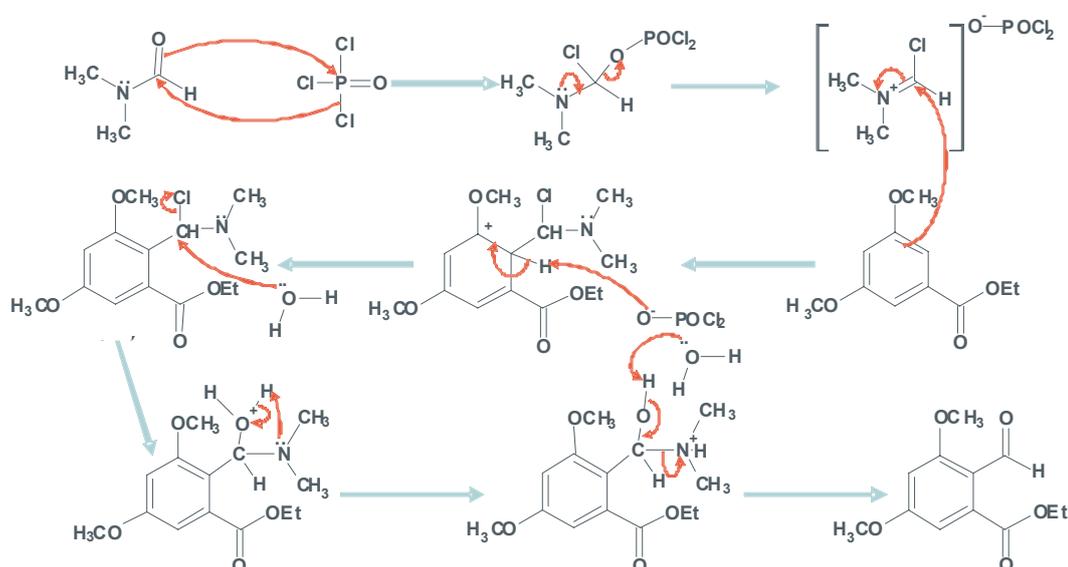




MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO - NÍVEL DE MESTRADO EM QUÍMICA

Estudos Sintéticos Objetivando a Preparação do Ácido 2,4-diidroxi-6-(1'-oxooctil)benzóico e Avaliação Alelopática dos Compostos Obtidos

EDSON DOS ANJOS DOS SANTOS

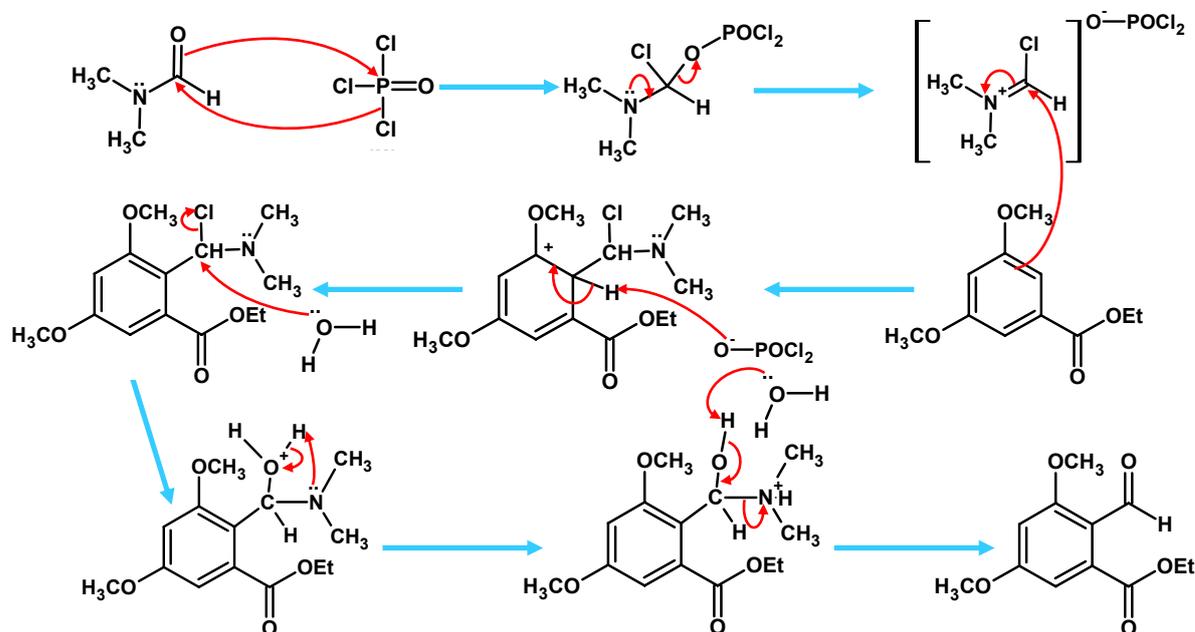


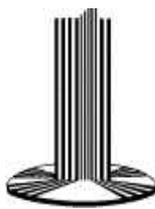
CAMPO GRANDE, MS
2007



Edson dos Anjos dos Santos

Estudos Sintéticos Objetivando a Preparação do Ácido 2,4-diidroxi-6-(1'-oxooctil)benzóico e Avaliação Alelopática dos Compostos Obtidos





**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**

**Estudos Sintéticos Objetivando a Preparação do Ácido 2,4-diidrox-
6-(1'-oxooctil)benzóico e Avaliação Alelopática dos Compostos
Obtidos**

Edson dos Anjos dos Santos

Orientador: Prof. Dr. Dênis Pires de Lima

Co-Orientador: Prof. Dr. Adilson Beatriz

Dissertação Apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química – Curso de Mestrado em Química, da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Química.

Campo Grande – MS

2007

Agradecimentos

A Deus que me possibilitou desempenhar todas as tarefas para realização deste trabalho.

Ao meu pai, ao qual eu devo muito respeito e admiração.

À minha querida mãe (*in memorium*) que sempre me apoiou em todos os momentos que passamos juntos.

À minha avó Leonor Rodrigues e ao meu irmão Eduardo dos A. dos Santos que são minha grande família.

A César Augusto de C. Branco Jr., pelo grande incentivo e companheirismo.

Ao meu grande amigo Prof. Dr. Dênis Pires de Lima, pela orientação deste trabalho, pelos ensinamentos profissionais e a imensa dedicação, meu mais sincero obrigado.

Ao meu grande amigo Prof. Dr. Adilson Beatriz, pela co-orientação deste trabalho, pelos ensinamentos profissionais e a imensa dedicação, meu mais sincero obrigado.

À Profa. Dra. Neli Kika Honda, pelos ensinamentos e dedicação como professora e aceitar o convite de participar da banca examinadora deste trabalho.

À Profa. Dra. Rosimeire Brondi Alves, Departamento de Química – UFMG, por aceitar o convite de participar da banca examinadora deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Flavio da Silva Emery, pelo auxílio e por aceitar a participar da banca examinadora deste trabalho.

À Profa. Dra. Maria Rita Marques, Departamento de Morfofisiologia, pela realização do ensaio de atividade biológica.

À Profa. Dra. Neusa M. Somera, pelo incentivo e por ter sido fundamental para o início deste trabalho, além dos ensinamentos em minha vida acadêmica e pessoal.

Ao Prof. Dr. Petr Melnikov, pelo auxílio na tradução de um artigo de grande importância para a elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Cláudio F. Tormena, Instituto de Química – Unicamp, pela colaboração na interpretação de espectros de RMN.

Aos professores do DQI UFMS, que me proporcionaram novos conhecimentos.

Aos meus amigos amigos do Lp4, Euzébio G. Barbosa e Felícia M. Ito pela amizade e pela grande ajuda recebida durante a execução deste trabalho.

As minhas amigas do Lp2, Aline S. Gianini, Ana C. Michelett e Luciana M. Ravaglia pela amizade e incentivo.

A todos meus colegas do mestrado, Cristiane, Nídia, Vanderléia e Deise, pela amizade.

Aos colegas do laboratório LP4 do Departamento de Química, que direta e indiretamente me auxiliaram no desenvolvimento desse trabalho de pesquisa.

Ao técnico Luis Leonardo pela obtenção dos espectros de IV.

À Dra. Lucinéia Vizzotto, Msc. Edilene Delphino Rodrigues e Dr. Joaquim Corsino pela obtenção dos espectros de RMN.

Aos secretários do mestrado em Química: Maria Otávia P. V. Toledo e Celestino Gonçalves de Oliveira.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

À Kardol pelos reagentes e solventes.

À PROPP-UFMS pelo apoio financeiro.

Índice

ÍNDICE DE TABELAS	I
ÍNDICE DE FIGURAS	IV
ÍNDICE DE ESQUEMAS	VI
ÍNDICE DE SUBSTÂNCIAS	VII
ÍNDICE DE ESPECTROS	XIV
RESUMO	XX
ABSTRACT	XXI
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	XXII
INTRODUÇÃO	1
LIPÍDEOS FENÓLICOS	1
LIPÍDEOS RESORCINÓLICOS	8
ALELOPATIA	10
OBJETIVOS	12
RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
RETROSSÍNTESE	13
ANÁLISE SINTÉTICA	16
REAÇÕES PARA A PREPARAÇÃO DO ÁCIDO 2,4-DIIDROXI-6-(1'-OXOOCTIL)BENZÓICO (2.A) A PARTIR DA ROTA SINTÉTICA DESCRITA NO ESQUEMA 2	18
REAÇÃO PARA A FORMAÇÃO DO 5,6-DIMETIL-1,3-DIMETOXIBENZENO (4) (KIM <i>ET AL.</i>, 2003)	18
PREPARAÇÃO DO 3,5-DIMETOXIBENZOATO DE ETILA (10) (VOGEL, 1989)	22
OBTENÇÃO DO 3,5-DIMETOXI-2-FORMALDEÍDO BENZOATO DE ETILA (11) (GARBACCIO <i>ET AL.</i>, 2001)	23

REAÇÃO DE GATTERMANN MODIFICADA A PARTIR DO 3,5-DIMETOXIBENZOATO DE ETILA (10) (DOS SANTOS <i>ET AL.</i> , 1999)	29
REAÇÃO DE REIMER-TIEMANN A PARTIR DO ÁCIDO 3,5-DIMETOXIBENZÓICO (9) (ZENG <i>ET AL.</i> , 2006)	29
REAÇÃO DE DESMETILAÇÃO PARCIAL DO ÁCIDO 3,5-DIMETOXIBENZÓICO (9) (CAVALHERI, 2003)	30
REAÇÃO DE REIMER-TIEMANN A PARTIR DO ÁCIDO 3-HIDROXI-5-METOXIBENZÓICO (14) (ZENG <i>ET AL.</i> , 2006)	31
REAÇÕES PARA A FORMAÇÃO DA 3,5-DIMETOXIFTALIDA (12) (PARADKAR <i>ET AL.</i> , 2000)	32
REAÇÕES PARA A FORMAÇÃO DO ÁCIDO 3,5-DIMETOXIFTÁLICO (5) (BROCKMANN <i>ET AL.</i> , 1957)	35
REAÇÃO PARA A FORMAÇÃO DO 3,5-DIMETOXI-ANIDRIDO FTÁLICO (6) (BROCKMANN <i>ET AL.</i> , 1957)	37
REAÇÃO DE WITTIG A PARTIR DA 3,5-DIMETOXI-ANIDRIDO FTÁLICO (6) (STEINREIBER <i>ET AL.</i> , 2001)	38
REAÇÃO DE GRIGNARD A PARTIR DO 3,5-DIMETOXI-ANIDRIDO FTÁLICO (6) (HARRINGTON <i>ET AL.</i> , 2000)	40
REAÇÃO DE GRIGNARD COM CdCl_2 A PARTIR DO 3,5-DIMETOXI-ANIDRIDO FTÁLICO (4) (DURRANI <i>ET AL.</i> , 1979)	49
REAÇÕES PARA A DESMETILAÇÃO DA 1-HEPTIL-1-HIDROXI-4,6-DIMETOXIFTALIDA (7.B)	55
ATIVIDADE ALELOPÁTICA: ENSAIOS DE INIBIÇÃO NA GERMINAÇÃO DE SEMENTES E DO CRESCIMENTO DE HIPOCÓTILOS E RADÍCULAS DE ALFACE (<i>LACTUCA SATIVA</i>)	61
PARTE EXPERIMENTAL	65
MATERIAL E MÉTODOS	65
PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS	67
REAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO 5,6-DIMETIL-1,3-DIMETOXIBENZENO (4) (KIM <i>ET AL.</i> , 2003)	67
REAÇÕES DE OXIDAÇÃO BENZÍLICA DO 5,6-DIMETIL-1,3-DIMETOXIBENZENO (4)	68
Empregando KMnO_4 (Vogel, 1989)	68
Empregando SeO_2 (Schiavelli <i>et al.</i> , 1973)	68
Empregando $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ (Vogel, 1989)	69
Empregando $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Schuda <i>et al.</i> , 1986)	69
Empregando $\text{CrO}_3/\text{H}_5\text{IO}_6$ (Yamazaki <i>et al.</i> , 1999)	70

Empregando KMnO_4 /ultrasson (Ambulgekar <i>et al.</i> , 2005)	70
Empregando $\text{KMnO}_4/\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Noureldin <i>et al.</i> , 1997)	71
REAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO 3,5-DIMETOXIBENZOATO DE ETILA (10) (VOGEL, 1989)	72
REAÇÃO DE VILSMEIER HAACK A PARTIR DO 3,5-DIMETOXIBENZOATO DE ETILA (10) (GARBACCIO <i>ET AL.</i>, 2001)	73
REAÇÃO DE GATTERMANN MODIFICADA A PARTIR DO 3,5-DIMETOXIBENZOATO DE ETILA (10) (DOS SANTOS <i>ET AL.</i>, 1999)	74
REAÇÃO DE REIMER-TIEMANN A PARTIR DO ÁCIDO 3,5-DIMETOXIBENZÓICO (9) (ZENG <i>ET AL.</i>, 2006)	75
REAÇÃO DE DESMETILAÇÃO PARCIAL DO ÁCIDO 3,5-DIMETOXIBENZÓICO (9) (CAVALHERI, 2003)	76
REAÇÃO DE REIMER-TIEMANN A PARTIR DO ÁCIDO 5-DIMETOXI-3-HIDROXIBENZÓICO (14) (ZENG <i>ET AL.</i>, 2006)	77
REAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DA 3,5-DIMETOXIFTALIDA (12) (PARADKAR <i>ET AL.</i>, 2000)	78
REAÇÕES PARA A OBTENÇÃO DO ÁCIDO 3,5-DIMETOXIFÍTÁLICO (5)	79
A partir do 3,5-dimetoxiftalida (12) (Brockmann <i>et al.</i> , 1957)	79
A partir do 5,6-dimetoxiftalida (13) (Brockmann <i>et al.</i> , 1957)	81
REAÇÃO PARA A OBTENÇÃO DO 3,5-DIMETOXI-ANIDRIDO FTÁLICO (6) (VOGEL, 1989)	82
REAÇÃO DE WITTIG A PARTIR DO 3,5-DIMETOXI-ANIDRIDO FTÁLICO (6)	83
Preparação do brometo de heptiltrifenilfosfônio (18) (Pempo <i>et al.</i> , 2000)	83
Reação de Wittig (Steinreiber <i>et al.</i> , 2001).	84
REAÇÃO DE GRIGNARD COM O 3,5-DIMETOXI-ANIDRIDO FTÁLICO (6) (HARRINGTON <i>ET AL.</i>, 2000)	85
REAÇÃO DE GRIGNARD COM CdCl_2 A PARTIR DO 3,5-DIMETOXI-ANIDRIDO FTÁLICO (6) (DURRANI <i>ET AL.</i>, 1979)	87
REAÇÃO DE DESMETILAÇÃO DO 1-HEPTIL-1-HIDROXI-4,6-DIMETOXIFTALIDA (7.B) COM AlCl_3 (MALI <i>ET AL.</i>, 1998)	88
REAÇÃO DE DESMETILAÇÃO DO 1-HEPTIL-1-HIDROXI-4,6-DIMETOXIFTALIDA (7.B) COM TIOFENOL 2M (EM N-METIL-PIRROLIDONA) (DE LIMA <i>ET AL.</i>, 2004)	89
REAÇÃO DE DESMETILAÇÃO DO 1-HEPTIL-1-HIDROXI-4,6-DIMETOXIFTALIDA (7.B) COM BBR_3 (ELIX <i>ET AL.</i>, 1993)	89

ATIVIDADE ALELOPÁTICA: ENSAIOS DE INIBIÇÃO DA GERMINAÇÃO DE SEMENTES E DO CRESCIMENTO DE HIPOCÓTILOS E RADÍCULAS DE ALFACE (<i>LACTUCA SATIVA</i>)	91
CONCLUSÃO	93
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96
ANEXO 1	103
5,6-DIMETIL-1,3-DIMETOXIBENZENO (4)	103
3,5-DIMETOXIBENZOATO DE ETILA (10)	105
3,5-DIMETOXI-2-FORMALDEÍDO BENZOATO DE ETILA (11)	107
ÁCIDO 3-HIDROXI-5-METOXIBENZÓICO (14)	113
3,5-DIMETOXIFTALIDA (12)	115
ÁCIDO 3,5-DIMETOXIFTÁLICO (5)	122
3,5-DIMETOXI-ANIDRIDO FTÁLICO (6)	124
BROMETO DE HEPTILTRIFENIFOSFÔNIO (18)	126
1-HEPTIL-1-HIDROXI-4,6-DIMETOXIFTALIDA (7.B)	128
1-HEPTIL-1-HIDROXI-3,5-DIMETOXIFTALIDA (19.B)	137
ÁCIDO 2[(HEPTILOXI)CARBONIL]-4,6-DIMETOXIBENZÓICO (20)	145
1-HEPTIL-1,4-DIHDROXI-6-METOXIFTALIDA (21.B)	151

Índice de Tabelas

Tabela	Título	Página
Tabela 1	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o 5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (4) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	20
Tabela 2	Condições reacionais das tentativas de oxidação benzílica do 5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (4).	21
Tabela 3	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o 3,5-dimetoxibenzoato de etila (10) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	23
Tabela 4	Tabela 4 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	26
Tabela 5	Tabela 5 – Correlações C-H (1J , 2J e 3J) para o 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) , obtidas dos experimentos bidimensionais gHSQC (1J) e gHMBC (2J e 3J) em CDCl_3 . O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	28
Tabela 6	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o Ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzóico (14) em CD_3OD . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H em 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	31
Tabela 7	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o 3,5-dimetoxiftalida (12) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	33

Tabela 8	Correlações C-H (1J , 2J , 3J e 4J) para o 3,5-dimetoxifitalida (12) , obtidas dos experimentos bidimensionais gHSQC (1J) e gHMBC (2J , 3J e 4J) em CDCl_3 . O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	34
Tabela 9	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o ácido 3,5-dimetoxiftálico (5) em CD_3OD . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	36
Tabela 10	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	38
Tabela 11	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o brometo de heptiltrifenifosfônio (18) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	40
Tabela 12	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (7.b) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	42
Tabela 13	Correlações C-H (1J , 2J , 3J e 4J) para o 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (7.b) , obtidas dos experimentos bidimensionais gHSQC (1J) e gHMBC (2J , 3J e 4J) em CDCl_3 . O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	44
Tabela 14	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifitalida (19.b) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	46

Tabela 15	Correlações C–H (1J , 2J e 3J) para o 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxiftalida (19.b) , obtidas dos experimentos bidimensionais gHSQC (1J) e gHMBC (2J e 3J) em CDCl ₃ . O sinal residual do 1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	48
Tabela 16	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxiftalida (21) em CDCl ₃ . O espectro de RMN de 1H a 300 MHz. O sinal residual do 1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	52
Tabela 17	Correlações C–H (1J , 2J e 3J) para o ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) , obtidas dos experimentos bidimensionais gHSQC (1J) e gHMBC (2J e 3J) em CDCl ₃ . O sinal residual do 1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	54
Tabela 18	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o 1-heptil-1,4-hidroxi-6-metoxiftalida (21.b) em CDCl ₃ . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de 1H a 300 MHz. O sinal residual do 1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	57
Tabela 19	Correlações C–H (1J , 2J e 3J) para o 1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b) , obtidas dos experimentos bidimensionais gHSQC (1J) e gHMBC (2J e 3J) em CDCl ₃ . O sinal residual do 1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.	59
Tabela 20	Substâncias testadas nos ensaio de atividade alelopática e suas respectivas concentrações.	92

Índice de Figuras

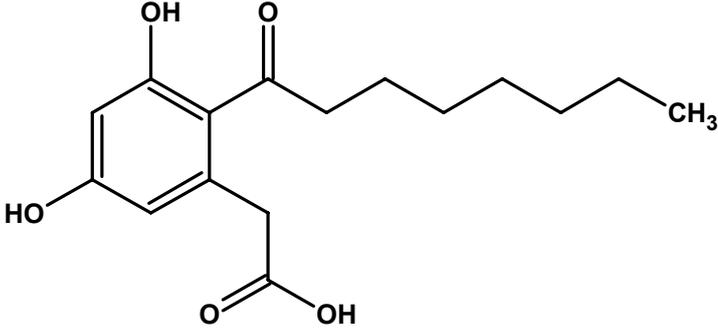
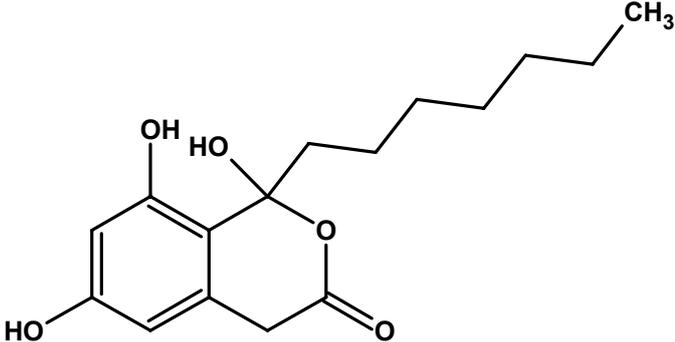
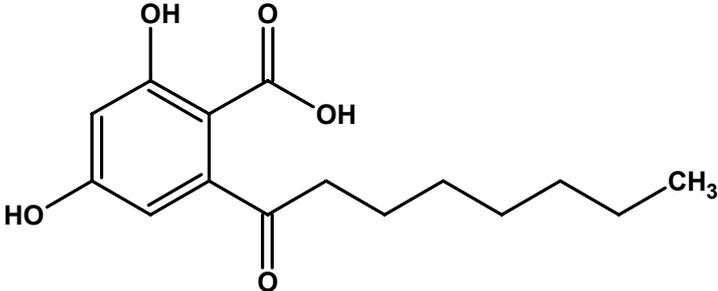
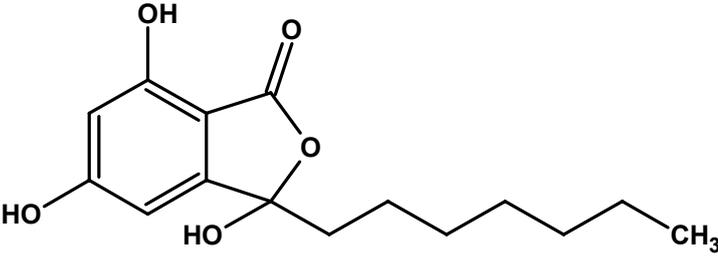
Figura	Título	Página
Figura 1	Estrutura básica de um fenol.	1
Figura 2	Exemplos de lipídeos fenólicos derivados de unidades isoprênicas e não-isoprênicas.	2
Figura 3	Estruturas de diidroxifenóis, poliidrofenóis e ácidos fenólicos precursores dos lipídeos fenólicos.	3
Figura 4	Estruturas dos constituintes do LCC.	4
Figura 5	Exemplos de lipídeos resorcinólicos encontrados na natureza.	6
Figura 6	Equilíbrio tautomérico dos compostos 1.a e 1.b .	7
Figura 7	Equilíbrio tautomérico dos compostos 2.a e 2.b .	8
Figura 8	Estrutura básica de um lipídeo resorcinólico.	8
Figura 9	Ataque Nu ⁻ mais favorável ao composto (6) .	17
Figura 10	5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (4) .	19
Figura 11	3,5-dimetoxibenzoato de etila (10) .	23
Figura 12	3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) .	26
Figura 13	Correlações C-H (² J e ³ J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC (Espectro 15 ao 19) para o 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) .	27
Figura 14	Ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzóico (14) .	30
Figura 15	3,5-dimetoxiftalida (12) .	32
Figura 16	Correlações C-H (² J, ³ J e ⁴ J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC (Espectro 30 ao 36) para o 3,5-dimetoxiftalida (12) .	34
Figura 17	Ácido 3,5-dimetoxiftálico (5) .	36
Figura 18	3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6) .	37
Figura 19	Brometo de heptiltrifenilfosfônio (18) .	39
Figura 20	1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b) .	41
Figura 21	Correlações C-H (² J, ³ J e ⁴ J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC (Espectro 56 ao 66) para o 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b) .	43
Figura 22	1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxiftalida (19.b) .	45

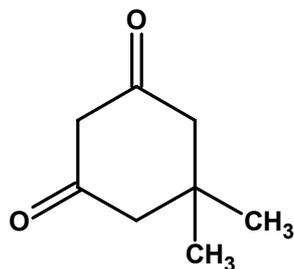
Figura 23	Correlações C-H (2J e 3J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC (Espectro 74 a 81) para o 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxiftalida (19.b) .	47
Figura 24	Equilíbrio tautomérico entre os compostos 7.a e 7.b, 19.a e 19.b .	49
Figura 25	Ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20).	51
Figura 26	Correlações C-H (2J e 3J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC (Espectro 87 a 93) para o ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) .	53
Figura 27	1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b).	56
Figura 28	Correlações C-H (2J e 3J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC (Espectro 74 a 81) para o 1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b) .	58
Figura 29	Equilíbrio tautomérico entre os compostos 21.a e 21.b .	60
Figura 30	Compostos submetidos ao ensaio de atividade alelopática.	61
Figura 31	Gráfico da porcentagem de inibição na germinação de sementes de <i>L. sativa</i> em um período de 3 dias pelas substâncias testadas.	62
Figura 32	Gráfico do Tamanho (mm) do hipocótilo e da radícula de <i>L. sativa</i> observados após o tratamento com as substâncias testadas.	63
Figura 33	Exemplos de substâncias com atividade alelopática.	64

Índice de Esquemas

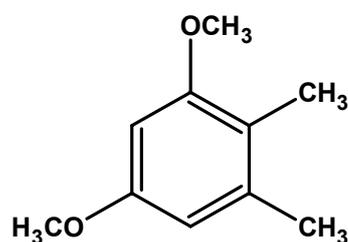
Esquema	Título	Página
Esquema 1	Análise retróssintética para o 2,4-diidroxi-6-(1'-oxooctil)benzóico (2a) .	15
Esquema 2	Primeira proposta sintética elaborada para a obtenção do ácido 2,4-diidroxi-6-(1'-oxooctil)benzóico (2.a) .	16
Esquema 3	Reação para a formação de (4) .	18
Esquema 4	Mecanismo de reação da aromatização do composto 3 (Kim et al., 2003).	19
Esquema 5	Tentativas de oxidação benzílica de 4 .	20
Esquema 6	Rota sintética para a obtenção do 3,5-dimetoxifitalico (5) .	22
Esquema 7	Esterificação de 9 .	22
Esquema 8	Reação de Vilsmeier Haack de 10 .	24
Esquema 9	Proposição do mecanismo para a formação de 11 .	25
Esquema 10	Reação de Gattermann modificada.	29
Esquema 11	Reação de Reimer-Tiemann de 9 .	29
Esquema 12	Desmetilação parcial de 9 .	30
Esquema 13	Reação de Reimer-Tiemann de 14 .	31
Esquema 14	Obtenção de 12 .	32
Esquema 15	Reações para a formação de 5 .	35
Esquema 16	Formação de 6 .	37
Esquema 17	Reação de Wittig.	39
Esquema 18	Reação de Grignard clássica.	41
Esquema 19	Ciclização da forma a .	49
Esquema 20	Reação de Grignard com CdCl ₂ .	50
Esquema 21	Reações para a desmetilação de 7.b .	55
Esquema 22	Rota sintética final realizada para a obtenção do 1-heptil-1,6-diidroxi-4-metoxifitalida (21.b) .	94

Índice de Substâncias

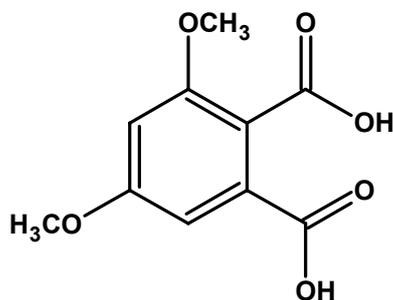
Substância	Página
(1.a) Ácido 3,5-diidroxi-2-(1'-oxooctil)benzeno acético.*	6 7
	
(1.b) 1-heptil-1,6,8-triidroxiiso(diidro)cumarina.*	7
	
(2.a) Ácido 2,4-diidroxi-6-(1'oxooctil)benzóico.*	8 15 16
	
(2.b) 1-heptil-1-hidroxi-4,6-diidroxi-ftalida.*	8 55 88 89
	

(3) 5,5-dimetil-1,3-cicloexadiona.**

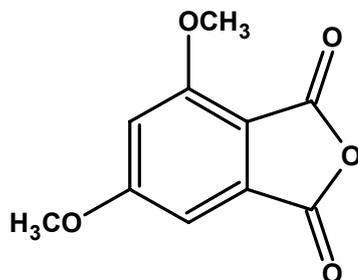
16
18
19
67

(4) 5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno.***

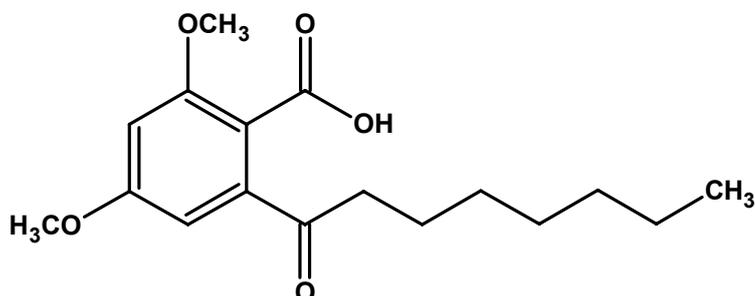
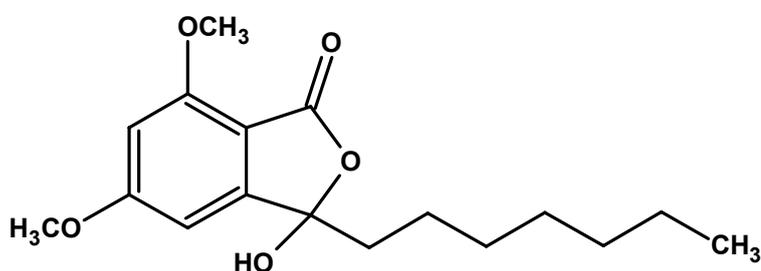
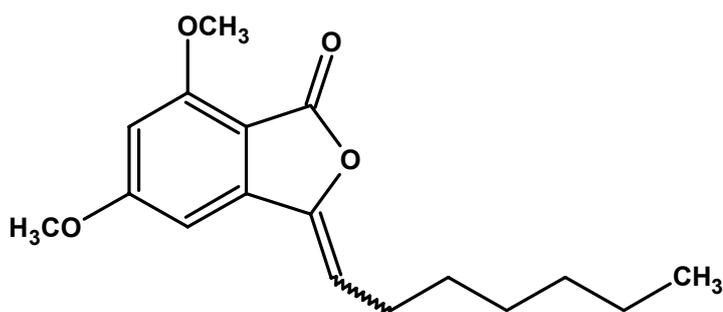
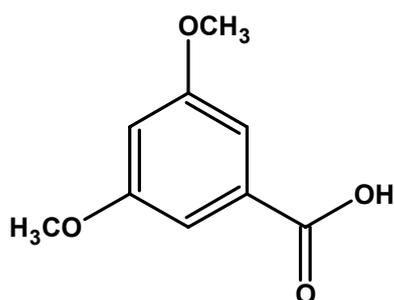
16
18
19
20
67
68
102

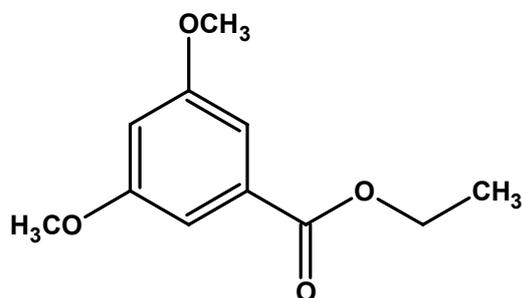
(5) Ácido 3,5-dimetoxiftálico.***

16
20
22
35
36
37
61
68
79
81
82
94
121
122

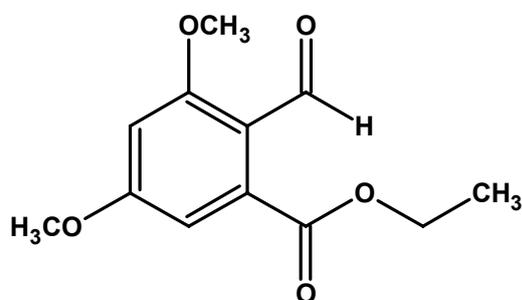
(6) 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico.***

16
17
37
39
41
50
82
84
85
87
94
123
124

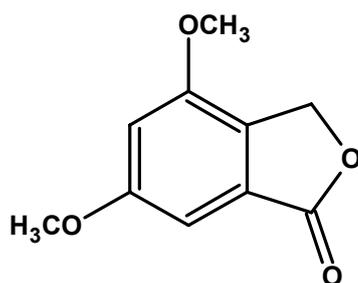
(7.a) Ácido 2,4-diidroxi-6-(1'-oxooctil)benzóico.***16
49**(7.b) 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida.*****16
41
43
49
50
55
61
85
87
88
89
94
127**(8) 3-heptilideno-5,7-dimetoxi-2-benzofuran-1(3H)-ona.***16
39
84**(9) Ácido 3,5-dimetoxibenzóico.****22
29
30
72
75
76
94

(10) 3,5-dimetoxibenzoato de etila.***

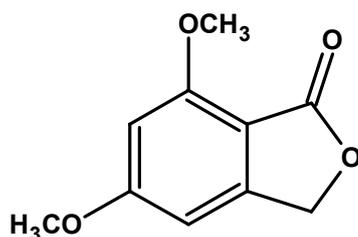
22
23
24
25
29
61
72
73
74
94
104
105

(11) 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila.***

22
24
25
26
27
29
32
61
73
74
78
94
106
107

(12) 3,5-dimetoxiftalida.***

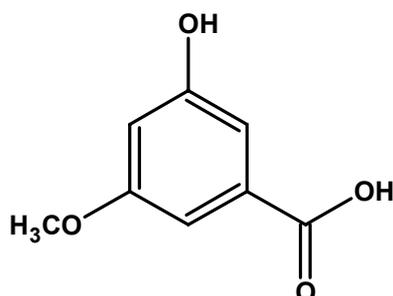
22
32
34
35
61
78
79
94
114
115

(13) 4,6-dimetoxiftalida.***

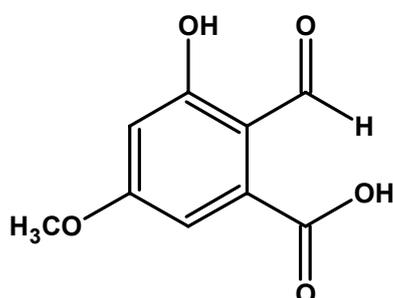
35
81
94

(14) Ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzóico.***

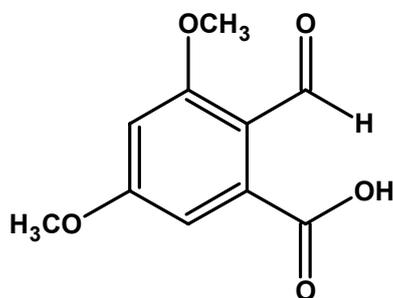
30
31
76
77
112

**(15) Ácido 2-formil-3-hidroxi-5-metoxibenzóico.***

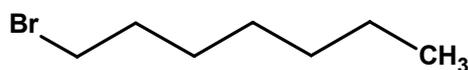
31
77

**(16) Ácido 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzóico.***

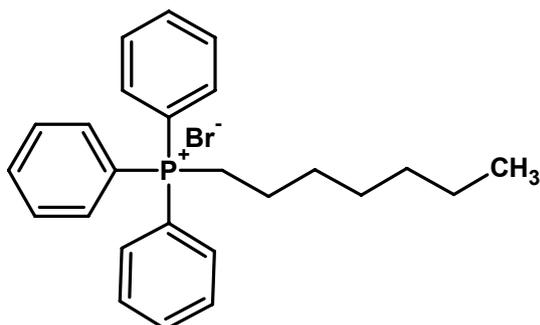
29
75

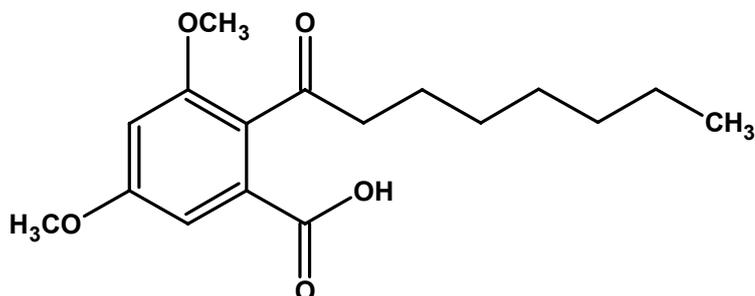
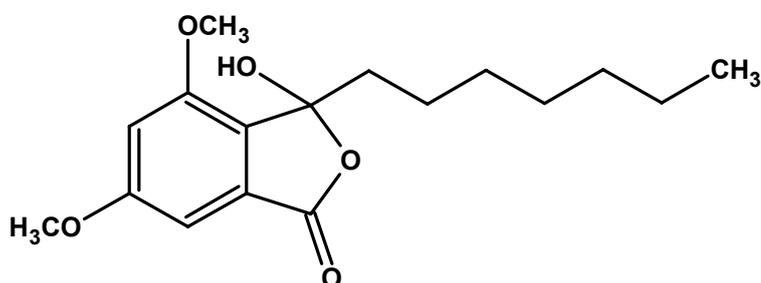
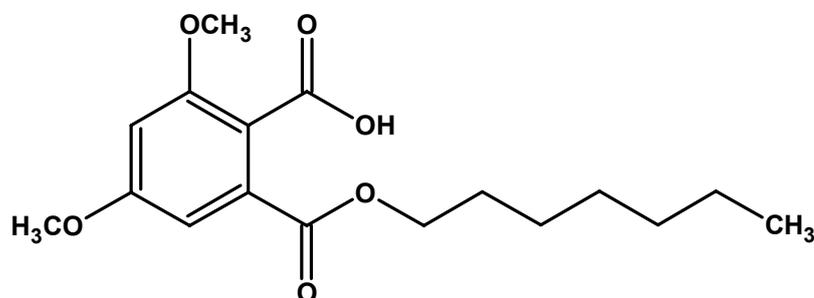
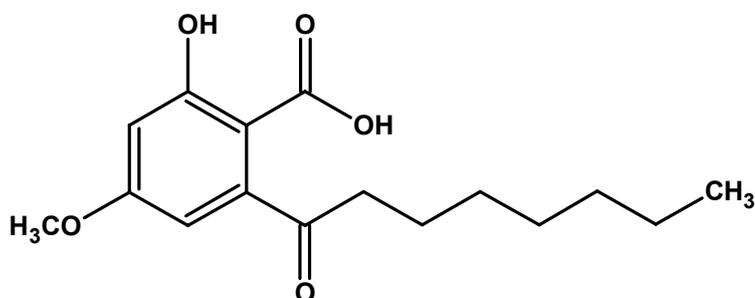
**(17) 1-bromo-heptano.****

39
41
50
83
87

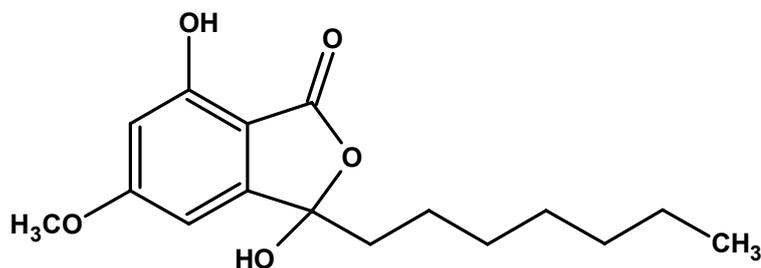
**(18) Brometo de heptiltriphenilfosfônio.*****

39
83
84
125
126



(19.a) Ácido 3,5-dimetoxi-2-(1'-oxooctil)benzóico.*****49****(19.b) 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifitalida.*******41****45****47****49****61****85****94****136****(20) Ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico.*******50****51****53****61****87****94****144****(21.a) Ácido 2-hidroxi-4-metoxi-6-(1'-oxooctil)benzóico.*******60**

(21.b) 1-heptil-1,6-diidroxi-4-metoxifitalida.***



55
56
58
60
89
94
150
151

* substâncias não obtidas

** substâncias comerciais

*** substâncias obtidas sinteticamente

Índice de Espectros

Espectro	Título	Página
Espectro 1	Espectro de RMN de ^1H do 5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (4) em CDCl_3 .	102
Espectro 2	Espectro de RMN de ^{13}C do 5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (4) em CDCl_3 .	102
Espectro 3	Espectro de DEPT 135° do 5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (4) em CDCl_3 .	103
Espectro 4	Espectro de IV do 3,5-dimetoxibenzoato de etila (10) em KBr.	104
Espectro 5	Espectro de RMN de ^1H do 3,5-dimetoxibenzoato de etila (10) em CDCl_3 .	104
Espectro 6	Espectro de RMN de ^{13}C do 3,5-dimetoxibenzoato de etila (10) em CDCl_3 .	105
Espectro 7	Espectro de DEPT 135° do 3,5-dimetoxibenzoato de etila (10) em CDCl_3 .	105
Espectro 8	Espectro de IV do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em KBr.	106
Espectro 9	Espectro de RMN de ^1H do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em CDCl_3 .	106
Espectro 10	Espectro de RMN de ^{13}C do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em CDCl_3 .	107
Espectro 11	de DEPT 135° do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em CDCl_3 .	107
Espectro 12	Espectro de gHSQC do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em CDCl_3 .	108
Espectro 13	Ampliação do espectro de gHSQC do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em CDCl_3 .	108
Espectro 14	Ampliação do espectro de gHSQC do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em CDCl_3 .	109
Espectro 15	Espectro de gHMBC do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em CDCl_3 .	109

Espectro 16	Ampliação do espectro de gHMBC do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em CDCl ₃ .	110
Espectro 17	Ampliação do espectro de gHMBC do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em CDCl ₃ .	110
Espectro 18	Ampliação do espectro de gHMBC do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em CDCl ₃ .	111
Espectro 19	Ampliação do espectro de gHMBC do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em CDCl ₃ .	111
Espectro 20	Espectro de RMN de ¹ H do ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzóico (14) em CD ₃ OD.	112
Espectro 21	Espectro de RMN de ¹³ C do ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzóico (14) em CD ₃ OD.	112
Espectro 22	Espectro de DEPT 135° do ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzóico (14) em CD ₃ OD.	113
Espectro 23	Espectro de IV do 3,5-dimetoxiftalida (12) em KBr.	114
Espectro 24	Espectro de RMN de ¹ H do 3,5-dimetoxiftalida (12) em CDCl ₃ .	114
Espectro 25	Espectro de RMN de ¹³ C do 3,5-dimetoxiftalida (12) em CDCl ₃ .	115
Espectro 26	Espectro de RMN de ¹³ C – DEPT 135° do 3,5-dimetoxiftalida (12) em CDCl ₃ .	115
Espectro 27	Espectro de gHSQC do 3,5-dimetoxiftalida (12) em CDCl ₃ .	116
Espectro 28	Ampliação do espectro de gHSQC do 3,5-dimetoxiftalida (12) em CDCl ₃ .	116
Espectro 29	Ampliação do espectro de gHSQC do 3,5-dimetoxiftalida (12) em CDCl ₃ .	117
Espectro 30	Espectro de gHMBC do 3,5-dimetoxiftalida (12) em CDCl ₃ .	117
Espectro 31	Ampliação do espectro de gHMBC do 3,5-dimetoxiftalida (12) em CDCl ₃ .	118
Espectro 32	Ampliação do espectro de gHMBC do 3,5-dimetoxiftalida (12) em CDCl ₃ .	118
Espectro 33	Ampliação do espectro de gHMBC do 3,5-dimetoxiftalida (12) em CDCl ₃ .	119
Espectro 34	Ampliação do espectro de gHMBC do 3,5-dimetoxiftalida (12) em CDCl ₃ .	119

Espectro 35	Ampliação do espectro de gHMBC do 3,5-dimetoxifitalida (12) em CDCl ₃ .	120
Espectro 36	Ampliação do espectro de gHMBC do 3,5-dimetoxifitalida (12) em CDCl ₃ .	120
Espectro 37	Espectro de IV do ácido 3,5-dimetoxiftálico (5) em KBr.	121
Espectro 38	Espectro de RMN de ¹ H do ácido 3,5-dimetoxiftálico (5) em CD ₃ OD.	121
Espectro 39	Espectro de RMN de ¹³ C do ácido 3,5-dimetoxiftálico (5) em CD ₃ OD.	122
Espectro 40	Espectro de DEPT 135° do ácido 3,5-dimetoxiftálico (5) em CD ₃ OD.	122
Espectro 41	Espectro de IV do 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6) em KBr.	123
Espectro 42	Espectro de RMN de ¹ H do 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6) em CDCl ₃ .	123
Espectro 43	Espectro de RMN de ¹³ C do 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6) em CDCl ₃ .	124
Espectro 44	Espectro de DEPT 135° do 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6) em CDCl ₃ .	124
Espectro 45	Espectro de IV do brometo de heptiltrifenifosfônio (18) em KBr.	125
Espectro 46	Espectro de RMN de ¹ H do brometo de heptiltrifenifosfônio (18) em CDCl ₃ .	125
Espectro 47	Espectro de RMN de ¹³ C do brometo de heptiltrifenifosfônio (18) em CDCl ₃ .	126
Espectro 48	Espectro de DEPT 135° do brometo de heptiltrifenifosfônio (18) em CDCl ₃ .	126
Espectro 49	Espectro de RMN de ¹ H do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (7.b) em CDCl ₃ .	127
Espectro 50	Espectro de RMN de ¹³ C do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (7.b) em CDCl ₃ .	127
Espectro 51	Espectro de DEPT 135° do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (7.b) em CDCl ₃ .	128
Espectro 52	Espectro de gHSQC do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (7.b) em CDCl ₃ .	128
Espectro 53	Ampliação do espectro de gHSQC do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (7.b) em CDCl ₃ .	129

Espectro 54	Ampliação do espectro de gHSQC do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifalida (7.b) em CDCl ₃ .	129
Espectro 55	Ampliação do espectro de gHSQC do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifalida (7.b) em CDCl ₃ .	130
Espectro 56	Espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifalida (7.b) em CDCl ₃ .	130
Espectro 57	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifalida (7.b) em CDCl ₃ .	131
Espectro 58	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifalida (7.b) em CDCl ₃ .	131
Espectro 59	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifalida (7.b) em CDCl ₃ .	132
Espectro 60	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifalida (7.b) em CDCl ₃ .	132
Espectro 61	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifalida (7.b) em CDCl ₃ .	133
Espectro 62	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifalida (7.b) em CDCl ₃ .	133
Espectro 63	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifalida (7.b) em CDCl ₃ .	134
Espectro 64	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifalida (7.b) em CDCl ₃ .	134
Espectro 65	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifalida (7.b) em CDCl ₃ .	135
Espectro 66	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifalida (7.b) em CDCl ₃ .	135
Espectro 67	Espectro de RMN de ¹ H do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifalida (19.b) em CDCl ₃ .	136
Espectro 68	Espectro de RMN de ¹³ C do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifalida (19.b) em CDCl ₃ .	136
Espectro 69	Espectro de DEPT 135° do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifalida (19.b) em CDCl ₃ .	137
Espectro 70	Espectro de gHSQC do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifalida (19.b) em CDCl ₃ .	137
Espectro 71	Ampliação do espectro de gHSQC do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifalida (19.b) em CDCl ₃ .	138

Espectro 72	Ampliação do espectro de gHSQC do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifalida (19.b) em CDCl ₃ .	138
Espectro 73	Espectro de gHSQC do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifalida (19.b) em CDCl ₃ .	139
Espectro 74	Espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifalida (19.b) em CDCl ₃ .	139
Espectro 75	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifalida (19.b) em CDCl ₃ .	140
Espectro 76	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifalida (19.b) em CDCl ₃ .	140
Espectro 77	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifalida (19.b) em CDCl ₃ .	141
Espectro 78	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifalida (19.b) em CDCl ₃ .	141
Espectro 79	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifalida (19.b) em CDCl ₃ .	142
Espectro 80	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifalida (19.b) em CDCl ₃ .	142
Espectro 81	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifalida (19.b) em CDCl ₃ .	143
Espectro 82	Espectro de RMN de ¹ H do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl ₃ .	144
Espectro 83	Espectro de gHSQC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl ₃ .	144
Espectro 84	Ampliação do espectro de gHSQC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl ₃ .	145
Espectro 85	Ampliação do espectro de gHSQC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl ₃ .	145
Espectro 86	Ampliação do espectro de gHSQC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl ₃ .	146
Espectro 87	Espectro de gHMBC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl ₃ .	146
Espectro 88	Ampliação do espectro de gHMBC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl ₃ .	147
Espectro 89	Ampliação do espectro de gHMBC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl ₃ .	147

Espectro 90	Ampliação do espectro de gHMBC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl ₃ .	148
Espectro 91	Ampliação do espectro de gHMBC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl ₃ .	148
Espectro 92	Ampliação do espectro de gHMBC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl ₃ .	149
Espectro 93	Ampliação do espectro de gHMBC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl ₃ .	149
Espectro 94	Espectro de IV do do 1-heptil-1,4-hidroxi-6-metoxiftalida (21.b) em filme de CHCl ₃ .	150
Espectro 95	Espectro de RMN de ¹ H do 1-heptil-1,4-hidroxi-6-metoxiftalida (21.b) em CDCl ₃ .	150
Espectro 96	Espectro de RMN de ¹³ C do 1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b) em CDCl ₃ .	151
Espectro 97	Espectro de gHSQC do 1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b) em CDCl ₃ .	151
Espectro 98	Ampliação do espectro de gHSQC do 1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b) em CDCl ₃ .	152
Espectro 99	Ampliação do espectro de gHSQC do 1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b) em CDCl ₃ .	152
Espectro 100	Espectro de gHMBC do 1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b) em CDCl ₃ .	153
Espectro 101	Espectro de gHMBC do 1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b) em CDCl ₃ .	153
Espectro 102	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b) em CDCl ₃ .	154
Espectro 103	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b) em CDCl ₃ .	154
Espectro 104	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b) em CDCl ₃ .	155
Espectro 105	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b) em CDCl ₃ .	155
Espectro 106	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b) em CDCl ₃ .	156
Espectro 107	Ampliação do espectro de gHMBC do 1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b) em CDCl ₃ .	156

Resumo

Neste trabalho planejou-se a síntese do ácido 2,4-diidroxi-6-(1'oxooctil)benzóico (**2.a**), um acilresorcinol, baseando-se na estrutura do ácido 3,5-diidroxi-2-(1'-oxooctil)benzeno acético (**1.a**), um potente inibidor de germinação e crescimento de plântulas, em baixas concentrações (3 µg/mL). Das duas rotas sintéticas planejadas, uma nos conduziu ao intermediário avançado (**21.b**). Foram obtidos doze compostos (**4, 5, 6, 7.b, 10, 11, 12, 14, 18, 19.b, 20, 21.b**) entre intermediários e produto final, sendo quatro deles ainda não descritos na literatura: 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (**7.b**), 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxiftalida (**19.b**), ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (**20**) e 1-heptil-1,6-diidroxi-4-metoxiftalida (**21.b**). Dos intermediários e subprodutos sintetizados, sete foram submetidos a ensaios da atividade alelopática (**5, 7.b, 10, 11, 12, 19.b** e **20**) sobre sementes de *Lactuca sativa*. Apenas o composto **7.b** apresentou efeito inibitório significativo. As demais substâncias, nas concentrações testadas, causaram efeito moderado ou nulo sobre a germinação das sementes, quando comparadas com os controles negativos. Em relação à inibição do crescimento de hipocótilo, os compostos **10** e **7.b** foram os mais ativos. Os compostos **5, 11, 12, 19.b** e **20** apresentaram atividade inibitória moderada em todas as concentrações testadas. Foi observado também que todas as plântulas tratadas com os intermediários **10** e **11** apresentaram-se com necrose tecidual. Os compostos **7.b** e **10** apresentaram efeito de inibição significativa sobre o crescimento da radícula, enquanto o composto **11** foi moderadamente ativo. Por outro lado, os compostos **5, 12, 19.b** e **20** causaram um estímulo no crescimento da radícula em diferentes intensidades.

Abstract

The synthesis of the alkylresorcinol 2,4-dihydroxy-6-(1'-oxooctyl)benzoic acid (**2.a**), was addressed in this work. Our synthetic plan had as a scaffold the structure of 3,5-dihydroxy-2-(1'-oxooctyl) benzene acetic acid (**1.a**), which is a potent inhibitor of germination and growth of plantules in low concentration (3 $\mu\text{g/mL}$). It was designed two synthetic routes and one of them led us to the advanced intermediate (**21.b**). Twelve compounds (**4**, **5**, **6**, **7.b**, **10**, **11**, **12**, **14**, **18**, **19.b**, **20**, **21.b**) were prepared comprising intermediates and final product being four of them unknown in literature: 1-heptyl-1-hydroxy-4,6-dimethoxyphthalide (**7.b**), 1-heptyl-1-hydroxy-3,5-dimethoxyphthalide (**19.b**), 2[(heptyloxy)carbonyl]-4,6-dimethoxybenzoic acid (**20**) and 1-heptyl-1,6-dihydroxy-4-methoxyphthalide (**21.b**). Among the synthesized intermediates and byproducts, seven (**5**, **7.b**, **10**, **11**, **12**, **19.b** and **20**) were submitted to allelopathy activity assays on seeds of *Lactuca sativa*. Only compound **7.b** showed important inhibitory effect. The remaining compounds, in the tested concentrations, caused moderate or no effect on germination of seeds when compared with negative controls. Regarding the inhibition of the growth of hypocotyle, compounds **10** and **7.b** were the most actives. Compounds **5**, **11**, **12**, **19.b** and **20** presented moderate inhibitory activity in all tested concentrations. It was also observed that all treated plantules with intermediates **10** and **11** showed tissue necrosis. Compounds **7.b** and **10** had significant inhibitory effect on the radicle growth whilst compound **11** was somewhat active. On the other hand, compounds **5**, **12**, **19.b** and **20** caused growth stimulus with different intensities.

Abreviaturas e Símbolos

δ – deslocamento químico

Ac₂O – anidrido acético

AcOEt – Acetato de etila

AcOH – Ácido acético

atm. – atmosfera

ccd – Cromatografia em camada delgada

CDCl₃ – clorofórmio deuterado

d – dubleto

dd – duplo dubleto

DEG – Dietilenoglicol

DEPT – Distortionless enhancement by polarization transfer

DMF – N,N, dimetilformamida

E⁺ – Eletrófilo

EtOH – Etanol

gHMBC – gradiente Heteronuclear Multiple-Bond Connectivity

gHSQC – gradiente Heteronuclear Single Quantum Coherence

h – hepteto

Hz – Hertz

IGF – Interconvenção de Grupos Funcionais

J – Constante de acoplamento

m – multiplete

MA – Molécula Alvo

CD₃OD – Metanol deuterado

MeOH – Metanol

MHz – Megahertz

lit. – literatura

mp – material de partida

Nu⁻ – Nucleófilo

p.f. – ponto de fusão

PPh₃ – trifenilfosfina

q – quarteto

qn – quinteto

RGF – Remoção de Grupos Funcionais

RMN de ¹³C – Ressonância magnética nuclear de carbono-13

RMN de ¹H – Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s – singleto

se – sexteto

sl – sinal largo

S_NAcílica – Substituição Nucleofílica Acílica

t – tripleto

t.a. – temperatura ambiente

t-BuOH – t-butanol

X – halogênio

Introdução

Introdução

Lipídeos Fenólicos

Os compostos fenólicos estão presentes na maioria dos seres vivos, sendo particularmente abundantes no Reino Vegetal. Este grupo heterogêneo de compostos naturais é descrito amplamente na literatura como metabólitos secundários de plantas. Estão incluídos nesse grupo, fenóis simples e polifenóis assim como seus derivados. Em geral, o termo fenol pode ser definido quimicamente como uma substância que possui um anel aromático com um substituinte hidroxila e derivados funcionais (Kozubek e Tyman, 1999), como mostra a Figura 1.

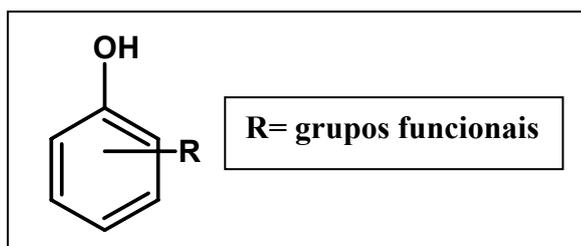


Figura 1 – Estrutura básica de um fenol.

Entre os fenóis simples de origem natural, os derivados descritos como lipídeos fenólicos ou fenóis de cadeia longa têm despertado um grande interesse por parte de pesquisadores em diferentes áreas da ciência (Kozubek e Tyman, 2005). Os lipídeos fenólicos são compostos derivados de policetídeos (Deszcz e Kozubek, 2000), podendo ser provenientes de unidades isoprênicas (α -tocoferol - vitamina E) e não-isoprênicas (1-hidroxi-3-(pentadec-8Z-enil)benzeno) (Kozubek e Tyman, 1999) (Figura 2).

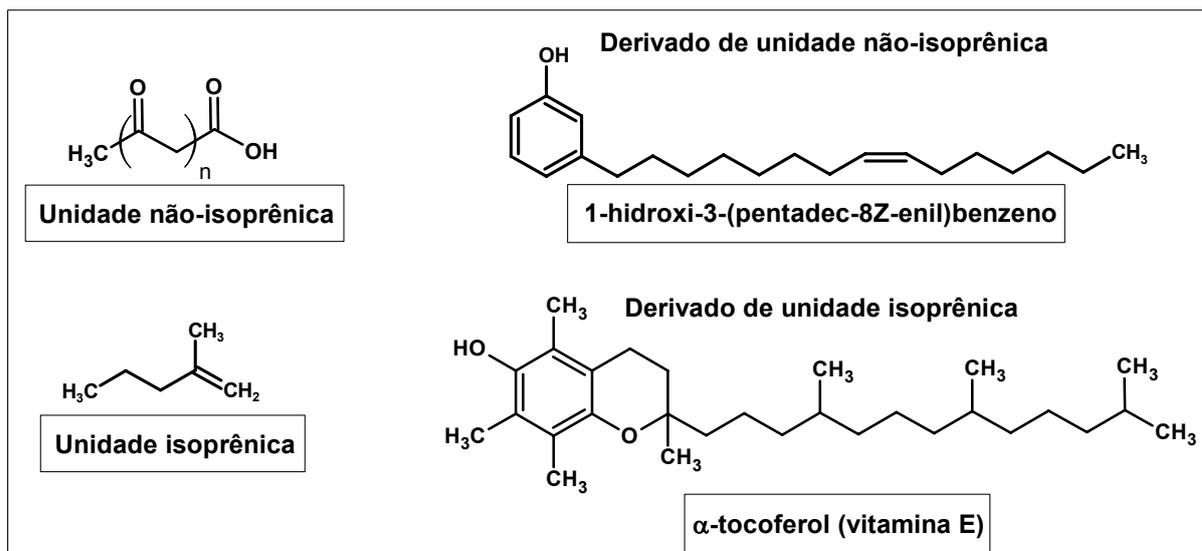


Figura 2 – Exemplos de lipídeos fenólicos derivados de unidades isoprênicas e não-isoprênicas.

Os lipídeos fenólicos originados de unidades não-isoprênicas são relativamente incomuns e podem ser considerados, por simplificação, como ácidos graxos quando possuem o grupo carboxílico substituído pelo anel hidroxibenzeno. Dessa maneira, eles podem ser derivados de mono e dihidroxifenóis (catecol, resorcinol, e hidroquinona) ou poliidrofenóis (1,2,4-triidroxifenol), e ainda de ácidos fenólicos, ácido 6-alkil-2-hidroxibenzóicos (ácidos anacárdicos) e o ácido 6-alkil-2,4-diidroxibenzóicos (ácidos resorcinólicos) (Kozubek e Tyman, 2005) como se observa na Figura 3.

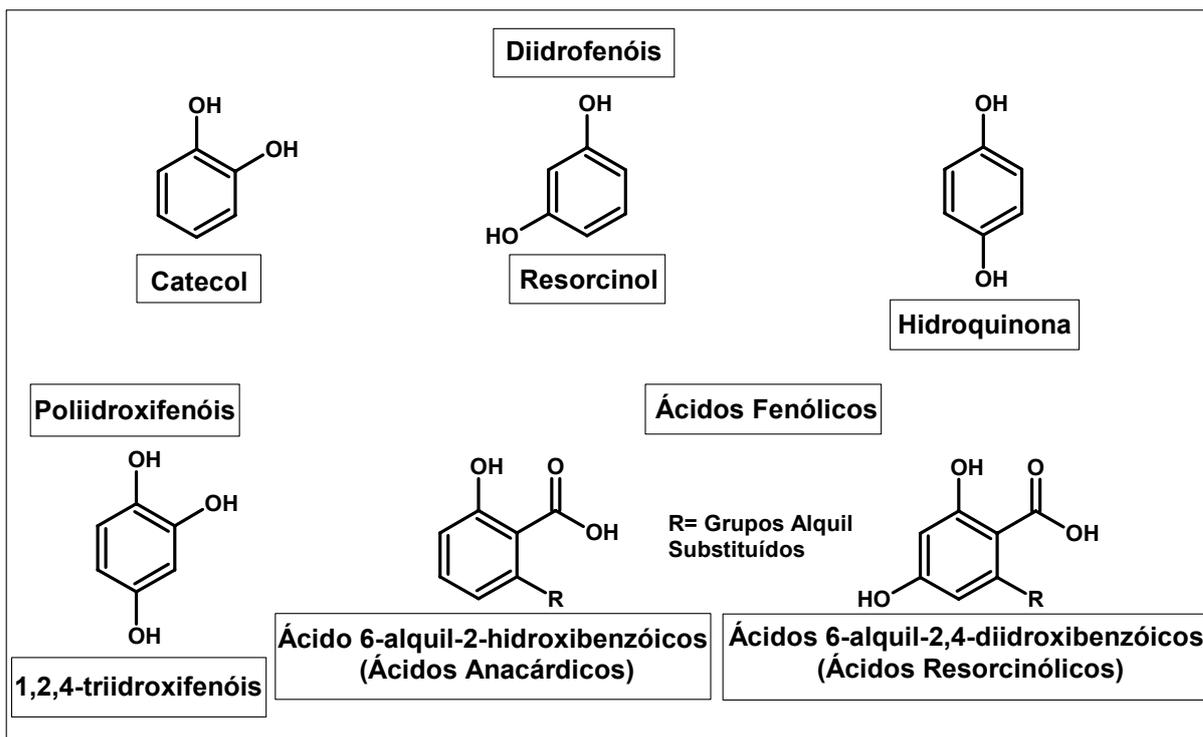


Figura 3 – Estruturas de diidroxifenóis, poliidroxifenóis e ácidos fenólicos precursores dos lipídeos fenólicos.

As cadeias laterais dos lipídeos fenólicos incluem grupos n-alkila (mais comuns, C_{11} - C_{17}), monoenila, dienila e trienila (geralmente, C_{15} - C_{17}) geralmente com insaturações não-conjugadas e na configuração Z, embora se encontrem cadeias insaturadas de configurações misturadas em alcenilcatecóis. Ainda com respeito às cadeias laterais, são encontrados grupos ceto e hidroxila ramificados nessas cadeias, além de grupos hidrofóbicos na posição ω da cadeia lateral (Kozubek e Tyman, 2005).

Historicamente, acreditava-se que os lipídeos fenólicos eram limitados ao Reino Vegetal e só estavam presentes em certas famílias de plantas. A primeira espécie vegetal na qual foram encontrados os lipídeos fenólicos foi a *Ginkgo biloba* (*Ginkgoaceae*) (Zarnowska *et al.*, 2000; Kozubek e Tyman, 2005). Posteriormente, a presença de lipídeos fenólicos foi constatada em outras espécies, entre elas, aquelas pertencentes à família *Anacardiaceae*, na qual estão presentes praticamente todos os tipos de lipídeos fenólicos (alquilfenóis, alquilresorcinóis, ácidos anacárdicos e alquilcatecóis) (Kozubek e Tyman, 1999, 2005).

O cajueiro, *Anacardium occidentale L.*, da família *Anacardiaceae*, é uma árvore nativa do Brasil distribuída em quase todos os estados brasileiros, principalmente na região Nordeste do país, além de ser encontrada como espécie exótica em outros países tropicais, como a Índia, Indonésia e alguns países da África (Santos e Magalhães, 1999). O líquido da castanha de caju (LCC) contém inúmeros lipídeos fenólicos e é obtido como um subproduto do processamento da castanha do caju. Dependendo do modo de extração, o LCC é classificado como LCC bruto - LCC extraído com solvente e LCC Técnico - extraído pelo processo de torrefação da castanha de caju. O primeiro tipo contém principalmente ácido anacárdico (60-65%) (II: e-h), cardol (15-20%) (I: a-d), cardanol (10%) (III: i-m) e traços de metilcardol (Figura 4). O segundo tipo é livre do ácido anacárdico, tendo como principais constituintes: cardanol (60-65%), cardol (15-20%) e materiais poliméricos (10%) (Kumar *et al.*, 2002). O aumento na percentagem de cardanol no LCC Técnico é devido a descarboxilação térmica do ácido anacárdico para cardanol durante o processo de torrefação da castanha (Paramashivappa *et al.*, 2001; Kozubek e Tyman, 2005).

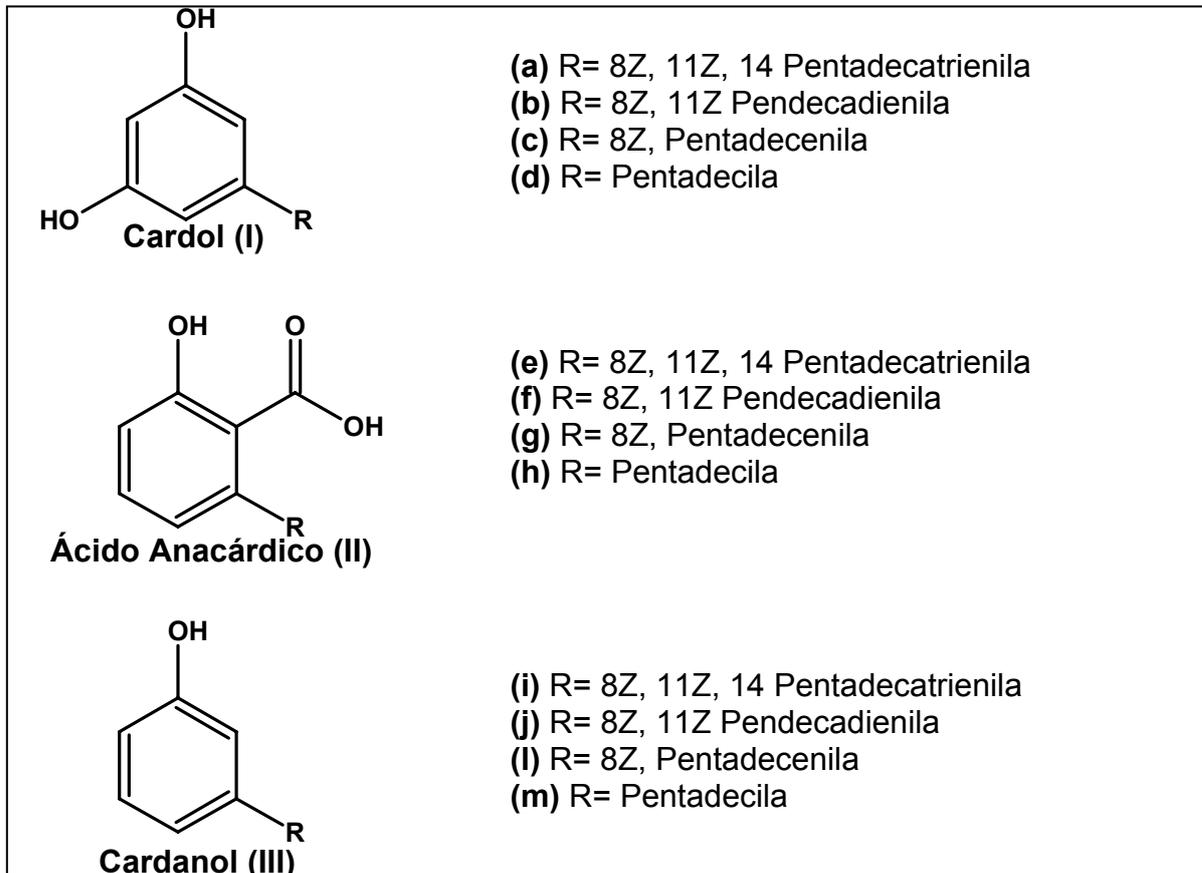


Figura 4 – Estruturas dos constituintes do LCC.

Entre os constituintes do LCC, o ácido anacárdico (II) possui as seguintes propriedades biológicas: antifúngica, antitumoral (Kubo, Muroi *et al.*, 1993), antimicrobiana (Kubo, Muroi *et al.*, 1994), antiacne (Kubo, Ochi *et al.*, 1993), e atua como inibidor das enzimas tirosinase (Kubo, Kinst-Hori *et al.*, 1994) e lipoxigenase. O cardanol (III) é largamente estudado devido às suas propriedades poliméricas, sendo aplicado na forma de resinas fenol-formaldeídicas em vernizes, tintas entre outros materiais. Derivados clorados do cardanol possuem ação pesticida e derivados sulfonados do cardanol e do cardol são usados como agentes surfactantes (Paramashivappa *et al.*, 2001; Tyman *et al.*, 2003 e 2004). A utilização de derivados do cardanol na forma de sais de amônio quaternário como catalisadores de transferência de fase, levando a rendimentos reacionais próximos ou superiores aos das reações catalisadas por Aliquat[®] já foi relatada (Avellar *et al.*, 2000).

O cardol (I) também foi utilizado na preparação de lipossomos (Przeworska *et al.*, 2001) e estes foram mais estáveis e maiores do que os lipossomos de fosfolípídeos convencionais (Gubernator, 2001). Uma das aplicações dos lipossomos é a utilização dos mesmos como transportadores de fármacos, uma vez que sua composição imita a estrutura de membranas biológicas, sendo capazes de formar camadas protetoras que levam o medicamento até o alvo (encapsulamento), aumentando sua eficiência e reduzindo os seus efeitos colaterais (Przeworska *et al.*, 2001; Chorilli, 2004).

Além dos relatos de ocorrência desses lipídeos na família *Anacardiaceae*, também foram encontrados em outras famílias de plantas superiores e famílias de diferentes filos como descrito a seguir:

- 17 famílias de plantas superiores (Kozubek e Tyman, 2005), como na espécie vegetal *Ononis speciosa* (*Leguminosae*), onde foi isolado o ácido 2,4-diidroxi-6-(8Z-pentadecenil)benzóico (Barrero *et al.*, 1993);
- 1 família de protozoário da espécie *Climacostomum virens* (*Climacosto*) (Kozubek e Tyman, 2005), onde foi isolado o 1,3-diidroxi-5-(non-2Z-enil)benzeno (Climacostol) (Masaki *et al.*, 1999);
- 5 famílias de bactérias (Kozubek e Tyman, 2005), como na espécie *Azotobacter vinelandii* (*Eubacteriales*), onde foi isolado o 1,3-diidroxi-5-henicossilbenzeno (Reusch e Sadoff, 1979);

- 1 família de molusco (Kozubek e Tyman, 2005); como na espécie *Navanax inermis* (*Aglajidae*), onde foi isolado o 10-(4'-hidroxifenil)-deca-3E,5E,7E,9E-tetraen-2-one (Navenona C) (Sleeper e Fenical, 1977);
- 2 famílias de esponja do mar, como na espécie *Haliclona* sp. (*Haliclonidae*), onde foi isolado o 1,3-diidroxi-5-(pentadec-4Z-enil)benzeno (Kozubek e Tyman, 2005);
- 6 famílias de plantas inferiores e fungos (Kozubek e Tyman, 2005), como a espécie de fungo *Phoma* sp. (*Basidiomycetes*), onde foi isolado o ácido 3,5-diidroxi-2-(1'-oxooctil)benzeno acético (**1.a**) (Voblikova *et al.*, 1985).

Estes lipídeos apresentam uma diversidade de estruturas moleculares como exemplificado na Figura 5.

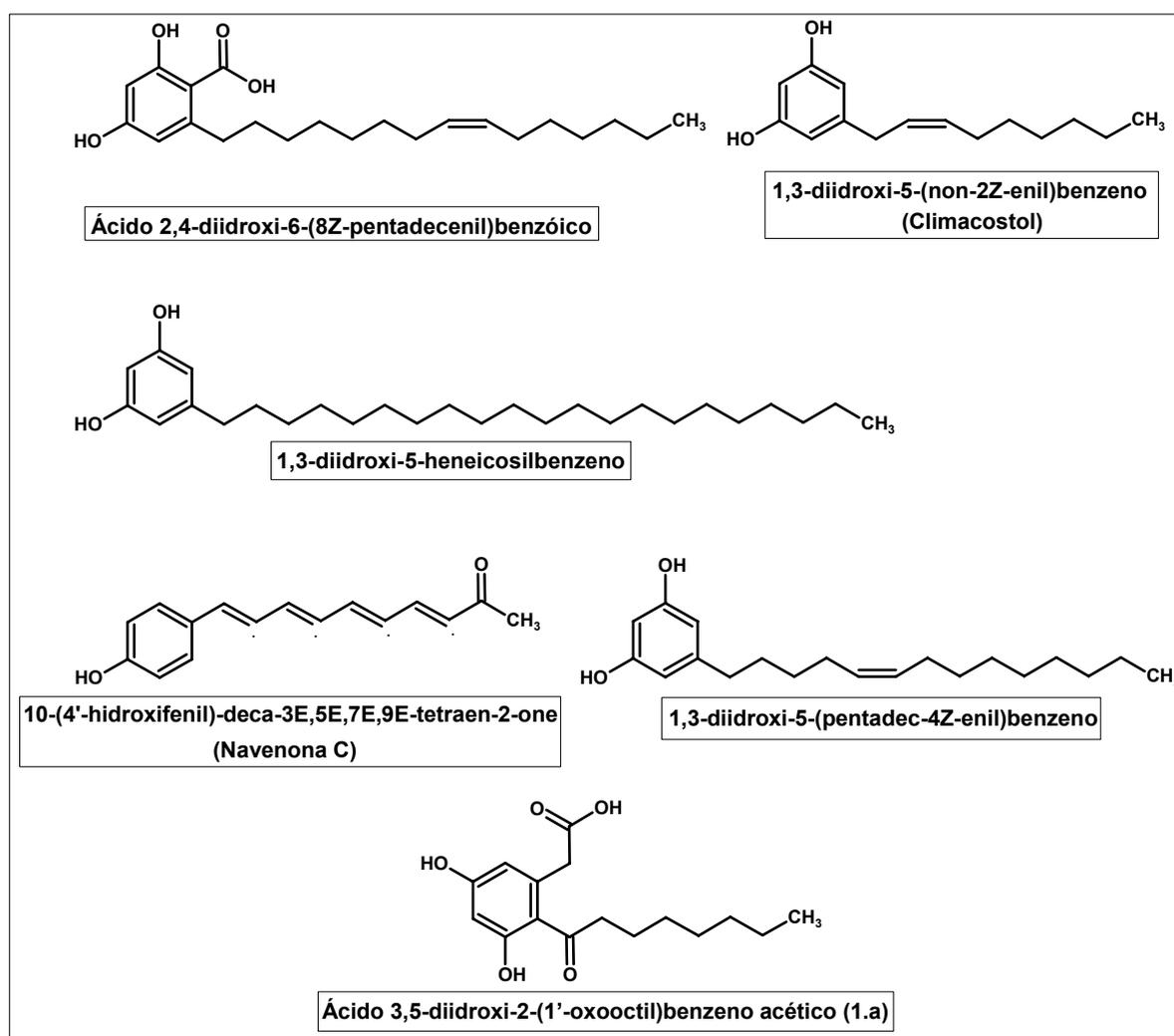


Figura 5 – Exemplos de lipídeos resorcinólicos encontrados na natureza.

O ácido 3,5-diidroxi-2-(1'-oxooctil)benzeno acético (**1.a**) (Figura 5) é um potente inibidor dos fatores que afetam o processo de germinação e crescimento de plantas em baixas concentrações (3 $\mu\text{g/mL}$), sendo isolado de um fungo fitopatogênico do gênero *Phoma*, presente nos ramos de uma macieira, onde se sugere que o lipídeo esteja envolvido na patogenia da planta (Voblikova *et al.*, 1985). Fungos desse gênero são agentes etiológicos de várias espécies de plantas como: gramíneas, *Paspalum atratum* (Anjos *et al.*, 2005); amendoim, *Arachis hypogaea* L. (Nóbrega *et al.*, 2004), café, *Coffea arábica* (Barguil *et al.*, 2005); entre outras. Esse composto existe na forma de uma mistura tautomérica entre o ácido **1.a** e o éster cíclico **1.b** (1-heptil-1,6,8-triidroxiiso(diidro)cumarina) (Figura 6) (Voblikova *et al.*, 1985).

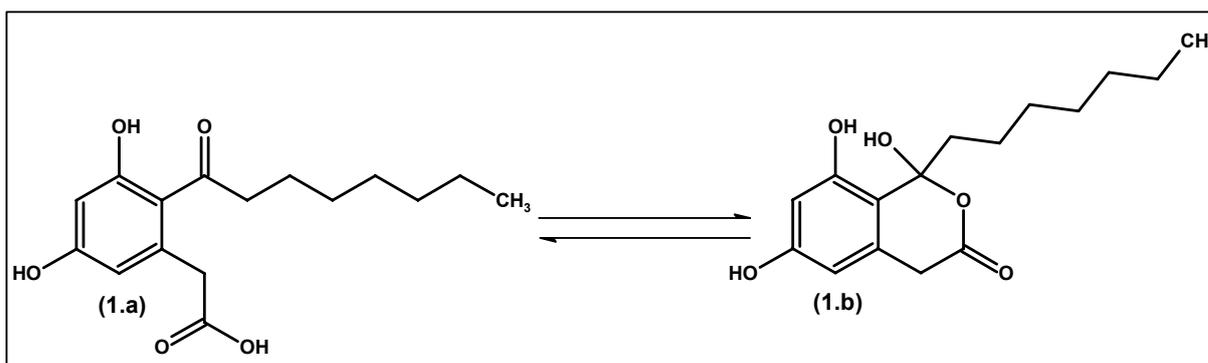


Figura 6 – Equilíbrio tautomérico dos compostos **1.a** e **1.b**.

Com a intenção de realizar a síntese de uma molécula que fosse promissora do ponto de vista biológico, mais especificadamente com atividade alelopática, planejou-se uma estrutura análoga ao composto **1.a**. Assim, foi planejada a preparação do ácido 2,4-diidroxi-6-(1'-oxooctil)benzóico (**2.a**), cuja estrutura está mostrada na Figura 7. Este seria um composto da classe dos **lipídeos resorcinólicos**, onde as modificações seriam feitas na troca da posição do grupo acila pelo grupo aceto-ácido, e a substituição deste, pelo grupo carboxi-ácido no composto **1.a**. esperando que não houvessem mudanças bruscas na atividade biológica desses dois compostos. Assim como o composto **1.a** existe na forma de uma mistura tautomérica, possivelmente o mesmo deve ocorrer com o composto **2.a**, como mostrado na Figura 7, visto que a literatura relata em alguns artigos a existência de tautomerismo entre compostos com estruturas do tipo ácido o-acilbenzóico (Jones e Desio, 1965; Finkelstein *et al.*, 1967; Santos *et al.*, 2004).

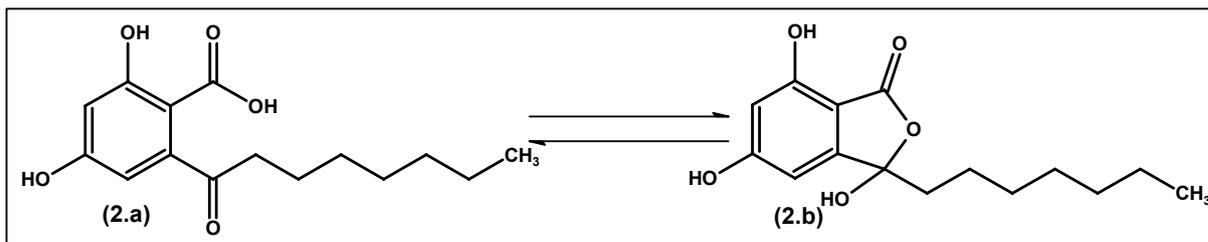


Figura 7 – Equilíbrio tautomérico dos compostos **2.a** e **2.b**.

Lipídeos Resorcinólicos

Dentre os lipídeos fenólicos mais estudados se encontra a classe dos lipídeos resorcinólicos, visto que estes compostos ocorrem com maior abundância na natureza, além de serem objetos de vários estudos envolvendo a análise das suas atividades biológicas (Kozubek e Tyman, 2005). São alternativamente chamados de alquilresorcinóis ou 5-alquilresorcinóis (Kozubek e Tyman, 1999). Estruturalmente são substâncias que possuem duas hidroxilas nas posições 1,3 e um grupo alquila ligado ao anel resorcinólico (Figura 8).

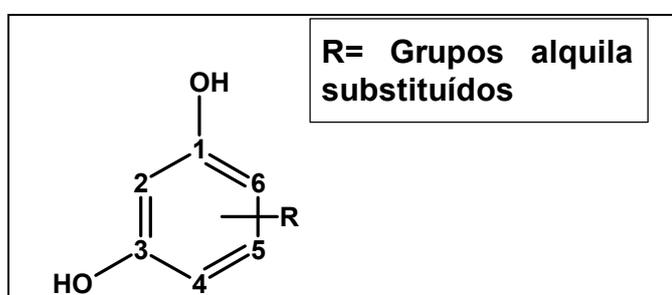


Figura 8 – Estrutura básica de um lipídeo resorcinólico.

Os lipídeos resorcinólicos apresentam várias atividades biológicas, tais como antibacteriana (Ayer *et al.*, 1983; Kozubek e Tyman, 2005), antifúngica (Cojocar, 1986), moluscicida (Kubo *et al.*, 1986), antitumoral (Aoyagi, 1989; Kubo, Muroi *et al.*, 1993, Gasiorowski *et al.*, 1996), anti-helmíntica (Suresh e Ray, 1990), antipalatável (Ross *et al.*, 2004) e antioxidante (Kozubek *et al.*, 2001).

Entre as atividades biológicas citadas, destaca-se, a atividade bactericida, onde uma mistura de lipídeos resorcinólicos monoinsaturados de 13C e seus derivados foram testados clinicamente em mais de 200 pacientes com tuberculose

(*Mycobacterium tuberculosis*) mostrando uma eficiência de 80% no tratamento da doença (Kozubek e Tyman, 2005). Compostos do tipo 5-n-pentadecilresorcinóis com diferentes graus de insaturação na cadeia alifática (cardol) mostraram atividades significativas sobre bactérias do tipo *Streptococcus mutans*, responsável pela a paradontose, e também sobre a bactéria *Propionibacterium acne*, responsável pela acne (Harrington *et al.*, 1991). Os lipídeos resorcinólicos não são muito tóxicos para os animais, sendo tolerados por ratos em uma concentração de 1g/Kg (via oral) (Suresh e Ray, 1990). Dessa maneira, obtêm-se resultados benéficos na utilização destes compostos como componentes básicos em preparações farmacêuticas e cosméticas de loções antisépticas, antiacne e loções de restauração capilar (Kozubek e Tyman, 2005).

Lipídeos resorcinólicos do tipo 5-n-(heptadec-12-enil) e 5-n-pentadecilresorcinóis encontrados na casca dos frutos da manga (*Mangifera indica*) foram considerados responsáveis pela resistência desses frutos aos fungos da espécie *Alternaria alternata* (Cojocarú *et al.*, 1986). Lipídeos resorcinólicos do tipo 5-n-pentadecenilresorcinol mostraram atividade moluscicida contra o hospedeiro do parasita causador da esquistossomose (*Biomphalaria glabrata*) (Kubo *et al.*, 1986). E ainda, lipídeos desta classe demonstraram uma alta atividade sobre o parasita humano filária, em uma concentração de 3,5 µg/mL, causando uma erradicação total dos parasitas. Também foram 100 vezes mais eficientes que as dietilcarbamazinas, como a 1-dietilcarbamil-4-metil-piperazina (DEC) (Suresh e Ray, 1990).

Estudos da atividade de lipídeos resorcinólicos encontrados nos frutos e folhas da *Ginkgo biloba* (5-n-pentadecenilresorcinóis) apresentaram atividade antitumoral sobre linhagens de células tumorais S180 (sarcoma), similarmente foi observada atividade de alquenilresorcinóis sobre células leucêmicas P-338 (Kozubek e Tyman, 2005). Estudos sistemáticos de citotoxicidade de compostos biologicamente ativos da planta medicinal *Lysimachia japonica* em culturas de células KB e linhagens de células tumorais B-16, PC-13, L-5178Y, P-388 e HEP-2 mostraram que compostos do tipo ácido 5-n-tridecilresorcinólico e 5-n-tridecilresorcinol (grevillol) eram os componentes mais ativos desta planta sobre esses tipos de células tumorais (Kozubek e Tyman, 2005). Compostos com um grupo ceto na cadeia alquílica do anel resorcinólico, como no composto **2.a** (Figura

7) foram ativos sobre 8 tipos de linhagens de células cancerígenas com valores de CI_{50} entre 6,9 a 63,9 μM (Filip *et al.*, 2002).

Alelopatia

O termo alelopatia foi criado pelo fisiologista vegetal Hans Molish em 1937, com a união das palavras gregas **allelon** e **pathos** que significam mútuo e dano ou prejuízo, respectivamente (Inderjit e Duke 2003). Este termo foi redefinido por Stewart em 1975, associando-o à produção de compostos químicos por uma determinada planta, que inibe a germinação, crescimento ou metabolismo de uma outra planta (Yunes, 2001). Rice (1984) definiu a alelopatia como qualquer efeito direto ou indireto, benéfico ou prejudicial, de uma planta sobre outra planta, ou de microrganismos sobre uma planta, mediante produção de compostos químicos que são liberados no ambiente. Em 1996 a IAS (International Allelopathy Society) ampliou a definição de alelopatia englobando todos os processos que envolvem a produção de metabólitos secundários por plantas, microrganismos, vírus e fungos que influenciam no crescimento e desenvolvimento de sistemas agrícolas e biológicos (Yunes, 2001). O composto químico ao qual é associado à atividade alelopática é chamado de aleloquímico ou agente alelopático (Yunes, 2001; Domuner *et al.*, 2005).

Dessa forma, a alelopatia distingue-se da competição, já que esta última envolve a redução ou a retirada de algum fator do ambiente por uma espécie, necessário a outra espécie, em um mesmo ecossistema, tal como água, luz e nutrientes (Rice, 1984). A concorrência influencia a sobrevivência das espécies, sendo que algumas desenvolveram mecanismos de defesa que se baseiam na síntese de determinados metabólitos secundários, liberados no ambiente e que irão interferir em alguma etapa do ciclo de vida de uma outra espécie (Alves *et al.*, 2004).

O uso indiscriminado de herbicidas, tais como triazinas, dinitroanilinas, imidazolinonas, organoclorados e fosforados, tem resultado num aumento da resistência de plantas daninhas, bem como acarretado prejuízo ambiental e à saúde humana (Yunes, 2001). Tradicionalmente, os defensivos agrícolas (inseticidas, herbicidas, fungicidas, etc) mais utilizados têm sido os compostos organoclorados

e/ou fosforados. Estes defensivos possuem amplo espectro de atividade e, na maioria das vezes, exterminam indiscriminadamente insetos considerados pestes como também aqueles benéficos ao homem. Dessa maneira, uma fonte alternativa para a busca de novos herbicidas seriam os compostos provenientes da fauna e flora com atividade alelopática (Yunes, 2001), ou baseado em suas estruturas (Duke, 1990).

Por outro lado, diversos compostos ativos biologicamente de uso difundido pela humanidade tiveram sua gênese a partir de um produto natural de origem vegetal, animal ou microbiana. Particularmente, os produtos naturais oriundos de plantas podem ser uma fonte potencial de novos agroquímicos, uma vez que elas representam uma fonte inesgotável de substâncias biologicamente ativas (Barbosa, 2002). Atualmente existe grande interesse na exploração da alelopatia como uma estratégia alternativa não somente para o controle de plantas invasoras, mas também, de insetos e doenças (Alves *et al.* 2003).

Diversos estudos têm sido efetuados para elucidação do modo de ação de resorcinóis com atividade alelopática e/ ou herbicida. No entanto, em muitos casos, correlações entre a estrutura e seus efeitos biológicos ainda não foram completamente elucidadas. Devido às propriedades anfífilas (em relação as cadeias laterais) dos lipídeos resorcinólicos, grande parte dos efeitos destes compostos pode estar relacionada à sua capacidade de interação com estruturas da membrana celular e/ou com os domínios hidrofóbicos das proteínas. Mas tais propriedades anfífilas não são suficientes, muitas vezes, para explicar o espectro de efeitos biológicos dos resorcinóis encontrados até o momento. Além disso, são ainda incipientes os estudos do espectro de ação, o mecanismo detalhado da sua biogênese, a toxicidade fisiológica e o metabolismo dos lipídeos resorcinólicos nos organismos vivos (Kozubek e Tyman, 2005).

Neste contexto, estudos que envolvam a síntese de substâncias estruturalmente relacionadas aos lipídeos resorcinólicos, que apresentem atividade alelopática, poderão ser de grande importância no que se refere à utilização de compostos ativos que desempenhem a função desejada, mas que sejam menos agressivos ao homem e ao meio ambiente.

Objetivos

Objetivos

- Elaborar uma rota sintética para a obtenção do ácido 2,4-diidroxi-6-(1'-oxooctil)benzóico (**2.a**).
- Realizar testes de atividade alelopática dos compostos obtidos.

Resultados e Discussão

Resultados e Discussão

Retrossíntese

As características gerais da análise retrossintética para **2.a** estão detalhadas no Esquema 1. Uma interconversão de grupos funcionais (IGF) na MA (**2.a**), gera o fragmento A, uma molécula composta por um éster cíclico fundido a um anel aromático substituído por grupos hidroxilas, onde uma hidrólise dessa substância geraria a MA (**2.a**). Através de outra IGF a partir do fragmento A, chegou-se ao fragmento B, onde as hidroxilas do anel aromático foram transformadas em grupos O–R para preservar as características dos substituintes na MA.

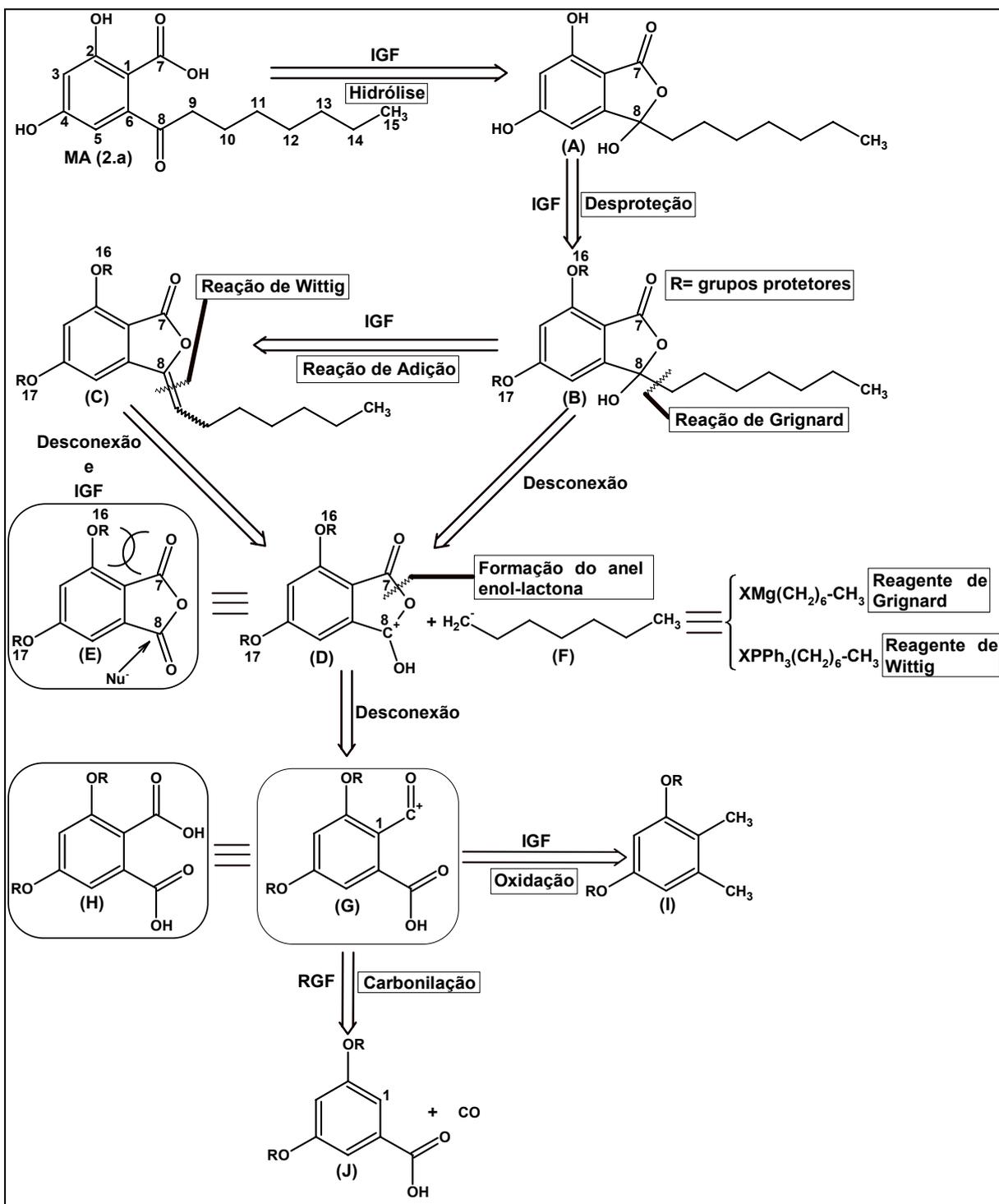
Em seguida, idealizou-se outra IGF, obtendo o fragmento C, convertendo a hidroxila no carbono **8** a um alceno, para que fosse possível a simplificação do fragmento B, através de uma desconexão da cadeia alquílica e uma IGF, chegando aos “síntons” D (“sinton” acceptor do tipo a¹) e F (“sinton” doador do tipo d¹), onde no sentido da síntese direta seria possível realizar uma reação de Wittig. Esses “síntons” poderiam ser também idealizados através de uma desconexão direta da cadeia alquílica de B, sendo possível à realização de uma reação de Grignard.

Desse modo, a proteção dos grupos hidroxilas ligados ao anel aromático, como visto anteriormente na simplificação do fragmento A para o fragmento B, é melhor explicada observando-se os fragmentos D e F. Pois, reações do tipo Grignard não são adequadas com substâncias que possuem grupos passíveis de sofrerem desprotonação.

Um equivalente sintético para o “sinton” D pode ser o anidrido ftálico E, devido à existência de duas carbonilas nas mesmas posições do anel aromático além de serem aceptoras de elétrons como no “sinton” D, e ainda, neste anidrido E existe um impedimento estérico entre a carbonila **7** e o grupo –OR **16** favorecendo o ataque do Nu⁻ à carbonila **8**. Os equivalentes sintéticos para o “sinton” F são os reagentes de Grignard (XMg(CH₂)₆–CH₃) e Wittig (XPh₃(CH₂)₆–CH₃). Uma desconexão da ligação C(**7**)–O em D, forma o “sinton” G, cujo equivalente sintético pode ser o diácido H, sendo que, a formação do anel enol-lactona representado no

“sinton” D poderá ocorrer através de uma reação de ciclização a partir do diácido H.

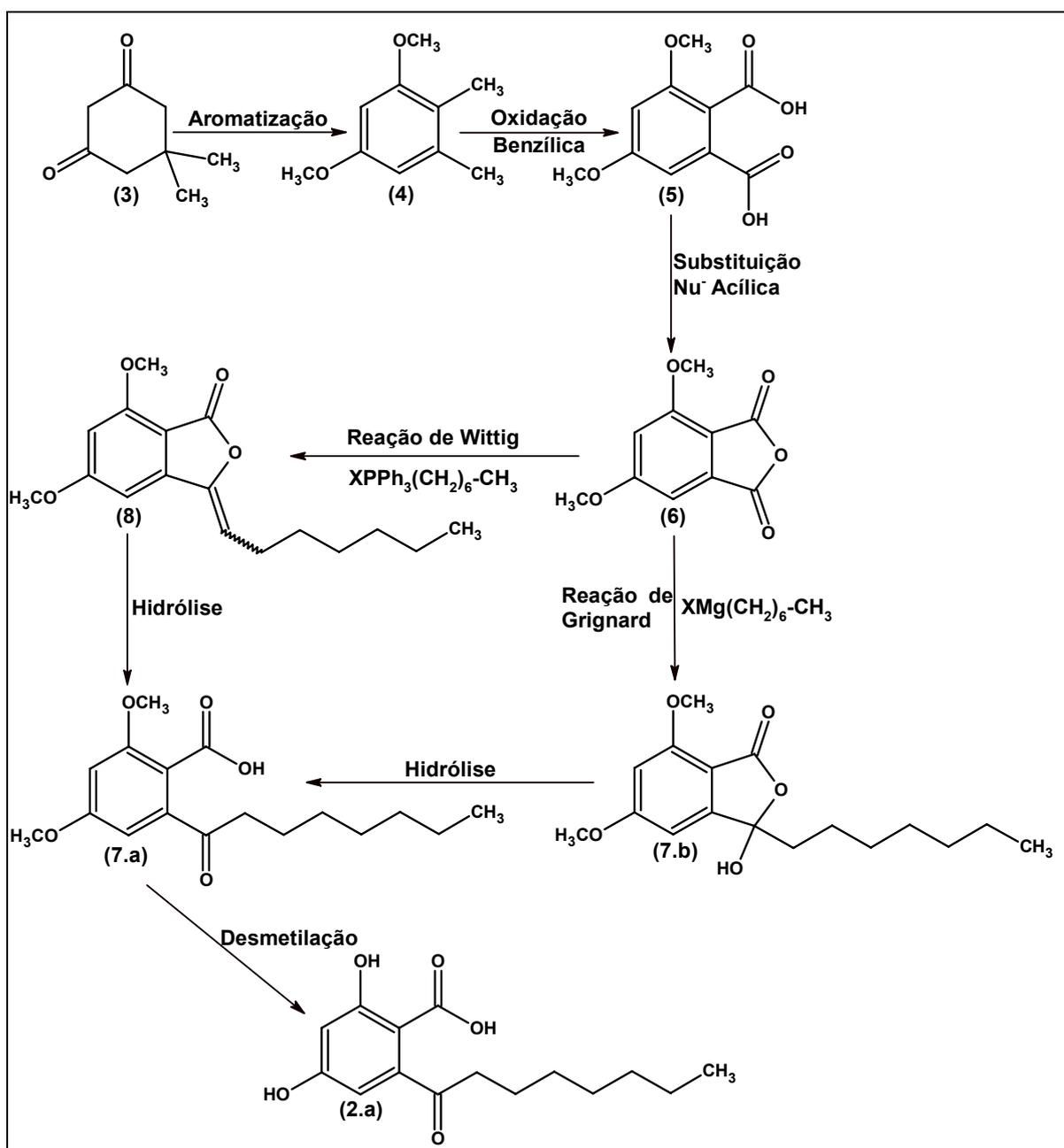
Observando o diácido H, foram idealizados dois precursores sintéticos para a realização da síntese da MA (**2.a**), fazendo deste composto um intermediário-chave à síntese. Uma IGF no “sinton” G leva ao precursor sintético I, que poderia sofrer oxidação benzílica. Através de uma remoção de grupos funcionais (RGF) neste mesmo “sinton”, obtém-se o precursor sintético J, e então, este precursor pode reagir através de uma reação eletrofílica aromática, pois os substituintes –OR do anel aromático, quando ativantes, favorecem o ataque ao E⁺ na posição desejada, ou seja, no C(1).



Esquema 1 – Análise retróssintética para o 2,4-dihidroxi-6-(1'-oxooctil)benzóico (2a).

Análise Sintética

Inicialmente foi elaborada uma rota sintética (Esquema 2) para a obtenção do ácido 2,4-diidroxi-6-(1'-oxooctil)benzóico (**2.a**), a partir da proposta retrossintética (Esquema 1).



Esquema 2 – Primeira proposta sintética elaborada para a obtenção do ácido 2,4-diidroxi-6-(1'-oxooctil)benzóico (**2.a**).

Analisando o precursor sintético I (Esquema 1), observou-se que este poderia ser formado a partir da 5,5-dimetil-1,3-cicloexadiona (**3**), um composto não aromático, por meio de uma reação de aromatização. Formaria-se o composto (**4**), similar ao precursor sintético I, onde os grupos protetores –OR seriam metoxilas. A etapa seguinte seria a tentativa de oxidação benzílica de **4** utilizando reagentes oxidantes para a obtenção do ácido 3,5-dimetoxiftálico (**5**), intermediário-chave dessa síntese. A partir do diácido **5**, realizaria-se uma reação de substituição Nu⁻ acílica para a obtenção da 3,5-dimetoxiftalida (**6**), equivalente sintético do “síntron” D, sendo assim, a próxima etapa seria a realização das reações de Wittig e Grignard, de maneira regioseletiva considerando-se os fatores estéricos e eletrônicos exercidos pela metoxila que impede o ataque nucleofílico à carbonila **7** (Figura 9). Contudo, esperava-se a formação de uma mistura dos dois regioisômeros, sendo o produto desejado (**7.b** e/ou **8**) formado em maior proporção.

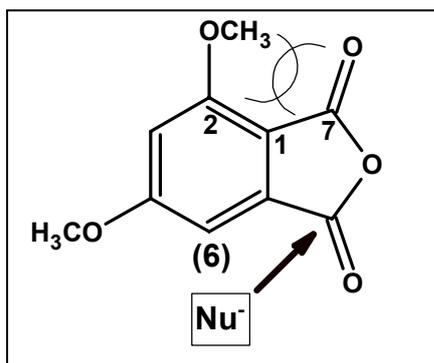


Figura 9 – Ataque Nu⁻ mais favorável ao composto **6**.

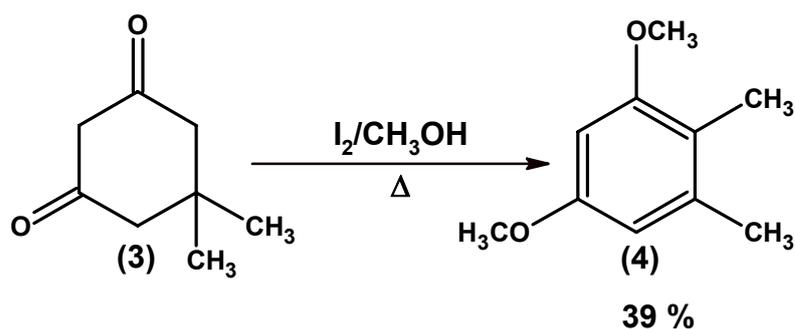
Com a formação dos compostos **7.b** e **8**, a próxima etapa seria a hidrólise dessas substâncias para a obtenção do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (**7.a**), e então a desmetilação das metoxilas para a formação do ácido 2,4-dihidroxi-6-(1'-oxooctil)benzóico (**2.a**).

Reações para a preparação do ácido 2,4-diidroxi-6-(1'-oxooctil)benzóico (2.a) a partir da rota sintética descrita no Esquema 2

Todos os espectros obtidos durante as análises espectroscópicas de IV, RMN de ^1H , de ^{13}C e dos experimentos bidimensionais de gHSQC e gHMBC dos compostos sintetizados, se encontram no Anexo 1. Os sinais de δ dos compostos obtidos foram comparados a dados da literatura e/ou atribuídos com o auxílio de tabelas existente em livros (Pavia *et al.*, 1996; Silverstain *et al.*, 1994).

Reação para a formação do 5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (4) (Kim *et al.*, 2003)

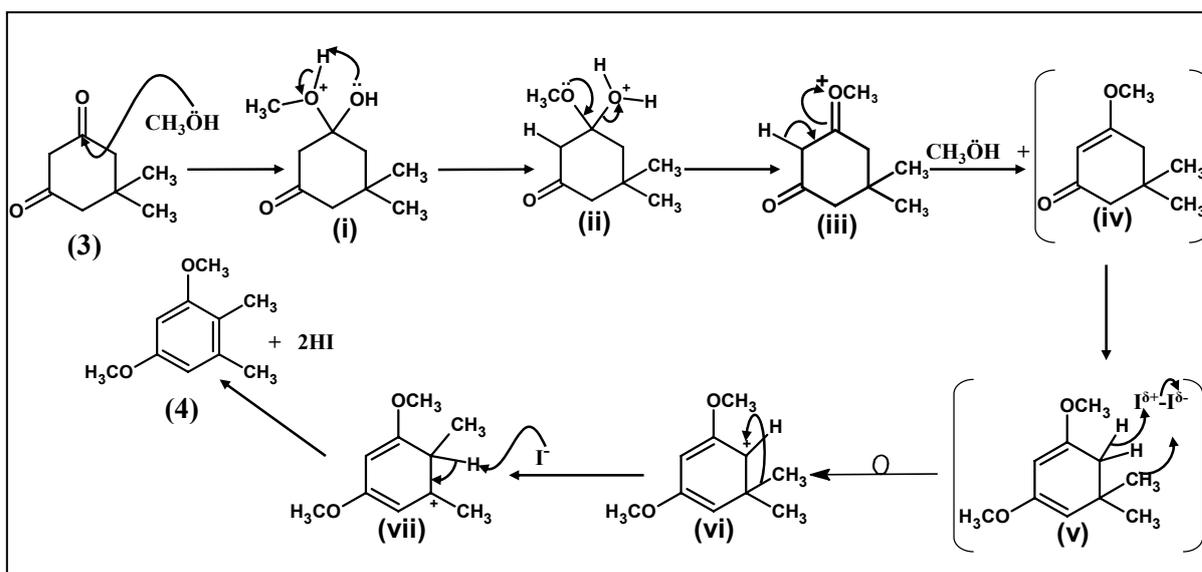
O composto **4** foi obtido através de uma reação de aromatização do composto **3** na presença de iodo e metanol sob refluxo (Esquema 3).



Esquema 3 – Reação para a formação de **4**.

Foi proposto um mecanismo para a referida reação (Esquema 4). Inicialmente ocorre um ataque nucleofílico à carbonila, formando o intermediário (i). Esse intermediário sofre uma transferência de próton, levando ao intermediário (ii) que sofre uma eliminação formando o intermediário (iii). Assim, ocorre uma neutralização de carga, levando a 3-metoxi-5,5-dimetilciclo-hex-2-enona (iv). Em seguida, acontece um outro ataque nucleofílico a carbonila, formando o intermediário 1,3-dimetoxi-5,5-dimetilciclo-hexa-1,3-dieno (v), esse composto sofre uma desidrogenação oxidativa, onde o átomo de iodo com densidade de carga positiva captura um hidreto, formando um carbocátion secundário em (vi). Então, esse mesmo carbocátion sofre um rearranjo formando um carbocátion terciário mais estável (vii), ocorrendo a retirada de um próton pelo íon iodeto e o par de

elétrons estabiliza o carbocátion, levando assim a aromatização do anel, formando o composto **4**.



Esquema 4 – Mecanismo de reação da aromatização do composto **3**.

O composto **4** foi caracterizado pelas análises espectroscópicas de RMN de ^1H (Espectro 1), de ^{13}C (Espectro 2) e DEPT 135° (Espectro 3), não se encontraram dados disponíveis na literatura para a sua elucidação. Os sinais de δ observados foram identificados e se encontram na Tabela 1 e estão numerados como mostra a Figura 10. A atribuição dos sinais de δ referentes aos hidrogênios das metoxilas H7 e H8 e também os carbonos C7 e C8 podem ser intercambiáveis devido à diferença de apenas de 0,01 ppm e 0,3 ppm respectivamente.

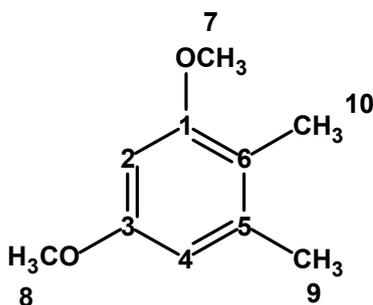
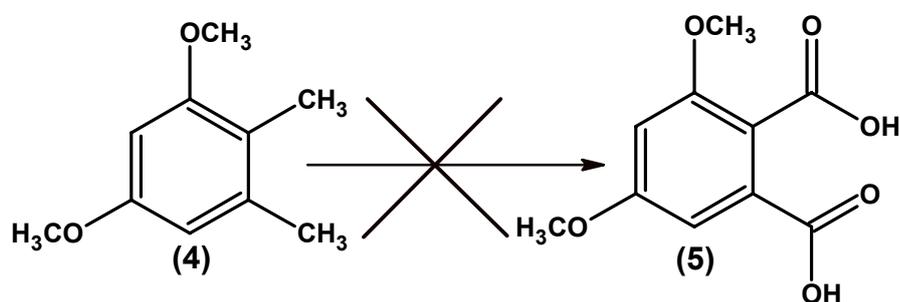


Figura 10 – 5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (**4**).

Tabela 1 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o **5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (4)** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

Posição	RMN de ^{13}C	DEPT 135°	RMN de ^1H	Multiplicidade
1	158,3	C	-	-
2	95,9	CH	6,34	d, 1H ($J= 1,7$ Hz)
3	158,0	C	-	-
4	106,3	CH	6,34	d, 1H ($J= 1,7$ Hz)
5	138,1	C	-	-
6	117,2	C	-	-
7	55,5	CH_3	3,79	s, 3H
8	55,2	CH_3	3,80	s, 3H
9	20,4	CH_3	2,26	s, 3H
10	10,9	CH_3	2,08	s, 3H

A etapa seguinte consistiu na tentativa de oxidação do composto **4** (Esquema 5) com vários reagentes oxidantes como mostra a Tabela 2. Em todas as tentativas não se obteve sucesso na formação de **5**.



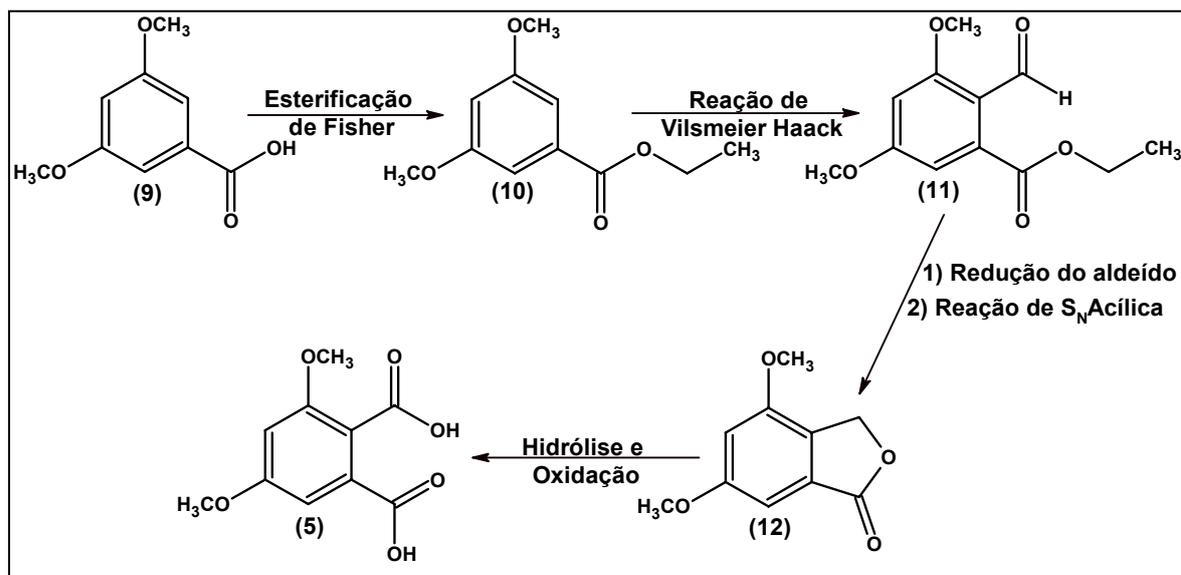
Esquema 5 – Tentativas de oxidação benzílica de **4**.

Tabela 2 – Condições de reação para as tentativas de oxidação benzílica do 5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (**4**).

Metodologia	Condições	Resultado
(Vogel, 1989)	KMnO ₄ / Na ₂ CO ₃ t-BuOH/ Δ	Não reagiu
(Schiavelli <i>et al.</i> , 1973)	SeO ₂ /t-BuOH 80–88 °C	Degradação
(Vogel, 1989)	Na ₂ Cr ₂ O ₇ .2H ₂ O/ H ₂ SO ₄ /H ₂ O/ Δ	Degradação
(Schuda <i>et al.</i> , 1986)	RuO ₂ .H ₂ O/NaIO ₄ /CHCl ₃ CH ₃ CN/H ₂ O/t.a. e Δ	Não reagiu
(Yamazaki <i>et al.</i> , 1999)	CrO ₃ /H ₅ IO ₆ CH ₃ CN/t.a.	Degradação
(Ambulgekar <i>et al.</i> , 2005)	KMnO ₄ /ultrasson H ₂ O/t.a.	Não reagiu
(Noureldin <i>et al.</i> , 1997)	KMnO ₄ /CuSO ₄ .5H ₂ O CH ₂ Cl ₂ / Δ	Não reagiu

Propôs-se então uma outra rota sintética para a obtenção do diácido **5** (Esquema 6).

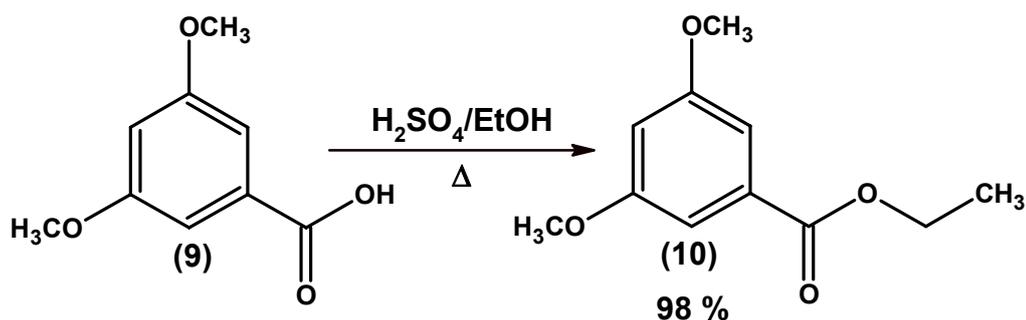
A partir do ácido 3,5-dimetoxibenzoico (**9**) realizaria-se uma reação de substituição nucleofílica acílica, para que fosse possível a realização da reação seguinte (Reação de Vilsmeier Haack), pois com o ácido carboxílico transformado em éster (**10**), não levaria a liberação de H⁺ e assim preservar-se-ia o POCl₃, o qual é facilmente degradado em meio ácido. Após a obtenção do composto **11**, a próxima etapa seria primeiramente a redução do grupo aldeídico a um álcool benzílico, seguido de uma reação de substituição nucleofílica acílica para a formação da ftalida **12**. Em seguida, ocorreria uma reação de hidrólise e oxidação para a formação do diácido **5**.



Esquema 6 – Rota sintética para a obtenção do ácido 3,5-dimetoxiftálico (5).

Preparação do 3,5-dimetoxibenzoato de etila (10) (Vogel, 1989)

O ácido 3,5-dimetoxibenzoico (9) foi submetido a uma reação de esterificação com EtOH catalisada por H₂SO₄ concentrado sob refluxo (Esquema 7). A estrutura do éster 10 foi confirmada através das análises espectroscópicas de IV (Espectro 4), RMN de ¹H (Espectro 5), de ¹³C (Espectro 6) e DEPT 135° (Espectro 7). Não há caracterização detalhada na literatura (David, 2002).



Esquema 7 – Esterificação de 9.

Os sinais de δ observados nas análises espectroscópicas para o composto 10 são descritos na Tabela 3 e estão numerados como mostra a Figura 11.

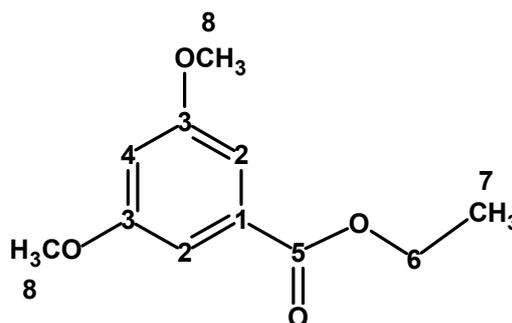


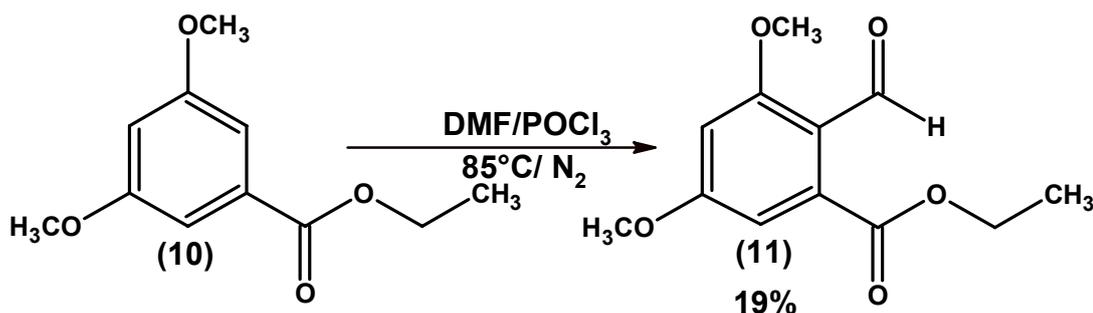
Figura 11 – 3,5-dimetoxibenzoato de etila (**10**).

Tabela 3 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o **3,5-dimetoxibenzoato de etila (10)** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

Posição	RMN de ^{13}C	DEPT 135°	RMN de ^1H	Multiplicidade
1	132,3	C	-	-
2	107,1	CH	7,17	d, 2H ($J= 2,3$ Hz)
3	160,6	C	-	-
4	105,5	CH	6,62	t, 1H ($J= 2,3$ Hz)
5	166,3	C	-	-
6	61,1	CH_2	4,34	q, 2H ($J= 7,0$ Hz)
7	14,2	CH_3	1,36	t, 3H ($J= 7,0$ Hz)
8	55,5	CH_3	3,80	s, 6H

Obtenção do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (**11**) (Garbaccio et al., 2001)

O 3,5-dimetoxibenzoato de etila (**10**) foi submetido a uma reação de Vilsmeier Haack, uma reação do tipo eletrofílica aromática (Esquema 8), sendo que novas tentativas deverão ser realizadas com reagentes novos, visando a obtenção de melhores rendimentos. O mecanismo dessa reação é conhecido, e foi representado para a formação do composto **11** conforme o esquema Esquema 9.

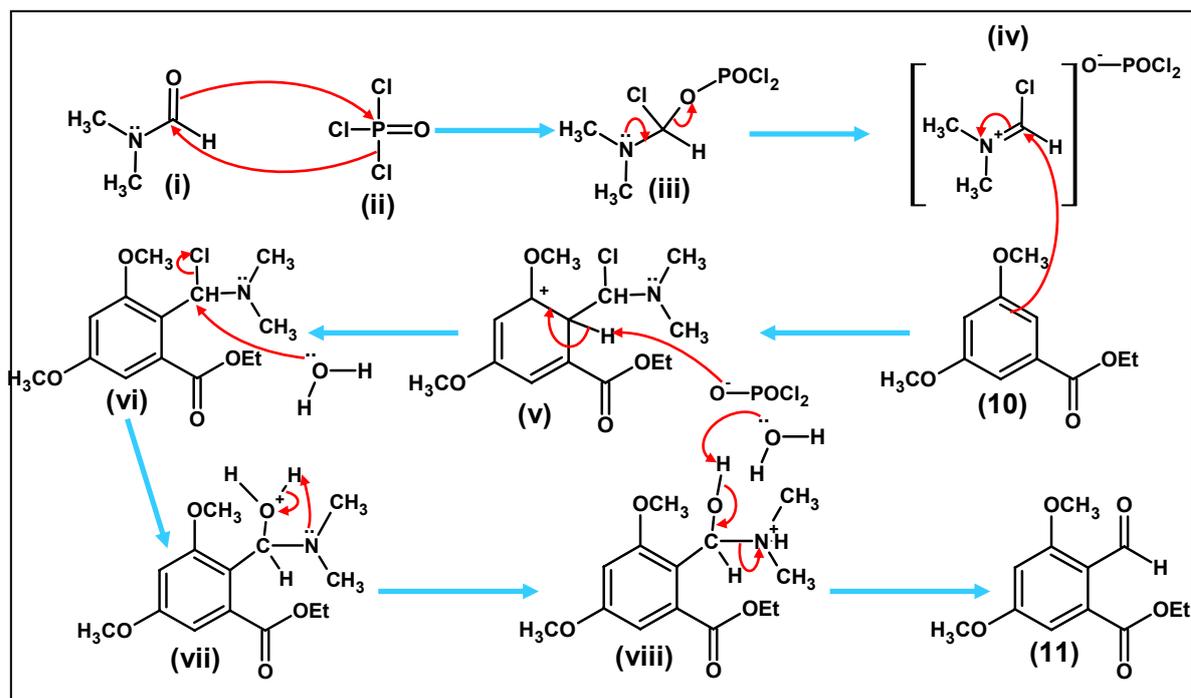


Esquema 8 – Reação de Vilsmeier Haack de **10**.

A primeira etapa dessa reação é a formação do eletrófilo iv (Esquema 9), onde o par de elétrons do cloro do tricloreto de oxido de fósforo (ii) ataca a carbonila da dimetilformamida (i), e um par de elétrons da carbonila se liga ao átomo de fósforo, formando o intermediário iii. Então, ocorre uma transferência de elétrons do nitrogênio formando uma dupla ligação no intermediário iii, e assim, o par de elétrons da ligação C-O é transferido para o oxigênio formando o eletrófilo iv, um sal de diclorofosfato.

Em seguida, ocorre um ataque eletrofílico aromático, onde o par de elétrons do anel aromático no composto **10** forma uma ligação com o carbono do intermediário iv, e o par de elétrons da ligação N-C é transferido para o nitrogênio neutralizando a carga positiva, formando o intermediário v.

O íon diclorofosfato captura um próton do intermediário v, e o par de elétrons da ligação C-H é transferido para o carbono com densidade de carga positiva, refazendo a aromaticidade do composto, formando o intermediário vi. Esse intermediário sofre uma hidrólise em meio aquoso, onde a H₂O ataca o carbono ligado diretamente ao anel aromático, e o Cl sai na forma de íon cloreto, formando o intermediário vii. Em seguida ocorrem sucessivas desprotonações e a saída de dimetilamina, levando então ao 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (**11**).



Esquema 9 – Proposição do mecanismo para a formação de **11**.

A estrutura do composto **11** foi confirmada através das técnicas espectroscópicas de IV (Espectro 8), RMN de ^1H (Espectro 9), de ^{13}C (Espectro 10) e DEPT 135° (Espectro 11) e dos experimentos bidimensionais de gHSQC (Espectros 12 a 14) e gHMBC (15 a 19). Não havendo caracterização detalhada na literatura (Paradkar *et al.*, 2000). Os sinais de δ observados nas análises espectroscópicas para o composto **11** estão descritos na Tabela 4 e foram numerados conforme a Figura 12.

O espectro de IV (Espectro 8) mostrou uma banda de estiramento $\nu_{\text{C-H}}$ na região de $2848\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$ característico de aldeído, indicando a presença deste grupo na molécula. Assim como o aparecimento de uma banda de estiramento $\nu_{\text{C=O}}$ em 1662 cm^{-1} característica a carbonila de aldeído conjugada.

No espectro de RMN de ^1H (Espectro 9) apresentou um sinal de δ em 10,29 ppm referente ao hidrogênio aldeídico (H10), e também no espectro de RMN de ^{13}C (Espectro 10) observou-se o sinal de δ referente a carbonila desse grupo em 187,6 ppm (C10) confirmando formação do aldeído na molécula.

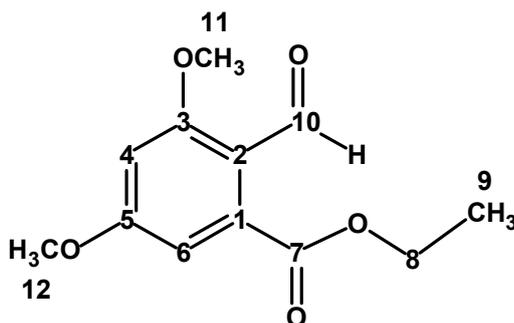


Figura 12 – 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (**11**).

Tabela 4 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o **3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11)** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

Posição	RMN de ^{13}C	DEPT 135°	RMN de ^1H	Multiplicidade
1	137,0	C	-	-
2	116,7	C	-	-
3	163,2	C	-	-
4	99,5	CH	6,50	d, 1H ($J= 2,0$ Hz)
5	165,0	C	-	-
6	105,2	CH	6,56	d, 1H ($J= 2,0$ Hz)
7	169,0	C	-	-
8	61,9	CH ₂	4,38	q, 2H ($J= 7,0$ Hz)
9	13,9	CH ₃	1,35	t, 3H ($J= 7,0$ Hz)
10	187,6	CH	10,29	s, 1H
11	56,0	CH ₃	3,89	s, 3H
12	55,8	CH ₃	3,86	s, 3H

Todos os sinais de δ observados nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram atribuídos com o auxílio dos experimentos bidimensionais de gHSQC (Espectros 12 a 14) e gHMBC (Espectros 15 a 19). Sendo que estes foram essenciais na designação dos valores de δ das metoxilas 11 e 12, onde no espectro de gHMBC (Espectro 16) observaram-se as correlações de H11 e H12

com C3 e C5 respectivamente. Os acoplamentos observados estão descritos na Tabela 5 e são mostrados na Figura 13.

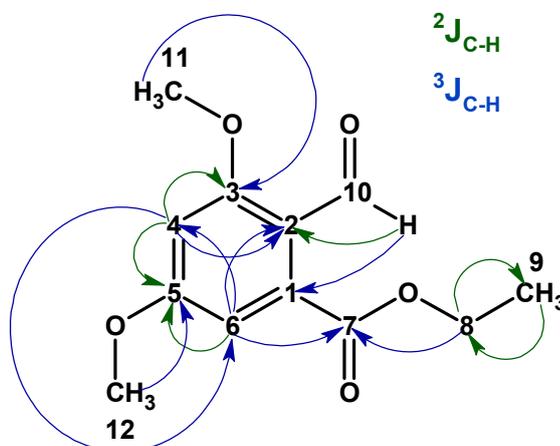


Figura 13 – Correlações C-H (2J e 3J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC (Espectro 15 ao 19) para o **3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11)**.

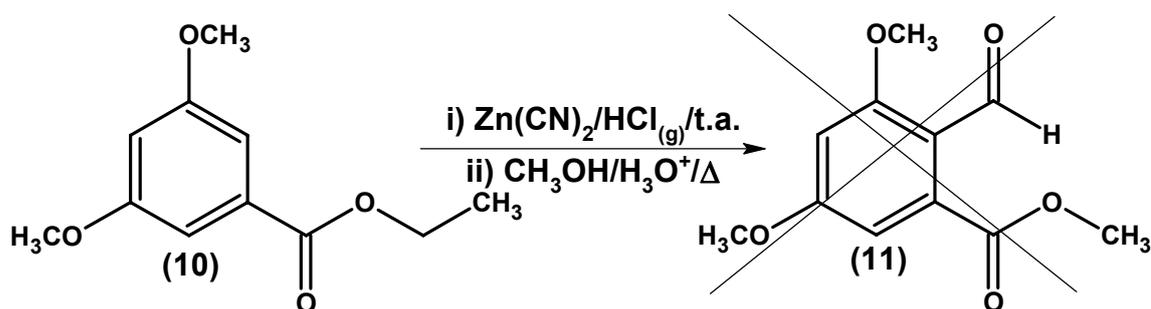
Tabela 5 – Correlações C-H (1J , 2J e 3J) para o **3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11)**, obtidas dos experimentos bidimensionais gHSQC (1J) e gHMBC (2J e 3J) em CDCl_3 . O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

gHSQC - $^1J_{\text{(C-H)}}$			gHMBC		
Posição	δ_{C}	δ_{H}	H	$^2J_{\text{(C-H)}}$	$^3J_{\text{(C-H)}}$
1	137,0	-	-	-	-
2	116,7	-	-	-	-
3	163,2	-	-	-	-
4	99,5	6,50	H4	C3, C5	C2, C6
5	165,0	-	-	-	-
6	105,2	6,56	H6	C5	C2, C4, C7
7	169,0	-	-	-	-
8	61,9	4,38	H8	C9	C7
9	13,9	1,35	H9	C8	-
10	187,6	10,29	H10	C2	C1
11	56,0	3,89	H11	-	C3
12	55,8	3,86	H12	-	C5

Realizaram-se as reações de Gattermann e de Reimer-Tiemann descritas a seguir, para a obtenção de compostos formilados.

Reação de Gattermann modificada a partir do 3,5-dimetoxibenzoato de etila (10) (Dos Santos *et al.*, 1999)

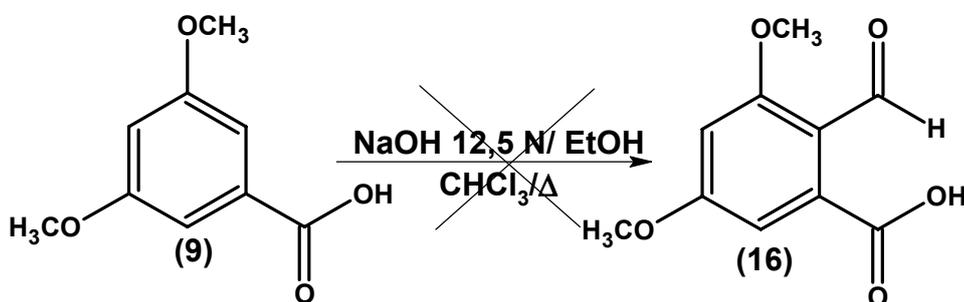
Na tentativa de se obter o composto **11** em rendimentos maiores, realizou-se a reação de Gattermann modificada (Esquema 10). O procedimento levou à simples hidrólise do éster formando o ácido 3,5-dimetoxibenzóico (**9**), possivelmente devido às condições ácidas do meio reagente.



Esquema 10 – Reação de Gattermann modificada.

Reação de Reimer-Tiemann a partir do ácido 3,5-dimetoxibenzóico (9) (Zeng *et al.*, 2006)

A partir do composto **9** realizou-se uma reação de Reimer-Tiemann (Esquema 11), porém o produto desejado não foi obtido.

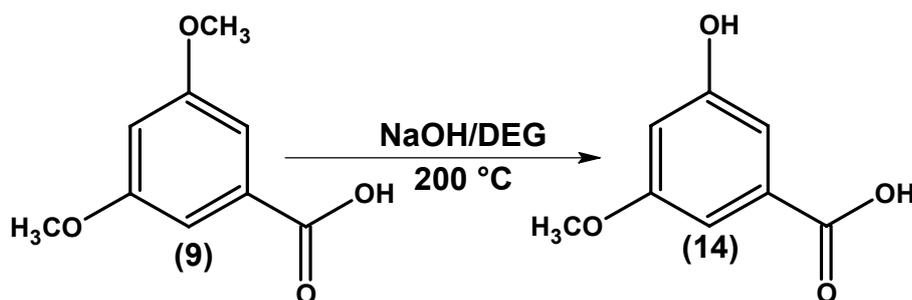


Esquema 11 – Reação de Reimer-Tiemann de **9**.

Este tipo de reação normalmente ocorre com compostos onde o grupo hidroxila está livre, dessa maneira, realizou-se uma reação de desmetilação parcial de **9** para tentar novamente a reação de Reimer-Tiemann.

Reação de desmetilação parcial do ácido 3,5-dimetoxibenzóico (9) (Cavalheri, 2003)

O composto **9** foi submetido a uma reação na presença de NaOH e DEG a 220°C (Esquema 12), obtendo o ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzóico (**14**), sendo sua estrutura confirmada através das análises espectrais de RMN ^1H (Espectro 20), de ^{13}C (Espectro 21) e DEPT-135°C (Espectro 22).



Esquema 12 – Desmetilação parcial de **9**.

Todos os sinais de δ observados nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , estão descritos na Tabela 6 e foram numerados conforme a Figura 14, e foram comparados ao da literatura (Cavalheri, 2003), cujo sinais de δ foram obtidos em acetona- d_6 .

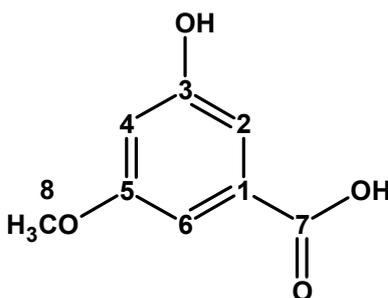


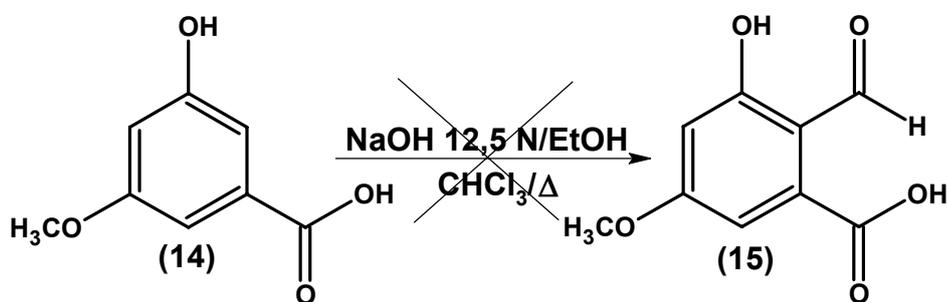
Figura 14 – Ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzóico (**14**).

Tabela 6 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o **Ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzóico (14)** em CD₃OD. O espectro de RMN de ¹³C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ¹H a 300 MHz. O sinal residual do ¹H e ¹³C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

Posição	RMN de ¹³ C		DEPT 135°	RMN de ¹ H		Multiplicidade
	Exp.	Lit.		Exp.	Lit.	
1	133,8	133,4	C	-	-	-
2	107,0	106,9	CH	6,96	7,16	s, 1H
3	159,7	159,4	C	-	-	-
4	110,3	109,9	CH	6,48	6,63	t, 1H (J= 2,3 Hz)
5	162,3	161,8	C	-	-	-
6	107,1	106,7	CH	6,95	7,12	s, 1H
7	169,8	167,4	C	-	-	-
8	55,8	55,7	CH ₃	3,69	3,79	s, 3H

Reação de Reimer-Tiemann a partir do ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzóico (14) (Zeng *et al.*, 2006)

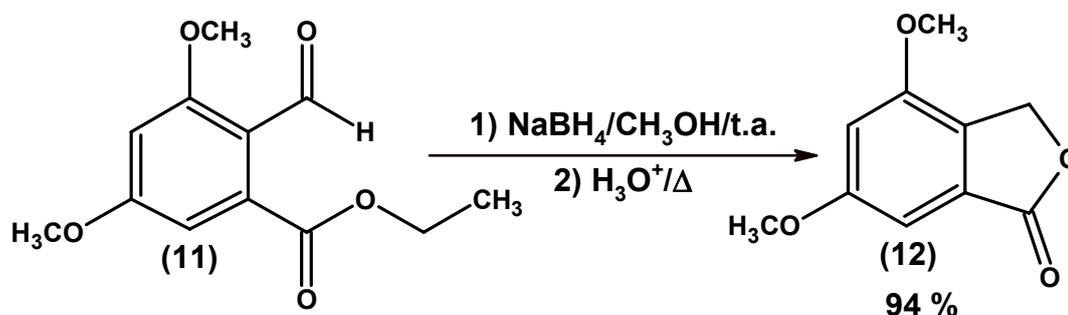
O composto **14** foi submetido à reação de Reimer-Tiemann (Esquema 13), porém o produto desejado não foi obtido.



Esquema 13 – Reação de Reimer-Tiemann de **14**.

Reações para a formação da 3,5-dimetoxifalida (12) (Paradkar *et al.*, 2000)

A partir do composto **11** realizou-se primeiramente uma redução com NaBH_4 e CH_3OH a t.a., onde ocorreu a transformação do grupo aldeídico para álcool. Em seguida, acidificou a solução, ocorrendo então uma reação de substituição nucleofílica acíclica intramolecular, onde o álcool benzílico formado ataca a carbonila, e o éster é então clivado, formando a 3,5-dimetoxifalida (**12**). Sua estrutura foi confirmada através das análises espectroscópicas de IV (Espectro 23), RMN de ^1H (Espectro 24), de ^{13}C (Espectro 25) e DEPT 135° (Espectro 26) e dos experimentos bidimensionais de gHSQC (Espectros 27 a 29) e gHMBC (Espectros 30 a 36). Não há caracterização detalhada na literatura (Paradkar *et al.*, 2000)

**Esquema 14 – Obtenção de 12.**

No espectro de RMN de ^1H (Espectro 24) foi possível observar a formação da ftalida **12** através da evidência de um singlete em 5,18 ppm (H8), como também seu respectivo carbono em 68,0 ppm (C8). Os sinais de δ observados no espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C estão descritos na Tabela 7 e foram numerados como mostra a Figura 14.

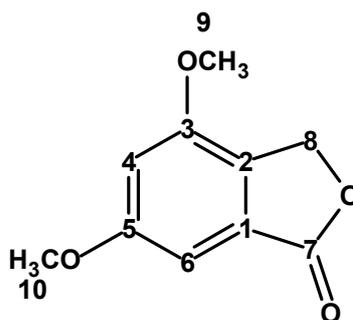
**Figura 15 – 3,5-dimetoxifalida (12).**

Tabela 7 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o **3,5-dimetoxifalida (12)** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

Posição	RMN de ^{13}C	DEPT-135°	RMN de ^1H	Multiplicidade
1	127,9	C	-	-
2	128,2	C	-	-
3	154,9	C	-	-
4	104,8	CH	6,66	d, 1H ($J= 1,6$ Hz)
5	162,5	C	-	-
6	98,6	CH	6,91	d, 1H ($J= 1,6$ Hz)
7	171,3	C	-	-
8	68,0	CH_2	5,18	s, 2H
9	55,6	CH_3	3,85	s, 3H
10	55,9	CH_3	3,84	s, 3H

Através do espectro de gHSQC (Espectro 27) foi possível identificar os sinais de δ referentes as metoxilas 9 e 10 correlacionando com seus respectivos carbonos (Espectro 28), assim como, diferenciá-los analisando o espectro de gHMBC (Espectro 31), observando as correlações de H9 e H10 com C3 e C5, respectivamente. Todos os demais sinais de δ visualizados nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram atribuídos com o auxílio de experimentos bidimensionais, onde os acoplamentos estão descritos na Tabela 8 e mostrados na Figura 15.

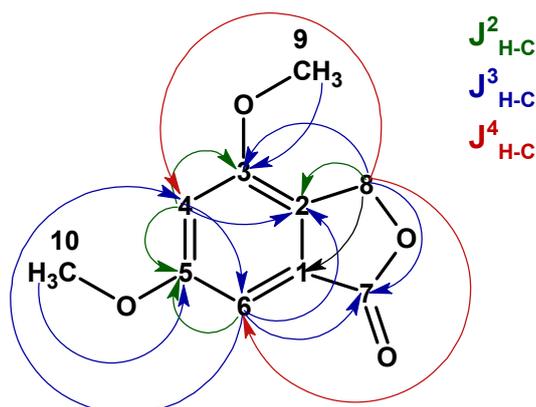


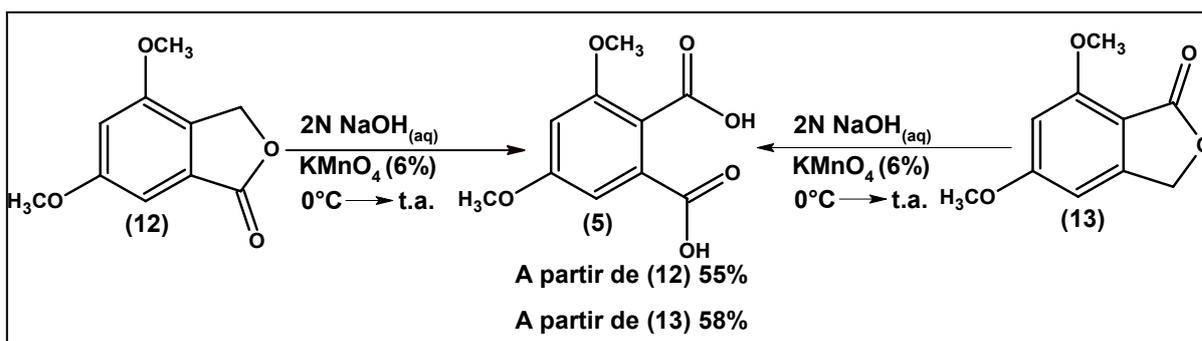
Figura 16 – Correlações C-H (2J , 3J e 4J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC (Espectro 30 ao 36) para a **3,5-dimetoxifthalida (12)**.

Tabela 8 – Correlações C-H (1J , 2J , 3J e 4J) para a **3,5-dimetoxifthalida (12)**, obtidas dos experimentos bidimensionais gHSQC (1J) e gHMBC (2J , 3J e 4J) em CDCl_3 . O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

gHSQC - $^1J_{\text{(C-H)}}$			gHMBC			
Posição	δ_{C}	δ_{H}	H	$^2J_{\text{(C-H)}}$	$^3J_{\text{(C-H)}}$	$^4J_{\text{(C-H)}}$
1	127,9	-	-	-	-	-
2	128,2	-	-	-	-	-
3	154,9	-	-	-	-	-
4	104,8	6,66	H4	C3, C5	C2, C6	-
5	162,5	-	-	-	-	-
6	98,6	6,91	H6	C5	C2, C4, C7	-
7	171,3	-	-	-	-	-
8	68,0	5,18	H8	C2	C1, C3, C7	C4, C6
9	55,6	3,85	H9	-	C3	-
10	55,9	3,84	H10	-	C5	-

Reações para a formação do ácido 3,5-dimetoxiftálico (5) (Brockmann *et al.*, 1957)

O ácido 3,5-dimetoxiftálico (**5**) foi obtido através de dois precursores a 3,5-dimetoxiftalida (**12**) e a 4,6-dimetoxiftalida (**13**), o qual já tinha sido obtido sinteticamente em nosso laboratório (Zamberlam, 2006). A reação para a obtenção do composto **5** consistiu na hidrólise e oxidação dessas ftalidas em uma solução aquosa de KMnO_4 (6 %) em meio básico, mantida inicialmente a 0°C e depois a t.a. (Esquema 15). Sua estrutura foi confirmada através das análises espectroscópicas de IV (Espectro 37), RMN de ^1H (Espectro 38), de ^{13}C (Espectro 39) e DEPT 135° (Espectro 40). Não há caracterização detalhada na literatura (SBDS on line).



Esquema 15 – Reações para a formação de **5**.

O espectro de IV (Espectro 37) foi essencial na identificação da formação do composto **5**, mostrando uma banda larga de $\nu_{\text{O-H}}$ na região de $2400\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ característica de ácido carboxílico. Observou-se também, bandas de estiramento $\nu_{\text{C=O}}$ em 1691 cm^{-1} e 1718 cm^{-1} referentes às carboxilas.

Os sinais de δ encontrados nos espectros de RMN de ^1H (Espectro 38) e de ^{13}C (Espectro 39) estão descritos na Tabela 9 e foram numerados conforme a Figura 17.

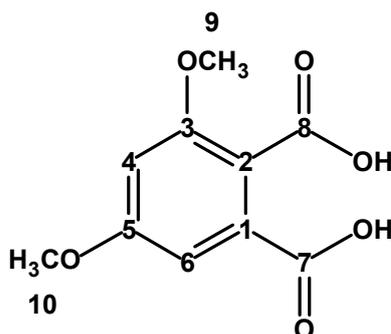


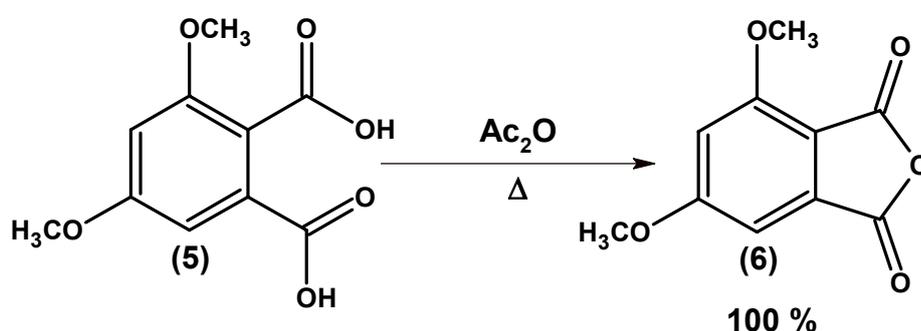
Figura 17 – Ácido 3,5-dimetoxiftálico (5).

Tabela 9 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o ácido 3,5-dimetoxiftálico (5) em CD_3OD . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

Posição	RMN de ^{13}C	DEPT-135°	RMN de ^1H	Multiplicidade
1	131,8	C	-	-
2	120,2	C	-	-
3	162,6	C	-	-
4	103,4	CH	6,70	d, 1H ($J= 2,2$ Hz)
5	159,0	C	-	-
6	107,1	CH	6,96	d, 1H ($J= 2,2$ Hz)
7	171,8	C	-	-
8	168,5	C	-	-
9	56,7	CH_3	3,74	s, 3H
10	56,2	CH_3	3,73	s, 3H

Reação para a formação do 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6) (Brockmann *et al.*, 1957)

O diácido **5** foi submetido a uma reação de desidratação na presença de anidrido acético sob refluxo, formando o 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (**6**) (Esquema 16). Sua estrutura foi confirmada através das análises espectroscópicas de IV (Espectro 41), RMN de ^1H (Espectro 42), de ^{13}C (Espectro 43) e DEPT 135° (Espectro 44). Não se encontrou dados na literatura para a sua caracterização.

**Esquema 16 – Formação de 6.**

O espectro de IV (Espectro 41) não indicou mais a presença de ácido carboxílico na molécula, apresentando duas bandas de estiramento $\nu_{\text{C=O}}$ em 1766 cm^{-1} e 1839 cm^{-1} referentes as carbonilas do grupo anidrido.

Os sinais de δ dos espectros de RMN de ^1H (Espectro 42) e de ^{13}C (Espectro 43) estão descritos na Tabela 10 e foram numerados conforme constam na Figura 18.

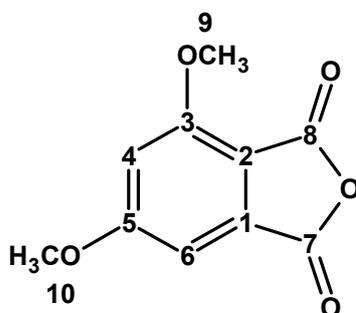
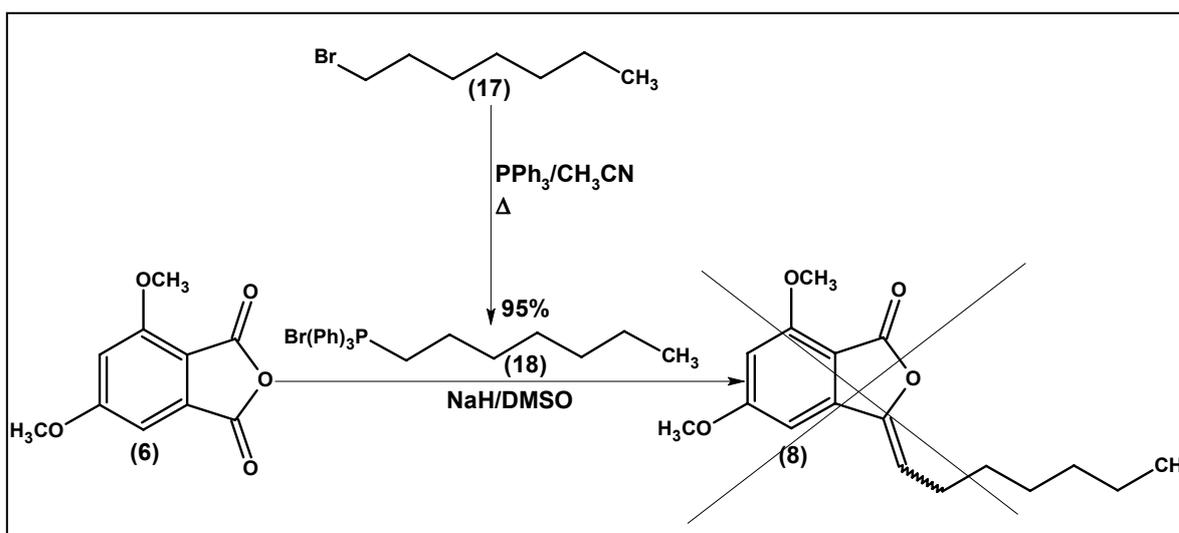
**Figura 18 – 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6).**

Tabela 10 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o **3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6)** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

Posição	RMN de ^{13}C	DEPT-135°	RMN de ^1H	Multiplicidade
1	135,5	C	-	-
2	110,1	C	-	-
3	160,3	C	-	-
4	101,5	CH	6,73	d, 1H ($J= 1,2$ Hz)
5	159,4	C	-	-
6	105,5	CH	7,01	d, 1H ($J= 1,2$ Hz)
7	168,3	C	-	-
8	163,1	C	-	-
9	56,5	CH_3	4,00	s, 3H
10	56,5	CH_3	3,95	s, 3H

Reação de Wittig a partir da **3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6)** (Steinreiber *et al.*, 2001)

Com a obtenção do anidrido **6**, realizaram-se as tentativas de inserção da cadeia lateral alifática. Inicialmente, tentou-se uma reação de Wittig (Esquema 17), assim, foi preparado o brometo de trifenilfosfina (**18**), a partir do bromo-heptano (**17**) e PPh_3 com acetonitrila sob refluxo. Sua estrutura foi confirmada através das análises espectrais de RMN de ^1H (Espectro 45), de ^{13}C (Espectro 46) e DEPT 135° (Espectro 47). Não há caracterização detalhada na literatura (Pempo *et al.*, 2000). Em seguida, realizou-se a reação de Wittig com o anidrido **6** na presença de hidreto de sódio (NaH) e dimetilsulfóxido (DMSO) a 80 °C. Através das análises espectrais de RMN de ^1H e de ^{13}C , não se evidenciou a formação do produto esperado **8**. Ocorrendo apenas a hidrólise do anidrido **6**, formando o diácido **5**, possivelmente durante a extração da reação em meio aquoso.



Esquema 17 – Reação de Wittig.

Os valores de δ evidenciados nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C estão apresentados na Tabela 11 e foram numerados como mostra a Figura 19.

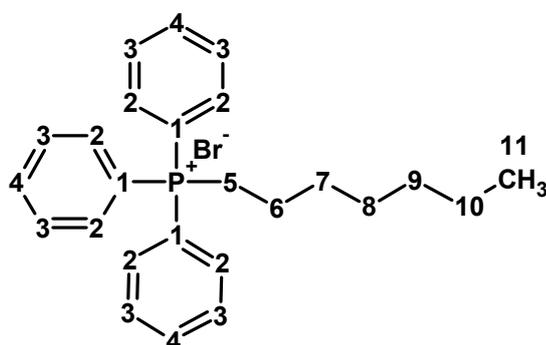


Figura 19 – Brometo de heptiltripenilfosfônio (18).

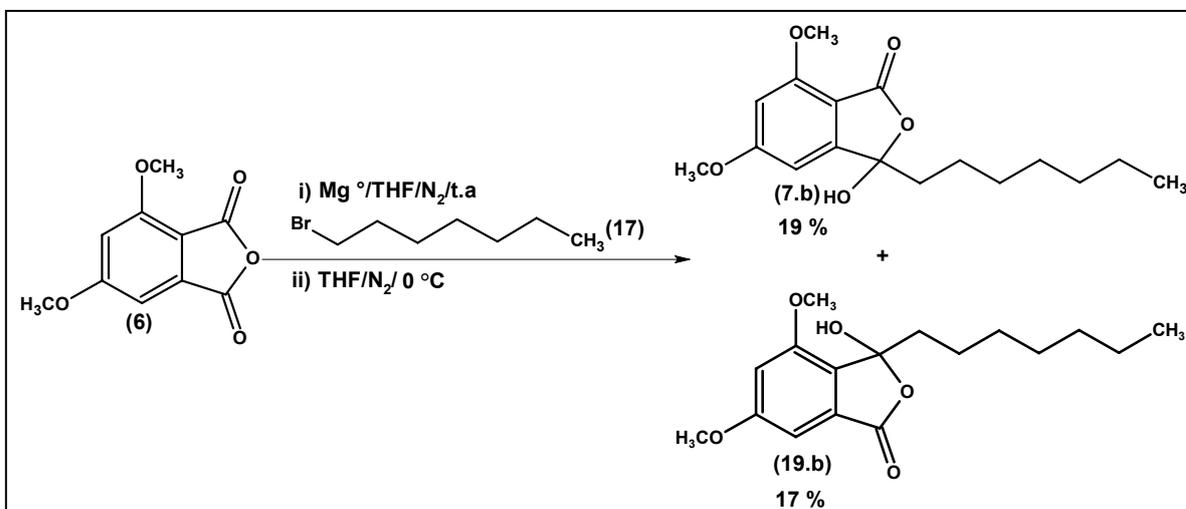
Tabela 11 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o brometo de heptiltrifenilfosfônio (**18**) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

Posição	RMN de ^{13}C	DEPT-135°	RMN de ^1H	Multiplicidade
1	117,7-118,8 ($J_{\text{C-P}} = 86,1$ Hz)	C	-	-
2	133,5-133,6 ($J_{\text{C-P}} = 9,6$ Hz)	CH	7,65-7,83	m, 6H
3	130,3-130,5 ($J_{\text{C-P}} = 12,0$ Hz)	CH	7,65-7,83	m, 6H
4	134,9-135,0 ($J_{\text{C-P}} = 2,4$ Hz)	CH	7,65-7,83	m, 3H
5	30,2-30,4 ($J_{\text{C-P}} = 15,6$ Hz)	CH_2	3,69	m, 2H
6	22,5-22,6 ($J_{\text{C-P}} = 4,8$ Hz)	CH_2	1,57	m, 2H
7	28,8	CH_2	1,06-1,29	m, 2H
8	23,0	CH_2	1,06-1,29	m, 2H
9	31,2	CH_2	1,06-1,29	m, 2H
10	22,4	CH_2	1,06-1,29	m, 2H
11	13,9	CH_3	0,77	t, 3H ($J = 6,8$ Hz)

Reação de Grignard a partir do 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (**6**) (Harrington et al., 2000)

Como a tentativa de formação do composto **5** através da reação de Wittig não foi possível, tentou-se então uma reação de Grignard clássica a partir do anidrido **4** (Esquema 18). Preparou-se o reagente de Grignard a partir do bromoheptano (**17**), e na presença de THF a 0 °C, obtiveram-se misturas racêmicas de

dois produtos, quais sejam: o 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (**7.b**) e o 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifitalida (**19.b**).



Esquema 18 – Reação de Grignard clássica.

O composto **7.b** foi identificado através das análises espectroscópicas de RMN de ¹H (Espectro 49), de ¹³C (Espectro 50), DEPT 135° (Espectro 51), onde os sinais de δ visualizados nesses espectros foram atribuídos com o auxílio dos experimentos bidimensionais de gHSQC (Espectros 52 a 55) e gHBMC (Espectros 56 a 66). Em relação aos sinais de δ observados no espectro de RMN de ¹H, destacam-se aqueles na região de 1,96 a 2,13 ppm (H11), como dois multipletos semelhantes, indicando que estes são diastereotópicos. Na Tabela 12 estão descritos os valores de δ que foram numerados conforme a Figura 20.

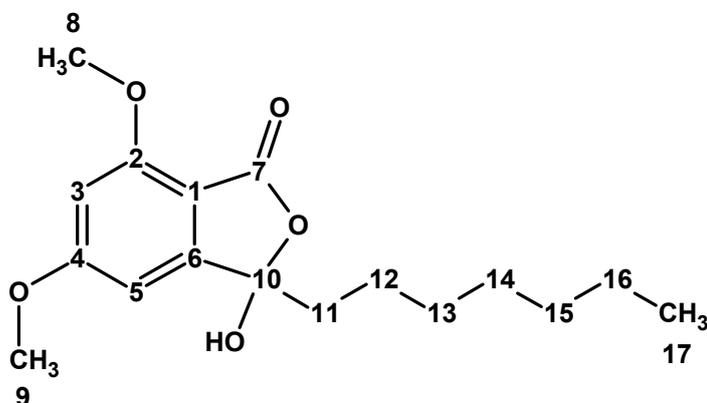


Figura 20 – 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (**7.b**).

Tabela 12 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (7.b)** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

Posição	RMN de ^{13}C	DEPT-135°	RMN de ^1H	Multiplicidade
1	107,0	C	-	-
2	159,0	C	-	-
3	99,2	CH	6,42	d, 1H ($J= 1,7$ Hz)
4	167,1	C	-	-
5	98,1	CH	6,53	d, 1H ($J= 1,7$ Hz)
6	153,9	C	-	-
7	166,2	C	-	-
8	56,0	CH_3	3,90	s, 3H
9	56,0	CH_3	3,89	s, 3H
10	105,5	C	-	-
11	38,8	CH_2	1,96 e 2,13	m, 2H
12	23,2	CH_2	1,09 e 1,36	m, 2H
13	29,3	CH_2	1,19	m, 2H
14	29,0	CH_2	1,19	m, 2H
15	31,6	CH_2	1,17	m, 2H
16	22,6	CH_2	1,20	m, 2H
17	14,0	CH_3	0,83	t, 3H ($J= 6,7$ Hz)

Através do espectro de gHSQC (Espectros 52 a 55) identificaram-se as correlações existentes entre os hidrogênios e seus respectivos carbonos (Tabela 13).

O espectro de gHMBC (Espectro 56) apresentou correlações à longa distância (2J , 3J e 4J) entre os H e C do composto **7.b**, mostrados na Figura 21 e Tabela 13, auxiliando na identificação dos isômeros geométricos. Sendo, as principais delas, a visualizada no Espectro 60, onde existe um acoplamento de H11

(1,96-2,13 ppm) com C6 (153,9 ppm) e com C10 (105,5 ppm) (Espectro 59). Assim como, de H5 (6,53 ppm) com C6 (153,9 ppm) (Espectro 65).

Em relação a atribuição dos sinais de δ das metoxilas, foi possível observar no Espectro 62 as correlações de H8 (3,90 ppm) e H9 (3,89 ppm) com C2 (159,0 ppm) e C4 (167,1 ppm), respectivamente.

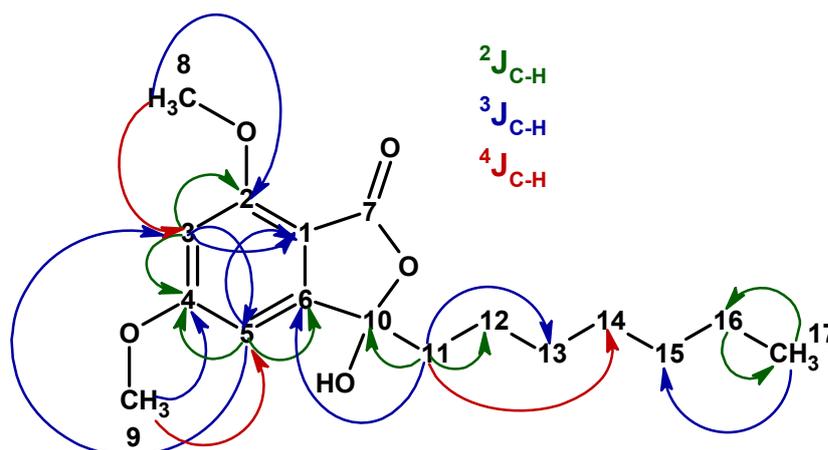


Figura 21 – Correlações C-H (2J , 3J e 4J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC (Espectro 56 ao 66) para o **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifthalida (7.b)**.

Tabela 13 – Correlações C–H (1J , 2J , 3J e 4J) para o **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifalida (7.b)**, obtidas dos experimentos bidimensionais gHSQC (1J) e gHMBC (2J , 3J e 4J) em CDCl_3 . O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

gHSQC – $^1J_{\text{(C-H)}}$			gHMBC			
Posição	δ_{C}	δ_{H}	H	$^2J_{\text{(C-H)}}$	$^3J_{\text{(C-H)}}$	$^4J_{\text{(C-H)}}$
1	107,0	-	-	-	-	-
2	159,0	-	-	-	-	-
3	99,2	6,42	H3	C2, C4	C1, C5	-
4	167,1	-	-	-	-	-
5	98,1	6,53	H5	C4, C6	C1, C3	-
6	153,9	-	-	-	-	-
7	166,2	-	-	-	-	-
8	56,0	3,90	H8	-	C2	C3
9	56,0	3,89	H9	-	C4	C5
10	105,5	-	-	-	-	-
11	38,8	1,96 e 2,13	H11	C10, C12	C6, C13	C14
12	23,2	1,09 e 1,36	-	-	-	-
13	29,3	1,19	-	-	-	-
14	29,0	1,19	-	-	-	-
15	31,6	1,17	-	-	-	-
16	22,6	1,20	-	-	-	-
17	14,0	0,83	H17	C16	C15	-

O composto **19.b** foi identificado através das análises espectroscópicas de RMN de ^1H (Espectro 67), de ^{13}C (Espectro 68), DEPT 135° (Espectro 69) e dos experimentos bidimensionais de gHSQC (Espectros 70 a 73) e gHMBC (Espectros 74 a 81).

Em seu espectro de RMN de ^1H pôde-se visualizar um multipeto em 2,23 ppm (H11), região esta semelhante aos de **7.b**, evidenciando também a existência de um centro quiral na molécula. Em relação aos sinais de δ dos H aromáticos,

observou-se uma desproteção, quando se compara com os de **7.b**, possivelmente devido aos efeitos eletrônicos exercidos pela carbonila em C7. Os sinais de δ referentes ao H4 (6,67 ppm) e H6 (6,87 ppm), são mais desprotegidos do que aqueles observados no composto **7.b** (Espectro 49), pelos mesmos motivos.

Na Tabela 14 estão descritos os valores de δ para os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C e foram numerados conforme a Figura 22.

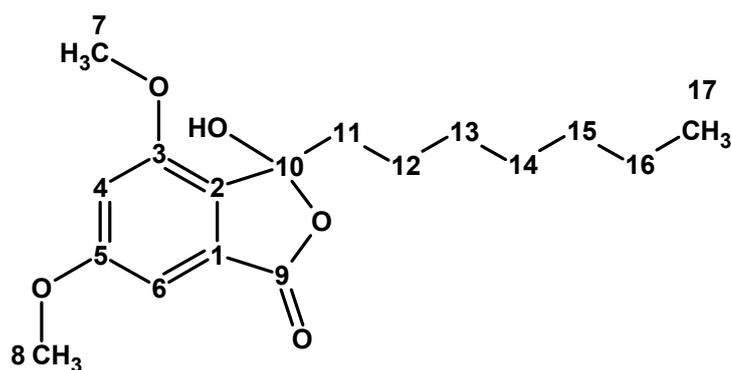


Figura 22 – 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifthalida (**19.b**).

Tabela 14 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o **1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifitalida (19.b)** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

Posição	RMN de ^{13}C	DEPT-135°	RMN de ^1H	Multiplicidade
1	129,7	C	-	-
2	128,7	C	-	-
3	155,5	C	-	-
4	105,2	CH	6,67	d, 1H ($J= 1,7$ Hz)
5	163,4	C	-	-
6	98,8	CH	6,87	d, 1H ($J= 1,7$ Hz)
7	55,9	CH_3	3,88	s, 3H
8	56,0	CH_3	3,85	s, 3H
9	168,3	C	-	-
10	107,4	C (OH)	1,74	s largo, 1H
11	37,3	CH_2	2,23	m, 2H
12	23,4	CH_2	1,08	m, 2H
13	30,0	CH_2	1,23	m, 2H
14	29,2	CH_2	1,23	m, 2H
15	31,6	CH_2	1,22	m, 2H
16	22,6	CH_2	1,24	m, 2H
17	14,0	CH_3	0,84	t, 3H ($J= 6,6$ Hz)

Os acoplamentos verificados nos espectros de gHSQC (Espectros 70 a 73) estão descritos na Tabela 15.

O experimento de gHMBC (Espectros 74 a 81) auxiliou na identificação do isômero geométrico **19.b**, além da atribuição correta de todos os sinais de δ através das interações constatadas, mostrados na Figura 23 e Tabela 15. Destacando-se a correlação de H11 (2,22 ppm) com C2 (128,7 ppm) (Espectro 78), além disso, este mesmo interage com C10 (107,4 ppm) (Espectro 77). E ainda, observou-se a correlação de H6 (6,87 ppm) com C2 (128,7 ppm) (Espectro 80).

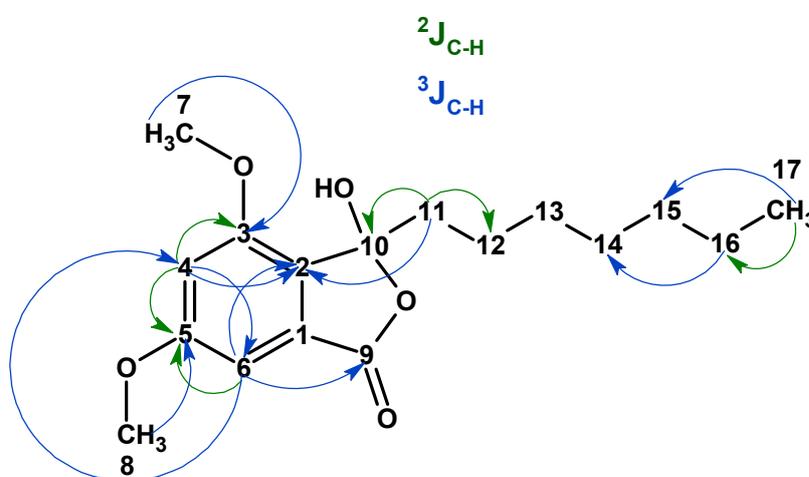


Figura 23 – Correlações C-H (2J e 3J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC (Espectro 74 a 81) para o **1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifthalida (19.b)**.

Tabela 15 – Correlações C–H (1J , 2J e 3J) para o **1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifalida (19.b)**, obtidas dos experimentos bidimensionais gHSQC (1J) e gHMBC (2J e 3J) em CDCl_3 . O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

gHSQC - $^1J_{\text{(C-H)}}$			gHMBC		
Posição	δ_{C}	δ_{H}	H	$^2J_{\text{(C-H)}}$	$^3J_{\text{(C-H)}}$
1	129,7	-	-	-	-
2	128,7	-	-	-	-
3	155,5	-	-	-	-
4	105,2	6,67	H4	C3, C5	C2, C6
5	163,4	-	-	-	-
6	98,8	6,87	H6	C5	C2, C4, C9
7	55,9	3,88	H7	C3	-
8	56,0	3,85	H8	C5	-
9	168,3	-	-	-	-
10	107,4	-	-	-	-
11	37,3	2,23	H11	C10, C12	C2
12	23,4	1,08	-	-	-
13	30,0	1,23	-	-	-
14	29,2	1,23	-	-	-
15	31,6	1,22	-	-	-
16	22,6	1,24	H16	-	C14
17	14,0	0,84	H17	C16	C15

Compostos do tipo ácido *o*-acilbenzóico existem na forma de tautômeros (Jones e Desio, 1965; Finkelstein *et al.*, 1967; Santos *et al.*, 2004), no caso dos compostos **7.b** e **19.b** (forma ciclizada) seus tautômeros seriam os compostos **7.a** e **19.a** (forma aberta), respectivamente (Figura 16). Porém foi observada por análises espectroscópicas a predominância das formas ciclizadas (**7.b** e **19.b**).

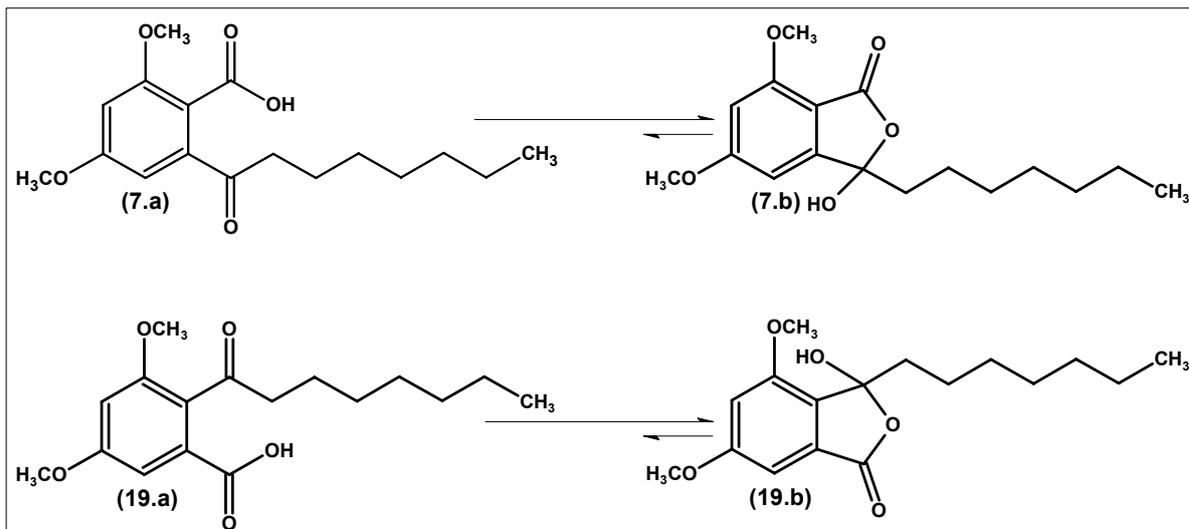
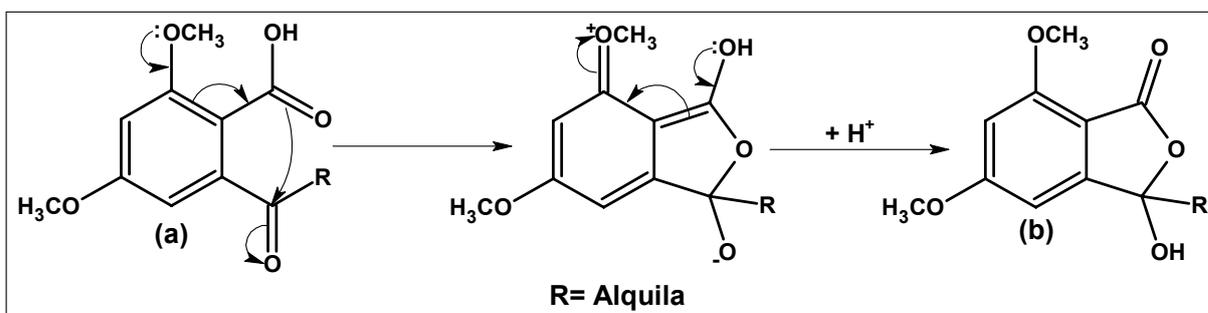


Figura 24 – Equilíbrio tautomérico entre os compostos 7.a e 7.b, 19.a e 19.b.

Esse equilíbrio entre a forma aberta e ciclizada, depende dos substituintes que se encontram no anel aromático (Finkelstein *et al.*, 1967). Sugere-se que compostos com grupos eletrodadores nas posições orto e para em relação à carboxila, entrem em ressonância com o anel aromático, contribuindo para que ocorra a ciclização da forma a (Esquema 19). Provavelmente, fatores entrópicos favoreçam a forma ciclizada.



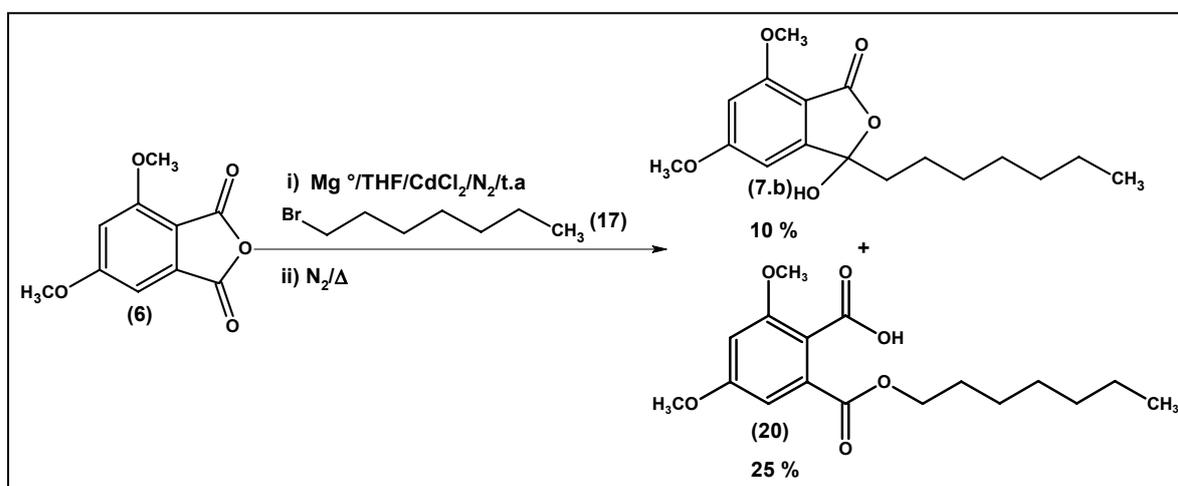
Esquema 19 – Ciclização da forma a.

Reação de Grignard com CdCl_2 a partir do 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (4) (Durrani *et al.*, 1979)

Na tentativa de obter maiores rendimentos e menos subprodutos na reação de Grignard, realizou-se uma reação de Grignard com CdCl_2 (Esquema 20). Essa reação consistiu primeiramente na preparação do reagente de Grignard com Mg° e

bromo-heptano (**16**), em seguida com a adição do CdCl_2 com o objetivo de se preparar o organocádmio correspondente, espécie CdR_2 di-(heptil)-cádmio, onde $\text{R} =$ heptila (Beneville *et al.*, 1941). O di-(heptil)-cádmio reagiu com o anidrido **6** formando o 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (**7.b**). O rendimento baixo pode ser devido à dificuldade de solubilização do anidrido **6**. Adicionalmente foi obtido o ácido-éster **20**, possivelmente formado devido à presença do haleto **17** que não reagiu durante a formação do reagente de Grignard. Além disso parte do anidrido **6** não reagiu sendo recuperado durante a purificação em coluna cromatográfica na forma do ácido **5**.

A estrutura do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (**7.b**) foi confirmada através das análises espectroscópicas de RMN de ^1H (Espectro 49), de ^{13}C (Espectro 50), DEPT 135° (Espectro 51) e dos experimentos bidimensionais de gHSQC (Espectros 52 a 55) e gHMBC (Espectros 56 a 66). A estrutura do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (**20**) foi evidenciada através das análises espectroscópicas de RMN de ^1H (Espectro 82) e dos experimentos bidimensionais de gHSQC (Espectros 83 a 86) e gHMBC (Espectros 87 a 93).



Esquema 20 – Reação de Grignard com CdCl_2 .

O espectro de RMN de ^1H (Espectro 82) do composto **20** apresentou um tripleto em 4,29 ppm (H11), sendo esta desproteção característica de estar ligado diretamente ao oxigênio do éster, auxiliando a evidenciar a formação do mesmo. Verificou-se também um singleto largo em 3,33 ppm atribuído a OH ácida em C7, identificando sua formação. O experimento de gHSQC (Espectro 83) permitiu definir os diferentes tipos de carbono presentes na molécula. Os valores de δ observados no espectro de RMN de ^1H estão descritos na Tabela 16 e foram numerados de acordo com a Figura 25.

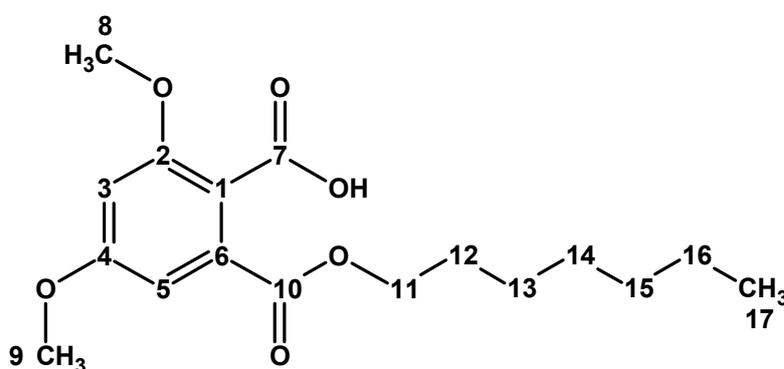


Figura 25 – Ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzoico (**20**).

Tabela 16 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o **1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifitalida (20)** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

Posição	RMN de ^1H	Multiplicidade
1	-	-
2	-	-
3	6,63	d, 1H ($J= 2,18$ Hz)
4	-	-
5	6,93	d, 1H ($J= 2,18$ Hz)
6	-	-
7	3,33 (OH)	sl, 1H
8	3,91	s, 3H
9	3,86	s, 3H
10	-	-
11	4,29	t, 2H ($J= 6,83$ Hz)
12	1,35	m, 2H
13	1,73	qn, 2H ($J= 7,10$ Hz)
14	1,32	m, 2H
15	1,24	m, 2H
16	1,26	m, 2H
17	0,85	t, 3H ($J= 6,60$ Hz)

Os acoplamentos visualizados no espectro de gHSQC (Espectros 83 a 86) do composto **20**, estão descritos na 17.

No espectro de gHMBC (Espectro 91) verificou-se uma correlação entre H11 (4,29 ppm) com C10 (166,9 ppm), assim como no Espectro 93, observou-se H5 (6,93 ppm) correspondendo com este mesmo C. Essas interações foram importantes na conclusão da estrutura **20**, estabelecendo a posição do éster no anel aromático. Em relação as metoxilas, constataram-se os acoplamentos de H8 (3,91 ppm) e H9 (3,86 ppm) com C2 (158,6 ppm) e C4 (162,5 ppm), respectivamente. Todos esses acoplamentos estão descritos na Tabela 17 e são mostrados na Figura 26.

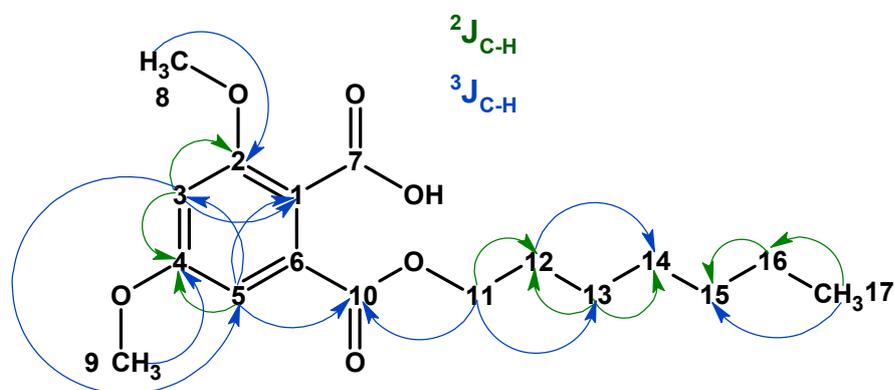


Figura 26 – Correlações C-H (2J e 3J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC (Espectro 87 a 93) para o ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (**20**).

Tabela 17 – Correlações C–H (1J , 2J e 3J) para o ácido **2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20)**, obtidas dos experimentos bidimensionais gHSQC (1J) e gHMBC (2J e 3J) em CDCl_3 . O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

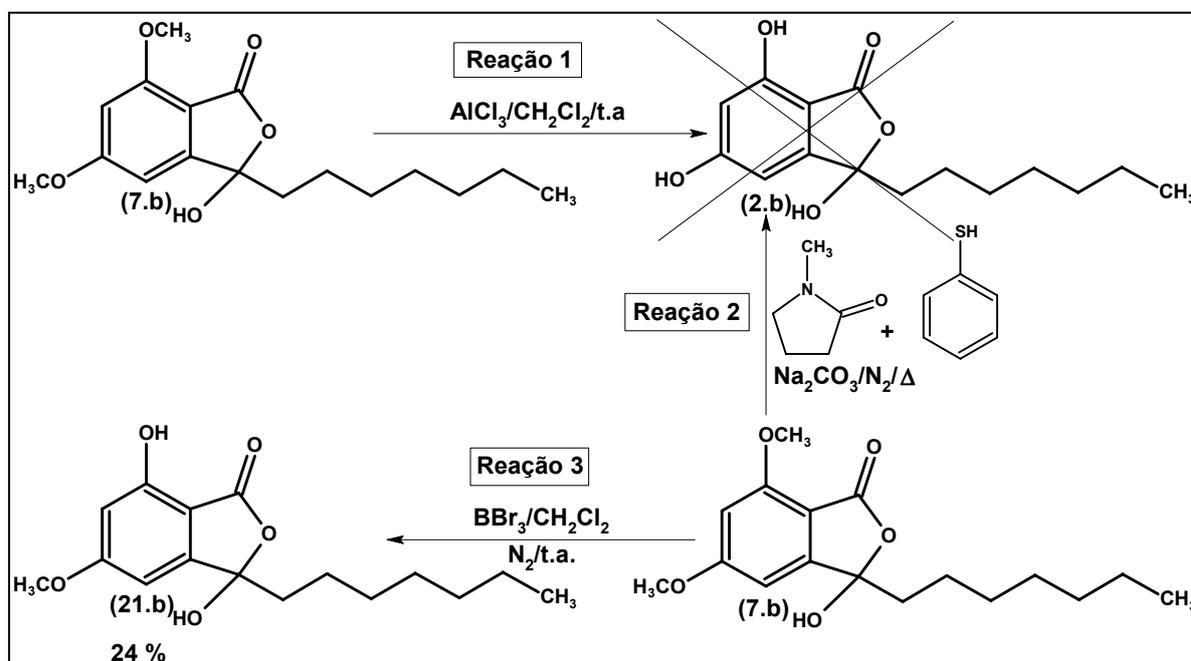
gHSQC - $^1J_{\text{(C-H)}}$			gHMBC		
Posição	δ_{C}	δ_{H}	H	$^2J_{\text{(C-H)}}$	$^3J_{\text{(C-H)}}$
1	114,9	-	-	-	-
2	158,6	-	-	-	-
3	102,3	6,63	H3	C2, C4	C1, C5
4	162,5	-	-	-	-
5	106,3	6,93	H5	C4	C1, C3,C10
6	Não observado	-	-	-	-
7	Não observado	-	-	-	-
8	57,2	3,91	H8	-	C2
9	56,4	3,86	H9	-	C4
10	166,9	-	-	-	-
11	66,7	4,29	H11	C12	C10, C13
12	26,4	1,35	H12	-	C14
13	28,9	1,73	H13	C12, C14	-
14	29,6	1,32	-	-	-
15	32,2	1,24	-	-	-
16	22,9	1,26	H16	C15	-
17	14,4	0,85	H17	C16	C15

Reações para a desmetilação da 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b)

Três alternativas para a desmetilação de **7.b** foram testadas. A Reação 1 (Esquema 21), foi realizada com AlCl_3 em CH_2Cl_2 a t.a. (Mali *et al.*, 1998). O produto bruto foi analisado através da técnica espectroscópica de RMN de ^1H , observando que não houveram mudanças nos sinais de δ referentes aos hidrogênios metílicos das metoxilas, não formando o produto desejado **2.b**.

Na Reação 2 (Esquema 21), utilizou-se uma solução de tiofenol em N-metilpirrolidona e carbonato de sódio (De Lima *et al.*, 2004). Porém a análise feita através da técnica espectroscópica de RMN de ^1H , não apresentou mudanças referentes aos sinais de δ de hidrogênios das metoxilas.

Na Reação 3 foi utilizado BBr_3 em meio anidro (Elix *et al.*, 1993), obtendo-se o 1-heptil-1,4-hidroxi-6-metoxiftalida (**21.b**). Sua estrutura foi confirmada através das análises espectroscópicas de IV (Espectro 94), RMN de ^1H (Espectro 95) e de ^{13}C (Espectro 96), e dos experimentos bidimensionais de gHSQC (Espectros 97 a 100) e gHMBC (Espectros 101 a 107).



Esquema 21 – Reações para a desmetilação de **7.b**.

O espectro de IV (Espectro 94) do composto **21.b** mostrou bandas de estiramento $\nu_{\text{O-H}}$ em 3311 cm^{-1} referente as OH(s) (fenólica e alcoólica) e uma

banda de estiramento $\nu_{C=O}$ em 1739 cm^{-1} , sendo importantes para concluir que este estava em sua forma ciclizada.

O espectro de RMN de ^1H (Espectro 95) apresentou apenas uma metoxila em 3,88 ppm (H8), indicando que houve a monodesmetilação de **7.b**. Outro sinal importante, é observado em 2,89 ppm, corresponde a H(s) diastereotópicos sobrepostos (H10). Todos os sinais de δ observados nos espectros de RMN de ^1H (Espectro 95) e de ^{13}C (Espectro 96) estão descritos na Tabela 18 e foram numerados conforme a Figura 27. O experimento de gHSQC (Espectro 97) permitiu definir os diferentes tipos de carbono presentes na molécula.

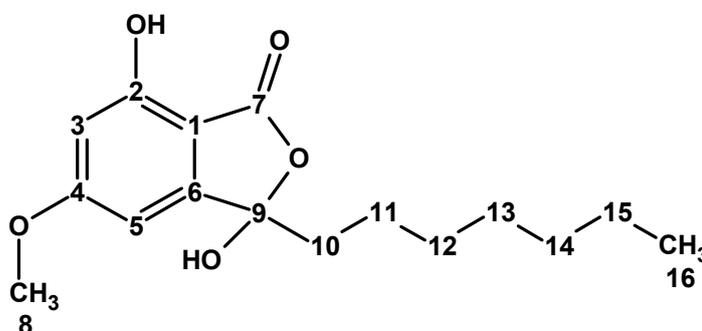


Figura 27 – 1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxifalida (**21.b**).

Tabela 18 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o **1-heptil-1,4-hidroxi-6-metoxifitalida (21.b)** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido em 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

Posição	RMN de ^{13}C	DEPT-135°	RMN de ^1H	Multiplicidade
1	104,3	C	-	-
2	158,0	C	-	-
3	101,2	CH	6,49	d, 1H ($J= 1,3$ Hz)
4	167,7	C	-	-
5	102,0	CH	6,73	d, 1H ($J= 1,3$ Hz)
6	149,5	C	-	-
7	167,0	C	-	-
8	56,1	CH_3	3,88	s, 3H
9	113,6	C	-	-
10	35,9	CH_2	2,89	m, 2H
11	28,1	CH_2	1,72	m, 2H
12	31,6	CH_2	1,33	m, 2H
13	28,5	CH_2	1,41	m, 2H
14	31,6	CH_2	1,33	m, 2H
15	22,5	CH_2	1,33	m, 2H
16	14,0	CH_3	0,88	t, 3H ($J= 6,7$ Hz)

As correlações visualizadas no espectro de gHSQC (Espectros 97 a 100) estão descritas na Tabela 19.

Os acoplamentos observados no espectro de gHMBC (Espectros 101 a 107) são mostrados Figura 28 e descritos na Tabela 19. Foram evidenciadas as correlações de H10 (2,89 ppm) com C9 (113,6 ppm) e C6 (143,9 ppm) (Espectro 104). Assim como este C está interagindo com H5 (6,73 ppm) (Espectro 107), sendo importantes na definição do tautômero **21.b**. O acoplamento do sinal em 3,88 ppm (H8) com C4 (167,7 ppm) (Espectro 105), foi importante para definir em qual metoxila houve a desproteção.

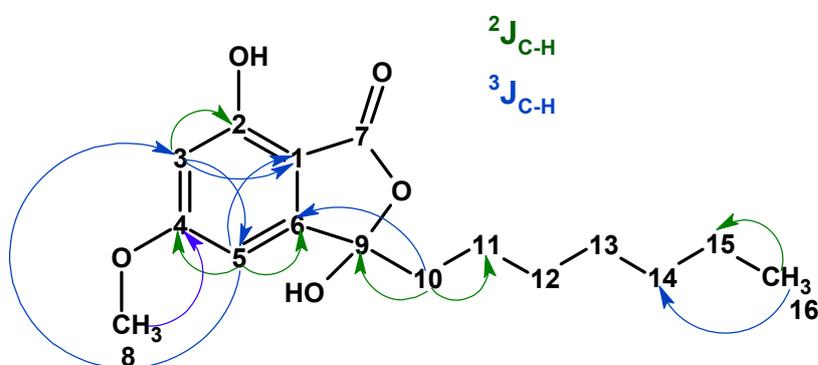


Figura 28 – Correlações C-H (2J e 3J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC (Espectro 74 a 81) para o **1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxifthalida (21.b)**.

Tabela 19 – Correlações C–H (1J , 2J e 3J) para o **1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxifalida (21.b)**, obtidas dos experimentos bidimensionais gHSQC (1J) e gHMBC (2J e 3J) em CDCl_3 . O sinal residual do ^1H e ^{13}C no solvente deuterado foi usado como referência interna.

gHSQC - $^1J_{\text{(C-H)}}$			gHMBC		
Posição	δ_{C}	δ_{H}	H	$^2J_{\text{(C-H)}}$	$^3J_{\text{(C-H)}}$
1	104,3	-	-	-	-
2	158,0	-	-	-	-
3	101,2	6,49	H3	C2	C1, C5
4	167,7	-	-	-	-
5	102,0	6,73	H5	C4, C6	C1, C3
6	143,9	-	-	-	-
7	167,0	-	-	-	-
8	56,1	3,88	H8	-	C4
9	113,6	-	-	-	-
10	35,9	2,89	H10	C9, C11	C6
11	28,1	1,72	-	-	-
12	31,6	1,33	-	-	-
13	28,5	1,41	-	-	-
14	31,6	1,33	-	-	-
15	22,5	1,33	-	-	-
16	14,0	0,88	H16	C15	C14

Em relação ao equilíbrio tautomérico entre os compostos **21.a** (forma aberta) e **21.b** (forma ciclizada) (Figura 29), foram observadas através de análises espectroscópicas que houve a predominância da forma ciclizada, como mostrado nos outros compostos.

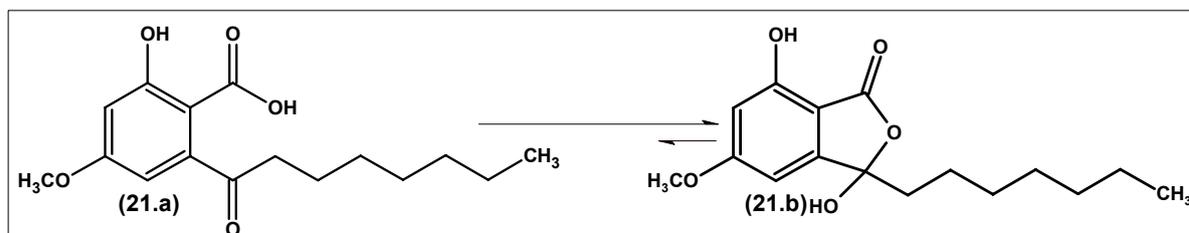


Figura 29 – Equilíbrio tautomérico entre os compostos **21.a** e **21.b**.

Atividade Alelopática: ensaios de inibição na germinação de sementes e do crescimento de hypocótilos e radículas de alface (*Lactuca sativa*)

A Figura 30 mostra os compostos testados nos ensaios de atividade alelopática.

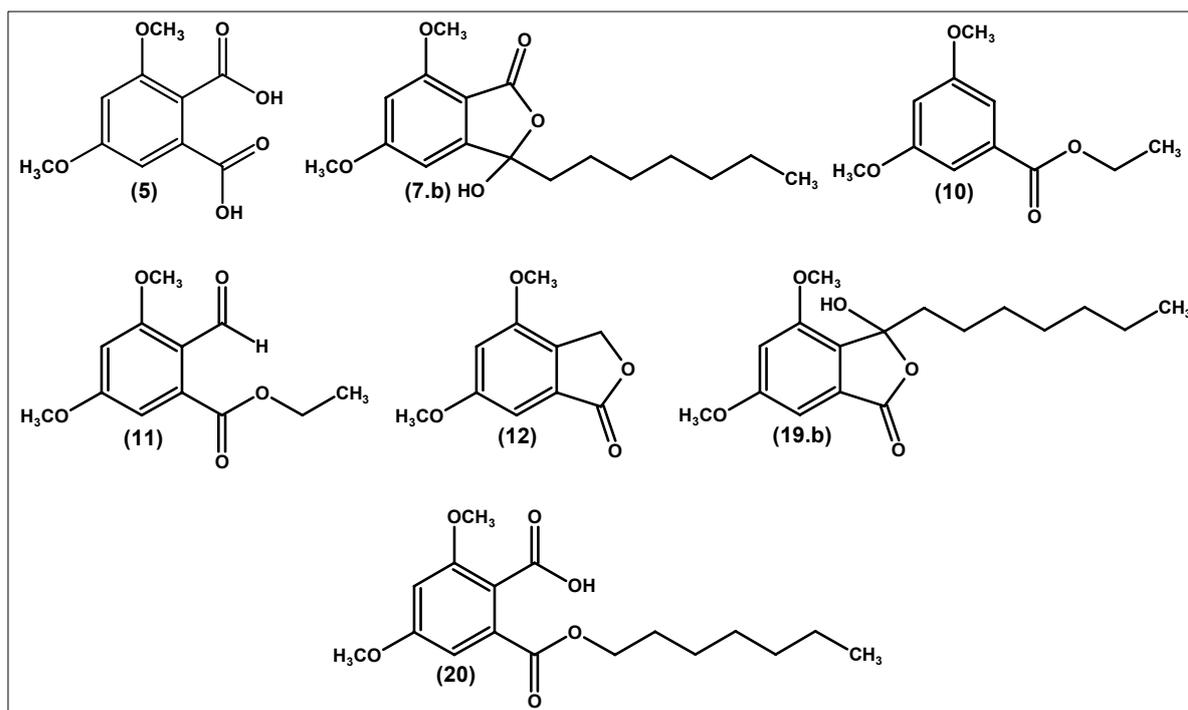


Figura 30 – Compostos submetidos ao ensaio de atividade alelopática.

A Figura 31 apresenta os resultados obtidos, em termos de porcentagem de inibição da germinação de sementes de alface. Observa-se que apenas o composto **7.b** causou uma inibição significativa no 1º dia na germinação em uma concentração de 1 mg/mL, sendo também considerável sua ação inibitória nos 2º e 3º dias. Os compostos **7.b** (2,2 mM) e **19.b** (1,6 mM e 3,2 mM) causaram um leve efeito de retardamento na germinação apenas no 1º dia. As demais substâncias, nas concentrações testadas, não causaram efeito de inibição significativo sobre a germinação das sementes, quando comparadas com o controle (cafeína).

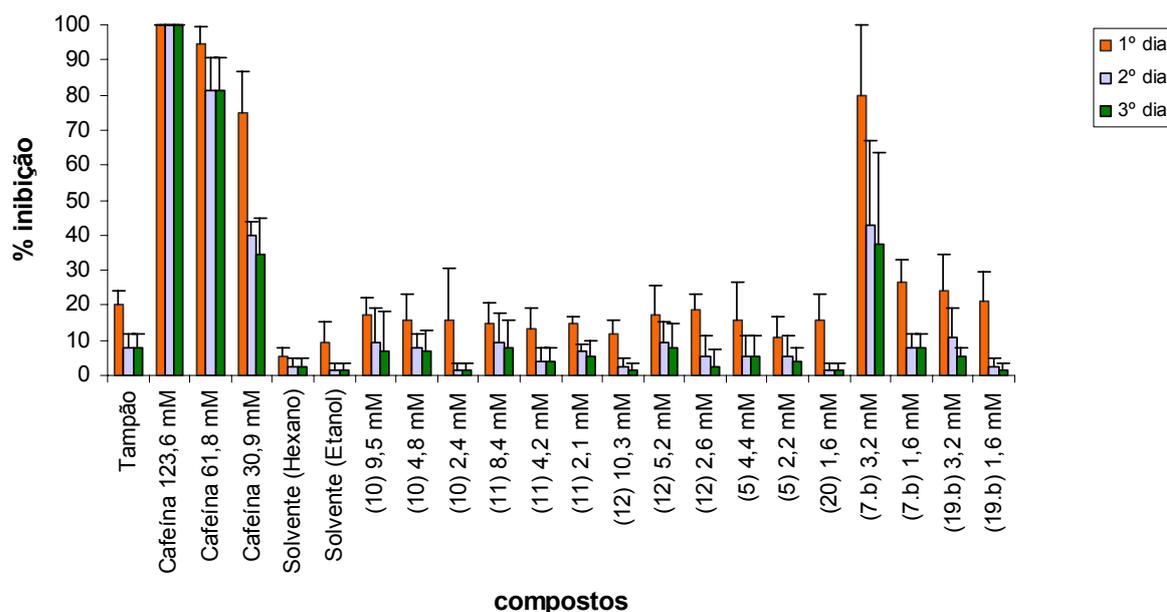


Figura 31 – Gráfico da porcentagem de inibição na germinação de sementes de *L. sativa* em um período de 3 dias pelas substâncias testadas.

A Figura 31 mostra os resultados da ação das substâncias testadas sobre o crescimento das plântulas de alface.

Ação sobre o hipocótilo: Os compostos **10** e **7.b** foram os mais ativos na inibição do crescimento de hipocótilos de alface. O composto **10** mostrou ação inibitória diretamente proporcional ao aumento da concentração, sendo que soluções de 9,5 mM causaram inibição total do crescimento. O composto **7.b** também foi bastante ativo quando utilizado na concentração de 3,2 mM. Os compostos **5**, **11**, **12**, **19.b** e **20** apresentaram atividade inibitória moderada em todas as concentrações testadas.

Foi observado também que todas as plântulas tratadas com os intermediários **10** e **11** apresentaram uma consistência gelatinosa e colorações fortemente amareladas, indicando que as mesmas não eram mais viáveis.

Ação sobre a radícula: Os compostos **7.b** e **10** apresentaram efeito de inibição significativa, sobre o crescimento da radícula, principalmente nas maiores concentrações testadas. O composto **11** foi moderadamente ativo, em todas as concentrações testadas. Por outro lado, os compostos **5**, **12**, **19.b** e **20** causaram um estímulo no crescimento da radícula em diferentes intensidades.

Pelos resultados obtidos observa-se que os intermediários testados quanto à atividade, neste trabalho, apenas o composto **7.b** apresentou uma efetiva inibição da germinação de sementes de alface (Figura 32). Voblikova (1985) observou uma ação semelhante quando testou o 1-heptil-1,6,8-triidroxiiso(diidro)cumarina (estrutura **1.b**, Figura 6) sobre sementes de *L. sativa*. Pretende-se posteriormente, repetir estes testes com sementes de outras espécies, incluindo sementes de espécies invasoras e daninhas.

Por outro lado, os compostos **7.b** e **10** se mostraram bastante eficazes na inibição do crescimento de hipocótilos, enquanto os compostos **5**, **12**, **19.b** e **20** causaram um efeito oposto sobre as radículas de alface. Tais resultados são promissores, pois podem ser úteis no desenvolvimento de herbicidas, a partir dos compostos **7.b** e **10** e no planejamento de indutores de enraizamento, a partir dos intermediários **5**, **12**, **19.b** e **20**.

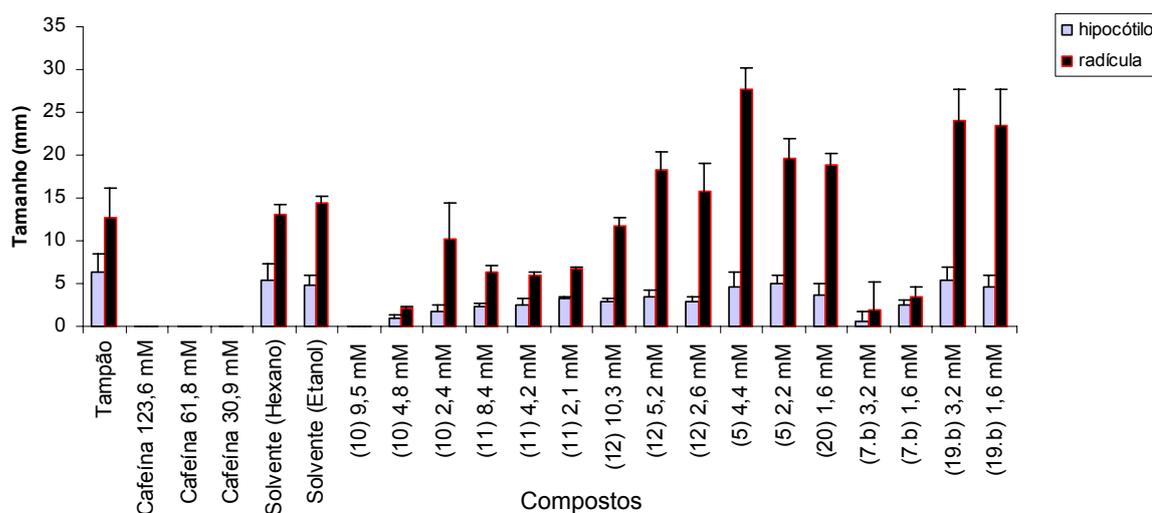


Figura 32 – Gráfico do tamanho (mm) do hipocótilo e da radícula de *L. sativa* observados após o tratamento com as substâncias testadas.

Os compostos alelopáticos podem atuar como inibidores de germinação e/ou do crescimento, por interferência na divisão celular de raízes e hipocótilos, supressão da atividade hormonal, inibição da fotossíntese e respiração, inibição da síntese de proteínas, diminuição da permeabilidade da membrana ou inibição da ação enzimática (Rodrigues *et al.* 1992; Ferreira e Aquila 2000; Jefferson e Pennacchio, 2003). No presente estudo não foi possível determinar qual ou quais

os mecanismos de ação dos compostos que apresentaram atividade inibitória. No entanto, a observação de que alguns deles (**10** e **11**) causaram necrose tecidual, pode ser indicativo de alteração de permeabilidade de membranas. De acordo com Ferreira e Aquila (2000), a avaliação da anormalidade das plântulas é instrumento importante nos experimentos de alelopatia.

Chang e colaboradores (1986) observaram que sementes de *Striga asiatica*, uma espécie vegetal parasita de plantas, necessitam de estimulação química para germinar. Estudos efetuados na interação entre esta espécie *Sorghum bicolor* demonstraram que este último produz um lipídeo resorcinólico denominado xenognosina (Figura 33, **A**), que desempenha o papel de estimulador da germinação de *Striga asiatica*. Resultado semelhante foi observado com seu congênero metilado (Figura 33, **B**) (Fate e Lynn, 1996). Esse mesmo congenero atua também como inibidor do transporte de elétrons no fotossistema PSII e inibidor da ação da polifenol oxidase (PPO) de *Vigna radiata*, assim como seu análogo monoetoxi (Figura 33, **C**) (Rimando *et al.*, 2003).

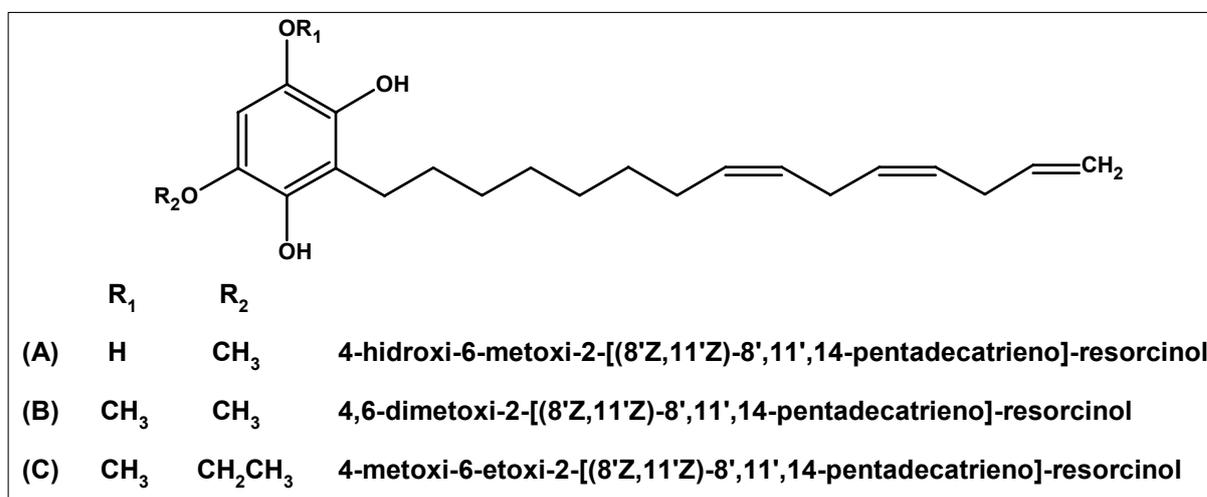


Figura 33 – Exemplos de substâncias com atividade alelopática.

Parte Experimental

Parte Experimental

Material e Métodos

Para as cromatografias em coluna do tipo “flash” foi utilizada sílica gel 60 (0,040-0,063mm ou 230-400 mesh) MERCK, e do tipo normal foi utilizada sílica gel (0,060-0,200mm ou 70-230 mesh) ACROS. As análises cromatográficas em camada delgada (ccd) foram realizadas utilizando-se cromatofolhas de alumínio de sílica gel 60 F₂₅₄-MERCK. Para a visualização dos componentes nas análises em ccd, foi utilizada lâmpada ultravioleta (254 nm), vapores de iodo e/ou nebulização de uma solução de vanilina (1 %) contendo CH₃OH/H₂O/H₂SO₄ (4,5: 4,5: 1) seguido de aquecimento.

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro Perkin Elmer modelo 783, com transformada de Fourier, em pastilhas de KBr ou em filmes de CHCl₃. Os pontos de fusão dos compostos obtidos foram determinados em aparelho Uniscience do Brasil mod. 498. Os espectros de RMN de ¹H foram obtidos em 300 MHz e de ¹³C (BBD) em 75 MHz, sendo obtido em espectrômetro Bruker AVANCE DPX-300 do Departamento de Química da UFMS. Foram utilizadas sondas com 5 mm de diâmetro interno, com detecção no modo direto (dual) e no modo inverso (BBI), esta equipada com uma bobina geradora de gradiente de campo na coordenada z (para o caso de experimentos gHSQC e gHMBC), utilizando o sinal residual do ¹H e ¹³C no solvente deuterado como referência. Os espectros de ¹H (SFO1=300.13 MHz) foram obtidos utilizando-se a sequência de pulso zg, largura espectral (SWH) média de 21 ppm, tempo de aquisição (AQ) 5,19s, tempo de espera entre cada aquisição (d1) 1,2 s, sendo acumulados (ns) 8 FIDs. Eles foram processados sem zero-filling (SI < TD) e com multiplicação exponencial (LB=0,3 Hz). Os espectros de ¹³C (SFO1=75,48 MHz) foram obtidos utilizando-se a sequência de pulso zgpg30, largura espectral (SWH) média de 250 ppm, tempo de aquisição (AQ) e número de FIDs acumulados (ns) variável, tempo de espera entre cada aquisição (d1) 0,15s. Eles foram processados também sem zero-filling (SI < TD) e com multiplicação exponencial (LB=1 Hz). Os espectros de DEPT 135 (SFO1=75,48 MHz) foram obtidos utilizando-se a sequência de pulso dept135, largura espectral

(SWH) média de 250 ppm, tempo de aquisição (AQ) e número de FIDs acumulados (ns) variável, tempo de espera entre cada aquisição (d1) 2s. Eles foram processados sem zero-filling (SI < TD) e com multiplicação exponencial (LB=1 Hz).

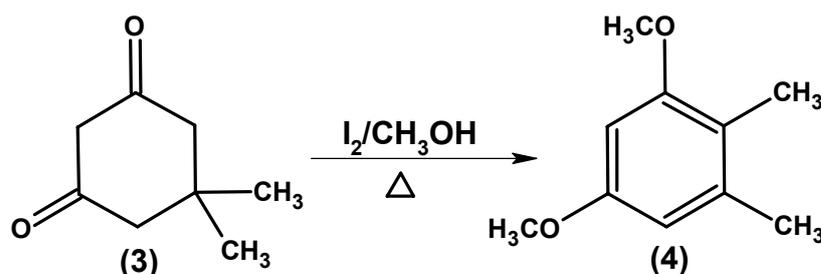
Os espectros de gHSQC (1H SFO1=300.13 e 13C SFO2=75,48 MHz) foram obtidos utilizando-se o programa hsqcedetgp. A largura espectral em F2 (SWH2) foi variável e em F1 (SWH1) de aproximadamente 250 ppm, tempo de aquisição (AQ) e número de FIDs acumulados (ns) variáveis, tempo de espera entre cada aquisição (d1) de 2 e 1,5 s respectivamente. No processamento, o número de pontos utilizados (SI 1 e SI 2) também variou e utilizou-se a multiplicação de seno quadrado (QSINE) com seno (SSB) igual a 2 em F2 e seno quadrado com seno (SSB) igual a 2 em F1. Para os espectros de gHMBC o programa de pulsos utilizado foi hmbcgpndqf, largura espectral em F2 (SWH2) variável e em F1 (SWH1) de aproximadamente 250 ppm, tempo de aquisição (AQ) e número de FIDs acumulados (ns) variáveis, tempo de espera entre cada aquisição (d1) de 2 e 1,5s, respectivamente. No processamento dos espectros de RMN de gHMBC foi utilizada multiplicação de seno (SINE). Os deslocamentos químicos foram registrados em valores de δ (ppm) e como referência interna foram utilizados os sinais de δ relativos aos hidrogênios residuais dos solventes deuterados e/ou do TMS, e as constantes de acoplamento foram expressas em Hz.

Para as reações em ultrasson foi utilizado um aparelho comercial da marca Thorton INPEC Eletrônica Ltda, modelo T-50, série: C/T, n° 0793154, frequência: 40KHz, potência: 200 W.

Os solventes foram destilados, à pressão reduzida, em rotaevaporador, FISATON 802 D. Os solventes utilizados nos processos de extração e síntese, foram tratados em laboratório (Perrin, 1988), estes foram adquiridos das marcas Merck, Synth, Quimex, Nuclear, Dinâmica, Isofar e Vetec. Os solventes deuterados utilizados foram: CDCl_3 Sigma 99,8 % e da MERCK 99,8 %, Metanol- d_4 CIL 99,8 %, DMSO-d_5 ACROS 99 %. A substância **3** foi adquirida comercialmente da Aldrich e a **9** e **17** da ACROS.

Procedimentos experimentais

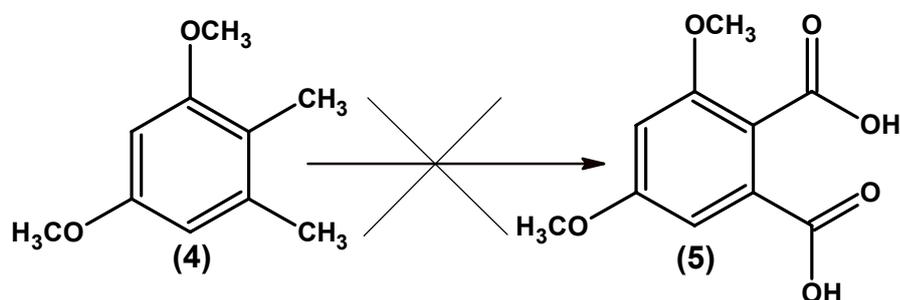
Reação para a obtenção do 5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (4) (Kim et al., 2003)



Em um balão de 200 mL de uma boca, adicionaram-se 5,00 g (35,71 mmol) do composto **3**, 75 mL de metanol e 35 g (137,9 mmol) de I_2 . Em seguida, a reação foi mantida sob agitação e refluxo por 26 h. A reação foi acompanhada por ccd, utilizou-se como eluente: hexano/AcOEt 3:1, e revelou-se a placa cromatográfica em vanilina 1 %. A reação foi extraída em um funil de separação com 150 mL de CH_2Cl_2 , lavou-se então a mistura com 250 mL de solução aquosa de $NaHSO_3$ 5 %. A fase orgânica foi lavada com 100 mL de H_2O destilada, 100 mL de solução aquosa saturada de $NaCl$. Secou-se a fase orgânica sob $MgSO_4$ e destilou-se o solvente em um evaporador rotativo. O produto bruto foi seco a pressão reduzida, e purificado em uma coluna de sílica gel (0,060-0,200 mm), onde se obtiveram 2,3 g (13,73 mmol) do produto puro com um rendimento de 38,5 %, e aspecto de um óleo incolor a t.a.. O composto **4** foi caracterizado pelos espectros de RMN de 1H (Espectro 1), de ^{13}C (Espectro 2) e DEPT 135° (Espectro 3).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 2,08 (s, 3H); 2,26 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 6,34 (d, 2H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 10,9 (CH_3); 20,3 (CH_3); 55,2 (CH_3); 55,5 (CH_3); 95,9 (CH); 106,3 (CH); 117,2 (C); 138,1 (C); 158,0 (C); 158,3 (C).

Reações de oxidação benzílica do 5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (4)**Empregando KMnO_4 (Vogel, 1989)**

Em um balão de 50 mL de 2 bocas, adicionaram-se 100 mg (0.602 mmol) do composto **4** e 20 mL de acetona, a solução foi agitada para homogeneização. Em seguida, acrescentou-se 100 mg (0.943 mmol) de Na_2CO_3 , e depois vagarosamente em pequenas porções 800 mg (5.06 mmol) de KMnO_4 . A reação foi mantida por sob refluxo e agitação e acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 2:1, revelador: vanilina 1 %). Após 13 h de refluxo sob agitação, observou-se a partir das placas cromatográficas que ainda havia material de partida (composto **4**), decidiu-se então, adicionar 30 mL de t-butanol para aumentar a temperatura de refluxo da reação e mais 200 mg de KMnO_4 . A reação continuou por mais 10 h sob refluxo e agitação, e então foi extraída em um funil de separação, onde foram adicionados 25 mL de solução aquosa de bissulfito de sódio 5 %, solução aquosa de HCl 10 % até pH= 3, e 60 mL de éter etílico. A fase orgânica foi extraída com 40 mL de H_2O destilada por 2 vezes, 40 mL de solução aquosa saturada de NaCl, secou-se sob MgSO_4 , eliminou-se o solvente em um evaporador rotativo e secou-se a pressão reduzida, o produto foi submetido a análise de RMN de ^1H .

Empregando SeO_2 (Schiavelli et al., 1973)

Em um balão de 50 mL de 2 bocas, adicionaram-se 100 mg (0.602 mmol) do composto **4** e 15 mL de t-butanol, agitou-se a solução até a completa dissolução, e então, acrescentou-se 100 mg (0.9 mmol) de SeO_2 . A reação foi mantida sob

agitação e aquecimento em um banho de glicerina (80 - 88 °C) por 14 h, acompanhou-se a reação por ccd (eluente: hexano/AcOEt 2:1, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). Extraíu-se a reação em um funil de separação, diluindo a mistura reagente em 60 mL de éter etílico, lavou-se a mistura com 20 mL de H₂O destilada por 2 vezes, em seguida, com 60 mL de solução aquosa de NaOH 10 % (pH= 11). A fase aquosa foi separada e tratada com HCl concentrado até pH= 2, e então, extraíu-se com 40 mL de éter etílico por 2 vezes, secou-se a fase orgânica sob MgSO₄, evaporou-se o solvente em um evaporador rotativo e secou-se a pressão reduzida. O produto obtido foi analisado por RMN de ¹H.

Empregando Na₂Cr₂O₇ (Vogel, 1989)

Em um balão de 50 mL de 2 bocas, adicionaram-se 200 mg (1,2mmol) do composto **4**, 15mL de H₂O destilada, 1,0 g (3,32 mmol) de Na₂Cr₂O₇.2H₂O, agitou-se por alguns minutos e adicionaram-se gota a gota 1,4 mL (25,24 mmol) de H₂SO₄ concentrado. A reação foi então mantida sob refluxo e agitação por 40 min. Acompanhou-se a reação por ccd (eluente: hexano/AcOEt 1:1, revelador: iodo e vanilina 1 %). A mistura reagente foi extraída em um funil de separação com 25 mL de éter etílico por 2 vezes, lavou-se com 10 mL de solução aquosa de H₂SO₄ 5 %, 30 mL de H₂O destilada, 30 mL de solução aquosa saturada de NaCl, secou-se sob MgSO₄, eliminou-se o solvente em um evaporador rotativo e secou-se a pressão reduzida. Fez-se análise de RMN de ¹H do produto obtido.

Empregando RuO₂.H₂O (Schuda *et al.*, 1986)

Em um balão de uma boca de 50 mL, adicionaram-se 229 mg (1,377 mmol) do composto **4**, 5 mL de CHCl₃, 5 mL de CH₃CN e 7 mL de H₂O destilada, agitou-se a mistura reagente, acrescentou-se 1,300 g (6,077 mmol) de NaIO₄ e 8 mg (0,053 mmol) de RuO₂.H₂O. Agitou-se a reação por 67h à t.a. e mais 3h de refluxo. Acompanhou-se a reação por ccd (eluente: AcOEt/ AcOH 9:1, revelador: luz UV, iodo e vanilina). O solvente foi destilado em um evaporador rotativo, adicionaram-se

solução aquosa de HCl 0,7 N até pH= 1, transferiu-se a mistura reagente para um funil de separação e adicionaram-se 100 mL de solução aquosa de tiosulfato de sódio 10 %, extraiu-se com 100 mL de AcOEt (2 vezes). A fase orgânica foi lavada com 100 mL de H₂O destilada, 80 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sobre MgSO₄, o solvente foi eliminado em um evaporador rotativo e a massa resultante foi seca à pressão reduzida. Através de comparações feitas por ccd (eluente: AcOEt/AcOH 9:1, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). O produto obtido foi analisado por RMN de ¹H.

Empregando CrO₃/H₅IO₆ (Yamazaki *et al.*, 1999)

Em um balão de uma boca de 50 mL adicionaram-se 385 mg (2,319 mmol) do composto **4** diluído em 5 mL de CH₃CN, em um erlenmeyer preparou-se uma mistura de 15 mg (0,150 mmol) de CrO₃ diluído em 5 mL de CH₃CN e 4,07 g (17,858 mmol) de H₅IO₆. A mistura oxidante foi adicionada ao balão de reação sob agitação. A reação continuou sendo agitada por 1h a t.a. e foi acompanhada por ccd (eluente: AcOEt/ AcOH 9:1, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). O solvente foi eliminado em um evaporador rotativo, em seguida, diluiu-se a massa bruta em 50 mL de CH₂Cl₂ e transferiu-se para um funil de separação, adicionaram-se mais 50 mL de CH₂Cl₂, lavou-se com 100 mL de solução aquosa de tiosulfato de sódio 10 %, 50 mL de H₂O destilada (2 vezes), 50 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄ e o solvente eliminado em um evaporador rotativo, secou-se o material bruto à pressão reduzida. O produto obtido foi analisado por RMN de ¹H.

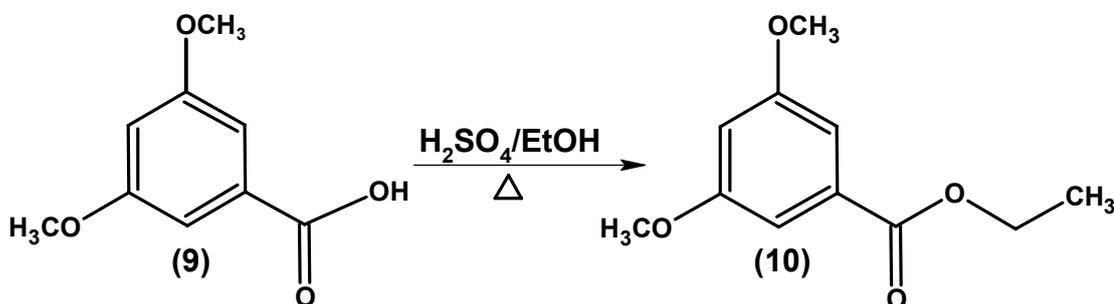
Empregando KMnO₄/ultrasson (Ambulgekar *et al.*, 2005)

Em um tubo de ensaio de 15 mL adicionaram-se 124 mg (0,749 mmol) do composto **4**, em seguida adicionaram-se 473 mg (2,995 mmol) de KMnO₄ diluído em 8 mL de H₂O destilada, tampou-se o tubo de ensaio e colocou no ultrasson agitando por 6h a t.a.. Acompanhou-se a reação por ccd (eluente: AcOEt/ AcOH 9:1,

revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). Adicionaram-se 15 mg de NaOH (pH=10), 5 mL de EtOH para a destruição do KMnO_4 remanescente, filtrou-se e reduziu-se o volume do filtrado. Foram adicionados 10 mL de H_2O destilada e acidificou-se com solução aquosa de HCl 1:1 até pH=1, ocorrendo a precipitação, filtrou-se o precipitado e secou-se à pressão reduzida. O produto obtido foi analisado por de RMN de ^1H .

Empregando $\text{KMnO}_4/\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (Noureldin *et al.*, 1997)

Em um almofariz adicionaram-se o 1,4 g (8,860 mmol) de KMnO_4 e 1,4 g (3,436 mmol) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, os dois reagentes foram macerados até se obter um pó fino (mistura oxidante). Em um balão de 15 mL de 2 bocas acoplado a uma coluna de refluxo, adicionaram-se 138 mg (0,830 mmol) do composto **4** diluído em 10 mL de CH_2Cl_2 e em seguida a mistura oxidante. A reação permaneceu por 73h sob agitação e refluxo. O solvente foi destilado em evaporador rotativo, diluiu-se a mistura em 20 mL de AcOEt, lavou-se com 10 mL de água destilada (2 vezes) e com 10 mL de solução aquosa saturada de NaCl. O solvente foi eliminado em evaporador rotativo e o produto foi seco à pressão reduzida, então se analisou o produto obtido por RMN de ^1H .

Reação para a obtenção do 3,5-dimetoxibenzoato de etila (10) (Vogel, 1989)

Em um balão de 250 mL de 2 bocas, adicionaram-se 14,85 g (81,593 mmol) do composto **9**, 90 mL de etanol e 2,3 mL (42,15 mmol) de H_2SO_4 concentrado. A reação foi mantida sob refluxo e agitação por 19 h, e acompanhou-se por ccd (eluente: hexano/AcOEt 1:1, revelador: luz UV e iodo). O solvente foi evaporado a pressão reduzida, em seguida, adicionaram-se 150 mL de AcOEt, e fez-se a extração em um funil de separação, onde se neutralizou a mistura reagente com 50 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 (pH= 7), lavou-se com 100 mL de H_2O destilada por 3 vezes, 100 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sob MgSO_4 e eliminou-se o solvente em um evaporador rotativo. Secou-se o produto a pressão reduzida, onde se obteve 16,7 g (79,619 mmol) do produto puro, com rendimento de 98 %, com aspecto de um óleo incolor a t.a.. Sua estrutura foi confirmada pelas análises espectroscópicas de IV (Espectro 4), RMN de ^1H (Espectro 5), de ^{13}C (Espectro 6) e DEPT 135° (Espectro 7).

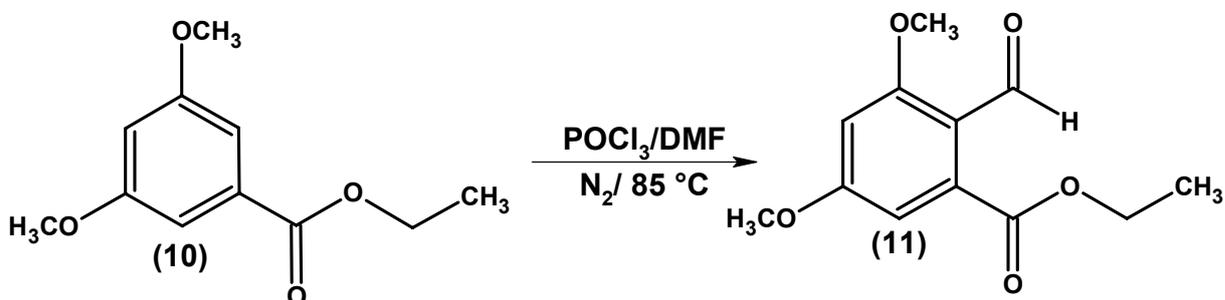
Espectro de IV (KBr): 3028 cm^{-1} , $2906\text{-}2979\text{ cm}^{-1}$, 2839 cm^{-1} e 1716 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1,36 (t, 3H, $J= 7,0$ Hz); 3,80 (s, 6H); 4,34 (q, 2H, $J= 7,0$ Hz); 6,62 (d, 1H, $J= 2,3$ Hz); 7,17 (d, 2H, $J= 2,3$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14,2 (CH_3); 55,5 (CH_3); 61,1 (CH_2); 105,5 (CH); 107,1 (CH); 132,3 (C); 160,6 (C); 166,3 (C).

Literatura (David, 2002):

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1,39 (t, 3H); 3,83 (s, 6H); 4,37 (q, 2H); 6,64 (t, 1H); 7,19 (d, 2H).

Reação de Vilsmeier Haack a partir do 3,5-dimetoxibenzoato de etila (10) (Garbaccio *et al.*, 2001)

Montou-se um sistema de refluxo com um fluxo de N₂, e o balão de 50 mL de 2 bocas, foi colocado sob um banho de gelo. Adicionaram-se 10 mL de DMF (dimetilformamida), e vagarosamente 3,6 mL (38,6 mmol) de POCl₃, retirou-se o banho de gelo e deixou-se agitando a t.a. por 20 minutos. Em seguida, adicionaram-se vagarosamente 2,0 g (9,52 mmol) do composto **10** diluído em 8 mL de DMF (anidro) ao balão de reação. Dessa maneira, o balão foi colocado em um banho de glicerina (85°C), e mantido sob fluxo de N₂ e agitação por 16 h. Acompanhou-se a reação por ccd (eluente: hexano/AcOEt 4:6, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). Esperou-se a reação esfriar a t.a. e então a mistura reagente foi transferida para um erlenmeyer que estava sob um banho de gelo, adicionaram-se 65 mL de H₂O destilada e solução aquosa de NaOH 2N até pH 4, retirou-se o banho de gelo e deixou-se agitando a t.a. por 1 h e 30 minutos. Filtrou-se a solução e lavou-se o precipitado com H₂O destilada. O produto bruto foi purificado em uma coluna cromatográfica utilizando sílica gel (0,060-0,200 mm), o eluente utilizado foi uma mistura de hexano/ AcOEt 8:2. Foram obtidos 430 mg (1,806 mmol) do produto puro (19 % de rendimento), sendo um sólido cristalino, cujo p.f. medido foi de 136 °C (p.f da lit.: 132 °C, Paradkar, 2000). Submeteu-se à análise estrutural através das técnicas espectroscópicas de IV (Espectro 8), RMN de ¹H (Espectro 9), de ¹³C (Espectro 10), DEPT 135° (Espectro 11) e dos experimentos bidimensionais de gHSQC (Espectros 12 a 14) e gHMBC (Espectros 15 a 19).

Espectro de IV (KBr): 3024 cm⁻¹, 2948-2985 cm⁻¹, 2848-2900 cm⁻¹, 1662 cm⁻¹ e 1728 cm⁻¹.

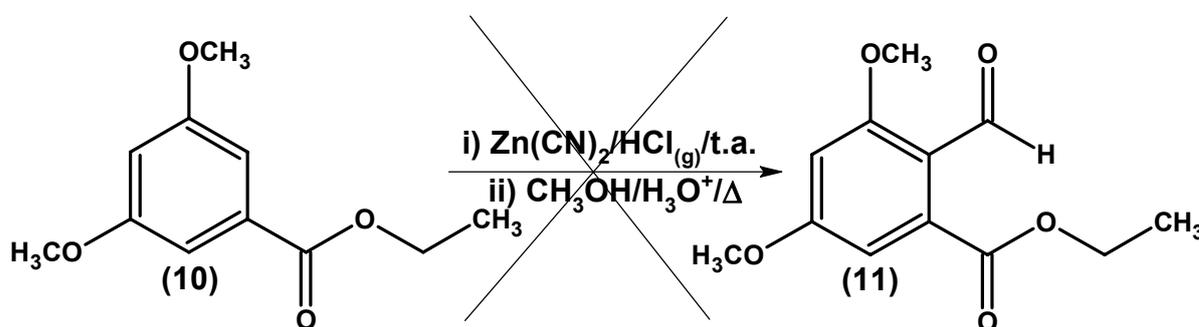
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1,35 (t, 3H, $J= 7,0$ Hz); 3,86 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 4,38 (q, 2H, $J= 7,0$ Hz); 6,50 (d, 1H, $J= 2,0$ Hz); 6,56 (d, 1H, $J= 2,0$ Hz); 10,29 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 13,9 (CH_3); 55,8 (CH_3); 56,0 (CH_3); 61,9 (CH_2); 99,5 (CH); 105,2 (CH); 116,7 (C); 137,0 (C); 163,2 (C); 165,0 (C); 169,0 (C); 187,6 (CH).

Literatura (Paradkar *et al.*, 2000):

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,39 (t, 3H, $J= 8,0$ Hz); 3,91 (s, 3H); 3,97 (s, 3H); 4,46 (q, 2H, $J= 7,0$ Hz); 6,63 (sl, 1H); 6,70 (sl, 1H); 10,50 (s, 1H).

Reação de Gattermann modificada a partir do 3,5-dimetoxibenzoato de etila (10) (Dos Santos *et al.*, 1999)



i) $\text{Zn}(\text{CN})_2/\text{HCl}_{(g)}$

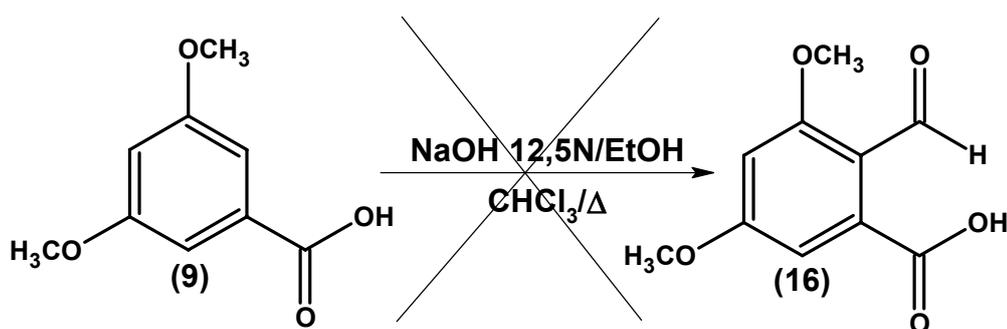
Montou-se um sistema para a produção de $\text{HCl}_{(g)}$ na capela, sendo que após sua produção, o mesmo foi seco em um outro sistema contendo H_2SO_4 e em seguida injetado no balão de reação, o descarte foi neutralizado em uma solução de NaOH concentrada. Ao balão de 1 boca de 250 mL foram adicionados 75 g de CaCl_2 , e ao funil de adição de 250 mL adicionaram-se 100 mL de HCl 36 %. Ao balão de reação de 3 bocas de 250 mL foram adicionados 500 mg (2,52 mmol) do composto **10**, 4 mL de THF (anidro), 60 mL de éter etílico (anidro) e 740 mg (6,30 mmol) de $\text{Zn}(\text{CN})_2$, deixou-se sob agitação a t.a.. Então, deixou-se o HCl cair gota a

gota sobre o CaCl_2 , produzindo $\text{HCl}_{(g)}$ que foi injetado no balão de reação. A reação prosseguiu por 4 h de agitação a t.a. Filtrou-se a mistura reagente e reservou-se o filtrado.

ii) $\text{MeOH}/\text{H}_3\text{O}_+/\Delta$

O filtrado foi colocado em um balão de 2 bocas de 100 mL, adicionaram-se 15 mL de uma solução de HCl 20 % em MeOH. A reação foi refluxada sob agitação durante 10 h. O solvente foi destilado em evaporador rotativo, dissolveu-se o sólido resultante em 60 mL de AcOEt e transferiu-se para um funil de separação, lavou-se a fase orgânica com 50 mL de H_2O destilada (2 vezes) e com solução aquosa saturada de NaCl, secou-se sob MgSO_4 , filtrou-se e eliminou-se o solvente em evaporador rotativo. O produto obtido (628 mg) foi analisado através da técnica espectroscópica de RMN de ^1H .

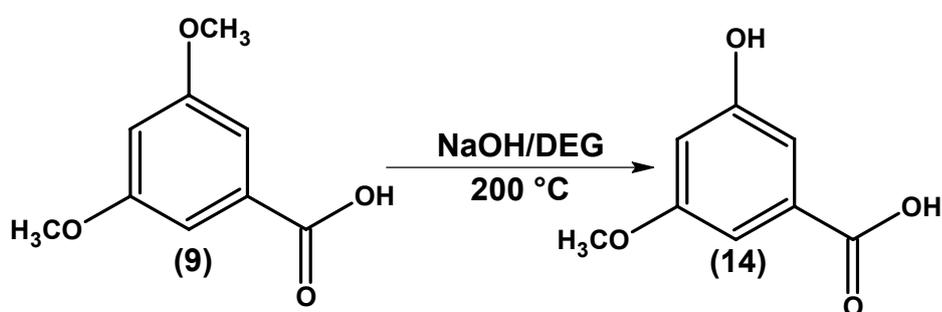
Reação de Reimer-Tiemann a partir do ácido 3,5-dimetoxibenzoico (9) (Zeng et al., 2006)



Em um balão de 2 bocas de 15 mL acoplado a um condensador de refluxo, adicionaram-se 500 mg (2,747 mmol) do composto **9**, 3 mL de EtOH, 2 mL de uma solução aquosa de NaOH 12,5 N, agitou-se a mistura até a homogeneização, e então, adicionou-se gota a gota 0,5 mL de CHCl_3 . A reação permaneceu sob agitação e refluxo por 12 h, e foi acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 1:1, com a adição de 2 gotas de AcOH, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). O solvente foi eliminado em evaporador, acidificou-se com HCl_{aq} 5 % até $\text{pH} = 3$, a

mistura foi extraída em um funil de separação com 30 mL de EtOAc (3 vezes), lavada com 30 mL de H₂O destilada (2 vezes) e 30 mL de solução aquosa saturada de NaCl, secou-se sob MgSO₄, destilou-se o solvente em um evaporador rotativo e secou-se a pressão reduzida. O produto foi analisado em ccd (eluente: hexano/AcOEt 1:1, com a adição de 2 gotas de AcOH, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %) com o padrão do mp (9) para verificar se houve a formação de produto.

Reação de desmetilação parcial do ácido 3,5-dimetoxibenzóico (9) (Cavalheri, 2003)



Em um balão de 3 bocas de 100 mL acoplou-se um condensador de refluxo e um termômetro, adicionaram-se 2,00 g (10,990 mmol) do composto 9, 40 mL de DEG, homogeneizou-se, e então adicionaram-se 3,078 g de KOH (54,87 mmol). A reação foi agitada e aquecida a 200 °C por 12 h, mantendo pH sempre alcalino. Acompanhou-se a reação por ccd (eluente: hexano/AcOEt 1:1, com a adição de 2 gotas de AcOH, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1%). Transferiu-se a mistura para um funil de separação, acidificou-se com uma solução aquosa de HCl 4 N até pH= 3, extraiu-se com 70 mL de EtOAc (4 vezes), lavou-se a fase orgânica com 100 mL de H₂O destilada (2 vezes) e 100 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sob MgSO₄, destilou-se o solvente em um evaporador rotativo, secou-se a pressão reduzida. Analisou-se o produto obtido por ccd (eluente: hexano/AcOEt 1:1, com a adição de 2 gotas de AcOH, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %), e verificou-se que ainda estava impuro, então, realizou-se uma purificação em coluna de sílica gel “flash” (230-400 mesh). O produto purificado (963 mg) foi obtido com 52 % de rendimento, com aspecto de um sólido branco, sendo

analisado através das técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H (Espectro 20), de ^{13}C (Espectro 21) e DEPT 135° (Espectro 22).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3,69 (s, 3H); 6,48 (t, 1H, $J= 2,3$ Hz); 6,95 (s, 1H); 6,96 (s, 1H).

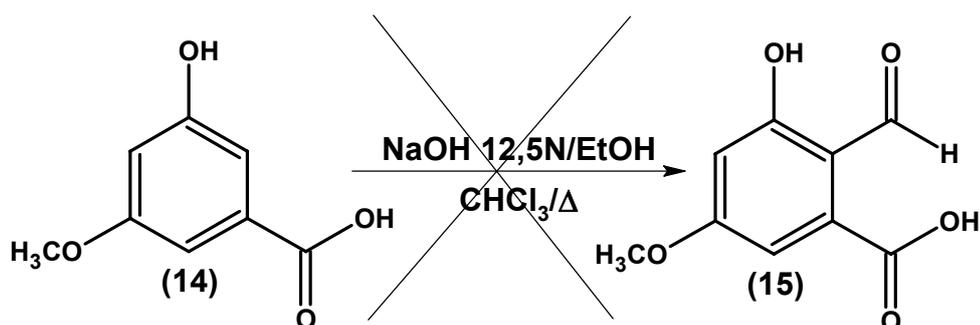
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 55,8 (CH_3); 107,0 (CH); 107,1 (CH); 110,3 (CH); 133,8 (C); 159,7 (C); 162,3 (C); 169,8.

Literatura (Cavalheri, 2003):

RMN de ^1H (300 MHz, Acetona- d_6 , δ ppm): 3,79 (s, 3H); 6,63 (t, 1H, $J= 2,2$ Hz); 7,12 (s, 1H); 7,16 (s, 1H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6 , δ ppm): 55,7 (CH_3); 106,7 (CH); 106,9 (CH); 109,9 (CH); 133,4 (C); 159,4 (C); 161,8 (C); 167,4.

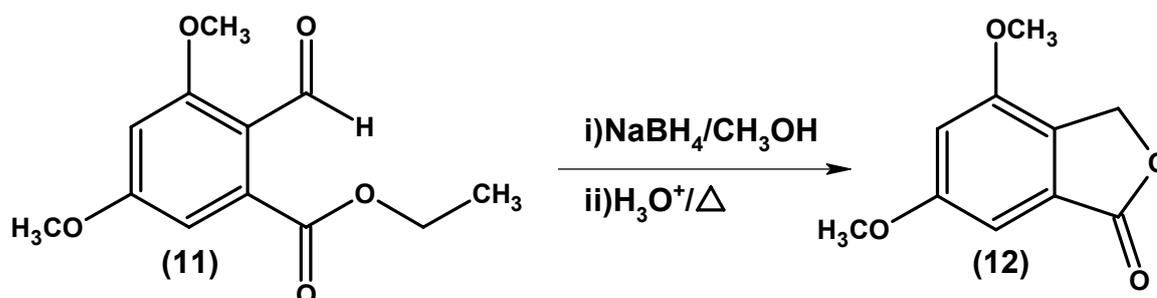
Reação de Reimer-Tiemann a partir do ácido 5-dimetoxi-3-hidroxibenzóico (14) (Zeng et al., 2006)



Em um balão de 2 bocas de 50 mL acoplado a um condensador de refluxo, adicionaram-se 953 mg (5,672 mmol) do composto **14**, 4 mL de EtOH, 5 mL de uma solução aquosa de NaOH 12,5 N, agitou-se a mistura até a homogeneização, e então, adicionou-se, gota a gota, 1 mL de CHCl_3 . A reação permaneceu sob agitação e refluxo por 22 h, e foi acompanhada por ccd (eluyente: hexano/ AcOEt 1:1, com a adição de 2 gotas de AcOH, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). O

solvente foi eliminado em evaporador, acidificou-se com HCl_{aq} 5% até $\text{pH} = 3$, a mistura foi extraída em um funil de separação com 30 mL de EtOAc (4 vezes), lavada com 30 mL de H_2O destilada (2 vezes) e 30 mL de solução aquosa saturada de NaCl, secou-se sob MgSO_4 , destilou-se o solvente em um evaporador rotativo e secou-se a pressão reduzida. O produto foi analisado em ccd (eluente: hexano/AcOEt 1:1, com a adição de 2 gotas de AcOH, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %) com o padrão do mp (**14**), porém não se observou a formação de produto.

Reação para a obtenção da 3,5-dimetoxifitalida (**12**) (Paradkar et al., 2000)



i) $\text{NaBH}_4/\text{CH}_3\text{OH}$

Em um balão de 100 mL de uma boca adicionaram-se 430 mg (1,806 mmol) do composto **11**, 35 mL de MeOH, agitou-se para a homogeneização. Em seguida, acrescentaram-se 430 mg (11,32 mmol) de NaBH_4 . A reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 1 h e foi acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 1:1, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %).

ii) $\text{H}_3\text{O}^+/\Delta$

Destilou-se o metanol em um evaporador rotativo, em seguida, adicionaram-se 11 mL de uma solução $\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$ (1:1 v/v) e aqueceu-se o balão em um banho-maria mantendo-se a reação sob agitação por 30 minutos. Filtrou-se o sólido resultante e lavou-se várias vezes com H_2O destilada, secou-se o sólido a pressão reduzida. Obtiveram-se 330 mg (1,701 mmol) do produto, com rendimento de 94 %.

com o aspecto de um sólido branco, seu p.f. medido foi de 165 °C (p.f da lit.: 167 °C, Paradkar *et al.*, 2000). Realizou-se a análise do produto obtido através das técnicas espectroscópicas de IV (Espectro 23), RMN de ^1H (Espectro 24), de ^{13}C (Espectro 25) e DEPT 135° (Espectro 26) e dos experimentos bidimensionais de gHSQC (Espectros 27 a 29) e gHMBC (Espectros 30 a 36).

Espectro de IV (KBr): 3006-3087 cm^{-1} , 2842-2950 cm^{-1} e 1751 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3,84 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 5,18 (s, 2H); 6,66 (d, 1H, $J= 1,6$ Hz); 6,91 (d, 1H, $J= 1,6$ Hz).

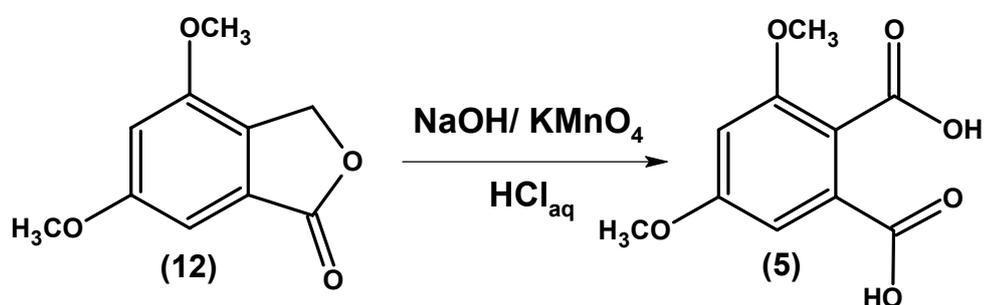
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 55,6 (CH_3); 55,9 (CH_3); 68,0 (CH_2); 98,6 (CH); 104,8 (CH); 127,9 (C); 128,2 (C); 154,9 (C); 162,5 (C); 171,3 (C).

Literatura (Paradkar *et al.*, 2000):

RMN de ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 3,80 (s, 6H); 5,11 (s, 2H); 6,60 (d, 1H, $J= 2,6$ Hz); 6,83 (d, 1H, $J= 2,6$ Hz).

Reações para a obtenção do ácido 3,5-dimetoxifitálico (5)

A partir do 3,5-dimetoxifitalida (12) (Brockmann *et al.*, 1957)



Em um balão de 15 mL de uma boca adicionaram-se 50 mg do composto **12** e 1 mL de solução aquosa de NaOH 2N, aqueceu-se a reação em banho-maria por 10 minutos. Em seguida, resfriou-se o balão de reação a 0 °C, e então, adicionou-se 1 mL de solução aquosa de KMnO₄ 6 %, a reação prosseguiu por 13 h sob agitação

em uma temperatura aproximada de 0 °C e depois por mais 75 h sob agitação a t.a., e foi acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 1:1 e gotas de ácido acético, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). Elaborou-se a reação adicionando-se 1mL de EtOH ao balão para degradar o KMnO₄ remanescente, o EtOH foi então eliminado em um evaporador rotativo. Em seguida, adicionou-se ao balão de reação solução aquosa de HCl 1N sob agitação até pH 1. Realizou-se a extração transferindo a mistura ácida para um funil de separação, onde foi extraída com 15 mL de AcOEt (2 vezes), em seguida, a fase orgânica foi lavada com 15 mL de H₂O destilada (2 vezes), 15 mL de solução aquosa de NaCl. Secou-se a fase orgânica sob MgSO₄ e eliminou-se o solvente em um evaporador rotativo. O produto foi seco a pressão reduzida. Obtiveram-se 32 mg (0,142 mmol) do produto, com rendimento de 55 % e aspecto de um sólido branco, p.f. medido foi de 157 °C (p.f da lit.: 159 °C, Logan *et al.*, 1957). Realizou-se a análise do produto obtido através das técnicas espectroscópicas de IV (Espectro 37), RMN de ¹H (Espectro 38), de ¹³C (Espectro 39) e DEPT 135° (Espectro 40).

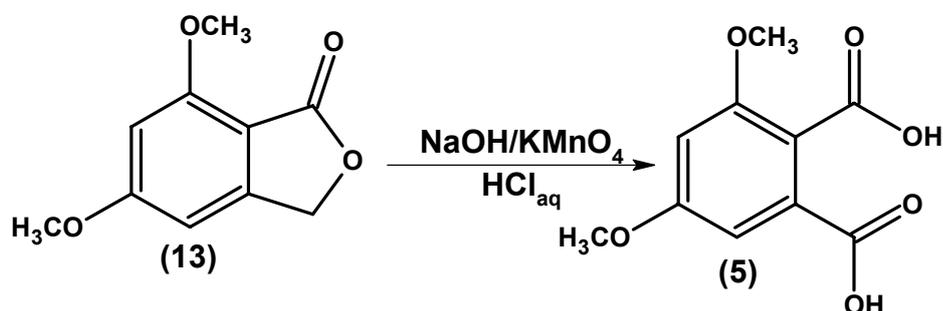
Espectro de IV (KBr): 2400-3400 cm⁻¹, 3456 cm⁻¹, 3481 cm⁻¹, 3008-3076 cm⁻¹, 2850-2956 cm⁻¹, 1691 cm⁻¹ e 1718 cm⁻¹.

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD, δ ppm): 3,73 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 6,96 (d, 1H, *J*= 2,2 Hz); 6,70 (d, 1H, *J*= 2,2 Hz).

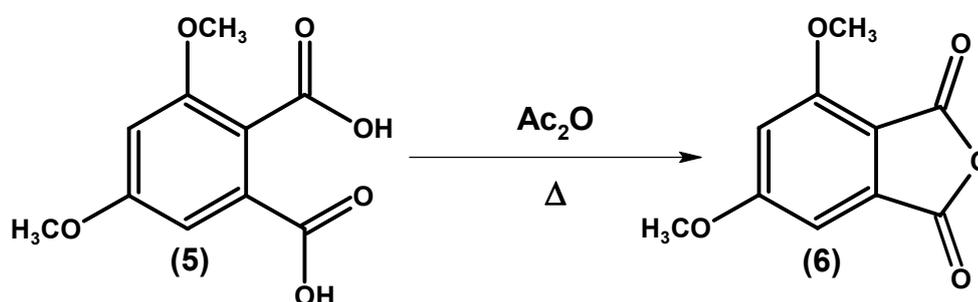
RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD, δ ppm): 56,2 (CH₃); 56,7 (CH₃); 103,4 (CH); 107,1 (CH); 120,2 (C); 131,8 (C); 159,0 (C); 162,6 (C); 168,5 (C); 171,8 (C).

Literatura (SBDS on line):

Espectro de IV (KBr): 2400-3400 cm⁻¹, 3462 cm⁻¹, 3010 cm⁻¹, 2861-2969 cm⁻¹, 1692 cm⁻¹ e 1720 cm⁻¹.

A partir do 5,6-dimetoxifitalida (13) (Brockmann et al., 1957)

Em um balão de 50 mL de uma boca adicionaram-se 640 mg do composto **13** e 13 mL de solução aquosa de NaOH 2N, aqueceu-se a reação em banho-maria por 10 minutos. Em seguida, resfriou-se o balão de reação a 0 °C, e então, adicionaram-se 13 mL de solução aquosa de KMnO₄ 6 %, a reação prosseguiu por 18 h sob agitação em uma temperatura aproximada de 0°C e depois por mais 45 h sob agitação a t.a., e foi acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 1:1 e gotas de ácido acético, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). Elaborou-se a reação adicionando-se 14 mL de EtOH ao balão para degradar o KMnO₄ remanescente, o EtOH foi então eliminado em um evaporador rotativo. Em seguida, adicionou-se ao balão de reação solução aquosa de HCl 1N sob agitação até pH 1. Realizou-se a extração transferindo a mistura ácida para um funil de separação, onde foi extraída com 60 mL de AcOEt (2 vezes), em seguida, a fase orgânica foi lavada com 50 mL de H₂O destilada (2 vezes), 50 mL de solução aquosa de NaCl. Secou-se a fase orgânica sob MgSO₄ e eliminou-se e o solvente em um evaporador rotativo. O produto foi seco a pressão reduzida. Obtiveram-se 436 mg (1,928 mmol) do produto, com rendimento de 58 %. Realizou-se a análise do produto obtido através das técnicas espectroscópicas de IV (Espectro 37), RMN de ¹H (Espectro 38), de ¹³C (Espectro 39) e DEPT 135° (Espectro 40).

Reação para a obtenção do 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6) (Vogel, 1989)

Em um balão de 2 bocas de 15 mL, adicionaram-se 112 mg (0,497 mmol) do composto **5** e 2 mL de Ac_2O (previamente destilado), refluxou a mistura durante 1h sob agitação. Acompanhou-se a reação por ccd (eluente: Hexano/ AcOEt 4:6, revelador: luz UV e iodo). Acoplou-se ao balão de reação um sistema de destilação à pressão reduzida e destilou-se o Ac_2O . O produto foi secado à pressão reduzida, obtiveram-se 103 mg (0,496 mmol), com rendimento de 100 %, com o aspecto de um sólido amarelado, p.f. medido de 148°C . Sua estrutura foi confirmada através dos dados espectroscópicos de IV (Espectro 41) RMN de ^1H (Espectro 42), de ^{13}C (Espectro 43) e DEPT 135° (Espectro 44).

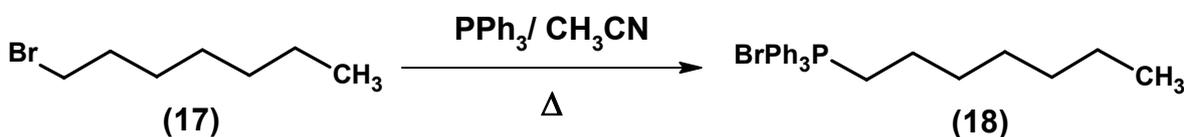
Espectro de IV (KBr): $2400\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$, 3087 cm^{-1} , $2848\text{-}2997\text{ cm}^{-1}$, 1766 cm^{-1} e 1839 cm^{-1} .

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3,95 (s, 3H); 4,00 (s, 3H); 6,73 (d, 1H, $J= 1,2$ Hz); 7,01 (d, 1H, $J= 1,2$ Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 56,5 (CH_3); 101,5 (CH); 105,5 (CH); 110,1 (C); 135,5 (C); 159,4 (C); 160,3 (CH); 168,3 (C); 163,1 (C).

Reação de Wittig a partir do 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6)

Preparação do brometo de heptiltrifenilfosfônio (18) (Pempo *et al.*, 2000)



Em um balão de 1 boca de 100 mL, adicionaram-se 10 g (55,897 mmol) de 1-bromo-heptano (**17**), 56 mL de CH₃CN (previamente tratado), 16,11 g (61,487 mmol) de PPh₃. Deixou-se refluxando sob agitação durante 25 h. Destilou-se o solvente em um evaporador rotativo, secou-se à pressão reduzida. O produto bruto foi diluído no mínimo volume de CH₂Cl₂, em seguida foi gotejado vagarosamente em um béquer de 2 L contendo 1,6 L de éter de petróleo sob agitação. Após 2 h de agitação a t.a., resfriou-se o béquer durante algumas horas e filtrou-se o precipitado, secou-se à pressão reduzida. Obtiveram-se 23,3 g (52,897 mmol) do brometo de heptiltrifenilfosfônio (**18**), com rendimento de 95 %, na forma de um sólido branco, seu p.f. medido foi de 165 °C (p.f da lit.: 165 °C, Pempo *et al.*,2000). Sua estrutura foi confirmada através das técnicas espectroscópicas de IV (Espectro 45), RMN de ¹H (Espectro 46), de ¹³C (Espectro 47) e DEPT 135° (Espectro 48).

Espectro de IV (KBr): 3006-3051 cm⁻¹, 2788-2952 cm⁻¹ e 1434 cm⁻¹.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0,77 (t, 3H, *J*= 6,8 Hz); 1,06-1,29 (m, 8H); 1,57 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 7,65-7,83 (m, 15H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 13,9 (CH₃); 22,4 (CH₂); 22,5-22,6 (CH₂, *J*_{C-P}= 4,8 Hz); 23,0 (CH₂); 28,8 (CH₂); 30,2-30,4 (CH₂, *J*_{C-P}= 15,6 Hz), 31,2 (CH₂); 117,7-118,8 (C, *J*_{C-P}= 86,1 Hz); 130,3-130,5 (CH, *J*_{C-P}= 12,0 Hz) 133,5-133,6 (CH, *J*_{C-P}= 9,6 Hz), 134,9-135,0 (CH, *J*_{C-P}= 2,4 Hz).

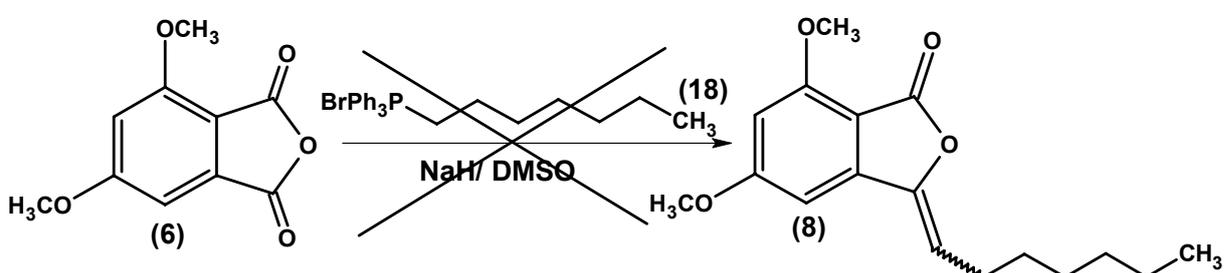
Literatura (Pempo *et al.*,2000):

Espectro de IV (CCl₄): 30541 cm⁻¹, 2984 cm⁻¹ e 1424 cm⁻¹.

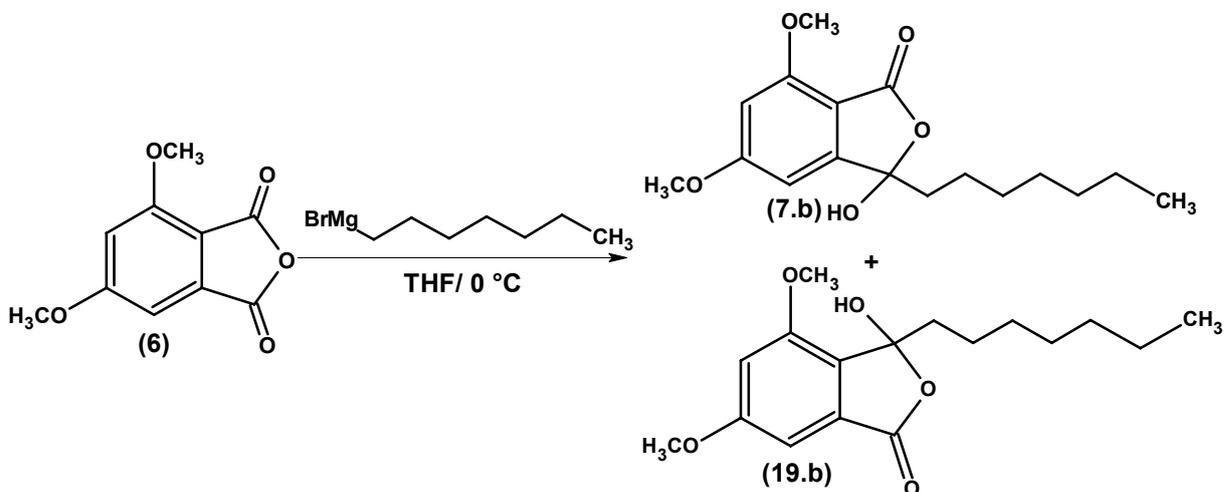
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0,78 (t, 3H, $J= 6,6$ Hz); 1,17-1,21 (m, 8H); 1,58-1,60 (m, 2H); 3,74-3,81 (m, 2H); 7,61-7,87 (m, 15H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 13,9 (CH_3); 22,4 (CH_2); 22,6 (CH_2); 28,7 (CH_2); 30,1 (CH_2); 30,4 (CH_2); 31,2 (CH_2); 118,8 (C); 130,0 (CH); 133,5 (CH), 135,1 (CH).

Reação de Wittig (Steinreiber *et al.*, 2001).



Pesaram-se 16 mg de NaH 60 % e lavou-se com hexano, adicionou-se o NaH em um balão de 2 bocas de 15 mL, seguido da adição de 0,5 mL de DMSO. Aqueceu-se a reação a 80 °C sob agitação durante 30 min., resfriou-se a reação e então adicionaram-se, gota a gota, 221 mg (0,501 mmol) do brometo de heptiltrifenilfosfônio (18) diluído em 0,7 mL de DMSO sob agitação. A reação prosseguiu sob agitação a t.a. por 1 h, em seguida, adicionaram-se 100 mg (0,481 mmol) do 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6), deixou-se então por mais 61 h agitando a t.a.. A reação foi acompanhada por ccd (eluente: Hexano/ AcOEt 8:2, revelador: luz UV, iodo e vanilina). Transferiu-se a mistura reagente para um funil de separação, adicionaram-se 40 mL de H_2O destilada, extraiu-se com 30 mL de hexano (3 vezes). A fase orgânica foi lavada com 20 mL de H_2O destilada, 20 mL de solução aquosa saturada de NaCl, secou-se sobre MgSO_4 , destilou-se o solvente em um evaporador rotativo, à pressão reduzida. Submeteu o material bruto à análise estrutural através das técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H , de ^{13}C e DEPT 135° e não se observou a formação de produto.

Reação de Grignard com o 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6) (Harrington *et al.*, 2000)

Em um balão de 2 bocas de 50 mL, adicionaram-se 34 mg (1,394 mmol) de Mg°, acoplou-se um sistema de fluxo de N₂ em uma das bocas e na outra foi colocado um septo, adicionou-se 1 mL de THF (previamente tratado) sob agitação, em seguida, foram adicionados 607 mg (3,393 mmol) de 1-bromo-heptano (17), gota a gota, deixou-se agitando por 1 h a t.a., formando o reagente de Grignard.

Em um balão de 2 bocas de 50 mL acoplado a um sistema de fluxo de N₂, adicionaram-se 91 mg (0,436mmol) do 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6) diluído em 1mL de THF, o balão foi resfriado a 0 °C, e então se adicionou, através de uma seringa, o reagente de Grignard logo após a sua preparação como descrito no procedimento anterior. A reação prosseguiu por 30 min. de agitação a 0 °C, em seguida, adicionou-se solução aquosa de HCl 1N até pH=3. Transferiu-se a mistura reagente para um funil de separação, e então extraiu-se com 20 mL de AcOEt, lavou-se a fase orgânica com 10 mL de H₂O (2 vezes), 10 mL de solução aquosa saturada de NaCl, secou-se sobre MgSO₄, eliminou-se o solvente em um evaporador rotativo, secou-se o produto à pressão reduzida, obtiveram-se 133 mg do produto bruto. Realizou-se uma análise em ccd (eluente: Hexano/ AcOEt 1:1, revelador: luz UV, iodo e vanilina) e constatou a formação de mais de um produto, então, fez-se uma purificação em coluna cromatográfica do tipo normal utilizando sílica gel (70-230 mesh), eluída com uma mistura de hexano/ AcOEt 1:1.

As frações semelhantes foram agrupadas, e através das análises espectroscópicas de RMN de ^1H (Espectro 49), de ^{13}C (Espectro 50) e DEPT 135° (Espectro 51) e dos experimentos bidimensionais de gHSQC (Espectros 52 a 55) e gHMBC (Espectros 56 a 66) identificou-se o produto de interesse (**7.b**) com uma massa de 25 mg (19 % de rendimento). E também foi identificado seu isômero geométrico **19.b**. com uma massa de 23 mg (17 % de rendimento) através das análises espectroscópicas de RMN de ^1H (Espectro 67), de ^{13}C (Espectro 68) e DEPT 135° (Espectro 69) e dos experimentos bidimensionais de gHSQC (Espectros 70 a 73) e gHMBC (Espectros 74 a 81).

Composto **7.b**.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0,83 (t, 3H, $J= 6,65$ Hz); 1,09 e 1,36 (m, 2H); 1,17 (m, 2H); 1,19 (m, 4H); 1,20 (m, 2H); 1,96 e 2,13 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 6,42 (d, 1H, $J= 1,73$ Hz); 6,53 (d, 1H, $J= 1,73$ Hz).

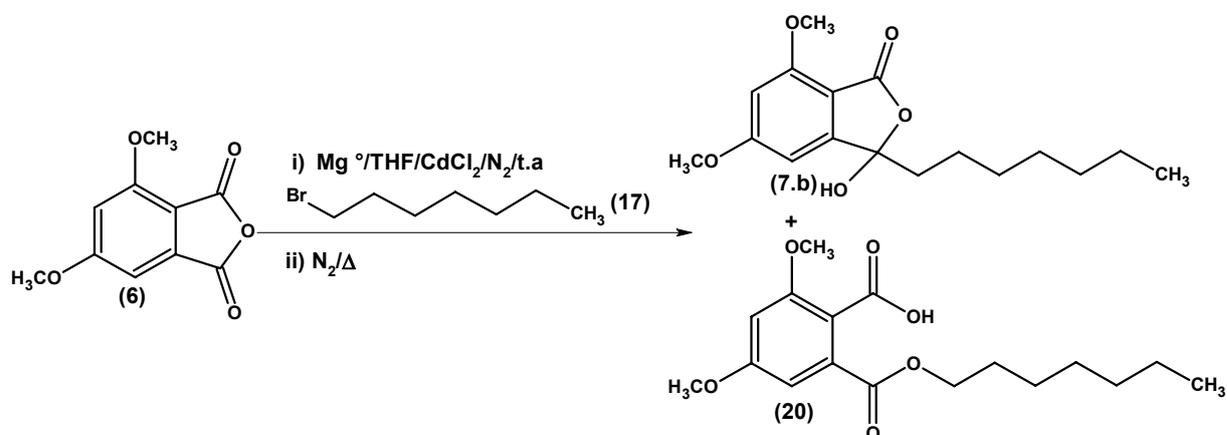
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14,0 (CH_3); 22,6 (CH_2), 23,2 (CH_2); 29,0 (CH_2); 29,3 (CH_2); 31,6 (CH_2); 38,8 (CH_2); 56,0 (CH_3); 98,1 (CH); 99,2 (CH); 105,5 (C); 107,0 (C); 153,9 (C); 159,0 (C); 166,2 (CH); 167,1 (C).

Composto **19.b**.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 0,84 (t, 3H, $J= 6,6$ Hz); 1,08 (m, 2H); 1,22 (m, 2H); 1,23 (m, 4H); 1,24 (m, 2H); 1,74 (sl, OH); 3,85 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 6,67 (d, 1H ($J= 1,7$ Hz)); 6,87 (d, 1H ($J= 1,7$ Hz)).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 14,0 (CH_3); 22,6 (CH_2), 23,4 (CH_2); 29,2 (CH_2); 30,0 (CH_2); 31,6 (CH_2); 37,3 (CH_2); 55,9 (CH_3); 56,0 (CH_3); 98,8 (CH); 105,5 (CH); 107,4 (C); 128,7 (C); 129,7 (C); 155,5 (C); 163,4 (C); 168,3 (C).

Reação de Grignard com CdCl_2 a partir do 3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6) (Durrani *et al.*, 1979)



Em um balão de 2 bocas de 50 mL foi acoplado um condensador de refluxo e um sistema de fluxo de N_2 , adicionaram-se 104 mg (4,276 mmol) de Mg° , 10 mL de éter etílico anidro (previamente tratado), 0,7 mL (765 mg, 4,276 mmol) de 1-bromoheptano (17), gota a gota, e 391 mg (2,138 mmol) de CdCl_2 (seco em mufla a 500°C por 1h, a mistura foi agitada a t.a. sob fluxo de N_2 durante 2 h. Em seguida, tentou-se a solubilização de 400 mg (1,924 mmol) do anidrido 6 em 15 mL de éter etílico anidro, porém não ocorreu a homogeneização da mistura e então adicionaram-se 20 mL THF anidro (previamente tratado), assim, o anidrido 6 foi adicionado gota a gota na mistura reagente. A reação prosseguiu por 1 h de agitação sob refluxo e atm. de N_2 . A reação foi resfriada a t.a. e adicionou-se, gota a gota, uma solução aquosa de HCl 0,7 N até pH= 2, a mistura foi transferida para um funil de separação, adicionaram-se 100 mL de AcOEt, lavou-se com 50 mL de H_2O (2 vezes) e 50 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sob MgSO_4 , filtrada e o solvente foi destilado em evaporador rotativo, secou-se a pressão reduzida, obtiveram-se 548 mg do produto bruto. Realizou-se uma análise em ccd (eluyente: Hexano/ AcOEt 1:1, revelador: luz UV, iodo e vanilina) e constatou a formação de mais de um produto, e ainda a presença do mp (4). Fez-se, então, uma purificação em coluna cromatográfica utilizando sílica gel “flash” (230-400 mesh), eluída com uma mistura gradiente de hexano/AcOEt, iniciando com 100% de hexano.

As frações semelhantes foram agrupadas, identificando o composto 7.b através das análises espectroscópicas de RMN de ^1H (Espectro 49), de ^{13}C

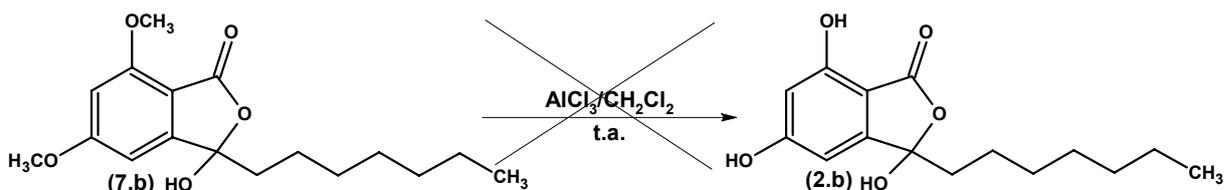
(Espectro 50) e DEPT 135° (Espectro 51) e dos experimentos bidimensionais de gHSQC (Espectros 52 a 55) e gHMBC (Espectros 56 a 66), com uma massa 56 mg (rendimento de 10 %). Identificou-se também o composto **20** através das análises espectroscópicas de de RMN de ^1H (Espectro 82) e experimentos bidimensionais de gHSQC (Espectros 83 a 86) e gHMBC (Espectros 87 a 93), obtido com uma massa de 156 mg (rendimento de 25 %).

Composto **20**.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3,33 (OH); 3,86 (s, 3H); 3,91 (s, 3H); 6,63 (d, 1H, $J=2,18$ Hz); 6,93 (d, 1H, $J=2,18$ Hz).

Sinais de δ de ^{13}C obtidos a partir do experimento de gHSQC (CDCl_3 , δ ppm): 14,4 (CH_3); 22,9 (CH_2); 26,4 (CH_2); 28,9 (CH_2); 29,6 (CH_2); 32,2 (CH_2); 56,4 (CH_3); 57,2 (CH_3); 66,7 (CH_2); 102,3 (CH); 106,3 (CH); 114,9 (C); 158,6 (C); 162,5 (C); 166,9 (C).

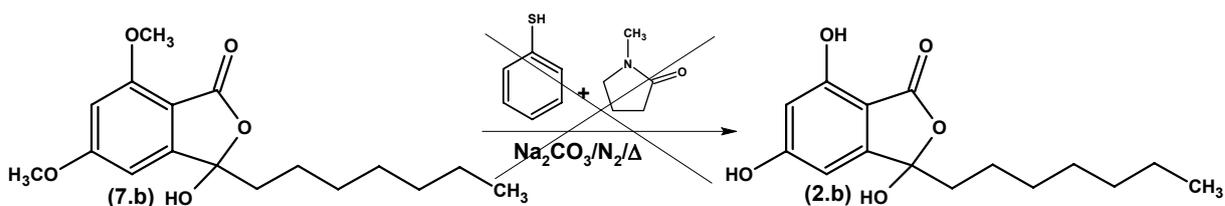
Reação de Desmetilação do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (**7.b**) com AlCl_3 (Mali *et al.*, 1998)



Em um balão de 1 boca de 15 mL adicionaram-se 29 mg (0,213 mmol) de AlCl_3 anidro, 5 mL CH_2Cl_2 , agitou-se por 30 min. a t.a., em seguida, foram adicionados 22 mg (0,071 mmol) do composto **7.b** diluído em 3 mL de CH_2Cl_2 . A reação permaneceu sob agitação a t.a. por 3 h, e então adicionaram-se 3 mL de uma mistura de HCl concentrado e gelo 1:1 para interromper a reação. A mistura foi transferida para um funil de separação e extraída com 15 mL de CH_2Cl_2 (2 vezes), lavou-se com 15 mL de H_2O destilada e 15 mL de solução aquosa saturada de NaCl, secou-se a fase orgânica sob MgSO_4 , eliminou-se o solvente em evaporador rotativo

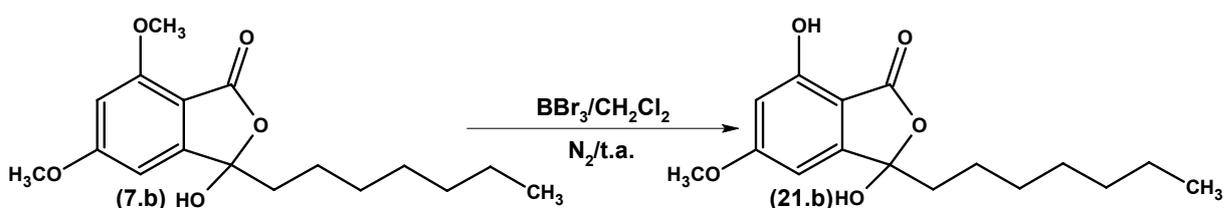
e secou-se a pressão reduzida. O produto obtido foi submetido a uma análise espectroscópica de RMN de ^1H .

Reação de Desmetilação do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (7.b) com tiofenol 2M (em N-metil-pirrolidona) (De Lima *et al.*, 2004)



Em um balão de 2 bocas de 15 mL, acoplou-se um condensador de refluxo e adicionaram-se 99 mg (0,322 mmol) do composto **7.b**, 1,3 mL de uma solução de tiofenol 2 M em N-metil-pirrolidona, 19 mg (0,180 mmol) de Na_2CO_3 . A reação foi refluxada e agitada sob atmosfera de N_2 por 30 min. Acidificou-se a mistura com AcOH glacial e extraiu-se em um funil de separação com 40 mL de EtOAc (2 vezes), lavou-se a fase orgânica com 40 mL de H_2O destilada (2 vezes) e 40 mL de solução aquosa saturada de NaCl, secou-se sob MgSO_4 , destilou-se em evaporador rotativo e secou-se o produto bruto a pressão reduzida. Submeteu-se o produto bruto a uma análise espectroscópica de RMN de ^1H .

Reação de Desmetilação do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (7.b) com BBr_3 (Elix *et al.*, 1993)



Em um balão de 2 bocas de 50 mL adicionaram-se 39 mg (0,129 mmol) do composto **7.b** diluído em 13 mL de CH_2Cl_2 (tratado), a mistura foi resfriada em um

banho de gelo e mantida sob agitação e atmosfera de N₂ por alguns minutos, em seguida, adicionou-se 0,4 mL (4,039 mmol) de BBr₃. Retirou-se o banho de gelo e deixou-se a reação sob agitação a t.a. e atmosfera de N₂ por 25 h. A reação foi acompanhada por ccd (eluente: Hexano/ AcOEt 1:1, revelador: luz UV e iodo). A reação foi interrompida com a adição de H₂O destilada (feito na capela devido à emissão de gases tóxicos). Transferiu-se a mistura para um funil de separação, extraiu-se com 10 mL de CH₂Cl₂ (3 vezes), a fase orgânica foi lavada com 10 mL de H₂O (2 vezes) e com 10 mL de solução aquosa saturada de NaCl, secou-se sob MgSO₄, eliminou-se o solvente em um evaporador rotativo e secou-se a pressão reduzida. O produto bruto foi submetido a uma purificação em coluna cromatográfica, utilizando sílica gel “flash” (230-400 mesh) a pressão atm., eluída com uma mistura gradiente de hexano/AcOEt, iniciando com 100% de hexano. O produto purificado foi obtido com uma massa de 9 mg (rendimento de 24 %), sendo identificado através das análises espectroscópicas de IV (Espectro 94), RMN de ¹H (Espectro 95) e de ¹³C (Espectro 96), e dos experimentos bidimensionais de gHSQC (Espectros 97 a 100), gHMBC (Espectros 101 a 107).

Espectro de IV(KBr): 3311 cm⁻¹; 3000 cm⁻¹; 2923-2952 cm⁻¹; 2854 cm⁻¹; 1739 cm⁻¹; 1618 cm⁻¹; 1604 cm⁻¹.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 0,88 (t, 3H, J= 6,7 Hz); 1,33 (m, 6H); 1,41 (m, 2H); 1,72 (m, 2H); 2,89 (m, 2H); 3,88 (s, 3H); 6,49 (d, 1H, J= 1,3 Hz); 6,73 (d, 1H, J= 1,3 Hz).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 14,0 (CH₃); 22,5 (CH₂), 28,1 (CH₂); 28,5 (CH₂); 31,6 (2CH₂); 35,9 (CH₂); 56,1 (CH₃); 101,2 (CH); 102,0 (CH); 104,3 (C); 113,6 (C); 149,5 (C); 158,0 (C); 167,0 (CH); 167,7 (C).

Atividade Alelopática: Ensaio de inibição da germinação de sementes e do crescimento de hipocótilos e radículas de alface (*Lactuca sativa*)

Os ensaios de atividade alelopática foram realizados pela bióloga Carla Braga Leite, no Laboratório de Bioquímica Vegetal da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, sob a supervisão da Profa. Dra. Maria Rita Marques.

Para a realização dos ensaios foi preparada uma solução tampão fosfato de sódio, pH 6,0. Para tanto 27,6 g de fosfato monossódico ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) e 53,65 g de fosfato dissódico ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) foram dissolvidos em 1000 mL de água destilada para a obtenção da solução tampão estoque. A solução tampão final utilizada nos ensaios foi de 3% a partir da solução estoque.

Em placas de Petri contendo papel de filtro, previamente autoclavadas, foram vertidos 2 mL de uma solução de cada substância pura a serem testadas, diluídas em solventes apropriados (etanol ou hexano), em diferentes concentrações (Tabela 20). As placas foram colocadas em estufa a 48 °C, até evaporação completa do solvente. Em seguida, 25 sementes de *L. sativa* foram colocadas nas placas e posteriormente umedecidas com 4 mL de tampão fosfato de sódio pH 6,0. Foram utilizadas sementes Feltrin do tipo Gran Rapids, lote 0000234024, com 99 % de germinação, 99,7 % de pureza e com validade até 12/2007.

Tabela 20 – Substâncias testadas nos ensaio de atividade alelopática e suas respectivas concentrações.

Substâncias testadas	Concentrações	
	mg/mL	mM
5	0,5	2,2
	1,0	4,4
7.b	0,5	1,6
	1,0	3,2
10	0,5	2,4
	1,0	4,8
	2,0	9,5
11	0,5	2,1
	1,0	4,2
	2,0	8,4
12	0,5	2,6
	1,0	5,2
	2,0	10,3
20	0,5	1,6
19.b	0,5	1,6
	1,0	3,2

Como controle positivo foram utilizadas soluções de cafeína nas concentrações de 30,9 mM (6 mg/mL), 61,8 mM (12 mg/mL) e 123,6 mM (24 mg/mL). Os controles negativos foram feitos com o tampão do ensaio e os solventes respectivos (etanol ou hexano). Todos os testes foram feitos em triplicata. Foi registrado o número de sementes germinadas do 1º. ao 3º. dia. No quinto dia foram realizadas as medidas do comprimento das radículas e hipocótilos, em mm, com o auxílio de uma régua.

Conclusão

Conclusão

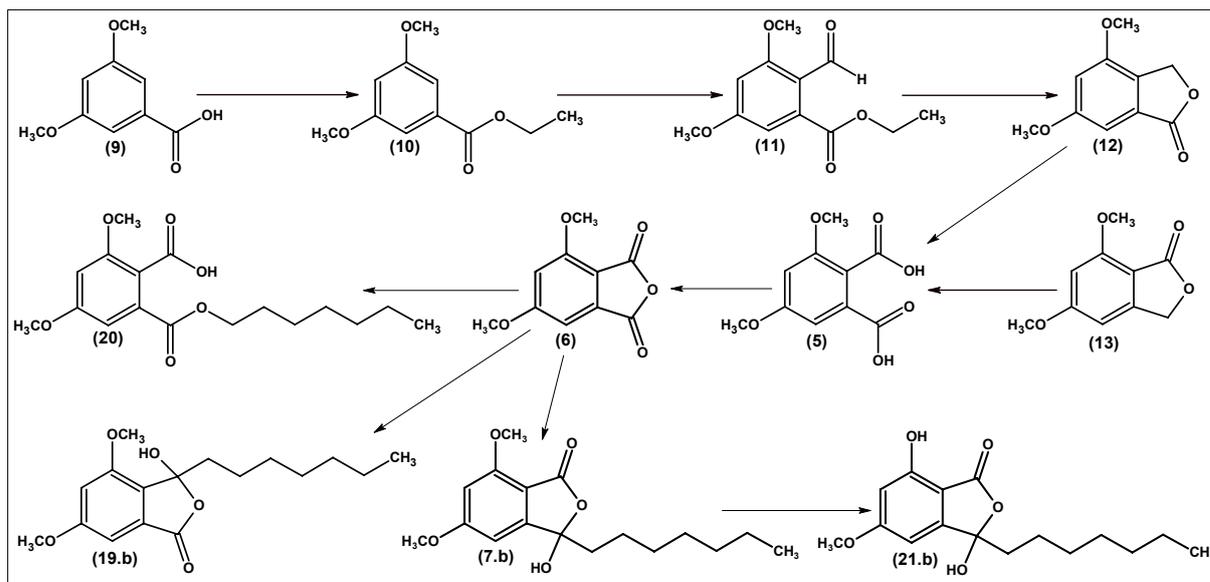
Através da retrosíntese do ácido 2,4-dihidroxi-6-(1'oxooctil)benzóico (**2.a**), planejou uma rota sintética tendo como intermediário-chave o 3,5-dimetoxiftálico (**5**). Porém como sua oxidação a partir do 5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (**4**) não foi possível, a elaboração de uma segunda rota foi necessária. Apenas na etapa de formilação do 3,5-dimetoxibenzoato de etila (**10**) obtiveram-se baixos rendimentos (19 %). Isto se deve, provavelmente, ao POCl_3 estar em parte degradado. Todas as outras etapas tiveram rendimentos superiores a 50 %.

Na inserção da cadeia lateral na 3,5-dimetoxiftalida (**6**), a reação de Wittig não foi bem sucedida. Contudo a reação de Grignard com CdCl_2 , apesar de ter apresentado um rendimento de 10 % na obtenção de 1-heptil-1hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (**7.b**), se mostrou seletiva em relação à reação clássica de Grignard. Esse baixo rendimento pode ser reflexo da dificuldade de solubilização de **6**. Novas tentativas utilizando-se solventes que o solubilizem melhor, podem conduzir a melhores rendimentos.

Nas tentativas de desmetilação de **7.b**, a reação com BBr_3 conduziu a formação de 1-heptil-1,6-diidroxi-4-metoxiftalida (**21.b**), com rendimento de 24 %.

A rota sintética está descrita no Esquema 22. Dentre os intermediários e produto final sintetizados, quatro ainda não foram descritos na literatura: (**7.b**); (**19.b**); (**20**); (**21.b**).

Apesar da obtenção do composto **2.a** não ter sido completada, acredita-se que a rota sintética elaborada (Esquema 22) pode ser promissora para a síntese de derivados do tipo 6-alkilresorcinólicos, bastando apenas um trabalho de otimização de rendimentos em algumas etapas. Novas oxidações de **4** serão testadas, pois isso eliminaria alguns passos na obtenção dos derivados resorcinólicos. Quando se analisa o intermediário **12** verifica-se que este poderia ser submetido a uma reação de Grignard, com o composto **6**, conduzindo a inserção da cadeia lateral na carbonila desejada, em etapas anteriores.



Esquema 22 – Rota sintética final realizada para a obtenção do 1-heptil-1,6-diidroxi-4-metoxifitalida (**21.b**).

Foram realizados ensaios de atividade alelopática com sete intermediários, a saber: **5**, **7.b**, **10**, **11**, **12**, **19.b** e **20**.

Nos testes de inibição da germinação de sementes de alface, apenas o composto **7.b** apresentou efeito inibitório significativo, quando testado na concentração de 3,2 mM (1 mg/mL). As demais substâncias, nas concentrações testadas, causaram efeito moderado ou nulo sobre a germinação das sementes, quando comparadas com os controles negativos.

Em relação à inibição do crescimento de hipocótilo, os compostos **10** (9,5 mM; 2 mg/mL) e **7.b** (3,2 mM; 1 mg/mL) foram os mais ativos. Os compostos **5**, **11**, **12**, **19.b** e **20** apresentaram atividade inibitória moderada em todas as concentrações testadas. Foi observado também que todas as plântulas tratadas com os intermediários **10** e **11** apresentaram-se com necrose tecidual, sendo a avaliação dessa anormalidade um instrumento importante nos experimentos de alelopatia.

Nos testes de inibição do crescimento de radícula, os compostos **7.b** e **10** apresentaram efeito de inibição significativa, principalmente nas concentrações de 3,2 mM (1 mg/ml) e 9,5 mM (2 mg/ml), respectivamente. O composto **11** foi moderadamente ativo, em todas as concentrações testadas. Por outro lado, os compostos **5**, **12**, **19.b** e **20** causaram um estímulo no crescimento da radícula com diferentes intensidades.

As substâncias **7.b** e **10** podem ser posteriormente utilizadas como protótipos para o planejamento de novos herbicidas. Por outro lado, os compostos **5**, **12**, **19.b** e **20** apontam para o planejamento de indutores de enraizamento. Pretende-se posteriormente, repetir estes testes com sementes de outras espécies, incluindo sementes de espécies invasoras e daninhas.

Referências Bibliográficas

Referências Bibliográficas

ALVES, C. C. F.; ALVES, J. M.; SILVA, T. M. S.; CARVALHO, M. G.; NETO, J. J. *Floresta e Ambiente* **2003**, *10*, 93.

ALVES, M. C. S.; FILHO, S. M.; INNECCO, R.; TORRES S. B. *Pesquisa Agropecuária Brasileira, Brasília* **2004**, *39*, 1083.

AMBULGEKAR, G. V.; SAMANT, S. D.; PANDIT, A. B. *Ultrasonics Sonochemistry* **2005**, *12*, 85.

ANJOS, J. R. N.; CHARCHAR, M. J. A.; ANJOS, S. S. N.; TEIXEIRA, R. N. *Fitopatologia Brasileira* **2005**, *30*, 72.

AOYAGI, T.; YAGISAWA, M.; KUMAGAI, M.; HAMADA, M.; OKAMI, Y.; ARISAWA, M.; OHMURA, K.; KOBAYASHI, A.; MORITA, N. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **1989**, *37*, 2431.

AVELLAR, I. G. J.; GODOY, K.; MAGALHÃES, G. C. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2000**, *11*, 22.

AYER, W. A.; BROWNE, L. M.; LOVELL, S. H. *Phytochemistry* **1983**, *22*, 2267.

BARGUIL, B. M.; RESENDE, M. L. V.; RESENDE, R. S.; JÚNIOR, J. E. A. B.; SALGADO, S. M. L. *Fitopatologia Brasileira* **2005**, *30*, 535.

BARRERO, A. F.; SÁNCHEZ, J. F.; RODRÍGUEZ, I. *Journal of Natural Products* **1993**, *56*, 1737.

BROKMANN, H.; KLUGE, F.; MUXFELDT, H. *Chemische Berichte* **1957**, *90*, 2304.

CAVALHERI, P. S. **Preparação e Atividade Biológica de derivados Alquilresorcinólicos**, Dissertação (Mestrado em Química Orgânica), UFMS, Campo Grande, **2003**.

CHANG, M.; NETZLY, D. H.; BUTLER, L. G.; LYNN, D. G. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108*, 7858.

COJOCARU, M.; DROBY, S.; GLOTTER, E.; GOLDMAN, A.; GOTTLIEB, H. E.; JACOBY, B.; PRUSKY, D. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1093.

DAVID, M. C. **Preparation of α -arylpropanoic and arylacetic acids as inhibitors of cyclooxygenase-II**. ES 2163986 A1, **2002**.

DE BENNEVILLE, P. L. *Journal of Organic Chemistry* **1941**, *6*, 462.

DE LIMA, D. P.; MARQUES, M. R.; MUZZI, R. M., SEVERINO, E. A. **Rota de Síntese Biomonitorada para Preparação em Larga Escala do Cardol (Bilobol) e Delta-11-Cardol**. Depósito provisório de patente no INPI: PI0402466-4, **2004**..

DEMUNER A. J., BARBOSA L. C. A., CHINELATTO JR. L. S. REIS, C. *Química Nova* **2005**, *28*, 451.

DESZCZ, L.; KOZUBEK, A. *Biochimica et Biophysica Acta* **2000**, 241.

DOS SANTOS, M. L., MAGALHÃES, G. C. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **1999**, *10*, 13.

DUKE, O. S. **Natural pesticides from plants**. Timber Press, Portland, **1990**, 511.

DURRANI, A. A.; TYMAN, J. H. P. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I* **1979**, 2069.

ELIX, J. A.; GAUL, K. L.; JIAN, H. *Australian Journal of Chemistry* **1993**, *46*, 95.

FATE, G. D.; LYNN, D. G. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 11369.

FERREIRA, A. G.; AQUILA, M. E. A. *Revista Brasileira de Fisiologia Vegetal* **2000**, *12*, 175-204.

FILIP, P.; ANKE, T.; STERNER, O. *Z. Naturforsch [C]* **2002**, *57c*, 1004.

FINKELSTEIN, J.; WILLIAMS, T.; TOOME, V.; TRAIMAN, S. *Journal of Organic Chemistry* **1967**, *32*, 3229.

GARBACCIO, R. M.; STACHEL, S. J.; BAESCHLIN, D. K.; DANISHEFSKY, S. M. GASIOROWSKI, K.; SZYBA, K.; BROKOS, B.; KOZUBEK, A. *Cancer Letters* **1996**, *106*, 109.

GUBERNATOR, J.; STASIUK, M.; PRZEWORSKA, E.; KOZUBEK, A. Resorcinolic Lipids in Liposome. In: **Technology Symposium Plant Lipid Metabolism: From Basic Research to Biotechnology**, **2001**, Session 6 –Phenolic Lipids.

HARRINGTON, P. E.; STERGIADIS, I. A.; ERICKSON, J.; MAKRIYANNIS, A.; HIMEJIMA, M.; KUBO, I. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* **1991**, *39*, 418.

INDERJIT; DUKE, S. O. *Planta* **2003**, *217*, 529.

JEFFERSON, L. V.; PENNACCHIO, M. *Journal of Arid Environments* **2003**, *55*, 275.

JONES, P. R.; DESIO, P. J. *Journal of Organic Chemistry* **1965**, *30*, 4293.

KIM, J. M.; LEE, K. Y.; KIM, J. N. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2003**, *24*, 1057.

KOZUBEK, A.; TYMAN, J. H. P. *Chemical Reviews* **1999**, *99*, 1.

KOZUBEK, A.; TYMAN, J. H. P. *Studies in Natural Products Chemistry*, Atta-ur-Rahman, Karachi, **2005**, 30, 111.

KOZUBEK, A.; ZARNOWSKI, R.; STASIUK, M.; GUBERNATOR, *Cellular and Molecular Biology Letters* **2001**, 6, 351.

KUBO, I.; KINST-HORI, I.; YOKOKAWA, Y. *Journal of Natural Products* **1994**, 57, 545.

KUBO, I.; KOMATSU, S.; OCHI, M. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* **1986**, 34, 970.

KUBO, I.; MUROI, H.; HIMEJIMA, M.; YAMIGIWA, Y.; MERA, H.; M.; Tokushima, K.; OHTA, S.; KAMIKAWA, T. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* **1993**, 41, 1016.

KUBO, I.; MUROI, H.; KUBO, A. *Journal of Natural Products* **1994**, 57, 9.

KUBO, I.; OCHI, M.; VIEIRA, P. C. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* **1993**, 41, 1012.

KUMAR, P.; PARAMASHIVAPPA, R.; VITHAYATHIL, P. J.; SUBBA RAO, P. V.; SRINIVASA RAO, A. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* **2002**, 50, 4705.

LOGAN, W. R. *Journal of the Chemical Society* **1957**, 1946.

MALI, R. S.; BABU, K. N. *Journal of Organic Chemistry* **1998**, 63, 2488.

MASAKI, M. E.; HARUMOTO, T.; TERAZIMA, M. N.; MIYAKE, A.; USUKI, Y.; IIO, H. *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 8227.

NÓBREGA, F. V. A.; SUASSUNA, N. D. *Revista de Biologia e Ciências da Terra* **2004**, 4, 1.

NOURELDIN, N. A.; ZHAO, D.; LEE, D. G. *Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 8767.

PARADKAR, M. V.; KULKARNI, S. A.; JOSEPH, A. R.; RANADE; A. A. *Journal of Chemical Research (S)* **2000**, 364.

PARAMSHIVAPPA, R.; KUMAR, P. P.; VITHAYATHIL, P. J.; RAO, A. S. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* **2001**, *49*, 2548.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to Spectroscopy**, 2nd ed., Saunders College Publishing, Orlando, **1996**.

PEMPO, D.; CINTRAT, J.-C.; PARRAINA, J.-L.; SANTELLIA, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5493.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**; 3th ed.; Pergamon Press; Oxford; **1988**.

PRZEWORSKA, E.; GUBERNATOR, J.; KOZUBEK, A. *Biochimica et Biophysica Acta* **2001**, *1513*, 75.

REUSCH, R. N.; SADOFF, H. L. *The Journal of Bacteriology* **1979**, *139*, 448.

RICE E.L. **Allelopathy**. Academic Press Inc., London, **1984**, 422.

RIMANDO, A. M.; DAYAN, F. E.; STREIBIG, J. C. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* **2003**, *66*, 42.

RODRIGUES, L. R. A.; RODRIGUES, T. J. D. e REIS, R. A. Alelopatia em plantas forrageiras. Jaboticabal: UNESP/FUNEP, **1992**, 18. Boletim.

ROSS, A. B.; CHEN, Y.; FRANK, J.; SWANSON, j. E.; PARKER, R. S.; KOZUBEK, A.; LUNDH, T.; VESSBY, B.; ÅMAN, P.; KAMAL-ELDIN, A. *The Journal of Nutrition* **2004**, *134*, 506.

SANTOS, L.; VARGAS, A.; MORENO, M.; MANZANO, B. R.; LLUCH, J. M.; DOUHAL, A. *Journal of Physical Chemistry A* **2004**, *108*, 9331.

SANTOS, M. L.; MAGALHÃES, G. C. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **1999**, *1*, 13.

SBDS (Spectral Database for Organic Compounds), site: http://www.aist.go.jp/RIODB/SDBS/cgi-bin/cre_index.cgi, acessado em 15/06/2007.

SCHIAVELLI, M. D.; ELLIS, D. E. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, *95*, 7917.

SCHUDA, P. F.; PHILLIPS, J. L.; MORGAN, T. M. *Journal of Organic Chemistry* **1986**, *51*, 2742.

SILVERSTAIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, 5ª ed., Editora Guanabara Koogan S. A., Rio de Janeiro, **1994**.

SLEEPER, H. L.; FENICAL, W. *Journal of the American Chemical Society* **1977**, *99*, 2367.

STEINREIBER, A.; MAYER, S. F.; SAFB, R.; FABERA, K. *Tetrahedron: Asymmetry Pergamon* **2001**, *12*, 1519.

SURESH, M.; RAY, R. K.; *Current Science* **1990**, *59*, 477.

TIUS, M. A. *Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 6576.

TYMAN, J.H.P.; I.E. BRUCE, *Journal of Surfactants and Detergents* **2003**, *6*, 291.

TYMAN, J.H.P.; I.E. BRUCE, *Journal of Surfactants and Detergents* **2004**, *7*, 169.

VOBLIOKOVA, V. D.; KOBRINA, N. S.; GERASIMOVA, N. M.; PAVLOVA, Z. N.; DEM'YANOVA, G. F.; MURYGINA, V. P.; VOLOSOVA, L.I.; MUROMTSEV, G. S. *Khimiya Prirodnikh Soedinenii* **1985**, 387.

VOGEL, A. I. **Vogel's Textbook of practical organic chemistry**, 5th ed., Longman Scientific & Technical, New York, **1989**.

YAMAZAKI, S. *Organic Letters* **1999**, 1, 2129.

YUNES, R. A.; CALIXTO, J. B. **Plantas Medicinais sob a Ótica da Química Medicinal Moderna**, Chapecó, SC: Argos - Editora Universitária, UNOESC, **2001**.

ZAMBERLAM, C. E. M. **Síntese e Avaliação da Atividade Biológica de derivados do Resorcinol**, Monografia (Curso Química-Bacharelado em Química Tecnológica), DQI/UFMS, **2006**.

ZARNOWSKA, E. D.; ZARNOWSKI, R; KOZUBEK A. *Z Naturforsch [C]*. **2000**, 55, 881.

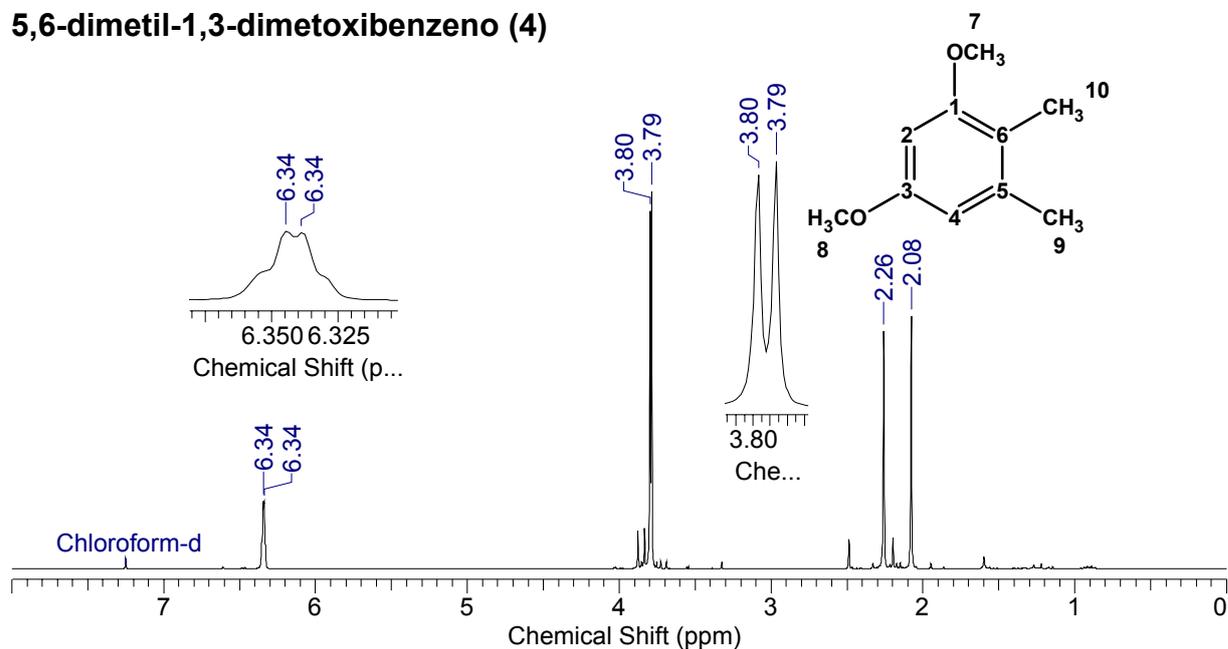
WYNBERG, H. *Journal of the American Chemical Society* **1954**, 76, 4998.

WYNBERG, H. *Chemical Reviews* **1960**, 60,169.

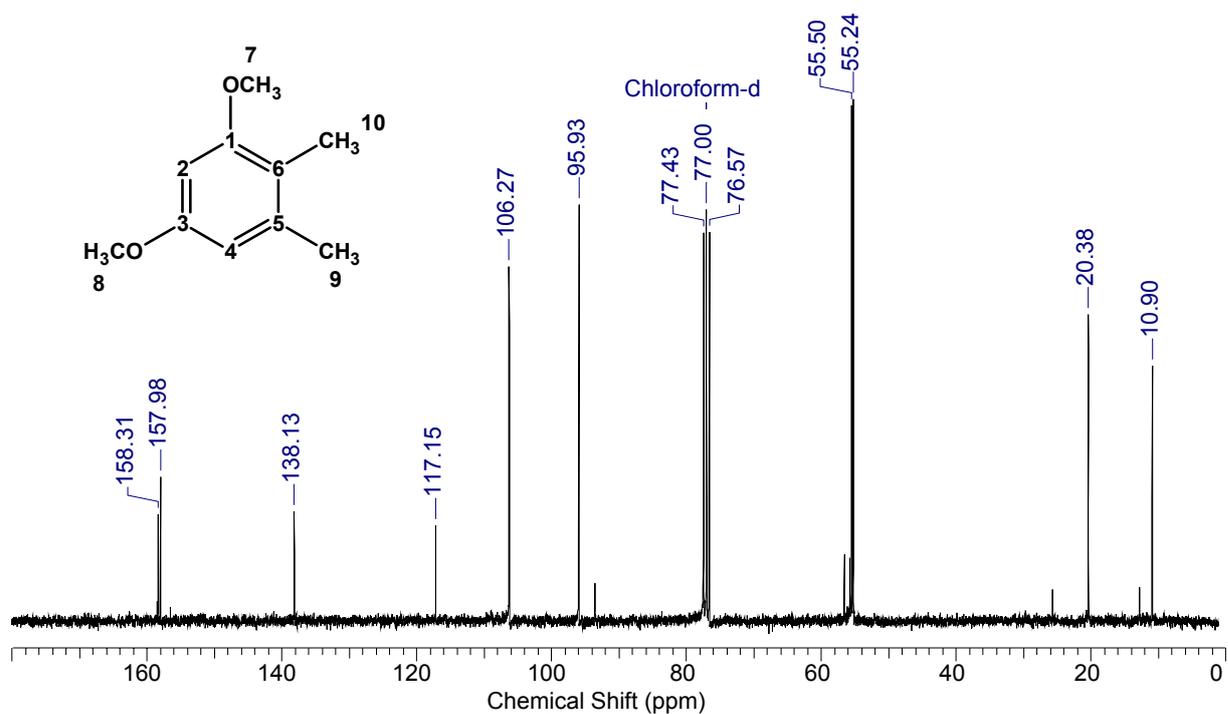
Anexo 1

Anexo 1

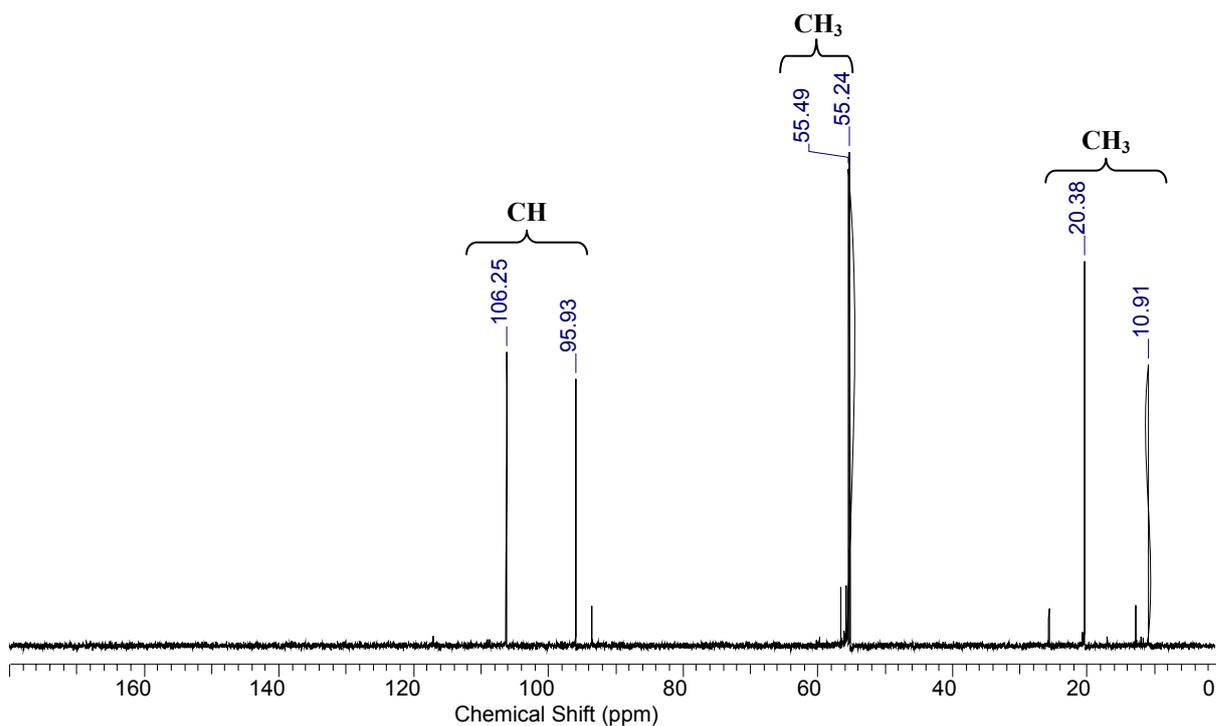
5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (4)



Espectro 1 – Espectro de RMN de ^1H do **5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (4)** em CDCl_3 .

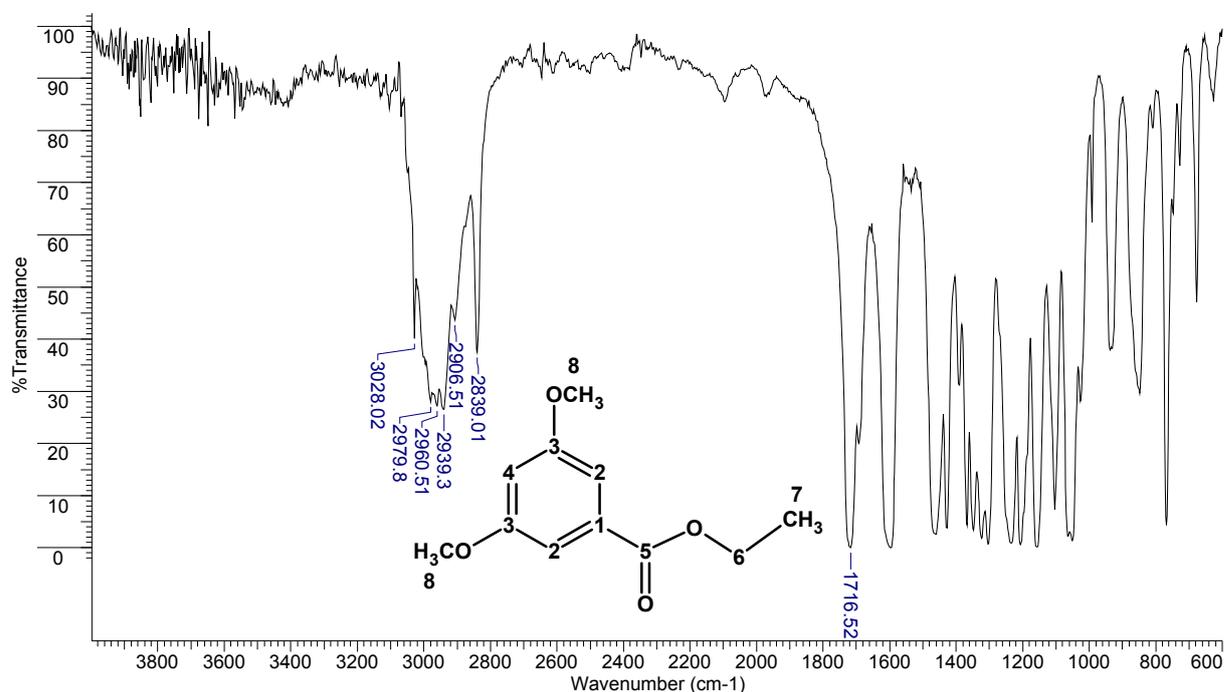


Espectro 2 – Espectro de RMN de ^{13}C do **5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (4)** em CDCl_3 .

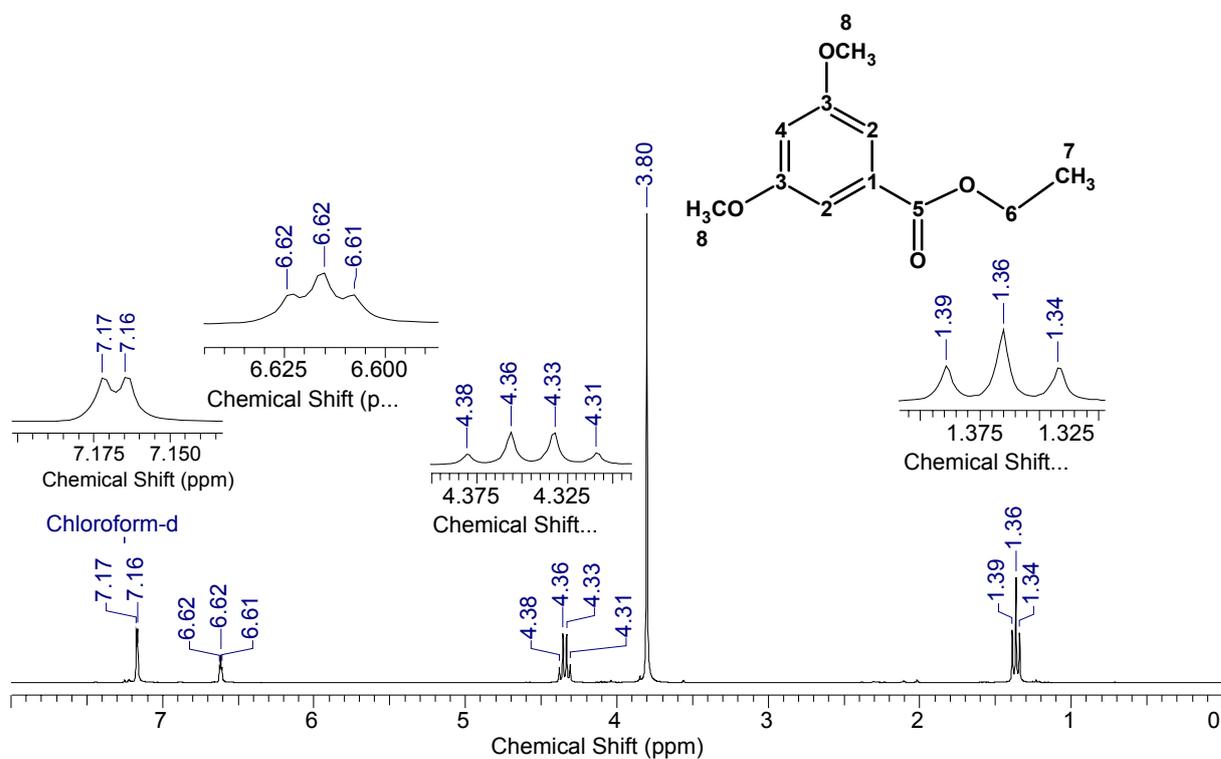


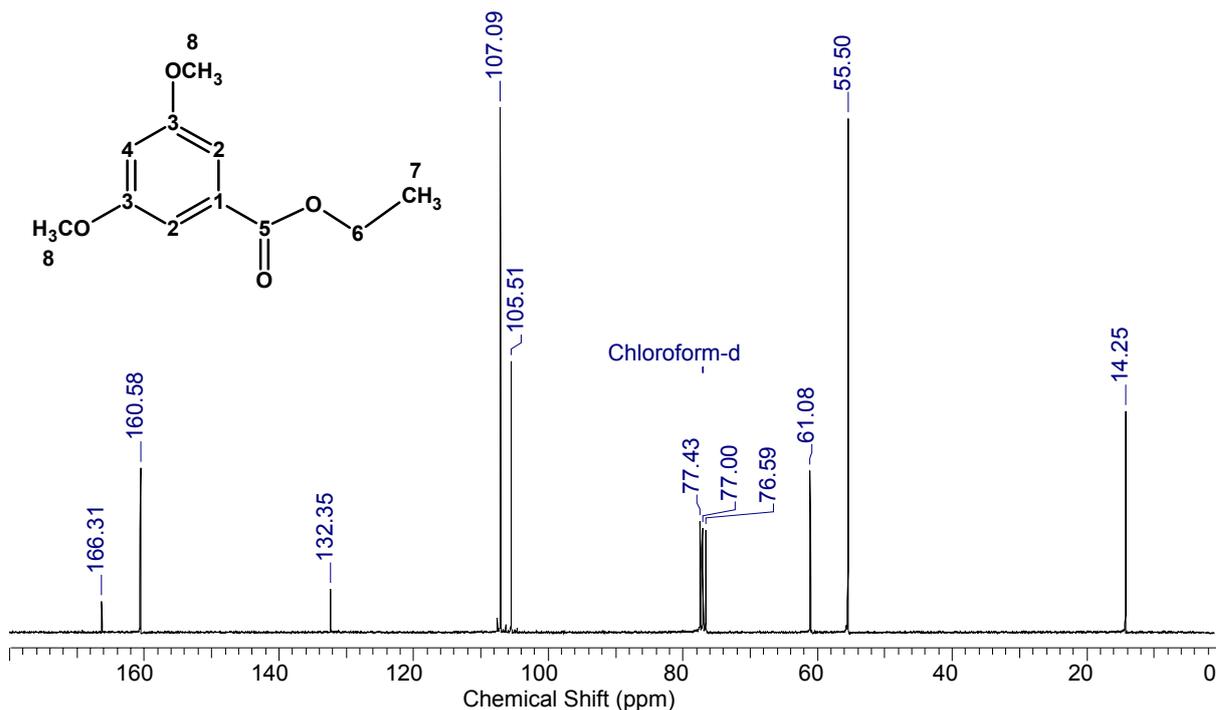
Espectro 3 – Espectro de DEPT 135° do **5,6-dimetil-1,3-dimetoxibenzeno (4)** em CDCl₃.

3,5-dimetoxibenzoato de etila (10)

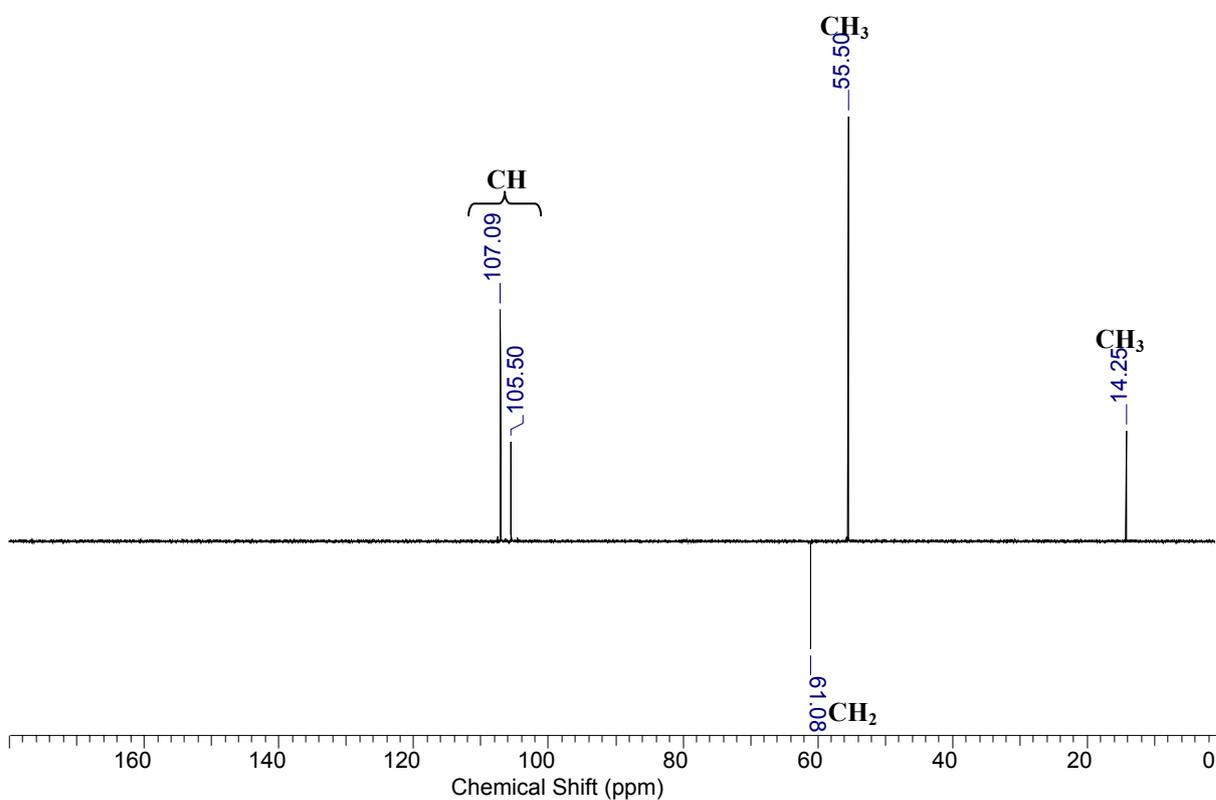


Espectro 4 – Espectro de IV do 3,5-dimetoxibenzoato de etila (10) em KBr.

Espectro 5 – Espectro de RMN de ^1H do 3,5-dimetoxibenzoato de etila (10) em CDCl_3 .

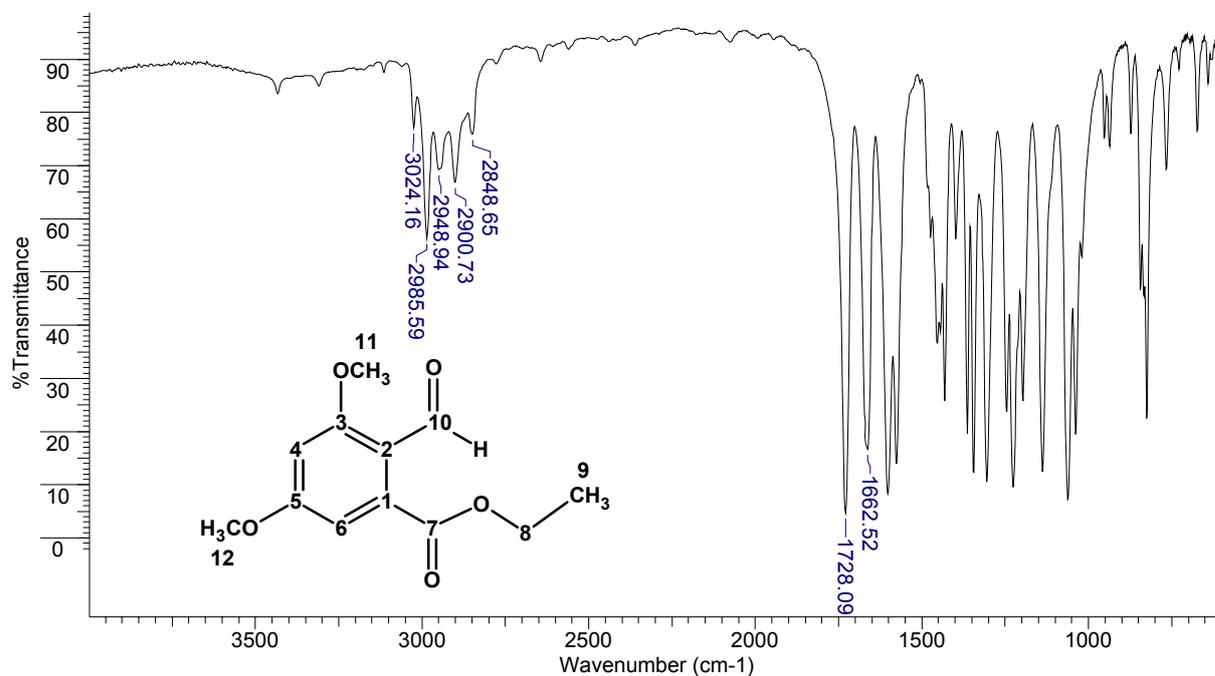


Espectro 6 – Espectro de RMN de ^{13}C do **3,5-dimetoxibenzoato de etila (10)** em CDCl_3 .

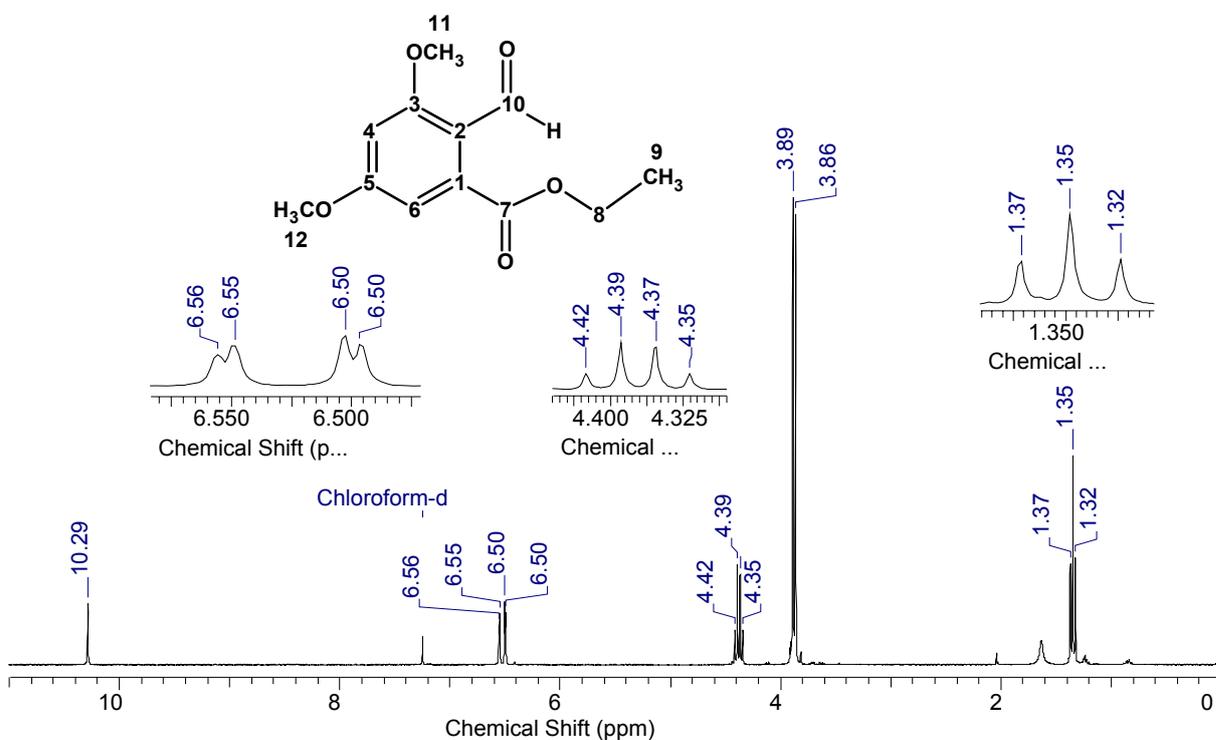


Espectro 7 – Espectro de DEPT 135° do **3,5-dimetoxibenzoato de etila (10)** em CDCl_3 .

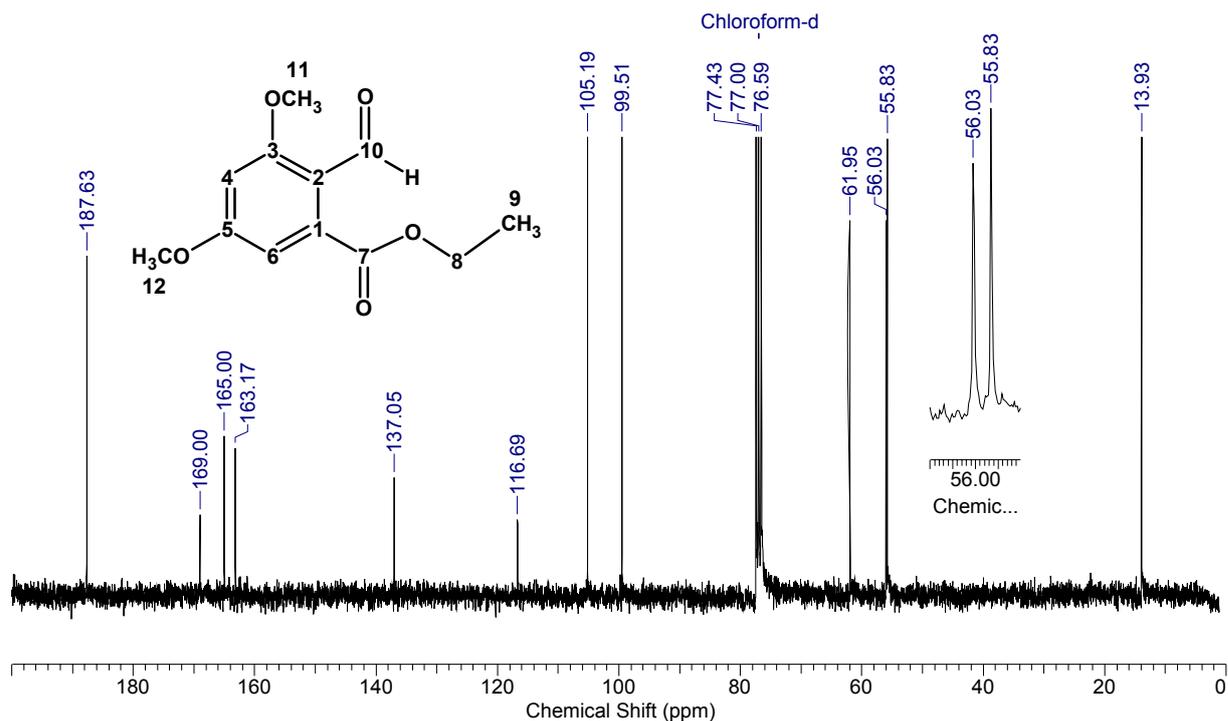
3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11)



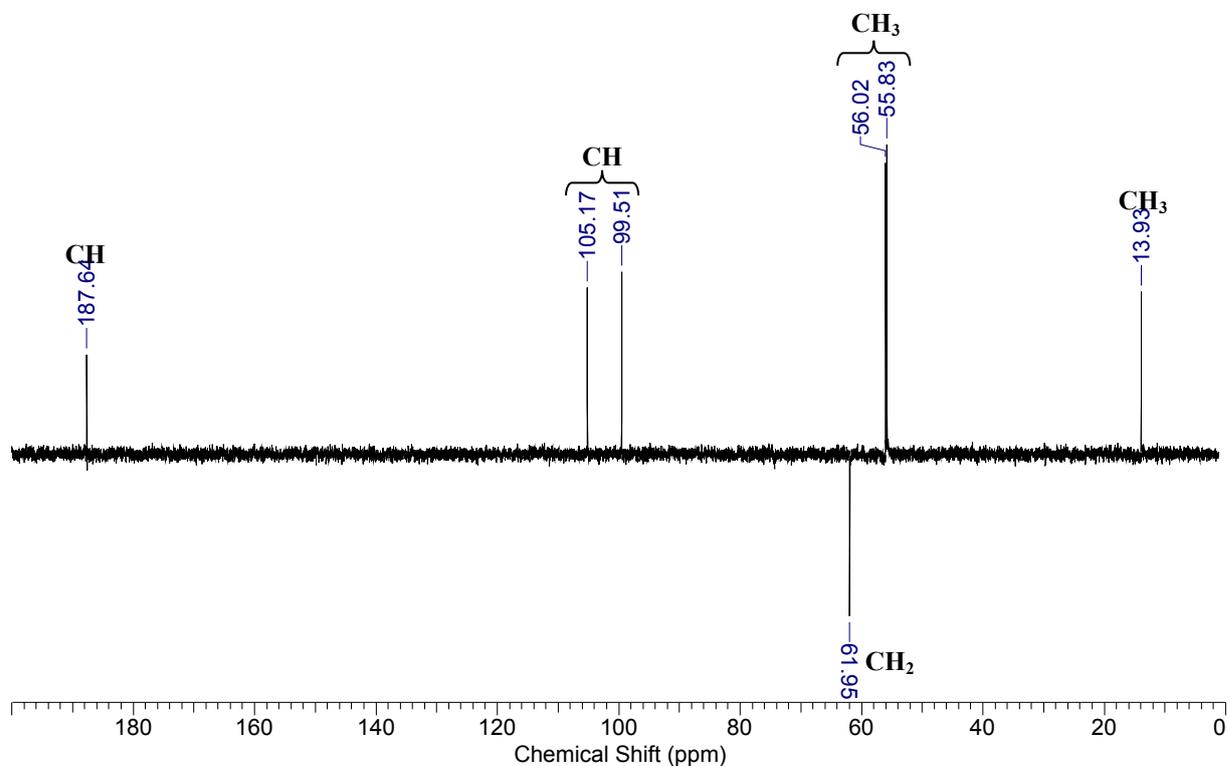
Espectro 8 – Espectro de IV do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em KBr.



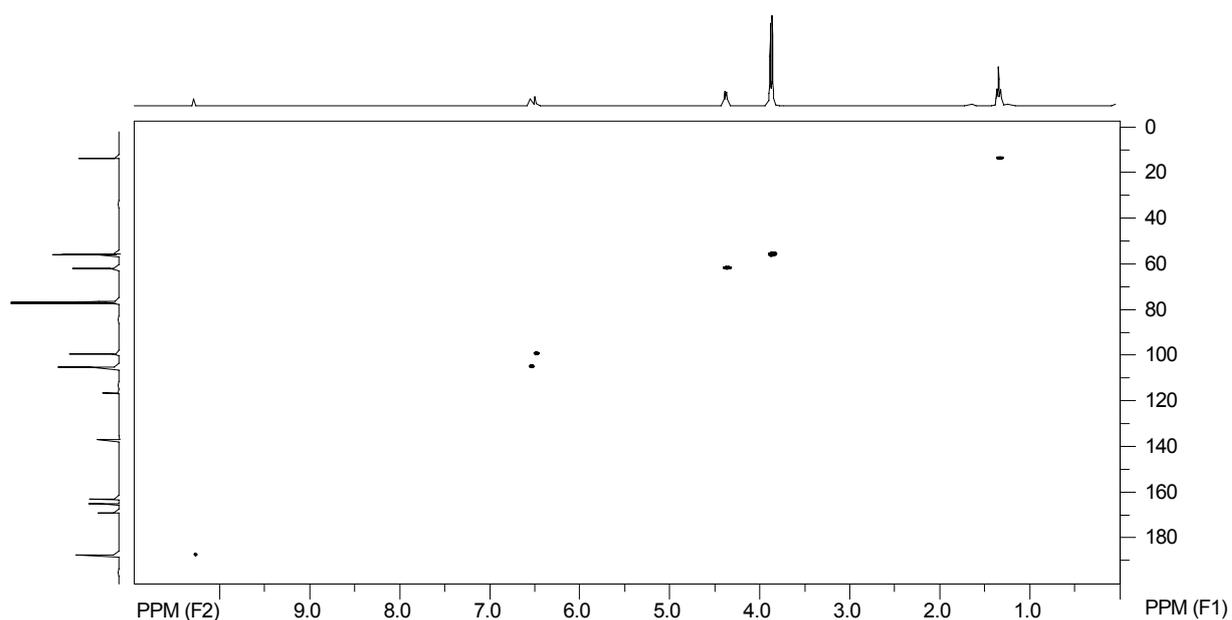
Espectro 9 – Espectro de RMN de ^1H do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em CDCl_3 .



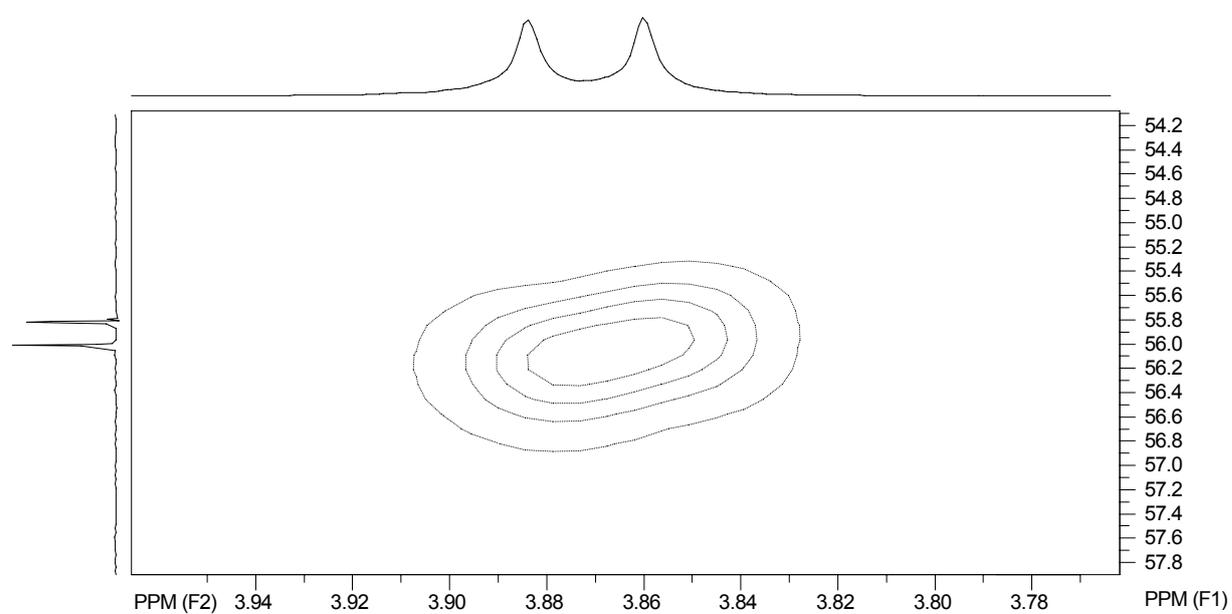
Espectro 10 – Espectro de RMN de ^{13}C do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em CDCl_3 .



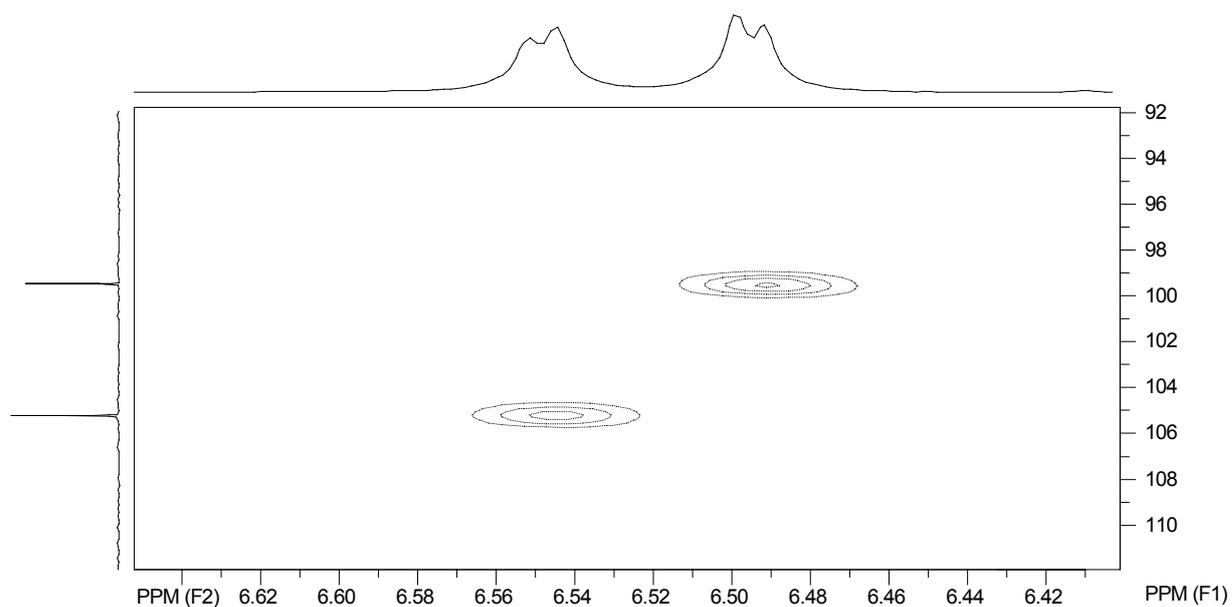
Espectro 11 – Espectro de DEPT 135° do 3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11) em CDCl_3 .



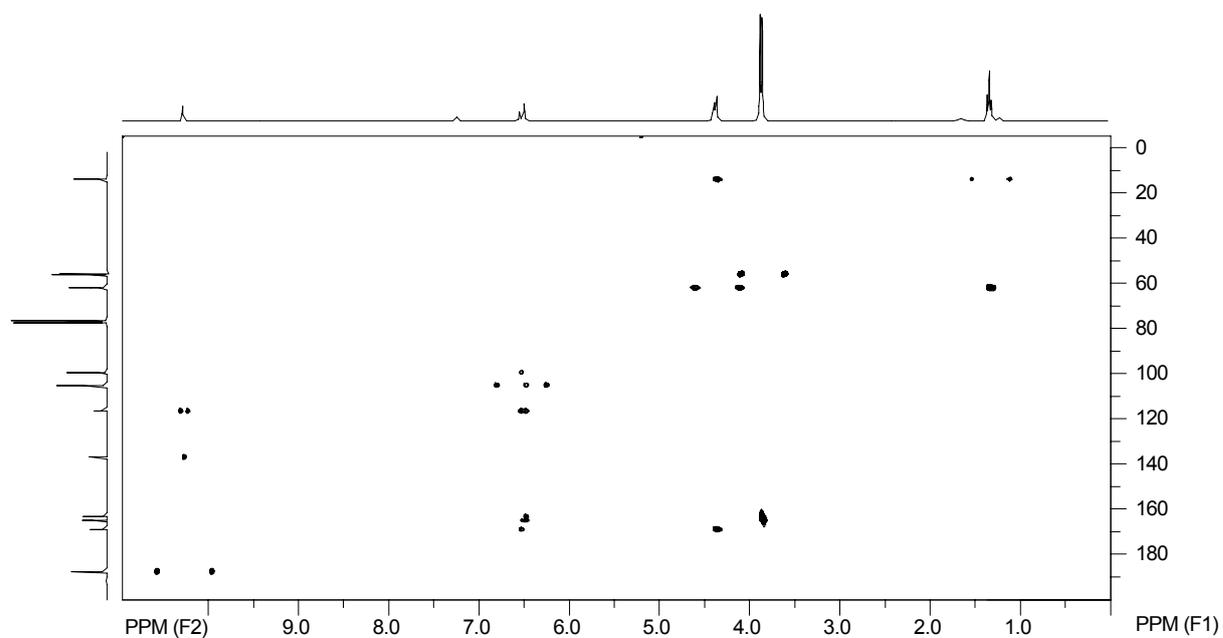
Espectro 12 – Espectro de gHSQC do **3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11)** em CDCl_3 .



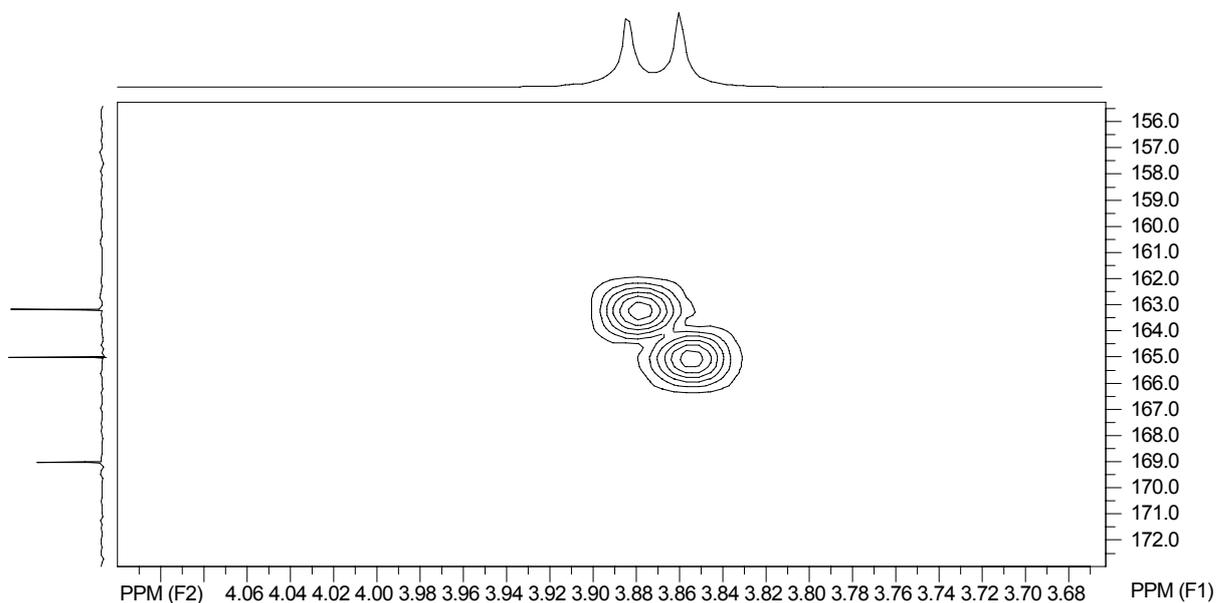
Espectro 13 – Ampliação do espectro de gHSQC do **3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11)** em CDCl_3 .



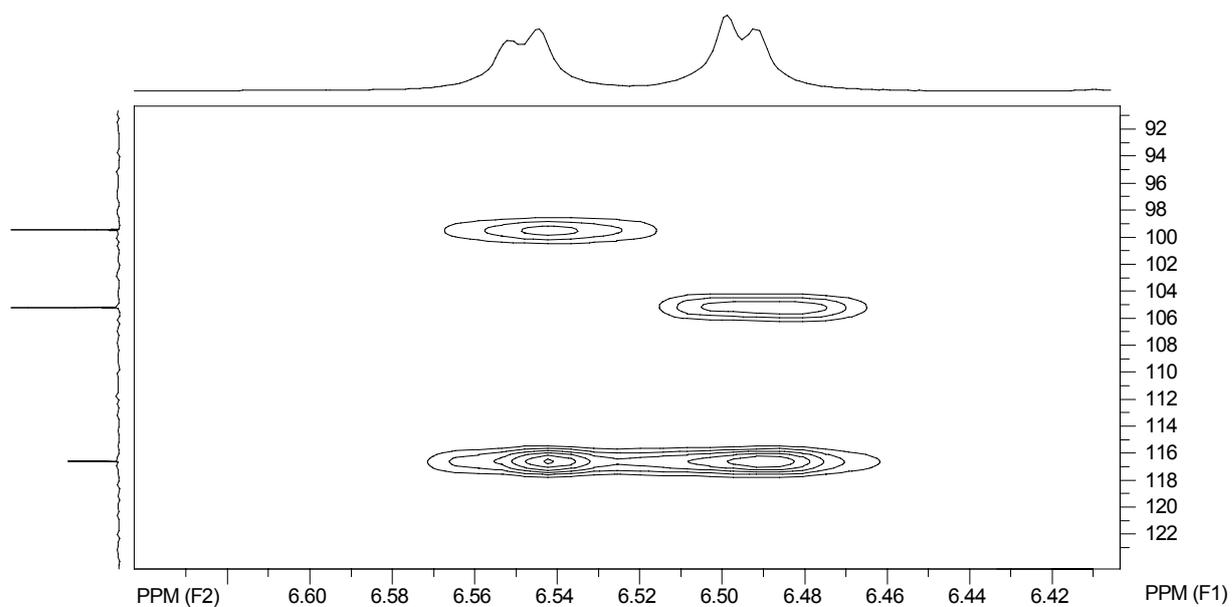
Espectro 14 – Ampliação do espectro de gHSQC do **3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11)** em CDCl₃.



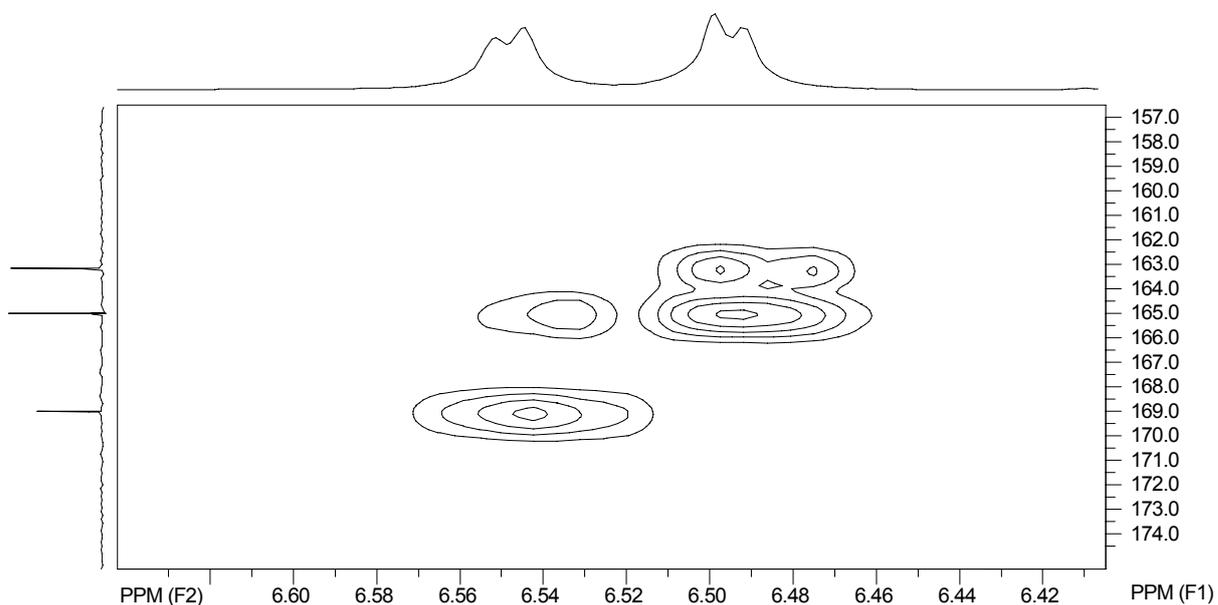
Espectro 15 – Espectro de gHMBC do **3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11)** em CDCl₃.



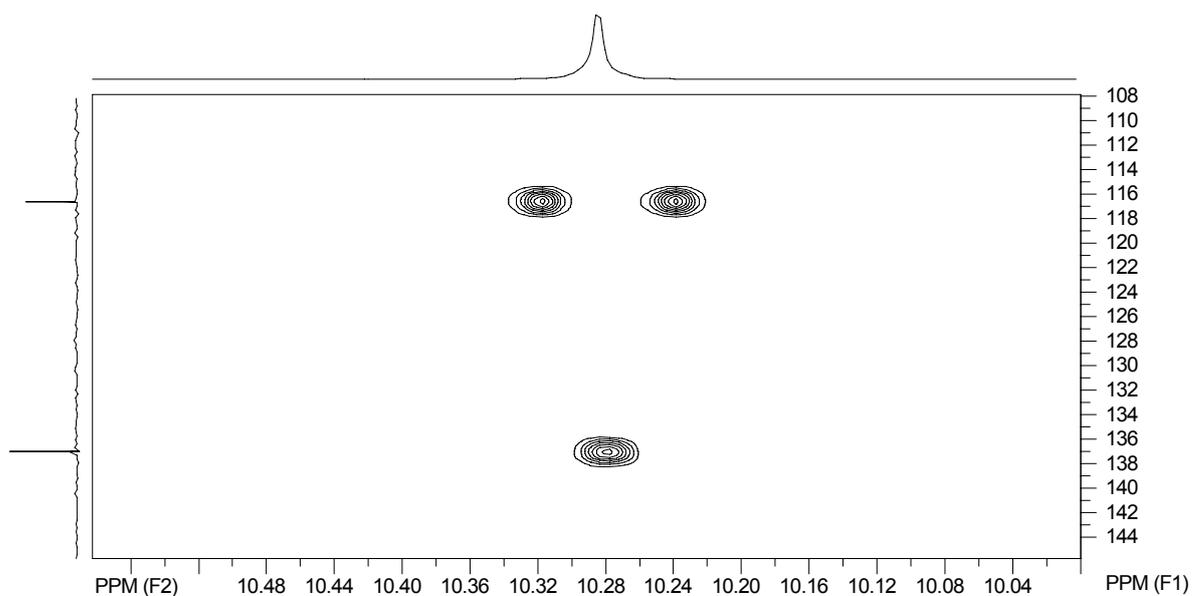
Espectro 16 – Ampliação do espectro de gHMBC do **3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11)** em CDCl_3 .



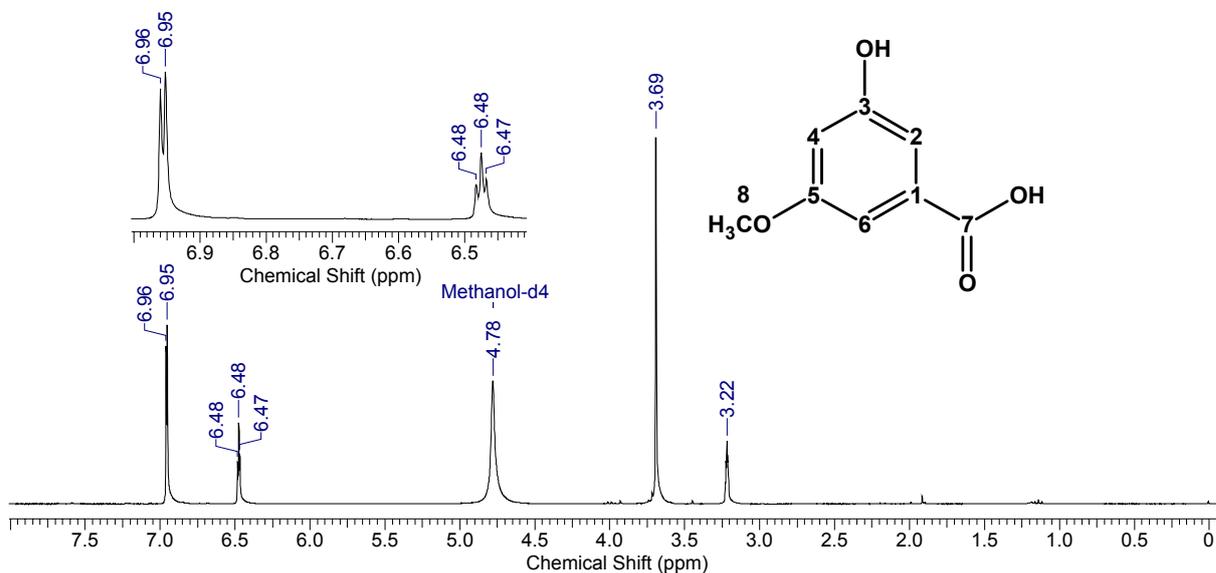
Espectro 17 – Ampliação do espectro de gHMBC do **3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11)** em CDCl_3 .



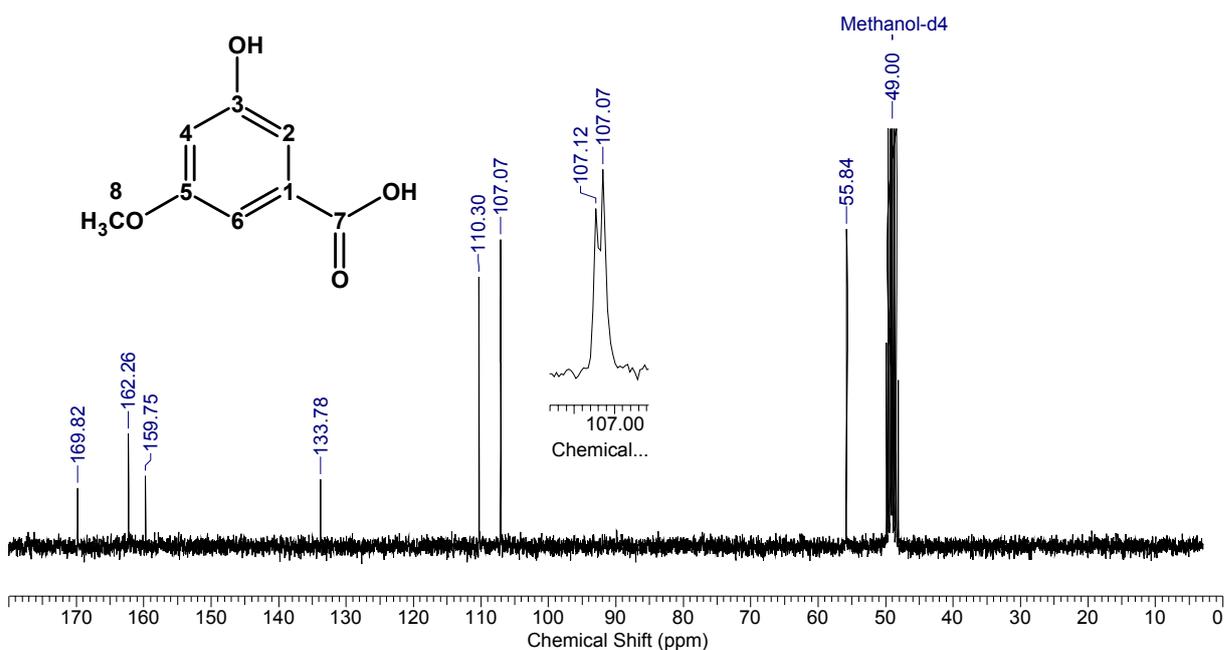
Espectro 18 – Ampliação do espectro de gHMBC do **3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11)** em CDCl₃.



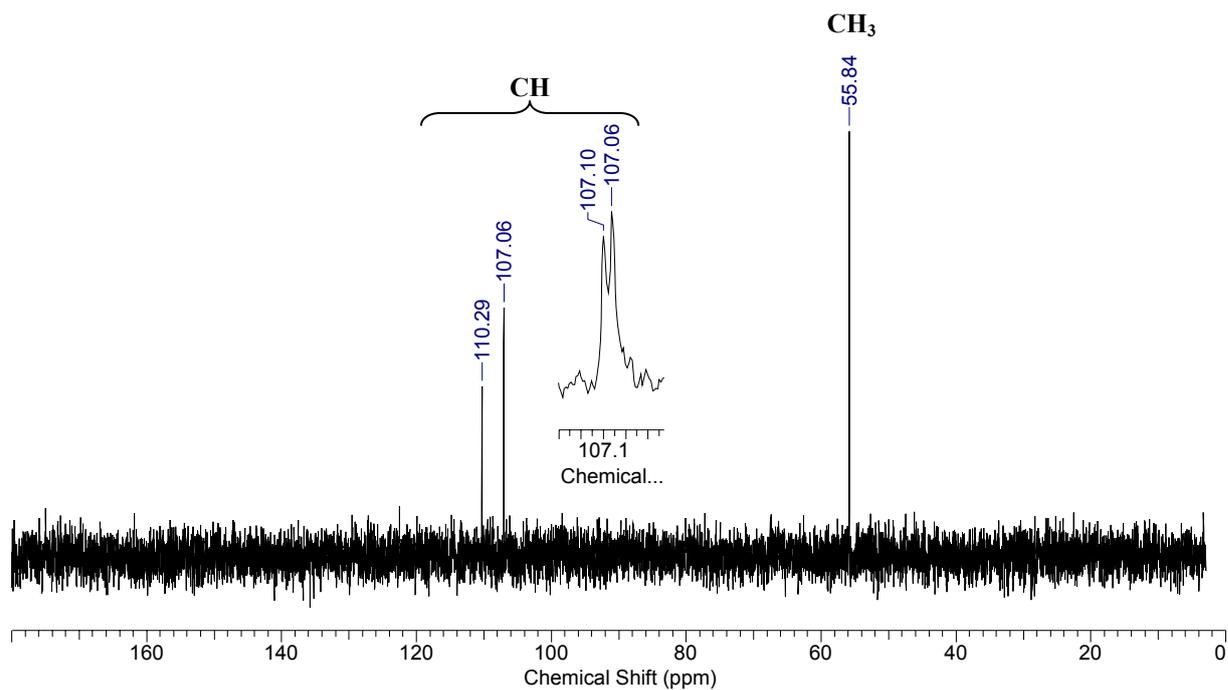
Espectro 19 – Ampliação do espectro de gHMBC do **3,5-dimetoxi-2-formaldeído benzoato de etila (11)** em CDCl₃.

Ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzóico (14)

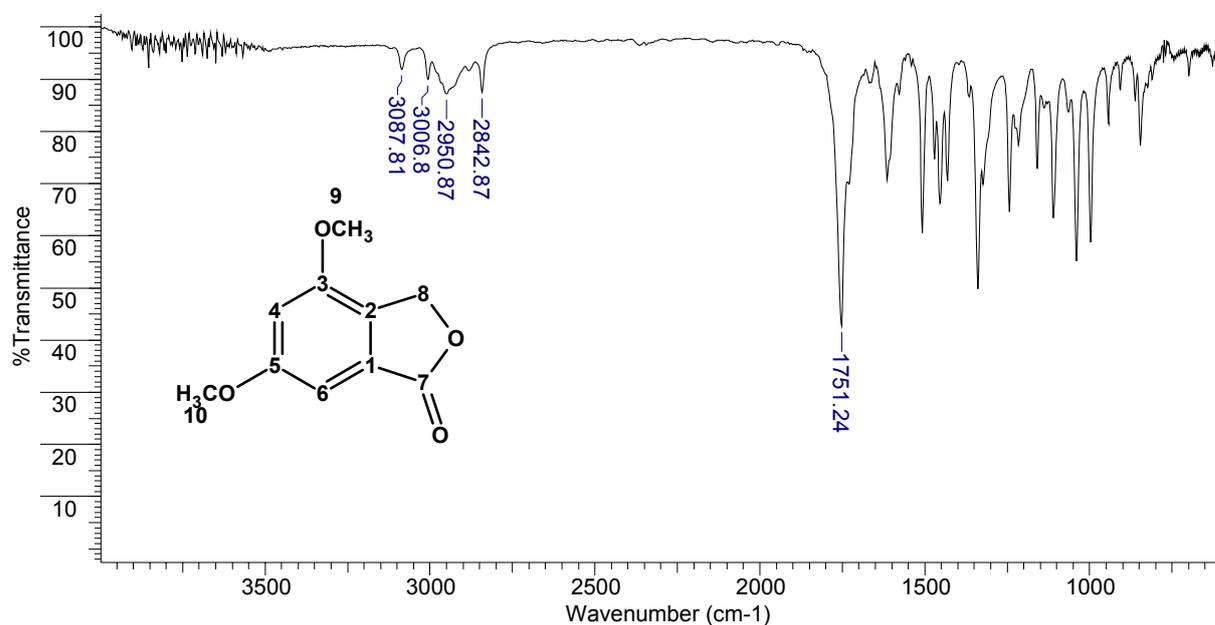
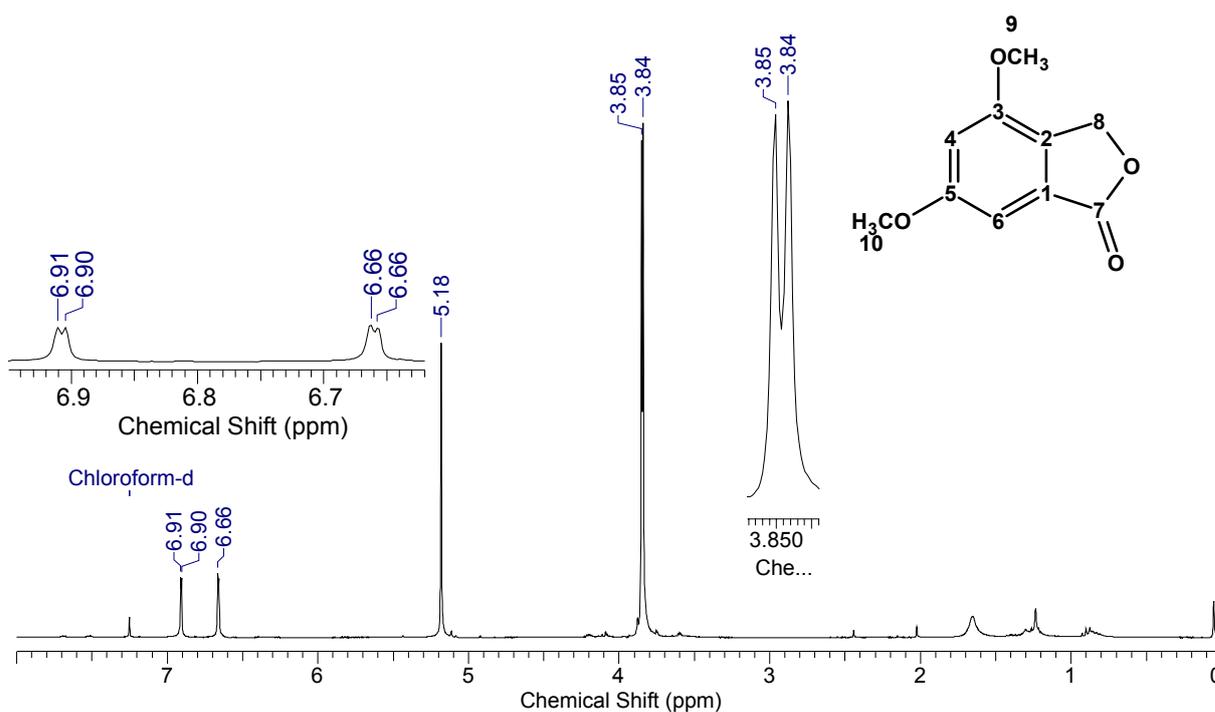
Espectro 20 – Espectro de RMN de ^1H do ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzóico (14) em CD_3OD .

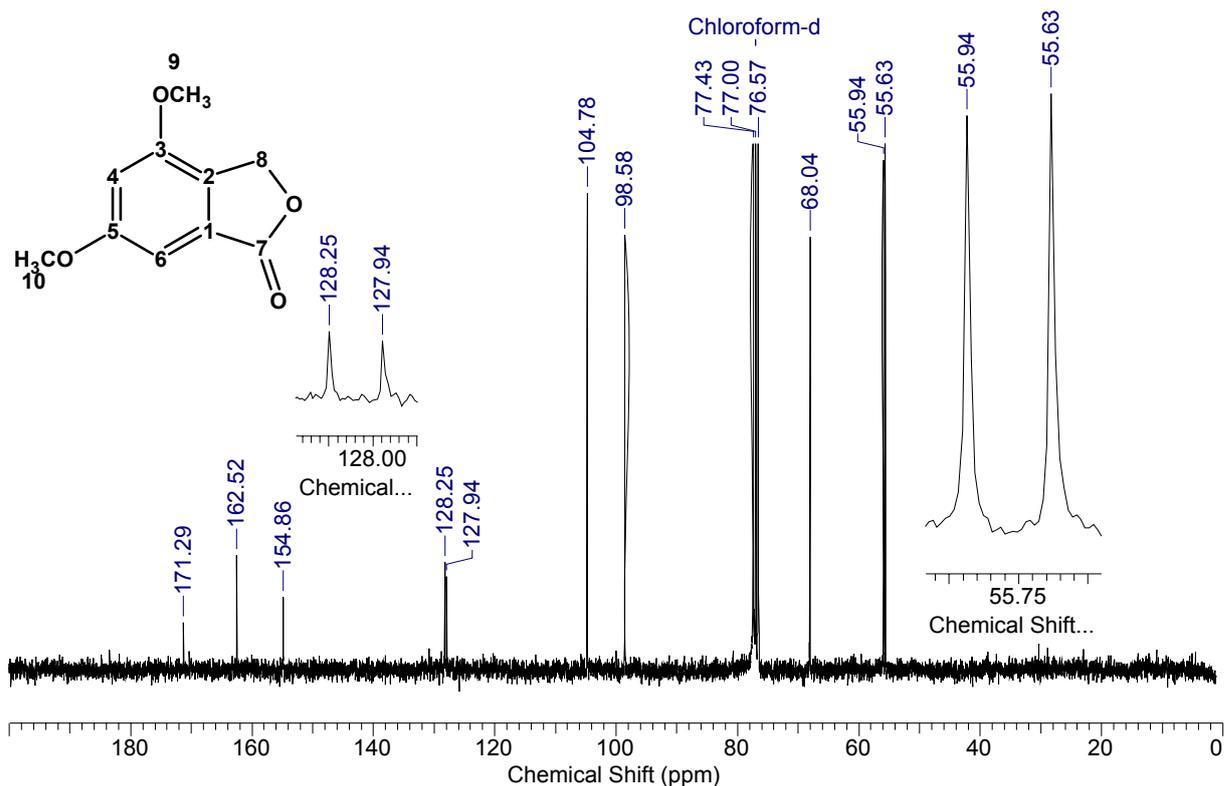


Espectro 21 – Espectro de RMN de ^{13}C do ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzóico (14) em CD_3OD .

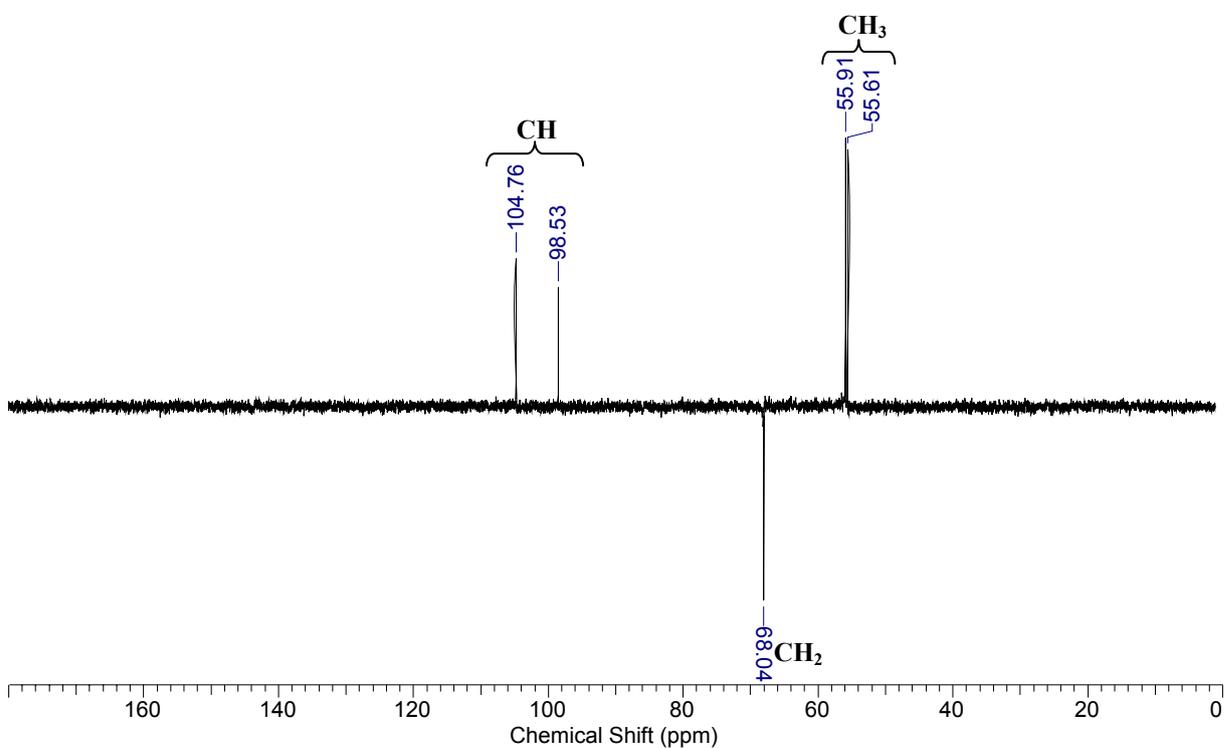


Espectro 22 – Espectro de DEPT 135° do ácido 3-hidroxi-5-metoxibenzóico (14) em CD₃OD.

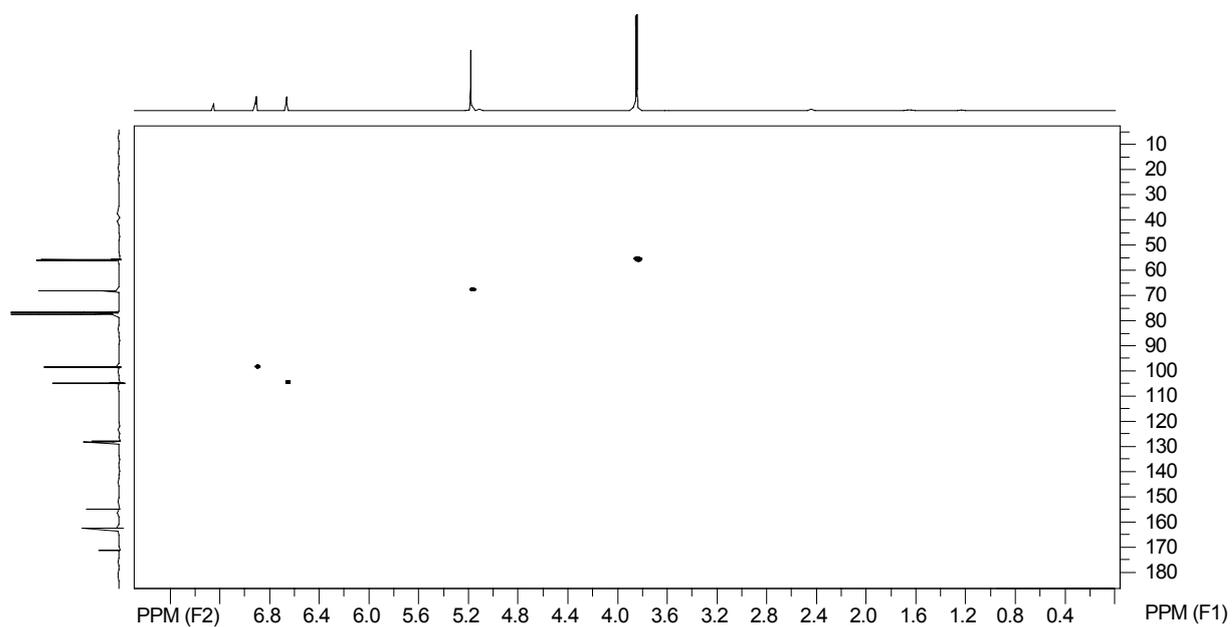
3,5-dimetoxifitalida (12)**Espectro 23 – Espectro de IV do 3,5-dimetoxifitalida (12) em KBr.****Espectro 24 – Espectro de RMN de ¹H do 3,5-dimetoxifitalida (12) em CDCl₃.**



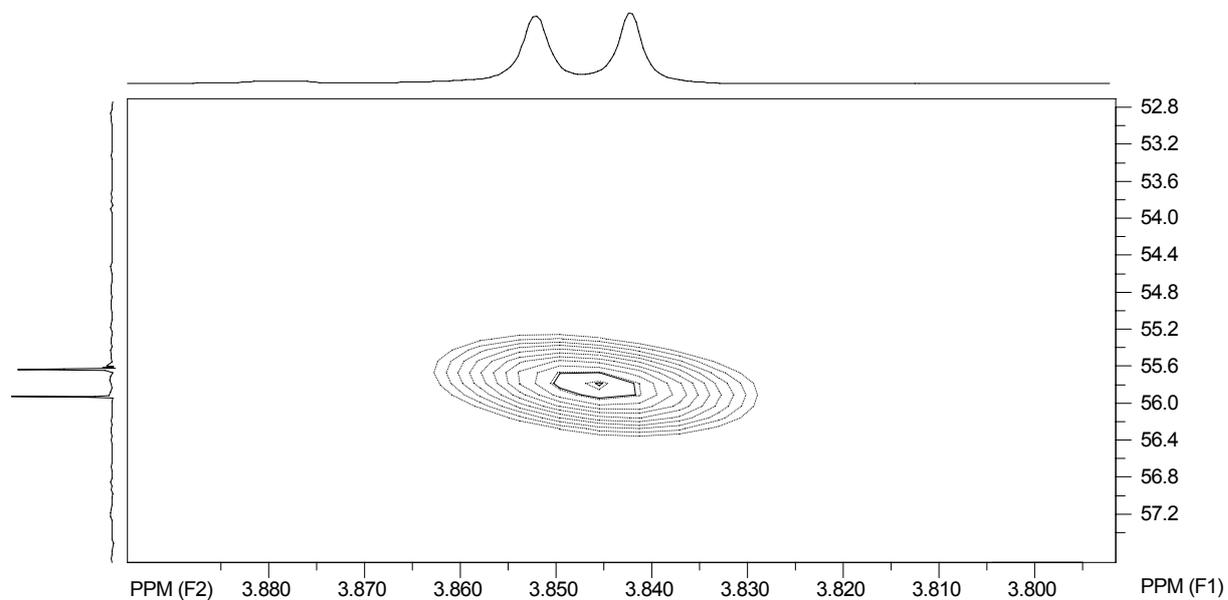
Espectro 25 – Espectro de RMN de ¹³C do **3,5-dimetoxifitalida (12)** em CDCl₃.



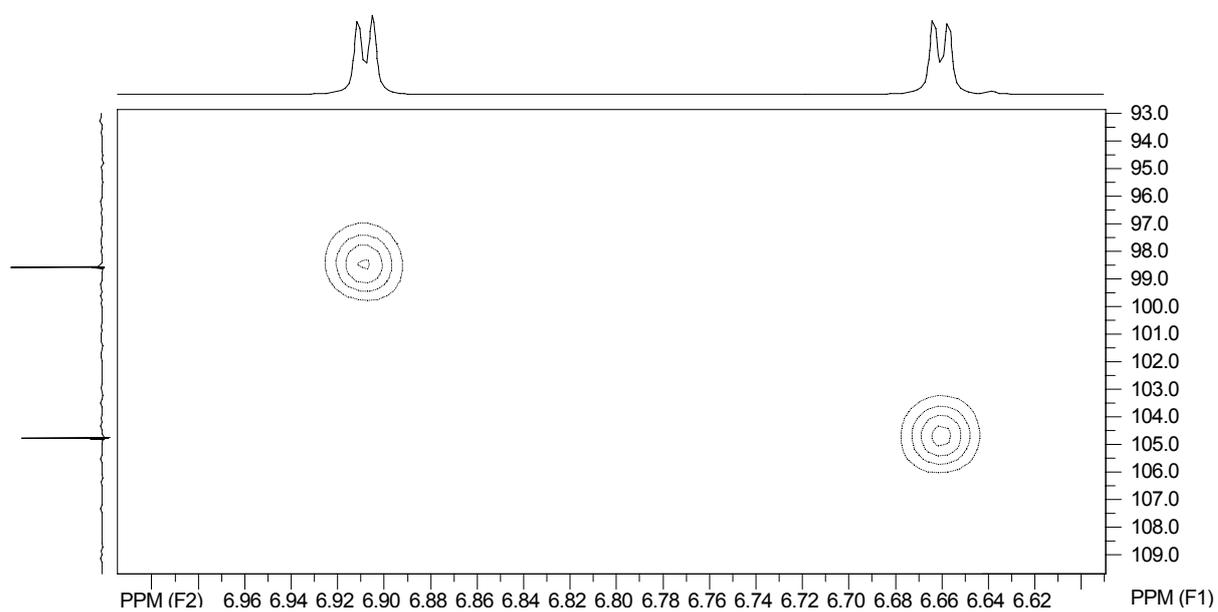
Espectro 26 – Espectro de RMN de ¹³C – DEPT 135° do **3,5-dimetoxifitalida (12)** em CDCl₃.



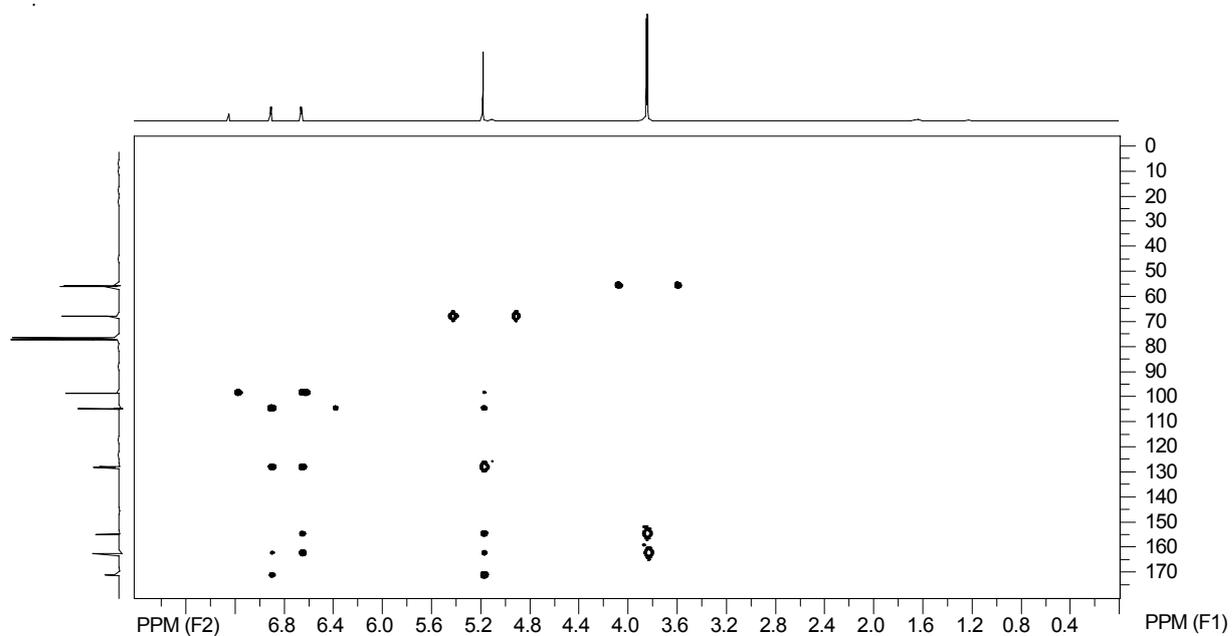
Espectro 27 – Espectro de gHSQC do **3,5-dimetoxifitalida (12)** em CDCl_3 .



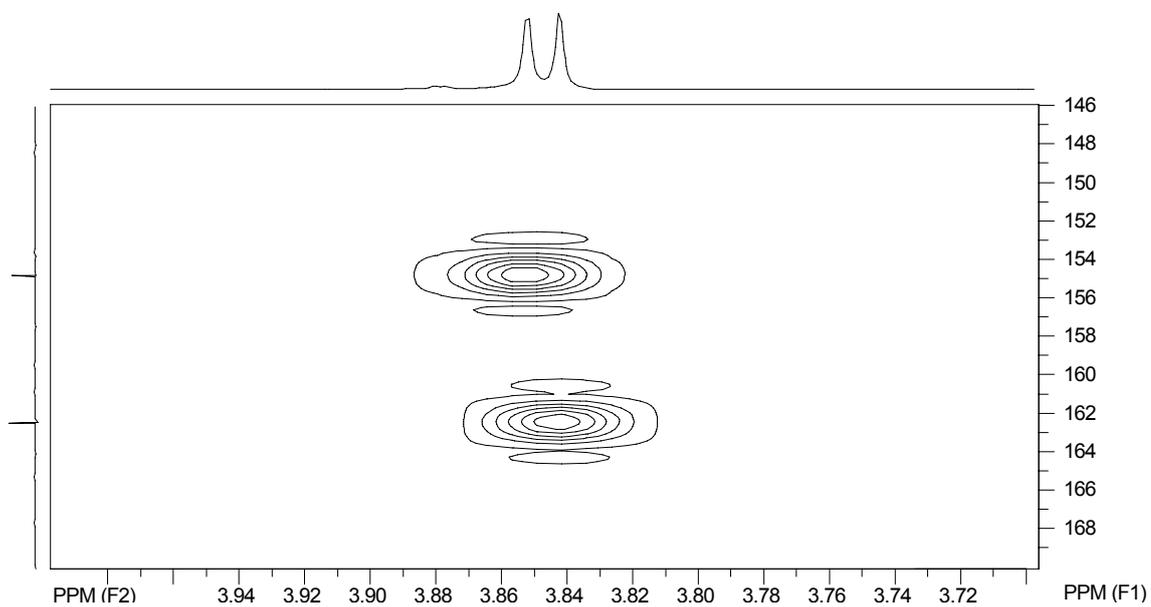
Espectro 28 – Ampliação do espectro de gHSQC do **3,5-dimetoxifitalida (12)** em CDCl_3 .



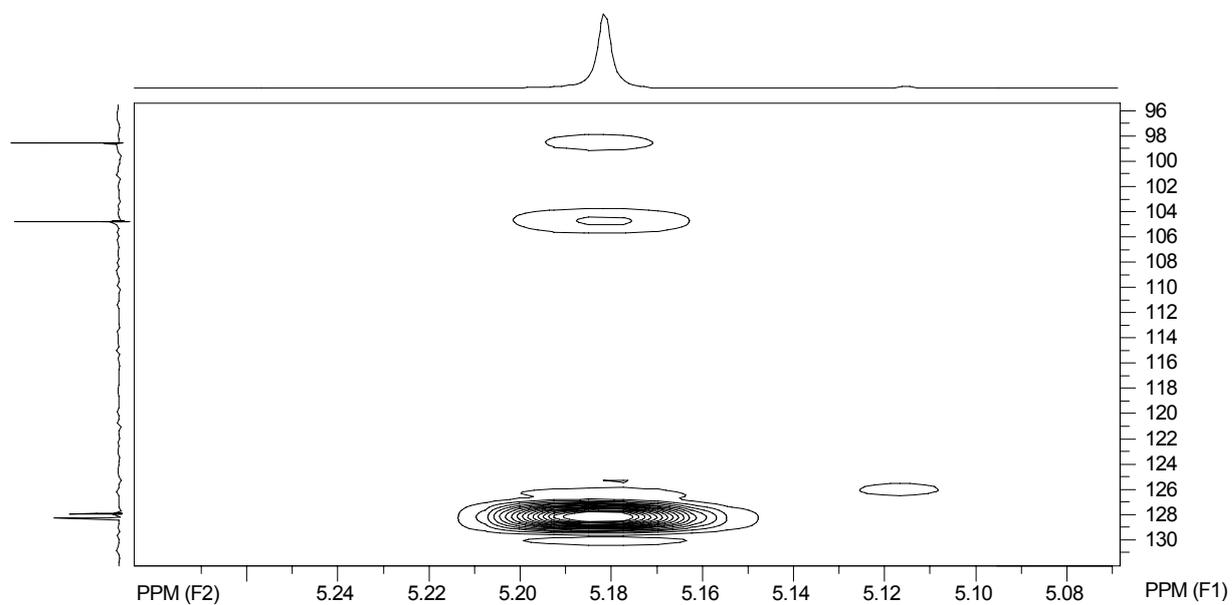
Espectro 29 – Ampliação do espectro de gHSQC do **3,5-dimetoxifthalida (12)** em CDCl₃.



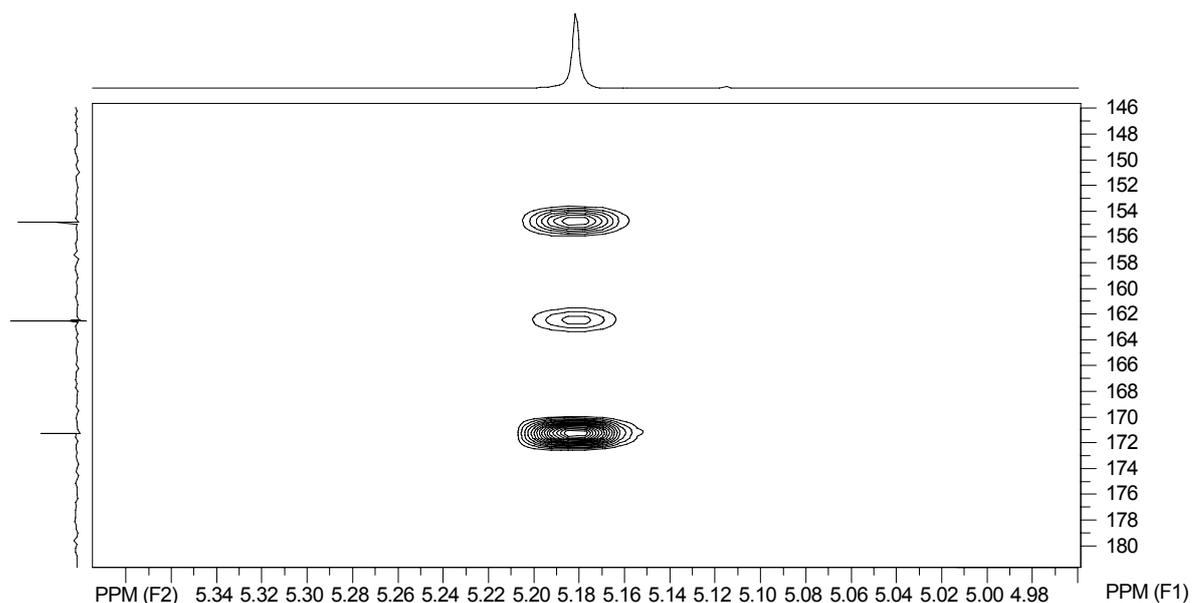
Espectro 30 – Espectro de gHMBC do **3,5-dimetoxifthalida (12)** em CDCl₃.



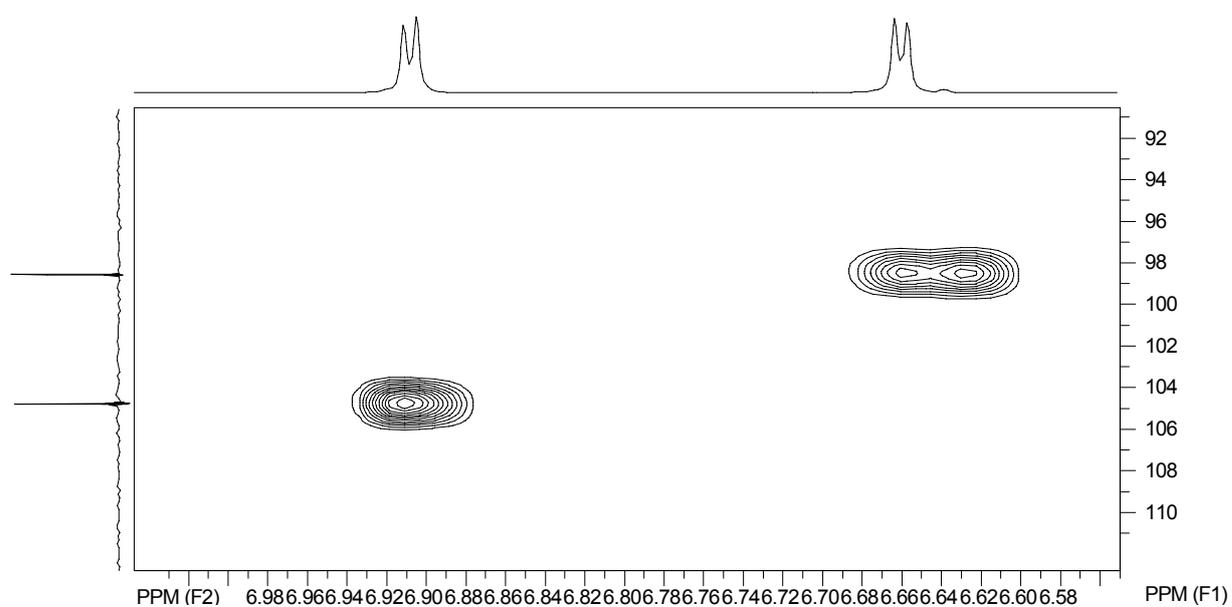
Espectro 31 – Ampliação do espectro de gHMBC do **3,5-dimetoxifthalida (12)** em CDCl₃.



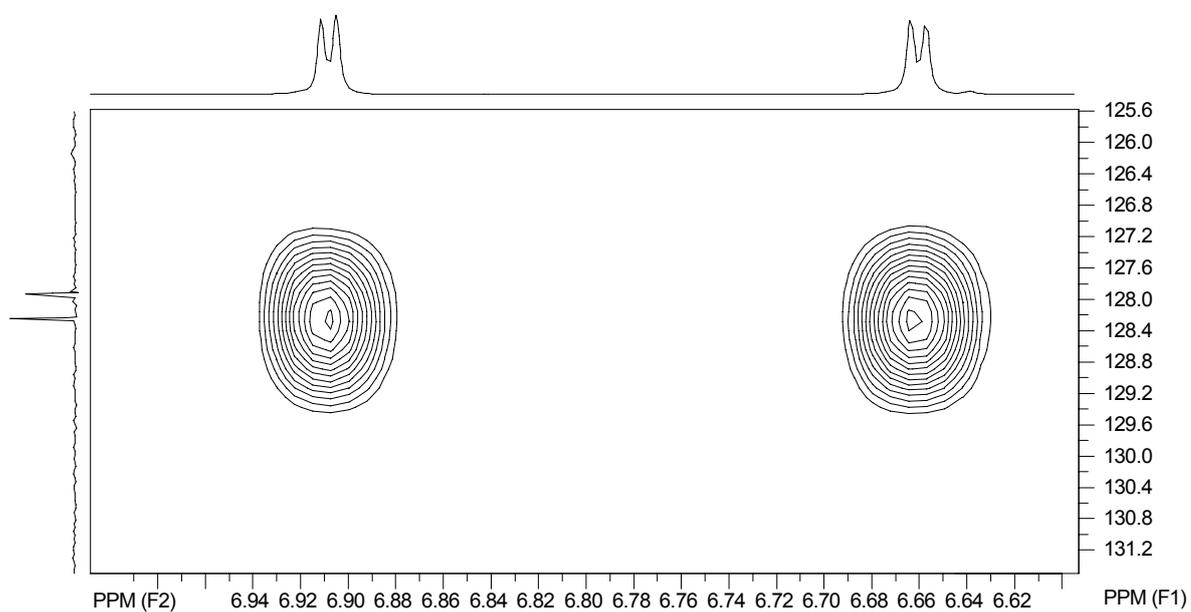
Espectro 32 – Ampliação do espectro de gHMBC do **3,5-dimetoxifthalida (12)** em CDCl₃.



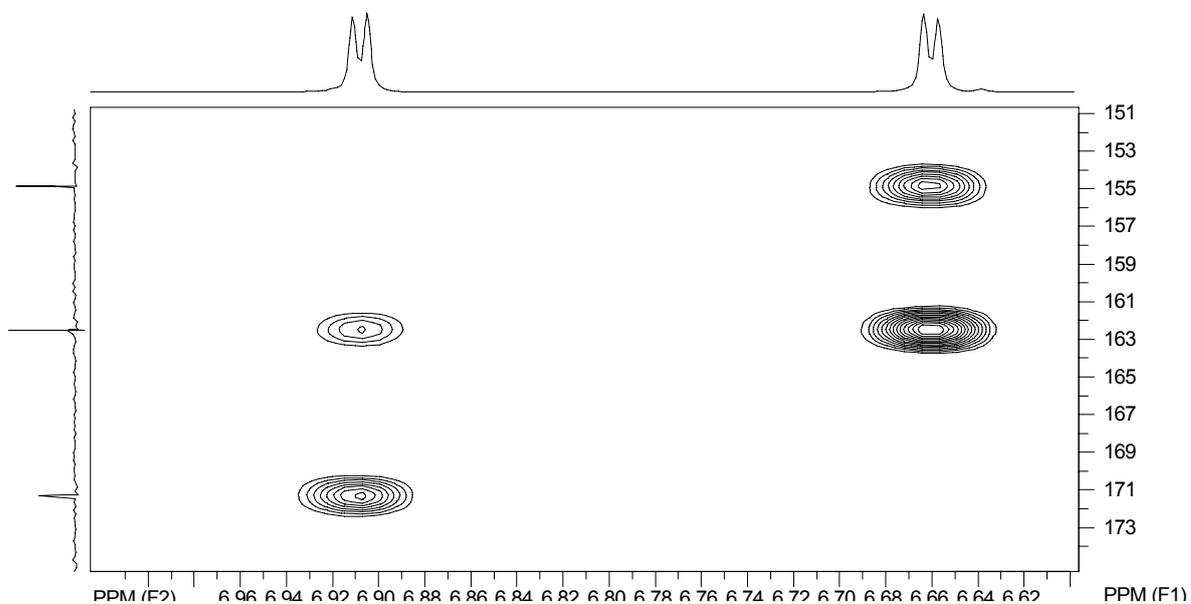
Espectro 33 – Ampliação do espectro de gHMBC do **3,5-dimetoxifthalida (12)** em CDCl_3 .



Espectro 34 – Ampliação do espectro de gHMBC do **3,5-dimetoxifthalida (12)** em CDCl_3 .

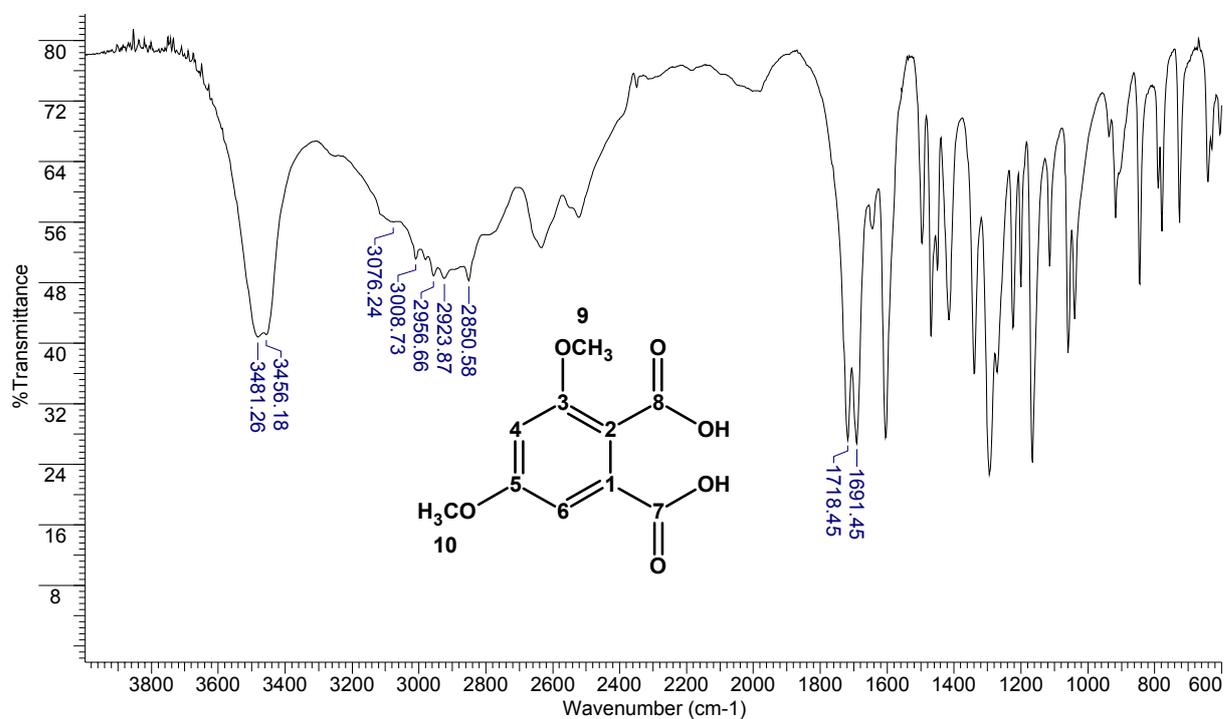


Espectro 35 – Ampliação do espectro de gHMBC do **3,5-dimetoxifthalida (12)** em CDCl₃.

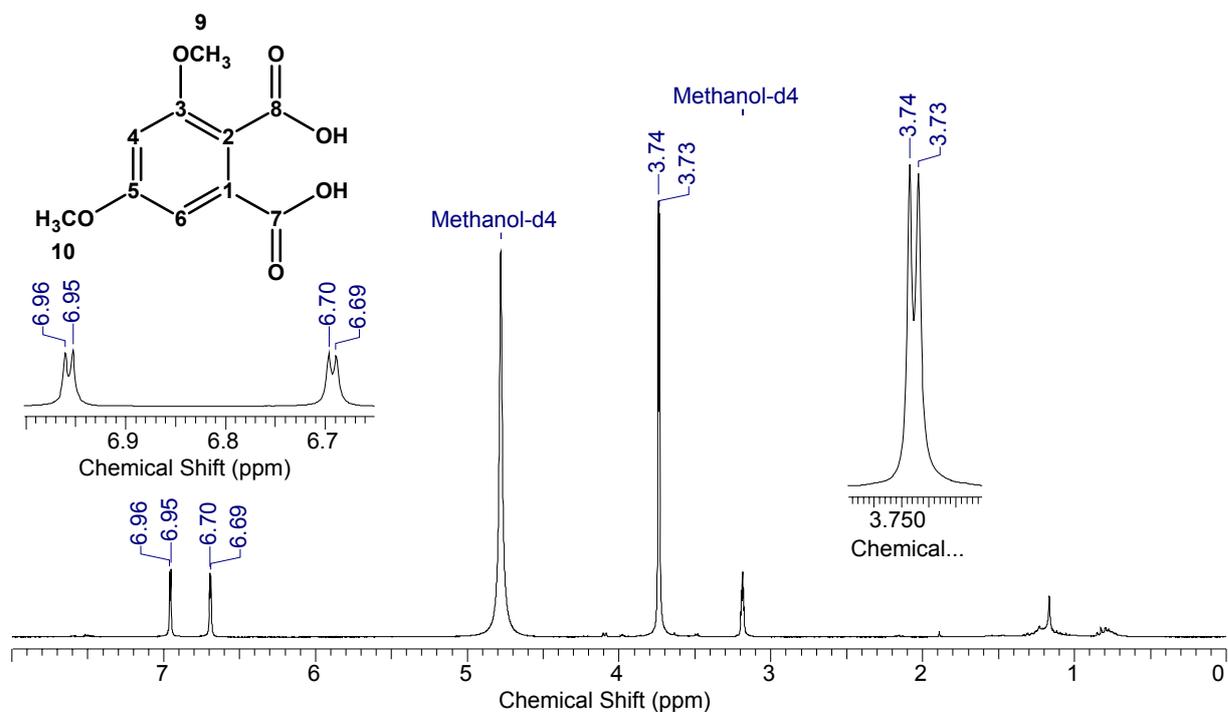


Espectro 36 – Ampliação do espectro de gHMBC do **3,5-dimetoxifthalida (12)** em CDCl₃.

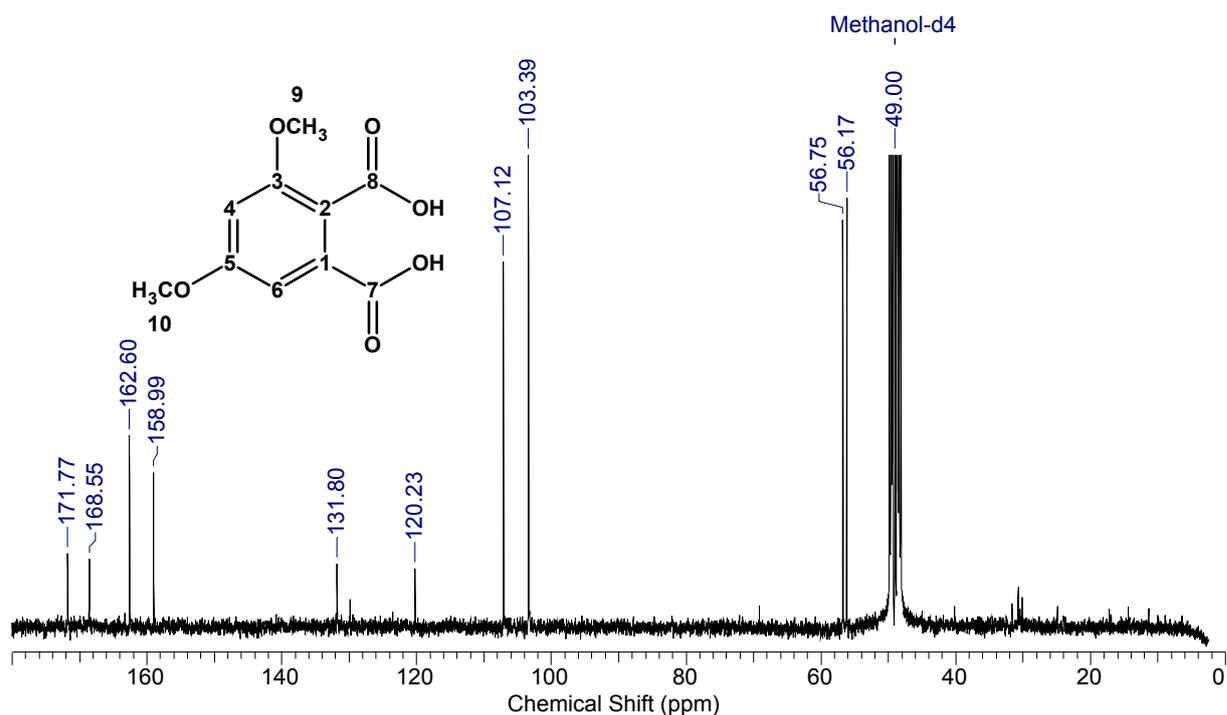
Ácido 3,5-dimetoxiftálico (5)



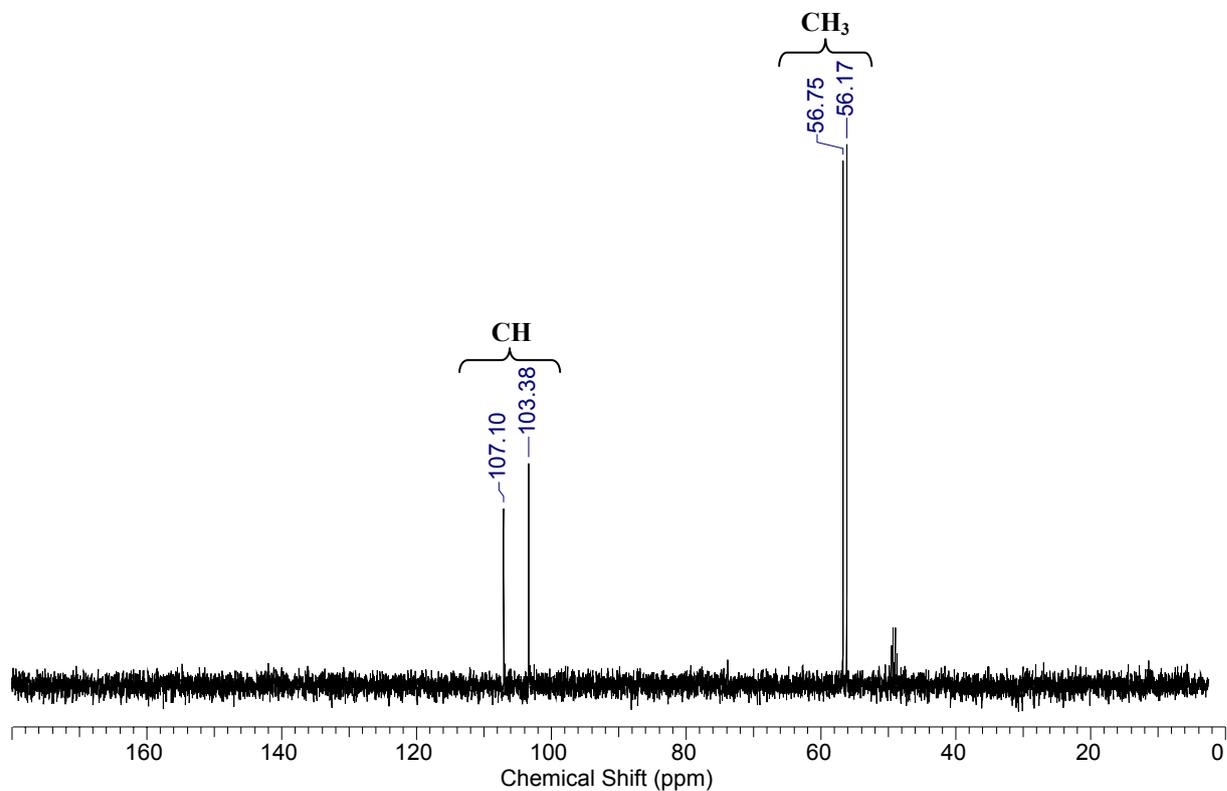
Espectro 37 – Espectro de IV do ácido 3,5-dimetoxiftálico (5) em KBr.



Espectro 38 – Espectro de RMN de ¹H do ácido 3,5-dimetoxiftálico (5) em CD₃OD.

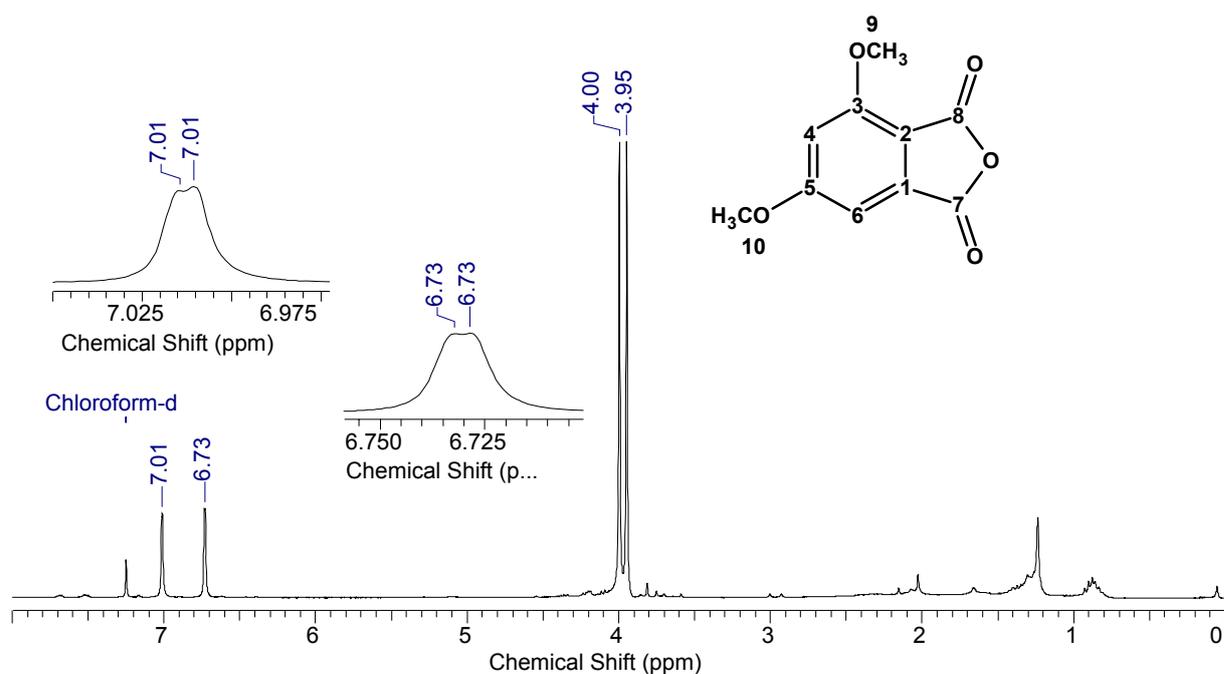
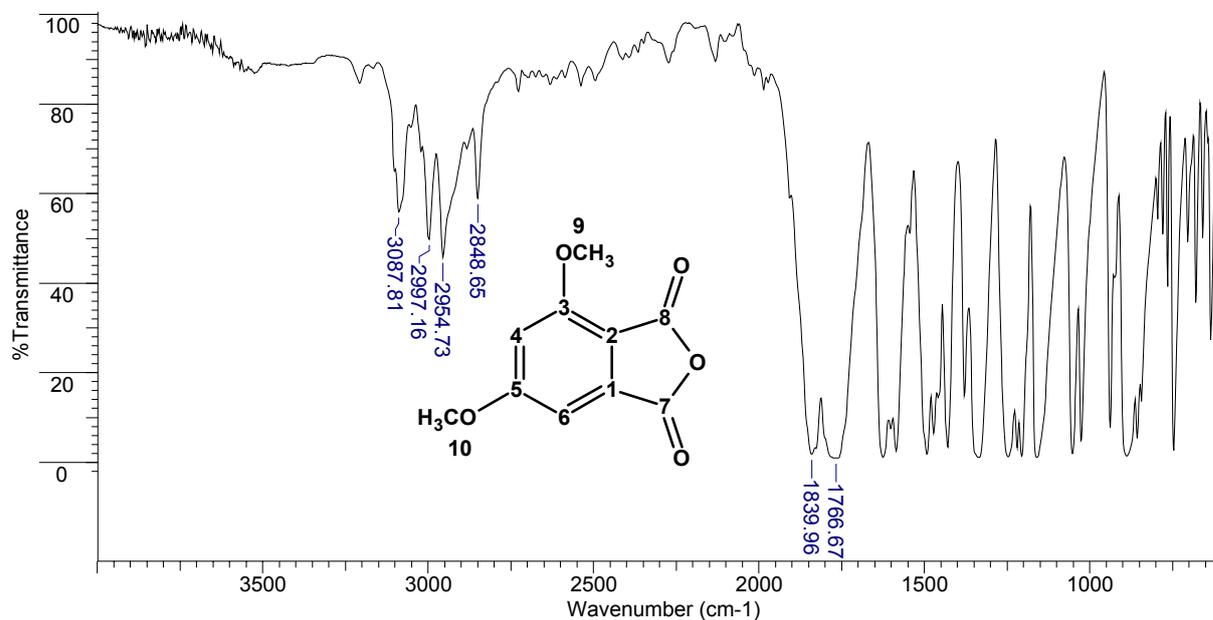


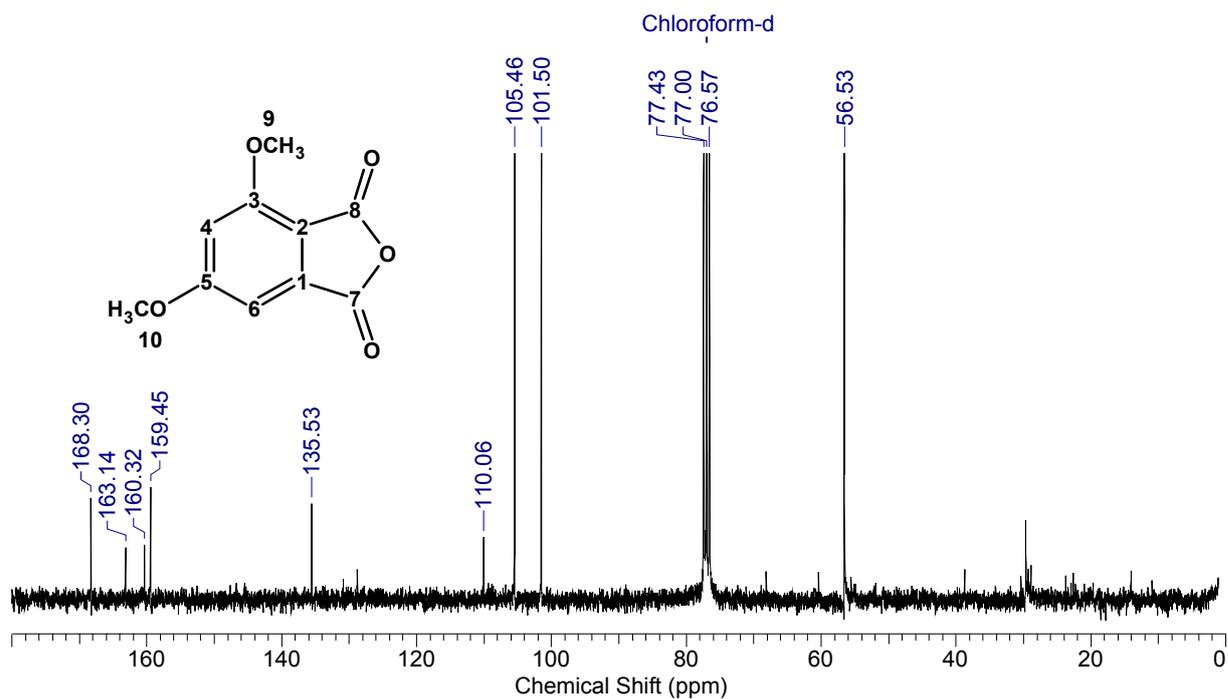
Espectro 39 – Espectro de RMN de ^{13}C do ácido 3,5-dimetoxiftálico (5) em CD_3OD .



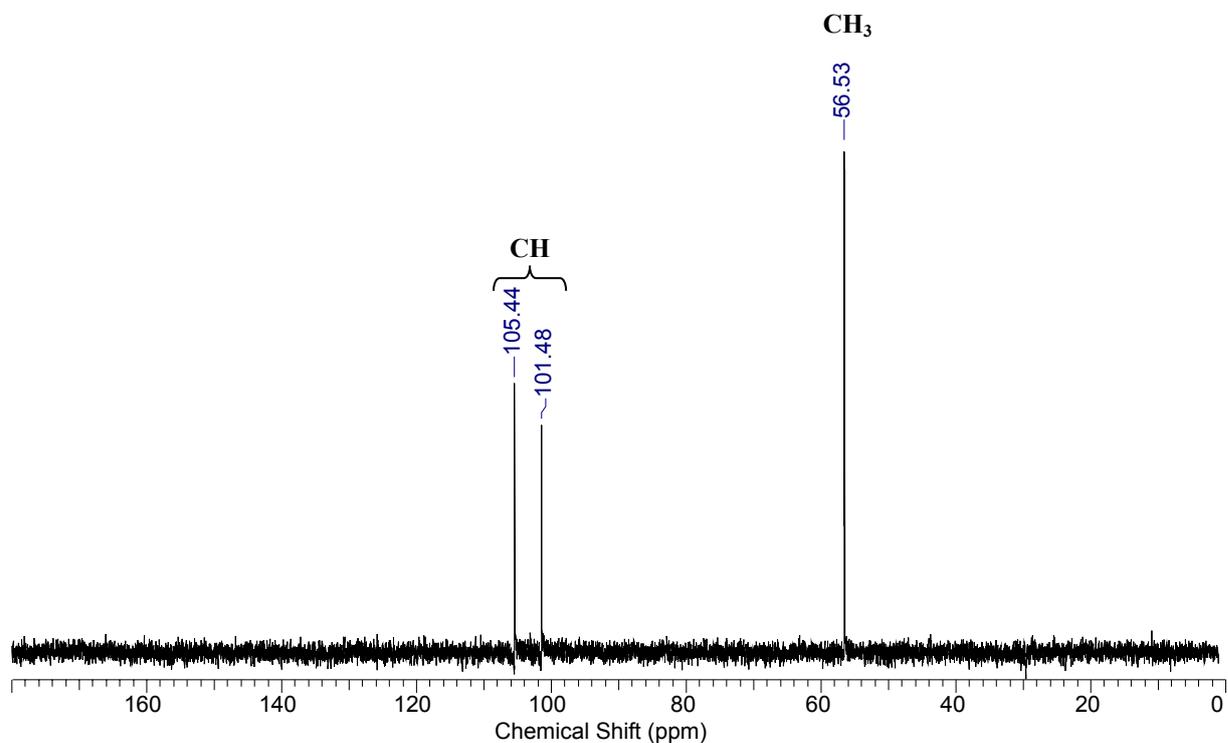
Espectro 40 – Espectro de DEPT 135° do ácido 3,5-dimetoxiftálico (5) em CD_3OD .

3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6)



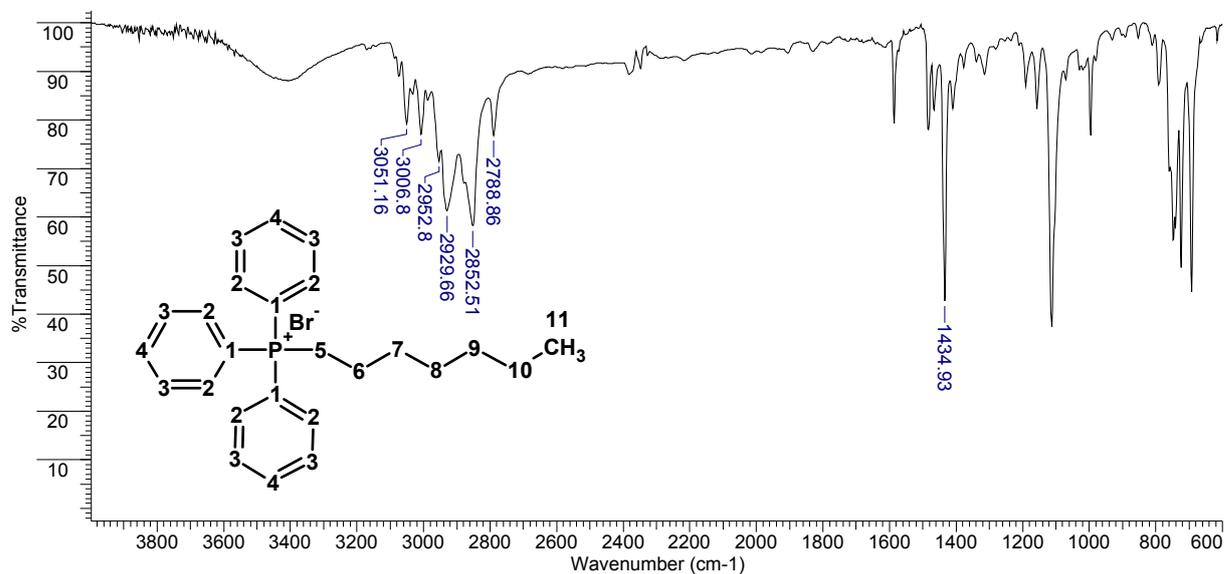


Espectro 43 – Espectro de RMN de ^{13}C do **3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6)** em CDCl_3 .

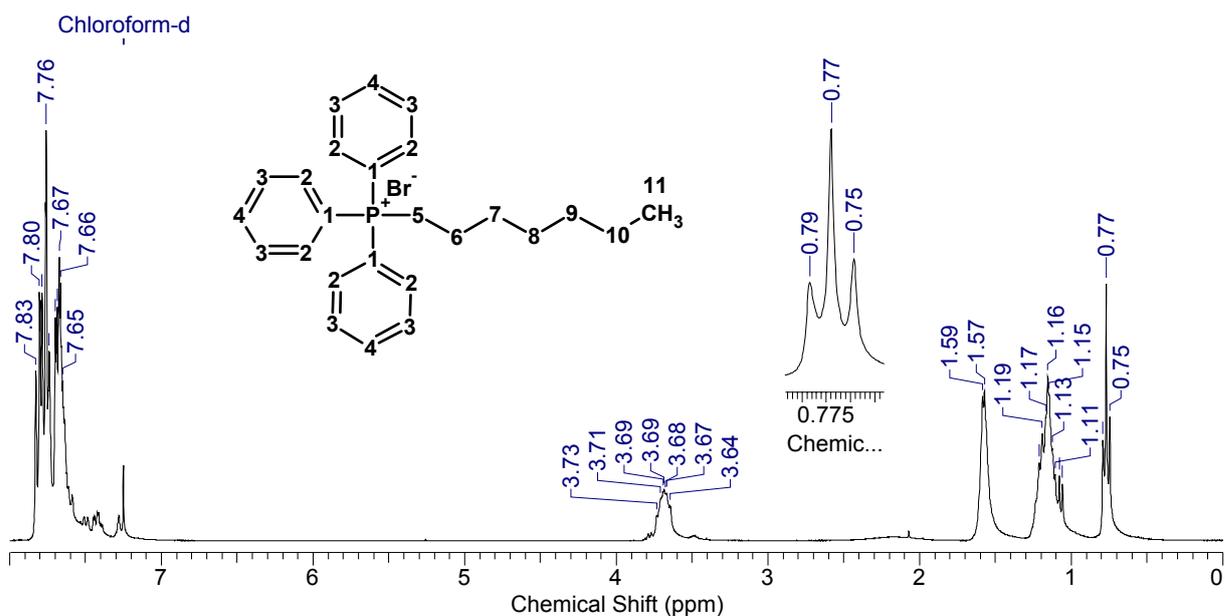


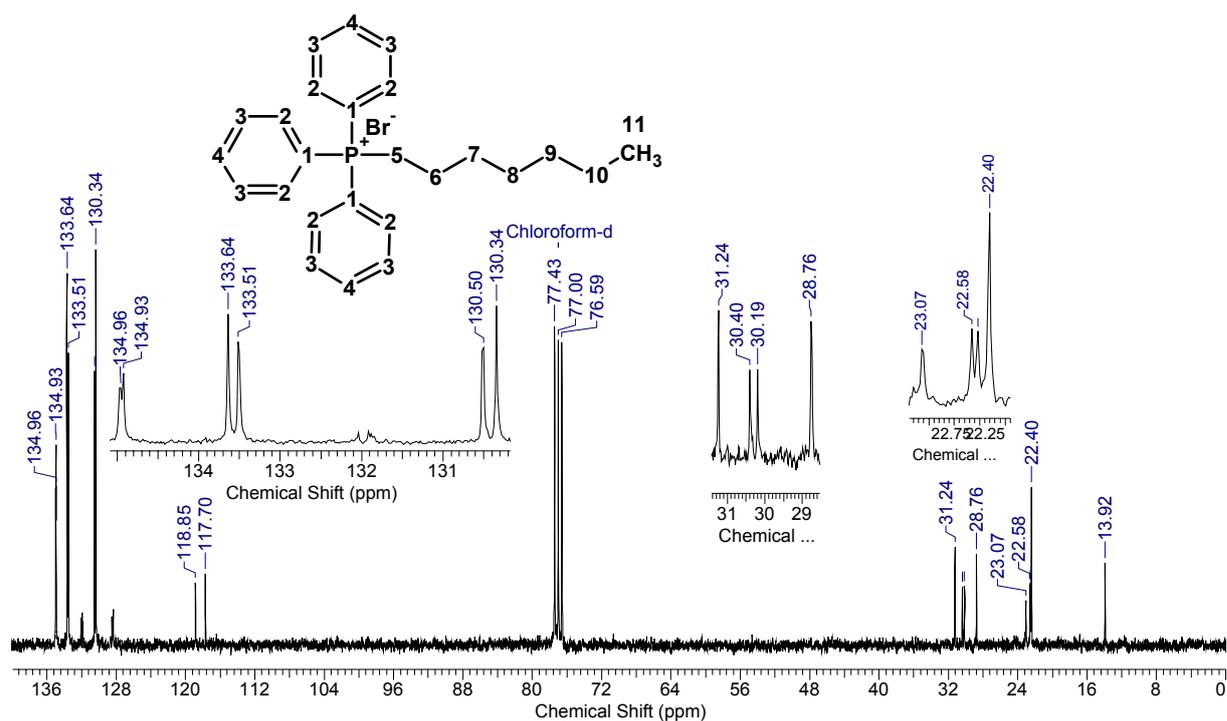
Espectro 44 – Espectro de DEPT 135° do **3,5-dimetoxi-anidrido ftálico (6)** em CDCl_3 .

Brometo de heptiltrifenilfosfônio (18)

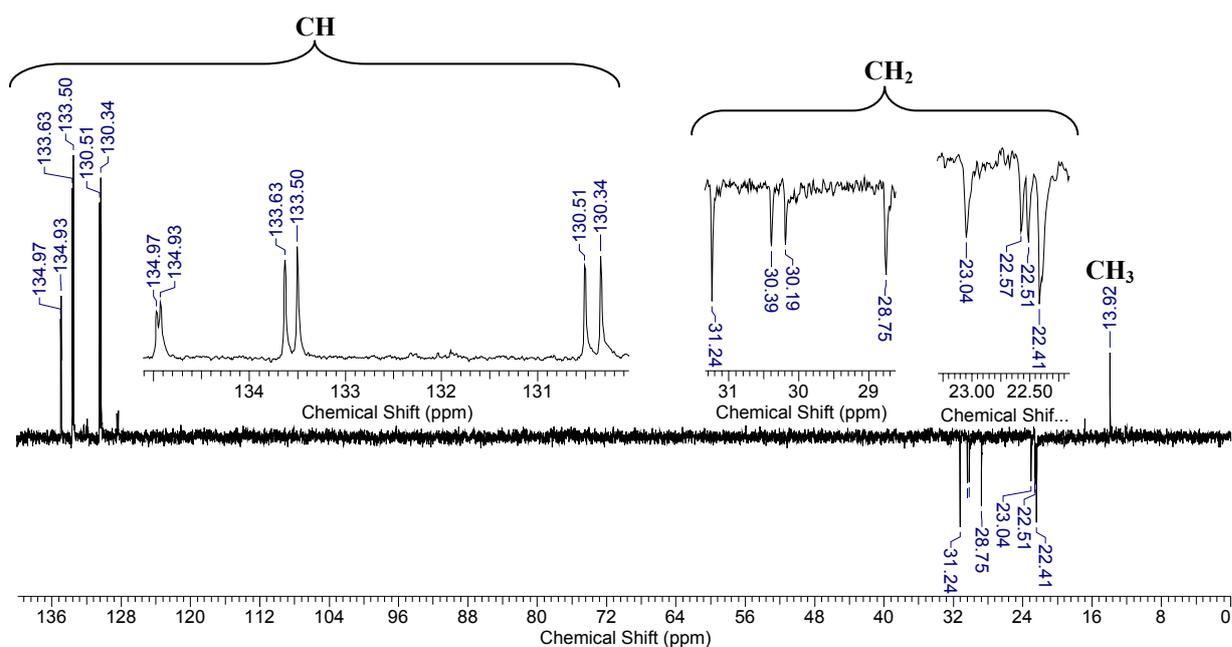


Espectro 45 – Espectro de IV do brometo de heptiltrifenilfosfônio (18) em KBr.

Espectro 46 – Espectro de RMN de ¹H do brometo de heptiltrifenilfosfônio (18) em CDCl₃.

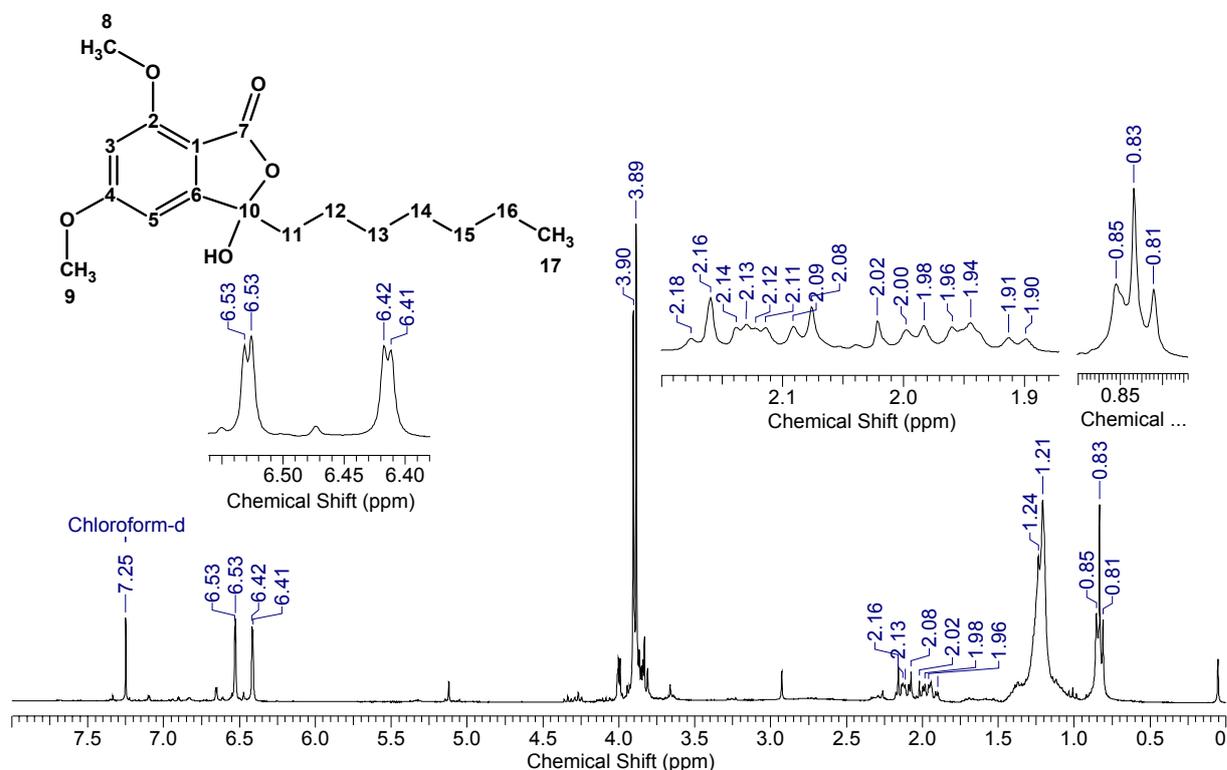


Espectro 47 – Espectro de RMN de ^{13}C do brometo de heptiltrifenilfosfônio (18) em CDCl_3 .

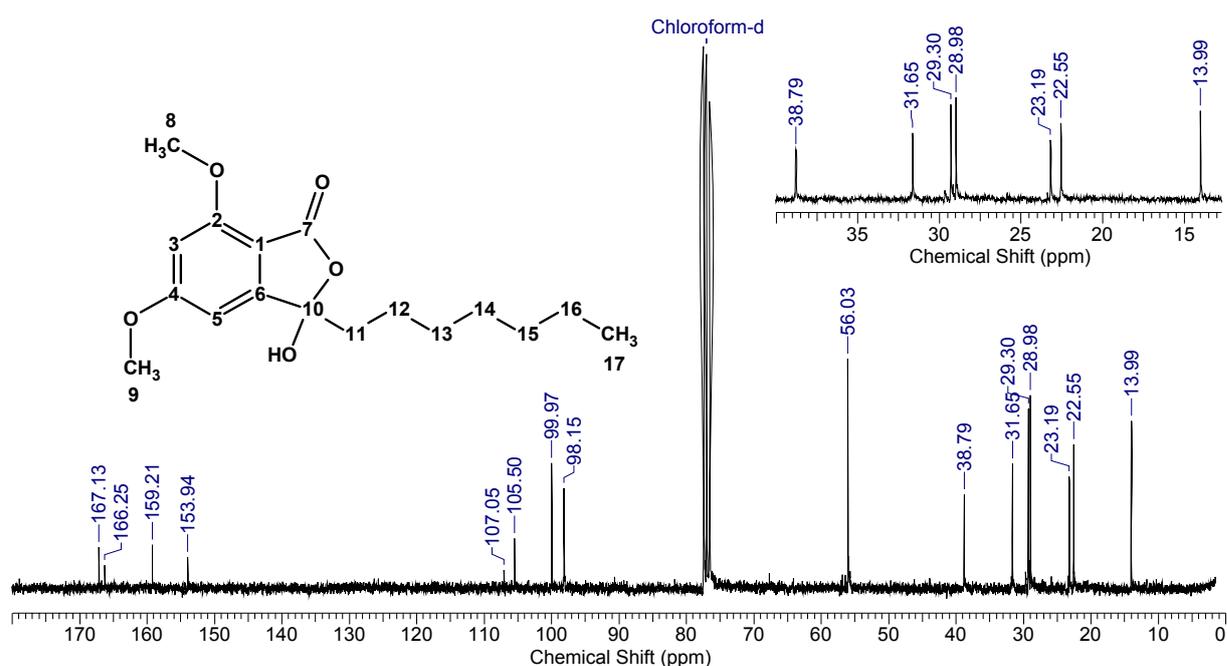


Espectro 48 – Espectro de DEPT 135° do brometo de heptiltrifenilfosfônio (18) em CDCl_3 .

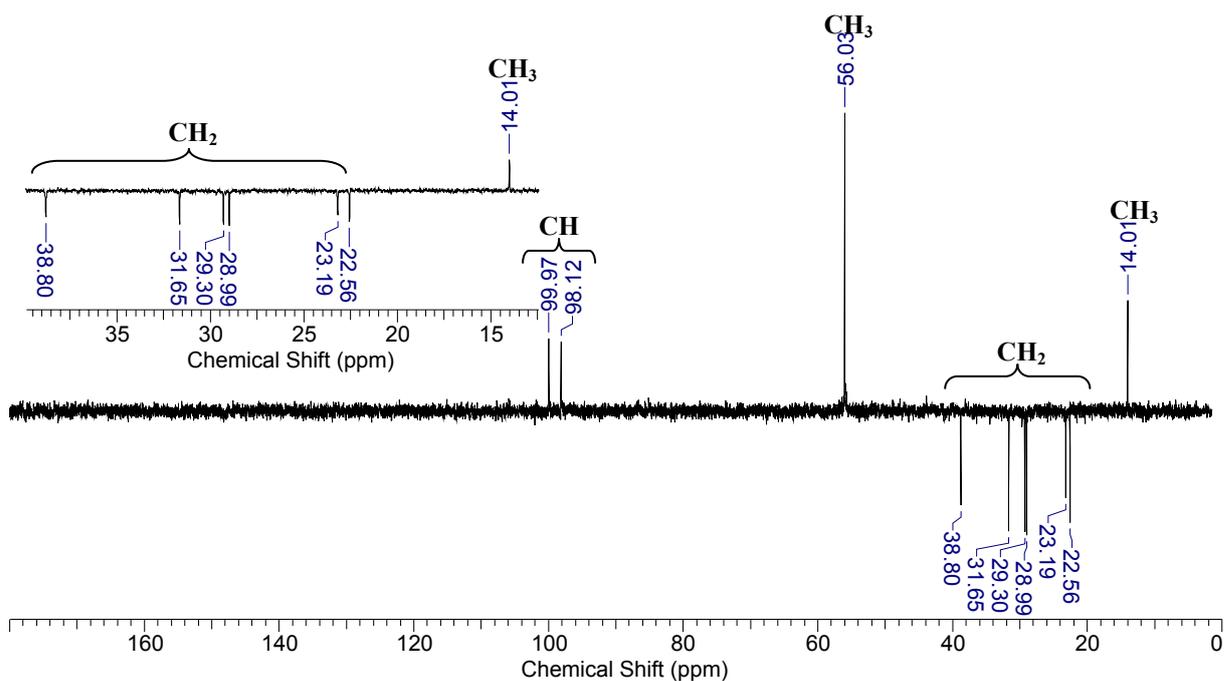
1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b)



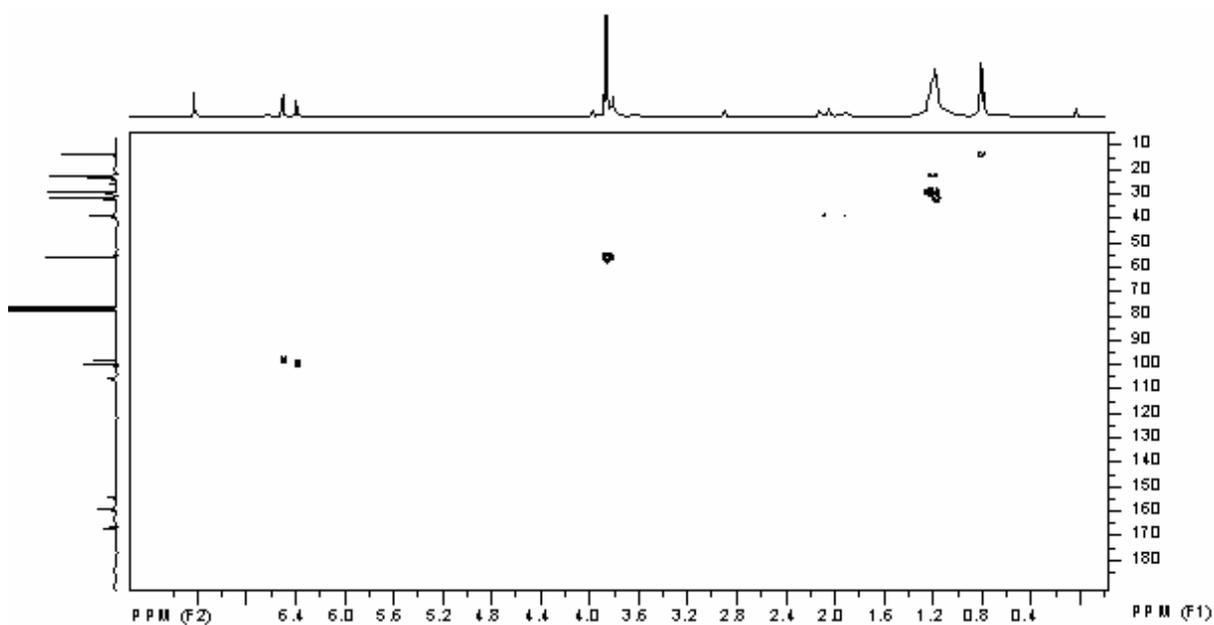
Espectro 49 – Espectro de RMN de ¹H do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b) em CDCl₃.



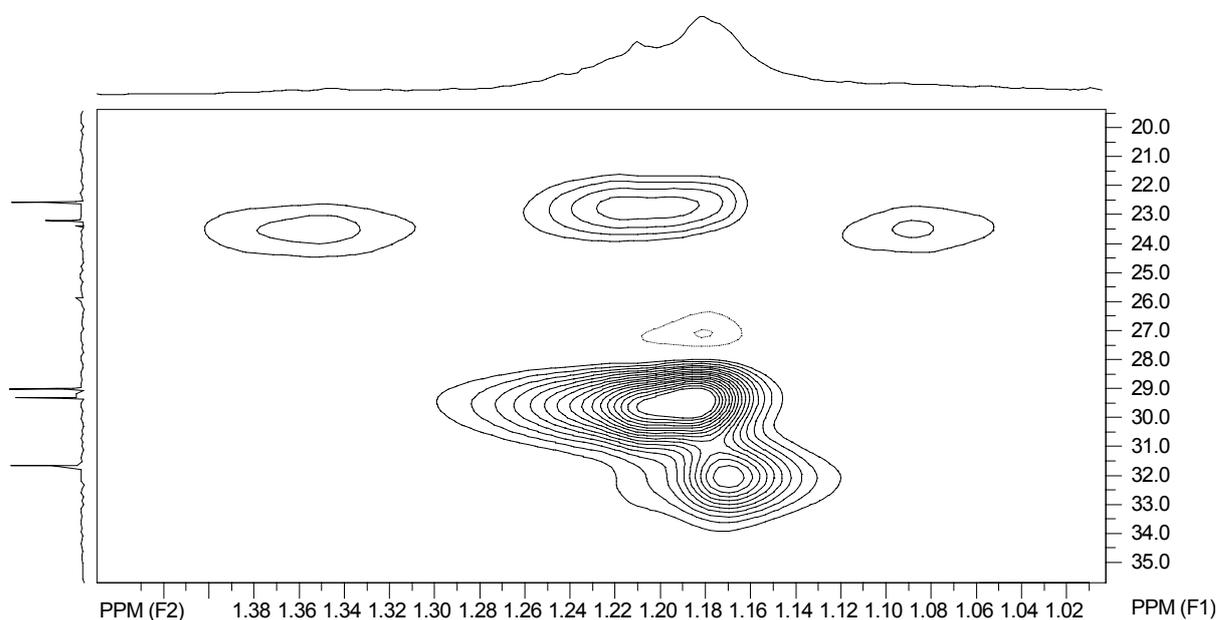
Espectro 50 – Espectro de RMN de ¹³C do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b) em CDCl₃.



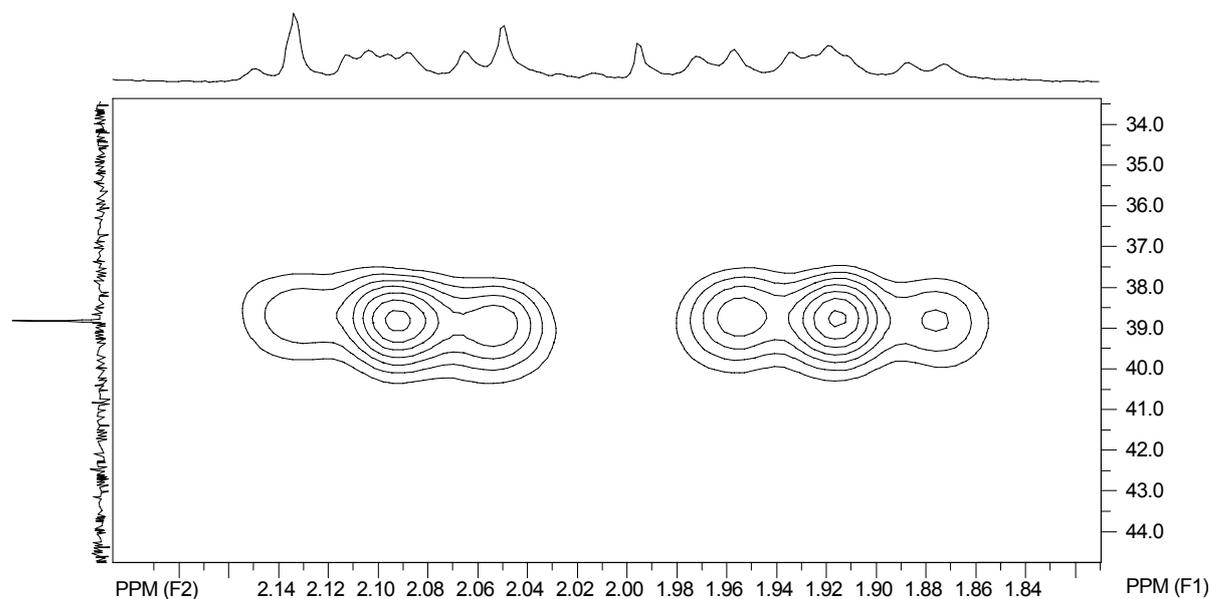
Espectro 51 – Espectro de DEPT 135° do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (7.b) em CDCl_3 .



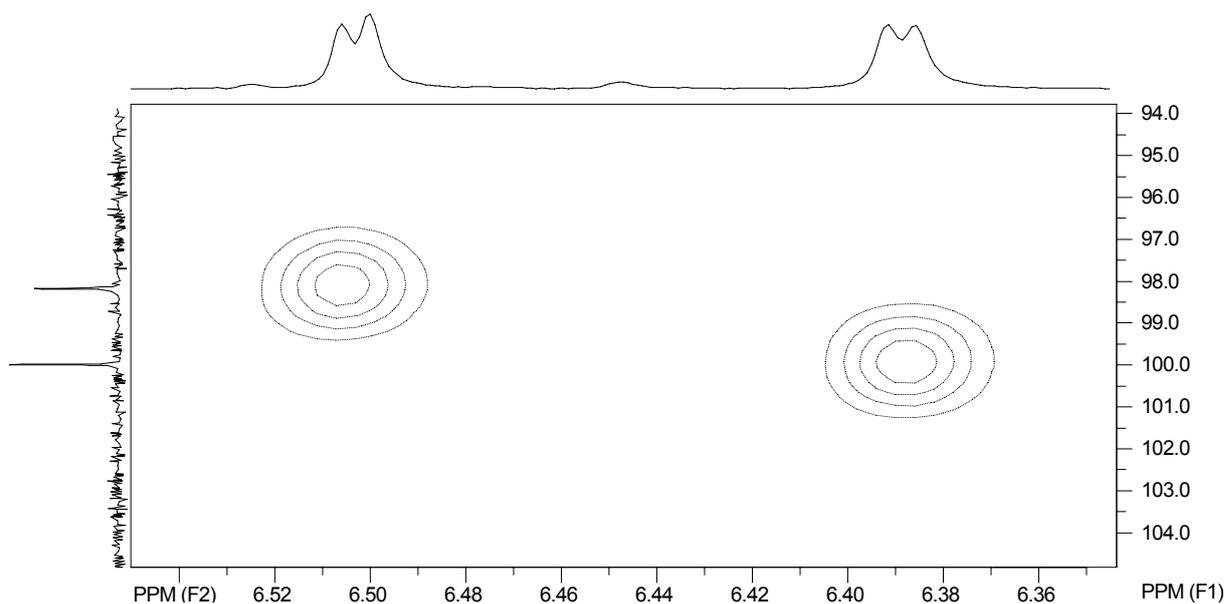
Espectro 52 – Espectro de gHSQC do 1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (7.b) em CDCl_3 .



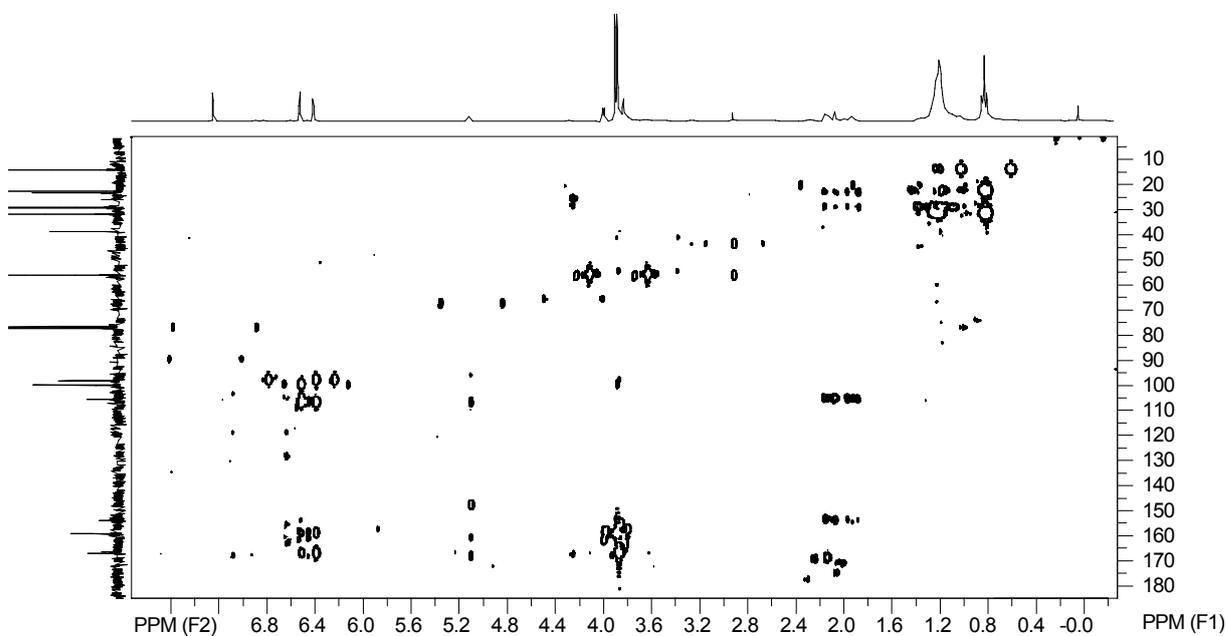
Espectro 53 – Ampliação do espectro de gHSQC do **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b)** em CDCl₃.



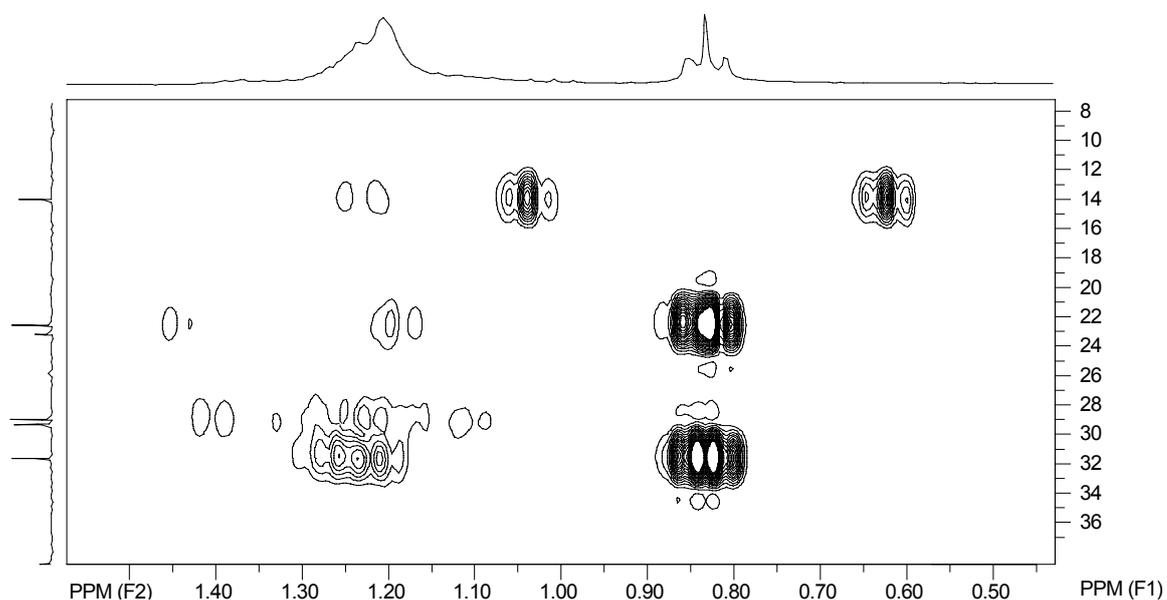
Espectro 54 – Ampliação do espectro de gHSQC do **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b)** em CDCl₃.



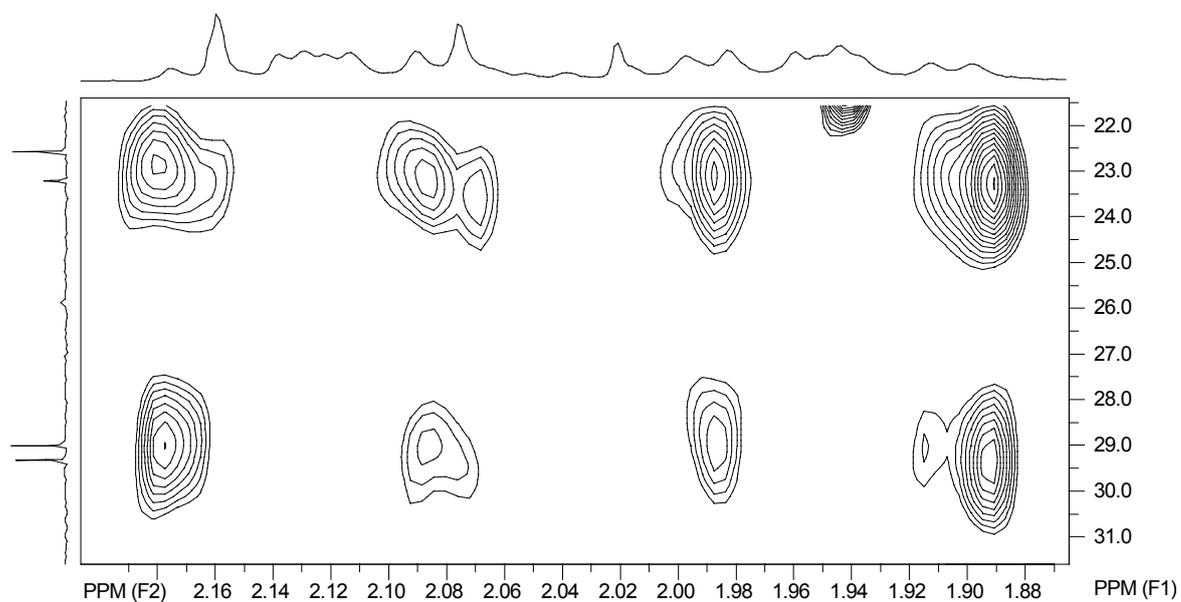
Espectro 55 – Ampliação do espectro de gHSQC do **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b)** em CDCl_3 .



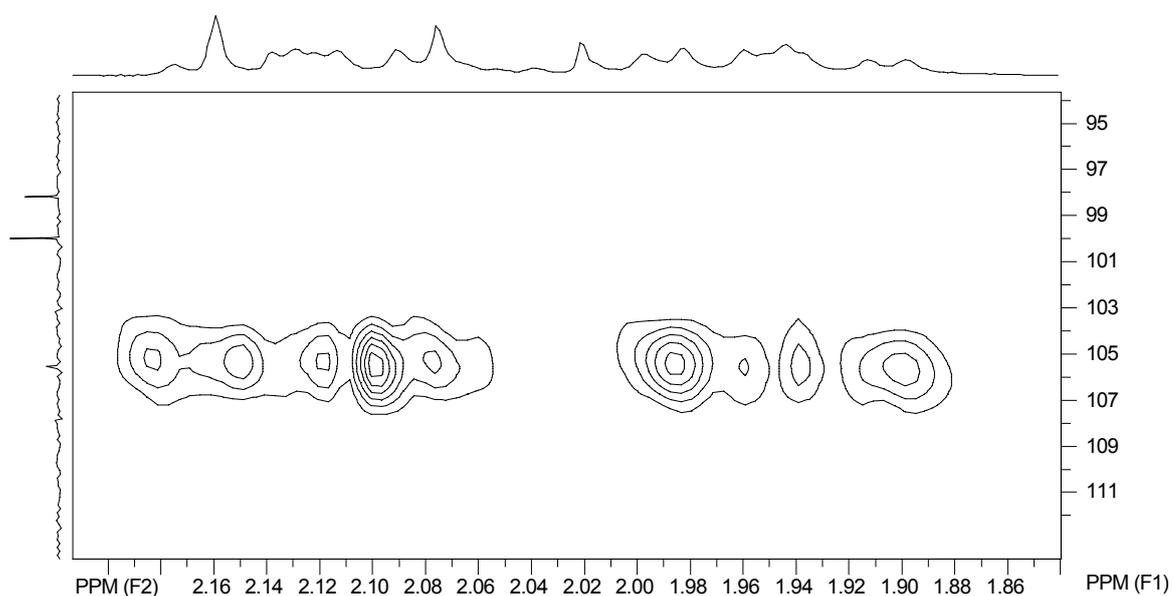
Espectro 56 – Espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b)** em CDCl_3 .



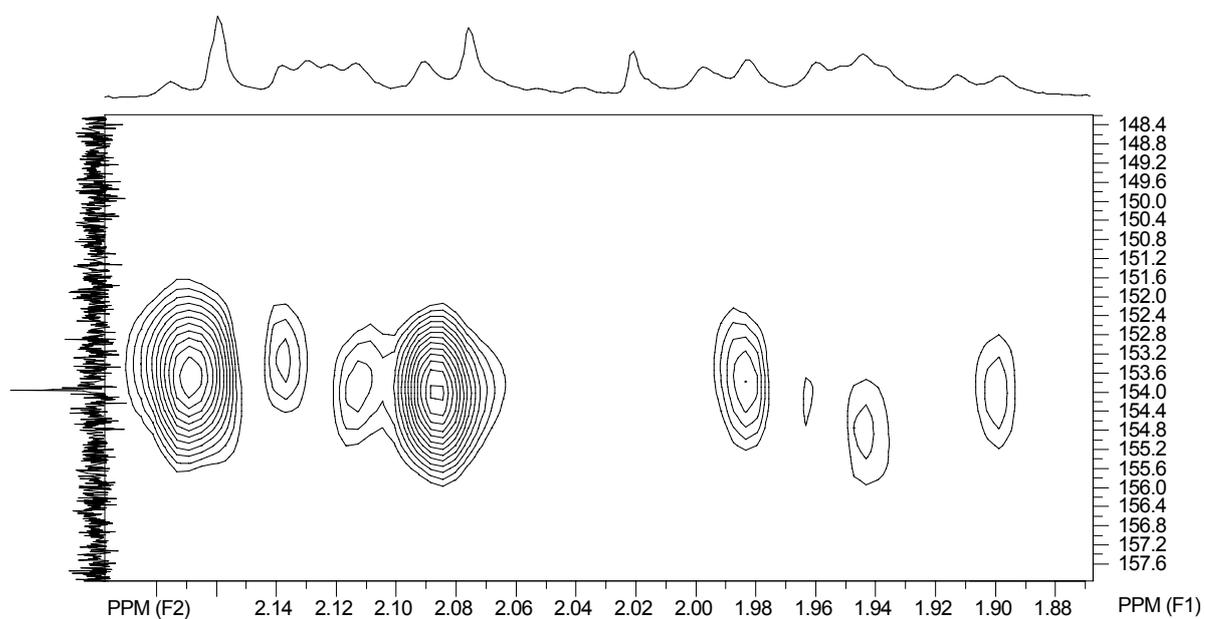
Espectro 57 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b)** em CDCl₃.



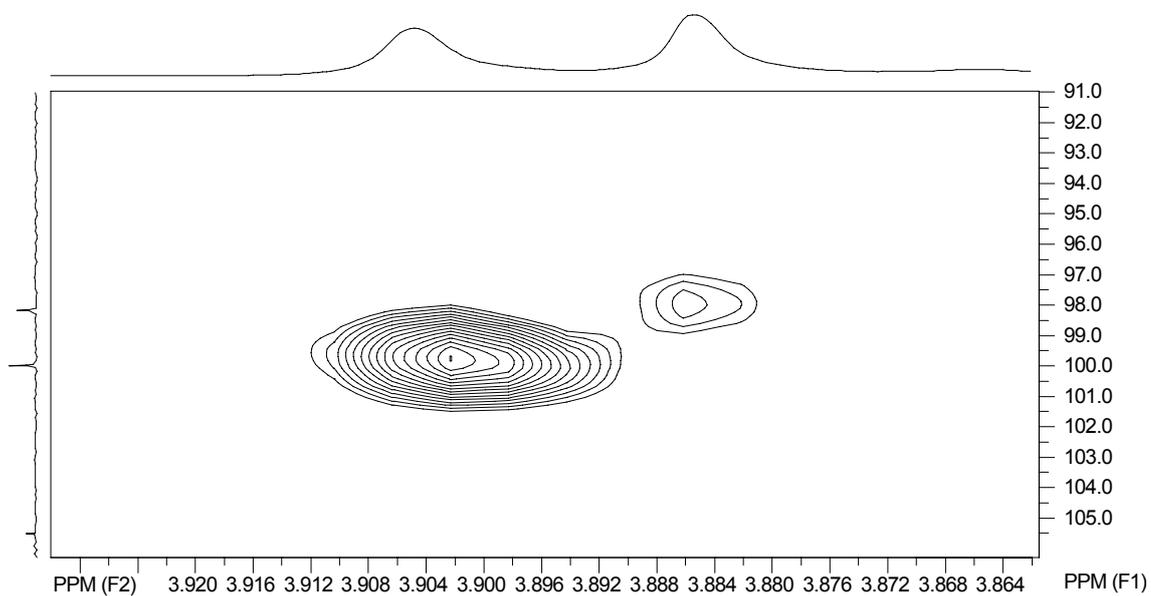
Espectro 58 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b)** em CDCl₃.



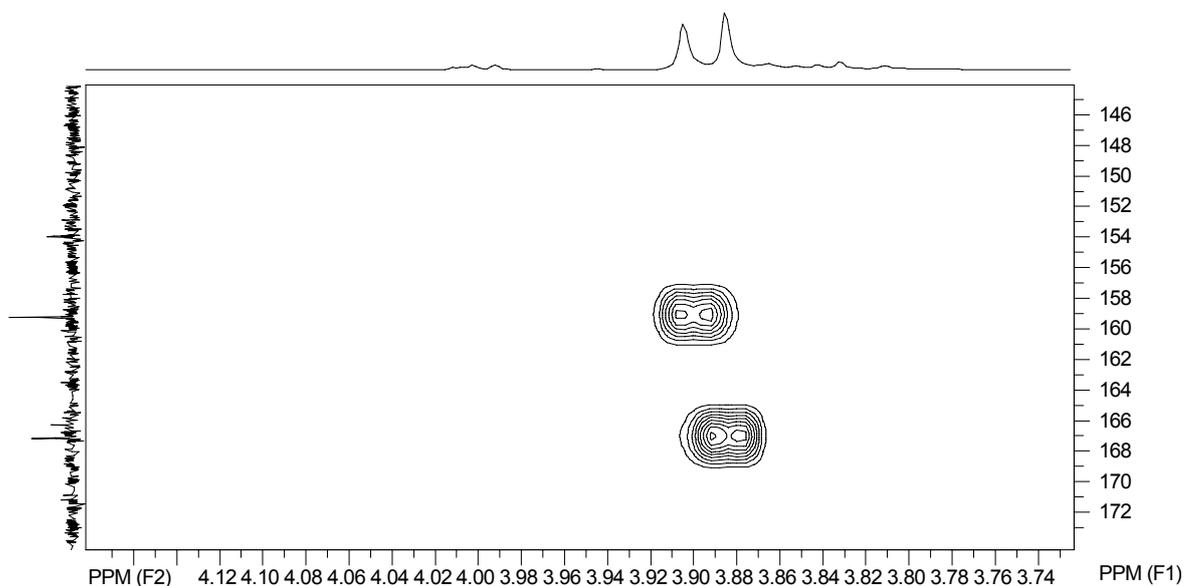
Espectro 59 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b)** em CDCl₃.



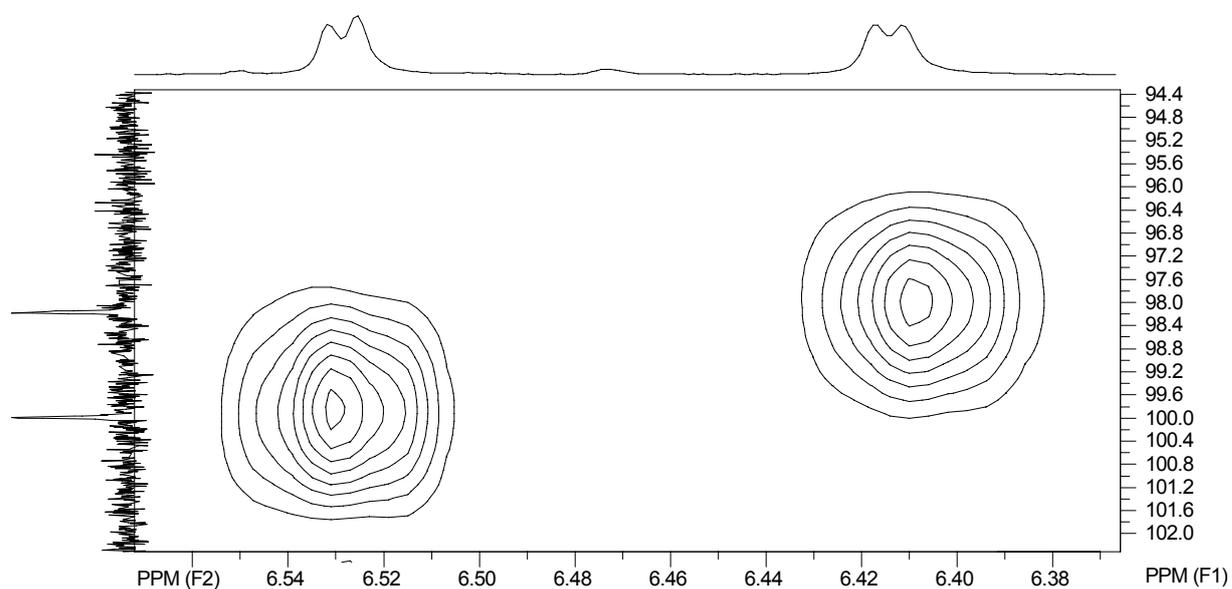
Espectro 60 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b)** em CDCl₃.



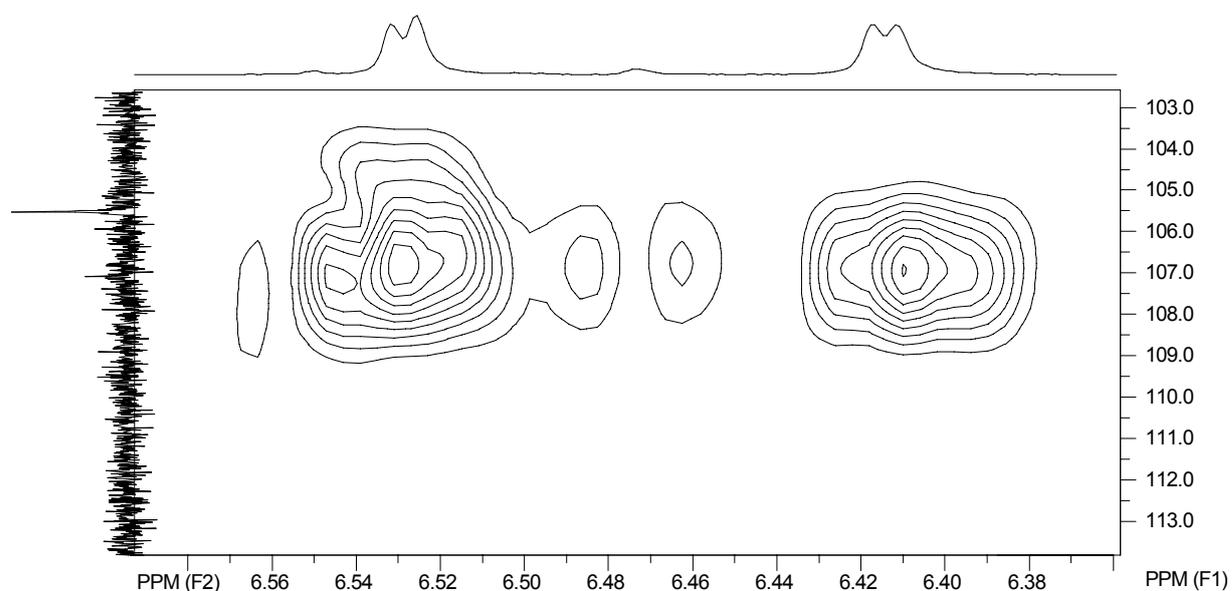
Espectro 61 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b)** em CDCl₃.



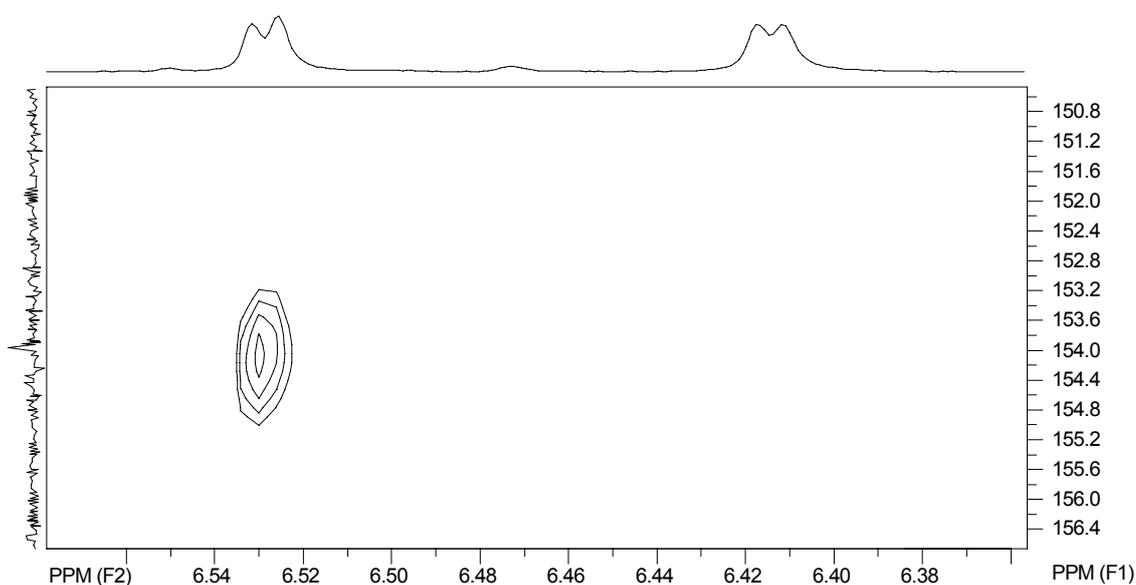
Espectro 62 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b)** em CDCl₃.



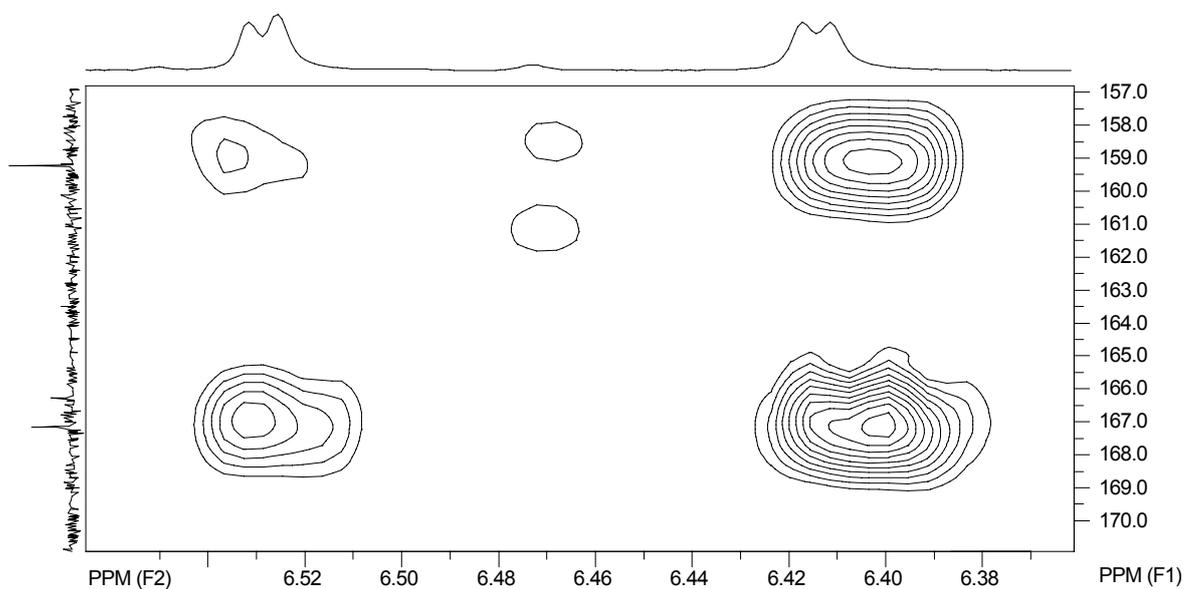
Espectro 63 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (7.b)** em CDCl₃.



Espectro 64 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxifitalida (7.b)** em CDCl₃.

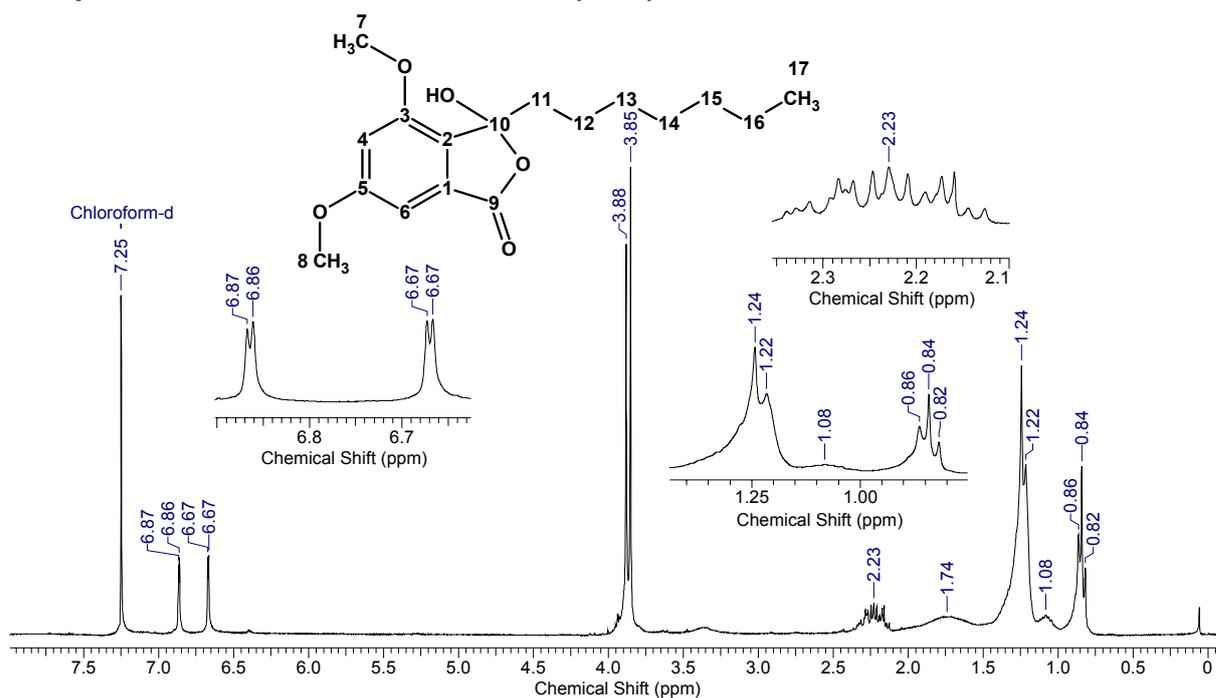
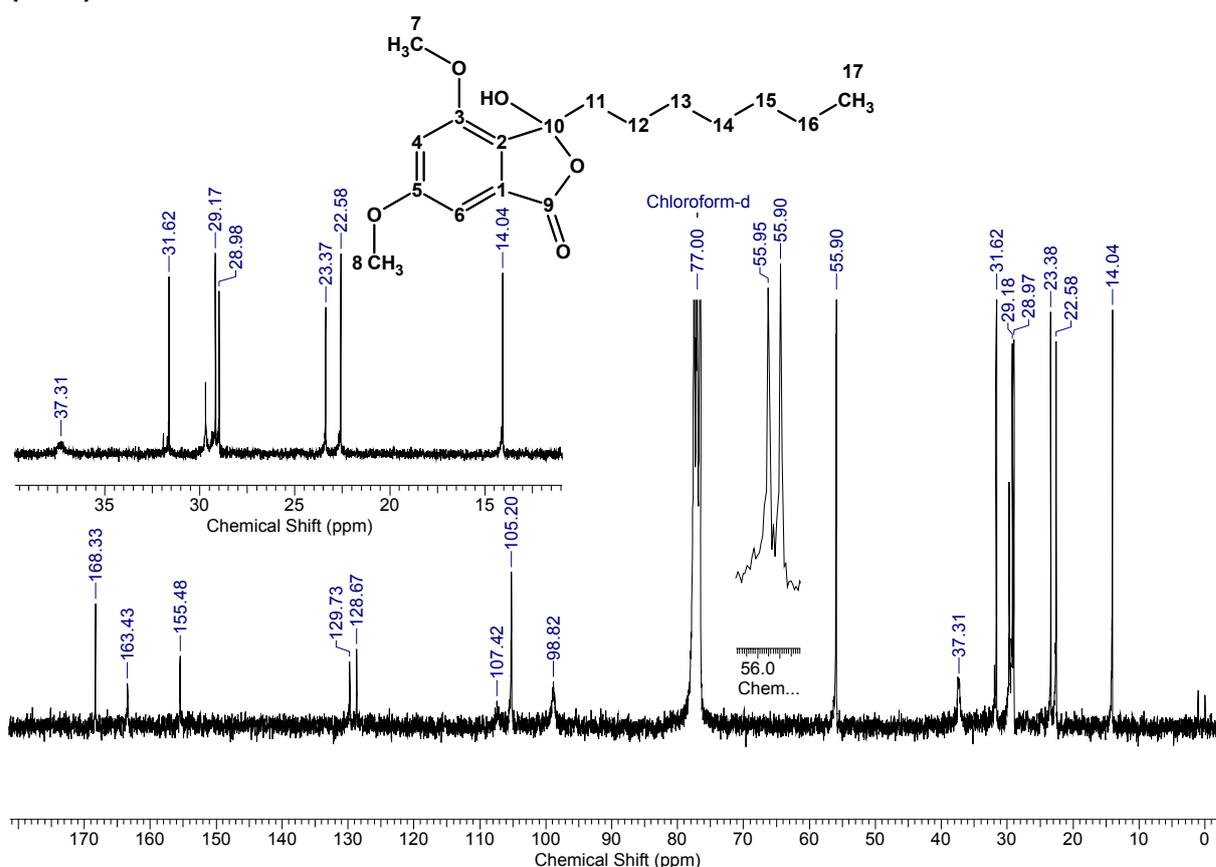


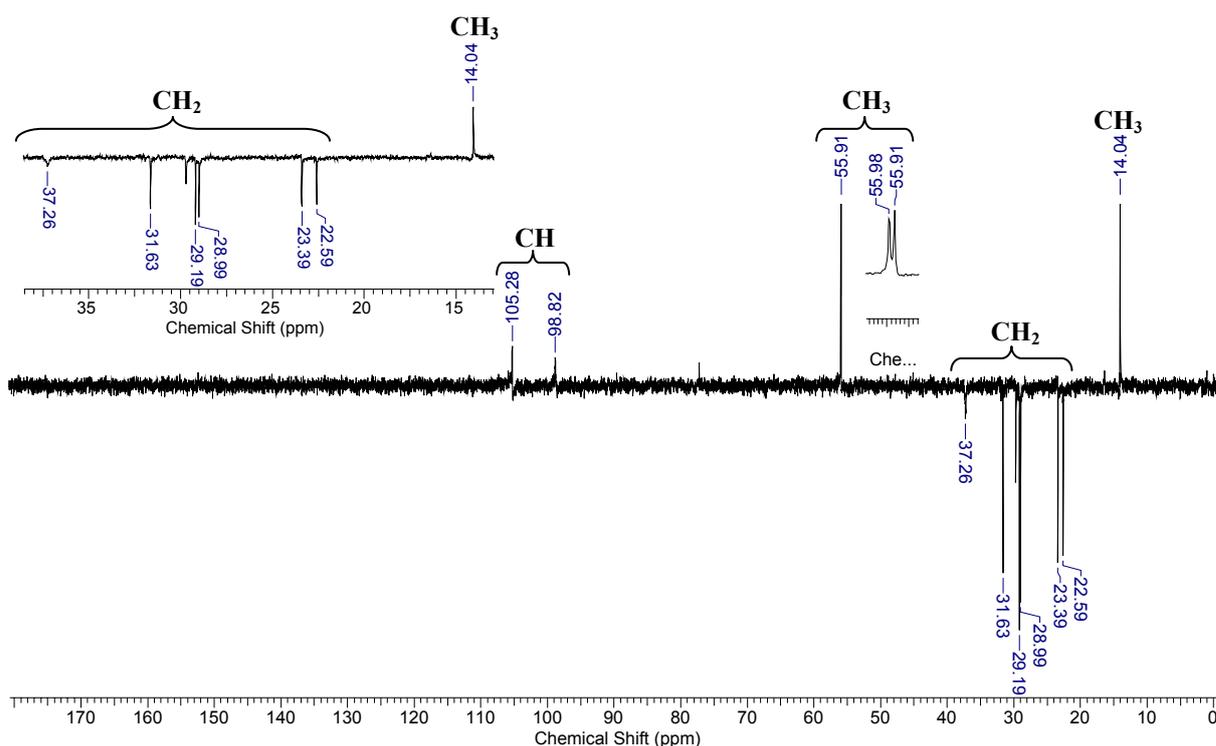
Espectro 65 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b)** em CDCl₃.



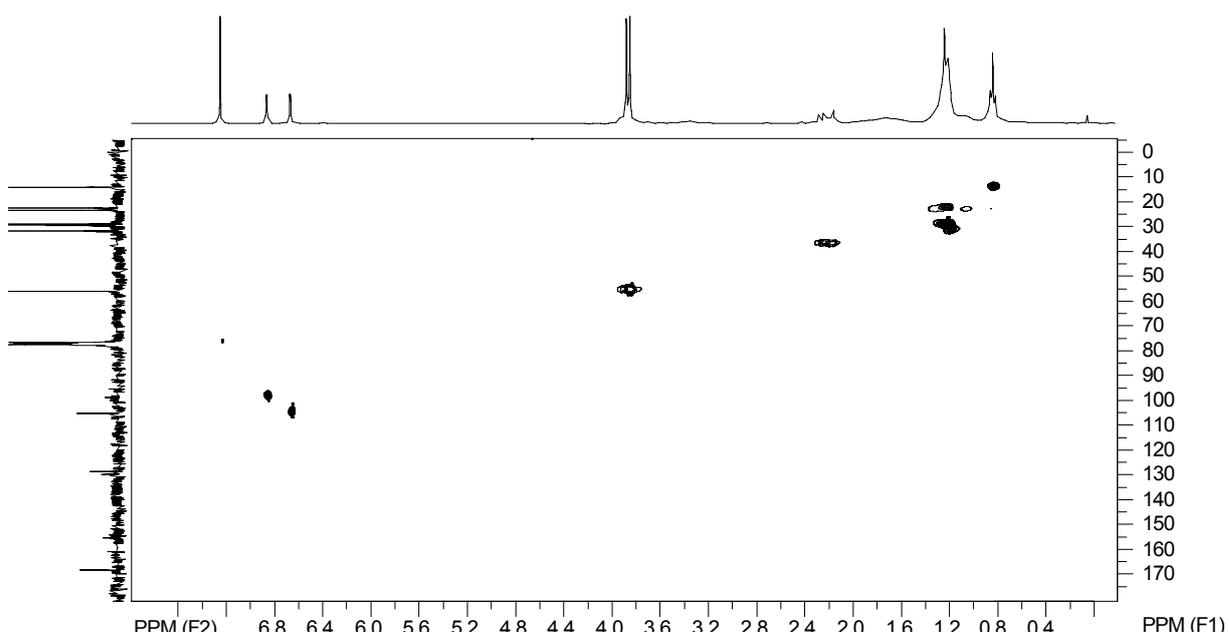
Espectro 66 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-4,6-dimetoxiftalida (7.b)** em CDCl₃.

1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifitalida (19.b)

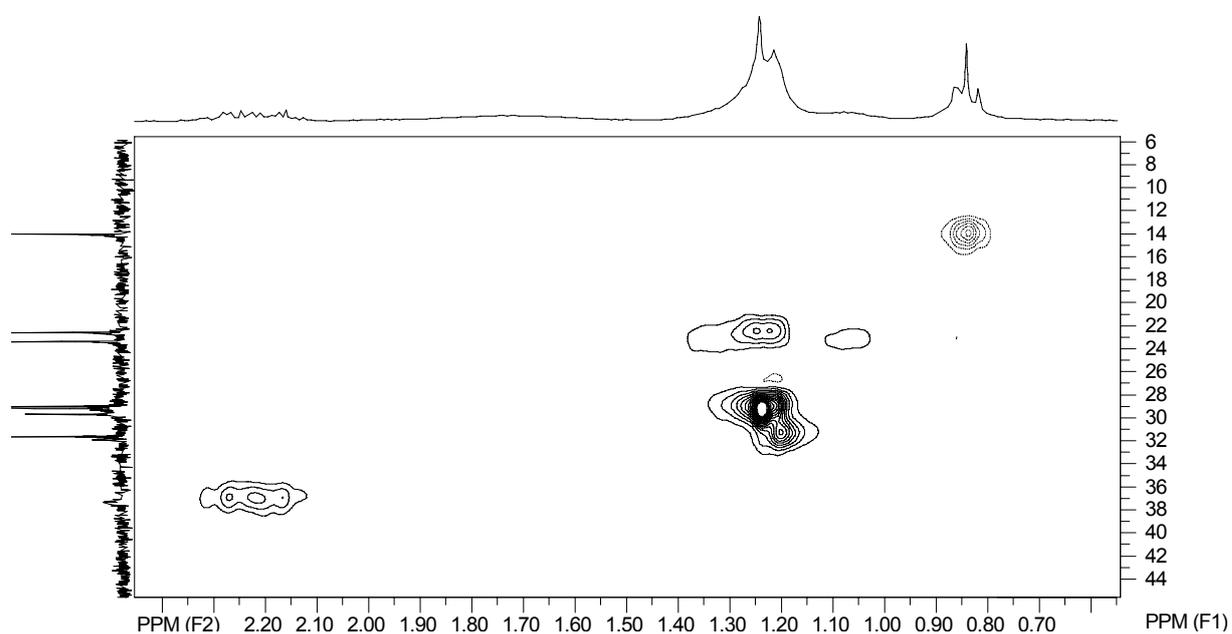
Espectro 67 – Espectro de RMN de ¹H do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifitalida (19.b) em CDCl₃.Espectro 68 – Espectro de RMN de ¹³C do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifitalida (19.b) em CDCl₃.



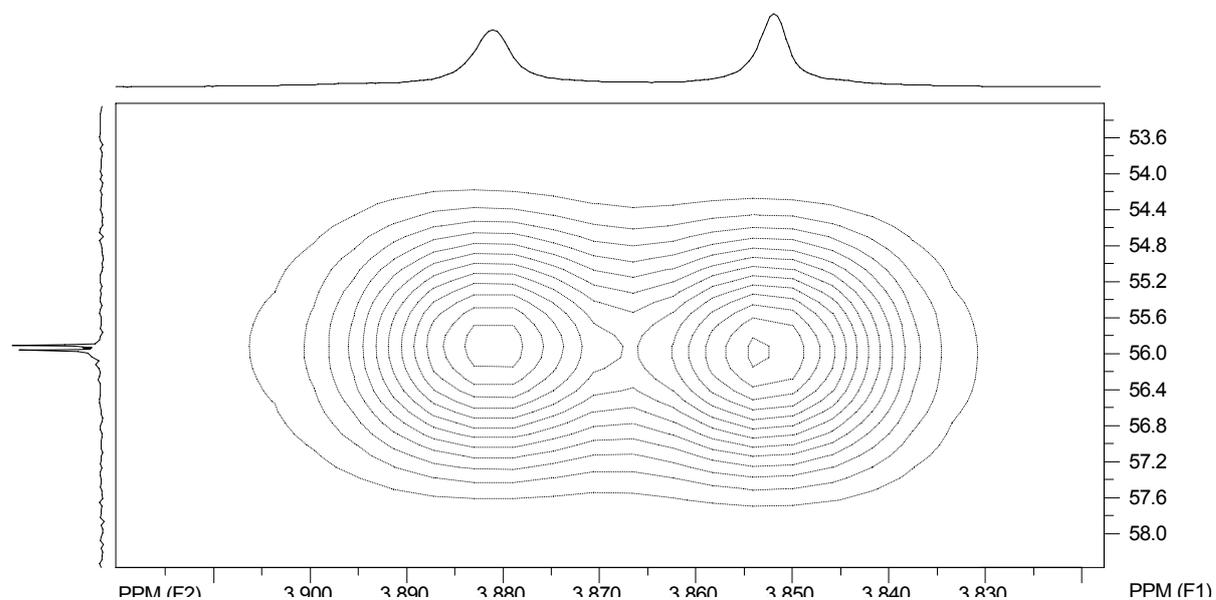
Espectro 69 – Espectro de DEPT 135° do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxiftalida (19.b) em CDCl₃.



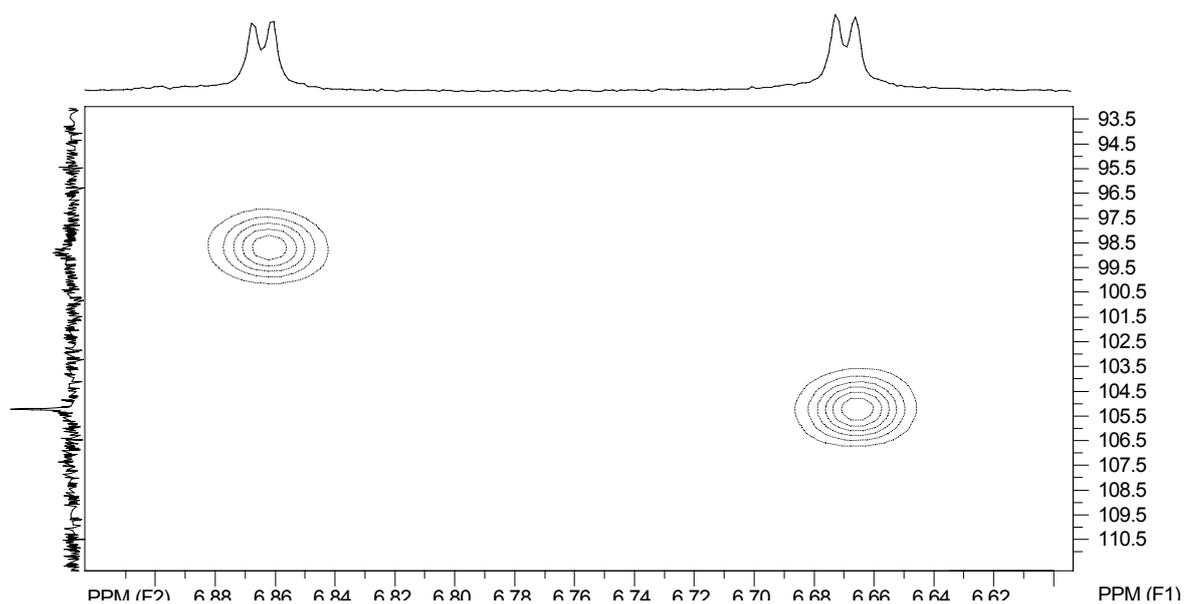
Espectro 70 – Espectro de gHSQC do 1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxiftalida (19.b) em CDCl₃.



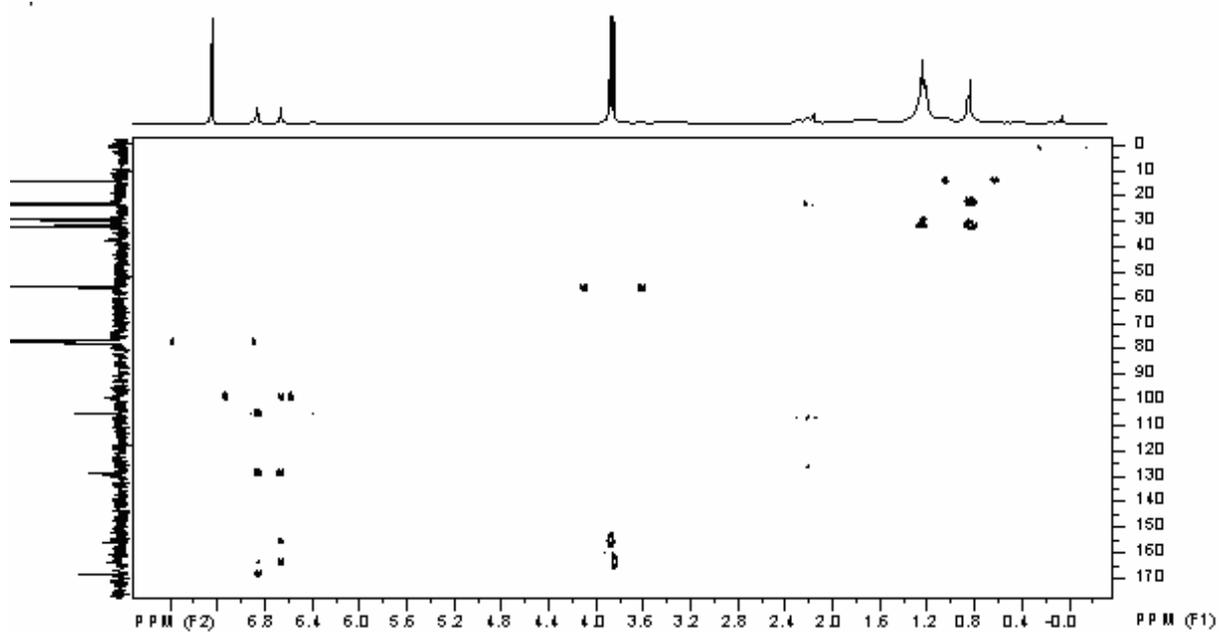
Espectro 71 – Ampliação do espectro de gHSQC do **1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxiftalida (19.b)** em CDCl_3 .



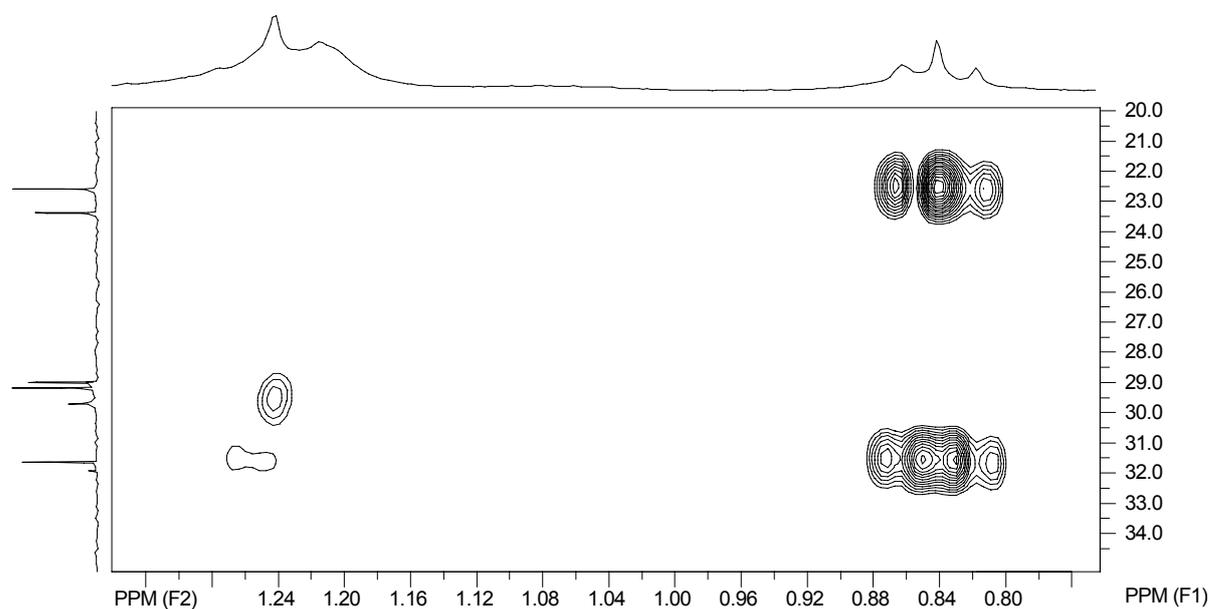
Espectro 72 – Ampliação do espectro de gHSQC do **1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxiftalida (19.b)** em CDCl_3 .



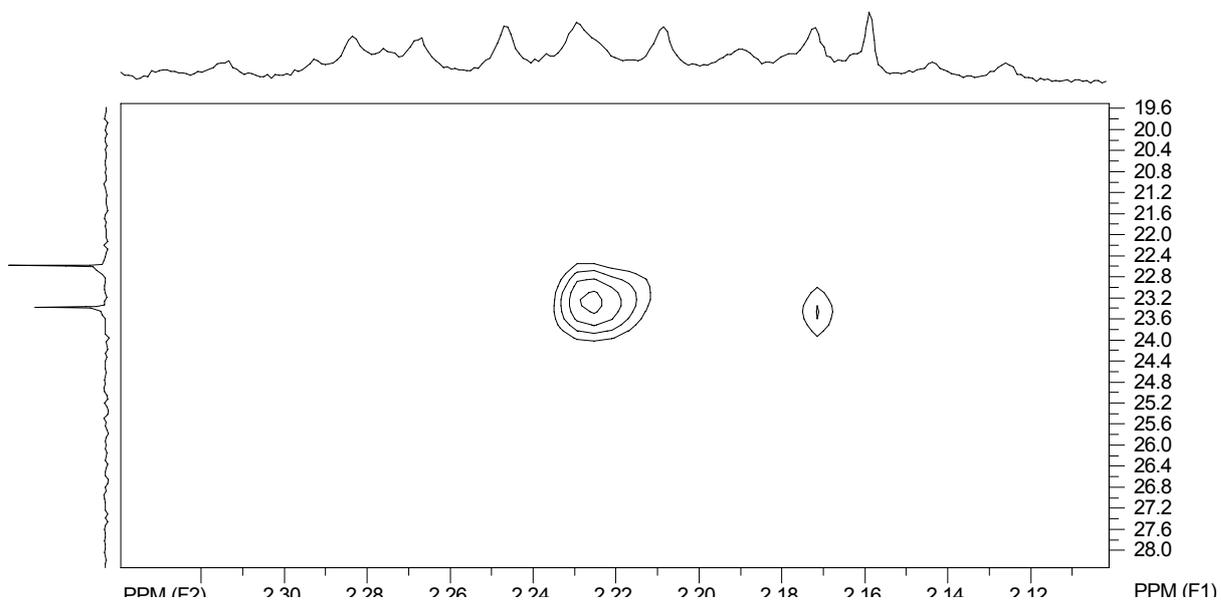
Espectro 73 – Espectro de gHSQC do **1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifitalida (19.b)** em CDCl₃.



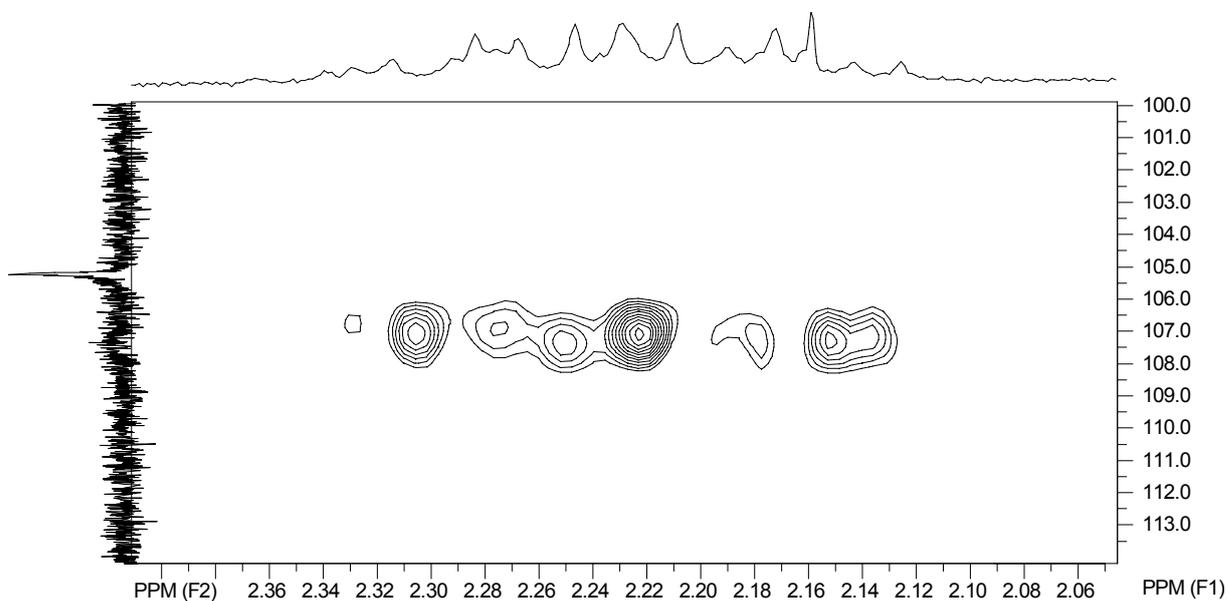
Espectro 74 – Espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifitalida (19.b)** em CDCl₃.



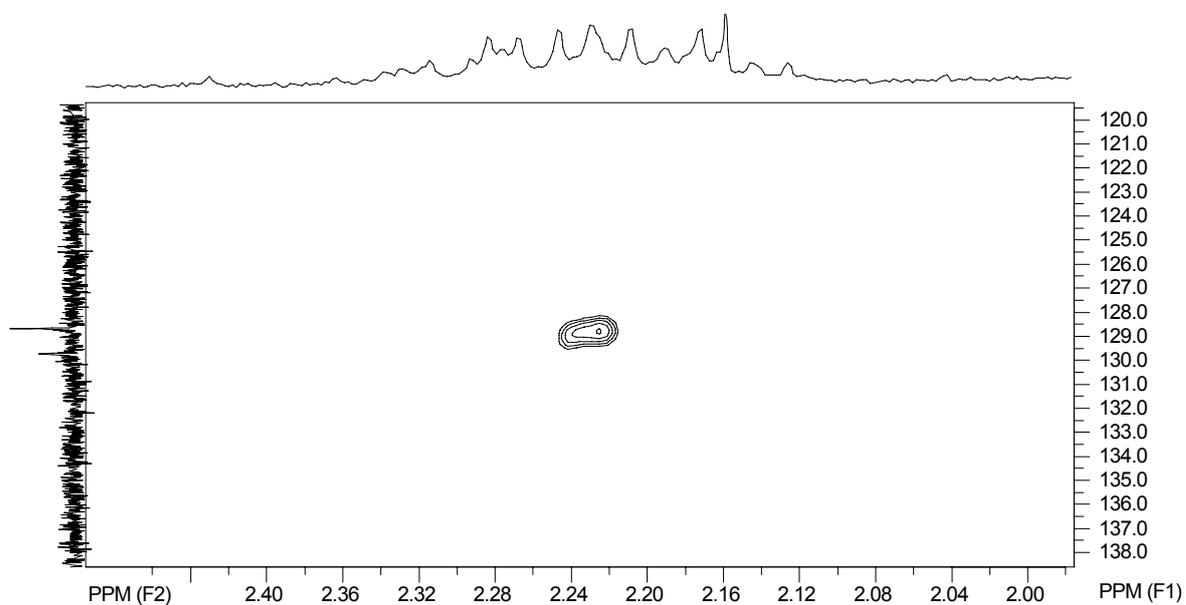
Espectro 75 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifitalida (19.b)** em CDCl_3 .



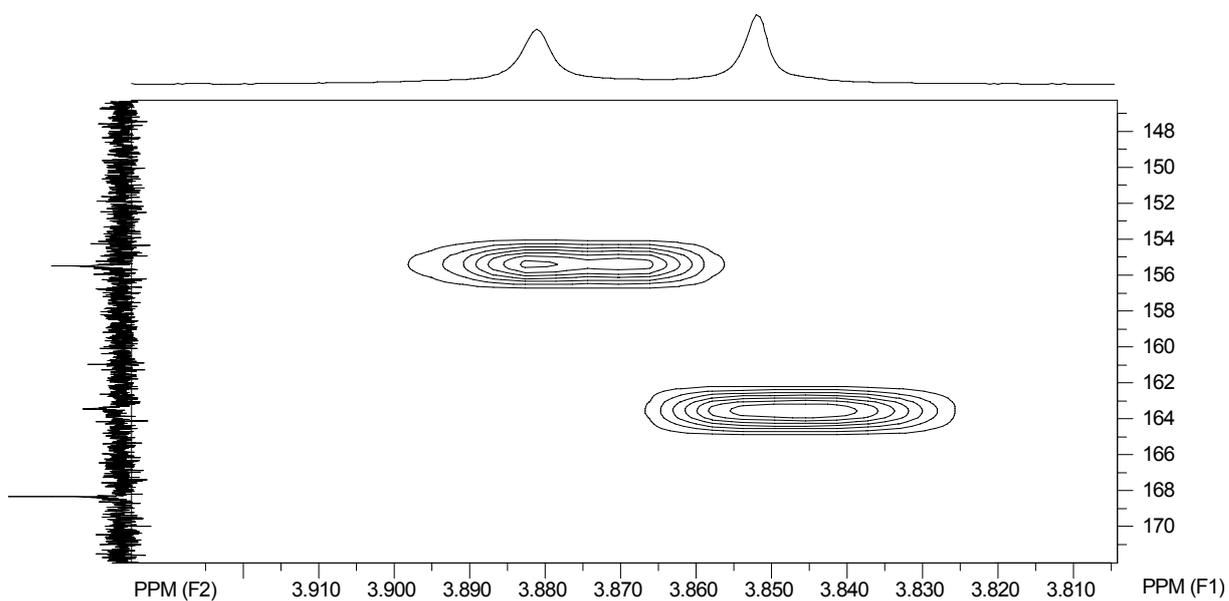
Espectro 76 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifitalida (19.b)** em CDCl_3 .



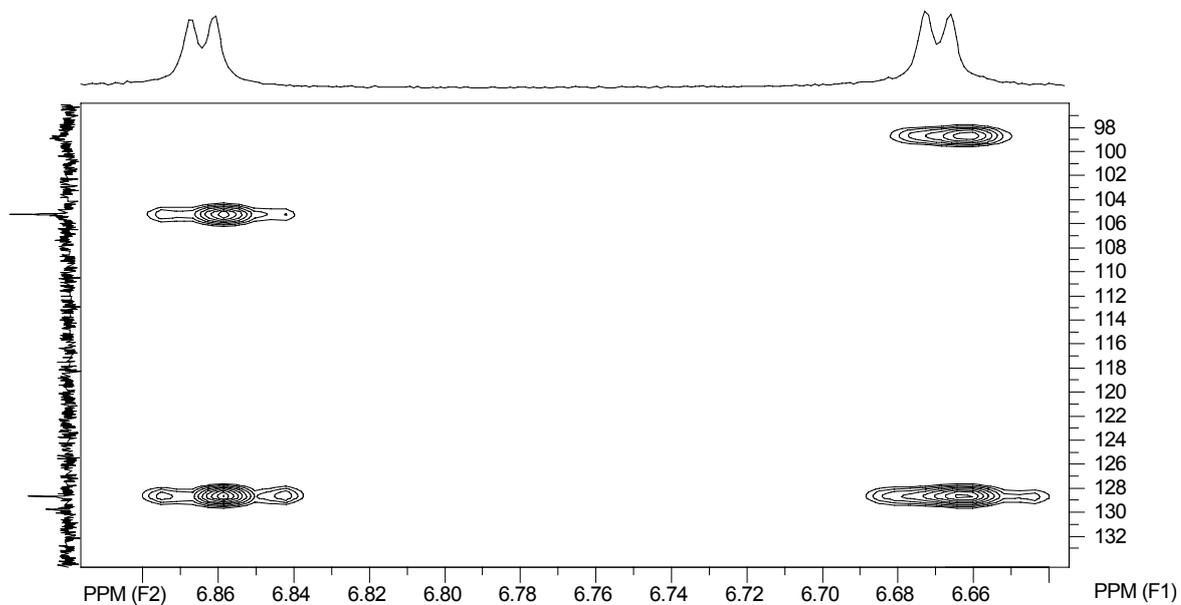
Espectro 77 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifitalida (19.b)** em CDCl_3 .



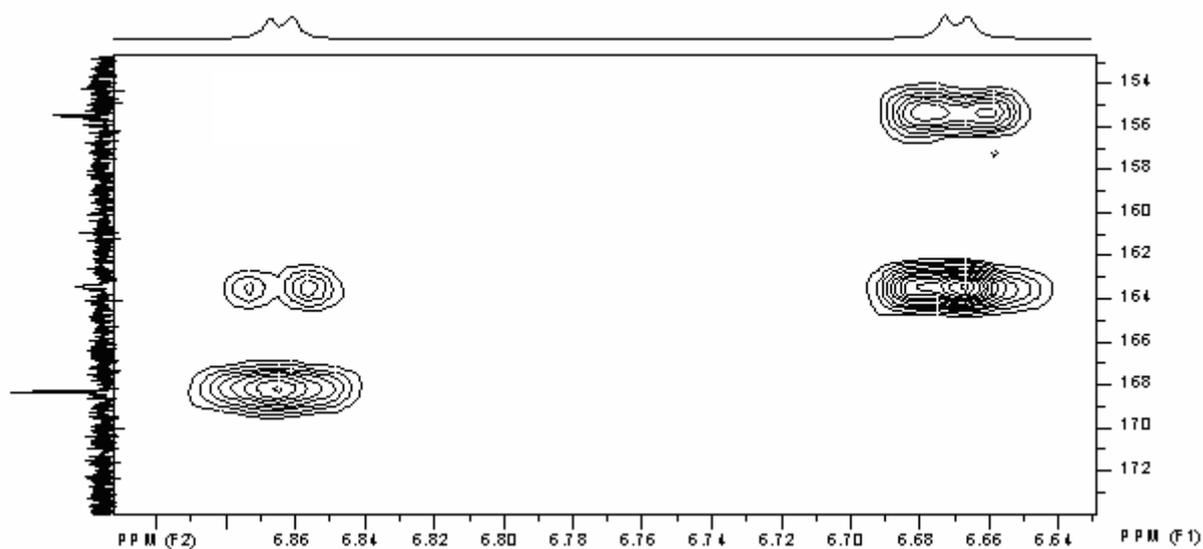
Espectro 78 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifitalida (19.b)** em CDCl_3 .



Espectro 79 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifitalida (19.b)** em CDCl_3 .

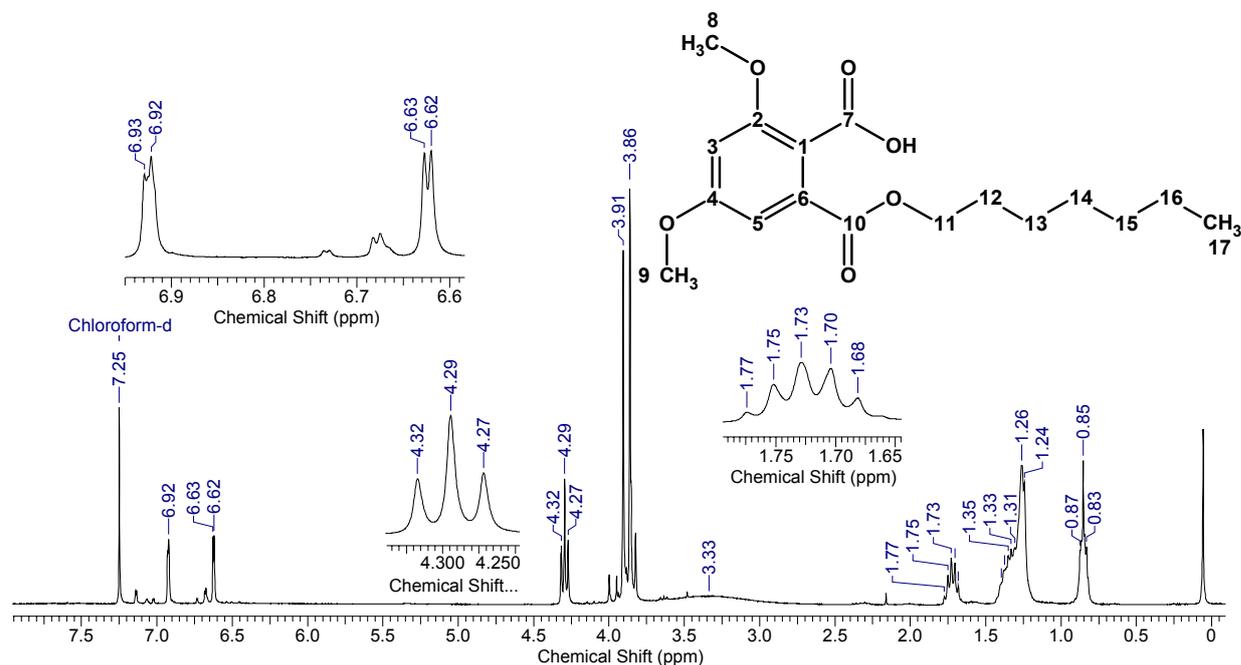


Espectro 80 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxifitalida (19.b)** em CDCl_3 .

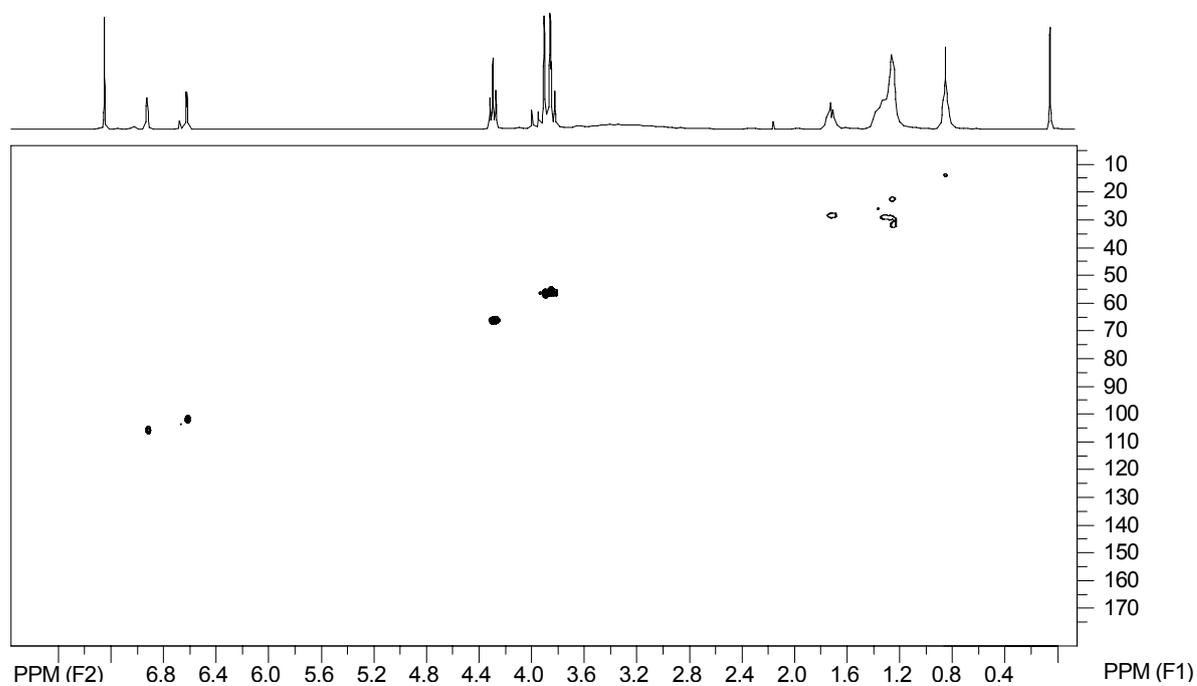


Espectro 81 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1-hidroxi-3,5-dimetoxiftalida (19.b)** em CDCl_3 .

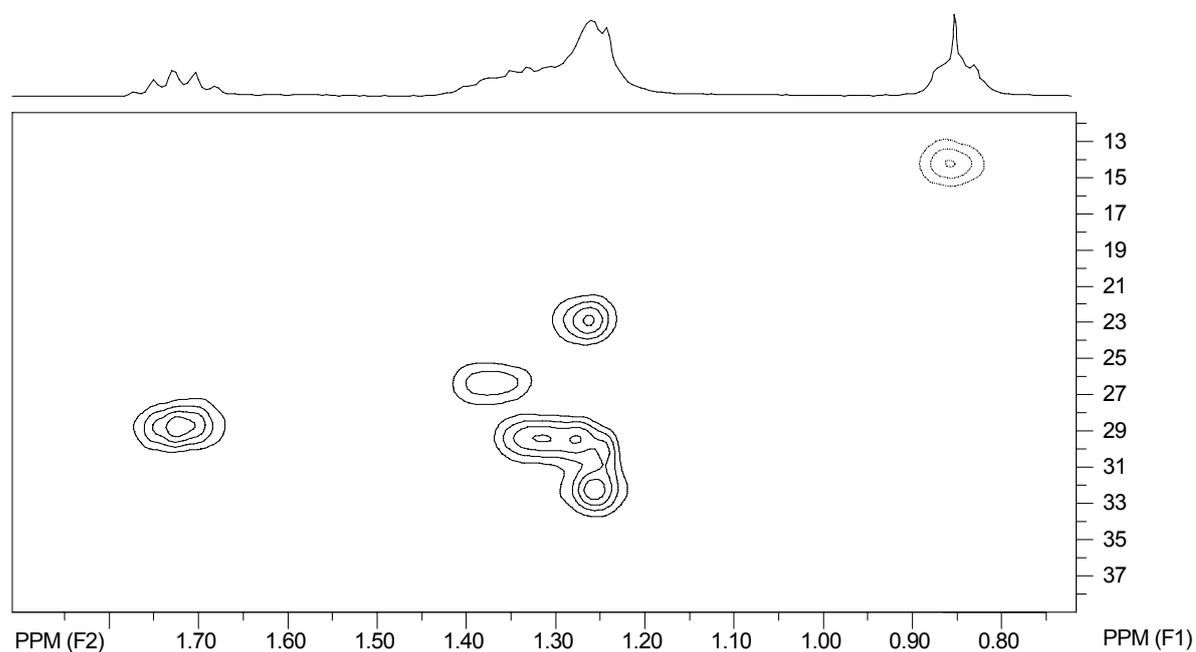
Ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20)



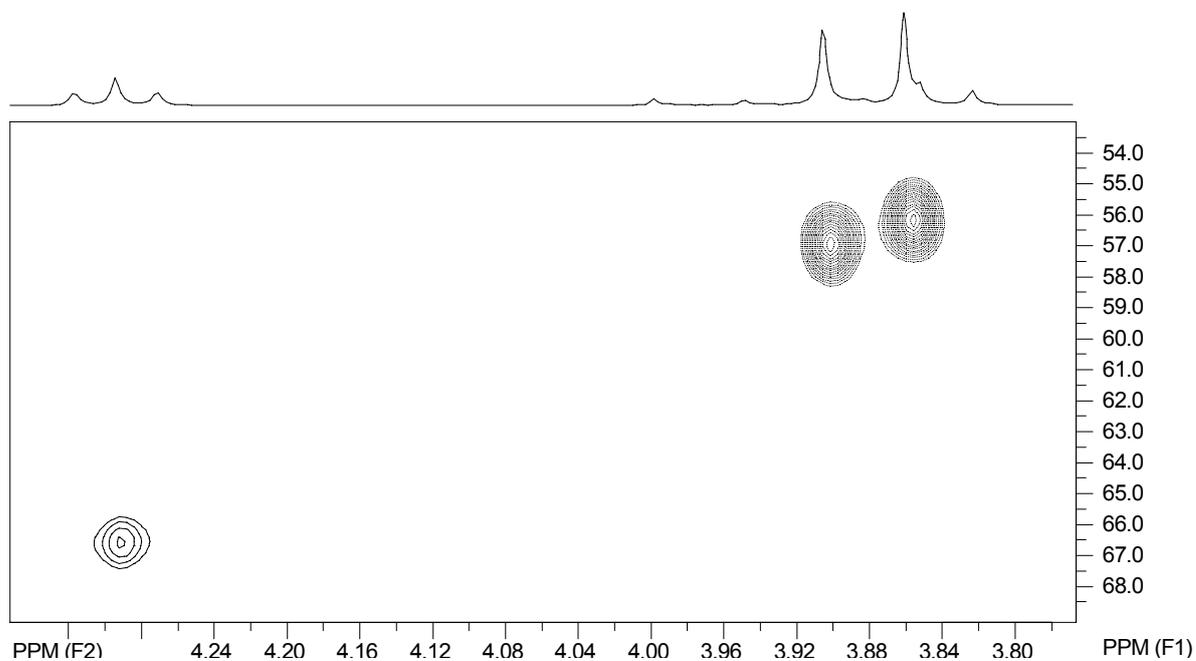
Espectro 82 – Espectro de RMN de ¹H do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl₃.



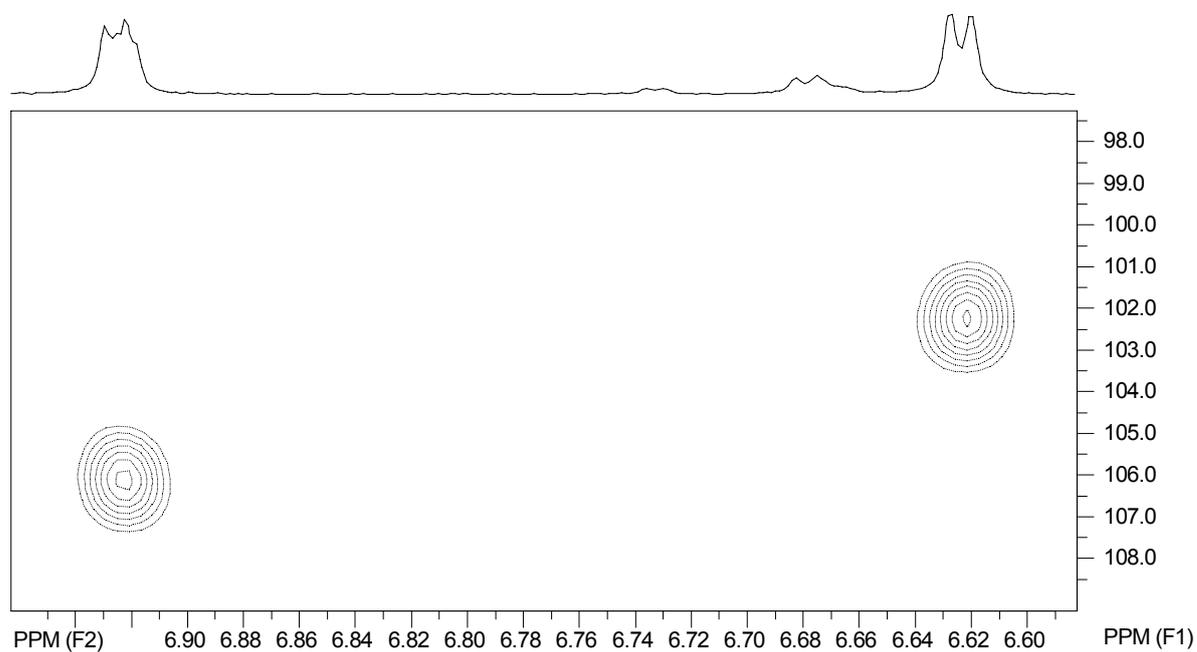
Espectro 83 – Espectro de gHSQC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl₃.



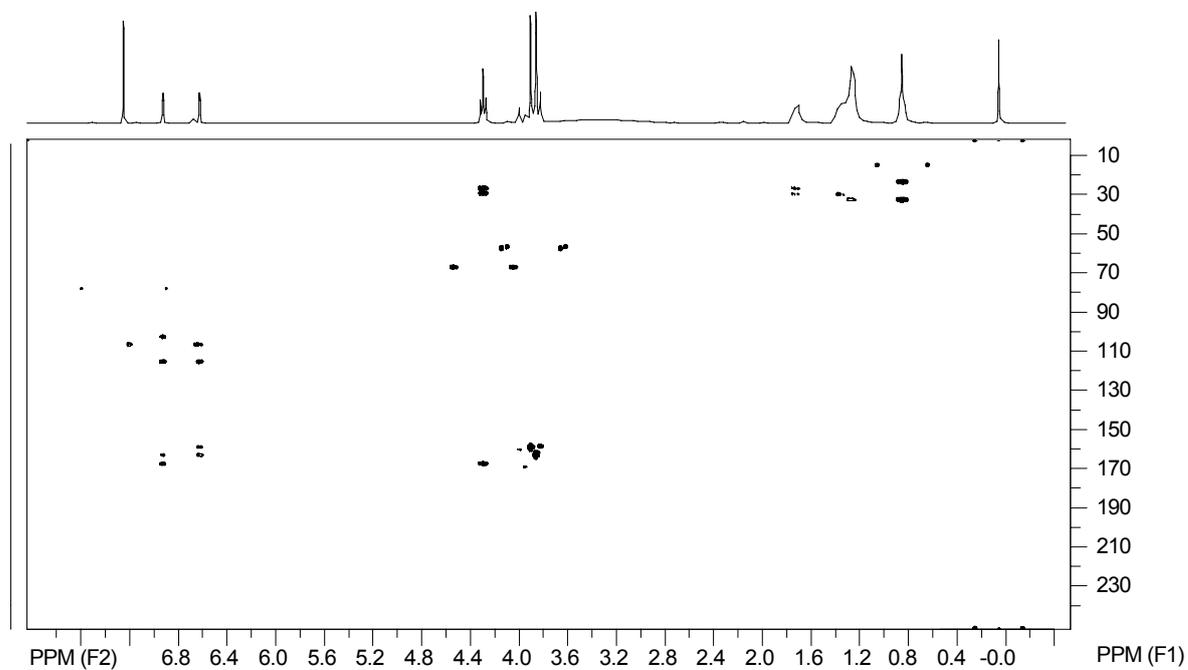
Espectro 84 – Ampliação do espectro de gHSQC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl₃.



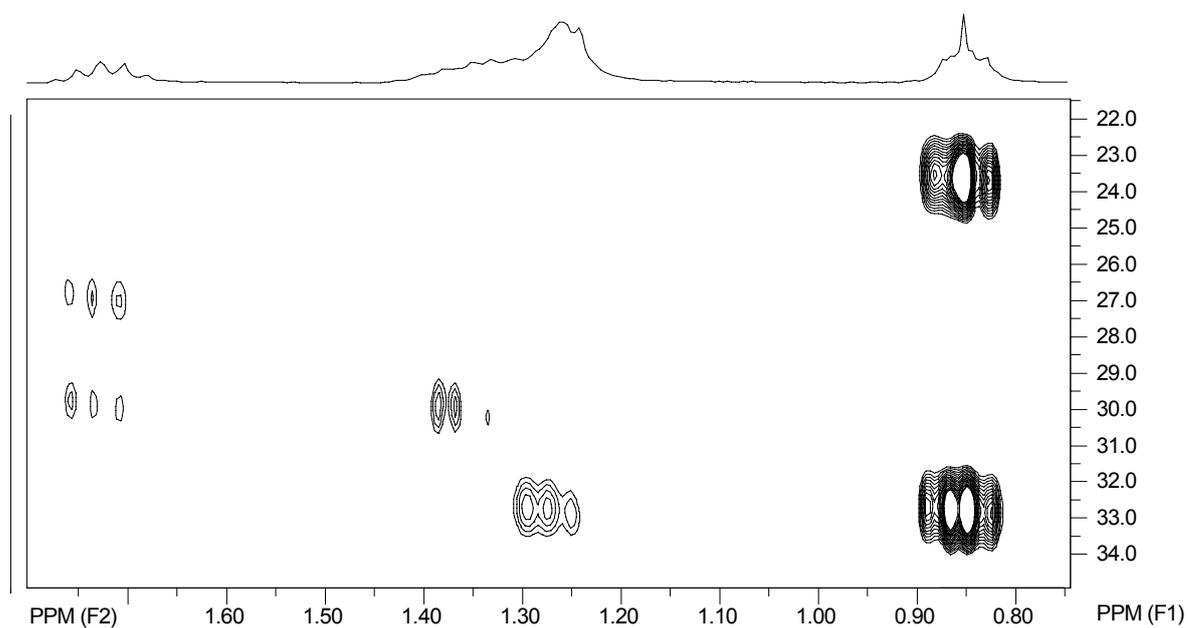
Espectro 85 – Ampliação do espectro de gHSQC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl₃.



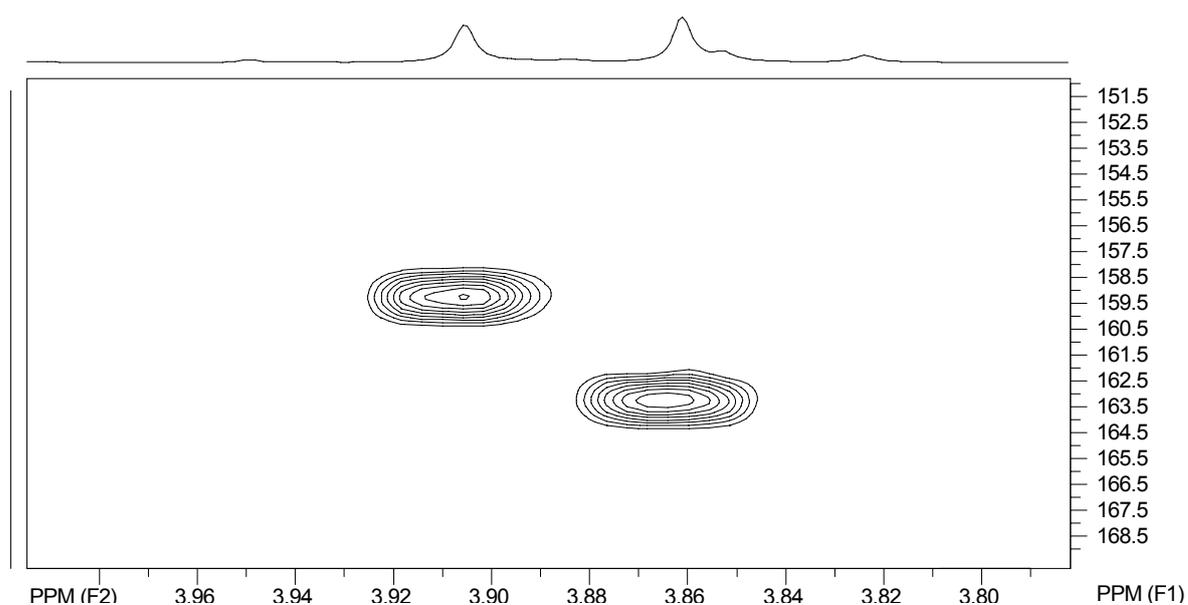
Espectro 86 – Ampliação do espectro de gHSQC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (**20**) em CDCl₃.



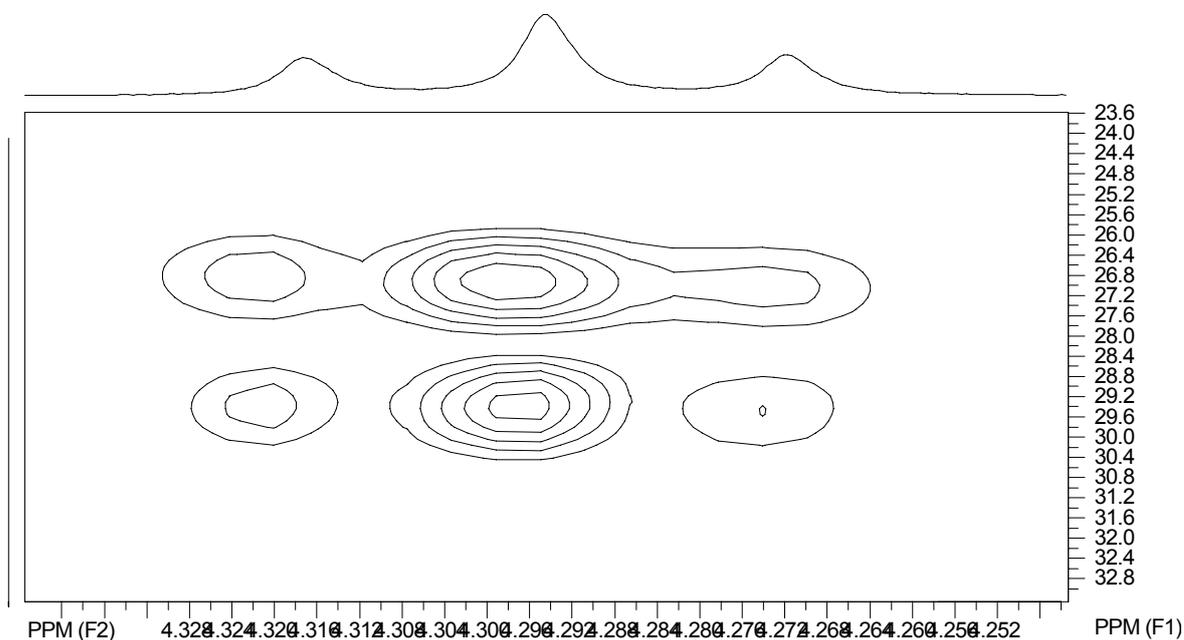
Espectro 87 – Espectro de gHMBC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (**20**) em CDCl₃.



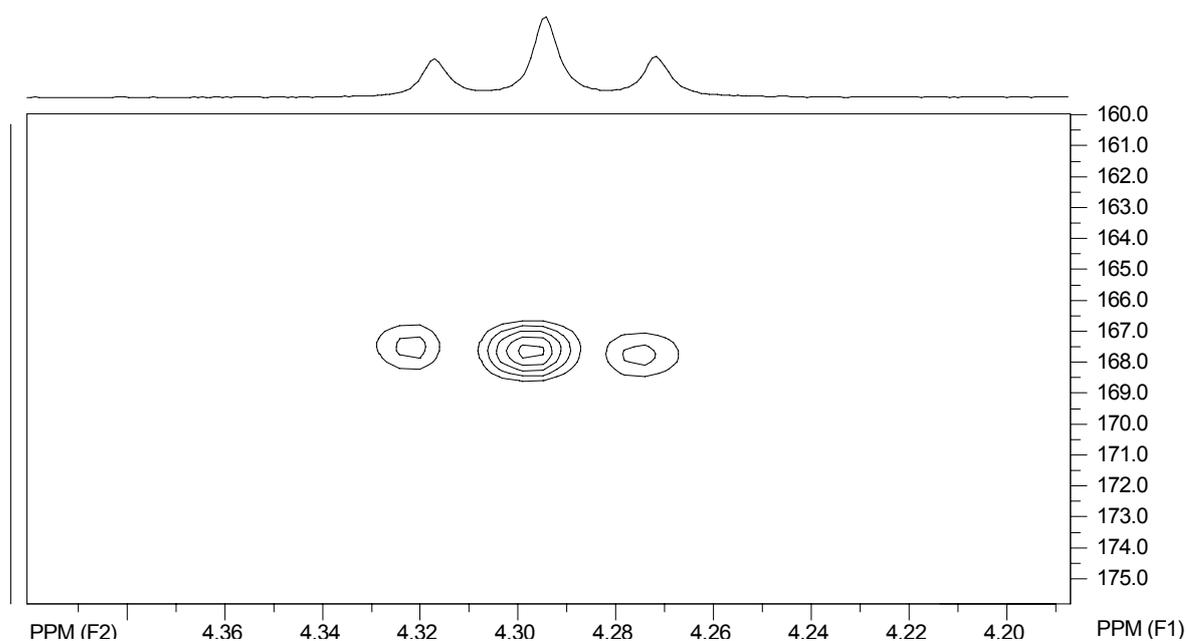
Espectro 88 – Ampliação do espectro de gHMBC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl₃.



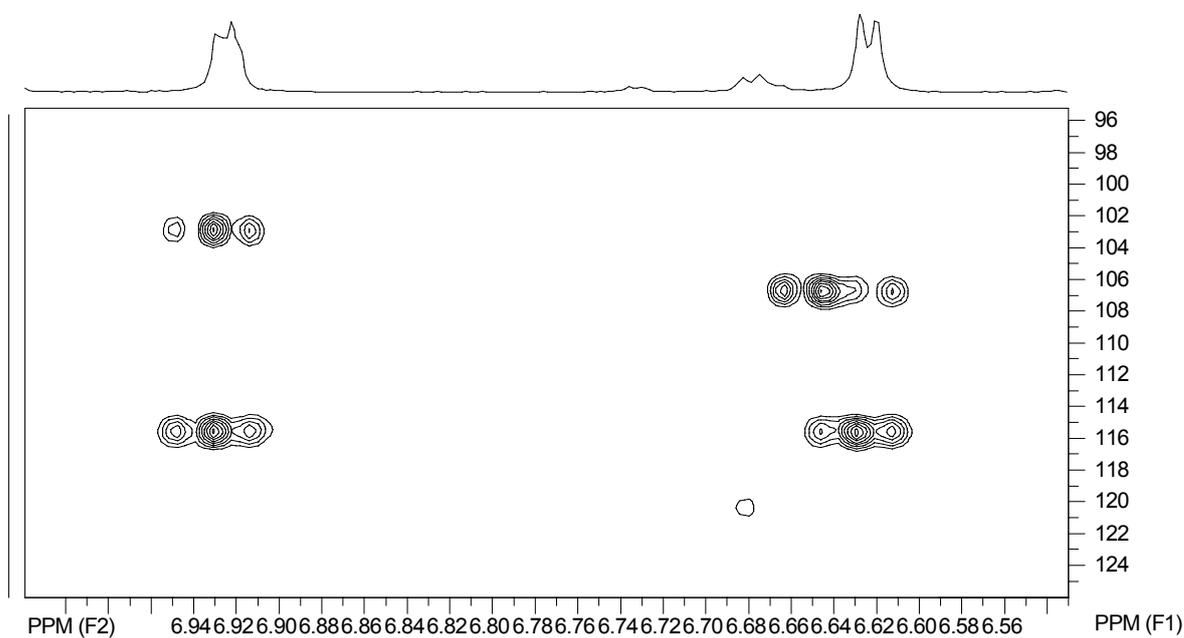
Espectro 89 – Ampliação do espectro de gHMBC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl₃



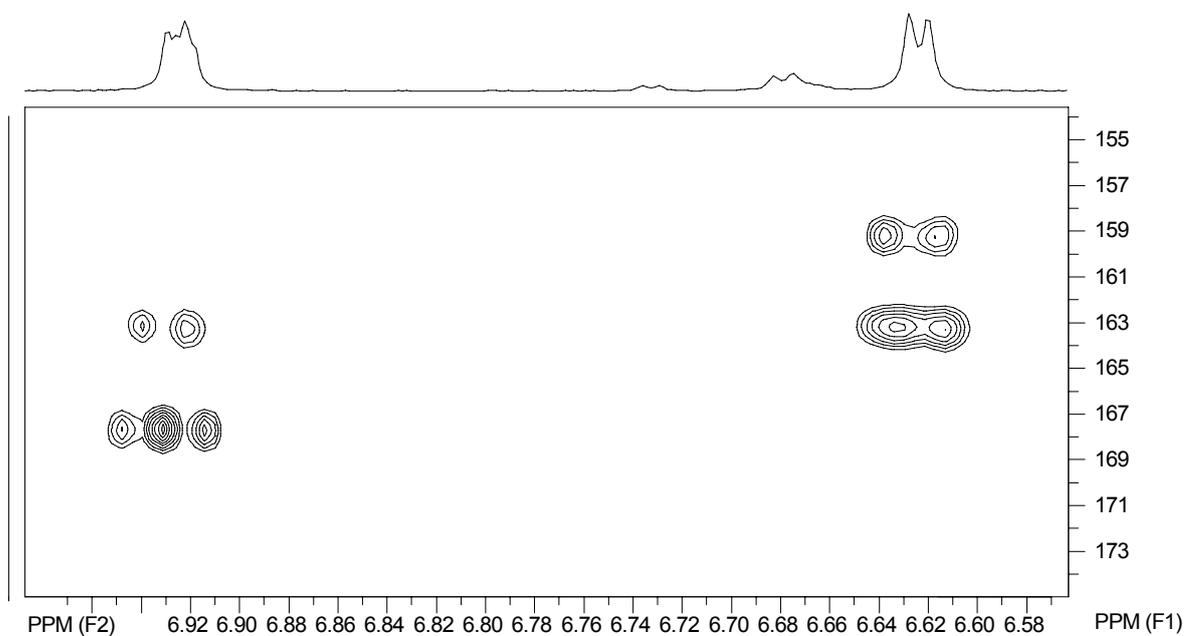
Espectro 90 – Ampliação do espectro de gHMBC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl₃.



Espectro 91 – Ampliação do espectro de gHMBC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl₃.

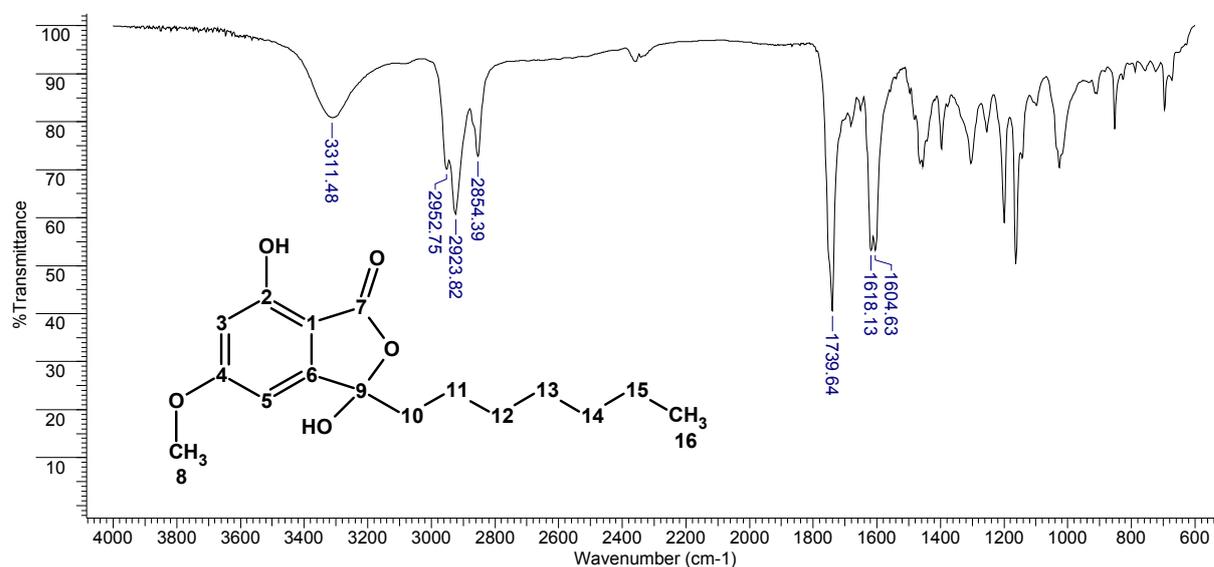


Espectro 92 – Ampliação do espectro de gHMBC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl₃.

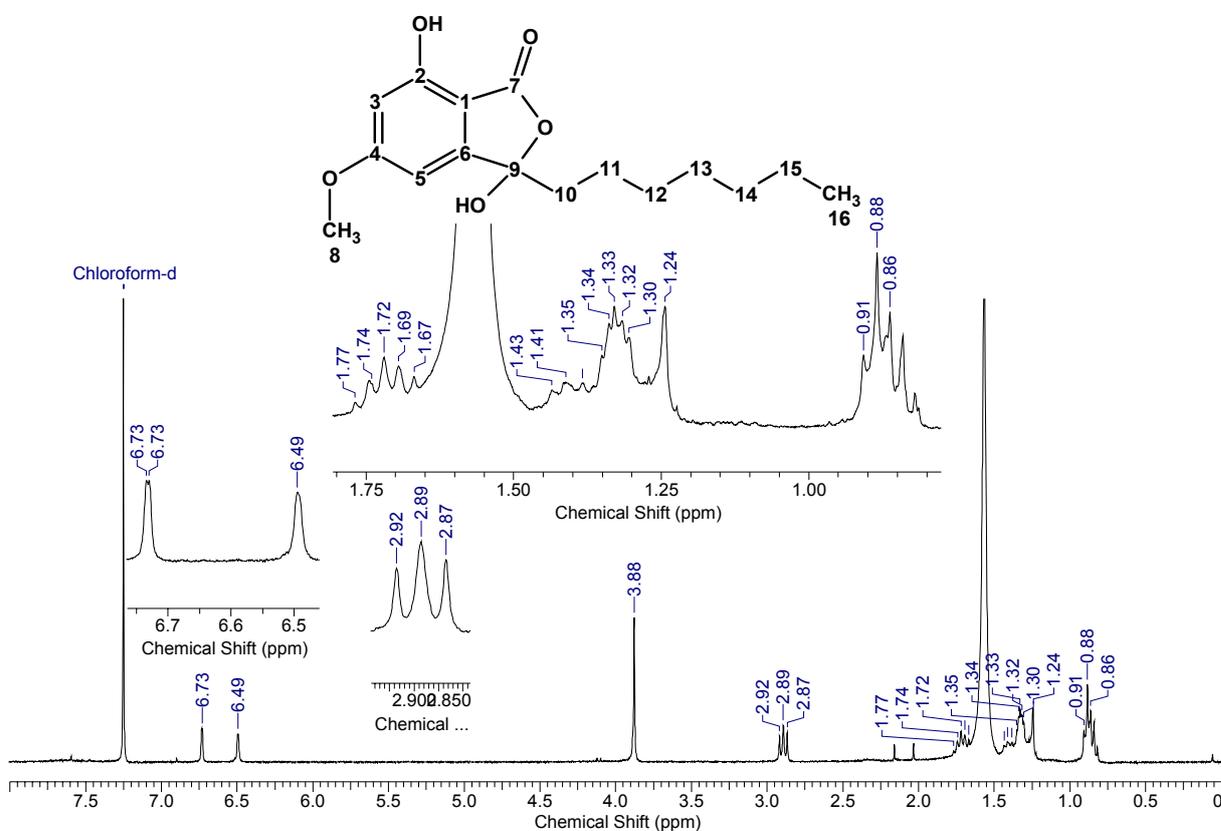


Espectro 93 – Ampliação do espectro de gHMBC do ácido 2[(heptiloxi)carbonil]-4,6-dimetoxibenzóico (20) em CDCl₃.

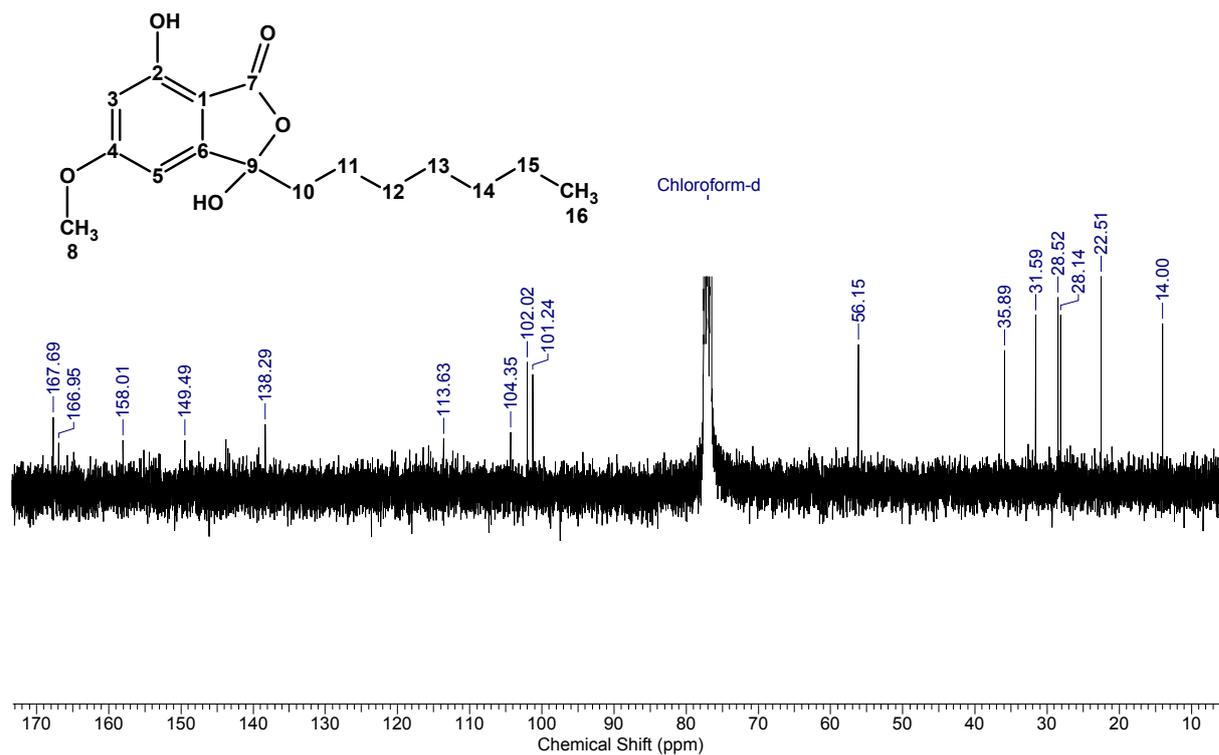
1-heptil-1,4-dihidroxi-6-metoxifitalida (21.b)



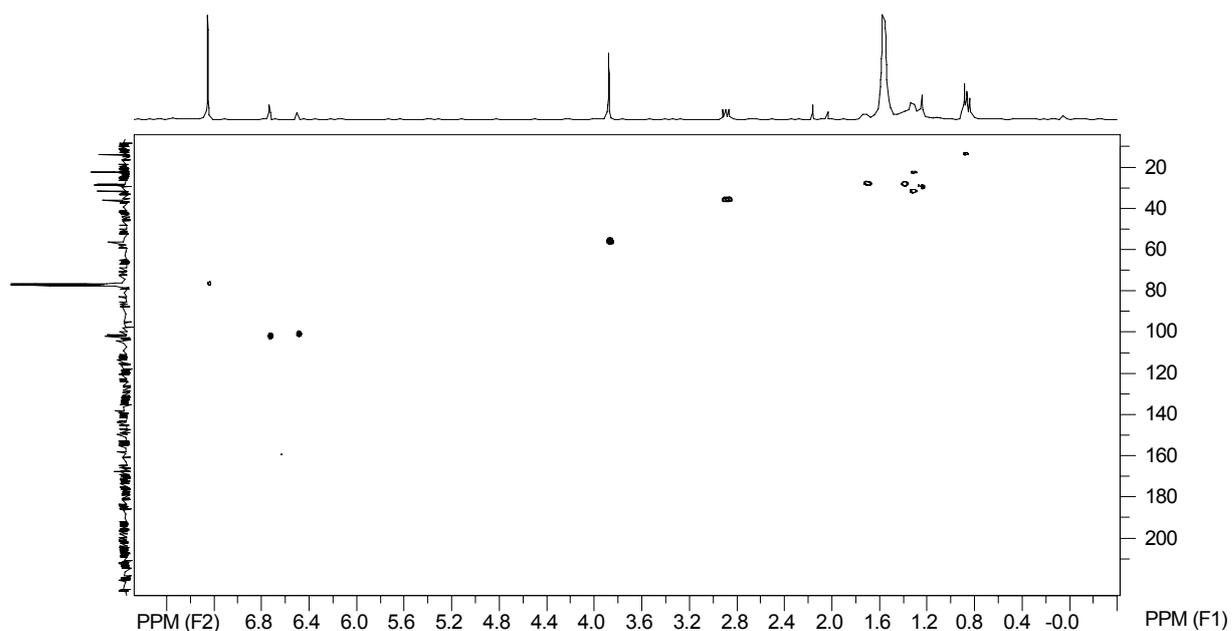
Espectro 94 – Espectro de IV do do 1-heptil-1,4-hidroxi-6-metoxifitalida (21.b) em filme de CHCl₃.



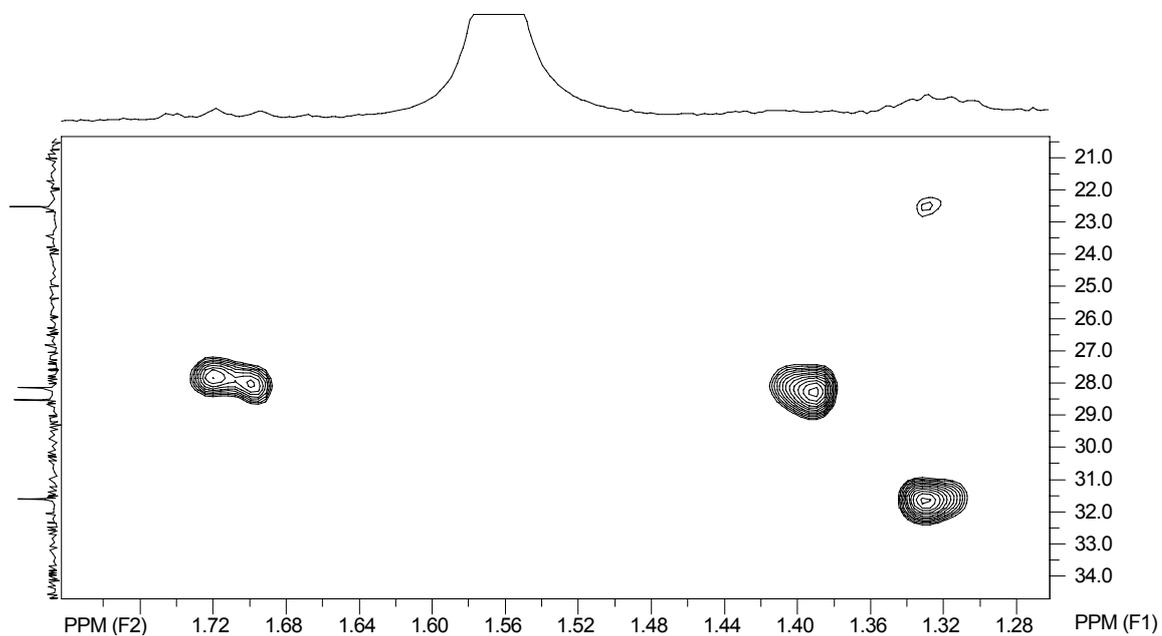
Espectro 95 – Espectro de RMN de ¹H do 1-heptil-1,4-hidroxi-6-metoxifitalida (21.b) em CDCl₃.



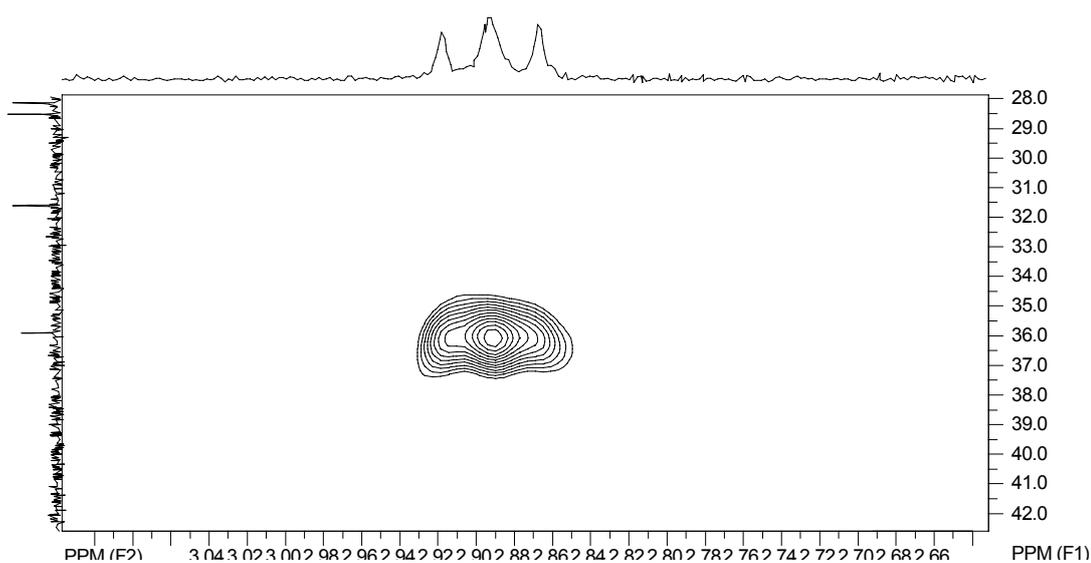
Espectro 96 – Espectro de RMN de ^{13}C do 1-heptil-1,4-dihidroxi-6-metoxifitalida (21.b) em CDCl_3 .



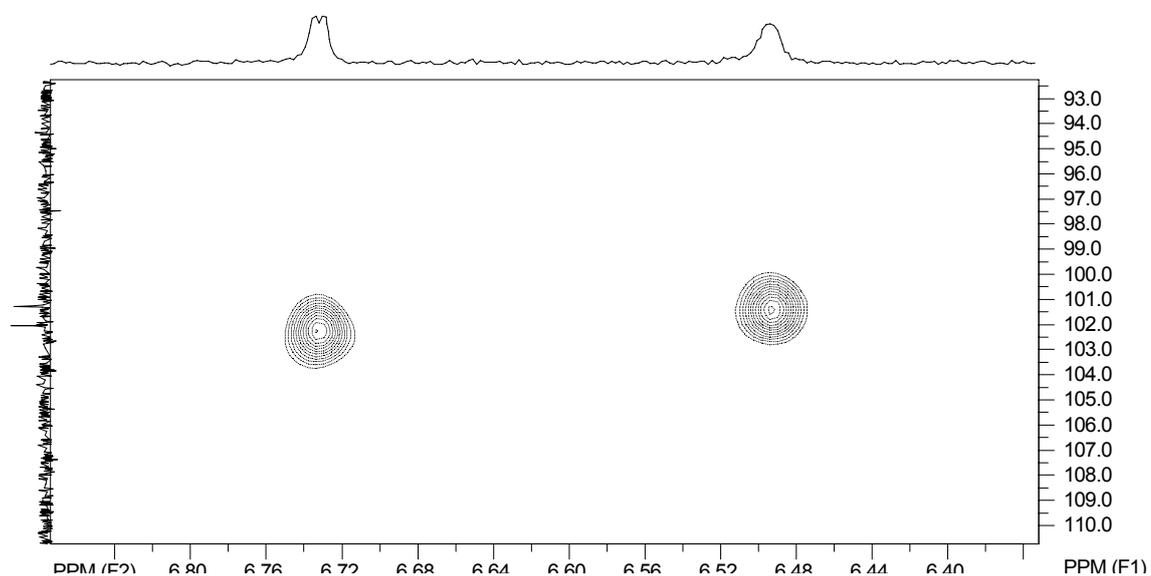
Espectro 97 – Espectro de gHSQC do 1-heptil-1,4-dihidroxi-6-metoxifitalida (21.b) em CDCl_3 .



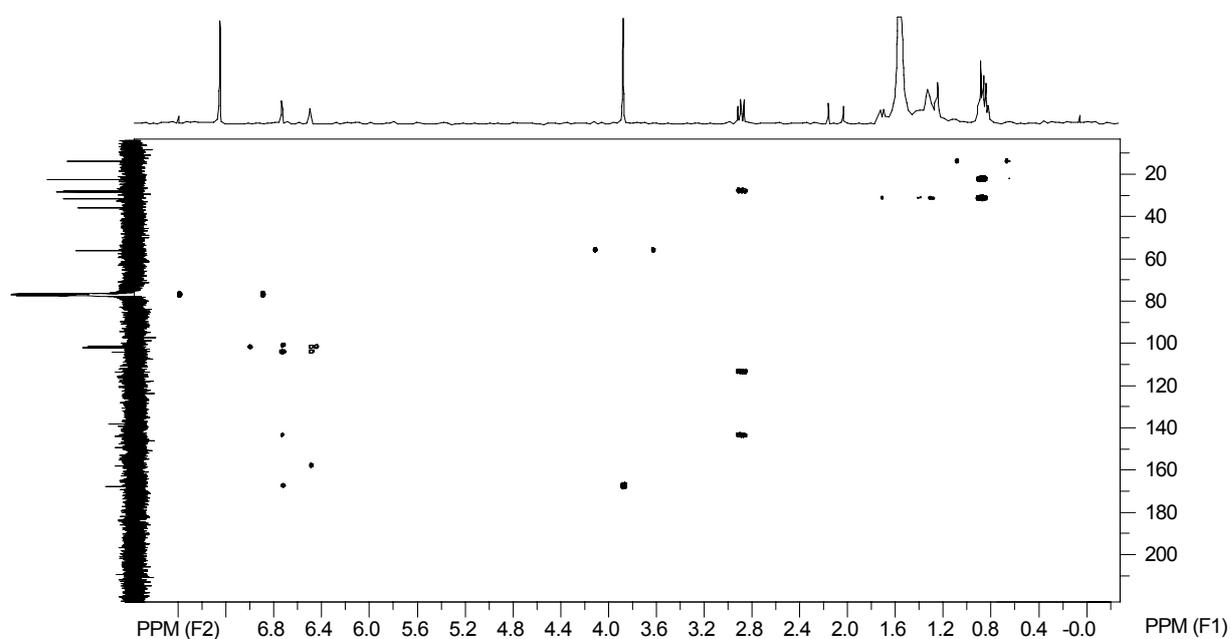
Espectro 98 – Ampliação do espectro de gHSQC do **1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxifalida (21.b)** em CDCl₃.



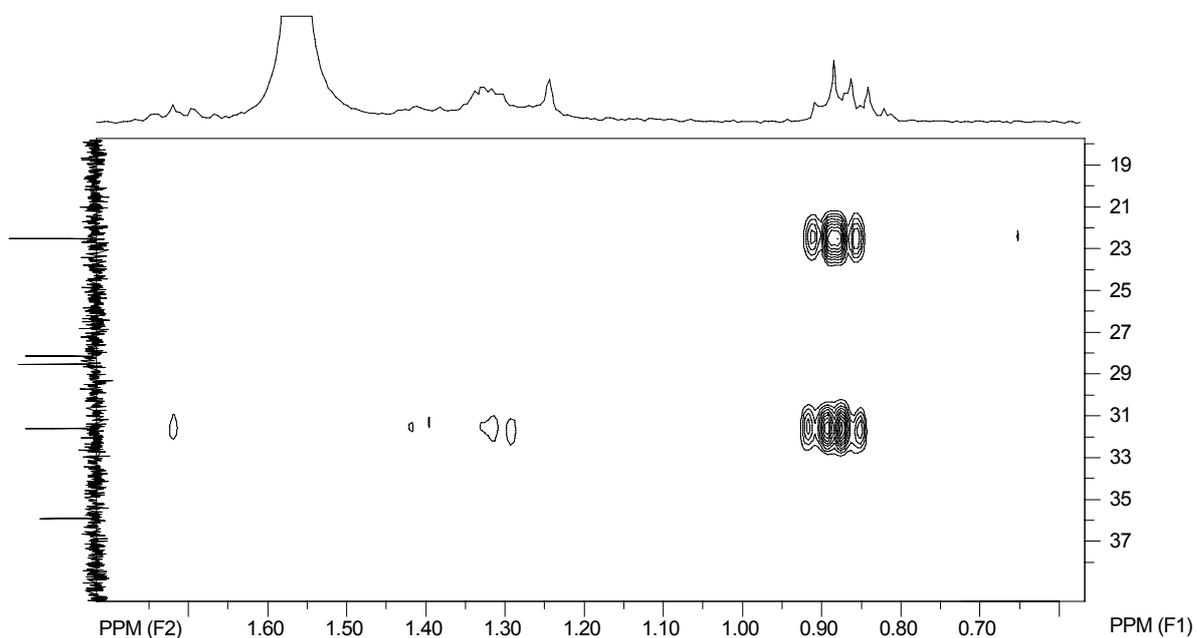
Espectro 99 – Ampliação do espectro de gHSQC do **1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxifalida (21.b)** em CDCl₃.



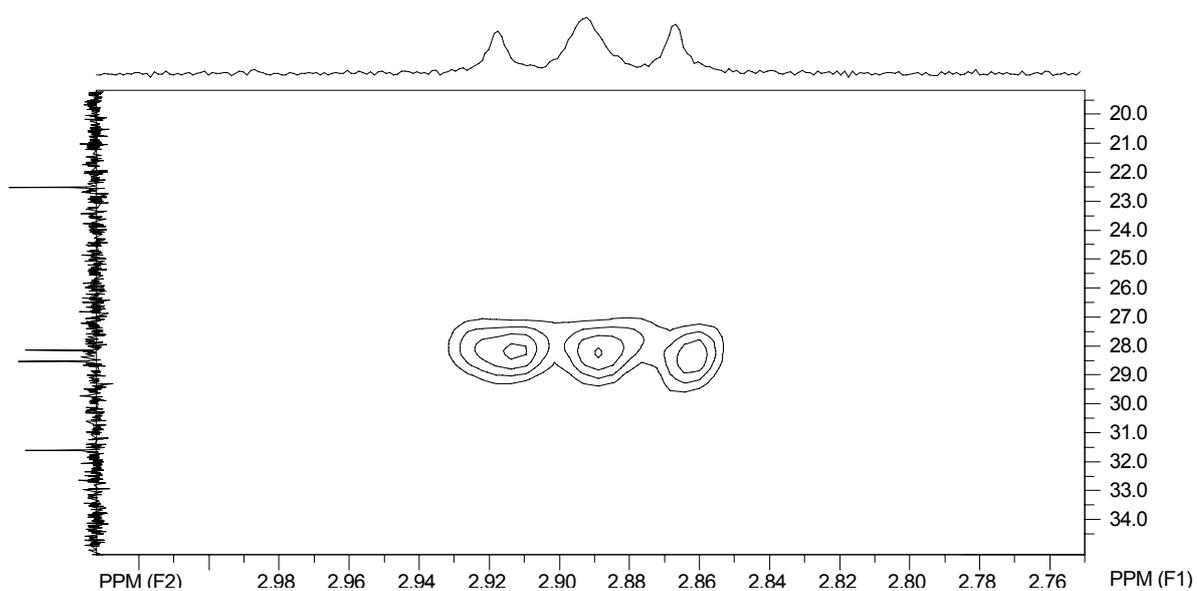
Espectro 100 – Espectro de gHSQC do **1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxifalida (21.b)** em CDCl_3 .



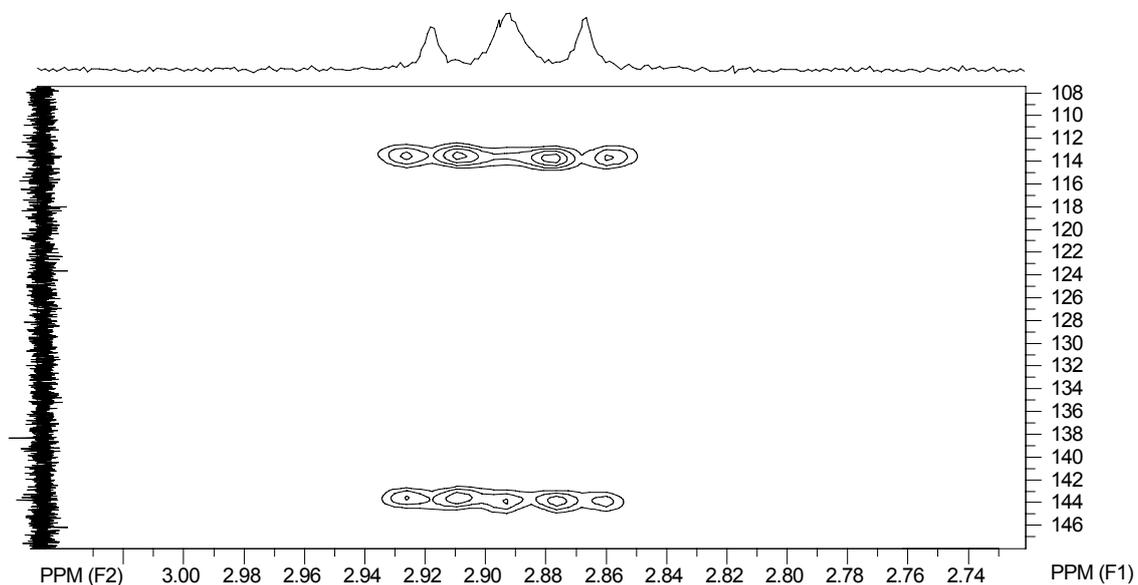
Espectro 101 – Espectro de gHMBC do **1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxifalida (21.b)** em CDCl_3 .



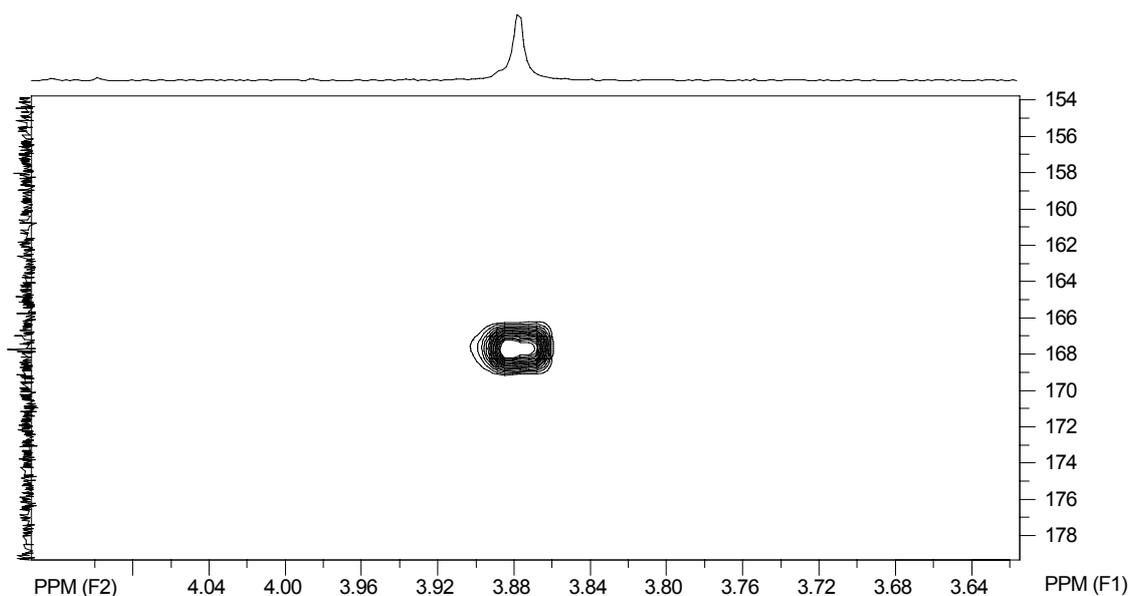
Espectro 102 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxifalida (21.b)** em CDCl₃.



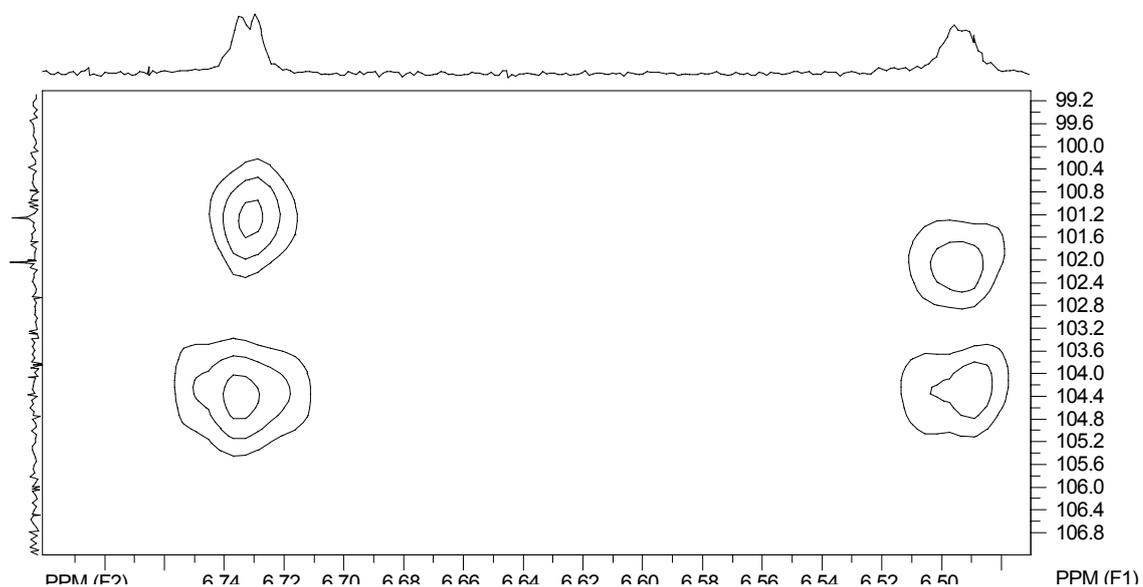
Espectro 103 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxifalida (21.b)** em CDCl₃.



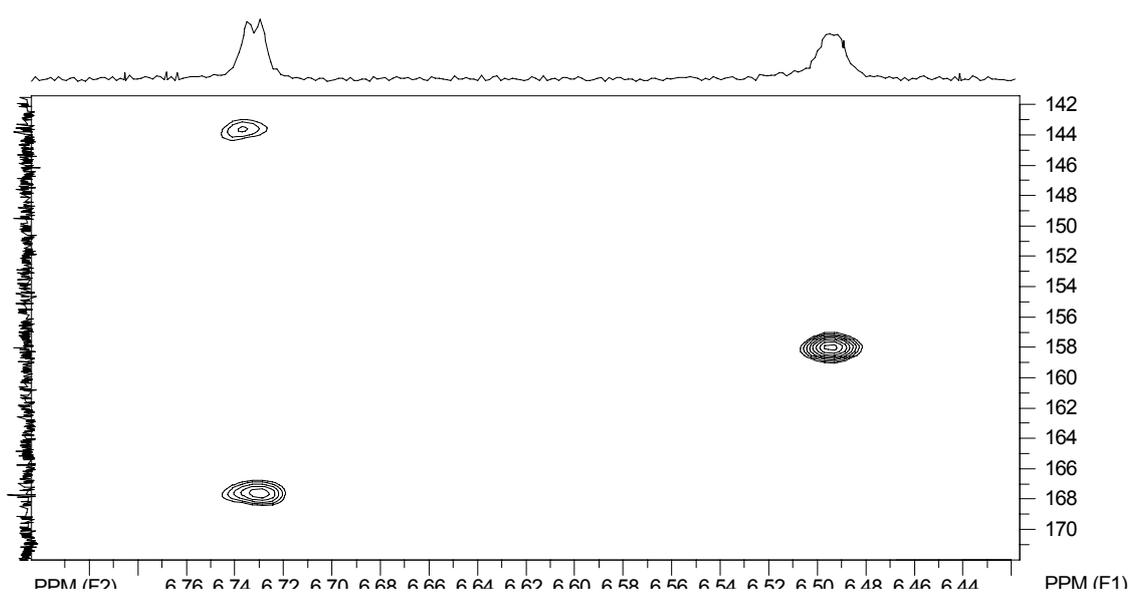
Espectro 104 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b)** em CDCl₃.



Espectro 105 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxiftalida (21.b)** em CDCl₃.



Espectro 106 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxifitalida (21.b)** em CDCl₃.



Espectro 107 – Ampliação do espectro de gHMBC do **1-heptil-1,4-diidroxi-6-metoxifitalida (21.b)** em CDCl₃.