

UFMG-ICEx/D.Q.-733^a
T.298^a

Adilson Vidal Costa

ATRIBUIÇÃO INEQUÍVOCA DOS SINAIS DE RMN DE ¹H E DE ¹³C DO GLAUCOLÍDEO B, SÍNTESE DE SEUS DERIVADOS E SÍNTESE DE 2-FENIL-6,7-EXO-ISOPROPILIDENODIOXI-8-OXABICICLO[3.2.1] OCT-2-ENO, VISANDO A OBTENÇÃO DE NOVOS HERBICIDAS

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências – Química

Belo Horizonte

2008

Costa, Adilson Vidal

Atribuição inequívoca dos sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C do Glaucólídelo B, síntese de seus derivados e síntese de 2-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno, visando a obtenção de novos herbicidas./ Adilson Vidal Costa. 2008.

XXI, 161 f. : il.

Orientadora: Dorila Piló Veloso

Co-Orientador: Luiz Claudio de Almeida Barbosa

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Química.

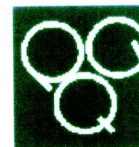
Bibliografia: p.151-161

1. Química orgânica - Teses 3. Síntese orgânica - Teses 3. Glaucólídeo B - Teses 4. Oxabicyclo - Teses I. Veloso, Dorila Piló, Orientadora II. Barbosa, Luiz Claudio de Almeida, Co-Orientador III. Título.

CDU 043



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEX
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 031 - 3499-5732
FAX: 031 - 3499-5700
E-MAIL: pgquimic@zeus.qui.ufmg.br



**"Atribuição Inequívoca dos Sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C do Glaucolídeo B,
Síntese de seus Derivados e Síntese de 2-Fenil-6,7-exo-Isopropilidenodioxi- 8-
Oxabiciclo-[3.2.1]-Oct-2-eno, Visando a Obtenção de Novos Herbicidas."**

Adilson Vidal Costa

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Dorila Piló Veloso - Orientadora
UFMG

Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa - Co-Orientador
UFV

Prof. Márcia Paranho Veloso
UNIFAL

Prof. Gelson José Andrade Conceição
USP

Prof. Jacqueline Aparecida Takahashi
UFMG

Prof. Gaspar Diaz Munoz
UFMG

Belo Horizonte, 12 de agosto de 2008.

Esse trabalho foi realizado sob a orientação do Professora Doutora Dorila Pilo-Veloso.

A Deus.

A minha amada esposa, Fabiana.

Aos meus pais, Clarindo (in memoriam) e Maria Helena.

Aos meus irmãos, Mauro e Wellington.

Aos meus cunhados, Adriana, Cristian, Bruno e Marcell.

Aos meus sogros, Antônio e Felícia.

Ao meu sobrinho Rafael.

AGRADECIMENTO

À Universidade Federal de Viçosa e à Universidade Federal de Minas Gerais, através do Departamento de Química, pela oportunidade de realização deste trabalho de pesquisa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão da bolsa de estudo.

À Professora Dorila Piló-Veloso, orientadora dedicada e crítica perspicaz, por sua valiosa colaboração no desenvolvimento do trabalho, no aperfeiçoamento da tese, e, principalmente, por sua amizade e compreensão nos momentos difíceis que me proporcionaram crescimento pessoal e profissional.

Ao Professor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa, pela orientação segura, pela valiosa colaboração no desenvolvimento e aperfeiçoamento da tese e pelo incentivo constante.

Ao Professor João Luis Callegari Lopes, pela coleta da planta e auxílio na obtenção do Glaucolídeo B.

Ao Professor Antônio Jacinto Demuner, pela amizade, pelo apoio, pela lucidez e pertinência de seus comentários.

À Professora Célia Regina, pela amizade, pela atenção e pelo estímulo permanente.

Aos professores Adão Aparecido Sabino e Jacqueline Takahashi pelas sugestões na elaboração da tese.

À Ivana pela obtenção dos espectros.

Às secretárias Paulete e Kátia pela assistência constante.

Aos amigos Almir, Fernando, Patrícia, José Geraldo, Vagner, Vanderlúcia, Jeferson, Remilson, Maria Lúcia, Flávia, Reginalda, José Emílio, Márcia, Gessy, Pedro, Claudinei, Gelson, Daniel e Robson, pela colaboração e pelos ótimos momentos durante o trabalho.

Aos funcionários do Departamento de Química, pela cooperação e amizade em todo o processo.

Aos meus queridos pais, pela educação que me foi dada, pelo amor incondicional, pelo incentivo e pela dedicação em todos os momentos da minha vida.

À minha amada esposa, Fabiana, por seu amor, pelo incentivo constante e pela paciência durante a realização deste trabalho. Sou muito agradecido por ter um ser humano tão maravilhoso presente em minha vida.

A todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para que o presente trabalho se tornasse realidade.

CONTEÚDO

	Página
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E ACRÔNIMOS	xvi
RESUMO	xviii
ABSTRACT	xx

CAPÍTULO 1

CAPÍTULO 1	1
ISOLAMENTO, IDENTIFICAÇÃO COMPLETA E TRANSFORMAÇÕES QUÍMICAS DO GLAUCOLÍDEO B	1
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Aspectos gerais de lactonas sesquiterpênicas	1
1.2. Atividade biológica de lactonas sesquiterpênicas	3
1.2.1. Atividade antitumoral	3
1.2.2. Atividade antibacteriana	6
1.2.3. Atividades antiinflamatória, nos sistemas gastro-intestinal e nervoso central	9
1.2.4. Atividade esquistossomicida	11
1.2.5. Atividade antimalária	12

	Página
1.2.6. Atividade antifúngica	14
1.2.7. Efeitos em insetos	15
1.2.8. Efeitos em plantas	17
2. MATERIAL E MÉTODOS	25
2.1. Generalidades metodológicas	25
2.2. Obtenção do Glaucolídeo B	27
2.3. Coleta da espécie vegetal	27
2.4. Extração e isolamento	27
2.5. Procedimentos sintéticos	29
2.5.1. Hidrogenação do Glaucolídeo B	29
2.5.2. Hidrólise do composto 3	32
2.5.3. Hidrólise do composto 2	33
2.5.4. Hidrólise do Glaucolídeo B	34
2.5.5. Desoxigenação do composto 2	36
2.5.6. Tentativa de acetilação do composto 4	37
2.5.7. Tentativa de acetilação do composto 5	38
2.5.8. Tentativa de acetilação do composto 6	38
2.5.9. Tentativa de hidrólise ácida do Glaucolídeo B	39
2.5.10. Tentativa de desoxigenação do Glaucolídeo B	39
2.5.11. Tentativa de desoxigenação do composto 3	40
2.5.12. Obtenção da conformação de menor energia para 1	41
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
3.1. Identificação do Glaucolídeo B [1]	42
3.2. Obtenção de derivados do Glaucolídeo B [1]	60
3.2.1. Reação de hidrogenação do Glaucolídeo B [1]	61
3.2.2. Reação de hidrólise dos compostos 1, 2 e 3	72
3.2.3. Síntese e caracterização do composto 4	72
3.2.4. Síntese e caracterização do composto 5	80
3.2.5. Síntese e caracterização do composto 6	81
3.2.6. Desoxigenação do composto 2	83
3.2.7. Tentativa de desoxigenação dos compostos 1 e 3	85

	Página
3.2.8. Tentativa de acetilação dos compostos 4, 5 e 6	85
3.2.9. Tentativa de hidrólise ácida do Glaucolídeo B	86
4. RESUMO E CONCLUSÕES	87
	89
CAPÍTULO 2	
SÍNTESE DE 2-FENIL-6,7-EXO-ISOPROPILIDENODIOXI-8-OXABICICLO[3.2.1]OCT-2-ENO	89
1. INTRODUÇÃO	89
2. Procedimentos sintéticos	98
2.1. Preparo da 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona [22]	98
2.2. Preparo da 2-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [23a+23b] ..	99
2.3. Dados físicos para propanoato de 3-fenil 2',2',2'-trifluoroetila [28]	101
2.4. Dados físicos para 4 α -bromo-2 β -fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [29]	102
2.5. Preparo do diol [24]	103
2.6. Preparo da 2-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona [25a+25b]	104
2.7. Preparo do 2-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [26a+26b]	105
2.8. Preparo do 2-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno [27]	106
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	108
3.1. Preparo da 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona [22]	108
3.2. Preparo de 2-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [23]	110
3.3. Preparo do oxabicyclo	116
3.4. Síntese de álcoois	119
3.5. Síntese do alqueno	122
4. RESUMO E CONCLUSÕES	126

	Página
CAPÍTULO 3	128
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA	128
1. INTRODUÇÃO	128
2. MATERIAL E MÉTODOS	131
2.1. Efeitos do Glaucolídeo B e dos compostos sintetizados, sobre a germinação, crescimento radicular e a parte aérea de plantas de <i>Physalis ixocarpa</i> , <i>Lolium multiflorum</i> , <i>Trifolium alexandrium</i> e <i>Amaranthus hypochondriacus</i>	131
2.2. Efeitos dos compostos 2-fenil-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno [27] e do 3-fenil-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno [34], sobre o crescimento radicular de plantas de <i>Sorghum bicolor L.</i> e <i>Cucumis sativus L.</i>	132
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	133
4. RESUMO E CONCLUSÕES	148
5. CONCLUSÃO GERAL E PERSPECTIVAS	149
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	151

LISTA DE FIGURAS

Página

CAPÍTULO 1

1.1	Esqueletos de carbono básicos para classes de lactonas sesquiterpênicas	2
1.2	Espectro no infravermelho (KBr) do Glaucolídeo B	43
1.3	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do Glaucolídeo B, em 27 °C	44
1.4	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do Glaucolídeo B, em -13 °C (a) e expansões (b e c)	46
1.5	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) do Glaucolídeo B, em 27 °C (a) e expansões (b e c)	48
1.6	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) do Glaucolídeo B, em 77 °C (a) e expansões (b e c)	49
1.7	Regiões expandidas do espectro de RMN de ^1H do Glaucolídeo B (400 MHz), em CDCl_3 , em várias temperaturas	50
1.8	Conformação de menor energia para o Glaucolídeo B	51
1.9	Mapa de contornos COSY do Glaucolídeo B, em CDCl_3 , 400 MHz, em -13°C	51
1.10	Mapa de contornos COSY do Glaucolídeo B, em C_6D_6 , 400 MHz, em 77 °C	52

1.11	Mapa de contornos NOESY do Glaucolídeo B, em CDCl ₃ , 400 MHz, em -13 °C	53
1.12	Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do Glaucolídeo B, em 27 °C (a) e expansão (b)	56
1.13	Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do Glaucolídeo B, em -13 °C (a) e expansão (b). Picos marcados, devido ao conformero menos abundante	57
1.14	Regiões expandidas do Mapa de Contornos HMQC do Glaucolídeo B, em CDCl ₃ , 400 MHz, em -13 °C	58
1.15	Rota para síntese dos derivados do Glaucolídeo B [1]	60
1.16	Esquema geral da hidrogenação do Glaucolídeo B [1]	61
1.17	Espectro no infravermelho (KBr) do composto 2	62
1.18	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 2 (a) e expansões (b e c), em -13 °C	64
1.19	Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 2 , em -13 °C (a) e expansão (b)	66
1.20	Espectro no infravermelho (KBr) do composto 3	67
1.21	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 3 (a) e expansão (b), em -13 °C	69
1.22	Espectro de RMN de ¹³ C (400 MHz, CDCl ₃) do composto 3 (a) e expansões (b a d), em -13 °C	70
1.23	Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl ₃) do composto 3 , em -13 °C	71
1.24	Espectro no infravermelho (KBr) do composto 4	73
1.25	Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 4 , (a) e expansões (b e c), em 27 °C	75
1.26	Mapa de contornos COSY (300 MHz, CDCl ₃) do composto 4	76
1.27	Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 4 (a) e expansão (b), em 27 °C.....	78
1.28	Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 4 (a) e expansões (b, c e d): DEPT, em 27 °C	79
1.29	Glaucolídeo B e os derivados sintetizados 2 a 7	88

CAPÍTULO 2

2.1	Reação de cicloadição [3+4]	89
2.2	Esquema geral de preparo das lactonas 18 e 19 , via oxabicyclo	92
2.3	Esquema geral de síntese dos aril alquenos derivados do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [XXI]	93
2.4	Síntese de derivados do 2,4-dimetil-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-ona [XXVI]	94
2.5	Proposta geral de síntese do 2-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno [27]	97
2.6	Síntese da 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona [22] a partir da cetona [21]	108
2.7	Mecanismo de halogenação de compostos benzílicos	110
2.8	Produtos da reação da 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona [22] e furano em presença de trimetilamina e 2,2,2-trifluoroetanol	111
2.9	Rota geral da formação de bicyclo via cátions oxialílicos e dieno	111
2.10	Geração in situ do cátion oxialílico e sua reação com furano	113
2.11	Proposta de mecanismo para formação do éster [28]	114
2.12	Formação do acetonídeo [25] a partir do alqueno [23]	120
2.13	Sin-di-hidroilação de olefinas por tetróxido de ósmio na presença de peróxido de hidrogênio	117
2.14	Proposta mecanística para síntese do acetonídeo [25]	118
2.15	Redução dos compostos [25a] e [25b] com boroidreto de sódio.	119
2.16	Principais dados de nOE (%) para os isômeros [26a] e [26b]	121
2.17	Esquema geral para síntese do alqueno [27]	122
2.18	Espectro no infravermelho (KBr) do alqueno 27	123
2.19	Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do alqueno 27	124

CAPÍTULO 3

3.1	Efeito do composto 1 sobre a germinação, desenvolvimento radicular e a parte aérea de plantas de <i>Physalis ixocarpa</i> , <i>Lolium multiflorum</i> , <i>Trifolium alexandrium</i> e <i>Amaranthus hypochondriacus</i> , nas concentrações de 50 μ M e 100 μ M, feito em placa de Petri	134
3.2	Efeito do composto 2 sobre a germinação, desenvolvimento radicular e a parte aérea de plantas de <i>Physalis ixocarpa</i> , <i>Lolium multiflorum</i> , <i>Trifolium alexandrium</i> e <i>Amaranthus hypochondriacus</i> , nas concentrações de 50 μ M e 100 μ M, feito em placa de Petri	135
3.3	Efeito do composto 3 sobre a germinação, desenvolvimento radicular e a parte aérea de plantas de <i>Physalis ixocarpa</i> , <i>Lolium multiflorum</i> , <i>Trifolium alexandrium</i> e <i>Amaranthus hypochondriacus</i> , nas concentrações de 50 μ M e 100 μ M, feito em placa de Petri	136
3.4	Efeito do composto 4 sobre a germinação, desenvolvimento radicular e a parte aérea de plantas de <i>Physalis ixocarpa</i> , <i>Lolium multiflorum</i> , <i>Trifolium alexandrium</i> e <i>Amaranthus hypochondriacus</i> , nas concentrações de 50 μ M e 100 μ M, feito em placa de Petri	137
3.5	Efeito do composto 5 sobre a germinação, desenvolvimento radicular e a parte aérea de plantas de <i>Physalis ixocarpa</i> , <i>Lolium multiflorum</i> , <i>Trifolium alexandrium</i> e <i>Amaranthus hypochondriacus</i> , nas concentrações de 50 μ M e 100 μ M, feito em placa de Petri	138
3.6	Efeito do composto 6 sobre a germinação, desenvolvimento radicular e a parte aérea de plantas de <i>Physalis ixocarpa</i> , <i>Lolium multiflorum</i> , <i>Trifolium alexandrium</i> e <i>Amaranthus hypochondriacus</i> , nas concentrações de 50 μ M e 100 μ M, feito em placa de Petri	140

	Página
3.7 Efeitos das lactonas 1–7 (página 88) na germinação, comprimento de raíz e da parte aérea de plantas em uma concentração de 200 μM	143
3.8 Efeitos das lactonas 1–7 (página 88) na germinação, no crescimento de raíz e no crescimento da parte aérea de plantas em uma concentração de 200 μM	144
3.9 Efeitos dos compostos 27 e 34 sobre o crescimento radicular de plantas de <i>Sorghum bicolor</i> (sorgo, S) e <i>Cucumis sativus</i> (pepino, P), nas concentrações de 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ e 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$, após 72 horas de incubação a 25 °C	147

LISTA DE TABELAS

	Página
CAPÍTULO 1	
1.1	Dados de RMN de ^1H para o Glaucolídeo B (400 MHz) e dados da literatura (80 MHz, CDCl_3) 54
1.2	Dados de RMN de ^{13}C para o Glaucolídeo B (100 MHz) em CDCl_3 a $-13\text{ }^\circ\text{C}$ e C_6D_6 em $77\text{ }^\circ\text{C}$ e dados da literatura (20 MHz, em CDCl_3 a temperatura ambiente) 59
1.3	Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para o composto 4 77
1.4	Resumo dos resultados obtidos na tentativa de desoxigenação dos compostos 1 e 3 85
1.5	Resumo dos resultados obtidos na tentativa de acetilação dos compostos 4 , 5 e 6 86
CAPÍTULO 2	
2.1	Dados de RMN de ^1H para os isômeros 23a e 23b (220 MHz) em CDCl_3 113
2.2	Dados de RMN de ^1H para os isômeros [26a] e [26b] (400 MHz) em CDCl_3 121

CAPÍTULO 3

3.1	Efeito dos compostos 27 e 34 , nas concentrações de 100 e 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$, sobre o crescimento e o acúmulo de biomassa seca de raízes (R) de plantas de <i>S. bicolor</i> (sorgo) e de <i>C. sativus</i> (pepino), após 48 h de incubação a 25 °C	146
-----	--	-----

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E ACRÔNIMOS

CCD	cromatografia em camada delgada
COSY	Correlated Spectroscopy
d	duplete
DCM	diclorometano
dd	duplete duplo
ddd	duplo duplete duplo
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMSO	Dimetil sulfóxido
dq	duplete quádruplo
dt	Triplete duplo
HMBC	hetero Multiple Bond Coherence
HMQC	hetero Multiple Quantum Coherence
Hz	Hertz
IV	infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento em Hertz
m	multiplete
Me	grupamento metila
nOe	efeito nuclear Overhauser
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
OAc	acetato
R_f	fator de retenção
RMN de ^{13}C	ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ^1H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s	simpleto
sl	simpleto largo
Tf	temperatura de fusão
t	Tripleto
THF	tetraidrofurano
tl	tripleto largo
TMSCI	cloreto de trimetilsilila
δ	deslocamento químico

RESUMO

Em virtude da crescente necessidade de novos produtos químicos para o controle racional e eficiente das pragas agrícolas, objetivou-se, com este trabalho, contribuir com as pesquisas de novos produtos com atividade herbicida, assim como no estudo para determinação inequívoca da estrutura do Glaucolídeo B **[1]**, uma lactona sesquiterpênica, contendo um ciclo de dez membros. Para isso, o Glaucolídeo B foi isolado da parte aérea da planta *Vernonia fruticulosa* Mart. pertencente à família Asteraceae. A hidrogenação catalítica do composto **1** resultou na obtenção do composto **2** com 74% de rendimento e do composto **3** com 25 % de rendimento. O tratamento dos compostos **1**, **2** e **3** com água e ácido trifluoroacético levou à obtenção dos compostos **6**, **5** e **4**, com rendimentos de 68%, 76% e 65%, respectivamente. O composto **7** foi obtido pela desoxigenação do composto **2** com rendimento de 26%.

No presente trabalho foi sintetizado também, o 2-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno **[27]** com potencial atividade herbicida, ainda não descrita na literatura. Este composto foi preparado inicialmente a partir da cicloadição [4+3] entre o furano e o cátion oxalílico gerado pelo tratamento da 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona **[22]**, com trietilamina, levando à obtenção do 2-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona **[23]**, convertido em duas etapas no 2-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona **[25]**. O tratamento desse composto com boroidreto de sódio forneceu o álcool correspondente, cuja desidratação levou à obtenção do alqueno.

As substâncias estudadas tiveram as suas estruturas determinadas através da utilização de métodos espectrométricos: infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, incluindo técnicas como: COSY, HMQC, DEPT e NOESY. Para o Glaucolídeo B obtiveram-se espectros variando a temperatura de – 43 °C a 27 °C, com intervalos de 10 °C.

A avaliação da atividade biológica das lactonas sesquiterpênicas foi feita a partir de ensaios preliminares com as espécies *Physalis ixocarpa*, *Lolium multiflorum*, *Trifolium alexandrinum* e *Amaranthus hypochondriacus*, aplicando-se doses de 50, 100 e 200 µM do composto sintetizado. Os principais produtos com atividade herbicida foram os compostos **4** e **5**, que causaram maior efeito sobre todas as plantas testadas, destacando-se a inibição de 90% causada pelo composto **5** sobre a germinação das sementes de *P. ixocarpa*. A avaliação dos oxabicyclos **27** e **34** foi feita sob condições de laboratório, com plantas de *Sorghum bicolor L.* e *Cucumis sativus L.*, utilizando doses de 100 µM e 250 µM. Nestes bioensaios, o isômero **27** revelou-se o mais ativo sobre o desenvolvimento do sistema radicalar das plantas testadas. Estes resultados indicaram que os compostos avaliados constituem uma classe de compostos orgânicos com potencial atividade herbicida, sendo justificáveis estudos mais aprofundados sobre eles.

ABSTRACT

Considering the increasing need of new chemical products for the rational and efficient weeds control, it was conducted a research of new compounds provided with herbicide activity, as well as the study for unequivocal determination of Glaucolide B **[1]**, structure a sesquiterpene lactone containing a cycle of ten members. For this, the Glaucolide B was isolated from the aerial part of *Vernonia fruticulosa* Mart., from Asteraceae family. The catalytic hydrogenation of compound **1** resulted in the compound **2** with 74% yield and in the compound **3** with 25% yield. The treatment of compounds **1**, **2** and **3** with water and trifluoroacetic acid led to the compounds **6**, **5** and **4**, with 68%, 76% and 65% yields, respectively. Compound **7** was obtained by the deoxygenation of compound **2** with 26% yield.

In the present work the 2-phenyl-6, 7-exo-isopropylidenedioxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-ene **[27]** with potential herbicide activity, not yet described in the literature, was also synthesized. Initially this compound was prepared from cycloaddition [3+4] between the furan and oxyallyl cation generated by the treatment 1-bromo-1-phenylpropan-2-one **[22]** with ethylamine, leading to the obtaining of the 2-phenyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one **[23]**. Compound **[23]** was converted on a two stages process in 2-phenyl-6,7-exo-isopropylidenedioxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-one **[25]**. Treatment of this compound with sodium borohydride, followed by alcohol dehydration led to the alkene.

The compounds studied had their structures determined by spectroscopic methods: infrared and nuclear magnetic resonance, including COSY, HMQC, DEPT and NOESY techniques. For Glaucolide B spectra were obtained varying the temperature from -43°C to 27°C, with intervals of 10°C.

The evaluation of the activity of those products was made in preliminary bioassays, using, as test plants, the species *Physalis ixocarpa*, *Lolium multiflorum*, *Trifolium alexandrinum* and *Amaranthus hypochondriacus*, being applied doses of 50, 100 and 200 µM of the synthesized compounds. The main products with herbicide activity were the compounds **4** and **5**, which caused higher effect on all tested plants, standing out the inhibition of 90% caused by compound **5** on the germination of *P. ixocarpa* seeds. Evaluation of the oxabicyclos **27** and **34** was made under laboratory conditions with plants of *Sorghum bicolor L.* and *Cucumis sativus L.* using doses of 100 µM and 250 µM. In these bioassays, the isomeric compound **27** revealed to be most active upon the development of the root system of the tested plants. These results indicated that the evaluated compounds are a class of organic compounds having a potential herbicide activity, thus justifying more detailed studies.

CAPÍTULO 1

ISOLAMENTO, IDENTIFICAÇÃO COMPLETA E TRANSFORMAÇÕES QUÍMICAS DO GLAUCOLÍDEO B

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos gerais de lactonas sesquiterpênicas

As lactonas sesquiterpênicas estão amplamente distribuídas nas plantas e mais de 7.000 estruturas químicas dessa classe já foram descritas (MACÍAS *et al.*, 2006). Esses compostos são característicos da família Asteraceae, principalmente em Compositae, mas também existem em outras angiospermas (Apiceae, Bombacaceae, Lamiaceae, Lauraceae, Coriaceae, Menispermaceae, Lamiaceae, Aristolochiaceae, Burseraceae), sendo encontradas em menor quantidade em fungos e briófitas. Encontram-se normalmente em raízes, tricomas, pólen e espinhos (PICMAN, 1986).

As lactonas sesquiterpênicas são metabólitos secundários, relativamente estáveis e lipofílicos, os quais são biogeneticamente derivados da ciclização do pirofosfato de (2*E*, 6*E*)-farnesila, seguido de modificações oxidativas. A maioria dos tipos de lactonas resultam da ciclização do macrociclo na presença de uma enzima que vai determinar a estereoquímica da reação. Modificações estruturais no esqueleto básico do terpeno podem ocorrer envolvendo a

incorporação de um epóxido, grupos hidroxilas, geralmente esterificados e grupos ácidos (FISCHER *et al.*, 1979).

De acordo com o esqueleto carbocíclico, as lactonas sesquiterpênicas podem ser divididas em vários grupos, conforme apresentado na Figura 1.1 (RODRIGUEZ *et al.*, 1976).

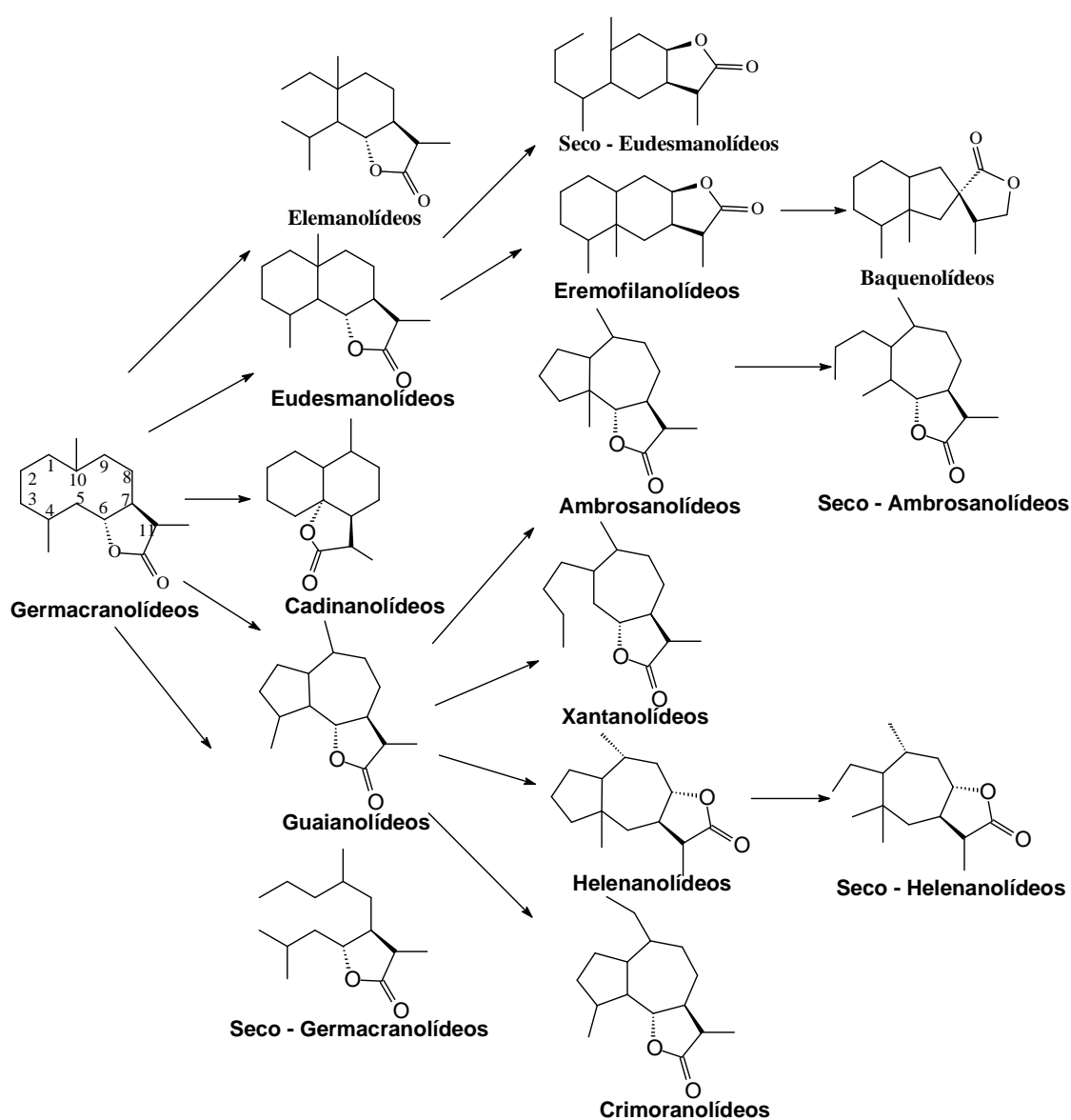


Figura 1.1 - Esqueletos de carbono básicos para as classes de lactonas sesquiterpênicas.

1.2. Atividades biológicas de lactonas sesquiterpênicas

As lactonas sesquiterpênicas são compostos de grande ocorrência na natureza e representam um importante grupo de metabólitos secundários da família Asteraceae. Devido ao seu amplo espectro de atividade biológica, as lactonas sesquiterpênicas constituem uma classe de substâncias com potencial para utilização na medicina destacando-se as atividades citotóxica, antitumoral, antibacteriana, antiinflamatória, esquistossomicida, antimalárica e antifúngica (ARANTES, 2007). Numerosos estudos sugerem que esses metabólitos secundários apresentem importante papel na proteção de plantas contra organismos patógenos, insetos herbívoros e mamíferos e que também apresentem função alelopática (PICMAN, 1986). Apesar do alto número de lactonas sesquiterpênicas descritas e das suas atividades biológicas, poucos estudos têm sido feitos sobre a correlação estrutura-atividade biológica das mesmas e também sobre os modos de ação nas plantas. (MACÍAS *et al.*, 2006).

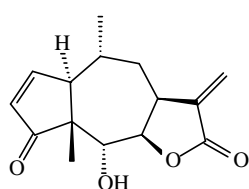
1.2.1. Atividade antitumoral

Estudos fitoquímico e biológico com raízes, cascas da raiz e folhas de *Michelia champaca* levaram ao isolamento de lactonas sesquiterpênicas com significativa atividade antitumoral e permitiram estabelecer o perfil químico deste gênero como essencialmente terpênico, com predominância das lactonas (MONTEIRO *et al.*, 2008).

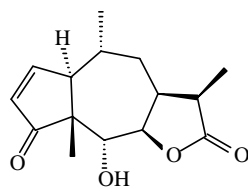
No estudo realizado por KUPCHAN e colaboradores (1971), observou-se que a maioria das lactonas sesquiterpênicas testadas apresentaram atividade frente a células Kb e P388 (leucemia) *in vitro* e atividade *in vivo* contra células P388. Naquele estudo, pôde-se perceber ainda que a presença da porção α -metileno- γ -lactona era de fundamental importância para atividade citotóxica das lactonas sesquiterpênicas que pode ser aumentada com a presença de alguns grupos como ciclopentanona, ésteres conjugados ou epóxido.

A atividade citotóxica de cinco lactonas sesquiterpênicas isoladas de *Arnica montana* e *Arnica chamissonis* ssp (Asteraceae) foi avaliada frente a

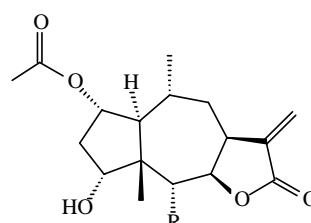
células de câncer colorretal humano (COLO 320) e ao carcinoma de células pequenas de pulmão (GLC₄), a qual apresentou $CI_{50} = 4,6 \mu\text{M}$, utilizando a cisplatina como controle. Dentre as substâncias testadas, apresentadas abaixo, a helenalina apresentou maior atividade ($CI_{50} = 0,44 \mu\text{M}$), que a cisplatina. As outras substâncias, diidroelenalina ($CI_{50} = 66,1 \mu\text{M}$), chamissonólídeo ($CI_{50} = 30,4 \mu\text{M}$), 6-desoxichamissonólídeo ($CI_{50} = 77,7 \mu\text{M}$), 2-desacetil-4-O-tigloilchamissonólídeo ($CI_{50} = 59,4 \mu\text{M}$) foram menos potentes que a substância controle. Segundo WOERDENBAG e colaboradores (1994), citado por GUIMARÃES (1998), a helenalina foi a mais potente por apresentar dois centros de atividade: uma ciclopentenona e uma α -metileno- γ -lactona. A diidroelenalina, por não apresentar o grupo metilênico na posição α à carbonila do anel lactônico, apresentou-se 50 a 150 vezes menos potente que helenalina. O chamissonólídeo, o 6-desoxichamissonólídeo e o 2-desacetil-4-O-tigloilchamissonólídeo, por possuírem apenas a parte α -metileno- γ -lactônica como centro de atividade, foram de 20 a 180 vezes menos ativos que a helenalina.



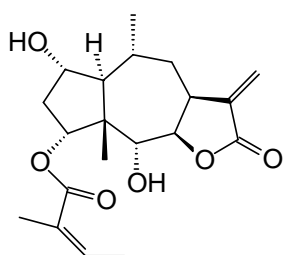
Helenalina



Dihidroelenalina



R = OH, Chamissonólídeo
R = H, 6-Desoxichamissonólídeo

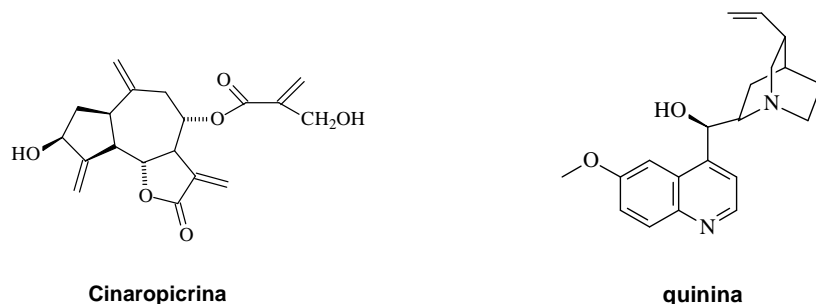


2-Desacetil-4-O-tigloil-
chamissonólídeo

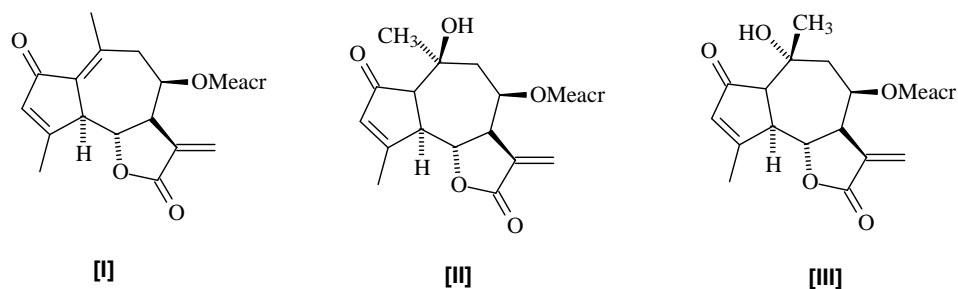
Pt(NH₃)₂Cl₂
Cisplatina

Em um outro trabalho, NOLDIN e colaboradores (2003) citam que a cinaropicrina (página 5), isolada com considerável rendimento (5% a partir da fração diclorometânica), do extrato de *Saussurea Lappa radix* (Compositae) mostrou ter propriedades inibitórias contra produção do fator de necrose

tumoral (TNF- α), o qual está envolvido em processos inflamatórios. O mecanismo da atividade da lactona sesquiterpênica, ocorre através das reações entre o grupo α -metileno- γ -lactona, com grupos sulfidrilas e com resíduos de cisteína de aminoácidos, inibindo assim a síntese de proteínas e do DNA. A eficácia da cinaropicrina foi comparada com o fármaco prednisolona, potente antiinflamatório glicocorticóide. Outros autores atribuem à cinaropicrina, além de propriedades antitumorais, antimicrobianas e antifúngicas, eventualmente podem causar dermatite alérgica, inibição da secreção de plaquetas e efeitos citotóxicos (CHO, *et al.* 2000). Neste trabalho, a cinaropicrina teve também sua citotoxicidade avaliada frente a *Artemia salina* e observou-se que ela não foi ativa até uma concentração de 2 mg.mL⁻¹, comparável ao controle positivo, quinina.



Três guaianolídeos isolados do extrato da folha da planta *Vigiera gardneri* (Asteraceae) tiveram sua atividade antiinflamatória avaliada sobre o fator de transcrição NF-kB, variando a concentração das lactonas entre 10 e 50 μ M, conforme relatado por SCHORR e colaboradores, em 2002. Dentre os compostos avaliados e apresentados abaixo, o composto I foi o mais ativo, inibindo completamente o fator NF-kB na concentração de 10 μ M. Os compostos II e III inibiram por completo o fator com concentrações de 50 e 20 μ M, respectivamente.

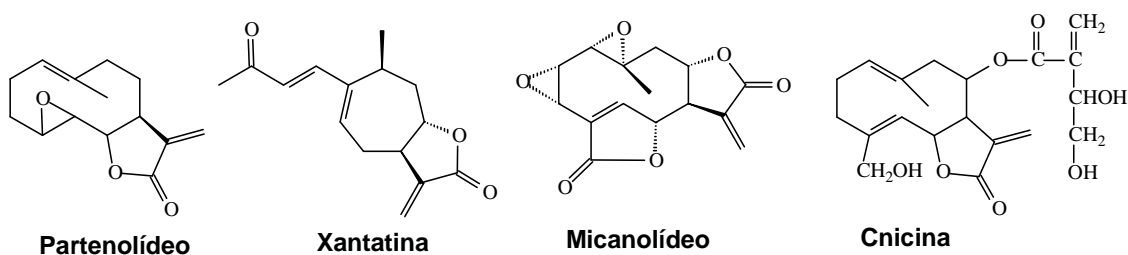


Existe uma relação entre a estrutura e atividade das lactonas sesquiterpênicas diante o fator NF- κ B. A diferença entre o composto I e II (página 5) é a presença de um grupo hidroxila no C-10, isso foi suficiente para que a atividade diminua de cinco vezes. No entanto, quando a hidroxila está na configuração β , sua atividade fica apenas duas vezes menor. Estes guaianólídeos agem como fortes inibidores do fator NF- κ B. Eles possuem um grupo α -metileno- γ -lactona, e possui também um grupo adicional α,β -carbonílico insaturado na estrutura, que pode reagir facilmente com nucleófilos em uma adição do tipo Michael. A presença de pelo menos um desses grupos na estrutura da lactona, segundo vários autores, são requisitos básicos para atividade frente ao fator NF- κ B (ARANTES, 2007; MACÍAS *et al.*, 2006; BUSKUHL, 2007; PICMAN, 1986).

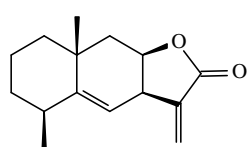
1.2.2. Atividade antibacteriana

Nas últimas décadas o uso irracional de substâncias com atividade antibacteriana determinou o surgimento de cepas de microrganismos multi-resistentes, impulsionando a comunidade científica à pesquisa nas áreas de química, farmacologia e microbiologia para descobertas de novos agentes antimicrobianos. Os produtos naturais são responsáveis direta ou indiretamente, por cerca de 40% de todos os fármacos disponíveis na terapêutica moderna e, esta porcentagem pode alcançar 70% (SARTORI, 2006).

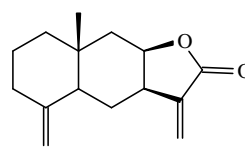
Existem vários relatos sobre a atividade antibacteriana de algumas lactonas sesquiterpênicas, tais como: partenólídeo originário de *Chrysanthemum parthenium*, xantatina isolada de *Xanthium pensylvanicum*, micanólídeo extraído de *Mukamia monagasensis* e cnicina isolada de *Cnicus benedectus* (PICMAN, 1986; BUSKUHL, 2007).



Estudo com lactonas sesquiterpênicas puras ou extratos de plantas contendo lactonas mostrou que essas substâncias apresentaram atividade antimicrobiana na maioria dos resultados (BUSKUHL, 2007). Das culturas de bactérias testadas, *Mycobacterium tuberculosis* foi a mais afetada (PICMAN, 1986). Atividade antituberculose bem como contra *Mycobacterium diphetheriae* foram apresentadas por uma mistura de alantolactona e isoalantolactona (PICMAN, 1986).



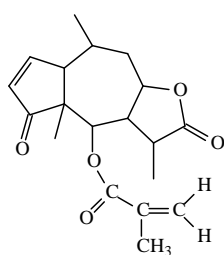
Alantolactona



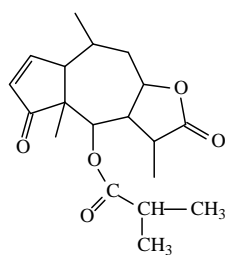
Isoalantolactona

A maioria dos resultados obtidos sobre atividade antibacteriana mostrou que os compostos testados inibiram o crescimento de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, mas as bactérias Gram-positivas foram as mais afetadas (SANTOS, 1989).

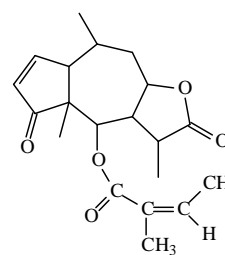
As lactonas sesquiterpênicas 6-O-metilacrilóilfenolina, 6-O-isobuti-roilfenolina e a 6-O-angeloilfenolina, apresentadas abaixo e isoladas de *Centipeda minima*, mostraram atividade antibacteriana. As três substâncias apresentaram CIM de $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$ contra *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus*. Os compostos 6-O-metilacrilóilfenolina e 6-O-isobuti-roilfenolina tiveram atividade similar para *B.subtilis* com CIM de $150 \mu\text{g.mL}^{-1}$. O composto 6-O-angeloilfenolina foi o menos ativo frente a *B. subtilis* com CIM de $300 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (TOWERS e TAYLOR, 1997).



6-O-metilacrilóilfenolina

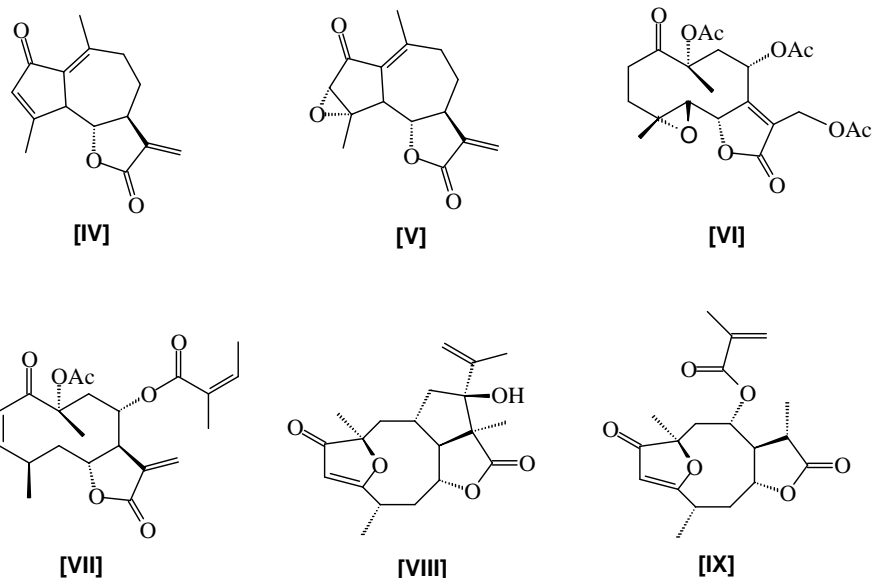


6-O-isobuti-roilfenolina



6-O-angeloilfenolina

GIESBRECHT e colaboradores (1990), testando 22 lactonas sesquiterpênicas, isoladas de plantas da família Asteraceae, utilizando o método de difusão em ágar contra bactérias e leveduras, constataram que quatorze substâncias mostraram atividade, a maior parte delas contra bactérias Gram-positivas. Algumas das substâncias ativas, são apresentadas a seguir.



Apenas os compostos **V** e **VI** (Glaucolídeo B) foram ativos contra bactérias Gram-negativas. A concentração testada foi de $500 \mu\text{g.mL}^{-1}$ a uma temperatura de 37°C no tempo entre 24 e 48 h. Os resultados foram expressos com base na medida dos halos de inibição do crescimento bacteriano. Os compostos **IV** e **VI** foram ativos contra *Bacillus cereus*, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. As substâncias **VII**, **VIII** e **IX** apresentaram atividade contra as bactérias Gram-positivas: *B. cereus*, *S. aureus* e *S. epidermidis*.

Neste estudo, GIESBRECHT e colaboradores (1990) não encontram relação alguma entre a estrutura e a atividade das lactonas em estudo, concluindo que a grande variação nos tipos de estruturas e o número limitado de compostos impediu qualquer relação. De qualquer modo os resultados mostraram que a eficiência das lactonas não está correlacionada apenas com a presença da porção α -metileno- γ -lactona ou com o resíduo do anel ciclopentanona β -substituído, mostrando que outros fatores desempenham importante papel na determinação da atividade antimicrobiana. Isso está de

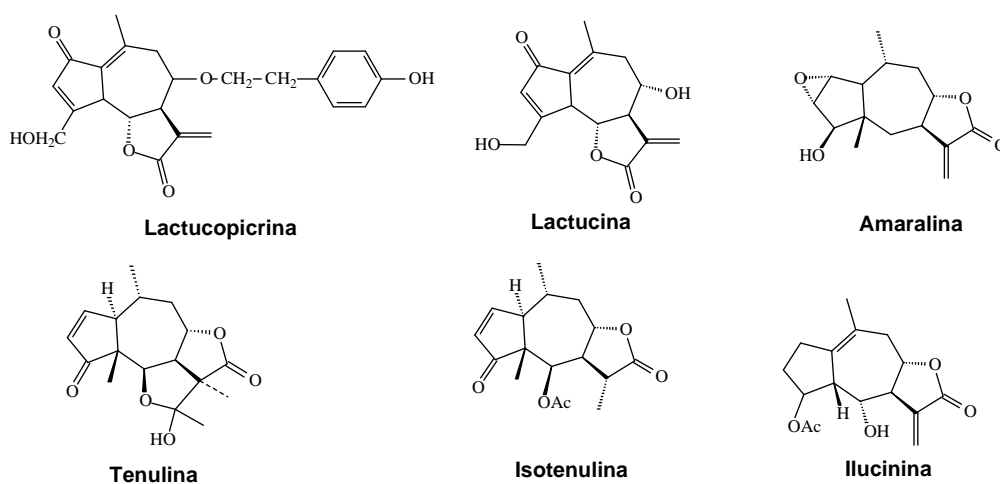
acordo com estudos de PICMAN e TOWERS (1983) que sugeriram que os vários grupos adicionados, suas posições e configurações no esqueleto básico podem aumentar ou diminuir o potencial de atividade dos compostos.

1.2.3. Atividades antiinflamatória nos sistemas gastro-intestinal e nervoso central

O “screening” farmacológico de duas plantas do Egito, *Vernonia amygdalina* e *Tithonia diversifolia*, ambas contendo lactonas sesquiterpênicas, provou que possuem propriedade de estímulo ganglionar e de induzir a diminuição de açúcar no sangue de animais (SANTOS, 1989). A atividade hipoglicêmica da lactucopicrina e a atividade sedativa da lactucina, ambas isoladas de *Lactuca virosa* e apresentadas abaixo, também têm sido relatadas (SANTOS, 1989).

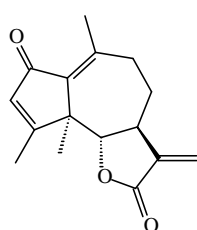
Um extrato de *Helenium amarum*, quando aplicado na parte subcutânea de alguns animais, causou uma forte ação analgésica. Lactonas isoladas desse extrato estão apresentadas abaixo, entre as quais a amaralina, que foi responsável pela maior parte do efeito analgésico. Atividade analgésica fraca também foi apresentada pelas lactonas sesquiterpênicas helenalina (página 4), tenulina, isotenulina (PICMAN, 1986).

Ilucinina, uma lactona sesquiterpênica extraída de *Inula japonica*, possui um largo espectro de atividades farmacológicas. Apresenta atividade como estimulante do sistema nervoso central e relaxador dos músculos do intestino e propriedade diurética. Em dosagens altas apresenta atividade de inibição cardíaca (RODRIGUEZ *et al.*, 1976).

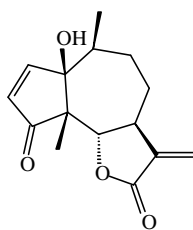


Uma mistura de alantolactona e isoalantolactona (página 7), isolada de raízes de *Inula helenium*, tem sua atividade farmacológica conhecida já há algum tempo, como expectorante e droga estimulante na secreção intestinal (PICMAN, 1986). Extratos de *Inula royleana* diminuem a pressão sanguínea e *Inula racemosa* exibe atividade colinérgica (PICMAN, 1986).

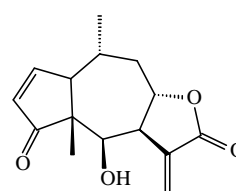
Em muitos países têm-se utilizado plantas contendo lactonas sesquiterpênicas como ervas medicinais. Na Argentina, por exemplo, utilizam-se folhas de *Artemisia douglasiana* para tratar internamente úlcera peptídica e, externamente, em feridas (ROBLES *et al.*, 1995; CARVALHO, 2006). Um estudo para avaliar, *in vivo*, a propriedade citoprotetora gástrica desta infusão, realizado por GIORDANO e colaboradores (1992), demonstrou o considerável efeito citoprotetor contra agentes ulcerogêneos, tal como álcool absoluto em ratos. Do extrato clorofórmico de *Artemisia douglasiana* foi isolado o guaianólídeo desidroleucodina, abaixo apresentado, que demonstrou, por teste oral, ser responsável pelo efeito citoprotetor. Outros exemplos de lactonas sesquiterpênicas com atividade citoprotetora gástrica são helenalina (página 4), himentina e mexicanina I, apresentadas a seguir, que mostraram atividade muito similar àquela da desidroleucodina. Estas substâncias possuem em comum em suas estruturas o grupo α -metileno- γ -butirolactona e uma unidade ciclopentenona α,β -insaturada, essenciais para atividade (GIORDANO *et al.*, 1992 citado por GUIMARÃES, 1998).



Desidroleucodina



Himentina



Mexicanina I

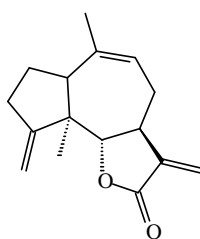
SANTOS em 1989, examinou a atividade antiinflamatória de várias lactonas sesquiterpênicas selecionadas e seus derivados. Nos testes contra atividade antiinflamatória e nos testes para inibição dos reflexos, foi observado que o grupo α -metileno- γ -butirolactona foi requerido para o potencial. A presença de grupos derivados de ciclopentanona não substituída em β e

α -epoxyciclopentanona contribui para uma atividade maior. Dentre as lactonas examinadas nos testes antiartrite, as que continham o grupo metilênico no anel da lactona, anel ciclopentanona não substituído e epoxi ciclopentanona foram significativamente ativas em doses menores.

1.2.4. Atividade esquistossomicida

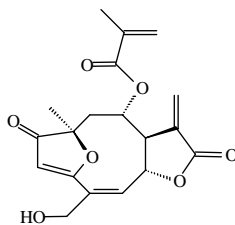
As doenças tropicais têm sido alvo de constantes pesquisas nos últimos anos, em diversos centros em todo o mundo. A procura por novos tratamentos eficazes contra estas doenças estimula a identificação de novos alvos moleculares. A esquistossomose é uma doença parasitária crônica, que afeta cerca de 200 milhões de indivíduos em todo o mundo, causada pelo platelminto trematodo do gênero *Schistosoma*. No Brasil, a única espécie encontrada é o *Schistosoma mansoni* (POSTIGO, 2008). Quimioterapia e a redução de transmissão são as duas principais ações de controle da doença. Autores consideram que mudar essa situação será improvável até que se disponha de uma vacina (MODHA *et al.* 1990). É necessário então deixar disponível as drogas eficientes contra a doença e buscar novos agentes quimioterápicos (SOUZA e PEDRO, 1982). Relatos mostram que extratos de plantas da família Asteraceae colhidas no Brasil, quando aplicados na pele de animais protegem contra a infecção da doença. A atividade dessas espécies foi atribuída à presença de lactonas sesquiterpênicas que apresentam em sua estrutura uma porção α -metileno γ -butirolactona (PICMAN, 1986).

A eremantina, uma lactona sesquiterpênica, isolada da espécie *Eremanthus elaeagnus*, atua como principal constituinte ativo do extrato, responsável pela ação profilática contra o protozoário (VICHNEWISK e GILBERT, 1972).



Eremantina

Em um trabalho mais recente, BARTH e colaboradores (1997) mostraram que o goiazensolídeo, componente isolado de *Eremanthus goyazensis* teve um efeito inibitório significativo na produção de ovos de *S. mansoni in vitro* e este efeito foi dependente da duração e da exposição à droga. Também observou-se um bloqueio completo na mobilidade dos parasitas em concentrações mais elevadas que aquelas que reduziam a produção de ovos. Foi observado ainda que as fêmeas foram mais suscetíveis que os machos frente ao goiazensolídeo. Dentro dessa observação, supôs-se que o efeito observado em fêmeas pode ser consequência direta de ação da droga ou uma combinação desta com a perda de algum incentivo que seria essencial para fêmea se desenvolver normalmente.



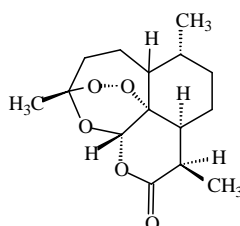
Goiazensolídeo

1.2.5. Atividade antimalárica

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, hoje em dia, a malária é de longe a doença tropical e parasitária que mais causa problemas sociais e econômicos no mundo e só é superada em número de mortes pela AIDS. A malária ainda é uma das doenças que mais crescem no mundo. O *Plasmodium falciparum*, responsável pela malária mais grave, afeta severamente a população mundial, causando de 1,0 -1,5 milhões de mortes a cada ano, sendo a maioria crianças de até 5 anos de idade (COSTA *et al.*, 2007).

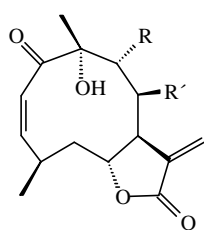
Embora existam drogas no mercado para o tratamento e prevenção de doenças diversas, muitas delas tornam-se ineficazes devido ao surgimento de resistência múltipla (RODRIGUES *et al.*, 2006). A resistência do parasita a alguns antimaláricos tem sido apontada como o principal fator limitante para a prevenção da doença em áreas endêmicas de todo o mundo. Há então, a necessidade da descoberta de novas drogas antimaláricas, especialmente aquelas com novos mecanismos de ação (BARBOSA *et al.*, 2002a).

A artemisinina, apresentada abaixo, uma lactona sesquiterpênica isolada de *Artemisia annua* (Asteraceae), destaca-se como a substância mais ativa desta classe de compostos com atividade antimalárica. Sua CI_{50} , no teste *in vitro* contra o *P. falciparum*, foi de $0,04 \mu\text{g.mL}^{-1}$, enquanto a CI_{50} do medicamento de referência, a quinina (página 5), foi de $0,06 \mu\text{g.mL}^{-1}$ (FRANÇOIS *et al.*, 1996). Essa substância tem sido usada para o tratamento de mais de um milhão de casos de infecção malarial e considerada como medicamento seguro sem efeitos colaterais notáveis (CHEN *et al.* 2003).



Artemisinina

Outras lactonas sesquiterpênicas, testadas *in vitro* contra o *P. falciparum* e abaixo apresentadas, foram as neuroleninas A, B e a mistura de neurolenina C e neurolenina D, isoladas de *Neurolaena lobata* (Asteraceae), uma planta utilizada na medicina popular na América Central para dores de estômago, anemia, diabetes, hipertensão, malária, câncer, doenças de pele, distúrbios nervosos, como tônico e antipirético (GUIMARÃES, 1998).

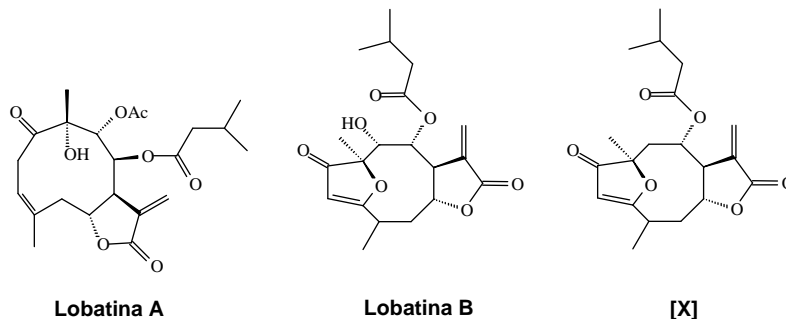


Neurolenina

- R = H, R' = Isovalerato: Neurolenina A
- R = Acetato, R' = Isovalerato, Neurolenina B
- R = Isovalerato, R' = OH, Neurolenina C
- R = OH, R' = Isovalerato, Neurolenina D

Estas neuroleninas apresentaram boa atividade quando comparadas com o medicamento de referência, a quinina (página 5), com valores de CI_{50} iguais a $0,34$, $0,26$, e $0,24 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para neurolenina A, neurolenina B e a mistura de neurolenina C e D, respectivamente (FRANÇOIS *et al.*, 1996, citado por GUIMARÃES, 1998).

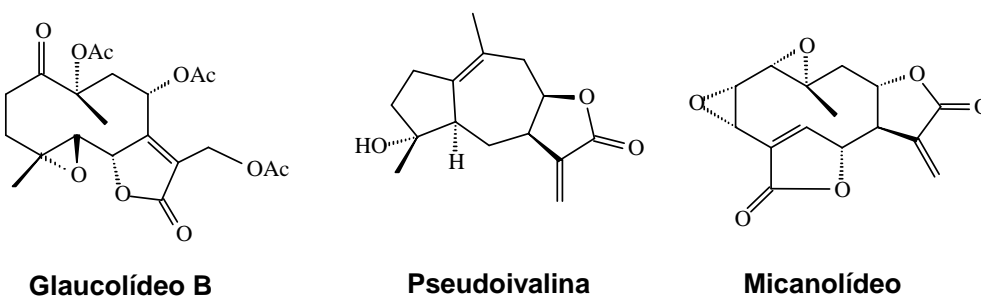
As lactonas apresentadas a seguir, lobatina A, lobatina B e 9 α -hidroxi-8 β -isovalerianiloxicaliculatólideo [X], também isoladas de *N. lobata*, foram menos ativas que as neuroleninas (página 13), apresentando valores de CI₅₀ iguais a 6,59, 6,21 e 7,29 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectivamente.



1.2.6. Atividade antifúngica

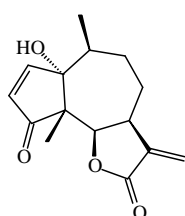
Alguns autores relatam atividade antifúngica para a espécie *M. champaca*, rica em lactonas sesquiterpênicas. O extrato metanólico das flores de *M. champaca* mostrou forte atividade frente ao patógeno *S. aureus*. Os extratos diclorometânico e metanólico das folhas apresentaram atividade moderada frente a vários fungos patogênicos e fitopatogênicos. Ainda, sementes, caules e raízes foram bioativos quando ensaiados com fungos patogênicos humanos (MONTEIRO *et al.*, 2008).

Testes de 65 lactonas sesquiterpênicas contra *Candida albicans* mostraram que principalmente três lactonas glaucolídeo B, pseudoivalina e micanolídeo, apresentaram atividade antibiótica.

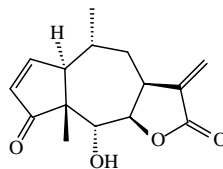


Em outro estudo, no qual a atividade de 36 lactonas sesquiterpênicas e seus derivados foi testada contra *C. albicans*, os autores concluíram que cinco lactonas inibiram significativamente o fungo estudado. Xantatina (página 6) inibiu fortemente o crescimento de *C. albicans* e *Trichopyton mentagrophytes* e fracamente o crescimento de outros dezesseis fungos. Em adição, foi relatado que micanolídeo, também apresentou atividade contra *C. albicans*. De sete

lactonas sesquiterpênicas testadas em um outro estudo contra *C. albicans* e *S. cerevisiae*, as que se destacaram foram: pseudoivalina (página 14), que teve atividade contra os dois, partenina e helenalina que inibiram o crescimento de *S. cerevisiae*, principalmente (PICMAN, 1986).

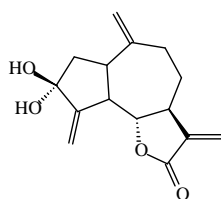


Partenina

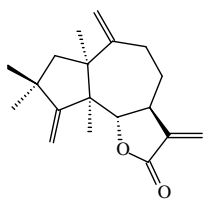


Helenalina

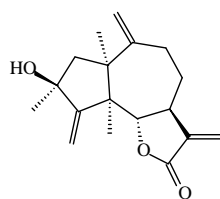
WEDGE e colaboradores (2000) relataram atividade fungicida de 36 lactonas sesquiterpênicas com esqueleto carbônico variado. Esses compostos foram testados contra os fungos *Colletotrichum acutatum*, *Colletotrichum fragariae*, *Colletotrichum gloesporioides*, *Fusarium oxysporum* e *Botrytis cinerea*. Os compostos abaixo representados apresentaram maior atividade, deidrozaluzanina C, deidrocostuslactona, zaluzanina C e costunolídeo.



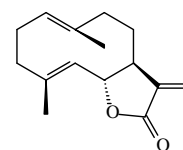
Deidrozaluzanina C



Deidrocostuslactona



Zaluzanina C



Costunolídeo

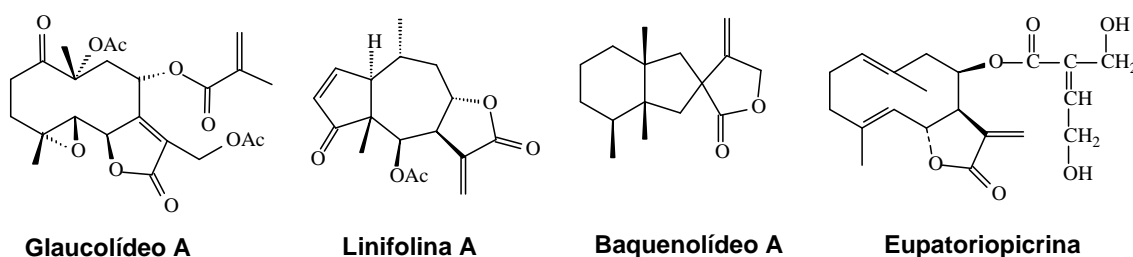
1.2.7. Efeitos em insetos

Extratos de plantas e compostos de origem natural vêm sendo utilizados pelo homem desde a Idade Antiga numa prática que persiste até hoje, com mais de 2000 espécies de plantas conhecidas por suas propriedades inseticidas (TEIXEIRA, 2008).

GERSHENZON e colaboradores (1986) apresentaram resultados de um número de experimentos que examinaram efeitos de lactonas sesquiterpênicas em insetos e sugeriram que estes compostos desempenham importante papel na defesa de plantas contra insetos herbívoros. A propriedade antialimentar desses compostos foi demonstrada pela primeira vez por BURNETT e colaboradores em 1978 em testes com seis espécies de *Lepidopterous larvae*,

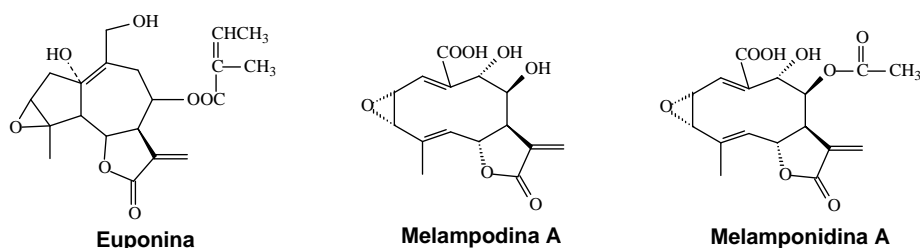
duas espécies de *Vernonia*, e uma lactona sesquiterpênica, o Glaucolídeo A (JÚNIOR, 2003).

Os extratos de onze espécies de Asteraceae foram examinados e mostraram que muitas delas apresentaram atividade repelente à alimentação dos insetos do caruncho do trigo (*Sitophilus granaris*) e ao besouro do arroz (*Trogoderma granarium*). Nesses extratos foram isoladas algumas lactonas sesquiterpênicas, apresentadas a seguir, que mostraram ótimos efeitos repelentes como: helenalina (página 4), linifolina A, baquenolídeo A e eupatoriopirina (NAWROT *et al.*, 1986).



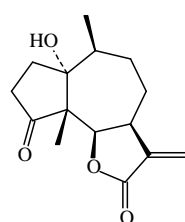
Euponina, a seguir apresentada, uma lactona sesquiterpênica que apresenta um grupo epóxido em sua molécula, isolada de *Eupatorium japonicum*, inibiu o crescimento da larva de mosca de fruta (*Drosophila melanogaster*) quando administrada no estágio de ovo do inseto (NAKAJIMA e KAWAZIR, 1986).

Algumas lactonas sesquiterpênicas têm sido apresentadas como inibidores de insetos em desenvolvimento (JONES e MABRY, 1986). O Glaucolídeo A, quando ingerido, reduz significativamente a rota de crescimento, aumenta o número de dias de pupação, reduz o peso da pupa e reduz o tempo de vida de três espécies de Lepidoptera. Outras duas lactonas sesquiterpênicas, melanpodina A e melanponidina A isoladas das espécies de *Melanpodium*, apresentaram efeitos de inibição do crescimento, repelente alimentar e mortalidade de larvas de lagarta militar (*Spodoptera frugiperda*) tão grande quanto aquelas apresentadas por Glaucolídeo A (SMITH *et al.*, 1986).

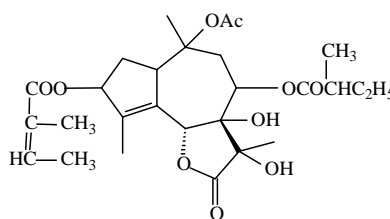


Segundo PICMAN (1986), vários besouros de grãos de farinha (*Tribolium confusum*) tiveram seu tempo de vida na fase adulta reduzido pela presença das lactonas sesquiterpênicas: partenina, helenanina (página 15) e coronopilina (vide abaixo), quando aplicadas na dieta destes insetos. Este estudo sugeriu que a porção α -metileno- γ -lactona presente nas três lactonas foi essencial para propriedade dos compostos selecionados, quando comparados com tenulina (página 9), uma lactona sesquiterpênica inativa frente aos besouros testados, que não apresenta esta parte na molécula, enquanto a parte funcional cetona α - β -insaturada não contribuiu para estas propriedades. Em outro estudo, doze lactonas sesquiterpênicas foram inibidoras do crescimento da larva da espécie *Heliothis zea*. Nesse trabalho pode-se concluir que a lactona mais oxigenada foi mais tóxica que seus análogos não oxigenados (ISMAN e RODRIGUEZ, 1986).

Oito lactonas sesquiterpênicas isoladas de três espécies de Baucaceae e um derivado hidrogenado apresentaram atividade de repelente alimentar contra larvas e insetos adultos dos insetos estudados. Todas as lactonas testadas continham um grupo hidroxila esterificado terciário na posição C-11, exceto o composto mais ativo trilobólídeo, o qual apresenta um grupo hidroxila adicional. Pelo fato de essas lactonas não possuírem grupo metileno exocíclico, sua atividade não foi relacionada com presença deste grupo (NAWROT *et al.*, 1986).



Coronopilina



Trilobólídeo

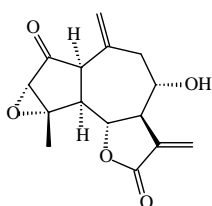
1.2.8. Efeitos em plantas

No setor da agricultura, as lactonas sesquiterpênicas também podem vir a apresentar aplicação. Alguns metabólitos secundários podem afetar a germinação e o crescimento de algumas espécies de plantas, embora a natureza e a extensão dos efeitos produzidos dependam de vários fatores,

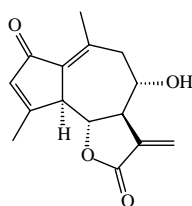
dentre eles, a estrutura da lactona testada, sua concentração e a espécie na qual ela irá atuar. Esse efeito denomina-se alelopatia e pode ser de grande importância na agricultura para o controle de plantas daninhas, desde que se estabeleça uma correta associação entre as espécies produtoras de substâncias alelopáticas e as espécies cultivadas (ARANTES, 2007; BARBOSA e MALTHA, 2002b).

Técnicas modernas na agricultura têm relatado o uso de herbicidas para o controle de plantas danosas às culturas. Entretanto, os custos econômicos e ambientais dessa utilização está crescendo rapidamente, e algumas vezes esses compostos não apresentam atividade desejada devido à resistência adquirida pelas plantas daninhas com o passar do tempo (CASTELLANO *et al.*, 2000). Na tentativa de descobrir herbicidas menos agressivos ao meio ambiente, herbicidas que tenham mecanismo de ação mais específico e que sejam mais ativos, milhares de dólares têm sido gastos no mercado mundial (TEIXEIRA, 2008; MACÍAS *et al.*, 1999).

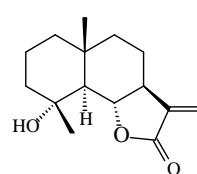
Várias classes de compostos de origem natural têm apresentado atividade reguladora de crescimento, entre elas as lactonas sesquiterpênicas, que têm sido responsáveis por efeitos alelopáticos sobre algumas plantas, afetando a germinação e crescimento de outras espécies (FISCHER *et al.*, 1989). Como exemplo, as lactonas apresentadas a seguir: viscidulina B, desacetoximatricarina e arbusculina A inibem o crescimento de *Cucumis sativus* (MCCAHERN *et al.*, 1973).



Viscidulina B



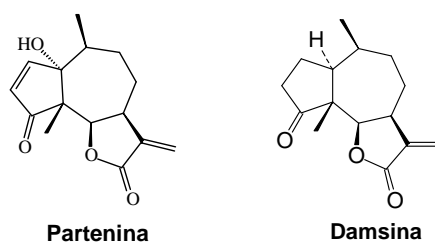
Desacetoximatricarina



Arbusculina A

Parthenium hysterophorus, uma das plantas daninhas tropicais mais agressivas, acidentalmente introduzida na Austrália e na Índia, tem-se expandido em diversos *habitats* e causado séria redução no rendimento de várias culturas. Propriedades alelopáticas têm sido apresentadas em diversas plantas de importância econômica, tais como: trigo, feijão e tomate. Foi

estabelecido que a causa alelopática de *P. hysterophorus* é devida aos inibidores de crescimento e germinação que são liberados dessa planta no solo através de exudação de raízes e durante o apodrecimento de resíduos. Os inibidores têm sido identificados como ácidos fenólicos e as lactonas sesquiterpênicas, partenina e damsina (vide abaixo). Material dessa planta seco ou extrato aquoso isolado de raízes de *P. hysterophorus* também causou a supressão do crescimento e colonização de três espécies de *Rhizobium* em plantas leguminosas (KANCHAN e JAYACHANDRA, 1986).

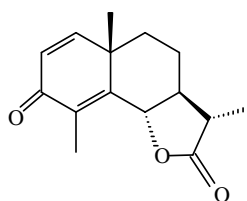


P. hysterophorus produz larga quantidade de pólen, o qual, quando carregado e depositado em partes florais de outras plantas, inibe a germinação dos respectivos pólenes e o crescimento do tubo do pólen de outras espécies. Este novo fenômeno de alelopatia do pólen tem sido observado experimentalmente e em condições de campo, mas os compostos responsáveis por essa ação não foram identificados.

A identificação de lactonas sesquiterpênicas partenina e coronopilina (página 17) em pólen de *P. hysterophorus* sugere que esses compostos podem ser responsáveis pela alelopatia de pólen dessas espécies (KANCHAN e JAYACHANDRA, 1986). Segundo KHOSLA e SOBTI (1986), a partenina afeta negativamente a germinação e crescimento de várias plantas de importância econômica na Índia e também de algumas plantas daninhas. A partenina inibiu o desenvolvimento radicular e a germinação de sementes e a rota de respiração de milho e feijão. Alguns autores sugerem que a ação de lactonas sesquiterpênicas está na divisão celular e não na alongação da célula. Em adição, tem-se relatado que *P. hysterophorus* apresenta efeito inibitório no crescimento de suas próprias sementes. Por outro, lado a partenina e a coronopilina (página 17) são tóxicas sobre plântulas e plantas adultas de *P. hysterophorus*. Autotoxicidade tem sido relatada para outras espécies de

Asteraceae como: *Helianthus rigidus*, *Helianthus occidentalis*, *Helianthus annuus* e *Ambrosia cumanensis* (GARCIDUENAS e DOMINGUEZ, 1986).

Lactonas sesquiterpênicas originárias de espécies de *Artemisia* diminuem o crescimento radicular mas aumentam a rota de respiração de *Cucumis sativus* (MCCAHOON *et al.*, 1973). Um outro estudo sobre a lactona sesquiterpênica α -santonina, abaixo apresentada, mostrou que esse composto é responsável pela inibição da germinação de sementes de *Sinapis juncea* pelo extrato de três espécies de *Artemisia* e eficiente no tratamento das delibitações causadas por nematóides (ADEKENOR *et al.*, 1986; ARANTES, 2007).



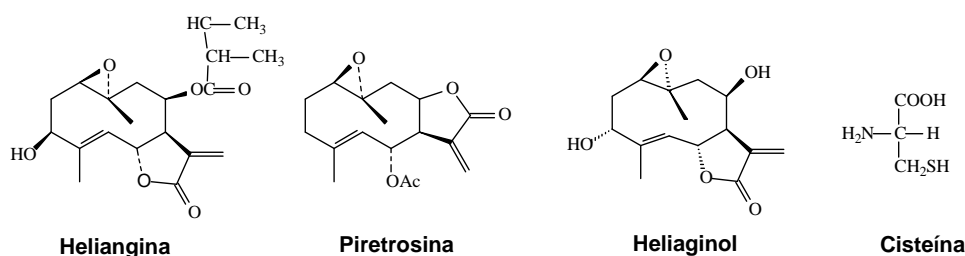
α -Santonina

Extratos aquosos e raízes de *Ambrosia cumanensis*, uma planta daninha largamente encontrada na zona tropical do México, inibiram o crescimento de plantas de várias famílias. O teste confirmou a presença de inibidores de crescimento produzidos pelo metabolismo normal e por decomposição de resíduos orgânicos de *A. cumanensis*. Sete lactonas sesquiterpênicas dessa espécie de planta apresentaram diferentes efeitos de inibição na germinação e crescimento das plantas estudadas, dependendo da concentração e tipo de substância usada (ANAYA e AMO, 1986).

Seis lactonas sesquiterpênicas extraídas de *Pyrethrum* inibiram o crescimento de raízes da espécie de plantas *Chinese cabbage* (SASHIDA *et al.*, 1986). Em outro estudo (DALVI *et al.*, 1986), guaianolídeos extraídos de *Cenocephalum conicum* e *Porella japonica* apresentaram atividade inibitória sobre a germinação do crescimento de raízes de arroz. Alantolactona (página 7), extraída de *Inula sp.* e de outras plantas da família Compositae, causou inibição na germinação de sementes, com conseqüente redução no crescimento de raízes de plântulas, também afetando a rota de respiração de *Phaseolus mungo*. Isto sugeriu que o efeito da alantolactona (página 7) está associado a enzimas envolvendo a síntese de novas proteínas e ácidos nucléicos (DALVI *et al.*, 1986).

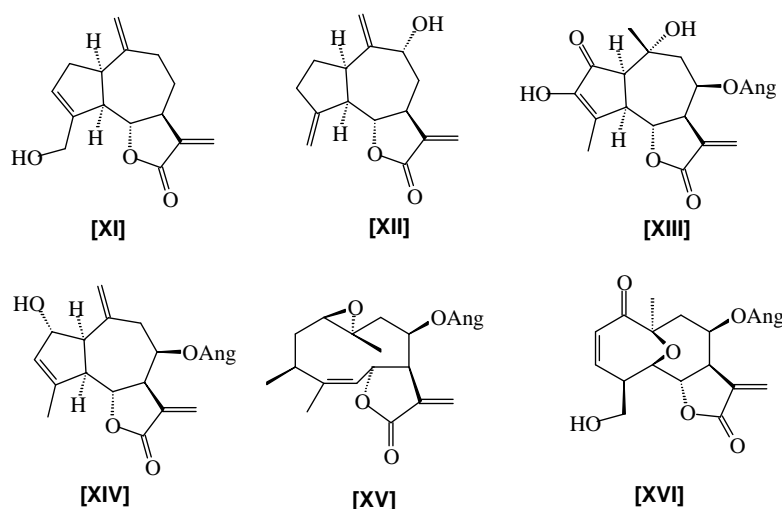
Isoalantolactona (página 7) foi examinada por esse efeito na germinação de nove plantas daninhas comuns no Canadá e nove importantes culturas de plantas (PICMAN, 1986). Esse composto diminuiu a taxa da germinação das plantas daninhas estudadas, mas a germinação das culturas não foi afetada ou foi estimulada parcialmente (KWON *et al.*, 1986).

Lactonas sesquiterpênicas tais como heliangina, piretosina e heliaginol, abaixo apresentadas, contendo grupo α -metileno- γ -lactona, promovem a formação de raízes no hipocotileno de *Phaseolus mungo*; seus derivados com grupos metila no anel γ -lactônico não apresentaram nenhum efeito. Em adição, todas as lactonas sesquiterpênicas que promoveram formação de raízes apresentaram interações com a cisteína (vide a seguir) enquanto que aquelas que não promoveram a formação de raízes não interagiram com esse aminoácido. Isso mostrou que a interação entre o grupo tiol e as lactonas sesquiterpênicas é de fundamental importância para promover a formação de raízes. Entretanto, alguns autores sugerem que somente essa reatividade não é suficiente para explicar a formação de raízes (PICMAN, 1986).



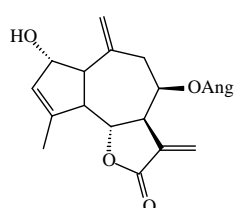
MACÍAS e colaboradores (1996), desenvolvendo um estudo sistemático da atividade alelopática de *Helianthus annuus*, relataram o isolamento, a elucidação estrutural e ensaios biológicos de treze lactonas sesquiterpênicas. A avaliação da atividade alelopática destas lactonas, foi feita aplicando soluções de concentração variando entre 10^{-4} a 10^{-9} M sobre raiz e semente de *Lactuca sativa*, *Lepidium sativum*, *Lycopersicon esculentum*, *Hordeum vulgare* e *Triticum sativum*. Os guaianolídeos **XI** e **XII** (página 22) apresentaram alta atividade na germinação de sementes de *L. sativa* e pequeno ou nenhum efeito sobre as raízes. Os guaianolídeos **XIII** e **XIV** (página 22) apresentaram efeito

inibitório sobre o crescimento da raiz do alface; o composto **XIII** inibiu 33% em uma concentração de 10^{-4} M e o composto **XIV** causou efeito inibitório de 25% em uma concentração de 10^{-7} M. O composto **XV** inibiu o crescimento da raiz de *Lycopersicon esculentum* (21%) em uma concentração de 10^{-5} M. A lactona sesquiterpênica **XVI** inibiu o crescimento da raiz de *Triticum aestivum* (22%) em uma concentração de 10^{-8} M. Neste estudo concluiu-se que, apesar de todos os compostos testados possuírem o grupo α -metileno- γ -lactona, foram verificadas diferentes tipos de atividades alelopáticas. Isso foi atribuído à presença de um segundo ou terceiro sítio receptor da alquilação como, por exemplo, a carbonila cetônica α,β -insaturada de **XIII** e de **XVI**, bem como às mudanças na conformação. Esses efeitos influenciaram muito a germinação e crescimento das plantas testadas.

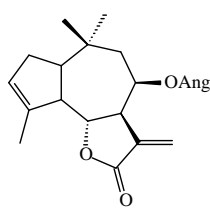


Em continuação ao estudo sistemático da atividade alelopática de diferentes cultivares de *Helianthus annuus* L., MACÍAS e colaboradores em 1999 relataram o bioensaio de 13 compostos, sobre a raiz e sementes de *Lactuca sativa*, *Lepidium sativum*, *Allium cepa* e *Horedum vulgare*, aplicando soluções de concentração entre 10^{-4} e 10^{-9} M. O composto helivipolídeo (página 23) apresentou elevada atividade inibitória na germinação de *L. sativa* na concentração de 10^{-6} M com inibição de até 46%. O composto helivipolídeo E (página 23), apresentou efeito inibitório significativo na raiz de *L. sativa* em várias concentrações (10^{-5} M, 41%; 10^{-6} M, 22%; 10^{-7} M, 33%; 10^{-8} M, 40%; 10^{-9} M, 26%). Segundo Macías e colaboradores (1999), a conformação do

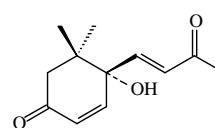
composto helivipolídeo E causou maior atividade alelopática comparado com o helivipolídeo. Os compostos não apresentaram nenhum efeito sobre a germinação de *Lepidium sativum*; no entanto, percebeu-se um estímulo no crescimento das raízes. O efeito observado sobre *Allium cepa* e *Hordeum vulgare*, com relação aos compostos helivipolídeo e helivipolídeo E, foi muito pouco significativo. O efeito mais significativo encontrado para as espécies dicotiledôneas foi observado pelo composto deidrovomifoliol, apresentado abaixo, que inibiu a germinação de *L. sativa* em média de 45% nas concentrações entre 10^{-4} e 10^{-6} M.



Helivipolídeo

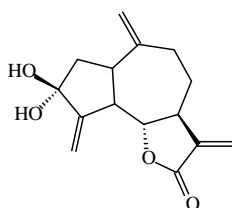


Helivipolídeo E



Deidrovomifoliol

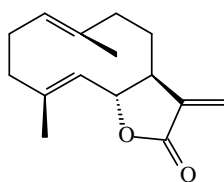
CASTELLANO e colaboradores (2000) avaliaram que o produto natural deidrozaluzanina C, apresentada abaixo, uma lactona sesquiterpênica obtida de diferentes plantas da família Asteraceae, em alguns ensaios biológicos utilizando, como referência interna, o herbicida comercial Logran. Essa avaliação foi feita baseada nos efeitos causados na germinação e crescimento de várias espécies dicotiledôneas e monocotiledôneas. A atividade foi avaliada utilizando soluções de concentração variando entre 10^{-3} e 10^3 μ M. Em muitos casos o deidrozaluzanina C foi mais ativo que o padrão de referência em concentração de 10^3 μ M e sua atividade foi menor em concentração de 10^2 μ M. Esse resultado confirmou que deidrozaluzanina C é um potente regulador de crescimento de plantas e um bom candidato para desenvolvimento de novos modelos de herbicidas.



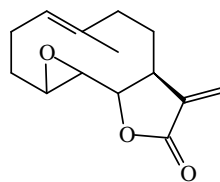
Deidrozaluzanina C

Os efeitos alelopáticos de duas lactonas sesquiterpênicas, costunolídeo e partenolídeo, isolados das folhas de *Magnolia L. grandiflora*, foram avaliados no trigo (*Triticum aestivum*), na alface (*Lactuca sativum*), e na cebola (cepa *L. do Allium*).

Os dois compostos inibiram significativamente a germinação das sementes das plantas testadas em uma concentração de 500 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. As lactonas apresentaram inibição pronunciada no comprimento da raiz em todas as espécies testadas e que o efeito inibitório era dependente da concentração. Pôde-se concluir ainda que o partenolídeo é mais eficiente que o customolídeo tanto na inibição da germinação quanto no crescimento das raízes. Os resultados incentivam o uso destes compostos como modelos para o desenvolvimento de novos herbicidas (SAMIR e FUMIO, 2007).



Costunolídeo



Partenolídeo

Tendo em vista que as lactonas sesquiterpênicas têm sido responsáveis por efeitos alelopáticos sobre algumas plantas, afetando a germinação e o crescimento de outras espécies, esse capítulo apresenta a síntese de novos compostos, derivados do Glaucolídeo B, uma lactona sesquiterpênica, com potencial atividade herbicida ou reguladora do crescimento de plantas. Neste sentido foram planejadas as sínteses dos derivados, apresentados na Figura 1.15 (página 60) para serem submetidos a ensaios biológicos de atividades herbicida e/ou reguladora do crescimento de plantas. O Glaucolídeo B também foi submetido aos ensaios de atividade. O procedimento experimental e a discussão dessas sínteses encontram-se, respectivamente, nos itens 2 e 3 do capítulo 1. Os resultados dos testes biológicos são apresentados no capítulo 3.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Generalidades metodológicas

Os solventes para as reações e para as separações cromatográficas foram purificados e secados de acordo com os procedimentos descritos por PERRIN e ARMAREGO (1988).

As fases orgânicas foram concentradas sob pressão reduzida, utilizando evaporador rotatório.

Para cromatografia em camada delgada (CCD) analítica, foram preparadas placas de sílica (sílica-gel 60 G-F254 com indicador de fluorescência) com 0,25 μm de espessura, por meio de uma mistura na proporção de 1:2 de sílica/água. Foram utilizadas também placas de sílica gel Camlab-Polygram SILK/UV₂₅₄, com 0,25 μm de espessura e indicador de fluorescência UV₂₅₄. As separações cromatográficas em coluna foram realizadas mediante a utilização de sílica-gel 60 (70-230 mesh-ASTM, Merck), como fase estacionária.

As placas de CCD foram reveladas com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (12g de $2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 20\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ /250 mL de etanol), solução aquosa de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 , 5 mL de NaOH 5%, 300 mL de água), ou solução alcoólica de 2,4-dinitrofenilidrazina (2g de 2,4-dinitrofenilidrazina, 100 mL de metanol, 4 mL de H_2SO_4 concentrado), após terem sido observadas sob lâmpadas ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$).

Nas purificações por recristalização, utilizou-se o método de pares de solventes, descrito por GONÇALVES *et al.* (1988). Neste método o composto é dissolvido em um solvente, a frio. Adiciona-se, a seguir, a quente, um outro solvente no qual o composto seja muito solúvel. A mistura é resfriada até a recristalização e, por filtração ou decantação, separam-se os cristais da água-mãe.

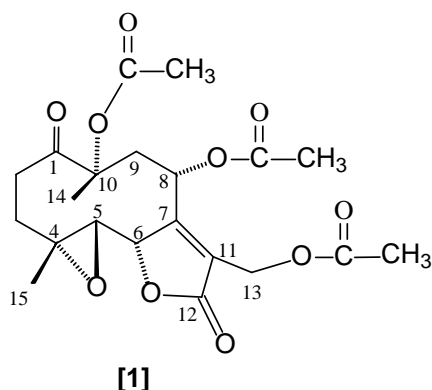
As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelhos MQAPF-301 e Kofler R Winkel Sottingen, modelo 17717 e foram corrigidas.

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos por meio de pastilhas de KBr contendo 1% (m/m) do composto, com filme ou solução de clorofórmio em placa de NaCl, em espectrofotômetro Perkin Elmer FTIR 1000, modelo Paragon 1000 (Departamento de Química - UFV).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 60, 220 e 400 MHz) e de carbono 13 (RMN de ^{13}C , 100 MHz) foram registrados em espectrômetro BRUKER AVANCE DRX 400 e DPX 200 (Departamento de Química, ICEX-UFMG) e Perkin Elmer R34 ou em aparelho BRUKER WM 400, na Universidade de Reading (Inglaterra). Foram utilizados o clorofórmio deuterado (CDCl_3) e o benzeno deuterado (C_6D_6) como solventes e o tetrametilsilano (TMS) como padrão interno de referência ($\delta = 0$). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro V.G. Analytical ZAB-IF, operando a 70 eV.

2.2. Obtenção do Glaucolídeo B



2.3. Coleta da espécie vegetal

A planta *Vernonia fruticulosa* Mart. foi coletada próximo a Termópolis, Minas Gerais, em janeiro de 1997. A planta foi identificada pelo professor Hermógenes de Freitas Leitão Filho, Departamento de Morfologia e Sistemática de Vegetais, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas, S.P.. A exsicata (N^o 101) encontra-se depositada no herbário do mesmo instituto.

2.4. Extração e isolamento

A parte aérea seca e pulverizada da planta (5 Kg) foi extraída com 7 L de hexano/acetato de etila (4:1, v/v) obtendo-se 200 g de um resíduo, após a remoção do solvente. Esse resíduo foi dissolvido em 1L de metanol/água (9:1), extraído com clorofórmio (1,2 L) e concentrado no evaporador rotatório, obtendo-se 30 g de um resíduo contendo o Glaucolídeo B. Esse material foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como solvente hexano/acetato de etila (1:1) (7L) como eluente, obtendo-se 12 g do composto puro (ALARCON *et al.*, 1990).

Dados físicos do Glaucolídeo B

T_f = 130-131 °C, **CCD:** R_f = 0,4 (Éter etílico/hexano 5:1).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, **cm⁻¹**, **KBr**): 2939; 1774; 1741; 1718; 1560; 1459; 1375; 1230; 1168; 1103; 1032; 958; 828; 609.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, a -13 °C), δ : 2,27 (ddd, $J_{2\alpha,2\beta}$ =17,40 Hz; $J_{2\alpha,3\beta}$ =4,60 Hz, $J_{2\alpha,3\alpha}$ =2,90 Hz, H-2 α); 2,96 (ddd, $J_{2\beta,2\alpha}$ =17,40 Hz, $J_{2\beta,3\beta}$ =12,70 Hz, $J_{2\beta,3\alpha}$ =4,90 Hz, H-2 β); 2,60 (ddd, $J_{3\beta,3\alpha}$ =17,80 Hz, $J_{3\beta,2\beta}$ =12,70 Hz, $J_{3\beta,2\alpha}$ =4,60 Hz, H-3 β); 1,62-1,67 (m, H-3 α); 2,83 (d, $J_{5,6}$ =9,60 Hz, H-5); 4,89 (d, $J_{6,5}$ =9,60 Hz, H-6); 4,69 (d, $J_{8,9\alpha}$ =8,60 Hz, H-8); 2,76 (dd, $J_{9\alpha,8}$ =8,60 Hz, $J_{9\alpha,9\beta}$ =16,20 Hz, H-9 α); 2,25 (d, $J_{9\beta,9\alpha}$ =16,20 Hz, H-9 β); 4,84 (d, $J_{13a,13b}$ =12,70 Hz, H-13a); 4,91 (d, $J_{13b,13a}$ =12,70 Hz, H-13b); 1,54 (s, H-14); 1,65 (s, H-15); 2,11 (s, O-COCH₃); 2,12 (s, O-COCH₃); 2,16 (s, O-COCH₃).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, a -13 °C), δ : 206,81 (C-1); 32,53 (C-2); 31,28 (C-3); 61,44 (C-4); 58,37 (C-5); 80,59 (C-6); 162,86 (C-7); 63,81 (C-8); 39,80 (C-9); 84,33 (C-10); 124,62 (C-11); 169,81 (C-12); 54,88 (C-13); 18,66 (C-14); 20,31 (C-15); 170,95 (C=O); 170,32 (C=O); 170,16 (C=O); 22,25 (O-COCH₃), 20,99 (O-COCH₃), 20,99 (O-COCH₃).

RMN de ¹H (C₆D₆, 400 MHz, a 77 °C), δ : 1,92 (dl, H-2 α); 2,39 (ddd, $J_{2\beta,2\alpha}$ =16,80 Hz, $J_{2\beta,3\beta}$ =11,60 Hz, $J_{2\beta,3\alpha}$ =4,80 Hz, H-2 β); 2,16 (tl, H-3 β); 1,47 (sinal largo, H-3 α); 2,24 (d, $J_{5,6}$ =9,60 Hz, H-5); 4,67 (dt, $J_{6,5}$ =9,60 Hz, $J_{6,13a}$ = $J_{6,13b}$ =1,20 Hz, H-6); 4,83 (dd, $J_{8,9\alpha}$ =7,60 Hz, $J_{8,9\beta}$ =1,60 Hz, H-8); 2,46 (dd, $J_{9\alpha,8}$ =7,60 Hz, $J_{9\alpha,9\beta}$ =16,00 Hz, H-9 α); 1,92 (dl, $J_{9\beta,9\alpha}$ =16,00 Hz, H-9 β); 4,80 (dd, $J_{13a,13b}$ =12,80 Hz, $J_{13a,6}$ =1,20 Hz, H-13a); 4,91 (dd, $J_{13b,13a}$ =12,80 Hz, $J_{13b,6}$ =1,20 Hz, H-13b); 1,47 (s, H-14); 1,47 (s, H-15); 1,60 (s, O-COCH₃); 1,63 (s, O-COCH₃); 1,74 (s, O-COCH₃).

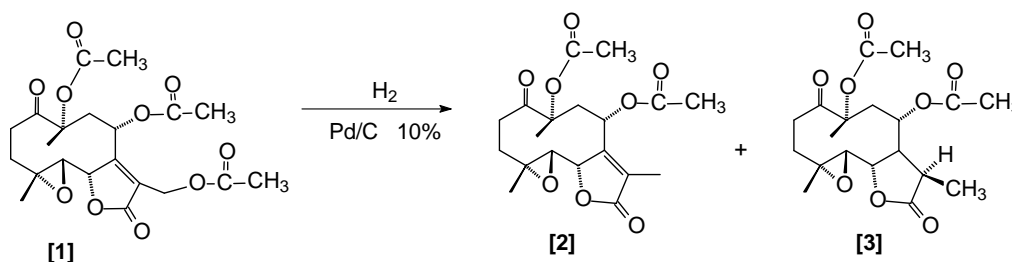
RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 100 MHz, a 77 °C), δ : 206,86 (C-1); 33,23 (C-2); 32,46 (C-3); 60,98 (C-4); 59,12 (C-5); 81,17 (C-6); 162,28 (C-7); 64,16 (C-8); 41,45 (C-9); 84,72 (C-10); 126,16 (C-11); 162,29 (C-12); 55,65 (C-13); 18,91 (C-14); 19,74 (C-15); 170,73 (C=O); 169,72 (C=O); 169,66 (C=O); 21,75 (O-COCH₃); 20,51 (O-COCH₃); 20,31 (O-COCH₃).

Análise elementar: Observado: C:57,55%; H:5,97% e O:36,48%.

Calculado: C:57,53%; H:5,98% e O:36,49%.

2.5. Procedimentos sintéticos

2.5.1. Hidrogenação do Glaucolídeo B



Em um balão de fundo redondo bitubulado (50 mL), sob atmosfera de hidrogênio e agitação magnética, foram adicionados acetato de etila destilado (10 mL), Glaucolídeo B [1] (1,1 g, 2,5 mmol) e Pd/C 10% (14 mg, 0,13 mmol). O meio reacional foi deixado à temperatura ambiente por seis horas, quando todo material de partida foi consumido, conforme indicado pela análise por cromatografia em camada delgada. A mistura reagente foi filtrada, o filtrado foi secado com MgSO₄ anidro e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se um óleo amarelo claro. O produto resultante (980 mg) foi submetido à cromatografia em coluna de sílica-gel (Clorofórmio/Éter dietílico 5:1), levando à obtenção do composto **2**, (cristais claros, 700 mg, 1,84 mmol, 74%), e do composto **3** (cristais claros, 240 mg, 0,63 mmol, 25%). O composto **2** foi recristalizado em éter dietílico e o composto **3** recristalizado em éter dietílico e hexano (2:1).

Dados físicos para o composto 2

Tf = 145-147 °C, **CCD**: $R_f = 0,5$ (Clorofórmio/Éter etílico 5:1).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1} , **KBr**) : 2935; 1771; 1736; 1710; 1655; 1560; 1458; 1375; 1302; 1245; 1218; 1110; 1010; 915; 887; 832; 754; 611.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, a -13 °C), δ : 2,28 (m, H-2 α); 2,95 (ddd, $J_{2\beta,2\alpha}=17,00$ Hz, $J_{2\beta,3\beta}=12,80$ Hz, $J_{2\beta,3\alpha}=4,80$ Hz, H-2 β); 2,60 (ddd, $J_{3\beta,3\alpha}=17,20$ Hz, $J_{3\beta,2\beta}=12,80$ Hz, $J_{3\beta,2\alpha}=4,60$ Hz, H-3 β); 1,61-1,64 (m, H-3 α); 2,75 (d, $J_{5,6}=9,60$ Hz, H-5); 4,78 (d, $J_{6,5}=9,60$ Hz, $J_{6,\text{CH}_3-13} = 1,50$ Hz, H-6); 4,67 (d, $J_{8,9\alpha}=8,60$ Hz, H-8); 2,78 (dd, $J_{9\alpha,8}=8,60$ Hz, $J_{9\alpha,9\beta}=16,50$ Hz, H-9 α); 2,28 (d, $J_{9\beta,9\alpha}=16,50$ Hz, H-9 β); 1,54 (s, H-14); 1,64 (s, H-15); 2,10 (s, O-COCH₃); 2,13 (s, O-COCH₃); 1,98 (d, $J_{\text{CH}_3-13,6} = 1,50$ Hz, H-13).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, a -13 °C), δ : 206,97 (C=O); 173,27 (C=O, O-COCH₃); 170,06 (C=O, O-COCH₃); 169,78 (C-12); 157,36 (C-7); 126,32 (C-11); 84,37 (C-10); 80,35 (C-6); 63,89 (C-8); 61,15 (C-4); 58,90 (C-5); 39,33 (C-9); 32,48 (C-2); 31,34 (C-3); 22,18 (O-COCH₃); 20,95 (O-COCH₃); 20,16 (C-15); 18,70 (C-14); 9,37 (C-13).

EM, m/z (%): 380 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$, 100); 320 (47); 260 (73); 245 (25); 191 (15); 135 (10); 91 (18); 55 (80).

Análise elementar: Observado: C:59, 97%; H: 6,39% e O: 33,68%.

Calculado: C:59, 99%; H: 6,36% e O: 33,65%.

Dados físicos para o composto 3

Tf = 198-201 °C, **CCD**: $R_f = 0,19$ (Clorofórmio/Éter etílico 5:1).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1} , **KBr**) : 2943; 1769; 1738; 1720; 1459; 1374; 1342; 1248; 1190; 1107; 1072; 1031; 971; 897; 857; 811; 737; 605.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, a $-13\text{ }^\circ\text{C}$), conformero A: δ : 5,60 (t, $J_{8,9a}=J_{8,9b}=8,60$ Hz, H-8); 4,31 (dd, $J_{6,5}=7,90$ Hz, $J_{6,7}=6,40$ Hz, H-6); 3,40 (d, $J_{5,6}=7,90$ Hz, H-5); 2,80 (dq, $J_{11,7}=8,80$ Hz, $J_{11,\text{CH}_3-13}=7,24$ Hz, H-11); 2,60 (dd, $J_{7,11}=8,80$ Hz e $J_{7,6}=6,40$ Hz, H-7); 2,35 (m, H-9a); 2,15 (m, H-9b); 2,15-2,50 (m, H-2a, 2b, H-3a, 3b); 1,22 (d, $J_{\text{CH}_3-13,11}=7,24$ Hz, CH_3-13); 1,48 (s, H-14); 1,62 (s, H-15); 2,01 (s, O-COCH₃); 2,02 (s, O-COCH₃).

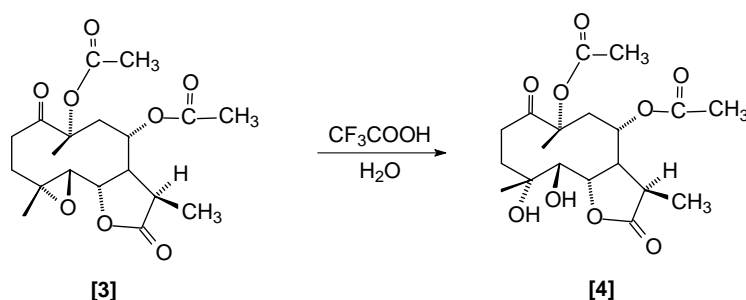
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, a $-13\text{ }^\circ\text{C}$), conformero B: δ : 5,39 (dd, $J_{8',7'}=4,20$ Hz, $J_{8',9'}=9,00$ Hz, H-8'); 4,38 (dd, $J_{6',5'}=7,90$ Hz, $J_{6',7'}=6,40$ Hz, H-6'); 3,05 (ddd, $J_{7',11'}=8,60$ Hz e $J_{7',6'}=6,40$, $J_{7',8'}=4,20$ Hz, H-7'); 2,85 (d, $J_{5',6'}=7,90$, H-5'); 2,75-2,90 (m, H-11'); 2,00-2,50 e 3,10-3,20 (m, H-2a, 2b, H-3a, 3b, H-9a, 9b); 1,38 (d, $J_{\text{CH}_3'-13,11'}=7,48$ Hz, CH_3-13'); 1,54 (s, H-14'); 1,75 (s, H-15'); 2,08 (s, O-COCH₃); 2,12 (s, O-COCH₃);.

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, a $-13\text{ }^\circ\text{C}$), para os dois conformeros: δ : 209,14 (C-1, A) e 203,69 (C-1, A'); 177,54 (C=O, O-COCH₃, A) e 176,54 (C=O, O-COCH₃, A'); 170,40 (C=O, O-COCH₃, A) e 170,36 (C=O, O-COCH₃, A'); 169,53 (C-12, A) e 169,36 (C-12, A'); 83,57 (C-10, A) e 83,44 (C-10, A'); 80,42 (C-6, A) e 79,00 (C-6, A'); 67,63 (C-8, A) e 63,35 (C-8, A'); 60,71 (C-4, A) e 60,45 (C-4, A'); 60,01 (C-5, A) e 58,85 (C-5, A'); 47,38 (C-11, A) e 44,10 (C-11, A'); 40,04 (C-7, A) e 38,69 (C-7, A'); 37,53 (C-9, A) e 36,82 (C-9, A'); 36,22 (C-3, A) e 35,56 (C-3, A'); 34,39 (C-2, A) e 32,94 (C-2, A'); 29,70 (O-COCH₃, A) e 24,58 (O-COCH₃, A'); 21,13 (O-COCH₃, A) e 21,02 (O-COCH₃, A'); 18,16 (C-15, A) e 17,80 (C-15, A'); 16,64 (C-14, A) e 15,27 (C-14, A'); 11,91 (CH₃-13, A) e 9,64 (CH₃-13, A').

Análise elementar: Observado: C:59,65%; H: 6,85% e O: 33,50%.

Calculado: C:59,68%; H: 6,85% e O: 33,47%.

2.5.2. Hidrólise do composto 3



Em um balão de fundo redondo foram colocados 300 mg de **3** (0,78 mmol), 6 mL de ácido trifluoroacético e 0,5 mL de H₂O. A mistura reagente foi deixada sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por uma hora. Após decorrido esse tempo, a mistura foi concentrada em evaporador rotatório, observando-se a formação de um sólido escuro. Ao sólido foi adicionado éter dietílico (20 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL). Após a separação das fases, a fase aquosa foi extraída com éter dietílico (5x20 mL). A fase orgânica reunida foi extraída com solução saturada de NaCl (20 mL), secada com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida. O produto formado foi submetido a cromatografia em coluna de sílica-gel (Éter etílico/diclorometano 10:1), levando à obtenção do composto **4**, (cristais amarelos, 211 mg, 0,53 mmol, 68%).

Dados físicos para o composto 4

Tf = 158-160 °C, **CCD**: R_f = 0,17 (Éter etílico/DCM 10:1).

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm⁻¹, **KBr**): 3546; 3418; 2998; 2929; 1754; 1709; 1560; 1459; 1375; 1259; 1159; 1065; 863; 611.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, a 27 °C), δ : 5,14 (ddd, $J_{8,9b}=6,40$ Hz, $J_{8,7}=10,00$ Hz, $J_{8,9a}=14,80$ Hz, H-8); 4,53 (dd, $J_{6,7}=4,40$ Hz, $J_{6,5}=10,80$ Hz, H-6); 4,37 (sl, OH); 4,25 (d, $J_{5,6}=10,80$ Hz, H-5); 3,04 (ddd, $J_{7,6}=4,40$ Hz, $J_{7,11}=7,20$ Hz, $J_{7,8}=10,00$ Hz, H-7); 2,85 (quinteto, $J_{11,\text{CH}_3-13}=7,00$ Hz, H-11); 2,67 (dd, $J_{9b,9a}=14,80$ Hz, $J_{9b,8}=6,40$ Hz, H-9b); 2,65 (sl, OH); 2,45 (m, H-2b); 2,33 (dd, $J_{3a,3b}=12,70$ Hz, $J_{3a,2b}=8,80$ Hz, H-3a); 2,10 (m, H-9a, H-3b);

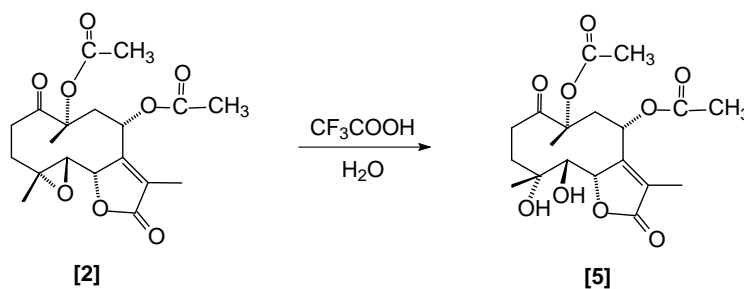
2,06 (O-COCH₃); 2,01 (O-COCH₃); 1,94 (dd, $J_{2a,2b}=13,60$ Hz, $J_{2a,3a}=8,80$ Hz, H-2a); 1,08 (d, $J_{CH_3-13,11}=7,20$ Hz, CH₃-13); 1,66 (CH₃-15); 1,46 (CH₃-14).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, a 27 °C), δ 206,83 (C=O); 177,40 (C=O, O-COCH₃); 171,60 (C=O, O-COCH₃); 169,62 (C-12); 87,29 (C-4); 87,04 (C-10); 83,00 (C-6); 70,90 (C-5); 70,10 (C-8); 45,69 (C-7); 40,57 (C-9); 39,53 (C-11); 34,62 (C-2); 34,13 (C-3); 22,42 (O-COCH₃); 21,90 (O-COCH₃); 21,04 (C-15); 16,55 (C-14); 8,96 (C-13).

Análise elementar: Observado: C:57,00%; H:7,02% e O:35,94%.

Calculado: C:56,99%; H:7,05% e O:35,96%.

2.5.3. Hidrólise do composto 2



Em um balão de fundo redondo foram colocados 300 mg de **2** (0,78 mmol), 5 mL de ácido trifluoroacético e 0,5 mL de H₂O. A mistura reagente foi deixada sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 15 minutos. Após decorrido esse tempo, a mistura foi concentrada em evaporador rotatório, observando-se a formação de um óleo amarelo. Ao óleo foram adicionados éter dietílico (20 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO₃ (20 mL). Após a separação das fases, a fase aquosa foi extraída com éter dietílico (5x20 mL). A fase orgânica reunida foi extraída com solução saturada de NaCl (20 mL), secada com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida, o que resultou em um óleo marrom. Esse óleo foi submetido à cromatografia em coluna de sílica-gel (Éter etílico/Diclorometano 10:1), levando à obtenção do composto **5**, (cristais claros, 230 mg, 0,59 mmol, 76%) .

Dados físicos para o composto 5

Tf = 147-149 °C, **CCD**: $R_f = 0,33$ (Éter etílico/DCM 10:1).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1} , **KBr**): 3448; 2929; 1740; 1655; 1560; 1458; 1375; 1244; 1112; 1075; 998; 809; 611.

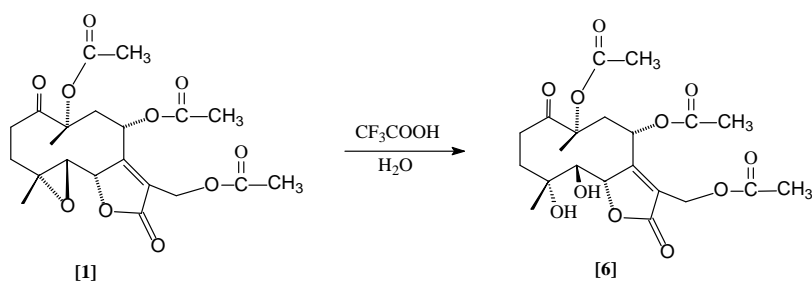
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, a 27 °C), δ : 5,85 (sl, H-8); 5,01 (dq, $J_{6,\text{CH}_3-13}=2,00$ Hz, $J_{6,5}=9,60$ Hz, H-6); 3,51 (sl, OH); 3,66 (d, $J_{5,6}=9,60$ Hz, H-5); 3,48 (sl, OH); 2,62 (dd, $J_{9b,9a}=15,20$ Hz, $J_{9b,8}=4,00$ Hz, H-9b); 2,10-2,25 (m, H-2a, 2b, H-3a, 3b, H-9a); 2,09 (O-COCH₃); 2,09 (O-COCH₃), 1,92 (d, $J_{\text{CH}_3-13,6}=2,00$ Hz, H-13); 1,64 (H-15); 1,50 (H-14).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, a 27 °C), δ : 209,61 (C=O); 173,16 (C=O, O-COCH₃); 171,50 (C=O, O-COCH₃); 169,62 (C-12); 162,47 (C-7); 87,15 (C-4); 86,55 (C-10); 83,70 (C-6); 76,35 (C-5); 68,82 (C-8); 34,83 (C-2); 33,90 (C-3); 22,25 (O-COCH₃); 22,25 (O-COCH₃); 21,90 (C-15); 20,46 (C-14); 9,87 (C-13).

Análise elementar: Observado: C:57,30%; H:6,60% e O:36,17%.

Calculado: C:57,28%; H:6,58% e O:36,14%.

2.5.4. Hidrólise do Glaucolídeo B



Em um balão de fundo redondo foram colocados 300 mg de **1** (0,68 mmol), 5 mL de ácido trifluoroacético e 0,5 mL de H_2O . A mistura reagente foi deixada sob agitação, à temperatura ambiente, por 30 minutos. Após decorrido esse tempo, a mistura foi concentrada em evaporador rotatório, observando-se um resíduo branco. A esse resíduo foram adicionados éter dietílico (20 mL) e solução saturada de NaHCO_3 . As duas fases foram separadas e a fase aquosa

extraída com éter dietílico (5x20 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), secada com MgSO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida, levando à obtenção de um óleo amarelo. Esse óleo foi submetido à cromatografia em coluna de sílica-gel (Éter etílico/Diclorometano 10:1), o que resultou na obtenção do composto **6** como um sólido branco (200 mg, 0,44 mmol, 65%)

Dados físicos para o composto **6**

Tf = 136-138 °C, **CCD**: R_f= 0,37 (Éter etílico/DCM 10:1).

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm⁻¹, **KBr**) : 3448; 2928; 1749; 1655; 1459; 1370; 1245; 1076; 1028; 879; 810; 709; 611.

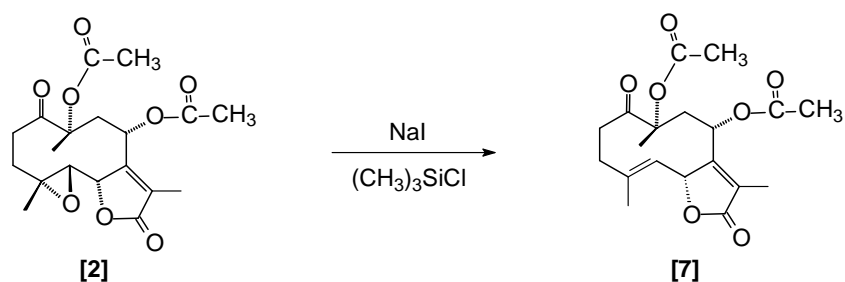
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, a 27 °C), δ : 5,90 (sl, H-8); 5,10 (d, $J_{6,5}$ =9,20 Hz, H-6); 4,75 (d, $J_{13a,13b}$ =12,80 Hz, H-13a); 4,91 (d, $J_{13b,13a}$ =12,80 Hz, H-13b); 4,40 (l, OH); 3,56 (d, $J_{5,6}$ =9,20 Hz, H-5); 3,27 (sl, OH); 2,58 (dd, $J_{9b,9a}$ =15,60 Hz, $J_{9b,8}$ =3,60 Hz, H-9b); 2,10-2,25 (m, H-2a, 2b, H-3a, 3b, H-9a); 2,09 (O-COCH₃); 2,06 (O-COCH₃); 2,04 (O-COCH₃); 1,62 (H-15); 1,50 (H-14).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, a 27 °C), δ : 206,92 (C=O); 171,60 (C=O, O-COCH₃); 171,06 (C=O, O-COCH₃); 170,30 (O-COCH₃); 169,75 (C-12); 168,54 (C-7); 123,20 (C-11); 86,98 (C-4); 86,59 (C-10); 82,03 (C-6); 76,18 (C-5); 68,49 (C-8); 55,81 (C-13); 41,73 (C-9); 34,70 (C-2); 33,93 (C-3); 22,22 (O-COCH₃); 21,97 (O-COCH₃); 20,93 (O-COCH₃); 20,62 (C-15); 17,56 (C-14).

Análise elementar: Observado: C:55,30%; H:6,17% e O:38,55%.

Calculado: C:55,26%; H:6,18% e O:38,56%.

2.5.5. Desoxigenação do composto 2



Em um balão bitubulado de fundo redondo (25 mL), foram adicionados THF seco (8 mL), iodeto de sódio (232 mg, 1,56 mmol), o composto **2** (300 mg, 0,78 mmol) dissolvido em THF seco (2 mL) e em seguida o cloreto de trimetilsilila (1,56 mmol, 0,2 mL), mantidos sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. A reação foi mantida sob agitação por três horas. Decorrido este período adicionou-se $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 5 mol/L (7 mL), e a mistura foi parcialmente concentrada em evaporador rotatório. Em seguida procedeu-se a extração com éter etílico (5 x 20 mL). A fase orgânica reunida foi extraída com solução saturada de NaCl (30 mL), secada com MgSO_4 anidro e concentrada, obtendo-se um óleo amarelo. O produto resultante foi cromatografado em coluna de sílica (éter etílico/hexano 2:1), levando a obtenção do composto **7** com 26% de rendimento (0,20 mmol).

Dados físicos para o composto 7

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1} , NaCl) : 3080, 2990, 2920, 1750, 1712, 1650, 1565, 1450, 1370, 1300, 1240, 1220, 1110, 915, 885, 830, 750, 610.

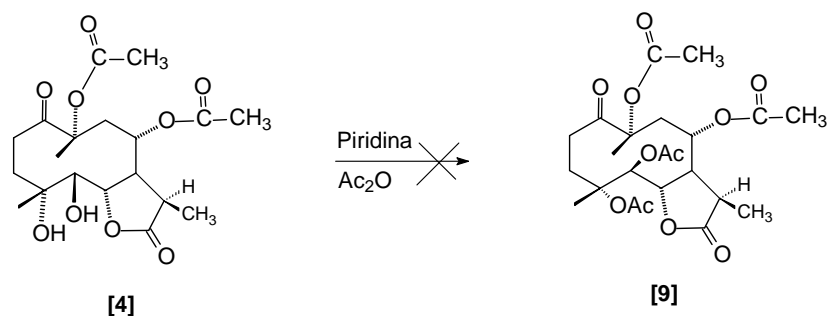
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, a 27 °C), δ : 4,76 (dl, $J=9,60$ Hz, H-5 e H-8); 4,60 (d, $J_{6,5} = 8,40$ Hz, H-6); 1,70-2,50 (m, H-2a, 2b, 3a, 3b, 9a e 9b); 2,08 (O-COCH₃); 2,07 (O-COCH₃) 1,94 (CH₃-13); 1,63 (CH₃-15); 1,60 (CH₃-14).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, a 27 °C), δ 207,30 (C=O); 171,23 (C=O, O-COCH₃); 170,90 (C=O, O-COCH₃); 169,20 (C-12); 154,72 (C-7); 127,90 (C-11); 84,70 (C-10); 76,50 (C-6); 65,13 (C-8); 137,31 (C-4); 123,74 (C-5); 39,00 (C-9); 30,10 (C-2); 33,20 (C-3); 21,40 (O-COCH₃); 20,90 (O-COCH₃); 8,90 (C-15); 18,54 (C-14); 9,62 (C-13).

Análise elementar: Observado: C:62, 58%; H: 6,68% e O: 30,60%.

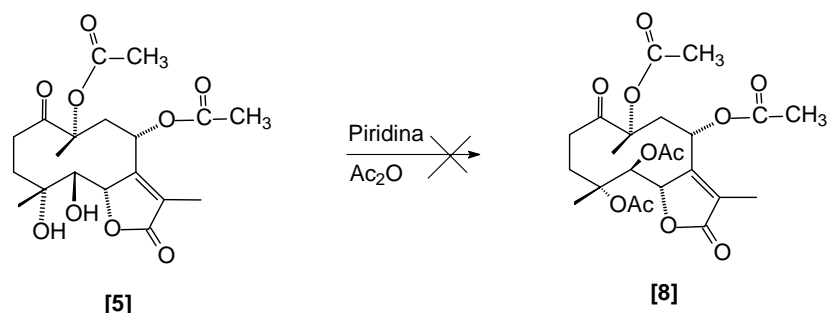
Calculado: C:62,63; H: 6,64% e O: 30,73%.

2.5.6. Tentativa de acetilação do composto 4



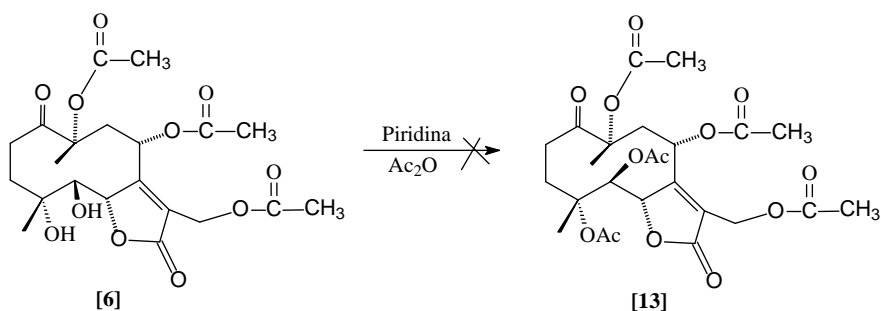
Em um balão de fundo redondo (25 mL), foram adicionados o composto 4 (300 mg, 0,75 mmol), anidrido acético (0,5 mL) e piridina (2 mL). Deixou-se a mistura reagente sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 18 horas. Após decorrido este tempo, colocou-se o meio reagente em banho de gelo e, lentamente, foram adicionados 5 mL de água destilada. Em seguida procedeu-se a extração com éter etílico (5x20 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), secada com MgSO₄ anidrido e concentrada em evaporador rotatório, resultando um sólido escuro. O produto resultante foi submetido à cromatografia em coluna de sílica-gel (éter etílico/hexano 5:1), levando à obtenção de um óleo constituído de uma mistura complexa de produtos (óleo, 228 mg), conforme análise por CCD.

2.5.7. Tentativa de acetilação do composto 5



Em um balão de fundo redondo (25 mL), foram adicionados o composto **5** (300 mg, 0,75 mmol), anidrido acético (0,5 mL) e piridina (2 mL). Deixou-se a mistura reagente sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 15 horas. Após decorrido este tempo, colocou-se o meio reagente em banho de gelo e, lentamente, foram adicionados 5 mL de água destilada. Em seguida procedeu-se a extração com éter etílico (5x20 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução saturada de NaCl (30 mL), secada com MgSO₄ anidrido e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se um óleo amarelo. O produto resultante foi submetido à cromatografia em coluna de sílica-gel (éter etílico/hexano 5:1), levando à obtenção de um óleo constituído de uma mistura de produtos (óleo, 267 mg), conforme análise por CCD.

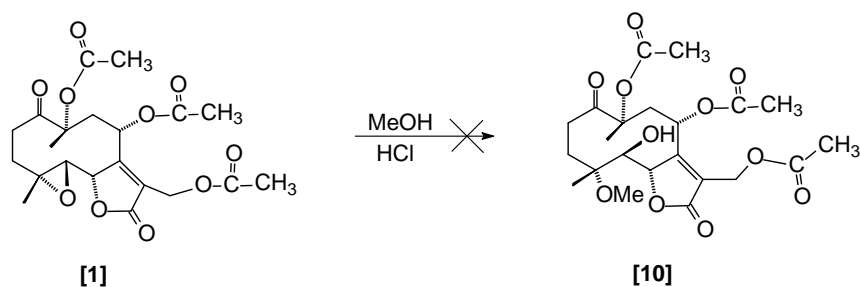
2.5.8. Tentativa de acetilação do composto 6



Em um balão de fundo redondo (25 mL), foram adicionados o composto **6** (300 mg, 0,66 mmol), anidrido acético (0,5 mL) e piridina (2 mL). Deixou-se a mistura reagente sob agitação magnética e à temperatura ambiente por 12 horas. Após decorrido este tempo, colocou-se o meio reagente em banho de gelo e, lentamente, foram adicionados 5 mL de água destilada. Em seguida procedeu-se a extração com éter etílico (5x20 mL). A fase orgânica reunida foi

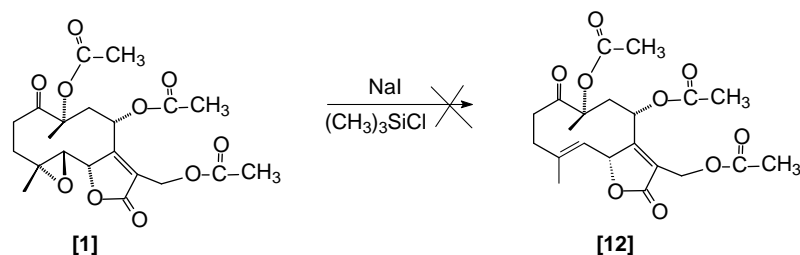
lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), secada com MgSO₄ anidrido e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se um óleo amarelo. O produto resultante foi submetido à cromatografia em coluna de sílica-gel (éter etílico/hexano 5:1), levando à obtenção de um óleo amarelo constituído de uma mistura de produtos (óleo, 285 mg), conforme análise por CCD.

2.5.9. Tentativa de hidrólise ácida do Glaucolídeo B



Uma solução de 300 mg de **1** (0,68 mmol) em 10 mL de metanol e HCl (0,2 mL), foi deixada, sob agitação, à temperatura ambiente por 15 horas, quando todo material de partida foi consumido, conforme indicado por CCD de sílica. O excesso de metanol e ácido clorídrico foi retirado no evaporador rotatório, obtendo-se um óleo amarelo. O produto resultante, foi submetido a cromatografia em coluna de sílica-gel (Éter/DCM 10:1), levando a obtenção de um óleo constituído de mistura complexa de produtos (óleo, 141 mg), conforme análise por CCD.

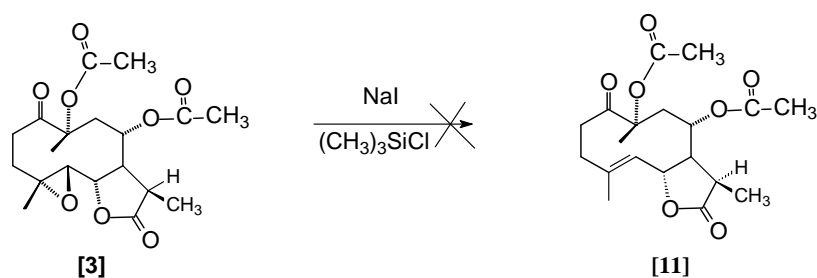
2.5.10. Tentativa de desoxigenação do Glaucolídeo B



Em um balão bitubulado de fundo redondo (50 mL), foram adicionados THF seco (10 mL), iodeto de sódio (140 mg, 0,94 mmol), o composto **1** (200 mg, 0,47 mmol) dissolvido em THF seco (2 mL) e, em seguida, o cloreto de trimetilsilila (0,94 mmol, 0,125 mL), mantidos sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio. A reação foi mantida sob agitação por duas horas. Decorrido este período adicionou-se Na₂S₂O₃ 5 mol/L (5 mL), e a mistura foi

parcialmente concentrada em evaporador rotatório. Em seguida procedeu-se a extração com éter etílico (4 x 20 mL). A fase orgânica reunida foi extraída com solução saturada de NaCl (20 mL), secada com MgSO₄ anidro e concentrada, obtendo-se um óleo amarelo. O produto resultante foi submetido a cromatografia em coluna de sílica-gel (Éter etílico/hexano 2:1), levando a obtenção de uma fração oleosa (óleo, 82,5 mg) constituída por mistura complexa, conforme análise por CCD.

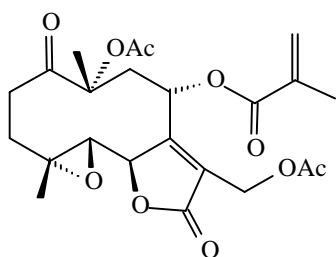
2.5.11. Tentativa de desoxigenação do composto 3



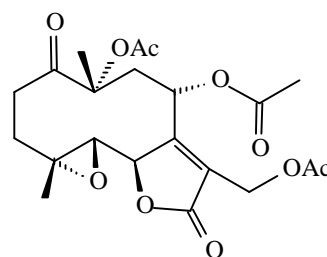
Em um balão bitubulado de fundo redondo (50 mL), foram adicionados THF seco (10 mL), iodeto de sódio (232 mg, 1,56 mmol), o composto **3** (300 mg, 0,78 mmol) dissolvido em THF seco (3 mL) e, em seguida, o cloreto de trimetilsilila (1,56 mmol, 0,2 mL), em atmosfera de nitrogênio. A reação foi mantida sob agitação magnética por 1 hora. Decorrido este período, adicionou-se Na₂S₂O₃ 5 mol/L (5 mL), e a mistura foi parcialmente concentrada em evaporador rotatório. Em seguida procedeu-se a extração com éter etílico (5 x 20 mL). A fase orgânica reunida foi extraída com solução saturada de NaCl (10 mL), secada com MgSO₄ anidro e concentrada, obtendo-se um óleo amarelo. O produto resultante foi submetido a cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/éter etílico 1:1), levando à obtenção de um óleo constituído de mistura complexa de produtos (óleo, 194 mg), conforme análise por CCD.

2.5.12. Obtenção da conformação de menor energia para 1.

Usando um conjunto de parâmetros PM3 do programa MOPAC (1993) foi possível otimizar a geometria do glaucolídeo B. Para isso a estrutura de raio X do glaucolídeo A foi utilizada como referência inicial, trocando somente o grupo R de OCOR R= (CH₃) C=CH₂ em C-8 por R=CH₃ para gerar o glaucolídeo B. A estrutura do glaucolídeo A foi obtida do banco de dados de estruturas de Cambridge (CSD) no Centro de dados de cristalografia de Cambridge (CCDC).



Glaucolídeo A



Glaucolídeo B

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Identificação do Glaucolídeo B

A primeira etapa desse trabalho envolveu a determinação estrutural inequívoca do Glaucolídeo B [1] uma lactona sesquiterpênica, isolada da parte aérea da planta *Vernonia fruticulosa*.

Os estudos para identificação inequívoca do Glaucolídeo B [1] envolveram análise espectroscópicas no infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN).

O espectro no infravermelho de **1** (Figura 1.2, página 43) apresentou, como absorções mais características, áquelas devidas a grupos carbonílicos entre 1718 e 1774 cm^{-1} . A banda em 1774 cm^{-1} é característica de estiramento de carbonila conjugada de γ -lactona. A absorção em 1741 cm^{-1} é devida aos estiramentos das carbonilas de éster. Em 1718 cm^{-1} foi observada a banda referente a estiramento de carbonila cetônica.

Os dados de RMN de ^1H descritos por PADOLINA e colaboradores (1974) para o Glaucolídeo B não foram de boa resolução, uma vez que foram baseados principalmente em espectros unidimensionais de 80 MHz e, desse modo, os sinais de muitos grupos apareceram alargados e superpostos. Através do uso de técnicas bidimensionais (COSY, NOESY, HMQC) e da variação da temperatura de obtenção do espectro foi possível, neste trabalho,

atribuir inequivocamente todos os sinais de hidrogênios e carbonos, conforme apresentados nas Tabelas 1.1 e 1.2 (páginas 54 e 59).

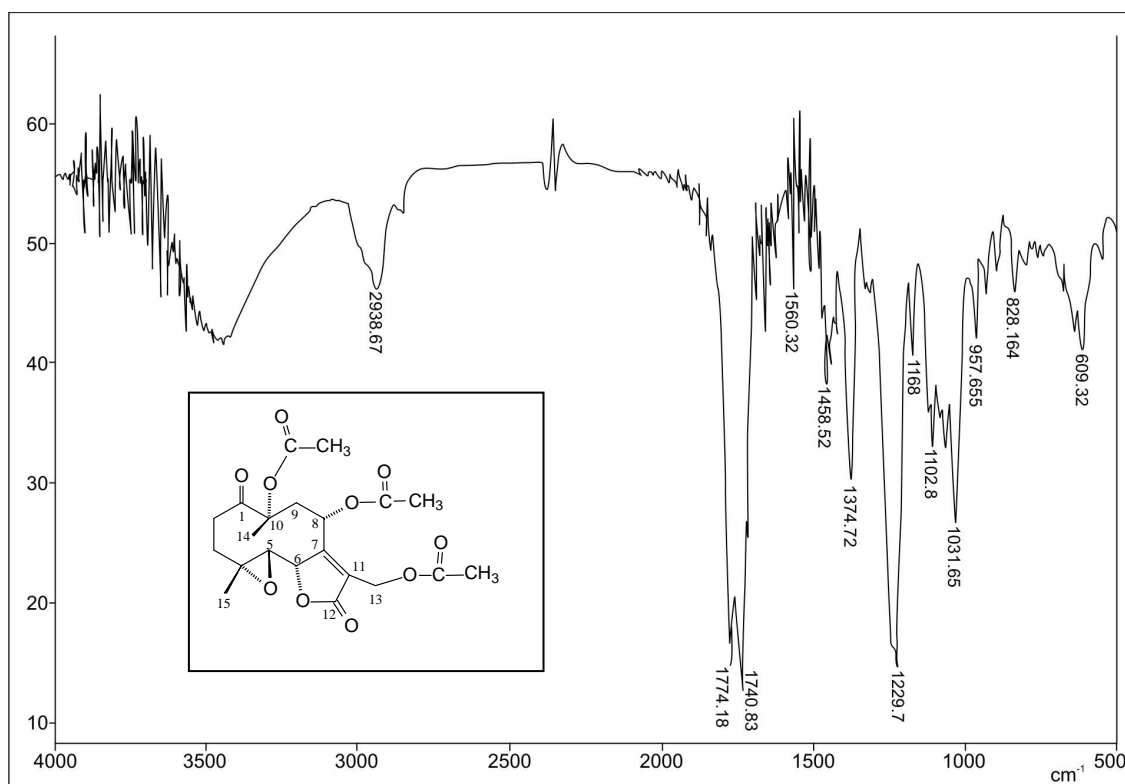


Figura 1.2 - Espectro no infravermelho (KBr) do Glaucolídeo B.

As Figuras 1.3, 1.4, 1.5, 1.6 e 1.7 (páginas 44, 46, 48, 49 e 50) apresentam os espectros de RMN de ^1H em CDCl_3 (27 °C a -43 °C) e C_6D_6 (27 °C e 77 °C) do Glaucolídeo B.

O espectro em uma dimensão de RMN de ^1H (Figura 1.3, página 44) foi obtido inicialmente em CDCl_3 a 27 °C. Nesta temperatura, o espectro apresentou três sinais bem resolvidos entre δ 4,80 - 4,95 e ressonâncias mal resolvidas em δ 4,75 e entre δ 2,22 - 3,00. Essa má resolução no espectro foi devida à existência de vários conformeros em equilíbrio por causa da flexibilidade do anel de dez membros da molécula. Desse modo, decidiu-se obter espectros variando-se a temperatura de 27 °C a -43 °C, com intervalos de 10 °C (Figura 1.7, página 50).

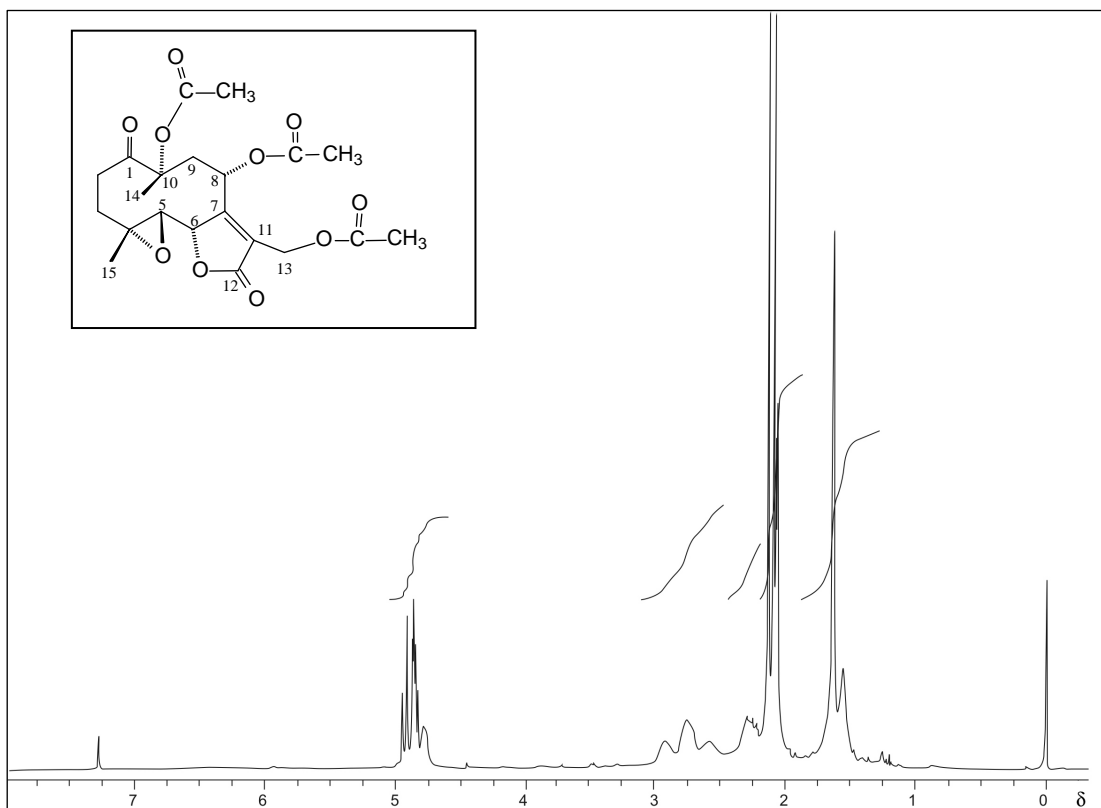


Figura 1.3 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do Glaucolídeo B, em 27°C .

Para o espectro de RMN de ^1H , em CDCl_3 , a resolução, como esperado, variou com a temperatura, e o melhor resultado foi obtido a -13°C (página 46). Nesta temperatura, foi observado um par de dupletos largos ($J=12,70$ Hz) em δ 4,84 e δ 4,91, que foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-13. Um sistema AB similar foi observado em vários germacranolídeos tendo um grupo acetato alílico na posição 13 (BORKOSKY *et al.*, 1997). Na temperatura de 27°C esses sinais apareceram respectivamente como um par de dupletos duplos em δ 4,82 (dd, $J_{13a,13b}=12,70$ Hz, $J_{13a,6}=1,00$ Hz, H-13a) e em δ 4,92 (dd, $J_{13b,13a}=12,70$ Hz, $J_{13b,6}=1,00$ Hz, H-13b). O acoplamento de 1,00 Hz é devido ao acoplamento homoalílico entre os hidrogênios H-13 e o hidrogênio H-6. Esses dados apresentados estão diferentes da literatura (Tabela 1.1, página 54), uma vez que esta mostrou H-13a e H-13b como simpleto alargado entre δ 4,70-4,92 (PADOLINA *et al.*, 1974). Exceto em -43°C , em todas outras temperaturas, o acoplamento geminal entre H-13a e H-13b foi claramente observado.

O duplete em δ 4,89 ($J=9,60$ Hz), que aparece no espectro de RMN de ^1H de **1** (página 46), foi atribuído ao sinal de H-6. Este sinal mostrou acoplamento com o hidrogênio H-5, cuja magnitude é consistente com o ângulo diedro de aproximadamente 180° , como apresentado na Figura 1.8 (página 51). O H-5 forneceu o duplete em δ 2,83 ($J=9,60$ Hz), atribuído inicialmente pela análise do valor da constante de acoplamento e confirmado pelo mapa de contornos COSY ^1H - ^1H (Figura 1.9, página 51).

Como pode ser observado na Figura 1.7 (página 50), em temperatura igual ou abaixo de -23°C os sinais devidos a H-6 (δ 4,89), H-13a (δ 4,84) e H-13b (δ 4,91) foram mais complexos. Em -13°C e -3°C , o sinal do H-6 é parcialmente superposto com uma linha do sinal de H-13b. Nas temperaturas de 7°C e 17°C o sinal de H-6 foi parcialmente superposto com o sinal do H-13a. A 27°C entretanto, os sinais desses três hidrogênios foram claramente distinguidos.

A -13°C o sinal de ressonância de H-8 apareceu em δ 4,69 (duplete, $J=8,60$ Hz). Nesse caso o H-8 está acoplando com H-9 α e não com o H-9 β , pelo fato de o ângulo, com este último, ser de aproximadamente 90° , como mostrado na conformação de mínima energia (Figura 1.8, página 51). Estas correlações foram confirmadas pela análise do mapa de contornos COSY (Figura 1.9, página 51).

A -13°C , o sinal devido ao H-2 β apareceu em δ 2,96 (ddd, $J_{2\beta,2\alpha}= 17,40$ Hz, $J_{2\beta,3\beta}= 12,70$ Hz, $J_{2\beta,3\alpha}= 4,90$ Hz), e H-2 α apresentou um ddd em δ 2,27 ($J_{2\alpha,2\beta}= 17,40$ Hz, $J_{2\alpha,3\beta}= 4,60$ Hz, $J_{2\alpha,3\alpha}= 2,90$ Hz). Para H-3 β foi observado um ddd em δ 2,60 (ddd, $J_{3\beta,3\alpha}=17,80$; $J_{3\beta,2\beta}=12,70$; $J_{3\beta,2\alpha}=4,60$) e para H-3 α uma banda larga entre δ 1,62-1,67, superposta com o simpleto do CH₃-15. Observando os mapas de contornos COSY (Figura 1.9, página 51) e NOESY (Figura 1.11, página 53) verificou-se correlação entre H-3 α /H-3 β , H-2 α /H-2 β e H-9 α /H-9 β confirmando, assim, as atribuições feitas. Pelo mapa de contorno NOESY, foi observado também a correlação entre H-5/H-9 β e entre H-6/H8.

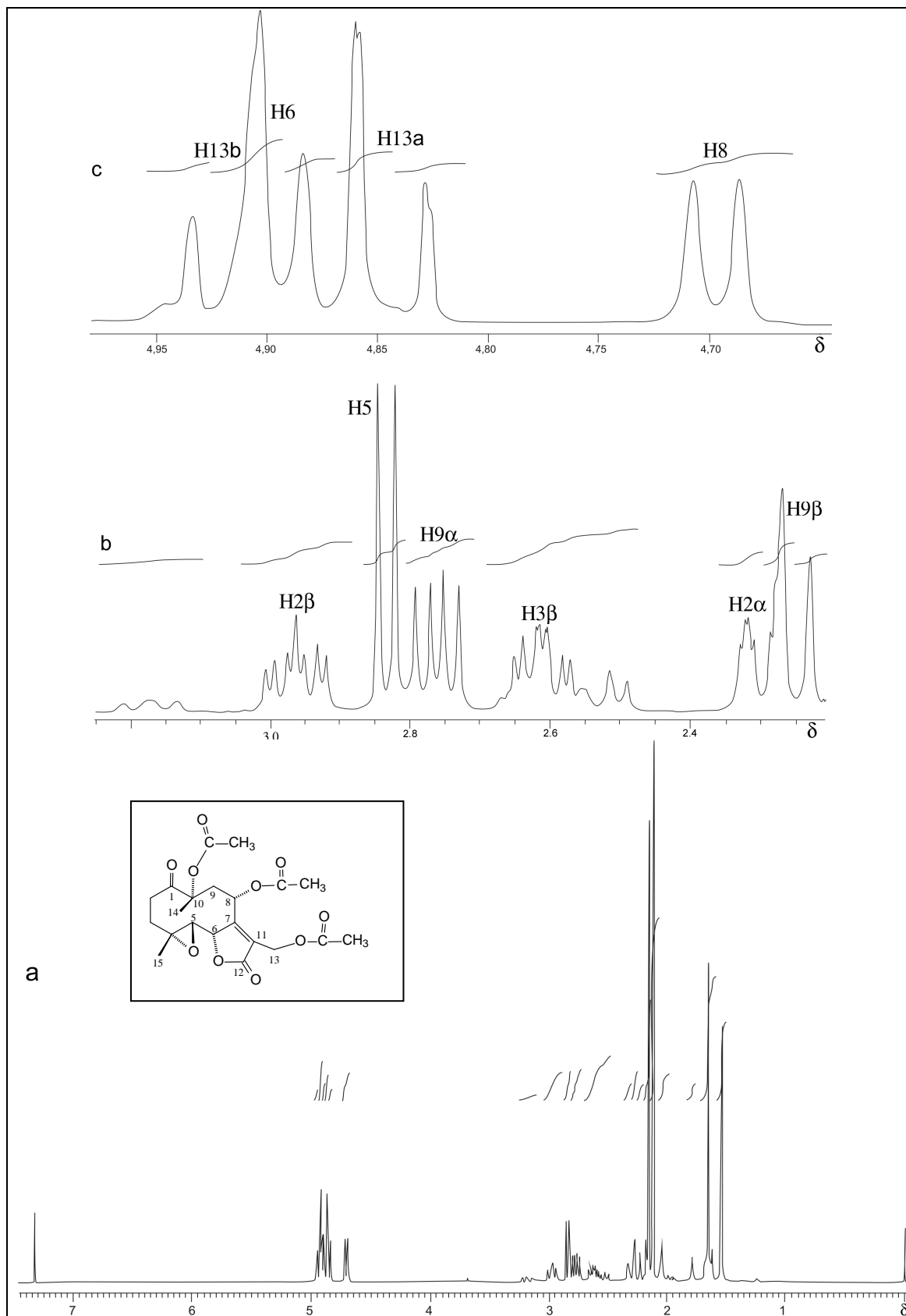


Figura 1.4 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do Glaucolídeo B, em $-13\text{ }^\circ\text{C}$ (a) e expansões (b e c).

Ainda no espectro onde a melhor resolução foi obtida, em $-13\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi possível observar que o conformero mais abundante estava presente em aproximadamente 85%, como calculado pela integral do sinal de ressonância do H-2 β em δ 2,96 (ddd, $J_{2\beta,2\alpha}$ = 17,40 Hz, $J_{2\beta,3\beta}$ = 12,70 Hz, $J_{2\beta,3\alpha}$ = 4,90 Hz), e que o conformero em menor abundância estava presente em 15% como observado pelo sinal em δ 3,17 (Figura 1.7, página 50).

Em vista dos resultados obtidos, outra série de espectros do glaucolídeo B foi obtida em benzeno-D₆, em temperaturas variando entre $7\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $77\text{ }^{\circ}\text{C}$, com intervalo de $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Na temperatura de $27\text{ }^{\circ}\text{C}$ em C₆D₆, o espectro em uma dimensão de RMN de ¹H (página 48), ficou melhor resolvido do que o espectro nessa mesma temperatura em CDCl₃ (página 44). A melhor resolução foi obtida à temperatura de $77\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Figura 1.6, página 49), na qual muitos hidrogênios apresentaram sinais definidos, e as principais sobreposições observadas foram dos sinais de H-9 β com os de H-2 α e H-15 com H-14. Em todas as temperaturas investigadas, as ressonâncias devidas a H-2 α , H-3 α , H-3 β e H-9 β apresentaram sinais largos e mal resolvidos.

Os sinais de RMN de ¹H foram atribuídos com a ajuda do mapa de contornos ¹H-¹H-COSY (Figura 1.10, página 52) e os dados obtidos também são apresentados na Tabela 1.1 (página 54).

O espectro obtido em benzeno-D₆ à temperatura de $77\text{ }^{\circ}\text{C}$, (Figura 1.6, página 49) difere ligeiramente do espectro obtido em CDCl₃ na temperatura de $-13\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Figura 1.4, página 44). A maior diferença observada foi a blindagem do H-6 em benzeno (δ 4,67; $\Delta\delta$ = -0,22) e a desblindagem do H-8 (δ 4,83; $\Delta\delta$ = +0,14). Os cinco grupos CH₃ foram mais blindados em benzeno.

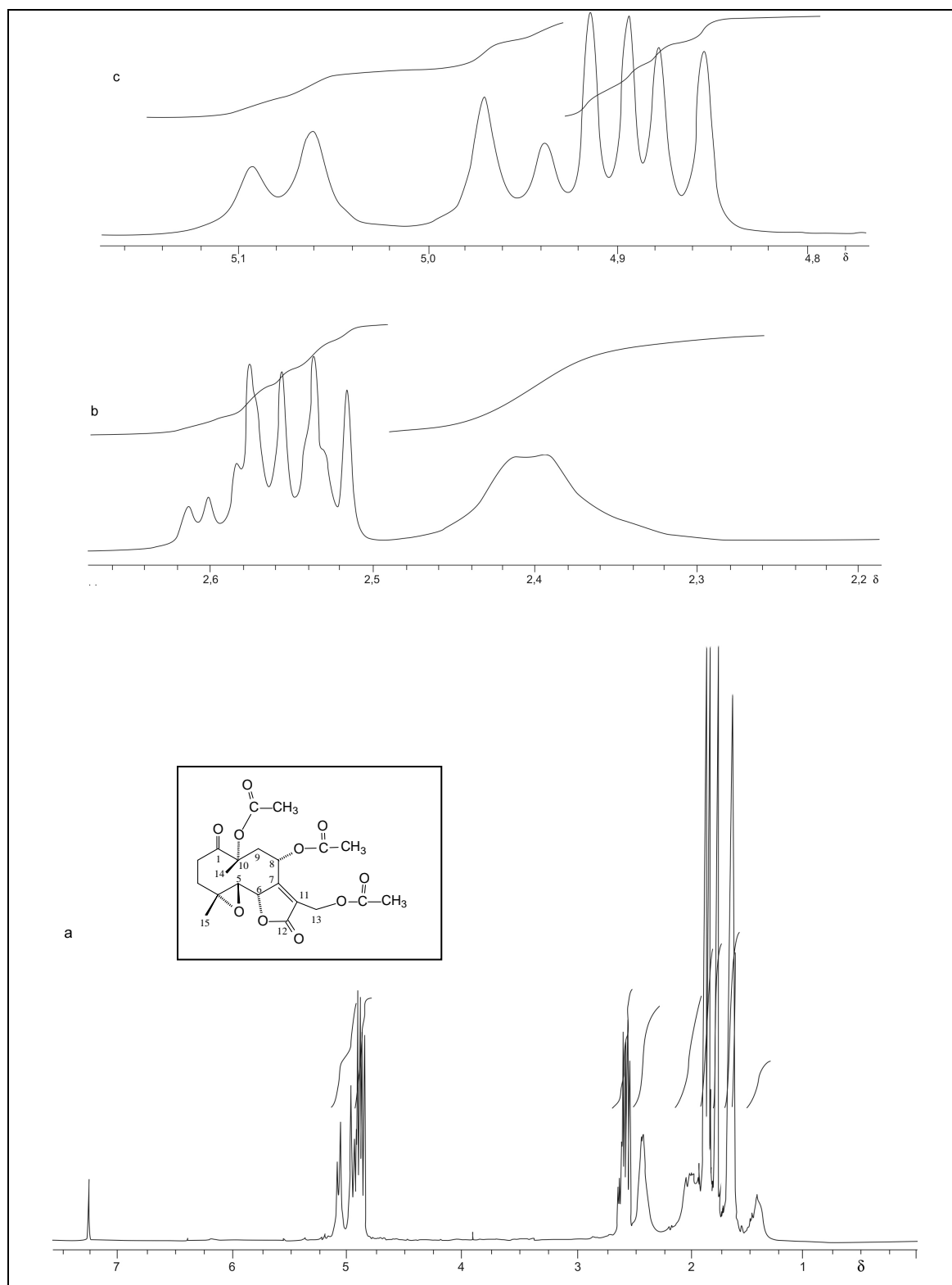


Figura 1.5 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) do Glaucolídeo B, em 27°C (a) e expansões (b e c).

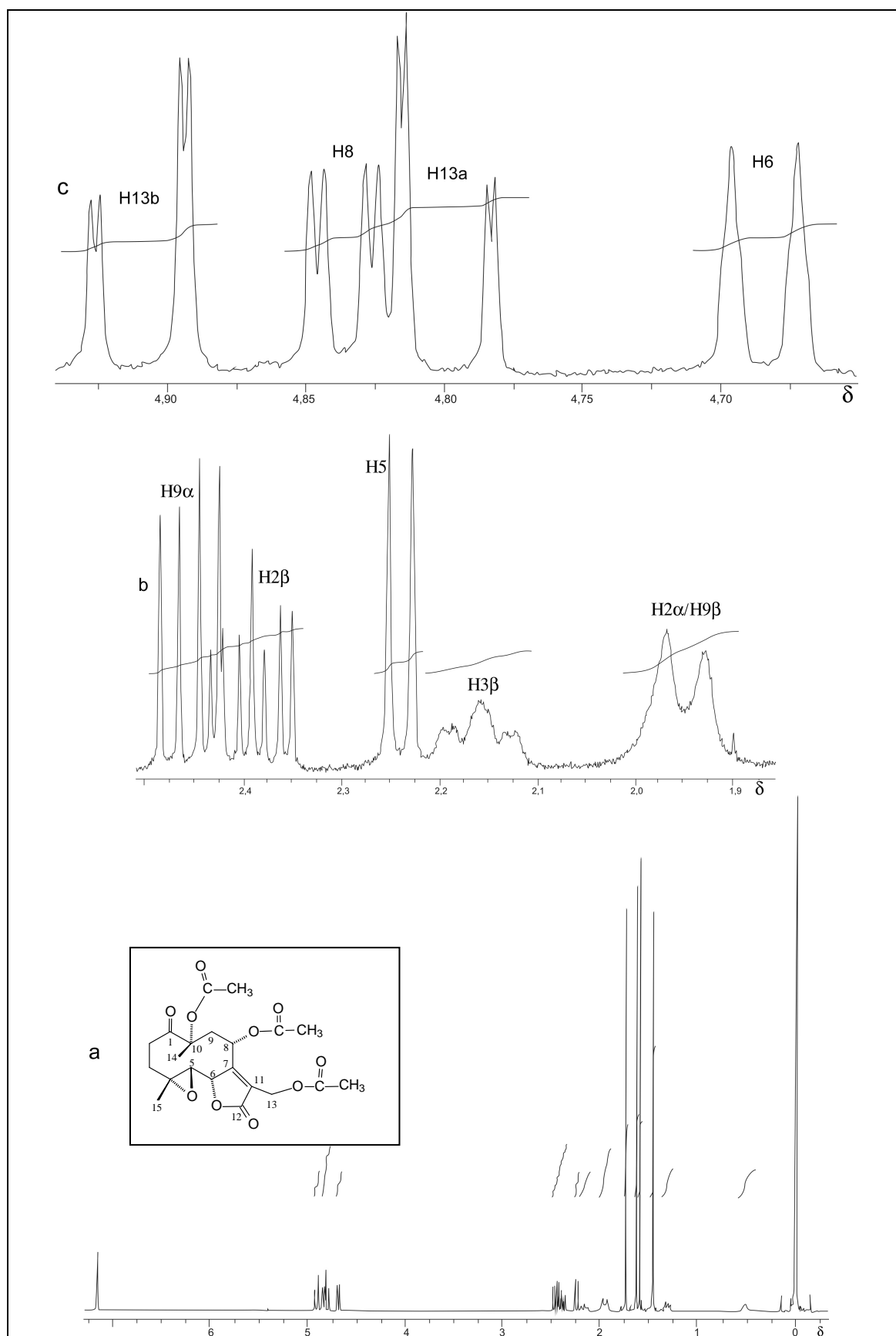


Figura 1.6 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, C_6D_6) do Glaucolídeo B, em 77°C (a) e expansões (b e c).

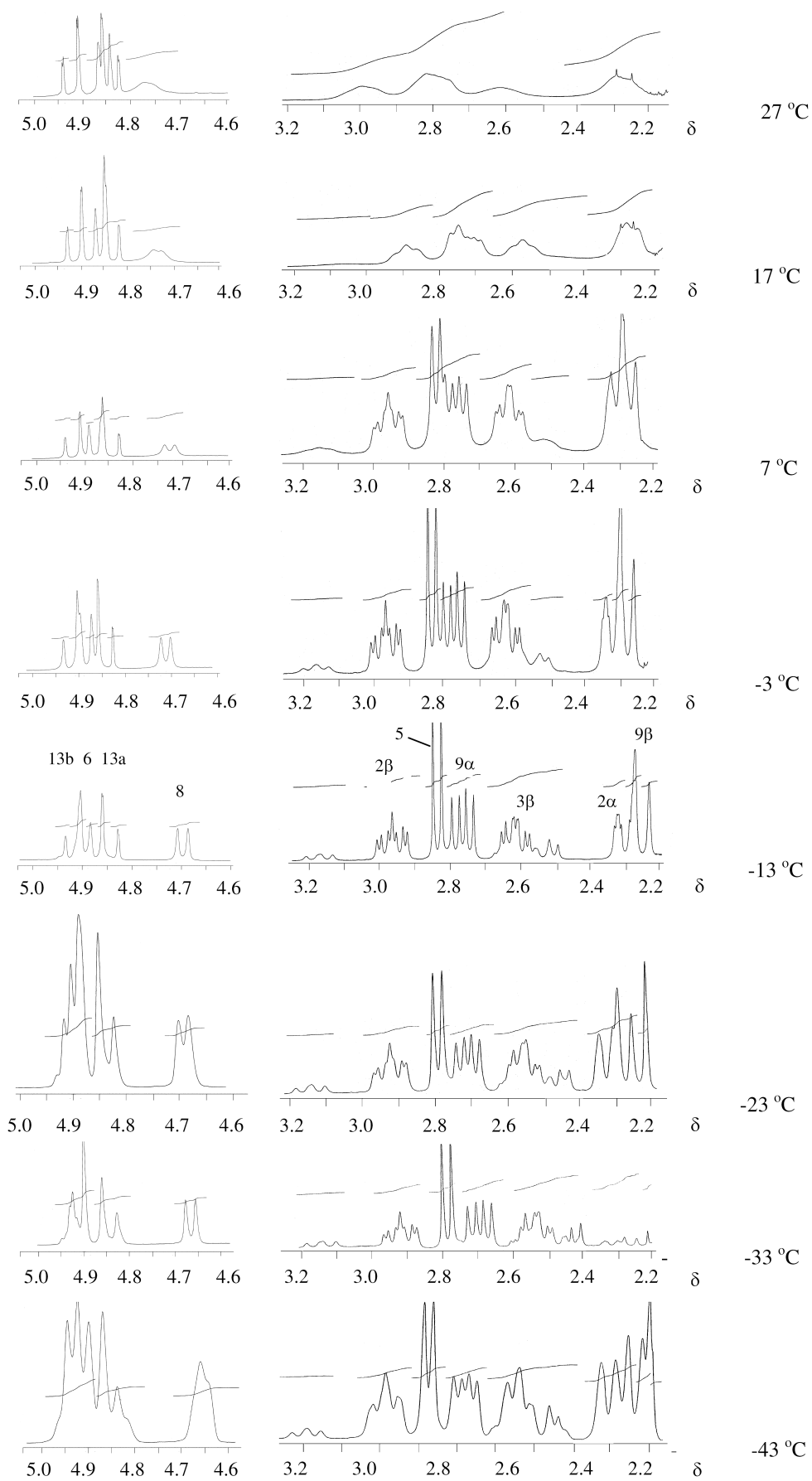


Figura 3 – Regiões expandidas do espectro de RMN de ^1H do Glaucólídeo B (400 MHz), em CDCl_3 em várias temperaturas.

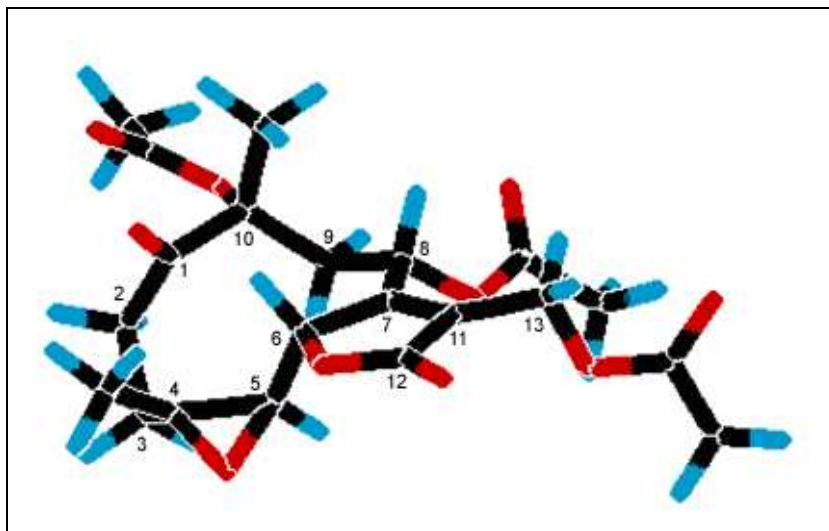


Figura 1.8 - Conformação de menor energia para o Glaucolídeo B.

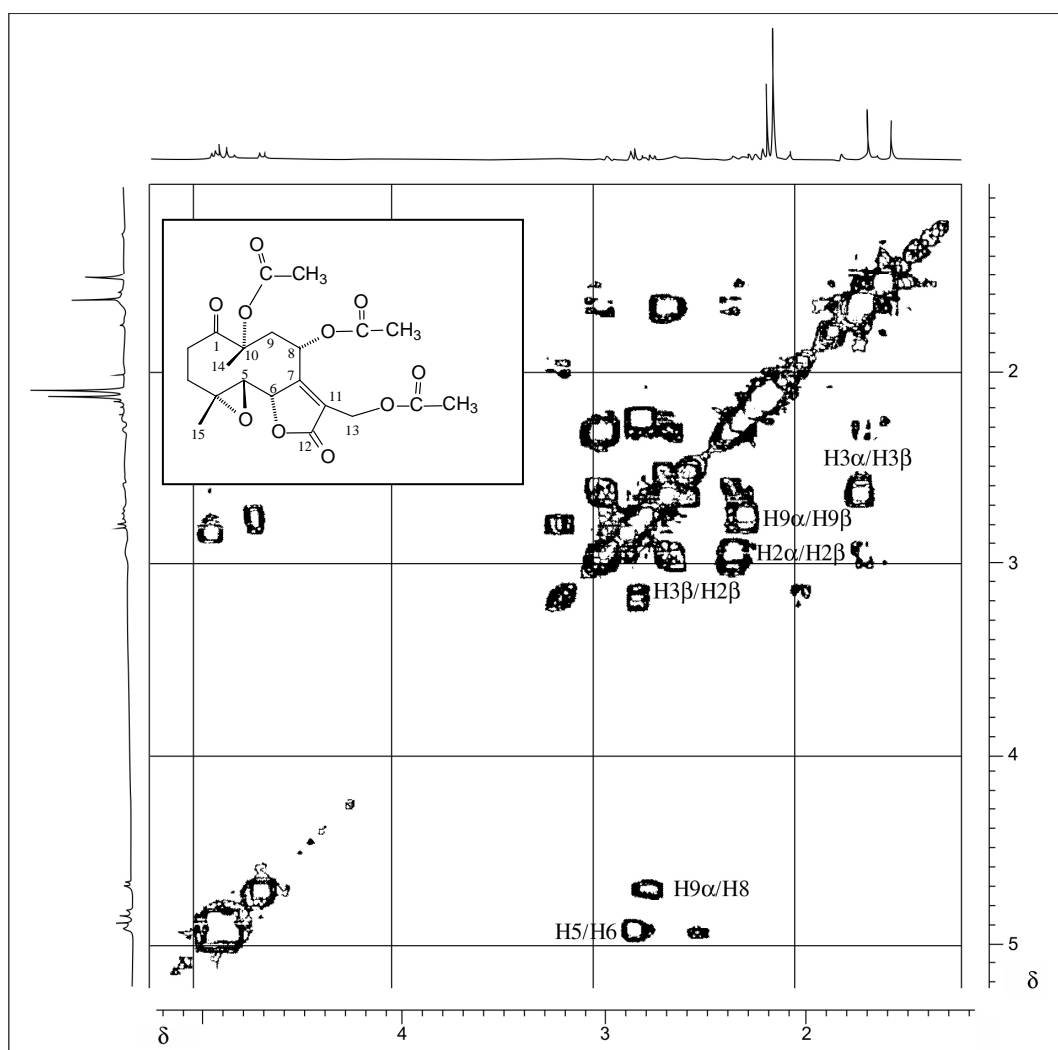


Figura 1.9 - Mapa de Contornos COSY do Glaucolídeo B, em CDCl_3 , 400 MHz, em -13°C .

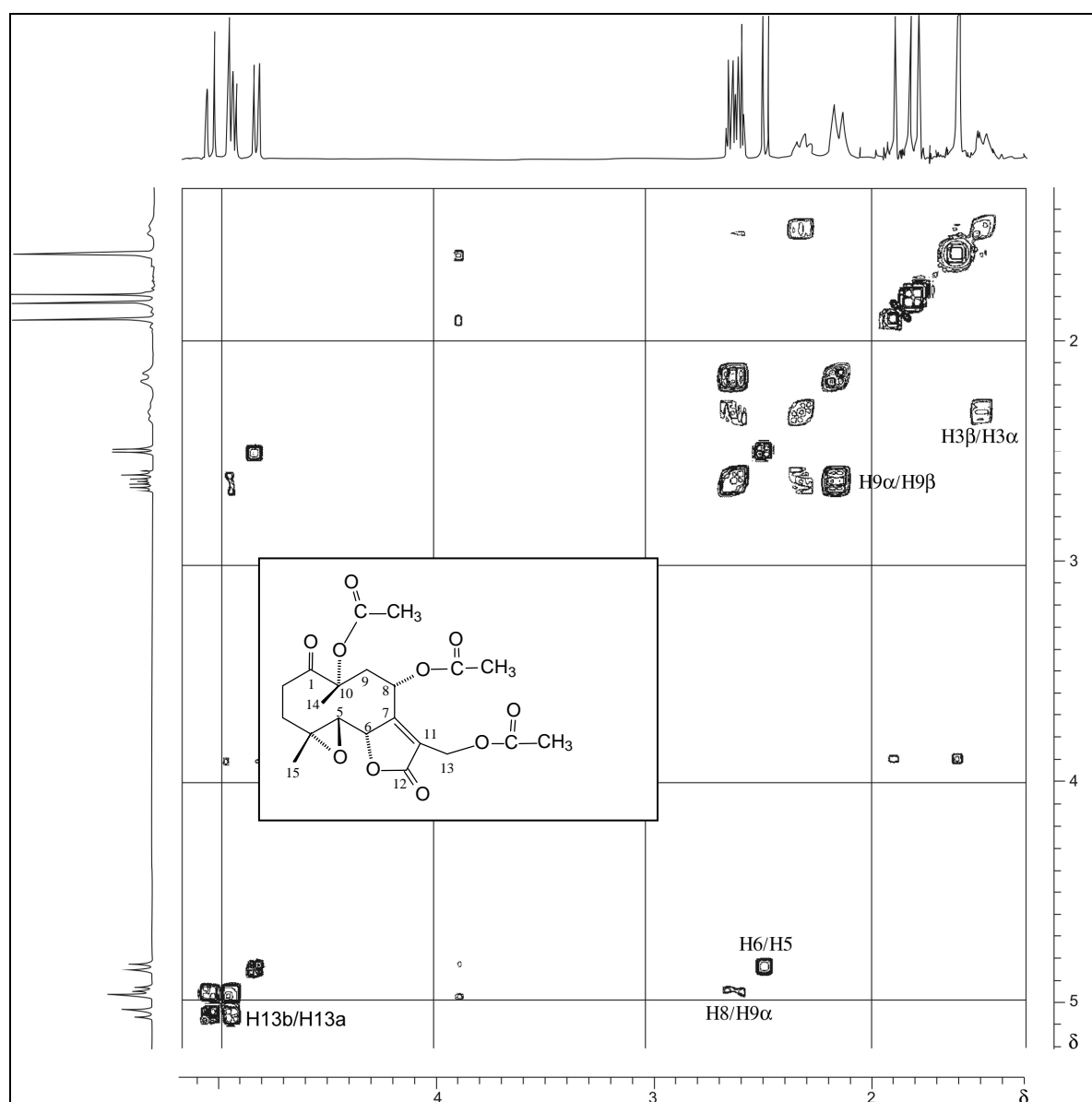


Figura 1.10 - Mapa de Contornos COSY do Glaucolídeo B, em C_6D_6 , 400 MHz, em 77°C .

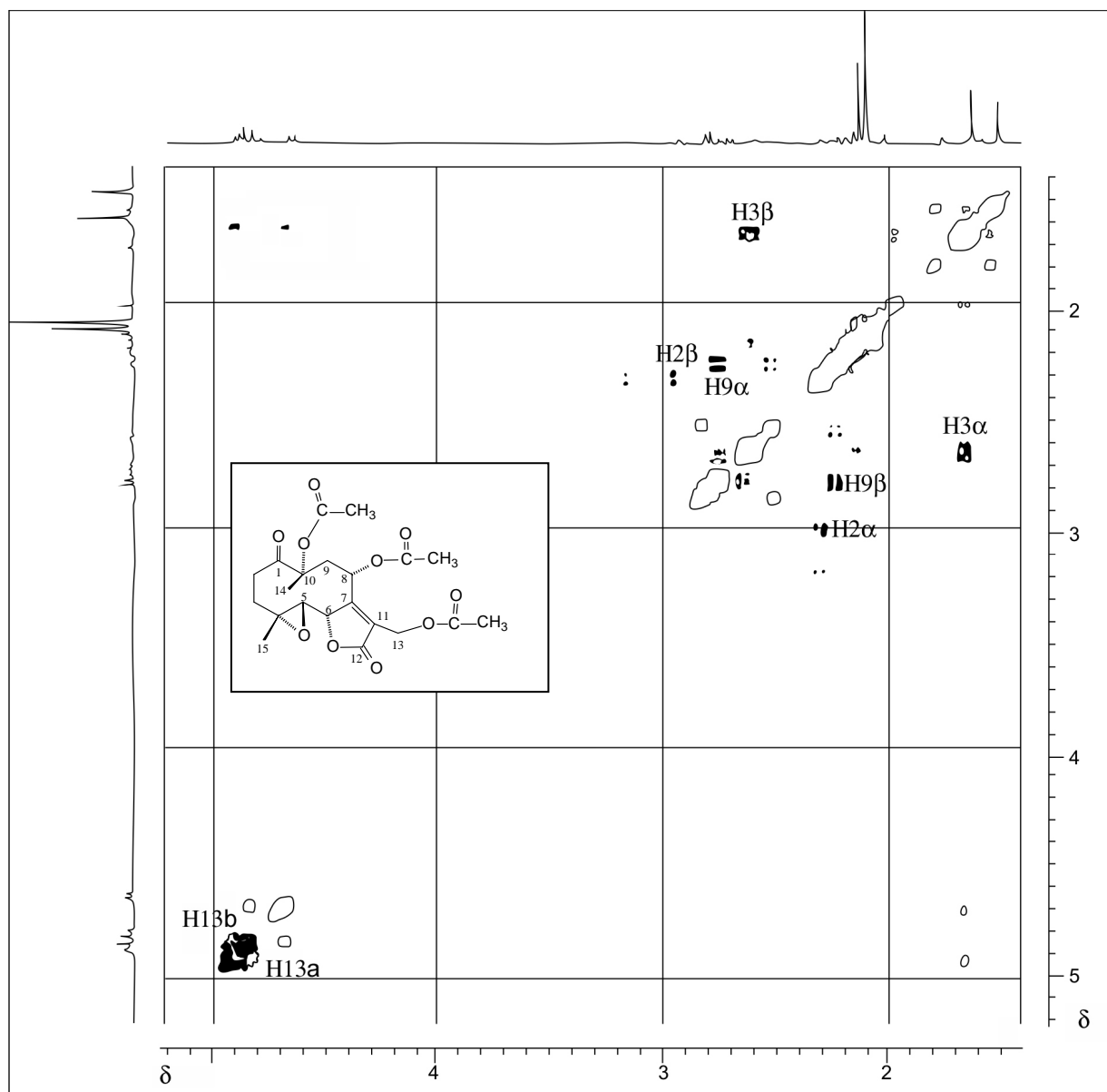
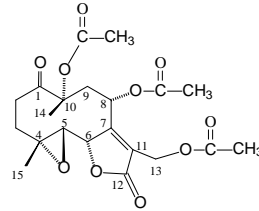


Figura 1.11 - Mapa de Contornos NOESY do Glaucolídeo B, em CDCl_3 , 400 MHz, em -13°C .

Tabela 1.1 – Dados de RMN de ^1H para o Glaucolídeo B (400 MHz) e dados da literatura (80 MHz, CDCl_3).

H	δ (m, J/Hz) [†]	$^1\text{H} \times ^1\text{H-COSY}$ [†]	δ (m, J/Hz) [#]	$^1\text{H} \times ^1\text{H-COSY}$ [#]	δ (m, J/Hz) [@]
H-2 α	2,27 (ddd, $J_{2\alpha,2\beta}=17,40$; $J_{2\alpha,3\beta}=4,60$; $J_{2\alpha,3\alpha}=2,90$)	H-2 β , H-3 β , H-3 α	1,92 [†] (dl)	H-2 β	2,30-3,00 (m)
H-2 β	2,96 (ddd, $J_{2\beta,2\alpha}=17,40$; $J_{2\beta,3\beta}=12,70$; $J_{2\beta,3\alpha}=4,90$)	H-2 α , H-3 β , H-3 α	2,39 (ddd, $J_{2\beta,2\alpha}=16,80$; $J_{2\beta,3\beta}=11,60$; $J_{2\beta,3\alpha}=4,80$)	H-2 α , H-3 β , H-3 α	2,30-3,00 (m)
H-3 β	2,60 (ddd, $J_{3\beta,3\alpha}=17,80$; $J_{3\beta,2\beta}=12,70$; $J_{3\beta,2\alpha}=4,60$)	H-3 α , H-2 α , H-2 β	2,16 (tl)	H-3 α , H-2 α	2,30-3,00 (m)
H-3 α	1,62-1,67 (m)	H-3 β	1,47 (sinal largo)	H-3 β , H-2 β	2,30-3,00 (m)
H-5	2,83 (d, $J_{5,6}=9,60$)	H-6	2,24 (d, $J_{5,6}=9,60$)	H-6	2,30-3,00 (m)
H-6	4,89 (d, $J_{6,5}=9,60$)	H-5	4,67 (dt, $J_{6,5}=9,60$; $J_{6,13a}=J_{6,13b}=1,20$)	H-5	4,70-4,90 (m)
H-8	4,69 (d, $J_{8,9\alpha}=8,60$)	H-9 α	4,83 (dd, $J_{8,9\alpha}=7,60$; $J_{8,9\beta}=1,60$)	H-9 α , H-9 β	4,70-4,90 (m)
H-9 α	2,76 (dd, $J_{9\alpha,8}=8,60$; $J_{9\alpha,9\beta}=16,20$)	H-8, H-9 β	2,46 (dd, $J_{9\alpha,8}=7,60$; $J_{9\alpha,9\beta}=16,00$)	H-8, H-9 β	2,30-3,00 (m)
H-9 β	2,25 (d, $J_{9\beta,9\alpha}=16,20$)	H-9 α	1,92 [†] (dl, $J_{9\beta,9\alpha}=16,00$)	H-9 α	2,30-3,00 (m)
H-13a	4,84 (d, $J_{13a,13b}=12,70$)	H-13b	4,80 (dd, $J_{13a,13b}=12,80$; $J_{13a,6}=1,20$)	H-13b	4,70-4,90 (sl)
H-13b	4,91 (d, $J_{13b,13a}=12,70$)	H-13a	4,91 (dd, $J_{13b,13a}=12,80$; $J_{13b,6}=1,20$)	H-13a	4,70-4,90 (sl)
H-14	1,54 (s)		1,47 (s)		1,55
H-15	1,65 (s)		1,47 (s)		1,65
OAc	2,11 (s)		1,60 (s)		2,05
OAc	2,12 (s)		1,63 (s)		2,10
OAc	2,16 (s)		1,74 (s)		2,15

CDCl_3 em -13°C .

[#] C_6D_6 em 77°C .

[†]O sinal do H-2 α e H-9 β apresentaram-se superpostos e alargados.

[@] CDCl_3 em 25°C , dados obtidos da literatura (PADOLINA *et al.* 1974).

Os dados de RMN de ^{13}C em benzeno- D_6 , estão apresentados na Tabela 1.2 (página 59) e os resultados são similares àqueles obtidos em CDCl_3 , que serão discutidos a seguir.

As Figuras 1.12 e 1.13 (páginas 56 e 57) apresentam os espectros de RMN de ^{13}C do Glaucolídeo B respectivamente em $27\text{ }^\circ\text{C}$ e $-13\text{ }^\circ\text{C}$, em CDCl_3 .

O espectro de RMN de ^{13}C obtido inicialmente a $27\text{ }^\circ\text{C}$ (Figura 1.12, página 56) não apresentou todos os 21 sinais bem resolvidos. Assim, como para o estudo por RMN de ^1H , foram obtidos espectros de RMN de ^{13}C em diferentes temperaturas e o espectro obtido em $-13\text{ }^\circ\text{C}$ permitiu a detecção dos sinais de todos os carbonos do Glaucolídeo B [1].

A atribuição inequívoca dos sinais de RMN de ^{13}C dos carbonos hidrogenados, foi feita pela análise das correlações entre hidrogênio e carbono-13, registradas via mapa de contornos obtido pela técnica de HMQC, na temperatura de $-13\text{ }^\circ\text{C}$ (Figura 1.14, página 58), uma vez que os sinais de ressonância dos hidrogênios foram todos assinalados.

Características especiais, observadas na expansão do mapa de contornos HMQC apresentada na Figura 1.14 (página 58), foram as correlações que permitiram atribuir o sinal de C-6 em $\delta 80,59$, o de C-8 em $\delta 63,81$ e o de C-13 em $\delta 54,88$. Como o sinal em $\delta 61,44$ não estava correlacionado com nenhum hidrogênio foi atribuído ao C-4. O sinal em $\delta 58,37$ correlacionado ao H-5, foi atribuído ao C-5. O sinal de carbono em $\delta 39,80$, correlacionado com as ressonâncias de hidrogênios em $\delta 2,25$ (H-9 β) e $\delta 2,76$ (H-9 α), corresponde a C-9. Os carbonos C-2 e C-3 foram responsáveis pelos sinais em $\delta 32,53$ e $\delta 31,28$ respectivamente, como confirmado pela correlação com os respectivos hidrogênios.

Os sinais das carbonilas e das metilas dos três grupos acetatos apresentaram os respectivos valores de deslocamentos químicos muito próximos (Tabela 1.2, página 59) e, portanto, não puderam ser distinguidos pela técnica HMBC.

O espectro de RMN de ^{13}C a $-13\text{ }^\circ\text{C}$ também revelou a presença de um conformero em menor proporção (Figura 1.13, página 57).

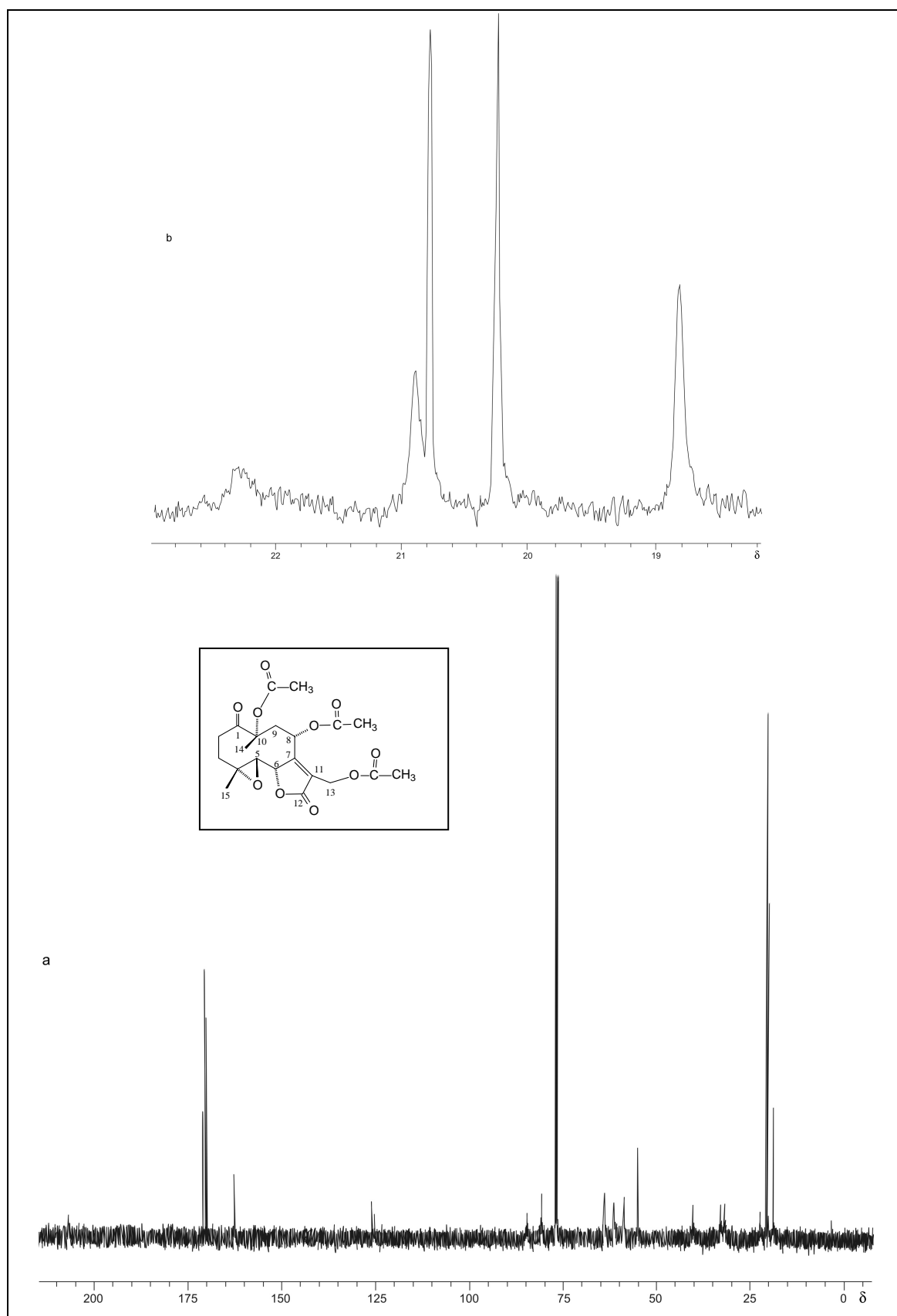


Figura 1.12 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do Glaucolídeo B, em 27°C (a) e expansão (b).

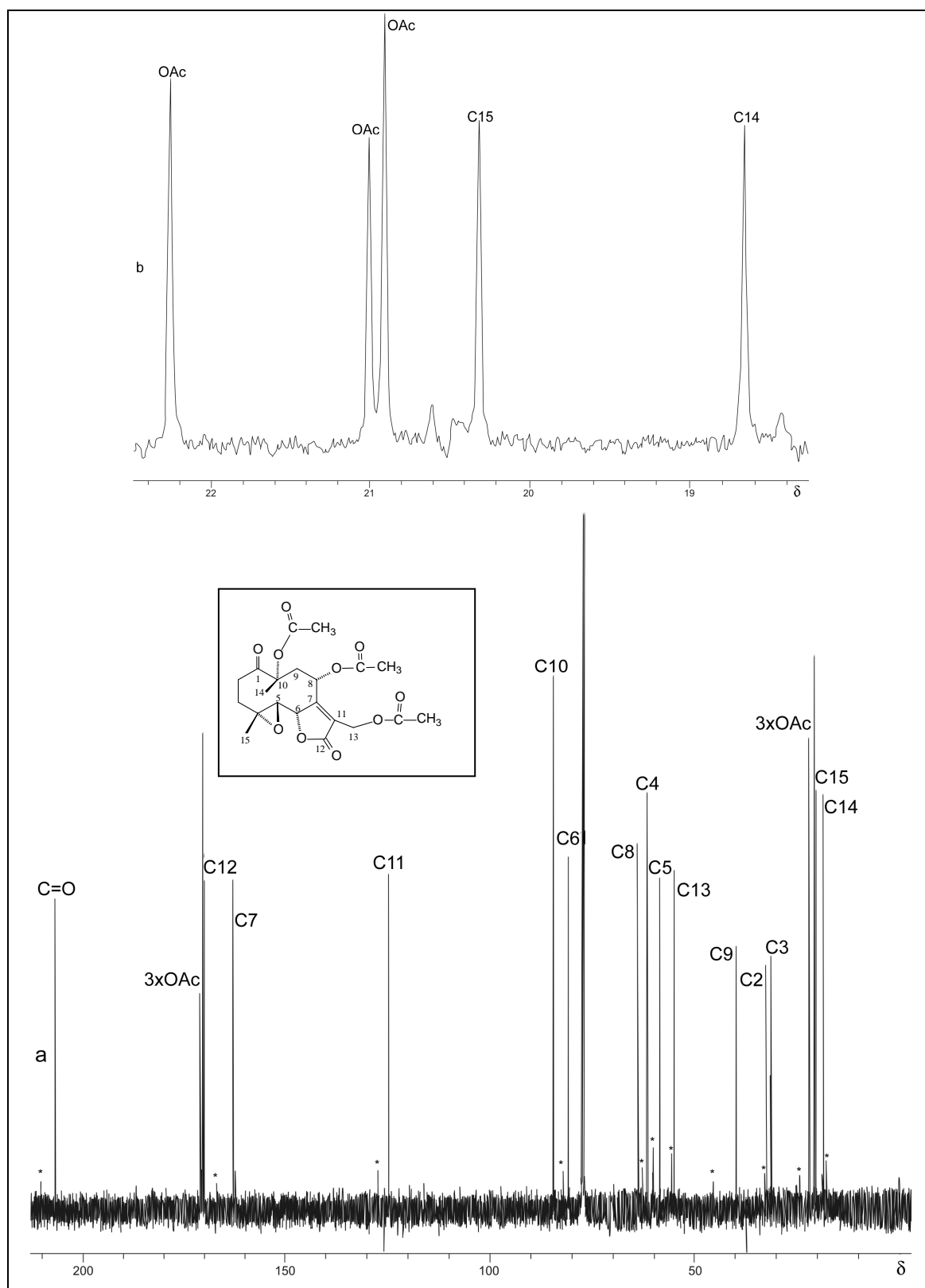


Figura 1.13 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do Glaucolídeo B, em $-13\text{ }^\circ\text{C}$ (a) e expansão (b). Picos marcados, devidos ao conformero menos abundante.

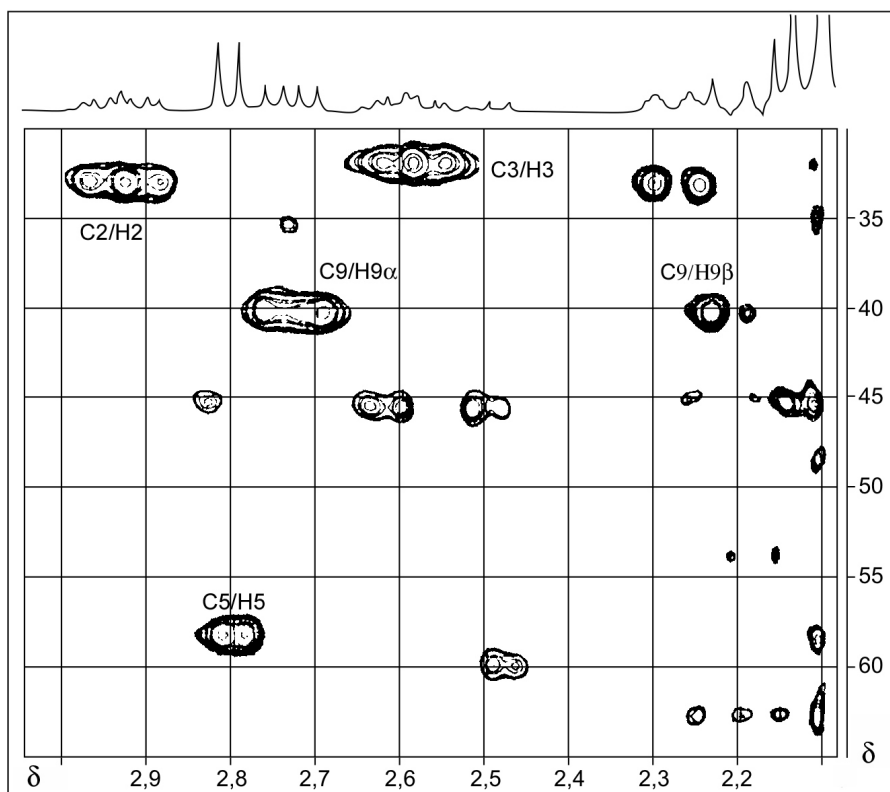
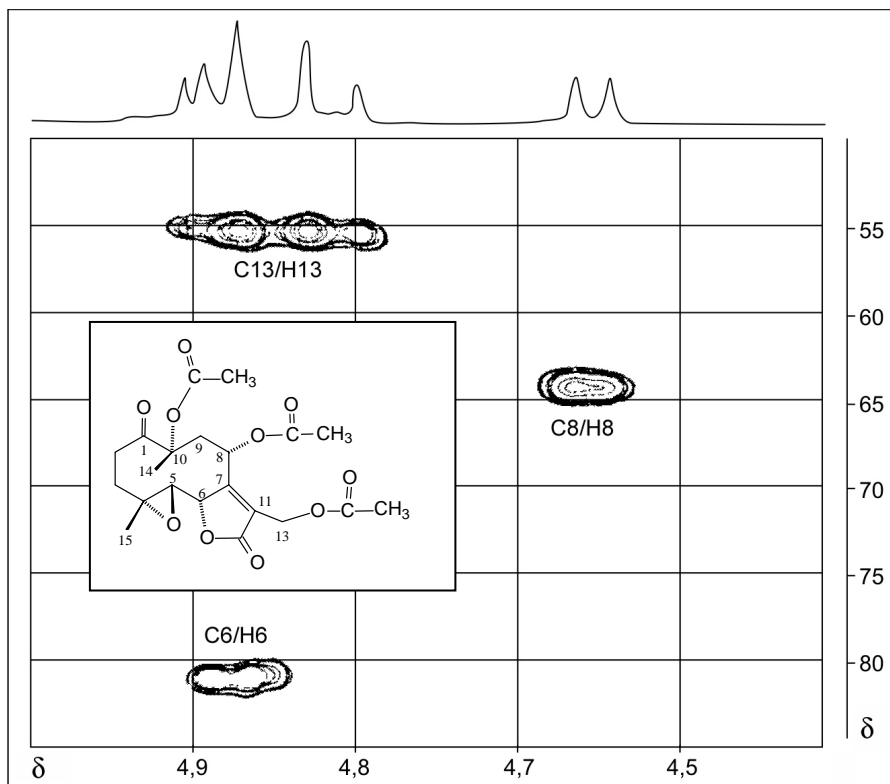
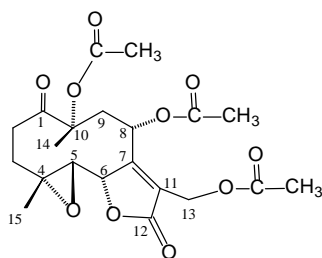


Figura 1.14 - Regiões expandidas do Mapa de Contornos HMQC do Glaucolídeo B, em CDCl_3 , 400 MHz, em -13°C .

Tabela 1.2- Dados de RMN de ^{13}C para o Glaucolídeo B (100 MHz) em CDCl_3 a $-13\text{ }^\circ\text{C}$ e C_6D_6 em $77\text{ }^\circ\text{C}$ e dados da literatura (20 MHz, em CDCl_3 a temperatura ambiente)*



C	(δ , CDCl_3)	(δ , CDCl_3)*	(δ , C_6D_6)
C-1	206,81	207,00	206,86
C-2	32,53	40,40	33,23
C-3	31,28	31,60	32,46
C-4	61,44	54,30	60,98
C-5	58,37	58,50	59,12
C-6	80,59	80,60	81,17
C-7	162,86	162,00	162,28
C-8	63,81	63,40	64,16
C-9	39,80	32,70	41,45
C-10	84,33	60,80	84,72
C-11	124,62	125,10	126,16
C-12	169,81	169,40	169,29
C-13	54,88	83,80	55,65
C-14	18,66	18,30	18,91
C-15	20,31	19,80	19,74
C=O	170,95	170,40	170,73
C=O	170,32	169,80	169,72
C=O	170,16	169,60	169,66
OAc	22,25	21,30	21,75
OAc	20,99	20,40	20,51
OAc	20,99	20,30	20,31

(δ , CDCl_3)* Dados obtidos da literatura (PADOLINA *et al.*, 1974).

3.2. Obtenção de derivados do Glaucolídeo B [1]

Após obtenção e completa caracterização do material de partida, partiu-se para a segunda parte do trabalho que foi preparar compostos análogos ao Glaucolídeo B [1]. Através de transformações de grupos funcionais do Glaucolídeo B, planejou-se obter os análogos **2** a **13**, conforme apresentado na Figura 1.15.

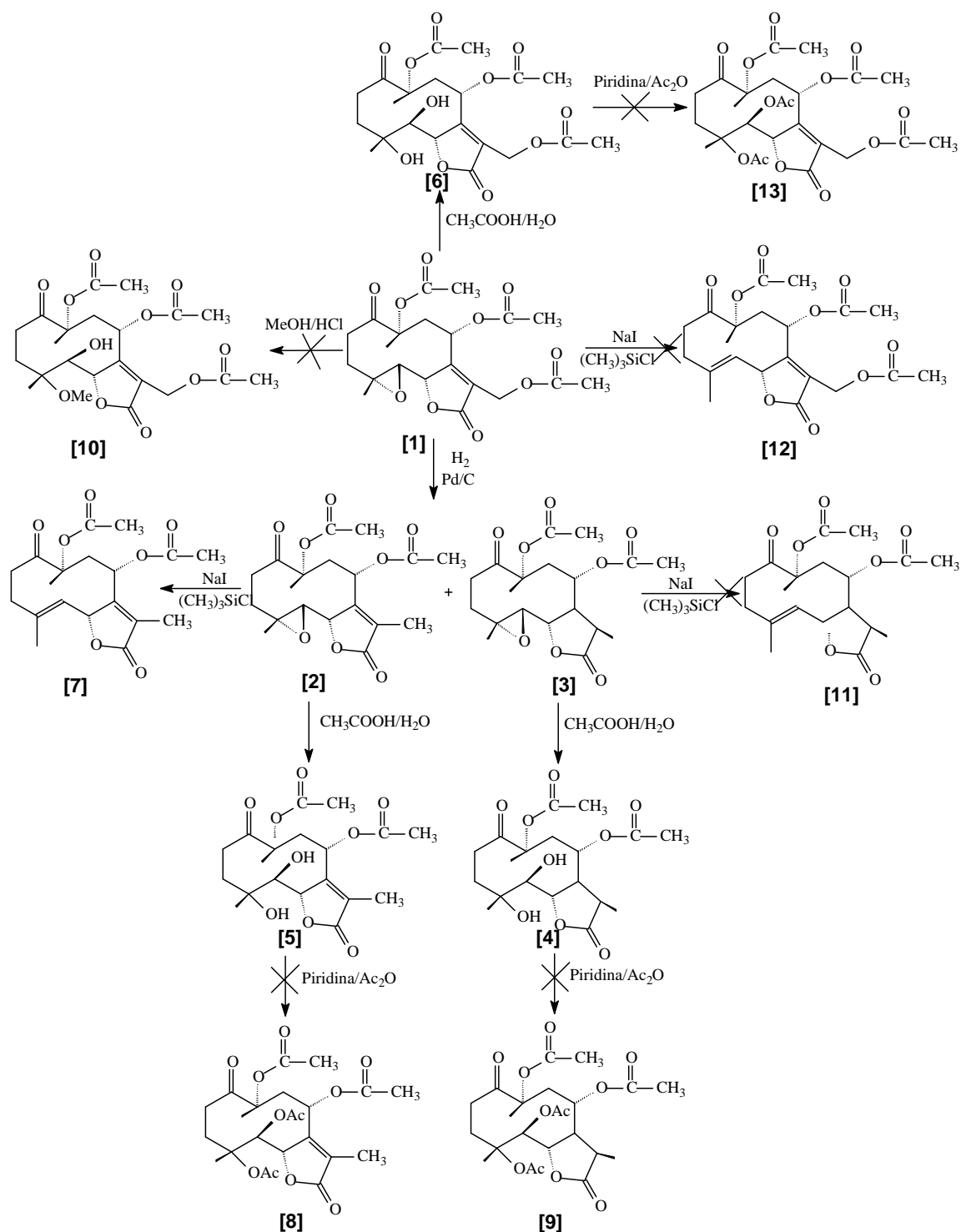


Figura 1.15 - Rota para síntese dos derivados do Glaucolídeo B [1].

3.2.1. Reação de hidrogenação do Glaucolídeo B [1]

A primeira reação realizada foi a hidrogenação catalítica do Glaucolídeo B. A reação de hidrogenação de um alqueno exige alta energia de ativação. O uso de catalisadores metálicos proporciona um caminho reacional com uma energia de ativação menor. Os catalisadores para hidrogenação mais usados são platina finamente dividida, níquel, paládio, ródio e rutênio. Em uma reação de hidrogenação, o catalisador metálico serve, aparentemente, para adsorver moléculas de hidrogênio em sua superfície. Tal adsorção de hidrogênio é essencialmente uma reação química: os elétrons desemparelhados na superfície do metal se emparelham com os elétrons do hidrogênio e unem o hidrogênio à superfície. A colisão de um alqueno com a superfície que mantém hidrogênio adsorvido promove, da mesma maneira, a adsorção do alqueno. Uma transferência paulatina de átomos de hidrogênio ocorre, o que fornece o produto de hidrogenação antes que a molécula orgânica abandone a superfície do catalisador (MARCH, 1984).

Para a hidrogenação o Glaucolídeo B (Figura 1.16), obtido anteriormente, foi dissolvido em acetato de etila e Pd/C 10% foi adicionado à mistura, sob atmosfera de hidrogênio e agitação magnética, conforme descrito por BROWN e BROWN (1969) e BARBOSA (1991).

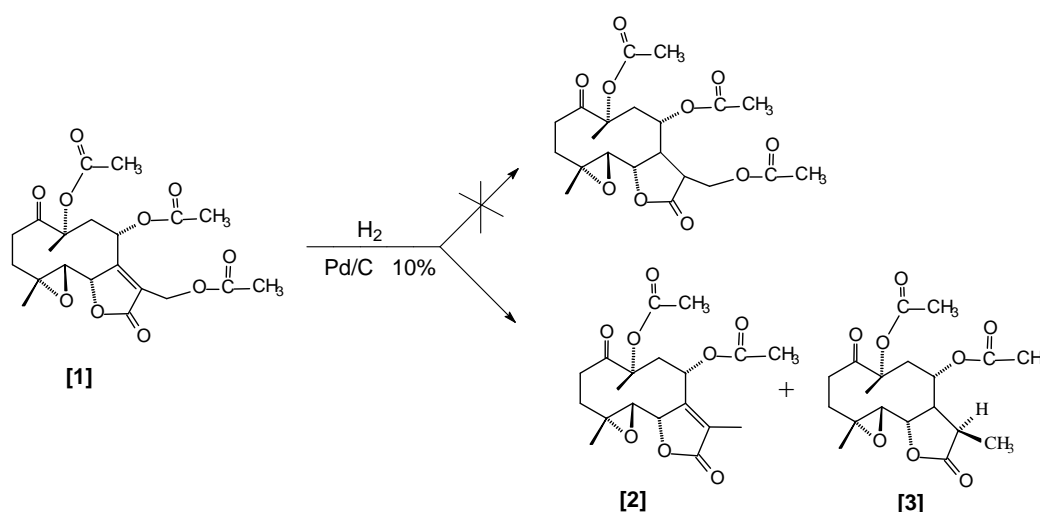


Figura 1.16 - Esquema geral da hidrogenação do Glaucolídeo B [1].

A mistura reacional foi mantida à temperatura ambiente (20 °C), por 6 horas, e a análise da mistura por cromatografia em camada delgada revelou a formação de dois produtos, quando a placa foi visualizada sob luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm), com R_fs bem distantes. A elaboração da reação consistiu em filtrar a mistura para retirada dos sólidos, e, em seguida, concentrar em evaporador rotatório. A mistura foi separada em coluna de sílica-gel (clorofórmio/éter dietílico 5:1). As frações com R_f=0,5 foram reunidas, concentradas em evaporador rotatório e o resultante foi recristalizado em éter etílico, para obtenção de um sólido cristalino claro **[2]**, com rendimento de 74%, com temperatura de fusão na faixa de 145-147 °C. Um outro sólido branco **[3]**, com R_f=0,19 (clorofórmio/éter dietílico 5:1) foi obtido com rendimento de 25%, com temperatura de fusão entre 198-201 °C.

No espectro no infravermelho do composto **2** (Figura 1.17) observou-se uma absorção forte em 1771 cm⁻¹, característica de estiramento de carbonila da γ -butirolactona conjugada. A presença dos grupos acetato foi evidenciada por uma forte absorção em 1736 cm⁻¹, e a carbonila da cetona mostrou uma absorção média em 1710 cm⁻¹.

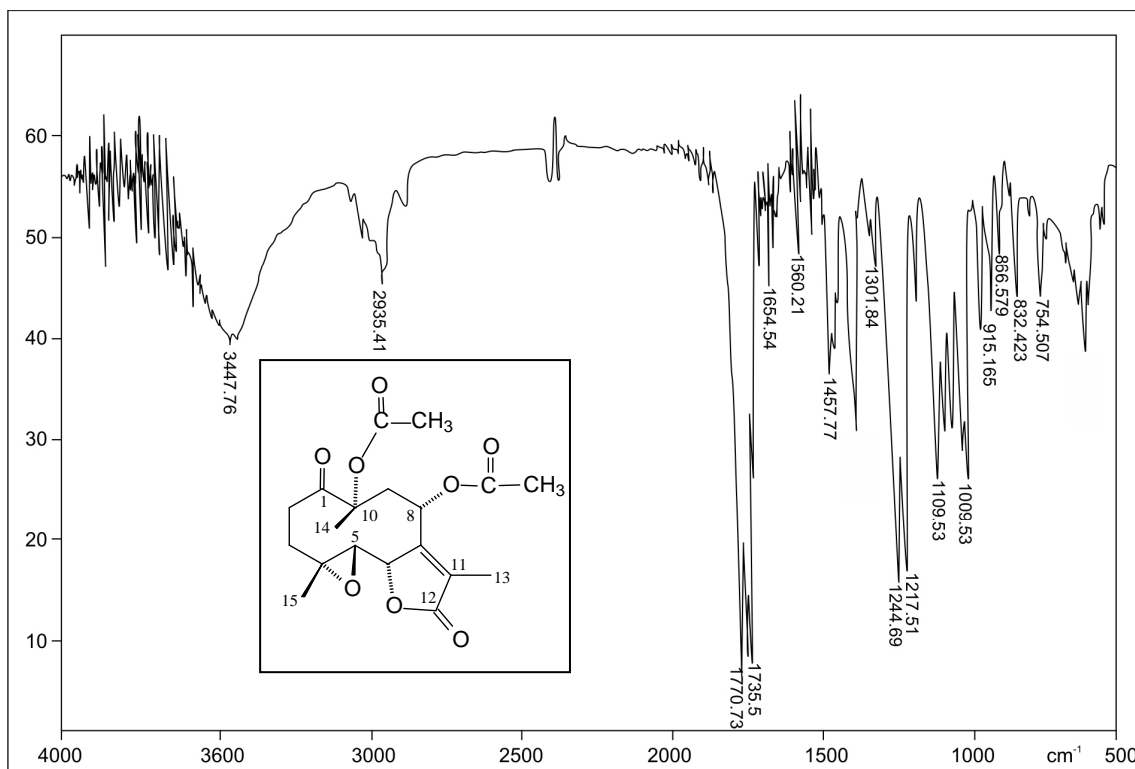


Figura 1.17 - Espectro no infravermelho (KBr) do composto **2**.

O espectro de RMN do composto **2**, foi obtido inicialmente em CDCl_3 à temperatura ambiente, mas como os sinais ficaram mal resolvidos, decidiu-se obter o espectro em -13°C , conforme êxito alcançado com o Glaucolídeo B. Como ocorrido para o glaucolídeo B, o espectro de RMN de ^1H para o composto **2**, apresentou melhor resolução na temperatura de -13°C .

A Figura 1.18 (página 64) apresenta o espectro de RMN de ^1H de **2** em CDCl_3 , à temperatura de -13°C e expansões. Ao compará-lo com os espectros correspondentes do Glaucolídeo B, algumas modificações foram observadas. A ausência, no espectro de RMN de ^1H da Figura 1.18 (página 64), de sinais do sistema AB que foram observados em δ 4,84 (d, $J_{13a,13b}=12,70$ Hz, H-13a) e em δ 4,91 (d, $J_{13b,13a}=12,70$ Hz, H-13b) para os hidrogênios H-13a e H-13b do Glaucolídeo B (Figura 1.7, página 50). Um sinal duplete duplo em δ 4,78 ($J_{6,5}=9,60$ Hz, $J_{6,\text{CH}_3-13}=1,50$ Hz) integrando para um hidrogênio (Figura 1.18, página 64) foi atribuído ao H-6 de **2**, que no composto de partida apresentou o sinal de ressonância em 4,89 (d, $J_{6,5}=9,60$ Hz, H-6). Sua multiplicidade é devida ao acoplamento vicinal com H-5 e ao acoplamento homoalílico a longa distância com CH_3 -13. O H-8 produziu o duplete em δ 4,67 ($J=8,60$ Hz). Este sinal mostrou acoplamento com o hidrogênio H-9 α atribuído pela análise do valor da constante de acoplamento. O aparecimento de um sinal em δ 2,78 (dd, $J_{9\alpha,9\beta}=16,50$ Hz, $J_{9\alpha,8}=8,60$ Hz) foi atribuído ao H-9 α . Este sinal foi parcialmente superposto pelas linhas de H-5. O sinal de ressonância de H-5 apareceu em δ 2,75 (duplete, $J=9,60$ Hz). Os sinais em δ 2,10 e 2,13 ambos como simpleto, evidenciou a presença dos hidrogênios metílicos de dois grupos acetato. O duplete em δ 1,98 (d, CH_3 , $J=1,50$ Hz) indica a presença da metila CH_3 -13 acoplada com H-6, e, ainda em comparação ao espectro do Glaucolídeo B (Figura 1.4, página 46), observou-se a ausência do sinal do acetato em δ 2,16. O sinal devido ao H-2 β apareceu em δ 2,95 (ddd, $J_{2\beta,2\alpha}=17,00$ Hz, $J_{2\beta,3\beta}=12,80$ Hz, $J_{2\beta,3\alpha}=4,80$ Hz), e H-2 α apresentou um multiplete em δ 2,28. Para H-3 β foi observado um ddd em δ 2,60 (ddd, $J_{3\beta,3\alpha}=17,20$, $J_{3\beta,2\beta}=12,80$, $J_{3\beta,2\alpha}=4,60$) e para H-3 α uma banda larga entre δ 1,61-1,64, superposta com o simpleto do CH_3 -15.

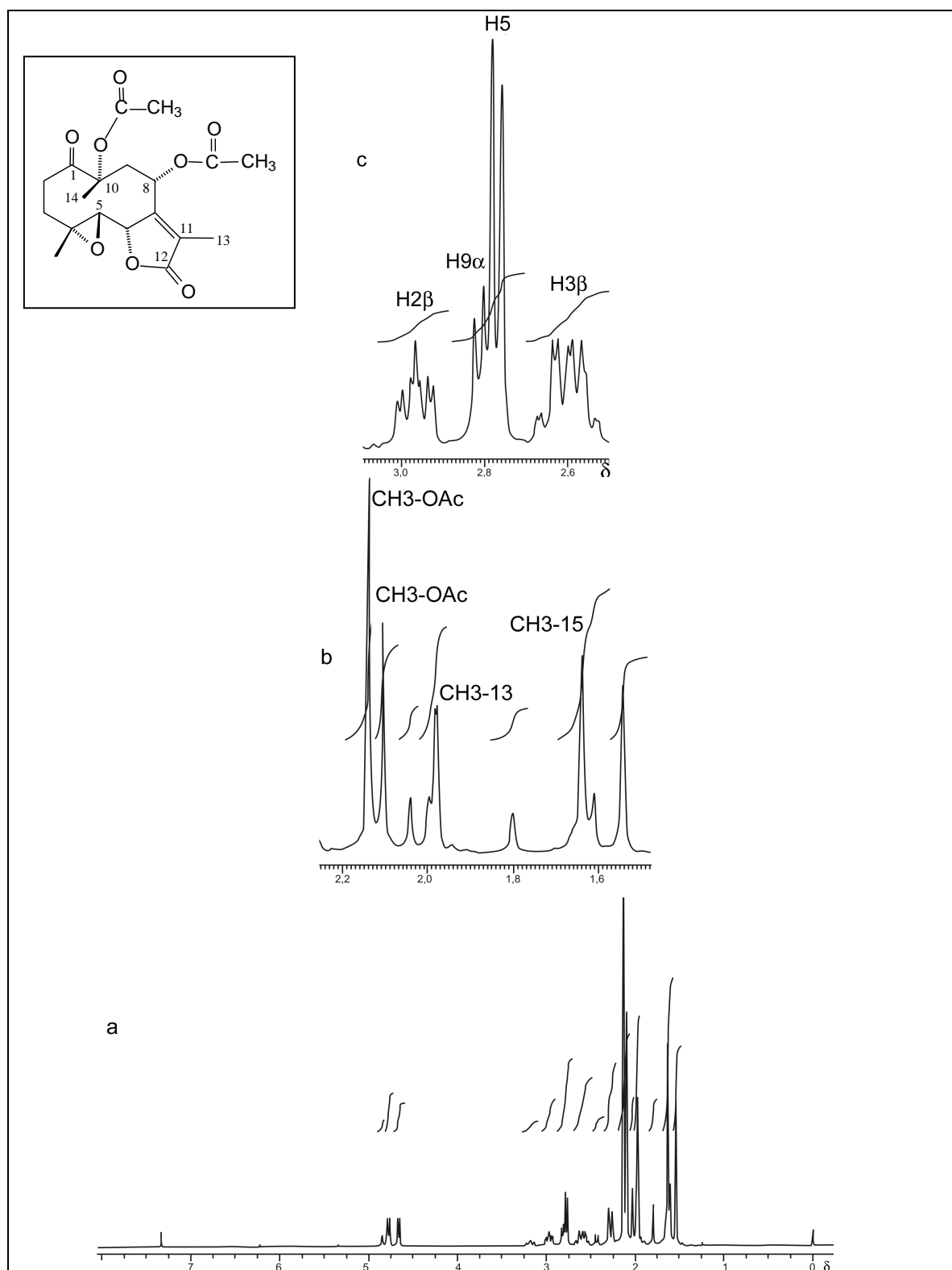


Figura 1.18 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2** (a) e expansões (b e c), em -13°C .

O espectro de RMN de ^{13}C obtido à temperatura ambiente, não apresentou os sinais bem resolvidos. Desse modo, como feito para o RMN de ^1H , foi obtido o espectro em $-13\text{ }^\circ\text{C}$ para atribuição dos sinais.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 1.19, página 66) os sinais em $\delta 157,36$ e em $\delta 126,32$ foram atribuídos aos carbonos da ligação dupla do anel lactônico C-7 e C-11, respectivamente, evidenciando que não ocorreu hidrogenação deste anel. A ausência do sinal em $\delta 22,25$ referente ao CH_3 de um dos acetatos no Glaucolídeo B e o aparecimento de um sinal de CH_3 em $\delta 9,61$ confirmam a desacetilação do composto promovida pela hidrogenólise. Pode-se observar também a presença de um sinal em $\delta 206,90$ referente a carbonila da cetona. Foi verificada ainda a ausência de um carbono carbonílico de éster na região próxima de $\delta 170$, evidenciando assim a saída de um dos acetato da molécula. Os sinais em $\delta 21,90$ e $20,46$ foram atribuídos a C-15 e C-14, respectivamente. Os sinais das metilas dos acetatos apareceram em $\delta 22,18$ e $20,95$. Os sinais referentes às carbonilas dos dois grupos acetato foram observados no espectro em $\delta 173,27$ e $\delta 170,06$. Os outros sinais atribuídos estão citados na página 30.

A massa molecular do composto **[2]** foi confirmada por meio do espectro de massas, que apresentou o pico do íon molecular em $m/z=380$. Outro pico importante para a caracterização de **2** é o pico em 260, proveniente do processo de fragmentação em que uma molécula neutra de ácido acético é liberada. Baseado nos dados de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C e espectrometria de massas e análise elementar pode-se constatar que o composto formado foi o **2**.

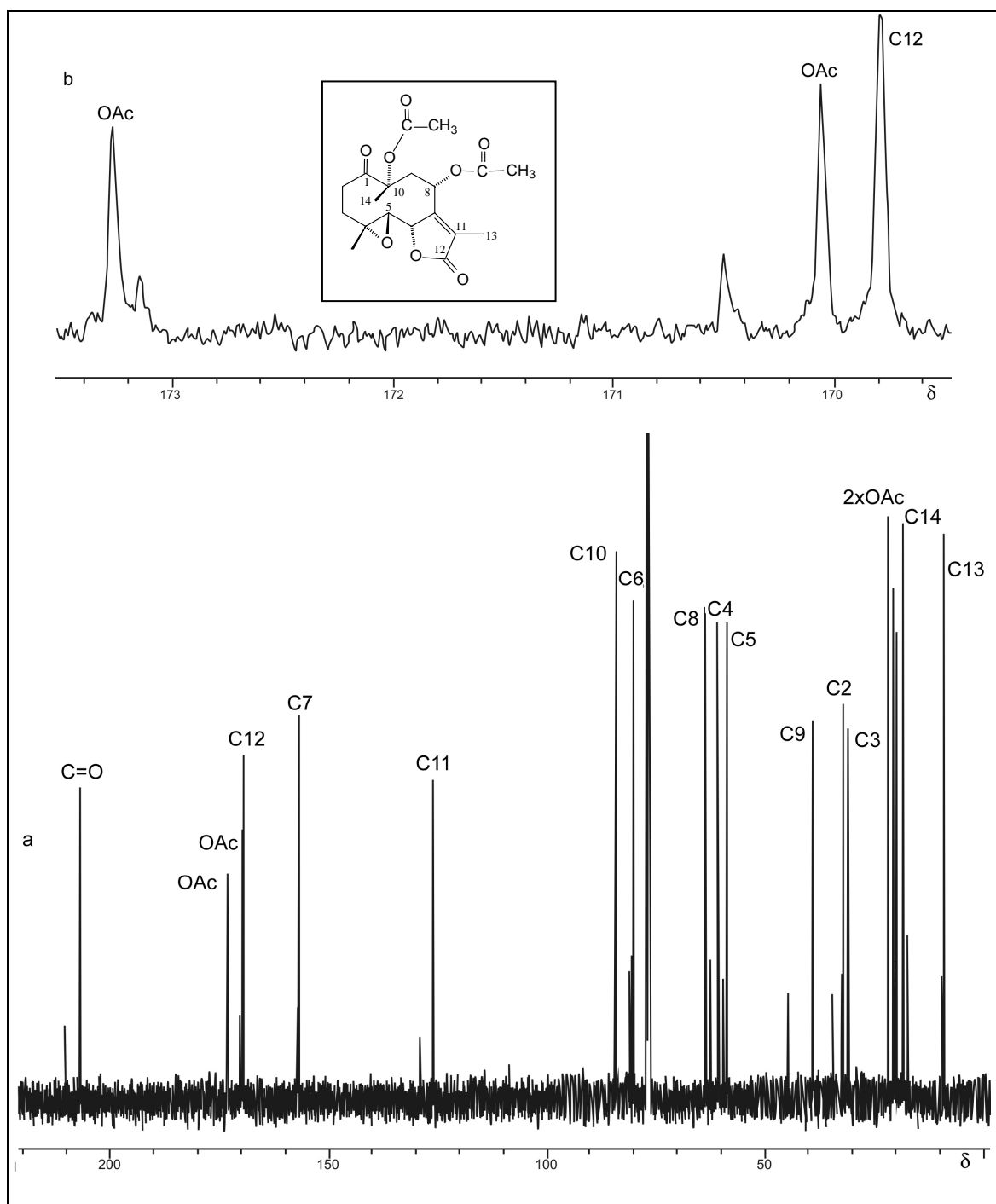


Figura 1.19 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2**, em -13°C (a) e expansão (b).

A Figura 1.20 (página 67) apresenta o espectro no infravermelho do composto **3**. Nesse espectro podem ser observadas como mais representativas as absorções em 1769 cm^{-1} , referente ao estiramento de carbonila da γ -lactona; em 1738 cm^{-1} , correspondente à carbonila dos acetatos e em 1720 cm^{-1} devida à carbonila da cetona (C1).

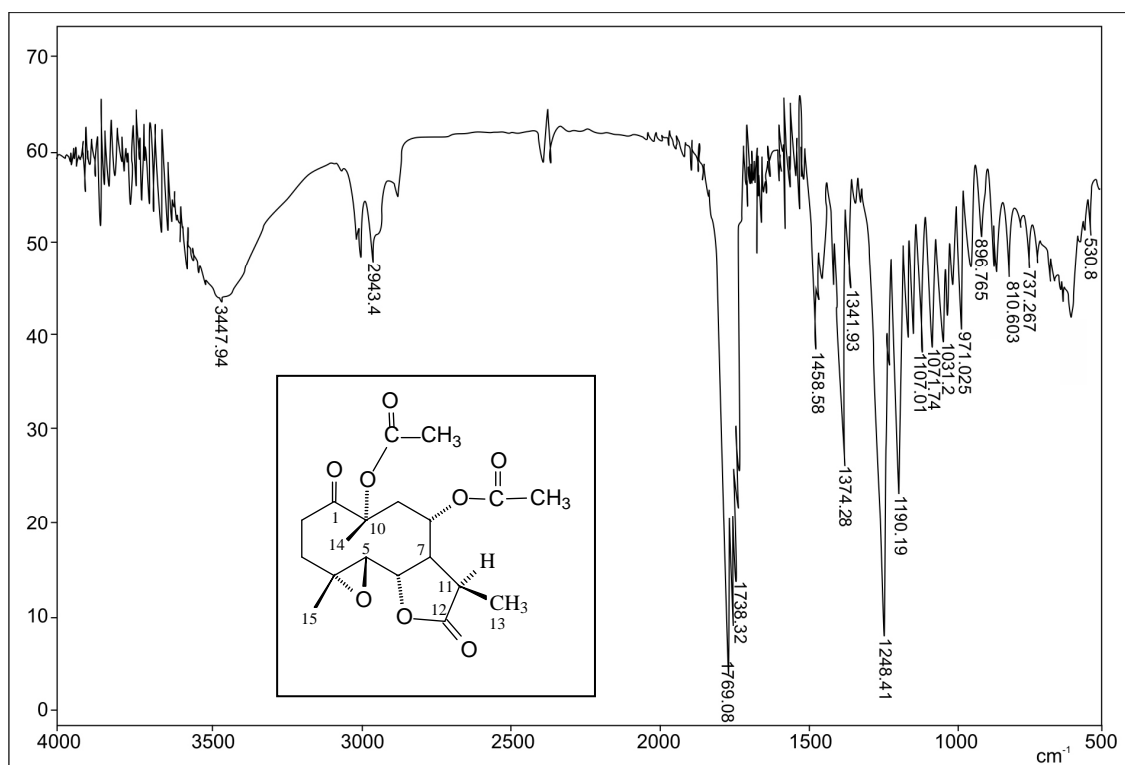


Figura 1.20 - Espectro no infravermelho (KBr) do composto **3**.

Os espectros de RMN de ^1H , de ^{13}C e o mapa de contornos COSY do composto **3**, foram obtidos inicialmente em CDCl_3 à temperatura ambiente. Nesta temperatura, todos os três espectros mostraram um grande número de sinais, indicando que nessas condições tem-se uma mistura de conformeros. Pôde-se observar que para o composto **3**, na temperatura de $27\text{ }^\circ\text{C}$, a existência de dois conformeros predominates, com aproximadamente 50% de abundância para cada, como calculado pelas integrais dos sinais de RMN de ^1H (Figura 1.21, página 69). Esse fato é interessante, uma vez que, nem para o Glaucolídeo B e nem para o composto **2** isso foi observado nessa temperatura. Em função da existência de dois conformeros, em maior quantidade, em equilíbrio por causa da flexibilidade da molécula, decidiu-se então abaixar a temperatura à $-13\text{ }^\circ\text{C}$, para tentar obter um conformero mais abundante e com melhor resolução, para facilitar a interpretação dos espectros. Na temperatura de $-13\text{ }^\circ\text{C}$, a resolução do espectro melhorou, mas diferentemente do Glaucolídeo B e do composto **2**, não foi observado um conformero mais abundante e sim a mesma mistura dos dois conformeros, com 50% de abundância para cada, como calculado pelas integrais dos sinais de

RMN de ^1H (Figura 1.21, página 69). Com essa mistura, não foi possível atribuir todos os sinais para os hidrogênios.

Na atribuição dos sinais, para diferenciar os dois conformeros, utilizou-se H' para diferenciar os hidrogênios e de A' para diferenciar os carbonos.

O sinal duplete em δ 3,40 ($J_{5,6}=7,90$ Hz) foi atribuído ao hidrogênio do H-5. O duplete duplo observado em δ 4,31 ($J_{6,5}=7,90$ Hz; $J_{6,7}=6,40$ Hz) foi atribuído ao H-6, que está acoplado com os hidrogênios H-5 e H-7, confirmado pelo mapa de contornos COSY (Figura 1.23, página 71). O sinal em δ 4,38 duplete duplo ($J_{6',5'}=7,90$ Hz; $J_{6',7'}=6,40$ Hz) foi atribuído ao H-6'. O hidrogênio H-8 apresentou sinal de ressonância com deslocamento químico em δ 5,60 (t, $J_{8,9a}=J_{8,9b}=8,60$ Hz) e o hidrogênio H-8' revelou sinal de ressonância em δ 5,39 como duplete duplo (dd, $J_{8',7'}=4,20$ Hz, $J_{8',9'}=9,00$ Hz,). Os dupletos em δ 1,22 e 1,38 ($J_{13,11}=7,24$ e $J_{13',11'}=7,48$ Hz) foram atribuídos respectivamente aos hidrogênios CH_3 -13 e CH_3 -13' acoplados com o respectivo H-11 e H-11'. Os sinais em δ 1,48 e δ 1,54 foram atribuídos aos hidrogênios das metilas CH_3 -14 e CH_3 -14'. Os sinais em δ 1,62 e δ 1,75 foram atribuídos aos hidrogênios das metilas CH_3 -15 e CH_3 -15'. Os sinais relativos aos hidrogênios das metilas dos acetatos aparecem no espectro como simpletos, em δ 2,01, 2,02, 2,08 e 2,12. Os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento apresentadas por H-11 e H-13 de **3**, quando comparados aos valores da literatura (GUIMARÃES, 1998), sugerem a configuração β para o grupo metila em C-11.

Do mesmo modo que para o espectro de RMN de ^1H , o espectro de ^{13}C mostrou a presença de dois conformeros, tanto em 27°C quanto em -13°C . O espectro de RMN de ^{13}C em CDCl_3 em -13°C , (Figura 1.22, página 70) apresentou sinal em δ 209,14 referente à carbonila C-1(A) e em δ 203,70 para C1(A'). As carbonilas dos grupos acetatos apresentaram sinais em δ 177,54 (A), 176,54 (A') e em δ 170,40 (A), 170,36 (A'). O carbono da carbonila do anel da lactona apresentou um sinal em δ 169,53 (A) e 169,36 (A'). O sinal em δ 162,87, referente ao carbono olefínico C-7 do Glaucolídeo B presente no espectro da Figura 1.13 (página 57), foi observado em 40,04 (C-7, A) e 38,69 (C-7, A'). Os sinais em δ 18,16 (A) e 17,80 (A') foram atribuídos a C-15,

enquanto que os sinais em δ 16,64 (A) e 15,27 (A') foram atribuídos a C-14. As metilas C-13 mostraram sinais em δ 11,91 (A) e 9,64 (A'). Os demais sinais foram atribuídos por comparação aos do Glaucolídeo B e estão citados na página 31. Analisando esses dados juntamente com os dados de análise elemental pode-se concluir que o composto formado foi o composto **3**.

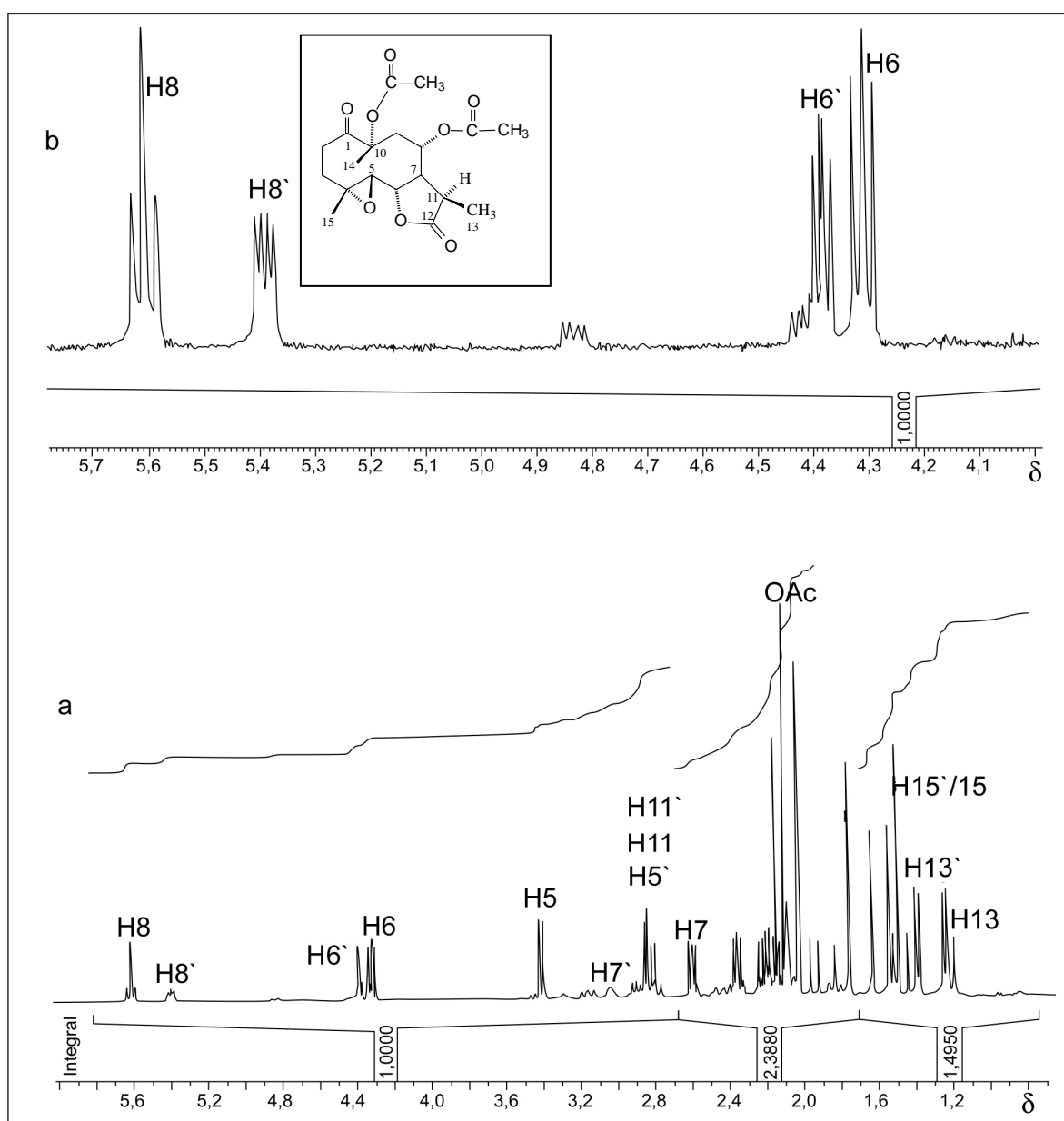


Figura 1.21 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3**, (a) e expansão (b), em -13°C .

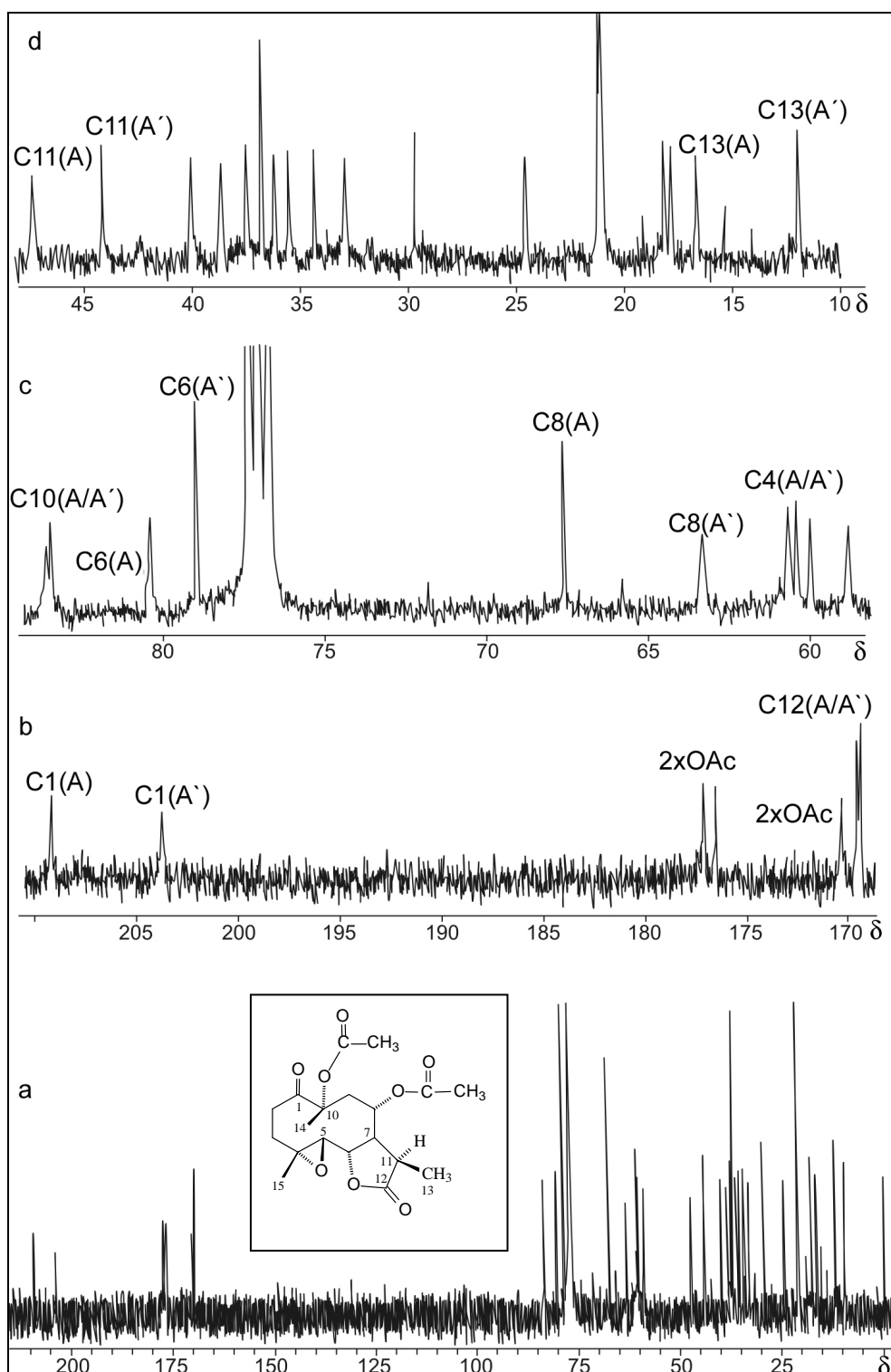


Figura 1.22 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **3**, (a) e expansões (b a d), em -13°C .

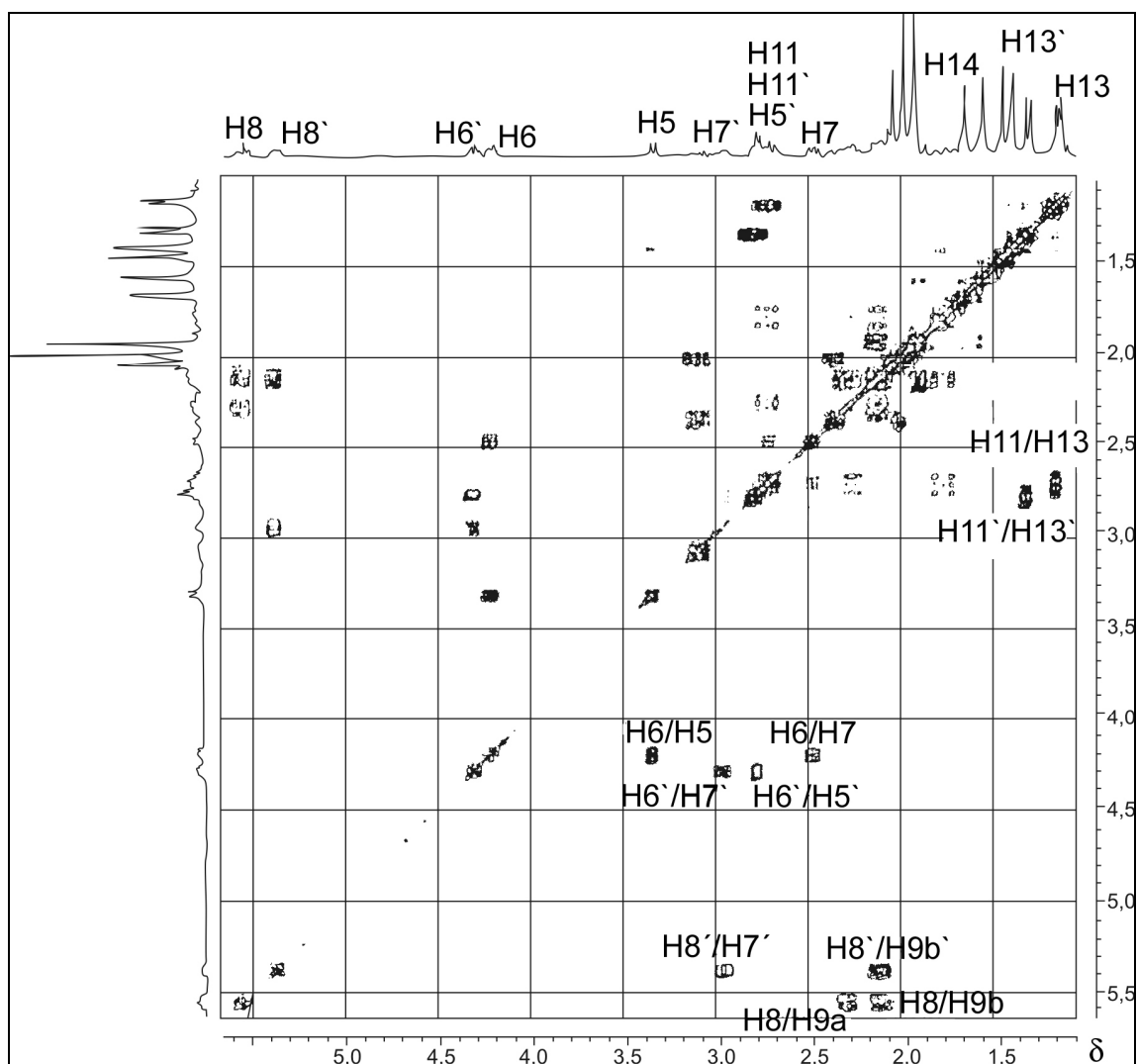
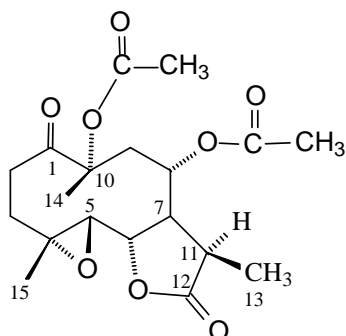


Figura 1.23 - Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3) do composto **3**, em -13°C .

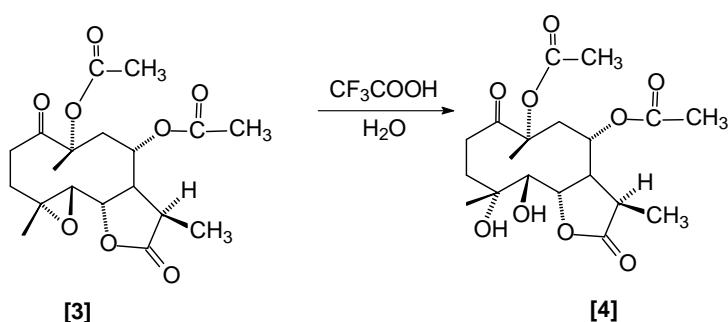
3.2.2. Reação de hidrólise dos compostos 1, 2 e 3

Epóxidos constituem uma importante e versátil classe de compostos, com aplicação direta em síntese orgânica, devido à reação com vários nucleófilos para abertura do anel. Uma das reações que envolve a abertura do anel do epóxido é a reação de hidrólise, que é um eficiente método para formação de compostos dihidroxilados vicinais, denominados glicóis. O anel de três membros altamente tensionado nas moléculas dos epóxidos torna-se muito mais reativas do que os demais éteres (SOLOMONS, 2001). A reação pode ser iniciada por eletrófilos ou nucleófilos e catalisada tanto por ácidos como por bases. Para a hidrólise ácida, os reagentes normalmente usados são o ácido perclórico e o ácido trifluoroacético (FIESER, 1967).

Para avaliar a influência do epóxido, bem como o efeito da presença de duas hidroxilas, tornando o composto mais polar, sobre a atividade biológica, descreve-se a seguir, a formação dos compostos 4, 5 e 6.

3.2.3. Síntese e caracterização do composto 4

Utilizando da metodologia descrita por FIESER (1967) o composto 3 foi convertido no composto 4 conforme mostrado abaixo:



A mistura foi mantida sob agitação magnética por uma hora e uma análise por cromatografia em camada delgada, revelou o aparecimento de um produto principal, após a observação da placa sob luz ultravioleta ($\lambda=254$ nm). Procedeu-se à elaboração da mistura reacional pela extração com éter etílico. Os extratos reunidos foram concentrados em evaporador rotatório. A mistura foi purificada em coluna de sílica-gel (éter/diclorometano 10:1), obtendo-se ao final um sólido cristalino amarelo.

O espectro no infravermelho (Figura 1.24) apresentou absorções em 3418 cm^{-1} correspondente ao estiramento de hidroxila e em 1754 cm^{-1} referente ao estiramento de carbonila da γ -lactona. Outra absorção em 1709 cm^{-1} evidenciou a presença da carbonila da cetona.

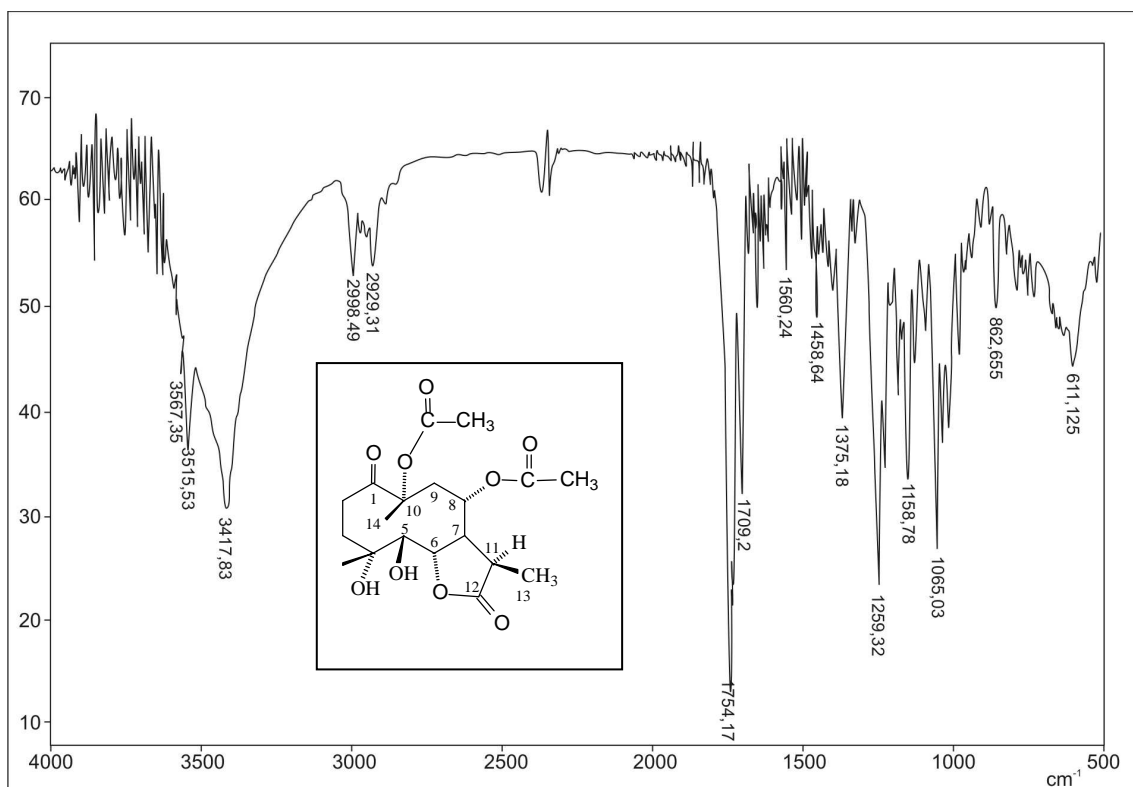


Figura 1.24 - Espectro no infravermelho (KBr) do composto **4**.

O espectro de RMN de ^1H (Figura 1.25, página 75), obtido à temperatura ambiente, apresentou um duplo duplo duplo em δ 5,14 (ddd, $J_{8,9b}=6,40\text{ Hz}$, $J_{8,7}=10,00\text{ Hz}$, $J_{8,9a}=14,80\text{ Hz}$) atribuído ao H-8. Essas atribuições foram confirmadas pelo mapa de contornos COSY (Figura 1.26, página 76) que mostrou acoplamento do H-8 com os hidrogênios H-7, H-9a e H-9b. O espectro de RMN de ^1H (Figura 1.25, página 75) mostrou ainda: duplo duplo em δ 4,53, referente ao H-6, acoplado com H-5 ($J_{6,5}=10,80\text{ Hz}$) e com H-7 ($J_{6,7}=4,40\text{ Hz}$); um sinal largo, integrado para um hidrogênio, em δ 4,37, que foi atribuído ao hidrogênio da hidroxila ligada ao carbono 4. O sinal relativo a H-5 aparece no espectro como um duplo, integrado para um hidrogênio, em δ 4,25 ($J_{5,6}=10,80\text{ Hz}$), devido ao acoplamento com H-6. O sinal do H-7 apareceu

em δ 3,04 (ddd, $J_{7,6}=4,40$ Hz, $J_{7,11}=7,20$ Hz, $J_{7,8}=10,00$ Hz). A presença de um sinal em δ 2,85 (quinteto) foi atribuída ao hidrogênio H-11, devido ao acoplamento com os hidrogênios H-13 e com o H-7. As constantes de acoplamento apresentadas por H-11 e H-13 de **4**, sugere a configuração β para o grupo metila em C-11, quando comparado com os valores da literatura (GUIMARÃES, 1998). O sinal em δ 2,67 (dd, $J_{9b,9a}=14,80$ Hz, $J_{9b,8}=6,40$ Hz), observado como duplete duplo, foi atribuído a H9b. Um sinal largo em δ próximo a 2,65 foi atribuído ao hidrogênio da hidroxila do carbono 5. Essa atribuição foi feita observando o mapa de contornos COSY (Figura 1.26, página 76) que mostrou correlação entre o H-5 e o hidrogênio da hidroxila. Os sinais referentes aos hidrogênios das metilas CH₃-15 e CH₃-14 foram observados em δ 1,46 e em δ 1,66 respectivamente. Entretanto esses sinais podem estar trocados. O duplete em δ 1,08 ($J=7,20$ Hz) foi atribuído aos três hidrogênios do H-13, acoplados com H-11. Os sinais dos hidrogênios dos grupos acetatos apareceram como simpletos em δ 2,01 e 2,06. Na Tabela 1.3 (página 77) estão reunidos os dados de RMN de ¹H discutidos acima.

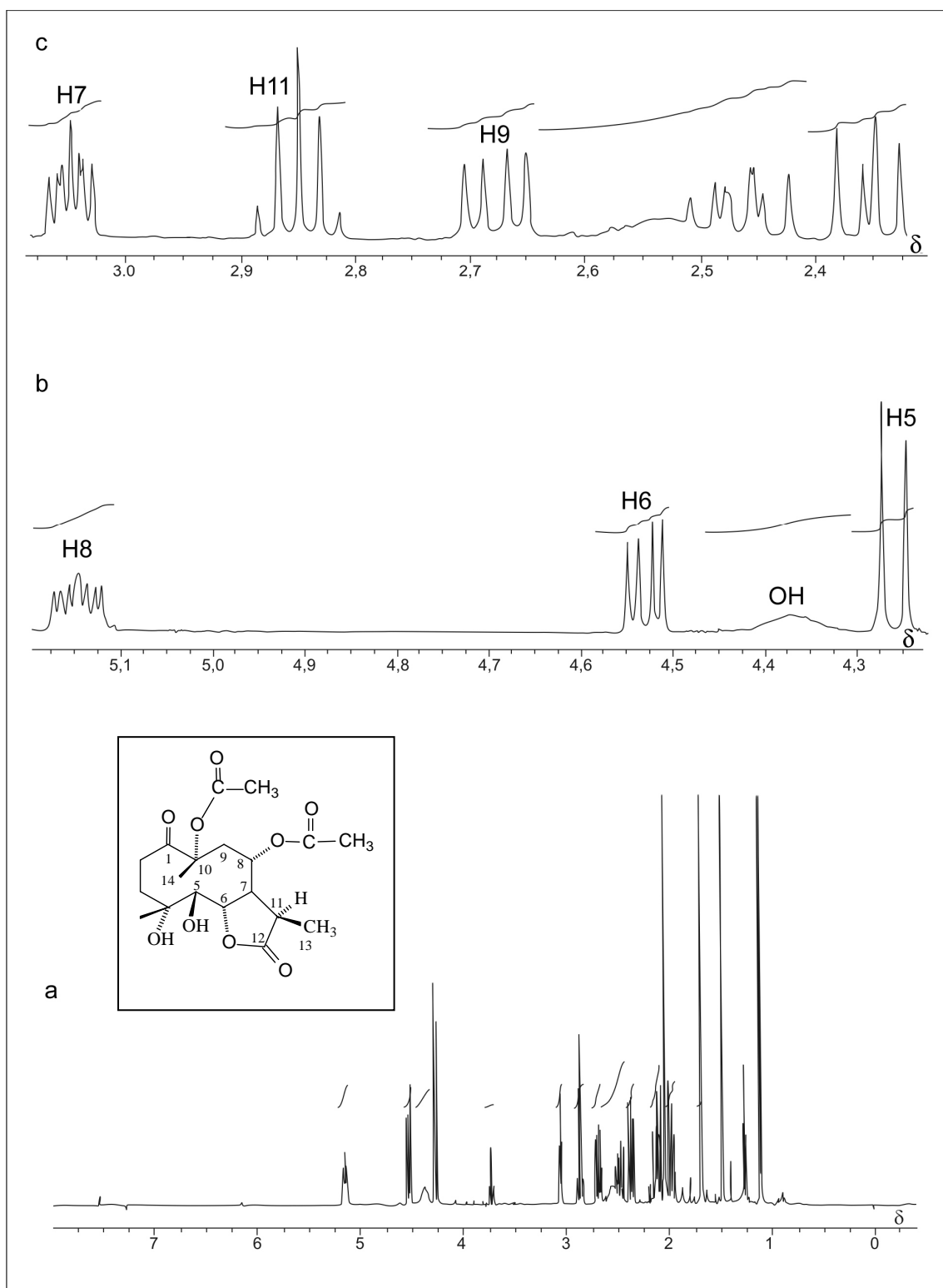


Figura 1.25 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4**, (a) e expansões (b e c), em 27°C .

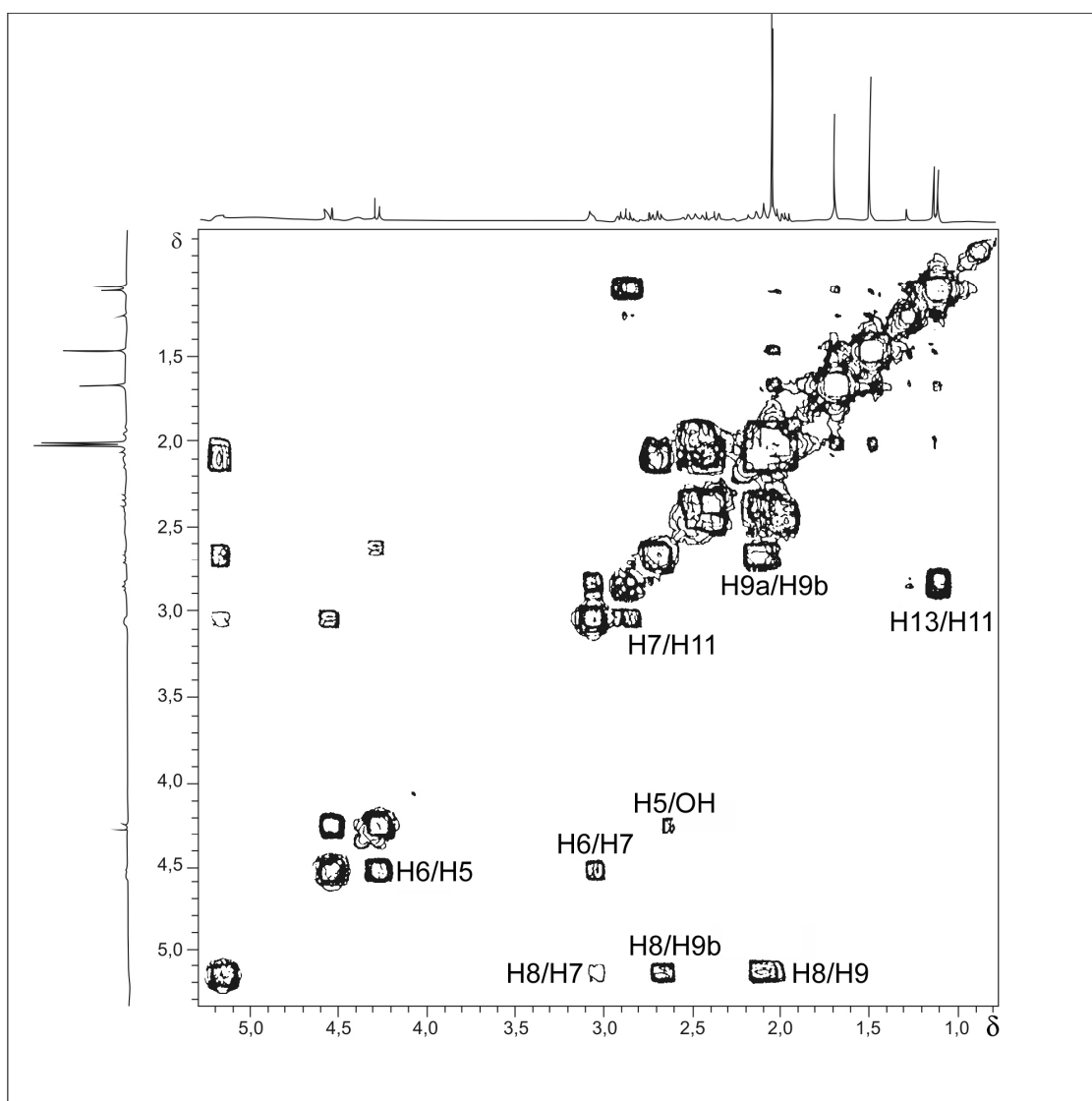
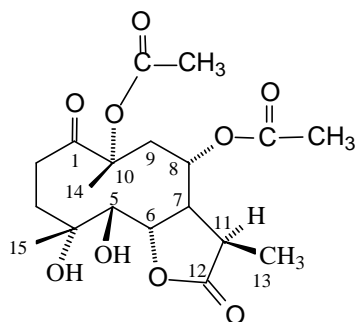
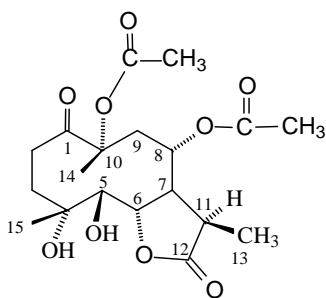


Figura 1.26 - Mapa de contornos COSY (300 MHz, CDCl₃) do composto 4.

Tabela 1.3- Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para o composto **4**

H	δ (m, J/Hz)	$^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY
H-8	5,14 (ddd, $J_{8,9b}=6,40$, $J_{8,7}=10,00$ $J_{8,9a}=14,80$)	H-7, H-9a, H-9b
H-6	4,53 (dd, $J_{6,5}=10,80$; $J_{6,7}=4,40$)	H-5, H-7.
4OH	4,37 (s)	
H-5	4,25 (d $J_{5,6}=10,80$)	H-6
H-7	3,04 (ddd, $J_{7,6}=4,40$, $J_{7,11}=7,20$, $J_{7,8}=10,00$)	H-6, H-8, H-11.
H-11	2,85 (quinteto, $J=7,00$)	H-7, H-13
H-9b	2,67 (dd, $J_{9b,9a}=14,80$, $J_{9b,8}=6,40$)	H-9a, H-8
5OH	2,65 (s)	H-5
H-2b	2,45 (m)	H-2, H-3, H-3'
H-3a	2,33 (dd, $J_{3a,3b}=12,7$, $J_{3a,2b}=8,8$)	H-3b, H-2b
H-9a	2,10 (m)	H-9a, H-8
H-2a	1,94 (dd, $J_{2a,2b}=13,6$, $J_{2a,3b}=8,8$)	H-3b, 2b
H-15	1,66 (s)	
H-3b	2,10 (m)	H-3a, H-2b, H-2a
OAc1	2,06 (s)	
OAc2	2,01 (s)	
CH_3 -14*	1,66 (s)	
CH_3 -15*	1,46 (s)	
CH_3 -13	1,08 (d, $J_{13,11}=7,0$)	H-11

* As atribuições podem estar invertidas

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 1.27) os sinais em δ 177,40 e em δ 171,60 foram atribuídos às carbonilas dos acetatos. O sinal referente ao C-12 apareceu em δ 169,62. Comparando os espectros DEPT (Figura 1.28, página 79) e o espectro da Figura 1.27 foram atribuídos os demais sinais. Os sinais dos carbonos C-8 e C-5 foram observados em δ 70,10, e em δ 70,90 respectivamente. O menor deslocamento químico para C-8 está de acordo com o fato de sua ligação a um grupo acetila, comparativamente a C-5 ligado a uma hidroxila. Os sinais em δ 87,04 (C-10) e 87,29 (C-4), mostrados na Figura 1.33, não estão presentes no DEPT (Figura 1.28, página 79), devido ao fato de representarem carbonos não hidrogenados. Os sinais dos CH_3 dos acetatos foram confirmados em δ 22,42 e 21,90. Foi observado, também, em δ 8,96, o sinal do CH_3 -13.

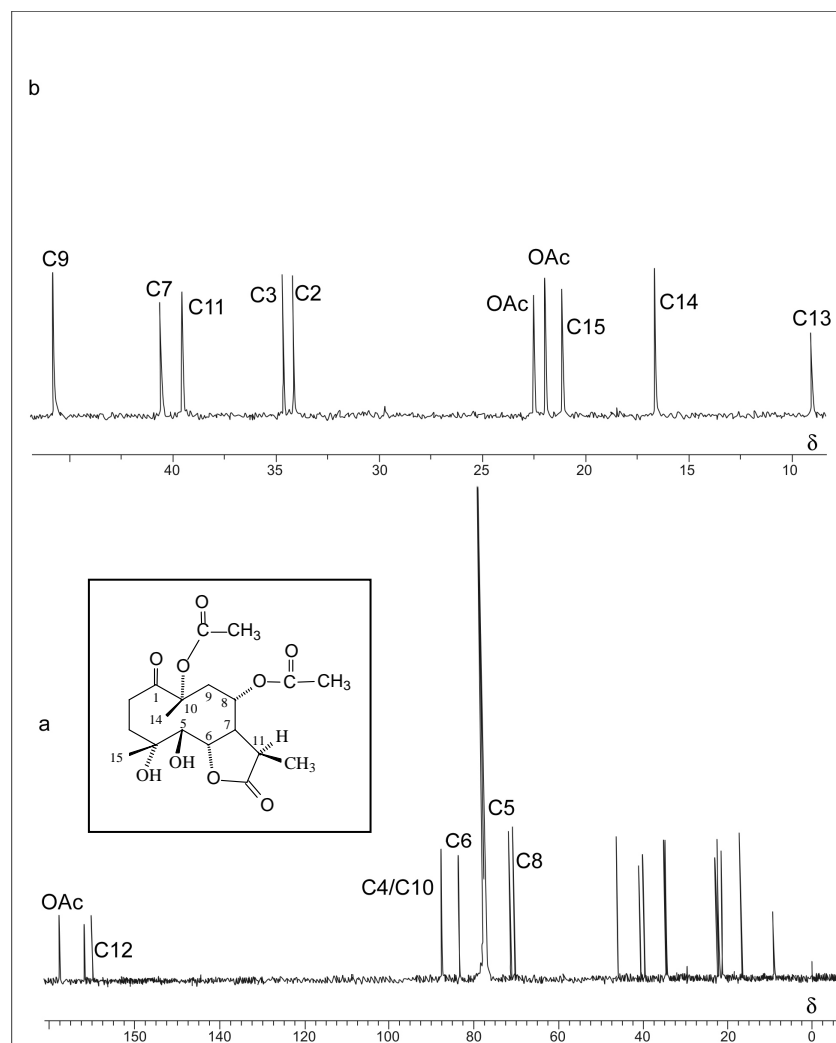


Figura 1.27 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4 (a) e expansão (b), em 27 °C.

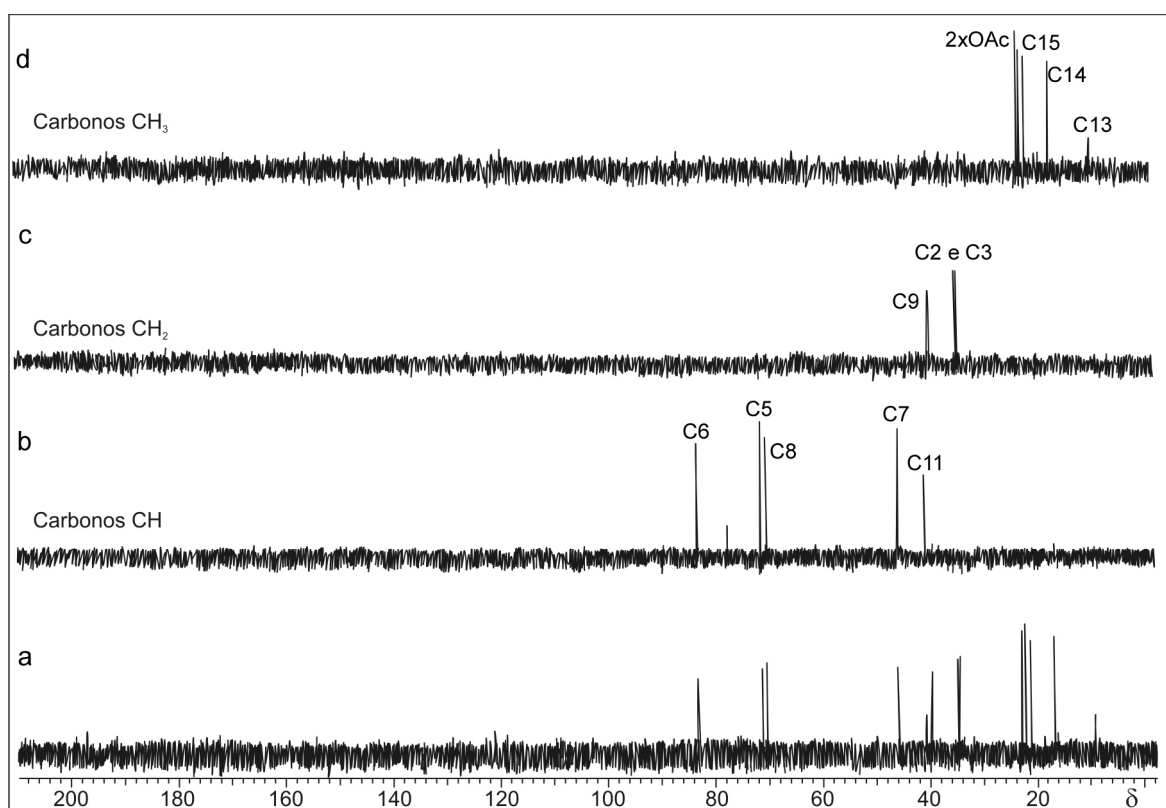
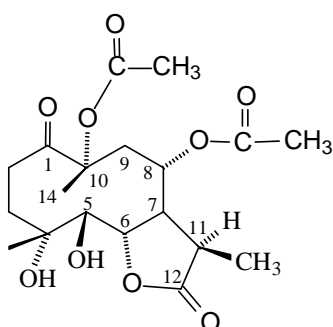
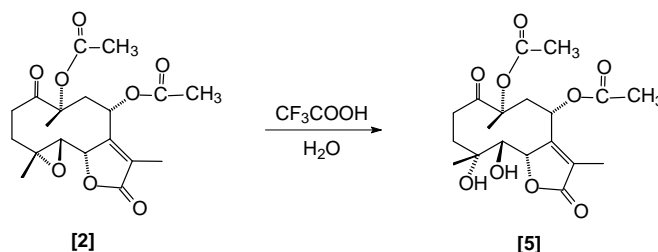


Figura 1.28 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 4 (a) e expansões (b, c e d): DEPT, em 27 °C.

3.2.4. Síntese e caracterização do composto 5

Com o propósito de se obter o composto **5**, a reação de hidrólise catalisada por ácido foi feita utilizando como material de partida o composto **2**, seguindo a mesma metodologia descrita para obtenção do composto **4**.



A análise da mistura por cromatografia em camada delgada indicou a formação do composto **5**, devido ao aparecimento de um ponto de R_f menor do que o do material de partida, após sua eluição em éter dietílico/diclorometano (10:1). Após 15 minutos, a mistura reacional foi levada ao evaporador rotatório, fornecendo um óleo amarelo. Em seguida, procedeu-se à extração com éter dietílico. Os extratos reunidos foram concentrados, obtendo-se um óleo marrom que foi purificado em coluna de sílica-gel levando à obtenção de um sólido claro com rendimento de 76% com temperatura de fusão com faixa de 147 a 149 °C.

A confirmação da estrutura do composto **5** foi feita pela análise dos dados dos espectros no infravermelho e dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , obtidos à temperatura ambiente.

A presença da hidroxila foi evidenciada pela absorção no espectro no infravermelho em 3448 cm^{-1} . A presença da lactona, dos grupos acetatos e da carbonila da cetona foi observada no espectro no infravermelho pela absorção forte e larga em 1740 cm^{-1} .

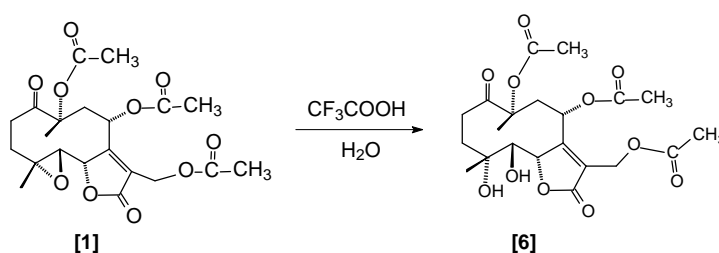
O espectro de RMN de ^1H , obtido à temperatura ambiente, apresentou um sinal largo em δ 5,85, que foi atribuído ao hidrogênio H-8. Um sinal em δ 5,01 (quarteto duplo) foi atribuído ao H-6, devido ao acoplamento vicinal com o H-5 ($J=9,60\text{ Hz}$) e um acoplamento a longa distância com os hidrogênios CH_3 -13 ($J=2,00\text{ Hz}$). O duplete em δ 3,66 ($J_{5,6}=9,60\text{ Hz}$) foi caracterizado como sendo referente ao sinal de H-5, que acopla com o H-6. A ressonância em δ 2,62 (dd, $J_{9b,9a}=15,20\text{ Hz}$, $J_{9b,8}=4,00\text{ Hz}$) foi atribuída ao H-9 que apresentou um acoplamento geminal com o outro H-9 e um acoplamento vicinal com H-8.

A presença de um sinal duplo em δ 1,92 (d, CH₃, $J=2,00$ Hz) foi atribuída à metila ligada ao C-11 com acoplamento homoalílico com H-6. O sinal das metilas dos grupos acetatos foram visualizados em δ 2,09 integrado para os seis hidrogênios. Os sinais em δ 1,50 e 1,64 foram atribuídos aos hidrogênios das metilas CH₃-14 e CH₃-15, respectivamente.

O espectro de RMN de ¹³ C do composto **5**, obtido à temperatura ambiente, cujos sinais foram analisados comparativamente aos do Glaucolídeo B (Tabela 1.2, página 59) e aos dos compostos **2** (página 30) e **4** (Figuras 1.27 e 1.28, páginas 78 e 79). O sinal em δ 162,47 foi atribuído ao carbono olefínico C-7 do anel da lactona. O sinal em δ 169,62 foi atribuído à carbonila da lactona C-12. Os sinais em δ 171,50 e 173,16 foram referentes as carbonilas dos acetatos. Os sinais dos carbonos C-4 e C-10 apareceram respectivamente em δ 87,15 e 86,55 o que está de acordo com o fato do primeiro carbono ser hidroxilado e o segundo acetilado, estando, portanto, mais protegido. Os sinais em δ 76,35 e 68,82 foram atribuídos a C-5 e C-8, respectivamente, considerando que C-8 está acetilado, sendo o mais protegido. O carbono C-13 deu origem ao sinal em δ 9,87. Os demais sinais estão atribuídos na página 34. A análise elementar do composto também está de acordo com a proposta estrutural do composto **5**.

3.2.5. Síntese e caracterização do composto 6

A metodologia utilizada para a reação de hidrólise do composto **1**, foi descrita por FIESER (1967), na qual o procedimento envolveu a adição de ácido trifluoroacético e água a um balão, contendo o composto **1**. Após 30 minutos, o composto de partida havia sido totalmente consumido. A análise da mistura reacional por cromatografia em camada delgada revelou a presença de um ponto principal, quando a placa foi visualizada sob luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm).



O composto **6** foi obtido com 65% de rendimento, após purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel. A confirmação da estrutura se deu pela análise do espectro no infravermelho que mostrou absorções em 3448 cm^{-1} correspondente ao estiramento de hidroxila, e em 1749 cm^{-1} , referente ao estiramento das carbonilas da γ -lactona, dos acetatos e da cetona.

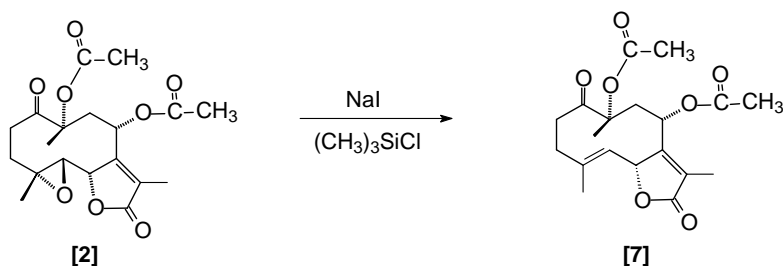
O espectro de RMN de ^1H , obtido em CDCl_3 , à temperatura ambiente, apresentou um sinal em $\delta 5,90$ (sinal largo) que foi atribuído ao hidrogênio H-8. Dois dupletos em $\delta 4,75$ (H-13a, $J_{13a,13b}=12,80\text{ Hz}$) e $\delta 4,91$ (H-13b, $J_{13b,13a}=12,80\text{ Hz}$) foram caracterizados como sendo devidos aos hidrogênios H-13a e H-13b. Os sinais de H-5 e H-6 aparecem na forma de duplete para cada hidrogênio, respectivamente em $\delta 3,56$ e $\delta 5,10$ ($J=9,20\text{ Hz}$). A presença de um duplete duplo em $\delta 2,58$ ($J_{9b,8}=3,60\text{ Hz}$ e $J_{9b,9a}=15,60\text{ Hz}$) foi atribuída ao H-9b. As ressonâncias dos três grupos acetatos foram confirmadas com os sinais em $\delta 2,09$, $\delta 2,06$ e em $\delta 2,04$. Os sinais em $\delta 1,50$ (s, CH_3 -14) e em $\delta 1,62$ (s, CH_3 -15) confirmaram os três hidrogênios de cada metila respectivamente. Os hidrogênios das duas hidroxilas, apareceram como sinais largos em $\delta 4,40$ e em $\delta 3,27$.

O espectro de RMN de ^{13}C do composto **6**, obtido em CDCl_3 , à temperatura de $27\text{ }^\circ\text{C}$, cujos sinais foram analisados comparativamente aos do Glaucolídeo B (Tabela 1.2, página 59) e aos do composto **4** (Figuras 1.27 e 1.28, páginas 78 e 79). Os sinais em $\delta 168,54$ e $\delta 123,20$ foram atribuídos aos carbonos olefínicos da lactona, C-7 e C-11, respectivamente. O sinal em $\delta 169,75$ foi atribuído ao C-12, mostrando que o anel lactônico não foi rompido. Também foi verificada a permanência na molécula das três carbonilas dos acetatos, uma vez que foram observados os sinais em $\delta 171,60$, $\delta 171,06$ e em $170,30$. Os sinais em $\delta 86,98$ e $\delta 86,59$ foram atribuídos aos carbonos C-4 e C-10, respectivamente, o que está de acordo com o fato de C-4 ser hidroxilado, enquanto C-10 é acetilado, ficando mais protegido. Os sinais em $\delta 76,18$ e $68,49$ foram atribuídos respectivamente a C-5 e C-8, uma vez que o primeiro é hidroxilado e o segundo acetilado, sendo o mais protegido. A presença das metilas CH_3 -15 e CH_3 -14 foi confirmada com os respectivos sinais em $\delta 20,62$ e em $\delta 17,56$. Os sinais das metilas dos acetatos apareceram em $\delta 22,22$,

δ 21,97 e δ 20,93. Os demais sinais foram atribuídos por comparação direta com o material de partida, e estão relacionados na página 35.

3.2.6. Desoxigenação do composto 2

Visando obter novos análogos, para tentar encontrar alguma relação entre as estruturas com a atividade fitotóxica, o composto **[2]** foi submetido a uma desoxigenação, utilizando cloreto de trimetil silila em iodeto de sódio.



A desoxigenação de epóxidos para alquenos é ocasionalmente um importante processo na síntese de moléculas complexas, tendo-se um grande número de reagentes relatados na literatura para essa transformação. Apesar de existir em vários caminhos para desoxigenação de epóxidos, optou-se pela metodologia descrita por CAMERON e colaboradores em 1987.

O procedimento utilizado para essa desoxigenação envolveu a adição de iodeto de sódio a um balão bitubulado, contendo tetraidrofurano seco e, posteriormente, adicionou-se o composto **2**, dissolvido em THF, seguido de cloreto de trimetilsilila.

A mistura foi deixada sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por três horas. Procedeu-se, então, à elaboração da reação pela adição do $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e a mistura resultante foi parcialmente concentrada em evaporador rotatório. Em seguida, foi feita a extração com éter etílico. Os extratos foram concentrados em evaporador rotatório, obtendo-se um óleo amarelo. O produto resultante foi submetido a cromatografia em coluna de sílica-gel (éter etílico/hexano 2:1), levando à obtenção de um óleo amarelo com 26% de rendimento.

A confirmação da estrutura proposta para o composto **[7]** foi obtida pela análise dos dados do espectro no infravermelho e dos espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C , juntamente com a análise elementar.

A análise do espectro no infravermelho mostrou uma absorção forte em 1750 cm^{-1} referente à deformação axial de carbonila da γ -butirolactona conjugada e da carbonila dos grupos acetatos. Foi evidenciada, também, a presença da carbonila da cetona por uma absorção em 1712 cm^{-1} .

O espectro de RMN de ^1H , obtido á temperatura ambiente, apresentou sinal de ressonância para H-5 e H-8 em $\delta 4.76$ (dl, $J = 9,60\text{ Hz}$, H-5 e H-8). O sinal referente a H-6 apareceu como um duplete ($J = 8,40\text{ Hz}$) em $\delta 4,60$, que esta acoplado com o H-5. Os sinais em $\delta 2,08$ e $2,07$ ambos como simpleto, evidenciou a presença dos hidrogênios metílicos de dois grupos acetato. Os sinais referentes aos hidrogênios das metilas foram observados em $\delta 1,94$ (s, CH_3 -13), $\delta 1,63$ (CH_3 -15) e $\delta 1,60$ (CH_3 -14). Diferente do composto de partida **[2]**, não foi observado o acoplamento homoalílico a longa distância do H-6 com o CH_3 -13.

A obtenção do composto **[7]** foi também evidenciada através da análise do espectro de RMN de ^{13}C em que se observaram a ausência dos sinais registrados em $\delta 64,17$ e $61,01$, anteriormente atribuídos aos carbonos C4 e C5, respectivamente, do composto de partida **[2]**, e o aparecimento dos sinais dos carbonos olefínicos C4 e C5, na região de $\delta 137,31$ e $\delta 123,74$, respectivamente. Pode-se observar também a presença de um sinal em $\delta 207,30$ referente a carbonila da cetona. Os sinais em $\delta 8,90$ e $18,54$ foram atribuídos a C-15 e C-14, respectivamente. Os sinais das metilas dos acetatos apareceram em $\delta 21,40$ e $20,90$. Os sinais referentes às carbonilas dos dois grupos acetato foram observados no espectro em $\delta 171,23$ e $\delta 170,90$. Os outros sinais atribuídos estão citados na página 37.

Outra evidência da formação do composto **[7]** pode ser observada nos valores encontrados para carbono, hidrogênio e oxigênio, obtidos na análise elementar que mostra os valores encontrados muito próximos dos valores calculados, conforme podemos observar: Calculado: carbono 62,63%; hidrogênio 6,64% e oxigênio 30,73%, encontrado: carbono 62,58%; hidrogênio 6,68% e oxigênio 30,60%.

3.2.7. Tentativa de desoxigenação dos compostos 1 e 3

Com intuito de obter os compostos **11** e **12**, utilizando a mesma metodologia descrita para o composto **7**, os compostos **1** e **3** foram submetidos a reação de desoxigenação.

Um resumo da metodologia e os resultados obtidos são apresentados na Tabelas 1.4.

Tabela 1.4 - Resumo dos resultados obtidos na tentativa de desoxigenação dos compostos **1** e **3**.

Composto	Condições	Resultados
1	(0,47 mmol), THF (10 mL) NaI (0,94 mmol), TMSCI (0,94 mmol), t.a, 2 horas	óleo (82,5mg)
3	(0,78 mmol), THF (10 mL), NaI (1,56 mmol), TMSCI (1,56 mmol), t.a, 1 hora	óleo (194 mg)

Após a elaboração de cada reação, verificou-se que nenhum composto em estado de pureza foi isolado e identificado, obtendo-se em todas as reações uma mistura complexa de produtos, conforme análise por cromatografia em camada delgada.

3.2.8. Tentativa de acetilação dos compostos 4, 5 e 6

Após a obtenção e identificação dos compostos **4**, **5** e **6**, esses foram submetidos à reação de acetilação utilizando piridina e anidrido acético, conforme resumo mostrado na Tabela 1.5, seguindo a metodologia utilizada por BORDOLOI e colaboradores em 1989.

Tabela 1.5 - Resumo dos resultados obtidos durante a tentativa de acetilação dos compostos **4**, **5** e **6**

Composto	Condições	Resultados
4	(0,75 mmol), anidrido acético (0,5 mL), piridina (2 mL), t.a 18 horas	óleo (228 mg)
5	(0,75 mmol), anidrido acético (0,5 mL), piridina (2 mL), t.a 15 horas	óleo (267 mg)
6	(0,66 mmol), anidrido acético (0,5 mL), piridina (2 mL), t.a 12 horas	óleo (285mg)

Os resultados para acetilação dos compostos **4** a **6** conduziram a nenhuma substância pura. O que se conseguiu em todos os casos, após análise detalhada dos dados, foi verificar que os respectivos óleos obtidos ao final de cada uma das reações tratavam-se de misturas complexas de produtos, que não foram identificados.

3.2.9. Tentativa de hidrólise ácida do Glaucolídeo B

Na busca de obter novos derivados, o Glaucolídeo B [**1**] foi tratado com 10 mL de metanol e 0,2 mL de HCl e deixado sob agitação magnética por 15 horas à temperatura ambiente (PADOLINA, 1974). A reação foi monitorada por CCD de sílica até consumo de todo o material de partida. Após purificação, obteve-se um óleo que apresentou-se como uma mistura complexa, após análise dos dados espectrométricos.

4. RESUMOS E CONCLUSÕES

Devido ao fato de que os dados dos espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) para o Glaucolídeo B não serem de boa resolução na literatura, neste trabalho foi feita uma atribuição inequívoca de todos os sinais dos hidrogênios e de carbonos dessa lactona sesquiterpênica. Para isso, foram utilizadas técnicas em uma e duas dimensões, com variação de temperatura em dois solventes.

Foi observado que, para esta molécula, os espectros mais resolvidos podem ser obtidos em CDCl_3 a $-13\text{ }^\circ\text{C}$ ou em benzeno a $77\text{ }^\circ\text{C}$. Essas informações foram importantes para elucidação da estrutura do Glaucolídeo B **[1]**, assim como auxiliaram na interpretação dos espectros de RMN dos derivados sintetizados.

Na outra parte do trabalho, em função da vasta aplicação biológica das lactonas sesquiterpênicas, mostrado no Capítulo 1, foram sintetizados os derivados **2-7** do Glaucolídeo B (Figura 1.29, página 88).

Embora as transformações propostas (Figura 1.15, página 60) não tenham sido todas obtidas, foram sintetizados seis derivados. O composto **2** (rendimento de 74%) foi obtido por hidrogenólise a partir de **[1]** e o composto **3** (rendimento de 25%) foi obtido por hidrogenólise seguido de hidrogenação a partir de **[1]**. Os compostos **4** (rendimento de 68%), **5** (rendimento de 76%), e **6** (rendimento de 65%), foram produzidos através da reação de hidrólise, catalisada pelo ácido trifluoroacético, a partir do composto **3**, composto **2** e do

Glaucolídeo B respectivamente. O composto **7** foi obtido pela desoxigenação do composto **2** com rendimento de 26%. Todas estas substâncias juntamente, com o Glaucolídeo B, foram submetidas a testes de atividade biológica, conforme apresentado no Capítulo 3.

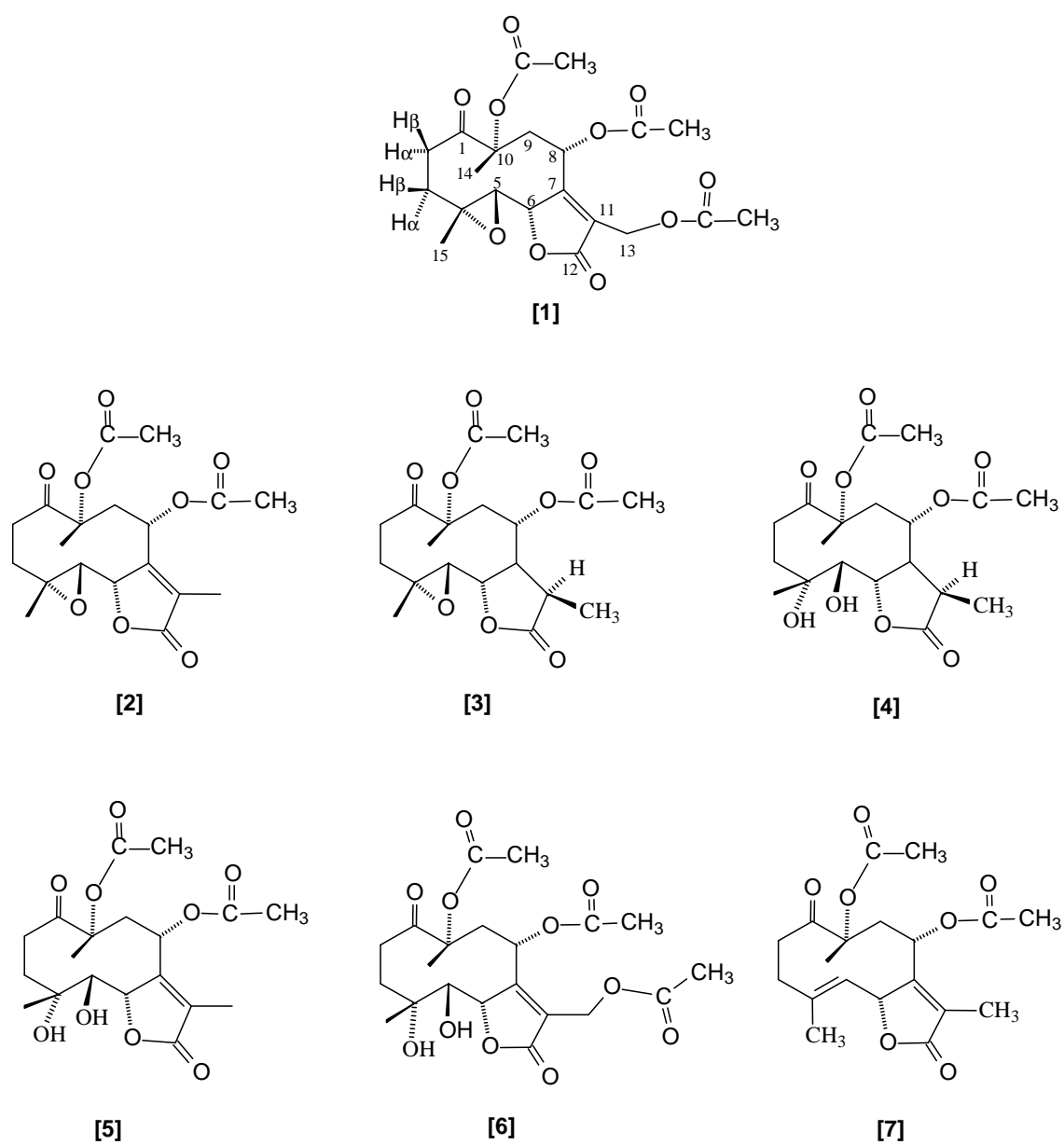


Figura 1.29 – Glaucolídeo B e os derivados sintetizados **2** a **7**.

CAPÍTULO 2

SÍNTESE DE 2-FENIL-6,7-EXO-ISOPROPILIDENODIOXI-8-OXABICICLO [3.2.1]OCT-2-ENO

1. INTRODUÇÃO

Compostos cíclicos são amplamente encontrados na natureza dentre os quais aqueles possuindo anéis de cinco e seis membros são os mais abundantes. Entretanto, produtos com anéis menores ou maiores são de grande importância e têm constituído objeto de desenvolvimento de muitas metodologias de síntese (DEMUNER e BARBOSA, 1997). Neste capítulo será apresentada a síntese total de uma substância contendo anel de sete membros, cujo procedimento envolveu a formação de um cátion oxalílico.

Uma metodologia sintética de grande versatilidade para a construção de compostos carbocíclicos, com anéis de sete membros utiliza a reação de cicloadição [3+4] entre um cátion oxalílico (fonte de três carbonos) e um dieno (unidade de quatro carbonos), como mostrado na Figura 2.1 (BARBOSA e MALTHA, 2002b; HARMATA, 2006).

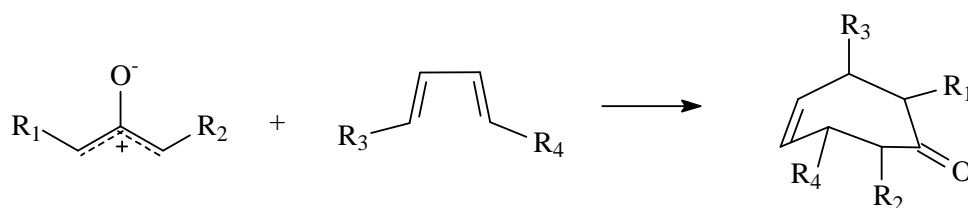
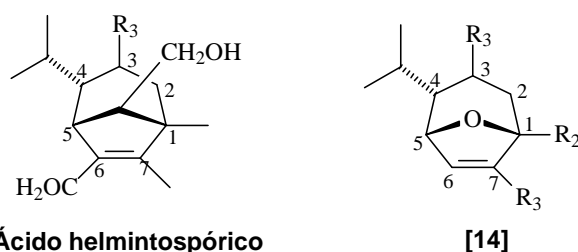


Figura 2.1 - Reação de cicloadição [3+4].

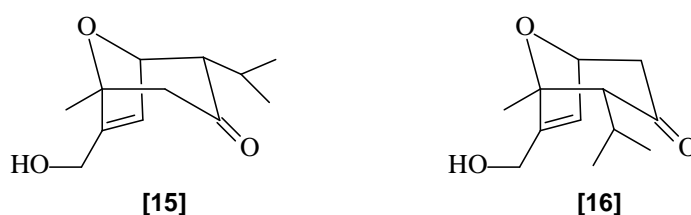
Essa metodologia tem sido utilizada para o preparo de diversos compostos análogos a produtos naturais, bem como novas moléculas biologicamente ativas (COSTA *et al.*, 1999 e DEMUNER *et al.*, 1998).

Na busca de descobrir novas moléculas com atividade herbicida ou reguladora de crescimento de plantas, os pesquisadores do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), no Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, vêm fazendo uso das reações de cicloadição [3+4].

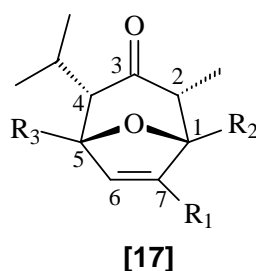
DEMUNER *et al.* (1998) obtiveram análogos do ácido helmintospórico com diferentes substituintes na molécula **[14]**, apresentada abaixo. Os resultados nos ensaios biológicos mostraram que a presença de substituintes nos carbonos 1 e 7 (R_2 e R_3) tem influência sobre a atividade desses compostos sobre plantas de sorgo.



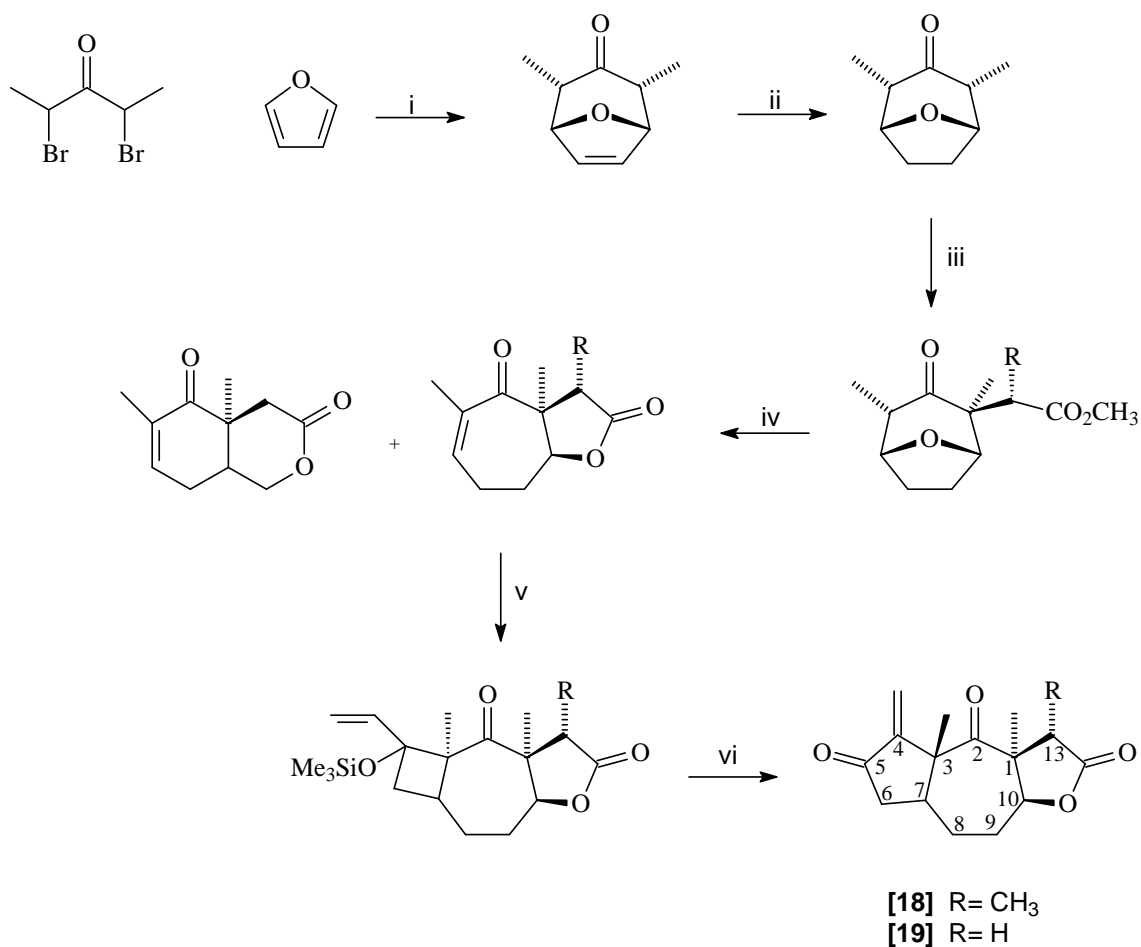
Considerando a grande importância da síntese de análogos para que se possam identificar requerimentos estruturais específicos para a atividade biológica das moléculas, BARBOSA *et al.* (2003a) sintetizaram análogos oxigenados do ácido helmintospórico, derivados de **15** e **16**, que foram obtidos a partir da reação de cicloadição [3+4] entre o 3-hidroximetil-2-metilfurano e a 1,1,3,3-tetrabromo-4-metilpentan-2-ona, em um total de quatro etapas. Os compostos obtidos tiveram a sua atividade herbicida avaliada. Pode-se observar que, em alguns casos, ocorreu inibição total no desenvolvimento das espécies *Brachiaria decumbes* e *Desmodium tortuosum*, a uma concentração de 5,5 ppm, indicando possibilidade para desenvolvimento de um novo herbicida.



CHAVES (2003), com o objetivo de explorar ainda mais essa classe de compostos, sintetizou vários novos análogos do ácido helmintospórico (página 90), derivados do oxabicyclo **[17]**, apresentado abaixo. A atividade biológica foi avaliada sobre o desenvolvimento de radículas de plântulas de sorgo (*Sorghum bicolor*) e de pepino (*Cucumis sativus*) na concentração de 10^{-3} mol L⁻¹. Essas plantas foram utilizadas porque apresentam crescimento rápido e também permitem respostas visíveis nos ensaios. Considerando todos os compostos avaliados, pôde-se concluir que, de forma geral, os requerimentos estruturais necessários dos oxabicyclos para atividade inibitória do crescimento radicular de plântulas são a presença de grupos funcionais como hidroximetil, formil ou éster metílico na posição 7 do oxabicyclo combinados à presença de ligação dupla entre os carbonos 6 e 7.



Muitos outros trabalhos utilizando a metodologia de cicloadição [3+4] entre um cátion oxalílico e um dieno foram desenvolvidos. Dentre eles destacam-se alguns resultados obtidos por BARBOSA *et al.* (2002b), que apresentaram a síntese de novas lactonas **18** e **19** derivadas do 2,4-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona em seis etapas, iniciando a cicloadição entre a 2,4-dibromopentan-3-ona e o furano (Figura 2.2, página 92). Para a avaliação da atividade fitotóxica dos compostos sintetizados foram realizados ensaios utilizando-se *Sorghum bicolor* L. (sorgo, monocotiledônea) e *Cucumis sativus* L. (pepino, dicotiledônea). Os resultados obtidos mostraram que a lactona **19** apresentou 100% de inibição sobre o pepino, na concentração de 250 µg mL⁻¹, e a lactona **18** apresentou 90% de inibição sobre o sorgo, na mesma concentração;



i) NaI, Cu, ii) H₂, Pd/C iii) LDA, BrCHRCO₂CH₃; iv) BF₃, KI; v) CH₂=CH-C(OSiMe₃)=CH₂, hv; vi) Pd(PhCN)₂Cl₂, *p*-benzoquinona.

Figura 2.2 - Esquema geral de preparo das lactonas **18** e **19**, via oxabicyclo.

CONCEIÇÃO (1995) deu início a uma série de estudos visando sintetizar e avaliar a atividade herbicida de compostos heterocíclicos com sete membros. Para isso, a partir do cicloaduto **[XXI]**, sintetizado conforme o esquema da Figura 2.3 (página 93), foram preparados vários alquenos aromáticos com estrutura geral **[XXIII]** (página 93), onde o grupo arila apresenta diferentes grupos substituintes (flúor, bromo, metil e metoxi) nas posições *orto*, *meta* e *para* do anel aromático.

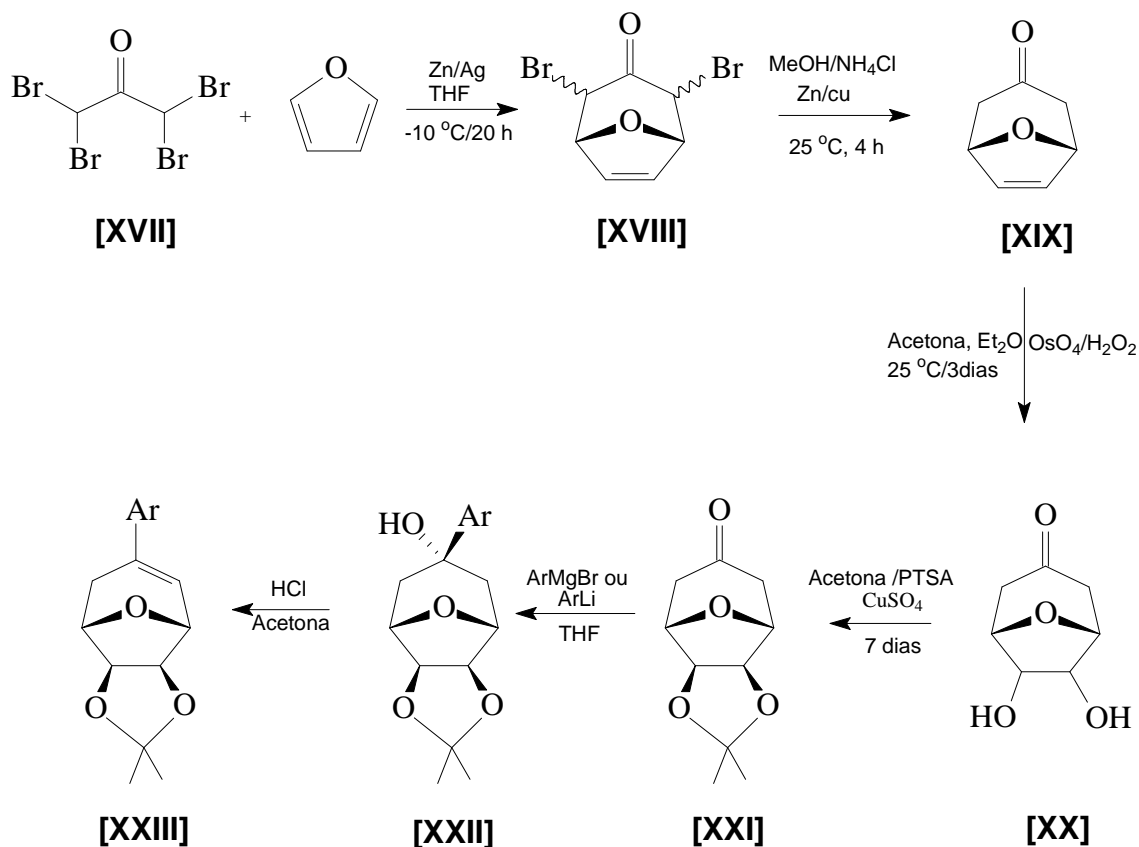
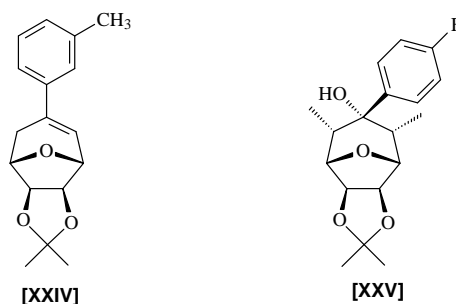


Figura 2.3 - Esquema geral de síntese dos aril alquenos derivados do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [XXI].

Após a síntese os alquenos foram submetidos a testes para a avaliação da atividade herbicida e vários deles mostraram-se bastante ativos. Dentre os compostos testados destaca-se o 3-(3-metilfenil)-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno [XXIV] (página 94), que causou uma inibição de 66,27 % sobre o desenvolvimento do sistema radicular de sorgo (*Sorghum bicolor* L.) a uma concentração de 6,6 ppm, utilizando areia lavada como substrato (CONCEIÇÃO, 1995). A constatação do potencial fitotóxico dos alquenos motivou COSTA (1997) e ANDREÃO (1998) a prepararem novos derivados, obtidos pela reação de cicloadição [3+4] entre o furano e 2,4-dibromopentan-3-ona. Os compostos obtidos, incluindo os álcoois, tiveram sua atividade herbicida avaliada apresentando em vários casos elevada eficiência. Pode-se observar que, em alguns casos, os álcoois apresentaram maior atividade que os alquenos correspondentes. Dentre estes compostos

pode-se destacar o álcool 3-(4-fluorofenil)-2 α ,4 α -dimetil-6,7-exo-isopropilideno-dioxi-8-oxabicyclo [3.2.1] octan-3-ol **[XXV]**, apresentado abaixo, que, a uma concentração de 6,6 ppm, causou uma inibição de 86,2 % sobre a parte aérea de *Sorghum bicolor* e 23,9 % sobre a parte aérea de *Cucumis sativus*, cultivados em solo. Observou-se, desta forma, seletividade relativa entre monocotiledôneas e dicotiledôneas.



Este mesmo composto teve sua atividade testada em algumas plantas daninhas. Sobre o *Pennisetum setosum* causou 39,78 % de inibição, sobre *Bidens pilosa*, 57,05 % e, sobre *Desmodium tortuosum*, 73,20 %, sobre a parte aérea a uma concentração de 6,6 ppm, sendo as plantas cultivadas em areia; BARBOSA *et al.* (2003b) com base nesses resultados puderam concluir que a série de compostos aromáticos sintetizados, derivados do 2,4-dimetil-6,7-exo-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-ona **[XXVI]** constitui uma nova classe de compostos orgânicos com eficiente atividade herbicida. Para uma melhor avaliação do potencial herbicida dessa classe de compostos, sintetizaram uma série de novos compostos aromáticos e alifáticos.

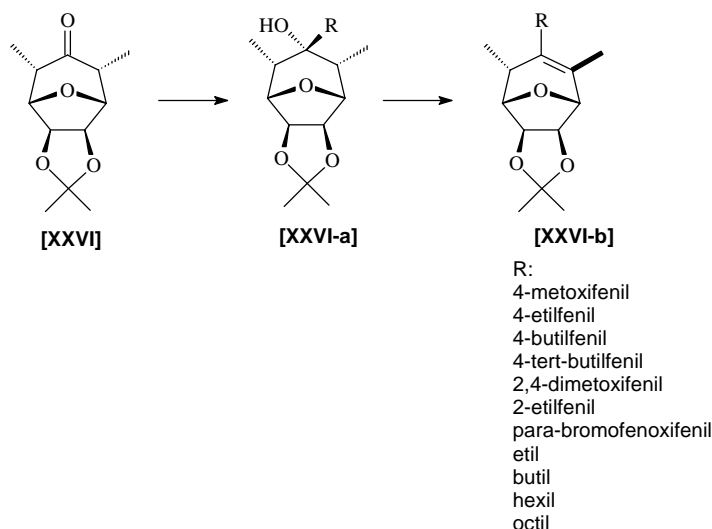
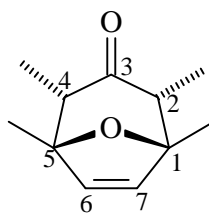


Figura 2.4 - Síntese de derivados do 2,4-dimetil-6,7-exo-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-ona **[XXVI]**.

Dentre estes compostos obtiveram-se sete álcoois aromáticos (Figura 2.4 [XXVI-a], página 94) a partir de nucleófilos do tipo arilítio, em que aril foi representado pelos grupos (R): 4-metoxifenil , 4-etilfenil , 4-butilfenil , 4-*tert*-butilfenil, 2,4-dimetoxifenil, 2-etilfenil , e *para*-bromofenoxifenil. Os cinco primeiros, por intermédio de reações de desidratação com cloreto de tionila e piridina, levaram à formação dos respectivos alquenos (Figura 2.4 [XXVI-b], página 94). Foram ainda obtidos quatro álcoois alifáticos a partir de reagentes de Grignard com 2, 4, 6 e 8 átomos de carbono, respectivamente, os quais foram convertidos nos alquenos (Figura 2.4 [XXVI-b], página 94). Todos os compostos obtidos foram testados a fim de se avaliar suas atividades herbicidas. Os ensaios, foram realizados utilizando-se areia lavada como substrato e os produtos foram testados a uma concentração final de 5,5 ppm. A toxicidade foi avaliada sobre a parte aérea e o sistema radicular das seguintes plantas-teste, *Sorghum bicolor*, *Cucumis sativus*, *Lactuca sativa*, *Euphorbia heterophylla*, *Brachiaria decumbens* e *Desmodium tortuosum*.

Os compostos testados apresentaram atividades diferenciadas sobre as diferentes espécies de plantas, e ainda, para a parte aérea e sistema radicular. Entre os compostos aromáticos testados pode-se destacar o efeito do álcool em que aril = 4-metoxifenil (Figura 2.4, página 94), que apresentou o maior percentual de inibição sobre o sistema radicular e parte aérea do *Sorghum bicolor* (57,72 e 70,11%), da *Brachiaria decumbens* (61,53 e 44,12%) e do *Desmodium tortuosum* (68,00 e 48,68 %). Os alquenos com 6 e 8 carbonos respectivamente foram os compostos alifáticos que apresentaram a maior porcentagem de inibição, reduzindo em respectivamente, 65,21 e 61,24 % o crescimento da parte aérea de *Sorghum bicolor*. Embora não se tenha conseguido estabelecer uma relação entre as estruturas e o efeito de inibição do crescimento das plantas-teste, parece que a presença do éter aromático influencia de forma positiva nos efeitos de inibição dos compostos aromáticos. Para os compostos alifáticos também não foi possível estabelecer uma relação entre o tamanho da cadeia alifática e a atividade do composto. Todavia, verificou-se que, genericamente os compostos alifáticos foram menos ativos como herbicidas que os aromáticos; BARBOSA *et al.* (2004), fundamentando-se na estratégia de modificação molecular para a busca de novos compostos bioativos, apresentaram ainda a síntese de álcoois e alquenos derivados do

1,2,4,5-tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-ona **[20]**, apresentado abaixo. Dos compostos testados observou-se que um dos alquenos apresentou maior efeito inibitório sobre *Cucumis sativus* (42,7%)



[20]

Dentre os compostos preparados, foi observado que a natureza e a posição dos grupos substituintes no anel aromático influenciam na atividade biológica. Assim, de modo a avaliar a influência da posição de ligação do anel aromático na estrutura alifática, sobre a atividade biológica, com vistas à obtenção de moléculas mais ativas, neste trabalho é descrita a síntese do alqueno **[27]** (Figura 2.5, página 97), bem como os resultados dos ensaios biológicos realizados.

A proposta de obtenção do 2-fenil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno **[27]** envolve seis etapas, a partir da 1-fenilpropan-2-ona, conforme mostrado na Figura 2.5 (página 97). A 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona **[22]**, requerida como material de partida, foi obtida por meio de bromação benzílica da 1-fenilpropan-2-ona **[21]** com N-bromosuccinimida na presença de luz e quantidade catalítica de peróxido de benzoíla. O tratamento da cetona **[22]** com trietilamina, em 2,2,2-trifluoroetanol levou à formação do cátion oxalílico correspondente, que reagiu com furano resultando na formação do 2-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona **[23]**. O composto obtido foi submetido à reação de *cis*-diidroxilação com quantidade catalítica de tetróxido de ósmio, na presença de excesso de peróxido de hidrogênio. O diol **[24]** resultante foi convertido no acetonídeo **[25]** correspondente por tratamento com acetona e quantidade catalítica de ácido *para*-toluenossulfônico (PTSA). Para obtenção do 2-fenil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno **[27]**, o acetonídeo **[25]** foi tratado com boridreto de sódio (NaBH₄) em etanol e diclorometano, o que resultou na obtenção do 2-fenil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ol **[26]** que por sua vez foi desidratado com piridina e cloreto de tionila levando à formação do alqueno **[27]**.

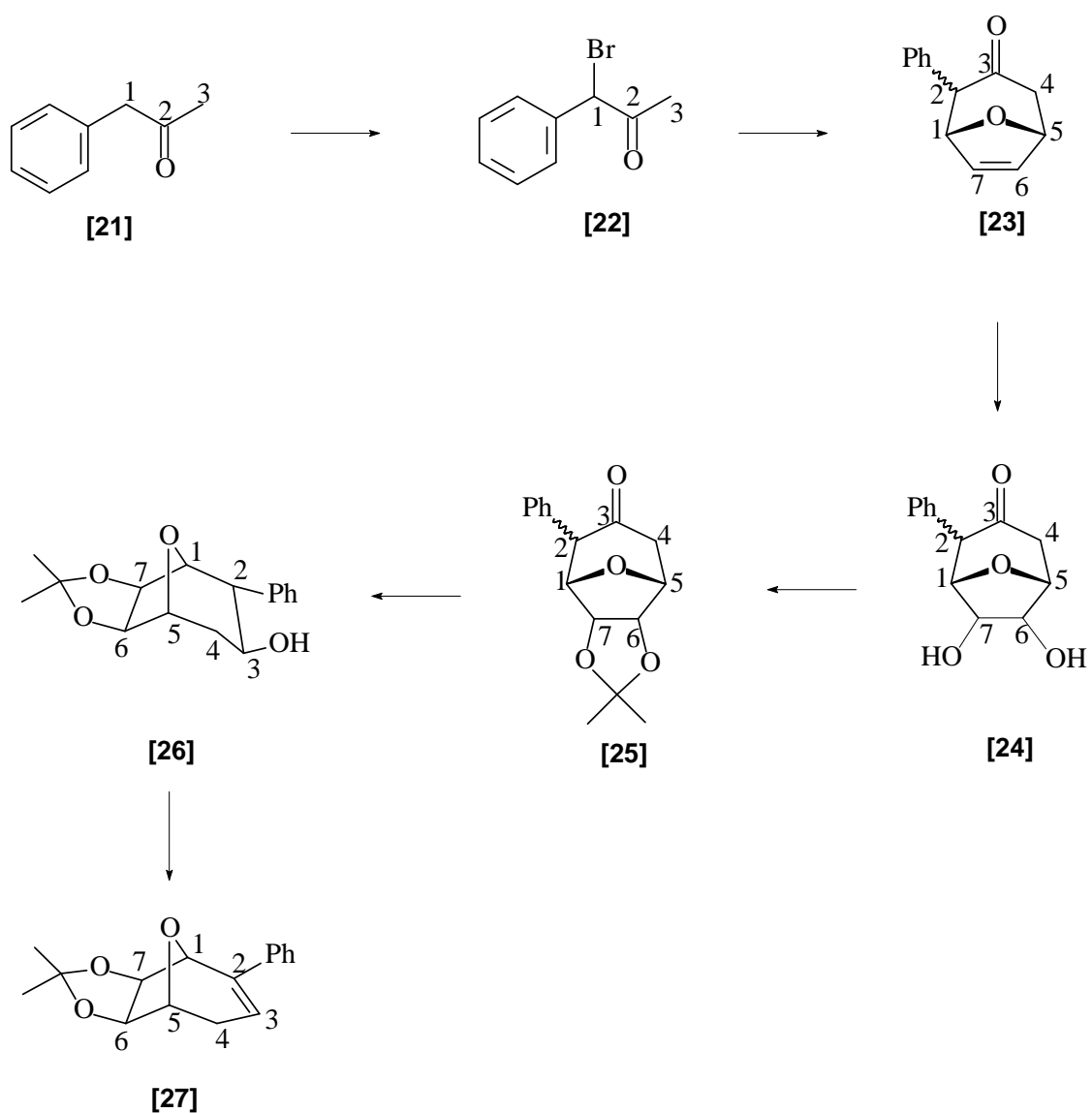
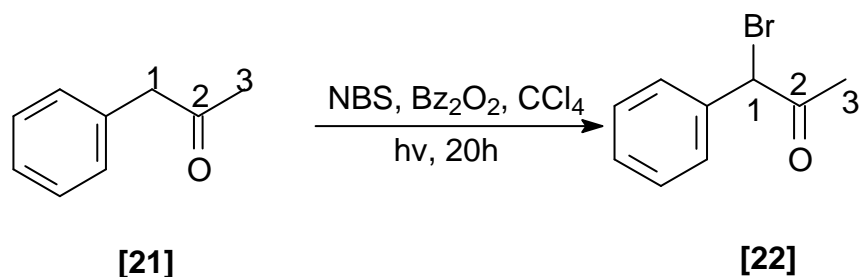


Figura 2.5 - Proposta geral de síntese do 2-fenil-6,7- exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno **[27]**.

2. Procedimentos sintéticos:

2.1. Preparo da 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona [22]



A um balão de fundo redondo foi adicionado 1-fenilpropan-2-ona **[21]**, (13,4 g, 100 mmol), N-bromosuccinimida (17,8 g, 100 mmol), quantidade catalítica de peróxido de benzoíla (0,1 g) e tetracloreto de carbono (500 mL). A mistura reacional foi iluminada com lâmpada de tungstênio (150 W) por 20 horas. O precipitado formado foi separado por filtração e o filtrado concentrado em evaporador rotatório obtendo-se um óleo amarelo claro que foi caracterizado como 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona **[22]** (21,3 g, 100 mmol, 100%).

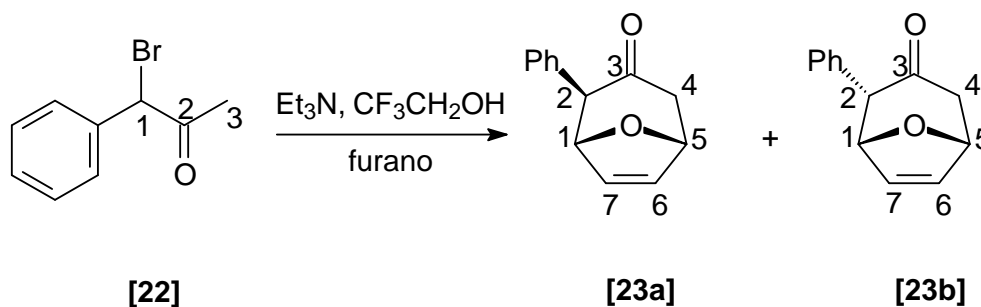
O produto não foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, sendo usado imediatamente na reação posterior.

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1} , **KBr**): 3070; 1720; 1500; 1460; 1360; 1150; 750; 700.

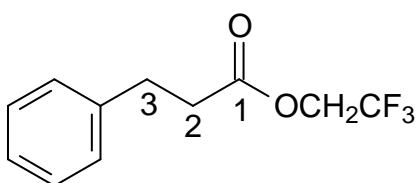
RMN de ^1H (CDCl_3 , **60 MHz**), δ : 2,20 (s, CH_3); 5,30 (s, CH); 7,20 - 7,50 (m, aromático).

EM, m/z (%): 212/214 (M^+ , 15); 171/169 ($\text{M} - \text{COCH}_3$, 100); 90 (73).

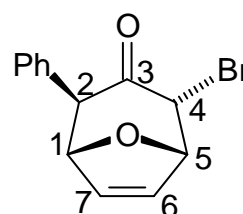
2.2. Preparo da 2-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [23a+23b]



A uma solução de furano (65 mL, 895 mmol) em 2,2,2-trifluoroetanol (55 mL, 755 mmol), sob agitação magnética, atmosfera de nitrogênio e a 0 °C foi adicionada trietilamina (10,5 mL, 75 mmol). A esta mistura foi adicionado lentamente, através de seringa, 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona **[22]** (10,6 g, 50 mmol). Após 90 horas de reação à temperatura ambiente, foi adicionada água (150 mL) e a mistura foi submetida à extração com éter de petróleo (5 x 50 mL). A fração orgânica foi secada sobre MgSO_4 e concentrada em evaporador rotatório. O óleo obtido foi submetido à cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se éter de petróleo/éter dietílico (1:1) como eluente, o que resultou na obtenção de uma mistura dos isômeros **23a** e **23b** (2,9 g, 13,5% de **23a**; 16,5% de **23b**), além de 58% do éster **28** e 0,8% do oxabicyclo **[29]**, apresentados abaixo. Apesar de os compostos **23a** e **23b** serem de difícil separação por cromatografia em coluna, foi possível obter uma amostra pura de cada um deles para caracterização espectroscópica.

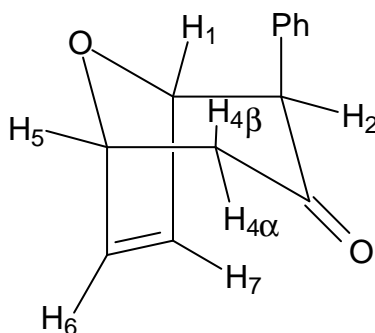


[28]



[29]

Dados físicos da 2β-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [23a]



[23a]

T_f= 115-117 °C, sólido branco.

CCD: R_f= 0,30 (hexano: éter dietílico 1:1).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, **cm⁻¹**, **KBr**): 3075; 3040; 2990; 2930; 1715; 1617; 1580; 1500; 1456; 1340; 1150; 1050; 980; 850; 750.

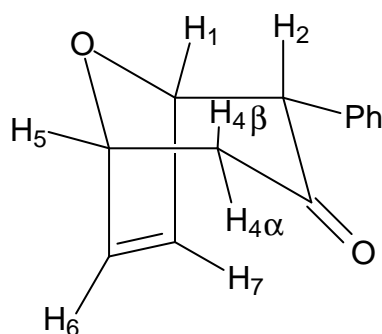
RMN de ¹H (CDCl₃, 60 MHz), δ: 2,38 (dt, $J_{4\alpha,4\beta}=16,50$ Hz, $J_{4\alpha,5}=J_{4\alpha,6}=1,50$ Hz, H-4 α); 2,90 (dd, $J_{4\beta,4\alpha}=16,50$ Hz, $J_{4\beta,5}=5,00$ Hz, H-4 β); 3,50 (d, $J_{2,1}=1,50$ Hz, H-2); 5,14 (dt, $J_{5,4\beta}=5,00$ Hz, $J_{5,4\alpha}=J_{5,6}=1,50$ Hz, H-5); 5,24 (t, $J_{1,2}=J_{1,7}=1,50$ Hz, H-1); 6,49 (dd, $J_{7,6}=6,00$ Hz, $J_{7,1}=1,50$ Hz, H-7); 6,54 (dd, $J_{6,7}=6,00$ Hz, $J_{6,5}=1,50$ Hz, H-6); 7,32 (m, aromático); 7,55 (m, aromático).

EM, m/z : 200 (M⁺); 175; 151; 128/129; 118/119; 90/91; 81.

Dados físicos da 2α-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [23b]

T_f= 101-102 °C, sólido branco.

CCD: R_f= 0,27 (hexano: éter dietílico 1:1).

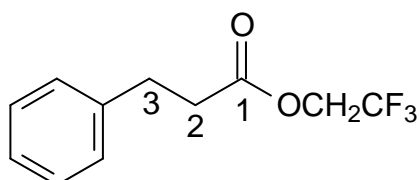
**[23b]**

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1} , **KBr**): 3080; 3040; 2980; 2930; 2860; 1717; 1615; 1570; 1500; 1450; 1340; 1160; 1040; 980; 850; 790; 700.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 60 MHz), δ : 2,44 (d, $J_{4\alpha,4\beta}=16,50$ Hz, H-4 α); 2,88 (dd, $J_{4\beta,4\alpha}=16,50$ Hz, $J_{4\beta,5}=5,00$ Hz, H-4 β); 4,06 (d, $J_{2,1}=4,50$ Hz, H-2); 5,02 (dd, $J_{1,2}=4,50$ Hz, $J_{1,7}=1,80$ Hz, H-1); 5,14 (dd, $J_{5,4\beta}=5,00$ Hz, $J_{5,6}=1,80$ Hz, H-5); 6,32 (dd, $J_{7,6}=6,00$ Hz, $J_{7,1}=1,80$ Hz, H-7); 6,43 (dd, $J_{6,7}=6,00$ Hz, $J_{6,5}=1,80$ Hz, H-6); 7,12 (m, aromático); 7,30 (m, aromático).

EM, m/z : 200 (M^+); 175; 151; 128/129; 118/119; 90/91; 81.

2.3. Dados físicos para propanoato de 3-fenil 2',2',2'-trifluoroetila [28]

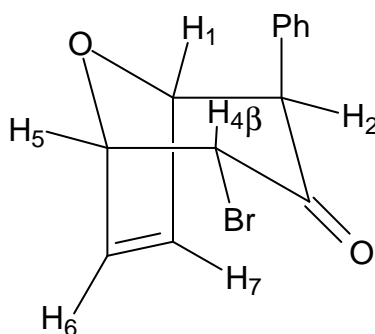
**[28]**

CCD: $R_f = 0,5$ (hexano: éter dietílico 1:1).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1} , **KBr**): 3066; 3031; 2972; 1760; 1677; 1605; 1585; 1496; 1453; 1414; 1359; 1282; 1169; 1081; 1061; 1031; 976; 908; 842; 752; 700.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 60 MHz), δ : 2,50-3,20 (m, 2xCH_2); 4,40 (q, $J_{\text{H,F}}=8,50$ Hz, CH_2); 7,00-7,40 (m, aromático).

2.4. Dados físicos para 4 α -bromo-2 β -fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [29]



[29]

T_f= 143-146 °C (decompõe), sólido branco.

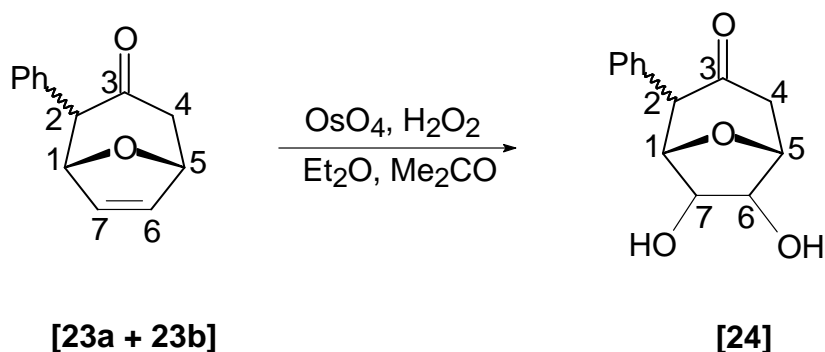
CCD: R_f= 0,85 (hexano: éter dietílico 1:2).

IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm⁻¹, KBr): 3050; 3020; 2980; 2960; 2930; 1720; 1580; 1480; 1430; 1315; 1200; 1090; 950; 750; 680.

RMN de ¹H (CDCl₃, 60 MHz), δ : 3,83 (d, $J_{2,1}$ =0,80 Hz, H-2); 4,82 (dd, $J_{4\beta,5}$ =4,70 Hz, $J_{4\beta,6}$ =0,80 Hz, H-4 β); 5,20 (dd, $J_{5,4\beta}$ =4,70 Hz, $J_{5,6}$ =1,80 Hz, H-5); 5,27 (dd, $J_{1,7}$ =1,80 Hz, $J_{1,2}$ = 0,80 Hz, H-1); 6,51 (ddd, $J_{6,7}$ =6,00 Hz, $J_{6,5}$ =1,80 Hz, $J_{6,4\beta}$ =0,80 Hz, H-6); 6,60 (dd, $J_{7,6}$ =6,00 Hz, $J_{7,1}$ =1,80 Hz, H-7); 7,30 (m, aromático); 7,50 (m, aromático).

EM, m/z (%): 296,0288/298,0269 [(M+NH₄)⁺; C₁₃H₁₅BrN requer 296,0286/298,0266, 100/99]; 218 (32); 216 (22); 199 (43).

2.5. Preparo do diol [24].

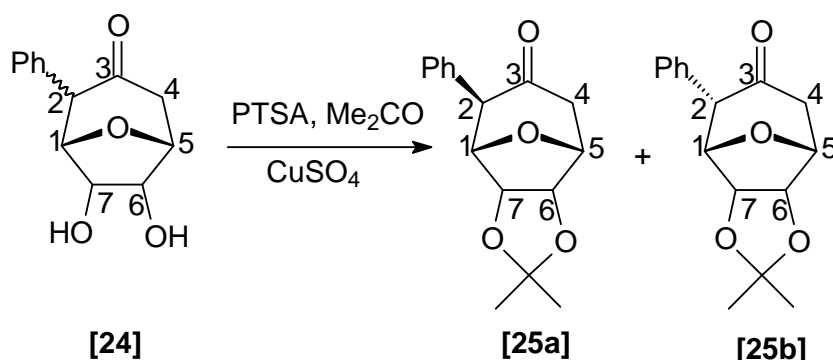


A formação do diol **[24]** através da reação de *cis*-diidroxilação do alqueno **[23]** foi então conduzida na escala de 1,6 mmol (320 mg). O alqueno **[23]** foi dissolvido em acetona (20 mL) e éter (2 mL), adicionando-se em seguida uma solução de H₂O₂ (30%) e 0,32 mL de uma solução 2,5% de OsO₄ em t-butanol.

A mistura reacional foi deixada sob agitação por 17 horas, com recipiente recoberto com papel-alumínio, para evitar a decomposição do peróxido de hidrogênio pela luz. No transcorrer da reação foi observado que a cor marrom da mistura foi se tornando cada vez mais clara até ficar totalmente incolor, indicando o final da reação. A fim de eliminar o excesso de peróxido existente na solução, adicionou-se tiosulfato de sódio (500 mg) e a mistura reacional ficou sob agitação por 30 minutos até que cessassem a efervescência e liberação de calor. Após este tempo foi adicionado água (30 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (5x 50 mL). O produto foi seco com sulfato de magnésio, filtrado e concentrado, obtendo-se assim um óleo viscoso.

O produto obtido não foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, sendo usado imediatamente na reação posterior.

2.6. Preparo da 2-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona [25a + 25b]



A uma mistura dos alquenos **[23a + 23b]** (320 mg, 1,6 mmol), foram adicionados acetona (20 mL), éter dietílico (2 mL), peróxido de hidrogênio (H₂O₂ 30%, 2,8 mL, 26 mmol) e logo em seguida, tetróxido de ósmio (solução a 2,5% em *tert*-butanol, 0,32 mL, 0,024 mmol). Após 17 horas sob agitação à temperatura ambiente, foi adicionado à mistura Na₂S₂O₃(s) (500 mg) e a agitação continuou por 30 minutos. Após este tempo, foi adicionada água (30 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (5 x 50 mL). A fase orgânica foi secada sobre MgSO₄, filtrada para eliminar o material sólido e concentrada sob pressão reduzida fornecendo um óleo viscoso. A este material adicionou-se acetona anidra (50 mL), CuSO₄ anidro (5 g) e ácido *p*-toluenossulfônico (20 mg). Um tubo, contendo CaCl₂ anidro, foi adaptado ao balão. A mistura foi deixada sob agitação, durante quatro dias. Após este tempo, a suspensão foi filtrada e a fase líquida, neutralizada com solução de NaHCO₃, sendo, a seguir, concentrada sob pressão reduzida. O material obtido foi então cromatografado em coluna de sílica e eluído com Hexano/Et₂O 1:1, levando à obtenção de uma mistura dos compostos **[25a + 25b]** (384 mg, 1,40 mmol, 88%). Uma amostra do isômero **[25a]** (fenil na posição axial) foi obtida na forma pura, e seus dados espectroscópicos são apresentados a seguir.

T_f= 136-138 °C, sólido branco.

CCD: R_f= 0,43 (hexano: éter dietílico 1:2).

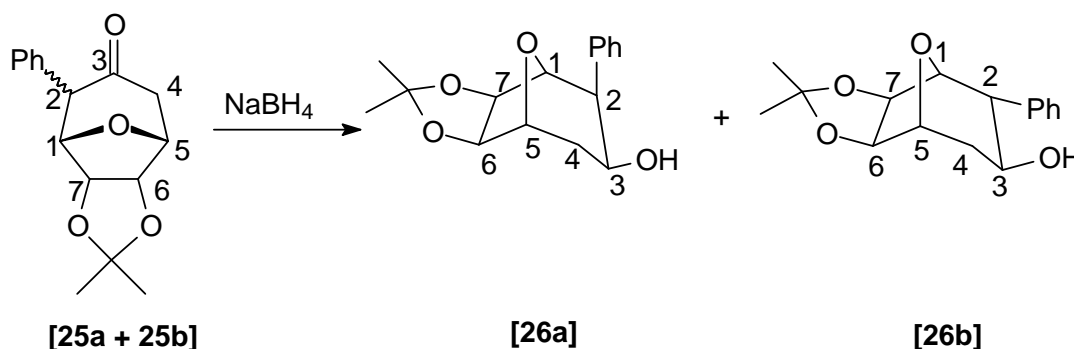
IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1} , KBr): 3050; 3020; 2960; 1720; 1600; 1520; 1450; 1360; 1230; 1160; 1080; 1040; 980; 860; 770; 680.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 220 MHz), δ : 1,18 (s, CH_3); 1,36 (s, CH_3); 2,16 (d, $J_{4\alpha,4\beta}=16,40$ Hz, H-4 α); 2,67 (dd, $J_{4\beta,4\alpha}=16,40$ Hz, $J_{4\beta,5}=5,60$ Hz, H-4 β); 3,38 (s, H-2); 4,30 (d, $J_{5,4\beta}=5,60$ Hz, H-5); 4,48 (d, $J_{6,7}=5,60$ Hz, H-6); 4,60 (d, $J_{7,6}=5,60$ Hz, H-7); 4,70 (s, H-1); 7,15 (m, aromático); 7,35 (m, aromático).

Análise elementar: Observado: C: 69,96%; H: 6,74%.

Calculado: C: 70,05%; H: 6,61%.

2.7. Preparo do 2-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [26a + 26b]



Em um balão de fundo redondo, foram adicionados uma mistura dos isômeros [25a + 25b] (330 mg, 1,2 mmol), etanol e diclorometano (10:1 mL), seguido de boroidreto de sódio (16,9 mg, 0,45 mmol). Após 20 horas sob agitação magnética, adicionou-se água (15 mL) e a mistura de etanol/diclorometano foi evaporada sob pressão reduzida. A solução aquosa foi submetida à extração com diclorometano (3 x 25 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO_4 e concentrada em evaporador rotatório fornecendo um sólido branco que foi submetido à cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se uma mistura de hexano e éter dietílico (1:4) como eluente, o que forneceu uma mistura inseparável dos álcoois [26a] e [26b] em 53% de rendimento (177 mg; 0,64 mmol).

CCD: $R_f = 0,21$ (hexano: éter dietílico 1:4).

$T_f = 148-157$ °C (faixa larga devido à mistura), sólido branco.

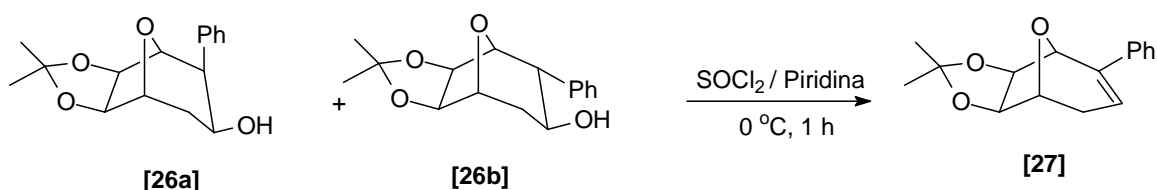
IV ($\bar{\nu}_{\max}$, cm^{-1} , **KBr**): 3580 (OH); 3040; 2980; 2940; 1604; 1500; 1460; 1380; 1240; 1170; 1080; 960; 720.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, [26a]), δ : 1,10 (d, $J_{\text{OH},3} = 9,60$ Hz, OH); 1,33 (s, CH_3); 1,48 (s, CH_3); 1,77 (m, H-4 β); 1,87 (ddd, $J_{4\alpha,5} = 1,87$ Hz, $J_{4\alpha,3} = 6,10$ Hz, $J_{4\alpha,4\beta} = 13,42$ Hz, H-4 α); 3,04 (dl, H-2), 3,78 (m, H-3); 4,47 (sl, H-1); 4,39 (dd, $J_{5,4\alpha} = 1,87$ Hz, $J_{5,4\beta} = 5,00$ Hz, H-5); 4,64 (s, H-6 e H-7); 7,59 (m, aromático); 7,33-7,37 (m, aromático).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, [26b]), δ : 1,08 (s, OH); 1,25 (s, CH_3); 1,43 (s, CH_3); 1,73 (m, H-4 β); 1,81 (ddd, $J_{4\alpha,5} = 2,10$ Hz, $J_{4\alpha,3} = 5,78$ Hz, $J_{4\alpha,4\beta} = 13,16$ Hz, H-4 α); 2,96 (dd, $J_{2,1} = 3,60$ Hz, $J_{2,3} = 10,76$ Hz, H-2); 4,00 (m, H-3); 4,21 (d, $J_{1,2} = 3,60$ Hz, H-1); 4,37 (m, H-5); 4,56 (s, H-6 e H-7); 7,28-7,38 (m, aromático).

EM, m/z (%): 276 (M^+ , 9); 261 (44); 216 (10); 175 (100); 91 (95).

2.8. Preparo do 2-fenil-6,7-exo-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1] oct-2-eno [27]



A um balão de fundo redondo (25 mL) adicionou-se uma mistura dos álcoois **[26a + 26b]** (70 mg; 0,27 mmol), seguido de piridina (1,5 mL; 1,47g; 18,85 mmol) e cloreto de tionila (0,5 mL; 0,815g; 8,0 mmol). A solução resultante foi mantida sob agitação magnética em banho de gelo por três horas. Após esse tempo, adicionaram-se cerca de 10 gotas de HCl (2M) à mistura. O produto foi extraído com éter de petróleo (4 x 20 mL) e as frações orgânicas

reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (30 mL) e secada com MgSO_4 . Após filtração, a solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido de cor marrom. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se como eluente hexano/éter dietílico 5:1, para fornecer o alqueno **[27]** em 76,0% de rendimento (53,2 mg, 0,206 mmol).

$T_f = 146-148\text{ }^\circ\text{C}$, sólido branco.

IV ($\bar{\nu}_{\text{max}}$, cm^{-1} , **KBr**): 3080; 3030; 3010; 2991; 1654; 1560; 1458; 1377; 1242; 1207; 1162; 1084; 1060; 1044; 810; 755.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 1,28 (s, CH_3); 1,59 (s, CH_3); 2,00 (dd, $J_{4\alpha,4\beta} = 17,70\text{ Hz}$, $J_{4\alpha,3} = 3,00\text{ Hz}$, H-4 α); 2,80 (ddd, $J_{4\beta,4\alpha} = 17,70\text{ Hz}$, $J_{4\beta,5} = 6,30\text{ Hz}$, $J_{4\beta,3} = 3,00\text{ Hz}$, H-4 β); 4,45 (d, $J_{5,4\beta} = 6,30\text{ Hz}$, H-5); 4,60 (d, $J_{6,7} = 5,50\text{ Hz}$, H-6); 4,75 (d, $J_{7,6} = 5,50\text{ Hz}$, H-7); 4,90 (s, H-1); 5,96 (t, $J_{3,4\alpha} = J_{3,4\beta} = 3,00\text{ Hz}$, H-3); 7,25-7,40 (m, anel aromático).

Análise elementar: Observado: C: 74,42%; H: 7,19 %

Calculado: C: 74,39%; H: 7,02%.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seguir, serão discutidas as estratégias investigadas para o desenvolvimento de uma rota sintética, visando o preparo de 2-fenil-6,7- *exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno **[27]**, conforme proposta apresentada na Figura 2.5 (página 97).

3.1. Preparo da 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona **[22]**

Para a obtenção do 2-fenil-6,7- *exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno **[27]** optou-se pela reação de cicloadição [3+4], entre a 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona **[22]**, uma α -halocetona e o furano. Por não estar disponível comercialmente, foi necessário, inicialmente, produzir a 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona **[22]** a partir da 1-fenilpropan-2-ona (Figura 2.6).

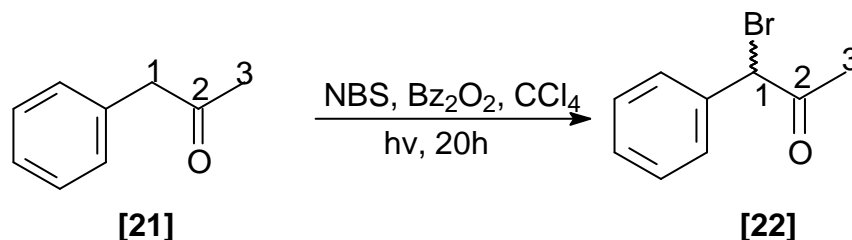


Figura 2.6 - Síntese da 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona **[22]** a partir da cetona **[21]**.

De acordo com SOLOMONS (2001), a halogenação benzílica ocorre quando a reação é realizada na ausência de ácidos de Lewis e sob condições que favorecem a formação de radicais. Mediante essa informação, a 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona [22], requerida como material de partida, foi obtida a partir da 1-fenilpropan-2-ona [21] reagindo com N-bromosuccinimida e quantidade catalítica de peróxido de benzoíla empregando tetracloreto de carbono como solvente e iluminação com lâmpada de tungstênio, para favorecer a reação radicalar. A indicação de formação do produto foi observada pelo aparecimento de uma mancha na placa sob luz ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$). O produto planejado foi obtido como um óleo amarelo claro que foi posteriormente identificado por métodos espectrométricos como 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona [22].

A obtenção do composto foi confirmada inicialmente pela análise do seu espectro no infravermelho, que apresentou uma banda em 1720 cm^{-1} , característica de estiramento carbonílico (SILVERSTEIN, 2000). Devido à presença do átomo de bromo vizinho à carbonila, a banda de estiramento da mesma apresentou-se deslocada para um maior número de onda, em relação à carbonila da cetona de partida.

O espectro de RMN de ^1H da 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona [22] apresentou uma diferença importante em relação ao espectro do seu precursor, que levou à confirmação da sua estrutura: o sinal em $\delta 5,30$, referente a um simpleto de um hidrogênio para o CH. O espectro de massas para o composto halogenado apresentou o pico correspondente ao íon molecular ($m/z 212/214$) e o pico base em $171/169$, em virtude do fragmento resultante da perda do grupo COCH_3 . O fragmento $m/z 90$ pode ser explicado pela perda de $\text{Br}\cdot$ a partir do íon base, esse resultado é perfeitamente compreendido, uma vez que o cátion benzílico resultante pode ser estabilizado pela ressonância com anel aromático. O mecanismo para a halogenação benzílica da 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona [22] envolve inicialmente a formação de uma pequena quantidade de $\text{Br}\cdot$, formada pela dissociação da ligação N-Br da N-bromossuccinimida. A N-bromossuccinimida é praticamente insolúvel em CCl_4 e fornece, na mistura, uma concentração de Br_2 constante, mas muito baixa. Ela o faz ao reagir muito rapidamente com o HBr, formado na reação de substituição. Cada molécula de HBr é substituída por uma molécula de Br_2 . Uma vez produzidas, as moléculas de bromo reagem com o iniciador ($\text{BzO}\cdot$),

etapa 2, para produzir o radical $\text{Br}\cdot$ e, então, eles iniciam reações em cadeia pela abstração de hidrogênio formando o radical benzila. O radical benzila então reage com uma molécula do halogênio para produzir um haleto de benzila e um átomo de bromo. O mecanismo completo para esta reação é mostrado na Figura 2.7.

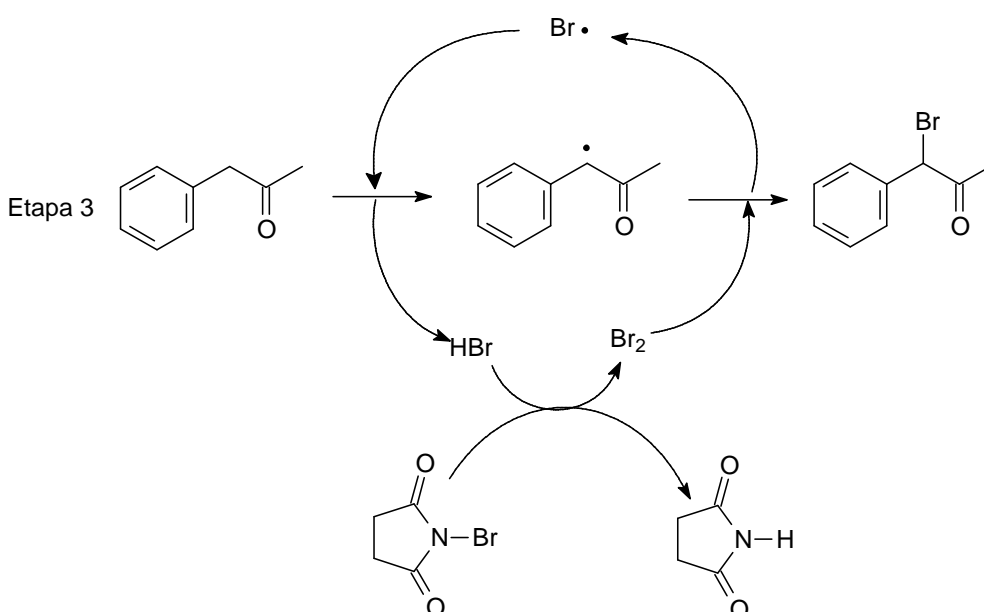
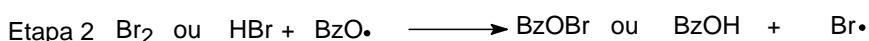
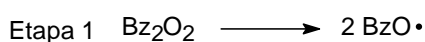


Figura 2.7 - Mecanismo de halogenação de compostos benzílicos.

3.2. Preparo de 2-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [23]

Após a obtenção da 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona [22], a próxima etapa envolveu a formação do 2-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [23], intermediário essencial para o preparo do 2-fenil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1] oct-2-eno [27], requerido para avaliação da atividade herbicida ou reguladora do crescimento de plantas. Para isso a 1-bromo-1-

fenilpropan **[22]**, uma α -halocetona, foi tratada com trietilamina, em 2,2,2-trifluoroetanol, na presença de furano (Figura 2.8).

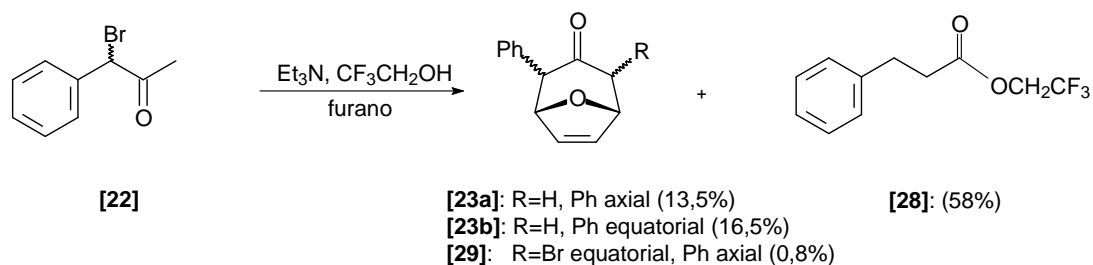


Figura 2.8 - Produtos da reação da 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona **[22]** e furano em presença de trimetilamina e 2,2,2-trifluoroetanol.

O preparo de compostos cíclicos de sete membros pode ser conseguido por meio da reação de cicloadição [3+4] entre cátions oxialílicos (fonte de três carbonos) e um dieno (unidade de quatro carbonos) (DEMUNER e BARBOSA, 1997; HARMATA, 2006), mostrado na Figura 2.9.

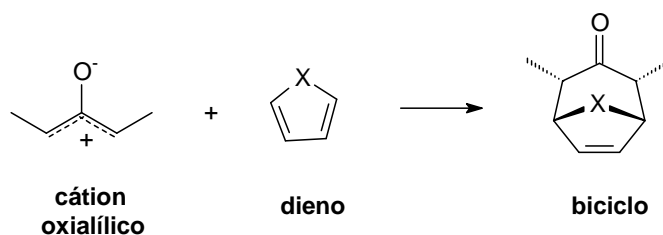


Figura 2.9 - Rota geral da formação de biciclo via cátions oxialílicos e dieno.

Cátions oxialílicos por sua vez, são gerados *in situ* a partir de uma gama variada de substratos, como: α -halocetonas, α,α' -dialocetonas, α,α',α'' -trihalocetonas e álcoois alílicos ativados. Vários são os agentes geradores de cátions oxialílicos a partir de α -halocetonas, como por exemplo: $\text{Et}_3\text{N}/\text{AgBF}_4/\text{CH}_3\text{CN}$, $\text{Et}_3\text{N}/\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{ONa}/\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{Et}_3\text{N}/\text{LiClO}_4/\text{éter}$ (MANN *et al.*, 1985; MANN e USMANI, 1980; FOHLISCH *et al.*, 1984; HARMATA e HERRON, 1993).

HOFFMANN *et al.* (1972) estabeleceram os requerimentos estruturais mínimos necessários para formação de cátions oxialílicos estáveis o suficiente para participarem de reações de cicloadição [3+4]. Eles verificaram que as dialocetonas que apresentam grupos alquil, aril ou bromo nas posições α e, ou, α' são bons precursores de cátions oxialílicos. No entanto, compostos que não apresentam grupos elétron-doadores nas posições α e, ou, α' não podem

ser usados, uma vez que eles levam à formação de cátions oxalílicos muito lábeis, que se polimerizam rapidamente.

No presente trabalho o cátion oxalílico foi preparado conforme a metodologia de MANN (1985), que envolve o tratamento de 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona [22] com $\text{Et}_3\text{N}/\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$.

A reação de cicloadição foi realizada de modo que a 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona [22] fosse adicionada lentamente sob atmosfera de nitrogênio a uma mistura de furano, 2,2,2-trifluoroetanol e trietilamina. Pelo fato de ser exotérmica, a mistura reacional foi mantida sob banho de gelo durante a adição da 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona [22].

Após 90 horas de reação, a mistura reacional foi submetida ao fracionamento cromatográfico em coluna de sílica-gel, tendo como eluentes, éter de petróleo e éter dietílico na proporção de 1:1. A purificação resultou na obtenção de uma mistura dos isômeros [23a + 23b] (13,5% de 23a; 16,5% de 23b), 58% do éster [28] e do oxabicyclo [29] em 0,8% de rendimento. Apesar de os compostos [23a] e [23b] serem de difícil separação por cromatografia em coluna, foi possível obter uma amostra pura de cada um deles para caracterização espectroscópica.

A obtenção dos isômeros [23a] e [23b] foi evidenciada pela análise dos espectros no IV, RMN de ^1H e pelo espectro de massas. No espectro do IV para o isômero [23a], foi observada uma banda de absorção em 1715 cm^{-1} e para o isômero [23b] uma banda de absorção em 1717 cm^{-1} , ambas atribuídas ao estiramento da carbonila. O deslocamento da absorção para menor número de onda em relação à 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona confirmou a retirada do átomo de bromo.

No espectro de RMN de ^1H para o isômero com o grupo fenil na posição equatorial [23b] o sinal referente ao hidrogênio H-2 apresentou-se como um duplete ($J=4,50\text{ Hz}$) em $\delta 4,06$ e, para o isômero [23a] (fenil na posição axial), o sinal de H-2 foi um simpleto em $\delta 3,50$. A maior desblindagem do H-2 na posição axial [23b] em relação à posição equatorial [23a] é devida à interação da ligação C-H com os elétrons do sistema π da carbonila. Outros dados de RMN de ^1H para os isômeros [23a] e [23b], mostrados na Tabela 2.1 (página 113), também foram avaliados para identificação dos compostos.

Tabela 2.1 - Dados de RMN de ^1H para os isômeros **[23a]** e **[23b]** (220 MHz) em CDCl_3 .

H	[23a] $\delta(\text{m}, J)$	[23b] $\delta(\text{m}, J)$
1	5,24(t, $J_{1,2}=J_{1,7}= 1,50$ Hz)	5,02(dd, $J_{1,2}=4,50$ Hz, $J_{1,7}= 1,80$ Hz)
2	3,50(d, $J_{2,1}=1,50$ Hz)	4,06(d, $J_{2,1}=4,50$ Hz)
4 α	2,38(dt, $J_{4\alpha,4\beta}=16,50$ Hz, $J_{4\alpha,5}=J_{4\alpha,6}=1,50$ Hz)	2,44(d, $J_{4\alpha,4\beta}=16,50$ Hz)
4 β	2,90(dd, $J_{4\beta,4\alpha}=16,50$ Hz, $J_{4\beta,5}=5,00$ Hz)	2,88 (dd, $J_{4\beta,4\alpha}=16,50$ Hz, $J_{4\beta,5}=5,00$ Hz)
5	5,14 (dt, $J_{5,4\beta}=5,00$ Hz, $J_{5,4\alpha}=J_{5,6}=1,50$ Hz)	5,14 (dd, $J_{5,4\beta}=5,00$ Hz, $J_{5,6}=1,80$ Hz)
6	6,54(dd, $J_{6,7}=6,00$ Hz, $J_{6,5}=1,50$ Hz)	6,43 (dd, $J_{6,7}=6,00$ Hz, $J_{6,5}=1,80$ Hz)
7	6,49(dd, $J_{7,6}=6,00$ Hz, $J_{7,1}=1,50$ Hz)	6,32 (dd, $J_{7,6}=6,00$ Hz, $J_{7,1}=1,80$ Hz)
aromático	7,32(m)	7,12 (m)
aromático	7,55(m)	7,30 (m)

*m = multiplicidade; J em Hz

A massa molecular do composto **[23]** foi confirmada por meio do espectro de massas, que apresentou o pico do íon molecular em m/z 200.

O mecanismo de formação do cátion oxalílico (Figura 2.10) e sua reação com furano, formando o oxabicyclo **[23]**, são mostrados a seguir:

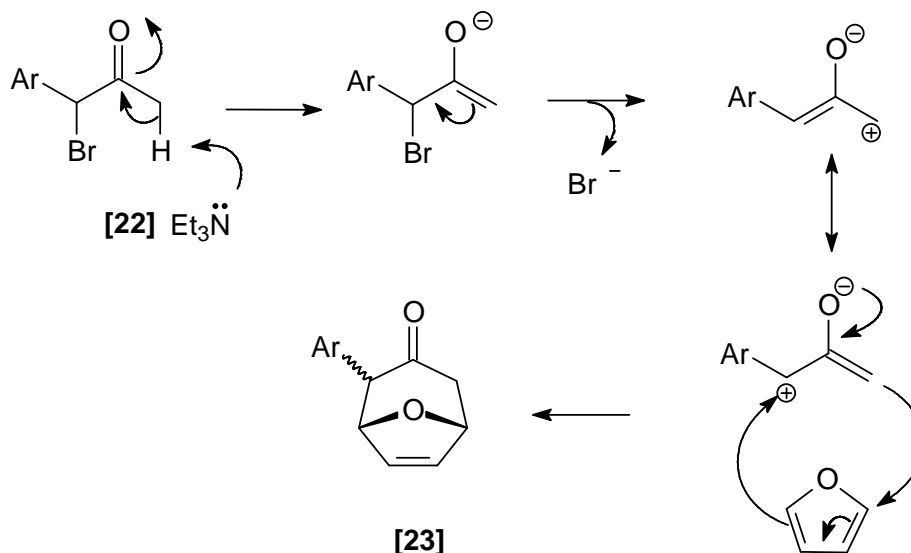


Figura 2.10 - Geração *in situ* do cátion oxalílico e sua reação com furano.

No mecanismo proposto na Figura 2.10 (página 113), a reação inicia-se pelo ataque da trietilamina ao hidrogênio α carbonílico com a formação de um enolato, seguida da perda de um haleto, resultando no cátion oxalílico, que reage com o furano dando origem ao oxabíciclo [23].

O principal produto isolado na reação de formação do oxabíciclo [23] foi o éster [28] (58%).

A estrutura do composto [28] foi confirmada, inicialmente, pela análise do espectro no infravermelho, com o aparecimento de uma forte absorção em 1760 cm^{-1} , característica de estiramento carbonílico de ésteres.

No espectro de RMN de ^1H , a formação do éster foi evidenciada pelo aparecimento de um multipeto em δ entre 2,50 e 3,20 atribuído aos dois grupos CH_2 presentes na estrutura.

Pôde-se observar também a presença do anel aromático pelos sinais em δ entre 7,00 e 7,40 na forma de um multipeto.

A formação deste composto sugere que a fenilciclopropanona [30] (Figura 2.11), tenha sido formada, possivelmente via um mecanismo à semelhança do rearranjo de Favorskii, como mostrado a seguir.

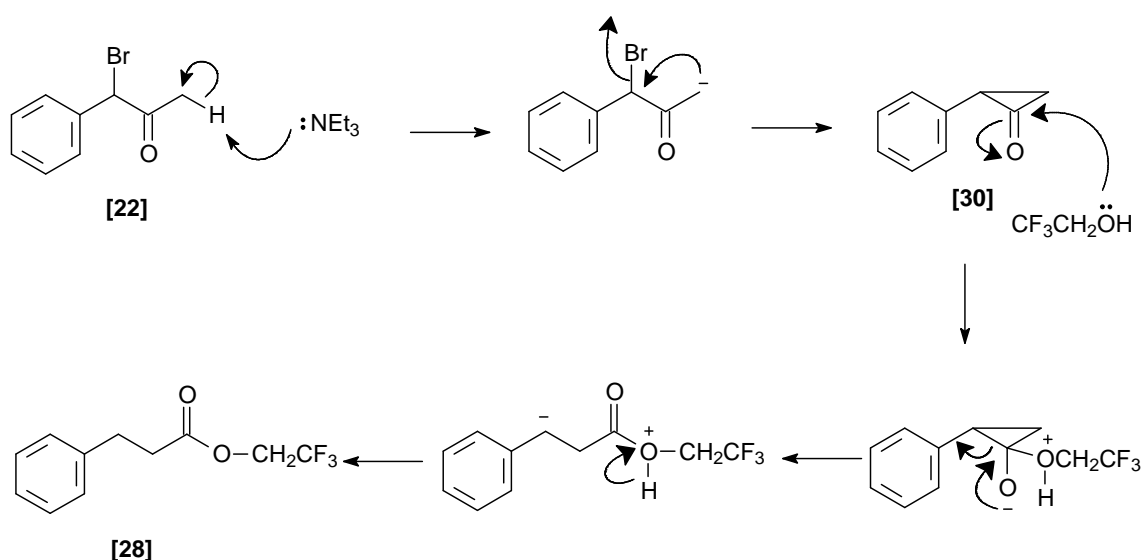


Figura 2.11 – Proposta de mecanismo para formação do éster [28].

Nesse mecanismo o ataque nucleofílico do 2,2,2-trifluoroetanol ao carbono carbonílico da fenilciclopropanona **[30]** (página 114) resulta na formação do éster **[28]** (página 114).

Finalmente, de maneira inesperada, com rendimento de apenas 0,8%, o isolamento do 4 α -bromo-2 β -fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona **[29]** a partir dessa reação de cicloadição. Resultados semelhantes foram obtidos por HOFFMANN e IQBAL (1975), que isolaram cicloadutos dibromados e tribromados a partir de tribromocetonas e tetrabromocetonas, respectivamente, na presença de borato de trietila. A possibilidade de ocorrência de reação de desproporcionamento da bromocetona, com formação de 1,3-dibromo-1-fenilpropan-2-ona, não pode ser descartada de acordo com resultados de experimentos realizados, porque o espectro obtido de RMN de ^1H para bromopropanona **[22]**, foi feito em um aparelho de 60 MHz, e, desse modo, os sinais podem estar alargados e superpostos.

A confirmação da estrutura do composto **[29]** foi feita pela análise dos dados dos espectros no infravermelho e dos espectros de RMN de ^1H e de massas.

O espectro no infravermelho apresentou uma banda em 1720 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da carbonila. Em função da presença de um átomo de bromo no carbono α à carbonila, a banda de estiramento da mesma ficou deslocada para um número de onda maior, em relação ao composto **[23a]** (página 111).

O espectro de RMN de ^1H apresentou um sinal de ressonância para o hidrogênio H-2 com deslocamento químico em $\delta 3,83$. Apresentou também um sinal de ressonância para H-1 em $\delta 5,27$ ($J_{1,7}=1,80\text{ Hz}$, $J_{1,2}=0,80\text{ Hz}$). O sinal referente a H-7 apareceu como um duplo duplete em $\delta 6,60$ ($J_{7,6}=6,00\text{ Hz}$, $J_{7,1}=1,80\text{ Hz}$). É importante ressaltar também que o sinal do H4 β apareceu em uma região muito mais desblindada, δ em 4,82, quando comparado ao composto **[23a]**, sem bromo nessa posição, que apresentou um sinal em $\delta 2,90$.

O espectro de massas apresentou o sinal do íon molecular em m/z 296, referente a $[(M+\text{NH}_4)^+]$.

3.3. Preparo do oxabicyclo

Para o preparo do oxabicyclo **[25]**, inicialmente foi necessário promover a oxidação do alqueno **[23]** para obtenção do diol **[24]**, intermediário não isolado (Figura 2.12).

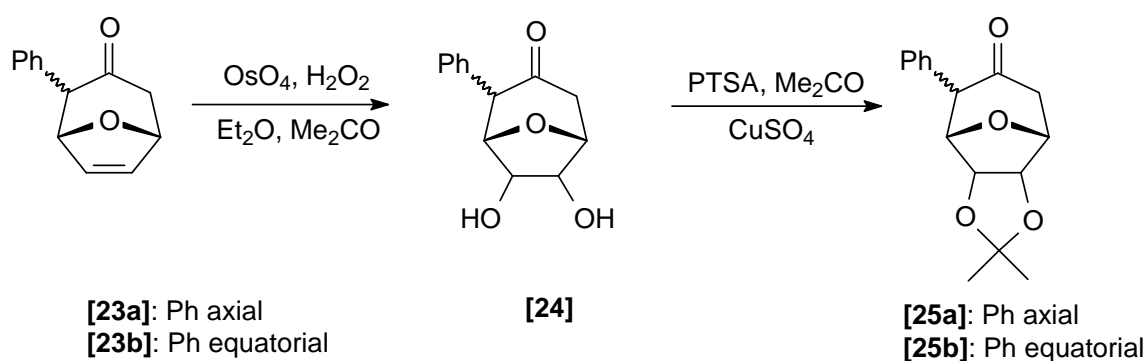


Figura 2.12 - Formação do acetonídeo **[25]** a partir do alqueno **[23]**.

Os alquenos podem ser convertidos em dióis por dois métodos. Um envolve a formação do epóxido, seguido da hidrólise deste em meio ácido. Neste caso, forma-se o *trans*-1,2-diol. O outro consiste na formação de *cis*-1,2-diol, pela oxidação direta do alqueno com tetróxido de ósmio ou permanganato de potássio em meio básico a frio (CONCEIÇÃO, 1995). O tetróxido de ósmio se adiciona a uma velocidade menor, mas quase quantitativamente. As reações podem ser realizadas com quantidades catalíticas de OsO_4 na presença de outro agente oxidante, como peróxido de hidrogênio, terc-butilidroperóxido e N-óxidos de amins terciárias. Já o permanganato de potássio, por ser um agente oxidante muito poderoso, não é convenientemente usado, pois pode provocar facilmente a oxidação posterior do glicol, o que não é objetivo dessa síntese (MARCH, 1984). Uma quantidade catalítica de OsO_4 em presença de um excesso de peróxido de hidrogênio tem-se mostrado eficiente na oxidação de alquenos, fornecendo os correspondentes *cis*-dióis vicinais com bons rendimentos desde 1939, conforme relatado por MILAS. Por esse relato e pela facilidade de obtenção, optou-se pela utilização de peróxido de hidrogênio como co-oxidante na reação de dihidroxilação do alqueno **[23]**.

A reação de *cis*-diidroxilação foi realizada adicionando-se H₂O₂ (30%) e OsO₄ (solução 2,5% em *t*-butanol) a uma solução contendo o alqueno [23] (página 116) dissolvido em acetona, conforme descrito na página 103.

Segundo SCHRODER em 1980, a adição de peróxido de hidrogênio ao tetróxido de ósmio forma o ácido perioxiósmico [31], que reage com o alqueno, fornecendo o éster [32]. A hidrólise ocorre com a clivagem do complexo [33], levando ao diol correspondente e ao tetróxido de ósmio regenerado. A Figura 2.13, apresenta o provável mecanismo para o processo catalítico de oxidação de olefinas usando tetróxido de ósmio e peróxido de hidrogênio como co-oxidante.

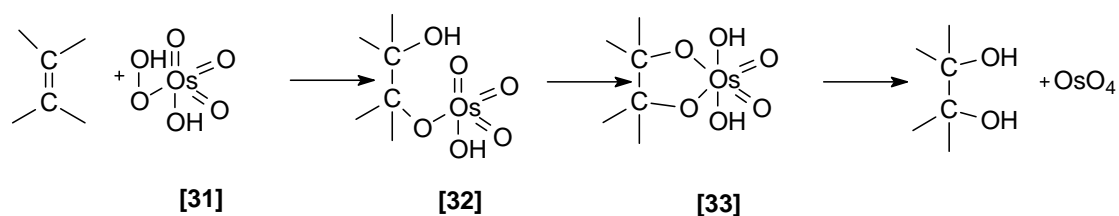


Figura 2.13 - *Sin*-diidroxilação de olefinas por tetróxido de ósmio na presença de peróxido de hidrogênio.

Para realizar a conversão do diol [24] (página 116) no acetonídeo [25] (página 116), o produto bruto foi dissolvido em acetona anidra, na presença de ácido *p*-toluenossulfônico e sulfato de cobre anidro, seguindo a metodologia apresentada na parte experimental na página 104.

A análise da mistura reacional por cromatografia em camada delgada revelou a presença de dois isômeros [25a fenil-axial e 25b fenil-equatorial] (página 116), com R_f's muito próximos e, portanto, de difícil separação. Entretanto uma amostra do isômero [25a] (fenil na posição axial) foi obtida na forma pura e totalmente caracterizada.

A análise do espectro no IV do sólido [25a] mostrou uma forte absorção em 1720 cm⁻¹, característica da absorção de carbonila.

O espectro de RMN de ¹H do composto apresentou o sinal de ressonância dos hidrogênios das duas metilas do grupo isopropil com deslocamento químico em δ 1,18 e 1,36. O sinal do hidrogênio H-2 foi evidenciado, aparecendo como um simpleto em δ 3,38, confirmando assim a presença do grupo fenil na posição axial. Os sinais referentes aos hidrogênios

H-6 e H-7 apareceram como dupletos ($J=5,60$ Hz) em δ 4,48 e δ 4,60, respectivamente.

A conversão em acetais é um método geral para a proteção de dióis contra a adição de nucleófilos ou redução (CAREY e SUNDBERG, 1993).

Dióis representam um caso especial em termos de aplicação de grupos protetores, formando acetais com aldeídos e cetonas. Os derivados isopropilidenos formados pela reação com acetona são exemplos comuns. Segundo CAMPOS (1980), o método que emprega o ácido *p*-toluenossulfônico como catalisador proporciona excelentes resultados para a obtenção de acetais cíclicos, na proteção de dióis, quando se pretende reduzir ou oxidar outra função química na molécula.

A conversão do diol **[24]** no acetonídeo **[25]** foi feita através de uma catálise ácida na presença de acetona, conforme proposta mecanística a seguir:

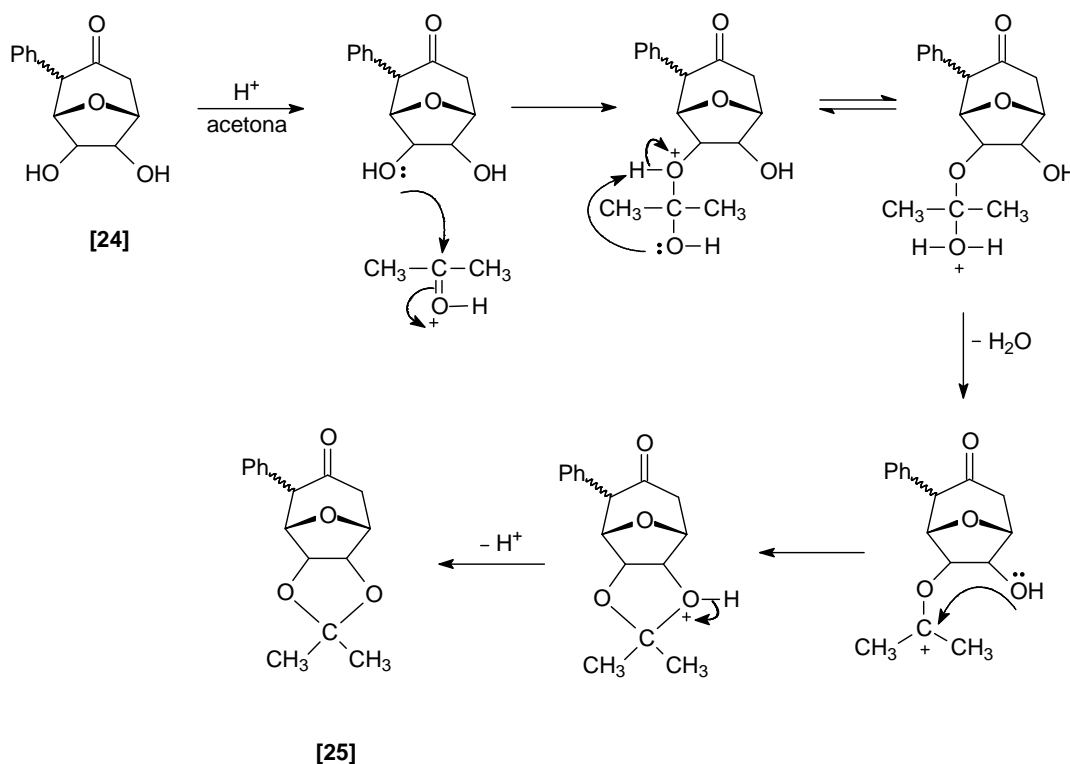


Figura 2.14 - Proposta mecanística para síntese do acetonídeo **[25]**.

3.4. Síntese de álcoois

Uma vez obtidos os isômeros **[25a]** e **[25b]**, na etapa anterior, partiu-se para o preparo dos álcoois através da reação de redução (Figura 2.15).

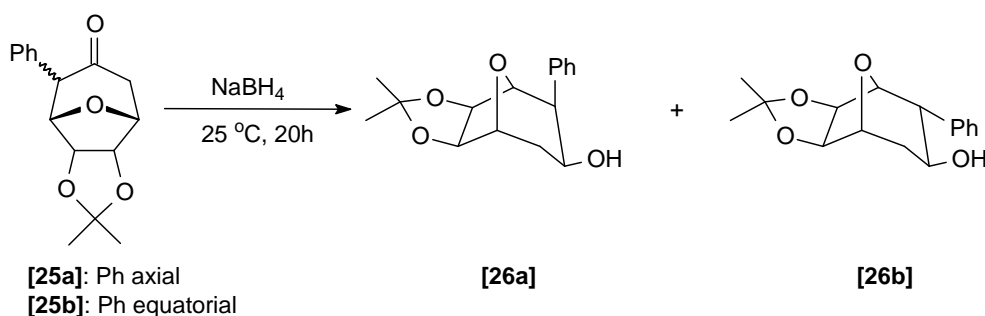


Figura 2.15 - Redução dos compostos **[25a]** e **[25b]** com boridreto de sódio.

Vários são os reagentes usados para redução de compostos carbonílicos, mas os mais comuns são o hidreto de alumínio e lítio (LiAlH_4) e o boridreto de sódio (NaBH_4). Esses reagentes apresentam a vantagem de conter muitos hidrogênios utilizáveis para redução em uma quantia pequena de reagente. No LiAlH_4 , por exemplo, todos os quatro hidrogênios são utilizáveis para redução, já o NaBH_4 tem ação semelhante, mas é mais seletivo que o LiAlH_4 e pode ser usado em água ou solventes alcoólicos. O mecanismo desses reagentes envolve a transferência nucleofílica do hidreto ao grupo carbonílico, em que os compostos de boro e alumínio, que são ácidos de Lewis, reagem como eletrófilos no oxigênio da carbonila, facilitando a transferência do hidreto (MARCH, 1984). Para essa redução a mistura dos isômeros **[25a + 25b]** foi tratada com NaBH_4 de acordo com a metodologia descrita por ZHANG *et al.* (2005).

A confirmação da presença na mistura dos isômeros **[26a]** e **[26b]** foi obtida pela análise dos dados do espectro no infravermelho e dos espectros de RMN de ^1H e de massas.

Na análise do espectro no IV dos isômeros, verificou-se o aparecimento de uma banda forte em 3580 cm^{-1} , indicativa da presença da ligação O-H da hidroxila alcoólica. Observou-se, ainda, a ausência da forte absorção em 1710 cm^{-1} , devido ao estiramento da ligação C=O da cetona de partida. A presença

do anel aromático na molécula foi caracterizada pela banda intensa em 1460 cm^{-1} , devido ao estiramento das ligações C=C.

Analisando o deslocamento químico em δ 1,10, verificou-se que o duplete pertence ao hidrogênio da hidroxila, confirmando assim o observado no espectro no infravermelho.

Os valores de deslocamentos químicos para o isômero **[26a]**, observados em δ 1,77 (m, H-4 β), δ 1,87 (ddd, $J_{4\alpha,5}=1,87\text{ Hz}$, $J_{4\alpha,3}=6,10\text{ Hz}$, $J_{4\alpha,4\beta}=13,42\text{ Hz}$, H-4 α) e δ 3,04 (dl, H-2) relativos aos hidrogênios H-4 e H-2, revelaram que os hidrogênios livres da influência da carbonila cetônica encontram-se mais blindados em relação a seus respectivos análogos na cetona de partida **[25a]**. Os hidrogênios 6 e 7 foram associados ao simpleto em δ 4,64, atribuído aos hidrogênios H-6 e H-7. A presença de um anel aromático foi verificada pela presença de sinais na região entre δ 7,33-7,59.

No espectro de RMN de ^1H para o isômero **[26b]**, foram observados sinais em δ 1,73 (m, H-4 β), δ 1,81 (ddd, $J_{4\alpha,5}=2,10\text{ Hz}$, $J_{4\alpha,3}=5,78\text{ Hz}$, $J_{4\alpha,4\beta}=13,16\text{ Hz}$, H-4 α), δ 2,96 (dd, $J_{2,1}=3,60\text{ Hz}$, $J_{2,3}=10,76\text{ Hz}$, H-2), relativos aos hidrogênios H-4 e H-2, um simpleto em δ 1,08, que foi atribuído ao hidrogênio hidroxílico OH. Outros dados de RMN de ^1H para os isômeros **[26a]** e **[26b]** podem ser observados na Tabela 2.2, página 121.

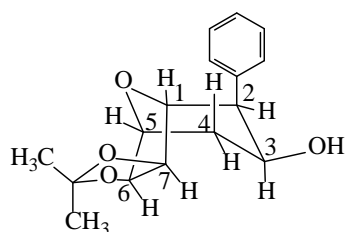
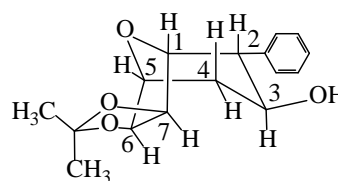
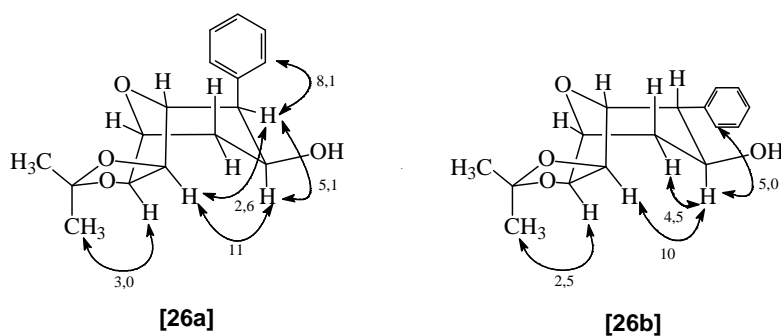
**[26a]****[26b]**

Tabela 2.2 - Dados de RMN de ^1H para os isômeros **[26a]** e **[26b]** (400 MHz) em CDCl_3 .

H	[26a] $\delta(\text{m}, J)$	[26b] $\delta(\text{m}, J)$
OH	1,10(d, $J_{\text{OH},3}=9,60$ Hz)	1,08(s),
1	4,47(sl)	4,21(d, $J_{1,2}=3,60$ Hz)
2	3,04(dl)	2,96 (dd, $J_{2,1}=3,60$ Hz, $J_{2,3}=10,76$ Hz),
3	3,78(m)	4,00 (m)
4 α	1,87(ddd, $J_{4\alpha,5}=1,87$ Hz, $J_{4\alpha,3}=6,10$ Hz, $J_{4\alpha,4\beta}=13,42$ Hz)	1,81(ddd, $J_{4\alpha,5}=2,10$ Hz, $J_{4\alpha,3}=5,78$ Hz, $J_{4\alpha,4\beta}=13,16$ Hz)
4 β	1,77(m)	1,73(m)
5	4,39(dd, $J_{5,4\alpha}=1,87$ Hz, $J_{5,4\beta}=5,00$ Hz)	4,37(m)
6	4,64(s)	4,56(s)
7	4,64(s)	4,56(s)
Me	1,33(s)	1,25(s)
Me	1,48(s)	1,43(s)
aromático	7,33-7,37(m)	-
aromático	7,59(m)	-
aromático		7,28-7,38(m)

*m = multiplicidade; J em Hz

A análise completa do espectro de RMN de ^1H desta mistura de álcoois foi possível com auxílio dos gráficos de contorno H-H COSY. Os dados de nOe obtidos (Figura 2.16) foram particularmente úteis na atribuição da estereoquímica do carbono 3. Em ambos os casos o grande valor de nOe (11 % para **[26a]** e 10% para **[26b]**) observado para o hidrogênio H7 quando H3 foi irradiado, confirma que a hidroxila encontra-se localizada na posição equatorial. Estes resultados sugerem que o ataque do BH_4^- pela face β de **[25a]** e **[25b]** é impedido pela presença do grupamento fenila quer na posição axial ou na equatorial.

Figura 2.16 - Principais dados de nOe (%) para os isômeros **[26a]** e **[26b]**.

O espectro de massas da mistura apresentou o pico correspondente ao íon molecular (m/z 276). Apresentou também um pico intenso em m/z 261, que é devido ao fragmento resultante da perda de um grupo metila a partir do íon molecular. Esse resultado é perfeitamente compreensível, uma vez que o cátion resultante da perda de um grupo metila pode ser estabilizado pelos pares de elétrons não-ligantes dos átomos de oxigênio nas posições 6 e 7.

3.5. Síntese do alqueno

Os álcoois, obtidos anteriormente, foram utilizados como material de partida para a reação de desidratação. Para realizar essa síntese foram utilizados cloreto de tionila (SOCl_2) e piridina (Figura 2.17).

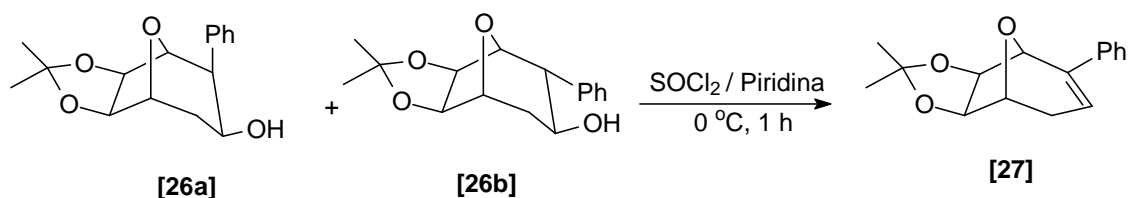


Figura 2.17 - Esquema geral para síntese do alqueno [27].

A desidratação de álcoois é uma reação de eliminação importante que ocorre em meio ácido, onde a função do ácido é converter o grupo hidroxila, através da protonação, em um melhor grupo abandonador. Os ácidos mais comumente usados são doadores de prótons, ou ácidos de Lewis (MARCH, 1984). O mecanismo de reação envolve um carbocátion, intermediário, onde a eliminação fornece o alqueno mais substituído. Os álcoois terciários são mais reativos que os secundários que, por sua vez, são mais reativos que os primários (CAREY e SUNDERBERG, 1994).

Inicialmente, a mistura de álcoois obtida na etapa anterior foi submetida à reação de desidratação, na presença de ácido forte, sob aquecimento, seguindo o procedimento descrito por CONCEIÇÃO (1995). De modo geral, a reação foi conduzida pela adição de HCl $2\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ a uma mistura do álcool em acetona, seguida de refluxo da mistura por várias horas. A análise da mistura por cromatografia em camada delgada revelou que não havia sido formado nenhum novo produto.

Muitos são os procedimentos utilizados na desidratação de álcoois; particularmente álcoois terciários e secundários, quando tratados com $\text{POCl}_3/\text{piridina}$ ou $\text{SOCl}_2/\text{piridina}$, podem sofrer desidratação (WILKINSON, 1979).

Como não se obteve sucesso na desidratação do álcool com $\text{HCl}/\text{acetona}$, utilizou-se, então, $\text{SOCl}_2/\text{piridina}$, conforme descrito por SCHWARTZ e MADDAN (1986) e ALLEN e BERNSTEIN (1955) e COSTA (1997). Os isômeros **[26a]** e **[26b]** foram então dissolvidos em piridina, seguido da adição de cloreto de tionila, tendo sido observada a formação de uma solução de cor marrom-escura. O produto principal foi isolado por cromatografia em coluna de sílica-gel, com 76% de rendimento, e a análise de seus dados espectroscópicos revelou tratar-se do alqueno **[27]**.

A confirmação da estrutura do alqueno **[27]** foi feita pela análise dos dados espectroscópicos. O espectro no infravermelho (Figura 2.18) do produto desta reação não revelou absorção na região de estiramento de hidroxila, bem como apresentou uma absorção em 1654 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$ do alqueno.

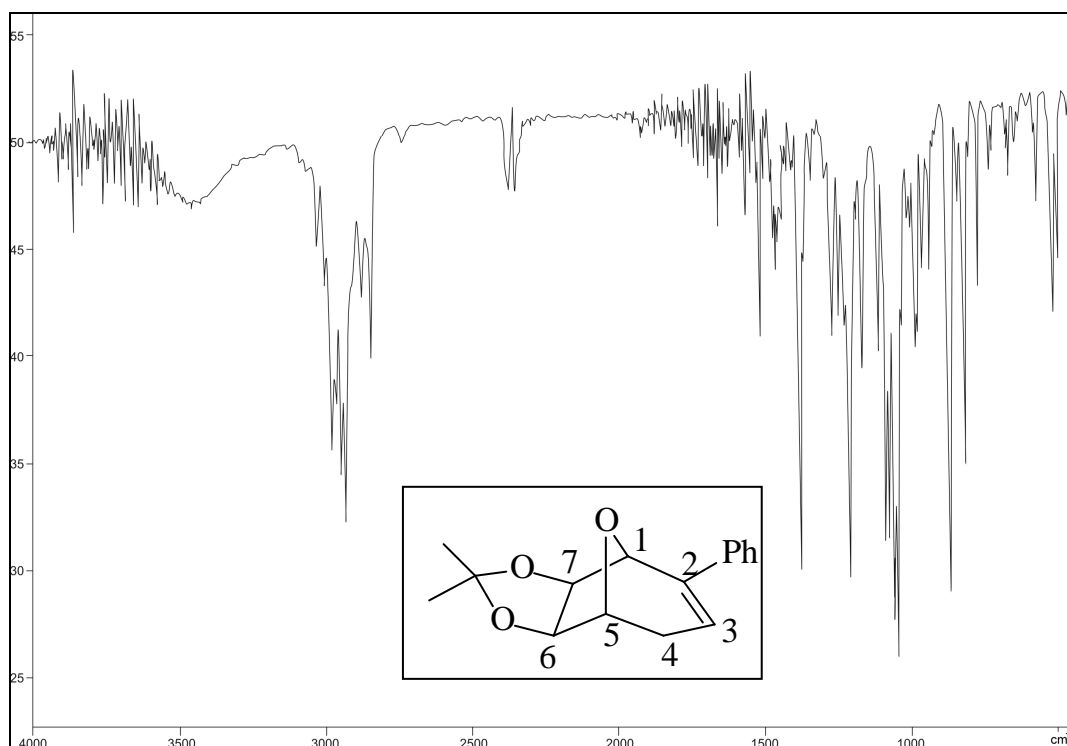


Figura 2.18 - Espectro no infravermelho (KBr) do alqueno **27**.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 2.19), observou-se o desaparecimento do simpleto em δ 4,64 e δ 4,56, integrando para dois hidrogênios cada, anteriormente atribuídos aos hidrogênios H6 e H7 dos álcoois de partida **[26a]** e **[26b]**, respectivamente. Estes hidrogênios, em acoplamento vicinal com $J= 5,50$ Hz, deram origem aos dupletos em δ 4,60 e δ 4,75, respectivamente. O sinal de ressonância para o hidrogênio olefínico H-3, em razão da saída do grupo hidroxila do material de partida, apareceu mais desblindado como um tripleto em δ 5,96 ($J_{3,4\alpha}= J_{3,4\beta}= 3,00$ Hz). A presença do anel aromático na estrutura do composto **[27]**, foi confirmada por um sinal em δ 7,25-7,40. Observou-se ainda a ausência dos sinais em δ 1,10 e δ 1,08 referentes aos hidrogênios das hidroxilas para os isômeros **26a** e **26b** respectivamente, comprovando a saída desses grupos nas moléculas.

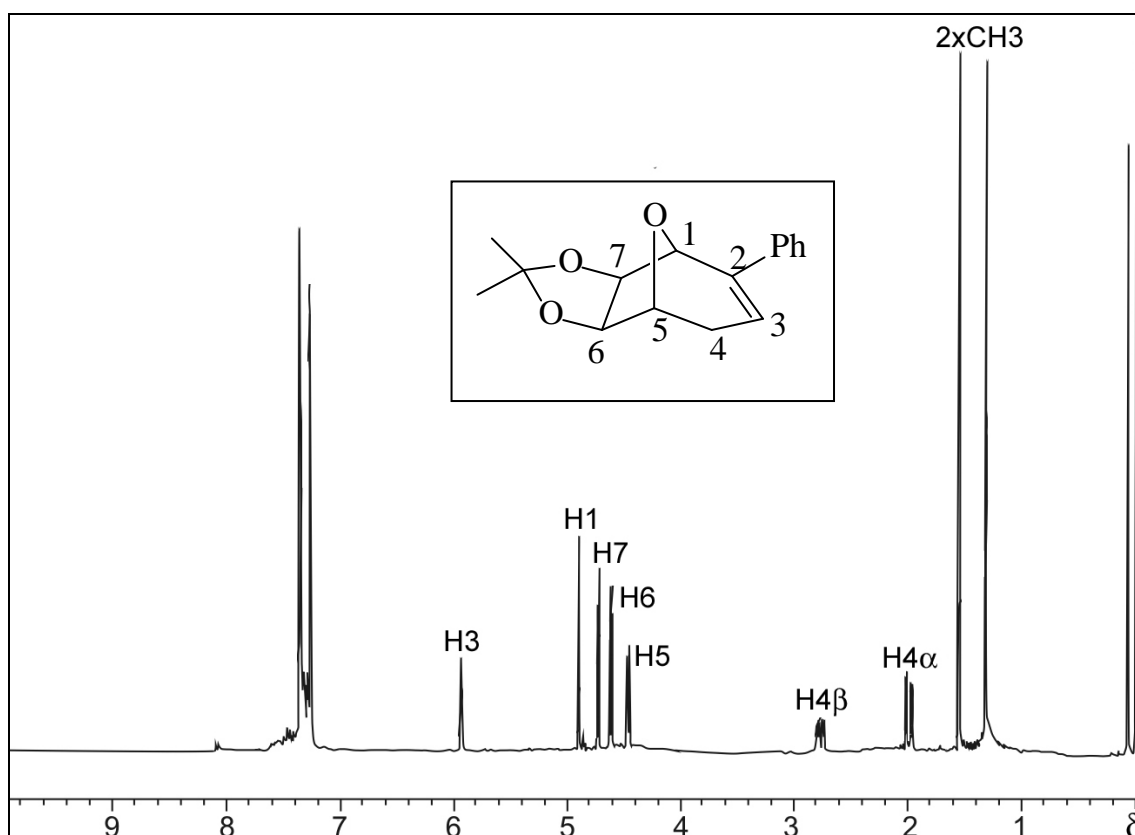
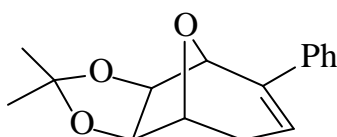


Figura 2.19 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do alqueno **27**.

O mecanismo para desidratação dos álcoois utilizando piridina e cloreto de tionila envolve o ataque do par de elétrons do oxigênio do grupo hidroxila ao átomo de enxofre do cloreto de tionila, com liberação de um íon cloreto. Em seguida, ocorre a abstração de um átomo de hidrogênio em posição α ao carbono hidroxilado com formação da ligação dupla C=C, seguida da liberação de SO₂ e HCl. Esse ataque ocorre preferencialmente no H-2 uma vez que esse hidrogênio é mais ácido.

RESUMO E CONCLUSÕES

Visando avaliar a influência da posição do anel aromático na estrutura alifática, sobre a atividade biológica, este capítulo teve como objetivo principal sintetizar o alqueno 2-fenil-6,7- *exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno **[27]**, seguindo a rota sintética apresentada na página 97.



[27]

Em uma proposta de trabalho, os cicloadutos 2-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-em-3ona **[23a + 23b]**, foram produzidos por meio de reação de cicloadição [3+4] entre o cátion oxalílico gerado a partir da 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona **[22]** e o furano com rendimento de 30%. Os acetônídeos 2-fenil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona **[25a+25b]**, com 88% de rendimento, material de partida para síntese dos álcoois 2-fenil-6,7- *exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ol **[26a + 26b]**, com 53% de rendimento, foram obtidos a partir da reação dos cicloadutos **[23a + 23b]** com peróxido de hidrogênio, catalisada por tetróxido de ósmio. Desse modo, obteve-se o diol **[24]**, intermediário não isolado, que foi transformado em

[25a + 25b] pela reação com acetona em presença do ácido *p*-tolueno sulfônico.

Os álcoois **[26a + 26b]** foram sintetizados a partir da reação de redução entre o boridreto de sódio e os isômeros **[25a + 25b]**, com 53% de rendimento. Essa mistura de álcoois foi finalmente convertida no alqueno **[27]** (76% de rendimento), via reação com cloreto de tionila e piridina.

CAPÍTULO 3

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA

1. INTRODUÇÃO

O uso de agroquímicos na agricultura é necessário, pois as perdas de produção agrícola por competição com pragas, doenças e plantas daninhas no mundo cresce a cada ano (SOUZA, 2007).

A avaliação do potencial de um agente para produzir um herbicida comercialmente bem sucedido requer uma série de testes convincentemente seguros, cujos procedimentos demandam sempre grande quantidade de amostra e de recursos (RICE *et al.*, 1998). Todavia, ensaios simples realizados em laboratórios e casa de vegetação são essenciais para se obterem as primeiras indicações de atividade, sendo por isso empregados pela maioria das companhias agroquímicas. Os bioensaios são utilizados para se avaliar o potencial dos novos produtos, como herbicidas, fungicidas, etc., e também para explorar a melhor forma de se aplicá-los (STREIBIG e KUDSK, 1993; DUKE *et al.*, 2005).

Na busca e desenvolvimento de novos compostos para o controle de plantas daninhas, as companhias de agroquímicos têm utilizado estratégias que são similares àquelas empregadas pela indústria farmacêutica (SHORT, 2005). Três diferentes estratégias podem ser utilizadas. A primeira relaciona-se à

avaliação sistemática de um grande número de compostos sintéticos. Numa etapa subsequente, as substâncias que apresentam atividade promissora são submetidas a rigorosos processos de otimização da estrutura visando à obtenção de produtos comerciais. Esta abordagem é aquela que tem sido utilizada pela indústria de agroquímicos com maior sucesso e resultou no desenvolvimento de uma grande variedade de herbicidas, com variados modos de ação (TEIXEIRA, 2008).

A segunda corresponde ao planejamento racional de herbicidas baseado no conhecimento de processos metabólitos-chave para o desenvolvimento das plantas daninhas (LEIN *et al.*, 2004).

Uma terceira e interessante estratégia que pode ser aplicada na busca de novos compostos para o controle químico de plantas daninhas é a utilização de metabólitos secundários produzidos por plantas e outros organismos. Estes metabólitos podem ser utilizados diretamente como herbicidas ou ainda como modelos para o desenvolvimento de novas classes herbicidas (TEIXEIRA, 2008).

Para determinar as propriedades herbicidas de uma substância, o composto deverá ser aplicado diretamente no substrato antes da emergência da planta-teste (em pré-emergência), ou diretamente sobre a parte aérea da planta já emergida (em pós-emergência). Quando o composto é aplicado diretamente no substrato, este poderá impedir a germinação ou o desenvolvimento inicial da planta inteira ou de parte dela. Estes compostos iriam ser absorvidos pela radícula e, ou, pelo caulículo das plantas durante a emergência. Entretanto, alguns compostos poderão ter maior eficiência quando aplicados diretamente nas folhas das plantas. Estes poderão penetrar com facilidade no tecido foliar, destruindo-o, ou se translocarem para alguma outra parte da planta, interferindo em alguma rota metabólica e podendo levar a espécie à morte (STREIBIG e KUDSK, 1993; SILVA *et al.*, 2007).

Avaliações de efeitos de herbicidas sobre plantas-teste (ensaios biológicos) podem ser realizadas através de medições das partes de plantas, como parte aérea ou radicular ou, ainda, acúmulo de biomassa, considerando plantas inteiras (SANTELMANN, 1977; SILVA *et al.*, 2007).

Normalmente, as espécies de plantas que apresentam rápido crescimento inicial e fácil germinação são preferidas para os ensaios biológicos.

Devem ser testadas plantas de famílias diferentes para se avaliar o potencial herbicida, isto porque um produto pode ser inofensivo para um grupo de plantas e simplesmente matar outros. Em testes preliminares de atividade herbicida, as espécies mais utilizadas são: *Lactuca sativa* (alface), *Sorghum bicolor* (sorgo) e *Cucumis sativus* (pepino) (BARUAH *et al.*, 1994).

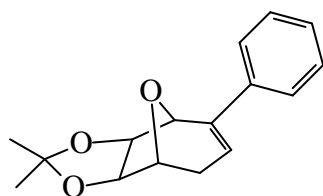
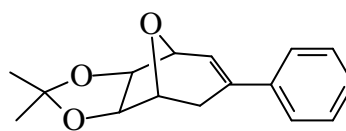
A resposta bioquímica ou fisiológica de um teste biológico não é sempre linear com a faixa de concentração. Muitos compostos são inibidores em concentrações milimolares, mas estimulam o crescimento em concentrações micromolares (SANTOS, 1996).

Para atingir o objetivo a que se destinam, os herbicidas devem vencer a influência de muitos fatores relacionados com a sua atuação. Em muitas situações, a planta daninha não é atingida de modo efetivo, em função de diversos fatores relacionados com a formulação, aplicação, volatilização, deriva, ou mesmo efeito de cobertura (GELMINI, 1985).

Os herbicidas, para serem usados, são formulados de vários modos. Alguns são aplicados na forma sólida, entretanto a maioria é aplicada por meio de pulverização, após diluição em água. Na forma líquida têm-se: as “soluções aquosas”, “concentrados emulsionáveis”, e as “suspensões concentradas”, (LORENZI, 1994).

Assim, os compostos submetidos a ensaios biológicos também devem ser formulados. Na maioria das vezes, o composto a ser estudado não é solúvel em água, precisando então ser solubilizado em um solvente orgânico e, em seguida, misturado com água (BARUAH *et al.*, 1994).

Este trabalho teve como objetivo a realização de testes biológicos para avaliar a potencial atividade fitotóxica do Glaucolídeo B, seus análogos (Figura 1.29, página 88) e dos compostos 2-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno **[27]** e 3-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno **[34]**, mostrados a seguir:

**[27]****[34]**

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Efeitos do Glaucolídeo B e dos compostos sintetizados, sobre a germinação, crescimento radicular e da parte aérea de plantas de *Physalis ixocarpa*, *Lolium multiflorum*, *Trifolium alexandrinum* e *Amaranthus hypochondriacus*

Os ensaios biológicos foram realizados no laboratório da Faculdade de Química da Universidade Nacional Autônoma do México de acordo com a metodologia descrita por ANAYA e colaboradores (1990), utilizando como plantas-teste, as espécies de plantas daninhas *Physalis ixocarpa* (tomate mexicano), *Lolium multiflorum* (azevém), *Trifolium alexandrinum* (trevo de Alexandria) e *Amaranthus hypochondriacus* (caruru). Foram preparadas soluções dos compostos (1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7) (Figura 1.29, página 88) diluídos em DMSO, nas concentrações de 50, 100 e 200 μM . Os experimentos foram conduzidos em placas de Petri de 9 cm de diâmetro, nas quais foram colocados duas folhas de papel de filtro Whatman nº1. Em cada placa foram adicionados 10 mL de cada solução e 40 sementes da planta teste, previamente esterilizadas por imersão, durante 10 minutos em solução aquosa a 20% de hipoclorito de sódio. As placas foram colocadas no germinador, no escuro, a uma temperatura de 25°C, por um período de cinco dias. Após três dias de incubação, foi determinada a porcentagem de germinação das sementes e, após outros dois dias, mediu-se o comprimento das raízes e da parte aérea das plantas. As porcentagens de inibição foram calculadas com base nos dados obtidos nos tratamentos controle, que foram preparados com

os mesmos componentes e quantidades usados para o preparo das soluções exceto os compostos a serem testados (solução 0 μM). O delineamento experimental foi inteiramente casualizado com quatro repetições. Os dados foram tabulados e analisados estatisticamente utilizando o teste de Tukey com significância a 5% de probabilidade. O procedimento do teste de Tukey, visa identificar quais as médias que, tomadas duas a duas, diferem significativamente entre si.

2.2. Efeitos dos compostos 2-fenil-6,7- *exo*-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo [3.2.1]oct-2-eno [27] e do 3-fenil-6,7- *exo*-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo [3.2.1] oct-2-eno [34], sobre o crescimento radicular de plantas de *Sorghum bicolor* L. e *Cucumis sativus* L. .

Os ensaios biológicos foram realizados de acordo com a metodologia descrita na literatura por EINHELLIG e LEATHER em 1988, com sementes de *Sorghum bicolor* L. (sorgo) e *Cucumis sativus* L. (pepino) no laboratório de Silvicultura na Universidade Federal de Viçosa. Foram preparadas soluções dos compostos [27] e [34] (página 130) em diclorometano, nas concentrações de 100 e 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Os experimentos foram conduzidos em placas de Petri de 6 cm de diâmetro, nas quais foram colocados duas folhas de papel de filtro. Em cada placa foram adicionados 2 mL de cada solução, e deixadas à temperatura ambiente até evaporação total do solvente. Em seguida, adicionaram-se 2 mL de água, seguido por 20 sementes da planta teste, previamente esterilizadas por imersão durante 10 minutos em solução a 20% de hipoclorito de sódio. As placas foram incubadas a 25 °C, sob luz fluorescente (8 x 40 W), por um período de três dias, quando os comprimentos das raízes foram então medidos. As raízes foram separadas das partes aéreas, e secas em estufa até massa constante. Em seguida as massas das mesmas foram determinadas em balança analítica. As porcentagens de inibição foram calculadas com base nos dados obtidos nos experimentos de controle, realizados nas mesmas condições descritas. O delineamento experimental foi inteiramente casualizado com cinco repetições. Os dados obtidos foram analisados estatisticamente, e para as comparações das médias utilizou-se o teste de Tukey.

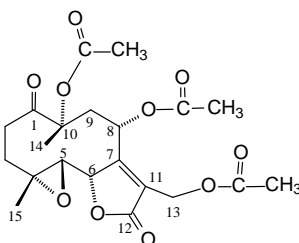
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ensaios biológicos foram separados em três partes. Inicialmente foram testados os compostos de **1** a **6** (página 88) em concentração de 50 e 100 μM . Em outra etapa os compostos de **1** a **7** (página 88) foram avaliados em uma concentração de 200 μM . Isso ocorreu porque na primeira avaliação o composto **7** não havia sido sintetizado e caracterizado. Finalmente os efeitos dos compostos 2-fenil-6,7- *exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo [3.2.1]oct-2-eno **[27]** e do 3-fenil-6,7- *exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo [3.2.1] oct-2-eno **[34]** (página 130), foram avaliados sobre o crescimento radicular de plantas de *Sorghum bicolor* L. e *Cucumis sativus* L., em concentração de 100 e 250 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

Os efeitos do Glaucolídeo B e dos compostos sintetizados, derivados do Glaucolídeo B, (página 88) sobre a germinação, crescimento radicular e da parte aérea das plantas de *Physalis ixocarpa*, *Lolium multiflorum*, *Trifolium alexandrium* e *Amaranthus hypochondriacus*, em testes realizados em placa de Petri, nas concentrações de 50 μM , 100 μM e 200 μM , estão apresentados nas Figuras 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, (páginas 134, 135, 136, 137, 138, 140, 143, 144)

De acordo com os resultados apresentados na Figura 3.1 (página 134), observa-se que composto **1** causou pequena inibição sobre as plantas *Amaranthus hypochondriacus* e *Physalis ixocarpa*. A maior inibição apresentada pelo composto **1** foi sobre a parte aérea da planta *Trifolium*

alexandrinum nas concentrações de 50 μM e 100 μM , efeito que também foi observado na germinação e na parte aérea de *Lolium multiflorum*. Pode-se observar também que o composto **1** causou efeito estimulante ao crescimento radicular de *Lolium multiflorum* quando comparado com o controle, nas duas concentrações testadas.



[1]

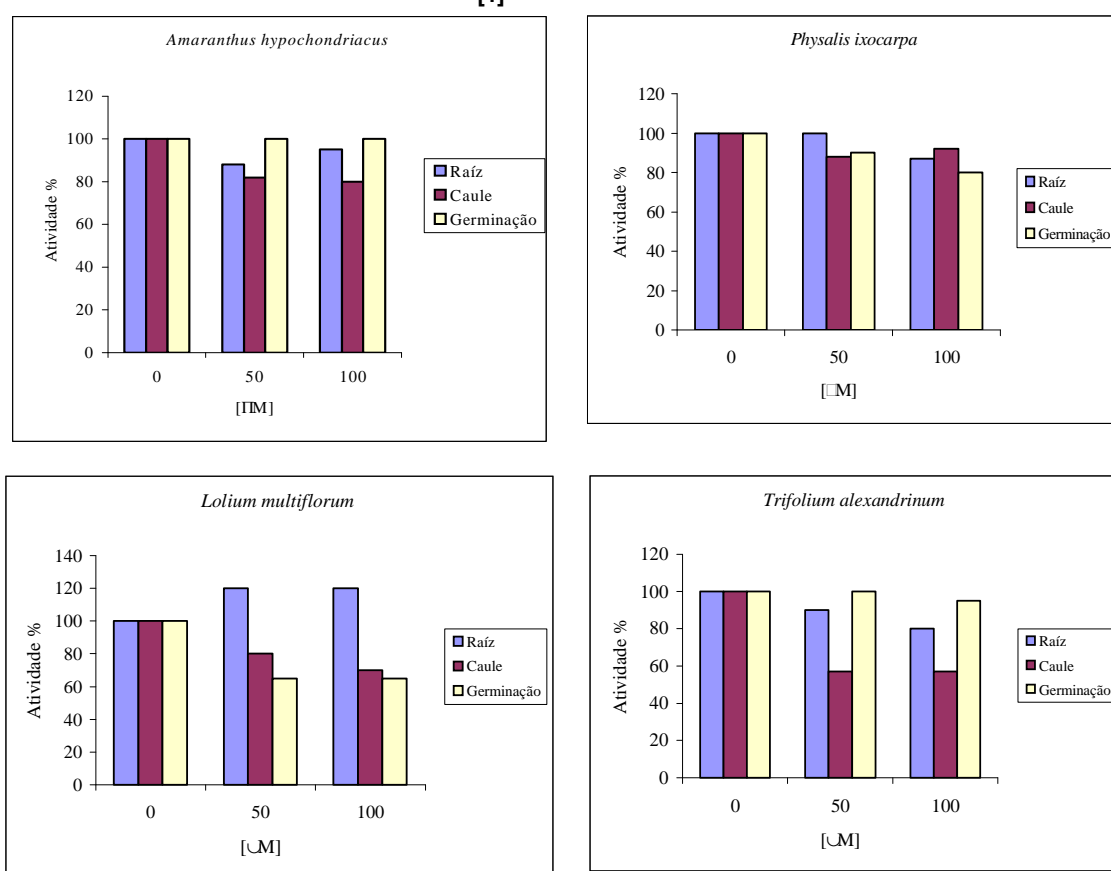


Figura 3.1 - Efeito do composto **1** sobre a germinação, crescimento radicular e parte aérea de plantas de *Physalis ixocarpa*, *Lolium multiflorum*, *Trifolium alexandrinum* e *Amaranthus hypochondriacus*, nas concentrações de 50 μM e 100 μM , feito em placa de *Petri*.

Pelos resultados apresentados na Figura 3.2 (página 135), observa-se que o composto **2** causou maior inibição na parte aérea das plantas *Lolium multiflorum* e *Trifolium alexandrinum* na concentração de 100 μM . Pode-se observar também um efeito inibitório mais intenso na germinação da *Lolium*

multiflorum nas duas concentrações testadas. Assim como o composto **1**, o composto **2** apresentou efeito estimulante sobre o desenvolvimento radicular de *Lolium multiflorum*. Esse efeito também foi observado para *Amaranthus hypochondriacus* na concentração de 50 μM e para a planta *Physalis ixocarpa* na concentração de 100 μM para o composto **2**. Para a planta *Physalis ixocarpa*, podemos considerar ainda que, ocorreu um efeito estimulante com o aumento da concentração de 50 μM para 100 μM sobre o desenvolvimento da raiz, mostrando que a resposta de um teste biológico nem sempre é linear com a faixa de concentração, fato observado também em outros experimentos citados na literatura por Santos, 1996.

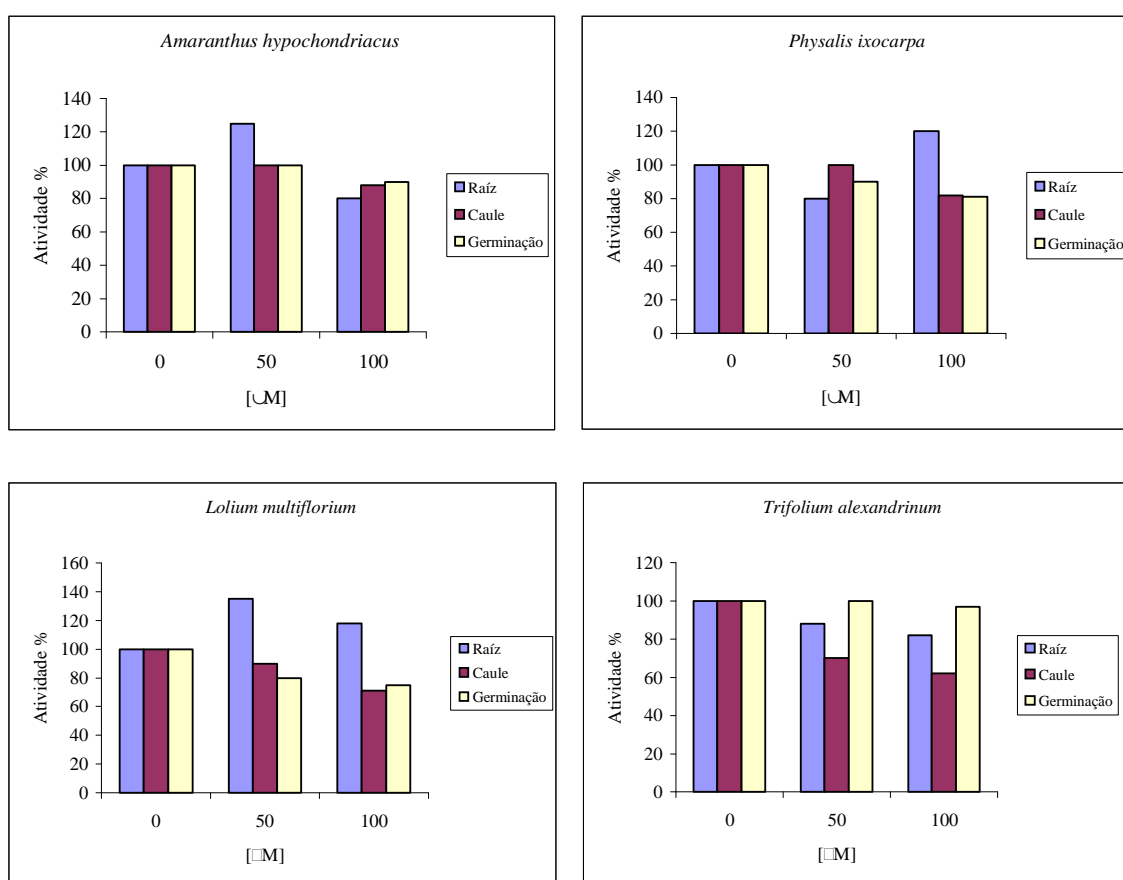
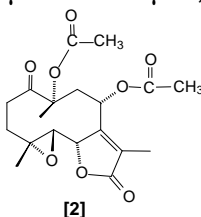


Figura 3.2 - Efeito do composto **2** sobre a germinação, crescimento radicular e parte aérea de plantas de *Physalis ixocarpa*, *Lolium multiflorum*, *Trifolium alexandrinum* e *Amaranthus hypochondriacus*, nas concentrações de 50 μM e 100 μM , feito em placa de Petri.



Observando os resultados apresentados na Figura 3.3, pode-se observar que as plantas *Physalis ixocarpa* e *Amaranthus hypochondriacus* sofreram apenas um pequeno efeito, nas concentrações testadas, pelo composto **3**. Na parte aérea da planta *Trifolium alexandrinum* ocorreu inibição de aproximadamente 40% nas concentrações de 50 μM e 100 μM , enquanto que na raiz o efeito inibitório causado pelo composto foi menor. Na planta *Lolium multiflorum*, pôde-se observar uma inibição na germinação por volta de 30% nas duas concentrações testadas.

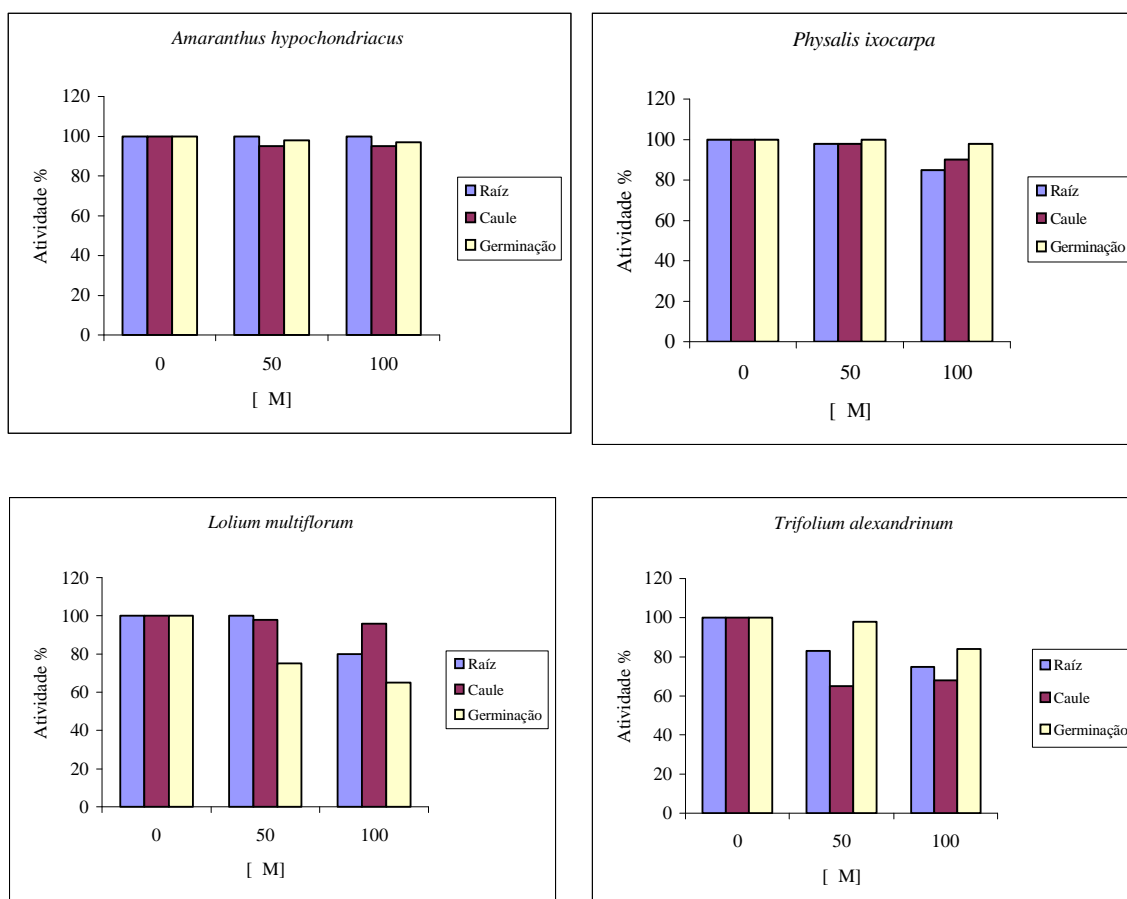
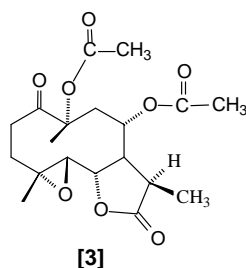
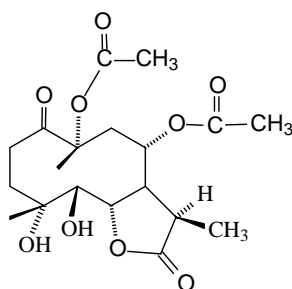


Figura 3.3 - Efeito do composto **3** sobre a germinação, crescimento radicular e parte aérea de plantas de *Physalis ixocarpa*, *Lolium multiflorum*, *Trifolium alexandrinum* e *Amaranthus hypochondriacus*, nas concentrações de 50 μM e 100 μM , feito em placa de Petri.

A Figura 3.4 apresenta os resultados obtidos pela ação do composto **4** sobre a germinação, desenvolvimento radicular e a parte aérea de plantas de *Physalis ixocarpa*, *Lolium multiflorum*, *Trifolium alexandrinum* e *Amaranthus hypochondriacus*. Pelos resultados obtidos por este ensaio, pôde-se ser constatado que a melhor atividade foi causada sobre a planta *Lolium multiflorum* na concentração de 100 μM .



[4]

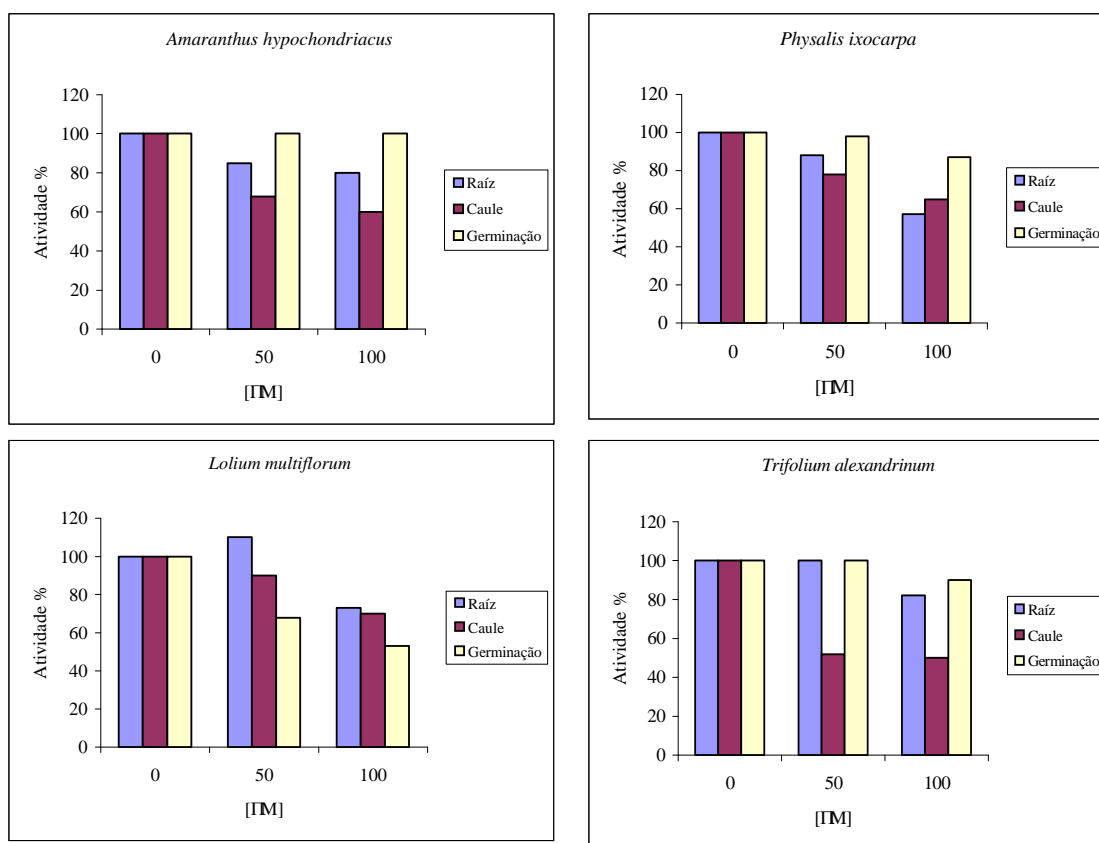
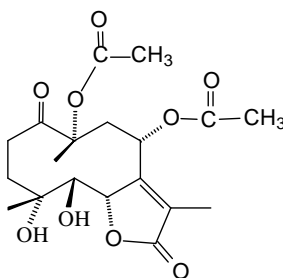


Figura 3.4 - Efeito do composto **4** sobre a germinação, crescimento radicular e parte aérea de plantas de *Physalis ixocarpa*, *Lolium multiflorum*, *Trifolium alexandrinum* e *Amaranthus hypochondriacus*, nas concentrações de 50 μM e 100 μM , feito em placa de Petri.

O composto **5** causou boa inibição sobre a raiz e a parte aérea da planta *Amaranthus hypochondriacus* nas concentrações testadas, quando comparado com o controle (Figura 3.5). Para a planta *Physalis ixocarpa* o efeito foi significativo para todas as partes da planta, destacando na germinação que causou ótima inibição na concentração de 100 μM . Para a planta *Trifolium alexandrinum* o maior efeito foi observado na parte aérea da planta nas duas concentrações. O efeito causado pelo composto **5** sobre a planta *Lolium multiflorum* foi melhor para concentração de 100 μM , apresentando inibição de 60% para todas as partes testadas.



[5]

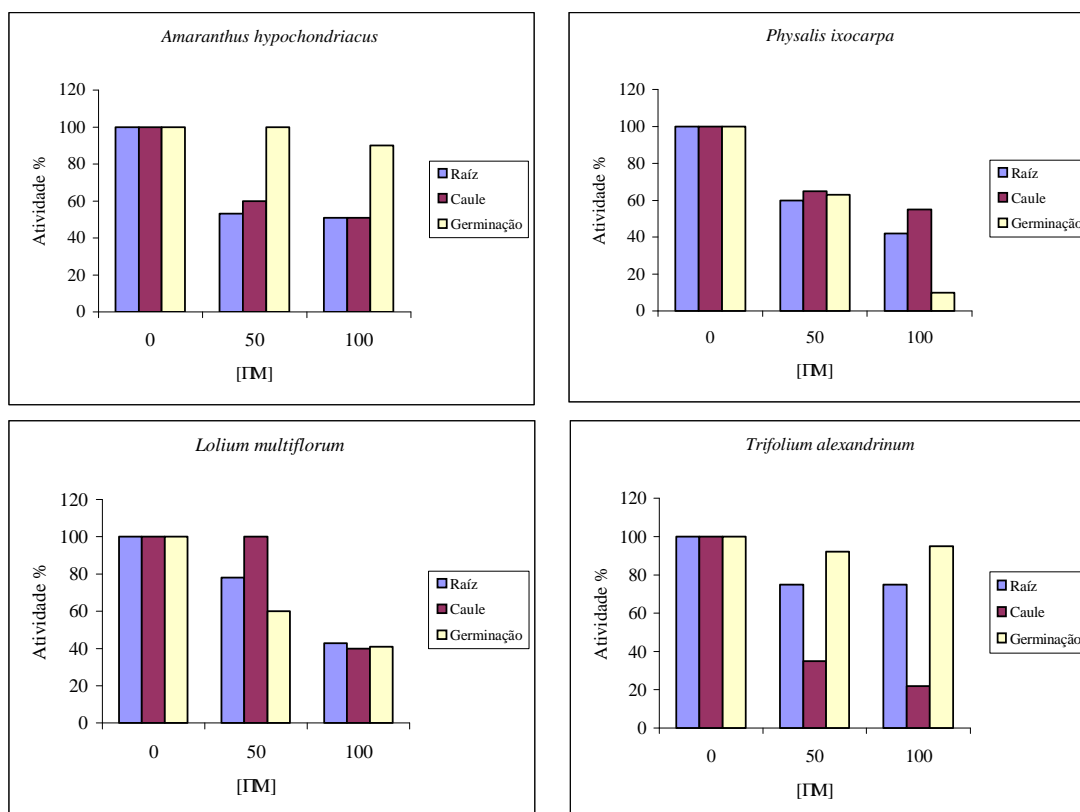
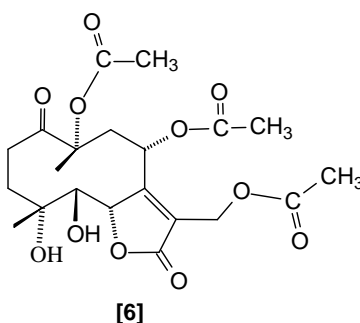


Figura 3.5 - Efeito do composto **5** sobre a germinação, crescimento radicular e a parte aérea de plantas de *Physalis ixocarpa*, *Lolium multiflorum*, *Trifolium alexandrinum* e *Amaranthus hypochondriacus*, nas concentrações de 50 μM e 100 μM , feito em placa de Petri.

Os resultados encontrados para a germinação, desenvolvimento radicular e a parte aérea de plantas de *Physalis ixocarpa*, *Lolium multiflorum*, *Trifolium alexandrinum* e *Amaranthus hypochondriacus* para o composto **6**, podem ser observados na Figura 3.6 (página 140). Para a planta *Amaranthus hypochondriacus* não ocorreu efeito nenhum na concentração de 50 μM . Já na concentração de 100 μM verificou-se apenas uma pequena inibição para germinação de semente e um efeito um pouco mais acentuado na raiz. Observando os resultados na concentração de 50 μM para a planta *Physalis ixocarpa*, pode-se concluir que nenhum efeito significativo foi apresentado comparando com o controle (Solução 0 μM). Entretanto, na concentração de 100 μM verifica-se um efeito estimulante sobre o desenvolvimento radicular, comparado ao controle e a concentração de 50 μM , e um efeito estimulante na germinação comparado com a concentração de 50 μM . Os gráficos para as plantas *Lolium multiflorum* e *Trifolium alexandrinum* mostraram uma maior eficiência do composto **4** frente a germinação da planta *Lolium multiflorum*, nas duas concentrações, sendo mais eficiente em 100 μM , bem como para a inibição das partes aéreas de *Trifolium alexandrinum*.



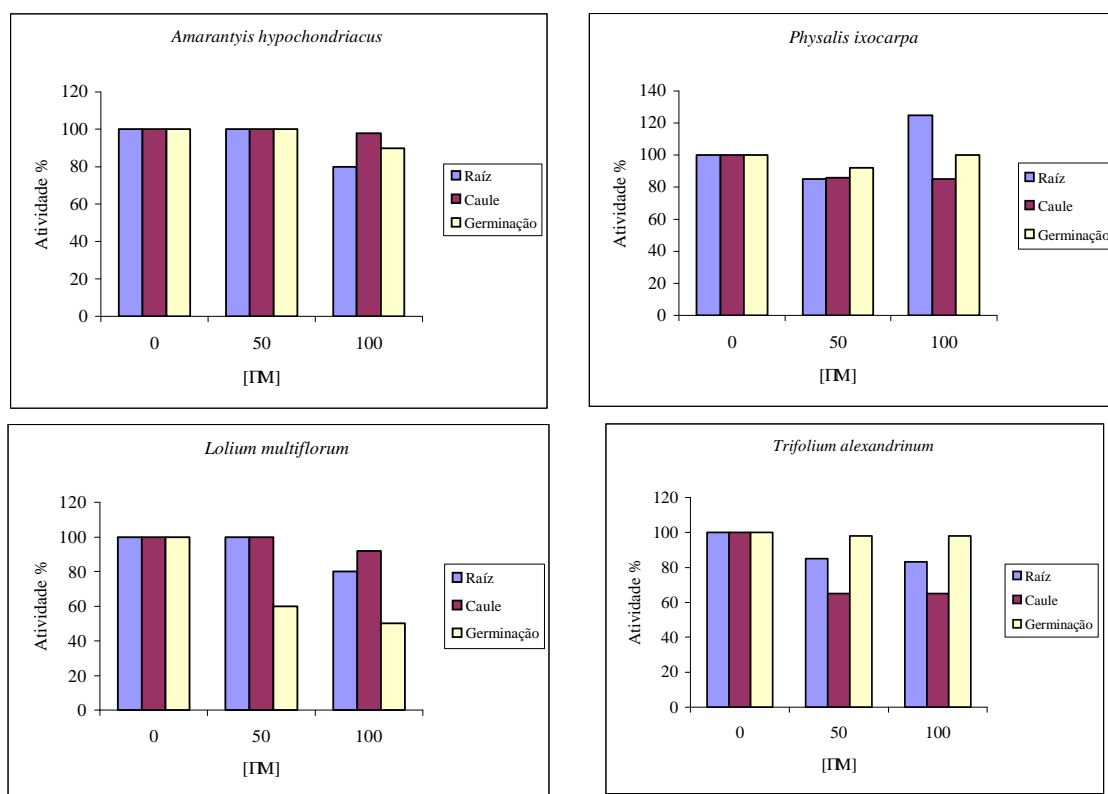


Figura 3.6 - Efeito do composto **6** sobre a germinação, crescimento radicular e parte aérea de plantas de *Physalis ixocarpa*, *Lolium multiflorum*, *Trifolium alexandrinum* e *Amaranthus hypochondriacus*, nas concentrações de 50 μ M e 100 μ M, feito em placa de Petri.

Buscando avaliar o efeito da variação na concentração dos produtos testados (**1 a 7**, página 88), nessa segunda parte do ensaio biológico os compostos foram preparados em uma concentração de 200 μ M. Os resultados dos efeitos produzidos pelas lactonas **1 a 7** na inibição da germinação e do crescimento, no desenvolvimento da raiz e da parte aérea das espécies *T. alexandrinum*, *L. multiflorum*, *P. ixocarpa*, e *A. hypochondriacus* são apresentados nas Figuras 3.7 e 3.8 (páginas 143 e 144).

O efeito mais relevante observado foi a forte inibição causada na germinação da espécie *P. ixocarpa* pelo composto **5**, que inibiu 90% o desenvolvimento da germinação em uma concentração de 200 μ M (Figura 3.8 página 144). Esse efeito foi o maior observado entre todas as espécies testadas.

A sensibilidade do composto **5** na inibição da germinação diminuiu nas espécies *L. multiflorum* (22%, 200 μ M), *A. hypochondriacus* (12%, 200 μ M) e *T. alexandrinum* (5%, 200 μ M). Conseqüentemente, o composto **5** é seletivo

em afetar a germinação da dicotiledônea *P. ixocarpa*. Entretanto, os compostos **4** e **6** apresentam maior inibição na germinação da espécie *L. multiflorum*, o composto **4** inibiu em 40% em uma concentração de 200 μM e o composto **6**, causou um efeito de 48% na mesma concentração. Todos os outros compostos tiveram menor efeito na germinação destas plantas, abaixo de 30%, conforme mostrado pelas Figuras 3.7 e 3.8, (páginas 143 e 144).

O crescimento da raiz é inibido para quase todas as lactonas testadas em graus diferentes, exceto para o composto **2** na espécie *L. multiflorum* e para o composto **3** nas espécies *A. hypochondriacus* e *P. ixocarpa* (Figuras 3.7 e 3.8, páginas 143 e 144). Os efeitos mais fortes foram observados com os compostos **1**, **3** e **4** que causaram uma inibição perto de 70% em uma concentração de 200 μM e o composto **6** que inibiu 58% na mesma concentração a erva daninha *L. multiflorum*. Foi observado também, para o composto **5**, uma forte inibição sobre o crescimento de raiz para dicotiledônea *P. ixocarpa*, esse efeito foi mostrado em forma de 59% de inibição em uma concentração de 200 μM (Figura 3.8, página 144). As outras espécies apresentaram uma menor inibição causada pelo composto **5** em uma concentração de 200 μM . A espécie *T. alexandrinum* mostrou uma inibição de 40% e a espécie *A. hypochondriacus* de 14%. As mesmas plantas foram inibidas pelo composto **7** em 30% e por 35% na mesma concentração, respectivamente. O composto **2** exerce um efeito menor no desenvolvimento do comprimento da raiz das outras espécie testadas (Figuras 3.7 e 3.8, páginas 143 e 144).

Por outro lado, o composto **5** inibiu o crescimento da parte aérea das espécies de *T. alexandrinum*, *P. ixocarpa* e *A. hypochondriacus* em 70%, em 47% e 50%, respectivamente, em uma concentração de 200 μM e o composto **6** apresentou uma inibição sobre o comprimento da parte aérea das espécies *L. multiflorum* e *A. hypochondriacus* em 40% e por 42% na mesma concentração (Figura 3.7, página 143).

Os outros compostos testados apresentaram efeitos menores sobre o crescimento da parte aérea das plantas testadas (Figuras 3.7 e 3.8, páginas 143 e 144). Nas concentrações de 50 μM e 100 μM , os efeitos destas lactonas, tanto no crescimento da raiz, da parte aérea e também na germinação foram

quase todos pequenos. Uma revisão da literatura sobre alelopatia, revela que a maioria dos aleloquímicos estiveram pensados para ser envolvidos em interações da planta-planta não são muito fitotóxicos quando comparados aos herbicidas comerciais (DUKE e LYNDON, 1987) e a maioria dos compostos inibem parcialmente a atividade. Nesse trabalho foi constatado que o composto **5** causou um efeito inibidor de 90% sobre a germinação da espécie *P. ixocarpa*, em uma concentração de 200 μ M.

Nessa parte do trabalho podemos concluir que os compostos exibiram clara seletividade sobre a germinação da espécie dicotiledônea *P. ixocarpa* (90% na concentração de 200 μ M) pelo composto **5**, e que as outras espécies foram menos afetadas (<50 %). Os compostos **1**, **3** e **4** também exibiram clara seletividade sobre o crescimento das raízes nas plantas daninhas *L. multiflorum*, causando efeito inibitório de 70%, 72% e 73% na concentração de 200 μ M, respectivamente. O composto **5** apresentou seletividade na inibição no crescimento da parte aérea da espécie *T. Alexandrinum* com 70% na concentração de 200 μ M, e em outras espécies testadas o efeito observado foi menor. Os outros compostos testados apresentaram efeitos pequenos ou moderados. Portanto, as lactonas estudadas nesse trabalho produzem efeito inibidor sobre a germinação e crescimento das espécies de plantas testadas. Os resultados discutidos anteriormente, sugerem que o composto **5** apresenta um grande espectro de ação contra a germinação e crescimento de espécies de plantas mono e dicotiledôneas, destacando ser mais ativo sobre a dicotiledônea *P. ixocarpa*.

Entre 500 compostos testados em nosso laboratório somente o composto **5** foi ativo na inibição da germinação e crescimento da planta teste *T. Alexandrinum*.

Embora não tenha ficado clara a relação estrutura-atividade entre os compostos estudados observou-se que a presença da função diol (compostos **4**, **5** e **6**) e requerida para o aumento da atividade em geral. A diferença na atividade pode ser causada devido a diferença de polaridade entre os compostos ou pela mudança de conformação da estrutura, conforme sugere MACIAS *et al.* (1998), para um estudo feito com outros germacranolídeos.

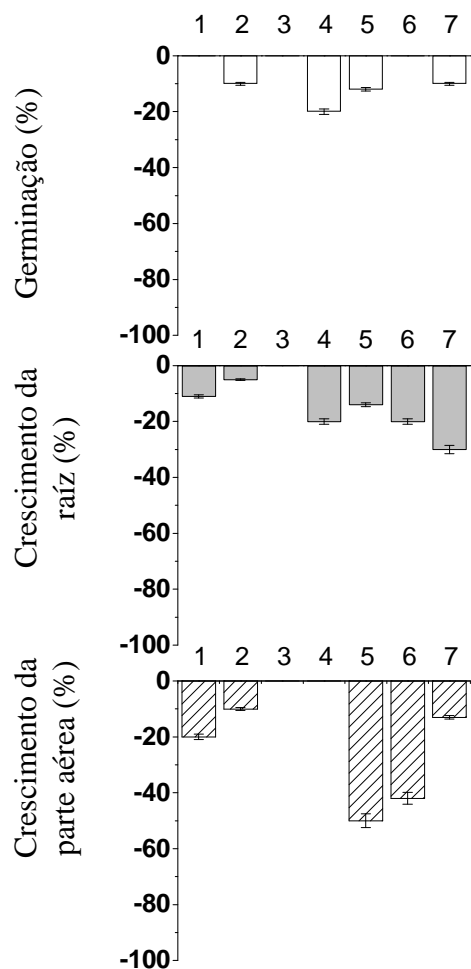
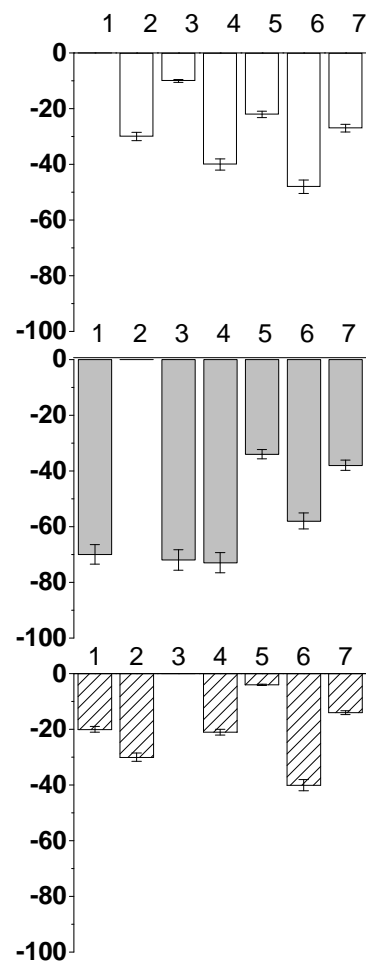
Amaranthus hypochondriacus*Lolium multiflorum*

Figura 3.7 - Efeitos das lactonas 1-7 (página 88) na germinação, comprimento de raiz e da parte aérea de plantas em uma concentração de 200 μ M.

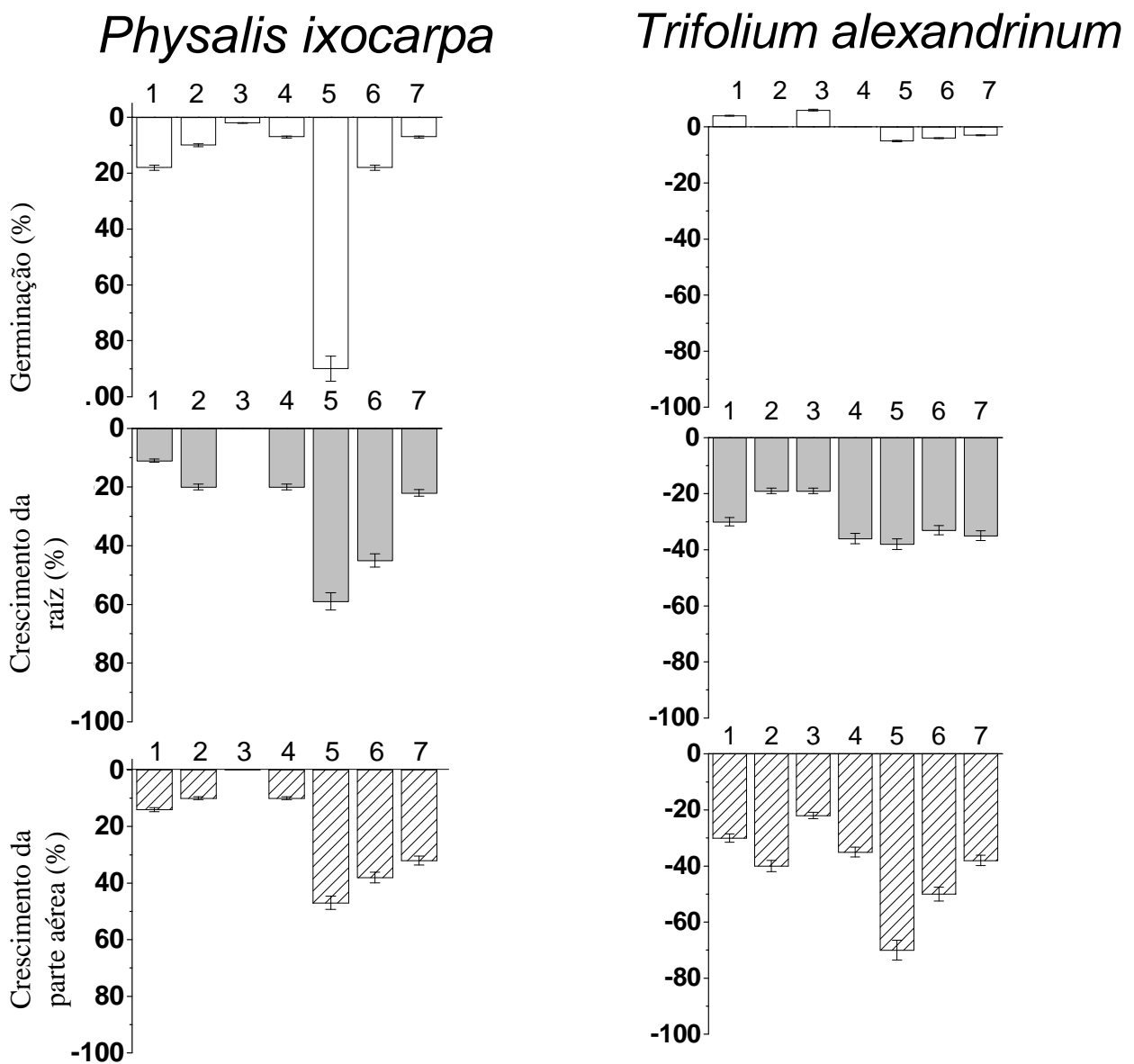
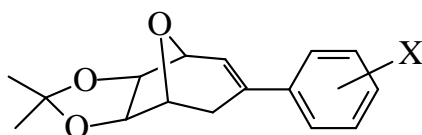


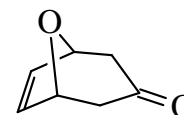
Figura 3.8 - Efeitos das lactonas 1-7 (página 88) na germinação, no crescimento de raiz e no crescimento da parte aérea de plantas em uma concentração de 200 μ M.

Em outro bioensaio, utilizando as espécies de plantas *Sorghum bicolor* L. (sorgo) e *Cucumis sativus* L. (pepino), avaliou-se a atividade herbicida dos compostos 2-fenil-6,7- *exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo [3.2.1]oct-2-eno [27] e do 3-fenil-6,7- *exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo [3.2.1] oct-2-eno [34].

Em estudos recentes foi descoberto que compostos com estrutura geral 3-aryl-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno [35], derivado do oxabicyclo [36], na concentração de 6 $\mu\text{g mL}^{-1}$ possui acentuada atividade herbicida, contra uma série de culturas e de plantas daninhas de interesse econômico (CONCEIÇÃO, 1995).

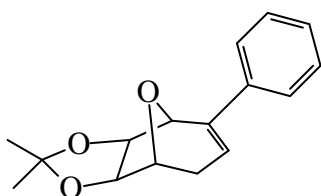


[35]: X= H, alquil, OCH₃, F, Cl, NMe₂

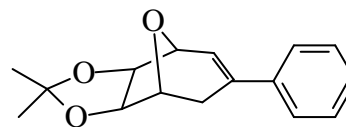


[36]

Dentre os compostos preparados, foi observado que a natureza e a posição dos grupos substituintes no anel aromático influenciam na atividade biológica. Devido a este fato, de modo a estudar a influência da posição de ligação do anel aromático na estrutura do bicyclo, sobre a atividade biológica, com vistas à obtenção de compostos mais ativos, nesta parte do trabalho descrevem-se os resultados dos ensaios biológicos realizados para os isômeros 27 e 34.



[27]



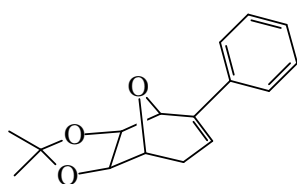
[34]

Na tabela 3.1 (página 146) e na Figura 3.9 (página 147) são encontrados os resultados de porcentagem de inibição do crescimento radicular de sorgo e pepino, causado pelos compostos 27 e 34. Apesar de ter sido observada maior

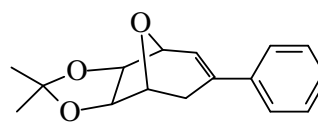
porcentagem de inibição a $250 \mu\text{g mL}^{-1}$, o resultado não foi estatisticamente diferente do obtido na concentração de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$.

O isômero **27** mostrou-se mais ativo que o isômero **34**. Naquele, a inibição do comprimento da radícula e da biomassa foram maiores, tanto para o sorgo, quanto para o pepino (Tabela 3.1).

Tabela 3.1 – Efeito dos compostos **27** e **34**, nas concentrações de 100 e 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$, sobre o crescimento e o acúmulo de biomassa seca de raízes (R) de plantas de *S. bicolor* (sorgo) e de *C. sativus* (pepino), após 48 h de incubação a 25°C .



[27]



[34]

	Composto	Conc./ $\mu\text{g mL}^{-1}$	Massa/mg *	% Inibição	Comp./cm	% Inibição
Sorgo	Controle	-	0,0171 A	-	3,0100 A	-
	34	100	0,0086 B	49,70	1,3590 B	54,84
	27	100	0,0050 C	70,70	0,7570 C	74,85
	34	250	0,0082 B	52,00	1,2560 B	58,27
	27	250	0,0030 C	82,45	0,4810C	84,00
Pepino	Controle	-	0,0430 A	-	3,2160	-
	34	100	0,0230 B	46,00	1,6800 B	47,75
	27	100	0,0210 C	61,00	1,0940 C	66,00
	34	250	0,0220 B	48,00	1,5760 B	51,00
	27	250	0,0140 C	66,00	0,9970 C	69,00

* Média seguidas pela mesma letra, na coluna, não diferem entre si pelo teste de Tukey com 5% de probabilidade.

Os resultados de inibição do crescimento da radícula apresentados na Figura 3.9 (página 147), são semelhantes aos obtidos por BARBOSA *et al.* (1997) quando utilizaram outros derivados do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [36], na concentração de 1.000 ppm, em sementes de sorgo. Observa-se que a

sensibilidade do sorgo aos inibidores foi ligeiramente maior que o pepino. O comprimento da radícula de ambas as espécies apresentou sensibilidade um pouco maior ao inibidor em relação à massa, o que, em termos práticos, facilita a avaliação de novos produtos em futuros testes pela facilidade de avaliação.

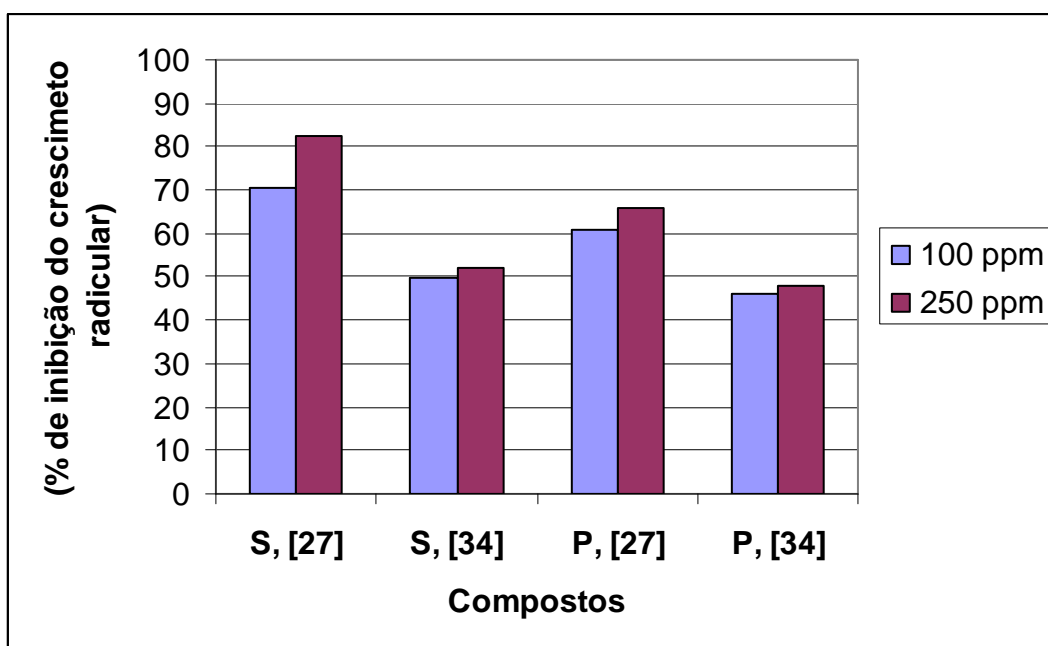


Figura 3.9 - Efeitos dos compostos **27** e **34** sobre o crescimento radicular de plantas de *Sorghum bicolor* (sorgo, S) e *Cucumis sativus* (pepino, P), nas concentrações de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $250 \mu\text{g mL}^{-1}$, após 72 horas de incubação a 25°C .

4. RESUMO E CONCLUSÕES

Todos os compostos foram submetidos a testes biológicos, para avaliação da atividade herbicida. Para isso foram realizados testes em placa de Petri, avaliando-se a germinação, crescimento radicular e parte aérea das plantas-teste *Physalis ixocarpa*, *Lolium multiflorum*, *Trifolium alexandrinum* e *Amaranthus hypochondriacus* para os compostos (**1**, **2**, **3**, **4**, **5** e **6**, página 88) nas concentrações de 50 μM e 100 μM e (**1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6** e **7**, página 88) na concentração de 200 μM , e o crescimento radicular de plantas de sorgo e pepino para os compostos **27** e **34** (página 145) nas concentrações de 100 $\mu\text{g/mL}$ e 250 $\mu\text{g/mL}$.

Com relação aos efeitos dos oxabicciclos **27** e **34**, observa-se (Tabela 3.1, página 146 e Figura 3.9, página 147) que o isômero **27** tanto no sorgo quanto no pepino, foi mais ativo que o isômero **34**.

Para o Glaucolídeo B e seus derivados todos apresentaram inibição frente a alguma planta-teste, destacando-se o composto **5** página 156.

A atividade apresentada pelos compostos sintetizados foi significativa, principalmente devido ao fato da concentração na qual foram testados ser relativamente baixa, pois, atualmente apenas compostos eficazes, ou seja, que provoquem inibição quando aplicados em baixas dosagens são aproveitados no processo de desenvolvimento de agroquímicos. No entanto, esses resultados não são conclusivos no que se refere ao potencial herbicida dos compostos. Deve-se explorar novas metodologias e também novas plantas-teste para avaliar possíveis efeitos desses compostos sobre outros processos vitais das plantas.

5. CONCLUSÃO GERAL E PERSPECTIVAS

Neste trabalho foi apresentado o resultado para identificação inequívoca do Glaucolídeo B por ressonância magnética nuclear, envolvendo técnicas em uma e duas dimensões, assim como a análise de espectros de RMN de ^1H registrados em diferentes temperaturas. Isto se fez necessário, devido à natureza flexível do seu sistema cíclico de dez membros. Assim foi possível atribuir todos os sinais observados por RMN.

As transformações químicas efetuadas no Glaucolídeo B, no composto **2** e no composto **3** (página 88), mostraram-se eficientes para obtenção dos derivados sintetizados, tendo em vista os bons rendimentos e a facilidade de separação dos produtos obtidos. Estes fatos mostram a alta seletividade dos reagentes utilizados na síntese dos compostos, haja vista que existe um elevado grau de funcionalização dos substratos. Nestes procedimentos foram preparados seis derivados que junto ao Glaucolídeo B tiveram sua atividade herbicida testada sobre: a germinação, desenvolvimento radicular e a parte aérea de plantas de *Physalis ixocarpa*, *Lolium multiflorum*, *Trifolium alexandrium* e *Amaranthus hypochondriacus*. Os resultados mais importantes foram observados para os compostos inéditos **4** e **5** (página 88) que causaram maior efeito sobre todas as plantas testadas.

Foi obtido um composto inédito, de acordo com a proposta de síntese, o 2-fenil-6,7-exo-isopropilenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno **[27]** (página 145) em 6 etapas a partir da 1-fenilpropan-2-ona com um rendimento total de

10,6 %. Este composto mostrou-se mais fitotóxico que seu isômero 3-fenil-6,7-exo-isopropilenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno **[34]**, (página 145), para plantas de sorgo e pepino. Estes resultados demonstram que a posição do grupo aromático na estrutura do composto influencia na atividade biológica. Dessa forma esta metodologia sintética deve ser otimizada e utilizada para o preparo de outros derivados do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona **[36]**, com vistas ao desenvolvimento futuro de novos herbicidas.

Os resultados obtidos foram muito satisfatórios, visto que este trabalho foi apenas o início dos estudos sobre a atividade herbicida desses compostos, uma vez que estudos mais aprofundados devem ser feitos, a fim de testar, por exemplo, a seletividade dos mesmos. Outro aspecto importante a ser levado em consideração é a possibilidade de uma interação da formulação utilizada para solubilizar os compostos. Dessa maneira, uma otimização das formulações deve ser buscada, visando uma melhor eficiência, bem como atingir o sítio de ação específico. Será também interessante no futuro serem obtidos derivados apresentando outras alterações estruturais para se fazer um estudo da correlação entre estrutura química e atividade biológica.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADEKENOR, S. M.; KUPRIYANOV, A. N.; MUKAHAMETZYANOV, M. N. In: PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene Lactones. *Bioch. Syst. Ecol.*, v. 14, p. 255-281, 1986.
- Alarcon, M.C.B.V.; Lopes, J.L.C. and Herz, W. Glaucolide B, a molluscicidal sesquiterpene lactone, and other constituents of *Vernonia eremophila*. *Planta Med.*, v. 56, p. 271-273, 1990.
- ALLEN, S. W.; BERNSTEIN, S. The preparation of Δ^{16} -steroids. *J. Am. Chem. Soc.*, v.77, p.1028-1032, 1955.
- ANAYA, A. L.; AMO, S. In: PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. *Bioch. Syst. Ecol.*, v.14, p.255-281, 1986.
- ANAYA, A. I.; CALERA, M. R.; MATA, R.; PEREDA, R. Allelopathic potential of compounds isolated from *Ipomoea tricolor cav.* *J. Chem. Ecology*, New York, v.16, nº 7, p. 2145-2152, 1990.
- ANDREÃO, A. Síntese e avaliação da atividade herbicida de compostos derivados do 2 α ,4 α -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-ona. Viçosa, MG: Dissertação UFV (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, 1998. 155p.

- ARANTES, F. F. P. Síntese e avaliação da fitotoxicidade de novas lactonas sesquiterpênicas. Viçosa, MG: Dissertação UFV (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, 2007. 136p.
- BARBOSA, L. C. A. A new synthetic approach to the pseudo-guaianolide skeleton via oxyallyl cation chemistry. Berkshire: England, tese Ph.D - University of Reading, 1991. 213p.
- BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; BORGES, E. E. L.; MANN, J. Synthesis and evaluation of the plant growth regulatory activity of 8-oxabicyclo [3.2.1]oct-6-en-3-one derivatives. J. Braz. Chem. Soc., v.8, p.19-27, 1997.
- BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; ALVARENGA, E. S. Síntese e avaliação da atividade antimalárica de novos ozonídeos. Eclética Química, v.27, p.171-183, 2002a.
- BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A. Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de lactonas derivadas do 2,4-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-ona. Química Nova, v.25, p. 203-208, 2002b.
- BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; MALTHA, C. R. A.; SILVA, P. S.; SILVA, A. A. Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de novos análogos oxigenados do ácido helmintospórico. Química Nova, v.26, p. 655-660, 2003a.
- BARBOSA, L. C. A.; ALVARENGA, E. S.; DEMUNER, A. J.; Figueiredo R.; SILVA, A. A. Synthesis of new aliphatic and aromatic phytotoxic derivatives of 2 α , 4 α -dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one. Pest Management Science, v.59, p.1043-1051, 2003b.
- BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; DEMUNER, A. J.; FILOMENO, C. A. Síntese de novos herbicidas derivados do 1,2 α ,4 α ,5-tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]-oct-6-em-3-ona. Química Nova, v.27, p. 241-246, 2004.
- BARTH, L. R.; FERNANDES, A. P. M.; PAES, J. T. R.; RODRIGUES, V. Effects of goyazensolide during in vitro cultivation of *Schistosoma mansoni*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, v. 92, p. 427-429, 1997.
- BARUAH, N. C.; SARMA, J. C.; SARMA, S.; SARMA, R. P. Seed germination and growth inhibitory cadinenes from *Eupatorium adenophorum Spreng*. J. Chem. Ecology, New York, v.20, nº 8, p. 1885-1892, 1994.
- BORDOLOI, M.; SARMAH, J.; SHARMA, R. Transformation of a guaianolide to a pseudoguaianolide, Tetrahedron, v. 45, p. 289-302, 1989.

- BORKOSKY, S.; BARDÓN, A.; CATALÁN, C. A. N.; DIAZ, J. G.; HERZ, W. Glaucolides, hirsutinolides and other sesquiterpene lactones from *Vernonanthura Pinguis*, *Phytochemistry*, v. 44, p. 465-470, 1997.
- BROWN, C.; BROWN, H. C. Catalytic hydrogenation. II. A new, convenient technique for laboratory hydrogenations. A simple, automatic device for atmospheric pressure hydrogenations. *J. Am. Chem. Soc.*, Washington, v. 31, p. 3989-3995, 1969.
- BURNETT, W. C.; SAMUEL, B.; JONES, J.; TOM, J. M. Influence of sesquiterpene lactones of *Vernonia (Compositae)* on oviposition preferences of lepidoptera. *American Midland Naturalist*, v.100, Nº1, p. 242-246, 1978.
- CAMERON, E.; COLVIN, E. Reduction of epoxides, *Heterocycles*, v. 25, p.133, 1987.
- CAMPOS, M. M. Fundamentos de química orgânica. São Paulo, Editora Edgard Blucher, v. 3, p. 925-1556, 1980.
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. Advanced organic chemistry parte B: reactions and synthesis. 3.ed. New York, John Wiley & Sons, v.2,1993. 800p.
- CARVALHO, J. E. Atividade antiulcerogênica e anticâncer de produtos naturais e de síntese. *MultiCiência*, v.7, 2006, 18p.
- CASTELLANO, D.; MACIAS, F. A.; GALINDO, C. J. Dehydrozaluzanin C: a potent plant growth regulator with potential use as a natural herbicide template, *Phytochemistry*, v. 54, p. 165-171 , 2000.
- CHAVES, F. C. Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de análogos dos produtos naturais helmintosporal e helmintosporol. Viçosa, MG: Dissertação UFV (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, 2003. 143p.
- CHEN, H. H.; ZHOU, H. J.; FANG, X. Inhibition of human cancer cell line growth and human umbilical vein endothelial cell angiogenesis by artemisinin derivatives in vitro. *Pharmacological Research*, v.48, p.231-236, 2003.
- CHO, J. Y.; BAIK, K. U.; JUNG, J. H.; PARK, M. H.; In vitro anti-inflammatory effects of cynaropicrin, a sesquiterpene lactone, from *Saussurea lappa*. *European Journal of Pharmacology*, v.398, p. 399-407, 2000.

- CONCEIÇÃO, G. A. Síntese e avaliação da atividade herbicida de compostos do tipo 3-aryl-6,7-exo-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno. Viçosa, MG: Dissertação UFV (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, 1995. 169p.
- COSTA, A. V. Síntese e avaliação da atividade herbicida de compostos do tipo 3-aryl-2 α ,4 α -dimetil-6,7-exo-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo [3.2.1]oct-2-eno. Viçosa, MG: Dissertação UFV (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, 1997. 167p.
- COSTA, A. V.; BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; SILVA, A. Synthesis and herbicidal activity of 2 α , 4 α -dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one derivatives. J. Agric. Food Chem., v. 47, p. 4807-4814, 1999.
- COSTA, M. S.; KIRALJ, R.; FERREIRA, M. C.; Estudo teórico da interação existente entre a artemisinina e o heme. Química Nova, v.30, nº1, p.25-31, 2007
- DALVI, R. R.; SINGH, B.; SALUNKHE, D. K. In: PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. Bioch. Syst. Ecol., v. 14, p. 255-281, 1986.
- DEMUNER, A. J.; BARBOSA L. C. A. Cicloadições [3+4] via cátions oxialílicos: Aplicações em sínteses orgânicas. Química Nova, v. 20, nº1, p. 18-28, 1997.
- DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; PILÓ, V. D. New 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one derivatives with plant growth regulatory activity. J. Agric. Food Chem., v.46, p.1173-1176, 1998.
- DUKE, S. O.; LYDON, J. Herbicides from natural compounds. Weed Technology. v.1, p. 122-128, 1987.
- DUKE, S. O.; DAYAN, F.E.; KAGAN, I.A.; BAERSON, S.R. New herbicide target sites from natural compounds. In: Clark, J.M.; OHKAWA, H. (Eds.) ACS Symposium Series, 892. New discoveries in Agrochemicals. p.151-160, 2005.
- EINHELLIG, F. A.; LEATHER, R. G. Potentials for exploiting allelopathy to enhance crop production. J. Chem. Ecology, New York, v.14, nº 10, p.1829-1844, 1988.
- FIESER, F. Reagents for Organic Synthesis. v.1, Wiley: New York, 1967, 796p.

- FISCHER, N. H.; OLIVIER, E. J.; FISCHER, H. D. Progress in the chemistry of organic natural products. Springer Verlag, Wien, New York, 1979. 317p.
- FISCHER, N. H.; WEIDENHAMER, J. D.; BRADOW, J. M. Activities of sesquiterpene lactones, J. Chem. Ecol., v. 15, p. 1785-1793, 1989.
- FOHLISCH, B.; FLOGAUS, R.; OEXLE, J.; SCHADEL, A. Addition reactions: cycloaddition. Tetrahedron Lett., v. 25, p. 1773-1776, 1984.
- FRANÇOIS, G.; PASSREITER, C. M.; WOERDENBAG, H. J.; LOOVEREN, M. V. Antiplasmodial activities and cytotoxic effects of aqueous extracts and sesquiterpene lactones from *Neurolaena lobata*. Planta Medica, v. 62, p. 126-129, 1996.
- GARCIDUENAS, M. R.; DOMINGUEZ, X. A. In: PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. Bioch. Syst. Ecol., v. 14, p. 255-281, 1986.
- GELMINI, G. A. Herbicidas: indicações básicas. Campinas: Coordenadoria de Assistência Técnica Integral, 1985. 251p.
- GERSHENZON, J.; MARSHALL, D. L.; NAIDENOVA, E.; AVRANOVA, P. In: PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. Bioch. Syst. Ecol., v. 14, p. 255-281, 1986.
- GIESBRECHT, A. M.; DAVINO, S. C.; NASSIS, C. Z.; YOUNG, M. C. M.; LOPES, J. L. C.; RODRIGUES, D. C.; VICHNEWISKI, W.; NASSI, A. M. T. T.; DIAS, D. A. E.; LOPES, J. N. C. Antimicrobial activity of sesquiterpene lactones. Química Nova, v.13, nº 4, p.312-314, 1990.
- GIORDANO, O. S.; PESTCHANKER, M. J.; GUERREIRO, E.; SAAD, J. R.; ENRIZ, R. D.; RODRIGUEZ, A. M.; JÁUREGUI, E. A.; GUZMÁN, J.; MARÍA, A. O. M. E.; WENDEL, G. H. Structure-Activity relationship in the gastric cytoprotective effect of several sesquiterpene lactone. J. Med. Chem., v. 35, p. 2452-2458, 1992.
- GONÇALVES, D.; WAL, E.; ALMEIDA, R. R. Química orgânica experimental. São Paulo; Mcgraw-Hill, 1988. 269p.
- GUIMARÃES, D. A. S. Transformações Químicas, Microbiológicas e Atividades Biológicas de lactonas Sesquiterpênicas. Belo Horizonte, MG: UFMG, Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Federal de Minas Gerais, 1998, 269p.

- HARMATA, M.; HERRON, B. F. Trimethylsilylmethyl allylic sulfones in [4+3] cycloadditions. *J. Org. Chem.* v.58, p. 7393-7396, 1993.
- HARMATA, M. Asymmetric catalytic [4+3] cycloaddition reactions, *Adv. Synth. Catal.*, v. 348, p.2297-2306, 2006.
- HOFFMANN, H. M. R.; CLEMENS, K. E.; SMITHERS, R. Stereospecific generation of 2-oxyallylic cations from two new sources: steric course of cycloadditions to conjugated dienes. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 94, nº 11, p. 3940-3946, 1972.
- HOFFMANN, H. M. R.; IQBAL, M.N.; Improved procedure for the generation of allyl cations from simple dibromo ketones. Change of mechanism on reaction with triethyl borate and zinc. Cycloadditions to conjugated dienes. *Tetrahedron Lett.*, v.50, p.4487-4490, 1975.
- BUSKUHL, H. Avaliação *in vitro* do mecanismo de ação citotóxica de lactonas sesquiterpênicas e outras substâncias isoladas de *Vernonia scorpioides* (LAM) PERS. Dissertação, Itajaí : Santa Catarina, Universidade do Vale do Jataí, 2007, 115p.
- ISMAN, M. B.; RODRIGUEZ, E. In: PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. *Bioch. Syst. Ecol.*, v. 14, p. 255-281, 1986.
- JONES, S. B.; MABRY, T. In: PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. *Bioch. Syst. Ecol.*, v. 14, p. 255-281, 1986.
- JÚNIOR, C. V. Terpenos com atividade inseticida: uma alternative para o controle químico de insetos. *Química Nova*, v.26, p. 390-400, 2003.
- KANCHAN, S. D.; JAYACHANDRA H. In: PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. *Bioch. Syst. Ecol.*, v. 14, p. 255-281, 1986.
- KHOSLA, S. N.; SOBTI, S. N. In : PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. *Bioch. Syst. Ecol.*, v. 14, p. 255-281, 1986.
- KUPCHAN, S. M.; EAKIN, M.; A. E THOMAS, A. M. Tumor inhibitors. 69. structure-cytotoxicity relationships among the sesquiterpenes lactones. *J. Med. Chem.*, v. 14, n. 12, p. 1147-1152, 1971.
- KWON, Y. M.; WOO, W. S.; WOO, L. K.; LEE, M. J. In: PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. *Bioch. Syst. Ecol.*, v. 14, p. 255-281, 1986.

- LEIN, W.; BORNKE, F.; REINDL, A.; EHRHARDT, T.; STITT, M.; SONNEWALD, U. Target-based discovery of novel herbicides. *Current Opinion in Plant Biology*, v. 7, p. 219-225, 2004.
- LORENZI, H. Manual de identificação e controle de plantas daninhas: plantio direto e convencional. 3. ed., São Paulo: Nova Odessa, Editora Plantarum, 1994. 240p.
- MACIAS, A. F. Allelopathy in the search for natural herbicide models. In: DAKSHINI, m. m. k.; EINHELLING, F. A. Allelopathy - Organisms, processes, and applications. American Chemical Society Symposium Series 582, p310-329, 1998.
- MACÍAS, A. F.; TORRES, A.; MOLINILLO, J. M. G.; VARELA, R. M.; CASTELLANO, D. Potential allelopathic lactones from Sunflower Leaves, *Phytochemistry*, v. 43, p. 1205-1215, 1996.
- MACÍAS, A. F.; TORRES, A.; MOLINILLO, R. M.; CASTELLANO, D. Potential allelopathic lactones from sunflower leaves, *Phytochemistry*, v. 53, p. 105-112, 1999.
- MACÍAS, A. F.; FERNANDES A.; VARELA, R. M.; MOLINILLO, J. M. G.; TORRES, A.; ALVES, P. L. C. A. Sesquiterpene lactones as allelochemicals *J. Nat. Prod.*, v.69, p. 795-800, 2006.
- MANN, J.; USMANI, A. A.; The synthetic utility of oxyallyl cations. *J. Chem. Soc. Chem. Comm*, p. 1119, 1980.
- MANN, J.; WILDE, P. D.; FINCH, M. W.; Rearrangements of aryl-8-oxabicyclo[3.2.1]octenones: synthesis of novel biaryls and 1-aryl-3-furylpropanones. *J. Chem. Soc. Chem. Comm*, p. 1543-1544, 1985.
- MARCH, J. *Advanced organic chemistry*. New York: Mcgraw-Hill Book. 1984, 273 p.
- MCCAHON, C. B.; KELSEY, R. G.; SHERIDAN, R. P.; SHAFIZADEH, F. Physiological effects of compounds extracted from sagebrush. *Bull. Torrey. Bot. Club*, v. 100, p. 23-28, 1973.
- MILAS, N. A., SUSSMAN, O., MASON, S., *Modern synthetic reactions*. *J. Chem. Soc.*, v.61, n.23, p.1844-1847, 1939.

- MODHA, J.; LAMBERTUCCI J. R.; DOENHOFF M. J.; MCLAREN D. J. Immune dependence of schistosomicidal chemoteraph: an ultrastructural study of *Schistosoma mansoni* adult worms exposed to praziquantel immune serum in vivo. *Parasite Immunol*, v.12, p.321-334, 1990
- MONTEIRO, M. C. M.; LEPTOKARYDIS, I. H.; SILVA, G. H.; SILVA, V. C.; BOLZANI, V. S.; YOUNG, M.C. M.; LOPES, M.N. Constituintes químicos isolados dos caules de *Michelia champaca* L. (*Magnoliaceae*). *Eclética Química*. V.32, nº 3, 2008.
- NAKAJIMA, S.; KAWAZIR, K. In: PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. *Bioch. Syst. Ecol.*, v. 14, p. 255-281, 1986.
- NAWROT, J.; BLOSYK, E.; GRABARCZYK, H.; DROZDZ, B. In: PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. *Bioch. Syst. Ecol.*, v. 14, p.255-281, 1986.
- NOLDIN, V. F.; FILHO V. C.; MONACHE, F. D.; BENASSI, J. C.; CHRISTMANN, I. L.; PEDROSA R. C., YUNES R. A. Chemical composition and biological activities of the leaves of *Cynara scolymus* L. cultivated in Brazil. *Química Nova*, v.26, nº3, p. 331-334, 2003.
- PADOLINA, W. G.; YOSHIOKA, H.; NAKATANI, N.; MABRY, T. J. Glaucolide-A And-B, New Germacranolide-Type Sesquiterpene Lactones from *Vernonia* (*Compositae*), *Tetrahedron*, v.30, p.1161-1170, 1974.
- PERRIM, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. Purification of laboratory chemicals. 3 ed. Oxford. Pergation Press, 1988. 340 p.
- PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. *Bioch. Syst. Ecol.*, 14, p.255-281, 1986.
- PICMAN, A. K.; TOWERS, G. H. N. Biological activities of sesquiterpenes lactones. *Biochem. Syst. Ecol.*, v. 11, p. 321-327, 1983.
- POSTIGO, M. P. Planejamento racional de inibidores da purina nucleosídeo fosforilase de *Schistosoma mansoni*. São Carlos: S.P. Dissertação de Mestrado (Instituto de Física de São Carlos, IFSC), 2008, 169p.
- RICE, E. L. Allelopaty. 2 ed. Orlando, Academic Press, Inc. 1988. 422p.
- ROBLES, M.; AREGULLIN, M.; WEST, J.; RODRIGUEZ, E. Recent studies on the zoopharmacognosy, pharmacology and neurotoxicology os sesquiterpenes lactones. *Planta Medica.*, v. 61, p. 199-203, 1995.

- RODRIGUEZ, E.; TOWERS, G. H. N.; MITCHELL, J. C. Biological activities of sesquiterpenes lactones. *Phytochemistry*, v. 15, p. 1573-1580, 1976.
- RODRIGUES, R. A. F.; FOGGIO, M. A.; JÚNIOR, B. S.; SANTOS, A. S.; REHDER, V. L. G. Otimização do processo de extração e isolamento do antimalárico artemisinina a partir de *artemisia annua* L. *Química Nova*. V. 29, p. 368-372, 2006.
- SAMIR, A. M. A.; FUMIO H. Allelopathic potential of two sesquiterpene lactones from *Magnolia grandiflora* L. *Biochemical Systematics and Ecology*. V.35, p. 737-742, 2007.
- SANTELMANN, P. W. Herbicide bioassay. In: TRUELOVE, B. *Research methods in weed science*. 2ed. Auburn Printing, p. 79-88, 1977.
- SANTOS, O. G. Alelopatia de genótipos de sorgo em sistemas de cultivo de hortaliças. Brasília, DF: Universidade de Brasília, 1996, 27p.
- SANTOS, S. M. B. P. Lactonas sesquiterpênicas - aplicações farmacológicas e quimiotaxonômicas. *Boletim SPQ*, 1989, 36p.
- SARTORI, M. R. K. Atividade antimicrobiana de frações de extratos e compostos puros obtidos das flores da *Acmela brasiliensis* SPRENG (*Wedelia paludosa*) (*Asteraceae*), Dissertação, Itajaí : Santa Catarina, Universidade do Vale do Jataí, 2006, 81p.
- SASHIDA, Y.; NAKATA, H.; KAGAHA, M. In PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. *Bioch. Syst. Ecol.*, v. 14, p. 255-281, 1986.
- SCHORR, K.; PINERES A. J. G.; SIEDLE B.; MERFORT I.; COSTA F. B. Guaianolides from *vigueira gardneri* inhibit the transcription factor NF-kB. *Phytochemistry*, v.60, p.733-740, 2002.
- SCHRÖDER, M. Osmium tetroxide cishydroxylation of unsaturated substrates. *Chem. Rev.*, v. 80, p.187-213, 1980.
- SCHWARTZ, A.; MADDAN, P. A convenient synthesis of 11- nor- Δ^8 -tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid. *J. Org. Chem.*, Washington, v.51, p. 5463-5465, 1986.
- SHORT, P. L. Growing agricultural chemistry r & d. *Chemical and Engineering News*, v. 83, p. 19-22, 2005.
- SILVA, A. A.; VARGAS, L.; FERREIRA, F. A.; Herbicidas: Resistência de plantas. In: SILVA, A.A.; SILVA, J.F. *Tópicos em manejo de plantas daninhas*, Viçosa: Editora UFV, p. 279-324, 2007.

- SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. 6 ed. New York, John Wiley & Sons, 2000. 460p.
- SMITH, C. M.; KESTER, K. M.; FISHER, N. H. In: PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. *Bioch. Syst. Ecol.*, v.14, p. 255-281, 1986.
- SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. Química Orgânica. 7 ed. New York, John Wiley & Sons, v.1, 2001. 645p.
- SOUZA, L. C. D.; PEDRO, R. J. Use of praziquantel in patients with *Schistosomiasis mansoni* previously treated with oxaminiquine and/or hycanthone: resistance of *Schistosoma mansoni* to schistosomicidal agents. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, v.76, p. 652-659, 1982.
- SOUZA, K. A. P. Síntese e avaliação da fitotoxicidade de novos butenolídeos análogos aos nostoclídeos. Viçosa, MG: Dissertação UFV (Mestrado em Agroquímica) – universidade Federal de Viçosa, 2007. 69p.
- STREIBIG, J. C.; KUDSK, P. Herbicide bioassays, New York, CRC Press, 1993, 270p.
- TEIXEIRA, R. R. Síntese e Avaliação das Atividades Fitotóxica e Citotóxica de Compostos Análogos aos Nostoclídeos. Belo Horizonte, MG: Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Federal de Minas Gerais, 2008, 234p.
- TOWERS, G. H. N.; TAYLOR R. S. L. Antibacterial constituents of the nepalese medicinal herb, *Centipeda Minima*. *Phytochemistry*, v. 47, p. 631-634, 1997.
- VICHNEWISK, W.; GILBERT, B. Schistosomicidal sesquiterpene lactone from *Eremanthus elaeagnus*. *Phytochemistry*, v. 11, p. 2563-2566, 1972.
- ZHANG, W.; LUO, S.; FANG, F.; CHEN, Q.; HU, H.; JIA, X.; ZHAI, H. Total synthesis of absinthin, *J. Am. Chem. Soc.*, v. 127, p.18-19, 2005.
- WEDGE, D. E.; MACÍAS, F. A.; GALINDO J. C. G. Fungicidal activity of natural and synthetic sesquiterpene lactone analogs, *Phytochemistry*, v. 53, p. 747-757, 2000.
- WILKINSON, S. G. Comprehensive organic chemistry, the synthesis and reactions of organic compounds. New York: Pergamon Press, v.1, 1979. 1227p.

WOERDENBAG, H. J.; MERFORT, I.; PAREITER, C. M.; SCHIMIDT, T. J.; WILLUHN, G.; VAN UDEN, W.; PRAS, N.; KAMPINGA, H. H.; KONINGS, A. W. T. Cytotoxicity of flavonoids and sesquiterpene lactones from *Arnica* species against the GLC₄ and the COLO 320 cell lines. *Planta Medica*, v. 60, p. 434-437, 1994.