



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



SÍNTESE DE NAFTOQUINONAS RAMIFICADAS COM POTENCIAL ATIVIDADE TRIPANOCIDA

Adriano Olímpio da Silva

Orientador: Prof. Dr. Dênis Pires de Lima

Campo Grande-2011



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



SÍNTESE DE NAFTOQUINONAS RAMIFICADAS COM POTENCIAL ATIVIDADE TRIPANOCIDA

Adriano Olímpio da Silva

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Química – Nível de Mestrado – da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul para obtenção do título de Mestre em Química (área de concentração: Química Orgânica).

Orientador: Prof. Dr. Dênis Pires de Lima

Campo Grande-2011



**TERMO DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO
DE
ADRIANO OLÍMPIO DA SILVA**

**SÍNTESE DE NAFTOQUINONAS RAMIFICADAS COM POTENCIAL ATIVIDADE
TRIPANOCIDA**

Dissertação de Mestrado submetida à Comissão Examinadora designada pelo Colegiado do Curso de Pós-Graduação – Nível de Mestrado em Química (**Resolução n° 48/2011**) da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Química – Área de Concentração: Química Orgânica.

Aprovada com revisão pelos professores doutores:

Prof. Dr. DÊNIS PIRES DE LIMA
Orientador e Presidente da Comissão Examinadora
DQI/UFMS

Prof. Dr. MARCOS ANTÔNIO FERNANDES BRANDÃO
FEB/UFJF

Prof^a. Dr^a. FERNANDA RODRIGUES GARCEZ
DQI/UFMS

“A maior prisão que podemos ter na vida é aquela quando a gente descobre que estamos sendo não aquilo que somos, mas o que o outro gostaria que fôssemos. Geralmente quando a gente começa a viver muito em torno do que o outro gostaria que a gente fosse, é que a gente tá muito mais preocupado com o que o outro acha sobre nós, do que necessariamente nós sabemos sobre nós mesmos”.

“O que me seduz em Jesus é quando eu descubro que nele havia uma capacidade imensa de olhar dentro dos olhos e fazer que aquele que era olhado reconhecer-se plenamente e olhar-se com sinceridade”.

“Durante muito tempo eu fiquei preocupado com o que os outros achavam ao meu respeito. Mas hoje, o que os outros acham de mim muito pouco me importa [a não ser que sejam pessoas que me amam], porque a minha salvação não depende do que os outros acham de mim, mas do que Deus sabe ao meu respeito”.

"Se você não consegue lidar com os limites dos outros, é porque você não consegue lidar com os seus limites. A rejeição é um processo de ver-se. Toda vez que eu quero buscar no outro o que me falta, eu o torno um objeto. Eu posso até admirar no outro o que eu não tenho em mim, mas eu não tenho o direito de fazer do outro uma representação daquilo que me falta. Isso não é amor, isso é coisa de criança”.

“O anonimato é um perigo para nós. É sempre bom que estejamos com pessoas que saibam quem somos nós e que decisões nós tomamos na vida. É sempre bom estarmos em um lugar que nos proteja”.

“Amar alguém é viver o exercício constante, de não querer fazer do outro o que a gente gostaria que ele fôsse. A experiência de amar e ser amado é acima de tudo a experiência do respeito”.

“Como está a nossa capacidade de amar? Uma coisa é amar por necessidade e outra é amar por valor. Amar por necessidade é querer sempre que o outro seja o que você quer. Amar por valor é amar o outro como ele é, quando ele não tem mais nada a oferecer, quando ele é um inútil e por isso você o ama tanto. Na hora em que forem embora as suas utilidades, você saberá o quanto é amado!”.

“Tudo vai ser perdido, só espero que você não se perca. Enquanto você não se perder de si mesmo você será amado, pois o que você é significa muito mais do que você faz!”

“O convite da vida cristã é esse: que você possa ser mais do que você faz! ”

Agradecimentos

Este é o momento em que podemos agradecer aqueles que colaboraram direta ou indiretamente na produção de um trabalho, pois ninguém faz nada sozinho.

Meus sinceros Agradecimentos:

A Deus por iluminar o meu caminho.

Aos meus pais Vicentina e João, às minhas irmãs Maria, Luciana e Celestiana por sempre me apoiarem e acreditarem em mim.

À Simone Macena, primeiro pela compreensão, mas também por todo o incentivo, apoio e amor demonstrados neste período.

Ao Prof. Dr. Dênis Pires de Lima, meu orientador, que soube orientar de forma segura esse trabalho até a sua conclusão, respeitando a minha liberdade e forma de trabalhar;

À Prof.^a Dr.^a Neusa Somera, pelo exemplo de dedicação com o saber científico, pelos ensinamentos e pelas palavras de incentivo a todos os alunos no período de graduação;

À Prof.^a Dr.^a Fernanda Rodrigues Garcez pelo ensino de qualidade na graduação e pós-graduação e pelo aceite em participar desta defesa de dissertação;

Ao Prof. Dr. Sérgio de Albuquerque do laboratório de Bioquímica da FCFRP-USP, pela valiosa colaboração nos ensaios biológicos.

Ao Prof. Dr. Marcos Antônio Fernandes Brandão da UFJF, pelo aceite em participar desta defesa de dissertação.

À minha grande amiga, Rosangela Lopes, pelos momentos de desabafos, pelo companheirismo nas horas difíceis e também nas boas, pelo apoio desde os tempos da nossa graduação e que prevalece até os dias de hoje. É um grande prazer ser seu amigo, e tenho certeza absoluta que nos manteremos unidos pelo laço da amizade sincera;

À amiga Andressa Guedes, pelo convívio, amizade e principalmente pelos conselhos;

Aos técnicos e funcionários do Departamento de Química, em especial à Luciana e à Edilene, pelos espectros de ressonância magnética nuclear;

Aos colegas do LP4, recentes e antigos, por suas contribuições durante este tempo de vida em que compartilhamos objetivos: Tatiana, Alisson, Denílson, Ricardo, Felícia, Ana Camila, Rejane, Camila Suniga, João Gabriel, Paulo César e Hélio. Em grupo, todo trabalho torna-se mais fácil.

À Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino, Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul (FUNDECT) pela bolsa concedida.

A todos os professores do curso de pós-graduação por seus ensinamentos práticos e teóricos.

À Universidade Federal de Mato Grosso do Sul – Pró-Reitoria de Pós-graduação/UFMS, pelo apoio logístico e financeiro.

OBRIGADO!

Índice geral

Índice de tabelas-----	VI
Índice de figuras-----	IX
Índice de esquemas -----	X
Índice de substâncias -----	XII
Índice de espectros-----	XXII
Resumo -----	XXV
Abstract-----	XXVI
Abreviaturas e Símbolos -----	XXVII
1 INTRODUÇÃO -----	1
1.1 Justificativa de trabalho-----	1
1.2 A doença de Chagas-----	1
1.2.1 O Ciclo Biológico do <i>T. Cruzi</i> -----	3
1.2.2 Aspectos Clínicos -----	5
1.2.3 Tratamento da doença de Chagas -----	6
1.3 Naftoquinonas com atividade biológica-----	8
1.4 Alvo Terapêutico -----	12
1.5 Líquido da Casca da Castanha do Caju – LCC-----	14
2 OBJETIVOS -----	16
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO -----	17
3.1 Isolamento do cardanol e cardol a partir do LCC-----	17
3.2 Preparação do composto 18 - ácido 8-(3'-metoxifenil)-octanóico -----	19
3.3 Síntese da 1,4-naftoquinona -----	27
3.4 Alquilação de naftoquinonas-----	27
3.4.1 Reação de alquilação entre 1,4-naftoquinona e ácido 8-(3- metoxifenil)-octanóico -----	28
3.5 Síntese do ácido 7-(3',4',5'-trimetoxifenil)-heptanóico -----	30
3.6 Reação de alquilação entre 1,4-naftoquinona (22) e ácido 7-(3',4',5'- trimetoxifenil)- heptanóico -----	35
3.7 Alquilação das naftoquinonas com ácido octanóico-----	36
3.8 Alquilação das naftoquinonas com ácido Oleico -----	43
3.9 Alquilação das naftoquinonas com ácido Linoleico-----	56
3.10 Alquilação das naftoquinonas com ácido 5-fenil-valérico -----	69

3.11 Alquilação das naftoquinonas com ácido 3-(4-metoxifenil)-propiónico-----	74
3.12 Ensaios Biológicos-----	87
3.13 Atividade Tripanocida-----	89
4 PARTE EXPERIMENTAL -----	92
4.1 Obtenção da mistura de Cardanóis -----	93
4.2 Obtenção da mistura de Cardóis -----	94
4.3 Metilação da mistura de Cardanóis -----	94
4.4 Metilação da mistura de Cardóis -----	95
4.5 Preparação do composto 17 – 8-(3'-metoxifenil) octanal -----	96
4.6 Preparação do composto 18 – ácido 8-(3'-metoxifenil) octanóico -----	97
4.7 Preparação do composto 22 - 1,4-naftoquinona-----	98
4.8 Preparação do composto 26 - 1-morfolino-1-cicloexeno -----	99
4.9 Preparação do composto 28 e 28a - 2-(3',4',5'-trimetoxibenzoil)- cicloexanona -----	100
4.10 Preparação do composto 29 - ácido 7-(3',4',5'-trimetoxifenil)-7-oxo- heptanóico -----	101
4.11 Preparação do composto 30 - ácido 7-(3',4',5'-trimetoxifenil)- heptanóico-----	102
4.12 Preparação do composto 34 - Ácido octanóico -----	103
4.13 Preparação do composto 41 – 2,3-diheptil -1,4-naftoquinona -----	104
4.14 Tentativa preparar composto 42 - 2-heptil -3-metil-1,4-naftoquinona -----	105
4.15 Tentativa preparar composto 43 - 2-heptil -3-hidróxi-1,4-naftoquinona -----	105
4.16 Preparação do composto 44 - 2-[(Z)-8-heptadeceno]-1,4-naftoquinona-----	106
4.17 Preparação do composto 45 - 2-[(Z)-8-heptadeceno]-3-metil-1,4- naftoquinona -----	107
4.18 Preparação do composto 46 -2-[(Z)-8-heptadeceno]-3-hidroxi-1,4- naftoquinona -----	108
4.19 Preparação do composto 47 - 2-[(8Z,11Z)-heptadecadieno]-1,4- naftoquinona -----	109
4.20 Preparação do composto 48 - 2-[(8Z,11Z)-heptadecadieno]-3-metil- 1,4-naftoquinona -----	110
4.21 Preparação do composto 49 - 2-[(8Z,11Z)-heptadecadieno]-3-hidróxi- 1,4-naftoquinona -----	111

4.22	Preparação do composto 50 - 2,3-bis(4-fenilbutil)-1,4-naftoquinona -----	112
4.23	Tentativa preparar composto 51 - 2-metil-3-(4-fenilbutil)-1,4-naftoquinona -----	113
4.24	Tentativa preparar composto 52 - 2-hidróxi-3-(4-fenilbutil)-1,4-naftoquinona -----	114
4.25	Preparação do composto 53 - ácido 3-(4-metoxifenil)-3-(1,4-naftoquinona) propiônico -----	114
4.26	Preparação do composto 54 - ácido 3-(4-metoxifenil)-3-(2-metil-1,4-naftoquinona) – propiônico -----	115
4.27	Tentativa preparar composto 55 - ácido 3-(4-metoxifenil)-3-(2-hidróxi-1,4-naftoquinona) – propiônico -----	116
4.28	Tentativa de quebra oxidativa da mistura de cardanóis -----	117
4.29	Tentativa de quebra oxidativa da mistura de cardanóis -----	118
4.30	Tentativa de quebra oxidativa da mistura de cardanóis – com RuO ₂ -----	118
4.31	Tentativa de quebra oxidativa da mistura de cardanóis – com KMnO ₄ -----	119
5	CONCLUSÃO -----	120
6	REFERÊNCIAS -----	122
7	SEÇÃO DE ESPECTROS -----	129

Índice de tabelas

Tabela 01: Principais reações colaterais observadas no tratamento específico da doença de chagas -----	8
Tabela 02: Atividades Biológicas de alguns compostos naftoquinônicos. -----	10
Tabela 03: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 18 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	25
Tabela 04: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto 18 .-----	26
Tabela 05: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 30 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	35
Tabela 06: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 41 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	41
Tabela 07: Atribuição das bandas de absorção de IV aos grupos funcionais do composto 41 .-----	42
Tabela 08: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 44 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	46
Tabela 09: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto 44 .-----	47
Tabela 10: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 45 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	50
Tabela 11: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto 45 .-----	51
Tabela 12: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 46 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	54
Tabela 13: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto 46 .-----	55

Tabela 14: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 47 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	59
Tabela 15: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 48 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	63
Tabela 16: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto 48 .-----	64
Tabela 17: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 49 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	67
Tabela 18: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto 49 .-----	68
Tabela 19: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 50 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	73
Tabela 20: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto 50 .-----	74
Tabela 21: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 53 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	80
Tabela 22: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto 53 .-----	81
Tabela 23: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 54 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	85
Tabela 24: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto 58 .-----	86
Tabela 25: Atividade Tripanocida das naftoquinonas sintetizadas-----	89
Tabela 26: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para a mistura de cardóis (1-4) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.-----	132

Tabela 27: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para a mistura de cardanóis (5-8) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	135
Tabela 28: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para a mistura de cardanóis metilados (9-12) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	138
Tabela 29: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para a mistura de cardóis metilados (13-16) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	141
Tabela 30: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 17 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	144
Tabela 31: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 22 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	146
Tabela 32: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para a 1-morfolino-1-cicloexeno 26 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	149
Tabela 33: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 28 e 28a em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	151
Tabela 34: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 29 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	154
Tabela 35: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto 34 em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz. -----	156

Índice de figuras

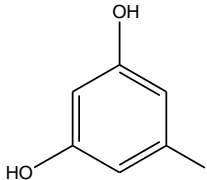

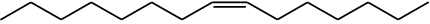
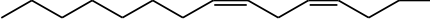
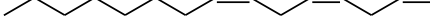
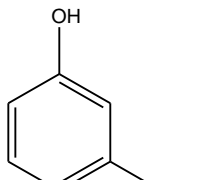

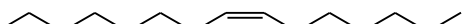
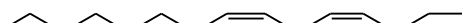
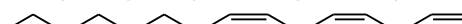
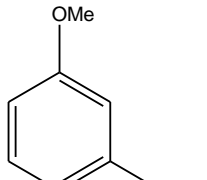

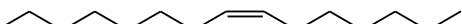
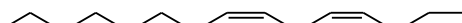
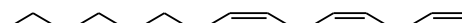
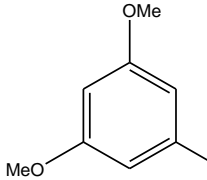

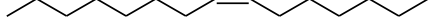
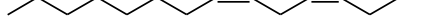

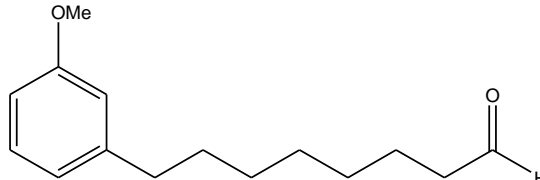
Figura 01: <i>Triatoma infestans</i> , principal transmissor da doença de Chagas.-----	2
Figura 02: Formas (a) tripomastigotas e (b) formas amastigotas do parasito no hospedeiro vertebrado -----	3
Figura 03: Ciclo de vida do <i>T. cruzi</i> -----	4
Figura 04: Formas clínicas da doença de Chagas.-----	5
Figura 05: Fármacos utilizados no tratamento da doença de Chagas. -----	7
Figura 06: Cristal Violeta de Genciana. -----	7
Figura 07: Lapachol e β -Lapachona-----	9
Figura 08: Imidazóis mais ativos em formas tripomastigotas de <i>T. Cruzi</i> -----	9
Figura 09: Estrutura da Plumbagina, Menadiona e Lapachol -----	12
Figura 10: A TR catalisa a redução dependente de NADPH da forma tripanotiona dissulfeto T(S) ₂ para a sua forma ditiol T[SH] ₂ -----	13
Figura 11. Esboço estrutural de derivados naftoquinônicos substituídos por cadeia lateral que apresentam atividade inibidora de TR.-----	13
Figura 12: Estruturas químicas dos principais componentes do LCC. -----	14
Figura 13: Alguns métodos possíveis para clivagem de cardanóis metilados (9-12) na obtenção do composto 18 -----	20
Figura 14: Proposta de mecanismo para a reação de acoplamento da 1,4- naftoquinona (22) e ácido 3-(3'-metoxifenil) propiônico (38) -----	77
Figura 15: Naftoquinonas testadas frente à forma tripomastigota de <i>T. cruzi</i> -----	88
Figura 16: Comparação da atividade tripanocida das naftoquinonas 47 , 48 e 49 -----	89
Figura 17: Comparação da atividade tripanocida das naftoquinonas 53 e 54 .-----	90
Figura 18: Comparação atividade tripanocida dos compostos 44 , 45 e 46 com os compostos 47 , 48 e 49 -----	91
Figura 19: Naftoquinonas inéditas obtidas -----	120

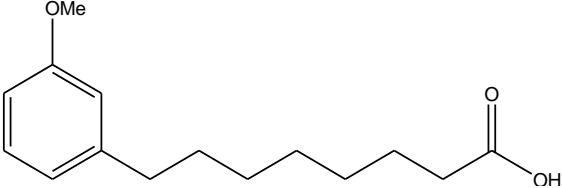
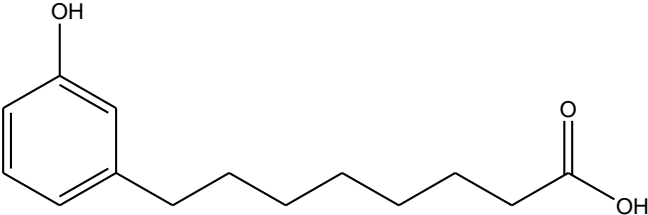
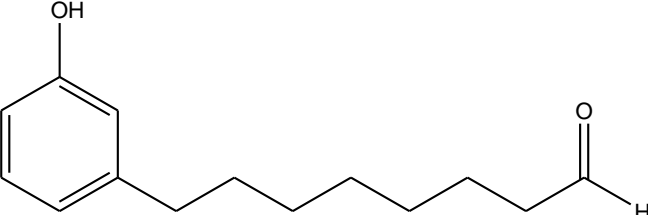
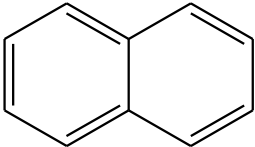
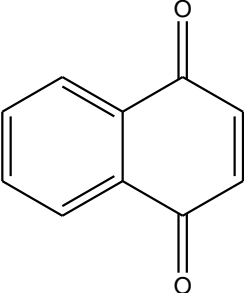
Índice de esquemas

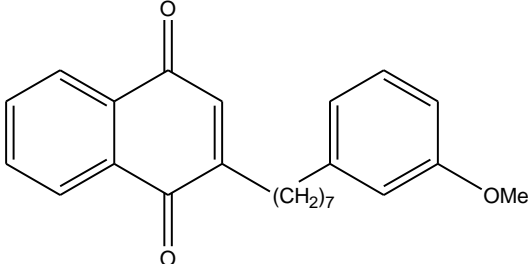
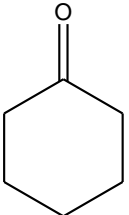
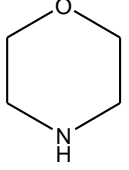
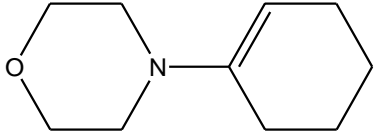
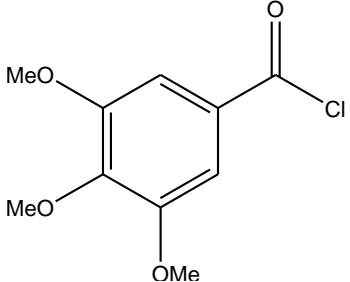
Esquema 01: Estratégia sintética para a formação de alquilaril-naftoquinonas a partir de cardanol e cardol -----	17
Esquema 02: Reação de Metilação da mistura de Cardanóis e Cardóis -----	18
Esquema 03: Obtenção do ácido carboxílico 18 derivado da mistura de cardanóis metilados (9-12)-----	19
Esquema 04: Tentativa de quebra oxidativa da mistura de cardanóis (5-8) -----	21
Esquema 05: Tentativa de quebra oxidativa da mistura de cardanóis (5-8) -----	21
Esquema 06: Quebra oxidativa da mistura de cardanóis (5-8) -----	22
Esquema 07: Tentativa de quebra oxidativa de cardanóis para obtenção do intermediário (20) -----	22
Esquema 08: Quebra oxidativa da mistura de cardanóis metilados (9-12) para obtenção do composto 18 -----	23
Esquema 09: Síntese da 1,4-naftoquinona (22) -----	27
Esquema 10: Adição de Kochi-Anderson para naftoquinonas -----	28
Esquema 11: Alquilação da 1,4-naftoquinona (22) para obtenção do composto 23 -----	29
Esquema 12: Proposta sintética para obtenção de naftoquinonas alquiladas -----	29
Esquema 13: Síntese do composto 26 -----	30
Esquema 14: Síntese do composto 28 -----	30
Esquema 15: Síntese do composto 29 -----	31
Esquema 16: Síntese do composto 30 -----	31
Esquema 17: Alquilação da 1,4-naftoquinona (22) para obtenção do composto 31 -----	35
Esquema 18: Reações de Alquilação de naftoquinonas com ácidos carboxílicos -----	36
Esquema 19: síntese do ácido octanóico (34) -----	37
Esquema 20: Alquilação da 1,4-naftoquinona (22) para obter o composto 41 -----	37
Esquema 21: Tentativa de alquilação da menadiona (39) e lawsona (40) com ácido octanóico (34) -----	42
Esquema 22: Alquilação das naftoquinonas com ácido Oleico -----	43

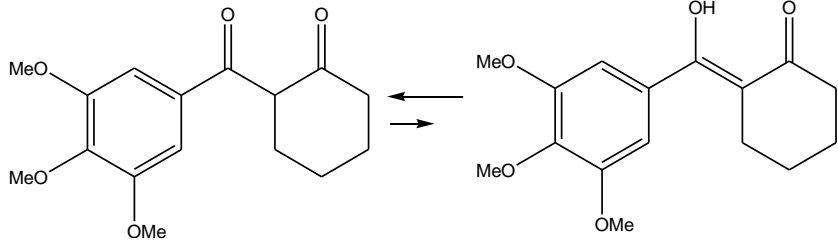
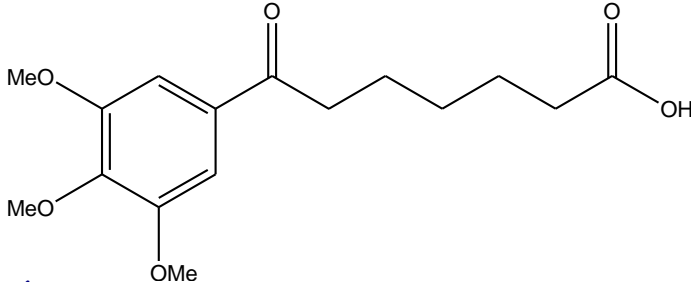
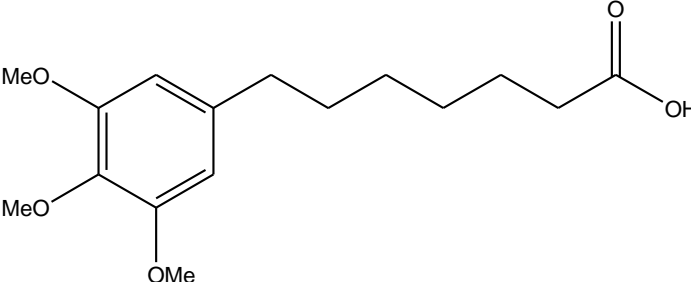
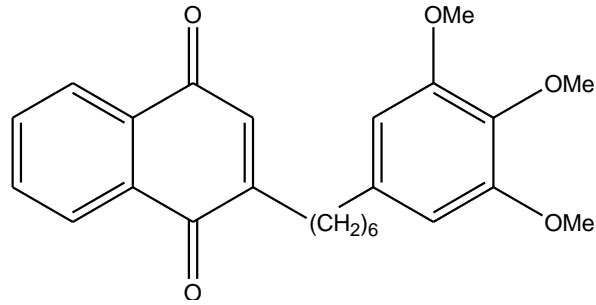
Esquema 23: Alquilação das naftoquinonas com ácido Linoleico (36) -----	56
Esquema 24: Alquilação das naftoquinonas com ácido 5-fenil-valérico (37) -----	69
Esquema 25: Alquilação das naftoquinonas com ácido 3-(4-metoxifenil)- propiónico (38) -----	75

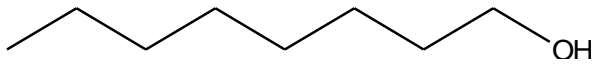
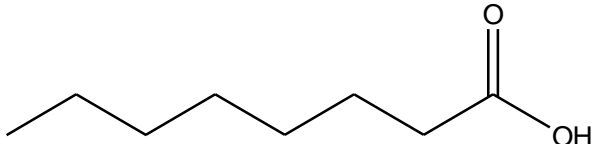
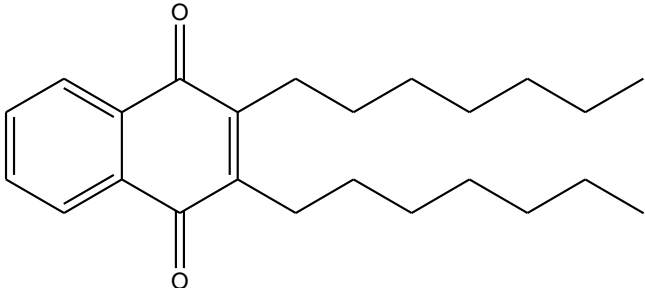
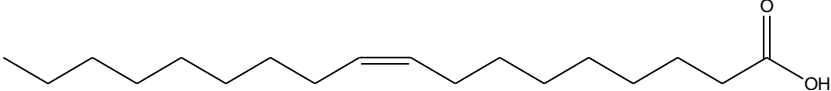
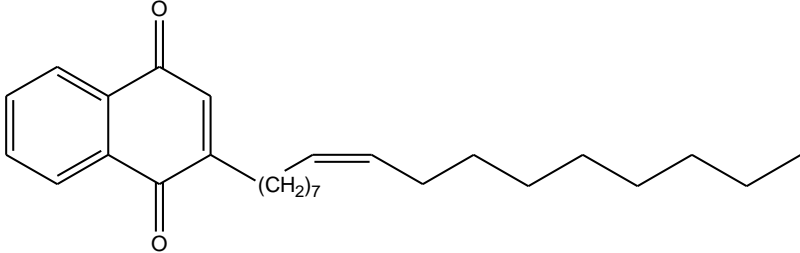
Índice de substâncias

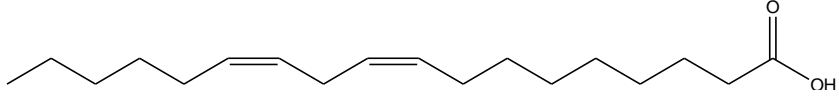
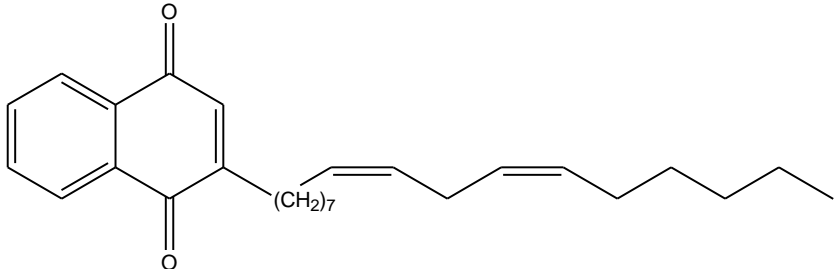
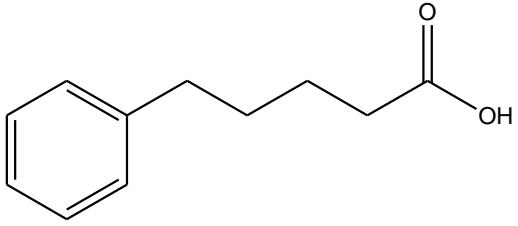
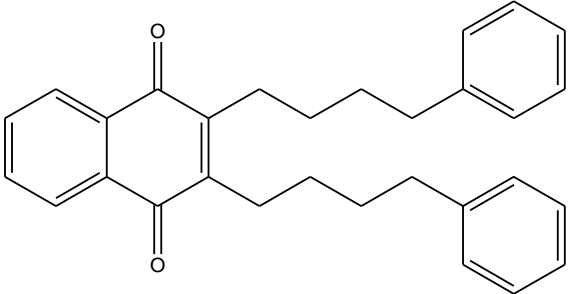
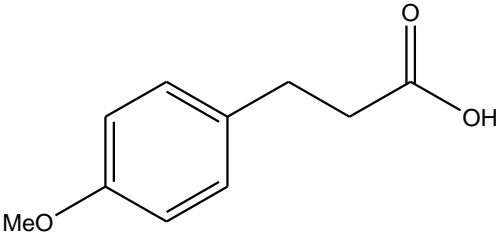
Substância	n.º	Páginas
 (n=0) C ₁₅ H ₃₁  (n=2) C ₁₅ H ₂₉  (n=4) C ₁₅ H ₂₇  (n=6) C ₁₅ H ₂₅ 	1-4	14 17 18 94 95
Mistura de cardóis		
 (n=0) C ₁₅ H ₃₁  (n=2) C ₁₅ H ₂₉  (n=4) C ₁₅ H ₂₇  (n=6) C ₁₅ H ₂₅ 	5-8	14 17 18 21 22 93 94 117 118, 119
Mistura de cardanóis		
 (n=0) C ₁₅ H ₃₁  (n=2) C ₁₅ H ₂₉  (n=4) C ₁₅ H ₂₇  (n=6) C ₁₅ H ₂₅ 	9-12	17 18 19 20 23 94 96 97
Mistura de metil cardanóis		
 (n=0) C ₁₅ H ₃₁  (n=2) C ₁₅ H ₂₉  (n=4) C ₁₅ H ₂₇  (n=6) C ₁₅ H ₂₅ 	13-16	17 18 95
Mistura de metil cardóis		
	17	19 23 96 97
8-(3'-metoxifenil)-octanal		

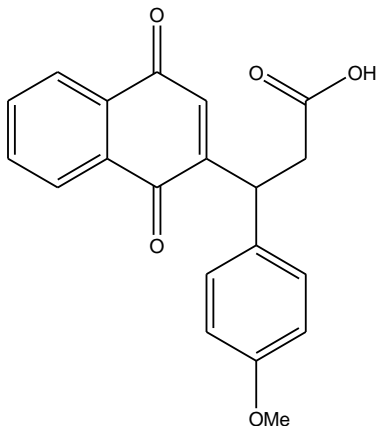
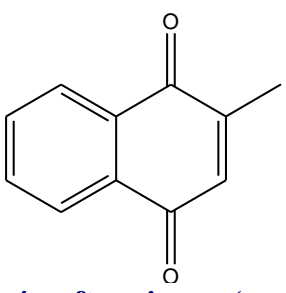
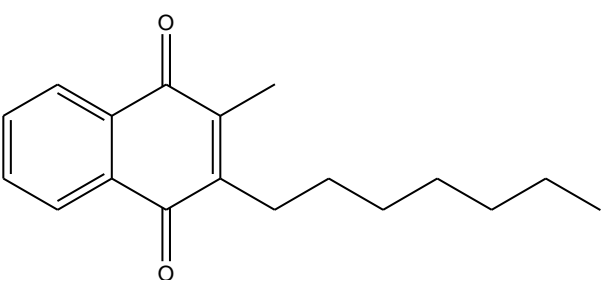
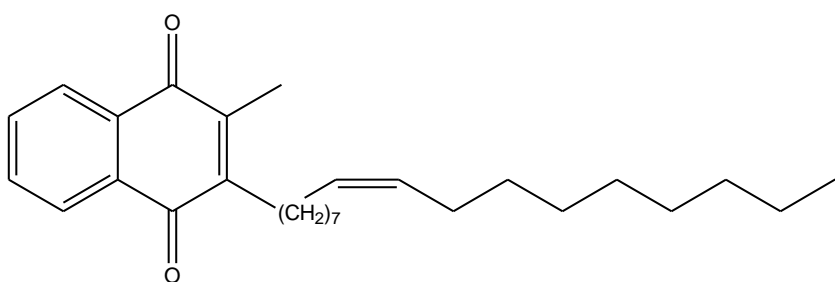
Substância	n.º	Páginas
 <p>Ácido 8-(3'-metoxifenil)-octanóico</p>	18	17 19 20 23 29 97
 <p>Ácido 8-(3'-hidroxifenil)-octanóico</p>	19	21 22 118 119
 <p>8-(3'-hidroxifenil)-octanal</p>	20	21 22 117
 <p>Naftaleno</p>	21	27 98
 <p>1,4-naftoquinona</p>	22	17, 27, 29, 35, 36, 37, 43, 56, 69, 75, 77, 98, 104, 106, 109, 112, 114

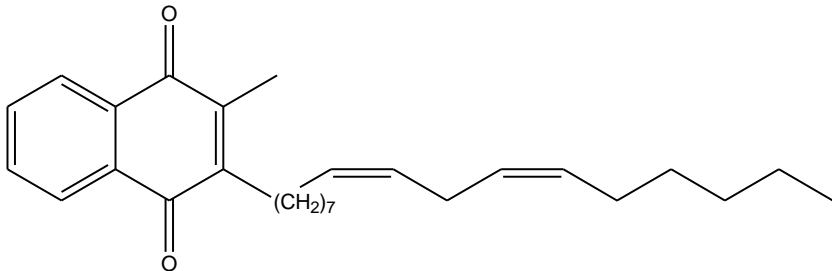
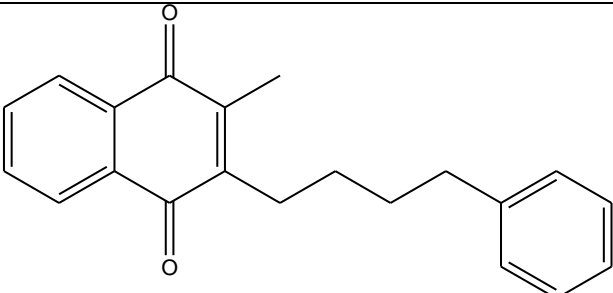
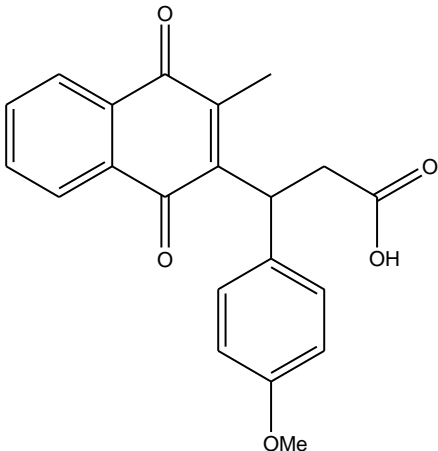
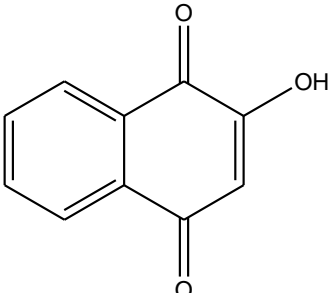
Substância	n.º	Páginas
 <p>2-[7-(3'-metoxifenil) heptil]-1,4-naftoquinona</p>	23	29
 <p>Ciclohexanona</p>	24	29 30 99
 <p>Morfolina</p>	25	29 30 99
 <p>1-morfolino-cicloexeno</p>	26	29 30 99 100
 <p>Cloreto de 3',4',5'-trimetoxi benzoíla</p>	27	29 30 100

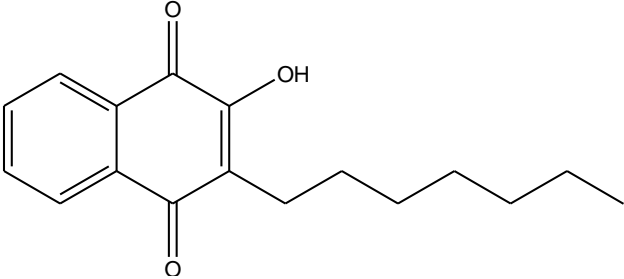
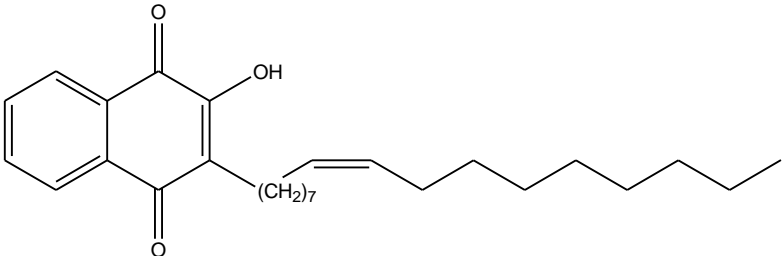
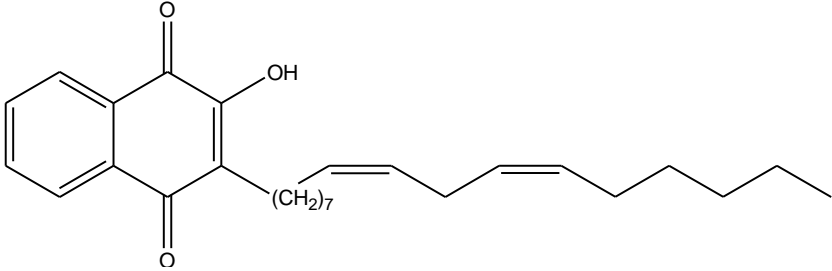
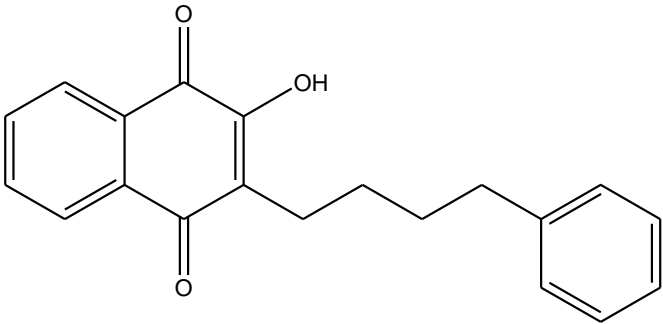
Substância	n.º	Páginas
	28 28a	29 30 31 100 101
2-(3',4',5'-trimetoxibenzoila)-ciclohexanona		
	29	29 31 101 102
Ácido 7-oxo-7-(3',4',5'-trimetoxifenil) heptanóico		
	30	29 31 35 102
Ácido 7-(3',4',5'-trimetoxifenil) heptanóico		
	31	29 35
2-[6-(3',4',5'-trimetoxifenil) hexil]-1,4-naftoquinona		

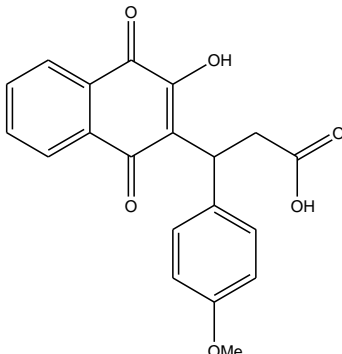
Substância	n.º	Páginas
 n-octanol	33	37 103
 Ácido octanóico	34	37 42 103 104 105
 2,3-diheptil-1,4-naftoquinona	41	36 37 88 104 120
 Ácido oleico	35	43 106 107 108
 2-[(Z)-8-heptadeceno]-1,4-naftoquinona	44	36 43 88 91 106 120

Substância	n.º	Páginas
 <p>Ácido Linoleico</p>	36	109 110 111
 <p>2-[(8Z,11Z)-heptadecadieno]-1,4-naftoquinona</p>	47	36 56 88 89 91 109 120
 <p>Ácido 5-fenil-pentanóico</p>	37	69 112 113 114
 <p>2,3-bis(4-fenilbutil)-1,4-naftoquinona</p>	50	36 69 88 112 120
 <p>Ácido 3-(4'-metoxifenil)-propiónico</p>	38	56 75 114 115 116

Substância	n.º	Páginas
	53	36 75 77 88 90 114 120
Ácido 3-(1,4-naftoquinona)-3-(4'-metoxifenil) propiônico		
	39	36 42 56 69 75 105 107 110 113 115
2-metil-1,4-naftoquinona (menadiona)		
	42	36 42 105
2-heptil-3-metil-1,4-naftoquinona		
	45	36 43 88 91 107
2-[(Z)-8-heptadeceno]-3-metil-1,4-naftoquinona		

Substância	n.º	Páginas
 <p>2-[(8Z,11Z)-heptadecadieno]-3-metil-1,4-naftoquinona</p>	48	36 56 88 89 91 110 120
 <p>2-metil-3-(4-fenilbutil)-1,4-naftoquinona</p>	51	36 69 113
 <p>Ácido 3-(2-metil-1,4-naftoquinona)-3-(4'-metoxifenil) propiônico</p>	54	36 75 88 90 115 120
 <p>2-hidróxi-1,4-naftoquinona (Lawsona)</p>	40	36 42 56 69 75 105 108 111 114 116

Substância	n.º	Páginas
	43	36 42 105
2-hidróxi-3-heptil-1,4-naftoquinona		
	46	36 43 88 91 108
2-[(8Z)-heptadeceno]-3-hidróxi-1,4-naftoquinona		
	49	36 56 77 88 89 91 111 120
2-[(8Z,11Z)-heptadecadieno]-3-hidróxi-1,4-naftoquinona		
	52	36 69 114
2-hidróxi-3-(4-fenilbutil)-1,4-naftoquinona		

Substância	n.º	Páginas
	55	36 75 116

Ácido 3-(2-hidróxi-1,4-naftoquinona)-3-(4'-metoxifenil) propiônico

Índice de espectros

Espectro 01: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 18 -----	24
Espectro 02: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 18 -----	25
Espectro 03: Espectro de massas de baixa resolução do composto 18 -----	26
Espectro 04: Espectro de Infravermelho do composto 18 -----	26
Espectro 05: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 30 -----	33
Espectro 06: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 30 -----	34
Espectro 07: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 41 -----	39
Espectro 08: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 41 -----	40
Espectro 09: Espectro de massas de baixa resolução do composto 41 -----	41
Espectro 10: Espectro de IV do composto 41 -----	42
Espectro 11: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 44 -----	44
Espectro 12: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 44 -----	45
Espectro 13: Espectro de massas de baixa resolução do composto 44 -----	47
Espectro 14: Espectro de IV do composto 44 -----	47
Espectro 15: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 45 -----	48
Espectro 16: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 45 -----	49
Espectro 17: Espectro de massas de baixa resolução do composto 45 -----	51
Espectro 18: Espectro de IV do composto 45 -----	51
Espectro 19: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 46 -----	52
Espectro 20: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 46 -----	53
Espectro 21: Espectro de massas de baixa resolução do composto 46 -----	55
Espectro 22: Espectro de IV do composto 46 -----	55
Espectro 23: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 47 -----	57
Espectro 24: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 47 -----	58
Espectro 25: Espectro de massas de baixa resolução do composto 47 -----	60
Espectro 26: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 48 -----	61
Espectro 27: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 48 -----	62
Espectro 28: Espectro de massas de baixa resolução do composto 48 -----	64
Espectro 29: Espectro de IV do composto 48 -----	64
Espectro 30: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 49 -----	65

Espectro 31: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 49 -----	66
Espectro 32: Espectro de massas de baixa resolução do composto 49 -----	68
Espectro 33: Espectro de IV do composto 49 -----	68
Espectro 34: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 50 -----	71
Espectro 35: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 50 -----	72
Espectro 36: Espectro de massas de baixa resolução do composto 50 -----	73
Espectro 37: Espectro de IV do composto 50 -----	74
Espectro 38: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 53 -----	78
Espectro 39: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 53 -----	79
Espectro 40: Espectro de massas de baixa resolução do composto 53 -----	81
Espectro 41: Espectro de IV do composto 53 -----	81
Espectro 42: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 54 -----	83
Espectro 43: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 54 -----	84
Espectro 44: Espectro de IV do composto 54 -----	86
Espectro 45: Espectro de massas de baixa resolução do composto 54 -----	86
Espectro 46: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura de cardóis (1-4) -----	130
Espectro 47: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da mistura de cardóis (1-4) -----	131
Espectro 48: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura de cardanóis (5-8)-----	133
Espectro 49: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da mistura de cardanóis (5-8)-----	134
Espectro 50: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura de cardanóis metilados (9-12)-----	136
Espectro 51: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da mistura de cardanóis metilados (9-12)-----	137
Espectro 52: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura de cardóis metilado (13-16) -----	139
Espectro 53: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da mistura de cardóis metilados (13-16) -----	140
Espectro 54: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 17 -----	142
Espectro 55: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 17 -----	143

Espectro 56: Espectro de massas de baixa resolução do composto 17 -----	144
Espectro 57: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 22 -----	145
Espectro 58: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 22 -----	145
Espectro 59: Espectro de massas de baixa resolução do composto 22 -----	146
Espectro 60: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 1-morfolino-1-cicloexeno (26) -----	147
Espectro 61: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 26 -----	148
Espectro 62: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 28 e 28a -----	149
Espectro 63: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 28 -----	150
Espectro 64: Espectro de massas de baixa resolução do composto 28 e 28a -----	152
Espectro 65: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 29 -----	152
Espectro 66: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 29 -----	153
Espectro 67: Espectro de massas de baixa resolução do composto 29 -----	154
Espectro 68: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 34 -----	155
Espectro 69: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 34 -----	155
Espectro 70: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 34 -----	156

RESUMO

Silva, A. O. Síntese de naftoquinonas ramificadas com potencial atividade tripanocida [dissertação]. Campo Grande: Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Departamento de Química, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul; 2011.

Neste trabalho, objetivou-se a síntese de novas naftoquinonas ramificadas a partir de lipídeos fenólicos isolados do Líquido da Casca da Castanha de Caju (LCC) e de ácido carboxílicos adquiridos comercialmente. A síntese de uma naftoquinona alquilada a partir do ácido 8-(3-metoxifenil)-octanóico (**18**) obtido da quebra oxidativa da mistura de cardanóis metilados (**9-12**) não levou a resultados satisfatórios. Foram sintetizadas 02 (duas) naftoquinonas já descritas pela literatura: composto 2-[(Z)-8-heptadeceno]-3-metil-1,4-naftoquinona (**45**) e 2-[(Z)-8-heptadeceno]-3-hidróxi-1,4-naftoquinona (**46**), bem como 08 (oito) produtos sem relatos nos bancos de dados consultados. Os compostos obtidos 2,3-diheptil-1,4-naftoquinona (**41**), 2-[(Z)-8-heptadeceno]-1,4-naftoquinona (**44**), 2-[(8Z,11Z)-heptadecadieno]-1,4-naftoquinona (**47**), 2,3-bis(4-fenilbutil)-1,4-naftoquinona (**50**), ácido 3-(1,4-naftoquinona)-3-(4'-metoxifenil) propiônico (**53**), 2-[(Z)-8-heptadeceno]-3-metil-1,4-naftoquinona (**45**), 2-[(8Z,11Z)-heptadecadieno]-3-metil-1,4-naftoquinona (**48**), ácido 3-(2-metil-1,4-naftoquinona)-3-(4'-metoxifenil) propiônico (**54**), 2-[(8Z)-heptadeceno]-3-hidróxi-1,4-naftoquinona (**46**), 2-[(8Z,11Z)-heptadecadieno]-3-hidróxi-1,4-naftoquinona (**49**) foram avaliadas frente a formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*, agente causador da doença de Chagas. Alguns desses compostos apresentaram boa atividade tripanocida, destacando-se o composto **49** que apresentou maior efetividade na atividade tripanocida com um IC₅₀ de 7,8 µM.

ABSTRACT

Silva, A. O. Synthesis of branched naphthoquinones with potential trypanocidal activity [dissertation]. Campo Grande: Center for Science and Technology, Department of Chemistry, Federal University of Mato Grosso do Sul, 2011.

This study aimed to synthesis of new branched naphthoquinones from phenolic lipids isolated from Shell Liquid Cashew (LCC) and carboxylic acid obtained commercially. The synthesis of an alkylated naphthoquinone from acid 8-(3-methoxyphenyl)-octanoic (**18**) obtained from the oxidative breakdown of the mixture of methylated cardanóis (**9-12**) did not lead to satisfactory results. We synthesized 02 (two) naphthoquinones already described in the literature: comprising 2 - [(Z)-8-heptadeceno]-3-methyl-1,4-naphthoquinone (**45**) and 2-[(Z)-8-heptadeceno]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**46**) and 08 (eight) products with no reports in the databases consulted. The compounds obtained 2,3-diheptil-1,4-naphthoquinone (**41**), 2-[(Z)-8-heptadeceno]-1,4-naphthoquinone (**44**), 2-[(8Z,11Z)-heptadecadieno]-1,4-naphthoquinone (**47**), 2,3-bis (4-fenilbutil)-1,4-naphthoquinone (**50**), 3-(1,4-naphthoquinone)-3-(4'-methoxyphenyl) propionic (**53**), 2-[(Z)-8-heptadeceno]-3-methyl-1,4-naphthoquinone (**45**), 2-[(8Z,11Z)-heptadecadieno]-3-methyl-1,4-naphthoquinone (**48**), 3-(2-methyl-1,4-naphthoquinone)-3-(4'-methoxyphenyl) propionic (**54**), 2-[(8Z)-heptadeceno]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**46**), 2-[(8Z,11Z)-heptadecadieno]-3-hydroxy-1,4-naphthoquinone (**49**) were evaluated against the trypomastigote forms of *Trypanosoma cruzi*, the causative agent of Chagas disease. Some of these compounds have shown good trypanocidal activity, highlighting the compound 49 which showed greater effectiveness in the trypanocidal activity with an IC₅₀ of 7.8 µM.

Abreviaturas e símbolos

°C	grau Celsius
μM	micromolar
AcOH	Ácido acético
BTACl	Cloreto de benziltrimetilamônio
CAS	Sulfato Cérico Amoniacal
CCD	cromatografia em camada delgada
CG-EM	cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
cm	centímetros
cm⁻¹	unidade de número de onda em centímetro recíproco
d	dubleto
dd	duplo dubleto
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DETA	Dietilenotriamina
DNDi	Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas
dt	duplo tripleto
ED₅₀	Dose Efetiva
ED₉₅	Dose Efetiva
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EM	Espectrometria de massas
eV	elétron volt
g	gramas
g/mol	gramas por mol
GR	Glutaciona-redutase
h	horas
hGR	Glutaciona Redutase humana
HMDSO	Hexametildisiloxano
Hz	Hertz
IC₅₀	Concentração Inibitória
IFI	Imunofluorescência indireta
IgG	Imunoglobulina G
IV	Infra-Vermelho

J	constante de acoplamento
LCC	Líquido da Casca da Castanha do Caju
m	multipeto
m/z	relação massa/carga
mg	miligramas
mg/kg	miligramas por quilograma
MHz	mega Hertz
mL	mililitros
mmol	milimol
MS	Ministério da Saúde
NADPH	Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase
NPPN-UFRJ	Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais da UFRJ
OMS	Organização Mundial da Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PCR	Parada Cardio Respiratória
PfGR	Plasmodium <i>falciparum</i> da Glutathione Redutase
ppm	parte por milhão da frequência aplicada
Rf	fator de retenção
RMN de ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN de ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	singleto
sl	singleto largo
t	tripleto
T(S)2	Tripanotiona dissulfeto
t.a.	Temperatura ambiente
T[SH]2	Tripanotiona ditiol
TBABr	Brometo de tetrabutylamônio
THF	Tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
TR	Tripanotiona-redutase
Transf.	Transferência
WHO	World Health Organization
δ	deslocamento químico

INTRODUÇÃO



1 INTRODUÇÃO

1.1 Justificativa de trabalho

De acordo com a Iniciativa Medicamentos para Doenças Negligenciadas, DNDi, um milhão de pessoas são afetadas por alguma doença tropical negligenciada, principalmente nas comunidades mais pobres do mundo. Muitas destas doenças infecciosas não conseguem, portanto, atrair pesquisa e desenvolvimento (P&D) adequados para o desenvolvimento de novos medicamentos (DNDi, 2011).

Dentre estas doenças negligenciadas estão malária, leishmaniose, doença de Chagas e doença do sono, que são doenças infecciosas fatais e, apesar de altas taxas de morbidade e mortalidade, estão fora do foco principal do mercado farmacêutico mundial (DNDi, 2011).

O principal objetivo da DNDi é fornecer, até 2014, de seis a oito novos tratamentos para estas doenças negligenciadas, para isso estabeleceram um portfólio sólido de pesquisa e desenvolvimento (P&D) para lançar novos medicamentos ou novas combinações de medicamentos eficazes contra estas doenças.

Como parte de um programa de química de quinonas de ocorrência natural, pesquisadores do NPPN-UFRJ (Silva *et al.*, 2006) avaliaram uma série de naftoquinonas da flora brasileira e seus derivados semissintéticos sobre o *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) obtendo resultados promissores.

Inspirados nesse trabalho, no fato de que estudos focados na síntese de alquil-naftoquinonas são ainda escassos (Silva *et al.*, 2006), na diminuição do custo de projetos posteriores - visto que essas substâncias são caras e, no histórico de atividades biológicas das naftoquinonas, estamos propondo a síntese de novos compostos dessa classe de forma a testá-los quanta sua atividade contra o *T. cruzi*.

1.2 A doença de Chagas

No início de 1909, foi publicada na revista do Instituto de Doenças Tropicais de Hamburgo (Archiv für Schiffs-und Tropen-Hygiene) a descoberta de uma nova espécie de tripanossoma pelo médico brasileiro Carlos Chagas, pesquisador do Instituto Oswaldo Cruz (Kropt, 2010).

O protozoário *Trypanosoma cruzi* é o agente causador da doença de Chagas, que afeta de 16 a 18 milhões de pessoas na América Latina (WHO, 1984 e WHO, 1997).

A história da doença de Chagas na região sul do antigo Estado de Mato Grosso e atual Mato Grosso do Sul (MS) (Pompilio, *et al.*, 2005) teve seu início em 1918, com Carlos Chagas (1918) revelando a presença do *Trypanosoma cruzi* em animais como tatus. Já os primeiros relatos sobre os triatomíneos das espécies *Panstrongylus megistus* e *Triatoma sordida* foram feitos por Neiva e Pinto em 1923. No período de 1975 a 1979, Silva (1979) identificou casos de tripanosomíase em humanos na região de Fátima do Sul e registrou o encontro de *Triatoma infestans* naturalmente infectado nos domicílios rurais e de *T. sordida*, *R. neglectus* e *P. geniculatus* em biótopos naturais. O vetor *Triatoma infestans*, inseto conhecido como “barbeiro” é o principal transmissor da doença de Chagas (**Figura 01**).



Figura 01: *Triatoma infestans*, principal transmissor da doença de Chagas.

No Inquérito Sorológico Nacional (Camargo *et al.*, 1984) sobre a doença de Chagas, realizado no período 1975-1980, estimou-se em 2,5% a soro prevalência para todo o Estado do Mato Grosso do Sul. Em seguida, no inquérito sorológico realizado em escolares de 7 a 14 anos, no período 1994-1997, estimou-se a soro prevalência em 0,05% (dois casos em 3.891 examinados) (Silveira e Vinhaes, 1998).

Em 1999, a soro positividade de 1,1% em doadores matriculados no Hemosul de Campo Grande, no período de julho/1984 a fevereiro/1985, foi definida por Aguiar e Aguiar (1999), ressaltando a ausência de caso autóctone. Em 2001, Borges-Pereira e colaboradores encontraram 1,83% de soropositivos entre 14.709 moradores investigados no período de janeiro de 1998 a dezembro de 1999 na área urbana de 12 municípios do Distrito Sanitário de Rio Verde - MS.

1.2.1 O Ciclo Biológico do *T. Cruzi*

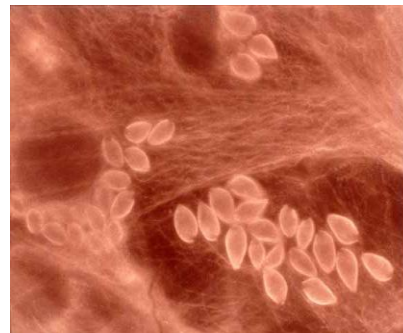
O *Trypanosoma cruzi*, é um protozoário flagelado causador da doença de Chagas no homem, que tem dois hospedeiros: o hospedeiro intermediário que é um mamífero, ou o próprio homem, e os definitivos que são insetos hemípteros que se alimentam de sangue (hematófagos) e pertencem à família Reduviidae, mais especificamente à subfamília Triatominae (Schenkman, 2010).

O ciclo de vida do parasito inicia no momento em que o inseto suga o sangue ao picar uma pessoa ou animal infectado com a forma tripomastigota. A **Figura 02** mostra as formas tripomastigotas e amastigotas do *T. cruzi* no hospedeiro vertebrado

O parasito possui um complexo ciclo biológico, o qual envolve um hospedeiro invertebrado e outro vertebrado, e apresenta três formas distintas: (i) epimastigota, forma presente no vetor; (ii) tripomastigota, forma sanguínea circulante e infectante; e (iii) amastigota, forma de replicação intracelular (Andricopulo *et al.*, 2009).



a) Formas tripomastigotas



b) Formas amastigotas

Figura 02: Formas (a) tripomastigotas e (b) formas amastigotas do parasito no hospedeiro vertebrado.

O *T. cruzi* se reproduz no intestino médio dos insetos por fissão binária a cada 20-24 horas e para isto adquire nutrientes oriundos do sangue que foi sugado na alimentação do inseto e nesta fase assume uma forma denominada epimastigota (Schenkman, 2010).

No interior do intestino posterior do inseto, as epimastigotas se diferenciam em tripomastigotas metacíclicos, podendo assim ambas as formas, diferenciadas ou não, serem eliminadas pelas fezes e urina do inseto vetor, as quais são capazes de infectar o hospedeiro vertebrado (Azambuja e Garcia, 2010).

O triatomíneo, ao picar os vertebrados, em geral defeca, eliminando formas infectantes de tripomastigotas metacíclicos, presentes em suas fezes, e que penetram pelo orifício da picada ou por solução de continuidade deixada pelo ato de coçar. Os tripomastigotas liberados na pele podem entrar em contato com mucosas do olho, boca, ferimentos ou serem ingerido pelo mamífero.

Após a entrada no organismo dos vertebrados, ocorre a infecção de células próximas ao local da picada. Dentro da célula, as formas tripomastigotas assumem formas ovoides e sem flagelo, chamadas amastigotas, as quais se replicam rapidamente até ocupar todo o espaço celular.

Ao ocupar toda a célula o parasito começa a alongar o seu flagelo assumindo uma forma semelhante à forma epimastigota, induzindo o rompimento da célula hospedeira, e já diferenciado em forma tripomastigota, entra na corrente sanguínea e infectam mais células em novos ciclos, causando lesões principalmente em tecidos musculares cardíacos e lisos.

A **Figura 03** ilustra o ciclo de vida do *T. cruzi* (Rassi Júnior *et al.*, 2010).

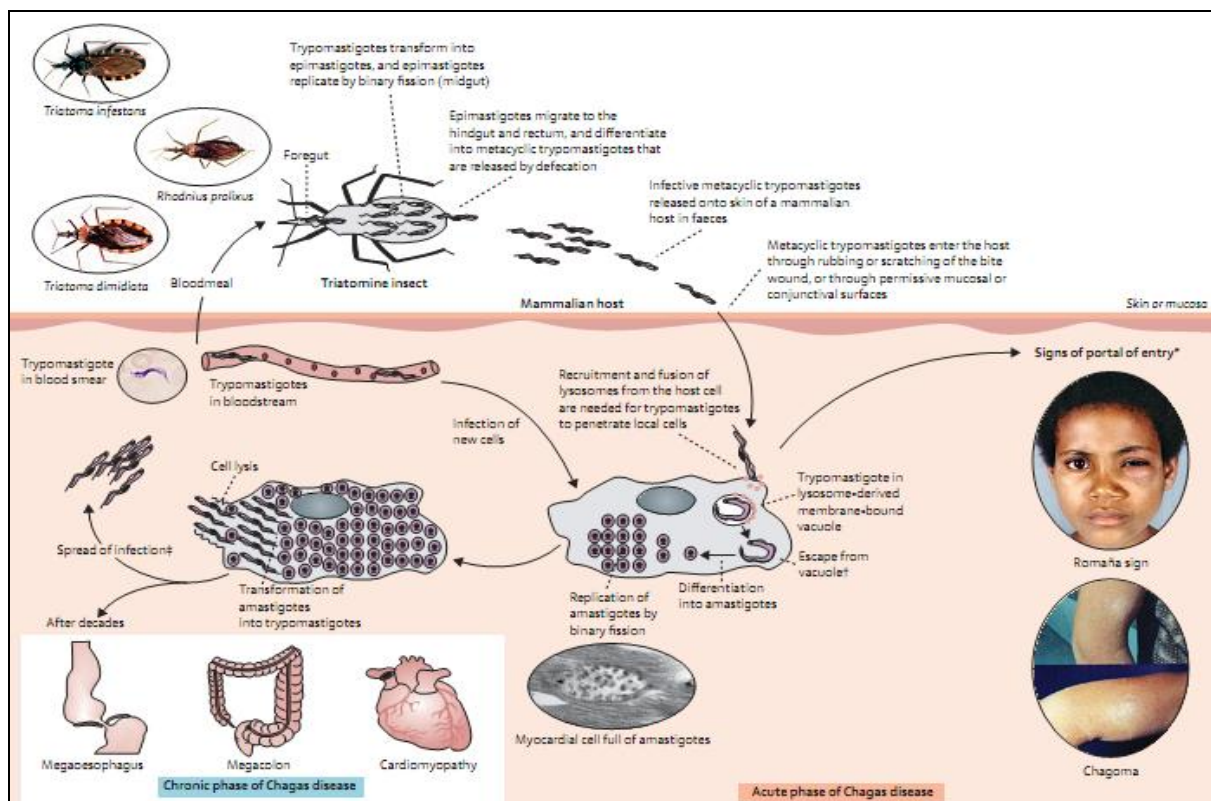


Figura 03: Ciclo de vida do *T. cruzi*.

Fonte: Rassi Júnior *et al.*, 2010.

1.2.2 Aspectos Clínicos

De acordo com o Ministério da Saúde (MS, 2005) a doença de Chagas apresenta distintas formas clínicas, podendo ser classificada conforme apresentado na **Figura 04**.

<ul style="list-style-type: none">• FORMA AGUDA-Aparente-Inaparente	<ul style="list-style-type: none">• FORMA CRÔNICA-Indeterminada-Cardíaca<ul style="list-style-type: none">• Síndrome de arritmias• Síndrome de insuficiência cardíaca• Síndrome tromboembólica-Digestiva<ul style="list-style-type: none">• Síndrome de megaesôfago• Síndrome de megacólon
--	---

Figura 04: Formas clínicas da doença de Chagas.

A fase aguda quando aparente, corresponde aos fenômenos clínicos que se estabelecem nos primeiros dias ou meses da infecção inicial, sendo diagnosticada pela detecção do parasito no sangue periférico. As manifestações gerais são de febre (pouco elevada), mal-estar geral, cefaleia, astenia, hiporexia, edema, hipertrofia de linfonodos. Frequentemente ocorre hepatoesplenomegalia (MS, 2005).

Quando existe porta de entrada aparente, ela pode ser ocular (sinal de Romana) ou cutânea (chagoma de inoculação). Nesta fase, o *T. cruzi* estão totalmente disseminados e podem ser detectados por exame parasitológico do sangue, porém, em grande parte dos pacientes esta fase passa despercebida devido à ausência total ou parcial das manifestações clínicas (MS, 2005).

Após passar a fase aguda aparente ou inaparente (forma indeterminada), o indivíduo alberga uma infecção assintomática que pode nunca se manifestar ou se expressar clinicamente anos ou décadas mais tarde, em uma das formas crônicas cardíacas ou digestivas (MS, 2005).

A forma cardíaca é a mais importante forma de limitação ao doente chagásico e a principal causa de morte. Pode apresentar-se sem sintomatologia, mas com alterações eletrocardiográficas, como uma síndrome de insuficiência cardíaca progressiva, insuficiência cardíaca fulminante ou com arritmias graves e morte súbita. Seus sinais e sintomas são:

palpitação, dispneia, edema, dor precordial, dispneia paroxística noturna, tosse, tonturas, desmaios, acidentes embólicos, extra-sístolias, desdobramento de segunda bulha, sopro sistólico, hipofonese de segunda bulha (MS, 2005).

A forma digestiva caracteriza-se por alterações ao longo do trato digestivo, ocasionadas por lesões dos plexos nervosos (destruição neuronal simpática), com consequentes alterações da motilidade e de morfologia, ao nível do trato digestivo, sendo o megaesôfago e o megacólon as manifestações mais comuns. São sinais e sintomas do megaesôfago: disfagia (sintoma mais frequente e dominante), regurgitação, epigastralgia ou dor retroesternal, odinofagia (dor à deglutição), soluço, ptialismo (excesso de salivação), emagrecimento (podendo chegar à caquexia), hipertrofia das parótidas (MS, 2005).

O diagnóstico da fase crônica é realizado através de sorologia para verificar os anticorpos do tipo IgG. Os métodos imunológicos utilizados são: Hemaglutinação indireta, Imunofluorescência indireta (IFI), Ensaio imunoenzimático (Elisa) e Testes moleculares (PCR) (MS, 2005).

1.2.3 Tratamento da doença de Chagas

O tratamento da doença de Chagas visa suprimir a parasitemia e, consequentemente, seus efeitos patogênicos ao organismo. Esse tratamento está indicado na fase aguda da doença, em casos congênitos, na reativação da parasitemia por imunossupressão (AIDS e outras doenças imunossupressoras), no transplantado que recebeu órgão de doador infectado, quando a supressão da parasitemia ou a prevenção do seu aparecimento tem ação benéfica para os pacientes. Não está indicada para casos crônicos, pois os pacientes não se beneficiam clinicamente, visto que nesta fase a parasitemia não tem importância significativa na evolução da doença e, mesmo em altas doses, não se consegue, com segurança, curas parasitológicas (MS, 2005).

Em 2009 completou 100 anos da descoberta da doença de Chagas, porém, ainda não existe um fármaco eficaz no tratamento quimioterápico da doença. De acordo com Silva e colaboradores (2006) o único agente terapêutico disponível para o tratamento desta doença é o nitroheterociclo benzonidazol (**Figura 05**), que apresenta efeitos colaterais severos e não é efetivo para pacientes na fase crônica da doença. Outro agente terapêutico utilizado foi o Nifurtimox® (**Figura 01**), porém, desde os anos 80 teve sua comercialização descontinuada no Brasil.

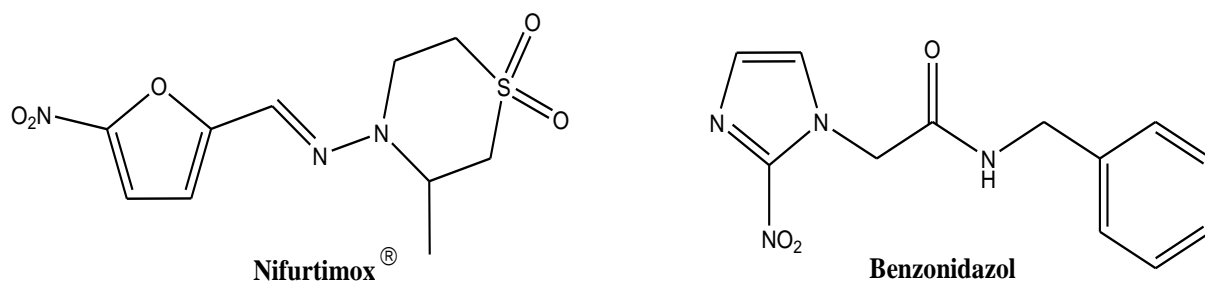
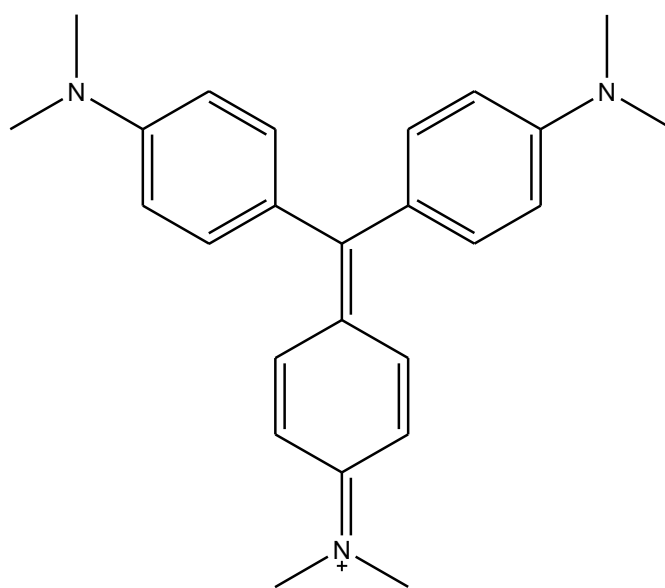


Figura 05: Fármacos utilizados no tratamento da doença de Chagas.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda, para prevenção da doença através da transfusão sanguínea, o uso de cristal violeta de genciana (**Figura 06**) nos bancos de sangue em áreas endêmicas (WHO, 1984) o que não é bem aceito pela população. Sendo assim, um programa de pesquisa intensivo tem sido focalizado no sentido de se buscar drogas alternativas para o benzonidazol e o cristal violeta de genciana (Coura e Castro, 2002).



Violeta de Genciana

Figura 06: Cristal Violeta de Genciana.

O Nifurtimox[®] e o Benzonidazol, disponíveis no mercado desde a década de 70 têm sido amplamente utilizados, sendo ativos somente na fase aguda da doença e são capazes de curar 50% das infecções recentes (WHO, 2002).

No Brasil o medicamento disponível é o Benzonidazol (Rochagan[®]), apresentado em comprimidos de 100 mg, para administração oral em duas tomadas diárias, durante 60 dias.

Ressalta-se que a ocorrência de reações colaterais do Benzonidazol e Nifurtimox tem sido registrada proveniente de sua administração conforme apresentado na **Tabela 01**.

Tabela 01: Principais reações colaterais observadas no tratamento específico da doença de chagas

Sintoma/Sinal	Benzonidazol	Nifurtimox
Anorexia	++	+++
Cefaleia	+	++
Dermatopatia	+++	+
Excitação psíquica	-	+++
Gastralgia	+	+++
Insônia	+	++
Náuseas	++	+++
Perda de peso	+	+++
Polineuropatia	+	++
Vômitos	++	+++

Fonte: Ministério da Saúde, 2011 (http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_chagas.pdf).

De acordo com Urbina e Docampo (2003), a ação do Benzonidazol está diretamente relacionada com a ação em uma via que envolve a ligação covalente de intermediários nitroreduzidos e as macromoléculas do parasito. A ação do Nifurtimox está relacionada via redução do grupo nitro a um radical nitroânion instável que, por sua vez, reage com oxigênio gerando intermediários altamente reativos (Coura e Castro, 2002 e Docampo *et al.*, 1981).

Desta forma, ainda não há um medicamento eficaz e seguro para o tratamento da doença de Chagas. No intuito de diminuir esse atraso, pesquisadores brasileiros estão estudando potenciais fármacos para o tratamento da doença, utilizando compostos obtidos da biodiversidade brasileira (Science in Health, 2011).

1.3 Naftoquinonas com atividade biológica

As naftoquinonas são substâncias do tipo α,β -dienonas cíclicas com um esqueleto básico aromático, derivadas de um esqueleto naftalênico. Elas são também encontradas em várias partes vegetativas de plantas superiores, algas, fungos e como produto do metabolismo de algumas bactérias possuindo amplas atividades biológicas, descritas na literatura como antibacteriana, anti-inflamatória, antitumoral, tripanocida e anticancerígena (Riffel *et al.*, 2002; Claessens, *et al.*, 2006; Cui *et al.*, 2008). Os representantes mais conhecidos são o lapachol e a beta-lapachona (Burnett e Thomson, 1967), **Figura 07**.

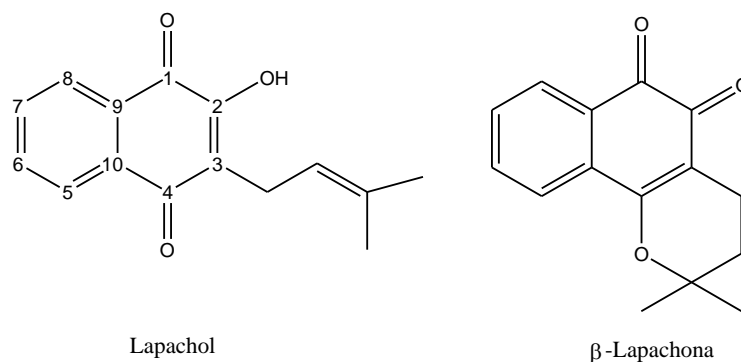


Figura 07: Lapachol e β -Lapachona

O potencial farmacológico do lapachol é explicitado pela variada atuação biológica que possui, sendo: antimicrobiano e antifúngico (Guiraud *et al.*, 1994), cercaricida, moluscicida, leishmanicida (Lima *et al.*, 2002 e 2004), tripanocida (Boveris *et al.*, 1978; Boveris e Stoppani, 1978; Cruz *et al.*, 1978, antimalárico (Andrade-Neto, 2004), antiviral (Sacau *et al.*, 2003) e anti-inflamatório (De Almeida *et al.*, 1990); salienta-se, no entanto, que nem todas essas ações biológicas foram estudadas detalhadamente.

De Moura e colaboradores (2001) relataram que as naftoquinonas isoladas de madeiras de árvores das famílias Bignoniaceae e Verbenaceae vêm sendo estudadas de modo interdisciplinar desde a década de 70, quando Dr. Benjamin Gilbert, no NPPN-UFRJ, iniciou um programa inédito sobre a química de produtos naturais voltado ao combate de doenças endêmicas. Através do desenvolvimento deste programa, vários derivados naftoquinônicos ativos sobre *T. cruzi* foram sintetizados, como, por exemplo, os apresentados na **Figura 08**.

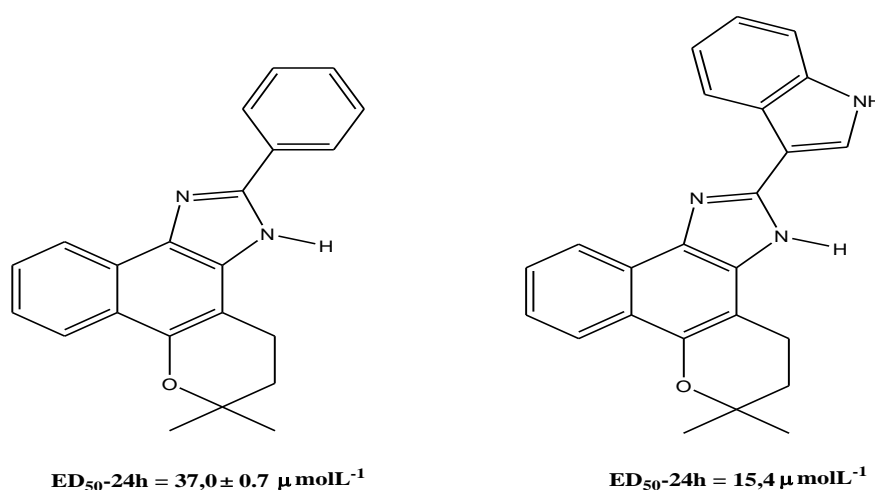
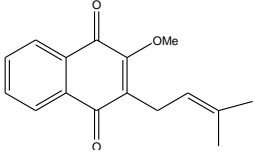
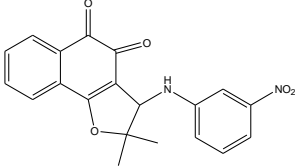
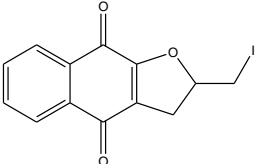
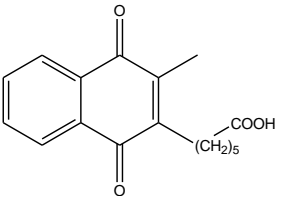
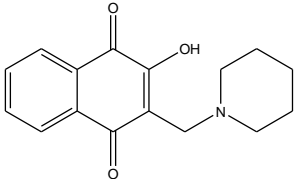


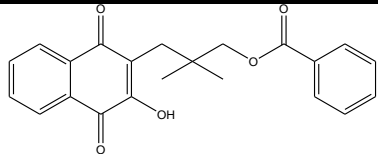
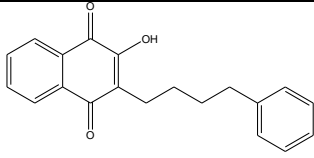
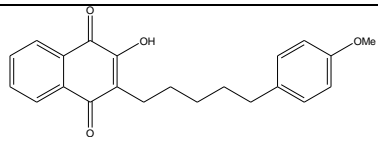
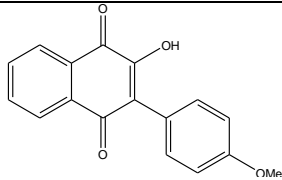
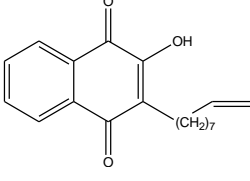
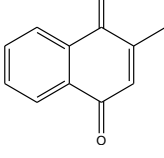
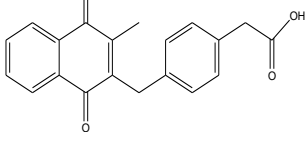
Figura 08: Imidazóis mais ativos em formas tripomastigotas de *T. Cruzi* .

Dos Santos e colaboradores (2004) descreveram também um estudo de relação estrutura-atividade biológica de 1,4-naftoquinonas 2,3,5-substituídas, onde concluem que o potencial de óxido-redução é fator importante para a atividade biológica.

A **Tabela 02** apresenta alguns compostos naftoquinônicos que apresentaram atividade biológica, tais como: atividade tripanocida, antimalárico e anticancerígeno.

Tabela 02: Atividades Biológicas de alguns compostos naftoquinônicos.

Composto	IC ₅₀	Atividade	Referência
	IC ₅₀ 164,8±30,5 μmol.L ⁻¹	Tripanocida	Pinto; Menna- Barreto; De Castro (2003).
	Forma tripomastigota de <i>T. cruzi</i>		
	IC ₅₀ 86,3±4,6 μM	Tripanocida	Castro <i>et al.</i> , 2008.
	Forma tripomastigota de <i>T. cruzi</i>		
	IC ₅₀ 158±9 μm	Tripanocida	Castro <i>et al.</i> , 2006.
	Forma tripomastigota de <i>T. cruzi</i>		
	IC ₅₀ 7,9±1,3		
	Forma amastigota de <i>T. cruzi</i>		
	IC ₅₀ 0,5 μM para PfGR		Becker <i>et al.</i> , 2001.
	IC ₅₀ 2,6 μM para hGR	Antimalárico	
	<i>P. falciparum</i>		
	IC ₅₀ >50 μM <i>TcTR</i>	Tripanocida	Salmon-Chemin <i>et al.</i> , 2001.
	<i>T. cruzi</i>		
	ED ₉₅ = 38 mg/Kg/dose	Antimalárico	Fieser e Richardson (1948)
	<i>P. lophurae</i>		
	IC ₅₀ 1,53±0,34 μM		
	carcinoma epiderme		
	IC ₅₀ 3,02±0,58 μM		Kongkathip <i>et al.</i> , 2004.
	carcinoma cervical	Anticancerígeno	

Composto	IC ₅₀	Atividade	Referência
	IC ₅₀ 4,85±1,14 μM carcinoma hepatocelular		
	ED ₉₅ = 41 mg/Kg/dose <i>P. lophurae</i>	Antimalárico	Fieser e Richardson (1948).
	ED ₉₅ > 50 mg/Kg/dose <i>P. lophurae</i>	Antimalárico	Fieser e Richardson (1948).
	ED ₉₅ > 100 (18%) mg/Kg/dose <i>P. lophurae</i>	Antimalárico	Fieser e Richardson (1948).
	ED ₉₅ > 12,5 mg/Kg/dose <i>P. lophurae</i>	Antimalárico	Fieser e Richardson (1948).
	IC ₅₀ 27,5 μM hGR IC ₅₀ 42,0 μM PfGR <i>P. falciparum</i>	Antimalárico	Davioud-Charvet <i>et al.</i> , 2006
	IC ₅₀ 1,4 μM hGR IC ₅₀ 7,7 μM PfGR <i>P. falciparum</i>	Antimalárico	Davioud-Charvet <i>et al.</i> , 2006.

1.4 Alvo Terapêutico

Objetivando o desenvolvimento de novas drogas contra o *T. cruzi*, o estudo de enzimas que realizam um importante papel no seu metabolismo vêm sendo investigadas como

alvos moleculares de agentes tripanocidas. Dentre estas, destacam-se: (i) a cruzaina, que exerce função central para a nutrição do parasito; (ii) gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH), que exerce papel central na glicólise, fonte de energia para o *T. cruzi* e (iii) tripanotiona redutase e tioredoxina redutase, enzimas com função protetora do parasito contra agentes oxidantes (Guido, 2008).

A Tripanotiona Redutase (TR) é um alvo válido e atrativo para o desenvolvimento de novas drogas tripanocidas. Muitas drogas baseadas em naftoquinonas tais como menadiona, plumbagina e lapachol (**Figura 09**) apresentam notável atividade tripanocida sobre diferentes tripanossomas incluindo a doença do sono Africana (*Trypanosoma brucei rhodesiense* e *Trypanosoma brucei gambiense*) e a doença de Chagas (*Trypanosoma cruzi*).

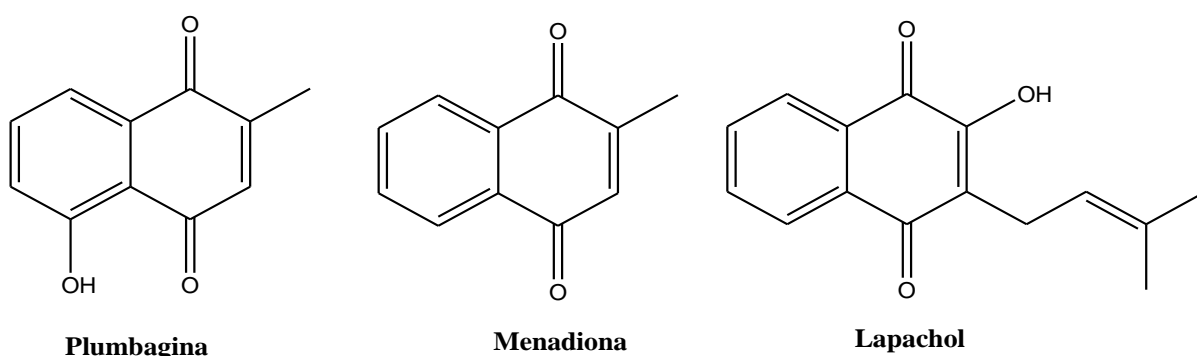
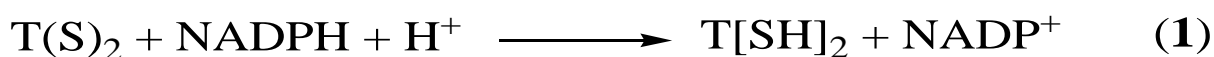


Figura 09: Estrutura da Plumbagina, Menadiona e Lapachol.

Estes protozoários parasitas da ordem Cinetoplastida são particularmente sensíveis ao estresse oxidativo e desenvolveram sistemas antioxidantes específicos. Em contraste com outros organismos semelhantes, eles não possuem glutathiona-redutase (GR), mas, ao invés disso, têm uma tripanotiona-redutase (TR).

O *T. cruzi* é dependente da TR para protegê-lo contra os danos causados por espécies de oxigênio produzidas durante o metabolismo normal. A TR juntamente com a tripanotiona peroxidase catalisam as reações (1) e (2) respectivamente:



A Tripanotiona-Redutase (TR) é uma flavoproteína dissulfeto redutase apresentada por $T(S)_2$ e é dependente de NADPH. Sua função é catalisar a redução do seu substrato dentro

do citoplasma celular, pois o acúmulo de dissulfetos afeta o equilíbrio tiólico-redox e, conseqüentemente, a atividade metabólica do parasito (Guido, 2008).

O substrato fisiológico da TR é o dissulfeto de bis-glutationil-espermidina, $T(S)_2$, que é reduzido para tripanotona ditiol correspondente $T[SH]_2$ conforme apresentado na **Figura 10**.

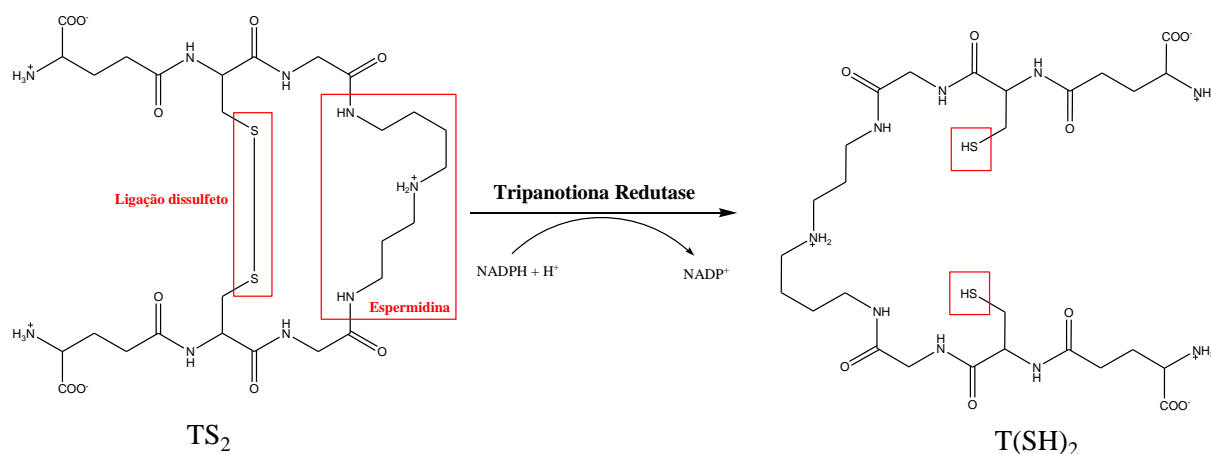


Figura 10: A TR catalisa a redução dependente de NADPH da forma tripanotona dissulfeto $T(S)_2$ para a sua forma ditiol $T[SH]_2$ (Muller *et al.*, 2003).

Muitos compostos derivados de naftoquinonas possuindo cadeias laterais substituintes (**Figura 11**) têm sido relatados como inibidores efetivos e específicos da TR (Salmon-Chemin *et al.*, 2001).

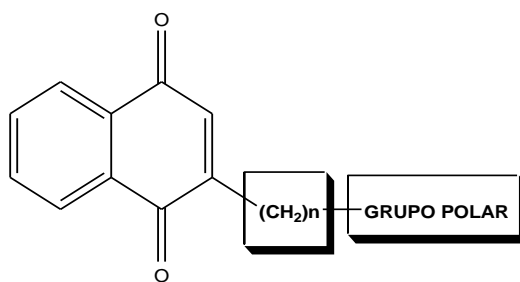


Figura 11. Esboço estrutural de derivados naftoquinônicos substituídos por cadeia lateral que apresentam atividade inibidora de TR.

Tendo em vista que compostos derivados de naftoquinonas possuindo cadeias laterais substituintes têm apresentado ação tripanocida, o objetivo deste trabalho, se encaixa nas pesquisas mais recentes em busca de agentes tripanocidas. Especificamente, o sucesso na preparação dos compostos almejados nesta proposta, levará a obtenção de moléculas apresentando cadeias alquílicas substituintes e, como grupo polar, os resíduos fenólicos provenientes das transformações estruturais nos compostos isolados do LCC.

1.5 Líquido da Casca da Castanha do Caju - LCC

O líquido da casca da castanha de caju (LCC) é constituído de uma mistura de compostos fenólicos extraídos da casca da castanha de caju.

Anacardium occidentale L. (*Anacardiaceae*), popularmente conhecida como cajueiro, é cultivada no Brasil, principalmente no Nordeste, mas também em São Paulo e Mato Grosso do Sul e se destaca por sua importância comercial, diversidade estrutural de metabólitos secundários - principalmente os lipídeos fenólicos - e pelas aplicações farmacológicas (Petinari e Taarsitano, 2002). Esta tríade coloca esta espécie como matéria-prima potencial para o desenvolvimento de projetos de pesquisa.

Os principais constituintes do LCC são o ácido anacárdico, cardol, cardanol e metilcardol. No processo de industrialização da castanha para obtenção da amêndoa, isola-se o LCC técnico, um material de grande interesse como matéria-prima na fabricação de inseticidas, germicidas, antioxidantes, isolantes térmicos, material de atrito, plastificantes, tensoativos, tintas e vernizes (Mitchell, 1987; Lubi, 2000). A **Figura 12** apresenta as estruturas químicas dos principais componentes do LCC.

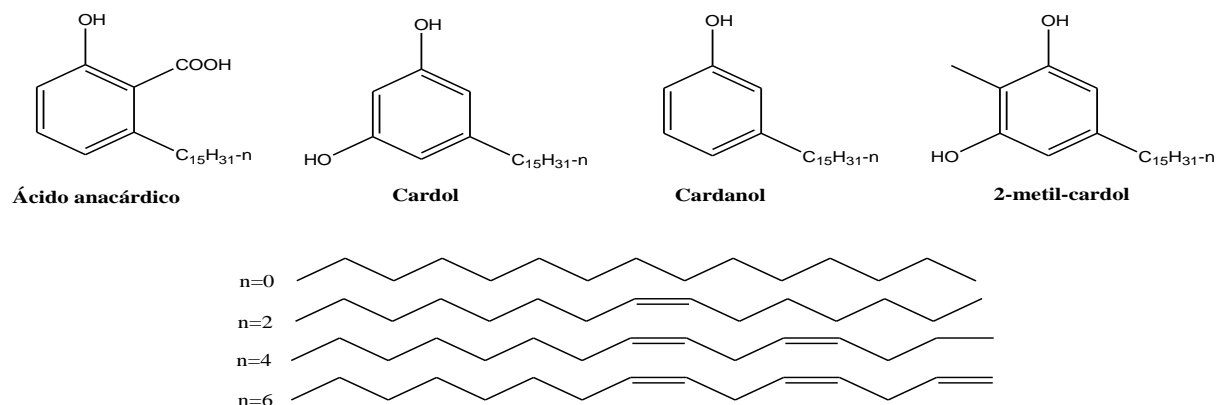


Figura 12: Estruturas químicas dos principais componentes do LCC.

A tese de doutorado de Guido (2008) teve como objetivo identificar novos compostos capazes de modular a atividade da enzima GAPDH de *T. cruzi*. Neste trabalho, os constituintes do LCC, ácido anacárdico, cardol e cardanol foram obtidos e tiveram a sua atividade inibitória avaliada frente à GAPDH de *T. cruzi*.

Os resultados obtidos indicaram que a fração de ácido anacárdico (monoeno, dieno e trieno) apresentou atividade inibitória promissora no teste de inibição em dose única. Após uma reação de hidrogenação do ácido anacárdico, o produto resultante ácido 2-hidróxi-6-

pentadecil-benzoico puro apresentou-se como um inibidor bastante promissor da enzima GAPDH de *T. cruzi*, com valor de IC₅₀ de 28 µM.

A abundância, a versatilidade e os registros de atividades biológicas de constituintes fenólicos do LCC e seus derivados têm motivado a continuidade de trabalhos de transformações estruturais, bem como a utilização de lipídeos fenólicos como matéria-prima para as rotas de síntese. Os lipídeos fenólicos podem ser isolados da espécie *Anacardium occidentale* L. (Anacardeaceae), ou, como mais conhecido popularmente, o cajueiro.

OBJETIVOS



2 OBJETIVOS

- Preparação de naftoquinonas ramificadas a partir de lipídios fenólicos isolados do líquido da casca da castanha de caju e de ácidos carboxílicos obtidos comercialmente.
- Avaliar a atividade biológica dos compostos sintetizados contra formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*.

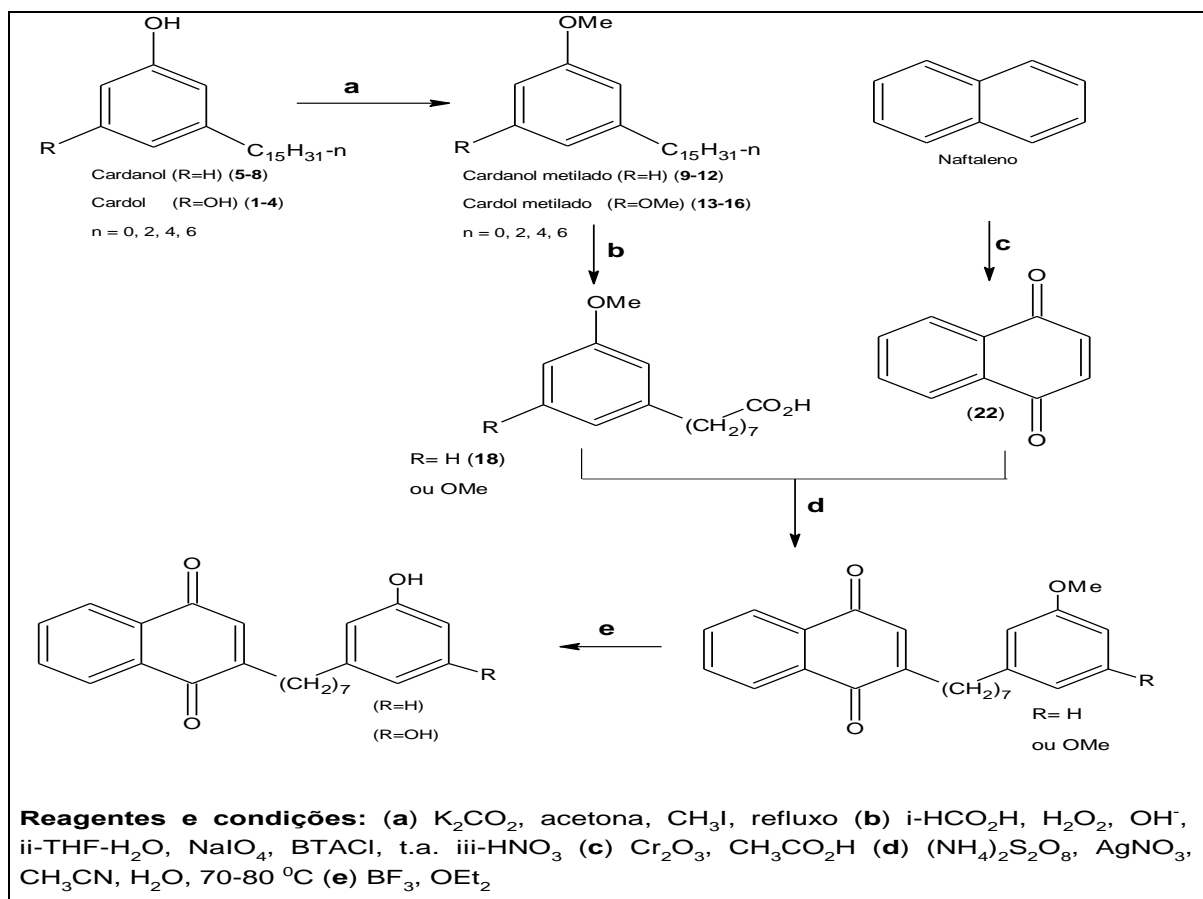
RESULTADOS

E

DISCUSSÃO

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente trabalho foi iniciado com o desenvolvimento da rota sintética mostrada no **esquema 01**, a qual descreve a preparação de naftoquinonas a partir de cardanol e cardol.



Esquema 01: Estratégia sintética para a formação de alquilaril-naftoquinonas a partir de cardanol e cardol.

Para a preparação de alquilaril-naftoquinonas, planejou-se utilizar como material de partida o cardanol e cardol que são obtidos a partir do líquido da casca da castanha de caju (LCC).

3.1 Isolamento do cardanol e cardol a partir do LCC

O isolamento dos cardanóis (**5-8**) e cardóis (**1-4**) foi realizado a partir do LCC técnico obtido da Indústria Kardol Ltda. Seguindo o procedimento descrito por Paramashivappa e colaboradores (2001) e Kumar (2002), o Líquido da Castanha do Caju (LCC) foi solubilizado em metanol e adicionado hidróxido de amônia 25% com agitação por 15 minutos. Após a

extração da mistura reacional observou-se a não separação dos constituintes do LCC. A extração de cardanóis e cardóis depende da quantidade do material de partida usado e a relação entre metanol e hidróxido de amônia, fato este confirmado por Carioca e colaboradores (2006).

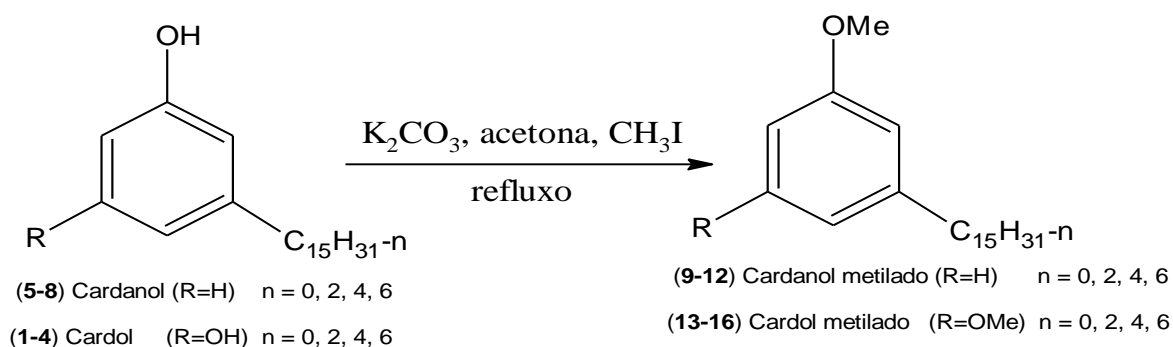
Utilizou-se então a metodologia descrita por Tyman e Bruce (2003), que propõe a utilização de formaldeído e dietilenotriamina (DETA) obtendo-se um cardanol puro sem a presença de cardol. Neste processo utilizamos uma quantidade de 5,4 g de LCC, e obtivemos um rendimento de 35% da mistura de cardanóis.

O procedimento utilizado foi eficaz somente na obtenção de cardanóis, sendo então necessário obter a mistura de cardóis (**1-4**). Como o objetivo era obter a mistura de cardóis (**1-4**) e cardanóis (**5-8**) como material de partida, a cromatografia em coluna foi empregada para isolamento de cardol e cardanol.

Após a separação da mistura de cardanóis (**5-8**) e cardóis (**1-4**) por cromatografia em coluna de sílica gel, as substâncias foram devidamente caracterizadas por RMN de ^1H e ^{13}C . Para a mistura de Cardóis (**1-4**) os **Espectros 46 e 47**, Seção de Espectros, páginas 130 e 131. Os sinais de δ observados estão descritos na **Tabela 26**, página 132, e foram comparados ao da literatura (França, 2007). Para a mistura de Cardanóis (**5-8**) **Espectro 48 e Espectro 49**, Seção de Espectros, páginas 133 e 134. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios e carbonos estão apresentados na **Tabela 27**, página 135.

Com o material de partida obtido, o passo seguinte foi realizar a proteção das hidroxilas fenólicas da mistura de cardanóis (**5-8**) e cardóis (**1-4**) através de seus correspondentes derivados metilados, para posteriormente realizar a quebra oxidativa.

Para a metilação da mistura dos compostos (**5-8**) e (**1-4**), seguiu-se o procedimento de Avila-Zárraga e Martínez (2001), empregando-se iodeto de metila e carbonato de potássio em acetona sob refluxo durante 12 horas. Neste processo, como mostrado no **Esquema 02**, a mistura de compostos reage com iodeto de metila produzindo o seu derivado metilado, com 70% e 80% de rendimento, respectivamente.



Esquema 02: Reação de Metilação da mistura de Cardanóis e Cardóis.

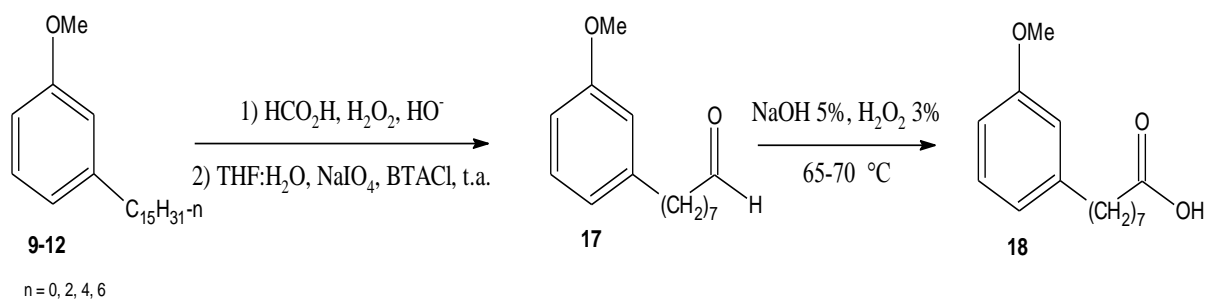
A caracterização dos produtos metilados (**9-12** e **13-16**) foi efetuada por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C . No RMN de ^1H (**Espectro 50** e **Espectro 52**, Seção de Espectros, páginas 136 e 139) evidenciou-se um sinal intenso (singlete) em 3,79 e 3,76 ppm característico dos hidrogênios da metila da mistura de cardanóis metilados (**9-12**) e cardóis metilados (**13-16**), respectivamente.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 51** e **Espectro 53**, Seção de Espectros, páginas 137 e 140) observa-se o aparecimento de um sinal em 55,04 e 54,95 ppm correspondentes aos carbonos da metoxila da mistura de **9-12** e **13-16**, respectivamente, como também um aumento de deslocamento químico do C-1 (ipso) de 155,24 e 156,59 ppm para 159,51 e 160,49 ppm, respectivamente, fato este que pode ser explicado pelo efeito de desproteção β (beta) promovido pela adição da metila. Da mesma forma, o grupo metoxila em C-1 (em **9-12**) e C-1 e C-5 (em **13-16**) exerce um efeito de proteção sobre C-2 e C-6 (em **9-12**) e sobre C-2, C-4 e C-6 (em **13-16**).

Os demais deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C estão apresentados nas **Tabelas 28 e 29**, Seção de Espectros, páginas 138 e 141.

3.2 Preparação do composto **18** - ácido 8-(3'-metoxifenil)-octanóico

A próxima etapa de síntese foi a quebra oxidativa das ligações na tentativa de obter como produto o ácido carboxílico **18** derivado da mistura de cardanóis metilados (**9-12**), conforme apresentado no **Esquema 03**.



Esquema 03: Obtenção do ácido carboxílico **18** derivado da mistura de cardanóis metilados (**9-12**).

A tentativa de preparar o composto (**18**) foi iniciada utilizando-se o procedimento de Swamy e colaboradores (2007). A síntese requer 03 etapas a partir da mistura de metil cardanóis (**9-12**), conforme o **Esquema 03**. A primeira etapa consiste em reagir a mistura de cardanóis com ácido perfórmico (mistura de ácido fórmico 54% e peróxido de hidrogênio 30%) para obter a formação de dióis. Na segunda etapa o glicol formado é quebrado pela adição de metaperiodato de sódio produzindo o aldeído (**17**) como intermediário, que é posteriormente oxidado a ácido carboxílico (**18**) pela adição de uma solução de hidróxido de sódio 5% e peróxido de hidrogênio 3% sob aquecimento (Shriner *et al.* 1997). Nesta primeira tentativa, após purificação por cromatografia em coluna contendo sílica gel (flash 200-400 mesh), obteve-se o composto (**18**) como um óleo amarelo, com rendimento de 2,5% (10 mg).

Swamy e colaboradores (2007) realizaram a quebra oxidativa partindo de 20 g (58 mmol) da mistura de ácido anacárdico utilizando ácido perfórmico e metaperiodato de sódio e obtiveram 4,9 g do ácido 2-hidróxi-6-(8-oxo-octil) benzóico, como produto de quebra.

Em 2002, Graham e Tyman apresentaram a quebra oxidativa da mistura de cardanóis (**5-8**) adicionando na primeira etapa ácido perfórmico (mistura de ácido fórmico 98% e peróxido de hidrogênio 30%), e na segunda etapa metaperiodato de potássio, obtendo como produto um óleo com 92,4% de rendimento, porém, acrescido de heptanal.

Como as tentativas de se realizar a quebra oxidativa da mistura de cardanóis (**5-8**) e metil cardanóis (**9-12**) foram insatisfatórias em termos de rendimento utilizando a metodologia de Swamy e colaboradores (2007), optou-se por buscar por novas metodologias de clivagem de alcenos com objetivo de melhorar o rendimento na síntese de **18**.

Santos (1992) demonstrou métodos de clivagem oxidativa de alcenos, onde alcenos menos substituídos produzem aldeídos e/ou ácidos carboxílicos, dependendo das condições de reação e do agente oxidante. Alguns desses métodos estão apresentados na **Figura 13**.

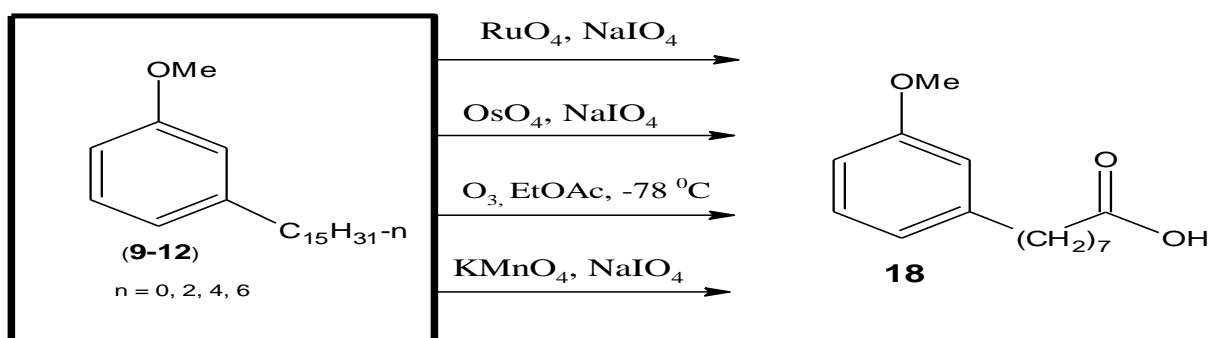


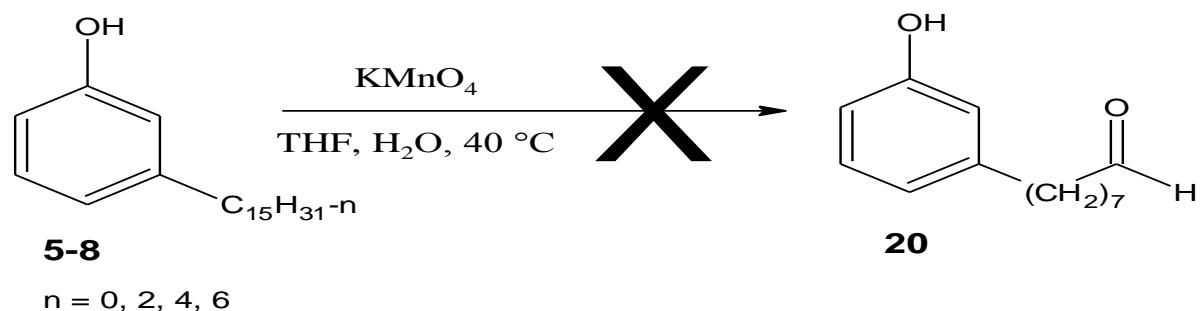
Figura 13: Alguns métodos possíveis para clivagem de cardanóis metilados (**9-12**) na obtenção do composto **18**.

Analisando os métodos apresentados na **Figura 13**, a utilização de ozônio é o método mais comumente empregado na clivagem de ligações duplas carbono-carbono. O tetróxido de ósmio tem a vantagem de permitir isolar aldeído e posterior oxidação a ácidos carboxílicos, porém, é um reagente muito tóxico e caro para trabalhos de rotina. Por outro lado, Schuda e colaboradores (1986) reportam um método utilizando óxido de rutênio e metaperiodato de sódio para obter a clivagem de alcenos. Seguindo essa metodologia, conforme **Esquema 04**, a tentativa de quebra oxidativa das ligações duplas da mistura de cardanóis (**5-8**) não resultou na formação do produto **19**. Observou-se apenas por CCD a presença do material de partida, que foi posterior recuperado.



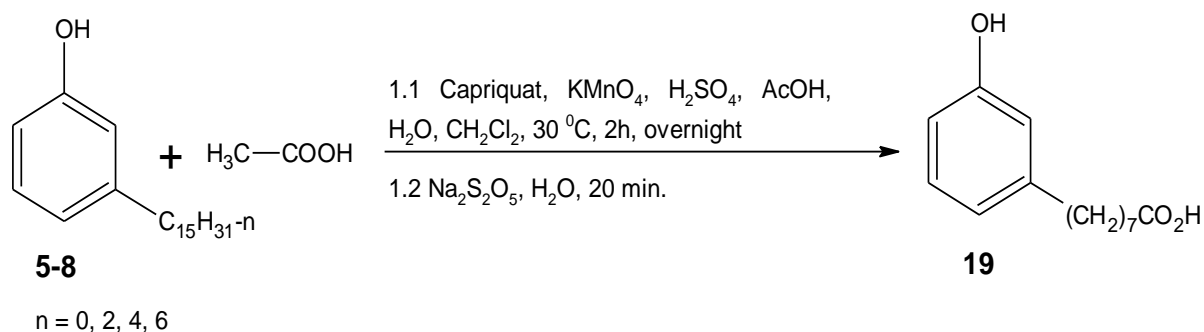
Esquema 04: Tentativa de quebra oxidativa da mistura de cardanóis (**5-8**).

Outra metodologia testada foi conforme descrito por Viski e colaboradores (1986) que consiste em não utilizar agente transferidor de fases, somente tetrahydrofurano e água, o que permite bons rendimentos de aldeídos. Nessa tentativa, conforme apresentado no **Esquema 05**, o produto **20** desejado não foi obtido, e ainda, o material de partida não foi recuperado.



Esquema 05: Tentativa de quebra oxidativa da mistura de cardanóis (**5-8**).

Em uma patente relativa (Pillai e colaboradores,1992) a oxidação da mistura de cardanóis (**5-8**) para obtenção do ácido 8-(3'-hidróxi-fenil)-octanóico (**19**), é realizada conforme apresentado no **Esquema 06**.

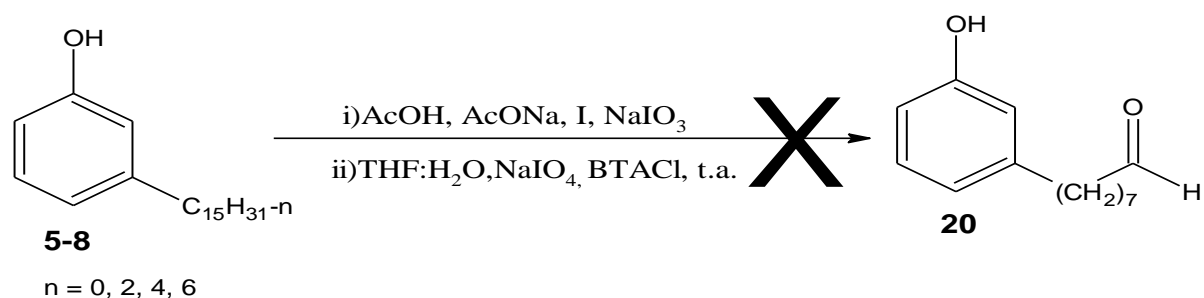


Esquema 06: Quebra oxidativa da mistura de cardanóis (**5-8**).

Em 1992, Pillai e colaboradores relataram a realização da oxidação da mistura de cardanóis acetilados, utilizando como transferidor de fases o Aliquat 336. No processo final, o produto foi microdestilado a vácuo e a fração do destilado coletada em 200-210 °C e sendo o produto posteriormente recristalizado em éter, cujo rendimento não foi informado.

Empregando o procedimento apresentado no **Esquema 06** realizou-se a substituição do transferidor de fases Capriquat por Aliquat 336, porém não houve sucesso na reação, que por análise de espectroscopia de RMN de ¹H do produto bruto, não houve a formação de **19**, além da não recuperação de **5-8**. Constatou-se apenas a formação de uma mistura polimérica.

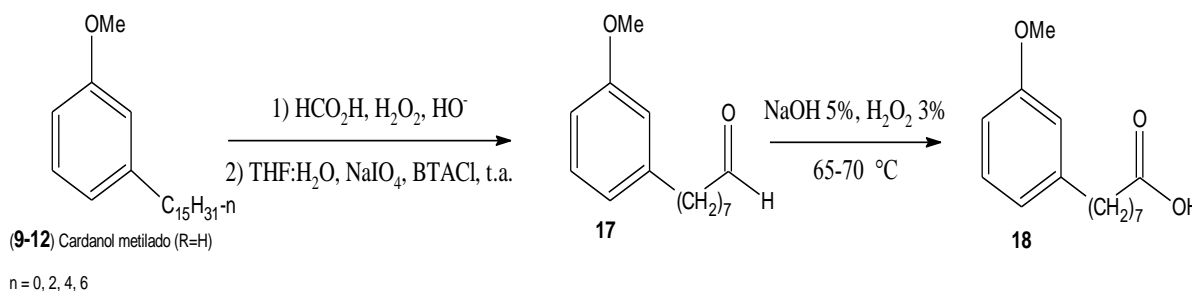
Optou-se então por realizar uma adaptação da metodologia descrita por Mangoni e colaboradores (1973), que descreveram um método conveniente de preparar *cis*-dióis a partir de alcenos utilizando iodo, acetato de prata, ácido acético e iodato de sódio. Na segunda etapa seguimos o procedimento descrito por Swamy e colaboradores (2007) conforme apresentado no **Esquema 07**.



Esquema 07: Tentativa de quebra oxidativa de cardanóis para obtenção do intermediário (**20**)

Na adaptação substituímos o acetato de potássio (AcOK) por acetato de sódio (AcONa) e o iodato de potássio (KIO₃) por iodato de sódio (NaIO₃), porém, a formação do produto **20** não foi observada. Foi obtida uma mistura, onde não foi isolado nenhum produto, como também a não recuperação do material de partida.

Diante dos vários insucessos relatados, decidiu-se permanecer com a metodologia de Swamy e colaboradores (2007) conforme **Esquema 08**.



Esquema 08: Quebra oxidativa da mistura de cardanóis metilados (**9-12**) para obtenção do composto **18**.

Empregando as condições apresentadas no **Esquema 08**, foi obtido um rendimento de 10% (120 mg) do intermediário (**17**), porém, contendo material de partida conforme demonstrado pela análise dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C (**Espectros 54 e 55**, páginas 142 e 143). No entanto, o tripleto a δ_H 9,74 ($J = 3,0$ Hz) e o sinal a δ_C 202,9 observados confirmaram a obtenção de **17**. Da mesma maneira, o espectro de massas de baixa resolução de **17** (**Espectro 56**, página 144) obtido após análise por CG-EM, apresentou o íon molecular a $m/z = 234$, compatível com a estrutura de **17**.

A partir da mistura reacional sem prévia purificação contendo o aldeído (**17**) realizou-se a oxidação para o composto **18**, e após purificação por coluna cromatográfica foi obtido **18** como um óleo amarelo viscoso com rendimento de 25% (30 mg).

A elucidação estrutural do ácido 8-(3'-metoxifenil)-octanóico (**18**) derivado da clivagem oxidativa da mistura de cardanóis metilados (**9-12**) foi feita através de espectros de RMN de ¹H, RMN de ¹³C e espectro de massas.

Os dados espectroscópicos de RMN de ¹H de **18** (**Espectro 01**) foram comparados com os da literatura (Durrani *et al.*, 1982) e estão apresentados na **Tabela 03**.

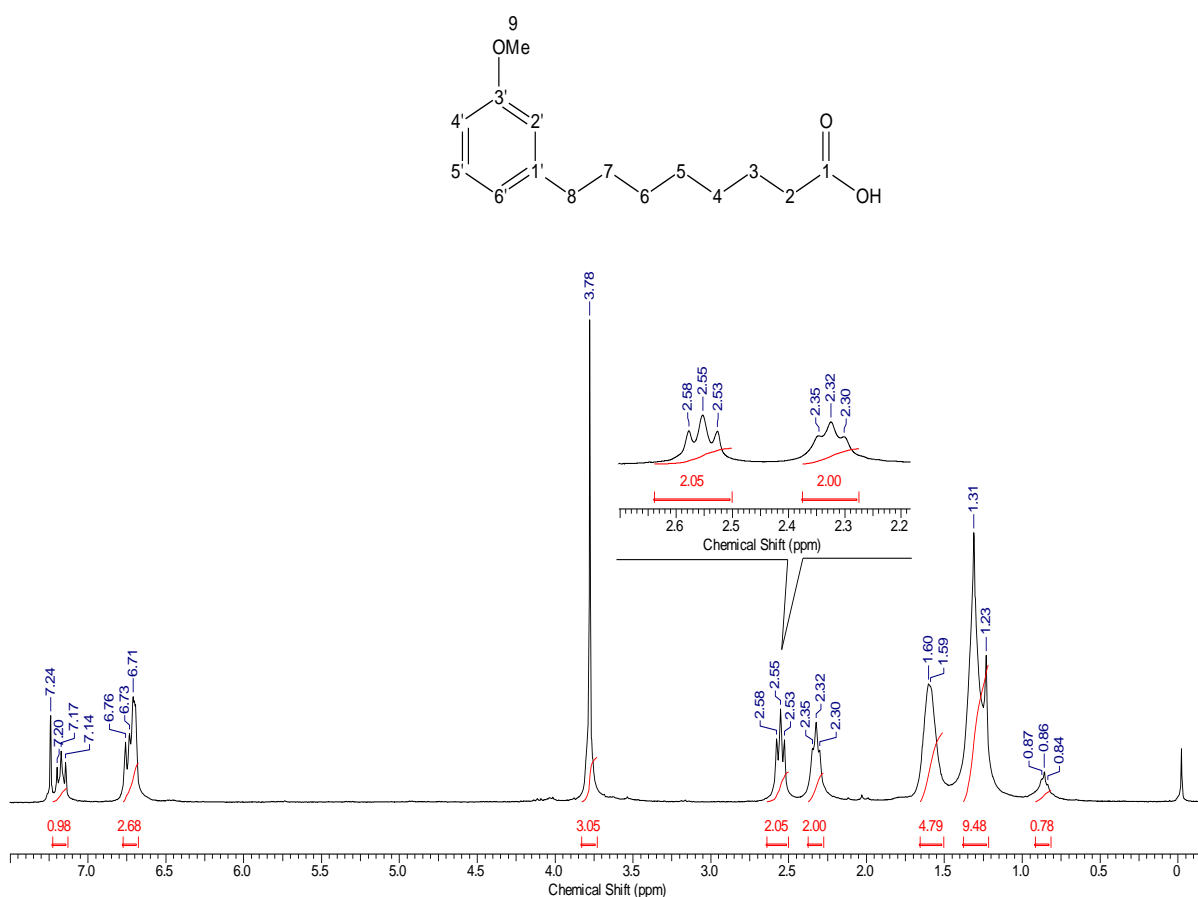
No espectro de RMN de ¹³C observa-se os sinais dos carbonos metilênicos C-8, C-2, C-7, C-6, C-4, C-5 e C-3 na região de 20,0-36,0 ppm. O sinal em 56,11 ppm correspondente a metoxila ligada ao carbono C-3' do anel aromático. Os sinais na região de 100,0 – 160,0

ppm são referentes aos carbonos do anel aromático. Um sinal em 179,23 ppm evidencia o carbono C-1 da carbonila do ácido carboxílico.

Através da análise do espectro de massas de baixa resolução de **18** (**Espectro 03**) o pico do íon molecular com razão massa/carga (m/z) = 250 confirma a fórmula molecular esperada do ácido 8-(3'-metóxi-fenil)-octanóico (**18**).

Por espectroscopia no IV (**Espectro 04**) foi possível identificar as bandas referentes à carbonila do ácido carboxílico (ν 1708 cm^{-1}), à deformação axial de C-H alifático (ν 2927 cm^{-1}) e também $\nu\text{C}=\text{C}$ e δCH fora do plano. As absorções observadas estão apresentadas na **Tabela 04**.

Acquisition Time (sec)	7.0255	Date	19 Apr 2010 03:46:26	File Name	E:\MESTRADO\FIDS\AOS55D_001001r
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	^1H	Number of Transients	8
Points Count	65536	Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D
Sweep Width (Hz)	4664.18	Temperature (degree C)	27.000	Original Points Count	32768



Espectro 01: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **18**.

Espectro de RMN - ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	04 May 2010 18:47:22	File Name	E:\MESTRADO\FIDS\AOS55D_003001r
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	3627
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D
Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000	Original Points Count	16384

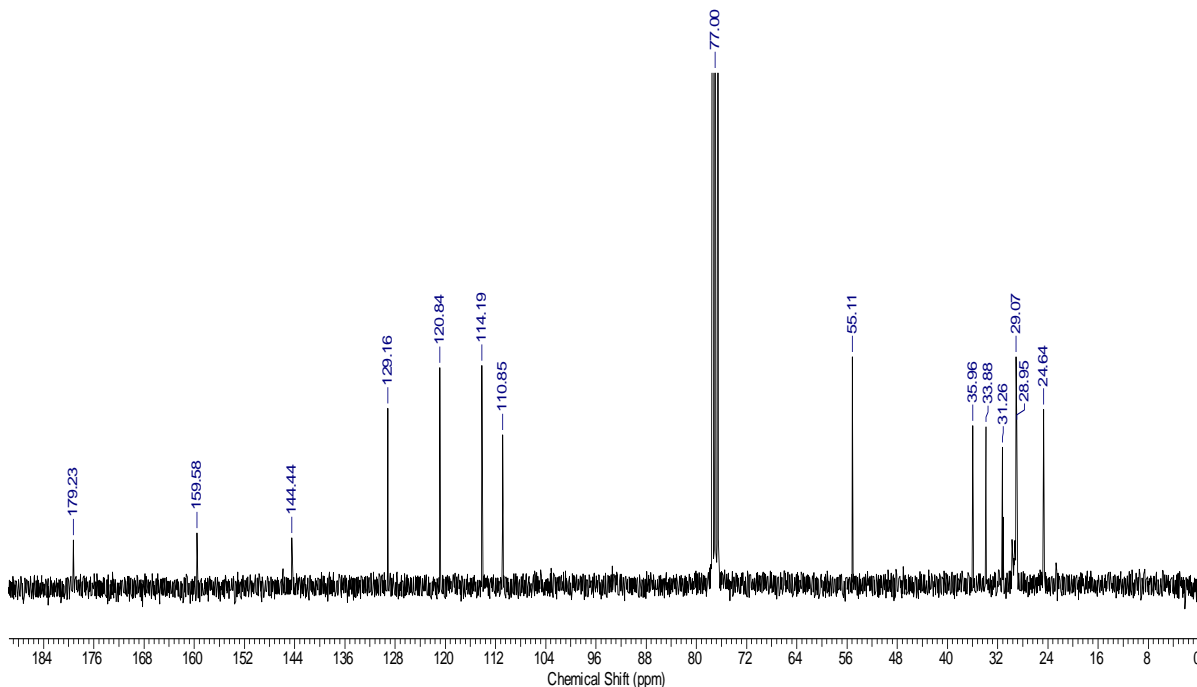
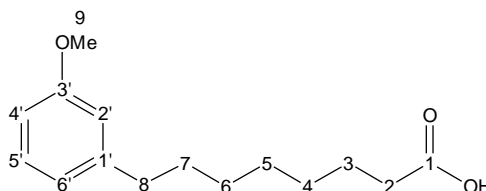
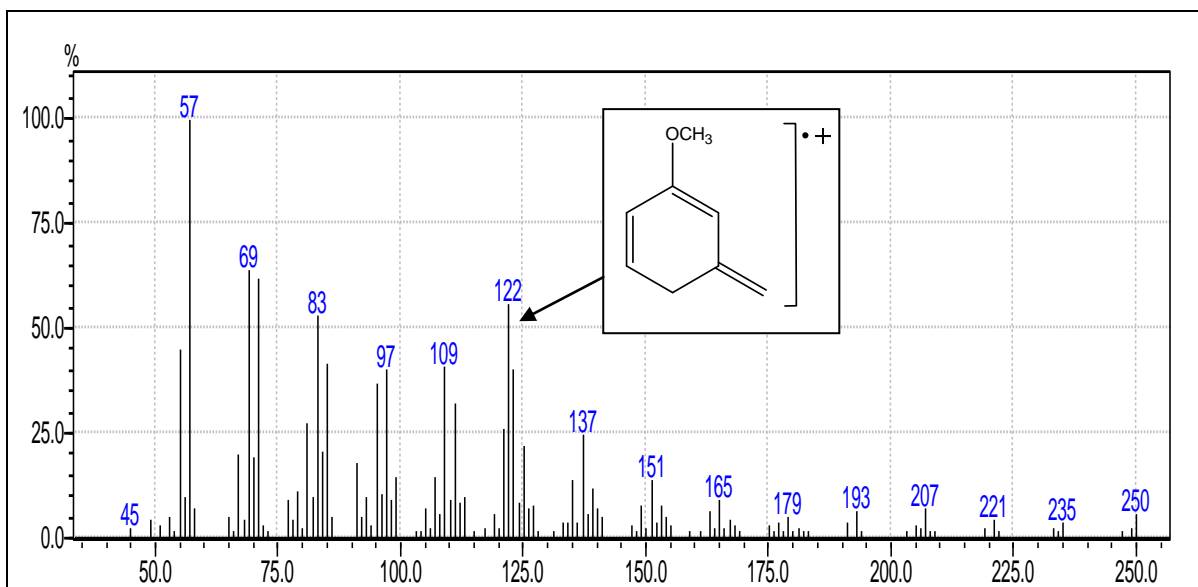
Espectro 02: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **18**.

Tabela 03: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **18** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.

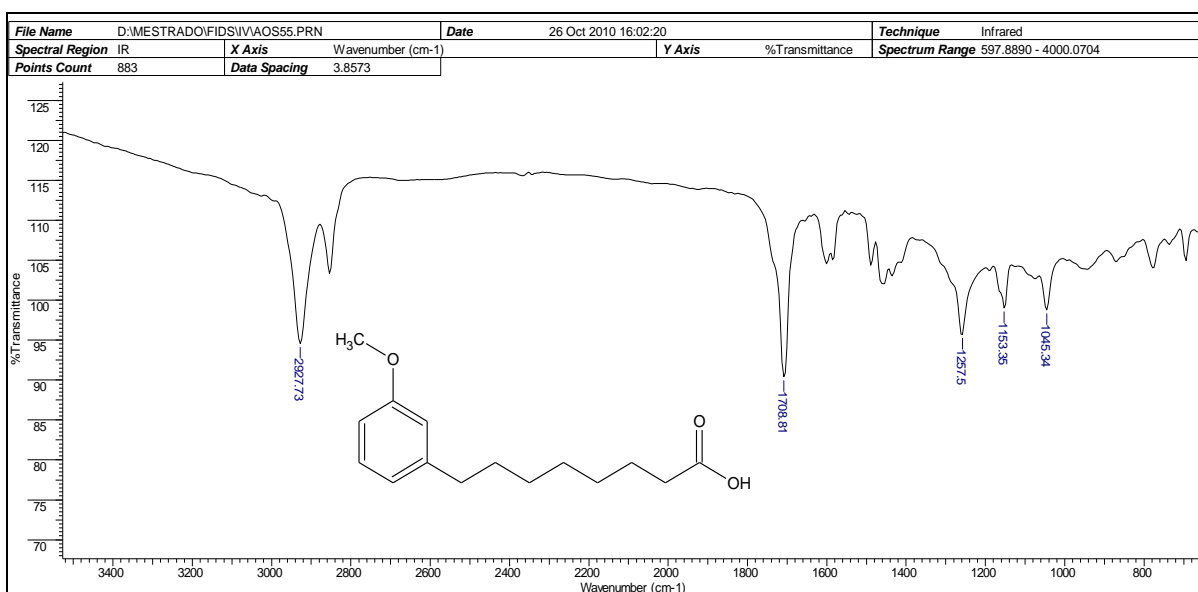


Posição	RMN de ^{13}C		RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	DEPT 135	Exp.	Literatura ^a	
1	179,23	C	-	-	-
2	33,88	CH_2	2,32	Não informado	t, 2H, J = 6,0 Hz
3	24,64	CH_2	1,23 – 1,40	1,43 (m)	m, 2H
4	28,95 *	CH_2	1,23 – 1,40	1,43 (m)	m, 2H
5	28,88 *	CH_2	1,23 – 1,40	1,43 (m)	m, 2H
6	29,07 *	CH_2	1,23 – 1,40	1,43 (m)	m, 2H
7	31,26	CH_2	1,23 – 1,40	1,43 (m)	m, 2H
8	35,96	CH_2	2,55	2,49-2,72 (t, 2H)	t, 2H, J = 6,0 Hz
9	55,11	CH_3	3,78	3,80 (s, 3H)	s, 3H
1'	144,44	C	-	-	-
2'	114,19	CH	6,76	6,85 (m)	sl, 1H
3'	159,58	C	-	-	-
4'	110,85	CH	6,73	6,85 (m)	dl, 1H, J = 9,0 Hz
5'	129,16	CH	7,17	6,85 (m)	t, 1H, J = 9,0 Hz
6'	120,84	CH	6,71	6,85 (m)	d, 1H, J = 9,0 Hz
OH	-	-	-	-	-

* os valores atribuídos podem estar trocados. ^a (Durrani *et al.*, 1982), 60 MHz/ CCl_4



Espectro 03: Espectro de massas de baixa resolução do composto **18**.



Espectro 04: Espectro de Infravermelho do composto **18**.

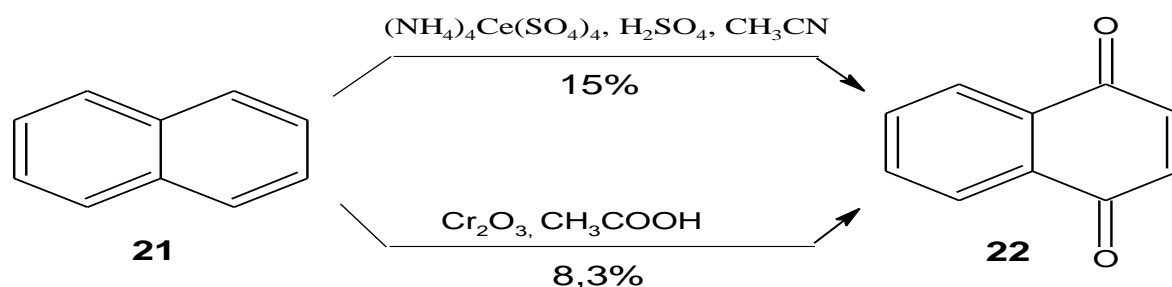
Tabela 04: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto **18**.

ν_{MAX} (cm ⁻¹)	Atribuição
2927	Deformação axial de C-H alifático
1708	Deformação axial de C=O de ácido carboxílico
1585-1600	Deformação axial de C=C
1153-1257	Deformação axial de C-O
694-779	Deformação angular fora do plano de C-H de anel aromático

Com o ácido 8-(3'-metoxifenil)-octanóico (**18**) obtido em pequena quantidade, a próxima etapa consistiu na síntese da 1,4-naftoquinona (**22**) para posterior reação de acoplamento com **18**.

3.3 Síntese da 1,4-naftoquinona

A 1,4-naftoquinona (**22**) foi preparada através de dois procedimentos: reação utilizando sulfato cérico amoniacal (CAS) de acordo com Bhatt e colaboradores (1994) e a descrita por Vogel (1989) utilizando óxido de cromo conforme **Esquema 09**, obtendo-se um rendimento de 15% e 8,3% respectivamente.



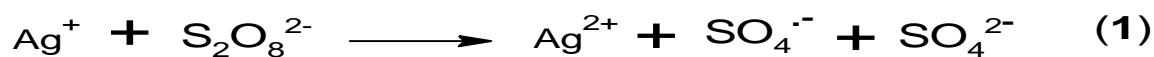
Esquema 09: Síntese da 1,4-naftoquinona (**22**)

O espectro de massas de **22** (**Espectro 59**, página 146) mostrou o pico do íon molecular com razão massa/carga (m/z) = 158, assim como fragmentos a m/z = 130 (M-CO) e 102 (130-CO) confirmando a fórmula molecular esperada do composto 1,4-naftoquinona (**22**).

Os dados espectroscópicos de RNN de ^1H (**Espectro 57**, página 145) e RMN de ^{13}C (**Espectro 58**, página 145) do composto **22** foram comparados com os da literatura (Uliana, 2008), apresentando uma boa correlação, sendo mostrados na **Tabela 31**, Seção de Espectros, página 146.

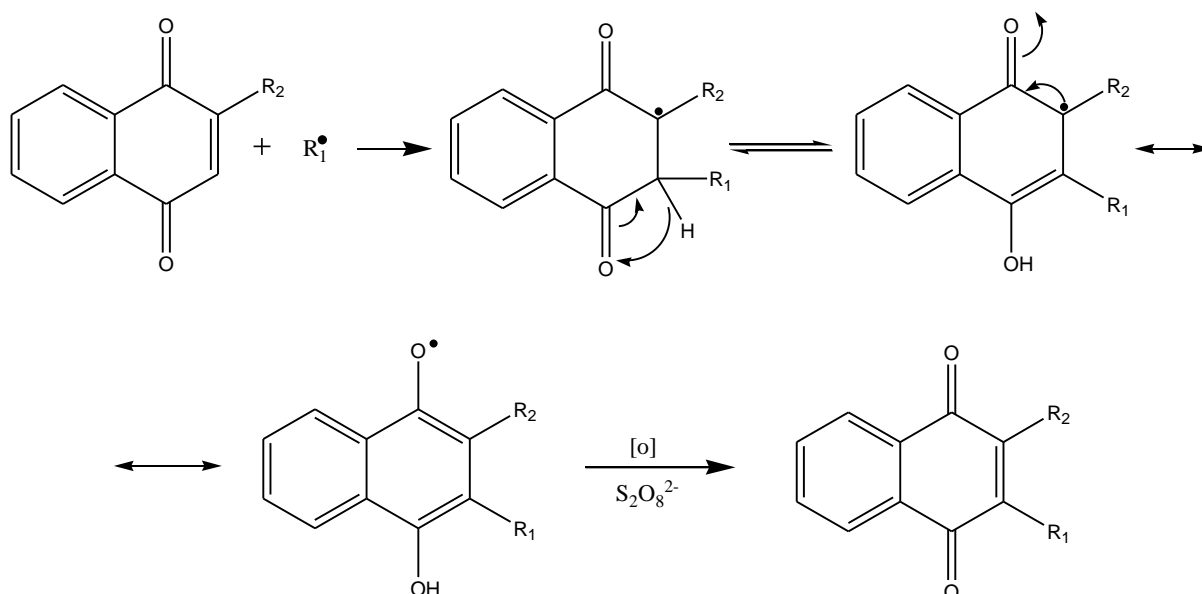
3.4 Alquilação de naftoquinonas.

Jacobsen e Torssell (1973) descreveram a alquilação de quinonas com radicais livres a partir da descarboxilação de ácidos carboxílicos com íons prata (Ag^+) e peroxidissulfato ($\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$) de acordo com as equações **1** e **2**.



O mecanismo da reação envolve a geração do carbono radical através dos íons prata (Ag^+), seguida pela descarboxilação oxidativa assistida do ácido carboxílico (Commandeur *et al.*, 2007).

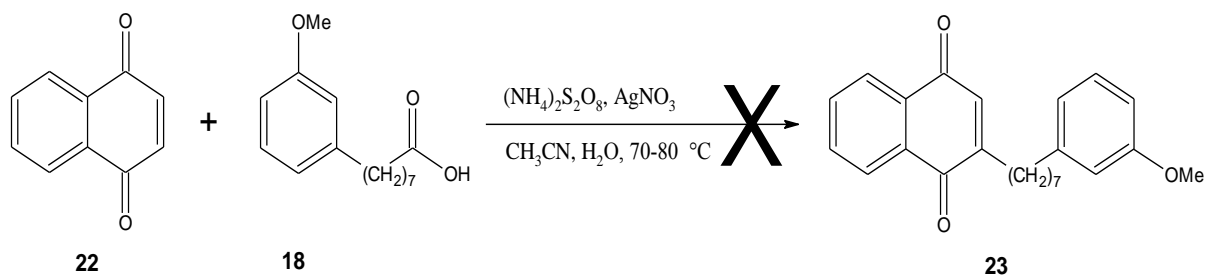
Dessa forma, reações de acoplamento dos ácidos carboxílicos com naftoquinonas serão almejadas seguindo o mecanismo de adição de Kochi-Anderson (Commandeur *et al.*, 2007) para naftoquinonas (**Esquema 10**).



Esquema 10: Adição de Kochi-Anderson para naftoquinonas.

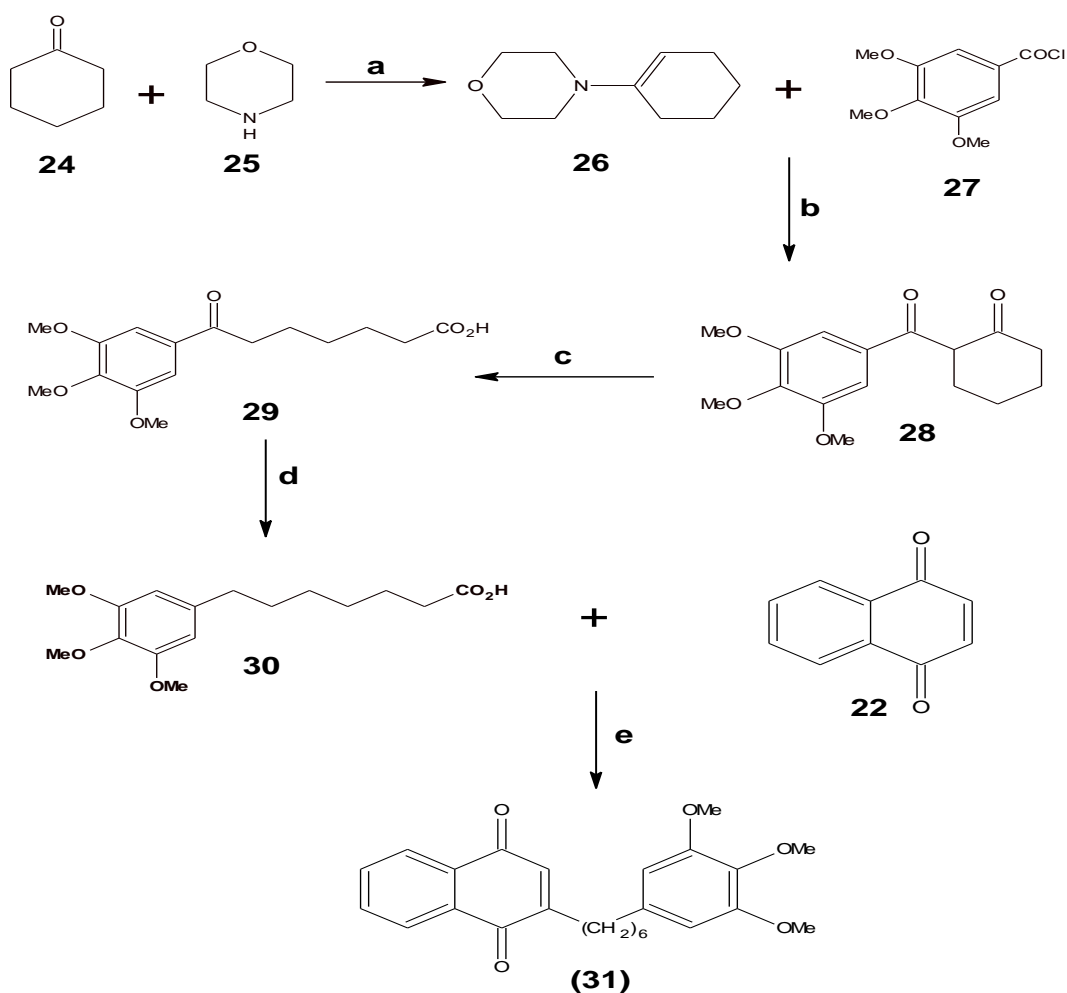
3.4.1 Reação de alquilação entre 1,4-naftoquinona e ácido 8-(3-metoxifenil)-octanóico

A primeira tentativa de alquilação da 1,4-naftoquinona (**22**) seguindo metodologia descrita por Jacobsen e Torssell (1973) para obter o produto **23** foi inaproveitável (**Esquema 11**), apenas a recuperação parcial da naftoquinona **22**.



Esquema 11: Alquilação da 1,4-naftoquinona (**22**) para obtenção do composto **23**.

Diante do insucesso obtido, resolveu-se investir em uma nova proposta sintética utilizando um ácido carboxílico similar ao ácido 8-(3'-metoxifenil)-octanóico (**18**), conforme apresentado no **Esquema 12**.



Reagentes e Condições:

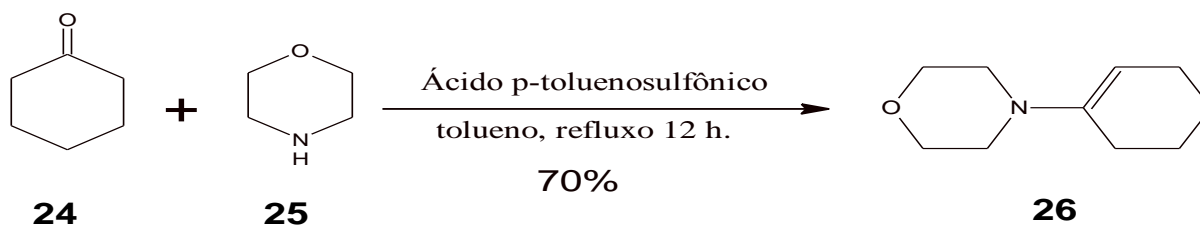
a) ácido p-toluenossulfônico, tolueno, refluxo 12h; **b)** i-Et₃N, CHCl₃, 18 h, t.a. ii- HCl 10%, refluxo 5 h.; **c)** KOH, etanol, 15 h.; **d)** i- NH₂NH₂·H₂O, trietilenoglicol 80 °C refluxo ii- KOH, refluxo, Δ 195-200 °C; **e)** (NH₄)₂S₂O₈, AgNO₃, CH₃CN, H₂O, 70-80 °C

Esquema 12: Proposta sintética para obtenção de naftoquinonas alquiladas.

3.5 Síntese do ácido 7-(3',4',5'-trimetoxifenil)-heptanóico

De acordo com a rota sintética proposta no **Esquema 12**, iniciou-se a síntese do ácido 7-(3',4',5'-trimetoxifenil)-heptanóico (**30**) para a tentativa de acoplamento com 1,4-naftoquinona (**22**).

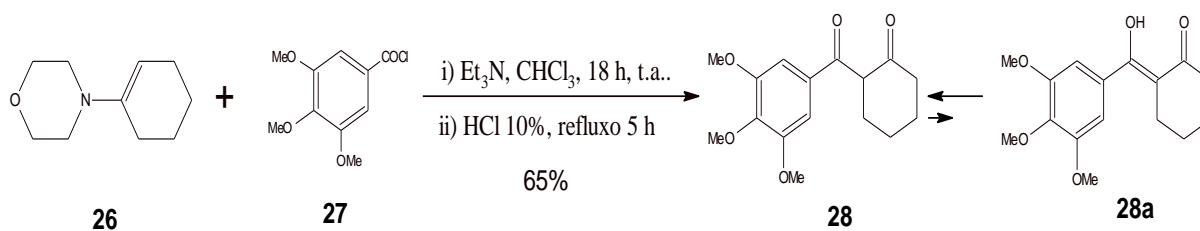
A preparação do composto **30** foi realizada em quatro etapas, partindo da reação sob refluxo da ciclohexanona (**24**) e morfolina (**25**) em tolueno e ácido *p*-toluenossulfônico, fornecendo o produto 1-morfolino-1-cicloexeno (**26**) com 70% de rendimento (**Esquema 13**) conforme descrito por Yamamoto (1998) e por Hünig e colaboradores (1961).



Esquema 13: Síntese do composto **26**.

O 1-morfolino-1-cicloexeno (**26**) foi elucidada através da análise de RMN de ^1H (**Espectro 60**, Seção de Espectros, página 147) e RMN de ^{13}C (**Espectro 61**, Seção de Espectros, página 148) e os valores de deslocamento químico observados estão apresentados na **Tabela 32**, página 149.

O próximo passo foi obter a 1,3-dicetona **28** em equilíbrio com **28a** que, seguindo metodologia descrita por Cirigottis e colaboradores (1974) preparou-se uma mistura da enamina **26** com o cloreto de (3',4',5'-trimetoxifenil)-benzoíla (**27**) em clorofórmio e trietilamina, levando a um rendimento de 65%, conforme apresentado no **Esquema 14**.

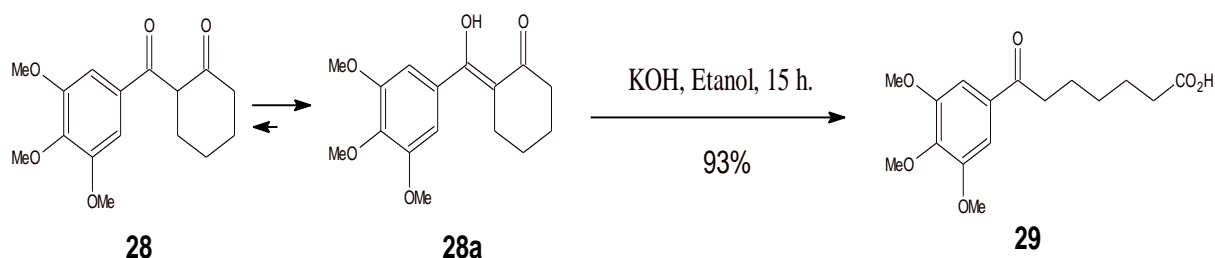


Esquema 14: Síntese do composto **28**.

No espectro de massas de baixa resolução de **28** e **28a** (**Espectro 64**, Seção de Espectros, página 152), observou-se o pico do íon molecular com razão massa/carga (m/z) = 292, assim como o pico base a m/z = 195 corresponde ao íon $C_6H_5C\equiv O^+$, confirmando a fórmula molecular esperada dos compostos **28** e **28a**.

Os sinais de deslocamento químico observados no espectro de RMN de 1H dos compostos **28** e **28a** (**Espectro 62**, Seção de espectros, página 149) e RMN de ^{13}C (**Espectro 63**, Seção de espectros, página 150) estão apresentados na **Tabela 33**, página 151.

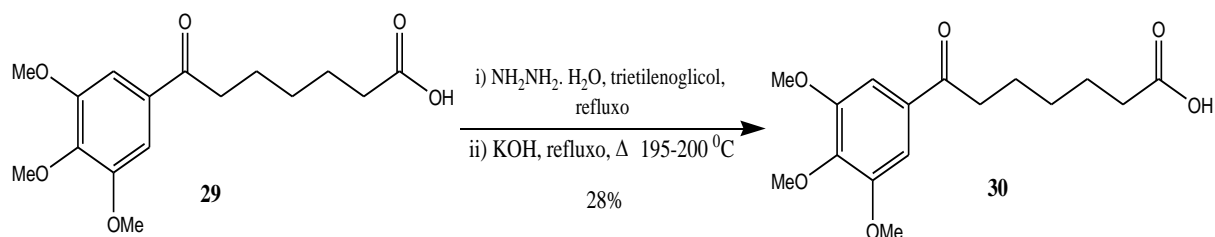
Na etapa seguinte, a mistura dos compostos **28** e **28a** foi dissolvida em etanol e agitada com hidróxido de potássio por um período de 15 horas para abertura do anel da 1,3-dicetona, resultando como produto o composto **29** com rendimento de 93%, **Esquema 15**.



Esquema 15: Síntese do composto **29**.

O intermediário **29** foi confirmado através das análises espectroscópicas de RMN de 1H (**Espectro 65**, Seção de espectros, página 152) e RMN de ^{13}C (**Espectro 66**, Seção de espectros, página 153) e os valores de deslocamentos químicos observados estão apresentados na **Tabela 34**, página 154.

Em seguida, o ceto-ácido **29** foi transformado no ácido 7-(3',4',5'-trimetóxi-fenil)-heptanoico (**30**) através de uma reação de redução de Wolff-Kishner (**Esquema 16**).

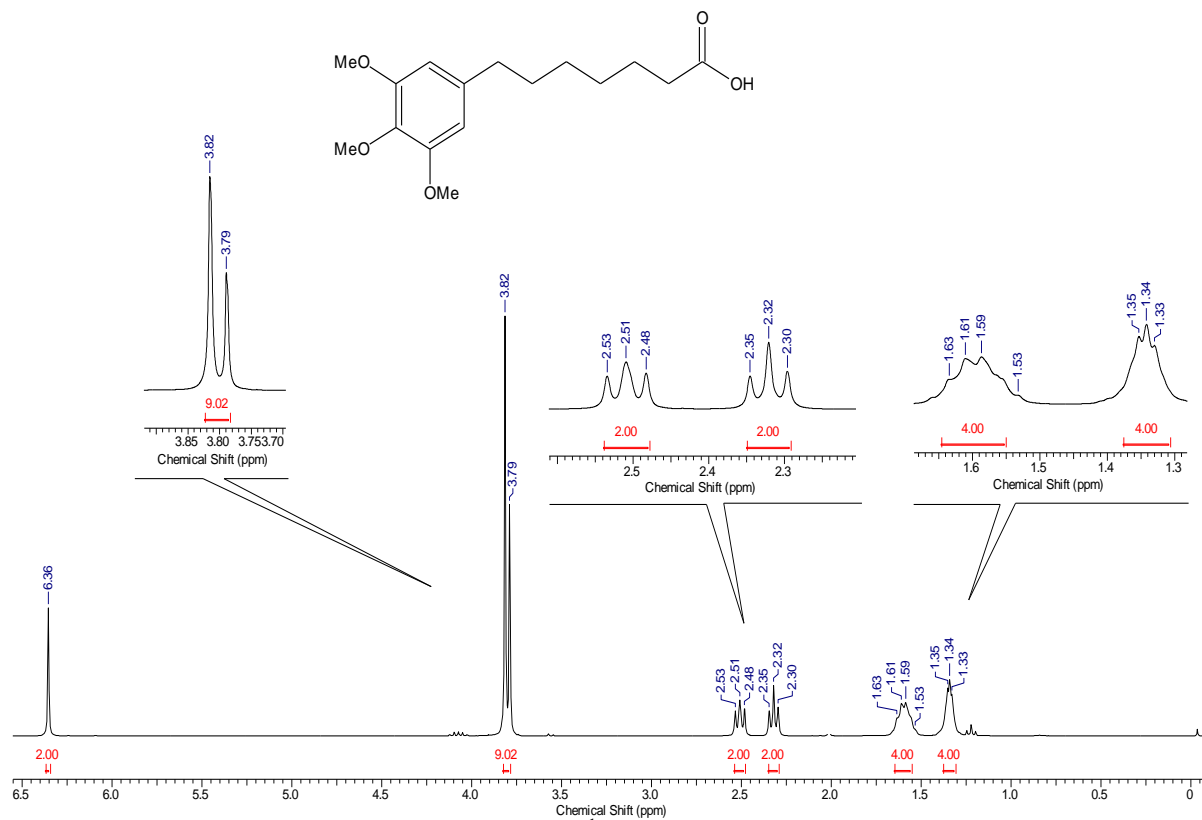


Esquema 16: Síntese do composto **30**.

A estrutura do composto **30** foi confirmada por análise do espectro de RMN de ^1H (**Espectro 05**), que por comparação com o espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **29**, observou-se um tripleto em 2,51 ppm ($J = 9,0$ Hz) referente aos hidrogênios ligados ao carbono C-7 proveniente da redução da carbonila em δ_{C} 199,05 e um tripleto em 2,32 ppm ($J = 9,0$ Hz) referente aos hidrogênios ligados ao carbono C-2. O singlete em 6,36 ppm é correspondente aos hidrogênios H-2' e H-6' do anel aromático.

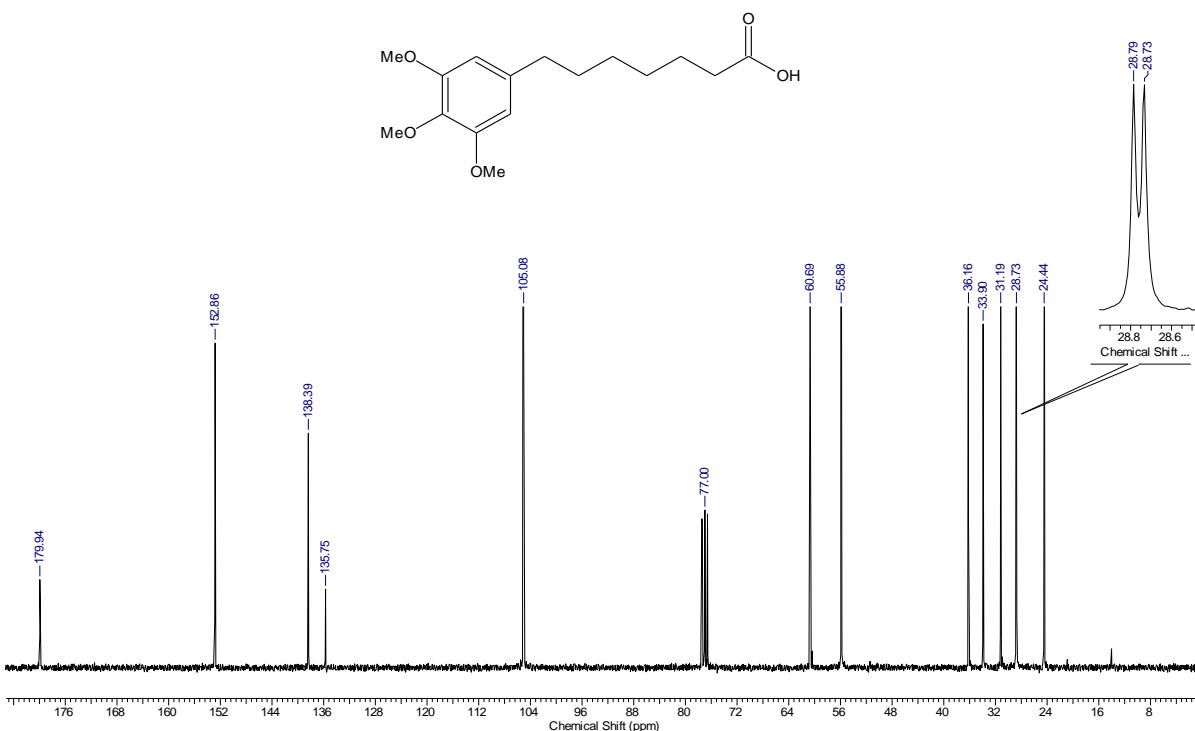
No espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 06**) observou-se o desaparecimento do sinal da carbonila em 199,05 ppm e a presença do sinal em 36,16 relativo a carbono C-7, um sinal em 179,94 ppm referente à carbonila (C-1) do ácido carboxílico. Na região de 23,0-33,0 ppm estão os cinco sinais dos demais carbonos metilênicos C-3, C-5, C-4, C-6 e C-2. Na região de 100,0-155,0 ppm estão os sinais dos carbonos do anel aromático, sendo os carbonos C-3'/C-5' e C-2'/C-6' com deslocamentos químicos em 152,86 e 105,08 ppm, e os sinais dos carbonos C-4' e C-1' em 138,39 e 135,75 ppm respectivamente. Os sinais em 60,69 (C-9) e 55,98 ppm (C-10/C-8) são referentes aos carbonos das metoxilas ligadas ao anel aromático. Os sinais de deslocamento químico observados nas análises espectroscópicas para o ácido 7-(3',4',5'-trimetoxifenil)-heptanóico (**30**) estão descritos na **Tabela 05**. Os dados espectrais de **30** mostraram-se compatíveis com os descritos na literatura para o ácido 7-(3',5'-dimetoxifenil)-heptanóico (Cirigottis *et al.*, 2005).

Acquisition Time (sec)	7.0255	Date	11 Mar 2010 10:55:34	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS48_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	1H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4664.18	Temperature (degree C)	27.000		

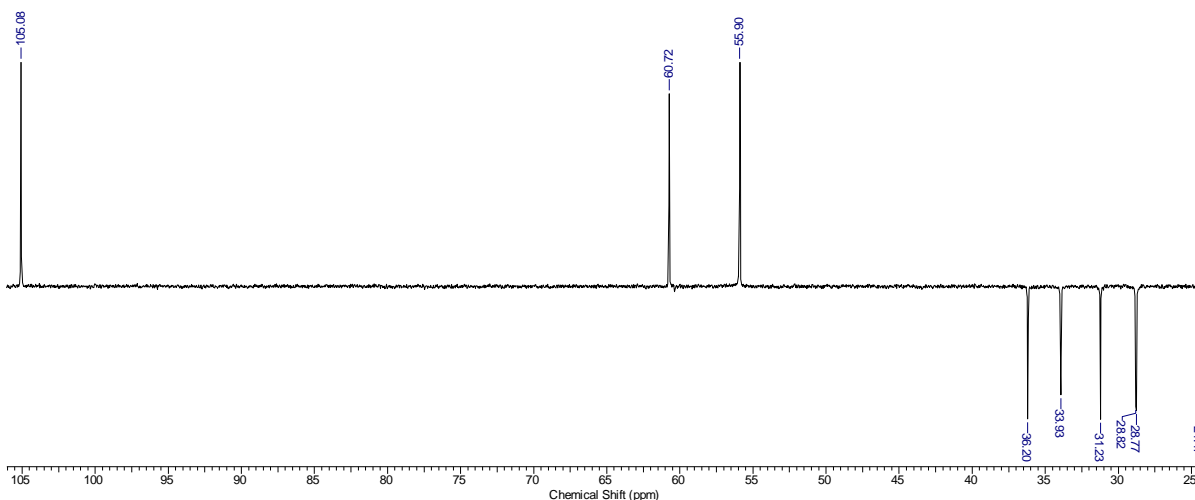


Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	29 Mar 2010 12:38:46	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS48_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1332	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135)*

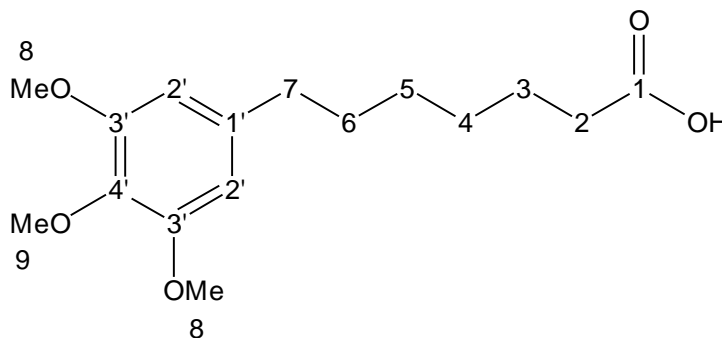
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	29 Mar 2010 12:17:18	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS48_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	150	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **30** [$\downarrow(\text{CH}_2)$, $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$].

Espectro 06: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **30**.

Tabela 05: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **30** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.

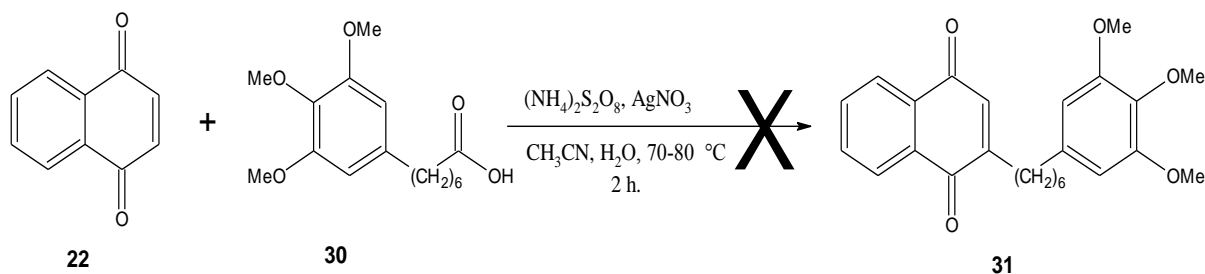


Posição	RMN de ^{13}C	DEPT 135	RMN de ^1H	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		Exp.	Literatura ¹	
1	179,94	C	-	-	-
2	33,90	CH_2	2,32	2,14-2,70 (m)	t, 2H, $J = 6,0$ Hz
3	24,44	CH_2	1,59	1,17-1,98 (m)	m, 2H
4	28,73*	CH_2	1,34	1,17-1,98 (m)	m, 2H
5	28,79*	CH_2	1,34	1,17-1,98 (m)	m, 2H
6	31,19	CH_2	1,59	1,17-1,98 (m)	m, 2H
7	36,16	CH_2	2,51	2,14-2,70 (m)	t, 2H, $J = 6,0$ Hz
8	55,88	CH_3	3,82	3,77 (s)	s, 6H
9	60,69	CH_3	3,79	-	s, 3H
1'	138,39	C	-	-	-
2'	105,08	CH	6,36	6,33 (s)	s, 2H
3'	152,86	C	-	-	-
4'	135,75	C	3,79	-	-
OH	-	-	-	10,84 (sl)	-

¹Cirigottis *et al.*, 1974 - * os valores atribuídos podem estar trocados.

3.6 Reação de alquilação entre 1,4-naftoquinona (**22**) e ácido 7-(3',4',5'-trimetoxifenil)-heptanóico

Através do ácido 7-(3',4',5'-trimetoxifenil)-heptanóico (**30**) obtido da reação de Wolff-Kishner, foi realizada a alquilação da 1,4-naftoquinona (**22**) na tentativa de obtenção do composto **31**, porém, a reação não ocorreu seguindo as condições apresentadas no Esquema 17.



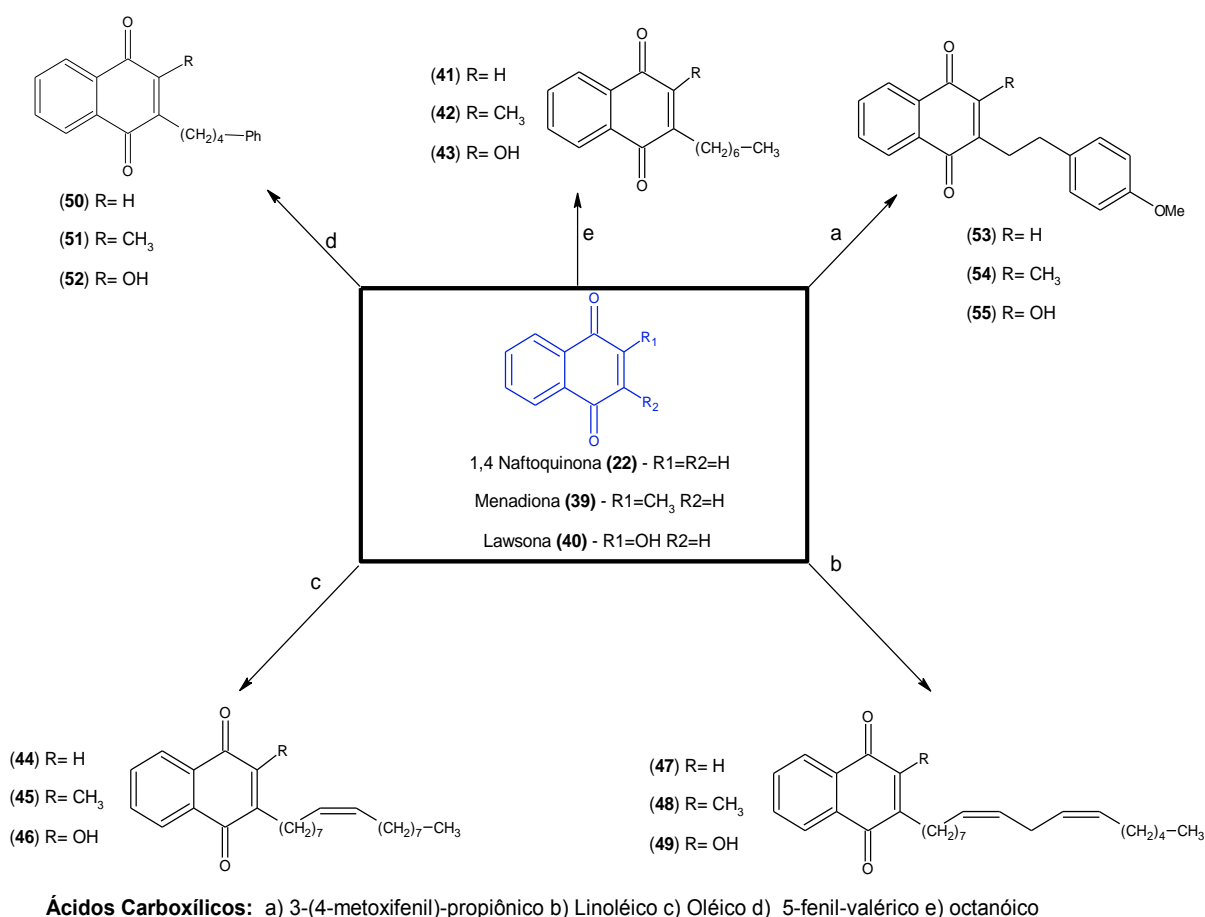
Esquema 17: Alquilação da 1,4-naftoquinona (**22**) para obtenção do composto **31**.

Como as alquilações da 1,4-naftoquinona (**22**) utilizando-se o ácido 8-(3'-metoxifenil)-octanóico (**18**) e o ácido 7-(3',4',5'-trimetoxifenil) heptanóico (**30**) não foram bem

sucedidas, optou-se então, por realizar reações de alquilação com ácidos carboxílicos adquiridos comercialmente, como os ácidos: 3-(4'-metoxifenil)-propiónico (**38**), ácido linoleico (**36**), ácido oleico (**35**) e ácido 5-fenil-valérico (**37**). Foi utilizado também o ácido octanóico (**34**), sintetizado a partir do álcool n-octílico (**33**).

Considerando ainda, que na síntese da 1,4-naftoquinona (**22**) o rendimento obtido foi baixo, adquiriu-se comercialmente a 1,4-naftoquinona (**22**) como também as seguintes naftoquinonas: 2-metil-1,4-naftoquinona (**39**) conhecida como menadiona e a 2-hidróxi-1,4-naftoquinona (**40**), conhecida como lawsona.

Os produtos das alquilações esperadas com os ácidos carboxílicos e as naftoquinonas estão apresentados no **Esquema 18**.

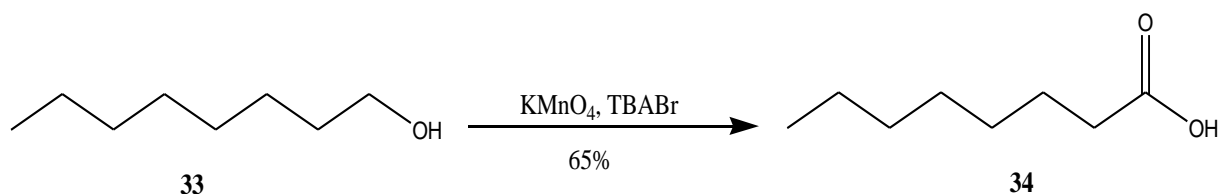


Esquema 18: Reações de Alquilação de naftoquinonas com ácidos carboxílicos.

3.7 Alquilação das naftoquinonas com ácido octanóico

O ácido octanóico (**34**) foi sintetizado conforme metodologia descrita por Zamberlam (2009) que consiste na oxidação do álcool n-octílico (**33**) por permanganato de potássio, na

presença de brometo de tetrabutilamônio (TBABr) e com rendimento de 65%, **Esquema 19**. Os dados espectrais de **34** (**Espectro 68, 69, 70** e **Tabela 35**, Seção de Espectros, páginas 155 e 156) mostraram-se de acordo com os do ácido octanóico descritos na literatura (Zamberlam, 2009).

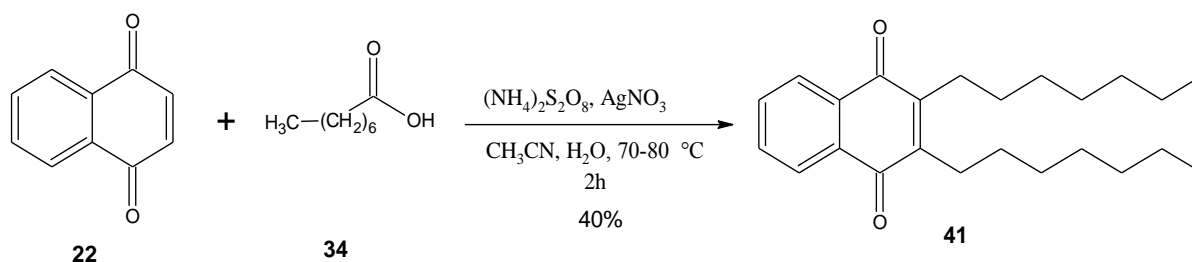


Esquema 19: síntese do ácido octanóico (**34**).

Com o ácido octanóico (**34**) foi iniciada a alquilação das seguintes naftoquinonas: 1,4-naftoquinona (**22**), menadiona (**39**) e lawsona (**40**).

Liu e colaboradores (1991) realizaram a alquilação de naftoquinonas para a síntese de derivados da vitamina K com vários ácidos graxos de cadeia curta e longa. As condições de reação e o rendimento na alquilação dependem do comprimento da cadeia dos ácidos graxos.

Seguindo essa metodologia, a alquilação da 1,4-naftoquinona (**22**) com o ácido octanóico (**34**) na presença de persulfato de amônio e nitrato de prata (**Esquema 20**) resultou na dialquilação, fato este já esperado quando se trata de ácidos graxos de cadeias pequenas. Após purificação em coluna cromatográfica utilizando hexano como eluente, obtivemos o produto **41** com um rendimento de 40%.



Esquema 20: Alquilação da 1,4-naftoquinona (**22**) para obter o composto **41**.

Na alquilação da 1,4-naftoquinona (**22**) com ácido octanóico (**34**) realizado por Liu e colaboradores (1991) o produto foi monoalquilado, pois, as condições de reação foram diferentes, ou seja, a temperatura utilizada foi de 65°C com tempo de 1 hora.

A estrutura do composto 2,3-diheptil-1,4-naftoquinona (**41**) foi elucidada através de análises de espectros de RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , espectrometria de massas e IV.

No espectro de RMN de ^1H (**Espectro 07**) evidenciou-se um tripleto em 2,55 ppm referente aos hidrogênios do metileno ligado nos carbonos C-2 e C-3, que através da integração para (4H) no espectro de RMN de ^1H confirmou a alquilação nas duas posições. Os demais metilenos apresentam sinais na região de 1,17-1,47 ppm. Um tripleto em 0,84 ppm foi atribuído à metila ($\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_6\text{-}$). Foi observada a presença de dois duplo-dubletos, um 8,00 ppm ($J = 6,0 \text{ Hz}$ e $3,0 \text{ Hz}$) referentes aos hidrogênios H-5 e H-8, e outro a 7,61 ppm ($J = 6,0 \text{ Hz}$ e $3,0 \text{ Hz}$) referente aos hidrogênios H-6 e H-7 do anel aromático. A ausência do sinal na região de 6,0-7,0 ppm dos hidrogênios H-2 ou H-3 também evidencia a alquilação nos carbonos C-2 e C-3.

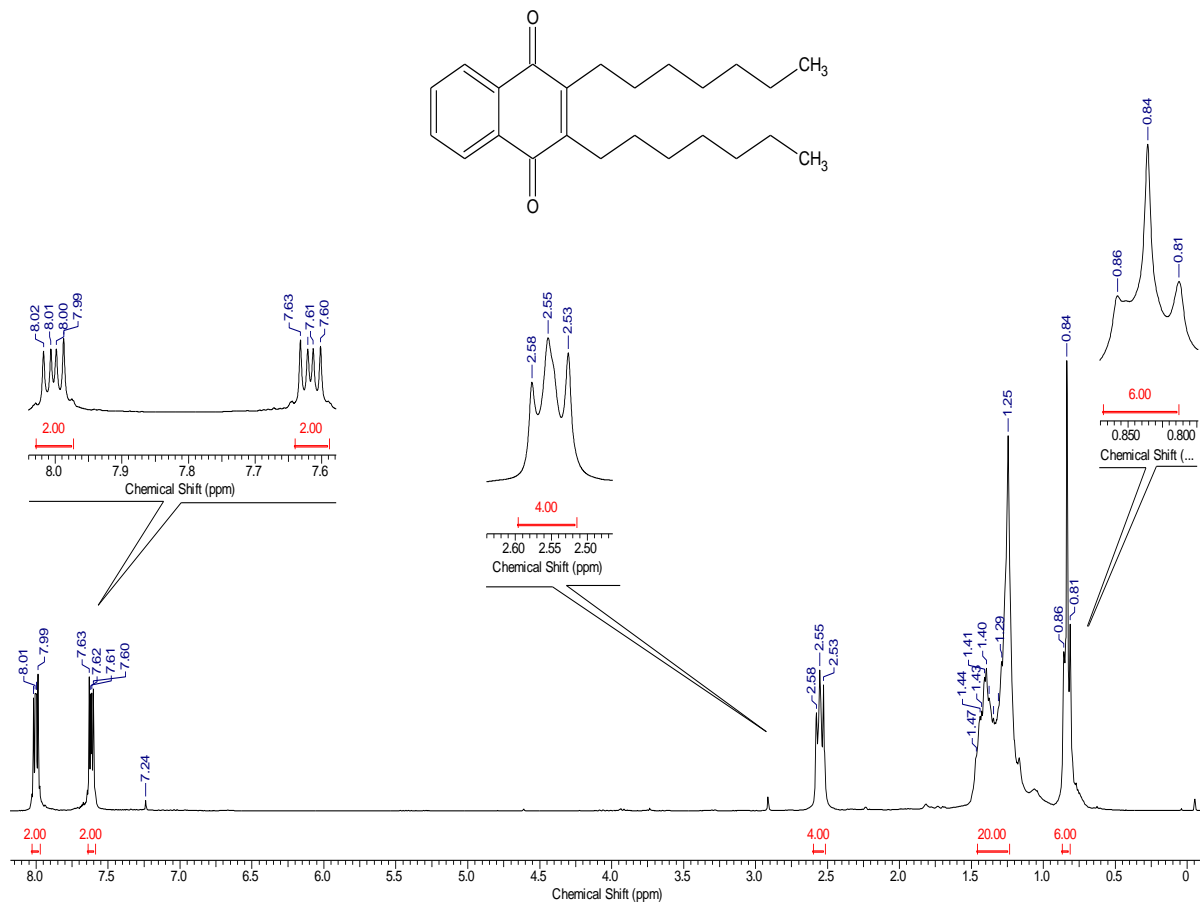
No espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 08**) o sinal do carbono mais desprotegido, em 185,02 ppm pertencente às duas carbonilas C-1 e C-4 é compatível com a simetria existente no composto, que foi evidenciado por 12 sinais de carbono apresentados no espectro, confirmou, assim, a alquilação nas posições C-2 e C-3 da 1,4-naftoquinona (**22**). Os deslocamentos químicos observados no RMN de ^1H e RMN de ^{13}C estão indicados na **Tabela 06**.

O espectro de massas de baixa resolução de **22** (**Espectro 09**) revelou o pico do íon molecular com razão massa/carga (m/z) = 354, confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2$.

Através da espectroscopia no IV (**Espectro 10**) foram identificadas as bandas referentes às carbonilas conjugadas da naftoquinona (ν 1658 cm^{-1}), C-H alifático (ν 2854-2954 cm^{-1}) e uma banda que ocorre em ν 721 cm^{-1} , associada aos CH_2 da cadeia aberta. As absorções observadas estão apresentadas na **Tabela 07**.

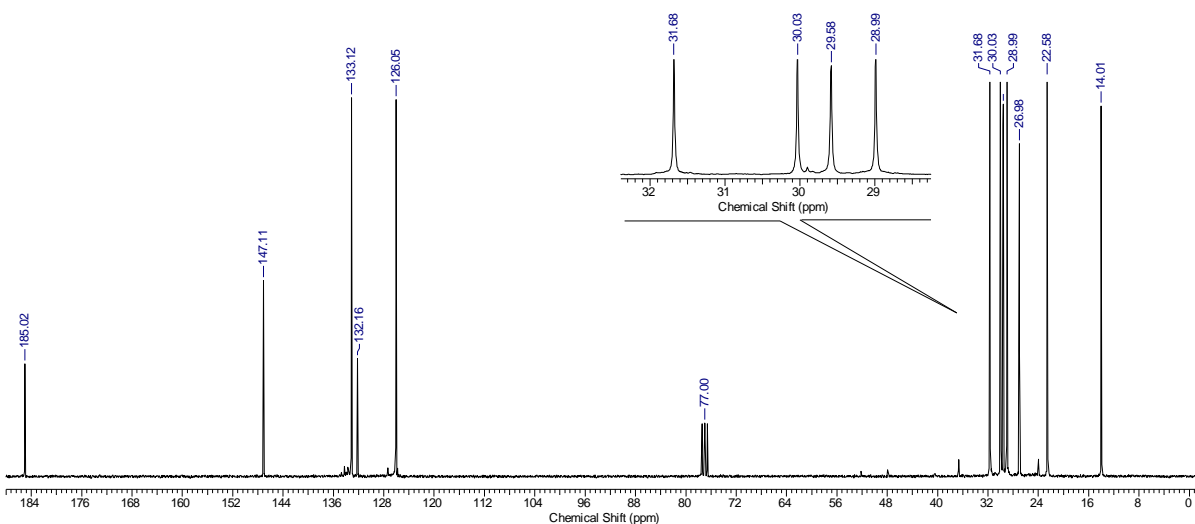
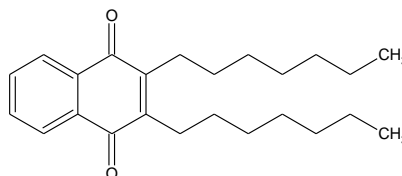
De acordo com consulta realizada através do banco de dados SciFinder, o composto 2,3-diheptil-1,4-naftoquinona (**41**) é inédito na literatura.

Acquisition Time (sec)	7.0255	Date	13 Jul 2010 08:42:32	File Name	D:\MESTRADO\FIDSAOS71_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4664.18	Temperature (degree C)	27.000		

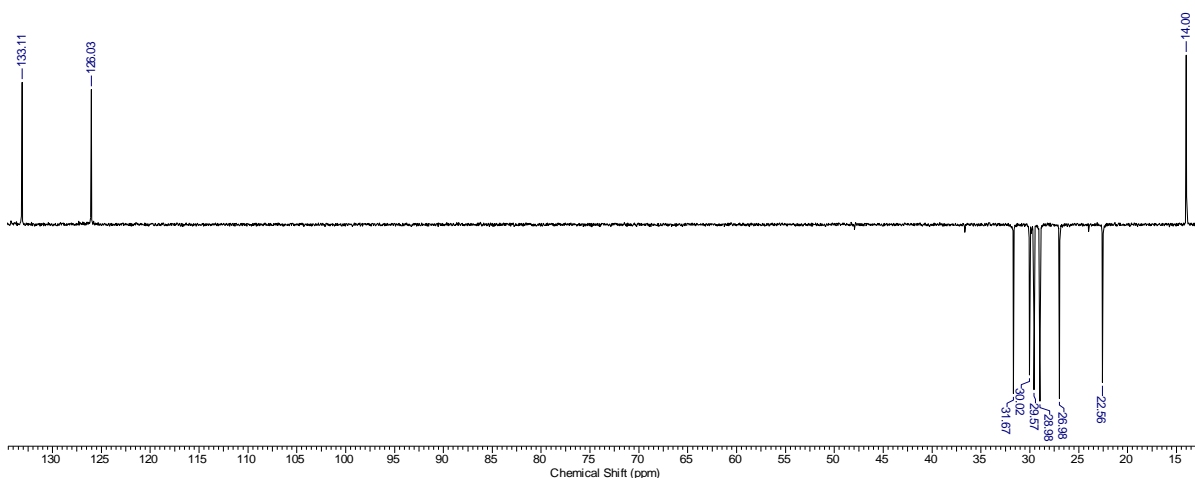


Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	13 Jul 2010 09:22:14	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS71_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1500	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgp30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135).*

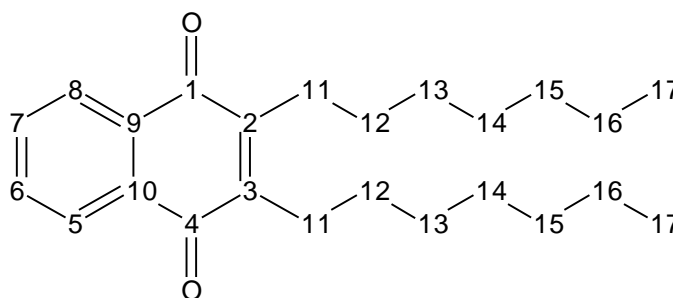
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	13 Jul 2010 08:52:08	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS71_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	100	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **41** [$\downarrow(\text{CH}_2)$, $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$].

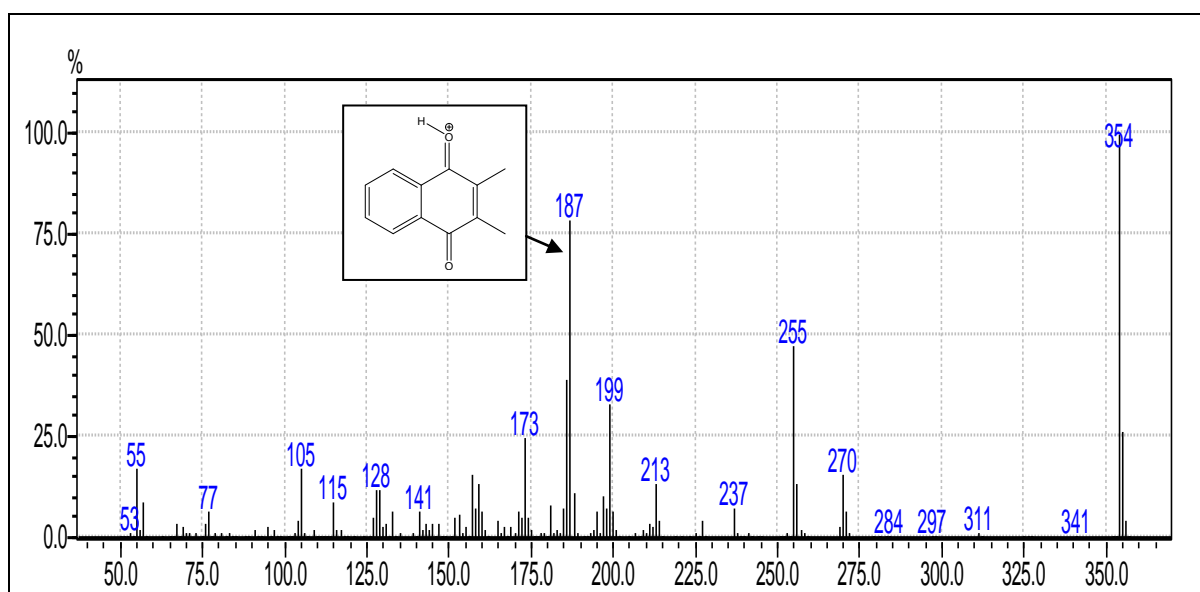
Espectro 08: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **41**.

Tabela 06: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **41** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.

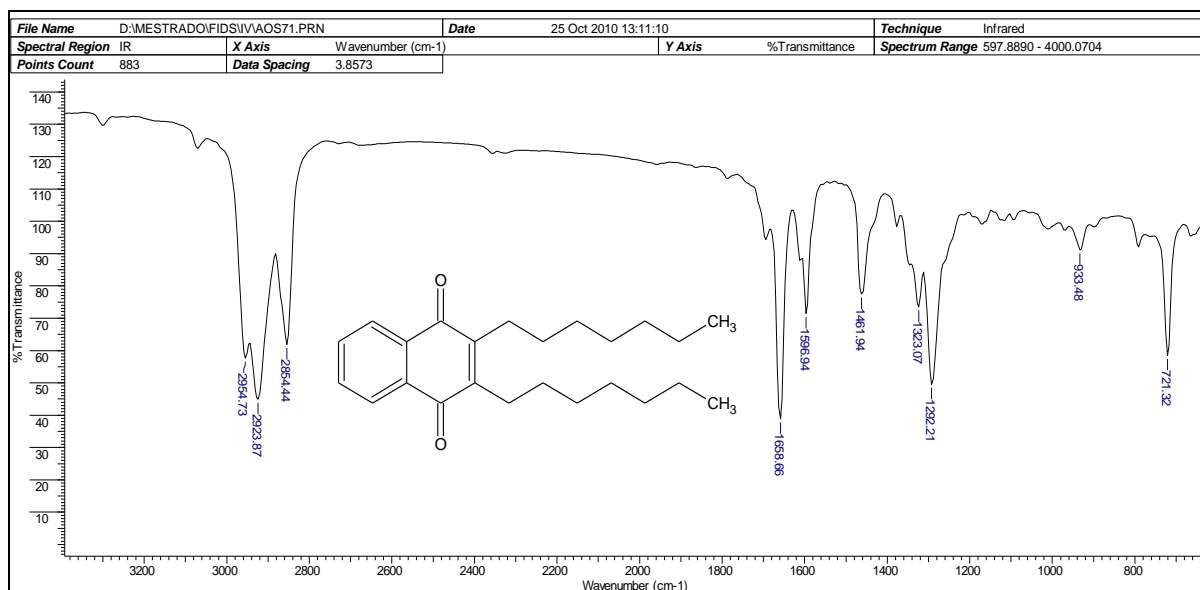


Posição	RMN de ^{13}C	DEPT 135	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		Exp.	
1	185,02	C	-	-
2	147,11	C	-	-
3	147,11	C	-	-
4	185,02	C	-	-
5	126,05	CH	8,00	dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
6	133,12	CH	7,61	dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
7	133,12	CH	7,61	dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
8	126,05	CH	8,00	dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
9	132,16	C	-	-
10	132,16	C	-	-
11	26,98	CH ₂	2,55	tl, 4H, $J = 6,0$ Hz
12	29,58*	CH ₂	1,17-1,47	m, 4H
13	30,03*	CH ₂	1,17-1,47	m, 4H
14	28,99*	CH ₂	1,17-1,47	m, 4H
15	31,68	CH ₂	1,17-1,47	m, 4H
16	22,58	CH ₂	1,17-1,47	m, 4H
17	14,01	CH ₃	0,84	t, 6H, $J = 6,0$ Hz

* os valores atribuídos podem estar trocados



Espectro 09: Espectro de massas de baixa resolução do composto **41**.

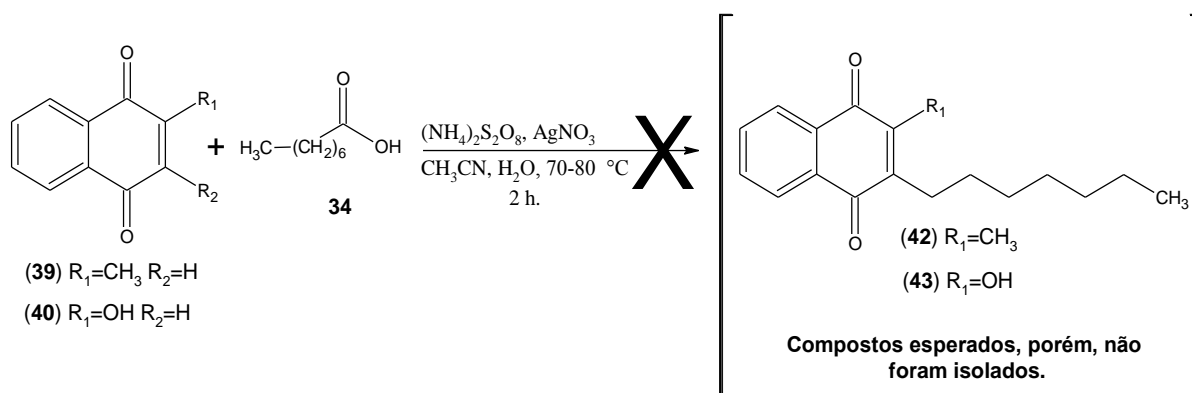


Espectro 10: Espectro de IV do composto 41.

Tabela 07: Atribuição das bandas de absorção de IV aos grupos funcionais do composto 41.

ν_{MAX} (cm ⁻¹)	Atribuição
2854-2954	Deformação axial de C-H alifático
1658	Deformação axial de C=O conjugada
721	CH ₂ cadeia longa

A alquilação da menadiona (39) e lawsona (40) com o ácido octanóico (34) resultou em uma mistura complexa (Esquema 21), onde os compostos 42 e 43 esperados não foram isolados. Observou-se apenas por cromatografia em camada delgada (CCD) a formação de vários produtos com R_f muito próximas.

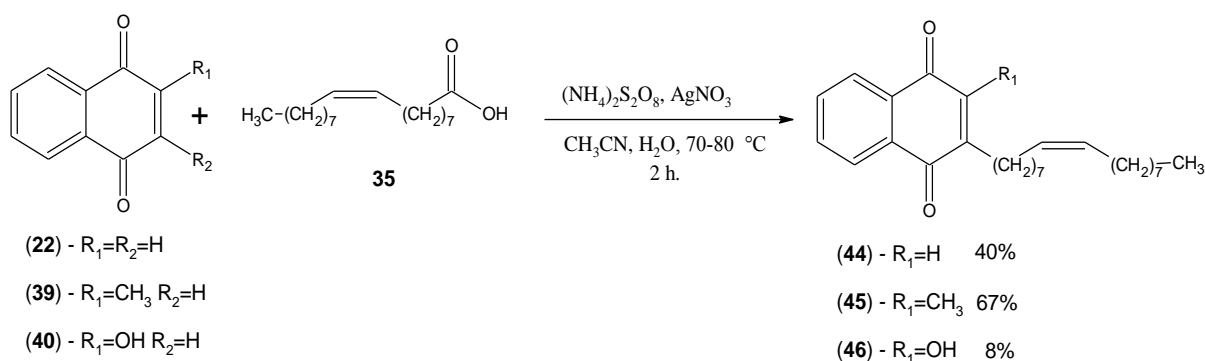


Esquema 21: Tentativa de alquilação da menadiona (39) e lawsona (40) com ácido octanóico (34).

3.8 Alquilação das naftoquinonas com ácido Oleico

Tauraitte e colaboradores (2009) realizaram a síntese dos compostos **45** e **46** a partir de **39** e **40** seguindo a mesma metodologia descrita por Liu e colaboradores (1991), obtendo um rendimento de 47% e 25% respectivamente, porém, o tempo de reação utilizado foi de 30 minutos para o composto **45** e 50 minutos para o composto **46** com temperatura na faixa de 60-65 °C.

Na alquilação das naftoquinonas **22**, **39** e **40** com o ácido oleico (**35**), realizou-se o procedimento utilizando um tempo reacional de 2 h e a temperatura na faixa de 70-80 °C, obtendo-se um rendimento de 40%, 67% e 8% dos compostos **44**, **45** e **46**, respectivamente, conforme apresentado no **Esquema 22**.



Esquema 22: Alquilação das naftoquinonas com ácido Oleico.

O composto 2-((Z)-8-heptadeceno-1,4-naftoquinona (**44**) é inédito na literatura, conforme consulta realizada no banco de dados SciFinder.

A caracterização da estrutura do composto **44** foi efetuada por meio da análise dos espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C, espectro de IV e por espectrometria de massas.

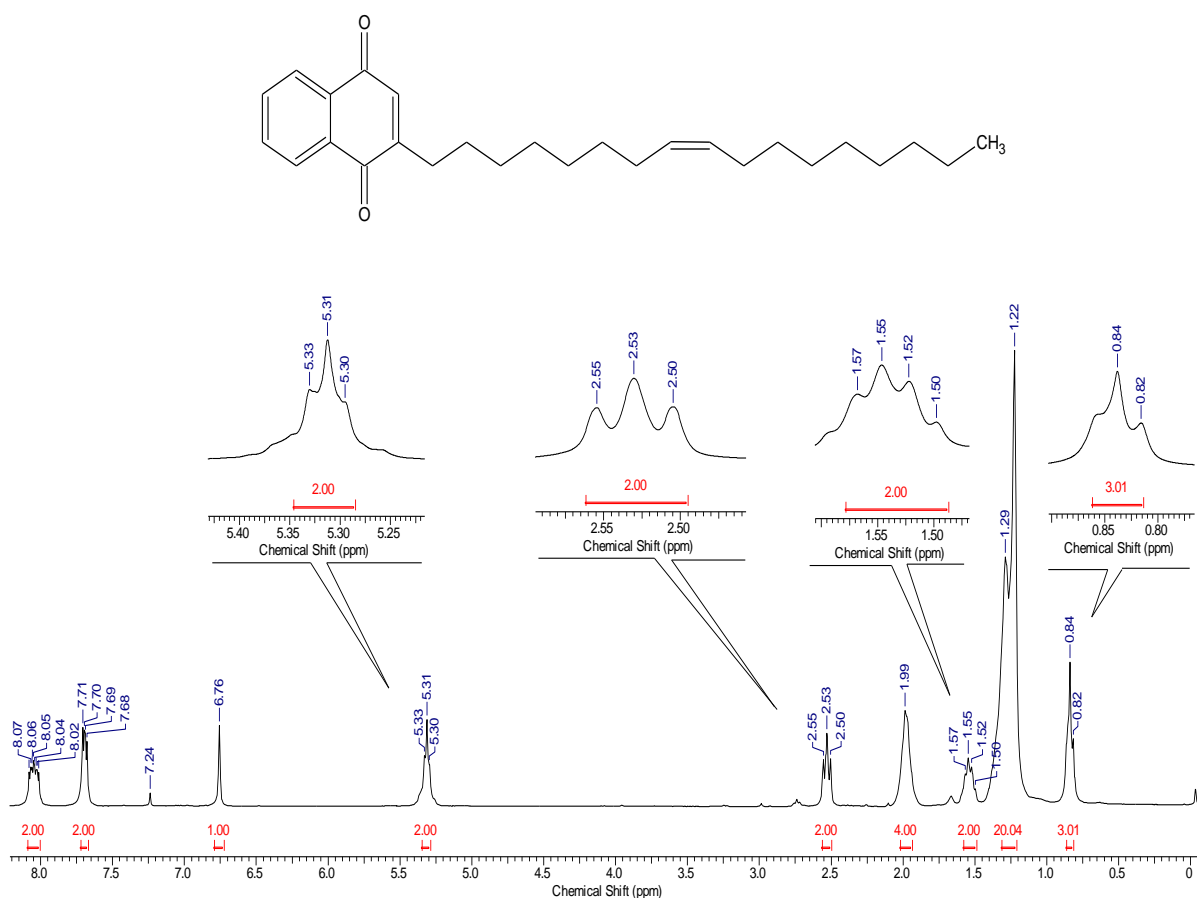
No espectro de RMN de ¹H (**Espectro 11**) observou-se um tripleto em 0,84 ppm (*J* = 6,0 Hz), com integração para 3H, referente à metila C-27, um tripleto largo em 5,31 ppm (*J* = 6,0 Hz) com integração para 2H, referente aos hidrogênios olefínicos (H-18 e H-19). Também observou-se um tripleto em 2,53 ppm (*J* = 9,0 Hz), com integração para 2H, referente aos hidrogênios ligados ao carbono C-11. Um singlete em 6,76 ppm foi atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono C-2.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 12**) observou-se um sinal em 185,22 ppm correspondente aos carbonos das carbonilas C-1 e C-4 que se sobrepuseram. Evidenciaram-se ainda sinais em 133,55 ppm e 151,94 ppm referentes os carbonos C-2 e C-3, respectivamente. Os demais deslocamentos químicos observados no espectro de RMN de ^1H e de ^{13}C estão apresentados na **Tabela 08**.

Na análise do espectro de massas de baixa resolução de **44** (**Espectro 13**) foi possível verificar o pico do íon molecular com massa/carga (m/z) = 394, assim como o pico base a m/z = 173, confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_2$.

Por espectroscopia na região do IV (**Espectro 14**) identificamos a banda referente ao C-H alifático em ν 2850-2923 cm^{-1} , uma banda em ν 1666 cm^{-1} referente às carbonilas (C=O) conjugada da naftoquinona. As atribuições realizadas a partir do espectro do IV estão apresentadas na **Tabela 09**.

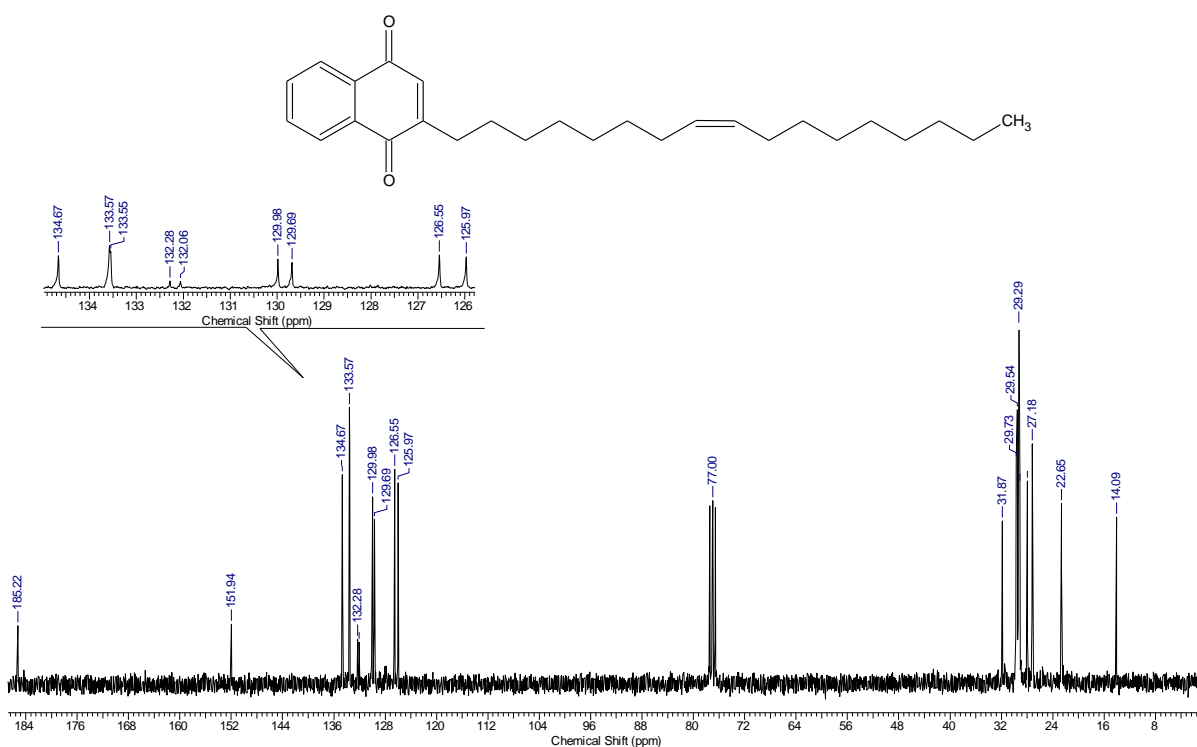
Acquisition Time (sec)	7.0255	Date	21 Sep 2010 10:07:52	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS87C_001001r
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	^1H	Number of Transients	8
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Original Points Count	32768
				Points Count	65536
				Sweep Width (Hz)	4664.18
				Temperature (degree C)	27.000



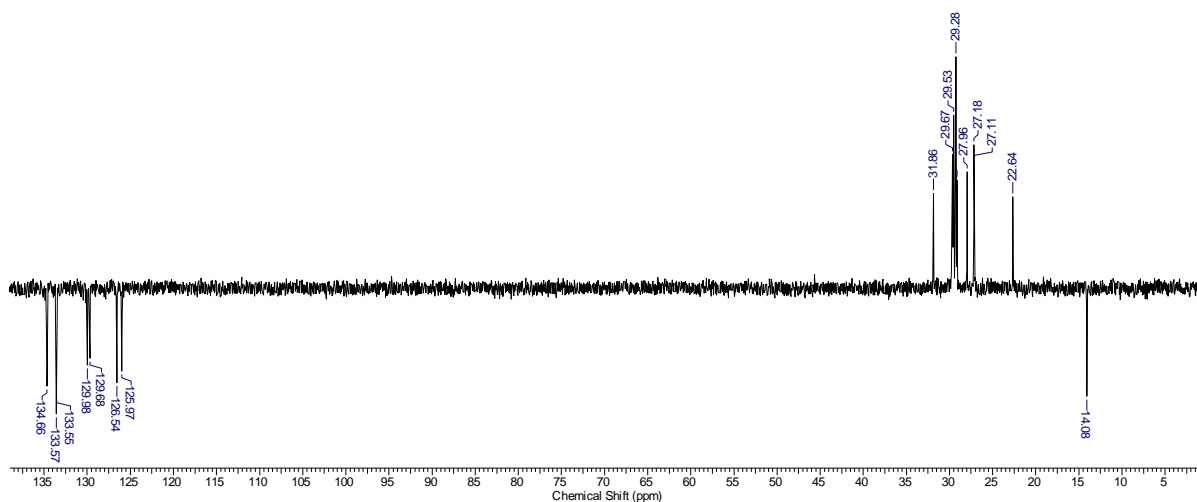
Espectro 11: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **44**.

Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	27 Sep 2010 16:34:28	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS87C_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	512	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgq30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135).*

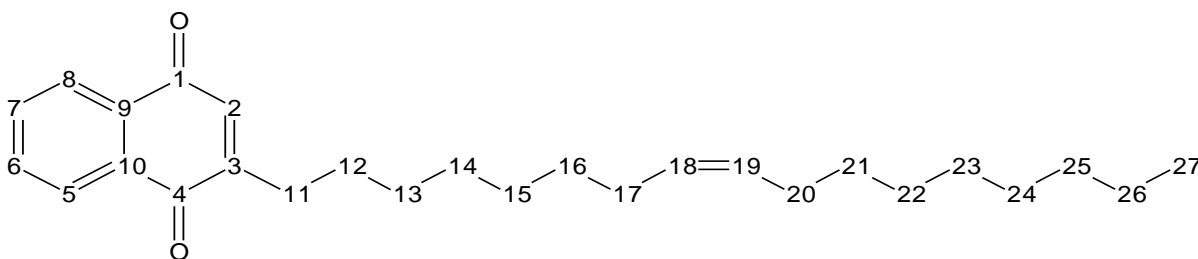
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	27 Sep 2010 11:45:24	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS87C_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	128	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	depl135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **44** [\downarrow (CH, CH_3), \uparrow (CH_2)].

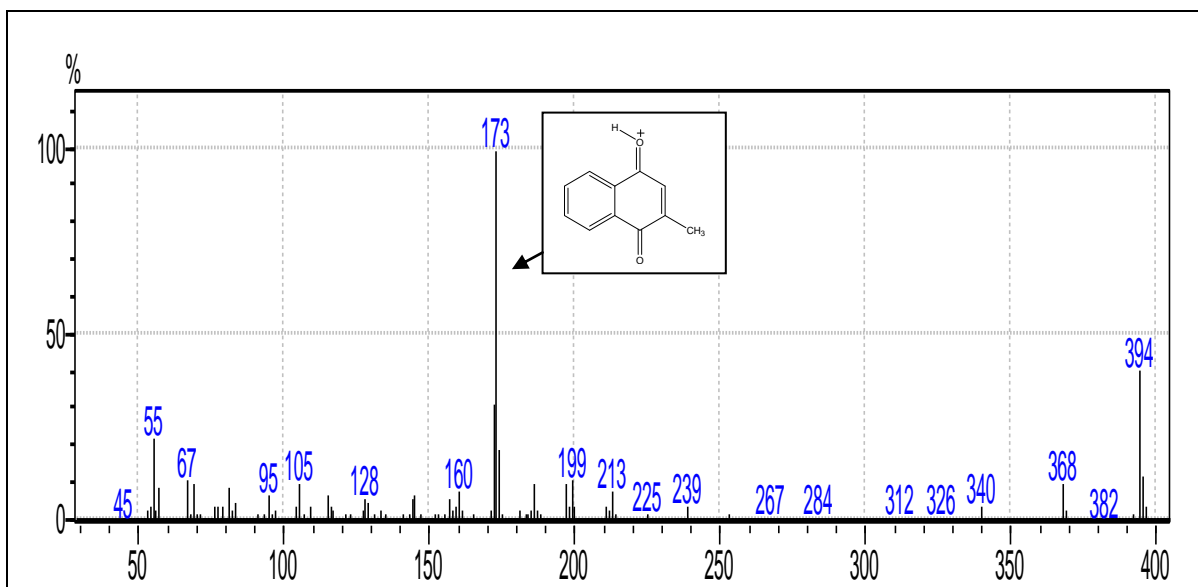
Espectro 12: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **44**.

Tabela 08: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **44** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.

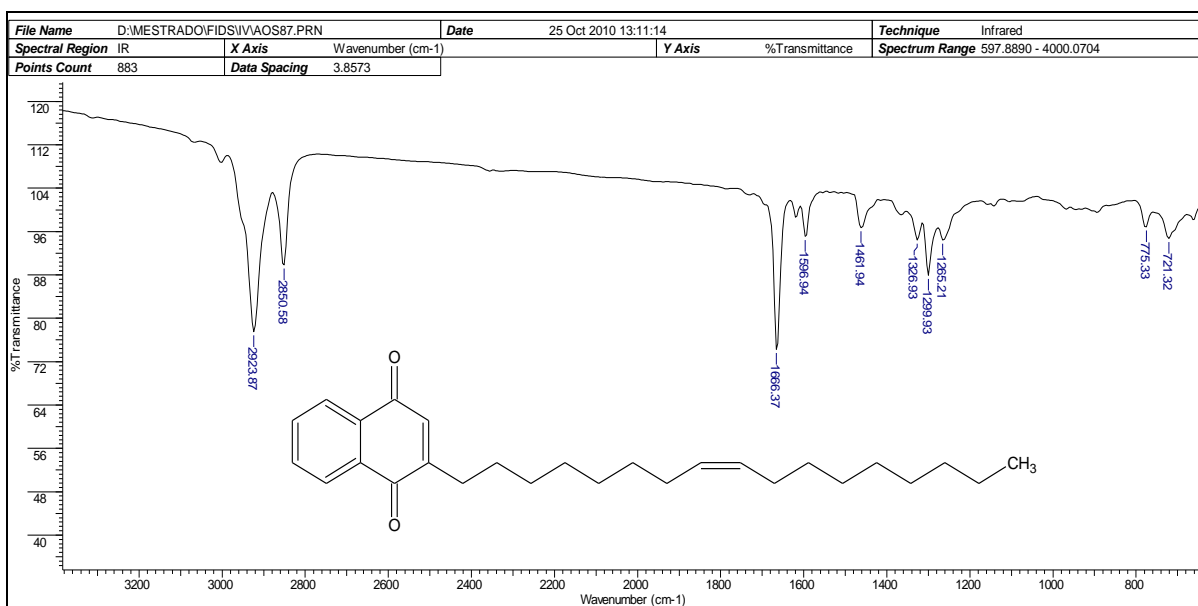


Posição	RMN de ^{13}C		DEPT 135	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.			Exp.		
1	185,22		C	-		-
2	133,55		CH	6,76		s, 1H
3	15,94		C	-		-
4	185,22		C	-		-
5	126,55		CH	8,00		dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
6	134,67		CH	7,69		td, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
7	133,57		CH	7,69		td, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
8	125,97		CH	8,00		dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
9	132,06*		C	-		-
10	132,28*		C	-		-
11	29,11		CH_2	2,53		t, 2H, $J = 9,0$ Hz
12	27,97		CH_2	1,55		m, 2H
13/16 e 21/24	29,00 – 30,00		CH_2	1,00 – 1,50		m, 20H
17	27,13		CH_2	1,99		sl, 2H
18	129,69*		CH	5,31		tl, 1H, $J = 6,0$ Hz
19	129,98*		CH	5,31		tl, 1H, $J = 6,0$ Hz
20	27,18		CH_2	1,99		sl, 2H
25	31,87		CH_2	1,00 – 1,50		m, 2H
26	22,65		CH_2	1,00 – 1,50		m, 2H
27	14,09		CH_3	0,84		t, 3H, $J = 6,0$ Hz

* os valores atribuídos podem estar trocados



Espectro 13: Espectro de massas de baixa resolução do composto **44**.



Espectro 14: Espectro de IV do composto **44**.

Tabela 09: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto **44**.

ν_{MAX} (cm ⁻¹)	Atribuição
2923 e 2850	Deformação axial de C-H alifático
1666	Deformação axial de C=O conjugada
721	CH ₂ cadeia alifática longa

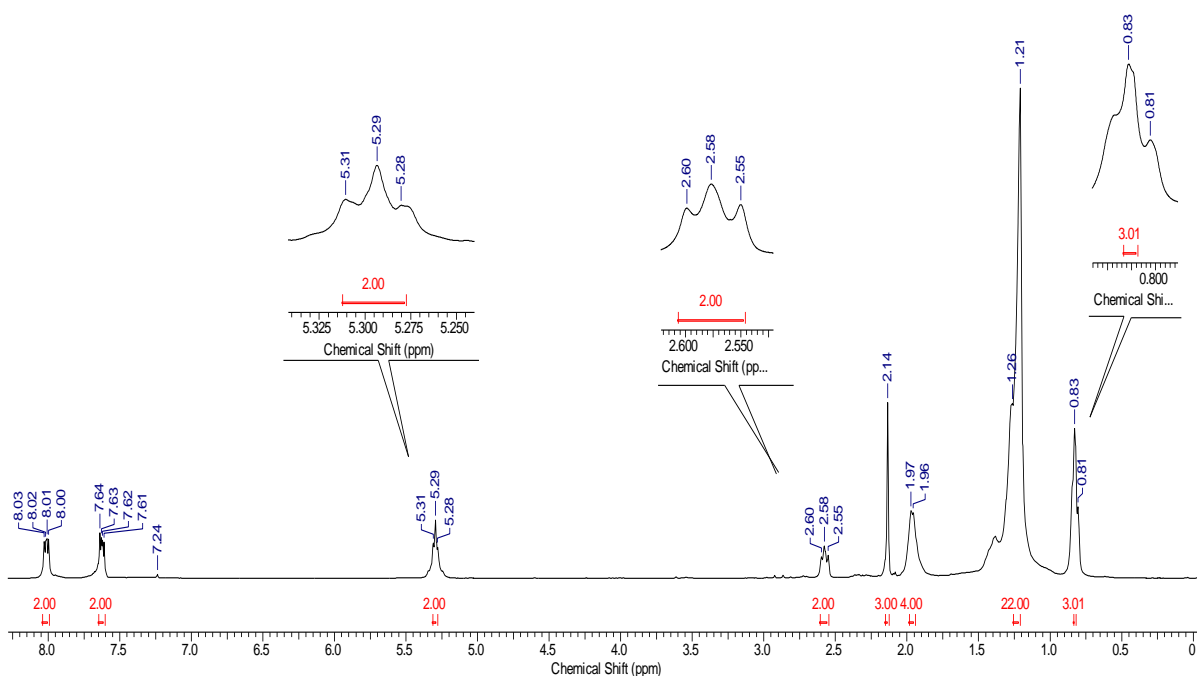
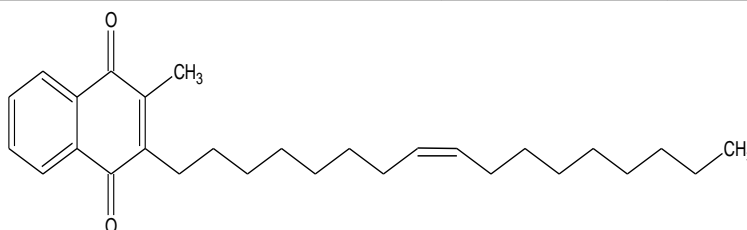
A caracterização do composto **45** foi efetuada por meio da análise dos espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C, espectro na região do IV e por espectrometria de massas.

Os dados espectroscópicos do composto 2-((Z)-8-heptadeceno-3-metil-1,4-naftoquinona **45** foram comparados com os da literatura (Tauraite *et al.*, 2009) e os valores de deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ^1H (**Espectro 15**) e RMN de ^{13}C (**Espectro 16**) estão descritos na **Tabela 10**.

Por espectrometria de massas de baixa resolução de **45** (**Espectro 17**), observou-se o pico do íon molecular com razão massa/carga (m/z) = 408, assim como o pico base a m/z = 187 confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_2$.

No espectro na região do IV (**Espectro 18**), observou-se uma banda em ν 1659 cm^{-1} referente à deformação axial da carbonila conjugada da naftoquinona. As demais atribuições das bandas no IV estão apresentadas na **Tabela 11**.

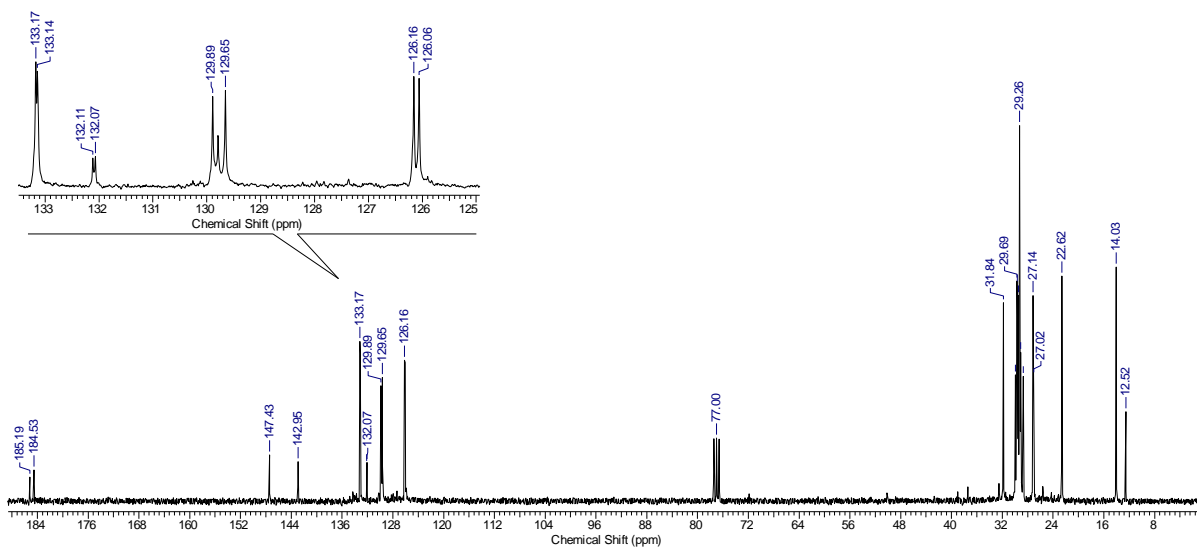
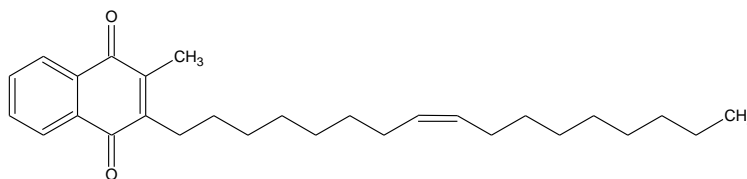
Acquisition Time (sec)	7.0255	Date	21 Sep 2010 10:28:54		File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS88_001001r			
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	^1H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D		Sweep Width (Hz)	4664.18	Temperature (degree C)	27.000	



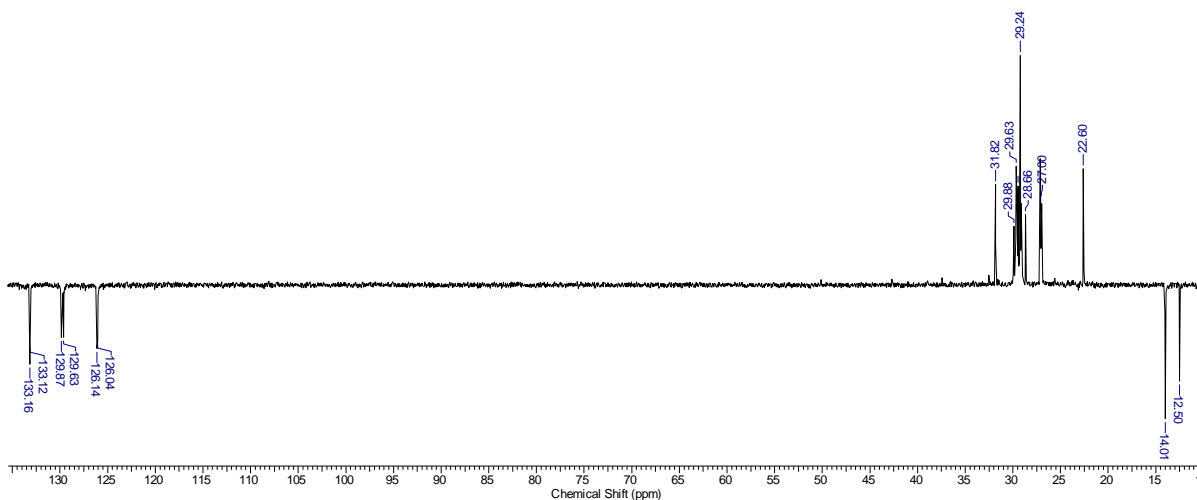
Espectro 15: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **45**.

Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	29 Sep 2010 08:57:44	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS88_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	512	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgp30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135).*

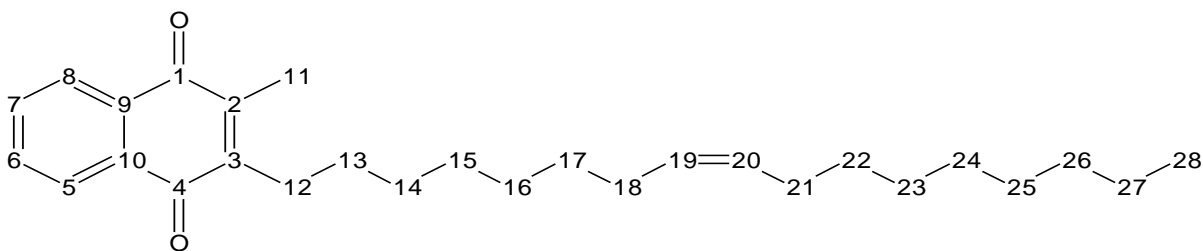
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	29 Sep 2010 08:57:34	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS88_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	128	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **45** [\downarrow (CH, CH_3), \uparrow (CH_2)].

Espectro 16: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **45**.

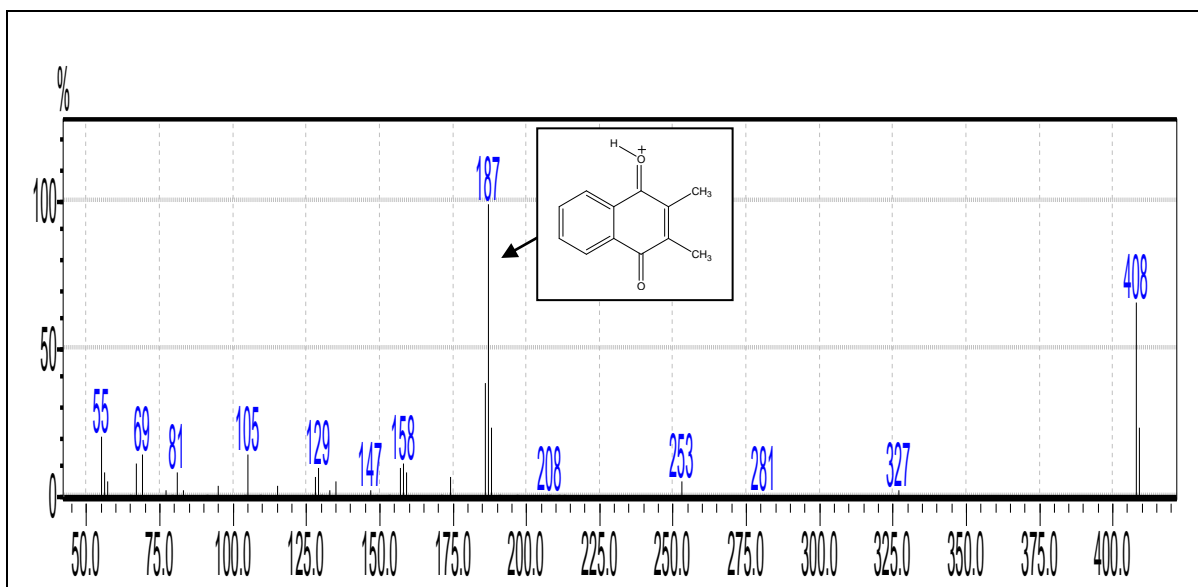
Tabela 10: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **45** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.



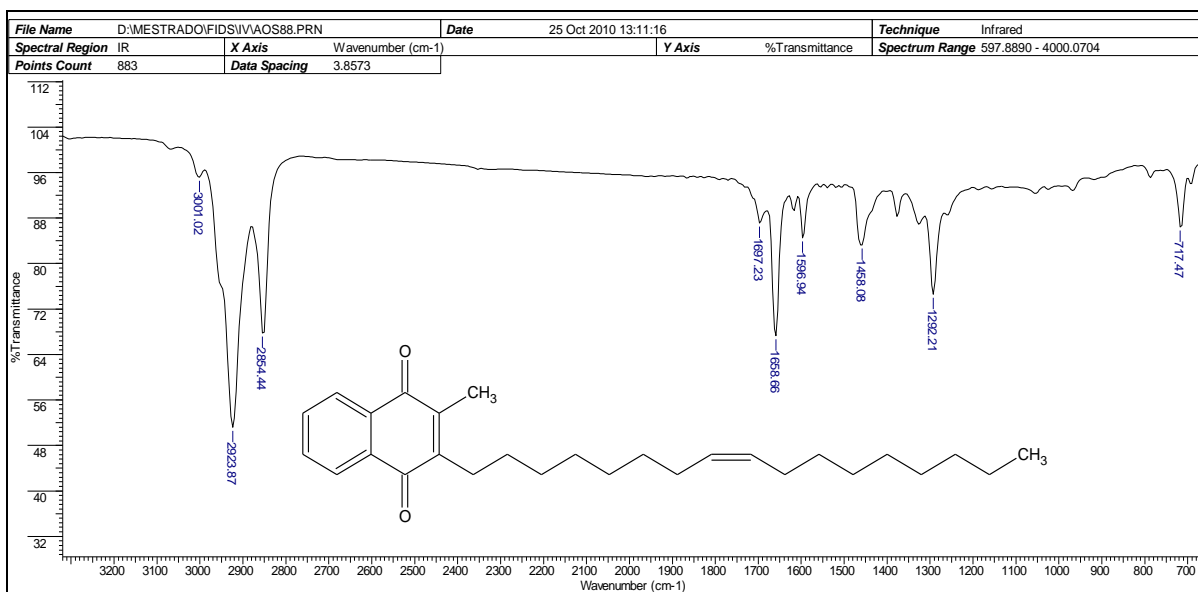
Posição	RMN de ^{13}C		DEPT 135	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Literatura ^{1,a}		Exp.	Literatura ^b	
1	184,53*	184,30	C	-	-	-
2	142,95	142,70	C	-	-	-
3	147,43	147,20	C	-	-	-
4	185,19*	184,30	C	-	-	-
5	126,06	125,90	CH	8,00	7,72-8,00 (dd)	dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
6	133,17*	133,20	CH	7,62	7,72-8,00 (dd)	td, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
7	133,14*	132,90	CH	7,62	7,72-8,00 (dd)	td, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
8	126,16	125,90	CH	8,00	7,72-8,00 (dd)	dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
9	132,11*	132,70	C	-	-	-
10	132,07*	131,80	C	-	-	-
11	12,52	12,20	CH_3	2,14	2,18 (s, 3H)	s, 3H
12	27,14	27,40	CH_2	2,58	1,28-2,62 (m)	t, 2H, $J = 9,0$ Hz
13-17 e 22-25	29,00 – 30,00	-	CH_2	1,00 – 1,50	1,28-2,62 (m)	m, 18H
18	27,02	26,80	CH_2	1,97	1,28-2,62 (m)	m, 2H
19	129,89*	129,60	CH	5,29	5,34 (t)	tl, 1H, $J = 6,0$ Hz
20	129,65*	129,40	CH	5,29	5,34 (t)	tl, 1H, $J = 6,0$ Hz
21	27,09	28,20	CH_2	1,97	1,28-2,62 (m)	m, 2H
26	31,84	32,30	CH_2	1,00 – 1,50	1,28-2,62 (m)	m, 2H
27	28,68	29,70	CH_2	1,00 – 1,50	1,28-2,62 (m)	m, 2H
28	14,03	13,80	CH_3	0,83	0,87 (t, 3H)	t, 3H, $J = 6,0$ Hz

¹ Tauraite, D.; Razuma, V.; Butkus, E. (2009) – ^a 75,4 MHz (CDCl_3 , TMS), ^b 300 MHz (CDCl_3 , HMDSO)

* os valores atribuídos podem estar trocados.



Espectro 17: Espectro de massas de baixa resolução do composto **45**.



Espectro 18: Espectro de IV do composto **45**.

Tabela 11: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto **45**.

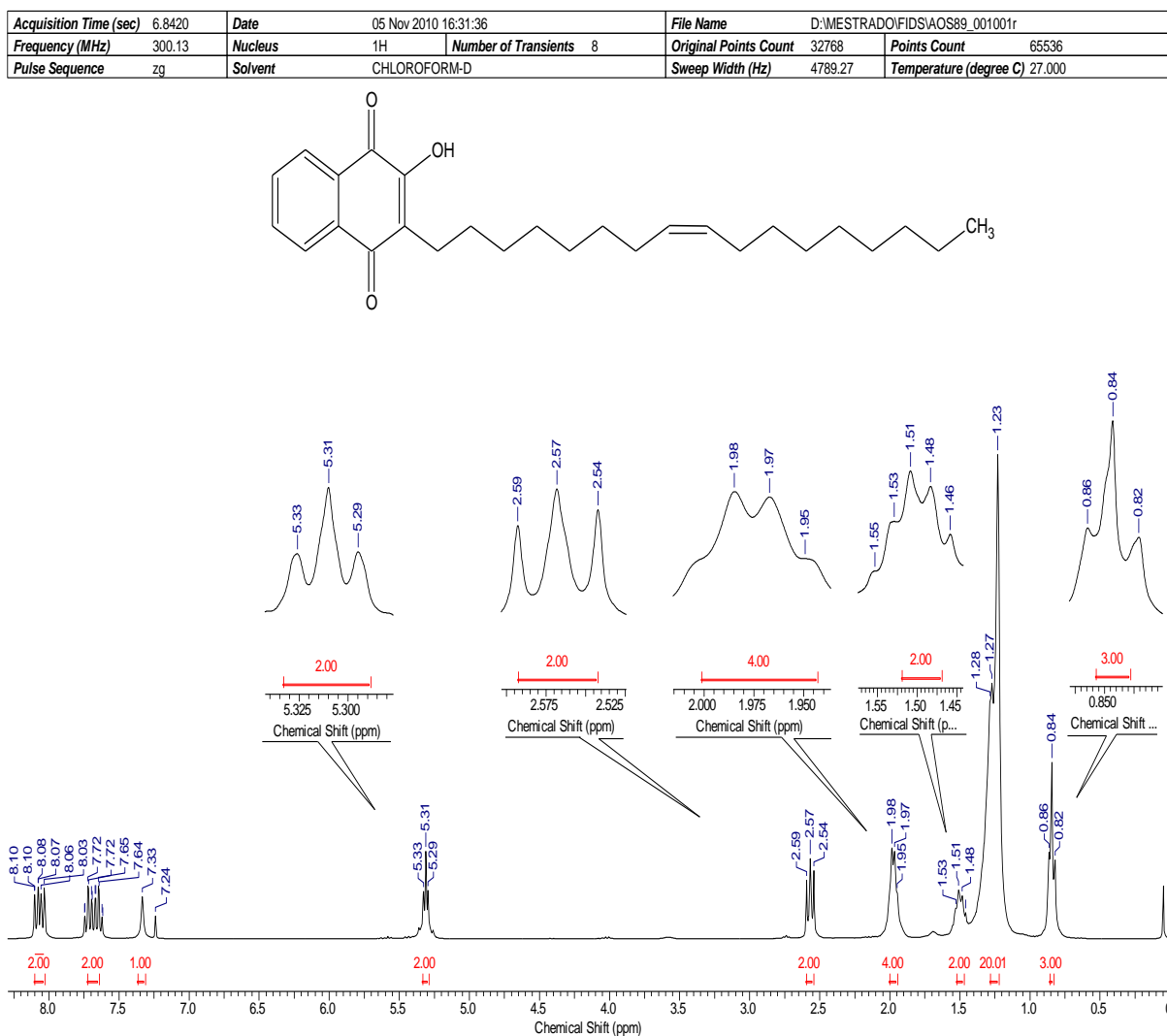
ν_{MAX} (cm ⁻¹)	Atribuição
2923 e 2854	Deformação axial de C-H alifático
1658	Deformação axial de C=O conjugada
717	CH ₂ cadeia alifática longa

A caracterização do composto **46** foi efetuada por meio da análise dos espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C, espectro na região do IV e por espectrometria de massas.

Os dados espectroscópicos do composto 2-((Z)-8-heptadeceno-3-hidróxi-1,4-naftoquinona (**46**) foram comparados com os da literatura (Tauraitė *et al.*, 2009) e os valores de deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN de ^1H (**Espectro 19**) e RMN de ^{13}C (**Espectro 20**) estão descritos na **Tabela 12**.

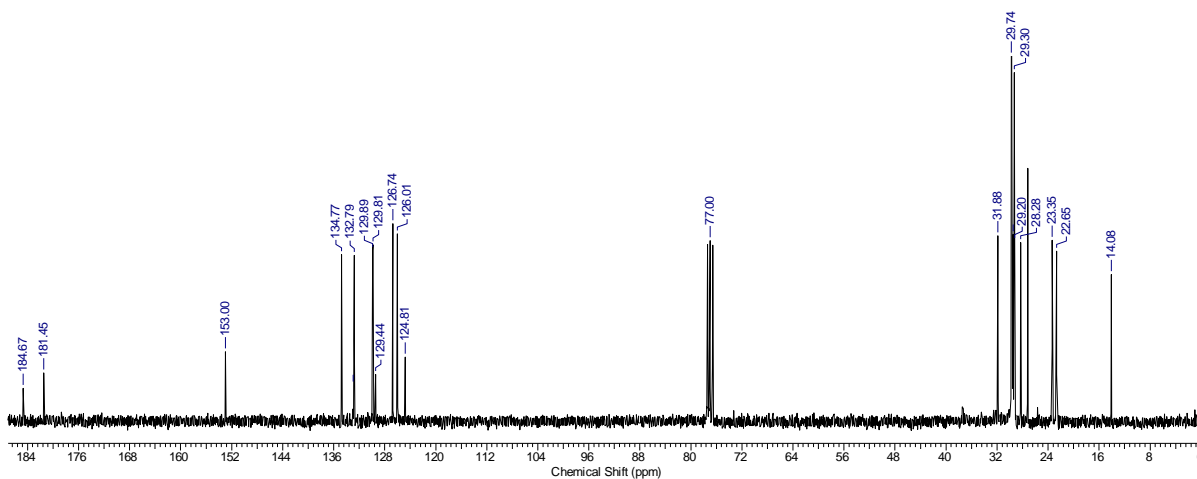
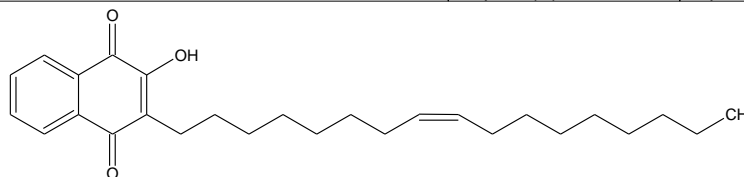
Por espectrometria de massas de baixa resolução de **46** (**Espectro 21**), observou-se o pico do íon molecular com razão massa/carga (m/z) = 410, assim como os íons a m/z = 188 e 189 confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_3$.

No espectro na região do IV (**Espectro 22**), observou-se uma banda em ν 3382 cm^{-1} referente à deformação axial de hidroxila (OH), uma banda em ν 1650 cm^{-1} referente à carbonila conjugada da naftoquinona. As demais atribuições das bandas no IV estão apresentadas na **Tabela 13**.

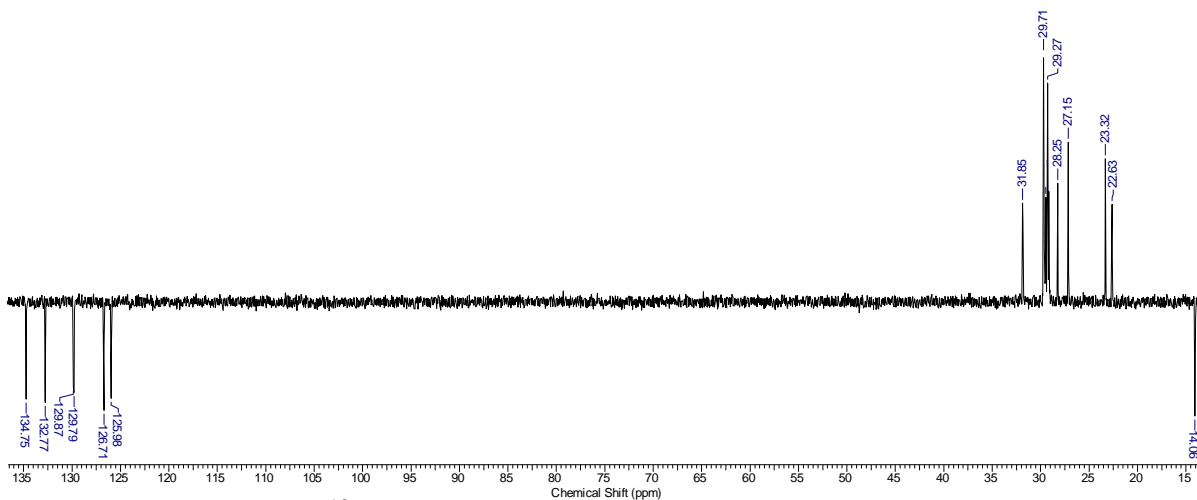


Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	06 Dec 2010 09:24:28	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS89_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	2997	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgq30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135)*

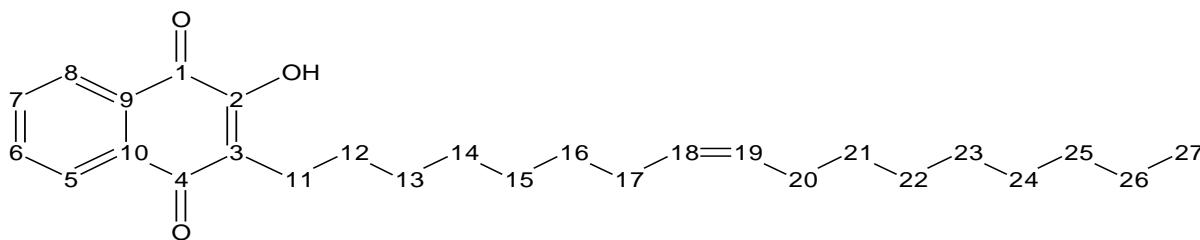
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	06 Dec 2010 09:09:02	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS89_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	128	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **46** [\downarrow (CH, CH_3), \uparrow (CH_2)].

Espectro 20: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **46**.

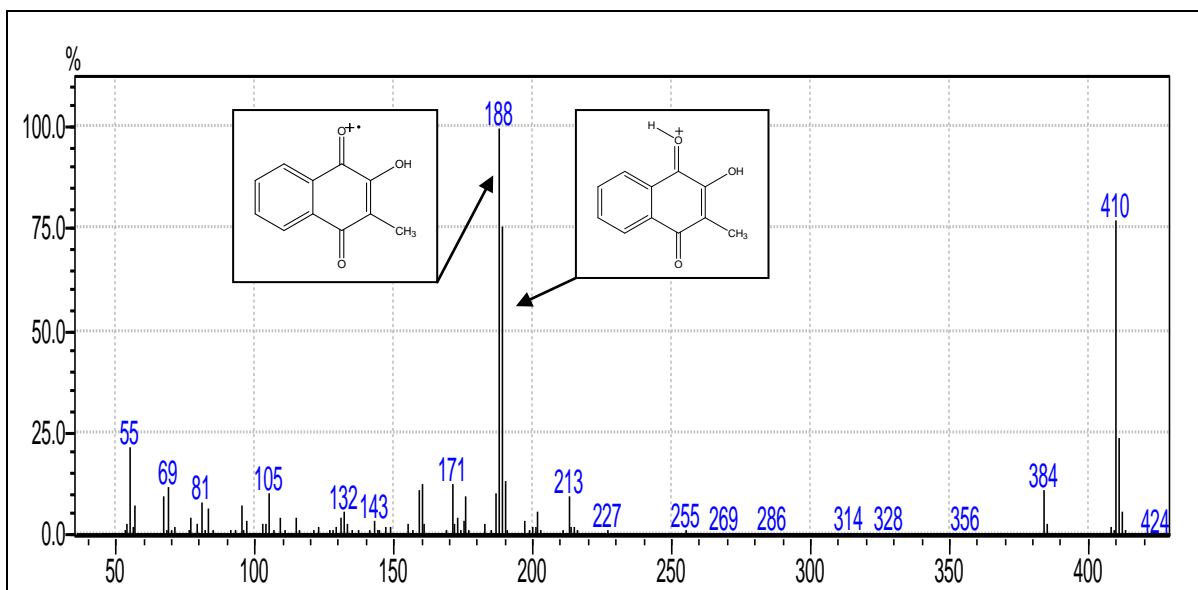
Tabela 12: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **46** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.



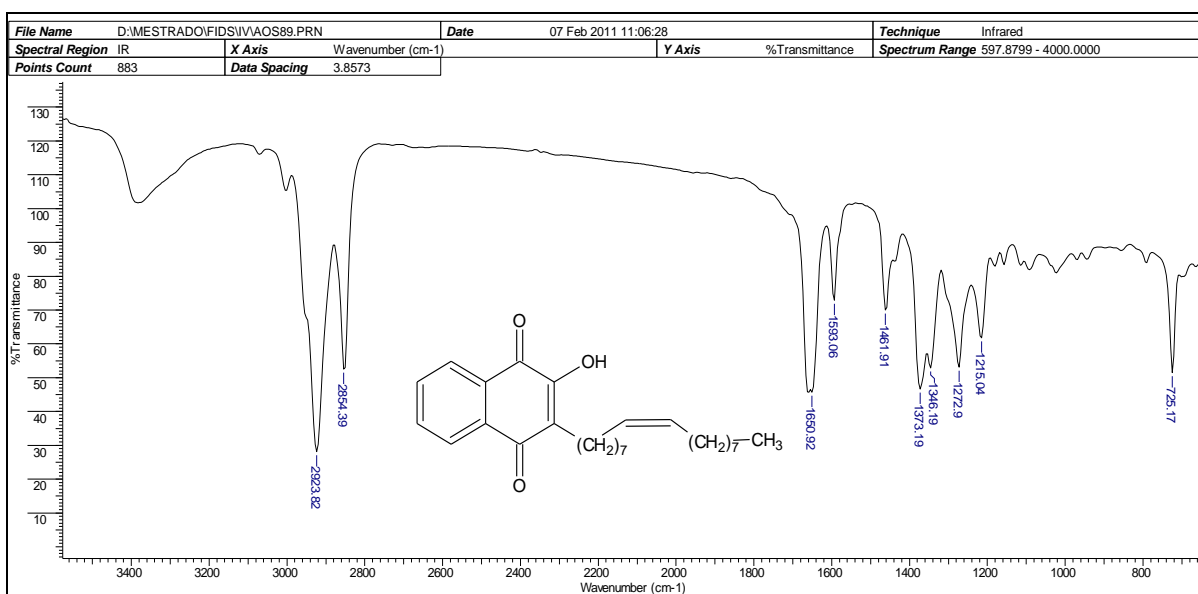
Posição	RMN de ^{13}C		DEPT 135	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Literatura ^{1a}		Exp.	Literatura ^b	
1	181,45*	180,30	C	-	-	-
2	153,00	152,80	C	-	-	-
3	124,81	-	C	-	-	-
4	184,67*	180,30	C	-	-	-
5	126,74	129,70	CH	8,06	7,75-8,06 (dd)	dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
6	132,79*	133,60	CH	7,68	7,75-8,06 (dd)	td, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
7	134,77*	133,60	CH	7,68	7,75-8,06 (dd)	td, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
8	126,01	130,00	CH	8,06	7,75-8,06 (dd)	dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
9	132,94*	130,00	C	-	-	-
10	129,44*	129,70	C	-	-	-
11	28,28	31,90	CH ₂	2,57	1,25-2,59 (m)	t, 2H, $J = 9,0$ Hz
12-16 e 21-24	29,00 – 30,00	-	CH ₂	1,00 – 1,40	1,25-2,59 (m)	m, 18H
17	27,17	27,20	CH ₂	1,98	1,25-2,59 (m)	m, 2H
18	129,81*	129,70	CH	5,31	5,33 (t, 2H)	t, 1H, $J = 6,0$ Hz
19	129,89*	129,70	CH	5,31	5,33 (t, 2H)	t, 1H, $J = 6,0$ Hz
20	27,17	27,20	CH ₂	1,98	1,25-2,59 (m)	m, 2H
25	31,88	34,10	CH ₂	1,00 – 1,40	1,25-2,59 (m)	m, 2H
26	22,65	22,70	CH ₂	1,00 – 1,40	1,25-2,59 (m)	m, 2H
27	14,08	14,10	CH ₃	0,84	0,86 (t, 3H)	t, 3H, $J = 6,0$ Hz
OH	-	-	-	7,33	-	sl, 1H

¹ Tauraite, D.; Razuma, V.; Butkus, E. (2009) – ^a 75,4 MHz (CDCl_3 , TMS), ^b 300 MHz (CDCl_3 , HMDSO)

* os valores atribuídos podem estar trocados.



Espectro 21: Espectro de massas de baixa resolução do composto **46**.



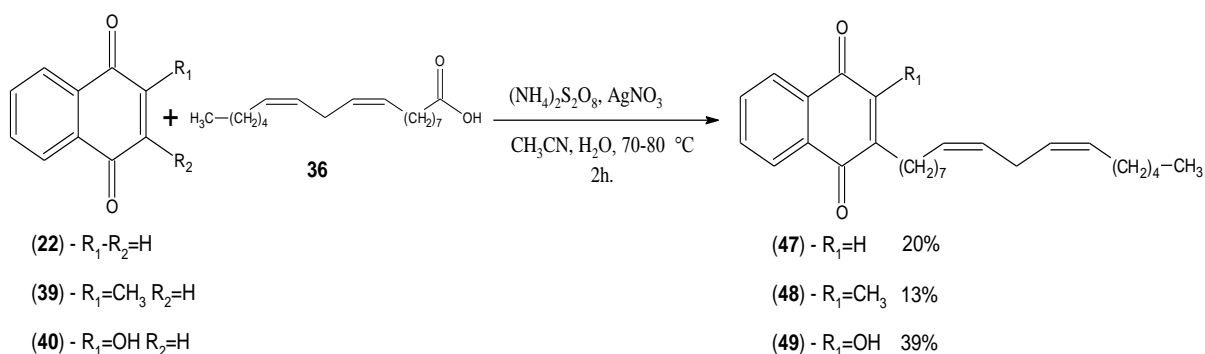
Espectro 22: Espectro de IV do composto **46**.

Tabela 13: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto **46**.

ν_{MAX} (cm ⁻¹)	Atribuição
3382	Deformação axial de OH
2923 - 2854	Deformação axial de C-H alifático
1650	Deformação axial de C=O conjugada
725	CH ₂ cadeia alifática longa

3.9 Alquilação das naftoquinonas com ácido Linoleico

Na alquilação das naftoquinonas **22**, **39** e **40** com ácido linoleico (**36**), foram obtidos três compostos inéditos **47**, **48** e **49**, com rendimentos de 20%, 13% e 39%, respectivamente, conforme apresentado no **Esquema 23**.



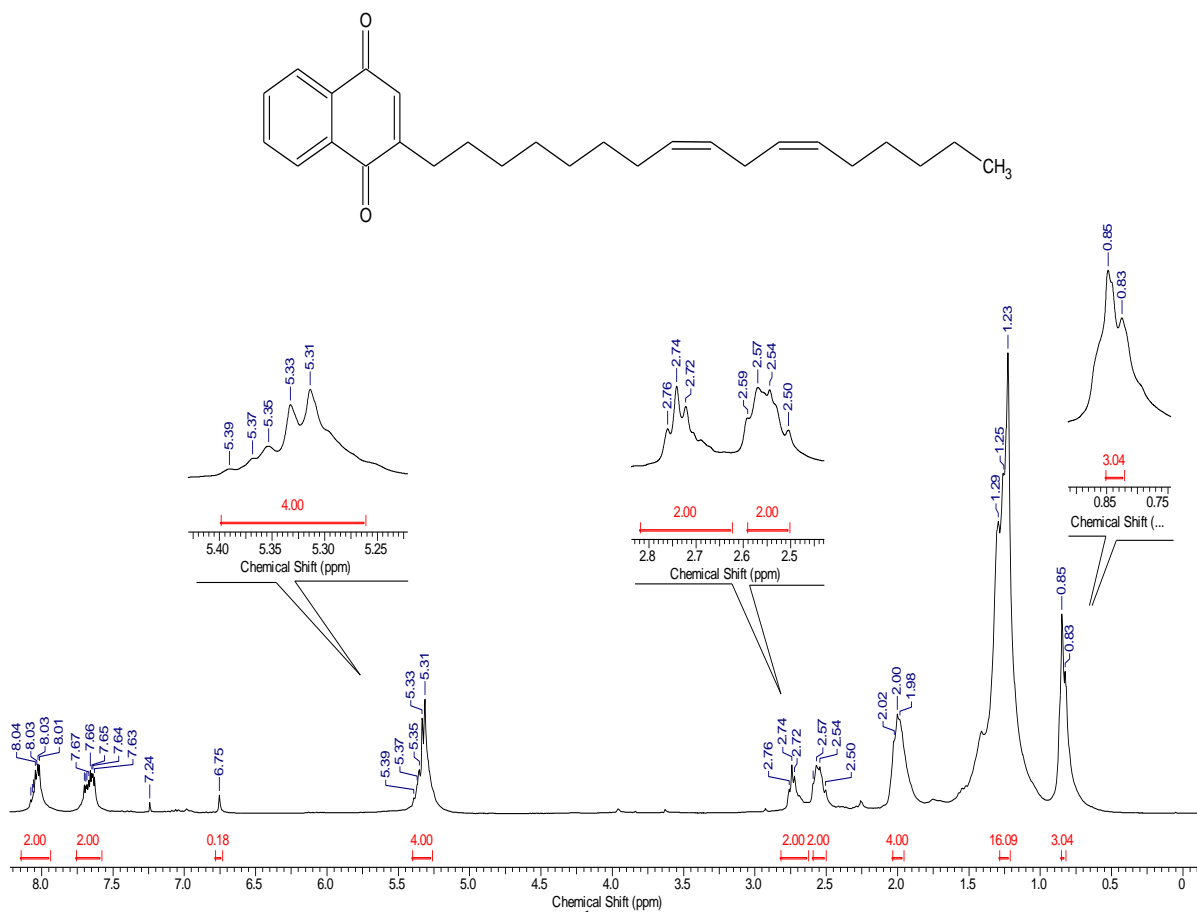
Esquema 23: Alquilação das naftoquinonas com ácido Linoleico (**36**).

Observaram-se no espectro de RMN de ¹H (**Espectro 23**) do composto 2-[(8Z,11Z)]-heptadecadieno-1,4-naftoquinona (**47**) um tripleto em 0,85 ppm referente à metila terminal, um tripleto largo em 2,74 ppm ($J = 6,0$ Hz) referente aos hidrogênios duplamente alílicos ligados ao carbono C-20, e um multipletto em 2,00 ppm correspondente aos hidrogênios ligados aos carbonos C-17 e C-23. Observou-se, também, um singletto em 6,75 ppm referente ao hidrogênio ligado ao carbono C-2.

No espectro de RMN de ¹³C (**Espectro 24**) os sinais em 185,06 e 185,14 ppm correspondem as carbonilas C-1 e C-4 da naftoquinona. Em 127,97 e 129,97 ppm observou-se os sinais correspondentes aos carbonos C-19 e C-18, a 127,84 e 130,12 ppm referente aos carbonos oléfinicos C-21 e C-22. Os demais valores de deslocamento químico observados no espectro de RMN de ¹H e de ¹³C estão descritos na **Tabela 14**.

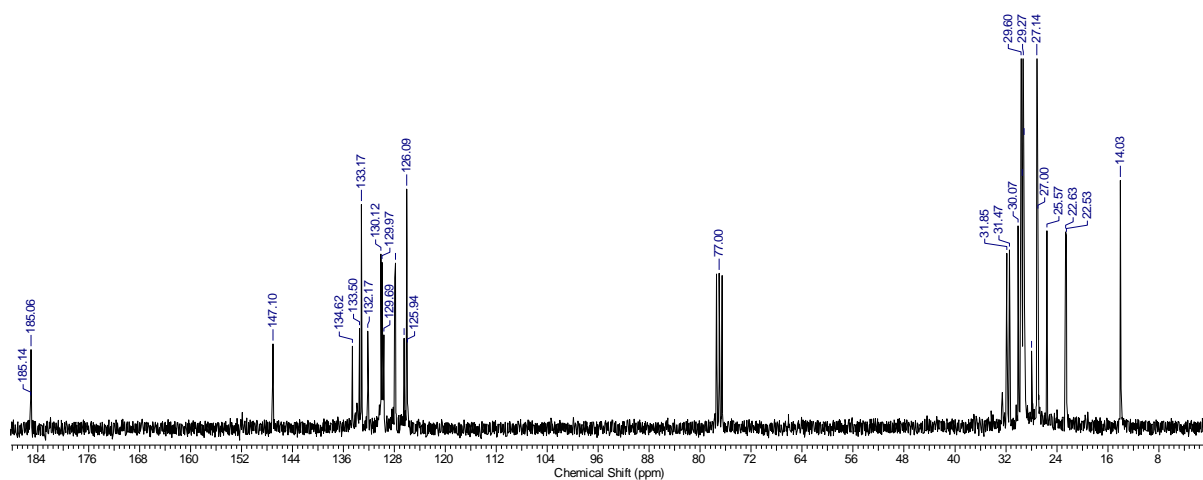
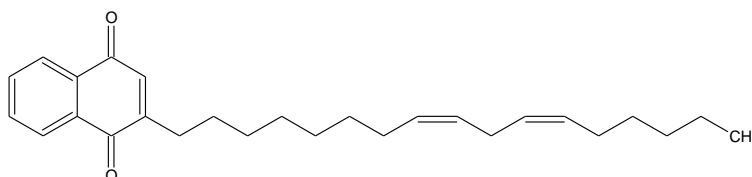
Por espectrometria de massas de baixa resolução de **47** (**Espectro 25**), observou-se o pico do íon molecular com razão massa/carga (m/z) = 392, assim como o íon pico base a m/z = 173 confirmando a fórmula molecular C₂₇H₃₆O₂.

Acquisition Time (sec)	6.8420	Date	30 Sep 2010 09:23:56	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS90_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000		

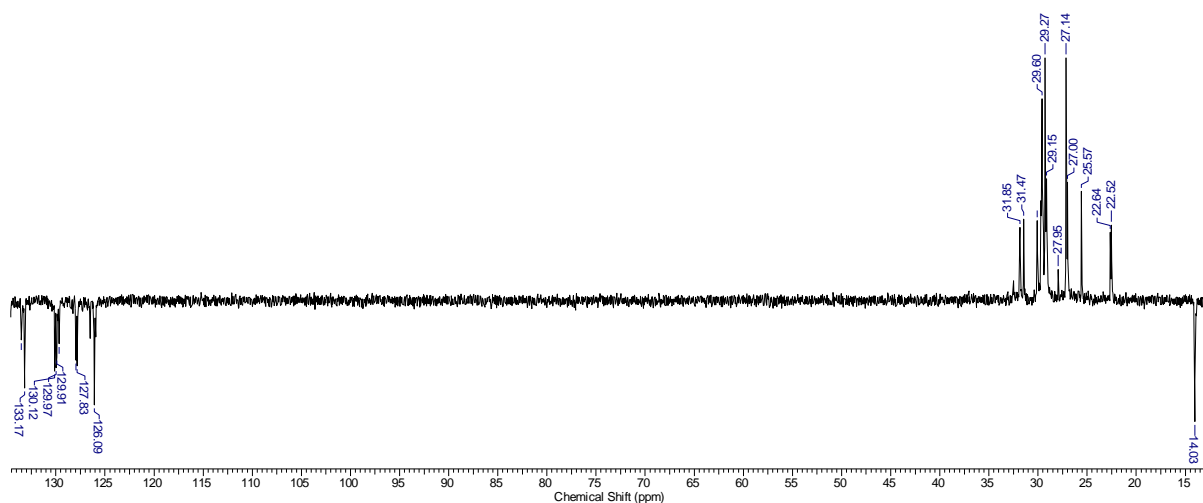


Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	30 Sep 2010 09:46:00	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS90_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	512	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgp30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135).*

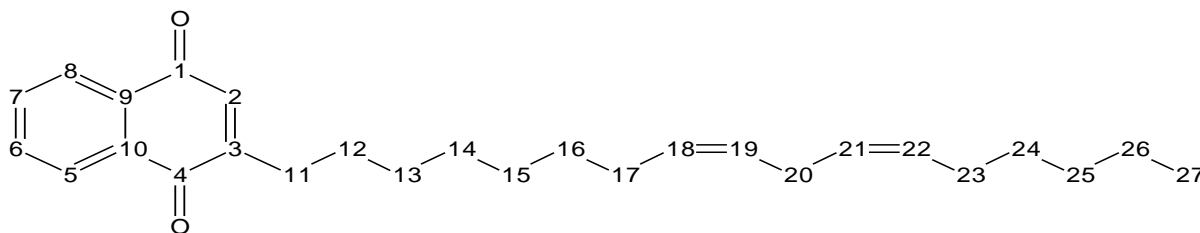
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	30 Sep 2010 09:45:50	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS90_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	128	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **47** [\downarrow (CH, CH_3), \uparrow (CH_2)].

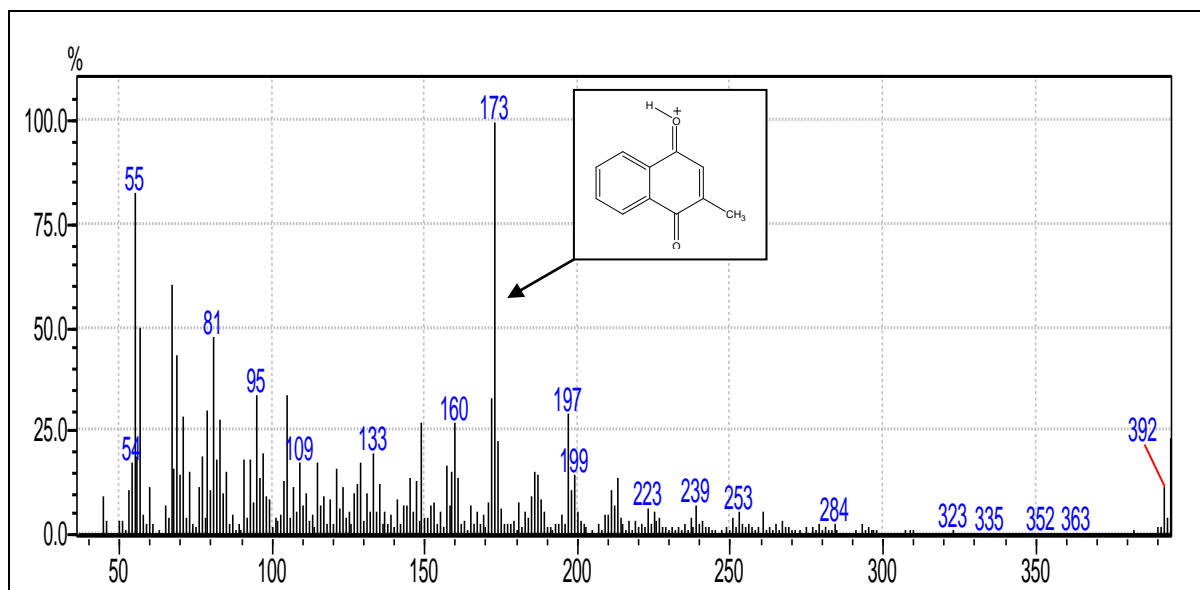
Espectro 24: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **47**.

Tabela 14: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **47** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.



Posição	RMN de ^{13}C	DEPT 135	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		Exp.	
1	185,06*	C	-	
2	133,17	CH	6,75	s, 1H
3	147,10	C	-	-
4	185,14*	C	-	-
5	126,51*	CH	8,00	dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
6	133,50*	CH	7,65	td, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
7	134,62*	CH	7,65	td, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
8	126,09*	CH	8,00	dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
9	129,81	C	-	-
10	132,17	C	-	-
11	25,57	CH_2	2,54	m, 2H
12	27,95	CH_2	1,00 – 1,50	m, 2H
13/16 e 24	29,00 – 30,00	CH_2	1,00 – 1,50	m, 10H
17 e 23	27,14	CH_2	2,00	m, 2H
18	129,97*	CH	5,33	m, 1H
19	127,97*	CH	5,33	m, 1H
20	27,00	CH_2	2,74	m, 2H
21	127,84*	CH	5,33	m, 1H
22	130,12*	CH	5,33	m, 1H
25	31,85	CH_2	1,00 – 1,50	m, 2H
26	22,53	CH_2	1,00 – 1,50	m, 2H
27	14,03	CH_3	0,85	t, 3H, $J = 6,0$ Hz

* os valores atribuídos podem estar trocados



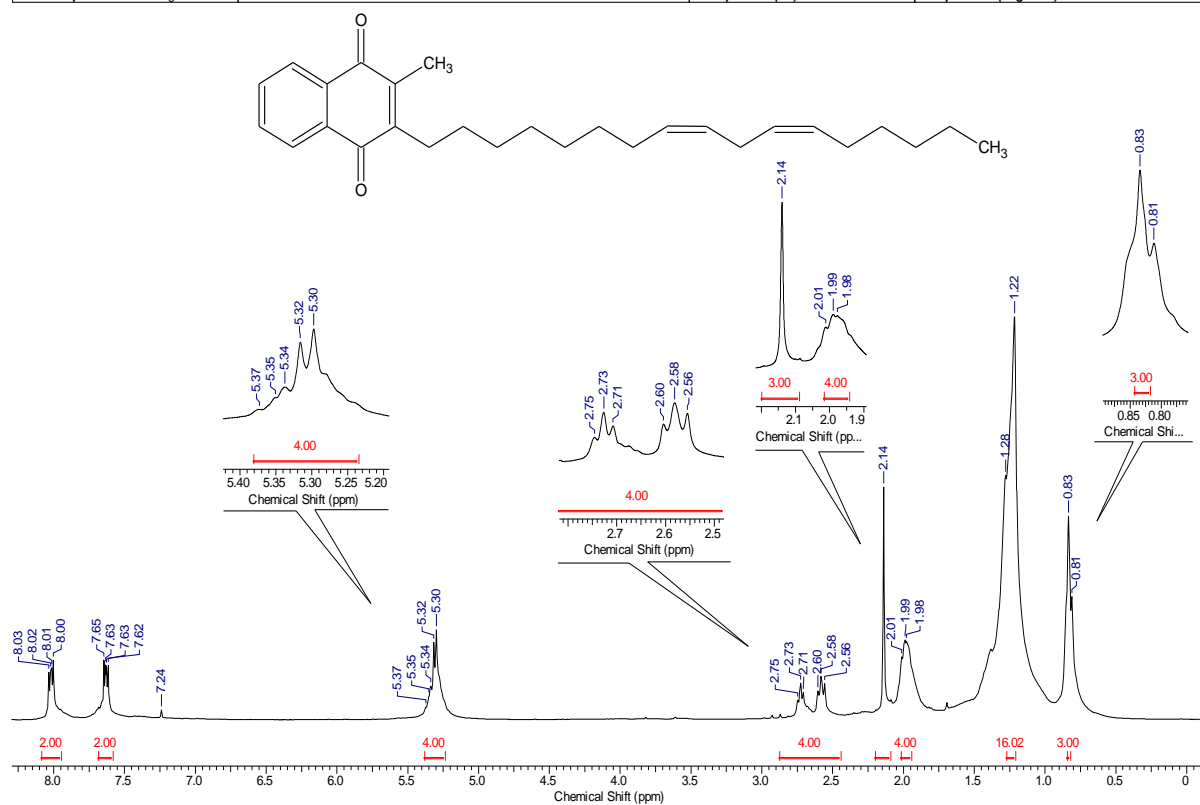
Espectro 25: Espectro de massas de baixa resolução do composto **47**.

A caracterização do composto 2-[(8Z,11Z)]-heptadecadieno-3-metil-1,4-naftoquinona (**48**) foi efetuada por meio da análise dos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C , espectro na região do IV e por espectrometria de massas.

No espectro de RMN de ^1H (**Espectro 26**) observou-se um multipeto em 2,73 ppm referente aos hidrogênios metilênicos do C-21, em 1,99 ppm um multipeto correspondentes aos hidrogênios metilênicos ligados a C-18 e C-24 e outro triplete em 2,58 ppm ($J = 6,0$ Hz) referente aos hidrogênios metilênicos do carbono C-12. Observou-se no Espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 27**) um sinal em 184,51 e 185,17 ppm das carbonilas dos carbonos C-1 e C-4 respectivamente. Os demais sinais observados nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C estão descritos na **Tabela 15**.

Por espectrometria de massas de baixa resolução de **48** (**Espectro 28**), observou-se o pico do íon molecular com razão massa/carga (m/z) = 406, confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_2$, assim como o íon a $m/z = 187$. No espectro na região do IV (**Espectro 29**), observou-se uma banda em $\nu 1658\text{ cm}^{-1}$ referente à carbonila conjugada da naftoquinona. As demais atribuições das bandas no IV estão apresentadas na **Tabela 16**.

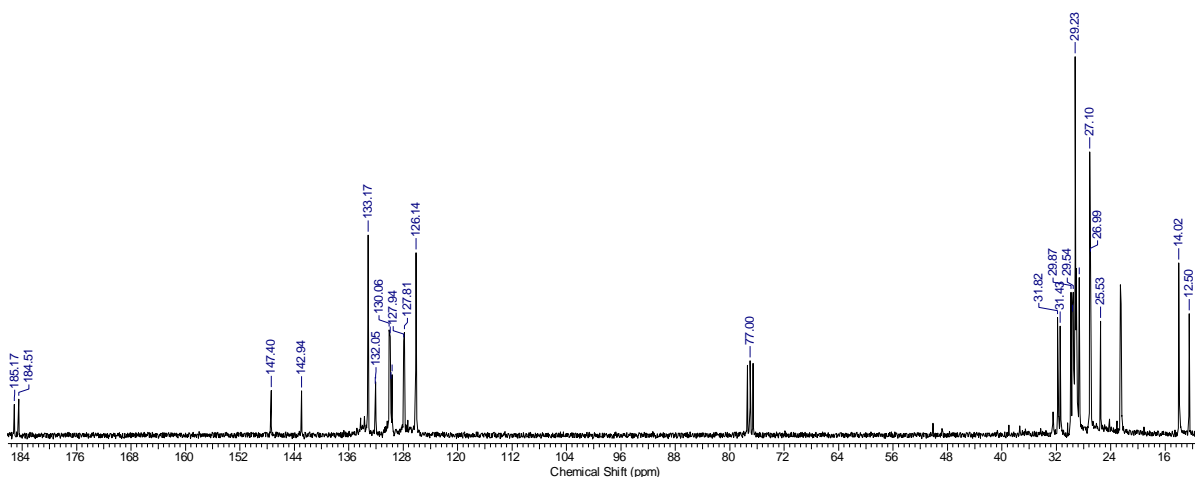
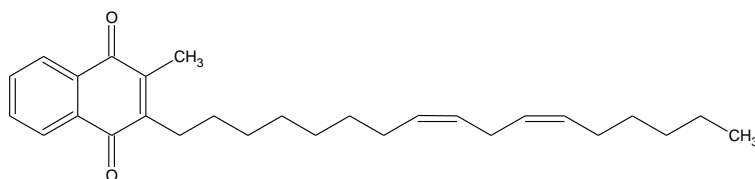
Acquisition Time (sec)	6.8420	Date	04 Oct 2010 09:52:44	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS92_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000		



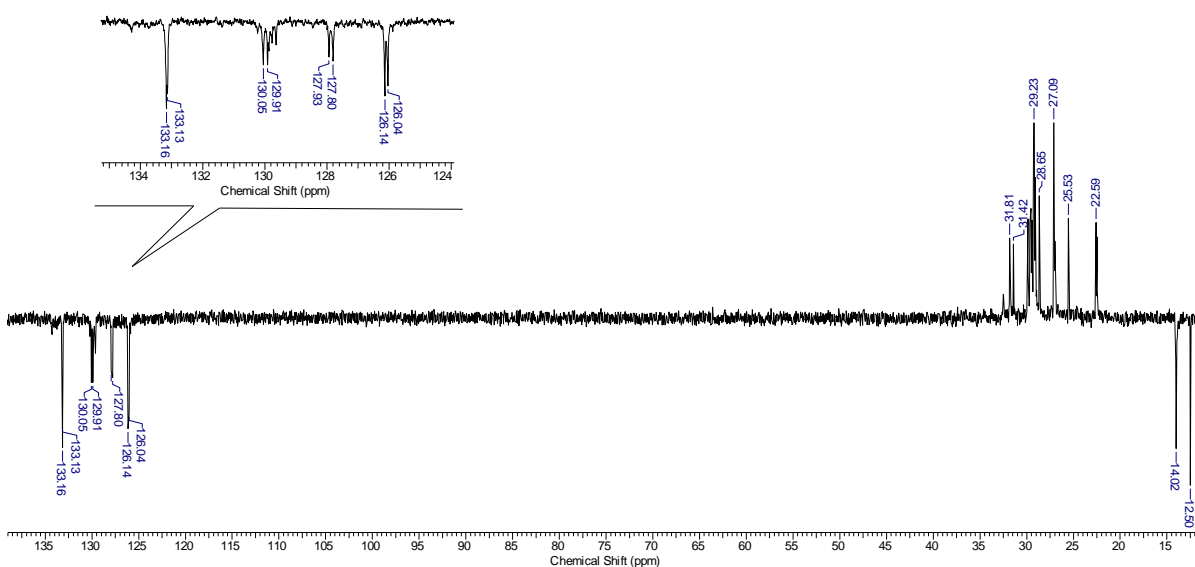
Espectro 26: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 48.

Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	07 Oct 2010 11:52:48	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS92_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1159	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgp30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135).*

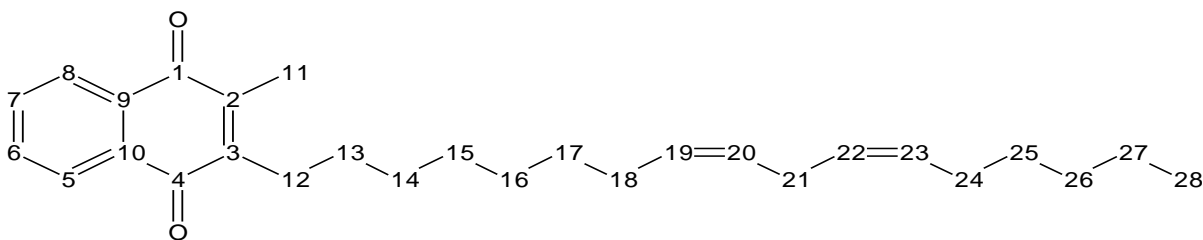
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	07 Oct 2010 11:31:28	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS92_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	64	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **48** [\downarrow (CH, CH_3), \uparrow (CH_2)].

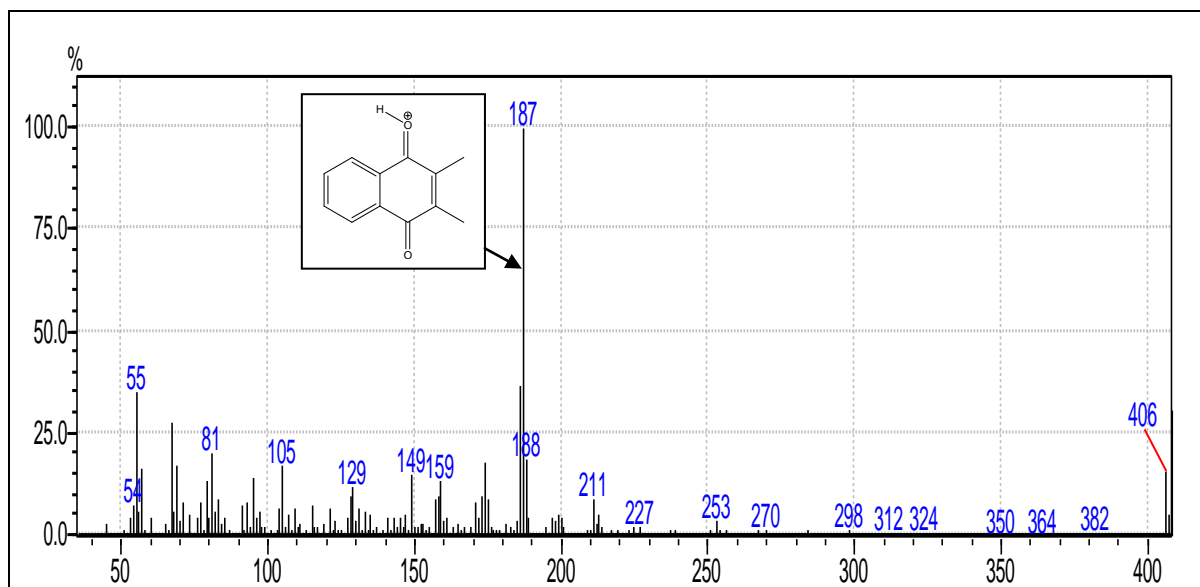
Espectro 27: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **48**.

Tabela 15: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **48** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.

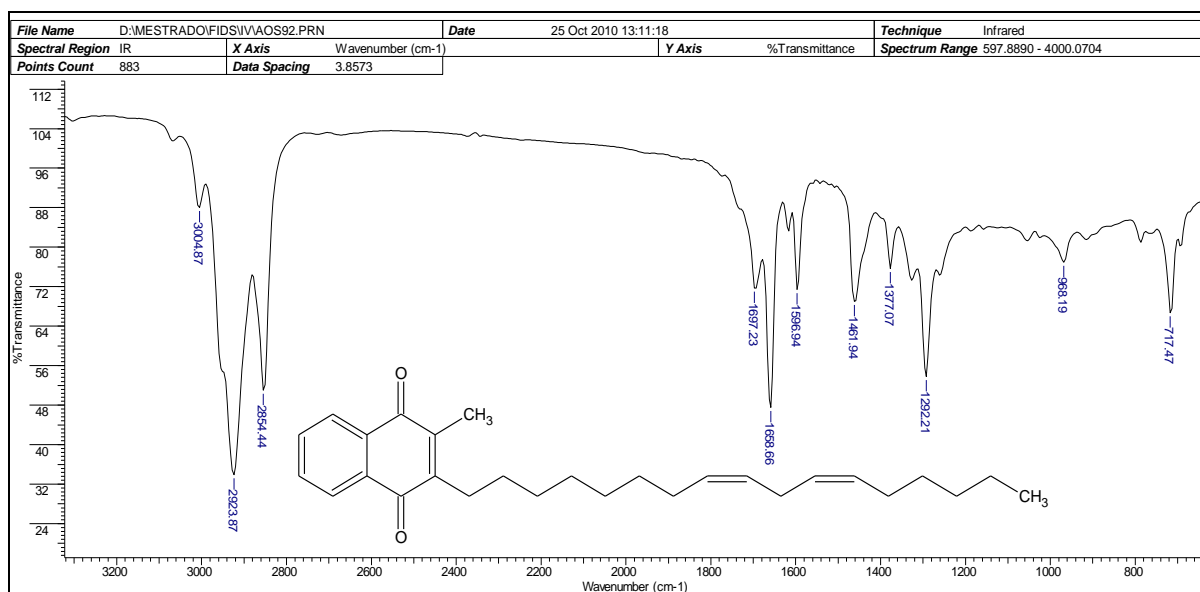


Posição	RMN de ^{13}C	DEPT 135	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		Exp.	
1	18451*	C	-	-
2	142,94	C	-	-
3	147,40	C	-	-
4	185,17*	C	-	-
5	126,04*	CH	8,00	dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
6	133,17*	CH	7,63	td, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
7	133,14*	CH	7,63	td, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
8	126,14*	CH	8,00	dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
9	132,09*	C	-	-
10	132,05*	C	-	-
11	12,50	CH_3	2,14	s, 3H
12	22,48	CH_2	2,58	t, 2H, $J = 6,0$ Hz
13	25,53	CH_2	1,00 – 1,50	m, 2H
14/17 e 25	28,00 – 30,00	CH_2	1,00 – 1,50	m, 10H
18 e 24	27,10	CH_2	1,99	m, 4H
19	129,92*	CH	5,32	m, 1H
20	127,94*	CH	5,32	m, 1H
21	26,99	CH_2	2,73	m, 2H
22	127,81*	CH	5,32	m, 1H
23	130,06*	CH	5,32	m, 1H
26	31,82	CH_2	1,00 – 1,50	m, 2H
27	22,59	CH_2	1,00 – 1,50	m, 2H
28	14,02	CH_3	0,83	t, 3H, $J = 6,0$ Hz

* Os valores atribuídos podem estar trocados



Espectro 28: Espectro de massas de baixa resolução do composto **48**.



Espectro 29: Espectro de IV do composto **48**.

Tabela 16: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto **48**.

ν_{MAX} (cm ⁻¹)	Atribuição
2854-2923	Deformação axial de C-H alifático
1658	Deformação axial de C=O conjugada
717	CH ₂ cadeia alifática longa

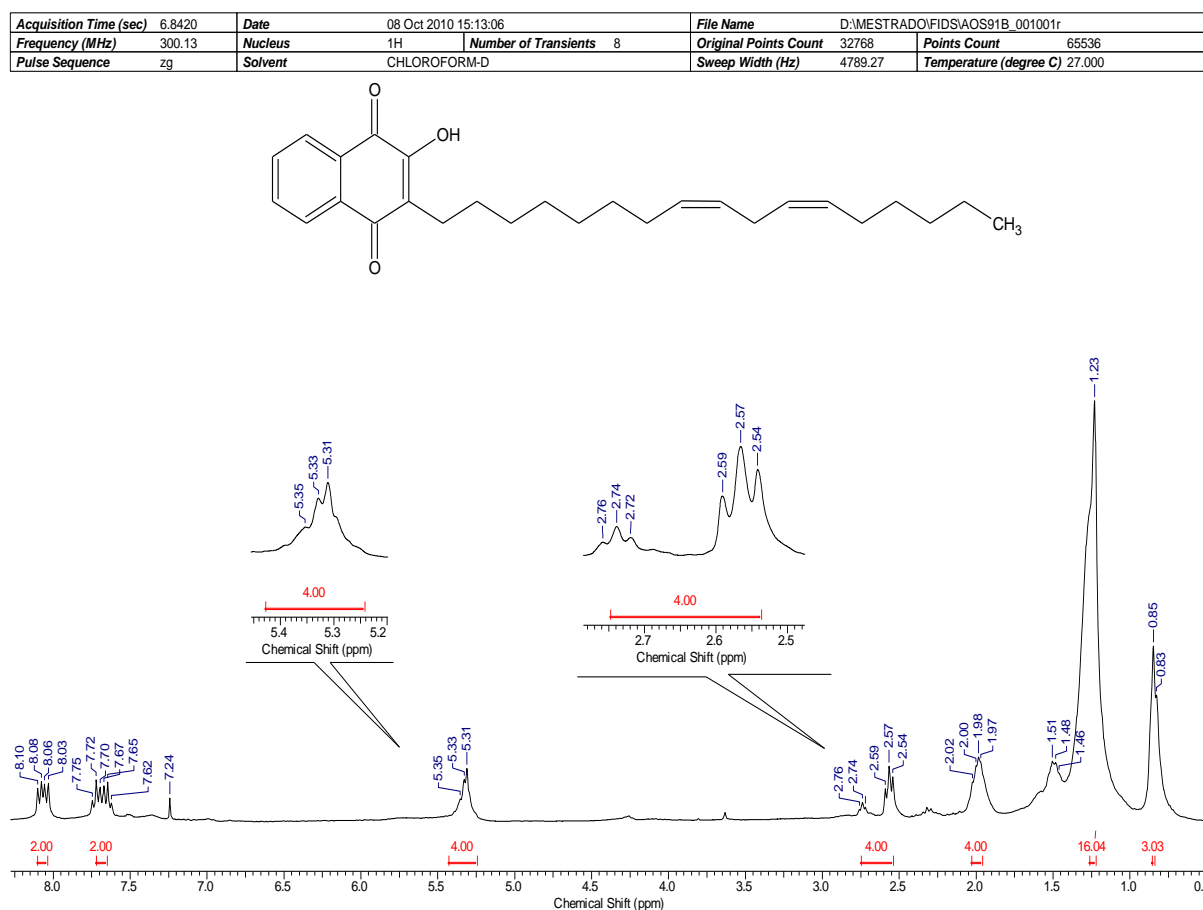
O espectro de RMN de ¹H (**Espectro 30**) do composto 2-[(8Z,11Z)]-heptadecadieno-3-hidroxi-1,4-naftoquinona (**49**) apresentou três tripletos em 0,85 ppm ($J = 6,0$ Hz, 3H), 2,57 ppm ($J = 9,0$ Hz, 2H) e 2,74 ppm ($J = 6,0$ Hz, 2H) correspondente aos hidrogênios dos

carbonos C-27, C-11 e C-20 respectivamente, e ainda, um multipletto em 1,98 ppm relativo aos hidrogênios dos carbonos C-17/C-23.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 31**) observou-se os sinais em 181,45 e 184,70 ppm correspondentes as carbonilas C-1 e C-4 da naftoquinona. Os sinais do alceno da cadeia lateral em 127,92; 129,81; 127,90 e 129,88 ppm referem-se aos carbonos C-19, C-18, C-21 e C-22 respectivamente.

O espectro de massas de baixa resolução de **49** (**Espectro 32**) evidenciou-se o pico do íon molecular com razão massa/carga (m/z) = 408, confirmando a fórmula molecular $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_3$, assim como o íon a m/z = 187.

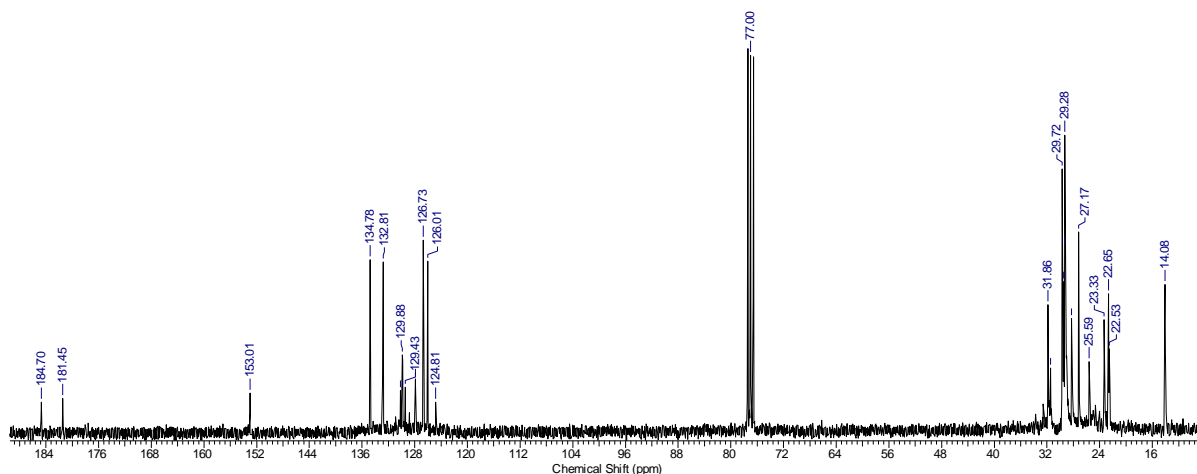
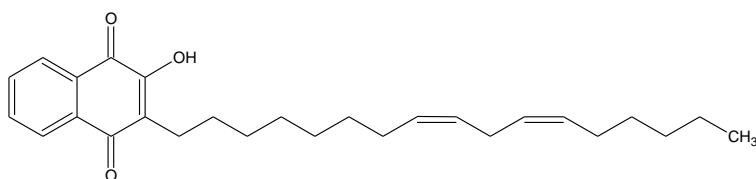
No espectro na região do IV (**Espectro 33**), observou-se uma banda em ν 3382 cm^{-1} referente deformação axial da hidroxila (OH). As demais atribuições das bandas no IV estão apresentadas na **Tabela 18**.



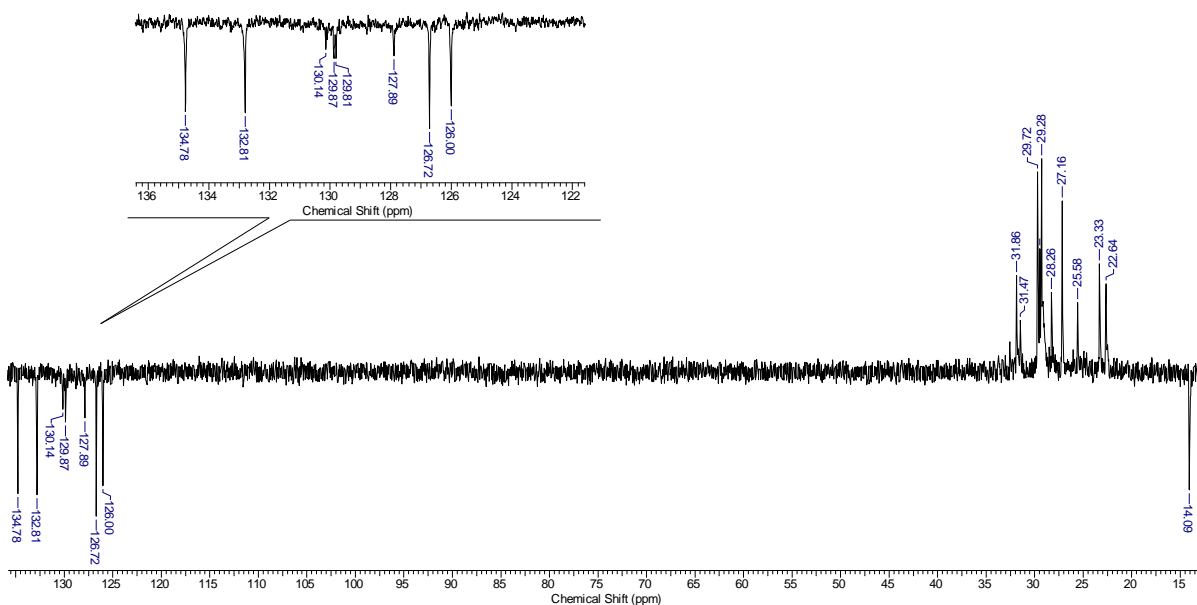
Espectro 30: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **49**.

Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	18 Oct 2010 15:53:42	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS91B_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1808	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgp30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135).*

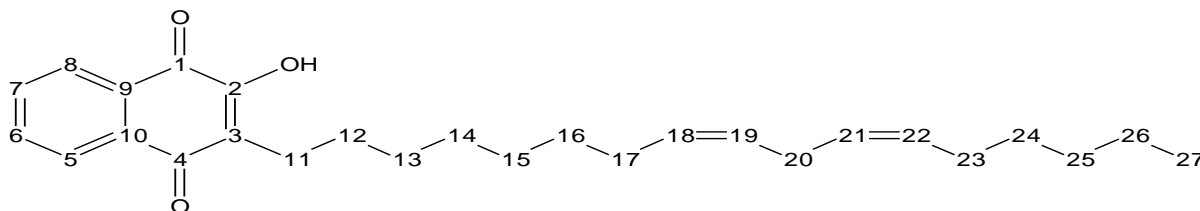
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	18 Oct 2010 15:53:06	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS91B_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	256	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **49** [\downarrow (CH, CH₃), \uparrow (CH₂)].

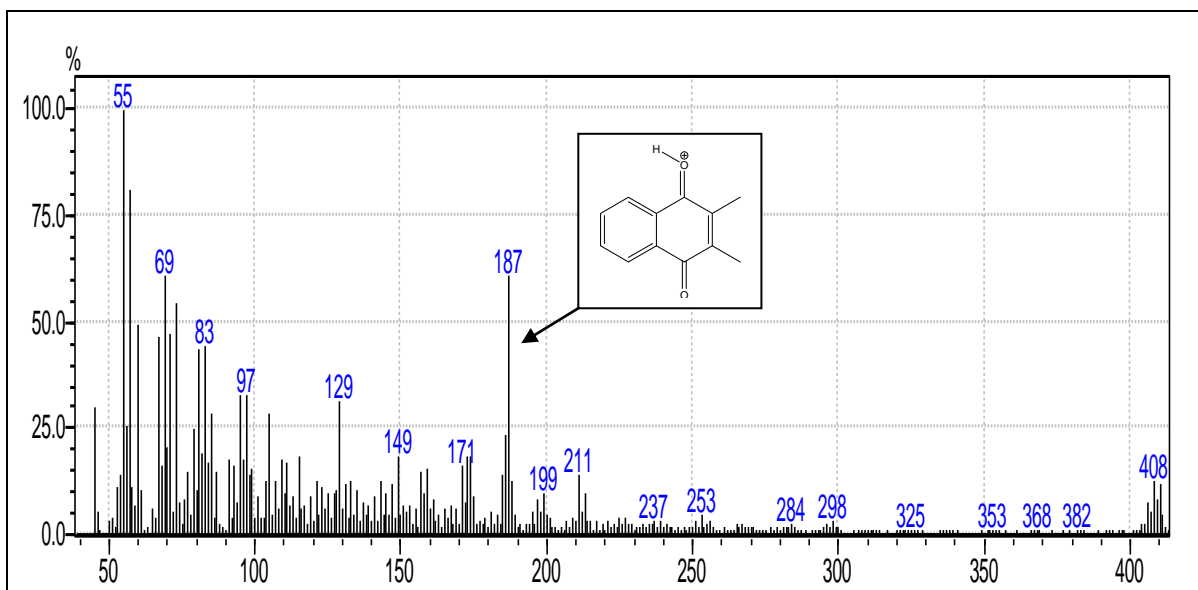
Espectro 31: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **49**.

Tabela 17: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **49** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.

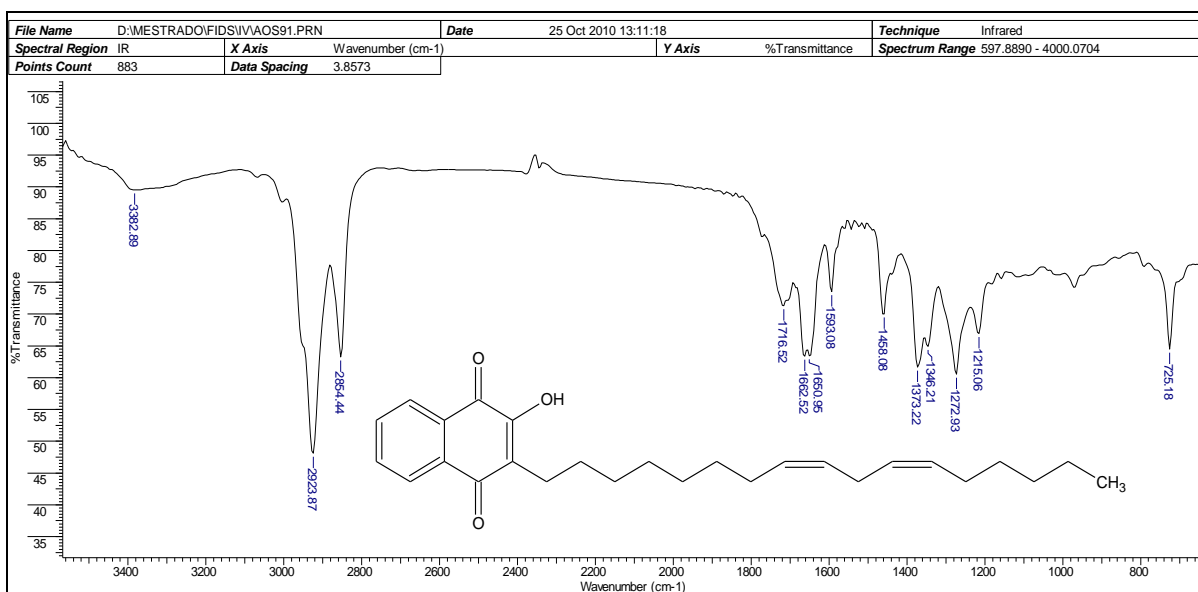


Posição	RMN de ^{13}C	DEPT 135	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		Exp.	
1	181,45*	C	-	-
2	153,01	C	-	-
3	124,81	C	-	-
4	184,70*	C	-	-
5	126,73*	CH	8,10	dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
6	132,81*	CH	7,68	td, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
7	134,78*	CH	7,65	td, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
8	126,01*	CH	8,10	dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
9	132,90	C	-	-
10	130,10	C	-	-
11	28,26	CH_2	2,57	t, 2H, $J = 9,0$ Hz
12	23,33	CH_2	1,00 – 1,50	m, 2H
13/16 e 24	29,00 – 30,00	CH_2	1,00 – 1,50	m, 10H
17 e 23	27,17	CH_2	1,98	m, 4H
18	129,81*	CH	5,31	m, 1H
19	127,92*	CH	5,31	m, 1H
20	25,59	CH_2	2,74	m, 2H
21	127,90*	CH	5,31	m, 1H
22	129,88*	CH	5,31	m, 1H
25	31,86	CH_2	1,00 – 1,50	m, 2H
26	22,65	CH_2	1,00 – 1,50	m, 2H
27	14,08	CH_3	0,85	t, 3H, $J = 6,0$ Hz

* os valores atribuídos podem estar trocados.



Espectro 32: Espectro de massas de baixa resolução do composto **49**.



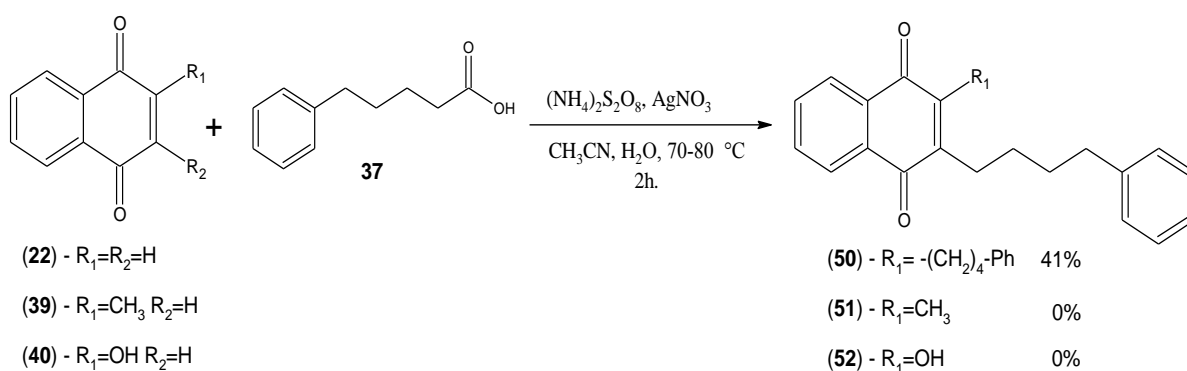
Espectro 33: Espectro de IV do composto **49**.

Tabela 18: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto **49**.

ν_{MAX} (cm ⁻¹)	Atribuição
3382	Deformação áxil de OH
2854-2923	Deformação axial de C-H alifático
1650-1662	Deformação axial de C=O conjugada
725	CH ₂ cadeia alifática longa

3.10 Alquilação das naftoquinonas com ácido 5-fenil-valérico

Na alquilação da naftoquinona **22** com ácido 5-fenil-valérico (**37**), obtivemos o composto **50** ainda não descrito na literatura, com rendimento de 41%, conforme apresentado no **Esquema 24**.



Esquema 24: Alquilação das naftoquinonas com ácido 5-fenil-valérico (**37**).

Na alquilação da naftoquinona **39**, foi possível observar através da espectroscopia de RMN de ¹H e RMN de ¹³C a formação do composto **51**, porém, apresentando-se como mistura. Assim como, na alquilação da naftoquinona **40** foi observado por cromatografia de camada delgada (CCD) a formação de produtos com R_f próximas, produzindo misturas complexas nas várias tentativas realizadas, dentre as quais, não observou-se a formação do composto **52** (análise de RMN de ¹H do produto bruto).

No espectro de RMN de ¹H do composto **50** (**Espectro 34**), pode-se observar nos deslocamentos de 8,06 a 8,09 ppm, dois dubletos com constante de acoplamento de 6,0 Hz e 3,0 Hz, sinais atribuídos respectivamente aos hidrogênios do anel aromático de C-5 e C-8. Em 7,66 a 7,69 ppm, referente aos hidrogênios de C-6 e C-7, observa-se dois tripletos largos com constante de acoplamento de 6,0 Hz e 3,0 Hz. Os sinais em 1,53 e 1,77 ppm se apresentam como um quinteto, correspondendo aos hidrogênios de C-12 e C-13 respectivamente. Dois tripletos eram esperados para os hidrogênios de C-11 e C-14, porém, observa-se um multipletto em 2,61 a 2,69 ppm, proveniente dos dois tripletos sobrepostos com deslocamentos químicos próximos. Os hidrogênios de C-16, C-17 e C-18 se apresentam como um multipletto em 7,17 a 7,32 ppm.

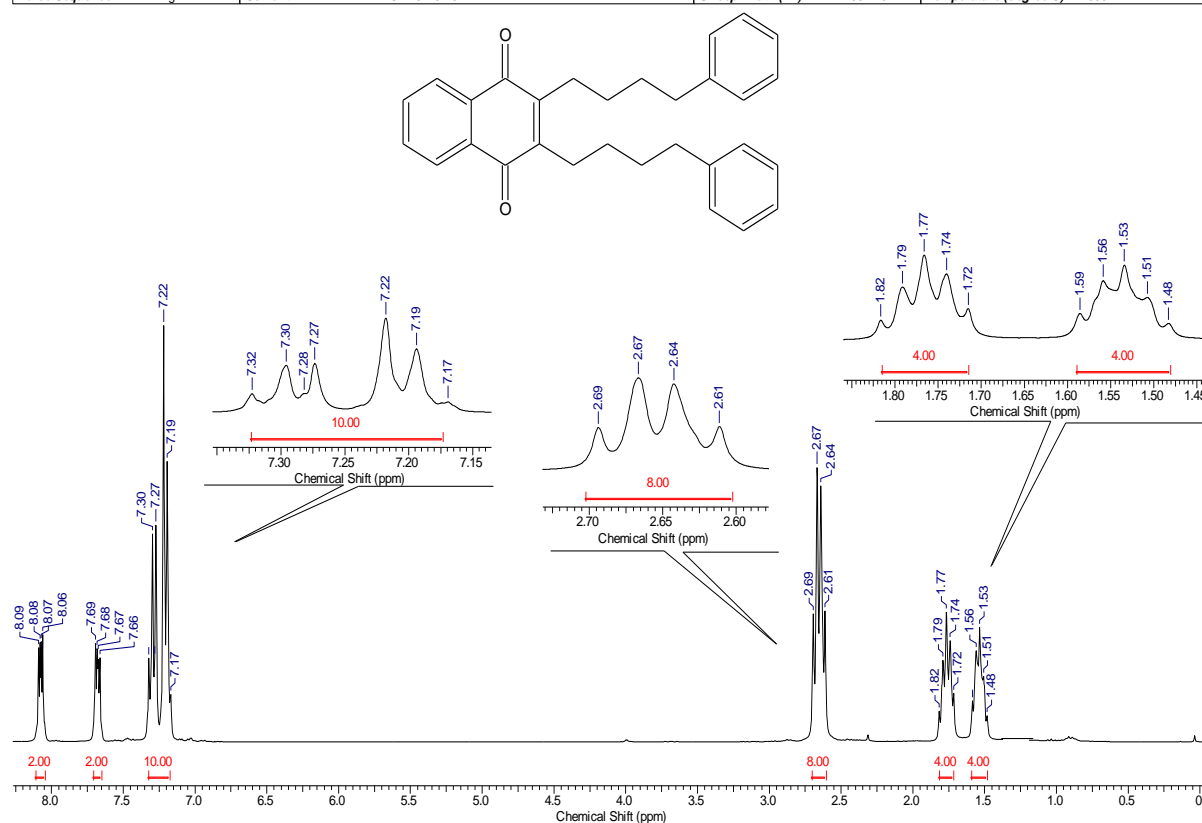
No espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 35**), por sua vez, observa-se os sinais referentes aos carbonos do composto **50**, totalizando 13 sinais, indicando que a molécula apresenta simetria, evidenciando assim, a alquilação nas posições C-2 e C-3, que também pode ser confirmada pela integração dos sinais no espectro de RMN de ^1H .

Os deslocamentos em 142,09; 128,29; 128,22 e 126,08 ppm foram atribuídos aos carbonos C-15; C-17; C-16 e C-18 presentes no anel aromático. O sinal referente ao C-1 e C-4, aparece em 184,93 ppm. Os sinais que aparecem em campo mais alto, na região característica de grupamentos alquílicos com os seguintes deslocamentos 35,56; 31,70; 29,12; e 26,81 ppm referindo-se aos carbonos C-14, C-13, C-12 e C-11 respectivamente. Os deslocamentos químicos do composto **50** estão apresentados na **Tabela 19**.

O espectro de massas de baixa resolução de **50** (**Espectro 36**) mostrou o pico do íon molecular de razão massa/carga (m/z) = 422, que condiz com a fórmula molecular esperada para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_2$, assim como a presença dos fragmentos a m/z = 91 (íon tropílio) e m/z = 187.

Através do espectro de IV (**Espectro 37**) observou-se uma banda em ν 1658 cm^{-1} referente à carbonila conjugada. As demais atribuições das bandas no IV estão apresentadas na **Tabela 20**.

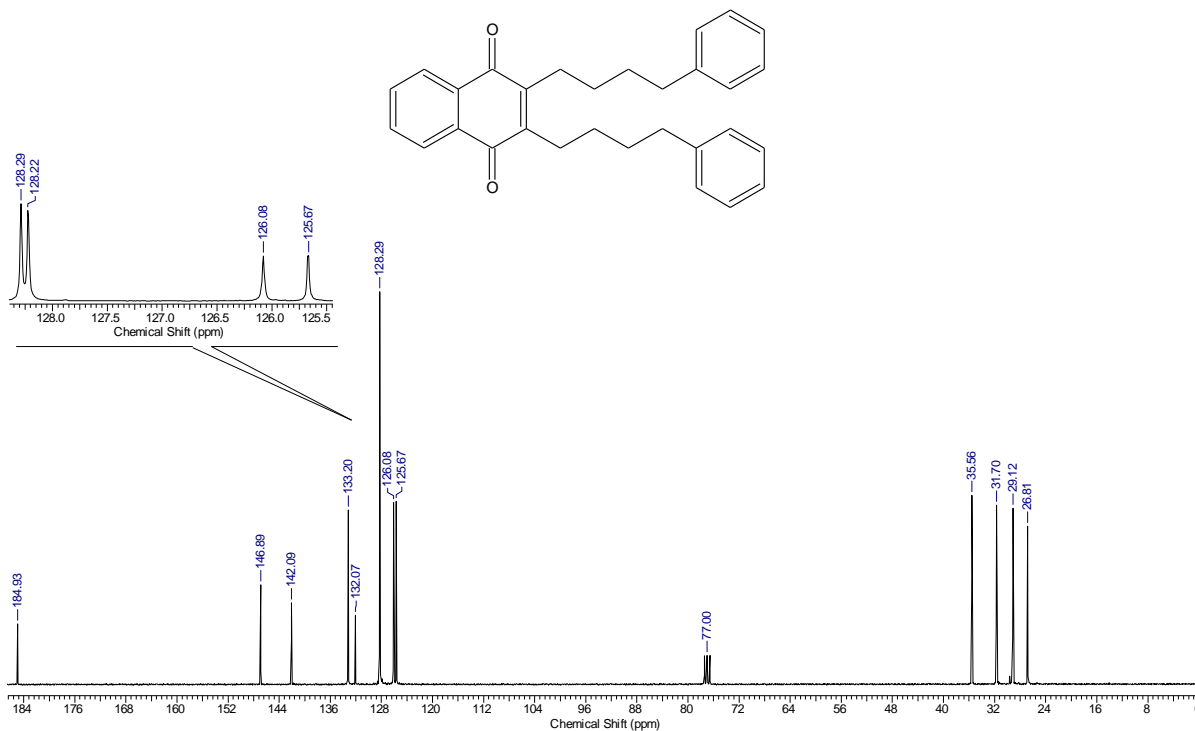
Acquisition Time (sec)	7.0255	Date	10 Aug 2010 15:04:52	File Name	D:\MESTRADO\FIDSAOS80A_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4664.18	Temperature (degree C)	27.000		



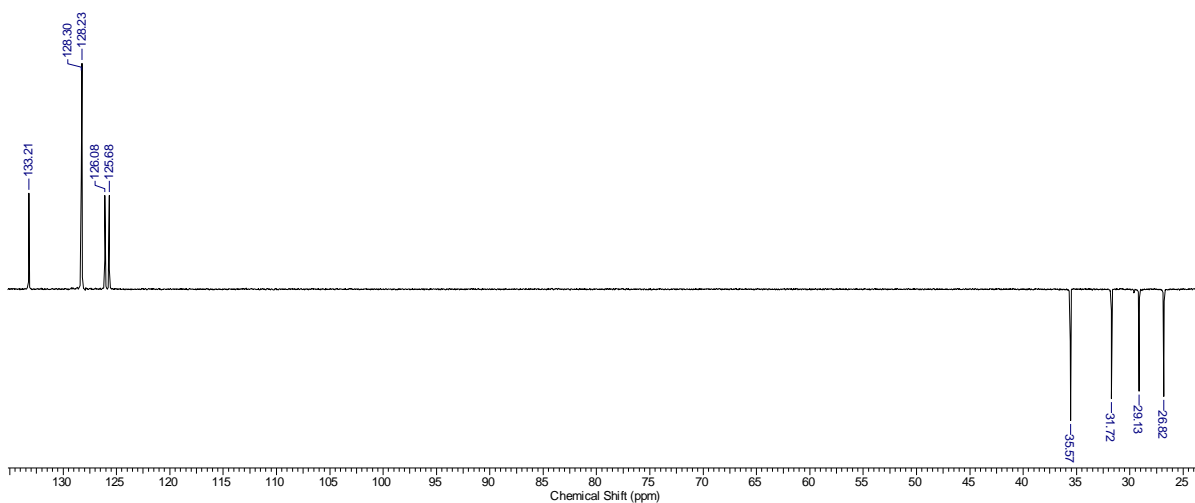
Espectro 34: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **50**.

Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	11 Aug 2010 10:32:14	File Name	D:\MESTRADO\FIDSAOS80A_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1726	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135).*

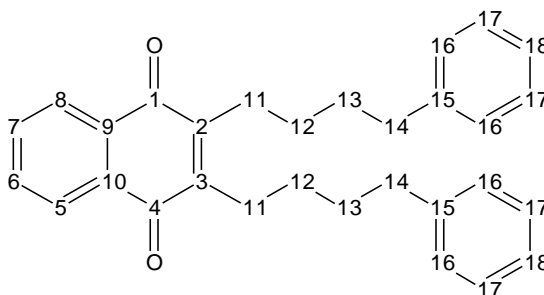
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	11 Aug 2010 10:26:50	File Name	D:\MESTRADO\FIDSAOS80A_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	300	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **50** [\downarrow (CH_2), \uparrow (CH)].

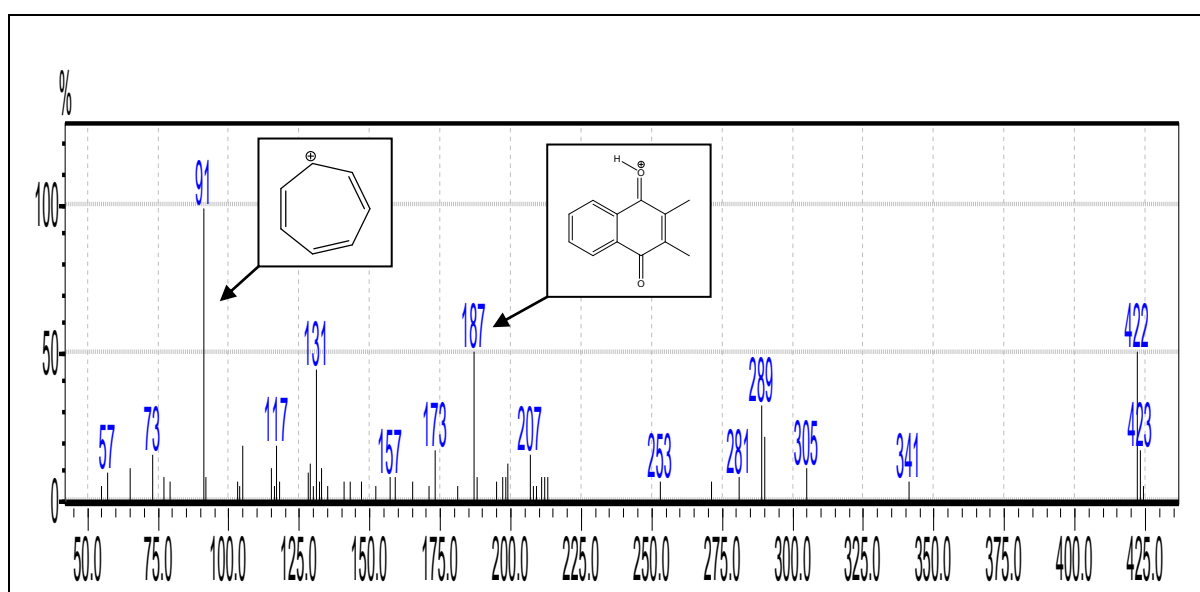
Espectro 35: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **50**.

Tabela 19: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **50** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.

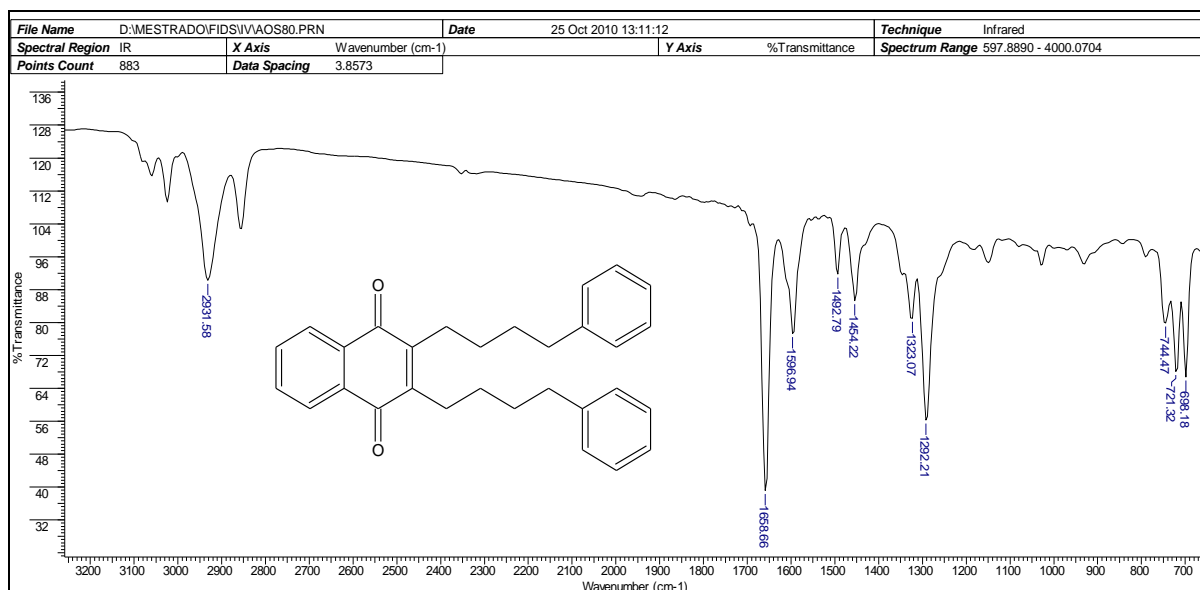


Posição	RMN de ^{13}C	DEPT 135	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		Exp.	
1 – 4	184,93	2C	-	-
2 – 3	146,89	2C	-	-
5 – 8	125,67	2CH	8,10	dd ($J = 6,0$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 2H)
6 – 7	133,20*	2CH	7,67	dd ($J = 6,0$ Hz, $J = 3,0$ Hz, 2H)
9 – 10	132,07*	2C	-	-
11	26,81	2CH ₂	2,61 a 2,69	m (4H)
12	29,12	2CH ₂	1,53	q ($J = 9,0$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 4H)
13	31,70	2CH ₂	1,77	q ($J = 9,0$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 4H)
14	35,56	2CH ₂	2,61 a 2,69	m (4H)
15	142,09	2C	-	-
16	128,22*	4CH	7,17 a 7,32	m (4H)
17	128,29*	4CH	7,17 a 7,32	m (4H)
18	126,08	2CH	7,17 a 7,32	m (4H)

* os valores atribuídos podem estar trocados.



Espectro 36: Espectro de massas de baixa resolução do composto **50**.



Espectro 37: Espectro de IV do composto 50.

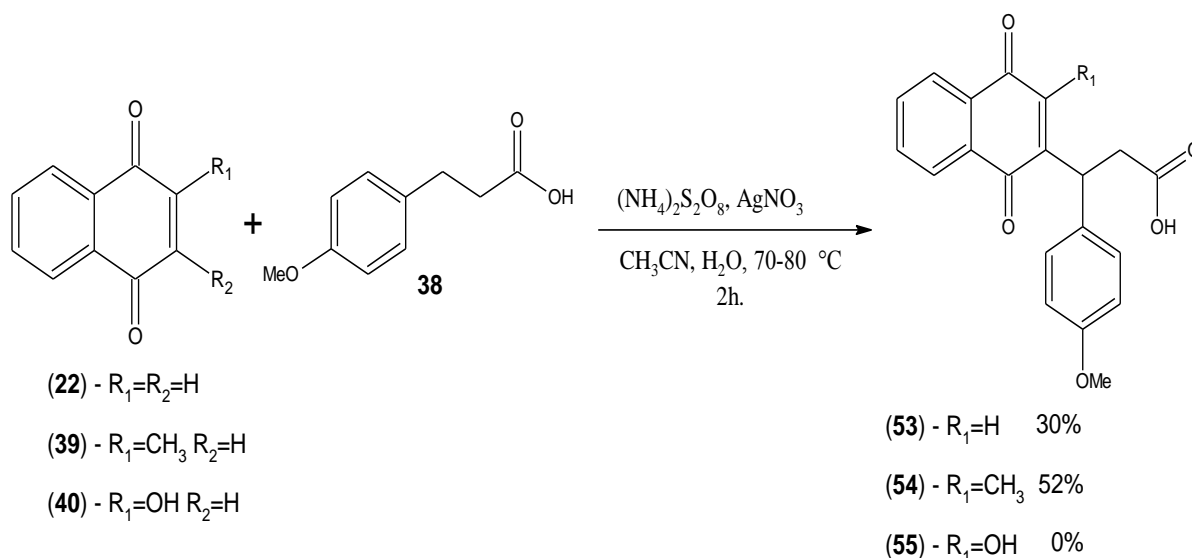
Tabela 20: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto 50.

ν_{MAX} (cm^{-1})	Atribuição
2931	Deformação axial de C-H alifático
1658	Deformação axial de C=O conjugada
721	CH ₂ cadeia alifática longa

3.11 Alquilação das naftoquinonas com ácido 3-(4-metoxifenil)-propiónico

Nas reações utilizando-se o ácido 3-(4-metoxifenil)-propiónico (**38**) com a 1,4-naftoquinona (**23**), menadiona (**39**) e lawsona (**40**) na presença de persulfato de amônio, nitrato de prata foram obtidos como produtos o ácido 3-(1,4-naftoquinona)-3-(4'-metoxifenil) propiónico (**53**) e o ácido 3-(4'-metoxifenil)-3-(3-metil-1,4-naftoquinona) propiónico (**54**) com rendimento de 30% e 52% respectivamente, conforme apresentado no **Esquema 25**.

Na alquilação da naftoquinona **40** foi observado por cromatografia de camada delgada (CCD) a formação de misturas complexas nas várias tentativas realizadas, dentre as quais, não observou-se a formação do composto **55** (análise de RMN de ¹H do produto bruto).



Esquema 25: Alquilação das naftoquinonas com ácido 3-(4-metoxifenil)-propiónico (**38**).

A estrutura do composto **53** foi devidamente elucidada através da espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C.

No espectro de RMN de ¹H (**Espectro 38**), foi possível evidenciar dois duplos dubletos a 2,92 e 3,04 ppm (*J* geminal = 15,0 Hz e *J* vicinal = 6,0 Hz) característicos dos hidrogênios diastereotópicos H-12 e H-12', devido à presença do carbono quiral C-11. O tripleto largo em 4,76 ppm (*J* = 6,0 Hz) foi atribuído ao hidrogênio H-11. Em 3,72 ppm foram evidenciados os hidrogênios H-18 da metoxila. Já o singlete em 6,77 ppm foi atribuído ao hidrogênio H-3.

Por análise do espectro de RMN de ¹³C (**Espectro 39**) observou-se um sinal em 39,21 ppm referente ao carbono C-11 confirmado no espectro de RMN de ¹³C (DEPT 135). As carbonilas C-1 e C-4 foram evidenciadas em 185,12 e 184,04 ppm respectivamente. Os demais sinais observados nos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C estão apresentados na **Tabela 21**.

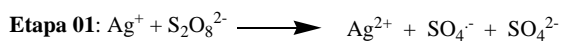
Pelo espectro de massas de baixa resolução de **53** (**Espectro 40**) observou-se o pico do íon molecular de razão massa/carga (*m/z*) = 336, que condiz com a fórmula molecular esperada para C₂₀H₁₆O₅, o qual, juntamente com o íon a *m/z* = 277 (M - H₂C'COOH) reforçou a proposta estrutural de **53**.

No espectro de infravermelho (**Espectro 41**) foram observados absorções de alguns grupos funcionais, e está apresentada na **Tabela 22**.

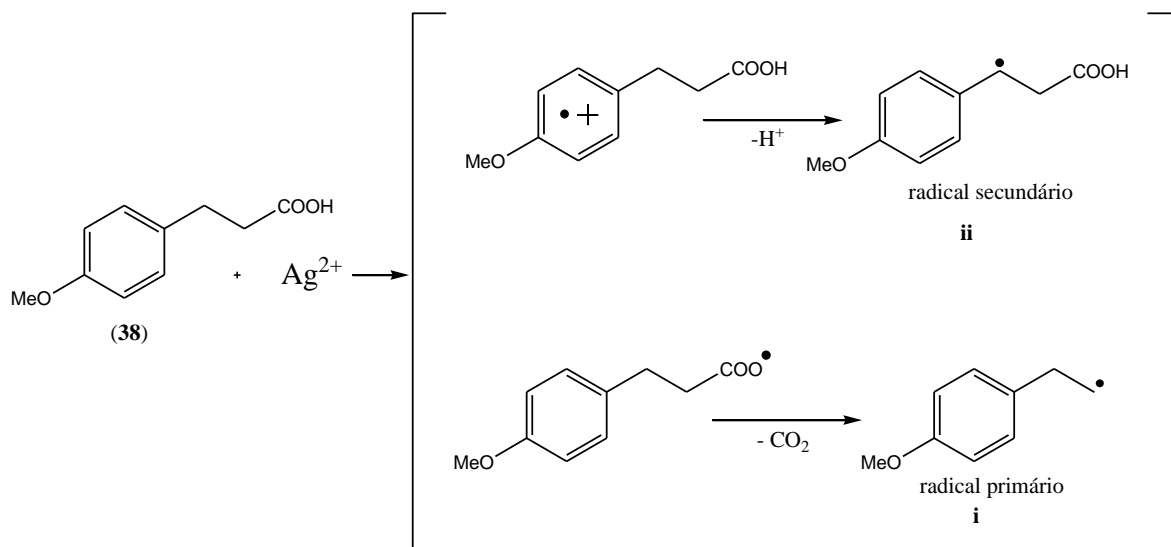
Uma proposta de mecanismo de reação está descrita na **Figura 14**. Inicialmente, na etapa 01 ocorre a oxidação de íons prata (Ag⁺) pelo peroxidissulfeto (S₂O₈²⁻), que posteriormente ganha um elétron do ácido 3-(3'-trimetoxifenil) propiónico (**38**) na etapa 02,

que por sua vez forma um cátion-radical seguida de um desprotonação C-H benzílica gerando o radical secundário (**ii**), porém, há uma competição entre a descarboxilação e a desprotonação C-H benzílica em solução aquosa, mas o radical secundário (**ii**) é formado muito mais rápido do que o radical primário (**i**) devido à estabilização por ressonância com o anel aromático.

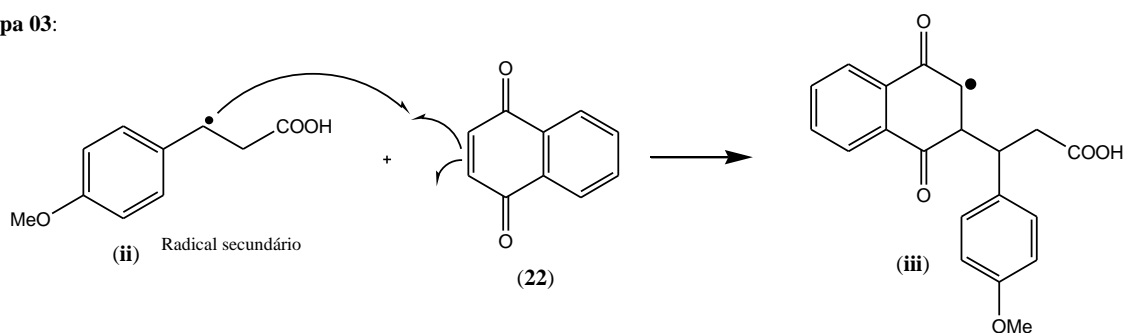
Na etapa 03 o radical **ii** reage com uma molécula de 1,4-naftoquinona (**22**) formando o intermediário **iii** que, na etapa 04 através da movimentação de elétrons e de um próton capturado por uma das carbonilas forma o intermediário **iv**, este, na presença de íons persulfato ($S_2O_8^{2-}$), regenera as carbonilas da naftoquinona originando o composto **53**.



Etapa 02:



Etapa 03:



Etapa 04:

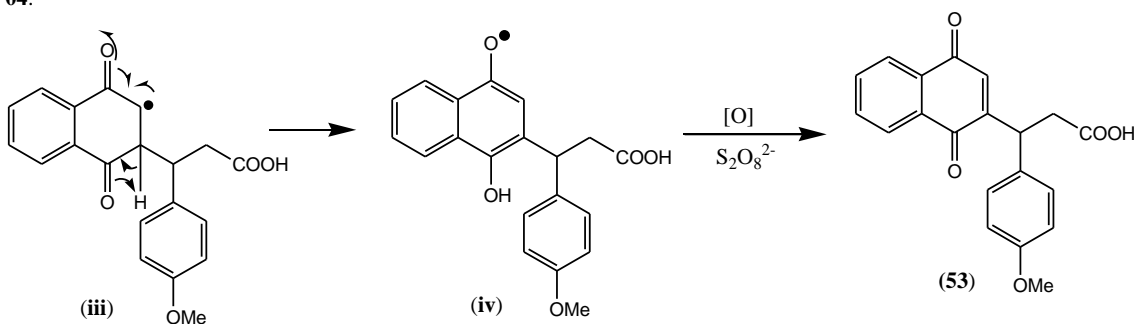
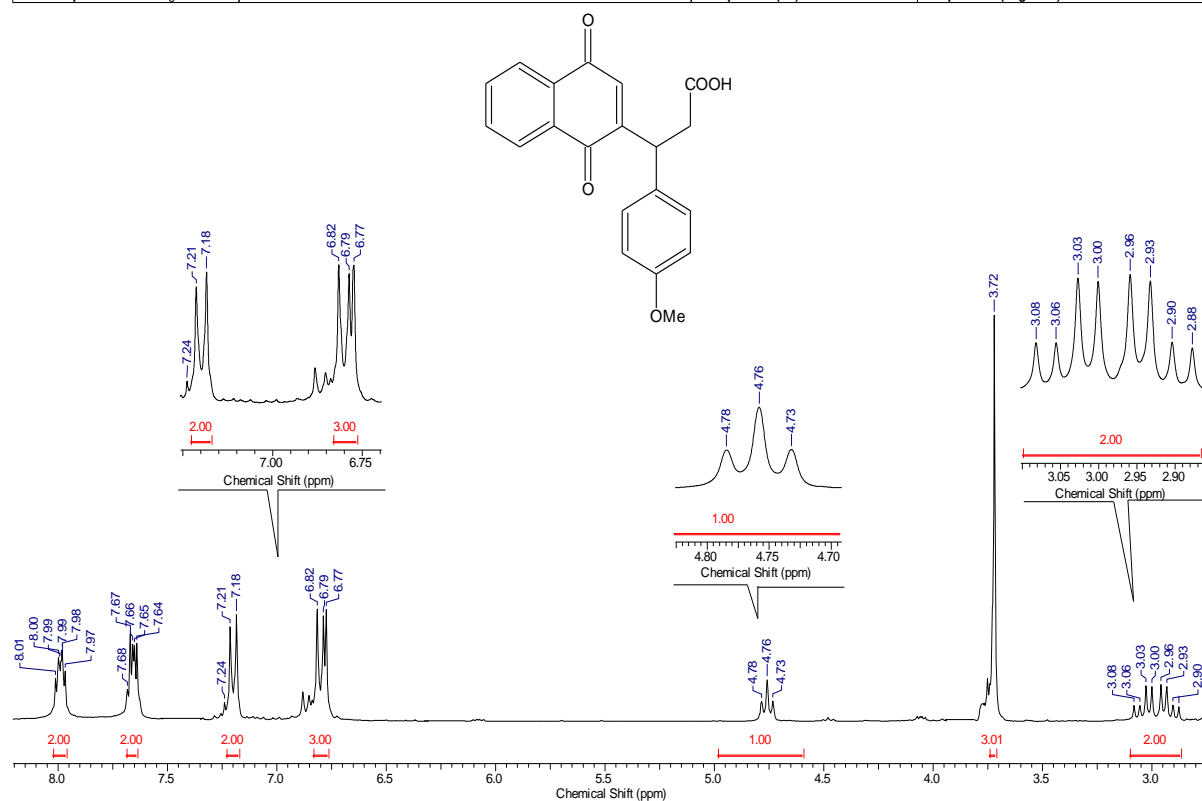


Figura 14: Proposta de mecanismo para a reação de acoplamento da 1,4-naftoquinona (**22**) e ácido 3-(3'-metoxifenil) propiônico (**38**).

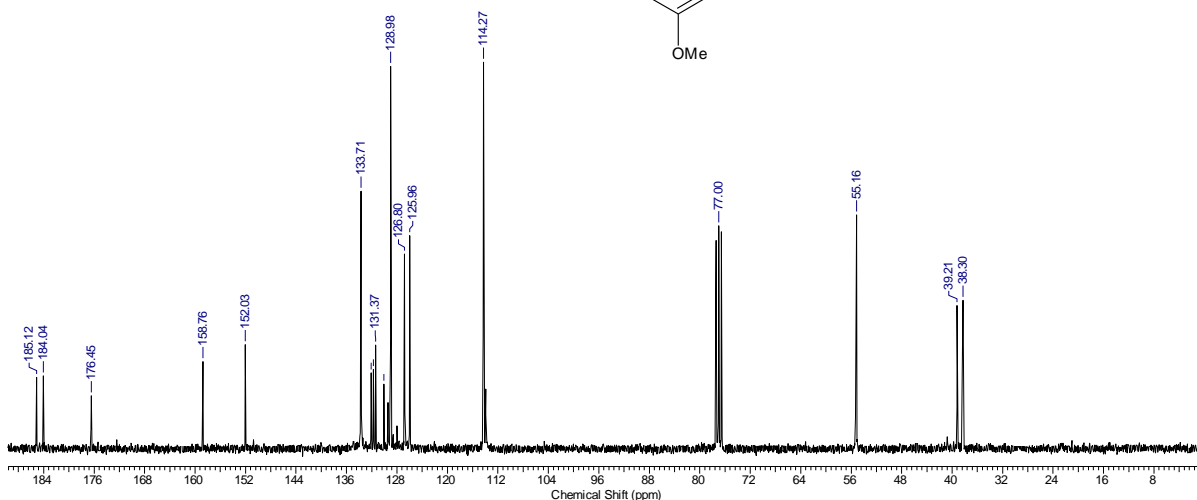
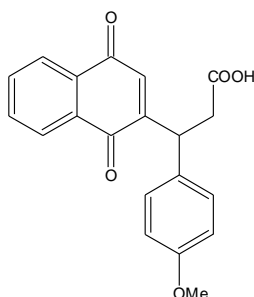
Acquisition Time (sec)	6.8420	Date	25 Oct 2010 17:08:22	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS841_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4789.27	Temperature (degree C)	27.000		



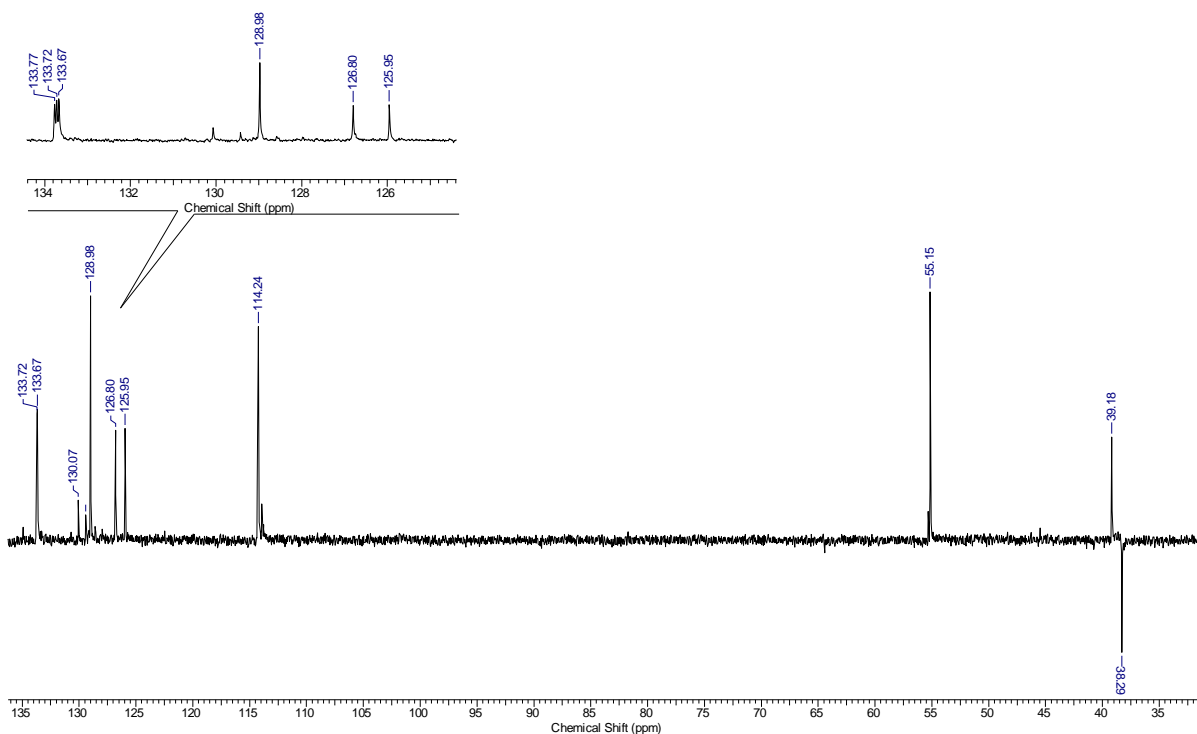
Espetro 38: Espetro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 53.

Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	03 Dec 2010 16:26:18	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS84\ 003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1924	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgq30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135).*

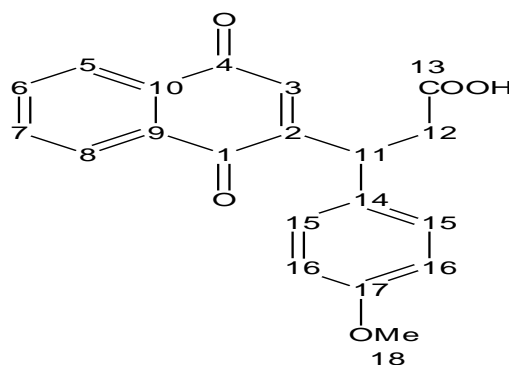
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	03 Dec 2010 15:38:10	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS84\ 002001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	125	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **53** [\downarrow (CH₂), \uparrow (CH)].

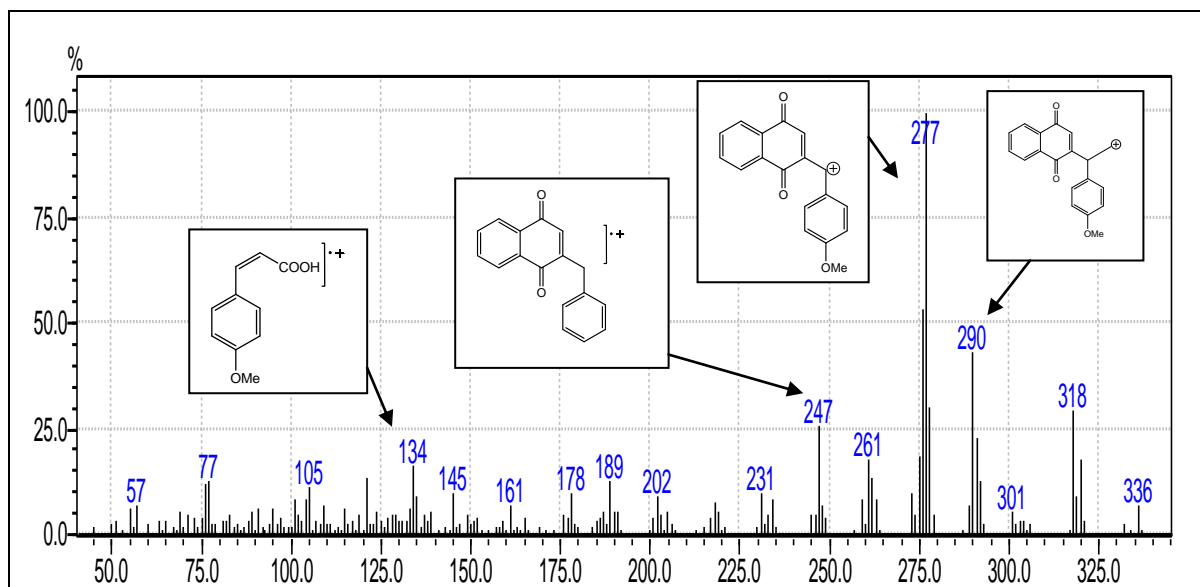
Espectro 39: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **53**.

Tabela 21: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **53** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.

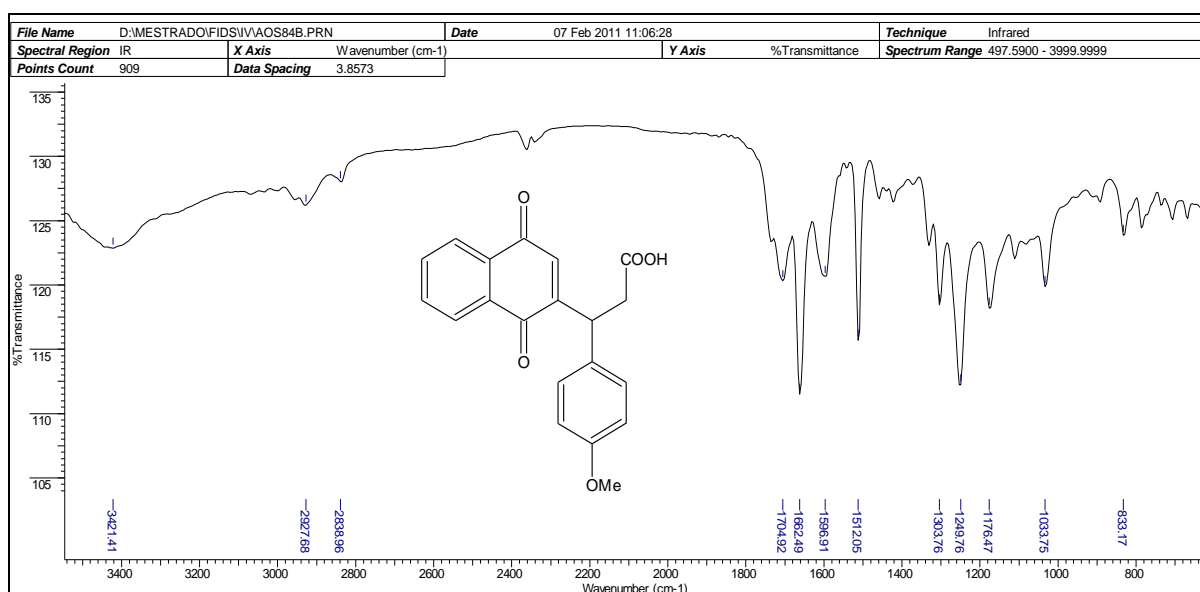


Posição	RMN - ^{13}C	DEPT 135	RMN - ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		Exp.	
1	185,12*	C	-	-
2	152,03	C	-	-
3	130,07	CH	6,77	sl, 1H
4	184,04*	C	-	-
5	125,96*	CH	7,97 – 8,01	m, 1H
6	133,76*	CH	7,64 – 7,68	m, 1H
7	133,71*	CH	7,64 – 7,68	m, 1H
8	126,80*	CH	7,97 – 8,01	m, 1H
9	132,12*	C	-	-
10	131,37*	C	-	-
11	39,21	CH	4,76	tl, 1H, $J = 6,0$ Hz
12	38,30	CH_2	2,88 – 3,08	dd, 2H, $J = 15,0$ Hz e $6,0$ Hz
13	176,45	C	-	-
14	131,72	C	-	-
15	128,98	CH	7,20	d, 2H, $J = 9,0$ Hz
16	114,27	CH	6,81	d, 2H, $J = 9,0$ Hz
17	158,76	C	-	-
18	55,16	CH_3	3,72	s, 3H

* os valores atribuídos podem estar trocados.



Espectro 40: Espectro de massas de baixa resolução do composto **53**.



Espectro 41: Espectro de IV do composto **53**.

Tabela 22: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto **53**.

ν_{MAX} (cm ⁻¹)	Atribuição
3421	Deformação axial de OH
2838-2927	Deformação axial de C-H alifático
1662	Deformação axial de C=O conjugada

A estrutura do composto **54** foi devidamente elucidada através da espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C.

No espectro de RMN de ^1H (**Espectro 42**), foi possível observar dois duplos dubletos a 3,29 e 3,41 ppm (J geminal = 15,0 Hz e J vicinal = 6,0 Hz) característicos dos hidrogênios diastereotópicos H-13 e H-13' ligado ao carbono C-13, devido à presença do carbono quiral C-12. Um triplete largo em 4,72 ppm (J = 6,0 Hz) foi atribuído ao hidrogênio H-13 do carbono quiral. Em 3,73 ppm foram observados os hidrogênios H-19 da metoxila. Já o singlete em 2,31 ppm foi atribuído ao hidrogênios H-11 da metila C-11.

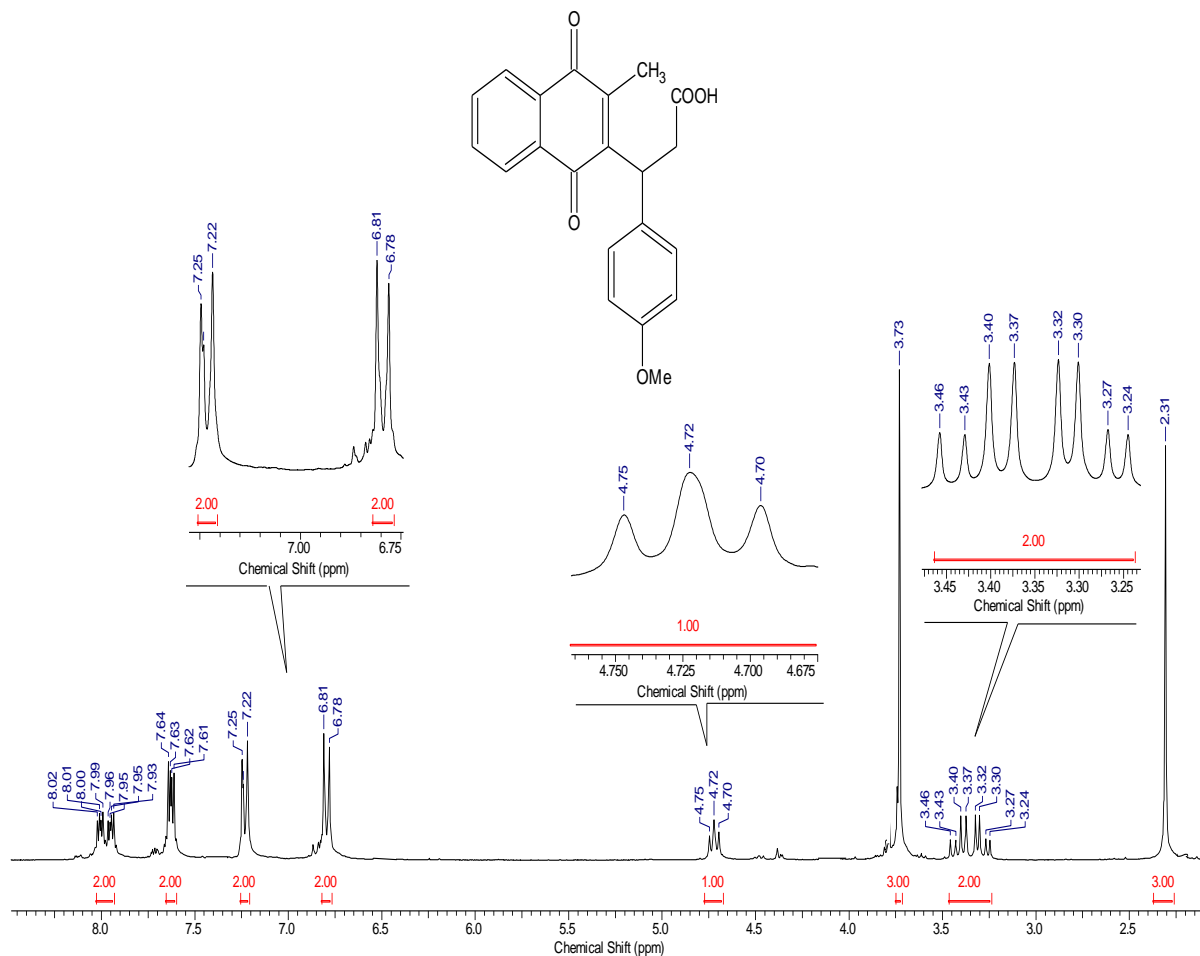
Através da análise do espectro de RMN de ^{13}C (**Espectro 43**) observou-se um sinal em 39,93 ppm referente ao carbono C-12 confirmado pelo DEPT 135. As carbonilas C-1 e C-4 forma evidenciadas em 184,69 e 185,33 ppm respectivamente.

Os demais sinais observados nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C estão descritos na **Tabela 23**.

Pelo espectro de massas de baixa resolução de **54** (**Espectro 45**) observou-se o pico do íon molecular de razão massa/carga (m/z) = 350, que condiz com a fórmula molecular esperada para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_5$, assim como os íons a m/z = 135, m/z = 304 e m/z = 320 reforçaram a proposta estrutural de **54**.

No espectro no infravermelho (**Espectro 44**) foram observados absorções de alguns grupos funcionais, e está apresentada na **Tabela 24**.

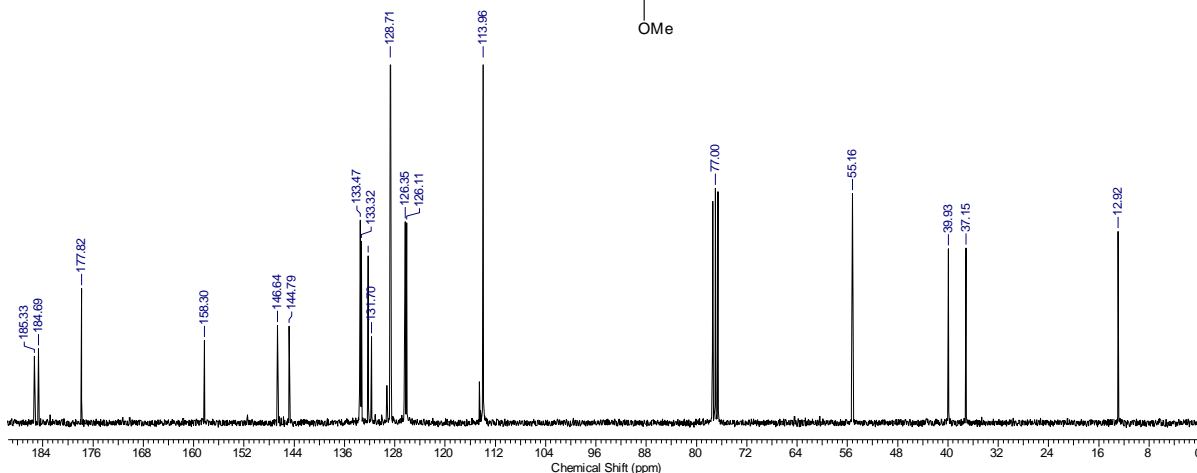
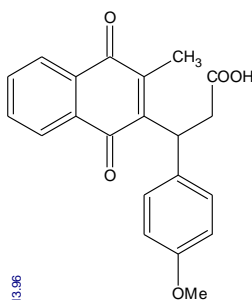
Acquisition Time (sec)	7.0255	Date	31 Aug 2010 10:02:34	File Name	D:\MESTRADO\FIDSAOS85C_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	1H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4664.18	Temperature (degree C)	27.000		



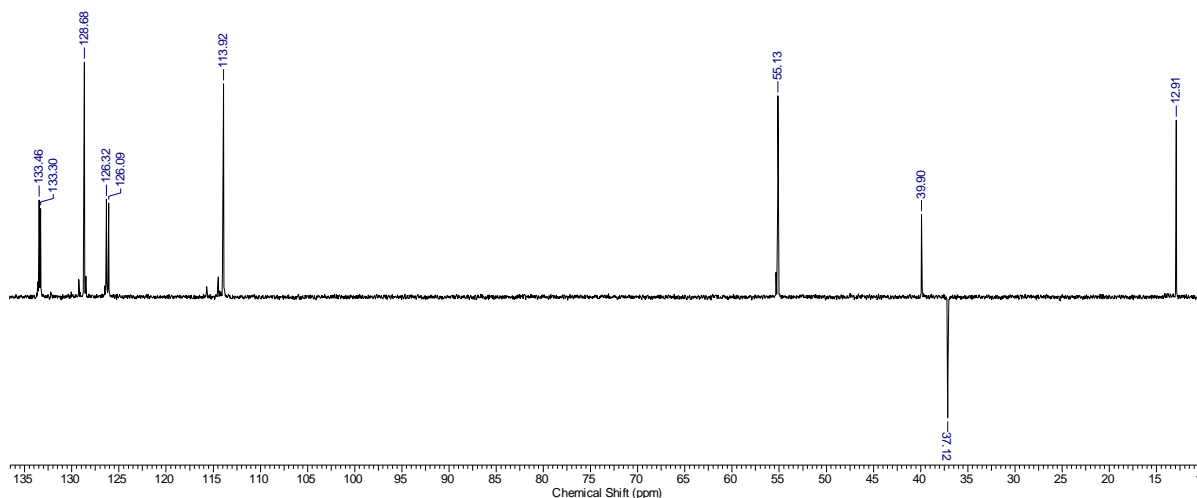
Espectro 42: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 54.

Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	03 Sep 2010 14:43:54	File Name	D:\MESTRADO\FIDSAQS85C_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	2421	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgp30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135).*

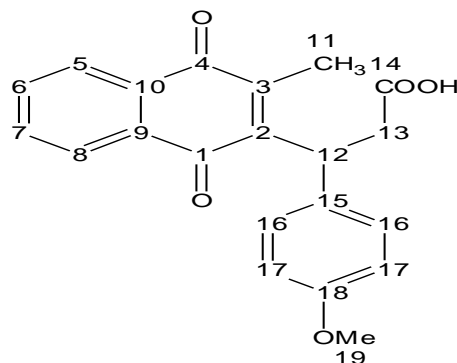
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	03 Sep 2010 14:43:20	File Name	D:\MESTRADO\FIDSAQS85C_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1024	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **54** [\downarrow (CH_2), \uparrow (CH)].

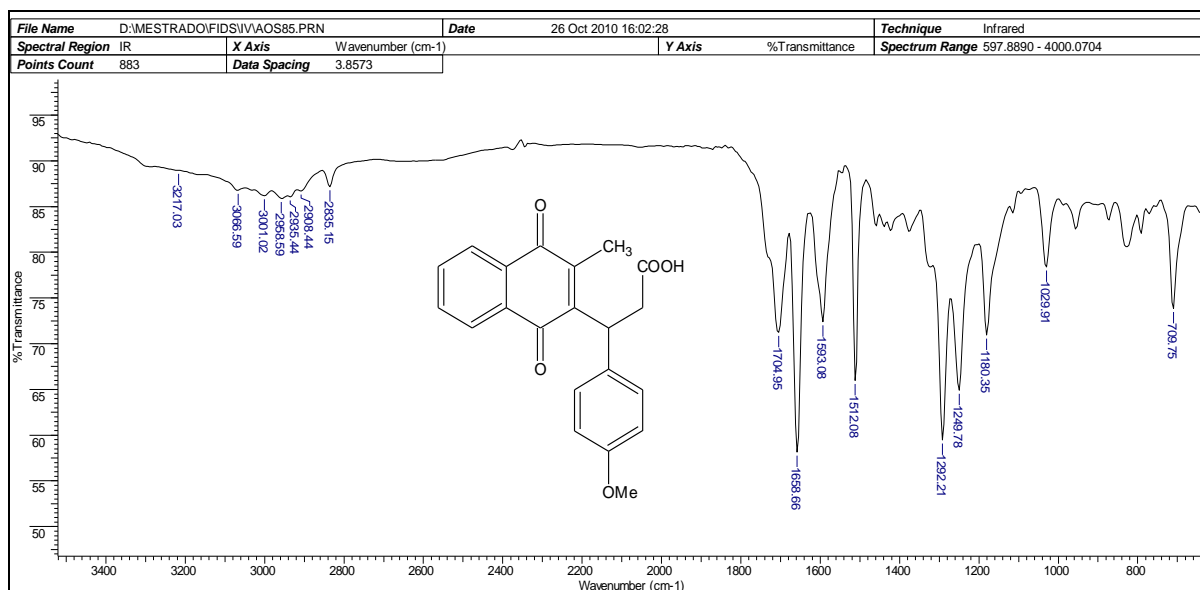
Espectro 43: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **54**.

Tabela 23: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **54** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.

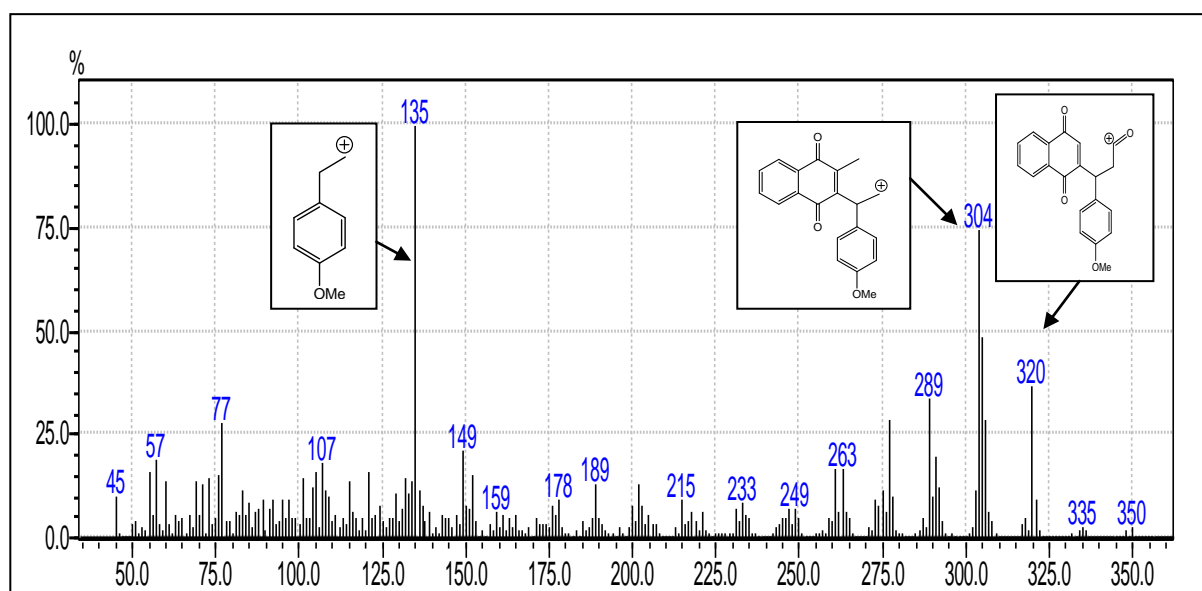


Posição	RMN de ^{13}C	DEPT 135	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		Exp.	
1	184,69*	C	-	-
2	146,67	C	-	-
3	144,79	C	-	-
4	185,33*	C	-	-
5	126,35*	CH	7,93 – 8,02	m, 1H
6	133,32*	CH	7,61 – 7,64	m, 1H
7	133,47*	CH	7,61 – 7,64	m, 1H
8	126,11*	CH	7,93 – 8,02	m, 1H
9	132,24	C	-	-
10	132,24	C	-	-
11	12,92	CH ₃	2,31	s, 3H
12	39,93	CH	4,72	tl, 1H, $J = 9,0$ Hz
13	37,15	CH ₂	3,24 – 3,46	dd, 2H, $J = 15,0$ Hz e $6,0$ Hz
14	177,82	C	-	-
15	131,70	C	-	-
16	128,71	CH	7,23	d, 2H, $J = 9,0$ Hz
17	113,96	CH	6,80	d, 2H, $J = 9,0$ Hz
18	158,30	C	-	-
19	55,16	CH ₃	3,73	s, 3H

* os valores atribuídos podem estar trocados



Espectro 44: Espectro de IV do composto 54.



Espectro 45: Espectro de massas de baixa resolução do composto 54.

Tabela 24: Atribuição das bandas de absorção de IV a grupos funcionais do composto 58.

ν_{MAX} (cm ⁻¹)	Atribuição
2835-2958	Deformação axial de C-H alifático
1658	Deformação axial de C=O conjugada
1704	Deformação axial de C=O ácido carboxílico

3.12 Ensaios Biológicos

Os ensaios para testar a atividade tripanocida dos compostos sintetizados neste trabalho foram feitos pela equipe do professor Dr. Sérgio de Albuquerque da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP.

Formas tripomastigotas da cepa Y de *T. cruzi* foram utilizadas e foram cultivadas na linhagem celular LLMCK2 (Norval, 1979). As células foram cultivadas em meio RPMI-1640 (GIBCO), suplementado com 2 mM de L-glutamina, 10 mM NaHCO₃, penicilina 100 U / mL, 100 µg / ml de estreptomicina, e 5% de soro fetal bovino inativado. A cultura foi mantida em 37 °C numa atmosfera de CO₂ a 5% e 95% de umidade. As amostras de sangue contendo formas tripomastigotas foram adicionadas à cultura de células em uma proporção de 3:1, o sobrenadante foi retirado após 24 h. Após sete dias sob a condição de uma mesma cultura, o sobrenadante foi retirado e centrifugado, fornecendo formas livres de tripomastigotas do parasita para o bioensaio. As formas tripomastigotas livres foram transferidos para uma placa de 96 poços de microtitulação, sendo cada cavidade preenchida com 1 x 10⁶ formas tripomastigotas do parasita e cada composto a ser submetido ao ensaio foi adicionado aos poços. Soluções estoques dos compostos **41, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 53 e 54** foram preparadas pela dissolução das substâncias em 100% de dimetilsulfóxido (DMSO), de modo a obter uma concentração final de 2,0 mM. Alíquotas desta solução estoque foram diluídas e adicionadas ao meio contendo formas tripomastigotas, de forma a se obter concentrações finais de 0,5; 2,0; 8,0 e 32 mM. Após a incubação de 24 horas, 50 µl da solução de CPRG (*chlorophenol red b-D-galactopyranoside*, 400µM em 0.3 % Triton X-100, pH 7.4) foi adicionado e a placa incubada a 37° C por 6 h. A atividade foi avaliada usando uma técnica de colorimetria a 595 nm. Todos os ensaios foram realizados em triplicata e expressos em porcentagem de atividade (%AE) de acordo com a seguinte fórmula.

$$\%AE = [(AE-AEB)/(AC-ACB)] \times 100 \text{ onde:}$$

AE = absorbância dos poços tratados;

AEB= absorbância dos poços contendo meio e substancia;

AC=absorbância dos poços contendo controle negativo;

ACB= absorbância dos poços contendo meio de cultura.

Neste experimento foi avaliada a atividade de 10 (dez) compostos conforme **Figura 15**, onde os resultados estão apresentados na **Tabela 25**. A concentração da droga que corresponde à inibição de 50% do crescimento dos parasitas é definida como IC₅₀ (ou seja, concentração em que o composto alcança inibição de 50% das formas tripomastigotas).

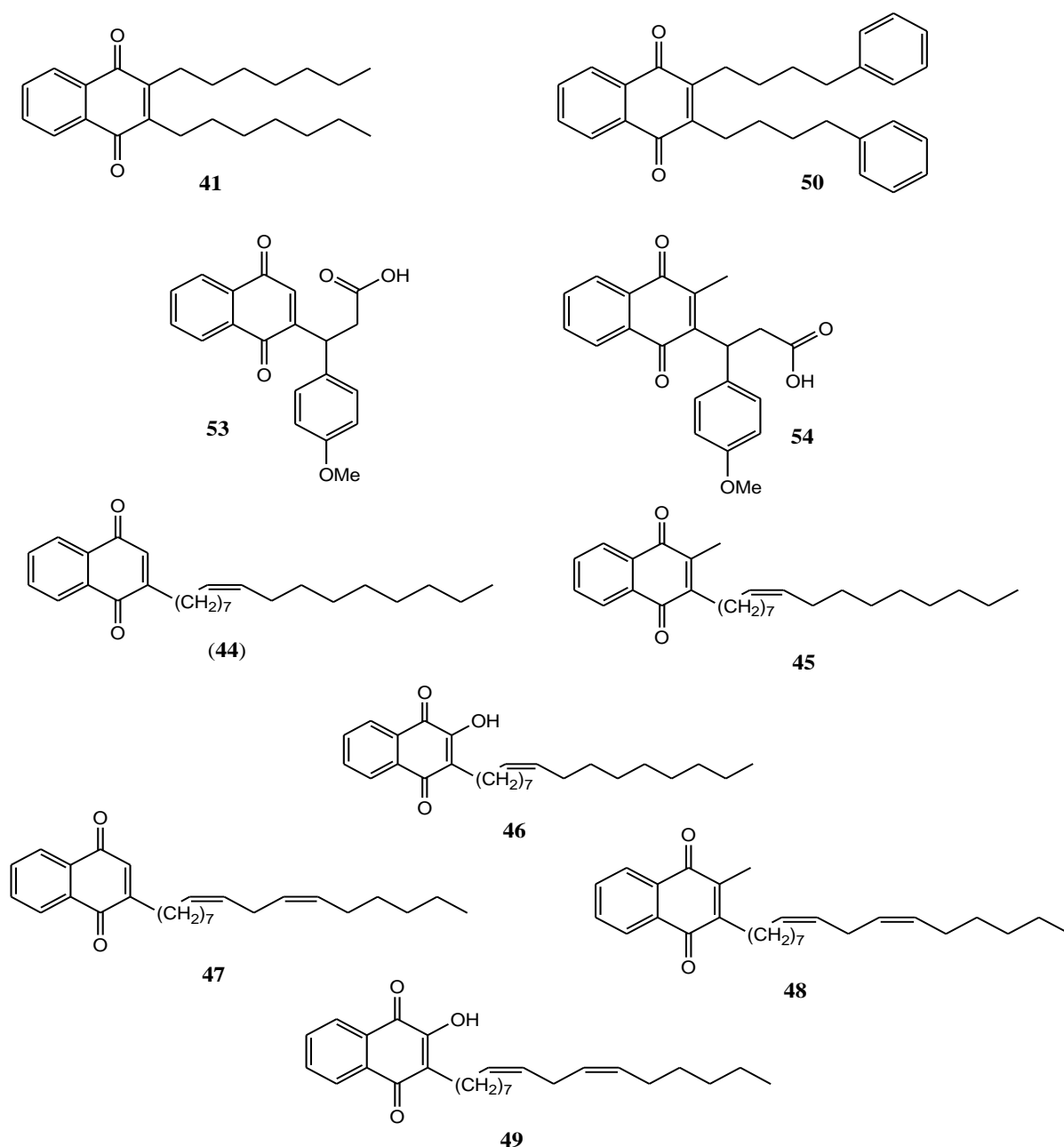


Figura 15: Naftoquinonas testadas frente à forma tripomastigota de *T. cruzi*

3.13 Atividade Tripanocida

Ao analisar o IC_{50} dos compostos apresentados na **Tabela 25**, verificou-se que o composto **49** apresentou maior efetividade na atividade tripanocida.

Tabela 25: Atividade Tripanocida das naftoquinonas sintetizadas

Composto	Concentração (μM) x % lise				IC_{50} (μM)
	0,5	2,0	8,0	32,0	
41	8,1 \pm 0,8	8,9 \pm 4,7	10,6 \pm 3,5	18,3 \pm 6,3	123,7
44	37,2 \pm 1,8	45,5 \pm 4,6	46,1 \pm 2,3	49,2 \pm 4,1	8,1
45	27,2 \pm 4,3	25,1 \pm 1,9	35,1 \pm 3,4	34,0 \pm 4,2	32,6
46	13,1 \pm 5,5	22,5 \pm 7,6	51,3 \pm 6,3	57,6 \pm 3,9	10,6
47	0,0	7,8 \pm 3,5	30,9 \pm 5,4	49,2 \pm 3,0	26,4
48	15,2 \pm 3,1	25,6 \pm 1,0	47,1 \pm 7,0	44,5 \pm 1,9	16,9
49	44,5 \pm 1,9	47,6 \pm 2,3	42,9 \pm 3,7	50,8 \pm 1,0	7,8
50	3,0 \pm 1,6	21,5 \pm 2,7	35,1 \pm 2,3	44,0 \pm 8,7	25,1
53	0,0	10,5 \pm 4,1	14,1 \pm 4,6	38,7 \pm 5,7	48,5
54	12,0 \pm 3,3	24,6 \pm 5,9	34,0 \pm 6,3	55,0 \pm 3,8	17,4

Ao compararmos o IC_{50} dos compostos **47**, **48** e **49** observou-se a relevância da substituição do átomo hidrogênio por uma metila e conseqüentemente por uma hidroxila no aumento da atividade tripanocida conforme diminuição do IC_{50} de 26,4 μM , 16,9 μM e 7,8 μM respectivamente (**Figura 16**).

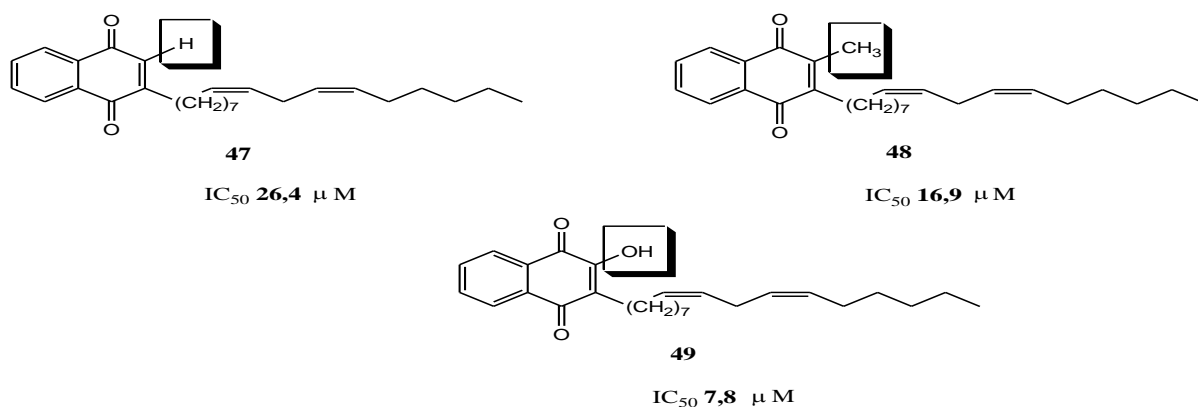


Figura 16: Comparação da atividade tripanocida das naftoquinonas **47**, **48** e **49**.

O mesmo efeito pode ser observado quando comparamos os compostos **53** e **54**, **Figura 17**, onde a atividade tripanocida aumenta significativamente com IC_{50} de 48,5 μ M para IC_{50} 17,4 μ M. Porém, no caso dos compostos **44**, **45** e **46** este efeito não ocorreu, uma vez que o composto **44** sem substituição em C-2 foi o mais ativo.

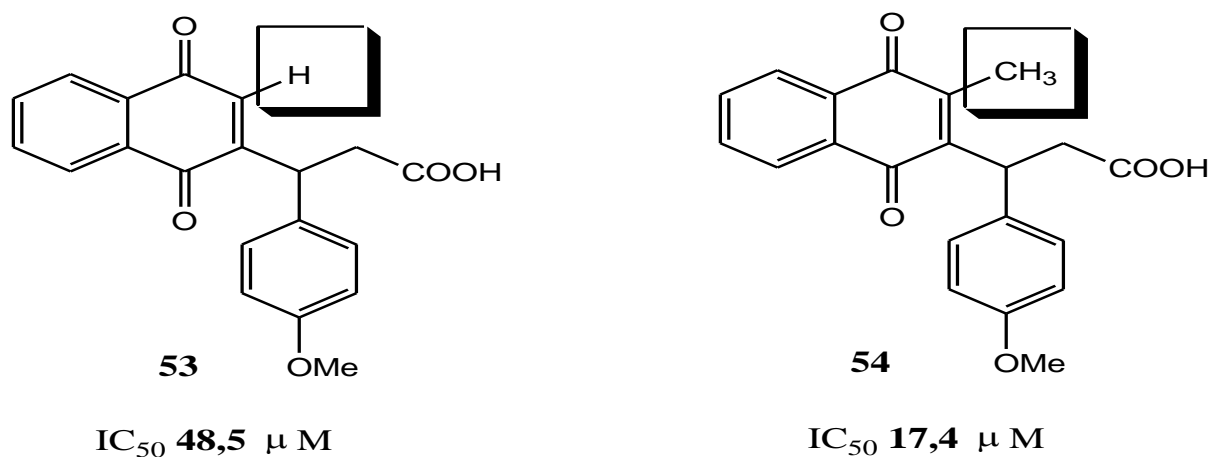


Figura 17: Comparação da atividade tripanocida das naftoquinonas **53** e **54**.

Os compostos **44**, **45** e **46** diferem apenas dos compostos **47**, **48** e **49** na região alquênica pelo número de duplas ligações, **Figura 18**. Na análise das estruturas podemos verificar que uma introdução de dupla ligação na cadeia lateral diminui a atividade tripanocida do composto **47** se comparado ao composto **44**, porém, o contrário é observado para os compostos **48** e **49** em relação aos compostos **45** e **46**, onde a atividade tripanocida é mais potente nos compostos com 2 ligações duplas. Portanto, outros fatores devem estar envolvidos na determinação da atividade destas substâncias.

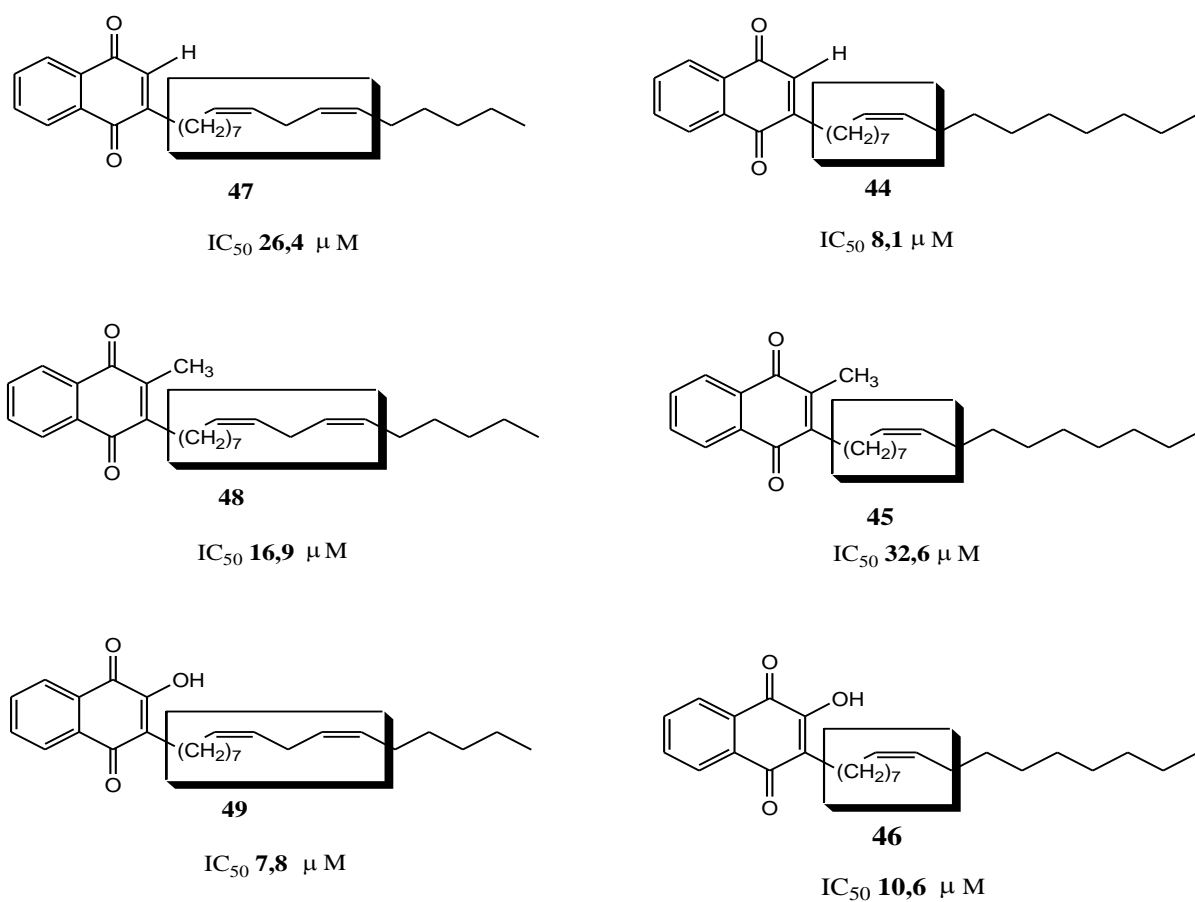


Figura 18: Comparação atividade tripanocida dos compostos **44**, **45** e **46** com os compostos **47**, **48** e **49**.

PARTE

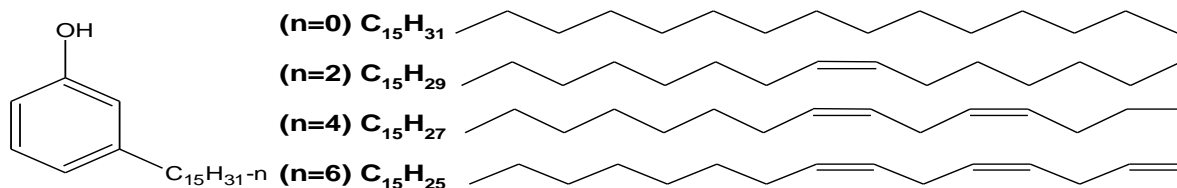
EXPERIMENTAL



4 PARTE EXPERIMENTAL

- Todas as substâncias quirais foram sintetizadas na forma racêmica.
- Os compostos tiveram suas nomenclaturas atribuídas através do programa computacional ACD Labs conforme recomendações oficiais da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC).
- Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C foram obtidos em CDCl_3 e como referência interna foram utilizados os sinais relativos ao hidrogênio residual do solvente e/ou do tetrametilsilano (TMS) em um equipamento Bruker DPX-300, com transformada de Fourier em 75 MHz para RMN de ^{13}C e 300 MHz para RMN de ^1H . Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa.
- Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos a 70 eV em um Cromatógrafo Gasoso - Espectrômetro de Massa (CG-MS) da marca Shimadzu.
- As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas de sílica gel 60 (0,040 – 0,063 mm) da Merck®. As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando-se como fase estacionária sílica gel 60 (230-400 “mesh” ASTM) Merck®, e como eluente hexano-acetato de etila em concentrações adequadas. As revelações cromatográficas foram feitas com os seguintes reveladores: luz ultravioleta, iodo e solução de vanilina sulfúrica.
- Os pontos de fusão foram determinados através do equipamento de ponto de fusão modelo MQAPF-301.
- Os espectros de absorção no infravermelho foram registrados em um espectrômetro Perkin-Elmer modelo 783, em células de KBr para líquidos (filme) ou em pastilhas de KBr para sólidos e os números de onda das absorções expressos em cm^{-1} .
- As frações orgânicas foram concentradas utilizando evaporador rotativo marca Fisatom 802 D.
- Os solventes e reagentes utilizados foram tratados conforme metodologia descrita por Perrin & Armarego (1988).
- O LCC (técnico) é proveniente da Kardol Indústria Química Ltda.

4.1 Obtenção da mistura de Cardanóis



Procedimento 01: 5 g de LCC (técnico) e 20 mL de metanol foram colocados em um balão de 250 mL. Em seguida, 2 mL de formaldeído e 0,3 mL de dietilenotriamina foram adicionados na solução. Esta mistura foi aquecida até ebulição sob refluxo por 2 horas. Após resfriado solução à temperatura ambiente, ocorrendo uma separação de fases, mostrando uma solução superior ligeiramente avermelhada, uma fase inferior solidificada de cor marrom escuro. A fase superior foi posteriormente decantada, e tratada com 20 mL de água destilada, seguido por éter de petróleo. A camada éter de petróleo foi evaporada à secura, obtendo-se um resíduo de Cardanol avermelhado. Cardanol: óleo viscoso.

Rendimento: 1,75 g - 35%.

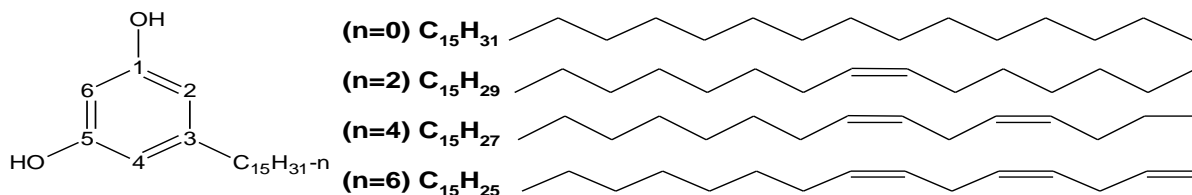
Procedimento 02: LCC técnico (5g) foi submetido a uma coluna cromatográfica utilizando como fase estacionária sílica gel 60, e eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (10:1).

Rendimento: 2,5 g - 50%

Dados Espectrais:

RMN de ^1H	δ 1,61 (m, 2H, $J = 6,0$ Hz); δ 1,30-1,50 (m, 10H), δ 2,0-2,13 (m, 2H); δ 2,56 (t, 2H, $J = 9,0$ Hz); δ 2,80-2,88 (m, 4H), δ 5,01-5,13 (m, 2H); δ 5,36-5,49 (m, 4H); δ 5,79-5,91 (m, 1H); δ 6,00 (sl, OH); δ 6,68 (d, 1H); δ 6,70 (s, 1H); δ 7,77-6,79 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz); δ 7,15 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz).
RMN de ^{13}C	δ 25,50 (CH_2); δ 27,15 (CH_2); δ 31,20 (CH_2); δ 28,0 – 30,0 (4 CH_2) δ 31,44 (CH_2); δ 35,75 (CH_2); δ 112,53 (CH); δ 114,85 (CH_2); δ 115,34 (CH); δ 120,87 (CH); δ 126,74 (CH); δ 127,53 (CH); δ 129,24 (CH); δ 129,30 (CH); δ 130,32 (CH); δ 136,73 (CH); δ 144,79 (C); δ 155,24 (C).

4.2 Obtenção da mistura de Cardóis



Procedimento: LCC técnico (5g) foi submetido a uma coluna cromatográfica utilizando como fase estacionária sílica gel 60, tendo como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila (10:1). Obteve-se um óleo viscoso.

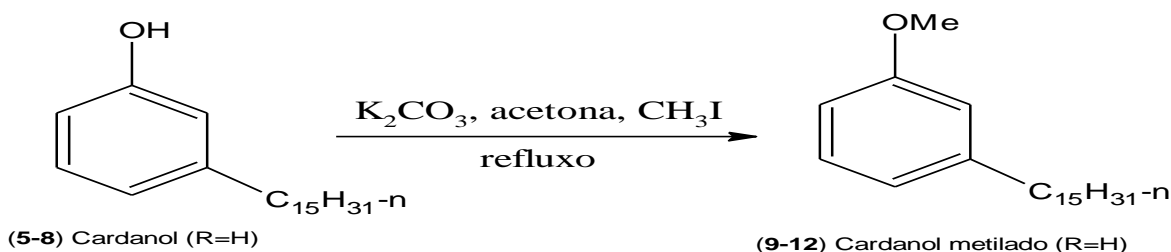
Rendimento: 385 mg - 7,7%

Dados Espectrais:

RMN de 1H δ 1,54 (m, 2H, $J = 6,0$ Hz); δ 1,20-1,40 (m, 10H), δ 2,03 (m, 2H); δ 2,46 (300 MHz, $CDCl_3$) δ : (t, 2H, $J = 9,0$ Hz); δ 2,77-2,82 (m, 2H), δ 4,95-5,06 (m, 2H); δ 5,33-5,41 (m, 4H); δ 5,76-5,85 (m, 1H); δ 6,15 (sl, 1H); δ 6,22 (sl, 2 H).

RMN de ^{13}C δ 25,56 (CH_2); δ 27,20 (CH_2); δ 30,99 (CH_2); δ 28,0 – 30,0 (4 CH_2); δ (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 31,51 (CH_2); δ 35,79 (CH_2); δ 100,15 (CH); δ 108,03 (2 CH); δ 114,71 (CH_2); δ 126,84 (CH); δ 127,60 (CH); δ 129,30 (CH) δ 130,39 (CH); δ 136,84 (CH); δ 146,08 (C); δ 156,59 (C).

4.3 Metilação da mistura de Cardanolis



Procedimento: Em um balão de 100 mL, com “trap” de secagem, foram adicionados 215 mg (0,712 mmol) de cardanol previamente dissolvidos em 25 mL de acetona. À solução foram adicionados 0,07 mL (1,19 mmol) de iodeto de metila e 225 mg (1,6 mmol) de K_2CO_3 . A

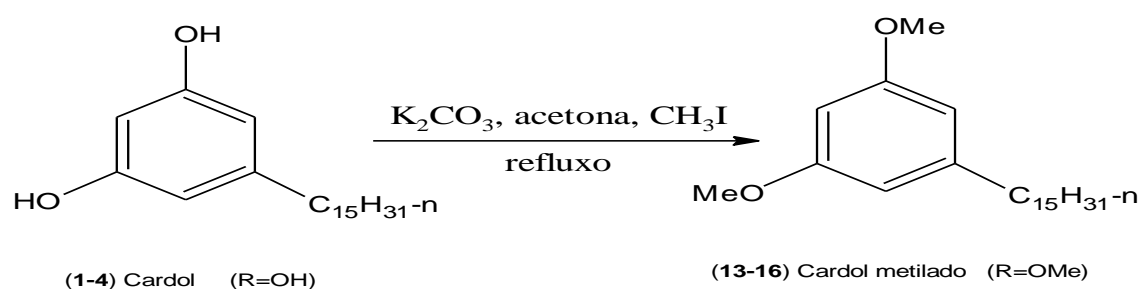
mistura reagente foi deixada sob refluxo por aproximadamente 12 horas. A reação foi monitorada por CCD (eluente: hexano/acetato de etila - 3:1). O solvente foi destilado sob pressão reduzida e tratou-se a mistura com solução aquosa de HCl 5%, seguida de extração com acetato de etila, sendo a fase orgânica secada com sulfato de magnésio. A mistura foi concentrada em rotaevaporador e secada em bomba de vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel “flash” 230-400 mesh, usando-se hexano/acetato de etila (3:1) como eluente. Obteve-se um óleo amarelo viscoso.

Rendimento: 150 mg - 70%.

Dados Espectrais:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :	δ 1,60 (m, 2H, $J = 6,0$ Hz); δ 1,20-1,50 (m, 10H), δ 2,00 – 2,03 (m, 2H); δ 2,57 (t, 2H, $J = 9,0$ Hz); δ 2,78-2,84 (m, 2H), δ 3,79 (CH ₃); δ 4,96-5,08 (m, 2H); δ 5,33-5,43 (m, 4H); δ 5,75-5,86 (m, 1H); δ 6,71 (d, 1H); δ 6,73 (s, 1H); δ 6,75-6,78 (d, 1H, $J = 9$ Hz); δ 7,18 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz).
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ :	δ 25,53 (CH ₂); δ 27,18 (CH ₂); δ 31,34 (CH ₂); δ 28,0 – 30,0 (4 CH ₂); δ 31,75 (CH ₂); δ 35,99 (CH ₂); δ 55,04 (CH ₃); δ 110,75 (CH); δ 114,14 (CH); δ 114,85 (CH ₂); δ 120,82 (CH); δ 126,77 (CH); δ 127,55 (CH) δ 129,10 (CH); δ 129,91 (CH); δ 130,35 (CH); δ 136,77 (CH); δ 144,54 (C); δ 159,51 (C).

4.4 Metilação da mistura de Cardóis



Procedimento: Em um balão de 100 mL, com trap de secagem, foram adicionados 366 mg (1,2 mmol) de cardol previamente dissolvidos em 25 mL de acetona. À solução foram adicionados 0,15 mL (2 mmol) de iodeto de metila e 225 mg (1,6 mmol) de K_2CO_3 . O sistema foi deixado sob refluxo por aproximadamente 12 horas. A reação foi monitorada por

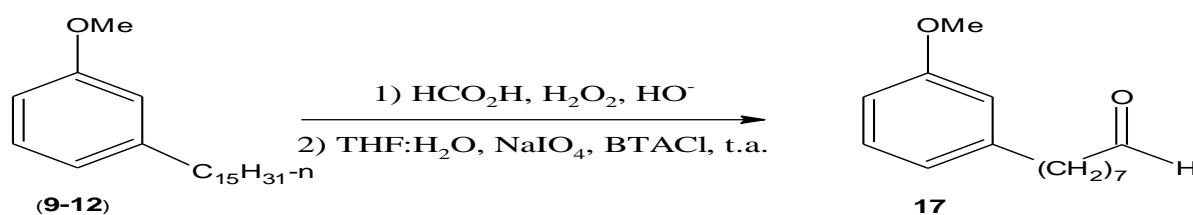
CCD (eluente: hexano/acetato de etila - 3:1). A acetona foi evaporada sob pressão reduzida e tratou-se a mistura com solução aquosa de HCl 5%, seguida de extração com acetato de etila, sendo a fase orgânica secada com sulfato de magnésio. A mistura foi concentrada em rotaevaporador e secada em bomba de vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel “flash” (200-400 “mesh”), usando-se hexano/acetato de etila (3:1) como eluente. Óleo amarelo viscoso.

Rendimento: 293 mg - 80%.

Dados Espectrais:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :	δ 1,2-1,4 (m, 10H); δ 1,58 (m, 2H, $J = 6,0$ Hz); δ 2,04 (m, 2H); δ 2,53 (t, 2H, $J = 9,0$ Hz); δ 2,78-2,81 (m, 2H); δ 3,76 (s, 6H); δ 4,95- δ 5,06 (m, 2H); δ 5,30-5,42 (m, 4H); δ 5,76-5,85 (m, 1H); δ 6,28 (sl, 1H); δ 6,33 (sl, 2H).
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ :	28,0-30,0 (4 CH_2); 25,38 (CH_2); 27,03 (CH_2); 31,07 (CH_2); 31,32 (CH_2); 36,10 (CH_2); 54,95 (2 CH_3); 97,36 (CH); 106,27 (2 CH); 114,51 (CH_2); 126,60 (CH); 127,41 (CH); 129,11 (CH); 130,16 (CH); 136,59 (CH); 145,08 (C); 160,49 (2 C).

4.5 Preparação do composto 17 – 8-(3'-metoxifenil) octanal



Procedimento: Para uma solução de 7,0 mL de ácido perfórmico recém-preparado através da reação de H_2O_2 (3,0 mL) e ácido fórmico (4,0 mL), sob agitação magnética e aquecimento a 40°C , foram adicionados 1,2 g de cardanol metilado, mantendo-se agitação durante 30 minutos com aquecimento a temperatura $< 50^\circ\text{C}$. Após a mistura atingir a temperatura ambiente, foi adicionada água destilada (20 mL) com agitação por mais 10 minutos. Em seguida foi extraído com acetato de etila, sendo a camada orgânica lavada com H_2O , secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada em rotaevaporador. Em seguida dissolveu-se

em uma mistura de H₂O/THF (10 ml, 1:1 v/v) e adicionados NaIO₄ (1,5 g, 7 mmol), cloreto de benziltrimetilamônio (0,04 g, 0,02 mmol) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 40 minutos. Após o término da reação, adicionou-se água e extraiu-se com acetato de etila, sendo a camada orgânica lavada com água e secada sobre sulfato de magnésio anidro e rotaevaporado. O produto foi purificado por coluna cromatográfica em coluna de sílica gel “flash” (200-400 “mesh”), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila (2:1). Obteve-se um óleo amarelo.

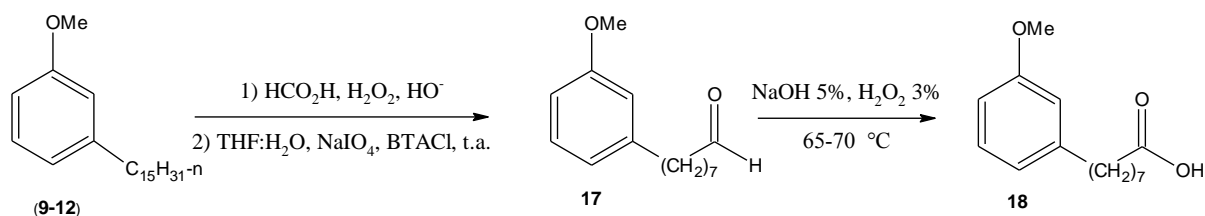
Rendimento: 120 mg (0,5 mmol) - 10% **Peso Molecular:** 234,33

Fórmula molecular: C₁₅H₂₂O₂

Dados Espectrais:

RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ:	δ 1,0 – 1,06 (M, 10H); δ 2,39 (td, 2H, J = 3 Hz e 9 Hz); δ 2,55 (t, 2H, J = 6 Hz); δ 3,78 (s, 3H); δ 6,70 (d, 1H, J = 9 Hz); δ 6,73 (d, 1H, J = 9 Hz); δ 6,76 (sl, 1H); δ 7,17 (t, 1H, J = 9 Hz); δ 9,74 (t, 1H, J = 6 Hz).
RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) δ:	δ 22,46 (CH ₂); δ 26,44 (CH ₂); δ 27,68 (CH ₂); δ 29,09 (CH ₂); δ 31,21 (CH ₂); δ 35,88 (CH ₂); δ 43,74 (CH ₂); δ 54,98 (CH ₃); δ 110,72 (CH); δ 114,10 (CH); δ 120,74 (CH); δ 129,05 (CH); δ 144,38 (C); δ 159,46 (C); δ 202,85 (C=O).
EM (70 eV) m/z (abundância relativa):	77.00 (7.84%), 91.05 (18.42%), 121.05 (31.87%), 122.05 (100.00%), 135.10 (16.77%), 234.10 [M ⁺] (9.30%)

4.6 Preparação do composto 18 – ácido 8-(3'-metoxifenil) octanóico



Procedimento: Em um balão de 100 mL foi adicionada a mistura reacional da quebra oxidativa do cardanol metilado (9-12) (510 mg) contendo o composto 17. Em seguida foram adicionadas solução de NaOH (10 mL) a 5% e solução de H₂O₂ (15 mL) a 3%. A solução foi aquecida a 65-70 °C. A mistura foi agitada e mantida a 65 °C por 15 minutos. Depois mais

H₂O₂ (5 mL) foram adicionados e a mistura foi aquecida por mais 10 minutos. A solução foi acidificada com HCl a 5%, lavada com água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O produto **19** (óleo amarelo viscoso) foi purificado em coluna cromatográfica utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (8:1, 7:1).

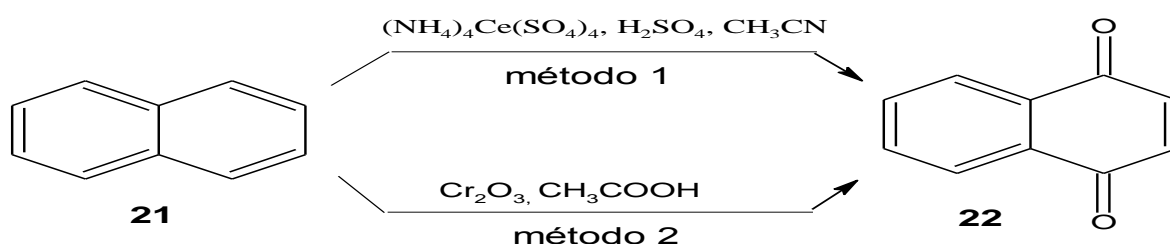
Rendimento: 70 mg (0,28 mmol) – 2,5% **Peso Molecular:** 250,33

Fórmula molecular: C₁₅H₂₂O₃

Dados Espectrais:

RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ:	δ 1,0 – 1,6 (m, 10H); δ 2,32 (t, 2H, J = 6 Hz); δ 2,55 (t, 2H, J = 6 Hz); δ 3,78 (s, 3H); δ 6,71 (d, 1H, J = 9 Hz); δ 6,73 (d, 1H, J = 9 Hz); δ 6,76 (sl, 1H); δ 7,17 (t, 1H, J = 9 Hz).
RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) δ:	δ 24,64 (CH ₂), δ 28,88 (CH ₂), δ 28,95 (CH ₂), δ 29,07 (CH ₂), δ 31,26 (CH ₂), δ 33,88 (CH ₂), δ 35,96 (CH ₂), δ 55,11 (CH ₃), δ 110,85 (CH), δ 114,19 (CH), δ 120,84 (CH), δ 129,16 (CH), δ 144,44 (C), δ 159,58 (C), δ 179,23 (C=O).
EM (70 eV) m/z (abundância relativa):	57,0 (100,00 %), 69,0 (63,33%), 83,0 (53,74%), 97,0 (40,15%), 109,0 (41,57%), 122,0 (60,20%), 137,0 (24,07%), 250,0 [M ⁺] (6,61%)
IR v _{máx.} (KBr):	1708 cm ⁻¹ , 2927 cm ⁻¹

4.7 Preparação do composto 22 - 1,4-naftoquinona



Método 1 - Procedimento: A uma solução de 1 g (7,8 mmol) de naftaleno em 100 mL de acetonitrila, adicionou-se 26 g de sulfato cérico amoniacal (41 mmol), em seguida adicionou-se H₂SO₄ (0,2 mL). Agitou-se à temperatura ambiente por 30 horas acompanhando-se por CCD. Ao final da reação extraiu-se com éter, e o produto foi secado com Na₂SO₄ anidro, sendo o solvente removido sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia

em coluna de sílica “flash” (200-400 “mesh”), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano-acetato de etila (5:1). Foi obtido um sólido amarelo.

Rendimento: 750 mg (4,7 mmol) - 15%

Método 2 - Procedimento: A uma solução de trióxido de cromo (9,4 g, 0,06 mol) em ácido acético 80% (15 mL) resfriado a 0 °C, adicionou-se gota a gota uma solução de naftaleno (5g, 0,04 mol) em ácido acético glacial (50 mL) e a reação mantida sob agitação constante por um período de 2-3 horas com a temperatura na faixa de 10 a 15 °C. Deixou-se em agitação por “overnight”. Repousou-se a reação por 03 dias com agitação ocasional. Após este período foi adicionada água (70 mL), filtrou-se a solução a vácuo e lavou-se com água destilada (15 mL). O Produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica “flash” (200-400 “mesh”), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano-acetato de etila (5:1). Foi obtido um sólido amarelo.

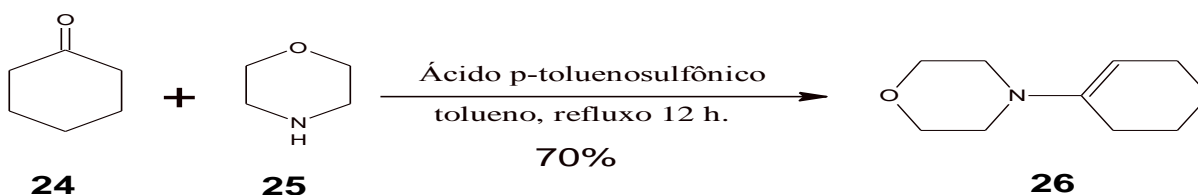
Rendimento: 415 mg (2,6 mmol) – 8,3% **Peso Molecular:** 158,15

Fórmula molecular: C₁₀H₆O₂

Dados Espectrais:

RMN de ¹ H	δ 6,94 (s, 2H); δ 7,71-7,74 (dd, 2H, J = 3Hz); δ 8,03-8,06 (dd, 2H, J = 6 Hz e 3 Hz).
RMN de ¹³ C	δ 126,35 (2 CH); δ 131,83 (2 C); δ 133,89 (2 CH); δ 138,62 (2 CH); δ 184,99 (2 C=O).
EM (70 eV) m/z	45,0 (24,01%), 50,0 (51,49%), 76,0 (63,25%), 102,0 (74,50%), 130,0 (abundância relativa): (50,17%), 158,0 [M ⁺] (100,0%)

4.8 Preparação do composto 26 - 1-morfolino-1-cicloexeno



Procedimento: Em um balão de uma boca acoplado a um condensador de refluxo e Dean-Stark com 30 mL de tolueno, colocou-se morfolina (8 mL, 92 mmol), ciclohexanona (7,7 mL, 79 mmol) e ácido p-toluenosulfônico (0,075 g, 0,4 mmol). Refluxou-se a mistura, sob agitação magnética, durante 12 horas, lavou-se a mistura com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 25mL), e posteriormente com água (3 x 25mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado através de destilação a pressão reduzida. Foi obtido um líquido viscoso amarelo.

Rendimento: 5 mL – 70%

Peso Molecular: 167,25

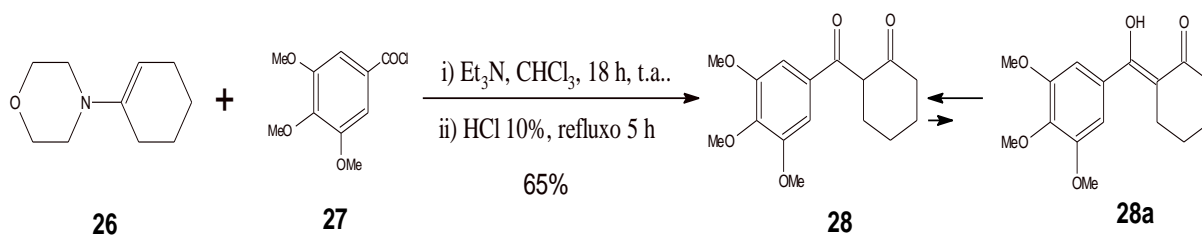
Fórmula molecular: C₁₀H₁₇NO

Dados Espectrais:

RMN de ¹H δ 1,24-1,51 (m, 2H); δ 1,36-1,44 (m, 2H); δ 1,77 (t, 2H, *J* = 6 Hz); δ 1,79 (300 MHz, CDCl₃) δ: (t, 2H, *J* = 6 Hz); δ 2,48 (t, 2H, *J* = 6 Hz), δ 3,42 (t, 2H, *J* = 6 Hz); δ 4,37 (t, 1H, *J* = 3 Hz).

RMN de ¹³C δ 22,13 (CH₂); δ 22,53 (CH₂); δ 23,70 (CH₂); δ 26,10 (CH₂); δ 47,73 (75 MHz, CDCl₃) δ: (CH₂); δ 66,11 (CH₂); δ 99,21 (CH), δ 144,67 (C).

4.9 Preparação do composto 28 e 28a - 2-(3',4',5'-trimetoxibenzoil)-ciclohexanona



Procedimento: Em balão de duas bocas, acoplado a um funil de adição, colocou-se enamina (**26**) (500 mg, 30 mmol), trietilamina (4,0 mL) e clorofórmio seco (35 mL). Adicionou-se lentamente uma solução de cloreto de 3,4,5-trimetóxi-benzoíla (**27**) (33,3 mmol), em clorofórmio seco (2,0 mL) à solução resfriada à 0°C e sob vigorosa agitação magnética. Agitou-se a mistura por 18 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se HCl a 10% (16 mL) e refluxou-se por 5 horas para promover a hidrólise. Separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com água (3x25ml), reuniram-se as fases orgânicas, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. O produto foi

purificado por cromatografia em coluna de sílica gel “flash” (200-400 “mesh”), usando-se como eluente uma mistura de hexano-acetato de etila (3:1). Foi obtido um sólido branco amorfo.

Rendimento: 700 mg (2,4 mmol) – 65%

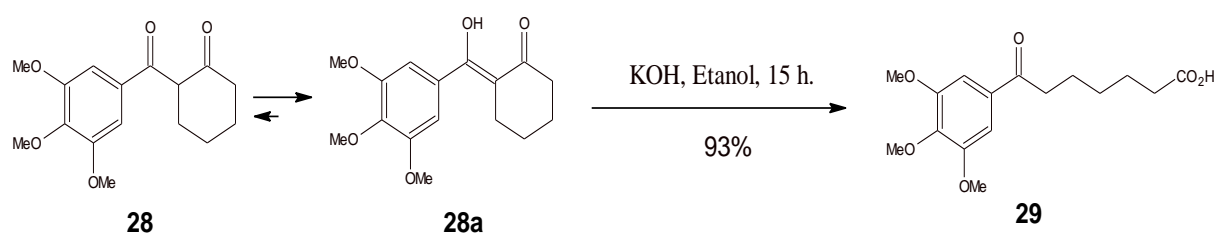
Peso Molecular: 292,33

Fórmula molecular: C₁₆H₂₀O₅

Dados Espectrais:

RMN - ¹ H	Ceto (32): δ 1,5 – 2,6 (m, 8H); δ 3,87 (s, 6H); δ 4,31 (t, 2H, <i>J</i> = 6 Hz); δ 7,15 (s, 1H). Enol (32a): δ 1,5 – 2,6 (m, 8H); δ 3,85 (s, 6H); δ 6,75 (s, 1H); δ 16,73 (s, 1H);
RMN - ¹³ C	Ceto (28): δ 22,74 (CH ₂); δ 27,25 (CH ₂); δ 30,10 (CH ₂); δ 42,01 (CH ₂); δ 56,25 (CH ₃); δ 58,81 (CH); δ 60,85 (CH ₃); δ 106,20 (CH); δ 132,70 (C); δ 142,82 (C); δ 152,78 (C); δ 191,35 (C=O); δ 208,58 (C=O). Enol (28a): δ 21,73 (CH ₂); δ 23,45 (CH ₂); δ 26,66 (CH ₂); δ 32,43 (CH ₂); δ 56,16 (CH ₃); δ 60,85 (CH ₃); δ 105,12 (CH); δ 106,79 (C); δ 130,47 (C); δ 139,92 (C); δ 153,00 (C); δ 188,89 (C=O); δ 195,84 (C=O).
EM (70 eV) <i>m/z</i>	55,0 (19,74%), 168,0 (13,92%), 169,0 (16,20%), 195,0 (100,0%), 196,0 (abundância relativa): (11,23%), 292,0 [M ⁺] (14,46%)

4.10 Preparação do composto 29 - ácido 7-(3',4',5'-trimetoxifenil)-7-oxo-heptanóico



Procedimento: Adicionou-se 2-(3',4',5'-trimetóxi benzoil) ciclohexanona (**28**) (16,5 g, 56 mmol) à uma solução de KOH (7,1 g) em etanol (60 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente de 10 a 15 horas, concentrando-se até a secura, dissolveu-se o resíduo em água destilada (100 mL), acidificou-se e extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água (20 mL), solução saturada de NaCl e secada sobre Na₂SO₄ anidro. Após a evaporação do solvente sob pressão reduzida, o produto **29** foi purificado por cromatografia

em coluna de sílica gel “flash” (200-400 “mesh”), usando-se como eluente uma mistura de hexano-acetato de etila (3;1). Obteve-se um sólido branco amorfo.

Rendimento: 650 mg (2 mmol) – 93%

Peso Molecular: 310,34

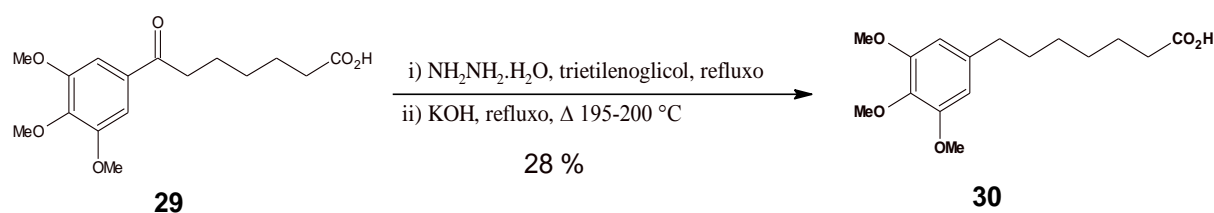
Fórmula molecular: C₁₆H₂₂O₆

Ponto de Fusão: 171,0 – 171,9 °C

Dados Espectrais:

RMN - ¹ H	δ 1,33 – 1,43 (m, 2H); δ 1,58 – 1,75 (m, 4H); δ 2,32 (t, 2H, <i>J</i> = 6 Hz); δ 2,89 (t, 2H, <i>J</i> = 6 Hz); δ 3,85 (s, 9H); δ 7,14 (s, 2H).
RMN - ¹³ C	δ 23,81 (CH ₂); δ 24,37 (CH ₂); δ 28,52 (CH ₂); δ 33,71 (CH ₂); δ 37,83 (CH ₂); δ 56,13 (2 CH ₃); δ 60,77 (CH ₃); δ 105,38 (CH); δ 132,09 (C); δ 142,29 (C); δ 152,87 (C); δ 179,38 (C=O); δ 199,05 (C=O).
EM (70 eV) <i>m/z</i>	195,0 (100,0 %), 210,0 (62,0%), 310,0 [M ⁺ •] (18,0%)
(abundância relativa):	

4.11 Preparação do composto 30 - ácido 7-(3',4',5'-trimetoxifenil)-heptanóico



Procedimento: Uma mistura do ácido 7-(3,4,5-trimetoxifenil)-7-oxo-heptanóico (535 mg, 2 mmol), etilenoglicol (10 mL), hidrato de hidrazina (5,0 mL) em pH alcalino, foi aquecida a temperatura de 80 °C por um período de até 02 horas, destilando-se o excesso de hidrazina numa faixa de 195 a 200°C, mantendo-se assim por mais 1 hora. Após resfriamento, adicionou-se água (50 mL), acidificou-se a mistura e extraiu-se com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água, solução saturada de NaCl, e evaporou-se o solvente orgânico sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica gel “flash” (200-400 “mesh”), usando-se como eluente uma mistura de hexano-acetato de etila (3:1), obtendo-se como produto um sólido branco amorfo.

Rendimento: 149 mg (0,5 mol) – 28%

Peso Molecular: 296,36

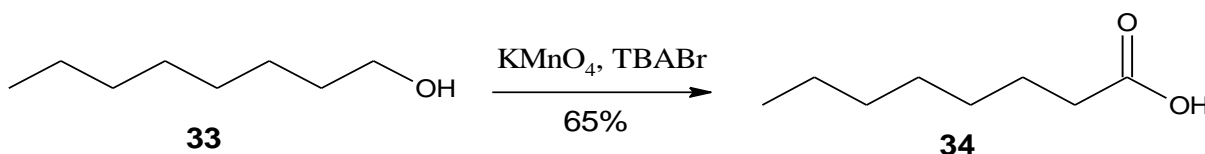
Fórmula molecular: C₁₆H₂₄O₅

Dados Espectrais:

RMN de ^1H δ 1,34 (m, 4H); δ 1,59 (qt, 4H, $J = 6$ Hz); δ 2,32 (t, 2H, $J = 6$ Hz); δ 2,51 (300 MHz, CDCl_3) δ : (t, 2H, $J = 6$ Hz); δ 3,79 (s, 3H); δ 3,82 (s, 6H); δ 6,36 (s, 2H).

RMN de ^{13}C δ 24,44 (CH_2), δ 28,73 (CH_2), δ 28,79 (CH_2), δ 31,19 (CH_2), δ 33,90 (75 MHz, CDCl_3) δ : (CH_2), δ 36,16 (CH_2), δ 55,88 (2CH_3), δ 60,69 (CH_3), δ 105,08 (2CH), δ 135,75 (C), δ 138,39 (C), δ 152,86 (2C), δ 179,94 ($\text{C}=\text{O}$).

4.12 Preparação do composto 34 - Ácido octanóico



Procedimento: Álcool *n*-octílico (4,0 g, 31 mmol) foi misturada com brometo de tetrabutilamônio (TBABr) (0,079 g, 0,25 mmol) em um balão com água (50 mL) adaptado a um condensador. A mistura é aquecida até 70°C, sob agitação. Em seguida uma solução aquosa (50 mL) contendo KMnO_4 (6,83 g, 43,23 mmol) foi adicionada em alíquotas de 2 mL, por um período de 2,5 h. A reação foi mantida sob aquecimento (70°C) e agitação por 4 horas. O monitoramento da reação foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD), com o sistema eluente acetato de etila/hexano (4/10) e revelado em vanilina. Após esse período, o balão foi deixado esfriar até à temperatura ambiente. A mistura foi filtrada em celite, sob pressão reduzida, lavando-se o sólido com água morna (60°C). Extraíu-se com éter etílico e a fase orgânica, contendo o álcool que não reagiu, foi descartada. A fase aquosa foi acidificada com ácido sulfúrico concentrado até pH 1 e extraída com éter etílico. A fase orgânica foi lavada com água destilada e secada com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4). Após a filtração, removeu-se o solvente orgânico sob pressão reduzida. Líquido transparente levemente amarelado.

Rendimento: 2,6 mL – 65%

Peso Molecular: 144,21

Fórmula molecular: $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$

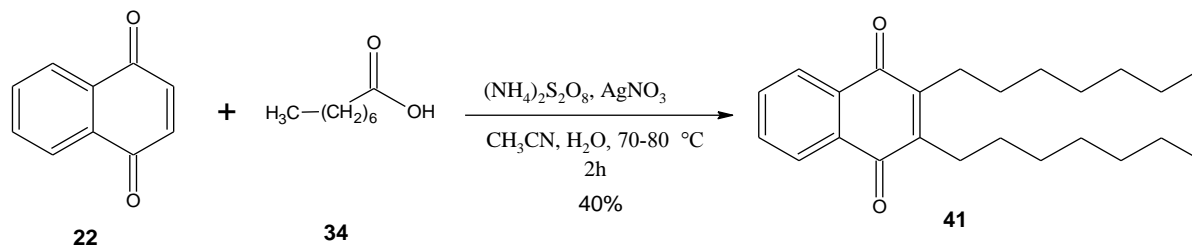
Ponto de Fusão: -

Dados Espectrais:

RMN de ^1H δ 0,81 (t, 2H, $^3J = 6$ Hz), δ 1,20-1,40 (m, 8H), δ 1,56 (qt, 2H, $^3J = 6$ Hz), (300 MHz, CDCl_3) δ : δ 2,26 (t, 2H, $^3J = 6$ Hz).

RMN de ^{13}C δ 13,71 (CH_3), δ 22,46 (CH_2), δ 24,51 (CH_2), δ 28,84 (CH_2), δ 28,92 (CH_2), δ 31,56 (CH_2), δ 33,90 (CH_2), δ 189,47 ($\text{C}=\text{O}$).

4.13 Preparação do composto 41 – 2,3-diheptil -1,4-naftoquinona



Procedimento: Foram misturados 250 mg (1,4 mmol) de nitrato de prata, 200 mg (1,3 mmol) de 1,4-naftoquinona (**22**), 317 mg (1,5 mmol) de ácido octanóico (**34**) em água (20 mL) e acetonitrila (10 mL). Em seguida uma solução de persulfato de amônio (1 g, 4 mmol) em água destilada (10 mL) foi adicionado gota a gota por um período de 90 a 120 minutos a temperatura de $70-80^\circ\text{C}$. Ao final da adição, a reação foi agitada por mais 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi concentrada a pressão reduzida, lavada com água destilada e solução de bicarbonato de sódio, extraída com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica “flash” (200-400 “mesh”), utilizando-se como eluente uma mistura de hexano-acetato de etila (9:1). Obteve-se um óleo amarelo.

Rendimento: 80 mg (0,2 mmol) – 40%

Peso Molecular: 354,53

Fórmula molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_2$

Dados Espectrais:

RMN de ^1H δ 0,84 (t, 6H, $^3J = 6$ Hz), δ 1,17-1,47 (m, 20H), δ 2,55 (t, 4H, $^3J = 6$ Hz), (300 MHz, CDCl_3) δ : δ 7,60-7,63 (dd, 2H, $^3J = 6$ Hz), δ 7,99-8,02 (dd, 2H, $^3J = 6$ Hz).

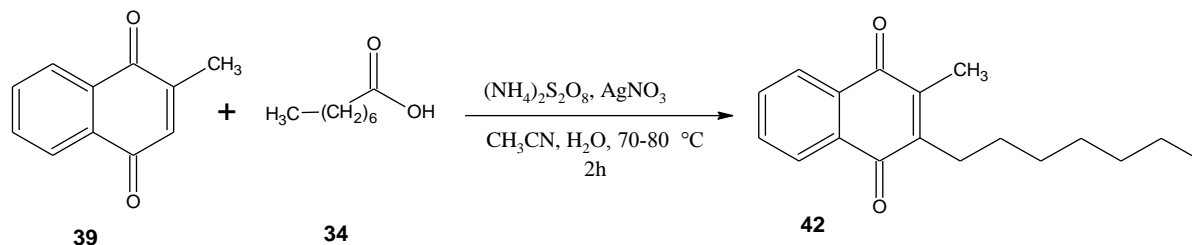
RMN de ^{13}C δ 14,01 (2 CH_3), δ 22,58 (2 CH_2), δ 26,98 (2 CH_2), δ 28,99 (2 CH_2), δ 29,58 (2 CH_2), δ 30,03 (2 CH_2), δ 31,68 (2 CH_2), δ 126,05 (2CH), δ 132,16 (2C), δ 133,12 (2CH), δ 147,11 (2C), δ 185,02 (2 $\text{C}=\text{O}$).

EM (70 eV) m/z 186,0 (39,04%), 187,0 (78,69%), 199,0 (33,52), 213,0 (13,89%), 255,0 (47,97%), 270,0 (16,13%), 354,0 [M^+] (100,0%)

(abundância relativa):

IR $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr): 721 cm^{-1} , 1658 cm^{-1} , 2854 cm^{-1} , 2954 cm^{-1} .

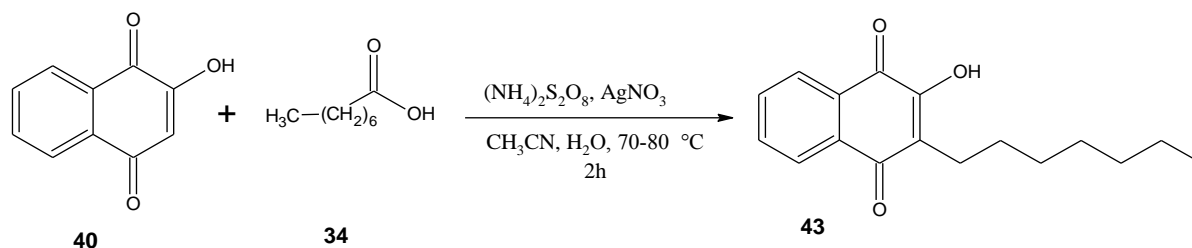
4.14 Tentativa preparar composto 42 - 2-heptil -3-metil-1,4-naftoquinona



Procedimento: Foram misturados 250 mg (1,4 mmol) de nitrato de prata, 200 mg (1,2 mmol) de 2-metil-1,4-naftoquinona (**39**), 317 mg (1,5 mmol) de ácido octanóico (**34**) em água (20 mL) e acetonitrila (10 mL). Em seguida uma solução de persulfato de amônio (1 g, 4 mmol) em água destilada (10 mL) foi adicionada gota a gota por um período de 90 a 120 minutos à temperatura de 70-80 °C. Ao final da adição, a reação foi agitada por mais 30 minutos e resfriado à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi concentrada a pressão reduzida, lavada com água destilada e solução de bicarbonato de sódio, extraída com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida.

Rendimento: 0%

4.15 Tentativa preparar composto 43 - 2-heptil -3-hidróxi-1,4-naftoquinona

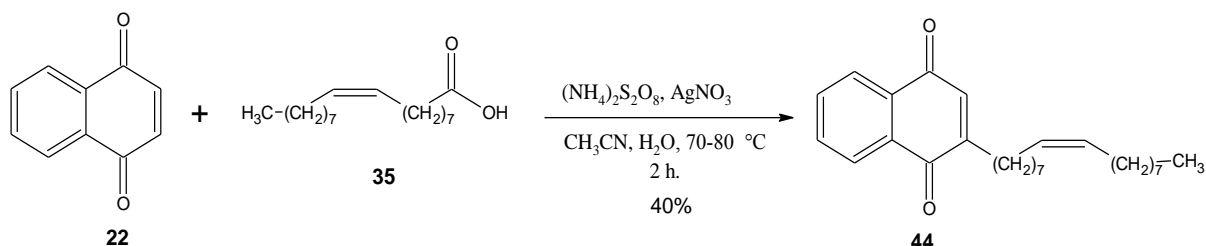


Procedimento: Foram misturados 250 mg (1,4 mmol) de nitrato de prata, 200 mg (1,3 mmol) de 2-hidróxi-1,4-naftoquinona (**40**), 400 mg (3 mmol) de ácido octanóico (**34**) em água (20 mL) e acetonitrila (10 mL). Em seguida uma solução de persulfato de amônio (1 g, 4 mmol) em água destilada (10 mL) foi adicionada gota a gota por um período de 90 a 120 minutos à temperatura de 70-80 °C. Ao final da adição, a reação foi agitada por mais 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi concentrada a pressão reduzida,

lavada com água destilada e solução de bicarbonato de sódio, extraída com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida.

Rendimento: 0%.

4.16 Preparação do composto 44 - 2-[(Z)-8-heptadeceno]-1,4-naftoquinona



Procedimento: Foram misturados 280 mg (2 mmol) de nitrato de prata, 200 mg (1,3 mmol) de 1,4-naftoquinona (**22**), 450 mg (1,6 mmol) de ácido oleico (**35**) em água (20 mL) e acetonitrila (10 mL). Em seguida uma solução de persulfato de amônio (1 g, 4 mmol) em água destilada (10 mL) foi adicionada gota a gota por um período de 90 a 120 minutos à temperatura de 70-80 °C. Ao final da adição, a reação foi agitada por mais 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi concentrada a pressão reduzida, lavada com água destilada e solução de bicarbonato de sódio, extraída com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel “flash” (200-400 “mesh”), utilizando-se como eluente hexano. Obteve-se um óleo amarelo.

Rendimento: 80 mg (0,2 mmol) – 40%

Peso Molecular: 394,59

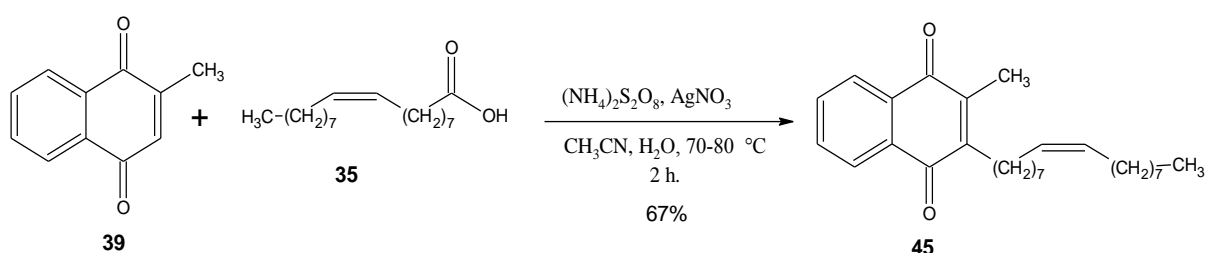
Fórmula molecular: C₂₇H₃₈O₂

Dados Espectrais:

RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ:	δ 0.84 (t, 3H, J = 6 Hz); δ 1.0 – 1.5 (m, 24H); δ 1.55 (qt, 2H, J = 9 Hz); δ 1.99 (sl, 4H); δ 2.53 (t, 2H, J = 9 Hz); δ 5.31 (dt, 2H, J = 6 Hz e 3 Hz); δ 6.76 (s, 1H); δ 7.68 – 7.71 (m, 2H); δ 8.02 – 8.07 (m, 2H);
RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) δ:	δ 22.65 (CH ₂); δ 27.13 (CH ₂); δ 27.18 (CH ₂); δ 27.97 (CH ₂); δ 29.11 (CH ₂); δ 29,0 – 30,0 (8 CH ₂); δ 31.87 (CH ₂); δ 125.97 (CH); δ 126.55 (CH); δ 129.69 (CH); δ 129.98 (CH); δ 132.06 (C); δ 132.28 (C);

	133.55 (CH); δ 133.57 (CH); δ 134.67 (CH); δ 151.94 (C); δ 185.22 (2C=O).
EM (70 eV) m/z	173,0 (100,0%); 368,0 (10,0%); 394,0 [$M^{+\bullet}$] (40,0%).
(abundância relativa):	
IR $\nu_{\text{máx.}}$ (KBr):	721 cm^{-1} , 1666 cm^{-1} , 2850 cm^{-1} , 2923 cm^{-1}

4.17 Preparação do composto 45 - 2-[(Z)-8-heptadeceno]-3-metil-1,4-naftoquinona



Procedimento: Foram misturados 300 mg (2 mmol) de nitrato de prata, 200 mg (1,2 mmol) de 2-metil-1,4-naftoquinona (**39**), 450 mg (1,6 mmol) de ácido oleico (**35**) em água (20 mL) e acetonitrila (10 mL). Em seguida uma solução de persulfato de amônio (1 g, 4 mmol) em água destilada (10 mL) foi adicionada gota a gota por um período de 90 a 120 minutos à temperatura de 70-80 °C. Ao final da adição, a reação foi agitada por mais 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi concentrada a pressão reduzida, lavada com água destilada e solução de bicarbonato de sódio, extraída com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel “flash” (200-400 “mesh”), utilizando-se como eluente hexano. Obteve-se um óleo amarelo.

Rendimento: 134 mg (0,3 mmol) – 67%

Peso Molecular: 408,62

Fórmula molecular: $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_2$

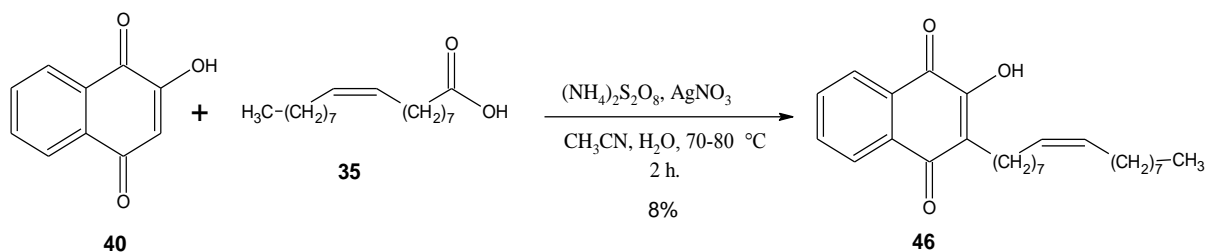
Ponto de Fusão: -

Dados Espectrais:

RMN de ^1H	δ 0.83 (t, 3H, $J = 6$ Hz); δ 1.0 – 1.5 (m, 26H); δ 1.97 (m, 4H); δ 2.14 (s, 3H); δ 2.58 (t, 2H, $J = 9$ Hz); δ 5.29 (dt, 2H, $J = 6$ Hz e 3 Hz); δ 7.61 – 7.64 (m, 2H); δ 8.00 – 8.03 (m, 2H);
RMN de ^{13}C	δ 12.52 (CH_3); δ 14.03 (CH_3); δ 27.02 (CH_2); δ 27.09 (CH_2); δ 27.14

(75 MHz, CDCl ₃) δ:	(CH ₂); δ 28.68 (CH ₂); δ 29.0 – 30.0 (8 CH ₂); δ 31.84 (CH ₂); δ 126.06 (CH); δ 126.16 (CH); δ 129.65 (CH); δ 129.89 (CH); δ 132.07 (C); δ 132.11 (C); δ 133.14 (CH); δ 133.17 (CH); δ 142.95 (C); δ 147.43 (C); δ 185.19 (C=O); δ 184.53 (C=O).
EM (70 eV) m/z	187,0 (100,0%); 408,0 [M ⁺ •] (70,0 %).
(abundância relativa):	
IR v _{máx.} (KBr):	717 cm ⁻¹ , 1658 cm ⁻¹ , 2854 cm ⁻¹ , 2923 cm ⁻¹ .

4.18 Preparação do composto 46 - 2-[(Z)-8-heptadeceno]-3-hidroxi-1,4-naftoquinona



Procedimento: Foram misturados 300 mg (2 mmol) de nitrato de prata, 200 mg (1,1 mmol) de 2-hidróxi-1,4-naftoquinona (**40**), 450 mg (1,6 mmol) de ácido oleico (**35**) em água (20 mL) e acetonitrila (10 mL). Em seguida uma solução de persulfato de amônio (1 g, 4 mmol) em água destilada (10 mL) foi adicionada gota a gota por um período de 90 a 120 minutos à temperatura de 70-80 °C. Ao final da adição, a reação foi agitada por mais 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi concentrada a pressão reduzida, lavada com água destilada e solução de bicarbonato de sódio, extraída com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel “flash” (200-400 “mesh”), utilizando-se como eluente hexano. Obteve-se um óleo amarelo.

Rendimento: 16 mg (0,04 mmol) – 8%

Peso Molecular: 410,59

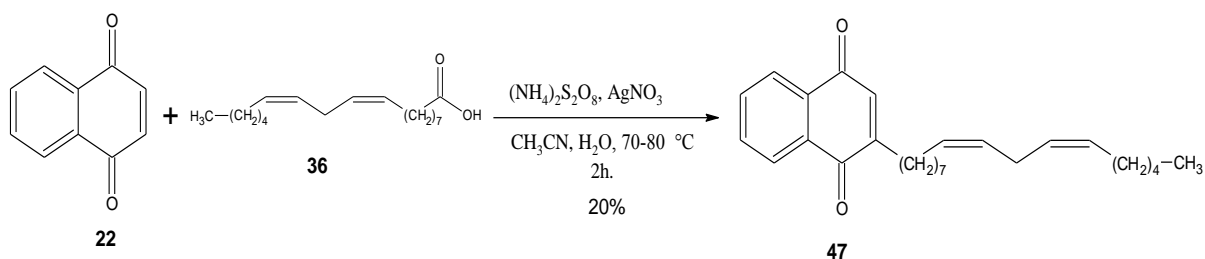
Fórmula molecular: C₂₇H₃₈O₃

Dados Espectrais:

RMN de ¹ H	δ 0.84 (t, 3H, J = 6 Hz); δ 1.00 – 1.40 (m, 24H); δ 1.97 (t, 2H, J = 6 Hz);
(300 MHz, CDCl ₃) δ:	δ 1.98 (t, 2H, J = 6 Hz); δ 2.57 (t, 2H, J = 9 Hz); δ 5.31 (t, 2H, J = 6 Hz);

	δ 7.64 – 7.72 (m, 2H); δ 8.03 – 8.10 (m, 2H);
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ :	δ 14.08 (CH_3); δ 22.65 (CH_2); δ 27.17 (2 CH_2); δ 28.28 (CH_2); δ 29.00 – 30.00 (9 CH_2); δ 31.88 (CH_2); δ 124.81 (C); δ 126.01 (CH); δ 126.74 (CH); δ 129.44 (C); δ 129.81 (CH); δ 129.89 (CH); δ 132.79 (CH); δ 132.94 (C); δ 134.77 (CH); δ 153.00 (C); δ 181.45 (C=O); δ 184.67 (C=O).
EM (70 eV) m/z (abundância relativa):	188,0 (100,0 %); 384,0 (10,0 %); 410,0 [$\text{M}^{+\bullet}$] (76,0 %).
IR $\nu_{\text{máx}}$. (KBr):	725 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} , 2854 cm^{-1} , 2923 cm^{-1} , 3382 cm^{-1}

4.19 Preparação do composto 47 - 2-[(8Z,11Z)-heptadecadieno]-1,4-naftoquinona



Procedimento: Foram misturados 290 mg (2 mmol) de nitrato de prata, 200 mg (1,2 mmol) de 1,4-naftoquinona (**22**), 450 mg (1,6 mmol) de ácido linoleico (**36**) em água (20 mL) e acetonitrila (10 mL). Em seguida uma solução de persulfato de amônio (1 g, 4 mmol) em água destilada (10 mL) foi adicionada gota a gota por um período de 90 a 120 minutos à temperatura de 70-80 °C. Ao final da adição, a reação foi agitada por mais 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi concentrada a pressão reduzida, lavada com água destilada e solução de bicarbonato de sódio, extraída com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel “flash” (200-400 “mesh”), utilizando-se como eluente hexano. Obteve-se um óleo amarelo.

Rendimento: 40 mg (0,1 mmol) – 20%

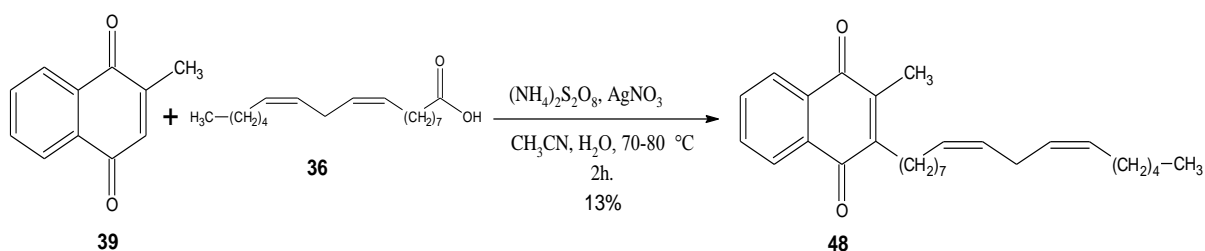
Peso Molecular: 392,57

Fórmula molecular: $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_2$

Dados Espectrais:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :	δ 0.85 (t, 3H, $J = 6$ Hz); δ 1.00 – 1.50 (m, 16H); δ 2.00 (t, 2H, $J = 6$ Hz); δ 2.54 (m, 2H); δ 2.74 (t, 2H, $J = 6$ Hz); δ 5.33 (m, 4H); δ 6.75 (s, 1H); δ 7.63 – 7.67 (m, 2H); δ 8.01 – 8.04 (m, 2H).
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ :	δ 14.03 (CH_3); δ 22.53 (CH_2); δ 25.57 (CH_2); δ 27.00 (CH_2); δ 27.14 (CH_2); δ 27.95 (CH_2); δ 29.00 – 30.00 (5 CH_2); δ 31.85 (CH_2); δ 126.09 (CH); δ 126.51 (CH); δ 127.84 (CH); δ 127.97 (CH); δ 129.81 (C); δ 129.97 (CH); δ 130.12 (CH); δ 132.17 (C); δ 133.17 (CH); δ 133.50 (CH); δ 134.62 (CH); δ 147.10 (C); δ 185.06 (C=O); δ 185.14 (C=O).
EM (70 eV) m/z (abundância relativa):	55,0 (84,0 %); 81,0 (49,0%); 95,0 (35,0 %); 160,0 (26,0 %); 173,0 (100,0 %); 197,0 (30,0 %); 392,0 [$\text{M}^{+\bullet}$] (10,0%).

4.20 Preparação do composto 48 - 2-[(8Z,11Z)-heptadecadieno]-3-metil-1,4-naftoquinona



Procedimento: Foram misturados 300 mg (2 mmol) de nitrato de prata, 200 mg (1,2 mmol) de 2-metil-1,4-naftoquinona (**39**), 450 mg (1,6 mmol) de ácido linoleico (**36**) em água (20 mL) e acetonitrila (10 mL). Em seguida uma solução de persulfato de amônio (1 g, 4 mmol) em água destilada (10 mL) foi adicionado gota a gota por um período de 90 a 120 minutos à temperatura de $70\text{-}80^\circ\text{C}$. Ao final da adição, a reação foi agitada por mais 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi concentrada a pressão reduzida, lavada com água destilada e solução de bicarbonato de sódio, extraída com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel “flash” (200-400 “mesh”), utilizando-se como eluente hexano. Obteve-se um óleo amarelo.

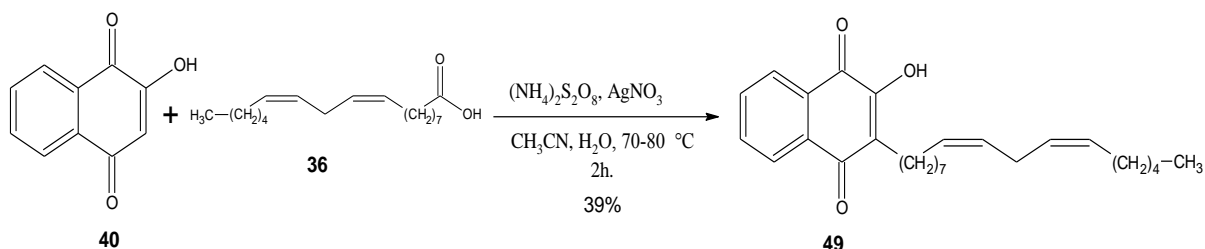
Rendimento: 26 mg (0,06 mmol) – 13%

Peso Molecular: 406,60

Fórmula molecular: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_2$

Dados Espectrais:

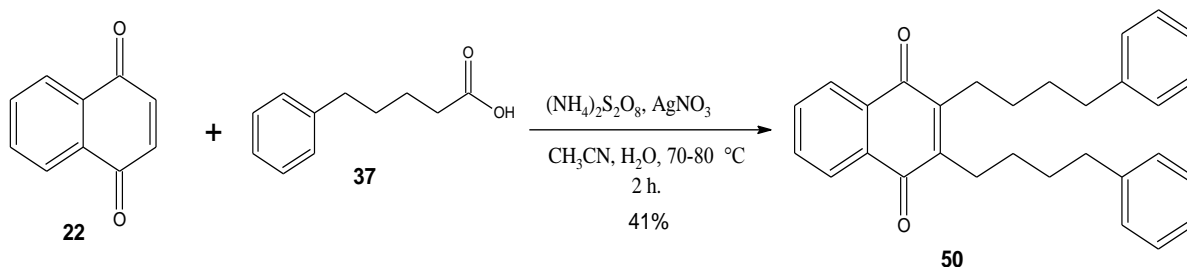
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ :	δ 0.83 (t, 3H, $J = 6$ Hz); δ 1.00 – 1.50 (m, 16H); δ 1.99 (t, 4H, $J = 6$ Hz); δ 2.14 (s, 3H); δ 2.58 (t, 2H, $J = 6$ Hz); δ 2.73 (t, 2H, $J = 6$ Hz); δ 5.32 (m, 4H); δ 7.62 – 7.65 (m, 2H); δ 8.00 – 8.03 (m, 2H).
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ :	δ 12.50 (CH_3); δ 14.02 (CH_3); δ 22.48 (CH_2); δ 22.59 (CH_2); δ 25.53 (CH_2); δ 26.99 (CH_2); δ 27.10 (CH_2); δ 28.00 – 30.00 (5 CH_2); δ 31.82 (CH_2); δ 126.04 (CH); δ 126.14 (CH); δ 127.81 (CH); δ 127.94 (CH); δ 129.92 (CH); δ 130.06 (CH); δ 132.05 (C); δ 132.09 (C); δ 133.14 (CH); δ 133.17 (CH); δ 142.94 (C); δ 147.40 (C); δ 184.51 (C=O); δ 185.17 (C=O).
EM (70 eV) m/z (abundância relativa):	55,0 (35,0 %), 81,0 (19,0 %), 187,0 (100,0 %), 406,0 [$\text{M}^+\bullet$] (15,0 %)
IR $\nu_{\text{máx}}$. (KBr):	717 cm^{-1} , 1658 cm^{-1} , 2854 cm^{-1} , 2923 cm^{-1}

4.21 Preparação do composto 49 - 2-[(8Z,11Z)-heptadecadieno]-3-hidróxi-1,4-naftoquinona

Procedimento: Foram misturados 290 mg (2 mmol) de nitrato de prata, 200 mg (1,2 mmol) de 2-hidróxi-1,4-naftoquinona (**40**), 450 mg (1,6 mmol) de ácido linoleico (**36**) em água (20 mL) e acetonitrila (10 mL). Em seguida uma solução de persulfato de amônio (1 g, 4 mmol) em água destilada (10 mL) foi adicionada gota a gota por um período de 90 a 120 minutos à temperatura de 70-80 °C. Ao final da adição, a reação foi agitada por mais 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi concentrada a pressão reduzida, lavada com água destilada e solução de bicarbonato de sódio, extraída com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel “flash” (200-400 “mesh”), utilizando-se como eluente hexano. Obteve-se um óleo amarelo.

Rendimento: 78 mg (0,2 mmol) – 39%**Peso Molecular:** 408,57**Fórmula molecular:** C₂₇H₃₆O₃**Dados Espectrais:**

RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ:	δ 0.85 (t, 3H, J = 6 Hz); δ 1.00 – 1.50 (m, 16H); δ 1.98 (t, 4H, J = 6 Hz); δ 2.57 (t, 2H, J = 9 Hz); δ 2.74 (t, 2H, J = 6 Hz); δ 5.31 (m, 4H); δ 7.62 – 7.75 (m, 2H); δ 8.03 – 8.10 (m, 2H);
RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) δ:	δ 14.08 (CH ₃); δ 22.65 (CH ₂); δ 23.33 (CH ₂); δ 25.59 (CH ₂); δ 27.17 (CH ₂); δ 28.26 (CH ₂); δ 29.00 – 30.00 (CH ₂); δ 31.86 (CH ₂); δ 124.81 (C); δ 126.01 (CH); δ 126.73 (CH); δ 127.90 (CH); δ 127.92 (CH); δ 129.81 (CH); δ 129.88 (CH); δ 130.10 (C); δ 132.81 (CH); δ 132.90 (C); δ 134.78 (CH); δ 153.01 (C); δ 181.45 (C=O); δ 184.70 (C=O).
EM (70 eV) m/z (abundância relativa):	55,0 (100,0 %), 69,0 (60,0 %), 187,0 (60,0 %), 408,0 [M ⁺ •] (15,0 %).
IR ν _{máx.} (KBr):	725 cm ⁻¹ , 1650 cm ⁻¹ , 1662 cm ⁻¹ , 2854 cm ⁻¹ , 2923 cm ⁻¹ , 3382 cm ⁻¹

4.22 Preparação do composto 50 - 2,3-bis(4-fenilbutil)-1,4-naftoquinona

Procedimento: Foram misturados 250 mg (1,5 mmol) de nitrato de prata, 200 mg (1,2 mmol) de 1,4-naftoquinona (**22**), 420 mg (2,3 mmol) de ácido 5-fenil valérico (**37**) em água (20 mL) e acetonitrila (10 mL). Em seguida uma solução de persulfato de amônio (1 g, 4 mmol) em água destilada (10 mL) foi adicionada gota a gota por um período de 90 a 120 minutos à temperatura de 70-80 °C. Ao final da adição, a reação foi agitada por mais 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi concentrada a pressão reduzida, lavada com água destilada e solução de bicarbonato de sódio, extraída com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo

obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel “flash” (200-400 “mesh”), utilizando-se como eluente hexano. Obteve-se um óleo amarelo.

Rendimento: 82 mg (0,2 mmol) – 41%

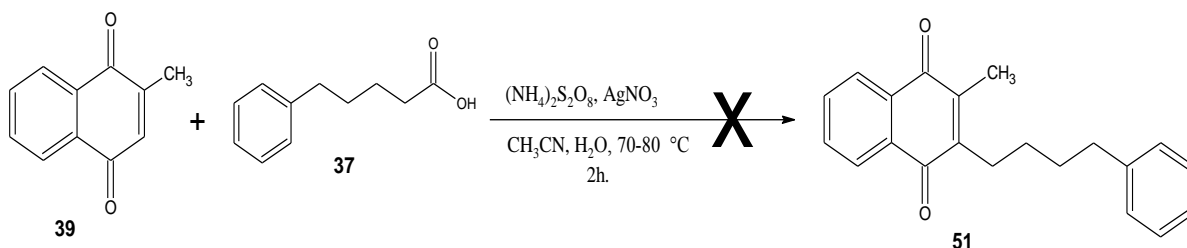
Peso Molecular: 422,56

Fórmula molecular: C₃₀H₃₀O₂

Dados Espectrais:

RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ:	δ 1,53 (q, 4H); δ 1,77 (q, 4H); δ 2,61 a 2,69 (t, 8H, ³ J = 6 Hz); δ 7,17 a 7,32 (m, 12H); δ 7,66-7,69 (dd, 2H, ³ J = 6 Hz, ⁴ J = 3 Hz); δ 8,06-8,09 (dd, 2H, ³ J = 6 Hz, ⁴ J = 3 Hz);
RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) δ:	δ 26,81 (2CH ₂); δ 29,12 (2CH ₂); δ 31,70 (2CH ₂); δ 35,56 (2CH ₂); δ 125,67 (2CH); δ 126,08 (2CH); δ 128,22 (4CH); δ 128,29 (4CH); δ 132,07 (2C); δ 133,20 (2CH); δ 142,09 (2C); δ 146,89 (2C); δ 184,93 (2C=O).
EM (70 eV) m/z (abundância relativa):	91,0 (100,0 %), 131,0 (48,0 %), 173,0 (10,0 %) 187,0 (50,0 %), 289,0 (30,0 %), 422,0 [M ⁺ •] (50,0 %).
IR ν _{máx.} (KBr):	721 cm ⁻¹ , 1658 cm ⁻¹ , 2931 cm ⁻¹ .

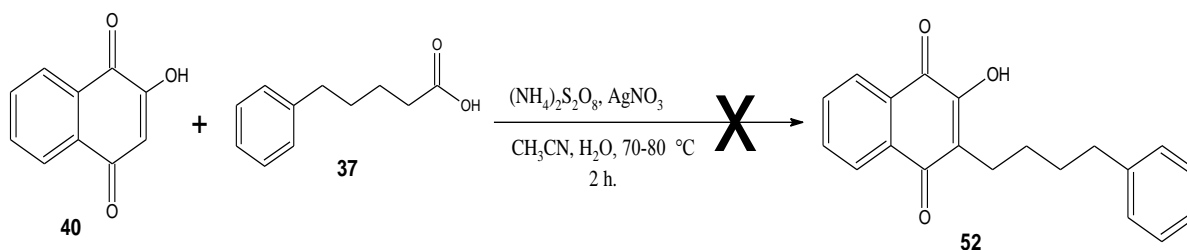
4.23 Tentativa preparar composto 51 – 2-metil-3-(4-fenilbutil)-1,4-naftoquinona



Procedimento: Foram misturados 290 mg (2 mmol) de nitrato de prata, 200 mg (1,2 mmol) de 2-metil-1,4-naftoquinona (**39**), 420 mg (2,3 mmol) de ácido 5-fenil valérico (**37**) em água (20 mL) e acetonitrila (10 mL). Em seguida uma solução de persulfato de amônio (1 g, 4 mmol) em água destilada (10 mL) foi adicionada gota a gota por um período de 90 a 120 minutos à temperatura de 70-80 °C. Ao final da adição, a reação foi agitada por mais 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi concentrada a pressão reduzida, lavada com água destilada e solução de bicarbonato de sódio, extraída com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida.

Rendimento: 0%

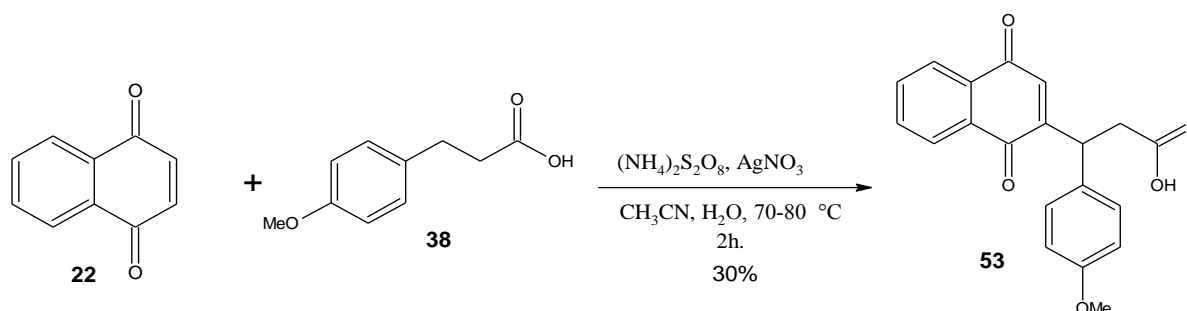
4.24 Tentativa preparar composto 52 – 2-hidróxi-3-(4-fenilbutil)-1,4-naftoquinona



Procedimento: Foram misturados 250 mg (1,5 mmol) de nitrato de prata, 200 mg (1,2 mmol) de 2-hidróxi-1,4-naftoquinona (**40**), 420 mg (2,3 mmol) de ácido 5-fenil-valérico (**37**) em água (20 mL) e acetonitrila (10 mL). Em seguida uma solução de persulfato de amônio (1 g, 4 mmol) em água destilada (10 mL) foi adicionada gota a gota por um período de 90 a 120 minutos à temperatura de 70-80 °C. Ao final da adição, a reação foi agitada por mais 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi concentrada a pressão reduzida, lavada com água destilada e solução de bicarbonato de sódio, extraída com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida.

Rendimento: 0%

4.25 Preparação do composto 53 - ácido 3-(4-metoxifenil)-3-(1,4-naftoquinona) propiônico



Procedimento: Foram misturados 300 mg (2 mmol) de nitrato de prata, 200 mg (1,2 mmol) de 1,4-naftoquinona (**22**), 406 mg (2,2 mmol) de ácido 4-metoxifenil propiônico (**38**) em água (20 mL) e acetonitrila (10 mL). Em seguida uma solução de persulfato de amônio (1 g, 4 mmol) em água destilada (10 mL) foi adicionada gota a gota por um período de 90 a 120 minutos à temperatura de 70-80 °C. Ao final da adição, a reação foi agitada por mais 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi concentrada a pressão reduzida, lavada com água destilada, extraída com acetato de etila, secada com sulfato de

magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel “flash” (200-400 “mesh”), utilizando-se como eluente um mistura de hexano-acetato de etila (3:1). Obteve-se um óleo viscoso vermelho.

Rendimento: 60 mg (0,2 mmol) – 30%

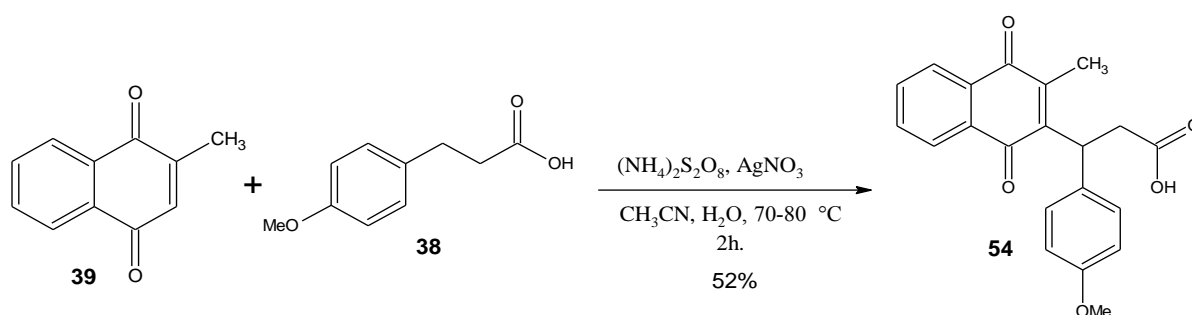
Peso Molecular: 336,34

Fórmula molecular: C₂₀H₁₆O₅

Dados Espectrais:

RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ:	δ 2.88 – 3.08 (dd, 2H, <i>J</i> = 9 Hz e 6 Hz); δ 3.72 (s, 3H); δ 4.76 (t, 1H, <i>J</i> = 9 Hz); δ 6.77 (sl, 1H); δ 6.79 – 6.82 (d, 2H, <i>J</i> = 9 Hz); δ 7.18 – 7.21 (d, 2H, <i>J</i> = 9 Hz); δ 7.64 – 7.68 (m, 2H); δ 7.97 – 8.01 (m, 2H);
RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) δ:	δ 39.21 (CH); δ 38.30 (CH ₂); δ 55.16 (CH ₃); δ 114.27 (CH); δ 125.96 (CH); δ 126.80 (CH); δ 128.98 (CH); δ 130.07 (CH); δ 131.37 (C); δ 131.72 (C); δ 132.12 (C); δ 133.71 (CH); δ 133.76 (CH); δ 152.03 (C); δ 158.76 (C); δ 176.45 (C=O); δ 184.04 (C=O); δ 185.12 (C=O).
EM (70 eV) <i>m/z</i> (abundância relativa):	247,0 (26,0 %); 261,0 (18,0 %); 277,0 (100,0 %); 290,0 (43,0 %); 318,0 (30,0 %); 336,0 [M ⁺ •] (8,0 %).
IR ν _{máx.} (KBr):	1662 cm ⁻¹ , 2838 cm ⁻¹ , 2927 cm ⁻¹ , 3421 cm ⁻¹ .

4.26 Preparação do composto 54 - ácido 3-(4-metoxifenil)-3-(2-metil-1,4-naftoquinona) - propiônico



Procedimento: Foram misturados 300 mg (2 mmol) de nitrato de prata, 200 mg (1,2 mmol) de 2-metil-1,4-naftoquinona (**39**), 438 mg (2,4 mmol) de ácido 4-metoxifenil propiônico (**38**) em água (20 mL) e acetonitrila (10 mL). Em seguida uma solução de persulfato de amônio (1 g, 4 mmol) em água destilada (10 mL) foi adicionada gota a gota por um período de 90 a 120 minutos à temperatura de 70-80 °C. Ao final da adição, a reação foi agitada por mais 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi concentrada a pressão

reduzida, lavada com água destilada, extraída com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel “flash” (200-400 “mesh”), utilizando-se como eluente um mistura de hexano-acetato de etila (4:1). Obteve-se um óleo viscoso amarelo.

Rendimento: 104 mg (0,3 mmol) – 52%

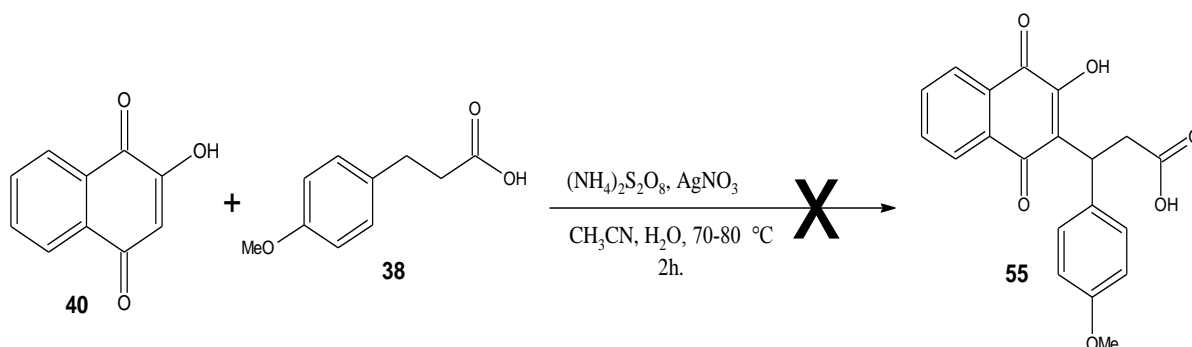
Peso Molecular: 350,36

Fórmula molecular: C₂₁H₁₈O₅

Dados Espectrais:

RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ:	δ 2.31 (s, 3H); δ 3.24 – 3.46 (dd, 2H, J = 9 Hz e 6 Hz); δ 3.73 (s, 3H); δ 4.72 (t, 1H, J = 9 Hz); δ 6.78 – 6.81 (d, 2H, J = 9 Hz); δ 7.22 – 7.25 (d, 2H, J = 9 Hz); δ 7.61 – 7.64 (m, 2H); δ 7.93 – 8.02 (m, 2H).
RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) δ:	δ 12.92 (CH ₃); δ 37.15 (CH ₂); δ 39.93 (CH); δ 55.16 (CH ₃); δ 113.96 (CH); δ 126.11 (CH); δ 126.35 (CH); δ 128.71 (CH); δ 131.70 (C); δ 132.24 (2 C); δ 133.32 (CH); δ 133.47 (CH); δ 144.79 (C); δ 146.67 (C); δ 158.30 (C); δ 177.82 (C=O); δ 184.69 (C=O); δ 185.33 (C=O).
EM (70 eV) m/z (abundância relativa):	135,0 (100,0 %); 304,0 (75,0 %); 320,0 (37,0 %); 335,0 (3,0 %), 350,0 [M ⁺] (3,0 %).
IR ν _{máx.} (KBr):	1704 cm ⁻¹ , 1658 cm ⁻¹ , 2835 cm ⁻¹ , 2958 cm ⁻¹ .

4.27 Tentativa preparar composto 55 - ácido 3-(4-metoxifenil)-3-(2-hidróxi-1,4-naftoquinona) – propiônico

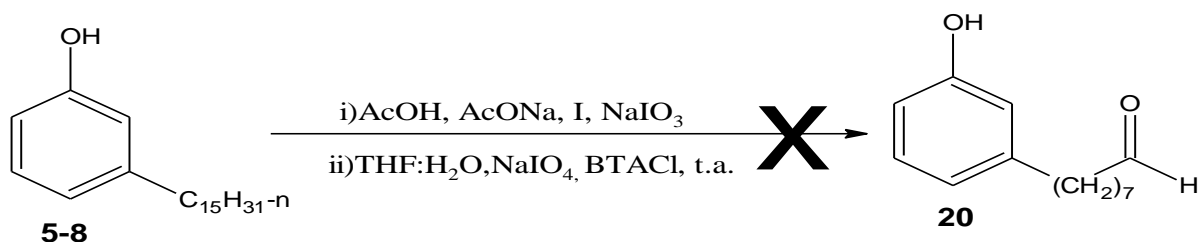


Procedimento: Foram misturados 250 mg (2 mmol) de nitrato de prata, 200 mg (1,2 mmol) de 2-hidróxi-1,4-naftoquinona (**40**), 420 mg (2,4 mmol) de ácido 4-metoxi fenil propiônico (**38**) em água (20 mL) e acetonitrila (10 mL). Em seguida uma solução de persulfato de amônio (1 g, 4 mmol) em água destilada (10 mL) foi adicionada gota a gota por um período

de 90 a 120 minutos à temperatura de 70-80 °C. Ao final da adição, a reação foi agitada por mais 30 minutos e resfriada à temperatura ambiente. Em seguida a solução foi concentrada a pressão reduzida, lavada com água destilada, extraída com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e o solvente removido sob pressão reduzida.

Rendimento: 0%

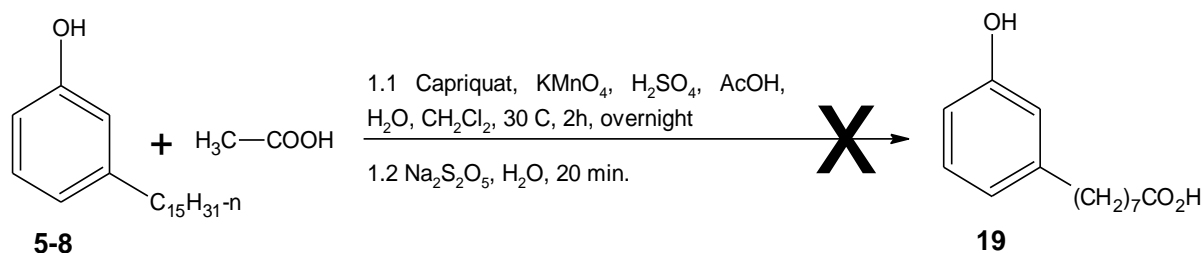
4.28 Tentativa de quebra oxidativa da mistura de cardanóis



Procedimento: Em um balão de 250 mL adaptado a um condensador, adicionou-se ácido acético glacial (10 mL), iodato de sódio (40 mg, 0,2 mmol), iodo (70 mg, 0,5 mmol) e 240 mg da mistura de cardanóis (**5-8**). A mistura foi agitada sob refluxo por 5 h. Em seguida foi adicionado acetato de sódio (80 mg, 1 mmol) e deixado sob refluxo por 7 h. Acompanhou-se a reação por CCD. Adicionado água destilada (10 mL) e hidróxido de sódio (20 mg, 0,5 mmol) e refluxado por mais 2 h para promover a hidrólise. Ao final da reação a mistura foi resfriada à temperatura ambiente, lavada com água destilada (20 mL) e extraída com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio e concentrada a pressão reduzida. Em seguida foram adicionados metaperiodato de sódio (300 mg, 1,4 mmol), cloreto de benziltrimetilamônio (BTACl) (30 mg) e uma mistura de água e tetrahydrofurano (10 mL, 1:1, v-v) e agitado à temperatura ambiente durante 1 h. Ao final da reação foi lavada com água destilada (20 mL) e extraída com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e concentrado a pressão reduzida.

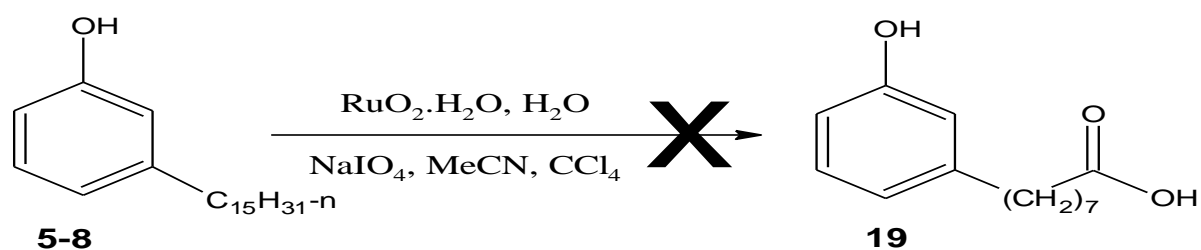
Rendimento: 0%

4.29 Tentativa de quebra oxidativa da mistura de cardanóis



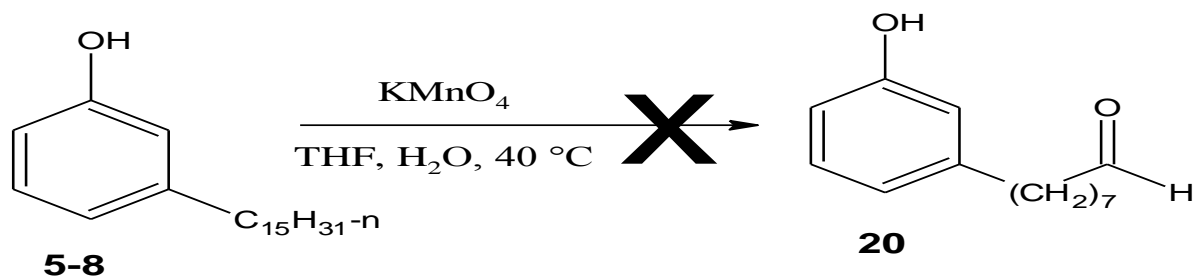
Procedimento Adaptado: Em um balão de 150 mL contendo ácido acético (5 mL) adicionou-se uma mistura de cardanóis (138 mg; 0,46 mmol). Em seguida foram adicionados permanganato de potássio (128 mg; 0,81 mmol), ácido sulfúrico (1 mL), água destilada (10 mL), diclorometano (15 mL), transferidor de fases Aliquat (185 mg; 0,46 mmol) e ácido acético (5 mL). A mistura foi aquecida sob agitação constante durante 2 horas à temperatura ambiente. Acompanhou-se a reação por CCD. Em seguida deixou-se a reação sob agitação por “overnight”. A final da reação adicionou-se metabissulfito de sódio (154 mg; 0,81 mmol), água destilada (10 mL) e agitou-se por 20 minutos. Em seguida extraiu-se com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida.

Rendimento: 0%

4.30 Tentativa de quebra oxidativa da mistura de cardanóis – com RuO_2 

Procedimento: Uma mistura de cardanóis (5-8) (120 mg) foram dissolvidos em uma solução contendo tetracloreto de carbono (5 mL), acetonitrila (5 mL) e água destilada (8 mL). Em seguida foram adicionados metaperiodato de sódio (395 mg; 1,8 mmol) e dióxido de rutênio hidratado (72 mg; 0,5 mmol). A mistura resultante foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 18 h. Após este tempo, adicionou-se diclorometano (20 mL) e água (10 mL). Separou-se a fase aquosa e extraiu-se com acetato de etila, secada com sulfato de magnésio anidro e concentrado a pressão reduzida.

Rendimento: 0%

4.31 Tentativa de quebra oxidativa da mistura de cardanóis – com KMnO_4 

Procedimento: Em um balão de 100 mL adicionou-se uma mistura de cardanóis (**5-8**) (390 mg) dissolvido em tetrahydrofurano (20 mL). Em seguida foi adicionada 10 mL de uma solução de permanganato de potássio (390 mg, 2,5 mmol) gota a gota durante 3 h, sob agitação e aquecimento com temperatura a 40°C. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, em seguida o precipitado marrom foi filtrado e concentrada a pressão reduzida, lavada com água (20 mL), extraída com éter etílico, secada com sulfato de magnésio anidro e concentrado a pressão reduzida.

Rendimento: 0%

CONCLUSÃO



5 CONCLUSÃO

Várias tentativas de quebra oxidativa da mistura de cardanóis metilados (**9-12**) para obtenção do ácido 8-(3-metoxifenil)-octanóico (**18**), levaram a rendimentos baixos, enquanto que a reação de acoplamento de **18** para a síntese de naftoquinonas a partir de cardanóis obtidos do LCC não leva a resultados satisfatórios na tentativa de obtenção de uma naftoquinona alquilada. Decidiu-se, portanto, sintetizar o ácido 7-(3',4',5'-trimetoxifenil) heptanóico (**30**) um composto análogo a **18**, contudo, também não se obteve sucesso nesta reação.

Frente a esses problemas e objetivando a preparação dos produtos de acoplamento, optou-se por realizar a síntese das alquil-naftoquinonas conforme a metodologia previamente descrita na literatura (Liu *et al.*, 1991) onde as reações utilizando ácidos graxos insaturados de cadeia longa foram bem sucedidas e com rendimentos similares aos relatados anteriormente.

Foram preparadas 02 (duas) naftoquinonas já reportadas na literatura: composto 2-[(Z)-8-heptadeceno]-3-metil-1,4-naftoquinona (**45**) e 2-[(Z)-8-heptadeceno]-3-hidróxi-1,4-naftoquinona (**46**). Adicionalmente, obtivemos 08 (oito) naftoquinonas inéditas (**Figura 19**).

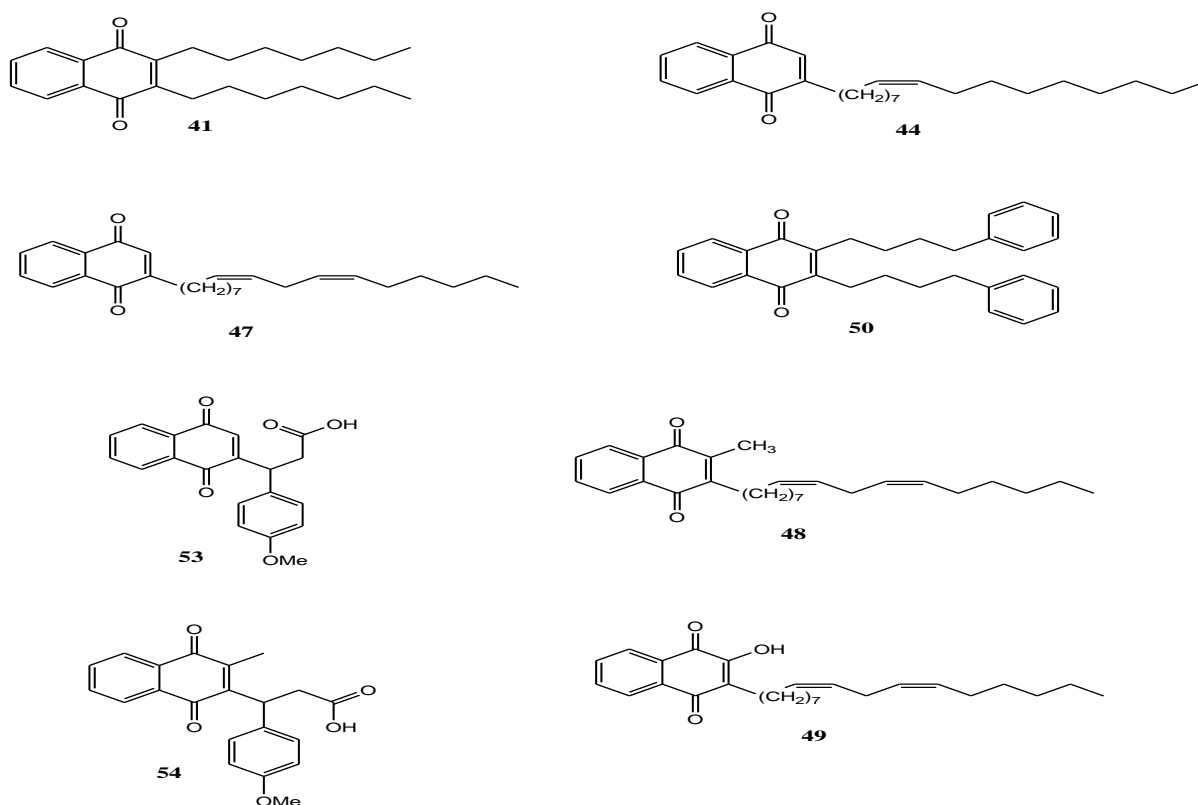


Figura 19: Naftoquinonas inéditas obtidas.

As 10 (dez) naftoquinonas alquiladas (**41**, **44**, **45**, **46**, **47**, **48**, **49**, **50**, **53** e **54**) foram submetidas ao ensaio de atividade tripanocida frente a formas tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*.

Neste ensaio, quando se comparam os resultados de IC₅₀ dos compostos **47**, **48** e **49**, pode-se observar que a presença da hidroxila potencializa a atividade, sendo o composto **49** o que apresentou melhor efeito dentre os compostos testados. O mesmo efeito foi observado em relação às atividades de **53** e **54**, porém, no caso dos compostos **44**, **45** e **46** este efeito não foi observado.

Portanto, acreditamos ter concluído de maneira satisfatória a síntese de novas naftoquinonas e a avaliação das mesmas quanto à atividade sobre o *Trypanosoma cruzi*.

REFERÊNCIAS



6 REFERÊNCIAS

AGUIAR, J. I.; AGUIAR, E. S. Serologic testing for chagas' disease and HIV in counseling programs and blood banks in midwest brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 3, p. 176-179, 1999.

ANDRADE-NETO, V. F.; BRANDÃO, M. G.; OLIVEIRA, F. Q.; CASALI, V. W.; NJAINE, B.; ZALIS, M. G.; OLIVEIRA, L. A.; KRETTLI, A. U. Antimalarial activity of *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) ethanol extracts from wild plants collected in various localities or plants cultivated in humus soil. **Phytotherapy Research**, v. 18, p. 634-639, 2004.

ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G.; THIEMANN, O. H.; SILVA, J. J. N.; DESSOY, M. A.; DIAS, L. C. Quimioterapia da doença de chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Química Nova**, v. 32, p. 2444-2457, 2009.

AVILA-ZÁRRAGA, J. G.; MARTÍNEZ, E. R. Efficient methylation of carboxylic acids with potassium hydroxide/methyl sulfoxide and iodomethane. **Synthetic Communications**, v. 31, p. 2177-2183, 2001.

AZAMBUJA, P.; GARCIA, E. S. Hospedeiro Invertebrado. Disponível em <http://www.fiocruz.br>. Acesso em 17 de agosto de 2010.

BECKER, K.; DAVIOUD-CHARVET, E.; DELARUE, S.; BIOT, C.; SCHWOBEL, B.; BOEHME, C. C.; MUSSIGBRODT, A.; MAES, L.; SERGHERAERT, C.; GRELLIER, P.; SCHIRMER, H. A Prodrug form of a *Plasmodium falciparum* glutathione reductase inhibitor conjugated with a 4-anilinoquinoline. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 4268-4276, 2001.

BHATT, M. V.; PERIASAMY, M. Rearrangements in the cerium (IV) and manganese (III) oxidations of substituted naphthalenes and the NIH shift mechanism. **Tetrahedron**, v. 50, p. 3575-3586, 1994.

BORGES-PEREIRA, J.; ZAUZA, P. L.; GALHARDO, M. C.; NOGUEIRA, J. S.; PEREIRA, G. R. O. L.; CUNHA, R. V. Chagas' disease in a urban population of the health district of rio verde, mato grosso do sul state, brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, p. 459-466, 2001.

BOVERIS, A.; DOCAMPO, R.; TURRENS, J. F.; STOPPANI, A. O. Effect of beta-lapachone on superoxide anion and hydrogen peroxide production in *Trypanosoma cruzi*. **Biochemical Journal**, v. 175, p. 431-439, 1978.

BOVERIS, A.; STOPPANI, A. O. Hydrogen peroxide metabolism in *Trypanosoma cruzi*. **Medicina (B Aires)**, v. 38, p. 259-265, 1978.

BRASIL, Ministério da Saúde do Brasil, Secretaria Nacional de Vigilância em Saúde, Sistema de Notificação de Agravos de Notificação (SINAN). Doença de Chagas Aguda* Manual Prático de Subsídio à Notificação Obrigatória no SINAN. Disponível em: http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_chagas.pdf. Acesso em 20 fevereiro de 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica – 6. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BURNETT, A. R.; THOMSON, R. H. Naturally occurring quinones. X. quinonoid constituents of *Tabebuia avellaneda* (Bignoniaceae). **Journal of the Chemical Society C-Organic**, n. 21, p. 2100-2104, 1967.

CAMARGO, M. E.; SILVA, G. R.; CASTILHO, E. A.; SILVEIRA, A. C. Inquérito sorológico da prevalência da infecção chagásica no Brasil, 1975-1980. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 26, p. 192-204, 1984.

CARIOCA, J. O. B.; VASCONCELOS, G. F. C.; ABREU, R. F. A.; MONTEIRO, C. T. F.; Processo de purificação do líquido da castanha do caju (LCC) para isolamento do cardanol. 2006. Disponível em http://www.portalabpg.org.br/PDPetro/3/trabalhos/IBP0670_05.pdf Acesso em Novembro de 2008.

CASTRO, S. L.; JÚNIOR, E. N. S.; SOUZA, M. C. B. V.; FERNANDES, M. C.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; PINTO, M. C. F. R.; LOPES, F. A.; DE SIMONE, C. A.; ANDRADE, C. K. Z.; PINTO, A. V.; FERREIRA, V. F. Synthesis and anti-*Trypanosoma cruzi* activity of derivatives from nor-lapachones and lapachones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 16, p. 5030-5038, 2008.

CASTRO, S. L.; SILVA, R. S. F.; COSTA, E. M.; TRINDADE, U. L. T.; TEIXEIRA, D. V.; PINTO, M. C. F. R.; SANTOS, G. L.; MALTA, V. R. S.; DE SIMONE, C. A.; PINTO, A. V. Synthesis of naphthofuranquinones with activity against *Trypanosoma cruzi*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 526-530, 2006.

CHAGAS, C. Papel do tatu (*Tatusia novemcincta*) na transmissão do *Trypanosoma cruzi*. **Revista Médica Cirúrgica do Brasil**, v. 26, p. 220-223, 1918.

CIRIGOTTIS, K. A.; CLEAVER, L.; CORRIE, J. E. T.; GRASBY, R. G.; GREEN, G. H.; MOCK, J.; NIMGIRAWATH, S.; READ, R. W.; RITCHIE, E.; TAYLOR, W. C.; VADASZ, A.; WEBB, W. R. G. Chemical studies of the proteaceae. VII* an examination of the woods of 17 species for resorcinol derivatives. **Australian Journal of Chemistry**, v. 27, p. 345-355, 1974.

CIRIGOTTIS, K. A.; CLEAVER, L.; CORRIE, J. E. T.; GRASBY, R. G.; GREEN, G. H.; MOCK, J.; NIMGIRAWATH, S.; READ, R. W.; RITCHIE, E.; TAYLOR, W. C.; VADASZ, A.; WEBB, W. R. G. Chemical studies of the proteaceae. VII* an examination of the woods of 17 species for resorcinol derivatives. **Australian Journal of Chemistry**, v. 27, p. 345-355, 1974.

CLAESSENS, S.; KESTELEYN, B.; VAN, T. N.; DE KIMPE, N. Synthesis of mollugin. **Tetrahedron**, v. 62, p. 8419-8424, 2006.

COMMANDEUR, C.; CHALUMEAU, C.; DESSOLIN, J.; LAGUERRE, M. Study of radical decarboxylation toward functionalization of naphthoquinones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 18, p. 3045-3052, 2007.

COURA, J. R.; CASTRO, S. L. A Critical review on chagas disease chemotherapy. **Memórias Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, p. 3-24, 2002.

CRUZ, F. S.; DOCAMPO, R.; BOVERIS, A. Drugs inducing generation of free radicals in *Trypanosoma cruzi* [proceedings]. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 50, p. 598, 1978.

CUI, X. R.; TSUKADA, M.; SUZUKI, N.; SHIMAMURA, T.; GAO, L.; KOYANAGI, J.; KOMADA, F.; SAITO, S. Comparison of the cytotoxic activities of naturally occurring hydroxyanthraquinones and hydroxynaphthoquinones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 6, p. 1206-1215, 2008.

DAVIOUD-CHARVET, E.; BAUER, H.; FRITZ-WOLF, K.; WINZER, A.; KUHNER, S.; LITTLE, S.; YARDLEY, V.; VEZIN, H.; PALFEY, B.; SCHIRMER, R. H. A fluoro analogue of the menadione derivative 6-[2'-(3'-Methyl)-1',4'-naphthoquinolyl]hexanoic acid is a suicide substrate of glutathione reductase. crystal structure of the alkylated human enzyme. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, p. 10784-10794, 2006.

DE ALMEIDA, E. R.; SILVA FILHO, A. A.; SANTOS, E. R.; LOPES, C. A. Antiinflammatory action of lapachol. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 29, p. 239-241, 1990.

DE MOURA, K. C. G.; EMERY, F. S.; NEVES-PINTO, C.; PINTO, M. C. F. R.; DANTAS, A.P. Trypanocidal activity of isolated naphthoquinones from *Tabebuia* and some heterocyclic derivatives: a review from an interdisciplinary study. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, p. 325-338, 2001.

DNDi – Drugs for Neglected Disease Initiative 2011. Disponível em: <http://www.dndi.org.br> Acesso em 06 março de 2011.

DOCAMPO, R.; MASONG, R. P.; MOTTLEYG, C.; MUNIZ, R. P. A. Generation of free radicals induced by Nifurtimox in mammalian tissues. **Journal of Biological Chemistry**, v. 256, p. 10930-10933, 1981.

DOS SANTOS, E. V. M.; CARNEIRO, J. W. D. M.; FERREIRA, V. F. Quantitative structure-activity relationship in aziridinyl-1,4-naphthoquinone antimalarials: study of theoretical correlations by the PM3 method. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 87-93, 2004.

DURRANI, A. A.; SUN, G. C.; TYMAN, J. H. P. Long-Chain Phenols: XX. Synthesis of oxidative degradation products from the methylated component phenols of *Anacardium occidentale* and other phenolic lipids: confirmation of the structure of the parent phenols and of a related material. **Lipids**, v. 17, p. 561-569, 1982.

FIESER, L. F.; RICHARDSON, A. P. Naphthoquinone antimalarial. II. correlation of structure and activity against *P. lophurae* in ducks. **Journal of The American Chemical Society**, v. 70, p. 3156-3165, 1948.

FRANÇA, F. C. F. Síntese e caracterização de surfactantes glicosídicos a partir da amilose e alquil fenóis extraídos do LCC. [Tese]. Fortaleza: Centro de Ciências, Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, 2007.

GUIDO, R. V. C. Planejamento de inibidores da enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase de trypanosoma cruzi: biologia estrutural e química medicinal. [Tese] São Carlos: Universidade de São Paulo, Instituto de Física de São Carlos, 2008.

GUIRAUD, P.; STEIMAN, R.; CAMPOS-TAKAKI, G. M.; SEIGLE-MURANDI, F.; SIMEON, B. M. Comparison of antibacterial and antifungal activities of lapachol and beta-lapachone. **Planta Medica**, v. 60, p. 373-374, 1994.

HUDLICKY, M. "Oxidation in Organic Chemistry", ACS Monograph 186, Washington, 1996.

HÜNIG, S.; LÜCKE, E.; BRENNINGER, W. 1-morpholino-1-cyclohexene. **Organic Syntheses**. v. 41, p. 65, 1961.

JACOBSEN, N.; TORSSELL, K.; Synthesis of naturally occurring quinones. alkylation with the silver ion-peroxydisulphate-carboxylic acid system. **Acta Chemica Scandinavica**, v. 27, p. 3211-3216, 1973.

KONGKATHIP, N.; LUANGKAMIN, S.; KONGKATHIP, B.; SANGMA, C.; GRIGG, R.; KONGSAEREE, P.; PRABPAI, S.; PRADIDPHOL, N.; PIYAVIRIYAGUL, S.; SIRIPONG, P. Synthesis of novel rhinacanthins and related anticancer naphthoquinone esters. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, p. 4427-4438, 2004.

KROPT, S. P. Carlos Chagas e a descoberta de uma nova tripanossomíase humana. Disponível em <http://www.fiocruz.br> (Acesso em 17 agosto de 2010).

LIMA, M. A.; BARBOSA FILHO, J. M.; MERLIC, C.A.; DOROH, B. C.; MAIA, J. G. S.; SILVA, M. S.; CUNHA, E. V. L. Alkaloids and volatile constituents from *Guatteria poeppigiana*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 32, p. 347-349, 2004.

LIMA, N. M. F.; CORREIA, C. S.; FERRAZ, P. A. L.; PINTO, A. V.; PINTO, M. C. R. F.; SANTANA, A. E. G.; GOULART, M. O. F. Molluscicidal hydroxynaphthoquinones and derivatives: correlation between their redox potentials and activity against *Biomphalaria glabrata*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 13, p. 822-829, 2002.

LIU, B.; GU, L.; ZHANG, J. Synthesis of vitamin-K derivatives with different lengths of the alkyl side chain. **Journal of the Royal Netherlands Chemical Society**, v. 110, p. 99-103, 1991.

LUBI, M. C.; THACHIL, E. T. Cashew nut shell liquid (CNSL) – a versatile monomer for polymer synthesis. **Monomers and polymers**, v. 3, n. 2, p. 123-153, 2000.

MANGONI, L.; ADINOLFI, M.; BARONE, G.; PARRILLI, M. A Convenient Procedure for the cis-hydroxylation of Alkenes. **Tetrahedron Letters**, v. 14, p. 4485-4486, 1973.

MITCHEL, J. D.; MORI, S. A. The cashew and its relatives (*Anacardium: Anacardeaceae*). **The New York Botanical Garden**, v. 42, p. 1-76, 1987.

MULLER, S.; LIEBAU, E.; WALTER, R. D.; KRAUTH-SIEGEL, L. Thiol-based redox metabolism of protozoan parasites. **Trends in Parasitology**, v. 19, p. 320-328, 2003.

NEIVA, A.; PINTO, C. Representantes dos gêneros *Triatoma* Lap, *Rhodnius* Stal encontrados no Brasil central e sul; observações biológicas e descrição de uma nova espécie. **Brasil Médico**, v. 37, p. 84-86, 1923.

NORVAL, M. Mechanism of persistence of rubella virus in LLC-MK2 cells. **Journal of General Virology**, v. 43, p. 289-298, 1979.

PARAMASHIVAPPA, R.; KUMAR, P. P.; VITHAYATHIL, P. J.; RAO, A. S. Novel method for isolation of major phenolic constituents from cashew (*Anacardium occidentale* L.) nut shell liquid. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, p. 2548-2551, 2001.

PARAMASHIVAPPA, R.; KUMAR, P. P.; VITHAYATHIL, P. J.; RAO, P. V. S.; RAO, A. S. Process for isolation of cardanol from technical cashew (*Anacardium occidentale* L.) nut shell liquid. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, p. 4705-4708, 2002.

PERRIN, D. D., ARMAREGO, W. L. F.; Purification of laboratory chemicals. Pergamon press: 1988 third edition.

PETINARI, R.; TAARSITANO, M. Comercialização de caju in natura na região noroeste do estado de São Paulo. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 24, p. 697-699, 2002.

PILLAI, C. K. S.; SHERRINGTON, D. C.; SNEDDON, A. Thermotropic liquid crystalline copolyester based on 8-(3-hydroxyphenyl) octanoic acid and p-hydroxybenzoic acid. **Polymer**, v. 33, p. 3968, 1992.

PILLAI, C. K. S.; SHERRINGTON, D. C.; SNEDDON, A. A process for the preparation of 8-(3-hydroxyphenyl)octanoic acid using cardanol via acetylation and oxidation. Indian (1999), 12 pp. CODEN: INXXAP IN 182611 A1 19990515 Patent written in English. Application: IN 92-DE677 19920729. Priority: CAN 141:206966 AN 2004:718854 CAPLUS.

PILLAI, C.K. S., SHERRINGTON, D. C.; SNEDDON, A. Indian Patent, Provisional No. 677/del/92 dated 29th July 1992.

PILLAI, C.K. S., SHERRINGTON, D. C.; SNEDDON, A. Indian Patent, Provisional No. 678/del/92 dated 29th July 1992.

PILLAI, C.K. S., SHERRINGTON, D. C.; SNEDDON, A. Indian Patent, Provisional No. 679/del/92 dated 29th July 1992.

PINTO, A. V.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; DE CASTRO, S. L. Naphthoquinones isolated from *tabebuia*: a review about the synthesis of heterocyclic derivatives, screening against *Trypanosoma cruzi* and correlation structure-trypanocidal activity. In: Govil, J. N.; Singh V. K.; Bhardwaj, R. (Ed.). Recent progress in medicinal plants: phytomedicines. Hounston: Studium Press LLC, v. 16, p. 109-127, 2006.

POMPILIO, M. A.; DORVAL, M. E. M. C.; CUNHA, R. V.; BRITTO, C.; BORGES-PEREIRA, J. Epidemiological, clinical and parasitological aspects of Chagas' disease in Mato Grosso do Sul State. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, p. 473-8, 2005.

RASSI JÚNIOR, A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. Disponível em <http://www.thelancet.com>, v. 1, p. 375, 2010.

RIFFEL, A.; MEDINA, L. F.; STEFANI, V.; SANTOS, R. C.; BIZANI, D.; BRANDELLI, A. In vitro antimicrobial activity of a new series of 1,4-naphthoquinones. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, p. 811-818, 2002.

SACAU, E. P.; ESTEVEZ-BRAUN, A.; RAVELO, A. G.; FERRO, E. A.; TOKUDA, H.; MUKAINAKAC, T.; NISHINOC, H. Inhibitory effects of lapachol derivatives on epstein-barr virus activation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 11, p. 483-488, 2003.

SALMON-CHEMIN, L.; BUISINE, E.; YARDLEY, V.; KOHLER, S.; DEBREU, M-A.; LANDRY, V.; SERGHERAERT, C.; CROFT, S. L.; KRAUTH-SIEGEL, L.; DAVIOUD-CHARVET, E. 2- and 3-Substituted 1,4-Naphthoquinone derivatives as subversive substrates of trypanothione reductase and lipoamide dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*: synthesis and correlation between redox cycling activities and in vitro cytotoxicity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, p. 548-565, 2001.

SANTOS, L. M.; MAGALHÃES, G. C.; Clivagem oxidativa de ligações duplas carbono-carbono. álcoois alílicos: um caso particular. **Química Nova**, v. 15, p. 211-218, 1992.

SCHENKMAN, S. Interação do parasito com seus hospedeiros. Disponível em <http://www.fiocruz.br>. Acesso em 17 de agosto de 2010.

SCHUDA, P. F.; PHILLIPS, J. L.; MORGAN, T. M. Total syntheses of hirsutic acid C and complicatic acid. **Journal of Organic Chemistry**, v. 51, p. 2742-2751, 1986.

SCIENCE IN HEALTH. Revista Científica de Saúde. Doenças negligenciadas, remédio à vista. Disponível em: <http://www.revistascienceinhealth.com/noticias/doencas-negligenciadas-remedio-a-vista>. Acesso em 20 fevereiro de 2011.

SHRINER, R. L.; HERMANN, C. K. F.; MORRILL, T. C.; CURTIN, D. Y.; FUSON, R. C. The systematic identification of organic compounds, Wiley, Seventh edition, 1997.

SILVA, R. Estudo sobre *Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi* (Chagas, 1909) em área de Mato Grosso do Sul: casos humanos, reservatórios e transmissores - Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, 1979.

SILVA, R. S. F.; COSTA, E. M.; TRINDADE, U. L. T.; TEIXEIRA, D. V.; PINTO, M. C. F. R.; SANTOS, G. L.; MALTA, V. R. S.; DE SIMONE, C. A.; PINTO, A. V.; CASTRO, S. L. Synthesis of naphthofuranquinones with activity against *Trypanosoma cruzi*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, p. 526-530, 2006.

SILVEIRA, A. C.; VINHAES, M. Chagas disease: the epidemiological and control aspects. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, p. 15-60, 1998.

SWAMY, B. N.; SUMA, T. K.; RAO, G. V.; REDDY, G. C.; Synthesis of isonicotinoylhydrazones from anacardic acid and their in vitro activity against *Mycobacterium smegmatis*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, p. 420 – 424, 2007.

- TAURAITĖ, D.; RAZUMAS, V.; BUTKUS, E. Lipophilic 1,4-naphthoquinone derivatives: synthesis and redox properties in solution and entrapped in the aqueous cubic liquid-crystalline phase of monoolein. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 159, p. 45-50, 2009.
- TYMAN, J. H. P.; BRUCE, I. E. Synthesis and characterization of polyethoxylate surfactants derived from phenolic lipids. **Journal of Surfactants and Detergents**, v. 6, p. 291-297, 2003.
- TYMAN, J. H. P.; GRAHAM, M. B. Ozonization of phenols from *Anacardium occidentale* (cashew). **Journal of the American Oil Chemists' Society**, v. 79, p. 725-732, 2002.
- ULIANA, M. P.; VIEIRA, Y. W.; DONATONI, M. C.; CORRÊA, A. G.; BROCKSOM, U.; BROCKSOM, T. J. Oxidation of mono-phenols to *para*-benzoquinones: a comparative study. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, p. 1484-1489, 2008.
- URBINA, J. A.; DOCAMPO, R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. **Trends in Parasitology**, v. 19, p. 495-501, 2003.
- VISKI, P.; SZEERENYI, Z.; SIMANDI, L. I. Cleavage of alkenes to aldehydes using potassium permanganate. **Journal of Organic Chemistry**, v. 51, p. 3213-3214, 1986.
- VOGEL, A. I.; Vogel's Textbook of practical organic chemistry – 5th ed. – rev. by Furniss, B.S.; Hannaford, A.J.; Smith, P.W.G.; Tatchell, A.R.; Longman Group UK Limited, 1019-1023, 1989,
- WHO. Chagas disease. Thirteenth Programme Report UNDP/TDR. WHO. 1997.
- WHO. Control of Chagas Disease. Second report of the WHO Expert Committee. Geneva. WHO Tech. Rep. Series 905, p.109, 2002.
- WHO. Meeting on the Development of trypanocidal compounds for the sterilization of blood UNDP/WB/TDR. Geneva, 1984.
- YAMAMOTO, Y.; Preparation of enamines by the reaction of ketones and secondary Amines with silylating agents. **Journal of Organic Chemistry**, v. 63, p. 377-378, 1998.
- ZAMBERLAM, C. E. M. Síntese total e avaliação biológica das citosporonas A-C: octacetídeos com potencial propriedade pesticida. [Dissertação.] Campo Grande: Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Departamento de Química, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, 2009.

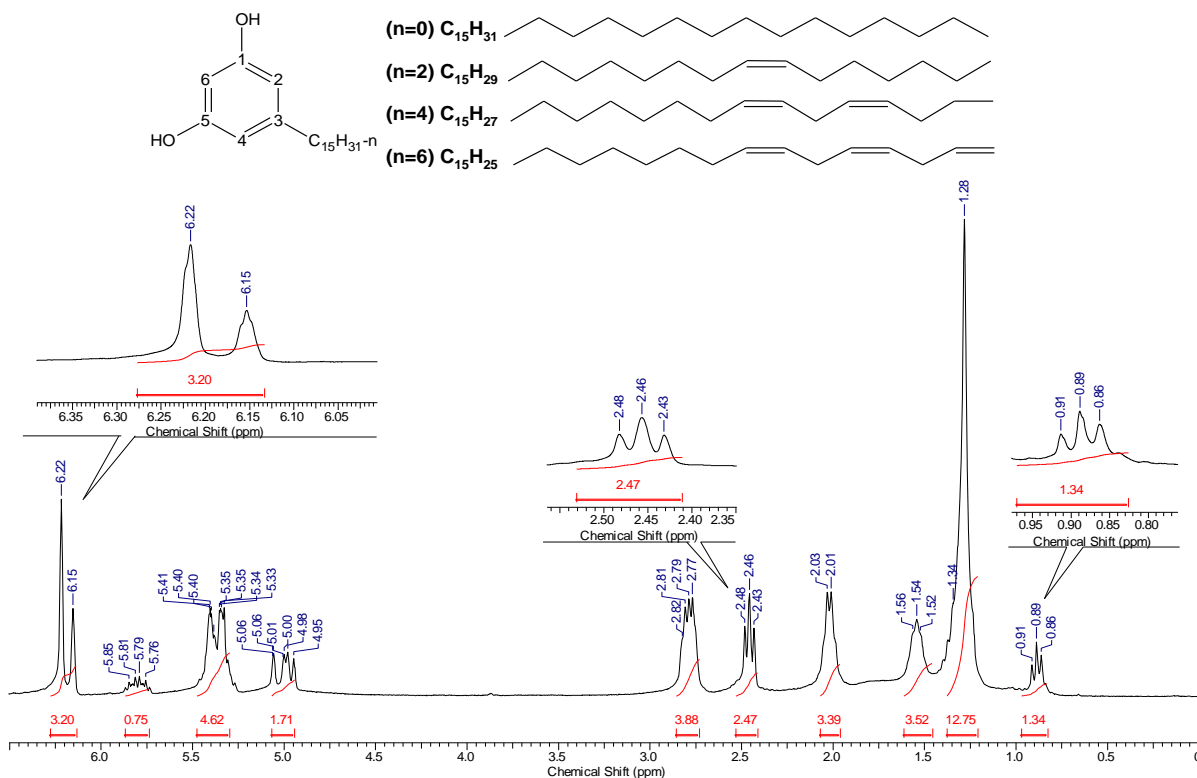
SEÇÃO
DE
ESPECTROS



7 SEÇÃO DE ESPECTROS

Nesta seção apresentamos os espectros dos compostos intermediários. A numeração dos átomos de carbono desta seção não segue nenhuma norma ou recomendação oficial. O objetivo da numeração é facilitar a identificação dos átomos de hidrogênio e carbono nas apresentações das tabelas.

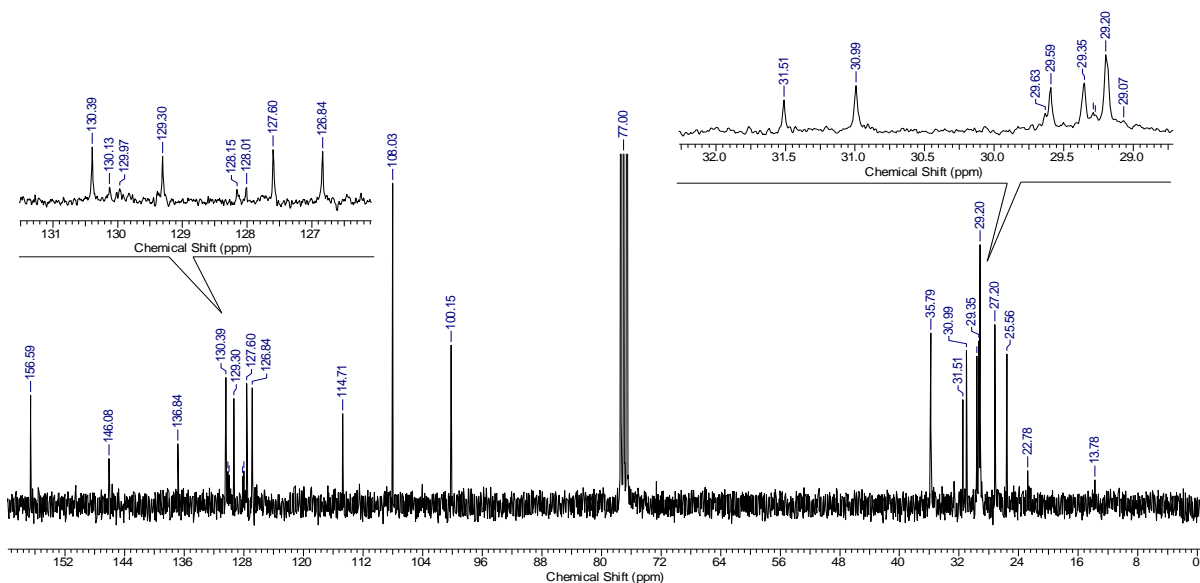
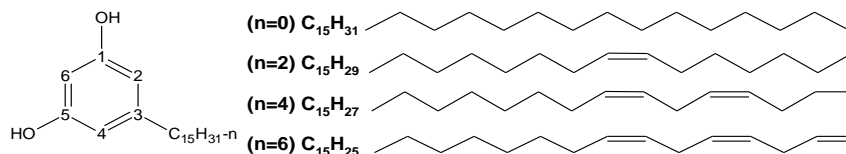
Acquisition Time (sec)	7.0255	Date	18 Apr 2010 17:16:34	File Name	E:\FIDSAOS02_001001r
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Original Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	4664.18
				Points Count	65536
				Temperature (degree C)	27.000



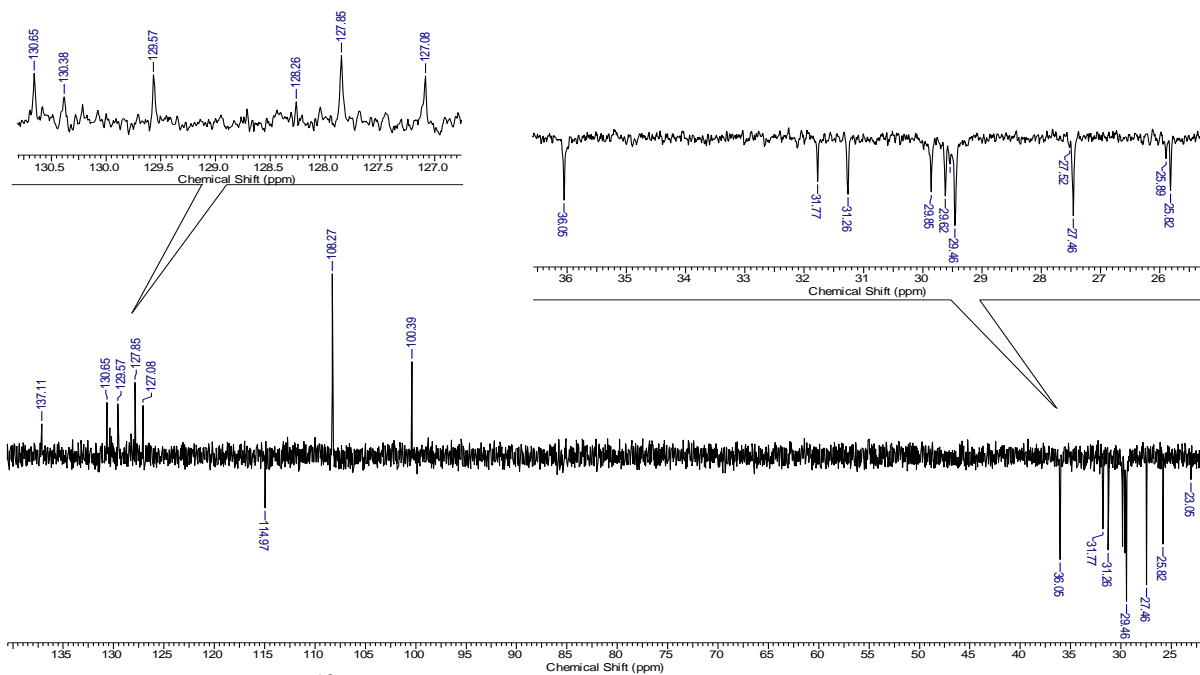
Espectro 46: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da mistura de cardóis (1-4).

Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	18 Apr 2010 17:16:32	File Name	E:\FIDSAOS02_003001r
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	13C	Number of Transients	2535
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Original Points Count	16384
				Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	18832.39
				Temperature (degree C)	27.000

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135)*

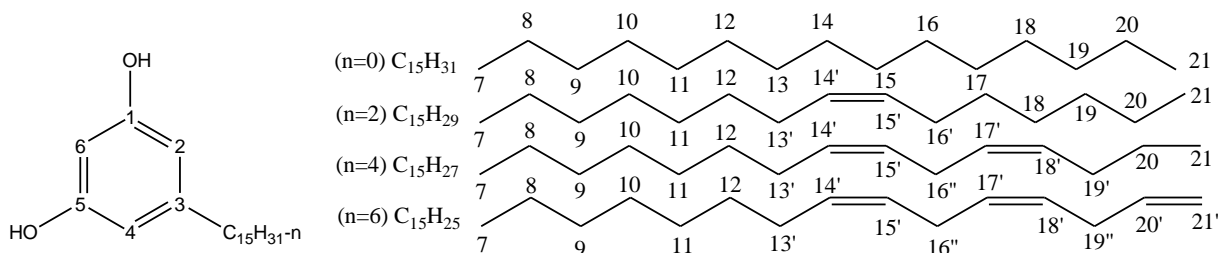
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	18 Apr 2010 17:16:34	File Name	E:\FIDSAOS02_002001r
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	13C	Number of Transients	506
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Original Points Count	32768
				Points Count	32768
				Sweep Width (Hz)	18832.39
				Temperature (degree C)	27.000



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 da mistura de cardóis (1-4) [\downarrow (CH_2 , CH_3), \uparrow CH].

Espectro 47: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da mistura de cardóis (1-4).

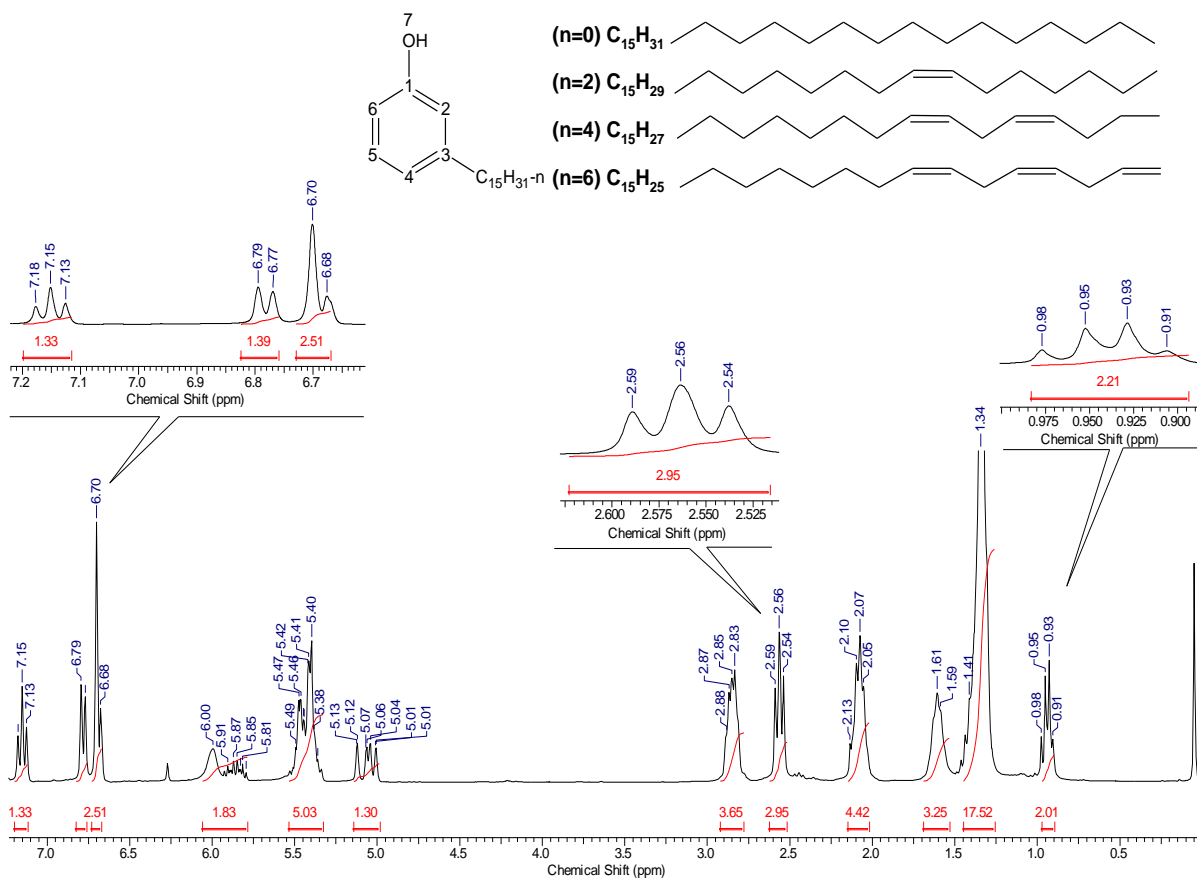
Tabela 26: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para a mistura de cardóis (**1-4**) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.



Posição	RMN de ^{13}C		DEPT 135	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Lit ^{*b} .		Exp.	Lit ^{*a} .	
1	156,59	156,80	C	-	-	-
2	108,03	108,30	CH	6,22	6,34	sl, 1H
3	146,08	146,40	C	-	-	-
4	108,03	108,30	CH	6,22	6,34	sl, 1H
5	156,59	156,80	C	-	-	-
6	100,15	100,60	CH	6,15	6,32	sl, 1H
7	35,79	36,26	CH_2	2,46	2,62	t, 2H, $J = 9,0$ Hz
8	30,99	31,56	CH_2	1,54	1,68	m, 2H, $J = 6,0$ Hz
9	28,00-30,00	-	CH_2	1,20-1,40	1,52-1,38	m, 2H
10	28,00-30,00	-	CH_2	1,20-1,40	1,52-1,38	m, 2H
11	28,00-30,00	-	CH_2	1,20-1,40	1,52-1,38	m, 2H
12	28,00-30,00	-	CH_2	1,20-1,40	1,52-1,38	m, 2H
13	27,20	27,52	CH_2	2,03	2,10	m, 2H
13'	-	-	CH_2	-	-	-
14	28,00-30,00	-	CH_2	1,20-1,40	1,52-1,38	m, 2H
14'	130,39	130,70	CH	5,33-5,41	5,51-5,47	m, 2H
15	28,00-30,00	-	CH_2	1,20-1,40	1,52-1,38	m, 2H
15'	129,30	130,25	CH_2	5,33-5,41	5,51-5,47	m, 2H
16	28,00-30,00	-	CH_2	1,20-1,40	1,52-1,38	m, 2H
16'	31,51	31,80	CH_2	2,77-2,82	2,89-2,85	m, 2H
16''	-	31,78	CH_2	-	-	m, 2H
17	28,00-30,00	-	CH_2	1,20-1,40	1,52-1,38	m, 2H
17'	127,60	127,90	CH_2	5,33-5,41	5,44-5,36	m, 2H
18	28,00-30,00	-	CH_2	1,20-1,40	1,52-1,38	m, 2H
18'	126,84	127,13	CH_2	5,33-5,41	5,44-5,36	m, 2H
19	28,00-30,00	-	CH_2	1,20-1,40	1,52-1,38	m, 2H
19'	25,56	25,88	CH_2	1,52-1,56	1,52-1,38	m, 2H
19''	-	-	CH_2	2,77-2,82	2,89-2,85	-
20	22,78	22,95	CH_2	1,52-1,56	1,52-1,38	m, 2H
20'	136,84	137,11	CH	5,76-5,85	5,85-5,94	m, 1H
21	13,78	14,39	CH_3	0,89	0,93-1,00	t, 1H, $J = 9,0$ Hz
21'	114,71	115,00	CH	4,95-5,06	5,15-5,03	m, 2H

* FRANÇA, F. C. F. (2007) – ^a RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3) – ^b RMN de ^{13}C a 75 MHz (CDCl_3).

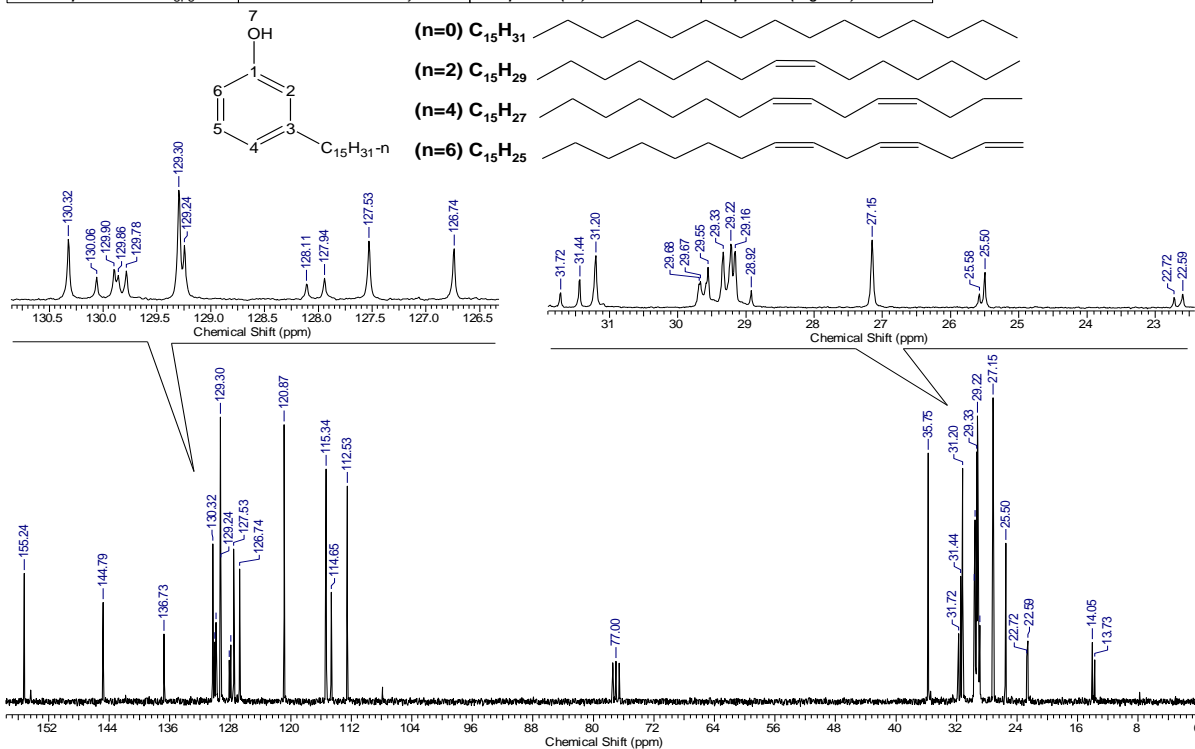
Acquisition Time (sec)	7.0255	Date	18 Apr 2010 17:16:36	File Name	E:\FIDS\AOS-P1c_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4664.18	Temperature (degree C)	27.000		



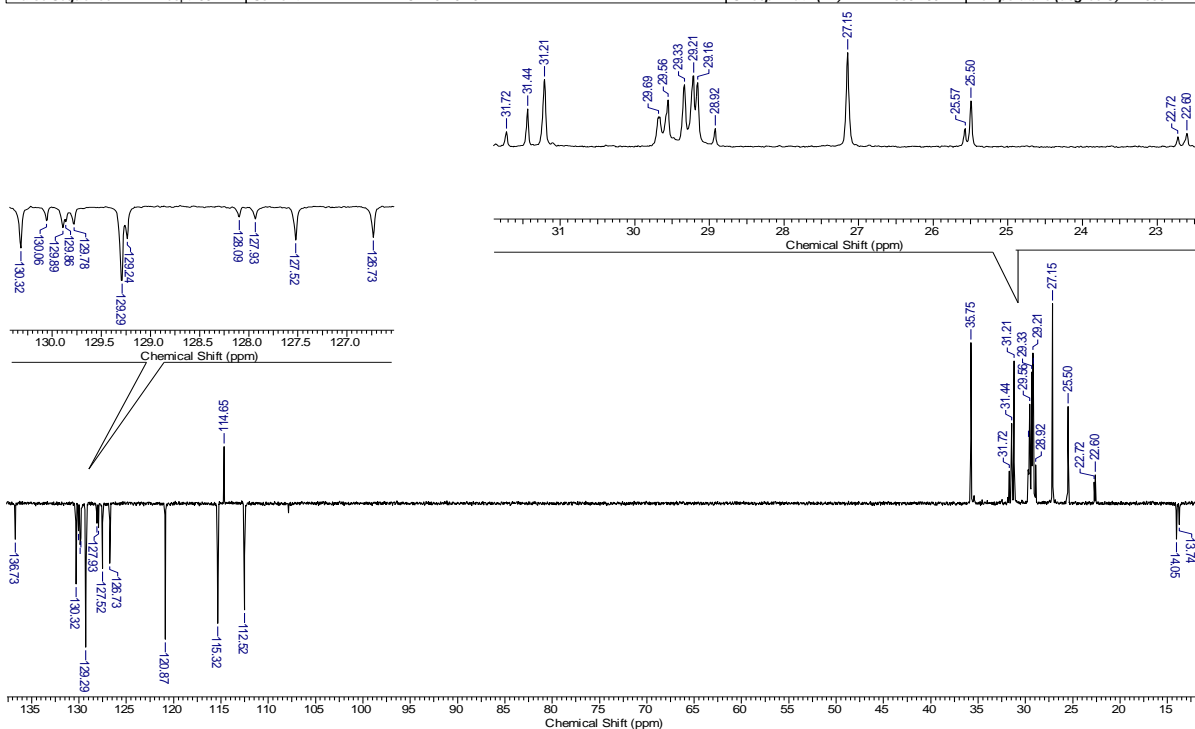
Espectro 48: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da mistura de cardanóis (5-8).

Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	18 Apr 2010 17:16:34	File Name	E:\FIDSAOS-P1c_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1057	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	Pyr	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135).*

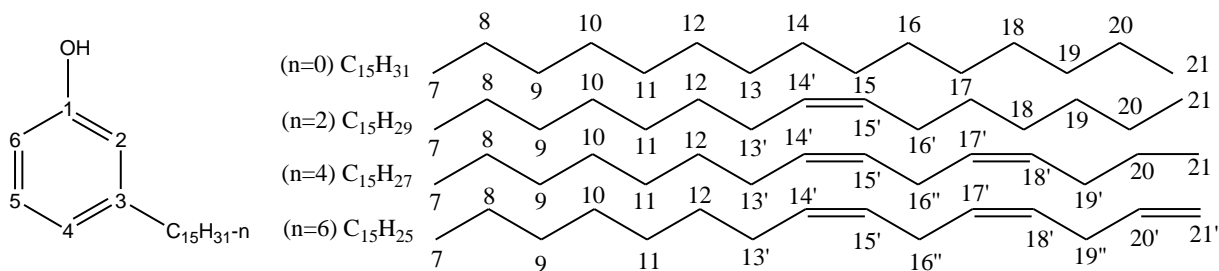
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	18 Apr 2010 17:16:34	File Name	E:\FIDSAOS-P1c_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	150	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 da mistura de cardóis (5-8) [\downarrow (CH, CH_3), \uparrow (CH_2)].

Espectro 49: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da mistura de cardanóis (5-8).

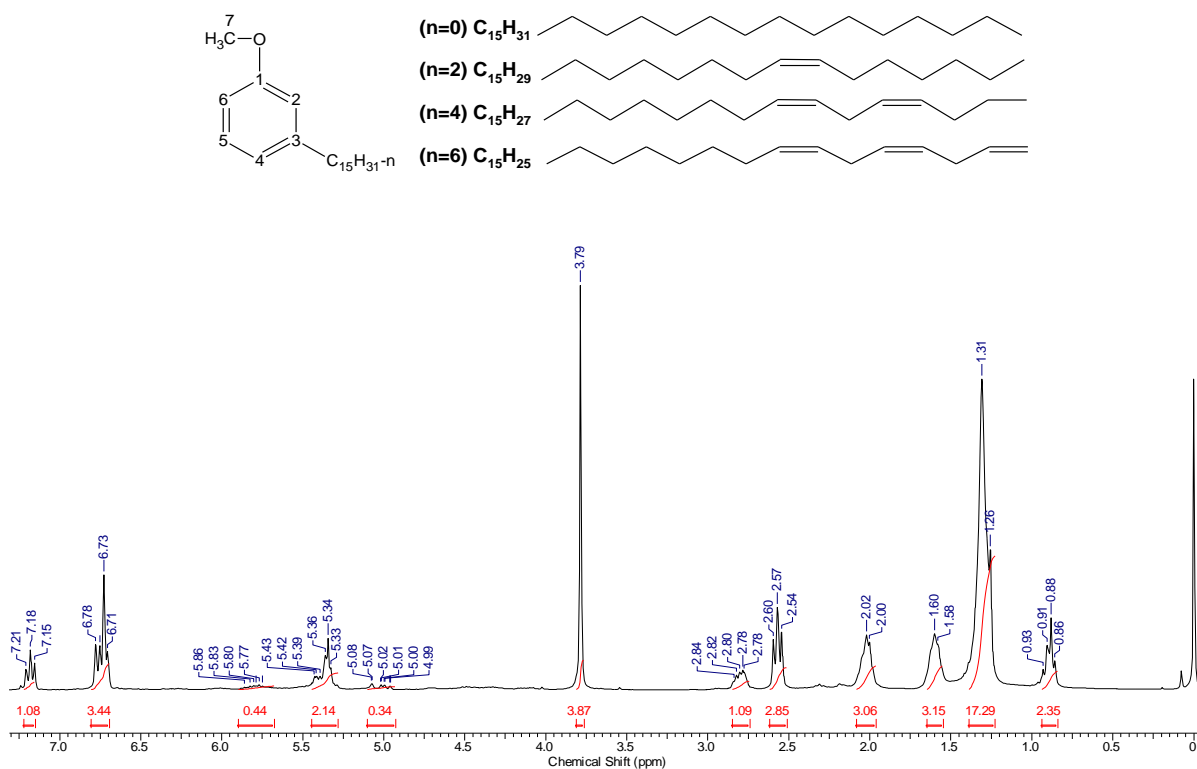
Tabela 27: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para a mistura de cardanóis (5-8) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.



Posição	RMN de ^{13}C		DEPT 135	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Lit. ^{*,b}		Exp.	Lit. ^{*,a}	
1	155,24	154,80	C	-	-	-
2	115,34	115,70	CH	6,70	6,77	s, 1H
3	144,79	145,10	C	-	-	-
4	120,87	121,10	CH	6,78	6,73	dl, 1H, $J = 6,0$ Hz
5	129,30	129,60	CH	7,15	7,20	tl, 1H, $J = 6,0$ Hz
6	112,53	112,90	CH	6,68	6,81	dl, 1H, $J = 6,0$ Hz
7	35,75	36,26	CH_2	2,56	2,62	t, 2H, $J = 9,0$ Hz
8	31,20	31,56	CH_2	1,61	1,68	m, 2H, $J = 6,0$ Hz
9	28,00 – 30,00	-	CH_2	1,30 – 1,50	1,52-1,38	m, 2H
10	28,00 – 30,00	-	CH_2	1,30 – 1,50	1,52-1,38	m, 2H
11	28,00 – 30,00	-	CH_2	1,30 – 1,50	1,52-1,38	m, 2H
12	28,00 – 30,00	-	CH_2	1,30 – 1,50	1,52-1,38	m, 2H
13	27,15	27,52	CH_2	2,05 – 2,13	2,10	m, 2H
13'	-	-	CH_2	-	-	m, 2H
14	28,00 – 30,00	-	CH_2	1,30 – 1,50	1,52-1,38	m, 2H
14'	130,32	130,70	CH	5,36-5,49	5,51-5,47	m, 1H
15	28,00 – 30,00	-	CH_2	1,30 – 1,50	1,52-1,38	m, 2H
15'	129,24	130,25	CH	5,36-5,49	5,51-5,47	m, 1H
16	28,00 – 30,00	-	CH_2	1,30 – 1,50	1,52-1,38	m, 2H
16'	31,44	31,80	CH_2	2,80-2,88	2,89-2,85	m, 2H
16''	-	31,78	CH_2	-	-	m, 2H
17	28,00 – 30,00	-	CH_2	1,30 – 1,50	1,52-1,38	m, 2H
17'	127,53	127,90	CH	5,36-5,49	5,44-5,36	m, 1H
18	28,00 – 30,00	-	CH_2	1,30 – 1,50	1,52-1,38	m, 2H
18'	126,74	127,13	CH	5,36-5,49	5,44-5,36	m, 1H
19	28,00 – 30,00	-	CH_2	1,30 – 1,50	1,52-1,38	m, 2H
19'	25,50	25,88	CH_2	1,30 – 1,50	1,52-1,38	m, 2H
19''	-	-	CH_2	2,80-2,88	2,89-2,85	m, 2H
20	22,72	22,95	CH_2	1,30 – 1,50	1,52-1,38	m, 2H
20'	136,73	137,11	CH	5,79-5,91	5,85-5,94	m, 1H
21	14,05	14,39	CH_3	0,91-0,98	0,93-1,00	m, 3H
21'	114,85	115,0	CH	5,01-5,13	5,15-5,03	m, 2H
OH	-	-	-	-	6,00	sl, 1H

* FRANÇA, F. C. F. (2007) – ^a RMN de ^1H a 300 MHz (CDCl_3) – ^b RMN de ^{13}C a 75 MHz (CDCl_3).

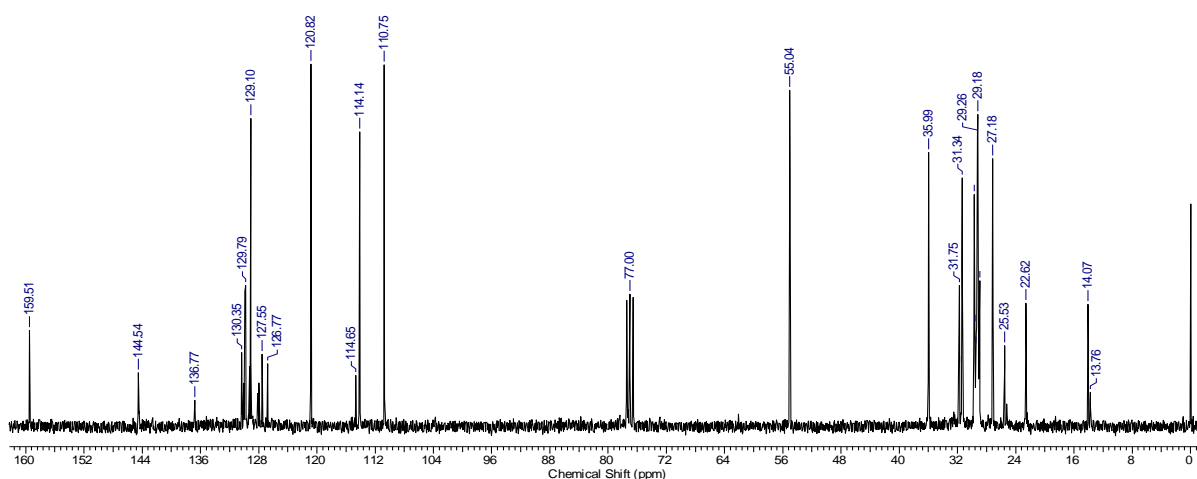
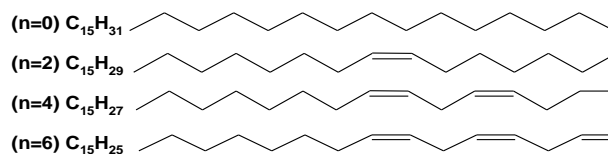
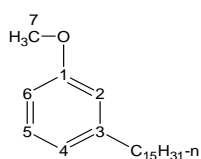
Acquisition Time (sec)	7.0255	Date	18 Apr 2010 17:16:28	File Name	E:\FIDSAOS04a_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4664.18	Temperature (degree C)	27.000		



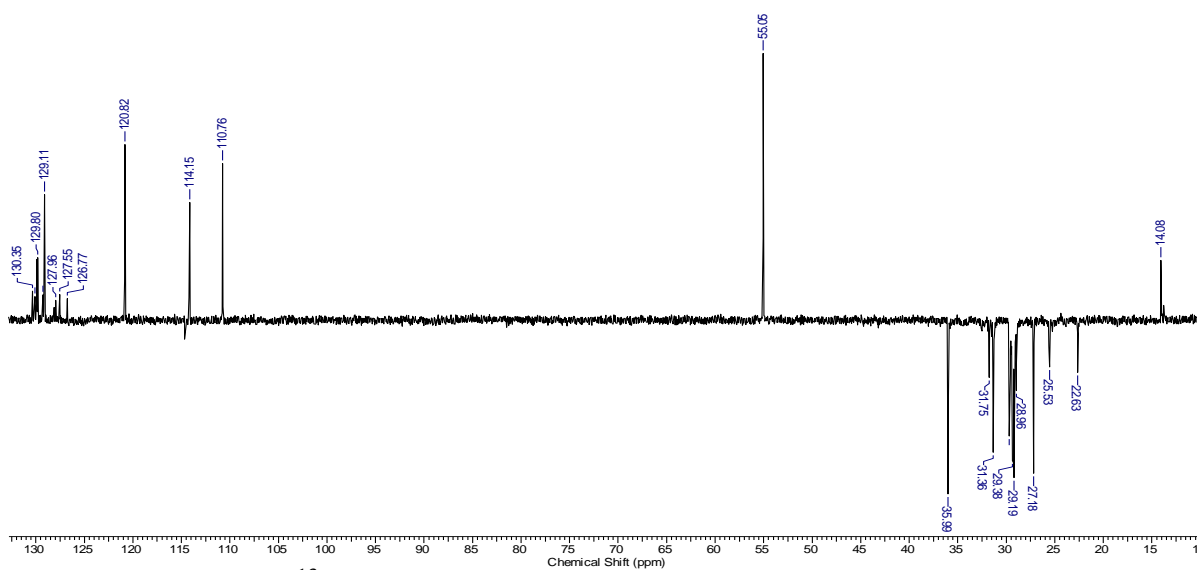
Espectro 50: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da mistura de cardanóis metilados (9-12).

Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	18 Apr 2010 17:16:26	File Name	E:\FIDS\AOS04a_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1020	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135).*

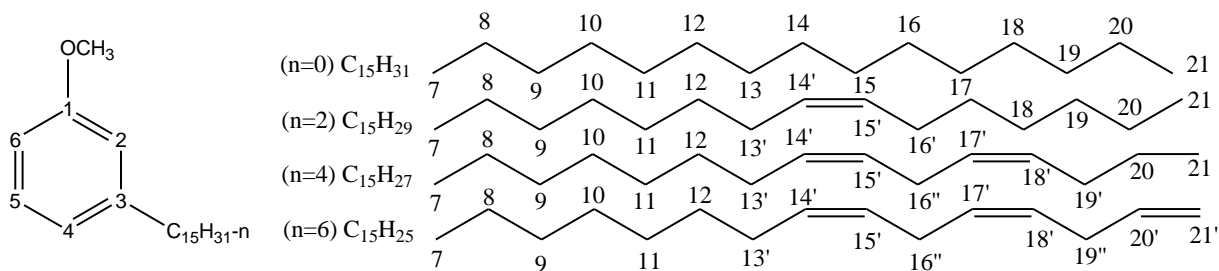
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	18 Apr 2010 17:16:26	File Name	E:\FIDS\AOS04a_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	394	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 da mistura de cardanóis metilados (9-12) [$\downarrow(\text{CH}_2)$, $\uparrow(\text{CH}_3, \text{CH})$].

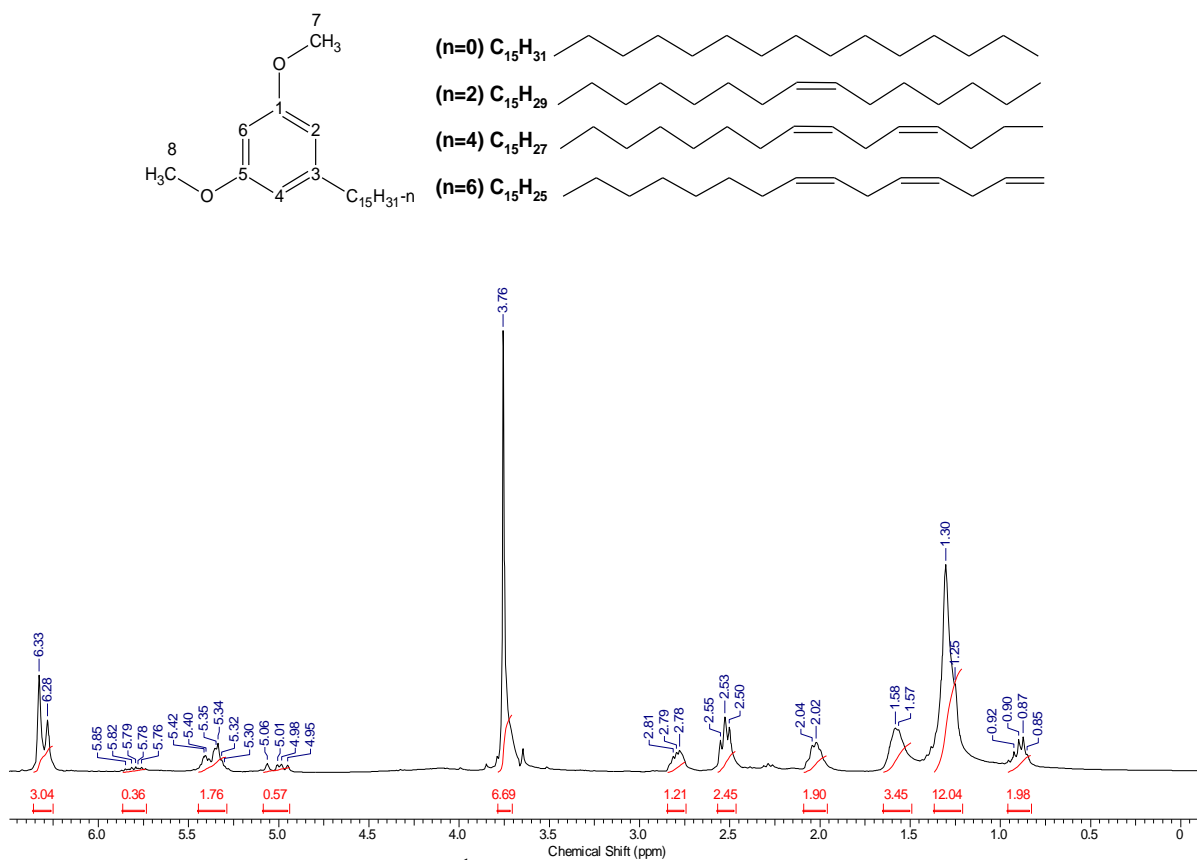
Espectro 51: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da mistura de cardanóis metilados (9-12).

Tabela 28: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para a mistura de cardanóis metilados (9-12) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.



Posição	RMN de ^{13}C		DEPT 135	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Cardanol		Exp.	Cardanol	
1	159,51	155,24	C	-	-	-
2	114,14	115,34	CH	6,73	6,70	s, 1H
3	144,54	144,79	C	-	-	-
4	120,82	120,87	CH	6,71	6,68	d, 1H, $J = 9,0$ Hz
5	129,10	129,30	CH	7,18	7,15	t, 1H, $J = 9,0$ Hz
6	110,75	112,53	CH	6,76	6,77	d, 1H, $J = 9,0$ Hz
7	35,99	35,75	CH_2	2,57	2,56	t, 2H, $J = 9,0$ Hz
8	31,34	31,20	CH_2	1,60	1,61	m, 2H, $J = 6,0$ Hz
9	28,00 – 30,00	28,00 – 30,00	CH_2	1,20 – 1,50	1,30 – 1,50	m, 2H
10	28,00 – 30,00	28,00 – 30,00	CH_2	1,20 – 1,50	1,30 – 1,50	m, 2H
11	28,00 – 30,00	28,00 – 30,00	CH_2	1,20 – 1,50	1,30 – 1,50	m, 2H
12	28,00 – 30,00	28,00 – 30,00	CH_2	1,20 – 1,50	1,30 – 1,50	m, 2H
13	28,00 – 30,00	28,00 – 30,00	CH_2	1,20 – 1,50	1,30 – 1,50	m, 2H
13'	27,18	27,15	CH_2	2,0 – 2,02	2,0 – 2,13	m, 2H
14	28,00 – 30,00	28,00 – 30,00	CH_2	1,20 – 1,50	1,30 – 1,50	m, 2H
14'	130,35	130,32	CH	5,33-5,43	5,36-5,49	m, 1H
15	28,00 – 30,00	28,00 – 30,00	CH_2	1,20 – 1,50	1,30 – 1,50	m, 2H
15'	129,91	129,24	CH	5,33-5,43	5,36-5,49	m, 1H
16	28,00 – 30,00	28,00 – 30,00	CH_2	1,20 – 1,50	1,30 – 1,50	m, 2H
16'	31,75	31,44	CH_2	2,78-2,84	2,80-2,88	m, 2H
16''	-	-	CH_2	-	-	m, 2H
17	28,00 – 30,00	28,00 – 30,00	CH_2	1,20 – 1,50	1,30 – 1,50	m, 2H
17'	127,55	127,53	CH	5,33-5,43	5,36-5,49	m, 1H
18	28,00 – 30,00	28,00 – 30,00	CH_2	1,20 – 1,50	1,30 – 1,50	m, 2H
18'	126,77	126,74	CH	5,33-5,43	5,36-5,49	m, 1H
19	28,00 – 30,00	28,00 – 30,00	CH_2	1,20 – 1,50	1,30 – 1,50	m, 2H
19'	-	-	CH_2	-	-	m, 2H
19''	-	-	CH_2	-	-	m, 2H
20	25,53	25,50	CH_2	2,78-2,84	2,80-2,88	m, 2H
20'	136,77	136,73	CH	5,75-5,86	5,79-5,91	m, 1H
21	14,07	14,05	CH_3	0,86-0,93	0,91-0,98	m, 3H
21'	114,85	114,85	CH_2	4,96-5,08	5,01-5,13	m, 2H
OCH_3	55,04	-	CH_3	3,79	6,00	s, 3H

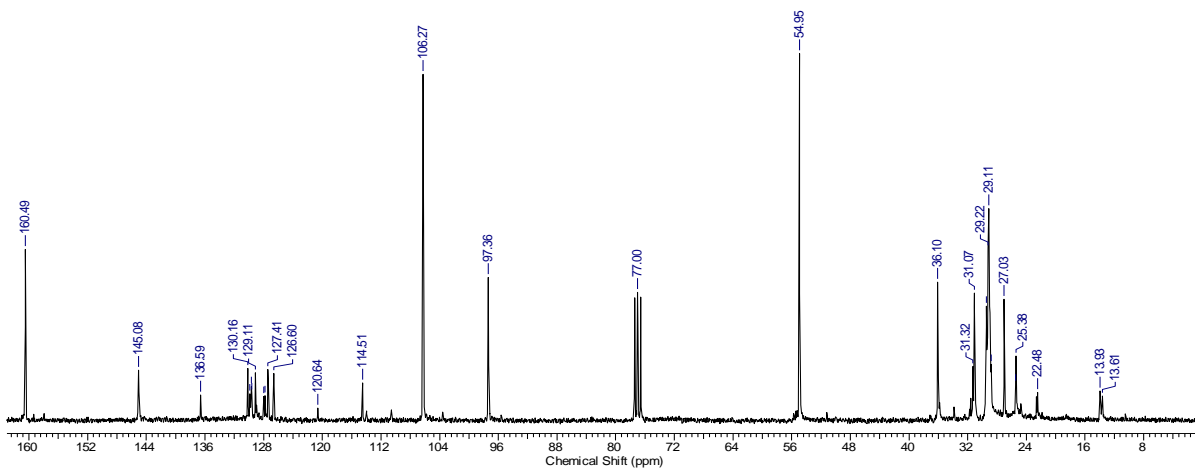
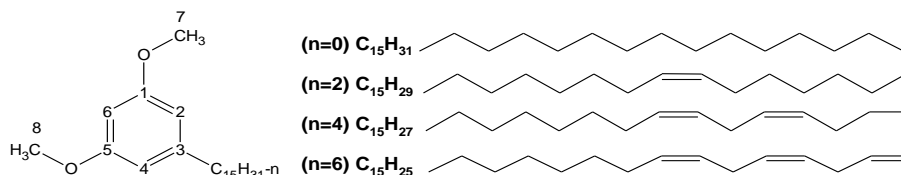
Acquisition Time (sec)	7.0255	Date	18 Apr 2010 17:15:32	File Name	E:\FIDS\fidsvAOS-P8_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4664.18	Temperature (degree C)	27.000		



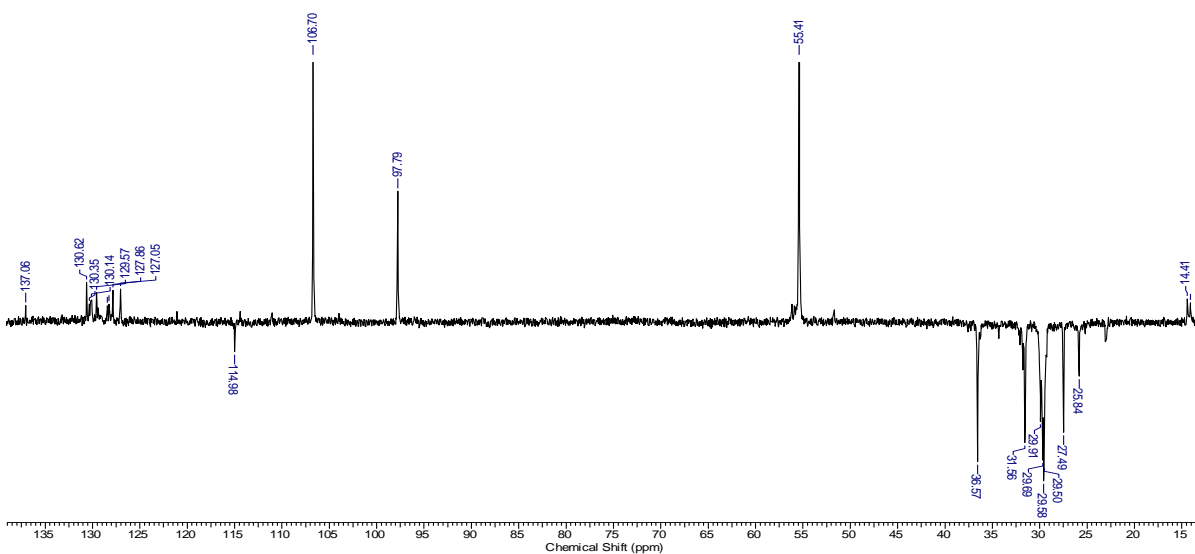
Espectro 52: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da mistura de cardóis metilado (13-16).

Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	18 Apr 2010 17:15:32	File Name	E:\FIDS\vids\AOS-P8_003001r
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1184
Points Count	32768	Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D
Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000	Original Points Count	16384

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135).*

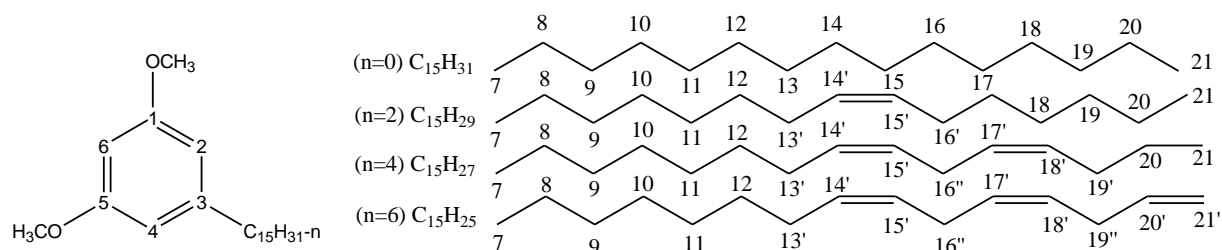
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	18 Apr 2010 17:15:32	File Name	E:\FIDS\vids\AOS-P8_002001r
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	200
Points Count	32768	Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D
Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000	Original Points Count	32768



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 da mistura de cardóis metilados (**13-16**) [$\downarrow(\text{CH}_2)$, $\uparrow(\text{CH}_3, \text{CH})$].

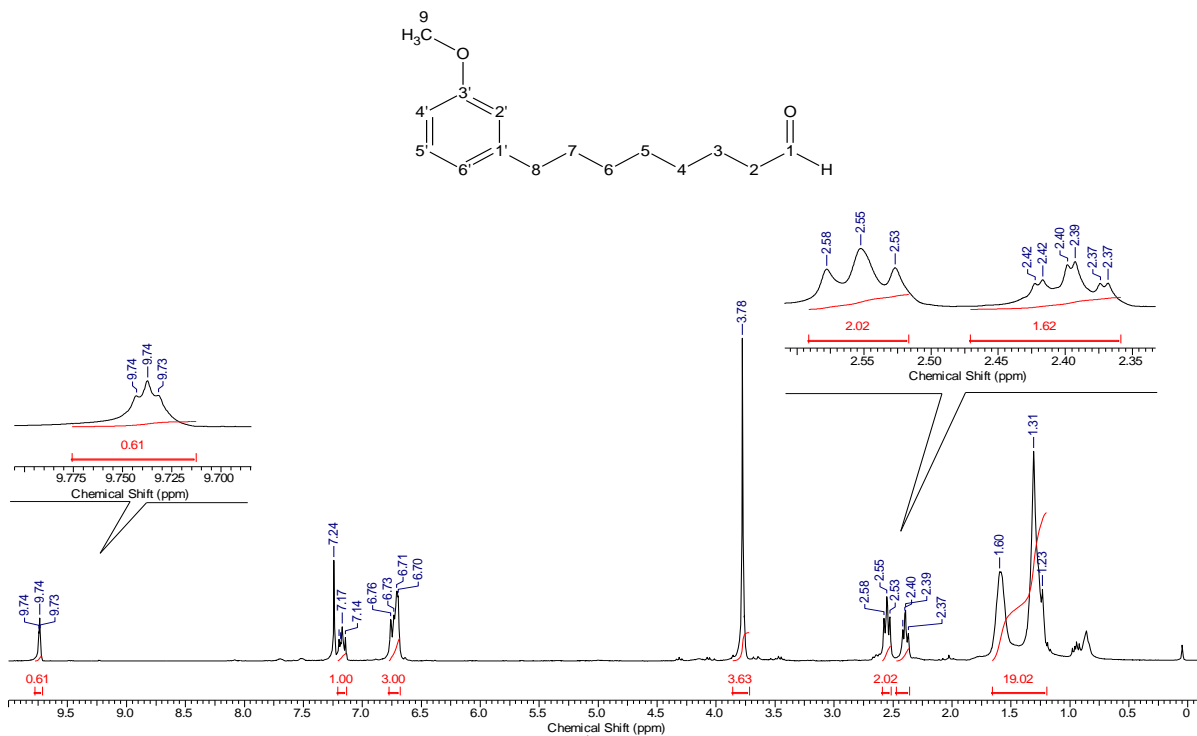
Espectro 53: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da mistura de cardóis metilados (**13-16**).

Tabela 29: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para a mistura de cardóis metilados (**13-16**) em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.



Posição	RMN de ^{13}C		DEPT 135	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Cardol		Exp.	Cardol	
1	160,49	156,59	C	-	-	-
2	106,27	108,03	CH	6,33	6,22	sl, 1H
3	145,08	146,08	C	-	-	-
4	106,27	108,03	CH	6,33	6,22	sl, 1H
5	160,49	156,59	C	-	-	-
6	97,36	100,15	CH	6,28	6,15	sl, 1H
7	36,10	35,79	CH_2	2,53	2,46	t, 2H, J = 9,0 Hz
8	31,07	30,99	CH_2	1,58	1,54	m, 2H, J = 6,0 Hz
9	28,0-30,0	28,0-30,0	CH_2	1,2-1,4	1,2-1,4	m, 2H
10	28,0-30,0	28,0-30,0	CH_2	1,2-1,4	1,2-1,4	m, 2H
11	28,0-30,0	28,0-30,0	CH_2	1,2-1,4	1,2-1,4	m, 2H
12	28,0-30,0	28,0-30,0	CH_2	1,2-1,4	1,2-1,4	m, 2H
13	28,0-30,0	28,0-30,0	CH_2	1,2-1,4	1,2-1,4	m, 2H
13'	27,03	27,20	CH_2	2,04	2,03	m, 2H
14	28,0-30,0	28,0-30,0	CH_2	1,2-1,4	1,2-1,4	m, 2H
14'	130,16	130,39	CH	5,30-5,42	5,33-5,41	m, 1H
15	28,0-30,0	28,0-30,0	CH_2	1,2-1,4	1,2-1,4	m, 2H
15'	129,11	129,30	CH	5,30-5,42	5,33-5,41	m, 1H
16	28,0-30,0	28,0-30,0	CH_2	1,2-1,4	1,2-1,4	m, 2H
16''	-	-	CH_2	-	-	m, 2H
16'''	-	-	CH_2	-	-	m, 2H
17	31,32	31,51	CH_2	2,78-2,81	2,77-2,82	m, 2H
17'	127,41	127,60	CH	5,30-5,42	5,33-5,41	m, 1H
18	28,0-30,0	28,0-30,0	CH_2	1,2-1,4	1,2-1,4	m, 2H
18'	126,60	126,84	CH	5,30-5,42	5,33-5,41	m, 1H
19	28,0-30,0	28,0-30,0	CH_2	1,2-1,4	1,2-1,4	m, 2H
19'	25,38	25,56	CH_2	1,2-1,4	1,2-1,4	m, 2H
19''	-	-	CH_2	-	-	m, 2H
20	25,38	25,56	CH_2	1,2-1,4	1,2-1,4	m, 2H
20'	136,59	136,84	CH	5,76-5,85	5,76-5,85	m, 1H
21	13,93	13,78	CH	0,85-0,92	0,89	m, 1H
21'	114,51	114,71	CH_2	4,95-5,06	4,95-5,06	m, 2H
OCH_3	54,95	-	2CH_3	3,76	-	s, 6H

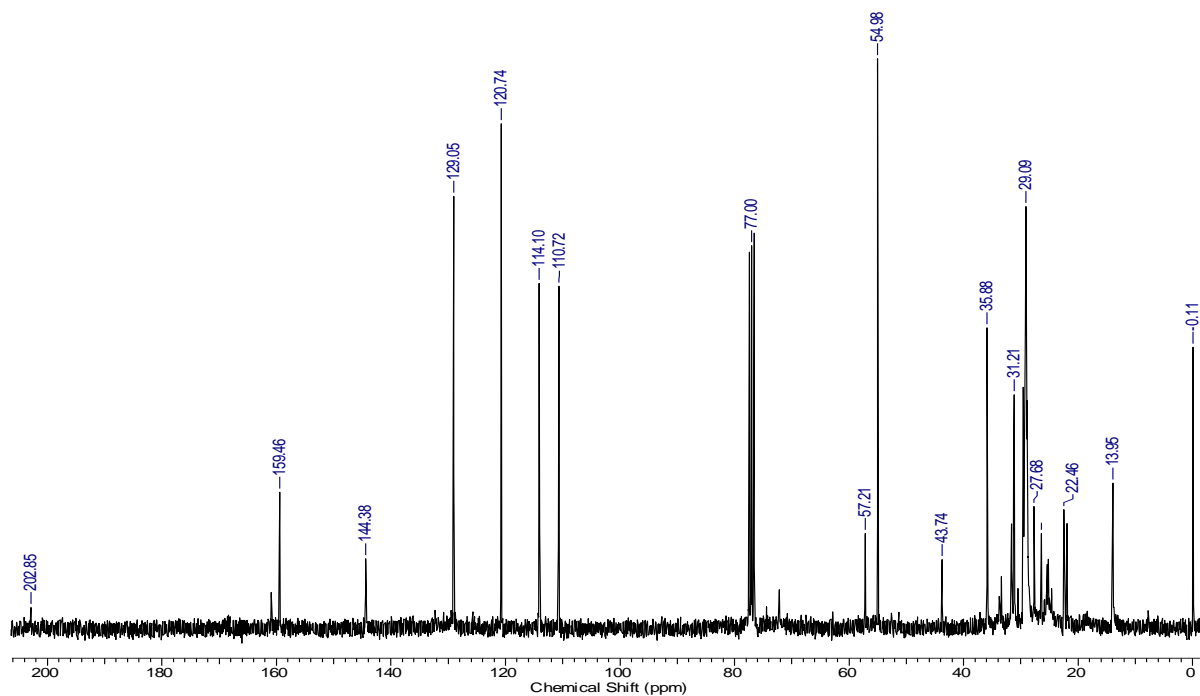
Acquisition Time (sec)	7.0255	Date	18 Apr 2010 17:16:12	File Name	E:\FIDSAOS12a_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4664.18	Temperature (degree C)	27.000		



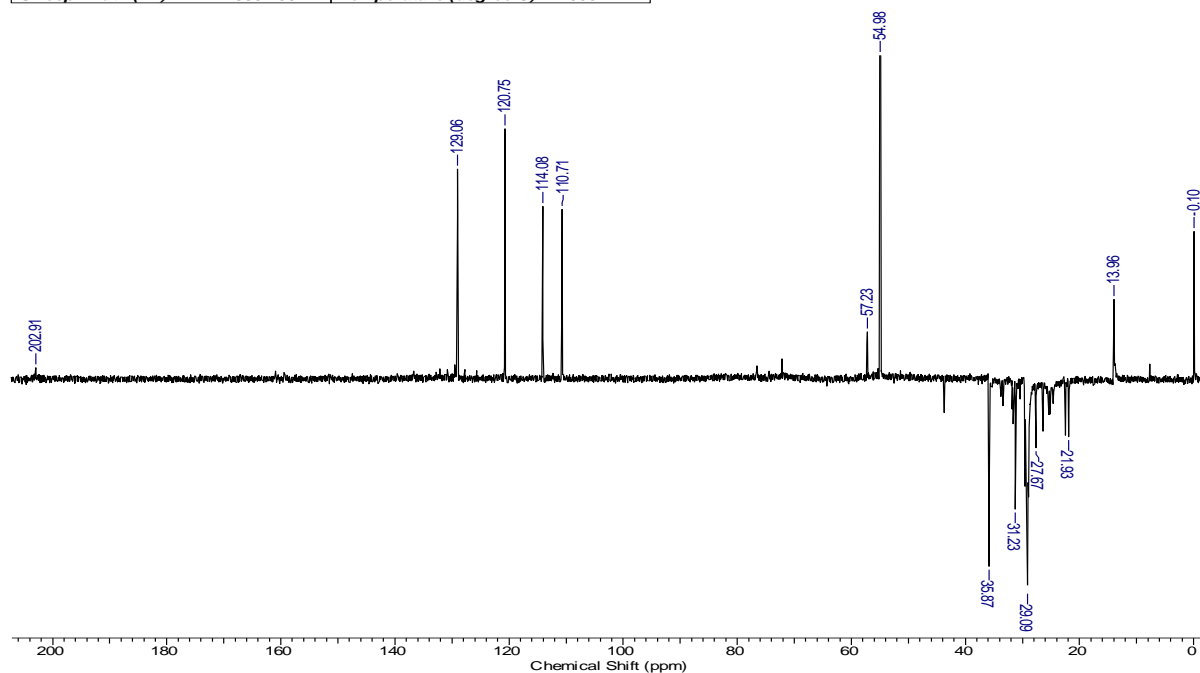
Espectro 54: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 17.

Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	18 Apr 2010 17:16:14
File Name	E:\FIDSAOS12_003001r	Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1246
Points Count	32768	Original Points Count	16384
Sweep Width (Hz)	18832.39	Pulse Sequence	zgpg30
		Solvent	CHLOROFORM-D
		Temperature (degree C)	27.000

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135).*

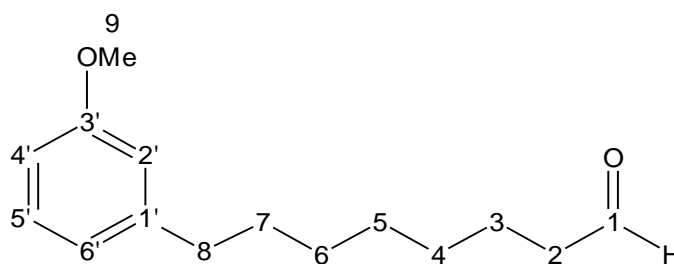
File Name	E:\FIDSAOS12_002001r	Frequency (MHz)	75.47
Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1000
Points Count	32768	Original Points Count	32768
Sweep Width (Hz)	18832.39	Pulse Sequence	dept135
		Solvent	CHLOROFORM-D
		Temperature (degree C)	27.000



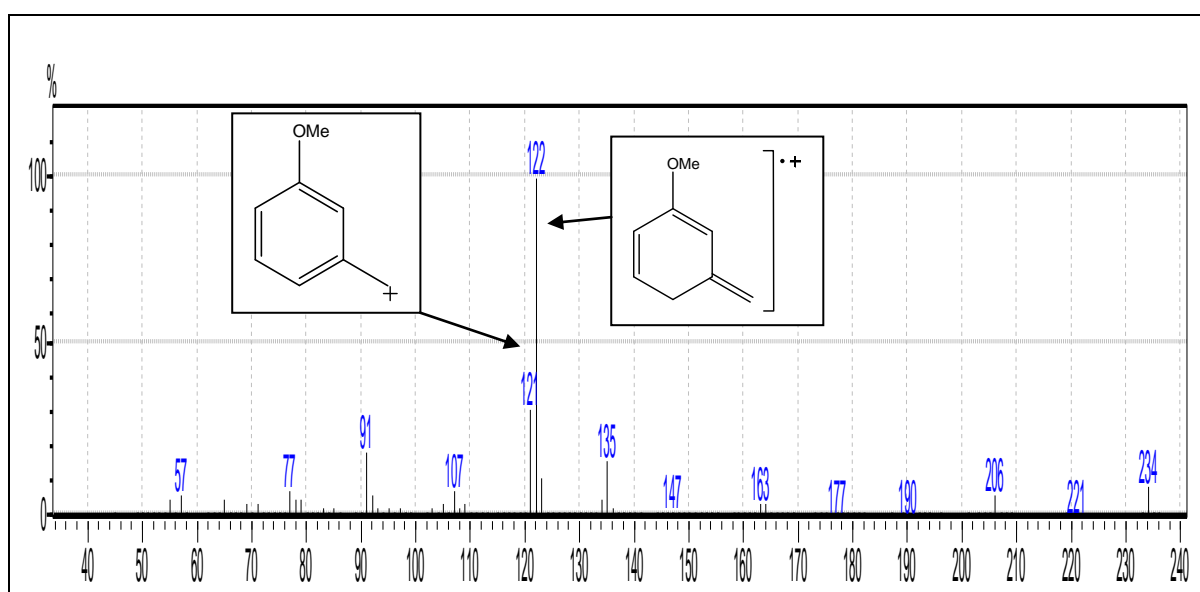
*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **17** [$\downarrow(\text{CH}_2)$, $\uparrow(\text{CH}_3, \text{CH})$].

Espectro 55: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **17**.

Tabela 30: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **17** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.

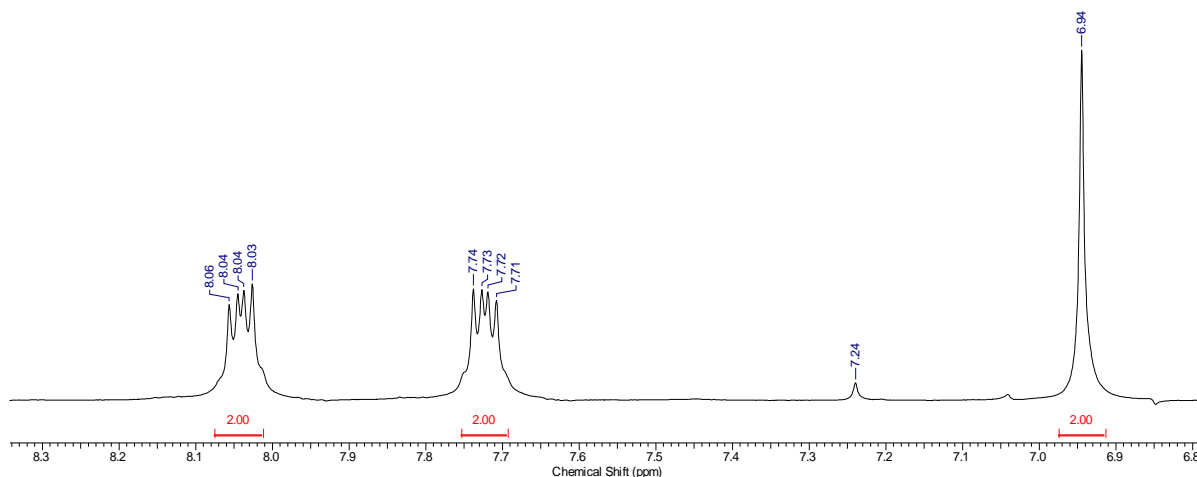
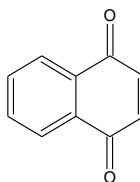


Posição	RMN de ^{13}C	DEPT 135	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		Exp.	
1	202,85	CH	9,74	t, 1H, $J = 3,0$ Hz
2	43,74	CH_2	2,39	td, 2H, $J = 9,0$ Hz e 3,0 Hz
3	22,46	CH_2	1,20 – 1,40	m, 2H
4	26,44	CH_2	1,20 – 1,40	m, 2H
5	27,68	CH_2	1,20 – 1,40	m, 2H
6	29,09	CH_2	1,20 – 1,40	m, 2H
7	31,21	CH_2	1,20 – 1,40	m, 2H
8	35,88	CH_2	2,55	t, 2H, $J = 6,0$ Hz
9	54,98	CH_3	3,78	s, 3H
1'	144,38	C	-	-
2'	114,10	CH	6,76	sl, 1H
3'	159,46	C	-	-
4'	110,72	CH	6,73	dl, 1H, $J = 9,0$ Hz
5'	129,05	CH	7,17	t, 1H, $J = 9,0$ Hz
6'	120,74	CH	6,70	d, 1H, $J = 9,0$ Hz



Espectro 56: Espectro de massas de baixa resolução do composto **17**.

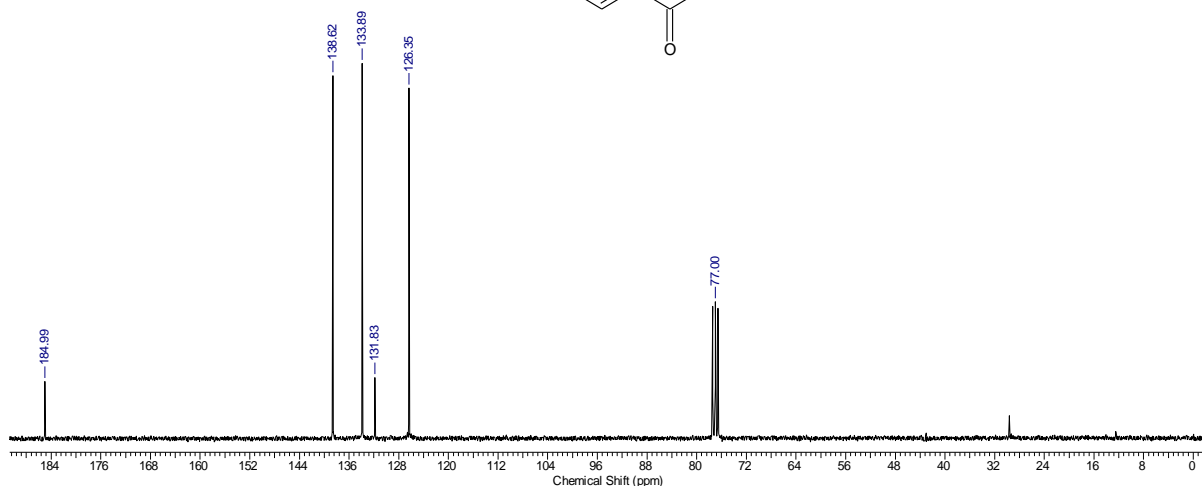
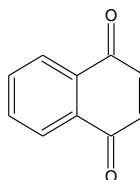
Acquisition Time (sec)	5.2691	Date	18 Feb 2010 15:07:06	File Name	E:\MESTRADO\FIDS\AOS37_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	1	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	6218.91	Temperature (degree C)	27.000		



Espectro 57: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **22**.

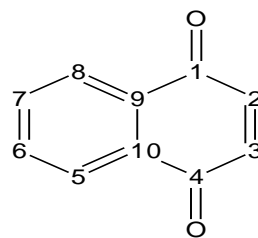
Espectro de RMN de ¹³C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	18 Feb 2010 15:33:56	File Name	E:\MESTRADO\FIDS\AOS37_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1442	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



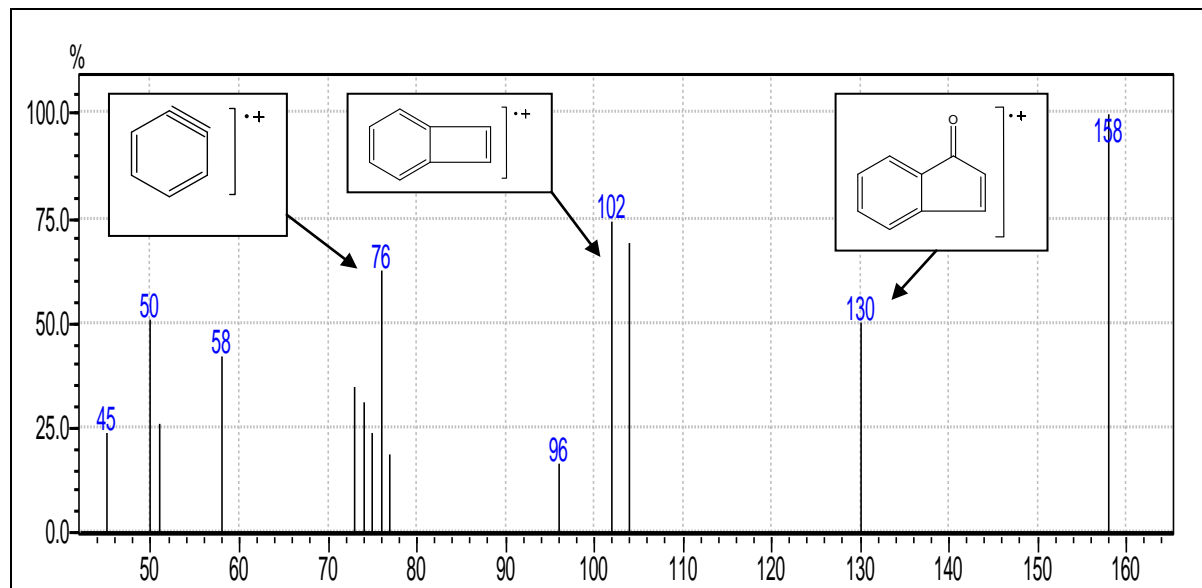
Espectro 58: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **22**.

Tabela 31: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **22** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.



Posição	RMN de ^{13}C		DEPT 135	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Lit.* ^a		Exp.	Lit.* ^b	
1	184,99	185,30	C	-	-	-
2	138,62	138,70	CH	6,94	6,98	s, 1H
3	138,62	138,70	CH	6,94	6,98	s, 1H
4	184,99	185,30	C	-	-	-
5	126,35	126,40	CH	8,04	8,09	dd, 1H, $J = 6,0$ Hz e 3,0 Hz
6	133,89	134,10	CH	7,72	7,77	dd, 1H, $J = 6,0$ e 3,0 Hz
7	133,89	134,10	CH	7,72	7,77	dd, 1H, $J = 6,0$ e 3,0 Hz
8	126,25	126,40	CH	8,04	8,09	dd, 1H, $J = 6$ Hz e 3,0 Hz
9	131,83	133,90	C	-	-	-
10	131,83	133,90	C	-	-	-

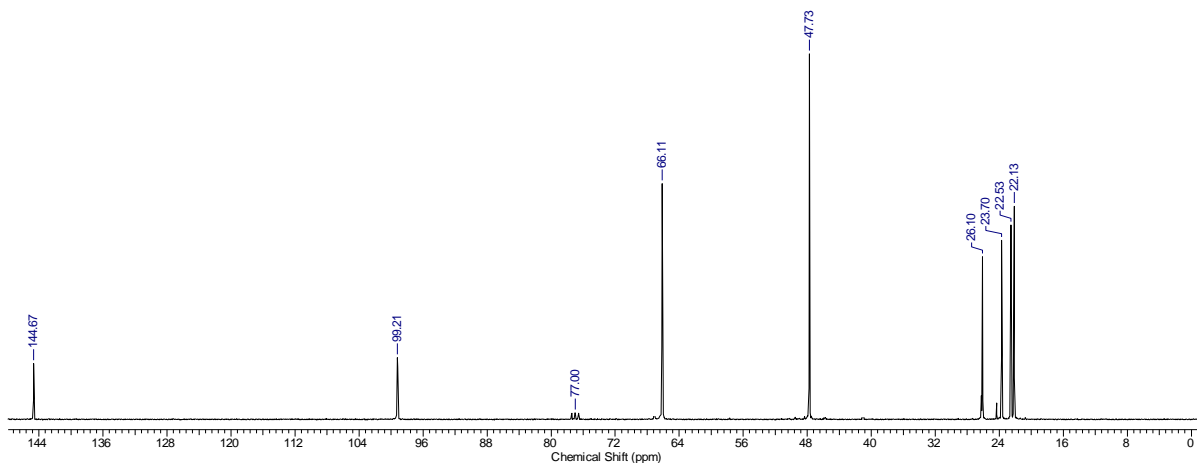
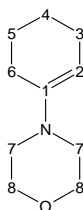
* (ULIANA *et al.*, 2008), ^a 100 MHz, CDCl_3/TMS , ^b 400 MHz, CDCl_3/TMS .



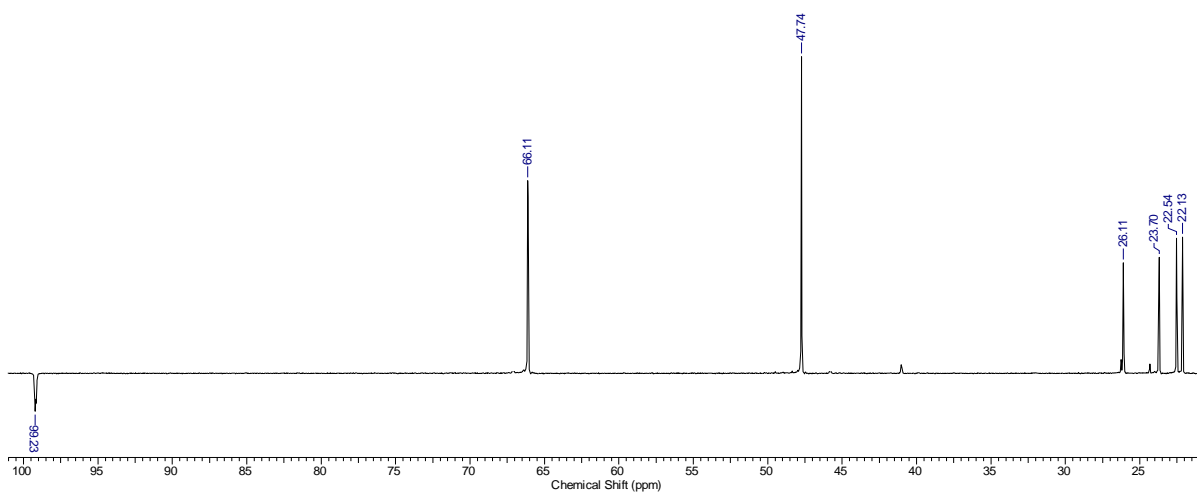
Espectro 59. Espectro de massas de baixa resolução do composto **22**.

Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	18 Apr 2010 17:16:04	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS19_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	301	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135).*

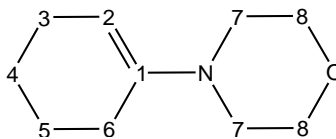
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	18 Apr 2010 17:16:06	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS19_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	75	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **26** [$\downarrow(\text{CH})$, $\uparrow(\text{CH}_2)$].

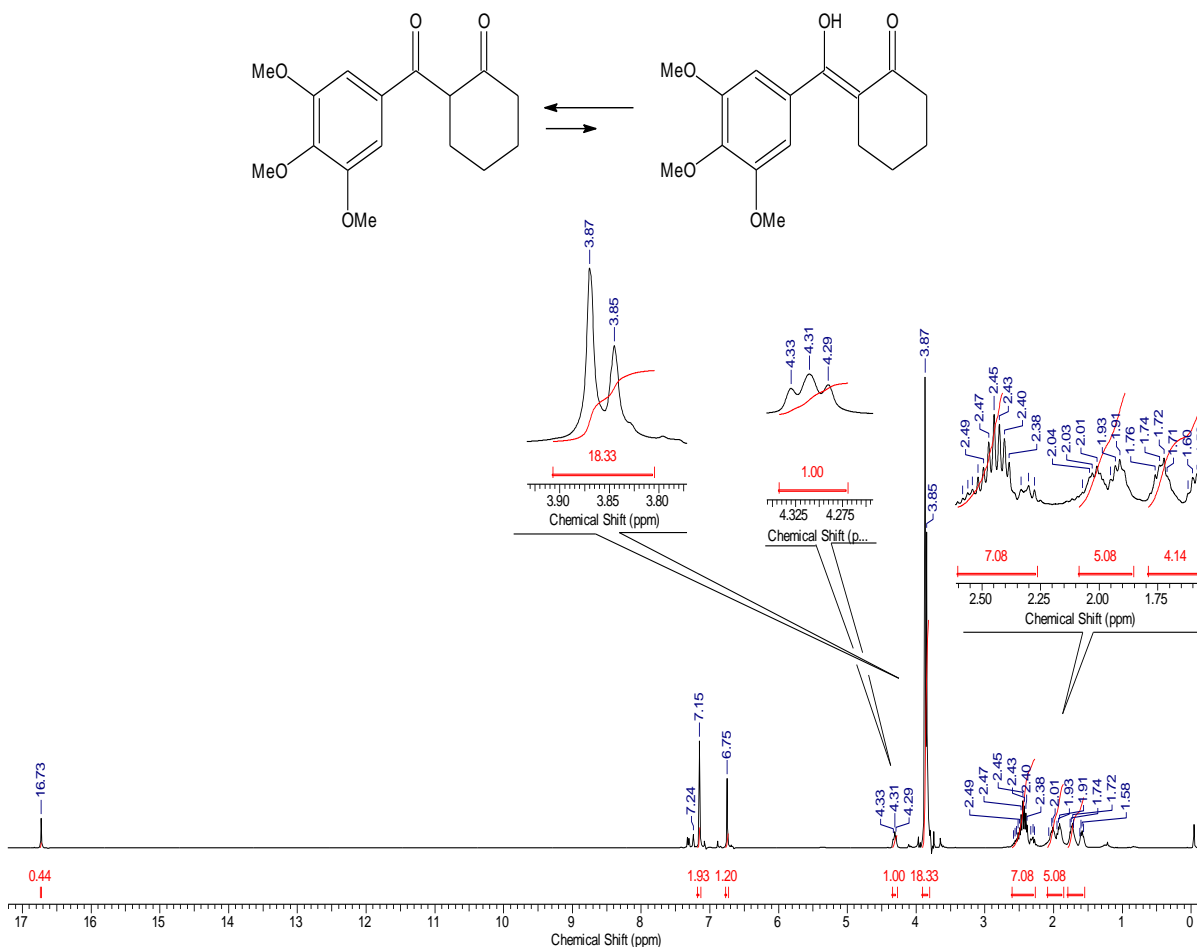
Espectro 61: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **26**.

Tabela 32: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para a 1-morfolino-1-cicloexeno **26** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.



Posição	RMN de ^{13}C	DEPT 135	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		Exp.	
1	144,67	C	-	-
2	99,21	CH	4,37	t, 1H, $J = 3,0$ Hz
3	23,70	CH_2	1,77	t, 2H, $J = 6,0$ Hz
4	22,13	CH_2	1,24-1,51	m, 2H
5	22,53	CH_2	1,36-1,44	m, 2H
6	26,10	CH_2	1,79	t, 2H, $J = 6,0$ Hz
7	47,73	CH_2	2,48	t, 2H, $J = 6,0$ Hz
8	66,11	CH_2	3,42	t, 2H, $J = 6,0$ Hz

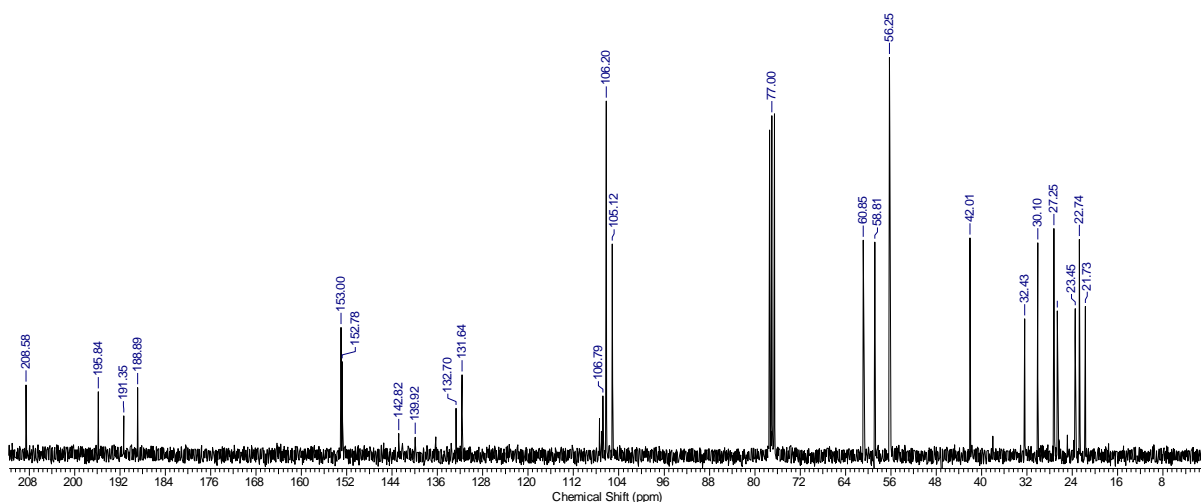
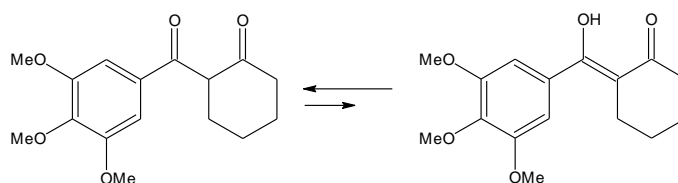
Acquisition Time (sec)	5.1905	Date	25 Nov 2009 15:41:22	File Name	F:\AOS27_012001r
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	^1H	Number of Transients	8
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Original Points Count	32768
				Points Count	65536
				Sweep Width (Hz)	6313.13
				Temperature (degree C)	27.000



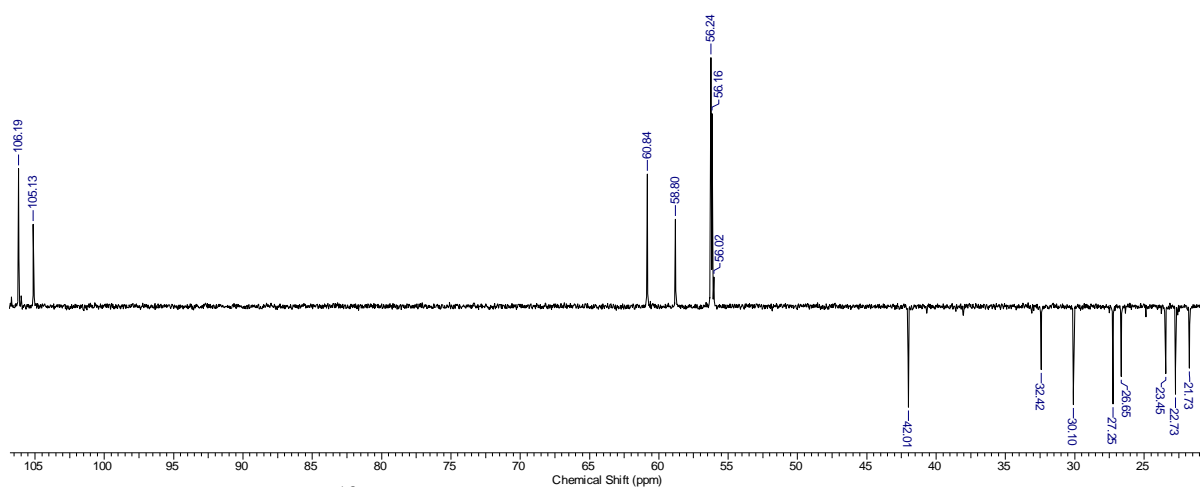
Espectro 62: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **28** e **28a**.

Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	18 Apr 2010 17:15:52	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS27_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	1213	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgp30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135).*

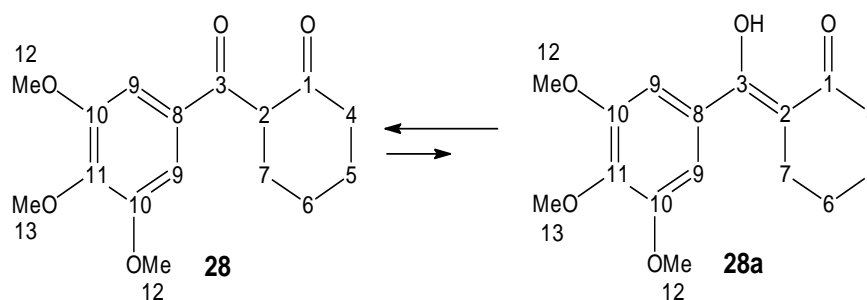
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	18 Apr 2010 17:15:52	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS27_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	656	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	MeOD	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **28** e **28a** [$\downarrow(\text{CH}_2)$, $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$].

Espectro 63: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **28**.

Tabela 33: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **28** e **28a** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.

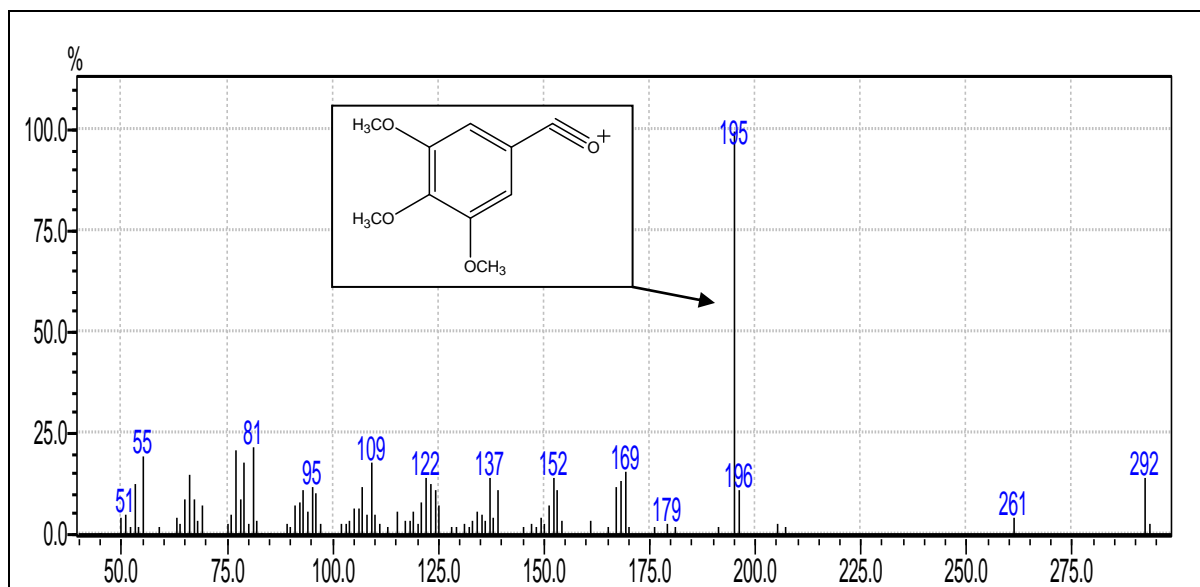


Ceto (28)

Posição	RMN de ^{13}C	DEPT 135	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		Exp.	
1	208,58	C	-	-
2	58,81	CH	4,31	t, 2H, $J = 6,0$ Hz
3	191,35	C	-	-
4	42,01	CH_2	1,50 – 2,60	m, 2H
5	30,10	CH_2	1,50 – 2,60	m, 2H
6	27,25	CH_2	1,50 – 2,60	m, 2H
7	22,74	CH_2	1,50 – 2,60	m, 2H
8	132,70	C	-	-
9	106,20	CH	7,15	s, 1H
10	152,78	C	-	-
11	142,82	C	-	-
12	56,25	CH_3	3,87	s, 3H
13	60,85	CH_3	3,87	s, 3H

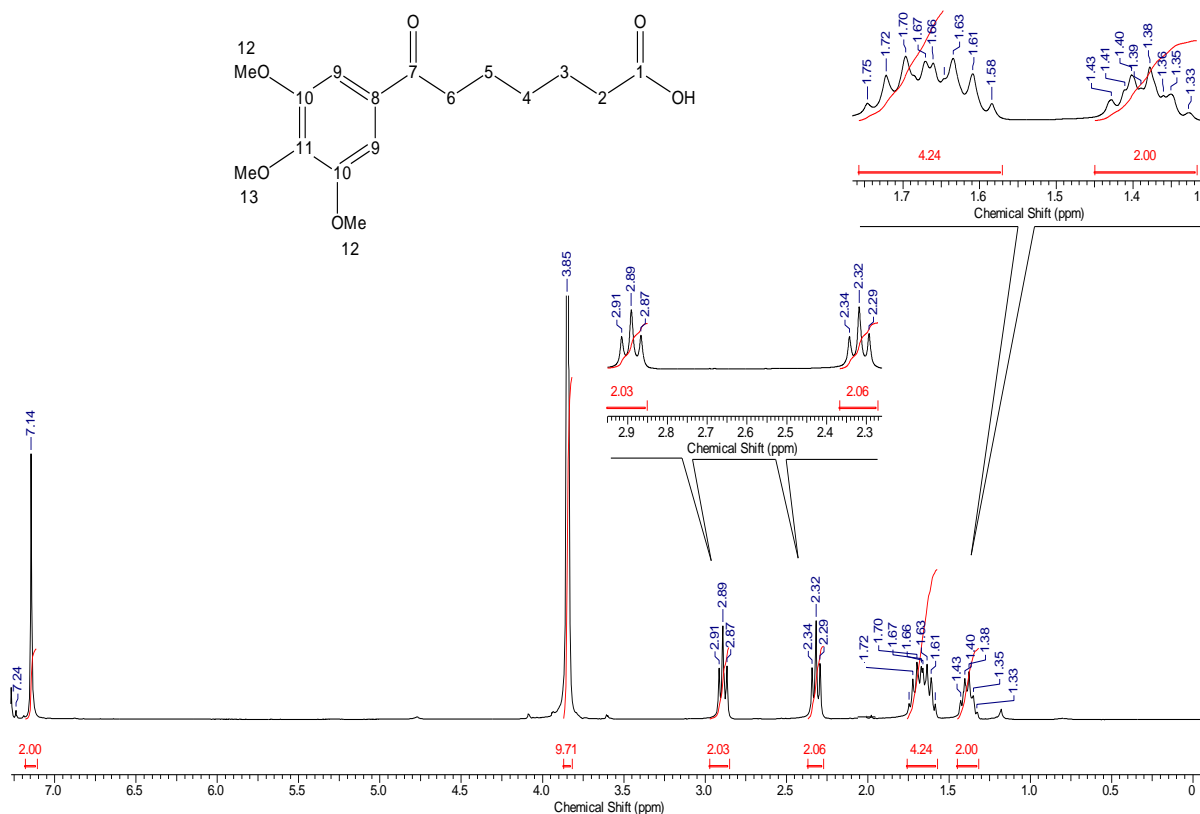
Enol (28a)

Posição	RMN de ^{13}C	DEPT 135	RMN de ^1H	Multiplicidade, Integração, J
	Exp.		Exp.	
1	195,84	C	-	-
2	106,79	C	-	-
3	188,89	C	-	-
4	32,43	CH_2	1,50 – 2,60	m, 2H
5	23,45	CH_2	1,50 – 2,60	m, 2H
6	26,66	CH_2	1,50 – 2,60	m, 2H
7	21,73	CH_2	1,50 – 2,60	m, 2H
8	130,47	C	-	-
9	105,12	CH	6,75	s, 1H
10	153,00	C	-	-
11	139,92	C	-	-
12	56,16	CH_3	3,85	s, 3H
13	60,85	CH_3	3,85	s, 3H
OH	-	-	16,73	s, 1H



Espectro 64: Espectro de massas de baixa resolução do composto **28** e **28a**.

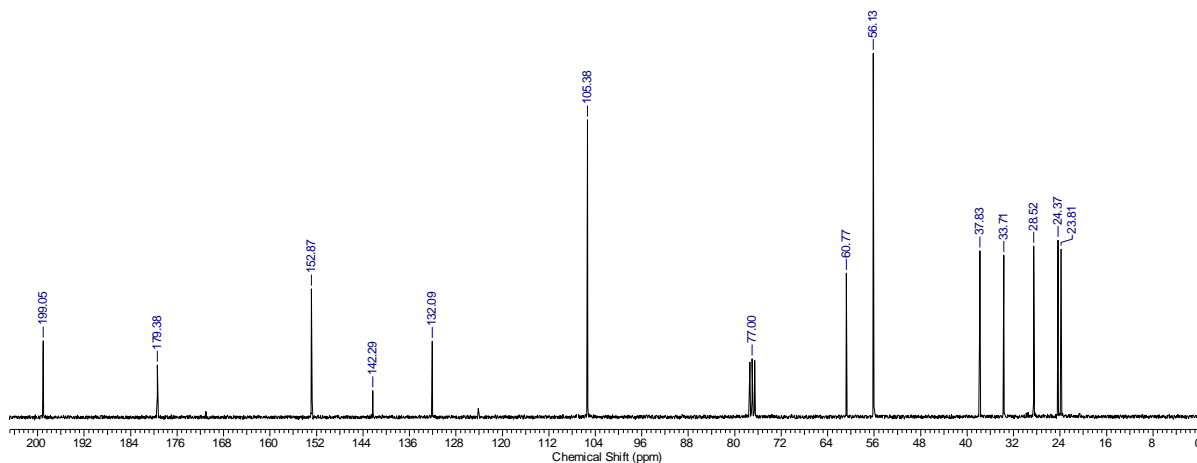
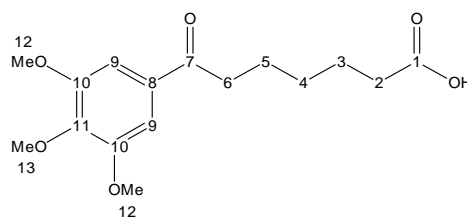
Acquisition Time (sec)	7.0255	Date	18 Apr 2010 17:15:58	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS22b_001001r
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Original Points Count	32768
				Points Count	65536
				Sweep Width (Hz)	4664.18
				Temperature (degree C)	27.000



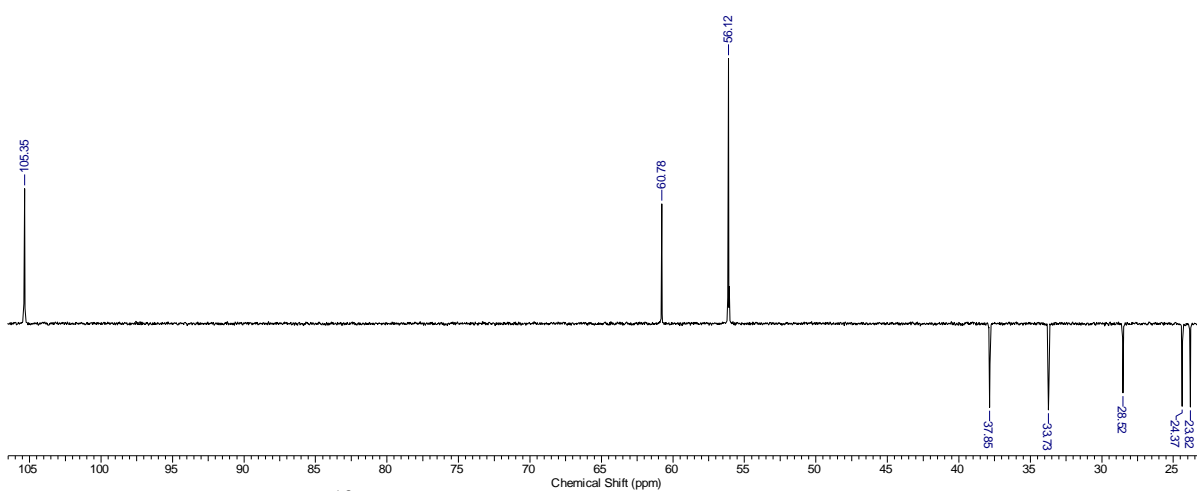
Espectro 65: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **29**.

Espectro de RMN de ^{13}C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	18 Apr 2010 17:15:58	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS22b_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	836	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zgpg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135)*

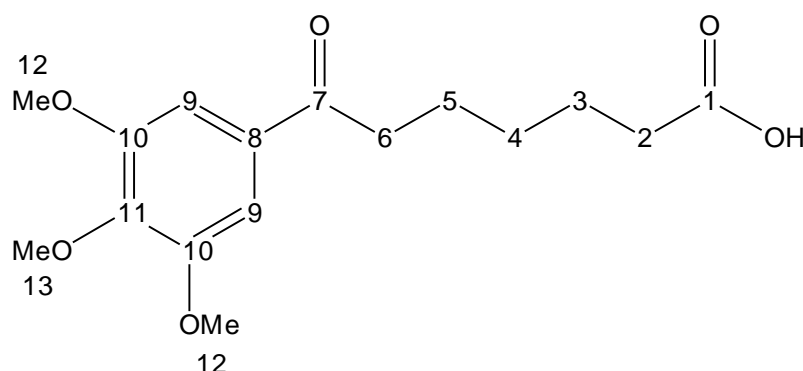
Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	18 Apr 2010 17:15:58	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS22b_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	200	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		



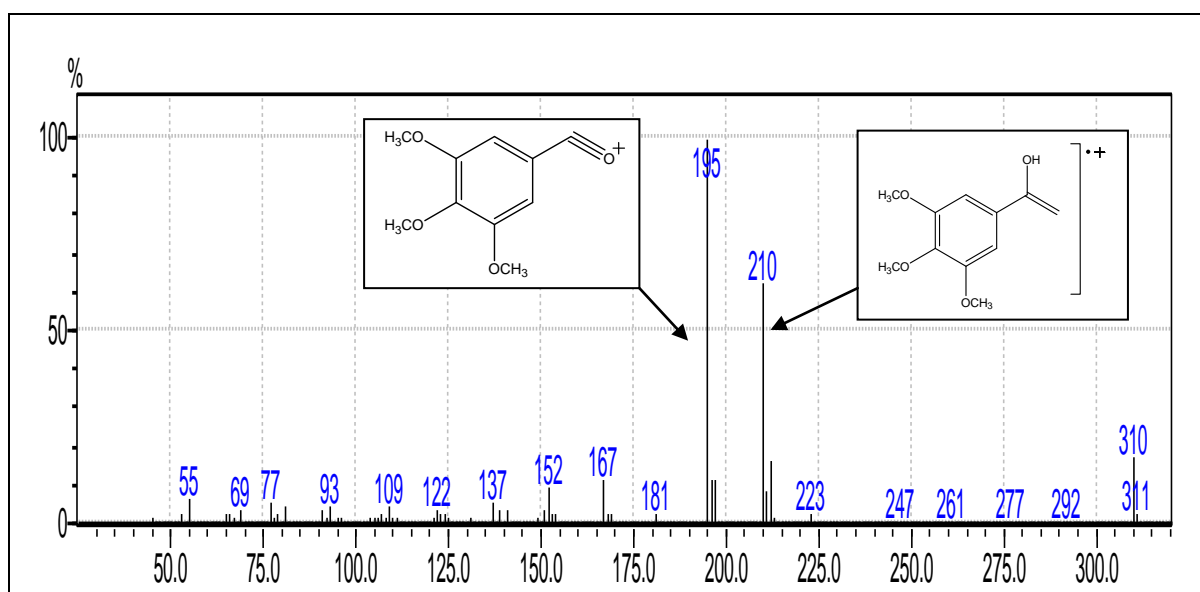
*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **29** [$\downarrow(\text{CH}_2)$, $\uparrow(\text{CH}, \text{CH}_3)$].

Espectro 66: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **29**.

Tabela 34: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **29** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.

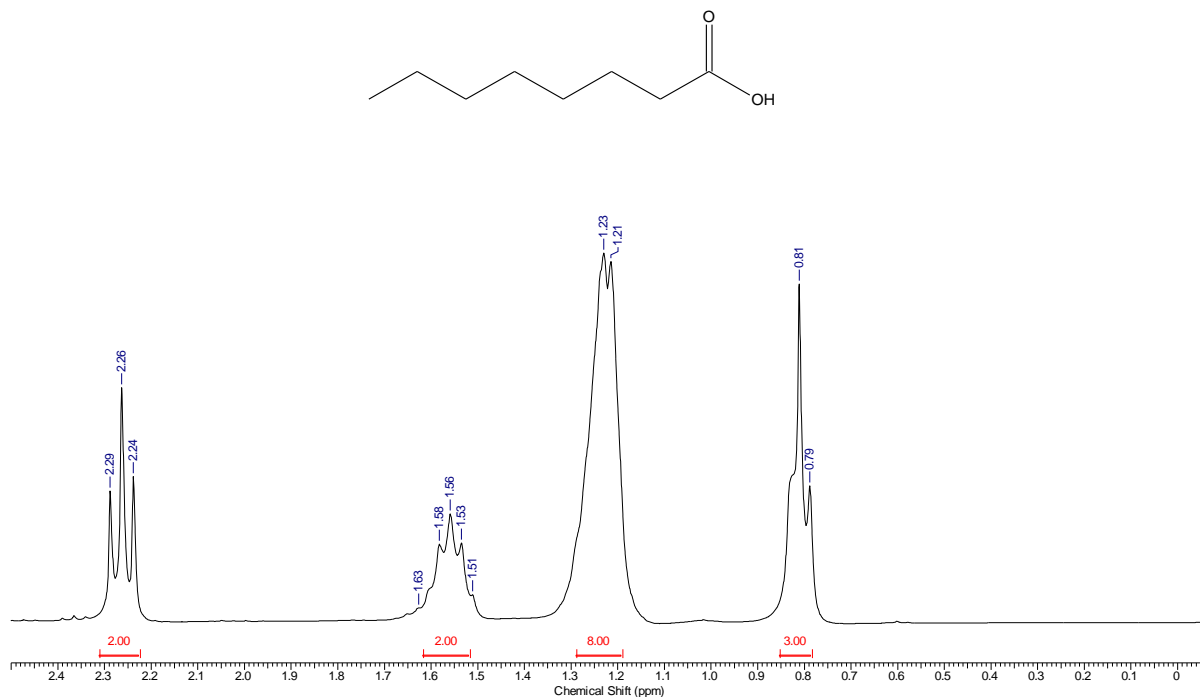


Posição	RMN de ^{13}C		DEPT 135	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.			Exp.		
1	179,38		C	-	-	-
2	33,71		CH_2	2,32	t, 2H, $J = 6,0$ Hz	
3	24,37		CH_2	1,58 – 1,75	m, 2H	
4	28,52		CH_2	1,33 – 1,43	m, 2H	
5	23,81		CH_2	1,58 – 1,75	m, 2H	
6	37,83		CH_2	2,89	t, 2H, $J = 6,0$ Hz	
7	199,05		C	-	-	
8	132,09		C	-	-	
9	105,38		CH	7,14	s, 2H	
10	152,87		C	-	-	
11	142,29		C	-	-	
12	56,13		CH_3	3,85	s, 6H	
13	60,77		CH_3	3,85	s, 3H	
OH	-					

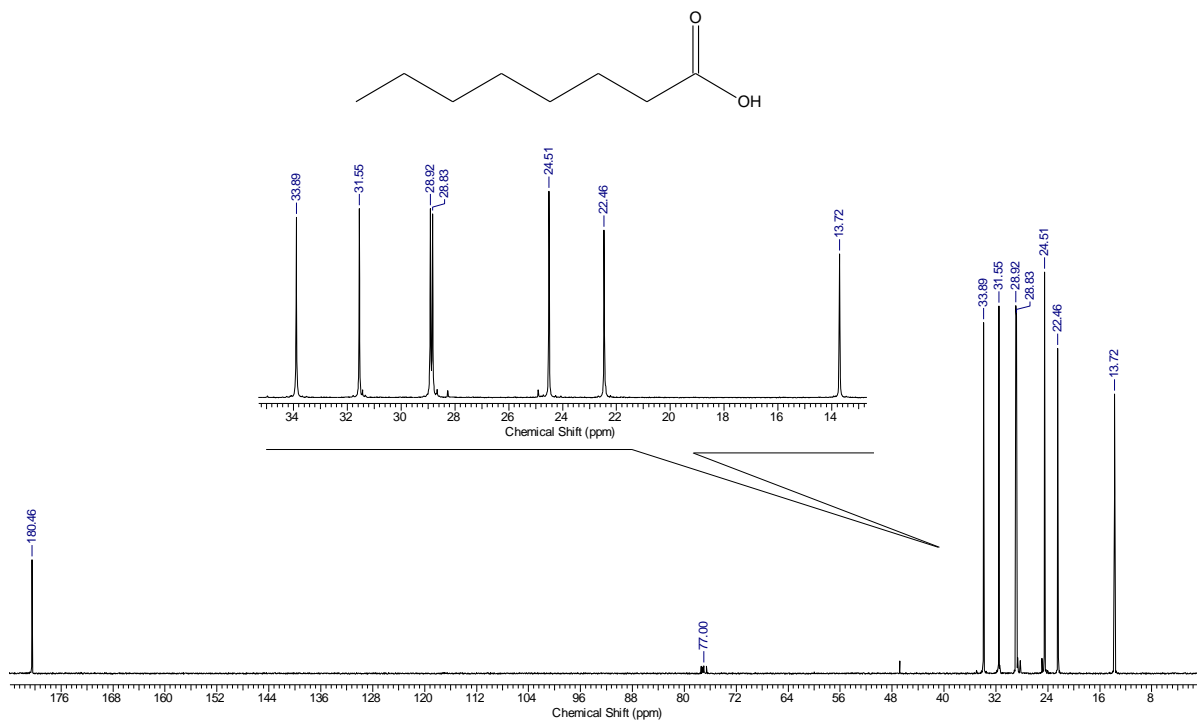


Espectro 67: Espectro de massas de baixa resolução do composto **29**.

Acquisition Time (sec)	7.0255	Date	11 Mar 2010 05:40:06	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS50B_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	65536
Pulse Sequence	zg	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	4664.18	Temperature (degree C)	27.000		

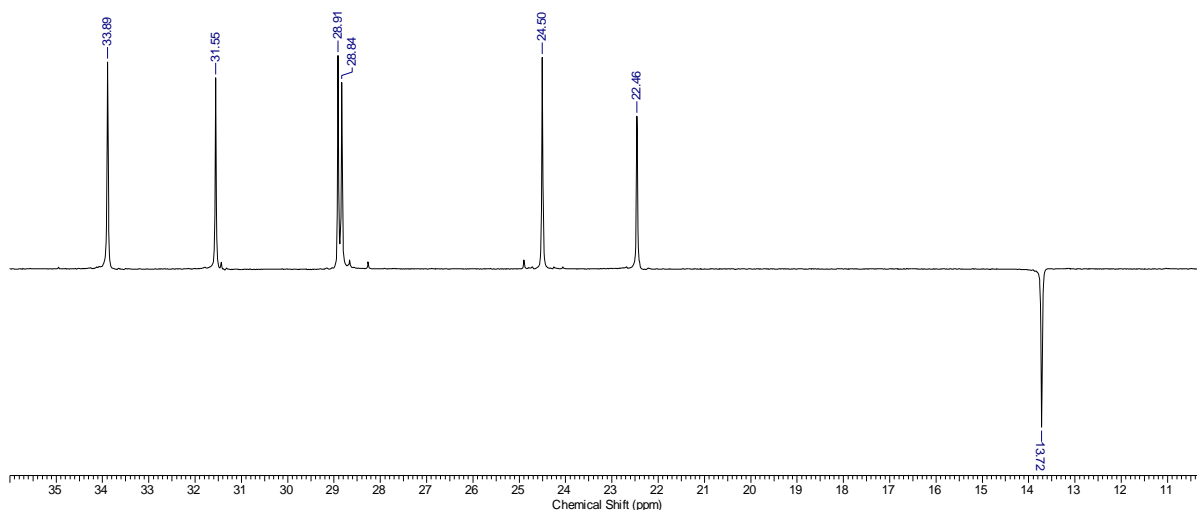
Espectro 68: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 34.Espectro de RMN - ¹³C

Acquisition Time (sec)	0.8700	Date	25 Mar 2010 08:55:52	File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS50B_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	239	Original Points Count	16384	Points Count	32768
Pulse Sequence	zpgg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Temperature (degree C)	27.000		

Espectro 69: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto 34

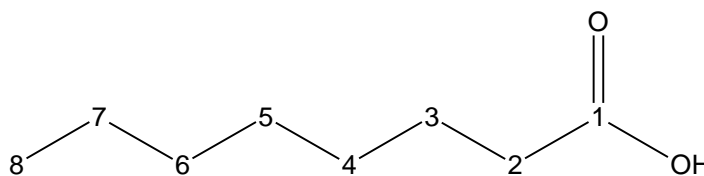
Espectro de RMN de ^{13}C (DEPT-135).*

Acquisition Time (sec)	1.7400	Date	25 Mar 2010 08:55:28		File Name	D:\MESTRADO\FIDS\AOS50B_002001r	
Frequency (MHz)	75.47	Nucleus	^{13}C	Number of Transients	150	Original Points Count	32768
Pulse Sequence	dept135	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	18832.39	Points Count	32768
						Temperature (degree C)	27.000



*Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) DEPT-135 do composto **34** [$\downarrow(\text{CH}_3)$, $\uparrow(\text{CH}_2)$].
Espectro 70: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **34**.

Tabela 35: Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm, para o composto **34** em CDCl_3 . O espectro de RMN de ^{13}C foi obtido a 75 MHz e o de RMN de ^1H a 300 MHz.



Posição	RMN de ^{13}C		DEPT 135	RMN de ^1H		Multiplicidade, Integração, J
	Exp.	Literatura* ^a		Exp.	Literatura ^b	
1	180,46	179,22	C	-	-	
2	33,89	33,92	CH_2	2,26	2,38 (t, 2H, J = 6,0 Hz)	t, 2H, J = 6,0 Hz
3	24,51	24,69	CH_2	1,56	1,67 (qt, 2H, J = 6,0 Hz)	qt, 2H, J = 6,0 Hz
4	28,92	28,87	CH_2	1,10-1,40	1,20-1,40 (m)	m, 2H
5	28,83	29,00	CH_2	1,10-1,40	1,20-1,40 (m)	m, 2H
6	31,55	31,61	CH_2	1,10-1,40	1,20-1,40 (m)	m, 2H
7	22,57	22,57	CH_2	1,10-1,40	1,20-1,40 (m)	m, 2H
8	13,72	14,02	CH_3	0,81	0,91 (t, 3H, J = 6,7 Hz)	t, 3H, J = 6,0 Hz

*Zamberlam (2008), ^a 75 MHz, CDCl_3 , ^b 300 MHz, CDCl_3 .

Este projeto de pesquisa recebeu apoio financeiro da:



**Fundação de Apoio ao Desenvolvimento do Ensino,
Ciência e Tecnologia do Estado de Mato Grosso do Sul**