

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**FOTODIMERIZAÇÃO NO ESTADO SÓLIDO:
OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE
SUBSTÂNCIAS CICLOBUTÂNICAS**

Aluno: Alex Linardi Gomes

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Ferreira Fonseca

Campinas, agosto de 2008

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO
INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP**

G585f Gomes, Alex Linardi.
Fotodimerização no estado sólido: obtenção e
caracterização de substâncias ciclobutânicas / Alex
Linardi Gomes. -- Campinas, SP: [s.n], 2008.

Orientador: Sebastião Ferreira Fonseca.

Dissertação - Universidade Estadual de
Campinas, Instituto de Química.

1. Ciclobutano. 2. Fotodimerização. 3. Reações
em estado sólido. 4. Sínteses. I. Fonseca, Sebastião
Ferreira. II. Universidade Estadual de Campinas.
Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Photodimerization on solid state solid: obtaining and
characterization of substances cyclobutanics

Palavras-chaves em inglês: Cyclobutane, Photodimerization, Reaction on solid
state, Synthesis

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Prof. Dr. Fonseca, Sebastião Ferreira (orientador), Prof. Dr.
André Luiz Meleiro Porto (IQ-USP-São Carlos), Prof. Dr. Cláudio Francisco
Tormena (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 01/08/2008

Dedicatória

*Aos meus pais José Geraldo
Camargo Gomes e Sandra Linardi
Gomes pelo incentivo aos estudos.*

Sintonia

Seja o realizador da Vontade de Deus

Quando lançamos uma semente ao solo, a planta germina, cresce, floresce e dá frutos. Esse trabalho, mecanismo e processo, delicados e misteriosos, não podem ser realizados por nenhum computador.

O computador, que é obra máxima da inteligência humana, está longe de se igualar a uma pequenina semente. O homem precisa se tornar mais humilde, curvar-se diante de sabedoria da Natureza e receber orientação de Deus

Masaharu Taniguchi

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a muitas pessoas que contribuíram e me incetivaram na conclusão deste trabalho:

Ao Instituto de química de Araraquara (UNESP) onde adquiri os primeiros conhecimentos e admiração pela química orgânica e ao professor Wagner Vilegas com tive oportunidade de trabalhar com produtos naturais.

Aos professores Roberto Rittner Neto, Paulo Mitsuo Imamura, Raquel Marques Braga, Anita Jocelyne Marsaioli, Lauro Euclides Soares Barata, Eva Gonçalves Magalhães e Aderbal Farias Magalhães pela minha formação neste período de Mestrado.

À minha esposa Helena Priscila dos Santos Gomes pela paciência e ajuda na conclusão desta etapa e ao meu enteado Gabriel Carraro Franco pelas alegrias do dia a dia.

Aos colegas de pós-graduação Adriano, Regina, Marinaldo, Carlos, Charles, Karina e Luís Fernando, do Instituto de Química, pelo companheirismo e ajuda no término deste trabalho.

Às técnicas Rute e Maria pelo auxílio nas atividades de laboratório.

Ao professor Dr. Sebastião Ferreira Fonseca pela paciência e tranquilidade na orientação.

Ao Instituto de Química da UNICAMP pela oportunidade e realização deste projeto de pesquisa.

Curriculum Vitae

1. Dados Pessoais

Nome: Alex Linardi Gomes

Data de Nascimento: 30/09/1976

Nacionalidade: Brasileira

Filiação: José Geraldo Camargo Gomes e Sandra Linardi Gomes

Estado civil: Casado

Endereço: Rua Rosália Marenghe Soranz, nº 327

Parque da Colina II Itatiba-SP

E-mail pessoal: alf41douw@hotmail.com

2. Formação Acadêmica

2.1. Mestrado em Química (2008)

Instituição: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Instituto de Química

Área de concentração: Química Orgânica

Título da Dissertação: Fotodimerização no estado sólido: obtenção e caracterização de substâncias ciclobutânicas.

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Ferreira Fonseca

2.2. Cursos de Extensão (2000)

Instituição: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

Faculdade de Engenharia Química

2.2.1 Simulação de Processos Químicos

2.2.2 Administração Ambiental

2.3. Graduação Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas (1999)

Instituição: Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Instituto de Química-Araraquara

2.4. Técnico em Petroquímica (1994)

Escola Técnico Estadual “Conselheiro Antônio Prado” (ETECAP)
Campinas-SP

3. Atividades extracurriculares e profissionais

3.1. Iniciação científica (1998-1999)

Projeto: Estudo fitoquímico de plantas da família Eriocaulaceae “*SempreVivas*”. Bolsista de Iniciação a Pesquisa Científica CNPQ. Orientador: Prof. Dr. Wagner Vilegas. Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química de Araraquara-UNESP.

3.2. Estágio (1999)

Centro de pesquisas e Desenvolvimento CPqD

Campinas-SP

Estágio supervisionado de nível superior

De 01/08/1999 a 01/11/1999

Área de atuação: Tecnologia e Desenvolvimento

Atividades: Implantação e desenvolvimento de análises de metais em aparelho de Espectrofotometria por Fluorescência de Raios-X na área de metais, no Departamento de análises físico-químicas do CPqD.

3.3. Atividades industriais

3.3.1. COIM Brasil Ltda

Vinhedo-SP

Técnico de laboratório Jr.

Período: 01/03/2004 à 22/04/2008.

Área de atuação: Resinas, poliuretanos e adesivos.

Atividades: Análises físico-químicas de laboratório (acidez, índice de hidroxila, teor de isocianato, amina e monoaminosilano), análises de infravermelho, cromatografia gasosa e DQO em espectrômetros.

Análises de teor de sólidos em balança automática, viscosidade em aparelho brokfield digital e de índices de refração, testes de reatividade com poliuretano. Análises de laboratório de resinas para aplicação em tintas e vernizes, entre elas, viscosidade gardner, densidade, aplicação com matérias primas diversas e teor de sólidos. Testes de aplicação de adesiva base água utilizando um aparelho Kratos para cálculo de coeficiente de fricção e realização de análise de formação de espuma.

3.3.2. Unilever Bestfoods Brasil LTDA

Itatiba-SP

Técnico de laboratório com responsabilidade técnica

08/08/2000 à 05/03/2003

Área de atuação: Detergente em pó

Atividades: Análises físico-químicas de laboratório (alcalinidade, matéria ativa e índice de Acidez de ácido sulfônico), análise de produtos de planta de sulfonação, de umidade e densidade de detergentes e de matéria prima, revisão e formulação do produto e responsabilidade técnica.

3.3.3. Indústria Química Arco LTDA Itatiba-SP

Auxiliar de Laboratório e estágio técnico supervisionado.

De 07/02/1995 à 16/07/1995

Área de Atuação: Detergente em pó e líquido, auxílio no desenvolvimento de produtos domissanitários.

Atividades: Análises físico-químicas de laboratório, de matérias primas e auxílio no desenvolvimento de desinfetantes, xampu, sabões de lavaloças, amaciantes e detergentes.

3.4. Cursos

3.4.1. Formação de membros da CIPA

pelo SENAI 1995 na ARISCO em abril de 2005 (18 horas) e em junho de 2006 (20 horas) pela COIM Brasil LTDA.

3.4.2. Segurança em laboratório na Semana da Química no Instituto de Química de Araraquara em outubro de 1996 (4 horas).

3.4.3. Curso teórico e de manuseio de Aparelho de Fluorescência de Raios-X, (ANACOM Científica), no CPqD em setembro de 1999 (32 horas)

3.4.4. Fragrâncias para detergentes na IFF (International Flavors & Fragrances INC), em agosto de 2000 (4 horas).

3.4.5. Treinamento Comportamental

Em julho de 2006 (20 horas) pela COIM Brasil LTDA.

Resumo

Fotodimerização no estado sólido: obtenção e caracterização de substâncias ciclobutânicas

A fotodimerização de compostos orgânicos no estado sólido vem sendo utilizada como um método de síntese promissor na obtenção de substâncias ciclobutânicas. Pesquisas recentes relataram as atividades analgésicas e anticancerígenas dessas substâncias. Este trabalho teve como objetivo a obtenção de substâncias ciclobutânicas pelas fotodimerizações de ácidos *trans*-cinâmicos e cumarinas, no estado sólido, usando lâmpadas de vapor de mercúrio de 125W e 400W e um controle sistemático do tempo de exposição, com posteriores reações de transformações de grupos funcionais. Essas transformações forneceram substâncias com estruturas análogas às de lignanas ciclobutânicas naturais. A seqüência sintética envolveu a síntese dos ácidos *trans*-cinâmicos, fotodimerização no estado sólido, esterificação dos diácidos e posterior redução dos ésteres metílicos. Os resultados mais promissores foram obtidos com os ácidos 4-hidroxi-*trans*-cinâmico e *trans*-2-furilacrílico, que forneceram os dímeros α -truxílico e β -truxínico, respectivamente. Das três cumarinas irradiadas, 3-ácido carboxílico-cumarina, 7-metoxicumarina e 7-metilcumarina, apenas a última não mostrou evidências claras de dimerização. Os resultados obtidos foram correlacionados com o empacotamento cristalino favorável ou não das substâncias recristalizadas e submetidas à irradiação. As dimerizações foram confirmadas, inicialmente, pelo desaparecimento gradual da banda olefínica nos espectros de infravermelho e, depois, pelos sinais dos hidrogênios e dos carbonos do anel ciclobutânico, nos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C , respectivamente.

Abstract

Photodimerization in the solid state: obtention and characterization of cyclobutanic substances

Photodimerization of organic compounds in the solid state has been used as promising synthetic method in the obtention of cyclobutanic substances. Accounts of recent research have mentioned the analgesic and anticarcinogenic activities of those substances. This work had as objective the obtention of cyclobutanic substances by the photodimerization of *trans*-cinnamic acids and coumarins, in the solid state, using mercury steam lamps of 125W and 400W and systematic control of the exposition time, with subsequent reactions of functional groups transformation. The synthetic sequence was developed by the syntheses of the *trans*-cinnamic acids, photodimerization in the solid state, esterification of the diacids and subsequent reduction of the methyl esters. The most promising results were obtained for 4-hydroxy-*trans*-cinnamic and *trans* 2-furylacrylic acids, which afforded α -truxillic and β -truxinic dimers, respectively. From the three coumarins irradiated, 3-carboxylic acid-coumarin, 7-methoxycoumarin and 7-methylcoumarin, only the last one do not showed clear evidence of dimerization. Those results were correlated with the favorable or unfavorable crystalline package of the substances recrystallized and submitted to the irradiation. The dimerizations were confirmed, initially, by the gradual disappearance of the olefinic band in the infrared spectra and, later, by the signals of the hydrogens and carbons of the cyclobutanic rings in the spectra of RMN ^1H and RMN ^{13}C spectra, respectively.

Símbolos e abreviaturas

δ : deslocamento químico

v: estiramento

λ : comprimento de onda

γ -H: hidrogênio “gama”

β -H: hidrogênio “beta”

Ar-: grupo arila

CCD: cromatografia em camada delgada

d: duplete

dd: duplo duplete

DEPT: *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*

DMSO: dimetilsulfóxido

Et: grupo etila

HSQC: *Heteronuclear Single Quantum Coherence*

IV: Infravermelho

J : constante de acoplamento escalar

Ph: grupo fenila

ppm: partes por milhão

MHZ: megahertz

m: multiplete

R-: grupo substituinte

RMN de ^1H : Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio-1

RMN de ^{13}C : Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13

s: singleto

t: tripleto

THF: tetraidrofurano

TMS: tetrametilsilano

Índice

Índice de tabelas	XXV
Índice de figuras	XXVII
Índice de espectros	XXXI
Capítulo 1 – Introdução	1
1.1. Lignanas e neolignanas	4
1.2. Atividades biológicas	5
1.3. Arranjos das moléculas no retículo cristalino	6
1.4. Aspectos conformacionais dos ciclobutanos	8
1.5. Fotoquímica e aspectos mecanísticos de ciclobutanos	9
1.6. Compostos ciclobutânicos naturais em organismos animais	11
1.7. Cumarinas	12
Capítulo 2 – Objetivos	13
Capítulo 3 – Métodos de Sínteses	14
3.1. Sínteses de ácidos <i>trans</i> -cinâmicos	14
3.2. Sínteses de ésteres cinâmicos e ciclobutânicos	15
3.3. Síntese de ciclobutanos via fotodimerização de ácidos <i>trans</i> -cinâmicos	16

3.4. Reações de redução de diésteres ciclobutânicos	18
Capítulo 4 – Resultados e Discussão	19
4.1. Sínteses de compostos ciclobutânicos e caracterização por espectroscopia de Infravermelho e RMN ¹ H.	19
4.1.1. Ácido 4-hidroxi-3-metoxi- <i>trans</i> -cinâmico 28	19
4.1.2. Ácido 4-hidroxi-3-etoxi- <i>trans</i> -cinâmico 29	20
4.1.3. Tentativas de dimerização dos ácidos 28 e 29	23
4.1.4. Ácido 4-metoxi- <i>trans</i> -cinâmico 30	25
4.1.5. Tentativas de dimerização do ácido 30	26
4.1.6. Ácido-4-hidroxi- <i>trans</i> -cinâmico 27	27
4.1.7. Diol - α -truxílico 40	30
4.1.8. Ácido <i>trans</i> -2-furilacrílico 33	31
4.1.9. Diol β -truxínico 53	35
4.2. Análise de RMN ¹³ C dos compostos sintetizados	35
4.2.1. Éster 4,4'-diidroxi- α -truxilato de metila 39	36
4.2.2. <i>Trans</i> -2-furilacrilato de metila 50	37
4.2.3. Éster do tipo β -truxinato 52	38
4.3. Análises espectroscópicas das cumarinas e de seus dímeros	40
4.3.1. Cumarinas	40
4.3.2. 7-Metoxicumarina 36	40
4.3.3. Dímero da 7-metoxicumarina 49	41
4.3.4. 3-ácido carboxílico-cumarina 35	42
4.3.5. Éster metílico da 3-ácido carboxílico-cumarina 55	43

4.3.6. Obtenção do diéster metílico da 3-ácido carboxílico-cumarina 54	43
Capítulo 5 – Parte Experimental	45
5.1. Informações gerais	45
5.2. Síntese do ácido ferúlico 28	45
5.2.1 Síntese do 4-hidroxi-3-metoxi- <i>trans</i> -cinamato de metila 42	46
5.2.2. Síntese do ácido 4-hidroxi-3-etoxi- <i>trans</i> -cinâmico 29	47
5.2.3. Síntese do 4-hidroxi-3-etoxi- <i>trans</i> -cinamato de metila 43	48
5.2.4. Síntese do ácido 4-metoxi- <i>trans</i> -cinâmico 30	48
5.2.5. Síntese do 4-metoxi- <i>trans</i> -cinamato de metila 48	49
5.2.6. Síntese do ácido 4-hidroxi-3,5-dimetoxi- <i>trans</i> -cinâmico 31	50
5.3. Fotodimerização dos ácidos <i>trans</i> -cinâmicos	50
5.4. Síntese do éster 4-hidroxi- <i>trans</i> -cinamato de metila 37	50
5.4.1. Fotodimerização do ácido 4-hidroxi- <i>trans</i> -cinâmico 27	51
5.4.2. Síntese do 4,4'-diidroxí- α -truxilato de dimetila 39	52

5.4.3. Redução do 4,4'-diidroxí- α -truxilato de dimetila 36	53
5.5. Síntese do éster <i>trans</i> -2-furilacrilato de metila 50	53
5.5.1. Fotodimerização do ácido <i>trans</i> -2-furilacrílico 33	54
5.5.2. Síntese do diéster β -truxínico 52	54
5.5.3. Redução do diéster β -truxínico 52	55
5.6. Fotodimerização da 7-metoxicumarina 36	56
5.7. Fotodimerização do ácido 3-ácido carboxílico cumarina 35	56
5.7.1. Síntese do éster metílico da 3-ácido carboxílico-cumarina 55	57
5.7.2. Síntese do diéster metílico do dímero da 3-ácido carboxílico cumarina 54	57
5.8. Testes de fotodimerização 7-metilcumarina 34	58
Capítulo 6 – Conclusões	59
Capítulo 7 – Bibliografia	61

Índice de Tabelas

Tabela 1 Deslocamentos químicos RMN ^1H (CDCl_3) do composto 29	22
Tabela 2 Deslocamentos químicos RMN ^1H (CDCl_3) do composto 43	24
Tabela 3 Deslocamentos químicos RMN ^1H (CDCl_3) do composto 37	27
Tabela 4 Deslocamentos químicos RMN ^1H (CDCl_3) do composto 39	30
Tabela 5 Deslocamentos químicos RMN ^1H (CDCl_3) do composto 50	33
Tabela 6 Deslocamentos químicos RMN ^1H (CDCl_3) do composto 52	34
Tabela 7 Sinais atribuídos aos carbonos do éster 39	37
Tabela 8 Sinais atribuídos aos carbonos do éster 50	38
Tabela 9 Sinais atribuídos aos carbonos do éster 52	40

Índice de figuras

Figura 1. Formas α e β do ácido <i>trans</i> -cinâmico	1
Figura 2. Ácido α -truxílico 3 e ácido β -truxínico 4	2
Figura 3. Ácido 3,4-metilenodioxo- <i>trans</i> -cinâmico (I) e ácido 3,4-dimetoxi- <i>trans</i> -cinâmicos (II)	2
Figura 4. Estrutura e numeração da cadeia de <i>n</i> -propilbenzenos	5
Figura 5. Numerações das cadeias carbônicas de uma lignana (6), e de uma cicloneolignana (7) com anéis ciclobutânicos	5
Figura 6. Interações entre os hidrogênios dos grupos ácidos carboxílicos	6
Figura 7. Arranjo das moléculas do ácido <i>trans</i> -cinâmico no retículo cristalino com a forma α	6
Figura 8. Arranjo das moléculas do ácido <i>trans</i> -cinâmico no retículo cristalino com a forma β	7
Figura 9. Arranjo das moléculas do ácido <i>trans</i> -cinâmico no retículo cristalino com a forma γ .	7
Figura 10. Arranjos α e β e as estruturas dos dímeros	7
Figura 11. Ângulos de ligação das moléculas de ciclopropano, ciclobutano e ciclopentano	8
Figura 12. Duas formas possíveis para os hidrogênios dos ciclobutanos pseudo-axial (<i>aa</i>) e pseudo-equatorial (<i>ee</i>)	9
Figura 13. Conformação preferida pelos ciclobutanos 1,3-dissubstituídos	9
Figura 14. Formação de ciclobutano a partir da quebra de ligações π olefínicas	10
Figura 15. Formação de ciclobutano a partir da abstração de prótons γ -H e β -H e rearranjo de ligações	11

Figura 16. Proposta de biossíntese da Anotina	11
Figura 17. Estrutura e numeração básica de uma cumarina (III)	12
Figura 18. Condensação de Knoevenagel	14
Figura 19. Condensação de Doebner	14
Figura 20. Esterificação de Fischer	15
Figura 21. Esterificação via cloreto de acila.	15
Figura 22. Esterificação usando diazometano	16
Figura 23. Transições de energia por absorção de radiação ultravioleta	17
Figura 24. Arranjo cabeça-cauda do ácido <i>trans</i> -cinâmico	17
Figura 25. Arranjo cabeça-cabeça do ácido <i>trans</i> -cinâmico	17
Figura 26. Reação de redução com LiAlH_4	18
Figura 27. Síntese do ácido ferúlico 28	19
Figura 28. Reação de esterificação do ácido 28	20
Figura 29. Síntese do ácido etilferúlico 47	20
Figura 30. Reação de esterificação do ácido 29	22
Figura 31. Estrutura do ácido 4,4'-diidroxí-3,3'-dimetoxi- α -truxílico 44	25
Figura 32. Reação de obtenção do ácido 30	25
Figura 33. Reação de esterificação do ácido 30	26
Figura 34. Reação de obtenção do 4,4'-diidroxí- α -truxílico 38	27
Figura 35. Reação de esterificação do ácido 27	28
Figura 36. Reação de esterificação do diácido 38	29
Figura 37. Reação de redução do éster dimérico	31
Figura 38. Reação de esterificação do ácido 33	31
Figura 39. Reação de fotodimerização do ácido <i>trans</i> -2-furilacrílico 33	33
Figura 40. Reação de esterificação do diácido 51	33
Figura 41. Rota sintética proposta para obtenção do diol dimérico 53	35

Figura 42. Estrutura da 7- metoxicumarina 36	41
Figura 43. Estrutura do dímero da 7-metoxicumarina 49	41
Figura 44. Estrutura da 3-ácido carboxílico-cumarina 35 e do dímero 56	42
Figura 45. Síntese do éster metílico da 3-ácido carboxílico-cumarina 55	43
Figura 46. Reação de esterificação do diácido 56 com diazometano	44

Índice de Espectros

E-1: Espectro de infravermelho do ácido-4-hidroxi- <i>trans</i> -cinâmico 27	67
E-2: Espectro de infravermelho do diácido 4,4'-diidroxí- α -truxílico 38	67
E-3: Espectro de infravermelho do 4-hidroxi- <i>trans</i> -cinamato de metila 37	68
E-4: RMN ^1H do 4-hidroxi- <i>trans</i> -cinamato de metila 37	69
E-5: Espectro de infravermelho do 4,4'-diidroxí- α -truxilato de metila 39	68
E-6: RMN ^1H do 4,4'-diidroxí- α -truxilato de metila 39	69
E-7: RMN ^{13}C do 4,4'- α -truxilato de metila 39	70
E-7 a: Mapas de contorno do 4,4'- α -truxilato de metila 39	70
E-8: Espectro de infravermelho do ácido ferúlico 28	71
E-9: Espectro de infravermelho do 4-hidroxi-3-metoxi- <i>trans</i> -cinamato de metila 42	71
E-10: Espectro de infravermelho do ácido 4-hidroxi-3-etoxi- <i>trans</i> -cinâmico 29	72
E-11: RMN ^1H do ácido 4-hidroxi-3-etoxi- <i>trans</i> -cinâmico 29	73
E-12: Espectro de infravermelho do 4-hidroxi-3-etoxi- <i>trans</i> -cinamato de metila 43	72
E-13: RMN ^1H do 4-hidroxi-3-etoxi- <i>trans</i> -cinamatode metila 43	73
E-14: Espectro de infravermelho do ácido 4-metoxi- <i>trans</i> -cinâmico 30	73
E-15: Espectro de infravermelho do 4-metoxi- <i>trans</i> -cinamato de metila 48	73
E-16: Espectro de infravermelho do 3-ácido carboxílico-cumarina 35	74
E-17: Espectro de infravermelho da evolução de reação de 35	74
E-18: Espectro de infravermelho dos produto(s) formado(s)	74
E-19: Espectro de infravermelho da 7-metoxicumarina 36	75
E-20: Espectro de infravermelho da evolução da reação 36	75
E-21: Espectro de infravermelho do dímero formado	75

E-22: Espectro de infravermelho do ácido <i>trans</i> -2-furilacrílico 33	76
E-23: Espectro de infravermelho do ácido tipo β -truxínico 51	76
E-24: Espectro de infravermelho do <i>trans</i> -2-furilacrilato de metila 50	77
E-25: RMN ^1H do <i>trans</i> -2-furilacrilato de metila 50	78
E-26: RMN ^{13}C do <i>trans</i> -2-furilacrilato de metila 50	79
E-27: Mapas de contorno do β -truxinato 52	77
E-28: RMN ^1H do β -truxinato 52	78
E-29: RMN ^{13}C do β -truxinato 52	79
E-30: DEPT 90 e 135 do <i>trans</i> -2-furilacrilato de metila 50	80
E-31: DEPT 90 e 135 do β -truxinato 52	80
E-32: Mapas de contorno do <i>trans</i> -2-furilacrilato de metila 50	81
E-33: Mapas de contorno do β -truxinato 52	81
E-34: RMN ^1H do ácido 4-hidroxi-3-metoxi- <i>trans</i> -cinâmico 29	82
E-35: RMN ^1H do 4-hidroxi-3-metoxi- <i>trans</i> -cinamato de metila 43	82
E-36: Espectro de infravermelho do éster metílico 3-ácido carboxílico-cumarina 55	83
E-37: Espectro de infravermelho do diéster metílico dimérico cabeça-cauda 3-ácido carboxílico-cumarina 54	83
E-38: Espectro de infravermelho da 7-metilcumarina 34	84
E-39: Espectro de infravermelho da 7-metilcumarina após 240 horas de irradiação 34	84
E-40: RMN ^1H da 7-metoxicumarina 36	85
E-41: RMN ^1H da 7-metoxicumarina dimérica cabeça-cauda 49	85
E-42: RMN ^{13}C da 7-metoxicumarina 36	86
E-43: RMN ^{13}C da 7-metoxicumarina dimérica cabeça-cauda 49	86
E-44: DEPT 90 e 135 da 7-metoxicumarina 36	87
E-45: DEPT 90 e 135 da 7-metoxicumarina dimérica cabeça-cauda 49	87

E-46: RMN ^1H do éster metílico 3-ácido carboxílico-cumarina 55	88
E-47: RMN ^1H do diéster metílico dimérico cabeça-cauda 3-ácido carboxílico-cumarina 54	88
E-48: RMN ^{13}C do diéster metílico dimérico cabeça-cauda 3-ácido carboxílico-cumarina 55	89
E-49: Mapas de Contorno da 7-metoxicumarina 36	89

1. INTRODUÇÃO

O comportamento da fotodimerização de compostos orgânicos no estado sólido está diretamente ligado a estrutura cristalina das espécies reagentes e ocorre com um mínimo de movimentação atômica e molecular. Cohen e Schmidt ¹ foram os primeiros a estudar detalhadamente os mecanismos e comportamentos dessas reações. Seus resultados mostraram que compostos orgânicos com estruturas químicas semelhantes apresentavam diferenças significativas de comportamento no estado sólido, reagindo de modo diferente quando submetidos à reação no estado sólido ¹.

Os resultados obtidos mostraram que a fotodimerização de ácidos *trans*-cinâmicos com a estrutura cristalina na forma estável α 1 forneciam somente o dímero ácido α -truxílico 3, e com os ácidos na forma β 2 era obtido o ácido metaestável β truxínico 4 desde que os experimentos fossem realizados à baixa temperatura. Temperaturas acima de 50° provocavam a transformação da fase β para a fase α e eram obtidos misturas dos dímeros α -truxílicos 3 e β -truxínicos 4 ².

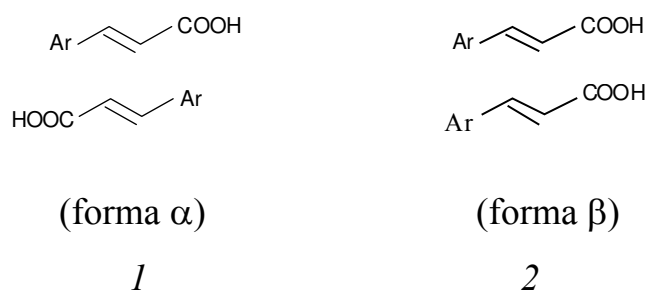


Figura 1: Formas α e β do ácido *trans*-cinâmico.

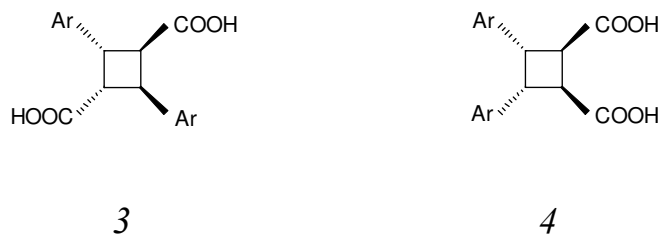


Figura 2: Ácido α -truxílico 3 e ácido β -truxínico 4.

Estudos do comportamento de diversos derivados de ácidos *trans*-cinâmicos com substituintes no anel em *orto*, *meta* e/ou *para*-substituídos foram realizados na tentativa de verificar se resultados semelhantes eram obtidos, quando o fator impedimento estérico estivesse presente ².

Desijaru e colaboradores realizaram um estudo da “engenharia dos cristais” dos ácidos 3,4-metilenodioxi-*trans*-cinâmico (I) e 3,4-dimetoxi-*trans*-cinâmico (II). Os ácidos que continham o grupo 3,4-metilenodioxi, grupo planar e compacto, dimerizaram para ácidos β -truxínicos ³. No entanto, o ácido 3,4-dimetoxi-*trans*-cinâmico (II) por apresentar grupos substituintes dimetoxi volumosos, não permitiu empacotamentos do tipo β . Os autores concluíram então que grupos substituintes do anel benzênico podiam orientar a formação do retículo cristalino ³.

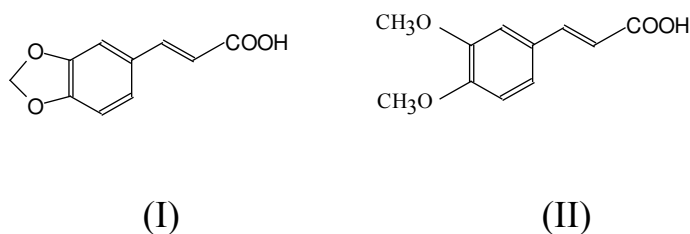


Figura 3. Ácido 3,4-metilenodioxycinâmico (I) e ácido 3,4- dimetoxycinâmico (II).

Altos rendimentos de ácidos β -truxínicos foram relatados por Nishikubo e colaboradores em temperaturas até 50°C ⁴. Nesse trabalho, cristais de

cinamatos de 4-nitrofenila foram submetidos a irradiação e posteriormente hidrolisados ⁴. Os autores concluíram que os rendimentos obtidos para o β -truxinato bis(4-nitrofenila) não foram afetados pelo fatores temperatura e solvente, mas influenciados pelo tempo de irradiação e pelas quantidades de amostras suspensas em hexano ⁴.

Schmidt e colaboradores realizaram análises de raios-X dos diácidos diméricos sintetizados e concluíram que a geometria dos dímeros obtidos estava relacionada com a disposição dos carbonos das duplas ligações vizinhas presentes nos monômeros ⁵. As estruturas dos cristais do ácido *trans*-cinâmico foram divididas em três grupos (α, β, γ) de acordo com as análises de raios -X do retículo cristalino ⁵. As formas α e β do ácido exigem uma distância de separação entre as ligações duplas de 3.6-4.1 Å para a dimerização. Não é o caso da forma γ , onde a distância de separação é de 4.7-5.1 Å ⁵. As figuras 6, 7 e 8 das páginas 6 e 7 mostram esses arranjos cristalinos.

Kelley e colaboradores realizaram análises RMN ¹³C de ácidos *trans*-cinâmicos e de um série o-alquilatos desses ácidos ⁶. Mais tarde, Eliel fez um estudo detalhado de espectros de RMN ¹³C de ciclobutanos com grupos metilas e carboxila ⁷. Já Agrawal e Thakur ⁸ fizeram uma ampla revisão de análises espectroscópicas de RMN ¹³C de lignanas e neolignanas, incluindo substâncias ciclobutânicas.

Um trabalho envolvendo a extração, isolamento e identificação de princípios ativos presentes nas folhas de plantas *Traversia baccharoides* e fotodimerização no estado sólido por Kulanthaivel e Benn, possibilitou a obtenção de um dímero α -truxilato a partir do n-butil-cafeato ⁹.

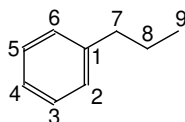
Pesquisas envolvendo síntese de ácidos truxílicos a partir de ácidos 4-hidroxicinâmicos e ácidos ferúlicos, com o objetivo de simular

fotodimerização nas paredes celulares de plantas, foram realizados por Hartley e Morrison¹⁰.

1.1. Lignanas e neolignanas

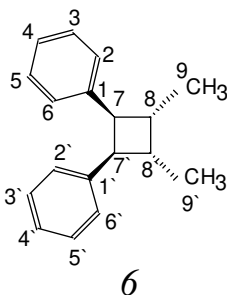
Os produtos ciclobutânicos obtidos neste trabalho têm esqueletos carbônicos análogos aos das lignanas ciclobutânicas naturais. Um resumo sobre definições e nomenclaturas de lignanas e neolignanas é descrito a seguir.

Lignanas são substâncias formadas através do acoplamento oxidativo de álcoois cinâmicos e/ou ácidos cinâmicos, enquanto que neolignanas são orientadas pelo acoplamento oxidativo de 1-propenilafenóis e/ou alilfenóis^{11a}. O termo lignana surgiu por volta de 1940. Haworth atribuiu esta designação a um grupo de substâncias de uma categoria de plantas que possuíam duas unidades básicas em comum C₆-C₃ (n-propilbenzênicas) ligadas por átomos de carbonos centrais (β) de cada lado da cadeia^{11a, 11b}. Mais tarde Freudenberg e Weinges enumeraram a primeira unidade n-propilbenzênica (C₆-C₃) de 1 a 9 e a segunda unidade de 1' a 9', estabelecendo uma numeração consistente para as estruturas destas substâncias^{11b, 11c} (5). Posteriormente, o nome neolignanana foi introduzido por Gottlieb^{11c}. A descoberta de outros esqueletos com variedade de uniões entre as unidades n-propilbenzênicas levou a comissão da IUPAC a propor as seguintes definições para lignanas e neolignanas^{12, 13}: lignanas são substâncias que possuem as duas unidades n-propilbenzênicas unidas pela ligação C₈-C_{8'}, podendo ser cíclicas havendo uma ligação adicional¹³ (6); neolignanas são substâncias que não possuem as duas unidades n-propilbenzênicas unidas pela ligação C₈-C_{8'}¹³ (7).

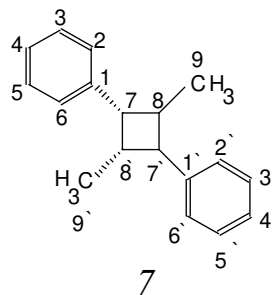


5

Figura 4: Estrutura e numeração da cadeia de *n*-propilbenzenos (5)



6



7

Figura 5: Numerações das cadeias carbônicas de uma lignana (6), e de uma cicloneolignana(7) com anéis ciclobutânico ^{12,13}.

1.2. Atividades biológicas

Existem várias publicações que visam determinar as atividades biológicas destes produtos naturais ^{14,15}. Propriedades antiinflamatórias com atividades inibidoras mais potentes que a morfina foram descobertas em moléculas derivadas de ácidos α -truxílicos¹⁴. Estudos dos mecanismos de atuação destas substâncias como de certos ésteres ciclobutânicos comprovam que elas atuam com potentes efeitos analgésicos, usados no tratamento de reumatismo e alívio de dores ¹⁵. Alguns ésteres *trans*-cinâmicos, entre eles os ésteres ferúlicos e os ésteres caféicos, encontrados no café, girassol, maçãs, uvas e cerejas possuem propriedades antioxidantes que atuam no combate de doenças do coração e inibem alguns tipos de células de câncer ^{15,16}. Testes com ácido ferúlico mostraram que ele é um poderoso inibidor das células do câncer de mama ¹⁷.

1.3. Arranjos das moléculas no retículo cristalino

Segundo o postulado de Schmidt e colaboradores a estrutura dos ácidos cinâmicos substituídos está dividida em três grupos α , β e γ ⁵. Os centros reativos olefínicos destes ácidos devem estar a uma determinada distância para que a dimerização ocorra ⁵. O arranjo das moléculas dos ácidos cinâmicos substituídos no retículo cristalino devem ser favoráveis para que os dímeros α -truxílicos e β -truxínicos se formem (Figuras 7, 8 e 10).

No retículo cristalino as moléculas estão unidas em pares, por ligações hidrogênicas entre seus grupos carboxila. O centro deste sistema coincide com a posição dos centros de simetria (Figura 6).

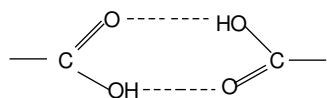


Figura 6. Interações entre os grupos carboxila em ácidos carboxílicos

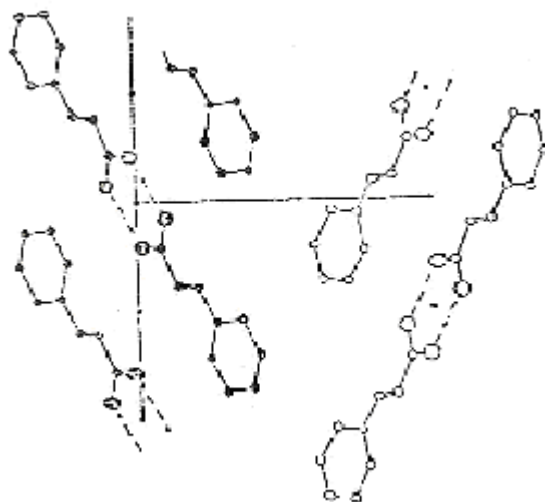


Figura 7. Arranjo das moléculas do ácido trans-cinâmico no retículo cristalino do tipo α ².

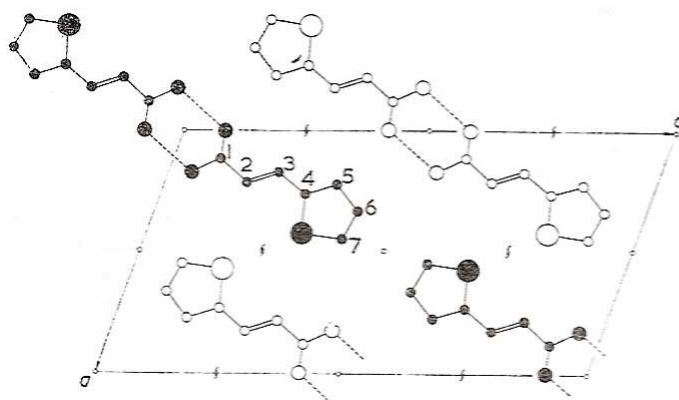


Figura 8: Arranjo das moléculas do ácido trans-cinâmico no retículo cristalino do tipo β ¹⁸.

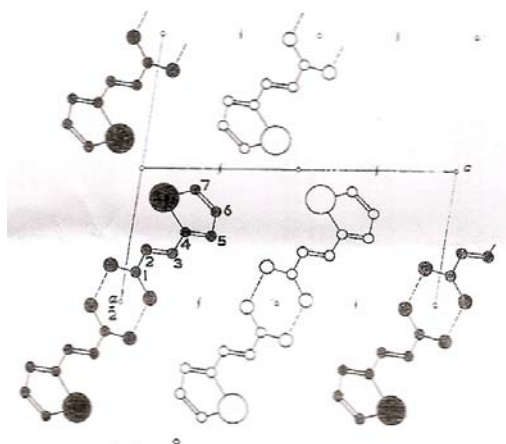


Figura 9. Arranjo das moléculas do ácido trans-cinâmico no retículo cristalino do tipo γ ¹⁸.

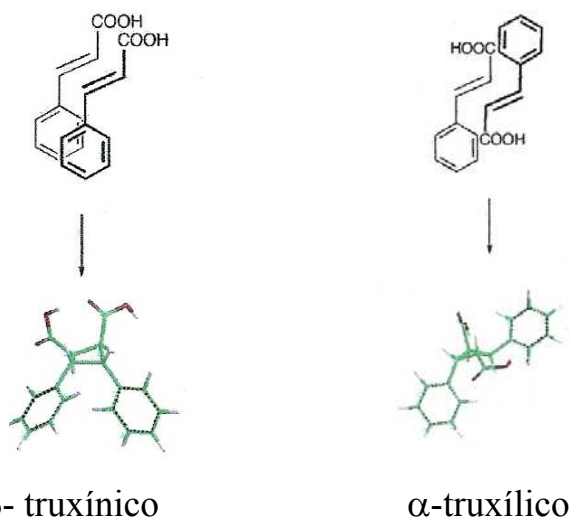


Figura 10. Arranjos α e β e estruturas dos dímeros ¹⁹.

1.4. Aspectos conformacionais dos ciclobutanos

As moléculas de ciclobutanos não são totalmente planares. No final do século XIX a idéia de não planaridade foi introduzida por Sachse ²⁰. Posteriormente, trabalhos teóricos elaborados por Bell ²⁰ e com moléculas de octahidroxíciclobutano e de octaclorociclobutano, respectivamente planares e não planares revelaram que os grupos substituintes são decisivos na planaridade da molécula. Outros trabalhos envolvendo o estudo conformacional das moléculas de ciclobutanos realizados por Adman e Margulis ²¹, e Allinger e Tushaus ²², com os ciclobutanos substituídos 1,2,3,4 tetra-fenilciclobutano, ácido 3-*trans*-ciclobutanodicarboxílico, ácido 1,3-*cis*-ciclobutano-dicarboxílico e ácido 1,2-*trans*-ciclobutano-dicarboxílico confirmaram respectivamente a planaridade dos dois primeiros ciclobutanos e a não planaridade dos outros dois. Hoje se sabe que a conformação mais estável para a molécula é a distorcida. Os ângulos de ligações internos de um ciclobutano são de 88° e, portanto, são menores que os ângulos de ligações normais (109,5°) de um átomo de carbono hibridizado em sp³ na sua forma tetraédrica ^{23,24}. A molécula de ciclobutano apresenta uma de energia de tensão, menor a do ciclopropano que, tem ângulos de ligação de 60°, e maior que a do ciclopentano onde os ângulos de ligação são de 108° ²³ (Figura 11) .

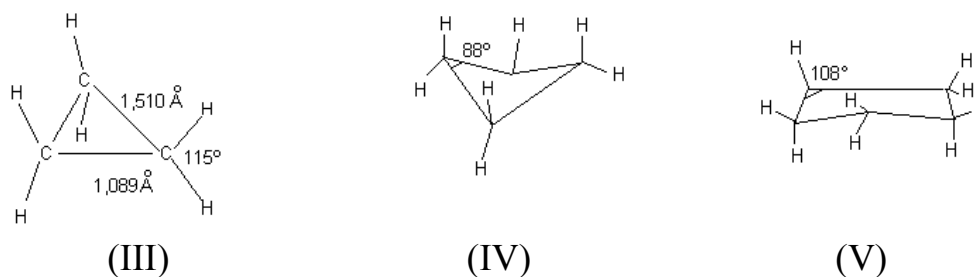


Figura 11. Ângulos de ligação das moléculas de ciclopropano, ciclobutano e ciclopentano ²³.

O ciclobutano possui também tensão torcional que é aliviada pelo fato de seus hidrogênios não estarem totalmente eclipsados, já que a molécula está distorcida ^{23,24}. A conformação “dobrada” do ciclobutano permite que seus substituintes possam ocupar as posições pseudo-axial e pseudo-equatorial.

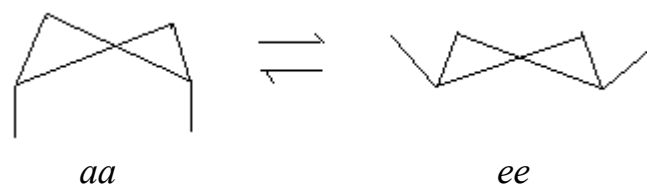


Figura 12. Duas formas possíveis para os hidrogênios dos ciclobutanos: pseudo-axial (aa) e pseudo-equatorial (ee) ²⁵.

Nos ciclobutanos 1,3-dissubstituídos com relação *cis*, os substituintes tendem a assumir a posição pseudo-equatorial ²⁵.

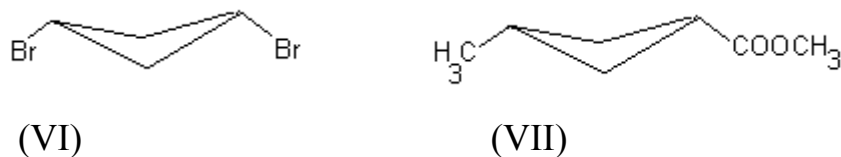


Figura 13. Conformação preferida pelos ciclobutanos 1,3-dissubstituídos.

1.5. Fotoquímica e aspectos mecanísticos em dimerizações

A fotoquímica estuda os estados excitados eletronicamente ^{26,27}. A exposição de compostos orgânicos no estado sólido ou em solução, à luz ultravioleta emitida por uma lâmpada de mercúrio, à temperatura ambiente, pode provocar a formação de espécies diferentes das esperadas em relação às moléculas no estado inicial. A reação é iniciada pela absorção de um quantum de energia pelas moléculas do composto, seguida da transição de um elétron

no estado fundamental para um orbital de maior energia. A obtenção das espécies resultantes depende do comprimento de onda de luz irradiada nas moléculas dos reagentes. Reações envolvendo este tipo de excitação eletrônica não se restringem apenas aos alcenos simples: compostos carbonílicos e dienos também podem ser dimerizados pela exposição à luz ^{26,27}.

Como nem todos os mecanismos das reações de cicloadição no estado sólido eram bem compreendidos, Cohen e colaboradores ^{18,28} no final da década de 80 realizaram um trabalho de observação sobre mecanismos de formação de ciclobutanos no estado sólido. Estudando as dimerizações de tetrahydro-1,4-naftoquinonas, Cohen e colaboradores chegaram a conclusão que nem todas as reações de obtenção de ciclobutanos envolviam apenas quebras de 2 ligações π , formação de ligação σ , geração de dirradicais e fechamento do anel ciclobutânico (figura 14). Essa descoberta revelou que os ciclobutanos formados pela fotodimerização a partir das tetrahydro-1,4-naftoquinonas estudadas envolviam a perda de hidrogênios γ -H e β -H e rearranjos intramoleculares 3,5 e 1,6 de seus carbonos, respectivamente ^{18,28} (figura 15).

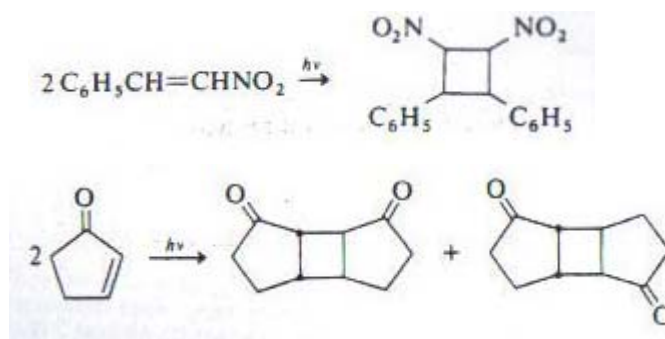


Figura 14. Formação de ciclobutano a partir da quebra de ligações π olefinicas ²⁷.

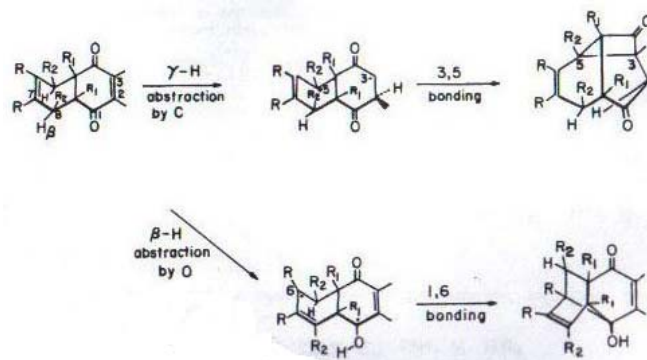


Figura 15. Formação de ciclobutano a partir da abstração de hidrogênios γ -H e β -H e rearranjo de ligações^{18,28}.

1.6. Compostos ciclobutânicos naturais em organismos animais

Estudos de isolamento e identificação de produtos naturais de origens animais vem sendo objeto de estudo de vários grupos de pesquisas.

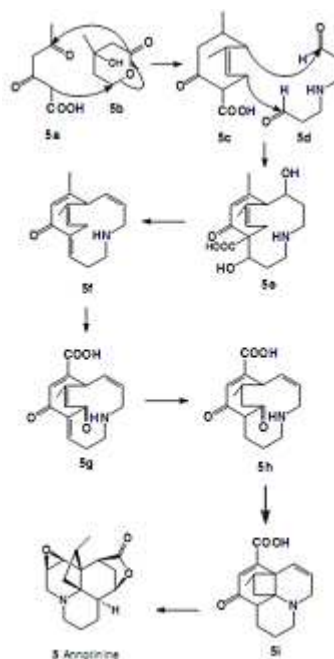
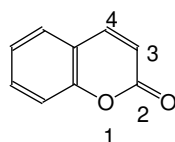


Figura 16. Proposta de biossíntese da anotinina²⁹.

Dembistky e colaboradores ^{29,30} verificaram ocorrências de substâncias ciclobutânicas naturais com atividades biológicas em bactérias, fungos e animais marinhos invertebrados, como também fizeram propostas de rotas biossintéticas para alguns compostos isolados como a anotinina (Figura 17). Algumas das substâncias isoladas mostraram-se potente ação protetora contra radiação ultravioleta ³¹.

1.7. Cumarinas

As cumarinas são um grupo de substâncias naturais que possuem anel benzênico ligado a um anel lactônico:



(VIII)

Figura 17. Estrutura e numeração básica de uma cumarina (VIII)

Assim como para os ácidos cinâmicos, existem trabalhos sobre o comportamento das cumarinas quando expostas à presença de luz como os de Morrison que constatou a dimerização de cumarinas em solução ³². Posteriormente, um estudo realizado por Gnanaguru ³³ e colaboradores avaliou os efeitos causados por grupos substituintes hidroxila, metila, acetoxila ou metoxila nas fotodimerização de cumarinas.

Vários aspectos mencionados neste capítulo serão comentados também em Resultados e Discussão (Capítulo 4), envolvendo as substâncias submetidas à fotodimerização e os dímeros obtidos neste trabalho.

2. OBJETIVOS

O presente trabalho teve como objetivos:

- Sintetizar substâncias ciclobutânicas através da fotodimerização no estado sólido de ácidos cinâmicos e cumarinas.
- Sintetizar substâncias análogas às lignanas ciclobutânicas naturais via reações de transformação de grupos funcionais.
- Determinar as estruturas das substâncias sintetizadas utilizando espectroscopia de infravermelho, RMN ^1H e RMN ^{13}C .

3. MÉTODOS DE SÍNTESE

3.1. Sínteses de ácidos *trans*-cinâmicos

A literatura apresenta vários métodos para preparação de ácidos *trans*-cinâmicos. Um deles consiste na reação clássica chamada de condensação de Knoevenagel, que envolve a condensação do éster malônico com aldeídos na presença de aminas primárias ou secundárias como base ^{24,34,35}. Um segundo método derivado da reação anterior é a condensação de Doebner ^{34,35} que usa piridina como solvente, piperidina como catalisador e ácido malônico como precursor da condensação com o aldeído. Um método alternativo utiliza o aldeído e anidrido acético sob refluxo a 160°C, por várias horas de reação ³⁴.

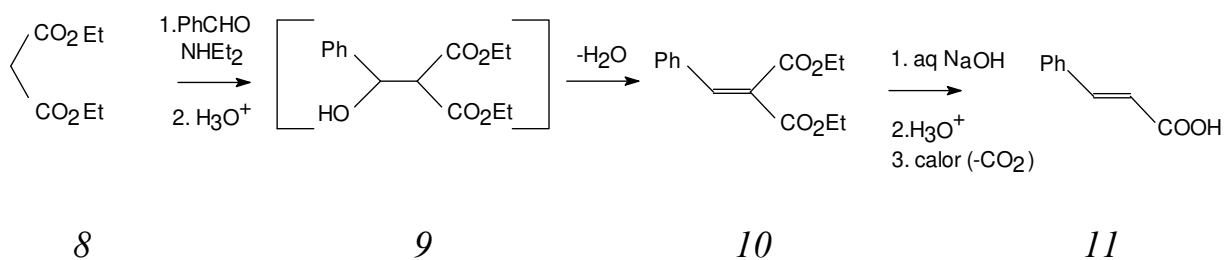


Figura 18. Condensação de Knoevenagel ³⁴

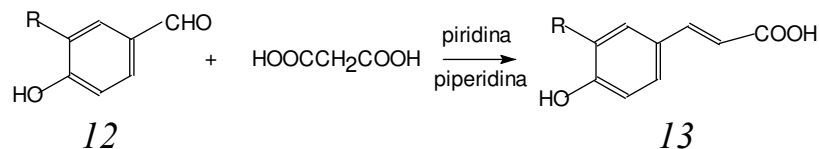


Figura 19. Condensação de Doebner

3.2. Sínteses de ésteres cinâmicos e ciclobutânicos

A reação mais comum utilizada na conversão de ácidos a ésteres metílicos e etílicos é a esterificação de Fischer²⁰, que ocorre em poucas horas sob refluxo, com álcool metílico ou etílico^{23,24}. Geralmente utiliza-se um excesso do álcool (metanol ou etanol), visando um bom rendimento, e os ácidos mais comuns utilizados como catalisador são ácido sulfúrico ou ácido clorídrico.

Ésteres de ácidos cinâmicos também podem ser obtidos a partir de cloretos de acila^{23,24}. Os cloretos de acila são bem mais reativos que os ácidos carboxílicos frente a uma reação nucleofílica, e não necessitam de ácido inorgânico como catalisador²³. Em pequena escala, ésteres metílicos são obtidos usando ácidos cinâmicos e diazometano²⁴, pois o agente alquilante é bastante reativo, o que torna a reação relativamente rápida¹⁹.

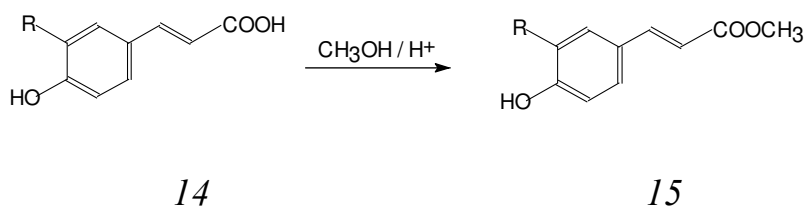


Figura 20. Esterificação de Fischer

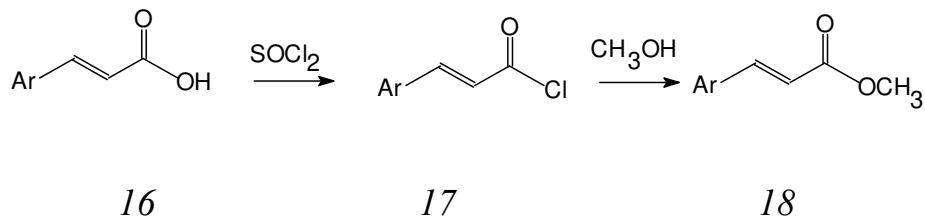


Figura 21. Esterificação via cloreto de acila

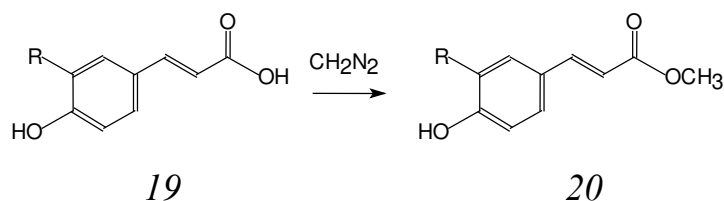


Figura 22. Esterificação usando diazometano

3.3. Síntese de ciclobutanos via fotodimerização de ácidos *trans*-cinâmicos

Reações de adição entre duas substâncias que possuam ligações duplas substituídas tornaram-se importantes para a síntese de anéis que contenham quatro átomos de carbonos substituídos, os ciclobutanos^{22,36,37,38}. Essas reações que envolvem cicloadições intermoleculares na presença de luz, são chamadas de fotodimerizações. São também conhecidas como cicloadições [2+2] e ocorrem em sua maioria via reação radicalar²².

As cicloadições [2+2] em solução ocorrem em sua maioria de maneira não concertada, via dirradicais. Durante este processo há a quebra de duas ligações π e a formação de uma nova ligação σ , gerando um dirradical intermediário que em seguida forma o anel ciclobutano^{26,27}.

A amostra no estado sólido cristalino, ou em solução, é exposta diretamente à luz emitida por uma lâmpada (mercúrio, por exemplo) e esta deve receber quantidade de energia mínima suficiente para formar a espécie correspondente ao estado singlete S_1 ²⁷. Assim, por irradiação direta, um estado excitado singlete de um alqueno poderá reagir com o estado fundamental do outro e formar o ciclobutano desejado²⁷. Estados singletes S_2 e estados tripletes também podem ocorrer por sensibilização^{26,27}.

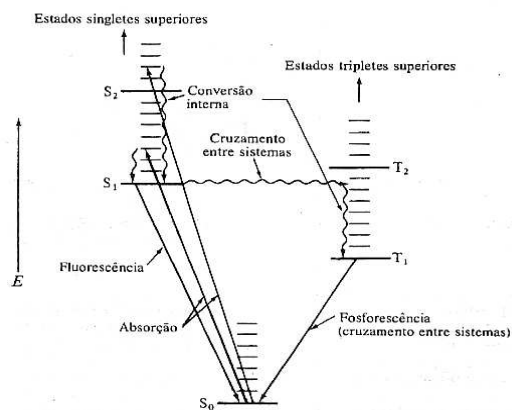


Figura 23: Transições de energia por absorção de radiação ultravioleta.

Para os ácidos *trans*-cinâmicos, Cohen e Schmidt¹ observaram que os cristais com a forma estável α apresentavam suas unidades básicas ligadas na forma cabeça-cauda e que na fotodimerização formava-se o ácido α -truxílico (3). Já a forma metaestável β apresentava suas unidades básicas dispostas na forma cabeça-cabeça e fotodimerizavam para formar o ácido β -truxínico (4).

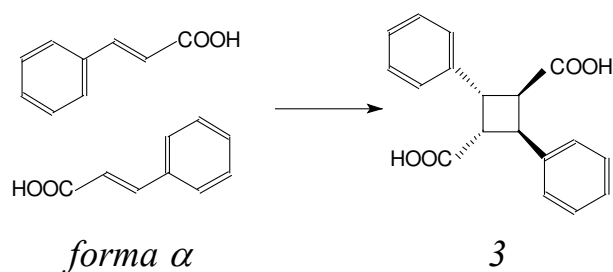


Figura 24: Arranjo cabeça-cauda do ácido *trans*-cinâmico.

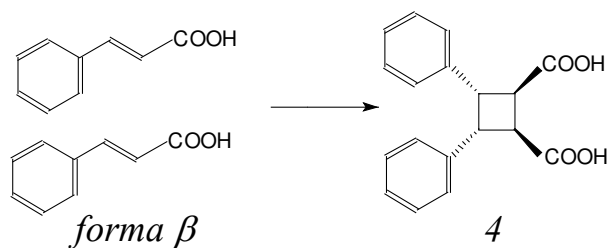


Figura 25: Arranjo cabeça-cabeça do ácido *trans*-cinâmico.

3.4. Reações de redução de diésteres ciclobutânicos

Pode-se obter álcoois primários e secundários a partir de compostos que possuam grupos carbonila. Ácidos carboxílicos e ésteres quando submetidos à presença de agentes redutores poderosos como hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4) podem ser reduzidos facilmente, com excelentes rendimentos, aos seus respectivos álcoois^{23,24,34}. Boroidreto de sódio, NaHB_4 , também pode ser usado como um agente redutor, porém este é menos reativo, sendo indicado apenas no uso de reduções de aldeídos e cetonas³⁴.

Os diésteres ciclobutânicos podem ser reduzidos com LiAlH_4 em presença de THF ou 1,2-dimetoxietano em aproximadamente 5 horas de reação^{12,38}.

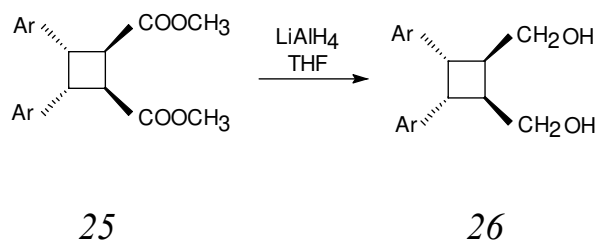


Figura 26: Reação de redução com LiAlH_4 .

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Sínteses de compostos ciclobutânicos e caracterização por espectroscopia de Infravermelho e RMN ^1H ^{39,40,41}.

Análises de espectros de infravermelho foram realizadas com o objetivo de acompanhar a regressão da banda olefínica dos ácidos-*trans*-cinâmicos submetidos à exposição de radiação ultravioleta emitida por lâmpada de mercúrio. Os respectivos ésteres monoméricos, diácidos e diésteres obtidos foram também analisados pela mesma técnica com a finalidade de obter informação por auxílio na caracterização das substâncias.

Análises de RMN ^1H dos ésteres monoméricos e dos diésteres α -truxílicos e β -truxínicos sintetizados também foram realizados para a caracterização e determinação da estereoquímica relativa dos mesmos.

4.1.1. Ácido 4-hidroxi-3-metoxi-*trans*-cinâmico 28

O precursor comercial utilizado para obtenção do ácido *trans*-cinâmico 28 foi o aldeído vanilina 41. A reação do aldeído com ácido malônico em piridina e piperidina, à temperatura ambiente, possibilitou a obtenção do ácido desejado em sete dias de reação.

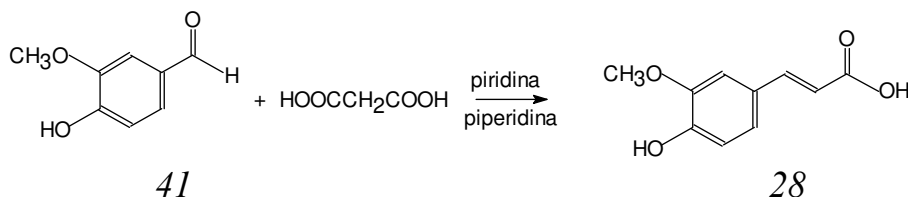


Figura 27. Síntese do ácido ferúlico 28.

Foram obtidos, após purificação por recristalização em etanol-água, cristais amarelo-claro em forma de agulhas do ácido 28 com rendimento de 68% e ponto de fusão de 168-171°C [Literatura 174,5-176,5°C]⁴², espectro de infravermelho (E-8): 3500-3100 (ν_{OH}), 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1619 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$). Em seguida, os cristais foram expostos à irradiação direta de lâmpadas de mercúrio de 125W e 400W.

Parte do ácido ferúlico 28 obtido foi posteriormente esterificado pelo método de Fisher e um resíduo escuro purificado por cromatografia em coluna, foi caracterizado como 4-hidroxi-3-metoxi-*trans*-cinamato de metila 42, espectro de infravermelho (E-9) : 3403 (ν_{OH}), 1700 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1635 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$).

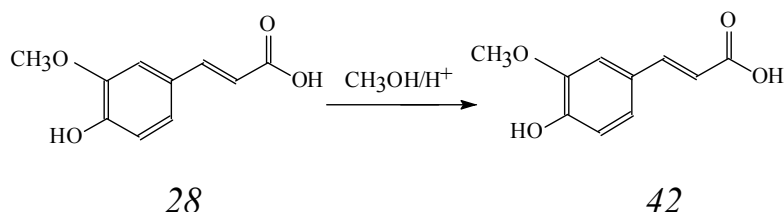


Figura 28. Reação de esterificação do ácido 28

4.1.2. Ácido 4-hidroxi-3-etoxi-*trans*-cinâmico 29

Para a obtenção do ácido 29 utilizou-se como precursor o aldeído etilvanilina 47. A reação do aldeído 47 com ácido malônico em presença de piridina e piperidina, à temperatura ambiente, durante sete dias de reação possibilitou a obtenção do ácido desejado.

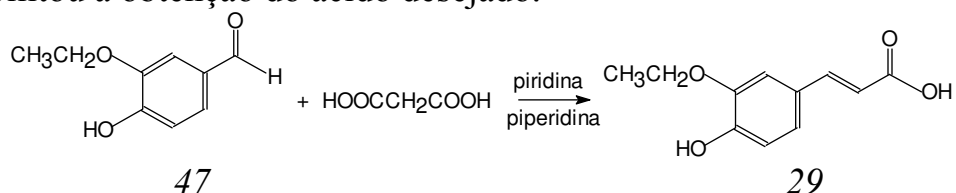


Figura 29. Síntese do ácido etilferúlico 29.

O ácido 4-hidroxi-3-etoxi-*trans*-cinâmico 47 forneceu cristais brancos com rendimento de 65%, ponto de fusão de 147°C a 151°C e espectro de infravermelho (E-10): 3540 (ν_{OH}), 1680 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1623 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) .

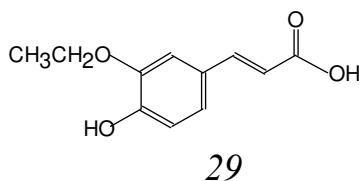


Tabela 1. Deslocamentos químicos RMN ^1H (CDCl_3) de 29 (E-34).

Hidrogênio	Deslocamento Químico (ppm)
CH_3 -etoxila	0,8 (3H, t) J=6,96 Hz
CH_2 -etoxila	3,56 (2H, q) J=6,96 Hz
H_8 -olefínico	5,78 (1H, d) J=15,75 Hz
H_5 -anel	6,28 (1H, d) J=6,93 Hz
H_6 -anel	6,45 (1H, dd) $J_1=6,93$ $J_2=1,83$ Hz
H_2 -anel	6,51 (1H, d) J=1,83 Hz
H_7 -olefínico	6,93 (1H, d) J=15,75 Hz
OH-aromático	8,80-8,60 (1H, s)

O deslocamento químico observado no espectro de RMN ^1H (E-34) em 0,8 ppm (triplete) foi atribuído aos prótons metílicos do grupo metoxila e aos prótons do grupo $-(\text{CH}_2)-$ o sinal (quarteto) em 3,56 ppm. Para os prótons olefínicos H_8 e H_7 foram atribuídos os valores 5,78 ppm e 6,93 ppm, respectivamente. Analisando a estrutura do composto, e suas possíveis formas de contribuição de ressonância pela presença do grupo COOH , verifica-se que o carbono 7 possui menor densidade eletrônica o que torna o H_7 mais desprotegido em relação ao H_8 . O sinal em 6,51 ppm (dubleto) foi atribuído ao hidrogênio H_2 do anel aromático por ser o mais próximo de dois grupos que

exercçam efeitos de desproteção (grupos etoxila e olefínico). O outro sinal (duplo dubleto) em 6,45 ppm foi atribuído ao H₆ por ser capaz de acoplar com os H₂ e H₅. Os sinais restantes foram atribuídos ao H₅ (dubleto) em 6,28 ppm e ao hidrogênio do grupo fenólico, um singlete largo característico em 8,80-8,60 ppm^{39,40}.

O ácido 4-hidroxi-3-etoxi-*trans*-cinâmico 29 foi esterificado e o precipitado branco amorfo obtido, com rendimento de 80 %, foi caracterizado como 4-hidroxi-3-etoxi-*trans*-cinamato de metila 43, ponto de fusão 134-138°C, espectro de infravermelho (E-12) : 3525 (ν_{O-H}), 1712 (ν_{C=O}), 1636 (ν_{C=C} olefínico).

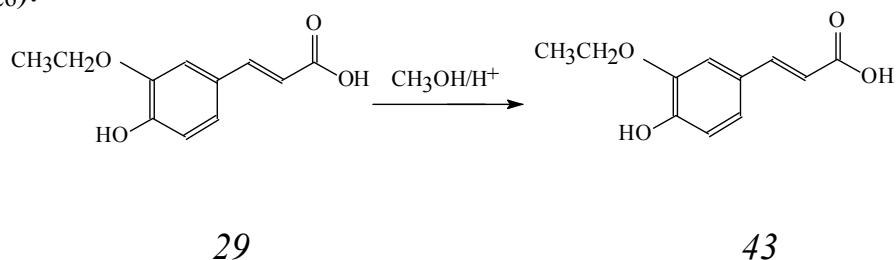


Figura 30. Reação de esterificação do ácido 29

Os deslocamentos de RMN ¹H (E-35) obtidos para 4-hidroxi-3-etoxi-*trans*-cinamato de metila 43 foram atribuídos de maneira análoga a de seu precursor, o ácido 47. O novo sinal foi observado em 3,99 ppm (singlete) foi atribuído aos prótons metílicos do grupo carbometoxila do éster.

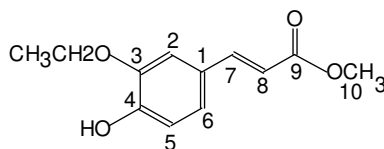


Tabela 2. Deslocamentos químicos de RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ de 43 (E-35).

Hidrogênio	Deslocamento Químico (ppm)
CH ₃ -etoxila	1,67 (3H, t) J=6,96 Hz
CH ₃ -metoxila	3,99 (3H, s)
CH ₂ -etoxila	4,34 (2H, q) J=6,96 Hz
H ₈ -insaturação	6,47 (1H, d) J= 15,75Hz
H ₅ -anel	7,12 (1H, d) J= 1,83Hz
H ₆ -anel	7,23 (1H, dd) J ₁ = 6,90Hz J ₂ =1,83
H ₂ -anel	7,70 (1H, d,) J=6,90 Hz
H ₇ -insaturação	7,81 (1H, d) J= 15,75Hz

4.1.3. Tentativas de dimerização dos ácidos 28 e 29.

Infelizmente não foram obtidos dímeros nas tentativas de fotodimerização dos ácidos 28 e 29. Os espectros mostraram persistência da banda olefínica nos dois ácidos após 38 e 28 dias, respectivamente, de exposição à luz.

A primeira tentativa de dimerização dos ácidos 28 e 29 foi realizada sem a recristalização, e sem um controle sistemático de tempo, para verificar o comportamento inicial perante a exposição à luz. Na segunda tentativa recristalizou-se o material, utilizando os sistemas etanol-metanol e etanol-água para ocorrer uma recristalização lenta, e foram obtidos cristais mais definidos para uma posterior fotodimerização. Novamente não foram obtidos resultados satisfatórios.

Outras tentativas de recristalização foram feitas, utilizando o mesmo sistema se solventes (etanol-metanol e etanol-água): recristalizou-se o material de maneira rápida, em banho-maria, na tentativa de obter a forma cristalina

adequada. Os ácidos 4-hidroxi-3-metoxi-*trans*-cinâmico (ácido ferúlico) 28 e o 4-hidroxi-3-etoxi-*trans*-cinâmico 29 foram submetidos à fotodimerização seguindo os mesmos procedimentos de Hartley e colaboradores ¹⁰. Uma mudança do sistema de solventes usado no tratamento dos cristais para recrystalizá-los também foi feita: o sistema etanol-metanol foi trocado por acetona-hexano, mas em nenhuma das tentativas de fotodimerização foi obtido êxito.

Nos trabalhos de Morrison e colaboradores ¹⁰, o tempo necessário de irradiação para obter 50% do dímero do ácido ferúlico foi de 480 horas com lâmpada de média pressão e alta potência, enquanto que no mesmo trabalho, os resultados obtidos com a fotodimerização do ácido 4-hidroxi-*trans*-cinâmico 27 atingiram um rendimento de cerca de 96% em apenas 32 horas de irradiação ¹⁰. A partir do ácido 4-hidroxi-*trans*-cinâmico 27, foi obtido o dímero ácido 4,4'-diidroxi- α -truxílico 38 em apenas 48 horas de exposição à lâmpada comum de mercúrio de 400W.

O postulado de Cohen e Schmidt ¹ diz que as reações de fotodimerização para os ácidos *trans*-cinâmicos ocorrem com o mínimo de movimento molecular. A estrutura cristalina do material deve ser favorável, pois só as formas α e β fornecem o dímero, enquanto que a forma γ não dimeriza, uma vez que as ligações duplas das moléculas do ácido devem estar a uma distância definida para que a reação ocorra ¹. No caso dos ácidos 4-hidroxi-3-metoxi-*trans*-cinâmico (ácido ferúlico) 28 e 4-hidroxi-3-etoxi-*trans*-cinâmico 29 sugerimos que a forma do retículo cristalino deve ser a γ , pois é a forma cristalina que não permite a dimerização. O produtos dimérico obtido por Hartley e colaboradores ¹⁰ com a irradiação o ácido 4-hidroxi-3-metoxi-*trans*-cinâmico foi caracterizado como α -truxílico 44. Os estudos feitos por

Desiraju e colaboradores ³ indicaram que ácidos-*trans*-cinâmicos que possuam grupos substituintes volumosos orientam o empacotamento na forma α .

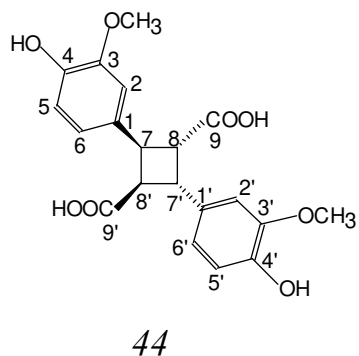


Figura 31. Estrutura do ácido 4,4'-diidrox-3,3'-dimetoxi- α -truxílico 44 ¹⁰.

4.1.4. Ácido 4-metoxi-*trans*-cinâmico 30

A reação do *para*-anisaldeído 45 com ácido malônico, em piridina e piperidina, sob refluxo a 110 °C por um período de 4 horas, levou à formação do ácido 4-metoxi-*trans*-cinâmico 30. Após purificação por recristalização, foram obtidos cristais brancos com rendimento de 80%, ponto de fusão de 171°-174°C [literatura 169°-170°C]⁴³, espectro de infravermelho (E-14): 3500-2500 ($\nu_{\text{O-H}}$), 1686 ($\nu_{\text{C=O}}$) e 1623 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$).

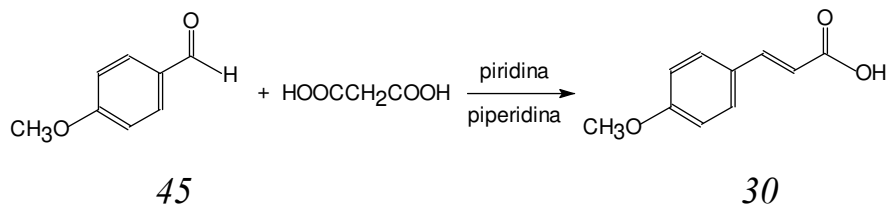


Figura 32. Reação de obtenção do ácido 30

O ácido 30 foi posteriormente esterificado e os cristais obtidos levemente amarelados, foram caracterizados como 4-metoxi-*trans*-cinamato

de metila 48 , ponto de fusão 86,5°-88,5°C [literatura 87°-89°C]⁴³, espectro de infravermelho (E-15) 1717 ($\nu_{C=O}$), 1637 ($\nu_{C=C}$), 1256 (ν_{Ar-O-r}).

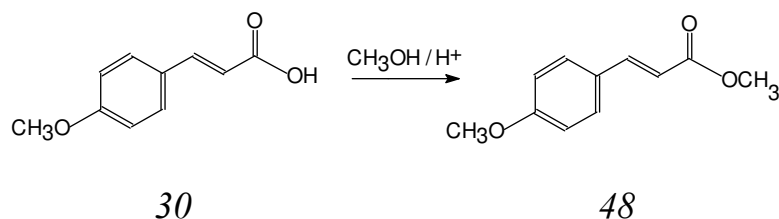


Figura 33. Reação de esterificação do ácido 30

Vários ésteres monoméricos, com o éster 48, foram preparados por duas razões principais: (1) servir de referência na separação por cromatografia em coluna da mistura éster monomérico/ éster dimérico, obtido após a fotodimerização; (2) servir de referência na caracterização por espectroscopia de infravermelho e RMN ¹H.

4.1.5. Tentativas de dimerização do ácido 30.

O ácido 4-metoxi-*trans*-cinâmico 30 foi exposto à radiação emitida por lâmpadas de vapor de mercúrio de 150 e 400W. Durante o período de irradiação placas CCD e espectros de infravermelho foram realizados para acompanhar a regressão da banda olefínica que confirmasse a formação do dímero. Após 392 horas de exposição e várias recristalizações nenhum produto foi encontrado. Sugeriu-se que a forma do retículo cristalino, neste caso, também deve ser a γ , pois é a forma cristalina que não permite a dimerização. O grupo metoxila não deve permitir a aproximação necessária dos centros reativos ($-C=C-$) das moléculas do ácido 30 para que ocorra a dimerização. No ácido 27 que será abordado a seguir, a presença do substituinte hidroxila, em vez de metoxila, no anel benzênico permitiu a

obtenção de dímero do tipo α -truxílico, pelo fato do substituinte hidroxila ser menos volumoso e de poder fazer ligações hidrogênio no retículo cristalino.

4.1.6. Ácido-4-hidroxi-*trans*-cinâmico 27

Dos materiais submetidos à irradiação, os resultados mais promissores foram obtidos com o ácido-4-hidroxi-*trans*-cinâmico 27, espectro de infravermelho (E-1): 3500-3100 (ν_{OH}), 1671($\nu_{\text{C=O}}$), 1627 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$). A irradiação de uma amostra cristalina mostrou, no espectro de infravermelho, o desaparecimento gradual da ligação da banda olefínica em 1627 cm^{-1} e mudança para uma coloração rosa de 2 a 3 dias de irradiação. As dimerizações realizadas com o ácido-4-hidroxi-*trans*-cinâmico ^{2,10} 27 na forma α , com junção das moléculas precursoras na forma cabeça-cauda foram confirmados. O produto foi então caracterizado como ácido 4,4'-diidroxio- α -truxílico 38, ponto de fusão $>315^{\circ}\text{C}$ (dec) [lit. >300 (dec)] ⁴⁴, espectro de infravermelho (E-2): 3500-2500 (ν_{OH}), 1694 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

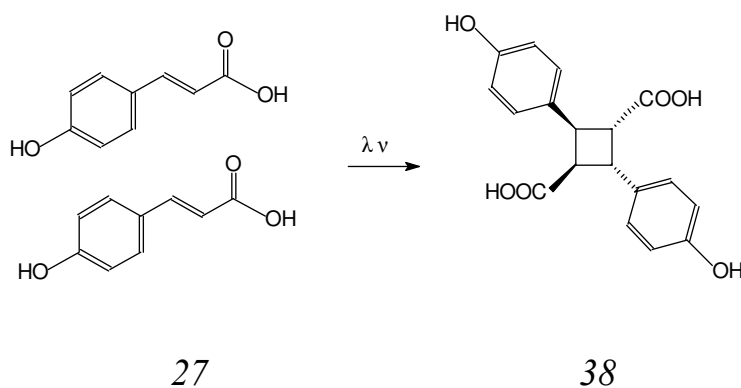


Figura 34. Reação de obtenção do 4,4'-diidroxio- α -truxílico 38

O ácido monomérico 27 foi esterificado e o produto formado foi caracterizado como 4-hidroxi-*trans*-cinamato de metila 37, ponto de fusão

134-138°C[lit.136-137°C] ⁴⁵, espectro de infravermelho (E-3): 3378 ($\nu_{\text{O-H}}$), 1686 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1634 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1195 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O-C}}$).

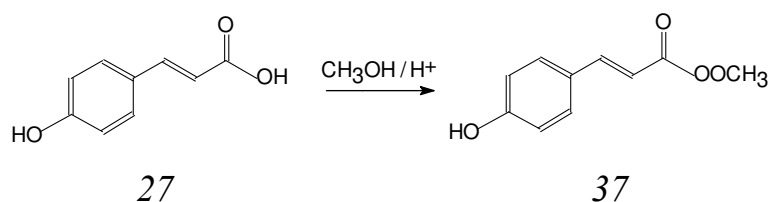


Figura 35. Reação de esterificação do ácido 27.

O sinal intenso do espectro de RMN ^1H (E-4) com deslocamento químico em 4,24 ppm foi atribuído aos prótons metílicos do agrupamento éster. Os prótons olefínicos H_7 e H_8 apresentaram respectivamente, deslocamentos químicos de 7,57 ppm e 6,36 ppm. As demais atribuições foram feitas de maneira similar às do ácido cinâmico 29.

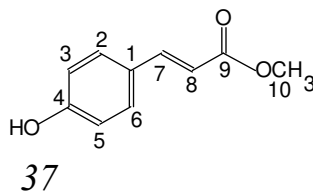


Tabela 3. Deslocamentos químicos de RMN ^1H (CDCl_3) de 37 (E-4).

Hidrogênio	Deslocamento Químico (ppm)
CH_3 -metoxila	4,24 (3H, s)
H_8 -olefínico	6,36 (1H, d, $J = 15,98$ Hz)
H_3 e H_5 -anel	6,82 (2H, d, $J = 8,60$ Hz)
H_2 e H_6 -anel	7,52 (2H, d, $J = 8,63$ Hz)
H_7 -olefínico	7,57 (1H, d, $J = 16,00$ Hz)

O ácido 4,4'-diidroxí- α -truxílico 38 para melhor purificação e caracterização, foi posteriormente esterificado com metanol e ácido sulfúrico para obtenção do éster dimérico 39. Cristais brancos com rendimento de 81% foram obtidos e caracterizados como 4,4'-diidroxí- α -truxilato de dimetila 39, com ponto de fusão 195°-197°C [lit. 178°-181°C]⁴⁶, espectro de infravermelho (E-5): 3528 ($\nu_{\text{O-H}}$ hidroxila anel), 1718 ($\nu_{\text{C=O}}$ diésteres) e 1195 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O-C}}$ metoxila).

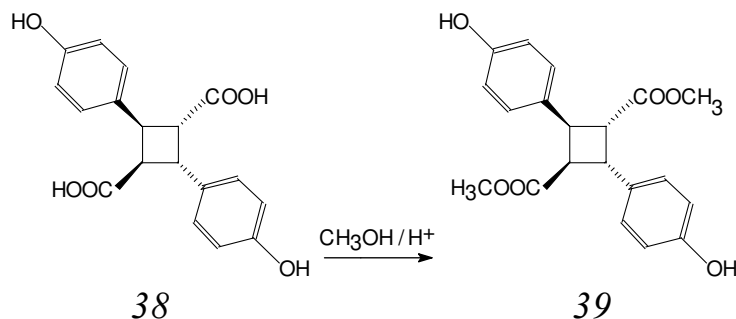


Figura 36. Reação de esterificação do diácido 38.

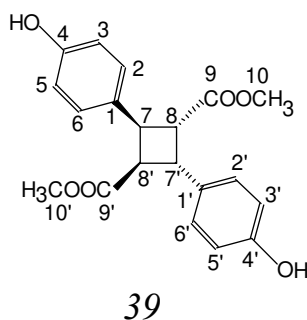


Tabela 4. Deslocamentos químicos de RMN ^1H (CDCl_3) de 39 (E-6)

Hidrogênio	Deslocamento Químico (ppm)
CH_3 -metoxila	3,38 (3H, s)
H_8 e $\text{H}_{8'}$ -ciclobutano	3,68 (2H, dd, $J_1=3,40$ Hz $J_2=2,23$ Hz)
H_7 e $\text{H}_{7'}$ -ciclobutano	4,34 (2H, dd, $J_1=3,38$ Hz $J_2=2,12$ Hz)
$\text{H}_2/\text{H}_{2'}$ e $\text{H}_6/\text{H}_{6'}$ -anel	6,70 (4H, d, $J=8,60$ Hz)
$\text{H}_3/\text{H}_{3'}$ e $\text{H}_5/\text{H}_{5'}$ -anel	7,10 (4H, d, $J=8,62$ Hz)
HO-fenol	9,32 (1H, s)

O deslocamento químico em 3,30 ppm do espectro de RMN ^1H (E-6) foi atribuído ao metanol residual presente na amostra, provavelmente da reação de esterificação do ácido 38. O sinal observado em 3,38 ppm foi correlacionado aos grupos metoxila do diéster. Na análise da estrutura do éster 39 verifica-se que os anéis aromáticos exercem um efeito de proteção nos hidrogênios que estão sob sua influência. Os efeitos de proteção exercidos pelos anéis aromáticos em H_8 e H_8' são maiores que os efeitos dos grupos carbometoxila em H_7 e H_7' . Com base nestes argumentos e na análise do espectro bidimensional (E-7a), o deslocamento químico de 3,80 ppm foi correlacionado aos prótons H_8 e H_8' e o de 4,20 ppm aos prótons H_7 e H_7' . A presença de um grupo hidroxila no carbono 4 do anel aromático provoca um efeito de desproteção nos H_3/H_3' e H_5/H_5' , sendo a eles atribuídos os sinais em 7,10 ppm, e aos H_2/H_2' e H_6/H_6' os sinais em 6,70 ppm. Um sinal característico de grupo fenólico foi observado em 9,32 ppm.

4.1.7. Diol - α -truxílico 40

Três tentativas de redução do éster 4,4'-diidroxidi- α -truxilato de metila 39, com LiAlH_4 em THF e em 1,2-dietoxietano, foram realizadas com o objetivo de se obter o álcool dimérico 4,4'-diidroxidi- α -truxílico-9,9'-diol 40, seguindo o procedimento da literatura ^{26,38}. Placas de cromatografia em camada delgada foram feitas com as frações de extração obtidas dos produtos das reações, mas não mostraram nenhuma mancha que indicasse com clareza a formação do álcool. A presença dos grupos hidroxilas dos anéis benzênicos pode ter interferido na redução das carbometoxilas do anel ciclobutânico.

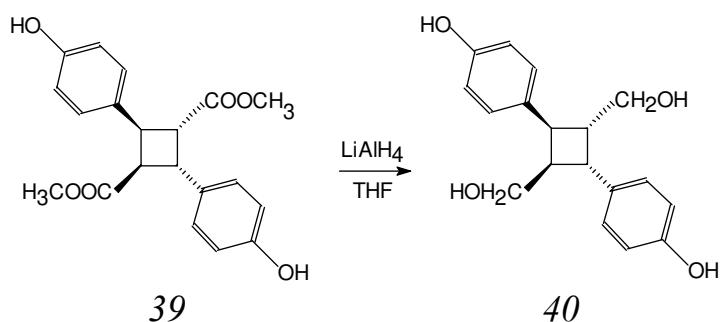


Figura 37. Reação de redução do éster dimérico.

4.1.8. Ácido *trans*-2-furilacrílico 33

Resultados satisfatórios de fotodimerização também foram obtidos com o ácido-2-*trans*-furilacrílico 33, ponto de fusão 141°C[lit.141,2-145,2°C] ⁴⁷, espectro de infravermelho (E-22): 3500-2500 (ν_{OH}), 1702 ($\nu_{C=O}$) e 1624 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$). O aumento da intensidade de irradiação, pela troca da lâmpada de 125W por outra de 400W, diminuiu o tempo de reação, mas a quantidade excessiva do material adicionada ao erlenmeyer (1,4g) formou uma camada superior dimerizada que retardou a dimerização do material que permaneceu recoberto.

O ácido monomérico *trans*-2-furilacrílico 33 foi posteriormente esterificado e o produto formado (óleo alaranjado) foi caracterizado como 2-*trans*-furilacrilato de metila 50, espectro de infravermelho (E-24): 2951 (ν_{CH_3}), 1717 ($\nu_{C=O}$), 1641 ($\nu_{C=C}$) e 1212 cm^{-1} (ν_{C-O-C}).

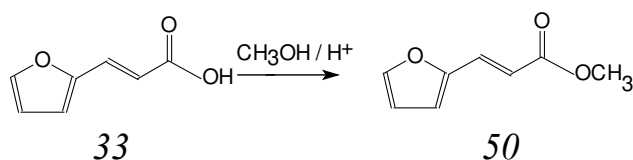
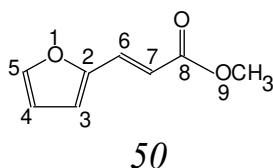


Figura 38. Reação de esterificação do ácido 33



O singlete em 3,75 ppm do espectro de RMN ^1H (E-25) foi atribuído ao grupo metoxila do éster formado. Os deslocamentos químicos em 6,29 ppm (duplete) e 7,41 ppm foram correlacionados respectivamente aos H_7 e H_6 olefínicos uma vez que o carbono 6, como nos casos anteriores, possui menor densidade eletrônica que o carbono 7.

Tabela 5. Deslocamentos químicos de RMN ^1H (CDCl_3) de 50 (E-25)

Hidrogênio	Deslocamento Químico (ppm)
CH_3 -metoxila	3,75 (3H, s)
H_7 -insaturação	6,29 (1H, d, $J = 15,76$ Hz)
H_4 -anel	6,44 (1H, dd, $J_1 = 3,42$ Hz, $J_2 = 1,83$ Hz)
H_3 -anel	6,58 (1H, d, $J = 3,34$ Hz)
H_6 -insaturação	7,41 (1H, d, $J = 15,78$ Hz)
H_5 -anel	7,45 (1H, d, $J = 1,65$ Hz)

Foi atribuído ao H_4 o sinal em 6,44 ppm (duplo dublete), devido à presença de outros dois hidrogênios vizinhos e o sinal em 7,45 ppm, foi correlacionado a H_5 , que sofre um efeito de desproteção maior que H_3 em 6,58 ppm^{39,40}, pois está mais próximo do heteroátomo.

A literatura relata a obtenção do produto β -truxínico e polímeros nas dimerizações realizadas com o ácido *trans*-2-furilacrílico 33^{47,48}. O composto obtido dimérico em nossos experimentos confirmou a junção das duas moléculas precursoras na forma cabeça-cabeça⁴⁷, de acordo com as informações espectroscópicas obtidas através do éster dimetílico 52.

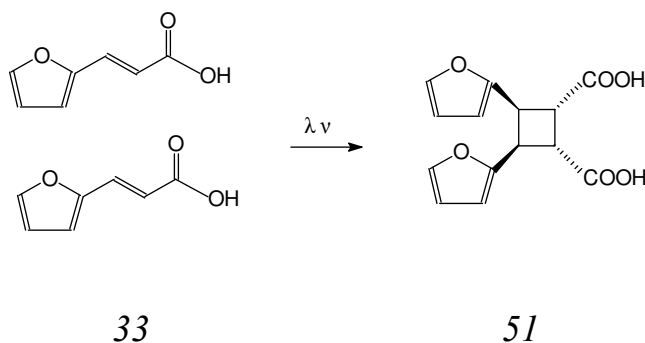


Figura 39. Reação de fotodimerização do ácido *trans*-2-furilacrilico 33

O ácido β-truxínico ⁴⁸ 51 foi posteriormente esterificado com metanol e ácido sulfúrico para obtenção do éster dimérico. O resíduo escuro obtido foi purificado por cromatografia em coluna e o produto principal isolado foi caracterizado como um éster β-truxínico 52, pelos espectros de infravermelho (E-27): 2951 (ν_{CH_3}), 1740 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1209 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O-C}}$), e RMN ^1H (E-28).

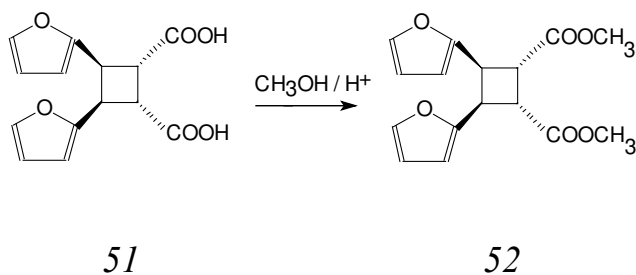


Figura 40. Reação de esterificação do diácido 51.

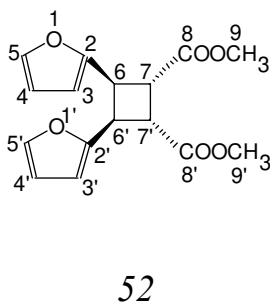


Tabela 6. Deslocamentos químicos de RMN ^1H (CDCl_3) de 52 (E-28).

Hidrogênio	Deslocamento Químico (ppm)
CH_3 -metoxila	3,73 (3H, s)
H_7 e $\text{H}_{7'}$ -ciclobutano	3,87 (2H, dd, $J_1=3,75$ Hz, $J_2=2,23$ Hz)
H_6 e $\text{H}_{6'}$ -ciclobutano	4,24 (2H, dd, $J_1=3,81$ Hz $J_2=2,18$ Hz)
$\text{H}_3/\text{H}_{3'}$ -furano	5,94 (2H, d, $J=3,28$ Hz)
$\text{H}_4/\text{H}_{4'}$ -furano	6,20 (2H, dd, $J_1=3,24$ Hz, $J_2=1,88$ Hz)
$\text{H}_5/\text{H}_{5'}$ -furano	7,22 (2H, dd, $J_1=1,84$ Hz, $J_2=0,80$ Hz)

O deslocamento químico do espectro de RMN ^1H (E-28) em 3,73 ppm (singleto) foi atribuído aos grupos metoxilas do diéster. A análise da estrutura mostra que os grupos furilas exercem um efeito de proteção maior nos hidrogênios H_7 e $\text{H}_{7'}$, pois estão do mesmo lado da molécula. O efeito exercido é menor quando os grupos carbometoxilas atuam sobre os prótons H_6 e $\text{H}_{6'}$. Com base nestes argumentos, e da análise do espectro bidimensional, atribuímos o deslocamento químico de 3,87 ppm (duplo dubleto) foi correlacionado aos prótons H_7 e $\text{H}_{7'}$ e o de 4,24 ppm (duplo dubleto) aos prótons H_6 e $\text{H}_{6'}$.^{39,40} O sinal em 6,20 ppm (duplo dubleto) foi atribuído aos prótons H_4 e $\text{H}_{4'}$ dos anéis furilas, pois além acoplarem respectivamente os H_3 e $\text{H}_{3'}$ e os H_5 e $\text{H}_{5'}$, eles estão mais protegidos por estarem mais afastados ao contrário dos H_5 e $\text{H}_{5'}$, próximos ao heteroátomo e, portanto, mais desprotegidos. A esses hidrogênios foi atribuído o sinal em 7,22 ppm (duplo dubleto). Finalmente, o deslocamento químico em 5,94 ppm (um dubleto) foi atribuído aos H_3 e $\text{H}_{3'}$.^{39,40}

4.1.9. Diol β -truxínico 53

A purificação do ácido *trans*-2-furilacrílico 33 exigiu diversos tratamentos com solventes, pois o material parecia dimerizar e polimerizar com certa facilidade na presença de luz, e muita impureza escura precisou ser removida por recristalizações sucessivas do material bruto. Novas quantidades do ácido 33 foram submetidas à irradiação e, em seguida, à esterificação. Posteriormente, uma tentativa de redução com LiAlH_4 foi feita em THF para obter o diol dimérico β -truxínico 53.

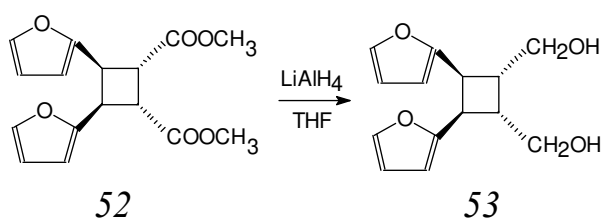


Figura 41: Rota sintética proposta para obtenção do diol dimérico 53

Placas de cromatografia em camada delgada foram feitas com as frações de extração obtidas da reação de redução, mas não mostraram nenhuma mancha que indicasse com clareza o álcool formado.

4.2. Análise de RMN ^{13}C dos compostos sintetizados.

Foram realizadas análises de RMN ^{13}C das amostras do éster 2-*trans*-furilacrilato de metila 50 e dos diésteres α -truxílicos e β -truxínicos sintetizados.

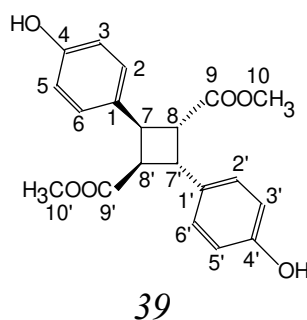
Os deslocamentos químicos obtidos para as substâncias foram correlacionados com os respectivos carbonos através de tabelas de

correlações, dos efeitos de grupos substituintes, dos espectros de DEPT 90 e 135 e de mapas de contorno HSQC.

4.2.1. Éster 4,4'-diidroxí- α -truxilato de metila 39

As atribuições dos sinais do espectro de RMN ^{13}C de 39 (E-7) foram feitas através de análises dos efeitos de proteção e desproteção de grupos substituintes e efeitos espaciais ³⁹⁻⁴¹.

O deslocamento químico de 171,97 ppm foi atribuído aos carbonos 9 e 9' correspondente aos grupos carbonila do diéster. Para os carbonos 10 e 10' análise do espectro bidimensional (E-7a) foi conclusiva para sua correlação com deslocamento químico de 51,12 ppm, já que o sinal encontrava-se sobreposto pelo sinal do solvente DMSO. Os carbonos 4 e 4' ligados diretamente ao átomo de oxigênio fenólico estão muito desprotegidos. Considerando que estes carbonos não estão ligados a átomos de hidrogênio e, portanto, não aparecem nos espectros bidimensionais (E-7a), o valor de 156,19 ppm foi atribuído a C-4 e C-4'.



Os sinais restantes, 40,52 e 46,35 ppm foram correlacionados aos carbonos 7 e 7' e 8 e 8', respectivamente. O efeito de proteção α dos dois grupos (fenólicos e carbometoxilas) são semelhantes, mas o efeito de proteção

β dos anéis fenólicos é menor que o dos grupos carbometoxilas tornando os carbonos 8 e 8' mais desprotegidos³⁹⁻⁴¹.

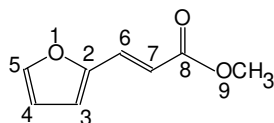
Tabela 7. Atribuições dos carbonos do éster 39 (E-7)

Carbono	Deslocamento Químico (ppm)
1 e 1'	128,85
2 e 2'	128,50
3 e 3'	114,94
4 e 4'	156,19
5 e 5'	114,94
6 e 6'	128,50
7 e 7'	40,52
8 e 8'	46,35
9 e 9'	171,97
10 e 10'	51,12

4.2.2. *trans*-2-furilacrilato de metila 50

Dois dos sinais obtidos no espectro de RMN ¹³C (E-26) do éster 50 foram atribuídos ao grupo carbonila (167,42 ppm) e ao grupo metoxila (51,56 ppm), que apresentam absorções típicas nestas regiões^{39,40}.

As absorções características dos carbonos aromáticos do anel furânico foram confirmadas pela análise de efeitos de proteção e desproteção do heteroátomo presente e análises de espectros bidimensionais (E-32).



50

Tabela 8. Atribuições dos carbonos do éster 50 (E-26)

Carbono	Deslocamento
	Químico (ppm)
2	150,76
3	114,76
4	112,19
5	144,67
6	131,13
7	115,31
8	167,42
9	51,55

O carbono 2 (150,77 ppm) está ligado diretamente ao oxigênio e a uma insaturação conjugada com um grupo éster, o que o torna mais desprotegido que o carbono 5 (144,67 ppm). Os carbonos 3 (114,76 ppm) e 4 (112,19 ppm) apresentam deslocamentos químicos de valores menores, pois estão mais distantes do átomo de oxigênio e insaturações que podem desprotegê-los. O carbono 6 (131,13 ppm), que compõe a porção olefínica, sofre um efeito de desproteção do grupo furano maior que o efeito produzido pelo grupo éster no carbono 7 (115,31 ppm) ^{39,40}.

4.2.3. Éster β -truxínico 52

As atribuições dos oito sinais no espectro de RMN ^{13}C (E-29) do diéster 52 foram feitas de maneira análoga ao diéster 39, analisando os efeitos espaciais, de ressonância e indutivos³⁹⁻⁴¹. O deslocamento químico de 172,30 ppm foi atribuído aos carbonos 8/8', por ser um sinal característico da região de grupo carbonila, já os carbonos 9/9' apresentaram um deslocamento químico de 52,19 ppm, típico de grupo metoxila. Para os carbonos 2/2' foi atribuído o deslocamento químico de 152,53 ppm, pois é o único carbono do grupo furila que não possui hidrogênio ligado e, portanto, não aparece nos espectros DEPT 90 e 135 (E-31)³⁹. Os carbonos 3/3', 4/4' e 5/5' do anel do furano apresentaram, respectivamente deslocamentos químicos de 106,96 ppm, 110,20 ppm e 144,67 ppm. Isto foi confirmado pelas análises do espectro bidimensional (E-33). Os carbonos 5/5', por estarem ligados diretamente ao oxigênio, têm uma densidade eletrônica menor e, portanto, são os mais desprotegidos^{40,41}.

Os efeitos de proteção α pelos grupos furila e carbometoxilas são similares. No entanto, os grupos furila produzem um efeito de proteção β maior nos carbonos 7/7' em relação aos mesmos efeitos produzidos pelos grupos carbometoxilas nos carbonos 6 e 6'. Com base nestas considerações os deslocamentos químicos 38,45 ppm e 43,05 ppm, foram atribuídos respectivamente aos carbonos 7/7' e 6/6'⁴¹.

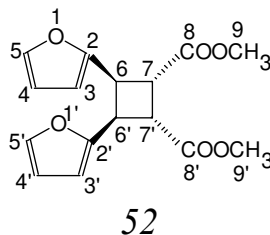


Tabela 9. Atribuições dos carbonos do éster 52 (E-29)

Deslocamento	
Carbono	Químico (ppm)
2 e 2'	152,53
3 e 3'	106,96
4 e 4'	110,20
5 e 5'	141,73
6 e 6'	43,05
7 e 7'	38,45
8 e 8'	172,30
9 e 9'	52,19

4.3. Análises espectroscópicas das cumarinas e de seus dímeros

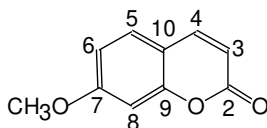
4.3.1. Cumarinas

As cumarinas disponíveis e recristalizadas, 7-metilcumarina 34, 3-ácido carboxílico-cumarina 35 e 7-metoxicumarina 36 foram expostas à radiação da lâmpada de mercúrio de 400W. O progresso da dimerização foi acompanhado pelo surgimento da banda carbonílica do dímero, regressão gradual da banda carbonílica monomérica e das bandas olefinicas, além de análises comparativas em placas cromatográficas de camada delgada.

As atribuições dos sinais dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C das cumarinas, dos dímeros e dos ésteres metílicos foram feitas através de análises dos efeitos espaciais e de proteção e desproteção do grupo hidroxila do anel benzênico ³⁹⁻⁴¹. Os espectros das cumarinas e de seus dímeros foram obtidos na fase final da redação da dissertação e sua análise foi parcial.

4.3.2. 7-metoxicumarina 36

A 7-metoxicumarina 36 disponível no laboratório apresentou as seguintes informações nos espectros de infravermelho (E-19): 1706 ($\nu_{C=O}$), 1613 ($\nu_{C=C}$); RMN 1H ($CDCl_3$), E-40: 3,86(3H, s, CH_3O -metoxila); RMN ^{13}C ($CDCl_3$), (E-42): 162,78 (C-2) 161,11 (C-9) e 155,85 (C-7), DEPT 90 e 135 de 36 (E-44).



36

Figura 42. Estrutura da 7- metoxicumarina 36.

4.3.3. Dímero da 7-metoxicumarina 49

O desaparecimento gradual da banda carbonílica da cumarina 36, submetida à irradiação, em 1706 cm^{-1} , e o surgimento de uma banda em 1751 cm^{-1} (E-16, E-17, E-18), além dos resultados da cromatografia em placa, evidenciaram a formação do dímero da 7-metoxicumarina 49. A análise parcial dos dados espectroscópicos indicou a obtenção de um dímero do tipo cabeça-cauda, confirmando resultados anteriores ^{49,50}: espectro de infravermelho de 49 (E-21): 1746 ($\nu_{C=O}$ lactona), 1623 ($\nu_{C=C}$ anel aromático); RMN 1H ($CDCl_3$), E-41: 3,71 (6H, s, 2xmetoxila), 4,13-4,17(2H, *m*) H-2/H-4 e 4,24-4,27 ppm (2H, *m*) H-1/H-3 (anel ciclobutânico); RMN ^{13}C ($CDCl_3$), E-43: 36,9 C-2/C-4 e 40,27 ppm C-1/C-3 (anel ciclobutânico), 55,42 ppm (metoxila) ; DEPT 90 e 135 (E-45): 108,75 (C-10 e 10'), 151,41 (C-7 e 7'), 160,46 (C-9 e 9') e 164,14 (C-2' e 2'').

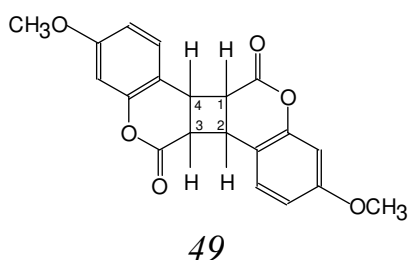


Figura 43. Estrutura do dímero da 7-metoxicumarina 49.

4.3.4. Dímero da 3-ácido carboxílico-cumarina 56

Na dimerização da 3-ácido carboxílico-cumarina 35, disponível no laboratório, o desaparecimento da banda carbonílica em 1744 cm^{-1} e o surgimento de outra em 1756 cm^{-1} (E-19, E-20, E-21), além da diminuição das intensidades das bandas olefinicas em 1617 e 1567 cm^{-1} , com leve deslocamento desta última para 1587 cm^{-1} , indicaram que a reação evoluiu, mas por serem ácidos não foi possível visualização de manchas diferenciadas em cromatografia de camada delgada. Isso foi confirmado com a obtenção dos ésteres metílicos do monômero e do dímero.

O espectro de infravermelho de 35 E-16, apresentou bandas em 1744 ($\nu_{\text{C=O}}$ lactona), 1683 ($\nu_{\text{C=O}}$ ácido carboxílico), 1613 e 1566 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$ aromáticos), enquanto que o espectro (E-18) da cumarina dimérica diácida 56 obtida mostrou bandas em 1756 ($\nu_{\text{C=O}}$ lactona), 1683 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$ ácido carboxílico).

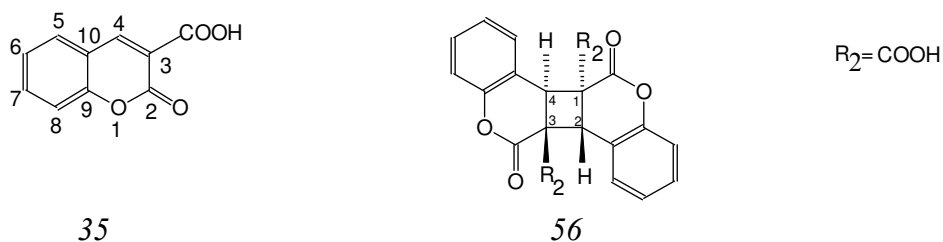
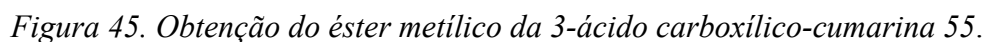


Figura 44. Estrutura da 3-ácido carboxílico-cumarina 35 e do dímero 56.

No estado sólido os resultados foram diferentes. A confirmação da obtenção do dímero 56 foi possível realizando análises, ainda que parciais, dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C dos ésteres metílicos do monômero e do dímero da cumarina, que serão comentados a seguir.

O ácido monomérico 35 disponível foi esterificado com diazometano e o produto formado foi caracterizado como éster metílico 55 pelos espectro de infravermelho (E-36): 1746 ($\nu_{\text{C=O}}$ lactona), 1699 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$ éster) dos grupo aromáticos, 1615 ($\nu_{\text{C=C}}$ anel benzênico), 1248 cm^{-1} ($\nu_{\text{CH}_3\text{COOR}}$ éster alifático) e RMN ^1H de (CDCl_3) E-46: 3,96 (3H, s, CH_3O -metoxila).



4.3.6. Obtenção do diéster metílico 54 do dímero da 3-ácido carboxílico-cumarina 56.

A cumarina dimérica diácida 56, obtida por fotodimerização, foi esterificada com diazometano para obtenção do éster dimérico 54 correspondente. O material cristalino obtido foi caracterizado como um dímero do tipo cabeça-cauda pela análise parcial das informações espectroscópicas. Espectro de infravermelho (E-37): 1759 ($\nu_{\text{C=O}}_{\text{lactona}}$), 1721 ($\nu_{\text{C=O}}_{\text{éster}}$), 1220 cm^{-1} ($\nu_{\text{CH}_3\text{COOR}}$ éster alifático). Espectro RMN ^1H (CDCl_3) (E-47): 3,60 (6H, s, 2x CH_3O -metoxila), 4,93 (2H, s, $-\text{CH}(\text{R})_3$, molécula simétrica); RMN ^{13}C (CDCl_3) (E-48): 46,64 (C2/C2' e C4/C4' do anel ciclobutânico), 52,65 (C1/C1' e C3/C3' do anel ciclobutânico) e 53,50 ppm ($-\text{COOCH}_3$).

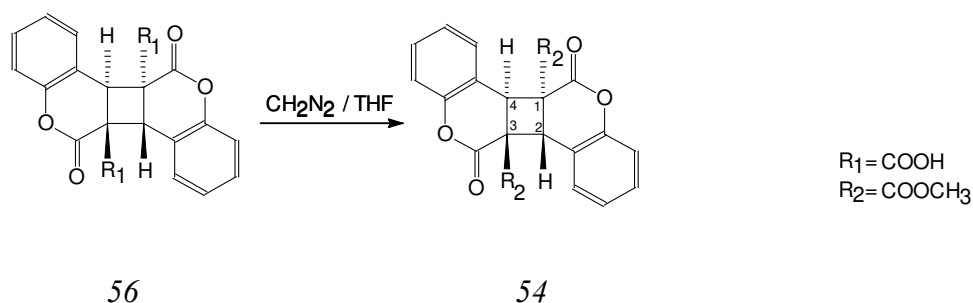


Figura 46. Reação de esterificação do diácido 56 com diazometano.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. Informações gerais

Foram utilizados reagentes e solventes analiticamente puros de diversas marcas e quando foi necessário maior pureza foram feitas destilações ou recristalizações.

As cromatografias em coluna foram feitas utilizando-se sílica gel 0,05-0,20 mm. As cromatografias em camada delgada foram feitas utilizando sílica gel G, GF₂₅₄ Merk A. G. suspensa em água e distribuída em camada de 0,25 mm sobre placas de vidro 5 x 20 cm, 10x 20 cm, usando-se um aparelho Quickfit. Essas cromatografias foram visualizadas com lâmpada sob ultravioleta (254 nm).

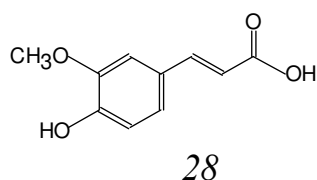
Os espectros de absorção na região do Infravermelho foram feitos em pastilhas de KBr ou Nujol em um Espectrômetro-FTIR BOMEM-MB Séries, modelo B-100, resolução 4cm⁻¹ e varredura de 16 scans.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN ¹H e RMN ¹³C) foram obtidos em um instrumento INOVA-500 usando como solvente clorofórmio deuterado e, em alguns casos, DMSO deuterado, à temperatura de 20°C e como referência interna tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades δ (ppm) e as constantes de acoplamento em Hz.

5.2. Síntese do ácido ferúlico 28.

Em um balão foram colocados 2,3 g (15,12 mmol) de ácido malônico e em seguida 12 ml (0,15 mmol) de piridina. Após a dissolução completa do

ácido malônico, adicionou-se 2,0 g (19,12 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído (vanilina, 41) até completa dissolução. Em seguida, 0,6 ml (0,06 mmol) de piperidina foram adicionados à solução resultante e manteve-se a agitação por mais 5 minutos. O sistema foi fechado e deixado em repouso à temperatura ambiente, e na ausência de luz, durante 7 dias. Após término da reação, acompanhada por CCD, fez-se a acidificação da mistura reacional, em banho de gelo, sob constante agitação até que o pH se tornasse ácido e ocorresse a precipitação do ácido cinâmico. Deixou-se a solução em repouso à baixa temperatura, por um dia, para que todo o ácido obtido fosse precipitado. Realizou-se a recuperação do precipitado por filtração a vácuo, e o material obtido foi lavado com 25 ml de HCl 1:1 e depois com 25 ml de água destilada. O precipitado obtido foi secado ao ar e depois guardado em frasco de vidro escuro com sílica. Ponto de fusão de 168-171°C [Literatura 174,5-176,5°C]⁴², espectro de infravermelho (E-8): 3500-3100 (ν_{OH}), 1690 ($\nu_{C=O}$), 1619 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$).

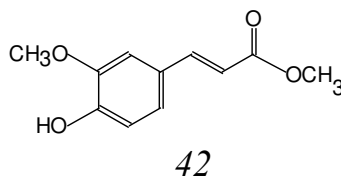


5.2.1 Síntese do 4-hidroxi-3- metoxi- trans-cinamato de metila 42.

Em um balão de duas bocas foram adicionados, sob agitação, 12 ml de metanol e 0,23g (1,51 mmol) de ácido 4-hidroxi-3-metoxi-*trans*-cinâmico (ácido ferúlico, 28) até completa dissolução. Lentamente 3 ml de uma solução metanólica de ácido sulfúrico foram adicionadas ao balão. A mistura foi mantida em refluxo por um período de 4 horas, em banho de óleo a 90°C, sob

constante agitação, e a reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada.

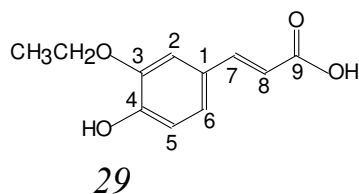
Após término da reação foi feita a evaporação a vácuo do metanol, o material obtido foi dissolvido em cloreto de metileno e transferido para um funil de separação. Adicionou-se em seguida 30 ml de água e a fase orgânica foi separada, extraída três vezes com 30 ml de solução de bicarbonato de sódio a 20% e secada com sulfato de sódio. Após a filtração, a solução final foi evaporada em um evaporador rotativo e o resíduo purificado por cromatografia em coluna foi caracterizado como 4-hidroxi-3-metoxi-*trans*-cinamato de metila 42, espectro de infravermelho (E-9) : 3403 (ν_{OH}), 1700 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1635 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$).



5.2.2. Síntese do ácido 4-hidroxi-3-etoxi-*trans*-cinâmico 29.

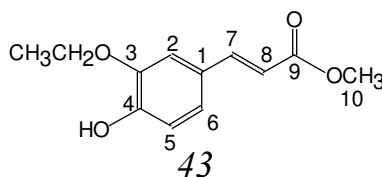
O ácido 29 foi sintetizado pelo mesmo procedimento utilizado para o ácido ferúlico 28 usando-se 2,3 g de ácido malônico (21,99 mmol), 25 ml (0,15 mol) de piridina, 1,7 g (10,2 mmol) de etilvanilina e 0,5 ml (0,05 mmol) de piperidina. O precipitado obtido foi secado ao ar e depois guardado em frasco de vidro escuro com sílica. Após secagem o ácido obtido foi exposto à irradiação. Ponto de fusão de 147-151°C; espectro de infravermelho (E-10): 3540 (ν_{OH}), 1680 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1623 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) . RMN de ^1H (CDCl_3) (E-34): 0,8 (3H, t, $J=6,96$ Hz) CH_3 -etoxila; 3,56 (2H, q, $J=6,96$ Hz) CH_2 -etoxila; 5,78 (1H, d, $J=15,75$ Hz) H_8 -insaturação; 6,28 (1H, d, $J=6,93$ Hz) H_5 -anel; 6,45

(1H, dd, $J_1=6,93$ Hz/ $J_2=1,83$ Hz) H₆-anel; 6,51 (1H, d, $J=1,83$ Hz) H₂-anel; 6,93 (1H, d, $J=15,75$ Hz) H₇-insaturação; 8,80-8,60 (1H, s) OH-aromático.



5.2.3. Síntese do 4-hidroxi-3- etoxi- trans-cinamato de metila 43.

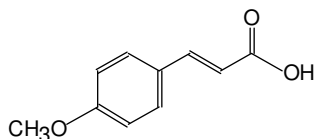
O éster 43 foi preparado pelo mesmo procedimento descrito anteriormente para o éster 42 utilizando-se 0,5g (3,01 mmol) do ácido etil ferúlico 29 dissolvido em 20 ml de metanol e 10 ml de uma solução metanólica de ácido sulfúrico. O material amorfo branco apresentou ponto de fusão 134-138°C, espectro de infravermelho (E-12) : 3525 (ν_{OH}), 1712 ($\nu_{C=O}$), 1636 ($\nu_{C=C}$ olefínico), 1162 cm^{-1} (ν_{C-O-C}). RMN 1H ($CDCl_3$) (E-35): 1,67 (3H, t, $J=6,96$ Hz) CH₃-etoxila; 3,99 (3H, s) CH₃-metoxila; 4,34 (2H, q, $J=6,96$ Hz) CH₂-etoxila; 6,47 (1H, d, $J=15,75$ Hz) H₈-insaturação; 7,12 (1H, d, $J=1,83$ Hz) H₅-anel; 7,23 (1H, dd, $J_1=6,90$ Hz / $J_2=1,83$ Hz) H₆-anel; 7,70 (1H, d, $J=6,90$ Hz) H₂-anel; 7,81 (1H, d, $J=15,75$ Hz) H₇-insaturação.



5.2.4. Síntese do ácido 4-metoxi-trans-cinâmico 30

Em um balão de duas bocas conectado a um condensador com um tubo de cloreto de cálcio, em banho de óleo, foram adicionados 2,80 g (26,77 mmol) de ácido malônico e 12 ml (0,15 mmol) de piridina até completa dissolução. Em seguida adicionou-se 2,00 g (11,24 mmol) de *para*-anisaldeído

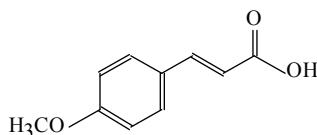
e 0,6 ml (0,06 mmol) de piperidina e a mistura foi mantida sob refluxo à temperatura de 110 °C. Depois de 3 horas, o término da reação foi confirmado por realização de placas de CCD. Em seguida realizou-se a acidificação do meio reacional com ácido clorídrico 1:1 em banho de gelo, sob agitação, até a precipitação total do ácido 4-metoxi-*trans*-cinâmico ocorresse. Recuperou-se o precipitado por filtração a vácuo, e o material obtido foi lavado com 25 ml de HCl 1:1 e depois com 25 ml de água destilada. O precipitado obtido foi secado ao ar e depois guardado em frasco de vidro escuro com sílica. Ponto de fusão: 171°C-174°C [literatura 169°C-170°C]⁴³ ; espectro de infravermelho (E-14): 3500-2500 ($\nu_{\text{O-H}}$), 1686 ($\nu_{\text{C=O}}$) e 1623 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$).



30

5.2.5. Síntese do 4-metoxi-*trans*-cinamato de metila 48

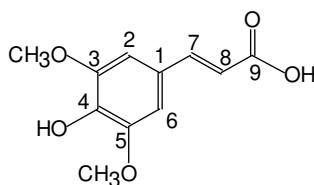
O éster 48 foi preparado pelo mesmo procedimento empregado para o éster 42, descrito anteriormente, utilizando-se 0,50 g (2,8 mmol) do ácido 30 dissolvido em 20 ml de metanol e 10 ml de uma solução metanólica de ácido sulfúrico. O material amorfo branco obtido apresentou ponto de fusão 86,5-88,5°C [literatura 87 -89°C]⁴³ e espectro de infravermelho (E-15) 1717 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1637 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1256 ($\nu_{\text{Ar-O-R}}$), 1170 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O-C}}$).



48

5.2.6. Síntese do ácido 4-hidroxi-3,5-dimetoxi-trans-cinâmico 31

O ácido 30 foi obtido pelo mesmo procedimento usado para o ácido ferúlico 28 usando-se 2,3 g de ácido malônico (21,98 mmol), 12 ml de piridina (0,149 mmol), 2,0 g de seringaldeído (10,10 mmol) e 0,6 ml de piperidina (0,06 mmol). O precipitado branco cristalino obtido foi secado ao ar e depois guardado em frasco de vidro escuro com sílica. Espectro de infravermelho 3386 ($\nu_{\text{OH fenol}}$), 1666 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1621 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1260 ($\nu_{\text{Ar-O-R}}$).



31

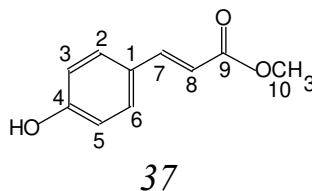
5.3. Fotodimerização dos ácidos trans-cinâmicos

Cerca de 200mg do ácido 4-hidroxi-3-metoxi-*trans*-cinâmico 28 recristalizado foram irradiados em um recipiente Pyrex, com lâmpada de mercúrio 125W, em câmara com pequena circulação de ar. A fotoreação foi acompanhada por espectroscopia de infravermelho.

O mesmo procedimento foi adotado para o ácido 4-hidroxi-3-etoxi-*trans*-cinâmico 29, 2-hidroxi-*trans*-cinâmico, 4-metoxi-*trans*-cinâmico 30, 3,5-dimetoxi-4-hidroxi-*trans*-cinâmico 31, 3,5-dimetoxi-*trans*-cinâmico 32.

5.4. Síntese do 4-hidroxi-trans-cinamato de metila 37

O éster 37 foi preparado pelo mesmo procedimento empregado para o éster 42 usando-se 700 mg (4,27 mmol) do ácido 4-hidroxi-*trans*-cinâmico, 32 ml de metanol e 10 ml de solução metanólica de ácido sulfúrico. Após a filtração, a solução final foi evaporada em um evaporador rotativo e os cristais bem definidos foram obtidos com 90 % de rendimento e apresentaram ponto de fusão 134-138°C[lit.136-137°C]⁴⁵; espectro de infravermelho (E-3): 3378 ($\nu_{\text{O-H}}$), 1686 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1634 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1195 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O-C}}$); RMN ^1H (CDCl_3) de 37 (E-4): 3,75 (3H, s) CH_3 -metoxila; 6,36 (1H, d, $J = 15,98$ Hz) H_8 -insaturação; 6,82 (2H, d, $J = 8,60$ Hz) H_3 e H_5 -anel; 7,52 (2H, d, $J = 8,63$ Hz) H_2 e H_6 -anel; 7,57 (1H, d, $J = 16,00$ Hz) H_7 -insaturação.



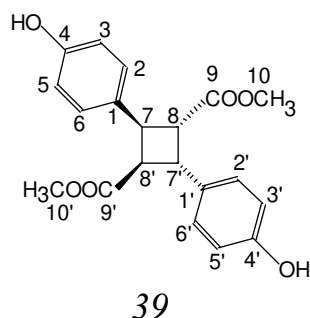
5.4.1. Fotodimerização do ácido 4-hidroxi-trans-cinâmico 27.

Cerca de 200 mg do ácido 4-hidroxi-*trans*-cinâmico espectro de infravermelho (E-1): 3500-3100 (ν_{OH}), 1671($\nu_{\text{C=O}}$), 1627 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) 28 recristalizado foram irradiados em um recipiente Pyrex, com lâmpada de mercúrio de 125W, em câmara com pequena circulação de ar. A fotoreação acompanhada por espectroscopia de infravermelho revelou a formação do dímero em 96 horas de reação de reação. Posteriormente aumentou-se a potência da lâmpada para 400 W com quantidades superiores de material de

600 mg e 1,2 g. O aumento da intensidade de irradiação diminuiu o tempo de reação para 48 horas e 120 horas, respectivamente.

5.4.2. Síntese do 4,4'-diidroxí- α -truxilato de dimetila 39.

Em um balão de duas bocas equipado com condensador com tubo de cloreto de cálcio, foram adicionados 200 mg (0,71 mmol) do diácido 4,4'-diidroxí- α -truxílico 38 e 10 ml de metanol sob agitação e aquecimento em refluxo à 95°C, em banho de óleo. Após dissolução completa do material, 2 ml de uma solução metanólica de ácido sulfúrico foram adicionadas lentamente ao balão e reação mantida por um período de 3 horas. Finalizada a reação, após confirmação por cromatografia em camada delgada, o conteúdo do balão foi transferido para um erlenmeyer, fechado e deixado em repouso na geladeira por um dia para que todo diéster fosse precipitado. Terminada a precipitação, o material foi filtrado em sulfato de sódio e lavado com metanol gelado por várias vezes. A solução final foi evaporada em um evaporador rotativo e cristais brancos bem definidos foram obtidos com rendimento de 75%. Ponto de fusão 195-197°C [lit. 178-181°C]⁴⁶, espectro de infravermelho (E-5): 3528 ($\nu_{\text{O-H}}$ hidroxila anel), 1718 ($\nu_{\text{C=O}}$ diésteres) e 1195 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O-C}}$ metoxila); RMN ^1H (CDCl_3) de 39 (E-6): 3,38 (6H, s) CH_3 -metoxila; 3,80 (2H, dd, $J_1=3,40$ Hz $J_2=2,23$ Hz) H_8 e $\text{H}_{8'}$ -ciclobutano; 4,20 (2H, dd, $J_1=3,38$ $J_2=2,12$ Hz) H_7 e $\text{H}_{7'}$ -ciclobutano; 6,70 (4H, d, $J=8,60$ Hz) $\text{H}_2/\text{H}_{2'}$ e $\text{H}_6/\text{H}_{6'}$ -anel; 7,10 (4H, d, $J=8,62$ Hz) $\text{H}_3/\text{H}_{3'}$ e $\text{H}_5/\text{H}_{5'}$ -anel, 9,32 (1H, s) HO-fenol. RMN de ^{13}C (CDCl_3) de 39 (E-7): 128,85 C-1 e C-1'; 128,50 C-2 e C-2'; 114,94 C-3 e C-3'; 156,19 C-4 e C-4'; 114,94 C-5 e C-5'; 128,50 C-6 e C-6'; 40,52 C-7 e C-7'; 46,35 C-8 e C-8', 171,97 C-9 e C-9'; 51,12 ppm C-10 e C-10'.



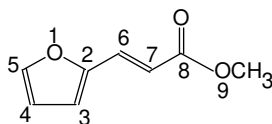
5.4.3. Redução do 4,4'-diidroxí- α -truxilato de dimetila 39

Em um balão de duas bocas, conectado a um condensador de refluxo equipado com um tubo de cloreto de cálcio e agitação magnética, foram adicionados 120 mg (3,16 mmol) de hidreto de lítio e alumínio e de tetraidrofurano. Através de um funil de adição, 120 mg (0,39 mmol) de 4,4'-diidroxí- α -truxilato de metila 39, dissolvidos em 20 ml de tetraidrofurano foram transferidos lentamente para o balão de reação. A mistura reacional foi mantida em refluxo por um período de 3 horas a uma temperatura média de 70°C. Decorrido o tempo de reação, o excesso de hidreto de lítio de alumínio foi destruído com éter etílico e posteriormente com água destilada. A fase etérea foi separada, secada com sulfato de cálcio, filtrada e evaporada. O resíduo obtido por evaporação do solvente forneceu manchas em cromatografia de camada delgada que indicaram mistura de produtos.

5.5. Síntese do éster *trans*-2-furilacrilato de metila 50

O éster 50 foi preparado pelo mesmo procedimento empregado para o éster 42 utilizando-se 1,00 g (7,25 mmol) do ácido *trans*-2-furilacrílico 33 disponível no laboratório, recristalizado, dissolvidos em 40 ml de metanol e 10 ml de solução metanólica de ácido sulfúrico. O óleo levemente alaranjado obtido foi posteriormente purificado em coluna de sílica. Espectro de

infravermelho (E-24): 2951 (ν_{CH_3}), 1717 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1641 ($\nu_{\text{C=C}}$) e 1212 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O-C}}$). RMN ^1H (CDCl_3) de 50 (E-25): 3,75 (3H, s) CH_3 -metoxila; 6,29 (1H, d, $J=15,76$ Hz) H_7 -olefínico; 6,44 (1H, dd, $J_1=3,42$ Hz, $J_2=1,83$ Hz) H_4 -anel; 6,58 (1H, d, $J=3,34$ Hz) H_3 -anel; 7,41 (1H, d, $J=15,78$ Hz) H_6 -olefínico; 7,45 (1H, d, $J=1,65$ Hz) H_5 -anel. RMN ^{13}C (CDCl_3) de 50 (E-26): 150,76 C-2; 114,76 C-3; 112,19 C-4; 144,67 C-5; 131,13 C-6; 115,31 C-7; 167,42 C-8; 51,55 C-9.



50

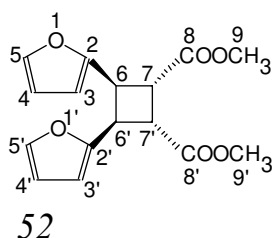
5.5.1. Fotodimerização do ácido *trans*-2-furilacrílico 33

Amostras com 200 mg e 400mg do ácido *trans*-2-furilacrílico puro 33 recristalizados, ponto de fusão 141°C [lit.141,2-145,2°] ⁴⁷, espectro de infravermelho (E-22): 3500-2500 (ν_{OH}), 1702 ($\nu_{\text{C=O}}$) e 1624 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$), foram irradiadas em dois recipiente distintos de Pyrex, com lâmpada de mercúrio de 125W, em câmara com pequena circulação de ar. As foto-reações foram acompanhadas por espectroscopia de infravermelho que revelou a formação do dímero em cerca de 120 horas de reação.

5.5.2. Síntese do diéster β -truxínico 52

O diéster β -truxínico 52 foi preparado da maneira descrita para o diéster α -truxílico 42 dissolvendo-se 200 mg (0,66 mmol) do diácido 50 em 15 ml de metanol e 10 ml de solução metanólica de ácido sulfúrico. O óleo marrom obtido foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna. Espectro de

infravermelho (E-27): 2951 (ν_{CH_3}), 1740 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1209 cm^{-1} ($\nu_{\text{C-O-C}}$); RMN ^1H (CDCl_3) de 52 (E-28): 3,73 (3H, s) CH_3 -metoxila; 3,87 (2H, dd, $J_1=3,75$ Hz, $J_2=2,23$ Hz) H_7 e $\text{H}_{7'}$ -ciclobutano; 4,24 (2H, dd, $J_1=3,81$ Hz $J_2=2,18$ Hz) H_6 e $\text{H}_{6'}$ -ciclobutano; 5,94 (2H, d, $J=3,28$ Hz) $\text{H}_3/\text{H}_{3'}$ -furano; 6,20 (2H, dd, $J_1=3,24$ Hz, $J_2=1,88$ Hz) $\text{H}_4/\text{H}_{4'}$ -furano; 7,22 (2H, dd, $J_1=1,84$ Hz, $J_2=0,80$ Hz) $\text{H}_5/\text{H}_{5'}$ -furano; RMN ^{13}C de 52 (CDCl_3) (E-29): 152,53 C-2 e C-2'; 106,96 C-3 e C-3'; 110,20 C-4 e C-4', 141,73 C-5 e C-5'; 43,05 C-6 e C-6'; 38,45 C-7 e C-7'; 172,30 C-8 e C-8'; 52,19 ppm C-9 e C-9'.

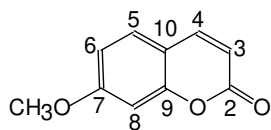


5.5.3. Redução do diéster β -truxínico 52.

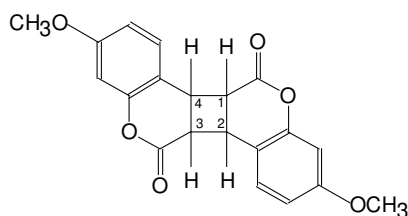
Em um balão de duas bocas, conectado a um condensador de refluxo equipado com um tubo de cloreto de cálcio e agitação magnética, foram adicionados 110 mg (2,90 mmol) de hidreto de lítio e alumínio e 20 ml de tetraidrofurano. Através de um funil de adição 30 mg (0,09 mmol) do diéster 52 em 10 ml de tetraidrofurano foram transferidos lentamente para o balão de reação. A mistura reacional foi mantida em refluxo por um período de 3 horas a uma temperatura média de 80°C. Decorrido o tempo de reação, o excesso de hidreto de lítio de alumínio foi destruído com éter etílico e posteriormente com água destilada. A fase etérea foi separada, secada com sulfato de cálcio, filtrada e evaporada. O resíduo alaranjado obtido por evaporação do solvente forneceu manchas em cromatografia de camada delgada que não foram conclusivas para indicar a presença do diol.

5.6. Fotodimerização da 7-metoxicumarina 36.

Cerca de 500 mg (2,84 mmol) de 7-metoxicumarina 36 comercial, espectro de infravermelho (E-19): 1706 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1613 ($\nu_{\text{C=C}}$). Espectro RMN ^1H (CDCl_3) (E-40), espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3) (E-42), DEPT 90 e 135 (E-44), espectro bidimensional (E-49), recristalizados em diclorometano-hexano, foram irradiados em um recipiente pyrex, com lâmpada de mercúrio de 125W, em câmara com pequena circulação de ar. A foto-reação acompanhada por espectroscopia de infravermelho revelou a formação do dímero 49 em 70 horas de reação. Análise de infravermelho do dímero 49 (E-21): 1746 ($\nu_{\text{C=O}}$ lactona), 1623 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$ anel benzênico). Espectro RMN ^1H de 49 (CDCl_3) (E-41), espectro de RMN ^{13}C de 49 (CDCl_3) (E-43), DEPT 90 e 135 de 49 (E-45).



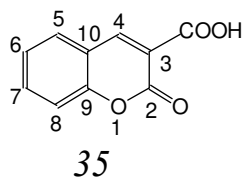
36



49

5.7. Fotodimerização do ácido 3-ácido carboxílico-cumarina 35

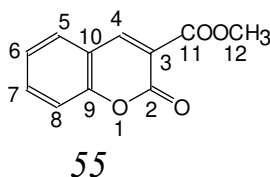
Cerca de 600 mg do 3-ácido carboxílico-cumarina 35 comercial, recristalizado em diclorometano-hexano, foram irradiados em um recipiente pyrex, com lâmpada de mercúrio de 125W e 400W, em câmara com pequena circulação de ar. A foto-reação acompanhada por espectroscopia de infravermelho revelou a formação de um produto dimérico possível em 240 horas de reação de reação. Espectro de infravermelho de 35 (E-16): 1744 ($\nu_{\text{C=O}}$ lactona), 1683 ($\nu_{\text{C=O}}$ ácido carboxílico), 1613 e 1566 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$).



5.7.1. Síntese do éster metílico 55 da 3-ácido carboxílico-cumarina

35

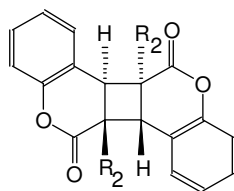
Em um erlenmeyer 100 mg (0,48 mol) de 3-ácido carboxílico-cumarina foram dissolvidos em THF-acetona e em seguida, uma solução de diazometano/ éter etílico foi adicionada e a mistura reacional foi mantida em repouso na geladeira. As análises em cromatografia de camada delgada feitas após dois dias de reação confirmaram a formação de éster. O solvente e o diazometano em excesso foram evaporados e os cristais brancos obtidos foram colocados em sílica para secagem. Espectro de infravermelho (E-36): 1746 ($\nu_{\text{C=O}}$ lactona), 1699 ($\nu_{\text{C=O}}$ éster), 1615 ($\nu_{\text{C=C}}$ anel benzênico), 1248 cm^{-1} ($\nu_{\text{CH}_3\text{COOR}}$ éster alifático). Espectro RMN ^1H de 55 (CDCl_3) (E-46).



5.7.2. Síntese do diéster metílico 54 do dímero da 3-ácido carboxílico cumarina 35

Em um erlenmeyer 50 mg (0,14 mg) do produto dimérico 56 da 3-ácido carboxílico-cumarina foram dissolvidos em THF sendo adicionada em seguida uma solução de diazometano/éter etílico e a mistura reacional deixada em repouso em geladeira. A realização de análises em cromatografia de camada delgada após dois dias de reação confirmaram a formação de éster. O solvente

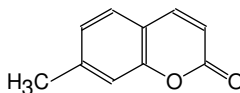
e o diazometano em excesso foram evaporados e os cristais brancos obtidos foram colocados em sílica para secagem. Espectro de infravermelho (E-37): 1759 ($\nu_{\text{C=O}}_{\text{lactona}}$), 1721 ($\nu_{\text{C=O}}_{\text{éster}}$), 1220 cm^{-1} ($\nu_{\text{CH}_3\text{COOR}}$ diéster). Espectro RMN ^1H de 54 (CDCl_3) (E-47).



54

5.8. Testes de fotodimerização do ácido 7-metilcumarina 34.

Cerca de 750 mg do ácido 7-metilcumarina 34 recristalizados em diclorometano-hexano foram irradiados em um recipiente Pyrex, com lâmpada de mercúrio de 125W, em câmara com pequena circulação de ar e a foto-reação acompanhada por espectroscopia de infravermelho. Após 240 horas de reação, os espectros obtidos não mostraram mudanças significativas indicando que houve pouca modificação do material de partida.



34

6. CONCLUSÕES

Os ácidos 4-hidroxi-3-metoxi-*trans*-cinâmico, 4-hidroxi-3-etoxi-*trans*-cinâmico, 4-metoxi-*trans*-cinâmico e o ácido 3,5-dimetoxi-*trans*-cinâmico, nas mesmas condições de reação, não apresentaram fotodimerização, mesmo tendo sido submetidos a novas recristalizações.

O ácido 4-hidroxi-*trans*-cinâmico, que possui um grupo substituinte pouco volumoso, coplanar ao anel benzênico e suscetível de interação com outros grupos através de ligações de hidrogênio, mostrou reação de fotodimerização rápida, que forneceu um produto dimérico do tipo α -truxílico. Neste caso o empacotamento cristalino devia estar numa forma ordenada e favorável à foto-reação, o que não deve ter acontecido com os outros ácidos irradiados anteriormente. A redução do diéster α -truxílico correspondente não ocorreu possivelmente devido à presença dos grupos fenólicos.

Nas reações de fotodimerização com ácido *trans*-2-furilacrílico foi obtido o produto dimérico do tipo β -truxínico. As insaturações conjugadas presentes no monômero deixam a molécula totalmente planar, condições que favoreceram o empacotamento cristalino e a aproximação dos centros reativos $-\text{CH}=\text{CH}-$ (3,84 Å), facilitando a formação do dímero. Também não foi obtido o produto de redução do diéster β -truxínico correspondente, neste caso devido a uma possível abertura do anel furânico.

As cumarinas possuem em sua estrutura insaturações conjugadas que lhe conferem planaridade e as reações de fotodimerização ocorreram com a 7-metoxicumarina e com a 3-ácido carboxílico-cumarina, formando dímeros do tipo cabeça-cauda. A 7-metilcumarina apresentou foto-reação muito lenta

devido provavelmente a um empacotamento cristalino não favorável, ocasionado pela presença do grupo metila.

A mudança da lâmpada de mercúrio de 125W, por uma mais potente de 400W, diminuiu o tempo de reação das substâncias que apresentaram resultados positivos na fotodimerização.

As substâncias obtidas, monoméricas ou diméricas, mais importantes, foram caracterizadas por espectroscopia de infravermelho, RMN ^1H e RMN ^{13}C .

7. BIBLIOGRAFIA

1. Cohen, M.D., Schmidt, G. M. J. Topochemistry. *J. Chem. Soc.* **383**, 1996, 1964.
2. Schmidt, G.M.J., Cohen, M.D., Sonntag, F. I.. The photochemistry of *trans*-cinnamic acids, *J. Chem. Soc.* **384**, 2000, 1964.
3. Desiraju, G.R., Kamala, R., Kumari, B. Hanuma, Sarna, J.A.R.P. crystal engineering via non-bonded interactions involving oxygen. X-ray crystal structures of 3,4- methylenedioxycinnamic acid and 3,4-dimethoxycinnamic acid. *J. Chem. Perkin Trans II* 181,1984.
4. Tadatomi, N., Eiji, T., Takatoshi, M., Iizawa, T.. Convenient synthesis of β -truxinic acid via photodimerization of p-nitrophenyl cinnamate in the crystalline state. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **58**, 3399, 1985.
5. Schmidt, G.M.J.. The crystal chemistry of some *trans*-cinnamic acids, *J. Chem. Soc.*, **385**, 2014, 1964.
6. Kelley, J. Charles, Harruff, R. C., Carmack, M., The polyphenolic acids of *Lithospermum ruderale*. II. ^{13}C NMR of lithospermic and rosmarinic acids, *J. Org. Chem.* **41**, 449, 1976.
7. Eliel, E.L., Pietrusiewicz, K.M., ^{13}C NMR spectra of methylated cyclobutanes and ethyl cyclobutane-carboxylates. *Org. Magn. Reson.* **13**, 193, 1980.
8. Agrawal, P. K., Thakur, R. S., ^{13}C NMR spectroscopy of lignan and neoliognan derivatives, *Mag. Res. Chem.* **23**, 389, 1985.
9. Kulanthaivel, P., Benn, M., H., A new truxillate and some flavonoid esters from the leaf gum of *Traversia Baccharoides* hook. F., *Can. J. Chem.* **64**, 514, 1986.

10. Morrison, W. H., Hartley, R. D., Himmelsbach, D. S., Synthesis of substituted truxillic acids from p-coumaric and ferulic acid, *J. Agric. Food. Chem.* **40**, 768, 1992.
11. a) Withing, D. A., Lignans and Neolignanas, *Nat. Prod. Rep.* **2** 191, 1985.
- b) Freudenberg, K. e Weinges, K., Systematik und nomenclature der lignan, *Tetrahedron* **15**, 115, 1961.
- c) Gottlieb, O.R., Lignans and neolignanas, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **36**, 1, 1978.
12. Rossi, E. R. B., Síntese de substâncias ciclobutânicas via fotodimerização de ácidos *trans*-cinâmicos no estado sólido e estudo de RMN ¹³C, Campinas, dissertação de mestrado, Instituto de Química, UNICAMP, 1992.
13. IUB-IUPAC Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN), 2000.
14. Yu-Ming, C., Montoyuki, N., Toyokichi, Y., Xi-Ying, Z., Wen-Mei, Y., Fumio, H., Junei, K., Tosshihiro, N. and Shinobu, S. Anti-inflammatory activities of α -truxillic acid derivatives and their monomer components. *Biol. Pharm. Bull.* **1776**, 2005.
15. Masaya, I., Masaki, T., Aoyagi, S. and Chihiro, K. Total synthesis of (-)-incarvilline, (+)-incarvine C, and (-)-incarvillateine. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 16553, 2004.
16. Bolleddula, J., Mulabagal, V., Ianjun, Z., David, L.Dewitt., Muraleedharan, G.Nair. Impact of alkyl esters of caffeic and ferulic acids on tumor cell proliferation, cyclooxygenase enzyme, and lipid peroxidation. *J. Agric. Food Chem.* **54**, 5375, 2006.

17. Chang, C. J., Chiu, J.H., Tseng, L. M., Chang, C.H., Chien, T. M., Wu, C.W., Lui, W.Y.. Modulation of HER2 expression by ferulic acid on human breast cancer MCF7 cells. *Eur. J. Clin. Invest.* 588, 2006.
18. Cohen, M. D., Solid-state photochemical reaction, *Tetrahedron* **43**, 1211, 1987.
19. Pattabiraman, M., Kaanumalle, L. S., Natarajan A., Ramamurthy V., Regioselective photodimerization of cinnamic acids in water: templation of cucurbiturils, *Langmuir* **22**, 7605, 2006.
20. Eliel, E. L., Allinger, N. L., Topics in stereochemistry, *J. Am. Chem. Soc.* **8**, 273, 1974.
21. Adman, E., Margulis, T. N., Planar and puckered cyclobutanes. Structure of a sodium salt of *trans*-1,3-cyclobutanedicarboxylic acid, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4517, 1968.
22. Allinger, N. L., Tusaus, L. A., Conformational analysis: stereochemical studies in cyclobutane ring system, *J. Am. Chem. Soc.* **30**, 1945, 1965.
23. Solomons, G. & Fryhle, *Química Orgânica*, LTC, Rio de Janeiro, 8^a ed., vol.2, 2006.
24. Carey, F. A. and Sundberg, R. J., *Advanced Organic Chemistry*, Plenum Academic/ Plenum Publishers, 4^a ed., Part.A, 2000.
25. Sóhar, P., *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, CRC Press, Boca Raton, Vol. **2**, 19-20, 1983-1984.
26. Carey, F. A. and Sundberg, R. J., *Advanced Organic Chemistry*, Plenum Academic/ Plenum Publishers, New York, 4^a ed., Part.B, 2000.
27. Allinger, N. L., Cava, M. P., Jongh, D. C., Johnson, C. R., Lebel, N.

A., Stevens, C. L., Química Orgânica, 2ªed., Guanabara Dois, Rio de Janeiro, 1978.

28. Appel, W. K., Jiang, Z. Q., Schefer J. R., Walsh, J., *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 5354, 1983.

29. Dembitsky, V.M., Bromo- and iodo-containing alkaloids from marine microorganisms and sponges, *Russ. J. Bioorg. Chem.* **28**, 196, 2002.

30. Dembitsky, V.M., Bioactive cyclobutane-containing alkaloids, *J. Nat. Med.* **62**, 1, 2008.

31. Avotin'sh, F.M., Amino acids of cyclobutane series, *Usp Khim (Russia)* **62**, 949, 1993.

32. Morrison, H., Curtis, H., McDowell, T., Solvent effects on photodimerization of coumarin, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 5415, 1966.

33. Gnanaguru, K., Ramasubbu, N., Venkatesan, K. and Ramamurthy, V.. A study the photochemical dimerization of coumarins in the solid state, *J. Org. Chem.* 2337, 1985.

34. Smith, M. B., *Organic Synthesis*, Mc Graw Hill, New York, 2ª ed., 750, 1994.

35. Furniss, B.S., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G., Tatchell, A.R.. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Pearson, London, 5ª ed, 1038, 1989.

36. Lowry, T.H., Richardson, K. S., *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, Harper and Row, New York, 3ª ed., 1018, 1987.

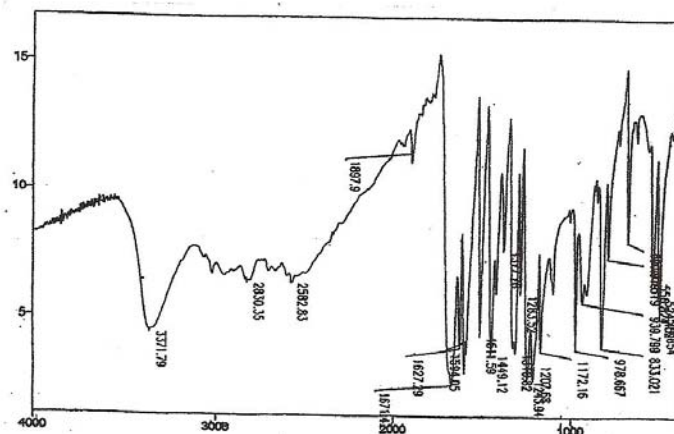
37. Harris, J. M. and Wanser, C. C., *Fundamentals of Organic Reaction Mechanisms*, J.Wiley, New York, 3ª ed., 323-329, 1976

38. Nozaki H., Otani, I., Noyori, R. and Kawanisis, M.. Photochemical

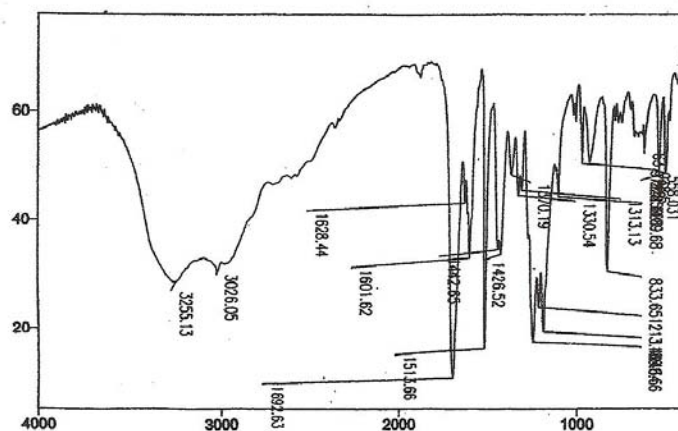
- reactions of *trans*-anethole, *Tetrahedron* **24**, 2183-2192, 1968.
39. Silverstein, R. M., Webster, F. X., *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*, LTC, 6^a ed., Rio de Janeiro, 2000.
40. Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., *Introduction to spectroscopy*, Books/Colei, 3^a ed., South Melbourne, 2001.
41. Carneiro, P. I. B., Efeitos empíricos dos substituintes RMN ¹³C – correlações com parâmetros eletrônicos e estéricos dos substituintes, Campinas, tese de doutoramento, Instituto de Química, UNICAMP, 1991.
42. Aldrich Catalog, 2005-2006
43. Bunckingham, J., *Dictionary Organic Compounds*, New York, 5^a ed., Chapman and Hall, 1712, 1984.
44. Chi, Yu-Ming; *Biol. Pharm. Bull.* **29**, 580, 2006.
45. Speranza G., Studies On Aloe. Part 5: Iso-aloe y sinaia minor constituent of cape aloe, *J. Nat. Products* 588, 1988.
46. Weast, R. C., Astle, M. J., *Handbook of Data on Organic Compounds*, Volume A-O, Flórida, CRC Press, 4^a ed., 1987.
47. Lahav, M., Schmidt, G. M. J., Solid state photochemistry of some *trans*-cinnamic acid, *J. Chem. Soc. B* 239, 1967.
48. S. E. Filippakis, G. M. J. Schmidt, The crystal structure of *trans*- β -2-furylacrylic acid, *J. Chem. Soc. B* 229, 1967.
49. Mambo, V., Carles, M., Aycard, J. P., Boron trifluoride catalysis of photodimerization of coumarins and psoralens and their cross cycloaddition to tetramethylethylene. *J. Soc. Ouest-Afric. Chim.* 10, 63, 2005.
50. Kawata, H., Ichikawa, S., Kumagai, T. and Niizuma, S., *Tetrahedron Lett.* **43**, 5161, 2002.

**Espectros de infravermelho,
de RMN ^1H ,
de RMN ^{13}C ,
DEPT 90 e 135
e
Mapas de Contorno HSQC**

E-1



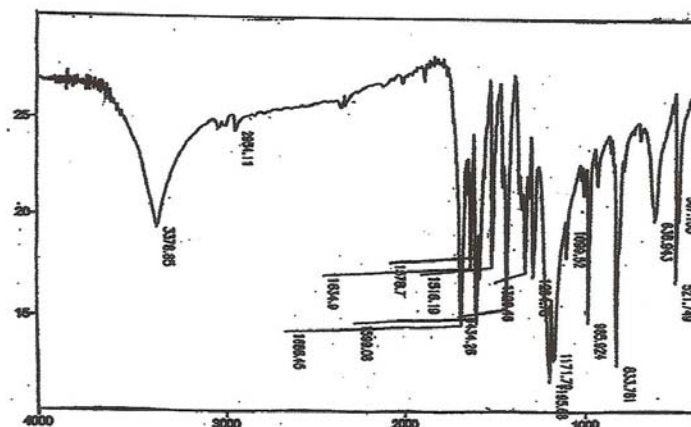
E-2



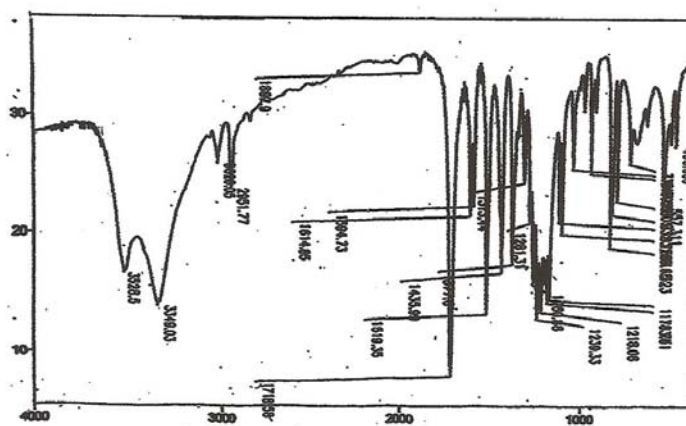
E-1. Espectro de infravermelho do ácido 4-hidroxi-*trans*-cinâmico 27.

E-2. Espectro de infravermelho do diácido 4,4'-diidroxi- α -truxílico 38.

E-3



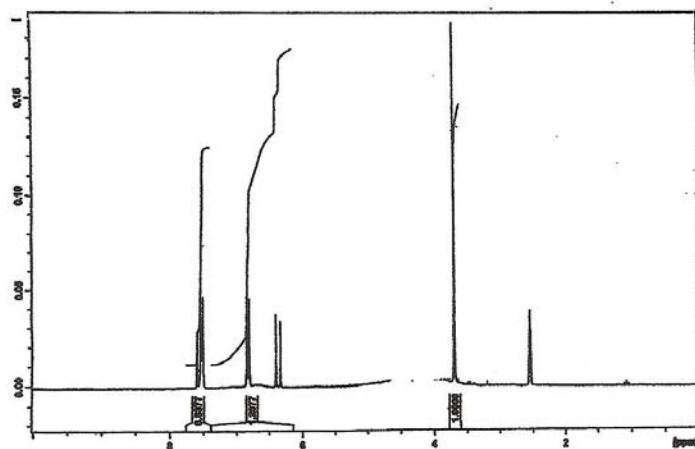
E-5



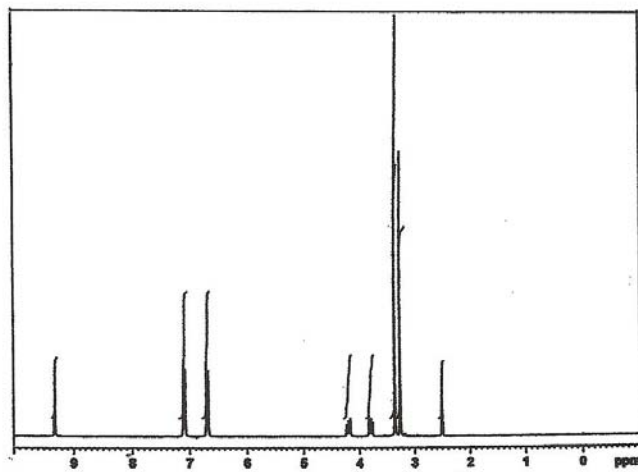
E-3. Espectro de infravermelho do 4-hidroxi-*trans*-cinamato de metila 37.

E-5. Espectro de infravermelho do 4,4'-dihidroxi- α -truxilato de metila 39.

E-4



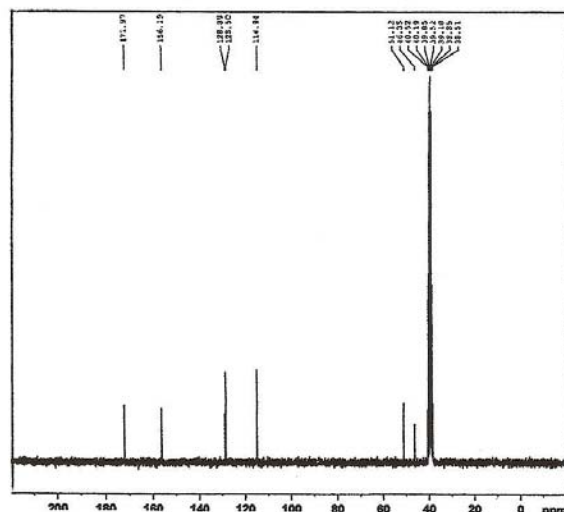
E-6



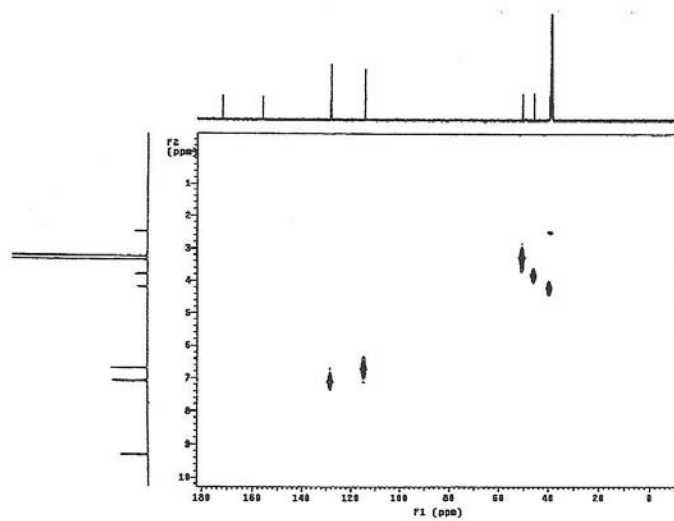
E-4. RMN ¹H do 4-hidroxi-*trans*-cinamato de metila 37.

E-6. RMN ¹H do 4,4-diidroxi- α -truxilato de metila 39.

E-7



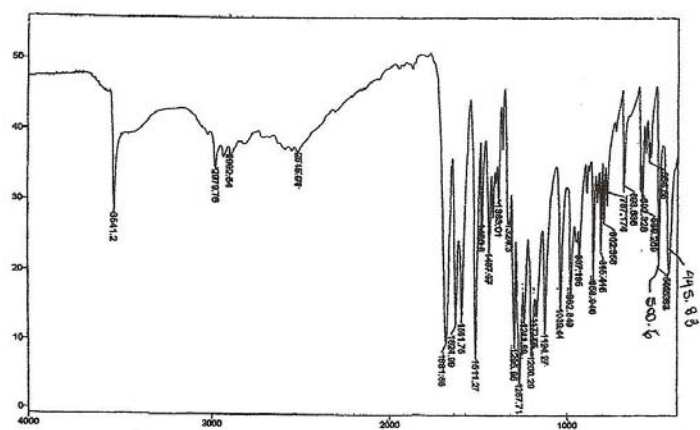
E-7 a



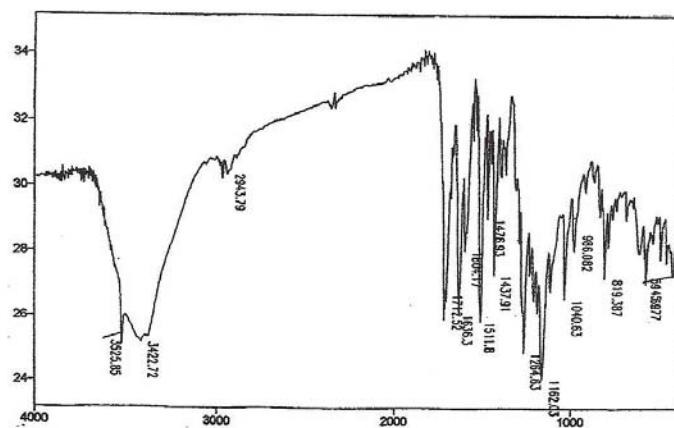
E-7. RMN ^{13}C do 4,4'-diidroxialfa-truxilato de metila 39.

E-7 a. Mapas de contorno do 4,4'-diidroxialfa-truxilato de metila 39.

E-8



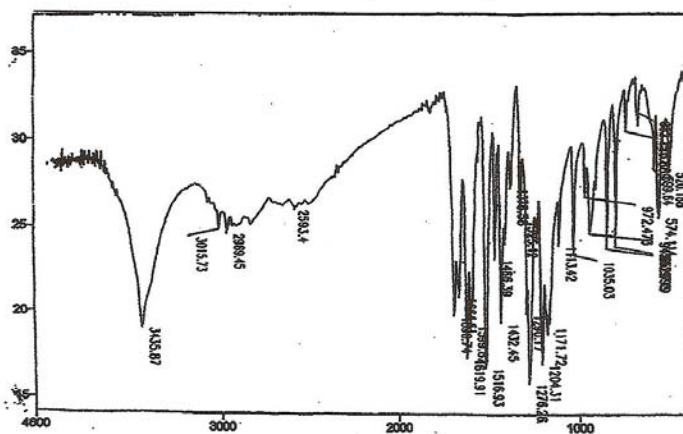
E-9



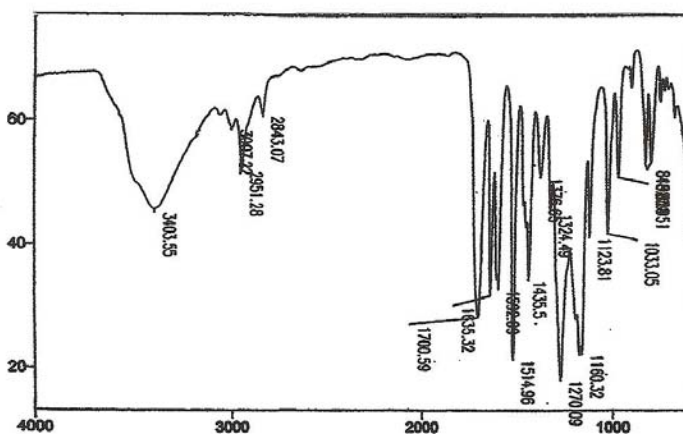
E-8. Espectro de infravermelho do ácido ferúlico 28.

E-9. Espectro de infravermelho do 4-hidroxi-3-metoxi-*trans*-cinamato de metila 42.

E-10



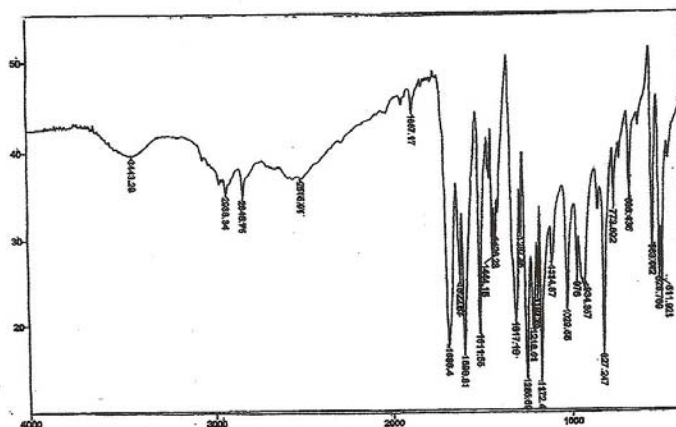
E-12



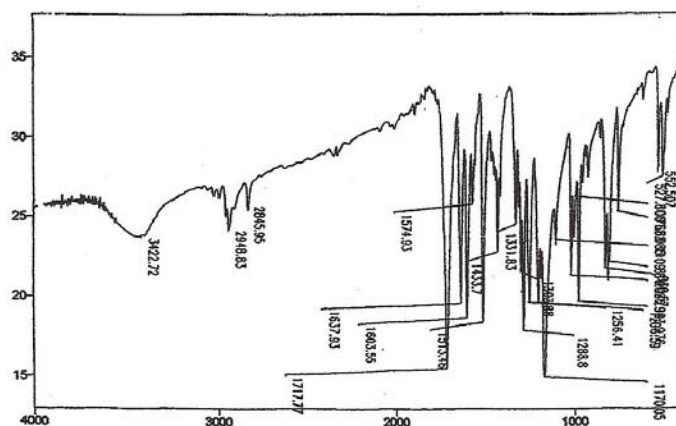
E-10. Espectro de infravermelho do ácido 4-hidroxi-3-etoxi-*trans*-cinâmico 29.

E-12. Espectro de infravermelho do 4-hidroxi-3-etoxi-*trans*-cinamato de metila 43.

E-14

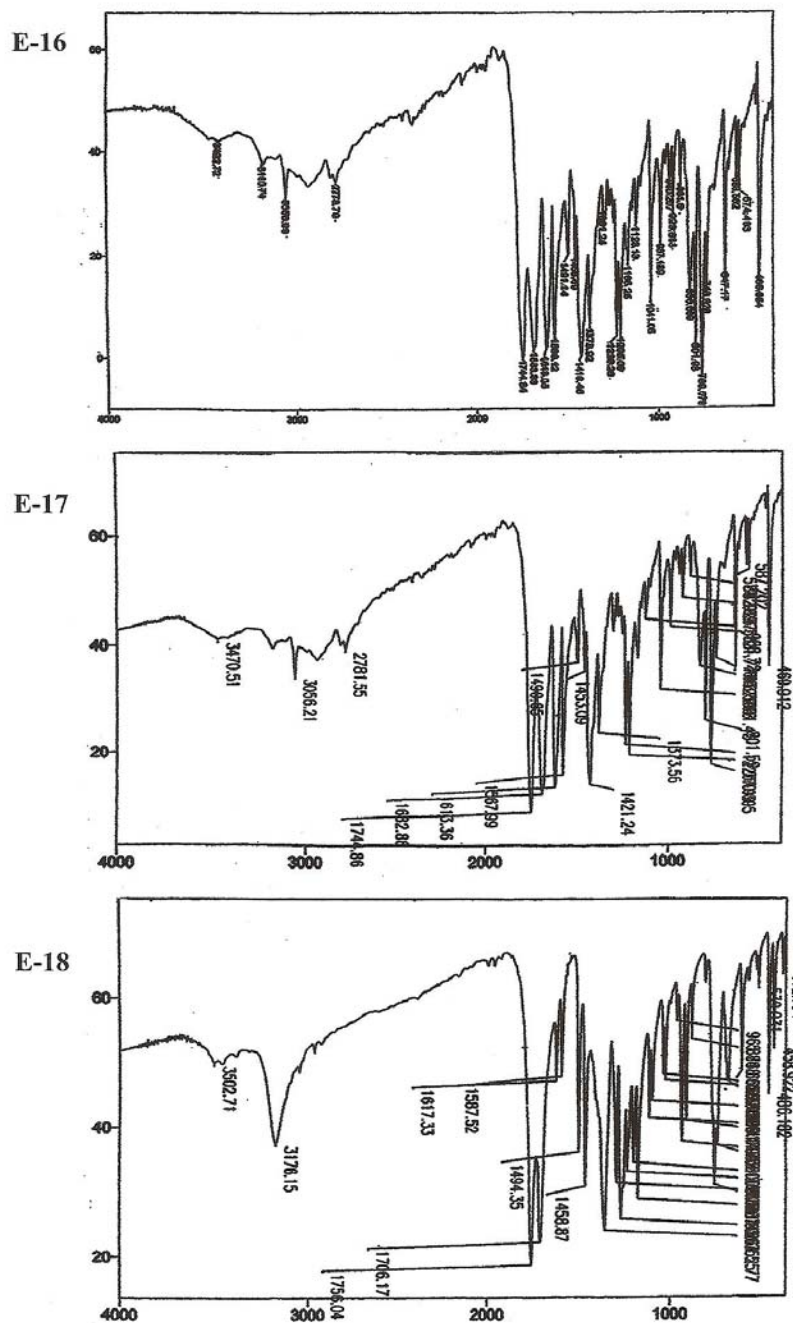


E-15



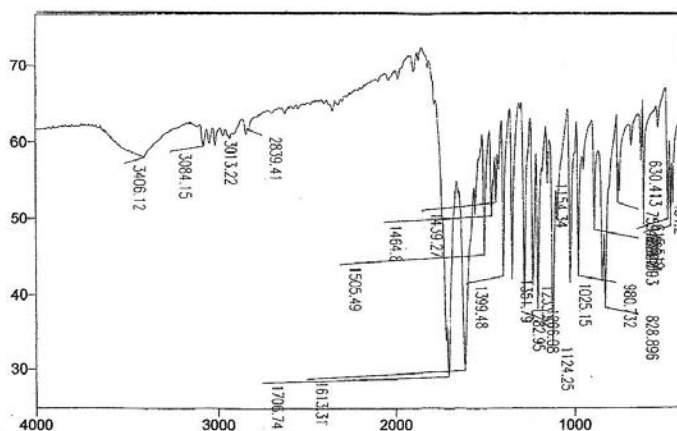
E-14. Espectro de infravermelho do ácido 4-metoxi-*trans*-cinâmico 30.

E-15. Espectro de infravermelho do 4-metoxi-*trans*-cinamato de metila 48.

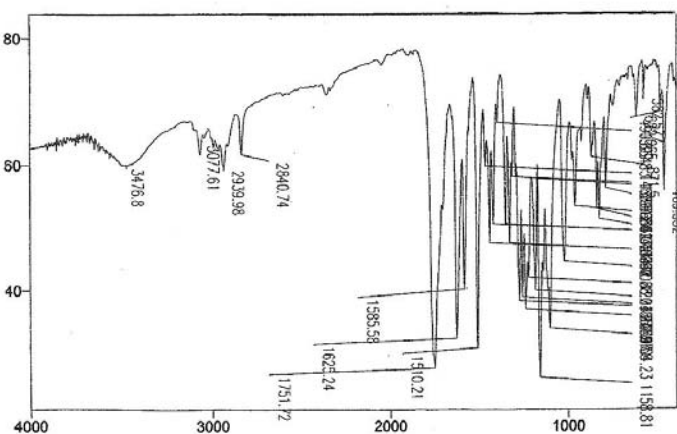


E-16. Espectro de infravermelho do ácido 3-ácido carboxílico cumarina 35.
 E-17. Espectro de infravermelho da evolução da reação.
 E-18. Espectro de infravermelho ao final da reação.

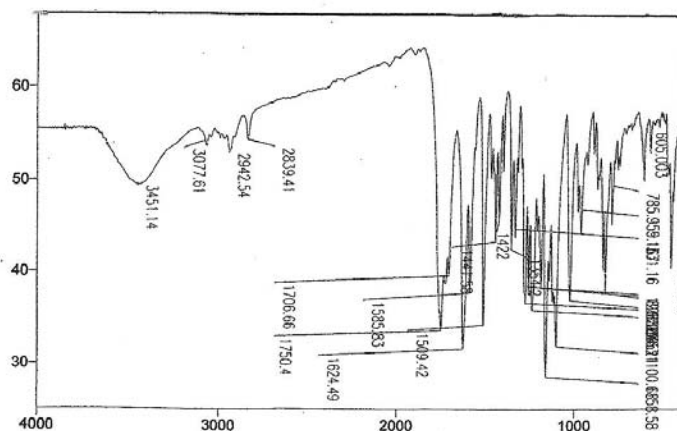
E-19



E-20



E-21

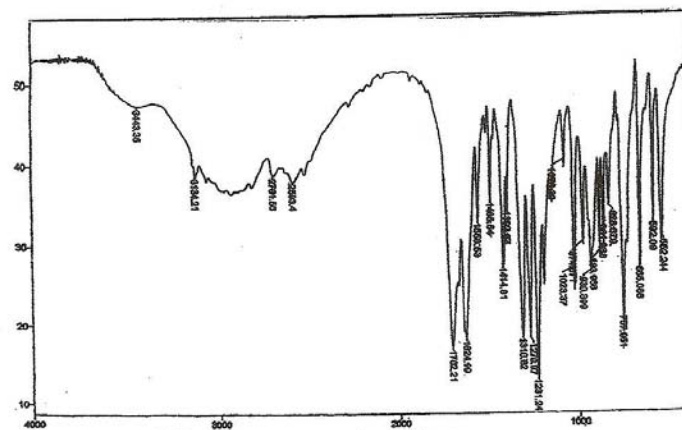


E-19. Espectro de infravermelho da 7-metoxicumarina 36.

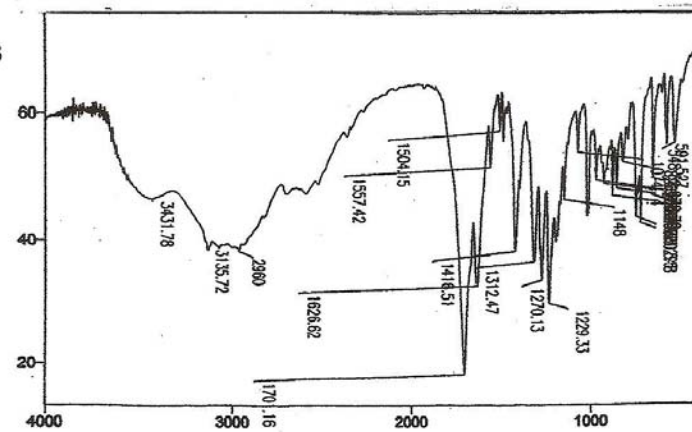
E-20. Espectro de infravermelho da evolução da reação.

E-21. Espectro de infravermelho ao final da reação.

E-22

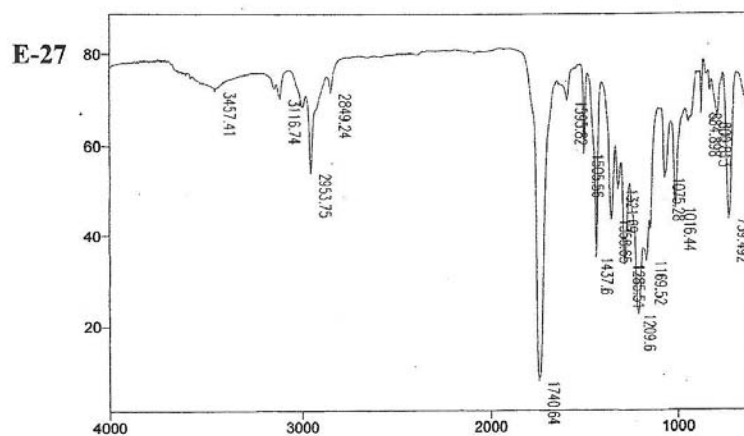
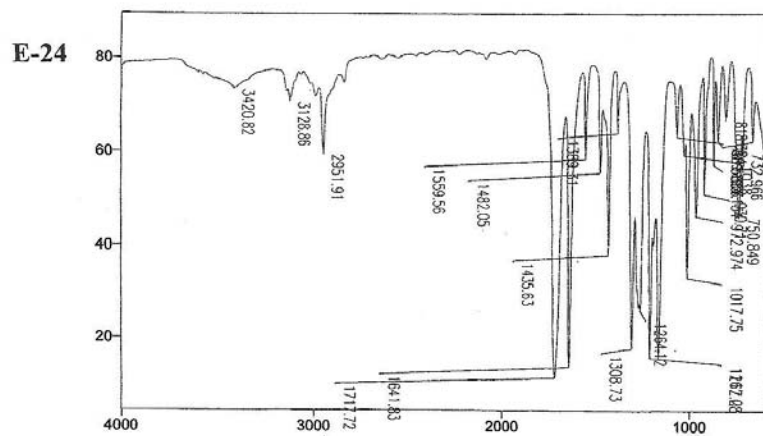


E-23



E-22. Espectro de infravermelho do ácido *trans*-2-furilacrílico 33.

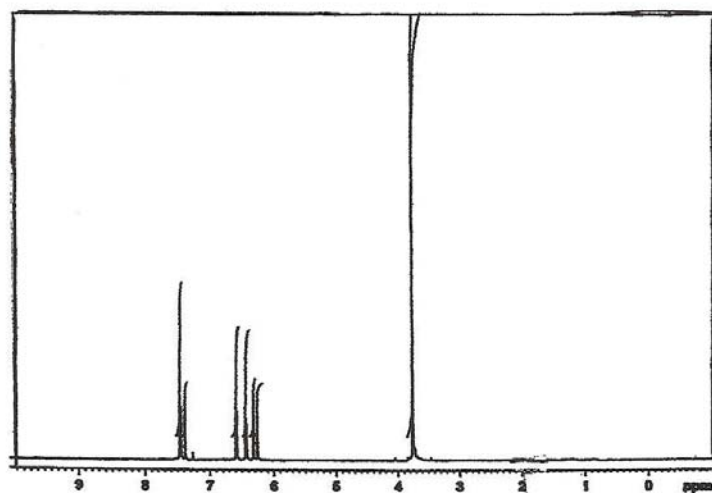
E-23. Espectro de infravermelho do ácido tipo β -truxínico 51.



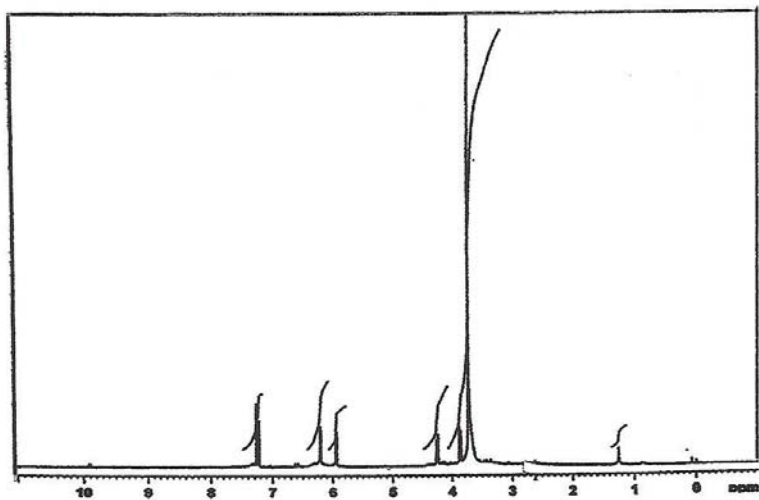
E-24. Espectro de infravermelho do *trans*-2-furilacrilato de metila 50.

E-27. Espectro de infravermelho do β -truxinato 52.

E-25



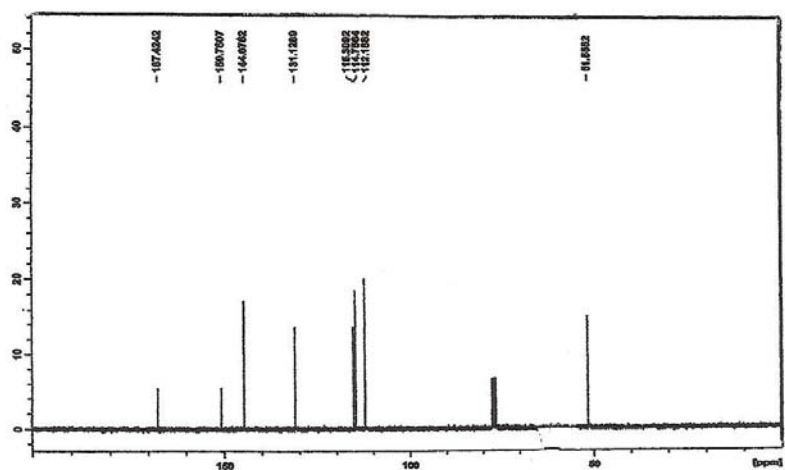
E-28



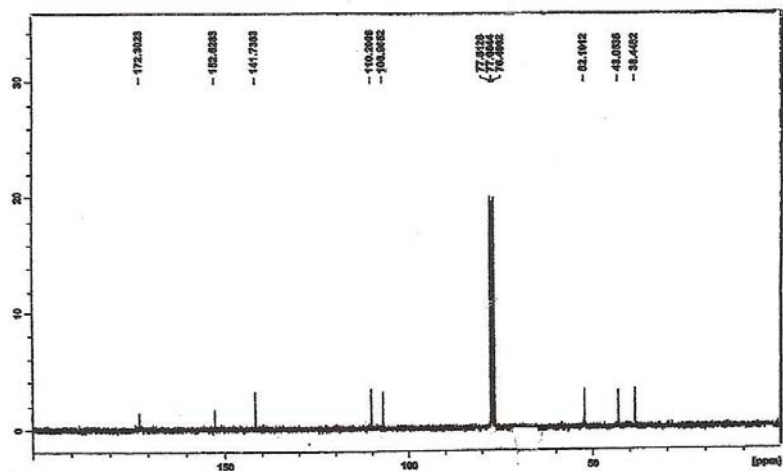
E-25. RMN ¹H do *trans*-2-furilacrilato de metila 50.

E-28. RMN ¹H do β-truxinato 52.

E-26

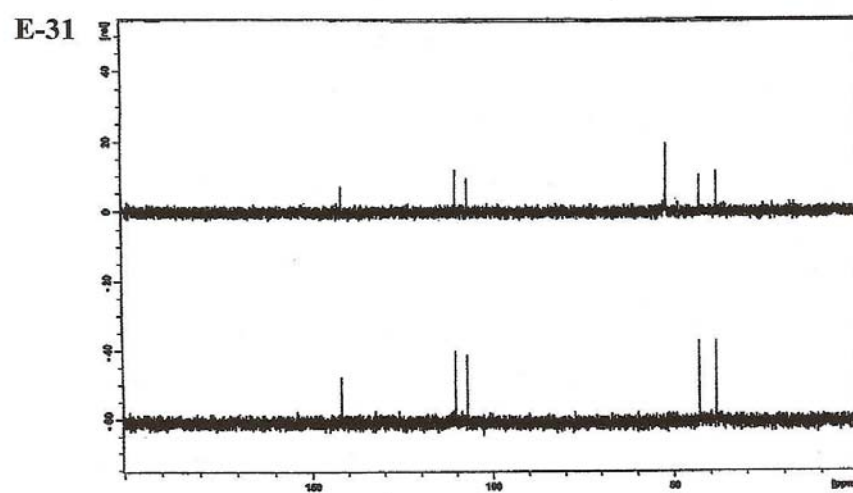
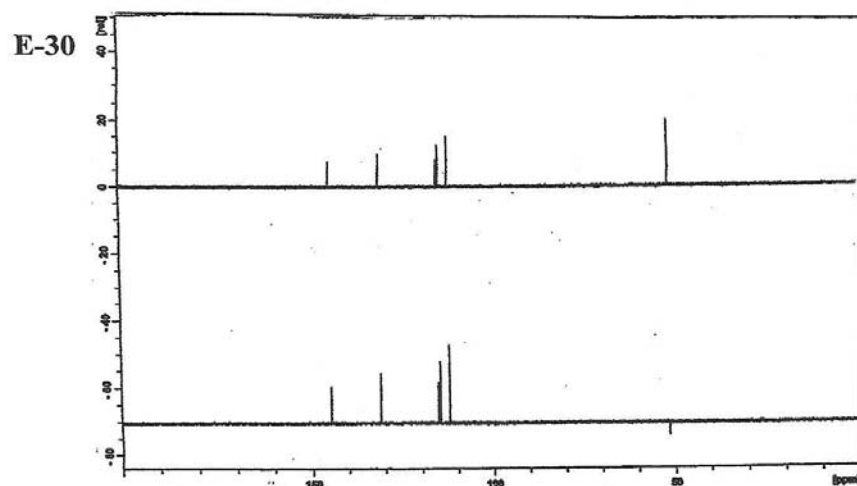


E-29



E-26. RMN ^{13}C do *trans*-2-furilacrilato de metila 50.

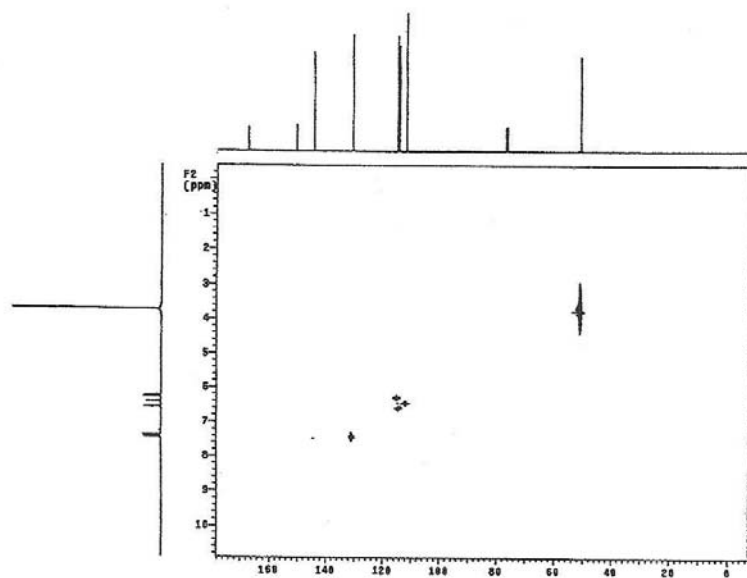
E-29. RMN ^{13}C do β -truxinato 52.



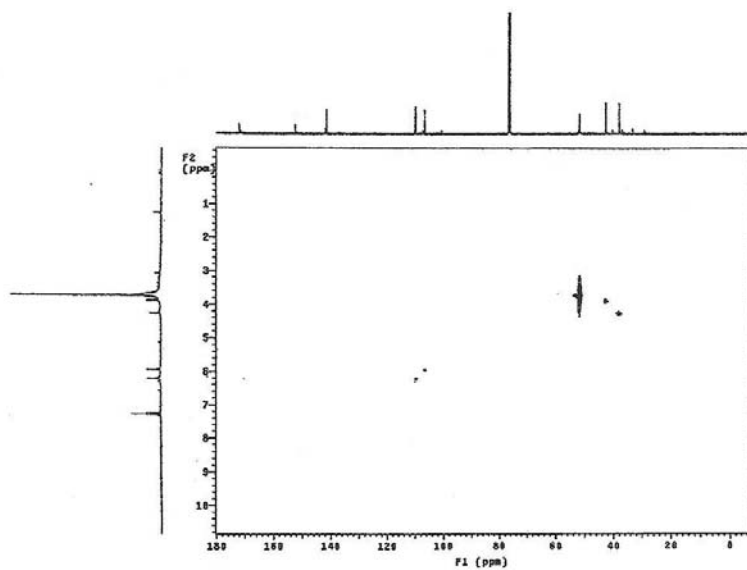
E-30. DEPT 90 e 135 do *trans*-2-furilacrilato de metila 50.

E-31. DEPT 90 e 135 do β -truxinato 52.

E-32



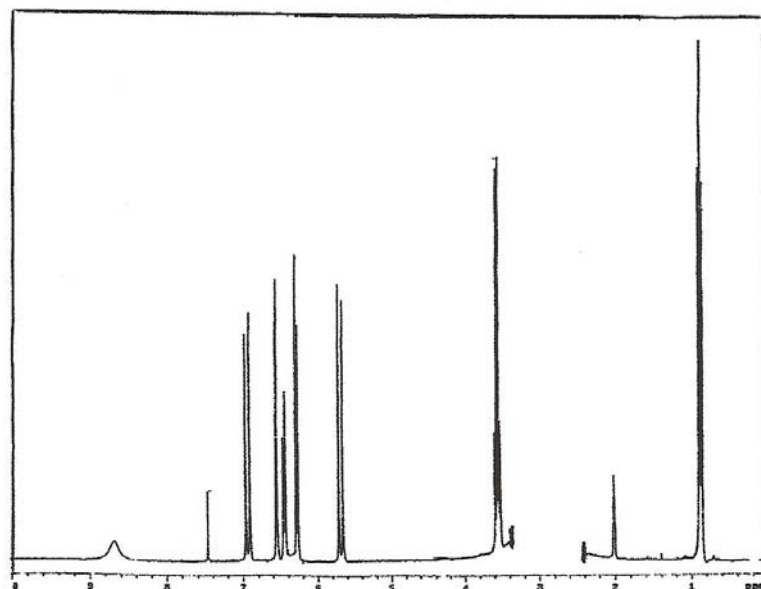
E-33



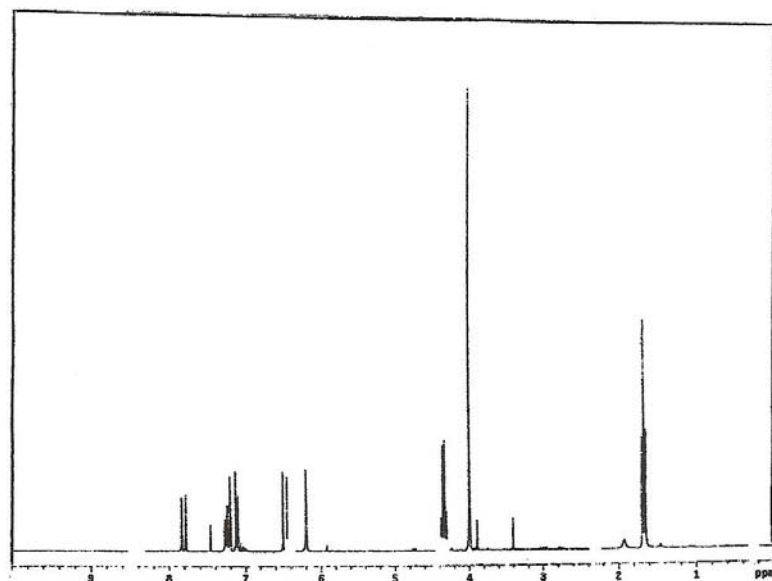
E-32. Mapas de contorno do *trans*-2-furilacrilato de metila 50.

E-33. Mapas de contorno do β -truxinato 52.

E-34



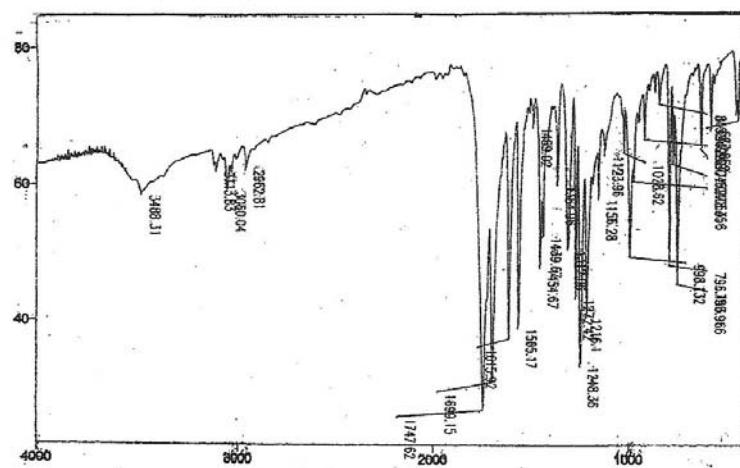
E-35



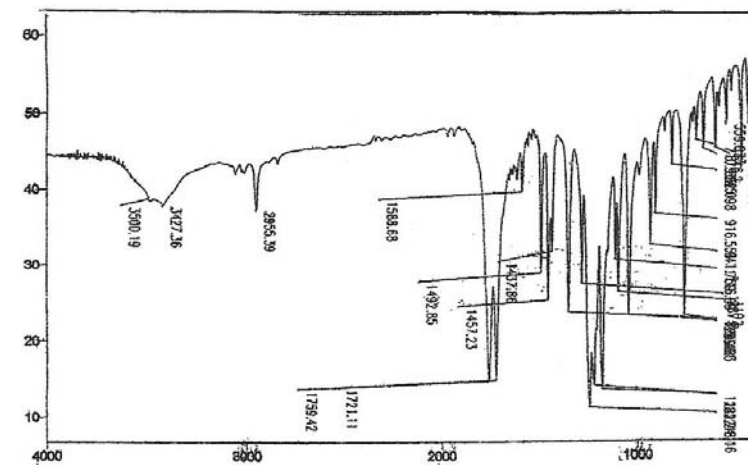
E-34. RMN ^1H do ácido 4-hidroxi-3-etoxi-*trans*-cinâmico 29.

E-35. RMN ^1H do 4-hidroxi-3-etoxi-*trans*-cinamato de metila 43.

E-36

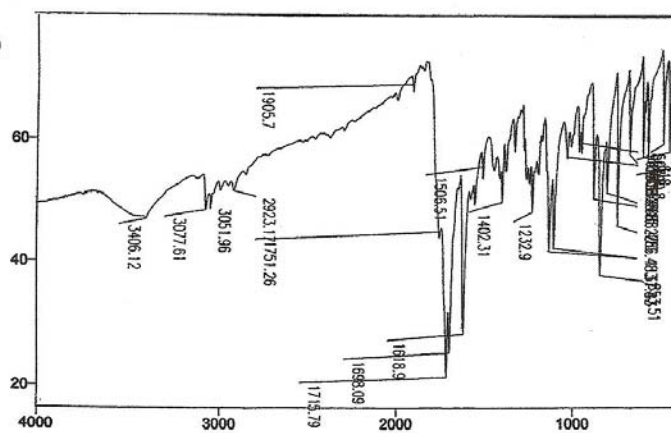
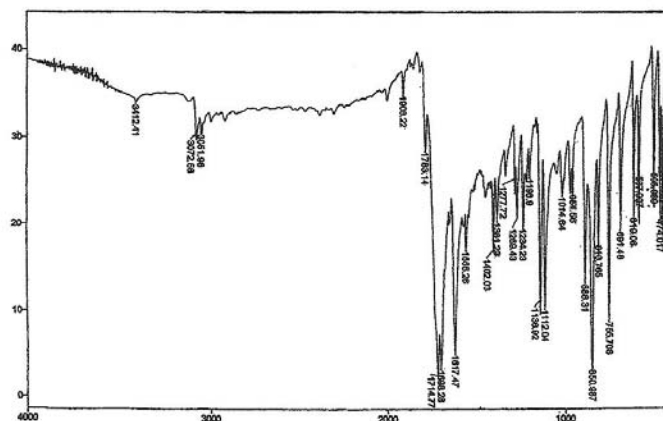


E-37



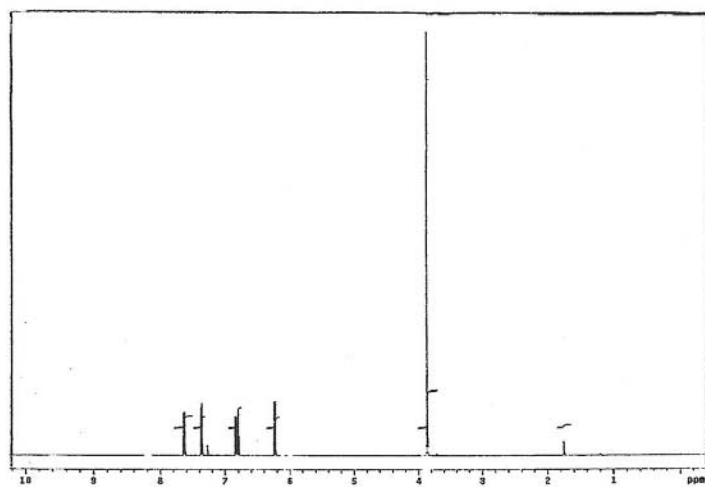
E-36. Espectro de infravermelho do éster metílico 3-ácido carboxílico-cumarina 55.

E-37. Espectro de infravermelho do diéster metílico 3-ácido carboxílico-cumarina 54.

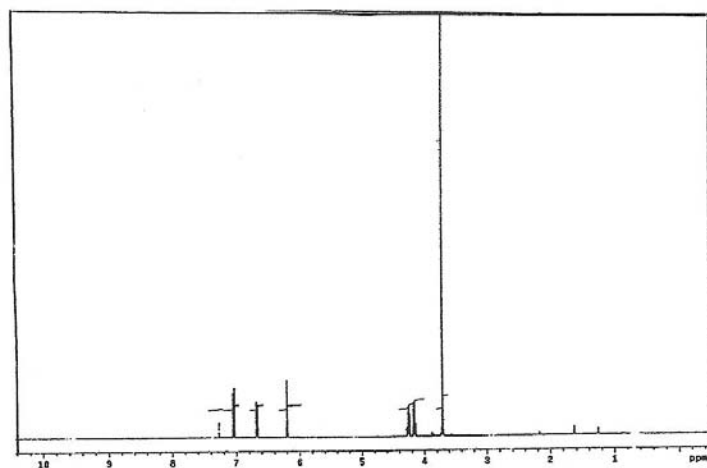


E-39. Espectro de infravermelho da evolução da reação.

E-40



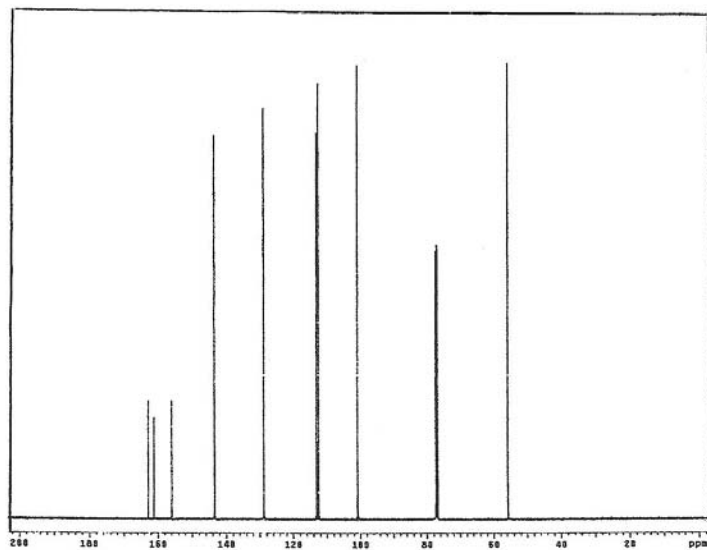
E-41



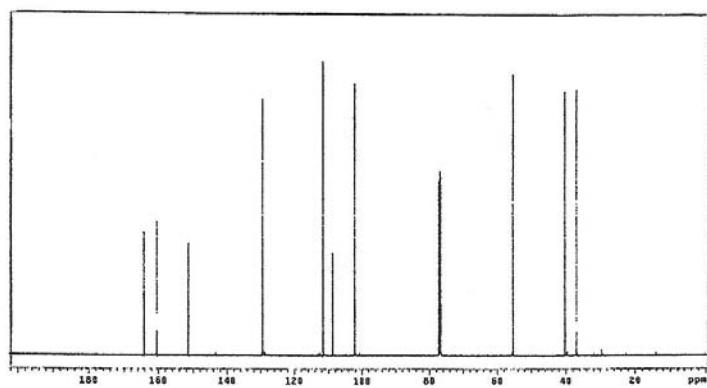
E-40. RMN ^1H da 7-metoxicumarina 36.

E-41. RMN ^1H da 7-metoxicumarina dimérica 49.

E-42



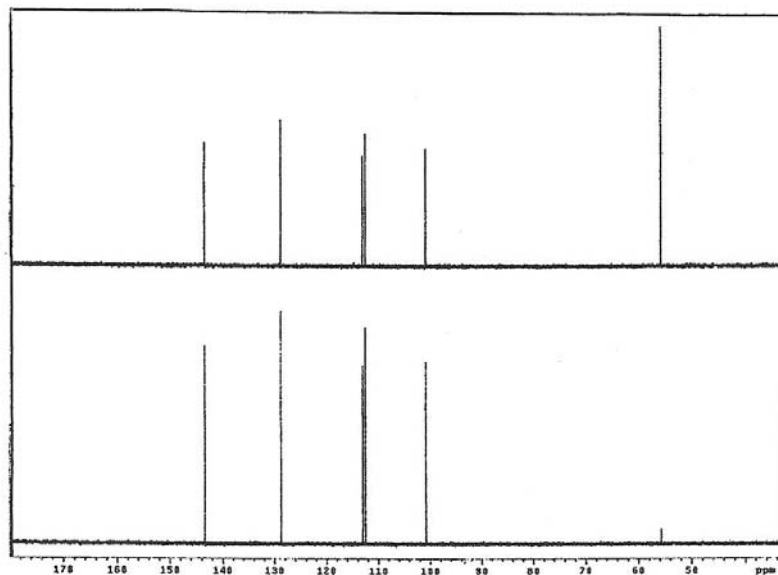
E-43



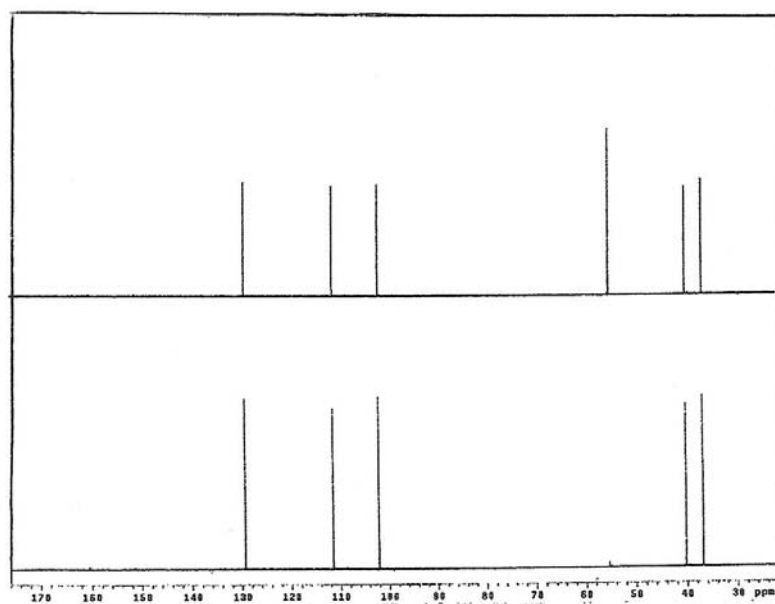
E-42. RMN ^{13}C da 7-metoxicumarina 36.

E-43. RMN ^{13}C da 7-metoxicumarina dimérica 49.

E-44



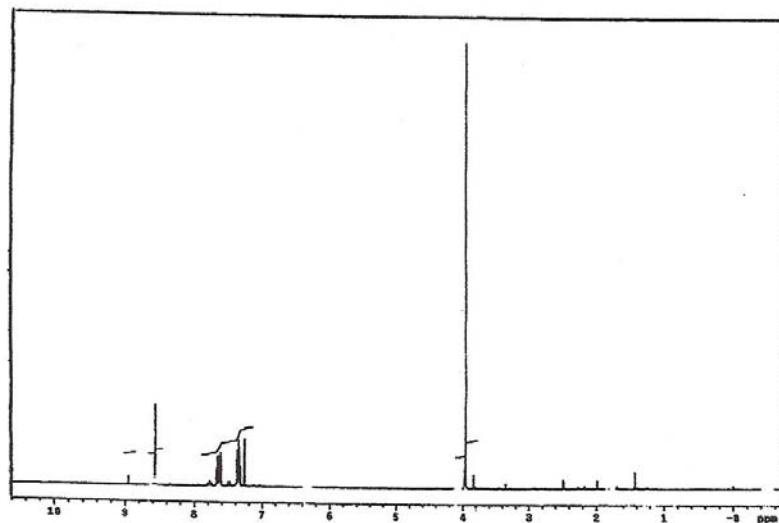
E-45



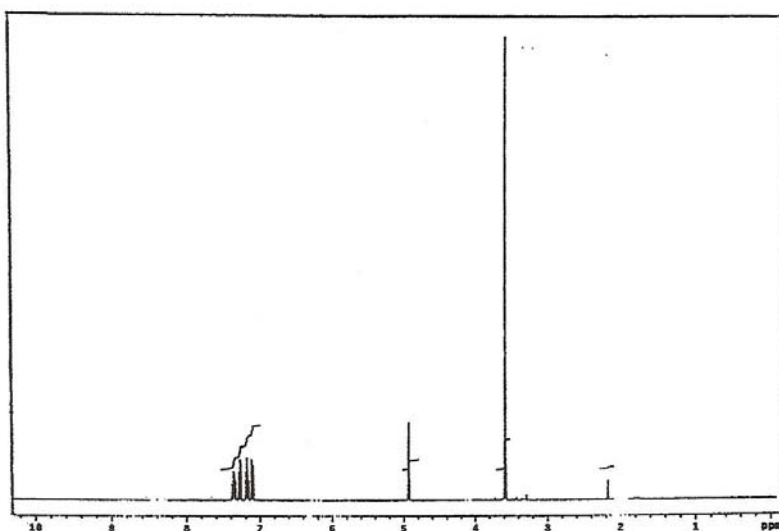
E-44. DEPT 90 e 135 da 7-metoxicumarina 36.

E-45. DEPT 90 e 135 da 7-metoxicumarina dimérica 49.

E-46



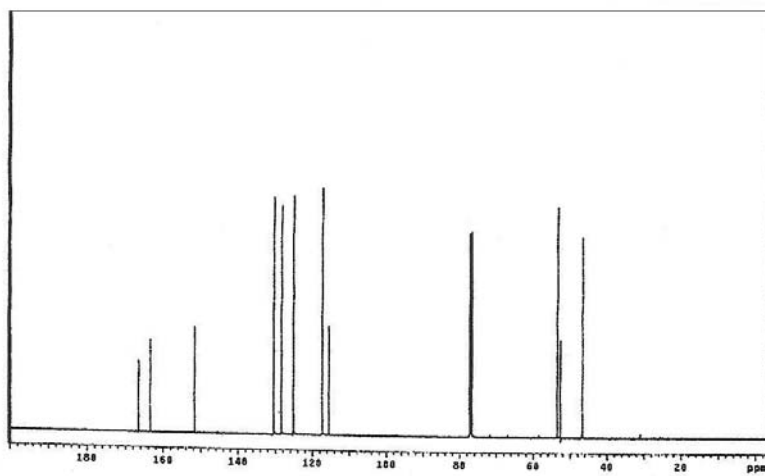
E-47



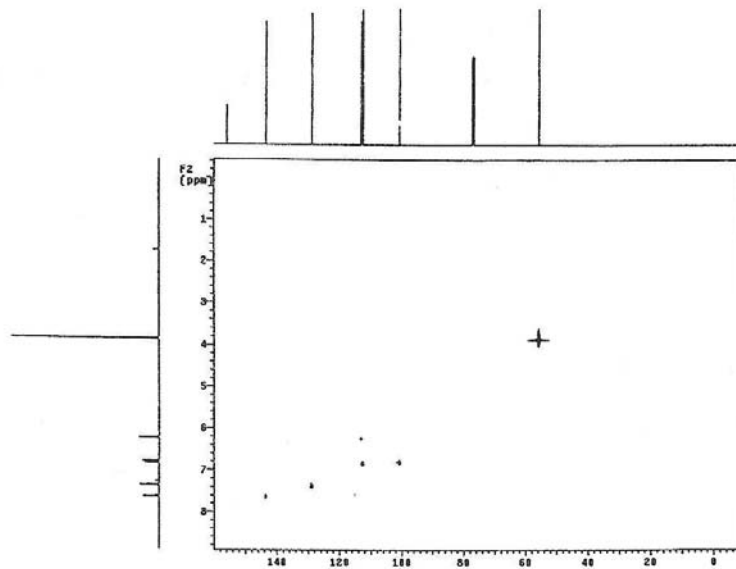
E-46. RMN ^1H do éster metílico 3-ácido carboxílico-cumarina 55.

E-47. RMN ^1H do diéster metílico 3-ácido carboxílico-cumarina 54.

E-48



E-49



E-48. RMN ^{13}C do diéster metílico 3-ácido carboxílico-cumarina 54.

E-49. Mapas de contorno da 7-metoxicumarina 36.