Madalena Maria de Magalhães Pinto

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO ESTRUTURAL DE KIELCORINAS OBTIDAS POR SINTESE

Porto

1982

MADALENA MARIA DE MAGALHÃES PINTO
Assistente da Faculdade de Farmácia
da Universidade do Porto

CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO ESTRUTURAL DE KIELCORINAS OBTIDAS POR SÍNTESE

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Porto, 1982

A MEUS PAIS

A MEU MARIDO

AGRADECIMENTOS

Queria deixar aqui expresso o meu sincero agradecimento a todos que contactaram comigo durante a execução deste trabalho e que, auxiliando-me directamente ou transmitindo-me a sua palavra amiga e encorajadora, se torna impossível enumerar.

De um modo muito particular e que diria "cronológico", pela sua intervenção na minha vida profissional, queria destacar:

Prof. Doutor Joaquim Barros Polónia, o responsável directo pelo meu interesse pela Química Orgânica, especialmente no que se refere à área das xantonas, pelo seu exemplo de dedicação a algo em que se acredita, de trabalhador infatigável, enfim, por me ter ensinado a ser aquilo que eu realmente poderia ser. A ele fiquei devendo, além do mais, a ideia e as diligências necessárias para a concessão da bolsa de estudo que me foi concedida e que tão importantes reflexos veio a ter na minha formação.

Prof. Doutor Otto Richard Gottlieb, pela sua valiosa orientação e constante incentivo que sempre se fizeram e continuam a fazer sentir; porque através das suas palavras, ensinamentos e da sua experiência que tão bem sabe transmitir, me foi possível aprender muito mais que estudando por muitos livros de texto.

Prof. Doutor J. Vale Serrano e Prof. Doutor A. Correia Alves, pelos pareceres que emitiram a meu respeito quando da solicitação da referida bolsa.

Ministério das Relações Exteriores dos Estados Unidos do Brasil pela bolsa de estudo que me concedeu, Conselho Científico da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, pelas facilidades que me proporcionou,

Instituto Nacional de Investigação Científica pela atribuição da equiparação a bolseira e que, por intermédio do Centro de Estudos de Química Orgânica, Fitoquímica e Farmacologia me permitiu dispor de valiosas condições na parte do meu trabalho realizado em Portugal.

As colegas do Laboratório de Química Orgânica da Faculdade de Farmácia, Dr.ª Maria Clemência Mourão e Dr.ª Maria Antonieta Polónia que, através da sua colaboração e acréscimo de serviço docente tornaram possível a minha estadia em São Paulo.

Professores e colegas do Laboratório de Produtos Naturais do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, pelos seus conselhos e sugestões, seu apoio e sua companhia e todos os que, no referido Instituto, sempre mostraram admirável boa vontade e colaboração, com destaque especial para o Prof. Doutor Ernesto Giesbrecht, o pessoal do "B 11 superior" e Luis Carlos Roque, por toda a ajuda técnica e informação prestadas.

Uma referência marcada também para todos os que comigo privaram e que, em terra estranha, me fizeram sentir como na minha própria terra.

Queria ainda deixar expresso o meu agradecimento ao Dr. Carlos Queirós pela obtenção dos espectros de massa, ao pessoal do Instituto Superior Técnico de Lisboa (Complexo Interdisciplinar) pela disponibilidade que pôs na execução dos espectros de RMN (300 MHz), à preparadora Maria José Guedes pela obtenção dos espectros de IV.

Desejo também agradecer a boa vontade e eficiência com que D. Fernanda C. Pires de Lima e D. Maria da Conceição M. Carvalho, se encarregaram, respectivamente, da parte gráfica e da dactilografia deste trabalho.

ÍNDICE

Pág.

1. INTRODUÇÃO 1

2. ISOLAMENTO E ESTRUTURA DA KIELCORINA 7

3. DISCUSSÃO 13

3.a Síntese por processos clássicos 14

3.b Síntese biomimética 43

4. ELUCIDAÇÃO DA ESTRUTURA DA KIELCORINA B 64

5. CONCLUSÃO 70

6. PARTE EXPERIMENTAL 72

6.a Métodos gerais e especificação dos materiais e instrumentos utilizados 73

6.b Obtenção e dados físicos e espectrais dos seguintes compostos, indicados no Esquema Geral:

Quadro 1

1.1 2,3,4-Tri-hidroxiacetofenona (5) 75

1.2 3,4-Dimetoxi-2-hidroxiacetofenona (6) 75

1.3 1,2-Di-hidroxi-3,4-dimetoxibenzeno (7) 76

1.4 1,2,3,4-Tetrametoxibenzeno (8) 76

Quadro 2

2.1 Ácido *o*-metoxibenzóico (10) 77

2.1.1 Partindo do ácido *o*-hidroxibenzóico 77

2.1.2 Partindo do *o*-metoxibenzaldeído 78

2.2 Cloreto de *o*-metoxibenzoílo (11) 78

Quadro 3

3.1 2-Hidroxi-2',3,4,5-tetrametoxibenzofenona (12) ... 79

3.2 2,3,4-Trimetoxixantona (13) 80

3.3 3,4-Di-hidroxi-2-metoxixantona (14) 80

3.4 2,3,4,5,2'-Pentametoxibenzofenona (31) 81

Pág.

3.5 2,3,4-Tri-hidroxixantona (32) 81

3.6 2,3,4-Trimetoxixantona (13) 82

3.7 2,3,4-Triacetoxixantona 82

3.8 3,4-Diacetoxi-2-metoxixantona (15) 82

3.9 4-Acetoxi-3-benziloxi-2-metoxixantona (16) 83

3.10 3-Benziloxi-4-hidroxi-2-metoxixantona (17) 84

Quadro 4

4.1 Ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzóico (19) 84

4.2 3-Hidroxi-2-metoxibenzoato de metilo (20) 85

4.3 4-Benziloxi-3-metoxibenzoato de metilo (21) 86

4.4 Ácido 4-benziloxi-3-metoxibenzóico (22) 87

4.5 Cloreto de 4-benziloxi-3-metoxibenzoílo (23) 87

4.6 α-[4-Benziloxi-3-metoxibenzoil]-acetilacetato de etilo (24) 88

4.7 α-[4-Benziloxi-3-metoxibenzoil]-acetato de etilo (25) 88

4.8 α-Bromo-α-[4-benziloxi-3-metoxibenzoil]-acetato de etilo (26) 89

Quadro 5

5.1 2-[3-Benziloxi-2-metoxi-4-xantonoxi]-3-oxo-3-[4-benziloxi-3-metoxifenil]-propanoato de etilo (27) 89

5.2 2-[3-Hidroxi-2-metoxi-4-xantonoxi]-3-oxo-3-[4-hidroxi-3-metoxifenil]-propanoato de etilo (30) 90

5.3 5-Etiloxicarbonil-6-(4"-hidroxi-3"-metoxifenil)-2,3:3',4'-(2'-metoxixantona)-1,4-dioxano (29) 91

5.4 Hidrogenação de α-[3-metoxi-4-benziloxibenzoil]-acetato de etilo (25) 91

Pág.

Quadro 6

6.1 *trans*-kielcorina (1b) 92

cis-kielcorina (35) 92

Mistura dos compostos 36 e 37 92

6.2 Isolamento da kielcorina B 93

7. RESUMO 129

ABSTRACT 130

8. BIBLIOGRAFIA 131

ÍNDICE DE QUADROS

Quadros		Pág.
1	Esquema geral	95
2	.....	95
3	.....	96
4	.....	97
5	.....	98
6	.....	99
7	Interpretação do EM do composto 31	25
8	Interpretação do EM do composto 30	39
9	Interpretação do EM do composto 29	41
10	Efeito de substituintes sobre a regioselectividade da reacção de acoplamento oxidativo	45
11	Interpretação do EM da *trans*-kielcorina (1b)	59
12	Interpretação do EM da *cis*-kielcorina (35)	60

ÍNDICE DE TABELAS

Tabelas		Pág.
1	Comparação de dados de RMN de ^{1}H dos compostos 15 e 16	28
2	Comparação de absorções máximas no UV, dos compostos 2,3--dimetoxi-4-hidroxixantona, 3-benziloxi-4-hidroxi-2-metoxixantona (17) e 2,4-dimetoxi-3-hidroxixantona	31
3	Comparação de dados de RMN de ^{1}H da kielcorina natural e kielcorina sintética	50
4	Comparação de valores de δ dos protões benzodioxânicos da kielcorina e de compostos modelo	52
5	Dados de RMN de ^{1}H do produto de hidrólise da kielcorina (34)	55
6	Dados de RMN de ^{1}H da *cis*-kielcorina (35)	56
7	Comparação de valores δ de protões benzodioxânicos de pares *cis-trans* de compostos modelo e de kielcorinas	57
8	Dados de RMN de ^{1}H da mistura dos compostos 36 e 37	62
9	Dados de RMN de ^{1}H da kielcorina B	67
10	Comparação dos dados de RMN de ^{13}C da kielcorina natural e sintética	68

ÍNDICE DE FIGURAS

Figuras		Pág.
1	Espectro de RMN de ^1H do produto de acetilação do pirogalhol	100
2	Espectro de RMN de ^1H do composto 5	100
3	Espectro de RMN de ^1H do composto 7	101
4	Espectro de RMN de ^1H do composto 11	101
5	Espectro no IV do composto 31	102
6	Espectro de RMN de ^1H do composto 31	103
7	Espectro de RMN de ^1H do composto 15	104
8	Espectro de RMN de ^1H do composto 16	104
9	Espectro no IV do composto 16	105
10	Espectro de RMN de ^1H do composto 16a	106
11	Espectro no IV do composto 16a	107
12	Espectro no IV do composto 17	108
13	Espectro de RMN de ^1H do composto 17	109
14	Espectro de RMN de ^1H do composto 21	109
15	Espectro de RMN de ^1H do composto 22	110
16	Espectro de RMN de ^1H do composto 23	110
17	Espectro de RMN de ^1H do composto 24	111
18	Espectro de RMN de ^1H do composto 25	111
19	Espectro de RMN de ^1H do composto 26	112
20	Espectro no IV do composto 27	113

		Pág.
21	Espectro de RMN de ^{1}H do composto 27	114
22	Espectro de RMN de ^{1}H do composto 30	115
23	Espectro no IV do composto 30	116
24	Espectro de RMN de ^{1}H do 2-[4-benziloxi-3-metoxibenzoílo]--etanoato de etilo	117
25	Espectro de RMN de ^{1}H do 3-[4-hidroxi-3-metoxifenil]--propanoato de etilo	118
26	Espectro de RMN de ^{1}H de 1b	119
27	Espectro de RMN de ^{1}H de 1b,com dupla irradiação	120
28	Espectro de RMN de ^{1}H de 1b, com dupla irradiação	121
29	Espectro de RMN de ^{1}H do composto 34	122
30	Espectro de RMN de ^{1}H do composto 35	123
31	Espectro de RMN de ^{1}H da mistura de 36 e 37	124
32	Espectro de RMN de ^{1}H da kielcorina B	125
33	Espectro de RMN de ^{13}C da kielcorina	126
34	Espectro de RMN de ^{13}C, expandido, da kielcorina	127

ABREVIATURAS

RMN	-	Ressonância magnética nuclear
RMN de ^{1}H	-	Ressonância magnética nuclear de protão
RMN de ^{13}C	-	Ressonância magnética nuclear de ^{13}C
UV	-	Espectrofotometria na região de ultra-violeta
IV	-	Espectrofotometria na região de infra-vermelho
EM	-	Espectrometria de massa
PF	-	Ponto de fusão
PF descr.	-	Ponto de fusão descrito
PF dec.	-	Ponto de fusão com decomposição
J	-	Constante de acoplamento, em Hertz
δ	-	Deslocamento químico em ppm
s	-	Singleto
d	-	Dubleto
dd	-	Duplo dubleto
td	-	Triplo dubleto
t	-	Tripleto
q	-	Quarteto
m	-	Multipleto
λ	-	Comprimento de onda em nm
ν	-	Número de onda em cm^{-1}
m/e	-	Relação massa/carga
M^{+}	-	Ião molecular
Me	-	Grupo metilo
Et	-	Grupo etilo
Bz	-	Grupo benzilo
Ac	-	Grupo acetilo
ATFA	-	Anidrido trifluoracético

DMF - Dimetilformamida

EMC - Etilmetilcetona

DMSO - Dimetilsulfoxido

TMS - Tetrametilsilano

Pd/C - Paládio/Carvão

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Desde há bastante tempo que o estudo de compostos do tipo xantónico despertou o nosso interesse, em resultado de vários factores entre os quais se pode destacar a actividade biológica destas substâncias, não se restringindo as acções farmacológicas investigadas a compostos naturais, já que se alarga a um grande número de compostos sintéticos.[1,2,3,4]

Uma outra razão pela qual o estudo das xantonas nos provocou interesse consistiu na eventual utilização dessas substâncias como marcadores sistemáticos.[5] Por outras palavras, a correlação exacta das estruturas desses metabolitos secundários com espécies de plantas superiores e fungos que as produzem, permite contribuir para uma classificação biológica.[5] É de notar que a aplicação desta metodologia químio-sistemática, acentuadamente desenvolvida nos últimos anos, tem permitido resolver ambiguidades anteriormente existentes e que, com a classificação meramente morfológica, se tinham mantido.[6]

Metabolitos secundários como as xantonas são de utilidade potencial não sòmente para o Homem e outros animais já que também desempenham um papel importante no organismo vegetal que os contêm, servindo de mediadores nas interações entre esse organismo e o ambiente.[7] A forma de actuação em tais interações ecológicas está ainda pouco esclarecida mas poucas dúvidas podem existir de que, juntamente com outras substâncias naturais, contribuam para a adaptação do organismo ao meio ambiente. Foi esta tríplice importância de xantonas - em farmacologia, em sistemática e em ecologia - que nos levou ao estudo de métodos aplicáveis à sua preparação.

Na síntese de produtos existentes na Natureza, o químico orgânico pode, frequentemente, escolher duas rotas principais: Uma, essencialmente baseada em caminhos sintéticos considerados "clássicos" e outra tentando imitar, tanto quanto possível, os processos naturais. Neste último

caso, os caminhos biosintéticos servem de modelo para "sínteses biomiméticas" baseadas em "blocos construtores" de que os organismos se servem para conseguir as moléculas que, seguramente, lhe são indispensáveis.[8]

No trabalho aqui apresentado consideram-se ambos os caminhos de síntese acima referidos: Um processo baseado em reacções ditas clássicas e um processo biomimético para a obtenção de uma estrutura fora do comum, concretamente a "kielcorina" que corresponde à designação química de (5S, 6S; 5R,6R)-5-hidroximetil-6-(4"-hidroxi-3"-metoxifenil)-2,3:3',4'-(2'-metoxixantona)-1,4-dioxano, extraída pela primeira vez da *Kielmeyera coriacea*, Guttiferae do cerrado do Brasil central.[9,10]

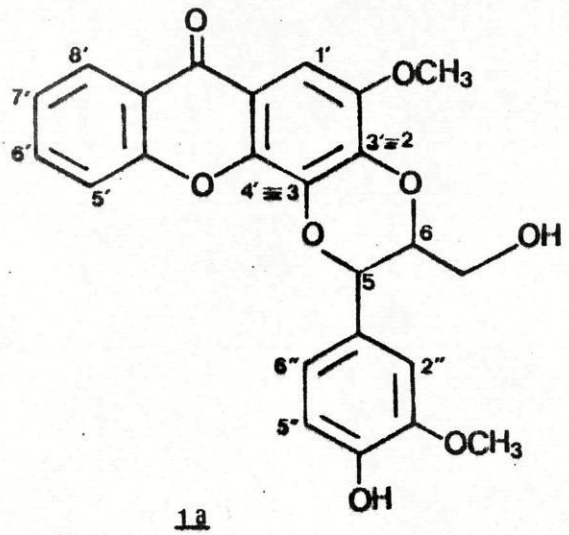
A substância é quimicamente invulgar já que, unido a um sistema xantónico particular, se encontra uma unidade C_6-C_3 derivada provavelmente do alcool coniferílico (1a e 1b). A existência desta unidade ligada por acoplamento oxidativo ao núcleo xantónico justifica, para este tipo de compostos, a designação de "xantonolignoides".[19]

A biossíntese de substâncias xantónicas, tanto em plantas superiores como em fungos, está bem determinada seguindo, no primeiro caso, a "via acetato-xiquimato" e, no segundo, a "via acetato".[19,20]

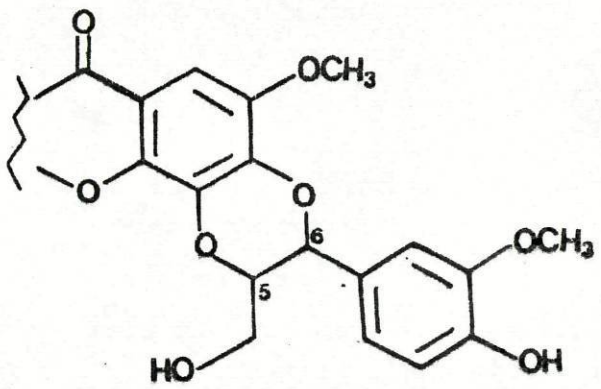
Sistemas benzodioxânicos como o que ocorre na kielcorina existem em alguns metabolitos vegetais, destacando-se entre eles a "silibina", princípio activo de *Silibum marianum* (L.)Gartn (Compositae), que se pode considerar como uma das poucas substâncias com acção anti-hepatotóxica perante a ingestão do fungo *Amanita phalloides*. Refira-se que a obtenção de constituintes da *Silibum marianum* farmacologicamente activos é protegida por patentes da firma alemã Madaus[11], verificando-se, aliás, que muitos outros compostos benzodioxânicos têm sido estudados do ponto de vista farmacológico.[12-18]

Daqui o nosso interesse não só na construção de um esqueleto xantónico por um processo biomimético, como também na construção do sistema benzodioxânico referido. De facto, conseguimos descrever no presente trabalho um método pelo qual este último sistema pode ser construido em condições reaccionais suaves.

A publicação original[21] que refere o isolamento e a determinação estrutural da kielcorina apresenta duas alternativas para esse xantonolignoide, 1a e 1b:



1a



1b

Ao programar o nosso trabalho de síntese por métodos clássicos escolhemos, em face daquelas duas hipóteses, uma via capaz de levar, insofismavelmente, apenas a uma das duas estruturas (1b), como se expõe no esquema geral (Quadros 1 a 5, págs. 95-98).

Todavia, enquanto decorria o nosso trabalho, foi publicado um artigo em que se esclarecia o problema daquelas alternativas estruturais, demonstrando-se, em face da interpretação de elementos analíticos obtidos, que a kielcorina natural correspondia à fórmula 1b.[22]

Com este facto, o nosso objectivo principal ficou prejudicado, razão pela qual o deixamos um tanto de lado, na esperança de vir a concluir

mais tarde a síntese projectada.

Efectivamente, se a confirmação de estrutura por via sintética, embora desejável, deixava de constituir um aspecto fundamental, continuava de pé a necessidade da obtenção de quantidades significativas de kielcorina, com vista à execução de ensaios farmacológicos, ponto de partida para o estudo, caso tal se justifique, de processos de síntese em escala piloto e, posteriormente, em escala industrial. De qualquer modo, tendo inicialmente em vista a preocupação de uma confirmação estrutural, imaginou-se um esquema de síntese que, exigindo numerosas etapas, não serviria o objectivo apontado acima.

Contràriamente, o processo biomimético viria a permitir que, com grande simplicidade, se atingisse a finalidade pretendida.

Ainda com respeito ao processo de síntese projectado, poderá parecer estranho, à primeira vista, tê-lo começado por recurso a compostos estruturalmente simples, quando, procurando em catálogos comerciais, se poderia ter encontrado outros produtos que, devido à existência de mais grupos funcionais apropriados, nos poupassem algumas etapas. Mas talvez essa atitude tendo em vista a finalidade do trabalho pretendido - dissertação de doutoramento - apresente um interesse que consideramos bem apoiado:

Tentar fazer a síntese de um composto mais ou menos complicado, partindo de produtos tão acessíveis no mercado, como o ácido salicílico ou a vanilina, tem a sua justificação quando não for fácil recorrer a produtos importados e, assim, este factor não constituirá uma "desculpa" para deixar de seguir o caminho traçado para alcançar o objectivo, através do material de que pudermos dispor.

Todavia, quando se concebem e executam trabalhos inerentes a dissertação de doutoramento, não haverá que considerá-los apenas com a

finalidade principal de adquirir um grau académico, já que, em nossa opinião, deverá o candidato procurar enriquecer-se o mais possível em experiência prática, bem como na resolução de problemas teóricos, na hipotetização de caminhos e, finalmente, no desenvolvimento do seu espírito crítico. Foi, relativamente a estes últimos aspectos que consideramos ter conseguido uma valiosa iniciação estando, no momento presente, francamente esperançados em que as canseiras, a busca entusiástica de verdades nem sempre evidentes envolvidas neste trabalho, tenham contribuido para constituir os alicerces da obra que, no campo da investigação química, desejaríamos ver solidamente construída.

2. ISOLAMENTO E ESTRUTURA DA KIELCORINA

2. ISOLAMENTO E ESTRUTURA DA KIELCORINA

A kielcorina é um composto natural inicialmente descrito como uma xantona 2,3,4-trioxigenada isolada de *Kielmeyera coriacea*, *K. corymbosa*, *K. speciosa*, *K. rubriflora*[9] e *K. ferruginea*;[10] espécies pertencentes à família Guttiferae, tendo sido mais tarde também isolada de espécies de *Hypericum* pertencentes à mesma família.[22]

Passados seis anos da publicação que descrevia o seu isolamento, surgiu um artigo referente a um trabalho em que se discutia e tentava elucidar a sua estrutura e no qual João F. Castelão *et al.*[21] não só demonstraram que a kielcorina correspondia a um xantonolignoide, como ainda esclareceram a estrutura de dois outros xantonolignoides, as cadensinas A e B, constituintes de espécies do género *Caraipa* (Guttiferae). A elucidação estrutural desses três xantonolignoides baseou-se em dados de espectroscopia de massa, UV, IV e RMN tanto protónica como de ^{13}C.

Inicialmente, atribuiu-se à kielcorina a fórmula molecular $C_{24}H_{20}O_8$ e, após obtenção de dados espectroscópicos, foi considerada a seguinte a fórmula expandida $[C_{13}H_5O_4.OCH_3].[C_9H_7(OH)_2OCH_3]$.[21] Esta expansão resultou da análise dos fragmentos registados no espectro de massa, que revelou a existência, em uma unidade em C_9 de um hidroxilo primário, além de outro hidroxilo e de um metoxilo.

Contribuiu também para justificar a possibilidade dessa expansão o resultado da metilação (Me_2SO_4/K_2CO_3) da kielcorina que levou à obtenção de um éter monometílico, no qual se verificou ainda existir um hidroxilo acetilável. Este grupo correspondia a um alccol primário, facto confirmado pelo estudo dos espectros de ressonância magnética protónica da kielcorina, do seu éter metílico e dos seus derivados mono e diacetilados.

Por RMN de ^1H a 220 MHz do acetato do éter metílico foi ainda

possível estabelecer que o grupo $-CH_2OH$ se encontra ligado a uma unidade Ar-CH-CH-, na qual os dois carbonos intervêm em ligações do tipo éter. Neste estágio de análise foi possível considerar quatro estruturas 2,3,4-trioxixantónicas para a kielcorina, entre as quais as já referidas la e lb (pg. 4).

A relação *trans* dos protões ligados ao anel de 1,4-benzodioxano foi deduzida a partir da sua constante de acoplamento (J=8Hz).

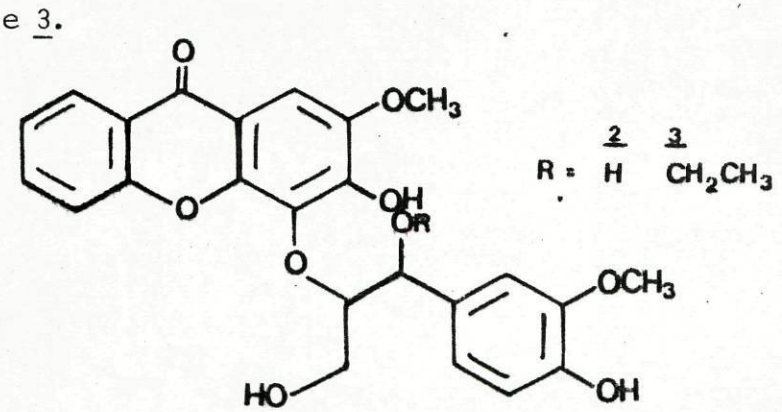
A localização em *para* do OH fenólico, relativamente à cadeia lateral, resultou de um teste de Gibbs negativo.

A redução do número de alternativas estruturais prováveis para la e lb, foi feita por análise do espectro de massa que excluiu a possibilidade da localização do metoxilo em C_4.

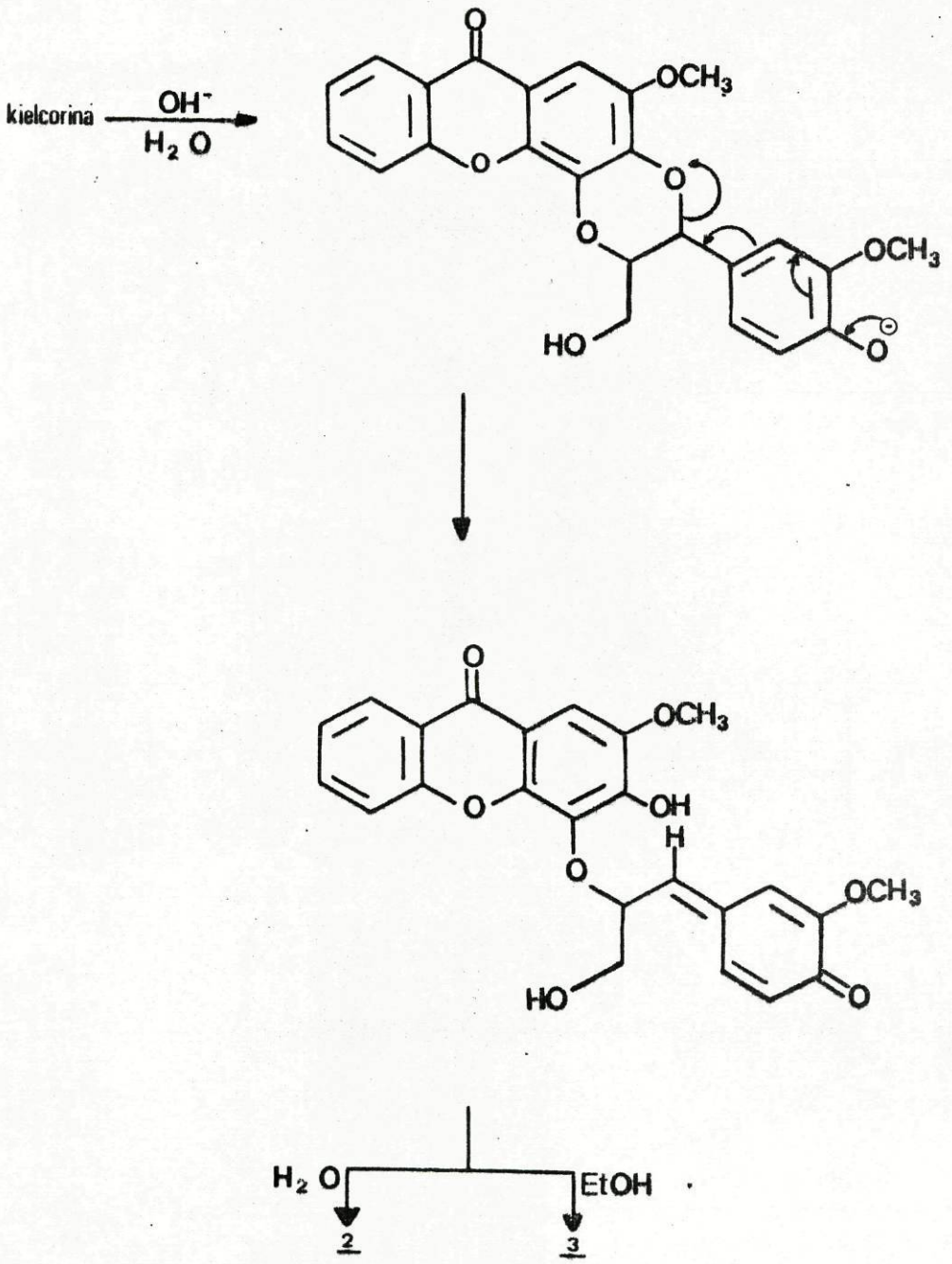
Restando escolher entre as duas últimas estruturas a que representasse a kielcorina, o nosso trabalho visava particularmente a resolução desse problema através de uma síntese inambígua.

Enquanto o trabalho com este objectivo estava em andamento publicou-se um artigo[22] no qual, com base em dados analíticos, se estabelecia, para a kielcorina, a estrutura lb (pg. 4).

O processo que permitiu chegar a essa conclusão inclui a abertura do anel de dioxano, em meio alcalino aquoso e alcalino-etanólico e o estudo dos principais produtos obtidos, que são representados respectivamente por 2 e 3.

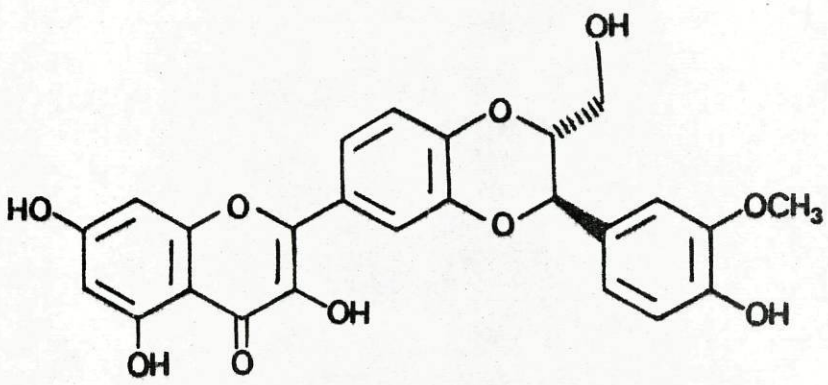


A justificação mecanística para a hidrólise básica da ligação éter benzílico na kielcorina foi estabelecida considerando as características do grupo fenólico em *para* que, em meio alcalino, produz o respectivo ião:



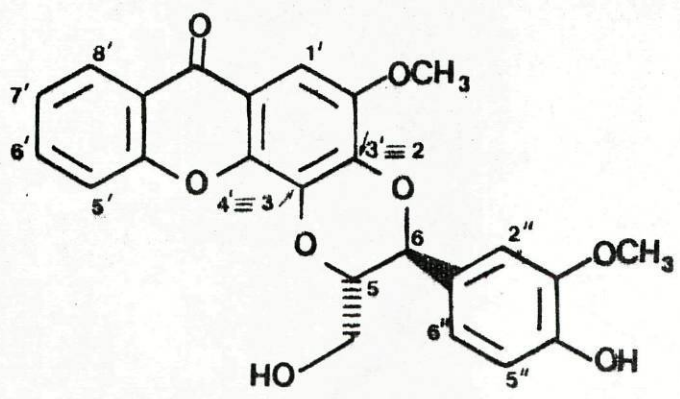
Um factor justificativo desta hipótese consistiu em que, quando se tentou o tratamento do éter metílico da kielcorina, nas mesmas condições, ele se manteve inalterado.

Na molécula da kielcorina existem dois centros de quiralidade (C-5 e C-6), concluindo-se que a configuração absoluta determinada por comparação com a silibina correspondia a 5S,6S.[21]



Silibina

Posteriormente, no entanto, verificou-se que o valor determinado para a rotação específica da kielcorina era próximo dos limites fiduciários, admitindo-se que o produto natural seria opticamente inactivo e, portanto, formado por um racemato (5S,6S) e (5R,6R)-5-hidroximetil-6-(4"-hidroxi-3"-metoxifenil)-2,3:3',4'-(2'-metoxixantona)-1,4-dioxano:



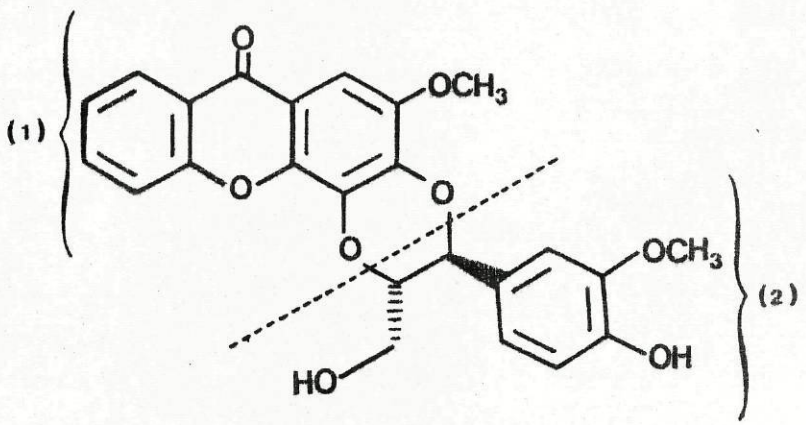
Por ocasião do primeiro isolamento da kielcorina da *K. coriacea* [9] notou-se a presença adicional, na madeira do tronco, de um outro produto, de difícil purificação, com propriedades muito semelhantes às da kielcorina, da qual se distinguia, especialmente, por apresentar um ponto de fusão mais baixo. Propôs-se para este produto, a designação de kielcorina B. A dificuldade da sua purificação, verificada pelas variações do ponto de fusão de diversas amostras e a pequena quantidade obtida na época (1966--1969), desencorajaram a continuação do seu estudo, jamais tendo sido publicado algo a seu respeito. De posse da amostra original, por gentileza do Prof. Dr. Antônio L. Mesquita, da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte (Brasil), admitiu-se ainda, na presente dissertação, esclarecer a sua estrutura.

3. DISCUSSÃO

3. DISCUSSÃO

3.a Síntese por processos clássicos

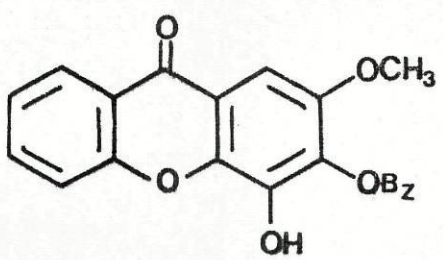
Observando a molécula da kielcorina poderemos, para efeito de comodidade em acompanhar o desenvolvimento desta discussão, considerá-la dividida em duas partes fundamentais, (1) e (2):



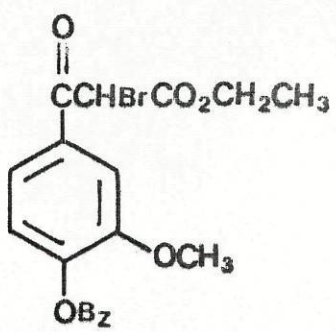
Parte (1): corresponde nitidamente a um núcleo xantônico.

Parte (2): poderá ser considerada derivada do álcool coniferílico.

Será então de admitir que, fazendo reagir duas substâncias apropriadas, se conseguirá obter a molécula da kielcorina. Segundo o esquema geral (pg. 96,97), essas duas substâncias corresponderiam aos compostos 17 e 26:



17



26

Seguidamente ir-se-á explanar o caminho seguido que levou à obtenção de cada um destes compostos referidos anteriormente.

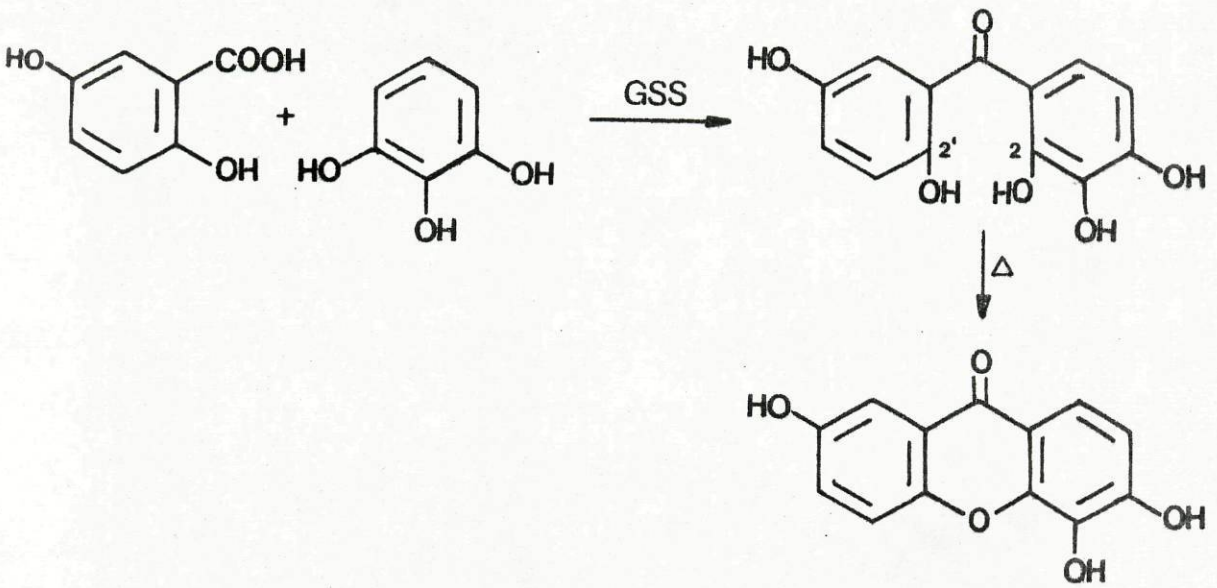
Obtenção de 17:

Analisando a estrutura, fácil é verificar que se trata da 3,4--di-hidroxi-2-metoxixantona, com o hidroxilo em C-3 portegido por um grupo benzílico. A primeira etapa será então a correspondente à síntese da referida xantona.

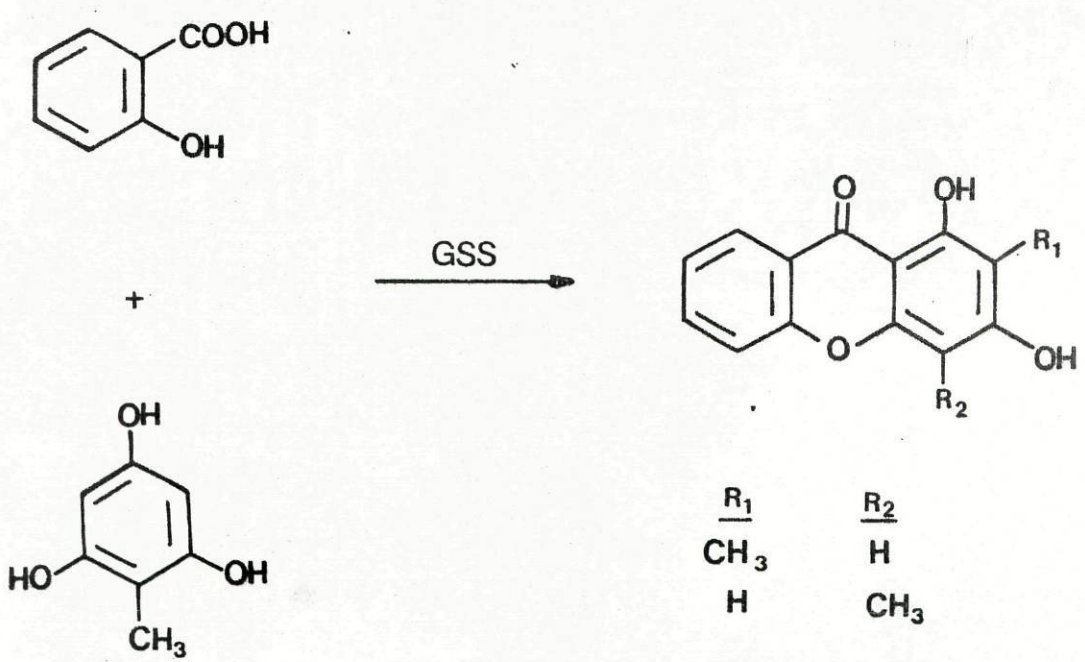
Se se tentasse enunciar aqui os numerosos métodos descritos para obtenção desta família de compostos, seria sem dúvida fastidioso e possivelmente descabido. Por isso, serão indicados alguns mais usados[2,23] e referir-se-á com mais pormenor o método que foi escolhido para sintetisar a xantona trioxigenada pretendida, a qual serviu como substância base para os processos sintéticos que seguimos para obter a kielcorina (Esquema geral, pg. 96).

Muitas xantonas polioxigenadas com interesse farmacológico e sistemático têm sido obtidas até hoje.[2,23] Um dos métodos mais aplicados foi descrito por Grover, Shah e Shah;[24] o qual se baseia na condensação de um ácido *orto*-hidroxibenzóico com um fenol reactivo, na presença de cloreto de zinco e oxitricloreto de fósforo, sendo estas condições referidas nas formulações abaixo pelas iniciais dos autores G.S.S.

Normalmente, ou se obtêm as benzofenonas, como intermediárias ou, directamente as respectivas xantonas, dependendo da estrutura dos reagentes. Como exemplo do primeiro caso podemos citar a obtenção da 3,4,7-tri-hidroxixantona:[23]



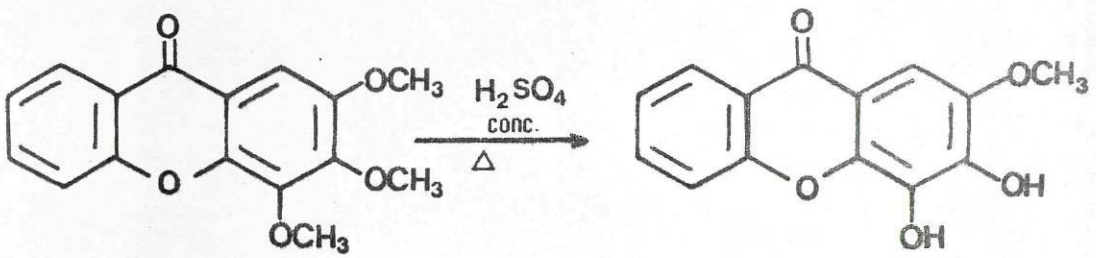
As xantonas são obtidas directamente só no caso das benzofenonas serem portadoras de outro OH em C-6 ou C-6', o que corresponde a uma alternativa para as posições envolvidas na ciclização.[23] No primeiro trabalho que efectuámos, relativamente à síntese de xantonas[25], utilizámos precisamente este método, tendo obtido dois compostos isómeros, de acordo com o esquema indicado a seguir, correspondentes à 1,3-di-hidroxi-2-metil e à 1,3-di-hidroxi-4-metilxantonas.



Métodos talvez menos usados que o referido (embora este apresente também limitações) é, por exemplo, o de Michael-Kostanecki que serviu para preparar a euxantona[2] ou o usado por Asahina e Tanase[2], em que se condensa um fenol com um *orto*-hidroxialdeído, resultando a 9H-3-xantenona que, após oxidação, fornece a correspondente xantona. Outro método ainda a referir é o que se baseia no rearranjo fotoquímico de Fries que origina benzofenonas intermediárias:[26]

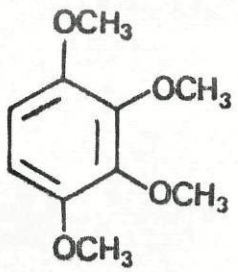
Normalmente, quase todos os métodos referidos apresentam problemas ou porque nem sempre fornecem os produtos pretendidos[27,28] ou porque as reacções são acompanhadas de produtos de desmetilação exagerada ou de outros produtos secundários:[2,29]

No caso do objectivo que desejávamos atingir para obtenção da 3,4-di-hidroxi-2-metoxixantona (14) usou-se, como precursor, a 2,3,4-trimetoxixantona (13) cuja síntese total e caracterização tinham sido já referidas:[29] Após desmetilação desta xantona por processo apropriado[30], obteve-se o composto pretendido, 14:

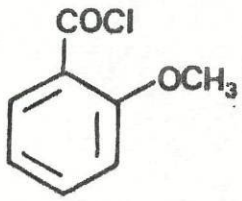


13 14

Para se obter a xantona trimetoxilada 13, foi necessário usar dois blocos: 1,2,3,4-tetrametoxibenzeno (8) e cloreto de 2-metoxibenzoílo (11) e, para os obter recorremos a compostos muito simples.

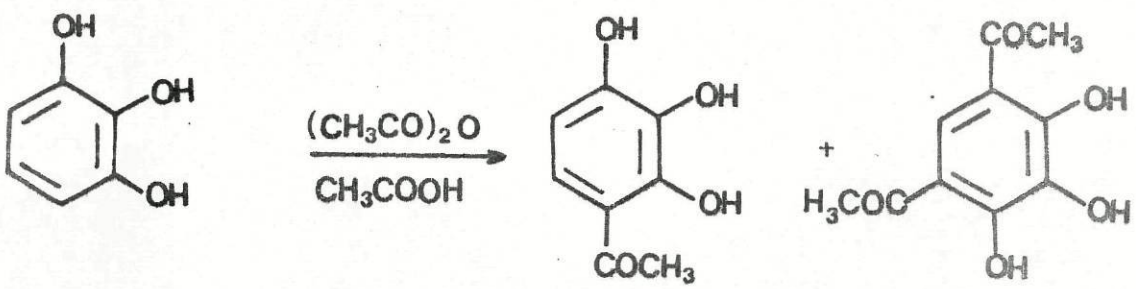


8



11

Assim, partindo do pirogalhol (4), obteve-se por acetilação a 2,3,4-tri-hidroxiacetofenona (5)[31]:

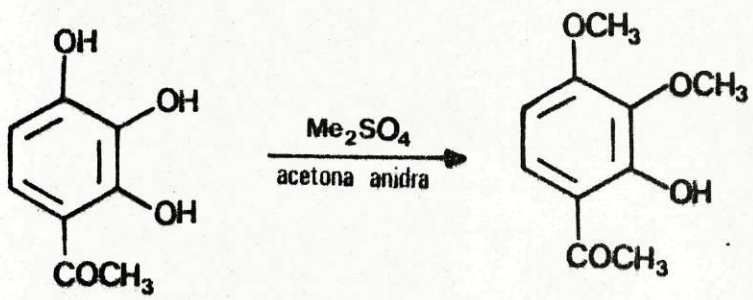


4 5

De salientar que, seguindo exactamente a técnica descrita, se obtinha uma mistura dos derivados mono e diacetilados, na proporção respectiva de 1:4 (espectro de RMN de ^{1}H, Fig. 1).

Para obstar o inconveniente do pequeno rendimento conseguido para o derivado 5, modificou-se a técnica, invertendo a ordem de adição do pirogalhol e do anidrido acético. O produto bruto mostrou-se constituido praticamente pelo derivado monoacetilado (espectro de RMN de ^{1}H, Fig. 2).

Adicionando lentamente o anidrido acético ao piragalhol (ao contrário do indicado na técnica[31]), haverá excesso do trifenol no meio reaccional. Será esse composto que irá reagindo preferencialmente, em relação ao derivado monoacetilado (5) que se vai formando, aumentando assim a probabilidade de formação da substância pretendida. O produto bruto obtido foi submetido a metilação, sendo o decurso da reacção acompanhado por cromatografia em placa e dando-se por terminada quando já se não verificava mais a presença do composto inicial.

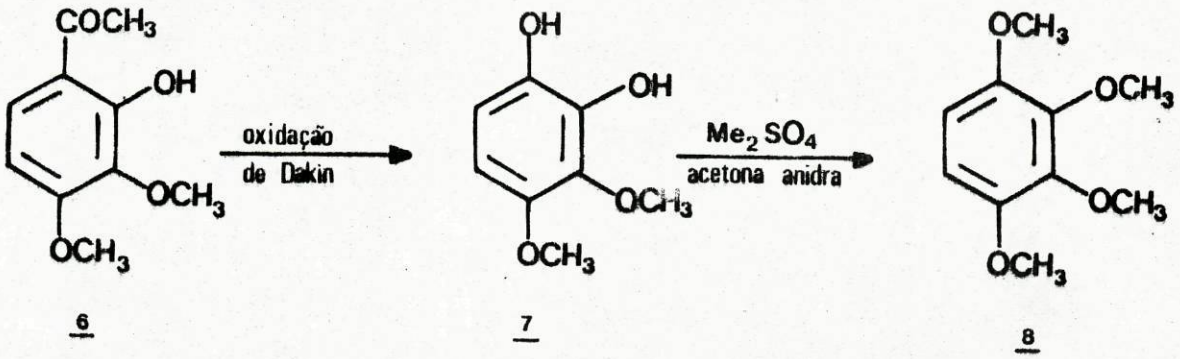


5 6

Como o éter de petróleo (60°-80°C) é referido como solvente de cristalização da 3,4-dimetoxi-2-hidroxiacetofenona (6)[32], usou-se esse solvente para extrair o produto, a quente, na mistura em que se encontrava.

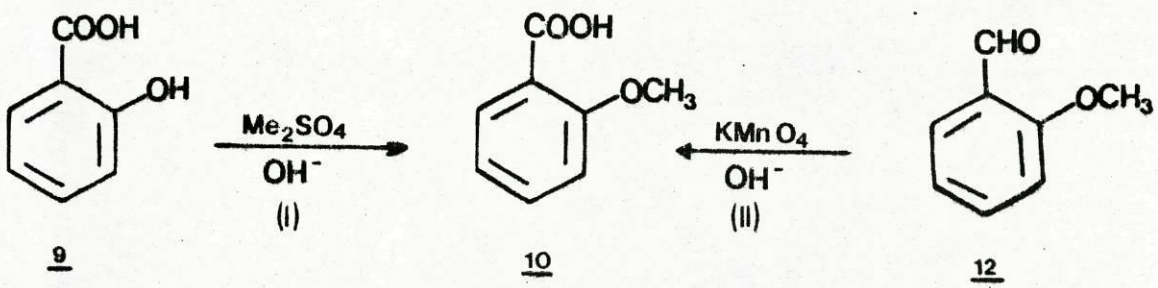
Após purificação por cristalização, efectuou-se uma oxidação de Dakin[33] em resultado da qual se obteve um óleo amarelado, cujos espectros de IV e de RMN de ^{1}H (Fig. 3) indicavam tratar-se do 1,2-di-hidroxi-3,4-dimetoxibenzeno (7).

Pela metilação deste composto (7) nas condições habituais e controlando a reacção por cromatografia em placa até o produto não mostrar reacção positiva com cloreto férrico, obteve-se o 1,2,3,4-tetrametoxibenzeno (8).



6 7 8

Quanto à obtenção do cloreto de *o*-metoxibenzoílo (11), o ácido *o*-metoxibenzóico (10) que lhe deu origem foi preparado por duas vias:

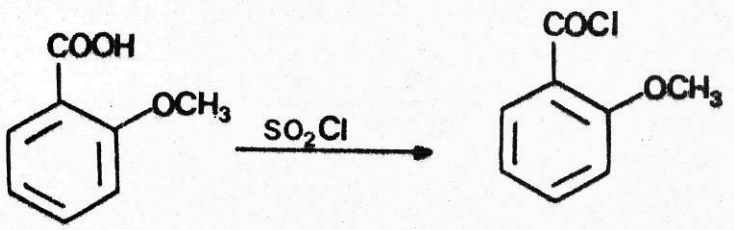


9 10 12

(I) - Partindo do ácido *o*-hidroxibenzóico (9) por metilação do OH em C-2;[34] verificou-se que, apesar de se trabalhar em condições bastante rigorosas, o rendimento era baixo pois ficava bastante ácido salicílico por reagir e que, mesmo após cristalização do produto final, era difícil separá-lo do derivado metilado.

(II) - Utilizando a oxidação do *o*-metoxibenzaldeído (12), conduzida em meio alcalino, com permanganato de potássio, usando o mesmo procedimento que o descrito para obtenção do ácido piperonílico;[35] além do rendi-

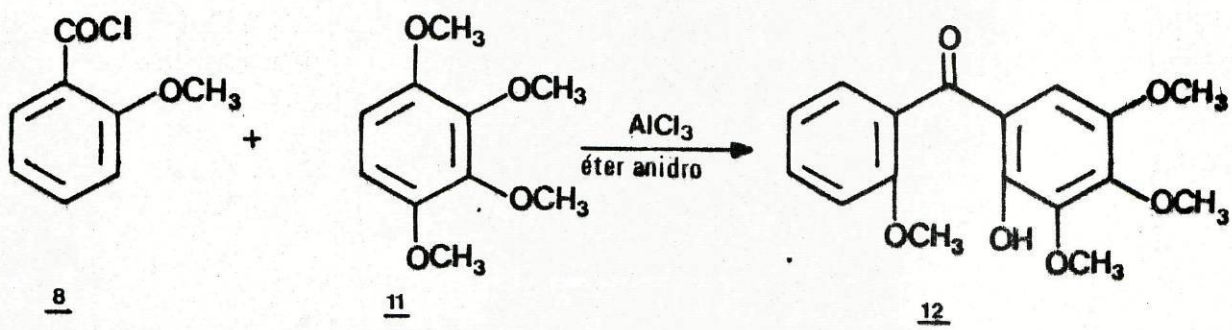
mento ser maior (53%) observou-se ainda a vantagem do ácido formado ser fácilmente separado do aldeído que não tenha reagido, por extracção com solução aquosa de hidróxido de sódio. Obteve-se assim um produto com alto grau de pureza e por um processo bastante simples, cuja transformação em halogeneto foi conseguida por tratamento com cloreto de tionilo em benzeno anidro:



10 11

Formou-se um sólido esbranquiçado que analisado por IV e RMN de ^1H (Fig. 4) revelou as características correspondentes ao composto pretendido, isto é, o cloreto de *o*-metoxibenzoílo (11).

Depois de obtidos os dois blocos mais simples (os compostos 8 e 11) procedeu-se à sua condensação resultando a 2-hidroxi-2',3,4,5-tetrametoxibenzofenona (12), de acordo com o processo apresentado por Quillinan *et al.*[29]



8 11 12

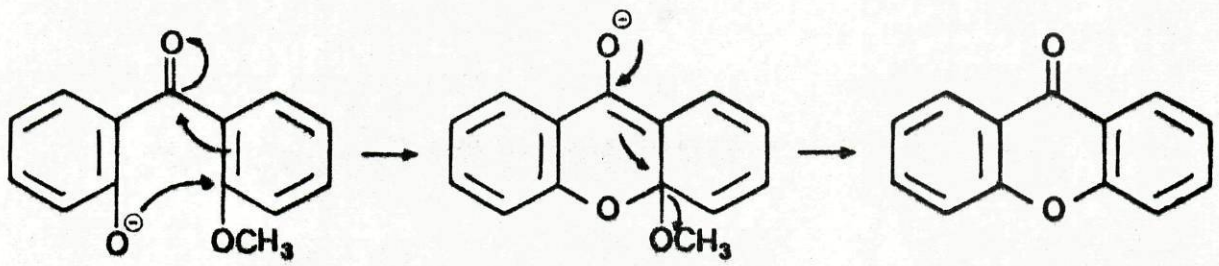
O uso de benzofenonas como intermediários ciclizáveis para obter xantonas é muito comum. Esses intermediários podem ser conseguidos, conforme indicado acima, por acilação de Friedel-Crafts, à temperatura ambiente, de derivados metoxilados, por um cloreto de benzoílo apropriado, na presença de cloreto de alumínio e éter anidro como solvente.

No caso da acilação ocorrer adjacentemente a um grupo metoxilo, verifica-se a desmetilação selectiva a nível do grupo adjacente ao carbonilo que se encontre estéricamente mais bloqueado;[23] efectuando-se, no caso presente, a desmetilação selectiva referida. Observe-se que o grau de desmetilação depende do tempo em que os reagentes se encontram em contacto.[29]

Da reacção de condensação resultou um óleo de cor amarela forte que, controlado por cromatografia em placa, mostrou ser composto por vários produtos, com predomínio de um deles. Este foi purificado por cromatografia preparativa em coluna e caracterizado por IV e RMN de ^{1}H como sendo a benzofenona pretendida, 12, cujos dados se encontravam de acordo com os descritos na literatura.[29]

O passo seguinte correspondeu à ciclização da benzofenona que foi executado por aquecimento a refluxo, em solução alcalina, funcionando a base como catalisador.[29] As bases usadas podem ser de diferente tipo: hidróxido de sódio, hidróxido de tetrametilamónio, carbonato de potássio, etc. A escolha no caso presente, recaiu sobre a primeira.

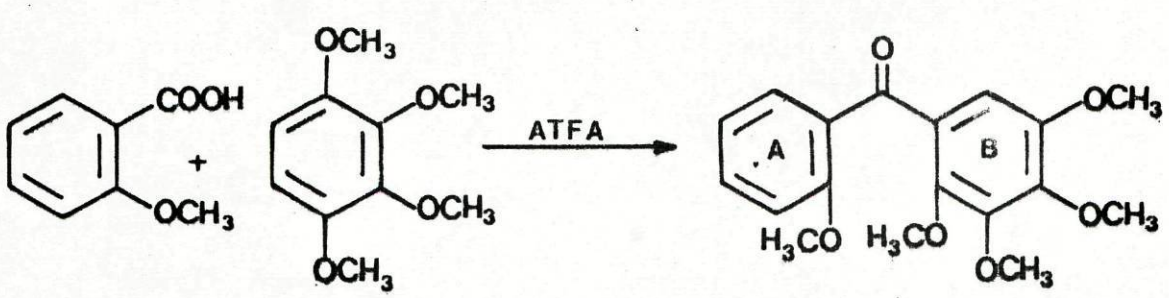
Esta ciclização parece ser devida à possibilidade do grupo carbonilo promover reacções de adição nucleofílica - eliminação;[23] de acordo com o esquema seguinte:



Na obtenção de 2,3,4-trimetoxixantona (13) em escala preparativa, usou-se, para proceder à ciclização, a benzofenona bruta visto que a xantona obtida era facilmente purificável por recristalização.

Essa xantona sofreu uma desmetilação selectiva para originar a 3,4-di-hidroxi-2-metoxixantona (14). Escolheu-se um método indicado por Gottlieb *et al*[30], fácil de executar e cujo rendimento é razoável (esquema indicado na pg. 17). Apenas os metoxilos flanqueados por dois substituintes são afectados pela reacção, admitindo Dean[23] várias hipóteses para explicar o fenómeno.

A realização do processo de síntese da 3,4-di-hidroxi-2-metoxixantona acima referida envolveu nove etapas (Esquema geral, pgs.95,96) e, numa tentativa de diminuir este número tentou-se uma síntese baseada no seguinte esquema:[36]

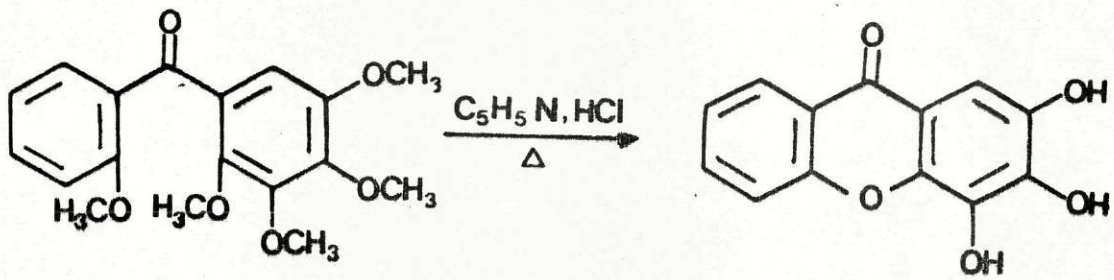


10 8 31

A benzofenona pentametoxilada obtida 31, é agora descrita e caracterizada por interpretação dos seus espectros de IV (Fig. 5), de RMN de ^1H (Fig. 6) e de massa (Quadro 7).

A ciclização deste intermediário de modo a fornecer a xantona foi tentada por aquecimento com cloridrato de piridina.[37] Na verdade, este processo só fora descrito para compostos cujo núcleo B continha apenas dois ou três grupos $-OCH_3$ e conduzia não só a uma ciclização mas também a uma desmetilação total.

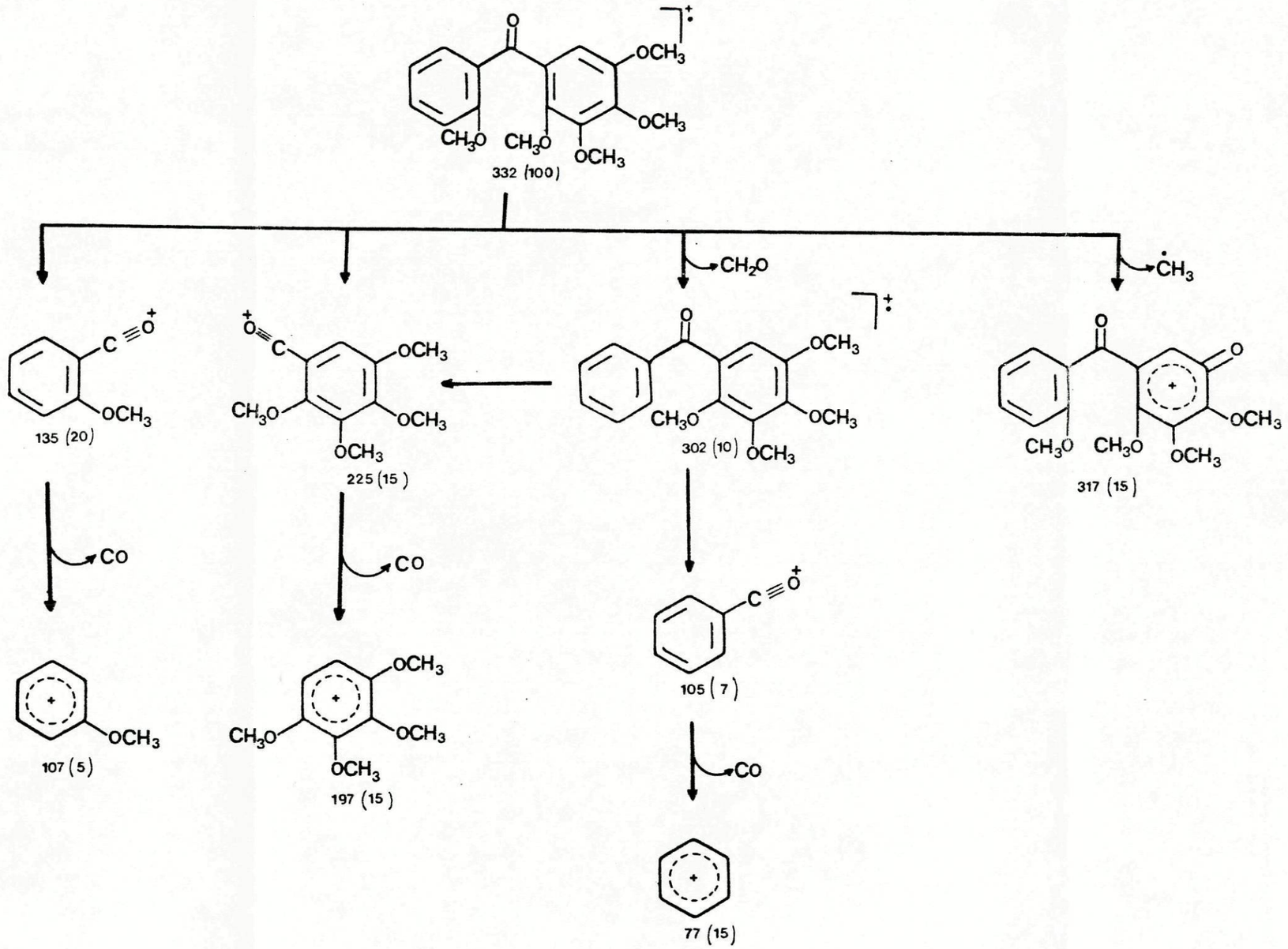
O anel B da benzofenona 31 sustenta quatro grupos metoxilo. Submetida à reacção, verificou-se que, infelizmente, todos são desmetilados obtendo-se a 2,3,4-tri-hidroxixantona 32, que não se presta como matéria prima de síntese no caso presente.

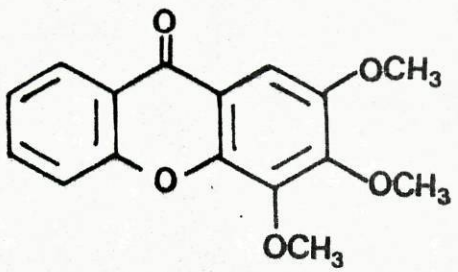


31 32

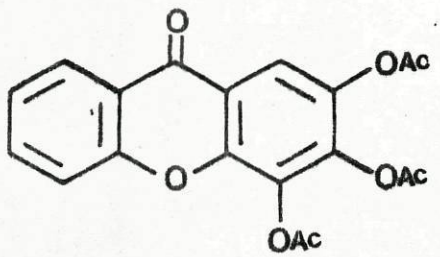
Afim de identificar definitivamente a xantona obtida, foram ainda sintetizados os derivados trimetoxilado 13 e triacetilado (2,3,4-triacetoxixantona) e os dados de RMN de ^1H, UV e IV para os compostos estão de acordo com os descritos.[38]

Quadro 7: Interpretação do EM do composto 31





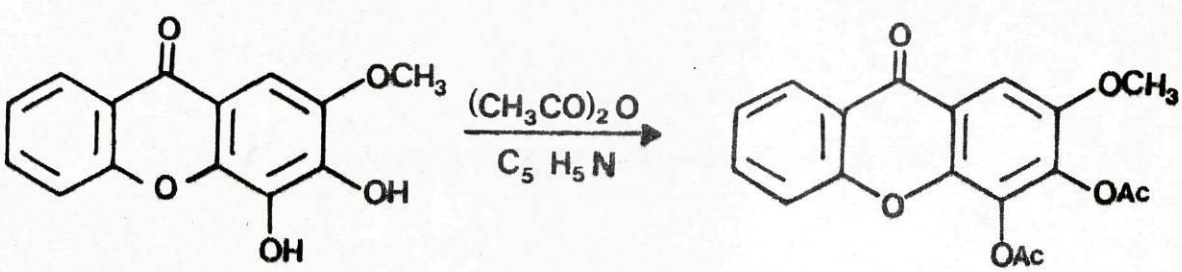
13



2,3,4-triacetoxixantona

Prosseguindo com o objectivo de obter a 3-benziloxi-4-hidroxi--2-metoxixantona (17) a partir da 3,4-di-hidroxi-2-metoxixantona (14), pretendeu-se fazer uma protecção selectiva que afectasse o hidroxilo a nível de C-3 e deixasse livre o grupo em C-4.

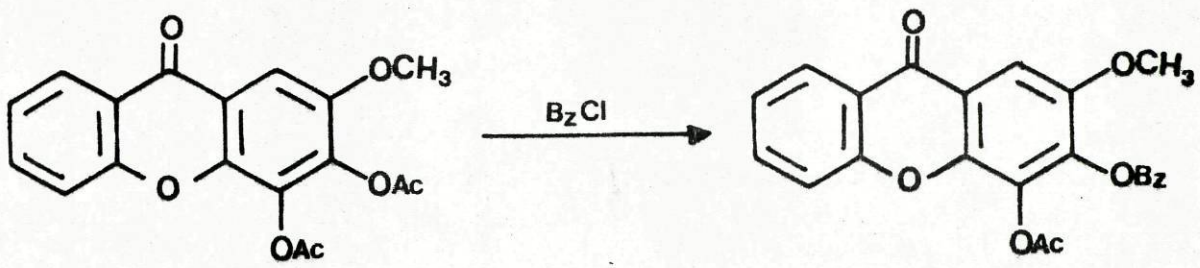
Como a protecção directa de um dos grupos -OH do núcleo xantónico com bom rendimento não se afigurava muito fácil neste caso concreto, devido à semelhança de reactividade dos dois grupos em causa, optou-se por fazer essa protecção indirectamente.[38] Para tal foi necessário obter o derivado diacetilado da xantona, à semelhança do que foi feito com flavonóides.[38]



14 15

O derivado diacetilado obtido (15) ao ser alvo de alquilação pelo cloreto de benzilo, sofre a correspondente modificação no grupo em C-3, o que se verifica em virtude de uma mais acentuada deslocalização de electrões da ligação O-C, em direcção ao anel, no caso do substituinte conjugado com o carbonilo.

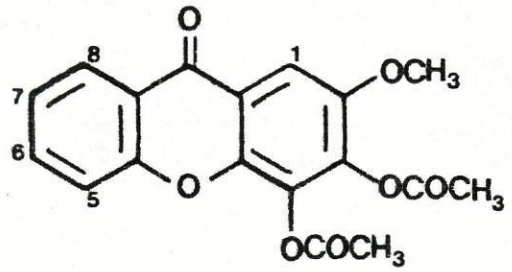
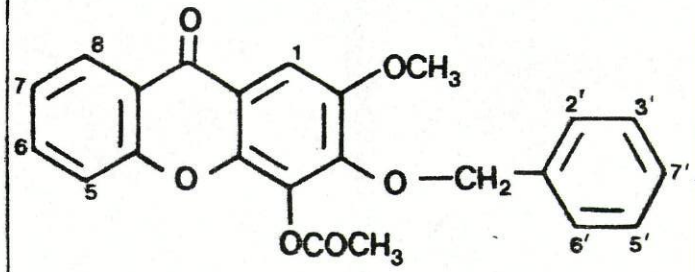
Para a obtenção da 3,4-diacetoxi-2-metoxixantona (15), usou-se a técnica habitual com anidrido acético e piridina como catalisador. Os dois grupos hidroxilo foram realmente acetilados, o que se depreende do espectro de RMN de ^{1}H (Fig. 7), no qual se verificou que os dois grupos $-CH_3$, referentes aos grupos acetilo, se localizaram a δ=2,47($-OCOCH_3$ em C-3) e δ=2,37($-OCOCH_3$ em C-4), (Tabela 1). Este composto foi submetido a benzilação[38] com cloreto de benzilo, sendo a reacção acompanhada por cromatografia em placa. Verificou-se, após tentativas em que se fizeram variar os tempos de aquecimento e de agitação, que o melhor rendimento relativamente ao derivado monobenzilado 16 foi conseguido mantendo o aquecimento à ebulição, com agitação magnética por 24 horas.



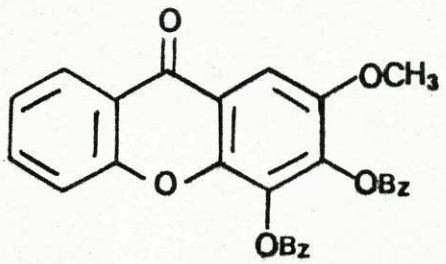
15 16

Por esse processo o derivado diacetilado foi gasto completamente produzindo o composto monobenzilado 16 em maior quantidade, obtendo-se ainda uma pequena quantidade do derivado dibenzilado (16a). Julgamos que

Tabela 1: Comparação dos dados de RMN de ^1H, a 60 MHz, dos compostos 15 e 16.

^1H	δ(ppm), J(Hz)	
	 15	 16
H-1	7,70(s)	7,70(s)
CH_3O-2	3,97(s)	4,03(s)
CH_3CO-3	2,47(s)	—
CH_3CO-4	2,37(s)	2,34(s)
H-5,6,7	7,20-7,90(m)	7,20-7,90(m)
H-2',3',4',5',6'	—	
H-8	8,34(dd, J=8 e 2)	8,38(dd, J=8 e 2)

estes dois compostos foram agora obtidos e descritos pela primeira vez.



16a

Os diferentes produtos da reacção foram separados por cromatografia preparativa em placa. Como em alguns ensaios piloto a xantona diacetilada não reagiu totalmente, foi possível recuperá-la para ser reaproveitada posteriormente em nova benzilação.

Ao composto monobenzilado foi atribuída a estrutura 16, de acordo com as características espectrais expressas na Tabela 1 para RMN de ^{1}H (Fig. 8) e IV (Fig. 9).

Os sinais de H-1 apresentam o mesmo deslocamento químico (δ=7,70) no caso das substâncias diacetilada e acetilada-monobenzilada; tal não aconteceria se o grupo substituido se encontrasse em C-4 e, portanto, em posição *para* relativamente a C-1.

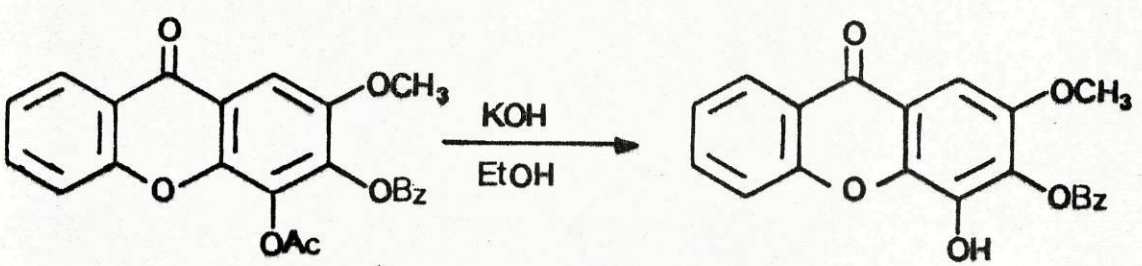
Os protões do grupo $-CH_3$ pertencente ao acetilo que foi substituido devem corresponder ao valor de δ=2,47 para o composto 15 pois, os protões respectivos, encontrando-se o grupo conjugado com o carbonilo, ficam desprotegidos relativamente aos do acetilo em C-4. Conclui-se, portanto, que o acetilo substituído deveria estar localizado em C-3 no composto 15 e, que em seu lugar, se encontra no composto 16, o grupo benzilo.

Há ainda outro factor a ter em conta: o valor de δ dos protões do grupo metoxilo em C-2 passa de 3,97 no composto 15 a 4,03 no composto

16, o que poderá indicar uma influência do núcleo aromático do grupo benzilo, no sentido de os proteger.

Nas Figuras 10 e 11 transcrevem-se os espectros de RMN de ^1H e no IV, respectivamente, do composto dibenzilado (16a).

Para eliminação do grupo acetilo do composto 16, procedeu-se a uma hidrólise com solução alcoólica de hidróxido de potássio, a quente:



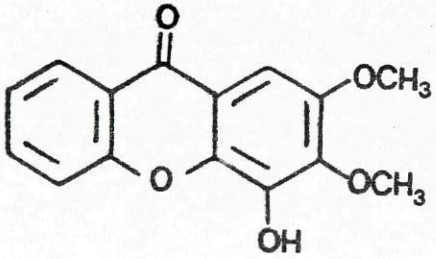
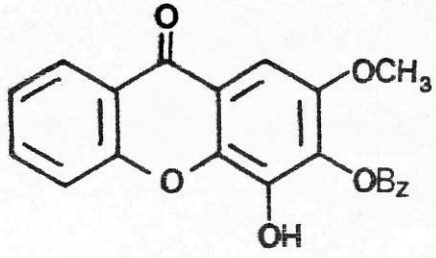
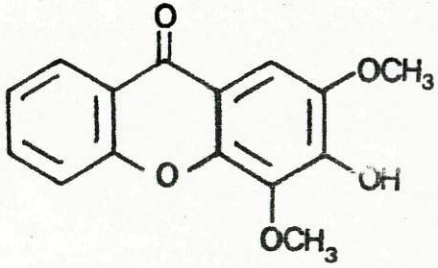
16 17

Os cristais brancos obtidos foram analisados por IV (Fig. 12), EM, UV e RMN de ^1H (Fig. 13) para se confirmar a localização do grupo -OH em C-4. Devido à sobreposição dos sinais localizados na zona aromática no espectro de RMN de ^1H (Fig. 13) do composto 17, original, torna-se difícil de localizar o valor de δ correspondente a H-1.

A localização do grupo hidroxilo em C-4 teve como base o estudo de espectros de UV, tomando em consideração os dados referidos na Tabela 2.

Perante o conjunto destes dados, é nítida a semelhança de comportamento no que se refere aos compostos 17 e à 2,3-dimetoxi-4-hidroxixantona: não se observam efeitos hipercrómico e batocrómico na zona de 345-365 nm, por adição de hidróxido de sódio ou acetato de sódio, os quais são característicos de um hidroxilo em C-3[39], em consequência do

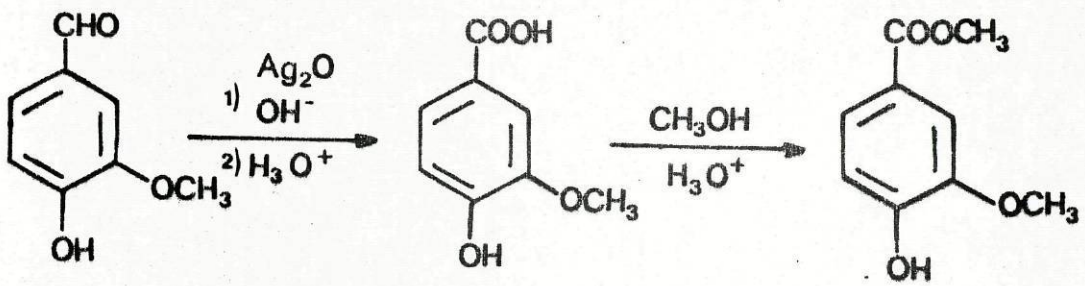
Tabela 2: Comparação de absorções máximas no UV, nm (ε), de 2,3-dimetoxi-4-hidroxixantona[30], 3-benziloxi-4-hidroxi--2-metoxixantona (17) e 2,4-dimetoxi-3-hidroxixantona[53].

Solvente		 17	
EtOH	237(23 400),256(32 200),291(8 600), 308(9 500)	234(32 900),255(41 600),290(sh.11 400), 307(12 900),360(6 300)	241(32 600),274(7 600),310(12 200), 352(10 000)
EtOH/ NaOH	237(21 500),275(22 300),299(9 800), 333(6 900)	237(24 800),275(26 800),300(10 000), 332(6 100)	232(40 100),270(sh.9 100),375(22 300)
EtOH/ NaOAc	237(23 200),257(20 800),276(19 800), 305(9 600),337(6 800)	257(26 400),275(23 600),307(13 600), 340(8 600)	232(37 900),270(sh.8 700),375(21 300)

seu maior carácter ácido, relativamente ao hidroxilo em C-4.

Obtenção de 26:

Relativamente à parte (2) em que considerámos a molécula dividida (pg. 14), o caminho que seguimos para obter o bloco químico 26 encontra-se formulado no esquema geral, Quadro 4. Partindo do aldeído vanílico (18) conseguiu-se a sua oxidação pelo método indicado por Pearl[40] que usa o óxido de prata como oxidante, em meio alcalino.



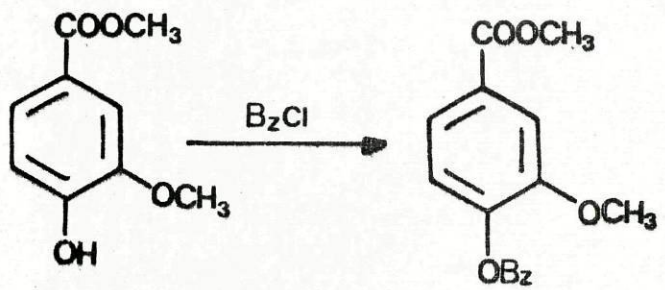
18 19 20

O óxido de prata usado foi obtido extemporâneamente pelo procedimento também indicado na técnica já referida. O ácido vanílico resultante (19) apresenta características de ponto de fusão próximas das descritas[40] e os valores de δ para o seu espectro de ressonância estão de acordo com os indicados.[41] O passo seguinte consistiu na transformação do ácido obtido no correspondente ester metílico (19 → 20), o que foi conseguido por reacção com metanol em meio sulfúrico, com aquecimento, de acordo com procedimento semelhante usado por Jain, A. C. *et al.*[42] Por controlo cromatográfico verificou-se que o produto 20 apresentava alto grau de pureza e, por outro lado, o seu espectro de RMN de ^{1}H era concordante com o usado para referência.[43]

Para obter o composto 26, torna-se evidente a necessidade de

proteger o grupo fenólico por benzilação e esta reacção foi conseguida com alto rendimento, usando um processo de benzilação directa.[44]

A presença do grupo benzilo introduzido foi evidenciada no espectro de ressonância (Fig. 14) do composto 21 pelo aparecimento de um singleto a δ=5,2($-\underline{CH}_2$-Ar) e pelo acréscimo de 5 protões na zona aromática, relativamente ao espectro correspondente ao composto antecessor 20.

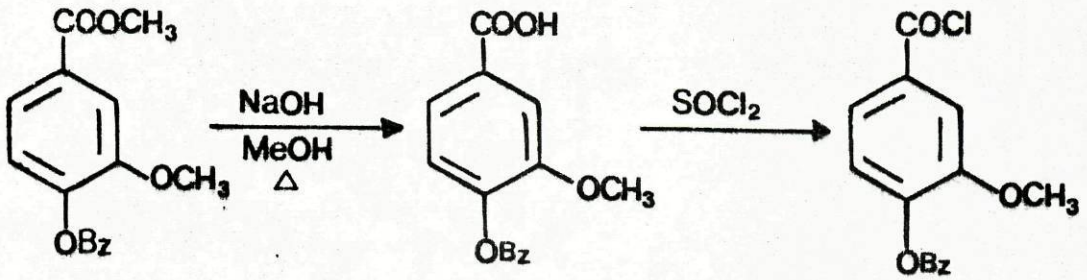


20 21

Como é evidente, a benzilação do grupo fenólico foi precedida da protecção da função ácida por esterificação, de acordo com o procedimento anterior, uma vez que, se caso ela ficasse livre, haveria a possibilidade de reagir com o cloreto de benzilo levando à obtenção de um ester benzílico. O respectivo grupo benzilo para ser eliminado, teria de sofrer tratamentos drásticos[45] ou então hidrogenólise o que poderia levar inclusivé ao ataque inconveniente do grupo benziloxi em C-4. Para regenerar a função ácida procedeu-se a uma hidrólise da função ester com hidróxido de sódio em meio alcoólico e a confirmação de que a reacção se efectivou pode encontrar-se no desaparecimento do pico de absorção relativamente aos protões de $-O-\underline{CH}_3$ do grupo ester (Fig. 15).

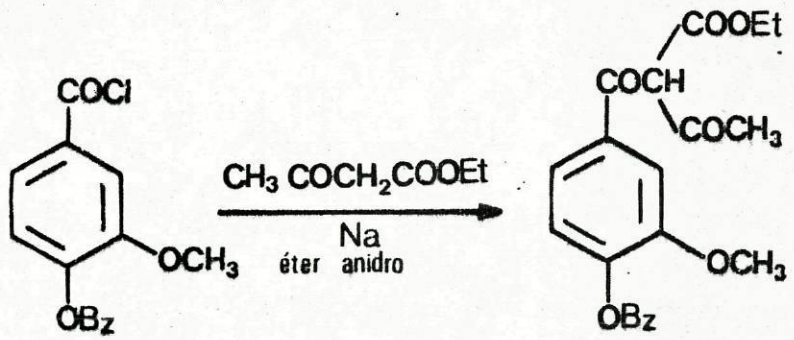
A operação tendente a obter o halogeneto de ácido foi conduzida através da reacção com cloreto de tionilo em benzeno anidro, sendo o derivado obtido 23 caracterizado por ponto de fusão (cujo valor se encontrava

de acordo com o descrito[46]) e por RMN de ^1H (Fig. 16).



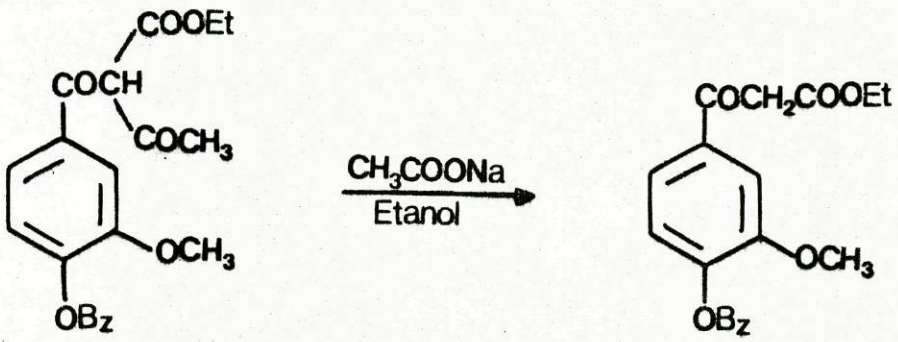
21 22 23

A reacção com acetilacetato de etilo que leva ao composto 24, a seguir pretendido foi executada segundo técnica descrita por Kratzl[46].



23 24

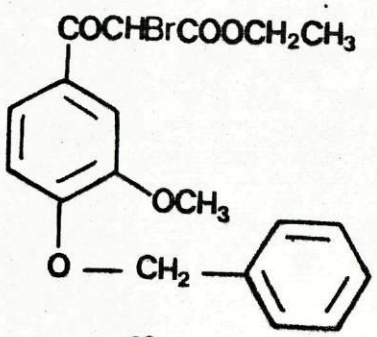
O ester acetilacético foi purificado segundo o procedimento habitual[47] e o produto da reacção, 24, apresentava um ponto de fusão de acordo com o descrito[46], obtendo-se ainda o seu espectro de RMN de ^1H (Fig.17). Na sequência apontada no esquema geral, Quadro 4, a fase seguinte (24→25) traduz-se na eliminação do grupo acetilo, o que se efectuou de acordo com a técnica descrita por Kratzl *et al*[46]:



24 25

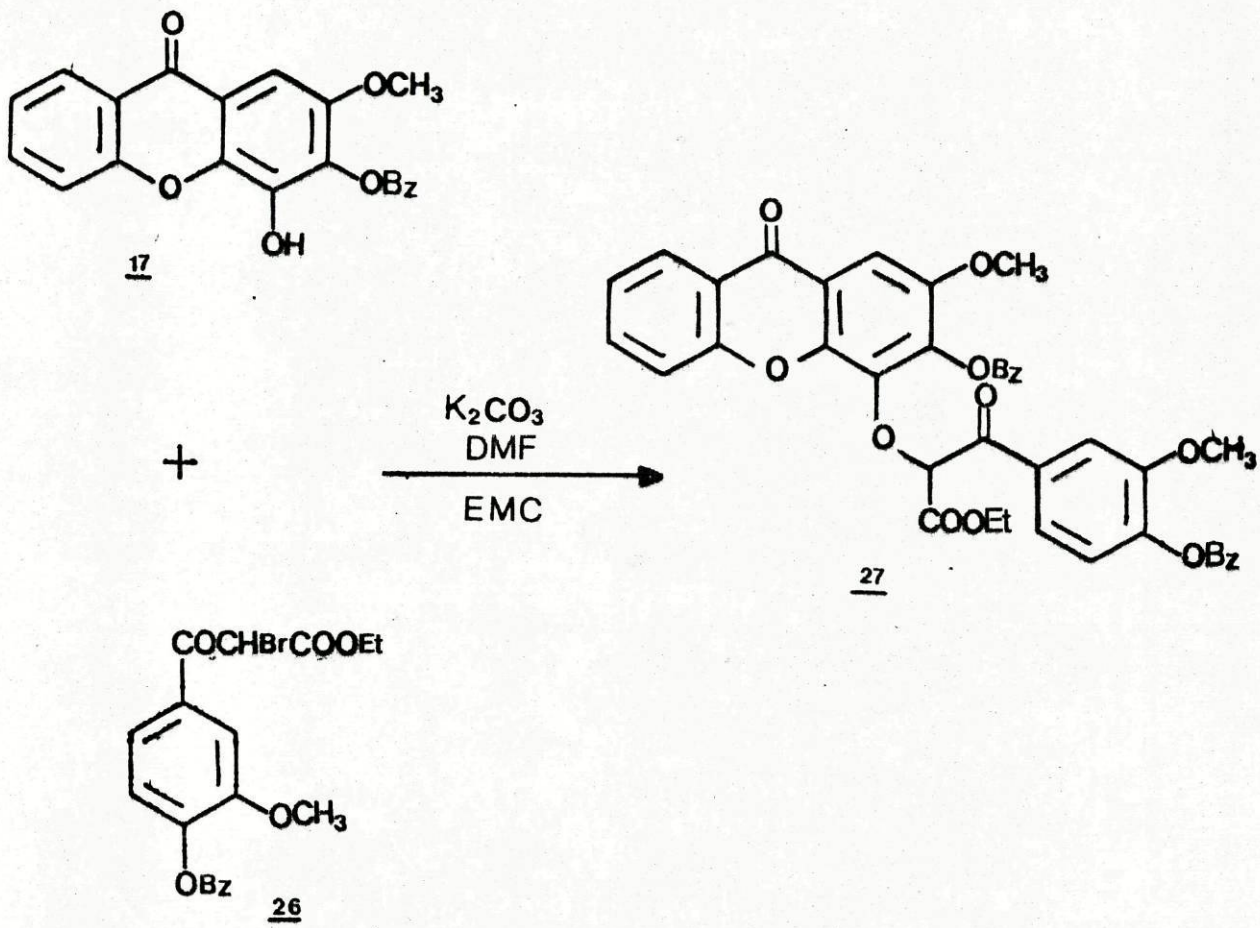
O espectro de RMN de ^{1}H do produto resultante (Fig. 18) indica claramente o desaparecimento dos picos correspondentes a $-COC\underline{H}_3$ em δ=2,32 e a $-CO-C\underline{H}(\delta=5,32)$ e o aparecimento da absorção devida a 2 protões $-CO-C\underline{H}_2-CO$ em δ=3,97.

A operação final, com o objectivo de substituir um H activado por um átomo de bromo foi executada seguindo a técnica de bromação[48] e, analisando o espectro de RMN de ^{1}H do composto 26 (Fig. 19) verifica-se o aparecimento de um singleto a δ=5,62 que, nitidamente, é atribuível ao protão $-C\underline{H}Br-$. Concluiu-se, assim, a obtenção do composto pretendido, 26:

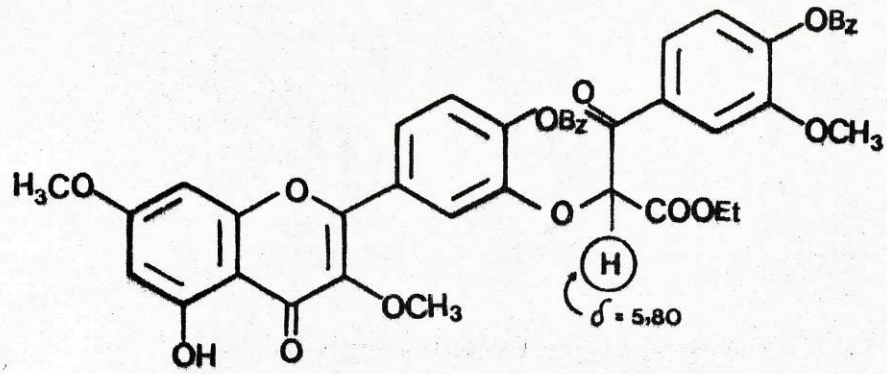


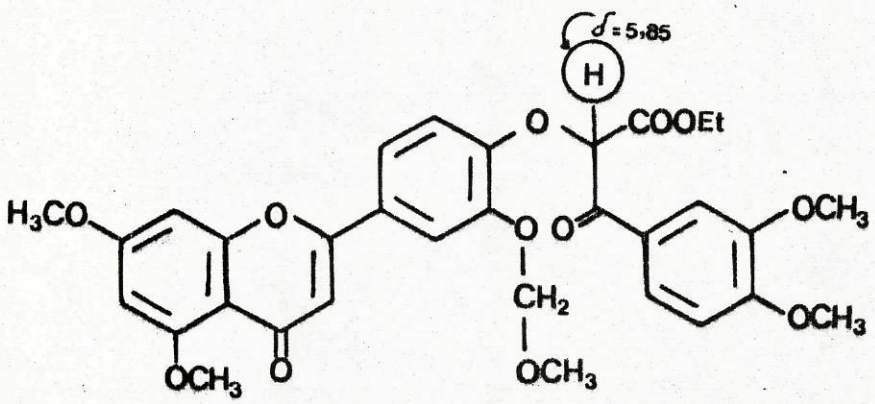
26

Após a obtenção dos dois blocos referidos (17 e 26) procedeu-se à sua condensação:[38]



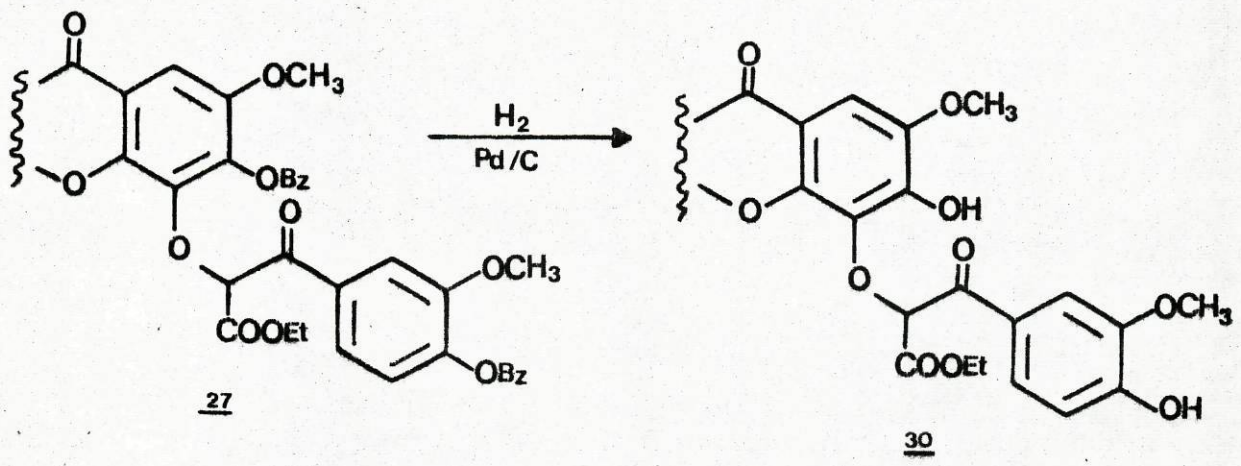
De facto, o composto principal 27 obtido pela primeira vez, correspondia ao derivado pretendido tendo-se registado os seus espectros de IV (Fig. 20), RMN de ^{1}H (Fig. 21) e EM. Entre as suas características espectrais mais salientes cabe destacar a localização do sinal referente ao protão -$\underline{CH}CO_2Et$ (δ=5,82). Os sinais oriundos de protões análogos em substâncias modelo a seguir indicadas, encontram-se a δ=5,80 e δ=5,85[38]:





Para conseguir o fecho do anel dioxânico torna-se necessário inicialmente libertar o hidroxilo fenólico protegido e reduzir o carbonilo benzoílico a hidroxilo alcoólico.

Numa tentativa tendente a fazer a eliminação dos grupos benzilo e a redução do grupo carbonilo ao mesmo tempo, submeteu-se o composto em causa (27) a uma hidrogenação catalítica (Pd/C, clorofórmio/etanol), tendo-se verificado que o composto obtido (30) resultou da hidrogenólise dos grupos benzilo, sem que, no entanto, ocorresse a redução do grupo carbonilo benzoílico.

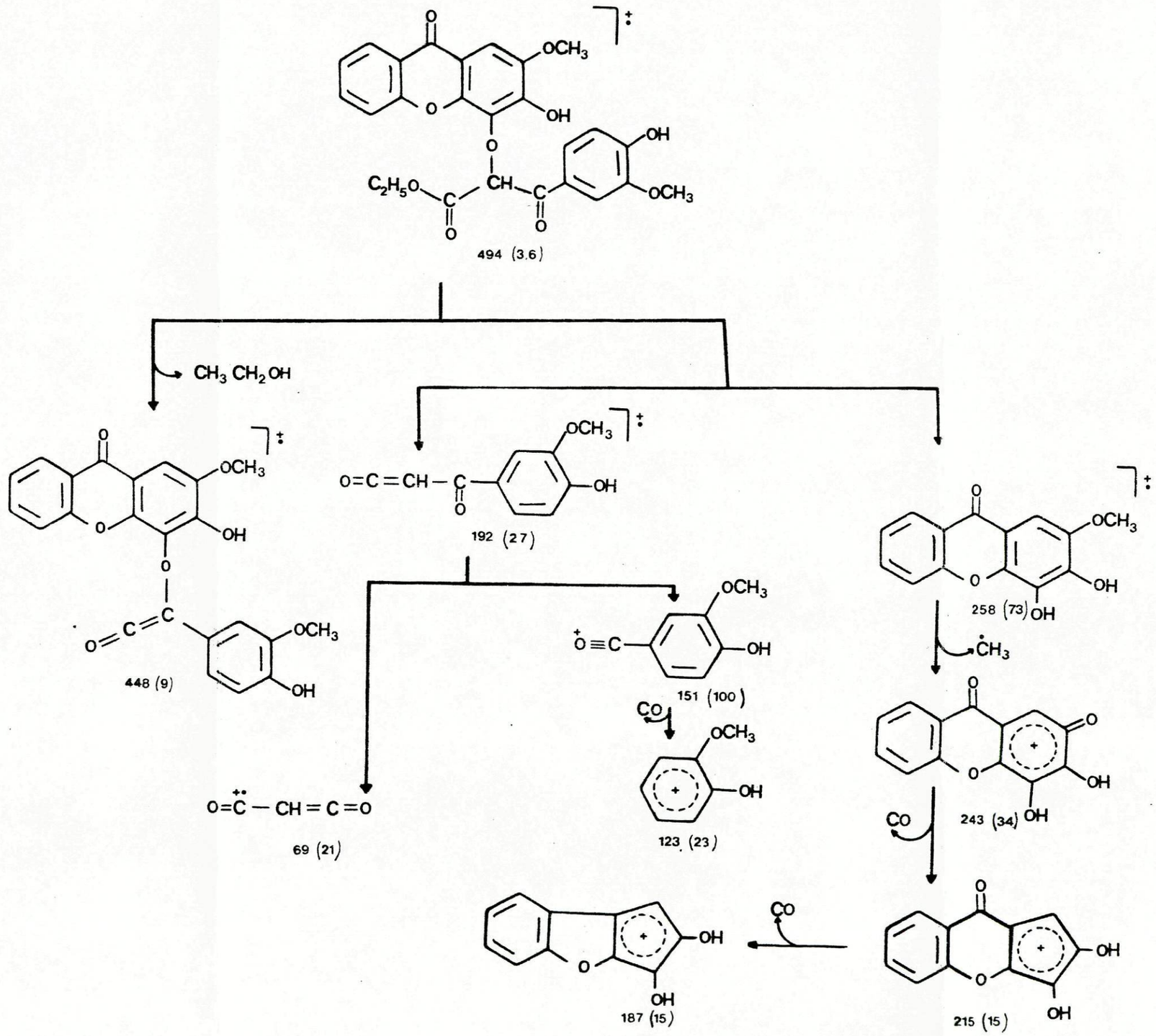


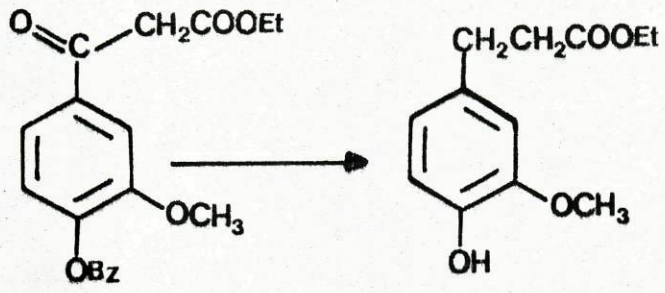
27 30

No espectro de RMN de ^1H (Fig. 22) obtido em $(CD_3)_2CO$, não aparecem os sinais correspondentes aos protões do grupo benzilo, observando-se um sinal (δ=6,40,s) que pode corresponder a um protão oximetínico. Esta estrutura original é confirmada pela interpretação da fragmentação apresentada no respectivo espectro de massa (Quadro 8). O espectro no IV deste composto foi também registado (Fig. 23).

Esta reacção não se mostrou assim, adequada, o que foi confirmado por redução, nas mesmas condições, da substância modelo a seguir indicada, em que se observou a transformação do grupo carbonilo em grupo metilénico e, simultâneamente a hidrogenólise do radical benzílico. Esta transformação pode ser confirmada pela análise comparativa dos respectivos espectros de RMN de ^1H (Figs. 24 e 25).

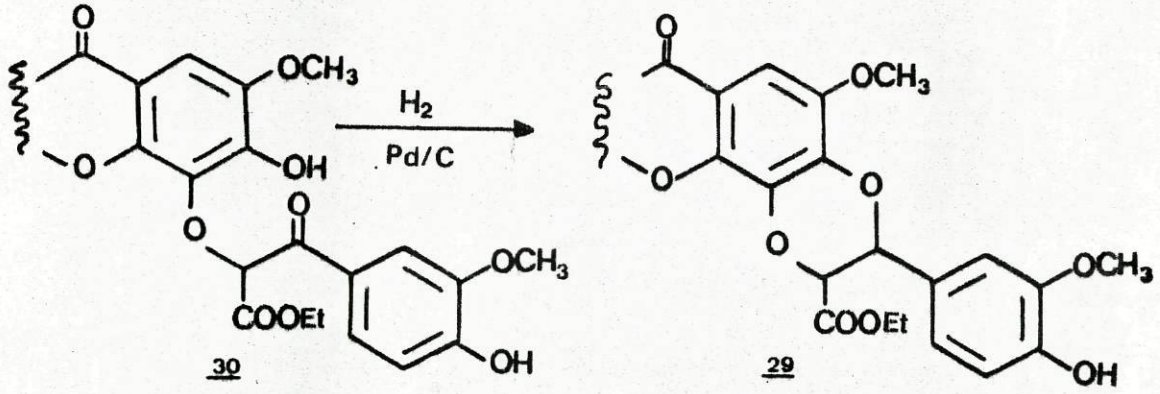
Quadro 8: Interpretação do EM do composto 30





25

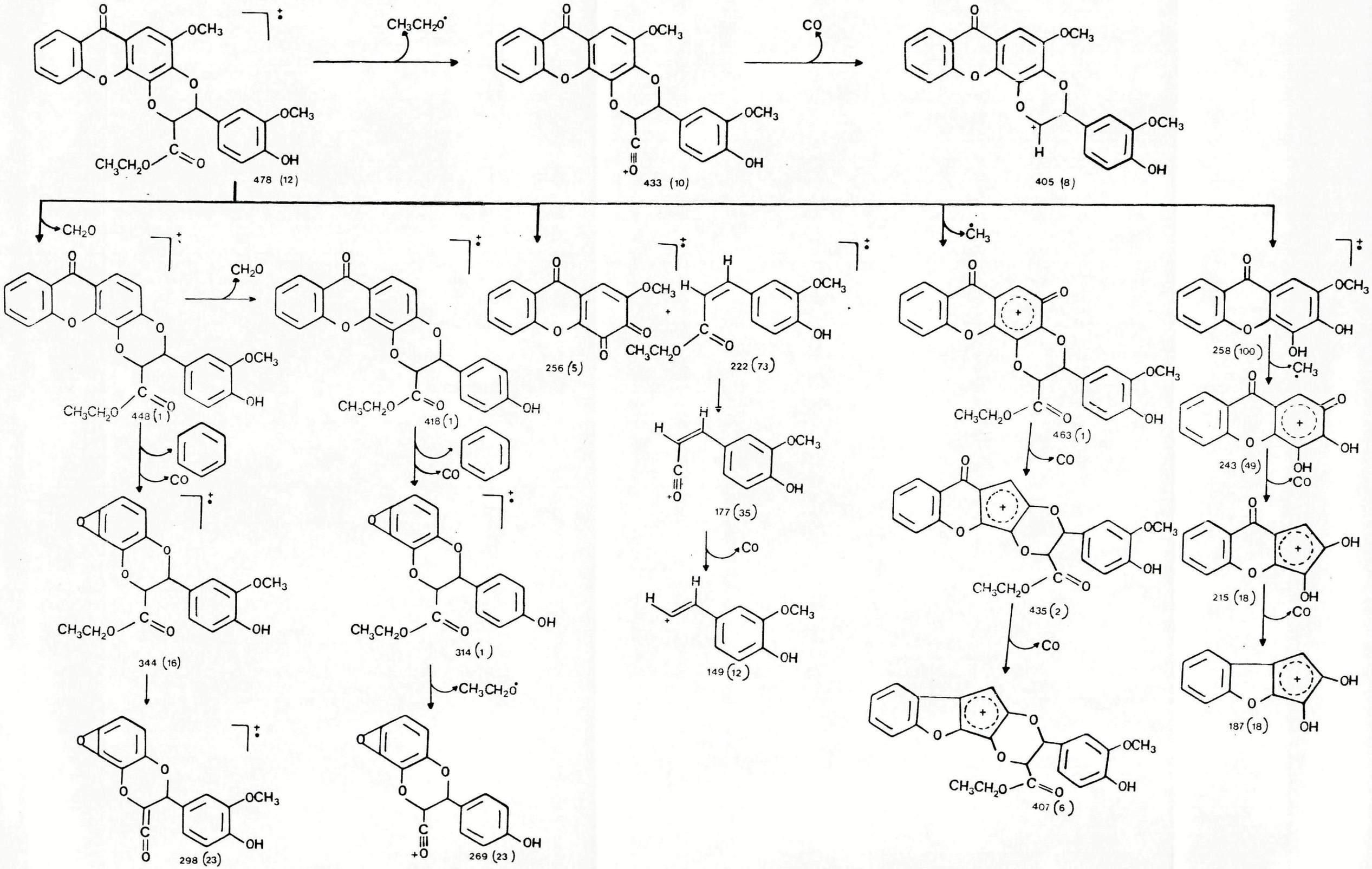
Numa tentativa adicional de reduzir o carbonilo em causa procedeu-se à hidrogenação catalítica do composto 30 mantendo o catalisador mas mudando o solvente para um sistema de maior polaridade (etanol/acetato de etilo).



30 29

A quantidade de produto obtido, foi muito pequena mas, através da análise do seu espectro de massa (Quadro 9) poderemos admitir que a

Quadro 9: Interpretação do EM do composto 29

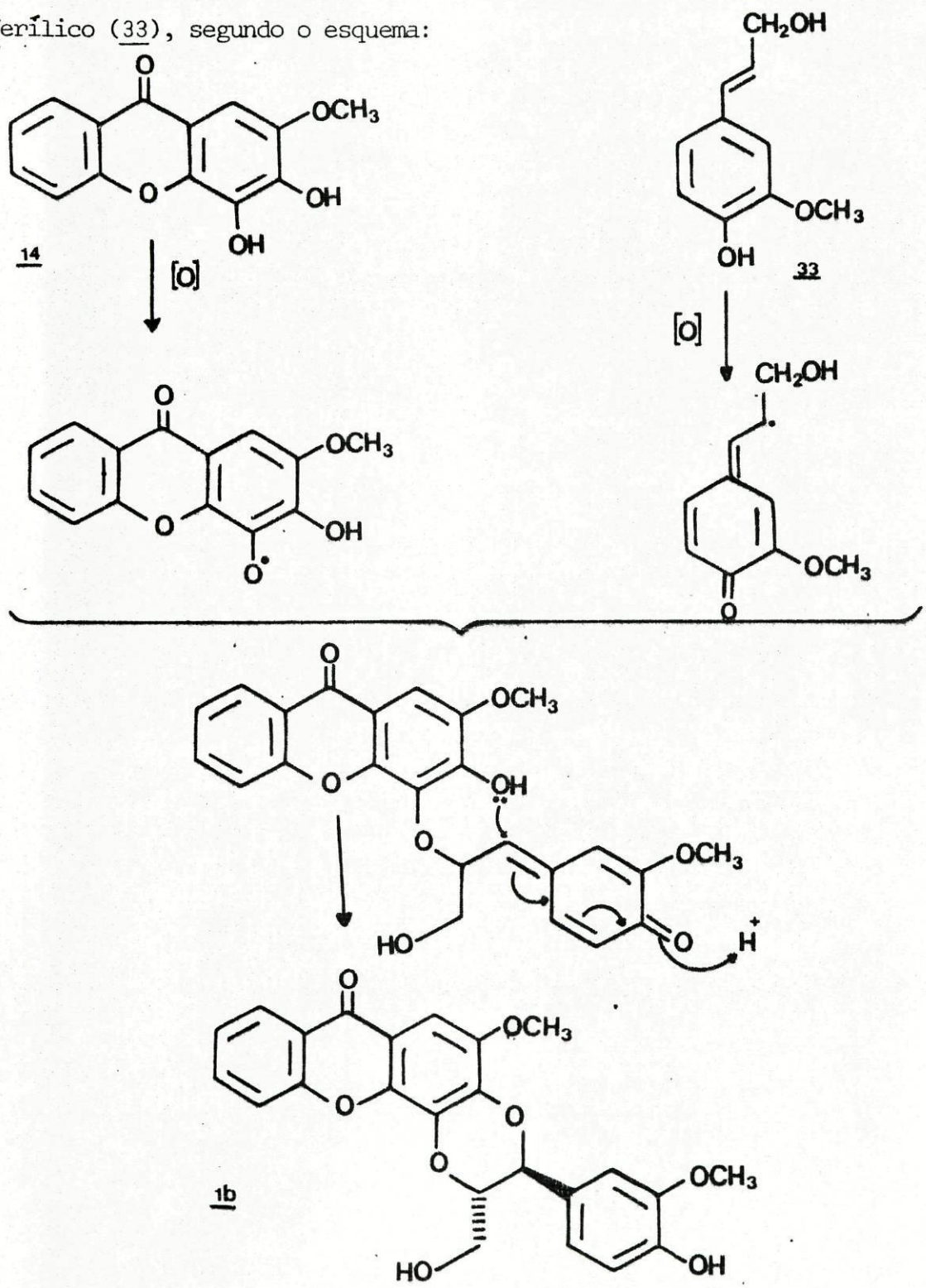


sua estrutura corresponda ao composto acima indicado (29), já referido no esquema geral, Quadro 5.

A exiguidade do produto obtido não tornou possível o recurso a outros métodos de análise comprovativos da hipótese admitida.

3.b Síntese biomimética

De acordo com o esquema apresentado por Merlini *et al*[49] para formação da eusiderina e de Hänsel *et al*[50] para a sibilina, podemos prever um caminho biossintético radicalar para a kielcorina, tendo como base os dois precursores principais, 3,4-di-hidroxi-2-metoxixantona (14) e alcool coniferílico (33), segundo o esquema:



1b

O mecanismo poderá admitir-se ocorrer através de acoplamento do tipo O-β dos dois radicais resultantes da oxidação, tanto da xantona como do alccol coniferílico, através de um intermediário tipo quinonoide. Posteriormente a unidade semiquinónica sofre um ataque nucleofílico intramolecular do hidroxilo fenólico, completando-se assim a formação do anel de dioxano.

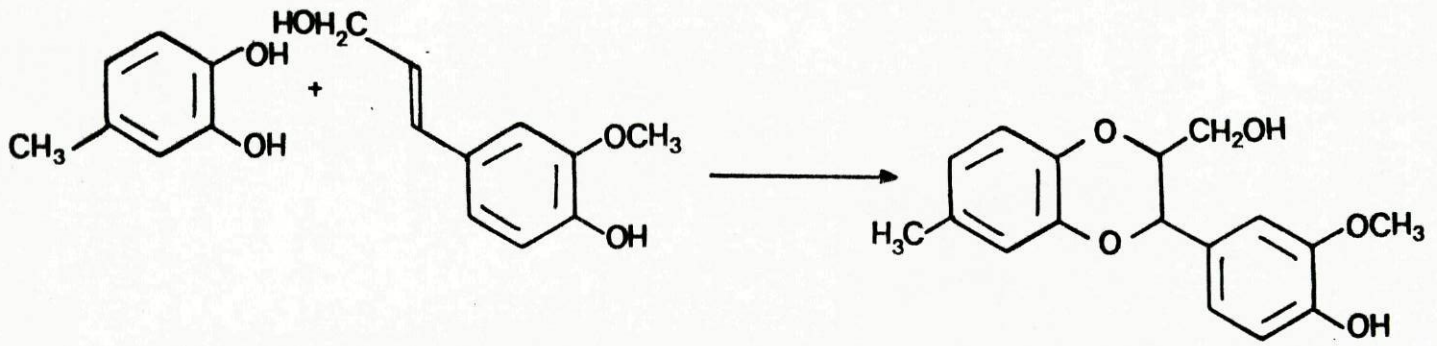
De facto, Merlini *et al*[49,51] conseguiram demonstrar a viabilidade da idea efectuando o acoplamento oxidativo de ortoquinois com alcool coniferílico ou isoeugenol, empregando como oxidante óxido de prata, em condições brandas (Quadro 10); efectivamente em todos os compostos obtidos se observou exclusivamente a formação de 2,3-*trans*-benzodioxanos.

Os autores baseiam a sua hipótese sobre o mecanismo pelo qual decorre a reacção, na existência ou na ausência de regioselectividade. O primeiro fenómeno ocorre nos casos em que a oxidabilidade dos dois hidroxilos é diferente (Quadro 10, casos 1,2 e 3); o segundo fenómeno dá-se sempre que o potencial de oxidação dos dois hidroxilos é semelhante (Quadro 10, casos 4 e 5).

Tendo como base os resultados encorajantes obtidos por Merlini *et al*[51] na obtenção de benzodioxanos por acoplamento oxidativo de fenois e, também, o projecto biossintético referido (esquema pg. 43), foi tentada a síntese da kielcorina por um método paralelo (pg. 47):

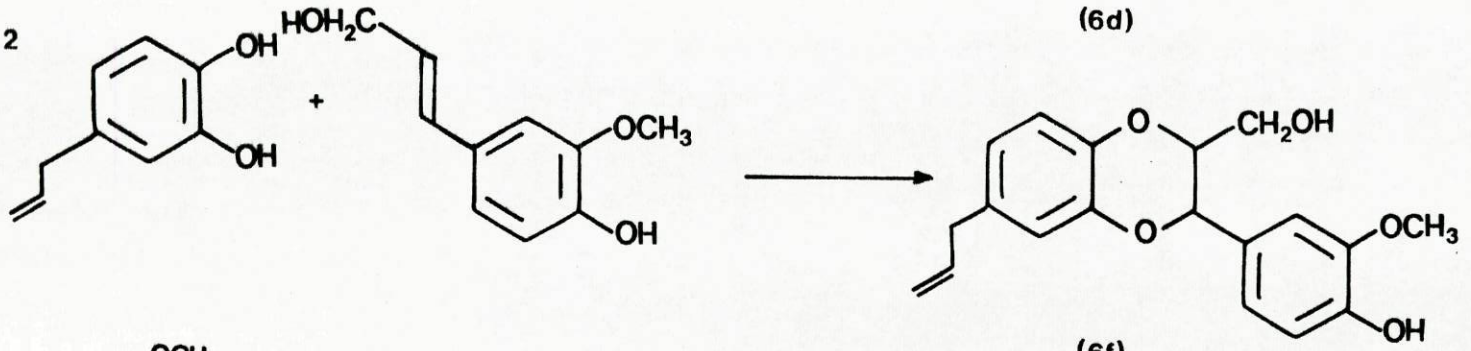
Quadro 10 : Efeito de substituintes sobre a regioselectividade da reacção de acoplamento oxidativo. [49, 51]

Caso 1



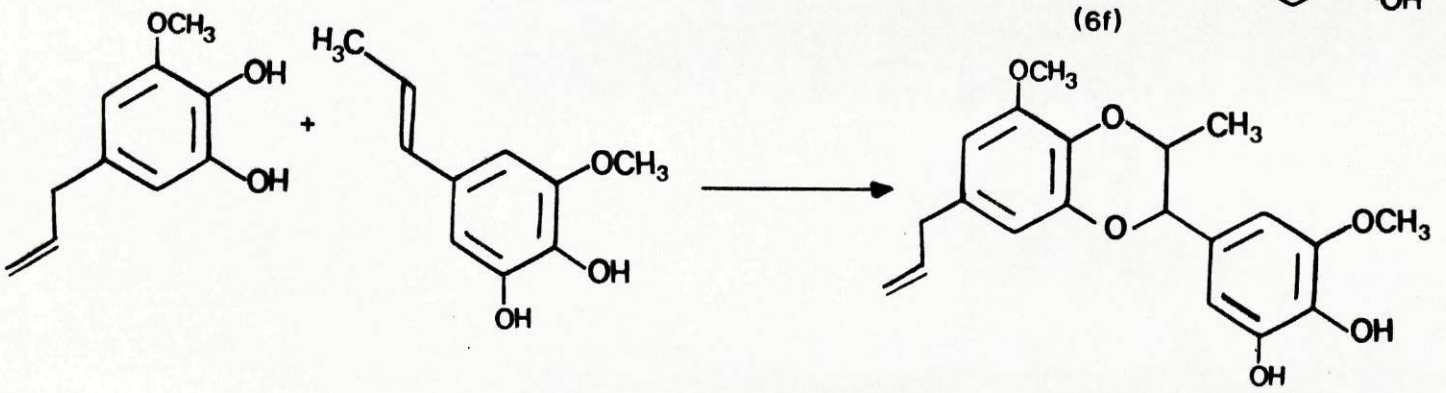
(6d)

Caso 2



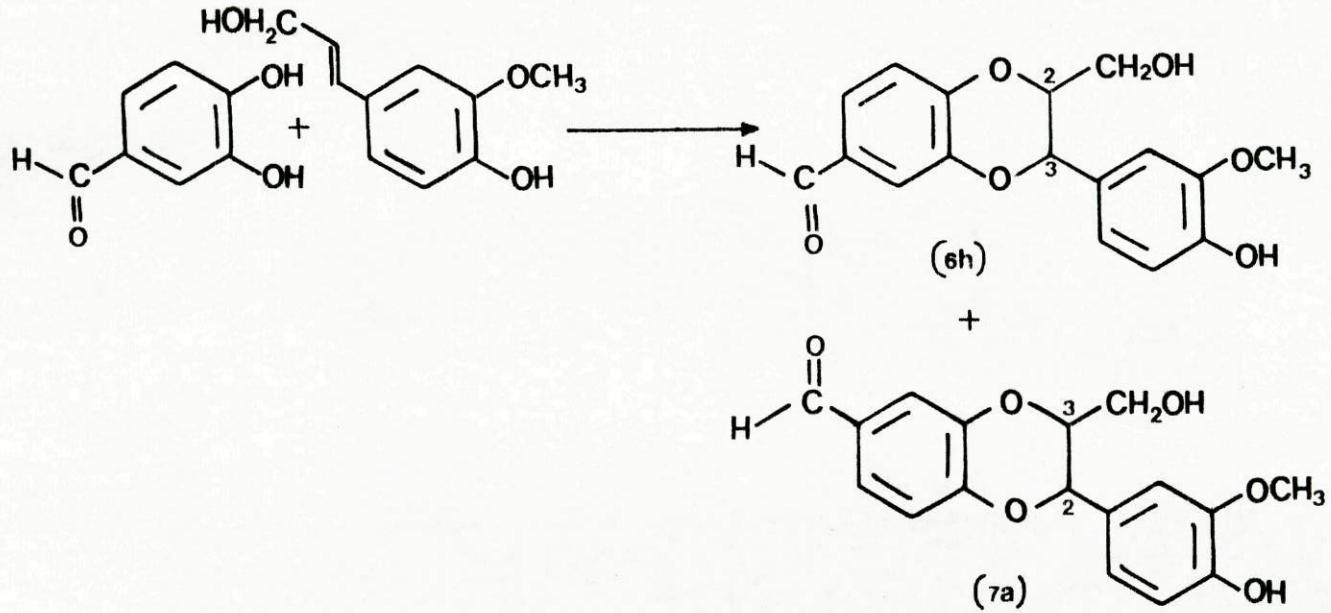
(6f)

Caso 3

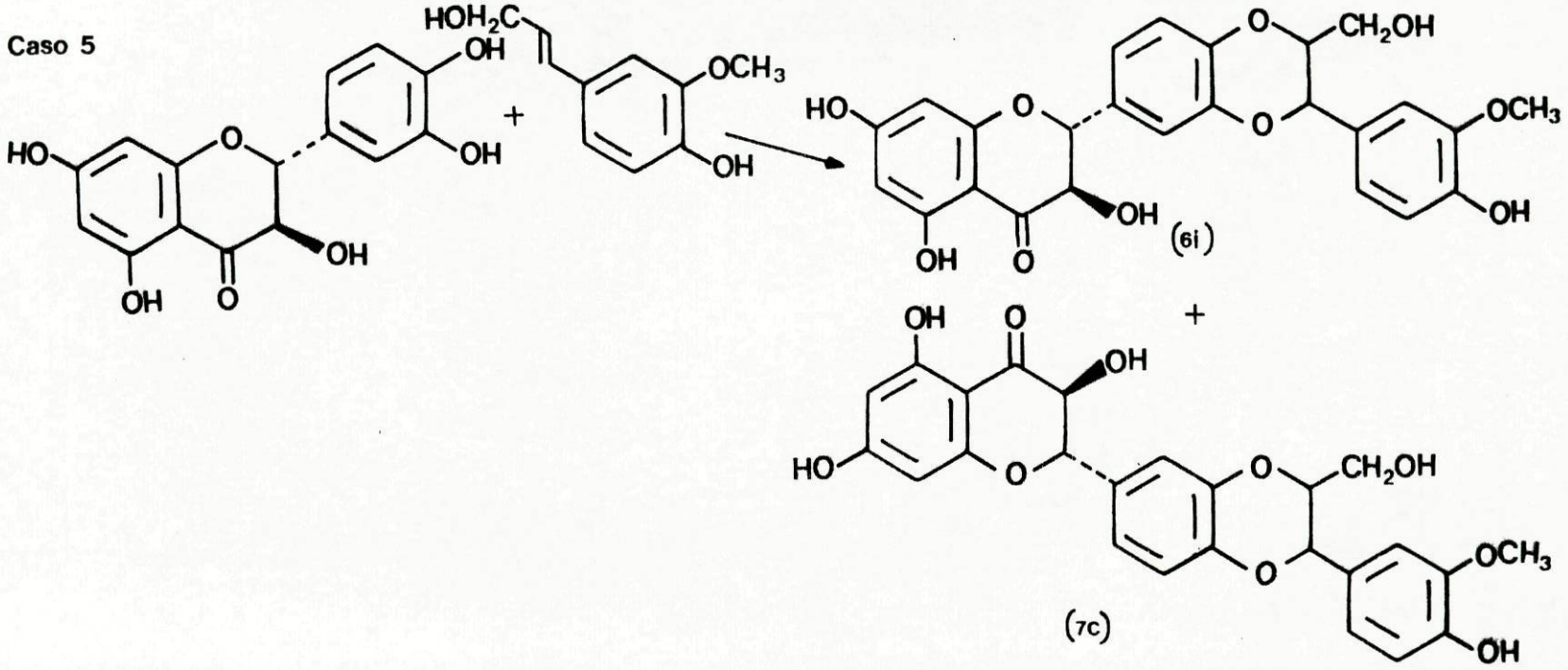


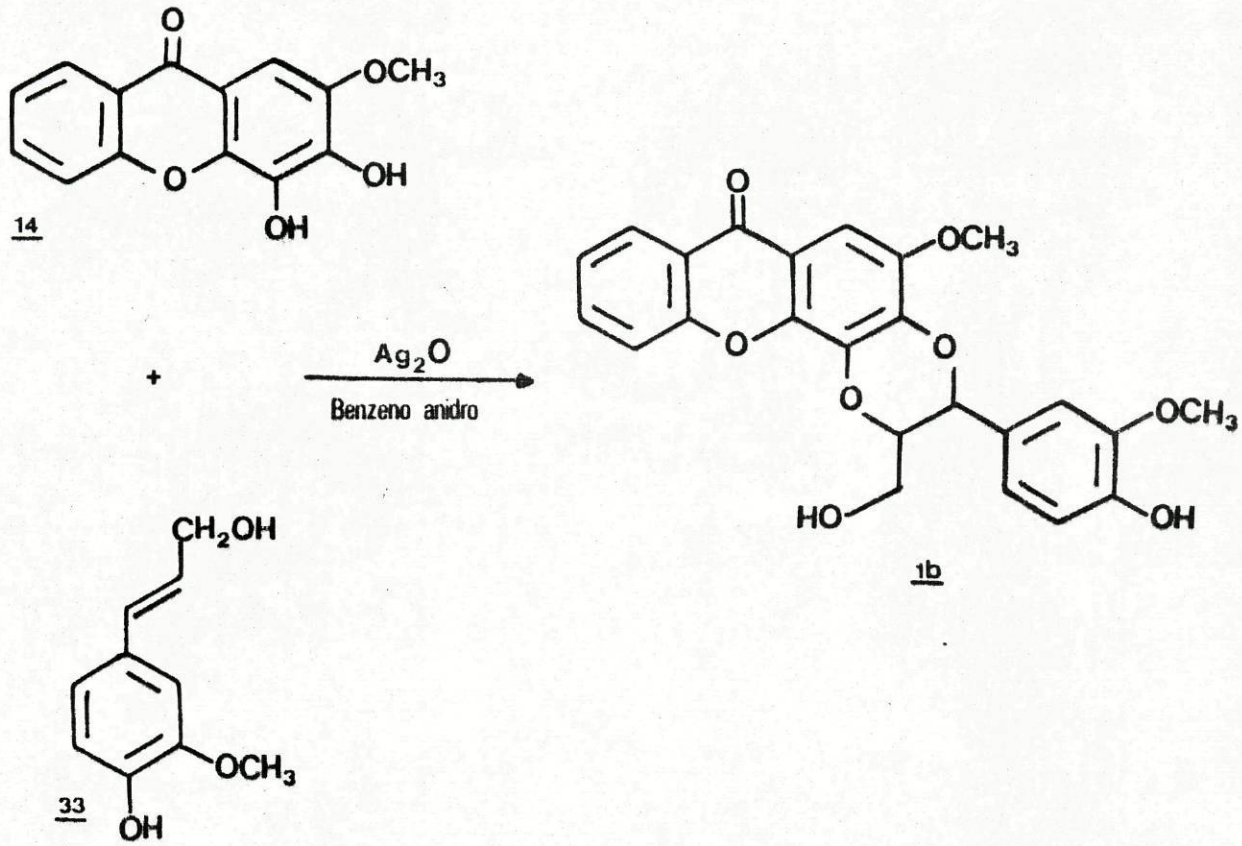
III

Caso 4


HOH2C
OH
OCH3
OH
OH
H
C
O
+
O
2
CH2OH
3
OCH3
OH
(6h)
+
O
C
H
O
3
CH2OH
O
2
OCH3
OH
(7a)

Caso 5

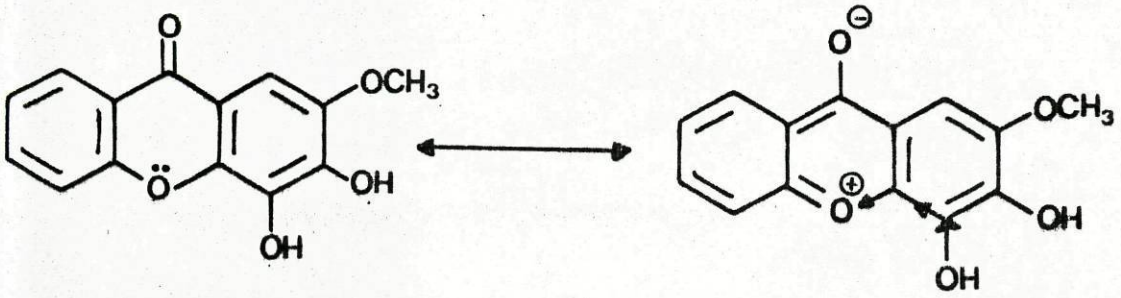

HOH2C
OH
OCH3
OH
HO
O
OH
OH
O
+
O
CH2OH
HO
O
O
OCH3
OH
OH
O
(6i)
+
OH
O
HO
OH
O
O
CH2OH
O
OCH3
OH
(7c)



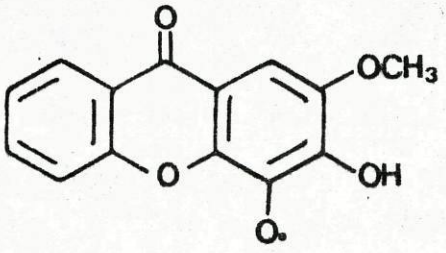
Nos casos estudados por Merlini *et al*[51] o ponto preferencial de formação do radical fenóxido pode ser previsto com facilidade, pois todos os fenois estudados são monosubstituídos, seja por grupos dadores ou por retiradores de electrões. No caso da 3,4-di-hidroxi-2-metoxixantona (14), no entanto, a análise prévia da direcção que a reacção poderá tomar é mais difícil devido à existência de três substituintes com acção diferente, apoiados no mesmo núcleo.

A densidade electrónica do hidroxilo em C-3 é determinada pelo efeito dador de electrões do metoxilo em C-2, relativamente fraco, com respeito ao efeito retirador do carbonilo, em *para*. A densidade electró-

nica do hidroxilo em C-4 é determinada exclusivamente pelo efeito indutivo (-I) do heteroátomo da posição vizinha.



Considerando o efeito mesomérico como mais forte que o indutivo, esperar-se-ia existir maior densidade electrónica ao nível do hidroxilo em C-4, o que favoreceria a sua oxidação. Poder-se-ia prever como conclusão que o radical livre correspondente seria o que se formaria em maior quantidade no meio reaccional:



Como se descreverá a seguir, dos dois isómeros possíveis 1a e 1b, praticamente só se encontrou o composto 1b (kielcorina).

Estes dados experimentais apoiam a hipótese de Merlini[49] sobre

a biossíntese de benzodioxanos naturais pois, também de fonte natural, até hoje apenas se conseguiu isolar a kielcorina (1b) e não a isokielcorina (1a).

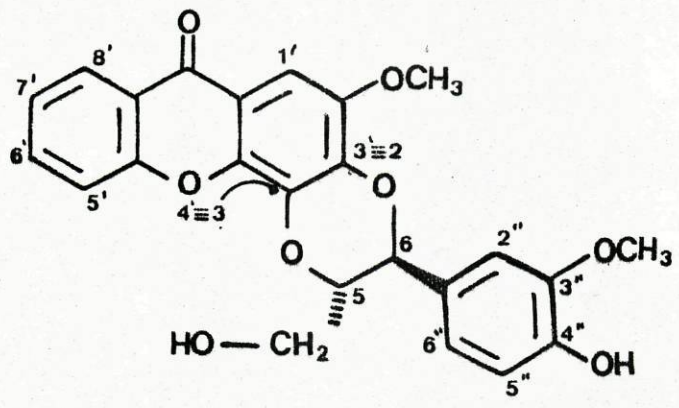
Na prática, submetendo-se uma mistura de alcool coniferílico (33) e 3,4-di-hidroxi-2-metoxixantona (14) à oxidação pelo óxido de prata em benzeno anidro, à temperatura ambiente, obteve-se um produto bruto que, cromatografado em coluna, forneceu várias fracções. Entre estas identificou-se com segurança a kielcorina e tentativamente *cis*-kielcorina e uma mistura de produtos de acoplamento oxidativo da *trans* e *cis*-kielcorina com a xantona 14. O restante material era composto por uma mistura dos produtos de reacção mencionados, não se tendo verificado a existência da isokielcorina, apesar de procurada em todas as fracções.

A identidade do composto obtido 1b, foi estabelecida por comparação de dados de PF, RMN de ^{1}H (Fig. 26, Tabela 3) e de ^{13}C (Figs. 33 e 34, Tabela 10), IV, UV, EM e cromatografia analítica com uma amostra autêntica, cuja estrutura fora anteriormente determinada por Castelão *et al*[21] e Nielsen *et al*[22].

Comparando os dados de RMN de ^{1}H da kielcorina sintética com os da kielcorina natural (Tabela 3) verifica-se uma profunda semelhança, inclusivé com respeito ao deslocamento químico dos protões em C-5 e C-6, facto relevante uma vez que os deslocamentos químicos desses protões benzodioxânicos dependem da substituição do anel benzénico.

Merlini *et al*[51] mostram que H-2 em 7a (Quadro 10, caso 4) fazendo parte de um grupo O-C<u>H</u> localizado em *para* relativamente a um carbonilo benzoílico, se encontra mais desprotegido (Δ=0,08) que H-3 em 6h (Quadro 10, caso 4). Não se esperaria, portanto que o H-6(-O-C<u>H</u>-Ar) na kielcorina e na isokielcorina tivessem os mesmos deslocamentos químicos e, a identi-

Tabela 3: Comparação de dados de RMN de ^1H da kielcorina natural[21] e kielcorina sintética



^1H	Kielcorina natural δ(ppm), J(Hz), DMSO(300MHz)	Kielcorina sintética δ(ppm), J(Hz) DMSO(100MHz)	dupla irradiação	
H-8'	8,17(dd, J=8 e 2)	8,185(dd, J=7 e 2)		
H-6'	7,74(td, J=7 e 2)	7,835(td, J=7 e 2)		
H-5'	7,61(dd, J=8 e 2)	7,656(dd, J=9 e 2)		
H-7'	7,43(td, J=7 e 2)	7,470(td, J=7,7 e 2)		
H-1'	7,15(s)	7,168(s)		
H-2"	7,08(s)	7,087(s)		
H-5"	6,88(s, larga)	6,925(d, J=7,5)		
H-6"	———	6,858(d, J=8,1)		
H-6	5,06(d, J=8)	5,069(d, J=8,1)		X 5,070(s)
H-5	4,37(dm, J=8)	4,394(m, J=8)	X 4,398(dd, J=7,5 e 3,7)	*
H-C-6	3,58(dd, J=12,5 e 3) 3,85(m parcialmente encoberto)	3,752(dd, J=12 e 3,6)	*	X d, J=12
CH_3O-2'	3,85(s)	3,857(s)		
CH_3O-3"	3,81(s)	3,808(s)		
OH-alc.	———	5,158(s)		
OH-fenol.	———	9,288(s)		

* ^1H - irradiado

X ^1H - afectado

dade de dados de RMN de ^1H do produto de síntese e do produto natural, indica claramente não se tratar de isómeros de posição mas sim de uma mesma substância.

Muito interessante é o caso do deslocamento químico referente ao protão H-5 da kielcorina. Esse deslocamento é consideravelmente maior (δ= =4,39 contra 4,00-4,10) do que se esperava através dos valores encontrados para substâncias modelo (Tabela 4).

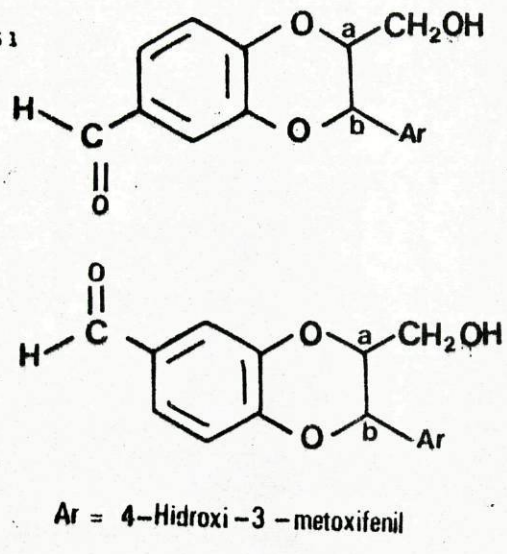
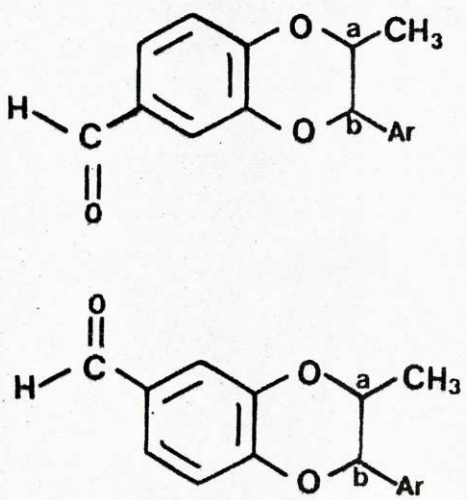
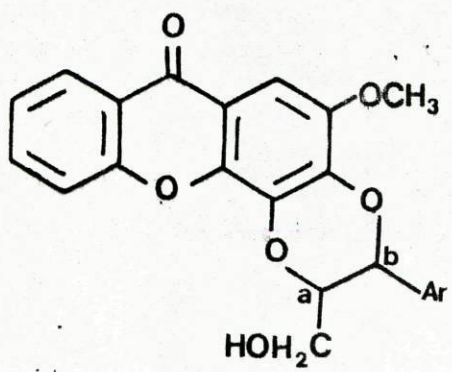
Tal facto deve ser resultado do efeito indutivo do sistema heterocíclico sobre o oxigrupo em C-4' da kielcorina, efeito evidentemente ausente nas substâncias modelo.

O reconhecimento desse fenómeno e da sua causa foi útil na identificação admitida para um componente que acompanha, em minúscula quantidade, a kielcorina natural em amostras menos puras, assunto do qual se tratará mais adiante.

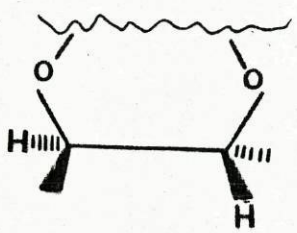
Em vista do efeito desprotector do sistema heterocíclico sobre o H-5 (kielcorina), não é perfeitamente previsível, nem mesmo com base nos modelos 7a e 6h de Merlini[51], qual deva ser o deslocamento químico de H-6 na isokielcorina (1a). De qualquer modo, esta substância não deve existir em quantidade significativa no produto de reacção de acoplamento oxidativo pois, em todas as fracções em que os valores de δ para H-5 e H-6 apareciam deslocados, tanto as respectivas constantes de acoplamento como os valores de δ de alguns protões aromáticos apareciam afectados também.

Para complementar os dados referidos para identificar a kielcorina, usamos ainda a técnica de desacoplamento (Figs. 27 e 28, Tabela 3). Irradiando um H do grupo $-\underline{CH}_2OH$ correspondente ao multipleto localizado a δ=3,752, o multipleto correspondente a H-5(δ=4,394) deu lugar a um du-

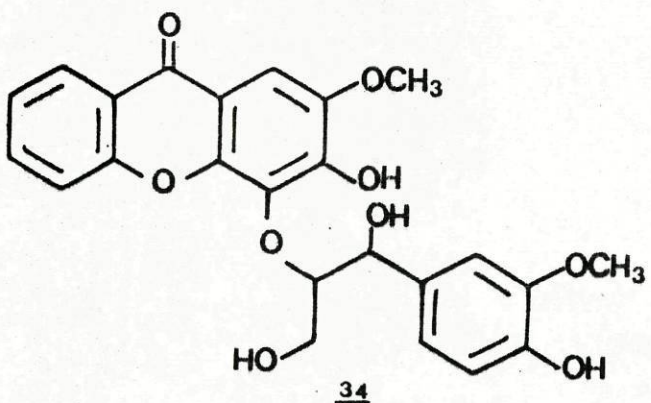
Tabela 4: Comparação de deslocamentos químicos dos protões benzodioxânicos da kielcorina e de compostos modelo.

Compostos	H-a	H-b
modelo 1[51]  Ar = 4-Hidroxi-3-metoxifenil	4,0-4,1(m) 4,0-4,1(m)	4,96(J=8) 5,04(J=8)
modelo 2[54]  Ar = 4 - Benziloxi - 3 - metoxifenil	4,20 4,16	4,62 4,68
Kielcorina  Ar = 4 - Hidroxi - 3 - metoxifenil	4,394 (m)	5,069(J=8,1)

plo dubleto (δ=4,398; dd J=7,4; 3,7). Isto significa que os dois protões referidos se encontram em carbonos adjacentes, como tinha sido previsto. Procedendo da mesma forma para o protão H-5 (δ=4,394; m), o dubleto (δ=5,069) correspondente a H-6, transformou-se num singleto (δ=5,070), o que leva a concluir pela existência de um sistema do tipo:



Uma comprovação de que de facto a kielcorina obtida corresponde à estrutura 1b foi também conseguida por via química, através da reacção de hidrólise, que forneceu o produto 34.

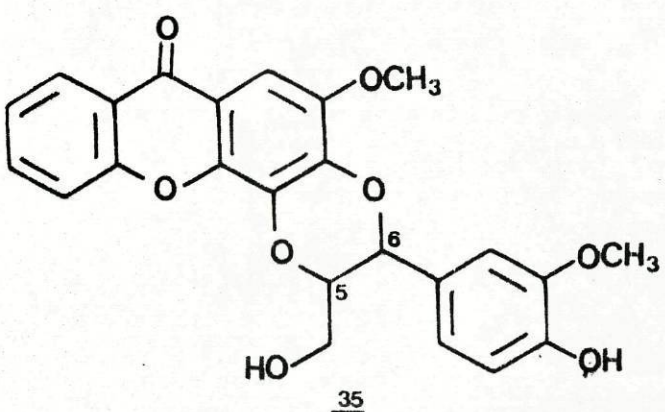


34

O referido produto (10mg) foi controlado por RMN de ^{1}H (Fig.29) e os dados obtidos são concordantes com os descritos para o mesmo composto obtido por hidrólise da kielcorina natural[22] (Tabela 5).

cis-Kielcorina (35):

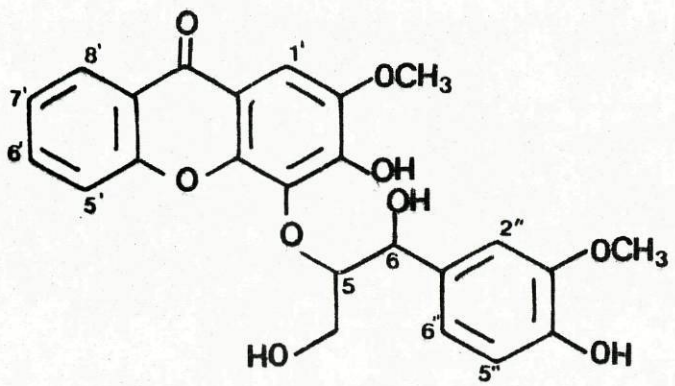
Uma segunda substância obtida na reacção de oxidação foi tentativamente identificada como sendo a *cis*-kielcorina (35), com base nos seguintes aspectos:



35

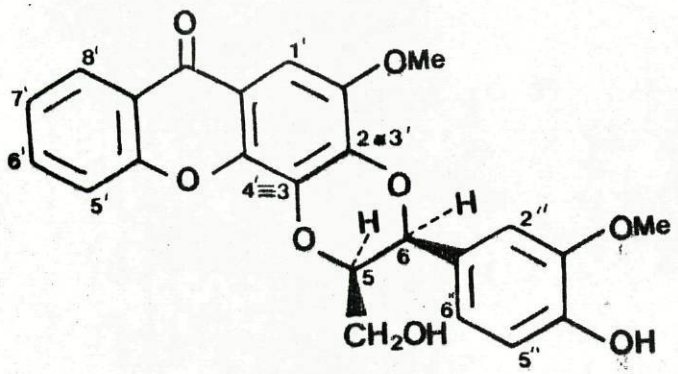
Ocorre uma correspondência total entre os deslocamentos químicos referentes aos protões do sistema xantónico da kielcorina e da *cis*-kielcorina (Fig. 30 e Tabelas 3 e 6). Em oposição, os sinais correspondentes a H-5 e H-6 encontram-se em campo mais baixo no isómero *cis*. A observação da Tabela 7 mostra que tais deslocamentos paramagnéticos são comparáveis em ordem de grandeza aos deslocamentos análogos de um par *trans-cis* da subs-

Tabela 5: Dados de RMN de ^1H a 300 MHz(CD_3COCD_3) do produto da hidrólise da kielcorina (34)



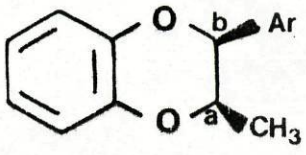
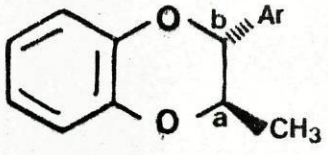
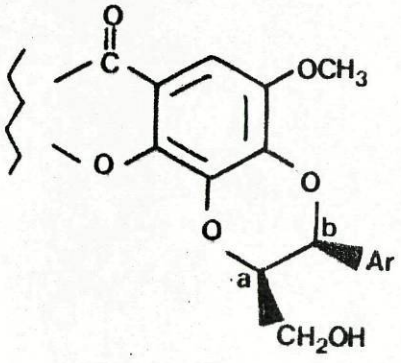
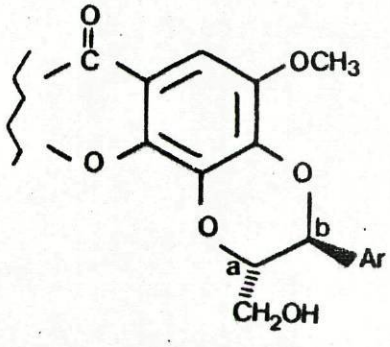
^1H	δ (ppm), J (Hz)
H-8'	8,225(dd, J=9 e 2)
H-6'	7,760(td, J=9;9 e 2)
H-5'	7,565(dd, J=9 e 2)
H-1'	7,440(s)
H-7'	7,410(td, J=9; 9 e 2)
H-2"	7,120(s)
H-5"	6,955(dd, J=9 e 2)
H-6"	6,775(d, J=9)
H-6	5,425(d, J=3)
H-5	4,300(m)
-C<u>H</u>HOH	4,160(dd, J=12 e 6)
-OC<u>H</u>$_3$	3,940(s)
-OC<u>H</u>$_3$	3,760(s)
-OCH<u>H</u>OH	3,700(dd, J=12 e 4)

Tabela 6: Dados de RMN de ^1H a 300 MHz(DMSO) da *cis*-kielcorina (35)



^1H	δ (ppm), J (Hz)
H-8'	8,140(dd, J=6)
H-6'	7,790(td, J=8 e 2).
H-5'	7,655(dd, J=9 e 2)
H-7'	7,430(td, J=8 e 2)
H-1'	7,340(s)
H-2"	7,280(s)
H-5"	7,165(d, J=9)
H-6"	6,885(d, J=8)
H-6	5,470
H-5	4,960
OCH_3	3,970(s)
OCH_3	3,790(s)

Tabela 7: Comparação de deslocamentos químicos de protões benzodioxânicos de pares *cis-trans* de compostos modelo e kielcorinas

Compostos	H-a	H-b
modelo[52] 	4,51 (m)	5,10(d,J=3)
	4,00 (m)	4,52(d,J=8)
cis-Kielcorina (35) 	4,96	5,47
trans-Kielcorina (1b) 	4,394 (m)	5,069(d,J=8,1)

tância modelo[52]. De acordo com a hipótese estrutural apontada, verifica-se também uma diminuição das constantes de acoplamento observadas para os protões em causa, ao passar dos isómeros *trans* para os isómeros *cis*, tanto nas substâncias modelo como nas kielcorinas.

Outra diferença observada diz respeito aos sinais correspondentes aos protões 2" e 6" do núcleo guaiacílico, o que aparentemente pode ser atribuido à possibilidade de associação do protão alcoólico com a nuvem electrónica do núcleo benzénico, facto que provocaria uma desprotecção dos referidos protões, a qual, efectivamente, se observa (Tabela 6).

Também os espectros de massa da kielcorina (1b) e da *cis*-kielcorina (35) divergem em alguns pontos essenciais (Quadros 11 e 12).

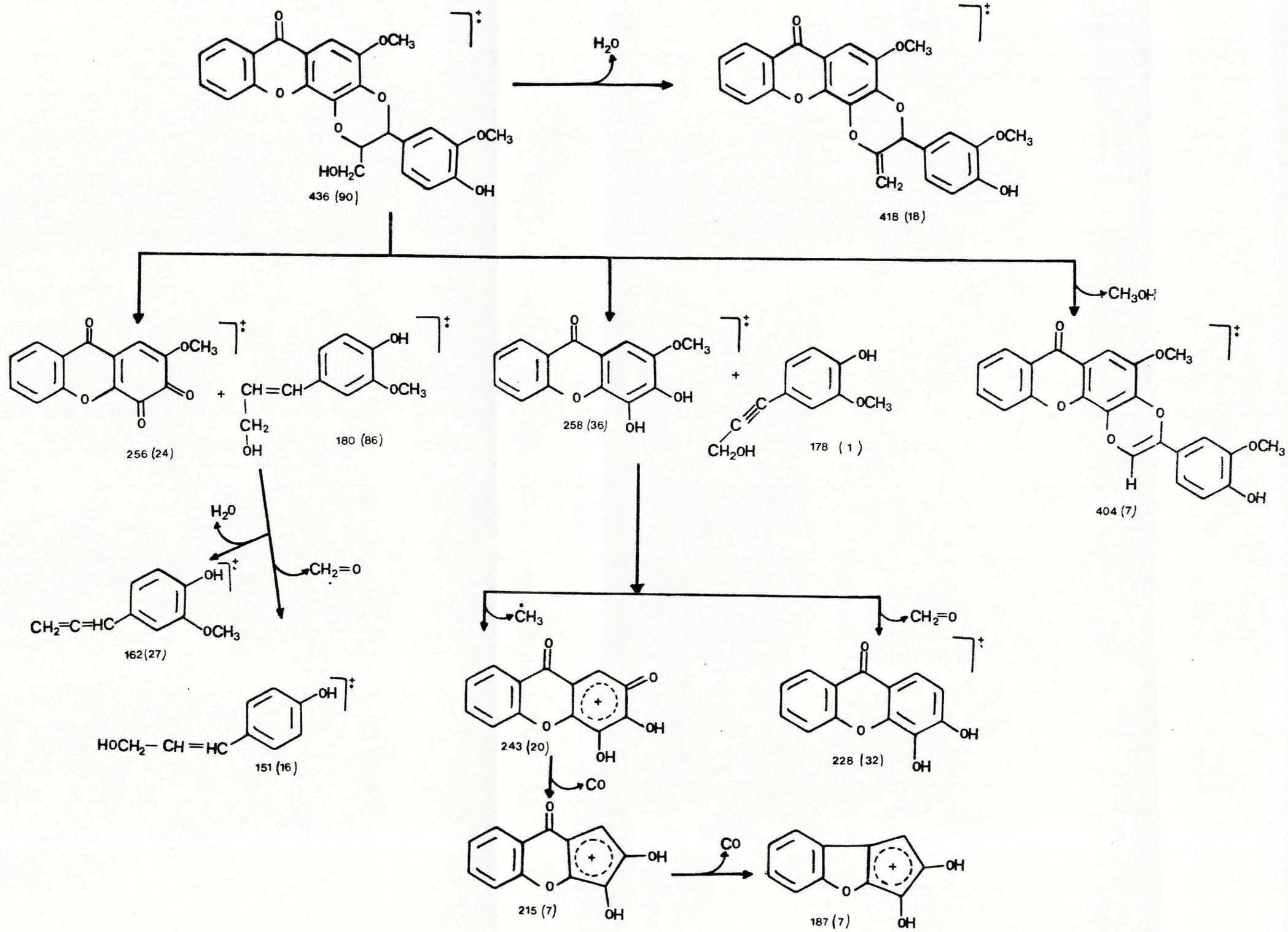
Uma fragmentação importante da kielcorina envolve uma reacção retro-Diels-Alder com formação de um ião com a massa da xantona menos duas unidades e de um ião com a massa do alcool coniferílico. Tais fragmentos não se formam a partir da *cis*-kielcorina, na qual as ligações de C-5 e C-6 aos respectivos hidrogénios parecem ser muito mais frágeis, dando-se quer uma transposição de hidrogénio 1→ 4, com formação da xantona básica, quer a perda de quatro unidades de massa. Uma tentativa de interpretar estas reacções consta do Quadro 12.

Produtos de acoplamento oxidativo da 3,4-di-hidroxi-2-metoxixantona (14) com kielcorina (1b) e com *cis*-kielcorina (35):

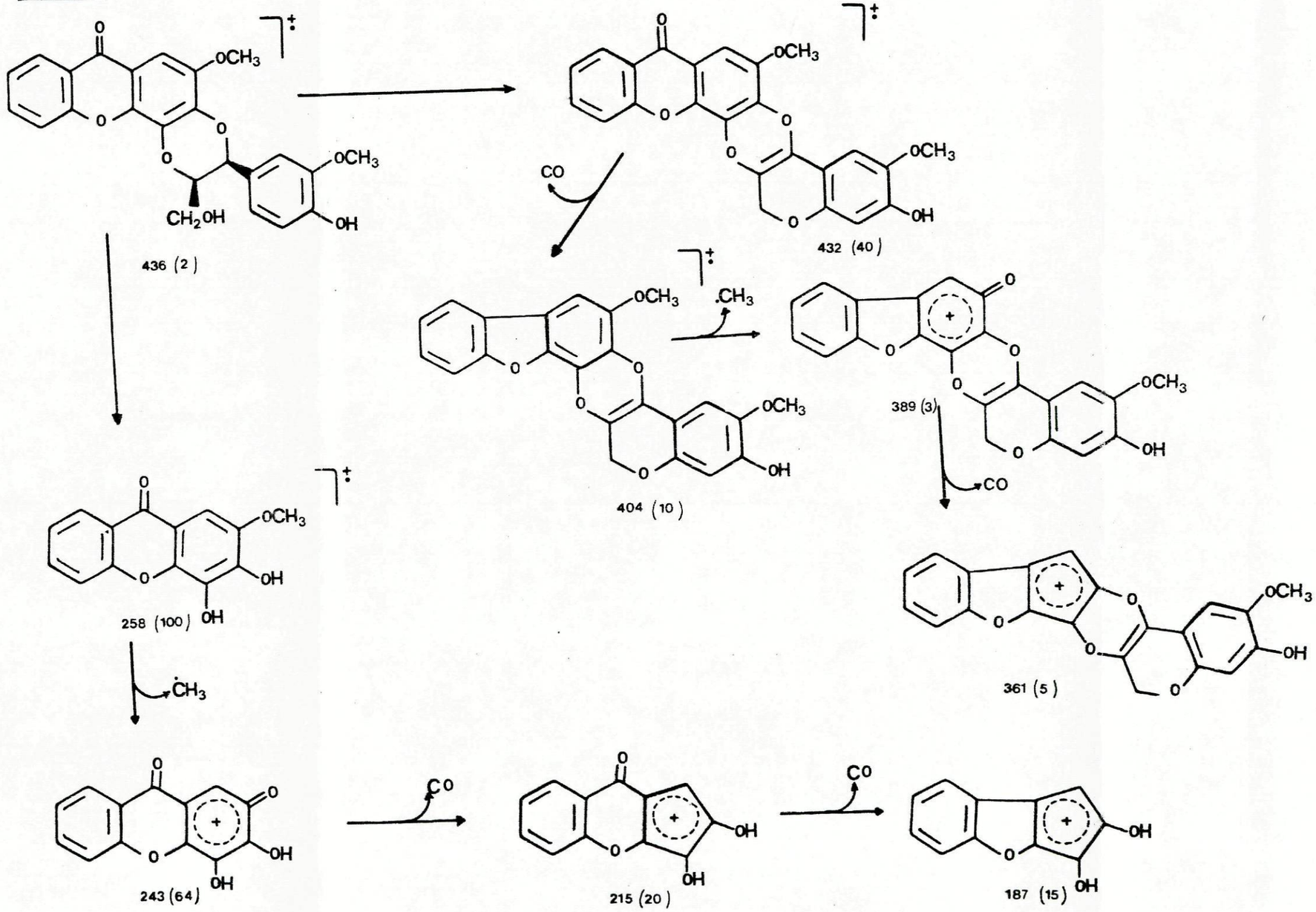
O espectro de massa de um dos produtos isolados da mistura de oxidação apresenta, na região correspondente aos iões de massa mais elevada dois grupos de picos, um com m/e=514 e outro com 436 e 432.

O primeiro desses grupos refere-se, evidentemente, a duas uni-

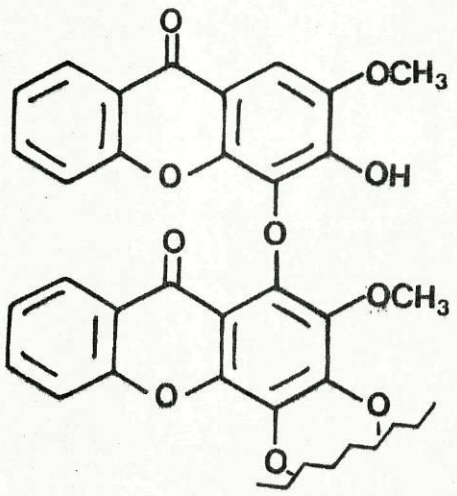
Quadro 11: Interpretação do EM da trans - kielcorina (1b)



Quadro 12: Interpretação do EM da cis-kielcorina (35)



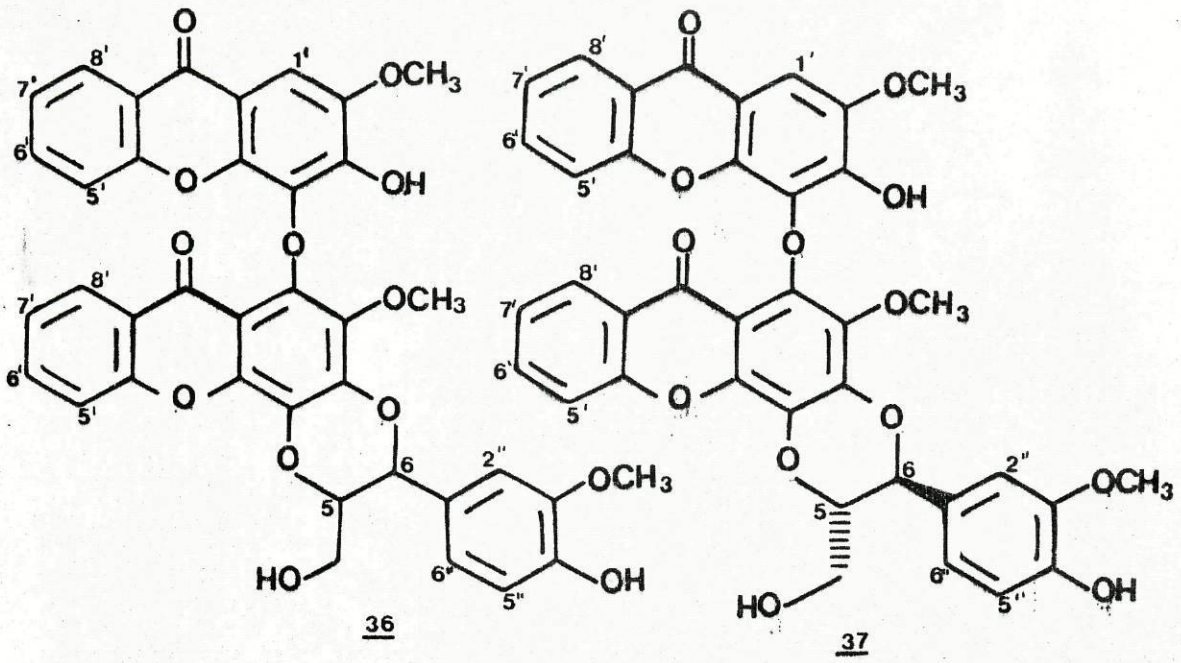
dades xantónicas menos dois átomos de hidrogénio e, poderia corresponder portanto, a uma molécula como a indicada a seguir:



O outro grupo pode indicar simplesmente kielcorina e *cis*-kielcorina. De facto, o pico base do espectro refere-se à xantona fundamental verificando-se a existência de outro pico cujo valor de m/e corresponde à massa molecular do alcool coniferílico.

O espectro de RMN de ^{1}H (Fig. 31, Tabela 8) está de acordo com a hipótese da existência de uma unidade gerada por dimerização oxidativa pois inclui sinais referentes a dois aneis xantónicos não substituidos, ligeiramente inequivalentes. O espectro contém um singleto atribuível apenas a um hidrogénio na posição C-1, sinal que não se encontra na mesma posição na xantona fundamental, mas deslocado para campo mais baixo, o que está de acordo com a substituição por um grupo ariloxi do OH em C-4, como se indica na fórmula anterior. O mesmo espectro contém ainda todos

Tabela 8: Dados de RMN de ^1H a 300 MHz(DMSO) da mistura de produtos (36 e 37).

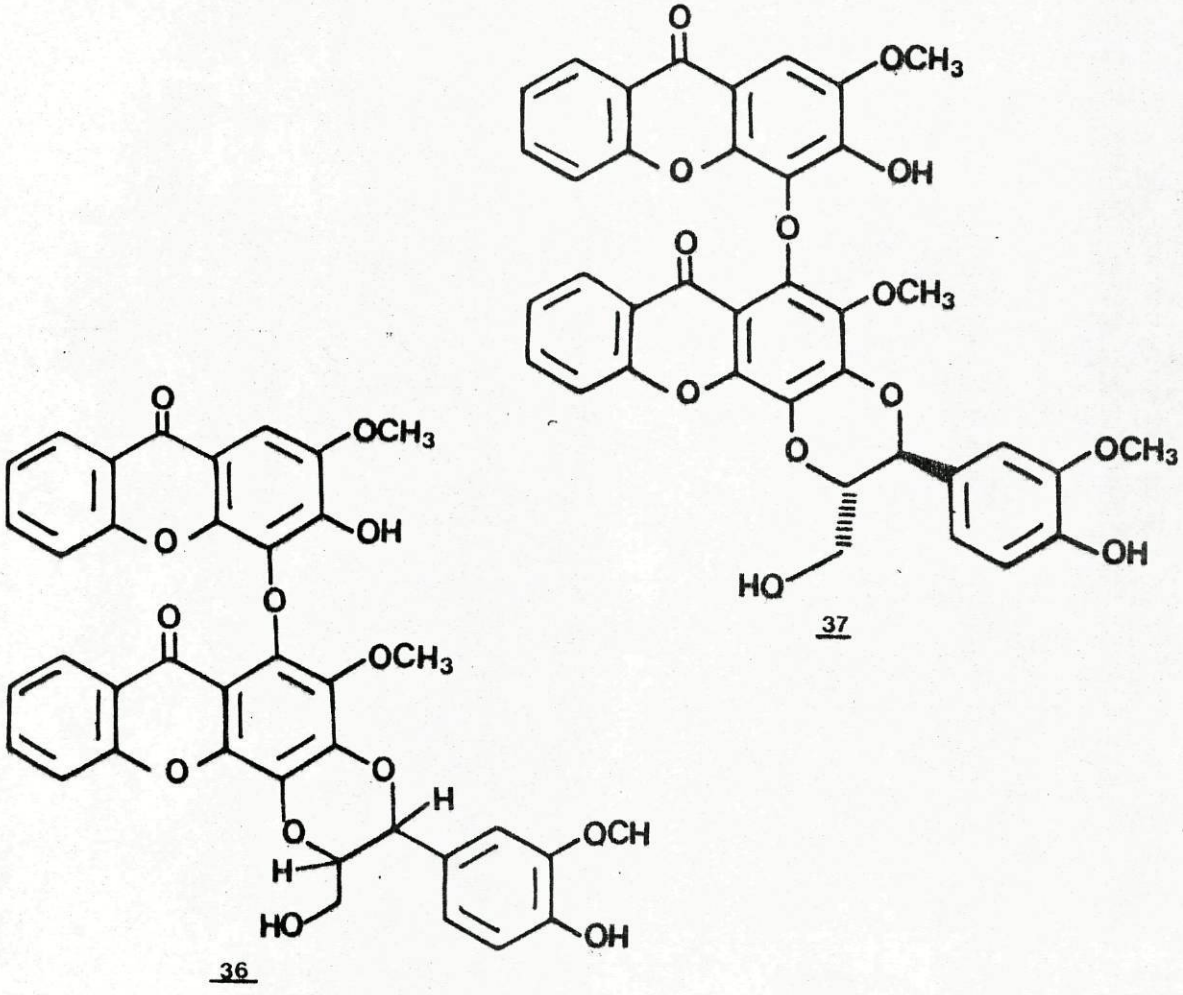


36

37

^1H	δ (ppm), J (Hz)
H-8'	8,179(dd, J=7 e 2) 8,132(dd, J=7 e 2)
H-6'	7,830(td, J=7;7 e 2) 7,737(td, J=7;7 e 2)
H-5'	7,692(dd, J=8 e 2) 7,609(dd, J=8 e 2)
H-7'	7,462(td, J=8;8 e 2)
H-1'	7,357(s) 7,352(s)
H-2"	7,229(s)
H-5" (36)	6,940(d, J=7)
H-5" (37)	6,870(d, J=8)
H-6"	6,792(d, J=8)
H-6 (36)	5,752
H-6 (37)	5,048(d, J=11)
H-5 (36)	4,860(m)
H-5 (37)	4,409(m)

os sinais atribuídos acima às zonas coniferílicas das kielcorinas *cis* e *trans*, razão pela qual se pode agora explicitar a fórmula parcial referida, em duas:



37

36

As ligeiras diferenças observadas nos valores de δ para H-5 e H-6, tomando como referência a kielcorina e a *cis*-kielcorina (δ_{H-5} : 4,394 → 4,409; 4,960 → 4,860; δ_{H-6}: 5,069 → 5,048; 5,470 → 5,752), podem ser justificadas com base na existência adicional de uma função oxigenada em C-1.

4. ELUCIDAÇÃO DA ESTRUTURA DA KIELCORINA B.

4. ELUCIDAÇÃO DA ESTRUTURA DA KIELCORINA B

Como já foi indicado no capítulo 2. a kielcorina vem acompanhada, em *K. coriacea*, por uma substância de propriedades muito semelhantes mas de PF um pouco mais baixo.

A cromatografia desse produto, em coluna e posteriormente em placa, forneceu duas fracções principais, nenhuma delas suficientemente pura e as suas quantidades diminutas, no entanto, impossibilitaram purificações ulteriores.

O produto com menor Rf forneceu um espectro de RMN de ^{1}H (Fig. 32, Tabela 9) que, com excepção da zona entre δ=4,0 e 5,2, é superponível ao espectro da kielcorina. Também nessa zona se observam sinais característicos de H-6(δ=5,09,d; J=9) e H-5(δ=4,42,m) da kielcorina, substância que, assim, deverá constituir um dos componentes do produto.

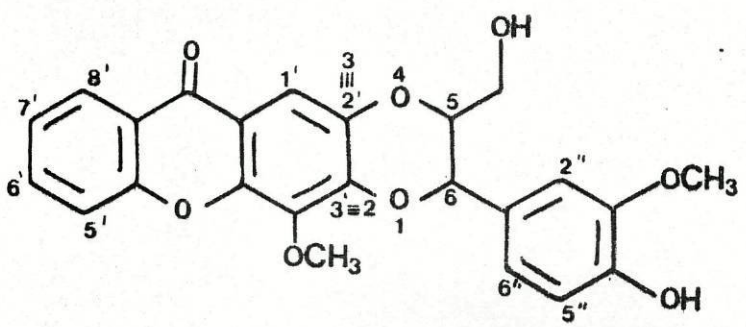
Considerando as integrações na faixa aludida, a kielcorina predomina, na proporção de 6:1, sobre uma outra substância, que apenas dela se distingue, do ponto de vista espectral, exclusivamente pelo deslocamento químico de H-6(δ=5,12,d; J=7) e H-5(δ=4,14,m).

Fica assim praticamente esclarecido que a kielcorina B, denominação que se propõe para esta nova substância, deve corresponder também a uma 2,3,4-trioxixantona substituída por uma unidade de alcool coniferílico. As hipóteses mais simples que se poderiam formular sobre a estrutura da kielcorina B, consistiriam em admitir que se estaria ou perante a isokielcorina (1a) ou a *cis*-kielcorina (35). Ambas as hipóteses não podem, no entanto, corresponder à realidade.

De acordo com Merlini *et al*[51], o protão benzílico da isokielcorina não fazendo parte do grupo -O-C-H em *para* relativamente ao carbonilo, deverá dar um sinal em campo mais alto e o protão vizinho de

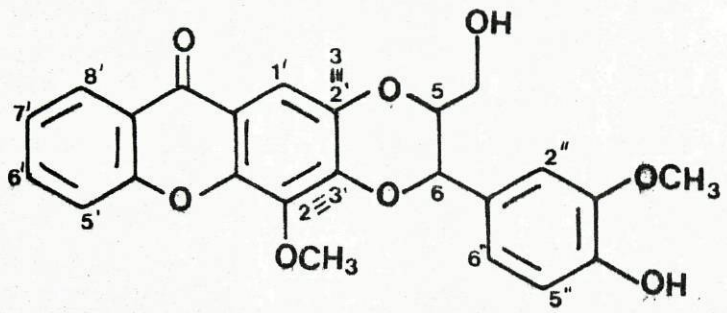
$-CH_2OH$ do grupo -O-C-H agora em *para* relativamente ao carbonilo, deveria dar um sinal em campo mais baixo, sempre em relação com os sinais respectivos da kielcorina. Ora, o oposto é o que se observa no sistema benzodioxânico.

De acordo com a Tabela 4 as constantes de acoplamento no sistema benzodioxânico em derivados da série *cis* são significativamente menores que em derivados da série *trans*. Não há dúvida que, considerando que a kielcorina B pertence à série *trans* e, não podendo tratar-se da isokielcorina, apenas resta, por exclusão, formulá-la como se segue:



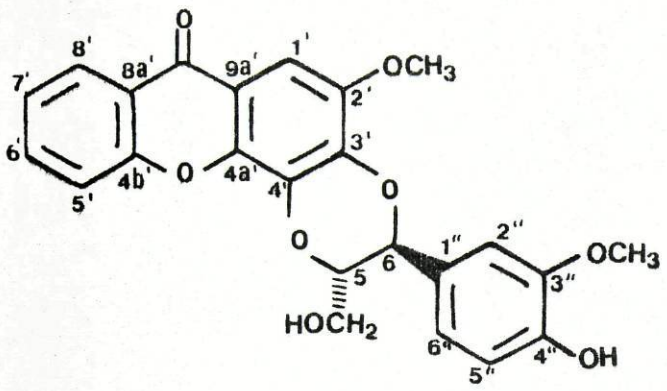
Na estrutura, o hidrogénio benzílico continua a fazer parte do sistema -O-C-H em *para* relativamente ao carbonilo, o que está de acordo com a quase sobreponibilidade dos sinais respectivos na kielcorina e na kielcorina B (Tabela 9). O outro sinal protónico dioxânico encontra-se, na kielcorina, em campo anormalmente baixo (δ=4,39) quando comparado com sinais de substâncias análogas[51], o que se deve provavelmente, ao facto do protão correspondente sofrer o efeito desprotector do heterociclo

Tabela 9: Dados de RMN de ^{1}H a 300 MHz(DMSO) da kielcorina B



^{1}H	δ (ppm), J (Hz)
OH	9,260(s)
H-8'	8,210(dd, J=7 e 2)
H-6'	7,860(td, J=9;9 e 2)
H-5'	7,695(dd, J=9 e 2)
H-7'	7,490(td, J=7 e 2)
H-1'	7,220(s)
H-2"	7,070(s)
H-5"	6,915(dd, J=9 e 2)
H-6"	6,840(d, J=7)
H-6	5,120(d, J=7)
H-5	4,140(dm)
OCH_3	3,870(s)
OCH_3	3,790(s)

Tabela 10: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C da kielcorina natural[21] e sintética.



C	Kielcorina natural δ (DMSO)	Kielcorina sintética δ (DMSO)
C=O	174,5	174,60
C-4b'	155,1	155,17
C-3"	147,6	147,60
C-4"	147,2	147,28
C-2'	145,6	145,71
C-4a'	141,1	142,48
C-3'	139,4	139,36
C-6'	134,5	134,54
C-4'	132,3	132,35
C-1"	126,5	126,55
C-8'	125,7	125,72
C-7'	124,1	124,06
C-6"	120,7	120,75
C-8a'	120,6	120,63
C-5'	117,9	117,88
C-5"	115,3	115,38
C-9a'	113,7	113,79
C-2"	112,0	112,10
C-1'	96,4	96,42
C-6	77,8	77,75
C-5	76,4	76,27
CH_2OH	59,8	59,83
CH_3O-2'	59,6	56,69
CH_3O-3"	59,6	56,57

* (TMS) = (d_6- DMSO) + 39,4 ppm

xantónico. Na kielcorina B esse fenómeno não pode verificar-se e o sinal de H-5 deveria nesse caso aparecer na posição normal, isto é δ=4,0-4,1[51]. De facto, tal sinal aparece em δ=4,14.

5. CONCLUSÃO

5. CONCLUSÃO

Uma síntese total da kielcorina a partir de ácido salicílico, pirogalhol, vanilina e ester acetoacético, destinada a comprovar a estrutura anteriormente proposta, apesar de perfeitamente viável, envolve vinte e quatro passos. O processo é, assim, impraticável quando se procura obter uma quantidade de substância suficiente para ensaios farmacológicos que deveriam ser efectuados, já que a kielcorina engloba tanto o sistema xantónico como o sistema benzodioxânico, ambos de comprovada actividade biológica.

Afim de obviar aquele inconveniente optou-se por uma condensação oxidativa directa entre a 3,4-di-hidroxi-2-metoxixantona e o alcool coniferílico, o que equivale a um processo de síntese biomimética. A respeito de condensações análogas, regista a literatura apenas a obtenção de benzodioxanos *trans*.

Demonstra-se, no entanto, na presente dissertação que, da aplicação deste processo, além da *trans*-kielcorina natural resulta ainda *cis*-kielcorina, não se obtendo a isokielcorina. Outros produtos de condensação oxidativa, tanto da *trans* como da *cis*-kielcorina, foram também identificados.

A kielcorina foi inicialmente isolada de *K. coriacea* (Guttiferae) acompanhada de uma substância que se identifica agora pela análise do espectro de RMN de ^{1}H, como correspondendo ao 5-hidroximetil-6-(4"-hidroxi-3"-metoxifenil)-2,3:3',2'-(4'-metoxixantona)-1,4-dioxano (kielcorina B).

6. PARTE EXPERIMENTAL

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.a Métodos gerais e especificação dos materiais e instrumentos usados:

1) Os critérios de pureza adoptados foram a nitidez e constância do ponto de fusão (PF) e/ ou a observação de uma única mancha em cromatografia de camada delgada, variando-se o sistema de desenvolvimento e os reveladores.

2) Os pontos de fusão foram determinados em bloco Kofler e não foram corrigidos.

3) Nas separações por cromatografia em coluna utilizou-se silica Kieselgel 60 Merck (0,05-0,20 mm) como adsorvente.

4) As cromatografias em camada fina foram feitas utilizando-se como adsorvente silica Kieselgel $HF_{254+366}$, tipo 60, Merck, suspensa em água e distribuida em camada sobre placas de vidro por meio de espalhador "Quickfit". A espessura das camadas foi de 0,25 mm para as placas comparativas e 1,00 mm para as preparativas. Na cromatografia com carácter analítico foram também utilizadas placas "precoated", de silica gel 60 HF_{254}, espessura 0,2mm (Merck).
As revelações cromatográficas foram obtidas por irradiações ultra violeta de 254 e 366 mm e/ ou vapores de iodo.

5) Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida usando um evaporador rotativo "Buchler".

6) Os reagentes e solventes empregados foram produtos "analíticamente puros" ou "para síntese", das firmas Merck, Baker, Aldrich, Carlo Erba. Nos casos em que o grau de pureza era inferior ao referido procedeu-se à purificação de acordo com os processos indicados no texto.

7) Os espectros de IV foram registados em aparelhos Perkin Elmer,

modelos 137 e 257. Utilizaram-se pastilhas de brometo de potássio contendo aproximadamente 1% de amostra ou filmes sobre pastilhas de cloreto de sódio.

8) Os espectros de UV foram registados em espectrofotómetros Cary, modelo 14 ou Varian, série 634.

9) Os EM foram registados em aparelho de marca Hitachi Perkin-Elmer, RMU-6M.

10) Os espectros de RMN de ^{1}H de 60 MHz foram obtidos em espectrómetros Varian, modelo 60 ou Hitachi Perkin-Elmer, R-24 A; os de 300 MHz foram registados em aparelho Brucker Pulse NMR, spectrometer C x P. Os espectros de RMN de ^{13}C foram obtidos em aparelho Varian Associates mod. FT-80 A (20 MHz).

Para obtenção dos espectros usou-se o tetrametilsilano como referência interna e os deslocamentos químicos foram registados em unidades δ e as constantes de acoplamento em Hz.

6.b Obtenção e dados físicos e espectrais dos seguintes compostos:

1. Quadro 1 (pg. 95).

1.1 2,3,4-TRI-HIDROXIACETOFENONA, (5)[31]:

Em balão de fundo redondo, provido de um condensador de refluxo protegido por um tubo com cloreto de calcio, dissolveu-se 39g de cloreto de zinco, recentemente fundido e pulverizado, em 53,2 ml de ácido acético glacial, por aquecimento em banho de silicone à temperatura compreendida entre 135º-140ºC. Adicionou-se, pouco a pouco, 70g de pirogalhol (4) com agitação até dissolução. A esta mistura, adicionaram-se lentamente, 52 ml de anidrido acético e, aqueceu-se depois a 140º-145ºC com agitação forte, durante 45 minutos. O anidrido acético e o ácido acético em excesso foram removidos por destilação a pressão reduzida, com auxílio de evaporador rotativo. Formou-se um composto vermelho escuro, ao qual se adicionaram 400 ml de água destilada, com agitação, durante alguns minutos. Filtrou-se a suspensão obtida, após arrefecimento em água com gelo e o resíduo foi lavado com água fria, até reacção neutra. O sólido assim obtido foi seco inicialmente com corrente de ar quente e depois em estufa a 50ºC, durante dois dias. Peso do produto bruto=49g; rendimento: 75%.
PF do produto bruto, 169º-172ºC (PF descr, 171º-172ºC); $\delta(CDCl_3)$, 12,76(s, O<u>H</u>), 7,22(d, J=10), 6,45(d, J=10), 2,50(s, -CO<u>CH</u>$_3$).

1.2 2,3,4-DIMETOXI-2-HIDROXIACETOFENONA (6):

Dissolveu-se 3,5g de galhacetofenona (produto bruto obtido em 1.1) em 40 ml de acetona anidra. Adicionou-se 11g de carbonato de potássio anidro e, depois 3,9 ml de sulfato de metilo. Aqueceu-se a refluxo durante 4 horas. Filtrou-se e o resíduo foi lavado com pequenas porções de acetona, que foram reunidas ao filtrado, sendo este evaporado em evaporador rotativo. O resíduo castanho escuro obtido foi tratado por água e acidi-

ficado com ácido clorídrico a 50%. A solução ácida foi depois extraída, em ampola de decantação, por acetato de etilo. As fracções extractivas reunidas foram lavadas com água e a fase orgânica foi depois desidratada com sulfato de sódio anidro. Após filtração, o acetato de etilo foi destilado, com auxílio de vácuo, obtendo-se um resíduo pastoso, castanho escuro. Na tentativa de obter o derivado dimetilado pretendido, esse produto pastoso foi extraído com sucessivas fracções de éter de petróleo (60°-80°C), a quente. As fracções foram reunidas e o líquido obtido foi concentrado, originando-se, após ligeiro arrefecimento, cristais brancos que foram lavados com éter etílico. Peso do produto obtido =1,176g; rendimento: 29,4%. PF, 75°-77°C (PF descr, 77°C); $\nu_{max}^{KBr}(cm^{-1})$, 1640, 1613, 1587, 1504, 1449, 1418, 1361, 1333, 1282, 1093, 1020, 985; $\delta(CDCl_3)$ 12,53(s, O<u>H</u>), 7,52(d, J=9, H-4), 6,52(d, J=9, H-5), 3,97(s, -OC<u>H</u>$_3$), 3,90(s, -OC<u>H</u>$_3$), 2,60(s,-C<u>H</u>$_3$).

1.3 1,2-DI-HIDROXI-3,4-DIMETOXIBENZENO (<u>7</u>)[33]-OXIDAÇÃO DE DAKIN:

Dissolveu-se 10g de 2-hidroxi-3,4-dimetoxiacetofenona (<u>6</u>) em 41 ml de solução de hidróxido de sódio a 10%. A oxidação foi conseguida por adição de solução de peróxido de hidrogénio a 3% (76,5 ml), em atmosfera de azoto. Durante a reacção verificou-se um aumento de temperatura e a mistura tornou-se muito escura. Após meia hora a mistura foi acidificada e extraída por éter. As fracções etéreas foram reunidas, lavadas com água, secas com sulfato de sódio anidro e o éter eliminado a pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelado (7g) que revelou por RMN de ^1H todas as características do composto pretendido. Rendimento: 80%; $\delta(CDCl_3)$ 6,63(d, J=9, H-6), 6,35(d, J=9, H-5), 3,90(s,-OC<u>H</u>$_3$), 3,80(s,-OC<u>H</u>$_3$).

1.4 1,2,3,4-TETRAMETOXIBENZENO (<u>8</u>):

Procedeu-se de acordo com a técnica descrita em 1.2, utilizando

as quantidades a seguir indicadas: 10g de 7, 200 ml de acetona anidra, 40g de carbonato de potássio anidro, 20 ml de sulfato de metilo, resultando 13g do produto 8; rendimento: 59%. O decorrer da reacção foi acompanhado por cromatografia em placa, até se verificar que a metilação tinha sido total (ausência de reacção com solução de cloreto férrico).

PF, 87º-88ºC (PF descr, 89ºC); ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 3106, 2941, 1610, 1493, 1443, 1429, 1266, 1235, 1212, 1190, 1163, 1111, 1081, 1015, 939, 907, 808, 714; $\delta(CDCl_3)$, 6,60(s, H-4; H-5), 3,90(s, $\underline{CH_3}O$-1; $\underline{CH_3}O$-4), 3,80(s, $\underline{CH_3}O$-2, $\underline{CH_3}O$-3).

2. Quadro 2 (pg. 95).

2.1 ÁCIDO *o*-METOXIBENZÓICO (10):

2.1.1 - Partindo de ácido *o*-hidroxibenzóico (9)[34]: preparou-se uma solução de 10g de ácido salicílico (9) e 7,2g de hidróxido de sódio em 60 ml de água, a qual foi agitada com 12 ml de sulfato de metilo (excesso), durante 15 minutos e depois aquecida à ebulição. Adicionou-se mais 3g de hidróxido de sódio e manteve-se o aquecimento por mais 6 horas. Ao fim desse tempo adicionou-se excesso de hidróxido de calcio, e prolongou-se a digestão durante 3 horas. Filtrou-se a suspensão e lavaram-se os sais com água quente. Após arrefecimento, o filtrado foi acidificado com ácido clorídrico e o precipitado branco obtido foi separado por filtração, lavado com água e seco em estufa a 55ºC. Peso do produto bruto: 5,5g. Resultado da 1ª cristalização (alcool 95º)=2g, resultado da 2ª cristalização (alcool 95º)=1,2g; rendimento: 29%.

PF, 99º-100ºC (PF descr, 98º-100ºC), ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 3448, 2899, 2632 , 1695, 1601, 1587, 1527, 1471, 1449, 1420, 1325, 1266, 1176, 1093, 1026, 926, 769; $\delta(CDCl_3)$, 8,13(dd, J=8,0 e 2,0, H-6), 7,60(td, J=8,0; 8,0 e 2,0, H-4), 7,17 (td, J=8,0; 8,0 e 2,0, H-5), 7,10(dd, J=8,0 e 2,0, H-3), 4,06(s,-O$\underline{CH_3}$).

2.1.2 - Partindo de *o*-metoxibenzaldeido (12): a mistura de 11g de *o*-metoxibenzaldeido (12) com 300 ml de água, foi aquecida a 70º-80ºC, com agitação. Atingida esta temperatura adicionou-se gota a gota, uma solução de 18g de permanganato de potássio em 360 ml de água, mantendo a agitação. Após o termo desta adição manteve-se o aquecimento e a agitação durante mais 1 hora, adicionando-se em seguida solução de hidróxido de sódio a 10%, até reacção alcalina. A mistura foi filtrada enquanto quente e o resíduo lavado com porções de água aquecida, até a reacção neutra e após arrefecimento do filtrado e das águas de lavagem reunidas, acidificou-se com ácido clorídrico. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com água e seco como em 2.1.1. Peso do produto obtido =9g.

Como se verificasse, por análise cromatográfica, a existência de uma pequena porção de aldeído residual, executou-se a purificação do produto do seguinte modo:

Dissolveu-se 7,8g de produto bruto em éter etílico, procedendo-se a uma extracção com solução de hidróxido de sódio a 10%. A fase aquosa foi lavada com éter, libertada do éter residual por evaporação deste a pressão reduzida e tratada com ácido clorídrico concentrado até deixar de se verificar precipitação. Filtrou-se, lavou-se o resíduo com água, secou-se e obteve-se um produto com bom grau de pureza (PF, 99º-100ºC); quantidade obtida: 6,5g (rendimento da operação: 53%; as águas mães, após concentração em evaporador rotativo, forneceram um pouco mais de produto).

2.2 CLORETO DE *o*-METOXIBENZOÍLO (11):

A uma solução, à ebulição, de 5,8 ml de cloreto de tionilo*

* Este reagente foi purificado na altura, de acordo com a técnica indicada "Análise Orgânica Quantitativa" - Arthur Vogel, trad. Carlos A. Coelho Costa, ed. U.S.P., vol. 1, p.207(1966).

em 9,7 ml de benzeno anidro, foram adicionados 5,56g de ácido *o*-metoxibenzóico (10), em porções de cerca de 1g, intervaladas de 20 minutos. Após a última adição, juntou-se ao meio reaccional mais 8,1 ml de cloreto de tionilo e o aquecimento foi mantido por mais 30 minutos. Após o termo da reacção, o excesso de benzeno e de cloreto de tionilo foram removidos por destilação com auxílio de alto vazio, fornecendo um sólido de cor esbranquiçada (5,44) e que foi usado directamente na reacção seguinte. Rendimento: 88%.

ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 2915, 1776, 1600, 1580, 1481, 1445, 1295, 1258, 1190; δ($CDCl_3$), 8,03(dd, J=8,0 e 2,0, H-6), 7,60(td, J=8,0; 8,0 e 2,0, H-4), 7,03(td, J=8,0; 8,0 e 2,0, H-5), 6,97(dd, J=8,0 e 2,0, H-3), 3,83(s,-OCH_3).

3. Quadro 3 (pg. 96).

3.1 2-HIDROXI-2',3,4,5-TETRAMETOXIBENZOFENONA (12)[29]:

Seguindo a técnica geral para obtenção de benzofenonas descrita por Quillinan[29], pulverizou-se 22,6g de cloreto de alumínio que se adicionou rapidamente à solução de 11,23g de halogeneto de ácido (11) e de 12g de 1,2,3,4-tetrametoxibenzeno (8) em 30 ml de éter anidro. A mistura resultante foi agitada, à temperatura ambiente, durante 44 horas. O solvente foi evaporado, produzindo-se um resíduo viscoso que foi vertido em água, sendo a suspensão obtida acidificada com ácido clorídrico e extraída com benzeno. A fase orgânica foi lavada com água e seca com sulfato de magnésio anidro. Evaporando-se o solvente, ficou um resíduo oleoso de cor amarela, pesando 17g.

Este produto foi usado tal e qual na fase seguinte pois, se verificou por cromatografia em placa que a benzofenona pretendida era, sem dúvida, o produto mais representado. Uma pequena parte do produto bruto

foi submetida a purificação por cromatografia em coluna (benzeno), obtendo-se a benzofenona 12, que apresentava as seguintes características: ν_{max}^{filme} (cm^{-1}), 2941, 1773, 1656, 1603, 1587, 1477, 1462, 1348, 1295, 1261, 1200; $\delta(CDCl_3)$, 12,77(s, OH), 7,52(dd, J=8,0 e 2,0, H-6'), 7,40-6,86(m, H--3',4',5'), 6,59(s, H-6), 4,03(s, $-OCH_3$), 3,96(s, $-OCH_3$), 3,80(s, $-OCH_3$), 3,60(s, $-OCH_3$).

3.2 1,2,3,4-TRIMETOXIXANTONA (13)[29] :

A ciclização da benzofenona 12 foi conduzida usando o seguinte processo: aqueceu-se a refluxo durante 5 horas e meia a mistura de 1g de produto bruto obtido em 3.1, 7 ml de metanol, 5 ml de água e 1,44g de hidróxido de sódio.

Após repouso durante uma noite, a massa cristalina obtida foi separada por filtração, lavada com metanol e recristalizada de etanol, produzindo 300 mg de cristais brancos.
PF, 156°-158°C (PF descr, 156-158°C); ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 2941, 1667, 1595, 1471, 1418, 1381; $\delta(CDCl_3)$, 8,42(dd, J=8,0 e 2,0, H-8), 7,70-7,40(m, H-7; 6), 7,60(s, H-1), 7,85(dd, J=8,0 e 2,0, H-5), 4,10(s,-2OCH_3), 4,00 (s, $-OCH_3$). EM: M+1 287(50%), M^+286(100%), m/e(%), 271(55), 256(30), 243 (25), 228(55), 213(10), 201(10), 185(12), 157(45), 143(10), 129(10), 113 (10), 101(15), 28(100).

3.3 3,4-DI-HIDROXI-2-METOXIXANTONA (14)[30]:

A 500 mg de trimetoxixantona 13, adicionaram-se 2,4 ml de ácido sulfúrico concentrado e a mistura foi mantida a 75°C, por 4 horas. Após 24 horas de repouso foi vertida em gelo, obtendo-se um precipitado que foi separado por filtração e lavado com água. Este resíduo, após cristalização

do etanol forneceu 297,3 mg de produto; rendimento: 65%.
PF, 239-242°C (PF descr, 243°-245°C); ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 3535, 3050, 1630, 1607, 760; $\delta(CD_3COCD_3)$, 8,27(dd, H-8), 8,00-7,30(m, H-5; 6; 7), 7,30(s, H-1), 4,00 (s, $-OC\underline{H}_3$).

3.4 2,3,4,5,2'-PENTAMETOXIBENZOFENONA (31)[36]:

A mistura de 500 mg de ácido 2-metoxibenzóico (10), 375 mg de 1,2,3,4-tetrametoxibenzeno (8) e 5 ml de anidrido trifluoracético foi deixado em repouso por 17 dias. Após esse período, foi vertida sobre água com gelo, procedendo-se à sua extracção com diclorometano (3x25 ml). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio a 5% e, com água destilada e sêca com sulfato de sódio anidro. Após evaporação do solvente obteve-se um líquido oleoso que se extraíu com éter de petróleo (60°-80°), a quente; após arrefecimento originaram-se cristais brancos (318 mg) que foram separados por filtração, lavados e secos.
PF, 60-63°C; ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 3010, 2985, 2945, 1640, 1600, 1580, 1485, 1465, 1405, 1345, 1290, 1250, 1125, 1085; $\delta(CDCl_3)$, 7,35(td, J=8; 8 e 2, H-4'; 5'), 7,10(d, J=8, H-6'), 6,92(s, H-6), 6,85(dd, J=8 e 2, H-3'), 3,92(s, $-OC\underline{H}_3$), 3,85(s, $-OC\underline{H}_3$), 3,80(s, $-OC\underline{H}_3$), 3,68(s, $-OC\underline{H}_3$), 3,45(s, $-OC\underline{H}_3$); EM: M^+, 332(100%), m/e(%), 317(15), 315(20), 302(10), 287(10), 225(15), 197(15), 135(20), 105(7), 77(15), 28(100).

3.5 2,3,4-TRI-HIDROXIXANTONA (32)[30,37]:

Aqueceu-se a 220°C durante 48 horas, a mistura de 200 mg da benzofenona 31 com 1g de cloridrato de piridina. O produto pastoso avermelhado resultante foi tratado por clorofórmio e filtrado. Este filtrado foi evaporado à secura e o resíduo cristalizado de acetona obtendo-se cristais

amarelo pálido (70 mg).

PF, 300°C; ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 3410, 2910, 1603, 1589, 1465, 1330, 1060, 907, 760; δ(DMSO), 8,06(dd, J=8 e 2, H-8), 7,56(td, J=8; 8 e 2, H-7), 7,64(td, J=8; 8 e 2, H-6), 7,27(dd, J=8 e 2, H-5), 7,03(s, H-1); λ_{max}^{EtOH} nm(ξ), 234(13 800), 255(12 400), 290(2 200), 328(9 300); EM: M^+, 244(100%), m/e(%), 243(13), 187(15), 170(12), 142(15), 114(20), 113(5), 102(8), 32(100), 28(100).

3.6 2,3,4-TRIMETOXIXANTONA (13)

A uma solução de 13 mg de 32 em acetona anidra (10 ml) adicionou-se 1 ml de sulfato de dimetilo e 300 mg de carbonato de potássio anidro. A mistura foi mantida a refluxo por 12 horas, deixou-se arrefecer e filtrou-se. O filtrado, após concentração, foi purificado por coluna de gel de sílica (benzeno) obtendo-se posteriormente um produto que, cristalizado, mostrou corresponder à 2,3,4-trimetoxixantona (13) anteriormente obtida (pg.80).

3.7 2,3,4-TRIACETOXIXANTONA

O composto 32 foi acetilado por anidrido acético/piridina, de acordo com o procedimento habitual e a recristalização do etanol do produto de reacção, forneceu cristais de PF, 168°-170°C.

ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 1790, 1668, 1615, 1488, 1455, 1370, 1320, 1200, 1120, 1060, 760; δ($CDCl_3$), 8,27(dd, J=8 e 2, H-8), 8,03(s, H-1), 7,70(td, J=8; 8 e 2, H-6), 7,64(td, J=8; 8 e 2, H-7), 7,40(dd, J=8 e 2, H-5), 2,30(s, $-OCOCH_3$), 2,33(s, $-OCOCH_3$), 2,43(s, $-OCOCH_3$); λ_{max}^{EtOH} nm(ξ), 242(44 400), 263(13 500), 287(5 600), 337(6 700); EM: M^+, 370(12%), m/e(%), 328(60), 286(95), 244(100), 243(50), 215(25), 187(25), 113(45), 102(47), 92(20), 76(45), 43(100), 28(60).

3.8 3,4-DIACETOXI-2-METOXIXANTONA (15)[38]:

Dissolveu-se 297,3 mg de 14 em 7 ml de anidrido acético e 1 ml de

piridina e deixou-se em repouso por 40 horas à temperatura ambiente. A solução foi vertida em 20 ml de água com gelo e a suspensão obtida extraída com clorofórmio; a solução clorofórmica foi lavada com ácido clorídrico a 10% até eliminação completa da piridina residual e, depois de lavada com água, foi seca com sulfato de sódio anidro, eliminando-se, por fim, o solvente com auxílio de pressão reduzida. Obteve-se um resíduo (382 mg) que cristalizado do alcool a 95º, forneceu 292,8 mg de cristais; rendimento: 74,3%.

PF, 155º-156ºC; ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 1790, 1775, 1700, 1665, 1620, 1485, 1465, 1370, 1320, 1200, 1180, 1130, 1075, 760; $\delta(CDCl_3)$, ver Tabela 1, pg. 28).

3.9 4-ACETOXI-3-BENZILOXI-2-METOXIXANTONA (16)[38]:

Dissolveu-se 292 mg do derivado diacetilado da xantona (15) em 10 ml de etilmetilcetona adicionando-se à solução 1,095g de carbonato de potássio anidro, 73 mg de iodeto de potássio e 0,45 ml de cloreto de benzilo. A mistura foi mantida à ebulição durante 24 horas, com agitação. O decurso da reacção foi controlado por cromatografia em placa. No final da reacção, filtrou-se a suspensão, lavou-se o resíduo com solvente e os filtrados foram reunidos e o solvente eliminado, por evaporação com auxílio de pressão reduzida. O produto bruto, constituído por um óleo amarelado, foi sujeito a cromatografia preparativa, após dissolução em clorofórmio. Os produtos correspondentes às manchas predominantes foram extraídos do gel de sílica, com acetona. Após eliminação do solvente, obtiveram-se 222,3 mg do produto monobenzilado e monoacetilado 16; rendimento: 66,7%.

Obtiveram-se também 30 mg de outro produto: 3,4-dibenziloxi-2-metoxixantona 16a que, para a finalidade em vista, não tinha interesse. No ensaio piloto efectuado em que parte da 3,4-diacetoxi-2-metoxixantona

não foi gasta, esta foi recuperada por cromatografia preparativa (placa de gel de sílica, clorofórmio) e usada em novos ensaios de benzilação.

Composto 16:

PF, 156º-158ºC; ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 1775, 1660, 1600, 1465, 1320, 1180, 1140, 1080, 760; $\delta(CDCl_3)$, ver Tabela 1, pg. 28.

Composto 16a:

PF, 116º-118ºC; ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 1660, 1615, 1605, 1460, 1370, 1320, 1185, 1140, 755, $\delta(CDCl_3)$, 8,38(dd, H-8), 7,80-7,23(m, 5ArH), 5,28(s, Ar-CH_2-4), 5,23(s, Ar-CH_2-3), 4,00(s, -OCH_3).

3.10 3-BENZILOXI-4-HIDROXI-2-METOXIXANTONA (17):

Trataram-se 174,25 mg de 16 com 8 ml de solução alcoólica de hidróxido de potássio (2%), a refluxo, durante 2 horas e 30 minutos. A solução foi concentrada e levada à secura, sendo o resíduo adicionado de água. A suspensão aquosa foi acidificada com ácido clorídrico a 5% e extraída com clorofórmio; os extractos reunidos foram lavados com água e secos com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente obtendo-se um resíduo (120 mg) que, por cristalização do metanol, forneceu 80 mg de produto; rendimento: 51,4%.

PF, 172º-174ºC; ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 3240, 1640, 1610, 1590, 1490, 1460, 1137, 760; $\delta(CDCl_3)$, 8,37(dd, H-8), 8,00-7,20(m, H-1, 5,6,7; 5ArH), 5,30(s, -CH_2Ar), 4,00(s, -OCH_3); UV, ver Tabela 2, pg. 31. EM: M^+, 348(30%), m/e(%), 333 (10), 258(25), 243(12), 214(7), 92(23), 91(100).

4. Quadro 4 (pg. 97).

4.1 ÁCIDO 4-HIDROXI-3-METOXIBENZÓICO (19)[40]:

a) Obtenção do óxido de prata

A solução de 17g de nitrato de prata em 100 ml de água foi tratada pela solução de 4,4g de hidróxido de sódio em 40 ml de água, sob agitação, durante 5 minutos. O precipitado obtido, constituido por óxido de prata, foi separado por filtração e lavado com água até ausência de nitratos.

b) O óxido de prata assim obtido foi transferido para balão (500 ml), com ajuda de 200 ml de água. A mistura foi tratada com 20g de hidróxido de sódio, com agitação vigorosa. Levou-se a mistura à temperatura de 55º-60ºC e, mantendo a agitação, adicionaram-se 12g de vanilina (18). Deixou-se prosseguir a reacção por mais 10 minutos, durante os quais a transformação de óxido de prata em prata metálica foi perfeitamente evidente. Filtrou-se a suspensão, lavou-se o resíduo com água quente e o filtrado foi vertido sobre 110 ml de ácido clorídrico a 50%. Houve formação de um precipitado que, após arrefecimento, foi separado por filtração, lavado com água e seco. Verificou-se por análise cromatográfica em placa que o produto principal vinha ainda misturado com vanilina que não tinha sido, portanto, oxidada. Com o objectivo de aumentar o rendimento procedeu-se do seguinte modo: obteve-se mais óxido de prata conforme o procedimento a), partindo de 8,5g de nitrato de prata. Com o produto resultante repetiu-se a obtenção b), fazendo-o reagir com o produto bruto, anteriormente preparado. Surgiu assim um composto já isento de vanilina, pesando 11g; rendimento: 85%.
PF, 207º-208ºC (PF descr, 209º-210ºC); δ(DMSO), 7,50(dd, J=8 e 2, H-6), 7,48(d, J=2, H-2), 6,88(d, J=8, H-5), 3,83(s, $-OCH_3$).

4.2 3-HIDROXI-2-METOXIBENZOATO DE METILO (20):

Trataram-se 2,14 mg de ácido vanílico (19) obtido em 4.1, com 250 ml de metanol e 30 ml de ácido sulfúrico concentrado, sob aquecimento

a refluxo. A reacção foi dada por terminada quando, por cromatografia em placa, se verificou que todo o produto inicial 19, tinha sido consumido (5 horas). A solução resultante foi concentrada, com ajuda de evaporador rotativo, e o resíduo foi tratado por água e extraído por éter. A fase etérea foi lavada com água, solução saturada de bicarbonato de sódio e novamente com água; procedeu-se à secagem com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente. Obtiveram-se 19,3g de um produto oleoso; rendimento: 86%. De uma pequena fracção deste produto, deixado ao ar, resultou uma substância cristalina.

Como o produto bruto anteriormente obtido mostrava, por cromatografia, um grau de pureza suficiente para as transformações posteriores, não se procedeu a tratamento tendente a maior purificação.
$\delta(CDCl_3)$, 7,67(dd, J=9 e 2, H-6), 7,58(d, J=2, H-2), 6,98(d, J=9, H-5), 3,93(s, $-OC\underline{H}_3$), 3,90(s, $-OC\underline{H}_3$).

4.3 4-BENZILOXI-3-METOXIBENZOATO DE METILO (21)[44]:

Dissolveu-se 19,5g do éster 20 em 165 ml de acetona anidra, adicionou-se 33g de carbonato de potássio anidro, 6g de iodeto de potássio e 24 ml de cloreto de benzilo. Aqueceu-se a mistura, durante 4 horas, à ebulição, com refrigerante provido de um tubo com cloreto de calcio anidro. Filtrou-se a suspensão e o filtrado foi evaporado até eliminação do solvente. Da adição de água ao resíduo, obteve-se a insolubilização do derivado benzilado; filtrou-se, lavou-se com água, obtiveram-se cristais (19g); rendimento: 85%.
PF, 87º-88ºC; ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 2930, 1709, 1592, 1511, 1437, 1342, 1299, 1274, 1218, 1183, 1135; $\delta(CDCl_3)$, 7,63(dd, J=9 e 2, H-6), 7,59(d, J=2, H-2), 7,50--7,26(m, 5 ArH), 6,93(d, J=9, H-5), 5,20(s, $-C\underline{H}_2-Ar$), 3,90(s, $-OC\underline{H}_3$), 3,87(s, $-OC\underline{H}_3$).

4.4 ÁCIDO 4-BENZILOXI-3-METOXIBENZÓICO (22):

9g de 4-benziloxi-3-metoxibenzoato de metilo (21) obtido em 4.3 foram aquecidos a refluxo com 200 ml de solução metanólica de hidróxido de sódio (2,5%), durante 2 horas. A solução obtida foi concentrada à secura, a pressão reduzida e o resíduo dissolvido em água. A solução aquosa foi lavada com éter (2x15 ml). Após acidificação da solução alcalina com ácido clorídrico concentrado, separou-se um sólido branco, que foi separado por filtração, lavado com água e seco em estufa a 80°, durante 24 horas. Obtiveram-se 8g de produto; rendimento: 93%.

PF, 166°-168°C; ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 1670, 1275, 1230, 1025, 760, $\delta(CDCl_3)$, 7,66 (dd, J=8 e 2, H-6), 7,63(s, H-2), 7,43(m, 5 ArH), 6,95(d, J=8, H-5), 5,27 (s, $-\underline{CH}_2-Ar$), 3,96(s, $-O\underline{CH}_3$).

4.5 CLORETO DE 4-BENZILOXI-3-METOXIBENZOÍLO (23):

A uma mistura de 20 ml de benzeno anidro com 20 ml de cloreto de tionilo*, juntou-se, pouco a pouco, uma suspensão também em benzeno anidro de 15g do composto 22, obtido em 4.4. A reacção foi conduzida com aquecimento a refluxo, na ausência de humidade. Após a adição total do ácido, manteve-se o aquecimento por mais meia hora, destilou-se o solvente e o excesso de cloreto de tionilo, a pressão reduzida e o resíduo oleoso, após arrefecimento, forneceu um produto sólido pesando 14,5g; rendimento: 90,9%.

PF, 62°-64°C (PF descr., 64°C), $\delta(CDCl_3)$, 7,76(dd, J=8 e 2, H-6), 7,55(d, J=2, H-2), 7,50(m, 5 ArH), 6,95(d, J=8, H-5), 5,25(s, $-\underline{CH}_2Ar$), 3,95(s, $-O\underline{CH}_3$).

* Este reagente foi purificado na altura, de acordo com a técnica indicada em "Análise Orgânica Quantitativa" - Arthur Vogel, trad. Carlos A. Coelho Costa, ed. U.S.P., vol. 1, p.207(1966).

4.6 α-[4-BENZILOXI-3-METOXIBENZOIL]-ACETILACETATO DE ETILO (24)[46]:

Adicionaram-se 25 ml de éster acetoacético a 16,5 mg de sódio metálico em 145 ml de éter anidro, num balão de 500 ml, provido de três tubuladuras. Fez-se passar uma corrente de azoto e adicionou-se, com agitação, uma solução de 14,5g de cloreto do ácido 23 em 80 ml de éter. Aqueceu-se a refluxo durante 5 horas e deixou-se em repouso durante uma noite, filtrou-se e lavou-se o precipitado com éter. Dissolveram-se os sais formados em 300 ml de água fria e adicionou-se ácido clorídrico a 10%; formou-se um óleo claro que, separado da água, solidificou rapidamente. Cristalizou-se o produto obtido do etanol, fornecendo essa cristalização 17,1g de cristais; rendimento: 88%.

PF, 102,5º-103ºC (PF descr., 103,5º-104,5ºC); ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 3015, 2990, 2920, 1740, 1720, 1675, 1590, 1520, 1470, 1425, 1310, 1290, 1250, 1230, 1190, 1160, 1035, 1005; δ($CDCl_3$), 7,55(d, J=2, H-2), 7,50-7,30(m, H-6; 5 ArH), 6,92(d, J=8, H-5), 5,32(s, -CH-C=O), 5,25(s, $-CH_2Ar$), 4,27(q, J=7, $-CH_2-CH_3$), 3,93(s, $-OCH_3$), 2,32(s, $O=C-CH_3$), 1,25(t, J=7, $-CH_2-CH_3$).

4.7 α-[4-BENZILOXI-3-METOXIBENZOIL]-ACETATO DE ETILO (25)[46]:

A uma solução de 10g de 24 em 22,5 ml de alcool a 90º, adicionaram-se 109,5 mg de acetato de sódio e aqueceu-se a mistura a refluxo, durante 6 horas. Após arrefecimento lento, obteve-se um sólido que foi separado por filtração e cristalizado do etanol (7,8g); rendimento: 88%

PF, 66º-67ºC (PF descr., 68º-69ºC); ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 3020, 2995, 2940, 1725, 1670, 1595, 1590, 1515, 1465, 1430, 1390, 1370, 1290, 1250, 1230, 1200, 1140, 1030, 1000; δ($CDCl_3$), 7,60(d, J=2, H-2), 7,50-7,37(m, H-6;5 ArH), 6,90(d, J=8, H-5), 5,27(s, $-CH_2-Ar$), 4,23(q, J=7, $-OCH_2-CH_3$), 3,97(s, $CO-CH_2-CO$; $-OCH_3$), 1,23(t, J=7, $-CH_2-CH_3$).

4.8 α-BROMO-α-[4-BENZILOXI-3-METOXIBENZOIL]-ACETATO DE ETILO (26)[48]:

A uma solução de 500 mg do composto 25 em 2,5 ml de clorofórmio anidro adicionou-se, gota a gota, 0,067 ml de bromo em 0,5 ml de clorofórmio, também anidro, com agitação. Durante a reacção foram adicionados lentamente, 344 mg de carbonato de calcio, mantendo a agitação. Filtrou-se a suspensão obtida lavando o resíduo com um pouco de clorofórmio. O filtrado total foi liberto do solvente promovendo a sua evaporação com auxílio de pressão reduzida, obtendo-se um sólido branco. Esse produto foi cristalizado do etanol, obtendo-se 312 mg de cristais; rendimento: 51%.
PF dec., 76º-80ºC (PF descr., 75º-90ºC dec.); ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 3010, 2960, 2940, 1755, 1675, 1600, 1590, 1515, 1465, 1420, 1315, 1275, 1245, 1155, 1130, 1025, 1000, 880, 750; δ($CDCl_3$), 7,55(d, J=3, H-2), 7,50-7,20(m, H-6 ; 5ArH), 6,87(d, J=8, H-5), 5,62(s, -CH-Br), 5,20(s, $-CH_2$-Ar), 4,25(q, J=7, $-CH_2-CH_3$), 3,88(s, $-OCH_3$), 1,22(t, J=7, $-CH_2-CH_3$).

5. Quadro 5 (pg. 98).

5.1 2-[3-BENZILOXI-2-METOXI-4-XANTONOXI]-3-OXO-3-[4-BENZILOXI-3--METOXIFENIL]-PROPANOATO DE ETILO (27)[38]:

Aqueceu-se à ebulição, com agitação e sob corrente de azoto, a mistura de 100 mg de xantona protegida 17, 250 mg de carbonato de potássio anidro, 1 ml de dimetilformamida e de 4 ml de etilmetilcetona. A esta mistura adicionaram-se, gota a gota, 126,2 mg do derivado bromado 26 em 1,5 ml de etilmetilcetona e manteve-se o conjunto a refluxo durante 1 hora. Ainda quente, a solução foi filtrada e o resíduo foi lavado com solvente quente; filtrado e líquidos de lavagem foram reunidos, concentrados a pequeno volume (2,5 ml) e tratados com água. Extraiu-se com acetato de etilo e a fase orgânica foi lavada com água, seca com sulfato

de sódio anidro e evaporada. Obteve-se um resíduo oleoso amarelo (198,7 mg) que foi cristalizado de clorofórmio/etanol fornecendo 130 mg de cristais; rendimento: 67%.

PF, 128°-130°C; ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 1752, 1688, 1639, 1592, 1464, 1434, 1372, 1323, 1269, 1214, 1148, 1128, 1112, 1031, 984, 748; $\delta(CDCl_3)$, 8,27(dd, J=8 e 2, H-8), 7,90-7,40(m, H-5,6), 7,37(m, 5ArH; H-7), 7,30(s, H-2'), 7,25(s, H-1), 7,07(dd, J=8 e 2, H-6'), 6,82(d, J=8, H-5'), 5,82(s, -CH-C=O), 5,18(s, $-CH_2$-Ar), 4,17(q, J=7, $-CH_2-CH_3$), 3,93(s, H_3CO-2), 3,87(s, H_3CO-3'), 1,12(t, J=7, CH_3-CH_2-).

5.2 2-[3-HIDROXI-2-METOXI-4-XANTONOXI]-3-OXO-3-[4-HIDROXI-3-METOXIFENIL]-PROPANOATO DE ETILO (30):

Adicionaram-se 18 mg de catalisador Pd/C (10%) a 5 ml de etanol e saturou-se o catalisador com hidrogénio molecular. Adicionou-se à suspensão a solução de 67,2 mg do composto 27 em 4 ml de clorofórmio e procedeu-se à hidrogenação até não se verificar mais consumo de hidrogénio. Filtrou-se a suspensão e lavou-se o resíduo com clorofórmio; evaporou-se o filtrado e obteve-se um óleo rosado que, após dissolução em metanol e deixado em repouso (24 horas) em frigorífico, forneceu cristais brancos (25 mg).

PF, 176°-179°C, ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 3460, 3180, 2940, 1755, 1725, 1660, 1610, 1590, 1490, 1465, 1410, 1335, 1280, 1210, 1145, 1100, 1035, 910, 765; $\delta(CD_3COCD_3)$, 8,20(dd, J=8 e 2, H-8), 8,00-6,95(m, 7ArH), 6,40(s, CHC=O), 4,41(q, J=7, $-CH_2CH_3$), 4,03(s, $-OCH_3$), 4,00(s, $-OCH_3$), 1,30(t, J=8, $-CH_2CH_3$); EM: M^+ 494(4%), m/e(%), 449(8), 448(9), 258(73), 257(11), 243(34), 242(14), 239(36), 238(82), 215(19), 192(27), 187(15), 151(100), 123(27), 69(21), 43(38).

5.3 5-ETILOXICARBONIL-6-(4"-HIDROXI-3"-METOXIFENIL)-2,3:3',4'--(2'-METOXIXANTONA)-1,4-DIOXANO (29):

Após saturação por hidrogénio molecular de 5 mg de catalisador Pd/C (10%) suspensos em 5 ml de acetato de etilo/etanol (20:80), adicionaram-se 16 mg de 30 dissolvidos em 5 ml de acetato de etilo/etanol (20:80) e mais 6 ml de etanol, adicionados a 3 gotas de clorofórmio. Hidrogenou-se até o controlo cromatográfico em placa não revelar a existência do produto inicial; filtrou-se a suspensão, evaporou-se o solvente obtendo-se um resíduo em quantidade diminuta. Por análise do seu espectro de massa (Quadro 9) admitiu-se que possa corresponder à estrutura 29.

EM: M^+478(12%), m/e(%), 463(1), 448(1), 435(2), 433(10), 418(1), 407(6), 405(8), 344(16), 314(1), 298(27), 269(23), 258(100), 256(5), 243(49), 222(73), 215(18), 187(18), 177(35), 149(12).

5.4 HIDROGENAÇÃO DE α-[3-METOXI-4-BENZILOXIBENZOIL]-ACETATO DE ETILO(25):

A 25 mg de Pd/C (10%) adicionou-se 10 ml de etanol. Após saturação com hidrogénio molecular adicionou-se à suspensão uma solução de 100 mg de 25 em etanol e umas gotas de clorofórmio para ajudar a dissolução. Procedeu-se à hidrogenação até não se verificar mais consumo de hidrogénio e suspendeu-se a operação. Filtrou-se a suspensão, lavou-se o catalisador com clorofórmio e evaporou-se o solvente obtendo-se um óleo incolor, que revelou vários produtos resultantes da hidrogenação.

O controlo cromatográfico do produto, obtido pelo processo descrito, revelou predominância de uma substância que, por análise do seu espectro de RMN de ^1H mostrou corresponder a 3-(3-METOXI-4-BENZILOXIFENIL)-PROPANOATO DE ETILO.

$\delta(CDCl_3)$, 7,00-6,55(3ArH), 5,60(s, -O<u>H</u>), 4,15(q, J=8, -O<u>CH_2</u>CH_3), 3,85(s, -O<u>CH_3</u>), 2,79(dt, J=12 e 6, -<u>CH_2</u>CH_2-), 2,68(td, J=8 e 2, -<u>CH_2</u>-CH_2-), 1,24(t,

J=8, $-CH_2-\underline{CH_3}$).

6. Quadro 6 (pg. 99).

6.1 KIELCORINA

Dissolveram-se 435 mg de 3,4-di-hidroxi-2-metoxixantona (14) e 300 mg de alcool coniferílico (33) em 660 ml de benzeno/acetona anidros (28/9; v/v); adicionou-se à solução 1,044g de óxido de prata e a suspensão obtida foi mantida, sob agitação, ao abrigo da luz e à temperatura ambiente, por 7 horas (tempo ao fim do qual se verificou, por cromatografia, que o alcool coniferílico tinha sido todo consumido). A mistura foi filtrada e o solvente evaporado. O resíduo obtido (630 mg), de cor violeta, foi cromatografado em coluna de gel de sílica (120g) tendo como eluentes clorofórmio e a mistura clorofórmio/metanol (1:1) e metanol; a eluição foi acompanhada por acção de luz de U V (366 nm). Várias fracções foram recolhidas, o solvente evaporado e o resíduo retomado por acetona; as diferentes fracções foram comparadas por cromatografia em placa, reunindo-se as que mostraram semelhança de comportamento, de acordo com os seguintes grupos:

grupo	solvente	peso (mg)	substâncias
1	$CHCl_3$	38,10	mistura de produtos 36 e 37
2	"	6,10	—
3	"	9,10	—
4	"	3,20	—
5	"	34,10	—
6	"	14,95	—
7	"	7,80	kielcorina (1b)
8	"	56,25	
9	$CHCl_3$:MeOH/1:1	11,00	-predominantemente *cis*-kielcorina (35)
10	"	4,90	—
11	MeOH	—	—

trans-KIELCORINA (1b): $PF_{CHCl_3/EtOH}$, 249-251°(PF descr., 250-251°C); ν_{max}^{KBr} (cm^{-1}), 3430, 3010, 2970, 2940, 1640, 1620, 1605, 1520, 1485, 1465, 1435, 1405, 1350, 1285, 1250, 1230, 1210, 1190, 1140, 1090, 1065, 1035, 850, 835; δ(DMSO), ver Tabela 3, pg. 50 ; λ_{max}^{EtOH} nm(ε), 239(32 000), 286(8 100), 318(11 700); $\lambda_{max}^{EtOH+NaOH}$ nm(ε), 257(36 200), 292(10 400), 319(13 000). EM: M^+, 436(90%), m/e(%), 418(18), 404(7), 299(23), 258(36), 256(24), 243(20), 228(32), 225(6), 215(7), 187(7), 180(86), 162(27), 151(16), 137(100), 124(98).

cis-KIELCORINA (35): $PF_{acetona}$, 265-268°C; δ(DMSO), ver Tabela 6 pg. 56 , EM: M^+ 436(2%), m/e(%), 432(40), 418(2), 404(10), 389(3), 361(5), 269(10), 258(100), 243(46), 225(20), 215(20), 187(15), 164(12), 137(7), 113(16).

PRODUTOS DO GRUPO 1 (36) e 37): δ(DMSO), ver Tabela 8, pg. 62 , EM: m/e(%), 514(2), 436(2), 432(2), 258(100), 243(56), 228(24), 215(20), 180(10), 157(20).

6.2 - Isolamento da kielcorina B:

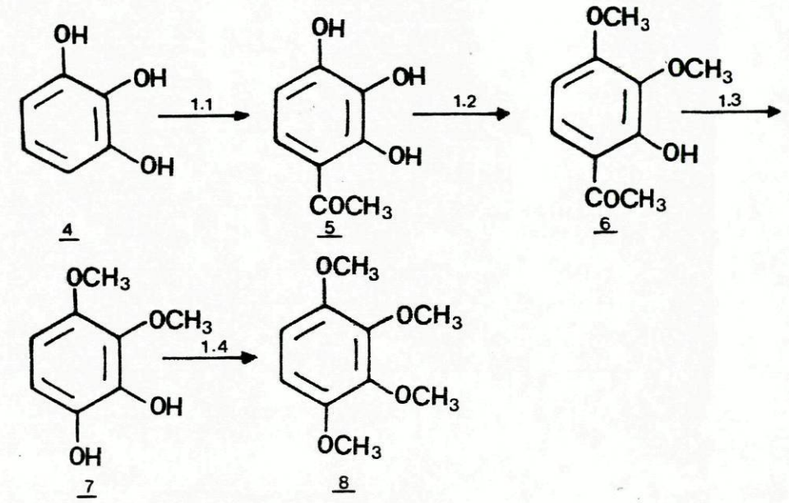
A amostra fornecida como acompanhante da kielcorina natural extraída de *K. coriacea* apresentava um PF, 221°-224°C. Por análise cromatográfica em placa mostrou ser constituída predominantemente por dois componentes, associados a vestígios de outras duas substâncias. Fez-se uma purificação prévia por passagem por coluna de gel de sílica (clorofórmio) e as fracções que apenas continham os dois componentes principais (11 mg) foram submetidas a uma cromatografia preparativa (placa de gel de sílica, clorofórmio). As fracções foram extraídas por acetona e a fracção de menor Rf, B, (6,6 mg) foi analisada por RMN de ^1H de 300 MHz; a fracção de Rf mais alto, C, (4 mg) ao ser analisada também por RMN de ^1H de 300 MH_z

não revelou elementos elucidativos da sua estrutura. Devido à exiguidade dos produtos obtidos não foram tentados outros métodos analíticos.

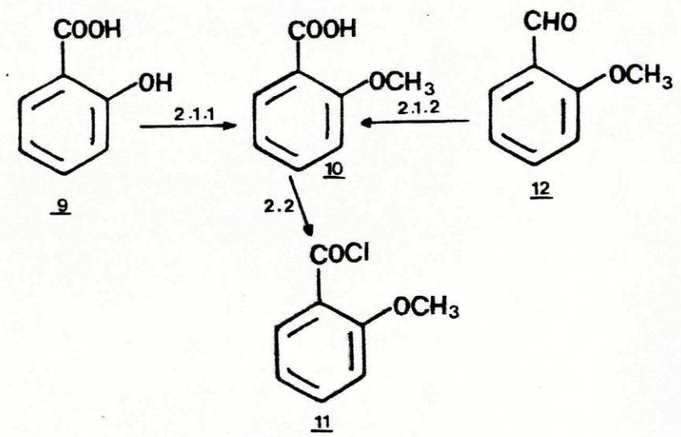
Fracção B: δ(DMSO, 300 MHz), ver Tabela 9, pg. 67.

Esquema Geral

Quadro 1

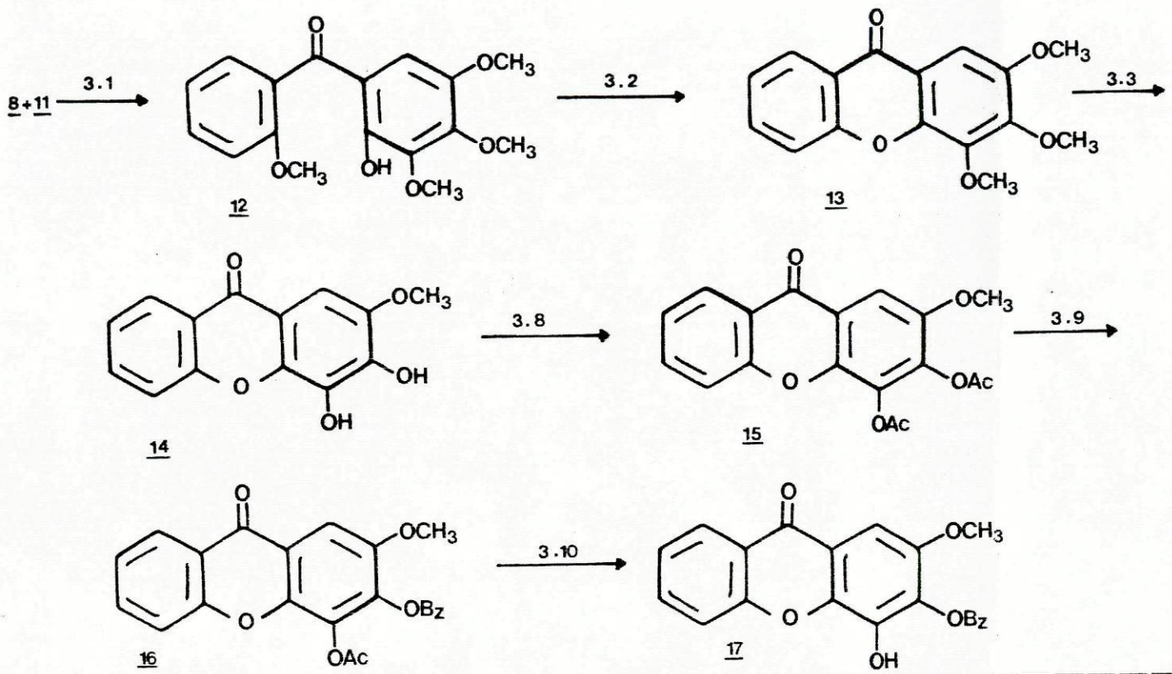


Quadro 2



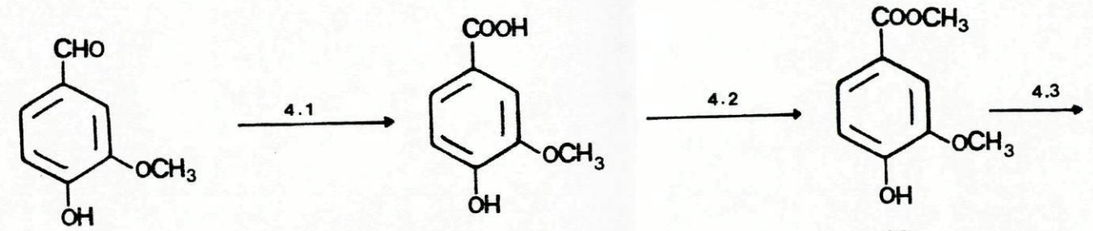
Esquema Geral (cont.)

Quadro 3

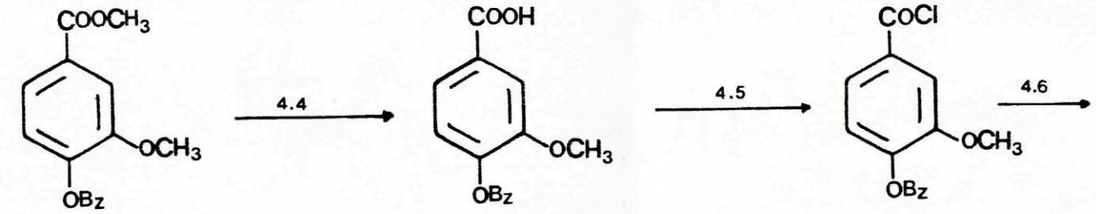


Esquema Geral (cont.)

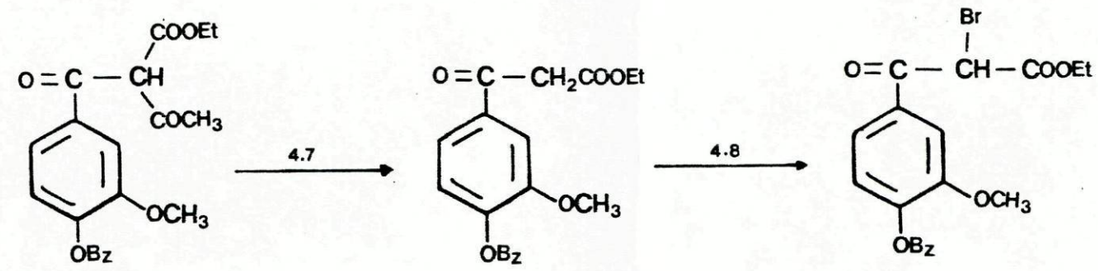
Quadro 4



18 19 20

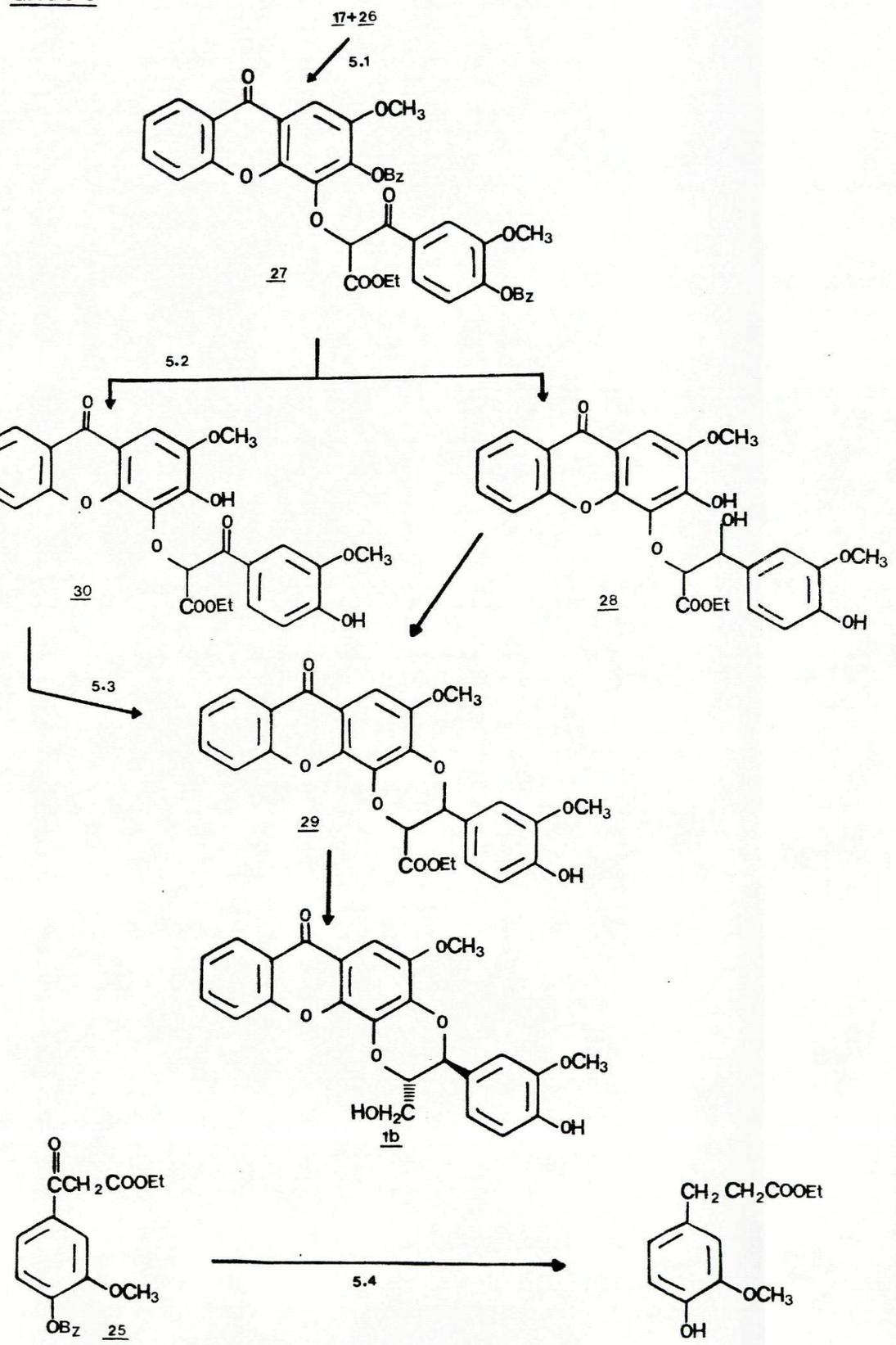


21 22 23



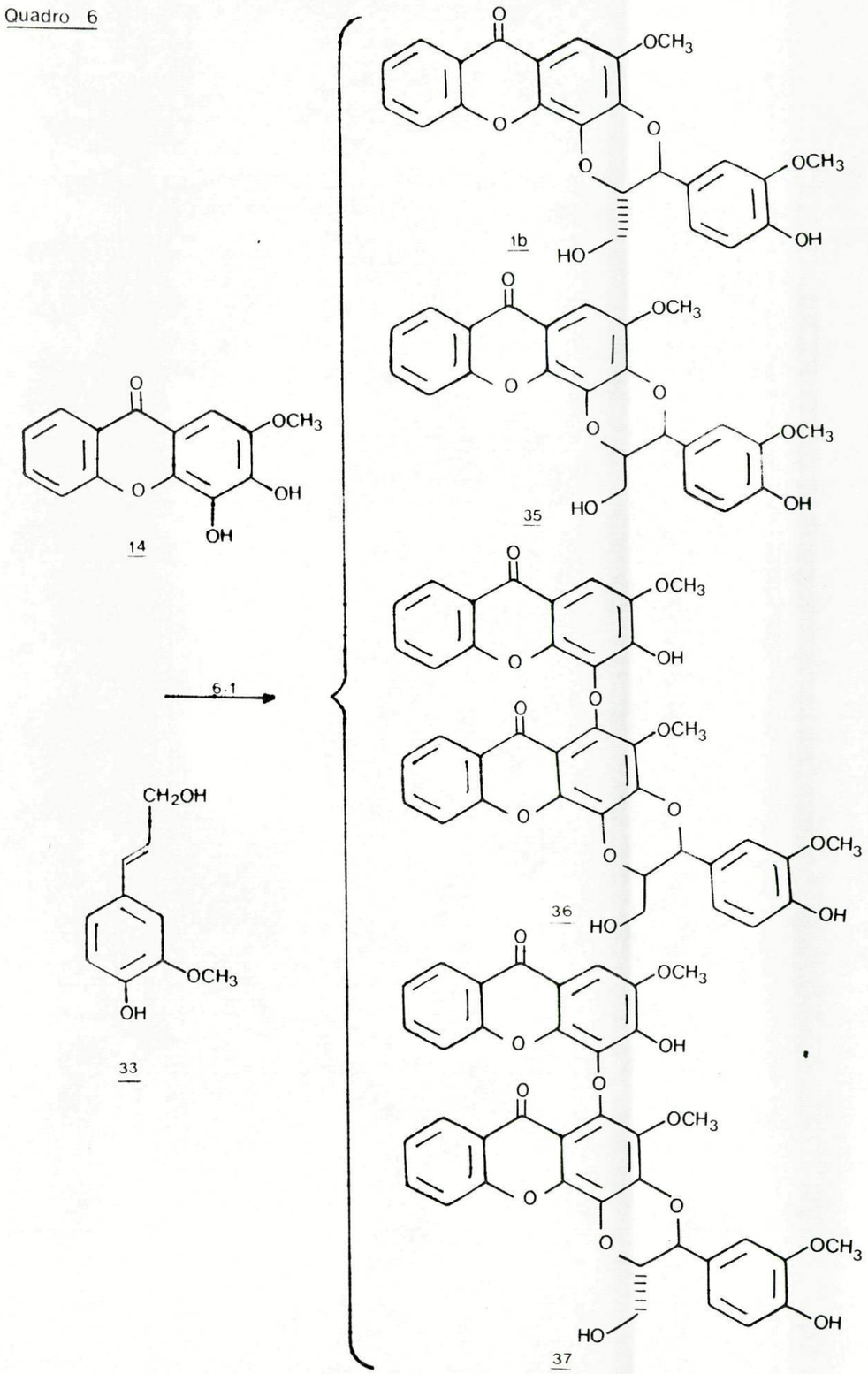
24 25 26

Quadro 5



Esquema Geral (cont.)

Quadro 6



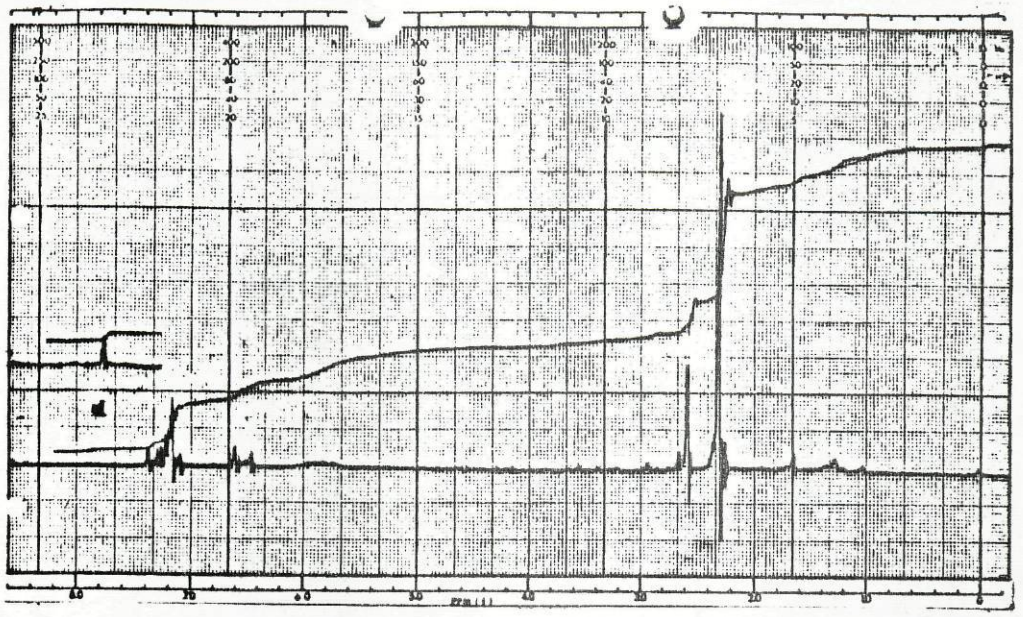


Fig. 1. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do produto de acetilação do pirogalhol ($CDCl_3$)

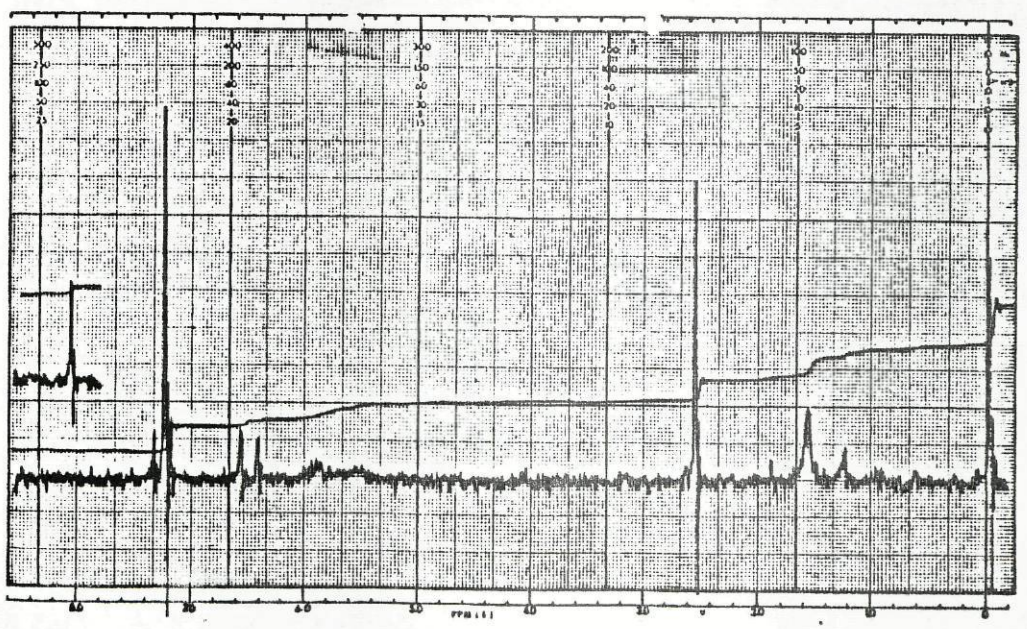


Fig. 2. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do composto 5 ($CDCl_3$)

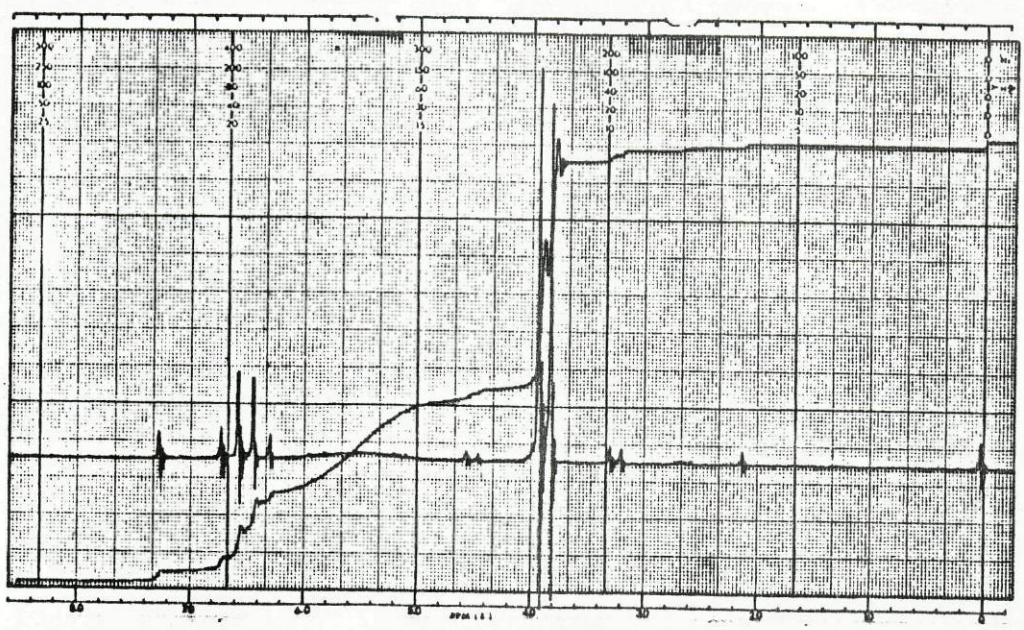


Fig. 3. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do composto 7 ($CDCl_3$)

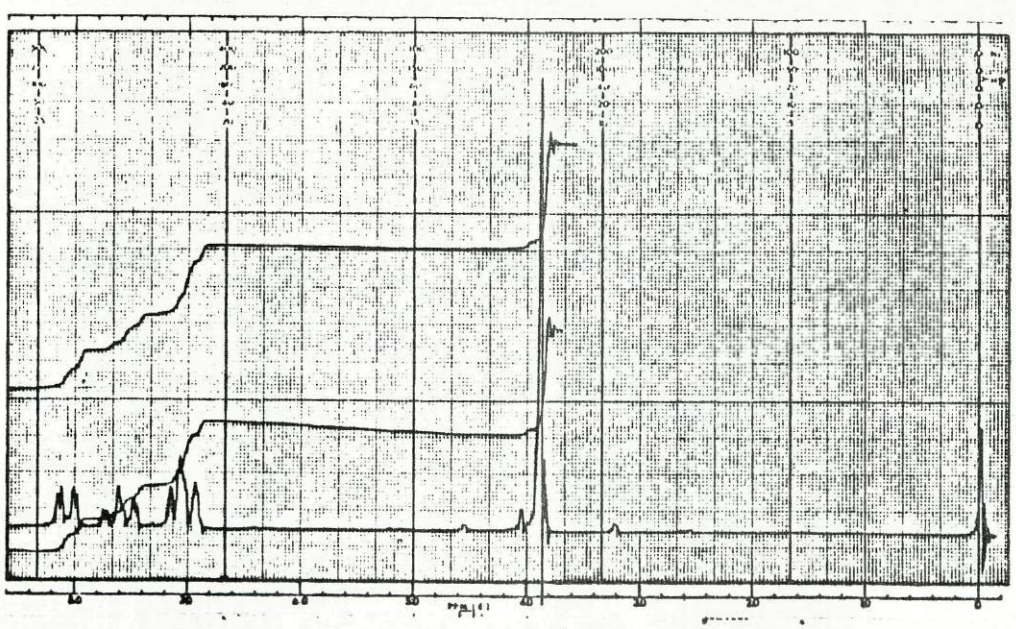


Fig. 4. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do composto 11 ($CDCl_3$)

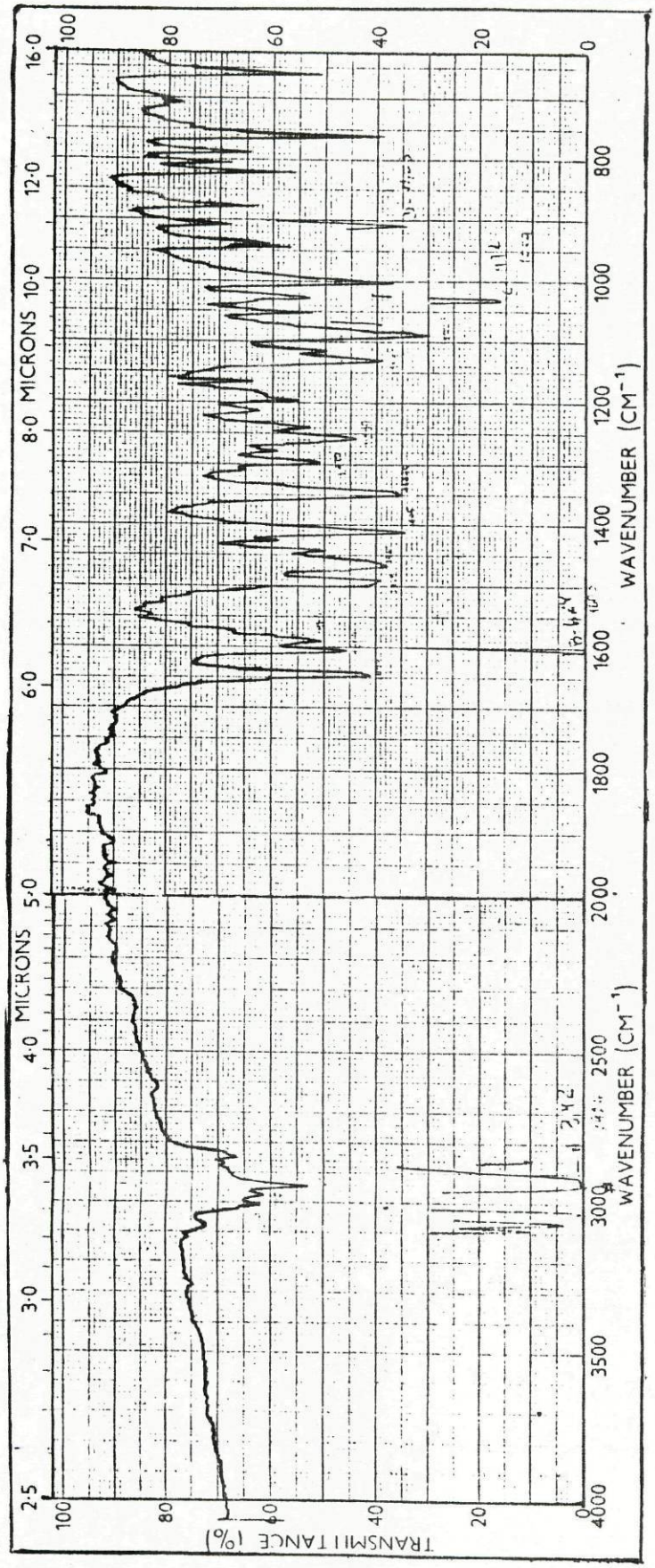


Fig. 5. Espectro no IV do composto 31

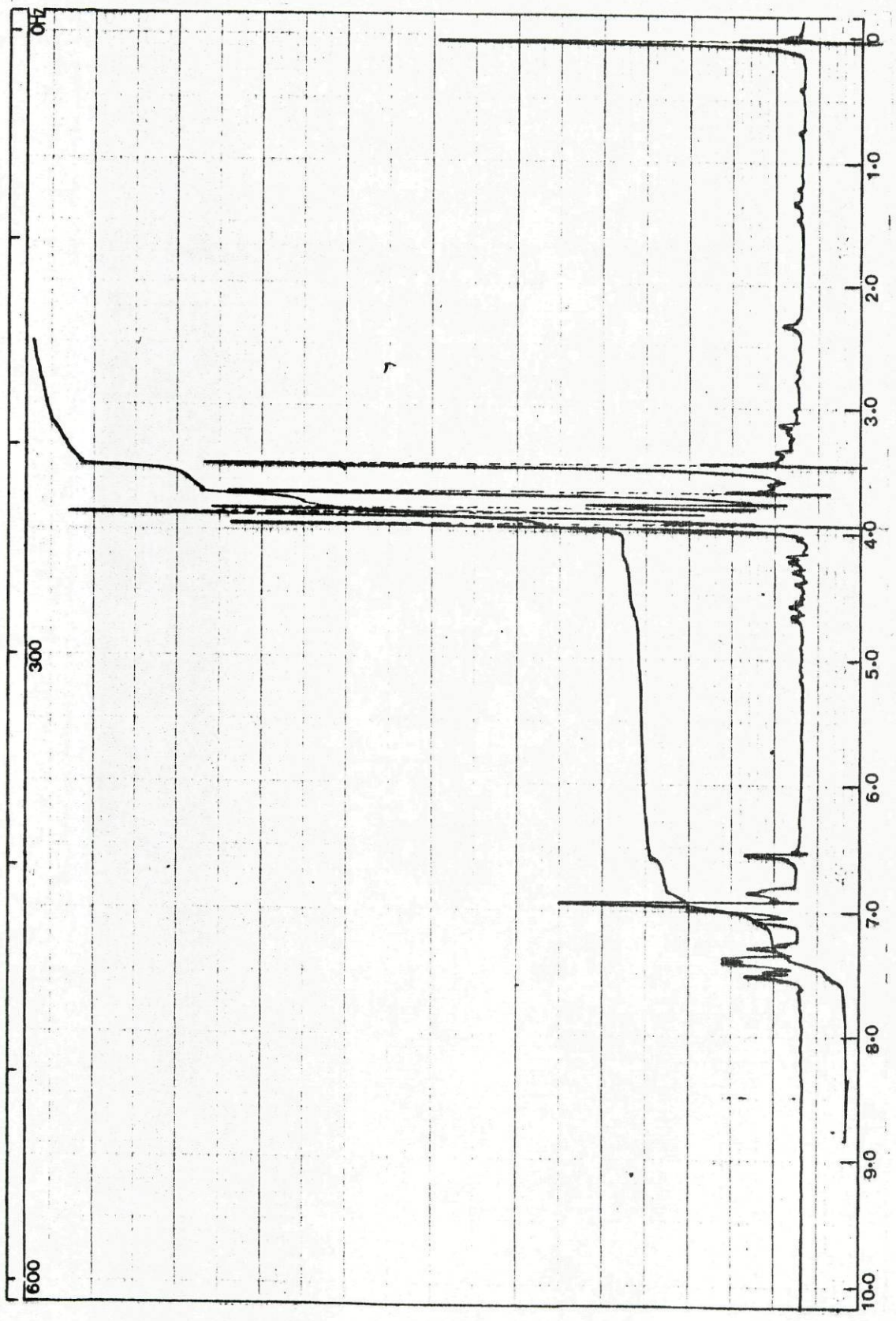


Fig. 6. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do composto 31 ($CDCl_3$)

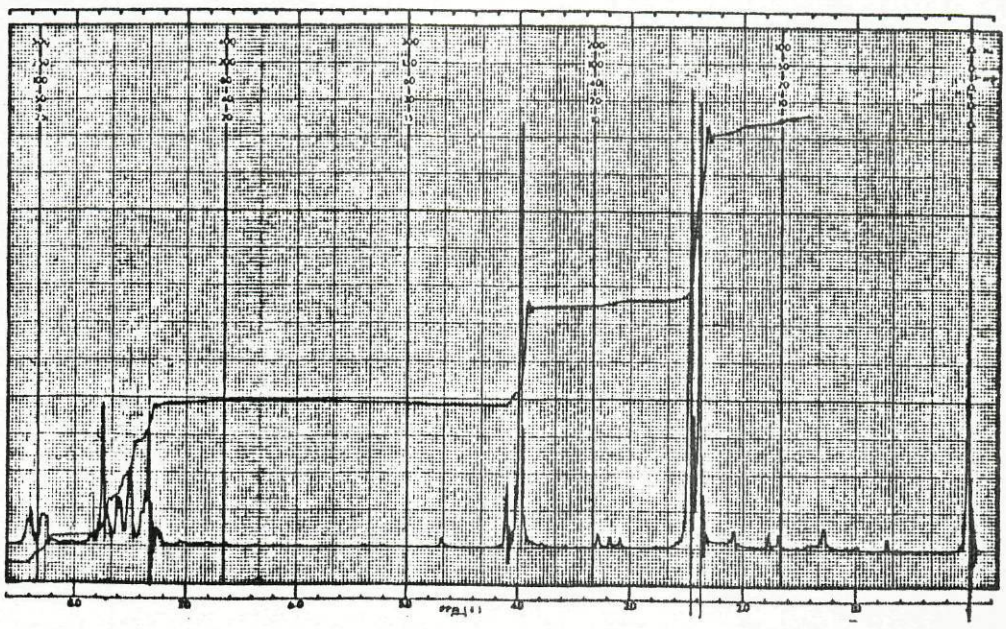


Fig. 7. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do composto 15 ($CDCl_3$)

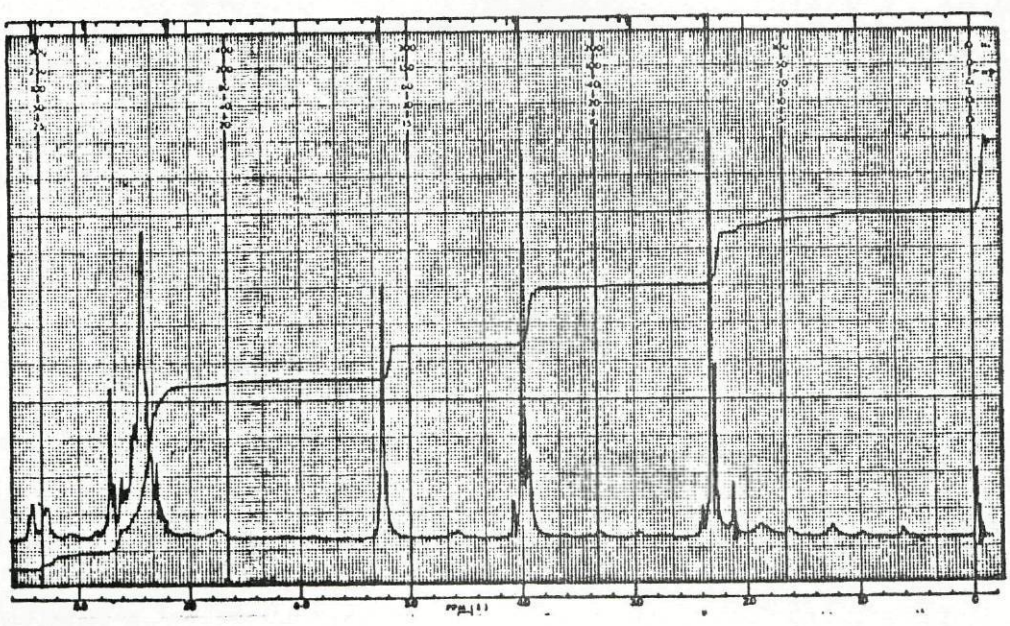


Fig. 8. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do composto 16 ($CDCl_3$)

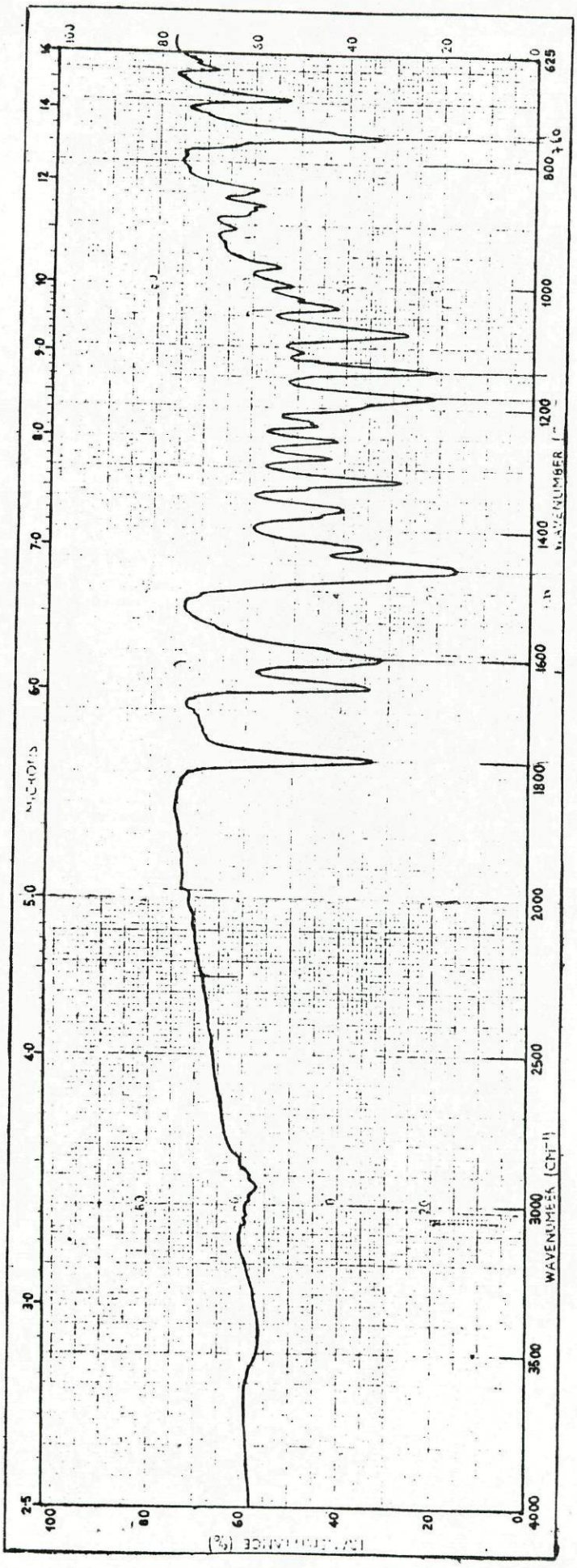


Fig. 9. Espectro no IV do composto 16

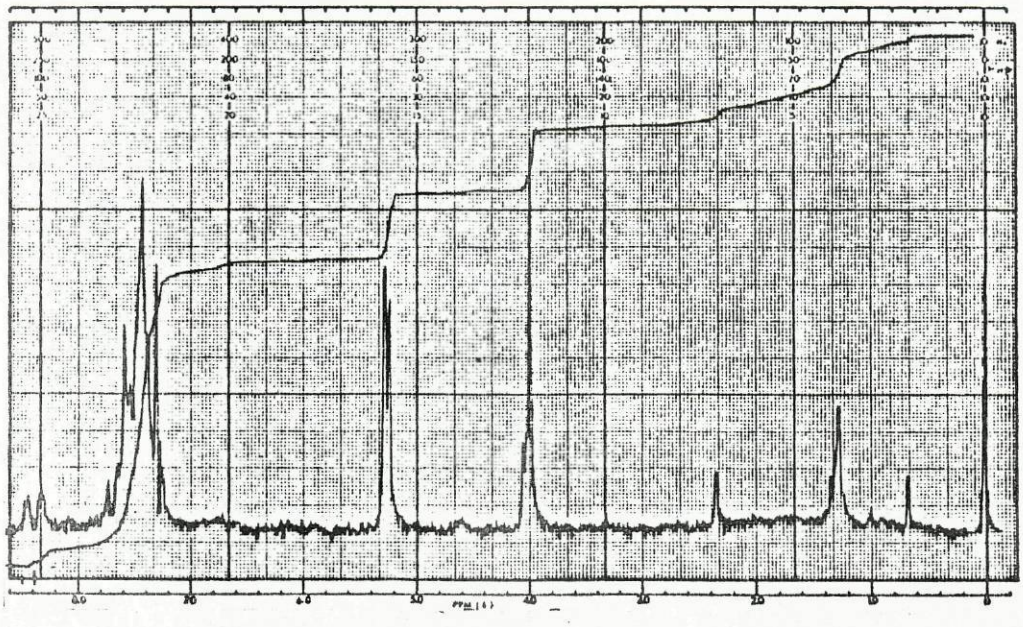


Fig. 10. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do composto 16a ($CDCl_3$)

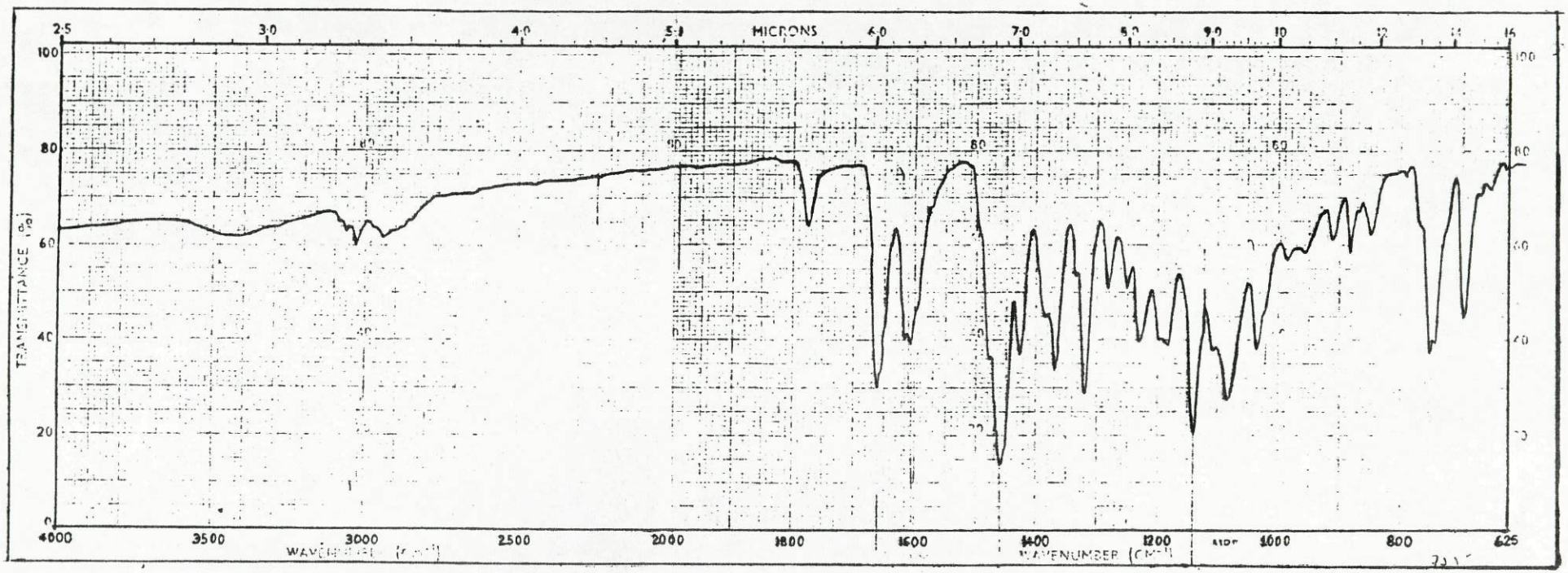


Fig. 11. Espectro no IV do composto 16a

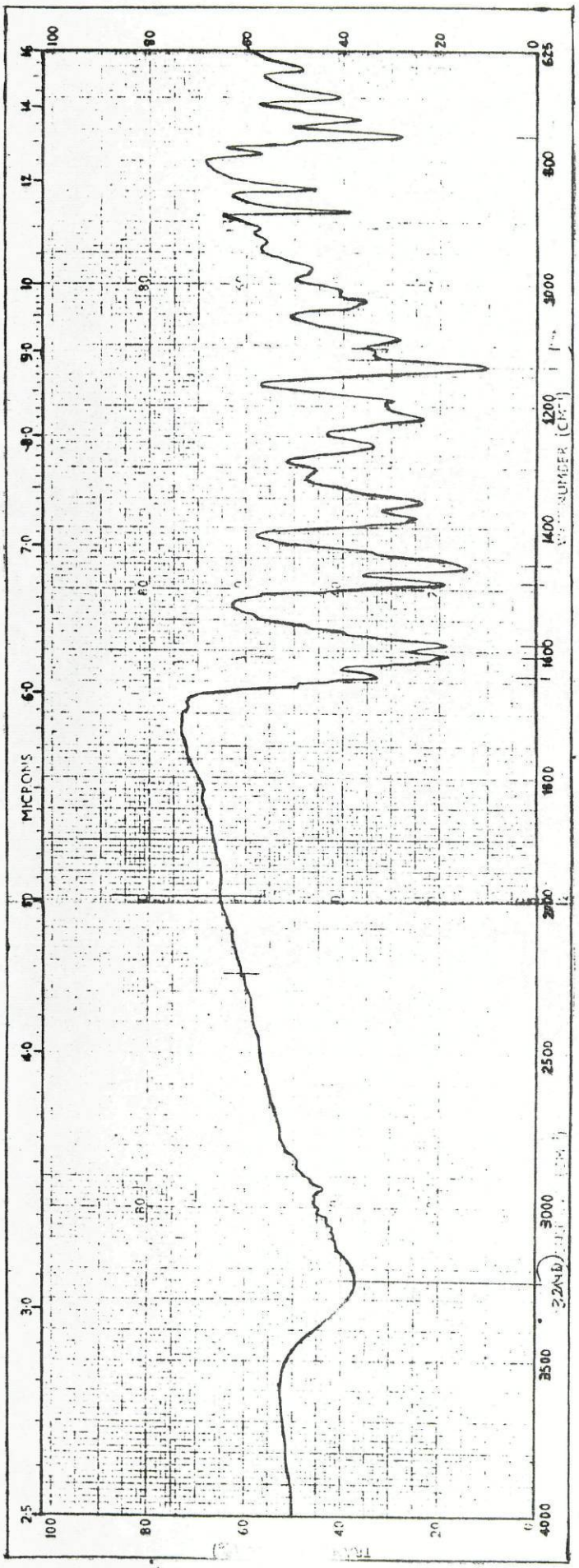


Fig. 12. Espectro no IV do composto 17

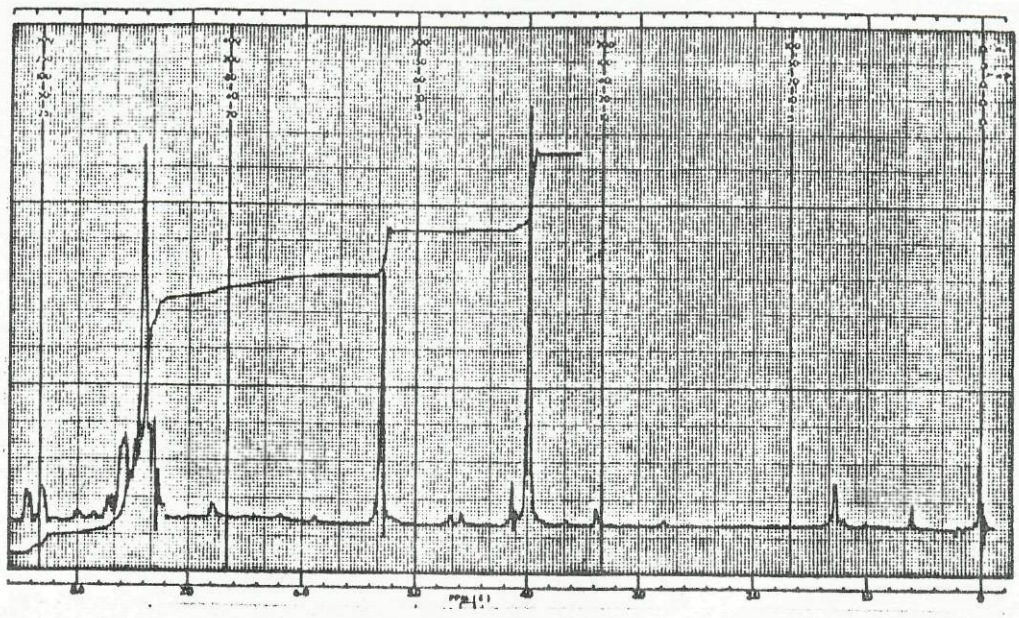


Fig. 13. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do composto 17 ($CDCl_3$)

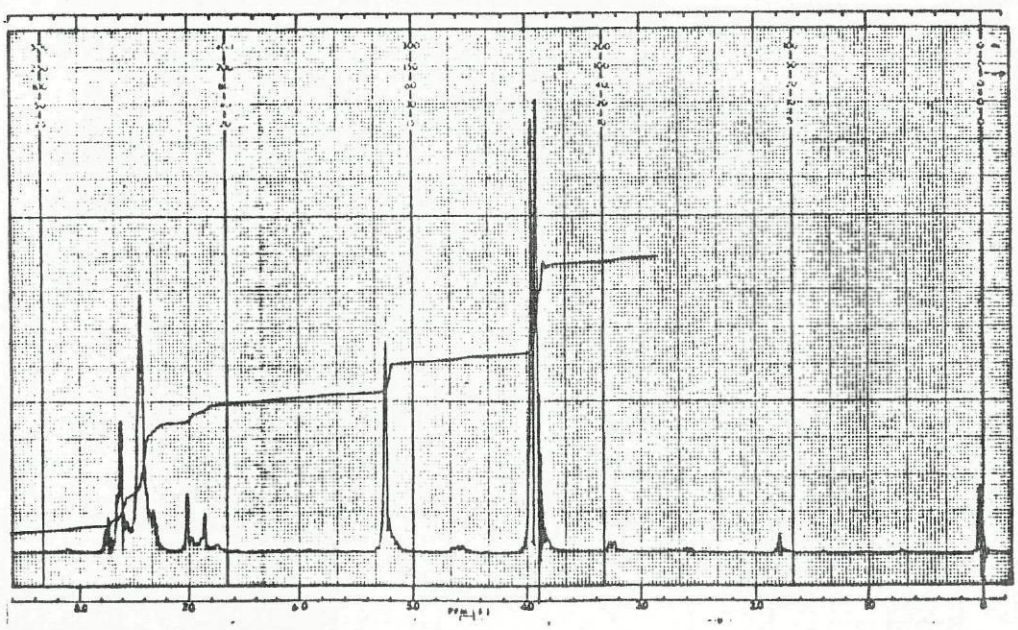


Fig. 14. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do composto 21 ($CDCl_3$)

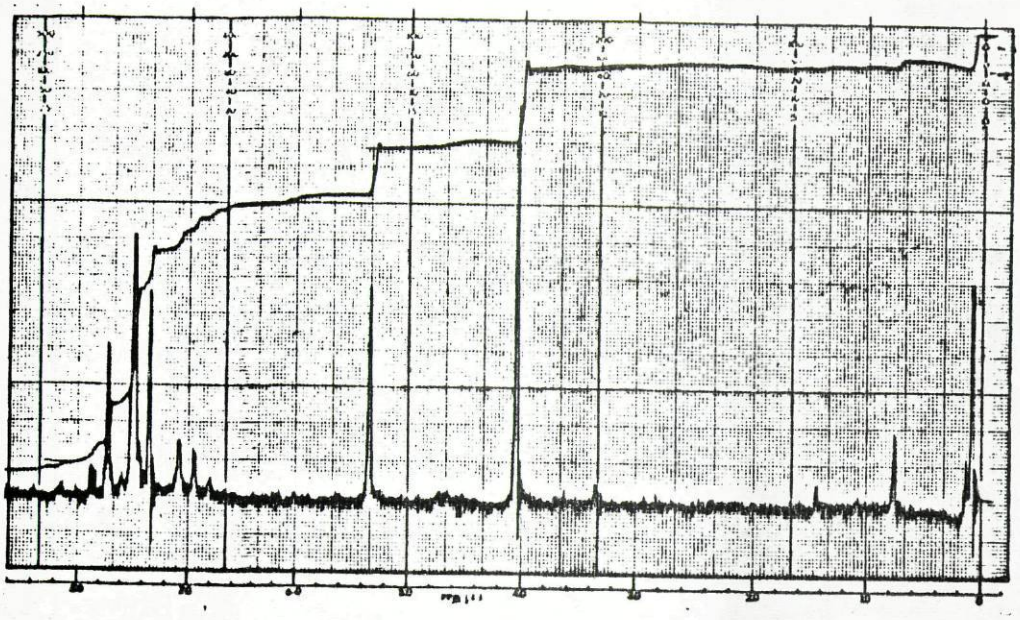


Fig. 15. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do composto 22 ($CDCl_3$)

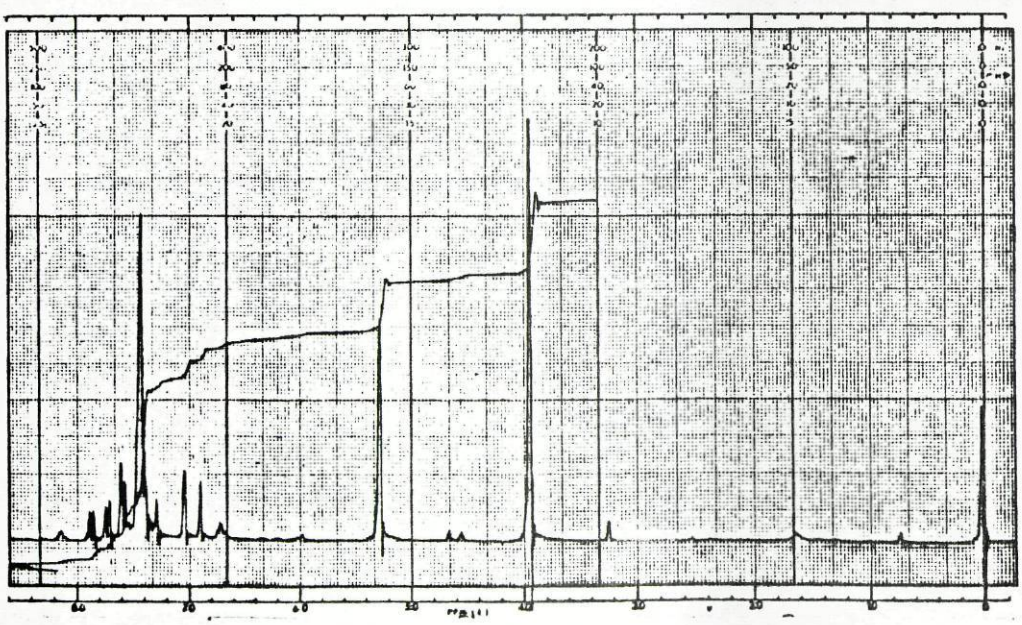


Fig. 16. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do composto 23 ($CDCl_3$)

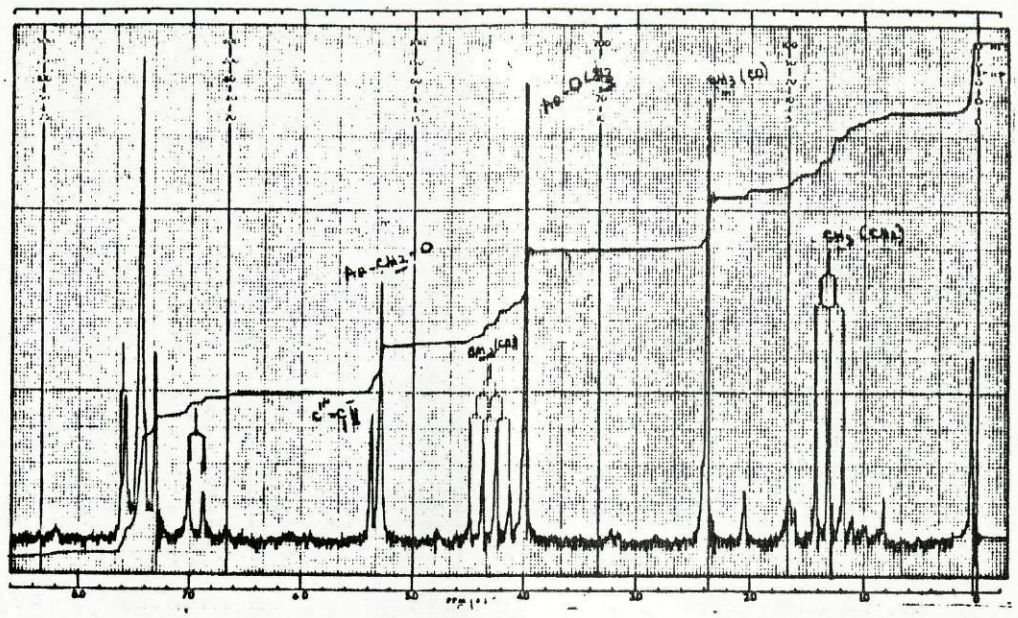


Fig. 17. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do composto 24 ($CDCl_3$)

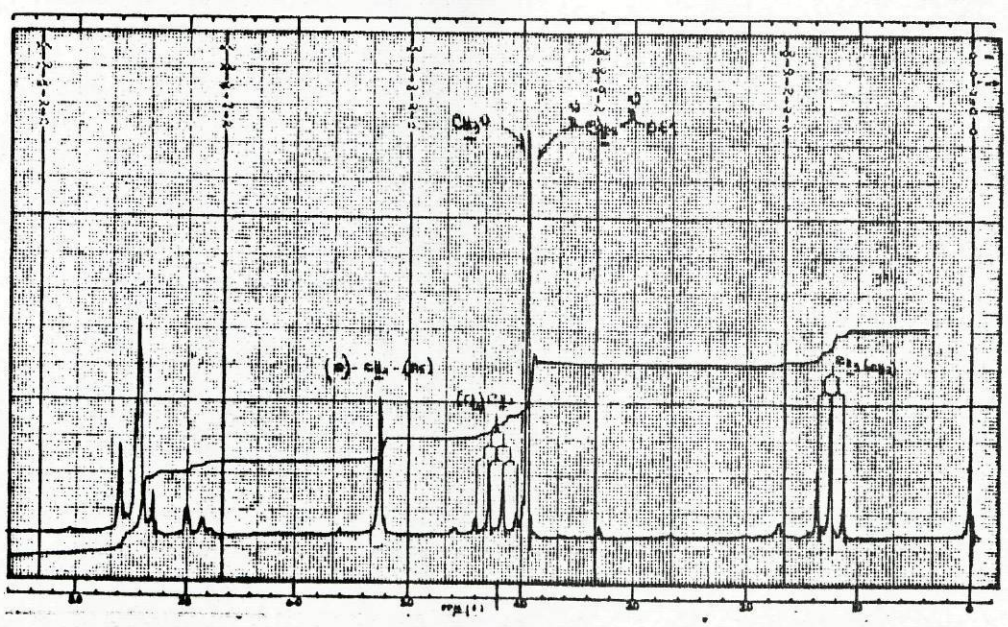


Fig. 18. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do composto 25 ($CDCl_3$)

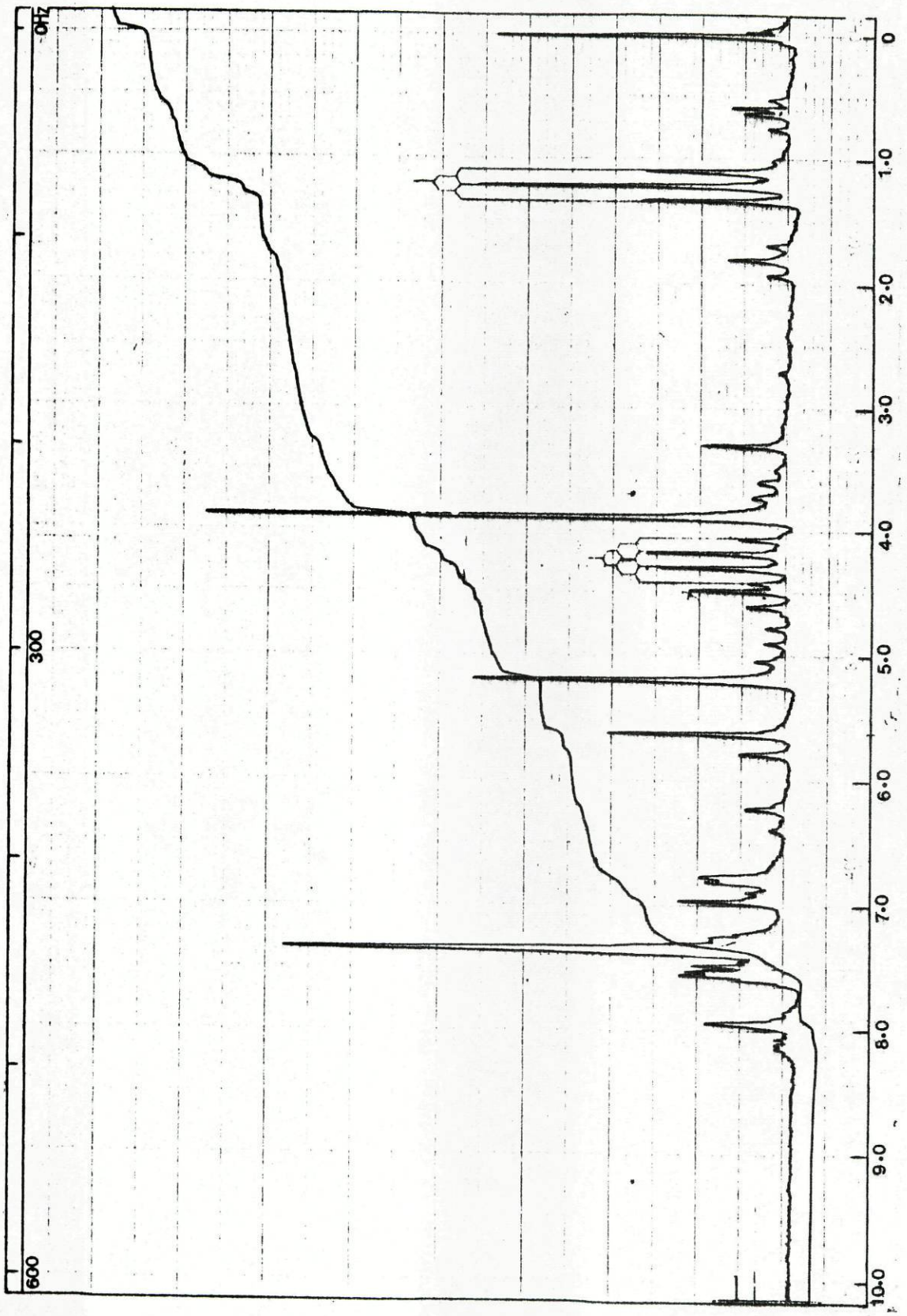


Fig. 19. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do composto 26 ($CDCl_3$)

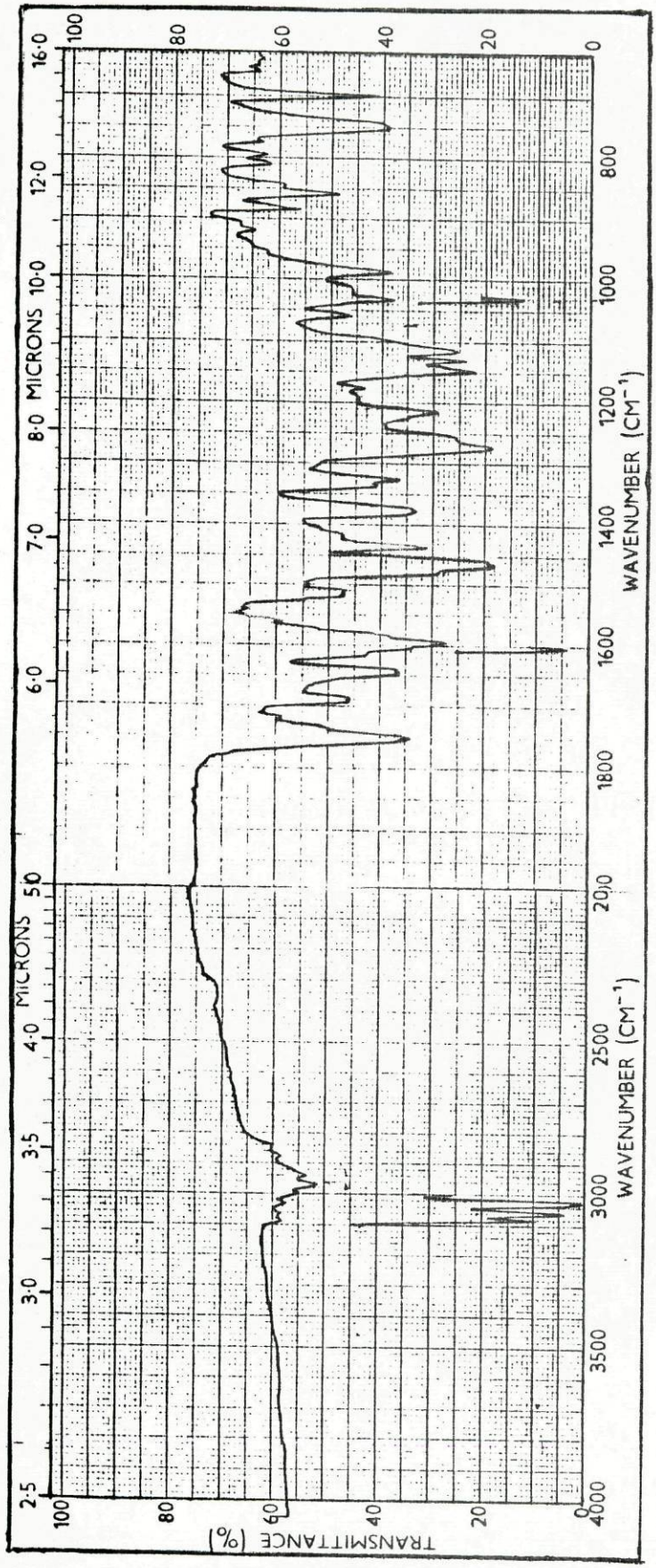


Fig. 20. Espectro no IV do composto 27

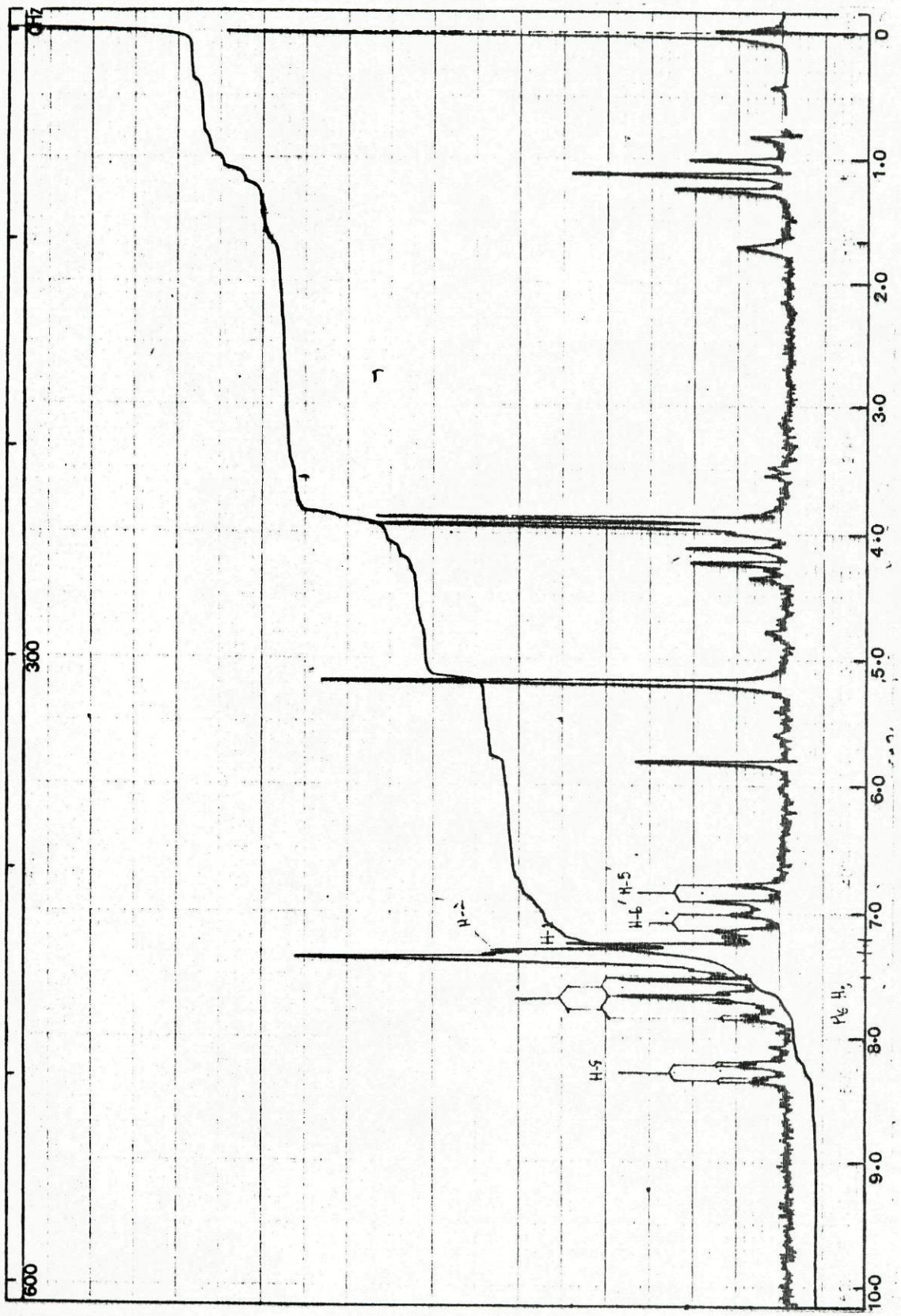


Fig. 21. Espectro de RMN de ^1H a 60 MHz do composto 27 ($CDCl_3$)

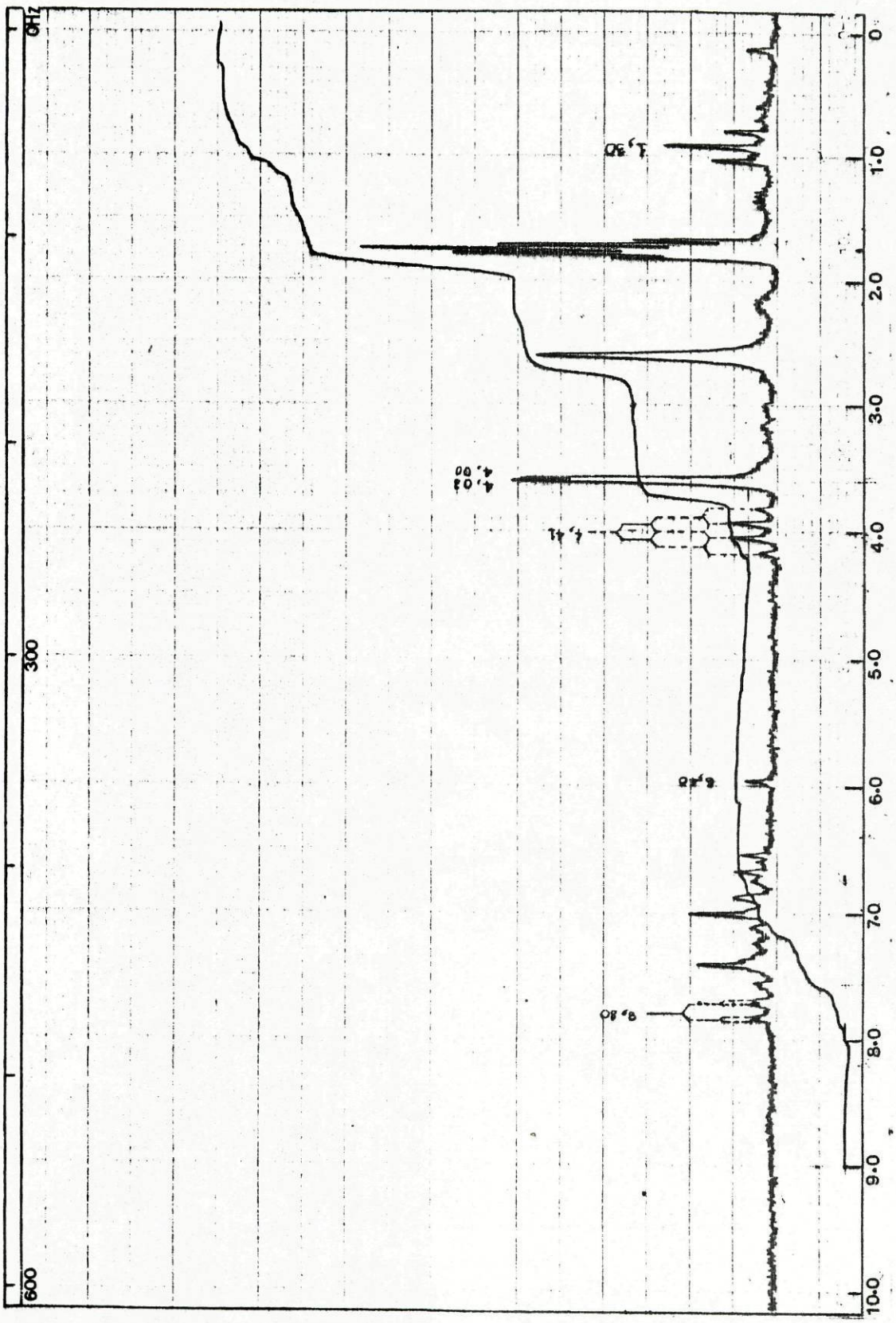


Fig. 22. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do composto 30 (CD_3COCD_3)

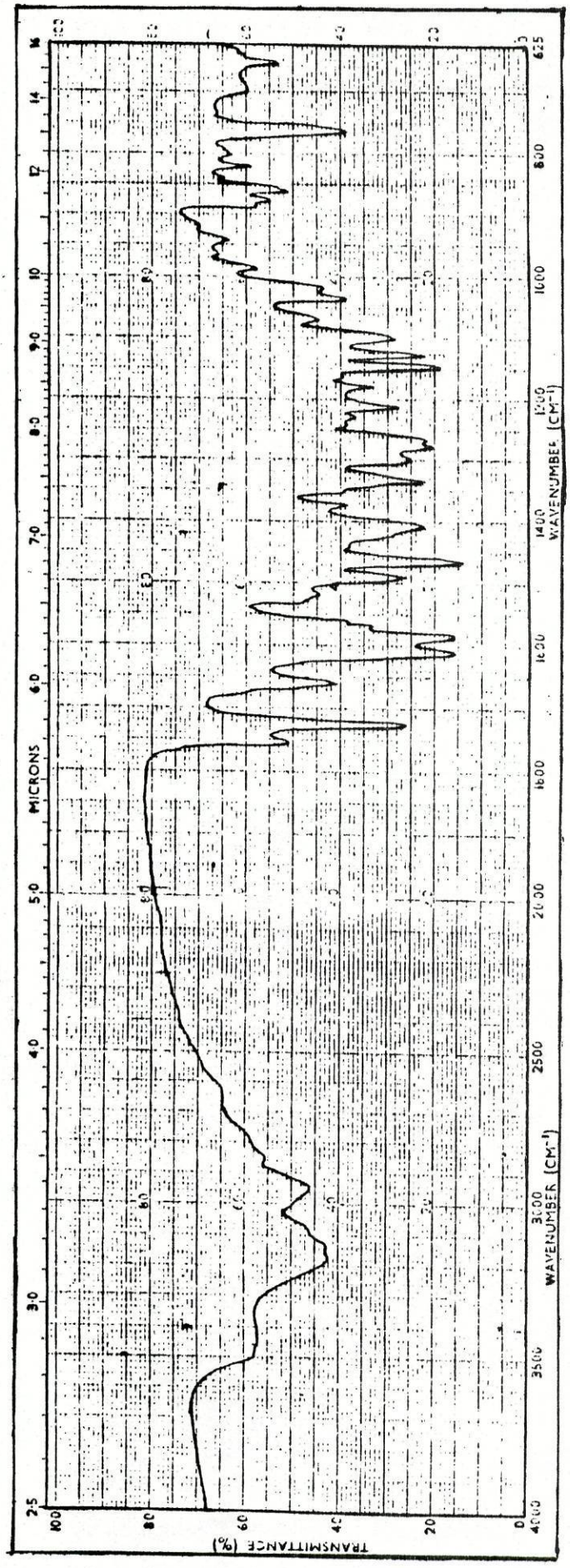


Fig. 23. Espectro no IV do composto 30

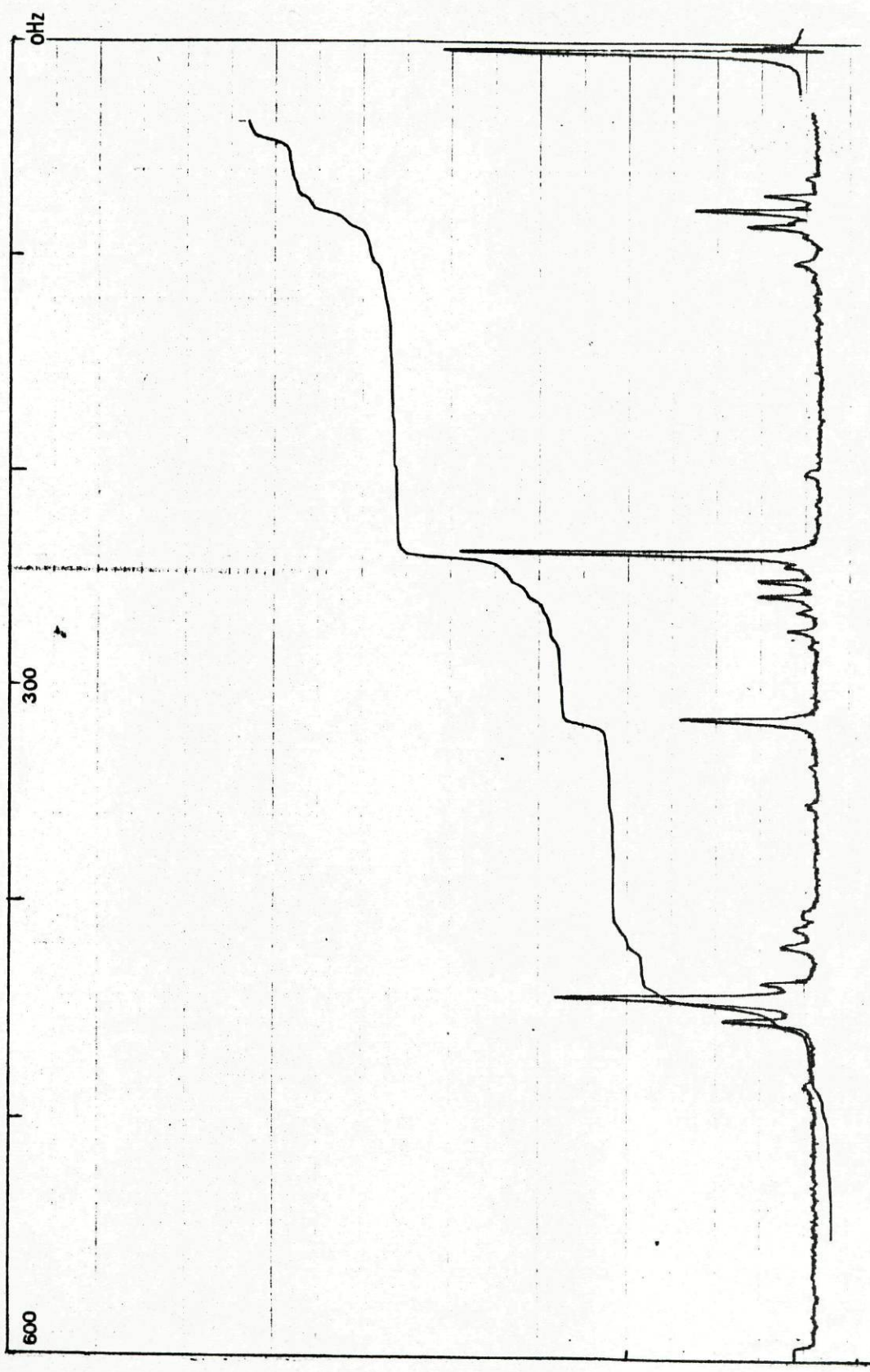


Fig. 24. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do 2-[4-benziloxi-3-metoxibenzoílo]- etanoato de etilo ($CDCl_3$)

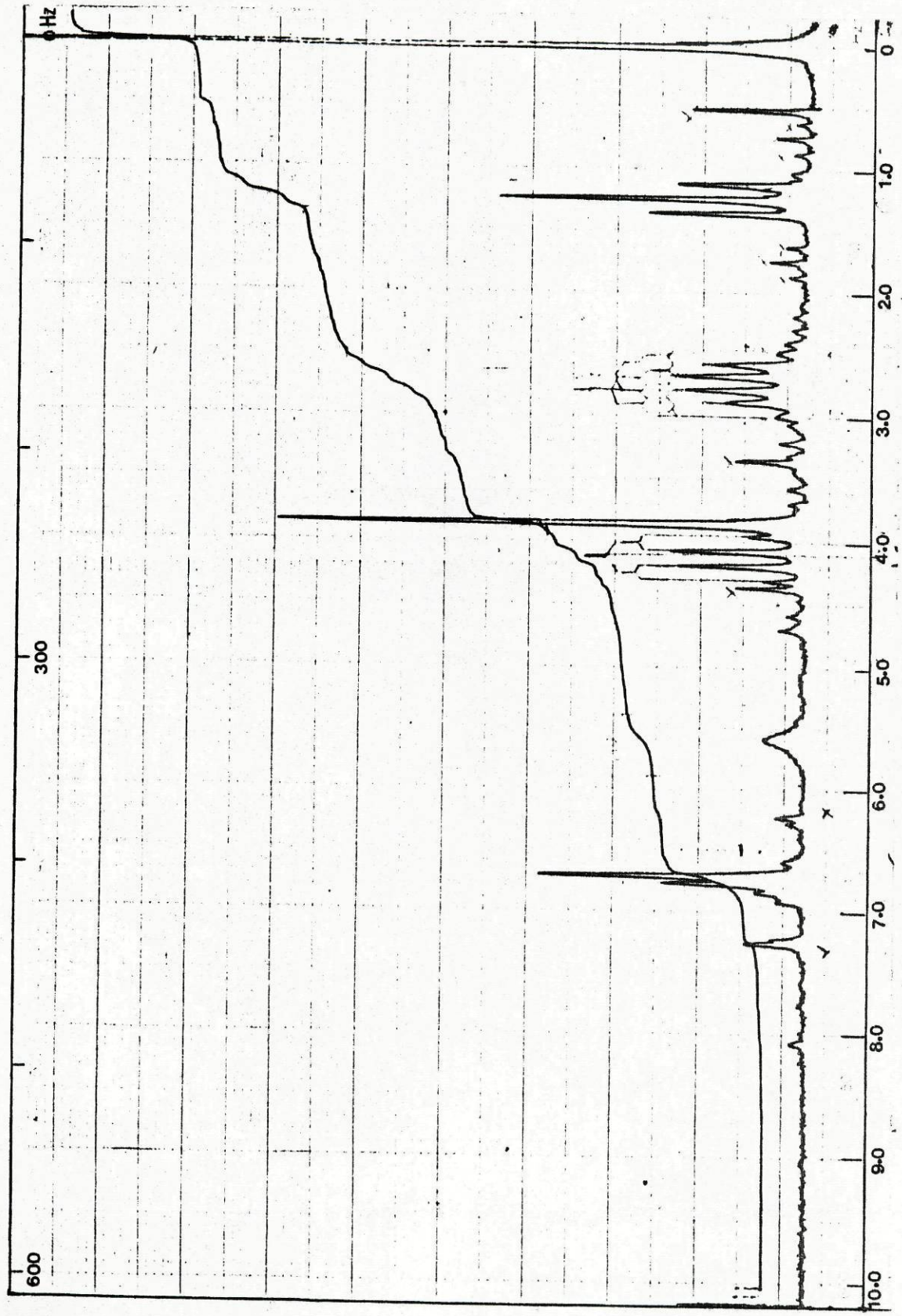


Fig. 25. Espectro de RMN de ^{1}H a 60 MHz do 3-⌐4-hidroxi-3-metoxifenil⌐-propanoato de etilo ($CDCl_3$)

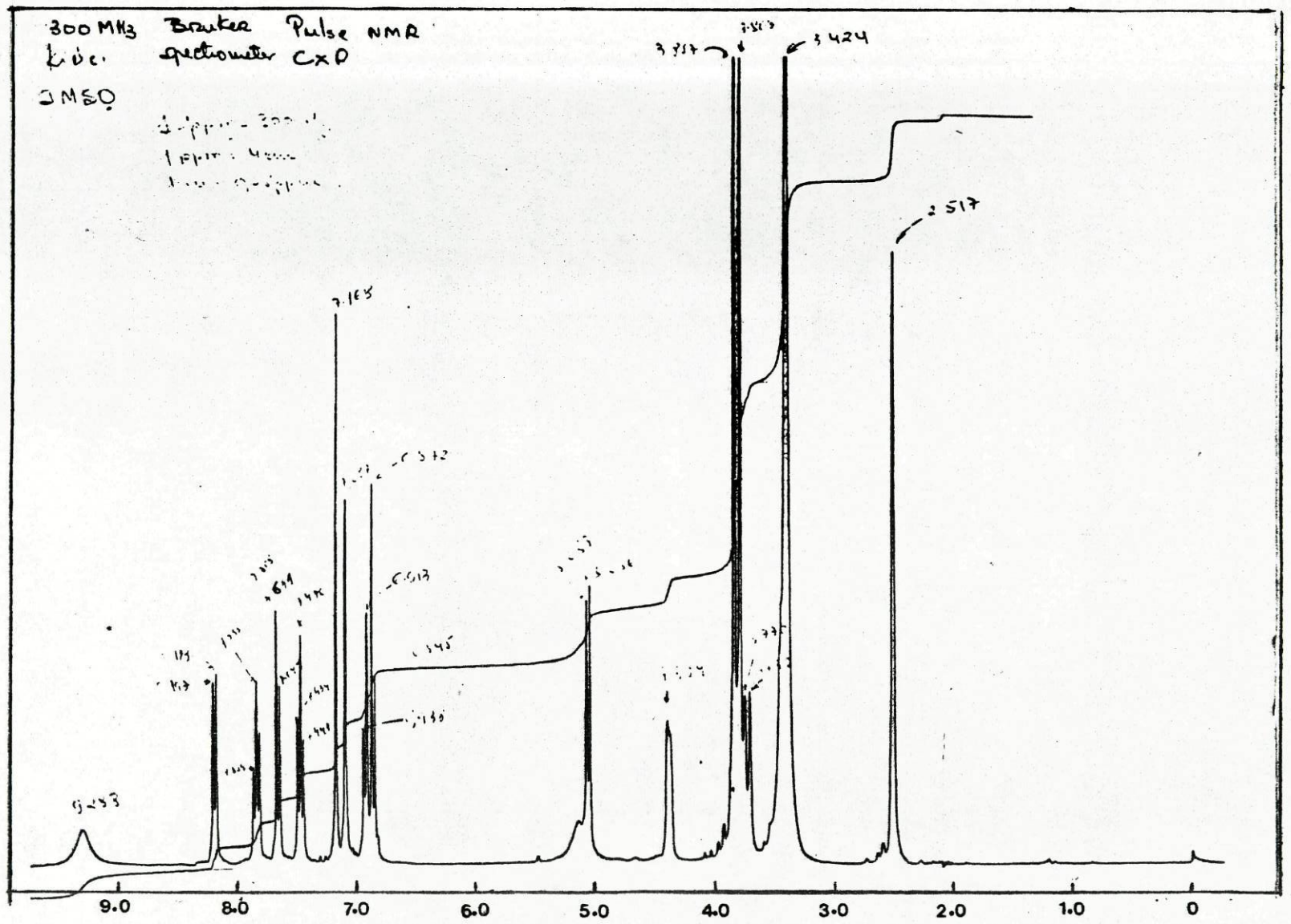


Fig. 26. Espectro de RMN de ^{1}H a 300 MHz de 1 b (DMSO)

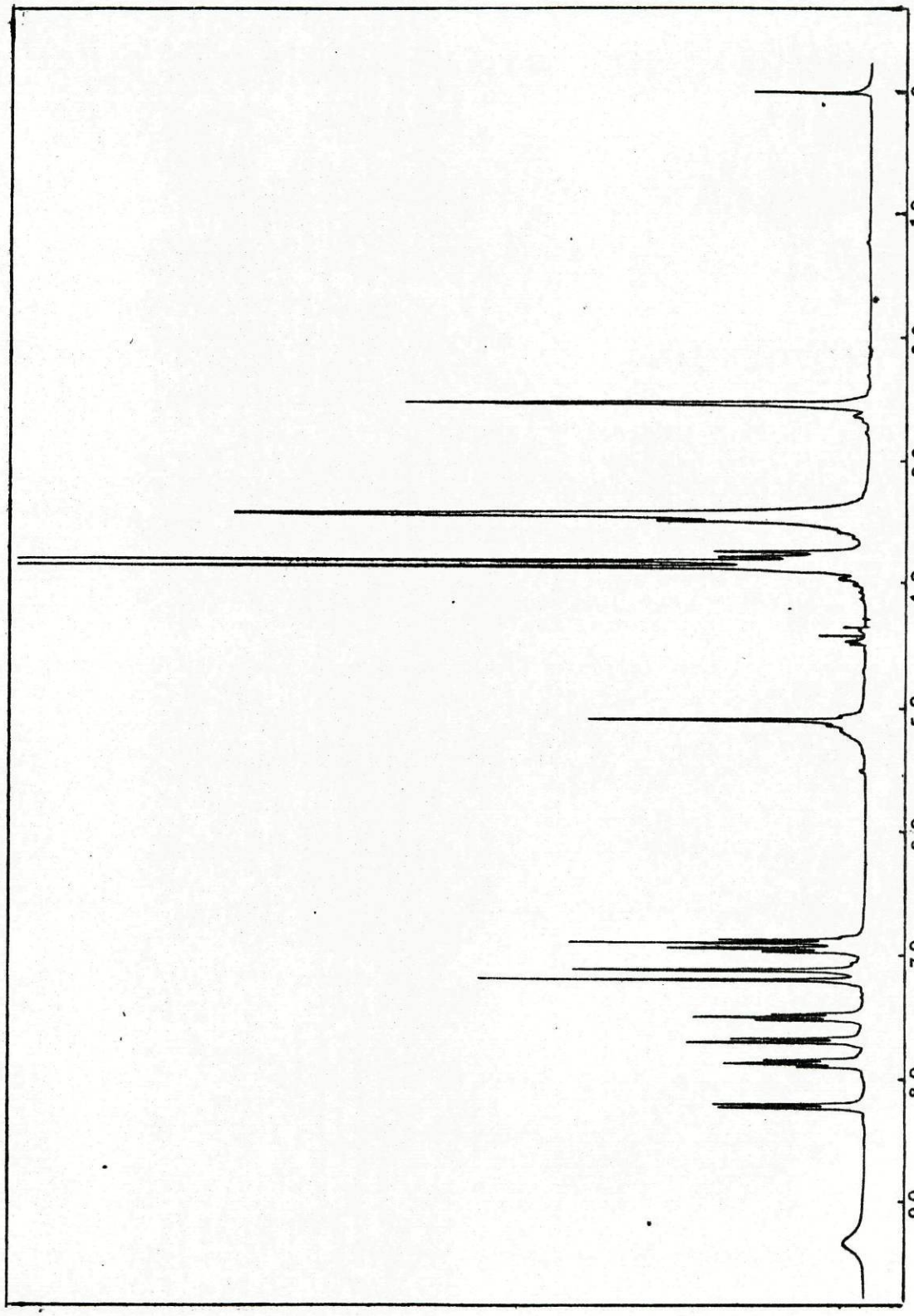


Fig. 27. Espectro de RMN de ^{1}H a 300 MHz de 1b com dupla irradiação (DMSO)

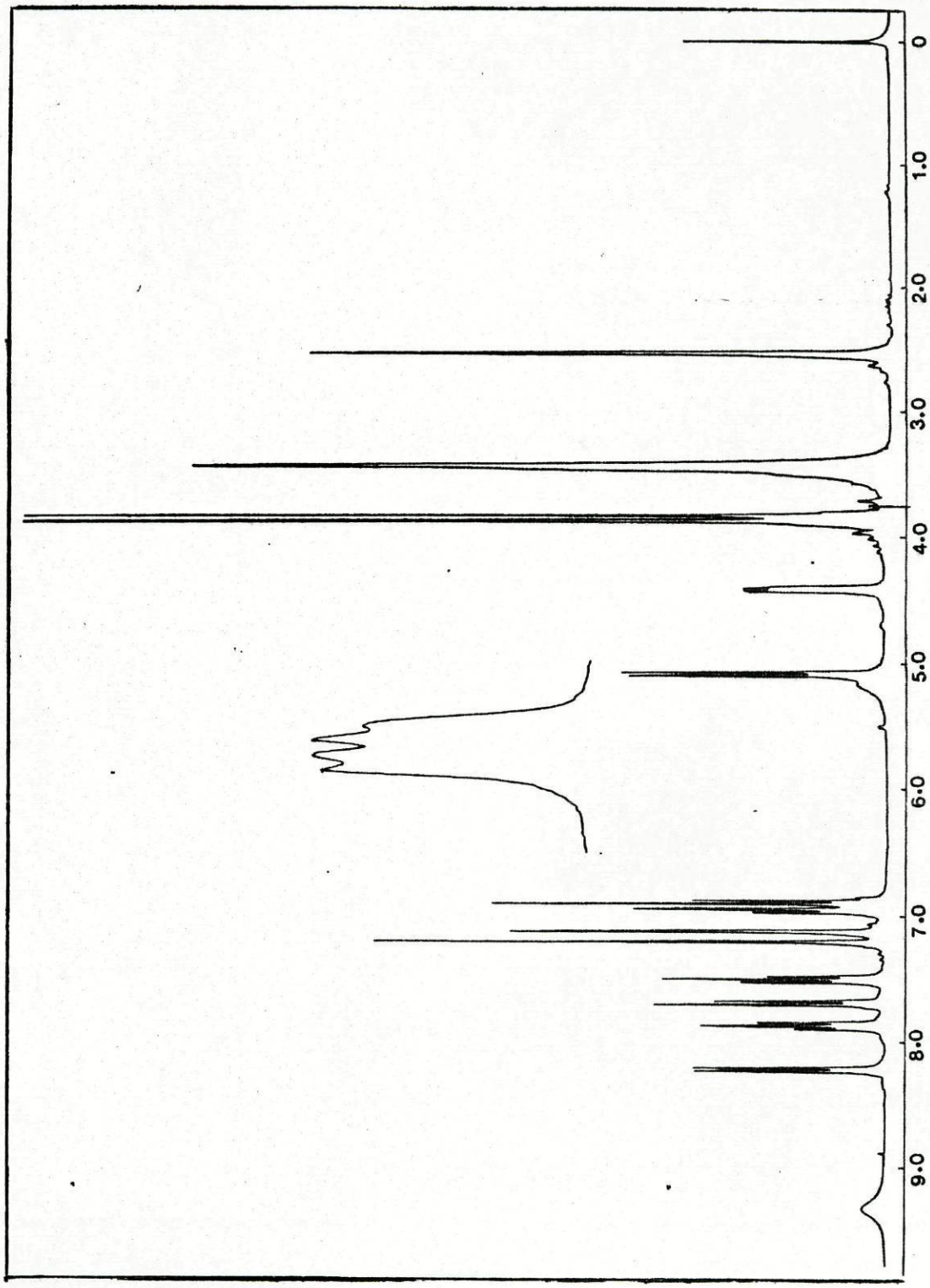


Fig. 28. Espectro de RMN de ^{1}H a 300 MHz de 1b, com dupla irradiação (DMSO)

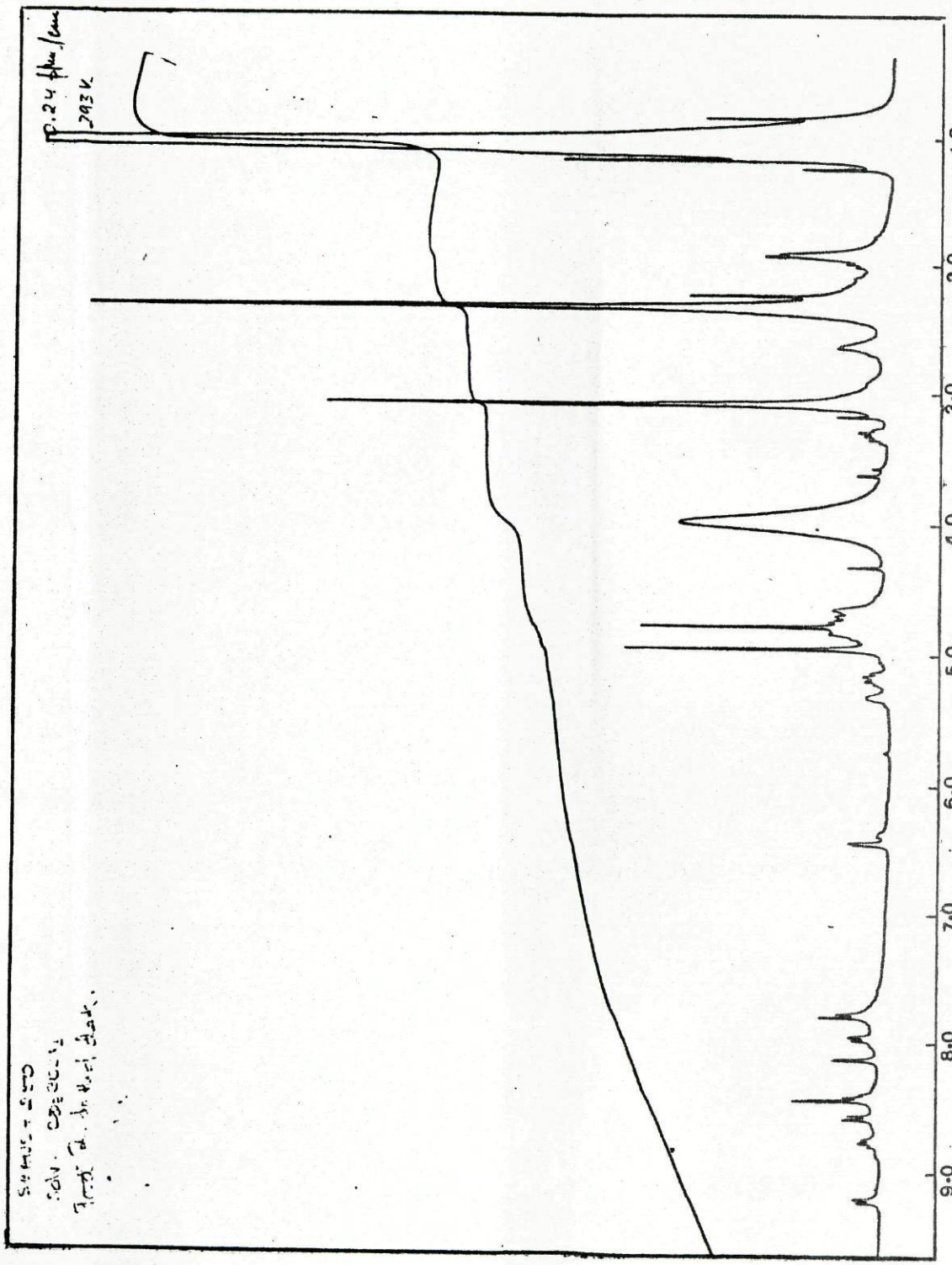


Fig. 29. Espectro de RMN de ^{1}H a 300 MHz do composto 34 (CD_3COCD_3)

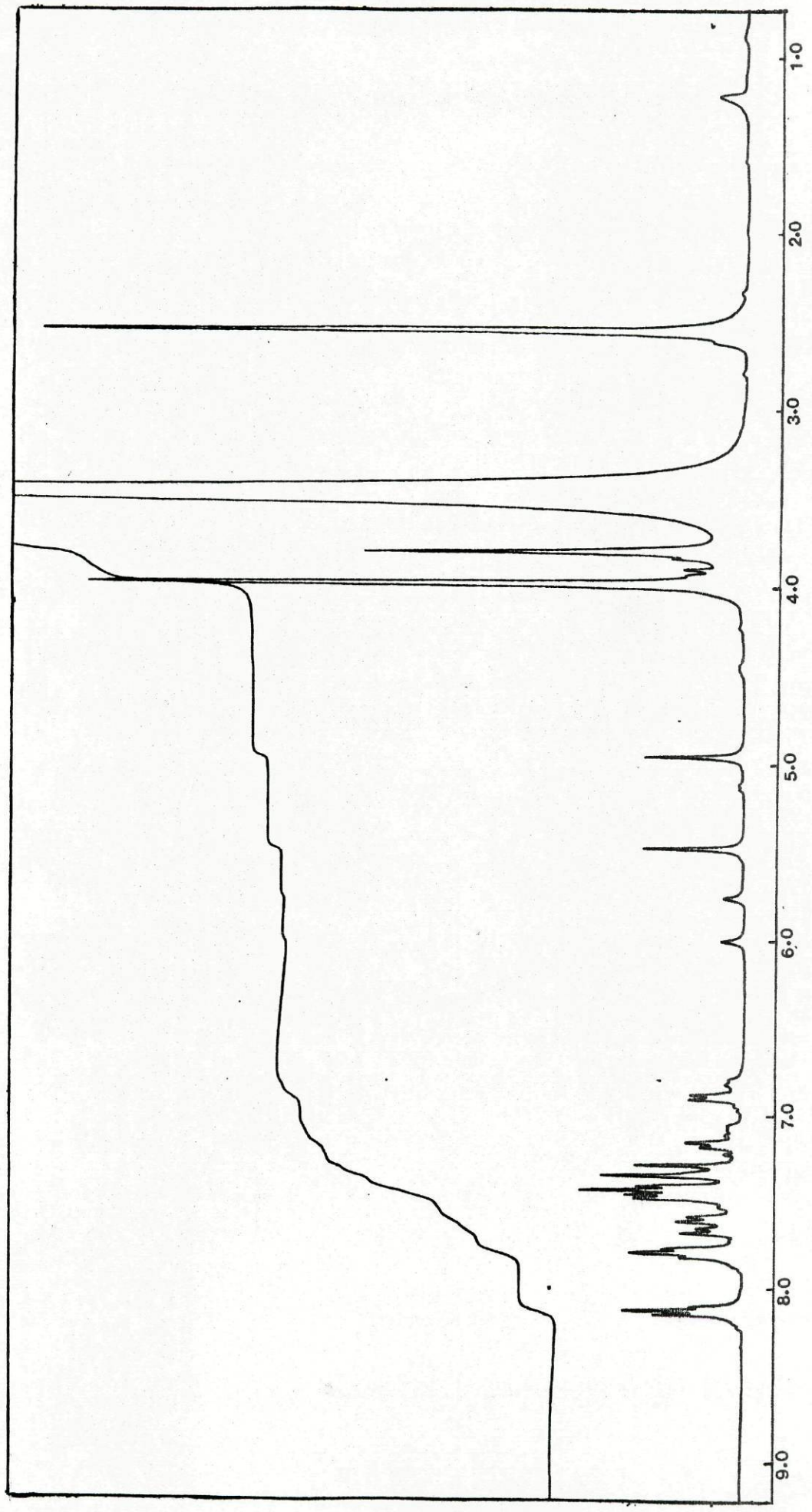


Fig. 30. Espectro de RMN de ^{1}H a 300 MHz do composto 35 (DMSO)

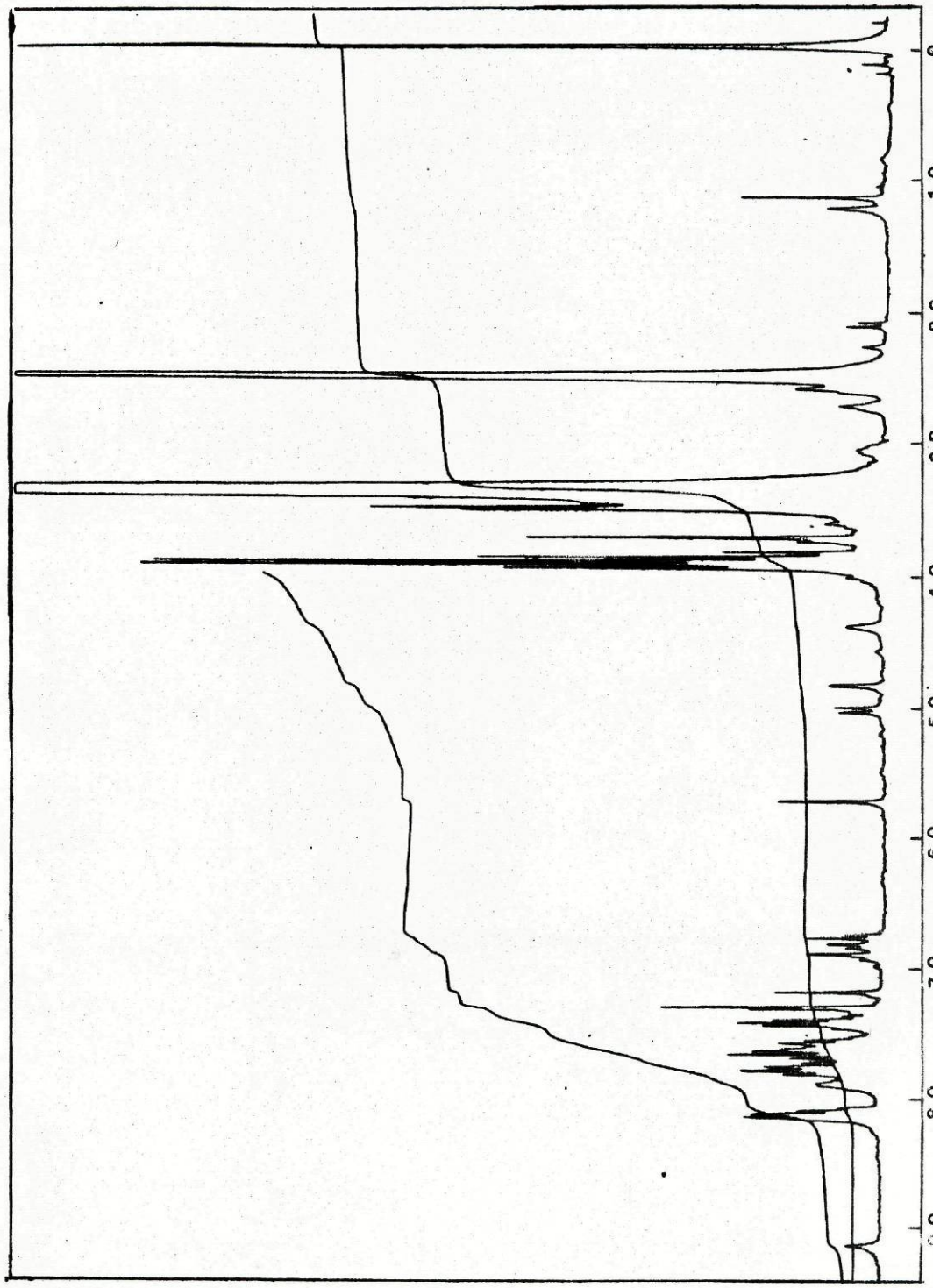


Fig. 31. Espectro de RMN de ^{1}H a 300 MHz da mistura de 36 e 37 (DMSO)

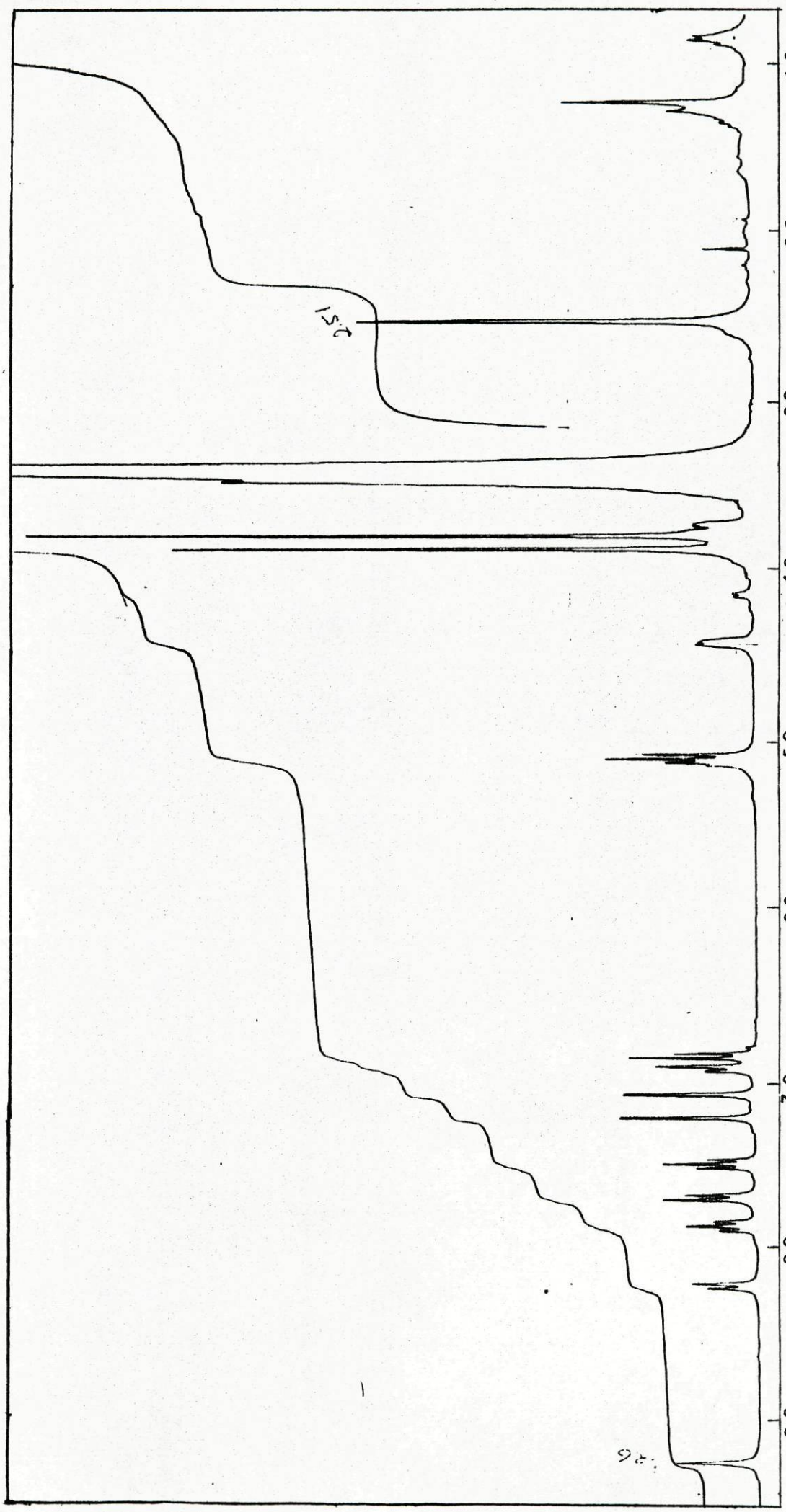


Fig. 32. Espectro de RMN de ^{1}H a 300 MHz da kielcorina B (DMSO)

PICO	PPM
1	174.60
2	155.17
3	147.60
4	147.28
5	145.71
6	142.48
7	139.36
8	134.54
9	132.35
10	126.55
11	125.72
12	124.06
13	120.75
14	120.63
15	117.88
16	115.38
17	113.79
18	112.10
19	96.42
20	77.75
21	76.27
22	59.83
23	56.69
24	56.57

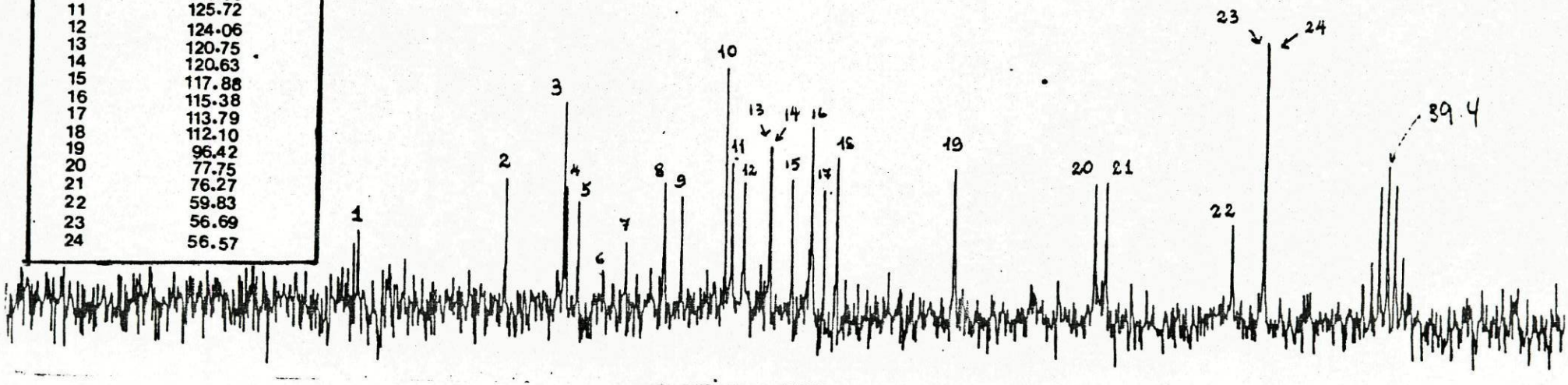


Fig. 33. Espectro de RMN de ^{13}C da kielcorina (DMSO)

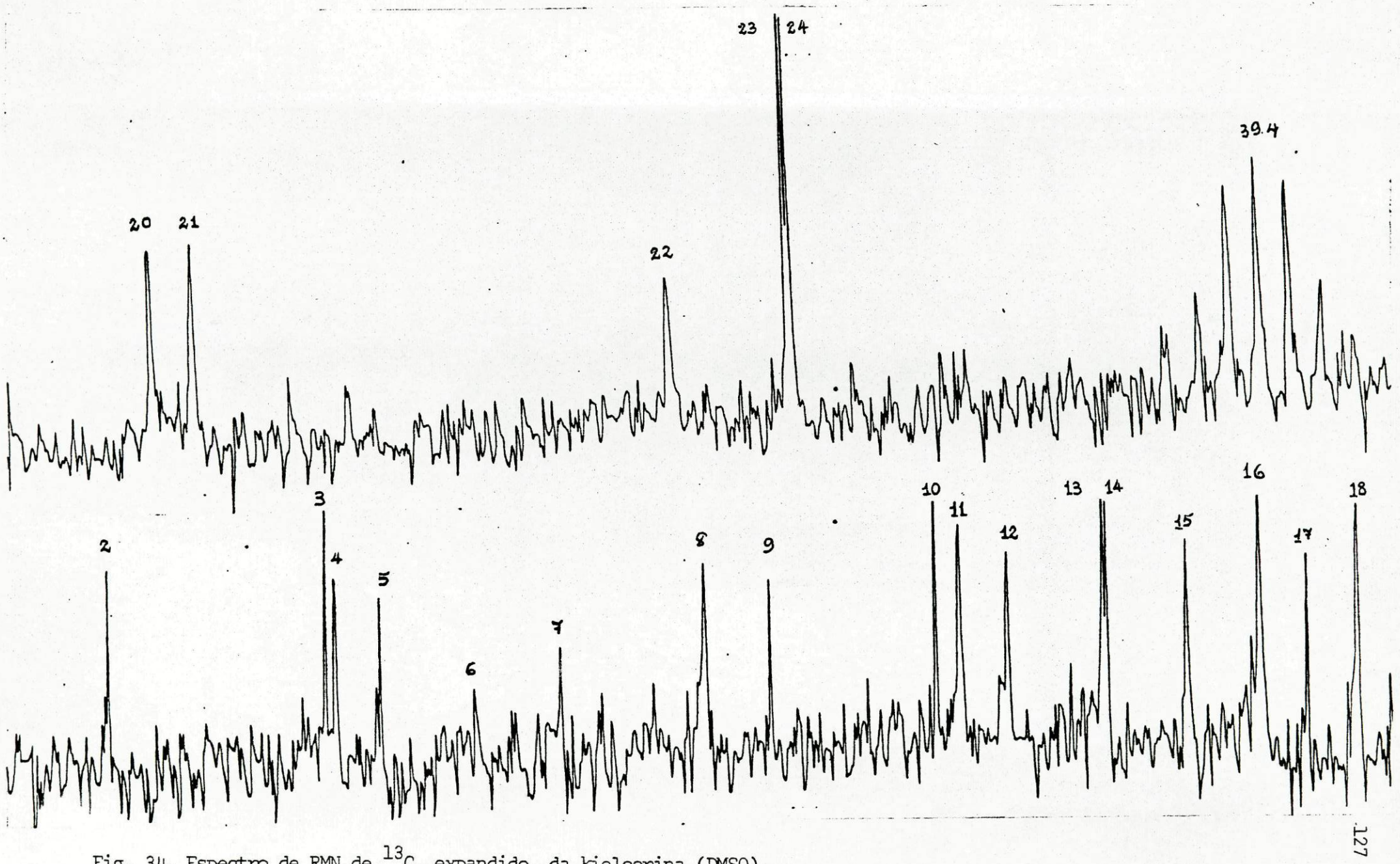


Fig. 34. Espectro de RMN de ^{13}C, expandido, da kielcorina (DMSO)

7. RESUMO. ABSTRACT

7. RESUMO

Ao tentar efectuar-se uma síntese total da kielcorina [(5S, 6S; 5R, 6R)-5-hidroximetil-6-(4"-hidroxi-3"-metoxifenil)-2,3:3',4'-(2'-metoxixantona)-1,4-dioxano]destinada a comprovar a estrutura desta substância obtiveram-se vários produtos intermediários ainda não descritos.

Também uma síntese biomimética da kielcorina efectuada por acoplamento oxidativo de 3,4-di-hidroxixantona e alcool coniferílico, levou, além da kielcorina, a vários produtos inéditos tais como *cis*-kielcorina e produtos de acoplamento oxidativo de *trans* e *cis*-kielcorina com 3,4-di-hidroxi-2-metoxixantona.

Propõe-se a estrutura 5-hidroximetil-6-(4"-hidroxi-3"-metoxifenil)-2,3:3',2'-(4'-metoxixantona)-1,4-dioxano, para a kielcorina B, um constituinte adicional da *Kielmeyera coriacea* (Guttiferae).

ABSTRACT

In an attempt towards the total synthesis of kielcorin [(5S, 6S; 5R, 6R)-5-hydroxymethyl-6-(4"-hydroxy-3"-methoxyphenyl)-2,3:3',4'-(2'-methoxyxanthone)-1,4-dioxane] several previously unknown intermediate products were obtained.

The biomimetic synthesis of kielcorin was carried out by oxidative coupling of 3,4-dihydroxyxanthone and coniferyl alcohol. Besides kielcorin, various new products such as *cis*-kielcorin and the oxidative coupling products of *trans* and *cis*-kielcorin with 3,4-dihydroxy-2-methoxyxanthone were obtained.

The structure of 5-hydroxymethyl-6-(4"-hydroxy-3"--methoxyphenyl)-2,3:3',2'-(4'-methoxyxanthone)-1,4-dioxane was also proposed for kielcorin B, an additional constituent of *Kielmeyera coriacea* (Guttiferae).

8. BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

1. G. de Oliveira, W. - Tese de doutoramento, Universidade de Belo Horizonte, 1976. (Referências inscritas em 1. com os números de 1-69, 106, 107, 183, 184, 187, 189, 191-201, 206-216).

2. Afzal, M. e Al-Hassan, J.M. - Heterocycles, 14 (8), 1173 (1980).

3. Hostettmann, K.; Wagner, H. - Phytochemistry, 16, 821 (1977).

4. Barnes, A.C.; Hairsine, P.W.; Matharu, S.S.; Ramm, P.J.; Taylor, J.B. J. Med. Chem., 22 (4), 418 (1979).

5. Rezende, C.M. Mata - Tese de mestrado, Escola de Pós-Graduação da Univ. Federal Rural do Rio de Janeiro, 1972.

6. Gottlieb, O.R. - Phytochemistry, 11, 1537 (1972).

7. Ghosal, S.; Sharma, P.V.; Jaiswal, D.K. - J.Pharm. Sci.,67 (1),55 (1978).

8. Franck, B. - Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 18, 429 (1979).

9. Gottlieb, O.R.; Mesquita, A.A.L.; Silva, E.M.; Melo, M.T. - Phytochemistry, 8, 665 (1969).

10. Gottlieb, O.R.; Mesquita, A.A.L.; Nagem, T.J. - Phytochemistry, 10, 2253 (1971).

11. G. Vogel, "New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity", ed. H. Wagner and P. Wolff, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1977, p. 249.

12. Merck, E.; A.G. Brit. 1, 102, 880(Cl. C O 7·d), 14 Feb. 1968, Ger. Appl. 11 Nov. 1965 - Chem Abstr., 69, 36147 s, 1968.

13. Green, P.N.; Shapero, M.; Wilson, C. - J. Med. Chem., 12 (2), 326 (1969).

14. Nelson, W.L.; Wennerstrom, J.E.; Dyer, D.C.; Engel, M. - J. Med Chem., 20 (7), 880 (1977).

15. Kapur, H.; Mottram, D.R. - Biochem. Pharmacol., 27, 1879 (1978).

16. Kapur, H.; Mottram, D.R.; Green, P.N. - J. Pharm. Pharmacol., 30, 259 (1978).

17. Kapur, H.; Green, P.N.; Mottram, D.R. - J. Pharm. Pharmacol., 31, 188 (1979).

18. Nelson, W.L.; Powell, M.L. - J. Med. Chem., 22 (9), 1125 (1979).

19. T.A. Geissman; D.H.G. Crout, "Organic Chemistry of Secondary Plant Metabolism", Freeman, Cooper & Company, 1969, p. 391.

20. Carpenter, I.; Locksley, H.D.; Scheinmann, F. - Phytochemistry, 8, 2013 (1969).

21. Castelão Jr., J.F.; Gottlieb, O.R.; A. de Lima, R.; Mesquita, A.A.L.; Gottlieb, H.E.; Wenkert, E. - Phytochemistry, 16, 735 (1977).

22. Nielsen, H.; Arends, P. - Phytochemistry, 17, 2040 (1978).

23. F.M. Dean, "The Total Synthesis of Natural Products", ed. John Apsimon, Wiley-Inter-Science, 1973, Vol. 1, p. 534.

24. Grover, P.K.; Shah, G.D.; Shah, R.C. - J. Chem. Soc., 3982 (1955).

25. Pinto, M.M.; Polónia, J. - Helv. Chim. Acta, 57, Fasc. 8, 2613 (1974).

26. Afzal, M.; Davies, J.S.; Hassall, C.H. - J. Chem. Soc. (C), 1721(1969).

27. Jackson, B.; Locksley, H.D.; Scheinmann, F. - J. Chem. Soc. (C), 178 (1966).

28. Locksley, H.D.; Moore, I.; Scheinmann, F. - J. Chem. Soc. (C), 430 (1966).

29. Quillinan, A.J.; Scheinmann, F. - J. Chem. Soc., Perkin trans. 1, 1329 (1973).

30. Gottlieb, O.R.; Magalhães, M.T.; Camey, M.; Mesquita, A.A.L.; Barros, Corrêa D. - Tetrahedron, 22, 1777 (1966).

31. Badhwar, I.C.; Venkataraman, K. - Org. Synth. Coll. vol. II, p. 304, (1943).

32. Baker, W. - J. Chem. Soc., 662 (1941).

33. Baker, W.; Jukes, E.H.T.; Subramanyam, C.A. - J. Chem. Soc., 1681 (1934).

34. Beilstein 4. auflage, Drittes Erganzunswerk Band X-5, Syst. Nº 1057--1059, p. 64.

35. Shriner, R.L.; Kleiderer, E.C. - Org. Synth. Coll. vol. II, p. 538 (1943).

36. Stout, G.H.; Balkenhol, W.J. - Tetrahedron, 25, 1947 (1969).

37. Royer, R.; Lechartier, J.P.; Demerseman, P. - Bull. Soc. Chim. Fr., (5), 1707 (1971).

38. Hänsel, R.; Schulz, J.; Pelter, A. - Chem. Ber., 108, 1482 (1975).

39. Mesquita, A.A.L.; Barros Corrêa, D.; Gottlieb, O.R.; Taveira Magalhães, M. - Anal. Chim. Acta, 42, 311 (1968).

40. Pearl, I.R. - Org. Synth., 30, 101 (1950).

41. The Sadtler Standard Spectra, Nuclear Magnetic Resonance Spectra, Sadtler Research Laboratories, Philadelphia; espectro nº 9077 M.

42. Jain, A.C.; Mathur, S.K.; Seshadri, T.R. - Indian J. Chem.,4, 365(1966).

43. Idem 41., espectro nº 8661 M.

44. Jurd, L. - J. Am. Chem. Soc., 81, 4606 (1959).

45. McOmie, J.F.W. - Adv. Org. Chem., 3, 191 (1963).

46. Kratzl, K.; Miksche, G.E. - Monatsh. Chem., 94, 434 (1963).

47. A.I. Vogel, "Química Orgânica", vol. 2, Análise Orgânica Qualitativa, ed. da Universidade de São Paulo, p. 511, 1971.

48. Miksche, G.E.; Gratzl, J.; Fried-Matzka, M. - Acta Chem. Scand., 20, 1038 (1966).

49. Merlini, L.; Zanarotti, A. - Tetrahedron Lett., (42), 3621 (1975).

50. Hänsel, R.; Rimpler H. - Deutsche Apotheker-Zeitung, 108 (50), 1985 (1968).

51. Merlini, L.; Zanarotti, A.; Pelter, A.; Rochefort, M.P.; Hänsel, R. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 3, 775 (1980).

52. Proietti, G.; Corsano, S.; Castagnino, E. - J. Heterocycl. Chem., 18 (2), 415 (1981).

53. Gottlieb, O.R.; Mesquita, A.A.L.; Oliveira, G.G.; Melo, M.T. - Phytochemistry, 9, 2537 (1970).

54. Su, T.L.; Schulz, J.; Hänsel, R. - Chem. Ber., 110, 3867 (1977).

E R R A T A

Pág.	Linha	Onde se lê:	Deve ler-se:
2	8	sistemáticos[5]	sistemáticos[2,5]
11	7	Posteriormente	Posteriormente[22]
15	5	portegido	protegido
18	5	1:4	1:2
19	13,14	cujos espectros de IV e de RMN de ^{1}H (Fig. 3) indicavam	cujo espectro de RMN de ^{1}H (Fig. 3) indicava
20	5	rigorosas	vigorosas
21	Fórmulas	8 11	11 8
22	8	bloqueado[23]	bloqueado[23,29,36]
30	2	proteger	desproteger
41	Quadro 9		
44	3	alccol	álcool
50	Tabela 3	DMSO(300MHz) DMSO(100MHz) H-C-6	DMSO(100MHz) DMSO(300MHz) $-CH_2-OH$
58	6	2" e 6"	2", 5" e 6"
65	10	sobreponível	comparável
67	Tabela 9	H-5" H-6"	H-6" H-5"
68	Tabela 10	56,6	55,6
75	21	2,3,4-DIMETOXI-2-HIDROXI-ACETOFENONA (6)	3,4-DIMETOXI-2-HIDROXI-ACETOFENONA (6)
76	13	J=9, H-4	J=9, H-6
81	7,8	deixado	deixada
82	16	habitual	habitual[38]
85	24	3-HIDROXI-2-METOXIBENZOATO DE METILO (20)	4-HIDROXI-3-METOXIBENZOATO DE METILO (20)
133	21	27. Jackson, B.; Locksley, H.D.; Scheinmann, F. - J. Chem Soc. (C), 178(1966)	Locksley, H.D.; Murray, I.G.--J. Chem. Soc. (C), 392(1970)