



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTITUMORAL DE NOVOS ALQUIL-
CATECÓIS DERIVADOS DA VANILINA E PIPERONAL**

FELIPE OLIVEIRA DE BRITO
MESTRADO

Manaus/AM
Agosto/2023

FELIPE OLIVEIRA DE BRITO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO ANTITUMORAL DE NOVOS ALQUIL-
CATECÓIS DERIVADOS DA VANILINA E PIPERONAL**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Amazonas exigida para o título de mestre em Química, com ênfase na Linha de Pesquisa de Transformações de Moléculas Orgânicas.

ALISSON MEZA NOVAIS

Orientador

Manaus/AM

Agosto/2023

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

B862s Brito, Felipe Oliveira de
Síntese e avaliação antitumoral de novos alquil-catecóis derivados da vanilina e piperonal / Felipe Oliveira de Brito . 2023
38 f.: il.; 31 cm.

Orientadora: Alisson Meza Novais
Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Amazonas.

1. lipídeos fenólicos. 2. alquil-resorcinóis. 3. antitumorais. 4. síntese. I. Novais, Alisson Meza. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

RESUMO

Os lipídios fenólicos são metabólitos secundários produzidos por plantas, animais, fungos e bactérias, sendo caracterizados como compostos que apresentam uma cadeia lateral alquílica ligada a um anel fenólico ou derivado deste. Uma classe de lipídeos fenólicos que tem chamado a atenção devido ao seu potencial bioativo são os alquil-resorcinóis, cujo anel aromático é do tipo resorcinol, formado em decorrência da via biossintética policetídica. Recentemente, o grupo de pesquisa NEQUIMA/UFAM isolou um novo alquil-resorcinol glicosilado, o AR-1, cujas propriedades biológicas ainda não foram estudadas. Inspirando-se na estrutura química de AR-1, objetivamos sintetizar, neste trabalho, um grupo de alquil-resorcinóis inéditos derivados da vanilina e do piperonal com a finalidade de explorar possíveis atividades biológicas dos produtos sintetizados. Para tal, planejamos trabalhar com reagentes de baixo custo e com reações clássicas, como a reação de Grignard, além de reações de proteção e de desproteção de hidroxilas aromáticas. Fomos capazes de desproteger a metoxila presente na vanilina e produzir o aldeído protocatecuico com sucesso, mas a posterior proteção das hidroxilas com grupos protetores mais flexíveis que os éteres não foi possível, bem como não obtivemos sucesso com a reação de Grignard realizada diretamente com a vanilina ou com o aldeído protocatecuico. Por outro lado, fomos capazes de sintetizar uma série homóloga de sete alquil-catecóis derivados do piperonal com o aumento progressivo da cadeia lateral de hidrocarboneto, com os quais serão conduzidas posteriores investigações biológicas por parte do grupo de pesquisa.

Palavras-chave: lipídeos fenólicos, alquil-resorcinóis, antitumorais, síntese.

ABSTRACT

Phenolic lipids are secondary metabolites produced by plants, animals, fungi, and bacteria, characterized as compounds with an alkyl side chain linked to a phenol or to a phenolic derivative. Among the phenolic lipids that have drawn attention due to their biological potential, the alkyl resorcinols stands out, which have a resorcinol-like aromatic ring constructed by the polyketide biosynthetic pathway. Recently, the NEQUIMA/UFAM research group have isolated a new glycosylated alkyl resorcinol, AR-1, which biological properties was not investigated yet. Inspired by the AR-1 structure, we aimed to synthesize a new group of alkyl resorcinols derived from vanillin and piperonal, aiming to explore possible biological activities associated with the new products. To do so, we planned to use low-cost materials and classic procedures, as the Grignard reaction, in addition to the protection/deprotection protocols of aromatic hydroxyls. We were able to deprotect successfully the methoxyl group from vanillin and synthesized the protocatechuic aldehyde, but the subsequent protection of the hydroxyls with more flexible protecting groups was not possible. Moreover, the Grignard reaction on vanillin and protocatechuic aldehyde was unsuccessful as well. On the other hand, we were able to synthesize a homologous series of seven piperonal-derived alkyl catechols with progressive increase of the alkyl side chain, which will be investigated by our research group for biological activities.

Keywords: phenolic lipids, alkyl catechols, antitumor, synthesis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO & OBJETIVOS.....	6
2. REVISÃO DA LITERATURA	8
2.1 Lipídios fenólicos e derivados	8
2.2. Síntese de Alquil-resorcinóis	10
3. RESULTADOS PRELIMINARES E DISCUSSÃO.....	11
3.1 Rota Sintética 1	11
3.2.1. Desmetilação da Vanilina.....	12
3.2.2. Estudo de Proteções das Hidroxilas do Aldeído Protocatecuico.....	14
3.2.3. Reações de Grignard	20
3.2 Rota Sintética 2	22
4. MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1. Geral.....	31
4.2 Rota sintética 1	32
4.2.1 Desmetilação da vanilina	32
4.2.2 Estudo de Proteções das Hidroxilas do Aldeído Protocatecuico.....	32
4.2.3 Reação de Grignard.....	34
4.3 Rota sintética 2.....	35
4.2.3 Reação de Grignard.....	35
5. CONCLUSÕES PRELIMINARES	36
6. REFERÊNCIAS	37

1. INTRODUÇÃO & OBJETIVOS

A transformação de uma substância em outra é o objeto do ramo da química chamado síntese química. A síntese permite que, a partir de substâncias estruturalmente simples, abundantes na natureza ou comercialmente e baratas, possamos obter substâncias estruturalmente mais complexas e com propriedades de grande aplicação prática, que funcionam, por exemplo, como medicamentos, corantes, agroquímicos e fragrâncias. São essas classes de substâncias que permitiram à humanidade chegar ao atual estágio de bem-estar (COMASSETO et al., 2008).

Os métodos sintéticos para obtenção de novas moléculas são variados, e novas metodologias são constantemente desenvolvidas visando a otimização dos processos a serem utilizados. Reações de acoplamento cruzado e substituição eletrolítica e nucleofílica aromática são alguns exemplos de transformações que estão constantemente em aperfeiçoamento para obtenção de novas moléculas (LIMA, 2015).

A síntese orgânica é uma ciência em constante evolução. Até a década de 1950, as atividades do químico orgânico sintético eram basicamente: a elucidação estrutural de produtos naturais, a investigação de reações básicas e a preparação de novas substâncias químicas. Após esse período, além da manutenção das atividades acima que foram aperfeiçoadas e simplificadas com o surgimento de técnicas modernas como a ressonância magnética nuclear e a espectrometria de massas, a sua forte associação atual com a biologia, a medicina e as ciências ambientais e de materiais conferiu à síntese orgânica um caráter ainda mais dinâmico e interdisciplinar (HUDLICKÝ, 2007).

Os lipídios fenólicos são metabólitos secundários sintetizados principalmente por plantas, animais, fungos e bactérias, tanto durante o desenvolvimento normal quanto em resposta a condições de estresse, como infecções, feridas e radiação UV. Esses compostos são um grupo muito diversificado e incluem fenóis simples de anel único e seus derivados (KOZUBEK et al., 1999).

Os lipídios fenólicos podem afetar várias vias metabólicas, implicando tanto na função celular normal como em processos patológicos. Entre eles, é reconhecida a atividade de lipídeos fenólicos sobre tumores. Por exemplo, derivados fenólicos interferem nos processos de adesão celular, migração e angiogênese tumoral, com efeitos protetores pela

ação anticâncer tanto nos estágios iniciais, como avançados ou metastáticos de tumores (ANDROUTSOPOULOS et al., 2010; WENG, 2012).

Por meio de trabalho de dissertação de mestrado recente, o grupo de pesquisa Núcleo de Estudos Químicos de Micromoléculas da Amazônia – NEQUIMA – da Universidade Federal do Amazonas reportou o isolamento de cinco alquil-resorcinóis glicosilados, dos quais três inéditos, a partir do extrato etanólico antioxidante das folhas de *Eugenia adenocalyx*, Myrtaceae, entre eles o alquil-resorcinol 3-*O*-metil-5-(2'-hidroxipentil)-resorcinol-4-*O*- β -glucopiranosídeo (FIGURA 1), neste trabalho nomeado como **AR-1**. A configuração absoluta do centro estereogênico do carbono 2' da cauda lipofílica do pentil não foi determinada pelo grupo, até o momento (NEVES, 2017).

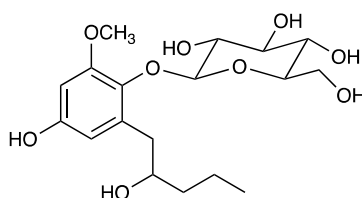


Figura 1. Estrutura do alquil-resorcinol **AR-1** isolado de *Eugenia adenocalyx* em 2017.

Em decorrência da baixa quantidade com que o grupo de pesquisa foi capaz de isolar os alquil-resorcinóis, incluindo **AR-1**, este trabalho teve como objetivo a síntese de alquil-catecóis análogos a **AR-1** para avaliação de possíveis atividades biológicas relacionadas, como a atividade antitumoral. As propostas de síntese foram baseadas em materiais de baixo custo, como a vanilina e o piperonal, através de rotas de síntese curtas e eficientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Lipídios fenólicos e derivados

Os lipídios fenólicos são metabólitos secundários sintetizados principalmente por plantas, animais, fungos e bactérias, tanto durante o desenvolvimento normal quanto em resposta a condições de estresse, como infecções, feridas e radiação ultravioleta (STASIUK & KOZUBEK, 2010). É um grupo de substâncias amplamente difundido em plantas com flores, ocorrendo em todos os órgãos vegetativos, bem como em flores e frutas, legumes, cereais, grãos, sementes e bebidas (ESCARPA & GONZALEZ, 2001).

As propriedades biológicas são a principal razão para o uso de lipídios fenólicos na indústria alimentícia e farmacêutica. Os alimentos fortificados com lipídios fenólicos podem proporcionar muitos benefícios à saúde, incluindo ação antibacteriana, antiviral, anti-inflamatória, antialérgica, antitrombótica, anticancerígena e vasodilatadora (GRANATO et al., 2016; ROBBINS, 2003).

Os lipídios fenólicos e derivados são definidos como produtos naturais que apresentam em sua estrutura grupos aromáticos e alifáticos e exibem ambos os comportamentos, hidrofílico e lipofílico. Normalmente são caracterizados pela presença de grupo fenol ligado a uma cadeia alquílica com número ímpar de carbono. Ocorrem como fenóis simples ou derivados catecólicos, resorcinólicos ou hidroquinônicos, sendo os resorcinólicos os mais abundantes na natureza (CORREIA et al., 2006). Os lipídios fenólicos podem ser basicamente categorizados conforme mostrado na FIGURA 2.

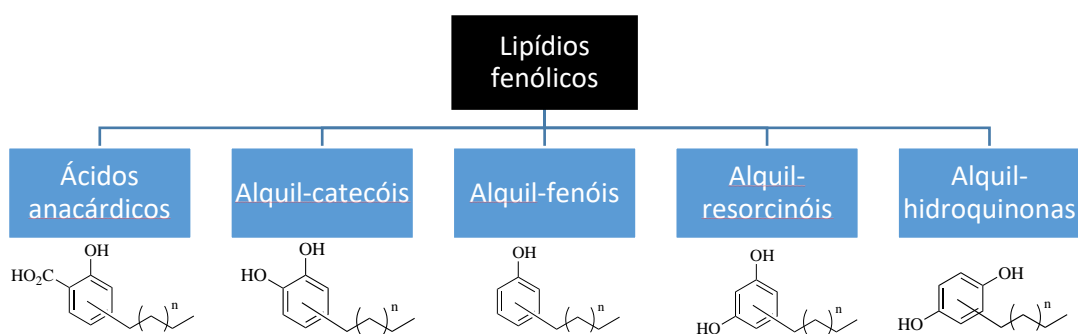


Figura 2. Classificação básica de lipídeos fenólicos.

Alquil-resorcinóis (ARs) são membros da família de lipídios fenólicos que foram identificados em numerosos táxons de plantas, fungos e bactérias, mas em relativamente

poucas espécies animais. Entre as principais classes de lipídios fenólicos, os alquil-resorcinóis são de longe os mais prevalentes na natureza (KOZUBEK et al., 2005).

A estrutura química básica dos alquil-resorcinóis envolve um anel de resorcinol ao qual liga-se a um grupamento alifático (FIGURA 3), sendo que o grupo alifático pode conter insaturações e grupos oxigenados, e o anel pode apresentar hidroxilas adicionais e outros grupos funcionais (ex.: carbonilas). O caráter hidrofílico da função fenol e lipofílico da cadeia alquila atribuem a essas substâncias um comportamento anfipático que lhes permite interação com sistemas biológicos (CORREIA et al., 2006). O comprimento da cadeia dos ARs está relacionado à sua atividade com cadeias de alquil mais longas, com melhor solubilidade em gordura e atividade antioxidante mais forte, ligando-se a fosfolipídios adjacentes na membrana por meio de ligações de hidrogênio e exercendo resistência à oxidação devido à sua capacidade de eliminar radicais livres (TIAN et al., 2020).

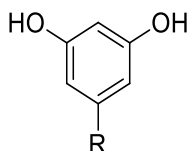


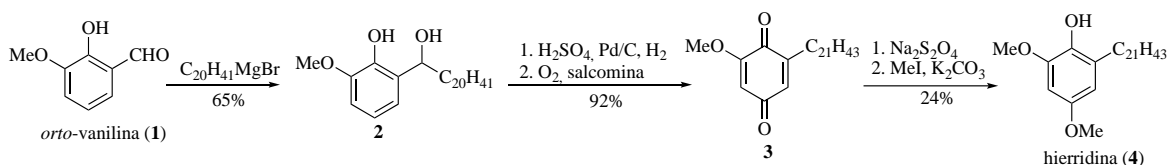
Figura 3. Estrutura química básica dos alquil-resorcinóis.

Os alquil-resorcinóis existem no farelo de trigo e centeio e estão relacionados à prevenção e redução dos riscos de doenças crônicas, como diabetes, doenças cardiovasculares, obesidade e câncer (ROSS, 2003; GUNENC, 2018).

Pesquisas mostram que os alquil-resorcinóis podem acelerar a taxa de morte de células lesionadas via tratamento com agentes genotóxicos e inibir a formação de células cancerosas. O efeito anticâncer dos alquil-resorcinóis foi atribuído à capacidade de aumentar a apoptose de células lesionadas por mutagênicos (GASIOROWSKI, 2000). Recentemente um estudo da substância 1-*O*-metil-6-acetóxi-5(*Z*)-(pentadec-10-enil) resorcinol isolado de *Labisia pumila* mostrou atividade citotóxica em células cancerosas da mama, cólon e próstata (AL-MEKHLAFI, 2012). Outro estudo citotóxico de compostos biologicamente ativos, isolados da planta medicinal *Lysimachia japônica*, sobre culturas de células tumorais mostrou que os lipídios resorcinólicos ácido 5-*n*-tridecilresorcinólico e 5-*n*-tridecilresorcinol (grevitol) foram os mais ativos componentes desta planta (LANDBERG, 2014).

2.2. Síntese de alquil-resorcinóis

Tomando por base as propriedades biológicas dos lipídeos resorcinólicos, surgiram vários estudos de síntese para obtenção de análogos de alquil-resorcinóis. Em 1992, GONZÁLEZ e colaboradores sintetizaram em cinco etapas e com 14% de rendimento global o lipídeo de cadeia estendida hierridina (**4**), isolado do líquen *Ramalina hierrensis* (ESQUEMA 1). O aldeído fenólico precursor: *o*-vanilina, foi primeiro alquilado na presença de um *n*-eicosanil como reagente de Grignard para gerar o composto **2** (rendimento 65%). A subsequente desidratação do álcool benzílico, seguida de hidrogenação, e por fim, de oxidação na presença de salcomina sob uma corrente de oxigênio forneceu a quinona intermediária **3**, que foi posteriormente submetida à redução com ditionito de sódio para fornecer uma hidroquinona correspondente. A metilação do grupo hidroxila estereoquimicamente mais acessível com um equivalente de iodeto de metila e K₂CO₃ sob refluxo por 24 horas forneceu hierridina (**4**). Destaque para a reação de Grignard utilizada pelos autores como metodologia de formação de ligação C-C entre o anel fenólico e a cauda lipofílica, ressaltando, ainda, a formação do álcool na posição α ao anel aromático, o que difere de **AR-1**, onde a hidroxila apresenta-se na posição β .



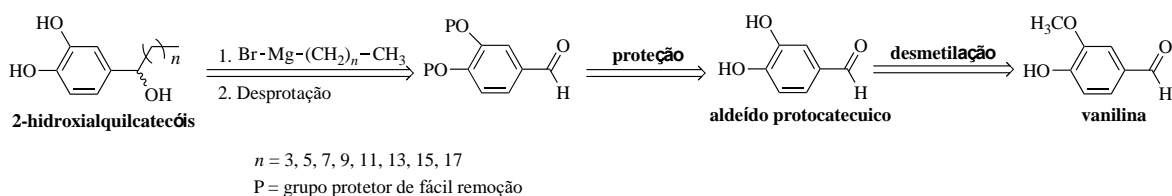
Esquema 1. Síntese da hierridina por GONZÁLEZ et al. (1992).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O delineamento experimental deste trabalho foi dividido em duas rotas sintéticas, sendo que a **Rota Sintética 1** parte da vanilina como material de partida e a **Rota Sintética 2** parte da piperonal como material de partida. Cabe ressaltar que estes dois materiais de partida foram elencados pela disponibilidade comercial e relativo baixo custo de ambos.

3.1 Rota Sintética 1

O esquema 5 apresenta a análise retrossintética para obtenção de novos lipídeos fenólicos a partir da vanilina, especificamente um conjunto de novos 4-alkilcatecóis com o tamanho variado da cauda lipofílica.



Esquema 2. Análise retrossintética para a síntese de 2-hidroxi-4-alkilcatecóis.

A etapa mais delicada da rota proposta é a reação de acoplamento C–C planejada pelo método de Grignard com brometo de alquilmagnésio. Para sucesso dessa etapa, é importante que as hidroxilas do anel aromático devam estar devidamente protegidas, e para isso, planejamos o uso grupos de fácil remoção, como acetonídeo e derivados silanos.

Ao menos de forma inicial, evitamos empregar um grupo protetor para somente a hidroxila em C4 (uma vez que a vanilina por si só já apresenta uma metoxila inerte às condições de Grignard em C3), pois imaginamos que uma desproteção de grupos metoxilas no final da rota sintética via AlCl_3 , após a reação de Grignard, poderia prejudicar o rendimento global da rota para todos os alquilcatecóis, já que o método é normalmente drástico (requer aquecimento prolongado) e gera muitos resíduos de difícil eliminação, havendo necessidade de purificação exaustiva. Em alternativa, emprega-se rotineiramente o ácido de Lewis BBr_3 , mais reativo que o AlCl_3 e responsável por gerar menor quantidade de resíduos e melhores rendimentos, porém, este ácido de Lewis atualmente está sendo comercializado com custo muito elevado, além de ser muito mais tóxico e mais difícil de manipulação em comparação com o AlCl_3 . Além disso, para empregar um plano de proteção via metoxilas, deve-se usar agentes metilantes, por exemplo, haletos de metila, como o mais

usual deles, iodeto de metila. Infelizmente, esse reagente também está sendo comercializado com custo elevado, e não dispúnhamos em laboratório.

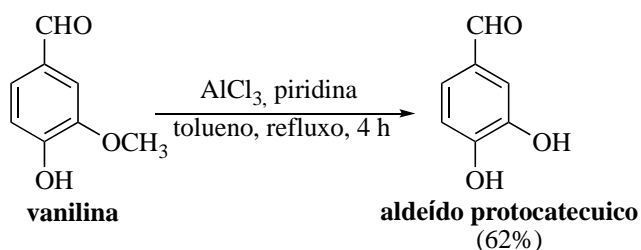
A desproteção da vanilina em aldeído protocatecuico com AlCl_3 no início da rota nos permite purificar o produto sem uso de tediosos processos cromatográficos, pois ele é insolúvel em solventes clorados comuns, CH_2Cl_2 e CHCl_3 , diferente da vanilina, podendo ser removido por filtração simples. Dessa forma, a rota sintética pode ser, alternativamente, apresentada partindo do aldeído protocatecuico, também disponível comercialmente.

3.2.1. Desmetilação da Vanilina

Para a desmetilação do grupo metoxil na posição 3 do anel do substrato, utilizamos duas metodologias, as quais se diferenciaram apenas pelo solvente: 1) diclorometano e 2) tolueno.

No método 1, foram utilizados o material de partida vanilina, piridina e solvente diclorometano. A solução foi resfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$, e após isso, foi adicionado cloreto de alumínio, e a solução foi posta em refluxo e agitação sendo monitorada por CCD. Ao decorrer de 4 horas, notamos que o material de partida não era consumido, e especulamos que a temperatura alcançada pelo refluxo de diclorometano não era suficiente para formação do produto desejado, já que o ponto de ebulição do diclorometano é relativamente baixo ($39,6^\circ\text{C}$).

Por meio do método 2 (ESQUEMA 3), alteramos o solvente da reação para tolueno. A reação foi feita da mesma forma, iniciando-se em $0\text{ }^\circ\text{C}$ para adição do cloreto de alumínio, e após isso, iniciado o refluxo e agitação, havendo monitoramento por CCD. A análise por CCD revelou o consumo do material de partida após 4 horas. Após o processo de elaboração e purificação via lavagem com diclorometano, o aldeído protocatecuico foi obtido com rendimento de 62%.



Esquema 3. Reação de desmetilação da vanilina.

Os dados espectrais de RMN ^1H (FIGURA 4) do produto permitiram a confirmação da formação do aldeído protocatecuico, onde percebeu-se que houve o desaparecimento do simpleto dos hidrogênios grupo metoxil em aproximadamente δ 3,83 ppm, presente no espectro de RMN ^1H da vanilina.

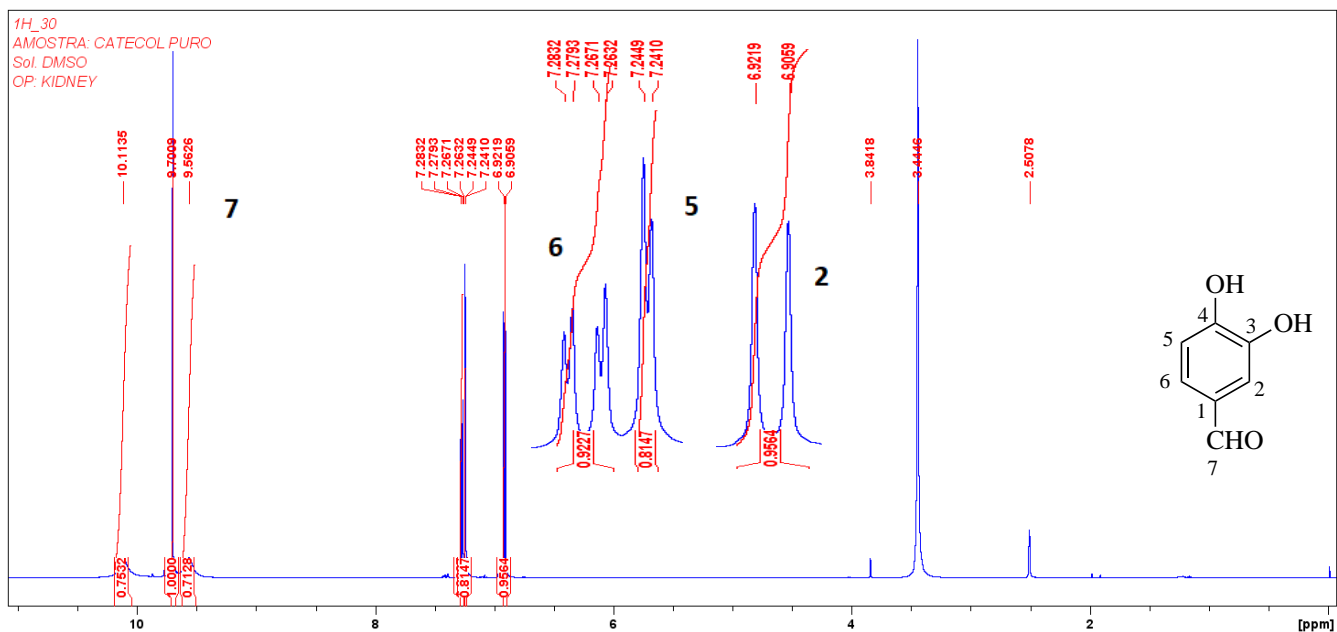


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do aldeído protocatecuico, com ampliações.

Os dados espectrais de RMN ^{13}C (FIGURA 5) coadunam com a estrutura do aldeído protocatecuico, com destaque para ausência de sinal do grupo metoxil em aproximadamente δ 56,0 ppm (RMN ^{13}C).

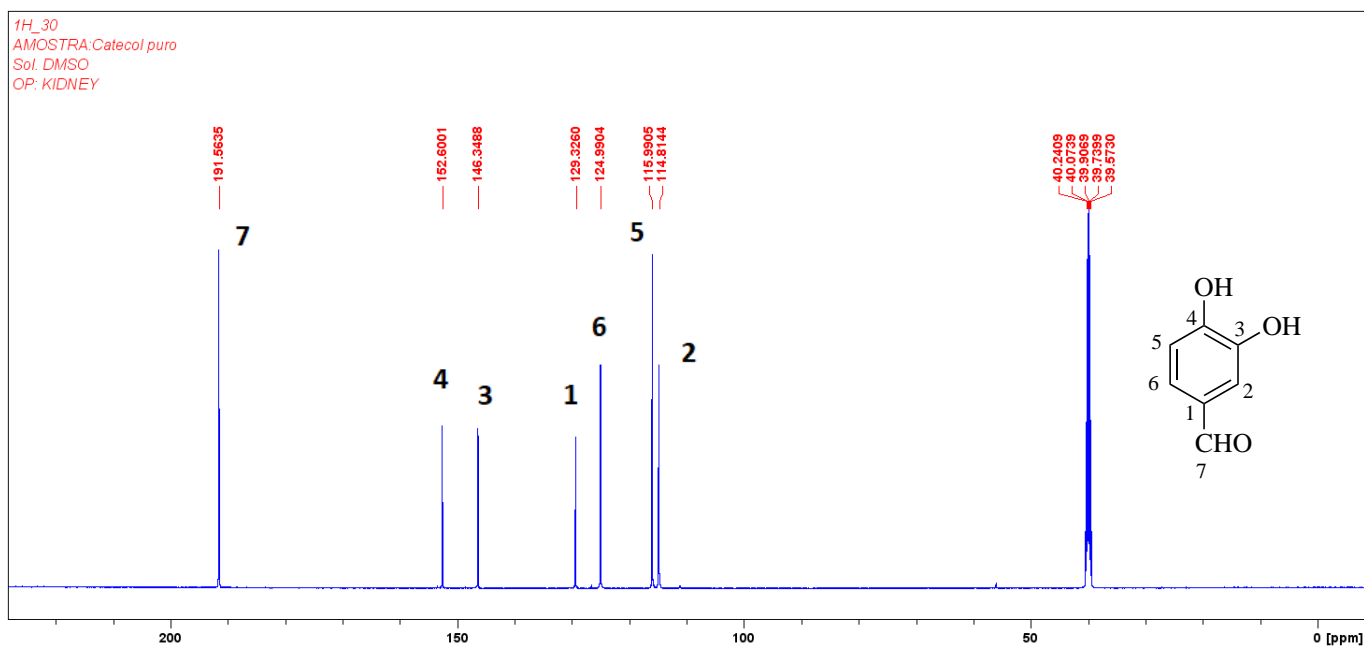
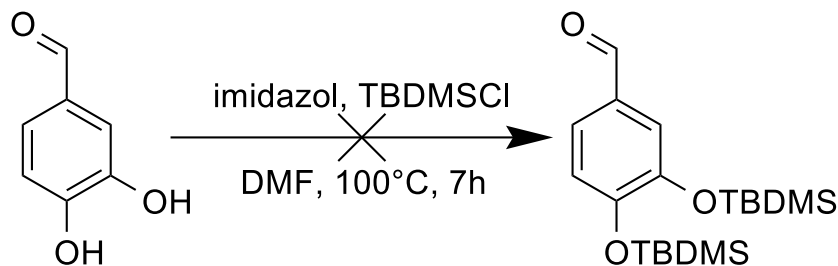


Figura 5. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do aldeído protocatecuico, com ampliações.

3.2.2. Estudo de Proteções das Hidroxilas do Aldeído Protocatecuico

Para a proteção das hidroxilas presentes no anel do aldeído protocatecuico, foram testadas as proteções com *tert*-butildimetilssilil (TBDMS) e com trimetilssilil (TMS).

3.2.2.1. Proteção com TBDMS



Esquema 4. proteção das hidroxilas fenólicas com o grupo TBDMS.

Foi tentada a proteção das hidroxilas do aldeído protocatecuico com o grupo TBDMS. Derivados de silanos são bons grupos protetores para álcoois e fenóis, pois são estáveis a diversas condições reacionais, como na presença de organometálicos fortemente básicos/nucleofílicos, e são facilmente removíveis quando necessário. Na reação com TBDMSCl, utilizamos como reagentes o aldeído protocatecuico, imidazol e DMF como solvente. A solução foi posta em agitação em temperatura ambiente até completa solubilização dos reagentes, o que foi seguido da adição do TBDMSCl.

Após 3 horas de monitoramento, percebeu-se que o material de partida não era consumido, optando-se então por aquecer moderadamente o processo, inicialmente em 50 °C. Após 2 horas nessas condições, o material de partida continuava por ser detectado sem sinais de reação. Aumentou-se, portanto, a temperatura para 100 °C, permanecendo assim por 2 horas até a finalização do experimento. Nessas condições, foram detectados dois aparentes produtos da reação, nomeados como HID-1 e HID-2, além do material de partida. Os produtos foram separados por CCDP (eluente 3/1, v/v, hexano/acetato de etila).

Os dados espectrais de RMN ^1H registrados para o produto obtido HID-1 não foram compatíveis com a estrutura do produto esperado, como apresentado na FIGURA 6. Não se verifica, sobretudo, sinais relativos ao grupo TBDMS abaixo de 1,00 ppm, e verificamos que o espectro diz respeito, na realidade, ao material de partida.

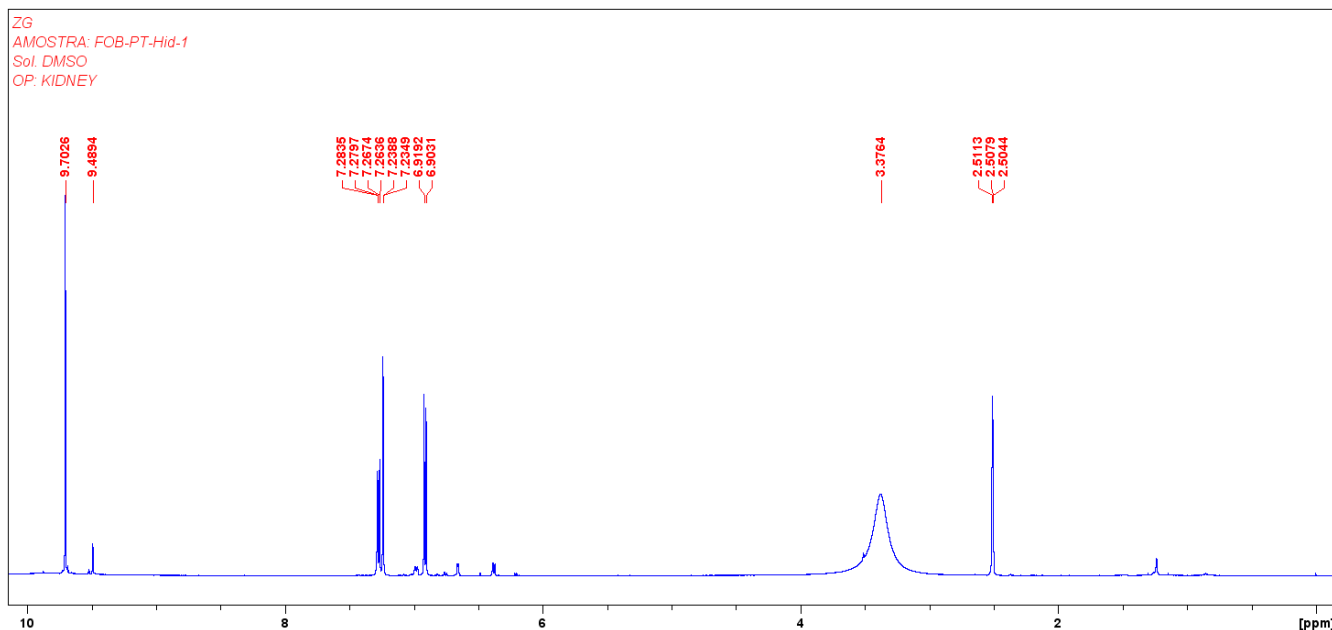


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do aldeído protocatecuico.

Colocar como provável material de partida

Com relação aos dados espectrais de RMN ^1H (FIGURA 7) do produto 2 (HID-2), não pode ser possível verificar, igualmente, dados compatíveis com a estrutura do produto esperado. O sinal em δ 1,24 ppm, que poderia dizer respeito aos grupos metil do TBDMS, não integram adequadamente com os demais sinais relativos à porção aromática do produto, indicando não dizer respeito ao grupo TBDMS, sendo o espectro do material de partida.

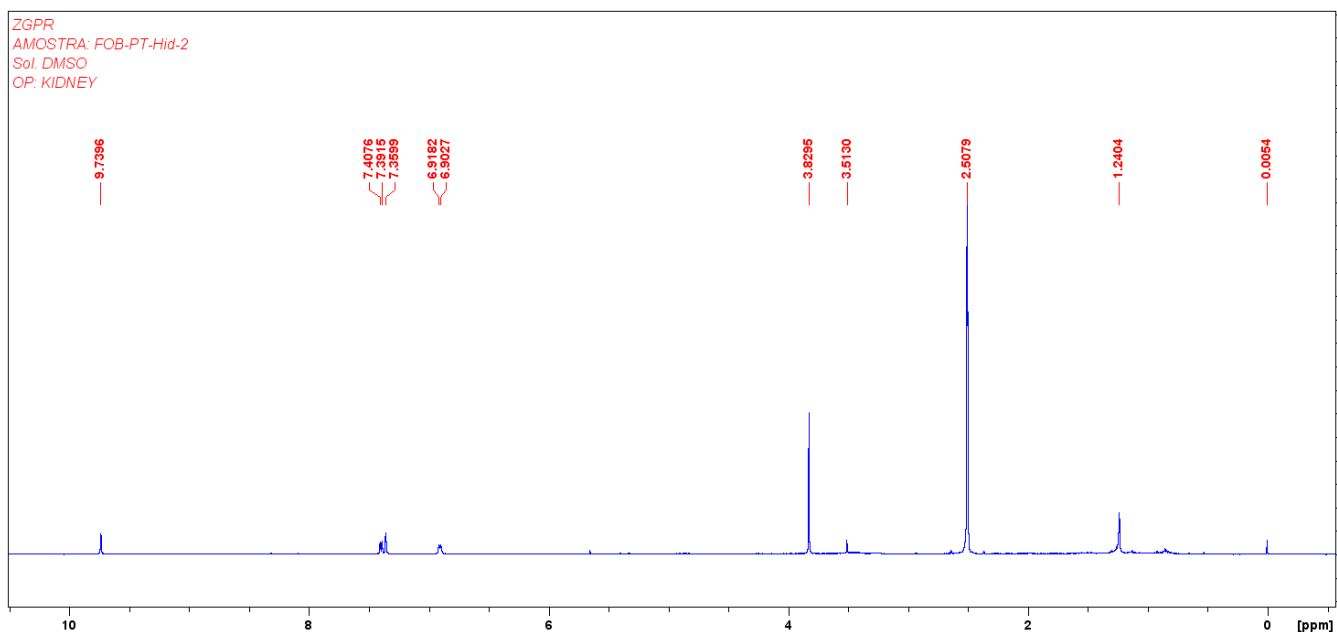


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do aldeído protocatecuico.

A título de experimentação, tentou-se também realizar a proteção da hidroxila fenólica da vanilina para estudo comparativo, nos mesmos moldes da reação de proteção do aldeído protocatecuico. Nessas condições, detectamos sinais de apenas um produto via CCD durante o experimento, diferente do que ocorreu com aldeído protocatecuico. Após análise por espectroscopia de RMN do produto obtido, o espectro de RMN de ^1H (FIGURA 8) também não teve relação com a estrutura do produto de silação. Dois simpletos em δ 2,90 e 2,97 ppm não puderam ser relacionados ao grupo TBDMS, e foram atribuídos aos sinais de metila da DMF, além do sinal em 8 ppm. Os sinais de vanilina em 9,81 ppm do aldeído além dos sinais dos aromáticos entre 7,40 e 7,00 ppm e da metila protegida em 3,95 ppm.

Devido às inúmeras tentativas de proteção do aldeído protocatecuico/vanilina com o TBDMS sem sucesso, especulamos, entre as possíveis hipóteses, que existe impedimento estérico suficiente entre os grupos hidroxila/metoxila vizinhos no anel aromático comprometendo a inserção do grupo volumoso TBDMS.

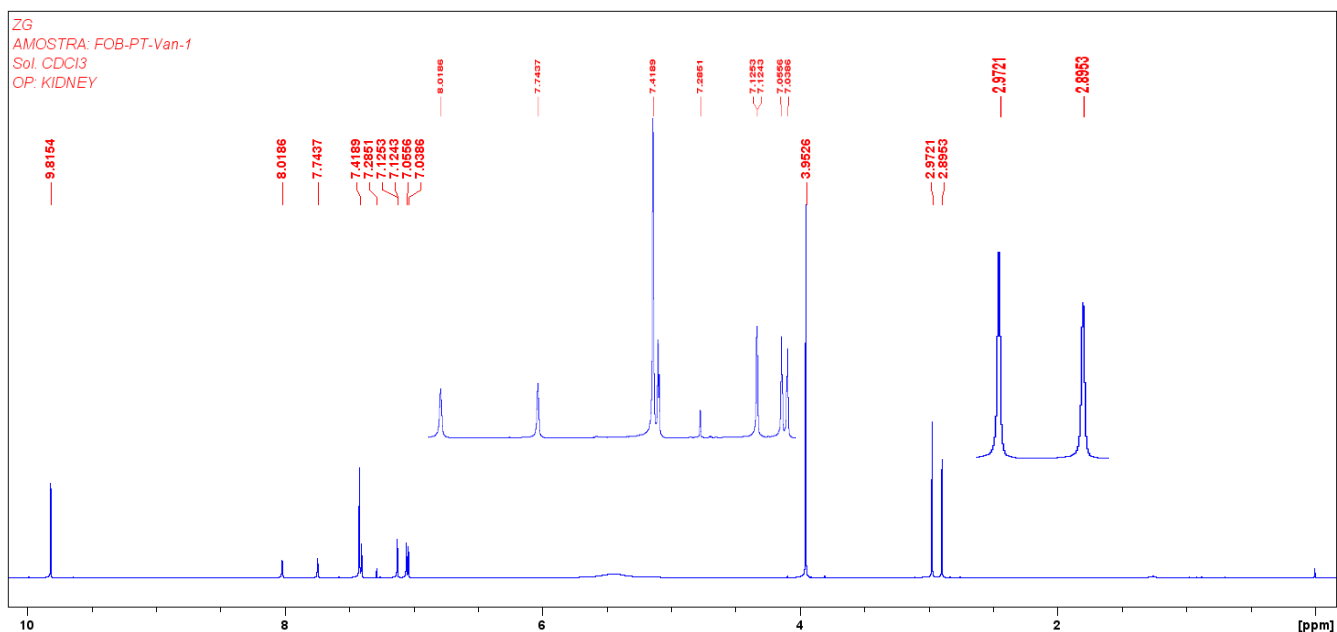
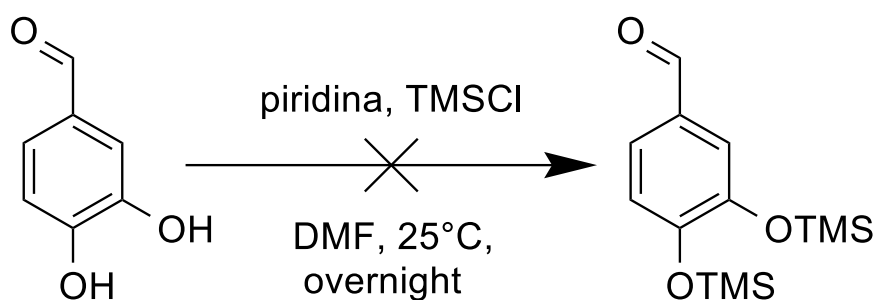


Figura 8. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) da vanilina e DMF.

3.2.2.2. Proteção com TMS



Esquema 5. Proteção das hidroxilas fenólicas com o grupo TMS.

Menos volumoso que o grupo TBDMS e mais facilmente removível quando necessário, o grupo trimetilsilil (TMS) foi estudado para a proteção das hidroxilas fenólicas do aldeído protocatecúico por meio de três metodologias que se diferenciaram pelo meio reacional e pela base empregados nas reações.

O método 1 consistiu no preparo e resfriamento em 0 °C de uma solução do material de partida em DMF e piridina. Após atingir a temperatura, foi adicionado cloreto de trimetilsilil (TMSCl) gota a gota, e a reação foi mantida em agitação magnética em temperatura ambiente. No decorrer da reação, notamos, por análise de CCD, que havia duas manchas que acreditávamos ser os produtos mono e o dissilados. Para que houvesse perssilação do aldeído protocatecúico, foi adicionado 1 equivalente de TMSCl a cada 1 hora,

sendo esse processo repetido 6 vezes, e deixando em agitação em temperatura ambiente *overnight*. Após isso, apenas uma mancha foi detectada por CCD, indicando possível dissilação do catecol, e por isso procedeu-se o *work-up* da reação. Após purificação e análise de produto da reação, por meio da análise do espectro de RMN ^1H (FIGURA 9) registrado do produto bruto, não pudemos detectar um sinal com o grupo TMS (δ 0,00 – 1,00 ppm).

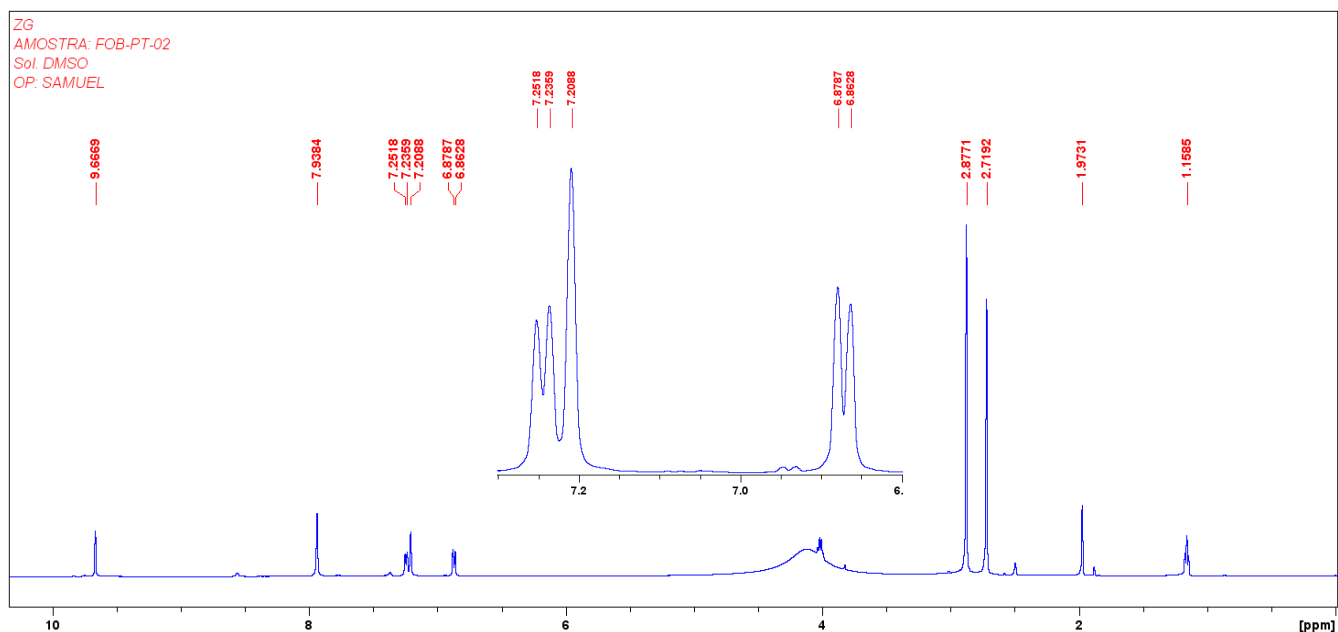
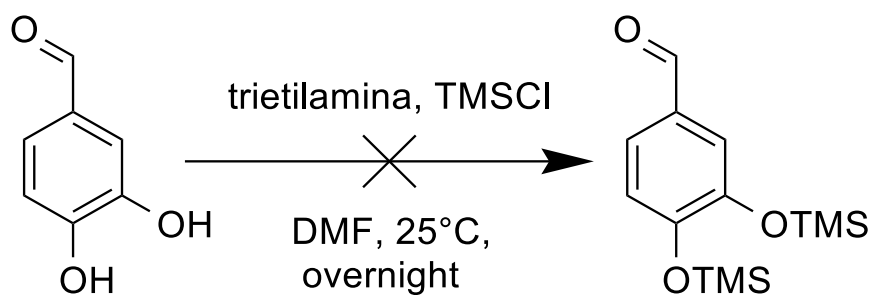


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do aldeído protocatecuico e DMF.



Esquema 6. Proteção das hidroxilas fenólicas com o grupo TMS.

Por conta do meio reacional empregado no método 1 está ácido durante andamento da reação, alteramos a base de piridina para trietilamina no método 2. A reação foi conduzida de maneira semelhante, porém, verificou-se que o pH da solução continuava se mantendo em torno de 2 durante a reação. Para tornar o pH mais básico, foi adicionado carbonato de sódio anidro à solução até que se atingisse pH de aproximadamente 10, seguido de mais

TMSCl. A reação foi deixada em agitação magnética em temperatura ambiente *overnight*. Após esse período, detectou-se por CCD a formação de uma nova mancha, e prosseguiu-se o *work-up* da reação, via adição com água gelada, e extração do produto da fase aquosa/DMF com acetato de etila.

Por meio da análise do espectro de RMN ^1H (FIGURA 10) registrado do produto bruto, não detectamos, mais uma vez, sinais compatíveis com o grupo TMS no espectro. A análise por CCD do produto, após procedimento de extração, indicou, além disso, uma mancha com RF similar ao do material de partida, inexistente antes do momento de extração da reação, o que nos sugeriu a ocorrência de hidrólise do grupo TMS durante processo de elaboração.

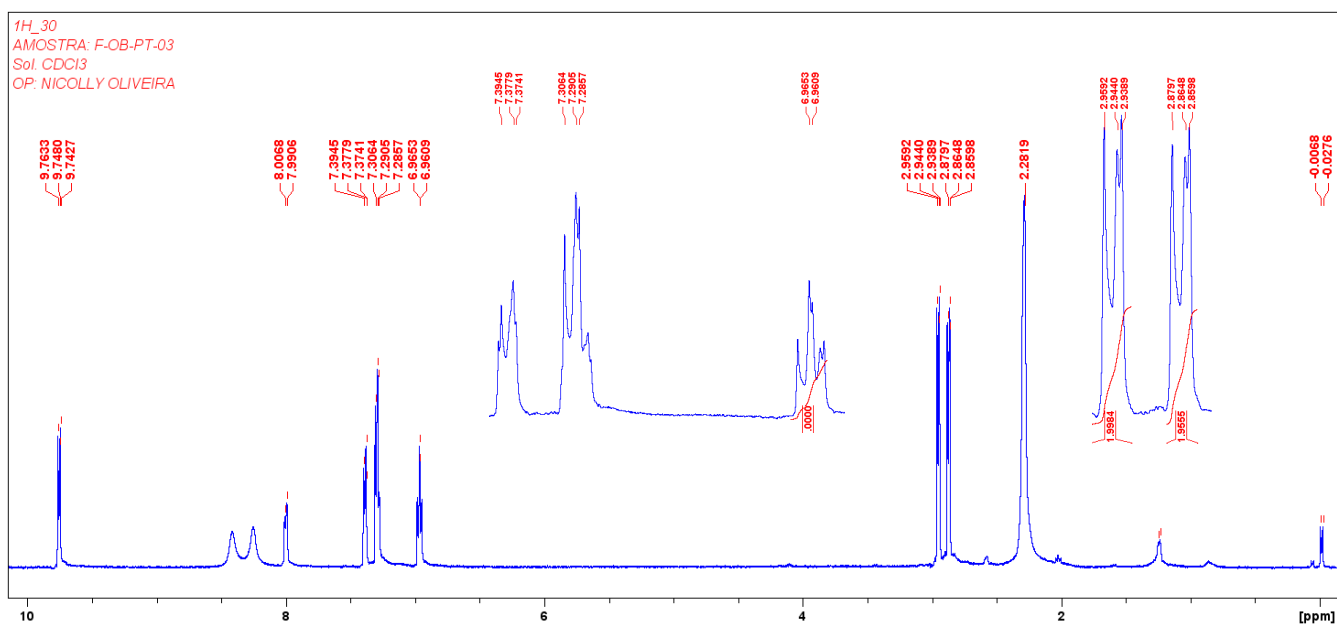
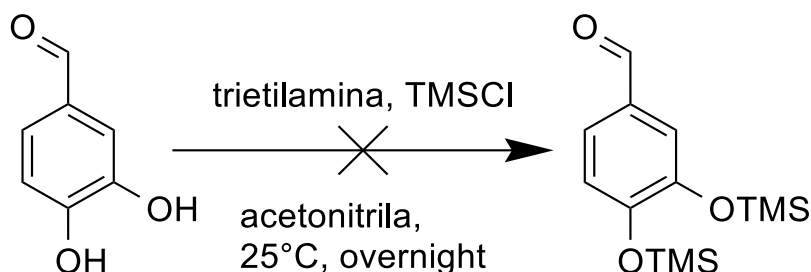


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) do aldeído protocatecuico e DMF.



Esquema 7. Proteção das hidroxilas fenólicas com o grupo TMS.

A fim de se evitar a etapa de elaboração da reação feita com extração líquido-líquido com água, que se faz necessária para eliminação da DMF e poderia estar causando a hidrólise

prematura do grupo TMS inserido no aldeído protocatecuico, alteramos o solvente da reação para acetonitrila, usando a trietilamina como base. A solução foi previamente agitada em 0 °C por 30 minutos, seguido da adição de TMSCl. A reação foi monitorada via CCD, sendo que após 1 hora foi adicionada mais 1 equivalente trietilamina para neutralizar o ácido formado. Após reagir em *overnight*, a solução foi concentrada e o produto analisado por RMN ¹H (FIGURA 11).

Fomos capazes de detectar, no espectro de RMN ¹H do produto dessa reação, a presença de um simpleto em δ 0,00 ppm, porém, não estando de acordo com a integração esperada. Especulamos que esse sinal seja referente ao TMS usado no solvente deuterado para calibração do experimento. Diante desses resultados, abandonamos as reações de proteção das hidroxilas aromáticas com os protetores a base de silanos, sugerindo que o principal fator de insucesso dos procedimentos reside no impedimento estérico entre os grupamentos em *orto* no anel aromático, o que pode ser crítico quando se pretende ligar átomos muito mais volumosos que os elementos dos segundos períodos da tabela periódica, caso do átomo de silício.

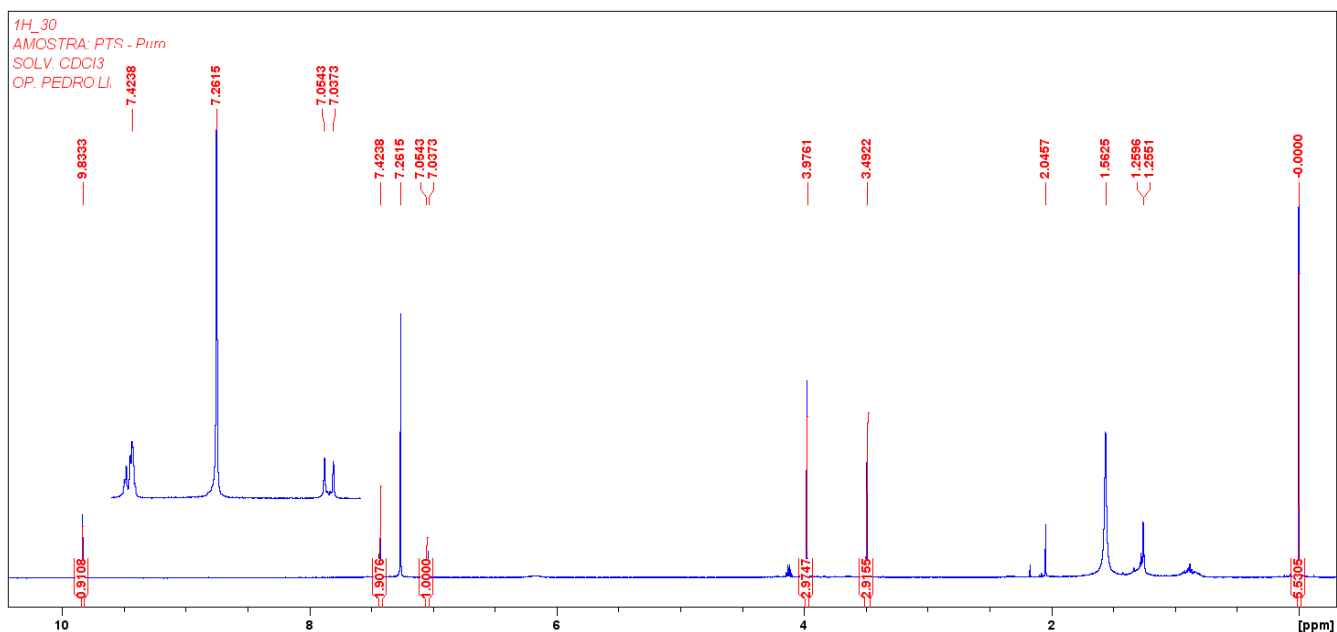


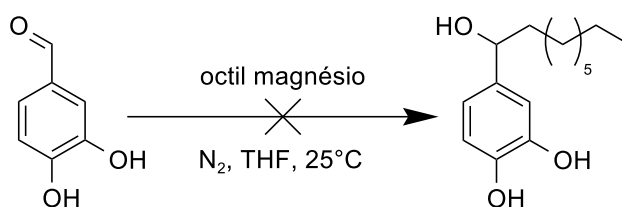
Figura 11. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) do aldeído protocatecuico.

3.2.3. Reações de Grignard

Motivados pelo trabalho publicado por Zhu e colaboradores em 2012 no *Journal of Agricultural and Food Chemistry* (ACS), onde foi reportada a possibilidade de se realizar a

reação de Grignard com o 3,4-di-hidróxi-5-metoxibenzaldeído sem qualquer proteção das hidroxilas fenólicas do material de partida, às expensas de uso elevado da equivalência em mol do reagente de Grignard para a quantidade de mol do substrato (quatro vezes mais, segundo os autores), planejamos estudar também, neste trabalho, a realização da reação de Grignard com o aldeído protocatecuico. Além dele, também experimentamos a reação sobre o piperonal, forma protegida do aldeído protocatecuico com acetal de metileno adquirido recentemente.

3.2.3.1. Reação com o Aldeído Protocatecuico



Esquema 8. Reação de Grignard utilizando o aldeído protocatecuico.

Nessa reação, preparamos o brometo de octilmagnésio a partir da mistura de magnésio metálico com adições periódicas de brometo de octila em THF, com um pouco de iodo para iniciar o processo, em ambiente de N_2 . O sistema foi mantido sob agitação em $60^\circ C$ até desaparecimento visual do magnésio metálico e formação de solução turva e acinzentada. Após isso, a solução resultante foi resfriada até $0^\circ C$, e uma solução de aldeído protocatecuico solubilizado em THF. A mistura permaneceu em agitação por 15 minutos em banho de gelo a $0^\circ C$, e depois disso em temperatura ambiente por 2 horas. Após esse período, procedeu-se o *work-up* da reação, porém, não se detectou produtos de reação via análise por CCD, findo o processo.

Por meio da análise do espectro de RMN 1H (FIGURA 12) registrado do produto, não se pode detectar sinais compatíveis de produto no espectro, além disso, notamos a presença do sinal de carbonila de aldeído que deveria ter sido consumida na reação, formando um álcool secundário.

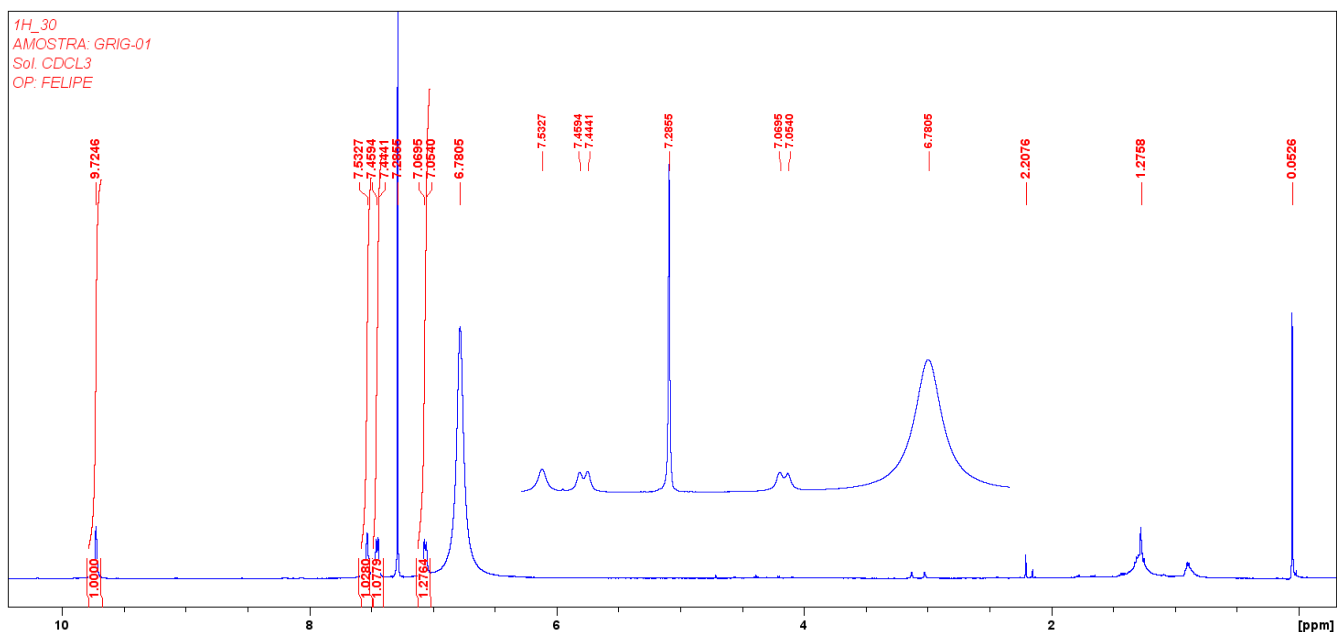
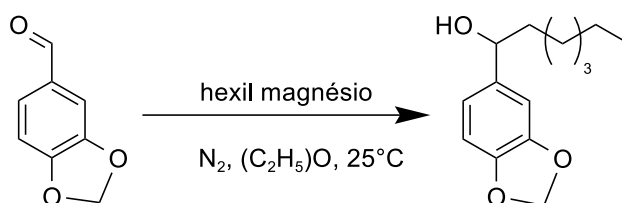


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da reação de Grignard entre o aldeído protocatecuico e o brometo de octilmagnésio, primeira tentativa.

3.2 Rota Sintética 2



Esquema 9. Reação de Grignard utilizando o piperonal.

A reação de Grignard também foi tentada seguindo os mesmos moldes com o piperonal. Preparamos o brometo de hexilmagnésio a partir da mistura de magnésio metálico com adições periódicas de brometo de hexila em éter dietílico, com um pouco de iodo para iniciar o processo, em ambiente de N_2 . O sistema foi mantido sob agitação em refluxo de éter dietílico até desaparecimento visual do magnésio metálico e formação de solução turva e acinzentada. Após isso, a solução resultante foi resfriada até 0°C , e uma solução de piperonal solubilizado em éter dietílico foi adicionada gota a gota à mistura. A reação permaneceu em agitação por 15 minutos em banho de gelo a 0°C , e depois disso em

temperatura ambiente em *overnight*. Após esse período, procedeu-se o *work-up* da reação, e detectou um produto de reação via análise por CCD, findo o processo.

O espectro de RMN ^1H (FIGURA 13) registrado do produto da reação apresentou sinais compatíveis com o produto esperado, ainda que com impurezas. Houve o desaparecimento do sinal de hidrogênio do aldeído em torno de δ 9,6 ppm, além da presença de sinais abaixo de 2,00 ppm, indicando a presença da cauda de sete carbonos inserida na molécula, incluindo o tripleto em 0,88 ppm característico da metila em C14. Ressalta-se, também, que o sinal dos hidrogênios do grupo C9, agora diastereotópicos, separam-se em dois simpletos largos (aparentemente em desdobramento de segunda ordem).

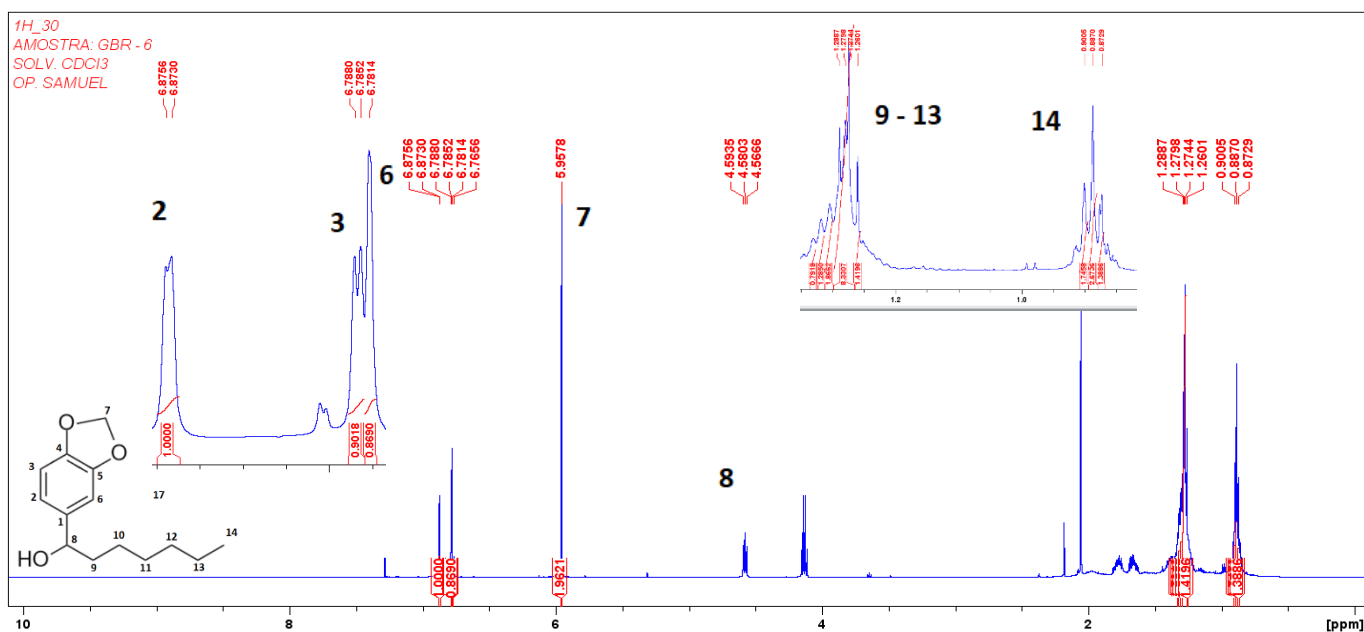


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da reação de Grignard entre o piperonal e o brometo de hexilmagnésio.

Já o espectro de RMN ^{13}C (FIGURA 14) registrados do produto da reação apresentaram sinais compatíveis com o produto esperado. Houve o desaparecimento do sinal da carbonila em torno de δ 191 ppm, além da presença de sinais abaixo de 39 ppm, indicando a presença da cauda de sete carbonos inserida na molécula, incluindo o sinal em 74 ppm característico do C–OH em C8.

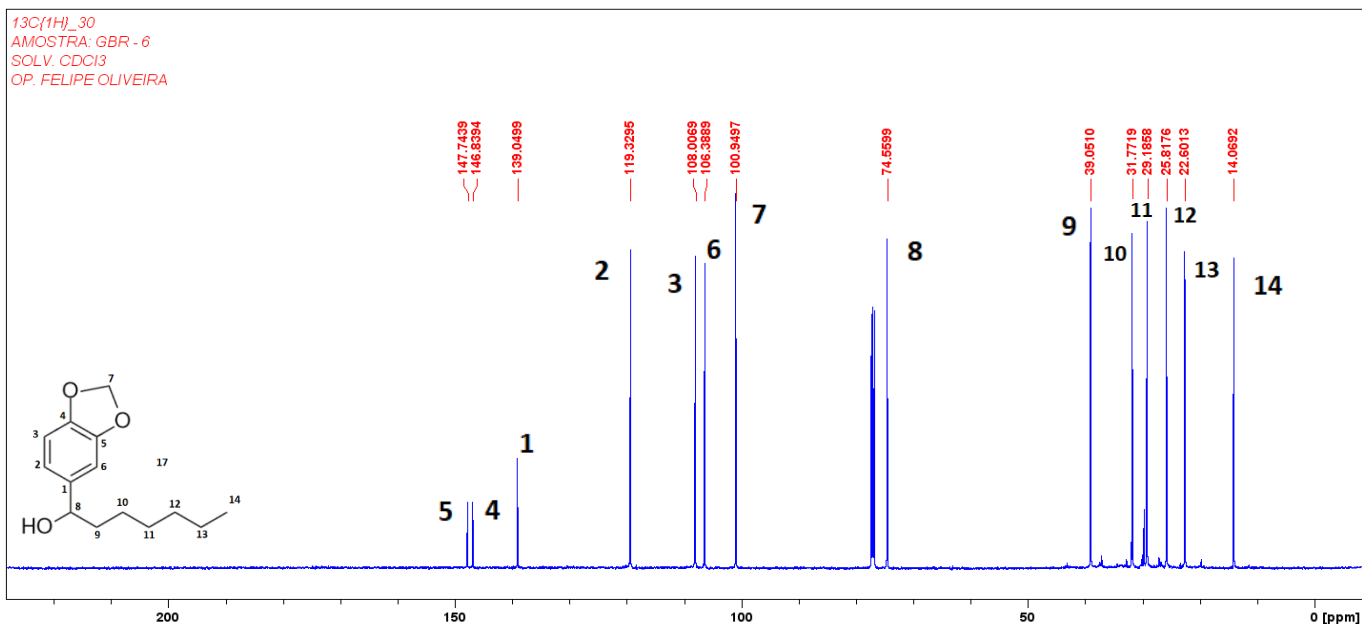


Figura 14. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) da reação de Grignard entre o piperonal e o brometo de hexilmagnésio.

Já o espectro de RMN DEPT135 (FIGURA 15) registrados do produto da reação apresentaram sinais compatíveis com o produto esperado. Houve a presença de sinais abaixo de 39 ppm, indicando a presença da cauda de sete carbonos inserida na molécula, nos quais temos seis sinais para baixo de CH₂ referentes aos carbonos (C9, C10, C11, C12 e C13), já os sinais para cima de CH pertencem ao anel aromático (C2, C3 e C6) e de C8 da cadeia alifática, além disso, o último sinal para cima (C14) referente a CH₃.

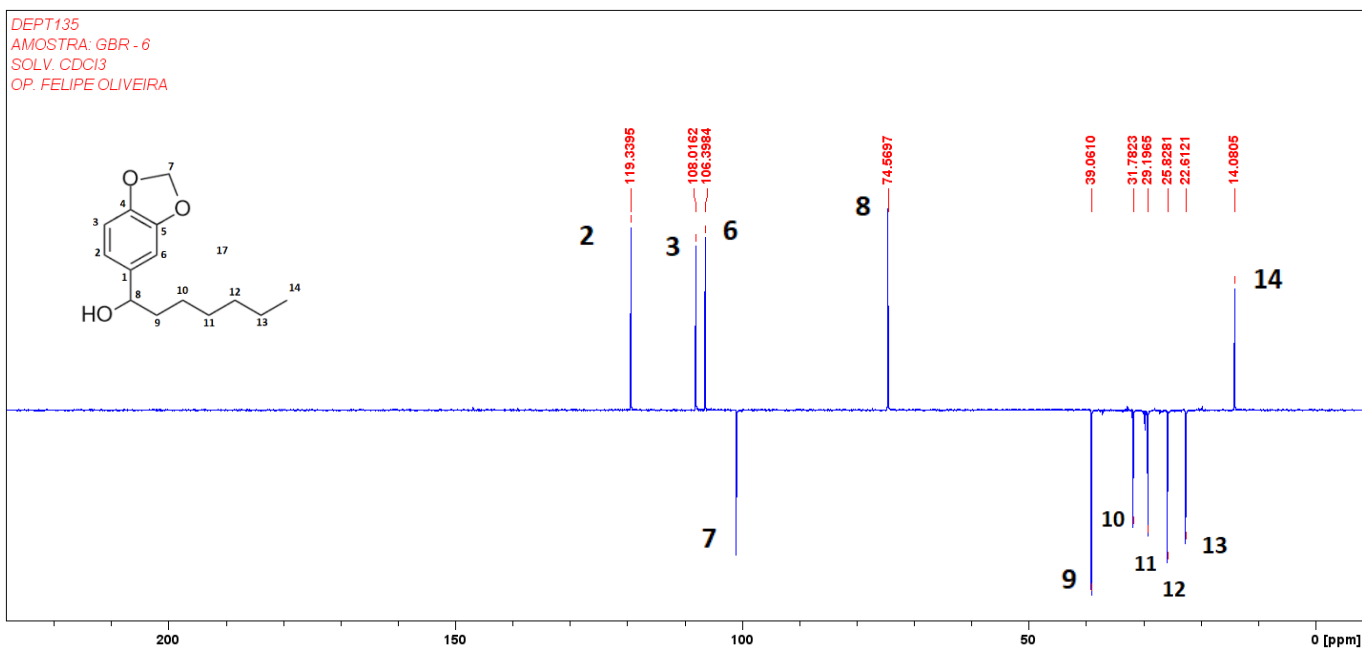


Figura 15. Espectro de RMN de DEPT¹³⁵ (125 MHz, CDCl₃) da reação de Grignard entre o piperonal e o brometo de hexilmagnésio.

A reação de Grignard foi repetida da mesma maneira com outros de brometos de alquil magnésio, nos quais foram os brometos de octilmagnésio, decilmagnésio, dodecilmagnésio, tetradecilmagnésio, hexadecilmagnésio e octadecilmagnésio. Os produtos dessas reações com os brometos foram obtidos com êxito, e os espectros de ¹H, ¹³C e DEPT-135 apresentaram uma grande semelhança de sinais, principalmente na região dos sinais de anéis aromáticos devido aos 3 hidrogênios aromáticos que aparecem por volta de δ 7-6,5 ppm, dos 2 hidrogênios pertencentes ao C7 que ficam por volta de δ 6,00-5,60 ppm, do hidrogênio em C8 ligado à hidroxila que fica por volta de δ 4,8-4,5 ppm e além da grande quantidade hidrogênios alifáticos provenientes dos grupos alquil que aparecem entre de δ 2,00-0,00 ppm. Já no espectro de RMN ¹³C, destaco os sinais dos carbonos aromáticos que aparecem por volta de δ 150-100 ppm, do sinal que pertence ao carbono C7 que cai por volta de δ 100 ppm, o sinal do carbono C8 que se encontra ligado a uma hidroxila que fica por volta de δ 76-74 ppm e dos sinais que pertencem à cadeia alifática entre δ 40-0,0 ppm.

Reação de Grignard com brometo de decilmagnésio

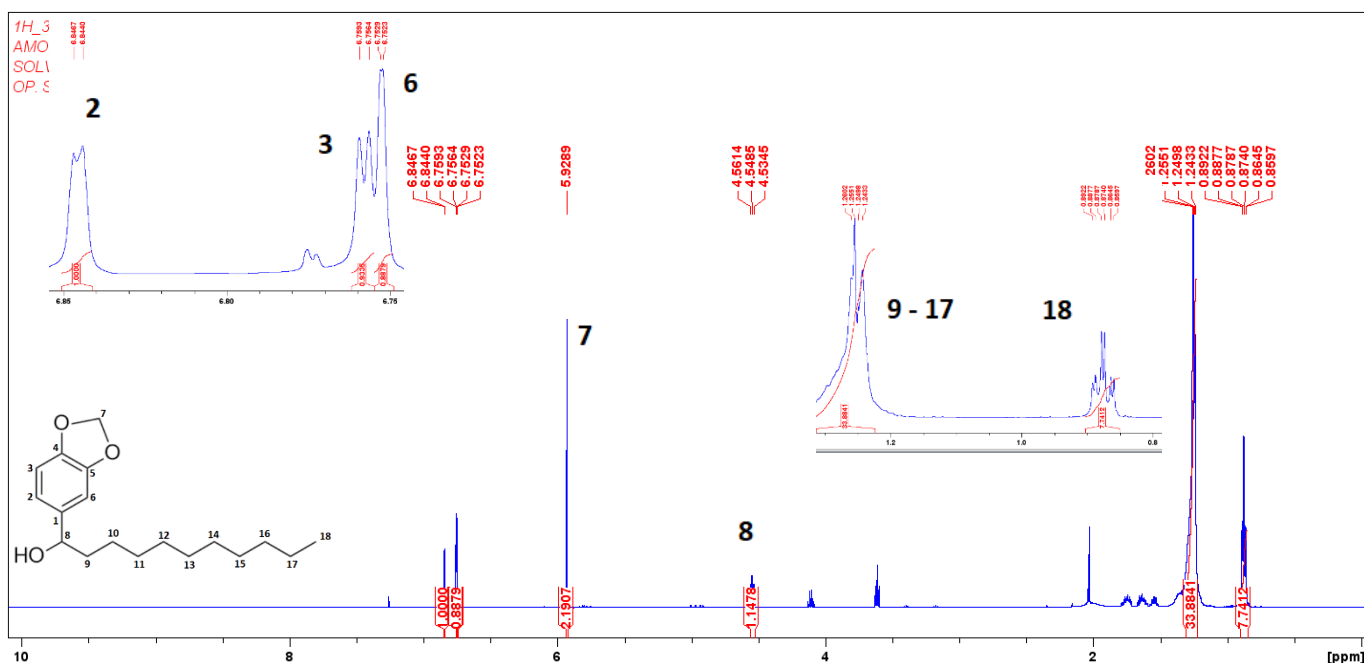


Figura 16. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) da reação de Grignard entre o piperonal e o brometo de decilmagnésio.

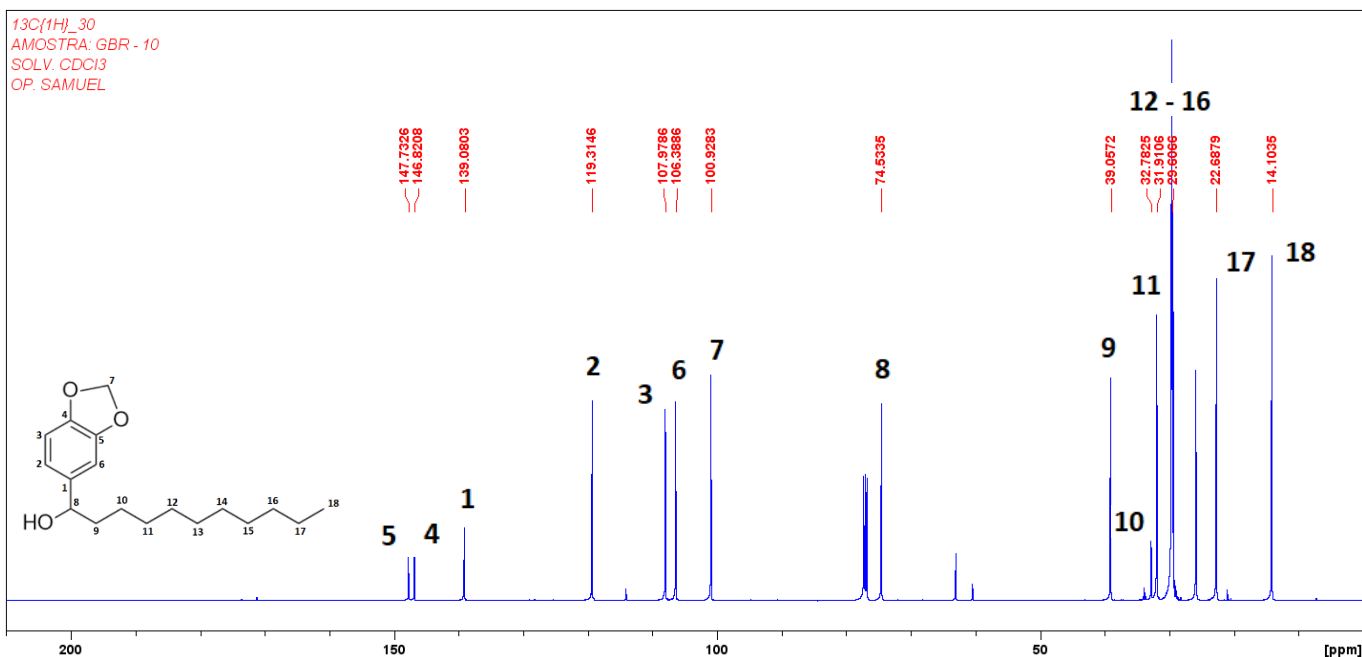


Figura 17. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) da reação de Grignard entre o piperonal e o brometo de decilmagnésio.

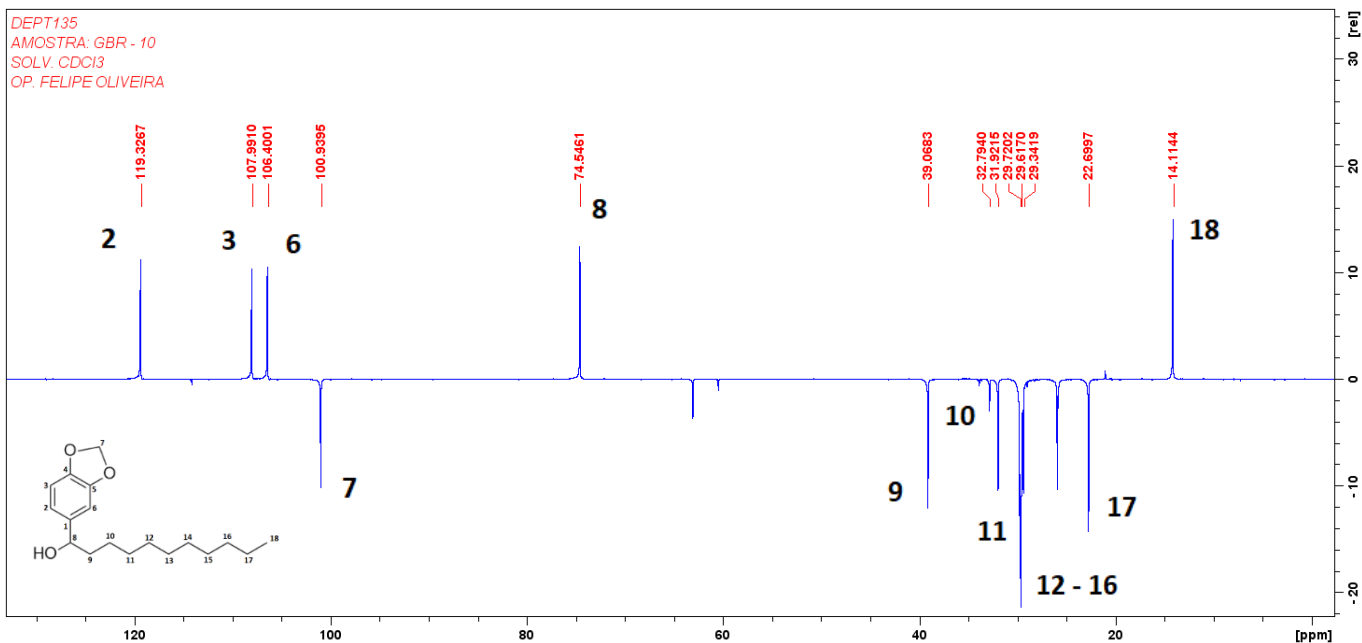


Figura 18. Espectro de RMN de DEPT-135 (125 MHz, CDCl₃) da reação de Grignard entre o piperonal e o brometo de decilmagnésio.

Reação de Grignard com Brometo de dodecil magnésio

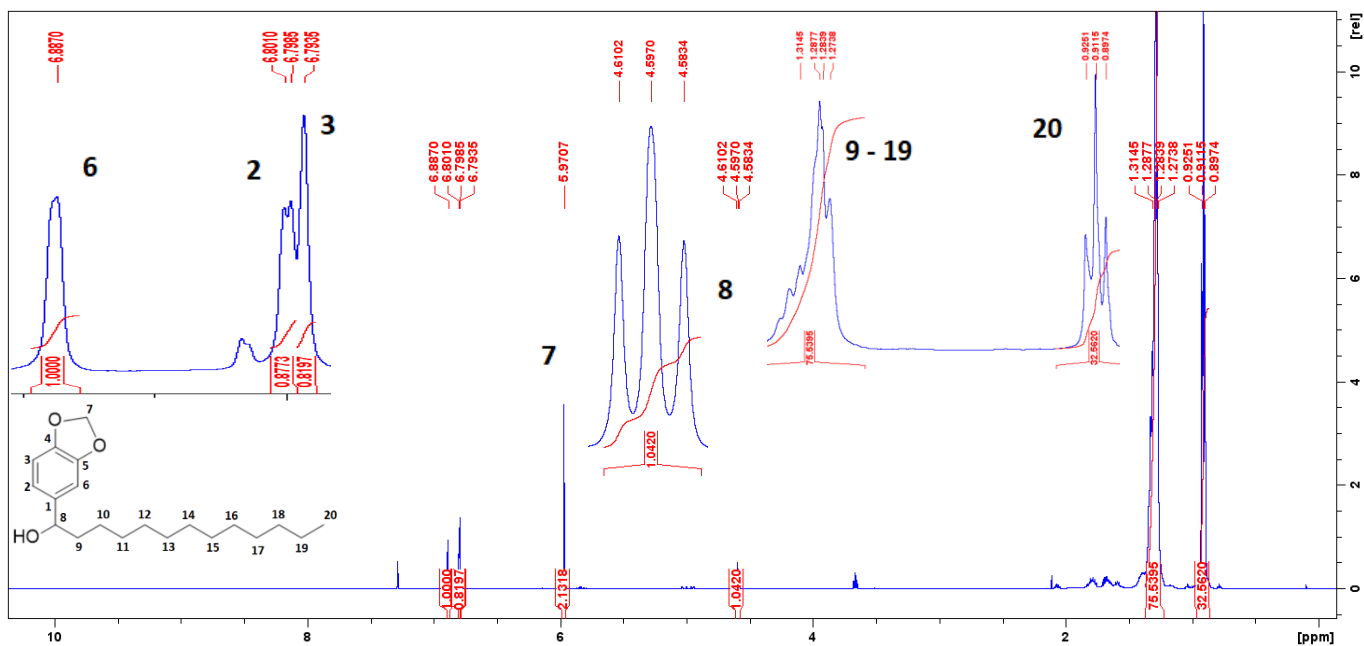


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da reação de Grignard entre o piperonal e o brometo de dodecilmagnésio.

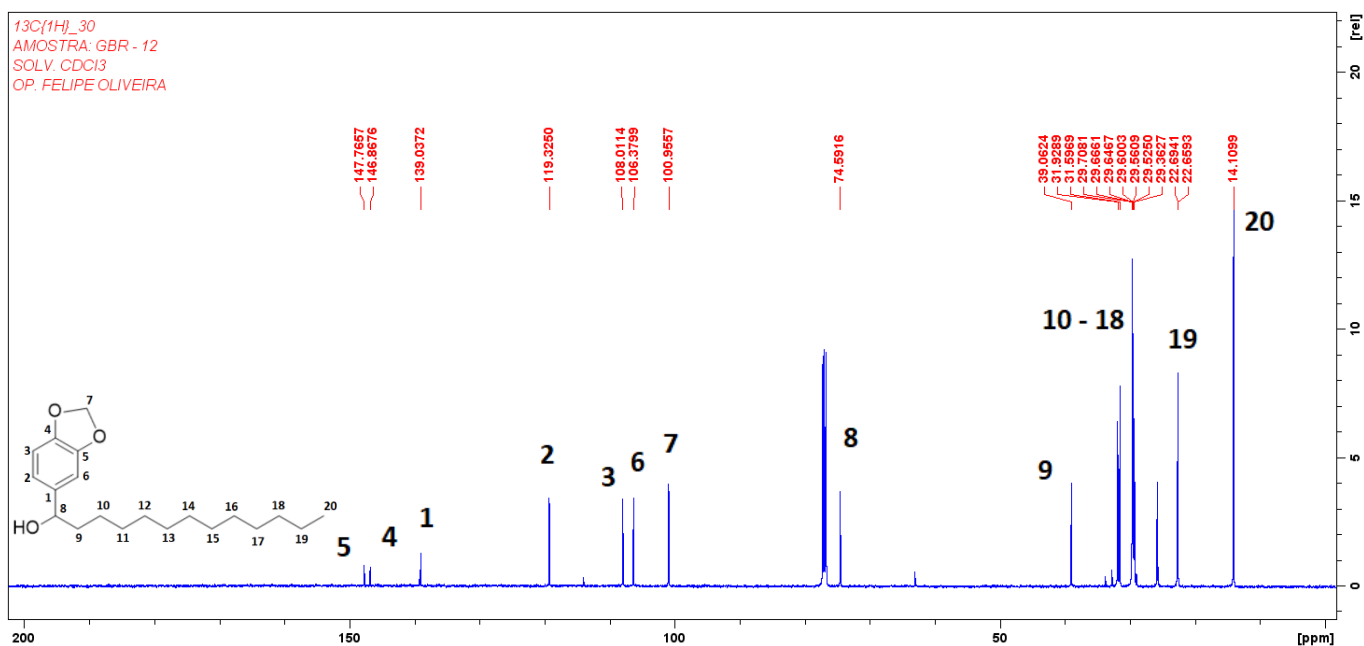


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da reação de Grignard entre o piperonal e o brometo de dodecilmagnésio.

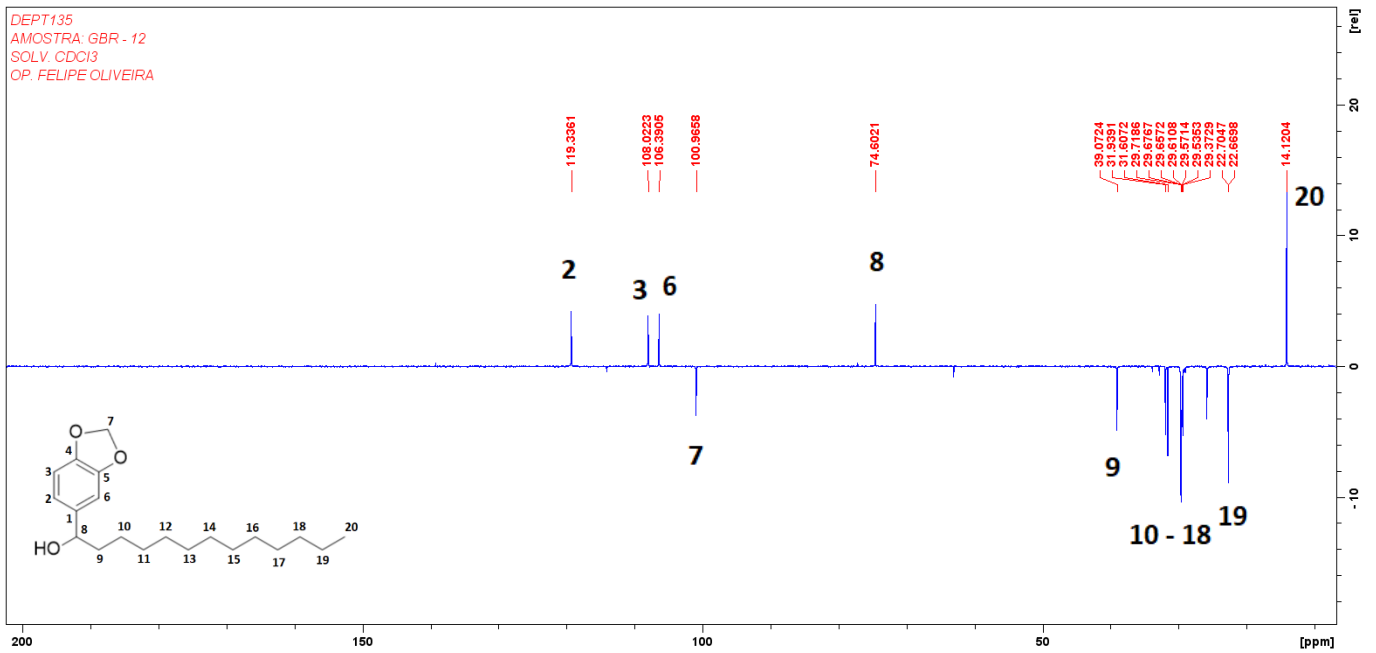


Figura 21. Espectro de RMN de DEPT-135 (125 MHz, CDCl₃) da reação de Grignard entre o piperonal e o brometo de dodecilmagnésio.

Reação de Grignard com Brometo de tetradecil magnésio

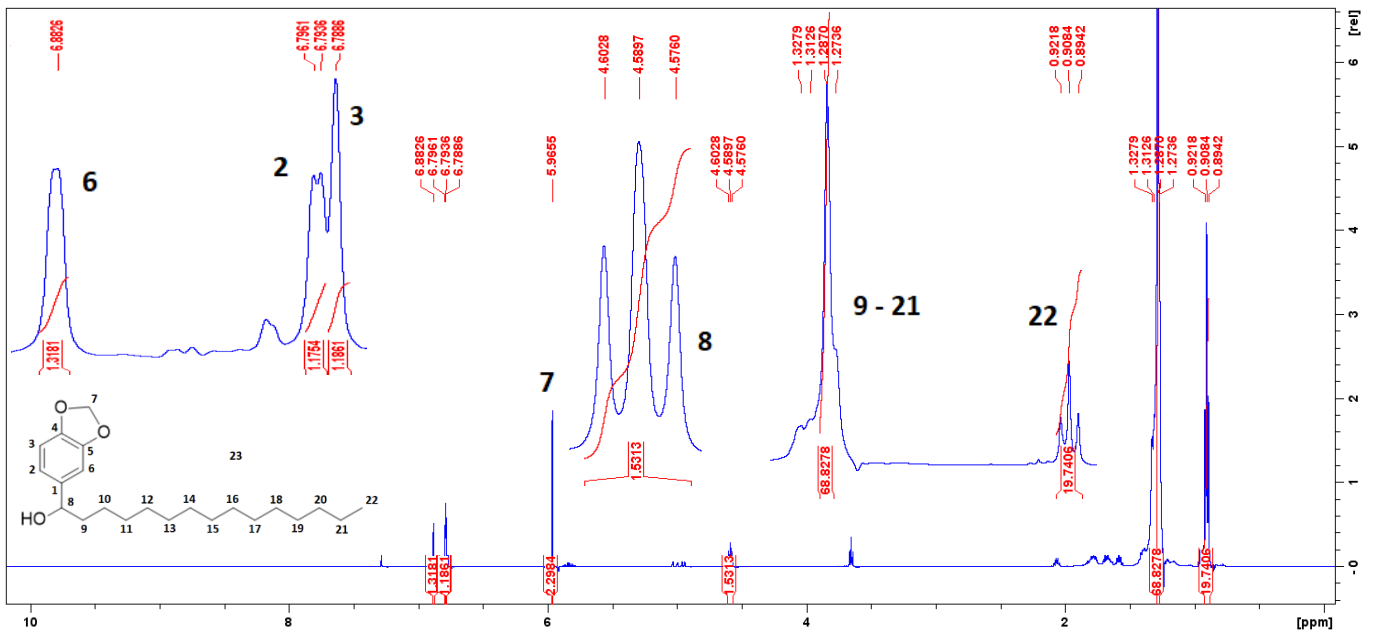


Figura 22. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) da reação de Grignard entre o piperonal e o brometo de tetradecilmagnésio.

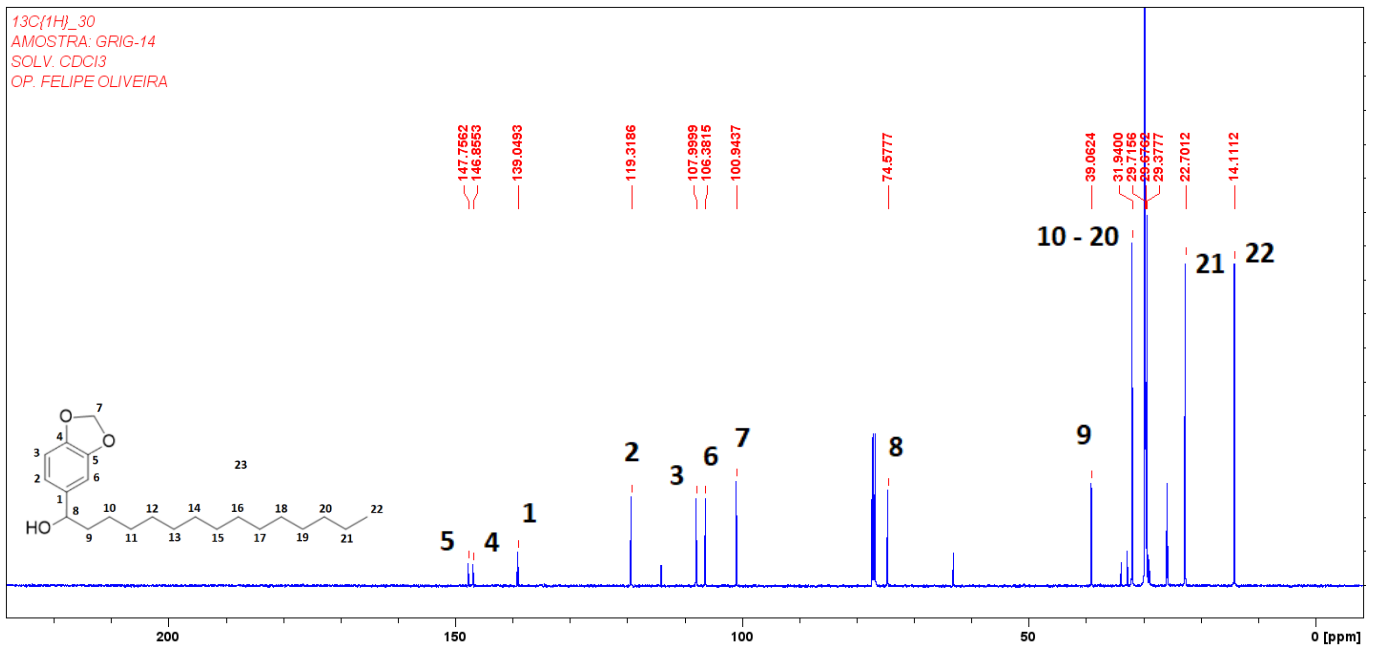


Figura 23. Espectro de RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) da reação de Grignard entre o piperonal e o brometo de tetradecilmagnésio.

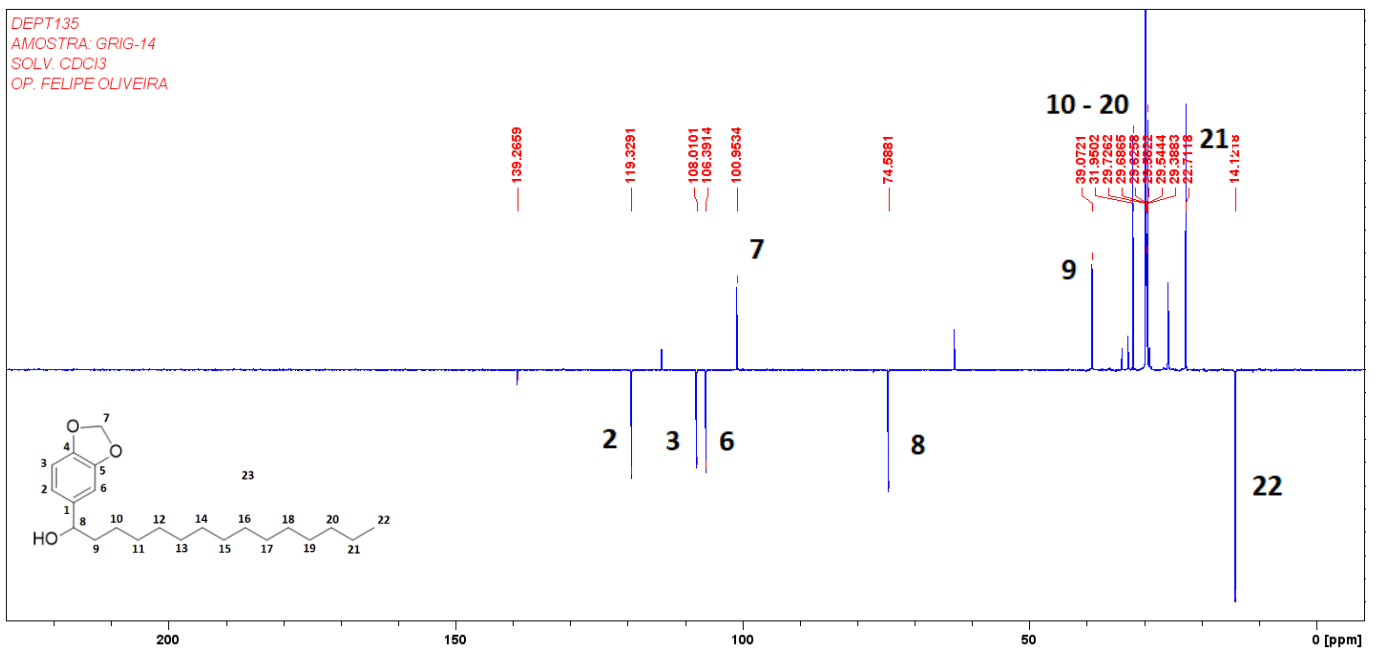


Figura 24. Espectro de RMN de DEPT-135 (125 MHz, CDCl₃) da reação de Grignard entre o piperonal e o brometo de tetradecilmagnésio.

Reação de Grignard com Brometo de octadecil magnésio

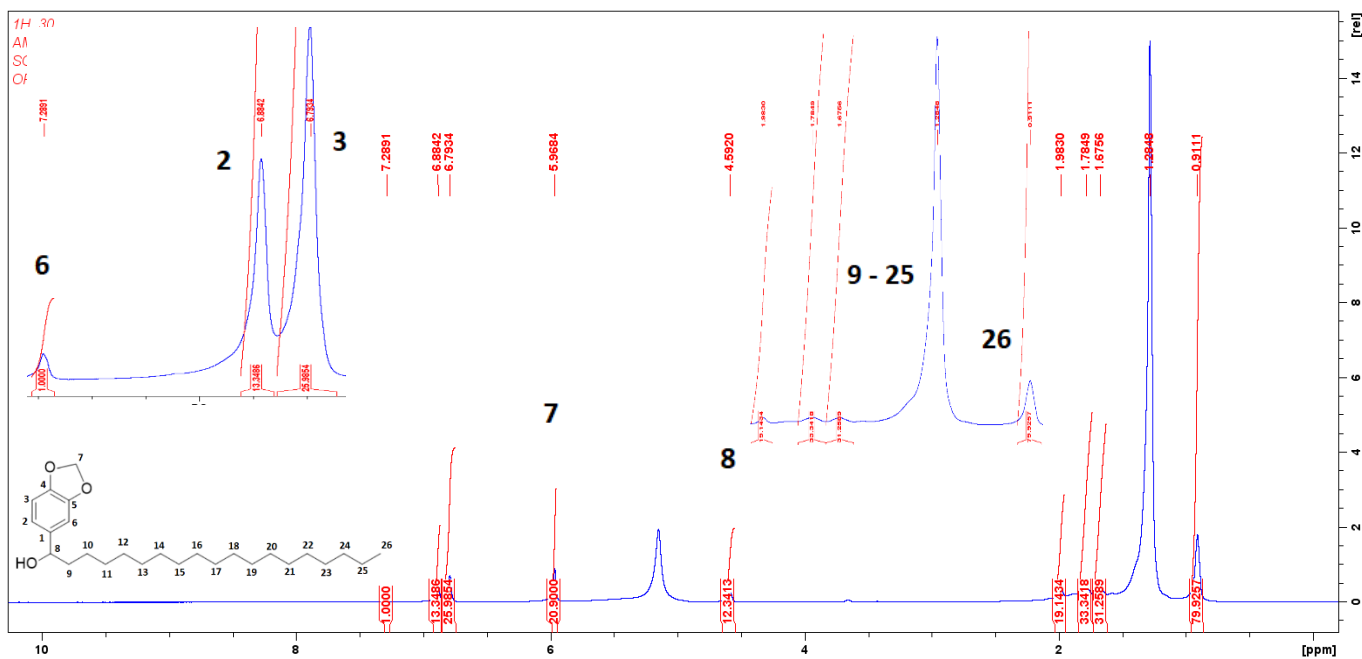


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) da reação de Grignard entre o piperonal e o brometo de octadecilmagnésio.

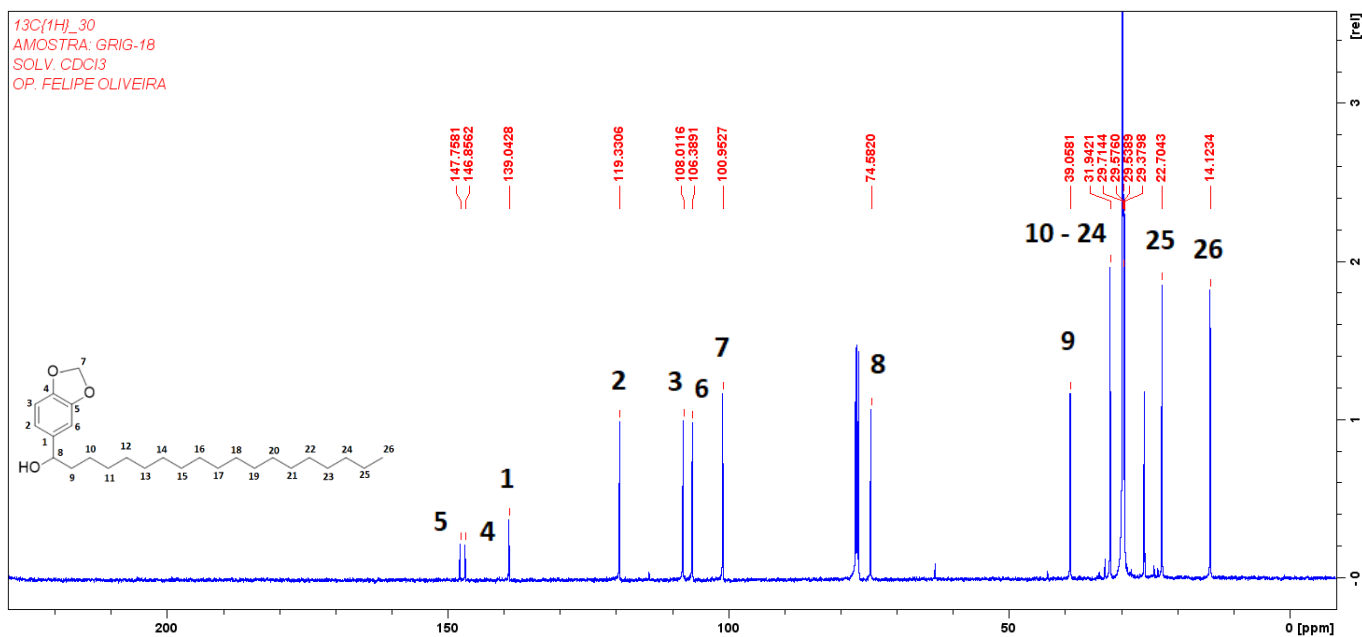


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da reação de Grignard entre o piperonal e o brometo de octadecilmagnésio.

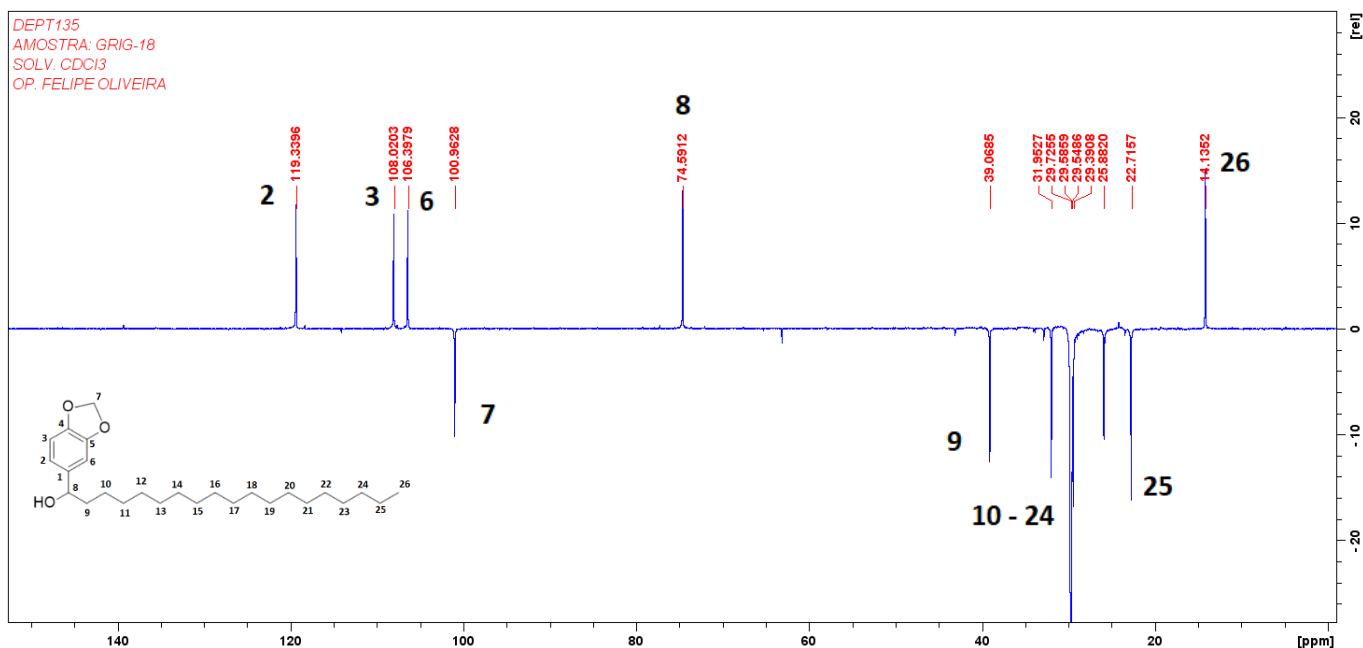


Figura 27. Espectro de RMN de DEPT-135 (125 MHz, CDCl_3) da reação de Grignard entre o piperonal e o brometo de octadecilmagnésio.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Geral

As reações foram feitas no Laboratório de Abertura de Amostras e Ensaio Químicos (LAEQ), grupo de pesquisa NEQUIMA, Central Analítica - CAM, Universidade Federal do Amazonas.

Os solventes em grau P.A. foram adquiridos da marca Êxodo, Qhemis, Synth, Nuclear, e os reagentes, foram adquiridos das marcas Neon, Aldrich e Quântica. Os solventes grau HPLC utilizados foram obtidos da marca Êxodo.

As cromatografias em camada delgada foram realizadas em cromatofolhas de sílica-gel DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtras SIL G/UV₂₅₄ da Macherey-Nagel, reveladas em luz ultravioleta de 254 nm.

Os compostos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária sílica-gel 230-400 mesh. Os solventes foram evaporados em rotaevaporador da marca Fisaton. As amostras foram pesadas em balança analítica da marca OHAUS, precisão ± 0.0001 g.

Os experimentos de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram realizados no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear (NMRLab) da Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Os espectros de RMN unidimensionais (^1H , ^{13}C e DEPT135) foram obtidos no espectrômetro de RMN da marca Bruker Avance IIIHD, com frequência para o átomo de hidrogênio em 500,13 MHz e equipado com uma sonda BBFO Plus SmartProbe™. Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm (δ) e as constantes de acoplamento (J) foram registradas em (Hz). Foi utilizado o programa MestReNova 12.0.4 para a manipulação dos espectros de RMN.

As figuras contendo esquemas de estruturas químicas foram feitas com o software ChemDraw Ultra 12.0 utilizando as normas para ACS 1996.

4.2 Rota sintética 1

4.2.1 Desmetilação da vanilina

Foi solubilizado 1 g (6,6 mmol) de vanilina em 8,5 mL de tolueno ou diclorometano juntamente com 2,28 g (28,9 mmol) de piridina gota a gota. A seguir, o sistema foi mantido em resfriamento até atingir 0°C , e após isso, foi adicionado 1,05 g (7,87 mmol) de AlCl_3 . A reação foi mantida em agitação magnética em refluxo, acompanhada por CCD. Para elaboração da reação, acidificou-se a mistura reacional até atingir o pH 2 com uma solução de 20% de HCl. Extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. Ao produto bruto foi adicionado 5 mL de CH_2Cl_2 para remover as impurezas e o produto filtrado.

Dados. Composto Aldeído protocatecuico. Sólido Amarelo claro, p.f.: $150\sim 157^\circ\text{C}$; 1,59 g (11,53 mmol) 62% de rendimento; RMN de ^1H (DMSO, 500MHz). δ (ppm) = 6,92 (d, $J = 8,04$ Hz, 1H); 7,25 (d, $J = 1,96$ Hz, 1H); 7,28 (dd, $J_1 = 8,04$ Hz, $J_2 = 1,96$ Hz, 1H); 9,70 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (DMSO, 500MHz). δ (ppm) = 114,8 (CH); 116,0 (CH); 125,0 (CH); 129,3 (C); 146,4 (C); 152,6 (C); 191,6 (CO).

4.2.2 Estudo de Proteções das Hidroxilas do Aldeído Protocatecuico

4.2.2.1. Proteção com o TBDMS

4.2.2.1.1 Material de Partida – Aldeído Protocatecuico

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados 0,138 g (1 mmol) de aldeído protocatecuico, 0,150 g (2,2 mmol) de imidazol, 1 mL de DMF e uma barra magnética. A seguir, o sistema foi mantido em agitação magnética até todos os reagentes estarem solubilizados e então foram adicionados 0,0220 g (145,96 mmol) de TBDMSCl. Após 3 horas de reação a solução foi aquecida a 50 °C. Após 2 horas de reação, aumentou-se a temperatura para 100°C, permanecendo assim por 2 horas até finalizar a reação. Em seguida, foi feita uma CCDP para separar e purificar os produtos obtidos, (eluente 3/1, v/v, de hexano/acetato de etila). Após a CCDP, os materiais foram recolhidos em frascos, identificados e secos em dessecador.

4.2.2.1.2 Material de Partida – Vanilina

Uma alternativa para a reação de proteção das hidroxilas fenólicas foi fazer a proteção diretamente na vanilina, e procedeu utilizando um balão de fundo redondo de 50 mL. Foram adicionados 0,152 g (1 mmol) de vanilina, 0,75 g (11,01 mmol) de imidazol, 1 mL de DMF e uma barra magnética. A seguir, o sistema foi mantido em agitação até completa solubilização dos reagentes e adicionado o TBDMSCl. A reação foi mantida aquecida a 100 °C, e decorridas 3 horas de reação, ela foi finalizada e o produto foi tratado com uma solução de 9,5 mL de NaHCO₃ a 5% que ficou agitando por 30 minutos. A solução foi transferida para um funil de separação e foi extraída com acetato de etila (3x20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas com Na₂SO₄, filtradas, o produto foi seco em rota evaporador e levado para o dessecador para completar a concentração.

4.2.2.2 Proteção com TMS

4.2.2.2.1 Método – Piridina e DMF

Foi preparada uma solução de 0,28 g (2,0 mmol) de aldeído protocatecuico em 10 mL de DMF, adicionada em um balão junto a 0,36 g (4,6 mmol) de piridina e resfriada a 0°C. Após atingir a temperatura, foram adicionados 0,5 g (4,6 mmol) de TMSCl e a reação foi posta em agitação e temperatura ambiente. Durante a agitação, foi adicionada uma quantidade de 0,146 mL de TMSCl a cada 1 hora durante 6 horas (total= 0,876 mL de TMS). A agitação foi mantida por 24 horas, sendo monitora por CCD. Ao final, a mistura reacional foi basificada até atingir o pH 7 com uma solução de 20% de NaHCO₃. Extraiu-se o produto

com acetato de etila (3 x 20 mL), as fases orgânicas foram combinadas e secas com Na₂SO₄, filtradas, o produto foi seco em rota evaporador e estocado em dessecador.

4.2.2.2 Método – Trietilamina e DMF

Foi preparada uma solução de 0,0375 g (0,27 mmol) de aldeído protocatecuico em 5 mL de DMF, adicionada em um balão junto a 0,05905 g (0,58 mmol) de trietilamina e resfriada a 0°C. Após atingir a temperatura, foram adicionados 0,2498 g (2,29 mmol) de TMSCl e a reação foi posta em agitação e temperatura ambiente. Durante a agitação, adicionou-se carbonato de sódio anidro até que se atingisse pH 10 e foi adicionado mais 0,2498 g (2,29 mmol) TMSCl, a reação ficou em overnight. No dia seguinte, foi feita uma solução (10 mL, 50/50 de água/acetato) para retirar o produto da fase de DMF. A fase aquosa/DMF foi lavada mais duas vezes com acetato de etila (3x 10 mL). As fases orgânicas de AcOEt foram reunidas, secas com Na₂SO₄, filtradas e concentradas.

4.2.2.3 Método – Trietilamina e Acetonitrila

Foi preparada uma solução de 0,138 g (1,0 mmol) de aldeído protocatecuico em 7 mL de acetonitrila, adicionada em um balão junto a 0,66 mL (4,72 mmol) de trietilamina e levada para agitação em temperatura ambiente. Após 30 minutos, foram adicionados 3 mL (23,63 mmol) de TMSCl. Durante a agitação, após 1 hora foi adicionado mais 1 mL (7,17 mmol) de trietilamina e a reação ficou em agitação e temperatura ambiente, a reação continuou em *overnight*. No dia seguinte, foi feita uma CCDP para a purificação e quantificação do produto (eluente 2/1, v/v, hexano/acetato de etila), e então, o material foi raspado junto a sílica e extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 20 mL), as camadas orgânicas foram combinadas e secas sobre Na₂SO₄, filtradas, o produto foi seco em rota evaporador e guardado em dessecador.

4.2.3 Reação de Grignard

4.2.3.1 Material de Partida - Aldeído Protocatecuico

Em um balão de duas bocas de 50 mL, seco em estufa, equipado com um condensador, foram adicionados 0,4400 g (18,11 mmol) de magnésio em aparas, um pequeno fragmento de iodo sólido, 3,15 mL (18,11 mmol) de bromo-octano e 10 mL de THF em atmosfera de N₂. A mistura de reação foi aquecida a 60 °C e foram adicionados gota a

gota 3,15 mL (18,11 mmol) de brometo de octila solubilizado em THF ao sistema. A reação manteve-se sob agitação por 2 horas, até que o magnésio fosse totalmente consumido. A solução cinza foi resfriada a 0 °C, seguido pela adição de uma solução de 0,25 g (1,81 mmol) aldeído protocatecuico solubilizado em THF lentamente. Agitou-se por 15 minutos a 0 °C. A seguir foi retirado o banho de gelo e continuou a agitação por 2 horas em temperatura ambiente. Após isso, a reação foi tratada com 15 mL de solução saturada de NH₄Cl. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL), as camadas orgânicas foram combinadas e secas com Na₂SO₄, filtradas, o produto foi seco em rotaevaporador e guardado para o dessecador.

4.3 Rota sintética 2

4.3.1 Reação de Grignard

Foi adicionado em um balão de 50 mL, 0,360 g (14,81 mmol) de magnésio metálico, 1,87 mL (13,32 mmol) de bromohexano e 8 mL de éter dietílico a temperatura. O sistema foi inicialmente purgado com N₂ gasoso para que permanecesse o ambiente inerte durante toda a reação. Após o consumo total do magnésio, foi adicionado 0,5072 g (3,38 mmol) de piperonal solubilizado em éter dietílico, a reação continuou em *overnight*. No dia seguinte, a solução do balão foi tratada com uma solução de ácido acético glacial, em seguida, extraída com hexano (3x20 mL), as fases orgânicas foram combinadas e secas com Na₂SO₄, a seguir filtradas. o produto foi seco em rota evaporador e levado para o dessecador para resfriar.

Dados. Composto 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)heptan-1-ol. Líquido Amarelo escuro; 0,60 g (2,56 mmol) 38,43% de rendimento; RMN de ¹H (CDCl₃, 500MHz). δ (ppm) = 0,90 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H); 1,28 (multi); 4,5 (t, *J* = 6,58 Hz, 1H); 5,95 (sl, 2H); 6,78 (sl, *J* = 8,04 Hz, 1H); 6,78 (d, *J* = 1,37 Hz, 1H); 6,87 (d, *J* = 1,31 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 500MHz). δ (ppm) = 14,0 (CH₃); 22,6 (CH₂); 25,8 (CH₂); 29,1 (CH₂); 31,7 (CH₂); 39,0 (CH₂); 74,5 (CH); 100,9 (CH₂); 106,3 (CH); 108,0 (CH); 119,0 (CH); 139,0 (C); 146,8 (C); 147,7 (C).

RMN de DEPT-135 (CDCl₃, 500MHz). δ (ppm) = 14,0 (CH₃); 22,6 (CH₂); 25,8 (CH₂); 29,1 (CH₂); 31,7 (CH₂); 39,0 (CH₂); 74,5 (CH); 100,9 (CH₂); 106,3 (CH); 108,0 (CH); 119,0 (CH).

5. CONCLUSÃO

Ao término do trabalho, fomos capazes de sintetizar com sucesso 5 alquil-catecóis derivados do piperonal pertencentes a uma série homóloga, a qual será estudada futuramente pelo grupo de pesquisa com respeito a possíveis atividades biológicas relacionadas. Também é importante destacar que o grupo acetal presente no anel aromático dos produtos poderá ser hidrolisado em estudos posteriores do grupo de pesquisa, de forma a complementar os resultados aqui obtidos e relatados, chegando a alquil-catecóis inéditos. Fomos capazes, portanto, de propor uma rota sintética coesa para se alcançar os produtos relatados, cujos resultados podem ser aproveitados para estudos posteriores.

Cabe destacar que a ideia inicial, partindo da vanilina para a obtenção de lipídeos fenólicos inéditos, não foi eficaz pelos métodos testados neste trabalho. Embora houvésemos dispendido bastante tempo ao testar diversas abordagens distintas, o material de partida não se mostrou frutífero para ser acoplado a cadeias laterais via reação de Grignard direta, tampouco a hidroxila fenólica pode ser protegida com os protetores aqui estudados. A situação de insucessos frequentes, bastante comum em Síntese Orgânica, nos fez voltar à mesa de planejamento mais de uma vez para contornar o problema, até que fôssemos capazes de alcançar com sucesso o objetivo inicialmente proposto. O trabalho, desta forma, contribuiu significativamente para o desenvolvimento próprio de competências indispensáveis a um químico orgânico sintético – paciência, persistência, planejamento e dedicação.

Finalizo o trabalho ressaltando que, de uma forma geral e devido ao acúmulo de trabalho dispendido em laboratório durante o andamento do projeto, sem dúvidas, muita experiência técnico-experimental foi adquirida, a finalizo o projeto de mestrado com um razoável conjunto de saberes adquiridos nesta caminhada. Pontuo ainda que a realização deste trabalho com temática em Síntese Orgânica clássica é um feito importante para o PPGQ e para a própria UFAM e para a região Norte de uma forma geral, onde está subárea da química orgânica ainda é pouco desenvolvida. Dessa maneira, esperamos que esse trabalho possa vir a somar e a contribuir para o desenvolvimento da área no Programa de Pós-Graduação em Química da UFAM e na região Norte.

6. REFERÊNCIAS

- ANDROUTSOPOULOS, V. P.; PAPAKYRIAKOU, A.; VOURLOUMIS, D.; TSATSAKIS, A. M.; SPANDIDOS, D. A. **Dietary 159 flavonoids in cancer therapy and prevention: Substrates and inhibitors of cytochrome P450 CYP1 enzymes.** Pharmacology and Therapeutics, v. 126, n. 1, p. 9–20, 2010. Elsevier Inc.
- AL-MEKHLAFI, N. A.; SHAARI, K.; ABAS, F.; KNEER, R.; JEYARAJ, E. J.; STANSLAS, J.; YAMAMOTO, N.; HONDA, T.; LAJIS, N. H. **Phytochem.** 80 (2012) 42.
- BRIMBLE, M. A.; DUNCALF, L. J.; PHYTHIAN, S. J. **Synthesis of the monomeric unit of g-actinorhodin.** *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1399-1404, 1997.
- COMASSETO, J.V.; DOS SANTOS, A.A. **Química Fina: sua origem e importância.** REVISTA USP, São Paulo, n.76, 2008.
- CORREIA, S. J.; DAVID, J. P.; DAVID, J. M. **Metabólitos secundários de espécies de Anacardiaceae.** Química Nova, v.29, n.6, 2006.
- ESCARPA, A.; GONZALEZ, M.C. **An overview of analytical chemistry of phenolic compounds in foods,** Critical Reviews in Analytical Chemistry, vol. 318, pp. 57-139, 2001.
- GASIOROWSKI, K.; BROKOS, B.; KOZUBEK, A.; OGORZALEK, J. **“The antimutagenic activity of two plant-derived compounds a comparative cytogenic study,”** Cellular & Molecular Biology Letters, vol. 5, pp. 174–190, 2000.
- GONZÁLEZ, A. G.; BARRERA, J. B.; PEREZ, E. M. R. **Phytochemistry,** 1992, 31, 1436–1439.
- GRANATO, D.; SANTOS, J. S.; MACIEL, L. G.; NUNES, D. S. **Chemical perspective and criticism on selected analytical methods used to estimate the total content of phenolic compounds in food matrices.** TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2016, 80, 266–279.
- GUNENC, A.; KONG, L.; ELIAS, R.J.; ZIEGLER, G.R. **Inclusion complex formation between high amylose corn starch and alkylresorcinols from rye bran,** Food Chemistry, vol. 259, 2018.
- HUDLICKÝ T., REED J. **The way of synthesis,** Wiley-VCH, Weinheim, 2007.
- KOZUBEK, A., TYMAN, J.H.P. **Resorcinolic lipids, the natural nonisoprenoid phenolic amphiphiles and their biological activity.** Chem. Ver.,1999.
- KOZUBEK, A. TYMAN, J.H. **Bioactive phenolic lipids.** In: Rahman A, Ed. Studies in Natural Products Chemistry. Amsterdam: Elsevier BV, 2005.
- LANDBERG, R. **An update on alkylresorcinols – Occurrence, bioavailability, bioactivity and utility as biomarkers.** Journal of Functional Foods, v. 7, p. 77-89, mar. 2014.
- LIMA, E. **Nova metodologia para síntese de derivados da quinoxalina via substituição nucleofílica aromática com anilinas substituídas.** Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2015.

- LIU, Z.; HU, B.-H.; MESSERSMITH, P. B. **Acetonide Protection of Dopamine for the Synthesis of Highly Pure N-docosahexaenoyldopamine.** *Tetrahedron Letters*, 51(18), 2403-2405, 2010.
- NEVES, K. O. G. **Diferenciação química e determinação das atividades antioxidantes de duas espécies botânicas semelhantes: *Eugenia adenocalyx* e *Eugenia lisboae* (Myrtaceae).** Dissertação de mestrado, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Brasil, 2017.
- ROBBINS, R. J. (2003). **Phenolic acids in foods: An overview of analytical methodology.** *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, 2866–2887.
- ROSS, A.B. **Alkylresorcinols in Cereal Cereals. Occurrence, Absorption and Possible Use as Biomarkers of Whole Cereal Wheat and Rye Intake.** Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala, Sweden, 2003.
- SINGH, U. S.; SCANNELL, R. T.; AN, H.; CARTER, B. J.; HECHT, S. M. **DNA cleavage by di- and trihydroxyalkylbenzenes. Characterization of products and the roles of O₂, Cu(II), and alkali.** *J. Am. Chem. Soc.*, 117(51), 12691-12699, 1995.
- STASIUK, M.; KOZUBEK, A. **Biological activity of phenolic lipids.** *Cell. Mol. Life Sci.* **67**, 841–860, 2010.
- Tian, S.; Sun, Y.; Chen, Z.; Zhao, R. (2020). Bioavailability and bioactivity of alkylresorcinols from different cereal products. *Journal of Food Quality*, 2020, 1-6.
- WENG, C. J.; YEN, G. C. **Chemopreventive effects of dietary phytochemicals against cancer invasion and metastasis: Phenolic acids, monophenol, polyphenol, and their derivatives.** *Cancer Treatment Reviews*, v. 38, n. 1, p. 76–87, 2012. Elsevier Ltd.
- ZHU, Y.; SOROKA, D. N.; SANG, S. **Synthesis and inhibitory activities against colon cancer cell growth and proteasome of alkylresorcinols.** *J. Agric. Food Chem.*, 60, 8624-8631, 2012.