



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
Curso de Pós-Graduação Nível de Mestrado em Química
Área de Concentração: Química Orgânica**

DENILSON SILVA DOS SANTOS

**CAMINHOS SINTÉTICOS PARA NOVOS LIPÍDEOS
RESORCINÓLICOS ANÁLOGOS DE CITOSPORONAS**

Campo Grande/MS
Fevereiro, 2011



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
Curso de Pós-Graduação Nível de Mestrado em Química
Área de Concentração: Química Orgânica**

DENILSON SILVA DOS SANTOS

**CAMINHOS SINTÉTICOS PARA NOVOS LIPÍDEOS
RESORCINÓLICOS ANÁLOGOS DE CITOSPORONAS**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação nível de Mestrado em Química do Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Química, Área de Concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

**Orientador: Prof. Dr. Adilson Beatriz
Co-Orientador: Prof. Dr. Dênis Pires Lima**

Campo Grande/MS
Fevereiro, 2011

Agradecimentos

À todos os membros do LP4.

Ao orientador, professor Dr. Adilson Beatriz.

Aos doutorandos, Ana Camila, Edson, Felícia, pela constante ajuda e pela amizade.

Aos mestrandos pela ajuda dentro do laboratório: Adriano, Rosangela, Tatiana, Ricardo, Andressa, Hélio e Alisson.

Aos acadêmicos, Wan Suk, Milton e Peri, pela ajuda e pela amizade.

Aos amigos do laboratório, Rejane, Paulo Cezar, Ingrid, Paulo e João.

Aos que deram uma força enquanto trabalhavam no laboratório Ricardo Felix e Charles.

Aos professores doutores Dênis P. de Lima e Fernanda R. Garcez, pelos ensinamentos.

À minha namorada Viviane por me ajudar e por acreditar em mim.

À minha família, ao meu pai por me ajudar muito, à minha mãe por ajudar enquanto pôde. Às minhas irmãs por ajudarem também. Todos deram sua contribuição, seja lavando uma roupa, fazendo um almoço, emprestando dinheiro e entendendo a minha ausência ao passar muito tempo na faculdade. Todos dão muito apoio às minhas escolhas.

Aos mestrandos amigos, Cauê, Sâmia, Maxwell, Fátima, Camila, Cristiane e Vanessa.

Aos meus amigos Michael, José Luiz e Maxwell pela amizade.

Aos ex-colegas de classe, que mesmo longe, ajudaram-me: Fábio, Lucas Stênio e Patrick.

À professora Neusa Somera.

Passou-se muito tempo, espero que eu não tenha me esquecido de ninguém.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

Sumário

Agradecimentos	II
Sumário.....	III
Índice de Tabelas	IV
Índice de Figuras	V
Índice de Esquemas	VI
Índice de Espectros	VII
Índice de Substâncias.....	VIII
Resumo	XI
Abstract.....	XII
Abreviaturas e Símbolos.....	XIII
1. Introdução	1
2. Objetivos.....	6
3. Resultados e Discussão.....	7
Síntese de lipídeos resorcinólicos a partir da reação de Diels-Alder.....	7
Proposta de síntese via adição de Michael.....	17
4. Parte Experimental	26
4.1 Material	26
4.2. Procedimentos Experimentais.....	27
4.2.1. Preparação de nonanal (14).....	27
4.2.2. Reação para obtenção do ácido 2-undecenóico (16)	27
4.2.3. Reação para obtenção do 2-undecenoato de etila (8)	28
4.2.4. Formação do 1,3-diacetóxi-4,5-dimetilbenzeno (25).....	28
4.2.5. Produção 1,3-metóxi-5,6-dimetil benzeno.....	29
4.2.6. Preparação de 2-octil-4,6-dioxo-1-cicloexanocarboxilato de etila (11) e isômeros.	29
4.2.7. Preparação de 2,4-dimetóxi-6-octilbenzoato de etila (12) e 2-Hidróxi-4-metóxi-6-octilbenzoato de etila (34).	30
4.2.8. Preparação do ácido 2-hidroxi-4-metoxi-6-octilbenzóico (44).....	30
5. Conclusão	31
6. Referências Bibliográficas.....	32
Anexo	33
Espectros de RMN	33
Ácido 2 undecenóico 16.	34
2-Undecenoato de etila 8	36
1,3-diacetóxi 5,6-dimetil benzeno 25.....	38
1,3-dimetóxi 5,6-dimetil benzeno 27.	40
2-hidroxi 4-metoxi-6-octil-benzoato de etila 34.....	41
2,4-dimetoxi-6-octil-benzoato de etila 12.....	43
Ácido 2-hidroxi-4-metoxi-6-octil-benzóico 44.....	45

Índice de Tabelas

Tabela 1. Valores de deslocamento químico (δ), expresso em ppm, para o ácido 2-undecenóico (16) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 300 MHz, e espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz.	10
Tabela 2. Valores de deslocamento químico (δ), expresso em ppm, para o 2-undecenoato de etila (8) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 300 MHz, e espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz.	11
Tabela 3. Resultado dos experimentos para a reação de Diels-Alder.	14
Tabela 4 Valores de deslocamento químico (δ), expresso em ppm, para o 1,3-diacetóxi-5,6-dimetil benzeno (25) em CDCl_3 . O espectro de RMN ^1H foi obtido a 300 MHz, e espectro de RMN ^{13}C foi obtido a 75 MHz.	15
Tabela 5 Valores de deslocamento químico (δ), expresso em ppm, para o 1,3-dimetóxi-5,6-dimetil benzeno (25) em CDCl_3 . O espectro de RMN ^1H foi obtido a 300 MHz, e espectro de RMN ^{13}C foi obtido a 75 MHz.	17
Tabela 6 Valores de deslocamento químico (δ), expresso em ppm, para o 2-hidróxi-4-metóxi-6-octil-benzoato de etila (34) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 300 MHz e espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz.	21
Tabela 7 Valores de deslocamento químico (δ), expresso em ppm, para o 2,4-dimetóxi-6-octil benzoato de etila (12) em CDCl_3 . O espectro de RMN-de ^1H foi obtido a 300 MHz e espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz.	22
Tabela 8. Valores de deslocamento químico (δ), expresso em ppm, para o ácido 2-hidróxi-4-metóxi-6-octil-benzóico (44) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 300 MHz.	24
Tabela 9. Correlações C-H (^1J , ^2J , ^3J e ^4J) para o ácido 2-hidróxi, 4-metoxi-6-octil benzóico (44), obtidas por experimentos bidimensionais de HSQC (^1J) e HMBC (^2J , ^3J e ^4J) em CDCl_3 .	25

Índice de Figuras

Figura 1. Estrutura básica de um fenol	1
Figura 2. Estruturas química de fenóis: fenol, catecol, resorcinol e <i>p</i> -hidroquinona.	1
Figura 3. Exemplos de lipídeos fenólicos derivados de unidades	2
Figura 4 Estrutura química de lipídeos fenólicos	3
Figura 5. Estruturas químicas representativas de alguns lipídeos fenólicos.....	3
Figura 6. Estrutura química das Citosporonas.....	4
Figura 7. Moléculas-alvos 6 e 7.....	6
Figura 8. Estrutura química do composto 34, indicando-se a ligação de hidrogênio.....	21

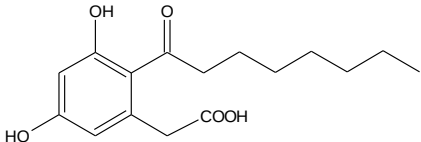
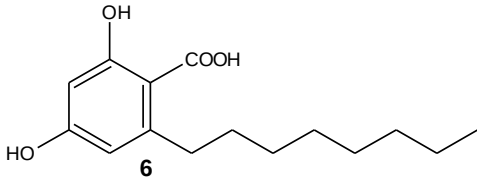
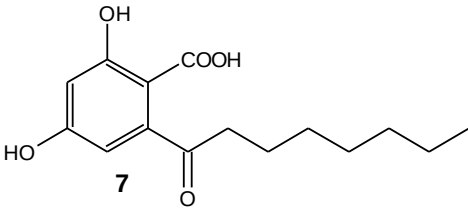
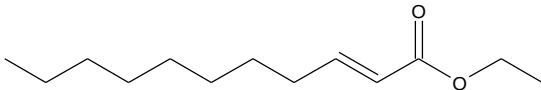
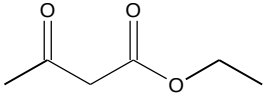
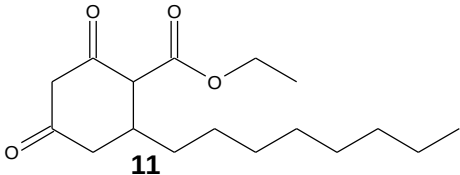
Índice de Esquemas

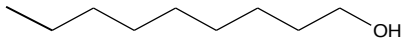
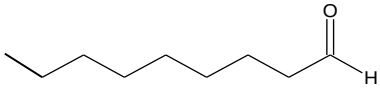
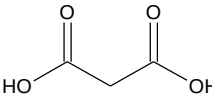
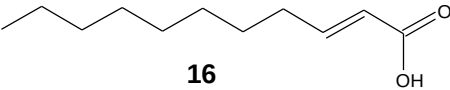
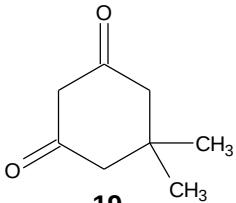
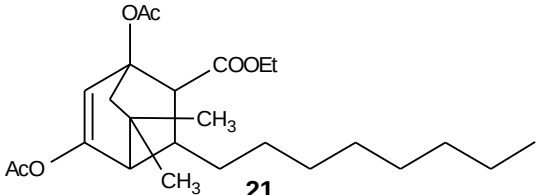
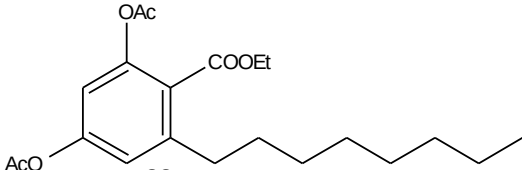
Esquema 1. Proposta de síntese 1 a partir da reação de Diels-Alder.....	7
Esquema 2. Proposta de síntese 2 via adição de Michael.....	8
Esquema 3. Preparação do éster 2-undecenoato de etila (8)	8
Esquema 4 Mecanismo proposto para a reação de Dobner-Knoevenagel.....	9
Esquema 5. Sequência de reações escolhidas para síntese da resorcinol 6.	12
Esquema 6. Reação de Diels Alder.	13
Esquema 7. Produção inesperada do 1,3-diacetoxi- 5,6-dimetil- benzeno (25).	14
Esquema 8. Reação para produção do dieno.	16
Esquema 9 Mecanismo proposto para o 1,3-dimetóxi-5,6-dimetil benzeno.	16
Esquema 10. Síntese de lipídeos fenólicos via adição de Michael.....	18
Esquema 11. Mecanismo da reação de adição de Michael.....	19
Esquema 12. Reação de aromatização.....	19
Esquema 13. Mecanismo proposto para a reação de aromatização.....	20
Esquema 14. O-desmetilação e hidrólise de 26 para obter o composto-alvo 6.	23
Esquema 15. Reação de desmetilação com o produto 39 puro.	23

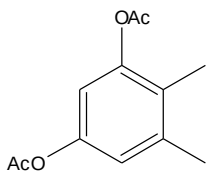
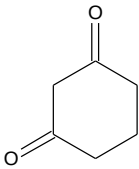
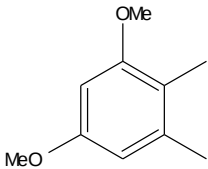
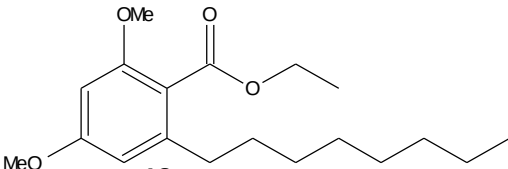
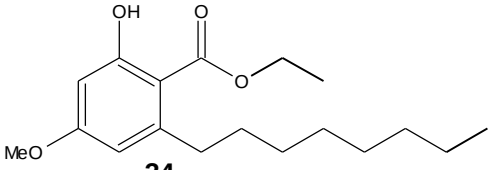
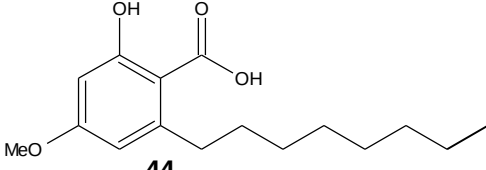
Índice de Espectros

Espectro 1 - Espectro de RMN de ^1H do ácido 2-undecenóico 16 em CDCl_3 obtido a 300MHz.	34
Espectro 2 - Espectro de RMN de ^{13}C do ácido 2-undecenóico 16 em CDCl_3 obtido a 75 MHz.	35
Espectro 3 - Espectro de RMN de ^1H do ácido 2-undecenóico 8 em CDCl_3 obtido a 300 MHz.	36
Espectro 4 - Espectro de RM de ^{13}C do 2-undecenoato de etila 8 em CDCl_3 obtido a 75 MHz.	37
Espectro 5 - Subproduto da reação Diels Alder 2 RMN de ^1H em CDCl_3 obtido a 300 MHz.	38
Espectro 6 Subproduto da reação Diels Alder 2 RMN de ^{13}C em CDCl_3 obtido a 75 MHz....	39
Espectro 7 Espectro de RMN de ^1H do 1,3 dimetóxi-5,6 –dimetil benzeno 27 em CDCl_3 obtido a 300 MHz.	40
Espectro 8 - Espectro de RMN de ^1H do 2-hidróxi-4-metóxi-6-octil-benzoato de etila 34 em CDCl_3 obtido a 300 MHz.	41
Espectro 9 - Espectro de RMN de ^{13}C do 2-hidróxi-4-metóxi-6-octil-benzoato de etila 34 em CDCl_3 obtido a 75 MHz.	42
Espectro 10 - Espectro de RMN ^1H do 2,4-dimetóxi-6-octil-benzoato de etila 12 em CDCl_3 obtido a 300 MHz.	43
Espectro 11 - Espectro de RMN ^{13}C do 2,4-dimetóxi-6-octil-benzoato de etila 12 em CDCl_3 obtido a 75 MHz.	44
Espectro 12 - Espectro de RMN de ^1H do Ácido 2-hidróxi-4-metóxi-6-octil-benzóico 44 em CDCl_3 obtido a 300 MHz.	45
Espectro 13 - Espectro de RMN de ^{13}C do Ácido 2-hidróxi-4-metóxi-6-octil-benzóico 44 em CDCl_3 obtido a 75 MHz.	46
Espectro 14 - Espectro HSQC do ácido 2-hidróxi-4-metóxi-benzóico 44.	47
Espectro 15 - Espectro HSQC do ácido 2-hidróxi-4-metóxi-benzóico 44 expansão.	48
Espectro 16 - Espectro HMBC do ácido 2-hidróxi-4-metóxi-benzóico 44.	49
Espectro 17 - Espectro HMBC do ácido 2-hidróxi-4-metóxi-benzóico 44 expansão 50	
Espectro 18 - Espectro HMBC do ácido 2-hidróxi-4-metóxi-benzóico 44 expansão 2 51	
Espectro 19 - Espectro HMBC do ácido 2-hidróxi-4-metóxi-benzóico 44 expansão 3 52	

Índice de Substâncias

Substância	Página
 1 Citosporona A ácido 3,5 diidróxi-2-(1'-oxooctil)-benzeno acético	8
 6 ácido 2,4 diidróxi-6-octil-benzóico	6 12 23
 7 ácido 2,4 diidróxi-6-(1'oxooctil)-benzóico	6
 8 E-2-undecenoato de etila	8, 12 18, 19 28 e 29
 9 aceto acetato de etila	8 18 29
 11 6-octil-2,4-dioxo-cicloexanocarboxilato de etila	8, 18, 19, 20 29 e 30

 13 1-nonanol	8
 14 nonaldeído	8 9 27
 15 ácido malônico	8 9 27
 16 ácido (E)-2-undecenóico	8, 9 27 e 28
 19 dimedona	12, 14 16 ,28 e 29
 21 2,4-diacetóxi-6-octil-8,8-dimetil-biciclo [2.2.2] oct-3-eno-carboxilato de etila	12
 23 2,4-diacetoxi-6-octil-benzoato de etila	12

 25 1,3-diacetoxy-5,6-dimetil-benzeno	14 28
 24 1,3-cicloexanodiona	14
 27 1,3-dimetóxi-5,6-dimetil-benzeno	16 29
 12 2,4-dimetóxi-6-octilbenzoato de etila	18, 19 20, 23 e 30
 34 2-hidróxi-4-metóxi-6-octil-benzoato de etila	18, 19 20, 21 e 30
 44 ácido 2-hidróxi-4-metóxi-6-octil-benzóico	23 30

Resumo

Foi planejada a síntese de lipídeos resorcinólicos análogos de citosporonas utilizando métodos clássicos de síntese orgânica. O objetivo principal foi à preparação dos compostos: ácido 2,4-dihidróxi-6-octil-benzóico (**6**) e 2,4-diidróxi-6-(8-oxooctil)-benzóico (**7**). Foram estudadas rotas de síntese visando à produção desses compostos, sendo que com apenas uma das rotas estudadas foi possível obter três intermediários avançados, com sucesso: 2,4 dimetóxi-6-octil-benzoato de etila (**12**), 2-hidróxi-4-metóxi-6-octil-benzoato de etila (**34**) e ácido 2-hidróxi-4-metóxi-6-octil-benzóico (**44**), os quais tiveram suas estruturas determinadas por dados de RMN de ^1H e de ^{13}C , e no caso de (**44**) incluindo técnicas bidimensionais (HSQC e HMBC).

Abstract

In this study, we planned the synthesis of cytoporones analogs using classical methods of organic synthesis. The main objective was the preparation of compounds: 2,4-dihydroxy-6-octyl-benzoic acid (**6**) and 2,4-dihydroxy-6-(8-oxooctyl)-benzoic acid (**7**) by condensation reactions. Three advanced intermediates were synthesized successfully through a short synthetic route, with good yields: 2,4 dimethoxy-6-octyl-ethyl benzoate (**12**), 2-hydroxy-4 -octyl-6-methoxy-ethyl benzoate (**34**) and 2-hydroxy-4-methoxy-6-octyl-benzoic acid (**44**), which had their structures determined by NMR data of ^1H and ^{13}C , including two-dimensional techniques (HSQC and HMBC).

Abreviaturas e Símbolos

ccd cromatografia em camada delgada.

dt duplo tripleto.

HMBC *Heteronuclear Multiple-Bond Connectivity*.

HSQC *Heteronuclear Single Quantum Coherence*.

J Constante de acoplamento em Hz

LCC Líquido da Casca da Castanha do Caju.

MHz Megahertz.

NBS *N*-bromosuccinimida.

PCC Piridíneo Cloro Cromato

PTSA Ácido *para*-toluenossulfônico.

q quarteto.

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

RMN de ^1H - Ressonância magnética nuclear de hidrogênio 1.

s singleto.

t tripleto.

1. Introdução

Os compostos fenólicos biologicamente ativos têm recebido atenção especial por vários pesquisadores e compreendem um grupo heterogêneo do metabolismo secundário de plantas, embora também sejam encontrados em animais e microrganismos em menor abundância. Fenol pode ser definido como anel benzênico que possui uma ou mais hidroxilas, podendo possuir também outros grupos funcionais ligados ao anel aromático, (figura 1). Os fenóis podem ser produzidos por plantas seguindo dois caminhos, o caminho do ácido shiquímico e o caminho dos policetídeos (Kozubek & Tyman, 1999).

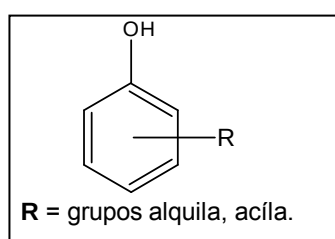


Figura 1. Estrutura básica de um fenol

Os compostos fenólicos são estudados por suas propriedades bioativas. Uma nova classe de fenóis vem sendo estudada por apresentarem também importantes atividades biológicas, que são os lipídeos fenólicos ou fenóis de cadeia longa.

Por definição, os lipídeos fenólicos e derivados são produtos naturais que apresentam em sua estrutura grupos aromáticos (fenólicos e derivados) e alifáticos e exibem ambos os comportamentos, hidrofílico e lipofílico. Caracterizam-se pela presença de grupos fenólicos ligados a uma cadeia alquílica e podem ocorrer como fenóis simples ou catecólicos, derivados resorcinólicos ou hidroquinônicos, sendo os resorcinólicos os mais abundantes na natureza, (figura 2), (Correia et al., 2006 e Stasiuk & Kozubek 2009).

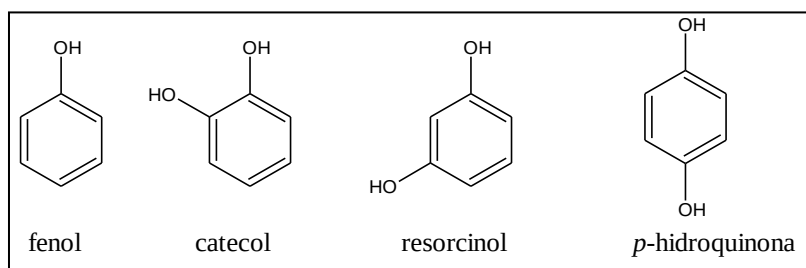


Figura 2. Estruturas químicas de fenóis: fenol, catecol, resorcinol e *p*-hidroquinona.

Os lipídeos fenólicos são biologicamente derivados de policetídeos (Kozubek et al. 2001) e podem ser obtidos de unidades isoprênicas ou não-isoprênicas. Os lipídeos resorcinólicos derivado de unidades não-isoprênicas são mais raros e podem ser considerados, por simplicidade, como ácidos graxos com o grupo carboxila substituído pelo anel hidroxibenzeno (Kozubek & Tyman, 1999).

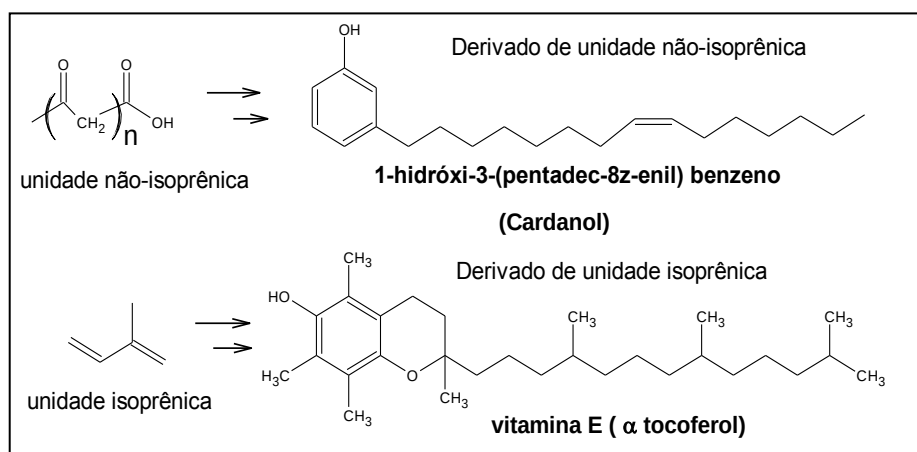


Figura 3. Exemplos de lipídeos fenólicos derivados de unidades isoprênicas e não-isoprênicas (Santos, 2007).

Os lipídeos fenólicos exibem uma diversa gama de atividades biológicas, antioxidante, citotóxica, anticarcinogênica, antitumoral e antimutagênica, além de inibição do crescimento de fungos, bactérias, protozoários e parasitas (Stasiuk & Kozubek, 2009).

A estrutura química dos lipídeos fenólicos, que mostra regiões hidrofílica e hidrofóbica na molécula, confere o caráter anfifílico. Sendo essa característica causadora da elevada afinidade entre os lipídeos fenólicos e as bicamadas lipídicas de membrana biológicas. Tal afinidade permite que sejam facilmente incorporadas às membranas celulares, provocando alterações em sua estrutura e propriedade. O efeito da estabilização de lipídeos fenólicos e seus derivados pelas membranas resultam também da interação dos grupos hidroxílicos ligados ao anel aromático com 68 fosfolipídeos, por meio de ligação de hidrogênio (Correia et al, 2006).

Dentro da classe dos lipídeos fenólicos, os lipídeos resorcinólicos, são os mais estudados atualmente e respondem pela maioria das atividades biológicas (Stasiuk & Kozubek, 2009). Os lipídeos resorcinólicos estão presentes em vários organismos vivos: 11 famílias de plantas superiores, 5 famílias de plantas inferiores (algas, musgo e fungos), em 3 famílias de bactérias e em apenas 1 família de animais. São mais abundantes nas plantas e foram encontrados pela primeira vez na planta *Ginkgo biloba* da família *Ginkgoaceae*.

Atualmente as maiores fontes desses compostos provem da família da *Anacardiaceae*, família que inclui o cajueiro, *Anacardium occidentale* (Kozubek & Tyman, 1999). Da castanha do caju se obtêm o Líquido da Castanha de Caju o (LCC) e é a maior fonte de lipídeos resorcinólicos, 20% da composição do líquido (Kozubek & Tyman, 1999). O LCC é composto por outros lipídeos fenólicos que se encontram inclusive em maior quantidade percentual. O LCC é classificado em LCC bruto extraído com solvente e LCC técnico extraído pelo processo de torrefação da castanha de caju. O primeiro é composto por ácido anacárdico (65%), cardol (20%), cardanol (10%) e traços de metilcardol. O segundo tem como composição: cardanol (65%), cardol (20%) e materiais poliméricos (10%). Nota-se que no LCC técnico não temos ácido anacárdico, isso ocorre, pois durante o aquecimento do processo de extração o ácido anacárdico sofre descarboxilação levando ao cardanol (Santos, 2007).

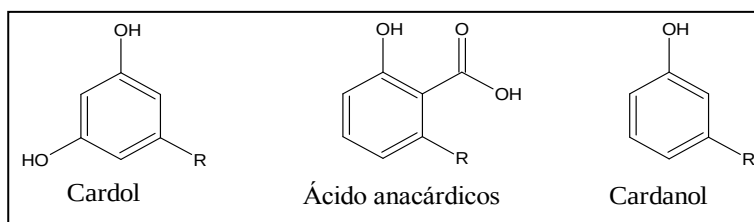


Figura 4 Estrutura química de lipídeos fenólicos

Os lipídeos resorcinólicos exibem comprovadas atividades biológicas: ação antibacteriana, antifúngica, moluscicida, antitumoral, antimicrobiana, antiparasitárias e atividade citotóxica. (Kozubek & Tyman, 1999).

Dentre os vários tipos de lipídeos fenólicos existentes podemos citar alguns: os 5-alkil resorcinóis do tipo geral **I**, os derivados de ácido 6-n-alkil salicílico (ácidos anacárdicos) **II**, principal componente do LCC bruto, e os compostos ácidos do tipo **III**, derivados de alkil resorcinóis e do ácido orselínico, como os ácidos diidróxi-6-alkil resorcinóis, (figura 5). Existem muitos outros tipos de estruturas de lipídeos resorcinólicos, com variações de posição, de tamanho e insaturações nas cadeias alquilas, com hidroxilas metiladas ou acetiladas.

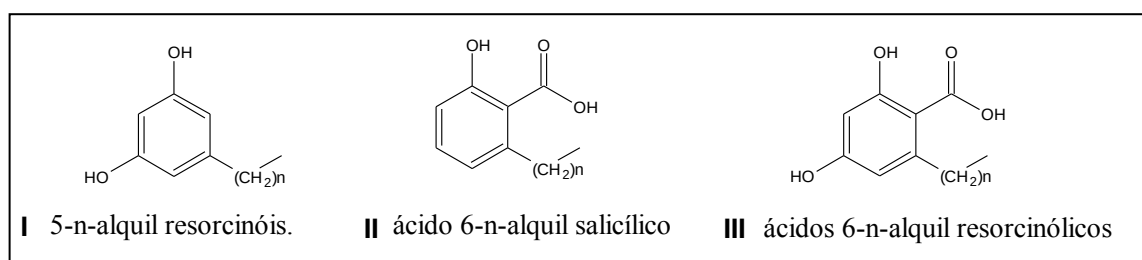


Figura 5. Estruturas químicas representativas de alguns lipídeos fenólicos.

Os lipídeos resorcinólicos não-isoprênicos são comumente chamados de 5 – alquilresorcinóis (Kozubek & Tyman, 1999) e vêm sendo estudados devido as suas propriedades bioativas. De *Protousnea*, por exemplo, foram isolados 5-alquilresorcinóis identificados como artefatos formados durante o processo de extração. Entre os alquilresorcinóis, foram isolados, 5-propil resorcinol e seu derivado metoxilado 3-metóxi-5-hidróxi-1-propilbenzeno. O primeiro mostrou forte atividade anti-tirosinase, enquanto que o segundo não mostrou qualquer efeito (Kinoshita et al., 1994). A elongação da cadeia alquílica, de metil ao nonil, em 5-alquilresorcinóis resulta em um aumento da atividade *anti*-tirosinase. Portanto, o comprimento da cadeia alquílica nos derivados resorcinólicos afetam suas atividades anti-tirosinase (Matsubara et al., 1997).

Outros lipídeos resorcinólicos que se destacam por suas atividades biológicas são as citosporonas A-E (**1-5**), (Figura 6), as quais são metabólicos secundários isolados de dois fungos endofíticos: *Cytospora* e *Diaporthe* (Brady et al. 2000; Sing et al., 2007). As citosporonas D (**4**) e E (**5**) apresentam forte atividade antibiótica, enquanto as outras são inativas (Brady et al., 2000; Singh et al., 2007). Por outro lado, (citosporona A (**2**)) é um potente inibidor dos fatores que controlam o processo de germinação e crescimento de plantas, sendo isolada também de um fungo fitopatogênico do gênero *Phoma* (Kozubek & Tyman, 1999). Neste contexto, as citosporonas resorcinólicas podem ser uma classe alternativa de compostos para combate às ervas daninhas, sem causar impactos negativos ao meio ambiente e à saúde humana.

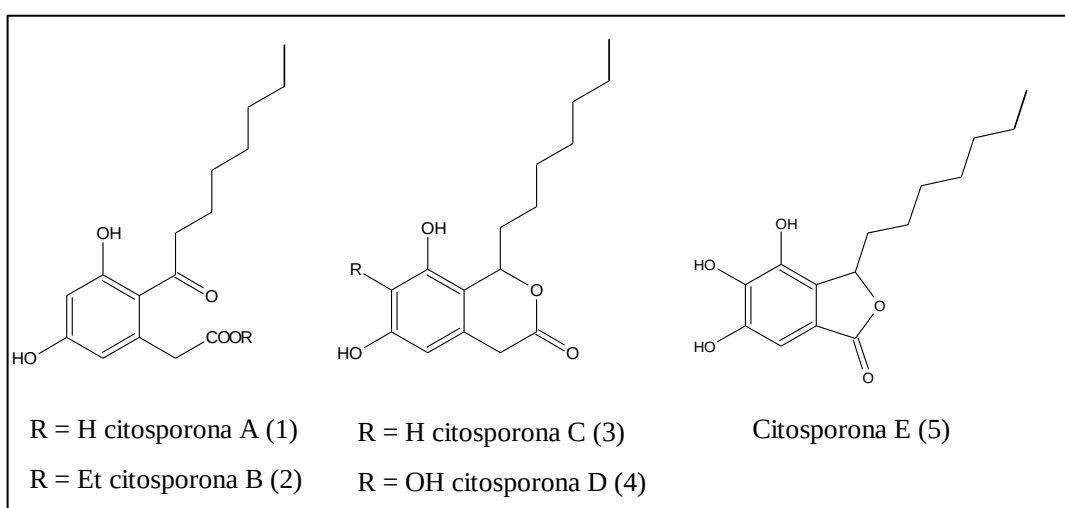


Figura 6. Estruturas químicas das Citosporonas A-E.

Um dos principais interesses do grupo da pesquisa em síntese orgânica da UFMS envolve principalmente a descoberta e desenvolvimento de novos potenciais pesticidas, uma vez que as substâncias utilizadas hoje no combate às pragas em geral são misturas à base de organoclorados e/ou organofosforados. Esta classe de substâncias é altamente tóxica para diversas espécies importantes e para o equilíbrio ecológico e são reconhecidamente cancerígenas para o homem. A preocupação dos consumidores quanto à qualidade dos alimentos, têm incentivado estudos relacionados a novas técnicas de controle de pragas, como o uso de inseticidas de origem vegetal, entre eles lipídeos resorcinólicos derivados do LCC e outros. Portanto, testes dos produtos de origem natural ou sintética em pragas comuns da agricultura, podem indicar novos agentes químicos biocidas e pesticidas à base de lipídeos resorcinólicos e poderiam se constituir em uma classe alternativa e interessante de produtos para combate às pragas da agricultura.

2. Objetivos

Este trabalho teve como objetivo principal desenvolver rotas sintéticas eficientes e de baixo custo para a obtenção de novos lipídeos resorcinólicos, análogos às citosporonas.

Neste trabalho, propusemos o estudo da síntese de novos lipídeos resorcinólicos com estruturas análogas às citosporonas, tais como ácido 2,4-diidroxi-6-octil-benzóico (**6**) e 2,4-diidroxi-6-(1'-oxooctil) benzóico (**7**), Figura 7.

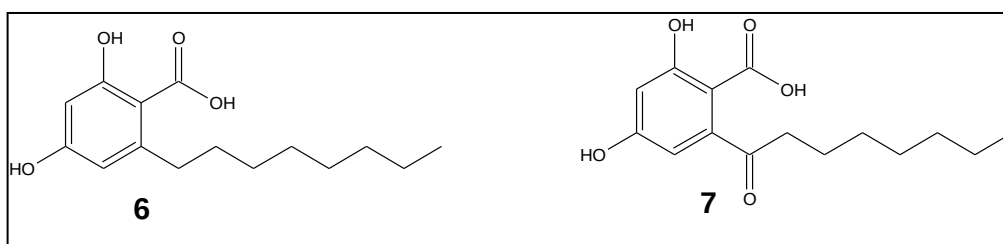
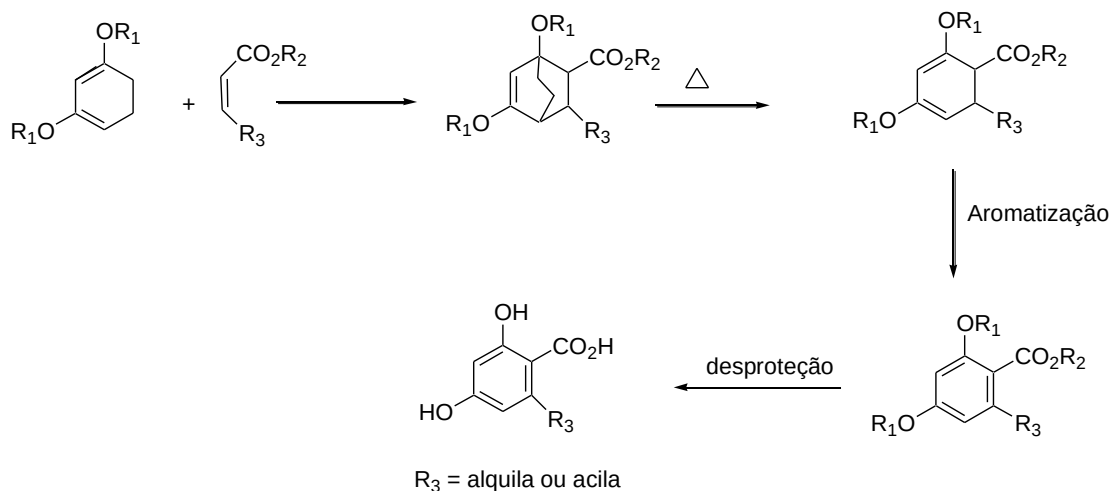


Figura 7. Moléculas-alvos **6** e **7**.

3. Resultados e Discussão

Foram propostas duas rotas de síntese, conforme esquematizadas, nos esquemas 1 e 2. A proposta 1 envolve a reação de Diels-Alder entre um dieno funcionalizado adequadamente e um éster graxo α,β -insaturado, seguida de aromatização. (esquema1).

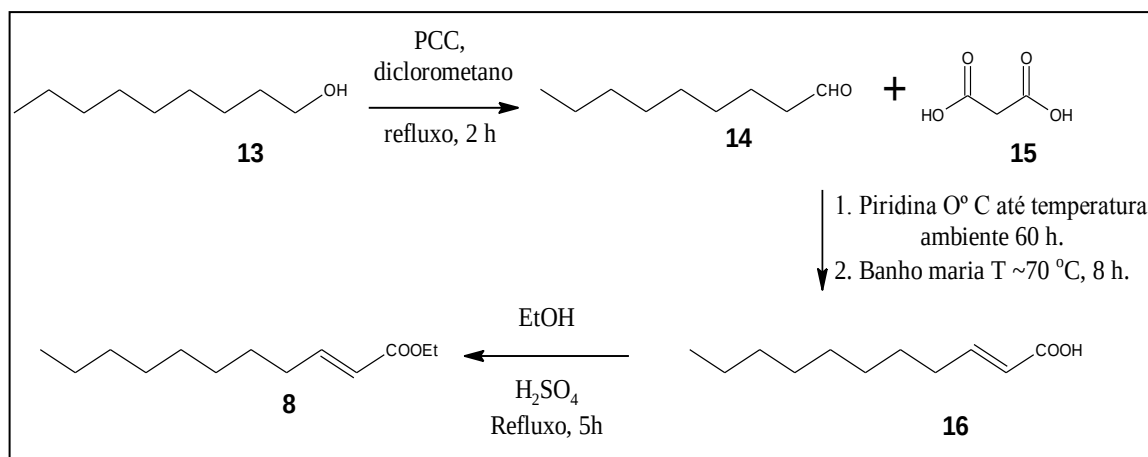
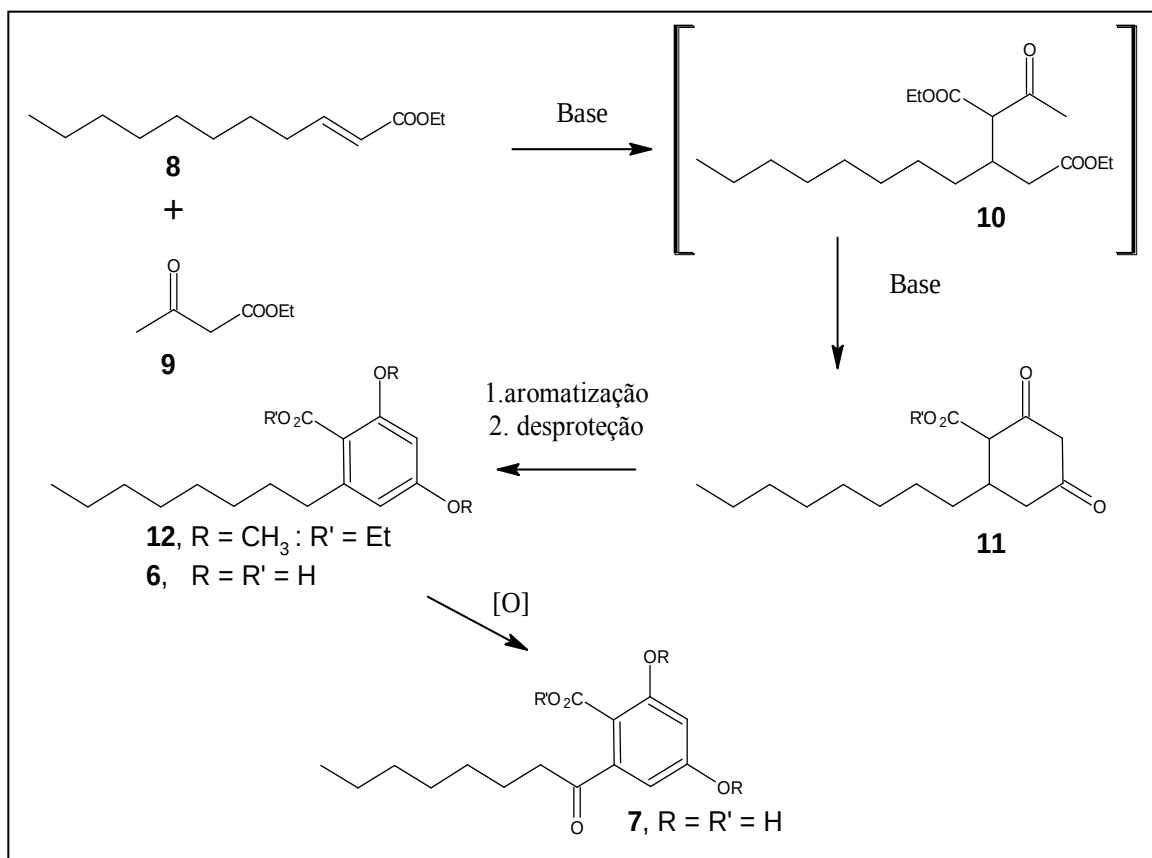


Esquema 1. Proposta de síntese 1 a partir da reação de Diels-Alder

Na proposta 2 (esquema 2), propôs-se construir o núcleo aromático pela reação de adição de Michael seguida de uma etapa de aromatização. Ésteres α,β -insaturados sofrem adição conjugada 1,4 por enolato do acetoacetato de etila (Kozubek, 1999). Na sequência o produto 1,3-dicarbonílico **11** poderia ser obtido. Uma etapa adicional de aromatização precisaria ser efetuada para obter a substância **12**. A aromatização poderia ser feita usando-se anidrido acético na presença de quantidade catalítica de I_2 sob irradiação de microondas (Beatriz & Alves, 2003), ou pelo tratamento de **11** com iodo e metanol sob refluxo. Finalmente, após desproteção das hidroxilas fenólicas e hidrólise do éster obter-se-ia o composto alvo **6**. A substância alvo **7** poderia ser obtida a partir da oxidação benzílica **12** ou **6**. A seguir discutiremos os resultados obtidos em cada proposta.

Estudo da síntese de lipídeos resorcinólicos a partir da reação de Diels-Alder (proposta1)

O éster **8** foi preparado a partir do 1-nonanol (**13**) (Brown *et al*, 1986), seguindo as reações apresentadas no esquema 3.

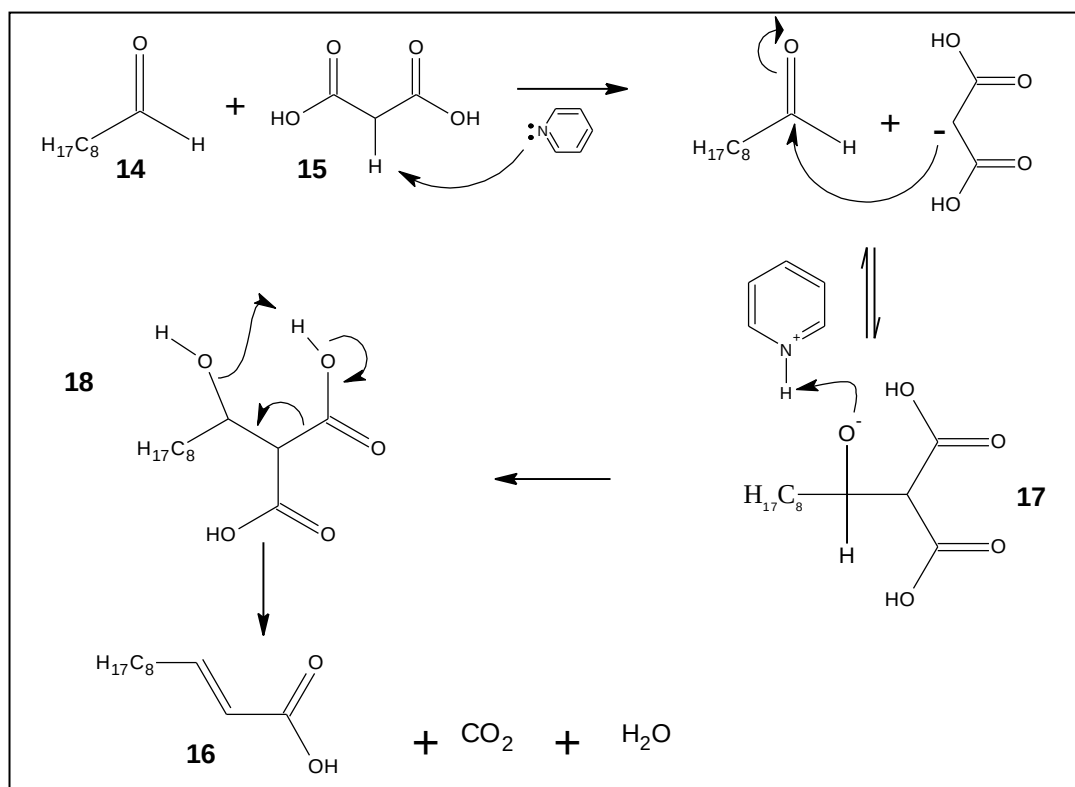


A reação de condensação Dobner–Knoevenagel ocorreu entre o nonaldeído (**14**) e o ácido malônico na presença de piridina sob agitação, com posterior aquecimento (esquema 3).

A condensação de Knoevenagel é uma condensação aldólica promovida por base onde se utilizam componentes metilênicos de acidez elevada, que após a formação do carbânion esse realiza adição nucleofílica a carbonila seguida de reação de desidratação. Normalmente em consequência da conjugação da ligação dupla com o sistema β -dicarbonílico a reação

fornece sempre os compostos insaturados correspondentes por eliminação de água. Na reação de Doebner–Knoevenagel o produto da condensação é descarboxilado e obtêm-se diretamente os ácidos mono-carboxílicos α,β -insaturados, esta técnica tem a vantagem de se aplicar a aldeídos alifáticos (Becker et al., 1997).

No mecanismo proposto para a reação temos a piridina capturando um próton do ácido malônico **15**, onde temos a formação de um carbânion, conforme (esquema 4). O carbânion ataca a carbonila do nonaldeído **14**, gerando intermediário tetraédrico **17**. O alcóxido é protonado pelo íon piridíneo, formando-se o intermediário **18**. Este último sofre descarboxilação através de um estado de transição cíclico de seis membros expulsando simultaneamente o dióxido de carbono e a hidroxila (que também pode capturar um próton do meio e sair na forma de água) gerando o produto **16**.

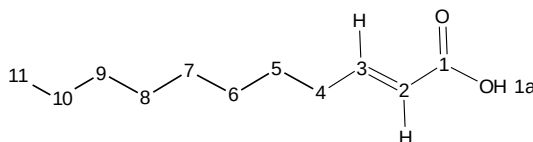


Esquema 4 Mecanismo proposto para a reação de Dobner-Knoevenagel.

A identificação do ácido **16** e do éster etílico correspondente foi feita por análise dos respectivos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . Para o ácido, observa-se sinais característicos que comprovam a formação de ácido α,β -insaturado, tais sinais de deslocamento químico atribuídos aos hidrogênios H2 $\delta = 5,81$, H3 $\delta = 7,07$ mais desprotegido devido a ressonância, e para carbono $\delta = 120,5$ e $\delta = 152,6$ mostram a presença de grupo olefínico conjugado. O valor da constante de acoplamento $J^1 = 15,6$ Hz entre os prótons

olefínicos, do espectro de RMN de ^1H , leva a conclusão de tratar-se do isômero (*E*) ácido 2-undecenóico. A multiplicidade do sinal revela-se com um duplo tripleto (dt) onde o H2 acopla H3 e a longa distancia com H4, e o valor $J_2 = 1,4$ Hz, o H3 acopla com H2 e com H4, e o valor de $J_2 = 6,9$ Hz. Os valores de deslocamento químico atribuídos estão resumidos na tabela 1. No espectro de RMN de ^1H podemos observar sinais sobrepostos entre 1,26 e 1,29 com integração de aproximadamente 10 hidrogênios, os quais foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos 6-10. O espectro mostra-nos ainda o sinal de deslocamento de hidrogênio $\delta = 0,86$ atribuído à metila 11. (espectros 1 e 2).

Tabela 1. Valores de deslocamento químico (δ), expresso em ppm, para o ácido 2-undecenóico (**16**) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 300 MHz, e espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz.



Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade
1	171,9	--	--
2	120,5	5,81	dt, 1 H ($J_1 = 15,6$ Hz; $J_2 = 1,4$ Hz)
3	152,6	7,07	dt, 1 H ($J_1 = 15,6$ Hz; $J_2 = 6,9$ Hz)
4	32,3	2,22	m, 2 H
5	31,8	1,45	m, 2 H
6	29,3*	1,26	m, 2 H
7	29,2*	1,26	m, 2 H
8	29,1*	1,26	m, 2 H
9	27,8*	1,26	m, 2 H
10	22,6	1,26	m, 2 H
11	14,1	0,86	t 3 H ($J = 6,9$ Hz)

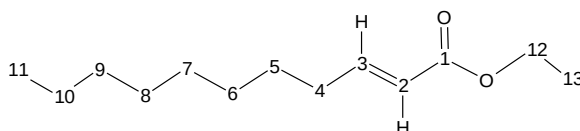
* Essas atribuições podem estar trocadas.

No espectro de RMN de ^{13}C (espectro 2) observam-se onze sinais. Os sinais atribuídos aos carbonos metilenos 6, 7, 8 e 9 possuem sinais de deslocamento muito próximos. Outros sinais que aparecem no espectro de carbono são: o sinal atribuído a carbonila de ácido $\delta = 171,9$; os sinais de dois carbonos metilenos mais desprotegidos C4 $\delta = 32,3$ e C5 $\delta = 31,8$; dois carbonos metinos C2 $\delta = 120,5$ e C3 $\delta = 152,6$; além dos sinais atribuídos aos carbonos mais protegidos do C10 $\delta = 22,6$ e da metila C11 $\delta = 14,1$.

Após a produção do ácido 2-undecenóico (**16**) efetuamos a reação de esterificação clássica usando, etanol e ácido sulfúrico, obtendo então o éster 2-undecenoato de etila (**8**).

As principais diferenças existentes entre os espectros do ácido 2-undecenóico e o éster correspondente são: diferenças nos valores de deslocamento químico atribuídos, valores das constantes de acoplamento e aparecimento de mais sinais nos espectros. Os espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C (espectros 3 e 4) do éster **8** mostram os sinais do grupo metileno 12 ligado ao oxigênio do éster (CH_2 - sinal de deslocamento químico atribuído a hidrogênio $\delta = 4,19$ e sinal de deslocamento químico atribuído a carbono $\delta = 60,1$). O sinal no espectro de hidrogênio atribuído à metila 13 do éster aparece em $\delta = 1,26$, sobreposto com os sinais atribuídos a metilenos alifáticos, com integração referente a aproximadamente 14 hidrogênios. Os valores dos demais sinais estão apresentados na tabela 2.

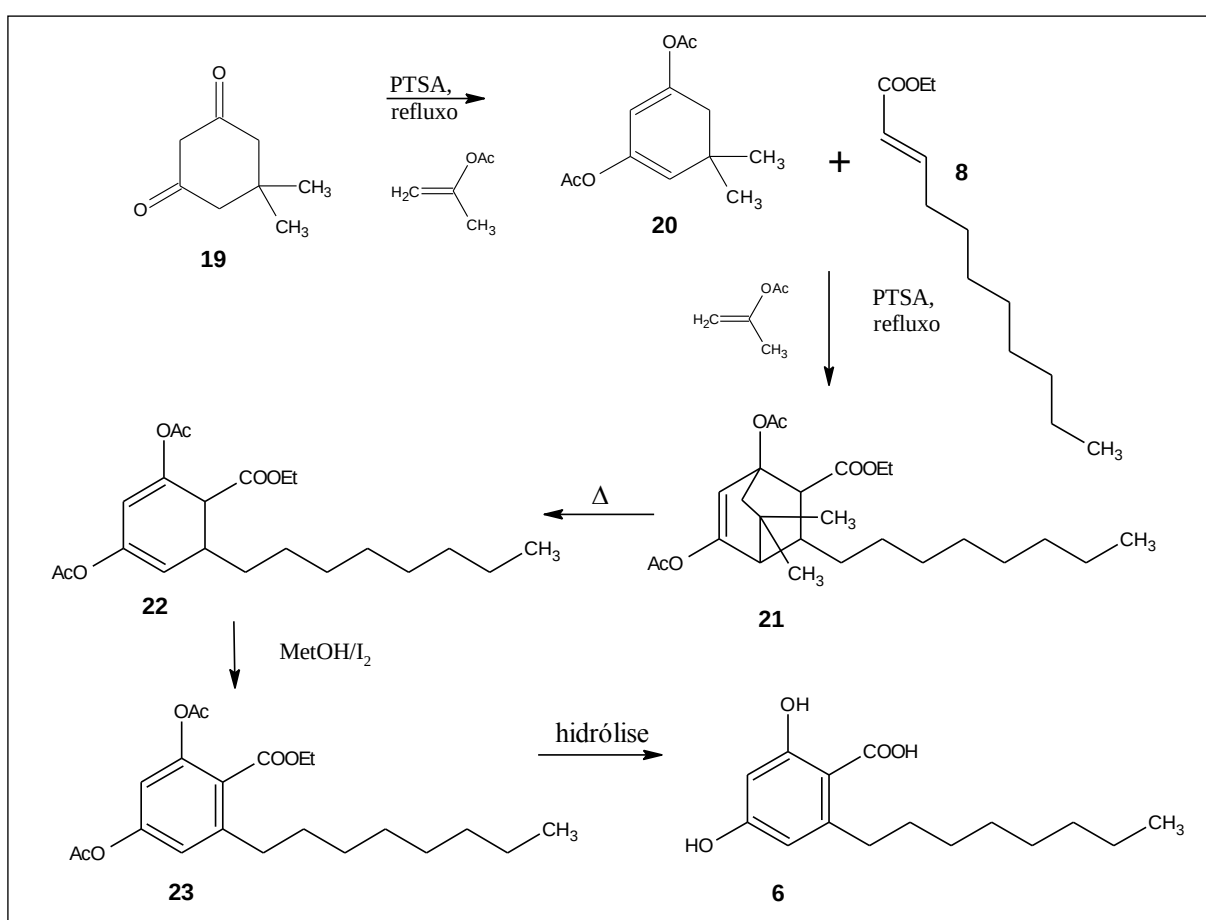
Tabela 2. Valores de deslocamento químico (δ), expresso em ppm, para o 2-undecenoato de etila (**8**) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 300 MHz, e espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz.



Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade.
1	166,8	--	--
2	121,2	5,78	dt 1H ($J_1 = 15,7$ Hz; $J_2 = 1,5$ Hz)
3	149,5	6,94	dt, 1H ($J_1 = 15,7$ Hz; $J_2 = 7,0$ Hz)
4	32,3	2,17	m, 2H
5	31,8	1,42	m, 2 H
6	29,3*	1,24	m, 2 H
7	29,2*	1,24	m, 2 H
8	29,1*	1,24	m, 2 H
9	27,9	1,24	m, 2 H
10	22,6	1,24	m, 2 H
11	14,1	0,86	t 3H ($J = 6,3$ Hz)
12	60,1	4,16	q 2 H ($J = 7,1$ Hz)
13	14,3	1,27	m, 3 H sobreposto

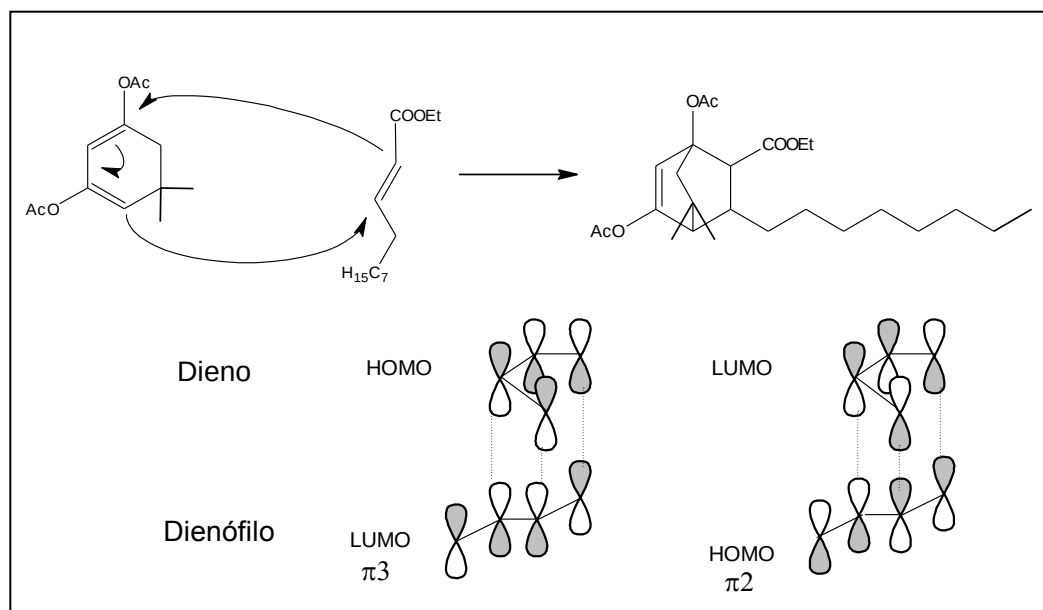
* Tais atribuições podem estar trocadas

Com o éster **8** em mãos, o próximo passo consistiu em realizar a reação de Diels-Alder, conforme previsto, entre o dienófilo **8** e o dieno **20**, o qual é produzido *in situ* a partir da dimedona **19**, dissolvida em acetato de isopropenila e ácido *p*-toluenossulfônico (esquema 5). Nessas condições, teoricamente, forma-se o dieno que reagirá com o dienófilo **8**, formando-se o bicíclico **21**; este, por sua vez, por aquecimento pode sofrer uma reação de retro Diels-Alder, produzindo-se o composto **22**, que em presença de metanol e iodo forneceria o composto aromático **23**. Após hidrólise dos grupos protetores de **23**, obteríamos o composto alvo **6**:



Esquema 5. Sequência de reações escolhidas para síntese da resorcinol **6**.

A reação Diels-Alder é uma reação de cicloadição [4 + 2] onde temos um dieno reagindo com dienófilo (alceno), há uma sobreposição dos orbitais do dieno e do dienófilo e as ligações π (pi) dão origem a ligações σ (sigma) formando um produto bicíclico, mostrado no (esquema 6). As sobreposições dos orbitais obedecem à teoria dos orbitais de fronteira onde a interação dos orbitais se dá $\text{HOMO}_{\text{Dieno}} - \text{LUMO}_{\text{Alceno}}$ ou $\text{LUMO}_{\text{Dieno}} - \text{HOMO}_{\text{Alceno}}$ (Becker et al., 1997).



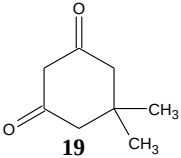
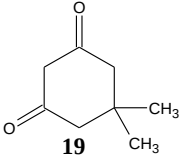
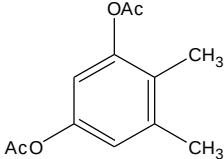
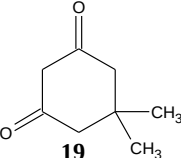
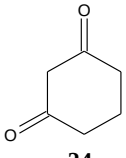
Esquema 6. Reação de Diels Alder.

O produto de tal reação é um biciclo chamado de aduto Diels-Alder.

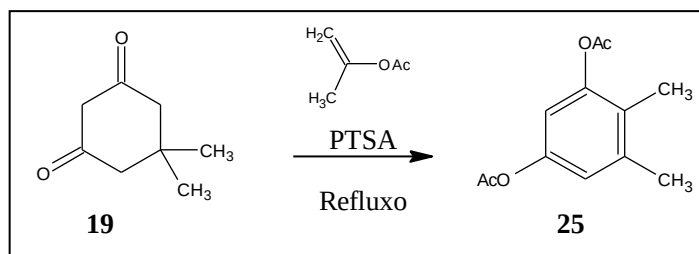
As reações de Diels Alder são favorecidas quando o dieno é rico em elétrons e o dienófilo possui grupos retirantes de elétrons, como nosso éster α,β -insaturado **8**, que possui um carbonila retirante de elétrons. Além disso, poder-se-ia usar ácidos de Lewis, que funcionam como catalisador.

O procedimento experimental para efetuar a reação de Diels-Alder desejada, consistiu na mistura das cicloexanodiona **19** ou **24** (tabela 3) e o éster 2-undecenoato de etila (**8**), em diversas proporções, ambos dissolvidos em acetato de isopropenila e com a presença de ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) em quantidade catalítica, sob refluxo. O dieno necessário para reagir com o dienófilo é formado no meio reacional a partir da dimedona precursora. Conforme podemos observar na Tabela 3, nenhum dos experimentos realizados (1-4) nos forneceu o aduto de Diels-Alder desejado. Com exceção do experimento 2 (tabela 3), em todas as outras tentativas houve recuperação do éster **8** e decomposição das cicloexadienonas.

Tabela 3. Resultado dos experimentos para a reação de Diels-Alder.

Exp.	Dienona (dieno)	Dienófilo	Proporção Dieno:8	Tempo (h)	T (°C) ~ 180 °	Resultado observado
1		8	1:1	27	Refluxo	Recuperação do composto 8 , com decomposição da dimedona
2		8	3:1	25	Refluxo	 25
3		8	1:2	26	Refluxo	Recuperação do composto 8 , com decomposição da dimedona
4		8	2:1	26	Refluxo	Recuperação do composto 8 , com decomposição da 1,3-cicloexadienona

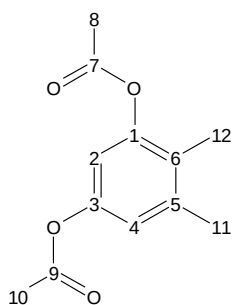
A substância **25**, produzida inesperadamente no experimento 2, foi isolada por cromatografia de coluna de sílica gel e identificada por seus espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C .

**Esquema 7.** Produção inesperada do 1,3-diacetoxi- 5,6-dimetil- benzeno (**25**).

A análise do espectro de hidrogênio, resumido na tabela 4, nos mostra sinais atribuídos a metilas ligadas na carbonila, diferenciadas das outras metilas por causa da integração, H10 δ = 2,30 (singlete, 3H) e H8 δ = 2,25 (singlete, 3H) e sinais atribuídos a

metilas ligadas a anel aromático (H11 δ = 2,27, singlete, 3H e H12 δ = 2,03, singlete, 3H), o H12 aparece mais protegido por causa da ressonância com o anel aromático causada pelos pares de elétrons dos oxigênios das acetilas, a ressonância torna mais protegidos os hidrogênios e carbonos 2, 4 e 6. Observamos ainda sinais atribuídos a hidrogênios aromáticos em H2 δ = 6,67 e H4 δ = 6,79 (singletos largos, integrando para 1 H cada), revelando a formação de subproduto aromático derivado de aromatização e rearranjo de metila da dimedona (espectros 5 e 6).

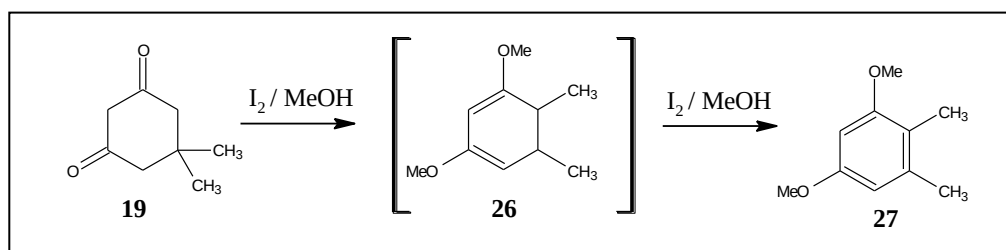
Tabela 4 Valores de deslocamento químico (δ), expresso em ppm, para o 1,3-diacetóxi-5,6-dimetilbenzeno (**25**) em CDCl_3 . O espectro de RMN ^1H foi obtido a 300 MHz, e espectro de RMN ^{13}C foi obtido a 75 MHz.



Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade.
1	149,2	--	--
2	113,0	6.67	s 1H
3	148,2	--	--
4	120,5	6.79	s 1H
5	139,2	--	--
6	126,3	--	--
7	169,3	--	--
8	21,0	2,25	s 3H
9	169,0	--	--
10	20,7	2,30	s 3H
11	12,2	2,27	s 3H
12	20,2	2,03	s 3H

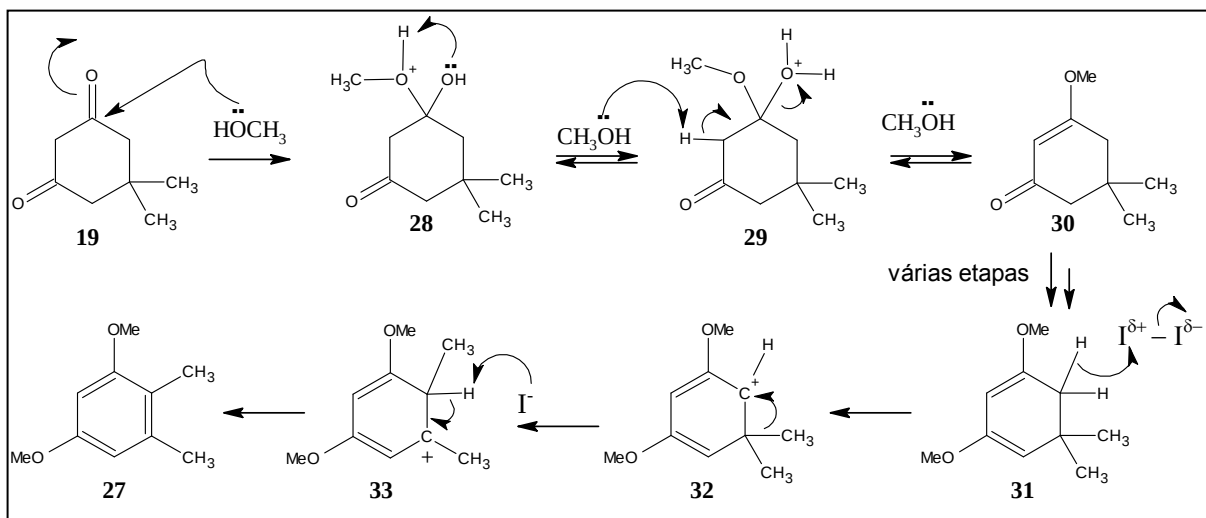
Como nos procedimentos anteriores não foi possível obter o aduto de Diels-Alder, decidimos tentar produzir primeiramente o dieno e depois fazer reagir com o dienófilo **8** em uma etapa posterior. No entanto, todas as tentativas de se preparar e isolar o dieno desejado (a partir das cicloexadienonas **19** e **24**) foram infrutíferas.

Outra possibilidade de se obter um dieno *in situ* seria a partir da reação da dimedona **19** com I_2 em metanol, conforme esquema 8 a seguir.



Esquema 8. Reação para produção do dieno.

O tratamento da dimedona **19** nas condições do esquema 8 leva à formação do composto **27**, via dieno **26**, o qual é formado no meio reacional, de acordo com Santos (2007). Dessa forma, a dienona foi tratada com quantidade catalítica de iodo (I_2) em metanol, na presença do dienófilo **8**. Novamente, o aduto de Diels-Alder desejado não foi detectado e a reação de aromatização ocorreu preferencialmente para produzir o composto **27**. O produto **27** foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel flash, sendo identificado por espectro de RMN de 1H (Tabela 5).

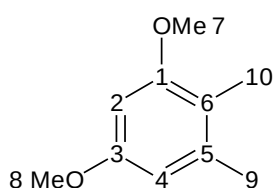


Esquema 9 Mecanismo proposto para o 1,3-dimetóxi-5,6-dimetil benzeno.

No mecanismo proposto temos um ataque nucleofílico do metanol sobre a carbonila, gerando o intermediário **28**, esse sofre uma transferência de próton e posterior desidratação gerando o intermediário **30**. O composto **30** sofre a mesma sequência de etapas sobre a outra carbonila, ataque nucleofílico e desidratação, formando então a molécula **31** que sofre uma desidrogenação oxidativa promovida por molécula de iodo, onde um átomo que possui uma densidade de carga positiva captura hidreto produzindo o carbocátion secundário **32**, o qual rapidamente se rearranja para o carbocátion terciário **33** mais estável. Após a perda de mais um próton o par de elétrons estabiliza o carbocátion formando um anel aromático.

A análise do espectro de hidrogênio mostra 4 sinais singletos com integração referente a 3 hidrogênios sendo dois sinais atribuídos a metoxilas, H7 $\delta = 3,78$ e H8 $\delta = 3,79$ e dois atribuídos a metilas H9 $\delta = 2,25$ e H10 $\delta = 2,06$, além de sinais de hidrogênios aromáticos H2 $\delta = 6,32$ e H4 $\delta = 6,33$. A maior diferença apresentada nos deslocamentos químicos podem ser observadas entre as metila 9 e 10 onde o hidrogênio 10 é mais protegido por conta da ressonância dos pares de elétrons dos oxigênios (espectro 7).

Tabela 5 Valores de deslocamento químico (δ), expresso em ppm, para o 1,3-dimetóxi-5,6-dimetilbenzeno (25) em CDCl_3 . O espectro de RMN ^1H foi obtido a 300 MHz, e espectro de RMN ^{13}C foi obtido a 75 MHz.



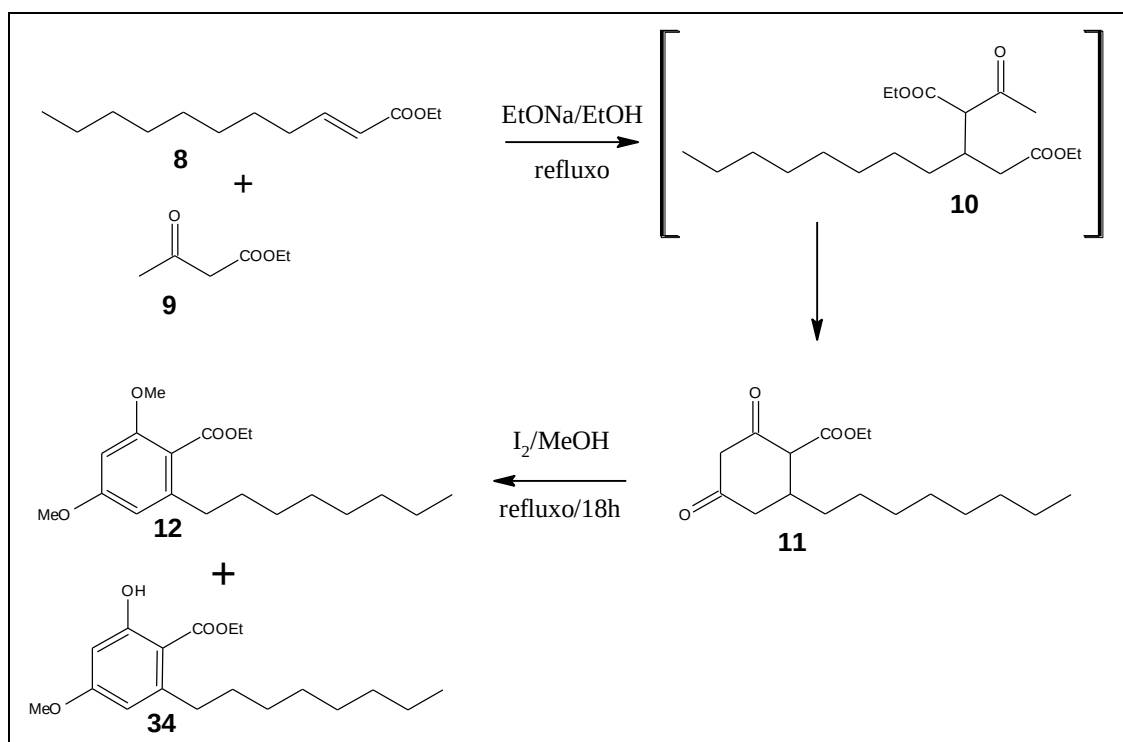
Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade.
1	158,3	--	--
2	95,9	6.32	s 1H
3	157,9	--	--
4	106,2	6.33	s 1H
5	140,1	--	--
6	118,4	--	--
7	55,5	3.78	s 3H
8	55,2	3,79	s 3H
9	20,4	2.25	s 3H
10	10,9	2,06	s 3H

Diante desses resultados, decidimos interromper o estudo desta rota de síntese e dar início à segunda proposta, a qual envolve reação de adição de Michael, como ponto de partida.

Proposta de síntese 2 via adição de Michael

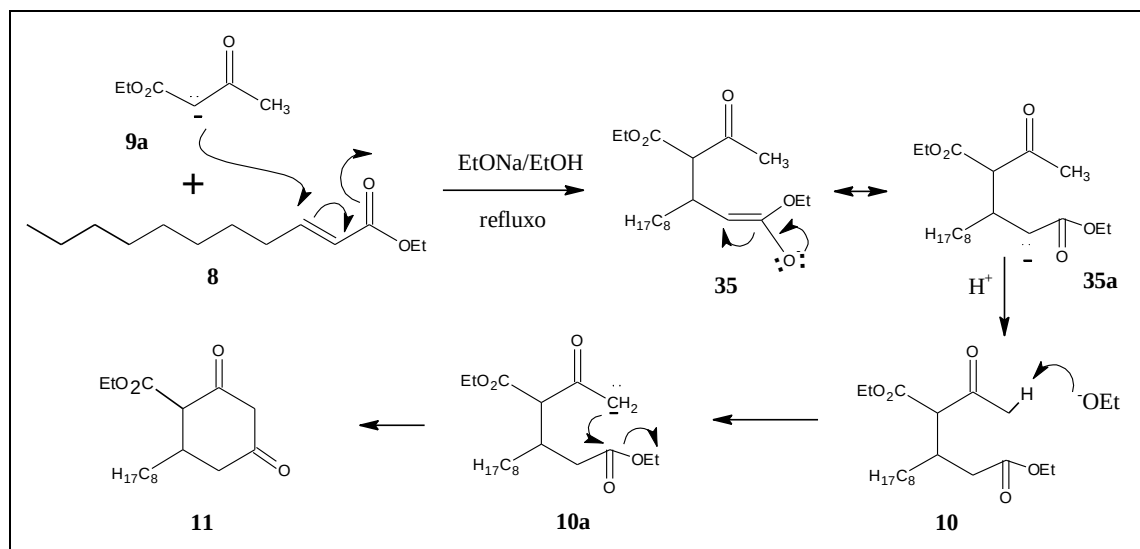
Conforme planejado no esquema 2 e mostrado em maiores detalhes no esquema 10,

demos início à proposta de síntese via adição de Michael. O éster α,β -insaturado **8**, preparado anteriormente (esquema 3), foi tratado com acetoacetato de etila (**9**) e etóxido de sódio em etanol, fornecendo o composto **11** com rendimento bruto de 60%. A substância **11** foi tratada com iodo e metanol sob refluxo, fornecendo os compostos aromáticos **12 e 34**, em bom rendimento (80%, proporção **12:34** de 70:30 respectivamente), após purificação por coluna de cromatografia de coluna de sílica gel, usando-se como eluente hexano/acetato de etila (3:1).



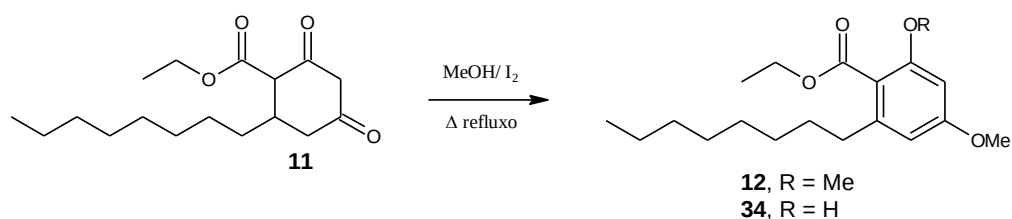
Esquema 10. Síntese de lipídeos fenólicos via adição de Michael.

A primeira reação do esquema 10 acontece em meio básico, onde o etóxido de sódio captura um próton do acetoacetato de etila formando enolato **9a** (esquema 11) e esse promove a adição conjugada 1,4 ao éster α,β -insaturado **8**, o qual leva à formação do composto **35** que, por ressonância, leva a um carbânion **35a**, capturando um próton do meio, e gerando o composto **10**. Com a desprotonação do composto **10**, tem-se a formação do ânion **10a**, o qual ataca a carbonila do éster, com consequente eliminação do ânion etóxi, promovendo assim uma condensação aldólica intramolecular, formando-se o produto cíclico **11**. Nesta reação ocorre também a formação de enóis derivados do equilíbrio ceto-enólico do composto **11**. A mistura de produtos dessa reação foi submetida à reação de aromatização, com I_2 e metanol.



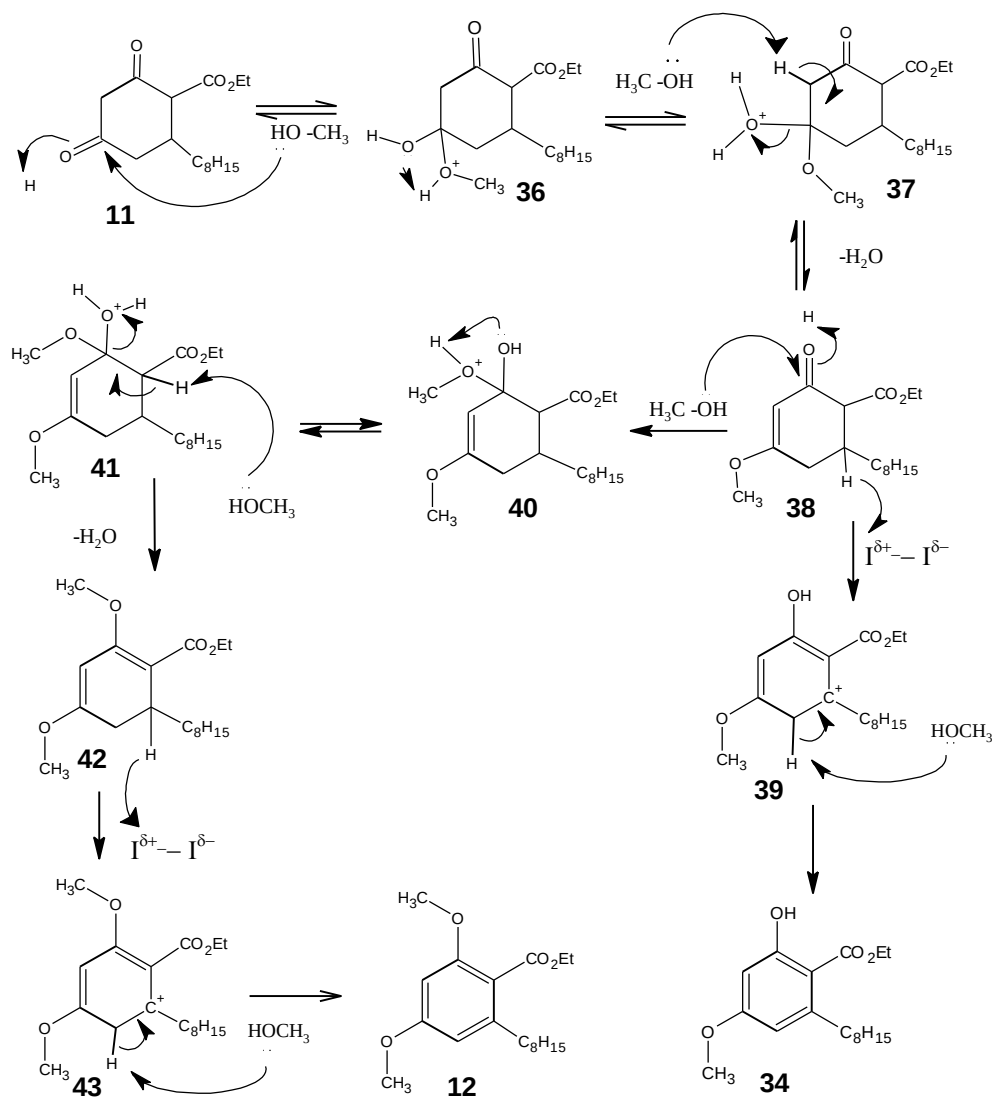
Esquema 11. Mecanismo da reação de adição de Michael.

A reação de aromatização acontece quando o composto **11** e seus isômeros reagem em uma solução metanólica sob refluxo, na presença de iodo.



Esquema 12. Reação de aromatização.

O mecanismo proposto para a produção dos produtos da reação de aromatização encontra-se descrito no esquema 13. Provavelmente, o processo se inicia com composto **11** tendo o grupo cetona atacado pelo metanol gerando o intermediário **36** que, posteriormente, sofre uma transferência de próton levando ao intermediário **37** (onde se encontra um grupo hidroxila protonado). A eliminação de uma molécula de água leva à formação de **38** que, por sua vez, através de tautomerismo ceto-enólico e desidrogenação oxidativa promovida por iodo, que captura hidreto levando ao carbocátion **39**. Em seguida o carbocátion perde próton para o meio gerando o composto aromático **34**. O intermediário **38** segue por outro caminho onde sofre ataque de uma molécula de metanol, levando ao intermediário protonado **40**. Por eliminação de água de **41**, formam-se o dieno **42**, o qual sofre desidrogenação oxidativa, promovido por uma molécula de iodo, a qual captura hidreto, gerando o carbocátion **43**. Na sequência, esse intermediário carbocatiônico perde próton para o meio gerando o composto aromático **12**.



Esquema 13. Mecanismo proposto para a reação de aromatização.

Após purificação, os compostos **12** e **34** tiveram suas estruturas confirmadas por RMN de ^1H e de ^{13}C .

Para a substância **34**, podemos observar na tabela 6, os sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C atribuídos a hidrogênios e carbonos aromático $\delta_{\text{H}} = 6,27$; $\delta_{\text{C}} = 98,8$ e $\delta_{\text{H}} = 6,31$; $\delta_{\text{C}} = 110,6$, vemos também sinais da única metoxila em $\delta = 3,79$; $\delta_{\text{C}} = 55,2$. O singlete em $\delta = 11,83$ foi atribuído ao H da hidroxila fenólica, o qual é característico para grupos hidroxila que realiza ligação de hidrogênio com grupos carbonila adjacentes, em um sistema aromático, tal como mostrado na figura 8. Sinais de hidroxilas fenólicas dificilmente aparecem no espectro de RMN de ^1H , neste caso a ligação de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila e a carbonila do éster torna o hidrogênio menos lábil. (espectros **8** e **9**).

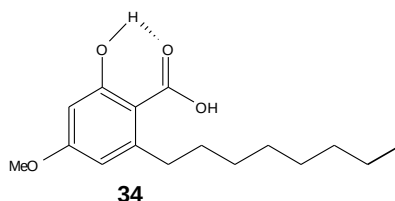
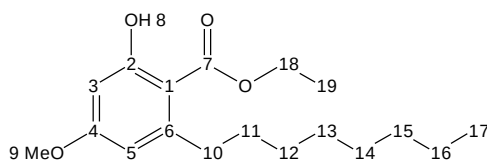


Figura 8. Estrutura química do composto 34, indicando-se a ligação de hidrogênio.

Tabela 6 Valores de deslocamento químico (δ), expresso em ppm, para o 2-hidróxi-4-metóxi-6-octilbenzoato de etila (**34**) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 300 MHz e espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz.



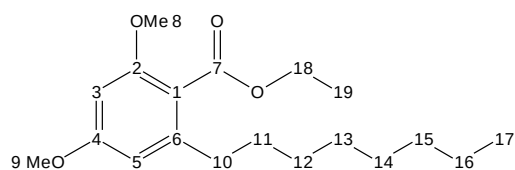
Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade.
1	104,7	--	--
2	163,8	--	--
3	98,8	6,27	d, 1H ($J = 2,6$ Hz)
4	165,4	--	--
5	110,6	6,31	d 1H ($J = 2,6$ Hz)
6	148,1	--	--
7	171,6	--	--
8	--	11,83	s 1 H
9	55,2	3,79	s, 3H
10	37,1	2,85	dd, 2H ($J_1 = J_2 = 7,5$ Hz)
11	32,0	1,53	m, 2H
12	31,9*	1,26	m, 2H
13	29,9*	1,26	m, 2H
14	29,6*	1,26	m, 2H
15	29,3*	1,26	m, 2H
16	22,5	1,26	m, 2H
17	14,1	0,87	t 3H ($J = 6,9$ Hz)
18	61,2	4,38	q 2H ($J = 7,1$ Hz)
19	14,1	1,40	t 3H ($J = 7,1$ Hz)

* Tais atribuições podem estar trocadas

Os sinais atribuídos à cadeia alifática aparecem no espectro de hidrogênios sobrepostos em $\delta_{\text{H}} = 1,26$, o sinal da metila 19 também aparece sobreposto próximo dessa região em $\delta_{\text{H}} = 1,40$ e nota-se um triplete, o sinal do hidrogênios metilênico H18 do éster aparece em $\delta_{\text{H}} = 4,39$. Outros hidrogênios metilênicos que apresentam diferenças no deslocamento químico são H10 $\delta_{\text{H}} = 2,85$ e H11 $\delta_{\text{H}} = 1,53$ respectivamente. No caso do

hidrogênio H10 aparece mais desprotegido, pois está ligado a um carbono benzílico, que se encontra ligado ao carbono aromático C6. No espectro de carbono observa-se 18 sinais: da carbonila, da metoxila, de carbonos aromáticos e cadeia alifática. Vemos os sinais praticamente juntos das metilas C17 e C19 em $\delta_C = 14,1$.

Tabela 7 Valores de deslocamento químico (δ), expresso em ppm, para o 2,4 dimetóxi-6-octil benzoato de etila (**12**) em CDCl_3 . O espectro de RMN-de ^1H foi obtido a 300 MHz e espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz.

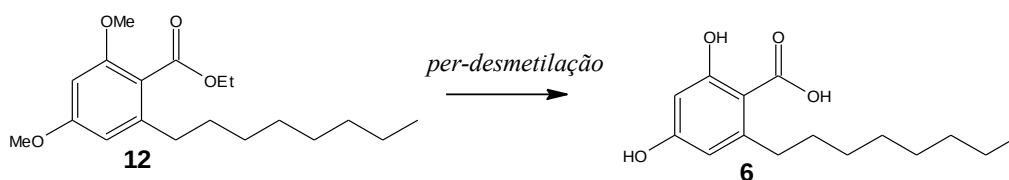


<i>Posição</i>	<i>RMN de ^{13}C</i>	<i>RMN de ^1H</i>	<i>Multiplicidade.</i>
1	116,7	--	--
2	157,9	--	--
3	96,2	6,30	d, 1H ($J = 1,9$ Hz)
4	161,3	--	--
5	105,7	6,31	d 1H ($J = 1,9$ Hz)
6	149,9	--	--
7	168,4	--	--
8	55,8	3,79	s, 3H
9	55,3	3,78	s, 3H
10	33,9	2,53	dd, 2H ($J1=J2 = 7,8$ Hz)
11	31,9	1,56	m, 2H
12	31,3*	1,24	m, 2H
13	29,6*	1,24	m, 2H
14	29,4*	1,24	m, 2H
15	29,2*	1,24	m, 2H
16	22,7	1,24	m, 2H
17	14,1	0,86	t 3H ($J = 6,8$ Hz)
18	60,9	4,35	q 2H ($J = 7,1$ Hz)
19	14,3	1,35	t 3H ($J = 7,1$ Hz)

*Tais atribuições podem estar trocadas

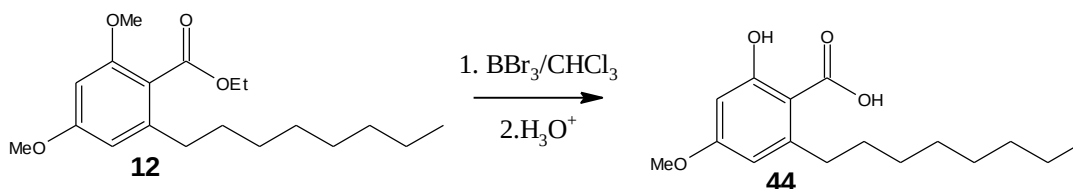
As principais diferenças entre os espectros do produto **34** e do produto **12** podem ser observadas no espectro de hidrogênio, que mostra a falta do sinal do hidrogênio fenólico e apresenta sinal de duas metoxilas. Os dados espectrais para o composto **12**, apresentados tabela 7, mostram os sinais referentes à hidrogênios aromáticos $\delta_H = 6,30$; $\delta_C = 96,2$ e $\delta_H = 6,31$; $\delta_C = 105,7$. Sinais atribuídos às duas metoxilas em $\delta_H = 3,79$; $\delta_C = 55,8$ e $\delta_H = 3,78$; $\delta_C = 55,3$, ver espectros 10 e 11, além de sinais de hidrogênios e carbonos alifáticos e sinais de éster.

Com o objetivo de obter a molécula alvo **6**, a substância **12** teria de sofrer hidrólise do éster e também *per*-desmetilação (Esquema 14).



Esquema 14. O-desmetilação e hidrólise de 26 para obter o composto-alvo 6.

Com este intuito, **12** foi tratado com tribrometo de boro (BBr_3). O composto **12** foi então dissolvido em clorofórmio anidro e em seguida foi adicionado o tribrometo de boro (esquema 15), obtendo-se, no entanto, o produto mono-metilado **44**, com 60% de rendimento.

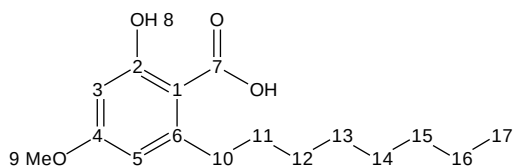


Esquema 15. Reação de desmetilação com o produto 39 puro.

Como já era esperado o éster sofreu também hidrólise. Os dados espectrais estão resumidos nas tabelas **8** e **9**. Para reforçar as atribuições, principalmente da metoxila que foi desmetilada, realizou-se experimentos bidimensionais de RMN: *Heteronuclear Multiple-Bond Connectivity* (**HMBC**) e *Heteronuclear Single Quantum Cohereme* (**HSQC**) - espectros **14**, **15** e **16**, e as expansões **17**, **18**, **19**, **20** e **21**.

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C (12 e 13) apresentam sinais referentes a hidrogênio e carbonos aromáticos e alifáticos, sinal de apenas uma metoxila $\delta_H = 3,81$; $\delta_C = 55,4$ e o sinal de hidrogênio da hidroxila fenólica em $\delta_H = 11,59$. Podemos notar ainda a falta dos sinais atribuídos ao grupo etila do éster, presente no material de partida.

Tabela 8. Valores de deslocamento químico (δ), expresso em ppm, para o ácido 2-hidróxi-4-metóxi-6-octil-benzóico (**44**) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H foi obtido a 300 MHz.

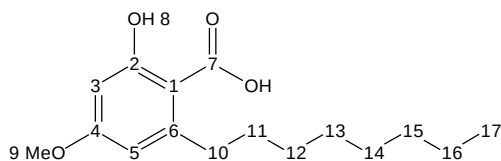


Posição	RMN de ^{13}C	RMN de ^1H	Multiplicidade.
1	103,2	--	--
2	166,6	--	--
3	98,8	6,34	d, 1H ($J = 2,6$ Hz)
4	164,9	--	--
5	111,6	6,33	d 1H ($J = 2,6$ Hz)
6	149,6	--	--
7	175,2	--	--
8	--	11,59	s 1H
9	55,4	3,81	s, 3H
10	36,7	2,91	dd, 2H ($J_1 = J_2 = 7,6$ Hz)
11	31,8	1,53	m, 2H
12	31,7*	1,26	m, 2H
13	29,8*	1,26	m, 2H
14	29,4*	1,26	m, 2H
15	29,3*	1,26	m, 2H
16	22,7	1,26	m, 2H
17	14,1	0,87	t 3H ($J = 6,9$ Hz)

* Tais atribuições podem estar trocadas

As principais correlações mostradas pelos experimentos de HSQC e HMBC estão mostradas na tabela 9. Notamos acoplamento dos hidrogênios J^3 da metoxila 9 com o carbono ao qual está ligado C4. Observamos acoplamento J^2 do hidrogênio H10 com os carbonos C11 e C6 e também acoplamento J^3 com os carbonos C1 e C5. Observamos ainda acoplamento J^2 do hidrogênio da hidroxila H8 com carbono C2.

Tabela 9. Correlações C-H (1J , 2J , 3J e 4J) para o ácido 2-hidróxi, 4-metoxi-6-octil benzóico (**44**), obtidas por experimentos bidimensionais de HSQC (1J) e HMBC (2J , 3J e 4J) em $CDCl_3$.



<i>HSQC</i>			<i>HMBC</i>		
<i>Posição</i>	RMN de ^{13}C	RMN de 1H	$^2J(C-H)$	$^3J(C-H)$	$^4J(C-H)$
1	103,2	--	--	--	--
2	166,6	--	--	--	--
3	98,8	6,34	C2 e C4	C1	--
4	164,9	--	--	--	--
5	111,6	6,33	C4	C10	--
6	149,6	--	--	--	--
7	175,2	--	--	--	--
8	--	11,59	C2	C3 e C1	C4
9	55,4	3,81		C4	--
10	36,7	2,91	C11 e C6	C1e C5	--
11	31,8	1,53	--	--	--
12	31,7*				
13	29,8*				
14	29,4*	1,26	C12 e C11	C13	--
15	29,3*				
16	22,7				
17	14,1	0,87	C16	C12 e C11	--

* Tais atribuições podem estar trocadas

4. Parte Experimental

4.1 Material

- Nesta seção, os compostos foram nomeados conforme recomendações oficiais da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.
- As reações e purificações foram realizadas com aparelhagem normal de laboratório (vidrarias comuns como balões, funis de separação ou de filtração, buretas, colunas e etc.). As purificações foram, conforme o caso, realizadas por destilação simples e a vácuo, cromatografia em coluna, entre outras.
- Os solventes utilizados foram: acetato de etila, hexano, diclorometano, metanol, etanol, clorofórmio e tolueno. Os solventes foram tratados no próprio laboratório, foram evaporados a pressão reduzida, em rotaevaporador FISATON 802 D.
- As cromatografias em camada delgada (CCD) foram efetuadas em cromatofolhas de alumínio e sílica gel 60 F₂₅₄-MERCK. Para a visualização dos componentes nas análises de CCD, foram utilizados com reveladores, uma lâmpada ultravioleta (254 nm), vapores de iodo ou nebulização em solução de vanilina (1%) contendo CH₃OH/H₂O/H₂SO₄ (4,5: 4,5: 1) com posterior aquecimento.
- Para as cromatografias em coluna forma utilizadas sílica gel 60 (0,060 - 0,200 mm ou 70 - 230 mesh) da MERCK, e para colunas do tipo “flash” sílica gel 60 (0,040 - 0,063 ou 230 - 400 mesh). Os eluentes utilizados forma hexano e acetato de etila, em diferentes proporções, de acordo com as polaridades dos produtos a serem purificados.
- Os espectros de RMN ¹H foram obtidos a 300MHz e de ¹³C em 75 MHz em espectrômetro Brucker AVANCE DPX – 300 do Departamento de Química da UFMS. As sondas utilizadas com 5 mm de diâmetro interno, com detecção no modo direto (dual) e no modo inverso (BBI), esta última equipada com uma bobina geradora de gradiente de campo na coordenada Z (para o caso de experimentos gHSQC e gHMBC, A temperatura geralmente fica em torno de 18-20 graus. A Sonda dual foi utilizada em experimentos para aquisição de espectros RMN de ¹H e de ¹³C. Sonda inversa utilizada em experimentos para aquisição de espectros RMN de ¹H e bidimensionais. As amostras foram dissolvidas em CDCl₃ e os deslocamentos químicos foram registrados em valores de δ (ppm) e como referências interna foram utilizados os

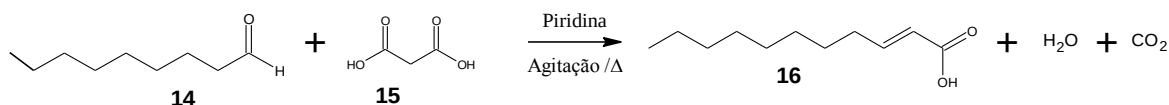
sinais de δ referentes à hidrogênios residuais dos solventes deuterados e TMS (Tetrametilsilano), os valores das constantes de acoplamento foram expressas em Hertz (Hz).

4.2. Procedimentos Experimentais

4.2.1. Preparação de nonanal (14)

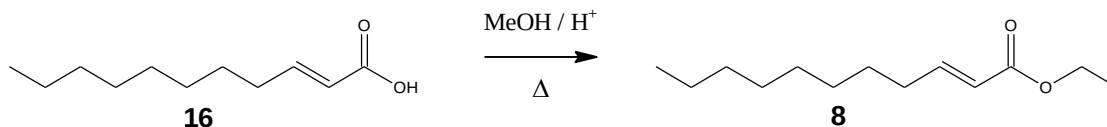
Procedimento: Em um frasco apropriado para condensador e refluxo é suspenso PCC (9,12g, 150 mmol) em 56,46 mL de diclorometano anidro. Nonan-1-ol (3,3 g, 4 mL, 100 mmol) é adicionado em uma porção para a solução agitada magneticamente. A mistura foi refluxada por 2 horas. Após o resfriamento da mistura, adicionou-se 10 mL de éter etílico. A mistura é filtrada em celite e ao sólido é adicionado 3 x 20 mL de diclorometano. As soluções orgânicas são combinadas e o solvente é removido por vácuo.

4.2.2. Reação para obtenção do ácido 2-undecenóico (16)



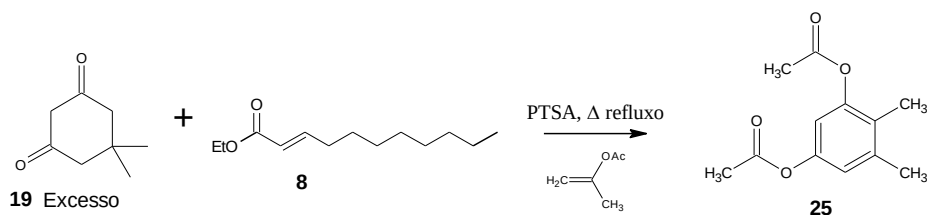
Procedimento: Em um balão de fundo redondo de 500 mL foram dissolvidos 57 g (0,55 mol) de ácido malônico **15** em 92,5 mL de piridina previamente seca, a solução foi resfriada em banho de gelo e em seguida foi adicionado lentamente sob agitação magnética 71 g (85,9 mL; 0,4 mol) de nonaldeído **14**. Com a mistura de parte do nonaldeído foi observada, como esperado, a formação de um sólido. Na boca do balão reacional foi inserido um tubo secante de cloreto de cálcio a mistura descansou até alcançar a temperatura ambiente e foi submetida à agitação por 60 horas. Passado esse tempo à mistura foi aquecida em banho Maria (entre 50 e 80 °C) até a volatilização do dióxido de carbono por aproximadamente 8 horas. Então se adicionou aproximadamente o mesmo volume de água. Separou-se a camada de óleo e está foi misturada com 150 mL de ácido clorídrico 25%, para remoção da piridina. Dissolve-se o produto em benzeno, seguido de lavagem com água, e posterior secagem com sulfato de sódio anidro. Por último foi destilada a pressão reduzida e o ácido resultante foi coletado apresentando rendimento de: 62 g, 90%, líquido transparente. Referência procedimento experimental (Vogel A. I. et al 1989).

4.2.3. Reação para obtenção do 2-undecenoato de etila (8)



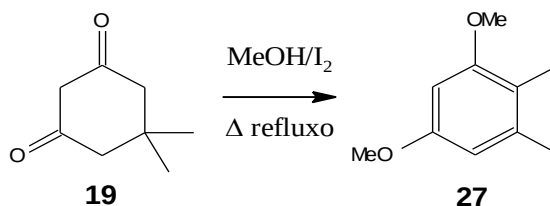
Procedimento: Em um balão de 500 mL dotado de sistema de refluxo foram adicionados 100 g (0,31 mol) do ácido 2-undecenóico preparado anteriormente, seguido da adição de 384 mL de Etanol e 7,7 mL de ácido sulfúrico. A reação foi acompanhada por CCD (cromatografia em camada delgada) eluente hexano/acetato de etila 10%, e reveladores, exposição a vapores iodo e nebulização por solução de vanilina 1%. A mistura acima foi refluxada por 5 horas e deixada à temperatura ambiente por mais 24 horas, seguido de extração com diclorometano. O solvente foi evaporado e obtivemos de 65 g líquido incolor, com rendimento de 57%.

4.2.4. Formação do 1,3-diacetóxi-4,5-dimetilbenzeno (25)



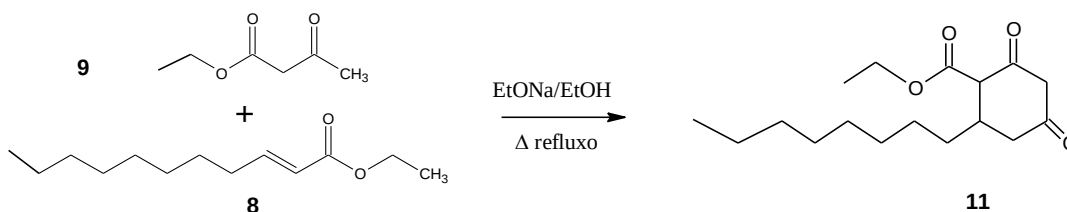
Procedimento: A (0,2 g 1,4 mmol) de dimedona **19** foram adicionados 9 mL de acetato de isopropenila. A esta solução foi adicionado aproximadamente (0,3 g 1,5 mmol) de undecenoato de etila **8**, seguido de ~4,29 mg de ácido p-toluenossulfônico. A mistura reacional permaneceu em refluxo por 25 horas sob agitação. O produto formado é extraído com 50 mL de acetato de etila, depois lavado com 1 vez água seguida de 5x de 10 mL de solução Brine (NaCl sat). Novamente lavado 3x 10 mL de água, em seguida lavado uma vez com solução de bicarbonato de potássio KHCO_3 sem agitação, por fim lavado mais uma última vez com água, a fase orgânica foi seca com MgSO_4 filtrada e o solvente evaporado. A mistura de produtos foi submetida à cromatografia em coluna de sílica gel do tipo flash utilizando como eluente acetato de etila 15% em hexano v/v. As frações isoladas foram submetidas à espectroscopia de RMN ^1H . Observamos sinais na região referente a hidrogênios aromáticos, sinais de metilas ligadas a carbonila e sinais de metilas ligadas a anel aromático.

4.2.5. Produção 1,3-metóxi-5,6-dimetil benzeno.



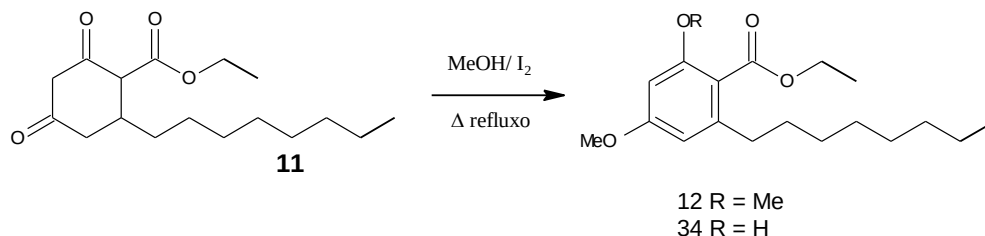
Procedimento: A uma solução de dimedona (0,5 g 3,6 mmol) em metanol (25 mL) foi adicionado I_2 (3,5 g 13,8 mmol) e a mistura resultante foi refluxada por 20 horas. Após esse período o meio reagente foi vertido em um funil de separação e acrescentou-se diclorometano (30 mL). A mistura foi tratada com solução aquosa de NaHCO_3 5% (25 mL) seguido de água destilada (10 mL) e solução saturada de NaCl (10 mL). A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 e o solvente removido sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, usando-se como eluente hexano/acetato de etila 3% v/v. Rendimento 71 %.

4.2.6. Preparação de 2-octil-4,6-dioxo-1-cicloexanocarboxilato de etila (11) e isômeros.



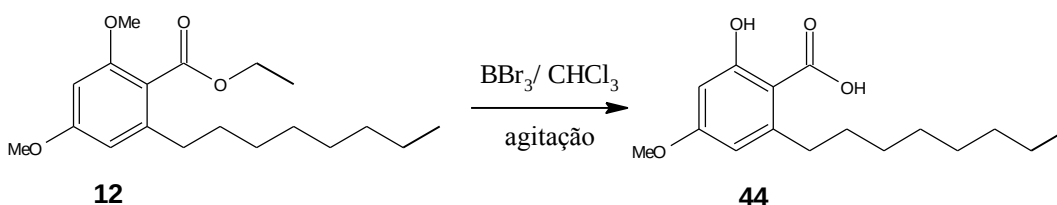
Procedimento: A uma solução etanólica de etóxido de sódio preparado a partir de sódio metálico (0,696 g, 32,4 mmol) e etanol superseco (63 mL), sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado acetoacetato de etila (4,21 g, 37,23 mmol) e a mistura foi refluxada por meia hora. (E)-2-undecenoato de etila foi introduzido (6,9 g, 32,4 mmol), via funil de adição, durante meia hora. Após refluxar a mistura por 20 horas, o meio reagente foi resfriado para 8 °C e tratado com solução aquosa de ácido sulfúrico 3 M até pH 7. O sulfato de sódio precipitado foi removido por filtração e o filtrado foi tratado com solução aquosa de HCl 3M até pH 4. O produto foi extraído com CHCl_3 (3 x 20 mL). Os estratos orgânicos foram combinados e secados com MgSO_4 , filtrado e o filtrado foi concentrado para fornecer 2-octil-4,6-dioxo-1-cicloexanocarboxilato de etila (**11**) e isômeros. Rendimento: 60%.

4.2.7. Preparação de 2,4-dimetóxi-6-octilbenzoato de etila (**12**) e 2-Hidróxi-4-metóxi-6-octilbenzoato de etila (**34**).



Procedimento: Uma solução do composto **11** (4,72 g, 15,9 mmol) e iodo (8,09 g, 31,8 mmol) em metanol (70 mL) foi aquecida até refluxo por 20 horas. A mistura reagente foi diluída com diclorometano e lavada com solução aquosa de NaHSO₃ e *brine*. Após remover o solvente com vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel, usando-se hexano/acetato de etila (3:1) como eluente, obtendo-se um rendimento de 80% de **12** e **34**, na proporção de 70% e 30%, respectivamente.).

4.2.8. Preparação do ácido 2-hidroxi-4-metoxi-6-octilbenzóico (**44**).



Procedimento: 100 mg (0,31 mmol) do composto **12** foi dissolvido em 20 mL de clorofórmio anidro, sob banho de gelo com NaCl, agitação magnética e atmosfera inerte (N₂). Após 30 minutos de agitação foram adicionados 1,2 mL (6,8 mmol) de tribrometo de boro BBr₃ e a temperatura da mistura foi aumentada até alcançar a ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e após 20 horas a reação foi interrompida, adicionando-se água à mistura reacional e realizando-se a extração dos componentes com 3x 10 mL de clorofórmio. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada no rotaevaporador. Os produtos foram submetidos a purificação por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente misturas hexano/acetato de etila, iniciando com hexano puro, depois acetato de etila 10%, 20%, 30%, 50% e 70% em hexano. Rendimento 60% 52 mg.

5. Conclusão

Duas rotas de síntese foram estudadas para a síntese de lipídeos resocinólicos análogos de citosporonas.

A primeira rota envolveu a possibilidade de se construir o núcleo aromático desses lipídeos através de uma reação de Diels-Alder seguida de ciclorreversão. No entanto, todas as tentativas para se conseguir o aduto de Diels-Alder desejado foram infrutíferas, nas condições experimentadas.

Obtivemos sucessos na segunda rota de síntese estudada, a qual consistiu em uma reação inicial de adição de Michael, seguida de formação de uma ciclo-hexanodiona e posterior aromatização. Três lipídeos resorcinólicos, mono (compostos **34** e **44**) e dimetoxilados (composto **12**) foram obtidos com bons rendimentos e totalmente caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C .

Os compostos obtidos (**12**, **34** e **44**) são derivados alquil-resorcinólicos. Para obtermos derivados acil-resorcinólicos, necessitamos promover oxidação benzílica da cadeia alquílica desses compostos com reagentes apropriados, o que não foi possível realizar neste trabalho.

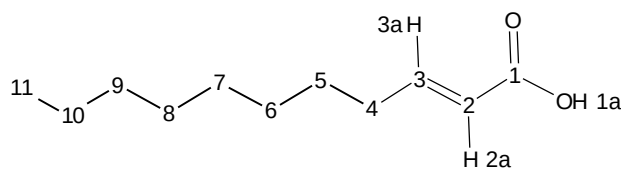
6. Referências Bibliográficas

- Beatriz, Adilson e Assis, Érika F. Alves. *Resultados não publicados*. **2003**. Departamento de Química, CCET/UFMS.
- Brady, S. F.; Wagenaar, M. M.; Singh, M. P.; Janso, J. E.; Clardy, J. *Organic. Letters*. **2000**, 2, 4043-4046.
- Brown, H. C.; Kulkarni, S. U.; Rao, C. G.; Patil, V. D.; Wetherill, R. B. **1986**. *Tetrahedron* 42 (20): 5515-5522.
- Correia, S. J.; David, J. P.; David, J. M. *Química Nova* **2006**, 29, 1287-1300.
- Becker, H. G. O.; Berger, W.; Domschke, G.; Fanghänel, E.; Faust, J.; Fischer, M.; Gentz, F.; Gewald, K.; Gluch, R.; Mayer, R.; Muller, K.; Pavel, D.; Schmidt, H.; Schollberg, K.; Schwetlick, K.; Seiler, E.; Zeppenfeld, G. **Organikum - Química Orgânica Experimental** Av. De Berna-Lisboa. Fundação Calouste Gulbenkian Lisboa. **1997** tradução da 19ª ed - 387-389 e 629-630.
- Kinoshita, K.; Matsubara, H.; Koyama, K.; Takahashi, K.; Yoshimura, I.; Yamamoto, Y.; Miura, Y.; Kinoshita, Y.; Kawai, K.I.; *Journal Hattori Botanical Laboratory*. **1994**, 76, 227-223.
- Kozubek, A.; Tyman, J. H. P. *Chem. Rev.* **1999**. 99, 1-26
- Kozubek, A.; Zarnowski, R.; Stasik, M.; Gobernator. *Journal Cellular & Molecular Biology Letters*. **2001**. 6, 351-355.
- Matsubara, H.; Kinoshita, K.; Koyama, K.; Takahashi, K.; Yoshimura, Y.; Yamamoto, Y.; Miura, Y.; Kinoshita, Y.; *Journal Hattori Botanical Laboratory*. **1997**, 83, 179-185.
- Micheletti, C. A. **2007; Preparação de Derivados de Xantona e Depsidona e Avaliação da Atividade Biológica**. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – UFMS, Campo Grande.
- Santos, E. A. **2007. Síntese Estudos Sintéticos Objetivando a Preparação do Ácido 2,4-diidroxí-6(1'-oxooctil) benzóico e Avaliação Alelopática dos Intermediários Obtidos**. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) – UFMS, Campo Grande.
- Stasiuk, M.; Kozubek, A. *Cellular and Molecular Life Sciences* **2009** 67 841-860.
- Singh, M. P.; Janso, J. E.; Brady, S. F. *Marine Drugs* **2007**, 5, 71-84.
- Vogel, A. I.; Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P.W.G.; Tatchell, A. R. **Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry** Co-publicado in the United States, 605 third avenue, New York N Y, Longman Group UK Limited **1989** 5ª ed – 806-807.

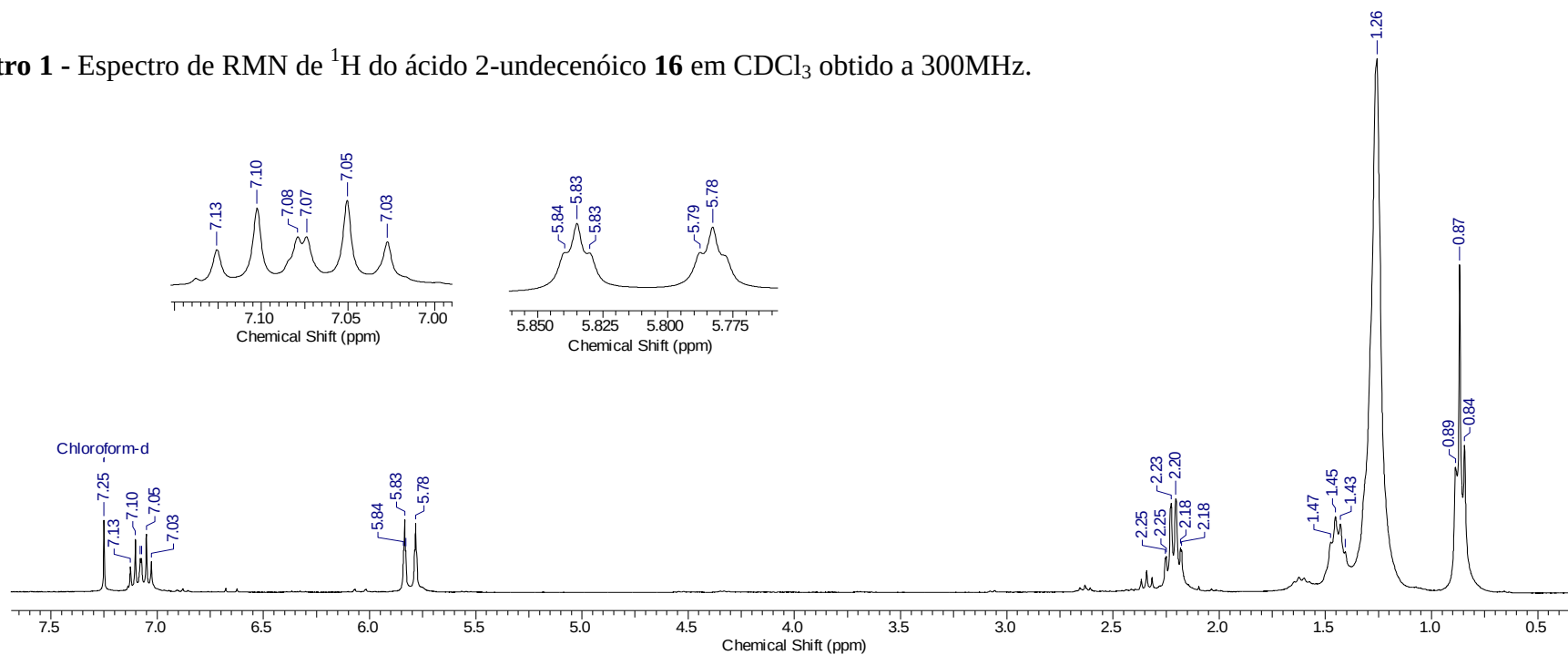
Anexo

Espectros de RMN

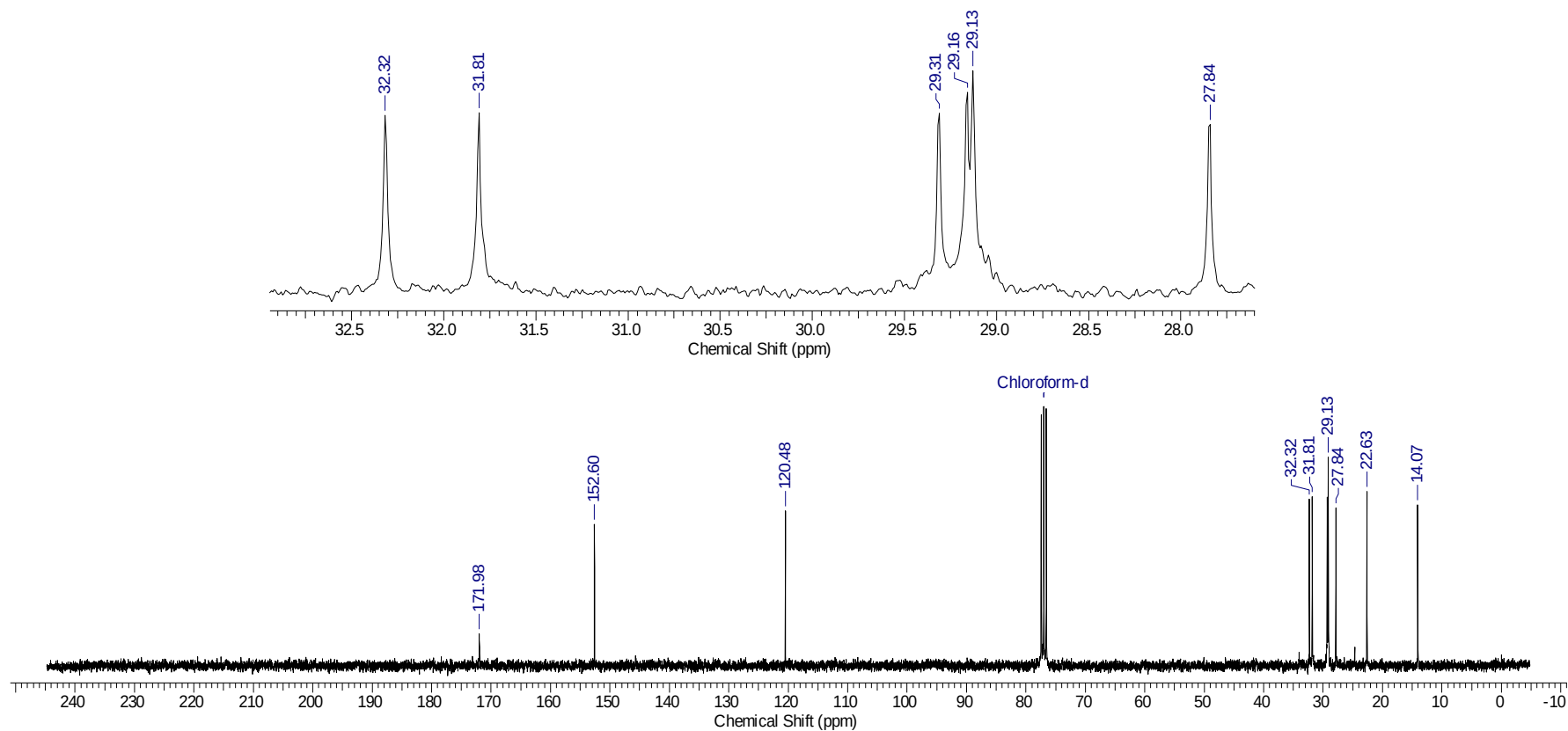
Ácido 2 undecenóico 16.



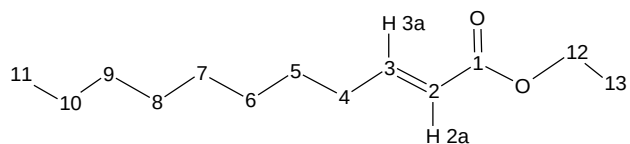
Espectro 1 - Espectro de RMN de ^1H do ácido 2-undecenóico **16** em CDCl_3 obtido a 300MHz.



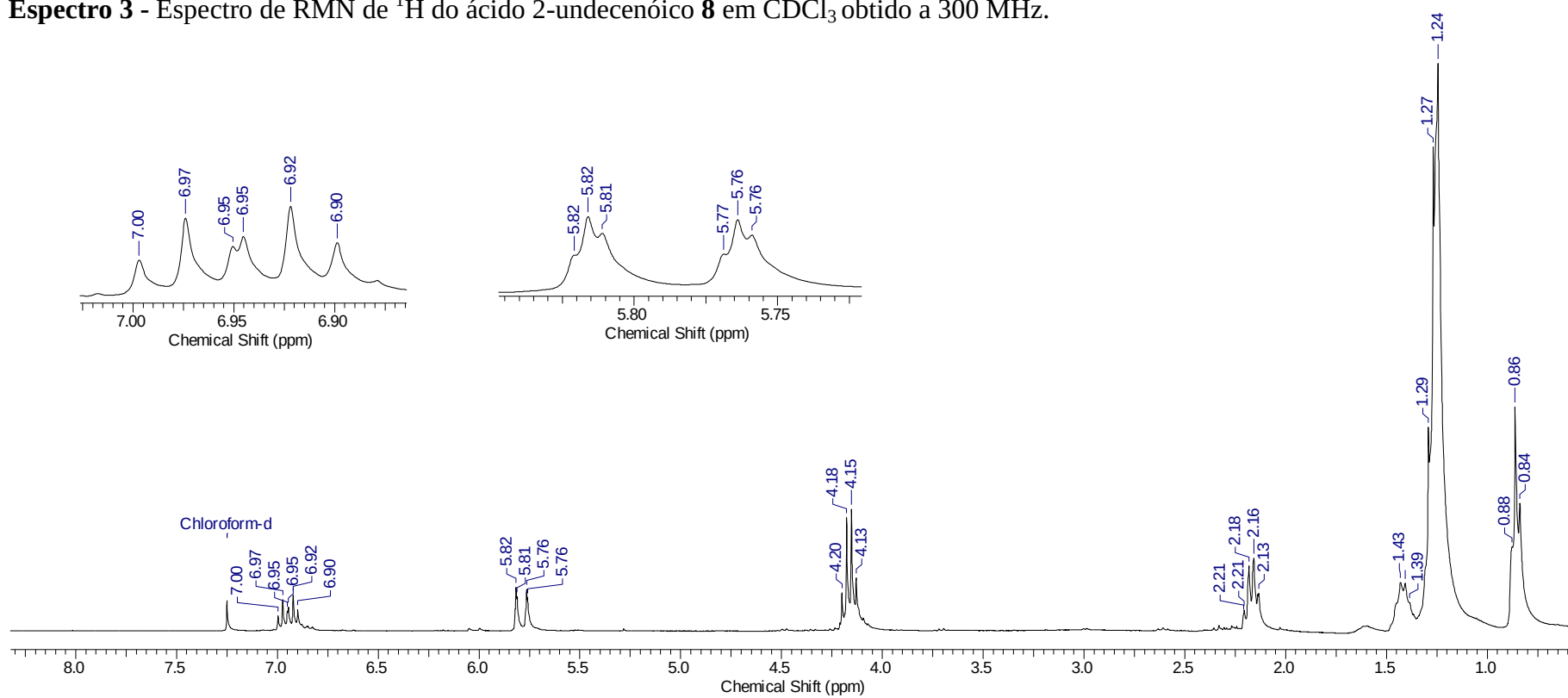
Espectro 2 - Espectro de RMN de ^{13}C do ácido 2-undecenóico **16** em CDCl_3 obtido a 75 MHz.



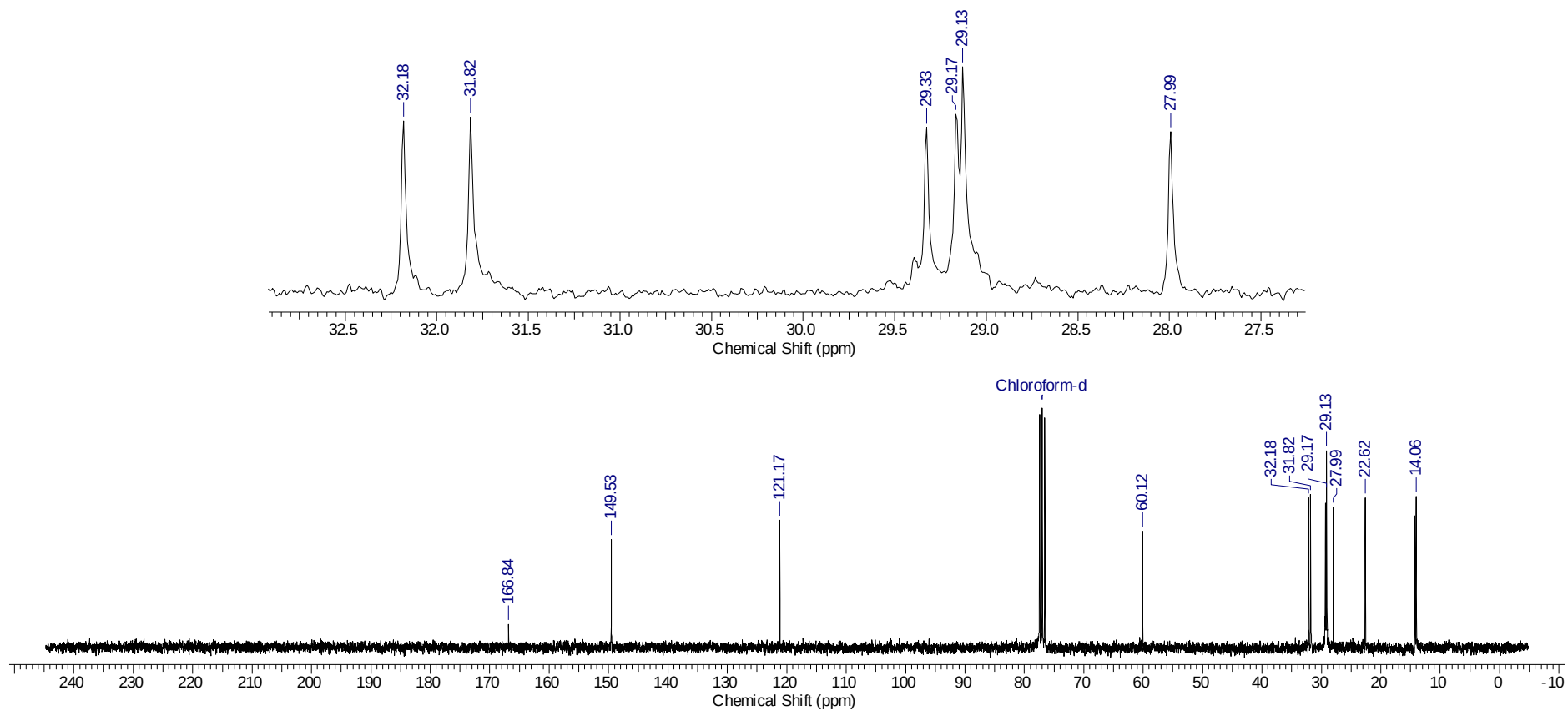
2-Undecenoato de etila **8**



Espectro 3 - Espectro de RMN de ¹H do ácido 2-undecenóico **8** em CDCl₃ obtido a 300 MHz.

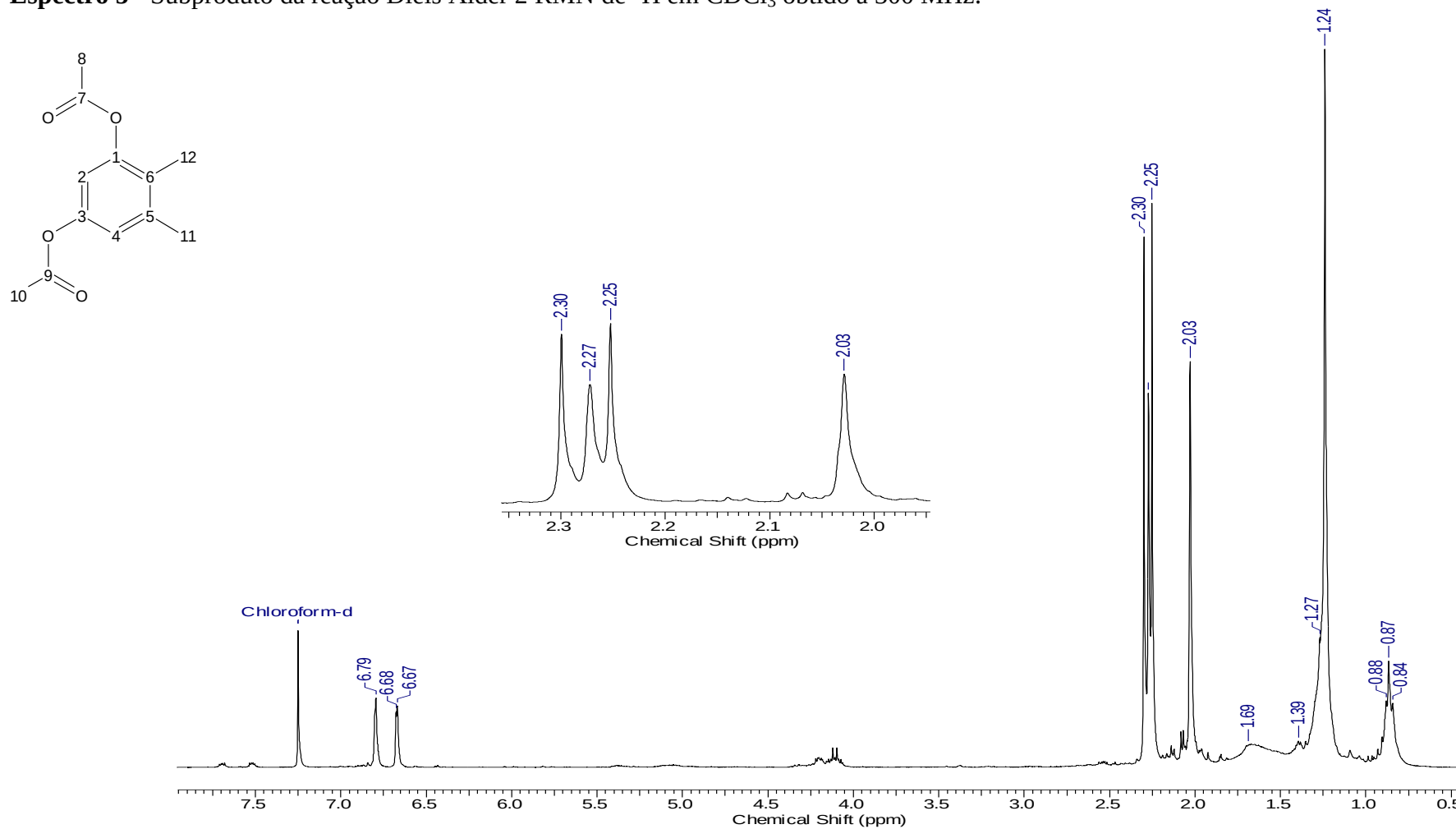


Espectro 4 - Espectro de RM de ^{13}C do 2-undecenoato de etila **8** em CDCl_3 obtido a 75 MHz.

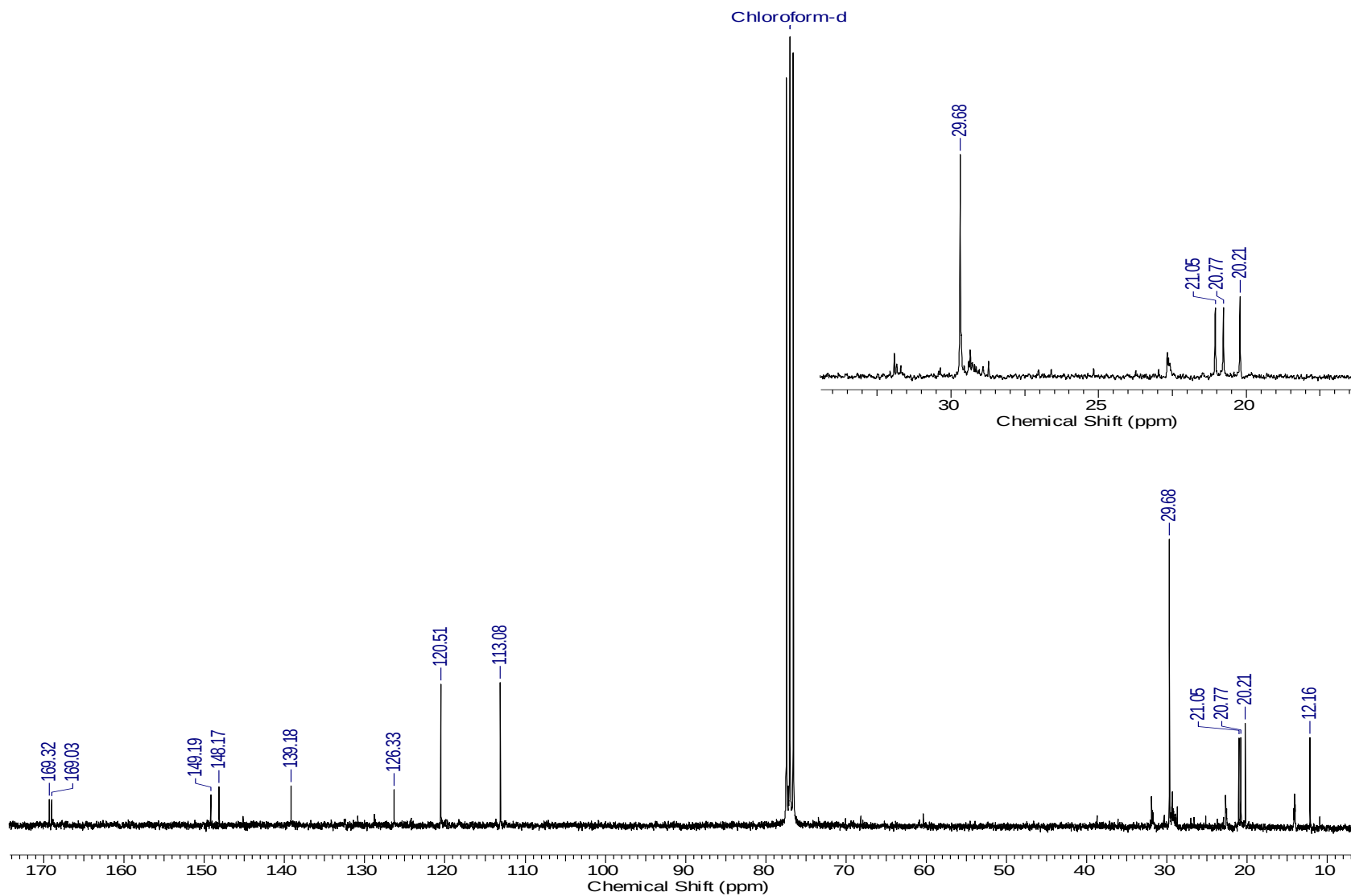


1,3-diacetóxi 5,6-dimetil benzeno 25.

Espectro 5 - Subproduto da reação Diels Alder 2 RMN de ^1H em CDCl_3 obtido a 300 MHz.

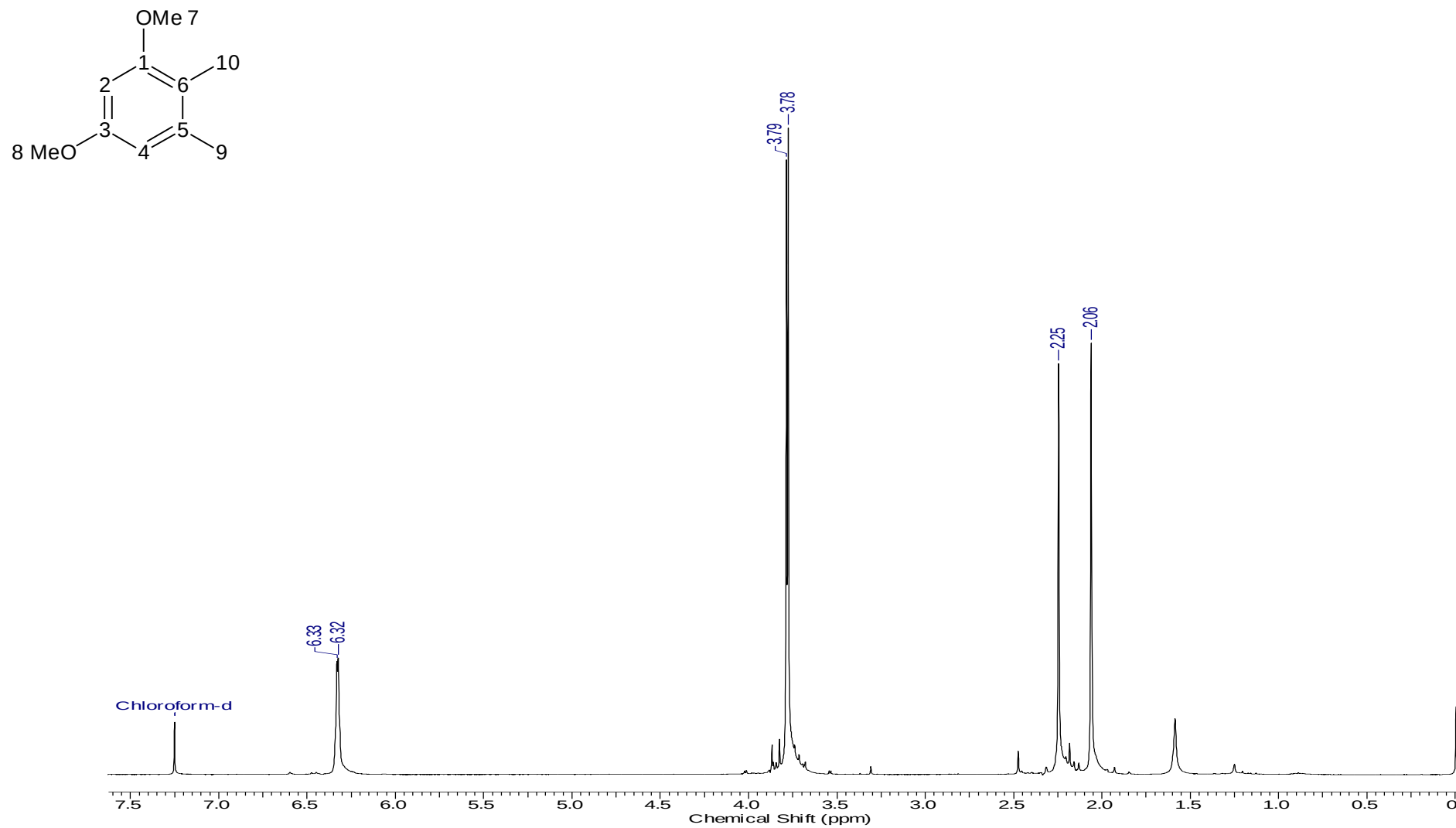


Espectro 6 Subproduto da reação Diels Alder 2 RMN de ^{13}C em CDCl_3 obtido a 75 MHz



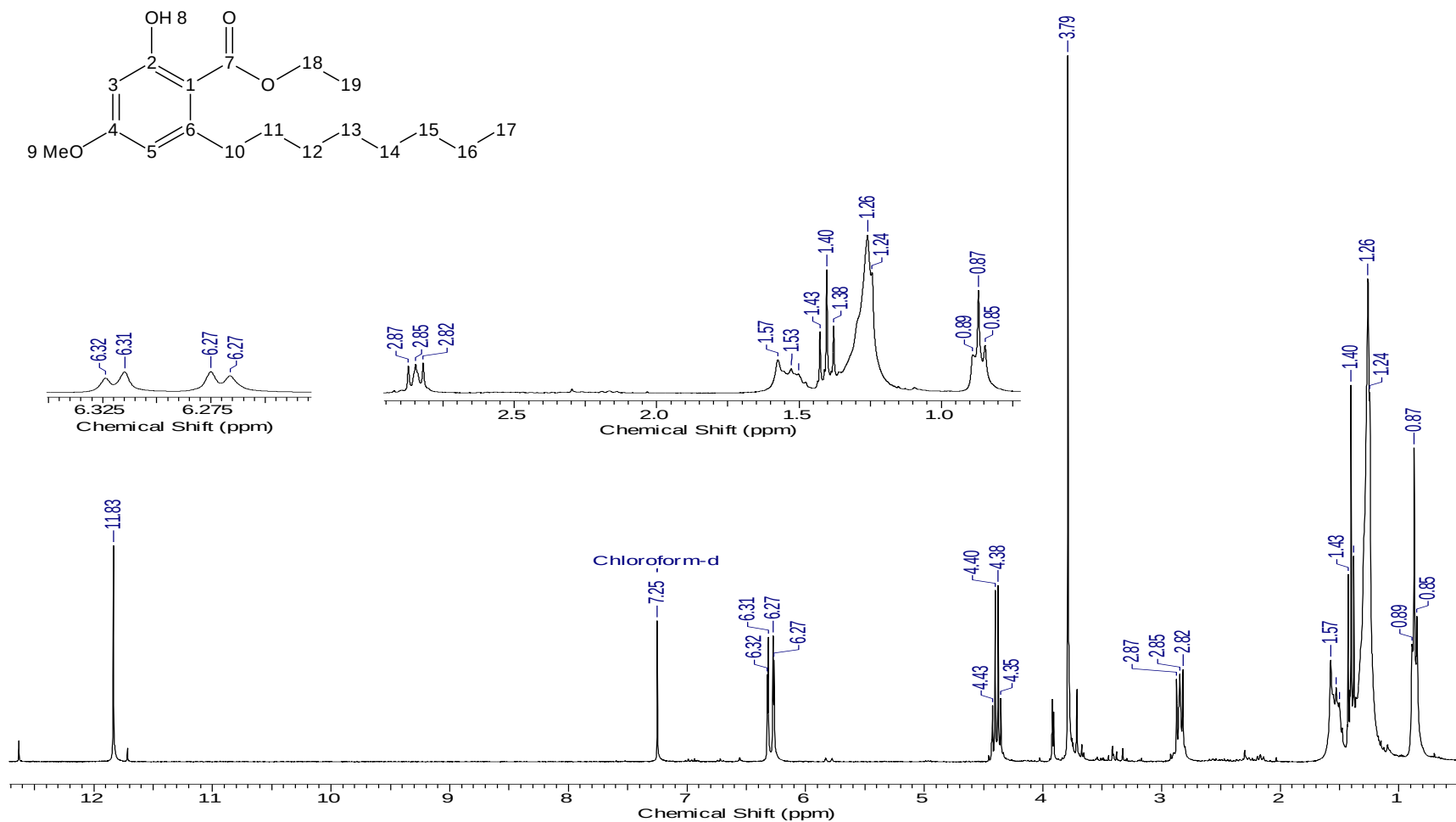
1,3-dimetóxi 5,6-dimetil benzeno 27.

Espectro 7 Espectro de RMN de ^1H do 1,3 dimetóxi-5,6 –dimetil benzeno **27** em CDCl_3 obtido a 300 MHz.

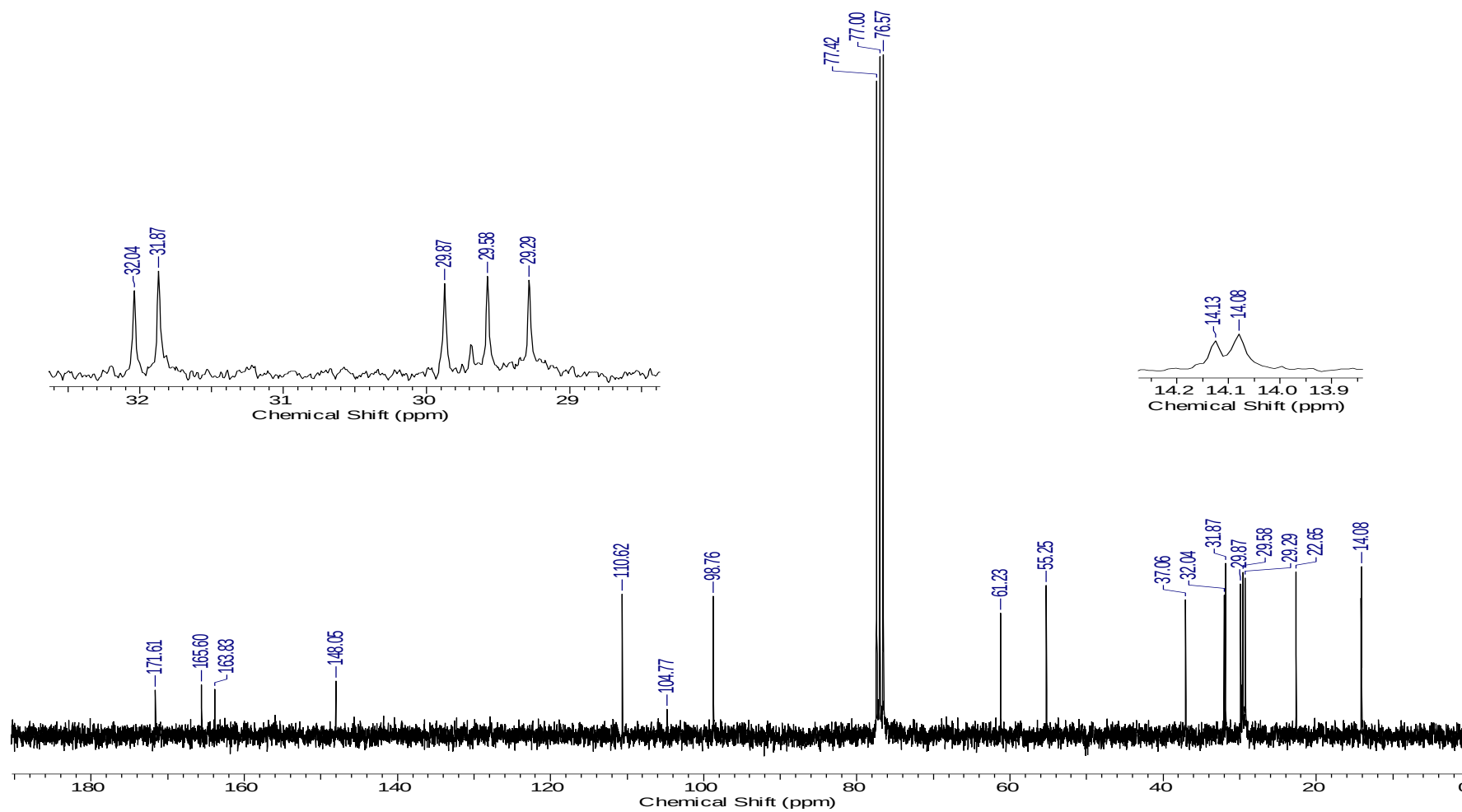


2-hidroxi 4-metoxi-6-octil-benzoato de etila 34

Espectro 8 - Espectro de RMN de ^1H do 2-hidróxi-4-metóxi-6-octil-benzoato de etila **34** em CDCl_3 obtido a 300 MHz.

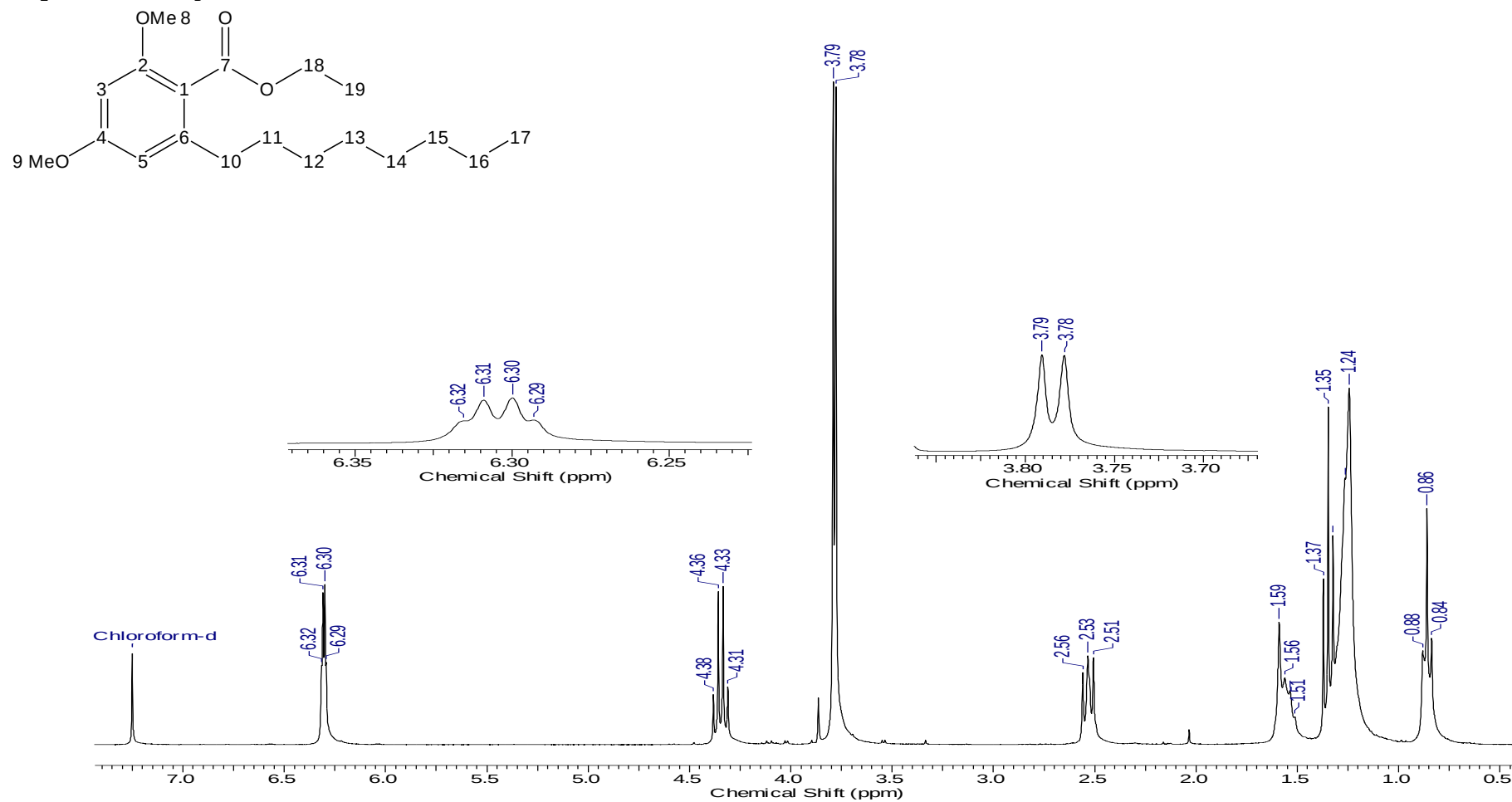


Espectro 9 - Espectro de RMN de ^{13}C do 2-hidróxi-4-metóxi-6-octil-benzoato de etila **34** em CDCl_3 obtido a 75 MHz.

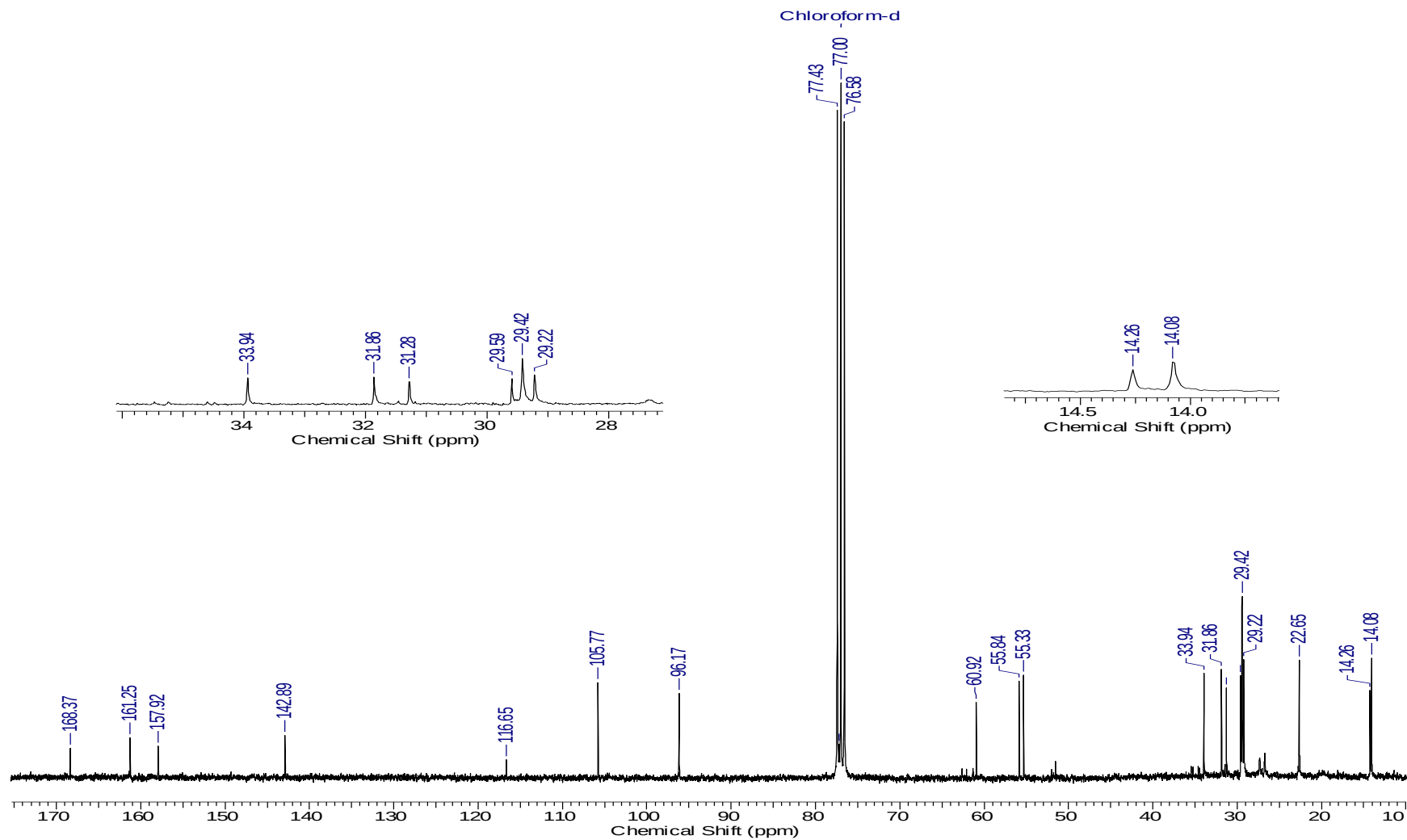


2,4-dimetoxi-6-octil-benzoato de etila **12**

Espectro 10 - Espectro de RMN ^1H do 2,4-dimetóxi-6-octil-benzoato de etila **12** em CDCl_3 obtido a 300 MHz

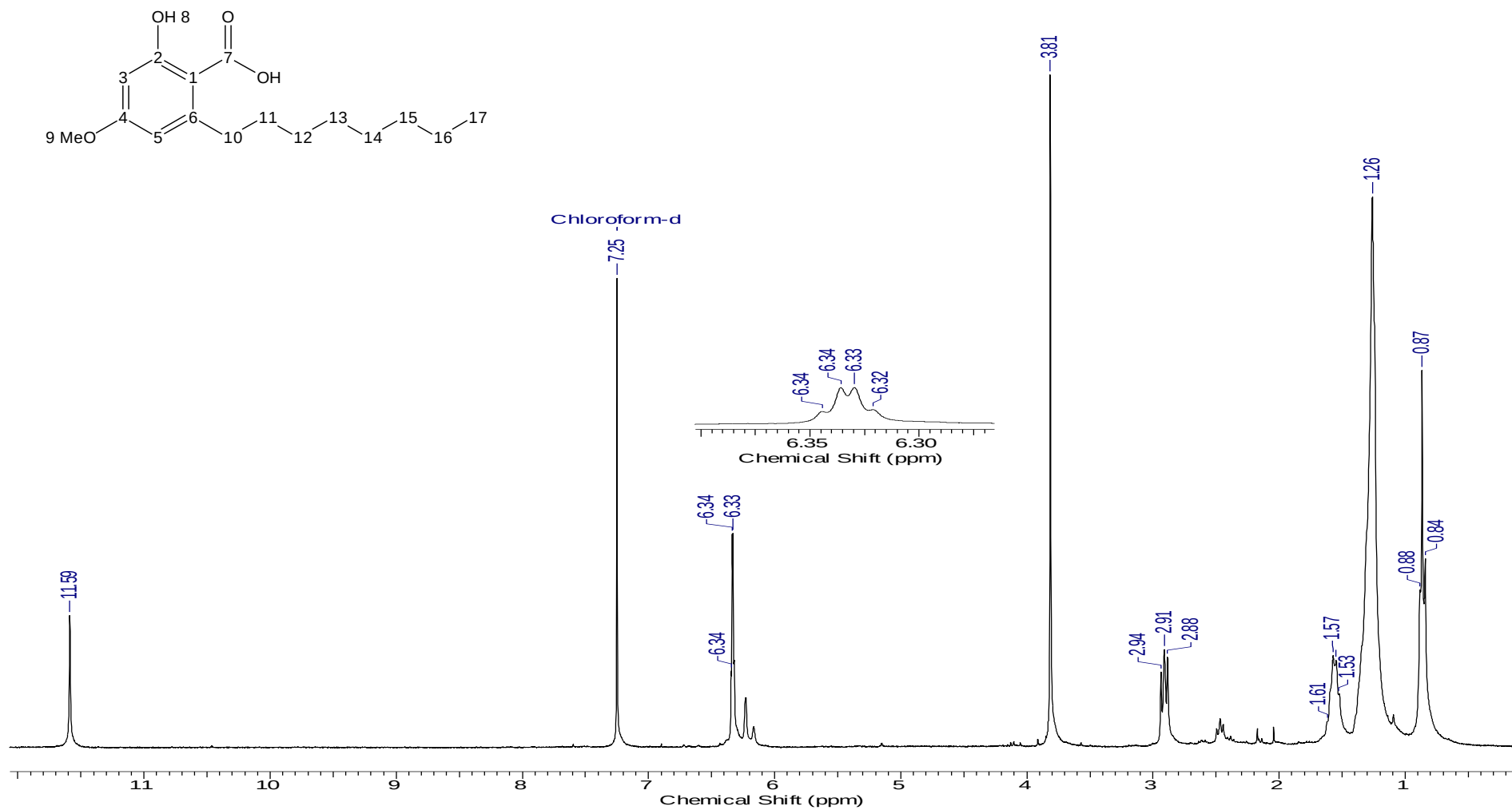


Espectro 11 - Espectro de RMN ^{13}C do 2,4-dimetóxi-6-octil-benzoato de etila **12** em CDCl_3 obtido a 75 MHz.

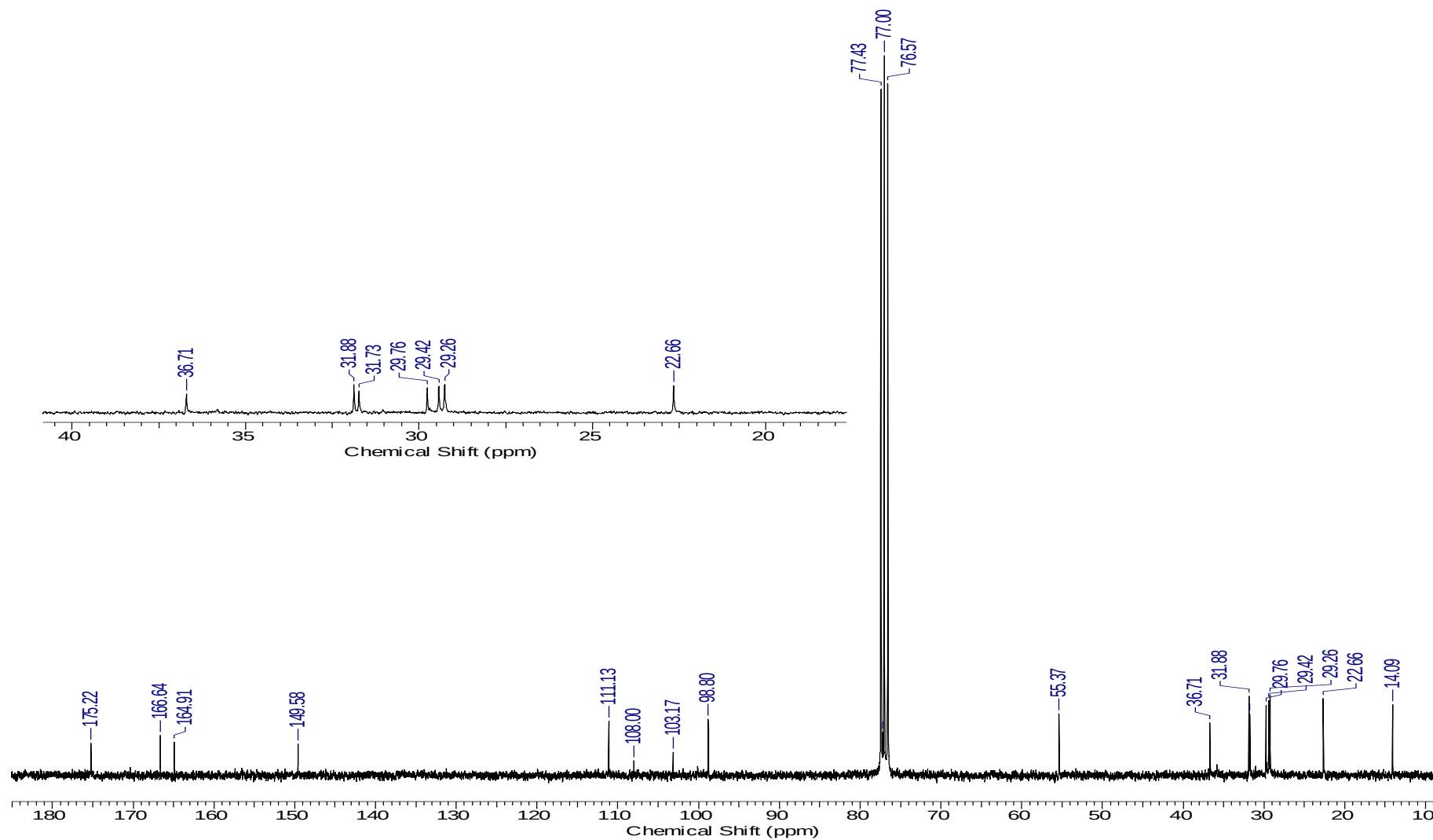


Ácido 2-hidroxi-4-metoxi-6-octil-benzóico **44**

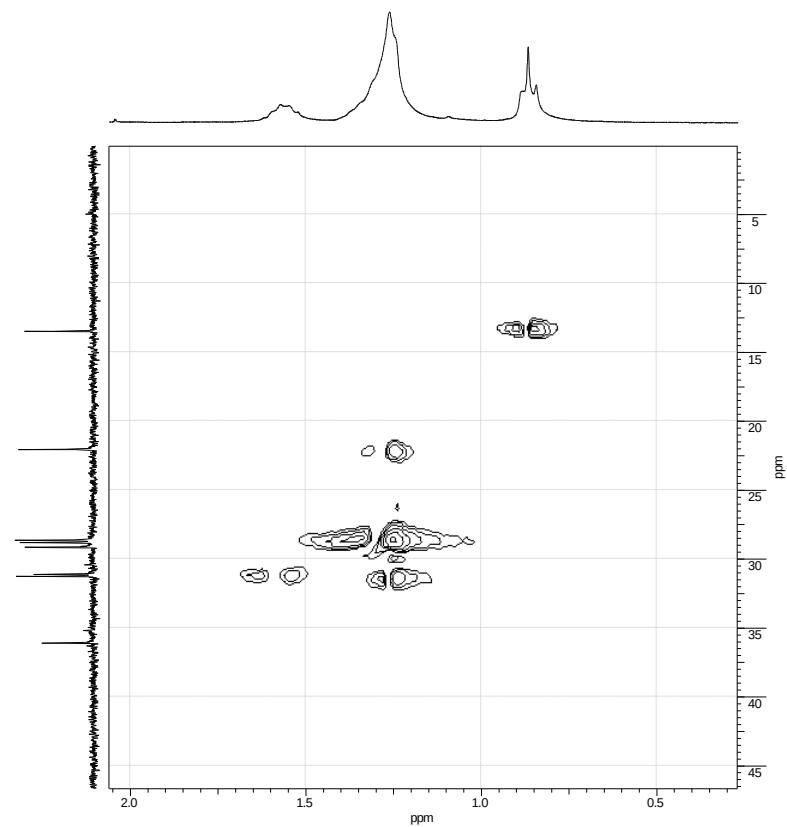
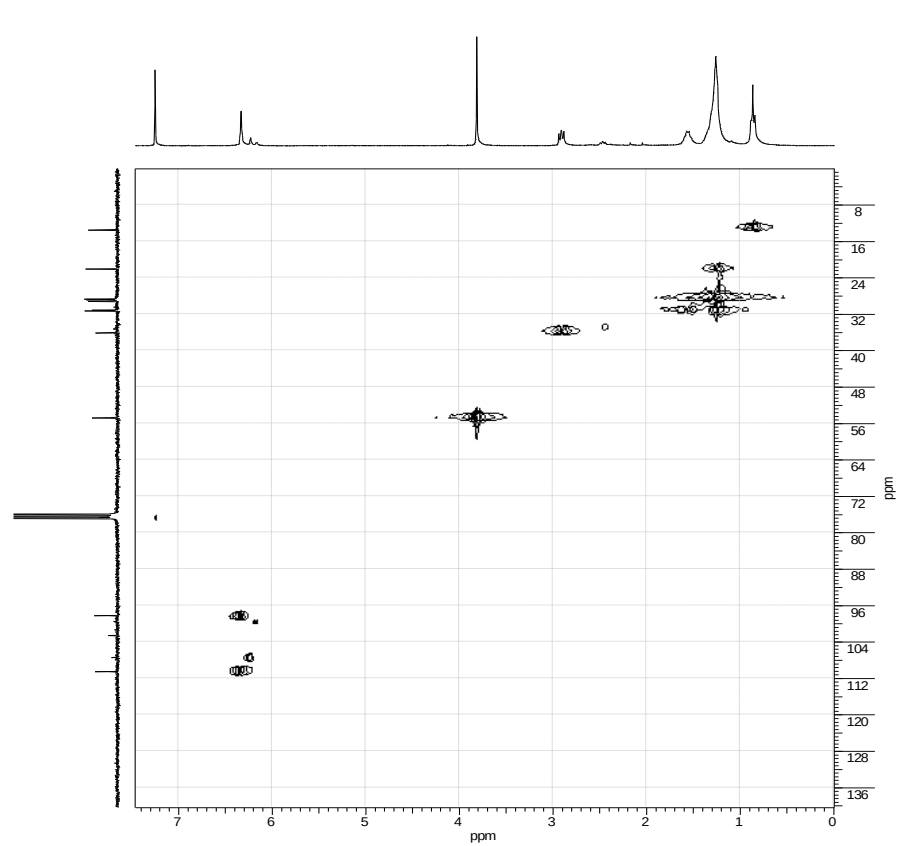
Espectro 12 - Espectro de RMN de ^1H do Ácido 2-hidroxi-4-metóxi-6-octil-benzóico **44** em CDCl_3 obtido a 300 MHz.



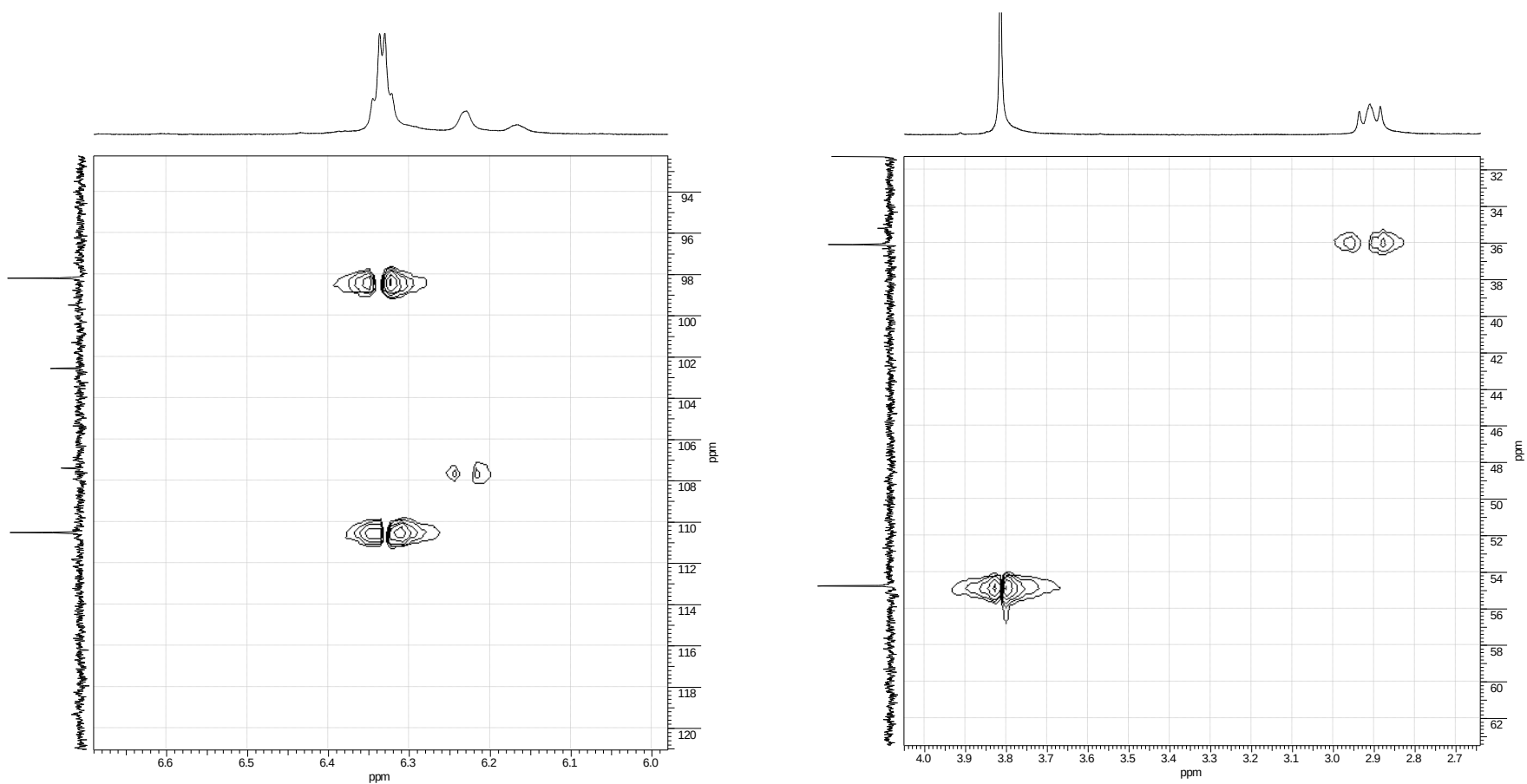
Espectro 13 - Espectro de RMN de ^{13}C do Ácido 2-hidróxi-4-metóxi-6-octil-benzóico **44** em CDCl_3 obtido a 75 MHz.



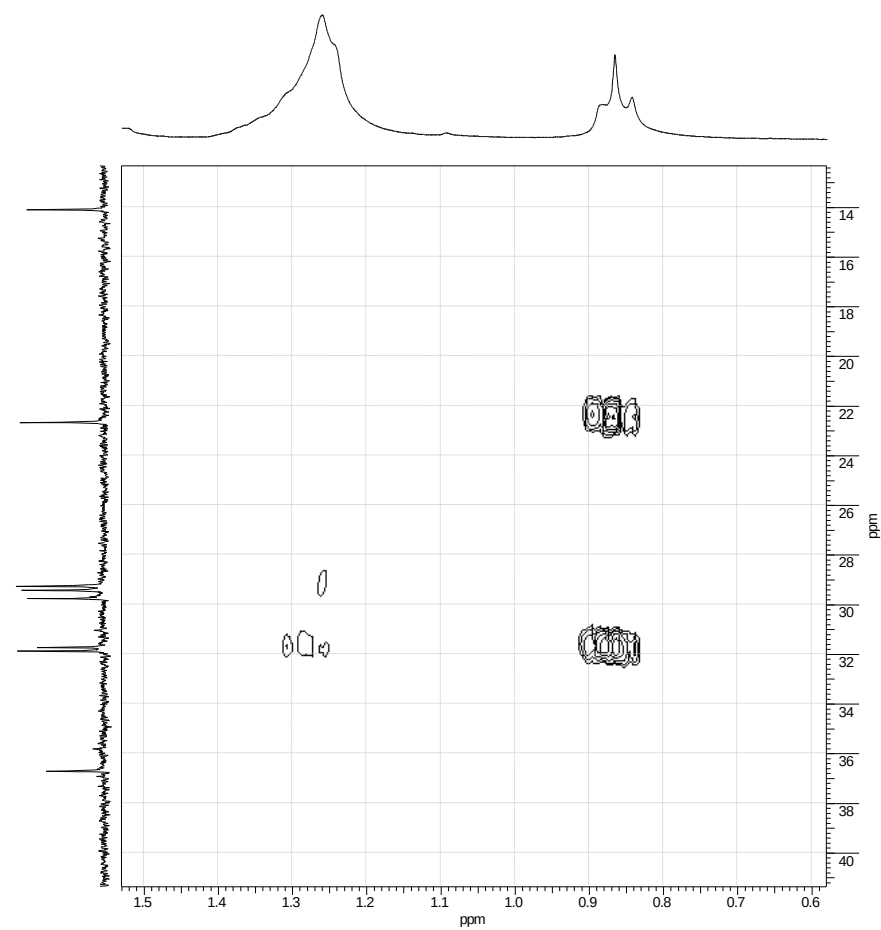
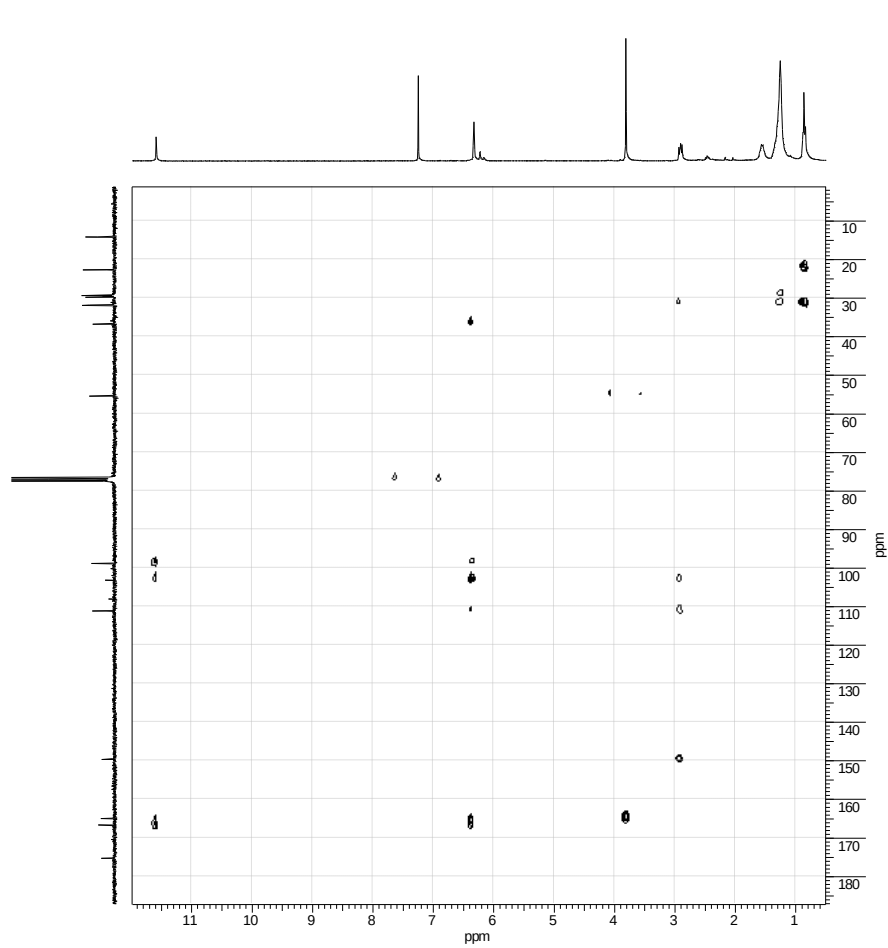
Espectro 14 - Espectro HSQC do ácido 2-hidróxi-4-metóxi-benzóico **44**.



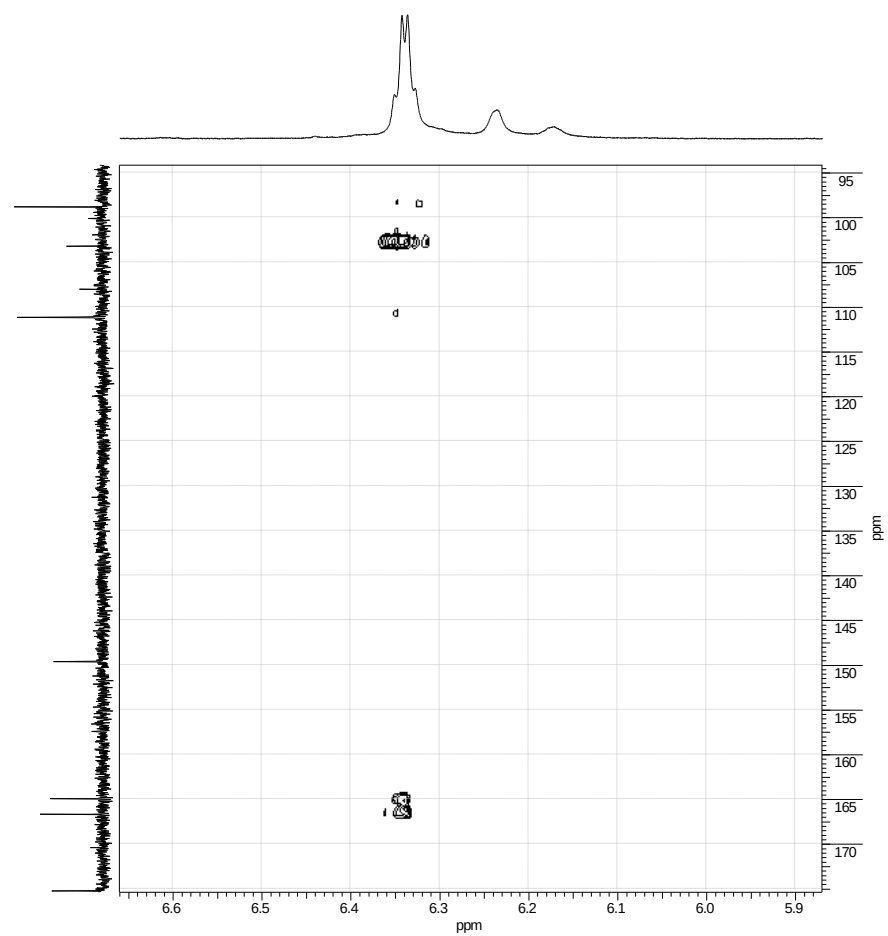
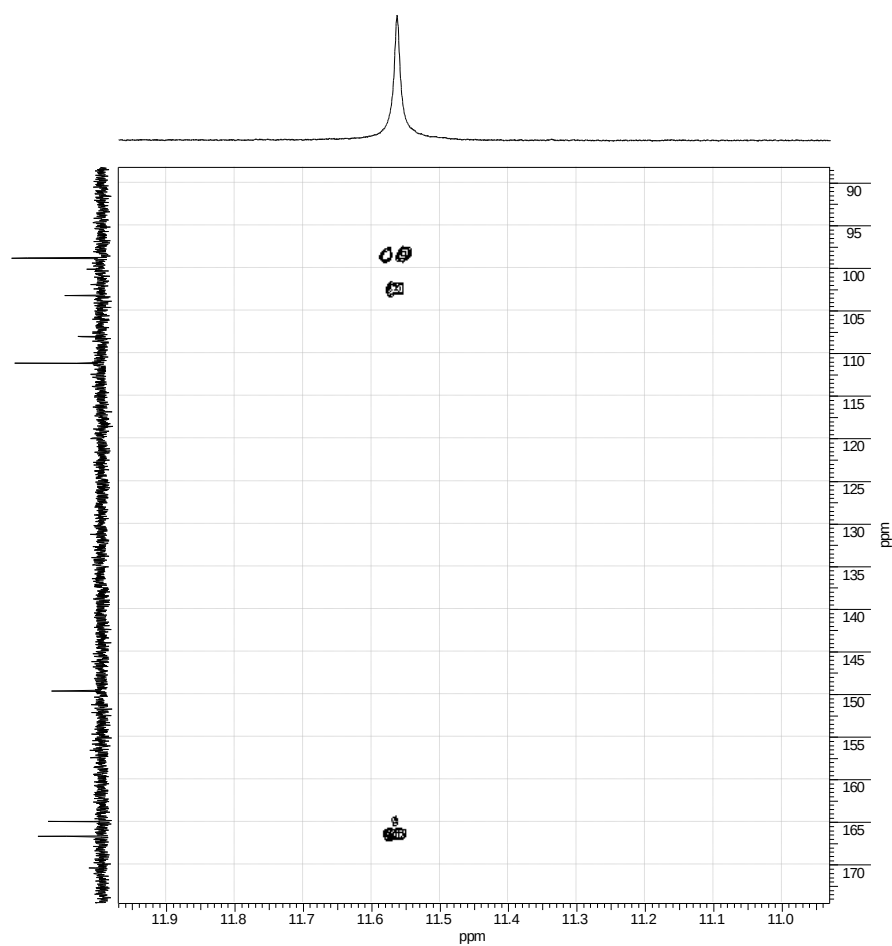
Espectro 15 - Espectro HSQC do ácido 2-hidróxi-4-metóxi-benzóico **44** expansão.



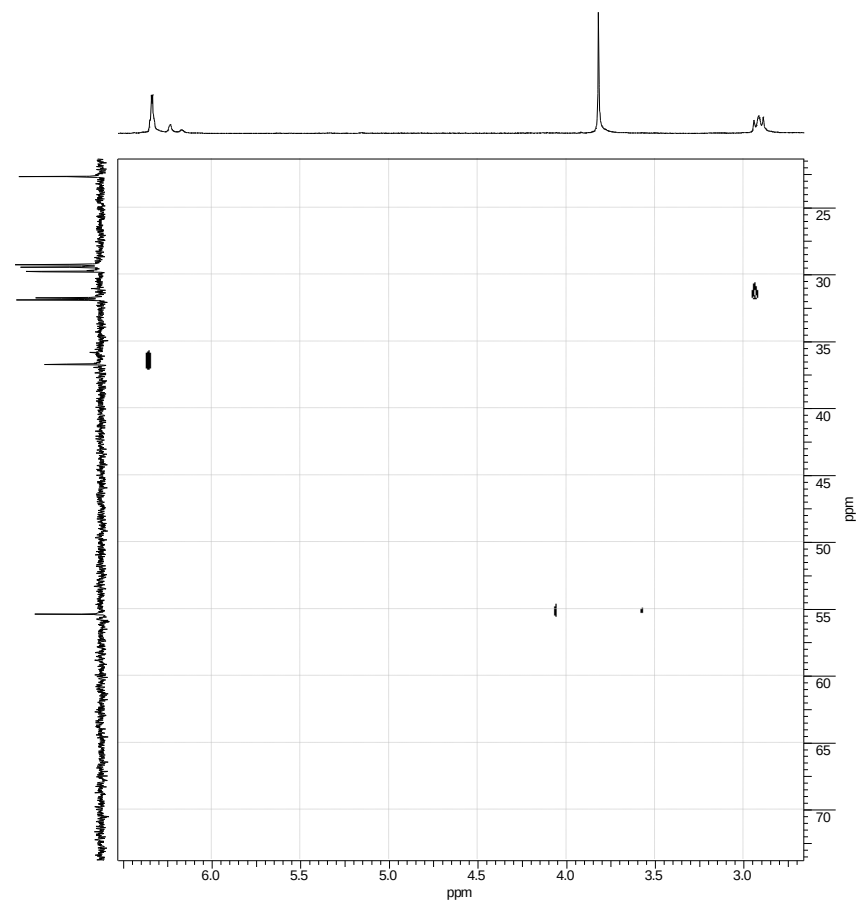
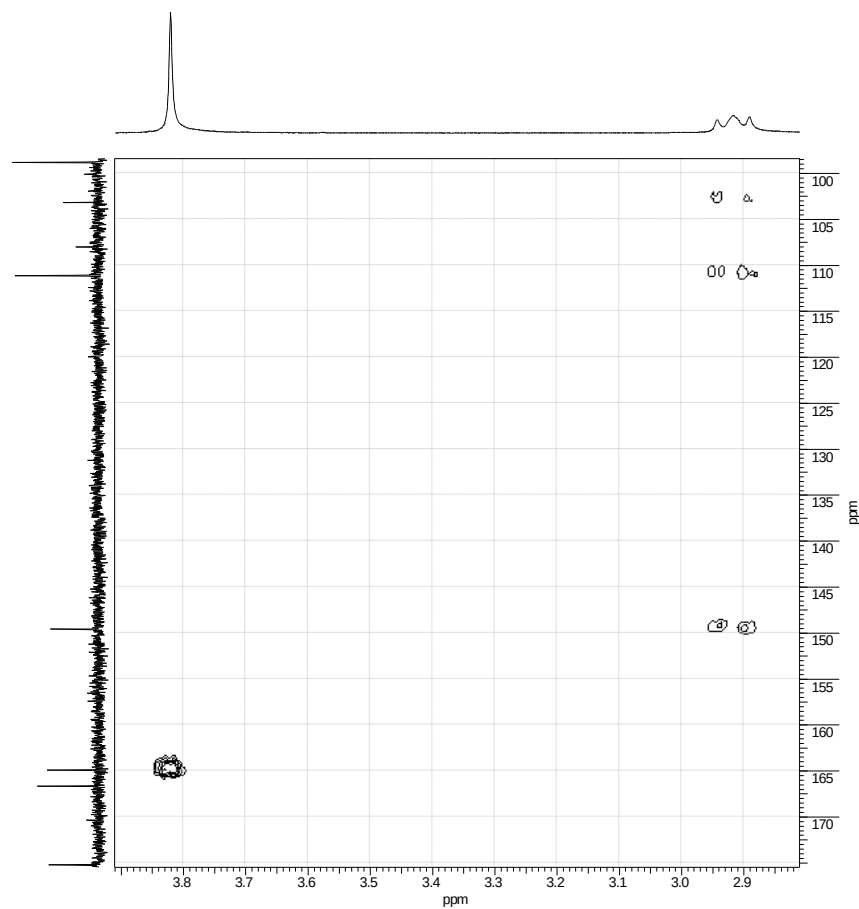
Espectro 16 - Espectro HMBC do ácido 2-hidróxi-4-metóxi-benzóico **44**.



Espectro 17 - Espectro HMBC do ácido 2-hidróxi-4-metóxi-benzóico **44** expansão



Espectro 18 - Espectro HMBC do ácido 2-hidróxi-4-metóxi-benzóico **44** expansão 2



Espectro 19 - Espectro HMBC do ácido 2-hidróxi-4-metóxi-benzóico **44** expansão 3

