

MARCELO EÇA ROCHA

**SÍNTESE DE ANÁLOGOS AOS NOSTOCLÍDEOS E AVALIAÇÃO DE
SEUS EFEITOS SOBRE A INIBIÇÃO DE TRANSPORTE DE ELÉTRONS
NA FOTOSSÍNTESE**

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 – BRASIL
2007**

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

MARCELO EÇA ROCHA

SÍNTESE DE ANÁLOGOS AOS NOSTOCLÍDEOS E AVALIAÇÃO DE SEUS EFEITOS SOBRE A INIBIÇÃO DE TRANSPORTE DE ELÉTRONS NA FOTOSSÍNTESE

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: 23 de janeiro de 2007

Prof. Antônio Jacinto Demuner
(Co-orientador)

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

Prof. Sérgio Antônio Fernandes

Prof^a. Vanderlúcia Fonseca de Paula

Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa
(Orientador)

*A maravilhosa disposição e harmonia do universo só pode ter tido
origem segundo o plano de um Ser que tudo sabe e tudo pode.
Isto fica sendo a minha última e mais elevada descoberta.
(Isaac Newton)*

Ensinar não é uma função vital, porque não tem o fim em si
mesma; a função vital é aprender.
(Aristóteles)

*O gênio consiste em um por cento de inspiração e noventa e nove
por cento de transpiração.
(Thomas A. Edison)*

Só é útil o conhecimento que nos torna melhores.
(Sócrates)

À minha grande amiga Patrícia, pelo carinho e presença constante na minha vida.

Aos colegas de república Fred e Jura, pela amizade e convívio.

Aos professores Valfredo Lemos e Regina Yamaki pela amizade e incentivo.

Aos ex-companheiros de curso e laboratório da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia: Adriana, André, Ana Paula, Bruno, Cleber, Clayton, Daniel, Douglas, Fabrício, Gama, Jean, Jully, Lindona, Luana Novaes, Luana Sena, Luciano, Ludigio, Marcílio, Núbia, Nai, que mesmo distantes acreditaram e incentivaram o meu trabalho.

Enfim, a todos não citados, mas que de alguma forma participaram deste trabalho.

BIOGRAFIA

MARCELO EÇA ROCHA, filho de Eloi Francisco Rocha e Jacy Eça Rocha, nasceu em Jequié, Bahia, em 14 de outubro de 1978.

Em março de 2000 iniciou o Curso de Licenciatura em Química na Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, diplomando-se em Janeiro de 2005.

Durante este período, foi bolsista por dois anos e seis meses do programa de Bolsas do CNPq, onde desenvolveu pesquisas na área de Química dos Produtos Naturais.

Participou de congressos regionais e nacionais apresentando trabalhos científicos.

Em fevereiro de 2005 ingressou no programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração Química Orgânica, em nível de mestrado, na Universidade Federal de Viçosa, MG, submetendo-se à defesa de dissertação em janeiro de 2007.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xv
INTRODUÇÃO	
1. Introdução	1
1.1 Análogos aos nostoclídeos.....	3
PARTE EXPERIMENTAL	
2. Parte Experimental	9
2.1. Técnicas experimentais e instrumentos	9
2.1.1. Cromatografia em camada delgada.....	9
2.1.2. Separações cromatográficas em coluna	9
2.1.3. Temperatura de fusão.....	9
2.2. Técnicas espectroscópicas.....	9
2.2.1. Infravermelho.....	9
2.2.2. Ressonância magnética nuclear	10
2.2.3. Espectrometria de massas	10
2.3. Purificação e preparo de reagentes e solventes	10
2.3.1. Purificação do diclorometano	10
2.3.2. Purificação do tetraidrofurano e do éter dietílico	11
2.3.3. Purificação da trietilamina, diisopropilamina e dietilamina	11
2.3.4. Purificação do furfuraldeído.....	11
2.3.5. Titulação do <i>n</i> -butillítio	12
2.4. Procedimentos sintéticos.....	13

2.5. Ensaio Biológico	33
2.5.1 Inibição de Transporte de Elétrons na Fotossíntese pelos Análogos aos Nostoclídeos (Reação de Hill)	33
RESULTADOS E DISCUSSÃO	
3. Resultados e Discussão	36
3.1. Síntese da lactona furan-2-(5 <i>H</i>)-ona [9]	36
3.2. Síntese do 2-furil-N,N,N',N'-tetraetildiamidofosfato [10]	42
3.3. Síntese da 3-(4-bromobenzil)furan-2-(5 <i>H</i>)-ona [11]	49
3.4. Síntese dos análogos aos nostoclídeos	56
3.5. Ensaio biológico	75
CONCLUSÕES	
4. Conclusões	82
RECOMENDAÇÕES FUTURAS	
5. Recomendações Futuras	84
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
6. Referências Bibliográficas	86
APÊNDICE	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura geral de furan-2(5 <i>H</i>)onas.....	04
Figura 2: Análise retrossintética para a preparação de análogos aos nostoclídeos.....	06
Figura 3: Síntese de furan-2-(5 <i>H</i>)-ona [9] a partir do furfuraldeído.....	36
Figura 4: Espectro no IV (filme, NaCl) da lactona [9]	38
Figura 5: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) da lactona [9]	39
Figura 6: Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) da lactona [9]	40
Figura 7a: Espectro de massas para o composto [9]	41
Figura 7b: Algumas fragmentações para o composto [9]	41
Figura 8: Reação para a síntese do composto [10] , a partir da lactona [9]	42
Figura 9: Espectro no IV (filme, NaCl) do furano [10]	44
Figura 10: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) da substância [10]	45
Figura 11: Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) da substância [10]	46
Figura 12a: Espectro de massas para o composto [10]	47
Figura 12b: Algumas fragmentações para o composto [10]	47
Figura 13: Proposta de mecanismo para a síntese dos compostos [10] e [15] .	48
Figura 14: Reação para a síntese do composto [11] , a partir do furano [10]	49
Figura 15: Reação que mostra a retirada regioseletiva do hidrogênio β pelo <i>n</i> -BuLi a partir do composto [31]	50
Figura 16: Espectro no IV (KBr) do composto [11]	52
Figura 17: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) da substância [11]	53
Figura 18: Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) da substância [11]	54
Figura 19a: Espectro de massas e algumas fragmentações para o composto [11]	55

Figura 19b: Espectro de massas para o composto [11]	55
Figura 20: Reação para obtenção dos análogos aos nostoclídeos.....	56
Figura 21: Estruturas de ressonância para o composto [17]	58
Figura 22: Conformação de menor energia para o composto [27] calculada pelo programa PCMODEL (versão 9.1).....	59
Figura 23: Espectro no IV (KBr) do composto [20]	63
Figura 24: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto [20]	64
Figura 25: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto [20]	65
Figura 26: Mapa de contornos HMBC do composto [20]	66
Figura 27: Mapa de contornos NOESY do composto [20]	67
Figura 28: Espectro de massas para o composto [20]	68
Figura 29: Proposta mecanística para a reação envolvida na síntese do composto [20]	69
Figura 30: Mapa de contornos NOESY do composto [17]	71
Figura 31: Mapa de contornos NOESY do composto [23]	72
Figura 32: Mapa de contornos NOESY do composto [27]	73
Figura 33. Conformações para o composto [23]	74
Figura 34: Conformações para o composto [23]	74
Figura 35: Efeito dos compostos [16] e [17] sobre a síntese de ATP em cloroplastos de espinafre.....	79
Figura 36: Efeito dos compostos [18] e [19] sobre a síntese de ATP em cloroplastos de espinafre.....	79
Figura 37: Efeito dos compostos [20] e [21] sobre a síntese de ATP em cloroplastos de espinafre.....	79
Figura 38: Efeito dos compostos [22] e [24] sobre a síntese de ATP em cloroplastos de espinafre.....	80
Figura 39: Estrutura dos análogos aos nostoclídeos, com e sem o bromo no anel "A".....	77
Figura 40: Espectro no IV (filme de NaCl) do composto [15]	92

Figura 41: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto [15]	93
Figura 42: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto [15]	94
Figura 43: Espectro de massas para o composto [15]	95

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados experimentais dos análogos aos nostoclídeos sintetizados...	57
Tabela 2: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C e HMBC (^2J e ^3J) referentes ao composto [20]	62
Tabela 3: Avaliação dos análogos aos nostoclídeos como inibidor da Reação de Hill.....	78

LISTA DE ABREVIATURAS

n-BuLi	<i>n</i> -Butillítio
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/EM	Cromatografia gasosa/Espectrometria de massas
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
δ	Deslocamento químico
dt	Duplo tripleto
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMSO	Dimetil sulfóxido
EtOAc	Acetato de etila
HMBC	Heteronuclear multiple bond coherence
HMPA	Hexametilfosforamida
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento escalar
m	Multiplete
MHz	Megahertz
m/m	Massa/massa
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	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBDMSOTf	<i>Tert</i> -butildimetilsilil trifluorometanosulfonato
T _f	Temperatura de fusão
TEA	Trietilamina
THF	Tetraidrofurano
v/v	Volume/volume

RESUMO

ROCHA, Marcelo Eça, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, janeiro de 2007. **Síntese de análogos aos nostoclídeos e avaliação de seus efeitos sobre a inibição de transporte de elétrons na fotossíntese.** Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Co-orientadores: Antônio Jacinto Demuner e Célia Regina Álvares Maltha.

Os nostoclídeos, isolados a partir de uma alga verde-azul, do gênero *Nostoc*, pertencem a uma família de compostos naturais conhecidos como γ -alquilidenobutenolídeos. Os butenolídeos, também conhecidos como furanonas, têm despertado interesses no campo da síntese orgânica, devido à grande ocorrência do anel furan-2-(5*H*)-ona em compostos de origem natural e sua contribuição em diversas atividades biológicas, esforços tem sido realizados para a síntese de novos compostos que possuem em tipo de função química. Tendo em vista o pequeno número de trabalhos disponíveis na literatura para o preparo de análogos aos nostoclídeos, e considerando a possível atividade herbicida, esse trabalho teve como objetivo sintetizar compostos análogos aos nostoclídeos, visando estudos detalhados da relação estrutura-atividade e a descoberta de novos compostos com potencial uso comerciais. A presente investigação considerou a síntese de doze novos compostos denominados: 5(*Z*)-3-(4-bromobenzil)-5-(1,3-metilenodioxibenzilideno)furan-2-(5*H*)-ona **[16]** (40%), 5(*E*)-3-(4-bromobenzil)-5-(2,4,6-trimetoxibenzilideno)furan-2-(5*H*)-ona **[17]** (38%), 5(*Z*)-3-(4-bromobenzil)-5-(benzilideno)furan-2-(5*H*)-ona **[18]** (98%), 5(*Z*)-3-(4-bromobenzil)-5-(3-metilbenzilideno)furan-2-(5*H*)-ona **[19]** (59%), 5(*Z*)-3-(4-bromobenzil)-5-(4-fluorobenzilideno)furan-2-(5*H*)-ona **[20]** (47%), 5(*Z*)-3-(4-bromobenzil)-5-(4-bromobenzilideno)furan-2-(5*H*)-ona **[21]** (24%), 5(*Z*)-3-(4-bromobenzil)-5-(4-clorobenzilideno) furan-2-(5*H*)-ona **[22]** (27%), 5(*Z*)-3-(4-bromobenzil)-5-(2,5-dimetoxibenzilideno)furan-2-(5*H*)-ona **[23]** (68%), 5(*Z*)-3-(4-bromobenzil)-5-(3-nitrobenzilideno)furan-2-(5*H*)-ona **[24]** (31%), 5(*Z*)-3-(4-bromobenzil)-5-(4-trifluorometilbenzilideno)-furan-2-(5*H*)-ona **[25]**, (42%), 5(*Z*)-3-(4-bromobenzil)-5-(4-cianobenzilideno)-furan-2-(5*H*)-ona **[26]**, (23%), 5(*Z*)-3-(4-bromobenzil)-5-(2-cloro-4-

dimetilaminobenzilideno)furan-2-(5*H*)-ona **[27]** (41%). Os compostos sintetizados foram submetidos a ensaios para avaliar a inibição da síntese de ATP no fotossistema II da fotossíntese. Dentre as substâncias preparadas a que apresentou maior inibição na síntese de ATP foi o composto **[24]**, com IC₅₀ (concentração mínima necessária para inibir 50%) igual a 13,3 μmolL⁻¹.

ABSTRACT

ROCHA, Marcelo Eça, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, January of 2007. **Synthesis of analogous to nostoclides and evaluation of its effects in the inhibition of transport of eletrons in the photosynthesis.** Adviser: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Co-Advisers: Antônio Jacinto Demuner e Célia Regina Álvares Maltha.

The nostoclides, isolated from a green-blue algae, of the gender *Nostoc*, belongs to a family of natural compounds known like γ alkylidenebutenolides. The butenolides, also known as furanones, have been waking up interests in the field of the organic synthesis, due to the great occurrence of the ring furan-2-(5*H*)-one in composed of natural origin and its contribution in several biological activities, efforts have been accomplished for the synthesis of new composed that possess a type of chemical function. Tends in view the small number of available works in the literature for prepare it of analogues to the nostoclides, and considering the possible activity herbicide, that work had as objective to synthesize composed analogues to the nostoclides, seeking detailed studies of the relationship structure-activity and the discovery of new composed with commercial potential use. To present investigation it resulted in the synthesis of twelve new composed denominated: 5(*Z*)-3(4-bromobenzil)-5-(1,3-dioxalanebenzilidene)-5*H*-furan-2-one **[16]** (40%), 5(*E*)-3(4-bromobenzil)-5-(2,4,6-trimetoxibenzilidene)-5*H*-furan-2-one **[17]** (38%), 5(*Z*)-3(4-bromobenzil)-5-(benzilidene)-5*H*-furan-2-one **[18]** (98%), 5(*Z*)-3(4-bromobenzil)-5-(3-methylbenzilidene)-5*H*-furan-2-one **[19]** (59%), 5(*Z*)-3(4-bromobenzil)-5-(4-fluorobenzilidene)-5*H*-furan-2-one **[20]** (47%), 5(*Z*)-3(4-bromobenzil)-5-(4-bromobenzilidene)-5*H*-furan-2-one **[21]** (24%), 5(*Z*)-3(4-bromobenzil)-5-(4-chlorobenzilidene)-5*H*-furan-2-one **[22]** (27%), 5(*Z*)-3(4-bromobenzil)-5-(2,5-dimetoxybenzilidene)-5*H*-furan-2-one **[23]** (68%), 5(*Z*)-3(4-bromobenzil)-5-(3-nitrobenzilidene)-5*H*-furan-2-one **[24]** (31%), 5(*Z*)-3(4-bromobenzil)-5-(4-trifluoromethylbenzilidene)-5*H*-furan-2-one **[25]** (42%), 5(*Z*)-3(4-bromobenzil)-5-(4-cyanobenzilidene)-5*H*-furan-2-one **[26]** (23%), 5(*Z*)-3(4-bromobenzil)-5-(2-chloro-4-dimethylaminobenzilidene)-5*H*-furan-2-one **[27]** (41%).

The synthesized compositions were submitted the rehearsals to evaluate the inhibition of the synthesis of ATP in the photosystem II (PSII) of the photosynthesis. Among the prepared substances the one that presented larger inhibition in the synthesis of ATP it was the composition **[24]**, with IC_{50} (necessary minimum concentration to inhibit 50%) equal at 13,3 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

As plantas daninhas, de todos os tipos, têm sido, ao longo da história da humanidade, um verdadeiro fardo e causa de muitas fadigas na luta pelo sustento. O estudo das plantas daninhas e o seu controle revestem-se, no sentido de tornar menos árdua e sacrificada a tarefa de produzir o alimento, tornando a prática agrônômica mais eficiente, obtendo quantidades cada vez maiores de produtos e de melhor qualidade para o consumo (DEUBER, 1992).

Definir planta daninha nem sempre é fácil, devido à evolução e complexidade que atualmente atingiu a Ciência das Plantas Daninhas. Entretanto, todos os conceitos baseiam-se na sua indesejabilidade em relação a uma atividade humana (SILVA *et al.*, 2001).

O trabalho envolvido com o controle das plantas daninhas era realizado manualmente, retirando as plantas indesejáveis, prática ainda existente hoje em muitas regiões e em determinadas culturas. Com o passar do tempo o homem foi elaborando diferentes ferramentas que pudessem auxiliá-lo nessa tarefa, surgindo então a “enxada”, amplamente utilizada hoje em dia (DEUBER, 1992).

Então, a melhor eficiência da agricultura no mundo depende largamente do controle de uma variedade de doenças, e em especial de plantas daninhas. Aproximadamente 7000 espécies de plantas daninhas já foram identificadas, sendo que 200 ou 300 espécies causam problemas aos fazendeiros do mundo (PATTERSON, 1985).

As plantas daninhas diminuem os rendimentos das colheitas e para o controle dessas plantas os Estados Unidos da América gastaram com herbicidas em 1998 U\$ 6 bilhões, quase 70% das vendas totais de agroquímicos (ROGERS, 1999).

Com relação aos gastos com defensivos agrícolas no Brasil, observou-se um acréscimo de 76000 toneladas em 2004 para 128500 toneladas em 2005, correspondendo a um aumento de 68%. Desse total, os herbicidas contribuíram com 72%.

Neste mesmo ano de 2005, o consumo de herbicidas no Brasil contribuiu com 42% dos defensivos agrícolas, seguido de inseticidas (31%) e fungicidas (24%) (ANDEF, 2006).

No Brasil, segundo dados da Associação Nacional dos Fabricantes de Agrotóxicos, os valores das vendas encontram-se na ordem de US\$ 2 a 2,5 bilhões anuais (MORAGAS, 2003).

Em média, cerca de 20-30% do custo de produção de uma lavoura se deve ao custo do controle das plantas daninhas. Esses valores tornam-se ainda mais significativos na agricultura moderna, onde se exige perfeito controle das plantas daninhas para maior eficiência das máquinas colheitadeiras (SILVA *et al.*, 2001).

As pesquisas visando o controle químico de plantas daninhas foram iniciadas entre 1897 e 1900, quando Bornnet (França), Shultz (Alemanha) e Bolley (EUA) evidenciaram ação dos sais de cobre sobre algumas plantas de folhas largas. Em 1908, o sulfato ferroso foi investigado por Bolley, nos Estados Unidos, para controle de folhas largas na cultura do trigo. Somente em 1942, Zimmerman e Hitchcock, nos EUA, descobriram o ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D). Este herbicida é a base de muitos outros produtos sintetizados em laboratório (2,4-DB; 2,4,5-T, etc) e marcou o início do controle químico de plantas daninhas em escala comercial (SILVA *et al.*, 2001).

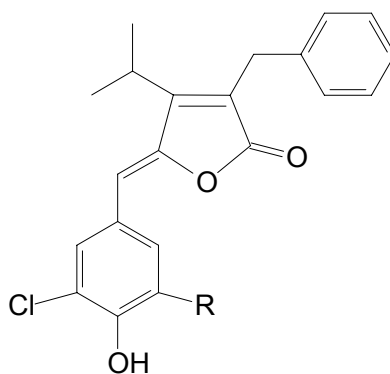
O primeiro herbicida registrado oficialmente no Brasil foi uma solução aquosa do éster butílico do ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) na concentração de 14 % m/m ocorrido em janeiro de 1948. Em dezembro desse mesmo ano foi feito o registro do 2-metil-4-clorofenoxiacetato de sódio (MCPA) na concentração de 10% m/m do ingrediente ativo (DEUBER, 1992).

Herbicidas comerciais têm um número limitado de locais alvos. O uso de produtos naturais como herbicida é uma alternativa que não tem sido explorada tão exaustivamente quanto foram para inseticidas e fungicidas. Produtos naturais fitotóxicos são em geral estruturalmente mais complexos que herbicidas sintéticos e não são obtidos por metodologias sintéticas tradicionais que tendem ser limitadas pelo alto custo da síntese da molécula final. A diversidade encontrada em produtos naturais lentamente está sendo explorada

para gerar novas classes de compostos em programas sintéticos tradicionais (DUKE, *et al.*, 2000).

1.1. Análogos aos nostoclídeos

Os nostoclídeos **[1]** pertencem a uma família de compostos naturais conhecidos como γ -alquilidenobutenólídeos. Esses compostos foram isolados a partir de uma alga verde-azul, *Nostoc sp.* que é encontrado em um líquen denominado *Peltigera canina* (YANG *et al.*, 1993). Segundo KAR, *et al.* (2005) os nostoclídeos I e II possuem atividade citotóxica. A atividade biológica destes compostos ainda está sob investigação e tem sido observada atividade alelopática (YANG *et al.*, 1993).



[1]

[1a] R= Cl Nostoclídeo I

[1b] R= H Nostoclídeo II

Os γ -alquilidenobutenólídeos, mais conhecidos como butenólídeos ou furan-2-(5H)-onas (Figura 1) são importantes intermediários em síntese orgânica. Nos últimos anos estes compostos têm atraído considerável atenção na área de síntese orgânica, uma vez que ocorrem como sub-unidade estrutural em um grande número de produtos naturais biologicamente ativos, isolados de esponjas, algas, animais, plantas, borboletas e outros insetos (SOUZA, 2005).

Diversos compostos contendo esse sistema de anel (furan-2-(5*H*)-ona) são considerados como potencial inseticida, bactericida, fungicida, antibiótico, anticancerígeno, anti-inflamatórios, inibidores alérgicos, etc (SOUZA, 2005; BELLINA, *et al.*, 2003; BELLINA e ROSSI, 2004).

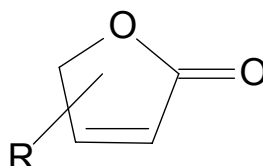
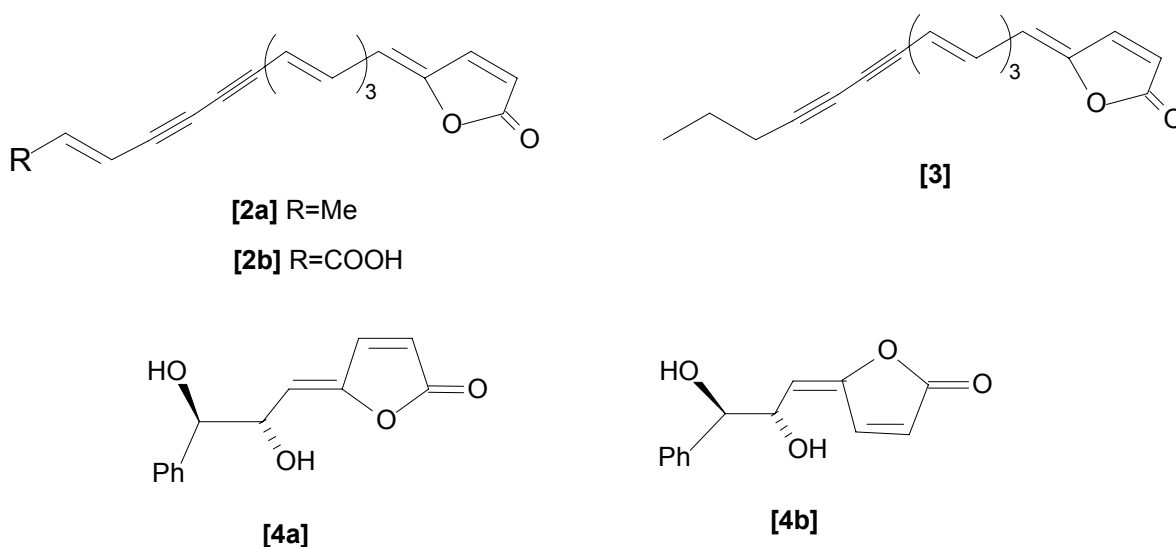
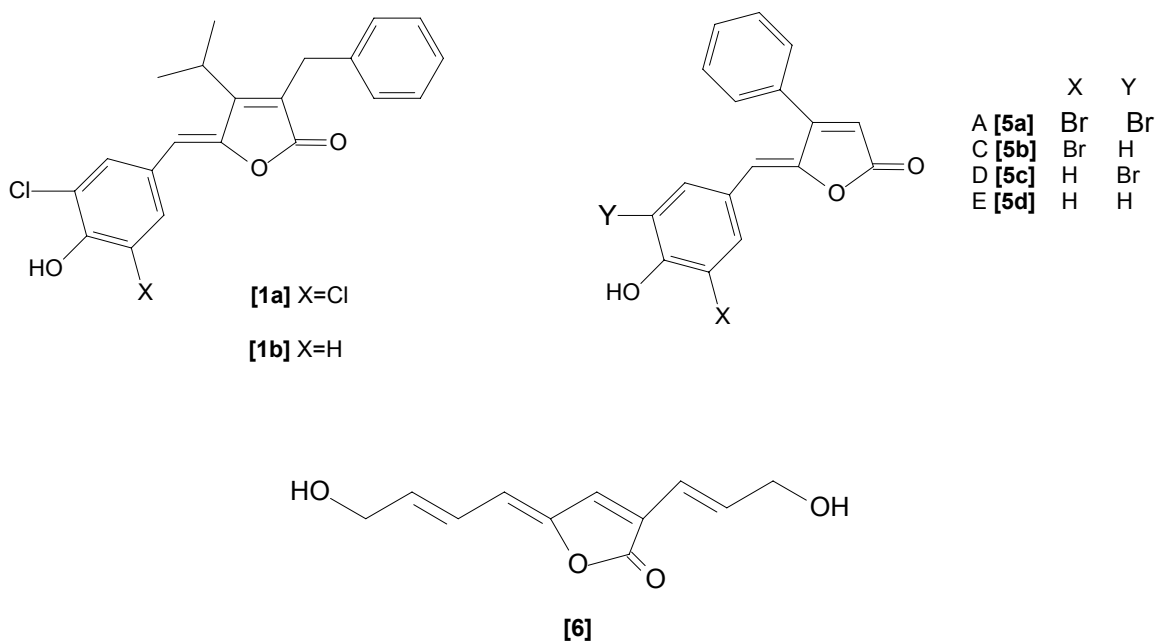


Figura 1 - Estrutura geral de furan-2-(5*H*)-onas.

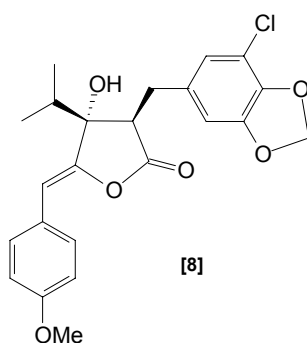
Durante as últimas décadas aumentou-se o número de γ -alquilidenbutenolídeos isolados de produtos naturais que possuem atividades biológicas (NEGISHI e KOTORA, 1997) como (i) inibição na síntese de colesterol observado com Xerulina **[2a]**, ácido xerulínico **[2b]** e deidroxerulina **[3]** (KUHNT *et al.*, 1990) (ii) citotoxicidade observada com goniobutenolídeos A **[4a]** e B **[4b]** (FANG *et al.*, 1991; SHING *et al.*, 1995; KO e LERPINIÈRE, 1995; MUKAI *et al.*, 1996; SURIVET e VATELE, 1996; KOTORA e NEGISHI, 1996) e nostoclídeos I **[1a]** e II **[1b]** (YANG *et al.*, 1993; BOUKOUVALAS *et al.*, 1994; BELLINA e ROSSI, 2002) e (iii) atividade antibiótica, com rubrolídeos **[5]** (MIAO e ANDERSEN, 1991; KOTORA e NEGISHI, 1996) e tetrenolina **[6]** (GALLO *et al.*, 1969).





FANG e colaboradores (1991) isolaram do extrato etanólico da casca do caule de *Goniothalamus giganteus*, originário da Tailândia, um composto denominado goniobutenolídeo A [4a]. Este apresenta atividade citotóxica contra células tumorais em seres humanos. Posteriormente, KOTORA e NEGISHI (1996) sintetizaram diastereoseletivamente o goniobutenolideo A, com rendimento de 92%.

A cianobacterina [8], um composto fitotóxico isolado de uma alga verde-azul *Scytonema hofmanni* (PIGNATELLO *et al.*, 1983), apresenta alta toxicidade para cianobactérias na concentração de $5 \mu\text{molL}^{-1}$ e também inibe o crescimento de muitas algas eucarióticas e diversas monocotiledôneas e dicotiledôneas (GLEASON e BAXA, 1986; GLEASON e CASE, 1986). Estudos indicam que a cianobacterina inibe o transporte de elétrons no fotossistema II durante a fotossíntese (GLEASON e PAULSON, 1984).



Diversos estudos têm sido feitos sobre o modo de ação da cianobacterina [8]. Porém, a atividade biológica de lactonas naturais com estruturas similares, como os nostoclídeos [1], não tem sido completamente investigada. Os nostoclídeos possuem atividade citotóxica contra células Neuro-2a CCL 131 e KB CCL 17 (XUEMIN *et al.*, 1993). Devido à estrutura similar entre os nostoclídeos e a cianobacterina (ambos os compostos possuem o sistema de anel comum 3-benzil-5-benzilideno-4-isopropilfuran-2-ona) é provável que os nostoclídeos possam apresentar atividade herbicida.

Em 2006 BARBOSA *et al.* sintetizaram uma série de análogos aos nostoclídeos que apresentaram atividade herbicida. Esses compostos inibiam o transporte de elétrons no fotossistema II da fotossíntese em até 78%, dependendo da concentração utilizada.

Portanto, devido ao pouco trabalho visando o preparo de análogos aos nostoclídeos [1], e buscando investigar o potencial herbicida dessa classe de compostos, este trabalho teve como objetivo, utilizar as furanonas para o desenvolvimento de novos herbicidas, variando-se o padrão de substituição do anel aromático do grupo 5-benzilideno, conforme análise retrossintética esquematizada na Figura 2.

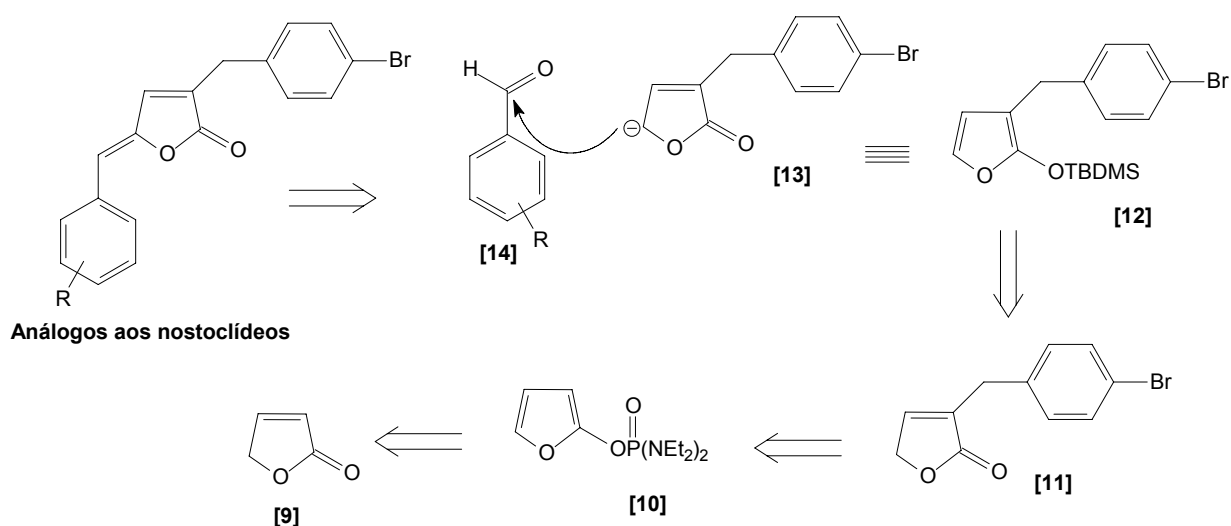


Figura 2. Análise retrossintética para a preparação de análogos aos nostoclídeos.

Como visto na análise retrossintética (Figura 2) o composto **[12]** corresponde à sintonia **[13]**. A reação de adição aldólica entre **[12]** e diferentes aldeídos aromáticos **[14]** corresponde à etapa para formação dos análogos aos nostoclídeos. O composto **[12]** pode ser preparado a partir da furanona **[11]**, que por sua vez, é sintetizada a partir da reação de alquilação entre 2-furil N,N,N',N'-tetraetilamidofosfato **[10]** e brometo de 4-bromobenzila. Já o composto **[10]** tem como precursor a lactona **[9]**. A substância **[9]** é obtida através de uma oxidação de Bayer-Villiger partindo-se do furfuraldeído.

Parte Experimental

2. Parte Experimental

2.1. Técnicas experimentais e instrumentos

2.1.1. Cromatografia em camada delgada (CCD)

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% 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).

2.1.2. Separações cromatográficas em coluna

Para todas as separações cromatográficas em coluna, foi utilizada sílica gel 60 (70-230 Mesh-ASTM, Merck, Ultrachem ou Vetec), como fase estacionária. A sílica utilizada nas colunas cromatográficas foi recuperada para reutilização, de acordo com procedimento descrito por TEIXEIRA *et al.* (2003).

2.1.3. Temperatura de fusão

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

2.2. Técnicas espectroscópicas

2.2.1. Infravermelho

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em pastilhas de KBr contendo 1% (m/m) do composto, com filme ou solução de DCM em placa de

NaCl, em um espectrômetro PERKIN ELMER SPECTRUM 1000, (Departamento de Química – UFV).

2.2.2. Ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 200, 300 e 400 MHz) e de carbono (RMN de ^{13}C , 50, 75 e 100 MHz) foram obtidos em espectrômetros VARIAN MERCURY 300 (Departamento de Química - UFV) e BRUKER AVANCE DRX 400 e DPX 200 (Departamento de Química – UFMG). Utilizou-se como solvente clorofórmio deuterado (CDCl_3) e o cloreto de tetrametilsilano (TMS) como padrão de referência interna ($\delta = 0$). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

2.2.3. Espectrometria de massas

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

2.3. Purificação e preparo de reagentes e solventes

2.3.1. Purificação do diclorometano (DCM)

A um balão com capacidade de 500 mL foram adicionados 300 mL de diclorometano sobre hidreto de cálcio. A solução foi mantida sob refluxo, durante 3 horas. Após este período, o diclorometano foi destilado e armazenado sobre peneira molecular de 4Å em um recipiente fechado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.3.2. Purificação do tetraidrofurano (THF) e do éter dietílico

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 1 hora. 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. Em seguida, destilou-se o THF seco, que foi armazenado sobre peneira molecular de 4Å em um recipiente vedado e sob atmosfera de nitrogênio. Procedimento similar foi utilizado para secagem de éter dietílico (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.3.3. Purificação de trietilamina, diisopropiletilamina e dietilamina

A um balão com capacidade de 500 mL foram adicionados 300 mL de trietilamina sobre lentilhas de hidróxido de potássio. A solução foi mantida sob refluxo, durante 2 horas. Após este período, a trietilamina foi destilada e armazenada sobre lentilhas de hidróxido de potássio. Procedimentos similares foram realizados para secagem das bases diisopropiletilamina (DIPEA) e dietilamina (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.3.4. Purificação do furfuraldeído

A um balão com capacidade de 250 mL foram adicionados 150 mL de furfuraldeído e 12 g de carbonato de sódio. A solução foi aquecida até a temperatura de ebulição do aldeído e destilando-se o furfuraldeído em seguida. Ao destilado (100 mL) adicionou-se novamente carbonato de sódio (2,4 g), sendo a mistura resultante novamente aquecida até a temperatura de ebulição do furfuraldeído e realizando-se nova destilação

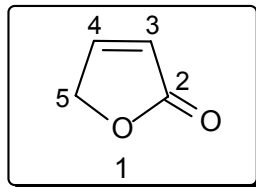
O material assim obtido foi submetido a uma última destilação a vácuo. O furfuraldeído foi então armazenado em um vidro selado, abrigado da luz e sob atmosfera de nitrogênio e utilizado logo em seguida (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.3.5. Titulação do *n*-butillítio (*n*-BuLi)

A um balão bitubulado de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se *p*-tosilidrazona da 1,3-difenilcetona (0,189 g; 0,50 mmol) e 3 mL de THF anidro. Em seguida, o balão foi resfriado numa mistura de gelo + sal. Com auxílio de uma seringa, adicionou-se 1,0 mL de *n*-butillítio e foi feita a titulação. Esse procedimento foi realizado em triplicata (LIPTON *et al.*, 1960)

2.4. Procedimentos sintéticos

- Síntese da lactona furan-2-(5H)-ona [9]



A um balão tritubulado de 500 mL, adaptado a dois condensadores e um funil de adição, adicionaram-se 24 g (0,25 mol) de 2-furaldeído juntamente com 100 mL de DCM. A adição de 10,7 g de sulfato de sódio foi seguida, imediatamente, da adição de 7,5 g (0,064 mol) de N,N-dietiletanolamina. Em seguida, 23 g de ácido fórmico foram adicionados à mistura, ao longo de um período de dois minutos. Após esta adição, 5 mL de peróxido de hidrogênio 30% foram adicionados à mistura. A mistura resultante foi, então, vigorosamente agitada, e 40 mL de peróxido de hidrogênio 30% foram adicionados gota-a-gota por um período de 5 horas. Ao final da adição, a mistura foi mantida sob vigorosa agitação e refluxo por 18 horas. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de tiosulfato de sódio (2 x 7,5 mL). Em seguida, a fase orgânica foi secada com MgSO₄ e filtrada. A fase orgânica resultante deste procedimento foi testada para verificar a possível presença de peróxido de hidrogênio. Dois tubos de ensaio foram empregados para a realização do teste. Em cada tubo adicionaram-se 5 mL de solução de sulfato ferroso amoniacal (1% m/v), 0,5 mL de solução de H₂SO₄ (0,5 mol/L) e 0,5 mL de uma solução aquosa 0,1 mol/L de tiocianato de potássio. A um dos tubos, adicionaram-se 5 mL de fase orgânica. Este tubo foi agitado vigorosamente. A ausência de peróxido foi evidenciada pelo não aparecimento de uma coloração marrom-avermelhada. Após a realização do teste, a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o líquido amarelado resultante foi fracionado em coluna de sílica gel eluída com hexano-EtOAc/1:1. Este procedimento resultou na obtenção de 9,57 g (0,114 mol) da lactona [9] com 46% de rendimento.

- Dados referentes ao composto [9]:

Característica: líquido amarelado.

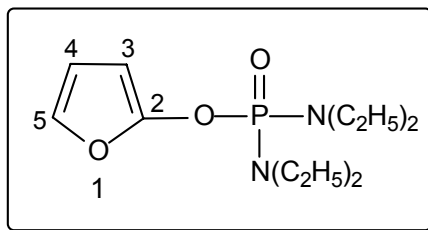
CCD: Rf = 0,35 (hexano-EtOAc/1:1).

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

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (*J*/Hz), atribuição): 4,93 (triplete aparente, 2H; H-5); 6,18 (dt, 1H, *J*_{3,4} = 5,8; *J*_{3,5} = 2,2; H-3); 7,62 (dt, 1H, *J*_{4,3} = 5,8; *J*_{4,5} = 1,5; H-4).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ : 72,07 (C-5); 121,37 (C-3); 152,89 (C-4); 173,64 (C-2).

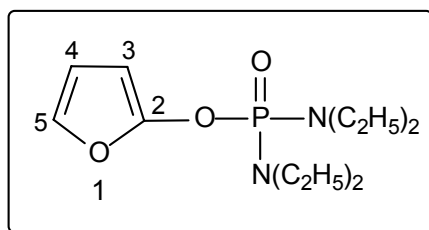
EM, m/z (%): 84, C₄H₄O₂ [M⁺], (32); 55 (100); 39 (31); 29 (25,7).

- Síntese do 2-furil-N,N,N',N'-tetraetildiamidofosfato [10]

A um balão de fundo redondo bitubulado (25 mL) dotado de uma barra de agitação magnética e conectado a um tubo de cloreto de cálcio, adicionaram-se furan-2-(5H)-ona [9] (2,022 g; 24 mmols) e 5,0 mL de DCM anidro. Em seguida, cloreto de fosforila (POCl_3) (2,2 mL; 24 mmols) foi adicionado à mistura. Trietilamina (4,8 mL; 36 mmols) dissolvida em 4,0 mL de DCM anidro foi adicionada à mistura reacional, gota-a-gota ao longo de um período de uma hora. Após esta adição, a mistura resultante foi agitada por cerca de 18 horas. Decorrido este período, adicionou-se mais 0,8 mL (6,0 mmols) de trietilamina. Agitou-se a mistura por mais 24 horas. O solvente foi, então, removido num evaporador rotatório. Ao resíduo resultante, adicionaram-se, cuidadosamente, 12 mL de éter dietílico anidro seguido de 6 mL de pentano. O frasco foi selado e a mistura foi agitada por cerca de 2 minutos à temperatura ambiente. O precipitado formado foi removido por filtração a vácuo. Adicionou-se ao filtrado 6 mL de éter dietílico e 12 mL de pentano. O frasco contendo a mistura foi hermeticamente fechado e mantido num refrigerador por 12 horas. Após este tempo, a solução sobrenadante foi transferida para um balão tritubulado de 100 mL, e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material resultante não foi posteriormente purificado. Adicionou-se 10 mL de éter dietílico anidro a este material. Ao balão tritubulado, adaptou-se um tubo de cloreto de cálcio e um funil de adição. O balão contendo a mistura reacional foi resfriado numa mistura de gelo e sal. Carregou-se o funil de adição com dietilamina (18 mL; 180 mmols) que foi adicionada lentamente à mistura reacional por um período de uma hora. Após adição da amina, o banho de gelo foi removido. A temperatura da mistura foi elevada para 35 °C, mantendo-se a agitação magnética por 24 horas. O precipitado formado na reação foi removido por filtração a vácuo sendo lavado

várias vezes com éter dietílico anidro. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida resultando num material de coloração marrom. O material foi fracionado em coluna de sílica gel eluída com hexano-EtOAc/3:1; 2:1; 1:1 resultando no isolamento do composto **[10]** com um rendimento de 43% (2,85 g; 10,40 mmols).e da substância **[15]** com um rendimento de 17,5% (0,57 g; 2,1 mmols).

- Dados referentes ao composto [10]



Característica: líquido amarelo.

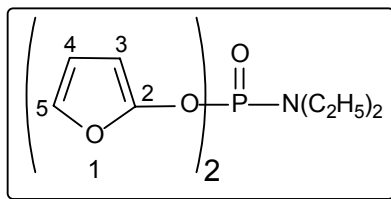
CCD: Rf = 0,29 (hexano-EtOAc/1:1).

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 (400 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 1,11 (t, 12H, $J=7,0$; CH_3); 3,06-3,19 (m, 8H; NCH_2); 5,68 (simpleto largo, 1H; H-3); 6,27 (simpleto largo, 1H; H-4); 6,94 (simpleto largo, 1H; H-5).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 13,71 (s; CH_3); 39,76 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4,5$; NCH_2); 88,78 (d, $^3J_{\text{C-P}}=3,2$; C-3); 111,13 (s; C-4); 134,02 (s; C-5); 152,58 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 3,3$; C-2).

EM, m/z (%): 274 ($\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ [M^+], (3,1); 191 (100); 163 (7,5); 83 (7,7); 72 (51,3); 44 (29).

- Dados referentes ao composto [15]

Característica: líquido amarelo.

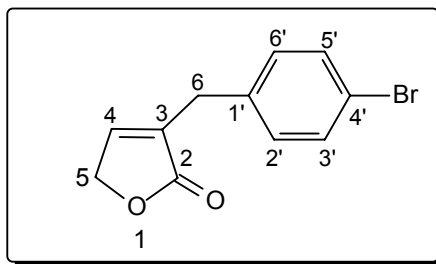
CCD: Rf = 0,17 (hexano-EtOAc/6:1).

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

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 1,10 (t, 6H, J = 3,4; CH₃); 3,19-3,39 (m, 4H; NCH₂); 5,75 (m, 2H; H-3); 6,30 (m, 2H; H-4); 6,98 (simpleto largo, 2H; H-5).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ (J/Hz): 13,64 (s; CH₃); 40,14 (d, ²J_{C-P} = 4,6; CH₂); 89,76 (d, ³J_{C-P} = 3,7; C-3); 111,28 (s; C-4); 135,10 (s; C-5); 150,35 (d, ²J_{C-P} = 4,6; C-2).

EM, m/z (%): 285 (C₁₂H₁₆NO₅P [M⁺], (<1); 202 (4,8); 174 (40,3); 150 (73,8); 120 (20,4); 83 (100), 55 (42,7); 39 (23,6).

- Síntese da lactona 3-(4-bromobenzil)furan-2-(5H)-ona [11]

A um balão bitubulado (50 mL), sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, foram adicionados 2-furil-N,N,N',N'-tetraetildiamidofosfato **[10]** (1,0 g; 3,65 mmol), 25 mL de THF anidro e 5 mL de hexametilfosforamida (HMPA). Em seguida resfriou-se o meio reacional em torno de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se com uma seringa *n*-BuLi (solução previamente titulada, 1,1 mol/L em hexano, 7,5 mL; 8,25 mmol) ao longo de um período de 10 minutos. A adição ocorreu de modo que a temperatura atingisse o valor em torno de $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ mas não a ultrapassasse. A mistura resultante foi mantida em torno de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 20 minutos, quando brometo de 4-bromobenzila (3,75 g, 15,0 mmol) dissolvido em 15 mL de THF anidro foi adicionado com uma seringa durante 15 minutos, de modo que a temperatura não ultrapassasse $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$. A reação foi deixada sob agitação magnética até que a temperatura da mistura reacional se igualasse à temperatura ambiente. Em seguida, adicionou-se água (20 mL) e acetato de etila (80 mL). As fases resultantes foram separadas. A fase aquosa foi extraída com duas porções (2 x 80 mL) de acetato de etila. Os extratos orgânicos foram reunidos, e a fase resultante foi lavada com solução saturada de NaCl (40 mL). Após secagem com MgSO_4 , o extrato resultante foi concentrado sob pressão reduzida, resultando na obtenção de um óleo de coloração marrom-avermelhada, que não foi submetido a nenhum processo de purificação.

O óleo foi transferido para um balão de fundo redondo de 50 mL. Adicionou-se 5,0 mL de ácido fórmico e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 45 minutos até que a efervescência, observada após a adição do referido ácido, cessasse. Adicionou-se benzeno (12 mL) à mistura reacional e o excesso de ácido fórmico foi removido em evaporador rotatório. Ao resíduo obtido, adicionaram-se 40 mL de acetato de etila e 12 mL de uma solução aquosa de cloreto de sódio-carbonato de sódio. A fase orgânica foi

separada e lavada mais duas vezes com a solução de cloreto de sódio-carbonato de sódio (2 x 12 mL). As fases aquosas foram combinadas e extraídas com acetato de etila (2 x 40 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi secada com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida resultando num óleo marrom. O óleo foi fracionado em coluna de sílica gel eluída com (hexano-Et₂O/2:1) levando à obtenção da lactona **[11]** como um óleo amarelo com 76% de rendimento (704 mg, 2,78 mmol).

- Dados referentes ao composto **[11]**

Característica: óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,28 (hexano-EtOAc/2:1).

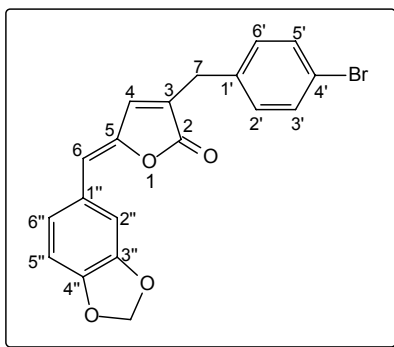
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3087; 2929; 2868; 1748; 1651; 1591; 1488; 1349; 1069; 803.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,56 (s, 2H, H-6); 4,76 (d, 2H, J_{5,4} = 1,8; H-5); 6,95 (d, 1H, J_{4,5} = 1,8; H-4); 7,11 (d, 2H, J_{2',3'} = J_{6',5'} = 8,5; H-2'/H-6'); 7,44 (d, 2H, J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8,5; H-3'/H-5').

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 31,52 (C-6); 70,52 (C-5); 121,02 (C-4'); 130,89 (C-2'/C-6'); 132,10 (C-3'/C-5'); 133,98 (C-3); 136,53 (C-1'); 145,94 (C-4); 173,95 (C-2).

EM, m/z (%): 252 C₁₁H₉BrO₂ [M+], (7,8); 254 [M+2], (6,9); 209 (4,2); 191 (1,7); 173 (13,2); 144 (3,7); 128 (100); 115 (35,9); 89 (20,2); 63 (22); 57 (48,8); 51 (64,6).

- Síntese do composto (5Z)-3-(4-bromobenzil)-5-(3,4-metilenodioxibenzil)-furan-2-(5H)-ona [16]



A um balão bitubulado (25 mL) sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado 3-(4-bromobenzil)furan-2-(5H)-ona **[11]** (0,150 g; 0,59 mmol) dissolvido em 3 mL de DCM anidro, TBDMSOTf (0,17 mL; 0,71 mmol), DIPEA (0,31 mL; 1,77 mmol) e piperonal (0,106 g; 0,71 mmol). Após agitação à temperatura ambiente por 1 hora, adicionou-se DBU (0,18 mL; 1,18 mmol). A mistura reacional foi, então, refluxada por 3 horas. Transferiu-se a mistura reacional para um funil de separação, adicionando-se 70 mL de DCM. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de HCl 3 mol/L (2 x 25 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 25 mL), e em seguida secada com MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida resultando num sólido amarelo. O sólido foi fracionado em coluna de sílica gel (hexano/DCM 1:1), resultando na obtenção de 0,109 g (0,285 mmol) da substância **[16]** com 40% de rendimento.

Procedimento similar foi realizado para síntese de todos os outros análogos aos nostoclídeos **[17]** à **[27]**.

- Dados referentes ao composto [16]

Característica: sólido amarelo, obtido com 40% (0,109 g, 0,285 mmol)

T_f = 175,6 – 176,0 °C.

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

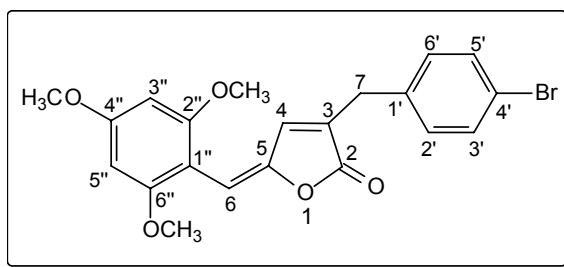
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3102; 2891; 1729; 1650; 1599; 1499; 1488; 1267; 1045; 1034; 940.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,66 (s, 2H, H-7); 5,81 (s, 1H, H-6); 5,99 (s, 2H, -O-CH₂-O-); 6,80 (d, 1H, $J_{5'',6''} = 8,2$; H-5''); 6,93 (s, 1H, H-4); 7,11 (dd, 1H, $J_{6'',5''} = 8,2$, $J_{6'',2''} = 1,6$; H-6''); 7,13 (d, 2H, $J_{2',3'} = J_{6',5'} = 8,3$; H-2'/H-6'); 7,42 (d, 1H, $J_{2'',6''} = 1,6$; H-2''); 7,46 (d, 2H, $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8,3$; H-3'/H-5').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 31,11 (C-7); 101,50 (-O-CH₂-O-); 108,58 (C-5''); 109,98 (C-2''); 113,07 (C-6); 120,87 (C-4'); 125,87 (C-6''); 127,39 (C-1''); 130,63 (C-2'/C-6'); 130,75 (C-3); 131,95 (C-3'/C-5'); 136,33 (C-1'); 139,69 (C-4); 146,06 (C-5); 148,28 (C-3''); 148,53 (C-4''); 170,21 (C-2).

EM, m/z (%): 384, C₁₉H₁₃BrO₄ [M^+], (82,5); 386 [$\text{M}+2$], (87,6); 339 (5,8); 304 (7,9); 276 (7,4); 259 (10,5); 219 (10,6); 189 (16,6); 169 (15,3); 162 (70,3); 134 (78,2); 115 (46,8); 104 (38,6); 89 (28,9); 76 (100); 63 (25,5); 50 (55,3).

- **Dados referentes ao composto (5E)-3-(4-bromobenzil)-5-(2,4,6-trimetoxibenzilideno)furan-2-(5H)-ona [17]**



Característica: sólido amarelo, obtido com 39% (64 mg, 0,15 mmol)

$T_f = 155,8 - 156,5 \text{ } ^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,15$ (hexano-DCM/1:2).

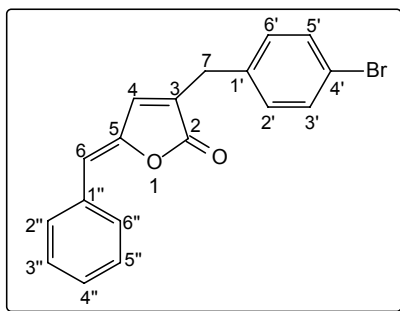
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3142; 2990; 2946; 2840; 1733; 1598; 1573; 1462; 1337; 1218; 1160; 1060; 821

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,64 (s, 2H, H-7); 3,74 (s, 6H, 2''/6''- OCH_3); 3,83 (s, 3H, 4''- OCH_3); 6,12 (s, 2H, H-3''/H-5''); 6,56 (s, 1H, H-6); 7,07 (s, 1H, H-4); 7,11 (d, 2H, $J_{2',3'} = J_{6',5'} = 8,3$; H-2'/H-6'); 7,43 (d, 2H, $J_{3',2} = J_{5',6'} = 8,3$; H-3'/H-5').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 31,25 (C-7); 55,44 (4''- OCH_3); 55,64 (2''/6''- OCH_3); 90,81 (C-3''/C-5''); 103,73 (C-1''); 106,12 (C-6); 120,64 (C-4'); 130,66 (C-2'/C-6'); 131,77 (C-3'/C-5'); 132,09 (C-3); 136,76 (C-1'); 137,90 (C-4); 148,53 (C-5); 158,72 (C-2''/C-6''); 162,00 (C-4''); 170,05 (C-2).

EM, m/z (%): 430, $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrO}_5$ [M^+], (87,4); 432 [$\text{M}+2$], (100); 387 (2,5); 361 (5,8); 265 (3,5); 233 (5,6); 208 (15,2); 205 (9,5); 193 (22,2); 181 (29,8); 166 (53,7); 165 (24,4); 151 (22,6); 138 (51,8); 115 (39,1); 109 (12,7); 69 (23,5); 63 (19,0); 53 (14,6).

- Dados referentes ao composto **(5Z)-3-(4-bromobenzil)-5-(benzilideno)furan-2-(5H)-ona [18]**



Característica: sólido branco, obtido com 98% (200 mg, 0,60 mmol)

$T_f = 127,3 - 127,9$ °C.

CCD: $R_f = 0,20$ (hexano-DCM/2:1).

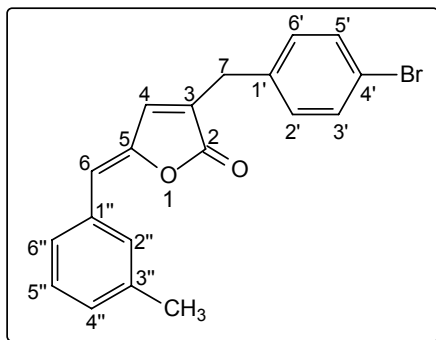
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3102; 3058; 3022; 1764; 1649; 1609; 1486; 1362; 1026; 930; 759.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,68 (s, 2H, H-7); 5,89 (s, 1H, H-6); 6,96 (t, 1H, $J_{4,7} = 1,4$; H-4); 7,14 (d, 2H, $J_{2,3'} = J_{6',5'} = 8,4$; H-2'/H-6'); 7,30 (t, 1H, $J_{4'',3''} = J_{4'',5''} = 7,2$; H-4''); 7,39 (t, 2H, $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = J_{3'',4''} = J_{5'',4''} = 7,2$; H-3''/H-5''); 7,46 (d, 2H, $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8,4$; H-3'/H-5'); 7,73 (d, 2H, $J_{2,3'} = J_{6',5'} = 7,2$; H-2''/H-6'').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 31,14 (C-7); 113,06 (C-6); 120,93 (C-4'); 128,81 (C-3''/C-5''); 129,03 (C-4''); 130,49 (C-2''/C-6''); 130,62 (C-2'/C-6'); 131,75 (C-3); 131,97 (C-3'/C-5'); 133,02 (C-1''); 136,16 (C-1'); 139,74 (C-4); 147,29 (C-5); 170,18 (C-2).

EM, m/z (%): 340, $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ [M^+], (41,3); 342 [$\text{M}+2$], (38,4); 322 (3,2); 295 (4,9); 261 (8,7); 243 (23,2); 233 (12,6); 217 (16,3); 216 (30,0); 215 (41,4); 202 (17,8); 189 (3,2); 171 (8,1); 156 (3,1); 143 (13,3); 115 (56,3); 101 (13,4); 91 (15,0); 90 (100); 77 (9,0); 63 (27,0); 51 (14,7).

- Dados referentes ao composto **(5Z)-3-(4-bromobenzil)-5-(3-metilbenzilideno)furan-2-(5H)-ona [19]**



Característica: sólido branco, obtido com 59% (126 mg, 0,35 mmol)

$T_f = 111,2 - 111,9 \text{ }^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,20$ (hexano-DCM/2:1).

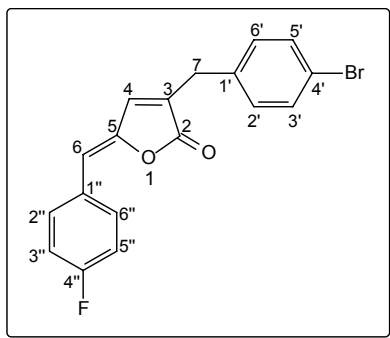
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3108; 1747; 1648; 1488; 1419; 1341; 1072; 1034; 914; 899; 793.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 2,37 (s, 3H, CH_3); 3,68 (s, 2H, H-7); 5,86 (s, 1H, H-6); 6,95 (t, 1H, $J_{4,7} = 1,3$; H-4); 7,12 (d, 1H, $J_{4'',5''} = 7,6$; H-4''); 7,14 (d, 2H, $J_{2',3'} = J_{6',5'} = 8,3$; H-2'/H-6'); 7,26 (t, 1H, $J_{5'',6''} = J_{5'',4''} = 7,6$; H-5''); 7,47 (d, 2H, $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8,3$; H-3'/H-5'); 7,54 (d, 1H, $J_{6'',5''} = 7,6$; H-6''); 7,55 (s, 1H, H-2'').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 21,41 (CH_3); 31,13 (C-7); 113,32 (C-6); 120,92 (C-4'); 127,77 (C-6''); 128,71 (C-5''); 129,97 (C-4''); 130,65 (C-2'/C-6'); 131,01 (C-2''); 131,56 (C-3); 131,97 (C-3'/C-5'); 132,94 (C-1''); 136,22 (C-1'); 138,48 (C-3''); 139,82 (C-4); 147,16 (C-5); 170,30 (C-2).

EM, m/z (%): 354, $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ [M^+], (93,2); 356 [$\text{M}+2$], (95,3); 336 (6,6); 311 (8,9); 275 (11,5); 257 (34,9); 247 (20,6); 230 (44,4); 229 (44,9); 215 (35,2); 204 (18,2); 169 (16,2); 143 (25,6); 132 (49,8); 115 (89,4); 104 (68,9); 89 (47,1); 78 (100); 63 (34,2); 51 (31,3).

- Dados referentes ao composto **(5Z)-3-(4-bromobenzil)-5-(4-fluorobenzilideno)furan-2-(5H)-ona [20]**



Característica: sólido branco, obtido com 47% (100 mg, 0,28 mmol)

$T_f = 138,2 - 138,9 \text{ } ^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,17$ (hexano-DCM/1:1).

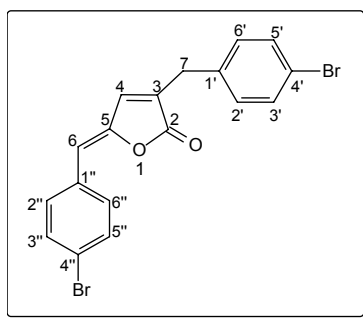
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3088; 1758; 1727; 1595; 1507; 1485; 1237; 1044; 822; 800.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,68 (s, 2H, H-7); 5,85 (s, 1H, H-6); 6,96 (t, 1H, $J_{4,7} = 1,3$; H-4); 7,06 (t, 2H, J

idade, integr0,407, 0,28, 1,00
acoplam187o J1 J

f13J

- **Dados referentes ao composto (5Z)-3-(4-bromobenzil)-5-(4-bromobenzilideno)furan-2-(5H)-ona [21]**



Característica: sólido branco, obtido com 24% (59 mg, 0,14 mmol).

$T_f = 164,3 - 165,2 \text{ } ^\circ\text{C}$.

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

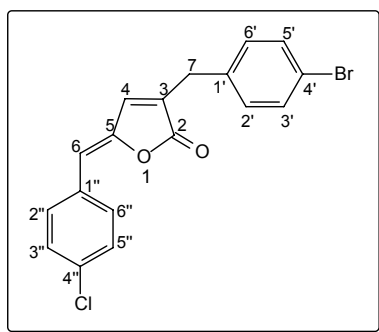
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3111; 1769; 1756; 1643; 1577; 1487; 1405; 1311; 1279; 1144; 1033; 813.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,67 (s, 2H, H-7); 5,82 (s, 1H, H-6); 6,95 (s, 1H, H-4); 7,13 (d, 2H, $J_{2',3'} = J_{6',5'} = 8,3$; H-2'/H-6'); 7,47 (d, 2H, $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8,3$; H-3'/H-5'); 7,49 (d, 2H, $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,6$; H-3''/H-5''); 7,59 (d, 2H, $J_{2'',3''} = J_{6'',5''} = 8,6$; H-2''/H-6'').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 31,19 (C-7); 111,65 (C-6); 121,01 (C-4'); 123,33 (C-4''); 130,63 (C-2'/C-6'); 131,79 (C-2''/C-6''); 131,93 (C-3); 132,02/132,04 (C-3'/C-5' e C-3''/C-5''); 132,28 (C-1''); 135,98 (C-1'); 139,55 (C-4); 147,65 (C-5); 169,87 (C-2).

EM, m/z (%): 420, $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2$ [M^+], (29,4); 422 [$\text{M}+2$], (13,4); 375 (3,0); 339 (2,4); 323 (7,6); 311 (1,4); 295 (3,7); 260 (9,4); 232 (9,8); 215 (23,8); 203 (10,7); 169 (9,3); 143 (11,2); 115 (32,1); 101 (16,3); 89 (100); 75 (6,0); 63 (27,1); 50 (7,6).

- **Dados referentes ao composto (5Z)-3-(4-bromobenzil)-5-(4-clorobenzilideno)furan-2-(5H)-ona [22]**



Característica: sólido branco, obtido com 27% (60 mg, 0,16 mmol)

$T_f = 148,9 - 150,5 \text{ } ^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,43$ (hexano-DCM/1:2).

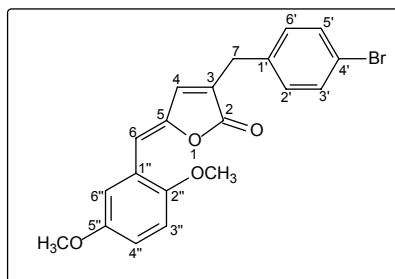
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3110; 2928; 1770; 1759; 1645; 1584; 1488; 1407; 1091; 1034; 1012.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,68 (s, 2H, H-7); 5,84 (s, 1H, H-6); 6,95 (s, 1H, H-4); 7,13 (d, 2H, $J_{2',3'} = J_{6',5'} = 8,2$; H-2'/H-6'); 7,34 (d, 2H, $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,4$; H-3''/H-5''); 7,47 (d, 2H, $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8,2$; H-3'/H-5'); 7,66 (d, 2H, $J_{2',3'} = J_{6'',5''} = 8,4$; H-2''/H-6'').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 31,18 (C-7); 111,60 (C-6); 121,01 (C-4'); 129,08 (C-3''/C-5''); 130,64 (C-2'/C-6'); 131,53 (C-3); 131,60 (C-2''/C-6''); 132,02 (C-3'/C-5'); 132,19 (C-4''); 134,96 (C-1'); 136,02 (C-1''); 139,55 (C-4); 147,55 (C-5); 169,90 (C-2).

EM, m/z (%): 374, $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrClO}_2$ [M^+], (42,8); 376 [$\text{M}+2$], (35,6); 321 (9,5); 311 (1,1); 295 (9,5); 277 (10,7); 259 (5,4); 232 (12,8); 215 (31,5); 203 (14,9); 193 (3,9); 169 (7,4); 152 (21,7); 143 (15,0); 124 (32,7); 115 (50,1); 101 (26,1); 89 (100); 63 (40,0); 49 (21,1); 44 (90,8); 32 (36,2).

- **Dados referentes ao composto (5Z)-3-(4-bromobenzil)-5-(2,5-dimetoxibenzilideno)furan-2-(5H)-ona [23]**



Característica: sólido amarelo fluorescente, obtido com 68% (162 mg, 0,40 mmol).

$T_f = 84,0 - 85,3 \text{ } ^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,21$ (hexano-DCM/1:1).

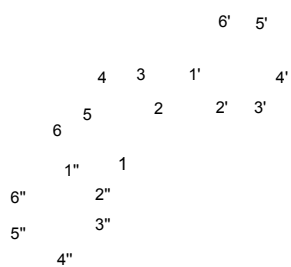
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2954; 2835; 1758; 1645; 1607; 1581; 1498; 1236; 1023; 884.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,67 (s, 2H, H-7); 3,81, 3,80 (s, 6H, 2''-OCH₃, 5''-OCH₃); 6,41 (s, 1H, H-6); 6,80 (d, 1H, $J_{3'',4''} = 9,0$; H-3''); 6,85 (dd, 1H, $J_{4'',3''} = 9,0$, $J_{4'',6''} = 2,9$; H-4''); 6,98 (s, 1H, H-4); 7,14 (d, 2H, $J_{2',3'} = J_{6',5'} = 8,3$; H-2'/H-6'); 7,46 (d, 2H, $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8,3$; H-3'/H-5'); 7,72 (d, 1H, $J_{6'',4''} = 2,9$; H-6'').

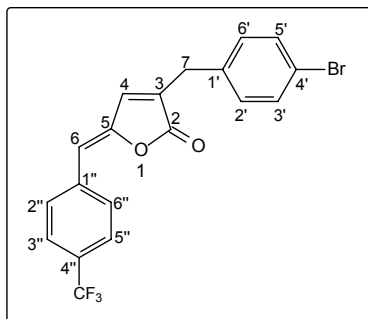
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 31,13 (C-7); 55,92, 56,25 (2''-OCH₃, 5''-OCH₃); 106,85 (C-6); 111,80 (C-3''); 115,74 (C-6''); 116,65 (C-4''), 120,87 (C-4'); 122,60 (C-1''); 130,65 (C-2'/C-6'); 131,15 (C-3); 131,94 (C-3'/C-5'); 136,33 (C-1'); 140,13 (C-4); 147,28 (C-5); 152,16 (C-2''); 153,77 (C-5''); 170,26 (C-2).

EM, m/z (%): 400, C₂₀H₁₇BrO₄ [M^+], (100); 402 [$\text{M}+2$], (97,8); 357 (6,7); 329 (6,8); 306 (4,1); 278 (23,5); 261 (6,9); 250 (13,8); 234 (8,6); 178 (10,0); 163 (39,5); 153 (8,2); 136 (37,9); 123 (15,0); 115 (31,0); 92 (20,4); 77 (32,9); 63 (20,7); 51 (17,1); 44 (75,0); 32 (33,6).

- Dados referentes ao composto **(5Z)-3-(4-bromobenzil)-5-(3-nitrobenzilideno)furan-2-(5H)-ona [24]**



- **Dados referentes ao composto (5Z)-3-(4-bromobenzil)-5-(4-trifluorometilbenzilideno)furan-2-(5H)-ona [25]**



Característica: sólido branco, obtido com 42% (102 mg, 0,25 mmol).

$T_f = 110,7 - 111,4$ °C.

CCD: $R_f = 0,31$ (hexano-DCM/1:1).

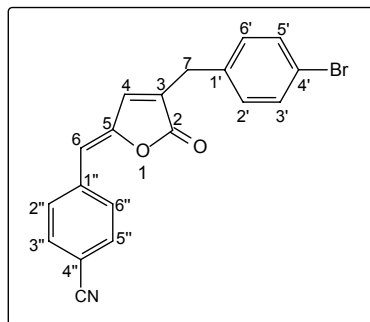
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3110; 2938; 1766; 1647; 1615; 1488; 1417; 1323; 1163; 1133; 1069; 1014.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,70 (s, 2H, H-7); 5,91 (s, 1H, H-6); 6,98 (s, 1H, H-4); 7,14 (d, 2H, $J_{2',3'} = J_{6',5'} = 8,3$; H-2'/H-6'); 7,48 (d, 2H, $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8,3$; H-3'/H-5'); 7,61 (d, 2H, $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,2$; H-3''/H-5''); 7,83 (d, 2H, $J_{2'',3''} = J_{6'',5''} = 8,2$; H-2''/H-6'').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 31,23 (C-7); 110,98 (C-6); 121,10 (C-4'); 125,66 (d, $J_{3'',\text{CF}_3} = J_{5'',\text{CF}_3} = 3,9$; C3''/C-5''); 130,44 (C-2''/C-6''); 130,65 (C-2'/C-6'); 132,07 (C-3'/C-5'); 133,18 (C-3); 135,80 (C-1'); 136,38 (C-1''); 139,45 (C-4); 148,66 (C-5); 169,65 (C-2).

EM, m/z (%): 408, $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{O}_2$ [M^+], (59,2); 410 [$\text{M}+2$], (60,7); 391 (5,8); 363 (8,9); 329 (22,9); 311 (26,5); 285 (16,2); 283 (41,1); 265 (7,5); 233 (10,1); 215 (32,4); 204 (17,5); 186 (14,4); 158 (56,4); 143 (21,1); 126 (10,6); 115 (100); 90 (20,4); 89 (49,7); 63 (38,6); 49 (34,1); 39 (30,1).

- **Dados referentes ao composto (5Z)-3-(4-bromobenzil)-5-(4-cianobenzilideno)furan-2-(5H)-ona [26]**



Característica: sólido branco, obtido com 23% (50 mg, 0,14 mmol).

$T_f = 178,0 - 179,0 \text{ } ^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,40$ (hexano-DCM/1:2).

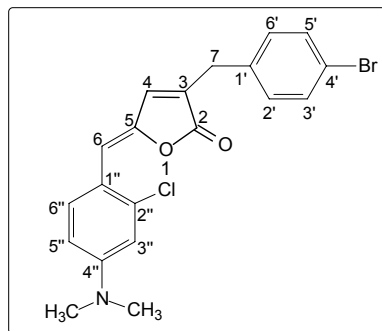
IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3098; 3062; 2229; 1767; 1650; 1609; 1505; 1487; 1027; 937; 899; 796.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,70 (s, 2H, H-7); 5,88 (s, 1H, H-6); 6,99 (s, 1H, H-4); 7,14 (d, 2H, $J_{2',3'} = J_{6',5'} = 8,3$; H-2'/H-6'); 7,48 (d, 2H, $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8,3$; H-3'/H-5'); 7,64 (d, 2H, $J_{3'',2''} = J_{5'',6''} = 8,4$; H-3''/H-5''); 7,81 (d, 2H, $J_{2'',3''} = J_{6'',5''} = 8,4$; H-2''/ H-6'').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 31,24 (C-7); 110,40 (C-6); 111,84 (C-4''); 118,57 (CN); 121,14 (C-4'); 130,56, 130,61 (C-2'/C-6'/C-2''/C-6''); 132,07 (C-3'/C-5'); 132,40 (C-3''/C-5''); 133,73 (C-3); 135,60 (C-1'); 137,35 (C-1''); 139,27 (C-4); 149,27 (C-5); 169,32 (C-2).

EM, m/z (%): 365, $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ [M^+], (25,0); 367 [$\text{M}+2$], (24,5); 347 (1,8); 320 (5,4); 286 (14,1); 268 (16,5); 240 (25,9); 230 (12,1); 215 (4,7); 196 (4,6); 169 (6,6); 143 (32,9); 128 (7,7); 115 (100); 114 (32,4); 101 (16,1); 89 (24,5); 75 (8,3); 63 (23,0); 51 (14,2).

- Dados referentes ao composto (5Z)-3-(4-bromobenzil)-5-(2-cloro-4-dimetilaminobenzilideno)furan-2-(5H)-ona [27]



Característica: sólido laranja, obtido com 41% (100 mg, 0,24 mmol).

$T_f = 155,2 - 156,0 \text{ } ^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,22$ (hexano-DCM/1:1).

IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3094; 2990; 2906; 2888; 2820; 1777; 1751; 1613; 1594; 1516; 1485; 1370; 1295; 1155; 1030; 833.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,02 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3,66 (s, 2H, H-7); 6,33 (s, 1H, H-6); 6,65 (dd, 1H, $J_{5'',6''} = 9,1$; $J_{5'',3''} = 2,7$; H-5''); 6,71 (d, 1H, $J_{3'',5''} = 2,7$; H-3''); 6,99 (t, 1H, $J_{4,7} = 1,3$; H-4); 7,14 (d, 2H, $J_{2,3'} = J_{6',5'} = 8,4$; H-2'/H-6'); 7,45 (d, 2H, $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8,4$; H-3'/H-5'); 8,17 (d, 1H, $J_{6'',5''} = 9,1$; H-6'')

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 31,09 (C-7); 40,31 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 109,26 (C-6); 111,38 (C-5''); 112,52 (C-2''); 119,10 (C-3''); 120,80 (C-4'); 129,51 (C-3); 130,65 (C-2'/C-6'); 131,91 (C-3'/C-5'); 132,77 (C-6''); 136,05 (C-1''); 136,56 (C-1'); 140,09 (C-4); 145,71 (C-5); 150,62 (C-4''); 170,60 (C-2).

EM, m/z (%): 417 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrClINO}_2$ [M^+], (81,3); 419 [$\text{M}+2$], (100); 382 (2,5); 338 (4,8); 303 (2,1); 275 (3,6); 231 (4,5); 209 (4,5); 195 (47,7); 192 (227); 167 (39,5); 152 (20,5); 140 (9,3); 132 (43,3); 115 (40,0); 101 (12,0); 89 (45,1); 75 (11,8); 63 (18,0); 51 (13,9).

2.5. Ensaios Biológicos

2.5.1. Inibição de Transporte de Elétrons na Fotossíntese pelos Análogos aos Nostoclídeos (Reação de Hill)

Os compostos sintetizados foram enviados para Università degli Studi di Ferrara - Itália, no Laboratório di Fisiologia e Biochimica Vegetale onde o professor Giuseppe Forlani submeteu os análogos aos nostoclídeos, a ensaios biológicos, contra a inibição de transporte de elétrons da fotossíntese pela Reação de Hill.

As membranas dos tilacóides ativas fotossinteticamente foram isoladas de folhas de espinafre (*Spinacea oleracea* L.) adquiridas em supermercados ou feiras livres. O material vegetal foi resuspenso em 5 mL g⁻¹ de tampão N-tris(hidroximetil)-metilglicina (tricina)-NaOH 20 mmolL⁻¹ (pH 8,0) em banho de gelo contendo 10 mmolL⁻¹ de NaCl, 5 mmolL⁻¹ de MgCl₂, 0,4 molL⁻¹ de sacarose e, então, foi homogeneizado por 30 s em um agitador com velocidade máxima.

O homogenato foi filtrado através de uma gaze cirúrgica, e o filtrado foi centrifugado a 4 °C por 1 min a 500g; o sobrenadante foi posteriormente centrifugado por 10 min a 1500g. Os cloroplastos foram inchados osmoticamente pela resuspensão em tampão desprovido de sacarose. A suspensão foi imediatamente diluída na proporção 1:1 (v/v,) em tampão contendo sacarose, mantida em gelo no escuro, e usada logo após preparação. Após a diluição adequada com acetona 80% v/v, a absorbância de cada amostra foi determinada a 645 e 663 nm, e a quantidade de clorofila foi calculada pela fórmula de Arnon.

A taxa de transporte de elétrons na fotossíntese foi medida pela redução de ferricianeto exposto à luz. Alíquotas de extratos da membrana preparadas correspondentes a 20 µg de clorofila foram incubadas a 24 °C em cubetas de 1 mL contendo tampão de tricina-NaOH 20 mmolL⁻¹ (pH 8,0), 10 mmolL⁻¹ de NaCl, 5 mmolL⁻¹ de MgCl₂, 0,2 molL⁻¹ de sacarose e 1 mmolL⁻¹ de K₃Fe(CN)₆. O ensaio foi iniciado pela exposição à luz saturante (800 µmol m⁻² s⁻¹) e a taxa de redução de ferricianeto foi medida a 420 nm em intervalos de 30 s por 10 min

contra um branco. Atividade foi calculada sobre a porção linear da curva, a partir de coeficiente de extinção molar de $1000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Sob as condições adotadas o valor para controle não tratados foi $65,8 \pm 2,0 \text{ nmol de ferricianeto reduzido s}^{-1} (\text{mg de clorofila})^{-1}$.

Para cada composto foi preparada uma solução 50 mmolL^{-1} em DMSO, que foi posteriormente diluída com água. Em alguns casos, preparou-se soluções de concentrações 25 mmolL^{-1} (se algum material permaneceu insolúvel depois da adição de solvente), e diluído depois com água. A partir dessas soluções estoques, foram preparadas soluções nas concentrações de 1, 2, 5, 10, 20, 50, e $100 \mu\text{molL}^{-1}$.

Herbicidas de referências foram inicialmente dissolvidos em água (hexazinona e lenacil) ou acetona (diuron), e então diluídos em água. As concentrações que causaram 50% de inibição (IC_{50}) da atividade *in vitro* foram estimadas utilizando a equação de regressão linear dos valores de atividade plotados contra o logaritmo da concentração do inibidor, considerando-se não menos que quatro doses na faixa inibitória, em cada caso. Limites de confiança foram computados de acordo com o método de Snedecor e Cochran (SNEDECOR e COCHRAN, 1967)

Resultados e discussão

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Síntese da lactona furan-2-(5H)-ona [9]

A síntese da lactona [9] foi realizada partindo-se do furfuraldeído conforme Figura 3. A lactona [9] foi usada para síntese do 2-furil-N,N,N',N'-tetraetildiamidofosfato [10] composto este, fundamental na síntese dos análogos aos nostoclídeos, conforme análise retrossintética mostrada na Figura 2, página 6.

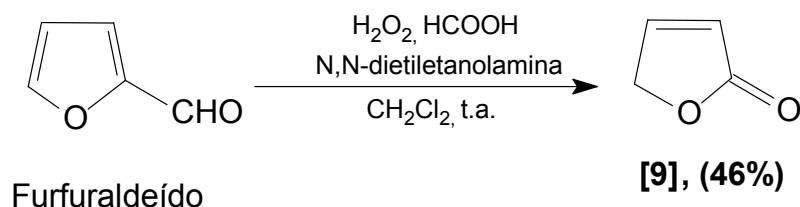


Figura 3. Síntese de furan-2-(5H)-ona [9] a partir do furfuraldeído.

A oxidação de aldeídos com peróxido de hidrogênio, na presença de ácido fórmico é conhecida na literatura como oxidação de Bayer-Villiger. O furfuraldeído nas condições apresentadas na Figura 3 resultou na lactona [9] com rendimento de 46%.

A confirmação da lactona [9] deu-se inicialmente pela análise de seu espectro no infravermelho (Figura 4) que apresentou duas bandas correspondentes ao estiramento do grupo carbonila, uma em 1775 cm⁻¹ e a outra em 1741 cm⁻¹, apesar de a lactona [9] possuir apenas um grupo carbonila, este fato é comum para lactonas α,β -insaturadas que n17 1/TTpo

Os sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C (Figuras 5 e 6) estão de acordo com a literatura (WILLIAMS e FLEMING, 1989).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 6) foi observado um sinal em $\delta=173,64$ referente ao carbono da carbonila (C-2). Os carbonos do grupo alqueno aparecem em $\delta=121,37$ (C-3) e $\delta=152,89$ (C-4), o carbono saturado aparece desblindado em $\delta=72,07$ devido estar ligado a um átomo de oxigênio.

No espectro de massas deste composto (Figura 7) foi observada a presença do pico em $m/z=84$, correspondente ao íon molecular. As fragmentações referentes ao composto **[9]** estão também mostradas na Figura 7, e estão de acordo com a literatura (PORTER e BALDAS, 1971).

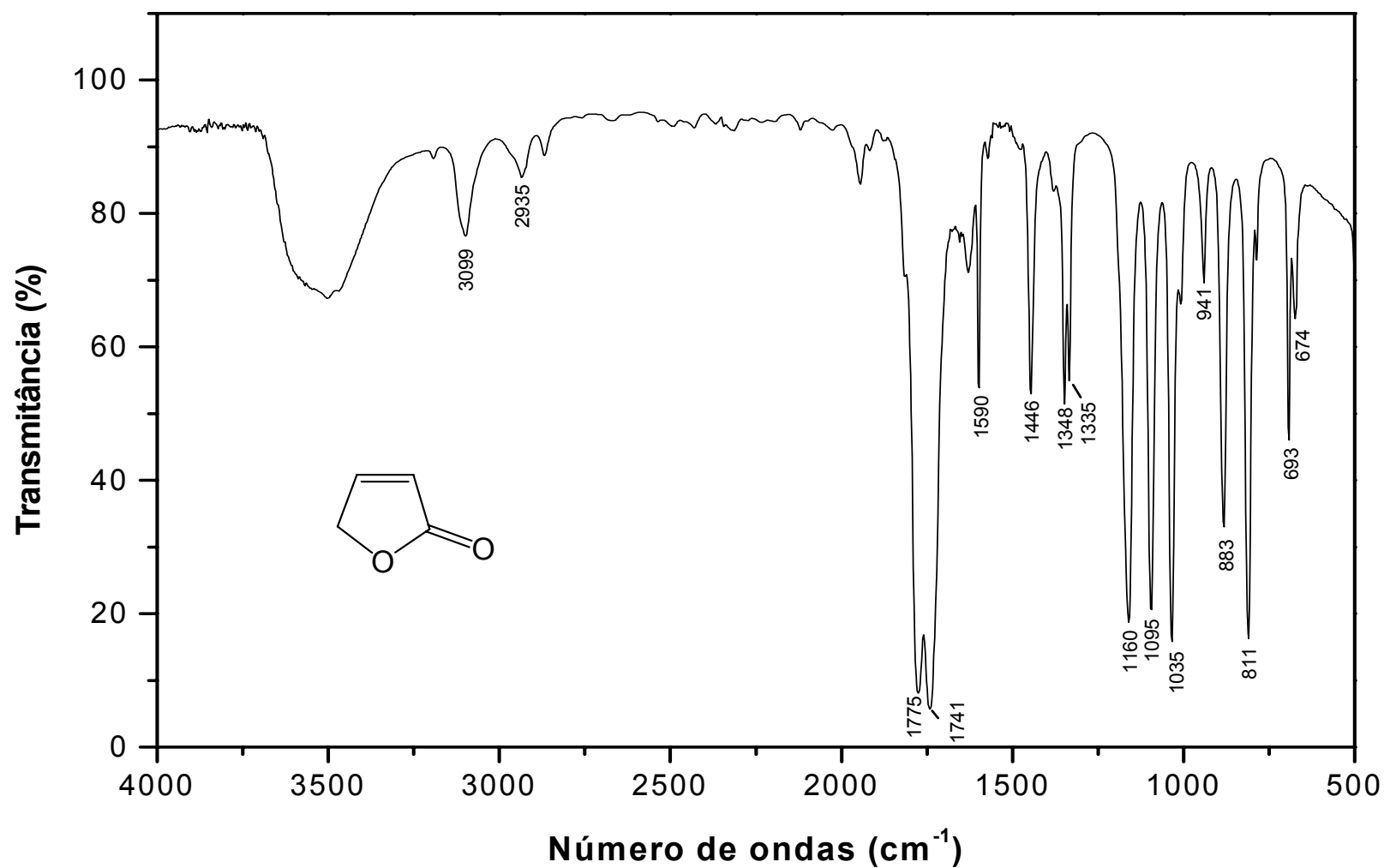


Figura 4 – Espectro no IV (filme, NaCl) da lactona [9]

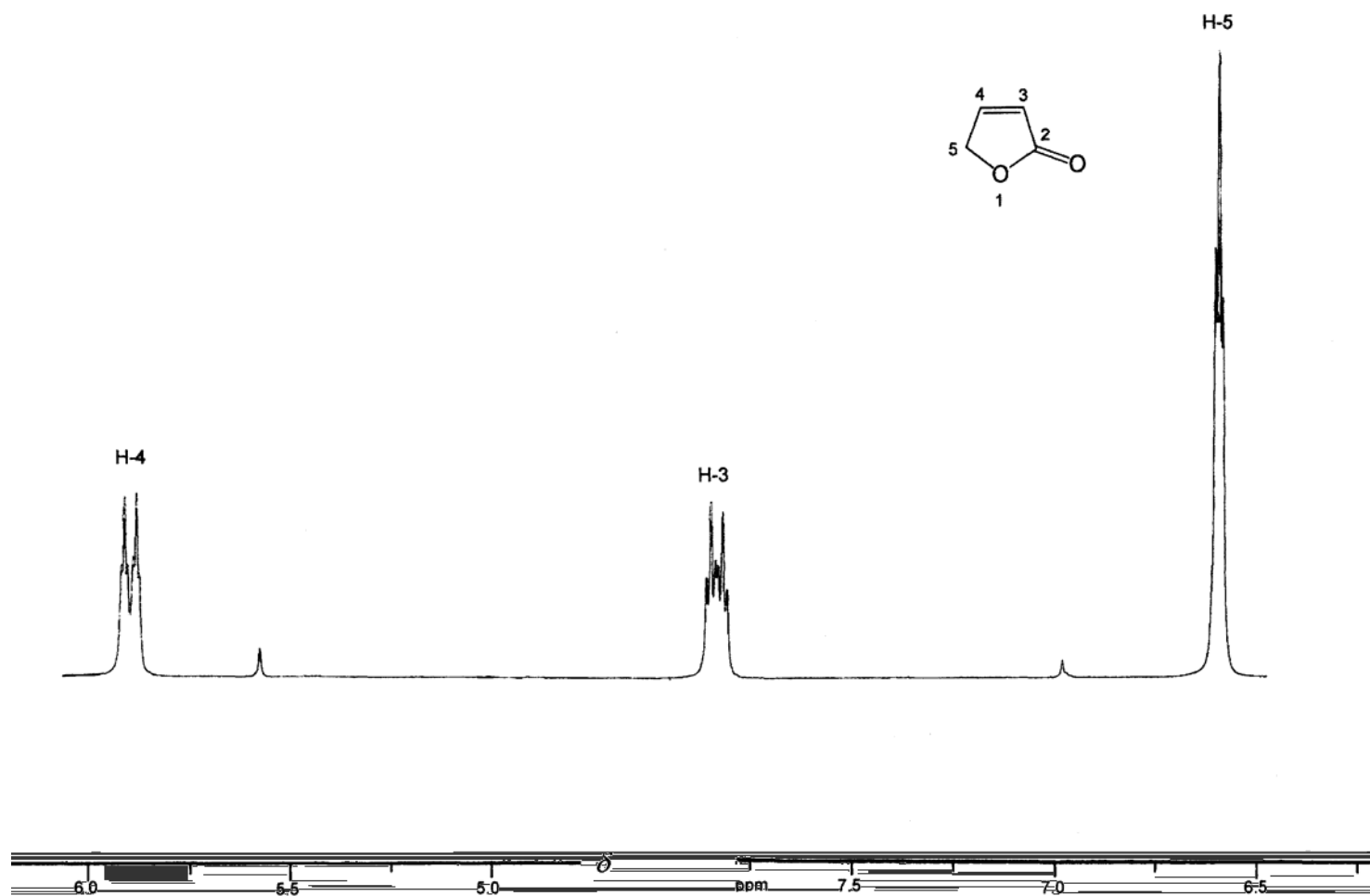


Figura 5 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) da lactona [9]

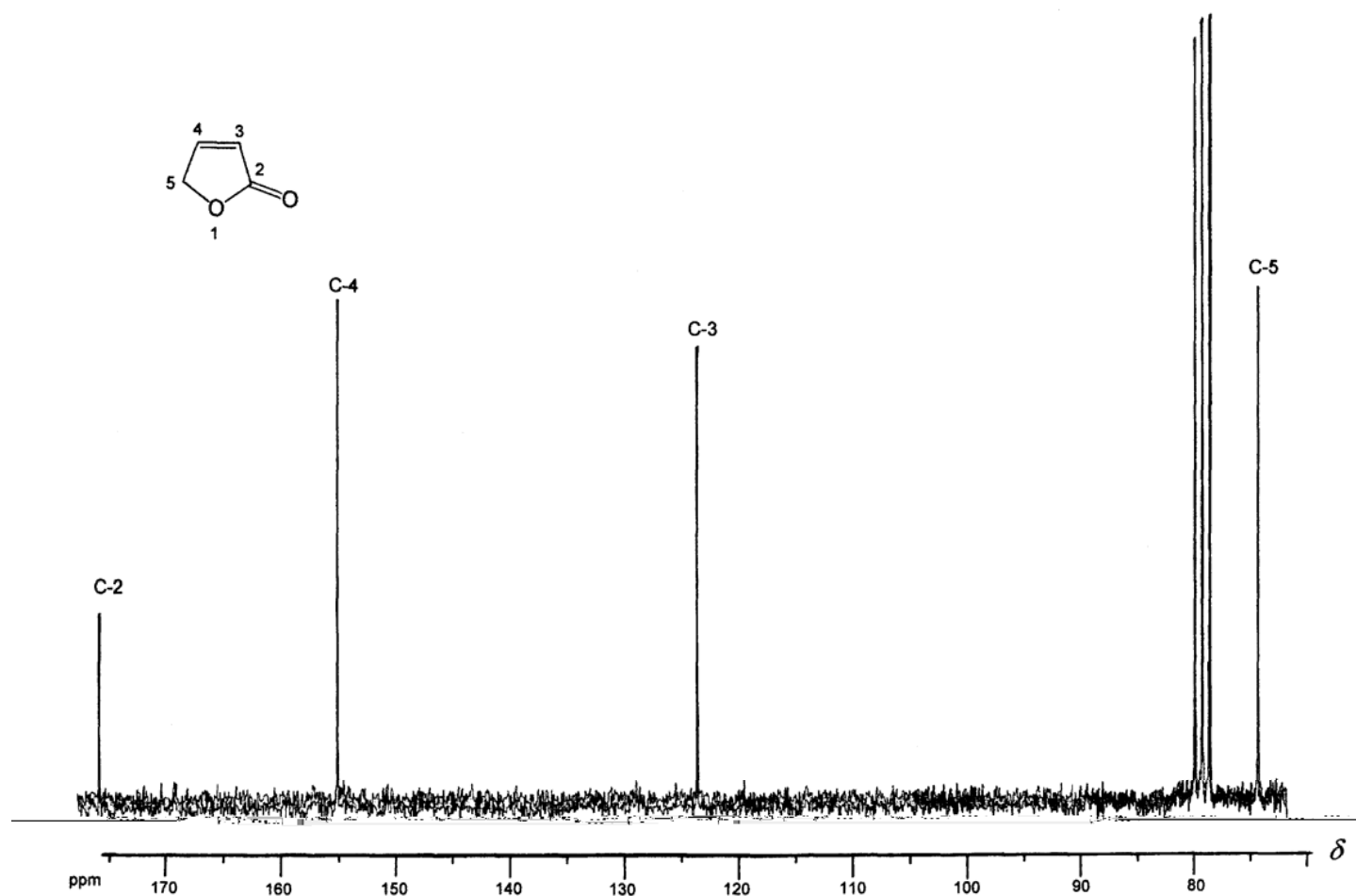
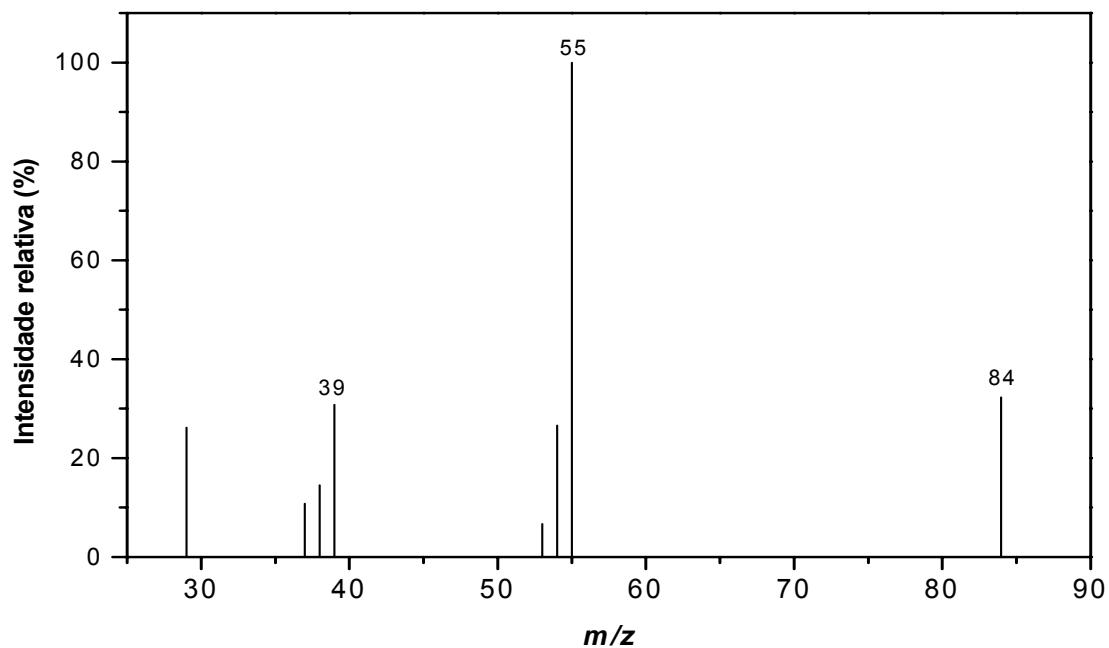


Figura 6 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da lactona [9]

a)



b)

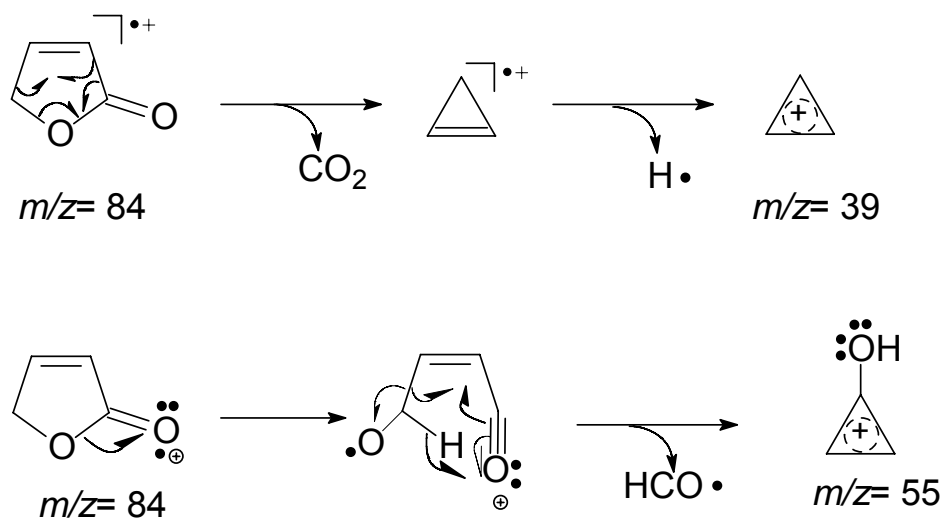


Figura 7. a) Espectro de massas e b) algumas fragmentações para o composto [9].

3.2. Síntese do 2-furil N,N,N',N'-tetraetildiamidofosfato [10]

O preparo dos análogos aos nostoclídeos baseou-se em uma adaptação da rota sintética descrita por BOUKOUVALAS *et al.* (1994). Em substituição ao composto 2-furil-N,N,N',N'-tetrametildiamidofosfato, foi projetada uma síntese para o composto [10], isso porque a síntese da substância 2-furil-N,N,N',N'-tetrametildiamidofosfato é de difícil realização, uma vez que era necessário o emprego de um criostato, bem como a um funil de jaqueta dupla, material esse que não se tinha acesso. Além disso, esta metodologia utiliza o composto N,N-dimetilamina que é de difícil manipulação em função de sua baixa temperatura de ebulição.

Utilizando a lactona [9] como material de partida, o composto [10] foi obtido com rendimento de 43% após os processos de elaboração e fracionamento em coluna de sílica gel (Figura 8).

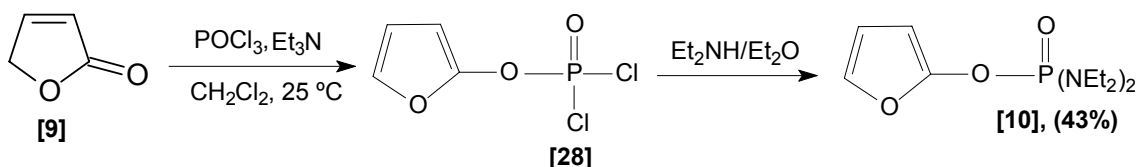


Figura 8. Reação para a síntese do composto [10], a partir da lactona [9].

A reação de substituição nucleofílica entre a lactona [9] e cloreto de fosforila (POCl_3), em diclorometano a 25°C , produziu o intermediário [28], que foi então submetido à reação de substituição nucleofílica com N,N-dietilamina, sem purificação prévia, fornecendo o produto desejado [10], com rendimento de 43%.

A estrutura da substância [10] foi confirmada através das análises dos espectros no infravermelho (Figura 9), RMN de ^1H e de ^{13}C (Figuras 10 e 11) e espectrometria de massas (Figura 12). Comparando-se com o espectro no IV do composto [10] com o espectro no IV do composto [9], observou-se a ausência das bandas 1775 cm^{-1} e 1741 cm^{-1} correspondentes a estiramentos de carbonila de lactona α , β -insaturada.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 10) o sinal em $\delta=1,11$ integrado para 12 hidrogênios é referente aos hidrogênios metílicos do grupo amino, e o sinal em $\delta=3,06-3,19$, um multiplete integrado para 8 hidrogênios, refere aos hidrogênios metilênicos do grupo amino (NCH_2). Podem ainda ser observados sinais em $\delta=5,68$, $\delta=6,27$ e $\delta=6,94$, referentes aos hidrogênios H-3, H-4 e H-5, respectivamente, do furano.

Na análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 11) a formação do produto **[10]** é confirmada pela presença dos sinais $\delta=13,71$ (s, CH_3) e $\delta=134,02$ referente ao C-5. Acoplamento referente C-P é observado no espectro de RMN de ^{13}C em $\delta=39,76$ (d, $^2J_{\text{C-P}} = 4,5$; NCH_2), $\delta=88,78$ (d, $^3J_{\text{C-P}} = 3,2$; C-3) e em $\delta=152,58$ (d, $^2J_{\text{C-P}} = 3,3$; C-2). Os dados espectroscópicos estão de acordo com dados da literatura (NÄSMAN, 1989).

No espectro de massas deste composto pôde-se observar o sinal referente ao íon molecular em $m/z=274$ (Figura 12a). As fragmentações referentes ao composto **[11]** estão mostradas na Figura 12b.

Na síntese do composto **[11]**, obteve-se também a substância bis(2-furil)-N,N-dietilamido fosfato **[15]**, com rendimento de 17,5%. Esta substância teve sua estrutura confirmada utilizando-se as análises espectroscópicas no infravermelho (Figura 40), RMN de ^1H e de ^{13}C (Figuras 41 e 42) e espectrometria de massas (Figura 43). Uma proposta mecanística para a formação dos compostos **[10]** e **[15]** se encontra na Figura 13.

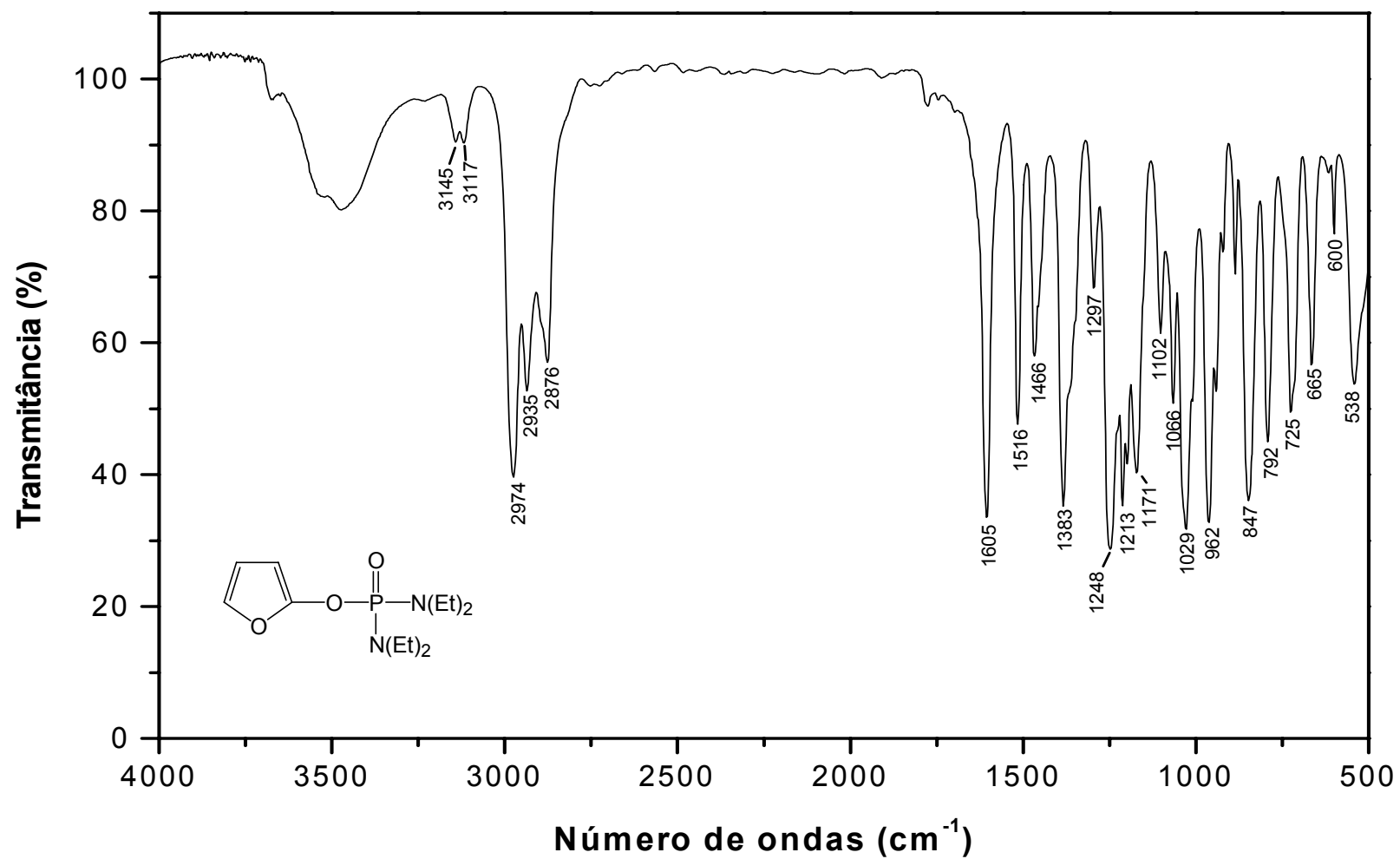


Figura 9 – Espectro no IV (filme, NaCl) do furano [10].

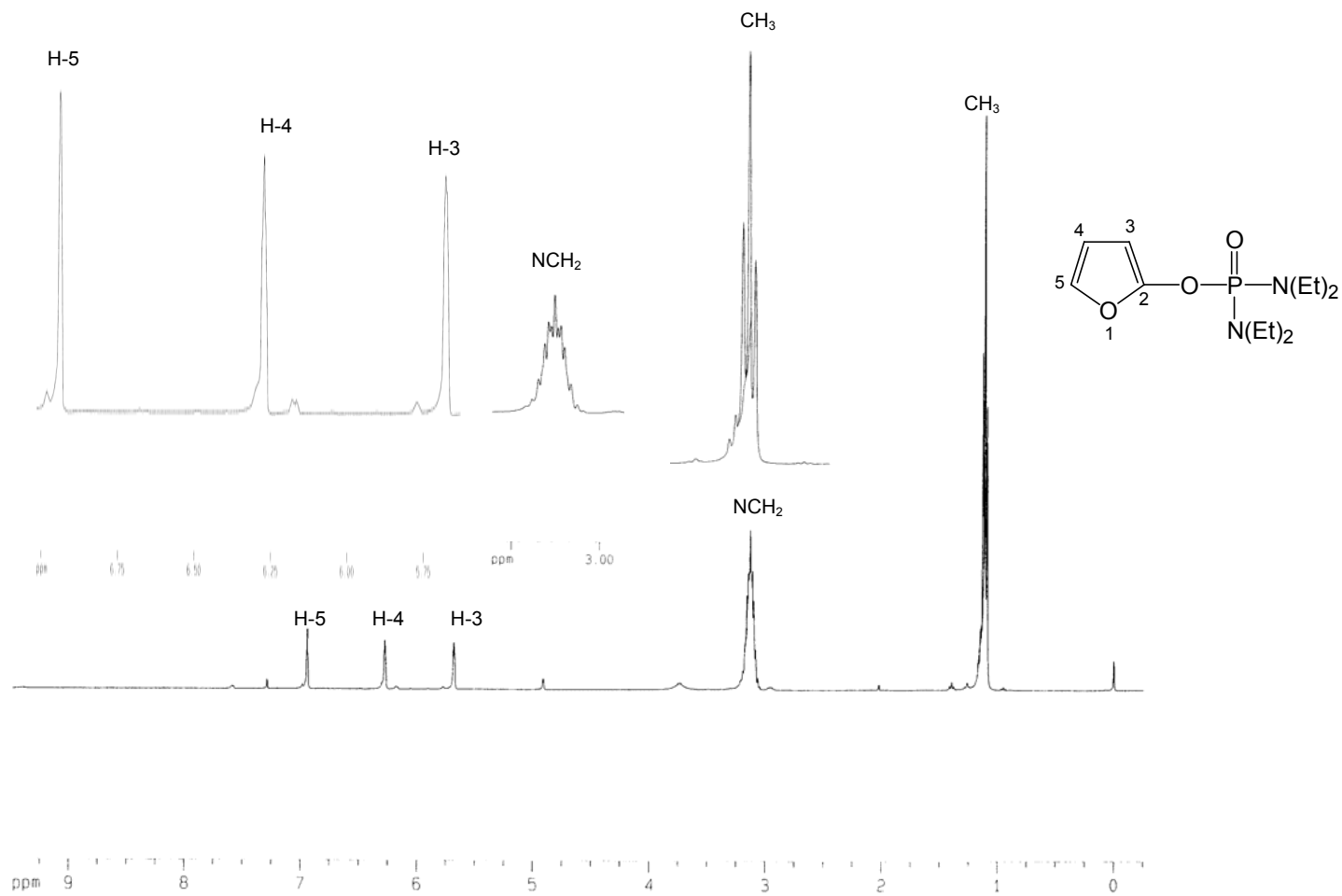


Figura 10 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da substância [10]

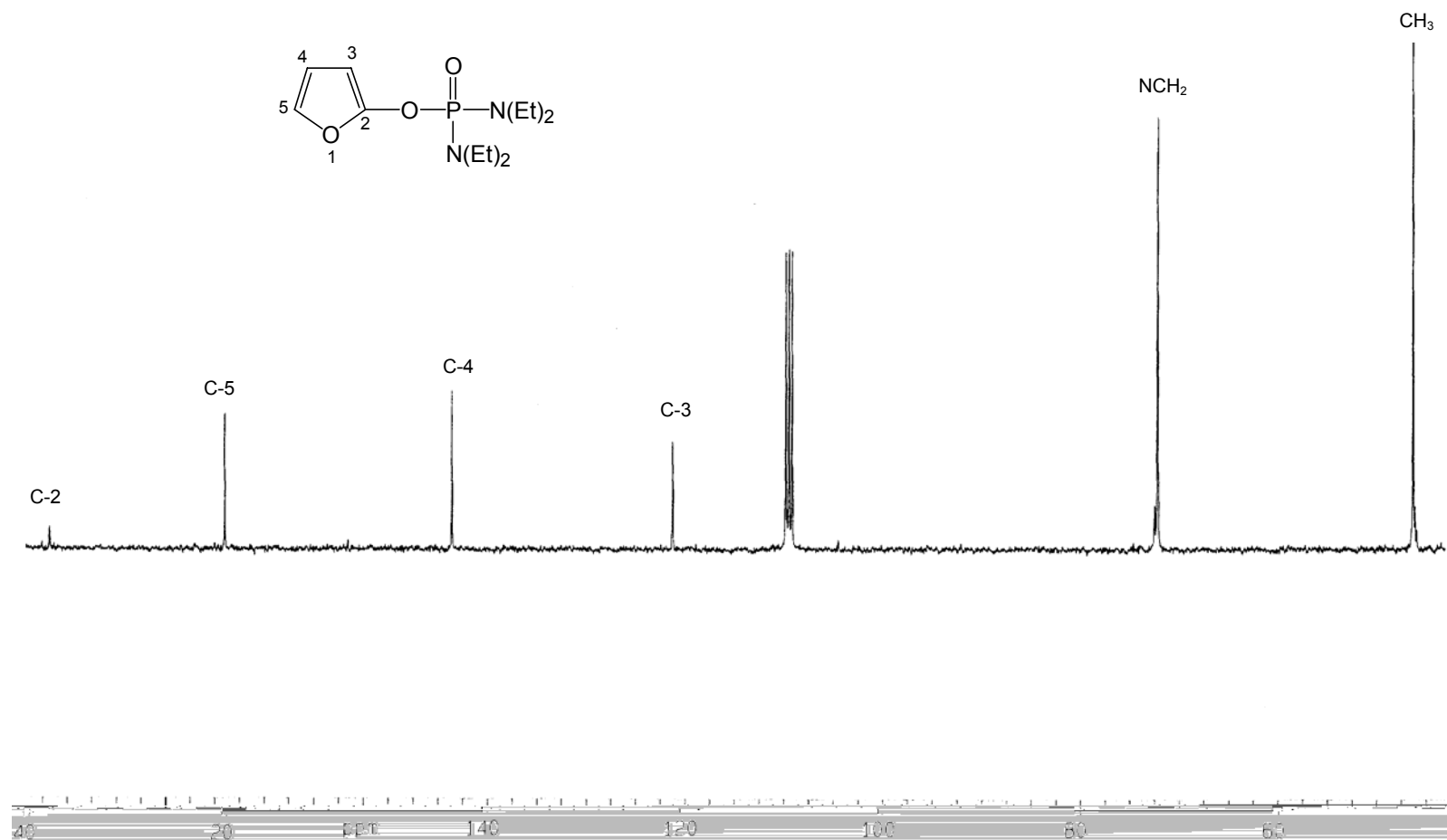
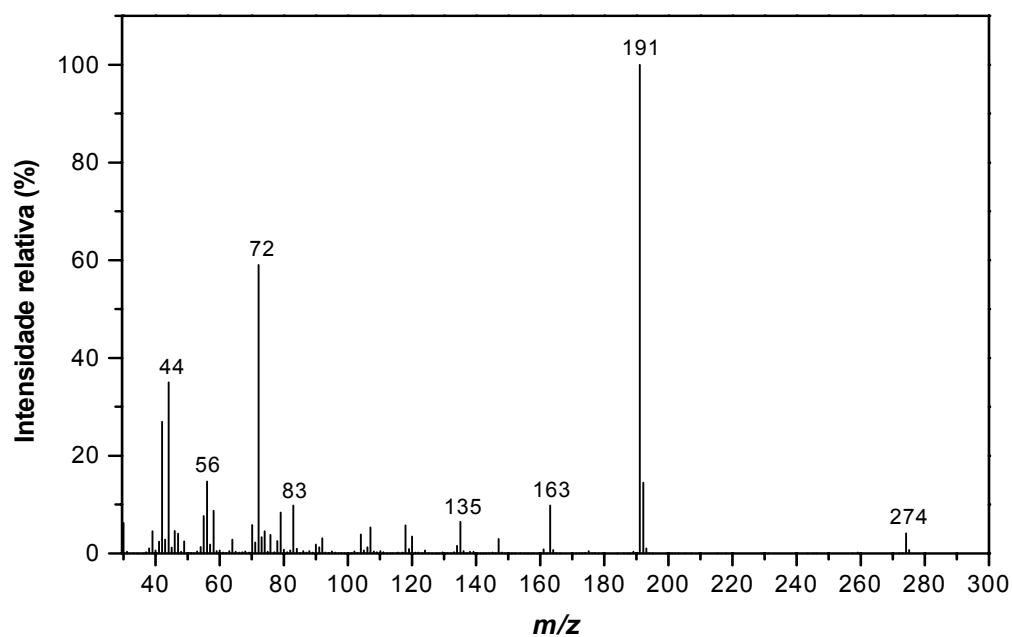


Figura 11 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da substância [10]

a)



b)

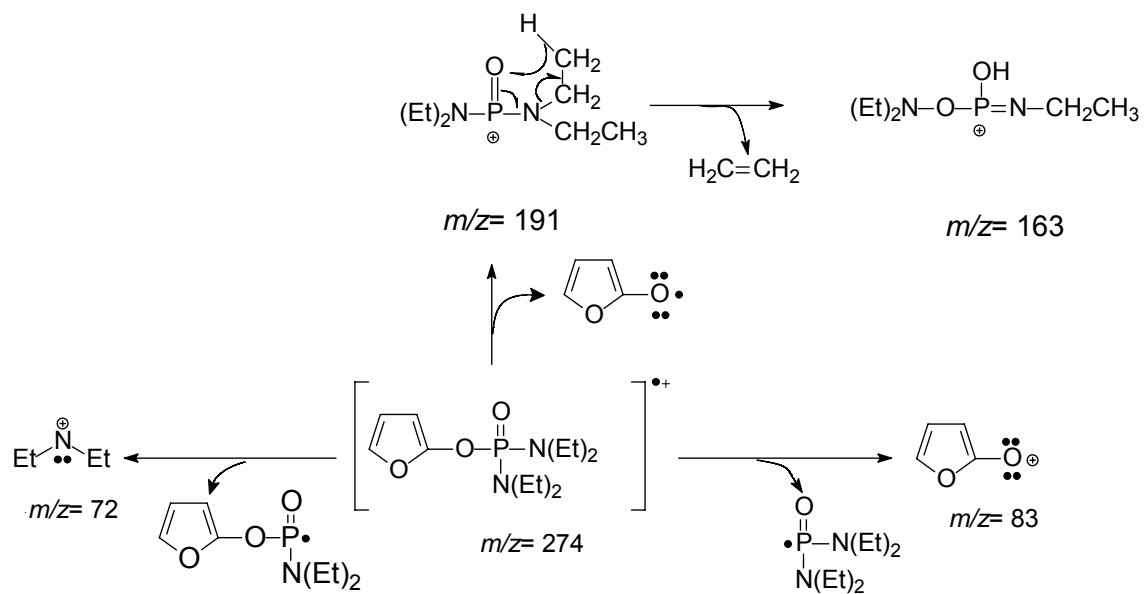


Figura 12. a) espectro de massas e b) algumas fragmentações para o composto [10].

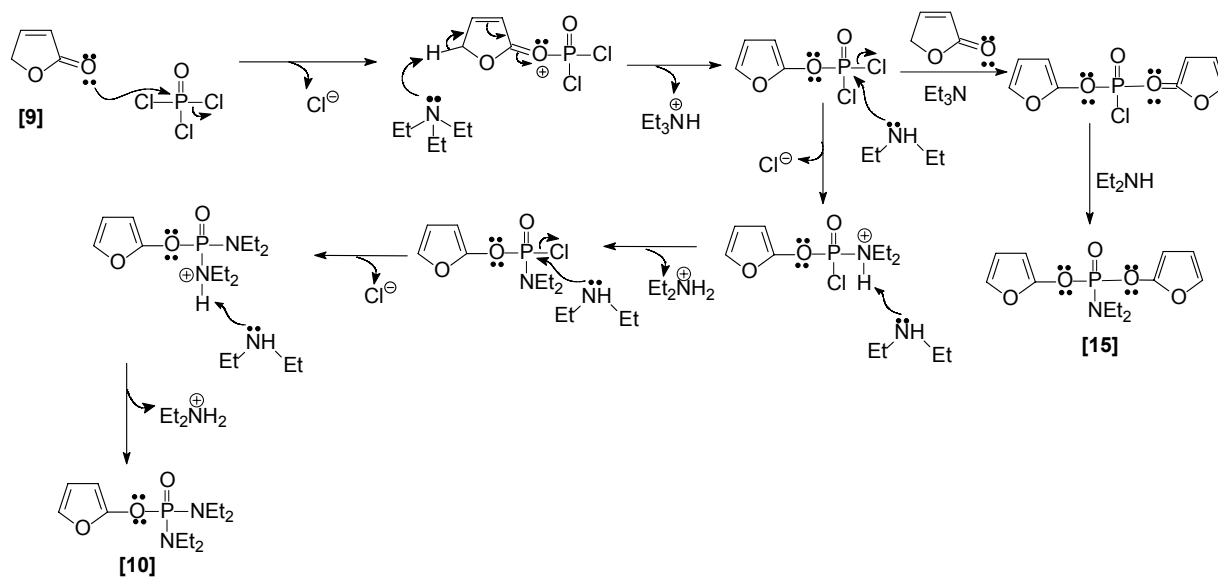
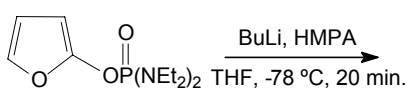


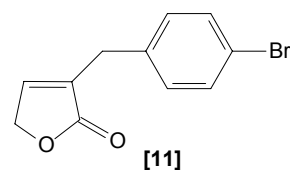
Figura 13. Proposta de mecanismo para a síntese dos compostos [10] e [15].

3.3. Síntese da 3-(4-bromobenzil)furan-2-(5H)-ona [11]

O 2-furil- N,N,N',N'-tetraetildiamidofosfato [10], obtido anteriormente, foi utilizado na síntese da lactona [11] que é a precursora das substâncias análogas aos nostoclídeos. A rota utilizada para a síntese da furanona [11] foi adaptada de NASMAN (1986), onde o 2-furil-N,N,N',N'-tetraetildiamidofosfato [10] foi convertido na 3-(4-bromobenzil)furan-2-(5H)-ona [11] em reação com brometo de 4-bromobenzila (Figura 14).



[10]



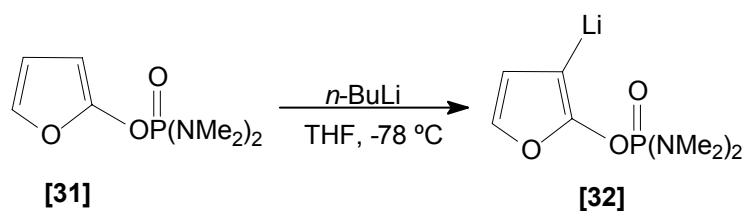


Figura 15. Reação que mostra a retirada regioseletiva do hidrogênio β pelo n -BuLi a partir do composto [31].

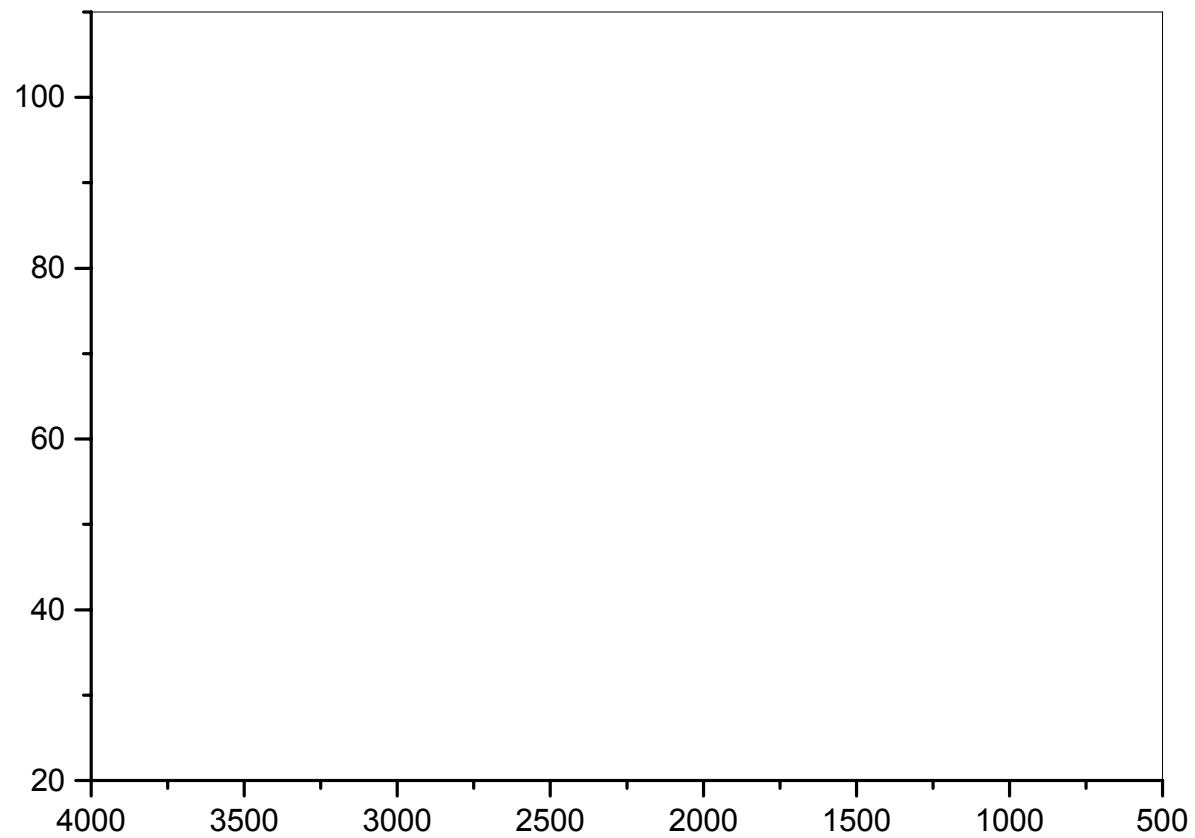
Também foi verificado que o grupo N,N,N',N'-tetraetildiamidofosfato no composto [10] assim como o N,N,N',N'-tetrametildiamidofosfato no composto [31] orienta a retirada do hidrogênio β como mostrado anteriormente na Figura 14.

Inicialmente o preparo da furanona [11] foi realizado sem a utilização de HMPA e foi observado que nenhum produto havia se formado, possivelmente porque o organolítio [29] formava aglomerados no meio reacional que impedia de reagir com o brometo de 4-bromobenzila. Com o uso do HMPA não houve formação de aglomerados. Procedimento similar foi utilizado por REICH *et al.*, 1993.

A confirmação da estrutura do composto [11] deu-se inicialmente pela análise de seu espectro no infravermelho (Figura 16) que apresentou uma banda em 1748 cm^{-1} , referente ao estiramento C=O de lactonas α,β -insaturada. Não se verificou a presença do duplete conforme observado para a lactona [9] isso porque o carbono (C-3) aparece agora substituído.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 17) foi observada a presença de um duplete em $\delta=7,11$ e outro em $\delta=7,44$ referentes aos quatros hidrogênios do anel aromático e um simpleto em $\delta= 3,56$ integrado para dois hidrogênios confirmando a presença do grupo benzila na molécula. Já no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 18) a formação da lactona é evidenciada pela presença do sinal em $\delta=173,95$ (C-2). Ainda sobre o espectro de RMN de ^{13}C (Figura 18) sinais em $\delta=121,02$ (C-4'), $\delta=130,89$ (C-2' e C-6') e em $\delta=132,10$ (C-3' e C-5') referentes aos carbonos no anel aromático, confirmam a presença do grupo benzila na estrutura do composto.

Na análise do espectro de massas (Figura 19a) pôde-se observar os sinais em $m/z=252$ e $m/z=254$ correspondentes a M^+ e $M+2$ de mesma intensidade. O sinal $M+2$ intenso ($\cong 98\%$ do íon molecular) é característico de substância que contém um átomo de bromo em sua estrutura. As fragmentações referentes ao composto **[11]** estão mostradas na Figura 19b.



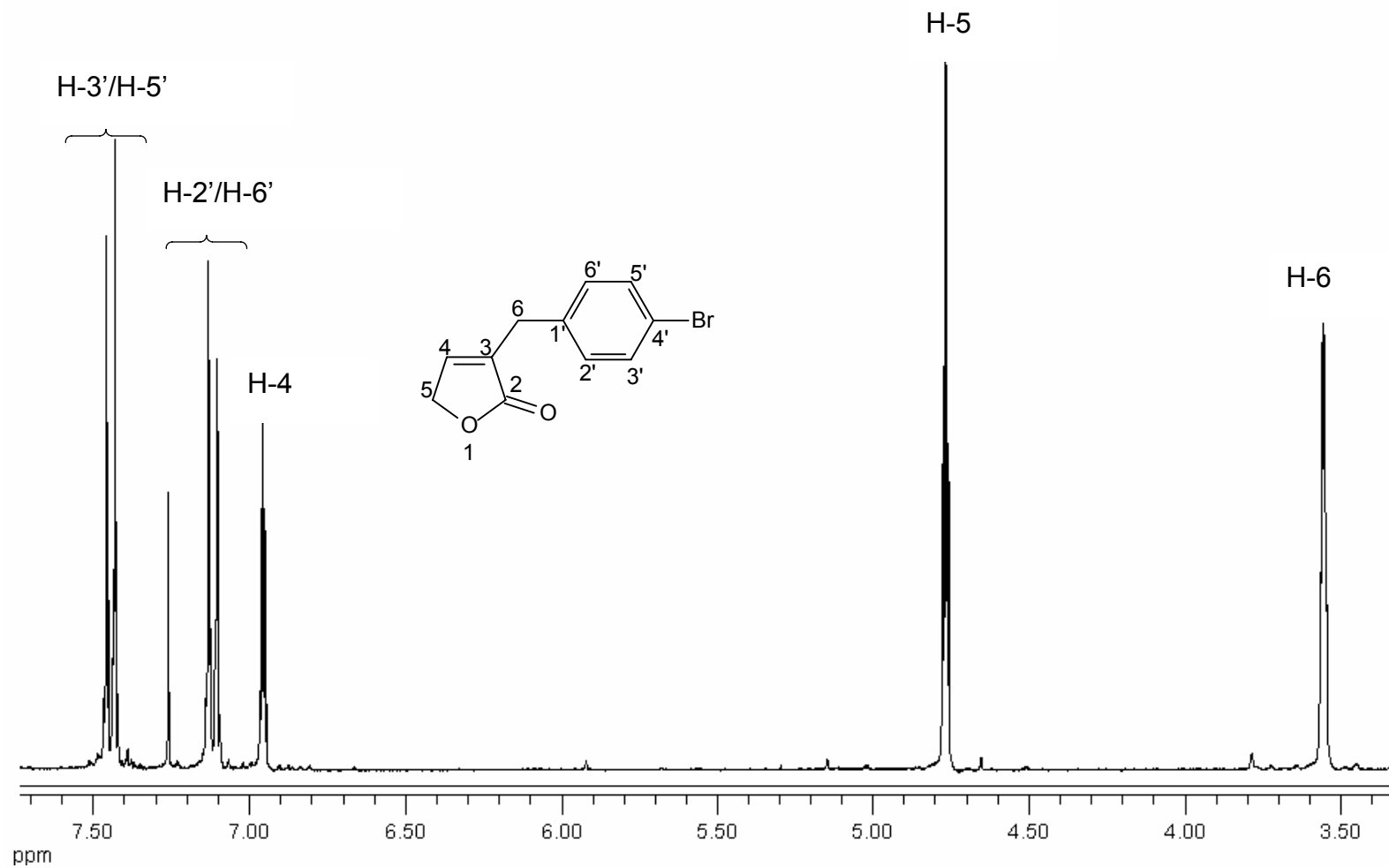


Figura 17 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da substância [11]

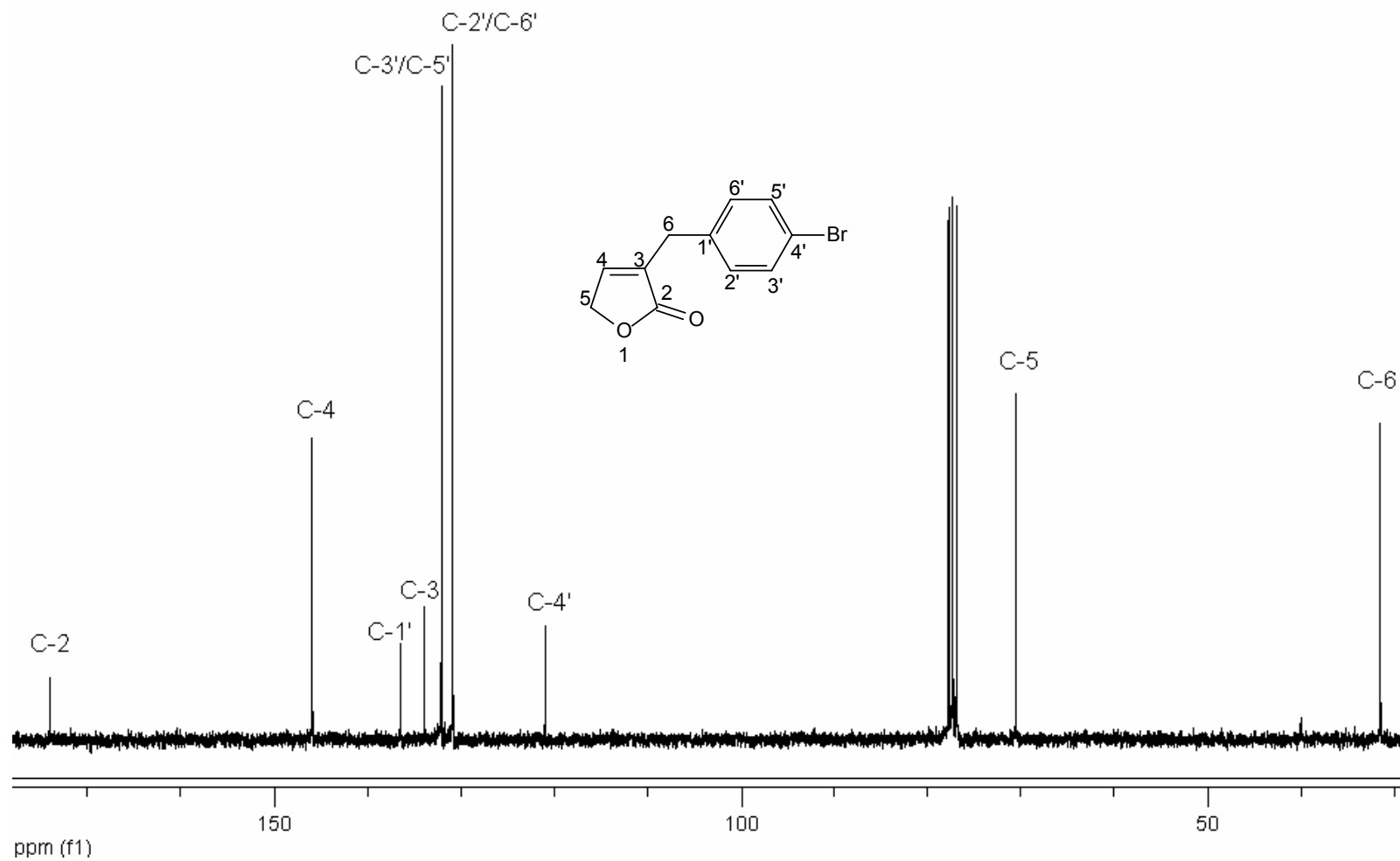
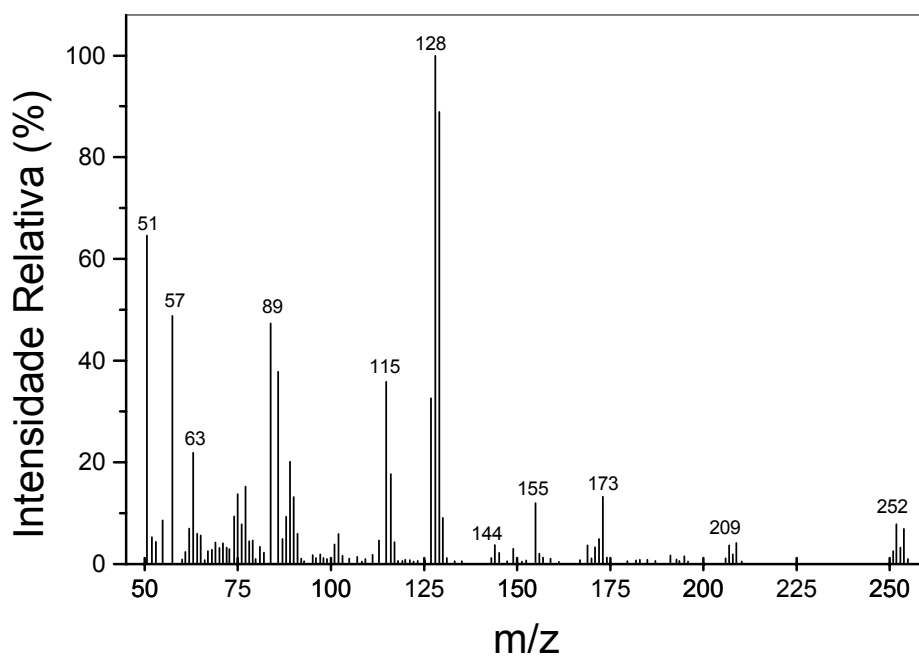


Figura 18 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da substância [11]

a)



b)

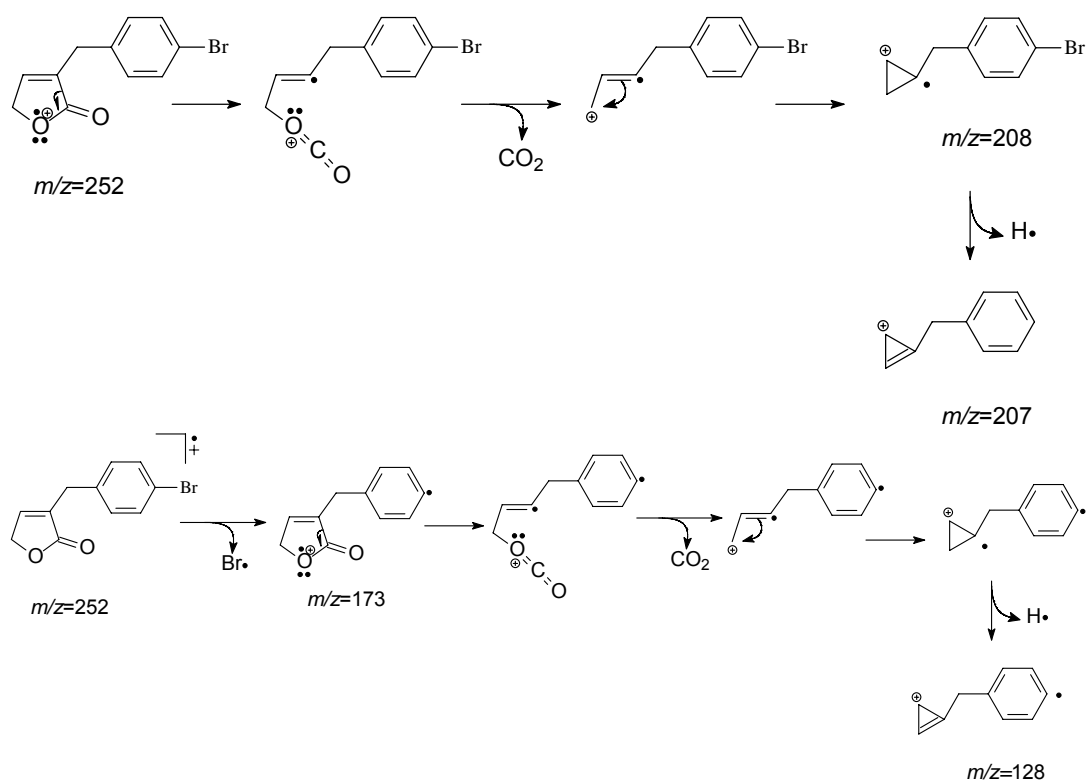


Figura 19. a) Espectro de massas e b) algumas fragmentações para o composto [11].

3.4. Síntese dos análogos aos nostoclídeos

A síntese dos análogos aos nostoclídeos foi conduzida utilizando-se a metodologia apresentada na Figura 20. Esta reação envolve a reação de condensação aldólica entre a lactona **[11]** com vários aldeídos aromáticos. Este tipo de reação representa um dos métodos mais importantes em síntese orgânica para a formação de ligações carbono-carbono.

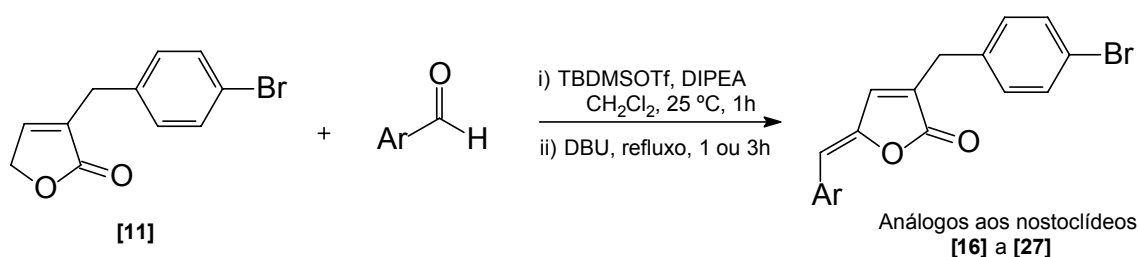
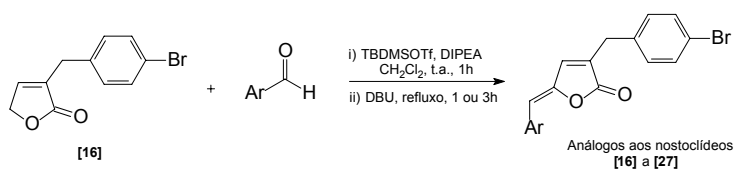


Figura 20. Reação para obtenção dos análogos aos nostoclídeos.

Tratando-se a lactona **[11]** com diferentes aldeídos aromáticos na presença de TBDMSTf e DIPEA (etapa i), em DCM à temperatura ambiente, seguida pela adição de DBU sob condições de refluxo (etapa ii), houve a formação de doze análogos aos nostoclídeos **[16]** a **[27]**, (Tabela 1). Nesta mesma tabela são apresentados o rendimento de cada reação, o valor de δ do carbono carbonílico em RMN de ^{13}C , bem como o valor de absorção (cm^{-1}) no IV do grupo carbonila de cada composto.

Na etapa da β -eliminação, ou seja, da adição de DBU (etapa ii) da rota sintética mostrada na Figura 20, quando os aldeídos aromáticos possuem grupos doadores de elétrons, o material de partida é completamente consumido em 3 horas de reação. Ao se investigar aldeídos aromáticos com grupos retiradores de elétrons, observou-se a formação de vários subprodutos quando a reação era encerrada com três horas. Além disso, o produto formado era degradado com o passar do tempo. Após algumas tentativas de reação, onde se variou o tempo de reação, verificou-se que todo material de partida era consumido em uma hora de reação. Portanto para aldeídos aromáticos com grupos retiradores de elétrons foi realizada a reação com uma hora de duração.

Tabela 1. Dados experimentais dos análogos aos nostoclídeos sintetizados

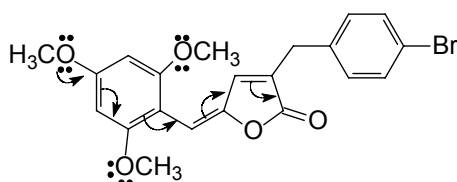


Composto	Grupo Aril	IV (cm ⁻¹) (C=O)	δ (¹³ C) (C=O)	Rendimento (%)
[20]		1727 e 1758	170,08	47
[16]		1729	170,21	40
[17]		1733	170,05	39
[19]		1747	170,30	59
[27]		1751 e 1777	170,60	41
[24]		1754	169,32	31
[21]		1756 e 1769	169,87	24
[23]		1758	170,26	68
[22]		1759 e 1770	169,90	27
[18]		1765	170,18	98
[25]		1766	169,65	42
[26]		1767	169,32	23

Os rendimentos (Tabela 1) variaram de 23 a 98%, mas não foi verificada nenhuma correlação entre o substituinte no anel aromático do grupo benzilideno e o rendimento da reação. Por exemplo, comparando o composto **[16]** (que possui um grupo doador de elétrons), com a substância **[25]** (que possui um grupo fortemente retirador de elétrons) os rendimentos foram praticamente iguais, 40% e 42% respectivamente.

Os espectros no infravermelho dos compostos sintetizados **[16]** a **[27]**, mostraram bandas de estiramento das carbonilas entre 1727 e 1777 cm^{-1} .

A presença de grupos doadores de elétrons por ressonância nas posições *orto* ou *para*, como é o caso dos compostos **[20]**, **[16]** e **[17]**, diminuiu bastante o número de ondas de absorções dessas carbonilas (1727, 1729 e 1733 cm^{-1}) respectivamente, comparado com o composto **[18]** (1765 cm^{-1}). Esse fato se deve a uma maior deslocalização dos elétrons nas estruturas de ressonância destes compostos, como podem ser observado na Figura 21 no caso do composto **[17]**. Estas estruturas de ressonância mostrada na Figura 21 conferem à carbonila um estado intermediário de ligação simples (estruturas “b” e “c” da Figura 21) e dupla (estrutura “a” da Figura 21).



O composto **[27]**, apesar de possuir em sua estrutura o grupo $N(CH_3)_2$, doador de elétrons, não apresentou uma diminuição no número de onda de absorção da carbonila (Tabela 1) tão acentuada quanto os compostos **[20]**, **[16]** e **[17]**. Cálculos feitos no programa PCMODEL (versão 9.1) mostraram que a molécula **[27]** não está totalmente no plano (Figura 22). Portanto os orbitais p do nitrogênio, e do carbono do anel aromático do grupo benzilideno, não estão coplanares, dificultando assim o fluxo de elétrons do nitrogênio para o anel. Além disso, o anel aromático do grupo benzilideno e o anel da lactona não estão no mesmo plano (Figura 22), impedido assim uma maior deslocalização de elétrons em direção a carbonila.

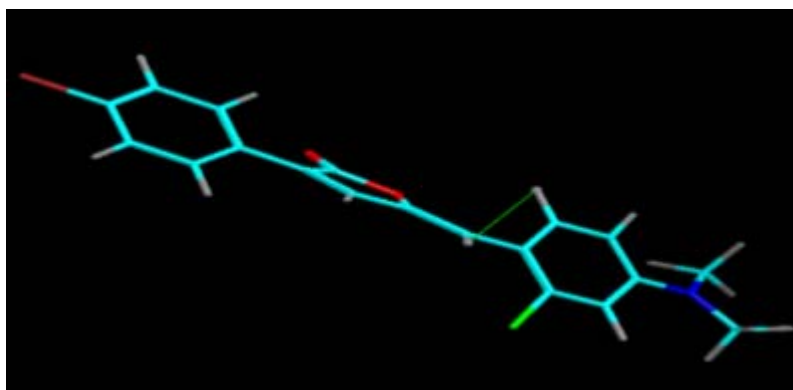


Figura 22. Conformação de menor energia para o composto **[27]**, calculada pelo programa PCMODEL (versão 9.1).

Analisando os espectros no infravermelho das substâncias **[20]**, **[27]**, **[21]** e **[22]** verificou-se um duplete para as bandas correspondentes ao estiramento das carbonilas. Apesar de estes compostos possuírem apenas uma carbonila em sua estrutura, isso pode ser resultado da ressonância de Fermi (SOCRATES, 1994) ou alguma banda de combinação (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000).

É interessante notar ainda que a substância **[20]**, apesar de possuir um átomo de flúor como substituinte do anel do grupo benzilideno, um grupo altamente eletronegativo, (eletronegatividade de Pauling 4,0) (BARROS, 2001), apresentou considerável redução no estiramento da carbonila, comparado com

os compostos **[21]** e **[22]**. Estes últimos possuem bromo e cloro, respectivamente, como substituinte do anel benzilideno, grupos com menor eletronegatividade (3,0 e 3,2, eletronegatividade de Pauling) (BARROS, 2001). Com o flúor, a deslocalização de um par de elétrons surge da superposição de um orbital $2p$ do flúor com um orbital $2p$ do carbono, no sentido da carbonila. Essa superposição é eficiente porque os orbitais do carbono e flúor são relativamente do mesmo tamanho. Com o cloro, entretanto, a deslocalização de um par de elétrons ao anel benzênico requer a superposição de um orbital $2p$ do carbono com um orbital $3p$ do cloro. Essa superposição é menos efetiva; o átomo de cloro é muito maior, e seu orbital $3p$ está mais longe do núcleo. Com o bromo e iodo, a superposição é ainda menos efetiva.

Nos análogos aos nostoclídeos que possuem grupos retiradores de elétrons, tanto por efeito indutivo quanto por ressonância no anel benzilideno, não foi verificada interferência significativa no número de onda de estiramento da carbonila ($C=O$), como é o caso dos compostos **[24]**, **[25]** e **[26]**. A carbonila destes compostos absorvem em número de ondas 1754, 1766 e 1767 cm^{-1} , respectivamente, comparado com o composto sem nenhum substituinte no anel aromático do grupo benzilideno, a substância **[18]**, de número de ondas 1765 cm^{-1} .

Dos doze compostos análogos aos nostoclídeos sintetizados, apenas o composto **[20]** será abordado em detalhes, visto que os mesmos procedimentos de caracterização foram utilizados para os outros 11 análogos aos nostoclídeos. O composto **[20]** foi obtido como sólido branco ($T_f=138,2-138,9$ °C), e foi completamente caracterizado, utilizando técnicas espectroscópicas no IV, RMN de 1H e de ^{13}C incluindo experimentos bidimensionais (HMBC e NOESY) e espectrometria de massas.

A elucidação da estrutura da substância **[20]** deu-se inicialmente pela análise de seu espectro no infravermelho (Figura 23), que apresentou uma banda intensa em 1727 cm^{-1} e outra em 1758 cm^{-1} correspondente ao estiramento do grupo carbonila, juntamente com o sinal em $\delta=170,08$ no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 25) mostrando assim a presença do grupo carbonila (C-2) na estrutura do composto **[20]**.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 24) foi observado um simpleto em $\delta=3,68$, integrado para dois hidrogênios, confirmando a presença do grupo benzila (H-7). Os hidrogênios olefínicos (H-4 e H-6) apresentaram deslocamentos químicos em $\delta=6,96$ e $\delta=5,85$ respectivamente; H-4 mostrou-se acoplamento alílico com H-7 aparecendo como um tripleto ($J_{4/7} = 1,3$ Hz). Estas atribuições foram confirmadas pelo experimento bidimensional HMBC (Figura 26). No mapa de contorno foram observadas correlações 3J entre H-4 e os carbonos C-2 e C-7, correlações desta natureza também foram observadas entre H-6 e C-2'' e C-6''.

Foram observados também dois dupletos em $\delta=7,13$ e $\delta=7,46$. Esses sinais foram atribuídos aos hidrogênios H-2'/H-6' e H-3'/H-5' respectivamente. Essas atribuições foram confirmadas utilizando o mapa de contorno HMBC (Figura 26) onde aparecem correlações entre H-2'/H-6' e os carbonos C-7 e C-4', correlações desta natureza foram observadas também entre H-3'/H-5' e C-1' e C-4'. Ainda sobre o espectro de RMN de ^1H foi observado um tripleto em $\delta=7,06$ referente aos hidrogênios H-3''/H-5'' e um duplo duplete em $\delta=7,72$ referente aos hidrogênios H-2''/H-6''. Essas atribuições foram confirmadas a partir do mapa de contorno HMBC (Figura 26) onde foram observadas correlações entre os hidrogênios H-3''/H-5'' e o carbono C-1'', bem como os hidrogênios H-2''/H-6'' e os carbonos C-6 e C-4''.

Após ter sido feita a atribuição a todos os hidrogênios, o próximo passo foi fazer a atribuição dos carbonos. A partir do mapa de contorno HMBC, todos os carbonos foram atribuídos inequivocamente, conforme mostra Tabela 2.

Porém é necessário fazer alguns comentários a respeito do sinal do C-4'', uma vez que ele aparece como um duplete, devido ao acoplamento com flúor ($^1J_{\text{C}/\text{F}} = 250$ Hz). Correlações de C-4'' foram observadas no mapa de contorno HMBC (Figura 26) com os hidrogênios H-2''/H-6'' e H-3''/H-5''.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 25) foi observado sinal duplo em $\delta=115,98$ referente aos carbonos (C-3''/C-5''). Esse desdobramento se deve ao acoplamento em *orto* com o flúor ($^2J_{\text{C-3''},\text{C-5''}/\text{F}} = 21,5$ Hz). Foi verificado outro duplete em $\delta=132,37$, referente aos carbonos (C-2''/C-6''), que estão em acoplamento *meta* com flúor ($^3J_{\text{C-2''},\text{C-6''}/\text{F}} = 8,3$ Hz).

A estereoquímica da ligação dupla exocíclica foi determinada por intermédio do experimento bidimensional NOESY (Figura 27). Este experimento evidenciou uma correlação entre os hidrogênios H-4 e H-6 o que corresponde a uma configuração Z para a ligação dupla. Outras correlações obtidas pelo experimento NOESY, para hidrogênios espacialmente próximos, são mostradas na Figura 27.

No espectro de massas do composto **[20]** (Figura 28) foi observado a presença do pico m/z 358 correspondente ao íon molecular, e o pico em $m/z=360$ correspondente ao pico M+2, que é consistente com sua fórmula molecular $C_{18}H_{12}BrFO_2$.

Tabela 2. Dados de RMN de 1H e ^{13}C e HMBC (2J e 3J) referentes ao composto **[20]**.

C/H	δ (1H)	Multiplicidade	δ (^{13}C)	HMBC
2	-----	-----	170,08	H-4 e H-7
3	-----	-----	131,72	H-4 e H-7
4	6,96	triplete	139,63	H-6 e H-7
5	-----	-----	146,92	H-4 e H-6
6	5,85	simpleto	111,75	H-2''/H-6''
7	3,68	simpleto	31,14	H-4 e H-2'/H-6'
1'	-----	-----	136,11	H-7 e H-3'/H-5'
2'/6'	7,13	duplete	130,63	H-7, H-3'/H-5'
3'/5'	7,46	duplete	131,99	H-2'/H-6'
4'	-----	-----	120,96	H-2'/H-6' e H-3'/H-5'
1''	-----	-----	129,33	H-3''/H-5''
2''/6''	7,72	duplo duplete	132,37	-----
3''/5''	7,06	triplete	115,98	-----
4''	-----	-----	162,92	H-2''/H-6'' e H-3''/H-5''

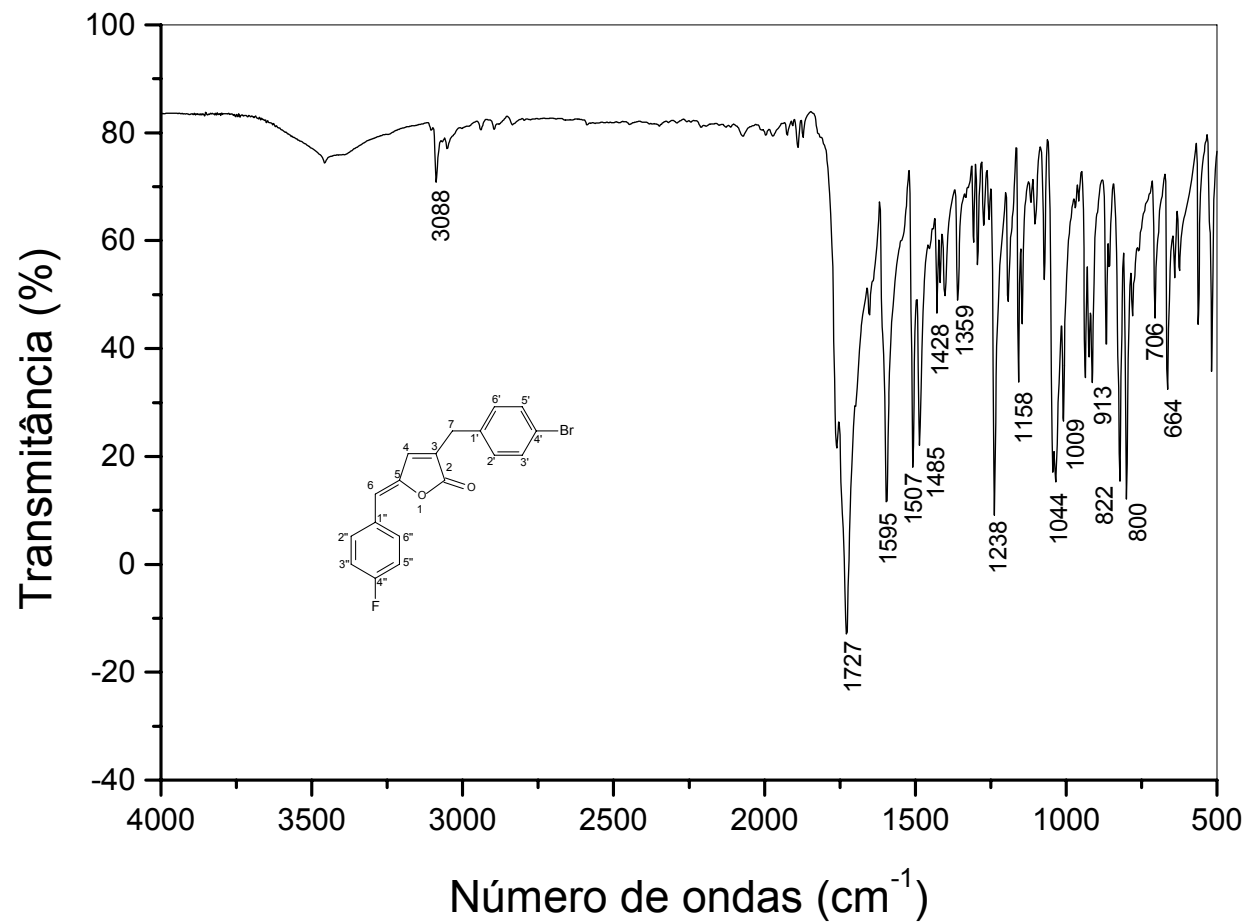


Figura 23 – Espectro no IV (KBr) do composto [20].

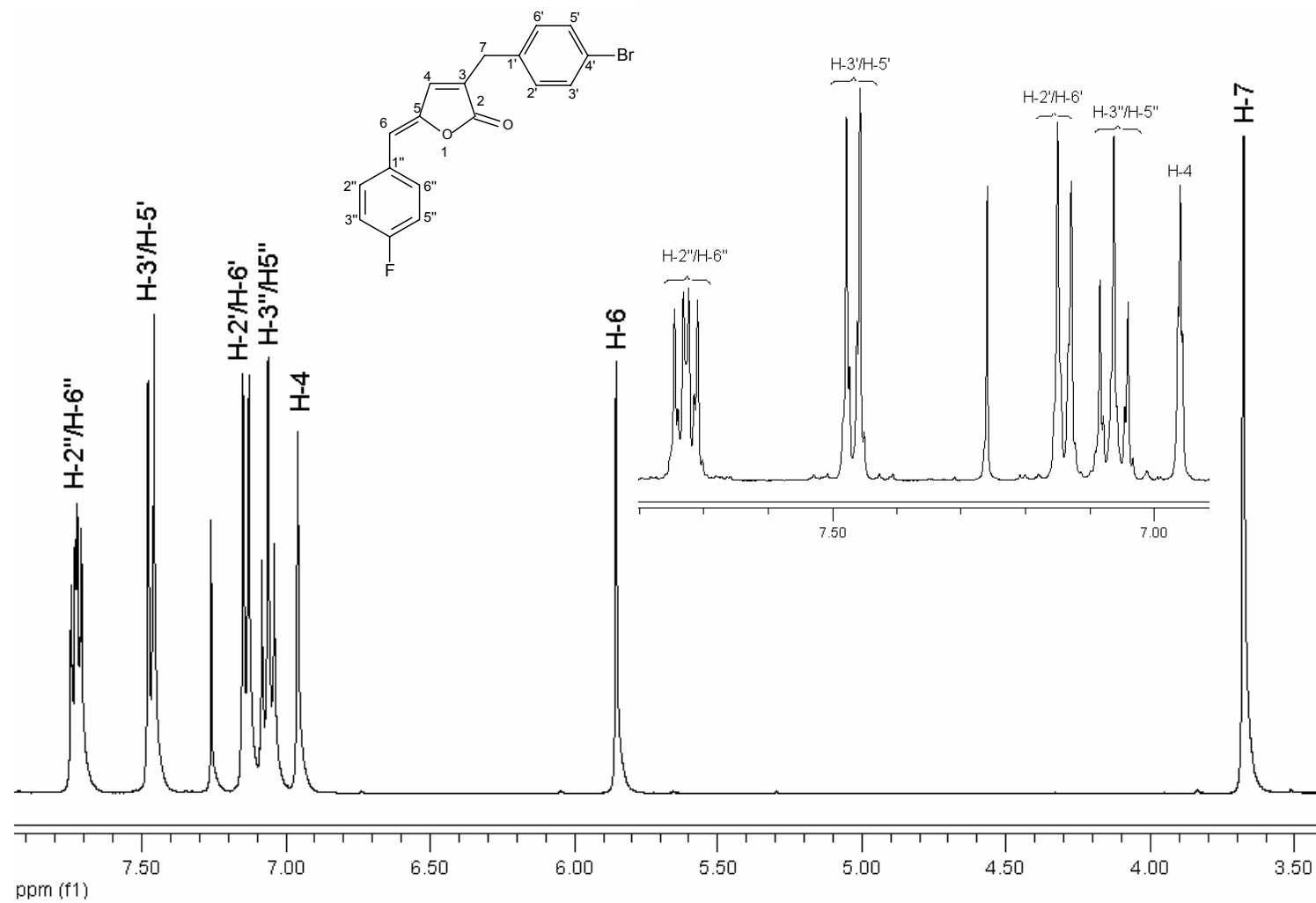


Figura 24 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto [20].

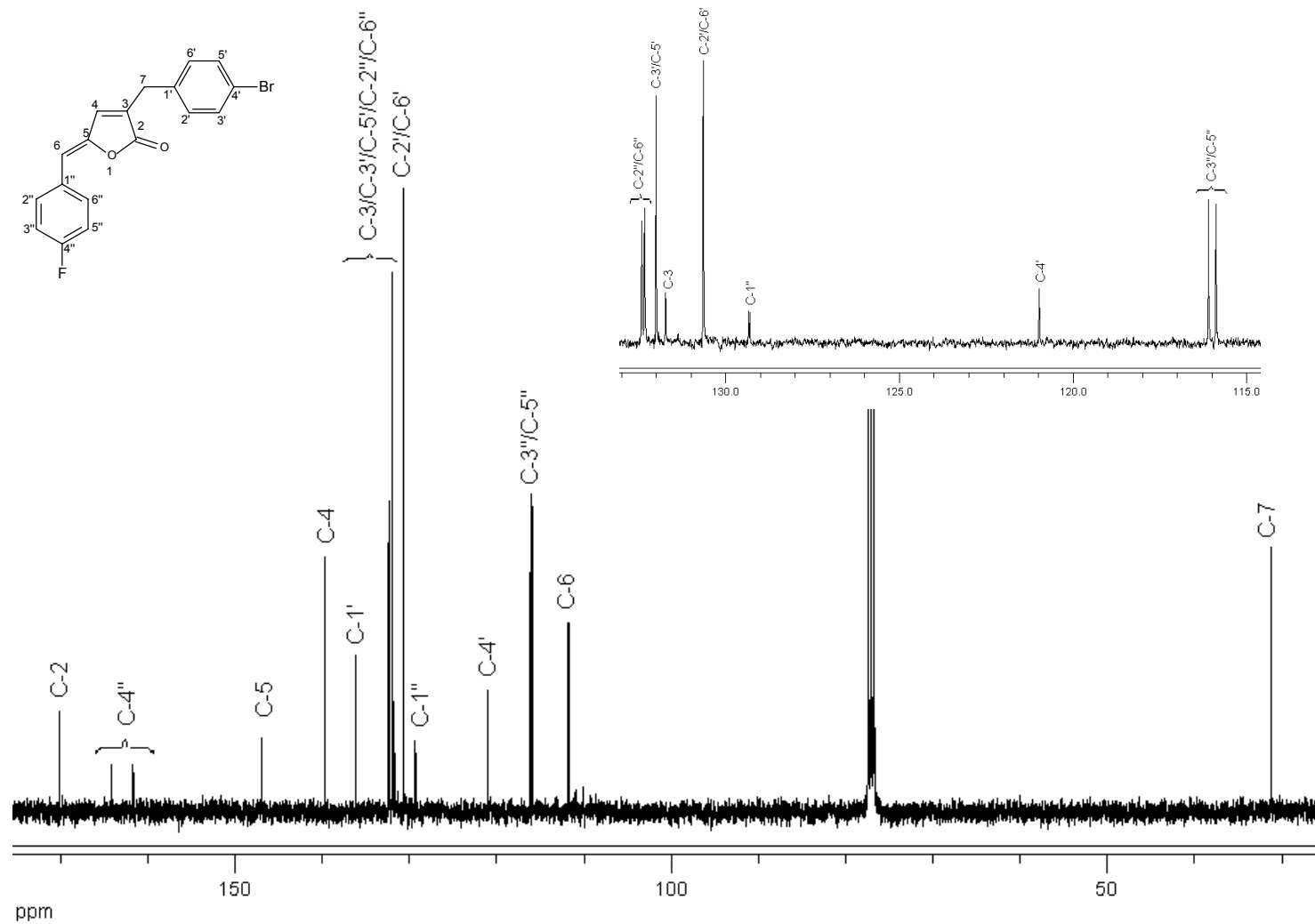


Figura 25 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto [20].

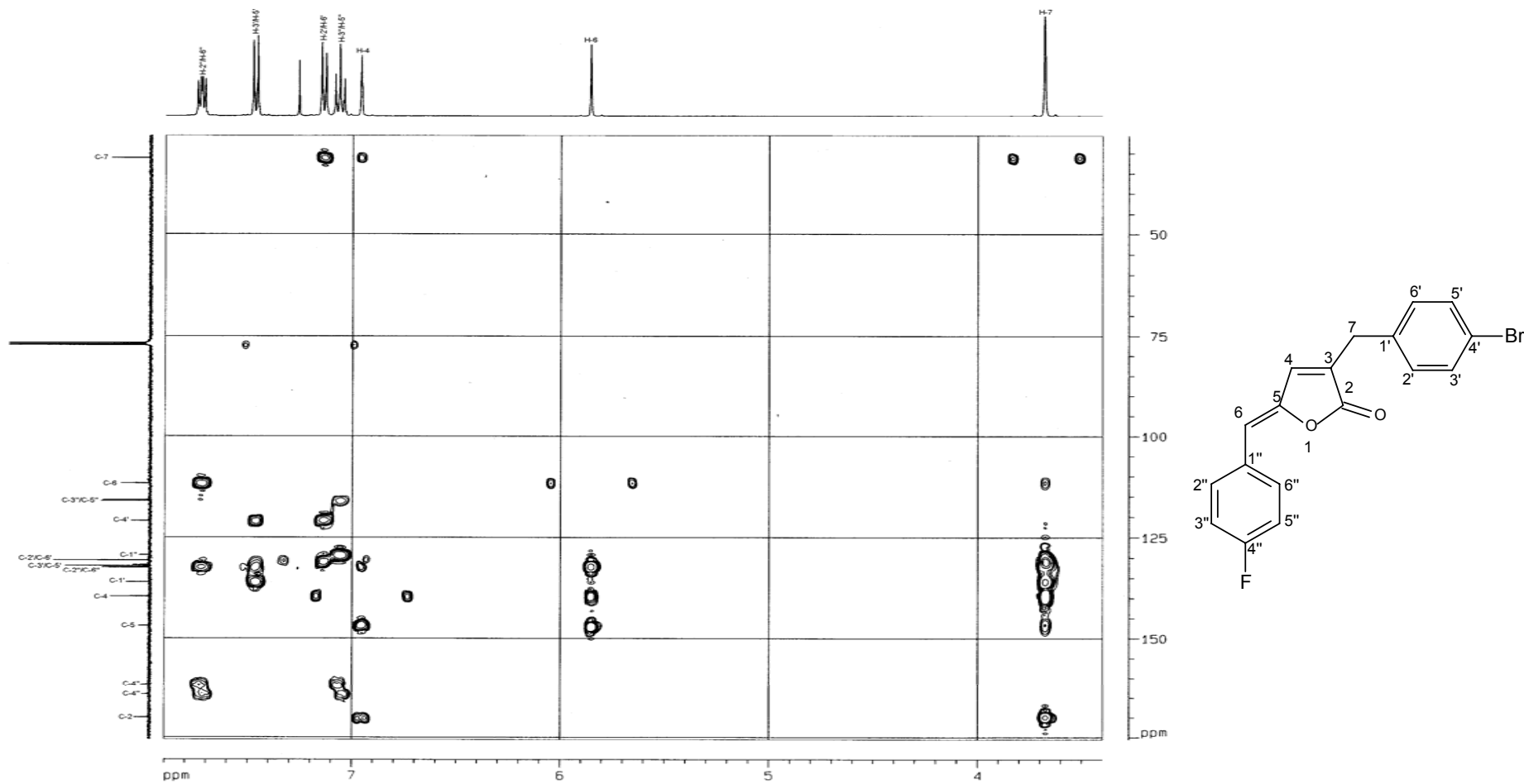


Figura 26 – Mapa de contornos HMBC do composto [20].

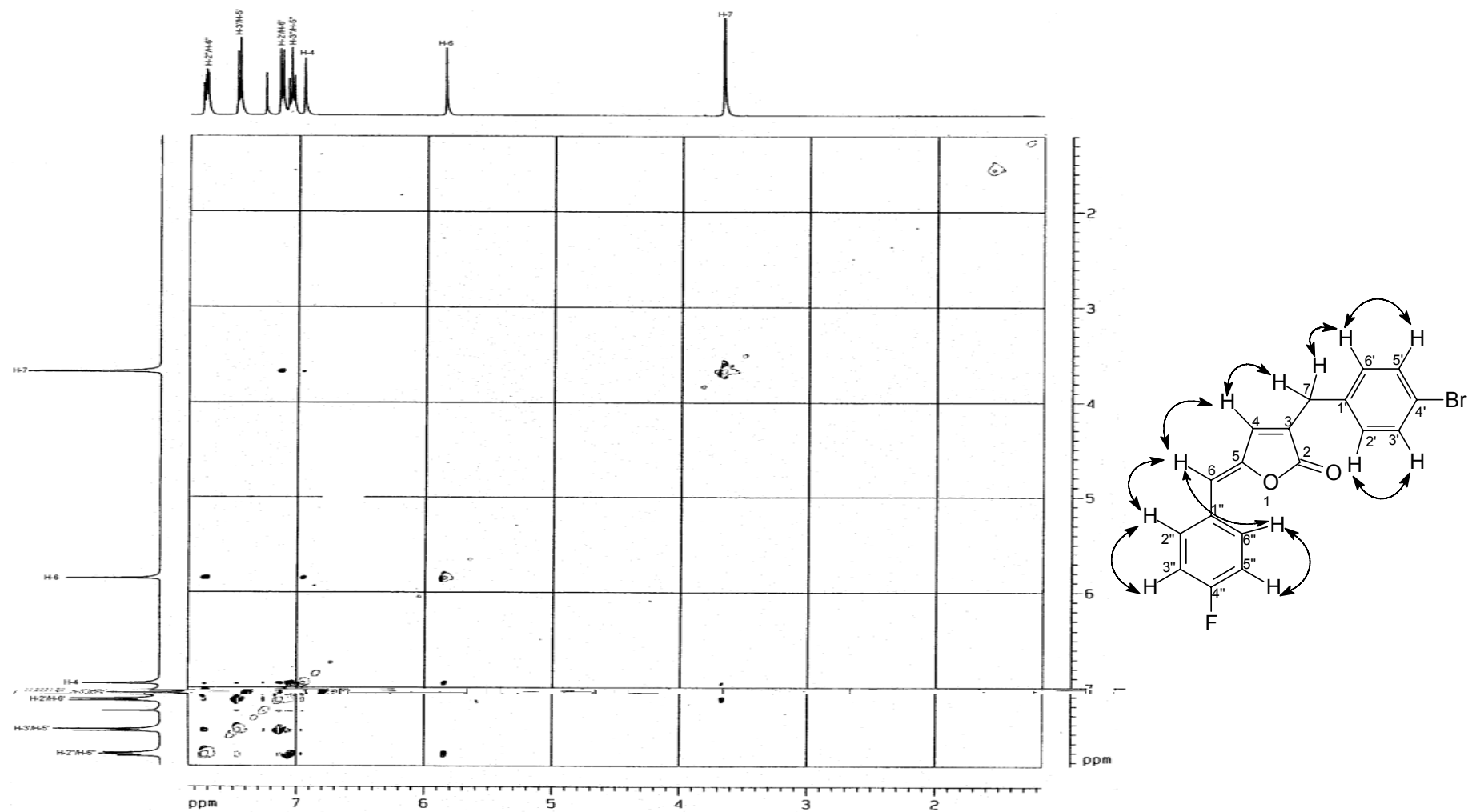


Figura 27 – Mapa de contornos NOESY do composto [20].

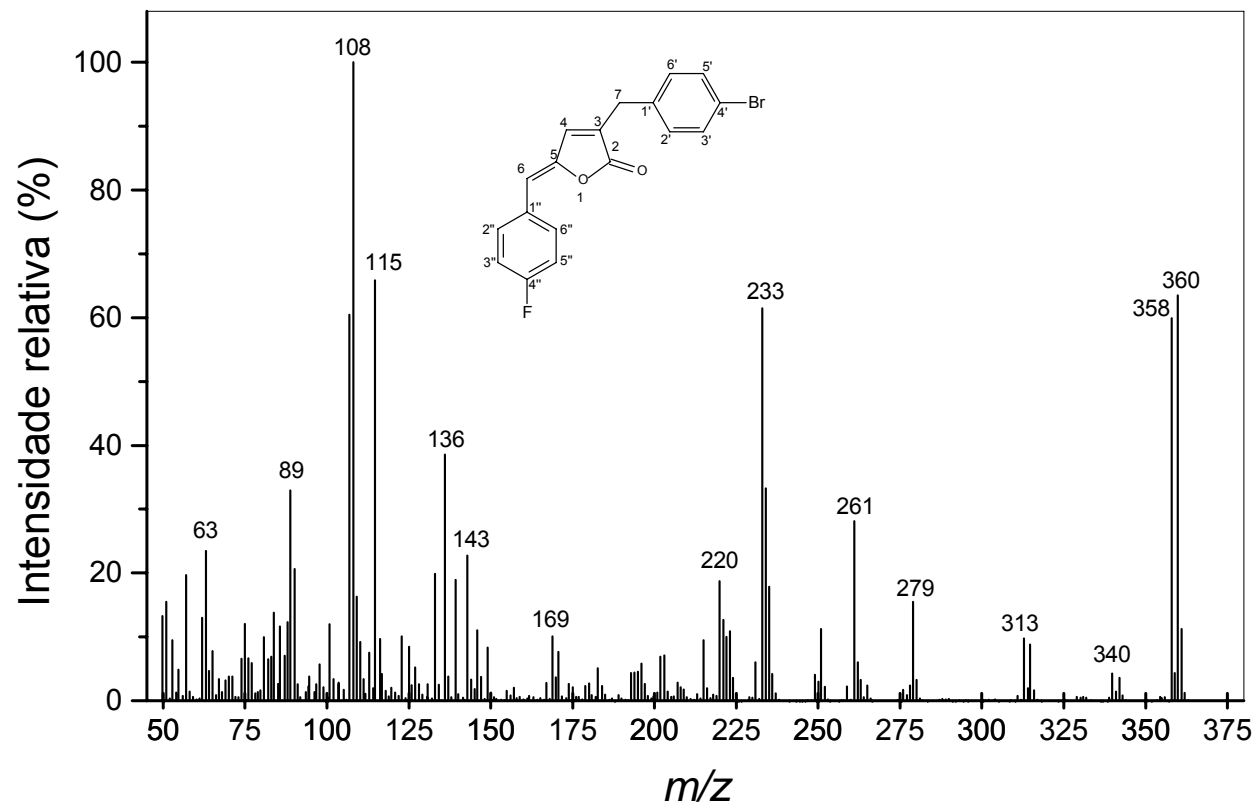


Figura 28. Espectro de massas para o composto [20]

Uma proposta mecanística para a formação do composto **[20]** está mostrada na Figura 29.

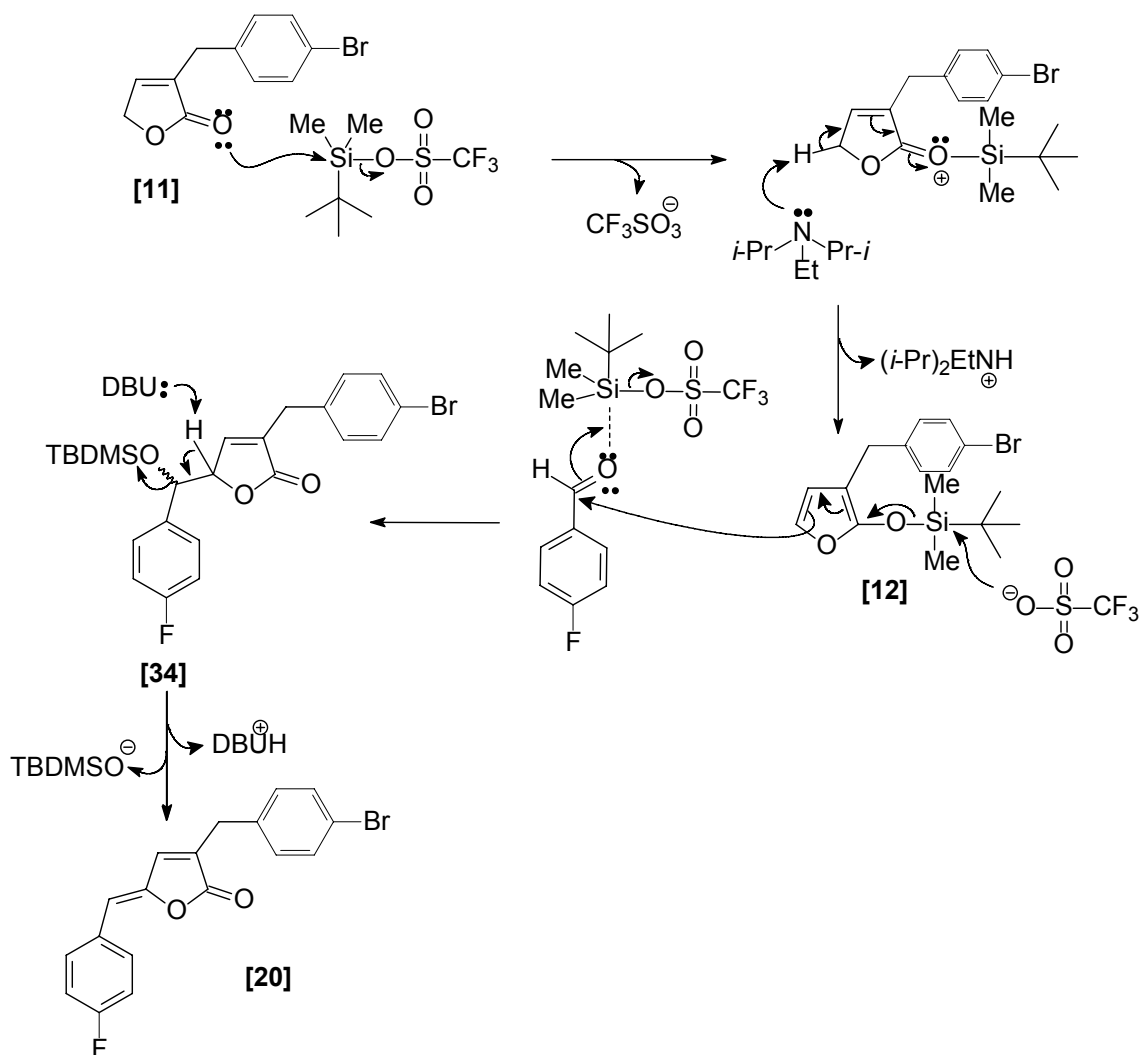


Figura 29. Proposta mecanística para a reação envolvida na síntese do composto **[20]**.

Como se pode observar neste trabalho todos os compostos sintetizados apresentaram estereoquímica Z para a ligação dupla exocíclica, exceto, o composto **[17]**. Analisando o mapa de contorno NOESY (Figura 30) não aparece correlação entre os hidrogênios H-6 e H-4, diferentemente das outras substâncias sintetizadas, que aparecem tal correlação.

Segundo Teixeira *et al.* (2007) que obteve um composto análogo à substância [17], este fato se deve a ligação de hidrogênio intramolecular não clássica entre H-4 ---OCH₃ e H-6---OCH₃, que diminui a energia do composto. Sendo assim a estereoquímica *E* para a ligação dupla é mais favorecida que a estereoquímica *Z*. Teixeira *et al.* (2007) também obtiveram um espectro de difração de raio X para o composto análogo ao [17] e verificou que tal composto apresentava estereoquímica *E*, assim como a substância [17].

Outra importante abordagem na síntese desses análogos é com respeito aos mapas de contornos NOESY (Figuras 31 e 32) para os compostos [23] e [27]. Não se observam correlações entre os hidrogênios H-6 e H-6'' para ambos os compostos. Este fato sugere que os compostos [23] e [27] estão na conformação mostrada nas Figuras 33 e 34. Esta conformação é preferida para minimizar as interações espaciais entre o anel lactônico e o grupo substituinte na posição *orto*.

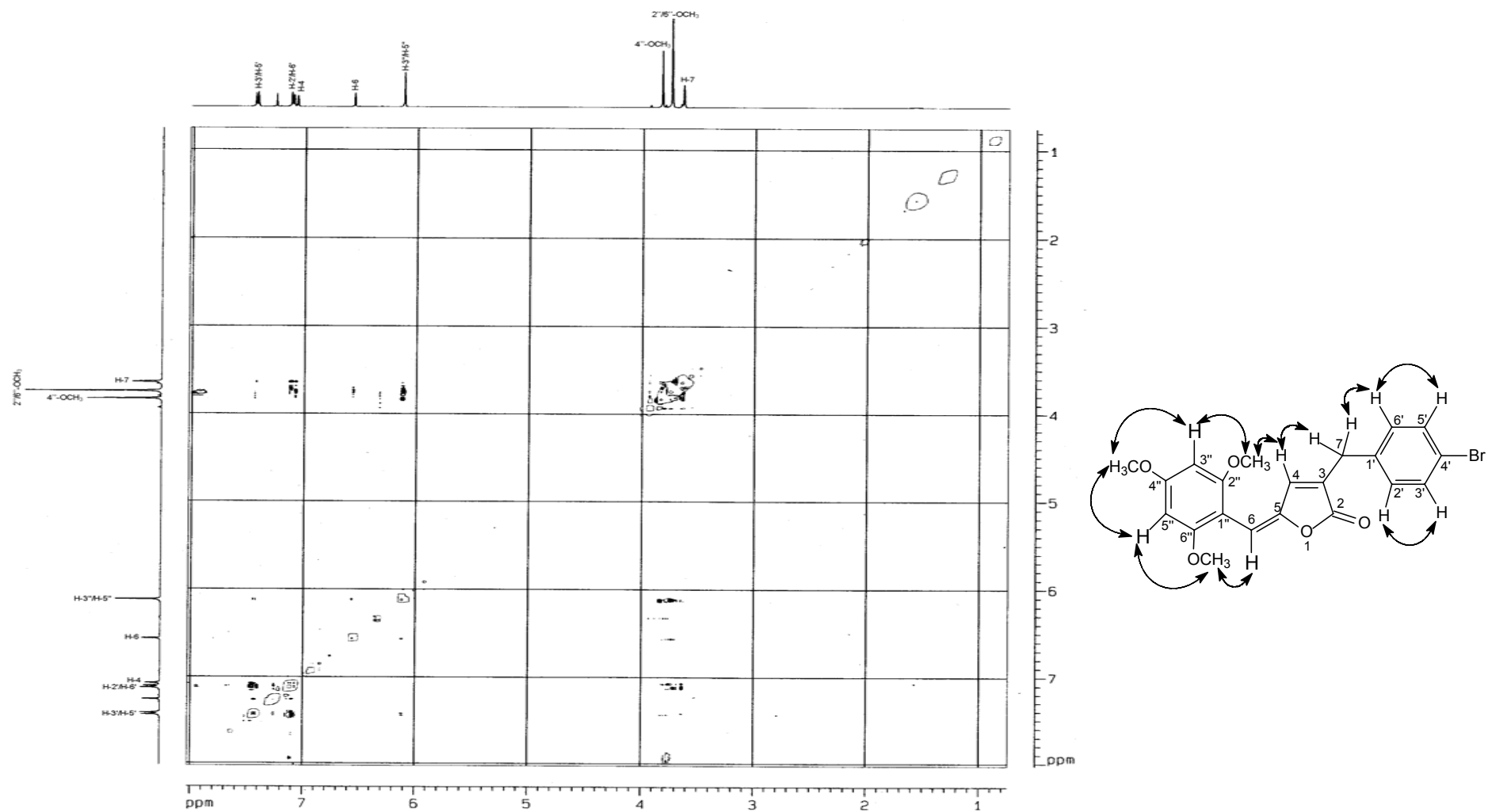


Figura 30 – Mapa de contornos NOESY do composto [17].

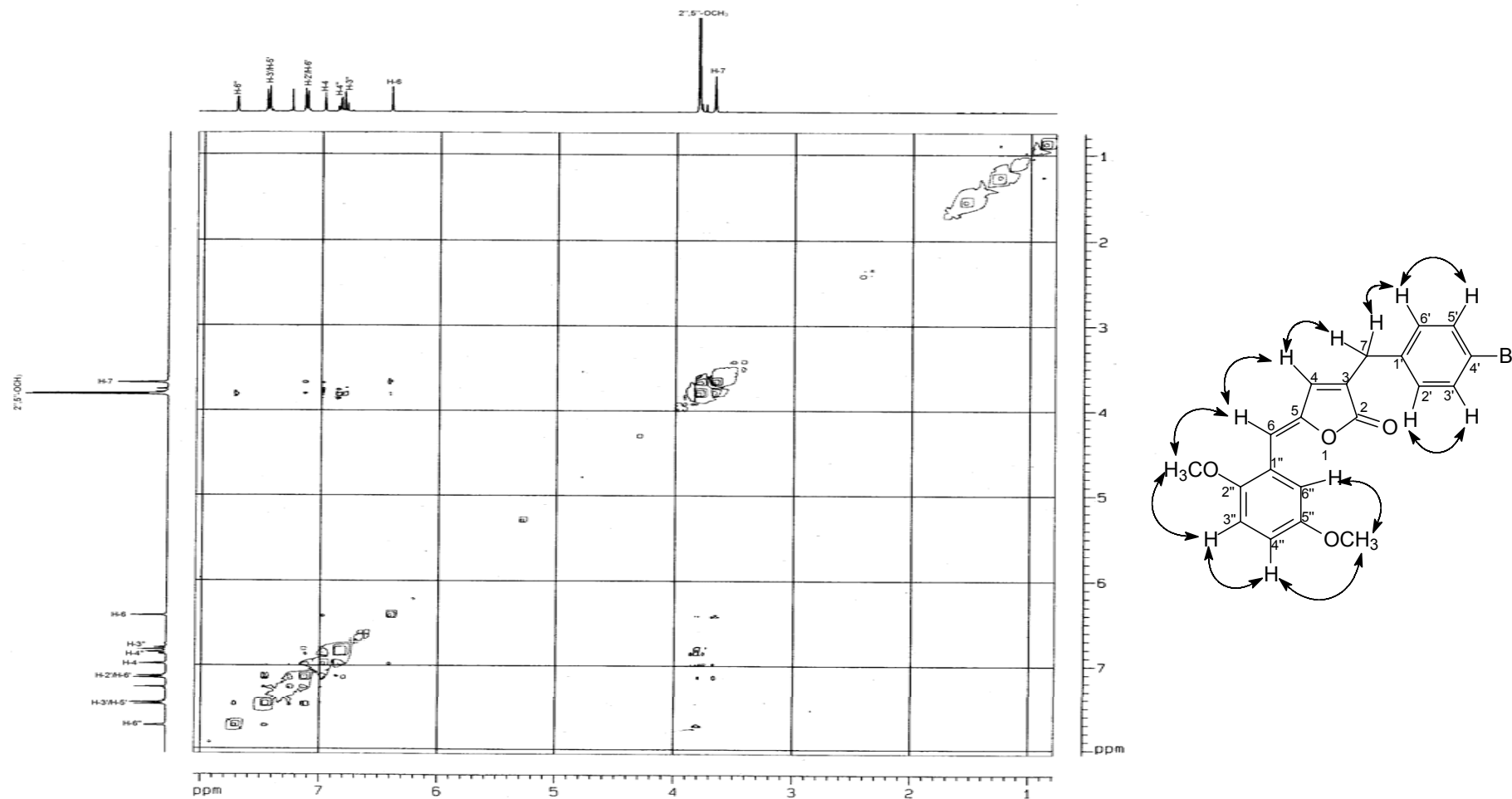


Figura 31 – Mapa de contornos NOESY do composto [23].

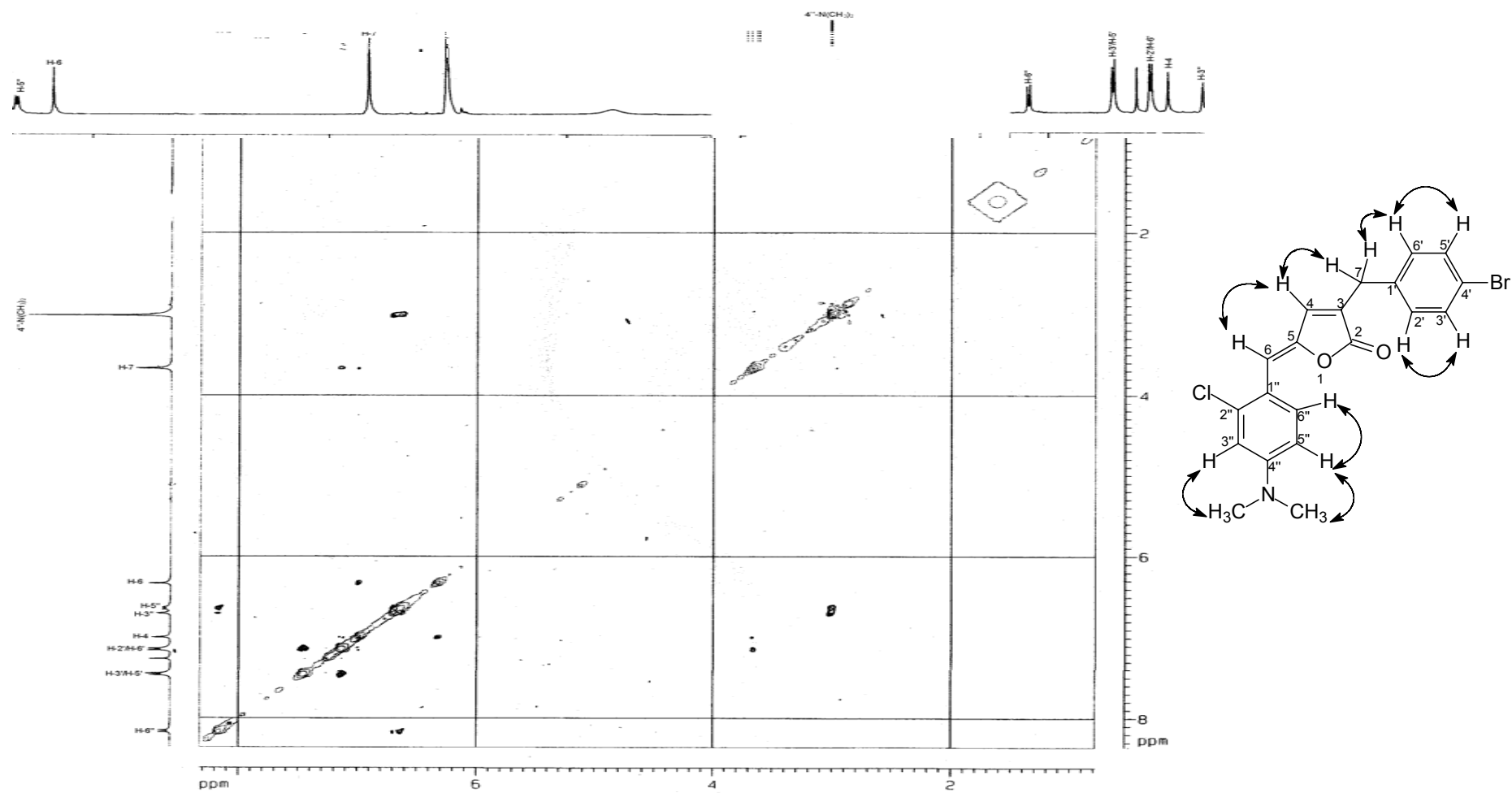


Figura 32 – Mapa de contornos NOESY do composto [27]

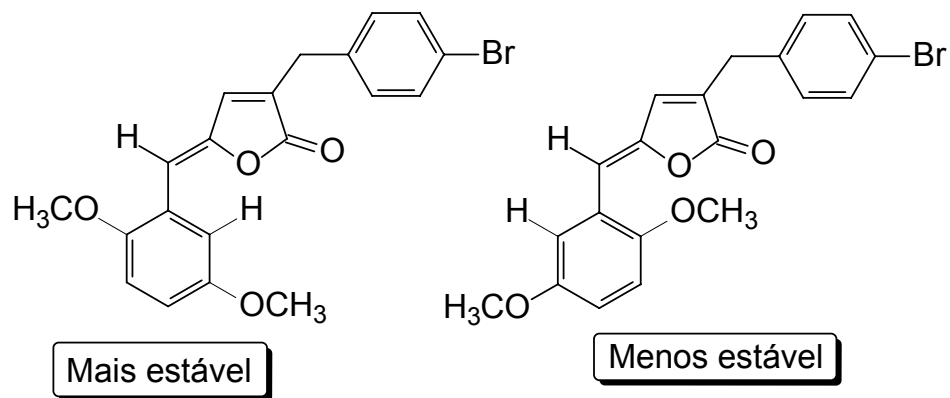


Figura 33. Conformações para o composto [23].

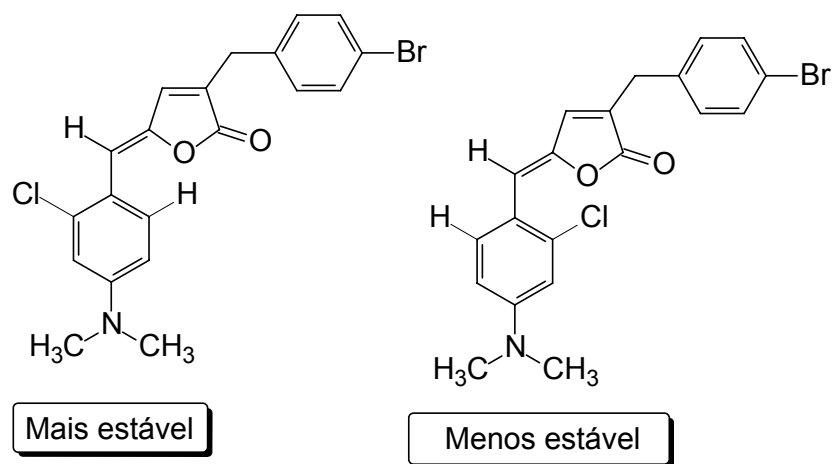


Figura 34. Conformações para o composto [27].

3.5. Ensaios Biológicos

Existem vários modos de ação por meio dos quais os herbicidas podem inibir o desenvolvimento das plantas, como por exemplo, inibição da biossíntese de lipídios, proteínas, aminoácidos, etc. Um sítio de ação que tem sido alvo de muitos estudos atualmente é a inibição da síntese de ATP na cadeia transportadora de elétrons do processo de fotossíntese das plantas (COBB, 1992). Dessa forma, os compostos sintetizados conforme as rotas sintéticas descritas anteriormente, foram submetidos a ensaios para avaliar a inibição da síntese de ATP no fotossistema II da fotossíntese.

Para avaliar a atividade herbicida destes compostos sobre a síntese de ATP no fotossistema II da fotossíntese, foram utilizados bioensaios conforme metodologia descrita por VICENTINI *et al.*, (2005). Os ensaios para os compostos sintetizados foram realizados com cloroplastos frescos, fotossinteticamente ativos, isolados de folhas de espinafre (*Spinacea oleracea* L.).

Para cada composto foi preparada uma solução 50 mmolL^{-1} em DMSO (ou, em algumas instâncias 25 mmolL^{-1} se algum material permaneceu insolúvel depois da adição de solvente), e foi diluído depois com água. Em todos os casos, depois da diluição com água foi verificada uma precipitação devido à baixa solubilidade desses compostos em água. Entretanto, em altas concentrações tem sido considerada somente nominal a sua concentração, enquanto nível real do composto é baixo por causa da sua baixa solubilidade. Os análogos aos nostoclídeos mostraram uma correlação direta da inibição, com o aumento da concentração. Por outro lado, com o aumento da concentração os compostos tornam-se insolúveis.

Analisando os gráficos de inibição da síntese de ATP dos compostos [18] e [24], tentou-se especular sobre a solubilidade máxima dos compostos. Nenhum dos nostoclídeos parece ter uma solubilidade em água maior que $100 \mu\text{molL}^{-1}$, e esta é a razão porque esta foi a mais alta concentração testada.

Para cada composto foi analisado, os efeitos da inibição do fluxo de elétrons nas concentrações de 1, 2, 5, 10, 20, 50, $100 \mu\text{molL}^{-1}$. Para cada

concentração o efeito sobre a redução do ferricianeto foi avaliado durante 10 minutos, sendo as leituras realizadas em intervalos de 1 minuto; três replicatas foram feitas para cada concentração. Para cada experimento, a atividade do controle (na ausência dos nostoclídeos) foi obtida com pelo menos 12 replicatas; a atividade na presença do composto foi então expressa como porcentagem dos controles. Pode-se observar isso nos gráficos (Figuras 35 a 38). Quando uma significativa redução foi evidente, a concentração causando 50% de inibição de atividade (ID_{50}) foi avaliada.

Os resultados completos, sumarizados na Tabela 3, são bastante interessantes por causa da sua variabilidade; alguns compostos são substancialmente ineficazes, outros são ativos na faixa de mmolL^{-1} , e alguns outros exibem comportamento intermediário. Portanto, embora nenhum deles mostrasse uma capacidade inibitória comparável àquela de inibidores comerciais como os herbicidas lenacil, hexazinona e diuron, que sob as mesmas condições experimentais dão IC_{50} na faixa de 0,1 a $1 \mu\text{molL}^{-1}$.

Muitos compostos mostraram atividade inibidora da redução de ferricianeto nos tilacóides isolados de espinafre. Entretanto deve ser ressaltado que em vários casos a baixa solubilidade em água causou precipitação, mas ainda assim foi possível observar uma atividade fotossintética. Como conseqüência, inibição máxima não corresponde a uma completa supressão da cadeia de transporte de elétrons. Além disso, em alguns casos os valores de IC_{50} calculadas (Tabela 3), através da equação de regressão linear dos valores de atividade plotados contra o logaritmo da concentração do inibidor, excedeu os níveis máximo de solubilidade. Portanto para os compostos **[18]** e **[24]** (Figura 36 e 38), os valores de IC_{50} são somente nominais, simplesmente extrapolados da parte linear do gráfico, mas, de fato, 50% de inibição nunca tenha sido alcançado. Isto também implica que em alguns casos os valores de IC calculado sofrem de algumas incertezas.

A baixa solubilidade em água parece de fato um fator limitante para a utilização desses compostos como herbicidas. Embora a IC_{50} calculada para o composto **[24]** seja de $13,3 \mu\text{molL}^{-1}$, a atividade inibitória observada foi abaixo de 40% do controle.

Nenhuma correlação entre estrutura e atividade foi evidente para esses oito compostos que foram submetidos a ensaios biológicos. É possível que a realização de ensaios com um maior número de compostos planejados sob variações eletrônicas e espaciais, explique a relação dos compostos com a atividade inibitória.

Embora uma análise mais detalhada pudesse ser realizada, parece que a presença do bromo no anel aromático do grupo benzila (anel A) dos análogos aos nostoclídeos (Figura 39), comparado com os compostos sintetizados por Teixeira (resultados não publicados) levou à uma diminuição da atividade. Duas são as conseqüências, sendo ambas desfavoráveis. Primeiro há uma diminuição da solubilidade, que em vários casos mostram saturação a concentrações tão baixas como $10 \mu\text{molL}^{-1}$. A segunda é uma perda geral de atividade na inibição na cadeia de transporte de elétrons fotossintética.

Como conseqüência nenhum caso de inibição 50% foi alcançado, sendo a atividade máxima observada com as concentrações nas quais a taxa de redução de ferricianeto corresponde a 40% do controle.

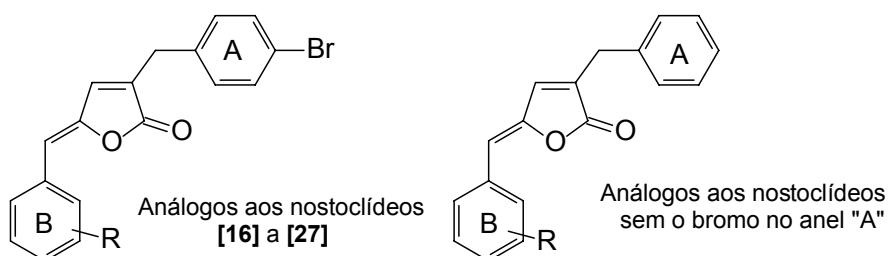
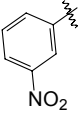

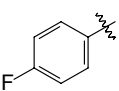
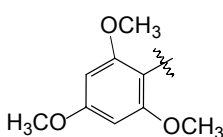
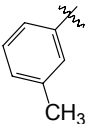
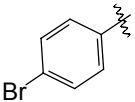
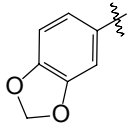
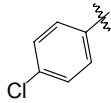


Figura 39 – Estrutura dos análogos aos nostoclídeos, com e sem o bromo no anel "A".

Tabela 3. Avaliação dos análogos aos nostoclídeos como inibidor da reação de Hill.

Composto	Grupo Aril	IC ₅₀ (μmolL ⁻¹)
[24]		13,3 ± 1,1
[18]		25,9 ± 7,5
[20]		56,2 ± 23,0
[17]		148 ± 74
[19]		181 ± 150
[21]		867 ± 50
[16]		> 1000
[22]		> 1000

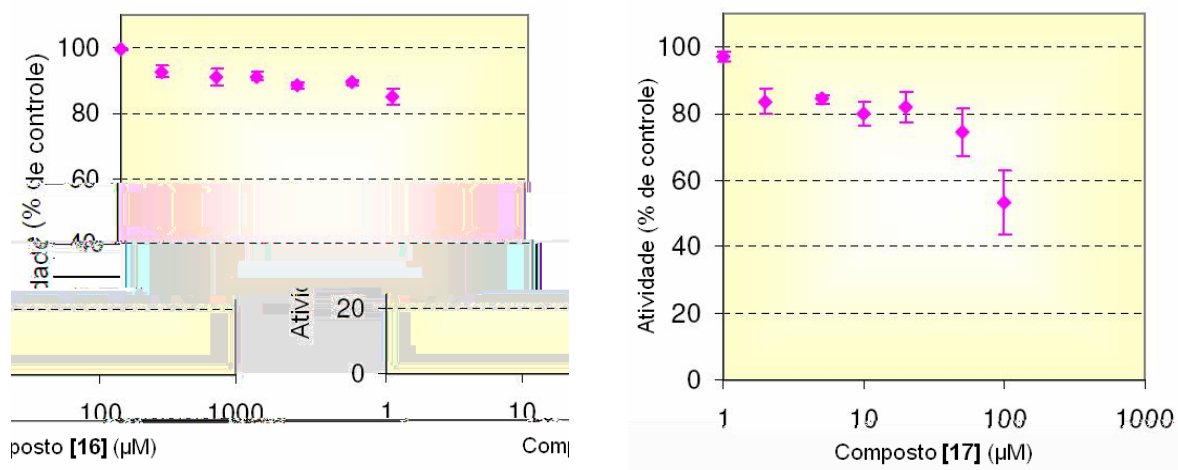


Figura 35. Efeito dos compostos [16] e [17] sobre a síntese de ATP em cloroplastos de espinafre.

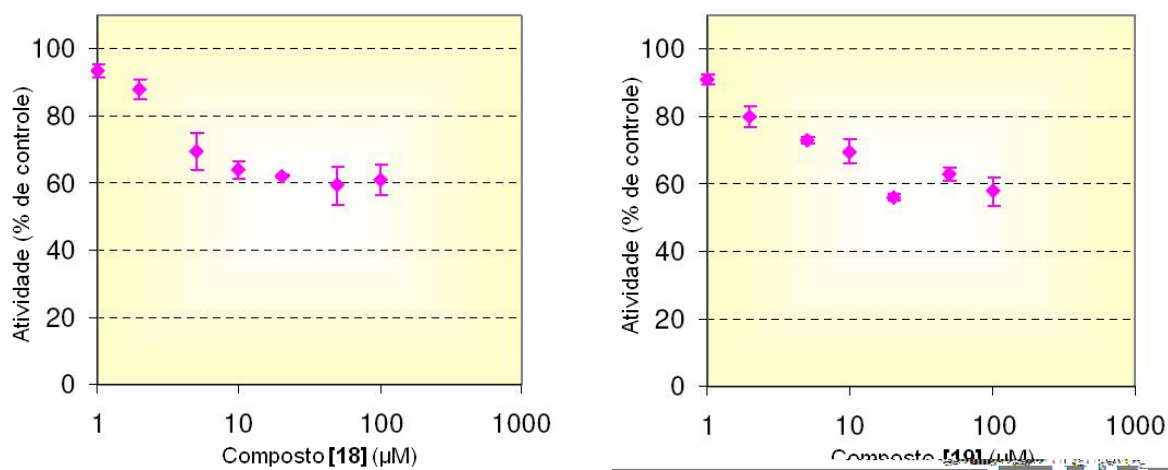


Figura 36. Efeito dos compostos [18] e [19] sobre a síntese de ATP em cloroplastos de espinafre.

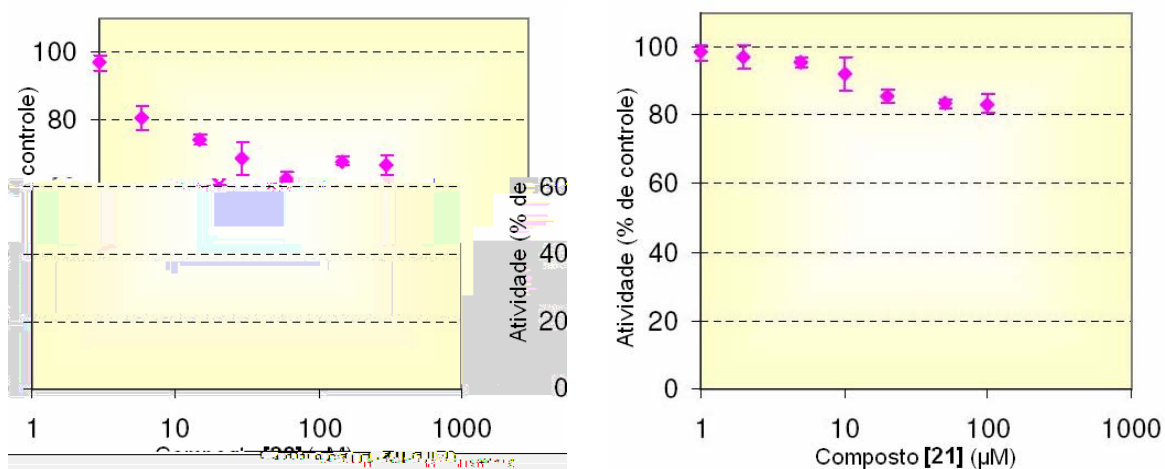


Figura 37. Efeito dos compostos [20] e [21] sobre a síntese de ATP em cloroplastos de espinafre.

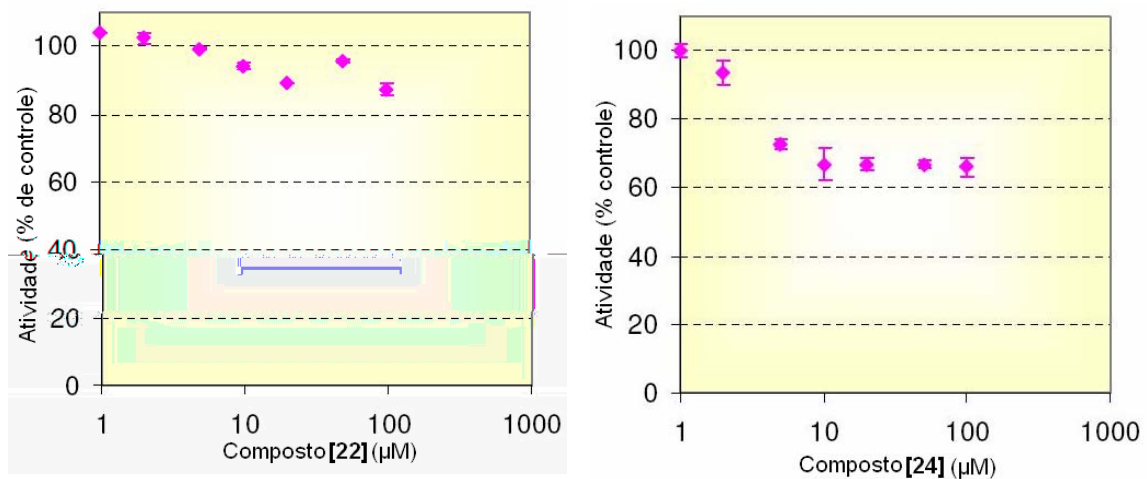


Figura 38. Efeito dos compostos [22] e [24] sobre a síntese de ATP em cloroplastos de espinafre.

Os compostos [23], [25], [26] e [27] também foram submetidos a ensaios biológicos sobre inibição da síntese de ATP no fotossistema II da fotossíntese. Porém até o momento da redação final desse trabalho, os resultados dos ensaios não estavam disponíveis, sendo os mesmos aguardados para serem incluídos neste trabalho.

Conclusões

4. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo, certamente contribuirão para a compilação de dados sobre a atividade biológica de análogos aos nostoclídeos, uma vez que os compostos preparados **[16]** a **[27]** pelas rotas sintéticas aqui apresentadas não haviam sido sintetizados anteriormente, correspondendo, portanto, a resultados inéditos.

Os compostos em questão foram preparados a partir de uma nova metodologia, desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa, para a síntese do composto 2-furil-N,N,N',N'-tetraetildiamidofosfato **[10]**, intermediário chave para a síntese dos análogos aos nostoclídeos. O composto **[10]** foi projetado para substituir a substância 2-furil-N,N,N',N'-tetrametildiamidofosfato **[31]**, uma vez que a síntese deste composto é de difícil realização.

A rota sintética utilizada para a síntese dos análogos aos nostoclídeos mostrou-se eficiente uma vez que os rendimentos obtidos na síntese desses análogos foram satisfatórios.

As substâncias sintetizadas foram submetidas a ensaios biológicos, para avaliar a inibição de transporte de elétrons no fotossistema II da fotossíntese, e verificou-se que a maioria desses compostos apresentou inibição sobre a síntese de ATP. Dentre as substâncias preparadas, a que mostrou maior inibição na síntese de ATP foi o composto **[24]**, com IC₅₀ (concentração mínima necessária para inibir 50%) igual a 13,3 μmolL⁻¹.

Recomendações Futuras

5. RECOMENDAÇÕES FUTURAS

Para avaliar a inibição de transporte de elétrons na fotossíntese, recomenda-se a síntese de novos análogos aos nostoclídeos para ter considerações mais precisas em relação à estrutura-atividade, adicionando grupos retiradores de elétrons no anel aromático do grupo benzilideno (grupo nitro) nas posições *orto* e *para*, visando avaliar se há alguma influência na atividade, uma vez que o composto que causou maior inibição na síntese de ATP no fotossistema II da fotossíntese, foi o composto [24], que possui um grupo nitro na posição *meta* do anel aromático do grupo benzilideno.

Recomenda-se também a adição de grupos hidrofílicos no anel aromático do grupo benzilideno dos análogos aos nostoclídeos, uma vez que esses compostos são de baixíssima solubilidade em água, dificultando o uso desses compostos como herbicidas.

Referências Bibliográficas

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDEF. www.undef.com.br. Acessado em 14/10/2006.

BARBOSA, L.C.; 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.

BARROS, H. L. C. *Química Inorgânica; uma introdução*. Belo Horizonte, 2001.

BELLINA, F.; ANSEMI, C.; MARTINA, F.; ROSSI, R. Mucochloric acid: useful synthon for the selective synthesis of 4-aryl-3-chloro-2(5H)-furanones, (Z)-4-aryl-5-[1-(aryl)methylidene]-3-chloro-2(5H)-furanones and 3,4-diaryl-2(5H)-furanones. *Eur. J. Org. Chem.* p.2290-2302, 2003.

BELLINA, F.; ROSSI, R. Synthetic applications of 3,4-dihalo-2-(5H)-furanones: A formal total synthesis of nostoclidides I e II. *Synthesis*, p. 2729-2732, 2002.

BELLINA, F.; ROSSI, R. Mucochloric and mucobromic acids: inexpensive, highly functionalized starting materials for the selective synthesis of variously substituted 2(5H)-furanone derivatives, sulfur- or nitrogen-containing heterocycles and stereodefined acyclic unsaturated dihalogenated compounds. *Current Organic Chemistry*, v. 8, p. 0-00, 2004.

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

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

COBB, A. **Herbicides and Plant Physiology**. Chapman & Hall, 1992

DEUBER, R. **Ciência das Plantas Daninhas: Fundamentos**. Jaboticabal:FUNEP. P. 431. 1992.

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.

FANG, X.; ANDERSON, J. E.; CHANG, C.; MCLAUGHLIN, J. L. Three new bioactive styryllactones from *goniothalamus giganteus* (Annonaceae). **Tetrahedron** v. 47 p. 9751-9758, 1991.

GALLO, G.G.; CORONELLI, C.; VIGEVANI, A.; LANCINI, G.C. The structure of tetrenolin : A new antibiotic substance. **Tetrahedron**, v. 25, p. 5677-5680, 1969.

GLEASON, F. K.; BAXA, C. A. **FEMS Microbiol. Lett.** V. 33, p. 85, 1986.

GLEASON, F. K.; CASE, D. E. **Plant Physiol.** V. 80, p. 834, 1986.

GLEASON, F.; PAULSON, I. Site of action of the natural algicide, cyanobacterin, in the blu-green alga, *Synechococcus* sp. **Arch. Microbiol.** v. 138, p. 273-277, 1984.

KAR, A.; GOGOI, S.; ARGADE, N. P. Synthesis of naturally occurring bioactive butyrolactones: maculalactones A-C and nostoclid I. **Tetrahedron**, v. 61, p. 5297-5302, 2005.

KO, S. Y.; LERPINIÈRE, J. Enantioselective synthesis of goniobutenolides A and B. **Tetrahedron Lett.**, v. 36, p. 2101-2104, 1995.

KOTORA, M.; NEGISHI, E. Efficient and Diastereoselective Synthesis of (+)-Goniobutenolide A via Palladium-Catalyzed Ene-Yne Crosss Coupling-Lactonization Cascade. **Tetrahedron Lett.**, v. 37. p. 9041-9042, 1996.

KUHNT, D.; ANKE, T.; BESL, H.; BROSS, M.; HERRMANN, R.; MOCEK, U.; STEFFAN, B.; STEGLICH, W. **J. Antibiot.**, v. 43, p. 1413, 1990

LIPTON, M. F.; SORENSEN, C. M.; SADLER, A. C.; SHAPIRO, R. H. **J. Organometal. Chem.**, v. 186, p.155-158, 1960.

MIAO, S.; ANDERSEN, R. J. Rubrolides A-H, metabolites of the colonial tunicate Ritterella rubra. **J. Org. Chem.** v.56, p. 6275, 1991.

MORAGAS, W. M.; Biocidas: suas propriedades e seu histórico no Brasil. Caminhos da geografia, **Revista ON-LINE**, v.3(10), p. 26-40, 2003.

MUKAI, C.; HIRAI, S.; KIM, I. J; KIDO, M.; HANAOKA, M. Studies on total syntheses of antitumor styryllactones: Stereoselective total syntheses of (+)-goniofufurone, (+)-goniobutenolide A, and (-)-goniobutenolide B. **Tetrahedron**, v. 52, p. 6547-6560, 1996.

NÄSMAN, J.H. **Organic Synthesis**, v. 68, p. 162-174, 1989.

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 Lett.**, v. 27, p. 1391-1394, 1986.

NEGISHI, E.; KOTORA, M. Regio- and Stereoselective Synthesis of γ -Alkylidenebutenolides and Related Compounds. **Tetrahedron**, v. 53, p. 6707-6738, 1997.

PATTERSON, D. T. **Weed Physiology**, Ed.; CRC, v. 1, p. 101-129, 1985.

PERRIN, D. D., ARMAREGO, W. L. F. **Purification of laboratory chemicals**. 3rd Edition, 1994.

PIGNATELLO, J. J.; PORWOLL, J.; CARLSON, R. E.; XAVIER, A.; GLEASON, F. K. Structure of the antibiotic cyanobacterin, a chlorine-containing γ -lactone from the freshwater cyanobacterium *Scytonema hofmanni*. **J. Org. Chem.**, v. 48, p. 4035-4038, 1983.

PORTER, Q. N., BALDAS, J. **Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds**. John Wiley & sons, Inc. USA, 1971.

REICH, H. J.; BORST, J. P.; DYKSTRA, R. R.; GREEN, D. P. A nuclear magnetic resonance spectroscopic technique for the characterization of lithium ion pair structures in THF and THF/HMPA solution. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 115, p. 8728-8741, 1993.

ROGERS, R. S. Agrochemicals Uprooted **Chem. Eng. News**. v. 77, p. 17-20, 1999.

SHING, T. K. M.; TSUI, H. C.; ZHOU, Z. H. Enantiospecific Syntheses of (+)-Goniofufurone, (+)-7-epi-Goniofufurone, (+)-Goniobutenolide A, (-)-Goniobutenolide B, (+)-Goniopyprone, (+)-Altholactone, (+)-Goniotriol, and (+)-7-Acetylgoniotriol. **J. Org. Chem.** v. 60 p. 3121-3130, 1995.

SILVA, A. A.; SILVA, J. F.; FERREIRA, F. A.; FERREIRA, L. R.; SILVA, J. F. **Controle de plantas daninhas**. Brasília: ABEAS, Viçosa: UFV, p. 201, 2001.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. S., **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. LTC. Rio de Janeiro, 2000.

SNEDECOR, G. W.; COCHRAN, W. G. **Statistical Methods**, 6th ed.; The nowa State University Press: Ames, IA p. 159-160, 1967.

SOUZA, M. V. N. The furan-2(5H)-ones: recent synthetic methodologies and its application in total synthesis of natural products. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 2, p. 546-564, 2005.

SOCRATES, G. **Infrared characteristic group frequencies**. 2. ed. New York: John Wiley, p. 249, 1994.

SURIVET, J. P.; VATELE, J. M. Concise total synthesis of (+)-goniofufurone and goniobutenolides A and B. **Tetrahedron Lett.**, v. 37, p. 4373-4376, 1996.

TEIXEIRA, R. R.; BARBOSA, L. C. L.; 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 nostoclides analogues. **J. Mol. Struct.**, in press, 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, n. 6, p. 931-933, 2003.

VICENTINI, C. B.; GUCCIONE, S.; GIURATO, L.; CIACCIO, R.; MARES, D.; FORLANI, G.; Pyrazole derivatives as photosynthetic electron transport inhibitors: new leads and structure activity relationship. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. V. 53, p. 3848-3855, 2005.

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.

YANG, X.; SHIMIZU, Y.; STEINER, J. R.; CLARDY, J. Nostoclides I and II, extracellular metabolites from a symbiotic cyanobacterium, *Nostoc* sp., from the lichen *Peltigera canina*. ***Tetrahedron Lett.***, v. 34, p. 761-764, 1993.

WILLIAMNS, D. H.; FLEMING, I. ***Spectroscopic methods in organic chemistry***. 4.ed. London: McGraw-Hill, p. 264, 1989.

Apêndice

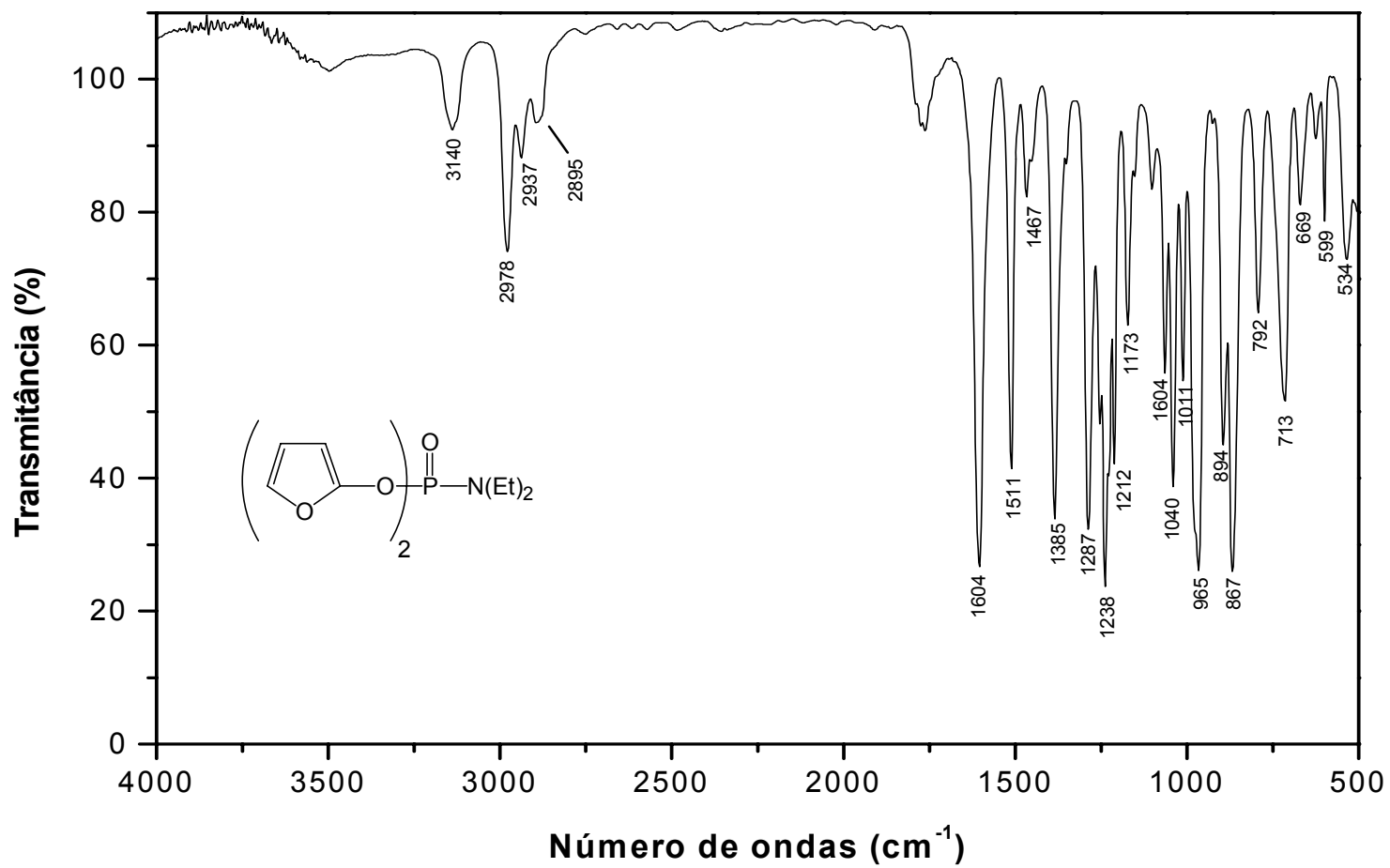


Figura 40 – Espectro no IV (filme, NaCl) do composto [15].

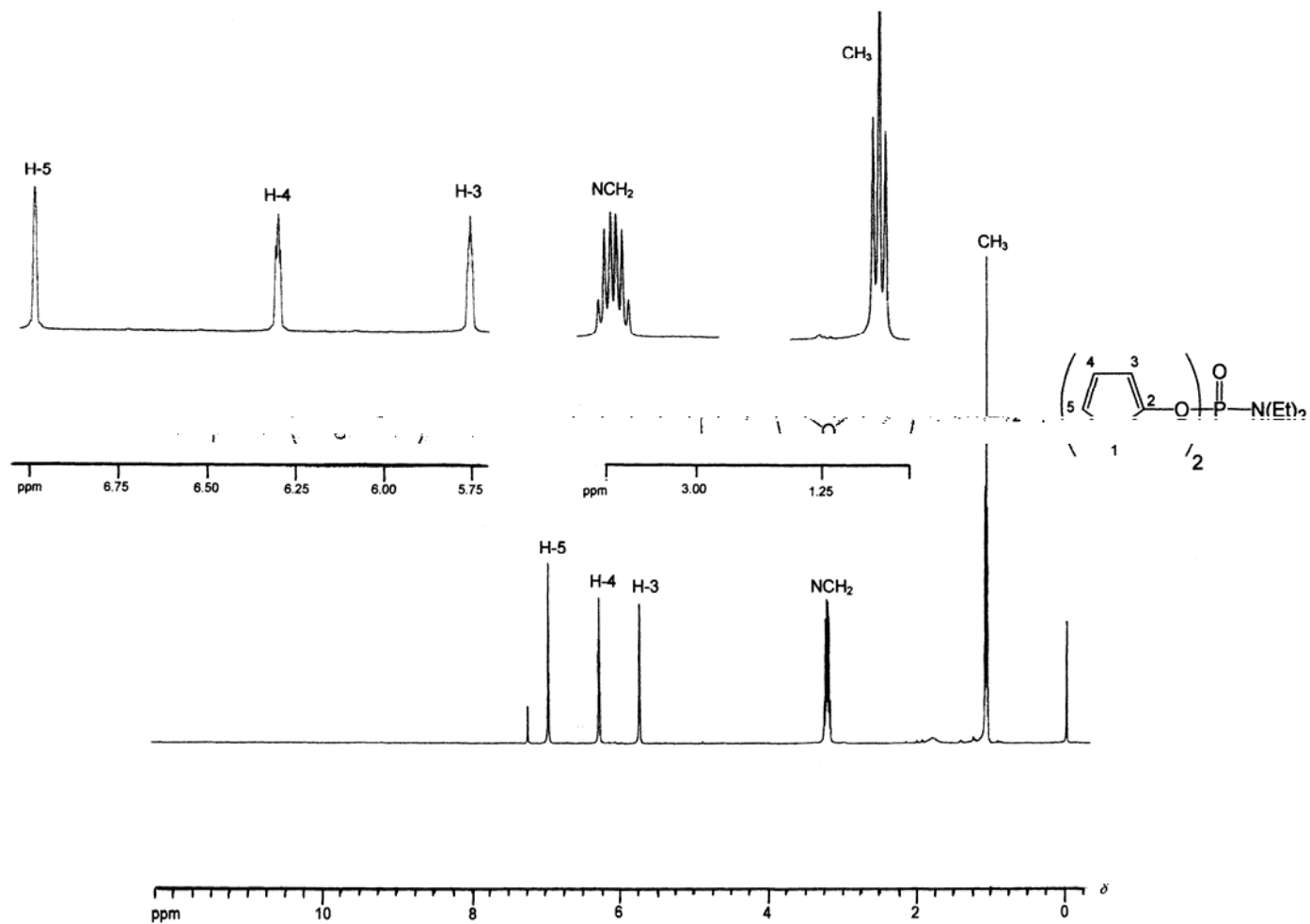


Figura 41 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto [15].

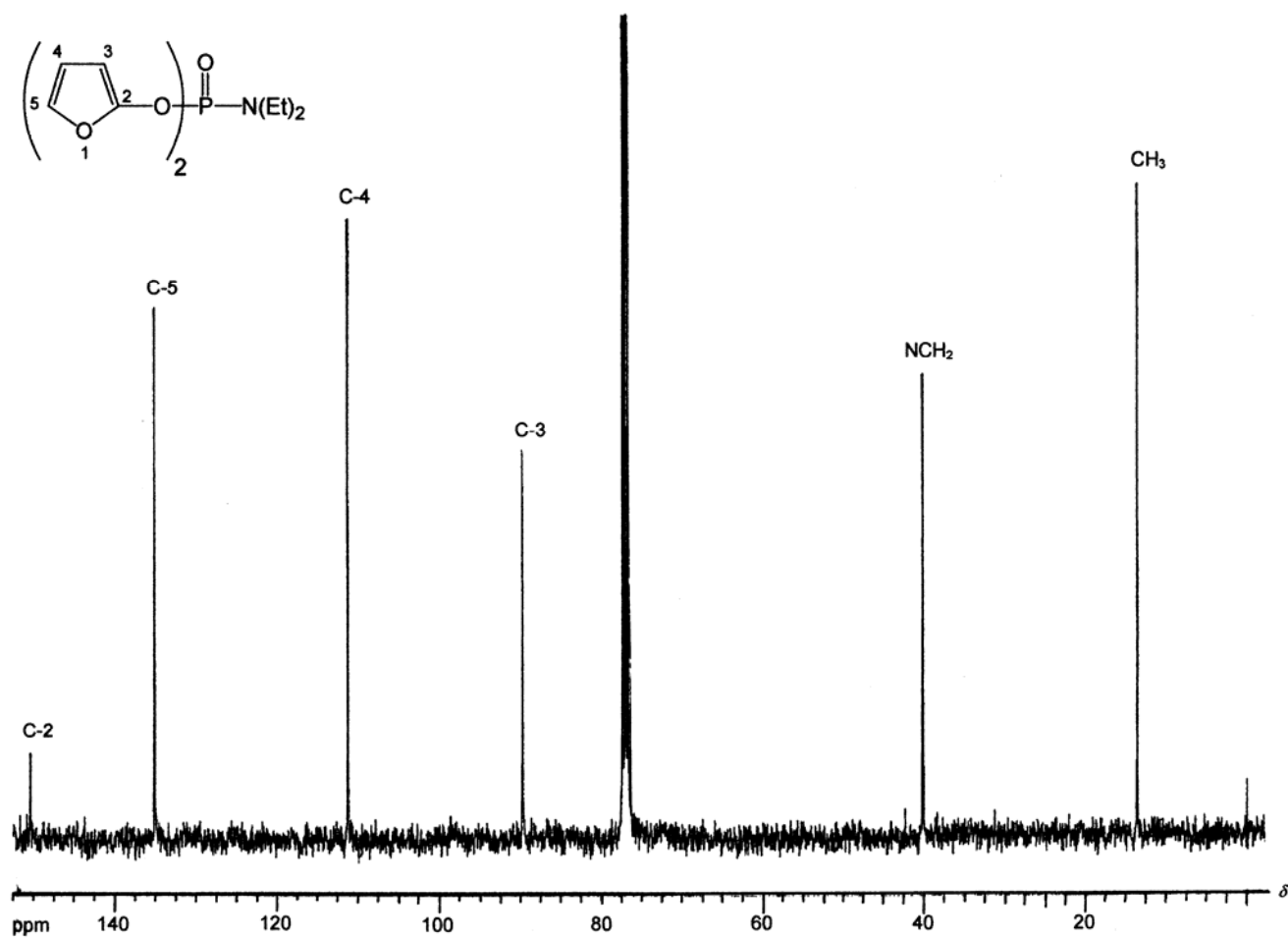


Figura 42 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto [15].

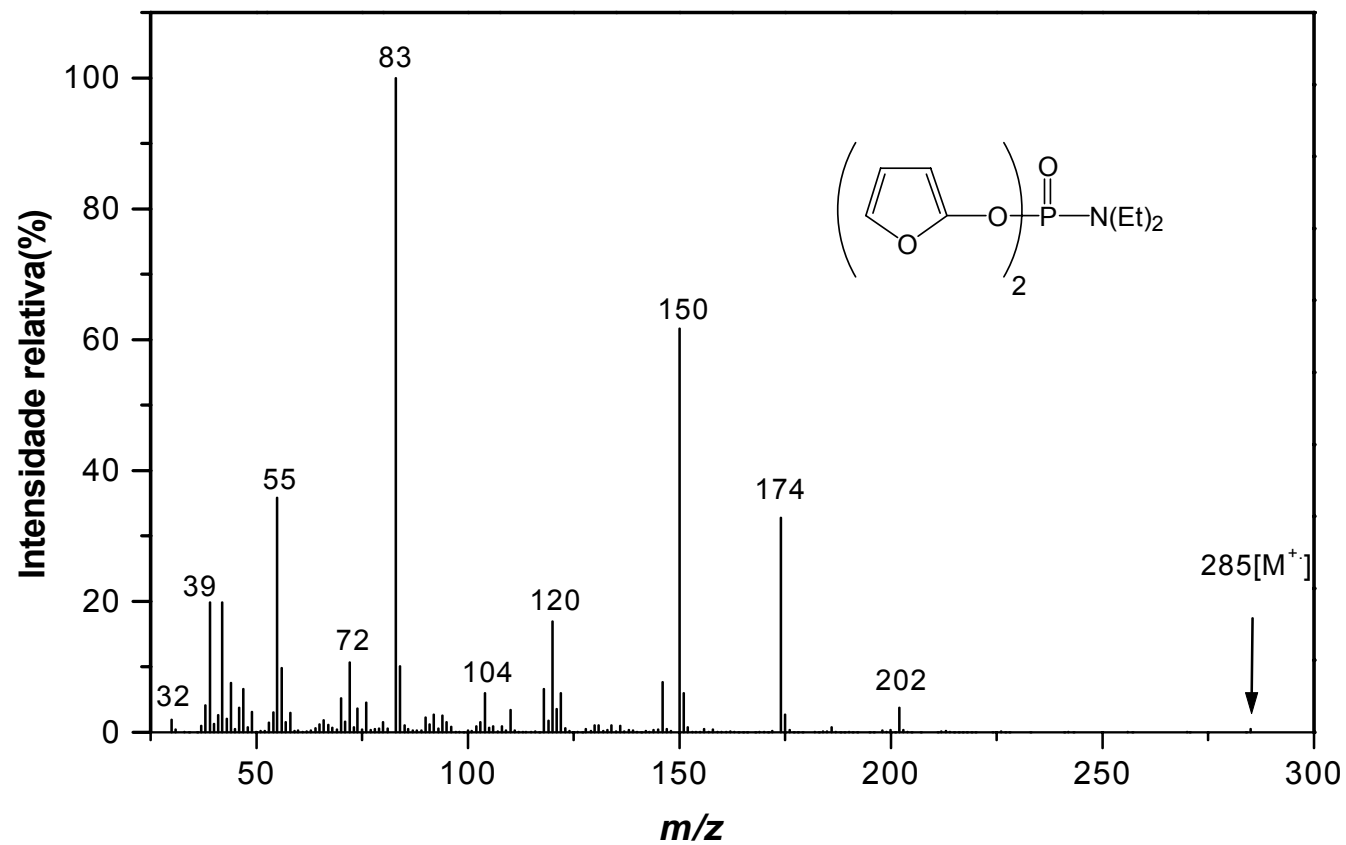


Figura 43 – Espectro de massas do composto [15].

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](#)