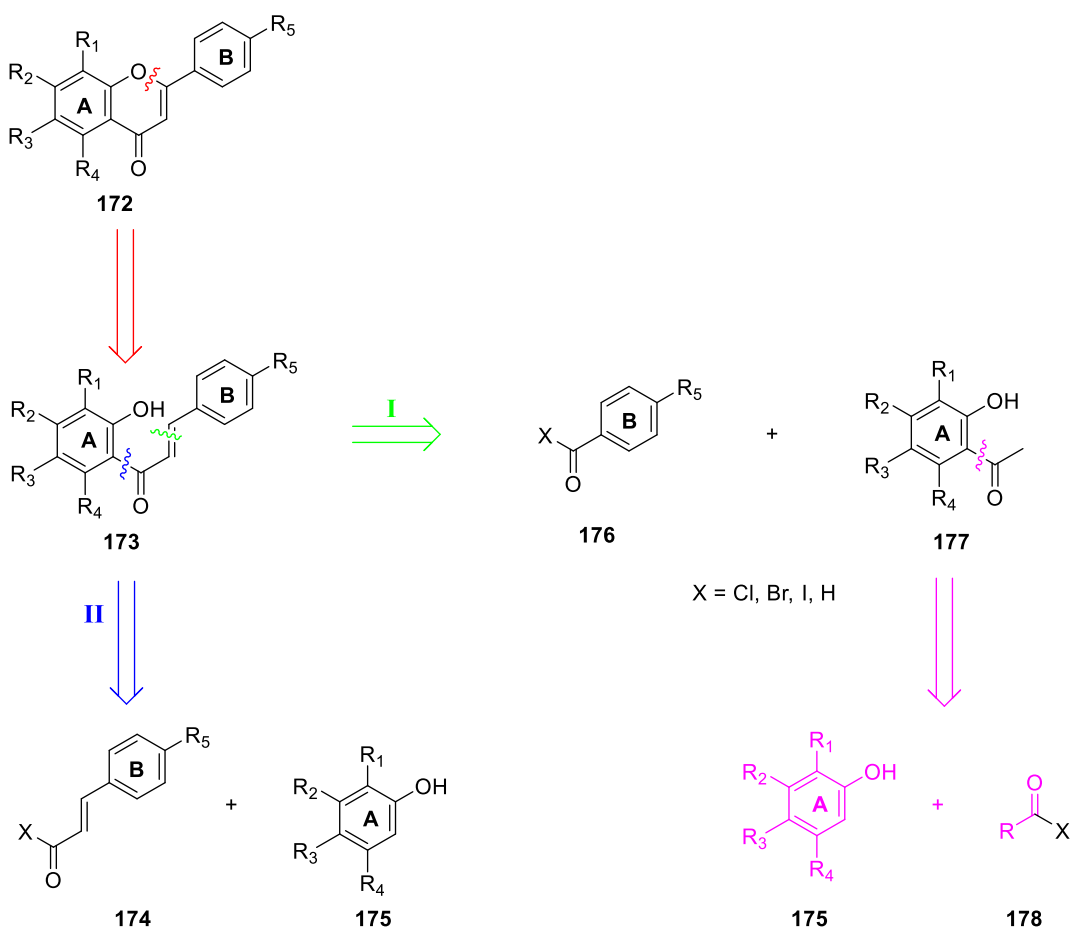
2 – Resultados experimentais

Resultados experimentais

2.1 – Análise retró sintética

Tal como referido anteriormente, pretende-se preparar nafto-flavónoides, mais especificamente nafto-chalconas, nafto-flavonas e nafto-flavonóis.

Recorreu-se à análise retró sintética da flavona (molécula alvo), por ser uma molécula estruturalmente semelhante à nafto-flavona, com o objectivo de obter uma sequência de estruturas progressivamente mais simples que permitam confirmar as vias de síntese já existentes ou desenhar novas vias de síntese. O Esquema 2.1 apresenta a análise retró sintética obtida.



Esquema 2.1 – Análise retró sintética da flavona.

Resultados experimentais

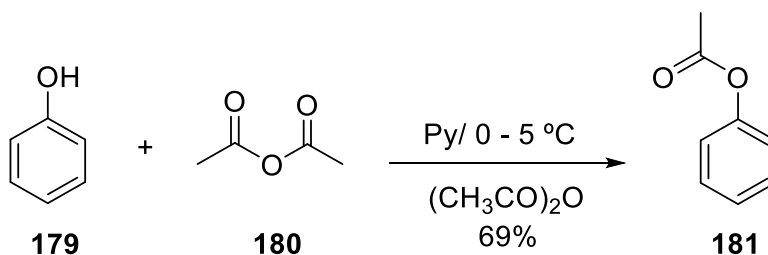
Através da retrosíntese da flavona **172** obtém-se a chalcona **173**. A retrosíntese da chalcona dá origem a duas vias de síntese possíveis, **I** e **II**. Comparando as duas vias de síntese, verifica-se que a via **I** tem as seguintes vantagens sobre a via **II**:

- fácil preparação das matérias-primas (fenóis **175**, hidroxiacetofenonas **177**, halogenetos de benzoílo ou benzaldeídos **176**),
- elevada variedade de compostos contendo diferentes substituições,
- disponibilidade comercial,
- acessibilidade em termos de custo (em alguns casos).

Enquanto que a via **II** origina halogenetos de ácidos cinâmicos, que são bastante mais caros e a sua variedade, em termos de substituições, é mais limitada. Os halogenetos de ácidos cinâmicos podem ser preparados a partir dos ácidos correspondentes, mas essa abordagem adiciona mais um passo à via de síntese, por essa razão decidiu-se iniciar o estudo utilizando a via **I**.

2.2 – 2'-Hidroxiacetofenonas utilizadas no estudo

Com vista a reduzir os custos de preparação dos nafto-flavonóides, decidiu-se acrescentar mais um passo à via de síntese e preparar as acetofenonas de partida e no final comparar os preços da sua preparação com o preço comercial. Antes de iniciar a preparação das 2'-hidroxiacetofenonas, foi necessário preparar alguns reagentes como o acetato de fenilo (**181**), produto de partida para a síntese da 2'-hidroxiacetofenona. A sua preparação foi testada com anidrido acético (**180**) em piridina a uma temperatura entre 0 °C e 5 °C, Esquema 2.2.



Esquema 2.2 – Síntese do acetato de fenilo (**181**).

Resultados experimentais

Obteve-se um produto com rendimento molar de 69% e 98.2% (% em área) de pureza por HPLC, Figura 2.1.

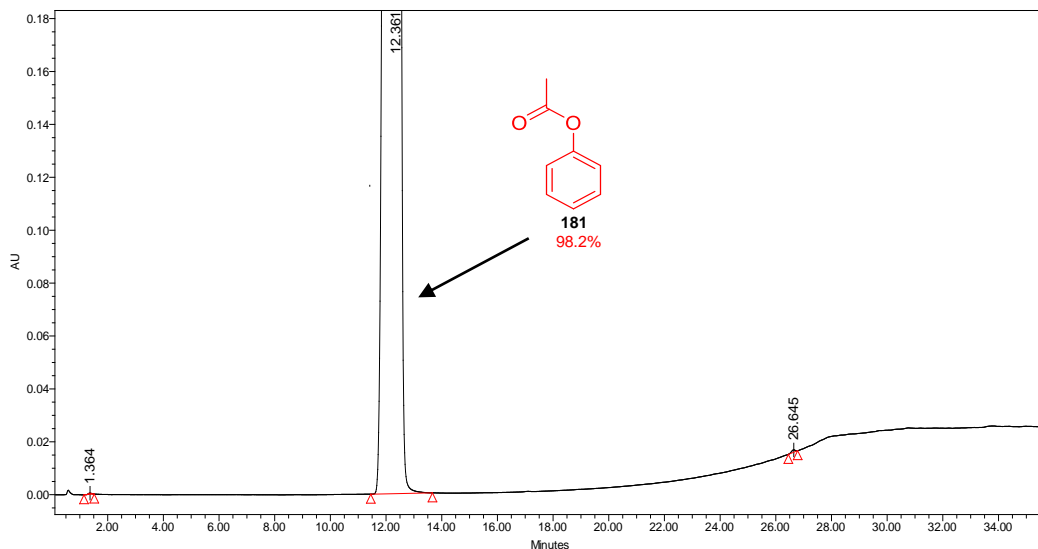


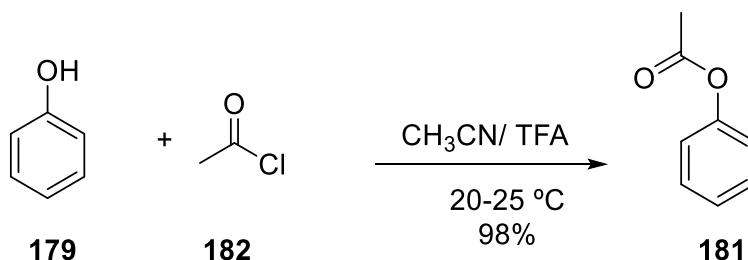
Figura 2.1 – Cromatograma de HPLC do acetato de fenilo (**181**).

Paralelamente a este estudo desenvolveu-se um método de HPLC para avaliar a qualidade dos produtos obtidos (tal como o exemplo apresentado na Figura 2.1) e seguir algumas reacções. A qualidade dos compostos, na indústria farmacêutica, é normalmente determinada por HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência ou em inglês: *High-performance liquid chromatography*). O método de HPLC tem a vantagem de ser bastante simples, preciso e sensível, uma vez que detecta impurezas a níveis bastante baixos. Este método consiste na separação de componentes em misturas líquidas complexas. A amostra é transportada pela fase móvel impulsionada por uma bomba. A fase móvel viaja através da coluna que possui uma fase estacionária imiscível. Os componentes da mistura distribuem-se entre as duas fases, os que são mais fortemente retidos movem-se mais lentamente, os que são menos retidos movem-se mais rapidamente e eluem primeiro. Esta diferença de mobilidade origina a separação dos componentes da mistura que dão origem a um cromatograma constituído por bandas ou picos, como o cromatograma apresentado na Figura 2.1. O tempo que o pico demora a eluir mede-se em minutos e denomina-se por tempo de

Resultados experimentais

retenção. A área do pico é equivalente a quantidade de composto presente na mistura, desde que os compostos em estudo tenham coeficientes de absorvidade molar semelhantes e que o cromatograma seja extraído ao comprimento de onda de máxima absorção da molécula. Por essa razão, por regra, os métodos de HPLC devem ser desenvolvidos para cada composto, uma vez que nem todos os compostos têm a mesma absorção por UV. A absorção da molécula depende dos cromóforos que a constituem. Para este estudo desenvolveu-se um método de HPLC e utilizou-se esse método durante todo o estudo. No entanto, em alguns casos, foi necessário prolongar os tempos de corrida. Também foram feitos alguns ajustes na composição da fase móvel de forma a evitar a co-eluição de picos.

A fim de aumentar o rendimento da reação apresentada no Esquema 2.2, decidiu-se testar o procedimento descrito por Murashige e colaboradores²³⁸ que consiste na preparação do composto **181** com cloreto de acilo (**182**) na presença de ácido trifluoroacético (TFA) em acetonitrilo a uma temperatura entre 20 °C e 25 °C. Obteve-se um produto com a mesma qualidade que a conseguida com o reagente anterior, mas com um rendimento molar mais elevado, 98%, Esquema 2.3.



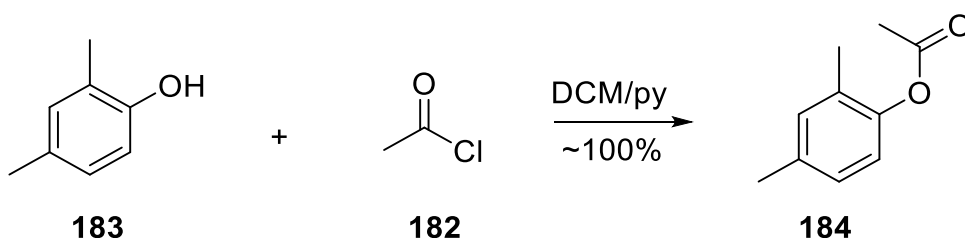
Esquema 2.3 – Síntese do acetato de fenilo 181.

O segundo processo de síntese é o mais caro, mas tem a vantagem de se processar à temperatura ambiente, logo não tem gastos de energia associado. Para além disso, o rendimento deste processo é significativamente mais elevado do que o primeiro processo (~30%). Quanto à toxicidade, nos dois casos são utilizados solventes de classe 2, isto é, são solventes em que o seu conteúdo

Resultados experimentais

deve ser limitado nos produtos farmacêuticos, por serem considerados agentes cancerígenos nos animais, não genotóxicos, ou agentes potenciais causadores de outra toxicidade irreversível, como a neurotoxicidade ou teratogenicidade. O PDE (Exposição diária permitida) da piridina é 2.0 mg/dia, sendo a concentração limite de 200 ppm, enquanto que o acetonitrilo tem um PDE de 4.1 mg/dia sendo a concentração limite de 410 ppm.²³⁹

O outro reagente preparado foi o acetato de 2,4-dimetilfenilo (**184**), produto de partida da acetofenona **185** (ver página seguinte). Este produto foi preparado em diclorometano e piridina, Esquema 2.4.

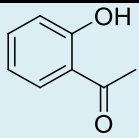
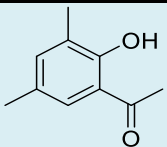
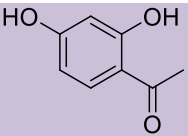
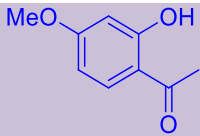
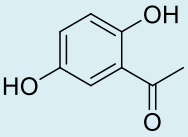
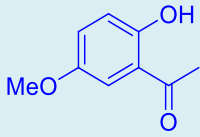
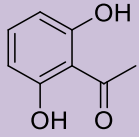
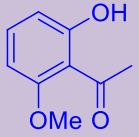
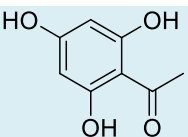
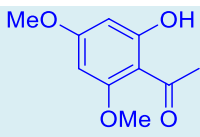
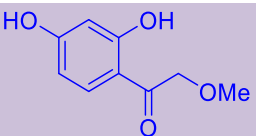
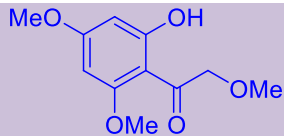


Esquema 2.4 – Síntese do acetato de 2,4-dimetilfenilo **184**.

A quantidade de acetato de 2,4-dimetilfenilo obtida (**184**) foi superior à quantidade teórica. A razão poderá estar relacionada com o facto de o acetato de 2,4-dimetilfenilo não ter sido bem seco durante a concentração da mistura à secura. Por essa razão, considerou-se um rendimento de 100%, uma vez que não se observou produto de partida, utilizando-se a quantidade total na reacção seguinte, preparação do composto **185**. A Tabela 2.1 apresenta as 2'-hidroxiacetofenonas utilizadas neste estudo.

Resultados experimentais

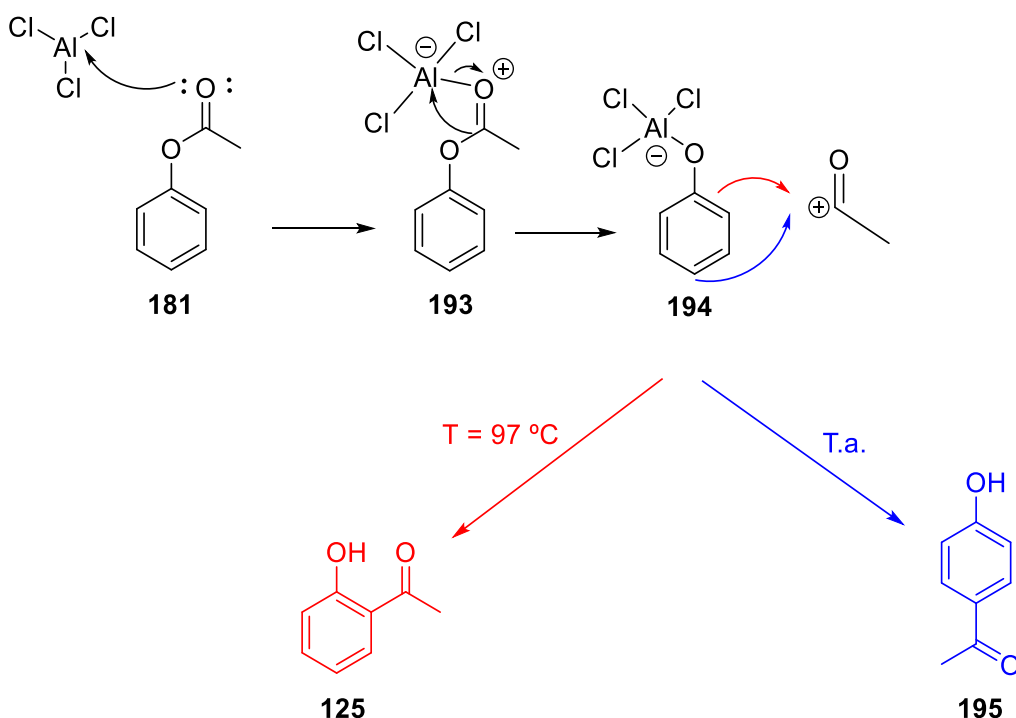
Tabela 2.1 – 2'-Hidroxiacetofenonas

Acetofenonas	
	
125	185
	
144-c	186
	
144-a	187
	
144-b	188
	
189	190
	
191	192

Resultados experimentais

2.2.1 – Preparação de 2'-Hidroxiacetofenonas

A 2'-hidroxiacetofenona (**125**) é sintetizada via rearranjo de Fries a partir do acetato de fenilo (**181**) na presença de um catalisador (ácido de Lewis: AlCl_3 ou ZnCl_2) em ácido acético.²⁴⁰ O rearranjo de Fries é uma reacção que envolve a migração de um grupo acilo de um éster fenílico para o anel benzénico. O produto de reacção pode ser *orto* (**125**) ou *para* (**195**), dependendo das condições de reacção utilizadas.²⁴¹ O mecanismo deste rearranjo ainda não é totalmente conhecido, sabe-se apenas que não depende do solvente ou do substrato, o mecanismo proposto é apresentado no Esquema 2.5.



Esquema 2.5 – Mecanismo proposto para o rearranjo de Fries.

O ácido de Lewis, AlCl_3 , coordena com o átomo de oxigénio do carbonilo do acetato de fenilo (**181**) originando o intermediário **193**. Esse átomo de oxigénio é mais rico em electrões que o átomo de oxigénio fenólico, e por essa razão, é a base de Lewis preferida. Esta interacção polariza a ligação entre o resíduo acilo e o átomo de oxigénio do grupo fenólico e o grupo cloreto de alumínio rearranja

Resultados experimentais

para o átomo de oxigénio fenólico dando origem ao composto **194**. Esta migração origina um carbocátion acílico livre que reage por substituição aromática electrofílica clássica com o anel aromático. O protão captado é libertado sob a forma de ácido clorídrico, sendo o cloro proveniente do cloreto de alumínio. Assim, se obtêm os compostos **125** e **195**.²⁴²

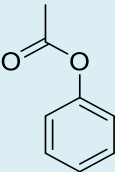
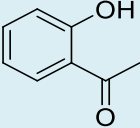
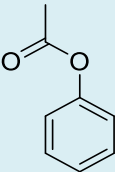
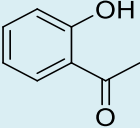
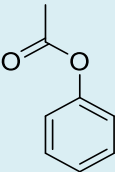
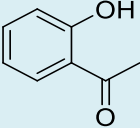
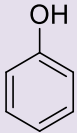
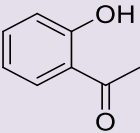
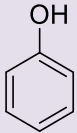
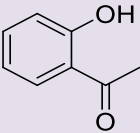
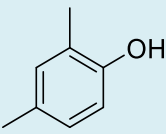
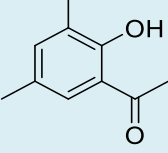
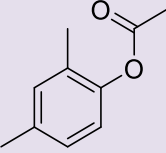
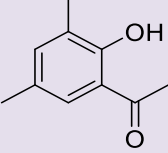
A reacção foi inicialmente testada com AlCl_3 e acetato de fenilo (**181**) em clorobenzeno a uma temperatura entre 60 °C e 65 °C durante 2 horas. Esta reacção originou a formação de 23% de *o*-hidroxiacetofenona (2'-hidroxiacetofenona; **125**) e 69% de *p*-hidroxiacetofenona (4-hidroxiacetofenona; **195**). A *p*-hidroxiacetofenona (**195**) foi confirmada por HPLC, por comparação dos tempos de retenção da amostra com um padrão, e através do ponto de fusão (106 °C – 108 °C). A fim de aumentar o rendimento, testou-se a reacção com AlCl_3 em CH_3COOH a uma temperatura mais elevada, 80 °C e 90 °C. O rendimento aumentou para 59%, mas continuava abaixo do desejado, por essa razão decidiu-se testar a reacção com ácido *p*-toluenossulfónico (APTS) a uma temperatura entre 100 °C e 110 °C. O APTS tem a vantagem de ser mais fácil de manusear e de não ser tão nocivo para o ambiente como o AlCl_3 . A reacção foi testada numa escala de 5.0 g. Inicialmente utilizaram-se quantidades equimolares da matéria-prima e do reagente, mas mais tarde verificou-se que não era necessário, uma vez que nesta reacção o APTS desempenha o papel de catalisador. A reacção foi bastante rápida, cerca de 40 minutos mas o rendimento foi de apenas 65%. Posteriormente verificou-se que o APTS utilizado continha um conteúdo de água elevado o que pode ter causado a hidrólise do acetato de fenilo em fenol e ácido acético reduzindo o rendimento.

Durante este estudo, a preparação da 2'-hidroxiacetofenona também foi testada a partir do fenol (**179**) com AlCl_3 /anidrido acético em clorobenzeno e com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ em $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$.

Resultados experimentais

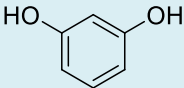
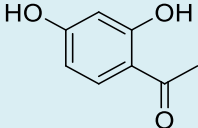
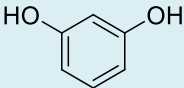
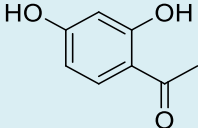
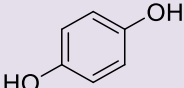
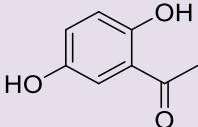
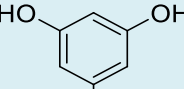
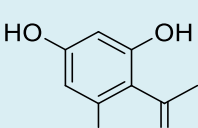
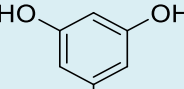
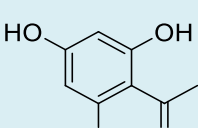
As restantes acetofenonas foram preparadas usando os reagentes referidos anteriormente, e em alguns casos também se testou o $ZnCl_2$ e o $POCl_3$. A Tabela 2.2 resume os ensaios efectuados, as condições utilizadas e os rendimentos obtidos.

Tabela 2.2 – Ensaio de síntese de acetofenonas

Ensaio	Matéria-prima	Produto	Reagentes/Condições de reacção	Rend. (%)
1			$AlCl_3$ (1.0 eq.) Clorobenzeno 80-90 °C	23
2			$AlCl_3$ (0.5 eq.) $(CH_3CO)_2O$ 80-90 °C	59
3			APTS (1.0 eq.) 100-110 °C	65
4			$AlCl_3$ (1.0 eq.)/ $(CH_3CO)_2O$ Clorobenzeno 80-90 °C	59
5			$BF_3 \cdot Et_2O$ (1.0 eq.) $(CH_3CO)_2O$ 80-90 °C	92
6			$BF_3 \cdot Et_2O$ (1.0 eq.) $(CH_3CO)_2O$ 80-90 °C	82
7			$AlCl_3$ (1.0 eq.) 130 °C	45

Resultados experimentais

Tabela 2.2 – Ensaios de síntese de acetofenonas (cont.)

Ensaio	Matéria-prima	Produto	Reagentes/Condições de reacção	Rend. (%)
8			ZnCl ₂ (1.1 eq.) (CH ₃ CO) ₂ O 140-150 °C	67
9			POCl ₃ (1.0 eq.)/EtOAc DMF 15-20 °C	59
10	196	144-c	BF ₃ .Et ₂ O (1.0 eq.) (CH ₃ CO) ₂ O 80-90 °C	91
11			BF ₃ .Et ₂ O (1.0 eq.) (CH ₃ CO) ₂ O 80-90 °C	94
12			POCl ₃ (3.0 eq.)/EtOAc DMF (1.0 eq.) 20-25 °C	43
13			BF ₃ .Et ₂ O (1.0 eq.) (CH ₃ CO) ₂ O 80-90 °C	85
14	198	189	ZnCl ₂ (1.0 eq.)/(CH ₃ CO) ₂ O Et ₂ O	85

No caso da preparação da 2'-hidroxiacetofenona, os ensaios confirmaram que a selectividade (*orto/para*) da reacção de substituição é dependente da temperatura. Temperaturas baixas favorecem a reacção de substituição na posição *para* enquanto que temperaturas altas favorecem a posição *orto* (posição pretendida). Provavelmente a introdução do grupo acetilo na posição *orto* necessita de mais temperatura devido ao impedimento estereoquímico provocado pela proximidade do grupo vizinho (presença do grupo hidroxilo).

Resultados experimentais

O procedimento com POCl_3 ,²⁴³ utilizado para preparar o composto **189** foi reportado por Birnbaum e colaboradores. Quando se reproduziu o referido procedimento, não se observou reacção. Apenas se observou conversão, quando se aumentou a quantidade de POCl_3 para 3 equivalentes, obteve-se 43% do produto desejado. A fim de se aumentar ainda mais a conversão da reacção, decidiu-se aumentar o tempo de reacção de 24 para 50 horas, mas durante esse tempo de reacção verificou-se a degradação do produto, obtendo-se 15% de produto. O aumento de equivalentes de 3 para 5, também não se mostrou adequado, obteve-se apenas 7% do produto desejado e 20% de um outro produto que se suspeitou ser o composto diformilado (**199**) (Figura 2.2), sendo o restante o produto de partida.

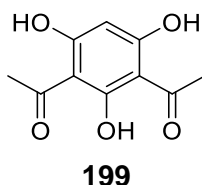


Figura 2.2 – Composto diformilado.

Na maioria dos casos apresentados na Tabela 2.2, os melhores resultados foram obtidos com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Os complexos BF_3 -acetofenonas precipitaram na mistura reaccional o que permitiu o isolamento dos sólidos por filtração, com excepção da 2'-hidroxiacetofenona que é um óleo. A recristalização dos produtos em metanol permitiu a clivagem entre o oxigénio e o boro e a regeneração do fenol correspondente. As acetofenonas obtidas nas reacções com AlCl_3 , não foram isoladas, com excepção dos compostos **125** e **185**, porque os rendimentos obtidos foram bastante baixos.

Resultados experimentais

A Figura 2.3 apresenta os cromatogramas de HPLC dos compostos **185**, **144-a** e **144-c**.

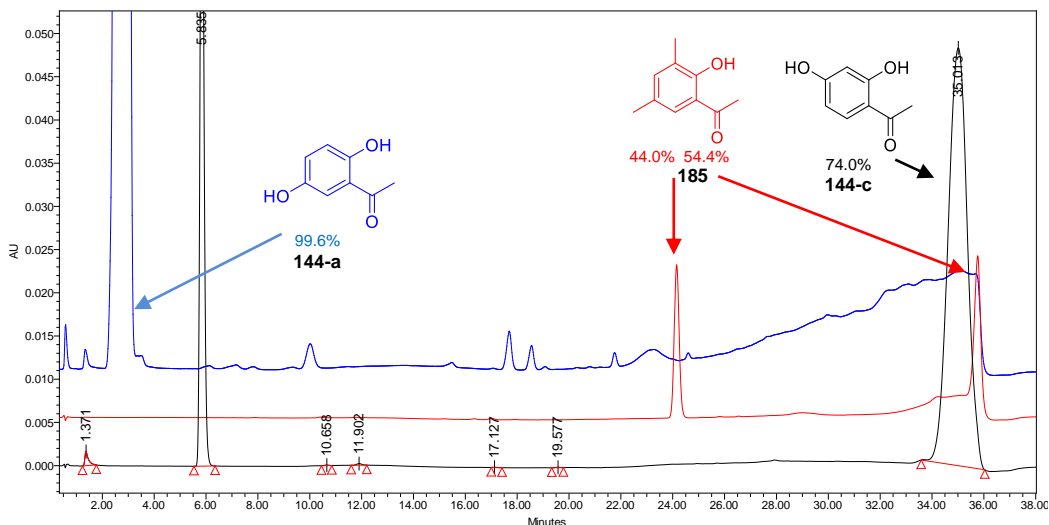


Figura 2.3 – Cromatogramas de HPLC das acetofenonas **144-a**, **144-c** e **185**.

Tal como apresentado, o composto **144-a** foi obtido com uma boa pureza, 99.6% (% em área). O composto **144-c** foi obtido com 74.0% (% em área) de pureza e foi utilizado nas reacções seguintes sem purificação adicional. Apesar do composto **185** apresentar dois picos no cromatograma de HPLC, com 44.0% (% em área) e 54.4% (% em área), o ^1H RMN demonstra que o produto está puro (Figura 2.4). Mais tarde, verificou-se que a presença dos dois picos pode estar relacionada com o processo de difusão das moléculas da amostra no injector ou na coluna, mas esta teoria não foi confirmada.

Resultados experimentais

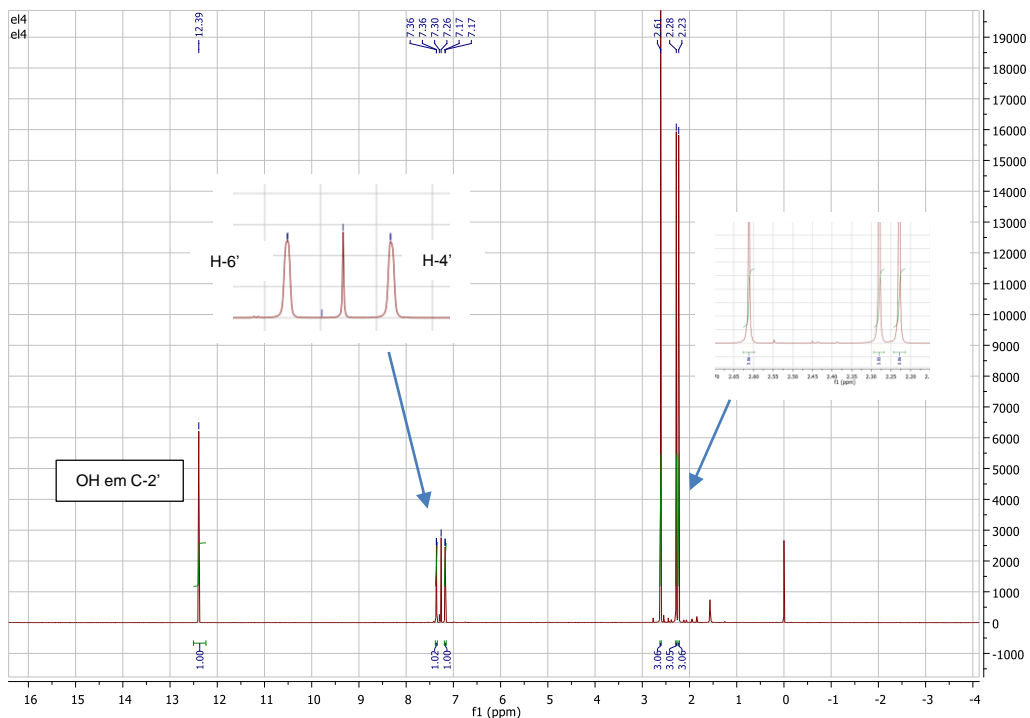


Figura 2.4 – Espectro de ^1H RMN do composto **185**.

Os compostos **189** e **125** estão bastante puros, tal como pode ser confirmado no cromatograma apresentado na Figura 2.5.

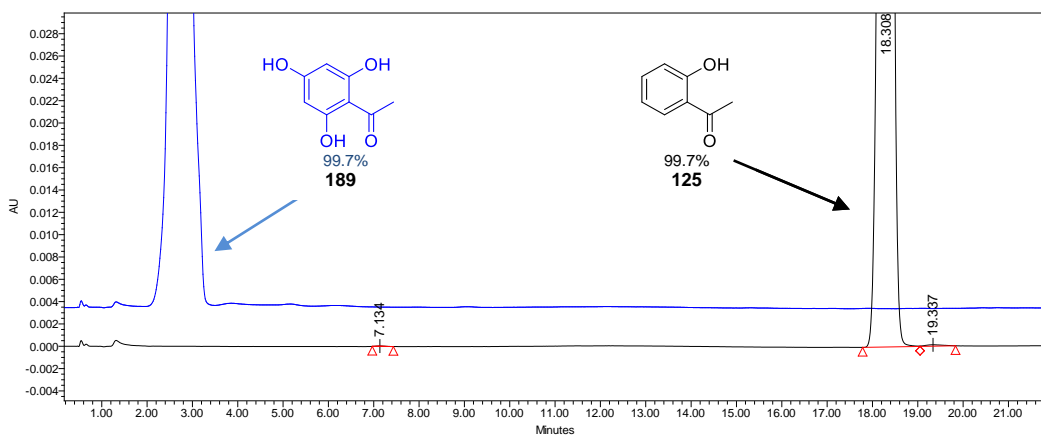


Figura 2.5 – Cromatogramas de HPLC das acetofenonas **189** e **125**.

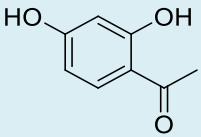
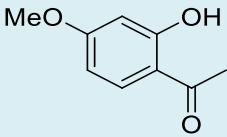
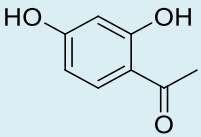
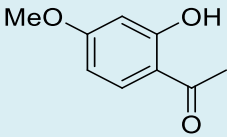
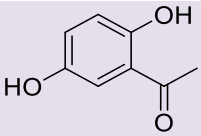
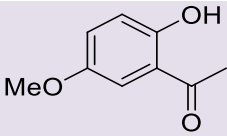
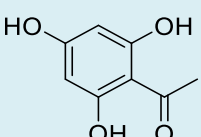
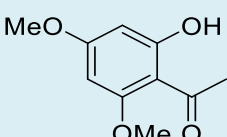
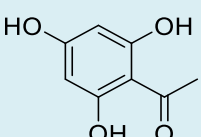
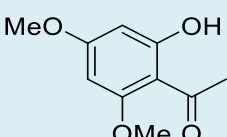
Resultados experimentais

O processo de metilação das acetofenonas **144-a**, **144-c** e **189** foi inicialmente testado com Me_2SO_4 na presença de K_2CO_3 em acetona usando como referência processos descritos na literatura.²⁴⁴ Embora o Me_2SO_4 seja um reagente altamente eficaz na metilação de oxigénios e acessível em termos de custo, é um reagente cancerígeno²⁴⁵ e mutagénico, altamente venenoso, corrosivo, perigoso para o ambiente e volátil, por isso o seu uso deve ser sempre avaliado.²⁴⁶ A fim de evitar o manuseamento do reagente, decidiu-se prepará-lo *in situ*. Os resultados obtidos foram semelhantes. No entanto, mesmo nestas condições as questões de segurança devem ser sempre avaliadas.

O iodeto de metilo é um reagente que é normalmente utilizado como alternativa ao Me_2SO_4 , tem a desvantagem de ser menos reactivo e mais caro, mas tem a vantagem de ser menos tóxico.²⁴⁷ Neste caso teve um desempenho semelhante ao Me_2SO_4 tal como pode ser confirmado na Tabela 2.3.

Resultados experimentais

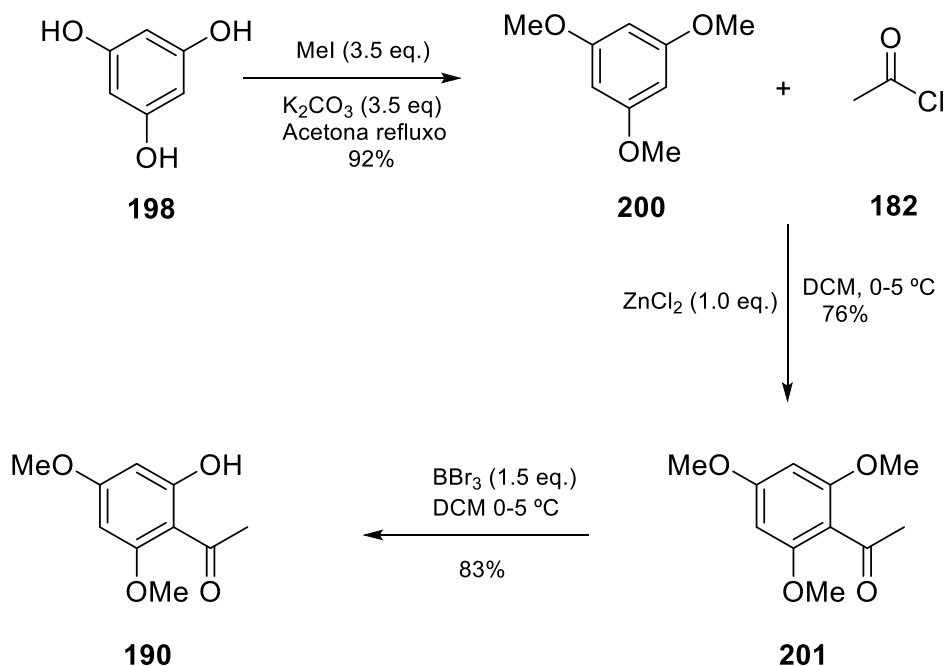
Tabela 2.3 – Ensaios de síntese de metoxiacetofenonas

Ensaio	Matéria-prima	Produto	Reagentes/Condições de reacção	Rend. (%)
1			Mel (1.0 eq.) K ₂ CO ₃ (2.0 eq.) Acetona refluxo	92
2			Me ₂ SO ₄ (1.0 eq.) K ₂ CO ₃ (1.0 eq.) Acetona refluxo	72
3			Mel (1.0 eq.) K ₂ CO ₃ (2.0 eq.) Acetona refluxo	84
4			Mel (2.0 eq.) K ₂ CO ₃ (3.0 eq.) Acetona refluxo	93
5			Me ₂ SO ₄ (2.0 eq.) K ₂ CO ₃ (2.0 eq.) Acetona refluxo	88

As reacções de metilação, com iodeto de metilo, foram inicialmente testadas à temperatura ambiente mas não se observou reacção. Só se começou a observar conversão, quando as misturas foram colocadas a refluxo. Após cerca de 5 horas de refluxo, verificou-se a conversão de 1/3 do produto de partida. As reacções ficaram completas após cerca de 24 horas de refluxo.

O composto **190** também foi preparado usando a via apresentada no Esquema 2.6.

Resultados experimentais



Esquema 2.6 – Via de síntese utilizada para a preparação do composto **190**.

Neste processo, os grupos hidroxílicos são metilados em acetona com iodeto de metilo, originando o composto **200**. O composto **200** sofre acilação de Friedel-Craft com ZnCl₂ em diclorometano originando o composto **201** que por desmetilação com BBr₃ em acetona a uma temperatura entre 0 °C e 5 °C origina o composto **190**. Este processo tem duas desvantagens, tem mais passos de reacção que o processo anterior e o rendimento molar global também é mais baixo 58%. No processo anterior o rendimento global é 79%. Como alternativa ao BBr₃, Chu e colaboradores²⁴⁸ reportam a reacção de desprotecção do grupo metóxido na posição 2' com tricloreto de boro em DCM a 20 °C, segundo os autores, o rendimento é maior, 92%. Esta reacção não foi testada porque mesmo que o rendimento da última reacção fosse igual ao referido na literatura (92%), o rendimento global do processo continuava a ser inferior ao do processo anterior.

Resultados experimentais

Qualquer um dos processos apresentados, para a preparação das acetofenonas **187**, **190** e **186** originam produtos com boa qualidade, tal como pode ser confirmado nos cromatogramas apresentados nas Figuras 2.6 e 2.7.

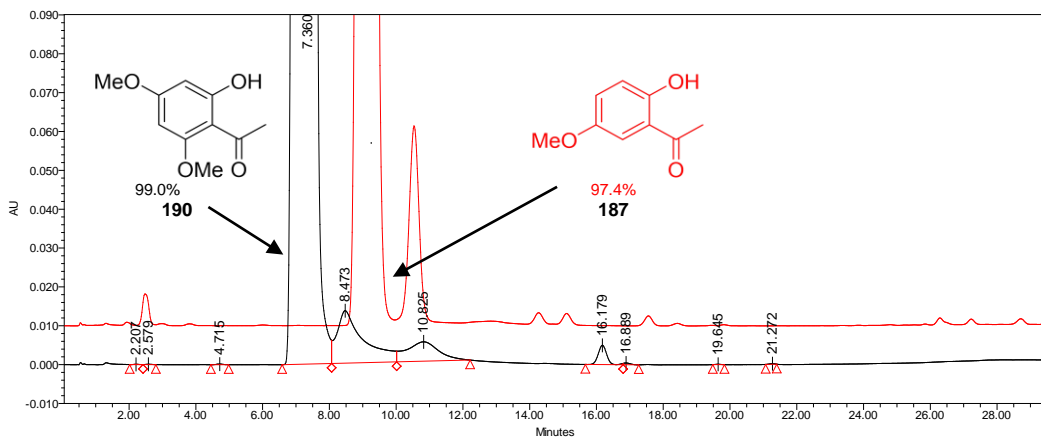


Figura 2.6 – Cromatogramas de HPLC das acetofenonas **187** e **190**.

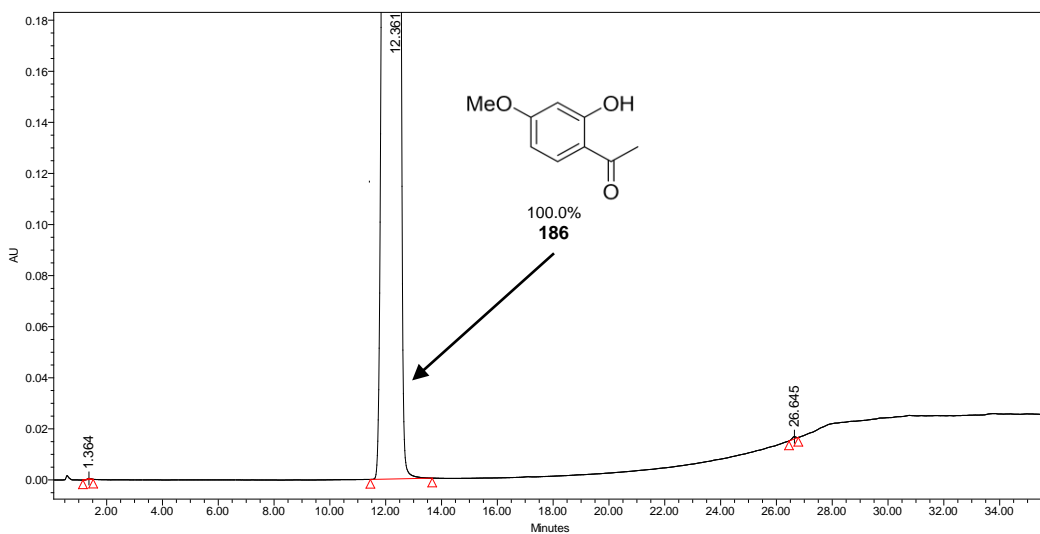
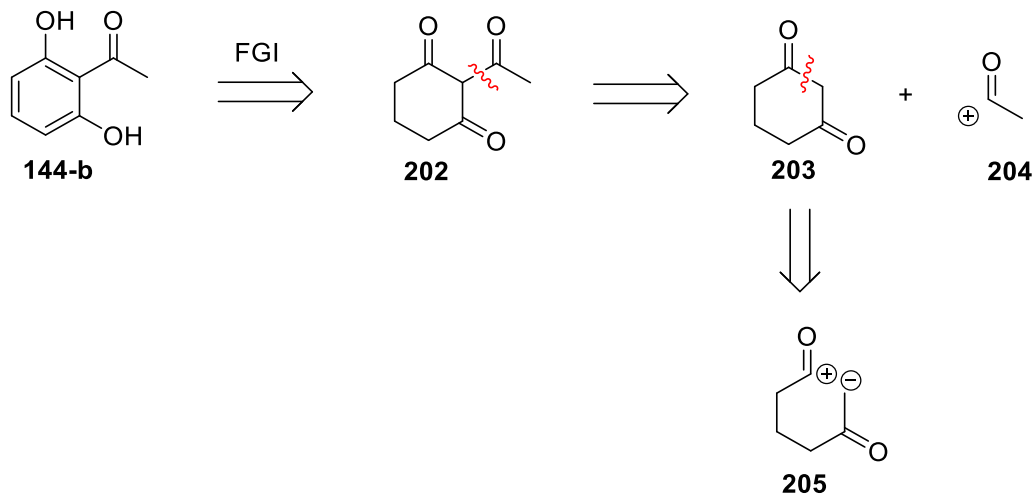


Figura 2.7 – Cromatograma de HPLC da acetofenona **186**.

A preparação da 2',6'-di-hidroxiacetofenona (**144-b**) demonstrou ser um grande desafio. Como este composto não podia ser sintetizado directamente, como os compostos anteriores, recorreu-se a análise retróssintética a fim de se obter

Resultados experimentais

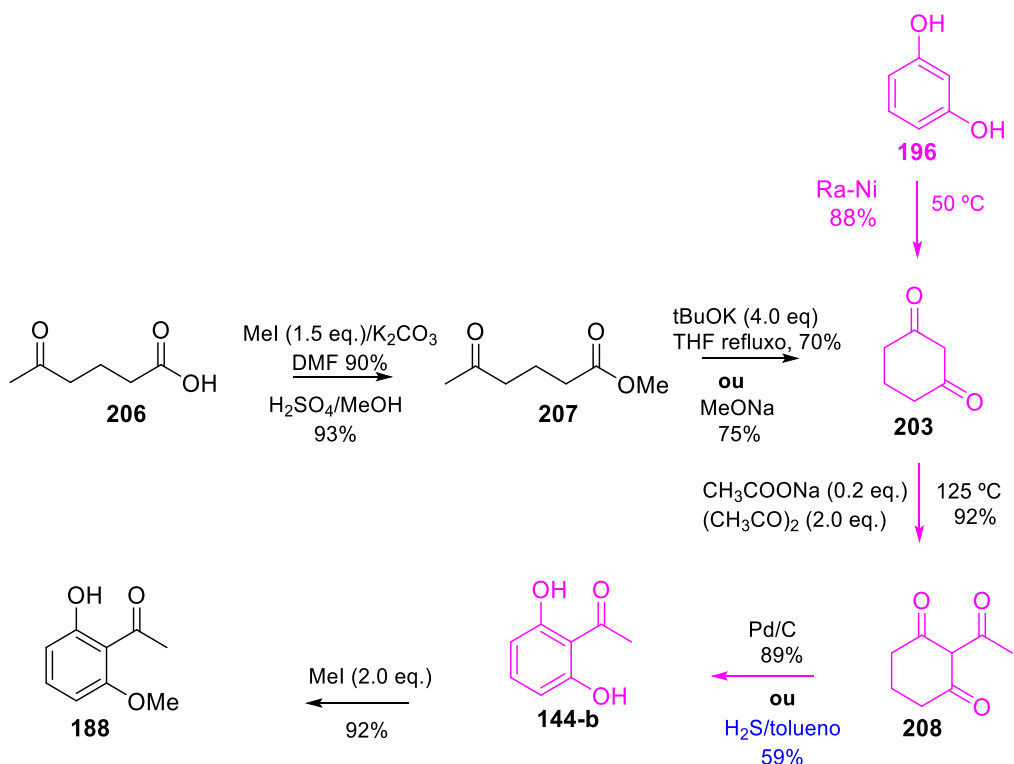
matérias-primas mais simples para desenhar uma possível via de síntese para preparar o referido composto, Esquema 2.7.



Esquema 2.7 – Análise retrossintética da 2,6-di-hidroxiacetofenona (**144-b**).

Analisando a retrossíntese anterior, e após pesquisa na literatura das várias alternativas para preparar os intermediários encontrados, desenharam-se as vias de síntese apresentadas no Esquema 2.8.

Resultados experimentais



Esquema 2.8 – Via de síntese utilizada para a preparação do composto **188**.

A via de síntese apresentada inclui as vias testadas, as condições utilizadas e os rendimentos obtidos. O composto **207** foi inicialmente preparado com iodeto de metilo em DMF na presença de carbonato de potássio. Mais tarde, verificou-se que o procedimento estava protegido por patente²⁴⁹ por essa razão decidiu-se testar o procedimento descrito por Bates, com H_2SO_4 em metanol.²⁵⁰ A reacção demorou 16 horas e o rendimento obtido foi de 93%. Mais tarde, verificou-se que a patente do procedimento de iodeto de metilo em DMF na presença de carbonato de potássio não tinha sido validada em Portugal e foi abandonada em 2014, sendo assim, o seu uso passa a ser permitido sem qualquer restrição.

O composto **203**, 1,3-ciclohexanediona, foi preparado usando dois procedimentos diferentes, terc-butóxido de potássio em THF a refluxo²⁵¹ e metilato de sódio em metanol a refluxo.²⁵² Os rendimentos obtidos nos dois

Resultados experimentais

processos foram semelhantes. Os compostos **208** e **144-b** foram preparados de acordo com os procedimentos descritos na patente de Hirowari Noriyuki. Hirowari Noriyuki combinou processos conhecidos de preparação dos compostos **203**, **208** e **144-b** (via de síntese a cor-de-rosa) e submeteu uma patente em 1988 que expirou em 2009.²⁵³ O processo consiste na preparação do composto **203** a partir do resorcinol (**196**) com o Ni de Raney. O Ni de Raney é um catalisador acessível em termos de custo. É um pó escuro em água que tem a vantagem de poder ser reutilizado. A sua activação passa por lavar o catalisador com água até pH ~7.0, sendo de seguida transferido para a mistura. É necessário cuidado no seu manuseamento, o pó não pode secar porque inflama em contacto com o ar. Neste caso, após a reacção e remoção do catalisador da mistura, o produto foi extraído com éter dietílico. O éter dietílico é um solvente de classe 3 (solventes de baixa toxicidade para o homem; PDE = 50 mg ou mais por dia), teoricamente este solvente pertence à classe ideal para qualquer reacção,²⁵⁴ no entanto é um solvente que deve ser evitado devido ao seu elevado grau de inflamabilidade. Por essa razão as extracções nos ensaios seguintes, foram efectuadas com acetato de etilo e não se verificaram alterações significativas no rendimento.

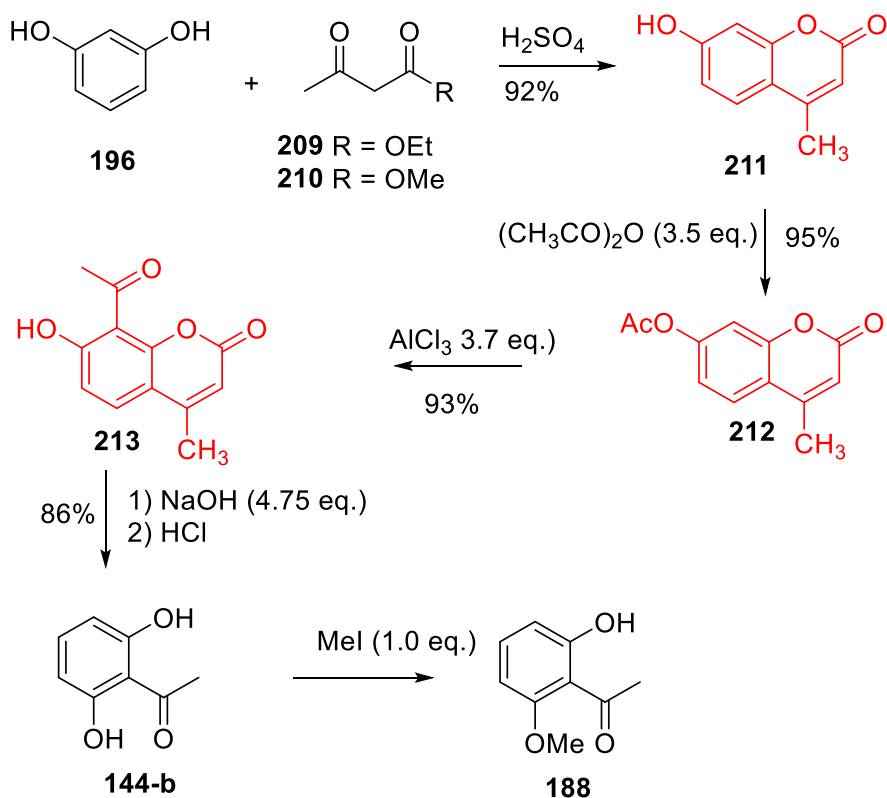
A preparação do composto **208** foi feita em ácido acético na presença de acetato de sódio a refluxo. O composto **208** foi de seguida hidrogenado com Pd/C dando origem ao composto **144-b**. Os procedimentos seguidos foram os reportados por Hirowari Noriyuki na sua patente. Está descrito na literatura que a reacção de hidrogenação do composto **208** também pode ser feita com H₂S em tolueno.²⁵⁵ Para além de o rendimento reportado ser mais baixo, existem questões de segurança associadas à utilização do H₂S, por isso esse procedimento não foi testado.

O último passo consiste na metilação de um dos grupos hidroxilos do composto **144-b**. Esta reacção foi efectuada com o iodeto de metilo, o rendimento obtido foi de 92%. Como o rendimento global do processo foi mais baixo que o

Resultados experimentais

esperado, 48-56%, decidiu-se não otimizar este processo e testar outra via de síntese.

A via de síntese testada passa pela formação de outra subclasse de flavonóides, as coumarinas, compostos **211**, **212** e **213**. As condições utilizadas nas reacções foram descritas por Russel e Frye,²⁵⁶ Esquema 2.9.

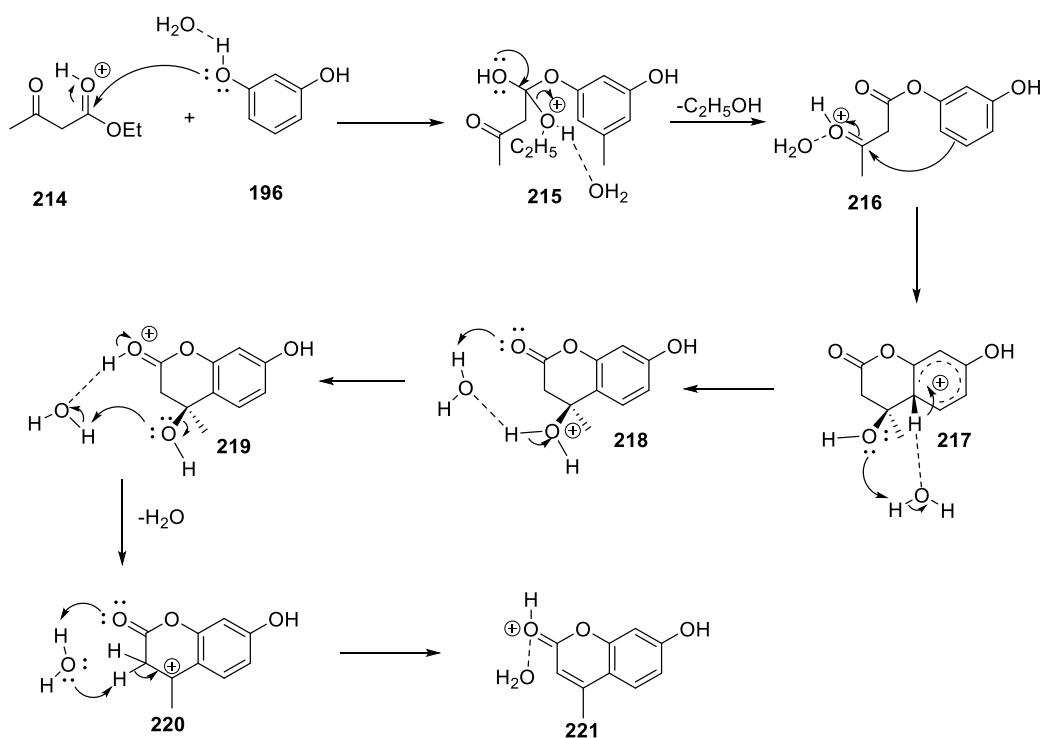


Esquema 2.9 – Via de síntese utilizada para a preparação da 2',6'-di-hidroxiacetofenona (**144-b**).

Existem vários métodos de síntese de coumarinas tais como a reacção de Knoevenagel,²⁵⁷ reacção de Wittig,²⁵⁸ reacção de Perkin,²⁵⁹ entre outros. No entanto, a reacção mais utilizada é a de condensação de Pechmann, devido à disponibilidade comercial e ao baixo custo dos reagentes, e foi a reacção utilizada na síntese do composto **211**.

Resultados experimentais

Curiosamente, apesar de ser uma reacção muito utilizada na síntese de coumarinas, o mecanismo desta reacção não é totalmente conhecido. Em alguns artigos preferem referir "a proposta mecanicista de Robertson e colaboradores",²⁶⁰ enquanto que noutros, se refere "o mecanismo de Ahmed e Desai".²⁶⁰⁻²⁶¹ Existem alguns artigos envolvendo os dois autores e colaboradores.²⁶² Os dois mecanismos diferem no ataque electrofílico, num mecanismo o ataque ocorre via oxo,^{260-261, 261c, 262a, 263} enquanto que no outro, o ataque ocorre via forma enólica do éster β -ceto arilo.²⁵⁹⁻²⁶⁰ Os Esquemas 2.10 e 2.11 apresentam os mecanismos propostos pelos autores e seus colaboradores.

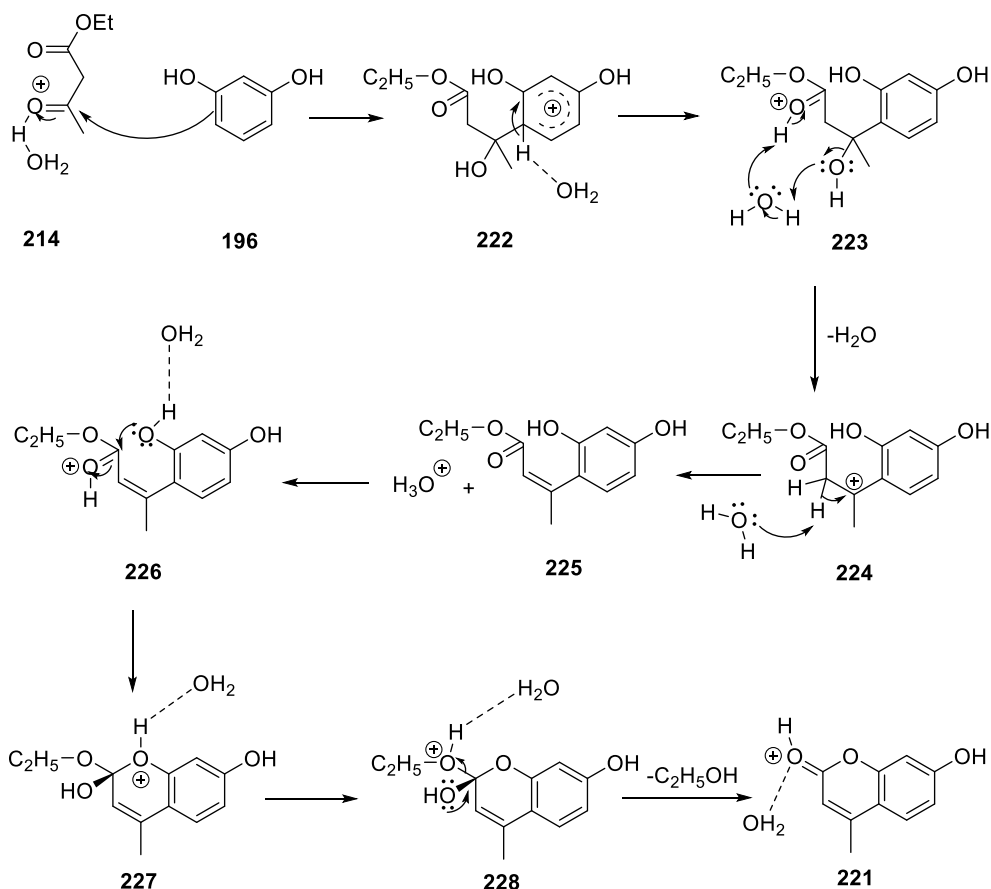


Esquema 2.10 – Mecanismo proposto por Robertson e colaboradores para a reacção de Peachment.

Neste mecanismo o primeiro passo consiste na protonação do composto **209** que origina o composto **214**, seguido de transesterificação, que resulta na formação do intermediário β -ceto-éster ou β -dicetona **216**. A reacção seguinte é

Resultados experimentais

o ataque electrofílico ao anel aromático com formação de uma nova ligação C-C dando origem ao composto **217**, seguindo-se a re-aromatização do anel (**218**), troca de protões (**219**) e eliminação de água originando a formação do produto final, coumarina protonada **221**.



Esquema 2.11 – Mecanismo proposto por Ahmed e Desai para a reacção de Peachment.

O primeiro passo deste mecanismo consiste no ataque electrofílico do acetoacetato de etilo protonado **214** ao resorcinol (**196**) levando à formação do composto **222**, que após re-aromatização e desprotonação dá origem ao intermediário **223**, intermediário relativamente estável. Os passos seguintes são a eliminação de água e migração de protões originando o composto **226**, que desprotona e elimina etanol dando origem à coumarina protonada **221**.

Resultados experimentais

Daru e colaboradores²⁶⁴ fizeram um estudo teórico para determinar o mecanismo mais provável desta reacção, mas sem sucesso.

Neste estudo, utilizou-se como catalisador o ácido sulfúrico,²⁶⁵ mas podem ser utilizados outros catalisadores ácidos, como o ácido clorídrico, fosfórico e trifluoroacético,²⁶⁶ ou ácidos de Lewis, como o cloreto de zinco,²⁶⁷ cloreto de ferro (III), cloreto de estanho (IV), cloreto de titânio, cloreto de alumínio e cloro²⁶⁸ ou ainda catalisadores heterogéneos como resinas de permuta catiónica, Nafion-H, zeólito-HBEA e outros ácidos sólidos.²⁶⁹

O composto **211** (Esquema 2.9) formado, é posteriormente esterificado com anidrido acético originando o composto **212**. O composto **212** na presença de AlCl_3 rearranja (rearranjo de Fries) e dá origem ao composto **213** que hidrolisa e forma o composto **144-b**. O último passo de reacção corresponde à metilação do composto **144-b** dando origem ao composto **188**.

As duas vias de síntese (Esquemas 2.8 e 2.9) produzem produtos com semelhante qualidade. Esta é a razão pela qual se apresenta na Figura 2.8 a sobreposição dos cromatogramas dos produtos obtidos apenas por uma das vias de síntese.

Resultados experimentais

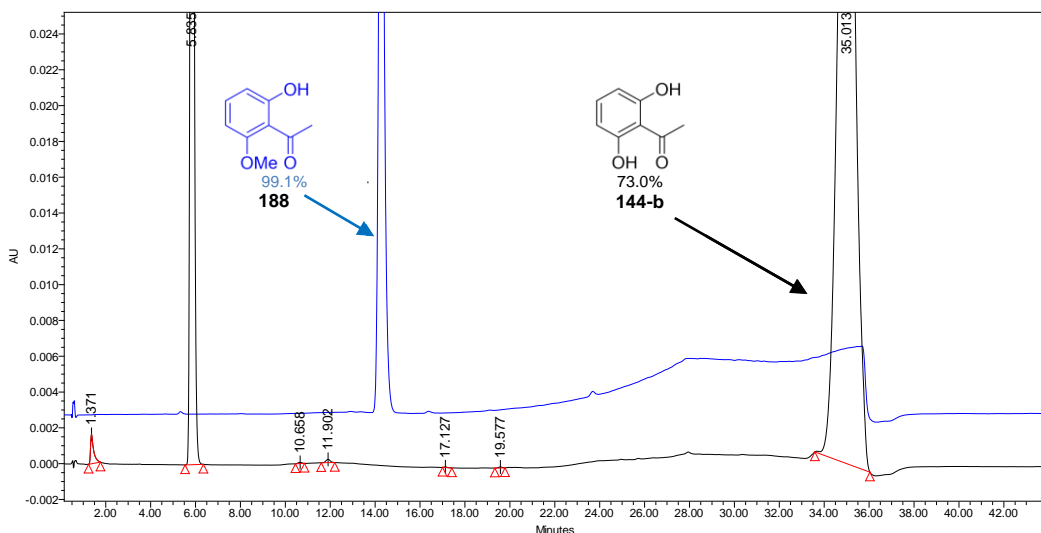
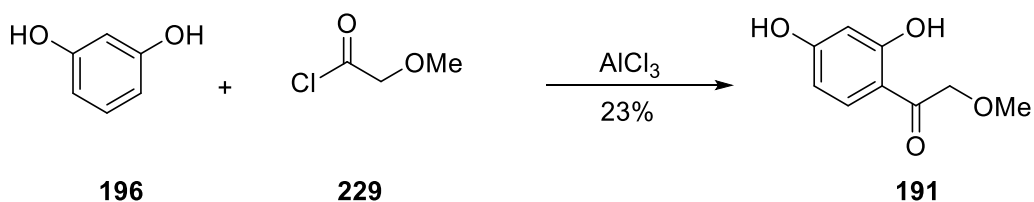


Figura 2.8 – Cromatogramas de HPLC dos compostos **188** e **144-b**.

As acetofenonas **191** e **192** são produtos de partida para a síntese de flavonóis e isoflavonas. O composto **191** é um composto que está descrito como contendo actividade antioxidante a $2.55 \times 10^{-3} \text{ mg mL}^{-1}$.²⁷⁰ Este composto foi preparado a partir do resorcinol (**196**) na presença de 4 equivalentes de cloreto de alumínio e cloreto de metoxiacetilo (**229**) via acilação de Friedel-Craft, Esquema 2.12.



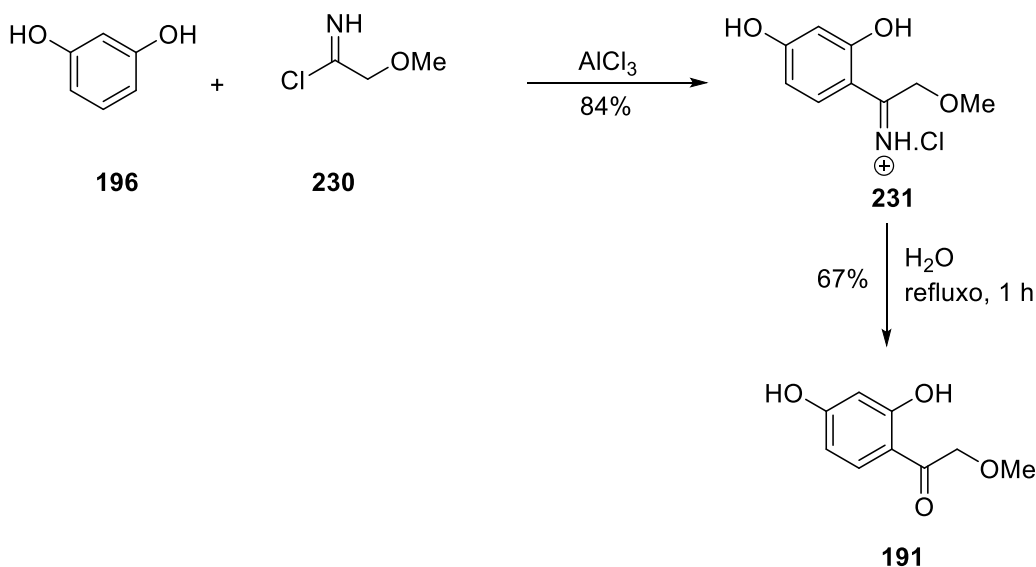
Esquema 2.12 – Síntese do composto **191** por alquilação de Friedel-Craft.

A reacção foi inicialmente testada sem sucesso em DCM. Neste processo observou-se a formação de um sólido muito viscoso que ficou agarrado às paredes do balão, por essa razão a reacção foi descontinuada. A reacção em éter dietílico também não foi simples, a adição de éter dietílico ao AlCl_3 provoca uma reacção muito exotérmica. Por questões de segurança, o AlCl_3 e o éter dietílico foram previamente arrefecidos antes de serem misturados. Outro

Resultados experimentais

problema observado nesta reacção foi o tempo que o produto demorou a cristalizar, 7 dias, e o rendimento obtido foi de apenas 23%.

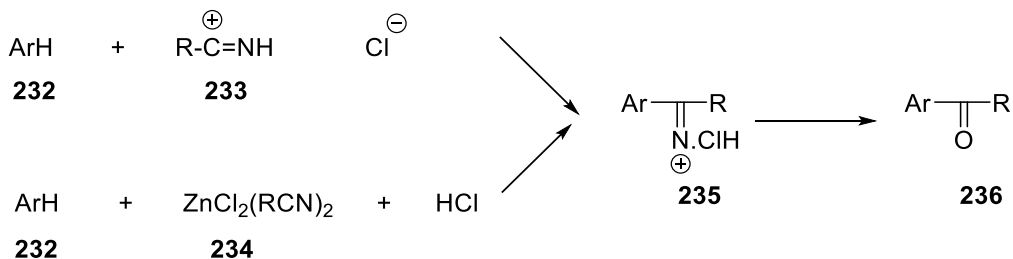
Por essa razão, decidiu-se testar a síntese do composto **191** via reacção de Houben-Hoesch, Esquema 2.13.



Esquema 2.13 – Síntese do composto **191** via reacção de Houben-Hoesch.

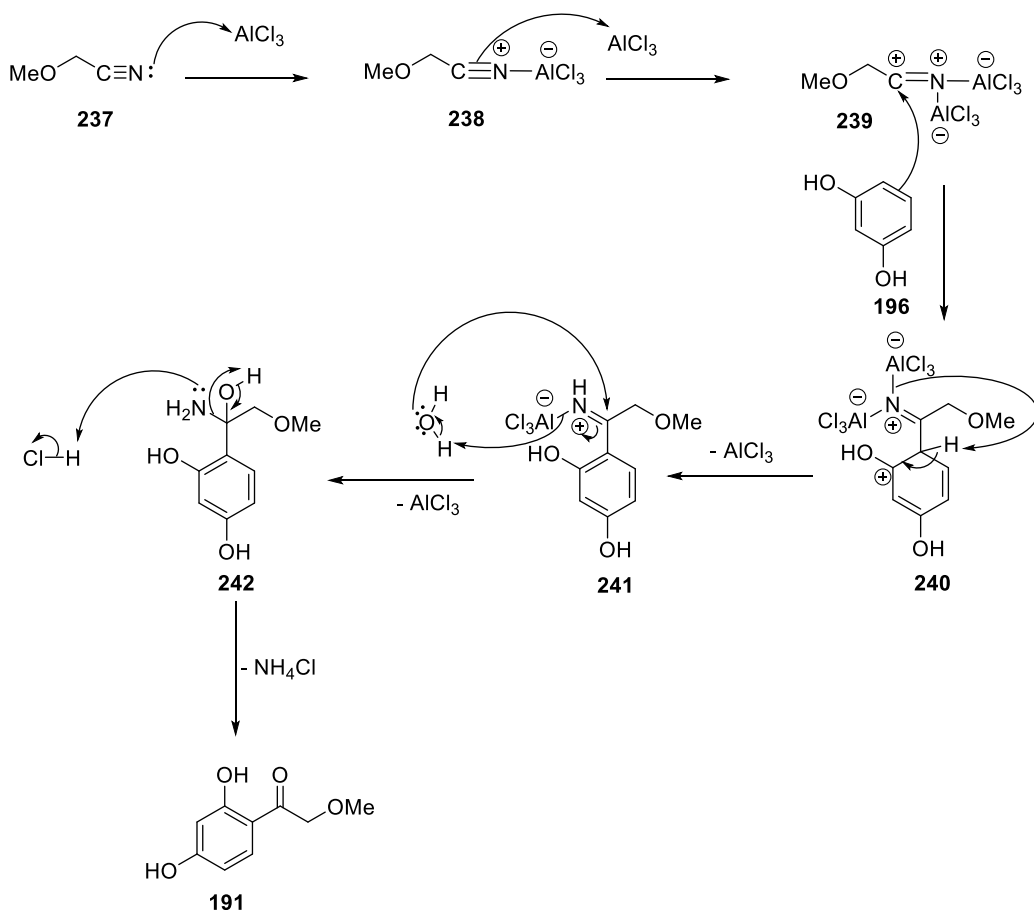
A reacção de Houben-Hoesch (ou reacção de Hoesch) é uma variante da reacção de Friedel-Craft que consiste na acilação de fenóis ou éteres fenólicos usando o grupo nitrilo. A reacção ocorre na presença de HCl e de um catalisador do tipo ácido de Lewis, sendo os ácidos mais utilizados o ZnCl_2 e o AlCl_3 . Em 1966 o mecanismo era considerado complexo e não estava completamente definido.²⁷¹ Sabia-se apenas que o primeiro passo de reacção consistia no ataque ao substrato das espécies contendo o grupo nitrilo e HCl ou o ácido de Lewis (caso este estivesse presente) para formar o sal de imina (**235**). Entre as possíveis espécies atacantes estariam os compostos **233** e **234**. No segundo passo os sais eram hidrolisados originando o produto, Esquema 2.14.

Resultados experimentais



Esquema 2.14 – Mecanismo da reacção de Houben-Hoesch.²⁷²

Ao longo dos anos foram se propondo outros mecanismos mais detalhados tal como o que está apresentado no Esquema 2.15.



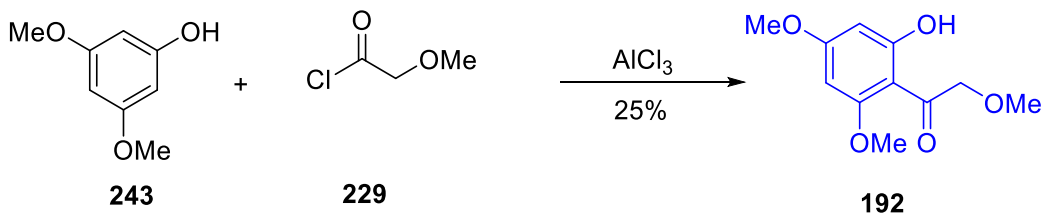
Esquema 2.15 – Mecanismo da Reacção de Houben-Hoesch.²⁷³

Resultados experimentais

Neste mecanismo o metoxiacetonitrilo (**237**) reage com o AlCl_3 formando o complexo **239**. Este complexo reage com o resorcinol **196** originando o composto **240** que após aromatização, hidrólise e eliminação de cloreto de amónia origina o composto pretendido, **191**.

O intermediário **231** (Esquema 2.13) foi isolado com um rendimento de 84%. A conversão do composto **231** no composto **191** foi de 80%. Apesar desta via de síntese ter mais passos que a via anterior, tem a vantagem de o rendimento ser superior (rendimento global: 67%).

O composto **192** foi preparado a partir do 3,5-dimetoxifenol (**243**) na presença de cloreto de alumínio e cloreto de metoxiacetilo (**229**) via acilação de Friedel-Craft, usando o procedimento descrito por Lee e colaboradores,²⁷⁴ Esquema 2.16.



Esquema 2.16 – Síntese do composto 192.

A reacção foi testada em 1,2-dicloroetano (DCE). Obteve-se 25% de rendimento, valor abaixo do reportado, 73%.²⁷⁴ A quantidade de produto preparada foi para servir de padrão nas reacções de optimização, uma vez que o 1,2-dicloroetano é um solvente de classe 1 com fortes restrições legais de utilização à escala industrial, isto é, é um solvente que não deve ser utilizado para preparar intermediários, produtos finais ou excipientes, com fins terapêuticos devido à sua toxicidade (cancerígeno) e o seu efeito ambiental. Só pode ser utilizado caso não existam outras alternativas. Nesses casos o solvente é limitado no produto final a um nível muito baixo, calculado com base na dose diária do fármaco (~5 ppm). Por esta razão, a reacção foi testada em diclorometano (classe 3) e em éter

Resultados experimentais

dietílico na presença de 4 equivalentes de AlCl_3 . Tanto num caso, como no outro não se obteve o resultado esperado. Em DCM observou-se a formação de um produto preto agarrado às paredes do balão.

Apesar das dificuldades observadas durante a preparação destas acetofenonas, os produtos isolados estão bastante puros, tal como é apresentado nos cromatogramas de HPLC, Figura 2.9. No entanto, é importante referir que os processos utilizados necessitam de ser otimizados para serem escaláveis.

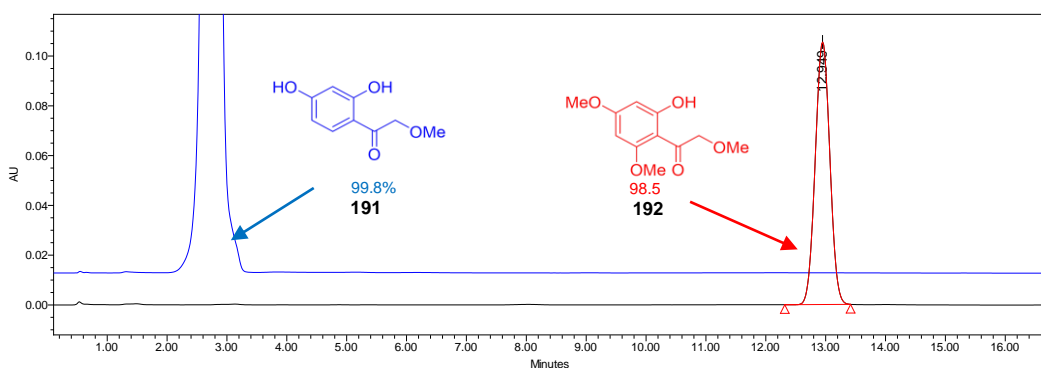
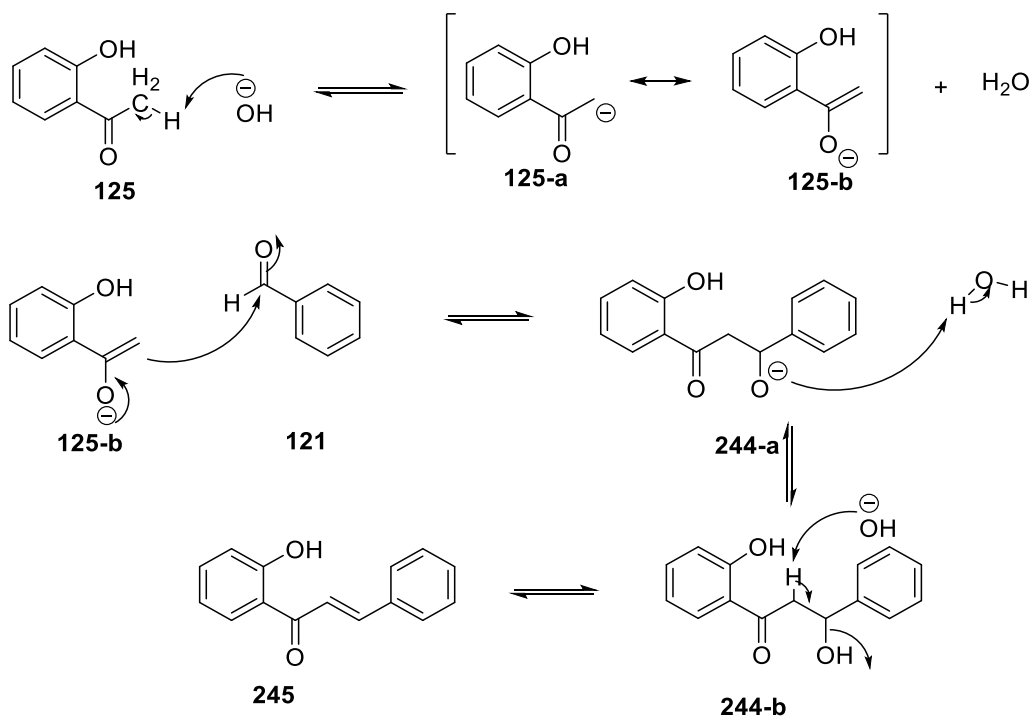


Figura 2.9 – Cromatogramas de HPLC das acetofenonas 191 e 192.

2.3 – Síntese de chalconas

Tal como descrito na literatura, o processo mais utilizado para preparar as chalconas é a condensação de Claisen-Schmidt. A reacção de condensação de Claisen-Schmidt normalmente ocorre em meio alcalino, com bases fortes como o NaOH ou KOH e em solventes polares como EtOH , MeOH ou DMF . O mecanismo consiste na abstracção do protão α ²⁷⁵ da acetofenona **125**, formando o enolato (**125-b**) que reage com o aldeído **121** originando o intermediário **245** que por desidratação dá origem à chalcona **245**, Esquema 2.17.

Resultados experimentais




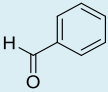
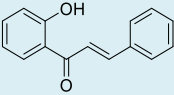

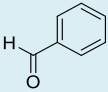
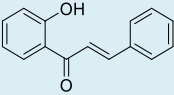

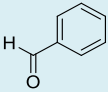
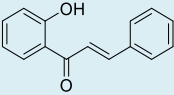
Esquema 2.17 – Mecanismo de condensação de Claisen-Schmidt catalisado por uma base.

O mecanismo apresentado pode gerar alguma discussão uma vez que o próton mais ácido da acetofenona é o do grupo hidroxilo e não o do grupo metilo (próton α), mas é o mecanismo que conduz ao produto. Por essa razão não é de excluir a existência de outras espécies.

A fim de adquirir experiência na preparação desta classe de compostos, testou-se a preparação da 2'-hidroxichalcona (**245**, Esquema 2.17), composto conhecido, numa escala de 2.0 g, usando como referência os procedimentos de NaOH e KOH descritos na literatura.²⁷⁶ As reações foram seguidas por c.c.f. usando como eluente uma mistura de acetato de etilo/heptano numa proporção de 4:6. As condições e os rendimentos obtidos estão apresentados na Tabela 2.4.

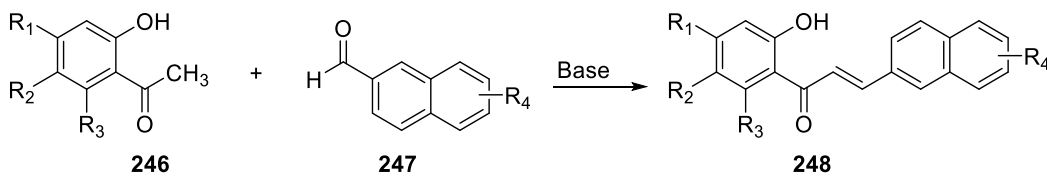
Resultados experimentais

Tabela 2.4 – Ensaio de síntese da chalcona

Ensaio	Matéria-prima		Produto (chalcona)	Reagentes/Condições de reação	t.r. (h)	Rend. (%)
	Acetofenona	Aldeído				
1				NaOH (2.5 eq.) EtOH T.a	16	63
2				NaOH (2.5 eq.) EtOH/ H ₂ O refluxo	0.5	71
3				KOH (2.5 eq.) EtOH T.a	16	66
	125	121	245			

As reacções decorreram como era esperado. Os rendimentos obtidos foram ligeiramente mais baixos que os reportados na literatura (85% e 78%).²⁷⁶

Tendo em conta os resultados obtidos anteriormente, decidiu-se testar a preparação das 2'-hidroxinafto-chalconas (**248**) usando como referência os procedimentos anteriores, Esquema 2.18.


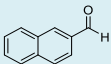
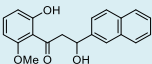

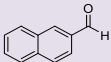
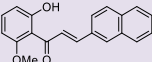

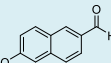
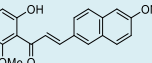

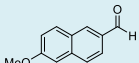
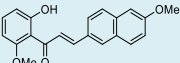
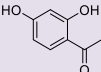
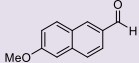
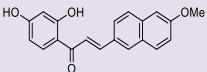
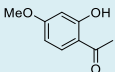
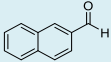
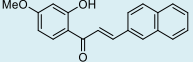
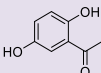
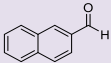
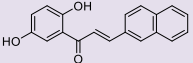


Esquema 2.18 – Síntese de 2'-hidroxinafto-chalconas.

Durante o processo de desenvolvimento e optimização, testou-se o NaOH e KOH em diferentes condições: no estado sólido e em solução; com diferentes concentrações; diferentes temperaturas; em solventes diferentes, como o etanol, metanol, DMF e PEG-200. Os melhores resultados para cada situação estão apresentados na Tabela 2.5.

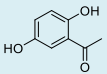
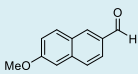
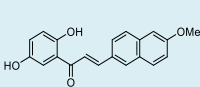
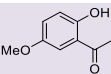
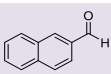
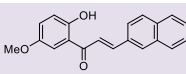
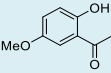
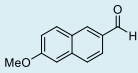
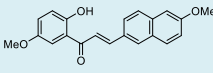



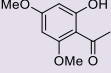
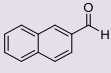
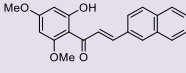
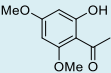
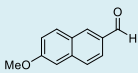
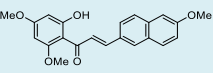

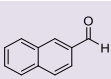
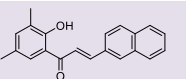

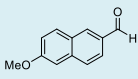
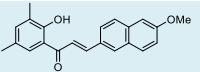
Resultados experimentais

Tabela 2.5 – Ensaio de síntese de 2'-hidroxinafto-chalconas

Ensaio	Matéria-prima		Produto (nafto-chalcona)	Reagentes/Condições de reacção	t.r. (h)	Rend. (%)
	Acetofenona	Aldeído				
1				KOH (2.5 eq.) EtOH/ H ₂ O T.a.	16	48*
	188	249	250			
2				Ca(OH) ₂ (1.0 eq.) KOH (1.0 eq.) MeOH refluxo	6	66
3				Ca(OH) ₂ (1.0eq.) KOH (2.5 eq.) EtOH refluxo	1	59
	188	249	251			
4				NaOH (3.0 eq) EtOH T.a.	16	65
	188	252	253			
5				Ca(OH) ₂ (1.0eq.) KOH (3.0 eq.) MeOH refluxo	1	**
	144-c	252	254			
6				KOH (2.5 eq.) EtOH -5/-10 °C T.a.	1 16	41
	186	249	255			
7				NaOH (3.5 eq.) EtOH T.a.	16	35
8				KOH (2.5 eq.) EtOH/ H ₂ O T.a.	16	49
9				KOH (2.5 eq.) PEG-200	1	26
10				Ca(OH) ₂ (2.0 eq.) MeOH refluxo	2	46
	144-a	249	256			

Resultados experimentais

Tabela 2.5 – Ensaios de síntese de 2'-hidroxinafto-chalconas (cont.)

Ensaio	Matéria-prima		Produto (nafto-chalcona)	Reagentes/Condições de reacção	t. r. (h)	Rend. (%)
	Acetofenona	Aldeído				
11				NaOH (3.6 eq.) EtOH T.a.	16	30
	144-a	252	257			
12				KOH (2.5 eq.) EtOH/ H ₂ O T.a.	16	34
	187	249	258			
13				KOH (1.0 eq.) PEG-200 50-60 °C	1	64
14				NaOH (1.0) EtOH T.a.	16	39
	187	252	259			
15				KOH (2.5 eq.) EtOH T.a.	16	74
	190	249	260			
16				NaOH (2.5 eq.) EtOH T.a.	16	30
	190	252	261			
17				KOH (2.5 eq.) EtOH T.a.	16	44
	185	249	262			
18				NaOH (3.0 eq.) EtOH T.a.	16	30
	185	252	263			

* Neste caso isolou-se o intermediário da nafto-chalcona respectiva.

** Por análise do espectro de RMN verificou-se a presença de uma impureza difícil de remover que impediu a sua caracterização.

Nos ensaios em que se utilizou PEG-200 como solvente, ensaios **9** e **13**, após adição de água e acidificação com HCl concentrado até um pH entre 2 e 4, o produto cristalizou sob a forma de um sólido viscoso que após decantação e

Resultados experimentais

recristalização originou um sólido solto. Apesar disso, para este tipo de reacção o PEG-200 não parece ser um bom solvente.

Depois de encontradas as condições óptimas de reacção para cada uma das nafto-chalconas, na maioria dos ensaios efectuados em etanol, a nafto-chalcona formada precipitou após acidificação com HCl concentrado a um pH entre 2 e 4, o que facilitou bastante o isolamento. Em alguns ensaios (preparação dos compostos **256** e **261** _ ensaios 7 e 16) foi necessário ajustar primeiro o pH entre 7 e 8, efectuar a recristalização do composto, isolar o produto e por fim acidificar para obter o composto puro. Nos casos em que a nafto-chalcona não precipitou após acidificação (compostos **255**, **257** e **259**), foi necessário efectuar a extracção da mistura com DCM, lavar as fases orgânicas combinadas com solução saturada de NaCl, secá-las sob Na₂SO₄ anidro, concentrar à secura e efectuar a recristalização do resíduo.

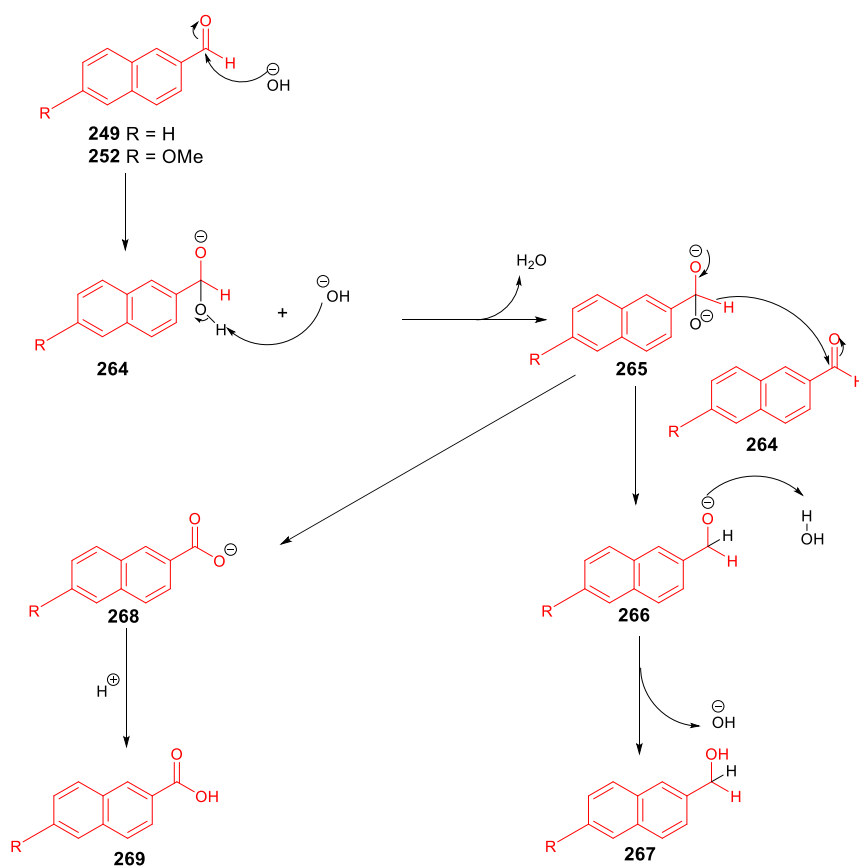
Mais tarde, o Na₂SO₄ foi substituído por MgSO₄ anidro. O Na₂SO₄ anidro utilizado no laboratório normalmente não é utilizado em grande escala, porque as partículas de Na₂SO₄ ao reter a água da fase orgânica formam aglomerados dificultando a sua remoção do filtro. Contrariamente ao MgSO₄ anidro, o MgSO₄ mantêm-se sob a forma de pó após a secagem da fase orgânica o que facilita bastante as operações à escala industrial.

Por fim, testou-se a preparação de nafto-chalconas na presença de Ca(OH)₂. O hidróxido de cálcio é um sólido branco com um pH de 12.6, ligeiramente solúvel em água (solubilidade de 1.2 g/L a 25 °C).²⁷⁷ A utilização de hidróxido de cálcio em síntese orgânica é muito rara, mas o efeito de reagentes de cálcio sobre reacções aldólicas de enolatos fenólicos com aldeídos está bem estudado.²⁷⁸ A ideia de usar o Ca(OH)₂ nesta síntese, está relacionada com a possibilidade de o cálcio bivalente, sob condições básicas, poder complexar com os grupos hidroxilos da acetofenona, reduzindo o efeito positivo mesomérico dos dianiões fenólicos responsáveis pela reduzida eletrofilicidade do grupo carbonilo e da

Resultados experimentais

acidez do grupo metilo. Esta reacção foi testada na presença e na ausência de KOH, em etanol e metanol. Com excepção dos ensaios apresentados (ensaios 2, 3, 5 e 10), nos restantes casos não se obteve o produto pretendido. No ensaio 5 não se conseguiu isolar o produto puro devido à presença de uma impureza com polaridade semelhante à do produto. Neste caso, como alternativa deverá ser desenvolvido um processo de recristalização para o referido produto.

Teoricamente, a preparação de nafto-chalconas parece ser bastante simples, no entanto, durante o processo de optimização verificou-se a presença de mais 4 produtos (**267**, **269**, **270** e **272**; produtos secundários) para além da nafto-chalcona pretendida, dois deles podem ter resultado da reacção de Cannizarro, Esquema 2.19.²⁷⁹

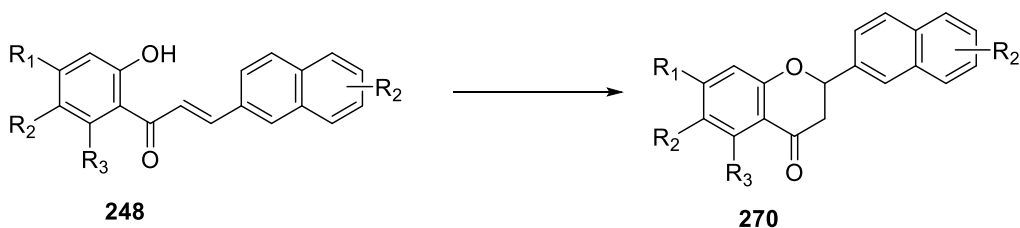


Esquema 2.19 – Reacção de Cannizarro.

Resultados experimentais

A reacção de Cannizzaro é uma reacção redox, em que duas moléculas de um aldeído reagem para produzir um álcool primário (**267**) e um ácido carboxílico (**269**) na presença de uma base de hidróxido. A reacção consiste no ataque do hidróxido ao carbono do carbonilo seguido de desprotonação (**264**) originando um dianião (**265**). Este intermediário instável (**265**) liberta um anião hidreto que ataca outra molécula de aldeído. Neste processo, o dianião converte-se num anião carboxilato (**268**) e o aldeído num alcóxido (**266**). O alcóxido em seguida retira um protão à água originando o álcool (**267**) como produto final, enquanto que o carboxilato é convertido no ácido carboxílico (**269**) após tratamento com ácido.

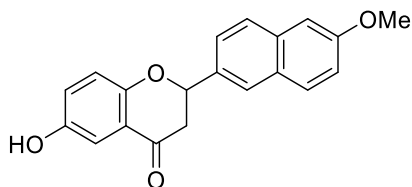
O outro produto secundário formado é a nafto-flavanona **270**, composto originado da ciclização da nafto-chalcona, Esquema 2.20.



Esquema 2.20 – Formação da nafto-flavanona (**270**).

Esta ciclização tanto pode ocorrer em meio ácido como em meio básico.²⁸⁰ A extensão da reacção depende da temperatura e do tempo de reacção. Durante estes ensaios verificou-se que temperaturas altas e tempos longos de reacção favorecem a ciclização da nafto-chalcona (**248**) em nafto-flavanona (**270**). O composto **271** (Figura 2.10) foi isolado durante a reacção de preparação do composto **257** e posteriormente, foi obtido por síntese a partir da nafto-chalcona correspondente em ácido acético glacial.

Resultados experimentais

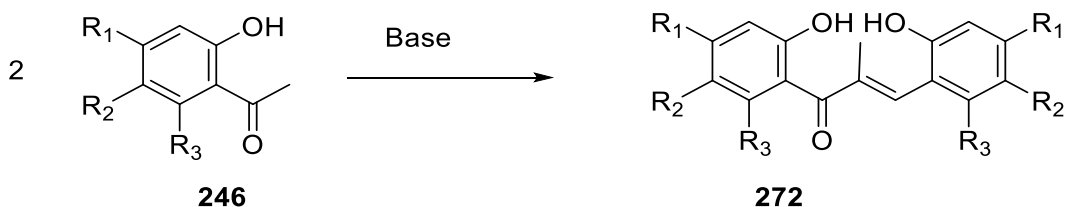


271

Figura 2.10 – Nafto-flavanona.

Mas, o objectivo principal de sintetizar este composto, não foi apenas para provar que é um dos produtos secundários da reacção de Claisen-Schmidt,²⁸¹ mas para testar a sua actividade biológica, uma vez que as flavanonas também fazem parte da família dos flavonóides com grande importância farmacológica.²⁸²

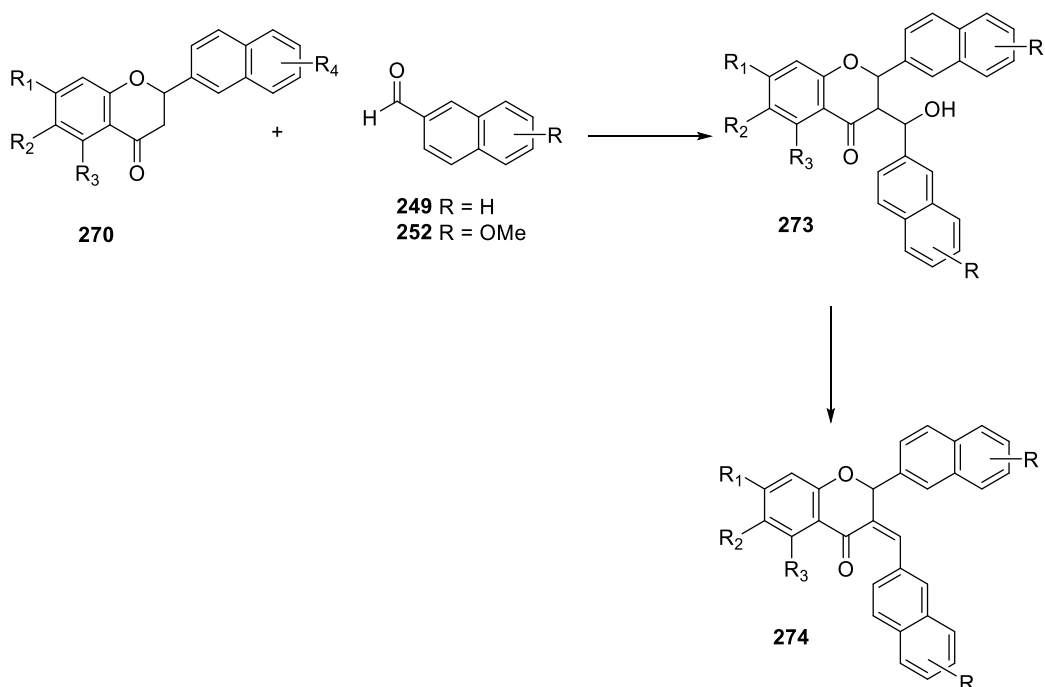
Finalmente, o último produto secundário formado pode ser o produto resultante da reacção de condensação de duas moléculas de acetofenona, Esquema 2.21.



Esquema 2.21 – Síntese do composto 272.

Em algumas situações verificou-se a presença de mais uma impureza, que pode ser o produto de reacção da nafto-flavanona com o aldeído presente em excesso, Esquema 2.22.

Resultados experimentais



Esquema 2.22 – Síntese do composto 274.

O uso de quantidades equimolares dos dois produtos de partida minimiza a formação desta impureza.

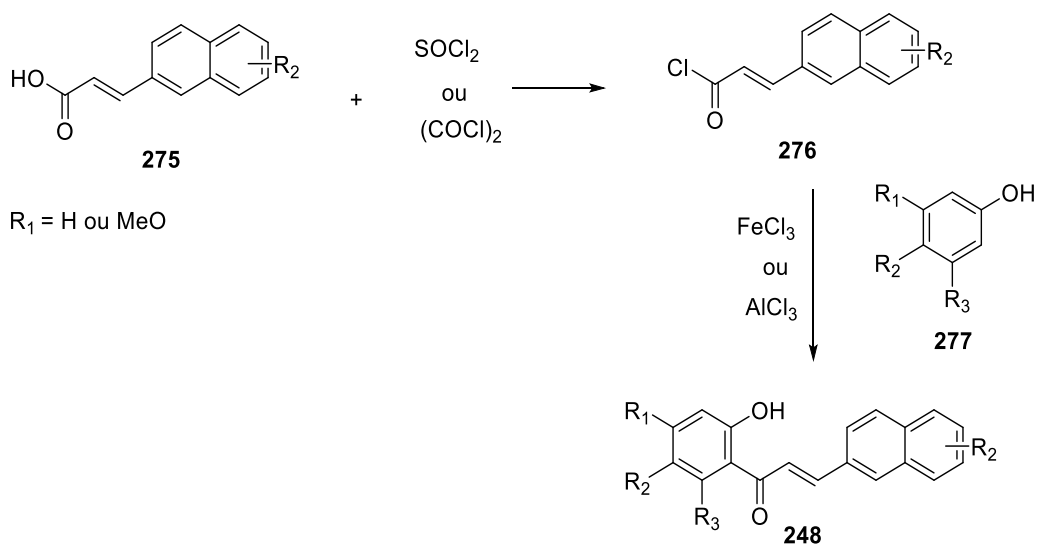
Teoricamente, a preparação das chalconas em meio ácido evitaria o problema referido anteriormente, no entanto, quando se testou a reacção em etanol na presença de cloreto de tionílo, usando as condições descritas por Jayapal e colaboradores²⁸³ para a síntese de chalconas 2,5-di-hidroxi substituídas, observou-se um aumento significativo na formação da nafto-flavanona, originando um produto mais impuro e conseqüentemente um menor rendimento.

Uma alternativa seria efectuar a reacção em meio básico protegendo os grupos hidroxílicos com o grupo protector MOM (metoximetilo), seguindo um dos procedimentos descritos na literatura²⁸⁴ para a preparação de chalconas, mas esta abordagem não é economicamente viável porque acrescenta mais dois passos de síntese ao processo, passos em que se faz a protecção/desprotecção

Resultados experimentais

dos grupos OH. Por outro lado, o MOMCl é altamente cancerígeno e por isso deve ser evitado.

Como último recurso, a alternativa seria a preparação de nafto-chalconas a partir de ácidos cinâmicos (via II resultante da análise retrossintética), Esquema 2.1. Os ácidos cinâmicos estão comercialmente disponíveis, em variedade (diferentes substituições) e são bastante mais acessíveis em termos de preço. A primeira reacção seria a preparação do cloreto do ácido (**276**), seguindo-se a acilação de Friedel-Craft com um ácido de Lewis como o AlCl_3 . Esta abordagem é excelente para a preparação de chalconas sem grupos hidroxílicos na sua constituição. No entanto, para o caso apresentado é de esperar obter uma mistura de compostos, uma vez que o grupo hidroxilo também pode reagir.



Esquema 2.23 – Via de síntese proposta para preparar polihidroxi-nafto-chalconas **248**.

É importante referir que todos os compostos apresentados são novos, com excepção dos compostos **256** e **260**. O composto **256** foi reportado por Hsieh e colaboradores.²⁸⁵ A sua preparação era feita a partir da 2,5-di-hidroxiacetofenona com os grupos hidroxilos protegidos com um grupo hidropirano. O Composto **260** foi preparado por Paula Boeck e colaboradores²⁸⁶ em NaOH/EtOH na presença e na ausência de água à temperatura de $20\text{ }^\circ\text{C}$. O rendimento reportado nos dois

Resultados experimentais

casos é de 30%, enquanto que o rendimento obtido com o processo desenvolvido foi de 74% (ver a Tabela 2.5) para o mesmo composto, conseguiu-se um aumento de 146%.

Tal como referido anteriormente as chalconas em geral são compostos coloridos devido à conjugação que apresentam, e as nafto-chalconas não são excepção. A Figura 2.11 apresenta a variedade de cores que podem ser observadas nesta classe de compostos.

Resultados experimentais

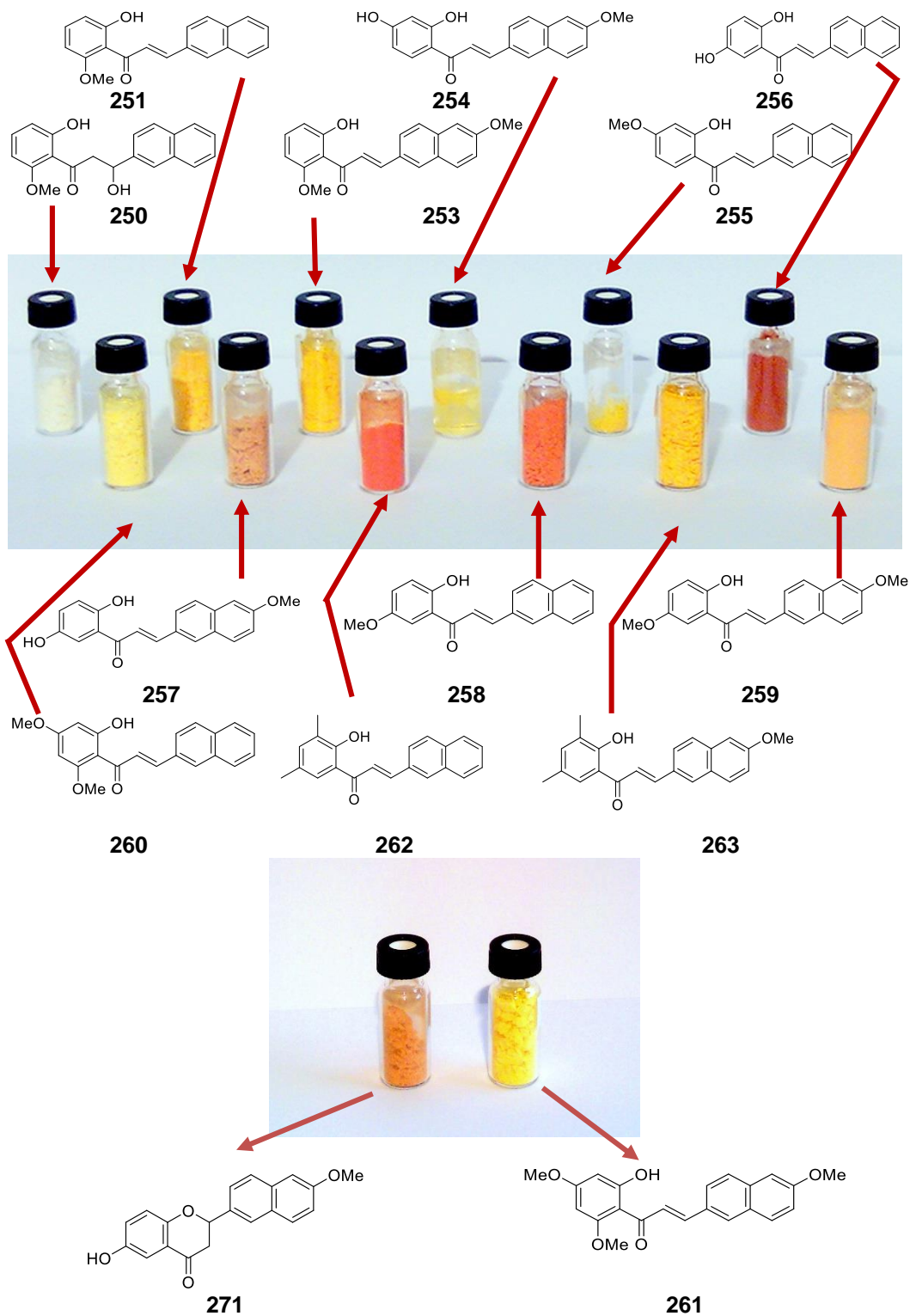


Figura 2.11 – Aspecto das nafto-chalconas e intermediários preparados.

Resultados experimentais

As estruturas dos compostos obtidos foram confirmadas por espectrometria de massa de alta resolução, espectroscopia de RMN 1D, 2D e IV.

2.3.1 – Diagrama de Fluxo

Após desenvolvido e otimizado o processo de síntese de nafto-chalconas, é a altura de desenhar o diagrama de fluxo (*Process Flow Diagram – PFD*) para uma possível manufactura em grande escala. O PFD descreve esquematicamente o equipamento industrial a utilizar na sua fabricação, bem como o fluxo dos reagentes, produtos e efluentes produzidos. Permite ainda verificar o tipo de mistura/solução/suspensão/sólido que estará em contacto com o equipamento de forma a avaliar a compatibilidade desse material com o material de construção do equipamento, Figura 2.12.

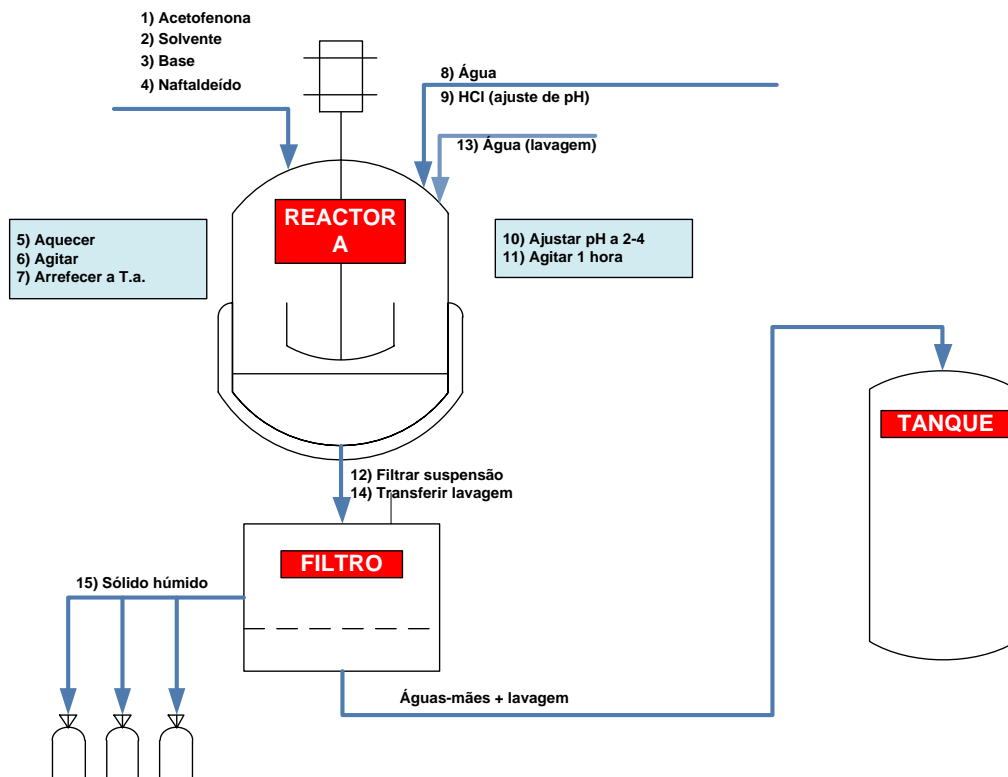


Figura 2.12 – PFD da preparação de nafto-chalconas.

Resultados experimentais

Este PFD é aplicado às nafto-chalconas que precipitam após o ajuste de pH. No caso das nafto-chalconas que necessitam de ser extraídas (com DCM), é necessário acrescentar ao PFD mais um reservatório ou um reactor para transferir a fase orgânica, fase inferior.

2.4 – Síntese de flavonas

A preparação das flavonas foi testada usando dois processos: num único passo e isolando todos intermediários. Cada processo será tratado individualmente nos pontos seguintes.

2.4.1 – Síntese de flavonas num único passo

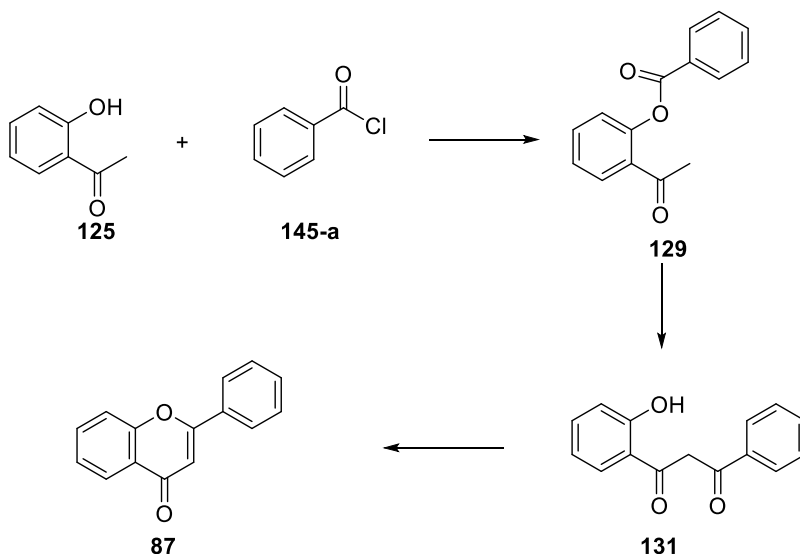
Teoricamente, o melhor processo para preparar qualquer composto, é utilizar uma via de síntese curta, isto é, com o menor número de reacções e menor número de passos, por combinação de reacções e sem isolamento de intermediários. Estes processos são mais económicos em produções em grande escala do que os processos em que todos intermediários são isolados, devido principalmente a:

- redução do número de isolamentos,
- redução na quantidade de matérias-primas,
- ausência de secagem de intermediários,
- ausência de análise e aprovação de intermediários,
- redução no número de equipamentos utilizados,
- redução no tempo de processo,
- redução na energia gasta,
- redução no número de operadores,
- redução na quantidade de efluentes produzidos.

Tendo em conta o que foi referido anteriormente, e após analisar os processos descritos na literatura, decidiu-se iniciar o estudo preparando 4 flavonas conhecidas utilizando como referência o procedimento descrito por Lijun Tang e colaboradores²⁸⁷ para a preparação da 6-amino-7-hidroxi-flavona. O processo de preparação consiste na reacção da acetofenona (**125**) com cloreto de benzoílo

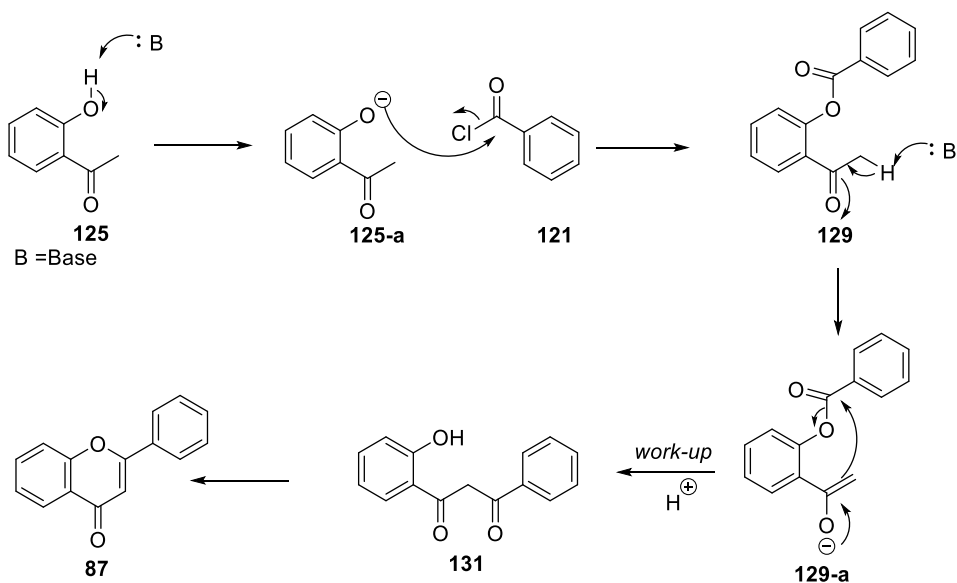
Resultados experimentais

(**145-a**) na presença de K_2CO_3 em acetona a refluxo, seguido de hidrólise com KOH e ciclização da dicetona **131** em meio ácido (CH_3COOH/H_2SO_4 (cat.)), Esquema 2.24.



Esquema 2.24 – Via de síntese utilizada na preparação da flavona.

O mecanismo detalhado da reacção é apresentado no Esquema 2.25.



Esquema 2.25 – Rearranjo de Baker-Venkataraman, conversão de α -aciloxicetona em β -dicetona e de seguida em flavona.



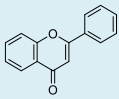


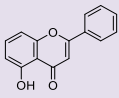


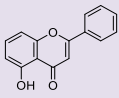


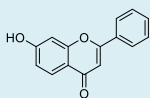


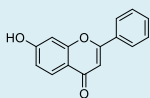


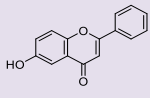


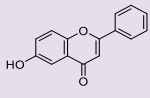
Resultados experimentais

O primeiro passo consiste na reacção de esterificação do álcool da acetofenona (**125**) que origina o éster **129**. O éster **129** na presença de base sofre rearranjo de Baker-Venkataraman (**129-a**) dando origem à β -dicetona **131**. A dicetona formada cicliza e desidrata em meio ácido originando a flavona **87**.

Com vista a adquirir experiência na preparação desta família de compostos e avaliar o impacto dos substituintes OH nas reacções, iniciou-se o estudo preparando moléculas já conhecidas: flavona (**87**), 5-hidroxiflavona (**150**), 7-hidroxiflavona (**278**) e 6-hidroxiflavona (**279**). As reacções foram testadas numa escala de 1 g a 2.5 g de acetofenona (**125**) com cloreto de benzoílo **145-a** (3 equivalentes) e carbonato de potássio anidro (5 equivalentes) em acetona. O conteúdo de água na acetona foi controlado por Karl-Fisher para evitar a conversão do cloreto de benzoílo **145-a** em ácido benzóico, por reacção com a água. Os ensaios foram efectuados com e sem atmosfera de azoto. A Tabela 2.6 apresenta os ensaios efectuados, as condições utilizadas e os rendimentos obtidos.

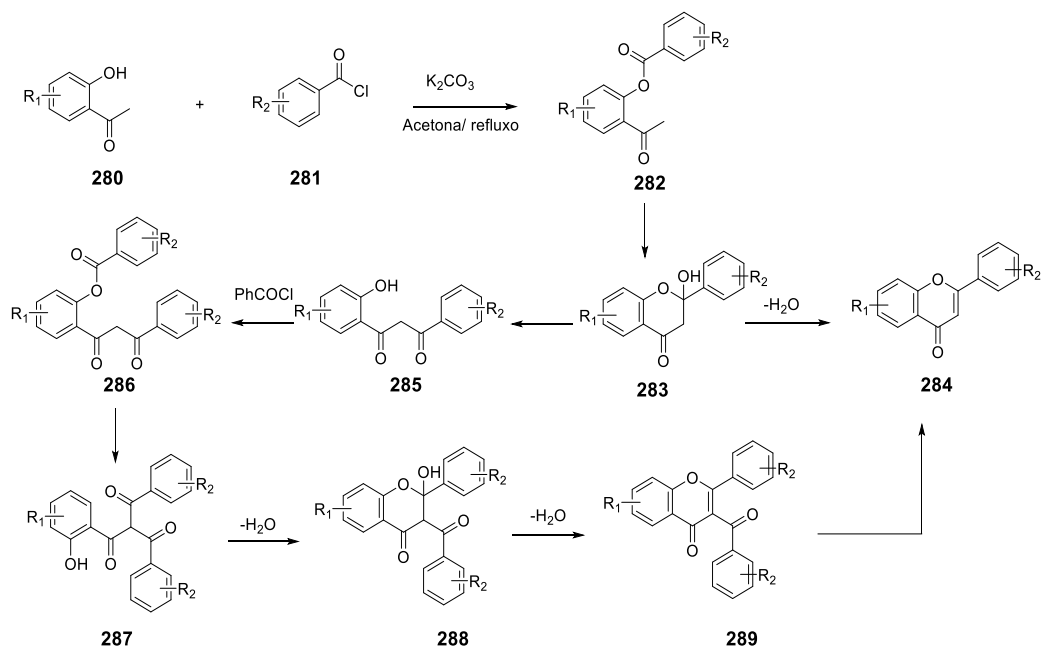
Resultados experimentais

Tabela 2.6 – Ensaio de síntese de flavonas

Ensaio	Matéria-prima		Produto (flavona)	Reagentes/Condições de reacção	t.r. (h)	Rend. (%)
	Acetofenona	Cloreto ácido				
1				K ₂ CO ₃ (5.0 eq.) Acetona 56 °C	24	52
	125	145-a	87			
2				K ₂ CO ₃ (5.0 eq.) Acetona 56 °C	24	50
3				LiHMDS (3.0 eq.) THF -60/-65 °C		30
	144-b	145-a	150			
4				K ₂ CO ₃ (5.0 eq.) Acetona 56 °C	24	33
5				LiHMDS (3.0 eq.) THF -60/-65 °C		15
	144-c	145-a	278			
6				K ₂ CO ₃ (5.0 eq.) Acetona 56 °C	24	25
7				LiHMDS (3.0 eq.) THF -60/-65 °C		12
	144-a	145-a	279			

Não se verificou diferenças entre os ensaios efectuados com e sem atmosfera de azoto. Os resultados obtidos não foram os esperados, os rendimentos foram muito baixos, com excepção da flavona (**87**) e da 5-hidroxiavona (**150**). Durante estes ensaios observou-se a presença de uma pequena quantidade de flavona antes da mistura ser acidificada. Os produtos não cristalizaram durante o isolamento, tendo sido necessário efectuar o seu isolamento por cromatografia em coluna. Considerando a informação recolhida da literatura, qualquer que fosse a situação, a flavona deveria ser sempre obtida com bom rendimento, mas não foi o que se verificou. O Esquema 2.26 apresenta um sumário das reacções que podem ocorrer neste processo.

Resultados experimentais



Esquema 2.26 – Reacções que podem ocorrer durante a síntese de flavonas.

A acetofenona **280** reage com o cloreto de benzoílo **281** dando origem ao éster **282**, que em presença da base, dá origem ao enolato formado no grupo acetilo que ataca o carbonílo do éster formando o hemicetal **283** que por rearranjo de Baker-Venkataraman dá origem à dicetona **285**. Caso ainda exista excesso de cloreto de benzoílo, este pode reagir dando origem ao composto **286**. O composto **286** pode rearranjar no composto **287** que cicliza e desidrata dando origem ao composto 3-benzoilflavona **289**. Em condições ácidas, como em CH_3COOH/H_2SO_4 (cat.) o composto 3-benzoilflavona **289** origina a flavona **284** correspondente.

A fim de se verificar se os baixos rendimentos estariam relacionados com o processo, testou-se a preparação dos mesmos compostos com LiHMDS em THF a uma temperatura entre $-60\text{ }^\circ\text{C}$ e $-65\text{ }^\circ\text{C}$, usando como referência o procedimento reportado por Cushman e Nagarathnam.^{179b} Teoricamente o LiHMDS seria mais adequado para formar o enol e por fim a dicetona álcool. Utilizaram-se $n+1$ equivalentes de LiHMDS, sendo n o n° de OH existentes na

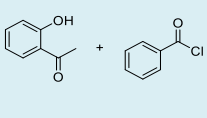
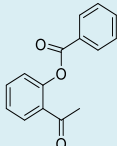
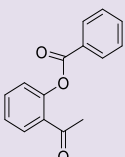
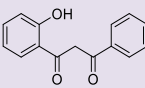
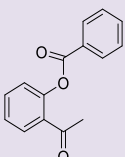
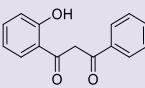
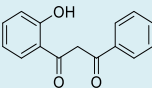
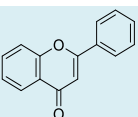
Resultados experimentais

acetofenona. No entanto, os rendimentos foram inferiores aos rendimentos obtidos com o processo anterior. Tendo em conta os resultados obtidos, decidiu-se efectuar a síntese da flavona isolando cada um dos intermediários.

2.4.2 – Síntese da flavona isolando os intermediários

O ensaio de preparação do composto **129** foi efectuado numa escala de 2.5 g de acetofenona com 1 equivalente de cloreto de benzoílo **145-a** e em piridina à temperatura entre 5 °C e 10 °C. A formação da dicetona **131** foi efectuada numa escala de 3 g com KOH em piridina e a ciclização da dicetona **131** foi efectuada numa escala de 3 g em CH₃COOH com uma quantidade catalítica de H₂SO₄. A Tabela 2.7 apresenta as condições de reacção e os rendimentos obtidos em cada reacção.

Tabela 2.7 – Ensaio de síntese da flavona e seus intermediários

Ensaio	Matéria-prima	Produto	Reagentes/Condições de reacção	t.r. (h)	Rend. (%)
1	 125 + 145-a	 129	Py 5-10 °C	5	94
2	 129	 131	Py KOH (1.5 eq.) 50 °C	2	92
3	 129	 131	KOH (1.5 eq.) DMSO T.a.	16	89
4	 131	 87	CH ₃ COOH/H ₂ SO ₄ Refluxo	1	50

Neste caso obteve-se um produto mais puro, mas o rendimento global foi mais baixo, 43%. Após efectuar estes ensaios decidiu-se preparar a nova série de nafto-flavonas.

Resultados experimentais

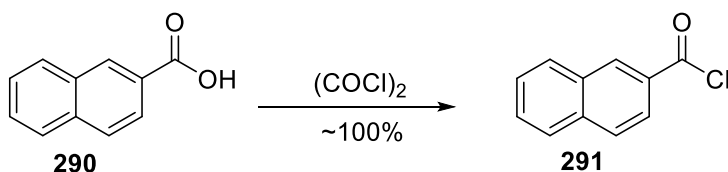
2.5 – Síntese de nafto-flavonas

Tendo em conta os resultados obtidos no estudo anterior, decidiu-se estudar a preparação das nafto-flavonas passo a passo. A via de síntese das nafto-flavonas consiste em 4 passos, considerando a preparação do cloreto de naftoilo. Os passos são os seguintes:

- preparação do cloreto de naftoilo,
- preparação de nafto-éster,
- rearranjo de Baker-Venkataraman, formação da nafto- β -dicetona,
- reacção de ciclização/desidratação, formação da nafto-flavona.

2.5.1 – Síntese de cloreto de ácido

O primeiro passo da síntese é a preparação do cloreto de naftoilo, produto de partida para os compostos que se pretende preparar. O cloreto de 2-naftoilo (**291**) foi preparado a partir do ácido naftoico (**290**), seguindo o procedimento descrito por Boyle e Walker,²⁸⁸ Esquema 2.27. A reacção é feita com cloreto de oxalílo em DCM a refluxo durante 4 horas e na presença de DMF (catalisador).



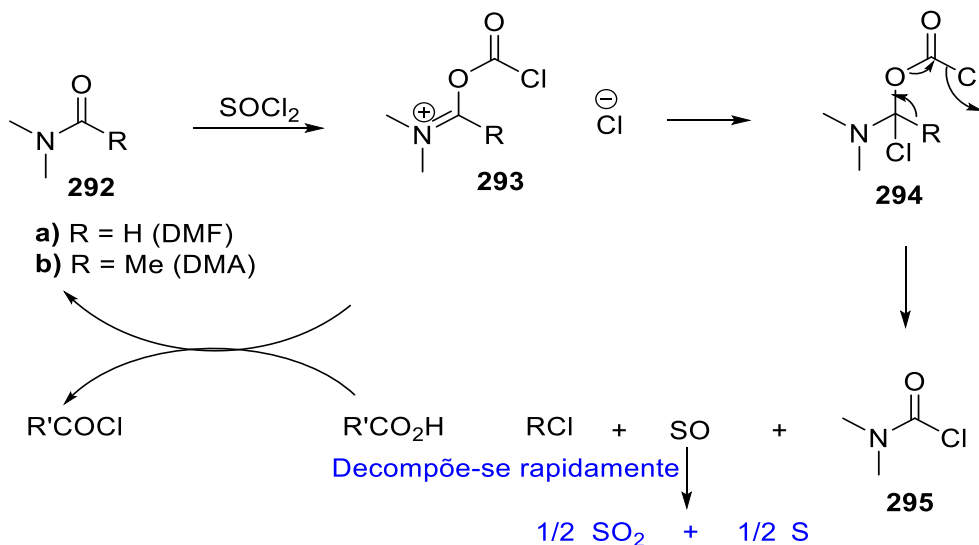
Esquema 2.27 – Síntese do cloreto de naftoilo (**291**).

O cloreto de naftoilo (**291**) é um composto com uma tonalidade que vai do branco ao amarelo e que tem um ponto de fusão de 50-52 °C. É um composto sensível à humidade, decompõe-se na presença de água em ácido naftóico e liberta HCl, por essa razão o composto não foi caracterizado antes de ser utilizado nas reacções. A sua estrutura foi confirmada após formação dos produtos, nafto-chalconas e nafto-flavonas, uma vez que o grupo naftoilo é parte constituinte dos compostos referidos.

A preparação dos cloretos de ácido é normalmente catalisada por DMF, este é um procedimento conhecido e muito utilizado.²⁸⁹ No entanto, durante esta reacção há formação do cloreto de dimetilcarbamoilo (DMCC; **295**), Esquema

Resultados experimentais

2.28, um composto tóxico conhecido como agente carcinogénico animal²⁹⁰ e potencial agente carcinogénico humano²⁹¹ e por essa razão requer um rigoroso controlo quanto à sua exposição mesmo a baixas concentrações como ppm.



Esquema 2.28 – Formação do DMCC (295).

Este produto secundário forma-se na presença de outros agentes de cloração como o fogsénio ou oxiclureto de fósforo em vez de cloreto de tionílo. A fim de evitar a formação desta impureza, testou-se a reacção na presença de piridina, em vez de DMF. A reacção funciona bem, requer mais tempo de reacção e maior quantidade de reagente, mas é necessário efectuar uma filtração a quente para remover o cloreto de piridinium formado, porque tal como referido anteriormente, o ponto de fusão do cloreto de naftoílo é apenas de 50-52 °C.²⁹²

As filtrações a quente são operações não recomendáveis à escala industrial. O cloreto de natoílo (291) obtido nestas condições é mais amarelo e tem uma pureza ligeiramente inferior a obtida pelo processo anterior.

O cloreto de naftoílo (291) também pode ser preparado só em cloreto de tionílo a refluxo. A reacção demora apenas 30 minutos. O excesso de cloreto de tionílo é posteriormente removido por destilação.²⁹³ A desvantagem deste processo é a produção de um efluente perigoso, cloreto de tionílo praticamente puro.

Resultados experimentais


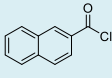
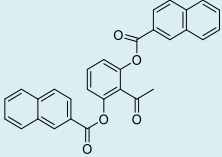

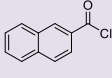
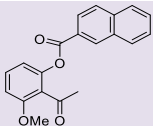
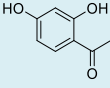
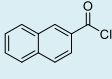
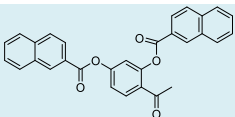
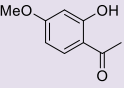
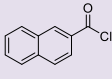
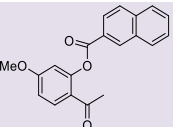
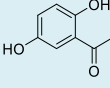
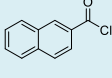
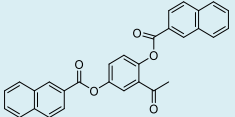
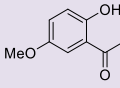
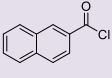
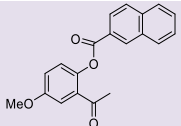
Mais tarde, após efectuar a análise teórica da impureza genotóxica desde a sua formação até ao final do processo, descobriu-se que a referida impureza é hidrolisada antes do final do processo, devido aos processos de *work-up* utilizados, que inclui o uso de soluções aquosas. Assim deixa de existir impedimento para a utilização do processo de preparação do cloreto de naftoílo (**293**) na presença de DMF.

2.5.2 – Síntese de nafto-éster

O 2º passo da síntese é a formação do éster. A reacção foi testada em piridina, trietilamina/acetona e mais tarde com LiOH/THF. As reacções foram testadas a várias temperaturas, desde 0 °C até 60 °C. A Tabela 2.8 apresenta as condições de reacção e os rendimentos obtidos dos ensaios em que os sólidos foram isolados.

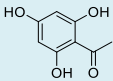
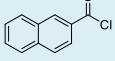
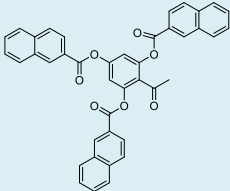
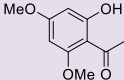
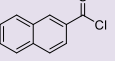
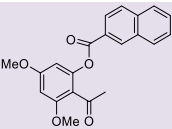

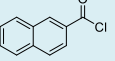
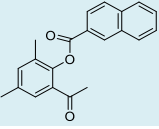
Resultados experimentais

Tabela 2.8 – Ensaio de síntese de nafto-éster

Ensaio	Matéria-prima		Produto (nafto-éster)	Reagentes/ Cond. de reacção	t.r. (h)	Rend. (%)
	Acetofenona	Cloreto ácido				
1				Et ₃ N (2.25 eq.) Acetona T.a.	16	79
	144-b	291	296			
2				Et ₃ N (2.25 eq.) Acetona T.a.	16	65
	188	291	297			
3				Py T.a.	16	84
	144-c	291	298			
4				Et ₃ N (5.0 eq.) Acetona T.a.	8	46
	186	291	299			
5				Et ₃ N (2.25 eq.) Acetona T.a.	16	84
	144-a	291	300			
6				Et ₃ N (1.5 eq.) Acetona T.a.	16	67
	187	291	301			

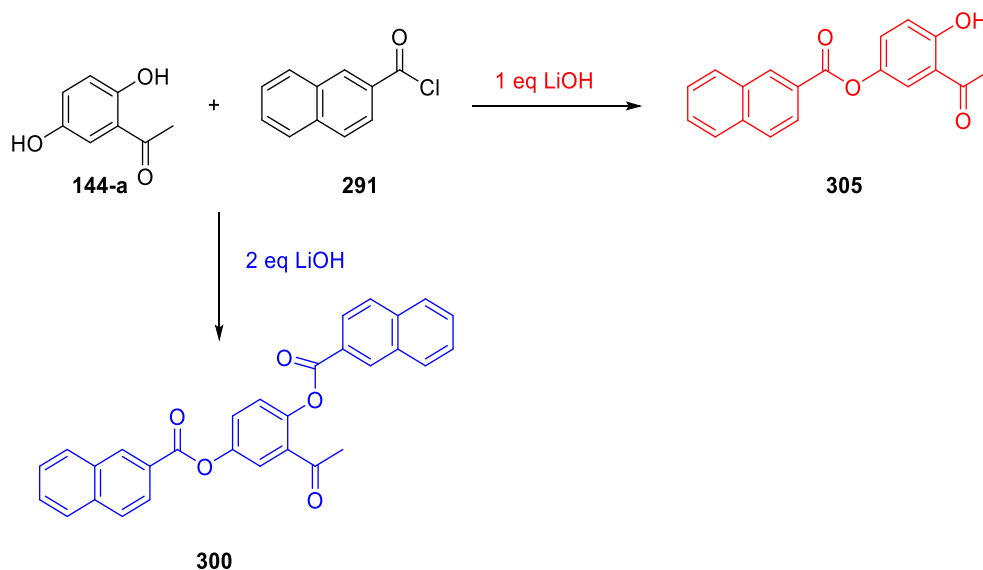
Resultados experimentais

Tabela 2.8 – Ensaios de síntese de nafto-ésteres (cont.)

Ensaio	Matéria-prima		Produto (nafto-éster)	Reagentes/ Cond. de reacção	t.r. (h)	Rend. (%)
	Acetofenona	Cloreto ácido				
7				Et ₃ N (3.3 eq.) Acetona 40-50 °C	3	78
				K ₂ CO ₃ (5.0 eq.) IPA T.a.	16	81
8				Et ₃ N (1.5 eq.) Acetona 40-50 °C	3	55
9				Et ₃ N (5.0 eq.) Acetona T.a.	16	46

Os volumes de solventes requeridos para cada uma das reacções foram ajustados a cada acetofenona de partida. No início do processo de optimização, utilizaram-se $n+1$ equivalentes de cloreto de naftoilo, sendo n o nº de OH existentes na acetofenona, para evitar a formação de mistura de compostos. Mas tarde, verificou-se que apenas eram necessárias n equivalentes de cloreto de naftoilo com um ligeiro excesso (~ 0.1 eq. por cada OH), excepto no ensaio 3 onde foi necessário um excesso 1.4 equivalentes. As reacções efectuadas com LiOH à temperatura ambiente, permitiram confirmar que a esterificação do grupo OH ocorre no oxigénio mais distante (menos impedido), e não na posição 2'. Quanto se fez a reacção com 1 equivalente de LiOH, obteve-se o composto **305**, que não faz parte da via de síntese da nafto-flavona pretendida, porque não sofre rearranjo de Baker-Venkataraman. Apenas se obteve o composto pretendido (com o OH em C-5' protegido com o grupo éster) quando se efectuou a reacção com 2 equivalentes de LiOH, Esquema 2.29.

Resultados experimentais



Esquema 2.29 – Síntese dos compostos 300 e 305.

As reacções efectuadas com LiOH não estão apresentadas na tabela porque foram efectuadas durante o estudo apresentado na secção 2.5.4 desta Tese.

As reacções em piridina (ensaios não apresentados na tabela) originaram três produtos, o produto desejado em maior quantidade e mais dois produtos. O processo em piridina para além de requerer uma maior quantidade de ácido para neutralizar a piridina (maior quantidade de efluente produzido) na maioria dos casos o produto cristalizou em forma de um sólido viscoso sendo necessário agitar durante mais tempo para o mesmo solidificar ou extrair a mistura com DCM, concentrar e recristalizar o resíduo obtido. As reacções em trietilamina originaram dois produtos em quantidades iguais (avaliação efectuada por c.c.f.), sendo um deles o produto desejado. A cristalização em trietilamina/acetona foi muito boa, os produtos obtidos desta forma filtraram bastante bem e a lavagem dos mesmos também foi muito boa.

Os resultados da tabela demonstram que a formação do éster não depende do tipo de substrato utilizado, isto é, da posição da substituição e também demonstram que não existe nenhum processo padrão que possa ser aplicado

Resultados experimentais

para preparar qualquer um dos ésteres apresentados, uma vez que os rendimentos são na maioria dos casos, muito diferentes. Quanto à tonalidade dos compostos, estes compostos têm uma tonalidade que varia entre o branco e o ligeiramente amarelo.

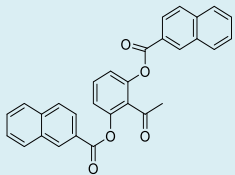
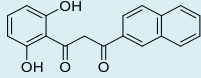
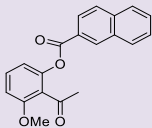
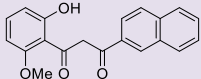
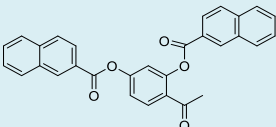
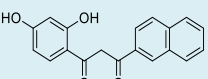
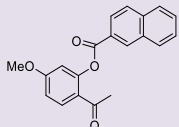
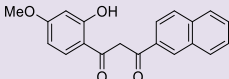
Todos nafto-ésteres preparados são novos com excepção dos compostos **299** e **303**. O composto **299** foi reportado, recentemente (2014), por Park e colaboradores²⁹⁴ e o composto **303** é mais antigo, foi reportado por Jios e colaboradores²⁹⁵ em 2000.

2.5.3 – Síntese de nafto-dicetonas

O 3º passo da síntese, preparação da dicetona, foi testado com KOH/DMSO, NaOH/EtOH, KOH/EtOH, KOH/MeOH, NaOH/MeOH, KOH/Py e KOH/THF, Cs₂CO₃/acetona, Cs₂CO₃/DMSO e K₂CO₃/acetona a várias temperaturas e diferentes concentrações. As reacções efectuadas em KOH/MeOH e NaOH/MeOH na maioria dos casos não originaram os produtos pretendidos, daí não terem sido apresentados na tabela. As reacções em NaOH/EtOH deram origem a reacções incompletas. A Tabela 2.9 apresenta os resultados dos ensaios mais representativos.

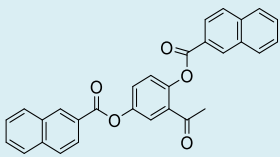
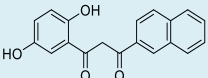
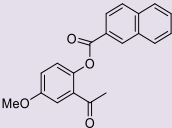
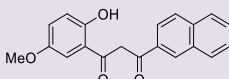
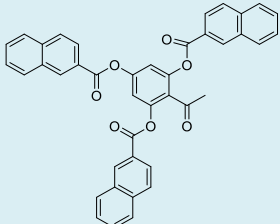
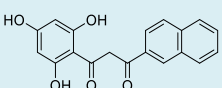
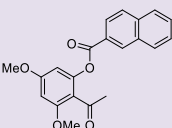
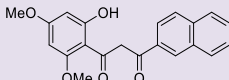
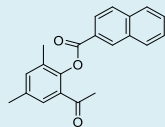
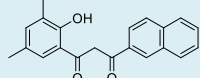
Resultados experimentais

Tabela 2.9 – Ensaios de síntese de nafto-dicetonas

Ensaio	Produto de partida	Produto (nafto-dicetona)	Reagentes/Condições de reacção	t.r. (h)	Rend. (%)
1			KOH (4.0 eq.) DMSO T.a.	16	100
2			KOH (4.0 eq.) Py 55-65 °C	0.5	83
3			Cs ₂ CO ₃ (4.0 eq.) DMSO refluxo	3	84
	296	306			
4			KOH (2.5 eq.) DMSO T.a.	16	65
5			KOH (2.5 eq.) Py 55-65 °C	0.5	58
	297	307			
6			KOH (5.0 eq.) DMSO T.a.	16	81
7			KOH (5.0 eq.) Py 55-65 °C	0.5	90
8			Cs ₂ CO ₃ (5.0 eq.) DMSO refluxo	3	56
	298	308			
9			KOH (1.5 eq.) DMSO T.a.	16	76
10			KOH (1.5 eq.) Py 55-65 °C	0.5	74
11			Cs ₂ CO ₃ (1.0 eq.) Acetona/ DMSO 50 °C	3	77
	299	309			

Resultados experimentais

Tabela 2.9 – Ensaios de síntese de nafto-dicetonas (cont.)

Ensaio	Produto de partida	Produto (nafto-dicetona)	Reagentes/Condições de reacção	t.r. (h)	Rend. (%)
12			KOH (5.0 eq.) DMSO T.a.	16	72
13			KOH (3.0 eq.) Py 55-65 °C	2	52
14			Cs ₂ CO ₃ (3.0 eq) Acetona 50 °C	16	77
	300	310			
15			KOH (2.5 eq.) DMSO T.a.	16	70
16			KOH (2.5 eq.) Py 55-65 °C	2	56
	301	311			
17			KOH (4.0 eq.) DMSO T.a.	16	53
18			KOH (4.0 eq.) Py 55-65 °C	2	49
	302	312			
19			KOH (4.0 eq.) DMSO T.a.	16	74
20			KOH (2.0 eq.) Py 55-65 °C	2	40
	303	313			
21			KOH (1.1 eq.) DMSO T.a.	16	48
22			KOH (1.1 eq.) Py 30-40 °C	0.5	90
	304	314			

Na maioria dos casos os melhores resultados foram obtidos em KOH/DMSO com excepção dos compostos **308**, **310** e **314**, em que os melhores resultados foram obtidos com Cs₂CO₃/acetona (**310**) e com KOH/Py (**308** e **314**).


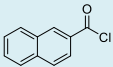
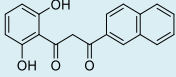

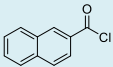
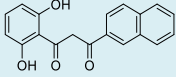

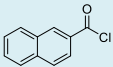
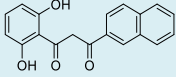

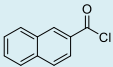
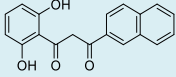

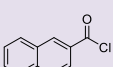
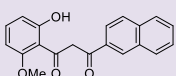

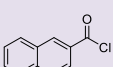
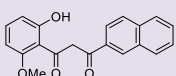
Resultados experimentais

Todas as nafto-dicetonas preparadas são novas com excepção dos compostos **308** e **313**. O composto **308** foi reportado por Romanelli e colaboradores²⁹⁶ em 2001 e o composto **313** foi reportado por Jios e colaboradores²⁹⁵ em 2000.

2.5.4 – Preparação de nafto-dicetonas num único passo

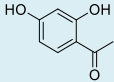
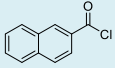
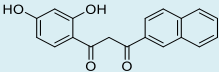
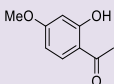
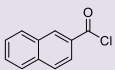
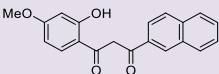
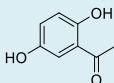
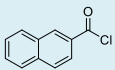
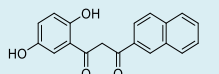
Com vista a diminuir o tempo total do processo e tornar o processo mais económico, testou-se a preparação da dicetona num único passo, isto é, combinou-se as reacções de esterificação e rearranjo de Baker- Venkataraman. As condições de reacção utilizadas, os tempos de reacção e os rendimentos obtidos em cada ensaio estão apresentados na Tabela 2.10.

Tabela 2.10 – Ensaio de síntese de nafto-dicetonas num passo

Ensaio	Matéria-prima		Produto (nafto-dicetona)	Reagentes/Cond. de reacção	t.r. (h)	Rend. (%)
	Acetofenona	Cloreto ácido				
1				Py 50 °C	1	66
				KOH (6.0 eq.) 50 °C	3	
2				LiOH (4.0 eq.) THF refluxo	8	12
3				K ₂ CO ₃ (3.0 eq.) IPA refluxo	2	99
				KOH (3.0 eq.) refluxo	6	
	144-b	291	306			
4				Py 60 °C	1	64
				KOH (3.0 eq.) 60 °C	3	
5				LiOH (2.0 eq.) THF refluxo	8	50
6				K ₂ CO ₃ (1.5 eq.) IPA refluxo	2	55
				KOH (1.5 eq.) refluxo	6	
	188	291	307			

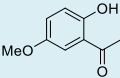
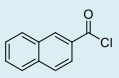
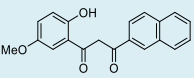
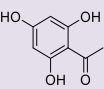
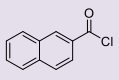
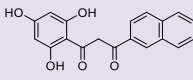
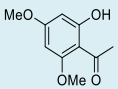
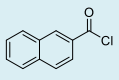
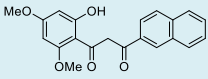
Resultados experimentais

Tabela 2.10 – Ensaio de síntese de nafto-dicetonas num passo

Ensaio	Matéria-prima		Produto (nafto-dicetona)	Reagentes/Cond. de reação	t.r. (h)	Rend. (%)
	Acetofenona	Cloreto ácido				
7				Py 60 °C KOH (6.0 eq.) 60 °C	1 3	66
8				LiOH (4.0 eq) THF refluxo	8	24
9				Cs ₂ CO ₃ (3.0 eq.) acetona 50 °C	5	27
10				K ₂ CO ₃ (2.5 eq.) IPA refluxo KOH (3.0 eq.) refluxo	2 3	65
	144-c	291	308			
11				Py 60 °C KOH (3.0 eq.) 60 °C	1 2	36
12				LiOH (2.0 eq.) Tolueno refluxo	8	8
13				K ₂ CO ₃ (2.0 eq.) IPA refluxo KOH (1.5 eq.) refluxo	2 3	29
	186	291	309			
14				Py 60 °C KOH (3.0 eq.) 60 °C	1 3	40
15				LiOH (4.0 eq.) THF refluxo	2	81
16				K ₂ CO ₃ (2.4 eq.) IPA refluxo KOH (3.0 eq.) refluxo	2 3	75
	144-a	291	310			


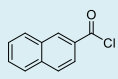
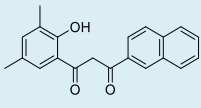

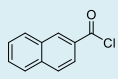
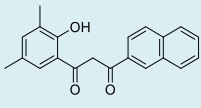
Resultados experimentais

Tabela 2.10 – Ensaio de síntese de nafto-dicetonas num passo

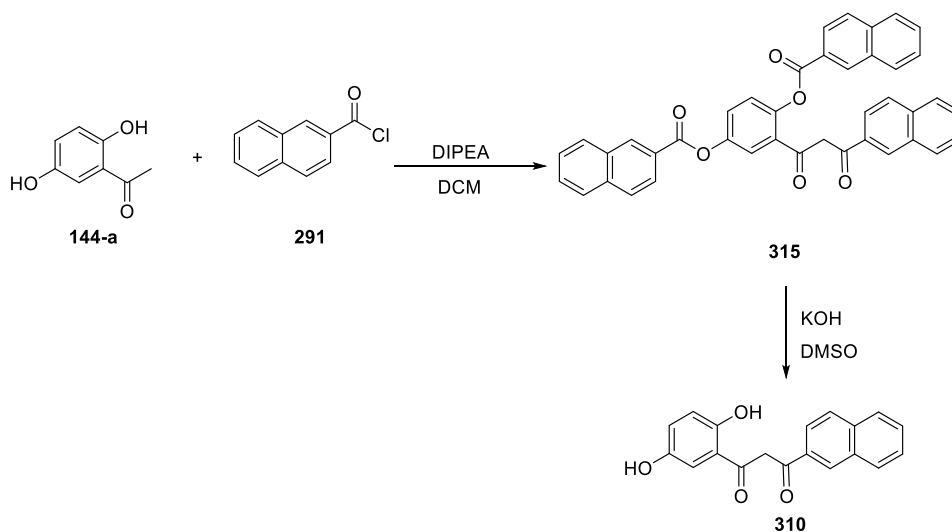
Ensaio	Matéria-prima		Produto (nafto-dicetona)	Reagentes/Cond. de reação	t.r. (h)	Rend. (%)
	Acetofenona	Cloreto ácido				
17				Py 60 °C KOH (3.0 eq.) 60 °C	1 3	40
18				LiOH (3.0 eq) THF refluxo	2	67
19				K ₂ CO ₃ (1.4 eq.) IPA refluxo KOH (1.5 eq.) refluxo	2	63
	187	291	311			
20				Py 60 °C KOH (4.0 eq.) 60 °C	2 1.5	46
21				LiOH (6.0 eq) THF refluxo	2	8
22				K ₂ CO ₃ (4.5 eq.) IPA refluxo KOH (4.5 eq.) refluxo	2 3	27
	189	291	312			
23				Py 60 °C KOH (3.0 eq.) 60 °C	6 3	72
24				LiOH (4.0 eq) THF Refluxo	2	12
25				K ₂ CO ₃ (1.5 eq.) IPA refluxo KOH (1.5 eq.) refluxo	2 3	29
	190	291	313			

Resultados experimentais

Tabela 2.10 – Ensaio de síntese de nafto-dicetonas num passo

Ensaio	Matéria-prima		Produto (nafto-dicetona)	Reagentes/Cond. de reação	t.r. (h)	Rend. (%)
	Acetofenona	Cloreto ácido				
26				Py 60 °C	1	18
				KOH (3.0 eq.) 60 °C	3	
27				LiOH (2.0 eq.)	8	12
				THF refluxo		
				K ₂ CO ₃ (3.0 eq.)	8	24
				IPA refluxo		
	185	291	314			

A preparação da nafto-dicetona **310** também foi testada na presença de DIPEA em DCM, Esquema 2.30.



Esquema 2.30 – Síntese de β -nafto-dicetona.

O objectivo deste processo era proteger os grupos OH e simultaneamente formar o intermediário **315**, que por hidrólise dos ésteres com KOH em DMSO originaria a dicetona pretendida **310**, mas o processo não funcionou da forma esperada. A presença da DIPEA dificultou bastante o isolamento, dando origem a uma massa viscosa.

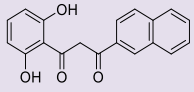
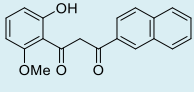
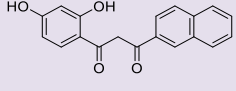
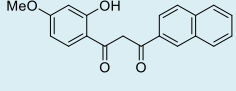
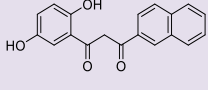
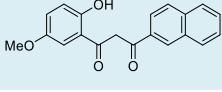
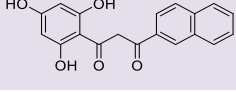
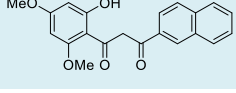
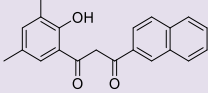
Resultados experimentais

O último processo testado foi a preparação de dicetona com K_2CO_3/KOH em isopropanol. Nestes ensaios utilizou-se K_2CO_3 extra fino, com o objectivo de aumentar a área de contacto entre o reagente e a mistura, e desta forma aumentar a velocidade de reacção. O processo funcionou, não teve problemas de cristalização, o produto obtido foi fácil de isolar, lavar e secar. Os rendimentos obtidos foram bastante bons. A desvantagem deste processo é a formação de espuma intensa durante a neutralização da base com HCl, devido à libertação de CO_2 .

Comparando os dois processos de preparação da dicetona, a partir do éster e num único passo, com excepção da preparação do composto **314**, os rendimentos são mais elevados no segundo processo o que significa que compensa fazer a combinação de reacções sem isolar intermediários. Isso pode ser confirmado na Tabela 2.11.

Resultados experimentais

Tabela 2.11 – Rendimentos molares obtidos nos processos de preparação de nafto-dicetona a partir do nafto-éster e a partir de acetofenona (num passo)

Estruturas	A partir do nafto-éster (Rend. %) *	A partir de acetofenona (Rend. %) **
 <p>306</p>	66	99
 <p>307</p>	42	64
 <p>308</p>	76	66
 <p>309</p>	36	36
 <p>310</p>	60	81
 <p>311</p>	50	63
 <p>312</p>	43	46
 <p>313</p>	40	72
 <p>314</p>	41	24

* Valores calculados com os resultados das Tabelas 2.8 e 2.9 .

** Valores da Tabela 2.9.

Resultados experimentais

As nafto-dicetonas têm a vantagem de ser compostos coloridos e por essa razão o fim da reacção pode ser determinado através da alteração da cor da mistura. A mistura reaccional inicial é sempre esbranquiçada, no fim da reacção passa a amarela forte, laranja, vermelho ou castanho, dependendo do produto em questão.

2.5.4.1 – Diagrama de fluxo

A Figura 2.13 apresenta o PFD para preparação da dicetona por um dos métodos apresentados anteriormente.

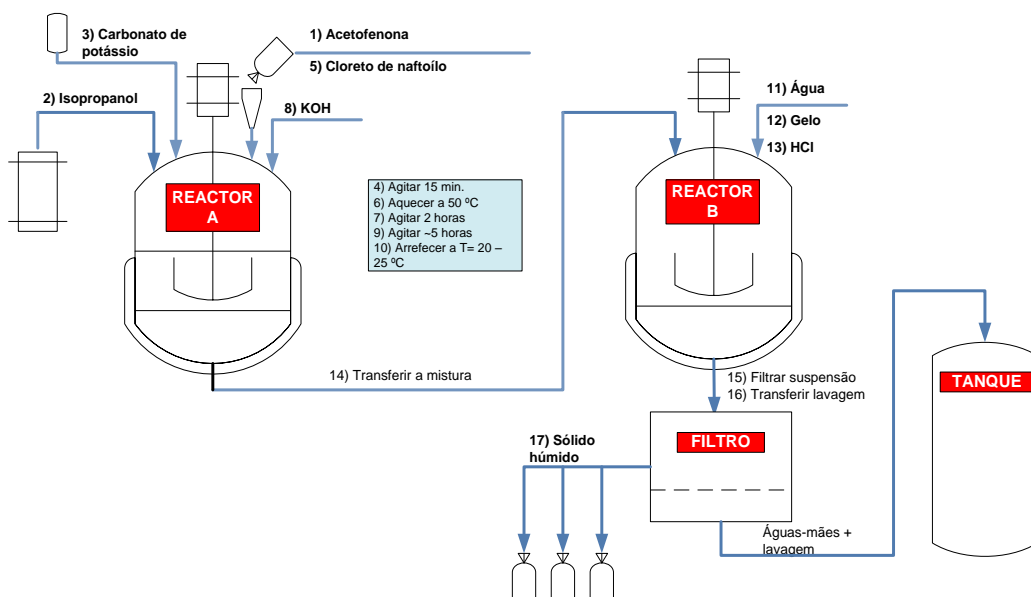


Figura 2.13 – PFD de manufactura da nafto-dicetona.

A acetofenona é carregada para o reactor A, seguida de isopropanol e K_2CO_3 . Após agitar durante 15 minutos, adiciona-se o cloreto de naftoilo, aquece-se a mistura a 50 °C e agita-se durante 2 horas. Quando a reacção estiver completa, adiciona-se KOH e agita-se a mistura durante 5 horas mantendo a mesma temperatura. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional é arrefecida à temperatura ambiente e é precipitada por adição para uma mistura de HCl, gelo e água (reactor B). A suspensão assim formada é agitada durante uns minutos.

Resultados experimentais

O sólido é isolado por filtração, lavado com água até pH neutro, transferido para os recipientes e seco.

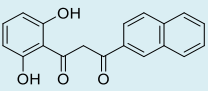
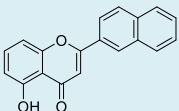
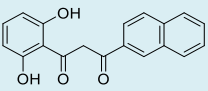
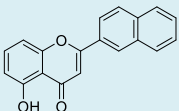
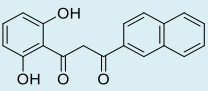
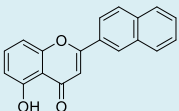
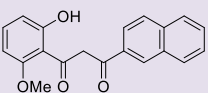
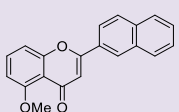
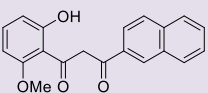
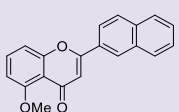
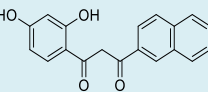
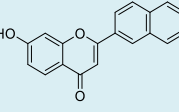
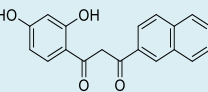
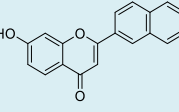
2.5.5 – Ciclização das nafto-dicetonas

O 4º passo da síntese, ciclização das dicetonas para obter as nafto-flavonas, foi inicialmente testado em ácido acético/H₂SO₄ a 100 °C. Além das condições de reacção serem bastante severas, a conversão de reacção foi baixa. Por essa razão decidiu-se testar outro solvente, o xileno. Testou-se a reacção em xileno na presença de MSA (ácido metanossulfónico) a 150 °C. Durante estas reacções observou-se sempre a presença de um óleo escuro tipo alcatrão no fundo do balão, que após arrefecimento solidificou num sólido viscoso e não numa suspensão como era pretendido. Este comportamento não se alterou com a adição de um outro solvente para dispersar o óleo. Por essa razão decidiu-se testar a reacção em xileno mas na presença de APTS em vez de MSA. O comportamento observado foi semelhante ao observado com MSA. Testou-se ainda a reacção com APTS em THF e não se obteve o produto pretendido. Considerando os resultados obtidos anteriormente, decidiu-se testar a utilização de solventes com pontos de ebulição mais baixos e menos tóxicos que o xileno (o xileno é um solvente de classe 2, segundo os Guidelines do ICH e tem um limite de 2170 ppm), solventes de classe 3, tais como: ácido acético, n-butanol, 4-metil-2-pentanona, 1-pentanol e acetato de n-butilo. Estes solventes foram testados na presença de MSA e APTS. Tanto num caso como no outro os resultados não foram satisfatórios, as reacções ficaram incompletas mesmos após 24 horas de reacção. Por fim, testou-se a reacção em APTS/tolueno, e surpreendentemente, na maioria dos casos observou-se a precipitação dos produtos estando a mistura ainda quente. Em alguns casos foi necessário adicionar IPA para aumentar a quantidade de produto cristalizado (aumentar o rendimento), noutros casos apenas foi necessário efectuar o isolamento por filtração e recristalização em etanol ou acetona, conforme o produto, para remover o APTS residual. No entanto, durante a optimização do processo verificou-se que o intermediário de partida (nafto-dicetona) não necessitava de

Resultados experimentais

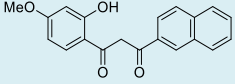
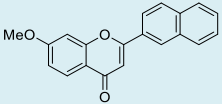
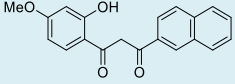
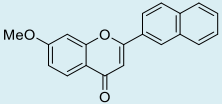
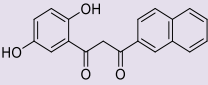
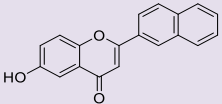
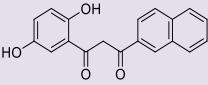
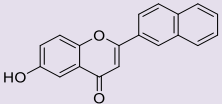
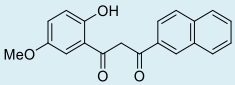
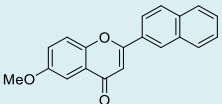
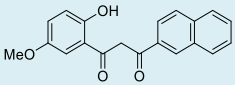
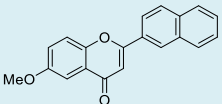
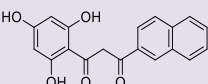
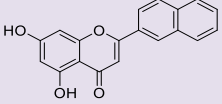
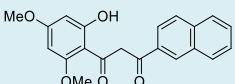
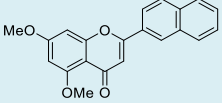
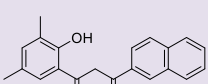
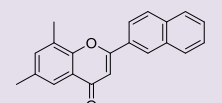
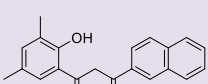
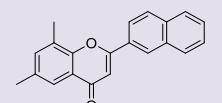
ser seco, poderia ser usado húmido no passo seguinte (passo de ciclização), o excesso de água seria removido por destilação azeotrópica antes da reacção de ciclização. Esta alteração reduziu bastante o tempo de processo, ~16 horas, uma vez que se evitou a secagem do produto. Esta alteração também reduziu o número de equipamentos necessários, porque neste caso já não foi necessário a utilização de uma estufa para secar o produto, e também reduziu o consumo de energia. Todos estes factores têm impacto nos custos do processo à escala industrial. A Tabela 2.12 apresenta os ensaios efectuados em que se isolou o produto.

Tabela 2.12 – Ensaios de síntese de flavonas

Ensaio	Produto de partida (nafto-dicetona)	Produto (nafto-flavona)	Reagentes/Cond. de reacção	t.r. (h)	Rend. (%)
1			CH ₃ COOH/H ₂ SO ₄ 100 °C	~1	38
2			MSA (2.0 eq) Tolueno refluxo	~2	48
3			APTS (2.0 eq.) Tolueno refluxo	~2	78
	306	316			
4			MSA (1.0 eq.) Tolueno refluxo	~2	44
5			APTS (1.0 eq.) Tolueno refluxo	~2	97
	307	317			
6			MSA (1.0 eq.) Tolueno refluxo	~2	48
7			APTS (1.0 eq.) Tolueno refluxo	~2	95
	308	318			

Resultados experimentais

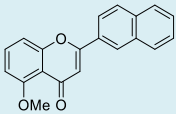
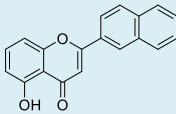
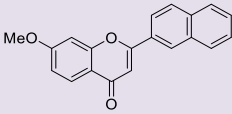
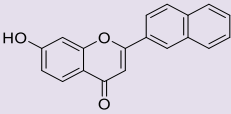
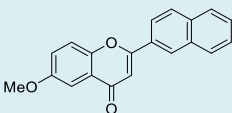
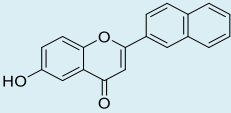
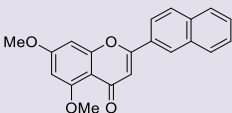
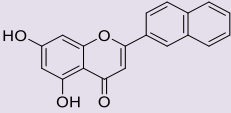
Tabela 2.12 – Ensaio de síntese de flavonas (cont.)

Ensaio	Produto de partida (nafto-dicetona)	Produto (nafto-flavona)	Reagentes/Cond. de reação	t.r. (h)	Rend. (%)
8			MSA (1.0 eq) Tolueno refluxo	~2	56
9			APTS (1.0 eq.) Tolueno refluxo	~2	72
309		319			
10			MSA (1.0 eq) Tolueno refluxo	~2	43
11			APTS (1.0 eq.) Tolueno refluxo	~2	71
310		320			
12			MSA (2.0 eq) Tolueno refluxo	~2	37
13			APTS (2.0 eq.) Tolueno refluxo	~2	74
311		321			
14			APTS (1.0 eq.) Tolueno refluxo	~2	32
312		322			
15			APTS (1.0 eq.) Tolueno refluxo	~2	64
313		323			
16			MSA(1.0 eq) Tolueno refluxo	~2	53
17			APTS (1.0 eq.) Tolueno refluxo	~2	74
314		324			

Resultados experimentais

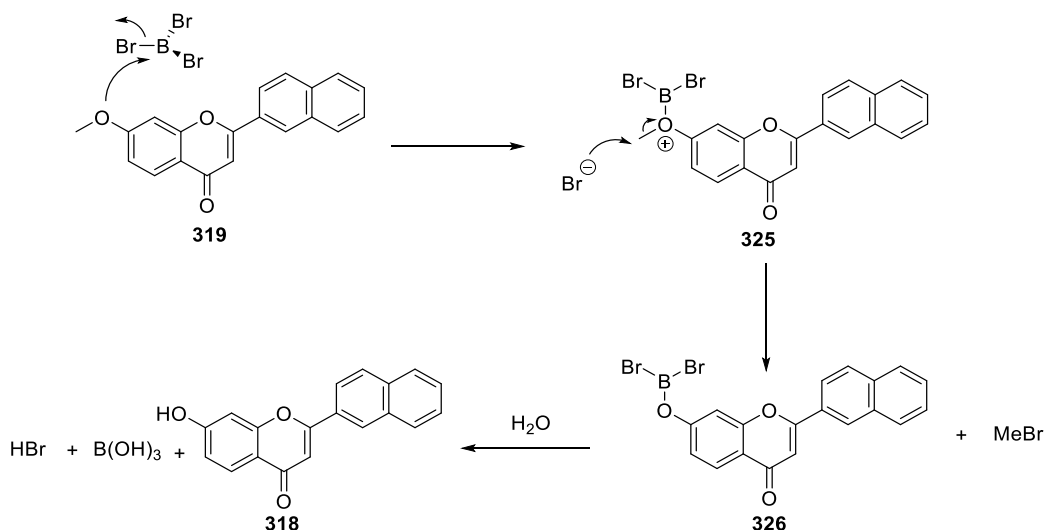
Foi ainda testada a preparação de nafto-flavonas hidroxílicas por desmetilação das metoxinafto-flavonas correspondentes na presença de BBr_3 , usando como referência o processo descrito por McOmie²⁹⁷ e colaboradores, com alterações originárias do processo de optimização. O processo de desmetilação foi efectuado numa escala de 0.25 g de nafto-flavona, sob atmosfera de árgon, utilizando 2.5 equivalentes de solução de BBr_3 para cada grupo metóxido. Os sólidos obtidos foram recristalizados de etanol. Os rendimentos obtidos foram razoavelmente bons, com excepção do ensaio 4.

Tabela 2.13 – Ensaio de síntese de nafto-flavonas a partir das metoxinafto-flavonas correspondentes

Ensaio	Produto de partida	Produto	Reagentes/Cond. de reacção	t.r. (h)	Rend. (%)
1	 317	 316	BBr_3 (2.5 eq.) DCM T.a.	16	79
2	 319	 318	BBr_3 (2.5 eq.) DCM T.a.	16	91
3	 321	 320	BBr_3 (2.5 eq.) DCM T.a.	16	70
4	 323	 322	BBr_3 (5.0 eq.) DCM T.a.	16	19

Resultados experimentais

O mecanismo proposto consiste na formação de um complexo formado por reacção do oxigénio do grupo metóxido com o BBr_3 , que por hidrólise origina o composto desejado, como exemplo apresenta-se o mecanismo de formação do composto **318**, Esquema 2.31.



Esquema 2.31 – Síntese da nafto-flavona **318** a partir da desmetilação da metoxinafto-flavona **319**.

Neste processo formam-se 3 produtos secundários: HBr , B(OH)_3 e MeBr . Os ácidos HBr (ácido forte) e B(OH)_3 (um ácido fraco) são solúveis em água e são purgados durante o isolamento. O problema é o bromometano, um gás com um ponto de ebulição de $4\text{ }^\circ\text{C}$. O bromometano é um composto que pertence à classe de substâncias que destroem a camada de ozono²⁹⁸ e por essa razão, tanto a sua produção, como as emissões para a atmosfera são controladas pelo *Protocolo de Montreal*.²⁹⁹ Assim, este processo alternativo deverá ser utilizado apenas se o rendimento compensar, porque além das burocracias associadas à produção deste tipo de substâncias, adiciona mais um passo à via de síntese. O único caso em que compensa utilizar este processo é na preparação do composto **318**.

Resultados experimentais

Todas as nafto-flavonas preparadas são novas, com excepção do composto **318** que foi reportado por Virkar e Shah³⁰⁰ em 1942. As nafto-flavonas preparadas foram caracterizadas usando os métodos espectroscópicos de RMN 1D, 2D e IV (identificação dos grupos funcionais C=O, C=C dos aromáticos e OH) e espectrometria de massa de alta resolução. Considerou-se que não seria necessário caracterizar os intermediários, uma vez que estes seriam convertidos nas respectivas nafto-flavonas, sendo estas caracterizadas posteriormente. É importante referir que o número de análises num processo industrial tem impacto no custo do processo final. A Figura 2.14 apresenta a variedade de cores que podem ser observadas nas nafto-flavonas preparadas.

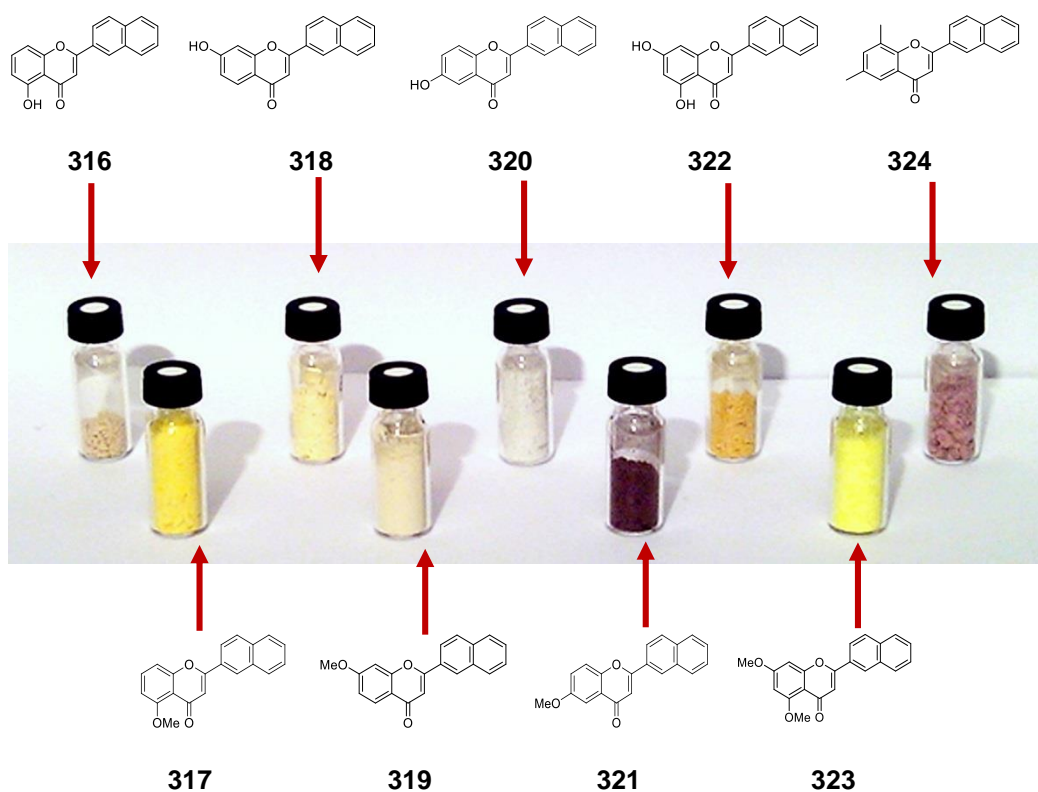


Figura 2.14 – Aspecto das nafto-flavonas preparadas.

Resultados experimentais

2.5.5.1 – Diagrama de fluxo

A seguir apresenta-se o diagrama de fluxo correspondente à preparação da nafto-flavona, Figura 2.15.

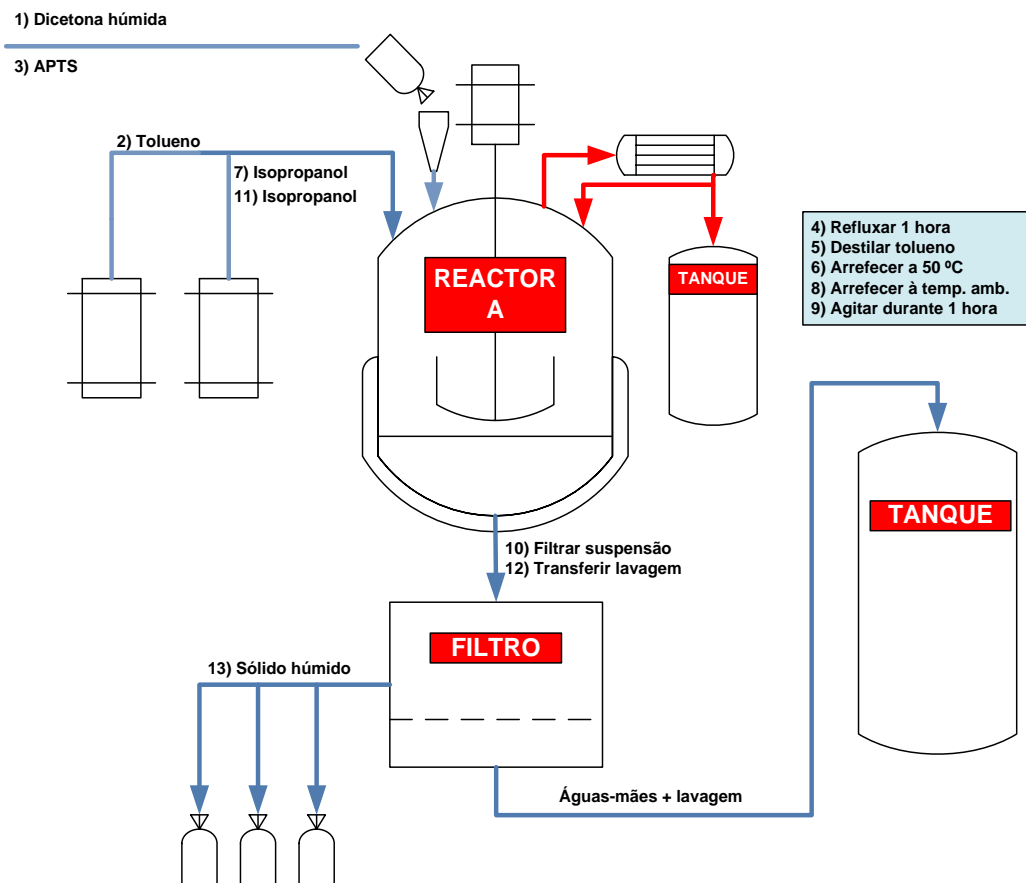


Figura 2.15 – PFD de manufactura da nafto-flavona.

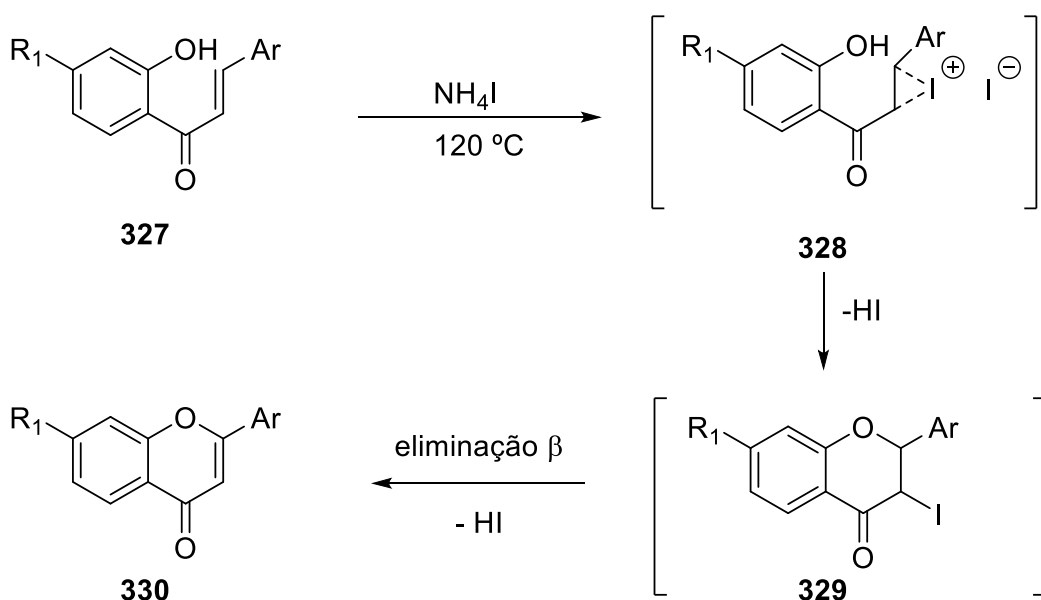
À dicetona húmida é adicionado tolueno e ácido APTS. A mistura é aquecida a refluxo para remover a água contida no sólido e a água formada durante a reacção de ciclização. A água é recolhida num Dean-Stark. Após esse processo, a mistura é arrefecida a 50 °C, é adicionado o isopropanol e logo de seguida segue-se para o arrefecimento até à temperatura ambiente. A suspensão obtida é agitada durante algum tempo. O sólido é isolado por filtração, lavado com isopropanol, recristalizado de etanol ou metanol para remover o APTS residual e de seguida é seco.

Resultados experimentais

2.6 – Preparação da flavona a partir de 2'-hidroxichalcona

Teoricamente a flavona pode ser preparada por ciclização da 2-hidroxichalcona. Esta via de síntese tem vantagens sobre as vias apresentadas anteriormente por consistir em três reacções sem isolamento de intermediários. A reacção de ciclização foi testada com iodeto de amónio e com ácido oxálico, procedimentos reportados por Kulkarni²³⁶ e Zambare,³⁰¹ respectivamente.

O procedimento reportado por Kulkarni e colaboradores, faz a ciclização da chalcona com iodeto de amónio. O Esquema 2.32 apresenta a via reaccional proposta.



Esquema 2.32 – Síntese de flavonas por ciclização oxidativa da chalcona.

Este mecanismo consiste na adição do iodo (preparado *in situ*) à enona **327** formando o ião iodônio (**328**), seguido de eliminação do HI via ciclização oxidativa originando o composto **329**. A eliminação β do composto **329** origina a flavona **330**.

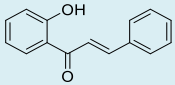
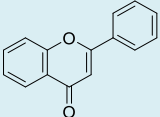
Resultados experimentais

Este processo tem a desvantagem de a reacção se processar à temperatura de 120 °C, mas a reacção é rápida demora cerca de 5 horas. Após a mistura ser arrefecida à temperatura ambiente, o produto é precipitado por adição de água. O sólido é isolado por filtração, lavado com tiosulfato de sódio a 10% e com etanol a temperatura entre 0 °C e 5 °C.

O procedimento reportado por Zambare e colaboradores consiste na ciclização da chalcona com ácido oxálico. Neste método o ácido oxálico é refluxado em etanol durante ~12 horas.

As condições usadas em cada ensaio, tempo de reacção e rendimentos encontram-se resumidos na Tabela 2.14.

Tabela 2.14 – Ensaio de síntese da flavona a partir da chalcona

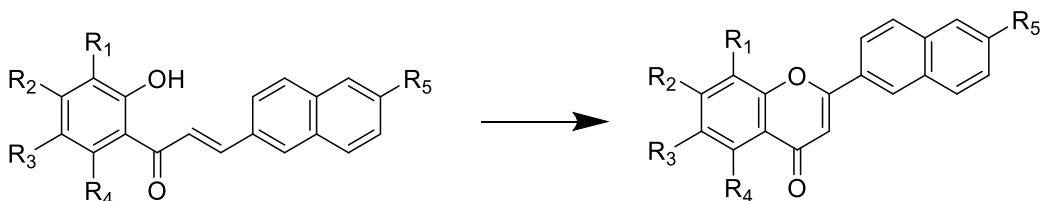
Ensaio	Produto de partida (chalcona)	Produto (flavona)	Condições de reacção	t.r. (h)	Rend. (%)
1			NH ₄ I (0.1 eq.) DMSO 120 °C	5	77
2			Ácido oxálico (10% molar) EtOH a 80 °C	12	80
	245	87			

A reacção com ácido oxálico é uma reacção que se processa à temperatura de refluxo do etanol (78 °C) e tem a vantagem de ser um ácido de origem natural, e de existir em abundância nas plantas. Os rendimentos obtidos nos dois processos são semelhantes, no entanto o processo mais “verde” e mais seguro é o do ácido oxálico em etanol.

Resultados experimentais

2.7 – Preparação de nafto-flavonas a partir de 2'-hidroxinafto-chalconas

Tendo em conta os resultados obtidos na preparação da flavona, decidiu-se testar o melhor procedimento, ácido oxálico em etanol, na preparação das novas nafto-flavonas, Esquema 2.33.



251) R₁ = R₂ = R₃ = R₅ = H, R₄ = OMe

253) R₁ = R₂ = R₃ = H, R₄ = R₅ = OMe

254) R₂ = OH, R₁ = R₃ = R₄ = H, R₅ = OMe

255) R₂ = OMe; R₁ = R₃ = R₄ = R₅ = H

256) R₃ = OH, R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H

257) R₃ = OH, R₁ = R₂ = R₄ = H; R₅ = OMe

258) R₃ = OMe; R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H

259) R₃ = R₅ = OMe; R₁ = R₂ = R₄ = H

260) R₂ = R₄ = OMe; R₁ = R₃ = R₅ = H

261) R₂ = R₄ = R₅ = OMe; R₁ = R₃ = H

262) R₁ = R₃ = Me; R₂ = R₄ = R₅ = H

263) R₁ = R₃ = Me; R₂ = R₄ = H, R₅ = OMe

317) R₁ = R₂ = R₃ = R₅ = H, R₄ = OMe

331) R₁ = R₂ = R₃ = H, R₄ = R₅ = OMe

332) R₂ = OH, R₁ = R₃ = R₄ = H, R₅ = OMe

319) R₂ = OMe; R₁ = R₃ = R₄ = R₅ = H

320) R₃ = OH, R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H

333) R₃ = OH, R₁ = R₂ = R₄ = H; R₅ = OMe

321) R₃ = OMe; R₁ = R₂ = R₄ = R₅ = H

334) R₃ = R₅ = OMe; R₁ = R₂ = R₄ = H

323) R₂ = R₄ = OMe; R₁ = R₃ = R₅ = H

335) R₂ = R₄ = R₅ = OMe; R₁ = R₃ = H

324) R₁ = R₃ = Me; R₂ = R₄ = R₅ = H

336) R₁ = R₃ = Me; R₂ = R₄ = H, R₅ = OMe

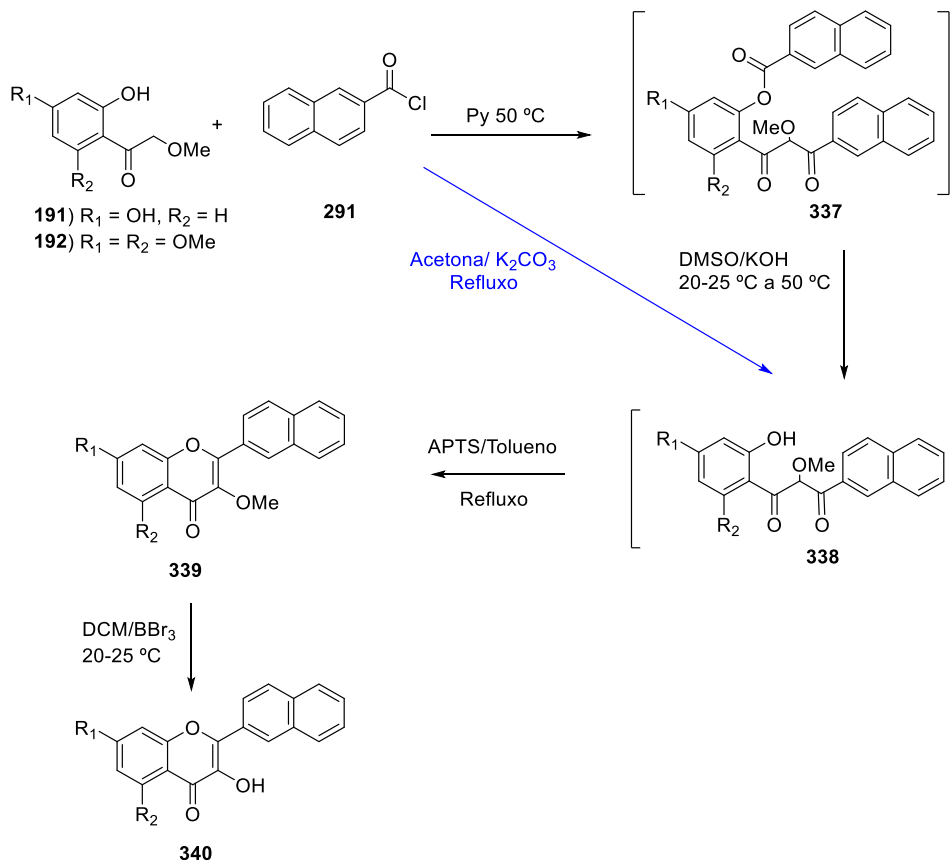
Esquema 2.33 – Preparação de nafto-flavonas a partir de 2-hidroxinafto-chalconas.

No entanto, quando se testou a preparação das nafto-flavonas usando o procedimento referido anteriormente, obteve-se em todos os casos reacção incompleta, 30 a 60% de produto por reagir e em algumas situações verificou-se degradação do produto. A conversão da reacção não aumentou nem com o aumento de tempo de reacção nem com o aumento de número de moles de reagente. A fim de se verificar se o problema estaria relacionado com o reagente, testou-se a reacção na presença de iodeto de amónia, mas também neste caso as reacções foram incompletas. Tendo em conta os resultados obtidos, os produtos não foram isolados. Estes processos, caso seja possível, terão de ser optimizados de forma a obter reacções completas e cristalização dos produtos.

Resultados experimentais

2.8 – Preparação de nafto-flavonóis

Os nafto-flavonóis foram preparados usando os procedimentos apresentados no Esquema 2.34.



Esquema 2.34 – Via de síntese utilizada para a preparação de nafto-flavonóis.

As conversões foram muito pobres o que originou uma quantidade apreciável de produtos secundários e grandes dificuldades no isolamento dos produtos. Estes processos não foram otimizados.

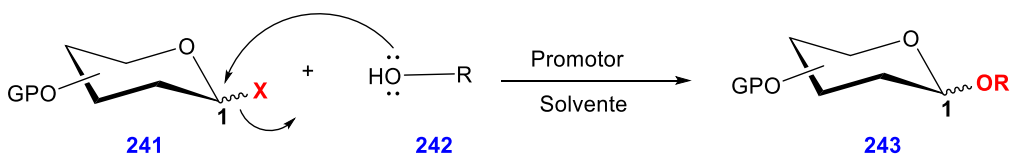
Resultados experimentais

2.9 – Síntese de O-glucosil nafto-flavonas

Tal como já foi referido anteriormente, as flavonas são uma das classes mais importantes dos flavonóides naturais e existem nas plantas como 7-O-glicosídeos com vários açúcares. Por essa razão decidiu-se preparar nafto-flavonas glicosídicas, não só na posição 7 mas também noutras posições, de forma a alterar as suas propriedades físicas, como a solubilidade, e aumentar a sua actividade biológica. Neste sentido, o desenvolvimento experimental do trabalho foi dividido em 2 passos:

- Síntese do dador de glicosilo,
- Reacções de O-glicosilação.

A formação da ligação O-glicosídica (Esquema 2.35) é quimicamente caracterizada pela substituição de um grupo de saída (**X**) da posição anomérica do açúcar, devidamente protegido, o qual é denominado por *dador de glicosilo*, por um grupo hidroxilo que desempenha o papel de *aceitador* (neste caso a nafto-flavona).



Esquema 2.35 – Reação genérica de glicosilação. GP: grupo protetor; R: substituinte; X: grupo de saída em C-1 (anomérico).

A realização desta ligação é efectuada na presença de promotores específicos para cada tipo de metodologia utilizada, considerando o *dador* glicosídico seleccionado.³⁰²

A literatura descreve diversas metodologias para efectuar a O-glicosilação. Na Tabela 2.15, estão listados os principais métodos, denominados de forma simplificada, assim como o grupo de saída do dador de glicosilo e os respectivos promotores reaccionais.

Resultados experimentais

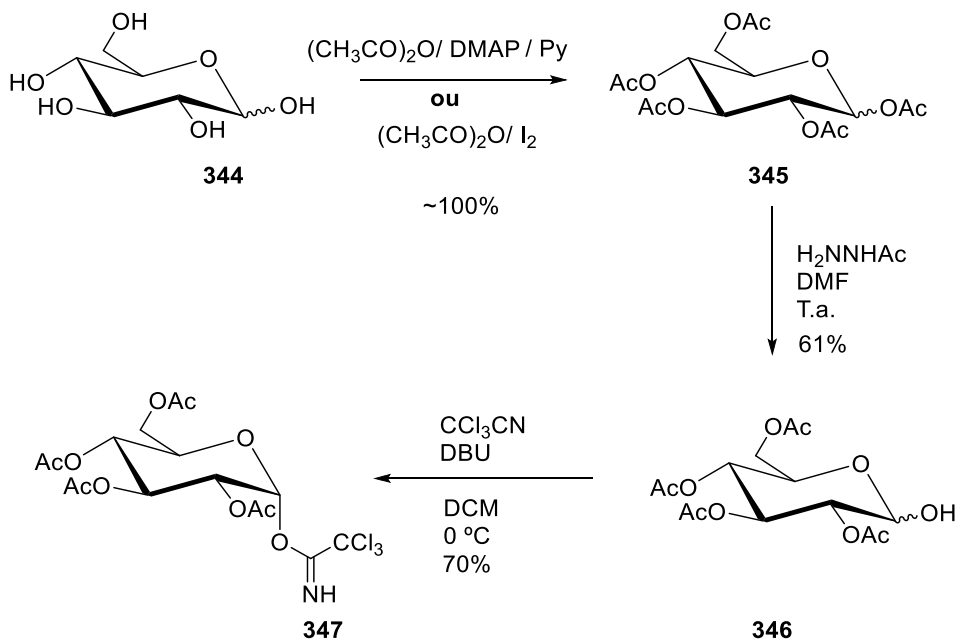
Tabela 2.15 – Principais metodologias de formação da ligação O-glicosídica

Metodologia	Grupo de saída no dador	Promotor
Koenig Knorr ³⁰³	Cl, Br	Ag ₂ CO ₃ ; Ag ₂ O; AgNO ₃ ; AgClO ₄ ; AgOTf
Fisher ³⁰⁴	OH	HCl (gás); pTsOH
Michael ³⁰⁵	Cl, Br	NaOH; K ₂ CO ₃ ; NaH
Helferich ³⁰⁶	Cl, Br	Hg(CN) ₂ ; HgBr ₂ ; Hgl ₂
Fusão ³⁰⁷	OAc	ZnCl ₂ ; TsOH; BF ₃ .Et ₂ O
Imidatos ³⁰⁸	OC(NH)CCl ₃	AgOTf; TMSOTf; BF ₃ .Et ₂ O; NaH
Tioglicosídeos ³⁰⁹	SCH ₃ , SC ₂ H ₅ , SC ₆ H ₅	Hg(OAc) ₂ , NBS, DMTST, NIS/TfOH, IDCP
Sililados ³¹⁰	SiCH ₃ , SiCH ₃ Bu ^t	TMSOTf, BF ₃ .Et ₂ O

Os dadores funcionalizados em C-1 com tricloroacetamido são muito utilizados devido à facilidade de preparação, estabilidade térmica e química, bem como ao elevado rendimento em reacções de glicosilação.³¹¹

Tendo em conta o referido anteriormente, o *dador de glicosilo* foi preparado a partir da D-glucose, de acordo com o Esquema 2.36.

Resultados experimentais

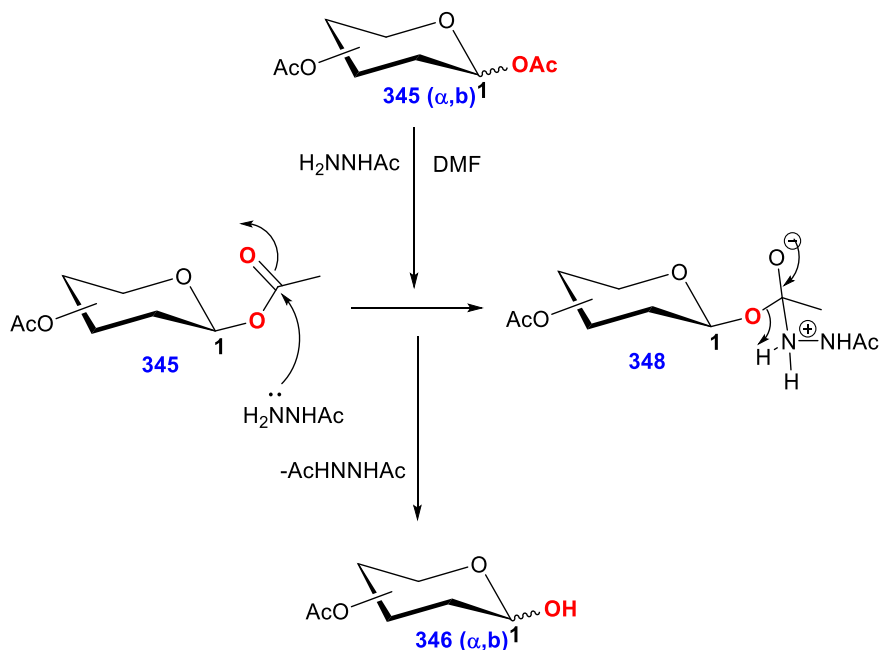


Esquema 2.36 – Via sintética utilizada na preparação do dador de glicosilo.

O primeiro passo de reacção consiste na protecção dos grupos OH com o grupo acetilo, originando o composto **345**. O composto **345** foi preparado usando dois processos diferentes: com anidrido acético/iodo e com anidrido acético/piridina e na presença de DMAP. No primeiro caso obteve-se uma mistura de isómeros α e β numa proporção de 4:1, enquanto que no 2º caso obteve-se uma mistura de 5:1, sendo o isómero α o composto pretendido.

O segundo passo de reacção consiste na hidrazinólise selectiva do acetilo na posição anomérica na presença de acetato de hidrazina, em DMF. Acredita-se que o grupo amina livre do acetato de hidrazina actue como nucleófilo e ataque o carbono carbonílico do grupo acetilo da posição anomérica para formar o intermediário hemiacetal e gerar, ao mesmo tempo, diacetato de hidrazina, (Esquema 2.37).

Resultados experimentais

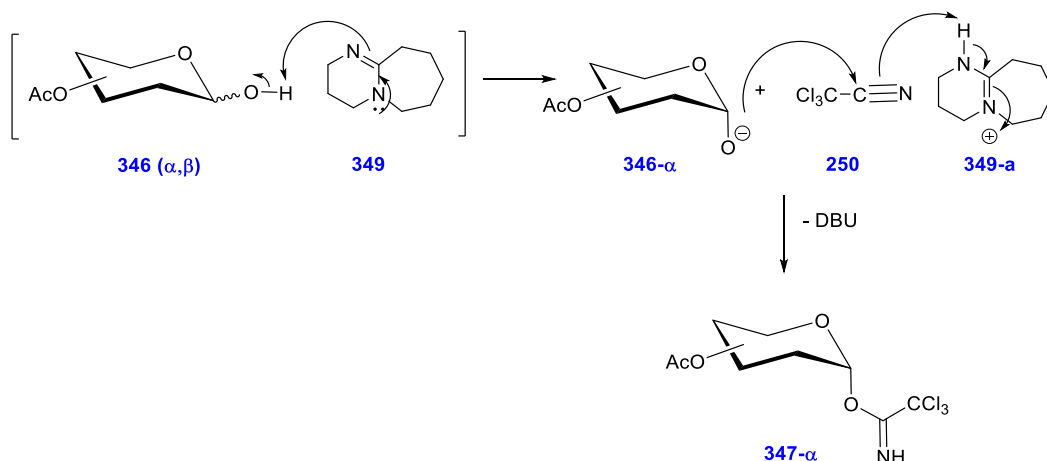


Esquema 2.37 – Mecanismo proposto para a hidrólise selectiva do acetilo na posição anomérica.

O composto **346** foi preparado numa escala de 5 g, por reacção do composto **345** com acetato de hidrazina em DMF à temperatura ambiente. O produto foi isolado sob a forma de um óleo incolor, com um rendimento de 61%.

O terceiro passo de reacção é a síntese do *dador de glicosilo*, através da reacção do grupo hidroxilo anomérico (C-1) do composto **346** com o grupo tricloroacetimidato (**250**), na presença de DBU a 0 °C, Esquema 2.38. O composto **347** foi obtido exclusivamente na orientação α e com rendimento de 70%.

Resultados experimentais



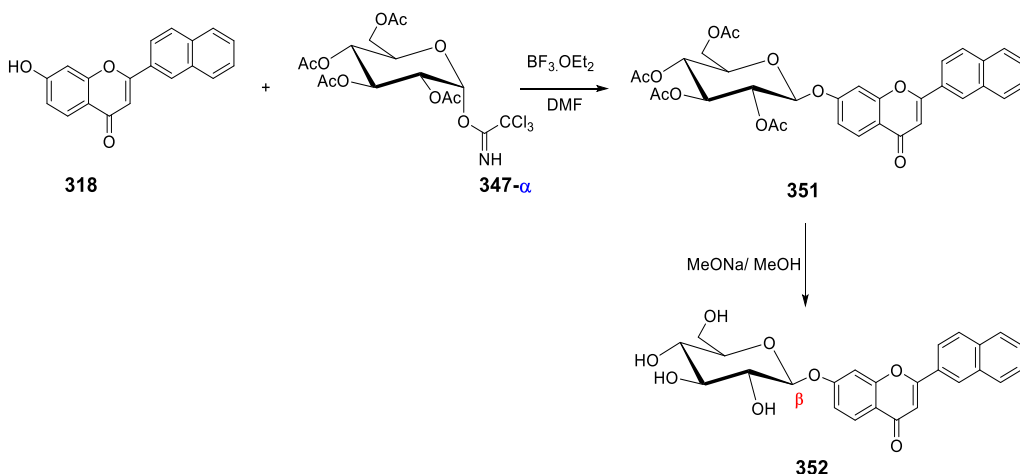
Esquema 2.38 – Mecanismo proposto para a formação do doador tricloroacetimidato em presença de DBU.

A configuração anomérica (α ou β) dos doadores tricloroacetimidatos é crucial para o controlo estereoquímico anomérico da formação da ligação glicosídica. Geralmente, bases fracas levam à formação predominante do esteroisómero β . O esteroisómero β pode ser preparado selectivamente com K_2CO_3 como base³¹² (controlo cinético), ao passo que o uso de NaH, Cs_2CO_3 ou KOH³¹³ com catalisador de transferência de fase³¹⁴ originam exclusivamente a configuração α -tricloroacetimidato (controlo termodinâmico).^{302a}

Nesse sentido, acredita-se que o DBU (**349**; base muito forte) retire o protão do grupo hidroxilo anomérico para formar o alcóxido, facilitando o ataque do tricloroacetonitrilo **350**.

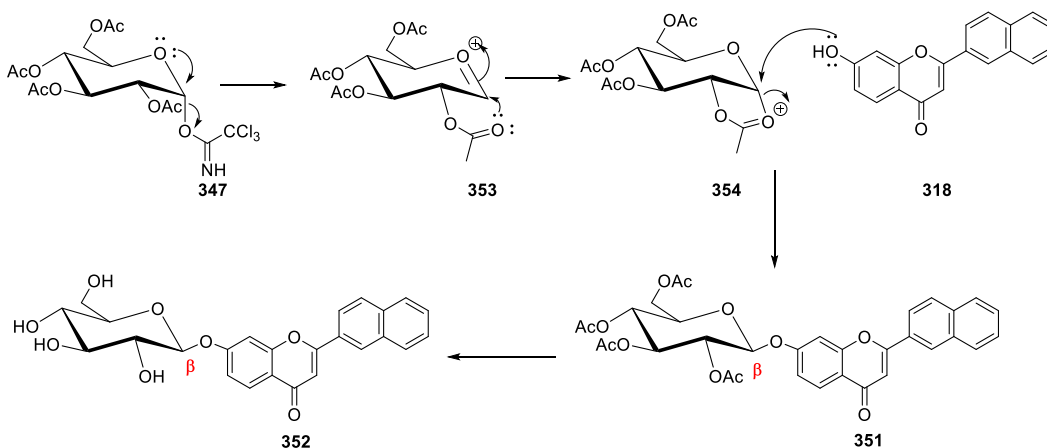
Resultados experimentais

A reacção de *O*-glicosilação foi efectuada de acordo com o Esquema 2.39.



Esquema 2.39 – Via de síntese utilizada para a preparação da 7-*O*-glucosil nafto-flavona.

O uso de grupos ésteres protectores em C-2 na unidade monossacáridea é uma estratégia para garantir a esteroselectividade da ligação *O*-glicosídica. O carbonilo do grupo acetilo na posição C-2 participa na estabilização do ião *oxocarbênium* (353) formado após a perda do grupo de saída (acetilo). Esta participação do grupo vizinho no estado de transição leva a formação predominante de β-*D*-glicosídeos (352), Esquema 2.40.

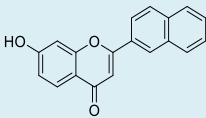
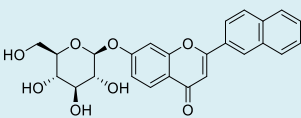
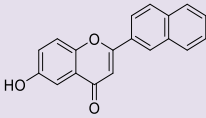
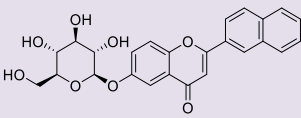
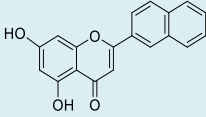
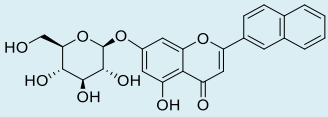
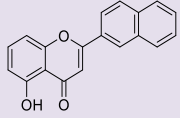
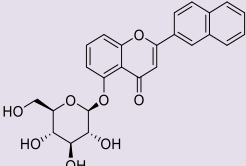


Esquema 2.40 – Síntese da 7-*O*-glucosil nafto-flavona.

Resultados experimentais

Os ensaios de glicosilação das nafto-flavonas (ex: síntese do composto **352**) foram efectuados numa escala de ~0.3 g com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ em DCM à temperatura ambiente durante 16 horas. A reacção de hidrólise dos grupos acetilos, do composto **351**, foi inicialmente testada com K_2CO_3 (10% molar) em MeOH, mas originou a hidrólise total da molécula, remoção do açúcar. A hidrólise funcionou em MeONa/MeOH a um pH entre 9 e 10 e à temperatura entre 20 °C e 25 °C. Os ensaios e os rendimentos globais são apresentados na Tabela 2.16.

Tabela 2.16 – Ensaios de síntese de nafto-flavonas O-glicosídicas

Ensaio	Produto	Produto	Condições de reacção	t.r. (h)	Rend. (%)
2			1) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.0 eq.) DCM 20-25 °C 2) MeONa/MeOH 20-25 °C	16	17
1			1) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.0 eq.) DCM 20-25 °C 2) MeONa/MeOH 20-25 °C	16	14
3			1) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.0 eq.) DCM 20-25 °C 2) MeONa/MeOH 20-25 °C	16	5
4			1) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.0 eq.) DCM 20-25 °C 2) MeONa/MeOH 20-25 °C	16	***

*** Composto não isolado.

Resultados experimentais

Tal como apresentado na tabela, os rendimentos dos compostos isolados, **352**, **355** e **356**, foram bastante baixos. As purezas obtidas foram relativamente boas, tal como apresentado na Figura 2.16.

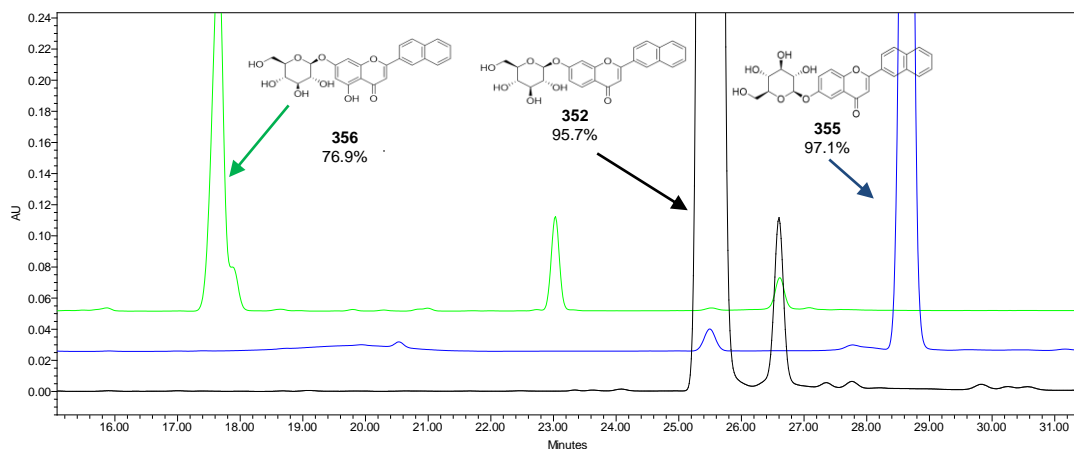


Figura 2.16 – Cromatogramas de HPLC dos compostos **352**, **355** e **356**.

Os compostos preparados não são sólidos soltos, mas compostos viscosos, Figura 2.17.

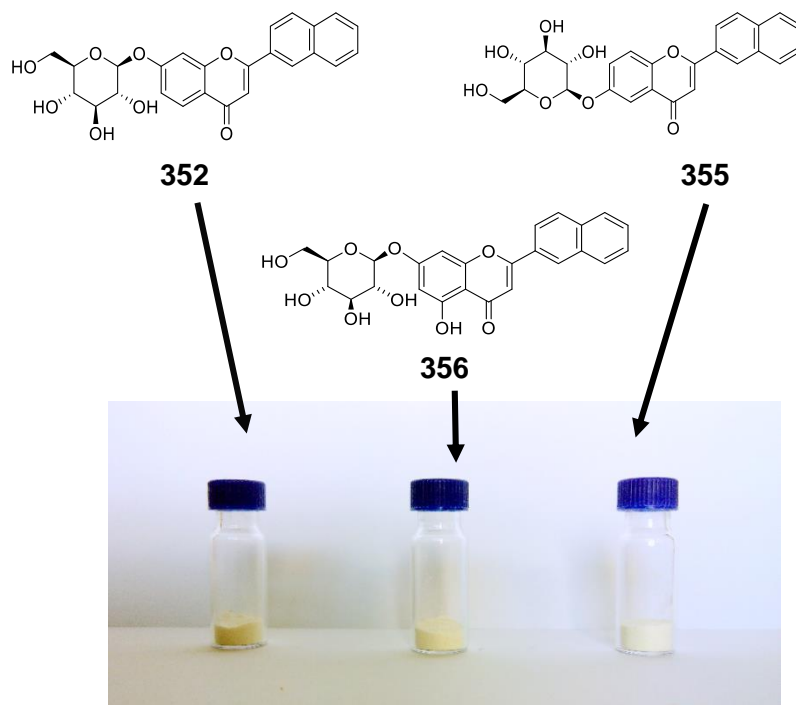


Figura 2.17 – O-glucosil nafto-flavonas.

Resultados experimentais

Testou-se a síntese do composto **357**, nas mesmas condições que as nafto-flavonas anteriores, mas não se observou reacção. A fim de se verificar se o problema estaria relacionado com impedimento estereoquímico do substrato, decidiu-se preparar um composto descrito na literatura por Jerzmanowska e colaboradores,³¹⁵ composto **358**. O composto **358** foi preparado nas mesmas condições que os compostos anteriores, e não como está referido no artigo (quinolina/AgO, seguido de metóxido de sódio em metanol). Também neste caso, não se observou reacção, tal como apresentado no cromatograma apresentado na Figura 2.18.

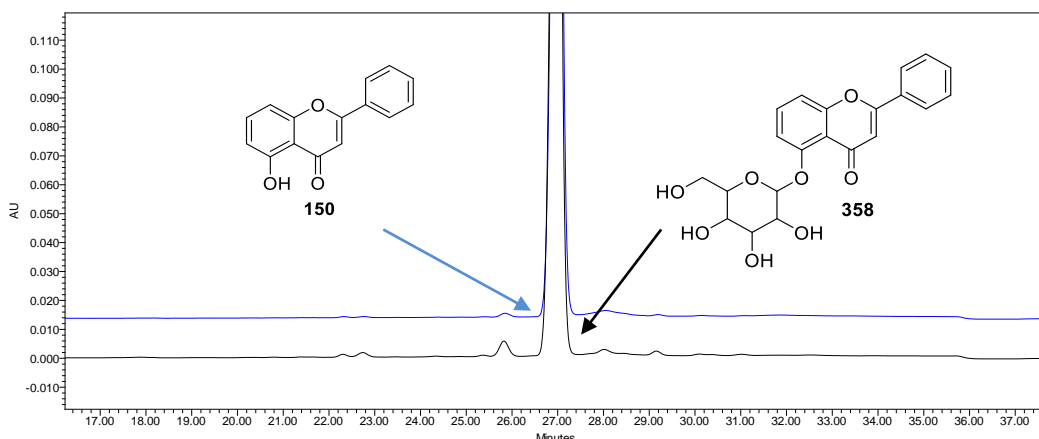


Figura 2.18 – Cromatogramas de HPLC dos compostos **150** e **358**.

Assim, fica a dúvida se o procedimento utilizado é o mais adequado ou se a ligação por ponte de hidrogénio entre o carbonilo e o hidrogénio do grupo hidroxilo é tão forte que impede a esterificação nessa posição, Figura 2.19.

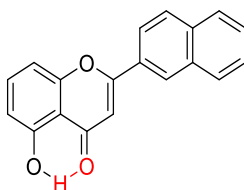


Figura 2.19 – Composto **316**.

Resultados experimentais

O mesmo foi observado no composto **356**, apenas foi introduzida uma molécula de açúcar. Tal como era esperado, a solubilidade das nafto-flavonas após a introdução da glucose, alterou-se, os compostos passaram a ser solúveis em metanol. Os três compostos O-glucosil nafto-flavonas preparados, são novos. É importante referir que esta é uma área nova de estudo, não planeada inicialmente. Por essa razão, até ao momento os compostos apenas foram caracterizados com base na massa. A sua pureza foi avaliada por HPLC e foi avaliada a sua actividade antioxidante (ver ponto seguinte). A restante caracterização será feita posteriormente, após optimização do processo de síntese.

2.10 – Actividade biológica

Todos os compostos preparados (nafto-chalconas, nafto-flavanona, nafto-flavonas e O-glucosil-nafto-flavonas) foram avaliados quanto à sua actividade antioxidante.

2.10.1 – Actividade antioxidante

Os radicais livres e outros oxidantes têm sido considerados, nos últimos anos, como os grandes causadores de várias doenças como o cancro, doenças cardiovasculares, cataratas, declínio do sistema imunitário, disfunções cerebrais e diabetes *mellitus tipo I*.³¹⁶ Quando existem em excesso, podem originar *stress* oxidativo, que pode ser definido como as circunstâncias nas quais os radicais livres causam danos aos tecidos. A produção de radicais livres ocorre naturalmente durante acções catalíticas de enzimas, no metabolismo celular ou pela exposição a factores exógenos.³¹⁷ Um organismo encontra-se sob *stress* oxidativo quando ocorre um desequilíbrio entre sistemas pro-oxidantes e antioxidantes, de maneira a que os primeiros sejam predominantes.^{317b, 318} O excesso desses radicais pode ser combatido por antioxidantes produzidos pelo corpo ou adquiridos de forma exógena. De forma geral, denominam-se antioxidantes as substâncias que presentes em concentrações baixas, comparada ao substrato oxidável, retardam significativamente ou inibem a

Resultados experimentais

oxidação do substrato. Os radicais formados a partir de antioxidantes não são reactivos para propagar a reacção em cadeia, sendo neutralizados por reacção com outro radical, formando produtos estáveis ou podem ser reciclados por outro antioxidante.³¹⁹ Esta é a razão pelo crescente interesse em desenvolver produtos com actividade antioxidante.

2.10.1.1 – Ensaio espectroscópico de captação do radical-Livre-DPPH

O rastreio rápido de compostos com actividade antioxidante foi feito pelo método de ccd-DPPH.³²⁰ Aplicou-se 10 µL de cada um dos compostos (1 mg/mL) sobre uma placa de sílica-gel GF254 usando como solvente acetona. Após secagem, as placas de ccd foram pulverizadas com uma solução de DPPH 0-2% (m/v) em metanol e analisadas 10 minutos após a pulverização. A quercetina foi usada como controlo positivo. Os compostos com capacidade de reduzir o radical DPPH desenvolveram manchas amarelas (controlo positivo) contra um fundo roxo (ver Figura 2.20).

2.10.1.2 – Ensaio espectroscópico de captação do radical-Livre-DPPH

Os compostos que revelaram resultados positivos pelo método de ccd-DPPH (método colorimétrico em placa cromatográfica) foram seleccionados e foram avaliados pelo mesmo método de DPPH para avaliar actividade de captação de radicais (método espectroscópico). Adicionou-se 10 microlitros de cada amostra a uma solução 990 µL de DPPH (0.002% em metanol). A mistura foi incubada durante 30 minutos à temperatura ambiente. Após os 30 minutos de reacção, leu-se a absorvância em 517 nm e calculou-se a actividade através da fórmula:

$$AA (\%) = (A_{DPPH} - A_{amostra})/A_{DPPH} \times 100$$

Em que:

AA = actividade antioxidante

$A_{controle (-)}$ = absorvância da solução de DPPH sem a amostra;

$A_{amostra}$ = absorvância da amostra com o DPPH.

Resultados experimentais

A solução de DPPH possui uma coloração roxa intensa, e quando há actividade antioxidante, ocorre um progressivo descoloramento da solução até se atingir uma cor amarelada. Através de uma regressão linear, dos resultados das diluições, calcula-se a concentração necessária para se obter 50% do efeito antioxidante (IC_{50}), ou seja, a concentração da solução testada em que ocorre 50% da diminuição da absorvância em comparação com o branco.³²¹ Verificou-se que os compostos **271** e **355** demonstraram uma coloração amarela (controlo positivo), enquanto que os restantes compostos testados demonstraram uma coloração roxa semelhante ao controlo negativo do solvente (acetona). Os compostos seleccionados, **271** e **355**, foram avaliados quantitativamente por um método espectroscópico. Os compostos referidos apresentaram valores de actividade antioxidante de $96.25 \pm 0.07\%$ e $0.95 \pm 0.43\%$ respectivamente, em comparação com o controlo positivo de quercetina de 100% (concentração de $100 \mu\text{g/mL}$). O composto **271** foi seleccionado como antioxidante e avaliado pelo método espectroscópico de modo a obter um valor de IC_{50} de $26.13 \mu\text{g/mL}$ (valor para a quercetina é $10.25 \pm 1.45 \mu\text{g/mL}$).³²² Os restantes compostos demonstraram não ser antioxidantes pelo método de DPPH.

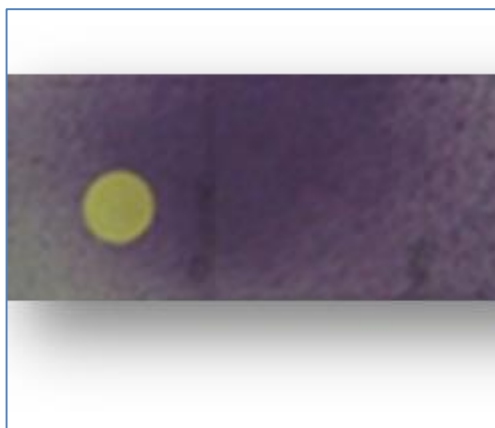
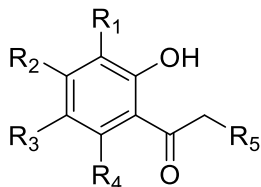


Figura 2.20 – Ensaio qualitativo ccd-DPPH para o controlo positivo quercetina (esquerda) e o controlo negativo - solvente acetona (direita).

3 – Conclusão

Conclusão

O objectivo principal deste trabalho foi largamente atingido. Foram estudados vários métodos para preparar as acetofenonas de partida, utilizadas para a produção dos respectivos nafto-flavonóides (ver o Esquema 3.1).



- 125)** $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$
144-a) $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H, R_3 = OH$
144-b) $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = H, R_4 = OH$
144-c) $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H, R_2 = OH$
185) $R_1 = R_3 = Me, R_2 = R_4 = R_5 = H$
186) $R_1 = R_3 = R_4 = R_5 = H, R_2 = OMe$
187) $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H, R_3 = OMe$
188) $R_1 = R_2 = R_3 = R_5 = H, R_4 = OMe$
189) $R_1 = R_3 = R_5 = H, R_2 = R_4 = OH$
190) $R_1 = R_3 = R_5 = H, R_2 = R_4 = OMe$
191) $R_1 = R_3 = R_4 = H, R_2 = OH, R_5 = OMe$
192) $R_1 = R_3 = H, R_2 = R_4 = R_5 = OMe$

Esquema 3.1 – Acetofenonas utilizadas neste estudo.

As acetofenonas foram todas obtidas bastante puras. Os rendimentos obtidos, na maioria dos casos, foram bons, excepto nos casos da 2',6'-di-hidroxiacetofenona (**144-b**) e das acetofenonas α -substituídas, **191** e **192**. A síntese da 2',6'-di-hidroxiacetofenona **144-b** foi um grande desafio, porque os processos de síntese deste composto envolveram 3 a 4 passos de reacção. Por essa razão não compensa efectuar a síntese desta molécula, mas adquiri-la comercialmente.

O composto **192** foi preparado usando um processo que utiliza um solvente tóxico. Devido à falta de tempo, não se conseguiu encontrar um solvente alternativo adequado. No entanto, considera-se ser importante desenvolver um processo para o preparar, uma vez que o mesmo não se encontra disponível comercialmente.

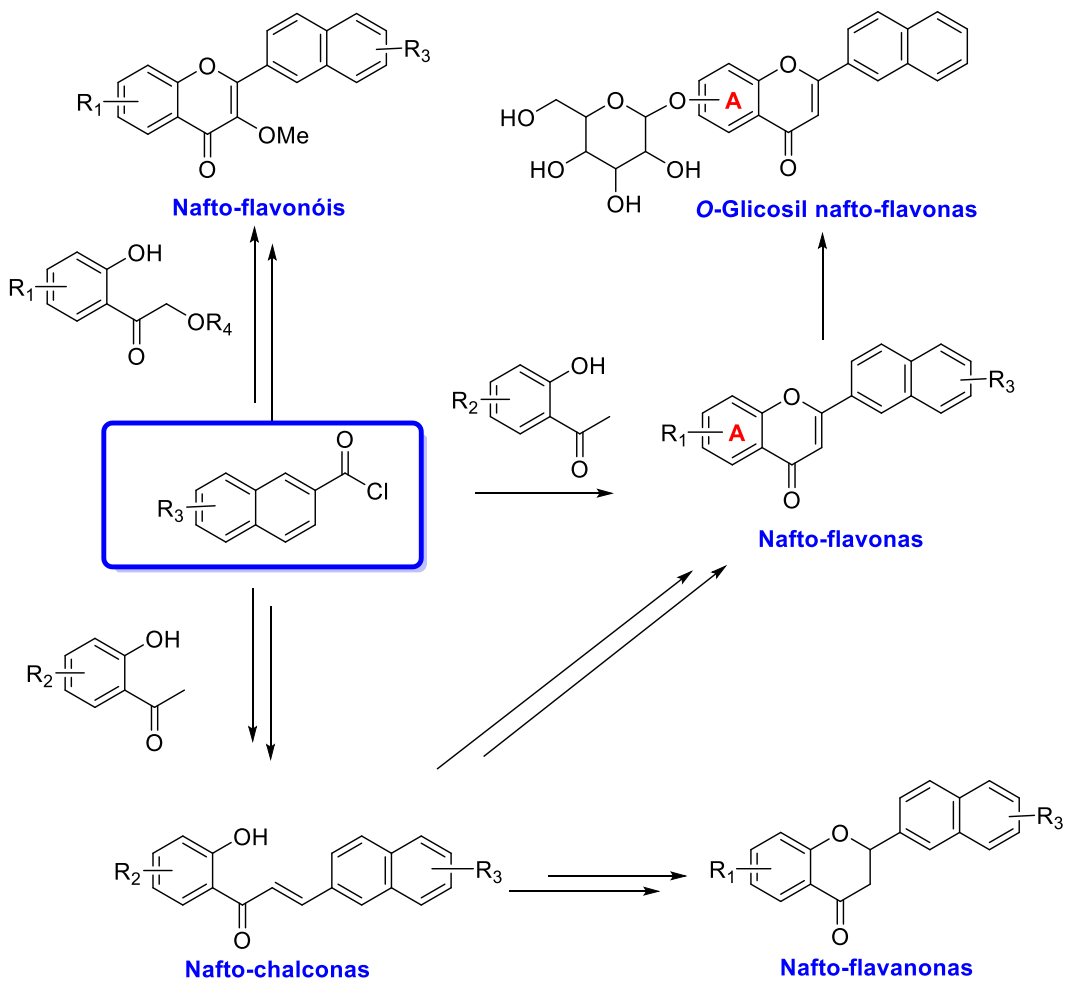
Conclusão

Estudaram-se dois processos para preparar o composto **191**, acilação de Friedel-Craft e reacção de Houben-Hoesch. A reacção de acilação de Friedel-Craft, nas condições utilizadas, revelou ser um processo pouco seguro, devido à libertação de calor que se observa quando o éter dietílico é adicionado para o $AlCl_3$. Como alternativa preparou-se o composto via reacção de Houben-Hoesch. Esta via tem mais um passo de reacção, mas o rendimento é superior ao do processo anterior. Tal como o composto **192**, o composto **191** não é comercial, por essa razão existe interesse em encontrar uma via de síntese adequada para o preparar, que pode passar pela optimização da via já utilizada.

A outra matéria-prima utilizada neste estudo foi o cloreto de naftoílo. O processo utilizado para preparar o cloreto de naftoílo, funcionou bastante bem e o rendimento obtido foi quantitativo. Contudo, no decorrer do estudo identificou-se a possibilidade de formação de uma impureza genotóxica. No entanto, após efectuar a análise do comportamento da impureza ao longo do processo, confirmou-se que a mesma é hidrolisada na presença de água originando o ácido dimetilcarbámico que já não é considerado uma impureza genotóxica. Assim, deixa de existir impedimento para a utilização do processo de síntese do cloreto de naftoílo catalisado por DMF.

Quanto à síntese dos nafto-flavonóides, foram preparadas 4 classes de compostos: nafto-chalconas, nafto-flavanonas, nafto-flavonas, O-glucosil nafto-flavonas e nafto-flavonóis, ver Esquema 3.2.

Conclusão



Esquema 3.2 – Naftho-flavonóides preparados.

Estudaram-se várias condições e desenvolveram-se processos adequados para preparar cada uma das naphtho-chalconas apresentadas. Durante este estudo verificou-se que a formação de naphtho-chalconas é favorecida por temperaturas altas e tempos de reacção curtos, enquanto que as naphtho-flavanonas (outra classe de compostos) são favorecidas por temperaturas altas e tempos de reacção longos. A irradiação por microondas seria a técnica mais adequada para preparar naphtho-chalconas uma vez que atinge temperaturas elevadas num curtíssimo espaço de tempo. Esta técnica não foi testada porque actualmente não tem aplicação industrial.

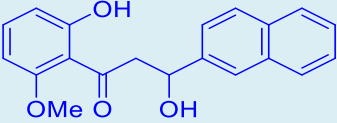
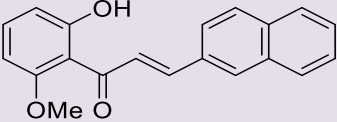
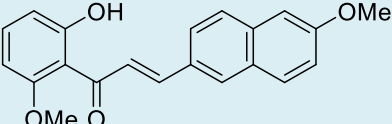
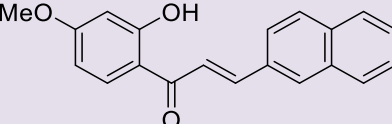
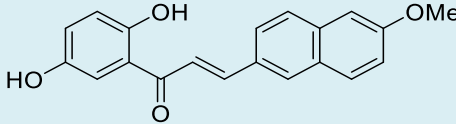
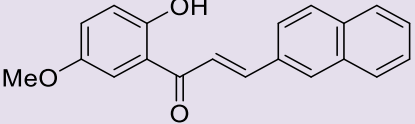
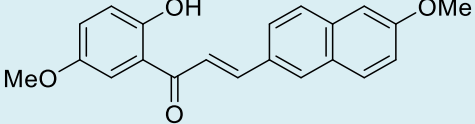
Conclusão

As nafto-chalconas foram preparadas com rendimentos razoáveis, com excepção das polihidroxi-nafto-chalconas, nafto-chalconas que apresentam mais do que um grupo hidroxilo. A presença desses grupos será provavelmente responsável pelos baixos rendimentos obtidos, isto devido a reacções secundárias que podem ocorrer. Uma alternativa a desenvolver no futuro, seria um processo em que os grupos OH estivessem protegidos. Contudo, esta abordagem não será a mais recomendada, uma vez que acrescenta dois passos ao processo e o torna economicamente pouco atractivo. Facto que só será viável se o rendimento for significativamente mais elevado.

Durante o estudo de síntese de nafto-chalconas, prepararam-se 12 compostos novos: uma nafto-hidroxicetona, 10 nafto-chalconas e uma nafto-hidroxiflavanona. A Tabela 3.1 apresenta as estruturas dos compostos novos e as páginas onde se encontram.

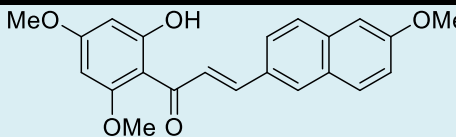
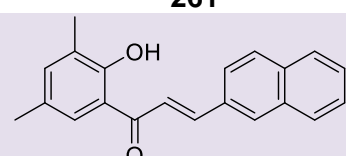
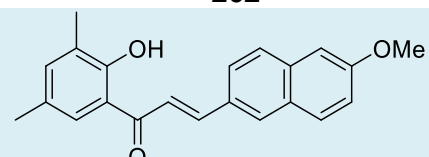
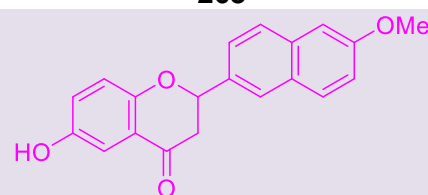
Conclusão

Tabela 3.1 – Compostos novos preparados durante o estudo de nafto-chalconas

Estrutura	Página onde se encontra o composto
 <p>250</p>	95, 104, 197
 <p>251</p>	95, 104, 137, 198
 <p>253</p>	95, 104, 137, 199
 <p>255</p>	95, 104, 137, 200
 <p>257</p>	96, 104, 137, 202
 <p>258</p>	96, 104, 137, 203
 <p>259</p>	96, 104, 137, 204

Conclusão

Tabela 3.1 – Compostos novos preparados durante o estudo de nafto-chalconas (cont.)

Estrutura	Página onde se encontra o composto
 261	96, 104, 137, 206
 262	96, 104, 137, 207
 263	96, 104, 137, 208
 271	100, 104, 209

As nafto-flavonas foram preparadas utilizando uma via de síntese constituída por 4 reacções, esterificação, rearranjo de Baker-Venkataraman e ciclização seguida de desidratação. Desenvolveram-se e optimizaram-se processos para preparar cada um dos intermediários. Obtiveram-se rendimentos razoáveis, para esta escala, incluindo as nafto-flavonas contendo grupos hidroxilo no anel **A**. Estas seriam bastante difíceis de obter se fossem preparadas usando os processos convencionais descritos na literatura para compostos análogos (flavonas). Caso fossem utilizados os referidos processos, os grupos hidroxílicos necessitariam de ser protegidos usando outros tipos de reagentes,

Conclusão

e de seguida desprotegidos. Os processos deixariam de ser economicamente viáveis porque acrescentar-se-iam mais dois passos à via de síntese.

Desenvolveu-se ainda um processo alternativo que permite a síntese de hidroxinafto-flavonas a partir de metoxinafto-flavonas. A utilização deste processo só será vantajoso se o rendimento compensar.

Sendo o tempo de processo uma variável importante no custo de produção, conseguiu-se ainda, combinar reacções (esterificação e rearranjo Baker-Venkataraman) por forma a efectuar a síntese em apenas um passo. Também se provou ser possível efectuar a reacção de ciclização seguida de desidratação, usando a dicetona sem a secar. Estas alterações não só reduziram bastante o tempo do processo, como também a quantidade de matérias-primas iniciais, por não ser necessário efectuar o isolamento do éster ou a secagem da dicetona. Diminuiu o número de equipamentos utilizados, baixou consideravelmente o volume de efluentes, com a consequente diminuição de impacto ambiental, e reduziu ainda os custos energéticos bem como outros serviços.

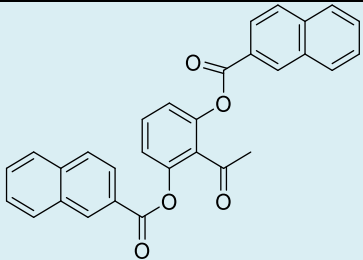
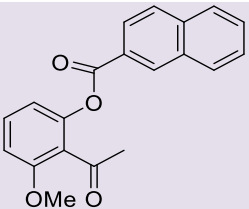
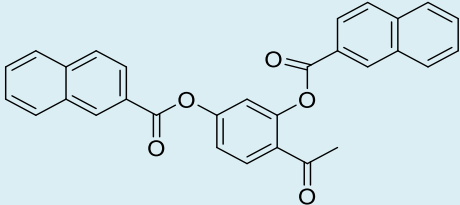
O *work-up* desenvolvido para cada um dos processos, tanto para as nafto-dicetonas como para as nafto-flavonas, são simples e bastante eficientes na purga de impurezas e na remoção do APTS (no caso das nafto-flavonas), composto que não é consumido durante a reacção por ser utilizado como catalisador e que deve ser totalmente removido do produto. Os processos desenvolvidos são económicos, robustos, seguros, são operacionalmente simples e podem ser facilmente aplicados à escala industrial.

Durante o estudo de síntese de nafto-flavonas, além das nafto-flavonas também foram isolados 14 intermediários novos. Considerou-se que não seria necessário caracteriza-los, uma vez que estes fazem parte da via de síntese das nafto-flavonas, sendo estas identificadas e caracterizadas posteriormente.

Conclusão

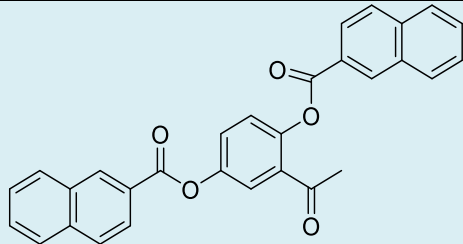
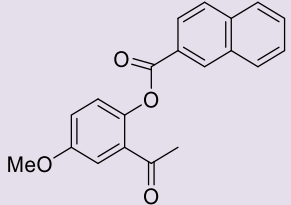
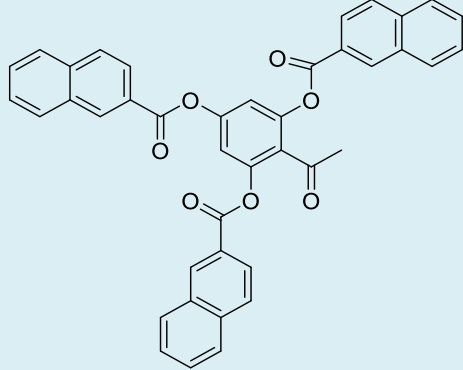
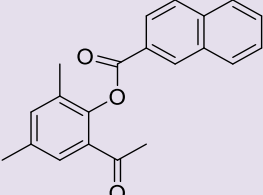
Este procedimento é normalmente utilizado na indústria farmacêutica devido ao elevado custo associado às análises para a caracterização de um composto. Por essa razão, normalmente os intermediários são avaliados por HPLC para determinar a sua pureza e por MS para confirmar o peso molecular da estrutura do composto em estudo. Os produtos finais são caracterizados com análises complementares, tais como: RMN, IV, análise básica, etc. Na indústria farmacêutica não só é importante a vertente científica (identificação dos compostos) como também a viabilidade industrial que está directamente ligada aos custos inerentes ao processo. A Tabela 3.2 apresenta os referidos intermediários e as páginas onde se encontram.

Tabela 3.2 – Intermediários novos da síntese de nafto-flavonas

Estrutura	Página onde se encontra o composto
 296	115, 119, 220
 297	115, 119, 221
 298	115, 119, 221

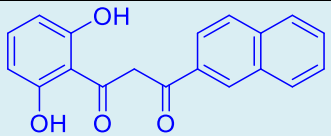
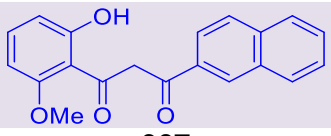
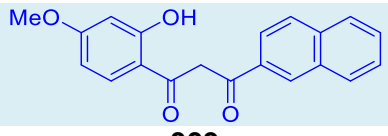
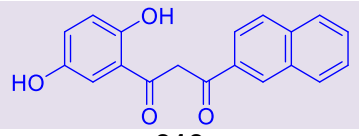
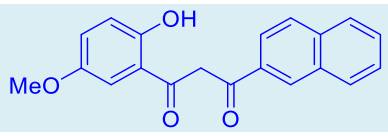
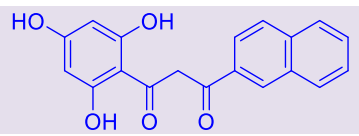
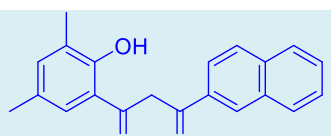
Conclusão

Tabela 3.2 – Intermediários novos da síntese de nafto-flavonas (cont.)

Estrutura	Página onde se encontra o composto
 <p>300</p>	115, 117, 120, 222
 <p>301</p>	115, 120, 223
 <p>302</p>	116, 120, 223
 <p>304</p>	116, 120, 225

Conclusão

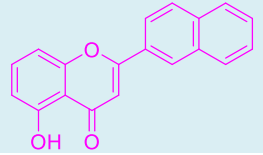
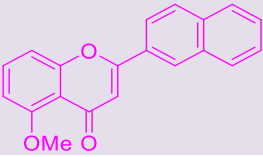
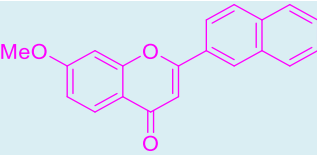
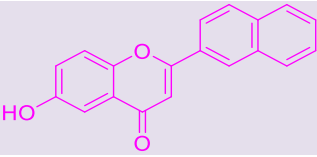
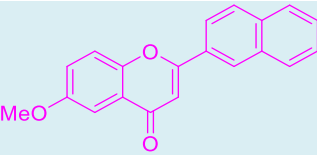
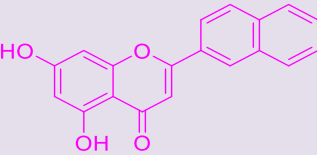
Tabela 3.2 – Intermediários novos da síntese de nafto-flavonas (cont.)

Estrutura	Página onde se encontra o composto
 306	119, 121, 126, 129, 225
 307	119, 121, 126, 129, 226
 309	119, 122, 126, 130, 228
 310	120, 122, 124, 126, 130, 229
 311	120, 123, 126, 130, 230
 312	120, 123, 126, 130, 231
 314	120, 124, 126, 130, 233

A Tabela 3.3 apresenta a estrutura das nafto-flavonas novas e as páginas onde se encontram.

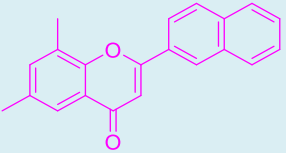
Conclusão

Tabela 3.3 – Nafto-flavonas novas

Estrutura	Página onde se encontra o composto
 <p>316</p>	129, 131, 133, 234
 <p>317</p>	129, 131, 133, 137, 235
 <p>319</p>	130, 131, 132, 133, 137, 238
 <p>320</p>	130, 131, 133, 239
 <p>323</p>	130, 131, 133, 137, 240
 <p>322</p>	130, 131, 133, 241

Conclusão

Tabela 3.3 – Nafto-flavonas novas (cont.)

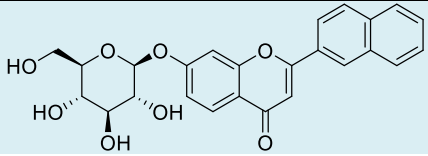
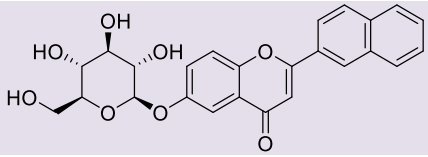
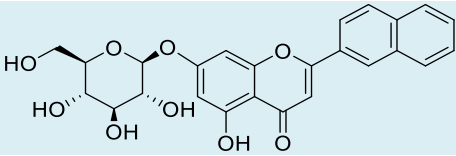
Estrutura	Página onde se encontra o composto
 <p data-bbox="411 492 466 521">324</p>	130, 133, 137, 243

Adicionalmente, prepararam-se O-glucosil nafto-flavonas com o objectivo de aumentar a solubilidade das hidroxinafto-flavonas e potencialmente aumentar a sua actividade biológica. Os compostos preparados passaram a ser solúveis em metanol. O composto **320** após a glicosilação (composto **355**) passou a ter actividade antioxidante mas pouco significativa.

A caracterização destes compostos foi feita apenas por MS e a sua pureza foi avaliada por HPLC. A Tabela 2.4 apresenta os compostos novos preparados e as páginas onde se encontram.

Conclusão

Tabela 3.4 – O-glucosil nafto-flavonas

Estrutura	Página onde se encontra o composto
 <p>352</p>	144, 145, 146, 247
 <p>355</p>	145, 146
 <p>356</p>	145, 146

Iniciou-se ainda o estudo de síntese de nafto-flavonóis a partir de acetofenonas. No entanto, os resultados obtidos não foram os esperados, as conversões foram muito pobres e formaram-se muitas impurezas que dificultaram bastante o isolamento dos compostos.

Paralelamente desenvolveu-se um método de HPLC que permitiu a avaliação da qualidade dos compostos preparados e respectivos produtos de partida.

Todos os compostos preparados no decorrer deste trabalho (nafto-chalconas, nafto-flavanona e O-glucosil nafto-flavonas) foram avaliados quanto à sua actividade antioxidante e os resultados obtidos foram bastante promissores, uma vez que se verificou que um dos compostos (composto **271**) apresenta actividade antioxidante e por essa razão foi protegido e reivindicado por patente (PT107914). Considerando a preocupação com o envelhecimento de tecidos, causada pelos radicais livres, e a grande procura de produtos antioxidantes,

Conclusão

está a considerar-se a possibilidade de desenvolver o estudo do referido composto para aplicações dermatológicas. Existem ainda outros testes biológicos que oportunamente serão feitos nestes compostos para determinar se possuem outro tipo de actividade.

Para além disso, devido à coloração que os compostos apresentam também está a ser considerada a possibilidade da sua aplicação como corantes.

Como trabalho futuro, pretende-se:

- funcionalizar alguns dos compostos sintetizados (nafto-chalconas e nafto-flavonas) de forma a aumentar a sua actividade biológica;
- terminar o estudo iniciado na área dos açúcares, desde que os mesmos apresentem algum outro tipo de actividade biológica;
- terminar o estudo iniciado na área dos nafto-flavonóis que teoricamente, poderão ser facilmente preparados por oxidação das respectivas flavonas;
- explorar a família das nafto-flavanonas de forma a verificar se existe mais alguma molécula com actividade anti-oxidante significativa.

A contribuição mais importante deste trabalho é:

- demonstrar que os compostos com potencial actividade biológica, devem ser preparados logo de início, tendo em conta a sua aplicação industrial. Esta abordagem irá facilitar o *scale-up* do processo e reduzir o custo de desenvolvimento e optimização, caso esses compostos tenham interesse industrial,
- dar a conhecer uma nova classe de flavonóides que podem servir de *building blocks* para a síntese de outros compostos,
- apresentar um composto com actividade antioxidante com potencialidade para futuramente ser utilizado numa importante aplicação terapêutica,
- apresentar vias de síntese simples e económicas que poderão ser utilizadas na síntese de análogos.

4 – Materiais, métodos e equipamentos

Materiais, métodos e equipamentos

Na realização experimental deste trabalho usou-se o equipamento e procedimentos de carácter geral que a seguir se descrevem:

- a) Os banhos de ultrassons foram realizados num aparelho: BRANSON 1200, 5 de 55 kHz.
- b) Os solventes e reagentes usados foram adquiridos comercialmente.³²³
- c) A secagem dos extractos orgânicos foi efectuada com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) ou sulfato de magnésio anidro (MgSO_4).
- d) As reacções foram sempre seguidas por c.c.f. excepto quando referido o contrário.
- e) A cromatografia em camada fina (c.c.f.) foi realizada em placas de sílica Merck Kieselgel GF 254 com 0,2 mm de espessura. Após a eluição, as placas foram reveladas com luz UV (254 nm e/ou 366 nm).

As placas de c.c.f. correspondentes à preparação da D-glucopirranose, O-acetil-D-glucopirranose, D-glucopiranosil tricloroacetimidato e das respectivas glucosil flavonas, após a eluição, as placas foram reveladas com etanol contendo 10% de H_2SO_4 , seguido de aquecimento da placa a 50-60 °C.

Na cromatografia em camada preparativa (c.c.p.) foram usadas placas de sílica Merck Kieselgel GF 254 com espessura de 0,5 mm ou 1 mm tendo a revelação sido feita com luz UV a 254 nm e/ou 366 nm.

Na cromatografia em coluna (c.c.) utilizou-se sílica Kieselgel 60 (Merck), de granulometria 70-230 "mesh". Na cromatografia em coluna de sílica "flash" utilizou-se Kieselgel 60 (Merck), de granulometria 230-400 "mesh" e seguiu-se

Materiais, métodos e equipamentos

o procedimento descrito na literatura.³²⁴ Em todos os casos o eluente é referido.

f) Os resultados de cromatografia líquida foram registados num Cromatógrafo Líquido de Alta Pressão (HPLC) da Waters equipado com um controlador modelo 600, um amostrador automático modelo 717 plus e um detector de ultravioleta (UV), modelo 996 (tipo *Photodiode Array*, PDA). Foi utilizada uma coluna de fase reversa Waters Symmetry C18, com tamanho de partícula de 5 μm , 250 mm de comprimento e 4.6 mm de diâmetro interno. Utilizaram-se duas fases móveis: fase móvel A (1000 mL de acetonitrilo + 0.5 mL de ácido fosfórico) e fase móvel B (30 mL de metanol + 970 mL de Água + 0.5 mL de ácido fosfórico). A mistura de dissolução utilizada foi preparada com 100 mL de acetonitrilo, 100 mL de água e 0,1 mL de ácido fosfórico. As amostras para análise, foram preparadas num um balão volumétrico de 20 mL e o volume completado com a mistura de dissolução. A temperatura da coluna foi de 40 °C. Utilizou-se um fluxo de cerca de 1.0 mL/min; um volume de injeção de 20 μl . O tempo de corrida foi de 50 min. Em amostras contendo impurezas com tempos de retenção maiores, o tempo de corrida das amostras foi aumentado de forma a garantir que não ficassem picos retidos na coluna. Utilizou-se um sistema isocrático de 1:1 de mistura A e B. Os cromatogramas foram integrados a um comprimento de onda de 254 nm e 220 nm.

g) Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram registados num espectrómetro Brüker Avance II (400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C). O solvente [com tetrametilsilano (TMS) como padrão interno]³²⁵ e as condições utilizadas são especificados em cada experiência. Os desvios são expressos em partes por milhão (ppm), e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Os dados apresentados encontram-se indicados pela seguinte ordem:

- núcleo (solvente): desvio químico (δ , ppm) [intensidade relativa (nH), multiplicidade do sinal (s- singuleto; sl- singuleto largo; d- duplete; t- tripleto; q- quarteto; dd- duplo duplete, m- multiplete), constante de acoplamento (J , em Hz), atribuição na molécula].

Materiais, métodos e equipamentos

h) Os espectros de infravermelho (IV) foram registados num espectrofotómetro de transformada de Fourier Mattson Research Series FTIR. Na sua descrição, os dados obtidos são indicados pela seguinte ordem:

- estado físico da amostra - KBr (em pastilha de brometo de potássio, no caso de sólidos) ou filme (sem agente dispersante, em células de cloreto de sódio, no caso de líquidos e óleos);
- frequência máxima de absorção (ν_{\max} em cm^{-1});
- atribuição a um grupo de átomos na molécula.

Outros espectros foram registados num espectrofotómetro Thermo Nicolet 6700 FTIR.

i) Os pontos de fusão (p.f.) foram medidos num aparelho Buchi Melting Point B-540. O aparelho não foi calibrado antes de ser utilizado.

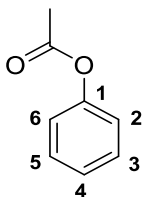
j) O peso molecular dos compostos foi determinado utilizando um HPLC-MS Micromass Quattro LC (triplo quadropolo) acoplado a um HPLC Waters Alliance 2695 com detector PDA Waters 2996. Foi utilizada uma coluna XBridge C18 (150 mm x 4.6 mm x 3.5 μm).

l) A massa exacta dos compostos foi determinada num espectómetro de massa ESI-TOF marca Bruker, modelo Microtof da “Unidade de Espectrometria de Masas” da Universidade de Santiago de Compostela. As amostras foram analisadas em modo FIA (*Flow Injection Analysis*) usando como fase móvel uma mistura de MeOH: H₂O numa proporção de 1:1. O volume de injeção foram 10 μL . O fluxo utilizado foi de 0.2 mL/ h.

5 – Procedimientos

Procedimentos

5.1 – Síntese de acetato de fenilo _ 181



5.1.1 – Em piridina e com anidrido acético

Preparou-se uma mistura de fenol **179** (10 g; 106.26 mmol) em piridina (40 mL) e arrefeceu-se a mistura a uma temperatura entre 5 °C e 0 °C. Adicionou-se lentamente anidrido acético (10.5 mL; 1.05 eq.), e em seguida, ácido clorídrico concentrado (50 mL), mantendo o mesmo intervalo de temperatura. Após 30 minutos de agitação, extraiu-se a mistura com diclorometano (3x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 mL), em seguida com solução aquosa de NaOH a 10% (50 mL) e por fim com água (50 mL). A fase orgânica resultante foi seca sob sulfato de magnésio anidro e concentrada à secura. O produto foi purificado por destilação a uma temperatura entre 195 °C e 197 °C. Obteve-se 9.97 g (rend: 69%) do produto desejado sob a forma de um líquido incolor.

5.1.2 – Em CH₃CN, com cloreto de acilo e ácido trifluoroacético

Preparou-se uma mistura de fenol **179** (5.0 g; 53.13 mmol), cloreto de acilo (11.27 mL; 3.0 eq.) e ácido trifluoroacético (0.61 mL) em CH₃CN (65 mL). Após 1 h de agitação à temperatura entre 20 °C e 25 °C, adicionou-se a mistura reaccional para uma mistura de água (50 mL) e acetato de etilo (50 mL) à temperatura de 5 °C e agitou-se durante 30 minutos. As fases foram separadas e a fase orgânica obtida, foi lavada com uma solução aquosa de HCl 1N (50 mL), em seguida com uma solução saturada de NaHCO₃ (50 mL) e por fim com uma solução saturada de NaCl (50 mL). A fase orgânica resultante foi seca sob MgSO₄ anidro e concentrada à secura. O produto foi purificado por destilação a uma temperatura entre 195 °C e 197 °C. Obteve-se 7.12 g (rend: 98%) do produto desejado sob a forma de um líquido incolor.

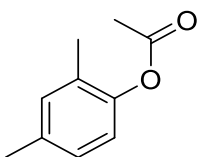
Procedimentos

p.e.: 95-97 °C (Lit. 195-196 °C)³²⁶

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.32 (m, 2H, H-3, H-5), 7.23 (dt, *J* = 14.0, 3.9 Hz, 1H, H-4), 7.08 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 2H, H-2, H-6), 2.29 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 169.51 (C=O), 150.71 (C_{quat}), 129.45 (C-3, C-5), 125.85 (C-4), 121.59 (C-2, C-6), 21.15 (CH₃).

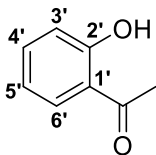
5.2 – Síntese de acetato de 2,4-dimetilfenilo _ 184



Preparou-se uma solução de 2,4-dimetilfenol **183** (1.0 g; 8.19 mmol) em diclorometano (10 mL), arrefeceu-se a 5 °C e adicionou-se piridina (0.66 mL). Após 30 minutos de agitação, arrefeceu-se a mistura obtida a -10 °C, adicionou-se gota a gota uma solução cloreto de acetilo (**185**) (0.58 mL; 1.0 eq.) em DCM (5 mL) e agitou-se durante 1 h. A mistura reaccional foi lentamente aquecida a refluxo, mantendo-se o refluxo durante 2 h. Após esse tempo de refluxo, arrefeceu-se à temperatura ambiente, adicionou-se água (20 mL), acidificou-se até um pH de ~1 com HCl concentrado e extraiu-se com DCM (3x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄ anidro e filtradas através de um funil contendo sílica. O filtrado foi concentrado à secura. Obteve-se 1.33 g de um óleo amarelo.

Procedimentos

5.3 – Síntese de 2'-hidroxiacetofenona _ 125



5.3.1 – A partir de acetato de fenilo (181) e APTS

Preparou-se uma mistura de acetato de fenilo **181** (5.0 g; 36.72 mmol) e ácido APTS (6.32 g; 1.0 eq.) e aqueceu-se a mistura a uma temperatura entre 100 °C e 110 °C. Após 1 h de agitação, a uma temperatura entre 100 °C e 110 °C, a mistura reaccional foi adicionada para uma mistura de água (50 mL) e gelo (50 g), obtendo-se uma suspensão. A suspensão obtida agitou durante 15 minutos. O sólido (*p*-hidroxiacetofenona) foi isolado por filtração. As águas-mães foram extraídas com éter dietílico (3x 20 mL). As fases orgânicas obtidas foram combinadas e lavadas com uma solução a 10% de bicarbonato de sódio (20 mL) e em seguida com água (20 mL). A fase orgânica resultante foi seca sob sulfato de magnésio anidro e concentrada à secura. Obteve-se 3.24 g (rend: 65%) de um líquido incolor.

5.3.2 – A partir de fenol (179), em anidrido acético e com AlCl₃

Preparou-se, sob atmosfera de azoto, uma mistura de fenol **179** (10.0 g; 106.26 mmol), anidrido acético (12.5 mL), AlCl₃ (3.54 g; 0.25 eq.) como catalisador em clorobenzeno (50 mL). A mistura foi aquecida a uma temperatura entre 80 °C e 90 °C e agitou-se à mesma temperatura durante 3 horas. Após o isolamento do produto e purificação por cromatografia em coluna, usando como eluente uma mistura de acetato de etilo/heptano numa proporção de 7:3, obteve-se 11.08 g (rend: 59%) de 2'-hidroxiacetofenona.

5.3.3 – A partir de fenol (179), em ácido acético e com BF₃.Et₂O

Preparou-se, sob atmosfera de azoto, uma solução de fenol **179** (5.0 g; 53.13 mmol) em ácido acético glacial (15 mL). A mistura foi arrefecida a uma temperatura entre 0 °C e -2 °C. Adicionou-se lentamente uma solução de complexo de BF₃.Et₂O (36%; 18.2 mL; 1.0 eq), mantendo a mesma temperatura.

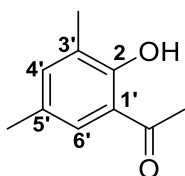
Procedimentos

A mistura foi aquecida a 85 °C e agitou durante 1 h a essa temperatura. Após esse tempo de agitação, foi arrefecida à temperatura de 10 °C. A suspensão formada foi filtrada e a solução filtrada foi adicionada para uma solução saturada de acetato de sódio (20 mL), agitando durante 30 minutos. A mistura foi extraída com éter dietílico (3x 20 mL). As fases orgânicas obtidas foram combinadas e lavadas com uma solução a 10% de bicarbonato de sódio (20 mL) e em seguida com água (2x 20 mL). A fase orgânica resultante foi seca sob sulfato de magnésio anidro e concentrada à secura. Obteve-se 6.64 g (rend: 92%) de um líquido incolor.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12.26 (s, 1H, OH em C-2'), 7.73 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, H-6'), 7.53 – 7.41 (td, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H, H-4'), 7.00 – 6.95 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H, H-3'), 6.93 – 6.87 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, H-5'), 2.63 (s, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 204.57 (C=O), 162.38 (C-2'), 136.48 (C-4'), 130.73 (C-6'), 119.72 (C-1'), 118.94 (C-5'), 118.41 (C-3), 26.64 (CH_3).

5.4 – Síntese de 2'-hidroxi-3',5'-dimetilacetofenona _ 185



5.4.1 – A partir de 2,4-dimetilfenol (183), em anidrido acético e com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Preparou-se uma mistura de 2,4-dimetilfenol **183** (1.0 g; 8.189 mmol) e anidrido acético (10 mL). Arrefeceu-se a 0 °C e adicionou-se uma solução de complexo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (36%; 2.81 mL; 1.0 eq.). A mistura agitou durante 30 minutos, e em seguida foi aquecida a uma temperatura entre 80 °C e 90 °C agitando durante 1 h a essa temperatura. Durante esse tempo de agitação, observou-se a formação de uma suspensão amarela. O sólido foi isolado por filtração. Às águas-mães,

Procedimentos

adicionou-se uma solução saturada de acetato de sódio (10mL). A mistura foi extraída com éter dietílico (3x 10 mL). A fase orgânica obtida foi lavada com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 10% e com água (2x 10 mL). A fase orgânica resultante foi concentrada à secura. O resíduo obtido foi recristalizado de metanol. Obteve-se 1.10 g (rend: 82%) de um sólido bege cristalino.

5.4.2 – A partir de acetato de 2,4-dimetilfenilo (184) e com AlCl_3

Adicionou-se em porções cloreto de alumínio (1.09 g; 1.0 eq.) a acetato de 2,4-dimetilfenilo **184** (8.16 mmol) e aqueceu-se a mistura lentamente a 130 °C, agitando durante 2 h à esta temperatura. Adicionou-se muito lentamente a solução ainda quente para uma mistura de água (25 mL) e gelo (25 g). Ajustou-se o pH da mistura com HCl concentrado até um valor de ~2. A suspensão obtida agitou durante 2 h. O sólido foi isolado por filtração e recristalizado de heptano. Obteve-se 0.60 g (rend: 45%) de um pó alaranjado.

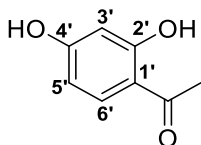
p.f: 52.7-53.4 °C

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12.40 (s, 1H, OH em C-2'), 7.36 (s, 1H, H-6'), 7.17 (s, 1H, H-4'), 2.61 (s, 3H, CO- CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3 em C-3'), 2.23 (s, 3H, CH_3 em C-5').

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 204.67 (C=O), 158.80 (C-2'), 138.43 (C-4'), 127.93 (C-6'), 127.17 (C-5'), 127.13 (C-3'), 118.67 (C-1'), 26.78 (CH_3), 20.52 (CH_3 em C-5'), 15.41 (CH_3 em C-3').

Procedimentos

5.5 – Síntese de 2',4'-di-hidroxi-acetofenona _ 144-c



5.5.1 – A partir de resorcinol, em ácido acético e com ZnCl₂

Preparou-se uma mistura de ZnCl₂ (6.81 g; 1.1 eq.) e ácido acético glacial (8 mL) e aqueceu-se a mistura a uma temperatura entre 140 °C e 150 °C. Adicionou-se resorcinol **196** (5g; 45.41 mmol) e agitou-se durante 30 minutos. Adicionou-se uma solução aquosa de HCl a 50% v/v (10 mL) e arrefeceu-se a mistura resultante à temperatura de 5 °C. A suspensão formada agitou durante 1 h, mantendo a temperatura. O sólido foi isolado por filtração e seco sob vácuo à temperatura ambiente. Obteve-se 4.65 g (rend: 67%) sob a forma de um sólido amarelado.

5.5.2 – A partir de resorcinol, em DMF e com POCl₃

Adicionou-se, a uma solução previamente preparada de POCl₃ (1.27 mL; 1.0 eq.) em DMF (0.9 mL), uma solução de resorcinol **196** (1.5 g; 13.62 mmol) em AcOEt (25 mL), mantendo a temperatura entre 15 °C e 25 °C. A mistura agitou durante 48 horas, à mesma temperatura. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi filtrada e o filtrado obtido foi concentrado à secura. Adicionou-se água (20 mL) ao resíduo obtido e agitou-se durante 15 minutos. A mistura aquosa obtida foi extraída com AcOEt (3 x 30 mL). As fases orgânicas obtidas foram combinadas, lavadas com solução concentrada de NaCl (15 mL), secas sob MgSO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna, usando como eluente uma mistura de heptano e AcOEt numa proporção de 2:1. Obteve-se 1.22 g (rend: 59%) do produto desejado sob a forma de um sólido amarelado.

Procedimentos

5.5.3 – A partir de resorcinol, em anidrido acético e com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

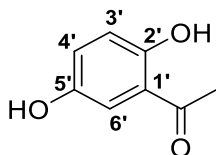
Preparou-se uma mistura de resorcinol **196** (25.0 g; 227.04 mmol) em anidrido acético (75 mL) e arrefeceu-se a 0 °C. Adicionou-se uma solução de complexo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (36%; 77.8 mL; 1.0 eq.) e agitou-se durante 30 minutos. Em seguida, aqueceu-se a mistura a uma temperatura entre 80 °C e 90 °C e agitou durante 1 h. Durante esse tempo de agitação observou-se a formação de uma suspensão amarela. O sólido foi isolado por filtração. Adicionou-se às águas-mães uma solução saturada de acetato de sódio (25 mL). A mistura foi extraída com éter dietílico (3x 50 mL). A fase orgânica obtida foi lavada com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 10% e em seguida com água (2x 50 mL). A fase orgânica final foi concentrada à secura. O resíduo obtido foi recristalizado de metanol. Obteve-se 31.50 g (rend: 91%) de um sólido amarelado.

p.f: 141.2-143.1 °C

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H, OH em C-2'), 10.61 (s, 1H, OH em C-4'), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-6'), 6.37 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-3'), 2.52 (s, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 202.67 (C=O), 164.85 (C-4'), 164.17 (C-2'), 133.68 (C-6'), 112.83 (C-1'), 108.08 (C-5'), 102.25 (C-3'), 26.33 (C_H_3).

5.6 – Síntese de 2'-5'- di-hidroxiacetofenona **144-a**



Preparou-se uma mistura de hidroquinona **197** (25.0 g; 227.04 mmol) em anidrido acético (75 mL) e arrefeceu-se a 0 °C. Adicionou-se uma solução de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (36%; 77.84 mL; 1.0 eq.) e agitou-se a mistura resultante durante 30 minutos. Após esse tempo de agitação, aqueceu-se a uma temperatura entre 80 °C e 90 °C e agitou-se durante 1 h. Durante esse tempo de agitação, observou-se a formação de uma suspensão amarela. O sólido foi isolado por filtração, e às

Procedimentos

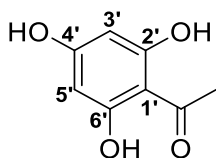
águas-mães, adicionou-se uma solução saturada de acetato de sódio (25 mL). A mistura reaccional foi extraída com éter dietílico (3x 50 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 10% (50 mL) e com água (2x 50 mL). A fase orgânica obtida, foi concentrada à secura. O resíduo obtido foi recristalizado de metanol. Obteve-se 32.60 g (rend: 94%) de um sólido amarelo.

p.f: 201.1-203.2 °C

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.32 (s, 1H, OH em C-2'), 9.18 (s, 1H, OH em C-5'), 7.18 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-6'), 6.99 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H, H-4'), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-3'), 2.58 (s, 3H, CH₃).

^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 203.91 (C=O), 153.72 (C-5'), 149.31(C-2'), 124.39 (C-4'), 120.13 (C-1'), 118.22 (C-3'), 115.35 (C-6'), 27.65 (CH₃).

5.7 – Síntese de 2',4',6'-trihidroxiacetofenona _ 189



5.7.1 – A partir do floroglucinol **198**, em AcOEt e com POCl₃

Preparou-se uma mistura de floroglucinol **198** (1.0 g; 7.93 mmol) em AcOEt (100 mL), adicionou-se DMF (0.61 mL; 1.0 eq.) e POCl₃ (2.22 mL; 3.0 eq.). A mistura resultante agitou à temperatura ambiente durante 48 h. Após esse tempo de agitação, a suspensão formada foi filtrada e o filtrante foi concentrado à secura. Adicionou-se água (100 mL) ao resíduo e extraiu-se a mistura obtida com AcOEt (3x 50 mL). As fases orgânicas obtidas foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio (25 mL), secas sob MgSO₄ anidro e concentradas à secura. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de heptano e AcOEt numa proporção de 2:1. Obteve-se 0.57 g (rend: 43%) do produto pretendido sob a forma de um sólido quase branco.

Procedimentos

5.7.2 – A partir do floroglucinol **198**, em anidrido acético e com $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Preparou-se uma mistura de floroglucinol **198** (25.0 g; 198.24 mmol) em anidrido acético (75 mL), arrefeceu-se a mistura a 0 °C e adicionou-se uma solução de complexo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (36%; 68 mL; 1.0 eq.). A mistura resultante agitou durante 30 minutos e foi aquecida a uma temperatura entre 80 °C e 90 °C, agitando durante 1 h à essa temperatura. Durante esse tempo de agitação observou-se a formação de uma suspensão amarela. O sólido foi isolado por filtração e às águas-mães adicionou-se uma solução saturada de acetato de sódio (25 mL). A mistura obtida foi extraída com éter dietílico (3x 50 mL). A fase orgânica obtida foi lavada com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 10% e com água (2x 50 mL), sendo em seguida seca sob MgSO_4 anidro e concentrada à secura. O resíduo resultante foi recristalizado de metanol. Obteve-se 28.43 g (rend: 85%) de um sólido quase branco.

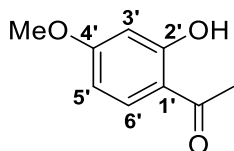
p.f: 219.3-221.4 °C

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 2H, OH em C-2' e C-6'), 10.36 (s, 1H, OH em C-4'), 5.81 (s, 2H, H-3', H-5'), 2.56 (s, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 202.41 (C=O), 164.73 (C-4'), 164.26 (C-2', C-6'), 103.97 (C-1'), 94.46 (C-3', C-5'), 32.34 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

Procedimentos

5.8 – Síntese de 2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona _ 186



5.8.1 – A partir de 2',4'-di-hidroxiacetofenona, em acetona e Mel

A uma solução de 2',4'-di-hidroxiacetofenona **144-c** (5.0 g; 32.86 mmol) em acetona (50 mL) adicionou-se K_2CO_3 (9.1 g; 2.0 eq.). A mistura resultante foi arrefecida a 0 °C. Adicionou-se lentamente Mel (2.1 mL; 1.0 eq.) e agitou-se durante 1 h. Após esse tempo de agitação, aqueceu-se à temperatura de refluxo e manteve-se o refluxo durante ~24 h. O solvente foi evaporado, e o resíduo foi acidificado com HCl 2M até um pH ~3. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (50 mL), secas sob Na_2SO_4 anidro e concentradas sob vácuo à secura. O resíduo obtido foi recristalizado de EtOAc/heptano numa proporção de 2:8. Obteve-se 5.05 g (rend: 92%) do produto desejado sob a forma de um sólido branco cristalino tipo agulhas.

5.8.2 – A partir de 2',4'-di-hidroxiacetofenona, em acetona e Me_2SO_4

Preparou-se uma mistura de 2',4'-di-hidroxiacetofenona **144-c** (10.0 g; 65.73 mmol) em acetona seca (100 mL), adicionou-se Me_2SO_4 (6.2 mL; 1.0 eq.) e K_2CO_3 (9.1 g; 1.0 eq.). A mistura resultante foi aquecida a refluxo e manteve-se o refluxo durante 6 h. Após arrefecimento, o solvente foi removido por evaporação e o excesso de Me_2SO_4 foi destruído por adição de uma mistura de 25% de NH_3 e gelo. A mistura obtida foi extraída com Et_2O (4 x 50 ml). A solução orgânica obtida foi seca sob $MgSO_4$ anidro e concentrada a secura. Obteve-se 7.86 g (72%) do produto desejado sob a forma de um sólido branco cristalino em forma de agulhas.

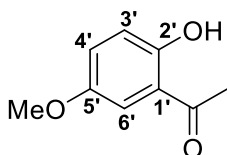
p.f.: 48.2-50.9 °C (Lit. 52-54 °C)³²⁷

Procedimentos

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12.75 (s, 1H, OH em C-2'), 7.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-6'), 6.44 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, H-5'), 6.42 (d, $J = 2.5$, Hz, 1H, H-3'). 3.84 (s, 3H, CH_3O), 2.56 (s, 3H, CH_3CO).

^{13}C RMN (101 MHz, CD_3CN) δ 197.28 (C=O), 160.82 (C-4'), 159.97 (C-2'), 126.99 (C-6'), 108.61 (C-1'), 102.34 (C-5'), 95.53 (C-3'), 50.27 (CH_3O), 20.91 (CH_3CO).

5.9 – Síntese de 2'-hidroxi-5'-metoxiacetofenona _ 187



Preparou-se uma solução de 2',5'-di-hidroxiacetofenona **144-a** (5.0 g; 32.86 mmol) em acetona (75 mL) e adicionou-se K_2CO_3 (9.1 g; 2.0 eq). Arrefeceu-se a mistura a 0 °C e adicionou-se lentamente Mel (2.1 mL; 1.0 eq). Aqueceu-se a refluxo e manteve-se o refluxo durante ~24 h. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo obtido foi acidificado até um pH ~3 com uma solução de HCl 2 M. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (50 mL), secas sob Na_2SO_4 anidro e concentradas sob vácuo à secura. O resíduo obtido foi recristalizado de EtOAc/heptano numa proporção de 2:8. Obteve-se 4.58 g (rend: 84%) do produto desejado sob a forma de um sólido cristalino acastanhado.

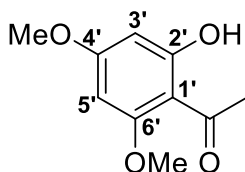
p.f: 50.9-52.3 °C (Lit. 51-52 °C)³²⁸

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 11.85 (s, 1H, OH em C-2'), 7.17 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-6'), 7.11 (dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz, 1H, H-4'), 6.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-3'), 3.81 (s, 3H, CH_3O), 2.65 (s, 3H, CH_3CO).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 204.05 (C=O), 156.76 (C-2'), 151.71 (C-5'), 124.15 (C-4'), 119.25 (C-1'), 119.21 (C-3'), 113.52 (C-6'), 56.00 (OCH_3), 26.77 (CH_3CO).

Procedimentos

5.10 – 2'-Hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona _ 190



5.10.1 – A partir de 2',4',6'-trihidroxiacetofenona 189

Preparou-se uma solução de 2',4',6'-trihidroxiacetofenona **189** (5.0 g; 29.74 mmol) em acetona (75 mL), adicionou-se K_2CO_3 (12.3 g; 3.0 eq.) e arrefeceu-se a mistura resultante a 0 °C. Adicionou-se lentamente MeI (3.7 mL; 2.0 eq.), aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo e manteve-se o refluxo durante ~24 h. O solvente foi removido por evaporação. O resíduo obtido foi acidificado até pH um ~3 com uma solução de HCl 2 M. A mistura foi extraída com EtOAc (3X 100 mL), lavada com solução saturada de NaCl (100 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro e concentrada sob vácuo à secura. O resíduo foi recristalizado de EtOAc/heptano numa proporção de 2:8. Obteve-se 5.4 g (rend: 93%) do produto pretendido sob a forma de um sólido branco cristalino.

p.f: 81.2-83.6 °C (Lit. 82-83 °C)³²⁹

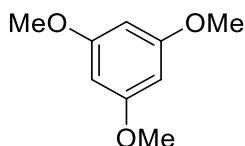
1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 14.03 (s, 1H, OH em C-2'), 6.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-5'), 5.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-3'), 3.85 (s, 3H, CH_3O), 3.82 (s, 3H, CH_3O), 2.61 (s, 3H, CH_3CO).

^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 203.16 (C=O), 167.60 (C-4'), 166.09 (C-6'), 162.91 (C-2'), 106.01 (C-1'), 93.48 (C-3'), 90.74 (C-5'), 55.54 ($O\text{C}H_3$), 55.54 ($O\text{C}H_3$), 32.92 ($C\text{H}_3CO$).

Procedimentos

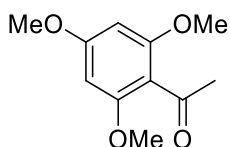
5.10.2 – A partir de floroglucinol (198)

5.10.2.1 – 1,3,5-Trimetoxibenzeno _ 200



Preparou-se uma mistura de floroglucinol **198** (2.0 g; 15.86 mmol) e K_2CO_3 (7.67 g; 3.5 eq.) em acetona (100 mL). A mistura foi arrefecida a uma temperatura entre 0 °C e 5 °C. Adicionou-se MeI (3.46 mL; 3.5 eq.) e agitou-se durante 30 minutos, em seguida, aqueceu-se lentamente até a temperatura de refluxo e manteve-se o refluxo durante 6 h. Após a reacção estar completa, arrefeceu-se à temperatura ambiente e adicionou-se água (150 mL) à temperatura de ~5 °C. A mistura reaccional foi extraída com DCM (3x 60 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com uma solução diluída de ácido clorídrico, seca sob $MgSO_4$ anidro e concentrada à securo sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia usando como eluente uma mistura de AcOEt/hexano numa proporção de 1:9. Obteve-se 2.45 g (rend: 92%) do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

5.10.2.2 – 2,4,6-Trimetoxiacetofenona _ 201



Preparou-se uma mistura de $ZnCl_2$ (1.62 g; 1.0 eq.) em DCM (60 mL), inertizou-se o sistema e arrefeceu-se a uma temperatura entre 0 °C e 5 °C. À solução anterior, adicionou-se, gota a gota durante 15 minutos, uma solução previamente preparada de cloreto de acetilo (1.02 mL; 1.2 eq.) em DCM (20 mL). Adicionou-se muito lentamente, uma solução previamente preparada de 1,3,5-trimetoxibenzeno **200** (2.0 g; 11.89 mmol). A mistura resultante, agitou durante 1 h, e em seguida, foi aquecida à temperatura ambiente agitando durante 15 minutos. A mistura foi adicionada muito lentamente para uma mistura de gelo e ácido clorídrico 6 N. O produto precipitou. O sólido foi isolado por filtração.

Procedimentos

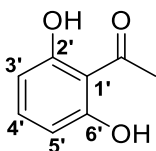
Obteve-se 1.89 g (rend: 76%) do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

5.10.2.3 – 2'-Hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona _ 190

Preparou-se uma solução de o 2,4,6-trimetoxiacetofenona **201** (1.5 g; 7.14 mmol) em DCM (30 mL). Inertizou-se o sistema e arrefeceu-se à uma temperatura entre 0 °C e 5 °C. Adicionou-se uma solução previamente preparada de BBr₃ (1.0 mL; 1.5 eq.) em DCM (15 mL). Após a adição, a mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitou durante 16 h. Após esse tempo de agitação foi adicionada para água (150 mL) a ~5 °C agitando durante 1 h. A mistura foi extraída com DCM (3x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄ anidro e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de EtOAc/hexano numa proporção de 1:9. Obteve-se 1.16 g (rend: 83%) do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

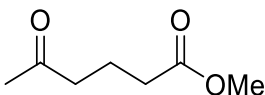
p.f.: 99.2-101.8 °C

5.11 – Síntese de 2',6'-di-hidroxiacetofenona _ 144-b



5.11.1 – Síntese do composto 144-b via ciclohexanediona

5.11.1.1 – 5-Oxo-hexanoato de metilo _ 207



5.11.1.1.1 – Em DMF e com Mel

Preparou-se uma solução de ácido 5-oxohexanóico (ácido 4-acetil butírico) **206** (10.0 g; 78.84 mmol) e carbonato de potássio (17.31 g; 1.63 eq.) em DMF (64 mL). A solução resultante foi aquecida a 50 °C. Adicionou-se, gota a gota, iodeto de metilo (7.32 mL; 1.53 eq.) e agitou-se a mistura resultante durante 2 h.

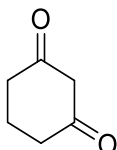
Procedimentos

Após esse tempo de agitação, adicionou-se água (60 mL) e extraiu-se a mistura resultante com éter dietílico (4x 80 mL). As fases orgânicas obtidas foram combinadas, lavadas com uma solução saturada de NaCl e secas sob MgSO₄ anidro. A solução orgânica obtida foi concentrada à secura. Obteve-se 9.98 g (rend: 90%) do produto desejado sob a forma de um líquido incolor.

5.11.1.1.2 – Em metanol e H₂SO₄

Preparou-se uma mistura com ácido 5-oxohexanóico (ácido 4-acetil butírico) **206** (5.0 g; 38.42 mmol) em metanol (50 mL) e H₂SO₄ (0.5 mL) e agitou-se a mistura resultante durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, o metanol foi evaporado e o resíduo obtido foi dissolvido em éter dietílico. A mistura obtida foi lavada com uma solução diluída de K₂CO₃, água e solução saturada NaCl. A fase orgânica resultante foi seca sob MgSO₄ anidro e concentrada à secura. Obteve-se 5.17 g (rend: 93%) do produto desejado sob a forma de um líquido incolor.

5.11.1.2 – 1,3-Ciclohexanediona _ 203



5.11.1.2.1 – A partir de 5-oxo-hexanoato de metilo (**207**), em THF e terc-butóxido de potássio

Preparou-se uma solução de 5-oxo-hexanoato de metilo **207** (10.0 g; 9.17 mL; 69.36 mmol) em THF (200 ml) e adicionou-se terc-butóxido de potássio (31.13 g; 4.0 eq.). A mistura foi aquecida a refluxo e manteve-se o refluxo durante 7 horas. O solvente foi removido por evaporação. O resíduo obtido foi dissolvido em água (250 mL) e a mistura obtida foi acidificado até pH 1 com HCl concentrado. A mistura foi extraída com acetato de etilo (5x 50 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com uma solução de hidróxido de sódio 1N (50 mL) e posteriormente seca sob MgSO₄ anidro. O solvente foi removido por evaporação, obtendo-se um sólido laranja que foi de seguida purificado por cromatografia em coluna usando

Procedimentos

como eluente uma mistura de heptano/acetato de etilo numa proporção de 2:8. Obteve-se 5.47 g (rend: 70%) de um sólido ligeiramente amarelo.

5.11.1.2.2 – A partir de 5-oxo-hexanoato de metilo (207), em metanol e H_2SO_4

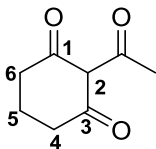
Preparou-se uma solução de 5-oxo-hexanoato de metilo **207** (5.0 g; 4.59 mL; 34.68 mmol) em MeOH (5 ml) e adicionou-se uma solução de metóxido de sódio em metanol a 25% (7.93 mL). A mistura foi aquecida a refluxo e manteve-se o refluxo durante 8 h. A mistura foi arrefecida a uma temperatura entre 20 °C e 25 °C e neutralizada com uma solução 2N de H_2SO_4 . O solvente foi removido por evaporação. O resíduo obtido foi dissolvido em água (10 mL) e a mistura obtida foi extraída com éter dietílico (2x 30 mL). A fase orgânica combinada foi seca sob $MgSO_4$ anidro. O solvente foi removido por evaporação e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de heptano/EtOAc numa proporção de 2:8. Obteve-se 2.93 g (rend: 75%) de um sólido ligeiramente amarelo.

5.11.1.2.3 – A partir de resorcinol (196) e com níquel de Raney

Preparou-se uma solução, num hidrogenador, de resorcinol **196** (20.0 g; 181.63 mol) e NaOH (9.6 g; 0.24 mol) em água (100 mL) e adicionou-se níquel de Raney (~2 g). Carregou-se H_2 até 60 bar, e hidrogenou-se a mistura a 50 °C durante 16 h. Após a reacção estar completa, o catalisador foi cuidadosamente removido por filtração e lavado com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 10%, sendo a lavagem de seguida combinada com o filtrado. Ajustou-se o pH da solução aquosa até ~3 com ácido clorídrico concentrado e extraiu-se a mistura com éter dietílico. A solução de éter foi seca sob $MgSO_4$ anidro e concentrada à secura. O resíduo obtido foi recristalizado de tolueno e seco, sob vácuo, à temperatura ambiente. Obteve-se 17.85 g (rend: 88%) do produto pretendido sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo
p.f.: 101.4-103.1 °C (Lit. 101-105 °C)³³⁰

Procedimentos

5.11.1.3 – 2-Acetil-1,3-ciclohexanediona _ 208



Preparou-se uma mistura de 1,3-ciclohexanediona **203** (6.0 g; 53.51 mmol), anidrido acético (10.12 mL; 2.0 eq.) e adicionou-se acetato de sódio anidro (0.88 g; 0.2 eq.). Aqueceu-se a refluxo e manteve-se o refluxo durante 7 h (~125 °C). Após esse tempo de agitação, a mistura foi arrefecida à temperatura entre 25 °C e 15 °C e o pH foi ajustado com HCl concentrado até ~7. O ácido acético formado foi removido por destilação. O produto formado foi purificado por destilação a uma temperatura entre 126 °C e 127 °C. Adicionou-se éter dietílico saturado com carbonato de sódio ao resíduo obtido. A fase aquosa resultante, após separação, foi neutralizada por adição de uma solução de HCl a 10% e em seguida a mistura foi extraída com éter dietílico. A fase orgânica obtida foi seca sob MgSO₄ e concentrada à secura. Obteve-se 7.56 g (rend: 92%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.02 – 3.01 (m, 1H), 2.67 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H-4 ou H-6), 2.60 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H, CH₃), 2.49 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H4 ou H-6), 2.06 – 1.92 (m, 2H, H-5).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 203.06 (C=O), 198.64 (C=O), 195.35 (C=O), 113.39 (C-2), 38.57 (C-4 ou C-6), 33.23 (C-4 ou C-6), 28.73 (C-CH₃), 18.98 (C-5).

5.11.1.4 – 2',6'-Di-hidroxiacetofenona _ 144-b

Preparou-se uma mistura de 2-acetil-1,3-ciclohexanediona **208** (7.0 g; 45.41 mmol) em isopropanol (10.0 g) e adicionou-se lentamente o catalisador Pd/C a 5% (0.45 g) e etileno glicol éter dietílico e agitou-se durante 1 h a 185 °C. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente. O catalisador foi removido por filtração e lavado com éter isopropílico. As fases orgânicas obtidas, foram combinadas, lavadas com água para remover o tetraetileno glicol dimetil

Procedimentos

éter, secas sob MgSO_4 anidro e concentradas à secura. O resíduo obtido foi recristalizado de tolueno. Obteve-se 6.12 g (rend: 89%) de um sólido amarelo. pf: 155.6-157.9 °C.

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 2H, OH em C-2' e C-6'), 7.25 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-4'), 6.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, C-3' e C-5'), 2.63 (s, 3H, CH_3CO).

^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 205.03 (C=O), 161.56 (C-2' e C-6'), 136.00 (C-4'), 110.47 (C-1'), 108.75 (C-3' e C-5'), 33.14 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

5.11.1.5 – 2'-Hidroxi-6'-metoxiacetofenona _ 188

Preparou-se uma solução de 2', 6'-di-hidroxiacetofenona **144-b** (5.0 g; 32.86 mmol) em acetona (75 mL) e adicionou-se K_2CO_3 (9.1 g; 2.0 eq.). A mistura reaccional foi arrefecida a 0 °C. Adicionou-se lentamente Mel (2.1 mL; 1.0 eq.). A mistura resultante foi aquecida a refluxo e manteve-se o refluxo durante ~24 horas. O solvente foi removido por evaporação, e o resíduo foi acidificado com uma solução de HCl 2M até pH ~3. A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 100 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (100 mL), secas sob Na_2SO_4 anidro e concentradas sob vácuo à secura. O resíduo obtido foi recristalizado de EtOAc/heptano numa proporção de 2:8. Obteve-se 5.04 g (rend: 92%) do produto desejado sob a forma de um sólido amarelo cristalino tipo agulhas.

p.f: 56.9-58.7 °C (lit. 56-57 °C)³³¹

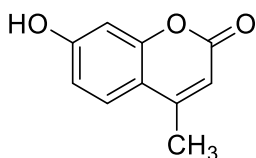
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13.25 (s, 1H, Oh em C-2'), 7.34 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-4'), 6.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-3' ou H-5'), 6.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-3' ou H-5'), 3.90 (s, 3H, COCH_3), 2.67 (s, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 205.17 (C=O), 164.68 (C-2'), 161.53 (C-6'), 136.08 (C-4'), 111.35 (C-1'), 110.72, 101.11 (C-3', C-5'), 55.63 ($\underline{\text{O}}\text{CH}_3$), 33.69 ($\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$).

Procedimentos

5.11.2 – Síntese do composto 144-b via cumarinas

5.11.2.1 – 4-Metil-7-hidroxicoumarina _ 211

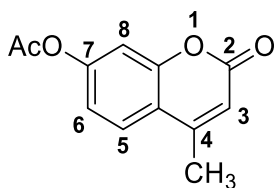


Preparou-se uma solução de resorcinol **196** (5.0 g; 45.41 mmol) em acetoacetato de etilo (5.8 mL; 1.0 eq.). Arrefeceu-se a solução a uma temperatura entre 10 °C e 5 °C e adicionou-se muito lentamente ácido sulfúrico (45.5 mL), mantendo o mesmo intervalo de temperatura. A mistura agitou durante 3 horas. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi aquecida à temperatura ambiente, agitando por mais 16 horas. Adicionou-se uma mistura de água (45 mL) e gelo (180 g). A suspensão formada agitou 2 h. O sólido foi isolado por filtração e lavado com água (3x 50 mL) a uma temperatura entre 10 °C e 5 °C. O produto obtido foi dissolvido numa solução aquosa de hidróxido de sódio a 5% (70 mL). A solução obtida foi filtrada, e a coumarina formada foi precipitada por adição de uma solução aquosa de ácido sulfúrico (1:10) até pH ácido. A suspensão resultante agitou durante 30 minutos. O sólido foi isolado por filtração e lavado com água (4x 10 mL) a uma temperatura entre 5 °C e 10 °C e seco. O produto obtido foi recristalizado de etanol absoluto. Obteve-se 7.34 g (rend: 92%) do produto desejado sob a forma de um sólido branco cristalino.

p.f.: 189.5-190.6 °C

Procedimentos

5.11.2.2 – 4-Metil-7-acetoxicoumarina _ 212



Preparou-se uma mistura de 4-metil-7-hidroxicoumarina **211** (7.0 g; 39.73 mmol) com anidrido acético (13.1 mL; 3.5 eq.). A mistura foi refluxada durante 2 h e de seguida foi arrefecida à temperatura de 50 °C. A mistura resultante foi adicionada para gelo (100 g). O precipitado formado agitou durante 30 minutos. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água a 8 °C (6x 50 mL) e seco sob vácuo a temperatura de 35 °C. O sólido obtido foi recristalizado de etanol absoluto. Obteve-se 8.23 g (rend: 95%) de um sólido branco.

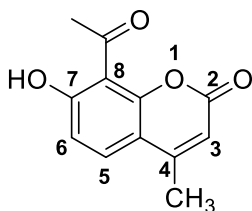
p.f.: 158.01-161.5 °C

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-5), 7.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-8), 7.08 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, H-6), 6.27 (s, 1H, H-3), 2.43 (s, 1H, CH_3), 2.34 (s, 1H, CO-CH_3).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 168.78 (C=O), 160.55 (C=O), 154.16 (C_{quat}), 153.06 (C_{quat}), 151.98 (C_{quat}), 125.41 (C-5), 118.12 (C-6), 117.86 (C_{quat}), 114.51 (C-3), 110.48 (C-8), 21.12 (CH_3), 18.73 (CO-CH_3).

Procedimentos

5.11.2.3 – 4-Metil-7-hidroxi-8-acetilcoumarina _ 213



Preparou-se uma mistura de 4-metil-7-acetoxicoumarina **212** (6.5 g; 29.79 mmol) e cloreto de alumínio anidro (14.7 g; 3.70 eq.). A mistura foi aquecida em duas etapas, primeiro a 125 °C e depois a 170 °C e agitou durante ~ 2 h. No final deste tempo, a mistura foi arrefecida, adicionou-se gelo (60 g) e de seguida, muito lentamente (durante ~3 h), uma solução aquosa de HCl (1:7) (78 mL). A mistura obtida foi aquecida a 30 °C e agitou vigorosamente durante 30 minutos a fim de efectuar a decomposição completa. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água (4x 50 mL) e seco. O produto obtido foi recristalizado de etanol absoluto. Obteve-se 6.02 g (rend: 93%) do produto desejado sob a forma de um sólido cristalino ligeiramente amarelo.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13.59 (s, 1H, OH), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-5), 6.95 – 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-6), 6.17 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-3), 2.97 (s, 3H, CO-CH₃), 2.43 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, CH₃).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 204.49 (C=O), 166.73 (C_{quat}), 159.48 (C=O), 155.27 (C_{quat}), 153.06 (C_{quat}), 131.31 (C-5), 115.20 (C-6), 111.97 (C_{quat}), 111.15 (C-3), 109.43 (C_{quat}), 34.02 (CO-CH₃), 19.26 (CH₃).

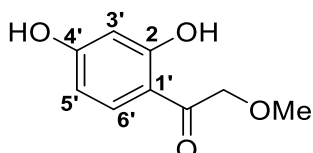
5.11.2.4 – 2,6-Di-hidroxiacetofenona _ 144-b

Preparou-se uma mistura de 4-metil-7-hidroxi-8-acetilcoumarina **213** (5 g; 22.91 mmol) em água destilada (20 mL). Efectuou-se 3 ciclos de inertização com vácuo e azoto para remover o oxigénio. Adicionou-se uma solução desgaseificada previamente preparada de hidróxido de sódio (4.35 g; 4.75 eq.) em água (20 mL). A mistura foi aquecida a 50 °C e agitou 5 h, sob atmosfera de

Procedimentos

azoto. A mistura reaccional foi arrefecida e acidificada por adição de ácido clorídrico diluído numa proporção de 1:3. O sólido formado, foi isolado por filtração, lavado com água a uma temperatura entre 10 °C e 0 °C e seco. O produto foi purificado de etanol. Obteve-se 2.98 g (rend: 86%) do produto desejado sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo.

5.12 – Síntese de 1-(2,4-di-hidroxifenil)-2-metoxietan-1-ona _ 191



5.12.1 – Síntese do composto 191 via alquilação de Friedel-Craft

Arrefeceu-se o éter dietílico seco (170 mL) a uma temperatura de -5 °C. Adicionou-se AlCl_3 (24.22 g; 4.0 eq.) e agitou-se durante 30 minutos, depois deixou-se aquecer à temperatura ambiente. Adicionou-se muito lentamente uma solução previamente preparada de resorcinol **196** (5.0 g; 45.4 mmol) e agitou-se durante 1 h. Adicionou-se gota a gota uma solução previamente preparada de cloreto de 2-metoxiacetilo (**229**) (4.16 mL; 1.0 eq.) em éter dietílico (10 mL). A reacção amarela resultante agitou durante 1 h, e em seguida, foi cuidadosamente adicionada para água (100 mL) a 5 °C. O produto foi extraído com éter dietílico (3x 50 mL), os extractos combinados foram lavados com água, secos sob MgSO_4 anidro e concentrados à secura. O produto bruto foi recristalizado de metanol. Obteve-se 1.93 g (rend: 23%) do produto desejado sob a forma de cristais brancos.

5.12.2 – Síntese do composto 191 via reacção de Houben-Hoesch

Preparou-se uma solução de resorcinol **196** (2.5 g; 22.70 mmol) em éter dietílico anidro, sob atmosfera de argón. Adicionou-se AlCl_3 (0.61 g; 0.2 eq.), metoxiacetonitrilo (2.08 mL; 1.0 eq.) e agitou-se a mistura obtida durante 15 minutos. Borbulhou-se HCl durante 30 minutos (reacção ligeiramente exotérmica). A suspensão formada foi agitada durante 1 h. O intermediário formado, foi isolado por filtração e lavado com éter dietílico. O sólido obtido foi

Procedimentos

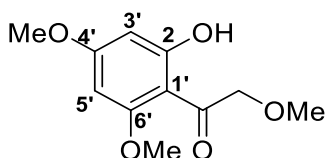
dissolvido em água e a mistura resultante foi aquecida a refluxo, agitando durante 1 h e de seguida arrefecida à temperatura ambiente. O sólido foi isolado por filtração. Obteve-se 2.78 g (rend: 67%) do sólido pretendido sob a forma de cristais brancos.

p.f.: 242.8 °C

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H, OH em C-2'), 10.60 (s, 1H, OH em C-4'), 7.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-6'), 6.37 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-3'), 4.67 (s, 2H, CH_2), 3.36 (s, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 199.14 (C=O), 164.57 (C-4'), 163.38 (C-2'), 131.89 (C-6'), 111.62 (C-1'), 108.17 (C-5'), 102.42 (C-3'), 74.31 (CH_2), 58.52 (CH_3).

5.13 – Síntese de (2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-2-metoxietan-1-ona _ 192



Preparou-se uma mistura de tricloreto de alumínio (6.92 g; 4.0 eq.) em EDC (60 mL) e adicionou-se, à solução previamente preparada, 3,5-dimetoxifenol **243** (1.55 g; 4.0 eq.) e cloreto de metoxiacetilo **229** (1.31 mL; 1.1 eq). A mistura agitou durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, adicionou-se uma solução aquosa de HCl 1 N (30 mL). A mistura reaccional obtida, foi extraída com DCM (3x 25 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaHCO_3 (25 mL), secas sob MgSO_4 anidro e por fim concentradas. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna. As fracções resultantes foram concentradas à secura. Obteve-se 1.16 g (rend: 25%) de produto sob a forma de um sólido bege.

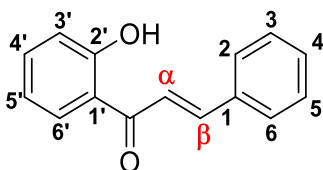
p.f.: 100.5-101.4 °C

Procedimentos

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13.70 (s, 1H, OH em C-2'), 6.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-5'), 5.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-3'), 4.61 (s, 2H, CH_2), 3.87 (s, 3H, OCH_3 em C-6'), 3.83 (s, 3H, OCH_3 em C-4'), 3.51 (s, 3H, $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 201.05 (C=O), 167.59 (C_{quat}), 166.41 (C_{quat}), 162.63 (C_{quat}), 93.84 (C-5'), 90.74 (C-3'), 78.01 (CH_2), 59.39 (OCH_3), 55.66, 55.60 (OCH_3 em C-4' e C-6').

5.14 – Síntese de 2'-hidroxichalcona _ 245



5.14.1 – Apartir de 2'-hidroxiacetofenona (125) e com NaOH em pó

Preparou-se uma solução de 2'-hidroxiacetofenona **125** (2.0 g; 1.75 mL; 14.69 mmol) em EtOH (50 mL). Adicionou-se benzaldeído **121** (1.56 g; 1.50 mL; 1.0 eq.) e agitou-se a mistura durante 10 minutos. Adicionou-se NaOH em pó (1.47 g; 2.5 eq.) e agitou-se durante 16 h. Após esse tempo de agitação, a mistura foi adicionada para gelo (100 g) e acidificada por adição de ácido clorídrico até um pH ~3. A suspensão formada agitou 1 h. O sólido foi isolado por filtração, recristalizado de etanol absoluto, lavado com água e seco sob vácuo, à temperatura inferior a 40 °C. Obteve-se 2.06 g (rend: 63%) sob a forma de um sólido amarelo cristalino.

5.14.2 – Apartir de 2'-hidroxiacetofenona (125) e com solução de NaOH

Preparou-se uma solução de 2'-hidroxiacetofenona **125** (2.0 g; 1.75 mL; 14.69 mmol) em EtOH (50 mL). Adicionou-se benzaldeído **121** (1.56 g; 1.50 mL; 1.0 eq.) e em seguida uma solução previamente preparada de NaOH (1.47 g; 2.5 eq.) em H_2O (20 mL). A mistura resultante foi aquecida a refluxo, mantendo-se o refluxo durante 30 minutos. Após esse tempo de refluxo, foi adicionada para gelo (100 g), agitou 30 minutos e em seguida foi acidificada com HCl concentrado

Procedimentos

até um pH ~3. A suspensão formada agitou 30 minutos. O sólido foi isolado por filtração e recristalizado de etanol absoluto. Obteve-se 2.34 g (rend: 71%) do sólido desejado sob a forma de um sólido amarelo cristalino.

5.14.3 – Apartir de 2'-hidroxiacetofenona (125) e com KOH

Preparou-se uma solução de 2'-hidroxiacetofenona **125** (2.0 g; 1.75 mL; 14.69 mmol) em EtOH (50 mL). Adicionou-se benzaldeído **121** (1.56 g; 1.50 mL; 1.0 eq.) e uma solução de KOH (2.06 g; 2.5 eq.) em água (20 mL). A mistura agitou 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para uma mistura de água e gelo e acidificada com HCl concentrado até pH ~3. A suspensão formada agitou 30 minutos. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água até pH neutro e recristalizado de etanol. Obteve-se 2.17 g (rend: 66%) do produto desejado sob a forma de um sólido amarelo cristalino.

p.f.: 89.1-90.9 °C

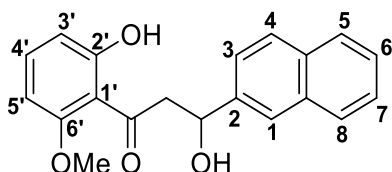
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 12.81 (s, 1 H, 2'-OH), 7.94 (d, J = 15.5 Hz, 1 H; H- β), 7.94 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1 H, H-6'), 7.67 (d, J = 15.4 Hz, 1 H; H- α), 7.69-7.67 (m, 2 H, H-2, H-6), 7.51 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.6 Hz, 1 H, H-4'), 7.48-7.42 (m, 3 H, H-3, H-4, H5), 7.04 (dd, J = 8.4, 1.1 Hz, 1 H, H-3'), 6.96 (ddd, J = 8.2, 7.2, 1.1 Hz, 1 H, H-5').

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 193.77 (C=O), 163.62 (Cquat), 145.50 (C-b), 136.43 (C-4'), 134.62 (Cquat), 130.95, 129.07 (C-3, C-4, C-5), 129.67 (C-a), 128.69 (C-2 ou C-6), 120.15 (C-2 ou C-6), 120.04 (Cquat), 118.87 (C-5'), 118.67 (C-3').

IV (ATR, cm^{-1}): 2925 (C-H, Ar), 1618 (C=O), 1566, 1446 (C=C, Ar).

Procedimentos

5.15 – Síntese de 3-hidroxi-1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)propan-1-ona _ 250



Preparou-se uma solução, em atmosfera de azoto, com 2'-hidroxi-6'-metoxiacetofenona **188** (2.0 g; 12.04 mmol) e 2-naftaldeído **249** (2.07 g; 1.1 eq.) em EtOH (100 mL), previamente desarejado com azoto. A mistura resultante foi arrefecida a uma temperatura entre 0 °C e -5 °C, agitou durante 30 minutos a essa temperatura. Adicionou-se uma solução de KOH (1.69 g; 2.5 eq.) em água (10 mL), previamente desarejada com azoto, agitando a mistura durante 1 h a uma temperatura entre -5 °C e -10 °C e durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para gelo (100 g). A suspensão formada, foi acidificada com HCl concentrado até um pH ~3 e em seguida agitou durante 1 h. O sólido foi isolado por filtração, recristalizado de etanol e seco sob vácuo a uma temperatura inferior a 40 °C. Obteve-se 1.76 g (rend: 48%) do produto desejado sob a forma de um sólido esbranquiçado.

p.f.: 137.6 °C

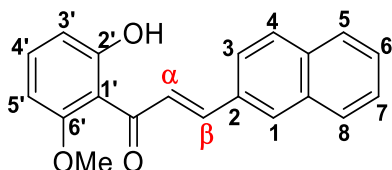
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12.99 (s, 1H, OH em C-2'), 7.90 (s, 1H, H-1), 7.88–7.82 (m, 3H, H-4, H-5, H-8), 7.53 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H, H-3), 7.51 – 7.45 (m, 2H, H-6, H-7), 7.37 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-4'), 6.60 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H, H-5'), 6.37 (dd, $J = 8.4, 0.7$ Hz, 1H, H-3'), 5.49 (dt, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H, CH), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.59 (dd, $J = 18.5, 3.1$ Hz, 1H, CH_2), 3.51 (dd, $J = 18.5, 8.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.44 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, OH em CH).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 206.34 (C=O), 164.85 (C-2'), 161.54 (C-6'), 140.68 (C_{quat}), 136.67 (C-4'), 133.39 (C_{quat}), 132.94 (C_{quat}), 128.29, 128.04, 127.69 (C-4, C-5, C-8), 126.17, 125.87 (C-6, C-7), 124.55 (C-1), 124.10 (C-3), 111.23 (C_{quat}), 111.03 (C-5'), 101.33 (C-3'), 70.20 (CH), 55.74 (OCH_3), 53.76 (CH_2).

Procedimentos

IV (ATR, cm^{-1}): 3058 (C-H, Ar), 1597 (C=O), 1505, 1450 (C=C, Ar), 1214 (C-O) 1180, 1119 (OCH_3).

5.16 – Síntese de 1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 251



Preparou-se uma mistura de 2'-hidroxi-6'-metoxiacetofenona **188** (1.0 g; 6.02 mmol), 2-naftaldeído **249** (0.94 g; 1.0 eq.) e $\text{Ca}(\text{OH})_2$ (0.44 g; 1.0 eq.) em MeOH (50 mL). Aqueceu-se a mistura a refluxo e manteve-se o refluxo durante 4 h. Adicionou-se KOH (0.33 g; 1.0 eq.) e refluxou-se por mais 2 h. Após esse tempo de refluxo, a mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente, adicionou-se água (50 mL) e HCl concentrado (1.48 mL). A suspensão resultante agitou durante 1 h. O sólido foi isolado por filtração, recristalizado de etanol e seco sob vácuo a uma temperatura inferior a 40 °C. Obteve-se 1.21 g (rend: 66%) do produto desejado sob a forma de um sólido amarelo alaranjado.

p.f.: 121°C

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H, OH em C-2'), 8.19 (s, 1H, H-1), 8.00 – 7.87 (m, 4H, H-3, H-4, H-5, H-8), 7.62 – 7.54 (m, 2H, H-6, H-7), 7.49 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, H- β), 7.29 (m, 2H, H- α , H-4'), 6.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-3'), 3.77 (s, 3H, OCH_3).

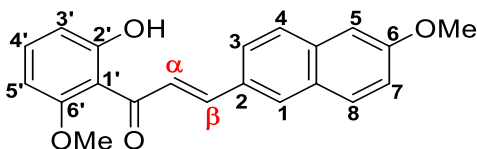
^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 194.41 (C=O), 158.03 (C_{quat}), 156.81 (C_{quat}), 143.86 (C- β), 133.81 (C_{quat}), 132.92 (C_{quat}), 131.98 (C_{quat}), 131.67, 128.73 (C- α , C-4') 130.43 (C-1), 128.59, 128.52, 127.66, 127.43, 126.76 (C-6, C-7), 123.88, 115.80 (C_{quat}), 108.96 (C-3'), 102.29 (C-5'), 55.76 (OCH_3).

Procedimentos

IV (ATR, cm^{-1}): 3058 (C-H, Ar), 1597 (C=O), 1505 (C=C, Ar), 1450 (C=C, Ar), 1214 (C-O), 1180, 1119 (OCH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 304.1099; Valor encontrado 334.1173.

5.17 – Síntese de 1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-3-(6-metoxinaftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 253



Preparou-se uma solução de 2'-hidroxi-6'-metoxiacetofenona **188** (2.0 g; 12.04 mmol) e 6-metoxinaftaldeído **252** (3.70 g; 1.65 eq.) em EtOH (100 mL). Adicionou-se uma solução de NaOH (1.44 g; 3.0 eq.) e agitou 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para gelo (150 g). A suspensão formada foi acidificada com HCl concentrado até um pH ~3 e de seguida agitou 1 h. O sólido foi isolado por filtração, recristalizado de etanol a uma temperatura entre 50 °C e 60 °C e seco sob vácuo a uma temperatura inferior a 40 °C. Obteve-se 2.62 g (rend: 65%) do produto desejado sob a forma de um sólido amarelo-torrado.

p.f.: 130.5 °C

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 13.22 (s, 1H, OH em C-2'), 7.89 (m, 6H, H- α , H- β , H-1, H-4, H-7, H-8), 7.37 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-4'), 7.18 (dd, $J = 8.86, 3.2$ Hz, 1H, H-3), 7.15 (s, 1H, H-5), 6.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5'), 6.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-3'), 3.98 (s, 1H, OCH_3), 3.95 (s, 1H, OCH_3).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 194.38 (C=O), 164.88 (C-2'), 160.99 (C-6'), 158.93 (C-6), 143.56 (C- β), 135.81 (Cquat), 135.78 (C-4'), 130.74 (Cquat), 130.61, 130.26, 127.49, 126.64, 124.46 (H- α , H-1, H-4, H-7, H-8) 128.80 (Cquat), 119.45

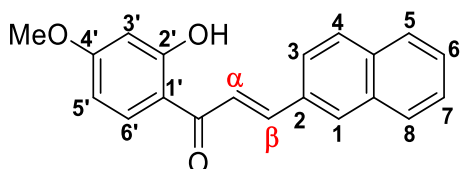
Procedimentos

(C-3), 106.06 (C-5), 112.06 (Cquat), 111.0, 101.58 (C-3', C-5'), 56.02 (OCH₃), 55.42 (OCH₃).

IV (ATR, cm⁻¹): 3059 (C-H, Ar), 1626 (C=O), 1505, 1451 (C=C, Ar), 1172 (OCH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado para C₂₁H₁₈O₄ 334.1205; Valor encontrado 334.1282.

5.18 – Síntese de 1-(2-di-hidroxi-4-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 255



Preparou-se uma solução com 2'-hidroxi-4-metoxiacetofenona **186** (2.0 g; 12.04 mmol) em EtOH (100 mL) e arrefeceu-se a solução a uma temperatura entre -5 °C e -10 °C. Adicionou-se 2-naftaldeído **249** (2.07 g; 1.1 eq.) e KOH (1.69 g; 2.5 eq.). A mistura obtida agitou durante 1 h à temperatura entre 5 °C e -10 °C, e durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para água (100 mL). A solução obtida foi acidificada com HCl concentrado até um pH ~2 e de seguida extraída com DCM (2x 25 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de NaCl (25 mL), seca sob MgSO₄ anidro e concentrada à secura. O resíduo obtido foi recristalizado de etanol. Obteve-se 1.5 g (rend: 41%) do produto desejado sob a forma de um sólido amarelo-torrado cristalino.

p.f.: 146.8 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13.49 (s, 1H, OH em C-2'), 8.09 – 8.00 (m, 2H, H-1, H-β), 7.93 – 7.82 (m, 4H, H-4, H-5, H-6', H-8), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H-3), 7.69 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H-α), 7.57 – 7.50 (m, 2H, H-6, H-7), 6.54-6.47 (m, 2H, H-5', H-3'), 3.87 (s, 3H, OCH₃).

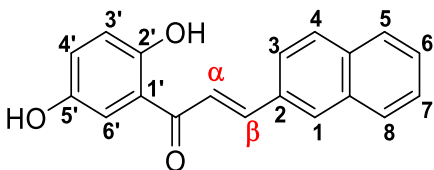
Procedimentos

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 191.80 (C=O), 166.77 (C_{quat}), 166.26 (C_{quat}), 144.51 (C- β), 134.44 (C_{quat}), 133.38 (C_{quat}), 132.30 (C_{quat}), 130.81 (C-1), 128.79, 131.28, 128.71, 127.83 (C-4, C-5, C-6', C-8), 127.49, 126.84 (C-6, C-7), 123.71 (C-3), 120.44 (C- α), 114.18 (C_{quat}), 107.82, 101.10 (C-3', C-5'), 55.63 (OCH_3).

IV (ATR, cm^{-1}): 3062 (C-H, Ar), 1632 (C=O), 1560, 1464 (CH=CH, Ar), 1215 (C-O), 1178 (OCH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 304.1099; Valor encontrado 304.1174.

5.19 – Síntese de 1-(2,5-di-hidroxifenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 256



Preparou-se uma solução com 2',5'-di-hidroxiacetofenona **144-a** (2.0 g; 13.15 mmol) e 2-naftaldeído **249** (2.26 g; 1.1 eq.) em EtOH (100 mL). Adicionou-se uma solução de KOH (1.84 g; 2.5 eq.) em água (10 mL) e agitou-se a mistura durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para gelo (100 g). A suspensão formada foi acidificada com HCl concentrado até um pH ~7 e de seguida agitou 1 h. O sólido foi isolado por filtração, recristalizado de etanol a uma temperatura entre 50 °C e 60 °C. O sólido isolado, foi suspenso numa mistura de EtOH (15 mL), água (15 mL) e HCl concentrado (1.5 mL) agitado durante 30 minutos, filtrado e seco sob vácuo a uma temperatura inferior a 40 °C. Obteve-se 1.86 g (rend: 49%) do produto desejado sob a forma de uma sólida cor de tijolo.

p.f.: 229.7 °C

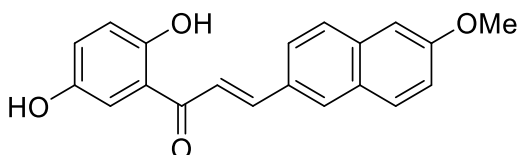
Procedimentos

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H, OH em C-2'), 9.21 (s, 1H, OH em C-5'), 8.39 (s, 1H, H-1'), 8.16 – 7.94 (m, 6H, H- α , H- β , H-3, H-4, H-5, H-8), 7.67 – 7.57 (m, 3H, H-6', H-6, H-7), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H, H-4'), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-3').

^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 193.13 (C=O), 154.60 (C_{quat}), 149.52 (C_{quat}), 144.36 (C- β), 134.00 (C_{quat}), 132.91 (C_{quat}), 132.15 (C_{quat}), 130.94 (C-1), 128.59, 128.53, 127.72, 127.59, 124.47, 124.40, 122.51 (C- α , C-3, C-4, C-4', C-5, C-8 ou C-6 ou C-7) 126.83 (C-6 ou C-7), 121.01 (C_{quat}), 118.30 (C-3'), 115.13 (C-6').

IR (ATR, cm^{-1}): 3094 (C-H, Ar), 1644 (C=O), 1571, 1456 (C=C, Ar).

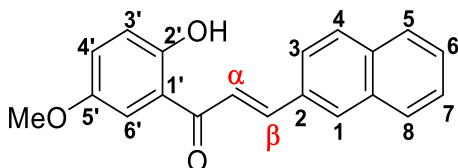
5.20 – Síntese de 1-(2,5-di-hidroxifenil)-3-(6-metoxinaftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 257



Preparou-se uma solução com 2',5'-dihydroxiacetofenona **144-a** (2.0 g; 13.15 mmol) e 6-metoxinaftaldeído **252** (4.04 g; 1.65 eq.) em EtOH (100 mL). Adicionou-se NaOH (1.9 g; 3.60 eq.) e agitou 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para gelo (150 g), acidificada com HCl concentrado até um pH ~2 e extraída com DCM (3x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO_4 anidro e concentradas à secura. O resíduo obtido, foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de EtOAc/heptano numa proporção de 8:2. Obteve-se 1.24 g (rend: 30%) do produto desejado sob a forma de um sólido castanho claro. Este composto foi utilizado para preparar a nafto-flavanona respectiva.

Procedimentos

5.21 – Síntese de 1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 258



Preparou-se uma solução com 2'-hidroxi-5'-metoxiacetofenona **187** (2.0 g; 12.04 mmol) e 2-naftaldeído **249** (2.07 g; 1.1 eq.) em EtOH (100 mL). A mistura resultante foi arrefecida a uma temperatura entre 0 °C e -5 °C e agitou durante 30 minutos a essa temperatura. Adicionou-se uma solução de KOH (1.69 g; 2.5 eq.) em água (10 mL) e agitou-se a mistura durante 1 h a uma temperatura entre -5 °C e -10 °C, e durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para gelo (100 g). A suspensão formada foi acidificada com HCl concentrado até um pH ~3 e de seguida agitou 1 h. O sólido foi isolado por filtração, recristalizado de etanol e seco sob vácuo a uma temperatura inferior a 40 °C. Obteve-se 1.23 g (rend: 34%) do produto desejado sob a forma de um sólido cor-de-laranja.

p.f.: 118.2 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.42 (s, 1H, OH em C-2'), 8.08 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, H-β), 8.06 (s, 1H, H-1) 7.92 – 7.84 (m, 3H, H-4, H-5, H-8), 7.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-3), 7.70 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, H-α), 7.60 – 7.50 (m, 2H, H-6, H-7), 7.42 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-6'), 7.16 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H, H-4'), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-3'), 3.86 (s, 3H, OCH₃).

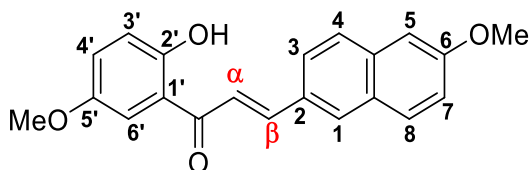
¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 193.32 (C=O), 157.99 (C_{quat}), 151.75 (C_{quat}), 145.71 (C-β), 134.58 (C_{quat}), 133.35 (C_{quat}), 132.08 (C_{quat}), 131.16 (C-1), 128.87, 128.77, 127.67 (C-4, C-5, C-8), 127.87, 126.92 (C-6, C-7), 123.84 (C-4'), 123.67 (C-3), 120.21 (C-α), 119.74 (C_{quat}), 119.39 (C-3'), 113.07 (C-6'), 56.21 (OCH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): 3057 (C-H, Ar), 1641 (C=O), 1565, 1493 (C=C, Ar), 1223 (C-O), 1171 (-OCH₃).

Procedimentos

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado para C₂₀H₁₆O₃ 304.1099; Valor encontrado 304.1171.

5.22 – Síntese de 1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-3-(6-metoxinaftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 259



Preparou-se uma solução com 2'-hidroxi-5'-metoxiacetofenona **187** (1.0 g; 6.02 mmol) em PEG-200 (25 mL). Adicionou-se à solução anterior, KOH (0.34 g; 1.0 eq) e agitou-se a mistura resultante durante 15 minutos. Após esse tempo de agitação, adicionou-se 6-metoxinaftaldeído **252** (1.68 g; 1.5 eq.). A mistura foi aquecida a uma temperatura entre 50 °C e 60 °C e agitou 1 h à mesma temperatura. A mistura reaccional foi adicionada para gelo (75 g), acidificada com HCl concentrado até um pH ~2, extraída com DCM (2x 25 mL), as fases orgânicas foram combinadas, e de seguida, lavadas com solução de NaCl saturada (25 mL) e secas sob MgSO₄ anidro. O resíduo obtido foi isolado por filtração, recristalizado de etanol e seco sob vácuo a uma temperatura inferior a 40 °C. Obteve-se 1.28 g (rend: 64%) do produto desejado sob a forma de um sólido ligeiramente alaranjado.

p.f.:141.5 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.47 (s, 1H, OH em C-2'), 8.07 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H-β), 8.00 (s, 1H, H-1), 7.79 (m, 4H, H-4, H-5, H-7, H-8), 7.67 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H-α), 7.42 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-6'), 7.16 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H, H-4'), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-3'), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃).

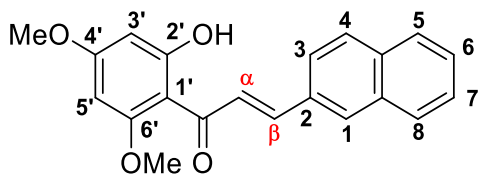
¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 193.32 (C=O), 159.21 (C_{quat}), 157.96 (C_{quat}), 151.72 (C_{quat}), 146.04 (C-β), 136.15 (C_{quat}), 131.05 C-1), 130.37, 127.65, 124.43 (H-4, H-5, H-7, H-8), 129.97 (C_{quat}), 128.74 (C_{quat}), 123.68 (C-4'), 119.81 (C_{quat}), 119.68, 119.34 (C-3'), 119.04 (C-α), 113.06 (C-6'), 56.21 (OCH₃), 55.44 (OCH₃).

Procedimentos

IR (ATR, cm^{-1}): 3059 (C-H, Ar), 1637 (C=O), 1560, 1481 (C=C, Ar), 1257 (C-O), 1171 (OCH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4$ 334.1205; Valor encontrado 334.1280.

5.23 – Síntese de 1-(2'-hidroxi-4',6'-dimetoxifenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 260



Preparou-se uma solução com 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona **190** (2.0 g; 10.19 mmol) e 2-naftaldeído **249** (1.75 g; 1.5 eq.) em EtOH (100 mL). Adicionou-se uma solução de KOH (1.43 g; 2.5 eq.) em água (10 mL) e agitou 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para gelo (100 g). A suspensão formada foi acidificada com HCl concentrado até um pH ~3 e agitou durante 30 minutos. A suspensão resultante foi filtrada e o sólido obtido foi recristalizado de metanol e seco sob vácuo a uma temperatura inferior a 40 °C. Obteve-se 2.12 g (rend: 74%) do produto desejado sob a forma de um sólido amarelo.

p.f.: 153.8 °C

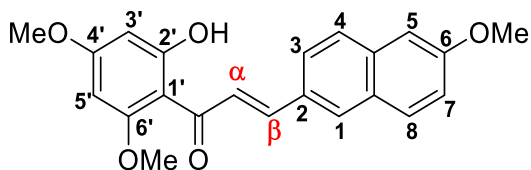
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 14.34 (s, 1H, OH em C-2'), 8.06 – 7.80 (m, 6H, H- α , H-1, H- β , H-5, H-8, H-4), 7.76 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H, H-3), 7.57 – 7.43 (m, 2H, H-6, H-7), 6.13 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-3'), 5.98 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-5'), 3.95 (s, 3H, OCH_3 em C-6'), 3.85 (s, 3H, OCH_3 em C-4').

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 192.58 (C=O), 168.45 (C_{quat}), 166.26 (C_{quat}), 162.55 (C_{quat}), 142.47 (C- β), 134.20 (C_{quat}), 133.45 (C_{quat}), 133.13 (C_{quat}), 130.37, 128.61, 127.77 (C-4, C-5, C-8), 127.13, 126.65 (C-6, C-7), 123.77 (C- α , C-3), 106.45 (C_{quat}), 93.87 (C-3'), 91.34 (C-5'), 55.91 (OCH_3), 55.60 (OCH_3).

Procedimentos

IR (ATR, cm^{-1}): 3056 (C-H, Ar) 1625 (C=O), 1559 (C=C, Ar), 1217 (C-O).

5.24 – Síntese de 1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(6-metoxinaftalen-2-il) prop-2-en-1-ona _ 261



Preparou-se uma solução de 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona **190** (2.0 g; 10.19 mmol) e 6-metoxinaftaldeído **252** (2.85 g; 1.5 eq.) em EtOH (100 mL). Adicionou-se uma solução, previamente preparada, de NaOH (1.02 g; 2.5 eq.) em água (10 mL) e agitou-se a mistura durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação a mistura reaccional foi adicionada para gelo (100 g). A suspensão formada foi acidificada com HCl concentrado até um pH ~8 e de seguida agitou 1 h. O sólido foi isolado por filtração e recristalizado de etanol a uma temperatura entre 50 °C e 60 °C. O sólido obtido foi suspenso numa mistura de etanol (15 mL), água (15 mL) e HCl concentrado (1.5 mL). O sólido foi isolado por filtração, lavado com água e seco. Obteve-se 1.12 g (rend: 30%) do produto desejado sob a forma de um sólido amarelo.

p.f.:153.8 °C

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 14.41 (s, 1H, OH em C-2'), 7.99 – 7.69 (m, 6H, H- α , H- β , H-1, H-4, H-7, H-8), 7.17 (dd, J = 8.9, 1.3 Hz, 1H, H-3), 7.14 (s, 1H, H-5), 6.12 (s, 1H, H-5'), 5.98 (s, 1H, H-3'), 3.94 (s, 6H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3).

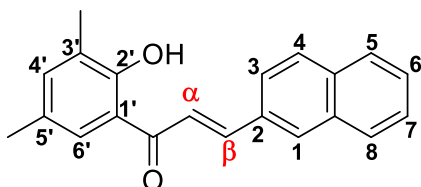
^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 192.58 (C=O), 168.44 (C_{quat}), 166.14 (C_{quat}), 162.51 (C_{quat}), 158.82 (C_{quat}), 142.92, 130.32, 130.20, 127.43, 126.57, 124.48, (C- α , C- β , H-1, C-4, H-7, H-8), 135.67 (C_{quat}), 130.97 (C_{quat}), 128.82 (C_{quat}), 119.38 (C-3), 106.43 (C_{quat}), 106.05 (C-5), 93.83 (C-3'), 91.29 (C-5'), 55.91 (OCH_3), 55.60 (OCH_3), 55.41 (OCH_3).

Procedimentos

IV (ATR, cm^{-1}): 3055 (C-H, Ar), 1622 (C=O), 1556, 1480 (C=C, Ar), 1216 (C-O), 1177 (-O-CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado para C₂₂H₂₀O₅ 364.1311; Valor encontrado 364.1388.

5.25 – Síntese de 1-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3-(naftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 262



Preparou-se uma solução de 2'-hidroxi-3',5'-dimetilacetofenona **185** (2.0 g; 12.18 mmol) e 2-naftaldeído **249** (2.09 g; 1.1 eq.) em EtOH (100 mL). Adicionou-se uma solução, previamente preparada, de KOH (1.71 g; 2.5 eq.) em água (10 mL) e agitou-se a mistura durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para gelo (100 g). A suspensão formada foi acidificada com HCl concentrado até um pH ~2 e de seguida agitou 1 h. O sólido foi isolado por filtração, recristalizado de etanol e seco. Obteve-se 1.62 g (rend: 44%) do produto desejado sob a forma de um sólido cor-de-laranja. p.f.:160.3 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13.02 (s, 1H, OH em C-2'), 8.06 (m, 2H, H-β, H-1), 7.94 – 7.80 (m, 4H, H-3, H-4, H-5, H-8), 7.77 (d, J = 15.5 Hz, 1H, H-α), 7.59 (s, 1H, H-6'), 7.57 – 7.49 (m, 2H, H-6, H-7), 7.21 (s, 1H, H-4'), 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 193.77 (C=O), 160.13 (C_{quat}), 145.04 (C-β), 130.97 (C-1), 138.49 (C-6'), 134.49 (C_{quat}), 133.38 (C_{quat}), 132.27 (C_{quat}), 128.79, 128.74, 127.54, 123.75 (C-3, C-4, C-5, C-8), 127.35 (C_{quat}), 127.12 (C_{quat}), 127.84,

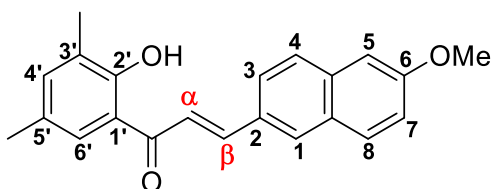
Procedimentos

126.88, 126.85 (C-4', C-6, C-7), 120.66 (C- α), 119.04 (C_{quat}), 20.67 (CH₃), 15.58 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): 3054 (C-H, Ar) 1633 (C=O), 1566 (C=C, Ar).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado para C₂₁H₁₈O₂ 302.1307; Valor encontrado 302.1379.

5.26 – Síntese de 1-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3-(6-metoxinaftalen-2-il)prop-2-en-1-ona _ 263



Preparou-se uma solução de 2'-hidroxi-3',5'-dimetilacetofenona **185** (2.0 g; 12.18 mmol) e 6-metoxinaftaldeído **252** (3.75 g; 1.65 eq.) em EtOH (100 mL). Adicionou-se NaOH (1.46 g; 3.0 eq.) e agitou-se a mistura durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para gelo (150 g). A suspensão formada foi acidificada com HCl concentrado até um pH ~2 e em seguida agitou 1 h. O sólido foi isolado por filtração, recristalizado de etanol e seco. Obteve-se 1.22 g (rend: 30%) do produto desejado sob a forma de um sólido amarelo alaranjado.

p.f: 144.1-145.6°C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 13.07 (s, 1H, OH em C-2'), 8.04 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H- β), 7.99 (s, 1H, H-1), 7.79 (m, 3H, H-3, H-4, H-8), 7.73 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H- α), 7.59 (s, 1H, H-4' ou H-6'), 7.21 (s, 1H, H-4' ou H-6'), 7.19 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H, H-7), 7.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H-5), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 193.79 (C=O), 160.09 (C_{quat}), 159.10 (C_{quat}), 145.36 (C- β), 138.35 (C-4' ou C-6'), 130.84 (C-1), 130.33, 127.58, 124.49 (C-3, C-4, C-

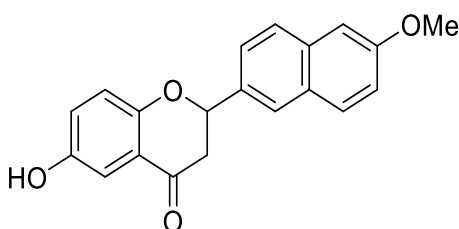
Procedimentos

8), 130.15 (C_{quat}), 128.76 (C_{quat}), 127.30 (C_{quat}), 127.05 (C_{quat}), 126.84 (C-4' ou C-6'), 119.59 (C- α ou C-7), 119.49 (C- α ou C-7), 119.09 (C_{quat}), 106.07 (C-5), 55.42 (OCH₃), 20.66 (CH₃), 15.58 (CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): 3059 (C-H, Ar), 1626 (C=O), 1560, 1479 (C=C, Ar), 1172 (OCH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado para C₂₂H₂₀O₃ 332.1412; Valor encontrado 332.1484.

5.27 – Síntese de 6-hidroxi-2-(6-metoxinaftalen-2-il)croman-4-ona _ 271



Preparou-se uma mistura com 1-(2,5-di-hidroxifenil)-3-(6-metoxinaftalen-2-il)prop-2-en-1-ona **257** (0.2 g; 1.31 mmol) em ácido acético glacial (15 mL) e aqueceu-se a refluxo, mantendo o refluxo durante 72 h. A mistura reaccional foi adicionada para água (15 mL). A mistura resultante foi extraída com éter etílico (3x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl. As fracções combinadas foram secas com MgSO₄ anidro e concentradas à secura. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de EtOAc numa proporção de 8:2. Obteve-se 67 mg (rend: 34%) do produto pretendido sob a forma de um sólido alaranjado.

p.f.: 211°C

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H, C=O), 7.97 (s, 1H, H-1'), 7.87 (dd, J = 8.6, 6.1 Hz, 2H, H-4', H-8'), 7.65 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H, H-3'), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-5'), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H, H-7'), 7.16 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H-5), 7.07 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H, H-7), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-8), 5.68 (dd, J =

Procedimentos

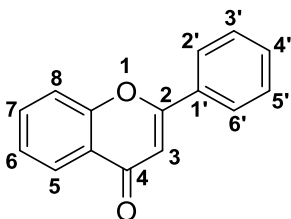
13.0, 2.6 Hz, 1H, CH), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.29 (dd, *J* = 16.9, 13.1 Hz, 1H, CH₂), 2.86 (dd, *J* = 16.9, 2.8 Hz, 1H, CH₂).

¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 191.78 (C=O), 157.59 (C_{quat}), 154.43 (C_{quat}), 151.58 (C_{quat}), 134.22 (C_{quat}), 134.15 (C_{quat}), 129.51, 127.01 (C-4', C-8'), 127.99 (C_{quat}), 125.39 (C-1', C-3'), 124.96 (C-7), 120.86 (C_{quat}), 119.01, 118.95 (C-7', C-8), 109.92 (C-5), 105.83 (C-5'), 78.88 (CH), 55.18 (OCH₃), 43.62 (CH₂).

IV (ATR, cm⁻¹): 2948 (C-H, Ar), 1663 (C=O), 1472 (CH=CH, Ar), 1224 (C-O), 1173 (-OCH₃).

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calculado para C₂₀H₁₆O₄ 320.1049; Valor encontrado 320.1115.

5.28 – Síntese de flavona _ 87



5.28.1 – Num único passo, em acetona com K₂CO₃

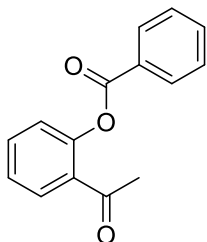
Adicionou-se K₂CO₃ (12.69 g; 5.0 eq) a uma solução de 2'-hidroxiacetofenona **125** (2.5 g; 18.36 mmol) em acetona (60 mL). A mistura agitou à temperatura ambiente durante 10 min e de seguida foi arrefecida a uma temperatura entre 15 °C e 10 °C. Adicionou-se cloreto de benzoílo **145-a** (4.27 mL; 2.0 eq.) lentamente, mantendo a mesma temperatura. A mistura resultante foi aquecida à temperatura ambiente e agitou durante 2 h, de seguida, foi aquecida a refluxo mantendo-se o refluxo durante 16 h. O solvente foi removido por destilação, sob vácuo. O resíduo obtido, foi arrefecido até à temperatura ambiente e acidificado com HCl 2 M até um pH ~ 3. O precipitado formado foi filtrado e seco sob vácuo à temperatura de 25 °C. O produto obtido foi adicionado para uma solução

Procedimentos

etanólica a 5% KOH (50 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi refluxada durante 3 h, de seguida foi diluída com água a 5 °C e acidificada com ácido clorídrico concentrado HCl até um pH ~ 4. A suspensão formada agitou durante 1 h. O produto foi isolado por filtração, lavado com água até pH neutro e purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de EtOAc/heptano (60:40). As fracções isoladas foram combinadas e concentradas à secura. Obteve-se 2.12 g (rend: 52%) do produto desejada sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo.

5.28.2 – Isolando cada intermediário

5.28.2.1 – *o*-Benzoiloxiacetofenona _ 129

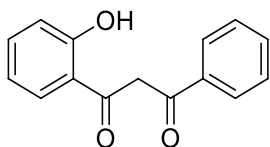


Dissolveu-se 2'-hidroxiacetofenona **125** (2.5 g; 18.4 mmol) em piridina (20 mL). A mistura foi arrefecida à temperatura entre 10 °C e 5 °C. Adicionou-se lentamente cloreto de benzoílo **145-a** (2.24 mL; 1.0 eq.) à solução anterior e agitou-se a mistura até a reacção estar completa (~5 h). Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para mistura de água (85 mL) e gelo (15 g) e a suspensão formada agitou durante 60 minutos. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água até pH igual ao da água e em seguida com metanol (25 mL). O produto foi recristalizado de metanol. Obteve-se 4.16 g (94%) do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

p.f.: 86.8-87.9 °C (lit. 87-88 °C)³³²

Procedimentos

5.28.2.2 – o-Hidroxi-dibenzoilmetano _ 131



Preparou-se uma solução com o-benzoiloxiacetofenona **129** (3.0 g; 12.5 mmol) em piridina (11.3 mL). A solução foi aquecida a 50 °C. Adicionou-se lentamente KOH (1.05 g; 1.5 eq.) e a solução agitou 2 h à mesma temperatura. A mistura foi arrefecida e neutralizada com uma solução a 10% de ácido acético. A suspensão formada agitou durante 30 minutos. O sólido foi isolado por filtração e recristalizado de etanol. Obteve-se 2.75 g (rend: 92%) de um sólido ligeiramente amarelo.

p.f.: 121.6-122.9 °C

5.28.2.3 – Flavona _ 87

A dicetona o-hidroxi-dibenzoilmetano **131** (2.5 g; 10.4 mmol) foi dissolvida em ácido acético glacial (20 mL) e ácido sulfúrico (0.75 mL). A mistura resultante foi aquecida ao refluxo e agitou durante 1 h à essa temperatura. A mistura reaccional foi arrefecida e adicionada para gelo (100 g). A suspensão formada agitou durante 30 minutos. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água até pH neutro e recristalizado de etanol. Obteve-se 1.09 g (rend: 50%) de um sólido ligeiramente amarelo.

5.28.3 – A partir da chalcona (245)

5.28.3.1 – Flavona _ 87

Preparou-se uma solução de 2'-hidroxichalcona **245** (1.0 g; 4.46 mmol) e iodeto de amónio (64.63 mg; 0.1 eq.) em DMSO (20 mL) e aqueceu-se a mistura a 120 °C e manteve-se a temperatura durante 5 h. Após esse tempo de agitação, a mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e adicionada para água (60 mL). A suspensão formada agitou 30 minutos. O sólido foi isolado por filtração, lavado com tiosulfato de sódio a 10% (3 x 10 mL) e, de seguida, com 5 ml etanol previamente arrefecido. O produto obtido foi purificado por

Procedimentos

cromatografia em coluna (sílica gel, EtOAc/heptano numa proporção de 1:4). Obteve-se 0.76 g (rend: 77%) do produto desejado sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo.

5.28.3.2 – Flavona _ 87

Preparou-se uma mistura de ácido oxálico (10% molar) e 2'-hidroxichalcona **245** (1.0 g; 4.46 mmol) em etanol (20 mL). A mistura foi aquecida a 80 °C e agitou durante 12 h. A mistura resultante, foi arrefecida à temperatura de 22 °C, adicionada para uma mistura de gelo (50 g) e água (50 mL) e agitou 1 h. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água e purificado por cromatografia em coluna (EtOAc/heptano numa proporção de 1:4). Obteve-se 0.79 g (rend: 80%) do produto desejado sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo.

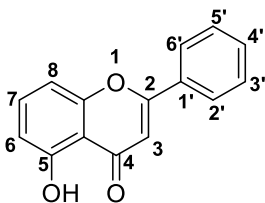
p.f.: 95.3-96.3 °C (lit. 96-97 °C)³³³ (lit. 94-97 °C)³³⁴

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H, H-5), 7.98 – 7.90 (m, 2H, H-2', H-6'), 7.76 – 7.67 (m, 1H, H-7), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-8), 7.54 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-6).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 178.48 (C=O), 163.45 (C_{quat}), 156.29 (C_{quat}), 133.81 (C-7), 131.79 (C_{quat}), 131.64, 129.07 (C-3', C-4', C-5'), 126.32 (C-2', C-6'), 125.72, 125.26 (C-6), 123.96 (C_{quat}), 118.11 (C-8), 107.60 (C-3).

Procedimentos

5.29 – Síntese de 5-hidroxiavona _ 150



5.29.1 – Em acetona com K_2CO_3

Adicionou-se K_2CO_3 (11.35 g; 5.0 eq.) a uma solução previamente preparada de 2',6'-di-hidroxiacetofenona **144-b** (2.5 g; 16.43 mmol) em acetona (60 mL). A mistura obtida agitou durante 10 minutos à temperatura ambiente e em seguida foi arrefecida a uma temperatura entre 15 °C e 10 °C. Adicionou-se lentamente cloreto de benzoílo **145-a** (5.73 mL; 3.0 eq.), mantendo o mesmo intervalo de temperatura. A mistura resultante foi aquecida à temperatura ambiente e agitou durante 2 h. Após esse tempo de agitação, a mistura foi aquecida a refluxo e manteve-se o refluxo durante 16 h. O solvente foi removido por destilação sob vácuo. O resíduo obtido foi arrefecido até à temperatura ambiente e acidificado com HCl 2 M até um pH ~ 3. O precipitado formado foi filtrado e seco sob vácuo à temperatura de 25 °C. O sólido obtido, foi adicionado para uma solução etanólica a 5% KOH (50 ml) à temperatura ambiente. A mistura refluxou durante 3 h, em seguida foi diluída com água a 5 °C e acidificada com ácido clorídrico concentrado HCl até um pH ~ 4. A suspensão formada agitou durante 1 h. O produto foi isolado por filtração, lavado com água até pH neutro e seco. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de EtOAc/heptano (60:40). As fracções isoladas foram combinadas e concentradas à secura. Obteve-se 1.96 g (rend: 50%) do produto desejada sob a forma de um sólido amarelo.

Procedimentos

5.29.2 – Em THF com LiHMDS

Preparou-se uma solução, em atmosfera de azoto, de 2',6'-di-hidroxiacetofenona **144-b** (1.0 g; 6.57 mmol) em THF (10 mL). A solução foi arrefecida a uma temperatura entre -60 °C e -65 °C. Adicionou-se uma solução de 1 M de LiHMDS em THF (3.70 ml; 3 eq.) e agitou-se a mistura durante 1 h. Adicionou-se, lentamente, uma solução do cloreto de benzoílo **145-a** (1.53 ml; 2.0 eq.) em THF (5 mL), mantendo a mesma temperatura. A mistura resultante agitou durante 2 h a -30 °C e 5 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para água (15 mL) e gelo (15 g) e foi acidificada com HCl até um pH ~3. A mistura obtida, foi extraída com DCM (3x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄ anidro e concentradas à secura. Adicionou-se, ao resíduo obtido, uma mistura de ácido acético glacial (25 mL) com 5% de H₂SO₄ e agitou-se a mistura resultante a uma temperatura entre 90 °C e 100 °C durante 1 h. Os solventes foram removidos por destilação, obtendo-se um resíduo que foi posteriormente adicionado para água. A suspensão resultante agitou durante 2 h. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água e seco. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de EtOAc/heptano numa proporção de 60:40. As fracções isoladas foram concentradas à secura. Obteve-se 0.46 g (rend: 30%) do produto desejada sob a forma de um sólido amarelo.

p.f.: 156.5-157.9 °C (lit. 155-156 °C)³³⁵

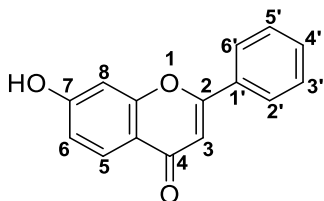
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.58 (s, 1H, OH em C-5), 7.96 – 7.89 (m, 2H, H-6', H-2'), 7.55 (m, 4H, H-7, H-3', H-5', H-4'), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-8), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-6), 6.74 (s, 1H, H-3).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 183.63 (C=O), 164.61 (C_{quat}), 160.84 (C_{quat}), 156.48 (C_{quat}), 135.42, 132.07, 129.15 (C-3', C-4', C-5', C-7), 131.25 (C_{quat}), 126.45 (C-2', C-6'), 111.48 (C-6), 110.90 (C_{quat}), 107.08 (C-8), 106.10 (C-3).

IV (ATR, cm⁻¹): 3073 (C-H, Ar), 1637 (C=O), 1568, 1448 (C=C, Ar), 1225 (C-O).

Procedimentos

5.30 – Síntese de 7-Hidroxiavona _ 285



5.30.1 – Em acetona com K_2CO_3

Adicionou-se K_2CO_3 (11.35 g; 5.0 eq.) a uma solução de 2',4'-dihidroxiacetofenona **144-c** (2.5 g; 16.43 mmol) em acetona (60 mL). A mistura agitou à temperatura ambiente durante 10 minutos e em seguida foi arrefecida a uma temperatura entre 15 °C e 10 °C. Adicionou-se lentamente cloreto de benzoílo **145-a** (5.73 mL; 3.0 eq.), mantendo a mesma temperatura. A mistura resultante foi aquecida à temperatura ambiente e agitou 2 h a essa temperatura. A mistura foi aquecida a refluxo e manteve-se o refluxo durante 16 h. O solvente foi removido por destilação sob vácuo. O resíduo obtido, foi arrefecido à temperatura ambiente e acidificado com HCl 2 M até um pH ~ 3. O precipitado formado foi filtrado e seco sob vácuo à temperatura de 25 °C. O produto obtido foi adicionado para uma solução etanólica a 5% KOH (50 ml) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a refluxo e manteve-se o refluxo durante 3 h, em seguida foi diluída com água a 5 °C e foi acidificada com ácido clorídrico concentrado até um pH ~ 4. A suspensão formada agitou durante 1 h. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água até pH neutro e purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de EtOAc/heptano numa proporção de 60:40. As fracções isoladas foram concentradas à secura. Obteve-se 1.30 g (rend: 33%) do produto desejada sob a forma de um sólido castanho.

Procedimentos

5.30.2 – Em THF com LiHMDS

Preparou-se uma solução, em atmosfera de azoto, de 2',4'-di-hidroxiacetofenona **144-c** (1.0 g; 6.57 mmol) em THF (10 mL). A solução foi arrefecida a uma temperatura entre -60 °C e -65 °C. Adicionou-se uma solução de 1 M de LiHMDS em THF (3.70 ml; 3.0 eq.) e agitou-se a mistura durante 1 h. Adicionou-se lentamente uma solução do cloreto de benzoílo **145-a** (1.53 ml; 2.0 eq.) em THF (5 mL), mantendo a mesma temperatura. A mistura obtida agitou durante 2 h a uma temperatura de cerca de -30 °C e 5 h à temperatura ambiente. A mistura foi adicionada para uma mistura de água (15 mL) e gelo (15 g) e foi acidificada com HCl até um pH ~3. A mistura obtida foi extraída com DCM (3x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄ anidro e concentradas à secura. Ao resíduo obtido, adicionou-se uma mistura de ácido acético glacial (25 mL) com 5% de H₂SO₄ e agitou-se durante 1 h à temperatura entre 90 °C e 100 °C. Os solventes foram removidos por destilação, obtendo-se um resíduo que foi posteriormente adicionado para água. A suspensão formada agitou durante 2 h. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água e seco. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de EtOAc/heptano numa proporção de 60:40. As fracções isoladas foram concentradas à secura. Obteve-se 0.23 g (rend: 15%) do produto desejada sob a forma de um sólido cristalino branco.

p.f.: 244.9-245.8 °C (lit. 245-247 °C)³³⁶

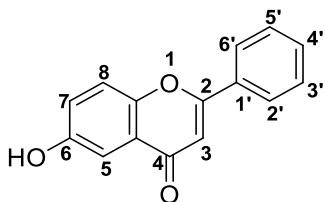
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11.88 – 9.71 (s largo, 1H, OH em C-7), 8.07 (dd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-5), 7.66 – 7.52 (m, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H-8), 6.95 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H, H-6), 6.91 (s, 1H, H-3).

¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 176.38 (C=O), 162.82 (C-7), 161.91 (C_{quat}), 157.49 (C_{quat}), 131.51 (C-4'), 129.51 (C-3', C-5') 131.28 (C_{quat}), 126.51 (C-5), 126.14 (C-2', C-6'), 116.10 (C_{quat}), 115.08 (C-6), 106.60 (C-8), 102.53 (C-3).

Procedimentos

IR (ATR, cm^{-1}): 3013 (C-H, Ar) 1624 (C=O), 1602, 1540 (C=C, Ar), 1251 (C-O).

5.31 – Síntese de 6-Hidroxiavona _ 286



5.31.1 – Em acetona com K_2CO_3

Adicionou-se K_2CO_3 (11.35 g; 5.0 eq.) a uma solução de 2',5'-dihidroxiacetofenona **144-a** (2.5 g; 18.43 mmol) em acetona (60 mL). A mistura agitou à temperatura ambiente durante 10 minutos e em seguida foi arrefecida a uma temperatura entre 15 °C e 10 °C. Adicionou-se, lentamente, cloreto de benzoílo **145-a** (5.73 mL; 3.0 eq.) mantendo a mesma temperatura. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e agitou 2 h. A mistura resultante foi aquecida a refluxo e manteve-se o refluxo durante 16 h. O solvente foi removido por destilação. O resíduo obtido, foi arrefecido até à temperatura ambiente e foi acidificado com HCl 2 M até um pH ~ 3. O precipitado formado foi filtrado e seco sob vácuo à temperatura de 25 °C. O sólido obtido foi adicionado para uma solução etanólica a 5% KOH (75 ml) à temperatura ambiente. A mistura refluxou durante 3 horas e em seguida, foi diluída com água a 5 °C e acidificada com ácido clorídrico concentrado até um pH ~ 4. A suspensão obtida agitou durante 1 h. O produto foi isolado por filtração, lavado com água até pH neutro e purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de EtOAc/heptano numa proporção de 60:40. As frações isoladas foram combinadas e concentradas à secura. Obteve-se 0.97 g (rend: 25%) do produto desejada sob a forma de um sólido cristalino ligeiramente amarelo.

p.f.: 233.9-236.1 °C

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.04 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.9 Hz, 2H, H-2', H-6'), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-8), 7.60 (t, J = 9.3 Hz, 3H, H-3', H-4', H-5'), 7.34 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-5), 7.28 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H, H-7), 6.97 (s, 1H, H-3).

Procedimentos

^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 176.97 (C=O), 162.15 (C_{quat}), 154.88 (C_{quat}), 149.36 (C_{quat}), 131.60, 129.07 (C-3', C-4', C-5'), 131.35 (C_{quat}), 126.21 (C-2', C-6'), 124.22 (C_{quat}), 123.07 (C-7), 119.84 (C-8), 107.45 (C-5), 105.91 (C-3).

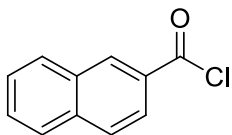
IR (ATR, cm^{-1}): 3059 (C-H, Ar), 1610 (C=O), 1560, 1472 (C=C, Ar).

5.31.2 – Em THF com LiHMDS

Preparou-se uma solução, em atmosfera de azoto, de 2',5'-di-hidroxiacetofenona **144-a** (1.0 g; 6.57 mmol) em THF (10 mL). A solução foi arrefecida a uma temperatura entre $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicionou-se uma solução de 1 M de LiHMDS em THF (3.70 ml; 3 eq.) e agitou-se a mistura durante 1 h. Adicionou-se lentamente uma solução do cloreto de benzoílo **145-a** (1.53 ml; 2.0 eq.) em THF (5 mL), mantendo a mesma temperatura. A mistura resultante agitou 2 h a uma temperatura de cerca de $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ e 5 h à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi adicionada para uma mistura de água (15 mL) e gelo (15 g), e foi acidificada com HCl até um pH ~ 3 . A mistura obtida foi extraída com DCM (3x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO_4 anidro e concentradas à secura. Adicionou-se ao resíduo obtido uma mistura de ácido acético glacial (25 mL) com 5% de H_2SO_4 e agitou-se 1 h à temperatura entre $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Os solventes foram removidos por destilação, obtendo-se um resíduo que foi posteriormente adicionado para água. A suspensão formada agitou durante 2 h. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água e seco. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de EtOAc/heptano numa proporção de 60:40. As fracções isoladas foram concentradas à secura. Obteve-se 0.18 g (rend: 12%) do produto desejada sob a forma de um sólido cristalino ligeiramente amarelo.

Procedimentos

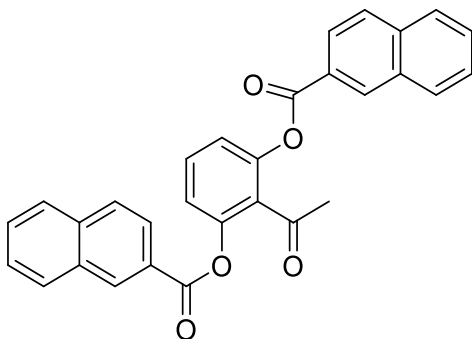
5.32 – Síntese de cloreto de naftoilo _ 291



Preparou-se uma mistura com ácido 2-naftóico **292** (2.0 g; 11.62 mmol) em diclorometano (60 mL). A mistura obtida foi arrefecida a uma temperatura entre 5 °C e 0 °C. Adicionou-se cloreto de oxalílo (1.10 mL; 1.1 eq.) e de seguida, DMF (0.15 mL; 0.5 eq.). A mistura agitou à temperatura ambiente durante 2 h e foi concentrada à secura. Obteve-se 2.2 g (rend: ~100%) de um sólido ligeiramente amarelo. O controlo de reacção foi feito por c.c.f., usando como eluente uma mistura de 5% de acetato de etilo em DCM.

p.f: 48.2-51.9 °C (lit. 50-52 °C)²⁹²

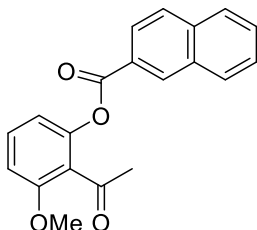
5.33 – Síntese de 2-acetil-1,3-fenileno bis(2-naftoato) _ 296



Preparou-se uma solução de 2',6'-di-hidroxiacetofenona **144-b** (1.0 g; 6.57 mmol) em acetona (30 mL). Adicionou-se Et₃N (2.06 mL; 2.25 eq.), agitou-se a mistura durante 15 minutos e adicionou-se cloreto de naftoilo **291** (2.82 g; 2.25 eq.). A mistura reaccional agitou durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, adicionou-se água (60 mL), ajustou-se o pH até ~3 e agitou-se a suspensão formada durante 1 h. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água até pH neutro e seco. Obteve-se 2.38 g (rend: 79%) do produto pretendido sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo.

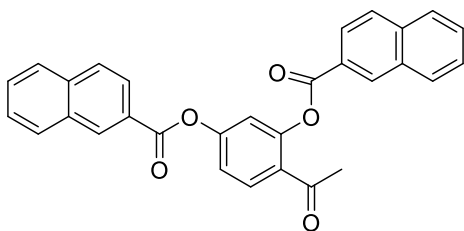
Procedimentos

5.34 – Síntese de 2-acetil-3-metoxifenil 2-naftoato _ 297



Preparou-se uma solução de 2'-hidroxi-6'-metoxiacetofenona **188** (1.0 g; 6.02 mmol) em acetona (30 mL). Adicionou-se Et₃N (1.26 mL; 2.25 eq.), agitou-se a mistura durante 15 minutos e adicionou-se cloreto de naftoilo **291** (1.26 g; 1.1 eq.). A mistura reaccional agitou durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, adicionou-se água (60 mL), ajustou-se o pH até ~3 e agitou-se a suspensão obtida durante 1 h. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água até pH neutro e seco. Obteve-se 1.25 g (rend: 65%) do produto pretendido sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo.

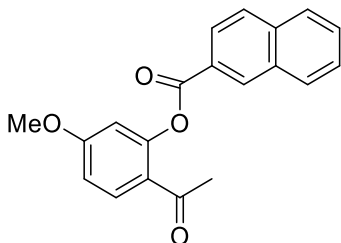
5.35 – Síntese de 4-acetil-1,3-fenileno bis(2-naftoato) _ 298



Preparou-se uma solução de 2',4'-di-hidroxiacetofenona **144-c** (6.0 g; 39.44 mmol) em piridina (100 mL). Adicionou-se cloreto de naftoilo **291** (30.04 g; 4.0 eq.) e agitou-se a mistura durante 16 h. A mistura reaccional foi adicionada para gelo (100 g) e o pH foi ajustado a um valor entre 3 e 4. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água até pH neutro e purificado por cromatografia em coluna, usando como eluente uma mistura de heptano/EtOAc numa proporção de 6:5. Obteve-se 15.23 g (rend: 84%) do sólido pretendido sob a forma de um sólido bege.

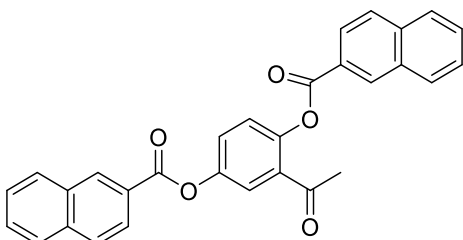
Procedimentos

5.36 – Síntese de 2-acetil-5-metoxifenil 2-naftoato _ 299



Preparou-se uma solução de 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona **186** (3.0 g; 18.05 mmol) em acetona (30 mL). Adicionou-se trietilamina (12.58 mL; 5.0 eq.) e cloreto de naftoilo **291** (3.61 g; 1.05 eq.). A mistura agitou durante 8 h, mantendo a temperatura entre 25 °C e 30 °C. A mistura reaccional foi adicionada para gelo (100 g) e o pH foi ajustado a um valor entre 3 e 4. A mistura obtida foi extraída com DCM (3x 30 mL), as fases orgânicas obtidas foram combinadas, lavadas com solução saturada de NaCl, secas sob MgSO₄ anidro e concentradas à secura. Obteve-se 5.34 g de um óleo amarelo contendo o produto pretendido e um outro produto numa proporção de 1:1. Após purificação por cromatografia em coluna (eluente: heptano/EtOAc 6:5), obteve-se 2.67 g (rend: 46%) do produto desejado.

5.37 – Síntese de 2-acetil-1,4-fenileno bis(2-naftoato) _ 300

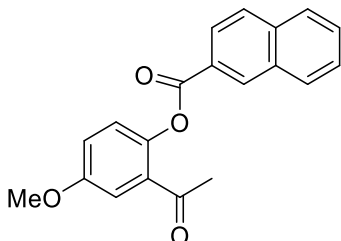


Preparou-se uma solução de 2',5-di-hidroxiacetofenona **144-a** (1.0 g; 6.57 mmol) em acetona (30 mL). Adicionou-se Et₃N (2.06 mL; 2.25 eq.), agitou-se a mistura durante 15 minutos e adicionou-se cloreto de naftoilo **291** (2.82 g; 2.25 eq.). A mistura foi agitada durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, adicionou-se água (60 mL) à mistura reaccional, ajustou-se o pH até ~3 e agitou-se a suspensão formada durante 1 h. O sólido foi isolado por filtração,

Procedimentos

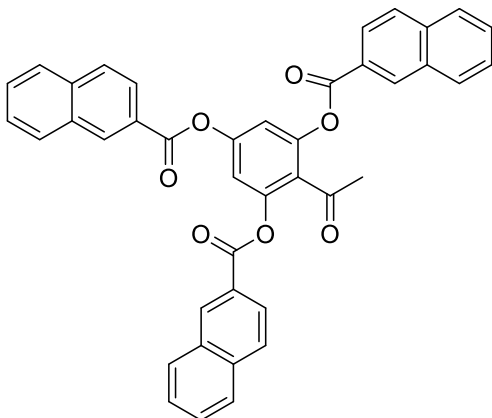
lavado com água até pH neutro e seco. Obteve-se 2.54 g (rend: 84%) do produto pretendido sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo.

5.38 – Síntese de 2-acetil-4-metoxifenil 2-naftoato _ 301



Preparou-se uma solução de 2'-hidroxi-5-metoxiacetofenona **187** (2.0 g; 12.04 mmol) em acetona (50 mL). Adicionou-se Et₃N (2.52 mL; 1.5 eq.), agitou-se a mistura durante 15 minutos e adicionou-se cloreto de naftoilo **291** (2.52 g; 1.1 eq.). A mistura resultante agitou durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, adicionou-se água (60 mL), ajustou-se o pH até ~3 com HCl concentrado e agitou-se a suspensão formada durante 1 h. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água até pH neutro, recristalizado de etanol e seco. Obteve-se 2.57 g (rend: 67%) do produto pretendido sob a forma de um sólido quase branco.

5.39 – Síntese de 2-acetilbenzeno-1,3,5-triil tris(2-naftoato) _ 302

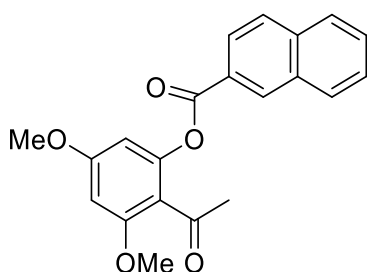


Preparou-se uma solução de 2',4',6'-trihidroxiacetofenona **189** (2.0 g; 11.89 mmol) em acetona (50 mL). Adicionou-se Et₃N (5.47 mL; 3.3 eq.) e cloreto

Procedimentos

de naftoilo **291** (7.48 g; 3.3 eq.). A mistura obtida agitou durante 3 h à uma temperatura entre 40 °C e 50 °C. Após esse tempo de agitação, adicionou-se água (100 mL) e o pH foi ajustado a um valor entre 3 e 4 com HCl concentrado. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água até pH neutro e seco. O sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: heptano/acetato de etilo 6:5). Obteve-se 5.87 g (rend: 78%) do produto pretendido sob a forma de um sólido quase branco.

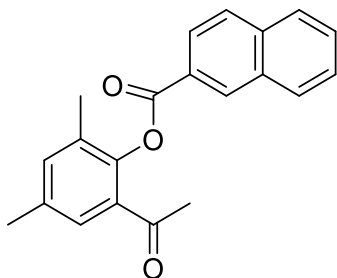
5.40 – Síntese de 2-acetil-3,5-dimetoxifenil 2-naftoato _ 303



Preparou-se uma solução de 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona **190** (2.0 g; 10.19 mmol) em acetona (50 mL). Adicionou-se Et₃N (2.13 mL; 1.5 eq.) e cloreto de naftoilo **291** (2.14 g; 1.1 eq.). A mistura obtida agitou durante 3 h à uma temperatura entre 40 °C e 50 °C. Após esse tempo de agitação, adicionou-se água (100 mL) e o pH foi ajustado a um valor entre 3 e 4 com HCl concentrado. O sólido foi isolado por filtração, lavado com água até pH neutro e seco. O sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna (eluente: heptano/EtOAc 6:5). Obteve-se 1.95 g (rend: 55%) do produto pretendido sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo.

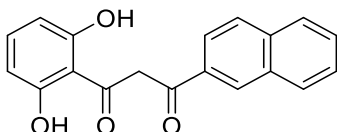
Procedimentos

5.41 – Síntese de 2-acetil-4,6-dimetilfenil 2-naftoato _ 304



Preparou-se uma solução de 2-hidroxi-3,5-dimetilacetofenona **185** (2.0 g; 12.18 mmol) em acetona (20 mL). Adicionou-se trietilamina (12.58 mL; 5 eq.) e cloreto de naftoilo **291** (2.55 g; 1.1 eq.). A temperatura da reacção aumentou de 18 °C para 30 °C. A mistura resultante agitou durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para gelo (100 g) e o pH ajustado a um valor entre 3 e 4 com HCl concentrado. A mistura resultante agitou cerca de 30 minutos e foi de seguida extraída com DCM (3x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl e em seguida com água. A fase orgânica obtida foi seca sob MgSO₄ anidro e concentrada à secura. Obteve-se 1.78 g (rend: 46%) de um sólido ligeiramente amarelo.

5.42 – Síntese de 1-(2,6-di-hidroxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona _ 306



5.42.1 – A partir do orto éster **296**

Dissolveu-se 2-acetil-1,3-fenileno bis(2-naftoato) **296** (6.0 g; 13.03 mmol) em DMSO (75 mL) e adicionou-se KOH (2.92 g; 4.0 eq.). A mistura resultante agitou durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, adicionou-se para água (100 mL) à temperatura de 5 °C. Ajustou-se o pH da mistura a um valor entre 2 e 3 e de seguida agitou-se 30 minutos. O sólido foi isolado por

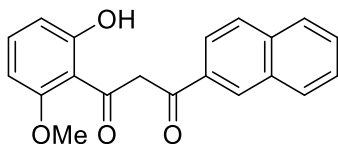
Procedimentos

filtração e recristalizado de etanol. Obteve-se 3.99 g (rend: 100%) de um sólido amarelo.

5.42.2 – A partir da 2',6'-di-hidroxiacetofenona **144-b**

Dissolveu-se 2',6'-di-hidroxiacetofenona **144-b** (1.0 g; 6.57 mmol) em IPA (60 mL), adicionou-se cloreto de naftoilo **291** (3.76 g; 3.0 eq.) e K₂CO₃ (2.73 g; 3.0 eq.). A solução resultante agitou durante 2 h à temperatura de refluxo. Adicionou-se KOH (1.11 g; 3.0 eq.) e manteve-se o refluxo por mais 6 h. A mistura resultante foi adicionada para gelo (100 g) e agitou 30 minutos. O pH da mistura foi acidificado até um valor entre 3 e 4, por adição de HCl concentrado. O sólido foi isolado por filtração e recristalizado de etanol. Obteve-se 1.99 g (rend: 99%) do produto pretendido sob a forma de um sólido amarelo.

5.43 – Síntese de 1-(2-Hidroxi-6-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona – **307**



5.43.1 – A partir do orto éster **297**

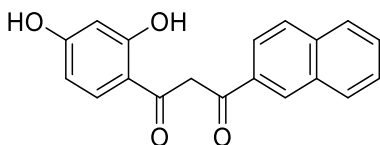
Preparou-se uma mistura de 2-acetil-3-metoxifenil 2-naftoato **297** (0.5 g; 1.56 mmol) e KOH (0.29 g; 2.5 eq.) em DMSO (20 mL). A mistura agitou à temperatura ambiente durante 16 h. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para gelo (100 g) e o pH foi ajustado a um valor entre 3 e 4 com HCl concentrado. A suspensão formada agitou 30 minutos. O sólido foi isolado por filtração e recristalizado de etanol. Obteve-se 0.326 g (rend: 65%) do sólido pretendido sob a forma de um sólido amarelo.

Procedimentos

5.43.2 – A partir da 2'-hidroxi-6-metoxiacetofenona **188**

Dissolveu-se 2'-hidroxi-6-metoxiacetofenona **188** (1.0 g; 6.02 mmol) em piridina (40 mL) e adicionou-se cloreto de naftoilo **291** (1.72 g; 1.5 eq.). A solução resultante foi aquecida a 60 °C e agitou 1 h a essa temperatura. Adicionou-se KOH (1.01 g; 3.0 eq.) e agitou-se por mais 3 h, mantendo a mesma temperatura. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para gelo (100 g). A mistura resultante agitou 30 minutos e foi acidificada até um pH entre 7 e 8, por adição de HCl concentrado. A suspensão obtida foi filtrada e lavada com água. O sólido isolado foi recristalizado de etanol e de seguida suspenso numa mistura de etanol (15 mL), água (15 mL) e HCl concentrado (1.5 mL), agitado durante 30 minutos, filtrado lavado com água e seco. Obteve-se 1.24 g (rend: 64%) do sólido pretendido sob a forma de um sólido amarelo cristalino.

5.44 – Síntese de 1-(2,4-di-hidroxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona _ 308



5.44.1 – A partir do orto-éster **298**

Dissolveu-se 4-acetil-1,3-fenileno bis(2-naftoato) **298** (2.0 g; 4.34 mmol) e KOH (1.22 g; 5.0 eq.) em DMSO (80 mL). A mistura agitou à temperatura ambiente durante 16 h. Após esse tempo de agitação, foi adicionada para gelo (100g) e o pH foi ajustado a um valor entre 3 e 4 com HCl concentrado. A suspensão formada agitou 30 minutos. O sólido foi isolado por filtração e purificado por cromatografia em coluna (eluente: heptano/EtOAc 6:4). Obteve-se 1.08 g (rend: 81%) do sólido pretendido sob a forma de um sólido amarelo.

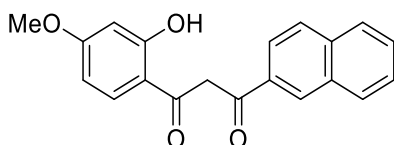
5.44.2 – A partir da 2',4'-di-hidroxiacetofenona **144-c**

Dissolveu-se 2',4'-di-hidroxiacetofenona **144-c** (2.0 g; 13.15 mmol) em piridina (110 mL) e adicionou-se cloreto de naftoilo **291** (6.26 g; 2.5 eq.). A solução

Procedimentos

resultante foi aquecida a 60 °C e agitou 1 h a essa temperatura. Adicionou-se KOH (4.43 g; 6 eq.) e agitou-se 3 h, mantendo a mesma temperatura. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para gelo (200 g). A mistura resultante agitou 30 minutos e foi acidificada até um pH entre 7 e 8. A suspensão obtida foi filtrada e lavada com água. O sólido isolado foi recristalizado de etanol a uma temperatura entre 50 °C e 60 °C e posteriormente suspenso em água e acidificado a pH entre 2 e 3. Obteve-se 2.64 g (rend: 66%) do sólido pretendido sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo.

5.45 – Síntese de 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona _ 309



5.45.1 – A partir do orto éster 299

Dissolveu-se o 2-acetil-5-metoxifenil 2-naftoato **299** (2.50 g; 5.43 mmol) em acetona (20 mL). Adicionou-se Cs₂CO₃ (1.77 g, 1.0 eq.) e DMSO (5 mL). Aqueceu-se a mistura a 50 °C e agitou-se durante 3 h mantendo a mesma temperatura. Após esse tempo de agitação, adicionou-se gelo (100 g) e o pH foi ajustado a um valor entre 3 e 4 com HCl concentrado. A suspensão formada agitou 30 minutos. O sólido foi isolado por filtração e purificado por cromatografia em coluna (eluente: heptano/EtOAc 6:4). Obteve-se 1.28 g (rend: 77%) do sólido pretendido sob a forma de um sólido amarelo.

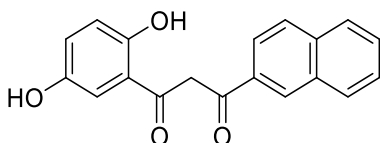
5.45.2 – A partir do 2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona 186

Dissolveu-se 2'-hidroxi-4'-metoxiacetofenona **186** (1.0 g; 6.02 mmol) em piridina (50 mL) e adicionou-se cloreto de naftoilo **291** (2.29 g; 2.0 eq.). A solução resultante foi aquecida a 60 °C e agitou durante 1 h a essa temperatura. Adicionou-se KOH (1.01 g; 3.0 eq.) e agitou-se 2 h, à mesma temperatura. Após esse tempo de agitação, a mistura foi adicionada para gelo (100 g), agitou 30 minutos e foi acidificada até um pH entre 2 e 3. O sólido foi isolado por filtração,

Procedimentos

recristalizado de etanol e seco. Obteve-se 0.70 g (rend: 36%) do sólido pretendido sob a forma de um sólido amarelo.

5.46 – Síntese de 1-(2,5-Di-hidroxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona _ 310



5.46.1 – A partir do orto éster **300**

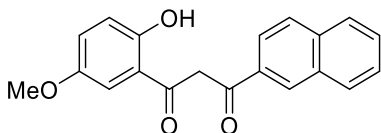
Dissolveu-se o 2-acetil-1,4-fenileno bis(2-naftoato) **300** (2.0 g; 4.34 mmol) e KOH (1.22 g; 5.0 eq.) em DMSO (100 mL). A mistura agitou à temperatura ambiente durante 16 h. Após esse tempo de agitação, adicionou-se água (100 mL) e o pH foi ajustado a um valor entre 3 e 4 com HCl concentrado. A suspensão formada agitou 30 minutos. O sólido foi isolado por filtração e purificado por cromatografia em coluna (eluente: heptano/EtOAc 6:4). Obteve-se 0.96 g (rend: 72%) do sólido pretendido sob a forma de um sólido amarelo.

5.46.2 – A partir 2',5'-di-hidroxiacetofenona

Preparou-se uma solução de 2',5'-di-hidroxiacetofenona **144-a** (3.0 g; 19.72 mmol), em tolueno (50 mL). Adicionou-se LiOH (0.94 g; 2.0 eq.), aqueceu-se a mistura a 50 °C e agitou-se até dissolver. Adicionou-se cloreto de naftoilo **291** (9.02 g; 2.4 eq.). A mistura resultante agitou durante 1 h à temperatura de refluxo. Após esse tempo de agitação, adicionou-se LiOH (0.94 g; 2.0 eq.) e agitou-se a mistura durante 1 h. A suspensão formada foi arrefecida à temperatura ambiente. Adicionou-se água (50 mL) e neutralizou-se a mistura por adição de HCl concentrado. A suspensão resultante agitou 30 minutos. O sólido foi isolado por filtração e recristalizado de etanol. Obteve-se 4.88 g (rend: 81%) do sólido pretendido sob a forma de um sólido amarelo claro.

Procedimentos

5.47 – Síntese de 1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona _ 311



5.47.1 – A partir do orto éster 301

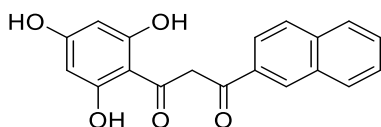
Preparou-se uma solução com 2-acetil-4-metoxifenil 2-naftoato **301** (6 g; 18.73 mmol) em DMSO (60 mL) e adicionou-se KOH (2.63 g; 2.5 eq.). A mistura resultante agitou durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação adicionou-se água (50 mL) e o pH da mistura foi ajustado a um valor entre 3 e 4. A suspensão formada agitou 30 minutos. O sólido foi isolado por filtração. Obteve-se 4.19 g (rend: 70%) do produto pretendido sob a forma de um sólido alaranjado.

5.47.2 – A partir da 2'-hidroxi-5'-metoxiacetofenona 187

Preparou-se uma solução de 2'-hidroxi-5'-metoxiacetofenona **187** (2.0 g; 12.04 mmol), em THF (50 mL). Adicionou-se LiOH (0.288 g; 1.0 eq.) e aqueceu-se a mistura até dissolver (~42 °C). Adicionou-se cloreto de naftoilo **293** (3.20 g; 1.4 eq.), aqueceu-se a mistura a refluxo e manteve-se o refluxo durante 1 h. Adicionou-se LiOH (0.576 g; 2.0 eq.) e agitou-se a mistura durante 1 h, mantendo-se a temperatura de refluxo. Após esse tempo de refluxo, observou-se a formação de uma suspensão. A suspensão formada foi arrefecida à temperatura ambiente. O sólido foi isolado por filtração e ao filtrado, adicionou-se água (100 mL) e ajustou-se o pH a um valor entre 2 e 3. A mistura foi extraída com DCM (2x 25 mL), as fases orgânicas combinadas foram secas sob Mg₂SO₄ anidro e concentradas à secura. O resíduo obtido foi recristalizado de etanol. Obteve-se 2.60 g (rend: 67%) do sólido pretendido sob a forma de um sólido amarelo alaranjado.

Procedimentos

5.48 – Síntese de 1-(Naftalen-2-il)-3-(2,4,6-trihidroxifenil)propano-1,3-diona _ 312



5.48.1 – A partir do orto éster **302**

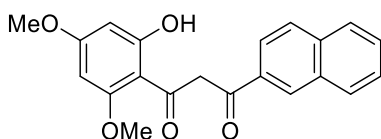
Preparou-se uma mistura de 2-acetilbenzeno-1,3,5-triil tris(2-naftoato) **302** (0.5 g; 1.59 mmol) em DMSO (20 mL) e adicionou-se KOH (0.36 g; 4.0 eq.). A mistura resultante agitou durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, adicionou-se água (60 mL) e o pH da mistura foi ajustado a um valor entre 3 e 4. A suspensão formada agitou 30 minutos. O sólido foi isolado por filtração e purificado por cromatografia em coluna (eluente: heptano/EtOAc 6:4). Obteve-se 0.27 g (rend: 53%) do produto pretendido sob a forma de um sólido amarelo.

5.48.2 – A partir da 2',4',6'-trihidroxiacetofenona **189**

Preparou-se uma mistura com 2',4',6'-trihidroxiacetofenona **189** (2 g; 11.89 mmol) e cloreto de naftoilo **291** (2.75 g; 4.5 eq.) em piridina (20 mL). Aqueceu-se a uma temperatura entre 50 °C e 60 °C e agitou-se durante 2 h à mesma temperatura. Adicionou-se KOH (2.67 g; 4.0 eq.) e agitou-se mais 1.5 h. Após esse tempo de agitação, adicionou-se a mistura reaccional para gelo (200 g) e ajustou-se o pH a um valor entre 2 e 3. A suspensão formada agitou durante 30 minutos. O sólido formado transformou-se em massa. O líquido foi decantado e o resíduo foi adicionado para acetona. A suspensão formada foi aquecida a 40 °C e agitada durante 30 minutos. O sólido foi isolado por filtração e recristalizado de etanol. Obteve-se 1.75 g (rend: 46%) do produto pretendido sob a forma de um sólido bege.

Procedimentos

5.49 – Síntese de 1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona _ 313



5.49.1 – A partir do orto éster 303

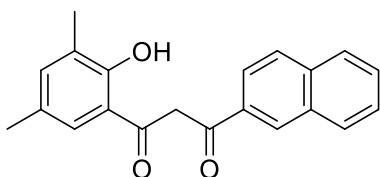
Preparou-se uma mistura de 2-acetil-3,5-dimetoxifenil 2-naftoato **303** (0.5 g; 1.59 mmol) em DMSO (20 mL) e adicionou-se KOH (0.36 g; 4.0 eq.). A mistura resultante agitou durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação adicionou-se água (60 mL) e o pH da mistura foi ajustado a um valor entre 3 e 4. A suspensão formada agitou 30 minutos. O sólido foi isolado por filtração e purificado por cromatografia em coluna (eluente: heptano/EtOAc 6:4). Obteve-se 0.37 g (rend: 74%) do produto pretendido sob a forma de um sólido castanho cristalino.

5.49.2 – A partir da 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona 190

Dissolveu-se 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona **190** (1.0 g; 5.10 mmol) em piridina (13 mL) e adicionou-se cloreto de naftoilo **293** (1.46 g; 1.50 eq.). A solução resultante foi aquecida a 60 °C e agitou 6 horas. Adicionou-se KOH (0.86 g; 3.0 eq.) e piridina (7 mL) mantendo a mesma temperatura. A mistura resultante agitou durante 3 h. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para gelo (100 g), agitou 30 minutos e foi acidificada até um pH entre 4 e 5. A suspensão formada foi filtrada e lavada com água. O sólido obtido foi recristalizado de etanol a uma temperatura entre 50 °C e 60 °C. Obteve-se 1.29 g (rend: 72%) do sólido pretendido sob a forma de um sólido branco cristalino.

Procedimentos

5.50 – Síntese de 1-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona _ 314



5.50.1 – A partir do orto éster 304

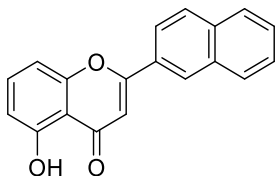
Preparou-se uma mistura de 2-acetil-4,6-dimetilfenil 2-naftoato **304** (0.5 g; 3.14 mmol) em piridina (15 mL) e adicionou-se KOH (0.19 g; 1.1 eq.). A mistura resultante agitou durante 2 h à uma temperatura entre 30 °C e 40 °C. Após esse tempo de agitação adicionou-se água (60 mL) e o pH da mistura foi ajustado a um valor entre 4 e 5. O sólido foi isolado por filtração e purificado por cromatografia em coluna (eluente: heptano/acetato de etilo 6:4). Obteve-se 0.45g (rend: 90%) do produto pretendido sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo

5.50.2 – A partir da 2'-hidroxi-3',5'-dimetilacetofenona 185

Dissolveu-se 2'-hidroxi-3',5'-dimetilacetofenona **185** (0.5 g; 3.04 mmol) em IPA (50 mL), adicionou-se cloreto de naftoilo **291** (1.74 g; 3.0 eq.) e K₂CO₃ (1.26 g, 3.0 eq.). A solução resultante foi aquecida a refluxo e manteve-se o refluxo durante 8 h. Após esse tempo de refluxo, a mistura reaccional foi adicionada para gelo (200 g), agitou 30 minutos, foi acidificada até um pH entre 2 e 3 e agitou durante 1 h. O sólido foi isolado por filtração e recristalizado de etanol. Obteve-se 0.235 g (rend: 24%) do sólido pretendido sob a forma de um sólido amarelo.

Procedimentos

5.51 – Síntese de 5-Hidroxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromen-4-ona _ 316



5.51.1 – A partir da nafto-dicetona 306

Suspendeu-se 1-(2,6-di-hidroxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona **306** (1.0 g; 3.26 mmol) e APTS (1.12 g; 2.0 eq.) em tolueno (40 mL). A mistura resultante foi aquecida a refluxo, mantendo-se o refluxo até remover toda a água. A mistura obtida foi arrefecida à temperatura ambiente e agitou durante 1 h. O sólido foi isolado por filtração, lavado com tolueno e recristalizado de etanol. Obteve-se 0.73 g (rend: 78%) do produto pretendido sob a forma de um sólido cristalino bege.

5.51.2 – A partir de 5-metoxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromen-4-ona 317

Preparou-se uma mistura de 5-metoxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromen-4-ona **317** (0.25 g; 0.827 mmol) em DCM (10 mL) sob atmosfera de argon. Adicionou-se uma solução 1 M de tribrometo de boro em diclorometano (0.35 mL; 2.5 eq.). A mistura resultante agitou durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação a mistura reaccional foi adicionada para água (50 mL) a uma temperatura entre 3 °C e 6 °C, agitando durante 15 minutos a esse temperatura. As fases foram separadas e a fase aquosa resultante foi extraída com DCM (2x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄ anidro e concentradas à secura. O resíduo obtido foi recristalizado de etanol. Obteve-se 0.189 g (rend: 79%) do produto pretendido sob a forma de um sólido cristalino creme.

p.f.: 205.9 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 12.71 (s, 1H, OH em C-7), 8.83 (s, 1H, H-1'), 8.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-3'), 8.14 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-4', H-5' ou H-8'), 8.05 (d, *J* =

Procedimentos

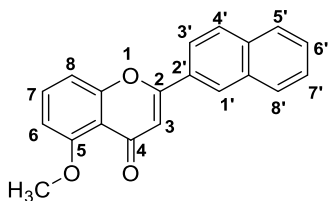
7.4 Hz, 1H, H-5' ou H-8'), 7.75 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-7), 7.72 – 7.65 (m, 2H, H-6', H-7'), 7.31 (m, 2H, H-3, H-6 ou H-8), 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-6 ou H-8).

^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 183.23 (C=O), 164.08 (C_{quat}), 159.86 (C_{quat}), 156.02 (C_{quat}), 136.06 (C-7), 134.44 (C_{quat}), 132.43 (C_{quat}), 129.13, 128.85 (C-4', C-5' ou C-8'), 128.43, 127.22 (C-6', C-7'), 127.83 (C_{quat}), 127.74 (C-1'), 127.43 (C-5' ou C-8'), 122.75 (C-3'), 111.02 (C-6 ou C-8), 110.22 (C_{quat}), 107.60 (C-8 ou C-6), 106.02 (C-3).

IR (ATR, cm^{-1}): 3068 (C-H, Ar), 1649 (C=O), 1611, 1584 (C=C, Ar), 1269 (OCH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_3$ 288.0786; Valor encontrado 288.0854.

5.52 – Síntese de 5-metoxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromen-4-ona _ 317



Suspendeu-se 1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona **307** (3.50 g; 10.93 mmol) e APTS (1.88 g; 1 eq.) em tolueno (60 mL). A mistura resultante foi aquecida a refluxo, mantendo-se o refluxo até remover toda a água. A mistura obtida foi arrefecida à temperatura ambiente e agitou durante 1 h. O sólido foi isolado por filtração, lavado com tolueno e recristalizado de etanol. Obteve-se 3.20 g (rend: 97%) do produto pretendido sob a forma de um sólido amarelo.

p.f.: 188.9 °C

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (s, 1H, OH em C-2'), 8.14 (m, 3H, H-3', H-5', H-8'), 8.03 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H-4'), 7.75 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-7), 7.66 (m, 2H,

Procedimentos

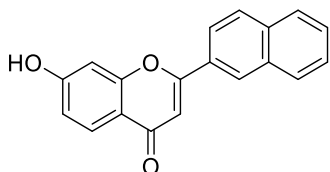
H-6', H-7'), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-6 ou H-8), 7.03 (s, 1H, H-3), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-6 ou H-8), 3.90 (s, 3H, OCH₃).

¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 176.48 (C=O), 159.98 (C-6), 159.10 (C_{quat}), 157.66 (C_{quat}), 137.65 (C_{quat}), 134.37 (C-7), 134.10 (C_{quat}), 132.51 (C_{quat}), 128.94, 128.71, 122.56 (C-3', C-5', C-8'), 127.70 (C-4'), 127.99, 127.06 (C-6', C-7'), 128.13 (C_{quat}), 126.44 (C-1'), 110.04, 107.27 (C-6, C-8), 108.80 (C-3), 56.11 (OCH₃).

IV (ATR, cm⁻¹): 3062 (C-H, Ar), 1640 (C=O), 1604, 1585 (C=C, Ar), 1214 (C-O), 1270 (OCH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado para C₂₀H₁₄O₃ 302.0943; Valor encontrado 302.1026

5.53 – Síntese de 7-Hidroxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromen-4-ona _ 318



5.53.1 – A partir da nafto-dicetona 308

Suspendeu-se 1-(2,4-di-hidroxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona **308** (4.0 g; 13.06 mmol) e APTS (2.25 g; 1.0 eq.) em tolueno (50 mL). A mistura resultante foi aquecida a refluxo, mantendo-se o refluxo até remover toda a água. A mistura obtida foi arrefecida à temperatura ambiente e agitou durante 1 h. O sólido foi isolado por filtração, lavado com tolueno e recristalizado de etanol. Obteve-se 3.56 g (rend: 95%) do produto pretendido sob a forma de um sólido amarelo claro.

Procedimentos

5.53.2 – A partir da metoxinafto-flavona 318

Preparou-se uma mistura de 7-metoxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromen-4-ona **319** (0.25 g; 0.827 mmol) em DCM (10 mL) sob atmosfera de árgon. Adicionou-se uma solução 1 M de tribrometo de boro em diclorometano (0.35 mL; 2.5 eq.). A mistura resultante agitou durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para água (50 mL) a uma temperatura entre 3 °C e 6 °C, agitando durante 15 minutos a essa temperatura. As fases foram separadas e a fase aquosa resultante foi extraída com DCM (2x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄ anidro e concentradas à secura. O resíduo obtido foi recristalizado de etanol. Obteve-se 0.217 g (rend: 91%) do produto pretendido sob a forma de um sólido amarelo alaranjado cristalino.

p.f.: 276.5 °C

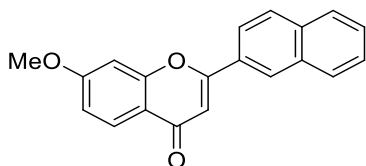
¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.80 (s, 1H, OH em C-7), 8.75 (s, 1H, H-1'), 8.18 – 8.01 (m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-8'), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-5), 7.71 – 7.58 (m, 2H, H-6', H-7'), 7.10 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-8), 7.08 (s, 1H, H-3), 6.97 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H, H-6).

¹³C RMN (101 MHz, DMSO) δ 176.40 (C=O), 162.77 (C_{quat}), 161.91 (C_{quat}), 157.63 (C_{quat}), 134.19 (C_{quat}), 132.53 (C_{quat}), 128.05 (C-6' ou C-7'), 128.71, 127.69, 127.04, 122.69 (C-3', C-4', C-5', C-8'), 128.57 (C_{quat}), 126.54 (C-1', C-5, C-6' ou C-7'), 116.22 (C_{quat}), 115.06 (C-6), 107.03 (C-3), 102.58 (C-8).

IV (ATR, cm⁻¹): 3062 (C-H, Ar), 1624 (C=O), 1534 (C=C, Ar).

Procedimentos

5.54 – Síntese de 7-metoxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromen-4-ona _ 319



Suspendeu-se 1-(2-hidroxi-4-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona **309** (2.0 g; 6.24 mmol) e APTS (1.08 g; 1.0 eq.) em tolueno (100 mL) e aqueceu-se a refluxo, mantendo-se o refluxo até remover toda a água, de seguida, foi arrefecida à temperatura ambiente e agitou durante 1 h. O sólido foi isolado por filtração, lavado com tolueno e recristalizado de etanol. Obteve-se 1.35 g (rend: 72%) do produto pretendido sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo.

p.f.: 182.1 °C

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.77 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-1'), 8.17 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H, H-3'), 8.13 – 8.01 (m, 3H, H-4', H-5', H-8'), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-5), 7.70 – 7.62 (m, 2H, H-6', H-7'), 7.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-8), 7.13 (s, 1H, H-3), 7.10 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 3.96 (s, 3H, OCH₃).

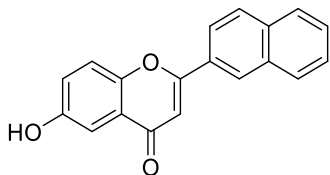
^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 176.41 (C=O), 163.91 (C_{quat}), 162.05 (C_{quat}), 157.58 (C_{quat}), 134.14 (C_{quat}), 132.51 (C_{quat}), 128.72, 127.11 (C-6', C-7'), 128.44 (C_{quat}), 128.92, 128.04, 127.71 (C-4', C-5', C-8'), 126.57 (C-1'), 126.17 (C-5), 122.65 (C-3'), 117.17 (C_{quat}), 114.78 (C-6), 107.17 (C-3), 100.91 (C-8), 56.10 (OCH₃).

IV (ATR, cm⁻¹): 3062 (C-H, Ar), 1626 (C=O), 1608, 1592 (C=C, Ar), 1204 (C-O), 1288 (OCH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado para C₂₀H₁₄O₃ 302.0943; Valor encontrado 302.1011.

Procedimentos

5.55 – Síntese de 6-Hidroxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromeno-4-ona _ 320



5.55.1 – A partir da nafto-dicetona 310

Suspendeu-se 1-(2,5-di-hidroxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona **310** (1.5 g; 4.90 mmol) e APTS (0.84 g; 1.0 eq.) em tolueno (30 mL). A mistura resultante foi aquecida a refluxo, mantendo-se o refluxo até remover toda a água. A mistura obtida foi arrefecida à temperatura ambiente e agitou 1 hora. O sólido foi isolado por filtração, lavado com tolueno e recristalizado de acetona. Obteve-se 1.0 g (rend: 71%) do produto pretendido sob a forma de um sólido acinzentado.

5.55.2 – A partir da metoxinafto-flavona 321

Preparou-se uma mistura de 6-metoxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromen-4-ona **321** (0.25 g; 0.827 mmol) em DCM (10 mL) sob atmosfera de argón. Adicionou-se uma solução 1 M de tribrometo de boro em diclorometano (0.35 mL; 2.5 eq.) e a mistura ficou sob agitação durante 16 h. Após esse tempo de agitação, a mistura reaccional foi adicionada para água (50 mL) a uma temperatura entre 3 °C e 6 °C, agitando durante 15 minutos a essa temperatura. As fases foram separadas e a fase aquosa resultante foi extraída com DCM (2x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄ anidro e concentradas à secura. O resíduo obtido foi recristalizado de etanol. Obteve-se 0.167 g (rend: 70%) do produto pretendido sob a forma de um sólido quase branco.

p.f.: 244.8 °C

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.06 (s, 1H, OH em C-6'), 8.76 (s, 1H, H-1'), 8.17 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H, H-3'), 8.12 (m, 2H, H-4', H-5' ou H-8'), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-5' ou H-8'), 7.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-8), 7.71 – 7.62 (m, 2H, H-6', H-7'), 7.37 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-5), 7.31 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H, H-7), 7.13 (s, 1H, H-3).

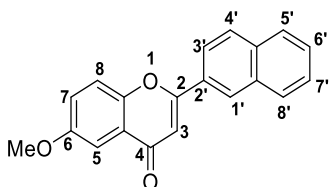
Procedimentos

^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 176.97 (C=O), 162.11 (C_{quat}), 154.90 (C_{quat}), 149.46 (C_{quat}), 134.14 (C_{quat}), 132.52 (C_{quat}), 128.98, 128.73 (C-4', C-5' ou C-8'), 128.66 (C_{quat}), 127.70 (C-5' ou C-8'), 126.67 (C-1'), 128.04, 127.10 (C-6', C-7'), 124.30 (C_{quat}), 123.12 (C-7), 122.71 (C-3'), 119.88 (C-8), 107.50 (C-5), 106.31 (C-3).

IV (ATR, cm^{-1}): 3055 (C-H, Ar), 1632 (C=O), 1577, 1472 (C=C, Ar), 1280 (OCH_3).

HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_3$ 288.0786; Valor encontrado 288.0861

5.56 – Síntese de 6-metoxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromeno-4-ona _ 321



Suspendeu-se 1-(2-hidroxi-5-metoxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona **311** (1.0 g; 3.26 mmol) e APTS (1.12 g; 2.0 eq.) em tolueno (40 mL). A mistura resultante foi aquecida a refluxo, mantendo-se o refluxo até remover toda a água. A mistura obtida foi arrefecida à temperatura ambiente e agitou durante 1 h. O sólido foi isolado por filtração, lavado com tolueno e recristalizado de etanol. Obteve-se 2.10 g (rend: 74%) do produto pretendido sob a forma de um sólido castanho-escuro.

p.f.: 218.1 °C

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.48 (s, 1H, H-1'), 8.01 – 7.87 (m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-8'), 7.62 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-5), 7.61 – 7.54 (m, 3H, H-6', H-7', H-8), 7.32 (dd, $J = 9.1, 3.1$ Hz, 1H, H-7), 6.98 (s, 1H, H-3), 3.93 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 178.35 (C=O), 163.24 (C_{quat}), 157.08 (C_{quat}), 151.22 (C_{quat}), 134.65 (C_{quat}), 132.93 (C_{quat}), 129.06, 129.02, 127.85, 122.55 (C-3', C-

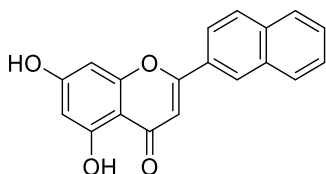
Procedimentos

4', C-5', C-8'), 128.95 (C_{quat}), 127.08, (C-1'), 124.59 (C_{quat}), 123.93 (C-7), 128.01, 126.89, 119.57 (C-6', C-7', C-8), 107.14 (C-3), 104.88 (C-5), 55.98 (OCH₃).

IV (ATR, cm⁻¹): 3003 (C-H, Ar), 1638 (C=O), 1602, 1578, 1450 (C=C, Ar), 1207 (C-O), 1276 (OCH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado para C₂₀H₁₄O₃ 302.0943; Valor encontrado 302.1017

5.57 – Síntese de 5,7-Di-hidroxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromeno-4-ona _ 322



5.57.1 – A partir da nafto-dicetona 312

Suspendeu-se 1-(naftalen-2-il)-3-(2,4,6-trihidroxifenil)propano-1,3-diona **312** (6.20 g; 19.24 mmol) e APTS (3.31 g; 1.0 eq.) em tolueno (100 mL). A mistura resultante foi aquecida a refluxo, mantendo-se o refluxo até remover toda a água. A mistura foi concentrada à securo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de acetato de etilo/heptano numa proporção de 7:3. Obteve-se 1.54 g (rend: 32%) do produto pretendido sob a forma de um sólido amarelo-torrado. O composto foi todo utilizado no estudo das reacções de glicosilação.

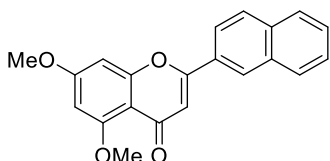
5.57.2 – A partir da metoxinafto-flavona 323

Preparou-se uma mistura de 5,7-dimetoxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromen-4-ona **322** (0.25 g; 0.752 mmol) em DCM (10 mL) sob atmosfera de argón. Adicionou-se uma solução 1 M de tribrometo de boro em diclorometano (1.28 mL; 5.0 eq.). A mistura resultante agitou durante 16 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação a mistura reaccional foi adicionada para água (50 mL) a uma temperatura entre 3 °C e 6 °C, agitando durante 15 minutos a essa temperatura. Após esse tempo de agitação as fases foram separadas e a fase aquosa

Procedimentos

resultante foi extraída com DCM (2x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob sulfato de magnésio e concentradas à secura. O resíduo obtido foi recristalizado de etanol. Obteve-se 0.043 g (rend: 19%) do produto pretendido sob a forma de um sólido amarelo.

5.58 – Síntese de 5,7-dimetoxi-2-(naftalen-2-il)-4H-cromeno-4-ona _ 323



Suspendeu-se 1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona **313** (0.5 g; 1.43 mmol) e APTS (0.246 g; 1.0 eq.) em tolueno (20 mL). A mistura resultante, foi aquecida a refluxo, mantendo-se o refluxo até remover toda a água e de seguida foi concentrada até 15 mL. A mistura foi arrefecida até a temperatura de 40 °C, adicionou-se IPA (5 mL) e agitou-se 1 h. A suspensão formada foi arrefecida à temperatura ambiente e agitou durante 1 h. O sólido foi isolado por filtração e lavado com IPA. Obteve-se 0.304 g (rend: 64%) do produto pretendido sob a forma de um sólido amarelo fluorescente.

p.f.: 190.1 °C

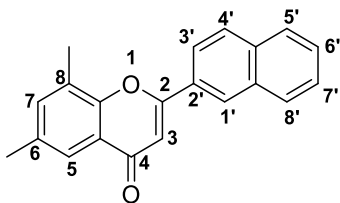
^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H, H-1'), 8.08 (m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-8'), 7.72 – 7.59 (m, 2H, H-6', H-7'), 6.96 (s, 1H, H-8), 6.94 (s, 1H, H-3), 6.55 (s, 1H, H-6), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃).

^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 175.64 (C=O), 163.81 (C_{quat}), 160.27 (C_{quat}), 159.48 (C_{quat}), 159.28 (C_{quat}), 134.02 (C_{quat}), 132.53 (C_{quat}), 128.85, 127.89, 127.70, 122.50 (C-3', C-4', C-5', C-8'), 128.16 (C_{quat}), 128.66, 127.06 (C6', C-7'), 126.16 (C-1'), 108.66, 93.37 (C-8, C-3), 108.41 (C_{quat}), 96.35 (C-6), 56.08 (OCH₃), 55.99 (OCH₃).

IV (ATR, cm⁻¹): 3079 (C-H, Ar), 1628 (C=O), 1588, 1566, 1500 (C=C, Ar), 1208 (C-O), 1274 (OCH₃).

Procedimentos

5.59 – Síntese de 6,8-dimetil-2-(naftalen-2-il)-4H-cromeno-4-ona _ 324



Dissolveu-se 1-(2-hidroxi-3,5-dimetilfenil)-3-(naftalen-2-il)propano-1,3-diona **314** (2.50 g; 7.85 mmol) e APTS (1.35 g; 1 eq.) em tolueno (50 mL). A mistura resultante foi aquecida a refluxo, mantendo-se o refluxo até remover toda a água. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e agitou durante 1 h. O sólido foi isolado por filtração, lavado com tolueno e recristalizado de etanol. Obteve-se 1.54 g (rend: 74%) do produto pretendido sob a forma de um sólido rosa velho. p.f.: 199.3 °C

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (s, 1H, H-1'), 8.19 -8.03 (m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-8'), 7.71 (s, 1H, H-5 ou H-7), 7.67 (m, 2H, H-6', H-7'), 7.56 (s, 1H, H-5 ou H-7), 7.18 (s, 1H, H-3), 2.65 (s, 3H, CH₃ em C-8), 2.42 (s, 3H, CH₃ em C-6).

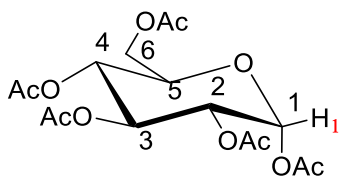
^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 177.35 (C=O), 162.04 (C_{quat}), 152.47 (C_{quat}), 136.09, 121.74 (C-5 ou C-7), 134.42 (C_{quat}), 134.18 (C_{quat}), 132.52 (C_{quat}), 129.10, 128.85, 127.70, 122.68 (C-3', C-4', C-5', C-8'), 128.78 (C_{quat}), 128.10, 127.08 (C-6', C-7'), 127.47 (C_{quat}), 126.72 (C-1'), 123.04 (C_{quat}), 107.03 (C-3), 20.46 (CH₃), 15.34 (CH₃).

IV (ATR, cm⁻¹): 3061 (C-H, Ar), 1640 (C=O), 1608, 1583, 1473 (C=C, Ar).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ Calculado para C₂₁H₁₆O₂ 300.1150; Valor encontrado 301.1234.

Procedimentos

5.60 – Síntese de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- α -D-glucopiranose _ 345

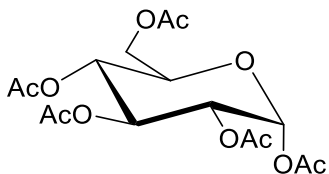


Preparou-se uma suspensão de D-glucose **344** (2.0 g; 11.10 mmol) em anidrido acético (10 mL). Adicionou-se iodo (0.14 g; 0.05 eq.) e agitou-se a mistura durante 1 h à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, observou-se a formação de uma solução castanha escura. A análise foi feita por c.c.f., usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etilo numa proporção de 1:1. A análise de c.c.f. confirmou a conversão total do produto de partida originando apenas um produto. Adicionou-se à mistura reaccional para uma solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ a 5% (40 mL), previamente arrefecida a 5 °C. A mistura foi extraída com DCM (3x 20 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de Na_2SO_3 (40 mL), seca sob MgSO_4 anidro e concentrada à secura, sob pressão reduzida. Durante a secagem observou-se a formação de um óleo amarelo viscoso que se transformou em cristais. O rendimento do composto foi quantitativo (4.33 g) obteve-se uma mistura de isómeros α : β numa proporção de 4:1 ($R_f = 0.63$).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.33 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1), 5.48 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-3), 5.14 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-4), 5.10 (dd, $J = 10.4, 3.8$ Hz, 1H, H-2), 4.27 (m, 1H, H-6a), 4.11 (m, 2H, H-5, H-6a), 2.18 (s, 3H, OCOCH_3), 2.10 (s, 3H, OCOCH_3), 2.05 (s, 3H, OCOCH_3), 2.03 (s, 3H, OCOCH_3), 2.02 (s, 3H, OCOCH_3).

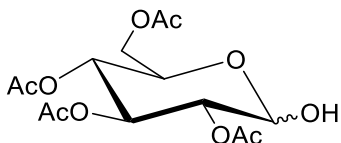
Procedimentos

5.61 – Síntese de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- α -D-glicopirranose _ 345



Preparou-se uma mistura de D-glucose **344** (20 g; 0.11 mol) em piridina (100 mL) e arrefeceu-se a mistura à temperatura de cerca de 0 °C. Adicionou-se anidrido acético (105 mL) e uma quantidade catalítica de DMAP. A mistura agitou durante 16 horas e em seguida foi adicionada para uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. A mistura resultante foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄ e concentradas à secura. Obteve-se 43.33 g (rend: ~100%) de uma mistura anomérica numa proporção de 5:1, α : β (com base na integração dos sinais no espectro de ¹H RMN), sob a forma de uma goma viscosa.

5.62 – Síntese de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-D-glicopirranose _ 346

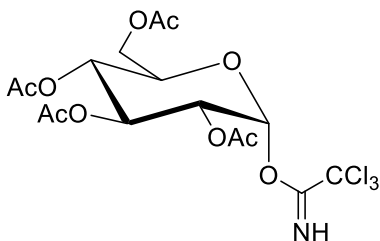


Preparou-se uma solução com 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- α -D-glicopirranose **345** (10.0 g; 25.62 mmol) em DMF (30 mL) e adicionou-se acetato de hidrazina (H₂NNHAc) (2.36 g; 1 eq.). A mistura resultante agitou durante 16 horas à temperatura ambiente. Após esse tempo de agitação, diluiu-se a mistura reaccional com EtOAc (75 mL), e lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) e água. A fase aquosa foi seca sob MgSO₄ anidro e concentrado à secura. O resíduo obtido foi purificado por cromatográfica em coluna usando como eluente uma mistura de hexano e EtOAc numa proporção de 1:1 (v:v). Obteve-se 5.47g (rend. de 61%) do produto desejado sob a forma de um óleo incolor (R_f = 0.36).

Procedimentos

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.55 (t, 1H, $J = 10$ Hz, H-3), 5.48 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-1), 5.10 (dd, 1H, $J = 10, 9,5$ Hz, H-4), 4.91 (1H, dd, $J = 3,7, 3,6$ Hz), 4.24 (m, 2H, H-5, H-6a), 4.14 (m, 1H, H-6b), 2.11-2.01 (4s, 12H, 4- OCOCH_3).

5.63 – Síntese de tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo _ 347

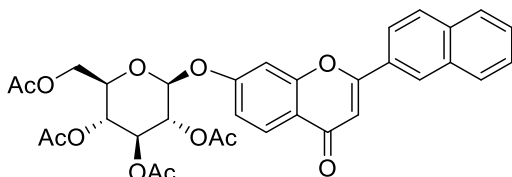


Preparou-se uma solução de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranosose **346** (2.5 g; 7.18 mmol) em DCM destilado (40 mL). Arrefeceu-se, sob atmosfera de azoto, a uma temperatura entre -5 $^{\circ}\text{C}$ e 0 $^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se tricloroacetoneitrilo (CCl_3CN) (2.88 mL; 4 eq.) e 1,8-diazobiciclo [5,4,0]undec-7-eno (DBU) (0.32 mL; 0.3 eq.). Após a reação ter terminado, concentrou-se a mistura reaccional, sob vácuo, e purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etilo numa proporção de 1:1. Obteve-se 2.46 g (rend: 70%) do composto α sob a forma de um óleo viscoso amarelado ($R_f = 0.88$).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H, NH), 6.57 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, H-1), 5.60 (t, $J = 9,8$ Hz, 1H, H-3), 5.19 (dd, $J = 10,2, 3,7$ Hz, 1H, H-2), 5.10 (dd, $J = 10,4, 3,8$ Hz, 1H, H-2), 4.28 (m, 1H, H-6a), 4.13 (m, 2H, H-5, H-6a), 2.18 – 2.00 (4s, 12 H, 4- OCOCH_3).

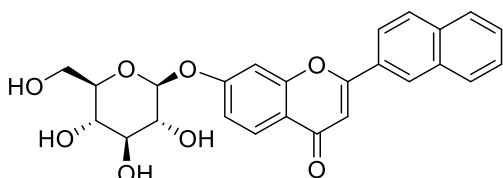
Procedimentos

5.64 – Síntese de triacetato (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-2-(acetoximetil)-6-((2-(nafalen-2-il)-4-oxo-4*H*-cromen-7-il)oxi)tetrahidro-2*H*-piran-3,4,5-triil _ 351



Preparou-se uma solução com composto **347** (0.55 g; 1.0 eq.) em CH₂Cl₂ (20 mL). Adicionou-se composto **318** (0.32 g; 1.12 mmol) e arrefeceu-se a mistura a uma temperatura entre 0 °C e -5 °C. Adicionou-se lentamente BF₃.Et₂O (0.14 ml; 1.0 eq.) e agitou-se a mistura durante 16 horas à temperatura entre 20 °C e 25 °C. Adicionou-se uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. A mistura obtida foi extraída com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas sob MgSO₄ anidro e concentradas à secura. Obteve-se uma massa viscosa ligeiramente amarela.

5.65 – Síntese de 2-(naftalen-2-il)-7-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)-4*H*-cromen-4-ona_ 352



O resíduo obtido no ensaio anterior (composto **351**), foi dissolvido em metanol (20 mL), o pH aparente da mistura foi ajustado a um valor entre 9 e 10 com uma solução de NaOMe/MeOH a 25%. A mistura obtida foi mantida sobre agitação durante 1 h. Após esse tempo de agitação, arrefeceu-se a 10 °C e neutralizou-se o pH da mistura com a adição de resina Amberlite CG50. O produto foi filtrado e purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de EtOAc/heptano numa proporção de 7:3. Obteve-se 85 mg (rend: 17%) do produto pretendido sob a forma de uma goma branca.

6 – Referências

Referências

1. Cunha, A. P.; Silva, R., *A farmacognosia nos estudos farmacêuticos*. 2005.
2. URL: <http://www.pbs.org/wgbh/nova/julian/natu-06.html> (consultada em 2013.09.15).
3. Elder, P. t., Dedication to Titus: C. Plinius Secundus to his friend Titus Vespasian. *Natural History*.
4. (a) Cohen, S. G., *Allergy Proc* **1992**, (13), 147; (b) Sakula, A., History of asthma *J. Royal Coll Phys.* **1988**, 22-36.
5. Volák, j. S., J., *Plantas medicinais*. Editorial Inquérito: Portugal, 1990.
6. Zhong, G. S.; Wan, F., *Chin. J. Med. Hist.* **1999**, 29, 178–182.
7. *Monografia Cannabis*. 2000; Vol. 12, Suplemento 2.
8. (a) Proença da Cunha, A.; Pereira da silva, A.; Roque, O. R., *Plantas e produtos vegetais em fitoterapia*. 4ª ed; (b) URL: <http://www.phombo.com/miscellaneous/wallpapers-1280x1024/700813/full/popular/> (consultado em 2014-05-24).
9. **Copyright © 2006 Sitenam.com. Template Designed by TheWebHub.com.**
10. Castiglioni, A., *A History of Medicine*. Jason Aronson: New York, NY, USA, 1985.
11. (a) Barreiro, E. J.; Bolzani, V. S., *Quim. Nova. Rio de Janeiro* **2009**, 32 (3), 679-688; (b) Barreiro, E. J., *Quim. Nova. Rio de Janeiro* **1990**, 13 (1), 29-39.
12. URL: <http://bank-banqbank.blogspot.pt/> Consultado em 2014.05.08).
13. (a) Anderson, J. E.; Chang, C. J.; McLaughlin, J. L., *J. Nat. Prod* **1988**, 51 (2), 307-308; (b) Oliveira, R. B.; Alves, R. J., *Quim. Nova* **2002**, 25 (6), 976-984.
14. Runge, F. F., *Neueste phytochemische Entdeckungen zur Begründung einer wissenschaftlichen Phytochemie [Latest phytochemical discoveries for the founding of a scientific phytochemistry]*. G. Reimer: Berlin, 1820.
15. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/File:Coffee_Flowers.JPG (Consultado em 2014.05.11).

Referências

16. Robiquet, P. J., *Louis-Gabriel Michaud, old and modern universal Biography*.
17. Merck, G., *Ann. der Chem. and Pharm.* **1848**, 66, 125–128.
18. (a) Biography of Heinrich Friedrich Georg Mein (1799-1864) (in German); (b) Heinrich Friedrich Georg Mein (1831) "Ueber die Darstellung des Atropins in weissen Kristallen" (On the preparation of atropine as white crystals). *Annalen der Pharmacie* 6 (1), 67-72.
19. URL: <http://www.ciyuanwang.com/index.php?doc-view-487> (Consultado em 2014-05-11).
20. Calixto, J. B.; Siqueira Júnior, J. M., *Gazeta Médica da Bahia* **2008**, 78 (Supl. 1), 98-106.
21. URL: <http://meddic.jp/curare> (Consultado em 2014-05-11).
22. Nicolaou, K. C. M., T. , *Molecules that changed the world: A Brief History of the Art and Science of Synthesis and its Impact Society*. Wiley VCH: Weinheim, 2008.
23. URL: http://en.wikipedia.org/wiki/File:Salix_alba_leaves.jpg (Consultado em 2014-05-11).
24. Official website of the Foundation. Stockolm, 2008. <http://nobelprize.org> (Consultado a 5 de Maio, 2008).
25. Silverstein, A. M., *Pauls's Ehrlich's receptor immunology*. Academic Press: San Diego, 2002.
26. Lloyd, N. C.; Morgan, H. W.; Nicholson, B. K.; Ronimus, R. S., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44 (6), 941-944.
27. (a) Salvarsan". Chemical & Engineering News. Consultado em 2010-02-01; (b) Heynick, F., Jews and Medicine: An Epic Saga. *Hoboken: Ktav.* **2002**, 354-355.
28. Ceiling, E. M. K.; Cannon, P. R., Pathologic effects of elixir sulphanilamide(diethylene glycol) poisoning. *JAMA*, 111 **1938**, 919.
29. Dimasi, J. A.; Hansen, R. W.; Grabowski, H. G., *J. Health Econ.* **2003**, 22, 151-185.

Referências

30. Anand, N.; Bindra, J. S.; Ranganathan, S., *Art in Organic Synthesis*. 1st ed.; Holden-Day, Inc: San Francisco, 1970.
31. Woodward, R. B., *Les Prix Nobel en 1965*. Almquist and Wiksell, International: Stockholm, 1966; p 192.
32. (a) Lima, J. S.; Reza, D. L.; Teixeira, S.; Costa, C., *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro* **2003**, 16 (4), 225-233; (b) Hamowy, R., Medical Disasters and the Growth of FDA. **February 2010**, 7 (Consultado em 2011-09-28).
33. Newman, D. J.; Cragg, G. M.; M., S. K., *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 215-234.
34. (a) Lombardino, J. G.; Lowe, J. A., *Nature Reviews Drug Discovery. London* **2004**, 3 (10), 853-862; (b) Ferreira, F. G.; Polli, M. C.; Oshima Franco, Y.; Fraceto, L. F., *Revista Eletrônica de Farmácia. Goiás* **2009**, 6 (1), 14-24; (c) Guido, R. V. C.; Andricopulo, A. D.; Oliva, G., *Revista Estudos Avançados. São Paulo* **2010**, 24 (70), 81-98.
35. Venkatesh, S.; Lipper, R. A., *J. Pharm. Sci.* **2000**, 89 (2), 145-154.
36. Thompson, L., Experimental treatments? Unapproved but not always unavailable. *FDA consumer magazine* **2000**.
37. Mathieu, M. P., *In Parexel Biopharmaceutical R&D Statistical Sourcebook 2010–2011*. 1st ed.; Waltham, MA: p 2.
38. Simões, C. M. d. O.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; Mello, J. C. P. d.; Mentz, L. A.; Petrovick, P. R., *Farmacognosia: da planta ao medicamento* 5ª ed.; Porto Alegre/ Florianópolis-SC, 2004.
39. Rates, S. M. K., *Toxicon* **2001**, 39, 603-613.
40. Ashburn, T. T.; Thor, K. B., *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2004**, 3, 673-683.
41. Gadamsetti, K. G., *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry*. Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 1999.
42. (a) Tony, Y. Z., *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2583; (b) *Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century- A Risk Based Approach; US FDA CDER report*. Department of Health and Human Services, U. S. Food and Drug Administration: Rockville, MD, 2004; (c) *Q8 Pharmaceutical Development, A draft guidance for industry*.

Referências

- U.S. Food and Drug Administration: Rockville, MD, 2005; (d) Q7A *Good Manufacturing Practice (GMP) Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients. Guidance for industry*. U.S. Food and Drug Administration (FDA): Rockville, MD, 2001; (e) Butters, M.; Catterick, D.; Craig, A.; Curzons, A.; Dale, D.; Gillmore, A.; Green, S. P.; Marziano, I.; Sherlock, J. P.; White, W., *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3002.
43. (a) Winkel-Shirley, B., *Plant Physiol.* **2001**, *126*, 485-493; (b) Dewik, P. M., *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*. 2nd ed.; John Wiley & Sons: Chichester, 2002; (c) Fernandez, S. P.; Wasowski, C.; Loscalzo, L. M.; Granger, R. E.; Johnston, G. A. R.; Paladini, A. C.; Marder, M., *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *539*, 168-176 ; (d) Heim, K. E.; Tagliaferro, A. R.; Bobliya, D. J., *J. Nutr. Biochem.* **2002**, *13*, 572-584.
44. Cushnie, T. P. T.; Lamb, A. J., *Int. J. Antimicrob. Ag.* **2005**, *26*, 343-356.
45. Rusak, G.; Gutzeit, H. O.; Ludwig-Muller, J., *Food Technol. Biotechnol.* **2002**, *40* (4), 267-273.
46. Sokoloff, B.; Chamelin, I.; Biskind, M., *Florida state Horticultural Society* **1956**, 128-131.
47. (a) Yao, L. H.; Jiang, Y. M.; Shi, J.; Tomás-Barberán, F. A.; Datta, N.; Singanusong, R.; Chen, S. S., *Plant foods for human nutrition* **2004**, *59*, 113-122; (b) Harborne, J. B., *The flavonoids*. New York: *chapman & Hall*, **1994**, 676; (c) Manthey, J. A.; Buslig, B. S., *Flavonoids in the living system*. New York *Plenum Press*, **1998**, 278; (d) Markham, K. R., *Technique of flavonoids identification*. New York academic Press: New York, 1982.
48. (a) Simões, M., *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5ª ed.; UFRGS: Rio Grande do Sul, 2003; p 1102; (b) Majewska-Wierzbicka, M.; Czczot, H., *Pol. Merkur Lekarski* **2012** *32* (187), 50-54.
49. Chandra, V.; Jasti, J.; Kaur, P.; Betzel, C.; Srinivasan, A.; Singh, T. P., *J.Mol.Biol* **2002 Jul. 5.**, *230* (2), 215-222.
50. Williams, C. A.; Grayer, R. J., *Natural products reports* **2004**, *21*, 539-573.
51. Cheyner, V.; Comte, G.; Davies, K. M.; Lattanzio, V.; Martens, S., *Plant Physiol. Biochem.* **2013**.

Referências

52. (a) Cobertt, J. R., *The biochemical mode of action of pesticides*. Academic Press: New York, 1974; (b) Shimkim, M. B.; Anderson, N. N., . *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1936**, *34*, 135-138.
53. Stobiecki, M.; Kachlicki, P., *Isolation and Identification of Flavonoids. The Science of Flavonoids* Springer Science + Business Media I.I.C.: New York, USA, 2008; p 47-70.
54. Winkel-Shirley, B., *Plant Physiol.* **2001**, *127*.
55. Chemler, J. A.; Koffas, M. A. G., *Curr. Opin. Biotechnol.* **2008**, *19*, 597-605.
56. (a) Stein, R. A.; McDonnell, D. P., *Endocr. Relat. Cancer* **2006**, *13*, S25-S32; (b) Formica, J. V.; Regelson, W., *Food. Chem. Toxicol* **1995**, *33*, 1061-1080; (c) Esaki, H.; Onozaki, H.; Kawakishi, S.; Osawa, T., *J. Agric. Food. Chem* **1996**, *44*, 696-700; (d) Terao, J.; Piskula, M.; Yao, Q., *Arch. Biochem. Biophys.* **1994**, *308*, 278-284; (e) Tzeng, S. H.; Ko, W. C.; Ko, F. N.; Teng, C. M., *Thromb. Res.* **1991**, *64*, 91-100; (f) Kaul, T. N.; Middleton, E.; Agra, P. L. J., *Med. Virol* **1985**, *15*, 71-79.
57. Crozier, A.; Jaganath, I. B.; Clifford, M. N., *Phenols, polyphenols and tanins: An overview Plant secondary metabolites: occurrence, structure and role in the human diet* Blackwell Limited: Singapore, 2006; p 1-24.
58. Peer, W. A.; Murphy, A. S., *The Science of Flavonoids. Flavonoids as signal molecules: Targets of flavonoid action*. Springer: New York, 2006; p 239-268.
59. (a) Fawe, A.; Abou-Zaid, M.; Menzies, J. G.; Belanger, R. R., *Phytopathology* **1998**, *88* (5), 396-401; (b) McNally, D. J.; Wurms, K. V.; Labbe, C.; Belanger, R. R., *Physiol. Mol. plant path.* **2003**, *63* (6), 293-303.
60. (a) Yamasaki, H.; Sakihama, Y.; Ikehara, N., *Plant Physiol.* **1997**, *115*, 1405-1412; (b) Jansen, M. A. K.; Van den Noort, R. E.; Tan, M. Y., *Plant Physiol.* **2001**, *126*, 1012-1023; (c) Michalak, A., *Polish J. of Environ. Stud.* **2006**, *15* (4), 523-530.

Referências

61. (a) Bagga, S.; Straney, D., *Physiol. Mol. Plant Path.* **2000**, *56* (2), 51-61; (b) Morandi, D.; Branzanti, B.; Gianinazzi-Pearson, V., *Agronomie* **1992**, *12* (10), 811-816.
62. (a) Shirley, B. W., *Seed Sci. Res.* **1998**, *8*, 415-422; (b) Gould, K. S.; Lister, C., *Flavonoid Functions in plants. Flavonoids.* 2006; p 397-442.
63. Kaplan, E.; Kopka, J.; Haskell, D. W., *Plant Physiol.* **2004**, *136*, 4159-4168.
64. Hernandez, I.; Alegre, L.; Munne-Bosch, S., *Tree Physiol.* **2004**, *24*, 1303-311.
65. Iwashina, T., *Biol. Sci. Space* **2003**, *17* (1), 24-44.
66. (a) Mamolos, A. P.; Kalburtji, K. L., *Significance of Allelopathy in crop rotation.* Food Products Press: Binghamton, USA, 2001; p 197-218; (b) Duke, S. O., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104* (43), 16729-16730.
67. (a) Lanot, A.; Morris, P., *Elicitation of isoflavan phytoalexins.* Springer, the Netherlands, 2005; p 355-361; (b) Vergas, F. D.; Lopez, O. P., *Natural colourants for food and nutraceutical uses.* CRC press: USA, 2003; p 93-109.
68. (a) Buer, C. S.; Imin, N.; Djordjevic, M. A., *J. Integrative Plant Biol.* **2010**, *52* (1), 98-111; (b) Griesbach, R. J., *Plant Breed. Rev.* **2005**, (25), 89-114; (c) Pietra, P. G., *J. Nat. Prod.* **2000**, *63* (7), 1035-1042.
69. Farmakalidis, E.; Murphy, P. A., *Food Chem. Toxicol.* **1984**, *22*, 237-239.
70. Parniske, M.; Ahlborn, B.; Werner, D., *J. Bacteriol.* **1991**, *173*, 3432-3439.
71. Rump, A. F.; Schussler, M.; Acar, D.; Cordes, A.; Ratke, R.; Theisohn, M.; Rosen, R.; Klaus, W.; Fricke, U., *Gen. Pharmacol.* **1995**, *26*, 603-611.
72. (a) Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6315; (b) Williams, R. J.; Spencer, J. P. E.; Rice-Evans, C., *Free Radical Biol. Med.* **2004**, *36*, 838-849; (c) Murray, M. T., Quercetin: Nature's antihistamine *Better Nutrition* **1998**; (d) Tsuchiya, H., *Food Chem.* **2010**, *120*, 1089-1096; (e) Chebil, L.; Humeau, C.; Falcimaigne, A.; Engasser, J.; Ghoul, M., *Process Biochem.* **2006**, *41*, 2237-2251.
73. Di Carlo, G., *J. Pharm. Pharmacol.* **1993**, *45*, 1054-1059.

Referências

74. Berg, P. A.; Daniel, P. T., *Plant flavonoids in biology and medicine II: Progress in clinical and biological research*. Alan R. Liss: New York, 1998; p 157-171.
75. Chaudry, P. S., *Biochem. Pharmacol.* **1983**, 32 (7), 1195-1198.
76. Moncada, S.; Palmer, R. M. J.; Higgs, E. A., *Pharmacol. Rev.* **1991**, 43, 109-142.
77. (a) Packer, L.; Hiramatsu, M.; Yoshikawa, T., *Antioxidant food supplements in human health*. Academic Press: Orlando, 1999; p 511; (b) Rice-Evans, C. A.; Miller, N. J.; Paganga, G., *Free Radical Biol. Med.* **1996**, 20, 933-956; (c) Balasundram, N.; Sundram, K.; Samman, S., *Food Chem.* **2006**, 99, 191-203.
78. Kostanecki, S. V.; Tambor, J., *Chem Ber.* **1899**, 32, 1921.
79. Ballesteros, J. F.; J., S.; Ubeda, A.; Miranda, M. A.; Iborra, S.; Paya, T. M.; Alcaraz, M. J., *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2794-2797.
80. Harborne, J. B., *Biochem. Syst. Ecol.* **1999b**, 27, 335-368.
81. (a) Orlikova, B.; Tasdemir, D.; Golais, F.; Dicato, M.; Diederich, M., *Genes Nutr.* **2011**, 6, 125-147; (b) Di Carlo, G.; Mascolo, N.; Izzo, A. A.; Capasso, F., *Life Sci.* **1999**, 65, 337-353.
82. Veitch, N. C.; Grayer, R. J., *Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications*. 2006.
83. Geiger, W. B.; Conn, J. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 112.
84. Prasad, Y. R.; Ravi Kumar, P.; Asha Deepthi, C.; Venkata Ramana, M., *Asian J. Chem.* **2007**, 19, 4799.
85. Karthikeyan, M. S.; Shivarama, B. H.; Suchetha Kumari, N., *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 30.
86. Rao, N. R.; Rao, G. S.; Mukkanti, P., *The Pharma Review* **2004**, 117.
87. Tsukiyama, R. I.; Katsura, H.; Tokuriki, N.; Kobayashi, M., *Antimicrobial Agents Chemother.* **2002**, 46, 1226.
88. Machodo, T. B.; Leal, I. C. R.; Kuster, R. M.; Amaral, A. C. F.; Santos, K. R. N., *Phytother. Res.* **2005**, 19, 519.

Referências

89. Okunade, A. L.; Hufford, D. C.; Clark, A. L.; Lentz, D., *Phytother. Res.* **1997**, *11*, 142.
90. Boeck, P.; Leal, P. C.; Yunes, R. A.; Zacchino, S., *Arch. Pharm.* **2005**, *338*, 87.
91. Stevens, J. F.; Ivancic, M.; Hsu, V. L.; Deinzer, M. L., *Phytochemistry* **1997**, *44*, 1575-1585.
92. Sohly, H. N. E.; Joshi, A. S.; Nimrod, A. C.; Clark, A. M., *Planta Med.* **2001**, *67*, 87.
93. Stevaz, L.; Tapia, S. N.; Lopez, R. L. E.; Furlan, E.; Petenatti, R.; Zacchino, S. A., *J. Agric. Food Chem.* **2004**, *52*, 3297.
94. Tsuchiya, H.; Sato, M.; Akagiri, M.; Takagi, N.; Tanaka, T.; Linuma, M., *Japan Pharmazie* **1994**, *49*, 756.
95. Dominguez, J. N.; Leon, C.; Rodrigues, J.; Rosenthal, P., *Farmaco* **2005**, *60*, 307.
96. Liu, R.; Kenyon, G. L.; Cohen, F. E.; Chen, X.; Gong, B.; Dominguez, J. N.; Davidson, E.; Kurzban, G.; Miller, R. E.; Nuzum, E. O., *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 5031.
97. Dominguez, J. N.; Leon, C.; Rodrigues, J.; Rosenthal, P. J., *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3654.
98. Wu, X.; Wilairat, P.; Go, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2299.
99. Xiu, H. X.; Wan, M.; Dong, H.; But, P.; Foo, L. Y., *Biol. Pharm. Bull.* **2000**, *23*, 1072.
100. Nakagawa, G.; Lee, K., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8263.
101. Nielsen, S. F.; Chen, M.; Theander, T. G.; Kharazmi, A.; Christensen, S. B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 449.
102. Hermoso, A.; Jimenez, I. A.; Mamani, Z. A.; Bazzocchi, I. L.; Valladares, B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *11*, 3975.
103. Zhai, L.; Blom, M.; Theander, J.; Christensen, T. G.; Kharazmi, A., *J. Antimicrob.* **1999**, *43*, 793.
104. Santos, E. C. T.; Moreira, D. L.; Kaplan, M. A. C.; Meirelles, M. N.; Bergmann, B. R., *J. Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, *43*, 1234.

Referências

105. Kumar, P. M. S.; Rani, S. K. G.; Mukesh, D., *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 44.
106. Lin, Y. M.; Zhou, Y.; Flavin, M. T.; Zhou, L. M.; Nie, W.; Chen, F. C., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *10*, 2795.
107. Kumar, P. M. S.; Sreenivasan, S. P.; Kumar, V.; Mukesh, D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1695.
108. Sato, T.; Taguchi, T.; Umezawa, I.; Inoue, T.; Kawasaki, N., *PCT Int. Appl.* **2000**, 29.
109. Yi, X.; Zheng, Y.; Kenneth, F. W.; Yuka, N. K., H. L. , *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 699.
110. Lawrence, N. J.; Mc Gown, A. T.; Ducki, S.; Hadfield, J. A., *Anticancer Drug Des.* **2000**, *15*, 135.
111. Bombardelli, E.; Valenti, P., *PCT Int. Appl.* **1998**, 18.
112. Cunha, G. M.; Fontenele, B.; De Souza, F. C.; Silveira, E. R.; Nogueira, N. A. P.; Costa Lotufo, L. V., *Phytotherap. Res.* **2003**, *17*, 155.
113. Shen, J. W.; Cheng, T. L.; Lo, T. T.; Jing, R. W.; Horng, H. K.; Jih, P. W.; Chun, N. L., *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, , 103.
114. Ito, Y.; Miyake, Y.; Okada, K., *PCT Int. Appl.* **2007**, 44.
115. Herencia, F.; Ferrandiz, M. L.; Ubeda, A.; Dominguez, J. N.; Charris, J. E.; Lobo, G. M.; Alcaraz, M. J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1169.
116. Zhao, F.; Nozawa, H.; Daikonnya, A.; Kondo, K.; Kitanaka, S., *Biol. Pharm. Bull.* **2003**, *26*, 61.
117. Hasan, S. A.; Elias, A. N.; Jwaied, A. H.; Khuodaer, A. R.; Hussain, S. A., *Int. J. Pharm. Pharm. Sci, Vol* **2012**, *4* (Suppl 5), 430-434.
118. Re, R.; Pellergrini, N.; Proteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice, E. C., *Free Rad. Biol. Med.* **1999**, *26*, 1231.
119. Miranda, C. L.; Aponso, G. L. M.; Stevens, J. F.; Deinzer, M. L.; Buhler, D. R., *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 3876.
120. Satyanarayana, M.; Priti, T.; Tripathi, B. K.; Srivastava, A. K.; Pratap, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 883.

Referências

121. Barford, L.; Kemp, H.; Hansen, M.; Kharazmi, A., *Int. Immunopharmacol* **2002**, *2*, 545.
122. Viana, G. S.; Bandeira, M. A.; Mantos, F. J., *Phytomedicine* **2003**, *10*, 189.
123. (a) Ducki, S.; Forrest, R.; Hadfield, J. A.; Kendall, A.; Lawrence, N. J.; McGown, A. T.; Rennison, D., *Bioorg. Med. Chem* **1998**, *8*, 1051; (b) Satomi, Y., *Ind. J. Cancer* **1994**, *120*, 208071.
124. (a) Benavente-Garcia, O.; Castillo, J., *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 6185; (b) Binder, D.; Noe, C. R.; Holzer, W.; Rosenwirth, B., *Arch. Pharm.* **1985**, *318*, 48.
125. Marmo, E.; Caputti, A.; Cataldi, S., *Chem. Abstr.* **1953**, *19*, 13501.
126. Tashio pharmaceutical Ltd.; *Chem. Abstr.*, 1984, 101, 54722j.
127. Kyogoku, K.; Hatayama, K.; Yokamori, S.; Seki, T.; Tanaka, I., *Agric. Biol. Chem.* **1975**, *39* (1), 133-138.
128. Konturek, S. J.; Mrzozowski, T.; Drozdowicz, D.; Pawlik, W.; Sendur, R., Gastroprotective and ulcer healing effects of solon, a synthetic flavonoid derivative of sophoradin. *Hepatogastroenterology* **August 1987**, *34* (4), 164-170.
129. Davies, K. M.; Schwinn, K. E., *Molecular biology and biotechnology of flavonoid biosynthesis. In: Andersen, Ø.M.; Markham, K.R.: Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications.* Taylor & Francis Group, CRC Press: New York, 2006.
130. Hollman, P. C. H.; Arts, I. C. W., *J. Sci. Food Agric.* **15 May 2000**, *80* (7), 1081-1093.
131. Orzechowski, A.; Osteaszewski, P.; Jank, M.; Berwid, S. J., *Reprod. Nutr.Dev.* **2002**, *42*, 461-477.
132. Harborne, J. B., *Recent advances in chemical ecology. Natural Product Reports.* 1999a; Vol. 16, p 509-523.
133. URL: http://www.myheirloomseeds.com/heirloom_khella.htm.
134. Joule, J. A.; Smith, G. F., *Heterocyclic Chemistry.* 2nd ed.; (UK): Wokigham, 1987.
135. Barberán, F. A. T.; Gil, M. I.; Tomás, F.; Ferreres, F.; Arques, A., *J. Nat. Prod* **1985**, *48* (5), 859-860.

Referências

136. URL: <http://www.fleurs-des-montagnes.net>.
137. IZZO, A.; Capasso, F.; Grandolini, G., *Fitoterapia: Impiego razionale delle droghe vegetali*. Springer: Itália, 2006.
138. Lyseng-Williamson, K. A.; Perry, C. M., *Drugs* **2003**, 63 (1), 71-100.
139. (a) *The Merck Index; An Encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals*. Tenth ed.; Merck & CO., Inc.: Rahway, N.J., U.S.A., 1983; (b) Brenner, G. M., *Pharmacology*. W.B. Saunders Company: Philadelphia, PA, 2000; (c) Association, C. P., *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*. 25th ed.; Webcom: Toronto, ON, 2000; (d) *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health. Flavoxate*. PubMed Health.
140. Aherne, S. A.; O'Brien, N. M., *Nutrition* **2002**, 18, , 75-81.
141. Valant-Vetschera, K. M.; Wollenweber, E., *Diversification of exudate profiles in Artemisia (Anthemideae)*. Abstract in: *Book of Abstracts to "The International Compositae Alliance (TICA-Deep Achene)*. Barcelona July, 2006; Vol. 66.
142. Martens, S.; Mithofer, A., *Phytochemistry* **2005**, 66 2399-2407.
143. Sriram, P. G.; Subramanian, S., *International journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* **2011**, 6, 68-74.
144. Harborne, J. B., *The flavonoids*. Chapman and Hall: London, 1975.
145. (a) Kohler, E. P.; Chandwell, H. M., *Org. Synth. Coll.* **1922**, 2, 1; (b) Schraufstalter, E.; Deutsch, S., *Chem Ber.* **1948**, 81, 489; (c) Smith, H. E.; Paulson, M. C., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76 4486; (d) Obara, H.; Onodera, J.; Kurihara, Y., *Bull. Chem. Soc. Japan* **1971**, 44, , 289; (e) Kurth, E. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68 697; (f) Gaissman, T. A.; Clinton, R. O., *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 697; (g) Martin, G. J.; Beler; J. M.; Avakian, S.; U. S. Patent , 2, 769, 817 (1956).
146. Go, M. L.; Wu, X.; Liu, X. L., *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 485-499.
147. Raval, A. A.; Shah, N. M., *J. Sci. Res. India* **1962**, 21 (B), 234.
148. Kuroda, C.; Matsukuma, T., *C. A.* 26, 2442.
149. Szell; Sipos, *Ann. der Chem. and Pharm.* **1961**, 64 (1), 113
150. Russel, J. A.; Todd, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 2651.

Referências

151. Lyle, R. E.; Paradis, L. P., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6667.
152. Maratheey, M. G., *J. Uni. Poona* **1952**, 1-19.
153. Reichel, L., *Nalanxllissenchaften* **1944**, *33*, 215.
154. Jadhav, G. V.; Kulkami, V. G., *Curr. Sci. (India)* **1951**, *20*, 42.
155. Breslow, D. S.; Hauser, C. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2385.
156. Guthrit, J. L.; Rabjohn, N., *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 176.
157. Gilman, H.; Nelson, J. P., *Rec. Trav. Chem.* **1936**, *55*, 518.
158. Bianco, A.; Cavarischia, C.; Farina, A.; Guiso, M.; Marra, C., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9107-9109.
159. Li, J. T.; Yang, W. Z.; Wang, S. X.; Li, S. H.; Li, T. S., *Ultrason. Sonochem.* **2002 Oct**, *9* (5), 237-239.
160. Loupy, A., *Microwave in Organic Synthesis*. Wiley-VCH:: New York, 2003.
161. Reddy, G. V.; Maitraie, D.; Narsaiah, B.; Y., R.; Shanthan Rao, P., *Synthetic Commun.* **2001**, *31* (18), 2881-2884.
162. (a) Ito, F.; Iwasaki, M.; Watanabe, T.; Ishikawa, T.; Higuchi, Y., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 674-681; (b) Selepe, M. A.; Drewes, S. E.; van Heerden, F. R., *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1680-1685; (c) Zheng, S. Y.; Shen, Z. W., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2883-2887; (d) Wei, G.; Yu, B., *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3156-3163.
163. (a) Matin, A.; Gavande, N.; Kim, M. S.; Yang, N. X.; Salam, N. K.; Hanrahan, J. R.; Roubin, R. H., *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6835-6850; (b) Mihigo, S. O.; Mammo, W.; Bezabih, M.; Andrae-Marobela, K.; Abegaz, B. M., *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, , 2464-2473; (c) Pierson, J. T.; Dumetre, A.; Hutter, S.; Delmas, F.; Laget, M.; Finet, J. P.; Azas, N.; Combes, S., *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 864-869; (d) Combes, S.; Barbier, P.; Douillard, S.; McLeer-Florin, A.; Bourgarel-Rey, V.; Pierson, J. T.; Fedorov, A. Y.; Finet, J. P.; Boutonnat, J.; Peyrot, V., *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3153-3162; (e) Ganina, O. G.; Daras, E.; Bourgarel-Rey, V.; Peyrot, V.; Andresyuk, A. N.; Finet, J. P.; Fedorov, A. Y.; Beletskaya, I. P.; Combes, S., *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8806-8812; (f) Bailly, C.; Bal, C.; Barbier, P.; Combes, S.; Finet, J. P.; Hildebrand, M. P.; Peyrot, V.; Wattez, N., *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5437-5444.

Referências

164. (a) Felpin, F. X., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8575-8578; (b) Felpin, F. X.; Lory, C.; Sow, H.; Acherar, S., *Tetrahedron Lett.* **2007**, *63*, 3010-3016.
165. Eddarir, S.; Cotelle, N.; Bakkour, Y.; Rolando, C., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5359-5363.
166. Haddach, M.; McCarthy, J. R., *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3109-3112.
167. Al-Masum, M.; Ng, E.; Wai, M. C., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1008-1010.
168. Xin, B. W., *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2826-2837.
169. Kantam, M. L.; Prakash, B. V.; Reddy, C. V., *Synthetic Commun.* **2005**, *35* (14), 1971-1978.
170. Basaif, S. A.; Sobahi, T. R., *JKAU: Science* **2005**, *17*, 107-116.
171. Allan, J.; Robinson, R., *J. Chem. Soc.* **1924**, *125*, 2192-2195.
172. (a) Baker, W., *J. Chem. Soc.* **1933**, 1381-1389; (b) Mahal, H. S.; Venkataraman, K., *J. Chem. Soc.* **1934**, 1767-1769.
173. (a) Auwers, K.; Müller, K., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 4233-4241; (b) Auwers, K.; Pohl, P., *Liebigs Ann. Chem.* **1914**, *405*, 243-294; (c) Auwers, K.; Pohl, P., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 85-90; (d) Auwers, K., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1916**, *49*, 809-819; (e) Auwers, K.; Auffenberg, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, *52*, 92-113.
174. (a) Kostanecki, S.; Robinson, R., *Chem. Ber.* **1899**, *32*, 326-335; (b) Dyke, S. F.; Ollis, W. D.; Sainsbury, M., *J. Org. Chem* **1961**, *26*, 2453.
175. Seshadri, T. R., *In The Chemistry of Flavonoid Compounds*. Geissman, T. A.: 1962.
176. Dunne, A. T. M.; Gowan, J. E.; Keane, J.; O'Kelly, B. M.; O'Sullivan, D.; Roche, M. M.; Ryan, P. M.; Wheeler, T. S., *J. Chem. Soc.* **1950**, 1252-1259.
177. Wheeler, T. S., *Flavone. Organic Synthesis*. Wiley: New York, 1963; Vol. VI
178. Ares, J. J.; Outt, P. E.; Kakodkar, S. V.; Buss, R. C.; Geiger, J. C., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7903-7905.
179. (a) Cushman, M.; Nagarathnam, D., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *47*, 5071-5076; (b) Cushman, M.; Nagarathnam, D.; Geahlen, R. L., *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1345-1352.

Referências

180. Müller, E.; Kálai, T.; Jekő, J.; Hideg, K., *Synthesis* **2000**, 10, 1415-1420.
181. Bois, F.; Beney, F.; Mariotte, A. M.; Boumendjel, A., *Synlett.* **1999**, 9, 1480-1482.
182. Hauteville, M.; Gaillard, P.; Kaouadji, M.; Duclos, M. P., *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1217-1222.
183. Kalinin, A. V.; Da Silva, A. J. M.; Lopes, C. C.; Lopes, R. S.; Snieckus, V., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (28), 4995-4998.
184. Sangawan, N. K.; Varma, B. S.; Dhindsa, K. S., *Chem. Ind. (London)* **1984** 271.
185. Sanicanin, Z.; Tabakovic, I., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27 407.
186. Ali, S. M.; Iqbal, J.; Ilyas, M. J., *Chem. Res. (S)* **1984**, 236.
187. (a) Chen, H. Y.; Dykstra, K. D.; Birzin, E. T.; Frisch, K.; Chan, W.; Yang, Y. T.; Mosley, R. T.; DiNinno, F.; Rohrer, S. P.; Schaer, J. M.; Hammond, M. L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004** 14, 1417; (b) Choudary, B. M.; Ranganath, K. V. S.; Yadav, J.; Kantam, M. L., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1369.
188. Riva, C.; DeToma, C.; Donadd, L.; Boi, C.; Pennini, R.; Motta, G.; Leonardi, A., *Synthesis* **1997**, 195.
189. (a) Ganguly, A. K.; Kaur, S.; Mahata, P. K.; Biswas, D.; Pramanik, B. N.; Chan, T. M., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4119; (b) Ganguly, A. K.; Mahata, P. K.; Biswas, D., *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1347.
190. (a) Ganguly, A. K.; Kaur, S.; Mahata, P. K.; Biswas, D.; Pramanik, B. N.; Chan, T. M., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4119-4121; (b) Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Almeida, L. M. P. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Elguero, J., *Eur. J. Org.Chem.* **2002**, 3807-3815.
191. Okombi, S.; Schmidt, J.; Mariotte, A. M.; Perrier, E.; Boumendjel, A., *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 1460-1462.
192. Gothelf, K.; Thomsen, I.; Torssell, K. B. G., *Acta Chem. Scand.* **1992**, 46, 494-495.
193. (a) Hercouet, A.; LeCorre, M.; LeFloc'h, Y., *Synthesis* **1982**, 597-598; (b) LeFloc'h, Y.; LeFeuvre, M., *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2751-2752.

Referências

194. Su, W. K.; Zhu, X. Y.; Li, Z. H., College of pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Zhejiang Key Laboratory of Pharmaceutical Engineering, Hangzhou, P. R. China. **2009**, 69-73.
195. Eckert, H.; Forster, B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26 (9), 894-895.
196. Hoshino, Y.; Takino, N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 1919.
197. Nishinaga, A.; Ando, H.; Maruyama, K.; Mashino, T., *Synthesis* **1982**, 839.
198. Zubaidha, P. K.; Hashmi, A. M.; Bhosale, R. S., *Heterocyclic Commun.* **2005**, 11, 9100.
199. Garg, S.; Ishar, M. P. S.; Sarin, R.; Gandhi, R. P., *Indian J. Chem. Soc.* **1994** 33 B 1123.
200. Jung, J. C.; Min, J. P.; Park, O. S., *Synth. Commun.* **2001**, 31, 1837.
201. Verma, R. S.; Saini, R. K.; Kumar, D., *J. Chem. Res. (S)* **1998**, 348.
202. Kumar, P. E.; Prashad, K. J. R., *Indian J. Chem.* **1999**, 38B, 1277.
203. Tsukayama, M.; Kawamura, Y.; Ishizuka, T.; Hayas, S.; Torii, F., *Heterocycles* **2003**, 60, 2775.
204. Gharib, A.; Jahangir, M.; Roshani, M.; Scheeren, J. W., *Bulgarian Chem. Commun.* **2010**, 42 (2), 210-216.
205. Sarda, S. R.; Pathan, M. Y.; Paiké, V. V.; Pachmase, P. R.; Jadhav, W. N.; Pawar, R. P., *Arkivoc.* **2006**, 43-48.
206. (a) Mughal, E. U.; Hussain, M. A.; Hassan, A.; Sadiq, A.; Riaz, M.; Malik, S.; Hussain, S.; Choudhary, M. I., *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4704; (b) Banerji, A.; Goomer, N. C., *Synthesis* **1980**, 874.
207. Lee, J. L.; Son, S.; Jung, M. G., *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, 26 1461.
208. Kucukislamoglu, M.; Nebioglu, M.; Zengin, M.; Arslan, M.; Yayli, N., *J. Chem. Res. (S)* **2005**, 506.
209. Bennardi, D. O.; Romanelli, J. C.; Autino, J. C.; Pizzio, L. R., *Appl. Catal. A.: Gen* **2007**, 342 62.
210. Garg, S.; Ishar, M. P. S.; Sarin, R.; Gandhi, R. P., *Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1994**, 33 B, 1123.
211. Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R., *Tetrahedron Lett.* **2005** 46 6315.

Referências

212. Liang, B.; Huang, M.; You, Z.; Xiong, Z.; Lu, K.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6097.
213. Emilwicz, T.; Von Kostanecki, S., *Chem. Ber.* **1898**, *31*, 696-705.
214. (a) Algar, J.; Flynn, J. P., *Proc. R. Ir. Acad., sect B* **1934**, *42*, 1-8; (b) Oyamada, T. J., *Chem. Soc. Jpn.* **1934**, *55*, 1256-1261.
215. (a) Geissman, T. A.; Clinton, O., *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68* (4), 697-700; (b) Furlong, J. J. P.; Nudelman, N. S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans II* **1985**, 633-639.
216. Sangwan, N. K.; Varma, B. S.; Dhindsa, K. S., *Chem. Ind.* **1984**, *6*, 271-272.
217. Matsushima, R.; Kageyama, H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans II* **1985**, 743-748.
218. Kashara, A.; Izumi, T.; Oshima, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47* (10), 2526-2528.
219. Maki, Y.; Shinamada, K.; Sako, M.; Hirota, K., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *44* (11), 3187-3194.
220. (a) Harris, K. M.; L., C. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (25), 6734-6741; (b) Saničanin, Z.; Tabaković, I., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27* (3), 407-408.
221. Ali, S. M.; Iqbal, J.; Ilyas, M., *J. Chem. Res. (S)* **1984**, 256.
222. (a) Hercouet, A.; Corre, M. L., *Synthesis* **1982**, 597; (b) Flooch, Y. L.; Lefeuvre, M., *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2755; (c) Bose, P. K.; Chakrabarti, P.; Sanyal, A. K., *J. Indian Chem. Soc.* **1971**, *48*, 1163.
223. De la Torre, M. D. L.; L., M. G.; Pirri, G.; Tome, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleira, J. A. S., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1689.
224. Makrandi, J. K.; Seema, *Chem. Ind.* **1989** 607.
225. Imafuku, K.; Hond, M.; Mcomie, J. F. W., *Synthesis* **1987**, 199.
226. Hans, N.; Grover, S. K., *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1021.
227. Mallik, U. K.; Saha, M. M.; Mallik, A. K., *Indian J. Chem., Sect B* **1989**, *28*, 970.
228. Gobbi, S.; Rampa, A.; Bisi, A.; Belluti, F.; Piazzzi, L.; Valenl, P.; Caputo, A.; A., Z.; Carrara, M., *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3662.

Referências

229. De la Torre, M. D. L.; Marcorin, G. L.; Pirri, G.; Tome, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S., *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1689.
230. Zwaagstra, M. E.; Timmerman, H.; Van de Stolpe, A. C.; De Kanter, F. J. J.; Tamura, M.; Wada, Y.; Zhang, M. Q., *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1428.
231. Akama, T.; Shida, Y.; Sugaya, T.; Ishida, H.; Gomi, K.; Kasai, M., *J. Med. Chem.* **1996** *39*, 3461.
232. Pfister, J. R.; Wymann, W. E.; Schuler, M. E.; Roszkowski, A. P., *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 335.
233. Jung, S. H.; Cho, S. H.; Dang, T. H.; Lee, J. H.; Ju, J. H.; Kim, M. K.; Lee, S. H.; Ryu, J. C.; Kim, Y., *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 537. .
234. Hideyoshi; M.; Eizo, T.; Mitsuru, S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, , 835.
235. Jayapal, M. R.; Prasad, K. S.; Sreedhar, N. Y., *International Journal of Pharma and BioScience.* **2012**, *1* (4), 361-366.
236. Kulkarni, P. S.; Kondhare, D. D.; Varala, R.; Zubaidha, P. K., *J. Serb. Chem. Soc.* **2012**.
237. Rokade, Y. B.; Sayyed, R. Z.; Rasayan, *J. Chem.* **2009**, *2* (4), 972-980.
238. Murashige, R.; Hayashi, Y.; Ohmori, S.; Torii, A.; Aizu, Y.; Muto, Y.; Oda, Y.; Murai, Y.; Hashimoto, M., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *67* (3), 641 - 649.
239. (a) Genotoxic impurities, Strategies for identification and control; A John Wiley& Sons, Inc., Publication; (b) Kojima, S. ICH, Guideline for residual Solvents Q3C, 16 July 1997.
240. Naeimi, H.; Moradi, L., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78* (2), 284 - 287.
241. (a) Fries, K.; Finck, G., *Chem. Ber.* **1908**, *41* (3), 4271-4284; (b) Fries, K.; Pfaffendorf, W., Über ein Kondensationsprodukt des Cumaranon und seine Umwandlung in Oxindirubin". *Chemische Berichte.* **1910**, *43* (1), 212-219; (c) March, J., *Advanced Organic Chemistry; 3rd Ed.* John Wiley & Sons: Chichester, 1985; (d) Blatt, A. H., *Org. React.* **1942** 1.
242. (a) Sainsbury, M., *Aromatic Chemistry.* Oxford Chemistry Primers: Oxford University Press., 1992; (b) Kürti, L.; Czakó, B., *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanisms.* Elsevier Academic Press.: 2005.

Referências

243. Birnbaum, L. S.; Powell, G., *J. Org. Chem.* **1939**, *4*, 139-141.
244. (a) Ares, J. J.; Outt, P. E.; Kakodkar, S. V.; Buss, R. C.; Geiger, J. C., *J. Org. Chem.* **1993** *58* (7903-7905); (b) Adams, C. J.; Main, L., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *47*, 4959-4978; (c) Nakazawa, K., *Chem. Pharm. Bull.* **1962**, *10* 1032-1038.
245. Dimethyl Sulfate CAS No. 77-78-1". 12th Report on Carcinogens (RoC). US Department of Health and Human Services. 2011.
246. Rippey, J. C. R.; Stallwood, M. I., *Emergency Medicine Journal* **2005**, *22* (12), 878-879.
247. Fieser, L. F.; Fieser, M., *Reagents for Organic Synthesis*. John Wiley & Sons.: 1967.
248. Chu, H.-W.; Wu, H.-T.; Lee, Y.-J., *Tetrahedron* **2004**, *60* (11), 2647-2655.
249. Abe, T., (Kumiai Chemical Industry Co. Ltd.) Patent EP 1439169 A1, Sept 28, 2002.
250. Bates, H. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104* (9), 2490 - 2493.
251. Botting, N. P.; Chen, L.; Oldfield, M. F., *Tetrahedron*, **2004**, *60* (8), 1887 - 1893.
252. El-Houssini; Fadda, *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, *67* (11), 915 - 917.
253. Hirowatari, N.; Furuya, Y., (Mitsui Petrochemical Industries, Co. Ltd.) Patent EP0331422 A2, Mar 2, 1988.
254. Teasdale, A.; *Genotoxic impurities, Strategies for identification and control; WileySons, Inc. Publication, 2010*, .
255. Hirowatari, N.; Furuya, Y., (Mitsui Petrochemical Industries, Ltd.) EP Patent 0, 331, 422 A3, 1991.
256. (a) Russel, A.; Frye, J. R., *Org. Synth. Coll.* **1955**, *3*, 281; (b) Russel, A.; Frye, J. R., *Org. Synth. Coll.* **1941**, *21*, 22.
257. Guare-Cruz, F.; Moreira, L. M.; David, J. M.; Guedes, M. L. S.; Chavez, J. P., *Phytochemistry* **1998** *47* (7), 1363-1366.
258. (a) Cartwright, G. A.; McNab, H., *J. Chem. Res. (S)* **1997**, 296-297; (b) Black, M.; Cadogan, J. I. G.; Cartwright, G. A.; McNab, H.; MacPherson, A. D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 959-960.
259. Johnson, J. R., *Org. React.* **1942**, *1*, 120.

Referências

260. Woods, L. L.; Sapp, J. A., *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3703-3705.
261. (a) Torviso, R.; Mansilla, D.; Beliz_an, A.; Alesso, E.; Moltrasio, G.; V_azquez, P.; Pizzio, L.; Blanco, M.; Cres, C., *Appl. Catal. A* **2008**, *339*, 53-60; (b) John, E.; Israelstam, S., *J. Org. Chem.* **1961**, *26* 240-242; (c) Calvino-Casilda, V.; Banares, M.; LozanoDiz, E., *Catal. Today* **2010**, *155*, 279-281.
262. (a) Sethna, S. M.; Shah, N. M., *Chem. Rev.* **1945**, *36*, 1-62; (b) Guo, X.; Yu, R.; Li, H.; Li, Z. J., *Am. Chem. Soc.* *2009* (131), 17387-17393.
263. Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G., *J. Chem. Theor. Comp.* **2006**, *2*, 364-382.
264. Daru, J.; Stirling, A., *J. Org. Chem* **2011**, *76*, 8749-8755.
265. Panetta, A.; Rapoport, H., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 946-950.
266. Woods, L. L.; Sapp, J., *J. Org. Chem.* **1962** *27* (3), 3703-3705.
267. Shah, V. R.; Bose, J. L.; Shah, R. C., *J. Org. Chem.* **1960**, *25* (1), 677-678.
268. Smith, M. B., *Org. Synth.* **1994**, 1349.
269. Hoefnagel, A. J.; Gunnewegh, E. A.; Downing, R. S.; Van Bekkum, H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, , 225.
270. (a) Nahar, L.; Russell, W. R.; Middleton, M.; Shoeb, M.; Sarker, S. D., *Acta Pharm.* **2005**, *55*, 187-193; (b) Taylor, F., Group, 2011. Dictionary of Natural Products on CD ROM, Version 20.1. Chapman & Hall/CRC Press, Boca Raton.
271. (a) Olah, G. A., *Friedel-Crafts and Related Reactions*. Wiley: New York, 1964; Vol. 3; (b) Jeffery, E. A.; Satchell, D. P. N., *J. Chem. Soc. B* **1966**, 579.
272. Smith, M. B.; March, J., *March's advanced organic chemistry reactions, mechanisms, and structure*. John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2007.
273. Wang, Z., *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey 2009, S; Vol. 3 Set., p 1496.
274. Lee, J. I.; Park, S. B., *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33* (4), 1379 - 1382.
275. Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Primo, J., *J. Catal.* **1995**, *151*, 60.
276. (a) Menezes, M. J.; Manjrekar, S.; Pai, V., *Indian J. Chem.* **2009** **September**; (b) Manmohan, S.; Arindam, P.; Pratap, S. H., *International Journal of Pharmaceutical Innovations.* **2011** **March-April**, 1-6.

Referências

277. Greenwood, N. N.; Earnshaw, A., *Chemistry of the Elements*. Pergamon Press: New York, 1984.
278. Saimoto, H.; Yoshida, K.; Murakami, T.; Morimoto, M.; Sashiwa, H.; Shigemasa, Y., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6768-6769.
279. Cannizzaro, S. A., *Chem. Pharm.* **1853**, *88*, 129-130.
280. Harbone, J. B.; Mabry, T. J., *The Flavonoids: Advances in Research*, Chapman & Hall. New York, 1982.
281. (a) Hoshino, Y.; Takeno, N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 1903; (b) Alcantara, A. R.; Marinas, J. M.; Sinisterra, J. V., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1515.
282. (a) Nijveldt, R. J.; Nood, E.; Hoorn, D.; Boelens, P. G.; Norren, K.; Leeuwen, P., *Am. J. Clin. Nutr.* **2001**, *74*, 418; (b) Middleton, E.; Kandaswami, C., *Food Technol.* **1994** *48*, 115; (c) Heim, K. E.; Tagliaferro, A. R.; Bobilya, D. J., *J. Nutr. Biochem.* **2002** *13*, 572.
283. Jayapal, M. R.; Sreenivasa Prasad, K., Synthesis and characterization of 2,5-dihydroxy substituted chalcones using SOCl₂/EtOH. *N.Y.Sreedhar Vol.1/Issue-4/Oct-Dec.* **2010**
284. (a) Khupse, R. S.; Erhardt, P. W., *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1507; (b) Jun, N.; Hong, G.; Jun, K., *Bioorg. Med. Chem.* **2007** *15*, 2396; (c) Zhao, L. M.; Jin, H. S.; Sun, L. P.; Piao, H. R.; Quan, Z. S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5027; (d) Kim, B.; Kwang-Joong, O.; Chun, J.-C.; Hwang, K.-J., *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008** *29* (6), 1125-1130.
285. Hsieh, H.-K.; Lee, T.-H.; Wang, J.-P.; Wang, J.-J.; Lin, C.-N., *Pharm. Res.* **1998**, *15* (1), 39-46.
286. Boeck, P.; Leal, P. C.; Yunes, R. A.; Cechinel Filho, V.; Escalante, A.; Furlan, R. L. E.; Lopez, S.; Sortino, M.; Zacchino, S., *Arch. Pharm.* **2005**, *338* (2-3), 87 - 95.
287. Tang, L.; Zhang, S.; Yang, J.; Gao, W.; Cui, J.; Zhuang, T., *Molecules* **2004**, *9*, 842-848.
288. Boyle, R. G.; Walker, D. W., (Sentinel Oncology Limited, GB), US 8,716,473 B2, May 6, 2014.

Referências

289. (a) Buchler, C. A.; Person, D. E., *Survey of organic synthesis*. Wiley-Interscience: New York, 1970; Vol. 861; (b) Schindler, N.; Ploger, W., *Chem Ber.* **1970**, *104*, 969; (c) Hasserodt, N., *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 113.
290. EC Cat. 2 animal carcinogenic reference Annex I, Dangerous Substances Directive 67/548/EC.
291. *International Agency for Research on Cancer WHO* **1974**, *12* 77.
292. L., L. V.; S., B. P.; C., D. S. A.; B., G. P. V.; J., C. E.; C., B., *J. Pharm. Sci.* **1984**, *73* (8), 1162-1164.
293. Tamminen, J.; Lappalainen, K.; Laihia, K.; Maenttaeri, P.; Salo, H.; Kolehmainen, E., *Magn. Reson. Chem.* **1999**, *37* (2), 163-165.
294. Park, J.; Han, S. H.; Sharma, S.; Han, S.; Shin, Y.; Mishra, N. K.; Kwak, J. H.; Lee, C. H.; Lee, J.; Kim, I. S., *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (10), 4735 - 4742.
295. Jios, J. L.; Duddeck, H., *Zeitschrift fur Naturforschung - Section B Journal of Chemical Sciences* **2000**, *55* (2), 189-192.
296. Romanelli; Autino; Baronetti; Thomas, *Molecules* **2001**, *6* (12), 1006-1011.
297. McOmie, J. F. W.; Watt, M. L.; West, D. E., *Tetrahedron* **1968**, *24* 2289-2292.
298. Ozone Protection (HCFC, HBFC 3 and Methyl Bromide) 1993 No. 359.
299. UNEP, Montreal Protocol (2009). Report of the Executive Committee of the Multilateral Fund for the Implementation of the Montreal Protocol on the progress made in reducing emissions of controlled substances from process-agent uses for the period 2007–2008.
300. Virkar; Shah, *Journal of the University of Bombay, Science: Physical Sciences, Mathematics, Biological Sciences and Medicine* **1942**, *11/3 A*, 140.
301. Zambare, A. S.; Jaiprakash, J. N.; Kokare, N. D.; Shinde, D. B., *Chinese Chemical Letters* **2009**, *20*, 171-174.
302. (a) Davis, B. G.; Fairbanks, A. J., *Carbohydrate Chemistry*. Oxford University Press: New York, 2002; (b) Brito-Arias, M., *Synthesis and Characterization of Glycosides*. Springer: New York, 2007.
303. Köenigs, W.; Knorr, E., *Chem. Ber.* **1901**, 34.

Referências

304. Fischer, E., *Chem. Ber.* **1893**, 26 (3).
305. Anderson, F. B.; Leaback, D. H., *Tetrahedron* **1961**, 12 (4), 236-239.
306. Helferich, B.; Schmitz-Hillebrecht, E., *Chem. Ber.* **1933**, 66 (3).
307. Baggett, N.; Samra, A. K.; Smithson, A., Synthesis of some aryl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-l-idopyranosides and of 4-methylcoumarin-7-yl- α -l-idopyranosiduronic acid; *Carbohydrate Research* **1983** 124 (1), 63-74.
308. Schmidt, R. R.; Kinzy, W., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1992**, 50, 21-123.
309. Lonn, H., *Carbohydr. Res.* **1985**, 139, 115-121.
310. Tietze, L. F., Secologanin, a biogenetic key compound - synthesis and biogenesis of the iridoid and secoiridoid glycoside. *Angewandte Chemie - International Edition in English* **1983**, 22 (11), 828-841.
311. (a) Jacobsson, M.; Malmberg, J.; Ellervik, U., *Carbohydr. Res.* **2006**, 341 (10), 1266-1281; (b) Schmidt, R. R.; Michel, J., *Angew. Chem. Int.* **1980**, 92, 763-764; (c) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 731-732; (d) Douglas, S. P.; Whitfield, D. M.; Krepinsky, J., *J. Carbohydr. Chem* **1993**, 12, 131-136.
312. Schmidt, R. R.; Michel, J., *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1343-1357.
313. Urban, F. J.; Moore, B. S.; Breitenbach, R., *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4421-4424.
314. Patil, V. J., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1481-1484.
315. Jerzmanowska; Michalska, *Chemistry and Industry (London, United Kingdom)* **1957**, 1318.
316. Sousa, C. M. M.; Silva, H. R.; Vieira, G. M.; Ayres, M. C. C.; Costa, C. S.; Araújo, D. S., *Quim. Nova* **2007**, 30 ((2), 351-355.
317. (a) Barreiros, A. L. B. S.; David, J. M.; David, J. P., *Quim. Nova* **2006**, 29 (1), 113-123; (b) Bianchi, M. L. P.; Antunes, L. M. G., *Rev. Nutr.* **1999**, 12 (2), 123-130.
318. Schneider, C. D.; Oliveira, A. R., *Rev. Bras. de Medicina e Esporte* **2004**, 10 (4), 308-313.

Referências

319. (a) Valko, M.; Iazcovic, M.; Mazur, M.; Rhodes, C. J., *Mol. Cell. Biochem.* **2004**, *266*, 37; (b) Atoui, A. K.; Mansouri, A.; Boskou, G.; Kefaslas, P., *Food Chem. Toxicol.* **2005**, *89*, 27.
320. Rijo, P.; Matias, D.; Fernandes, A. S.; Simões, M. F.; Nicolai, M.; Reis, C. P., *Polymers* **2014**, *6*, 479-490.
321. (a) Wayne, P. A., Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: Twenty First International Supplement M100-S21. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI-Clinical Laboratory Standards Institute. **2011**; (b) Rijo, P. M., D.; Fernandes, A. S.; Simões, M. F.; Nicolai, M.; Reis, C. P., *Polymers* **2014**, *6*, 479-490.
322. Nimmi, O. S.; George, P., *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2012**, *4* (Suppl 3), 505-510.
323. (a) Sigma-Aldrich Co, URL: <http://www.sigmaaldrich.com> (acesso em Janeiro de 2010); (b) Alfa Aesar, A Johnson Matthey Company, URL: <http://www.alfa.com/en/go160w.pgm?srctype=msds> (acesso em Janeiro de 2010); (c) Acros Organics, URL: <http://www.acros.com> (acesso em Janeiro de 2010).
324. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R., *Purification of Laboratory Chemicals*. 2nd ed.; Pergamon Press: London, 1980.
325. Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A., *J. Org. Chem.* **1997** *62*, 7512-7515.
326. Budavari, S., *The Merck index : an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*. 11 ed.; Rahway, N.J., U.S.A. : Merck: 1989; p 1155.
327. Kang, W.; Li, G.; Hao, X., *Acta Botanica Sinica* **2003**, *45*, 1003-1007.
328. Chen, A.-H.; Kuo, W.-B.; Chen, C.-W., *J. Chin. Chem. Soc.* **2004**, *51*, 1389-1394.
329. Chang, C. T.; Chen, T. S.; Chen, F. C., *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3142-3143.
330. (a) Fuchs, K.; Paquette, A., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 528; (b) Nishiguchi, I.; T., H.; Shono, T.; Sasaki, M., *Chem. Lett.* **1981**, *4*, 551-554.
331. Gillies, I.; Loft, M. S., *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 191-195.

Referências

332. Krayushkin, M. M., *New J. Chem.* **2009**, *33*, 2267-2277.
333. Nagarathnam, D.; Cushman, M., *Tetrahedron* **1991**, *28*, 5071.
334. Hapuarachchia, S. D.; Alia, Z.; Abea, N.; Sugandhikac, S. T.; Sandund, S. T. P.; Khana, I. A., **2013**, *8* (3), 333-334
335. Ramesh, P.; Srividhya, C., *Ind. J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *15*, 157-160.
336. Talismana, I. J.; Kumara, V.; Deschamps, J. R.; Frisch, M.; Malhotra, S. V., *Carbohydr. Res.* **2011**, *346* (15), 2337-2341.