

WILLIAM ARGOLO SALIBA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE
DERIVADOS DA ALFA-SANTONINA**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2005

**Ficha catalográfica preparada pela Seção de Catalogação e
Classificação da Biblioteca Central da UFV**

T

S165s
2005

Saliba, William Argolo, 1978-

Síntese e avaliação da atividade herbicida de derivados da α -santonina / William Argolo Saliba. – Viçosa : UFV, 2005.

xi, 86f. : il. ; 29cm.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f. 84-86.

1. Fotoquímica. 2. Síntese orgânica. 3. Plantas - Efeito dos herbicidas. 4. Compostos orgânicos. I. Universidade Federal de Viçosa. II. Título.

CDD 22.ed. 541.35

WILLIAM ARGOLO SALIBA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE
DERIVADOS DA α -SANTONINA**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 30 de setembro de 2005.



Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa
(Conselheiro)



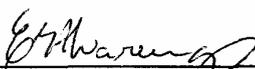
Prof. Antonio Alberto da Silva
(Conselheiro)



Prof^a Célia Regina Álvares Maltha



Prof. Armin Franz Isenmann



Prof. Elson Santiago de Alvarenga
(Orientador)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado a oportunidade de chegar onde cheguei e por ter me acolhido com um amor imensurável nas horas em que eu mais precisei.

À Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Química, pela oportunidade de realizar meu trabalho.

À CAPES, pela concessão da bolsa de estudo.

Ao professor Elson Santiago de Alvarenga, pela sua orientação, paciência e amizade ao longo deste trabalho, além de seus conselhos, que me permitiram amadurecer profissionalmente.

Aos professores Antonio Alberto, Luiz Cláudio e Armin, pelas sugestões e pela atenção durante o trabalho de pesquisa.

À secretária Marisa, que não mediu esforços para me ajudar.

Aos funcionários Márcio, José Luiz, Onesina, Lúcia Helena (Lucinha), Conceição e Geraldo, pela assistência sempre que solicitados.

Aos colegas de laboratório, André, Vânia, Carol, Sandra, Leandro, Bárbara, Flaviano, Liane e Diego, que sempre estiveram dispostos a me auxiliar, o meu muito obrigado.

Aos colegas do Laboratório de Sementes do Departamento de Engenharia Florestal e do LASA, pela presteza e convivência agradável.

À minha família, pela amizade e pelo companheirismo. Vocês foram a base de tudo e o caminho para esta conquista.

À Sheila, minha melhor amiga e namorada, pela paciência e dedicação. Afinal, é a realização de uma meta que planejamos juntos.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram de forma positiva para a realização deste trabalho e que, por descuido de minha parte, não foram citados.

BIOGRAFIA

WILLIAM ARGOLO SALIBA, filho de Antônio William Saliba e Ângela Maria Argolo Saliba, nasceu em Governador Valadares-MG, em 12 de outubro de 1978.

Em 1999, ingressou no Curso de Química na Universidade Federal de Viçosa, graduando-se em julho de 2003.

Em agosto de 2003, ingressou no Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, na Universidade Federal de Viçosa (UFV), na área de Síntese Orgânica, concluindo os requisitos necessários para a obtenção do título de *Magister Scientiae* em março de 2006.

CONTEÚDO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS.....	viii
RESUMO	ix
ABSTRACT	xi
1. INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 1	3
SÍNTESE DE DERIVADOS DA α -SANTONINA	3
1. INTRODUÇÃO	3
1.1. Biossíntese e atividade biológica das lactonas sesquiterpênicas sobre plantas	3
1.1.1. Reações fotoquímicas	6
1.1.2. Síntese fotoquímica de lactonas sesquiterpênicas derivadas da α -santonina	11
2. MATERIAL E MÉTODOS	15
2.1. Técnicas experimentais e instrumentos	15
2.1.1. Cromatografia em camada delgada (CCD).....	15
2.1.2. Separações cromatográficas em coluna	15

	Página
2.1.3. Recuperação da sílica	16
2.1.4. Temperatura de fusão	16
2.2. Técnicas espectroscópicas	16
2.2.1. Infravermelho	16
2.2.2. Ressonância magnética nuclear	16
2.2.3. Espectrômetro de massas	17
2.3. Tratamento e preparo de reagentes e solventes	17
2.3.1. Tratamento do ácido acético	17
2.3.2. Tratamento do metanol	17
2.3.3. Tratamento do tetraidrofurano (THF).....	17
2.4. Procedimentos sintéticos	18
2.4.1. Síntese fotoquímica de derivados da α -santonina	18
2.4.1.1. Síntese do 10 α -acetoxi-3-oxo-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo (2) (Lactona O-acetilisofotossantônica)....	18
2.4.1.2. Síntese fotoquímica do ácido isofotossantônico (3) e do 10 α -hidroxi-3-oxo-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo (4)	19
2.4.1.3. Síntese do 3-oxo-8 α H, 7,11 β H-eudesma-4,6-dien-7,12-olídeo (5) (Mazdassantonina)	22
2.4.2. Síntese de derivados da α -santonina	23
2.4.2.1. Síntese do 10 α -acetoxi-3 α -hidroxi-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo (6)	23
2.4.2.2. Síntese do 3, 10 α -hidroxi -1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6-12-olídeo (7).....	24
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
3.1. Síntese fotoquímica de derivados da α -santonina	26
3.2. Redução carbonílica com boroidreto de sódio	55
4. CONCLUSÕES	70
CAPÍTULO 2	71
1. INTRODUÇÃO	71
2. MATERIAL E MÉTODOS	75
2.1. Preparo da solução utilizada no teste biológico.....	76

	Página
2.2. Avaliação da atividade dos compostos (1)-(7) sobre a germinação e o crescimento radicular do pepino (<i>Cucumis sativus</i>).....	76
2.3. Avaliação da atividade dos compostos (1)-(7) sobre a germinação e crescimento radicular do sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>)	77
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	78
4. CONCLUSÕES	82
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>para</i> -toluenossulfônico
CCD	Cromatografia em camada delgada
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
IV	Infravermelho
R _f	Fator de retenção
T _f	Temperatura de fusão
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio 1
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar em Hertz
δ	Deslocamento químico
ppm	Parte por milhão
s	Simpleto
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
td	Tripleto duplo
m	Multiplete
EM	Espectro de massas
m/z	Razão massa/carga
Hg-AP	Lâmpada de mercúrio de alta pressão
Hg-BP	Lâmpada de mercúrio de baixa pressão
RB	Reator de borossilicato
RQ	Reator de quartzo
UV	Radiação ultravioleta

RESUMO

SALIBA, William Argolo, M.S., Universidade Federal de Viçosa, setembro de 2005. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de derivados da α -santonina**. Orientador: Elson Santiago de Alvarenga. Conselheiros: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa e Antonio Alberto da Silva.

Os objetivos deste trabalho foram sintetizar as lactonas sesquiterpênicas **(2)**, **(3)**, **(4)**, **(5)**, **(6)** e **(7)** a partir da α -santonina **(1)** e avaliar a atividade herbicida de todos os compostos **(1)**, **(2)**, **(3)**, **(4)**, **(5)**, **(6)** e **(7)**. Na síntese dos derivados da α -santonina **(1)**, foram realizadas cinco reações fotoquímicas, sob diversas condições (solvente, fontes de radiação, tipo de reator), além de duas reações de redução carbonílica com boroidreto de sódio dos compostos **(2)** e **(4)**. Foram feitas também algumas tentativas de desidratação e adição de grupos benzila e benzoíla ao composto **(6)**. Para determinação da atividade herbicida, todos os compostos foram submetidos a ensaios biológicos. Nestes ensaios foram avaliados os efeitos dos derivados e da própria α -santonina sobre o crescimento radicular e a germinação das sementes de sorgo (*Sorghum bicolor*) e pepino (*Cucumis sativus*). Com relação à atividade herbicida dos compostos **(1)** a **(7)** sobre plantas de pepino, constatou-se que o **(3)**, **(4)**, **(5)** e **(7)** estimularam o crescimento radicular dessa espécie, enquanto os compostos **(1)**, **(2)** e **(6)** apresentaram efeito inibitório. De todos os compostos avaliados, **(2)** foi o que apresentou maior atividade herbicida

(48,12% de inibição do crescimento radicular do pepino). Quando a atividade desses compostos sobre plantas de sorgo foi avaliada, constatou-se que todos reduziram o crescimento radicular dessa planta-teste, porém as maiores atividades inibitórias (84%) foram causadas pelos compostos **(1)**, **(2)**, **(3)** e **(6)**. Ao contrário dos resultados observados em plantas de pepino (os compostos testados não inibiram a germinação das sementes de pepino), todos os compostos sintetizados, com exceção do **(4)** e do **(5)**, apresentaram atividade inibitória na germinação das sementes de sorgo.

ABSTRACT

SALIBA, William Argolo, M.S., Universidade Federal de Viçosa, September 2005. **Synthesis and evaluation of the herbicide activity of α -santonin derivatives.** Adviser: Elson Santiago de Alvarenga. Committee members: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa and Antonio Alberto da Silva.

The aim of this work was to synthesize the sesquiterpene lactones **(2)**, **(3)**, **(4)**, **(5)**, **(6)** and **(7)** from α -santonin **(1)** and evaluate their herbicide activity. In the synthesis of the derivatives of α -santonin, five photochemical reactions were carried out under diverse conditions (solvent, sources of radiation and type of reactor) and two reduction reactions of the carbonyl group of **(2)** and **(4)** with sodium borohydride. Dehydration, benzylation and benzoylation were also attempted on compound **(6)**. All compounds were submitted to biological assays for determination of the herbicide activity. In these assays the effect of α -santonin and its derivatives on radical growth and seeds germination of sorghum (*Sorghum bicolor*) and cucumber (*Cucumis sativus*) were evaluated. Compounds **(3)**, **(4)**, **(5)**, and **(7)** stimulated radical growth of *Cucumis sativus*, while compounds **(1)**, **(2)** and **(6)** presented inhibitory effect. Compound **(2)** presented the highest herbicide activity (48.12% of inhibition of the radical growth of cucumber). All compounds evaluated caused radical growth reduction on sorghum plants, being **(1)**, **(2)**, **(3)** and **(6)** the most active (84% inhibition). In contrast to the results observed in cucumber plants (it was not observed germination inhibition), all compounds, but **(4)** and **(5)**, inhibited germination of sorghum seeds.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos 60 anos, o desenvolvimento de produtos químicos com atividade herbicida tem sido objetivo de diversas empresas ligadas ao agronegócio. A necessidade de criar herbicidas com amplo espectro de controle de plantas daninhas, que gerem menor impacto ambiental e que superem a resistência criada pelas pragas, tem sido papel dos programas de química sintética (DUKE *et al.*, 2000).

Os produtos naturais podem ser utilizados como fonte potencial de matrizes para novos pesticidas sintéticos, pois os organismos vivos produzem uma diversidade de compostos químicos novos com inúmeras qualidades, que podem lhes conferir alta ação biológica específica e fácil biodegradabilidade (MACÍAS *et al.*, 1996).

Esses compostos, após serem sintetizados, são submetidos a testes biológicos e toxicológicos, para avaliação de sua potencialidade como agrotóxicos. Após tal procedimento, eles passam por processo de alteração das estruturas moleculares, visando otimizar suas atividades biológicas, antes de serem comercializados (DUKE *et al.*, 2000).

As lactonas sesquiterpênicas representam uma classe de produtos naturais que têm sido fontes de muitos compostos com atividades biológicas, incluindo atividade herbicida, inseticida e fungicida (DUKE *et al.*, 2000).

A disponibilidade de certas lactonas sesquiterpênicas nos organismos vivos é muito limitada, sendo às vezes insuficiente para um estudo detalhado

de suas bioatividades. Por isso, é de fundamental importância a síntese desses produtos em laboratório com a finalidade de produzi-los em quantidades substanciais (YUUYA *et al.*, 1999). Algumas dessas lactonas têm sido sintetizadas fotoquimicamente, tendo como material de partida a α -santonina (BARTON *et al.*, 1958a, b; BARTON *et al.*, 1962; BARTON *et al.*, 1964). No entanto, esses derivados ainda não tiveram suas atividades herbicidas testadas, com exceção da α -santonina. No entanto, constatou-se que diversas lactonas sintéticas e naturais demonstraram atividade biológica sobre determinadas espécies vegetais (PICMAN, 1986; MACÍAS *et al.*, 1996; LUQUE *et al.*, 2000; MACÍAS *et al.*, 2000). O presente trabalho teve como objetivos a síntese e a avaliação da atividade herbicida das lactonas derivadas da α -santonina, conforme mostrado na Figura 1.

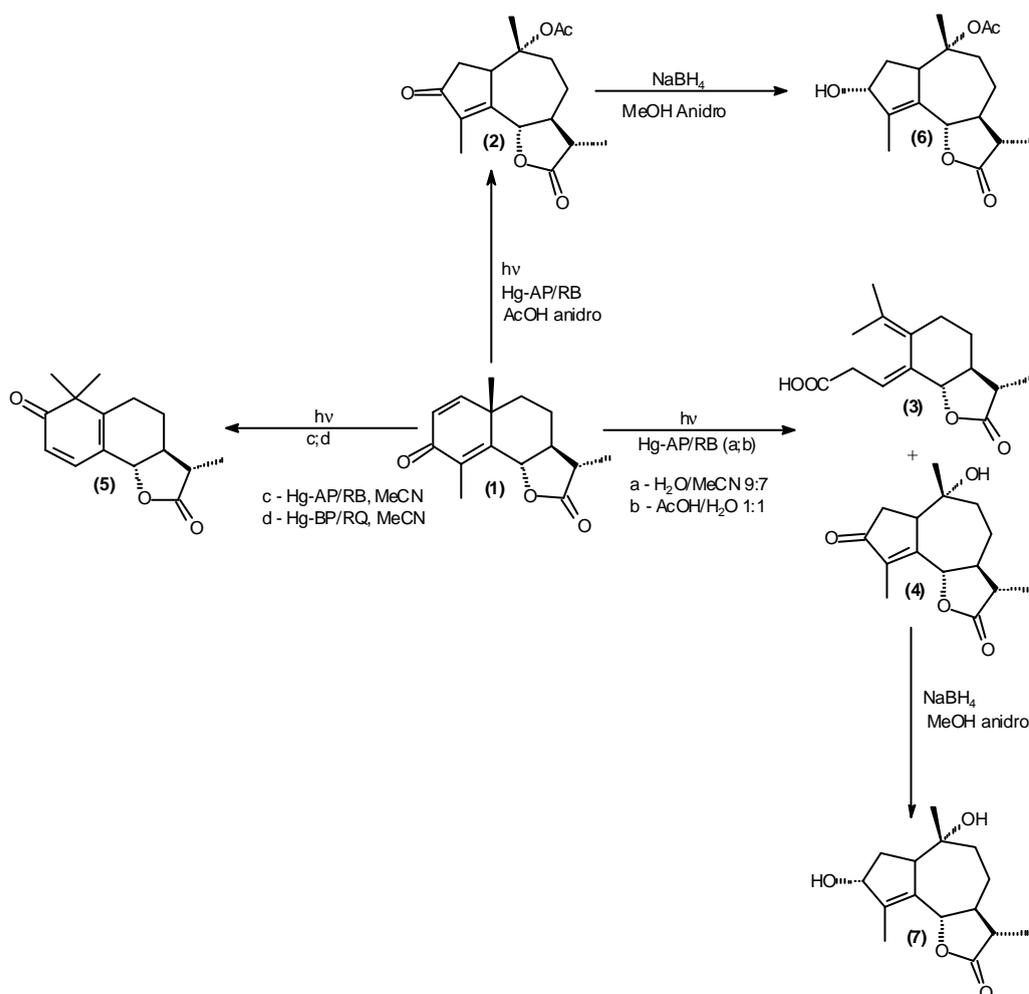


Figura 1 – Esquema das reações utilizadas para a síntese de derivados da α -santonina.

CAPÍTULO 1

SÍNTESE DE DERIVADOS DA α -SANTONINA

1. INTRODUÇÃO

1.1. Biossíntese e atividade biológica das lactonas sesquiterpênicas sobre plantas

Um grande número de lactonas sesquiterpênicas está presente em espécies da família Asteraceae; apenas nas espécies do gênero *Targetes* elas não são constituintes principais (PICMAN, 1986). Diferentes tipos de esqueleto carbônico e quantidades dessas lactonas sesquiterpênicas identificados em vários gêneros e espécies dessa família têm sido utilizados em estudos quimiotaxonômicos. Esses terpenóides também ocorrem em outras famílias de angiospermas e de gimnospermas. Em angiospermas, elas têm sido encontradas em Acanthaceae, Amaranthaceae, Apiaceae, Aristolochiaceae, Burseraceae, Coriariaceae, Magnoliaceae, Menispermaceae, Lamiaceae, Lauraceae, Polygonaceae, Winteraceae e Bombacaceae (PICMAN, 1986).

A classificação das lactonas sesquiterpênicas se encaixa, na maioria das vezes, em um dos quatro maiores grupos, que são: germacranolídeos **(8)**, eudesmanolídeos **(9)**, guaianolídeos **(10)** e pseudoguaianolídeos **(11)** (Figura 2).

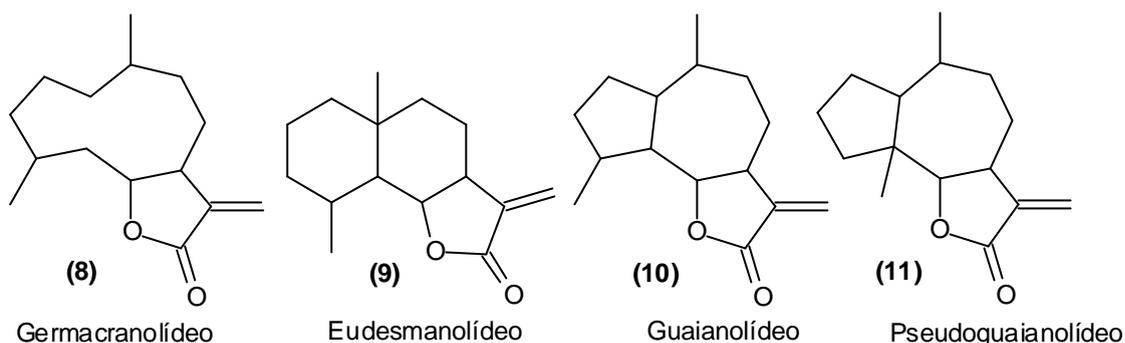


Figura 2 – Esqueletos de lactonas sesquiterpênicas encontradas, mais frequentemente, em espécies vegetais.

Entretanto, as lactonas sesquiterpênicas exibem uma variedade de outros arranjos no esqueleto carbônico. Geralmente, é aceito que os germacranolídeos representam biogeneticamente a classe mais primitiva e que todas as outras lactonas se desenvolveram a partir dela (PICMAN, 1986).

Propostas biogênicas para os vários tipos de esqueletos das lactonas sesquiterpênicas apresentadas por Song *et al.* (1995) indicam que elas são derivadas de precursores germacradienos provenientes das rotas metabólicas via ácido mevalônico – farnesil/nerolidil pirofosfato (Figura 3).

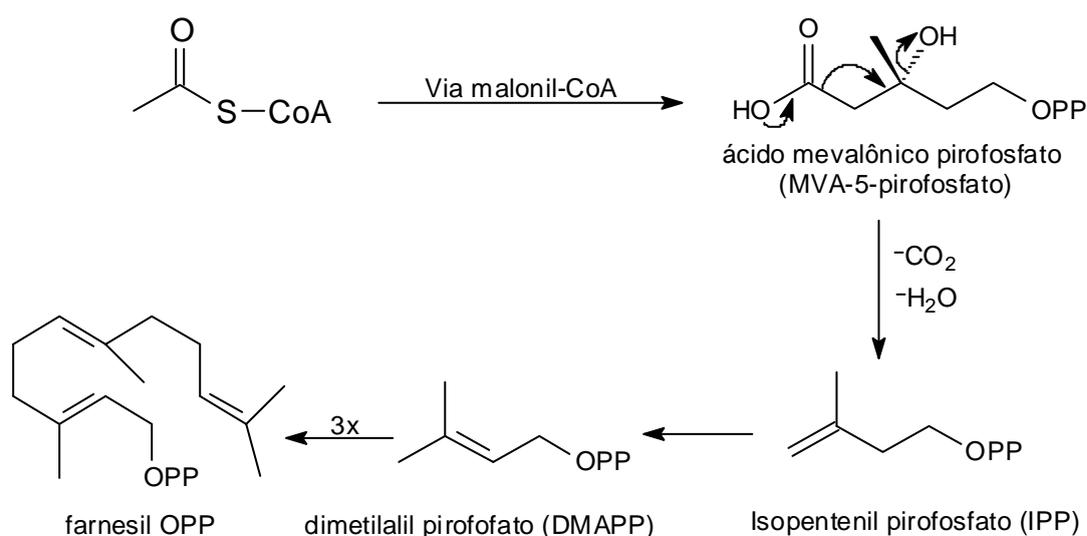


Figura 3 – Esquema da rota biossintética do farnesil pirofosfato proposto por Song *et al.* (1995).

A á-santonina (**1**) (Figura 4), lactona sesquiterpênica de esqueleto eudesmanolídeo, é a mais abundantemente encontrada em plantas do gênero *Artemisia* (BANERJEE *et al.*, 1993). Esse produto natural inibe a germinação de sementes de *Sinapis juncea*, entretanto o tratamento de sementes e mudas de arroz com solução desse mesmo composto proporciona maior produtividade dessa cultura (PICMAN, 1986).

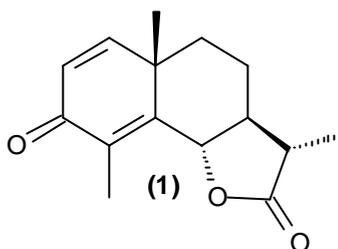


Figura 4 – Estrutura química da á-santonina.

As lactonas sesquiterpênicas derivadas da santamarina (**12**) e da reinosina (**13**) e o partenolídeo (**14**) apresentaram efeito estimulador na germinação de *Striga asiatica*, uma das espécies de plantas daninhas de grande importância em lavoura de milho (LUQUE *et al.*, 2000).

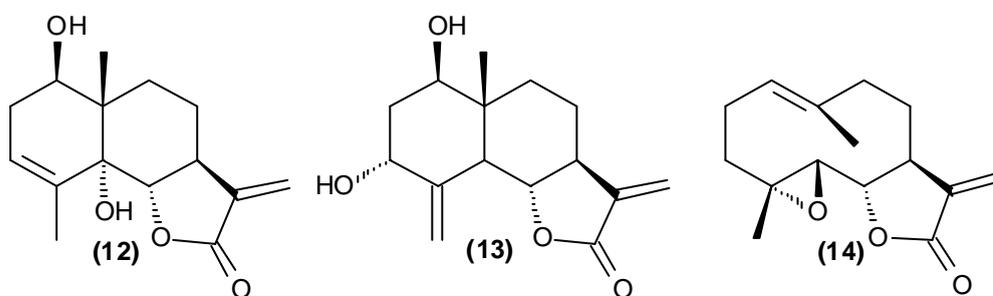


Figura 5 – Lactonas sesquiterpênicas estimulantes da germinação da erva daninha *Striga asiatica* (LUQUE *et al.* 1999).

Em um trabalho realizado por Kohlmunzer *et al.* (1976), constatou-se que a lactona sesquiterpênica glicosídica **(15)**, vernoflexuozídica, isolada de raízes da planta *vernonia flexuosa*, apresentou forte inibição do crescimento das raízes de cebolas.

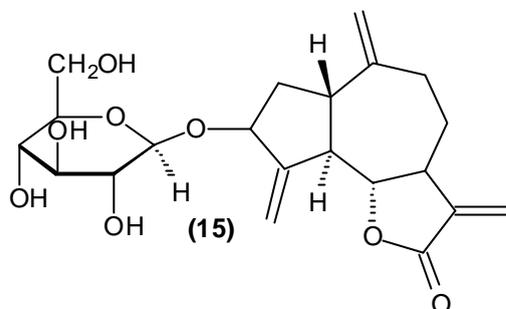


Figura 6 – Lactona sesquiterpênica com atividade inibitória no crescimento das raízes de cebolas (KOHLMUNZER *et al.*, 1976).

A capacidade fitotóxica dessa classe de compostos permite que esses produtos naturais sejam utilizados como herbicidas. Essa capacidade pode estar associada, em parte, à presença do grupo α -metileno- β -lactona, a determinados grupos funcionais presentes na molécula e aos diferentes arranjos espaciais que a molécula pode adotar. A acessibilidade a grupos que podem ser alquilados representa, também, importante fator para a atividade dessa classe de metabólitos secundários (MACÍAS *et al.*, 1996).

1.1.1. Reações fotoquímicas

A fotoquímica é definida como uma mudança química ocorrida em uma molécula, quando esta absorve *quantuns* de radiação eletromagnética situada na faixa do visível e ultravioleta. A radiação UV é classificada em três tipos: UV-C (100 nm – 280 nm), UV-B (280 nm – 315 nm) e UV-A (315 nm – 400 nm). Já a luz visível apresenta uma faixa de comprimentos de onda que está entre 400 e 700 nm (OKUNO e VILELA, 2005).

O ponto de partida de uma reação fotoquímica é a formação do estado excitado, que é originado após a molécula ter absorvido radiação eletromagnética em um tempo extremamente curto ($\approx 10^{-15}$ s). Durante tal processo, pode-se assumir que os núcleos dos átomos não sofrem mudança

de posição (princípio de Franck-Condon). Esse fato ocorre porque a massa do núcleo é consideravelmente maior que a do elétron, portanto o movimento desse último ocorre numa velocidade mais rápida que a do núcleo (COLEY, 1986). Um melhor entendimento sobre a mudança na estrutura eletrônica pode ser visualizado na Figura 7, representando os orbitais da ligação C-C de um alqueno.

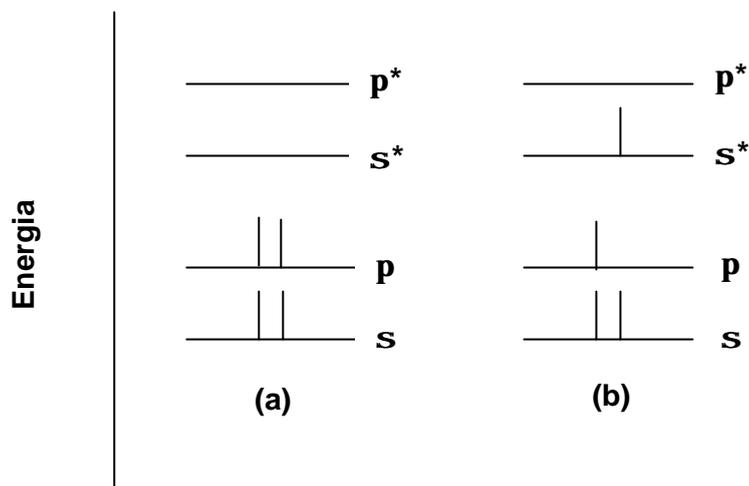


Figura 7 – Esquema do estado fundamental **(a)** e do estado excitado **(b)** de um alqueno.

No estado fundamental **(a)**, os elétrons, em pares, ocupam os orbitais de menor energia, portanto a energia total da molécula é a menor possível. Já no estado excitado **(b)**, um dos elétrons é promovido para um orbital desocupado com energia mais baixa, no caso de um alqueno, um orbital π^* . Em tal estado quântico, a energia total da molécula é maior que a do estado fundamental (COLEY, 1986). A excitação eletrônica tem um tempo de vida finito. Nesse estado, as propriedades físico-químicas das moléculas, como energia, distribuição eletrônica, polarização, reatividade, geometria e distâncias interatômicas, são diferentes das propriedades do estado fundamental.

Em moléculas orgânicas, consideram-se como orbitais moleculares ocupados de mais alta energia (HOMO) as ligações σ, π ou os orbitais não-ligantes n. No momento da excitação eletrônica, um dos elétrons é promovido para orbitais moleculares desocupados de mais baixa energia (LUMO), como visto anteriormente, que é geralmente um orbital antiligante σ^* ou π^* . Os diferentes tipos de transições eletrônicas ocorridos em moléculas orgânicas estão descritos a seguir (GILBERT e BAGGOTT, 1991):

$\pi \rightarrow \pi^*$ ocorre em alquenos, alquinos e moléculas aromáticas;
 $n \rightarrow \pi^*$ ocorre em moléculas contendo carbonila, tiocarbonila, nitro, azo e grupos imina;
 $n \rightarrow \sigma^*$ ocorre em aminas, álcoois e haloalcanos; e
 $\sigma \rightarrow \sigma^*$ ocorre em alcanos.

A Figura 8 mostra a variação das energias relativas de cada transição. O comprimento das flechas é proporcional à energia absorvida.

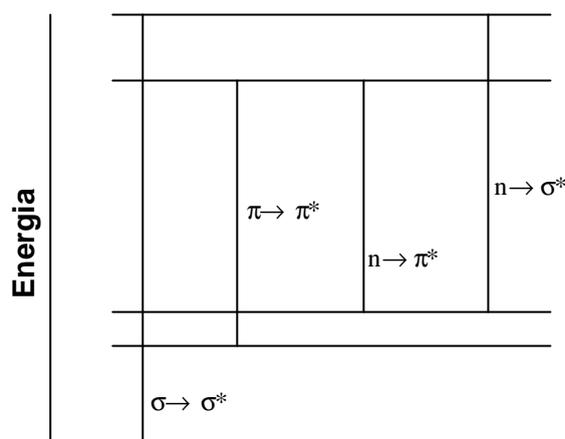


Figura 8 – Tipos de transições eletrônicas de moléculas orgânicas.

Uma molécula não persiste no estado excitado indefinidamente. A desativação do estado excitado ocorre com emissão de radiação (transições radiativas) ou sem emissão de radiação (transições não-radiativas). O processo de emissão de radiação é chamado fluorescência, se não ocorrer mudança de multiplicidade de spin quando a molécula passa de seu estado excitado para o estado fundamental. Se tal mudança ocorre, o processo é denominado fosforescência. A relaxação da molécula excitada para seu estado fundamental sem a emissão de energia pode ser dividida em dois processos: conversão interna (não ocorre mudança na multiplicidade dos *spins* nos diferentes estados) e cruzamento entre sistemas (ocorre mudança na multiplicidade dos *spins* em diferentes estados) (GILBERT e BAGGOTT, 1991). Outras formas de desativação do estado excitado são: indução de simples vibrações das moléculas vizinhas à molécula excitada com produção de calor, isomerização,

colisões intermoleculares, dentre outras. Acontecerá uma reação fotoquímica se ocorrer mudanças químicas permanentes na molécula (COLEY, 1986).

Nas reações de fotocicloadições existirão duas interações favoráveis entre orbitais de fronteira: 1) interação entre o orbital π^* da molécula excitada ('LUMO') com o orbital LUMO da molécula que está no estado fundamental; e 2) interação entre os orbitais n ou π ('HOMO') da molécula excitada com o orbital HOMO da molécula no estado fundamental. Ambas as interações são mais prováveis quando os orbitais envolvidos são próximos energeticamente. A reação significa que essas interações criam determinada situação na qual a energia total da molécula é menor que a da situação em que os componentes não interagem (FLEMING, 1976). Os orbitais 'HOMO' e 'LUMO', indicados com aspas, eram HOMO e LUMO quando a molécula se encontrava em seu estado fundamental. A Figura 9 ilustra o que foi dito anteriormente para uma reação de fotocicloadição para moléculas de alquenos.

Reações fotoquímicas são de grande importância na síntese de produtos naturais, pois elas permitem ao químico produzir moléculas com alta energia potencial, como as que têm elevada tensão no anel carbônico. A racionalização para tal acontecimento está no fato de haver decréscimo na energia livre da molécula, quando esta vai do estado excitado para o produto (Figura 10) (COLEY, 1986).

As reações fotoquímicas são realizadas em atmosfera inerte, quando não se deseja a participação do oxigênio, visto que este pode gerar produtos indesejados, provenientes da fotoxidação do substrato. O oxigênio é removido, borbulhando-se nitrogênio ou argônio no meio reacional. Podem ser utilizados reatores fotoquímicos de quartzo ou de borossilicato. É necessário o resfriamento do recipiente com água corrente, quando se utiliza reator de borossilicato, já que esse material absorve parte da radiação UV. Em algumas reações fotoquímicas, é necessário o uso de sensibilizadores, que podem ser definidos como substâncias que absorvem energia e a transferem para outra molécula. Compostos que sofrem eficientemente o processo de cruzamento entre sistemas, como a benzofenona, podem ser utilizados como sensibilizadores para gerar estados excitados tripletos (COLEY, 1986).

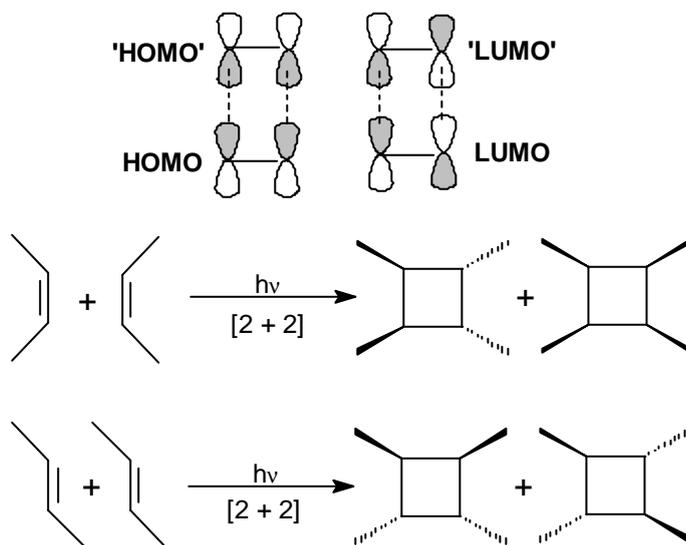
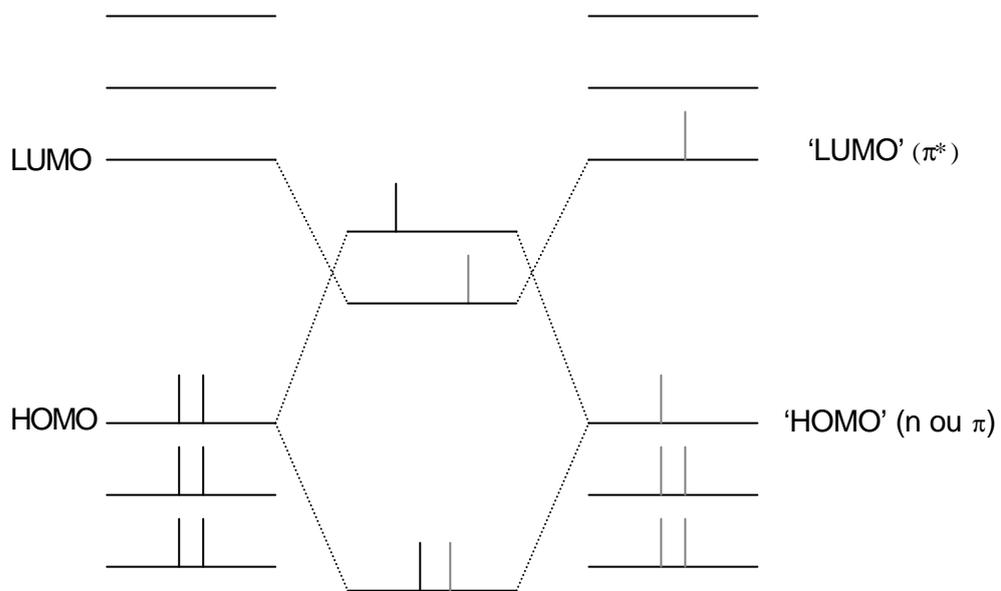


Figura 9 – Interação entre os orbitais de fronteira de alquenos em uma reação de fotocicloadição.

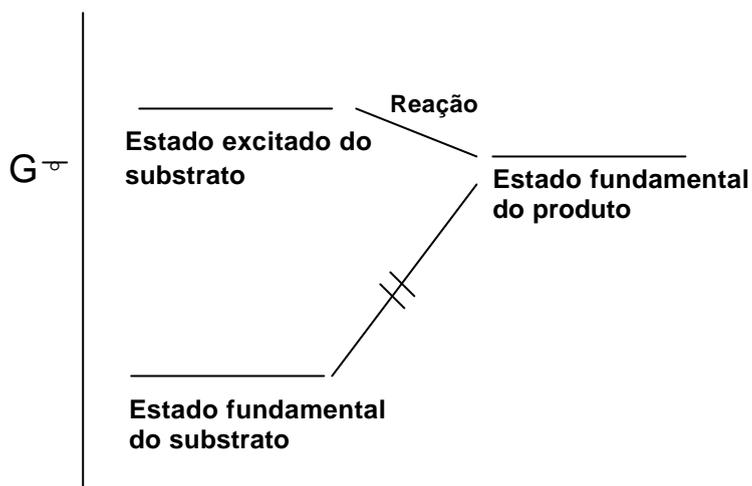


Figura 10 – Diagrama da variação da energia livre-padrão em uma reação fotoquímica que tem como produto uma molécula de anel carbônico tensionado.

1.1.2. Síntese fotoquímica de lactonas sesquiterpênicas derivadas da á-santonina

Barton *et al.* (1958b) realizaram a síntese fotoquímica de um dos derivados da á-santonina **(1)**, denominado lactona O-acetilisofotosantônica **(2)**. Essa reação foi feita ao irradiar com UV uma solução da á-santonina em ácido acético, utilizando-se lâmpada de mercúrio.

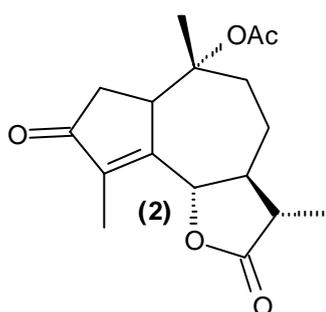


Figura 11 – Estrutura química da lactona O-acetilisofotosantônica **(2)**.

Vários trabalhos foram realizados com a reação de Barton *et al.* (1958b), quando o objetivo era converter o esqueleto eudesmanolídeo em guaianolídeo. Zhang *et al.* (2005), com o intuito de obter o guaianolídeo

dimérico denominado (+)-Absintino **(16)** – um produto natural isolado da espécie *Artemisia absinthium* L. que possui propriedades terapêuticas no combate à úlcera –, utilizaram a reação citada anteriormente como a primeira etapa da rota sintética. Greene (1980) também utilizou a mesma reação como uma das etapas de sua rota, em que ele visava obter um sesquiterpeno prenilado denominado (+)-Pachidictiol **(17)**, isolado de algas.

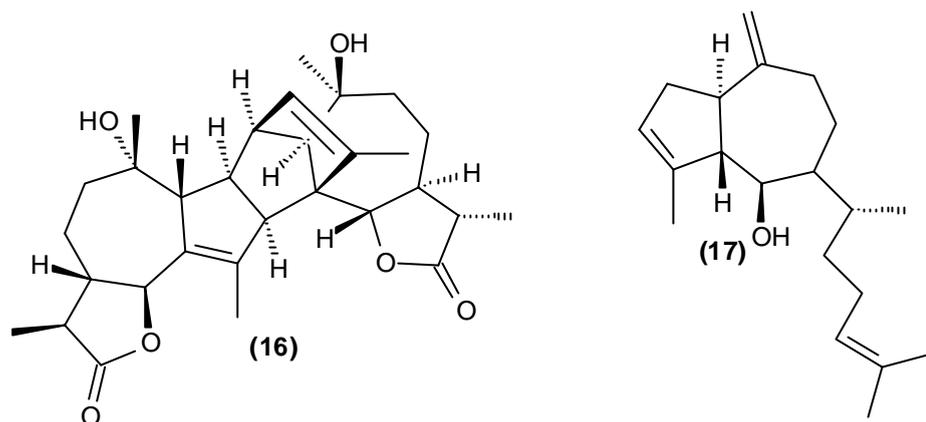


Figura 12 – Estruturas químicas de lactonas sesquiterpênicas sintéticas com propriedades terapêuticas.

Barton *et al.* (1958b) elucidaram um novo produto denominado lumissantonina **(18)**, proveniente da fotoconversão da α -santonina, quando esta era irradiada com luz UV em etanol absoluto sob refluxo, utilizando-se uma lâmpada de vapor de mercúrio.

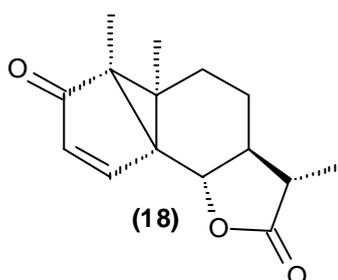


Figura 13 – Estrutura química da lactona sesquiterpênica lumissantonina **(18)**.

A irradiação da α -santonina em ácido acético aquoso a quente produz a lactona **(4)**. Quando o mesmo substrato é irradiado a 0°C em ácido acético aquoso, produz quantidades iguais do composto **(4)** e do ácido fotossantônico **(3)**. A lumissantonina **(18)** também produz o composto **(4)**, quando ela é colocada para reagir com ácido acético a quente. Sabe-se que há uma rota direta da α -santonina para o composto **(4)**, sem ter a lumissantonina como intermediária e uma rota através da lumissantonina. A irradiação da lumissantonina **(18)** a baixas temperaturas origina o ácido isofotossantônico **(3)**, no entanto, nessa circunstância, a lactona **(4)** não é formada (BARTON *et al.*, 1958b).

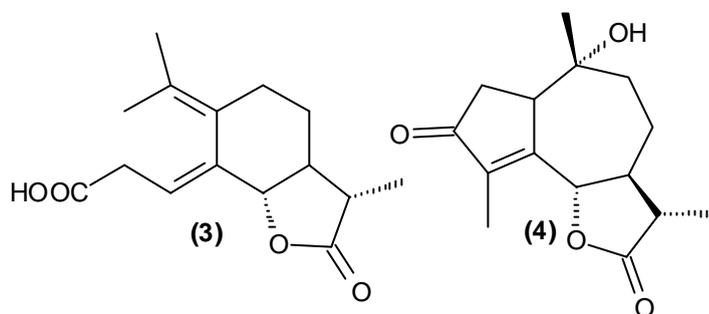


Figura 14 – Estruturas químicas de lactonas sesquiterpênicas derivadas da α -santonina.

Fisch e Richards (1968) realizaram uma reação fotoquímica com a lumissantonina em solventes apróticos, como benzeno ou éter anidro, obtendo como produto principal uma lactona sesquiterpênica chamada mazdassantonina **(5)**, além de outros subprodutos, como um dímero da mazdassantonina. Segundo Chapman e Engled (1963), o composto **(5)** pode ser convertido a ácido fotossantônico **(3)** na presença de luz UV e água.

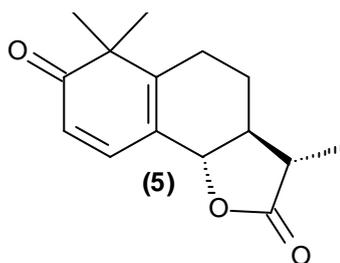


Figura 15 – Estrutura química da lactona sesquiterpênica mazdassantonina **(5)**.

Como mostrado na literatura, variando-se algumas condições das reações fotoquímicas (temperatura, solvente e fonte de radiação) utilizadas na síntese dos derivados da α -santonina, podem-se obter vários produtos, com diferentes rendimentos. Na primeira etapa deste trabalho objetivou-se fazer algumas reações fotoquímicas já conhecidas, em diferentes condições, verificar os tipos de produtos obtidos com seus respectivos rendimentos e sintetizar outros derivados da α -santonina com diferentes potenciais herbicidas, através de reações de redução carbonílica, desidratação de álcoois e adição de grupos benzila e benzoila.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Técnicas experimentais e instrumentos

2.1.1. Cromatografia em camada delgada (CCD)

Para cromatografia em camada delgada foram utilizadas placas POLYGRAM-UV₂₅₄ 0,25 mm MACHEREY – NAGEL (MN). Após a eluição, as placas foram observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 , 5 mL de KOH 5% em 300 mL de água) ou de ácido fosfomolibídico (12 g de $2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 20\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ em 250 mL de etanol), ou, ainda, vapor de iodo.

2.1.2. Separações cromatográficas em coluna

As separações cromatográficas em coluna foram feitas com sílica-gel 60 (70 – 230 mesh ASTM, MERCK), como fase estacionária. Os eluentes utilizados foram hexano e acetato de etila (2:1 e 1:1). A sílica utilizada nas colunas cromatográficas foi recuperada e reutilizada.

2.1.3. Recuperação da sílica

Duas alíquotas de 65 mL de peróxido de hidrogênio 30%, com intervalo de 1 hora, foram adicionadas em 100 g de sílica-gel. Após esse procedimento, deixou-se a mistura em exposição ao sol por 5 horas, filtrando-se logo em seguida. A sílica foi lavada com 200 mL de água destilada e ativada em mufla a uma temperatura de 200°C, por 2 horas (TEIXEIRA *et al.*, 2003)

2.1.4. Temperatura de fusão

As temperaturas de fusão corrigidas foram determinadas com o aparelho MQAPF-301.

2.2. Técnicas espectroscópicas

2.2.1. Infravermelho

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetro PERKIM ELMER SPECTRUM 1000 (Departamento de Química – UFV). As amostras foram analisadas em forma de filme vítreo, depositado sobre placas de cloreto de sódio. O solvente utilizado para dissolver as amostras foi o diclorometano.

2.2.2. Ressonância magnética nuclear

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram obtidos em aparelho Bruker 200 e 400 MHz, do Departamento de Química da UFMG, e em VARIAN MERCURY 300 MHz, do Departamento de Química da UFV. Utilizaram-se clorofórmio deuterado como solvente e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno de referência ($\delta = 0$). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz) e os deslocamentos químicos, em δ .

2.2.3. Espectrômetro de massas

Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento CG-EM SHIMADZU CGMS-QP5050A, do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV.

2.3. Tratamento e preparo de reagentes e solventes

2.3.1. Tratamento do ácido acético

A um balão com capacidade de 1,0 L foram adicionados 600 mL de ácido acético glacial e 18 mL de anidrido acético. A solução foi mantida sob refluxo, durante 2 horas. Após este período, o ácido acético foi destilado e armazenado em um recipiente, que foi fechado e vedado (PERRIN e ARMAREGO, 1988).

2.3.2. Tratamento do metanol

A um balão de 1,0 L foram adicionados 5,0 g de magnésio, 0,5 g de iodo molecular e 100 mL de metanol. Deixou-se o sistema sob refluxo durante 10 minutos. Após este tempo, foram adicionados 500 mL de metanol ao balão. Em seguida, o sistema foi deixado sob refluxo por um período 2 horas. Então, o metanol foi destilado e armazenado em frasco de vidro fechado e vedado, contendo peneira molecular 4Å (PERRIN e ARMAREGO, 1988).

2.3.3. Tratamento do tetraidrofurano (THF)

A um balão de 1,0 L foram adicionados 600 mL de THF e 24,0 g de hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema sob refluxo durante 24 horas. Em seguida, destilou-se o THF, transferindo-o para outro balão de 1,0 L, contendo sódio metálico. Novamente, deixou-se a mistura sob refluxo, durante 8 horas. Passado esse tempo, adicionou-se benzofenona ao balão contendo o THF, deixando o sistema sob refluxo até que a mistura reacional adquirisse a

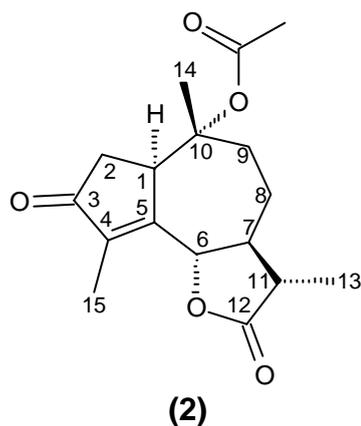
coloração azul. Ocorrida a mudança na coloração, destilou-se o THF seco, que foi armazenado sobre peneira molecular 4Å em um recipiente vedado (PERRIN e ARMAREGO, 1988).

2.4. Procedimentos sintéticos

2.4.1. Síntese fotoquímica de derivados da α -santonina

A α -santonina (99% de pureza, mp 172-173^o, $[\alpha]^{21} = 174^o$) utilizada em todas as reações foi adquirida da empresa Aldrich.

2.4.1.1. Síntese do 10a-acetoxi-3-oxo-1,7a*H*,6,11b*H*-guaia-4-en-6,12-olídeo (2) (Lactona *O*-acetilisofotosantônica)



Em um reator de borossilicato (250 mL) resfriado por água corrente, foram adicionados α -santonina (**1**) (3,00 g, 12,18 mmol) e ácido acético seco (150 mL). Borbulhou-se o nitrogênio no meio reacional por meia hora. Logo em seguida, irradiou-se a solução com luz ultravioleta, utilizando-se uma lâmpada de vapor de mercúrio de alta pressão (125 W), durante 36 horas. Então, evaporou-se o ácido acético sob pressão reduzida, em evaporador rotatório (70°C). O óleo amarelo obtido foi solubilizado em metanol a quente (10 mL) e deixado em congelador a -17°C, por 24 horas. Após este período ocorreu formação de cristais brancos, que foram filtrados e lavados com metanol frio (10 mL), obtendo-se, assim, 0,40 g (1,31 mmol) da lactona *O*-

acetilisofotossantônica (**2**). O filtrado foi cromatografado em coluna de sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 2:1), fornecendo ainda 0,47 g (1,53 mmol) do mesmo produto. O rendimento total da reação foi 23%.

Dados referentes ao composto (**2**):

T_f: 174,7 – 175,9 °C **CCD**: R_f: 0,48 (hexano/acetato de etila 1:1)

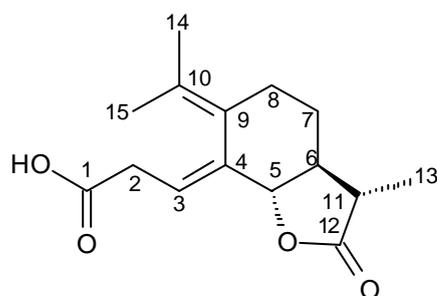
IV (Diclorometano $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2968, 2934, 2878, 1777, 1735, 1706, 1649, 1453, 1370, 1317, 1275, 1249, 1218, 1185, 1157, 1089, 1056, 1020, 987, 969, 951, 890, 848, 712.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (m, l, J(Hz), atrib.): 1,09 (s, 3H, H14), 1,25 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,8$, H13), 1,91 (s, 3H, H15), 2,00 (s, 3H, OCH₃), 1,40 – 1,53 (m, 1H, H8'), 2,05 – 2,13 (m, 1H, H8), 2,15 – 2,25 (m, 2H, H7 e H9'), 2,33 (dq, 1H, $J_{11,13} = 6,7$, $J_{11,7} = 12,2$, H11), 2,40 (dd, 1H, $J_{2,2'} = 19,5$, $J_{2,1} = 2,6$, H2), 2,50 (dd, 1H, $J_{2',2} = 19,4$, $J_{2',1} = 6,3$, H2'), 2,62 (dt, 1H, $J_{9,9'} = 13,5$, $J_{vic} = 4,4$, H9), 4,15 – 4,17 (m, 1H, H1), 4,81 (d, 1H, $J_{6,7} = 10,9$, H6).

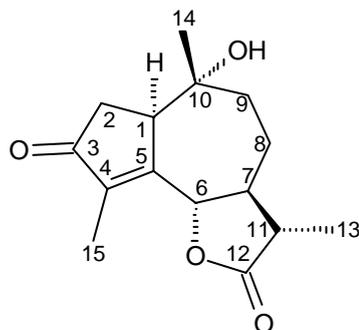
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 9,4 (C15), 12,4 (C13), 20,0 (C14), 22,2 (OCH₃), 25,3 (C8), 36,8 (C2), 37,9 (C9), 41,3 (C11), 47,2 (C1), 48,2 (C7), 81,2 (C6), 85,5 (C10), 143,2 (C4), 160,8 (C5), 170,3 (C=O - grupo acetato), 177,0 (C12), 206,9 (C3).

EM, m/z (%): 306 (M⁺, C₁₇H₂₂O₅, 1), 264 (10), 246 (20), 231 (10), 173 (7), 55 (15) 43 (100).

2.4.1.2. Síntese fotoquímica do ácido isofotossantônico (**3**) e do 10a-hidroxi-3-oxo-1,7aH,6,11bH-guaia-4-en-6,12-olídeo (**4**)



(3)



(4)

Método (a)

Em um reator fotoquímico de borossilicato, contendo 90 mL de água e 70 mL de acetonitrila, adicionou-se α -santonina **(1)** (1,00 g; 4,06 mmol). Borbulhou-se a mistura reacional com um fluxo contínuo de nitrogênio gasoso, durante 30 minutos. Depois deste período irradiou-se a amostra, utilizando-se uma lâmpada de mercúrio de alta pressão (125 W) por 36 horas. Durante a reação, o sistema foi refrigerado por um fluxo de água corrente. Após o término da reação, a mistura reacional foi concentrada em evaporador rotatório sob vácuo (35°C), para a retirada da acetonitrila. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Filtrou-se a mistura, concentrou-se o filtrado e purificou-se o resíduo em coluna de sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 1:1), obtendo-se o composto **(3)** como um sólido branco (0,393 g; 1,49 mmol), em rendimento de 36% e o composto **(4)**, também como um sólido branco (0,127g, $4,80 \times 10^{-4}$ mol), em rendimento de 12%.

Método (b)

A um reator fotoquímico de borossilicato, contendo 70 mL de ácido acético e 70 mL de água, foi adicionada α -santonina **(1)** (1,00 g; 4,06 mmol). A mistura reacional foi borbulhada por um fluxo de nitrogênio, durante 30 minutos. Logo em seguida, a solução foi irradiada com luz, utilizando-se uma lâmpada de vapor de mercúrio de alta pressão (125W) por 36 horas. Ao término da reação, concentrou-se a amostra em evaporador rotatório sob vácuo (50°C), obtendo-se um óleo amarelo. Este foi dissolvido em metanol a quente (10 mL) e mantido em congelador durante 24 horas, a uma temperatura de -17°C. O precipitado formado foi filtrado, obtendo-se o composto **(3)** como um sólido branco (0,0749 g; $2,83 \times 10^{-4}$ mol), em rendimento de 7%. O filtrado foi fracionado em coluna de sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 1:1), fornecendo o composto **(4)** em forma de sólido branco (0,253g; $9,57 \times 10^{-4}$ mol) em rendimento de 24%.

Dados referentes ao composto (3):

T_f: 145,4 – 146,2 **CCD**: R_f: 0,51 (hexano/acetato de etila 1:1)

IV (Diclorometano $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2983, 2932, 2879 1781, 1709, 1654, 1455, 1380, 1240, 1221, 1183, 1161, 1139, 1081, 1052, 1035, 1006, 935, 876, 743, 680, 624, 596, 513.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (m, l, J(Hz), atrib.): 1,23 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,9$, H13), 1,28 – 1,45 (m, 1H, H8'), 1,64 (s, 3H, H15), 1,77 (d, 3H, $J_{4,8} = 2,1$, H14), 1,77 – 1,91 (m, 2H, H6, H7') 1,92 – 2,06 (m, 1H, H8), 2,20 – 2,50 (m, 1H, H11), 2,80 – 2,89 (m, 1H, H7), 3,00 (d, 2H, $J_{2,3} = 6,8$, H2 H2'), 4,13 (d, 1H, $J_{5,6} = 10,6$, H5) 5,67 (t, 1H, $J_{3,2} = 7,1$, H3).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 12,5 (C13), 20,0 (C14), 22,1 (C15), 27,4 (C7), 30,4 (C8), 33,7 (C2), 42,2 (C11), 54,2 (C6), 83,4 (C5), 110,4 (C3), 127,6 (C10), 131,0 (C9), 140,2 (C4), 177,5 (C12), 178,7 (C1).

EM, m/z (%): 264 (M⁺, C₁₅H₂₀O₄, 1), 263 (20), 218 (16), 145 (96), 73 (100), 55 (74).

Dados referentes ao composto (4):

T_f: 115 – 118 °C **CCD**: R_f: 0,11 (hexano/acetato de etila 1:1)

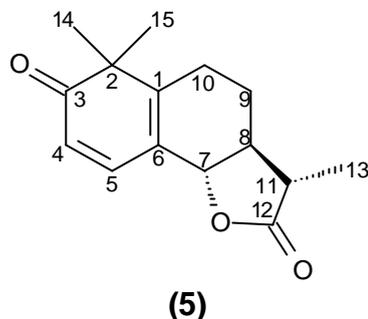
IV (Diclorometano $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3448, 2972, 2931, 2878, 1776, 1699, 1641, 1458, 1381, 1340, 1313, 1233, 1177, 1154, 1099, 1055, 1025, 991, 965, 947, 884, 735, 708, 630.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (m, l, J(Hz), atrib.): 1,00 (s, 3H, H15), 1,31 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,0$, H13), 1,40 – 1,60 (m, 1H, H8'), 1,70 – 1,88 (m, 1H, H8, H9'), 1,90 (s, 3H, H14), 2,00 – 2,29 (m, 3H, H7, H8, H9), 2,30 – 2,45 (m, 1H, H11), 2,50 – 2,70 (m, 2H, H2H2'), 3,20 – 3,35 (m, 1H, H1), 4,86 (d, 1H, $J_{6,7} = 11,1$, H6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 9,8 (C14), 12,8 (C13), 21,5 (C15), 26,1 (C8), 37,5 (C2), 41,7 (C11), 45,5 (C9), 48,7 (C7), 50,8 (C1), 74,7 (C10), 81,8 (C6), 143,3 (C4), 161,9 (C5), 177,6 (C12), 208,4 (C3).

EM, m/z (%): 264 (M⁺, C₁₇H₂₂O₅, 90), 221 (10), 206 (20), 193 (58), 123 (50), 55 (100).

2.4.1.3. Síntese do 3-oxo-8a*H*,7,11*bH*-eudesma-4,6-dien-7,12-olídeo (5) (Mazdassantonina)



Método (c)

A um reator de borossilicato foram adicionadas α -santonina (**1**) (2,0 g; 8,12 mmol) e acetonitrila (150 mL). Borbulhou-se a amostra com nitrogênio, durante 30 minutos. Em seguida, irradiou-se a solução por um período de 36 horas, utilizando-se uma lâmpada de vapor de mercúrio de alta pressão, mantendo-se o sistema refrigerado com água corrente. Após o término da reação, o solvente foi retirado em evaporador rotatório (35 °C). O óleo obtido foi fracionado em coluna de sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 1:1), obtendo-se o composto (**5**) (0,772g, 3,14 mmol) como um óleo amarelo, em rendimento de 37%.

Método (d)

Em um tubo de quartzo foram adicionadas α -santonina (**1**) (2,0 g; 8,12 mmol) e acetonitrila (150 mL). Borbulhou-se a solução com um fluxo contínuo de nitrogênio, durante 30 minutos, vedando o tubo com rolha esmerilhada. Então, irradiou-se a solução por um período de 24 horas, utilizando-se quatro lâmpadas de vapor de mercúrio de baixa pressão (4 x 15 W). Após o término da reação, a acetonitrila foi retirada em evaporador rotatório sob vácuo (35 °C), obtendo-se o composto (**5**) (2,0 g, 8,12 mmol) como um óleo amarelo, em rendimento de 100%.

Dados referentes ao composto **(5)**:

CCD: R_f : 0,70 (hexano/acetato de etila 1:1)

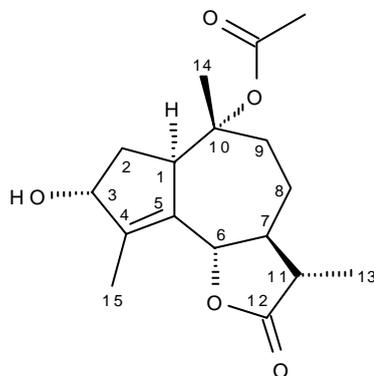
IV (Diclorometano $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2972, 2935, 2876, 1783, 1698, 1661, 1626, 1561, 1459, 1380, 1334, 1300, 1251, 1165, 1139, 1117, 1099, 1028, 997, 895, 837, 800, 653, 528.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (m, l, J(Hz), atrib.): 1,17 (s, 3H, CH₃), 1,20 (s, 3H, CH₃), 1,30 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,9$, H13), 1,50 – 2,00 (m, 2H, H8, H10) 2,10 – 2,20 (m, 1H, H9), 2,30 – 2,60 (m, 2H, H10, H11), 3,80 (d, 1H, $J_{7,8} = 10,6$, H7), 6,00 (d, 1H, $J_{4,5} = 9,6$, H4), 7,15 (d, 1H, $J_{5,4} = 9,9$, H5).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 12,7 (C13), 22,6 (C9), 24,7 (C14), 25,6 (C15), 26,2 (C10), 41,9 (C11), 48,7 (C8), 50,2 (C2), 79,6 (C7), 123,5 (C4), 125,3 (C6), 138,7 (C5), 152,3 (C1), 179,3 (C12), 206,0 (C3).

2.4.2. Síntese de derivados da a-santonina

2.4.2.1. Síntese do 10a-acetoxi-3a-hidroxi-1,7aH,6,11bH-guaia-4-en-6,12-olídeo (6)



(6)

A um balão de fundo redondo (250 mL), contendo solução da lactona O-acetilisofotosantônica **(2)** (0,31 g, 1,01 mmol) em metanol anidro (50 mL), adicionou-se boroidreto de sódio (0,15 g, 2,00 mmol). Deixou-se a mistura sob agitação à temperatura de 0°C, durante 2 horas. Após este período, adicionou-se à mistura reacional solução saturada de cloreto de amônio (50 mL). Filtrou-se a amostra para retirar o cloreto de amônio precipitado, lavando-se o sal com metanol (10 mL). Concentrou-se o filtrado em evaporador rotatório (40 °C) sob pressão reduzida, para retirar o metanol. A fase aquosa foi extraída com

acetato de etila (3 x 50 mL) e a fase orgânica lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 50 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Logo em seguida, filtrou-se a solução e retirou-se o acetato de etila em evaporador rotatório sob vácuo (35°C), obtendo-se o álcool **(6)** (3- OH) como um sólido rosado (0,30 g, 1,00 mmol), em 96% de rendimento.

Dados referentes ao composto **(6)**:

T_f: 106 -107°C **CCD**: R_f: 0,37 (hexano/acetato de etila 1:1)

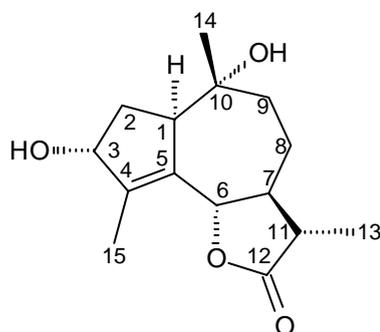
IV (Diclorometano $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3434, 2970, 2933, 2873, 1770, 1726, 1456, 1369, 1250, 1216, 1180, 1153, 1124, 1087, 1055, 1017, 987, 963, 850, 801, 755, 735, 699, 607.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (m, l, J(Hz), atrib.): 1,16 (s, 3H, H15), 1,20 (d, 3H, J_{13,11} = 7,2, H13), 1,85 (s, 3H, H14), 1,95 (s, 3H, OCH₃), 2,30 - 2,50 (m, 1H, H2), 3,67 – 3,80 (m, 1H, H1), 4,48 – 4,60 (m, 1H, H3), 4,65 (d, 1H, J_{6,7} = 10,8, H6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 12,6 (C15), 12,7 (C13), 20,4 (C14), 22,7 (OCH₃), 25,4 (C8), 34,8 (C2), 38,1 (C9), 41,7 (C11), 49,1 (C1), 51,4 (C7), 77,9 (C3), 81,7 (C6), 86,8 (C10), 131,3 (C4), 144,4 (C5), 170,7 (C=O, grupo acetato), 178,5 (C12).

EM, m/z (%): 308 (M⁺, C₁₇H₂₄O₅, 0,1), 248 (17), 233 (35), 175 (15), 55 (20), 43 (100).

2.4.2.2. Síntese do 3, 10a-hidroxi-1,7aH,6,11bH-guaia-4-en-6-12-olídeo (7)



(7)

A um balão de 100 mL foram adicionados o composto **(4)** (0,120 g; $4,51 \times 10^{-4}$ mol), o metanol seco (20,0 mL) e o boroidreto de sódio (0,070 g;

1,87 mmol). Deixou-se a reação sob agitação magnética, durante 2 horas. Após este período, adicionou-se solução aquosa saturada de cloreto de amônio (20 mL) ao meio reacional. Filtrou-se a mistura para retirar o cloreto de amônio precipitado. Logo em seguida, o metanol foi removido em evaporador rotatório sob vácuo (40°C). A fase aquosa foi submetida à extração com acetato de etila (3 x 20 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 20 mL), secou-se com sulfato de magnésio anidro e, então, filtrou-se a mistura. O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório (35°C), fornecendo o composto **(7)** como um óleo transparente (0,109 g; $4,10 \times 10^{-4}$ mol), em rendimento de 90 %.

Dados referentes ao composto **(7)**:

CCD: R_f : 0,13 (hexano/acetato de etila 1:2)

IV (Diclorometano $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3398, 2971, 2920, 2851, 1762, 1655, 1458, 1379, 1341, 1319, 1262, 1234, 1210, 1179, 1132, 1103, 1077, 865, 751, 735, 669.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (m, I, $J(\text{Hz})$, atrib.): 1,05 (s, 3H, H15), 1,20 (d, 3H, $J_{13,11} = 7,0$, H13), 1,25 – 1,45 (m, 3H, H2' H8' H9'), 1,88 (s, 3H, H14), 1,90-2,10 (m, 3H, H7 H8 H9), 2,10 – 2,30 (m, 1H, H11), 2,50 (td, 1H, $J_{2,2'} = 13,5$, $J_{\text{vic}} = 8,1$, H2), 2,80 – 3,00 (m, 1H, H1), 4,40 – 4,60 (m, 1H, H3), 4,68 (d, 1H, $J_{6,7} = 10,8$, H6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 12,7 (C14), 12,7 (C13), 21,9 (C15), 25,9 (C8), 35,0 (C2), 41,7 (C11), 45,1 (C9), 49,3 (C7), 54,9 (C1), 74,8 (C10), 77,9 (C3), 82,0 (C6), 132,0 (C4), 144,2 (C5), 178,4 (C12).

EM, m/z (%): 266 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$, 1), 264 (10), 248 (28), 193 (45), 123 (60), 55 (100).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Síntese fotoquímica de derivados da α -santonina

Visando a síntese da lactona Oacetilisofotosantônica (**2**), utilizou-se uma reação (Figura 16) já bastante conhecida na literatura (BARTON *et al.*, 1958b; GREENE, 1980; BARGUES *et al.*, 1998; BLAY *et al.*, 2000a, b; ZHANG *et al.*, 2005). Essa reação é utilizada quando se deseja obter um esqueleto guaianolídeo a partir de um esqueleto eudesmanolídeo. O material de partida dessa reação é uma lactona sesquiterpênica, disponível comercialmente, denominada α -santonina.

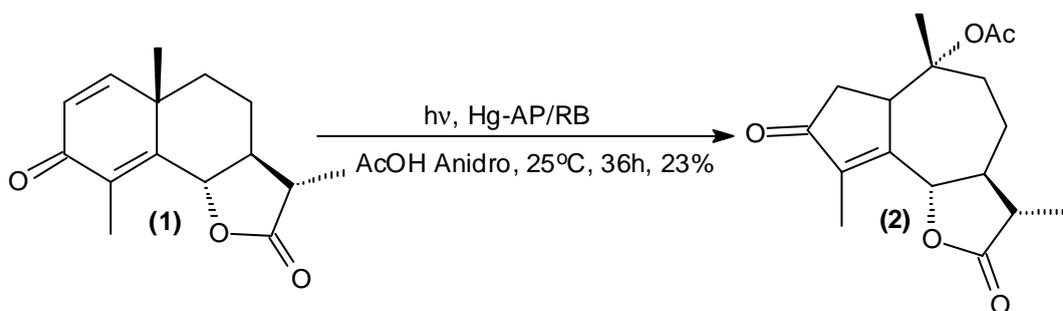


Figura 16 – Obtenção do 10 α -acetoxi-3-oxo-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo.

A fonte de radiação ultravioleta foi uma lâmpada de vapor de mercúrio de alta pressão, que, segundo Coley (1986), emite uma faixa contínua de radiação que vai do ultravioleta ao infravermelho. Nessa reação fotoquímica e em todas as outras, borbulhou-se nitrogênio na mistura reacional durante 30 minutos, para que o oxigênio dissolvido no solvente fosse eliminado, evitando a formação de produtos indesejados, provenientes da fotoxidação do substrato. O solvente – ácido acético – foi seco conforme procedimento descrito por Perrin e Armarego (1988).

Com o objetivo de verificar o tempo mínimo no qual toda α -santonina era consumida, variou-se esse parâmetro. Quando a reação foi realizada num período de 16 horas, obteve-se rendimento de 7,7% do composto **(2)**, recuperando-se 35% do material de partida. Quando o rendimento foi calculado com o desconto da massa do material de partida recuperado, obteve-se rendimento de 11,9%. Esse tempo de reação não foi eficaz, pois além do rendimento baixo da reação foi difícil a purificação do produto **(2)** contaminado com a α -santonina, já que ambos possuem os fatores de retenção bem próximos. Variando o tempo de reação para 36 horas, aumentou-se o rendimento da reação para 23%. A α -santonina não foi recuperada, pois esta reagiu totalmente. O rendimento dessa reação foi menor, quando comparado com os da literatura, que foram em média de 37% (BARTON *et al.*, 1958b; GREENE, 1980; BARGUES *et al.*, 1998; BLAY *et al.* 2000a, b; ZHANG *et al.*, 2005). Uma explicação para esta observação é o tipo de material constituinte do reator utilizado nas reações. Enquanto os trabalhos encontrados na literatura utilizavam reatores feitos de quartzo, neste trabalho foi utilizado um reator de borossilicato. Vários subprodutos foram formados nessa reação, no entanto não puderam ser isolados e purificados por meio da cromatografia em coluna.

O composto **(2)** foi caracterizado através de espectros no infravermelho, RMN de ^{13}C e ^1H e massas. No espectro no infravermelho da Figura 18, as bandas principais são as de número de onda iguais a 1.777, 1.735, 1.706 cm^{-1} , relativas a estiramento de carbonilas da lactona saturada de anel de cinco membros, do éster e da cetona α , β insaturada. A banda em 1.649 cm^{-1} refere-se ao estiramento de $\text{C}=\text{C}$ conjugada com a carbonila da cetona.

No espectro de RMN de ^1H da Figura 19, os sinais com δ 1,09, 1,91 e 2,00, atribuídos às metilas C14, C15 e ao grupo CH_3CO , caracterizam o

composto **(2)**, além do duplete em 1,25 ($J_{13,11} = 6,8$) referente aos hidrogênios da metila que acoplam com o hidrogênio do carbono 11. Outro sinal importante do espectro de RMN de ^1H é o duplete ($J_{6,7} = 10,9$) relativo ao hidrogênio H6 mais desblindado da lactona O-acetilisofotosantônica **(2)** com δ 4,81. Os hidrogênios H2 e H2' aparecem como dois dupletos duplos, devido ao acoplamento geminal entre eles e ao acoplamento vicinal com o hidrogênio 1 em δ 2,40 e 2,50.

No espectro de RMN de ^{13}C da Figura 20, os principais sinais são aqueles atribuídos às carbonilas do grupo éster, do grupo lactona e do grupo cetona da molécula com δ 170,3, 177,0 e 206,9, respectivamente. Os carbonos referentes a C4 e C5 da ligação dupla da molécula aparecem em δ 143,2 e 160,8.

A massa molecular do composto **(2)** foi confirmada através de espectro de massas, apresentando o íon do pico molecular em $m/z = 306$ (Figura 21).

O mecanismo para formação dos compostos **(2)** e **(4)** está exemplificado na Figura 17 (BARTON *et al.*, 1958a).

A formação dos compostos **(2)** e **(4)** pode ocorrer por duas rotas (Figura 17): uma favorecida à temperatura ambiente e passando pelo intermediário instável **(1a)**, que por ação da água ou do ácido acético pode se transformar nos compostos **(2)** e **(4)**, e outra rota via lumissantonina **(18)**, que é favorecida quando o ácido acético se encontra sob refluxo. A lumissantonina é derivada do intermediário **(1a)**, pela simples redistribuição eletrônica (BARTON *et al.*, 1958a). Na síntese das moléculas **(2)** e **(4)**, utilizaram-se reator de borossilicato e lâmpada de mercúrio de alta pressão (125 w), mantendo-se a temperatura da reação a 25 °C. Portanto, supõe-se que a reação ocorreu sem a participação do intermediário lumissantonina **(18)**.

Com o intuito de sintetizar os derivados **(3)** e **(4)** da α -santonina, utilizou-se a reação fotoquímica de Barton *et al.* (1958b). Eles usaram uma mistura de ácido acético e água (9:11), e a reação foi feita na faixa de temperatura de -5 a +5 °C, por um período de 90 minutos. Neste trabalho foram utilizadas duas misturas: método (a), uma mistura de água e acetonitrila (9:7), e método (b), mistura composta por ácido acético e água (1:1) (Figura 23). A temperatura, em ambos os métodos, foi mantida a 25°C, sendo utilizados o reator de borossilicato e a lâmpada de mercúrio de alta pressão.

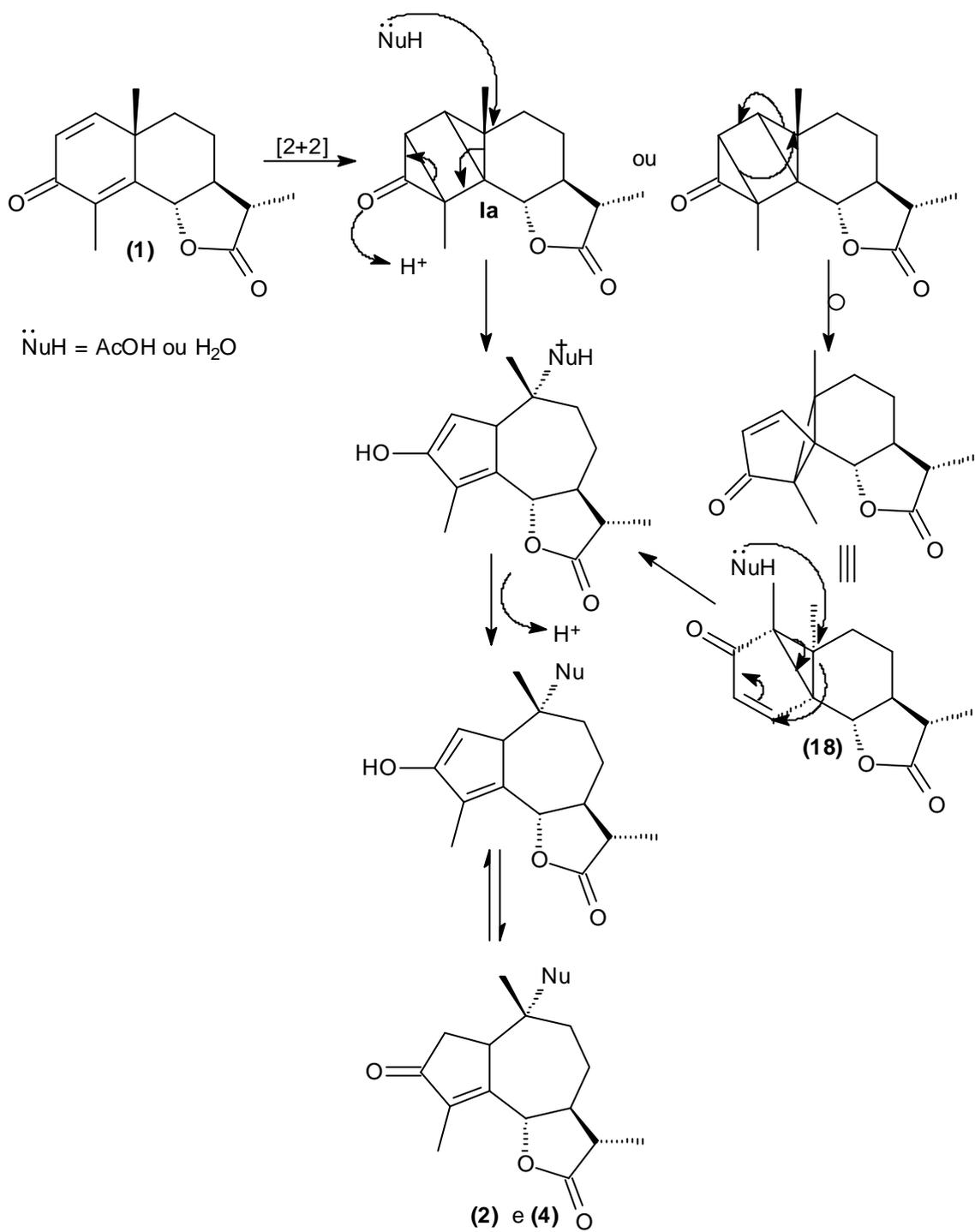


Figura 17 - Mecanismo de formação dos compostos 2 e 4.

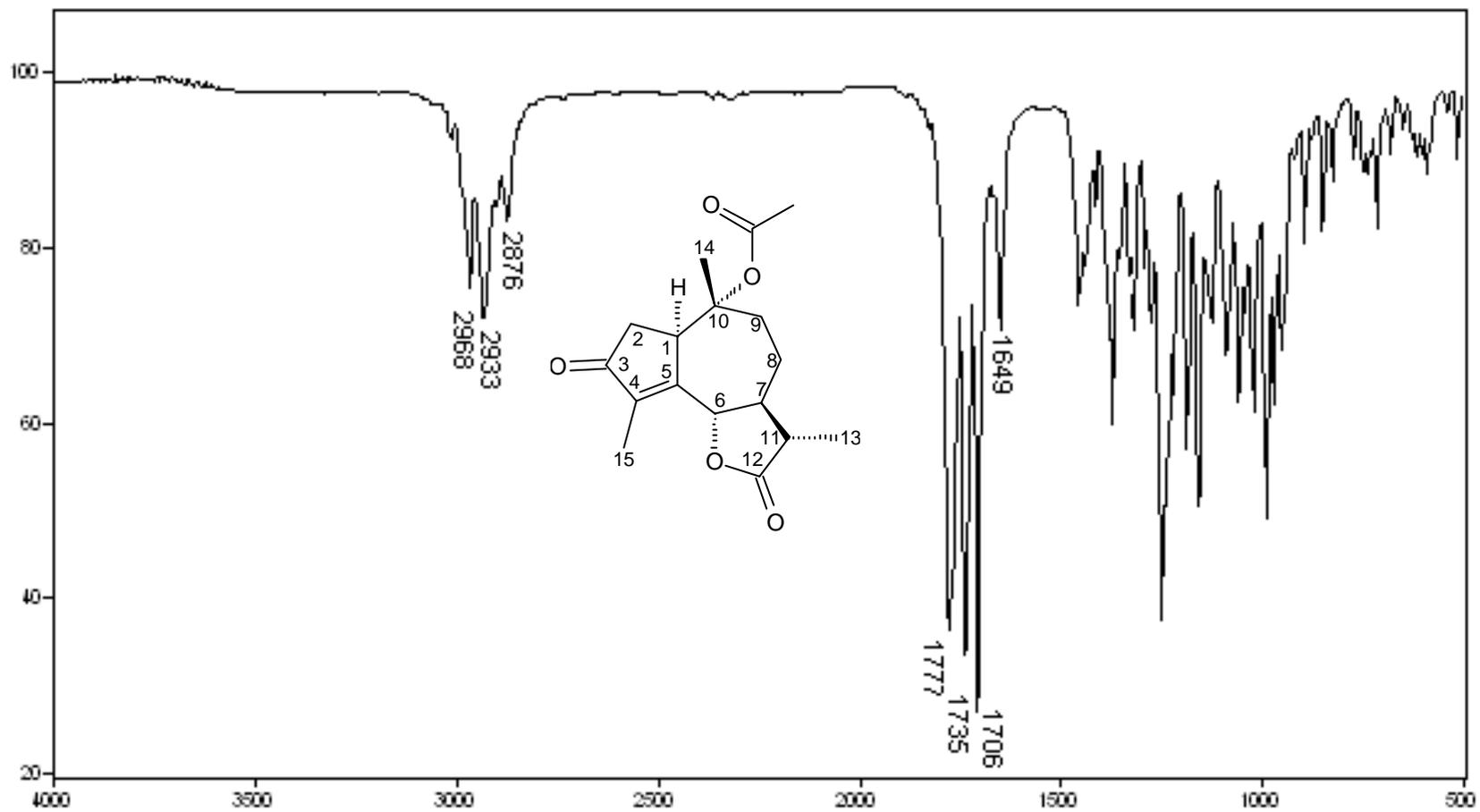


Figura 18 – Espectro no infravermelho do 10-á-acetoxi-3-oxo-1,7-áH,6,11-áH-guaia-4-en-6,12-olídeo (**2**).

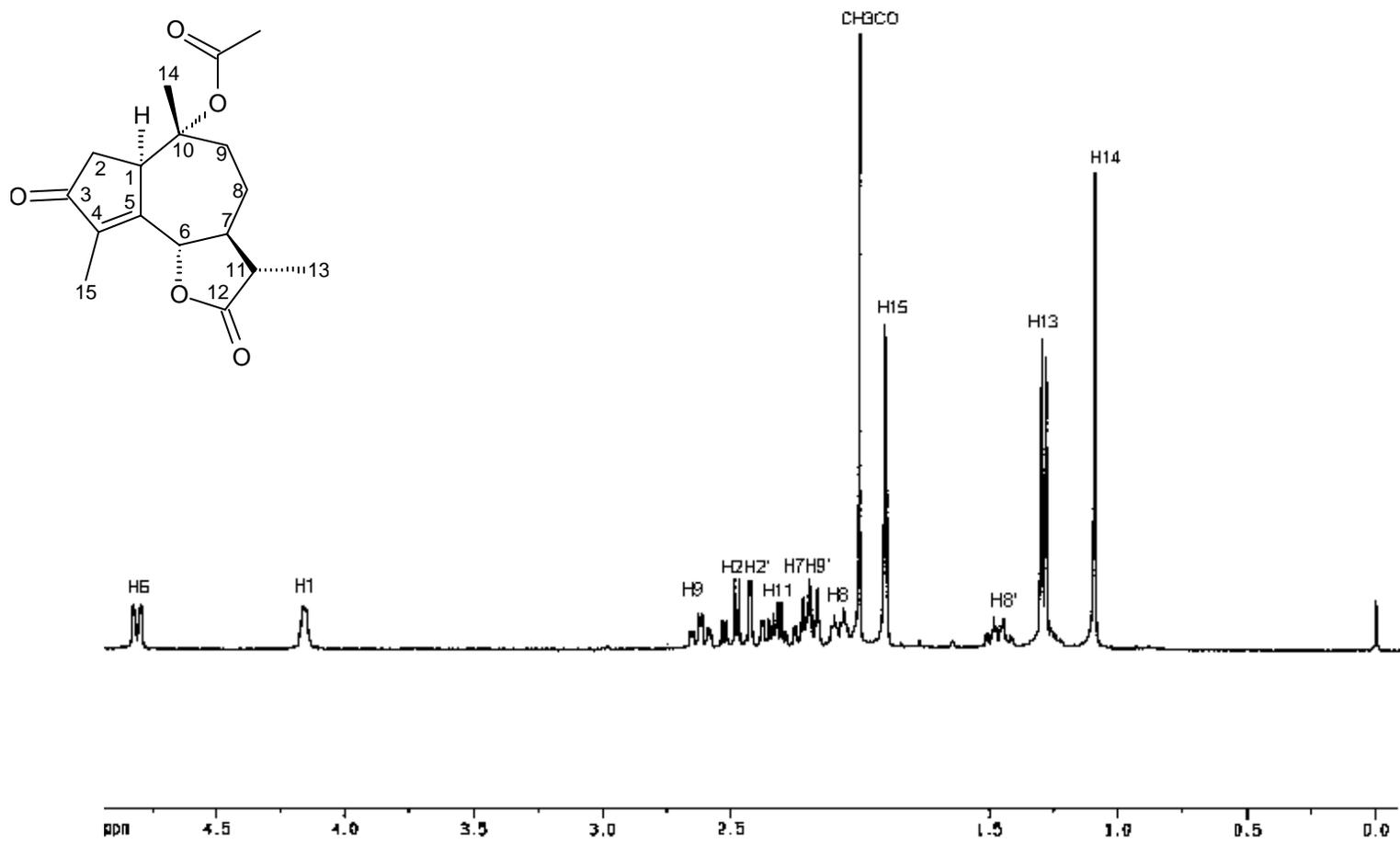


Figura 19 – Espectro de RMN de ¹H do 10-á-acetoxi-3-oxo-1,7-áH,6,11-áH-guaia-4-en-6,12-olídeo (2).

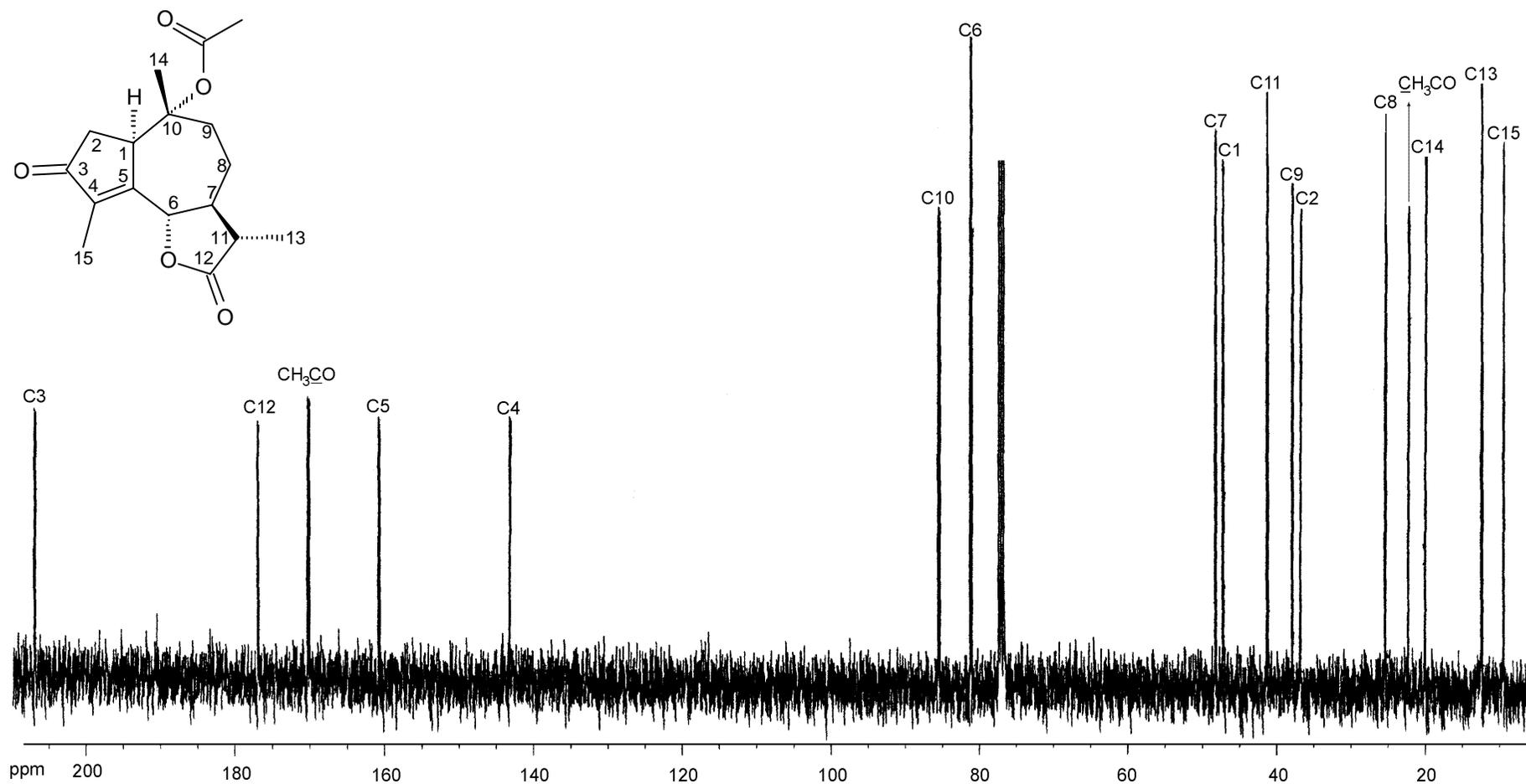


Figura 20 – Espectro de RMN de ¹³C do 10á-acetoxi-3-oxo-1,7áH,6,11âH-guaia-4-en-6,12-olídeo (2).

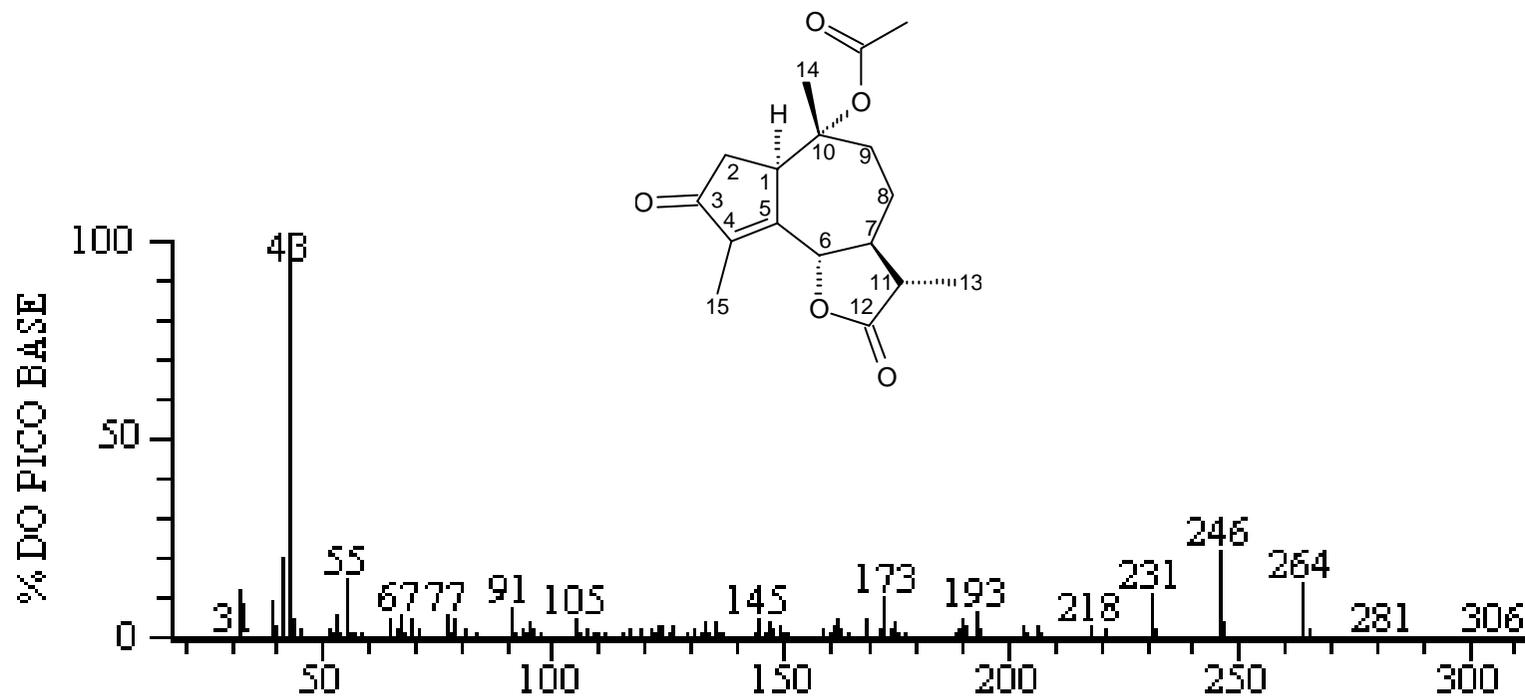


Figura 21 – Espectro de massas do 10-á-acetoxi-3-oxo-1,7-áH,6,11-áH-guaia-4-en-6,12-olídeo(2).

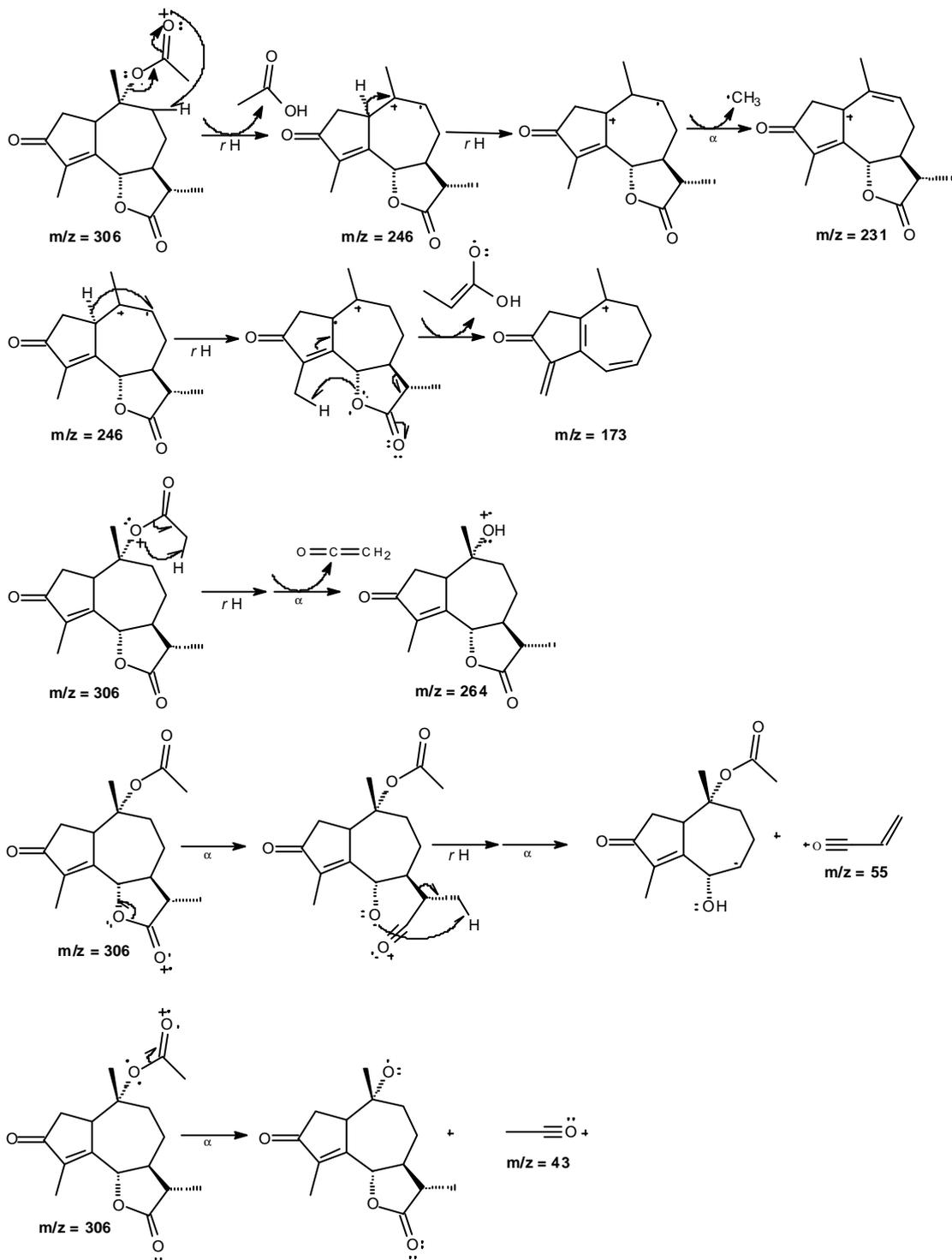


Figura 22 – Proposta mecânica de fragmentação do 10-ácetoxi-3-oxo-1,7,6,11-guaia-4-en-6,12-olídeo (**2**).

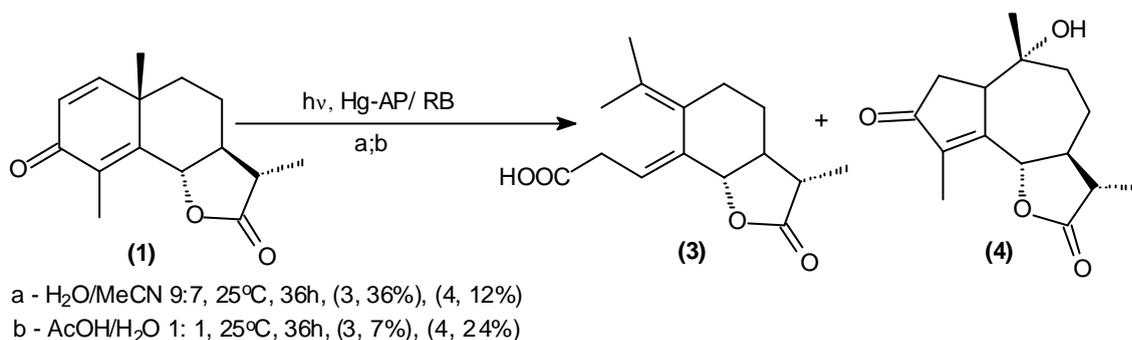


Figura 23 – Obtenção do ácido isofotossantônico **(3)** e do 10 α -hidroxi-3-oxo-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo **(4)**.

Barton *et al.* (1958b) obtiveram rendimento de 16% para o composto **(3)** e 18% para o composto **(4)**. Neste trabalho, obteve-se melhor rendimento do produto **(3)** quando se utilizou a metodologia (a), conforme demonstrado no esquema da Figura 22. Já na metodologia (b), apenas o composto **(4)** teve seu rendimento aumentado. Nessas reações, houve a formação de material degradado e pouca quantidade de subprodutos que constituíam o restante da massa dos produtos. Todo o material de partida foi consumido.

O ácido isofotossantônico **(3)** foi caracterizado através das espectroscopias no infravermelho, RMN de ¹H, RMN de ¹³C, COSY e de massas. Aparecem como bandas principais no espectro no infravermelho da Figura 25, para caracterização da molécula **(3)**, aquelas com números de onda em 1.781 e 1.709 cm⁻¹, referentes ao estiramento das carbonilas do grupo lactona e do ácido carboxílico, e a banda em 1.654 cm⁻¹, atribuída ao sistema dieno conjugado.

No espectro de RMN de ¹H da Figura 26, têm-se como dados principais para confirmação da molécula do ácido isofotossantônico **(3)** o duplete em δ 1,23 ($J_{14,8} = 2,1$), referente a H13; os simpletos em δ 1,64 e 1,77, atribuídos às metilas H15 e H14, respectivamente; e um tripleto em δ 5,67 ($J_{3,2} = 7,1$), referente ao hidrogênio H3, que se acopla com os hidrogênios H2 e H2'. Estes, por sua vez, geram um sinal no espectro como um duplete com δ 3,00 ($J_{2,3} = 6,8$). Constatou-se, através dos dados obtidos do espectro em duas dimensões COSY, que a metila em δ 1,77 (H14) acopla com o hidrogênio H8.

As carbonilas do ácido carboxílico e da lactona têm sinais no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 27) em δ 177,5 e 178,7. Os carbonos C3, C10, C9 e C4 apresentam δ em 110,4, 127,6, 131,0 e 140,2.

A massa molecular do composto **(3)** foi confirmada através de espectro de massas da Figura 29, apresentando pico molecular em $m/z = 264$.

A formação do ácido isofotossantônico envolve a participação de um intermediário conhecido como mazdassantonina **(5)**, conforme ilustra a Figura 24.

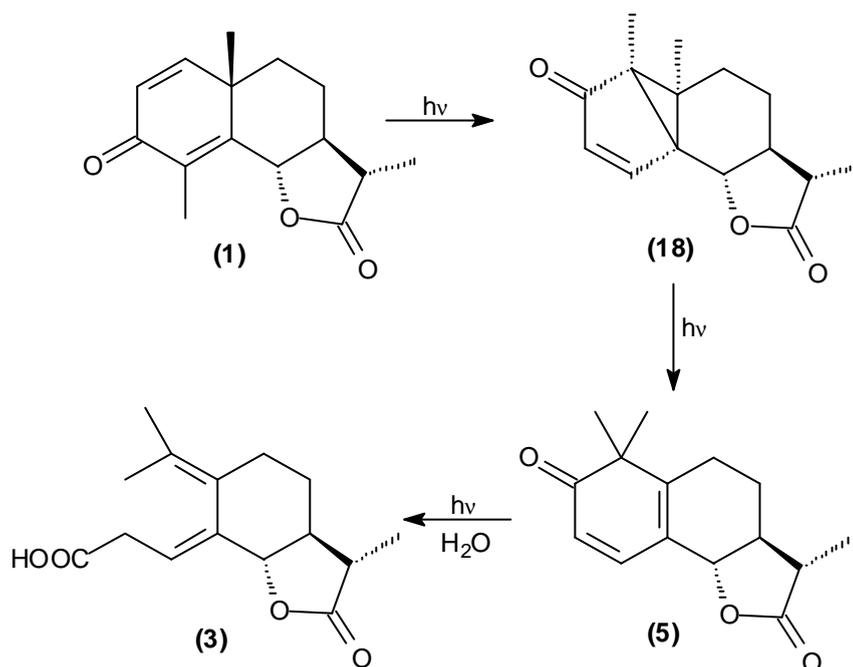


Figura 24 – Intermediários envolvidos na formação do ácido isofotossantônico **(3)**.

A conversão da α -santonina **(1)** para a lumissantonina **(18)** envolve os seguintes passos: excitação da α -santonina para o estado simpleto excitado, que se transforma no estado tripleto através do cruzamento entre sistema (*Intersystem Crossing*), com eficiência próxima a 1. A molécula excitada no estado tripleto tem um caráter negativo localizado no oxigênio e um caráter positivo distribuído no esqueleto carbônico (FISCH e RICHARDS, 1963). Neste estado excitado, a molécula sofre rápido rearranjo intramolecular, gerando o intermediário **(18)**, que por sua vez se converte na molécula **(5)**. Na presença de luz e água, a mazdassantonina **(5)** se transforma no ácido isofotossantônico **(3)** (CHAPMAN e ENGLERT, 1963).

O composto **(4)** foi caracterizado pelas espectroscopias no infravermelho, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e de massas. As bandas do espectro no IV (Figura 31) com número de onda de 3.448, 1.777, 1.697 e 1.642 cm^{-1} são relativas ao estiramento do grupo hidroxila ligada ao carbono 10, estiramento da carbonila da lactona, estiramento da carbonila da cetona α , β insaturada e estiramento do grupo alqueno da molécula **(4)**.

O espectro de RMN de ^1H da Figura 32 apresenta como sinais principais os simpletos em δ 1,00 e 1,90, referentes às metilas H15 e H14, respectivamente; um duplete com δ 1,31 ($J_{13,11} = 6,0$), atribuído a H13; e um duplete com δ 4,86 ($J_{6,7} = 11,1$), correspondente a H6. O hidrogênio H1 aparece como um multipeto na faixa de δ 3,20 – 3,35.

No espectro de RMN de ^{13}C da Figura 33, tem-se um sinal com δ 74,7, correspondente ao carbono 10. Os sinais dos carbonos da dupla ligação aparecem em δ 143,3 (C4) e 161,9 (C5). Já as carbonilas da lactona e da cetona α , β insaturada aparecem em δ 177,6 e 208,4.

A confirmação das massas molecular foi feita com base no espectro de massa (Figura 34), pois este apresenta o pico do íon molecular com intensidade de 90% em $m/z = 264$.

O composto **(4)** tem seu mecanismo de formação semelhante ao mostrado na Figura 17.

Para sintetizar o composto **(5)**, comumente chamado de mazdassantonina, Fisch e Richards (1968) irradiaram com luz ultravioleta a lumissantonina **(18)** em benzeno. Chapman e Englert (1963) sintetizaram a mazdassantonina **(5)**, irradiando a lumissantonina **(18)** em éter anidro. Porém, neste trabalho, sintetizou-se a mazdassantonina **(5)** de maneira mais conveniente, pois o material de partida da reação não foi a lumissantonina **(18)**, mas a α -santonina **(1)** (disponível comercialmente), não necessitando fazer a síntese e a purificação da lumissantonina **(18)**. Foram utilizadas duas metodologias, (c) e (d), para a síntese do composto **(5)**, variando-se apenas o tipo de reator (borossilicato e quartzo) e a lâmpada de vapor de mercúrio (alta e baixa pressão).

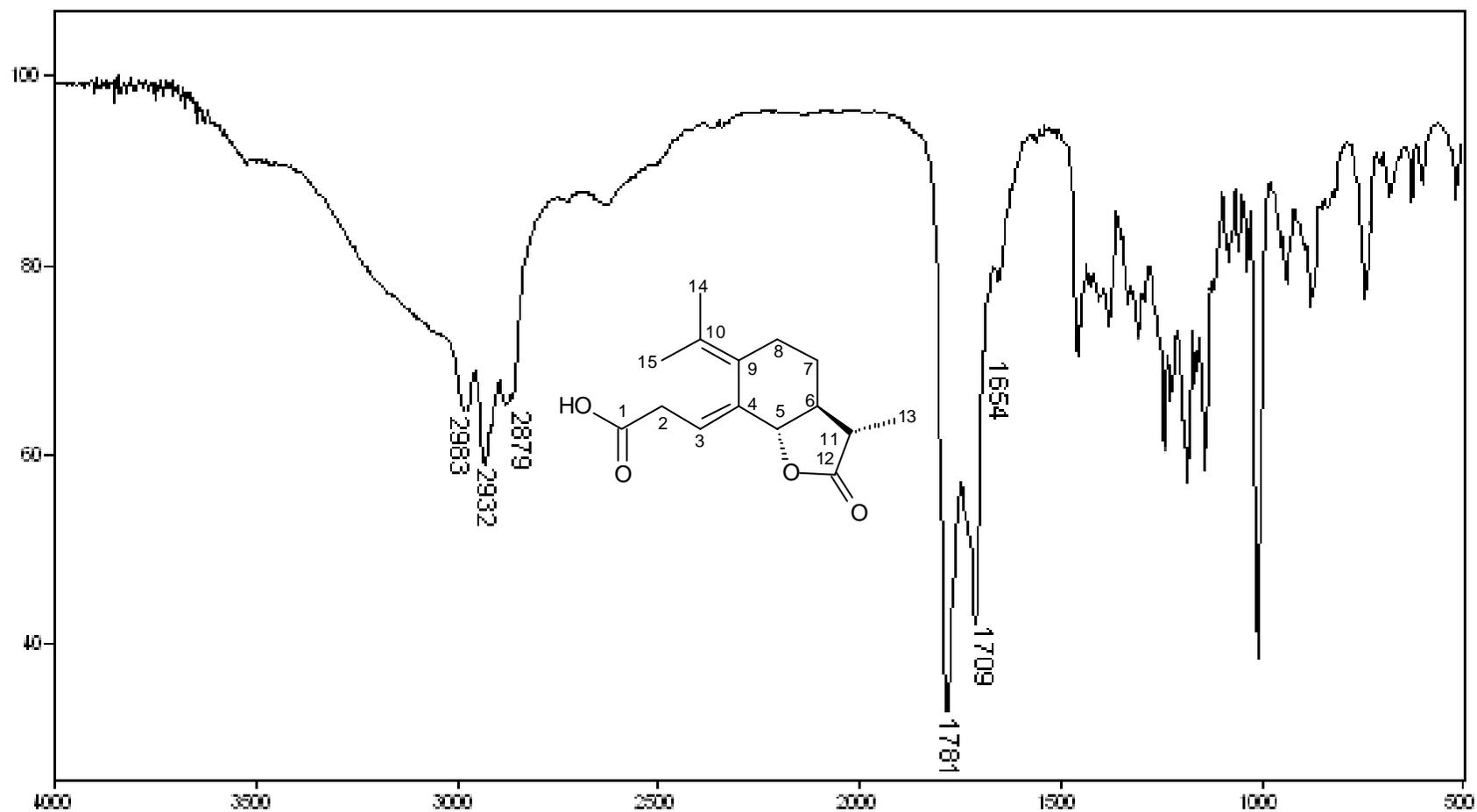


Figura 25 – Espectro no infravermelho do ácido isofotossantônico (3).

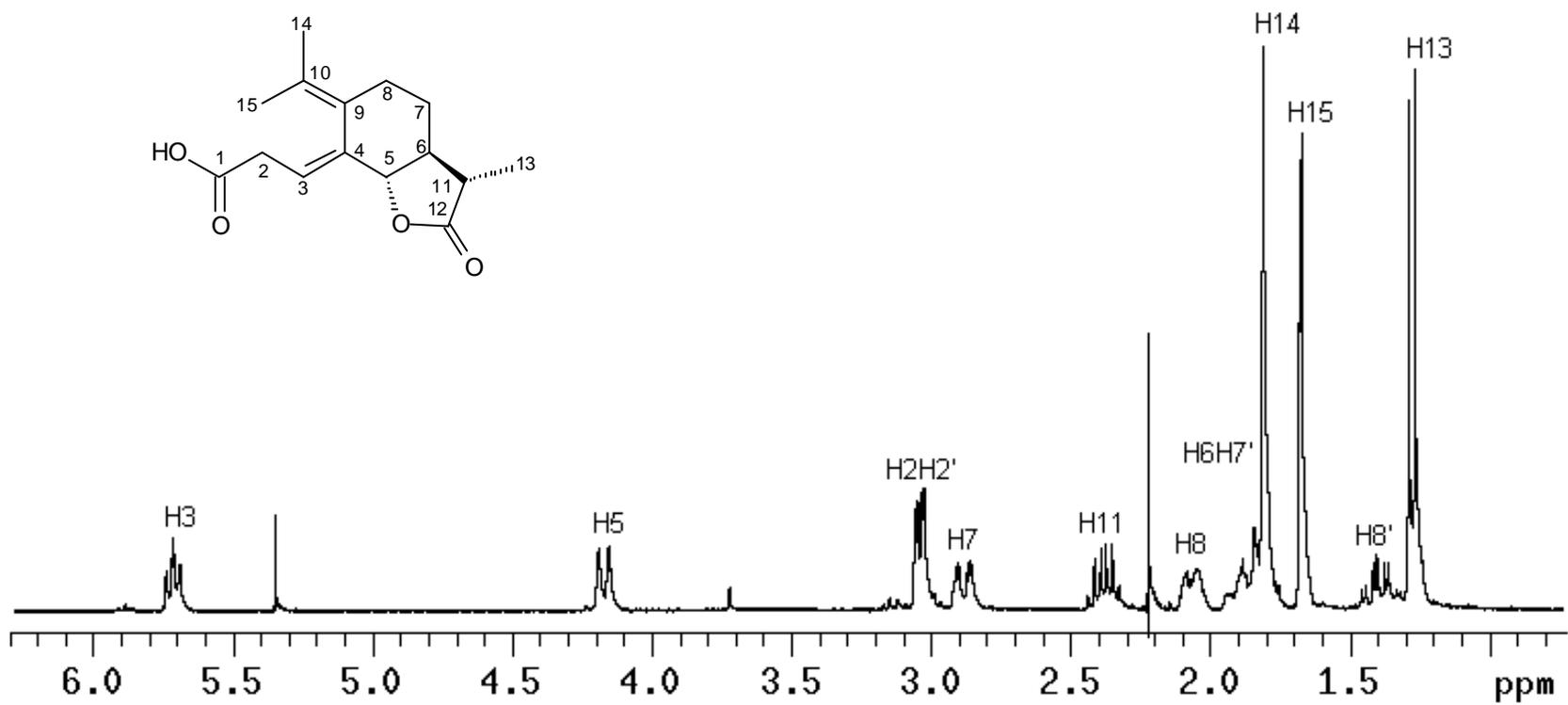


Figura 26 – Espectro de RMN de ¹H do ácido isofotossantônico (3).

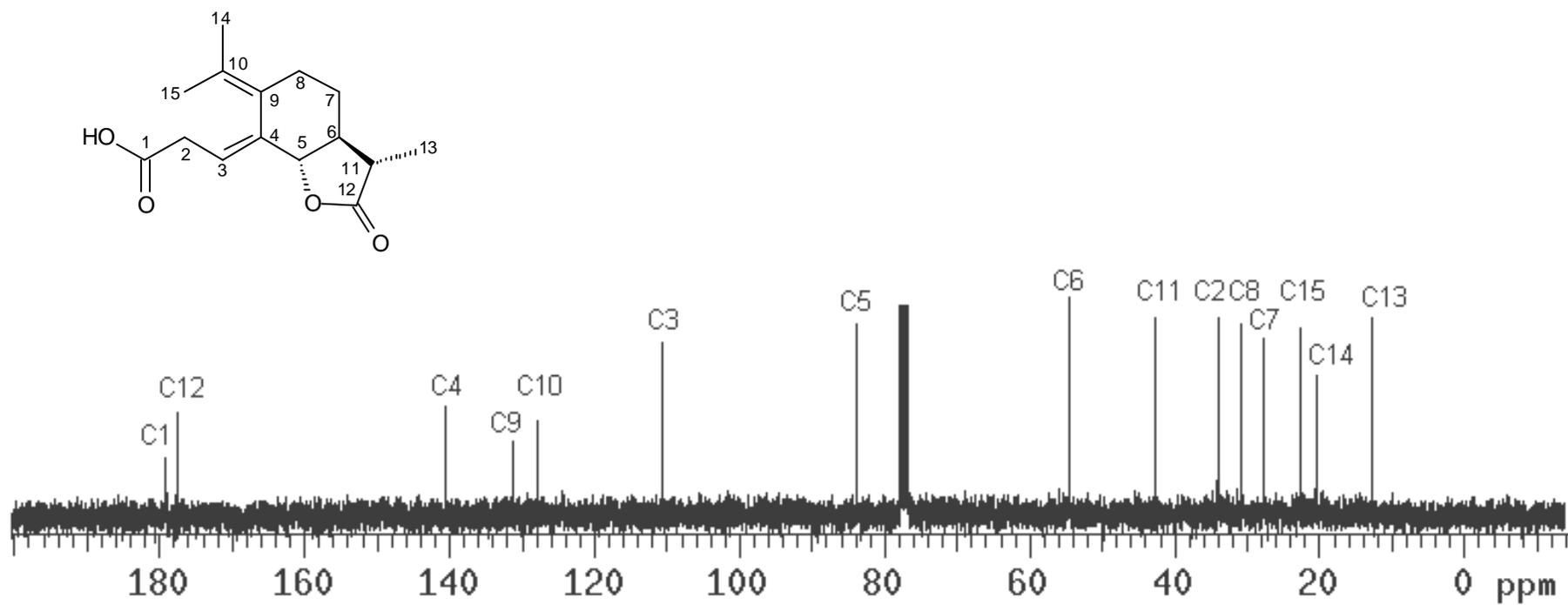


Figura 27 – Espectro de RMN de ¹³C do ácido isofotossantônico (3).

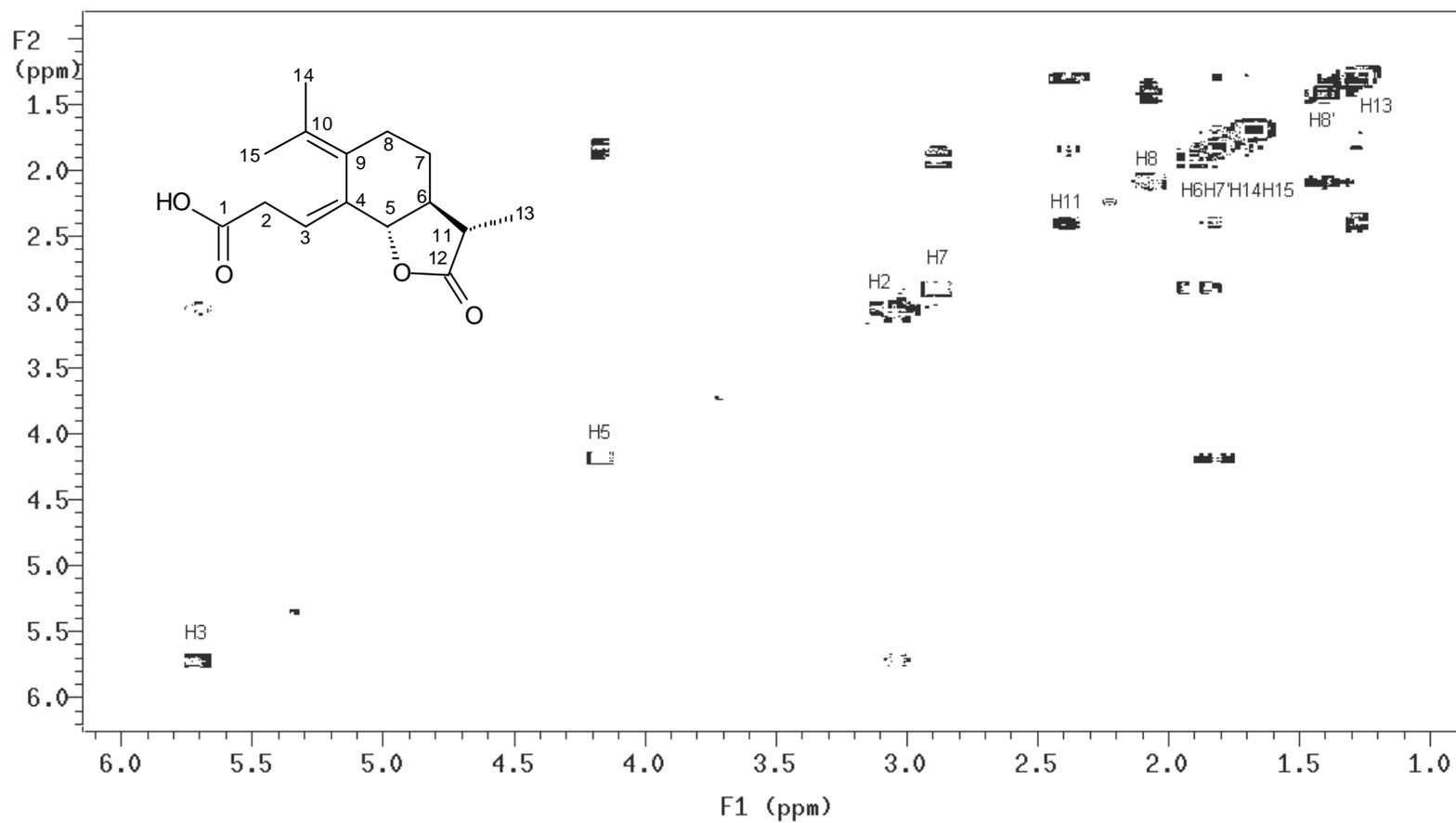


Figura 28 – Espectro COSY do ácido isofotossantônico (3).

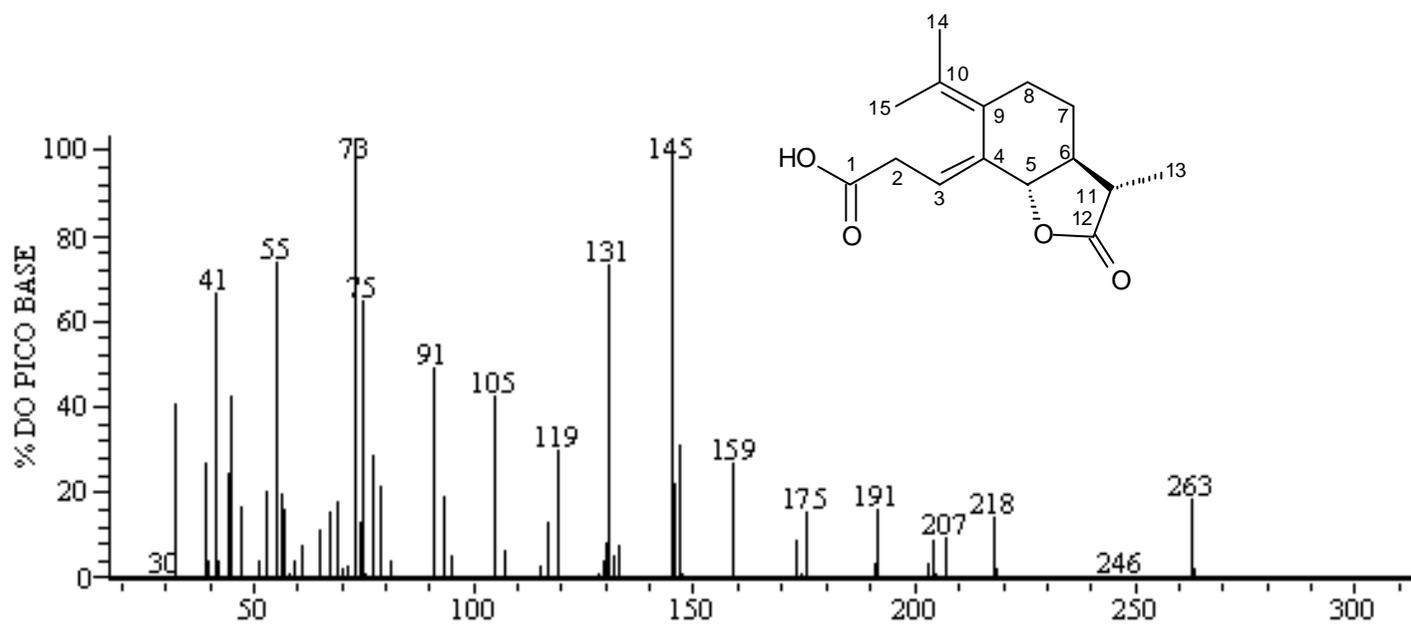


Figura 29 – Espectro de massas do ácido isofotossantônico (**3**).

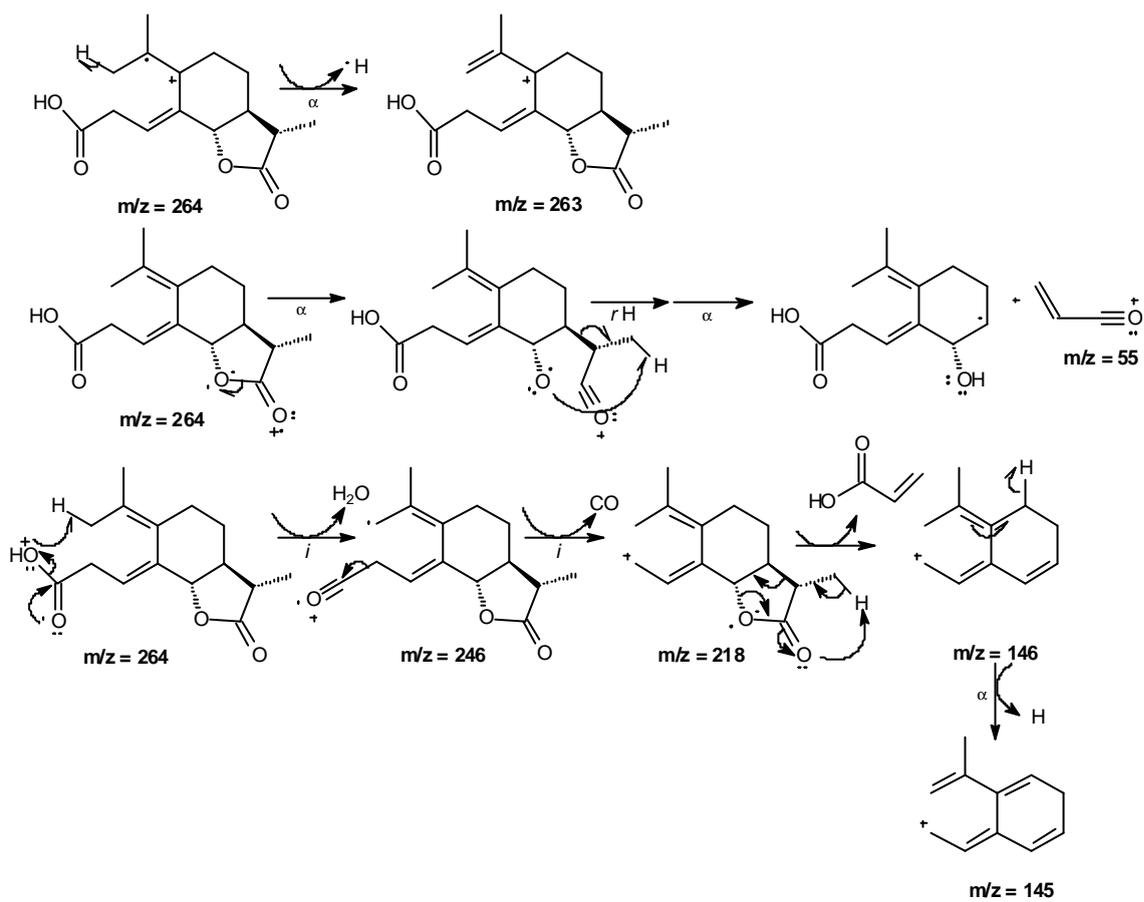


Figura 30 – Proposta mecânica de fragmentação do ácido isofossantônico (3).

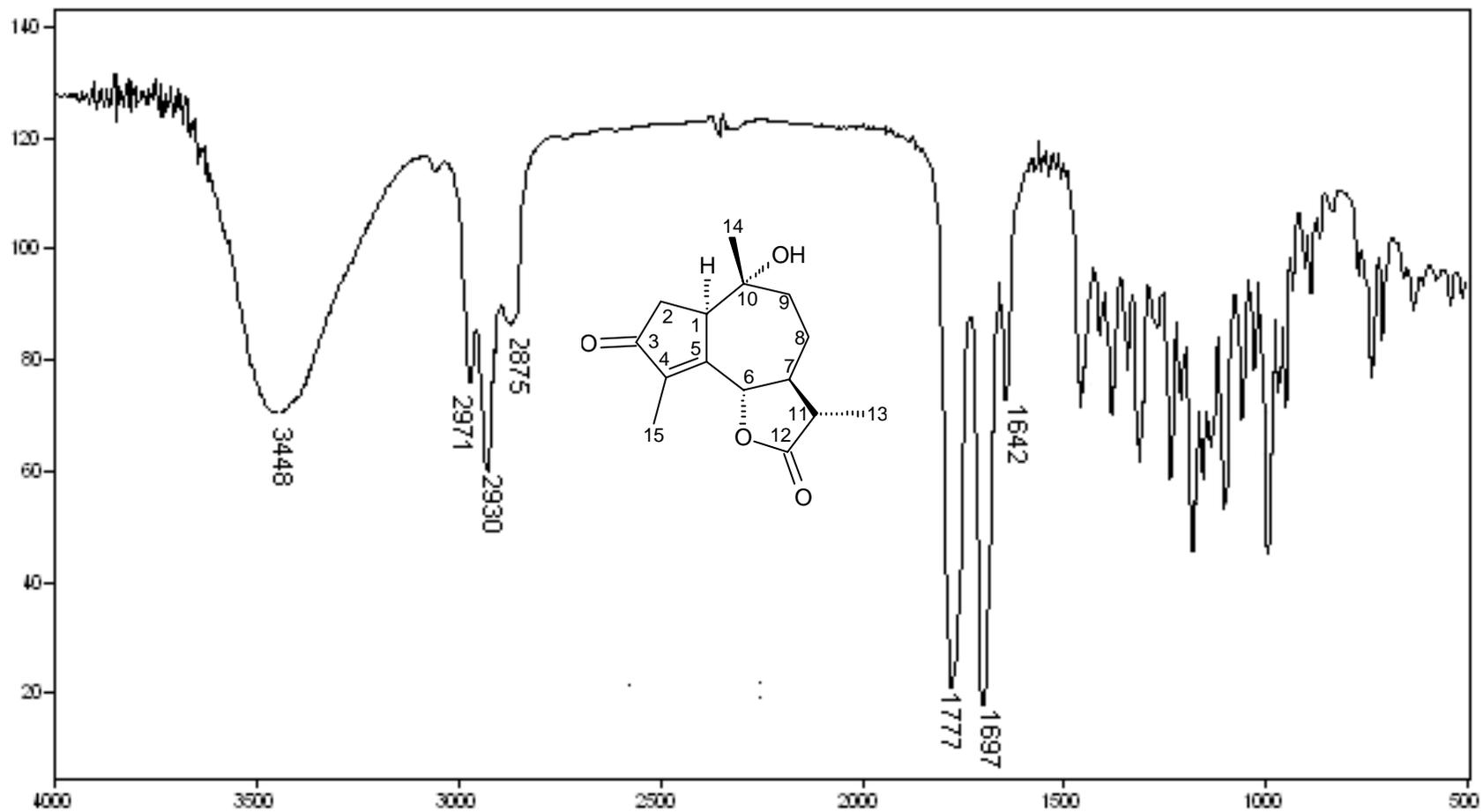


Figura 31 – Espectro no infravermelho do 10 α -hidrox-3-oxo-1,7 α H,6, 11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo (**4**).

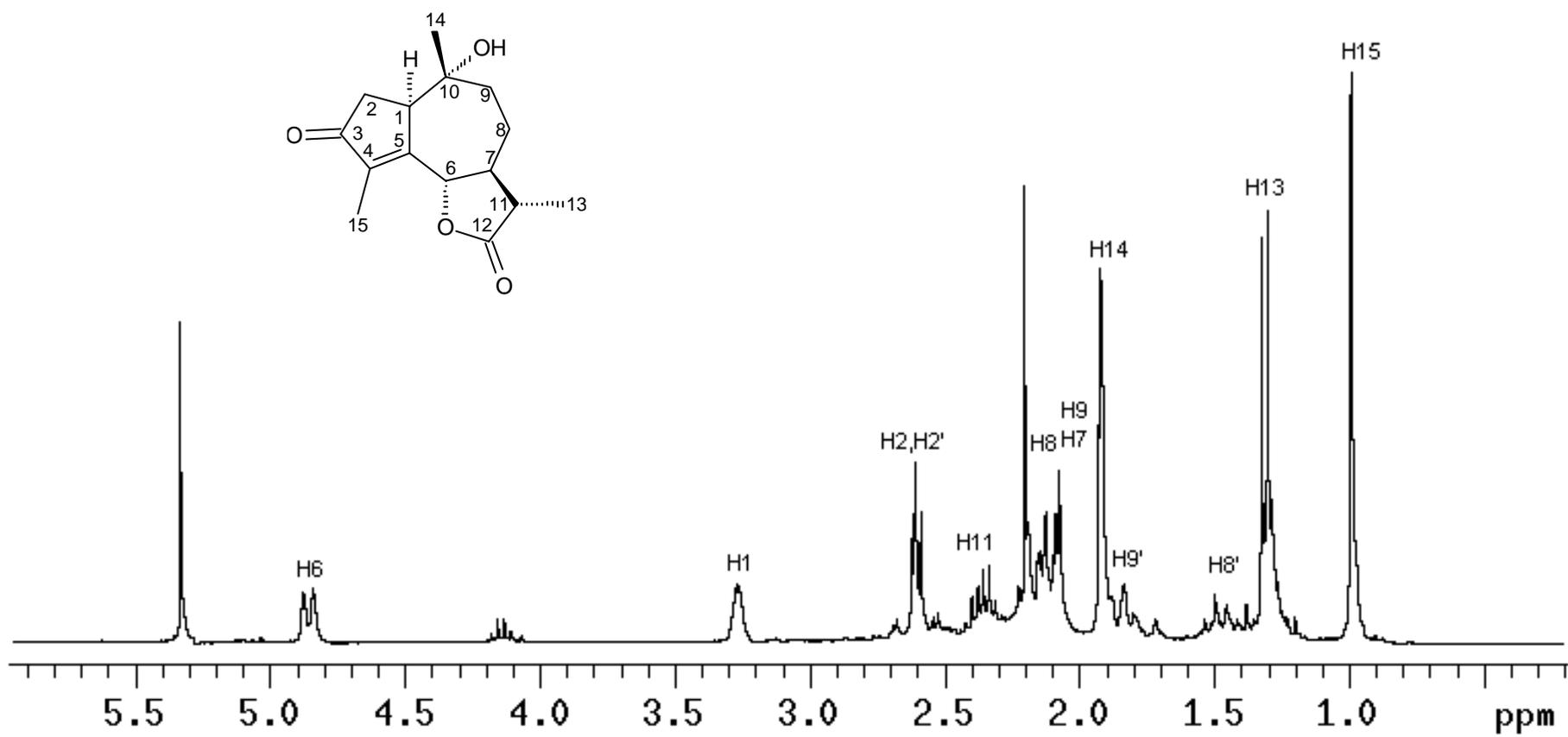


Figura 32– Espectro de RMN de ¹H do 10á-hidrox-3-oxo-1,7áH,6, 11âH-guaia-4-en-6,12-olídeo (4).

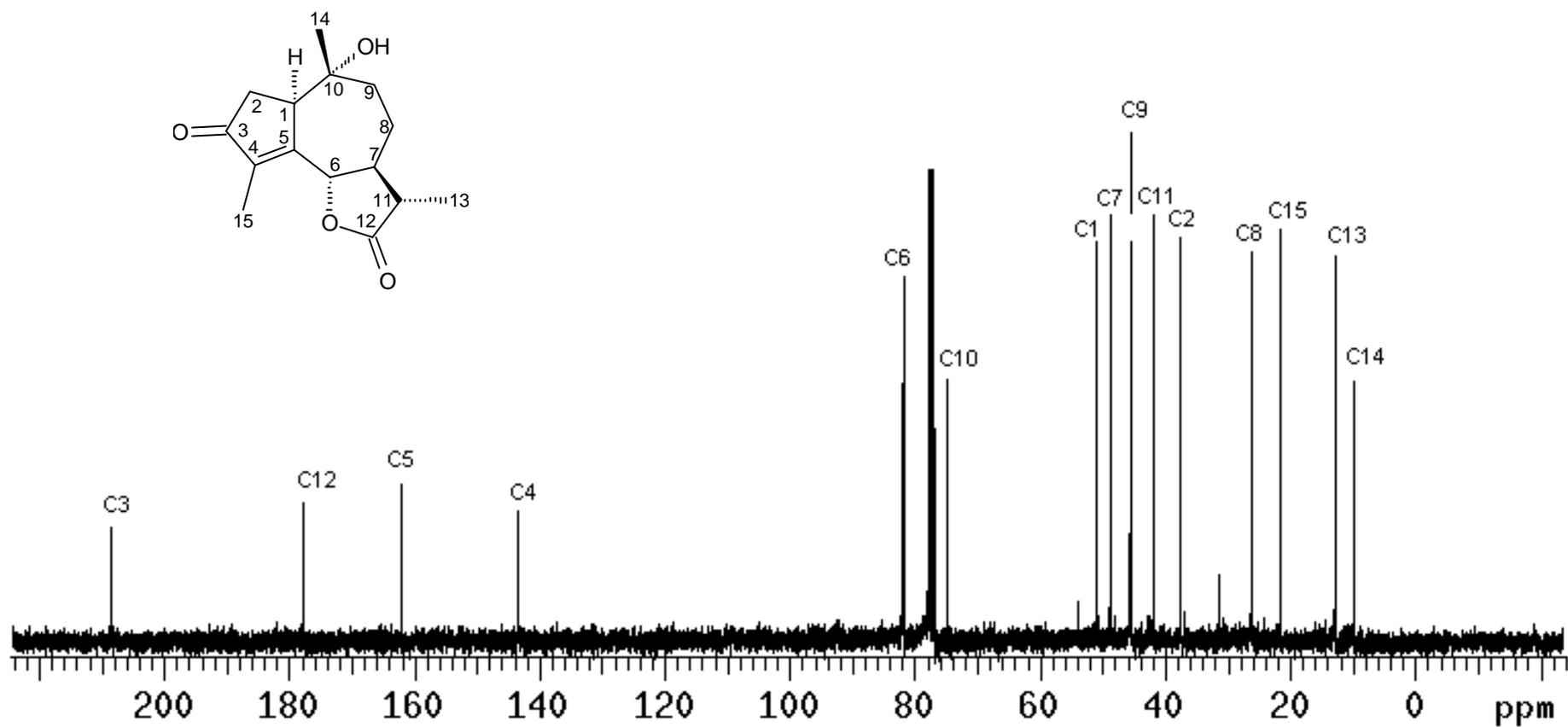


Figura 33 – Espectro de RMN de ¹³C do 10á-hidroxi-3-oxo-1,7áH,6, 11âH-guaia-4-en-6,12-olídeo (4).

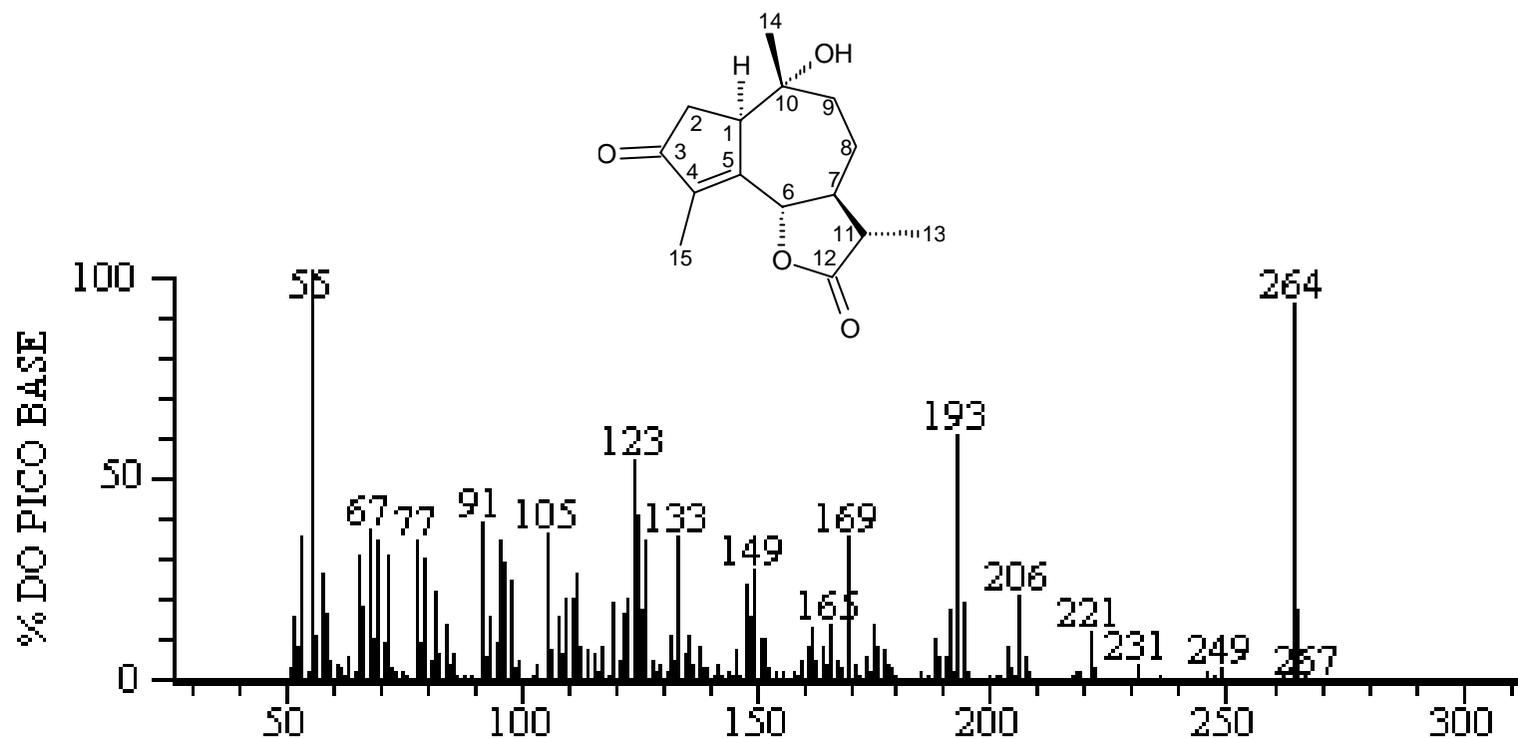


Figura 34 – Espectro de massas do 10-*h*-hidrox-3-oxo-1,7-*h*,6, 11-*h*-guaia-4-en-6,12-olídeo (**4**).

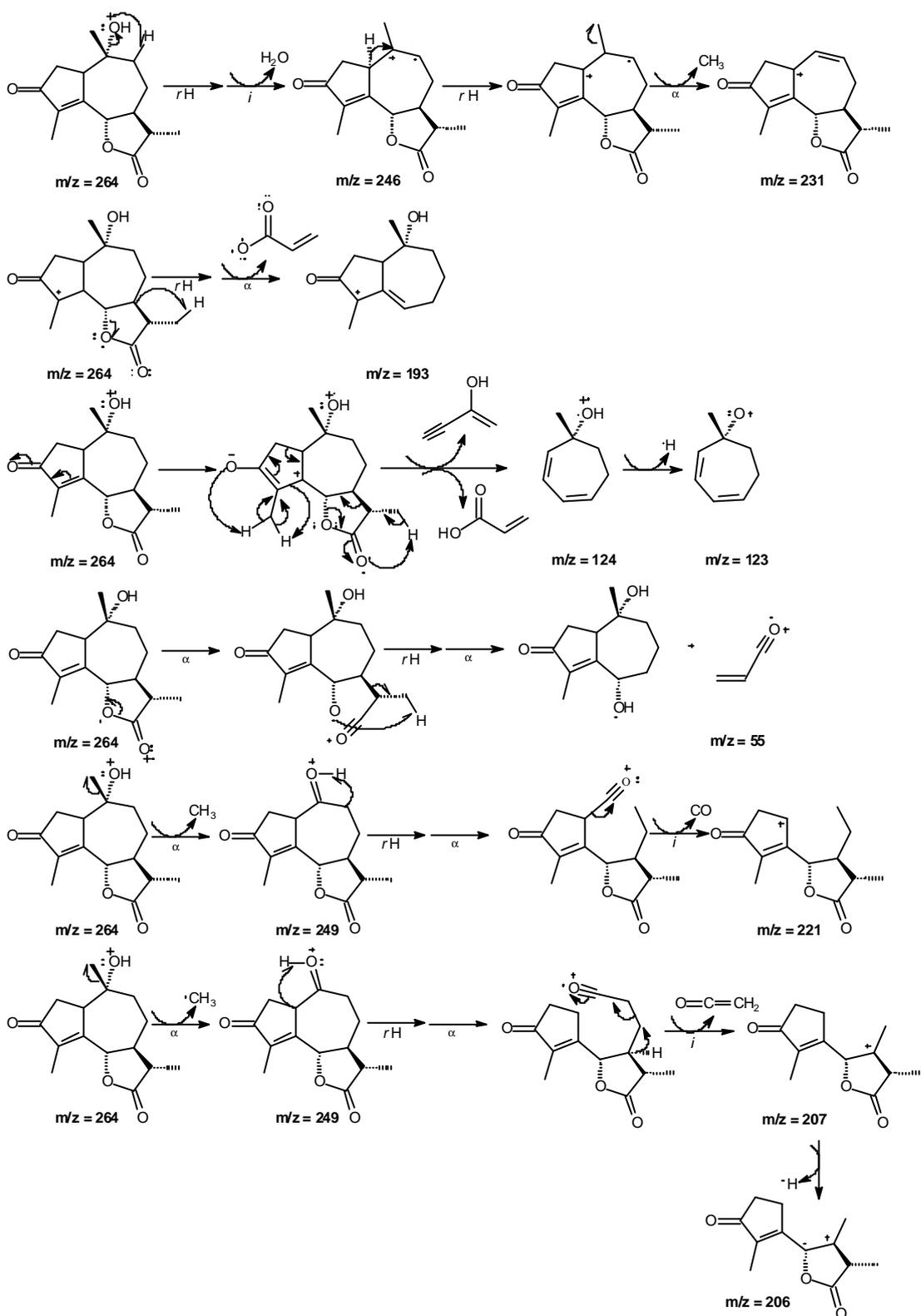
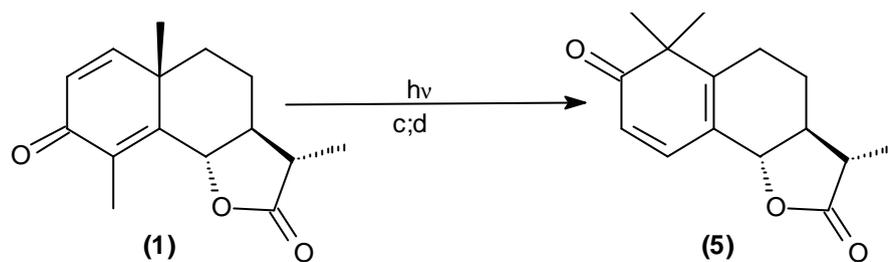


Figura 35 – Proposta mecânica de fragmentação do 10á-hidro-3-oxo-1,7áH,6, 11áH-guaia-4-en-6,12-olídeo (4).



c - Hg-AP/RB, MeCN, 25°C, 36h, (5, 37%)
 d - Hg-BP/RQ, MeCN, 25°C, 24h, (5, 100%)

Figura 36 – Obtenção do 3-oxo-8 α H,7,11 β H-eudesma-3,5-dien-6,12-olídeo (mazdassantonina **(5)**).

Na metodologia (c) (Figura 36), utilizando-se o reator de borossilicato e a lâmpada de mercúrio de alta pressão (125 W), foram obtidos o rendimento de 37% da mazdassantonina e uma mistura complexa de subprodutos, em um tempo de reação de 36 horas. Este foi menor do que o rendimento obtido por Fisch e Richards (1968), que correspondeu a 80% de uma mistura da mazdassantonina **(5)** e seu dímero, sendo a mazdassantonina **(5)** o produto principal. Quando se irradiou a α -santonina, utilizando-se como fonte de radiação lâmpadas de mercúrio de baixa pressão (quatro lâmpadas de 15 W cada) e como recipiente para solução um tubo de quartzo (metodologia (d)) (Figura 36), obteve-se rendimento de 100% em tempo de reação de 24 horas. O aumento no rendimento da reação no método (d) pode ser explicado pela seletividade de comprimento de onda da radiação emitida pela lâmpada de mercúrio de baixa pressão. Também pode ser atribuído ao fato de o quartzo não absorver acima de 200 nm, permitindo que mais moléculas da α -santonina absorvessem fótons de energia, o que aumenta o rendimento da fotoconversão, embora essa tenha uma potência menor do que a lâmpada de mercúrio de alta pressão.

A identificação do composto **(5)** foi feita com o uso de técnicas espectroscópicas no infravermelho, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . As bandas características da mazdassantonina são 1.783 e 1.698 cm^{-1} , relativas ao estiramento das carbonilas da lactona e da cetona poliinsaturada, respectivamente, e a banda em 1.661 cm^{-1} é atribuída ao estiramento do alqueno dissubstituído, conforme mostrado na Figura 38. A ligação dupla tetrassubstituída geralmente não é observada (FISCH e RICHARDS, 1968).

Analisando o espectro de RMN de ^1H da Figura 39, têm-se como sinais mais importantes para elucidação da molécula os dupletos com δ 6,00 e 7,15, atribuídos a H4 e H5. Os sinais referentes às metilas aparecem como simpletos em δ 1,17 e 1,20 e como um duplete em 1,30 ppm, referente à metila H13, que se acopla com o hidrogênio H11.

No espectro de ^{13}C da Figura 40, observam-se sinais em δ 179,3, atribuído à carbonila da lactona, e em δ 206,0 referente à carbonila da cetona poliinsaturada. Os picos referentes aos carbonos das duplas aparecem em δ 123,5 (C5), 125,3 (C6), 138,7 (C4), 152,3 (C1). O sinal do carbono não-hidrogenado C2 aparece em δ 50,2.

O mecanismo da fotoconversão da lumissantonina (**18**) para mazdassantonina (**5**), mostrado na Figura 37, foi proposto por Chapman e Englert (1963).

A fotoconversão da α -santonina (**1**) em lumissantonina (**2**) acontece conforme mostrado na Figura 17. Em seguida, a lumissantonina sofre rearranjo, após absorver radiação UV, convertendo-se no composto (**5**).

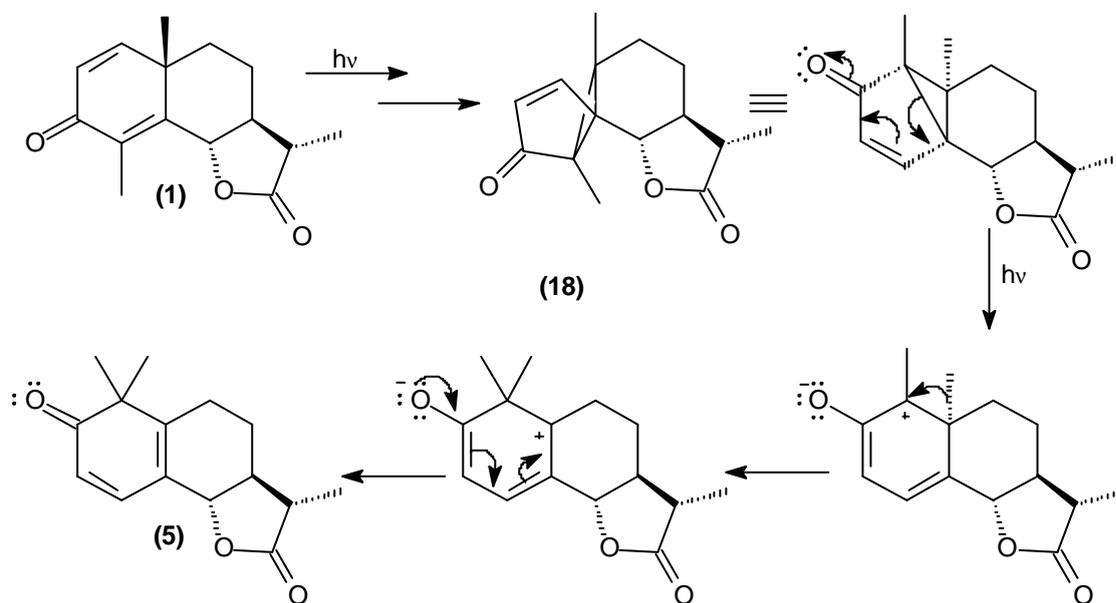


Figura 37 – Mecanismo de formação da mazdassantonina (**5**).

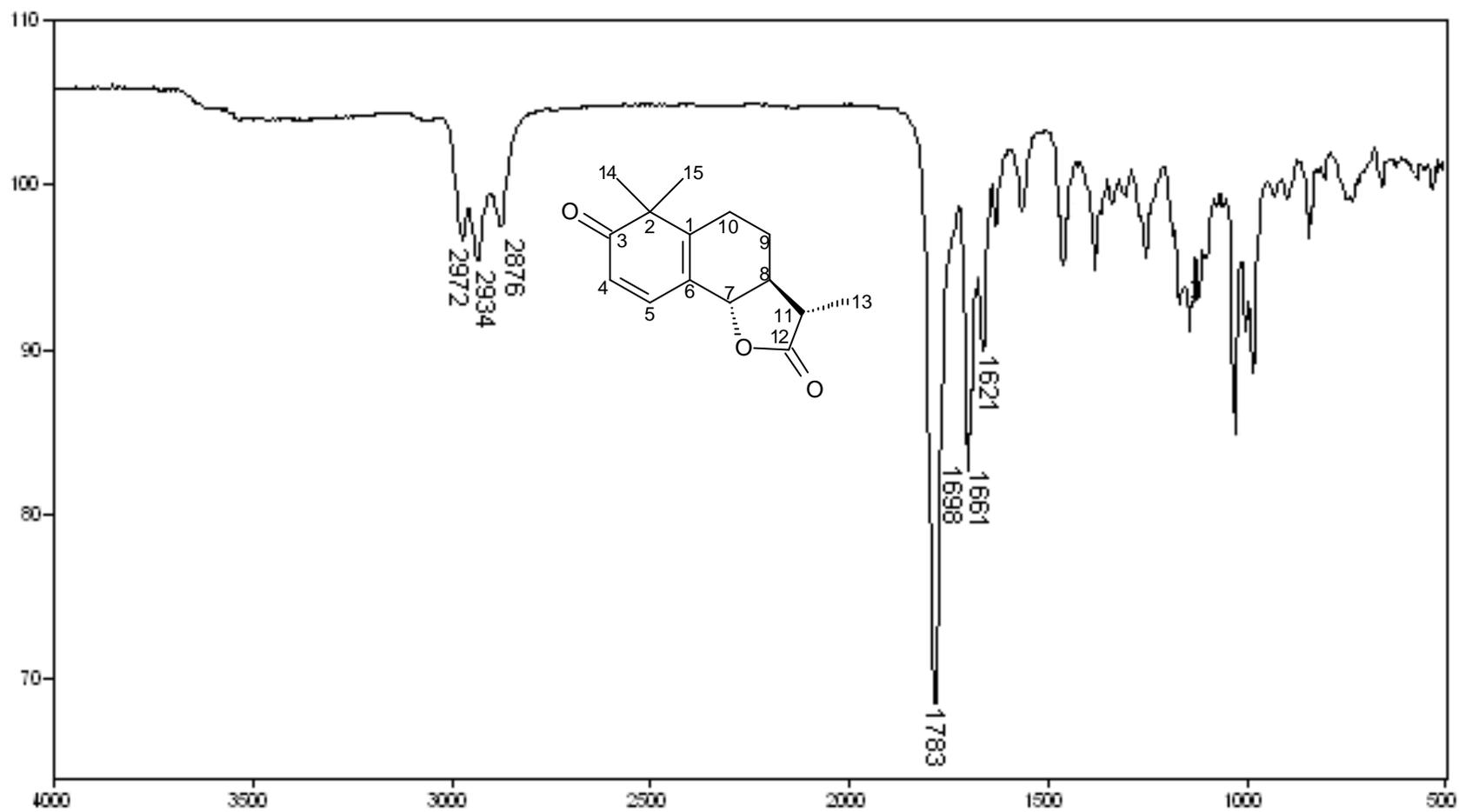


Figura 38 – Espectro no infravermelho do 3-oxo- 8*H*, 7,11*H*-eudesma-3,5-dien-7,12-olídeo (**5**).

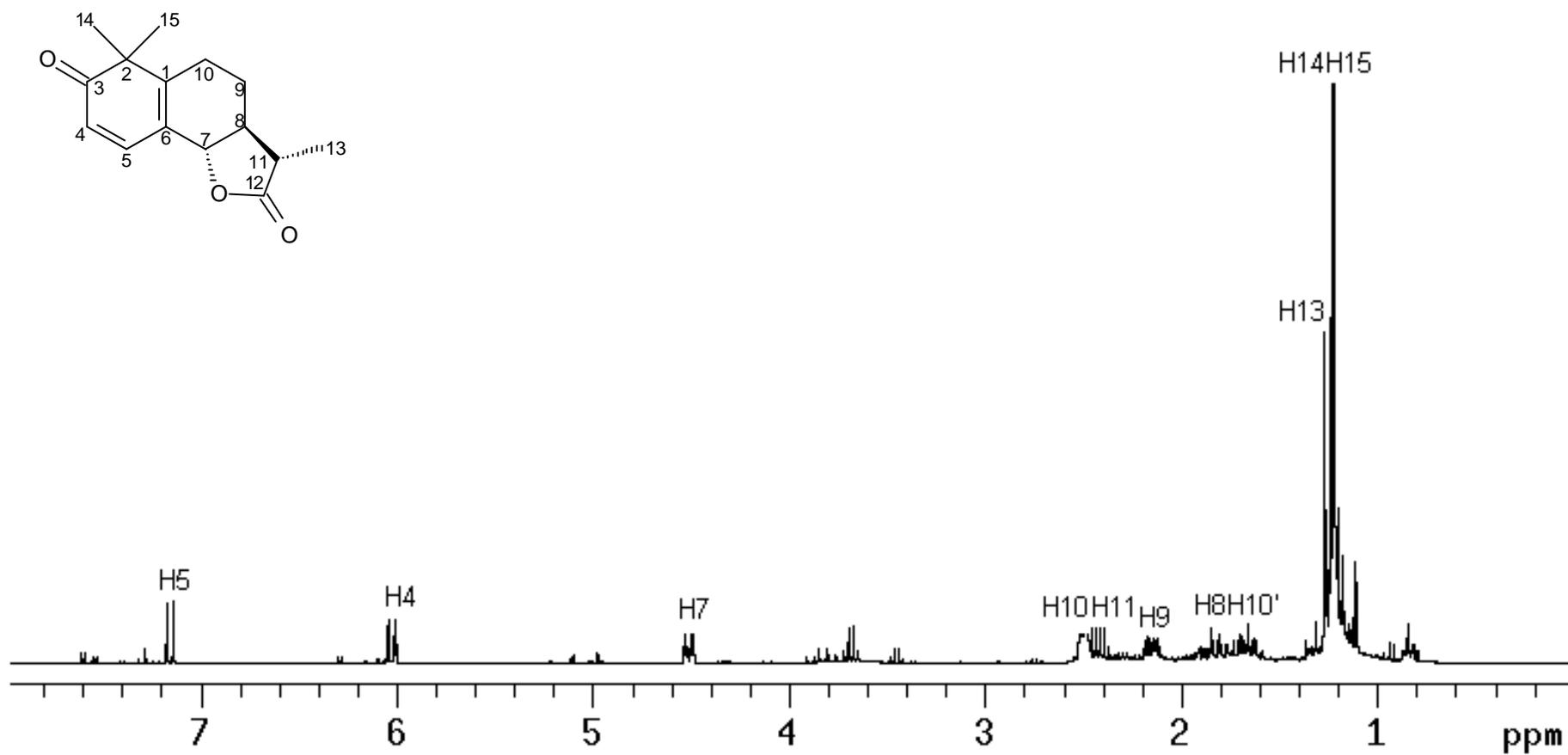


Figura 39 – Espectro de RMN de ¹H do 3-oxo- 8^áH, 7,11^âH-eudesma-3,5-dien-7,12-olídeo (5).

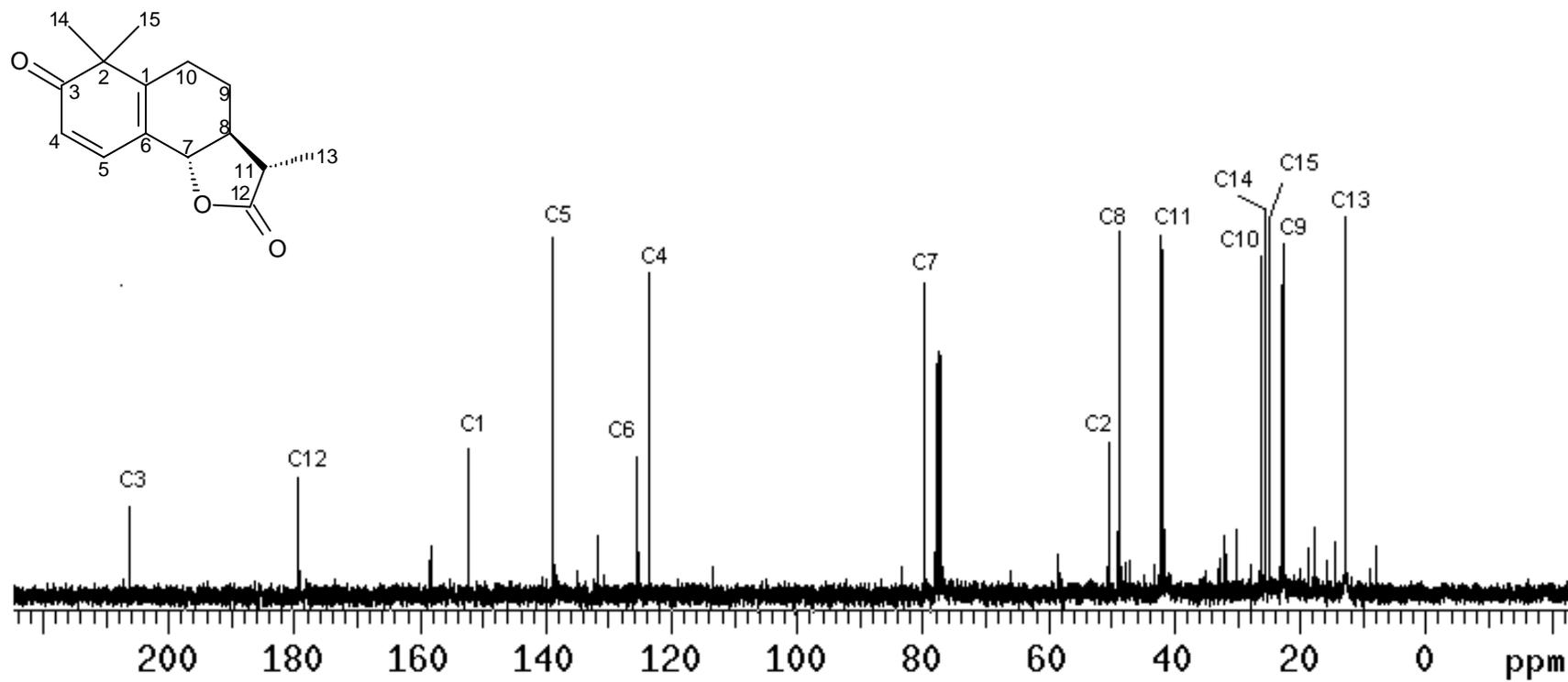
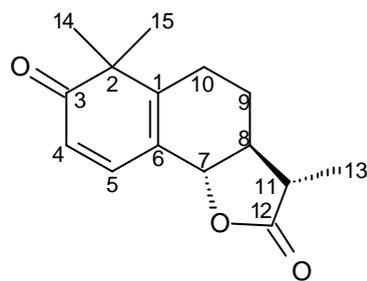


Figura 40 – Espectro de RMN de ^{13}C do 3-oxo- 8 α H, 7,11 β H-eudesma-3,5-dien-7,12-olideo (5).



CH₃/CH sinais para cima
 CH₂ sinais para baixo

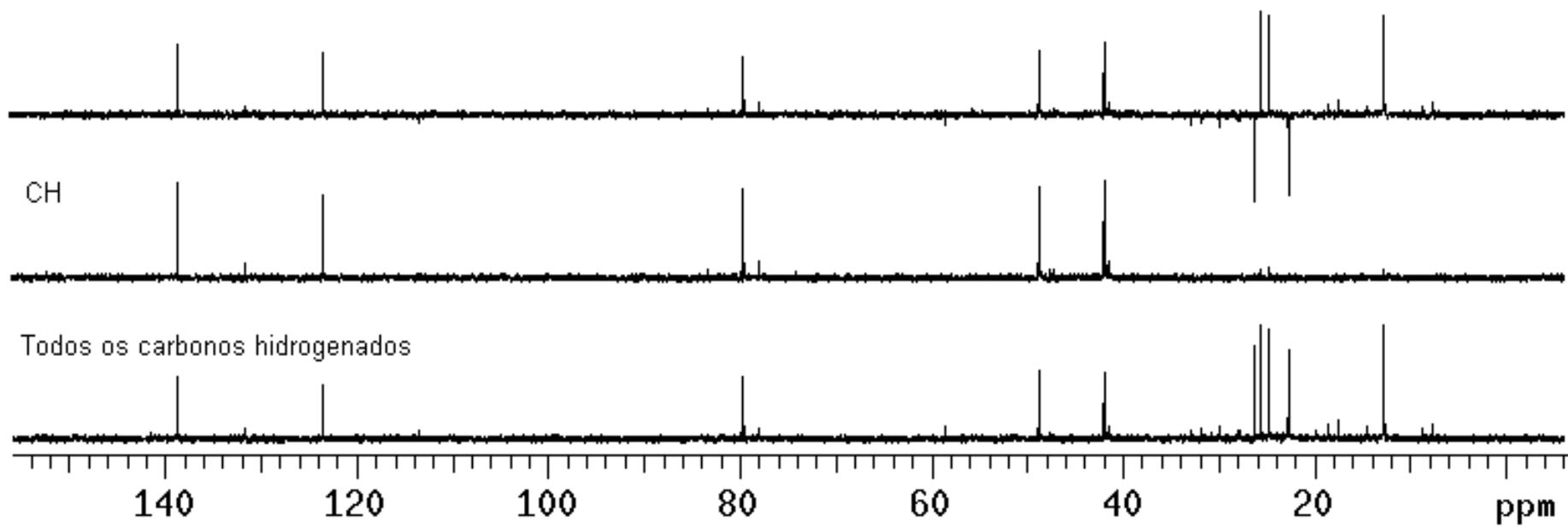


Figura 41 – Espectro DEPT do 3-oxo- 8 α H, 7,11 β H-eudesma-3,5-dien-7,12-olídeo (**5**).

Os produtos obtidos pela fotoquímica de α -santonina a 25°C em diferentes condições, com seus respectivos rendimentos, estão na Tabela 1.

Tabela 1 – Reação fotoquímica da α -santonina sob diversas condições

Condições				
Lâmpada de Hg	Reator	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
Alta Pressão	Borossilicato	Ácido acético anidro	36	23 (2)
Alta Pressão	Borossilicato	Água/acetonitrila (9:7)	36	36 (3) e 12 (4)
Alta Pressão	Borossilicato	Acido acético/água (1:1)	36	7 (3) e 24 (4)
Alta Pressão	Borossilicato	Acetonitrila	36	37 (5)
Baixa Pressão	quartzo	Acetonitrila	24	100 (5)

3.2. Redução carbonílica com boroidreto de sódio

Os compostos **(6)** e **(7)** foram sintetizados de acordo com a metodologia descrita por Zhang *et al.* (2005), que consiste em reduzir as carbonilas cetônicas dos compostos **(2)** e **(4)**, utilizando-se boroidreto de sódio em metanol. Este último foi utilizado como reagente, visto que o boroidreto de sódio é um reagente seletivo, que reduz apenas o grupo carbonílico da cetona, ficando intacta as carbonilas da lactona e do grupo éster (COSTA *et al.*, 2003). A temperatura da reação foi mantida a 0 °C.

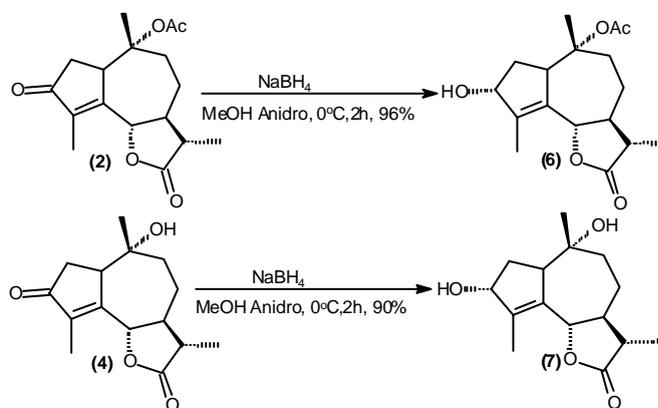


Figura 42 – Redução do grupo cetona para a obtenção dos compostos **(6)** e **(7)**.

Foram obtidos, em ambas as reações, os isômeros (3-á-OH) com rendimentos de 96% **(6)** e 90% **(7)**.

O composto **(6)** foi caracterizado pelas técnicas espectroscópicas no infravermelho, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e de massas. Um fator importante para confirmação da reação, através do espectro no infravermelho (Figura 46), foi o aparecimento da banda em 3433 cm^{-1} , referente ao estiramento de OH de álcool, e o desaparecimento da banda em 1.706 cm^{-1} , atribuída à carbonila da cetona.

No espectro RMN de ^1H da Figura 47, o multipeto com δ na faixa de 4,48 – 4,60, referente ao hidrogênio 3, adicionado na redução da carbonila da cetona, é um sinal importante na confirmação da molécula **(6)**. Já no espectro de RMN de ^{13}C , representado na Figura 48, a mudança de posição do sinal em δ 177,0 para δ 77,9, atribuído ao carbono 3, indica que a carbonila foi reduzida.

Tentou-se realizar a eliminação do grupo hidroxila da molécula **(6)**, para formação de um dieno que seria submetido a uma reação de fotoxidação. para adição de um grupo endoperóxido na molécula, conforme esquema da Figura 43.

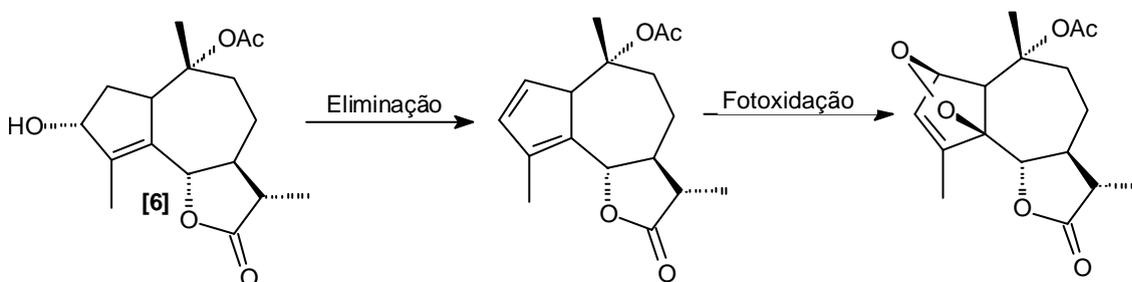


Figura 43 – Reação de eliminação e fotoxidação da molécula **(6)**.

No entanto, não foi obtido êxito com os seguintes reagentes listados na Tabela 2, para eliminação da hidroxila do álcool **(6)**.

Foram realizadas duas reações de substituição nucleofílica, com o objetivo de adicionar grupos benzila e benzoila no composto **(6)**, modificando sua atividade biológica sobre plantas, conforme mostrado na Figura 44.

Tabela 2 – Resultados das tentativas de desidratação do composto (6)

Reagente	Solvente	Temperatura	Resultado
SOCl ₂ e piridina	THF anidro	25	Não reagiu
SOCl ₂ e piridina	THF anidro	40	Decomposição do substrato (óleo preto)
H ₂ SO ₄ 1%	Acetona	25	Decomposição do substrato (óleo azul)
<i>p</i> -TsOH	Benzeno	25	Formação de 5 produtos
BF ₃	DCM	25	Decomposição do substrato (óleo azul)
BF ₃	THF anidro	25	Formação de 6 produtos

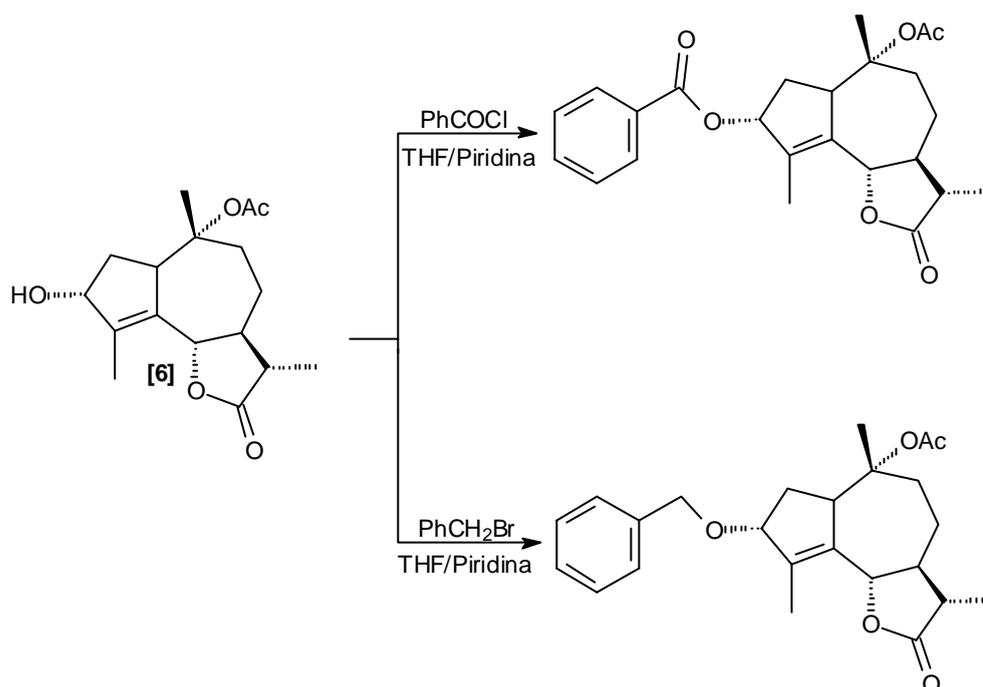


Figura 44 – Reações de substituição nucleofílica com o composto (6).

As reações de substituição nucleofílica não ocorreram, mantendo-se a temperatura a 25 °C, utilizando-se os reagentes e os solventes listados na Tabela 3.

O composto (7) teve sua estrutura confirmada por meio das técnicas de infravermelho, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e de massas. Comparando o espectro no infravermelho dos compostos (4) (Figura 31) e (7) (Figura 51), observam-se, no espectro do composto (7), o desaparecimento da banda em 1.699 cm⁻¹, correspondente a carbonila da cetona α, β insaturada e o aumento da intensidade da banda em 3.398 cm⁻¹, relativa ao estiramento das hidroxilas da molécula.

Tabela 3 – Resultados das tentativas de adição dos grupos benzila e benzoila no composto (6)

Reagente	Solvente	Resultado
BzCl e piridina	THF anidro	Não reagiu
PhBr e piridina	THF anidro	Não reagiu

No espectro de RMN de ^1H da Figura 52, os sinais referentes às metilas H15 e H14 aparecem como simpletos em δ 1,05 e 1,88, respectivamente, e o sinal referente à metila H13 aparece como um duplete ($J_{13,11} = 7,0$) em δ 1,20. Quando comparado com o espectro de RMN de ^1H do composto (4) (Figura 32), constatou-se o aparecimento de um multiplete em δ entre 4,40 e 4,60, referente ao hidrogênio adicionado no carbono 3 na redução.

Já no espectro de ^{13}C da Figura 53, observou-se o aparecimento de um sinal em δ 77,9 relativo a C3. Este carbono no composto (4) possuía δ 208,4, no espectro de ^{13}C da Figura 33, referente ao grupo carbonila. O sinal do outro carbono ligado à hidroxila no composto 7 aparece em δ 74,8, referente a C10.

O mecanismo para formação dos compostos (6) e (7), segundo Costa *et al.* (2003), é mostrado na Figura 45.

De acordo com os autores, a complexação do oxigênio da carbonila com o íon Na^+ aumenta a eletrofilicidade do carbono e ocorre como etapa mais rápida, antes da transferência do hidreto. Essa transferência leva à formação da cetona (A), seguida da formação do alcoxiboroidreto (B). Esse intermediário também é um agente redutor, podendo reduzir outras moléculas do composto (2 ou 4), até formar o alcoxiboroidreto (C), que é hidrolisado pela adição de água ou solução saturada de cloreto de amônio, liberando o álcool (6 ou 7).

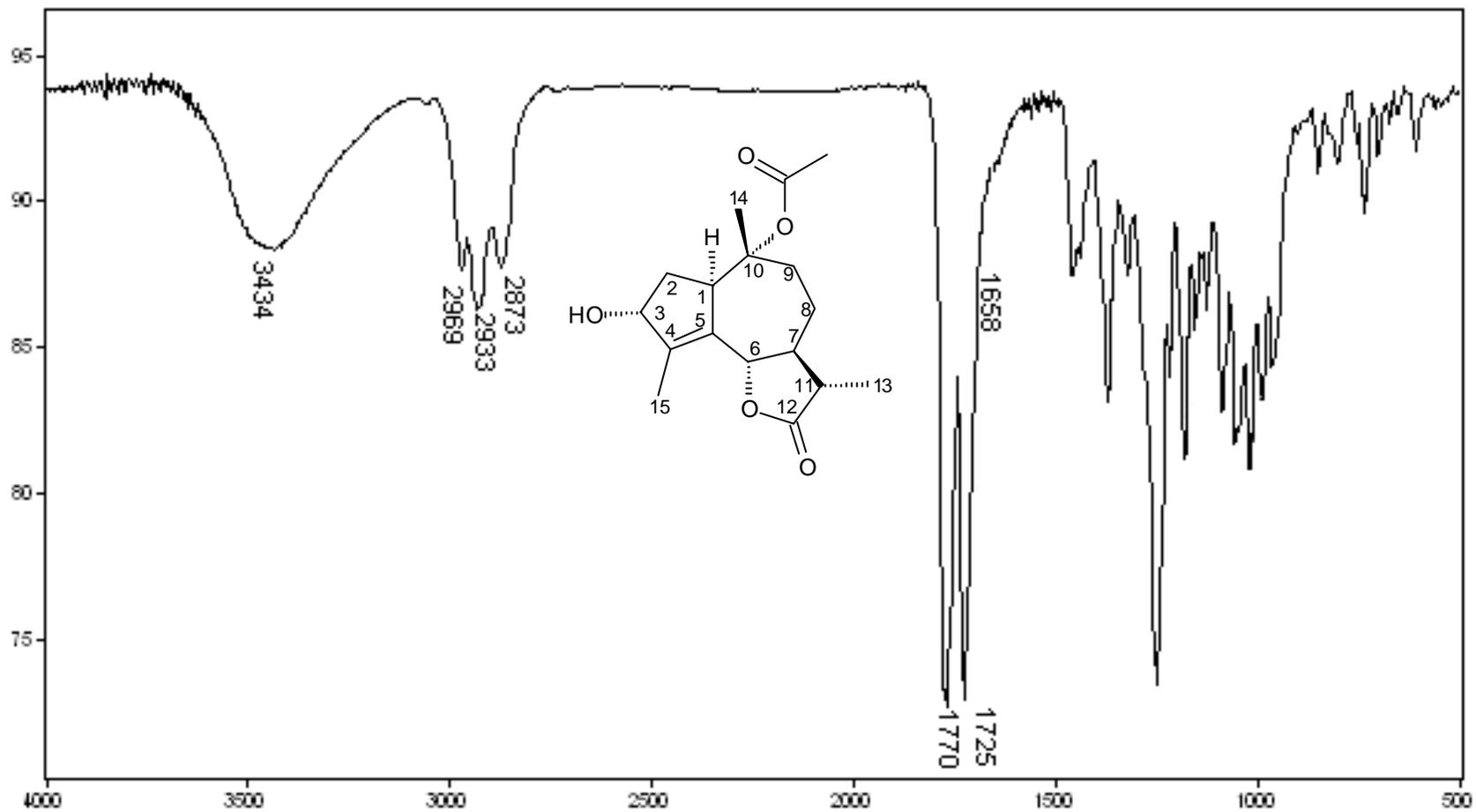


Figura 46 – Espectro no infravermelho do 10-á-acetoxi-3-á-hidroxi-1,7-áH,6,11-áH-guaia-4-en-6,12-olídeo (**6**).

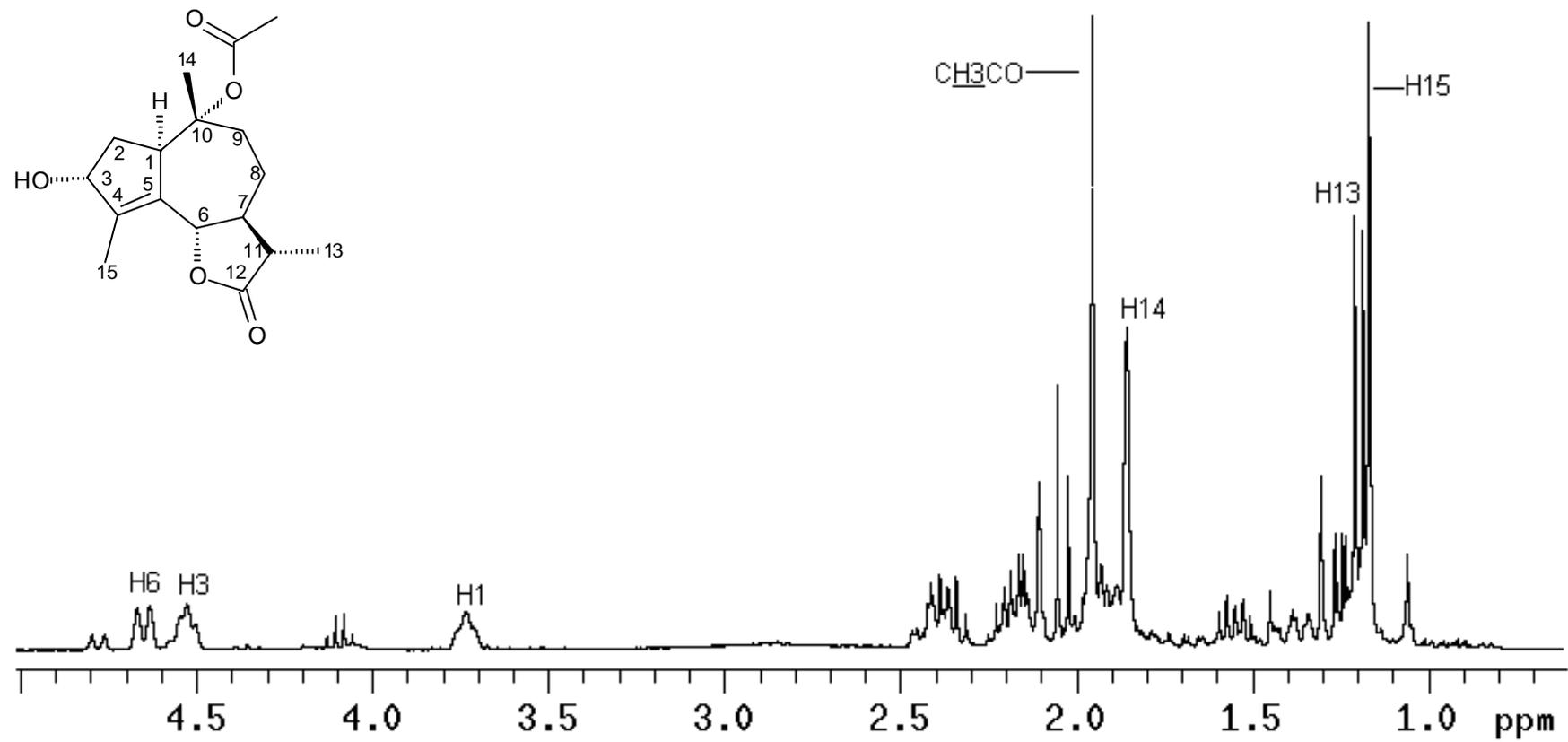


Figura 47 – Espectro de RMN de ^1H do 10-á-acetoxi-3-á-hidroxi-1,7-áH,6,11-áH-guaia-4-en-6,12-olídeo (6).

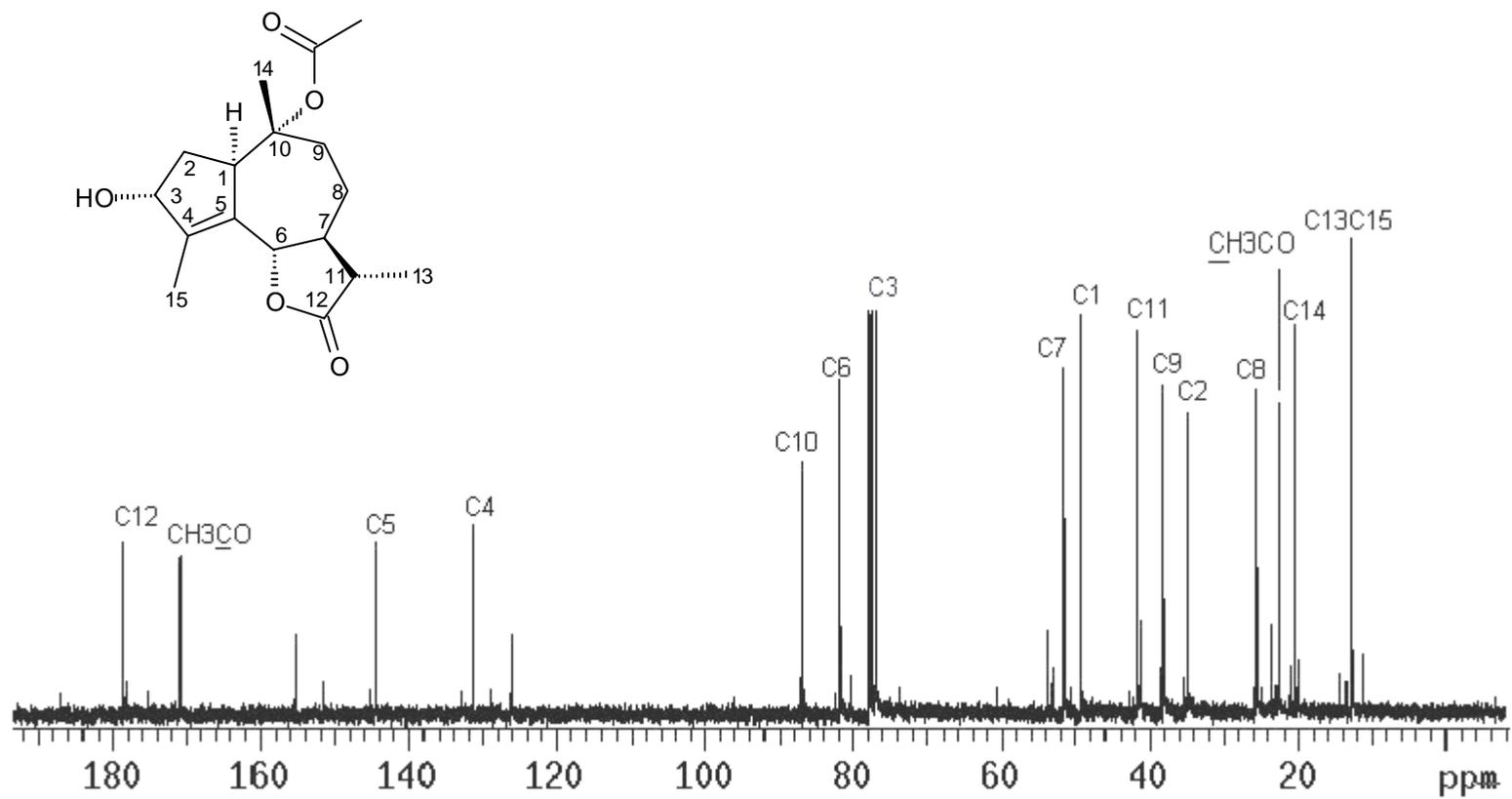


Figura 48 – Espectro de RMN de ¹³C do 10-á-acetoxi-3-á-hidroxi-1,7-áH,6,11-áH-guaia-4-en-6,12-ólídeo (**6**).

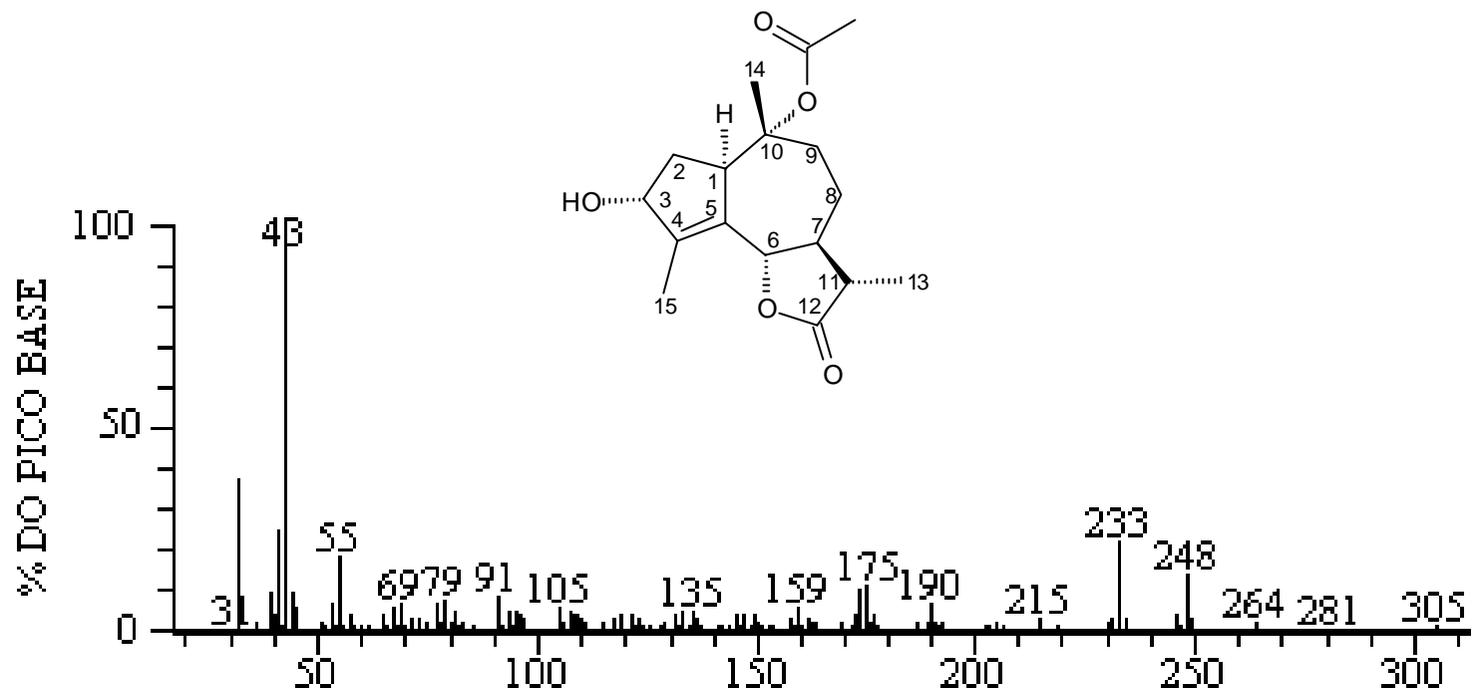


Figura 49 – Espectro de massas do 10-á-acetoxi-3-á-hidroxi-1,7-áH,6,11-áH-guaia-4-en-6,12-olídeo (**6**).

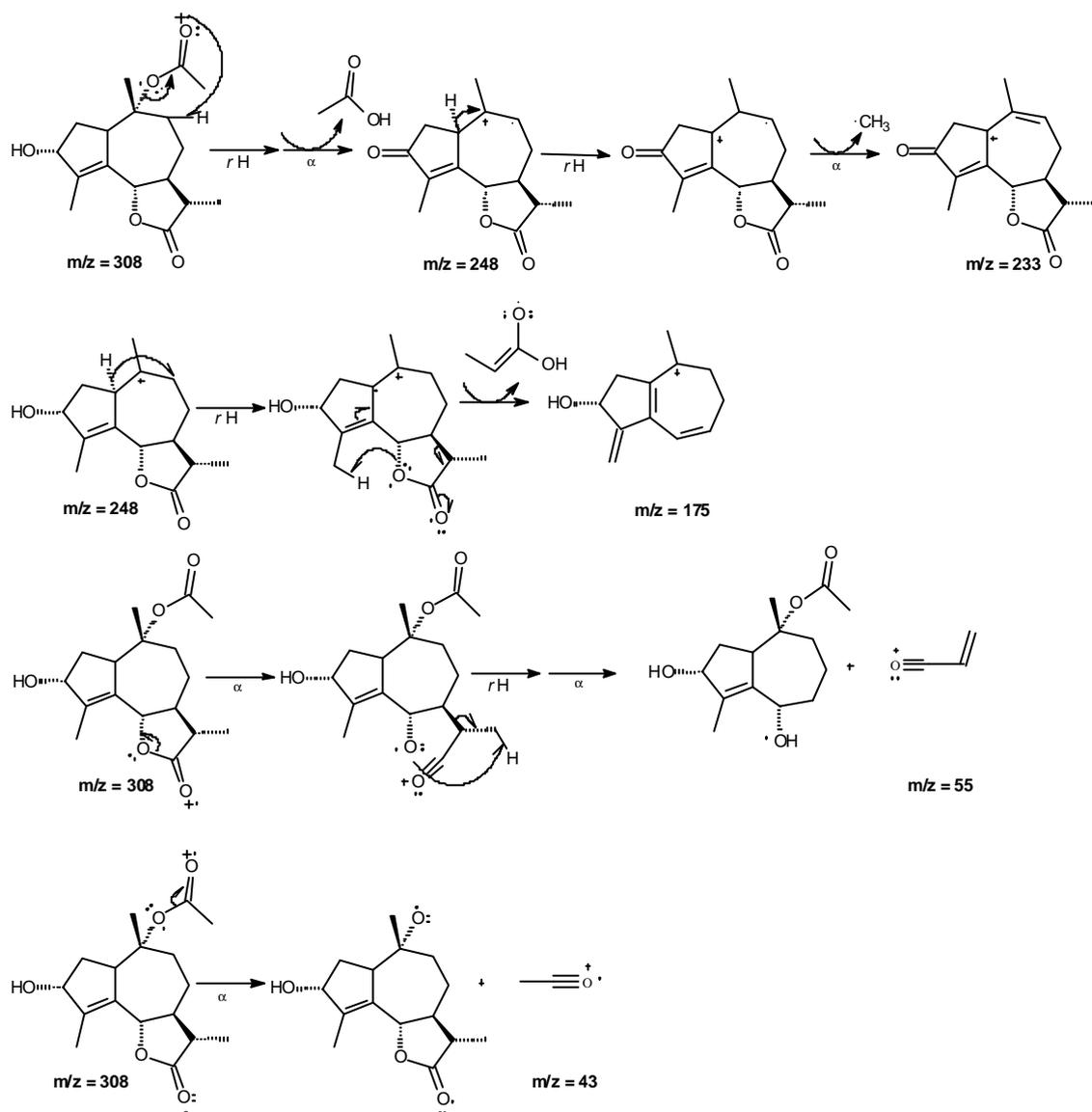


Figura 50 – Proposta mecânica de fragmentação do 10á-acetoxi-3á-hidroxi-1,7áH,6,11áH-guaia-4-en-6,12-olídeo (**6**).

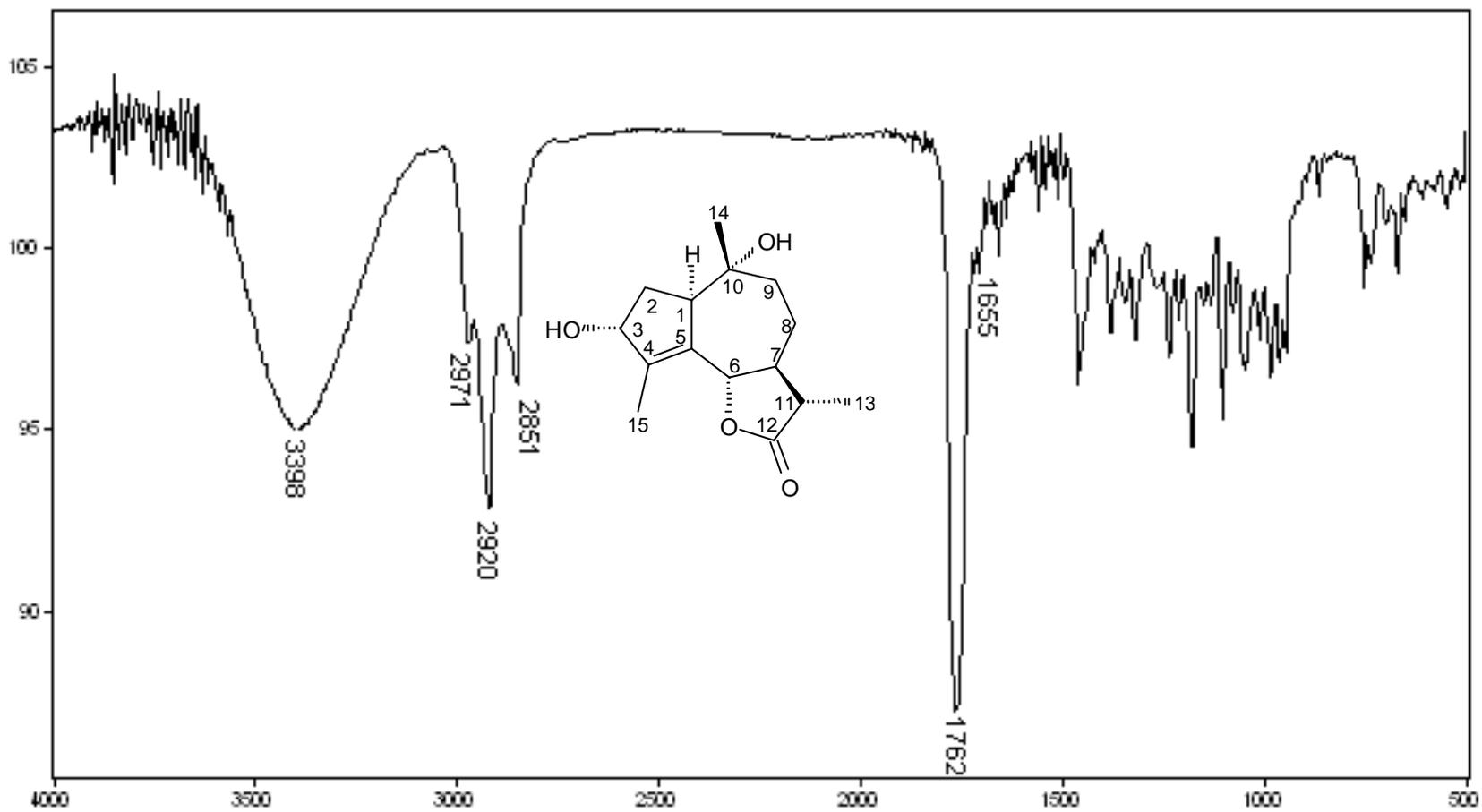


Figura 51 – Espectro no infravermelho do 3, 10-á-hidroxi -1,7-áH,6, 11-âH-guaia-4-en-6-12-olídeo (7).

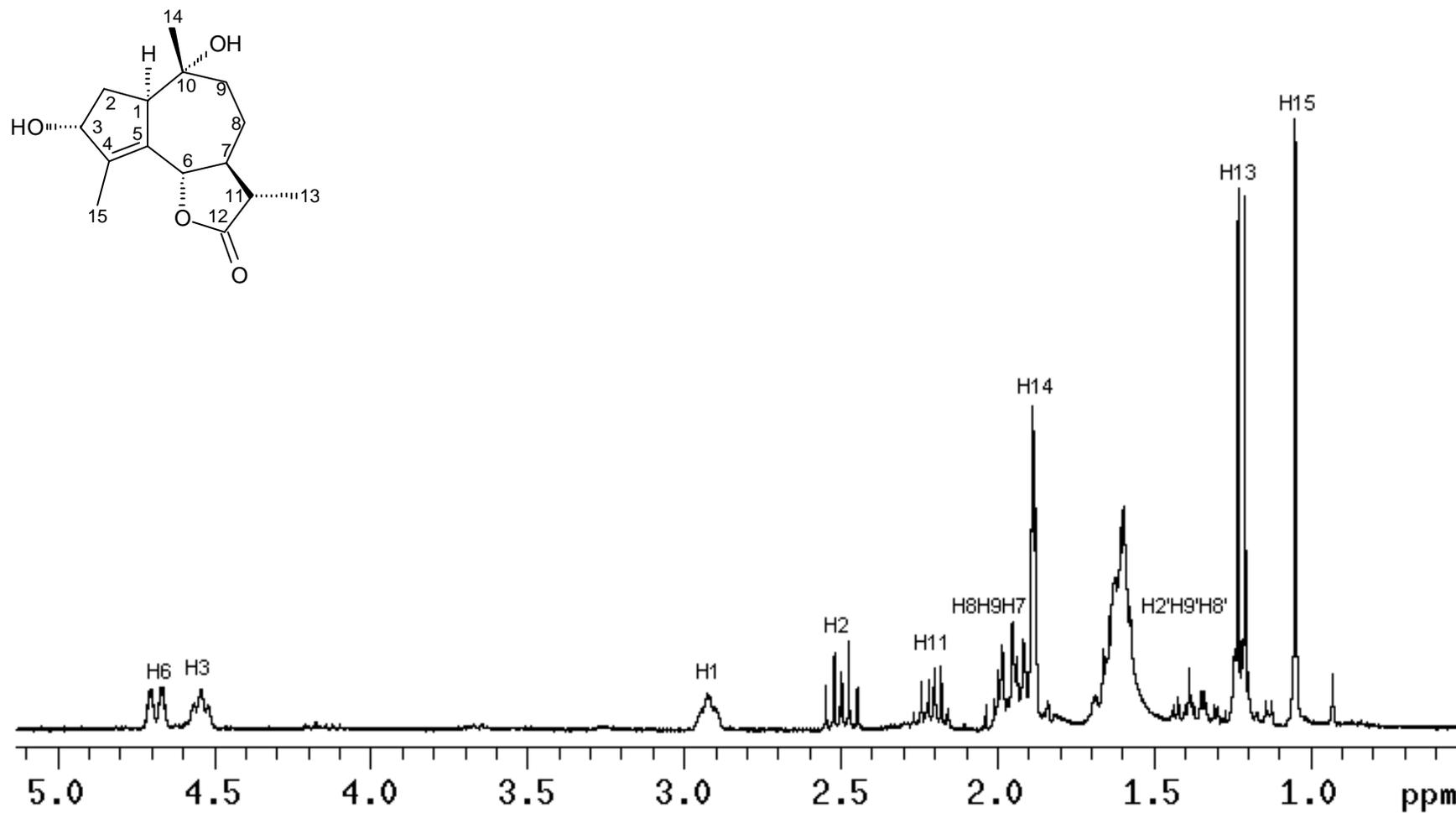


Figura 52 – Espectro de RMN de ¹H do 3, 10-á-hidroxi -1,7-áH,6, 11-âH-guaia-4-en-6-12-ólídeo (7).

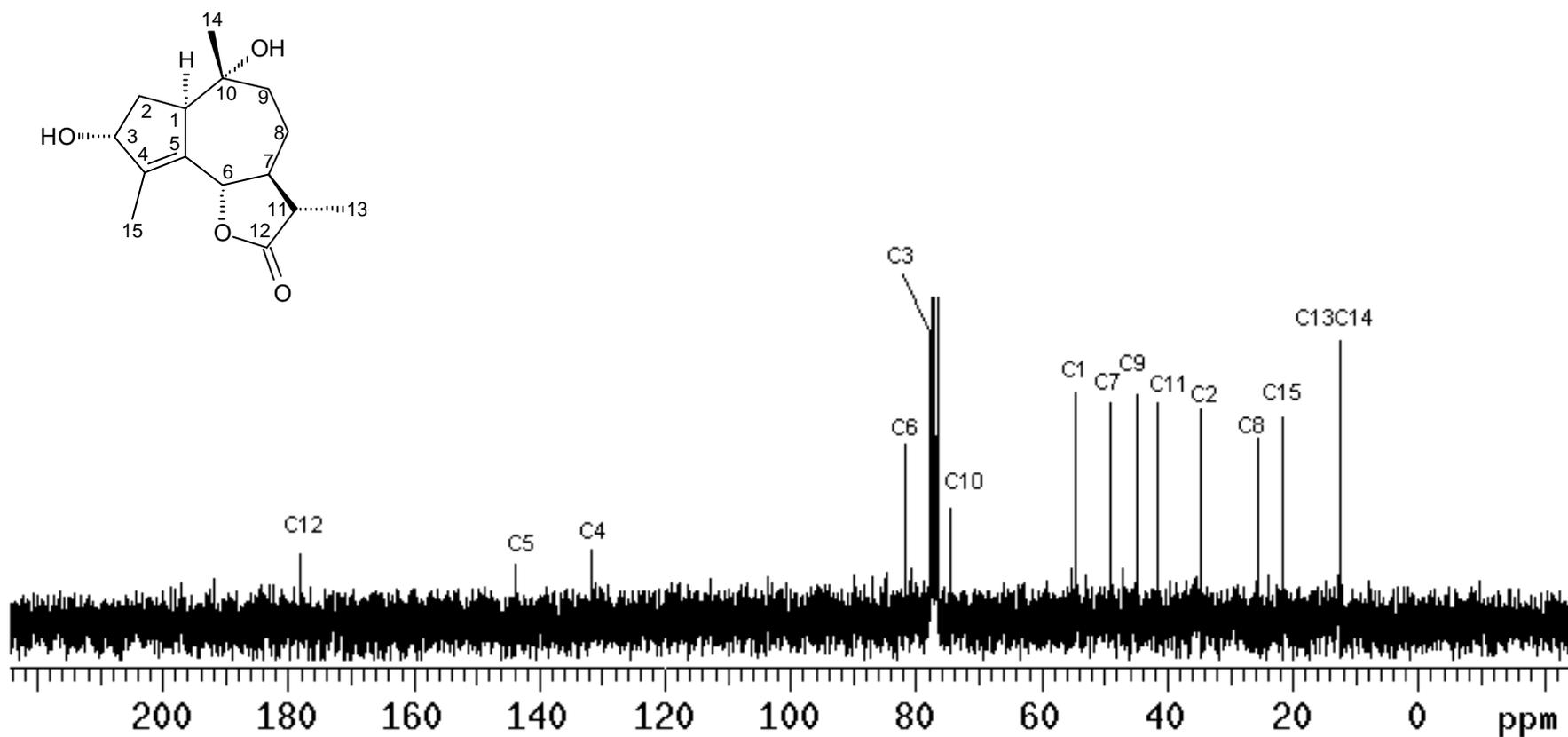


Figura 53 – Espectro de RMN de ¹³C do 3, 10á-hidroxi -1,7áH,6, 11âH-guaia-4-en-6-12-olídeo (7).

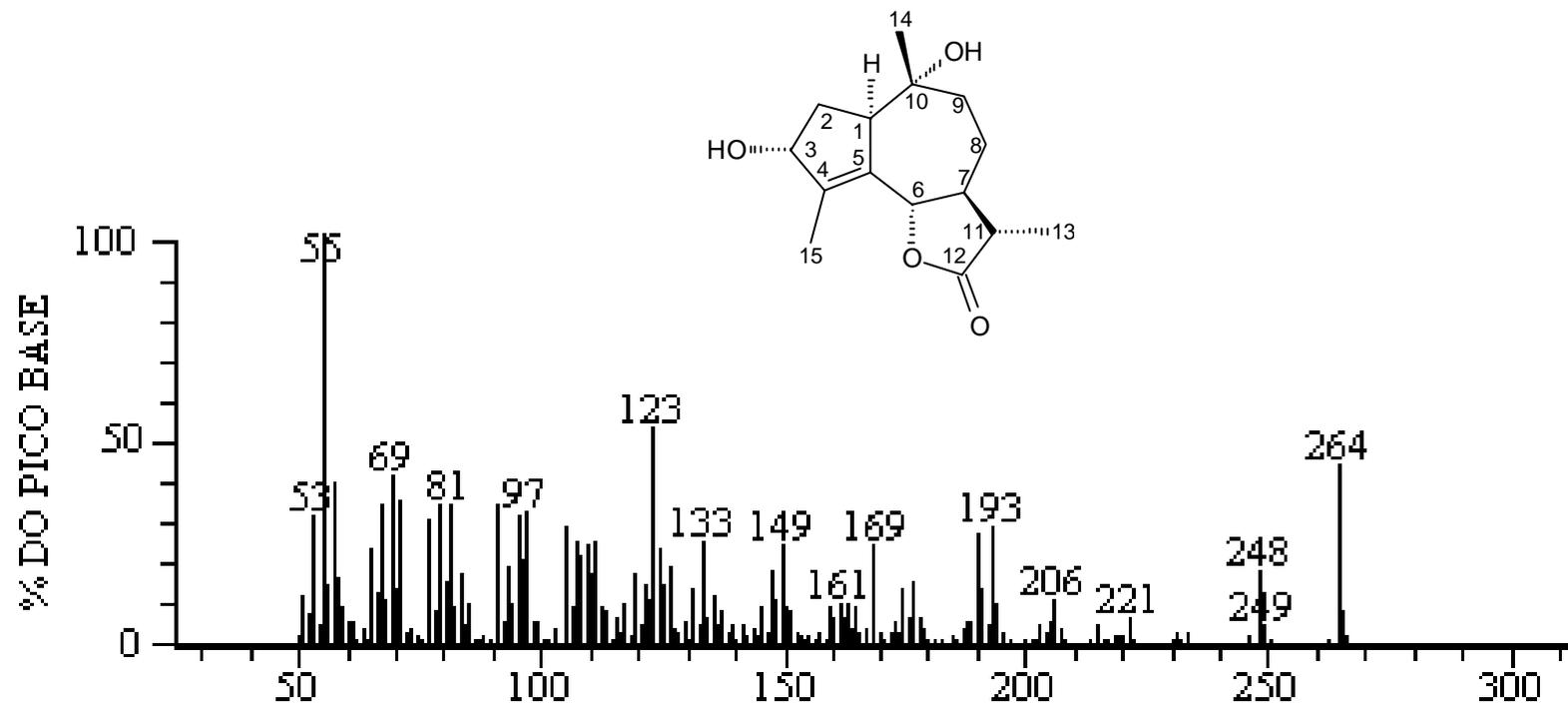


Figura 54 – Espectro de massas do 3, 10á-hidroxi -1,7áH,6, 11âH-guaia-4-en-6-12-olídeo (7).

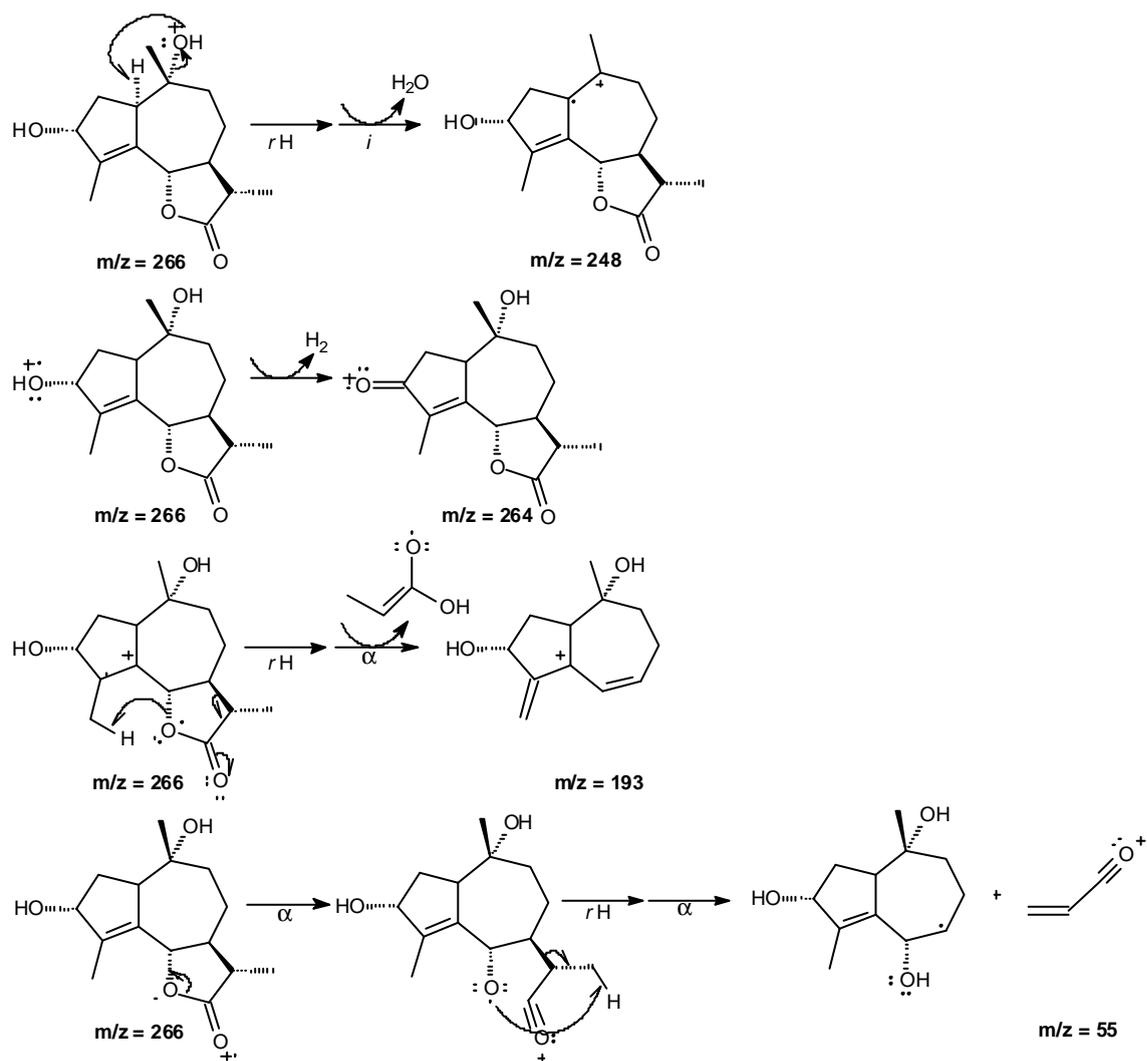


Figura 55 – Proposta mecânica de fragmentação do 3, 10á-hidroxi -1,7áH,6, 1áH-guaia-4-en-6-12-olídeo (7).

4. CONCLUSÕES

Nesta primeira etapa do trabalho foram preparados seis compostos a partir da α -santonina. O trabalho constituiu-se de cinco reações fotoquímicas e duas reações de redução com boroidreto de sódio. Variaram-se os solventes nas reações fotoquímicas, as fontes de radiação (lâmpadas de mercúrio de alta pressão e baixa pressão) e os reatores (quartzo e borossilicato), obtendo-se diferentes produtos, com diferentes rendimentos, sendo alguns destes superiores aos encontrados na literatura. Os solventes utilizados foram: ácido acético seco, ácido acético e água (1:1), água e acetonitrila (9:7) e acetonitrila. A fotoconversão da α -santonina (**1**) em mazdassantonina (**7**), realizada em reator de quartzo com lâmpada de vapor de mercúrio de baixa pressão, utilizando-se como solvente acetonitrila, apresentou rendimento quantitativo. As reações de redução foram feitas com a intenção de formar álcoois (**6 e 7**), que futuramente serão desidratados para formar dienos, além de verificar a influência de grupos hidroxila na atividade biológica das lactonas.

Os compostos sintetizados foram purificados e caracterizados por IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e espectrometria de massas, sendo posteriormente submetidos a ensaios biológicos, para verificação de suas atividades inibitórias e estimulantes na germinação e no crescimento radicular de plantas de sorgo (*Sorghum bicolor*) e pepino (*Cucumis sativus*).

CAPÍTULO 2

1. INTRODUÇÃO

É de grande importância econômica a descoberta de novas moléculas com atividade biológica, as quais poderão ser utilizadas na agricultura e para diversos outros fins. Dentre esses compostos estão os guaianolídeos, que apresentam diferentes propriedades alelopáticas em determinadas espécies de plantas. As lactonas sesquiterpênicas **(19)** e **(20)**, encontradas em girassóis, demonstraram alta atividade inibitória na germinação das sementes de alface (*Lactuca sativa var. nigra*) e pouco ou nenhum efeito no crescimento da raiz e do caule dessa mesma espécie (MACÍAS *et al.*, 1996). No entanto, os guaianolídeos **(21)** e **(22)**, também isolados de girassóis, com um segundo sistema α,β insaturado e contendo um éster angeloila no carbono 8, apresentaram efeito estimulatório na germinação da alface e efeitos inibitórios na raiz e extensão do caule dessa mesma espécie. Os diferentes perfis de atividades dos compostos **(19)**, **(20)**, **(21)** e **(22)** podem ser decorrentes da presença do grupo éster ligado ao carbono 8 das moléculas **(21)** e **(22)**, que causam impedimento espacial no lado β da molécula, diminuindo, conseqüentemente, a acessibilidade ao grupo α -metileno- γ -lactona (Macías *et al.*, 1996).

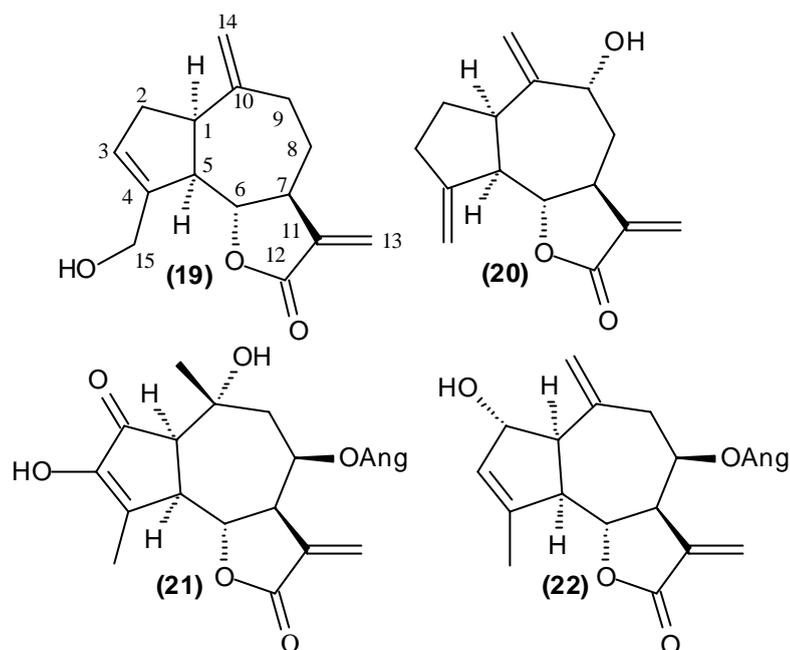


Figura 56 – Guaianolídeos com atividades alelopáticas isolados de girassóis.

Com o intuito de desenvolver agroquímicos que inibam a germinação de sementes de plantas daninhas, Luque *et al.* (2000) estudaram a atividade biológica de alguns modelos de lactonas sesquiterpênicas naturais e sintéticas de girassóis sobre a germinação de diversas espécies e populações de *Orobanch*e. O aparecimento de populações mais virulentas dessa planta daninha tornou-se sério problema para o cultivo de girassol na Espanha. Dados preliminares sobre a germinação de *Orobanch*e *cumana* demonstraram que as moléculas **(23)**, **(27)** e **(28)** não estimularam a germinação, enquanto o composto **(26)** causou indução na germinação de 60% dessa espécie, quando usado em altas concentrações (10 mg L⁻¹). Em contrapartida, as lactonas **(24)** e **(25)** estimularam a germinação em concentrações baixas (0,1 mg L⁻¹) dessa espécie. No entanto, os compostos **(24)** e **(25)** não promoveram a indução da germinação sobre as espécies *Orobanch*e *crenata*, *Orobanch*e *ramosa*, *Orobanch*e *aegyptiaca* (LUQUE *et al.*, 2000).

A deidrozaluzanina C (DHZ) (Figura 58) é uma lactona sesquiterpênica de esqueleto guaianolídeo isolada de diferentes plantas da família *Compositae*, que apresenta atividade tóxica sobre várias espécies de plantas dicotiledôneas e monocotiledôneas. Tal molécula possui atividade inibitória na germinação de

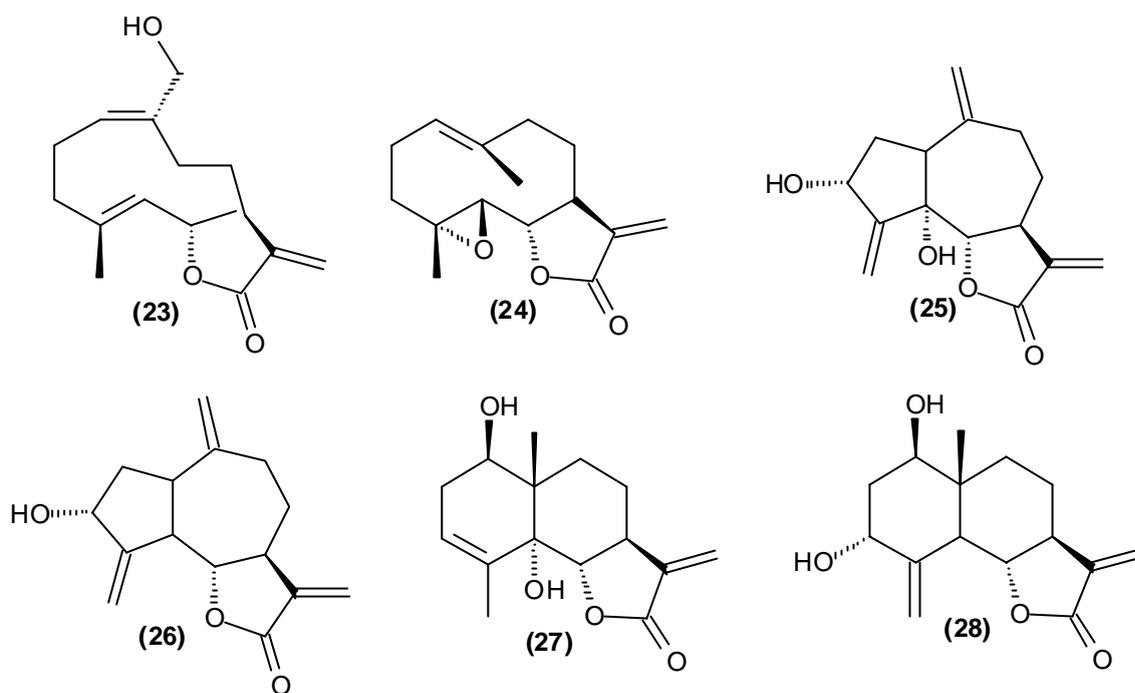


Figura 57 – Estruturas químicas de lactonas sesquiterpênicas de girassóis.

cenoura (*Daucus carota*) e agrião (*Lepidium sativum* L.). O DHZ na concentração de 1.000 μM inibe com grande eficiência o crescimento da raiz das seguintes espécies de plantas: alface (*Lactuca sativa*), tomate (*Lycopersicon esculentum* L.), cenoura (*Daucus carota*) e agrião (*Lepidium sativum*). Em plantas monocotiledôneas como cebola (*Allium cepa*), trigo (*triticum aestivum*), cevada (*Hordeum vulgare*) e milho (*Zea mays*), o DHZ a 1.000 μM tem apresentado atividade superior a herbicidas comercializados para o controle dessas espécies. Essa lactona pode ser considerada agente regulador de crescimento de vegetais, especialmente de espécies dicotiledôneas, portanto tem potencial para ser utilizada no desenvolvimento de novos herbicidas (MACÍAS *et al.*, 2000).

Visando avaliar a relação entre a atividade herbicida e a estrutura química dos compostos sintetizados no Capítulo 1, foram realizados bioensaios com as plantas indicadoras sorgo (*Sorghum bicolor*) e pepino (*Cucumis sativus*). A atividade herbicida dos compostos sintetizados foi avaliada sobre a germinação das sementes das plantas indicadoras e o desenvolvimento do seu sistema radicular.

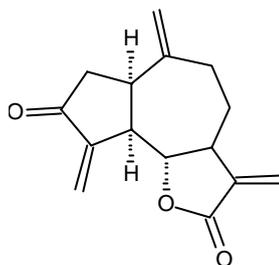


Figura 58 – Deidrozaluzanina C.

Porém, os testes realizados neste estudo são preliminares. Outros mais específicos necessitam ser realizados em condições de casa de vegetação e de campo para comprovação ou não da atividade herbicida dos novos compostos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Os experimentos, objetivando avaliar a atividade herbicida das lactonas sesquiterpênicas, foram conduzidos no Laboratório de Sementes do Departamento de Engenharia Florestal da UFV. Foram realizados apenas ensaios para avaliar o efeito dos compostos sobre o crescimento radicular e germinação das sementes de sorgo (*Sorghum bicolor*) e de pepino (*Cucumis sativus*). Foram avaliados os compostos (1), (2), (3), (4), (5), (6) e (7), na concentração de 100 mgL⁻¹.

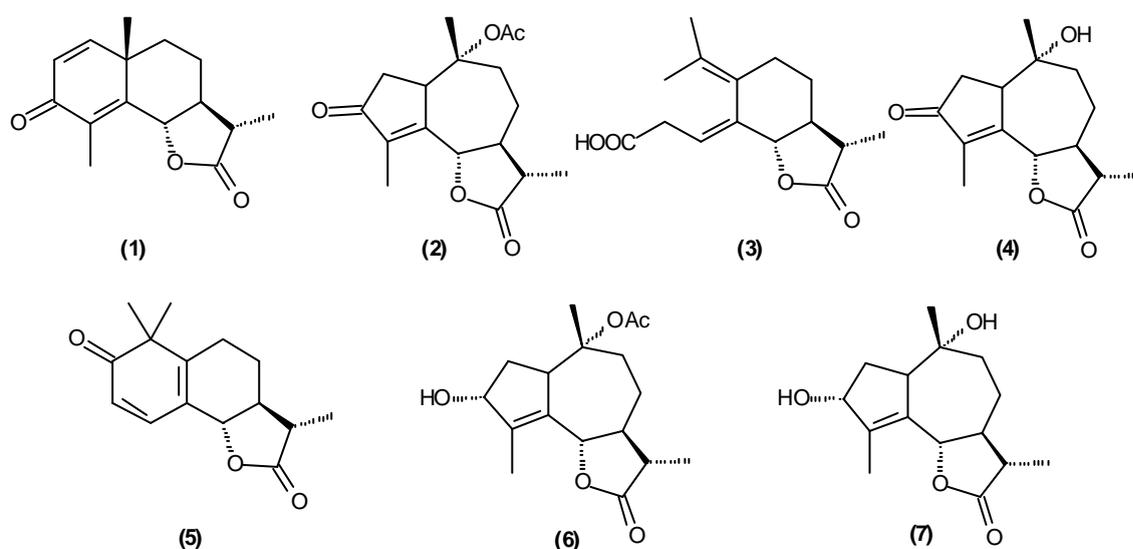


Figura 59 – Lactonas sesquiterpênicas sintetizadas.

2.1. Preparo da solução utilizada no teste biológico

Para o preparo da solução, foram colocados em tubo de ensaio 24 μ L de pentan-3-ona, 48 μ L de xileno, 72 μ L de monooleato de polietileno glicol (tween 80) e 2 mL de água destilada. Em seguida, foram adicionados 5,0 mg de um dos compostos sintetizados e agitou-se vigorosamente a mistura por 1 minuto. Numa segunda etapa, transferiu-se o conteúdo desse tubo de ensaio para um balão volumétrico de 50 mL, lavando-se o tubo de ensaio com 20 mL de água destilada e transferido para o balão volumétrico. O volume do balão foi completado com água destilada até 50 mL. Repetiu-se este procedimento para cada composto.

2.2. Avaliação da atividade dos compostos (1)-(7) sobre a germinação e o crescimento radicular do pepino (*Cucumis sativus*)

O delineamento experimental foi inteiramente casualizado, com sete tratamentos (compostos **(1)**, **(2)**, **(3)**, **(4)**, **(5)**, **(6)**, **(7)** e **branco**) e cinco repetições. Os fatores em estudo foram crescimento radicular e porcentagem de germinação das sementes. Todos os compostos foram avaliados na concentração de 100 mg L⁻¹, solução esta utilizada para embebedimento do papel-filtro no teste de germinação. Cada parcela experimental foi composta por uma placa de Petri (9 cm de diâmetro por 3 cm de altura), contendo 20 sementes de pepino (*Cucumis sativus*), embebidas em papel-filtro com 5 mL de solução de um dos compostos sintetizados na concentração de 100 mg L⁻¹. Em uma das testemunhas as sementes foram tratadas com 5 mL de água destilada e na outra com 5 mL da formulação composta de todos os componentes utilizados no preparo das soluções com exceção dos produtos sintetizados (Branco).

As placas de Petri foram deixadas, durante 72 horas, em estufa incubadora a 25 \pm 0,5 °C. Após este período, foram contadas as sementes que germinaram e mediu-se o crescimento radicular das plântulas. Foram calculadas, para cada placa de Petri, a média do crescimento radicular e a porcentagem de inibição do crescimento das raízes, sendo esses dados submetidos à análise de variância. Para comparação das médias, utilizou-se o teste de Tukey, a 1% de probabilidade.

2.3. Avaliação da atividade dos compostos (1)-(7) sobre a germinação e crescimento radicular do sorgo (*Sorghum bicolor*)

Neste ensaio, utilizou-se metodologia semelhante à do ensaio anterior para avaliar a atividade herbicida dos compostos (1), (2), (3), (4), (5), (6) e (7) sobre o sorgo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com relação à atividade herbicida dos compostos 1-7 (Figura 59), constatou-se que ao aplicar a solução dos compostos (3), (4), (5) e (7) na concentração de 100 mg L⁻¹ ocorreu estímulo sobre os crescimentos radiculares das plântulas de pepino. No entanto, os compostos (1), (2) e (6) apresentaram atividade inibitória.

Verifica-se (Tabela 4) que a formulação utilizada para solubilizar os compostos sintetizados apresentou efeito inibitório no crescimento das raízes de pepino (21,5%). Todavia, quando os efeitos da formulação (tratamento branco) foram isolados, constatou-se que os compostos (2), (1) e (6) apresentaram efeito inibitório, reduzindo o crescimento das raízes em 48,1, 27,9 e 11,2%, respectivamente, enquanto os demais compostos ((3), (5), (7) e (4)) induziram o crescimento do sistema radicular do pepino em 56,8, 48,2, 39,8 e 25,4%, respectivamente. Constatou-se ainda que a redução do grau de oxidação da molécula, passando da cetona (2) para o álcool (6), causou diminuição na atividade inibitória do composto, que passou de 48,1 para 11,2%. Segundo Macías *et al.* (1996), a presença de grupos nas moléculas que podem ser alquilados é importante regra da atividade fitotóxica. Esta pode ser a razão de a molécula (2) ter apresentado maior atividade inibitória, pois ela possui em sua estrutura um receptor de Michael (cetona α,β insaturada), o que não acontece com o composto (6).

Tabela 4 – Efeitos dos derivados da α -santonina sobre o desenvolvimento do sistema radicular de sementes de pepino (*Cucumis sativus*)

Tratamentos	Comprimento da Radícula (cm)*	Inibição da Radícula (%)	Inibição da Radícula† (%)
Água	4,8 bcd	0,0	–
Branco	3,8 f	21,5	0,0
1	2,7gh	43,4	27,9
2	2,0 h	59,3	48,1
3	6,0 a	-23,1	-56,8
4	4,8 bcde	0,0	-25,4
5	5,6 ab	-16,3	-48,2
6	3,3 fg	30,4	11,2
7	5,3 abc	-9,7	-39,8

* Médias seguidas por pelo menos uma letra não diferem entre si a 1% probabilidade, pelo teste Tukey.

• Calculado em relação à água.

† Calculado em relação ao branco.

Quando se converteu o esqueleto eudesmanolídeo da α -santonina **(1)** para guaianolídeo (composto **(2)**), observou-se aumento da atividade de inibição radicular sobre as plântulas de pepino, em relação ao branco, que passou de 27,9% para 48,1%. Todavia, ao reduzir o composto **(4)** que foi transformado no diol **(7)**, verificou-se aumento na atividade estimulatória do crescimento radicular das plântulas (-25,4% para -39,8). As moléculas **(3)**, **(4)**, **(5)** e **(7)** apresentaram atividades estimulatórias consideráveis no crescimento radicular, em relação ao branco. De acordo com os dados apresentados (Tabela 4), a atividade biológica dessas moléculas não difere consideravelmente entre si, com exceção das moléculas **(3)** e **(4)**. Estas, pelo teste de Tukey, diferiram das demais a 1% de probabilidade.

Embora a molécula **(5)** de esqueleto eudesmanolídeo possua um grupo receptor de Michael, essa lactona, quando comparada com as moléculas **(1)** e **(2)**, apresentou atividade biológica diferente. Esse fato pode ser explicado pela diferença na estrutura química, que modifica a acessibilidade a esses grupos receptores (MACÍAS *et al.*, 1996).

Nos bioensaios para avaliar a atividade herbicida dos compostos **(1)**, **(2)**, **(3)**, **(4)**, **(5)**, **(6)** e **(7)** (Figura 59), utilizando-se o sorgo como planta-teste,

constatou-se que todos os compostos, quando aplicados na concentração de 100 mg L⁻¹, apresentaram atividade herbicida que inibia o crescimento radicular das plântulas. A variação na estrutura química da α -santonina (**1**), manteve a atividade herbicida, como pode ser observado na Tabela 5.

Tabela 5 – Efeitos dos derivados da α -santonina sobre o desenvolvimento do sistema radicular de sementes de sorgo (*Sorghum bicolor*)

Tratamentos	Comprimento da Radícula (cm)*	Inibição da Radícula (%)	Inibição da Radícula [†] (%)
Água	2,9 a	0,0	–
Branco	2,5 b	13,8	0,0
1	0,4 def	86,2	84,0
2	0,4 def	86,2	84,0
3	0,4 def	86,2	84,0
4	1,0 c	65,5	60,0
5	0,7 cd	75,9	72,0
6	0,4 def	86,2	84,0
7	0,6 de	79,3	76,0

* Médias seguidas por pelo menos uma letra não diferem entre si a 1% probabilidade, pelo teste Tukey.

• Calculado em relação à água.

† Calculado em relação ao branco.

De modo semelhante ao observado no ensaio com pepino, o tratamento “branco” promoveu efeito inibitório (13,8%) do crescimento radicular do sorgo. Porém, para esta espécie, todos os compostos sintetizados apresentaram atividade herbicida, inibindo o crescimento radicular do sorgo dentro de uma faixa de 60,0% a 84,0%.

Os compostos (**1**), (**2**), (**3**) e (**6**) foram aqueles que demonstraram maior atividade inibitória do crescimento radicular das plântulas de sorgo. Todas, apesar de possuírem estruturas diferentes, apresentaram efeitos semelhantes (84,0% de inibição). Em comparação com o efeito sobre o pepino, observou-se que a redução da carbonila do composto (**2**), produzindo o álcool (**6**), não modificou a atividade inibitória do crescimento radicular em plântulas de sorgo. No entanto, ao reduzir a carbonila do composto (**4**) que gera o diol (**7**), constatou-se aumento na atividade inibitória da molécula, que passou de 60% para 76%.

Ao contrário do observado nos bioensaios com pepino (os compostos testados não inibiram a germinação das sementes de pepino), os compostos sintetizados, com exceção de **(3)** e **(4)**, apresentaram atividade inibitória sobre a germinação das sementes de sorgo (Tabela 6). Os cálculos da porcentagem foram feitos em relação ao branco, visto que este apresentou atividade inibitória na germinação das sementes em relação à água.

Tabela 6 – Efeitos dos derivados da α -santonina sobre a germinação de sementes de sorgo (*Sorghum bicolor*)

Tratamentos	Inibição na Germinação [†] (%)
Água	0,0
Branco	0,0
1	56,2
2	6,0
3	0,0
4	-1,0
5	8,0
6	5,0
7	5,0

[†] Calculado em relação ao branco.

Embora as lactonas **(2)**, **(3)** e **(6)** tenham apresentado alta atividade sobre o crescimento radicular das plântulas de sorgo, a maior inibição de germinação (56,2%) foi proporcionada pela α -santonina **(1)**, que possui esqueleto carbônico eudesmanolídeo e a cetona conjugada com duas duplas em sua estrutura. Na germinação das sementes, a atividade das lactonas **(2)**, **(5)**, **(6)** e **(7)** foi baixa, sendo o **(5)** aquele que apresentou a maior atividade (8%). É importante salientar que é comum compostos químicos inibirem a germinação e não apresentarem nenhum efeito sobre o crescimento radicular e vice-versa.

4. CONCLUSÕES

Variando-se as estruturas químicas das lactonas sesquiterpênicas em relação à á-santonina, observou-se mudança na atividade biológica desses compostos químicos. Concluiu-se que não basta a presença do grupo ã-lactona para que a molécula apresente atividade inibitória. Outros grupos como os receptores de Michael ou grupos hidroxilas se fazem necessários.

Dentre as lactonas sesquiterpênicas sintetizadas, o composto que apresentou maior atividade herbicida sobre o crescimento radicular das plantas de pepino e sorgo foi o **(2)**, que possui uma cetona á, â insaturada. Esses grupos podem reagir com os tióis das moléculas presentes no organismo das plantas como algumas enzimas, gerando a atividade citotóxica da lactona. Verificou-se que os derivados da á-santonina sintetizados apresentaram baixa atividade inibitória na germinação de sementes de sorgo (5% a 8%) em relação à atividade da á-santonina (56%) e não apresentaram nenhum efeito herbicida na germinação das sementes de pepino. Observou-se que não é necessário o esqueleto guaianolídeo ou eudesmanolídeo para ocorrer atividade biológica, pois o ácido isofotossantônico **(3)** apresentou considerável atividade inibitória sobre o crescimento radicular de plântulas de sorgo. De modo geral, o sistema radicular do sorgo foi o mais suscetível à atividade herbicida das lactonas sesquiterpênicas avaliadas, enquanto o pepino teve seu crescimento radicular estimulado por algumas dessas moléculas **(3)**, **(4)**, **(5)** e **(7)**.

A atividade apresentada pelos compostos sintetizados foi significativa, embora a concentração utilizada nos bioensaios tenha sido relativamente baixa. Esse fato indica que algumas dessas lactonas possam ser utilizadas no processo de desenvolvimento de agroquímicos. Todavia, testes biológicos mais específicos devem ser realizados, para determinar possíveis efeitos biológicos desses compostos sobre outros processos vitais de plantas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BANERJEE, A. K.; VERA, W. J.; GONZALES, N. C. Synthesis of terpenoid compounds from α -santonin. *Tetrahedron*, v. 49, n. 22, p. 4761-4788, 1993.

BARGUES, V.; BLAY, G.; CARDONA, L.; GARCÍA, B.; PEDRO, J. R.; Stereoselective synthesis of (+)-11**bH**,13-Dihydroestafiatin, (+)-11**bH**,13-Dihydroludartin, (-)-Compressanolide, and (-)-11**bH**,13-Dihydromicheliolide from Santonin. *J. Nat. Prod.*, v. 65, p. 1703-1706, 2002.

BARGUES, V.; BLAY, G.; CARDONA, L.; GARCÍA, B.; PEDRO, J. R.; Regio- and stereoselective oxyfunctionalization at C-1 and C-5 in sesquiterpene guaianolides. *Tetrahedron*, v. 54, p. 1845-1852, 1998.

BARTON, D. H. R. ; LEVISALLES, J. E. D. ; PINHEY, J. T.. Photochemical transformations. Part XIV. Some analogues of isophotosantonin lactone. *J. Chem. Soc.*, p. 3472-3482, 1962.

BARTON, D. H. R.; MAYO, P.; SHAFIQ, M.; Photochemical transformations. Part V. The constitutions of photosantonin acid and derivatives. *J. Chem. Soc.*, p. 3314-3319, 1958a.

BARTON, D. H. R.; MAYO, P.; SHAFIQ, M. Photochemical transformations. Part II. The constitution of lumisantonin. *J. Chem. Soc.*, v. 140, p. 140-145, 1958b.

BARTON, D. H. R.; PINHEY, J. T., WELLS, R. J. Photochemical Transformations. Part XV. Synthetic studies on geigerin and its derivatives. *J. Chem. Soc.*, p. 2518-2526, 1964.

BATISH, D. R.; SINGH, H. P.; KOHLI, R. K.; SAXENA, D. B.; KAUR, S. Allelopathic effects of parthenin against two weedy species, *Avena fatua* and *Bidens pilosa*. *Environmental and Experimental Botany*, v. 47, p. 149-155, 2002.

BLAY, G.; BARGUES, V.; CARDONA, L.; COLLADO, A. M.; GARCÍA, B.; MUNÓZ, M. C.; PEDRO, J. R. Stereoselective synthesis of 4 α -Hydroxy-8,12-guaianolides from santonin. *J. Org. Chem.*, v. 65, p. 2138-2144, 2000a.

BLAY, G.; BARGUES, V.; CARDONA, L.; GARCÍA, B.; PEDRO, J. R. Ultrasound assisted reductive cleavage of eudesmane and guaiane γ -enonelactones. Synthesis of $1\alpha,7\alpha,10\alpha$ -H-guaian-4,11-dien-3-one and hydrocolorenone from santonin. *Tetrahedron*, v. 57, p. 9719-9725, 2001a.

BLAY, G.; CARDONA, L.; GARCÍA, B.; LAHOZ, L.; MONJE, B.; PEDRO, J. R. Synthesis of 3-oxa-guaianolides from santonin. *Tetrahedron*, v. 56, p. 6331-6338, 2000b.

BLAY, G.; CARDONA, L.; GARCÍA, B.; LAHOZ, L.; PEDRO, J. R. Synthesis of plagiochiline N from santonin. *J. Org. Chem.*, v. 66, p. 7700-7705, 2001b.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R.J. *Advanced organic chemistry*. Part B, 3. Ed., New York: Plenum Press, 1990.

CHAPMAN, O. L.; ENGLERT, L. F. A mechanistically significant intermediate in the Lumisantonin to Photosantonin Acid Conversion. *J. Am. Chem. Soc.*, v.85, p.3028-3029, 1963.

COCKER, W., CROWLEY, K., EDWARD, J.T., MCMURRY, T.B.H., STUART, E.R. The chemistry of santonin. Part IV. Some irradiation products of the santonins. *J. Am. Chem. Soc.*, p.3416-3427, 1957.

COLEY, J. D. *Introduction to organic photochemistry*. New York: John Wiley & Sons Ltd., 1986.

COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M. *Substâncias carboniladas e derivados*. Bookman, Porto Alegre, 2003.

DUKE, S. O.; ROMAGNI, J. G.; DAYAN, F. E. Natural products as sources for new mechanisms of herbicidal action. *Crop Protection*, v. 19, p. 583-589, 2000.

FISCH, M. H.; RICHARDS, J. H. The mechanism of the photoconversion of santonin. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 85, p. 3029-3030, 1963.

FISCH, M. H.; RICHARDS, J. H. Photoproducts from Irradiation of Lumisantonin in Aprotic Medium. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 90, n. 6, p. 1553-1557, 1968.

FLEMING, I. *Frontier orbitals and organic chemical reactions*. New York: John Wiley & Sons Ltd., 1976.

GILBERT, A.; BAGGOTT, J. *Essentials of molecular photochemistry*. London: Blackwell Scientific Publications, 1991.

GREENE, A. E. Highly stereoselective total syntheses of (+)-pachydictyol A and (-)-dictyolene, novel marine diterpenes from brown seaweeds of the family dictyotacea. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 102, p. 5337-5343, 1980.

- KOHLMUNZER, S.; GRZYBEK, J.; KISIEL, W. *Experientia*, v. 32, p. 172, 1976.
- LUQUE, A. P.; GALINDO, J. C. G.; MACÍAS, F. A.; JORRÍN, J. Sunflower sesquiterpene lactone models induce orobanche cumana seed germination. *Phytochemistry*, v. 53, p. 45-50, 2000.
- MACÍAS, F. A.; GALINDO, J. C. G.; MOLINILLO, J. M. G.; CASTELLANO, D.; Dehydrozaluzanin C: a potent plant growth regulator with potential use as a natural herbicide template. *Phytochemistry*, v. 54, p. 165-171, 2000.
- MACÍAS, F. A.; TORRES, A.; MOLINILLO, J. M. G.; VARELA, R. M.; CASTELLANO, D. Potential allelopathic sesquiterpene lactones from sunflower leaves. *Phytochemistry*, v. 43, n. 6, p. 1205-1215, 1996.
- OKUNO, E.; VILELA, M. A. C. *Radiação ultravioleta: características e efeitos*. 1. Ed., São Paulo: Livraria da Física Editora, 2005.
- PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals*. 3. ed., Oxford: Pergation, 1988. 340 p.
- PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. *Biochem. Syst. Ecol.*, v. 14, n. 3, p. 255-281, 1986.
- SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. 6. ed., Rio de Janeiro: LTC, 2000.
- SONG, Q.; BARRIOS, M. L. G.; HOPPER, E. L.; HJORTSO, M. A.; FISCHER, N. H. Biosynthetic studies of lactucin derivatives in hairy root cultures of *Lactuca floridana*. *Phytochemistry*, v. 40, n. 6, p. 1659-1665, 1995.
- TEIXEIRA, S. C. G.; MATHIAS, L.; CANELA, M. C. Recuperação de sílica-gel utilizando processos oxidativos avançados: uma alternativa simples e de baixo custo. *Quim. Nova*, v. 26, n. 6, p. 931-933, 2003.
- YUUYA, S.; HAGIWARA, H.; SUZUKI, T.; ANDO, M.; YAMADA, A.; SUDA, K.; Guaianolides as immunomodulators. Synthesis and biological activities of dehydrocostus lactone, mokko lactone, eremanthin, and their derivatives. *J. Nat. Prod.*, v. 62, p. 22-30, 1999.
- ZHANG, W.; LUO, S.; FANG, F.; CHEN, Q.; HU, H.; JIA, X.; ZHAI, H. Total synthesis of absinthin. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 127, p. 18-19, 2005.