

KAMILLA ALESSANDRA DE PAULA SOUZA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA FITOTOXICIDADE DE NOVOS
BUTENOLÍDEOS ANÁLOGOS AOS NOSTOCLÍDEOS**

Dissertação 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
2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

KAMILLA ALESSANDRA DE PAULA SOUZA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA FITOTOXICIDADE DE NOVOS
BUTENOLÍDEOS ANÁLOGOS AOS NOSTOCLÍDEOS**

Dissertação 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: 29 de outubro de 2007.

Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa
(Co-orientador)

Prof^a. Célia Regina Álvares Maltha
(Co-orientador)

Prof^a. Sílvia Ribeiro de Souza e Silva

Prof. Vagner Tebaldi de Queiroz

Prof. Antônio Jacinto Demuner
(Orientador)

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo milagre da vida e por estar sempre ao meu lado.

Aos meus pais Angela Maria de Paula Souza e Geraldo Altaízo de Souza, meus irmãos Francianny e Pedro Henrique e a toda minha família pelo carinho, dedicação e apoio.

À Universidade Federal de Viçosa, em especial ao Departamento de Química.

Aos professores Antônio Jacinto Demuner e Luiz Cláudio de Almeida Barbosa pela orientação.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa de estudos concedida.

À professora Célia Regina Álvares Maltha pelas contribuições valiosas durante a realização deste trabalho.

À minha querida amiga Keylla que foi de fundamental importância durante esses dois anos. Obrigada pelo seu carinho.

Ao doutorando Flaviano Silvério pela amizade e incentivo nos momentos mais difíceis.

Ao técnico do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímico (LASA), José Luís Pereira pela amizade.

À secretaria e amiga Marisa, que sempre esteve presente nos momentos mais importantes ao longo desses anos.

Aos colegas e amigos do LASA, Cleiton, Fabrício, Róbson, Filipe, Guilherme, Jodieh, Juliana, Karla, Léo, Raphael, Vagner, Márcio, Patrícia, Vânia, Meire, Cássia pela agradável convivência.

Aos amigos, Cristiane, Cristiana, Cléber, Ulisses, Rodrigo, Izaias, Jaqueline, Leandro, Léo, Dawson, pelo companheirismo e por terem proporcionado momentos felizes durante esses dois anos.

A minha grande amiga, Sarita, que sempre esteve comigo em todas as conquistas. Muito obrigada pela sua amizade.

A um anjo que apareceu em minha vida e que vai ficar pra sempre, a você Nando, que é mais que um amigo é um companheiro que esteve comigo me dando força nos momentos mais difíceis, me fazendo rir e acreditar que tudo seria fácil. Obrigada meu anjo!!!!

BIOGRAFIA

Kamilla Alessandra de Paula Souza, filha de Geraldo Altaízo de Souza e Angela Maria de Paula Souza, nasceu em Conselheiro Lafaiete, Minas Gerais, em 23 de novembro de 1979.

Em março de 2000 iniciou o curso de Bacharel e Licenciada em Química na Universidade Federal de Viçosa, diplomando-se em Janeiro de 2005.

Durante este período, foi estagiária por dois anos no Laboratório de Pesquisa

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE ESQUEMAS	vii
LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
RESUMO	x
ABSTRACT	xii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Plantas Daninhas	1
1.2. Herbicidas	2
1.3. Butenólídeos bioativos	3
1.4. Análogos aos nostoclídeos	4
2. MATERIAIS E MÉTODOS	8
2.1. Procedimentos gerais	8
2.2. Procedimentos sintéticos	9
2.2.1. Furan-2(5H)-ona [8]	9
2.2.2. 2-furil-N,N,N'.N'-tetraetildiamidofosfato [13]	10
2.2.3. 3-(3-clorobenzil)furan-2(5H)-ona [15]	12
2.2.4. (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(3,4-metilenodioxibenzilideno)furan- 2(5H)-ona [17]	14
2.3. Ensaio biológicos	23
2.3.1. Preparo das soluções utilizadas no ensaio biológico	23
2.3.2. Avaliação da atividade fitotóxica dos compostos [17] a [25] sobre o desenvolvimento radicular de pepino (<i>Cucumis</i> sativus) e de sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>)	24
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
3.1. Síntese e caracterização do composto 3-(3-clorobenzil)furan- 2(5H)-ona [15]	25
3.2. Síntese dos análogos aos nostoclídeos	29
3.2.1. Síntese do composto (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(3,4-metileno- dioxibenzilideno)furan-2(5H)-ona [17]	29
3.2.2. Síntese do composto (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(4-bromobenzili- deno)furan-2(5H)-ona [19]	34
3.3. Ensaio Biológicos	48

4. CONCLUSÃO	51
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura geral de lactonas α,β ou β,γ -insaturadas	3
Figura 2 - Butenólídeos sintéticos e naturais com atividade biológica	3
Figura 3 - Estrutura geral de γ -alquilidenobutenólídeo	4
Figura 4 - Análise retróssintética para a preparação dos análogos aos nostoclídeos	6
Figura 5 - Espectro no infravermelho da substância [15]	27
Figura 6 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da substância [15] ...	27
Figura 7 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da substância [15] ...	28
Figura 8 - Espectro de massas da substância [15]	28
Figura 9 - Espectro no infravermelho do composto [17]	30
Figura 10 - Espectro de massas do composto [17]	30
Figura 11 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [17] ...	31
Figura 12 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [17] ..	32
Figura 13 - Mapa de contorno NOESY do composto [17]	33
Figura 14 - Espectro no infravermelho do composto [16]	34
Figura 15 - Espectro de massas do composto [16]	35
Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [16] ..	36
Figura 17 - Estrutura dos compostos [16], [19] e [31]	36
Figura 18 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [16] ...	37
Figura 19 - Ampliação do espectro de RMN de ^{13}C do composto [16] na região entre $\delta = 127$ e $\delta = 146$ ppm	38
Figura 20 - Espectro no infravermelho do composto [19]	40
Figura 21 - Espectro de massas do composto [19]	40
Figura 22 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [19] ..	42
Figura 23 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [19] ...	43
Figura 24 - Análogos aos nostoclídeos sintetizados com estereoquímica E	47

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Rota sintética correspondente à primeira síntese dos nostoclídeos [6I] e [6II]	5
Esquema 2 - Síntese total do nostoclídeo [6I]	6
Esquema 3 - Rota sintética utilizada para a síntese dos compostos [8] e [13]	25
Esquema 4 - Síntese do composto 3-(3-clorobenzil)furan-2(5H)-ona [15] , a partir do furano [13]	26
Esquema 5 - Reação geral de formação dos análogos aos nostoclídeos ..	29
Esquema 6 - Etapa final na síntese dos análogos aos nostoclídeos	39
Esquema 7 - Estruturas de ressonância para o composto [23]	45
Esquema 8 - Proposta mecanística para a reação envolvida na síntese dos análogos aos nostoclídeos [17-25]	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Alguns dados de RMN de ^1H dos compostos [16] e [31]	37
Tabela 2 - Atribuições referentes aos carbonos do derivado sililado [16]	38
Tabela 3 - Atribuições referentes aos carbonos do composto [19]	41
Tabela 4 - Alguns dados experimentais dos análogos aos nostoclídeos sintetizados	44
Tabela 5 - Efeito dos compostos análogos aos nostoclídeos sobre o sistema radicular de Sorghum bicolor, após 72 horas de incubação	48
Tabela 6 - Efeito dos compostos análogos aos nostoclídeos sobre o sistema radicular de Cucumis sativus, após 72 horas de incubação	50

LISTA DE ABREVIATURAS

n-BuLi	n-Butillítio
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG-EM	Cromatografia gasosa - Espectrometria de massas
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
δ	Deslocamento químico
dt	Duplo tripleto
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
AcOEt	Acetato de etila
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento escalar
M	Multiplete
MHz	Megahertz
m/v	Massa/volume
NOESY	Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
P.A.	Puro para análise
Ppm	Partes por milhão
R _f	Fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TBDMSOT _f	Tert-butildimetilsililtrifluorometanosulfonato
T _f	Temperatura de fusão
TEA	Trietilamina
THF	Tetraidrofurano
v/v	Volume/volume
m/m	Massa/massa
HMPA	Hexametilfosforamida

RESUMO

SOUZA, Kamilla Alessandra de Paula, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, Outubro de 2007. **Síntese e Avaliação da Fitotoxicidade de Novos Butenolídeos Análogos aos Nostoclídeos.** Orientador: Antônio Jacinto Demuner. Co-orientadores: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa e Célia Regina Álvares Maltha.

Os nostoclídeos pertencem à classe de compostos naturais denominados γ -alquilidenobutenolídeos que possuem vários representantes com aplicação biológica. Para contribuir com o estudo dessa classe de compostos, este trabalho teve como objetivo sintetizar novos butenolídeos análogos aos nostoclídeos a partir da furan-2(5H)-ona [8] e avaliar a atividade fitotóxica desses compostos sobre o desenvolvimento radicular de sorgo e pepino. Para a síntese dos análogos aos nostoclídeos a furan-2(5H)-ona foi convertida no composto 2-furil-N,N,N',N'-tetraetildiamidofosfato que ao ser tratado com brometo de 3-clorobenzila resultou na formação do intermediário 3-(3-clorobenzil)furan-2(5H)-ona [15]. A reação de adição aldólica entre a lactona [15] e diferentes aldeídos aromáticos com posterior reação de eliminação proporcionou a obtenção dos seguintes análogos aos nostoclídeos: (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(3,4-metilenodi-oxibenzilideno)furan-2(5H)-ona [17], (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(4-fluorobenzilideno)furan-2(5H)-ona [18], (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(4-bromo-benzilideno)furan-2(5H)-ona [19], (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(2-bromobenzilideno)furan-2(5H)-ona [20], (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(4-trifluorometilbenzilideno)furan-2(5H)-ona [21], (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(2,5-dimetóxi-benzilideno)furan-2(5H)-ona [22], (5E)-3-(3-clorobenzil)-5-(2,4,6-trimetóxi-benzilideno)furan-2(5H)-ona [23], (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(3-nitrobenzilideno)furan-2(5H)-ona [24], (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-benzilidenofuran-2(5H)-ona [25]. Os nove novos compostos sintetizados foram submetidos à avaliação da atividade herbicida, nas concentrações de 10 e 100 ppm, utilizando como planta teste pepino (*Cucumis sativus*) e sorgo (*Sorghum bicolor*), em ensaio de Placa de Petri. Todos os

ABSTRACT

SOUZA, Kamilla Alessandra de Paula, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, October, 2007. **Synthesis and Evaluation of the Phytotoxicity of News Butenolides Analogues of the Nostoclides.** Adviser: Antônio Jacinto Demuner. Co-Advisers: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa and Célia Regina Álvares Maltha.

The nostoclides belong to a class of natural compounds called γ -alkylidenebutenolides that have several representatives with biological application. To contribute to the study of this class of compounds, this present work aimed to synthesize new butenolides analogous to the nostoclides from furan-2(5H)-one [8] and evaluate the phytotoxic activity of these compounds on the development of sorghum and cucumber root growing. For the synthesis of the analogues to the nostoclides, the furan-2(5H)-one was converted in the compound 2-furyl-N,N,N',N'-tetraethyldiamide-phosphate that treated with 3-chlorobenzyl bromide resulted in the formation of the intermediary 3-(3-chlorobenzyl)furan-2(5H)-one [15]. The aldolic addition reaction between the lactone [15] and various aromatic aldehydes with subsequent elimination reaction provided the achievement of the following analogous to the nostoclides: (5Z)-3-(3-chlorobenzyl)-5-(3,4-methylenedioxybenzylidene)furan-2(5H)-one [17], (5Z)-3-(3-chlorobenzyl)-5-(4-fluorobenzylidene)furan-2(5H)-one [18], (5Z)-3-(3-chlorobenzyl)-5-(4-bromobenzylidene)furan-2(5H)-one [19], (5Z)-3-(3-chlorobenzyl)-5-(2-bromobenzylidene)furan-2(5H)-one [20], (5Z)-3-(3-chlorobenzyl)-5-(4-trifluormethylbenzylidene)furan-2(5H)-one [21], (5Z)-3-(3-chlorobenzyl)-5-(2,5-dimethoxybenzylidene)furan-2(5H)-one [22], (5E)-3-(3-chlorobenzyl)-5-(2,4,6-trimethoxybenzylidene)furan-2(5H)-one [23], (5Z)-3-(3-chlorobenzyl)-5-(3-nitrobenzylidene)furan-2(5H)-one [24], (5Z)-3-(3-chlorobenzyl)-5-benzylidene-furan-2(5H)-one [25]. The nine news synthesized compounds were submitted to the evaluation of the herbicide activity, in concentrations of 10 and 100 ppm, using cucumber (*Cucumis sativus*) and sorghum (*Sorghum bicolor*) as test plants in Petri

dishes. All the compounds were active, inhibiting the root system of the seeds of sorghum in two concentrations. By the statistical analysis, in the concentration of 10 ppm, the presence of substituents in the benzylidene group in the compounds [17], [18], [20], [22], [23] and [24] showed less herbicide activity than the compound [25], not replaced. The phytotoxic activity was not dependent on the presence of substituents groups in the compounds [19] and [21], since the results did not differ statistically between themselves, compared to the compound [25], not replaced. For the test using cucumber seeds, the compounds [17] and [23], in the concentration of 100 ppm, showed a contrary action, stimulating the root growth of that culture. The same behavior was observed for the compounds [23] and [24], in the concentration of 10 ppm. Among the tested substances, the one that showed greater inhibition to the sorghum culture was the compound [17] with percentage of inhibition of 70.7% (10 ppm) and 75.8% (100 ppm) and to the cucumber culture the compound [19] was the one that presented greater percentage of inhibition, 41.9% (10 ppm) and 41.1% (100 ppm).

1. INTRODUÇÃO

1.1. Plantas Daninhas

As plantas daninhas sempre foram conhecidas ao longo da história como um fator limitante à produção agrícola, portanto o controle dessas espécies torna a prática agrônômica mais eficaz em produtividade e em qualidade dos produtos cultivados.

Definir planta daninha nem sempre é fácil, uma vez que os processos de evolução dessas espécies as tornam mais complexas e resistentes. Entretanto, todos os conceitos baseiam-se na sua indesejabilidade em relação a uma atividade humana. Existem cerca de 30.000 espécies de plantas que podem ser consideradas daninhas e destas cerca de 1800 espécies são consideradas mais nocivas em razão de suas características e seu comportamento, causando a cada ano grandes perdas na agricultura (SILVA et al., 2001).

A maior eficiência na produção agrícola depende do controle das pragas e em especial das plantas daninhas e uma das técnicas utilizadas consiste no uso de agroquímicos.

Em 2005, o Brasil consumiu US\$ 4,2 bilhões em agrotóxicos. Neste mesmo ano o consumo de herbicidas foi de 42%, seguido dos inseticidas (31%) e fungicidas (24%). Dessa forma, considerando-se o consumo nos dez países que representam 70% do mercado mundial de agrotóxicos, o Brasil aparece em 4º lugar no ranking. O emprego de agrotóxicos nos estados do Espírito Santo, Goiás, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, São Paulo e Tocantins responde atualmente por 70% do total utilizado no país (ANDEF, 2006).

Visando esse mercado promissor, vários centros de pesquisa trabalham na tentativa de desenvolver novos compostos de maior especificidade, menor ação residual e que satisfaçam às exigências do mercado em relação à economia e praticidade. Nesse sentido, os pesquisadores do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) vêm sintetizando novos compostos com potencial herbicida e submetendo-os a testes preliminares a fim de se avaliar a atividade herbicida dos mesmos.

1.2. Herbicidas

Herbicida (herbi: erva e cida: matar) é um produto químico utilizado na agricultura para o controle de ervas classificadas como daninhas. As vantagens da utilização deste produto são a economia de mão de obra e a rapidez na aplicação (SPADOTTO, 2002).

O controle químico de plantas com herbicidas começou com o uso de compostos inorgânicos simples, como os sulfatos, cianatos, cloratos, boratos, arsenatos e ácido sulfúrico. A maior parte desses compostos foi aplicada em grande quantidade e principalmente para o controle total da vegetação por causa da falta de seletividade. A era de herbicidas orgânicos modernos começou em 1935 quando a primeira série de derivados dos nitrofenóis foram descritos como herbicidas seletivos. Mais tarde, o grupo das s-triazinas foi descoberto, sendo a simazina e a atrazina, poderosos e seletivos herbicidas. Até hoje uréias e triazinas são grupos de herbicidas muito usados, cujo modo de ação é a inibição de fotossíntese. Outros herbicidas de várias classes químicas que também agem como inibidores de fotossíntese são conhecidas, como uracilas, amidas, triazonas, anilidas e difeniléteres. Em 1955, sais bipiridilium, como diquat e paraquat, foram introduzidos como herbicidas que também interferem no processo fotossintético (CHOW et al., 1990).

A planta é sensível a um herbicida quando o seu crescimento e desenvolvimento são alterados pela ação do produto. Assim, uma planta sensível pode morrer quando submetida à determinada dose de herbicida. Já a tolerância é a capacidade inata de algumas espécies em sobreviver e se reproduzir após o tratamento com o herbicida, mesmo sofrendo injúrias (SILVA et al., 2001).

O uso indiscriminado de agrotóxicos (herbicidas), além de causar danos ao meio ambiente e organismos não-alvos, tem causado problemas relacionado à resistência das pragas aos princípios ativos desses compostos, uma vez que exerce

pressão de seleção, que beneficia biótipos resistentes preexistentes na população. Em consequência, a população de plantas resistentes pode aumentar e até comprometer o nível de controle (VARGAS et al., 1999).

Herbicidas comerciais têm um número limitado de locais alvos. O uso de produtos naturais como herbicidas é uma alternativa que vêm sendo muito explorada como modelo para a síntese de novas classes de compostos (DUKE et al., 2002).

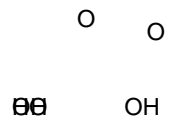
1.3. Butenólídeos bioativos

Butenólídeos correspondem a lactonas α,β ou β,γ -insaturadas com estruturas semelhantes às apresentadas na Figura 1 (RAO, 1976).

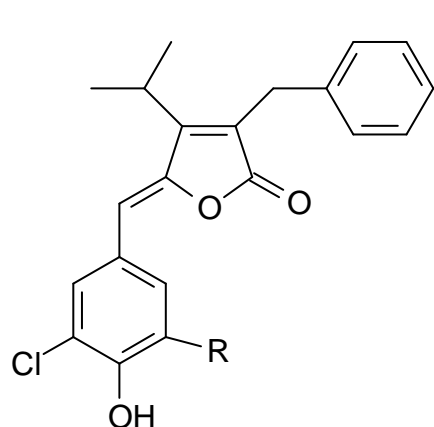


Figura 1: Estrutura geral de lactonas α,β ou β,γ -insaturadas.

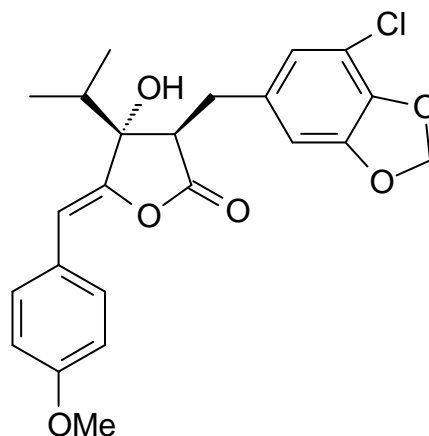
Nos últimos vinte anos, os butenólídeos, também conhecidos como furan-2(5H)-onas tem recebido especial atenção por estarem presentes em uma ampla variedade de compostos biologicamente ativos (CARTER et al., 2002). A título de exemplo pode-se mencionar o ácido ascórbico **[1]**, presente em diferentes fontes naturais. A disidiolida **[2]** é um potente agente antitumoral contra carcinoma de pulmão A-549 e células leucêmicas P-388, já a substância conhecida como biatractilolida **[3]**, extraída de uma planta medicinal chinesa, pode controlar a pressão sanguínea. A 3-hidroxi-4,5-dimetilfuran-2(5H)-ona **[4]** é um importante aromatizante presente no vinho. Por fim, a furanona **[5]** denominada peridinina, isolada a partir de algas é um dos responsáveis pelo fenômeno conhecido como maré vermelha (SOUZA, 2006).



membrana tilacóide de cloroplastos sem afetar outras membranas celulares (GLEASON, 1990).

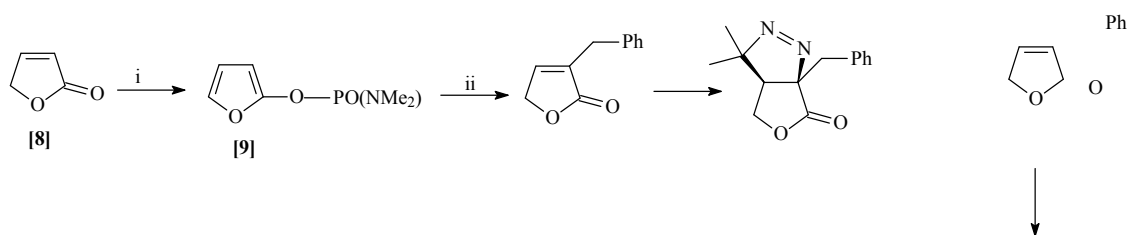


[6I]: R= Cl, nostoclídeo I
[6II]: R= H, nostoclídeo II



[7]: cianobacterina

Em 1994, BOUKOUVALAS e colaboradores, publicaram a primeira síntese dos nostoclídeos **[6]** utilizando como material de partida o composto furan-2(5H)-ona **[8]**. (Esquema 1).



[3+2] com 2-diazopropano, resultando numa pirazolinolactona que ao ser tratada com benzeno resultou na lactona 3-benzil-4-isopropilfuran-2(5H)-ona **[10]**. Posterior silição com triflato de t-butildimetilsilila e trietilamina em DCM resultou na formação da furanona 3-benzil-2-(t-butildimetilsililoxi)-4-isopropilfurano **[11]** que em presença de um aldeído aromático e posterior adição de DBU resultou na formação dos nostoclídeos **[6I]** e **[6II]**.

KAR et al. (2005) sintetizaram o nostoclídeo **[6I]** tendo como material de partida o anidrido citracônico **[12]**. Após várias etapas obteve-se o nostoclídeo **[6I]** com 79% de rendimento (Esquema 2).

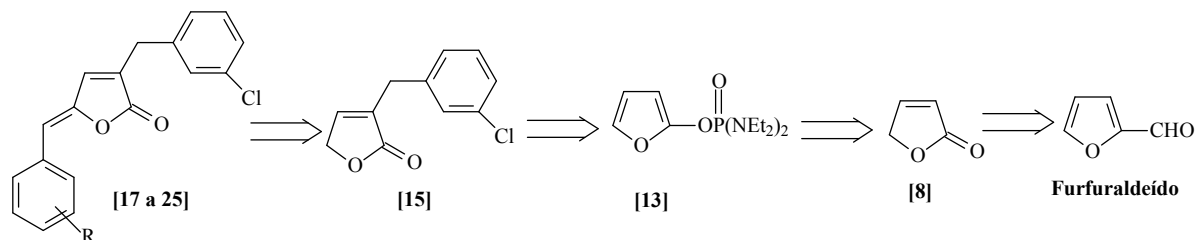


Figura 4: Análise retróssintética para a preparação dos análogos aos nostoclídeos.

Como visto na análise retróssintética (Figura 4) a reação de adição aldólica entre o intermediário **[15]** e diferentes aldeídos aromáticos corresponde a etapa final para a formação dos análogos aos nostoclídeos. O composto **[15]** foi sintetizado a partir da reação de alquilação entre a substância 2-furil-N,N,N',N'-tetraetildiamidofosfato **[13]** e brometo de 3-clorobenzila. Já o composto **[13]** tem como precursor a lactona **[8]** que por sua vez é obtida através de uma reação de oxidação do furfuraldeído.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Procedimentos Gerais

Para cromatografia em camada delgada analítica, foram preparadas placas de sílica (sílica-gel 60G-F254 com indicador de fluorescência) com 0,25 mm de espessura, por meio de uma mistura na proporção de 1:2 de sílica/água. Após a eluição, as placas foram observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ e 365 nm) e reveladas com solução de permanganato de potássio (6 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 , 5 mL de KOH 5% (m/v) em 300 mL de água) ou ácido fosfomolibdico (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) (CASEY et al., 1990).

Para todas as separações cromatográficas em coluna utilizou-se sílica gel 60 (70-230 Mesh-ASTM, Merck, Vetec ou Ultrachem), como fase estacionária. Após o uso, a sílica foi recuperada para reutilização de acordo com o procedimento descrito por TEIXEIRA et al. (2003).

As temperaturas de fusão (não corrigidas) foram determinadas em um aparelho Microquímica, Modelo MQAPF-301.

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro PERKIN ELMER SPECTRUM 1000 (Departamento de Química – UFV). Para as amostras sólidas os espectros foram preparados em pastilhas de KBr contendo 1% (m/m) do composto ou ainda como um filme líquido no caso de amostras oleosas.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e de carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz) foram obtidos em espectrômetros VARIAN MERCURY 300 (Departamento de Química – UFV). Utilizou-se como solvente clorofórmio deuterado (CDCl_3) e tetrametilsilano (TMS) como padrão de

referência interna ($\delta = 0$). As constantes de acoplamento escalar (J) são dadas em Hertz (Hz).

Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento CG-EM

em evaporador rotativo e o líquido amarelo resultante foi fracionado em coluna de sílica gel eluída com hexano-AcOEt/1:1 (v/v), resultando na obtenção de 17,84 g (0,1 mol) da lactona [8] com 43% de rendimento.

Dados referentes ao composto [8]:

Característica: líquido amarelado

CCD: R_f: 0,33 (hexano-AcOEt/1:1) (v/v)

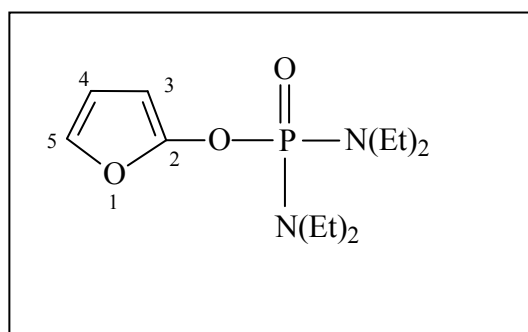
IV (filme, NaCl, $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ / cm^{-1}): 3099, 2935, 1775, 1741, 1590, 1446, 883, 811.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 4,94 (td, 2H, $J_{5,3} = 2,1$; $J_{5,4} = 1,5$; H-5); 6,17 (dt, 1H, $J_{3,4} = 5,7$; $J_{3,5} = 2,1$; H-3); 7,66 (dt, 1H, $J_{4,3} = 5,7$; $J_{4,5} = 1,5$; H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 72,08 (C-5); 121,12 (C-3); 153,12 (C-4); 173,70 (C-2).

EM, m/z (%): 84, $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_2$ [M^+] (32); 55 (100); 39 (31); 29 (26).

2.2.2. 2-furil-N,N,N',N'-tetraetildiamidofosfato [13]



[13]

A um balão bitubulado de 100 mL, conectado a um tubo contendo cloreto de cálcio, adicionou-se furan-2(5H)-ona (2,01 g; 0,024 mol), POCl_3 (2,2 mL; 0,024 mol), trietilamina (4,8 mL; 0,036 mol) dissolvidos em DCM (4,0 mL). Esta adição foi realizada gota-a-gota por um período de uma hora. A agitação prolongou-se por cerca de 18 horas. Decorrido este período adicionou-se uma nova porção de trietilamina (0,8 mL) e a mistura foi agitada por mais 24 horas. Após este período o

solvente foi removido sob pressão reduzida. Em seguida adicionaram-se éter dietílico anidro (12 mL) e pentano (6,0 mL). A mistura foi agitada rapidamente e em seguida filtrada sob pressão reduzida. O precipitado obtido foi lavado com éter dietílico (6,0 mL) e pentano (12 mL). A solução orgânica foi resfriada e mantida em geladeira por 24 horas. Após este período, a solução sobrenadante foi recolhida e o solvente foi cuidadosamente removido em evaporador rotatório. Em seguida, adaptou-se ao balão um condensador e um tubo de cloreto de cálcio. Adicionou-se então, éter dietílico anidro (10 mL) e dietilamina (18 mL) gota-a-gota por uma hora. Após a adição, permitiu-se que a temperatura do balão se igualasse à temperatura ambiente. A mistura, então, foi refluxada por um período de 24 horas. O sólido formado foi removido por filtração a vácuo e lavado várias vezes com éter dietílico. O material resultante de cor marrom escuro e aspecto oleoso foi submetido à separação em coluna de sílica gel com hexano e acetato de etila (3:1; 2:1; 1:1) resultando no isolamento das substâncias 2-furil-N,N,N',N'-tetraetildiamidofosfato **[13]** e 2-(bis)furil-N,N-dietildiamidofosfato **[14]**. Este procedimento foi realizado em duplicata obtendo-se um rendimento médio de 47% para o composto **[13]** e 17% para o composto **[14]**.

Dados referentes ao composto [13]:

Característica: líquido amarelado

CCD: R_f: 0,29 (hexano-AcOEt/1:1) (v/v).

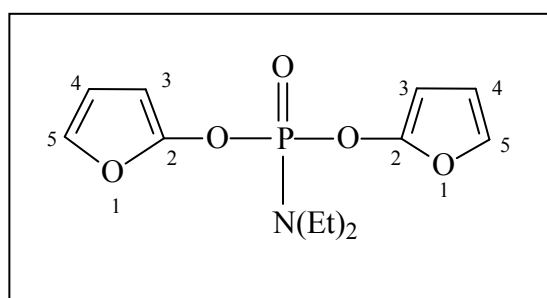
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3145, 3117, 2974, 2935, 2876, 1605, 1516, 1466, 1248, 1213, 1199, 1171, 1102, 1066, 1029, 962, 847, 792.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 1,11 (t, 12H, J = 7,0; CH_3); 3,06-3,19 (m, 8H; NCH_2); 5,68 (sl, 1H; H-3); 6,27 (sl, 1H; H-4); 6,94 (sl, 1H; H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 13,87 (CH_3); 39,67 (d, $^2\text{J}_{\text{C,P}} = 4,5$; NCH_2); 88,73 (d, $^3\text{J}_{\text{C,P}} = 3,2$; C-3); 111,10 (d; $^4\text{J}_{\text{C,P}} = 1,4$; C-4); 134,00 (C-5); 151,76 (d, $^2\text{J}_{\text{C,P}} = 3,4$; C-2).

EM, m/z (%): 274 ($\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$) [M^+], (3); 191 (100); 163 (8); 83 (8); 72 (51); 44 (29).

Dados referentes ao composto 2-(bis)furil-N,N-dietildiamidofosfato [14]:



[14]

Característica: líquido amarelado.

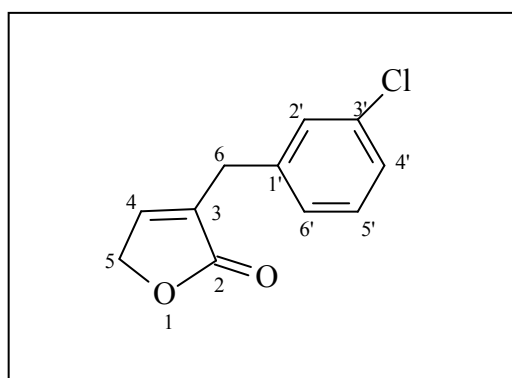
CCD: R_f: 0,17 (hexano-AcOEt/1:1) (v/v).

IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3140, 2978, 2937, 2895, 1604, 1511, 1467, 1385, 1287, 1238, 1199, 1212, 1173, 1102, 1064, 1040, 965.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 1,10 (t, 6H; J = 3,4; CH_3); 3,19-3,39 (m, 4H; NCH_2); 5,75 (m, 2H; H-3); 6,30 (m, 2H; H-4); 6,98 (sl, 2H; H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 13,86 (CH_3); 39,64 (d, $^2\text{J}_{\text{C,P}} = 4,6$; NCH_2); 89,77 (d, $^3\text{J}_{\text{C,P}} = 3,7$; C-3); 111,10 (C-4); 135,10 (C-5); 150,35 (d, $^2\text{J}_{\text{C,P}} = 4,6$; C-2).

2.2.3. 3-(3-clorobenzil)furan-2(5H)-ona [15]



mL; 1,4 mmol) durante 8 min. Após esse período, adicionou-se lentamente brometo de 3-clorobenzila (0,2 mL; 1,68 mmol) dissolvido em THF anidro (3,0 mL). O término da reação foi monitorado via CCD. Em seguida, adicionou-se água destilada (5,0 mL) e acetato de etila (20 mL). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo de cor vermelho intenso e a este óleo adicionou-se ácido fórmico (1,0 mL) e benzeno (3,0 mL). Removeu-se o excesso de ácido fórmico no evaporador rotatório e ao resíduo obtido, adicionou-se acetato de etila (10 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio-carbonato de sódio (3,0 mL). A fase orgânica foi separada e lavada com solução de cloreto de sódio-carbonato de sódio (2 x 3 mL). As fases aquosas foram combinadas e extraídas com acetato de etila (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram recolhidos e a fase orgânica resultante foi secada com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo de cor marrom-avermelhada intensa que foi fracionado em coluna de sílica gel eluída com hexano e éter etílico/2:1 (v/v). Este procedimento resultou na obtenção da lactona **[15]** com 50% de rendimento (0,440 g, 2,53 mmol).

Dados referentes ao composto **[15]**:

Característica: Óleo amarelado

CCD: R_f: 0,35 (hexano-AcOEt/1:2).

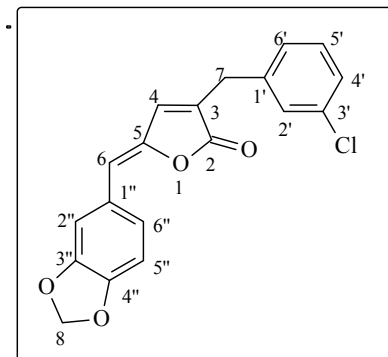
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3085, 2930, 2869, 1752, 1654, 1598, 1574, 1475, 1447, 1069, 831, 626.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 3,60 (dd, 2H, J_{6,4} = 3,6; J_{6,5} = 2,1; H-6); 4,60 (dd, 2H, J_{5,6} = 2,1; J_{5,4} = 3,6; H-5); 6,95 (quint, 1H, J_{4,6} = 3,6; J_{4,5} = 3,6; H-4); 7,10 – 7,15 (m, 1H; H-6'); 7,20 – 7,30 (m, 3H; H -2'/H -5'/H -4').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 31,70 (C-6); 70,53 (C-5); 127,34 (C-6'); 127,40 (C-4'); 129,20 (C-2'); 130,30 (C-1'); 133,80 (C-3'); 134,72 (C-3); 139,52 (C-1'); 146,15 (C-4); 173,93 (C-2).

EM, m/z (%): 208 (C₁₁H₉ClO₂) [M⁺] (13), 210 [M+2] (4), 173 (30), 129 (100), 128 (82), 127 (69), 115 (47), 89 (18).

2.2.4. (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(3,4-metilenodioxibenzilideno)furan-2(5H)-ona [17]



[17]

A um balão bitubulado de 25 mL adicionaram-se 3-clorobenzilfuran-2(5H)-ona **[15]** (100 mg; 0,48 mmol) dissolvido em DCM anidro (3,0 mL), TBDMSOTf (170 µL; 0,74 mmol), DIPEA (310 µL; 1,2 mmol) e piperonal (180 mg; 1,2 mmol). A mistura reacional foi agitada por uma hora a temperatura ambiente. Em seguida, a mistura foi refluxada e adicionada DBU (120 µL; 1,22 mmol). Finalizada a adição, a mistura foi mantida sob refluxo por 3 horas. Em seguida, a mistura reacional foi extraída com DCM (70 mL). A fase orgânica foi lavada com solução de HCl 3,0 mol/L (2 x 25 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 25 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se um sólido amarelo que foi fracionado em coluna de sílica gel eluída com DCM-hexano 1:1 (v/v) resultando na obtenção do composto **[17]** (152 mg, 0,50 mmol) com 45% de rendimento.

Dados referentes ao composto [17]:

Característica: sólido amarelo palha.

CCD: R_f: 0, 29 (hexano-DCM/1:1) (v/v).

Temperatura de fusão: 179,1 – 179,8 °C.

IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3098, 2900, 1735, 1654, 1602, 1489, 1446, 1379, 1341, 1262, 1036, 936.

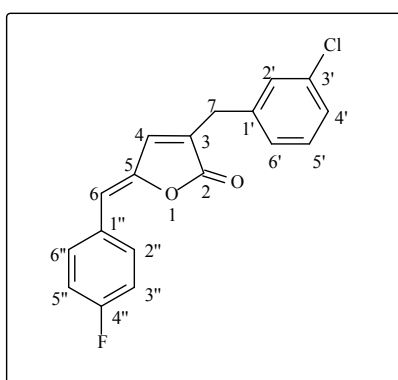
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,71 (s, 2H; H-7); 5,82 (s, 1H; H-6); 5,98 (s, 2H; -O-CH₂-O-); 6,79 (d, 1H, $J_{5'',6''} = 8,1$; H-5''); 6,95 (t, $J_{4,7} = 1,4$, 1H; H-4); 7,10 (dd, $J_{6'',5''} = 8,1$, $J_{6'',2''} = 1,8$; 1H, H-6''); 7,15-7,36 (m, 4H; H-2',H-4', H-5',H-6'); 7,42 (d, 1H, $J_{2'',6''} = 1,8$; H-2'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 31,22 (C-7); 101,47 (-O-CH₂-O-); 108,54 (C-5''); 109,90 (C-2''); 113,16 (C-6); 125,86 (C-6''); 127,10 (C-4'); 127,14 (C-6'); 127,31 (C-1''); 128,92 (C-2'); 130,06 (C-5'); 130,44 (C-3); 134,53 (C-3'); 139,25 (C-1'); 139,82 (C-4); 145,98 (C-5); 148,22 (C-3''); 148,48 (C-4''); 170,21 (C-2).

EM, m/z (%): 340 C₁₉H₁₃ClO₄, [M⁺] (100); 341 [M+1] (20); 342 [M+2] (33); 247 (6); 219 (6); 162 (40); 134 (42); 115 (20); 104 (23); 76 (70).

Este procedimento foi utilizado para sintetizar os demais compostos análogos aos nostoclídeos **[18 a 25]**, mantendo-se constante as quantidades equimolares dos materiais de partida e as condições reacionais. A seguir serão descritos os dados para os compostos **[18 a 25]**.

Dados para o composto (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(4-fluorobenzilideno)furan-2(5H)-ona [18]:



[18]

Característica: sólido branco.

CCD: R_f: 0,17 (hexano-DCM/1:2) (v/v).

Temperatura de fusão: 135,7 – 136,3 °C.

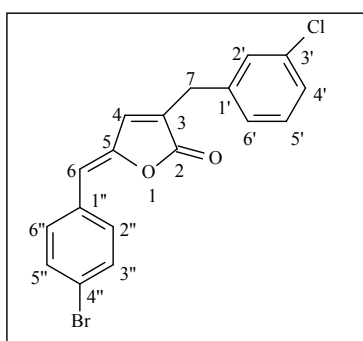
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3069, 2953, 2928, 2886, 2856, 1746, 1595, 1507, 1485, 1237, 1044, 822, 800.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,56 (s, 2H; H-7); 5,76 (s, 1H; H-6); 6,93 (t, 1H, $J_{4,7} = 1,3$; H-4); 7,06 (dd, 2H, $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,7$, $J_{3'',F} = J_{5'',F} = 8,7$; H-3''/H-5''); 7,25 – 7,38 (m, 4H, H-2' a H-6'); 7,72 (dd, 2H; $J_{2'',3''} = J_{6'',5''} = 8,7$; $J_{2'',F} = J_{6'',F} = 5,7$; H-2''/H-6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 31,27 (C-7); 113,21 (C-6); 115,36 (d, $J_{3'',F} = J_{5'',F} = 21,7$; C-3''/C-5''); 127,25 (C-4'); 128,87 (C-6'); 129,03 (C-2'); 129,27 (C-5'); 129,61 (C-3); 132,47 (d, $J_{2'',F} = J_{6'',F} = 8,6$; C-2''/C-6'') 132,70 (C-3'), 136,25 (C-1'); 139,69 (C-4); 147,24 (C-5); 163,37 ($J_{4'',F} = 250$; C-4''); 170,12 (C-2).

EM, m/z (%): 314 $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClFO}_2$ [M^+] (100); 316 (33); 296 (4); 279 (20); 261 (26); 215 (24); 206 (22); 183 (10); 125 (10); 136 (30); 115 (50); 108 (60); 91 (43); 89 (30); 77 (56); 51 (29).

Dados para o composto (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(4-bromobenzilideno)furan-2(5H)-ona [19]:



[19]

Característica: sólido branco.

CCD: R_f : 0,23 (hexano-DCM/1:1) (v/v).

Temperatura de fusão: 165,1 – 166,8 °C.

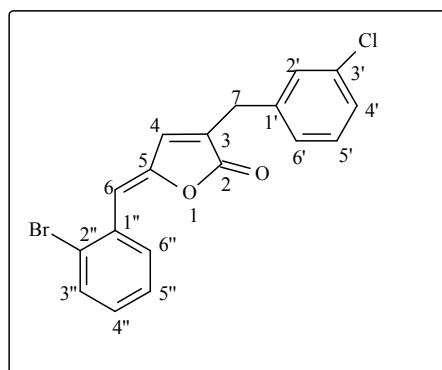
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3069, 2952, 2930, 2892, 2854, 1757, 1643, 1577, 1487, 1405, 1311, 1279, 1144, 822, 800.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,72 (s, 2H, H-7); 5,80 (s, 1H, H-6); 6,94 (t, 1H, $J_{4,7} = 1,3$; H-4); 7,24-7,36 (m, 4H; H-2',H-4', H-5',H-6'); 7,48 (dd, 2H, $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,7$ e $J_{3'',6} = J_{5'',6} = 1,8$; H-3''/H-5''); 7,60 (d, 2H, $J_{2'',3''} = J_{6'',5''} = 8,7$; H-2''/H-6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 31,98 (C-7); 111,56 (C-6); 123,41 (C-4''); 127,27 (C-4'); 128,97 (C-6'); 129,14 (C-2'); 129,18 (C-5'); 132,00 (C-2''/C-6''); 132,23 (C-5''/C-3''); 133,17 (C-3); 133,26 (C-1''); 134,46 (C-3'); 137,21 (C-1'); 139,75 (C-4); 148,00 (C-5); 170,02 (C-2).

EM, m/z (%): 374 $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrClO}_2$ [M^+] (29); 376 [M+2], (28); 378 [M+4] (16); 295 (3); 277 (4); 260 (5); 232(10); 215 (24); 203 (11); 196 (2); 149 (4); 115 (32), 101 (16), 89 (100); 63 (27); 39 (13).

Dados para o composto (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(2-bromobenzilideno)furan-2(5H)-ona [20]:



[20]

Característica: sólido branco.

CCD: R_f : 0,20 (hexano-DCM/1:1) (v/v).

Temperatura de fusão: 162,1 – 163,4 °C.

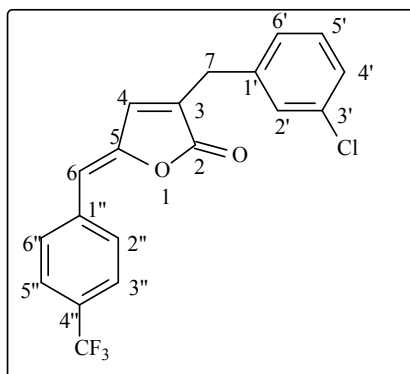
IV (KBr, $\bar{\nu}$ máx/cm⁻¹): 3069, 2930, 2892, 1757, 1643, 1577, 1487, 1405, 1311, 1279, 1144, 822, 800.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 3,76 (s, 2H; H-7); 6,47 (s, 1H; H-6); 7,12 (s, 1H; H-4); 7,30 (ddd, 1H, J_{3'',4''} = 7,8, J_{3'',5''} = 1,8, J_{3'',6''} = 0,6; H-3''); 7,50 (dt, 1H J_{5'',6''} = J_{5'',4''} = 7,8, J_{5'',3''} = 1,8; H-5''); 7,73 (dd, 1H J_{6'',5''} = 7,8, J_{6'',4''} = 1,5; H-6''); 8,33 (dd, 1H, J_{4'',5''} = J_{4'',3''} = 7,8, J_{4'',6''} = 1,5, H-4'').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 31,52 (C-7); 113,26 (C-6); 119,23 (C-2''); 124,86 (C-4'); 127,10 (C-6'); 127,31 (C-5''); 128,94 (C-6''); 129,74 (C-2'); 130,06 (C-5'); 130,44 (C-4''); 131,47 (C-3''); 132,23 (C-3); 134,43 (C-3'); 138,25 (C-1'); 139,83 (C-4); 146,02 (C-5); 173,21 (C-2).

EM, m/z (%): 374 C₁₈H₁₂BrClO₂ [M⁺] (29); 376 [M+2], (28); 378 [M+4] (16); 295 (3); 277 (4); 260 (5); 232(10); 215 (24); 203 (11); 196 (2); 149 (4); 115 (32), 101 (17), 89 (100); 63 (27); 39 (13).

**Dados para o composto (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(4-trifluorometilbenzili-
deno)furan-2(5H)-ona [21]:**



[21]

Característica: sólido branco.

CCD: R_f: 0,29 (hexano-DCM/ 1:1) (v/v).

Temperatura de fusão: 109,2 – 109,6 °C.

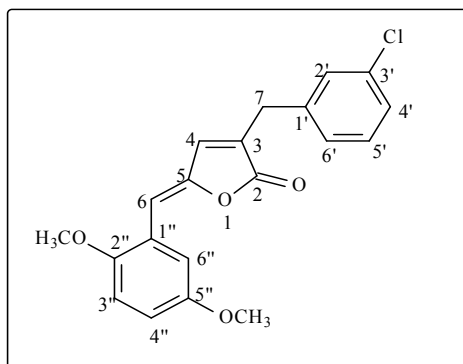
IV (KBr, $\bar{\nu}$ máx/cm⁻¹): 3090, 3064, 2929, 2854, 1773, 1652, 1617, 1598, 1574, 1475, 1324, 1167, 1124, 1068, 1016, 940, 865.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 3,72 (s, 2H; H-7); 5,93 (s, 1H; H-6); 7,02 (t, 1H; J_{4,7} = 1,3; H-4); 7,15-7,20 (m, 1H, H-6'); 7,25-7,35 (m, 3H; H-2',H-4', H-5'); 7,61 (d, 1H, J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,1; H-3''/H-5''); 7,83 (d, 1H, J_{2'',3''} = J_{6'',5''} = 8,1; H-2''/H-6'').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 31,60 (C-7); 111,34 (C-6); 122,32 (C-4''); 125,86 (4''-CF₃); 127,40 (C-3''/C-5''); 127,60 (C-2'/C-6''); 129,21 (C-4'); 130,27 (C-6'); 130,46 (C-2'); 130,67 (C-5'); 133,13 (C-3); 134,90 (C-3'); 136,60 (C-1''); 139,01 (C-1'); 139,86 (C-4); 148,82 (C-5); 169,92 (C-2).

EM, m/z (%): 364 C₁₉H₁₂ClF₃O₂ [M⁺] (57); 366 [M+2] (20); 318 (7); 329 (8); 311 (23); 283 (28); 249 (26); 158 (56); 143 (21); 125 (11); 115 (100); 91 (20); 89 (50); 63 (39); 49 (32); 39 (29).

Dados para o composto (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(2,5-dimetóxi benzilideno)-furan-2(5H)-ona [22]:



[22]

Característica: sólido branco.

CCD: R_f: 0,23 (hexano/DCM 1:1) (v/v).

Temperatura de fusão: 87,1 – 89,8 °C.

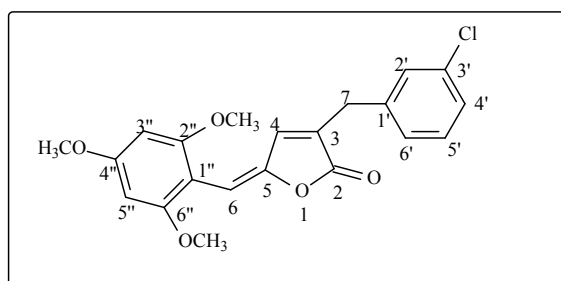
IV (KBr, $\bar{\nu}$ máx/cm⁻¹): 3064, 2998, 2930, 2852, 2834, 1758, 1681, 1598, 1494, 1464, 1237, 1046, 1026, 884, 777.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 3,79 (s, 2H, H-7); 3,82, (s, 6H, 2'',5''-OCH₃); 6,43 (s, 1H, H-6); 6,77 (d, 1H, J_{3'',4''} = 7,6; H-3''); 6,83 (dd, 1H, J_{4'',3''} = 7,6, J_{4'',6''} = 2,7; H-4''); 7,01 (t, 1H, J_{4,7} = 1,2; H-4); 7,13-7,17 (m, 1H, H-4'); 7,23-7,30 (m, 3H; H-2',H-4', H-5'); 7,72 (d, 1H, J_{6'',4''} = 2,7; H-6'').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 31,74 (C-7); 56,05 (2''-OCH₃); 56,44 (5''-OCH₃); 107,15 (C-6); 111,94 (C-3''); 115,90 (C-6''); 116,88 (C-4''); 122,76 (C-1''); 127,35 (C-4'); 129,20 (C-6'); 130,29 (C-2'); 131,12 (C-5'); 134,80 (C-1'); 135,80 (C-3'); 139,51 (C-1'), 140,47(C-4); 147,46 (C-5); 152,40 (C-2''); 153,94 (C-5''); 172,03 (C-2).

EM, m/z (%): 356 C₂₀H₁₇ClO₄ [M⁺] (100); 358 [M+2] (33); 321 (15); 307 (6); 251 (14); 178 (10); 163 (40); 151 (3); 136 (40); 115 (42); 91 (51); 77 (24); 65 (19); 51 (15).

Dados para o composto (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(2,4,6-trimetóxi benzilideno)-furan-2(5H)-ona [23]:



[23]

Característica: sólido amarelo.

CCD: R_f: 0,18 (hexano-DCM/1:2) (v/v).

Temperatura de fusão: 129,1 – 129,7 °C.

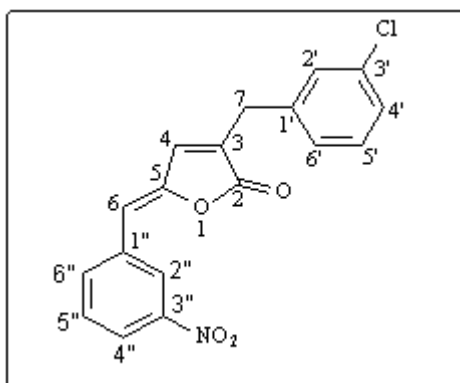
IV (KBr, $\bar{\nu}$ máx/cm⁻¹): 3054, 2917, 2848, 1749, 1600, 1583, 1467, 1456, 1333, 1205, 1156, 1119, 1035, 813.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,74 (s, 2H; H-7); 3,79 (s, 6H; 2'',6''- OCH_3); 3,81 (s, 3H; 4''- OCH_3); 6,08 (s, 2H, H-3'',H-5''); 6,44 (s, 1H, H-6); 7,08 (s, 1H, H-4); 7,16-7,25 (m, 4H; H-2',H-4', H-5', H-6').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 31,74 (C-7); 55,47 (4''- OCH_3); 55,95 (2''/6''- OCH_3); 90,91 (C-3''/C5''); 101,98 (C-6); 127,32 (C-4'); 127,47 (C-6'); 128,97 (C-2'); 129,25 (C-5'); 133,17 (C-3); 133,89 (C-3'), 136,39 (C-1'); 140,50 (C-4); 148,23 (C-5), 151,51 (C-2''/6''); 161,52 (C-4''); 173,02 (C-2).

EM, m/z (%): 386 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClO}_5$ [M^+] (100); 388 [$\text{M}+2$] (34); 351 (11); 343 (3); 265 (4); 205 (10); 181 (31); 166 (59); 165 (21); 149 (21); 115 (37); 109 (13); 69 (20); 63 (18); 53 (13).

Dados para o composto (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(3-nitrobenzilideno)furan-2(5H)-ona [24]:



[24]

Característica: sólido amarelo palha.

CCD: R_f : 0,37 (hexano-DCM/ 1:2) (v/v).

Temperatura de fusão: 143,1 – 144,7 °C.

IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3093, 3068, 3028, 1764, 1654, 1607, 1528, 1453, 1348, 951, 816.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 3,75 (s, 2H; H-7); 5,91 (s, 1H; H-6); 6,98 (s, 1H; H-4); 7,25-7,34 (m, 4H; H-2' a H-6'); 7,55 (t, 1H, $J_{5'',6''} = 8,2$ e $J_{5'',4''} = 8,4$; H-5''); 8,12 (ddd, 1H, $J_{4'',5''} = 8,4$, $J_{4'',6''} = J_{4'',2''} = 1,2$; H-4''); 8,15 (ddd, 1H, $J_{6'',5''} = 8,2$, $J_{6'',4''} = J_{6'',2''} = 1,2$; H-6''), 8,41 (t, 1H; $J_{2'',6''} = J_{2'',4''} = 1,2$; H-2'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 31,83 (C-7); 111,45 (C-6); 123,05 (C-4''); 125,08 (C-2''); 127,36 (C-4'); 127,53 (C-6'); 129,11 (C-2'); 1

4''); 7,49 (d, 2H, $J_{2'',3''} = J_{6'',5''} = 7,8$; H-2''/H-6''); 7,97 (t, 2H, $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 7,8$; $J_{3'',4''} = J_{5'',4''} = 7,8$; H-3''/H5'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 32,17 (C-7); 109,83 (C-6); 126,97 (C-4'); 127,27 (C-6'); 128,85, 129,19, 129,87 (C-3''/C-5'', C-4''); 130,05 (C-2''/C-6''); 133,00 (C-2'); 134,03 (C-5'); 133,04 (C-1''); 134,54 (C-3'); 139,19 (C-1'); 139,95 (C-4); 147,47 (C-5); 170,30 (C-2).

EM, m/z (%): 296 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ [M^+] (42); 298 [M+2] (14); 268 (3); 261 (20); 243 (16); 217 (46); 216 (17); 215 (24); 206 (24); 202 (15); 125 (21); 124 (12); 115 (55); 101 (18); 91 (17); 90 (100); 77 (11); 63 (25); 51 (20).

2.3. Ensaio biológicos

Os experimentos para avaliar a potencial atividade herbicida dos compostos análogos aos nostoclídeos sintetizados foram conduzidos no Laboratório de Sementes do Departamento de Engenharia Florestal da UFV. Foram realizados ensaios para se avaliar a atividade dos compostos sobre o crescimento radicular das sementes de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*). Foram avaliados os compostos [17] a [25], nas concentrações de 10 e 100 ppm.

2.3.1. Preparo das soluções utilizadas no ensaio biológico.

Foram colocados em um tubo de ensaio 12 μL de pentan-3-ona, 24 μL de xileno, 36 μL de monoleato de polietileno glicol (Tween 80) e 2 mL de água destilada. Em seguida, adicionou-se 5,0 mg do composto a ser avaliado e agitou-se vigorosamente a mistura por um minuto. O conteúdo desse tubo de ensaio foi transferido para um balão volumétrico de 50 mL, lavando-se o tubo com 10 mL de água destilada, proporcionando assim uma concentração de 100 ppm.

A solução de concentração de 10 ppm foi preparada pela transferência de 5,0 mL da solução de 100 ppm para um balão volumétrico de 50 mL e o volume completado com água destilada.

2.3.2. Avaliação da atividade fitotóxica dos compostos [17] a [25] sobre o desenvolvimento radicular de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*).

O experimento foi conduzido com dez tratamentos e cinco repetições para cada concentração dos compostos [17] a [25] e controle. Foi avaliado o desenvolvimento radicular das sementes. Cada tratamento foi composto por cinco placas de Petri (9,0 cm de diâmetro por 3,0 cm de altura) contendo 20 sementes de pepino (*Cucumis sativus*) ou sorgo (*Sorghum bicolor*), mantidas sobre papel de filtro embebido com 4,0 mL de solução de um dos compostos sintetizados. Em uma das testemunhas as sementes foram tratadas com 4,0 mL de água destilada e na outra com 4,0 mL da solução contendo todos os componentes (pentan-3-ona, xileno e Tween 80) exceto os produtos sintetizados (controle).

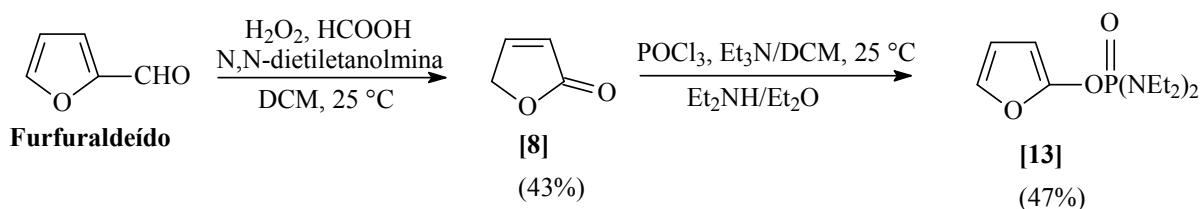
As placas de Petri foram incubadas em estufa a $25 \pm 0,5$ °C durante 72 horas. Após este período mediu-se o comprimento das radículas das plântulas. Foi calculada a média do comprimento radicular e a porcentagem de inibição do desenvolvimento radicular em relação ao controle e os dados foram submetidos à análise de variância. Para comparação das médias, utilizou-se o teste de Tukey a 5% de probabilidade.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Síntese e caracterização do composto 3-(3-clorobenzil)furan-2(5H)-ona [15]

O preparo dos análogos aos nostoclídeos baseou-se em uma adaptação da rota sintética proposta por BOUKOUVALAS e colaboradores (1994). Em substituição ao composto 2-furil-N,N,N',N'-tetrametildiamidofosfato [9] foi desenvolvida uma rota sintética para o composto [13], uma vez que a síntese do composto [9] é de difícil realização visto que era necessário a utilização de um criostato e um funil de jaqueta dupla, material não disponível no laboratório. Além disso, a amina utilizada na síntese do furano é de difícil manipulação devido a sua baixa temperatura de ebulição.

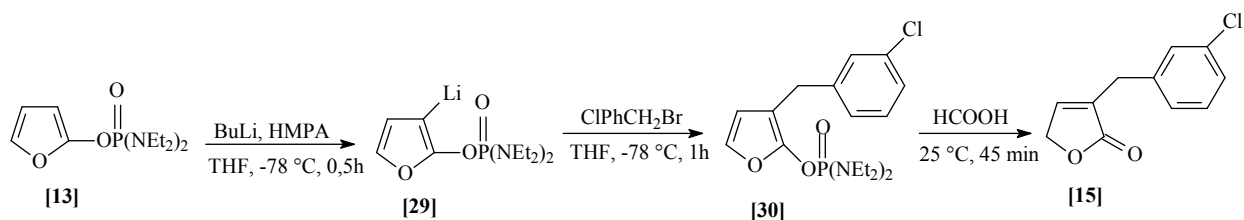
Inicialmente foram realizadas as sínteses dos compostos furan-2(5H)-ona [8] e 2-furil-N,N,N',N'-tetraetildiamidofosfato [13] (Esquema 3).



Esquema 3: Rota sintética utilizada para a síntese dos compostos [8] e [13].

A reação de substituição nucleofílica entre a lactona [8] mediante a adição de cloreto de fosforila (POCl₃), N,N-dietilamina em DCM a 25 °C fornece como produto o composto 2-furil-N,N,N',N'-tetraetildiamidofosfato [13] com 47% de rendimento (NÄSMAN, 1986).

O composto **[13]** foi submetido à reação com brometo de 3-clorobenzila na presença de n-butilítio. Numa primeira tentativa a reação de litiação foi realizada sem a presença de HMPA e foi observado que nenhum produto havia sido formado, possivelmente porque o organólítio **[29]** formava aglomerados no meio reacional que o impedia de reagir com o brometo de 3-clorobenzila. Resultados semelhantes foram observados por ROCHA (2007) ao tentar um processo de litiação entre o composto **[13]** e brometo de 4-bromobenzila. Com a adição de HMPA ao meio reacional, a reação ocorreu com formação do composto **[15]**, com 50% de rendimento, após a hidrólise com ácido fórmico (Esquema 4).



Esquema 4: Síntese do composto 3-(3-clorobenzil)furan-2(5H)-ona **[15]**, a partir do furano **[13]**.

A elucidação da estrutura do composto **[15]** deu-se inicialmente pela confirmação dos grupos funcionais, mediante análise de seu espectro no infravermelho (Figura 5) que apresentou uma banda intensa em 1752 cm^{-1} , característica de lactona α,β -insaturada. Além disso, as bandas em 1597 cm^{-1} , 1547 cm^{-1} , 1475 cm^{-1} e em 1432 cm^{-1} , características de compostos aromáticos, confirma a presença do grupo benzila na estrutura do composto **[15]**.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 6) foi observada a presença de um multiplete em $\delta = 7,10\text{-}7,30$ referentes aos quatro hidrogênios do anel aromático e um duplo duplete em $\delta = 3,60$ ($J_{6,5} = 2,1$ e $J_{6,4} = 3,6$) integrado para dois hidrogênios confirmando a presença do grupo benzila na estrutura do composto. O sinal do hidrogênio olefínico H-4 em $\delta = 6,95$ aparece como um quinteto devido ao acoplamento com H-6 e H-5 ($J_{4,6} = 3,6$ e $J_{4,5} = 3,6$).

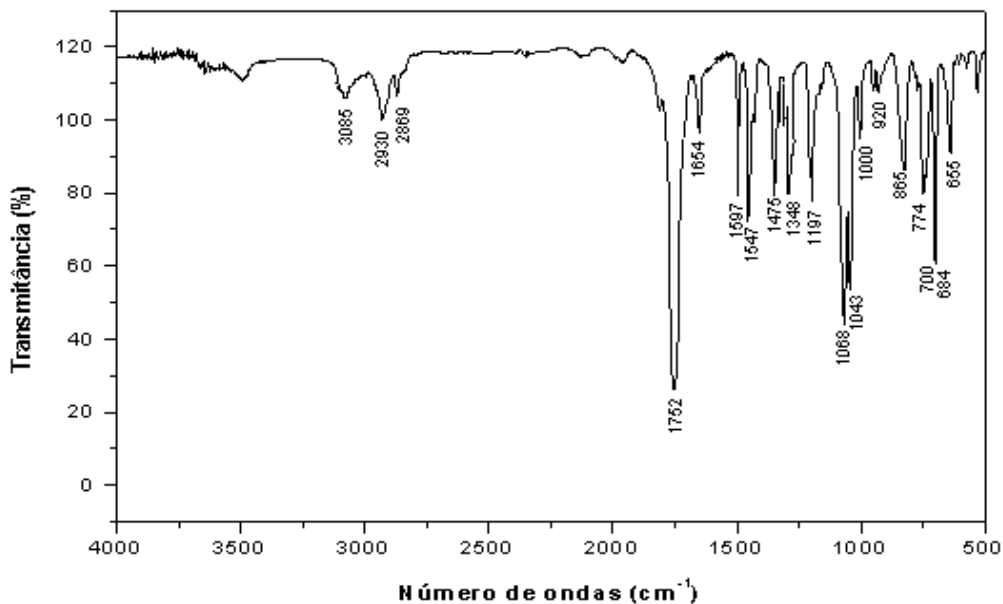


Figura 5: Espectro no infravermelho do composto [15].

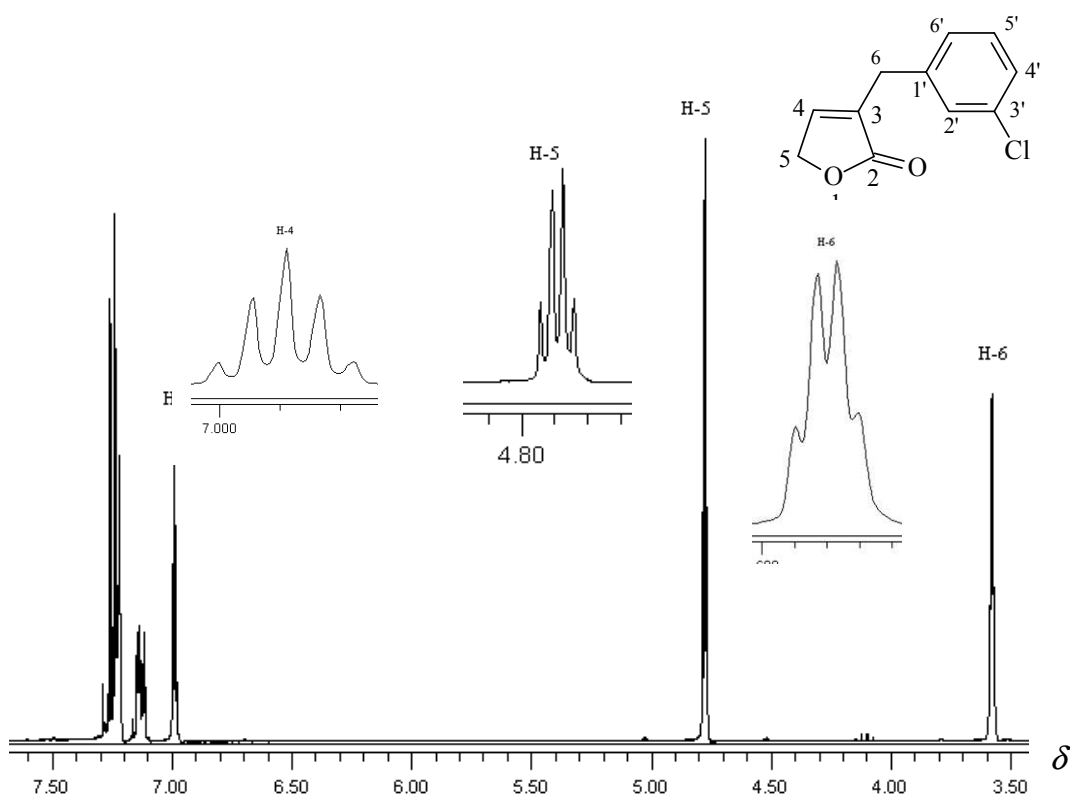


Figura 6: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [15].

Pelo espectro de RMN de ^{13}C (Figura 7) a formação da lactona é confirmada através da presença do sinal em $\delta = 173,93$, referente ao carbono carbonílico (C-2). É possível observar também no espectro de RMN de ^{13}C os sinais em $\delta = 239,52$

(C-1'), $\delta = 134,72$ (C-3'), $\delta = 130,27$ (C-5'), $\delta = 129,20$ (C-6'), $\delta = 127,40$ (C-2'/C-4') e em $\delta = 127,35$ (C-2'/C-4') referentes aos carbonos aromáticos, que confirmam a presença do grupo benzila na estrutura do composto.

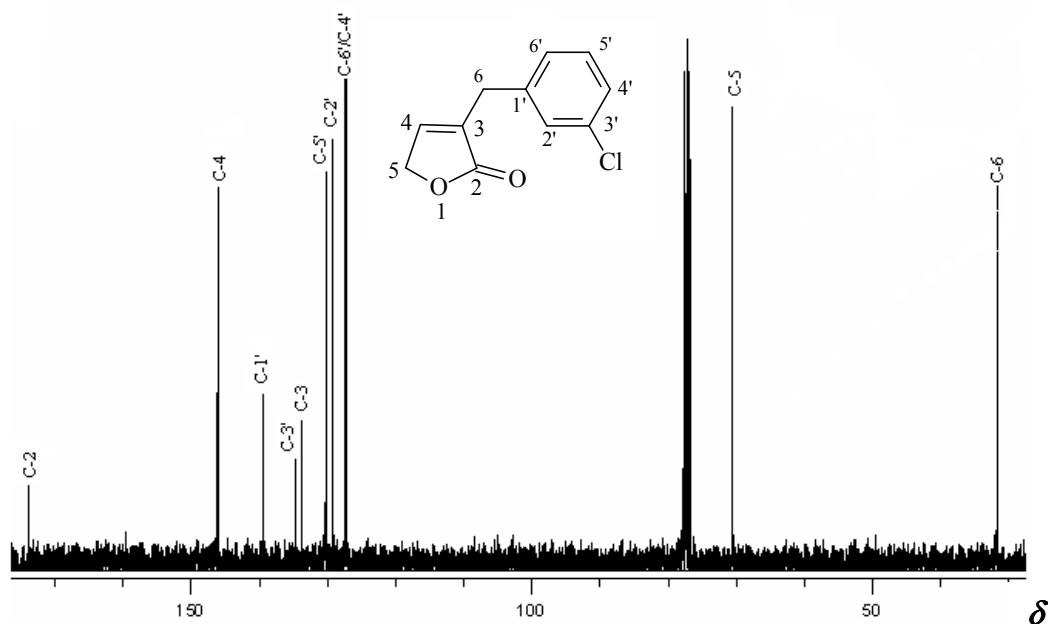


Figura 7: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [15].

Na análise do espectro de massas (Figura 8) foram observados os sinais em $m/z = 208$ (13%) e $m/z = 210$ (4%) correspondentes ao pico do íon molecular e M+2 respectivamente. O sinal em m/z referente ao pico [M+2] na proporção de 3:1 é característico de compostos que apresentam um átomo de cloro em sua estrutura (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000).

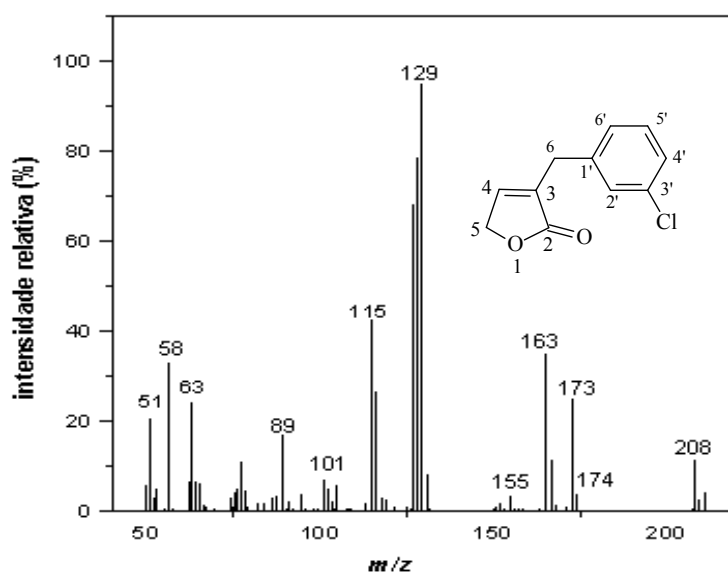
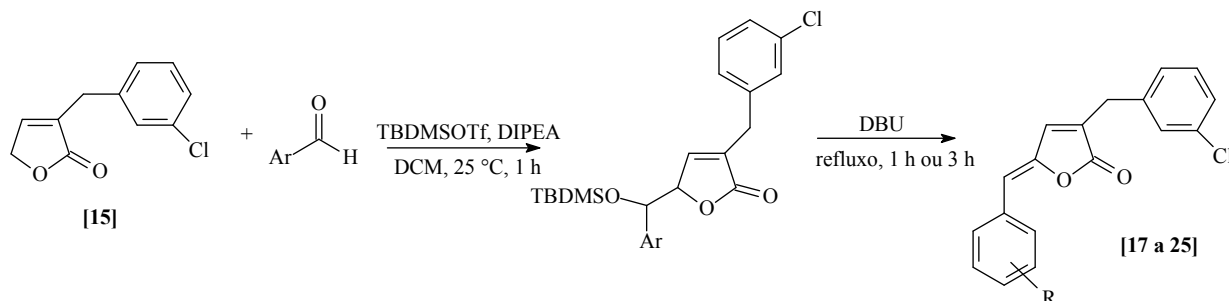


Figura 8: Espectro de massas do composto [15].

3.2. Síntese dos análogos aos nostoclídeos

A síntese dos análogos aos nostoclídeos foi realizada utilizando-se a metodologia mostrada no Esquema 5.



Esquema 5: Reação geral de formação dos análogos aos nostoclídeos.

Inicialmente a lactona **[15]** foi tratada com TBDMSOTf e DIPEA na presença de diferentes aldeídos aromáticos, dando origem aos intermediários silylados. Numa segunda etapa, a mistura foi tratada com DBU sob refluxo, formando os compostos análogos aos nostoclídeos.

A adição de DBU sob condições de refluxo promove a reação de - eliminação dando origem à dupla ligação exocíclica, comum a todos os análogos. Dentro deste contexto, faremos uma discussão mais detalhada sobre a síntese do análogo **[17]**.

3.2.1. Síntese do composto (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(3,4-metilenodioxibenzilideno)furan-2(5H)-ona **[17]**

Em condição anidra e atmosfera inerte o composto 3-(3-clorobenzil)furan-2(5H)-ona **[15]** foi tratado com TBDMSOTf e DIPEA na presença de piperonal. À mistura reacional adicionou-se DBU (1,22 mmol) promovendo assim a etapa de - eliminação. Uma alíquota foi retirada e submetida a análise por CCD (cromatografia em camada delgada) revelando que todo o material de partida havia sido consumido. O material foi purificado e caracterizado através das análises espectroscópicas no infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C (incluindo experimentos bidimensionais de NOESY) e espectrometria de massas.

As bandas observadas no espectro no infravermelho (Figura 9) em 1262 e 935 cm^{-1} são típicas para sistemas benzo-1,3-dioxolano. A banda intensa em 1735

cm^{-1} é característica de compostos carbonílicos (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000).

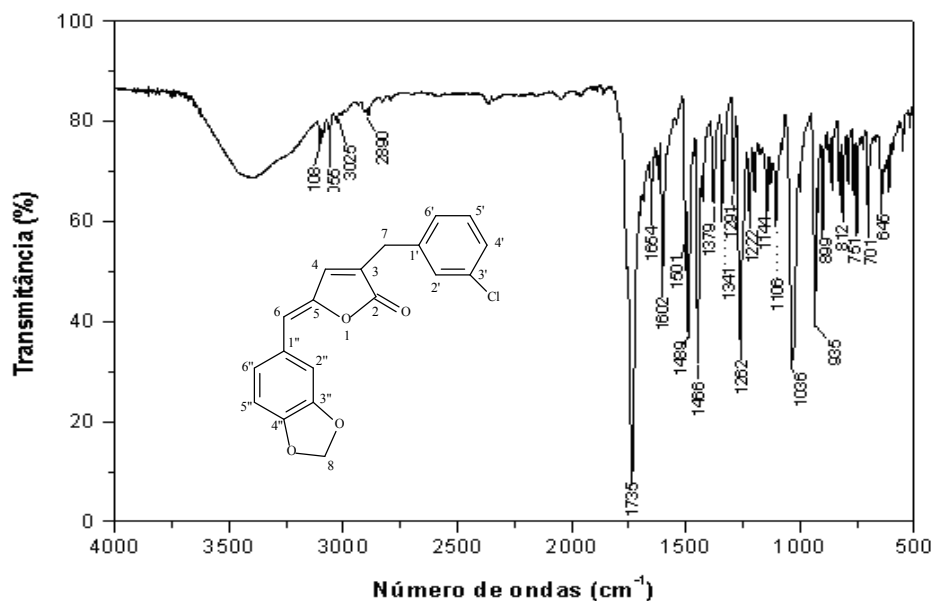


Figura 9: Espectro no infravermelho do composto [17].

Foi possível observar no espectro de massas (Figura 10) que o pico em $m/z = 340$ está de acordo com a massa molecular do composto e corresponde ao pico do íon molecular. O sinal em $m/z = 342$ corresponde ao pico $[M+2]$, na proporção de 3:1 é característico de compostos que apresentam um átomo de cloro em sua estrutura (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000).

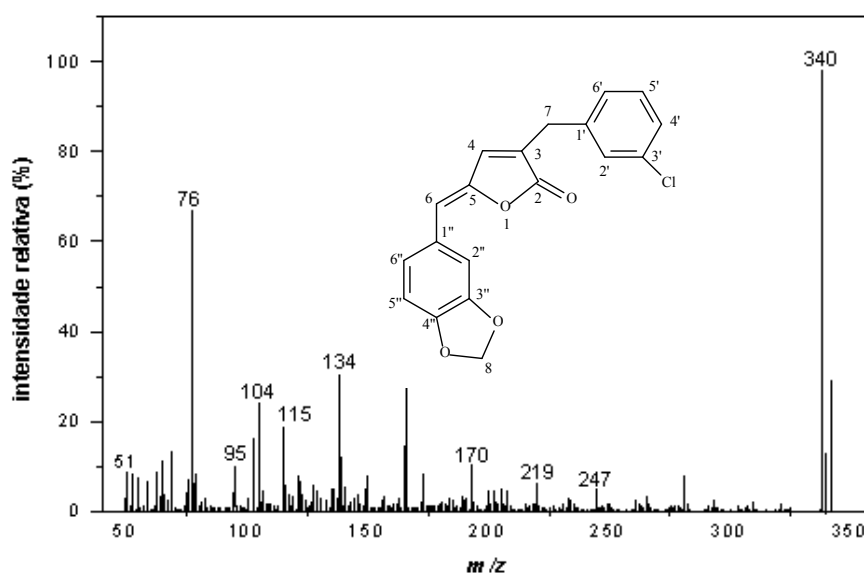


Figura 10: Espectro de massas do composto [17].

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 11) o sinal observado em $\delta = 170,21$ confirma a presença do grupo carbonila na estrutura do composto **[17]**. O sinal em $\delta = 145,98$ corresponde ao carbono C-5 não hidrogenado, devido a formação da ligação dupla exocíclica. Os demais átomos de carbono estão assinalados no espectro.

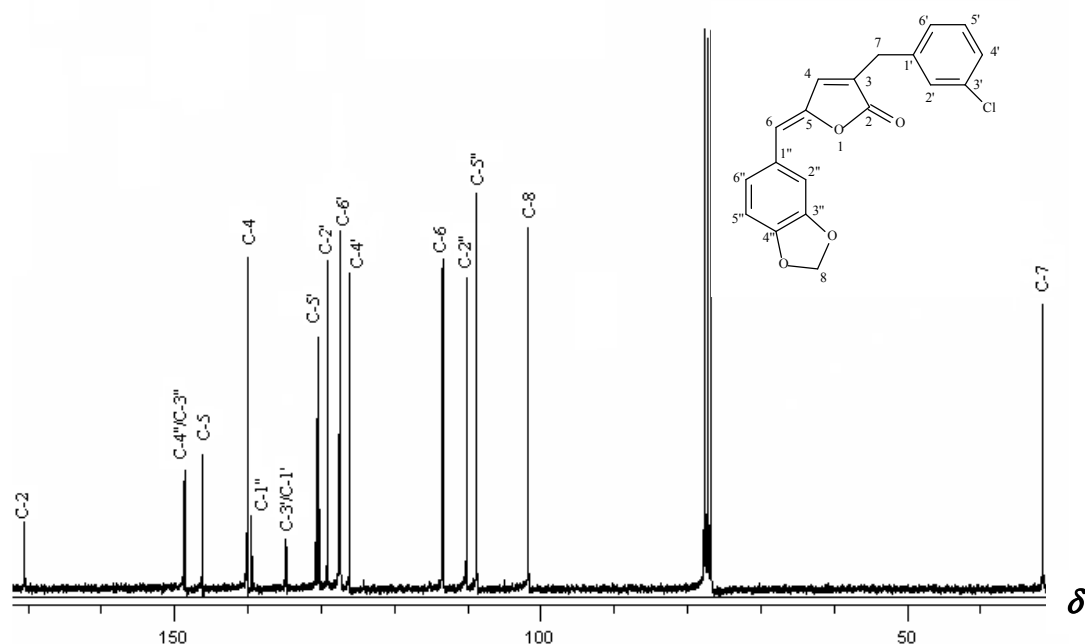


Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **[17]**.

A multiplicidade dos sinais observados no espectro de RMN de ^1H (Figura 12) em $\delta = 6,79$ (d, $J_{5'',6''} = 8,1$; 1H; H-5''), $\delta = 7,10$ (dd, $J_{6'',5''} = 8,1$ e $J_{6'',2''} = 1,8$; 1H; H-6'') e $\delta = 7,42$ (d, $J_{2'',6''} = 1,8$; 1H; H-2'') correspondem ao padrão característico de anéis aromáticos 1,3,4-trissubstituídos. Assim, os sinais no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 11) em $\delta = 108,54$, $109,90$ e $125,86$ correspondem, respectivamente, aos átomos de carbono C-5'', C-2'' e C-6''.

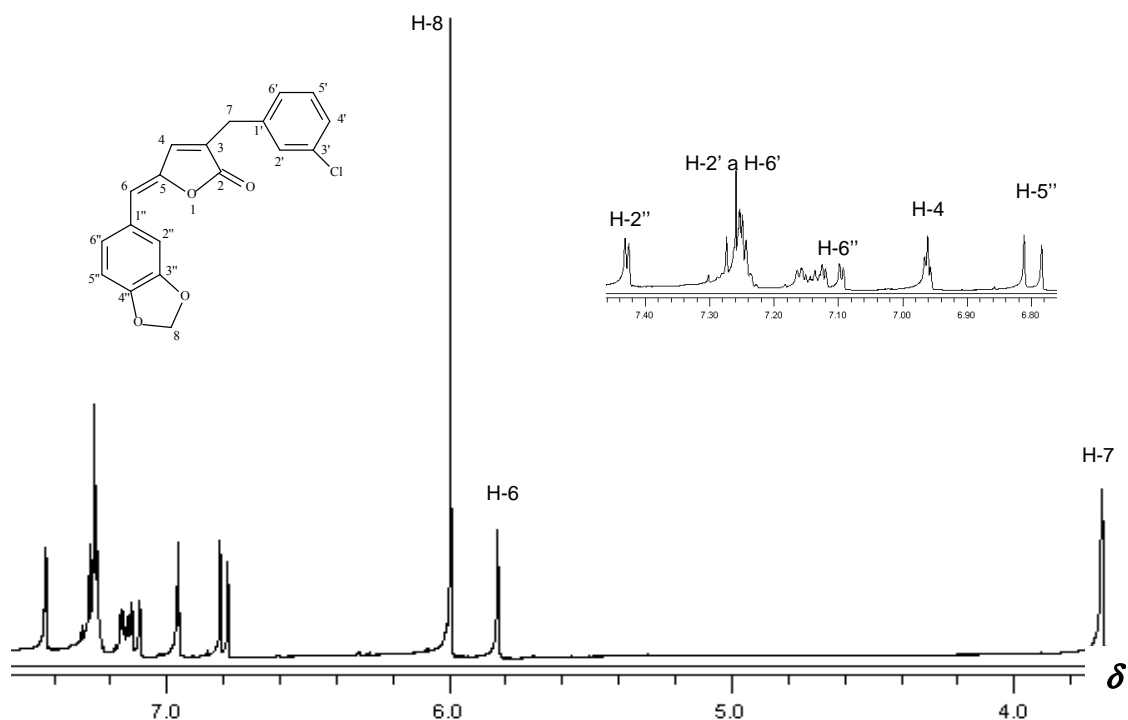


Figura 12: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **[17]**.

O sinal em $\delta = 3,71$ (s, 2H, H-7) foi atribuído aos hidrogênios metilênicos do grupo benzila sendo o sinal observado em $\delta = 31,22$ no espectro de RMN de ^{13}C atribuído ao átomo de carbono do grupo benzila (C-7). Já os sinais referentes aos hidrogênios olefínicos (H-4 e H-6) apresentam deslocamento químico em $\delta = 6,95$ e $\delta = 5,82$ ppm, respectivamente.

A estereoquímica da dupla ligação exocíclica foi determinada por intermédio do experimento bidimensional de NOESY. O mapa de contorno para o composto **[17]** (Figura 13), evidenciou uma correlação entre os hidrogênios H-4 e H-6 o que corresponde a uma configuração Z para a dupla ligação, configuração esta que é idêntica àquela encontrada em vários γ -alquilbutenolídeos isolados a partir de fontes naturais (BELLINA e ROSSI, 2002). Outras correlações podem ser observadas na Figura 13.

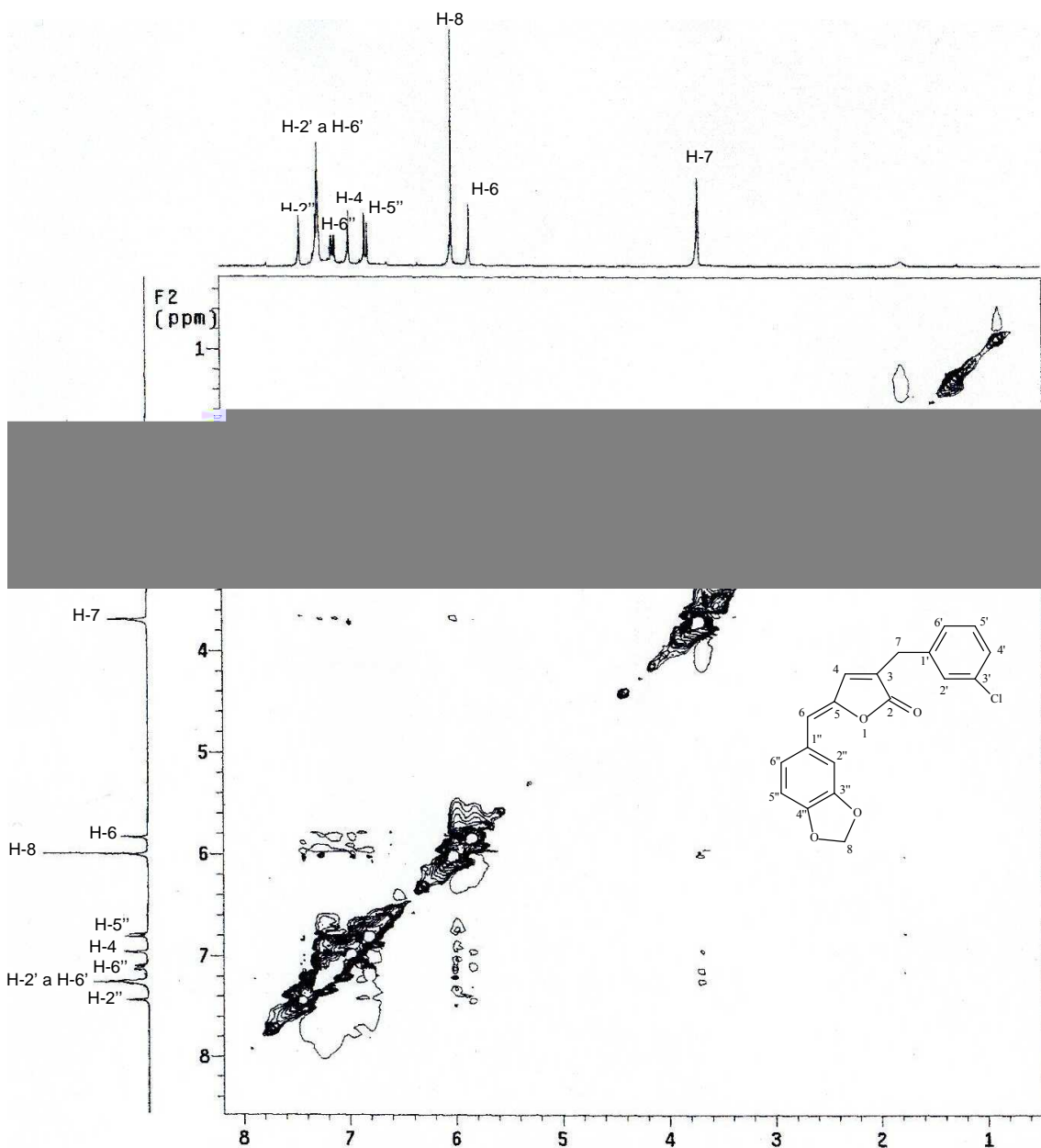


Figura 13: Mapa de contorno NOESY para o composto **[17]**.

Com a total elucidação estrutural do composto **[17]** e tendo em vista que a metodologia empregada foi adequada, chegou-se a conclusão de que todos os parâmetros que envolviam a síntese desses compostos estavam estabelecidos. Entretanto, durante a síntese de alguns compostos, o que se verificou foi a não formação do produto desejado. Este comportamento proporcionou uma discussão a cerca das condições reacionais estabelecidas inicialmente. Para ilustrar o ocorrido vamos discutir com detalhes a síntese do composto (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(4-bromobenzilideno)-2(5H)-ona **[19]**.

3.2.2. Síntese do composto (5Z)-3-(3-clorobenzil)-5-(4-bromobenzilideno)furan-2(5H)-ona [19]

Em condição anidra e atmosfera inerte o composto 3-(3-clorobenzil)-furan-2(5H)-ona [15] foi tratado com TBDMSOTf e DIPEA na presença de 4-bromobenzaldeído. À mistura reacional adicionou-se DBU (1,22 mmol) promovendo assim a etapa de β -eliminação. Uma alíquota foi retirada e submetida à análise por CCD (cromatografia em camada delgada) revelando que todo o material de partida havia sido consumido. O material foi então purificado e caracterizado através das análises espectroscópicas no infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas.

O que se verificou, mediante a análise do espectro no infravermelho (Figura 14) foi a presença de bandas intensas em 2953, 2931, 2892 e 2855 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos simétricos e assimétricos de ligações carbono-hidrogênio com hibridação sp^3 . A banda intensa em 1757 cm^{-1} confirma a presença do grupo carbonila na estrutura do composto (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000).

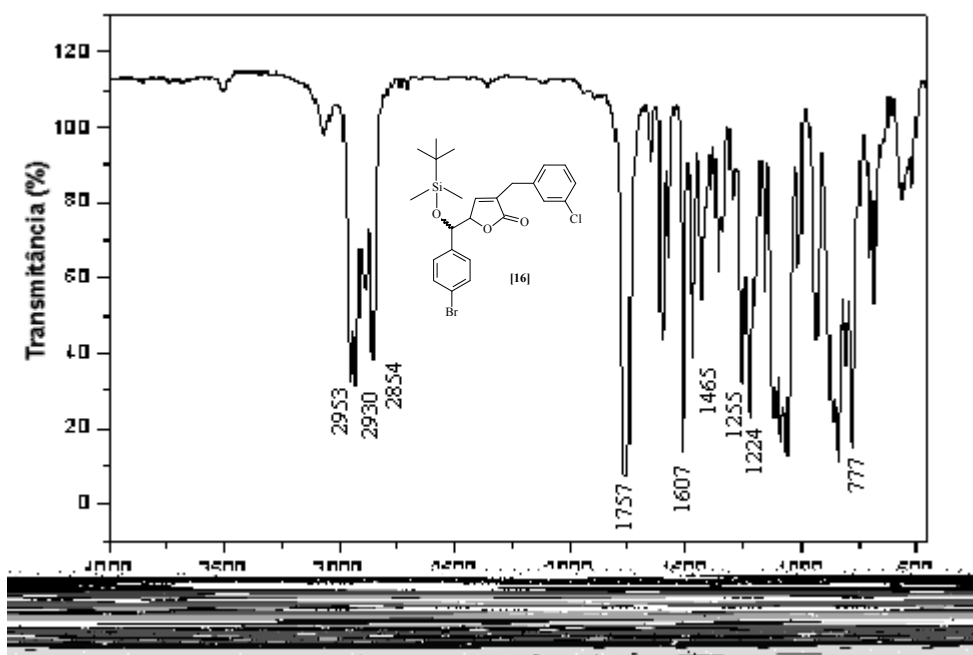


Figura 14: Espectro no infravermelho do composto [16].

Porém havia uma indicação de que o composto em questão não correspondia ao planejado, uma vez que, o conjunto de bandas atribuídas aos carbonos com hibridação sp^3 não justificava a estrutura do composto em estudo.

O próximo passo então foi submeter o composto à análise por espectrometria de massas. O que se esperava era um composto de massa molar igual a 374 g/mol,

porém o espectro de massas obtido para o composto sintetizado apresentava como pico base $m/z = 73$ que corresponde ao fragmento $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$, indicando que realmente a lactona análoga aos nostoclídeos não havia sido formada (Figura 15).

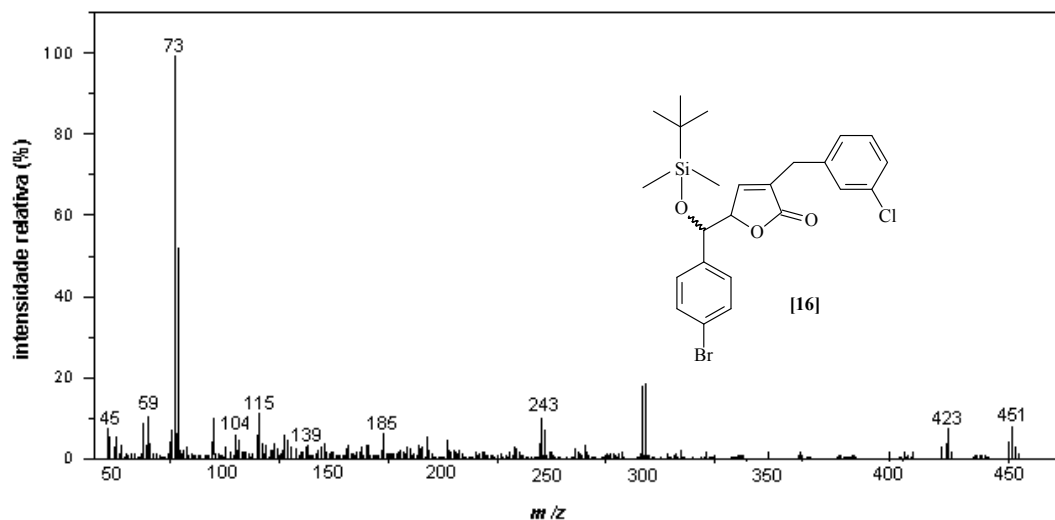


Figura 15: Espectro de massas do composto [16].

No espectro de RMN de ^1H (Figura 16) observou-se a presença de um duplete em $\delta = -0,11$ integrado para seis hidrogênios referentes as duas metilas ligadas diretamente ao átomo de silício ($J_{\text{Si,H}} = 33,0$ Hz). O sinal em $\delta = 0,82$ se apresenta como um simpleto correspondente aos nove hidrogênios do grupo t-butila. Os hidrogênios metilênicos do grupo benzila aparecem como um duplo duplete em $\delta = 3,50$. As constantes de acoplamento apresentaram valores de $J_{\text{gem}} = 16,2$ Hz e $J_{7,4} = 1,6$ Hz. O hidrogênio H-6 se apresentou como um duplete em $\delta = 4,87$ devido ao acoplamento com H-5 ($J_{6,5} = 1,3$ Hz). Este por sua vez aparece como um duplo duplete acoplando simultaneamente com H-6 e H-4 ($J_{5,6} = 1,3$ e $J_{5,4} = 1,4$). Já o multiplete em $\delta = 7,12$ ppm integrado para um hidrogênio foi atribuído ao hidrogênio H-4 ($J_{4,7} = 1,6$ e $J_{4,5} = 1,4$ Hz). Os hidrogênios aromáticos aparecem como um multiplete integrado para quatro hidrogênios, Já os sinais em $\delta = 7,25$ e $\delta = 7,49$ são característicos de sistemas $\text{AA}'\text{XX}'$, correspondentes aos hidrogênios aromáticos H-3''/H-5'' e H-6''/H-2''.

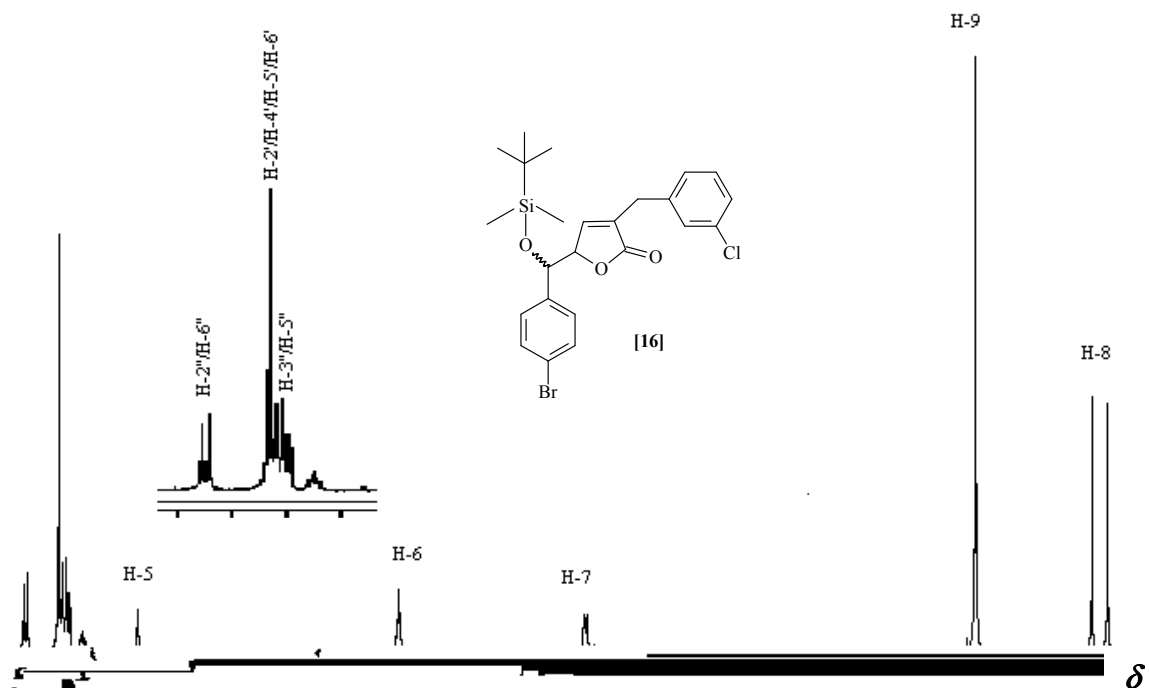


Figura 16: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para o composto **[16]**.

Com base nos dados espectroscópicos de RMN de ^1H e de ^{13}C , juntamente com os demais experimentos discutidos até aqui, foi possível determinar a estrutura da lactona **[16]** (Figura 17).

Em 2007, ROCHA sintetizou uma série de compostos análogos aos nostoclídeos, dentre eles o composto (5Z)-3-(4-bromobenzil)-5-(4-bromobenzilideno)furan-2(5H)-ona **[31]** que é análogo ao composto **[19]** (Figura 17).

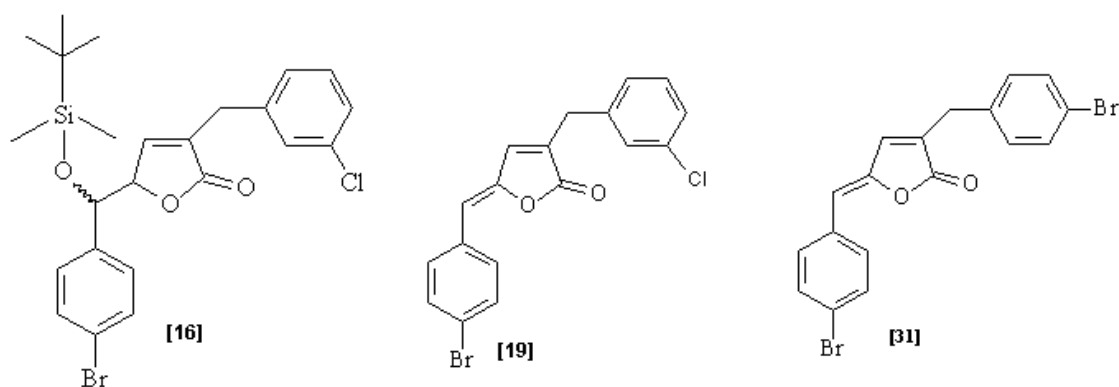
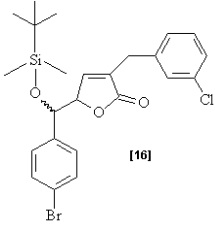
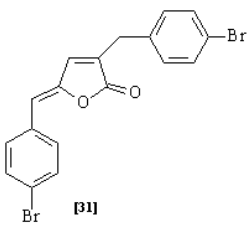


Figura 17: Estrutura dos compostos **[16]**, **[19]** e **[31]**.

Por análise comparativa dos dados espectroscópicos de RMN de ^1H para os hidrogênios comuns dos compostos **[16]** e **[31]**, a hipótese de que o composto **[19]** análogo ao **[31]**, não havia sido formado ficou ainda mais evidente (Tabela 1). Note que a multiplicidade dos sinais para os hidrogênios no composto **[31]**, é diferente em relação ao composto **[16]**, isso se deve a presença do hidrogênio H-5, na estrutura do composto **[16]**.

Tabela 1: Alguns dados de RMN de ^1H dos compostos **[16]** e **[31]**.

 [16]		 [31]	
δ	Atribuição	δ	Atribuição
3,58 (dd)	H-7	3,68 (s)	H-7
4,87 (d)	H-6	5,85 (s)	H-6
6,50 (dd)	H-5	-	-
7,12 (m)	H-4	6,96 (t)	H-4

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figuras 18 e 19) veio a confirmar a estrutura do composto **[16]**.

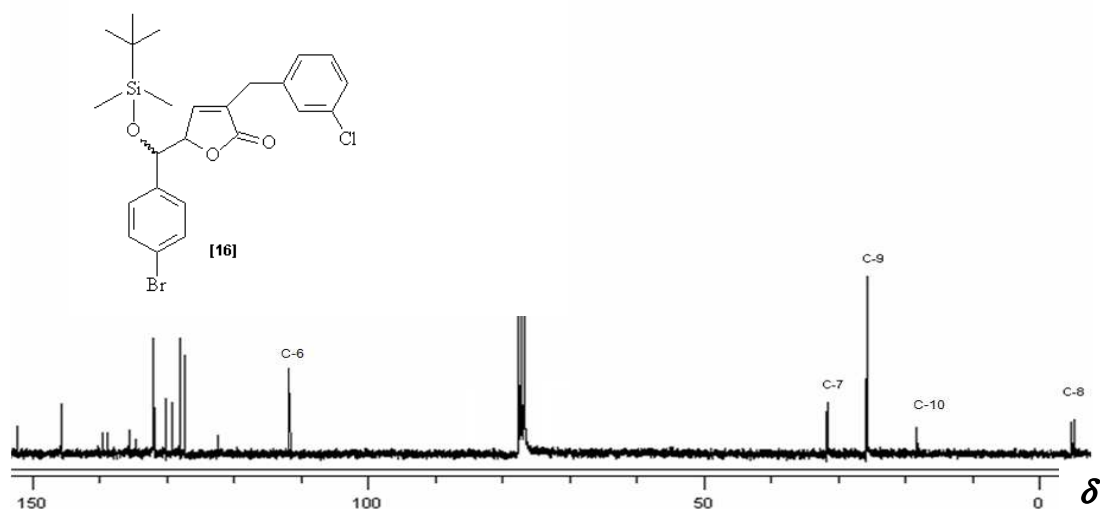
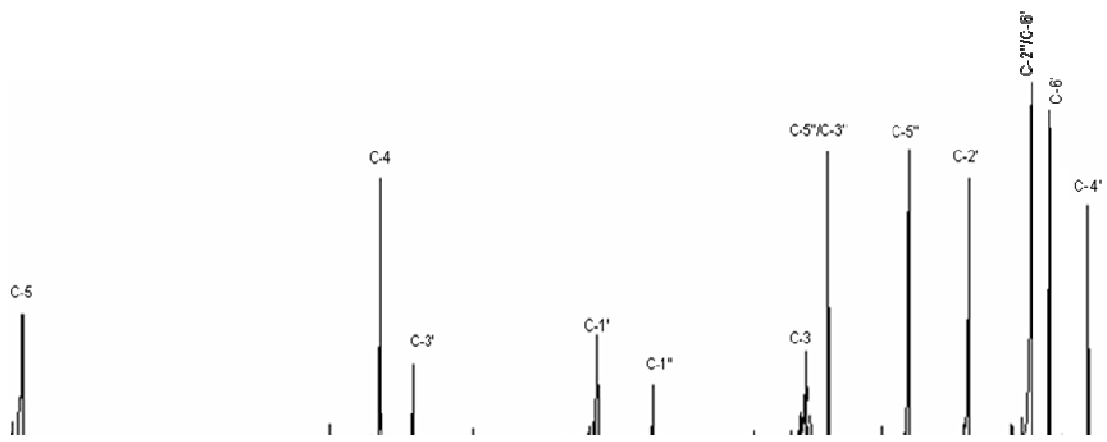
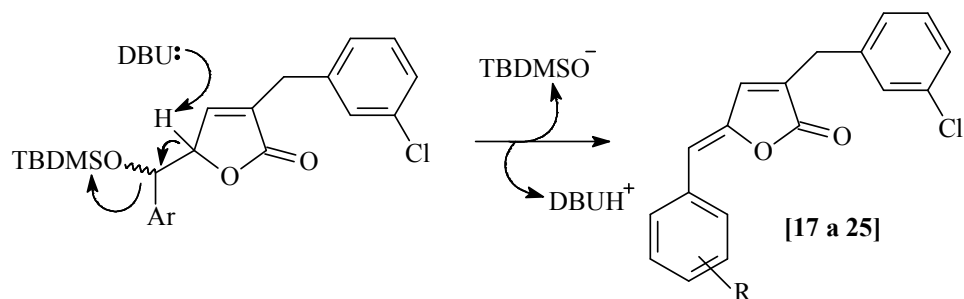


Figura 18: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para o composto **[16]**.





Esquema 6: Etapa final na síntese dos análogos aos nostoclídeos.

Note que a abstração do próton pela adição de DBU no caso, é seguida pela eliminação do ânion TBDMSO^- , formando assim os análogos desejados. Porém, o que se notou na síntese dos quatro compostos **[18]**, **[19]**, **[22]** e **[23]** foi a não formação desta ligação dupla exocíclica característica.

Na tentativa de atingir o principal objetivo deste trabalho, a última etapa para a formação dos compostos análogos aos nostoclídeos foi realizada novamente. Partiu-se então do intermediário sililado **[16]** e a ele foram adicionados 0,48 mL de DBU. A mistura foi refluxada e a reação foi monitorada via CCD até que todo o material de partida fosse consumido. Terminada a reação, o material foi fracionado em coluna de sílica-gel resultando no isolamento da substância **[19]** com 38% de rendimento a partir do derivado sililado.

O material então foi submetido às análises por espectroscopia no infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C incluindo experimentos bidimensionais de NOESY e espectrometria de massas.

Observou-se no espectro no infravermelho (Figura 20) a ausência das bandas intensas em 2953, 2931, 2892 e 2855 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos simétricos e assimétricos de ligações carbono-hidrogênio com hibridação sp^3 , indicando que provavelmente as metilas ligadas ao átomo de silício que davam origem a essas bandas, não faziam parte da estrutura desse novo composto. Em contrapartida, a banda intensa e característica de lactonas α,β -insaturada em 1757 cm^{-1} veio reforçar a possível formação do composto de interesse.

A amostra foi submetida à análise por espectrometria de massas e mediante a análise deste espectro foi observado o pico em $m/z = 374$ que está de acordo com a massa molecular esperada e corresponde ao pico do íon molecular. Além disso, os picos em $m/z = 376$ e $m/z = 378$ que correspondem aos fragmentos $[\text{M}+2]$ e $[\text{M}+4]$ respectivamente, estão de acordo com o esperado, pois são fragmentos

característicos para substâncias que contém cloro e bromo em sua estrutura (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000) (Figura 21).

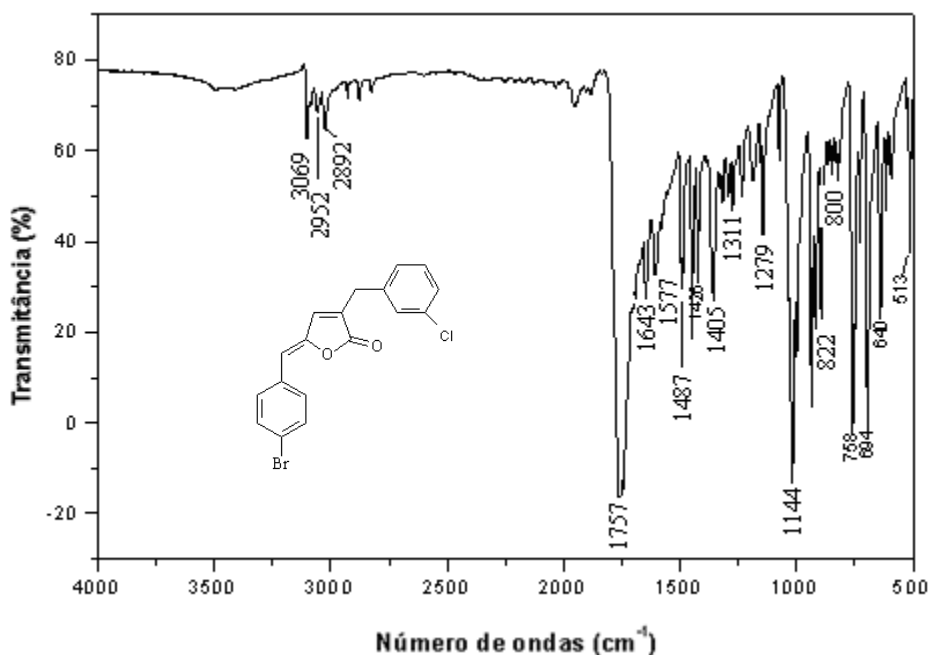


Figura 20: Espectro no infravermelho do composto [19].

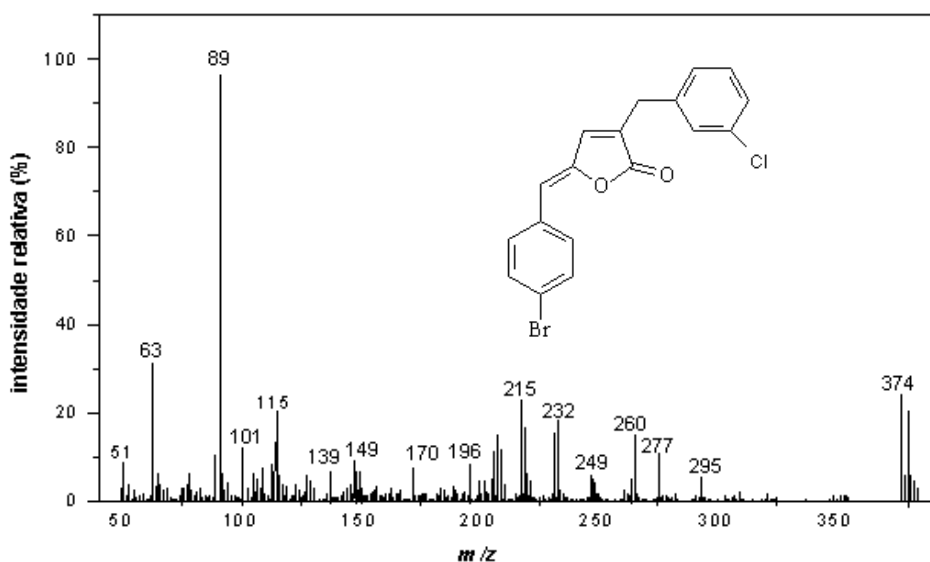


Figura 21: Espectro de massas do composto [19].

No espectro de RMN de ¹H (Figura 22) foi observado um simpleto em $\delta = 3,72$ integrado para dois hidrogênios, confirmando a presença do grupo benzila (H-7). Os hidrogênios olefínicos H-4 e H-6 apresentaram deslocamentos químicos em $\delta = 6,94$ e $5,80$, respectivamente. Foram observados também a presença de um duplo

duplete em $\delta = 7,48$ ($J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,7$ e $J_{3'',6} = J_{5'',6} = 1,8$) e um duplete em $\delta = 7,60$ ($J_{2'',3''} = J_{6'',5''} = 8,7$). Esses sinais foram atribuídos aos hidrogênios H-3''/H-5'' e H-2''/H-6'', respectivamente.

A exemplo do espectro de RMN de ^1H o espectro de RMN de ^{13}C para o composto **[19]** (Figura 23) aparece bem mais simples em relação ao espectro obtido para o derivado sililado. A ausência dos sinais em $\delta = -5,15$; 18,08 e 25,57 referentes aos carbonos das metilas presentes na estrutura do intermediário sililado, confirma a remoção do ânion TBDMSO⁻ pela ação da base (DBU), com conseqüente formação da ligação dupla exocíclica característica dos compostos análogos aos nostoclídeos.

As atribuições para cada átomo de carbono associado ao seu respectivo deslocamento químico estão dispostos na Tabela 3.

Tabela 3: Atribuições referentes aos carbonos do composto **[19]**.

δ	Atribuição	δ	atribuição
31,98	C ₇	132,23	C _{5''/ C_{3''}}
111,56	C ₆	133,17	C ₃
123,41	C _{4''}	133,26	C _{1''}
127,27	C _{4'}	134,46	C _{3'}
128,97	C _{6'}	137,21	C _{1'}
129,14	C _{2'}	139,75	C ₄
129,18	C _{5'}	148,00	C ₅
132,00	C _{2''/C_{6''}}	170,02	C ₂

Todo o procedimento realizado para a síntese do composto **[19]**, foi repetido para os demais análogos. Os rendimentos de cada reação, o valor de δ de RMN de ^{13}C bem como o valor de absorção no infravermelho do grupo carbonila de cada composto estão dispostos na Tabela 4.

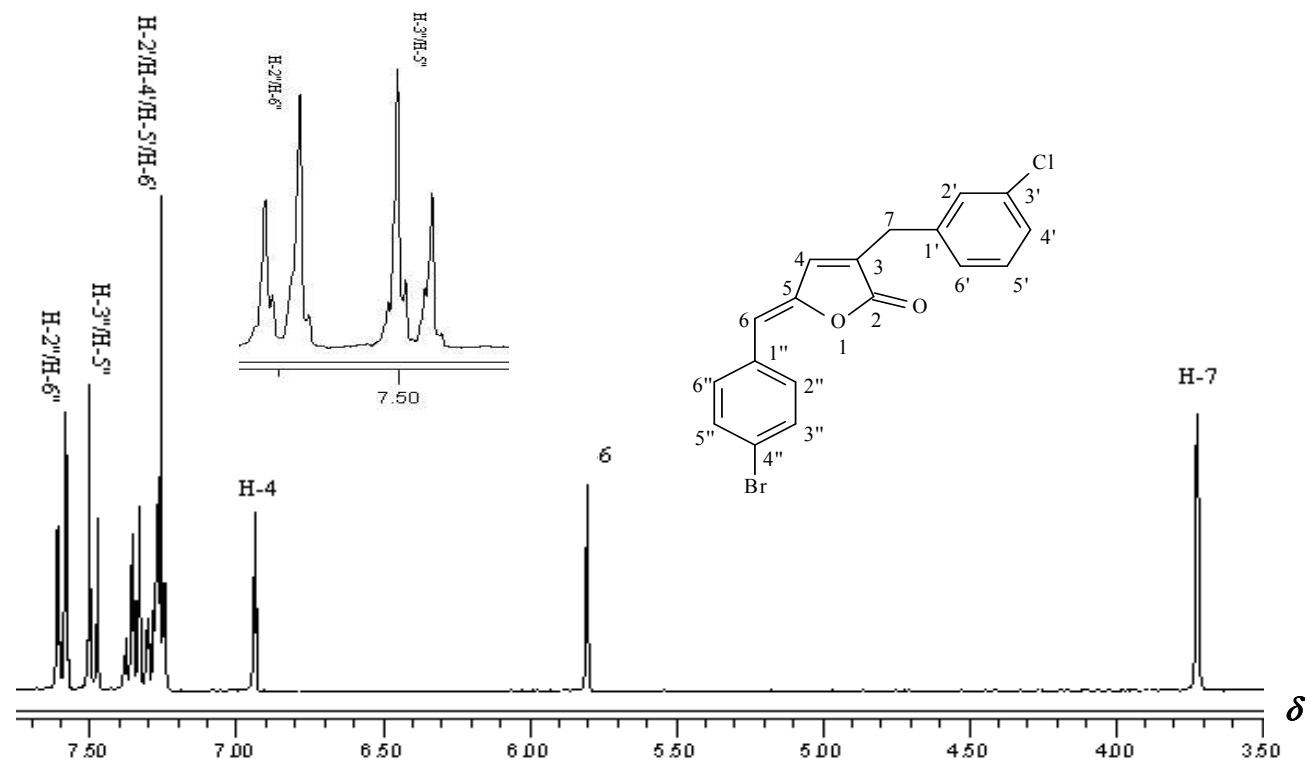


Figura 22: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [19]

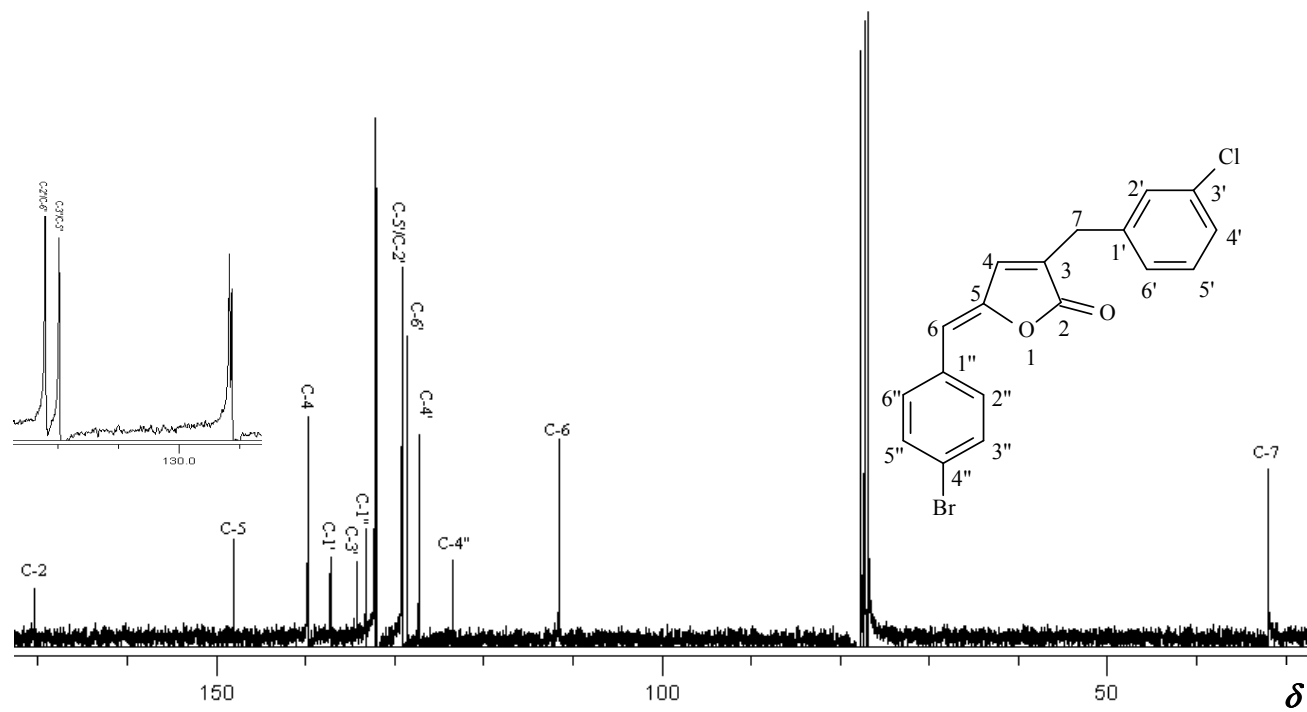


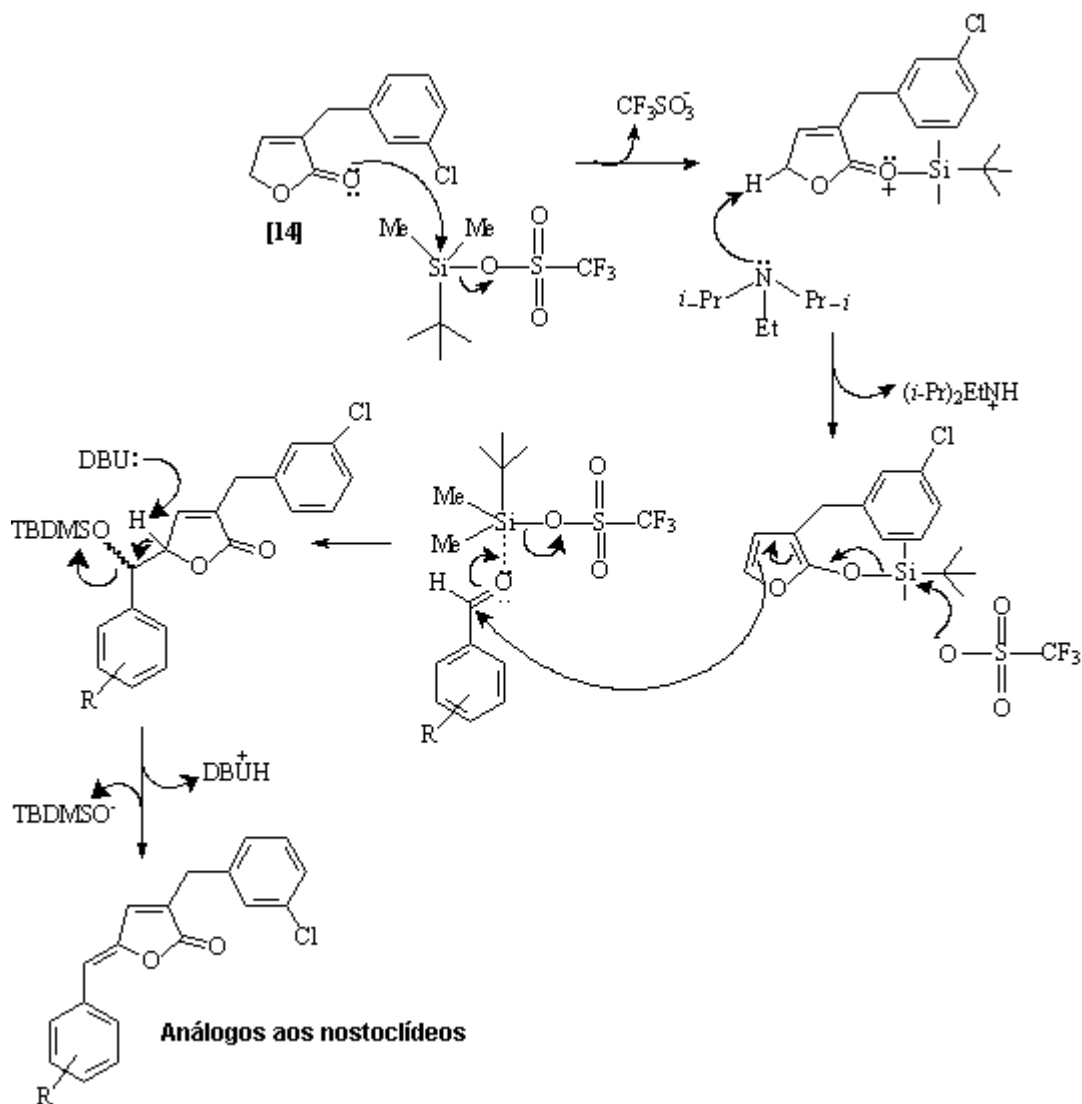
Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [19].

Tabela 4: Alguns dados experimentais dos análogos aos nostoclídeos sintetizados.

Composto	Grupo Aril	IV (cm ⁻¹) (C=O)	δ (¹³ C) (C=O)	Rendimento
[17]		1735	170,21	40%
[18]		1746	170,12	20%
[19]		1757	170,02	26%
[20]		1757	173,21	33%
[21]		1773	169,92	45%
[22]		1758	172,03	46%
[23]				

aromático do grupo benzilideno e o rendimento das reações. Por exemplo, comparando-se o composto **[17]** que possui um grupo doador de elétrons, com o composto **[21]** que

Uma proposta mecanística para a formação dos análogos aos nostoclídeos é mostrada no Esquema 8. Na primeira etapa a carbonila é ativada na presença de DIPEA e TBDMSOT_f. Em seguida, ocorre a condensação do derivado siliado com diferentes aldeídos aromáticos. Após a adição de DBU, é promovida a β -eliminação e a saída do grupo silil, formando assim os análogos aos nostoclídeos.



Esquema 8: Proposta mecanística para a reação envolvida na síntese dos análogos aos nostoclídeos [17-25].

Todos os compostos análogos aos nostoclídeos sintetizados neste trabalho apresentaram configuração Z para a ligação dupla exocíclica, exceto, o composto [23].

Análogos à substância [23], como o composto [32], com estereoquímica E (Figura 24) foram obtidos por TEIXEIRA et al. (2007). A explicação para a estereoquímica E e não Z se deve a ligação de hidrogênio intramolecular não

3.3. Ensaio Biológico

Para avaliar o comportamento dos compostos [17 a 25] sobre o desenvolvimento radicular de sorgo (*Sorghum bicolor*) e de pepino (*Cucumis sativus*) foram utilizados bioensaios conforme metodologia descrita por MACIAS et al. (1995).

Para cada um dos compostos foram preparadas duas formulações nas concentrações de 10 e 100 ppm. Foram utilizadas 20 sementes por placa da espécie analisada num total de cinco repetições utilizando 4,0 mL de solução em cada placa. Após 72 horas de incubação, os comprimentos das raízes foram medidos. As médias dos comprimentos das raízes das sementes oriundas de cada tratamento e em cada concentração (10 e 100 ppm) foram comparadas com as

radicular nas duas concentrações estudadas (10 e 100 ppm). Os valores de inibição variaram de 37,4% para o composto **[22]** a 70,7% para o composto **[17]** que foi o composto mais ativo em relação ao controle, na concentração de 10 ppm. Na concentração de 100 ppm, o menos ativo foi o composto **[23]** com 43,3% de inibição e o mais ativo foi o composto **[17]** com 75,8% de inibição. A maior variação de inibição observada entre as duas concentrações foi para o composto **[22]** que foi de 37,4% na concentração de 10 ppm e de 56,9% na concentração de 100 ppm.

A fitotoxicidade observada sobre o crescimento radicular para o composto **[21]** com o grupo CF_3 na posição para não diferiu significativamente do composto **[25]** que não apresenta nenhum substituinte. Já o composto **[24]**, com o grupo NO_2 em meta, diferiu estatisticamente do composto **[25]** sem substituinte e também de **[21]** com o mesmo tipo de substituinte (retirador de elétrons) na posição para. A influência do bromo no anel aromático (compostos **[19]** e **[20]**) mostra que a posição do substituinte afeta a atividade herbicida, sendo o composto **[19]** mais ativo que **[20]**, nas duas concentrações.

Na concentração de 10 ppm, a presença de substituintes no grupo benzilideno para os compostos **[18]**, **[20]**, **[22]** e **[23]** confere uma diminuição da atividade herbicida em relação ao composto **[25]** não substituído. Apenas o composto **[17]** se mostrou mais ativo nesta concentração. O composto **[19]**, com um átomo de bromo na posição para, não diferiu significativamente do composto **[25]**.

Na Tabela 6 estão apresentados os resultados obtidos pela ação dos compostos análogos aos nostoclídeos sobre o desenvolvimento radicular de *Cucumis sativus* após 72 horas de incubação.

Os compostos **[23]** e **[24]** estimularam o desenvolvimento radicular de *C. sativus* em 32,3% e 4,2%, respectivamente, na concentração de 10 ppm. Na concentração de 100 ppm os compostos **[17]**, **[22]** e **[23]** estimularam o desenvolvimento radicular de pepino em 9,9%, 11,2% e 37,1%, respectivamente, em relação ao controle. Por estes resultados verifica-se que a presença de grupos metoxilas e metilenodioxi no anel aromático favoreceu o desenvolvimento radicular do pepino.

A presença de substituintes retiradores de elétrons no anel benzênico mostrou diferenças na atividade. Nas duas concentrações o composto **[19]**, com um átomo de bromo na posição para, mostrou-se mais ativo que o composto **[18]** com flúor na mesma posição. Já quando se comparam os compostos com bromo em

orto e para, observa-se que, a 10 ppm, o composto **[19]** mostrou-se mais ativo que o composto **[20]** com 41,9% e 17,4%, respectivamente. Na concentração de 100 ppm não diferiram estatisticamente um do outro.

Tabela 6: Efeito dos compostos análogos aos nostoclídeos sobre o sistema radicular de *Cucumis sativus*, após 72 horas de incubação.

Tratamento Produtos	Comp. radicular (cm)		% inibição	
	10 ppm	100 ppm	10 ppm	100 ppm
Água	6,70 b	6,70 b	-	-
Controle	6,71 b	6,71b	-	-
[17]	5,99 b	7,38 ab	10,7	-9,9
[18]	5,56 c	5,53 b	17,1	17,6
[19]	3,90 d	3,95 c	41,9	41,1
[20]	5,79 c	4,56 c	13,7	32,0
[21]	5,54 c	5,63 b	17,4	16,1
[22]	6,58 b	7,46 ab	1,9	-11,2
[23]	8,88 a	9,20 a	-32,3	-37,1
[24]	6,99 b	4,14 ab	-4,2	38,3
[25]	4,81 cd	4,78 b	28,3	28,7
CV (%)	12,11	19,04	-	-

* As médias seguidas das mesmas letras em uma mesma coluna não diferem significativamente pelo teste de Tukey, ao nível de 5% de probabilidade.

Nota-se também que o composto **[19]** foi o que mais inibiu o desenvolvimento radicular de pepino nas duas concentrações em relação ao controle com valores muito próximos de 41,9% e 41,1%, respectivamente. O composto **[23]** causou estímulo no desenvolvimento radicular de pepino nas concentrações de 10 ppm (32,2%) e 100 ppm (37,1%).

4. CONCLUSÃO

A rota sintética utilizada para a síntese dos análogos aos nostoclídeos se mostrou eficiente e os resultados, certamente irão contribuir para a compilação dos dados sobre a atividade biológica desses compostos.

As substâncias sintetizadas foram submetidas a ensaios biológicos, para avaliar o desenvolvimento radicular de duas espécies: *Cucumis sativus* (pepino) e *Sorghum bicolor* (sorgo). Os resultados mostraram uma variação de atividade em decorrência das concentrações utilizadas, do tipo de cultura e em função do substituinte bem como do padrão de substituição do anel benzênico dos compostos sintetizados. Dentre as substâncias testadas, a que mostrou maior inibição radicular para o sorgo foi o composto **[17]** com 70,7% e 75,8% nas concentrações de 10 e 100 ppm, respectivamente. Para a cultura de pepino o composto **[19]** foi o que apresentou maior porcentagem de inibição, 41,9% e 41,1%, respectivamente, para as concentrações de 10 e 100 ppm.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDEF. www.andef.com.br. Acessado em 23/05/2006.

BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; ALVARENGA, E. S.; OLIVEIRA, A.; DIAZ, B. K.; HENNSEN, B. L. Phytogrowth and photosynthesis inhibiting properties of nostoclídeo analogues. *Pest Management Science*, v. 62, p. 214-222, 2006.

BELLINA, F.; ROSSI, R. Synthetic Applications of 3,4-Dihalo-2(5H)-furanones: A Formal Total Synthesis of Nostoclides I e II. *Synthesis*, p. 2729-2732, 2002.

BOUKOUVALAS, J.; MALTAIS, F.; LANCHANCE, N. Furanolate-Based Strategy for Sequential 2,3,4-Trisubstitution of Butenolide: Total Synthesis of Nostoclides I and II. *Tetrahedron Letters*, v. 35, p. 7897-7900, 1994.

CASEY, M.; LEONARD, J.; LYGO, B.; PROCTER, G. **Advanced Practical Organic Chemistry**, Chapman & Hall, New York, 1990, 264 p.

CARTER, N. B.; ADAM, E. N.; SWERNWY, S. B. Recent developments in the synthesis of furan-2(5H)-ones. *Journal Chemistry Society. Perkin Trans. 1*, p. 2324-2342, 2002.

- CHOW, W. S.; HOPE, A. B.; JAN, M. A. A reassessment of the use of herbicide binding to measure photosystem II reaction centres in plant thylakoids. *Photosynthesis Research*, v. 24, p.109-113, 1990.
- DUKE, S. O.; ROMAGNE, J. G.; DAYAN, F. E. Invited paper chemicals from nature for weed management. *Weed Science*, v. 50, p. 138-151, 2002.
- DEUBER, R. *Ciência das Plantas Daninhas*. Jaboticabal. FUNESP, 1992, 431 p.
- GLEASON, F. K. The natural herbicide, cyanobacterin, specifically disrupts thylakoid membrane structure in *Euglena gracilis* strain Z. *FEMS Microbiological Letters*, v. 68, p. 77-82, 1990.
- GLEASON, F. K.; PORWOLL, J. X-ray structure determination of the naturally occurring isomer of cyanobacterin. *Journal of Organic Chemistry*, v. 51, p. 1615-1616, 1985.
- KAR, A.; GOGOI, S.; ARGADE, N. P. Synthesis of naturally occurring bioactive butyrolactones: maculactones A-C and nostoclidides I. *Tetrahedron*, v. 61, p. 5297-5302, 2005.
- MACIAS, F.A. Allelopathy in search for natural herbicide models. *ALLELOPATHY – Organisms, Processes, and Applications*. American Chemical Society Symposium Series, 582, p. 310-329, 1995.
- NÄSMAN, J. H.; KOPOLA, N.; PENSAR, G. Tetramethyldiamido Phosphphate directed β -Lithiation of a π -Excessive Heterocycle: d^2 -synthon to 2-substituted Butenolides. *Tetrahedron Letters*, v. 27, p. 1391-1394, 1986.
- PERRIN, D. D., ARMAREGO, W. L. F. **Purification of laboratory chemicals**. 3^a Edition, 1995. 340 p.
- RAO, Y. S. Recent advances in the chemistry of unsaturated lactones. *Chemical Reviews*, v.76, p. 625-682, 1976.

- ROCHA, M. E. **Síntese de Análogos aos Nostoclídeos e Avaliação de seus Efeitos sobre a Inibição de Transporte de Elétrons na Fotossíntese.** Viçosa: UFV, 2007. 98 p. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2007.
- SILVA, A. A.; SILVA, J. F.; FERREIRA, F. A.; FERREIRA, L. R.; SILVA, J. F. **Controle de plantas daninhas,** Viçosa: UFV, 2001, 201p.
- SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos,** 6^a ed., LTC, Rio de Janeiro, 2000.
- SOUZA, M. V. N. Furanonas: Uma importante classe de compostos farmacologicamente ativos, presentes em diversas espécies de produtos naturais. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 87, p. 30-33, 2006.
- SPADOTTO, C. A. *Uso de Herbicidas no Brasil.* Sociedade Brasileira da Ciência das Plantas Daninhas, 2002.
- TEIXEIRA, R. R.; BARBOSA, L. C. A.; SANTANA, J. O.; VELOSO, D. P.; ELLENA, J.; DORIGUETTO, A. C.; DREW, M. G. B.; ISMAIL, F. M. D. Synthesis and structural characterization of two nostoclíde analogues. *Journal of Molecular Structure*, v. 837, p. 197-205, 2007.
- TEIXEIRA, S. C. G.; MATHIAS, L.; CANELA, M. C. Recuperação de sílica-gel utilizando processos oxidativos avançados: Uma alternativa simples e de baixo custo. *Química Nova*, v. 26, p. 931-933, 2003.
- VARGAS, L.; SILVA, A. A.; BORÉM, A.; REZENDE, S. T.; FERREIRA, F. A.; SEDIYAMA, C. S. *Resistência de Plantas Daninhas a Herbicidas.* Editora UFV; Viçosa, 1999.

XUEMIN, Y.; YUZURU, S.; STEINER, J. R.; CLARDY, J. Nostoclides I and II, Extracellular Metabolites from a Symbiotic Cyanobacterium, *Nostoc* sp., from the Lichen *Peltigera canina*. *Tetrahedron Letters*, v. 34, p. 761-764, 1993.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)