

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES  
FITOTÓXICA E CITOTÓXICA DE COMPOSTOS  
ANÁLOGOS AOS NOSTOCLÍDEOS

Róbson Ricardo Teixeira

T266s Teixeira, Róbson Ricardo

2008

T

Síntese e avaliação das atividades fitotóxica e citotóxica de compostos análogos aos nostoclídeos./ Róbson Ricardo Teixeira. 2008.

xxv, 222 p.: il.

Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.

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

1. Química Orgânica- Teses 2. Síntese orgânica- Teses  
3. Compostos Análogos aos Nostoclídeos - Teses  
I. Barbosa, Luiz Cláudio de Almeida, Orientador  
II. Título.

CDU: 043

Esse trabalho foi realizado sob a orientação do Professor Doutor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.

**Róbson Ricardo Teixeira**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES  
FITOTÓXICA E CITOTÓXICA DE COMPOSTOS  
ANÁLOGOS AOS NOSTOCLÍDEOS**

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

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte

2008

***A Deus.***

***Aos meus queridos pais e à minha irmã Jeane.***

***À minha amada esposa, Karla.***

***Aos meus adoráveis filhos, Ricardo e Karoline***

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por ter estado sempre ao meu lado, iluminando-me e mostrando-me o melhor caminho a ser seguido nesta longa e difícil jornada.

À Universidade Federal de Minas Gerais e ao Departamento de Química, pela oportunidade de realização deste treinamento.

À Universidade Federal de Viçosa e ao Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), pela disponibilização da infra-estrutura para realização de parte dos experimentos.

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

Ao professor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa, pelo apoio, pelo incentivo e pela dedicação na orientação.

À professora Dorila Piló-Veloso, pela atenção, pela dedicação e pelas valiosas sugestões apresentadas na co-orientação deste trabalho.

Aos professores Leandro Helgueira de Andrade e Antonio Luiz Braga e às professoras Rosemeire Brondi Alves e Rossimiriam Pereira de Freitas Gil, pelas valiosas sugestões apresentadas para o enriquecimento deste trabalho.

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

Aos amigos do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), pela convivência agradável e amizade.

Ao amigo e técnico José Luiz Pereira, do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, pela amizade e aquisição dos espectros de massa.

Ao técnico Márcio, do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, pela aquisição dos espectros no infra-vermelho.

À Dra. Ivana, do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais, pela aquisição de vários espectros de ressonância magnética nuclear.

Ao professor José Walkimar de Mesquista Carneiro, da Universidade Federal Fluminense, pela colaboração com os cálculos computacionais.

Ao professor Antônio Carlos Doriguetto, da Universidade Federal de Alfenas, pela colaboração com os experimentos de difração de raios X.

Ao professor Giuseppe Forlani, da Universidade de Ferrara, Itália, pela realização dos ensaios biológicos para avaliação da atividade fitotóxica.

Ao grupo de pesquisa do professor Manoel Odorico de Moraes, do Laboratório de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará, pela realização dos ensaios biológicos para avaliação da atividade citotóxica.

Ao grupo de pesquisa do professor Marcelo Picanço, da Universidade Federal de Viçosa, pela realização dos ensaios biológicos para avaliação da atividade inseticida.

À professora Célia Regina Álvares Maltha, pelo incentivo e pela amizade.

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

Aos meus queridos filhos Ricardo e Karoline. A existência deles foi, certamente, um importante motivador para que eu pudesse chegar ao final desta jornada.

E a todos aqueles que, de uma maneira ou de outra, contribuíram para a realização deste trabalho.

## CONTEÚDO

	<b>Página</b>
LISTA DE TABELAS .....	x
LISTA DE FIGURAS .....	xii
LISTA DE ESQUEMAS .....	xvii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xx
RESUMO .....	xxii
ABSTRACT .....	xxiv
CAPÍTULO 1 .....	1
1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1. A agricultura e a importância dos agroquímicos .....	1
1.2. Os herbicidas: a classe de agroquímicos mais utilizada .....	6
1.3. O problema da resistência de plantas daninhas aos herbicidas .	8
1.4. A natureza como fonte de inspiração para a busca de novos herbicidas.....	9
1.5. Estudos sintéticos envolvendo os nostoclídeos I e II .....	19
1.6. Justificativa do trabalho.....	23
CAPÍTULO 2 .....	25
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE 3-BENZIL-5- ARILIDENO-FURAN-2(5 <i>H</i> )-ONAS ANÁLOGAS AOS NOSTOCLÍ- DEOS.....	25



	Página
2.1. Introdução .....	25
2.2. Material e Métodos.....	31
2.2.1. Generalidades metodológicas.....	31
2.2.2. Procedimentos sintéticos .....	33
2.2.2.1. 2,5-dimetoxibenzaldeído ( <b>40</b> ).....	33
2.2.2.2. 3,4-dimetoxibenzaldeído ( <b>41</b> ).....	35
2.2.2.3. 3-bromobenzaldeído ( <b>42</b> ).....	36
2.2.2.4. 4-metilbenzaldeído ( <b>43</b> ).....	37
2.2.2.5. 3-( <i>N,N</i> -dimetilamino)benzaldeído ( <b>44</b> ) .....	38
2.2.2.6. Álcool 3-( <i>N,N</i> -dimetilamino)benzílico ( <b>45</b> ).....	38
2.2.2.7. 4-( <i>tert</i> -butildimetilsililoxi)benzaldeído ( <b>46</b> ).....	40
2.2.2.8. 3-( <i>tert</i> -butildimetilsililoxi)benzaldeído ( <b>47</b> ).....	41
2.2.2.9. 2-( <i>tert</i> -butildimetilsililoxi)benzaldeído ( <b>48</b> ).....	42
2.2.2.10. 4-( <i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-3-metoxibenzaldeído ( <b>49</b> ).....	43
2.2.2.11. Furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>50</b> ) .....	44
2.2.2.12. Furan-2-il <i>N,N,N',N'</i> -tetrametildiamidofosfato ( <b>16</b> ).....	46
2.2.2.13. Furan-2-il <i>N,N,N',N'</i> -tetraetildiamidofosfato ( <b>57</b> ).....	47
2.2.2.14. Furan-2-il <i>N,N</i> -dietilamidoclorofosfato ( <b>58</b> ).....	50
2.2.2.15. <i>bis</i> (furan-2-il) <i>N,N</i> -dietilamidofosfato ( <b>59</b> ).....	51
2.2.2.16. 3-benzilfuran-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>19</b> ).....	51
2.2.2.17. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(3,4-metilenodioxibenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>65</b> ).....	54
2.2.2.18. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-benzilidenofuran-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>66</b> ).....	56
2.2.2.19. 5( <i>E</i> )-3-benzil-5-(2,4,6-trimetoxibenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>67</b> ).....	57
2.2.2.20. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(4- <i>N,N</i> -dimetilaminobenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>68</b> ).....	58
2.2.2.21. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(2-cloro-4- <i>N,N</i> -dimetilaminobenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>69</b> ) .....	59
2.2.2.22. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(2,5-dimetoxibenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>70</b> ).....	60
2.2.2.23. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(4-nitrobenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>71</b> )..	61
2.2.2.24. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(3-bromobenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>72</b> )..	62
2.2.2.25. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(4-metilbenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>73</b> )..	63
2.2.2.26. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(3-nitrobenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>74</b> )..	64
2.2.2.27. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(3-metilbenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>75</b> )..	65
2.2.2.28. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(4-clorobenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>76</b> )..	66
2.2.2.29. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(3-clorobenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>77</b> )..	67
2.2.2.30. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(4-metoxibenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>78</b> )..	68
2.2.2.31. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(4-fluorobenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>79</b> )..	69
2.2.2.32. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(4-bromobenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>80</b> )..	70
2.2.2.33. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(3-fluorobenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>81</b> )..	71
2.2.2.34. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(2-fluorobenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>82</b> )..	72
2.2.2.35. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(2-clorobenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>83</b> )..	73
2.2.2.36. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(2-metilbenzilideno)furan-2( <i>5H</i> )-ona ( <b>84</b> )..	74

	Página
2.2.2.37. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(4-etilbenzilideno)furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>85</b> ).	75
2.2.2.38. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(2-bromobenzilideno)furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>86</b> )	76
2.2.2.39. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(pentafluorobenzilideno)furan-2(5 <i>H</i> )- ona ( <b>87</b> ).....	77
2.2.2.40. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(4-trifluorometilbenzilideno)furan- 2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>88</b> ).....	78
2.2.2.41. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(3-trifluorometilbenzilideno)furan- 2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>89</b> ).....	79
2.2.2.42. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(2-trifluorometilbenzilideno)furan- 2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>90</b> ).....	80
2.2.2.43. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(4-cianobenzilideno)furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>91</b> ).....	81
2.2.2.44. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(3-cianobenzilideno)furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>92</b> ).....	82
2.2.2.45. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(3- <i>N,N</i> -dimetilaminobenzilideno)furan- 2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>93</b> ).....	83
2.2.2.46. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(4-fenilbenzilideno)furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>94</b> )..	84
2.2.2.47. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(4,5-dimetoxilbenzilideno)furan-2(5 <i>H</i> )- ona ( <b>95</b> ).....	85
2.2.2.48. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(4-hidroxibenzilideno)furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>96</b> ).....	86
2.2.2.49. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(3-hidroxibenzilideno)furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>97</b> ).....	87
2.2.2.50. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(2-hidroxibenzilideno)furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>98</b> ).....	88
2.2.2.51. 5( <i>Z</i> )-3-benzil-5-(4-hidroxi-3-metoxibenzilideno)furan- 2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>99</b> ).....	89
2.3. Resultados e Discussão.....	90
2.3.1. Síntese de aldeídos e éteres de silila.....	90
2.3.2. Síntese da lactona furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>50</b> ).....	97
2.3.3. Busca por um método alternativo para a síntese da subs- tância furan-2-il <i>N,N,N',N'</i> -tetrametildiamidofosfato ( <b>16</b> ).....	99
2.3.4. Síntese do reagente furan-2-il <i>N,N,N',N'</i> -tetraetildiamidofosfato ( <b>57</b> ).....	106
2.3.5. 3-Benzilfuran-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>19</b> ).....	115
2.3.6. Síntese de 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5 <i>H</i> )-onas.....	129
2.4. Conclusões.....	142
CAPÍTULO 3.....	143
ASPECTOS ESTRUTURAIS DE ALGUMAS LACTONAS 3- BENZIL-5-ARILIDENOFURAN-2(5 <i>H</i> )-ONAS: ANÁLISE CRISTA- LOGRÁFICA E ESTUDO TEÓRICO.....	143
3.1. Introdução.....	143

	<b>Página</b>
3.2. Material e Métodos.....	143
3.2.1. Análise cristalográfica por difração de raios X de monocristal .	143
3.2.2. Cálculos computacionais.....	144
3.3. A questão da estereoquímica da ligação dupla exocíclica das 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5 <i>H</i> )-onas .....	145
3.4. Conformação preferencial das 3-benzil-5-arilideno furan-2(5 <i>H</i> )- onas contendo substituintes em <i>orto</i> .....	152
3.5. O papel das ligações de hidrogênio intramoleculares.....	162
3.6. Comportamento conformacional das 3-benzil-5-arilideno furan- 2(5 <i>H</i> )-onas contendo substituintes em <i>meta</i> .....	165
3.7. Aspectos conformacionais envolvendo o grupo benzila.....	170
3.8. Conclusões .....	171
 CAPÍTULO 4 .....	 172
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DAS LACTONAS 3- BENZIL-5-ARILIDENOFURAN-2(5 <i>H</i> )-ONAS.....	172
4.1. Introdução .....	172
4.2. Os cloroplastos: o local de ocorrência da fotossíntese nas plantas	173
4.3. A equação fundamental do processo da fotossíntese.....	174
4.4. Diferentes tipos de pigmentos são responsáveis pela absorção da energia luminosa .....	175
4.5. O processo de conversão da energia luminosa em energia química.....	179
4.6. A síntese de ATP durante a fotossíntese: fotosforilação acíclica e cíclica .....	181
4.7. A Reação de Hill .....	183
4.8. Avaliação da atividade fitotóxica das 3-benzil-5-arilideno-furan- 2(5 <i>H</i> )-onas 65-99 .....	184
4.9. Material e Métodos.....	185
4.9.1. Isolamento de cloroplastos.....	185
4.9.2. Avaliação da atividade fitotóxica das lactonas 3-benzil-5- arilideno-furan-2(5 <i>H</i> )-onas .....	186
4.10. Resultados e Discussão.....	186
4.11. Conclusões .....	192
 CAPÍTULO 5 .....	 193
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DE FURANONAS ANÁLOGAS AOS NOSTOCLÍDEOS .....	193
5.1. Introdução .....	193

	<b>Página</b>
5.2. Material e Métodos.....	195
5.2.1. Procedimentos sintéticos .....	195
5.2.2. Ensaio biológico para avaliação da atividade citotóxica.....	195
5.3. Resultados e Discussão.....	196
5.4. Conclusões .....	200
CAPÍTULO 6 .....	201
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DAS SUBSTÂNCIAS 3-BENZILFURAN-2(5 <i>H</i> )-ONA (19), FURAN-2(5 <i>H</i> )-ONA (50), FURAN-2-IL <i>N,N,N',N'</i> -TETRAETILDIAMIDOFOSFATO (57) FURAN-2-IL <i>N,N</i> -DIETILAMIDOCLOROFOSFATO (58), <i>bis</i> (FURAN-2-IL) <i>N,N</i> -DIETILAMIDOFOSFATO (59), 3-BENZILFURAN-2-IL- <i>N,N,N',N'</i> -TETRAETILDIAMIDOFOSFATO (63) .....	201
6.1. Introdução .....	201
6.1.1. O controle químico de insetos: a primeira geração de inseticidas.....	201
6.1.2. Os inseticidas sintéticos.....	202
6.1.3. Os inseticidas organofosfatos .....	203
6.2. Material e Métodos.....	205
6.2.1. Avaliação da atividade inseticida .....	206
6.3. Resultados e Discussão.....	207
6.4. Conclusões .....	209
CONCLUSÕES GERAIS .....	210
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	212

## LISTA DE TABELAS

		Página
CAPÍTULO 2		
1	Resultados da síntese do furano <b>16</b> a partir da lactona <b>50</b> .....	104
2	Resultados experimentais da síntese do composto <b>57</b> .....	108
3	Bandas observadas no IV relacionadas às vibrações do grupo P-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> , descritas por Socrates (1994) .....	110
4	Síntese da lactona <b>19</b> e resultados experimentais .....	124
5	Resultados experimentais da reação de síntese dos análogos aos nostoclídeos <b>65-99</b> .....	130
CAPÍTULO 3		
1	Dados cristalográficos dos compostos <b>65</b> e <b>67</b> .....	149
2	Energias de diferentes conformações dos compostos <b>69</b> , <b>70</b> , <b>82</b> , <b>83</b> , <b>84</b> , <b>86</b> , <b>90</b> e <b>98</b> determinadas pelo método semi-empírico AM1 .....	155
3	Dados cristalográficos dos compostos <b>69</b> e <b>98</b> .....	159
4	Dados cristalográficos dos compostos <b>72</b> , <b>75</b> e <b>97</b> .....	168

CAPÍTULO 4

1	Avaliação <i>in vitro</i> da atividade fitotóxica de lactonas análogas aos nostoclídeos sobre a redução do ferricianeto de potássio na presença de cloroplastos isolados de folhas de <i>Spinacia oleracea</i> .....	187
---	--	-----

CAPÍTULO 5

1	Avaliação preliminar da atividade citotóxica das lactonas <b>65-82, 84-86 e 90-99</b> .....	198
2	Avaliação da atividade citotóxica das lactonas <b>65, 67, 80, 96-98, 100, 102, 103 e 108</b> , segundo o método MTT.....	199

CAPÍTULO 6

1	Resultados dos ensaios biológicos de aplicação tópica nos diversos insetos testados .....	208
---	---	-----

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Página</b>
CAPÍTULO 1	
1	Evolução da produção de grãos no Brasil e área plantada no período de 1975 a 2002 ..... 2
2	Primeira geração de agroquímicos empregada no combate às pragas agrícolas..... 3
3	Exemplos de agroquímicos sintéticos obtidos a partir de 1930.. 5
4	Crescimento populacional prévio e futuras projeções ..... 6
5	Consumo de agroquímicos no Brasil..... 7
6	Estrutura dos herbicidas 2,4-D e MCPA..... 8
7	Resistência de espécies a agroquímicos ..... 9
8	Exemplos de herbicidas organofosforados ..... 12
9	Monoterpeno 1,8-cineol e estruturas relacionadas..... 13
10	Espécie vegetal callestemon e herbicidas pertencentes à classe das tricetonas..... 14
11	Estrutura dos nostoclídeos [R = Cl, nostoclídeo I ( <b>1a</b> ); R = H, nostoclídeo II ( <b>1b</b> )] e líquen <i>Peltigera canina</i> . ..... 15

	<b>Página</b>
12	Estrutura geral dos anéis presentes em butenólídeos ..... 15
13	Exemplos selecionados de butenólídeos ..... 16
14	Estrutura geral de $\gamma$ -alquilidenobutenólídeos..... 17
15	Exemplos selecionados de $\gamma$ -alquilidenobutenólídeos..... 18
16	Estrutura do composto cianobacterina ..... 19
CAPÍTULO 2	
1	Espectro no IV (solução de CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , NaCl) do aldeído <b>41</b> . ..... 91
2	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do aldeído <b>41</b> ..... 92
3	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do aldeído <b>41</b> ..... 93
4	Espectro de massas do aldeído <b>41</b> ..... 93
5	Espectro de massas do aldeído <b>42</b> ..... 94
6	Espectro no IV (filme, NaCl) do éter de silila <b>46</b> ..... 95
7	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do éter de silila <b>46</b> .. 96
8	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do éter de silila <b>46</b> .. 96
9	Espectro de massas do éter de silila <b>46</b> ..... 97
10	Espectro no IV (filme, NaCl) da lactona <b>50</b> ..... 101
11	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da lactona <b>50</b> ..... 101
12	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da lactona <b>50</b> ..... 102
13	Espectro no IV (filme, NaCl) do furano <b>16</b> ..... 104
14	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do furano <b>16</b> ..... 105
15	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do furano <b>16</b> ..... 105
16	Espectro no IV (filme, NaCl) do furano <b>58</b> ..... 110
17	Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do furano <b>58</b> ..... 111
18	Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do furano <b>58</b> ..... 112
19	Espectro no IV (filme, NaCl) do composto <b>59</b> ..... 113



	<b>Página</b>
20	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>59</b> . .... 116
21	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>59</b> . .... 117
22	Espectro no IV (filme, NaCl) da substância <b>57</b> ..... 118
23	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>57</b> . .... 119
24	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da substância <b>57</b> .... 120
25	Espectro no IV (filme, NaCl) da lactona <b>19</b> ..... 126
26	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da lactona <b>19</b> ..... 127
27	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da lactona <b>19</b> . .... 128
28	Espectro no IV (KBr) do composto <b>65</b> ..... 133
29	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>65</b> ..... 134
30	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>65</b> . .... 135
31	Mapa de contornos HSQC do composto <b>65</b> ..... 136
32	Mapa de contornos HMBC do composto <b>65</b> ..... 138
33	Mapa de contornos NOESY do composto <b>65</b> ..... 140
34	Espectro de massas do composto <b>65</b> ..... 141

### CAPÍTULO 3

1	Representação ORTEP da estrutura da substância <b>67</b> com os átomos identificados..... 145
2	Energias em unidades atômicas para os estereoisômeros <i>Z</i> e <i>E</i> da substância <b>67</b> . Círculos maiores: átomos de oxigênio; círculos de tamanho médio: átomos de carbono; círculos menores: átomos de hidrogênio ..... 146
3	Representação ORTEP da estrutura da substância <b>65</b> com os átomos identificados..... 146
4	Estrutura dos estereoisômeros <b>65-Z</b> e <b>65-E</b> e respectivas energias em unidades atômicas. Círculos maiores: átomos de oxigênio; círculos de tamanho médio: átomos de carbono; círculos menores: átomos de hidrogênio..... 147
5	Energia de estereoisômeros <i>Z/E</i> conforme determinado pelo método semi-empírico AM1. Os átomos de carbono, hidrogênio, oxigênio e flúor são, respectivamente, cinza, branco, vermelho e verde ..... 148

	<b>Página</b>
6	Representação ORTEP da estrutura da substância <b>65</b> , mostrando a ligação de hidrogênio intramolecular C18-H18...O2.. 150
7	Visões das ligações de hidrogênio intermoleculares que estabilizam a estrutura cristalina da substância <b>65</b> ..... 150
8	Representação ORTEP da estrutura da substância <b>67</b> , mostrando as ligações de hidrogênio intramoleculares que ajudam na manutenção da coplanaridade dos anéis A e C ..... 151
9	Diferentes visões das ligações de hidrogênio intermoleculares responsáveis pela estabilização do empacotamento cristalino da furanona <b>67</b> ..... 151
10	Mapa de contornos NOESY do composto <b>69</b> ..... 153
11	Mapa de contornos NOESY do composto <b>73</b> ..... 154
12	Representação ORTEP das estruturas das substâncias <b>69</b> e <b>98</b> com os átomos identificados ..... 158
13	Distâncias interatômicas entre os átomos de hidrogênio H-2" e H-6 em duas conformações diferentes da substância <b>70</b> ..... 159
14	Empacotamento cristalino da substância <b>69</b> ..... 160
15	Empacotamento cristalino da substância <b>98</b> ..... 161
16	Diferentes visões das ligações de hidrogênio que estabilizam a rede cristalina da substância <b>69</b> ..... 161
17	Diferentes visões das interações intermoleculares que estabilizam a rede cristalina da substância <b>98</b> ..... 162
18	Representação ORTEP da estrutura da substância <b>75</b> , mostrando a ligação de hidrogênio intramolecular C6-H6...O2.. 163
19	Representação ORTEP da estrutura da substância <b>98</b> e a ligação de hidrogênio intramolecular C6-H6...O2..... 164
20	Visão da estrutura lactona <b>69</b> , mostrando duas moléculas vizinhas. Para maior clareza, os anéis B foram omitidos ..... 165
21	Representação ORTEP da estrutura das substâncias <b>72</b> e <b>97</b> com os átomos identificados ..... 167
22	Estrutura cristalina do composto <b>75</b> e formação de cadeias duplas via ligações de hidrogênio intermoleculares e interações H... $\pi$ -arila ..... 169

	<b>Página</b>
23	Diferentes visões da rede cristalina da substância <b>72</b> destacando-se as interações do tipo halogênio... $\pi$ -arila. Na visão II, alguns átomos foram omitidos, para melhor clareza..... 169
24	Representação ORTEP da estrutura da substância <b>97</b> , mostrando a formação de uma estrutura dimérica plana ..... 170
<b>CAPÍTULO 4</b>	
1	Estrutura dos cloroplastos..... 173
2	Estrutura de alguns pigmentos fotossintetizantes ..... 176
3	Disposição de pigmentos na bicamada lipídica da membrana dos tilacóides..... 177
4	Esquema ilustrativo da transmissão da energia luminosa dos complexos antena para o centro de reação fotoquímica ..... 178
5	Estrutura do complexo antena LHCII ..... 179
6	Esquema Z da fotossíntese..... 180
7	A estrutura da ATP sintase e a síntese de ATP ..... 182
8	Formas oxidada e reduzida do corante 2,6-diclorofenolindolfenol . 184
9	Comparação da eficiência da atividade inibitória dos análogos do tipo 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5H)-onas ( <b>66, 65, 67, 69, 70, 74, 75, 76, 79, 80, 88 e 91</b> ) e os correspondentes compostos bromados ..... 191
<b>CAPÍTULO 5</b>	
1	Tipos de câncer mais incidentes, projetados para 2006, na população brasileira..... 194
2	Estrutura do butenólídeo sarcófina..... 195
<b>CAPÍTULO 6</b>	
1	Algumas classes de inseticidas organofosfatos ..... 203
2	Estrutura dos organofosfatos bladán e scharadan ..... 203
3	Exemplos selecionados de inseticidas organofosfatos ..... 204

## LISTA DE ESQUEMAS

		Página
CAPÍTULO 1		
1	Síntese do éter de silila ( <b>22</b> ) (BOUKOUVALAS <i>et al.</i> , 1994).....	20
2	Preparação dos aldeídos ( <b>26a,b</b> ) e etapa final da síntese dos nostoclídeos, conforme descrito por Boukouvalas <i>et al.</i> (1994).	21
3	Síntese do butenolídeo <b>21</b> a partir do composto 3,4-dibromofuran-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>29</b> ) (BELLINA; ROSSI, 2002) .....	22
4	Rota sintética desenvolvida para a síntese do butenolídeo <b>21</b> a partir do anidrido citracrônico <b>32</b> (KAR <i>et al.</i> , 2005).....	22
5	Etapa final da síntese do nostoclídeo I ( <b>1a</b> ), descrita por KAR <i>et al.</i> (2005) .....	23
6	Regiões da molécula dos nostoclídeos I [R=Cl; ( <b>1a</b> ) e II (R=H; ( <b>1b</b> )] que poderiam ser quimicamente modificadas para gerarem análogos .....	24
CAPÍTULO 2		
1	Utilização de $\gamma$ -cetoácidos na síntese de $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos.....	26
2	Síntese de $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos descrita por Negishi e Tour (1986).....	26

	<b>Página</b>
3	Algumas etapas da síntese do goniobutenolídeo A ( <b>9a</b> ) e goniobutenolídeo B ( <b>9b</b> )..... 27
4	Ácidos 4-alquinóicos como substratos para a preparação de $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos..... 28
5	Conversão de alquinos terminais em $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos 28
6	Síntese de $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos descrita por Rousset <i>et al.</i> (2003)..... 28
7	O processo de alquilidenação de heterociclos na síntese de $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos..... 29
8	Análise retrossintética para preparação de análogos aos nostoclídeos..... 30
9	Produtos da oxidação de álcoois benzílicos a aldeídos via oxidação de Swern..... 91
10	Síntese dos éteres de silila <b>46–49</b> ..... 94
11	Síntese da lactona furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>50</b> ) a partir do furfural..... 98
12	Proposta mecanística para a formação da lactona <b>50</b> ..... 98
13	Espectro de massas da lactona <b>50</b> e processos mais importantes de fragmentação..... 100
14	Processo de fosforilação de uma cetona via cloreto de tetrametilfósforo diamídico (IRELAND <i>et al.</i> , 1972)..... 102
15	Espectro de massas do furano <b>16</b> e processos mais importantes de fragmentação..... 106
16	Rota sintética para obtenção de <b>57</b> ..... 107
17	Espectro de massas e processos de fragmentação mais importantes do composto <b>58</b> ..... 109
18	Espectro de massas e processos de fragmentação mais importantes do furano <b>59</b> ..... 114
19	Espectro de massas e processos de fragmentação mais importantes do furano <b>57</b> ..... 121
20	Proposta mecanística para a formação das substâncias <b>57</b> e <b>59</b> ..... 122

	<b>Página</b>
21 Síntese do antibiótico metilina a partir do ácido 2,6-dimetoxi-benzóico.....	122
22 Litação seletiva do furano <b>16</b> .....	123
23 Rota sintética proposta para o preparo de <b>19</b> .....	123
24 Espectro de massas e processos de fragmentação mais importantes relacionados à lactona <b>19</b> .....	125
25 Preparação dos compostos <b>65-99</b> a partir da lactona <b>19</b> .....	129
26 Proposta mecanística para as reações envolvidas na síntese dos análogos aos nostoclídeos .....	132
27 Processos de fragmentação mais comuns aos compostos <b>65-99</b>	141
 CAPÍTULO 3 	
1 Diferentes conformações para 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5 <i>H</i> )-onas com substituintes em <i>orto</i> .....	155
2 Diferentes conformações para 3-benzil-5-arilideno furan-2(5 <i>H</i> )-onas que contêm um grupo substituinte na posição <i>meta</i> do anel benzilidênico.....	166
 CAPÍTULO 4 	
1 Rota sintética utilizada no preparo dos análogos aos nostoclídeos. i) <i>n</i> -BuLi, THF/HMPA (5:1), -78 °C; <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> BrCH <sub>2</sub> Br; ii) HCOOH (76% para as etapas i e ii); e iii) ArilCHO, TBDMSOTf, DIPEA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 1h; DBU, reflux, 1h-3h.....	189

## LISTA DE ABREVIATURAS

AcOH	Ácido acético
AIBN	2,2-azobisisobutironitrila
atm	atmosfera
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillítio
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/EM	Cromatografia gasosa/Espectrometria de massas
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
ddd	Duplo dupleto duplo
dt	Dupleto triplo
$\delta$	Deslocamento químico
td	Tripleto duplo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7eno
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DIBAL-H	Hidreto de diisobutilalumínio
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
Et	Grupo etila
EtOAC	Acetato de etila

Et <sub>2</sub> O	Éter etílico
Equiv	Equivalente
HMBC	Heteronuclear multiple bond coherence
HMPA	Hexametilfosforamida
HSQC	Heteronuclear single quantum correlation
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
LDA	Diisopropilamideto de lítio
m	Multiplete
Me	Grupo metila
MHz	Megahertz
m/m	Massa/massa
m/v	Massa/volume
NBS	N-bromo succinimida
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
NOESY	Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
P.A.	Para análise
Ph	Grupo fenila
ppm	Partes por milhão
R <sub>f</sub>	Fator de retenção
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsilila
TBDMSCI	Cloreto de <i>tert</i> -butildimetilsilila
TBDMSOTf	Trifluorometanossulfonato de <i>tert</i> -butildimetilsilila
T <sub>f</sub>	Temperatura de fusão
TEA	Trietilamina
THF	Tetraidrofurano
TMEDA	Tetrametiletilenodiamina
v/v	Volume/volume



## RESUMO

Os nostoclídeos correspondem a  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos que foram isolados a partir de uma alga verde-azul, *Nostoc* sp., encontrada em um líquen denominado *Peltigera canina*. Esses compostos apresentam moderada citotoxicidade e potencial atividade herbicida. O presente trabalho teve por meta sintetizar análogos aos nostoclídeos, visando a avaliação de suas atividades fitotóxicas. Buscou-se ainda avaliar a citotoxicidade de vários desses análogos. Nesse sentido, compostos do tipo 3-benzil-5-arilidenofuran-2-(5H)-onas, desprovidos do grupo isopropila e análogos aos nostoclídeos, foram sintetizados. A rota sintética escolhida para a síntese desses compostos teve como material de partida a lactona furan-2(5H)-ona. O tratamento desta substância com cloreto de fosforila e trietilamina resultou na formação do furano furan-2-il dicloridrato de fósforo, que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação prévia. Este composto foi subsequenteiramente tratado com dietilamina, resultando na obtenção da substância furan-2-il *N,N,N',N'*-tetraetildiamidofosfato com 51% de rendimento. A reação deste furano com *n*-BuLi foi seguida da captura do alquil lítio formado *in situ* com brometo de benzila. Posteriormente, a adição de ácido fórmico ao produto da reação de alquilação, que não foi submetido a nenhum processo prévio de purificação, resultou na formação da lactona 3-benzil-furan-2(5H)-ona, com 68% de rendimento para as etapas mencionadas. Numa etapa posterior, a substância 3-benzil-furan-2(5H)-ona foi submetida a reações de adição aldólica com

aldeídos aromáticos, apresentando diferentes padrões de substituição no anel aromático. Estas reações foram conduzidas à temperatura ambiente e na presença de diisopropiletilamina e *tert*-butildimetilsililtrifluorometanossulfonato. O tratamento dos adutos aldólicos obtidos com 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno sob condições de refluxo resultou na obtenção de 35 substâncias do tipo 3-benzil-5-arilidenofuran-2-(5*H*)-onas, com rendimentos variando de 12-91%. Os compostos sintetizados foram completamente caracterizados, utilizando-se a espectroscopia no IV, espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C (1D), técnicas bidimensionais HMBC, HSQC e NOESY, além da espectrometria de massas. A atividade fitotóxica foi avaliada *in vitro* no tocante à habilidade das 3-benzil-5-arilidenofuran-2-(5*H*)-onas em interferir ou não no transporte de elétrons, dirigido pela luz, da água para o oxidante não-biológico ferricianeto de potássio. Cloroplastos intactos e isolados de folhas de *Spinacia oleracea* foram utilizados neste caso. A citotoxicidade das arilidenofuranonas foi avaliada segundo o método MTT, que consiste em uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal amarelo brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2*H*-tetrazólio (MTT) para o produto de cor azul formazan, pela atividade da enzima succinil-desidrogenase presente na mitocôndria da célula viável, permitindo dessa maneira quantificar a porcentagem de células vivas. Além das atividades biológicas avaliadas supramencionadas, procedeu-se ainda à avaliação da potencial atividade inseticida de compostos fosforados e lactonas utilizados como intermediários de síntese ou obtidos como subprodutos nos processos sintéticos.

## ABSTRACT

The nostocliides are produced by a cyanobacterium *Nostoc* sp. symbiont of *Peltigera canina*, and belong to a family of compounds known as  $\gamma$ -alkylidenebutenolides. Nostocliides have been shown to have moderate cytotoxicity against the mouse neuroblastoma cell lines Neuro-2a CCL and KB CCL 17. Due to the fact that *Peltigera canina* cultures are usually not contaminated with microorganisms, it has been suggested that these chlorinated compounds may be allelopathic agents. As consequence, these secondary metabolites can be considered attractive as lead structure to be targeted towards the development of new chemical tools to control weeds. The present investigation aimed to synthesize a variety of nostocliides analogues and evaluate their potential phytotoxic activity. The cytotoxicity of several analogues was also investigated. The synthesis of nostocliides analogues, namely 3-benzyl-5-arylmethylene furan-2(5*H*)-ones, was accomplished *via* the vinylogous aldol reaction between appropriate aldehydes and furan-based silyloxy diene synthon generated from 3-benzyl-furan-2(5*H*)-one. This lactone, in turn, was prepared from furan-2(5*H*)-one. Thus, the treatment of 3-benzyl-furan-2(5*H*)-one with *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate and diisopropylethylamine, in the presence of appropriate aldehydes, followed by treatment of the silyl ether generated *in situ* with DBU afforded 35 nostocliides analogues in yields varying from 12-91%. The structures of nostocliides

analogues were confirmed based on NMR, IR and MS analyses. In all cases, the presence of molecular ion peak was observed in the MS spectra, which correlated with the expected molecular formulas. A combination of two dimensional NMR analyses (HSQC and HMBC) of the lactones synthesized not only confirmed the presence of the five membered ring  $\alpha,\beta$ -unsaturated lactone moiety, substituted by both the benzyl and benzyldiene functionalities, but also allowed complete hydrogen and carbon assignments. The biological activity of the synthesized 3-benzyl-5-arylmethylene furan-2(5*H*)-ones was evaluated *in vitro* as the ability to interfere with light-driven reduction of ferricyanide by isolated spinach chloroplasts. About two-thirds of the compounds exhibited inhibitory properties in the micromolar range against the basal electron flow from water to  $K_3[Fe(CN)_6]$ . In addition, the cytotoxicity of several of these furanones was also evaluated employing the MTT assay. Besides the evaluation of phytotoxicity and cytotoxicity, the insecticidal activity of some compounds, which were either employed as synthetic intermediates or obtained as byproducts, was investigated.

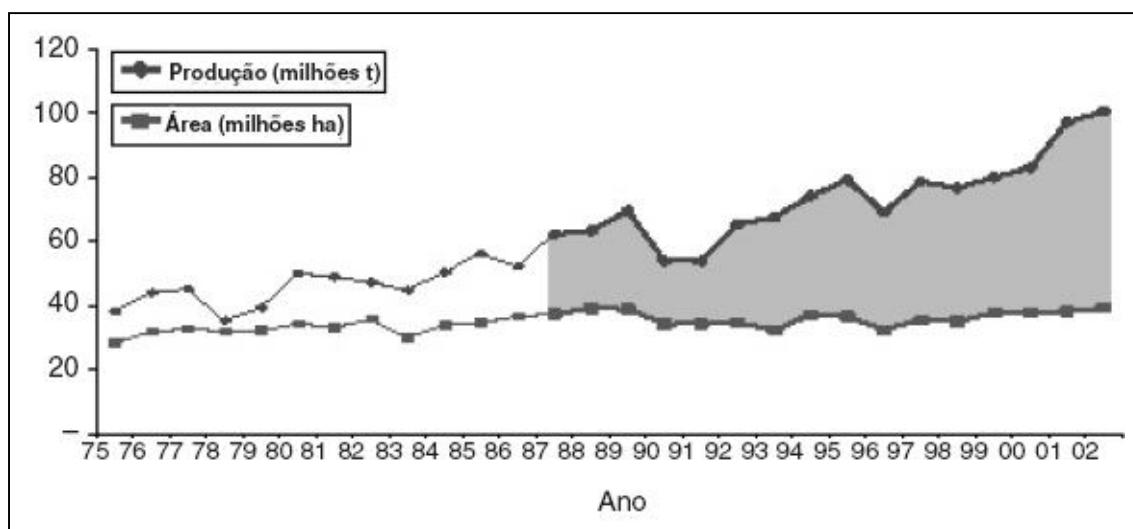
# **CAPÍTULO 1**

## **1. INTRODUÇÃO**

### **1.1. A agricultura e a importância dos agroquímicos**

A agricultura desempenha papel fundamental na economia de vários países, sendo um deles o Brasil. Importantes fatores fazem deste País um lugar de vocação natural para a agricultura, dentre os quais o fato de ele apresentar área de 338 milhões de hectares de terras agricultáveis e de alta produtividade (dos quais 90 milhões ainda não foram explorados), apresentar um clima diversificado, chuvas regulares, energia solar abundante e quase 13% de toda a água doce disponível no planeta. Dados do Ministério da Agricultura mostram que o Brasil é um dos líderes mundiais na produção e exportação de vários produtos agrícolas entre eles café, açúcar, álcool e sucos de frutas. Projeções apontam que o País também será, em pouco tempo, o principal pólo mundial de produção de algodão e biocombustíveis produzidos a partir de cana-de-açúcar e óleos vegetais. Podem ainda ser mencionados como produtos de destaque da agricultura brasileira o milho, arroz, frutas secas, cacau, castanhas e nozes. Todos esses produtos, juntamente com produtos pecuários (e negócios relacionados à cadeia produtiva), são responsáveis por 33% do produto interno bruto brasileiro (PIB), 42% das exportações totais e 37% dos empregos brasileiros (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, 2004).

O bom desempenho das exportações do setor agrícola, bem como a oferta crescente de empregos na cadeia produtiva, não pode ser atribuído exclusivamente à vocação agrícola brasileira. Os expressivos ganhos de produtividade, observados nos últimos anos na agricultura brasileira, podem ser apontados como um dos fatores responsáveis pelo gigantismo do Brasil no que se refere à produção agrícola. No período compreendido entre 1987 e 2002 (destacado na Figura 1), a produção de grãos no País cresceu 61,5% (100,5 milhões de toneladas na safra 2001/2002). No entanto, a área plantada ampliou-se apenas 5,2%, passando de 37,3 milhões para 39,3 milhões de hectares (VELASCO e CAPANEMA, 2006).



Fonte: VELASCO e CAPANEMA (2006)

Figura 1 – Evolução da produção de grãos no Brasil e área plantada no período de 1975 a 2002.

Ganhos de produtividade como os descritos para o caso do Brasil estão relacionados ao surgimento de variedades de plantas que fornecem maior produtividade, aprimoramento das técnicas agrícolas, rápida mecanização e utilização de agroquímicos como meio de controle de pragas e doenças.

O termo agroquímico apresenta o mesmo significado que defensivo agrícola, agrotóxico, pesticida, praguicida ou biocida (VELASCO e CAPANEMA, 2006). É interessante salientar que os termos agroquímico e defensivo agrícola são, normalmente, utilizados pelo setor industrial, enquanto os demais são empregados por agricultores, ecologistas e pesquisadores. De

acordo com sua finalidade, os agroquímicos podem ser categorizados quanto às respectivas funções de controle sendo divididos nas seguintes classes:

- 1) Acaricidas: destinados ao controle de ácaros.
- 2) Fungicidas: empregados, principalmente, para a eliminação de fungos tanto nas culturas quanto nas sementes.
- 3) Herbicidas: destinados a eliminar ou impedir o crescimento de plantas daninhas.
- 4) Inseticidas: usados para eliminar insetos.
- 5) Raticidas: destinados a eliminar ratos, marmotas, toupeiras, esquilos e camundongos.

Cabe destacar que os agroquímicos têm contribuído significativamente para a melhoria da agricultura desde a segunda metade do século XIX.

Os primeiros produtos utilizados no combate às pragas agrícolas correspondiam a substâncias inorgânicas, como enxofre, compostos de cobre, cianetos (Figura 2). Estes produtos eram freqüentemente não-seletivos, requerendo elevadas dosagens para produzir a eficácia desejada, sendo normalmente tóxicos (STETTER e LIEB, 2000).

<b>Inseticidas</b>				
$\text{As}_2\text{O}_3$	HCN	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \bullet 3\text{Cu}(\text{AsO}_2)_2$		$\text{Pb}_3(\text{AsO}_4)_2$
<b>Herbicidas</b>				
$\text{FeSO}_4$		$\text{H}_2\text{SO}_4$	$\text{NaClO}_3$	$\text{CuSO}_4$
<b>Fungicidas</b>				
$[\text{Cu}(\text{OH})_2]_x \bullet \text{CaSO}_4$	$\text{S}_x$			$\text{HgCl}_2$
"calda bordalesa"				

Figura 2 – Primeira geração de agroquímicos empregada no combate às pragas agrícolas.

Além de compostos inorgânicos, extratos vegetais também eram utilizados como meio de controlar pragas agrícolas. Um exemplo desse tipo de prática é a utilização do extrato aquoso de folhas de fumo para controlar insetos sugadores em plantas de jardim (BARBOSA, 2004). Esse extrato começou a ser usado, com essa finalidade, por volta de 1690 e corresponde a uma prática comum ainda nos dias de hoje.

É importante salientar que os primeiros agroquímicos utilizados no controle de pragas foram o resultado de descobertas acidentais, como no caso da mistura chamada “calda bordalesa” (Figura 2, p. 3). As propriedades fungicidas associadas com a mistura foram descobertas no final do século XIX, na França (BARBOSA, 2004). Fazendeiros da região de Bordeaux possuíam o hábito de borrifar as parreiras de uva próximas às estradas com uma mistura de sulfato de cobre e cal. Esse procedimento tinha o propósito de inibir o roubo das uvas pelos transeuntes. Isso porque as frutas ficavam com a aparência como se tivessem sido tratadas com o inseticida à base de arsênio, altamente tóxico, Verde Paris. Nessa época, as plantações de uva na França encontravam-se devastadas por um ataque de um tipo de fungo. Em 1882, um professor da Academia de Ciências, conhecido por Millardet, notou que as plantas afastadas da estrada encontravam-se completamente contaminadas, mas aquelas próximas a esta e que haviam sido borrifadas com a mistura de sulfato de cobre e cal mostravam-se sadias. Essa observação levou o professor a realizar alguns testes, que evidenciaram a eficácia da mistura como fungicida. Tal mistura ficou conhecida como mistura de Bordeaux e foi largamente empregada na França no controle de fungos em plantações de uvas; conhecida no Brasil como “calda bordalesa”, ainda é bastante utilizada na agricultura (BARBOSA, 2004).

A pesquisa sistemática por agroquímicos com maior seletividade e menor toxicidade iniciou-se em 1930, resultando na descoberta de compostos simples de serem sintetizados, mas bastante efetivos (STETTER e LIEB, 2000). Nesse contexto, podem ser citados como exemplos as substâncias DDT (1,1,1-tricloro-2,2-bis-(*p*-clorofenil)-etano), tiran, paration e 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) (Figura 3, p. 5).



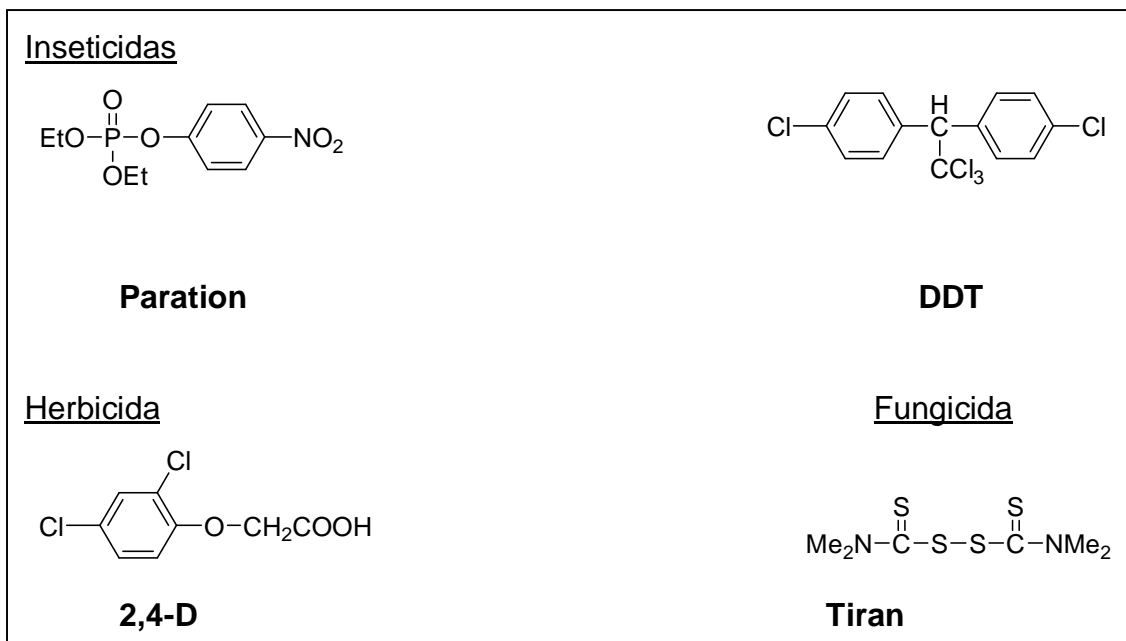
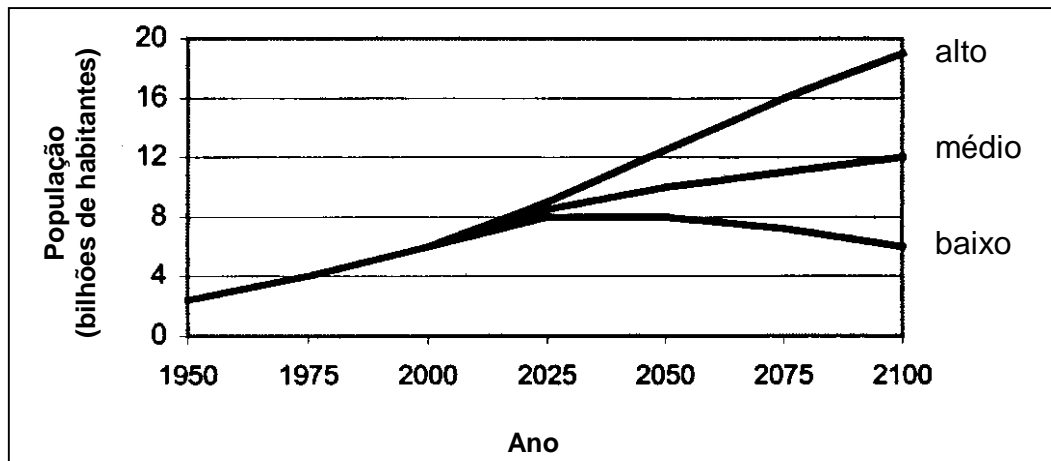


Figura 3 – Exemplos de agroquímicos sintéticos obtidos a partir de 1930.

Os bons resultados alcançados com os primeiros agroquímicos sintéticos motivaram uma corrida por novos agentes de controle de pragas culminando na descoberta de uma grande variedade de compostos organofosforados, organoclorados e nitrogenados com diferentes modos de ação (WARE, 2000). Essas substâncias alicerçam a indústria de agroquímicos, que movimenta cerca de 30 bilhões de dólares por ano. Além disso, deve-se destacar o importante papel desempenhado pelos agroquímicos no tocante aos ganhos de produtividade agrícola, conforme mencionado anteriormente. Tendo em vista o contínuo crescimento populacional e as previsões relativas a esse crescimento (Figura 4, p. 6) (STETTER e LIEB, 2000), ganhos de produtividade continuarão sendo uma necessidade, o que requer, entre outras coisas, controle de uma variedade de doenças e pragas. Neste contexto, os agroquímicos certamente continuarão sendo de fundamental importância.



Fonte: STETTER e LIEB (2000).

Figura 4 – Crescimento populacional prévio e futuras projeções.

## 1.2. Os herbicidas: a classe de agroquímicos mais utilizada

De acordo com Deuber (1992), planta daninha pode ser definida como qualquer planta que, isoladamente ou em grupo, causa algum dano ou inconveniência. Existem 30.000 espécies de plantas que podem ser consideradas daninhas; destas, cerca de 1.800 espécies são consideradas mais nocivas em razão de suas características e seu comportamento, causando a cada ano grandes perdas na agricultura (SILVA *et al.*, 2001). Os danos causados por plantas daninhas

envolvem diversos aspectos da agricultura e da vida do homem, como a redução da produtividade e do valor da terra, perda da qualidade do produto agrícola, disseminação de pragas e doenças, aumento de custos e maior dificuldade no manejo agrícola, problemas com o manejo da água, interferência com diversas atividades humanas e danos à vida e à saúde, tanto do homem quanto de animais (DEUBER, 1992).

Os prejuízos que estas plantas daninhas podem provocar são tão extensos que agricultores, nos Estados Unidos, gastaram 6 bilhões de dólares em herbicidas em 1998, o que correspondeu a 70% do total de vendas de agrotóxicos naquele país (VYVYAN, 2002). Com relação aos gastos com defensivos agrícolas no Brasil para controle de pragas, doenças e plantas

daninhas, cerca de 51% referem-se a herbicidas, o que representa em torno de 7% do consumo mundial. Conforme observado na Figura 5, os herbicidas correspondem à classe de agroquímicos mais consumida no Brasil, tendência esta também verificada em outras partes do mundo (VELASCO e CAPANEMA, 2006). De acordo com dados da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), a quantidade de herbicidas utilizada no País chegou a 174.000 toneladas no ano de 2000 (SPADOTTO, 2002).

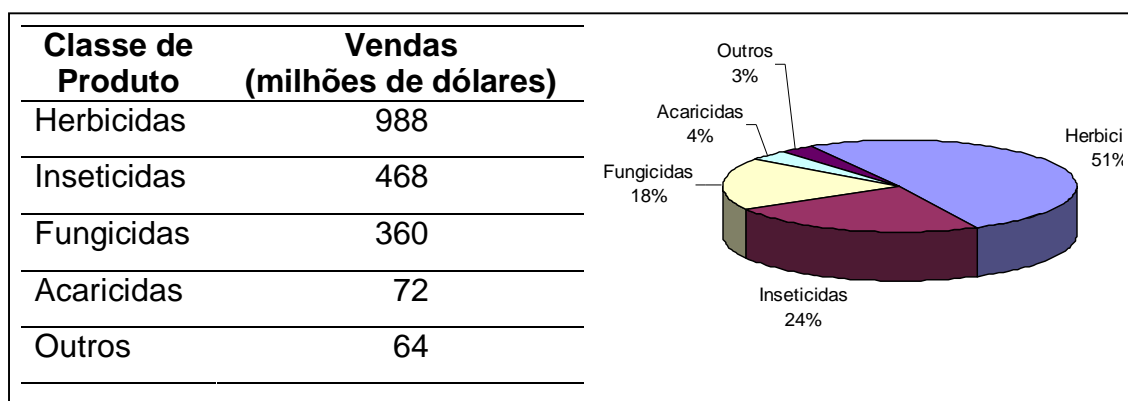


Figura 5 – Consumo de agroquímicos no Brasil.

Considerando os grandes prejuízos que causam e os sérios problemas que trazem à produção agrícola, o controle de plantas daninhas é altamente desejável e necessário.

O controle de plantas daninhas pode ser feito de várias maneiras desde o arranque das plantas com as mãos até o uso de sofisticados equipamentos de microondas, para exterminar as sementes nos solos.

O controle químico de plantas daninhas é um tipo de controle no qual são utilizados produtos químicos (herbicidas) que, em concentrações convenientes, têm a finalidade de inibir o desenvolvimento ou provocar a morte das plantas daninhas (SILVA *et al.*, 2001).

As primeiras tentativas de utilização de herbicidas para controle de plantas daninhas foram realizadas no início do século XX empregando-se boratos e cloratos. Alguns ácidos fortes, como o ácido sulfúrico, foram também

usados (SILVA *et al.*, 2001). Entretanto, a utilização desses produtos apresentava vários problemas, como o fato de os mesmos nem sempre serem eficientes ou econômicos. Além disso, havia o agravante de os mesmos não serem seletivos às culturas nas quais eram aplicados.

Um grande avanço no controle químico de plantas daninhas foi verificado durante a década de 1940, quando os primeiros agrotóxicos orgânicos foram sintetizados (COBB, 1992), incluindo-se entre eles o ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) e o ácido 2-metil-4-clorofenoxiacético (MCPA) (Figura 6).



Figura 6 – Estrutura dos herbicidas 2,4-D e MCPA.

Estudados inicialmente como reguladores de crescimento, esses ácidos mostraram ser excelentes herbicidas para controle de espécies dicotiledôneas em culturas de cereais. Esses compostos apresentaram a importante vantagem de serem seletivos e efetivos em baixas dosagens. Em vista do sucesso deles, vários outros herbicidas sintéticos foram produzidos, culminando no desenvolvimento de novos grupos de herbicidas, como as amidas, os carbamatos e as triazinas (COBB, 1992; WARE, 2000). Atualmente, no mercado brasileiro, existem 200 marcas comerciais de herbicidas disponíveis, que podem controlar várias plantas daninhas infestantes de culturas de grande e pequeno porte (RODRIGUES e ALMEIDA, 2005).

### 1.3. O problema da resistência de plantas daninhas aos herbicidas

Apesar dos grandes avanços realizados na área de controle químico de plantas daninhas nos últimos 60 anos desde a introdução dos primeiros

herbicidas orgânicos sintéticos, a demanda por novos produtos é elevada, uma vez que as plantas daninhas podem desenvolver resistência a certos produtos após um determinado tempo de contato com eles. Por um processo de seleção natural, um genótipo resistente, que inicialmente está com baixa frequência numa população, torna-se de ocorrência cada vez mais generalizada, o que faz com que os indivíduos sejam cada vez menos sensíveis aos agroquímicos (SILVA *et al.*, 2007). A Figura 7 contém um gráfico que procura ilustrar o conceito de resistência.

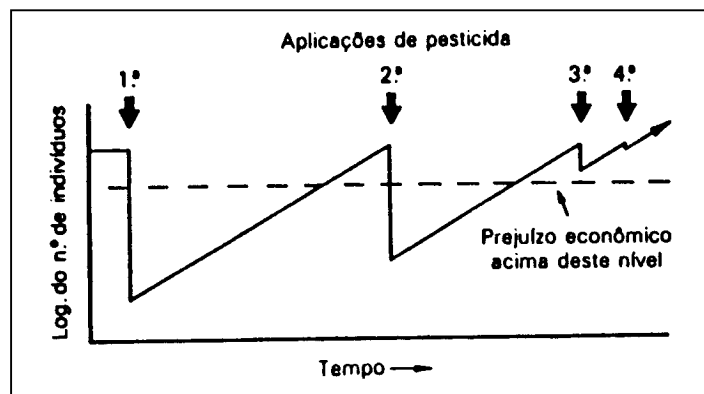


Figura 7 – Resistência de espécies a agroquímicos.

Os primeiros casos de resistência de plantas daninhas foram descritos na década de 1960. Estima-se que, hoje, haja aproximadamente 311 biótipos de plantas daninhas que apresentem resistência a um ou mais herbicidas (SILVA *et al.*, 2001, 2007; DEVINE e SHUKLA, 2000). Além disso, novos tipos de plantas daninhas freqüentemente surgem, e com isso existe a demanda por novos herbicidas para controlá-las. Outro problema associado ao uso de herbicidas refere-se ao impacto ambiental que eles causam. Em vista dos problemas mencionados anteriormente ligados ao uso de herbicidas, torna-se desejável o desenvolvimento de novos compostos, que sejam mais ativos, mais específicos e menos agressivos ao meio ambiente.

#### 1.4. A natureza como fonte de inspiração para a busca de novos herbicidas

Na busca e desenvolvimento de novos compostos para controle de plantas daninhas, as companhias de agroquímicos têm utilizado estratégias

similares àquelas empregadas pela indústria farmacêutica (SHORT, 2005). Três diferentes estratégias podem ser utilizadas. A primeira relaciona-se à avaliação sistemática de 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. Essa abordagem é aquela que tem sido utilizada pela indústria de agroquímicos com maior sucesso e resultou no desenvolvimento de grande variedade de herbicidas, com variados modos de ação (COBB, 1992; WARE, 2000).

A segunda estratégia corresponde ao planejamento racional de herbicidas com base no conhecimento de processos metabólicos-chave para o desenvolvimento das plantas daninhas (LEIN *et al.*, 2004). Embora haja a possibilidade de identificação de enzimas e processos metabólicos importantes que possam ser explorados no desenvolvimento racional de herbicidas, ainda não são conhecidos produtos comerciais obtidos a partir desse tipo de abordagem. A razão para tal fato talvez esteja intimamente relacionada à falta de um conhecimento completo das interações entre os complexos processos metabólicos celulares.

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 usados diretamente como herbicidas ou ainda como modelos (*lead structures*) para o desenvolvimento de novas classes de herbicidas (GODFREY, 1995; COPPING, 1996; DUKE *et al.*, 2000a, b, 2002). Este tipo de estratégia pode ser considerado atrativo por várias razões. Muitos produtos naturais biologicamente ativos são parcialmente solúveis na água e, como consequência do processo de seleção natural, podem apresentar bioatividade em concentrações muito baixas. Além disso, o mecanismo de ação desses metabólitos sobre plantas daninhas é, muitas vezes, diferente daquele dos herbicidas sintéticos. Estudos têm demonstrado que os sítios moleculares de atuação de herbicidas naturais diferem significativamente dos conhecidos sítios moleculares de atuação dos herbicidas sintéticos (DUKE *et al.*, 2000b, 2005). A investigação desses novos mecanismos de ação de herbicidas naturais sobre as plantas daninhas é importante porque poderia

resultar no planejamento racional de novas classes de herbicidas. Ademais, herbicidas com novos sítios de ação são desejáveis para combater o rápido crescimento de plantas daninhas resistentes a herbicidas. Uma outra razão que poderia ser apontada em favor do uso de metabólitos secundários na busca por novos herbicidas é a possibilidade de obtenção de compostos que apresentem baixo impacto ambiental. Este último argumento se soma às constantes preocupações ligadas à preservação do meio ambiente.

A grande diversidade encontrada entre os metabólitos secundários tem sido lentamente explorada para gerar novas classes de herbicidas. Neste caso, moléculas são submetidas a testes biológicos e toxicológicos a fim de serem identificados possíveis compostos-modelos que possam ser transformados em novos herbicidas (PENG *et al.*, 2003). Similarmente ao que foi descrito para os herbicidas sintéticos, os compostos selecionados também são subseqüentemente submetidos a processos de otimização da estrutura, visando o desenvolvimento de produtos comerciais. Exemplos de herbicidas que são comercializados hoje em dia e que foram desenvolvidos a partir da estrutura de metabólitos secundários incluem o bialafos, a fosfonotricina, a cinmetilina, a sulcotriona e a mesotriona.

O organofosforado bialafos (também conhecido como fosfonotriacilalanil alanina) foi originalmente isolado de diferentes linhagens de *Streptomyces* (SAXENA e PANDEY, 2001) e atualmente é comercializado no Japão com o nome de Herbiace<sup>®</sup>. Sabe-se que o bialafos corresponde a um pró-herbicida, sendo convertido nas plantas daninhas no ingrediente ativo fosfonotricina (Figura 8, p. 12). A fosfonotricina também é de origem bacteriana e o sal racêmico de amônio deste composto é conhecido como glufosinato, sendo comercializado com uma variedade de nomes (Liberty<sup>®</sup>, Basta<sup>®</sup>, Ignite<sup>®</sup>, Challenge<sup>®</sup>, etc.).

A Figura 8 (p. 12) contém ainda a estrutura das substâncias glifosato e fosfonotrixina. Embora não seja de origem natural, o glifosato foi incluído no grupo de substâncias da Figura 8 devido à sua semelhança estrutural com o bialafos e a fosfonotricina. O glifosato foi descoberto em 1970 por um grupo de cientistas da Companhia Monsanto, liderados pelo Dr. J. Franz. Desde 1971, a referida companhia comercializa o glifosato-isopropilamônio e o glifosato-sesquissódio com o nome de Roundup, controlando 80% do mercado mundial

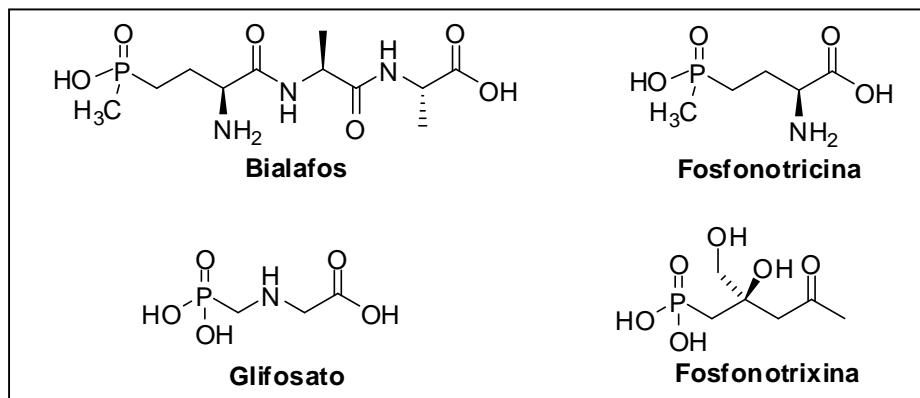


Figura 8 – Exemplos de herbicidas organofosforados.

de glifosato. O glifosato atua na inibição enzimática das plantas, por intermédio da enzima 5-enoilpiruvilchiquimato-3-fosfato sintase, que é responsável pela síntese dos aminoácidos aromáticos essenciais fenilalanina, tirosina e triptofano. Estes aminoácidos, por sua vez, são precursores de outros produtos, como lignina, alcalóides, flavonóides, ácidos benzóicos e vitamina K (TONI *et al.*, 2006). Já a substância fosfonotrixina foi isolada a partir de *Saccarothrix* sp. ST-888 e apresenta atividade fitotóxica contra várias espécies de plantas (VYVYAN, 2002).

O monoterpeneo 1,8-cineol é o componente majoritário do óleo essencial de várias espécies de plantas e uma das primeiras substâncias identificadas como agente alelopático. Este composto e seu isômero constitucional 1,4-cineol são potentes fitotoxinas (Figura 9, p. 13). No entanto, a elevada volatilidade desses terpenos impede a utilização deles como herbicidas comerciais. Esse problema foi contornado introduzindo-se um grupo benziloxi na estrutura básica do monoterpeneo 1,8-cineol, originando a substância cinmetilina, sendo este herbicida seletivo para controle de gramíneas em plantações de arroz (DUKE e OLIVA, 2004). Nas plantas tratadas, a cinmetilina exerce seu controle interrompendo o processo de mitose. Romagni e colaboradores (2000) demonstraram que cinmentilina corresponde a um pró-herbicida e a clivagem da ligação oxigênio-grupo benzila é requerida para dar origem ao princípio ativo, um derivado hidroxilado da cinmentilina (Figura 9, p. 13).



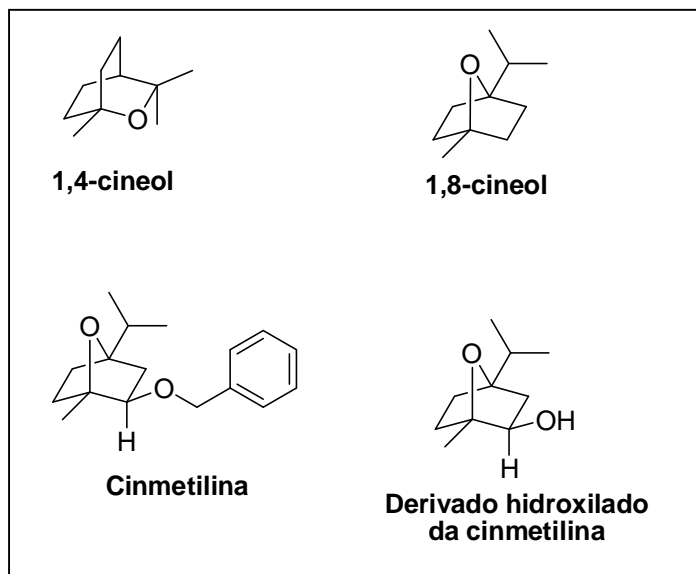


Figura 9 – Monoterpeno 1,8-cineol e estruturas relacionadas.

Muitas descobertas científicas são fruto de observações ocasionais e de curiosidade. O herbicida comercial CALLISTO<sup>®</sup> é um exemplo que corrobora essa afirmativa. Em 1977, um cientista norte-americano observou que poucas plantas daninhas estavam crescendo em um vaso de uma planta conhecida como *callestemon* (Figura 10, p. 14). A análise de uma amostra do solo deste vaso revelou que a referida espécie vegetal secreta uma substância natural herbicida conhecida como leptospermona, que inibe o crescimento de outras plantas (van KLINK *et al.*, 1999). A estrutura da tricetona leptospermona foi, posteriormente, quimicamente modificada, dando origem à substância mesotriona (MITCHELL *et al.*, 2001), o componente ativo do herbicida CALLISTO<sup>®</sup>, nome este inspirado na espécie vegetal que deu origem ao desenvolvimento deste produto comercial. Este produto exerce controle bastante efetivo sobre grande número de plantas daninhas em plantações de milho. A mesotriona age sobre plantas daninhas, inibindo a biossíntese de carotenóides, que é um processo metabólico essencial para o crescimento das plantas. Outro exemplo de herbicida pertencente à classe das tricetonas é a substância conhecida como sulcotriona (Figura 10, p. 14), que corresponde ao princípio ativo do produto comercial Mikado<sup>®</sup> (CHAABANE *et al.*, 2005).

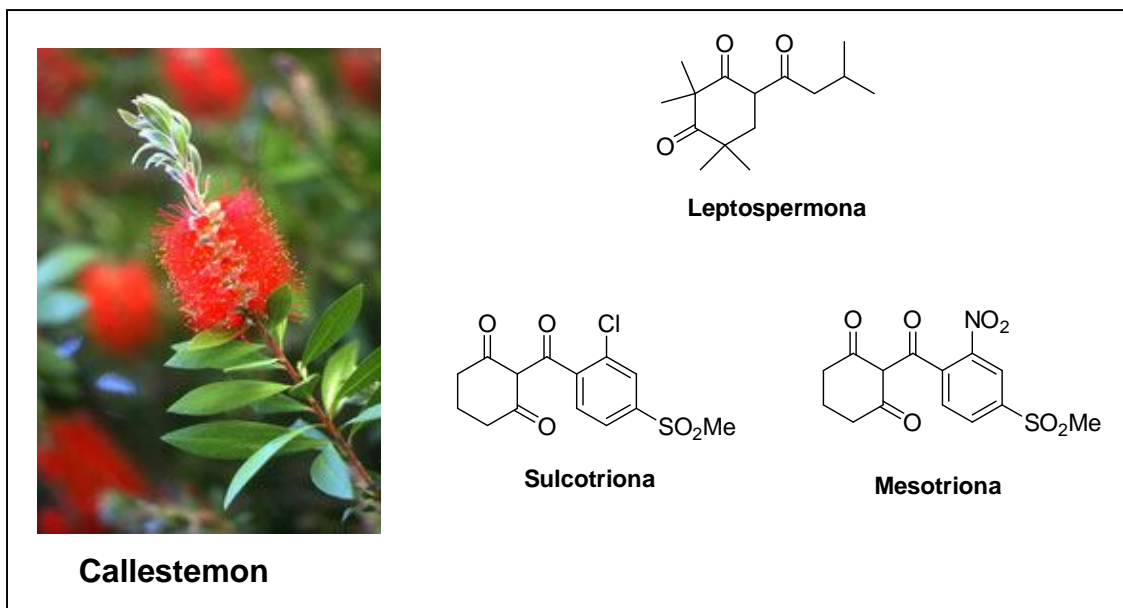


Figura 10 – Espécie vegetal callestemon e herbicidas pertencentes à classe das tricetonas.

Os exemplos de desenvolvimento de herbicidas a partir das substâncias 1,8-cineol e leptospermona ilustram a potencialidade de utilização de compostos aleloquímicos diretamente como herbicidas ou como modelos para o desenvolvimento destes. Aleloquímicos, segundo a Sociedade Internacional de Alelopatia, correspondem a metabólitos secundários produzidos por plantas, algas, bactérias e fungos que influenciam o crescimento e desenvolvimento de sistemas biológicos e agrícolas. Compostos aleloquímicos, que são produzidos por uma dada espécie de planta que suprime ou elimina outra(s) espécie(s) de planta(s) competidora(s), têm recebido especial atenção devido ao seu potencial uso como herbicidas seletivos naturais (COPPING, 1996; GODFREY, 1995). Além disso, é importante salientar que aleloquímicos que estimulam a germinação e o crescimento têm sido alvos de intensos estudos. Nesse contexto, muitas classes de compostos têm sido identificadas como compostos aleloquímicos, entre eles simples compostos fenólicos, quinonas, mono e sesquiterpenos, flavonóides (MACÍAS *et al.*, no prelo; MACÍAS *et al.*, 2007).

Os nostoclídeos **(1)** correspondem a exemplos de metabólitos secundários que poderiam ser utilizados como modelos (*lead structures*) em programas de pesquisa que busquem a descoberta de novos herbicidas (Figura 11, p. 15).

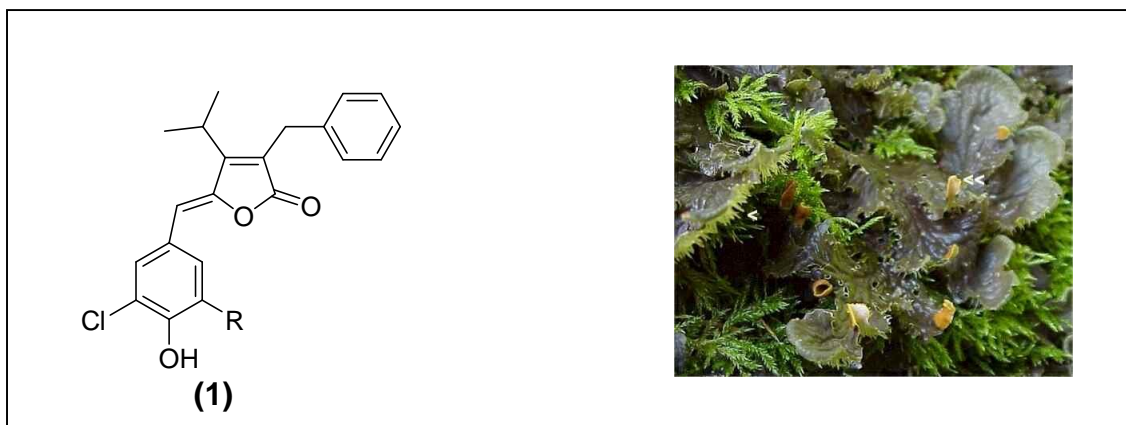


Figura 11 – Estrutura dos nostoclídeos [R = Cl, nostoclídeo I (**1a**); R = H, nostoclídeo II (**1b**)] e líquen *Peltigera canina*.

Esses metabólitos foram isolados a partir de uma alga verde-azul, *Nostoc* sp., que é encontrada em um líquen comum denominado *Peltigera canina* (XUEMIN *et al.*, 1993). Eles pertencem a uma família de compostos naturais conhecidos genericamente como  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos (NEGISHI e KOTORA, 1997; BRÜCKNER, 2001a,b).

Butenolídeos (Figura 12) correspondem a  $\gamma$ -lactonas insaturadas podendo apresentar anéis de estruturas dos tipos mostrados a seguir (RAO, 1976).

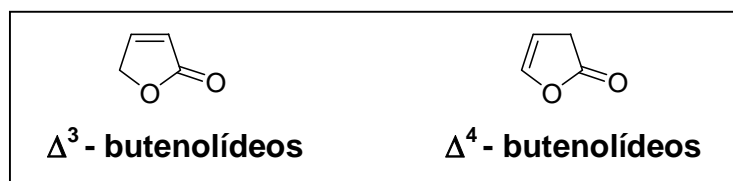


Figura 12 – Estrutura geral dos anéis presentes em butenolídeos.

Uma enormidade de butenolídeos de origem natural e sintética é conhecida, e muitos deles apresentam interessantes atividades biológicas como, por exemplo, a substância **2**, conhecida como muconina (TAKAHASHI *et al.*, 2003), que possui elevada e seletiva citotoxicidade (Figura 13, p. 16). Os butenolídeos **3** e **4** apresentam, respectivamente, propriedades fungicida (CLARK *et al.*, 2005) e larvicida contra larvas do segundo instar do mosquito *Aedes aegypti* (RATNAYAKE *et al.*, 2001). Recentemente, o butenolídeo

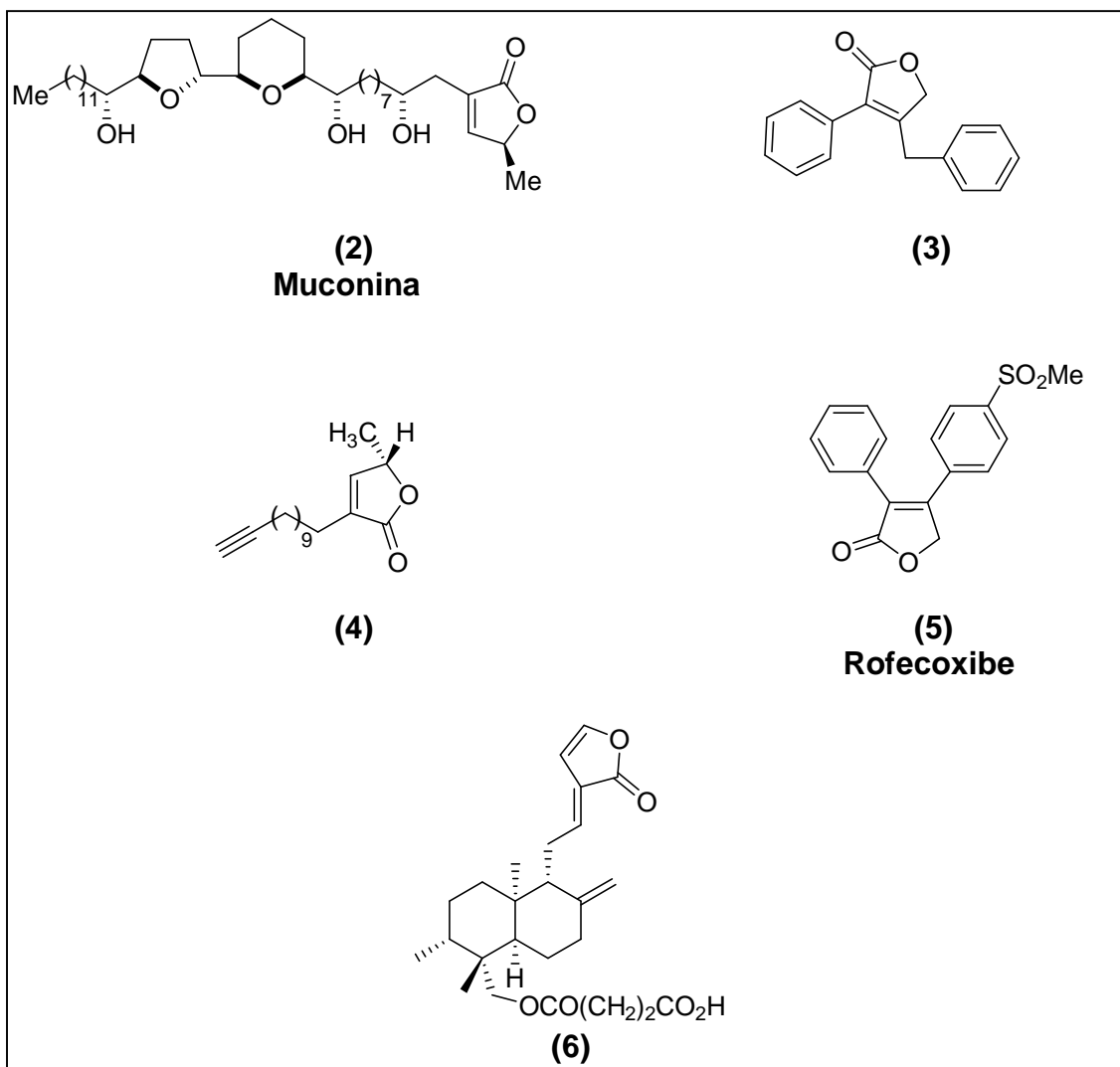


Figura 13 – Exemplos selecionados de butenolídeos.

rofecoxibe **(5)** mereceu destaque no noticiário nacional e internacional. Produzido e comercializado pela Merck com o nome de Vioxx<sup>®</sup>, essa substância corresponde a um poderoso antiinflamatório (PRASIT *et al.*, 1999). No entanto, estudos demonstraram que o uso prolongado do medicamento Vioxx<sup>®</sup> resultava numa maior incidência de enfarto do miocárdio nos usuários.

Esse fato levou a companhia Merck a retirar do mercado o referido medicamento (MERCK SHAPE AND DOHME, 2005). Conforme mencionado por Boukouvalas e Marion (2006), o composto **6** é um poderoso agente anti-HIV.

Certos  $\Delta^3$ -butenolídeos ( $\gamma$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, Figura 12, p. 15) possuem um grupo alquilideno substituinte localizado na posição  $\gamma$ . Estas

substâncias, apresentando a estrutura geral da Figura 14, são conhecidas genericamente como  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos.

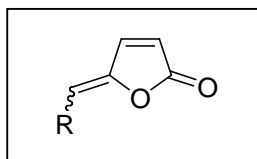


Figura 14 – Estrutura geral de  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos.

Durante as últimas décadas, um grande número de  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos de estereoquímica definida foram isolados de várias fontes naturais. Muitos membros dessa família, alguns deles mostrados na Figura 15 (p. 18), apresentam importantes atividades biológicas, incluindo inibição da biossíntese do colesterol, observada com o composto xerulina (**7a**), ácido xerulínico (**7b**) e diidroxerulina (**8**) (KUHNT *et al.*, 1990; NEGISHI *et al.*, 2005); citotoxicidade, observada com os compostos goniobutenolídeos A (**9a**) e B (**9b**) (FANG *et al.*, 1991; SHING *et al.*, 1995; KO e LERPINIÈRE, 1995; MUKAI *et al.*, 1996; SURIVET e VATELE, 1996; KOTORA e NEGISHI, 1996); e atividade antibiótica, apresentada pelos compostos lissoclinolídeo (**10**) (DAVIDSON e IRELAND, 1990), rubrolídeos (**11a-d**) (MIAO e ANDERSEN, 1991), aporpinona B (**12a**) e acetil aporpinona (**12b**) (LEVY *et al.*, 2003). Dois outros exemplos interessantes dessa classe de butenolídeos são os compostos **13** e **14**. A substância **13** é conhecida por ativar a germinação de sementes (FLEMATTI *et al.*, 2004), enquanto a peridinina (**14**) corresponde a um dos mais complexos  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos já identificados. A peridinina (**14**) desempenha papel importante na fotossíntese de dinoflagelados, que fazem parte do plâncton marinho (Figura 15, p. 18). No dinoflagelado *Amphidinium carterae*, o principal constituinte do plâncton marinho, a captura da luz para a realização do processo de fotossíntese é realizada via uma cromoproteína cujo centro reativo contém duas vezes quatro moléculas de peridinina, duas vezes uma molécula de clorofila *a* e duas vezes uma molécula de (digalactosil) diacilglicerol (HOFFMANN *et al.*, 1996; VAZ *et al.*, 2005, BELÉN *et al.*, 2005).

Os nostoclídeos (**1**) apresentam moderada citotoxicidade contra células Neuro-2a CCL 131 e KB CCL 17 (XUEMIN *et al.*, 1993). As propriedades

biológicas desses compostos não foram ainda completamente investigadas. Suspeita-se, porém, que eles possam ser agentes alelopáticos. Essa hipótese parece ser reforçada pela semelhança dos nostoclídeos **(1)** com o composto cianobacterina **(15)** (GLEASON e PORWOLL, 1986; JONG *et al.*, 1984), um metabólito secundário que é um efetivo algicida produzido como uma substância alelopática pela cianobactéria *Scytonema Hofmanni* (Figura 16, p. 19).

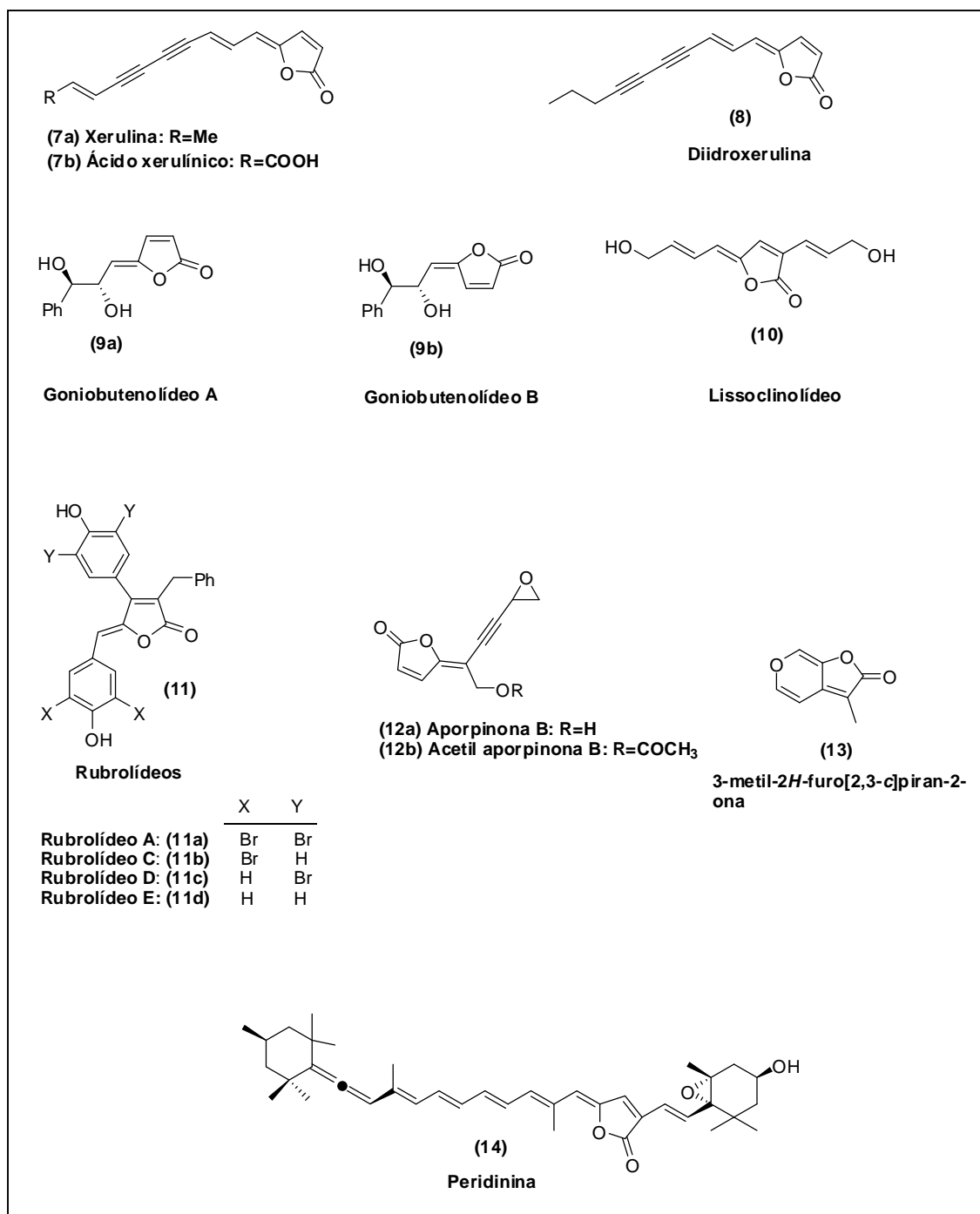


Figura 15 – Exemplos selecionados de  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos.

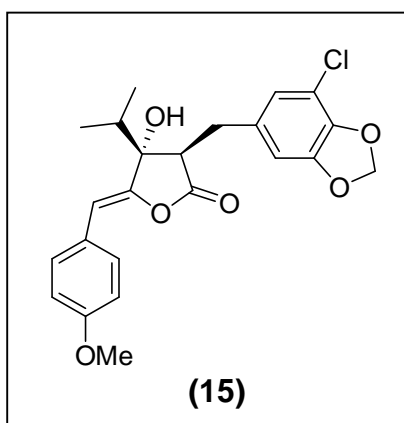


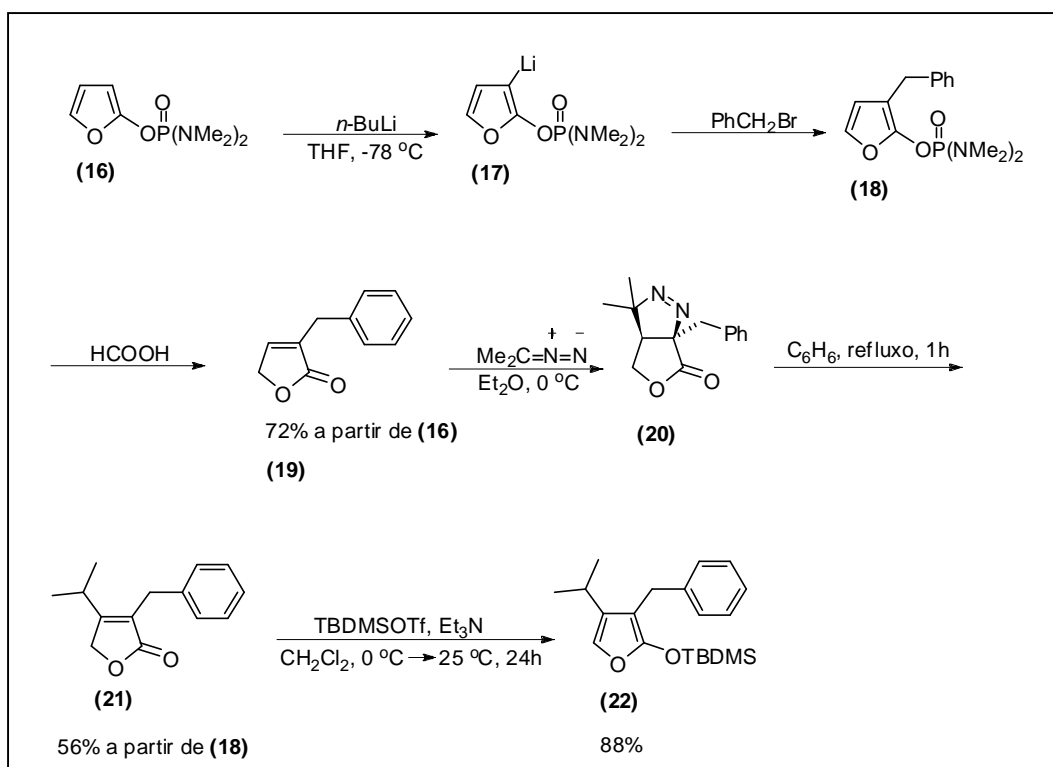
Figura 16 – Estrutura do composto cianobacterina.

Estudos demonstraram que o composto **15** apresenta propriedades herbicidas. Ele inibe o transporte de elétrons no fotossistema II durante a fotossíntese. Além disso, estudos conduzidos por Gleason (1990) com o organismo *Euglena gracilis* demonstraram que esta substância danifica a membrana tilacóide de cloroplastos sem afetar outras membranas celulares. Considerando-se as similaridades estruturais entre a cianobacterina (**15**) e os nostoclídeos (**1**), é bastante provável que estes últimos também apresentem atividade herbicida.

### 1.5. Estudos sintéticos envolvendo os nostoclídeos I e II

As características estruturais dos nostoclídeos (**1**) têm chamado a atenção de químicos orgânicos sintéticos, o que tem resultado em esforços para o desenvolvimento de rotas sintéticas para a síntese desses compostos.

Em 1994, Boukouvalas e colaboradores publicaram a primeira síntese total dos nostoclídeos (**1**), utilizando o composto furan-2-il *N,N,N',N'*-tetrametildiamidofosfato (**16**) como material de partida. Assim, a reação do composto **16** com *n*-butilítio resultou na formação regioseletiva do organolítio **17**, que foi subsequenteamente capturado *in situ* com brometo de benzila. Tratamento do furano **18** com ácido fórmico resultou na formação do butenólídeo **19** com 72% de rendimento para as três etapas mencionadas anteriormente (Esquema 1, p. 20). A introdução do grupo isopropila foi possível reagindo-se **19** com 2-diazopropano, resultando na formação do cicloaduto **20**,



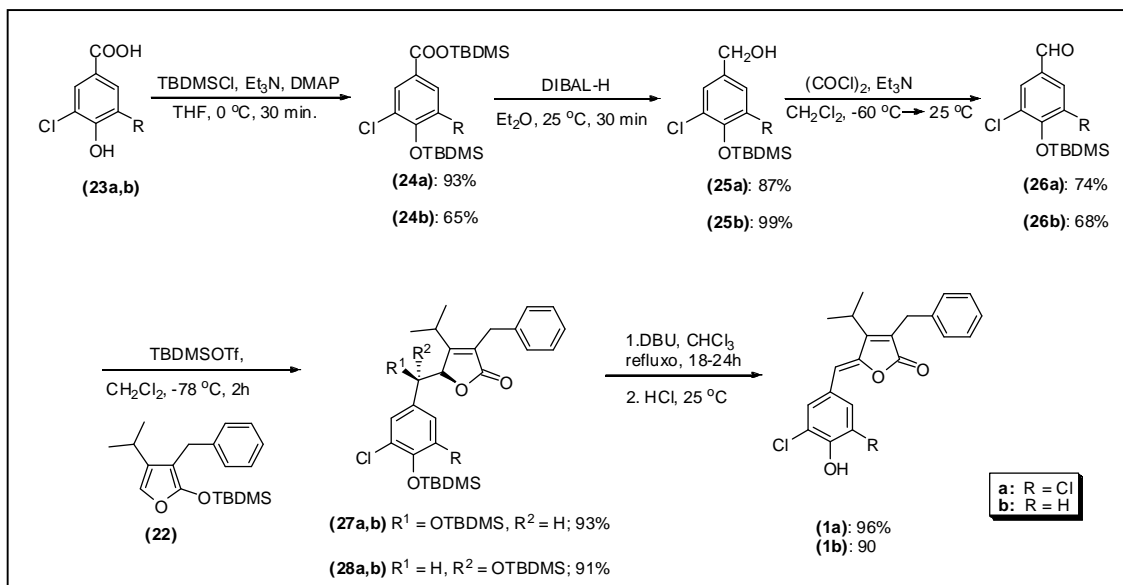
Esquema 1 – Síntese do éter de silila **(22)** (BOUKOUVALAS *et al.*, 1994).

que não foi isolado e foi refluxado em C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> por uma hora. Após purificação em coluna de sílica-gel, esse processo de cicloadição 1,3-dipolar seguido de termólise resultou na preparação da lactona **21** com 56% de rendimento para as duas etapas. Sililação de **21** com TBDMSOTf e trietilamina em DCM originou a substância 3-benzil-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-isopropilfurano (**22**), com 88% de rendimento (Esquema 1).

Na presença do ácido de Lewis TBDMSOTf, a reação entre o furano **22** e os aldeídos **26 a,b**, sintetizados a partir dos ácidos carboxílicos **23 a,b**, conforme mostrado no Esquema 2 (p. 21), resultou na formação dos adutos **27a,b** e **28a,b** respectivamente. A eliminação do grupo *tert*-butildimetilsililoxi a partir destes diastereoisômeros foi possível empregando-se DBU em clorofórmio. Posterior adição de HCl 3 mol L<sup>-1</sup> à mistura reagente levou à obtenção dos nostoclídeos **(1)** (Esquema 2, p. 21).

Bellina e Rossi (2002) demonstraram que o composto 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (**29**) é um conveniente material de partida para a síntese da substância 3-benzil-4-isopropilfuran-2(5*H*)-ona (**21**), um composto que corresponde a um precursor para a síntese dos nostoclídeos.



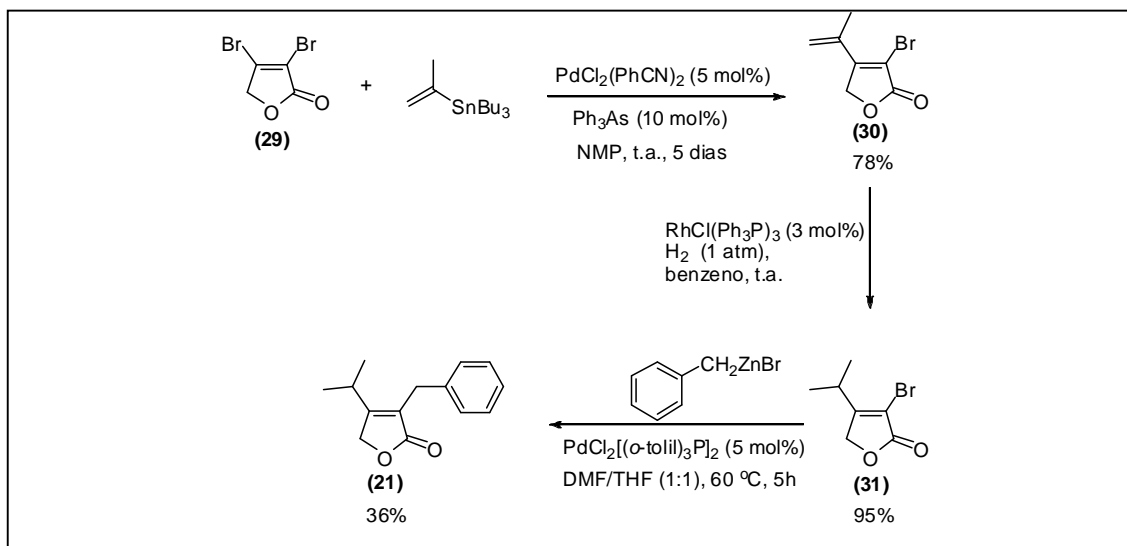


Esquema 2 – Preparação dos aldeídos **(26a,b)** e etapa final da síntese dos nostoclídeos, conforme descrito por Boukouvalas *et al.* (1994).

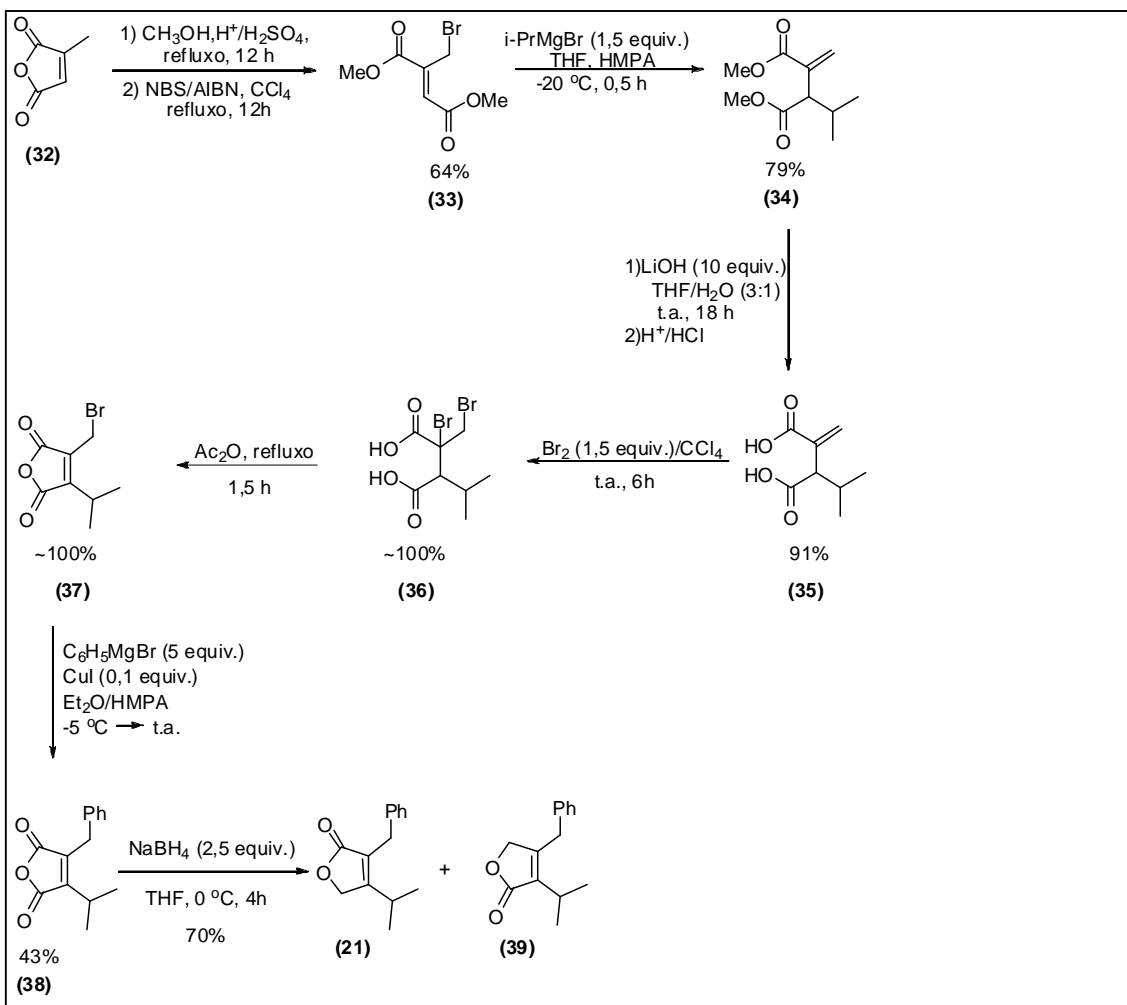
A síntese do composto **21** foi iniciada submetendo-se **29** a uma reação de acoplamento cruzado de Stille, o que resultou na obtenção do butenolídeo **30**. Subseqüente hidrogenação deste composto na presença do catalisador de Wilkinson forneceu **31** com 95% de rendimento. Finalmente, a reação de acoplamento cruzado de Negishi entre **31** e brometo de benzil zinco resultou na formação de **21** com 36% de rendimento (Esquema 3, p. 22).

Os Esquemas 4 (p. 22) e 5 (p. 23) apresentam as etapas envolvidas na síntese do nostoclídeo I (**1a**) a partir do anidrido citracrônico (**32**), recentemente descrita por Kar *et al.* (2005).

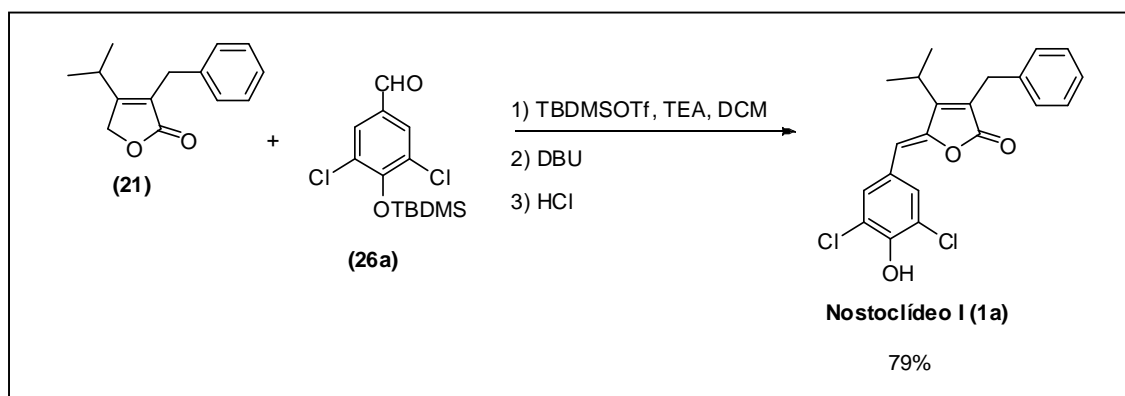
Reação desse anidrido com metanol/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sob refluxo originou o correspondente diéster (Esquema 4, p. 22). O tratamento deste composto com NBS/AIBN, sob condições de refluxo em tetracloreto de carbono, levou a um processo de bromação alílica e isomerização da dupla ligação, resultando na obtenção do composto dimetil bromometilfumarato (**33**) com 64% de rendimento para as duas etapas citadas. A reação do tipo S<sub>N</sub>2' entre (**33**) e brometo de isopropil magnésio formou o diéster **34** (79%), que foi convertido no correspondente diácido **35** com 91% de rendimento via saponificação com hidróxido de lítio, seguida de acidificação com solução de HCl. A adição de de bromo à dupla ligação resultou na formação do ácido dibromocarboxílico **36**.



Esquema 3 – Síntese do butenolídeo **21** a partir do composto 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (**29**) (BELLINA e ROSSI, 2002).



Esquema 4 – Rota sintética desenvolvida para a síntese do butenolídeo **21** a partir do anidrido citracrônico **32** (KAR *et al.*, 2005).



Esquema 5 – Etapa final da síntese do nostoclídeo I (**1a**), descrita por KAR *et al.* (2005).

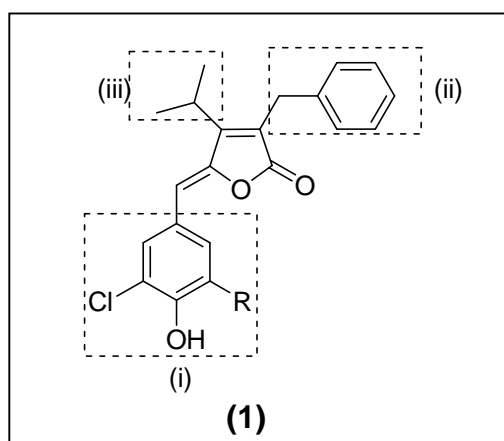
Este ácido, quando refluxado com anidrido acético, sofreu um processo de desidratação seguido de eliminação de HBr, obtendo-se assim o anidrido **37**. A reação de substituição alílica, entre brometo de fenil magnésio e o anidrido **37**, resultou na formação do anidrido **38**. O composto **38** foi tratado com NaBH<sub>4</sub>, o que levou à formação de uma mistura dos butenolídeos **21** e **39**, os quais que puderam ser satisfatoriamente separados (Esquema 4, p. 22). O butenolídeo **21** é o precursor do nostoclídeo I (**1a**).

Empregando-se o butenolídeo **21**, a obtenção do nostoclídeo I (**1a**) foi possível via um processo de três etapas, sumariado no Esquema 5.

## 1.6. Justificativa do trabalho

Conforme destacado anteriormente, a utilização de metabólitos secundários, seja diretamente ou como compostos-modelos (*lead structures*), é uma das estratégias que podem ser usadas na busca por novos agentes químicos de controle de plantas daninhas. O fato de não haver nenhum trabalho extensivo descrito na literatura visando o preparo de análogos aos nostoclídeos (**1**), bem como o fato de não ter sido desenvolvido nenhum estudo da correlação entre a estrutura química e a atividade biológica de análogos a esses compostos, e considerando ainda a potencial atividade herbicida dos nostoclídeos, foram os motivadores que levaram a essa investigação, na qual buscou-se utilizar os nostoclídeos (**1**) como compostos-modelos (*lead structures*) para o desenvolvimento de novos herbicidas sintéticos.

A estrutura dos nostoclídeos **(1)** apresenta três regiões moleculares, denominadas i, ii e iii no Esquema 6, que podem ser funcionalizadas visando a obtenção de análogos. No presente trabalho, lactonas análogas aos nostoclídeos **(1)** – variando-se o padrão de substituição do anel aromático da região (i) (Esquema 6) e desprovidos do grupo isopropila ligado ao anel lactônico - foram sintetizadas, caracterizadas do ponto de vista químico e, subseqüentemente, avaliadas com respeito ao seu efeito inibitório sobre a reação de Hill.



Esquema 6 – Regiões da molécula dos nostoclídeos I [R=Cl; **(1a)**] e II (R=H; **(1b)**) que poderiam ser quimicamente modificadas para gerarem análogos.

Uma extensão deste trabalho correspondeu à avaliação da citotoxicidade de vários dos análogos sintetizados, o que foi motivado pelo fato de os nostoclídeos **(1)** terem sido descritos na literatura como apresentando moderada atividade citotóxica.

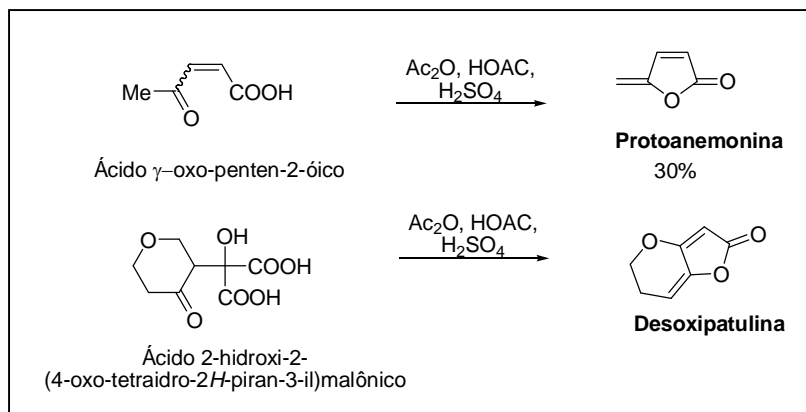
## CAPÍTULO 2

# SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE 3-BENZIL-5-ARILIDENO-FURAN-2(5H)-ONAS ANÁLOGAS AOS NOSTOCLÍDEOS

### 2.1. Introdução

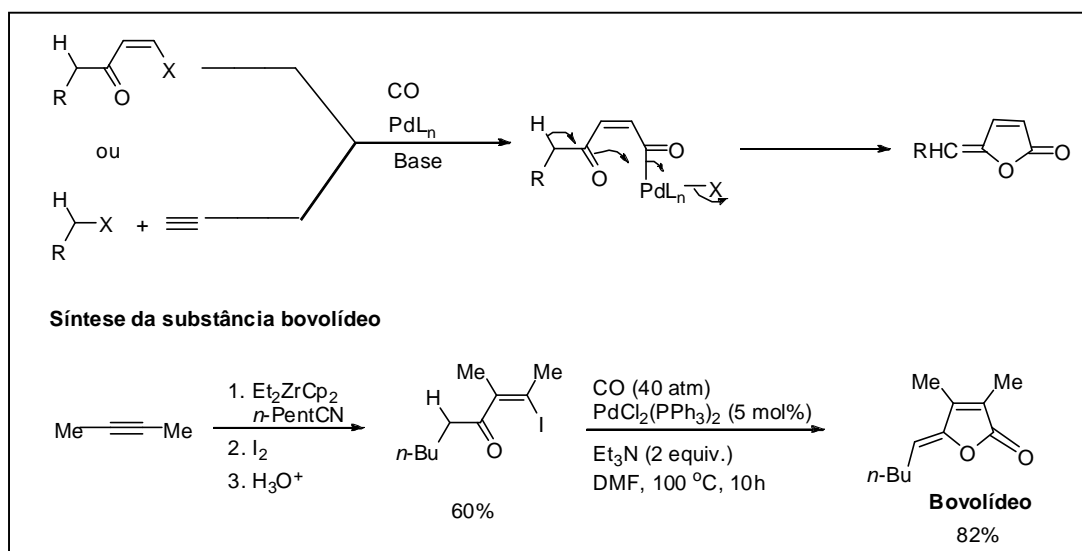
Os  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos têm sido considerados atrativos alvos sintéticos. Isso se deve, em grande parte, às importantes propriedades biológicas, bem como à diversidade estrutural exibida por essa classe de compostos. Como consequência, vários métodos têm sido desenvolvidas para efetuar a síntese dessas substâncias.

A lactonização de  $\gamma$ -cetoácidos e  $\gamma$ -hidroxiácidos corresponde a uma das rotas sintéticas mais antigas conhecidas para a síntese de  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos. Um dos primeiros exemplos de aplicação desse método é a conversão do ácido  $\gamma$ -oxopent-2-enóico na substância protoanemonina (Esquema 1, p. 26) com 30% de rendimento para essa transformação (SHAW, 1946). Outro exemplo relatado na literatura, embora o rendimento para a transformação não seja especificado, é a conversão do ácido 2-hidroxi-2-(4-oxo-tetraidro-2H-piran-3-il)malônico no butenolídeo desoxipatulina (WOODWARD e SINGH, 1949).



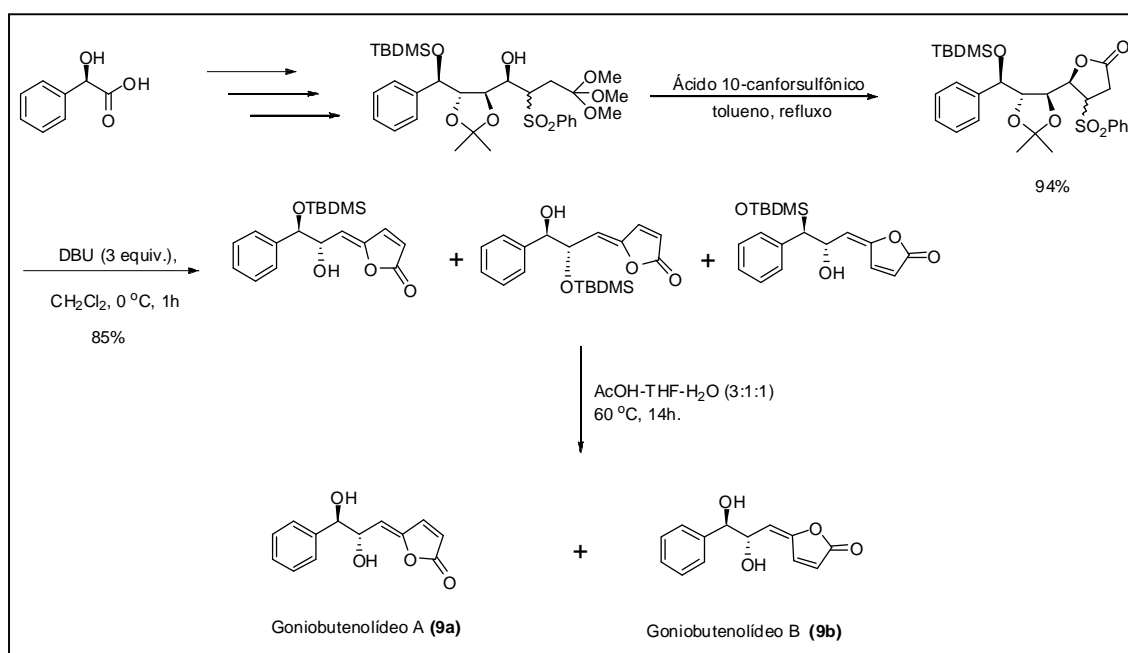
Esquema 1 – Utilização de  $\gamma$ -cetoácidos na síntese de  $\gamma$ -alquilidenobutenólídeos.

Negishi e Tour (1986) descobriram uma interessante estratégia que pôde ser aplicada à síntese de  $\gamma$ -alquilidenobutenólídeos, via complexos do tipo cetoacilpaládio. A carbonilação de (*Z*)- $\beta$ -halo-cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, catalisada por paládio, resulta na formação dos referidos complexos. Estes também podem ser gerados pela combinação intra ou intermolecular de alquenos ou alquinos com haletos orgânicos (haletos de alquênica, alila, benzila ou haletos de acila) capazes de sofrer adição oxidativa (Esquema 2). Na presença de uma base apropriada, os complexos cetoacilpaládio podem, então, ser convertidos nos correspondentes  $\gamma$ -alquilidenobutenólídeos. A síntese da substância bovolídeo (COPÉRET *et al.*, 1995) ilustra a utilidade sintética desses processos (Esquema 2).



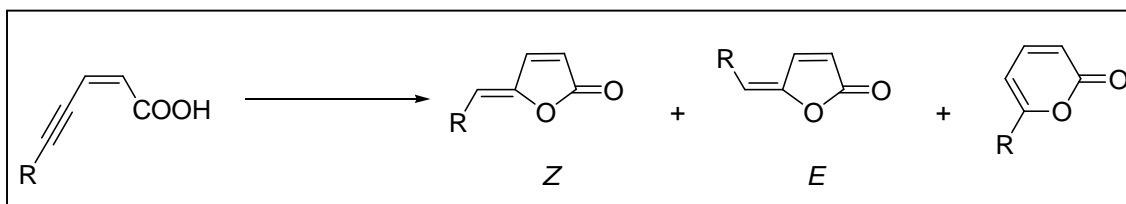
Esquema 2 – Síntese de  $\gamma$ -alquilidenobutenólídeos descrita por Negishi e Tour (1986).

Um fato conhecido é que  $\gamma$ -hidroxiácidos podem sofrer ciclização para produzir  $\gamma$ -lactonas. Se estas lactonas possuem grupos que possam participar em reações de eliminação,  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos podem, então, ser produzidos. Um exemplo interessante de aplicação desse tipo de estratégia sintética foi utilizado na síntese das substâncias goniobutenolídeo A (**9a**) e goniobutenolídeo B (**9b**) (SURIVET e VATÈLE, 1996) (Esquema 3).



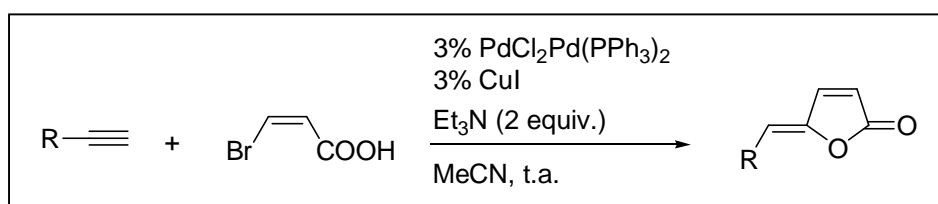
Esquema 3 – Algumas etapas da síntese do goniobutenolídeo A (**9a**) e goniobutenolídeo B (**9b**).

Os ácidos 4-alquinóicos são substratos bastante úteis para o preparo de  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos. Na presença de ácidos próticos ou de reagentes dos metais Hg, Ag, Pd e Rh, os ácidos 4-alquinóicos sofrem um processo de lactonização para gerar os correspondentes  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos (NEGISHI e KUTORA, 1997). Além disso, *N*-halosuccinimidas (NXS, X = I, Br ou Cl) na presença de bases como KHCO<sub>3</sub> e Bu<sub>4</sub>NOH podem ser utilizadas para efetuar o processo de halolactonização. Cabe destacar que, além da formação de um estereoisômero indesejado, esses processos ainda podem resultar na obtenção de lactonas de seis membros como subprodutos (Esquema 4, p. 28).



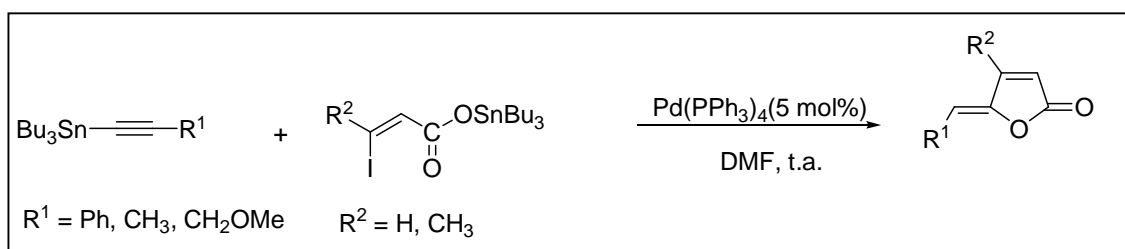
Esquema 4 – Ácidos 4-alquinóicos como substratos para a preparação de  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos.

Processos tandem também podem ser aplicados na síntese de  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos. Por exemplo, alquinos terminais, na presença de ácidos (*Z*)- $\beta$ -halo acrílicos, podem ser convertidos nessa classe de compostos (LU *et al.*, 1993). Uma combinação de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (3 mol%),  $\text{CuI}$  e  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 equivalentes) em MeCN foi utilizada para realizar a transformação (Esquema 5). A formação dos produtos foi explicada em termos da ocorrência do acoplamento de Sonogashira, seguida de um processo de lactonização induzido pelo catalisador de paládio e completada com uma eliminação redutiva.



Esquema 5 – Conversão de alquinos terminais em  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos.

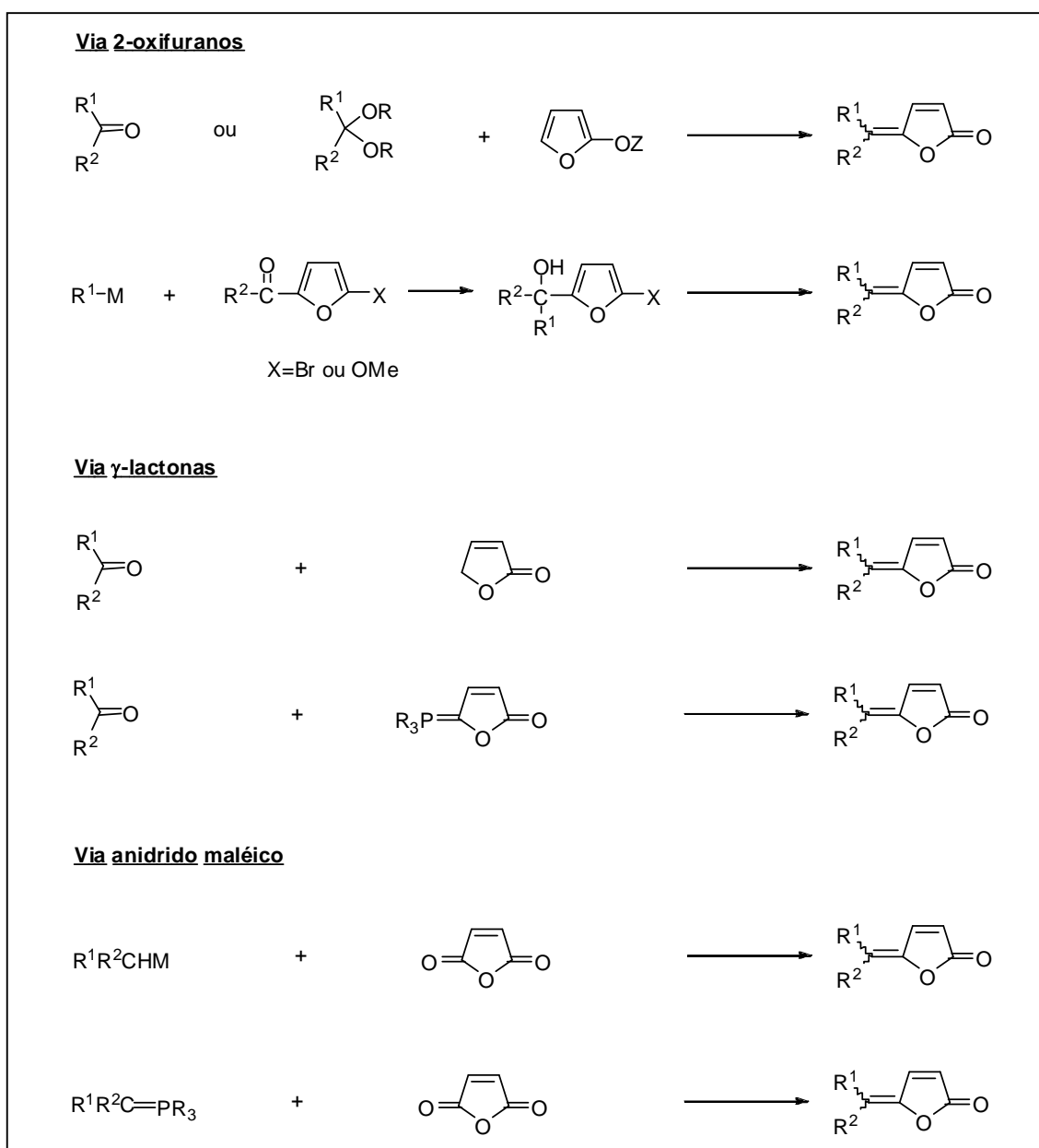
Em um processo relacionado (Esquema 6), ésteres de tributil estanho foram convertidos em  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos (ROUSSET *et al.*, 2003).



Esquema 6 – Síntese de  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos descrita por Rousset *et al.* (2003).



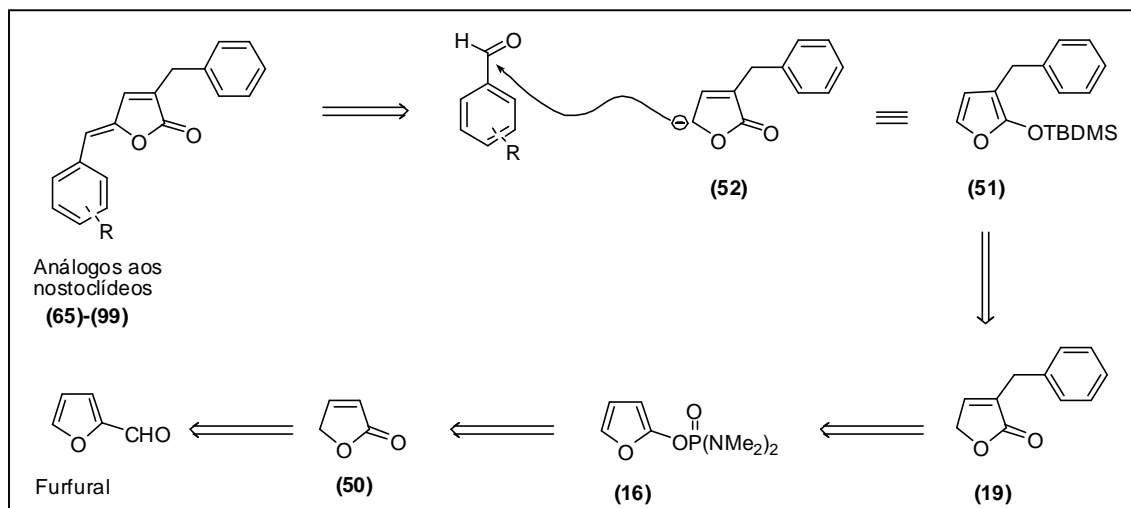
Dentre os processos conhecidos para a síntese de  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos, a alquilidação de heterociclos, como 2-oxifuranos,  $\gamma$ -lactonas e anidrido maléico, corresponde a uma das estratégias mais utilizadas (Esquema 7). Nesse caso, é interessante observar que oxifuranos e  $\gamma$ -lactonas são utilizados principalmente como nucleófilos, enquanto anidrido maléico atua como eletrófilo. Vários produtos naturais foram sintetizados empregando-se essa estratégia (NEGISHI e KUTORA, 1997).



Fonte: Negishi e Kotora (1997).

Esquema 7 – O processo de alquilidação de heterociclos na síntese de  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos.

O plano sintético escolhido para preparação das 3-benzil-5-arilideno-furan-2(5*H*)-onas **(65)-(99)**, análogas aos nostoclídeos, foi baseado no trabalho publicado por Boukouvalas *et al.* (1994). Esse plano é retróssinteticamente representado na Esquema 8.



Esquema 8 – Análise retróssintética para preparação de análogos aos nostoclídeos.

De acordo com a análise retróssintética, o sililfurano **51** corresponde ao equivalente sintético da sintona **52**. A reação de alquilidenação entre **51** e diferentes aldeídos aromáticos corresponde à etapa-chave para geração das lactonas análogas aos nostoclídeos. O composto **51** pode ser preparado a partir da lactona 3-benzilfuran-2(5*H*)-ona **(19)**. A substância furan-2-il *N,N,N',N'*-tetrametildiamidofosfato **(16)** é o reagente necessário para a síntese da lactona **19**. O furano **16**, por sua vez, apresenta como precursor a lactona **50**, que pode ser preparada a partir do furfural. O desenvolvimento metodológico que culminou na síntese de uma variedade de lactonas análogas aos nostoclídeos **65-99** (Tabela 5, p. 130), em acordo com o plano sintético apresentado anteriormente, será discutido detalhadamente a seguir.

## 2.2. Material e Métodos

### 2.2.1. Generalidades metodológicas

Na síntese dos compostos foram utilizados reagentes de grau P.A.

Diclorometano foi seco por refluxo sobre hidreto de cálcio por três horas, seguido de destilação. O solvente foi armazenado sobre peneira molecular de 4Å, em um recipiente fechado e sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1998).

A secagem do solvente tetraidrofurano (THF) foi realizada adicionando-se hidreto de cálcio ao solvente, aquecendo-se a mistura até a temperatura de ebulição do THF. A mistura foi mantida sob refluxo por 24 horas. Após esse tempo, o solvente foi recolhido por destilação. Em seguida, adicionou-se sódio metálico ao THF. A mistura foi novamente aquecida até a temperatura de ebulição do solvente e mantida sob refluxo por uma hora. Decorrido esse período, adicionou-se benzofenona, deixando o sistema sob refluxo até que a mistura adquirisse coloração azul. Ocorrida a mudança de cor, destilou-se o THF seco, que foi armazenado sobre peneira molecular de 4 Å, em um recipiente vedado e sob atmosfera de nitrogênio. Procedimento similar foi utilizado na secagem de éter dietílico (PERRIN e ARMAREGO, 1998).

O dimetilsulfóxido (DMSO) foi seco deixando-se o líquido em contato prolongado com hidreto de cálcio. Em seguida, ele foi destilado sob pressão reduzida e mantido sobre peneira molecular de 4 Å, em um frasco vedado sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1998).

A trietilamina foi refluxada sobre lentilhas de hidróxido de potássio por duas horas e destilada, sendo armazenada sobre hidróxido de potássio. Procedimentos similares foram realizados para secagem das bases diisopropiletilamina (DIPEA) e dietilamina (PERRIN e ARMAREGO, 1998).

O furfural foi purificado adicionando-se carbonato de sódio (7% m/m) a ele, aquecendo a mistura até a temperatura de ebulição do aldeído e destilando-se o furfural em seguida. Ao destilado adicionou-se novamente carbonato de sódio (2% m/m), sendo a mistura resultante novamente aquecida até a temperatura de ebulição do furfural e realizando-se nova destilação. O material assim obtido foi submetido a uma última destilação a vácuo. O furfural

foi então estocado em um vidro selado, abrigado da luz e sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1998).

As soluções de n-butilítio em hexano empregadas foram previamente tituladas com 1,3-difenilcetona *p*-tosil hidrazona, segundo metodologia descrita por Lipton *et al.* (1980).

Os aldeídos 2,5-dimetoxibenzaldeído (**40**) (p. 33) 3,4-dimetoxibenzaldeído (**41**) (p. 35), 3-bromobenzaldeído (**42**) (p. 36), 4-metilbenzaldeído (**43**) (p. 37) e 3-(*N,N*-dimetilamino)benzaldeído (**44**) (p. 38) foram preparados a partir dos correspondentes álcoois benzílicos, via oxidação de Swern (MANCUSO *et al.*, 1978). Os éteres 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzaldeído (**46**) (p. 40), 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzaldeído (**47**) (p. 41), 2-*tert*-butildimetilsililoxibenzaldeído (**48**) (p. 42) e 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metoxibenzaldeído (**49**) (p. 43) foram preparados a partir dos correspondentes hidroxibenzaldeídos disponíveis comercialmente (Aldrich, Milwaukee, WI, USA) empregando-se metodologia descrita por Pettit *et al.* (2002).

Outros aldeídos foram adquiridos comercialmente (Aldrich, Milwaukee, WI, USA), o mesmo ocorrendo para as substâncias 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), cloreto de fosforila (POCl<sub>3</sub>) e cloreto de tetrametilfósforodiamídico (CIPO(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). Estes compostos foram utilizados sem qualquer purificação prévia.

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas empregando-se placas cromatográficas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio (espessura de 250 μm). As separações cromatográficas em coluna foram feitas utilizando-se sílica-gel (70-230 mesh e 230-400 mesh), como fase estacionária. Os solventes utilizados como eluente foram previamente destilados.

As placas de CCD, após observadas em uma câmara contendo luz ultravioleta, foram reveladas com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico ou solução aquosa de permanganato de potássio.

A solução de cloreto de sódio-carbonato de sódio foi preparada dissolvendo 185 g de cloreto de sódio e 110 g de carbonato de sódio em 1 litro de água.

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-301 e não foram corrigidas.

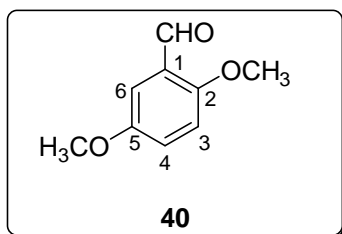
Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos por meio de pastilhas de KBr contendo 1% (m/m) do composto, filme ou solução de DCM em placa de NaCl, em espectrômetro PERKIN ELMER SPECTRUM 1000 (Departamento de Química – UFV).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ , 200, 300 e 400 MHz) e de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 50, 75 e 100 MHz) foram obtidos em espectrômetros VARIAN MERCURY 300 (Departamento de Química - UFV) e BRUKER AVANCE DRX 400 E DPX 200 (Departamento de Química - UFMG). Utilizou-se como solvente clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) e o cloreto de tetrametilsilano (TMS) como padrão de referência interna ( $\delta = 0$ ). As constantes de acoplamento escalar ( $J$ ) foram expressas em Hertz (Hz).

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

## 2.2.2. Procedimentos sintéticos

### 2.2.2.1. 2,5-dimetoxibenzaldeído (40)



O procedimento descrito a seguir foi baseado no trabalho publicado por Mancuso *et al.* (1978).

A um balão bitubulado (100 mL), sob atmosfera inerte de nitrogênio, adicionaram-se 25 mL de DCM anidro. O sistema foi resfriado a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  e adicionou-se cloreto de oxalila (1,0 mL; 11 mmol). Em seguida, dimetilsulfóxido (1,7 mL; 22 mmol) dissolvido em 5 mL de DCM anidro foi adicionado lentamente. A mistura resultante foi agitada por 15 minutos a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ . Decorrido esse período, procedeu-se à adição lenta do álcool 2,5-dimetoxibenzílico (1,69 g; 10 mmol) dissolvido em 10 mL de DCM anidro. A mistura resultante foi

agitada por mais 15 minutos a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Em seguida, adicionou-se trietilamina anidra (7,0 mL; 50 mmol) e permitiu-se que a temperatura da mistura reagente se igualasse à temperatura ambiente. Foram então adicionados à mistura reagente 30 mL de DCM juntamente com 30 mL de água destilada. As fases da mistura resultante foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com DCM (2 x 40 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, e a fase orgânica resultante foi lavada seqüencialmente com 20 mL de solução aquosa de ácido clorídrico (1% v/v), 20 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio (5% m/v) e 30 mL de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi fracionado em coluna de sílica-gel eluída com hexano-EtOAc (4:1 v/v), obtendo-se o composto 2,5-dimetoxibenzaldeído (**40**) como um sólido branco, com rendimento de 89% (1,48 g; 8,9 mmol).

**Característica:** sólido branco.

**CCD:**  $R_f = 0,52$  (hexano- $\text{Et}_2\text{O}$  1:1 v/v).

$T_f = 47,6\text{-}47,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ . [ $T_f$  literatura:  $48\text{-}50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ]; PIGGOT e DIETER, 2006].

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ :** 3328, 3103, 3068, 3046, 2991, 2972, 2879, 2841, 2773, 2058, 1976, 1861, 1678, 1617, 1586, 1504, 1473, 1433, 1292, 1225, 1046, 939, 887, 813, 717, 647, 529.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (J/Hz):** 3,80 (s, 3H, 2-OCH<sub>3</sub> ou 5-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H; 2-OCH<sub>3</sub> ou 5-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H; 2-OCH<sub>3</sub>); 6,94 (d, 1H,  $J = 9,1$ ; H-3); 7,13 (dd, 1H,  $J = 9,1$  e  $J = 3,3$ ; H-4); 7,33 (d, 1H,  $J = 3,3$ ; H-6); 10,44 (s, 1H; CHO).

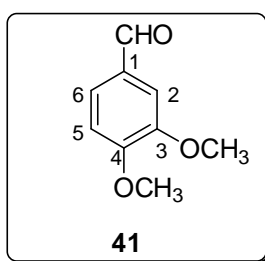
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 55,81 (5-OCH<sub>3</sub>); 56,18 (2-OCH<sub>3</sub>); 110,47 (C-3); 113,37 (C-6); 123,46 (C-4); 124,98 (C-1); 153,63 (C-5); 156,72 (C-2); 189,54 (CHO).

Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  estão em acordo com aqueles previamente descritos na literatura (DOWNIE *et al.*, 1993).

**EM,  $m/z$  (%)**: 166 ( $C_9H_{10}O_3$ ,  $[M]^{+}$ , 100); 165 (14); 151 (32); 123 (27); 120 (27); 95 (39); 65 (26); 63 (40); 53 (39); 41 (27); 39 (18).

Os compostos 3,4-dimetoxibenzaldeído (**41**), 3-bromobenzaldeído (**42**), 4-metilbenzaldeído (**43**) e 3-(*N,N*-dimetilamino)benzaldeído (**44**) foram preparados utilizando-se o procedimento experimental descrito para a síntese do composto (**40**). As estruturas das substâncias (**41**)-(44) são confirmadas pelos dados experimentais descritos a seguir.

#### 2.2.2.2. 3,4-dimetoxibenzaldeído (**41**)



**Característica**: sólido branco, purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente  $Et_2O$ -hexano 2:1 v/v.

**Rendimento**: 81% (1,35 g; 8,1 mmol) a partir de 10 mmol do correspondente álcool benzílico, utilizado como material de partida.

**CCD**:  $R_f = 0,36$  ( $Et_2O$ -hexano 2 :1 v/v).

$T_f = 41,7-43,1$  °C. [ $T_f$  literatura : 44-45 °C]; SOMMERS *et al.*, 1952].

**IV (KBr,  $cm^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{max}$** : 3349, 3081, 3007, 2963, 2939, 2839, 2757, 2725, 2616, 1681, 1587, 1513, 1464, 1424, 1397, 1269, 1241, 1021, 866, 811, 783, 732, 642, 590.

**RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (J/Hz)**: 3,95 (s, 3H; 3- $OCH_3$  ou 4- $OCH_3$ ); 3,97 (s, 3H; 3- $OCH_3$  ou 4- $OCH_3$ ); 6,99 (d, 1H,  $J = 8,2$ ; H-5); 7,42 (d, 1H,  $J = 1,8$ ; H-2); 7,47 (dd, 1H,  $J = 8,2$  e  $J = 1,8$ ; H-6); 9,86 (s, 1H; CHO).

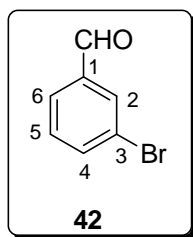
Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  estão em acordo com aqueles previamente descritos na literatura (JIANG e RAGAUSKAS, 2007), embora atribuições inequívocas aos grupos metoxila não possam ser efetuadas.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 56,01 (3-OCH<sub>3</sub>); 56,17 (4-OCH<sub>3</sub>); 108,99 (C-2); 110,42 (C-5); 126, 83 (C-6); 130,17 (C-1); 149, 66 (C-3); 154,51 (C-4); 190, 86 (CHO).

Os dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  estão em acordo com dados previamente descritos na literatura (ERASMUSON *et al.*, 1977), embora, segundo os autores, as atribuições dos grupos metoxila possam estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%):** 166 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ , 100); 165 (63); 151 (12); 95 (39); 77 (36); 65 (20); 51 (48); 41 (23).

#### 2.2.2.3. 3-bromobenzaldeído (**42**)



**Característica:** óleo incolor, mas que se torna um sólido branco quando resfriado, purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-EtOAc 13:1 v/v.

**Rendimento:** 97% (1,79 g; 9,7 mmol) a partir de 10 mmol do correspondente álcool benzílico, utilizado como material de partida.

**CCD:**  $R_f = 0,50$  (hexano-EtOAc 4:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ :** 3384, 3063, 2830, 2730, 1713, 1591, 1573, 1466, 1429, 1191, 1065, 879, 785, 673.

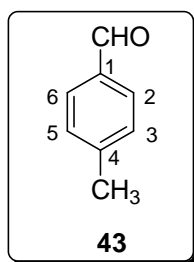
**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (J/Hz):** 7,42 (t, 1H,  $J = 8,0$ ; H-5); 7,75 (m, 1H; H-4); 7,81 (m, 1H; H-6); 8,01 (t, 1H,  $J = 1,5$ ; H-2); 9,96 (s, 1H; CHO).



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 138,06 (C-1); 123,51 (C-3); 128,51 (C-6); 130,75 (C-5); 132,48 (C-2); 137,41 (C-4); 190,67 (CHO).

**EM,  $m/z$  (%):** 186, ( $[\text{M}+2]^+$ , 43); 185 (54); 184  $[\text{M}]^+$ , (43); 183 (54); 157 (29); 155 (29); 77 (39); 76 (35); 75 (36); 73 (7); 74 (28); 51 (57); 50 (100).

#### 2.2.2.4. 4-metilbenzaldeído (**43**)



**Característica:** líquido levemente amarelado, purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-EtOAc (12:1 v/v).

**Rendimento:** 75% (0,90 g; 7,5 mmol) a partir de 10 mmol do correspondente álcool benzílico, utilizado como material de partida.

**CCD:**  $R_f = 0,44$  (hexano-EtOAc 12:1 v/v).

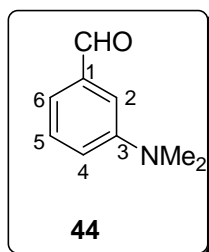
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ :** 3373, 3031, 2923, 2827, 2734, 1703, 1605, 1577, 1451, 1416, 847, 809, 759, 640, 600, 481.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ( $J/\text{Hz}$ ):** 2,40 (s, 3H; CH<sub>3</sub>); 7,29 (d, 2H,  $J = 7,5$ ; H-3/H-5); 7,74 (d, 2H,  $J = 8,1$ ; H-2/H-6); 9,92 (s, 1H; CHO).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 22,07 (CH<sub>3</sub>); 129,90 (C-3/C-5); 130,04 (C-2/C-6); 134,36 (C-4); 145,76 (C-1); 192,24 (CHO).

**EM,  $m/z$  (%):** 120 ( $[\text{M}]^+$ , C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O, 55); 119 (76); 91 (100); 65 (38); 51 (20); 39 (42).

#### 2.2.2.5. 3-(*N,N*-dimetilamino)benzaldeído (**44**)



**Característica:** líquido amarelado, purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-EtOAc (6:1 v/v).

**Rendimento:** 80% (0,72 g; 4,8 mmol) a partir de 6 mmol do correspondente álcool benzílico, utilizado como material de partida.

**CCD:**  $R_f = 0,31$  (hexano-EtOAc 6:1 v/v).

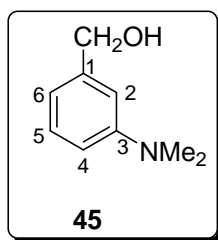
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3371, 3042, 2886, 2808, 2728, 1694, 1600, 1575, 1503, 1496, 1205, 998, 894, 859, 778, 683.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,02 (s, 6H;  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 7,00-7,42 (m, 4H; H-2, H-4 a H-6); 9,95 (s, 1H;  $\text{CHO}$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 40,84 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 111,95 (C-2); 118,79 e 119,53 (C-4, C-6); 129,90 (C-5); 137,41 (C-1); 150,82 (C-3); 193,46 ( $\text{CHO}$ ).

**EM,  $m/z$  (%):** 149 ( $[\text{M}]^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$ , 83); 148 (100); 132 (9); 118 (8); 104 (9); 91 (9); 77 (31); 51 (24).

#### 2.2.2.6. Álcool 3-(*N,N*-dimetilamino)benzílico (**45**)



O procedimento descrito a seguir foi baseado no método descrito por Harwood e Moody (1989).

A um balão bitubulado (25 mL), sob atmosfera de nitrogênio, adicionaram-se LiAlH<sub>4</sub> (0,094 g; 2,5 mmol) e THF anidro (5,0 mL). A mistura foi vigorosamente agitada. Em seguida, ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)benzóico (0,165 g; 1 mmol) dissolvido em THF anidro (8 mL) foi adicionado gota a gota à suspensão de THF/LiAlH<sub>4</sub>. Após agitação da mistura resultante por uma hora e análise dela por cromatografia em camada delgada, verificou-se que o ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)benzóico havia sido completamente consumido. Adicionou-se, então, água (0,5 mL), seguido de solução aquosa de NaOH 15% m/v (1,5 mL) e água (0,5 mL). Esse procedimento resultou na formação de um sólido granulométrico que foi separado por filtração. O filtrado resultante foi transferido para um funil de separação, empregando-se DCM. As fases resultantes foram separadas, e a fase aquosa foi extraída duas vezes com DCM. Os extratos orgânicos foram combinados, e a fase orgânica resultante foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, resultando num óleo de coloração escura, contendo o álcool 3-(*N,N*-dimetilamino)benzílico (**45**) (0,146 g; 0,97 mmol). Este óleo não foi submetido a nenhum processo de purificação posterior (97% de rendimento).

**Característica:** óleo de coloração escura.

**Rendimento:** 97% (0,72 g; 0,97 mmol) a partir de 1 mmol do correspondente ácido carboxílico, utilizado como material de partida.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,24 (hexano-EtOAc 2:1 v/v).

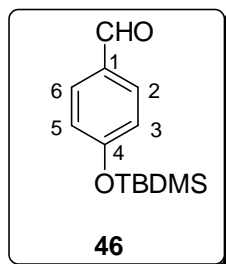
**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3355 (banda larga), 3037, 2873, 2803, 1605, 1581, 1498, 1437, 996, 961, 848, 775, 693.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (J/Hz): 2,26 (simpleto largo, 1H; OH); 2,96 (s, 6H; N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 4,64 (s, 2H; CH<sub>2</sub>OH); 6,70-6,78 e 7,22-7,27 (m, 4H; H-2 e H-4 a H-6).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 41,09 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 66,80 (CH<sub>2</sub>OH); 111,58 e 112,40 (C-2, C-5); 115,80 (C-6); 129,58 (C-5); 142,18 (C-1); 150,99 (C-3).

**EM,  $m/z$  (%)**: 151 ( $[M]^+$ ,  $C_9H_{13}NO$ , 75); 150 (100); 134 (5); 120 (12); 107 (8); 91 (11); 77 (19); 65 (9); 51 (15).

#### 2.2.2.7. 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzaldeído (**46**)



O procedimento descrito a seguir foi baseado no trabalho publicado por Pettit *et al.* (2002).

A um balão bitubulado de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 4-hidroxibenzaldeído (0,488 g; 4 mmol), THF anidro (4 mL) e DIPEA (2,1 mL; 12 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. Em seguida, TBDMSCl (1,21 g; 8 mmol) dissolvido em THF anidro (1 mL) foi adicionado gota a gota. Após a adição, a mistura foi agitada por três horas à temperatura ambiente e transferida para um funil de separação, empregando-se DCM. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de amônio. A fase aquosa foi extraída duas vezes com DCM. Os extratos orgânicos foram combinados, e a fase orgânica resultante foi seca com  $MgSO_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida, resultando num material oleoso de coloração marrom. Este material foi submetido à separação cromatográfica em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano- $Et_2O$  (5:1 v/v). O éter **46** foi obtido como um óleo incolor, com rendimento de 86% (0,810 g; 3,4 mmol).

**Característica:** óleo incolor.

**CCD:**  $R_f = 0,39$  (hexano- $Et_2O$  5:1 v/v).

**IV (KBr,  $cm^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{max}$ : 2956, 2931, 2887, 2859, 2733, 1699, 1599, 1575, 1507, 1273, 1211, 1156, 908, 841, 705, 669.

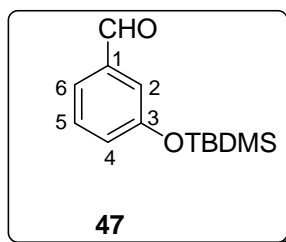
**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 0,25 (s, 6H;  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ); 0,99 (s, 9H;  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 6,94 (d, 2H,  $J = 8,5$ ; H-3/H-5); 7,79 (d, 2H,  $J = 8,5$ ; H-2/H-6); 9,88 (s, 1H;  $\text{CHO}$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -4,39 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ); 18,22 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 25,52 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 120,45 (C-3/C-5); 130,37(C-1); 131,89 (C-2/C-6); 161,48 (C-4); 190,89 ( $\text{CHO}$ ).

**EM,  $m/z$  (%)**: 236 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$ , 11); 179 (100); 151 (68); 135 (11); 95 (14); 91 (15); 75 (28).

Os compostos 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzaldeído (**47**), 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzaldeído (**48**) e 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metoxibenzaldeído (**49**) foram preparados utilizando-se o procedimento experimental descrito para a síntese do composto (**46**). As estruturas das substâncias (**47**)-(49) são confirmadas pelos dados experimentais descritos a seguir.

#### 2.2.2.8. 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzaldeído (**47**)



**Característica:** óleo levemente amarelado, purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-EtOAc (20:1 v/v).

**Rendimento:** 89% (2,02 g; 8,9 mmol) a partir de 10 mmol do correspondente aldeído, utilizado como material de partida.

**CCD:**  $R_f = 0,25$  (hexano-EtOAc 20:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3073, 2956, 2931, 2885, 2859, 2752, 1690, 1599, 1577, 1479, 1457, 917, 841, 826, 784, 765, 713, 667, 632.

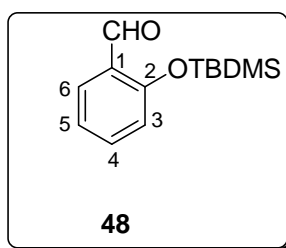
**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 0,22 (s, 6H;  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ); 0,99 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 7,09-7,50 (m, 4H; H-2, H-3 a H-6); 9,95 (1H;  $\text{CHO}$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : -4,46 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ); 18,17 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 25,59 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 119,84 (C2); 123,55 (C6); 126,54 (C4); 130,06 (C5); 137,88 (C1); 156,37 (C3); 192,14 (CHO).

Os dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  estão em acordo com aqueles previamente descritos na literatura (FALER e JOULIE, 2007).

**EM,  $m/z$  (%)**: 236 ( $[\text{M}^{+}]$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Si}$ , 31); 179 (100); 161 (19); 151 (78); 135 (19); 91 (21); 77 (20); 59 (16).

#### 2.2.2.9. 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzaldeído (**48**)



**Característica:** óleo levemente amarelado, purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-EtOAc (20:1 v/v).

**Rendimento:** 90% (1,35 g; 8,9 mmol) a partir de 10 mmol do correspondente aldeído, utilizado como material de partida.

**CCD:**  $R_f = 0,25$  (hexano-EtOAc 20:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 2956, 2931, 2887, 2859, 2725, 1704, 1597, 1584, 1483, 1446, 1279, 1257, 1166, 1145, 841, 784, 685.

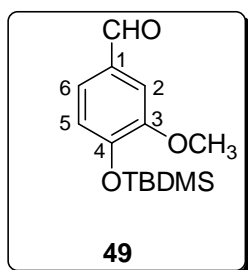
**RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 0,30 (s, 6H;  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ); 1,00 (s, 9H;  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ); 6,90 (d, 1H,  $J = 8,3$ ; H-3); 7,01 (t, 1H,  $J \cong 8,0$ ; H-5); 7,45 (m, 1H; H-4); 7,83 (dd, 1H,  $J \cong 8$ ;  $J = 1,7$ ; H-6); 10,49 (1H,  $\text{CHO}$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** -4,33 ( $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ); 18,33 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ); 25,63 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ); 120,20 (C-3); 121,44 (C-5); 127,23 (C-1); 128,33 (C-6); 135,69 (C-4); 158,90 (C-2); 190,17 (CHO).

Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  estão em acordo com aqueles previamente descritos na literatura (GOUJON *et al.*, 2004).

**EM,  $m/z$  (%)**: 179 ( $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$ , 100); 161 (45); 149 (14); 135 (13); 91 (11); 77 (15); 59 (17).

#### 2.2.2.10. 4-*tert*-butildimetilsililoxi-3-metoxibenzaldeído (**49**)



**Característica:** óleo levemente amarelado, purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-EtOAc (20:1 v/v).

**Rendimento:** 89% (1,35 g; 8,9 mmol) a partir de 10 mmol do correspondente aldeído, utilizado como material de partida.

**CCD:**  $R_f = 0,11$  (hexano-EtOAc 20:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ :** 3368, 3070, 3002, 2955, 2931, 2887, 2858, 2737, 1697, 1594, 1291, 1153, 1123, 1035, 901, 841, 783, 730.

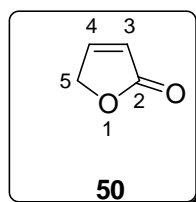
**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (J/Hz):** 0,19 (s, 6H;  $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ); 0,99 (s, 9H;  $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ); 3,87 (s, 3H;  $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 6,96 (d, 1H,  $J = 7,9$ ; H-5); 7,36 (dd, 1H;  $J = 7,9$  e  $J = 1,9$ ; H-6); 7,39 (d, 1H,  $J = 1,9$ ; H-2); 9,84 (s, 1H;  $\underline{\text{C}}\text{H}\text{O}$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** -4,60 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 18,48 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH})_3$ ); 25,55 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ); 55,40 ( $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 109,98 (C-2); 120,67 (C-5); 126,25 (C-6); 130,86 (C-1); 151,30 (C-4); 151,30 (C-3); 191,05 ( $\underline{\text{C}}\text{HO}$ ).

Os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  estão em acordo com aqueles previamente descritos na literatura (FALER e JOULIE, 2007).

**EM,  $m/z$  (%)**: 210 ( $[\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$ , 13); 209 (83); 194 (100); 179 (7); 165 (7); 73 (14); 59 (20).

#### 2.2.2.11. Furan-2(5H)-ona (50)



O procedimento descrito a seguir foi baseado no trabalho publicado por por NÄSMAN (1989).

A um balão tritubulado de 500 mL, conectado a dois condensadores e um funil de adição, adicionaram-se 24 g (0,25 mol) de 2-furaldeído (furfural), juntamente com 100 mL de DCM. A adição de 10,7 g de sulfato de sódio foi seguida, imediatamente, da adição de 7,5 g (0,064 mol) de *N,N*-dietiletanolamina de uma só vez. Em seguida, 23 g de ácido fórmico foram adicionados à mistura, cuidadosamente, ao longo de um período de dois minutos. Após essa adição, 5 mL de peróxido de hidrogênio 30% foram adicionados à mistura de uma só vez. A mistura resultante foi, então, vigorosamente agitada. Após cinco minutos, ela foi refluxada e 40 mL de peróxido de hidrogênio 30% foram adicionados gota a gota por um período de cinco horas. Quando a adição foi encerrada, a mistura foi vigorosamente agitada enquanto estava sendo refluxada. Após essa operação, a mistura foi suavemente agitada e refluxada por cerca de 18 horas. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa extraída com DCM (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, e a fase orgânica resultante foi lavada com



solução saturada de tiosulfato de sódio (2 x 7,5 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e filtrada. A fase orgânica resultante desse procedimento foi testada para a presença de peróxido. Dois tubos de ensaio foram empregados na realização do teste. Em cada tubo adicionaram-se 5 mL de solução de sulfato ferroso amoniacal (1% m/v), 0,5 mL de solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,5 mol/L) e 0,5 mL de uma solução aquosa 0,1 mol/L de tiocianato de potássio. A um dos tubos adicionaram-se 5 mL de fase orgânica; este tubo foi agitado vigorosamente. A ausência de peróxido foi evidenciada pelo não-aparecimento de uma coloração marrom-avermelhada. Após a realização do teste, a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o líquido amarelado resultante foi fracionado em coluna de sílica-gel eluída com hexano-EtOAc 1:1 v/v. Esse procedimento resultou na formação de 8,92 g (0,1 mol) da lactona **50**, com 43% de rendimento.

**Característica:** líquido amarelado.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,35 (hexano-EtOAc 1:1 v/v).

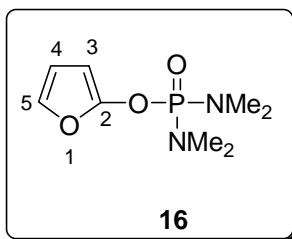
**IV (Filme, NaCl, cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3099, 2935, 1775, 1741, 1590, 1446, 883, 811.

**RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (J/Hz): 4,92 (dd, 2H, J = 1,8 e J = 0,3; H-5); 6,18 (td, 1H, J = 5,7; J = 2,2; H-3); 7,59 (td, 1H, J = 5,7; J = 1,8 e J = 1,5; H-4).

**RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 72,10 (C-5); 121,64 (C-3); 152,70 (C-4); 173,69 (C-2).

**EM, m/z (%)**: 84 ([M]<sup>+</sup>, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 32); 55 (100); 39 (31); 29 (26).

#### 2.2.2.12. Furan-2-il *N,N,N',N'*-tetrametildiamidofosfato (**16**)



O procedimento descrito a seguir foi adaptado do trabalho publicado por Ireland *et al.* (1972).

A um balão bitubulado (25 mL) adicionaram-se 1 mL de THF anidro, 1 mL de TMEDA e 0,36 mL (2,55 mmol) de diisopropilamina. A mistura resultante, sob atmosfera de nitrogênio, foi resfriada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Em seguida, adicionaram-se 2,1 mL de solução de *n*-butilítio (solução 1,2 mol/L em hexano previamente titulada; 2,5 mmol). A mistura resultante foi agitada a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos. Em seguida, adicionaram-se 103 mg (1,23 mmol) de furan-2(5*H*)-ona (**50**) (p. 44) dissolvidos em 1 mL de THF anidro. Essa adição foi efetuada lentamente e gota a gota. Após essa operação, deixou-se a mistura reagente sob agitação por mais 30 minutos. Decorrido esse período, 1,2 mL (7,5 mmol) de  $\text{ClPO}(\text{NMe}_2)_2$  foi adicionado gota a gota, e em seguida permitiu-se que a temperatura da mistura se igualasse à temperatura ambiente. Adicionou-se água à mistura reagente; a mistura resultante foi extraída três vezes com DCM. Os extratos orgânicos foram combinados, e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante, um óleo de coloração marrom-avermelhada, foi fracionado em coluna de sílica-gel eluída com DCM-EtOAc 6:1 v/v. Esse procedimento resultou na obtenção da substância furan-2-il *N,N,N',N'*-tetrametildiamidofosfato (**16**), com 58% de rendimento.

**Característica:** líquido marrom-avermelhado.

**CCD:**  $R_f = 0,20$  (DCM-EtOAc 6:1 v/v).

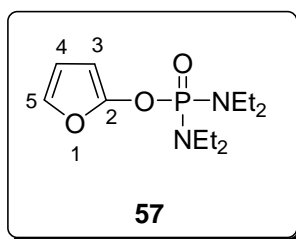
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3138, 3120, 2996, 2933, 2904, 2856, 2817, 1607, 1514, 1459, 1385, 1310, 1249, 1232, 1182, 1067, 1002, 963, 887,852, 601, 520.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 2,67 (d, 12H,  $J_{\text{P-H}} = 10,50$ ;  $2 \times \text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 5,57 (m, 1H; H-3); 6,23 (m, 1H; H-4); 6,90 (sinal largo, 1H; H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 36,77 (d,  $J_{\text{C-P}} = 4,3$ ;  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 88,99 (d,  $J_{\text{C-P}} = 3,5$ ; C-3); 111,46 (C-4); 134,73 (C-5); 151,99 (d,  $J_{\text{C-P}} = 4,9$ ; C-2).

**EM,  $m/z$  (%)**: 218, ( $[\text{M}]^+$ ,  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ , 7); 135 (100); 111 (5); 92 (9); 83 (5); 44 (59); 42 (19).

#### 2.2.2.13. Furan-2-il $N,N,N',N'$ -tetraetildiamidofosfato (**57**)



O procedimento descrito a seguir foi adaptado do trabalho publicado por NÄSMAN (1989).

**Primeira abordagem sintética** – A um balão de fundo redondo de 25 mL, dotado de uma barra de agitação magnética e conectado a um tubo de cloreto de cálcio, adicionaram-se furan-2(5H)-ona (**50**) (p. 44) (1,196 g; 14 mmol) e 3,0 mL de DCM anidro. Em seguida, cloreto de fosforila ( $\text{POCl}_3$ ) (1,5 mL; 16 mmol) foi adicionado à mistura de uma só vez. Trietilamina (2,0 mL; 15 mmol) dissolvida em 1,7 mL de DCM anidro foi adicionada à mistura reagente, gota a gota, ao longo de um período de uma hora. Após essa adição, a mistura resultante foi agitada por cerca de 18 horas à temperatura ambiente. Decorrido esse período, adicionou-se 0,5 mL (3,75 mmol) de trietilamina de uma só vez. Agitou-se a mistura por mais 24 horas à temperatura ambiente. O solvente foi, então, removido num evaporador rotatório. Ao resíduo resultante adicionaram-se, cuidadosamente, 6 mL de éter dietílico anidro seguido de 3 mL de pentano. O frasco foi selado e a mistura agitada por cerca de dois minutos à temperatura ambiente. O precipitado formado foi cuidadosamente removido (filtração a vácuo). O filtrado foi imediatamente lavado com 3 mL de éter

dietílico e 6 mL de pentano. O frasco contendo o filtrado foi hermeticamente fechado, e a mistura foi mantida num refrigerador por 12 horas. Após esse tempo, a solução sobrenadante foi decantada, sendo recolhida num balão tritubulado de 50 mL. O solvente foi cuidadosamente removido sob pressão reduzida. O material resultante não foi posteriormente purificado. Adicionaram-se 5 mL de éter dietílico anidro a esse material. Ao balão tritubulado adaptou-se um tubo de cloreto de cálcio e um funil de adição. O balão contendo a mistura reagente foi resfriado numa mistura de gelo e sal. O funil de adição foi carregado com dietilamina (6,0 mL; 60 mmol), que foi gotejada lentamente à mistura reagente por um período de uma hora. Terminada a adição, permitiu-se que a temperatura da mistura se igualasse à temperatura ambiente e fosse elevada a 35 °C. A agitação da mistura, a esta temperatura, foi continuada por cerca de 20 horas. O precipitado formado na reação foi cuidadosamente removido por filtração a vácuo, sendo lavado várias vezes com éter dietílico anidro. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, resultando num material de coloração marrom. A análise desse material por cromatografia em camada delgada revelou a presença de três produtos, os quais foram separados por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se um gradiente de eluição de hexano-EtOAc 10:1; 8:1; 6:1; 3:1; 1:1 v/v. A substância furan-2-il *N,N,N',N'*-tetraetildiamido fosfato (**57**) foi obtida como o terceiro composto, resultante da separação cromatográfica com 19% de rendimento (0,741 g; 2,7 mmol).

**Característica:** líquido amarelado.

**CCD:**  $R_f = 0,29$  (hexano-EtOAc 1:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3145, 3117,0, 2974, 2935, 2876, 1605, 1516, 1466, 1248, 1213, 1199, 1171, 1102, 1066, 1029, 962, 847, 792.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 1,11 (t, 12H,  $J = 7,0$ ;  $\text{CH}_3$ ); 3,06-3,19 (m, 8H;  $4 \times \text{NCH}_2$ ); 5,68 (sinal largo, 1H; H-3); 6,27 (sinal largo, 1H; H-4); 6,94 (sinal largo, 1H; H-5).

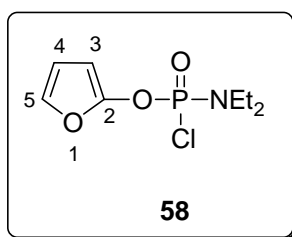
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ (J/Hz):** 13,71 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 39,76 (d,  $J_{\text{C-P}}=4,5$ ;  $\text{N}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 88,78 (d,  $J_{\text{C-P}}=3,2$ ; C-3); 111,13 (C-4); 134,02 (C-5); 152,58 (d,  $J_{\text{C-P}}=3,3$ ; C-2).  
**EM,  $m/z$  (%):** 274 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ , 3); 191 (100); 163 (8); 83 (8); 72 (51); 44 (29).

O furan-2-il *N,N*-dietilamidoclorofosfato (**58**) foi o primeiro composto eluído no processo de separação cromatográfica, isolado com rendimento de 34% (1,085 g; 4,7 mmol) como um líquido levemente amarelado. A segunda fração da separação cromatográfica foi constituída pelo composto *bis* (furan-2-il) *N,N*-dietilamidofosfato (**59**) isolado, com rendimento de 11% (0,217g; 0,76 mmol).

**Segunda abordagem sintética** – A um balão de fundo redondo de 25 mL, dotado de uma barra de agitação magnética e conectado a um tubo de cloreto de cálcio, adicionaram-se furan-2(5*H*)-ona (**50**) (p. 44) (2,008 g; 24 mmol) e 5,0 mL de DCM anidro. Em seguida, cloreto de fosforila ( $\text{POCl}_3$ ) (2,2 mL; 24 mmol) foi adicionado à mistura de uma só vez. Trietilamina (4,8 mL; 36 mmol) dissolvida em 4,0 mL de DCM anidro foi adicionada à mistura reagente, gota a gota, ao longo de um período de uma hora. Após essa adição, a mistura resultante foi agitada por cerca de 18 horas. Decorrido esse período, adicionou-se 0,8 mL (6,0 mmol) de trietilamina de uma só vez. Agitou-se a mistura por mais 24 horas. O solvente foi, então, removido num evaporador rotatório. Ao resíduo resultante adicionaram-se, cuidadosamente, 12 mL de éter dietílico anidro seguido de 6 mL de pentano. O frasco foi selado e a mistura agitada por cerca de dois minutos à temperatura ambiente. O precipitado formado foi cuidadosamente removido (filtração a vácuo). O filtrado foi imediatamente lavado com 6 mL de éter dietílico e 12 mL de pentano. O frasco contendo o filtrado foi hermeticamente fechado e a mistura mantida num refrigerador por 12 horas. Após esse tempo, a solução sobrenadante foi decantada, sendo recolhida num balão tritubulado de 100 mL. O solvente foi cuidadosamente removido sob pressão reduzida. O material resultante não foi posteriormente purificado. Adicionaram-se 10 mL de éter dietílico anidro a esse material. Ao balão tritubulado adaptou-se um tubo de cloreto de cálcio e um funil de adição. O balão contendo a mistura reagente foi resfriado numa mistura

de gelo e sal. O funil de adição foi carregado com dietilamina (18 mL; 180 mmol), que foi gotejada lentamente à mistura reagente, por um período de uma hora. Terminada a adição, permitiu-se que a temperatura da mistura se igualasse à temperatura ambiente e fosse elevada a 35 °C. A agitação da mistura, a esta temperatura, continuou por cerca de 24 horas. O precipitado formado na reação foi cuidadosamente removido por filtração a vácuo, sendo lavado várias vezes com éter dietílico anidro. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, resultando num material de coloração marrom. O material foi fracionado em coluna de sílica-gel eluída com hexano-EtOAc 3:1; 2:1; 1:1 v/v, resultando no isolamento da substância **59** com rendimento de 19% (0,66 g; 2,3 mmol) e do composto **57** com rendimento de 51% (3,35 g; 12,2 mmol).

#### 2.2.2.14. Furan-2-il *N,N*-dietilamidoclorofosfato (**58**)



**Característica:** líquido levemente amarelado.

**CCD:**  $R_f = 0,20$  (hexano-EtOAc 6:1 v/v).

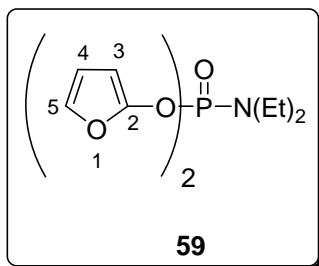
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3139, 2979, 2939, 2895, 1605, 1509, 1466, 1385, 1285, 1245, 1209, 1169, 1101, 1064, 1036, 974.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 1,19 (t, 6H,  $J = 7,1$ ;  $\text{CH}_3$ ); 3,18-3,36 (m, 4H;  $2 \times \text{NCH}_2$ ); 5,58 (m, 1H; H-3); 6,33 (m, 1H; H-4); 7,02 (sinal largo, 1H; H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 13,26 ( $\text{CH}_3$ ); 40,37 (d,  $J_{\text{C-P}} = 4,2$ ;  $\text{NCH}_2$ ); 90,96 (d,  $J_{\text{C-P}} = 4,6$ ; C-3); 111,24 (C-4); 135,55 (C-5); 149,20 (d,  $J_{\text{C-P}} = 6,6$ ; C-2).

**EM,  $m/z$  (%)**: 239 ( $[\text{M}+2]^+$ , 7); 237 ( $[\text{M}]^+$ , 24); 211 (2); 209 (5); 156 (35); 154 (74); 128 (15); 126 (44); 100 (4); 98 (14); 83 (32); 72 (21); 55 (31); 44 (100).

2.2.2.15. *bis* (furan-2-il) *N,N*-dietilamidofosfato (**59**)



**Característica:** líquido amarelado.

**CCD:**  $R_f = 0,17$  (hexano-EtOAc 6:1 v/v).

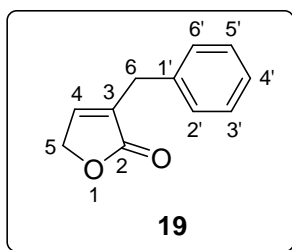
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3140, 2978, 2937, 2895, 1604, 1511, 1467, 1385, 1287, 1238, 1212, 1173, 1102, 1064, 1040, 965.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 1,10 (t, 6H,  $J = 6,8$ ;  $\text{CH}_3$ ); 3,19-3,39 (m, 4H;  $\text{NCH}_2$ ); 5,75 (m, 2H; H-3); 6,30 (m, 2H; H-4); 6,98 (sinal largo, 2H; H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 13,64 ( $\text{CCH}_3$ ); 40,14 (d,  $J_{\text{C-P}} = 4,6$ ;  $\text{NCH}_2$ ); 89,76 (d,  $J_{\text{C-P}} = 3,7$ ; C-3); 111,28 (C-4); 135,10 (C-5); 150,35 (d,  $J_{\text{C-P}} = 4,6$ ; C-2).

**EM,  $m/z$  (%):** 285 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{P}$ , <1); 202 (5); 174 (40); 150 (74); 120 (20); 83 (100), 55 (43); 39 (24).

2.2.2.16. 3-benzilfuran-2(5*H*)-ona (**19**)



O procedimento descrito a seguir foi adaptado do trabalho publicado por NÄSMAN (1989).

**Empregando-se o composto furan-2-il *N,N,N',N'*-tetraetildiamidofosfato (57) (p. 47) como material de partida** - A um balão bitubulado de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio, adicionaram-se furan-2-il *N,N,N',N'*-tetraetildiamidofosfato (57) (p. 47) (247 mg; 0,90 mmol) e 3 mL de THF anidro. A mistura resultante foi resfriada a -78 °C e adicionou-se *n*-BuLi (solução previamente titulada na concentração de 1,4 mol L<sup>-1</sup> em hexano; 1,0 mL, 1,4 mmol) ao longo de um período de seis minutos. A adição ocorreu de modo que a temperatura do banho atingisse o valor de -55 °C, mas não a ultrapassasse. A mistura resultante foi mantida a -78 °C por 60 minutos, quando brometo de benzila (0,2 mL; 1,68 mmol) dissolvido em 3 mL de THF anidro foi adicionado com uma seringa durante oito minutos, de modo que a temperatura do banho não ultrapassasse -55 °C. A reação foi deixada sob agitação magnética até que a temperatura da mistura reagente se igualasse à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados água (5 mL) e acetato de etila (20 mL). As fases resultantes foram separadas. A fase aquosa foi extraída com duas porções (2 x 20 mL) de acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados, e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo de coloração marrom-avermelhada, que não foi submetido a processo de purificação. A este óleo adicionou-se 1,0 mL de ácido fórmico. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente (cerca de 45 minutos) até que a efervescência, observada após a adição do referido ácido, cessasse. Adicionou-se benzeno (3 mL) à mistura reagente e o excesso de ácido fórmico foi removido num evaporador rotatório. Ao resíduo obtido adicionaram-se 10 mL de acetato de etila e 3 mL de uma solução aquosa de cloreto de sódio-carbonato de sódio. A fase orgânica foi separada e lavada mais duas vezes com a solução de cloreto de sódio-carbonato de sódio (2 x 3 mL). As fases aquosas foram combinadas e extraídas com acetato de etila (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida resultando num óleo de coloração marrom-avermelhada intensa. Este óleo foi fracionado em coluna de sílica-gel eluída com hexano-Et<sub>2</sub>O (2:1 v/v). A lactona **19** foi obtida como um óleo de coloração amarelada (104 mg; 0,60 mmol) e com rendimento de 67%.



**Empregando-se o composto furan-2-il *N,N,N',N'*-tetrametildiamidofosfato (16) (p. 46) como material de partida** – Adicionaram-se a um balão bitubulado de 50 mL, sob atmosfera de nitrogênio, furan-2-il *N,N,N',N'*-tetrametildiamidofosfato (16) (p. 46) (1,80 g; 8,3 mmol) e 15 mL de THF anidro. A mistura resultante foi resfriada a -78 °C e adicionou-se *n*-BuLi (solução previamente titulada 1,2 mol L<sup>-1</sup> em hexano, 10,4 mL; 12,5 mmol) ao longo de um período de 10 minutos. A adição ocorreu de modo que a temperatura do banho atingisse o valor de -55 °C, mas não a ultrapassasse. A mistura resultante foi mantida a -78 °C por 60 minutos, quando brometo de benzila (2,0 mL; 16,8 mmol) dissolvido em 5 mL de THF anidro foi adicionado com uma seringa durante oito minutos, de modo que a temperatura do banho não ultrapassasse -55 °C. A reação foi deixada sob agitação magnética até que a temperatura da mistura reagente se igualasse à temperatura ambiente. Em seguida, foram adicionados água (10 mL) e acetato de etila (20 mL). As fases resultantes foram separadas. A fase aquosa foi extraída com duas porções (2 x 20 mL) de acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados, e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de NaCl (10 mL), seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo de coloração marrom-avermelhada, que não foi submetido a processo de purificação. A este óleo adicionaram-se 3,0 mL de ácido fórmico. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente (cerca de 45 minutos) até que a efervescência, observada após a adição do referido ácido, cessasse. Adicionou-se benzeno (8 mL) à mistura reagente e o excesso de ácido fórmico foi removido num evaporador rotatório. Ao resíduo obtido adicionaram-se 25 mL de acetato de etila e 10 mL de uma solução aquosa de cloreto de sódio-carbonato de sódio. A fase orgânica foi separada e lavada mais duas vezes com a solução de cloreto de sódio-carbonato de sódio (2 x 10 mL). As fases aquosas foram combinadas e extraídas com acetato de etila (2 x 25 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, e a fase orgânica resultante foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, resultando num óleo de coloração marrom-avermelhada intensa. Este óleo foi fracionado em coluna de sílica-gel eluída com hexano-Et<sub>2</sub>O (2:1 v/v). A lactona **19** foi obtida como um óleo de coloração amarelada (1,01 g; 5,8 mmol) e com rendimento de 70%.

**Característica:** óleo amarelado.

**CCD:**  $R_f = 0,52$  (hexano-EtOAc 1:1 v/v).

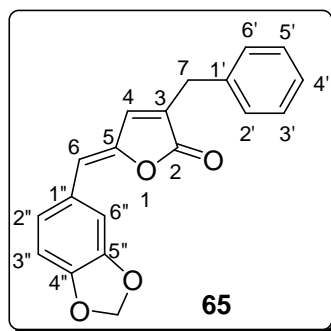
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3086, 3062, 3029, 2929, 2869, 1753, 1651, 1602, 1496, 1453, 1349, 825, 749, 701.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,60 (simpleto largo, 2H; H-6); 4,75 (m, 2H; H-5); 6,94 (m, 1H; H-4); 7,23-7,35 (m, 5H; Ph).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,84 (C-6); 70,25 (C-5); 126,85 (C-4'); 128,77 (C-3'/C-5'); 128,93 (C-2'/C-6'); 134,31 (C-1'); 137,40 (C-3); 145,55 (C-4); 173,94 (C-2).

**EM,  $m/z$  (%):** 174 ( $[\text{M}]^+$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$ , 10); 129 (100); 115 (20); 91 (10); 77(6); 65 (11); 51 (16); 39 (18).

#### 2.2.2.17. 5(Z)-3-benzil-5-(3,4-metilenodioxibenzilideno)furan-2(5H)-ona (**65**)



O procedimento experimental descrito a seguir foi baseado no trabalho de Boukouvalas *et al.* (1994).

A um balão bitubulado de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio, adicionaram-se 3-benzil-furan-2(5H)-ona (**19**) (p. 51) (0,106 g; 0,61 mmol), 3 mL de DCM anidro, TBDMSOTf (170  $\mu\text{L}$ ; 0,74 mmol), DIPEA (310  $\mu\text{L}$ ; 1,2 mmol) e piperonal (0,180 g; 1,2 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. Em seguida, adicionou-se DBU (120  $\mu\text{L}$ ;

1,22 mmol). A mistura reagente foi, então, refluxada por três horas. Transferiu-se a mistura reagente para um funil de separação, empregando-se 70 mL de DCM. A fase orgânica resultante foi lavada com solução aquosa de HCl 3 mol L<sup>-1</sup> (2 x 25 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 25 mL) e, em seguida, seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, resultando num sólido amarelo. Este foi fracionado em coluna de sílica-gel eluída com hexano-Et<sub>2</sub>O 6:1 v/v. Algumas frações puras com o produto desejado foram obtidas, mas a grande maioria das frações mostrou-se, pela análise por CCD, contaminada. Estas frações foram, posteriormente, reunidas e purificadas via recristalização, empregando-se como solvente uma mistura de hexano-DCM. Esse procedimento resultou na obtenção de 0,155 g (0,51 mmol) da substância **65**, com 83% de rendimento.

**Característica:** sólido amarelo-palha.

T<sub>f</sub> = 181,1–181,8 °C.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,28 (hexano-DCM 1:1 v/v).

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3108, 3055, 3025, 2892, 1736, 1654, 1600, 1489, 1446, 1379, 1341, 1262, 1036, 935.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (J/Hz): 3,71 (s, 2H; H-7); 5,78 (s, 1H; H-6); 5,99 (s, 2H; -O-CH<sub>2</sub>-O-); 6,79 (d, 1H, J = 8,2; H-3''); 6,91 (s, 1H; H-4), 7,10 (dd, J = 8,2 e J = 1,3; 1H, H-2''); 7,25-7,36 (m, 5H; Ph); 7,42 (d, 1H, J = 1,3; H-6'').

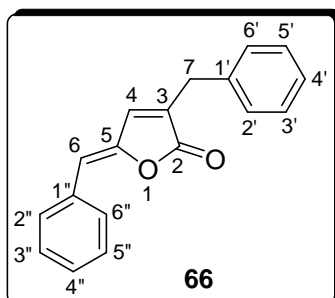
**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 31,68 (C-7); 101,47 (-O-CH<sub>2</sub>-O-); 108,56 (C-3''); 109,94 (C-6''); 112,66 (C-6); 125,74 (C-2''); 126,92 (C-4'); 127,51 (C-1''); 128,84 (C-3'/C-5')\*; 128,93 (C-2'/C-6')\*; 131,56 (C-3); 137,36 (C-1'); 139,60 (C-4); 146,24 (C-5); 148,42 (C-4'' ou C-5''); 148,26 (C-4'' ou C-5''); 170,42 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM, m/z (%):** 306 ([M]<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>, 100); 261 (4); 231 (8); 203 (8); 162 (32); 153 (7); 134 (34); 115 (22); 104 (17); 101 (18); 91 (13); 77 (9); 76 (41); 65 (8); 51 (11).

Os compostos **66-95** foram preparados utilizando-se um procedimento experimental similar ao descrito para a síntese do composto **65**. As estruturas das substâncias **66-95** são confirmadas pelos dados experimentais descritos a seguir.

#### 2.2.2.18. 5(*Z*)-3-benzil-5-benzilidenofuran-2(5*H*)-ona (**66**)



**Característica:** sólido branco.

**Rendimento:** 62% (0,099g; 0,378 mmol) a partir de 0,610 mmol da lactona **19** e 0,740 mmol de benzaldeído.

$T_f = 102,4-102,8$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-Et<sub>2</sub>O 10:1 v/v).

**CCD:**  $R_f = 0,28$  (hexano-Et<sub>2</sub>O 10:1 v/v).

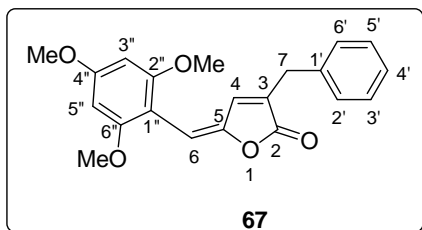
**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{max}$ : 3103, 3059, 3026, 2922, 1763, 1649, 1606, 1495, 1451, 1424, 1021, 937, 757, 639, 513.

**RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ (J/Hz): 3,72 (s, 2H; H-7); 5,86 (s, 1H; H-6); 6,94 (s, 1H; H-4); 7,25-7,38 (m, 8H; Ph, H-3'', H-4'', H-5''); 7,73 (d, 2H,  $J = 7,5$ ; H-2''/H-6'').

**RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 31,71 (C-7); 112,66 (C-6); 126,97 (C-4'); 128,79, 128,87, 128,90, 128,94 (C-2'/C-6', C-3'/C-5', C-3''/C-5'', C-4''); 130,44 (C-2''/C-6''); 132,54 (C-3); 133,15 (C-1''); 137,21 (C-1'); 139,65 (C-4); 147,47 (C-5); 170,39 (C-2).

**EM, *m/z* (%)**: 262 ( $[M]^{+}$ ,  $C_{18}H_{14}O_2$ , 100); 244 (13); 217 (50); 202 (23); 191 (5); 167 (11); 144 (14); 131 (5); 115 (66); 91 (59); 90 (96); 77 (145); 76 (6); 65 (30); 51 (29); 39 (36).

2.2.2.19. 5(*E*)-3-benzil-5-(2,4,6-trimetoxibenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**67**)



**Característica:** sólido amarelo.

**Rendimento:** 86% (0,185 g; 0,525 mmol) a partir de 0,610 mmol da lactona **19** e 0,740 mmol de 2,4,6-trimetoxibenzaldeído.

$T_f$  = 107,9–109,0 °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-EtOAc 4:1 v/v).

**CCD:**  $R_f$  = 0,29 (hexano-EtOAc 4:1 v/v).

**IV (KBr,  $cm^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{max}$ : 3001, 2938, 2840, 1747, 1602, 1583, 1495, 1469, 1455, 1229, 1119, 953, 814, 701.

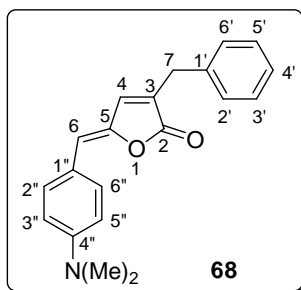
**RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,68 (s, 2H; H-7); 3,72 (s, 6H; 2''/6''-OCH<sub>3</sub>); 3,82 (s, 3H; 4''-OCH<sub>3</sub>); 6,10 (s, 2H; H-3''/H-5''); 6,54 (s, 1H; H-6); 7,05 (s, 1H; H-4); 7,22-7,33 (m, 5H; Ph).

**RMN de  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$ : 31,82 (C-7); 55,42 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,57 (2''/6''-OCH<sub>3</sub>); 90,74 (C-3''/C-5''); 103,82 (C-1''); 105,65 (C-6); 126,72 (C-4'); 128,67 (C-3'/C-5')\*; 128,96 (C-2'/C-6')\*; 132,92 (C-3); 137,77 (C-1'); 137,85 (C-4); 148,70 (C-5); 158,71 (C-2''/C-6''); 161,89 (C-4''); 170,25 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM, *m/z* (%)**: 352 ( $[M]^{+}$ ,  $C_{21}H_{20}O_5$ , 100); 281 (7); 208 (8); 193 (11); 181 (15); 166 (27); 138 (23); 115 (16); 91 (19); 77 (10); 76 (5); 69 (12); 65 (9); 51 (6).

2.2.2.20. 5(*Z*)-3-benzil-5-(4-*N,N*-dimetilaminobenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**68**)



**Característica:** sólido amarelo.

**Rendimento:** 43% (0,079 g; 0,259 mmol) a partir de 0,610 mmol da lactona **19** e 0,740 mmol de 4-(*N,N*-dimetilamino)benzaléido.

$T_f = 136,8-137,3\text{ }^\circ\text{C}$  (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente DCM-hexano 2:1 v/v).

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

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3094, 3026, 2915, 2894, 1732, 1642, 1607, 1588, 1524, 1365, 1186, 1037, 813, 699, 641, 523.

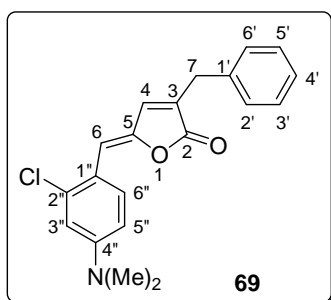
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,01 (s, 6H;  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,70 (s, 2H; H-7); 5,80 (s, 1H; H-6); 6,79 (duplete largo, 2H,  $J = 7,9$ ; H-3"/H-5"); 6,91 (s, 1H; H-4); 7,25-7,35 (m, 5H; Ph); 7,65 (d, 2H;  $J = 8,8$ ; H-2"/H-6").

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,61 (C-7); 40,29 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 112,24 (C-6); 113,80 (C-3"/C-5"); 121,67 (C-1"); 126,75 (C-4'); 128,76 (C-3'/C-5')<sup>\*</sup>; 128,92 (C-2'/C-6")<sup>\*</sup>; 129,46 (C-3); 132,15 (C-2"/C-6"); 137,84 (C-1'); 139,65 (C-4); 144,97 (C-5); 150,34 (C-4"); 171,05 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 305 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ , 100); 161 (17); 133 (16); 132 (18); 115 (9); 91 (10); 77 (5); 69 (7); 65 (6); 57 (9); 51 (4).

2.2.2.21. 5(Z)-3-benzil-5-(2-cloro-4-*N,N*-dimetilaminobenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**69**)



**Característica:** sólido amarelo (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente DCM-hexano 1:1 v/v).

**Rendimento:** 16% (0,035 g; 0,103 mmol) a partir de 0,610 mmol da lactona **19** e 0,740 mmol de 2-cloro-4-(*N,N*-dimetilamino)benzaldeído.

$T_f = 121,1-122,1$  °C.

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

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3087, 3059, 3028, 2905, 2859, 2814, 1747, 1643, 1591, 1514, 1444, 1371, 1290, 1179, 1028, 937, 831, 766, 749, 703, 630, 556.

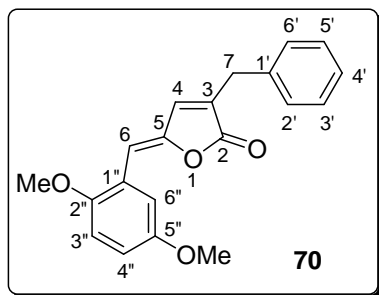
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ ( $J/\text{Hz}$ ): 3,00 (s, 6H;  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,71 (simpleto largo, 2H; H-7); 6,30 (s, 1H; H-6); 6,61 (dd, 1H,  $J = 9,0$  e  $J = 2,7$ ; H-5''); 6,66 (d, 1H,  $J = 2,7$ ; H-3''); 6,97 (t, 1H;  $J = 1,4$ ; H-4); 7,24-7,36 (m, 5H; Ph); 8,16 (d, 1H;  $J = 9,0$ ; H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,64 (C-7); 40,10 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 108,93 (C-6); 111,13 (C-3''); 112,17 (C-5''); 118,75 (C-1''); 126,83 (C-4'); 128,80 (C-3'/C-5')\*; 128,93 (C-2'/C-6')\*; 130,23 (C-3); 132,70 (C-2''); 135,93 (C-1'); 137,60 (C-6''); 140,01 (C-4); 145,76 (C-5); 150,79 (C-4''); 170,82 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 341 ( $[\text{M}+2]^+$ , 45); 339 ( $[\text{M}]^+$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ , 100); 325 (4); 275 (5); 247 (8); 202 (10); 197 (6); 195 (20); 167 (40); 151 (15); 139 (9); 130 (46); 115 (18); 100 (9); 91 (9); 89 (15); 76 (9); 65 (6); 51 (3).

2.2.2.22. 5(*Z*)-3-benzil-5-(2,5-dimetoxibenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**70**)



**Característica:** sólido amarelo-esverdeado (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente DCM-hexano 1:1 v/v).

**Rendimento:** 68% (0,134 g; 0,416 mmol) a partir de 0,610 mmol da lactona **19** e 0,740 mmol de 2,5-dimetoxibenzaldeído (**40**) (p. 33).

$T_f = 104,6-105,8\text{ }^\circ\text{C}$ .

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

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3024, 2912, 2834, 1749, 1647, 1607, 1497, 1464, 1238, 1024, 880, 706.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,72 (simpleto largo, 2H; H-7); 3,79 (s, 3H; 6''-OCH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 3H; 2''-OCH<sub>3</sub>); 6,38 (s, 1H; H-6); 6,79 (d, 1H,  $J = 9,0$ ; H-3''); 6,84 (dd, 1H,  $J = 9$  e  $J = 3,0$ ; H-4''); 6,96 (t, 1H;  $J = 1,4$ ; H-4); 7,25-7,36 (m, 5H; Ph); 7,73 (d, 1H,  $J = 3,0$ ; H-6'').

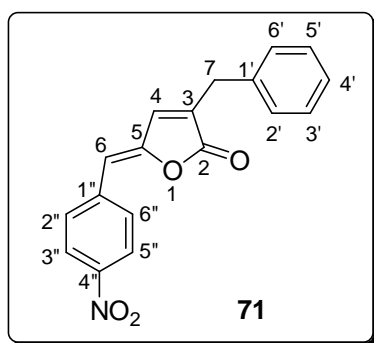
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,70 (C-7); 55,92 (6''-OCH<sub>3</sub>); 56,24 (2''-OCH<sub>3</sub>); 106,42 (C-6); 111,79 (C-2''); 115, 72, 116,50 (C-4'' e C-5'')\*; 122,72 (C-1''); 126,91 (C-4'); 128,75 (C-3'/C-5')\*; 128,81 (C-2'/C-6')\*; 131,96 (C-1'); 137,35 (C-3); 140,04 (C-4); 147,46 (C-5); 152,10, 153,77 (C-3'' e C-6'')\*; 170,46 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 322 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4$ , 100); 279 (12); 251 (18); 219 (9); 190 (16); 163 (31); 129 (21); 115 (36); 91 (44); 76 (23); 64 (19); 51 (8).



2.2.2.23. 5(*Z*)-3-benzil-5-(4-nitrobenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**71**)



**Característica:** sólido amarelo.

**Rendimento:** 33% (0,061 g; 0,199 mmol) a partir de 0,610 mmol da lactona **19** e 0,740 mmol de 4-nitrobenzaldeído.

$T_f = 117,0-117,7$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-DCM 3:2 v/v).

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

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3108, 3062, 3030, 2928, 1768, 1590, 1509, 1453, 1339, 1110, 1014, 877, 691, 637.

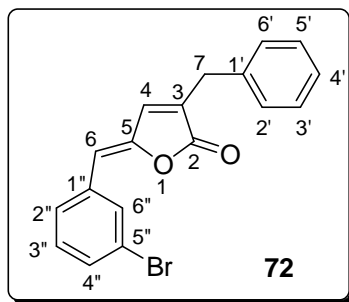
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,75 (simpleto largo, 2H; H-7); 5,91 (s, 1H; H-6); 6,98 (t, 1H,  $J = 1,5$ ; H-4); 7,25-7,38 (m, 5H; Ph); 7,86 (d, 2H,  $J = 8,9$ ; H-2''/H-6''); 8,21 (d, 2H,  $J = 8,9$ ; H-3''/H-5'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,86 (C-7); 109,55 (C-6); 123,97 (C-3''/C-5''); 127,20 (C-4'); 128,93 (C-3'/C-5')\*; 128,99 (C-2'/C-6''); 130,73 (C-2''/C-6''); 134,87 (C-3); 136,60 (C-1'); 139,19 (C-4); 139,44 (C-1''); 147,09 (C-5); 149,85 (C-4''); 169,47 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%):** 307 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ , 81); 262 (13); 231 (13); 215 (60); 202 (37); 165 (9); 143 (18); 133 (16); 115 (100); 91 (26); 89 (46); 76 (22); 65 (12); 63 (28); 51 (14).

2.2.2.24. 5(Z)-3-benzil-5-(3-bromobenzilideno)furan-2(5H)-ona (**72**)



**Característica:** sólido branco.

**Rendimento:** 33% (0,068 g; 0,199 mmol) a partir de 0,610 mmol da lactona **19** e 0,740 mmol de 3-bromobenzaldeído (**42**) (p.36).

**CCD:**  $R_f = 0,25$  (hexano-DCM 2:1 v/v).

$T_f = 136,7-137,4$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-DCM 2:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3096, 3060, 3027, 2922, 1768, 1650, 1611, 1555, 1492, 1453, 1349, 1191, 1075, 791, 750, 653.

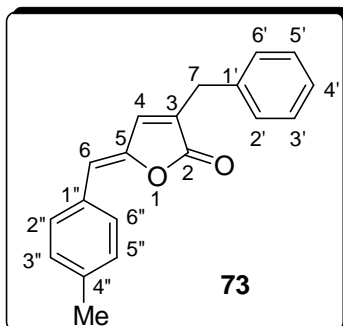
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,73 (s, 2H; H-7); 5,77 (s, 1H; H-6); 6,94 (s, 1H; H-4); 7,23-7,37 (m, 6H; Ph e H-3''); 7,42 (dd, 1H,  $J = 8,0$  e  $J = 0,8$ ; H-4''); 7,67 (duplete largo, 1H,  $J = 8,0$ ; H-2'') e 7,83 (simpleto largo; 1H; H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,89 (C-7); 110,91 (C-6); 122,98 (C-3''); 127,19 (C-4'); 128,96 (C-6''); 129,05 (C-3'/C-5')\*; 129,07 (C-2'/C-6')\*; 130,37 (C-5''); 131,82 (C-4''); 132,97 (C-2''); 133,59 (C-3); 135,27 (C-1''); 137,01 (C-1'), 139,51 (C-4); 148,36 (C-5) e 170,11 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 342 ( $[\text{M}+2]^+$ , 48); 340 ( $[\text{M}]^+$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ , 50); 297 (5); 295 (5); 243 (22); 233 (10); 215 (44); 202 (18); 170 (7); 144 (14); 115 (52); 101 (12); 91 (33); 89 (100); 77 (8); 63 (27); 51 (13).

2.2.2.25. 5(Z)-3-benzil-5-(4-metilbenzilideno)furan-2(5H)-ona (**73**)



**Característica:** sólido branco.

**Rendimento:** 32% (0,054 g; 0,196 mmol) a partir de 0,610 mmol da lactona **19** e 0,74 mmol de 4-metilbenzaldeído (**43**) (p. 37).

$T_f$  = 111,8–112,3 °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-DCM 2:1 v/v).

**CCD:**  $R_f$  = 0,16 (hexano-DCM 2:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3088, 3072, 3028, 2918, 1763, 1650, 1608, 1595, 1455, 1436, 812, 698, 651, 520.

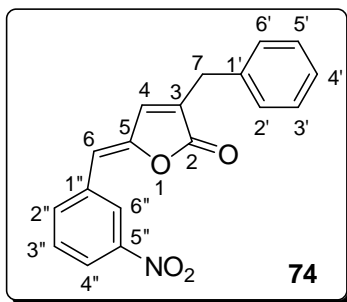
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 2,36 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ); 3,72 (s, 2H; H-7); 5,84 (s, 1H; H-6); 6,94 (s, 1H; H-4); 7,16 (d, 2H,  $J$  = 8,0; H-3''/H-5''); 7,25-7,36 (m, 5H; Ph); 7,63 (d, 2H;  $J$  = 8,0; H-2''/H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 21,45 ( $\text{CH}_3$ ); 31,68 (C-7); 112,84 (C-6); 126,92 (C-4'); 128,84 (C-3'/C-5')\*; 128,93 (C-2'/C-6')\*; 129,56, 130,39, 130,44 (C-1''; C-2''/C-6''; C-3''/C-5''); 131,98 (C-3); 137,32 (C-1'); 139,28 (C-4''), 139,69 (C-4); 146,92 (C-5); 170,54 (C-2).

\*Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%):** 276 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2$ , 100); 258 (7); 243 (9); 230 (23); 215 (32); 202 (6); 181 (7); 156 (5); 143 (20); 132 (27); 115 (39); 91 (16); 77 (42); 65 (8); 63 (8); 51 (13).

2.2.2.26. 5(*Z*)-3-benzil-5-(3-nitrobenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**74**)



**Característica:** sólido levemente amarelado.

**Rendimento:** 55% (0,103g; 0,335 mmol) a partir de 0,61 mmol da lactona **19** e 0,74 mmol de 3-nitrobenzaldeído.

$T_f$  = 131,0–131,5 °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-DCM 3:2 v/v).

**CCD:**  $R_f$  = 0,27 (hexano-DCM 1:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3094, 3068, 3028, 1764, 1654, 1608, 1528, 1493, 1453, 1347, 951, 816, 701.

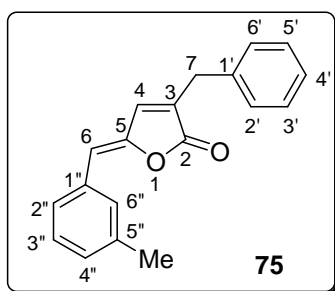
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,75 (s, 2H; H-7); 5,91 (s, 1H; H-6); 6,99 (s, 1H; H-4); 7,26-7,38 (m, 5H; Ph); 7,55 (t, 1H,  $J$  = 8,0; H-3''); 8,13 (dd, 1H,  $J$  = 8,0;  $J$  = 1,2; H-4''); 8,17 (duplete largo, 1H,  $J$  = 8,0; H-2''); 8,41 (simpleto largo, 1H; H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,83 (C-7); 109,45 (C-6); 123,05 (C-4''); 124,68 (C-6''); 127,16 (C-4'); 128,94 (C-3'/C-5')\*; 128,97 (C-2'/C-6')\*; 129,79 (C-3''); 134,41 (C-1''); 134,77 (C-3); 135,59 (C-2''); 136,71 (C-1'); 139,12 (C-4); 148,57 (C-5); 149,15 (C-5''); 169,52 (C-2).

\*Estas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 307 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ , 67); 290 (46); 272 (8); 260 (7); 244 (7); 231 (13); 215 (52); 202 (35); 189 (11); 177 (9); 143 (20); 127 (11); 115 (100); 101 (16); 91 (26); 89 (49); 76 (18); 63 (27); 51 (12).

2.2.2.27. 5(*Z*)-3-benzil-5-(3-metilbenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**75**)



**Característica:** sólido branco.

**Rendimento:** 66% (0,156 g; 0,565 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 3-metilbenzaléido).

**CCD:**  $R_f = 0,22$  (hexano-DCM 2:1 v/v).

$T_f = 102,1\text{--}102,5$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-DCM 2:1 v/v).

**IV (Filme, DCM,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3108, 3062, 3032, 3018, 2922, 2860, 1765, 1645, 1608, 1495, 1454, 1027, 696.

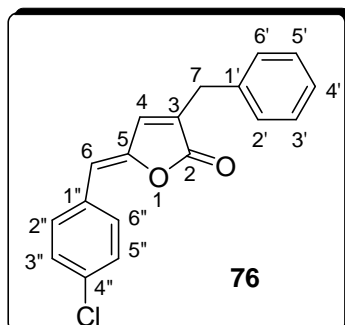
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 2,36 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ); 3,72 (simpleto largo, 2H; H-7); 5,83 (s, 1H; H-6); 6,93 (t, 1H,  $J = 1,4$ ; H-4); 7,12 (duplete largo, 1H,  $J = 7,6$ ; H-4''); 7,24-7,29 (m, 4H; H-3'', H-2'/H-6', H-4'); 7,33-7,37 (m, 2H; H-3'/H-5'); 7,53 (duplete largo, 1H,  $J = 8,9$ ; H-2''); 7,54 (simpleto largo, 1H; H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 21,83 ( $\text{CH}_3$ ); 31,66 (C-7); 112,87 (C-6); 126,91 (C-4'); 127,68 (C-2''); 128,64 (C-3''); 128,82 (C-3'/C-5')\*; 128,90 (C-2'/C-6')\*; 129,80 (C-4''); 130,92 (C-6''); 132,30 (C-3); 133,02 (C-1''); 137,21 (C-1'); 138,40 (C-5''); 139,68 (C-4); 147,30 (C-5); 170,46 (C-2).

\*Estas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 276 ( $[\text{M}]^+$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2$ , 100); 258 (9); 243 (9); 231 (26); 215 (21); 202 (9); 184 (8); 144 (15); 132 (25); 115 (46); 104 (35); 91 (38); 78 (43); 77 (33); 65 (20); 51 (28).

2.2.2.28. 5(*Z*)-3-benzil-5-(4-clorobenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**76**)



**Característica:** sólido branco.

**Rendimento:** 68% (0,173 g; 0,583 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 4-clorobenzaldeído.

**CCD:**  $R_f = 0,21$  (hexano-DCM 2:1 v/v).

$T_f = 138,5-139$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-DCM 2:1 v/v).

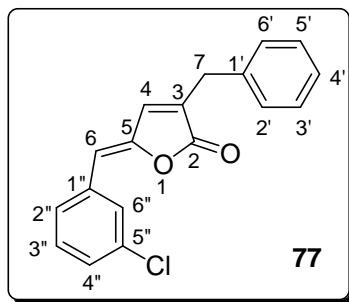
**IV (Filme, DCM,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3102, 3086, 3060, 3030, 2930, 1765, 1645, 1584, 1492, 857, 814, 696.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,72 (simpleto largo, 2H; H-7); 5,81 (s, 1H; H-6); 6,94 (t, 1H,  $J = 1,4$ ; H-4); 7,25-7,37 (m, 7H; Ph, H3''/H5''); 7,66 (d, 2H,  $J = 8,6$ ; H2''/H6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,74 (C-7); 111,19 (C-6); 127,03 (C-4'); 128,86, 128,93 e 129,04 (C-2'/C-6', C-3'/C-5', C-3''/C-5''); 131,53 (C-2''/C-6''); 131,64 (C-1''); 132,97 (C-3); 134,79 (C-4''); 137,05 (C-1'); 139,45 (C-4); 147,72 (C-5); 170,10 (C-2).

**EM,  $m/z$  (%):** 298 ( $[\text{M}+2]^{++}$ , 22); 296 ( $[\text{M}]^{++}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ , 68); 243 (27); 215 (33); 202 (13); 152 (25); 144 (20); 115 (47); 107 (17); 91 (32); 89 (100); 77 (7); 65 (19); 63 (35); 51 (16).

2.2.2.29. 5(Z)-3-benzil-5-(3-clorobenzilideno)furan-2(5H)-ona (**77**)



**Característica:** sólido branco.

**Rendimento:** 44% (0,113g; 0,381 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 3-clorobenzaldeído.

**CCD:**  $R_f = 0,28$  (hexano-DCM 3:2 v/v).

$T_f = 126-126,4$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente DCM-hexano 3:2 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3099, 3060, 3027, 2926, 1769, 1651, 1612, 1586, 1561, 1027, 793, 700, 685.

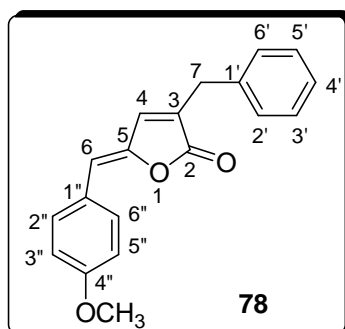
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta(J/\text{Hz})$ : 3,72 (simpleto largo, 2H; H-7); 5,78 (s, 1H; H-6); 6,94 (t, 1H,  $J = 1,4$ ; H-4); 7,25-7,37 (m, 7H; H3'', H4'', Ph); 7,61 (duplete largo, 1H,  $J = 7,2$ ; H-2''); 7,70 (simpleto largo, 1H; H6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,71 (C-7); 110,87 (C-6); 127,03 (C-4'); 128,38 e 128,76 (C-3'' e C-4'')\*; 128,89 (C-3'/C-5')\*; 128,91 (C-2'/C-6')\*; 129,31 (C-2''/C-6''); 133,40 (C-3); 134,69 e 134,81 (C-1'' e C-5'')\*; 136,94 (C-1'); 139,37 (C-4); 148,18 (C-5); 169,96 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 298 ( $[\text{M}+2]^+$ , 19); 296 ( $[\text{M}]^+$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ , 59); 243 (21); 215 (35); 202 (13); 152 (18); 144 (15), 115 (52); 107 (15); 91 (41); 89 (100); 77 (7); 65 (17); 63 (32); 51 (13).

2.2.2.30. 5(*Z*)-3-benzil-5-(4-metoxibenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**78**)



**Característica:** sólido amarelo.

**Rendimento:** 63% (0,159 g; 0,545 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 4-metoxibenzaldeído.

**CCD:**  $R_f = 0,36$  (DCM-hexano 3:2 v/v).

$T_f = 107,2\text{--}108,0$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente DCM-hexano 3:2 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3101, 3058, 3023, 2968, 2930, 2888, 2837, 1743, 1652, 1599, 1510, 1300, 1259, 1028, 936, 825, 750, 699.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ ( $J/\text{Hz}$ ): 3,71 (s, 2H; H-7); 3,82 (s, 3H;  $\text{OCH}_3$ ); 5,82 (s, 1H; H-6); 6,89 (d, 2H,  $J = 8,8$ ; H-3''/H-5''); 6,92 (s, 1H; H-4); 7,25-7,36 (m, 5H; Ph); 7,69 (d, 2H,  $J = 8,8$ ; H-2''/H-6'').

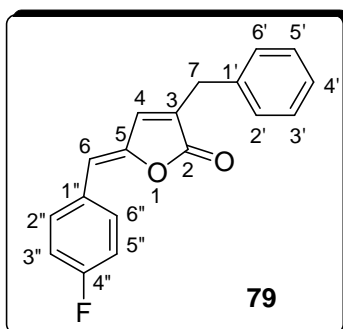
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,61 (C-7); 55,31 ( $\text{OCH}_3$ ); 125,95 (C-6); 126,84 (C-3''/C-5''); 128,78 (C-3'/C-5')\*; 128,88 (C-2'/C-6')\*; 131,18 (C3); 132,08 (C-2''/C-6''); 137,39 (C-1'); 139,64 (C-4); 160,17 (C-5); 170,62 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 292 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3$ , 100); 247 (10); 215 (9); 148 (34); 133 (21); 120 (28); 115 (23); 105 (11); 91 (49); 77 (34); 65 (10); 63 (11); 51 (31).



2.2.2.31. 5(Z)-3-benzil-5-(4-fluorobenzilideno)furan-2(5H)-ona (**79**)



**Característica:** sólido branco.

**Rendimento:** 67% (0,161 g; 0,381 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 4-fluorobenzaldeído.

**CCD:**  $R_f = 0,24$  (DCM-hexano 2:1 v/v).

$T_f = 108,6-108,9$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente DCM-hexano 2:1 v/v).

**IV (Filme, DCM,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3111, 3060, 3030, 2906, 2836, 1744, 1654, 1598, 1506, 1041, 748, 718.

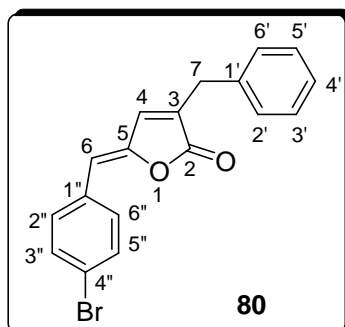
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta(J/\text{Hz})$ : 3,72 (simpleto largo, 2H, H-7); 5,83 (s, 1H; H-6); 6,94 (t, 1H,  $J = 1,5$ ; H-4); 7,05 (t, 2H,  $J = 8,7$ ; H-3''/H-5''); 7,24-7,37 (m, 5H, Ph); 7,72 (dd, 2H,  $J = 8,7$  e  $J = 5,4$ ; H-2''/H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,70 (C-7); 111,34 (C-6); 115,93 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21,7$ , C-3''/C-5''); 126,99 (s, C-4'); 128,88 (C-3'/C-5')\*; 128,93 (C-2'/C-6')\*; 129,43 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3,5$ ; C-1''); 132,29 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8,1$ ; C-2''/C-6''); 132,51 (C-3); 137,15 (C-1'); 139,54 (C-4); 147,09 (C-5); 162,83 (d,  $J_{\text{C-F}} = 249,5$ , C-4''); 170,28 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 280 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FO}_2$ , 100); 262 (17); 235 (39); 220 (13); 215 (11); 185 (10); 144 (19); 116 (33); 115 (44); 108 (69); 107 (43); 91 (31); 77 (6); 65 (18); 51 (15).

2.2.2.32. 5(*Z*)-3-benzil-5-(4-bromobenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**80**)



**Característica:** sólido branco.

**Rendimento:** 75% (0,219 g; 0,642 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 4-bromobenzaldeído.

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

$T_f = 162.4\text{--}163.6$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente DCM-hexano 2:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3100, 3028, 2929, 2852, 1763, 1649, 1608, 1577, 1033, 856, 696.

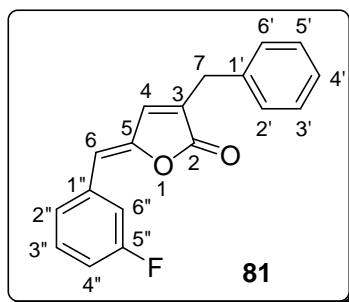
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,72 (simpleto largo, 2H; H-7); 5,79 (s, 1H; H-6); 6,93 (t, 1H,  $J = 1,46$ ; H-4); 7,25-7,37 (m, 5H; Ph); 7,49 (d, 2H,  $J = 8,6$ ; H-3''/H-5''); 7,59 (d, 2H,  $J = 8,6$ ; H-2''/H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,77 (C-7); 111,27 (C-6); 123,19 (C-4''); 127,05 (C-4'); 128,92 (C-3'/C-5')\*; 128,95 (C-2'/C-6')\*; 131,77 (C-2''/C-6''); 132,03 (C-3''/C-5''); 132,08 (C-1''); 133,09 (C-3); 137,05 (C-1'); 139,48 (C-4); 147,85 (C-5); 170,10 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 342 ( $[\text{M}+2]^{++}$ , 46); 340 ( $[\text{M}]^{++}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ , 49); 243 (19); 215 (35); 202 (15); 115 (47); 89 (100); 77 (8); 63 (34); 51 (13).

2.2.2.33. 5(*Z*)-3-benzil-5-(3-fluorobenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**81**)



**Característica:** sólido branco obtido.

**Rendimento:** 32% (0,076 g; 0,271 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 3-fluorobenzaldeído.

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

$T_f = 89,2-89,8$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente DCM-hexano 2:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3099, 3034, 2922, 2826, 1763, 1649, 1603, 1576, 1445, 1017, 933, 878, 784, 758.

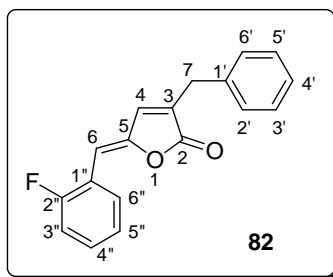
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,73 (simpleto largo, 2H; H-7); 5,83 (s, 1H; H-6); 6,94 (t, 1H,  $J = 1,5$ ; H-4); 6,99 (ddd, 1H,  $J = 8,3$ ,  $J = 2,6$  e  $J = 0,9$ ; H-4''); 7,25 – 7,37 (m, 6H, Ph e H-3''); 7,45 (dupleto largo, 1H,  $J = 7,8$ ; H-2''); 7,49 (m, 1H; H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,78 (C-7); 111,20 (C-6); 115,82 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21,4$ ; C-4''); 116,77 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22,7$ ; C-6''); 126,17 (d,  $J_{\text{C-F}} = 2,8$ ; C-2''); 127,07 (C-4'); 128,93 (C-3'/C-5')\*; 128,96 (C-2'/C-6')\*; 130,17 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8,3$ ; C-3''); 133,40 (s; C-3); 135,15 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8,2$ ; C-1''); 139,42 (C-4); 148,17 (C-5); 162,92 (d,  $J_{\text{C-F}} = 244,3$ ; C-5''); 170,00 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 280 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FO}_2$ , 100); 262 (17); 235 (39); 220 (13); 215 (11); 185 (10); 144 (19); 116 (33); 115 (44); 108 (69); 107 (43); 91 (31); 77 (6); 65 (18); 51 (15).

2.2.2.34. 5(*Z*)-3-benzil-5-(2-fluorobenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**82**)



**Característica:** sólido branco.

**Rendimento:** 55% (0,132 g; 0,471 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 2-fluorobenzaldeído.

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

$T_f = 124,7-125,1$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente DCM-hexano 2:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3104, 3062, 3024, 2932, 2848, 1758, 1655, 1614, 1605, 1573, 1485, 1457, 1229, 1029, 755, 699, 645.

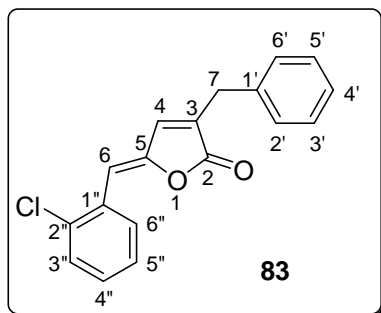
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,73 (simpleto largo, 2H, H-7); 6,18 (t,  $J = 1,2$ , 1H; H-6); 7,02-7,07 (m, 1H; H-3''); 7,18 (t, 1H,  $J = 7,6$ ; H-5''); 7,26-7,37 (m, 6H; Ph e H-4''); 8,20 (dt, 1H,  $J = 9,3$ ,  $J = 7,8$  e  $J = 1,5$ ; H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 31,73 (C-7); 103,48 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7,9$ ; C-6); 115,25 (d,  $J_{\text{C-F}} = 21,9$ ; C-3''); 121,23 (d,  $J_{\text{C-F}} = 11,1$ ; C-1''); 124,60 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3,7$ ; C-5''); 127,04 (s; C-4'); 128,85 (s, C-3'/C-5')\*; 128,90 (s; C-2'/C-6')\*; 130,42 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8,6$ ; C-4''); 131,44 (d,  $J_{\text{C-F}} = 1,2$ ; C-6''); 133,19 (s; C-3); 136,98 (s; C-1'); 139,65 (C-4); 148,31 (d,  $J_{\text{C-F}} = 2,2$ ; C-5); 160,56 (d,  $J_{\text{C-F}} = 250,6$ ; C-2''); 170,17 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 280 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FO}_2$ , 100); 262 (17); 235 (39); 220 (13); 215 (11); 185 (10); 144 (19); 116 (33); 115 (44); 108 (69); 107 (43); 91 (31); 77 (6); 65 (18), 51 (15).

2.2.2.35. 5(*Z*)-3-benzil-5-(2-clorobenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**83**)



**Característica:** sólido branco.

**Rendimento:** 41% (0,104 g; 0,351 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 2-clorobenzaldeído.

**CCD:**  $R_f = 0,32$  (DCM-hexano 2:1 v/v).

$T_f = 68,3\text{--}69,5$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente DCM-hexano 2:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3090, 3063, 3029, 2918, 1769, 1646, 1609, 1470, 1023, 941, 736, 698.

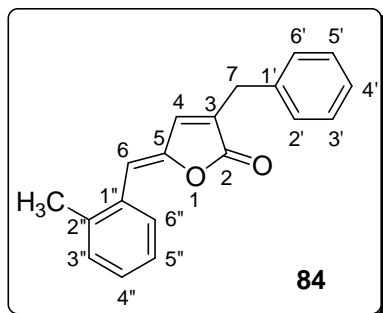
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,74 (s, 2H; H-7); 6,36 (s, 1H; H-6); 7,01 (s, 1H; H-4); 7,2 (dt, 1H,  $J = 7,6$  e  $J = 1,7$ ; H-4''); 7,26 – 7,36 (m, 6H; Ph e H-5''); 7,38 (dd, 1H,  $J = 7,6$  e 1,2; H-3''); 8,20 (dd, 1H,  $J = 7,9$  e 1,6; H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,74 (C-7); 107,76 (C-6); 127,05 (C-4'); 127,20 (C-5''); 128,91(C-3'/C-5')\*; 128,95 (C-2'/C-6')\*; 129,64 (C-3''); 129,73 (C-4''); 130,94 (C-1''); 131,86 (C-6''); 133,33 (C-3); 134,18 (C-2''); 136,92 (C-1'); 139,81 (C-4); 148,46 (C-5); 170,14 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%):** 298 ( $[\text{M}+2]^+$ , 20); 296 ( $[\text{M}]^+$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClO}_2$ , 58); 243 (21); 233 (16); 215 (34); 202 (15); 152 (18); 144 (16); 115 (51); 107 (14); 91 (33); 89 (100); 77 (8); 65 (15); 63 (25); 51 (12).

2.2.2.36. 5(*Z*)-3-benzil-5-(2-metilbenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**84**)



**Característica:** sólido branco.

**Rendimento:** 82% (0,195 g; 0,707 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 3-metilbenzaldeído.

**CCD:**  $R_f = 0,26$  (hexano-DCM 2:1 v/v).

$T_f = 103,3\text{--}103,9$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-DCM 2:1 v/v).

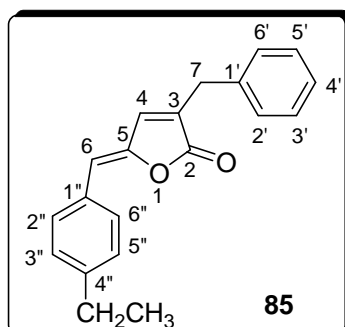
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3061, 3027, 2922, 1766, 1647, 1609, 1485, 1032, 937, 823, 756.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 2,36 (s, 3H;  $\text{CH}_3$ ); 3,72 (s, 2H; H-7); 6,07 (s, 1H; H-6); 6,97 (s, 1H; H-4); 7,16-7,37 (m, 8H; H-2'/H-6', H-3'/H-5', H-4', H-3'', H-4'' e H-5''); 8,08 (d, 1H,  $J = 7,6$ ; H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 20,09 ( $\text{CH}_3$ ); 31,70 (C-7); 109,66 (C-6); 126,52 (C-3''); 126,96 (C-4'); 128,87 e 128,97 (C-2'/C-6', C3'/C5' e C-4''); 130,35 (C-5''); 130,74 (C-6''); 131,58 (C-2''); 132,47 (C-3); 137,07 (C-1''); 137,23 (C-1'); 139,80 (C-4); 147,57 (C-5); 170,54 (C-2).

**EM,  $m/z$  (%)**: 276 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2$ , 100); 215 (15); 185 (24); 157 (26); 129 (23); 116 (26); 115 (56); 104 (34); 91 (35); 78 (38); 77 (32); 65 (20); 51 (22).

2.2.2.37. 5(Z)-3-benzil-5-(4-etilbenzilideno)furan-2(5H)-ona (**85**)



**Característica:** sólido amorfo branco.

**Rendimento:** 38% (0,094 g; 0,324 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 4-etilbenzaldeído.

**CCD:**  $R_f = 0,23$  (hexano-DCM 2:1 v/v).

Purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-DCM 2:1 v/v.

**IV (Filme, DCM,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3089, 3029, 2961, 2927, 2885, 1759, 1650, 1603, 1036, 937, 698.

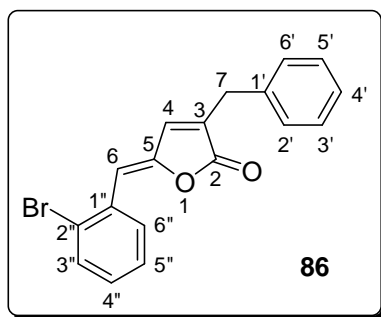
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 1,24 (t, 3H,  $J = 7,6$ ;  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2,65 (q, 2H,  $J = 7,6$ ;  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3,72 (s, 2H; H-7); 5,85 (s, 1H; H-6); 6,93 (s, 1H; H-4); 7,20 (d, 2H,  $J = 8,1$ ; H-3''/H-5''); 7,25-7,36 (m, 5H; Ph); 7,66 (d, 2H,  $J = 8,1$ ; H-2''/H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 15,31 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 28,79 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 31,69 (C-7); 112,85 (C-6); 126,92 (C-4'); 128,37 (C-3''/C-5''); 128,85 (C-3'/C-5')\*; 128,94 (C-2'/C-6')\*; 130,55 (C-2''/C-6''); 130,64 (C-1''); 131,99 (C-3); 137,33 (C-1'); 139,68 (C-4); 145,59 (C-4''); 146,96 (C-5); 170,54 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 290 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2$ , 100); 275 (18); 261 (8); 243 (18); 215 (20); 202 (10); 131 (72); 115 (75); 91 (41); 77 (43); 65 (22); 63 (19); 51 (19).

2.2.2.38. 5(*Z*)-3-benzil-5-(2-bromobenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**86**)



**Característica:** óleo amarelado.

**Rendimento:** 36% (0,105 g; 0,308 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 2-bromobenzaldeído.

**CCD:**  $R_f = 0,33$  (hexano-DCM 2:1 v/v).

Purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-DCM 2:1 v/v.

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3090, 3062, 3028, 2923, 2852, 1769, 1609, 1644, 1585, 1555, 1023, 940, 753, 699.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,73 (s, 2H; H-7); 6,32 (s, 1H; H-6); 7,01 (s, 1H; H-4); 7,14 (t, 1H,  $J = 7,6$ ; H-4''); 7,19-7,38 (m, 6H; H-5''e Ph); 7,58 (d, 1H,  $J = 8$ ; H-3''); 8,19 (d, 1H,  $J = 8,0$ ; H-6'').

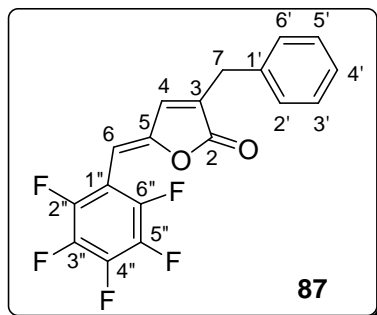
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,77 (C-7); 110,51 (C-6); 124,96 (C-2''); 127,07 (C-4'); 127,81 (C-5''); 128,93 (C-3'/C-5')<sup>\*</sup>; 128,96 (C-2'/C-6')<sup>\*</sup>; 129,93 (C-4''); 132,03 (C-6''); 132,60 (C-1''); 133,02 (C-3''); 133,37 (C-3); 136,93 (C-1'); 139,78 (C-4); 148,46 (C-5); 170,12 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 342 ( $[\text{M}+2]^{++}$ , 37); 340 ( $[\text{M}]^{++}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ , 36); 243 (13); 233 (13); 215 (38); 202 (20); 144 (12); 115 (52); 91 (32); 89 (100); 77 (10); 65 (15); 63 (53); 51 (19).



2.2.2.39. 5(*Z*)-3-benzil-5-(pentafluorobenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**87**)



**Característica:** sólido levemente amarelado.

**Rendimento:** 21% (0,064 g; 0,181 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de pentafluorobenzaldeído.

**CCD:**  $R_f = 0,26$  (hexano-DCM 2:1 v/v).

$T_f = 137,2\text{--}137,6$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-DCM 2:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3098, 3075, 3026, 2926, 1766, 1671, 1619, 1523, 1495, 1041, 998, 981, 935, 885, 750.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,73 (s, 2H; H-7); 5,75 (s, 1H; H-6); 6,97 (s, 1H; H-4); 7,25-7,38 (m, 5H, Ph).

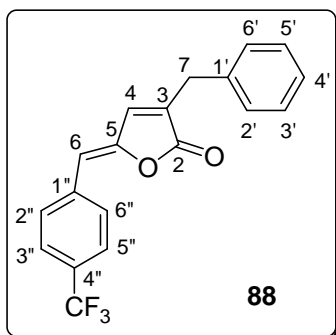
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,95 (C-7); 95,01 (C-6); 127,26 (C-4'); 128,99 (C-3'/C-5')<sup>\*</sup>; 129,02 (C-2'/C-6')<sup>\*</sup>; 136,38 (C-1') ; 136,77 (C-3); 137,65 (C-4); 151,14 (C-5); 168,83 (C-2) .

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

Sinais para os átomos de carbono ligados aos átomos de flúor, bem como o sinal correspondente ao átomo de carbono C-1'', não foram observados.

**EM,  $m/z$  (%)**: 352 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{F}_5\text{O}_2$ , 50); 307 (18); 287 (32); 180 (24); 161 (13); 115 (100); 91 (24); 77 (9); 65 (26); 51 (21).

2.2.2.40. 5(*Z*)-3-benzil-5-(4-trifluorometilbenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**88**)



**Característica:** sólido branco.

**Rendimento:** 33% (0,093 g; 0,282 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 4-trifluorometilbenzaldeído.

**CCD:**  $R_f = 0,28$  (hexano-DCM 2:1 v/v).

$T_f = 92,7-93,3$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-DCM 2:1 v/v).

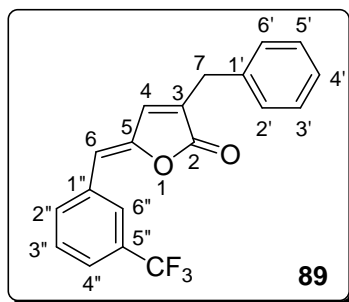
**IV (Filme, DCM,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3088, 3064, 3030, 1773, 1654, 1617, 1325, 1167, 1124, 940, 699.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (J/Hz): 3,74 (s, 2H; H-7); 5,87 (s, 1H; H-6); 6,97 (s, 1H; H-4); 7,26-7,38 (m, 5H; Ph); 7,60 (d, 2H,  $J = 8,2$ ; H-3''/H-5''); 7,82 (d, 2H,  $J = 8,2$ ; H-2''/H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (J/Hz): 31,78 (C-7); 110,61 (C-6); 123,93 (q,  $J_{\text{C-F}} = 270,4$ ;  $\text{CF}_3$ ); 125,62 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3,7$ ; C-3''/C-5''); 128,93 (C-2'/C-6' e C-3'/C-5'); 130,19 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32,3$ ; C-4''); 130,37 (C-2''/C-6''); 133,94 (C-3); 136,46 (C-1''); 136,81 (C-1'); 139,56 (C-4); 148,81 (C-5); 169,87 (C-2).

**EM,  $m/z$  (%)**: 330 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$ , 94); 312 (11); 285 (33); 248 (8); 233 (12); 215 (32); 202 (9); 158 (52); 144 (20); 116 (63); 115 (100); 91 (51); 89 (38); 77(11); 63 (26); 51 (27).

2.2.2.41. 5(*Z*)-3-benzil-5-(3-trifluorometilbenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**89**)



**Característica:** sólido branco.

**Rendimento:** 56 % (0,159 g; 0,481 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 3-trifluorometilbenzaldeído.

**CCD:**  $R_f = 0,25$  (hexano-DCM 2:1 v/v).

$T_f = 95,4-96,5$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-DCM 2:1 v/v).

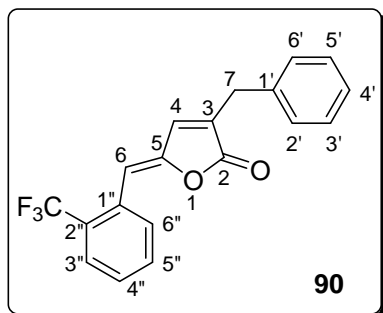
**IV (Filme, DCM,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3088, 3062, 3030, 2918, 1770, 1653, 1607, 1330, 1167, 1126, 1025, 942, 907, 882, 800, 695.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (J/Hz): 3,74 (simpleto largo, 2H; H-7); 5,88 (s, 1H; H-6); 6,97 (t, 1H;  $J = 1,2$ ; H-4); 7,26-7,38 (m, 5H; Ph); 7,48-7,56 (m, 2H; H-3" e H-4"); 7,86 (simpleto largo, 1H; H-6"); 7,99 (dupleto largo, 1H,  $J = 7,6$ ; H-2").

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (J/Hz): 31,77 (C-7); 110,64 (C-6); 125,17 (q,  $J_{\text{C-F}} = 270,9$ ;  $\text{CF}_3$ ); 125,17 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3,6$ ; C-4"); 126,81 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3,8$ ; C-6"); 127,08 (C-4"); 128,93 (C-2'/C-6' e C-3'/C-5"); 129,31 (C-3"); 131,2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32$ ; C-5"); 133,21 (C-2"); 133,77 (C-3); 133,86 (C-1"); 136,88 (C-1'); 139,33 (C-4); 148,46 (C-5); 169,88 (C-2).

**EM,  $m/z$  (%)**: 330 ( $[\text{M}]^+$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_2$ , 91); 312 (11); 285 (40); 243 (15); 233 (13); 215 (33); 202 (12); 158 (52); 144 (19); 116 (60); 115 (100); 91 (52); 89 (43); 77(11); 63 (29); 51 (32).

2.2.2.42. 5(Z)-3-benzil-5-(2-trifluorometilbenzilideno)furan-2(5H)-ona (**90**)



**Característica:** sólido branco amorfo.

**Rendimento:** 25 % (0,072 g; 0,218 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 2-trifluorobenzaldeído.

**CCD:**  $R_f = 0,31$  (hexano-DCM 2:1 v/v).

Purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-DCM 2:1 v/v.

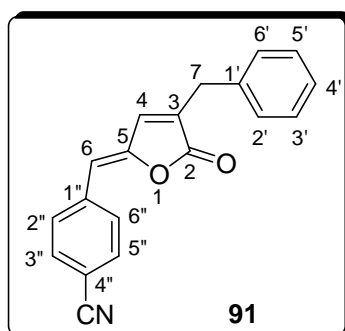
**IV (Filme, DCM,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3089, 3031, 2923, 1770, 1650, 1602, 1574, 1495, 1455, 1315, 1163, 1117, 1035, 943, 765, 699, 657.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,74 (s, 2H; H-7); 6,21 (s, 1H; H-6); 7,00 (s, 1H; H-4); 7,16-7,43 (m, 6H; Ph e H-4''); 7,58 (t, 1H,  $J = 8,0$ ; H-5''); 7,67 (d, 1H,  $J = 8,0$ ; H-3''); 8,25 (d, 1H,  $J = 8,0$ ; H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  (J/Hz): 31,77 (C-7); 106,96 (C-6); 124,11 (q,  $J_{\text{C-F}} = 272,3$ ;  $\text{CF}_3$ ); 125,99 (q,  $J_{\text{C-F}} = 5,8$ ; C-3''); 127,12 (C-1'); 128,24 (C-4'); 128,33 (q,  $J_{\text{C-F}} = 29,6$ ; C-2''); 128,95 e 128,96 (C-2'/C-6', C-3'/C-5' e C-4''); 130,92 (simpleto largo; C-1''); 132,03 (C-5''); 132,24 (C-6''); 133,93 (C-3); 136,75 (C-1'); 139,77 (C-4); 148,77 (C-5); 170,02 (C-2).

**EM,  $m/z$  (%)**: 330 ( $[\text{M}]^+$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{O}_3$ , 100); 285 (44); 215 (36); 158 (54); 144 (21); 115 (100); 91 (53); 89 (39); 77 (12); 65 (28); 63 (29); 51 (44).

2.2.2.43. 5(Z)-3-benzil-5-(4-cianobenzilideno)furan-2(5H)-ona (**91**)



**Característica:** sólido branco.

**Rendimento:** 41% (0,100 g; 0,348 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 4-cianobenzaldeído.

**CCD:**  $R_f = 0,18$  (hexano-EtOAc 4:1 v/v).

$T_f = 140,1-140,9$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-EtOAc 4:1 v/v).

**IV (Filme, DCM,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3061, 3027, 2926, 2856, 2234, 1759, 1651, 1612, 1601, 1033, 938, 838, 750, 697, 555.

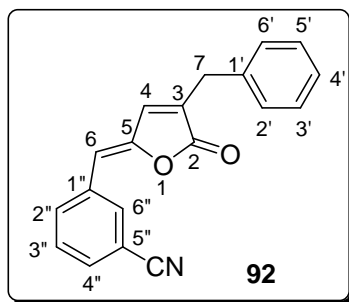
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,74 (s, 2H; H-7); 5,86 (s, 1H; H-6); 6,97 (s, 1H; H-4); 7,25-7,37 (m, 5H; Ph); 7,61 (d, 2H,  $J = 8,4$ ; H-3''/H-5''); 7,79 (d, 2H,  $J = 8,4$ ; H-2''/H-6'')

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,79 (C-7); 110,03 (C-6); 111,63 (C-4''); 118,63 ( $\underline{\text{C}}\text{N}$ ); 127,14 (C-4'); 128,91 (C-3'/C-5''); 128,95 (C-2'/C-6''); 130,51 (C-2''/C-6''); 132,35 (C-3''/C-5''); 134,45 (C-3); 136,67 (C-1'); 137,53 (C-1''); 139,23 (C-4); 149,48 (C-5); 169,52 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 287 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ , 100); 275 (18); 261 (8); 243 (18); 215 (20); 202 (10); 131 (72); 115 (75); 91 (41); 77 (43); 65 (22); 63 (19); 51 (19).

2.2.2.44. 5(*Z*)-3-benzil-5-(3-cianobenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**92**)



**Característica:** sólido branco.

**Rendimento:** 39 % (0,095 g; 0,331 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 3-cianobenzaldeído.

**CCD:**  $R_f = 0,24$  (hexano-DCM-EtOAc 5:1:1 v/v).

$T_f = 120,2-120,8$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-DCM-EtOAc 5:1:1 v/v).

**IV (Filme, DCM,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3086, 3060, 3030, 2231, 1769, 1655, 1610, 1495, 1479, 1454, 1429, 1027, 903, 700, 683.

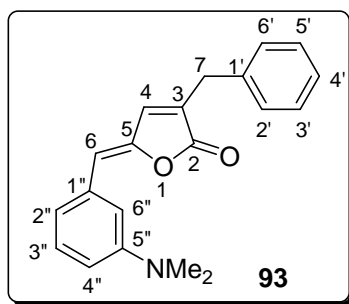
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,74 (s, 2H; H-7); 5,82 (s, 1H; H-6); 6,96 (s, 1H; H-4); 7,25-7,34 (m, 5H; Ph); 7,48 (t, 1H,  $J = 8,0$ ; H-3''); 7,56 (duplete largo, 1H,  $J = 8,0$ ; H-4''); 7,95 (simpleto largo, 1H; H-6''); 7,98 (duplete largo, 1H,  $J = 8,0$ ; H-2'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,81 (C-7); 109,53 (C-6); 113,19 (C-5''); 118,37 ( $\underline{\text{CN}}$ ); 127,14 (C-4'); 128,94 (C-3'/C-5''); 128,94 (C-2'/C-6''); 129,62 (C-3''); 131,69 (C-4''); 133,37 (C-6''); 134,06 (C-2''); 134,24 (C-3); 134,39 (C-1''); 136,74 (C-1'); 148,92 (C-5); 169,57 (C-2).

\*Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 287 ( $[\text{M}^+]$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ , 59); 269 (10); 242 (36); 215 (5); 144 (12); 116 (35); 115 (100); 91 (24); 77(6); 65 (15); 51 (13).

2.2.2.45. 5(*Z*)-3-benzil-5-(3-*N,N*-dimetilaminobenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**93**)



**Característica:** sólido amarelo.

**Rendimento:** 12% (0,032 g; 0,105 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 3-(*N,N*-dimetilamino)benzaldeído (**44**) (p. 37).

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

$T_f = 85,1-85,4$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel. empregando-se como eluente hexano-DCM 1:1 v/v).

**IV (Filme, DCM,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3088, 3029, 2898, 2806, 1761, 1650, 1595, 1571, 1496, 1357, 1031, 935, 699.

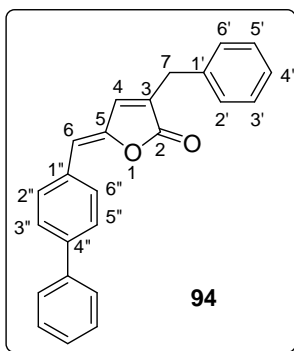
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 2,98 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3,72 (s, 2H, H-7); 5,85 (s, 1H, H-6); 6,77 (duplete largo, 1H,  $J = 7,8$ , H-4''); 6,94 (t, 1H,  $J = 1,4$ ; H-4); 7,25-7,38 (m, 8H, H2'', H3'', H6'' e Ph).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,64 (C-7); 40,91 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 113,56 (C-6); 113,91 (C-6''); 114,46 (C-4''); 119,78 (C-2''); 126,87 (C-4'); 128,80 (C-3'/C-5')\*; 128,90 (C-2'/C-6')\*; 129,44 (C-3''); 132,12 (C-3); 133,74 (C-1''); 137,21 (C-1'); 139,77(C-4); 147,22 (C-5); 150,32 (C-5''); 170,47 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 305 ( $[\text{M}^+]$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ , 100); 276 (8); 215 (5); 160 (16); 129 (23); 115 (16); 91 (17); 77(6); 65 (7); 51 (7).

2.2.2.46. 5(*Z*)-3-benzil-5-(4-fenilbenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**94**)



**Característica:** sólido levemente amarelado.

**Rendimento:** 47% (0,137 g; 0,405 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 4-fenilbenzaldeído.

**CCD:**  $R_f = 0,20$  (hexano-éter dietílico 6:1 v/v).

$T_f = 156,6\text{--}156,8$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-éter dietílico 6:1 v/v).

**IV (Filme, DCM,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3102, 3058, 3026, 2922, 1759, 1646, 1600, 1943, 1454, 1035, 920, 763, 696.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,73 (simpleto largo, 2H, H-7); 5,90 (s, 1H; H-6); 6,96 (t, 1H,  $J = 1,4$ , H-4); 7,25-7,30; 7,33-7,38; 7,42-7,46; 7,60-7,62 (m, 12H; H3''-H5'' e 2xPh); 7,80 (d, 2H,  $J = 8,4$ , H-2''/H-6'').

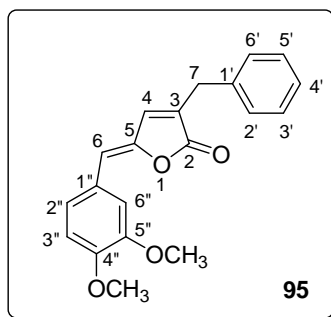
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,73 (C-7); 112,31 (C-6); 128,94 e 130,91 (C-2''/C-6'', C-3''/C-5''); 132,19 (C-1''); 132,44 (C-3); 139,60 (C-4); 141,51 (C-4''), 147,54 (C-5); 170,39 (C-2); 126,97; 127,02; 127,39 e 140,24 (sinais para o anel aromático ligado ao anel benzilidênico); 127,74; 128,88 e 137,22 (sinais para o anel aromático do grupo benzila)\*.

\*Houve coincidência de sinais para C-2'/C-6' e C-3'/C-5'.

**EM,  $m/z$  (%):** 338 ( $[\text{M}^+]$ ,  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_2$ , 100); 215 (9); 194 (21); 165 (90); 115 (32); 91 (25); 77 (9); 65 (10); 51 (9).



2.2.2.47. 5(Z)-3-benzil-5-(4,5-dimetoxilbenzilideno)furan-2(5H)-ona (**95**)



**Característica:** óleo amarelado.

**Rendimento:** 19% (0,053 g; 0,165 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 3,4-dimetoxibenzaldeído (**41**) (p. 35).

Parte do composto foi purificada utilizando-se CCD preparativa (eluente DCM-hexano 3:1) e o restante fracionado em coluna de sílica-gel, eluída com hexano-EtOAc 1:3 v/v.

**CCD:**  $R_f = 0,27$  (DCM-hexano 3:1 v/v)

**IV (Filme, DCM,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3086, 3002, 2934, 2837, 1761, 1648, 1592, 1514, 1462, 1328, 1247, 1253, 1143, 1024, 753, 699, 645.

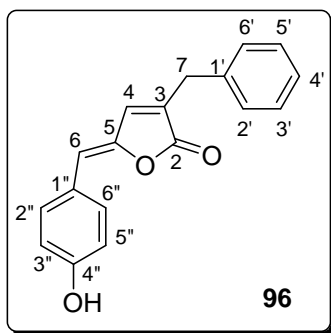
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,77 (s, 2H; H-7); 3,96 (s, 3H; 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,98 (s, 3H; 5''-OCH<sub>3</sub>); 5,87 (s, 1H; H-6); 6,88 (d, 1H,  $J = 8,4$ ; H-3''); 6,99 (s, 1H, H-4); 7,27-7,42 (m, 6H; Ph e H-2''); 7,45 (d, 1H,  $J = 1,6$ ; H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,68 (C-7); 56,00 (5''-OCH<sub>3</sub>)<sup>\*</sup>; 56,22 (4''-OCH<sub>3</sub>)<sup>\*</sup>; 111,05 (C-3''); 112,68(C-6);112,83 (C-6''); 124,42 (C-2''); 126,30 (C-1''); 126,91 (C-4); 128,94 (C-2'/C-6')<sup>\*</sup>; 128,84 (C-3'/C-5')<sup>\*</sup>; 131,31(C-3); 137,42 (C-1'); 139,68 (C-4); 146,20 (C-5); 149,07 (C-5''); 149,98 (C- 4''); 170,56(C-2).

<sup>\*</sup>Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 322 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4$  ( $[\text{M}^+]$ , 100); 323 (22); 324 (3); 307 (12), 178 (11); 163 (18); 135 (11); 115 (15); 107(15); 92(10); 91 (21); 77 (18); 63 (8); 51(10).

#### 2.2.2.48. 5(*Z*)-3-benzil-5-(4-hidroxibenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**96**)



A um balão bitubulado de 25 mL, sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 4-*tert*-butildimetilsiloxibenzaldeído (**46**) (p. 40) (0,243 g; 1,03 mmol), 3-benzilfuran-2(5*H*)-ona (**19**) (p. 51) (0,150 g; 0,86 mmol), diclorometano anidro (4 mL), TBDMSOTf (250  $\mu$ L; 1,03 mmol) e DIPEA (450  $\mu$ L; 2,58 mmol). Agitou-se a mistura resultante à temperatura ambiente por uma hora. Posteriormente, adicionou-se DBU (260  $\mu$ L; 1,72 mmol) e submeteu-se o sistema a refluxo por três horas. Decorrido esse período, removeu-se completamente o solvente, e o material oleoso resultante foi transferido para um frasco de plástico. Adicionaram-se, então, 3 mL de uma mistura de MeCN/HF (1:1 v/v), agitando a mistura resultante por três horas à temperatura ambiente. Em seguida, transferiu-se a mistura para um funil de separação, empregando-se 80 mL de acetato de etila. A fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 25 mL). As fases aquosas foram combinadas e extraídas com acetato de etila (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, e a fase orgânica resultante foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, resultando num sólido de coloração amarelada. Esse sólido foi fracionado em coluna de sílica-gel, eluída com hexano-acetato de etila (2:1 v/v). Esse procedimento levou à obtenção de 0,218 g (0,78 mmol) da lactona **96** (91% de rendimento).

**Característica:** sólido amarelo.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,22 (hexano-EtOAc 2:1 v/v)

**T<sub>f</sub>** = 198,2–199,3 °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-EtOAc 2:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3364 (banda larga), 3286, 2928, 1731, 1603, 1283, 1053, 832, 700.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  contendo algumas gotas de  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ (J/Hz):** 3,70 (s, 2H; H-7); 5,84 (s, 1H; H-6); 6,85 (d, 2H,  $J = 8,7$ ; H-3"/H-5"); 6,98 (s, 1H; H-4); 7,24-7,35 (m, 5H, Ph); 7,38 (s, 1H; OH); 7,60 (d, 2H,  $J = 8,7$ ; H-2"/H-6").

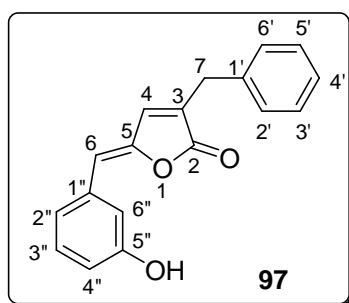
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 31,53 (C-7); 113,33 (C-6); 116,10 (C-3"/C-5"); 126,64 (C-1"); 126,79 (C-4'); 128,75 (C-3'/C-5')\*; 128,83 (C-2'/C-6')\*; 130,37 (C-3); 132,28 (C-2"/C-6"); 137,51 (C-1'); 139,89 (C-4); 145,47 (C-5), 158,58 (C-4"), 170,76 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 278 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3$ , 99); 260 (5); 233 (19); 215 (8); 202 (10); 187 (79); 172 (11); 159 (19); 144 (17); 131 (33); 115 (94); 105 (26); 91 (53); 78 (100); 77 (82); 65 (34); 51 (66).

Os compostos **(97)-(99)** foram preparados utilizando-se o procedimento experimental descrito para a síntese do composto **(96)**. A estrutura das substâncias **(97)-(99)** é confirmada pelos dados experimentais descritos a seguir.

#### 2.2.2.49. 5(*Z*)-3-benzil-5-(3-hidroxibenzilideno)furan-2(5*H*)-ona **(97)**



**Característica:** sólido amarelo.

**Rendimento:** 78% (0,187 g; 0,673 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzaldeído **(47)** (p. 41).

**CCD:**  $R_f = 0,35$  (hexano-EtOAc 2:1 v/v).

$T_f = 141,2-141,6$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-EtOAc 2:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3373 (banda larga), 3097, 3028, 1737, 1650, 1590, 1453, 1054, 937, 885, 766, 697.

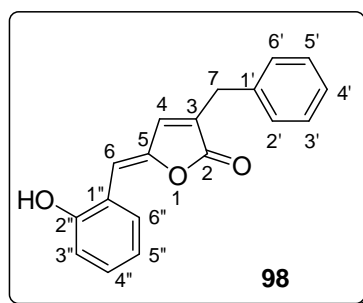
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,72 (simpleto largo, 2H; H-7); 5,82 (s, 1H; H-6); 6,82 (ddd, 1H,  $J = 7,8$ ,  $J = 2,5$  e  $J = 1,0$ ; H-4''); 6,93 (t, 1H,  $J = 1,4$ ; H-4); 7,16 (dupleto largo, 1H,  $J = 7,8$ ; H-2''); 7,17 (t, 1H,  $J = 7,8$ ; H-3''); 7,20-7,37 (m, 6H; OH e Ph); 7,39 (dd, 1H,  $J = 2,5$  e  $J = 1,4$ ; H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,66 (C-7); 112,58 (C-6); 116,39 (C-6''); 116,54 (C-4''); 123,30 (C-2''); 126,97 (C-4'); 128,57 (C3'/C5')\*; 128,92 (C2'/C6')\*; 129,90 (C-3''); 132,61 (C-3); 134,37 (C-1''); 137,07 (C-1'); 139,75 (C-4); 147,54 (C-5); 156,00 (C-5''); 170,60 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 278 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3$ , 100); 260 (8); 233 (23); 215 (15); 202 (7); 172 (6); 144 (20); 131 (13); 115 (42); 105 (30); 91 (42); 78 (31); 77 (43); 65 (16); 51 (36).

#### 2.2.2.50. 5(*Z*)-3-benzil-5-(2-hidroxibenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**98**)



**Característica:** sólido amarelo.

**Rendimento:** 74 % (0, 212 g; 0, 762 mmol) a partir de 1,030 mmol da lactona **19** e 1,240 mmol de 2-(*tert*-butildimetilsililoxi)benzaldeído (**48**) (p. 42).

**CCD:**  $R_f = 0,15$  (hexano-EtOAc 3:1 v/v).

$T_f = 185,9\text{--}187,1$  °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-EtOAc 3:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3341 (banda larga), 1721, 1598, 1581, 1495, 1255, 1053, 940, 851, 758.

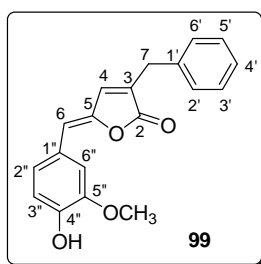
**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,73 (s, 2H; H-7); 5,56 (s, 1H; OH); 6,31 (s, 1H; H-6); 6,77 (d, 1H,  $J = 8,0$  Hz; H-3''); 6,96 (dd, 1H,  $J = 8,0$  Hz e  $J = 7,6$  Hz; H-5''); 6,99 (s, 1H; H-4); 7,18 (ddd, 1H,  $J = 8,0$  Hz,  $J = 7,6$  Hz e  $J = 1,2$  Hz; H-4''); 7,25-7,36 (m, 5H; Ph); 7,99 (dd, 1H,  $J = 8,0$  e  $J = 1,2$ , H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,70 (C-7); 107,00 (C-6); 115,88 (C-3''); 120,43 (C-1''); 121,45 (C-5''); 126,96 (C-4'); 128,87 (C-3'/C-5')\*; 128,94 (C-2'/C-6')\*; 130,49 (C-4''); 131,95 (C-6''); 132,03 (C-3); 137,22 (C-1'); 139,97 (C-4); 146,85 (C-5); 153,85 (C-2''); 170,21 (C-2).

\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 278 ( $[\text{M}]^{++}$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3$ , 99); 260 (5); 233 (19); 215 (8); 202 (10); 187 (79); 172 (11); 159 (19); 144 (17); 131 (33); 115 (94); 105 (26); 91 (53); 78 (100); 77 (82); 65 (34); 51 (66).

#### 2.2.2.51. 5(*Z*)-3-benzil-5-(4-hidroxi-3-metoxibenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (**99**)



**Característica:** sólido amarelo.

**Rendimento:** 32% (0,032 g; 0,104 mmol) a partir de 0,860 mmol da lactona **19** e 1,03 mmol de 4-*tert*-butildimetilsililoxi-3-metoxibenzaldeído (**49**) (p. 43).

**CCD:**  $R_f = 0,21$  (hexano-EtOAc 2:1 v/v).

$T_f = 142,9\text{--}143,3\text{ }^\circ\text{C}$  (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente hexano-EtOAc 2:1 v/v).

**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )**  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3309 (banda larga), 3602, 3028, 3002, 2955, 2912, 2836, 1732, 1602, 1651, 1581, 1517, 1293, 1048, 888, 751, 699.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ (J/Hz): 3,71 (s, 2H; H-7); 3,94 (s, 3H;  $\text{OCH}_3$ ); 5,80 (s, 1H; H-6); 5,86 (s, 1H; OH); 6,89 (d, 1H,  $J = 8,3$ ; H-3''); 6,93 (s, 1H; H-4); 7,12 (dd, 1H,  $J = 8,3$  e  $J = 1,9$ ; H-2''); 7,25-7,36 (m, 5H; Ph); 7,45 (d, 1H,  $J = 1,9$ ; H-6'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 31,66 (C-7); 56,11 ( $\text{OCH}_3$ ); 112,10 (C-6''); 113,02 (C-6); 114,59 (C-3''); 125,20 (C-2''); 125,87 (C-1''); 126,88 (C-4'); 128,82 (C-3'/C-5')\*; 128,91 (C-2'/C-6')\*; 131,15 (C-3); 137,44 (C-1'); 139,68 (C-4); 145,94 (C-5); 146,75 (C-5''); 146,90 (C-4''); 170,54 (C-2).

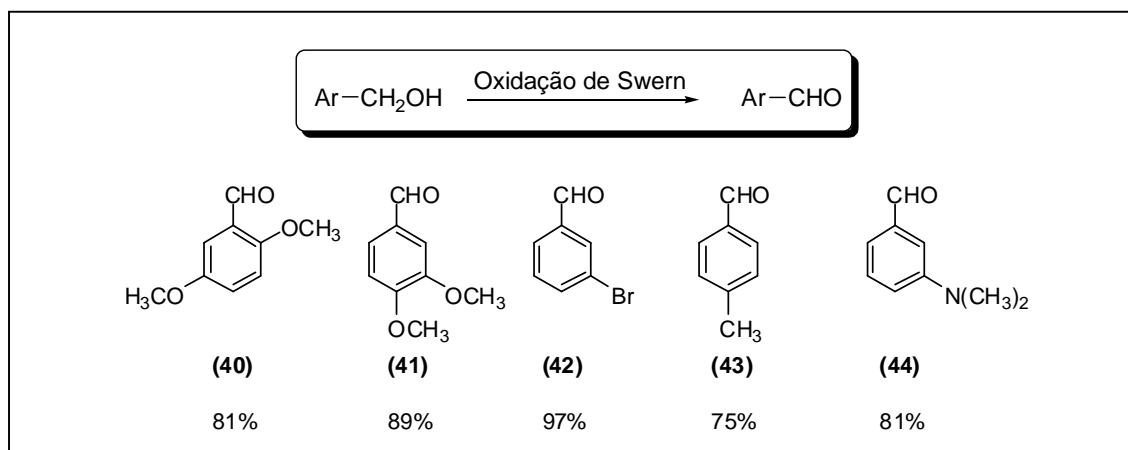
\* Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM,  $m/z$  (%)**: 308 ( $[\text{M}^+]$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_4$ , 100); 164 (50); 149 (22); 136 (28); 115 (43); 101 (19); 91 (37); 77 (24); 65 (61); 51 (24).

## 2.3. Resultados e Discussão

### 2.3.1. Síntese de aldeídos e éteres de silila

A primeira etapa do desenvolvimento do presente estudo consistiu na síntese de vários aldeídos aromáticos e éteres de silila. As substâncias 2,5-dimetoxibenzaldeído (**40**) (p. 33), 3,4-dimetoxibenzaldeído (**41**) (p. 35), 3-bromobenzaldeído (**42**) (p. 36), 4-metilbenzaldeído (**43**) (p. 37) e 3-(*N,N*-dimetilamino)benzaldeído (**44**) (p. 38) foram obtidas a partir dos correspondentes álcoois benzílicos e empregando-se o processo de oxidação de Swern, no qual o DMSO é ativado por cloreto de oxalila em DCM a baixas temperaturas (MANCUSO *et al.*, 1978). Os rendimentos obtidos na preparação dos aldeídos **40-44** são apresentados no Esquema 9 (p. 91). Cabe salientar que o álcool 3-(*N,N*-dimetilamino)benzílico (**45**) (p. 38), utilizado na obtenção do aldeído **44**, não é disponível comercialmente e foi preparado reduzindo-se o correspondente ácido carboxílico com  $\text{LiAlH}_4$ .



Esquema 9 – Produtos da oxidação de álcoois benzílicos a aldeídos via oxidação de Swern.

Os aldeídos obtidos foram caracterizados via espectroscopia no IV e de RMN, bem como espectrometria de massas. As informações espectroscópicas e espectrométricas obtidas são apresentadas nas Seções 2.2.2.2 (p. 35) a 2.2.2.5 (p. 38).

No espectro no IV da substância **41** (p. 35), uma intensa banda de absorção correspondente ao grupo carbonila foi observada em  $1681\text{ cm}^{-1}$  (Figura 1). Quanto aos demais aldeídos (**40** e **42–44**), as bandas de absorção foram observadas, respectivamente, em  $1678$ ,  $1713$ ,  $1703$  e  $1694\text{ cm}^{-1}$ .

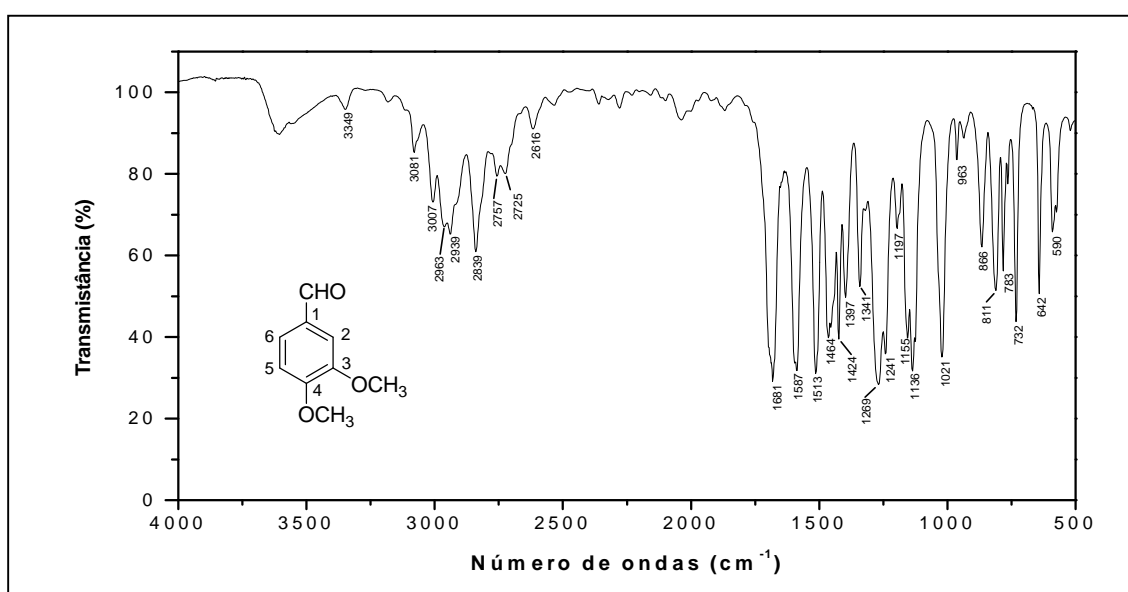


Figura 1 – Espectro no IV (solução de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , NaCl) do aldeído **41**.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância **41** (p. 35) é apresentado na Figura 2. O sinal correspondente ao hidrogênio ligado ao grupo carbonila foi observado em  $\delta_{\text{H}}$  9,86. Para os aldeídos **40** e **42–44** (Esquema 9, p. 91), os sinais para este tipo de átomo de hidrogênio também foram observados ao redor de  $\delta_{\text{H}}$  10. Ainda com respeito ao espectro da Figura 2, os sinais para os átomos de hidrogênio aromáticos ( $\delta_{\text{H}}$  6,99; d, 1H,  $J = 8,2$ ; H-5;  $\delta_{\text{H}}$  7,42; d, 1H,  $J = 1,8$ ; H-2;  $\delta_{\text{H}}$  7,47; dd, 1H,  $J = 8,2$  e  $J = 1,8$ ; H-6) são aqueles esperados para um anel aromático 1,3,4-trissubstituído. Os sinais para os átomos de hidrogênio dos grupos metoxilas da substância **41** foram observados em  $\delta_{\text{H}}$  3,95 e  $\delta_{\text{H}}$  3,97 (Figura 2). No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do aldeído **41**, o sinal correspondente ao grupo carbonila foi observado em  $\delta_{\text{C}}$  190,86 (Figura 3, p. 93) Quanto aos demais aldeídos, os sinais para este grupo foram observados em  $\delta_{\text{C}}$  189,54 (**40**), 190,67 (**42**), 192,24 (**43**) e 193,46 (**44**).

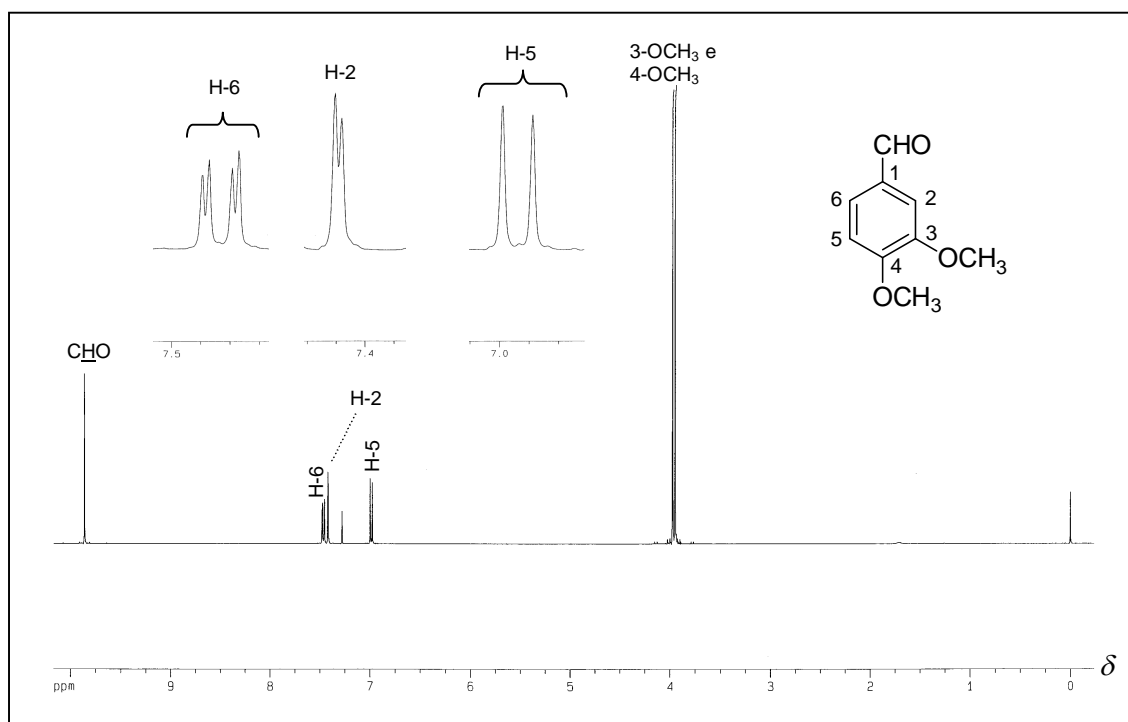


Figura 2 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aldeído **41**.

No espectro de massas do aldeído **41** (p. 35), a presença do pico em  $m/z$  166 (Figura 4, p. 93) é consistente com a fórmula molecular deste composto ( $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ ). O pico do íon molecular também foi observado nos espectros dos aldeídos **40** ( $m/z$  166), **43** ( $m/z$  120) e **44** ( $m/z$  149). Cabe



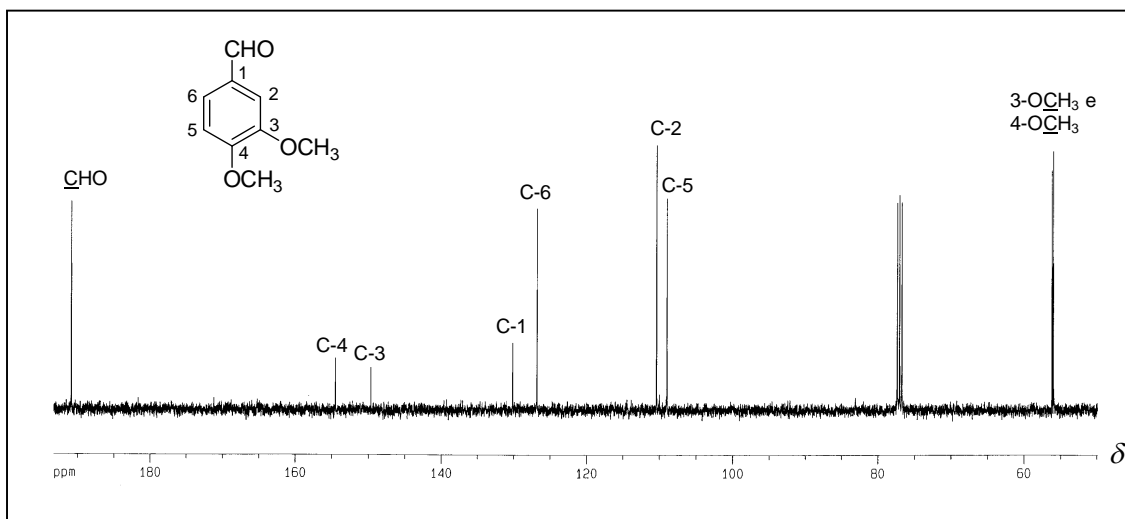


Figura 3 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aldeído **41**.

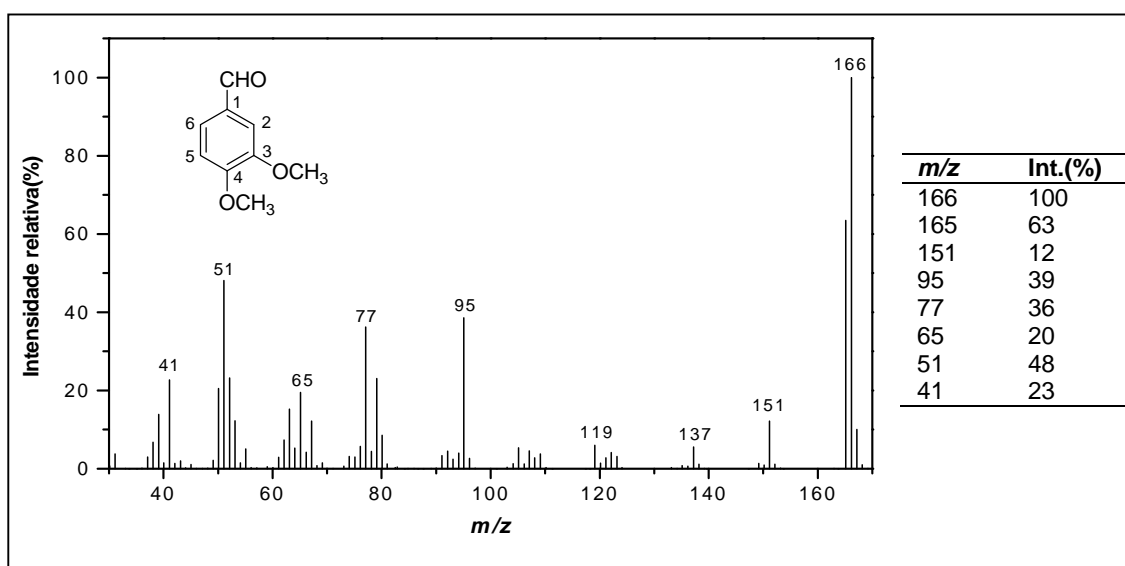


Figura 4 – Espectro de massas do aldeído **41**.

salientar que os picos observados em  $m/z$  165 e 137, na Figura 4, correspondem a processos típicos de fragmentação de aldeídos e estão relacionados às quebras das ligações C-H e C-C próximas ao átomo de oxigênio. Processos de fragmentação similares foram observados para os aldeídos **40** e **42-44** (Esquema 9, p. 91).

Os picos observados no espectro de massas do aldeído **42** em  $m/z$  184 ( $[\text{M}]^+$ , 43%) e 186 ( $[\text{M}+2]^+$ , 43%) confirmaram a presença do elemento bromo na estrutura de **42** (Figura 5, p. 94).

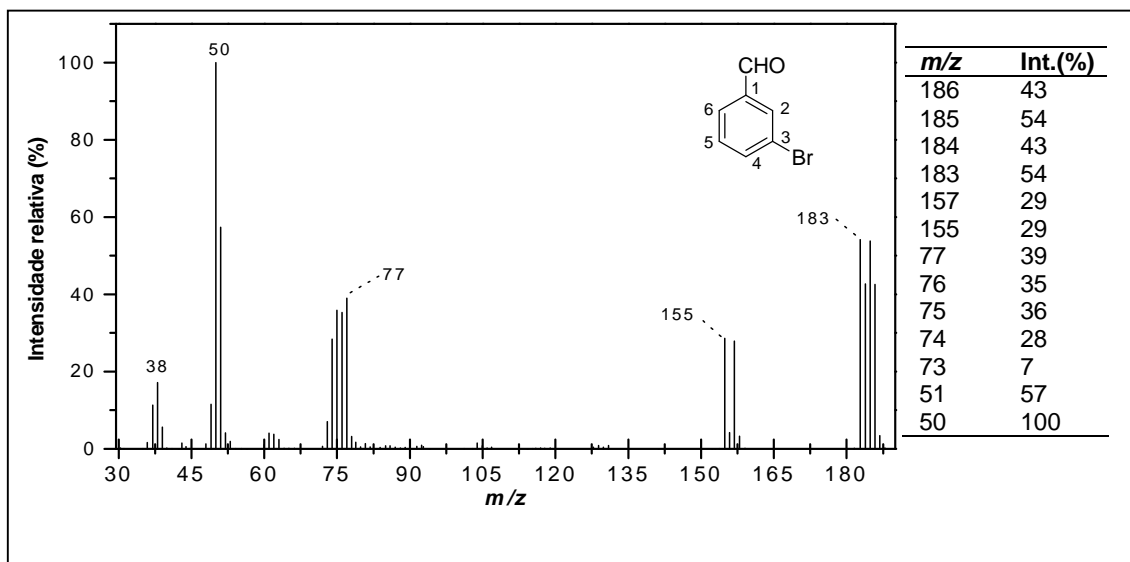
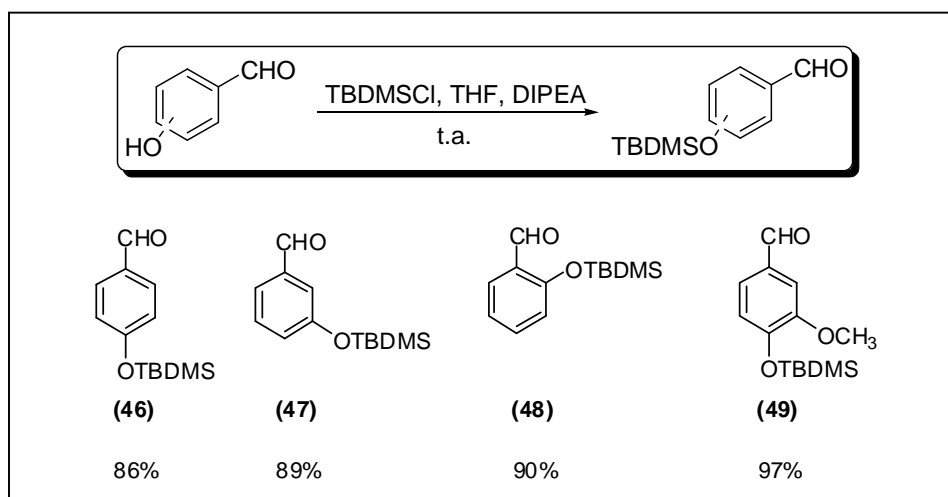


Figura 5 – Espectro de massas do aldeído **42**.

Além dos aldeídos mencionados anteriormente, nesta etapa inicial do trabalho foram ainda sintetizados éteres de silila a partir dos correspondentes hidroxibenzaldeídos disponíveis comercialmente (Esquema 10).



Esquema 10 – Síntese dos éteres de silila **46**–**49**.

Estes éteres foram, do mesmo modo, caracterizados por espectroscopia no IV e de RMN, bem como espectrometria de massas. As informações espectroscópicas e espectrométricas obtidas são apresentadas nas Seções 2.2.2.7 (p. 40 ) a 2.2.2.10 (p. 43).

Na Figura 6 encontra-se representado o espectro no IV do composto **46**, que apresenta uma intensa banda de absorção em  $1699\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao grupo carbonila. No tocante aos éteres de silila **47-49** (Esquema 10, p. 94) estas bandas de absorção foram observadas, respectivamente, em  $1690$ ,  $1704$  e  $1697\text{ cm}^{-1}$ .

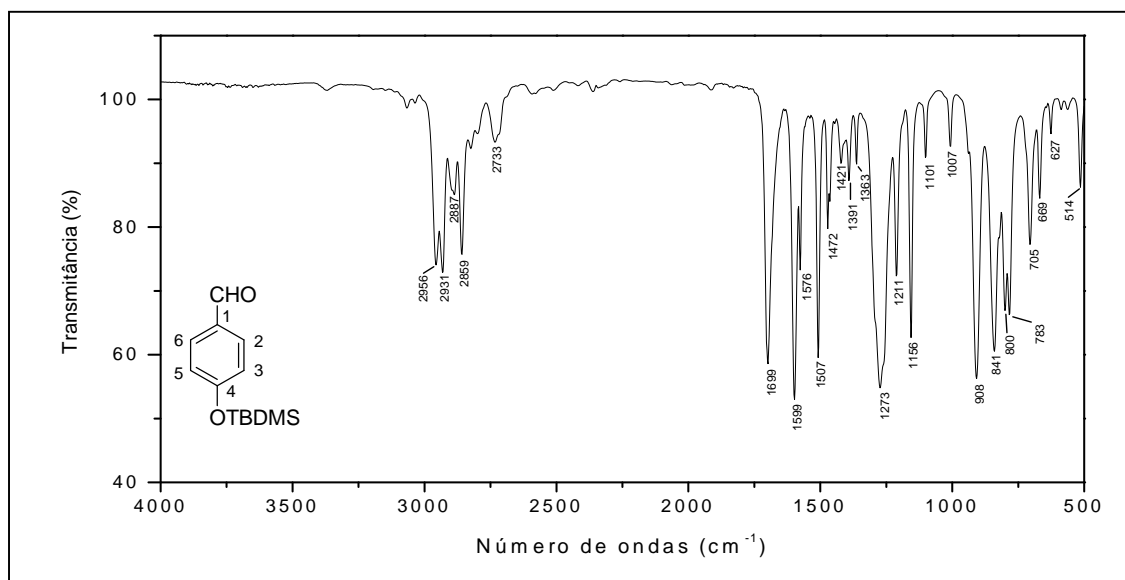


Figura 6 – Espectro no IV (filme, NaCl) do éter de silila **46**.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância **46** (Figura 7, p. 96) apresenta os sinais em  $\delta_{\text{H}}$  0,25 (s, 6H) e  $\delta_{\text{H}}$  0,99 (s, 9H) associados ao grupo *tert*-butildimetilsilila. O sinal observado em  $\delta_{\text{H}}$  9,88 foi atribuído ao átomo de hidrogênio ligado ao grupo carbonila. Deslocamentos químicos similares para os referidos átomos de hidrogênio foram também observados para os éteres de silila **47-49**. Nota-se ainda no espectro da Figura 7 (p. 96) a presença de um par de dupletos ( $\delta_{\text{H}}$  6,94; d, 2H,  $J = 8,5$ ; H-3/H-5 e  $\delta_{\text{H}}$  7,79; d, 2H,  $J = 8,5$ ; H-2/H-6) típico de compostos aromáticos 1,4-dissubstituídos. Os dados da espectroscopia no IV e de RMN de  $^1\text{H}$  encontrados para a substância **46** estão em completo acordo com aqueles descritos na literatura (PETTIT *et al.*, 2002). No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância **46** (Figura 8, p. 96), os sinais dos carbonos do grupo *tert*-butildimetilsilila foram observados em  $\delta_{\text{C}}$  -4,39 ( $\text{Si}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$ ),  $\delta_{\text{C}}$  18,22 ( $\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$ ) e 25,52 ( $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ ). Deslocamentos químicos similares para estes carbonos foram observados nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos demais éteres de silila. O sinal do grupo carbonila do composto **46** foi

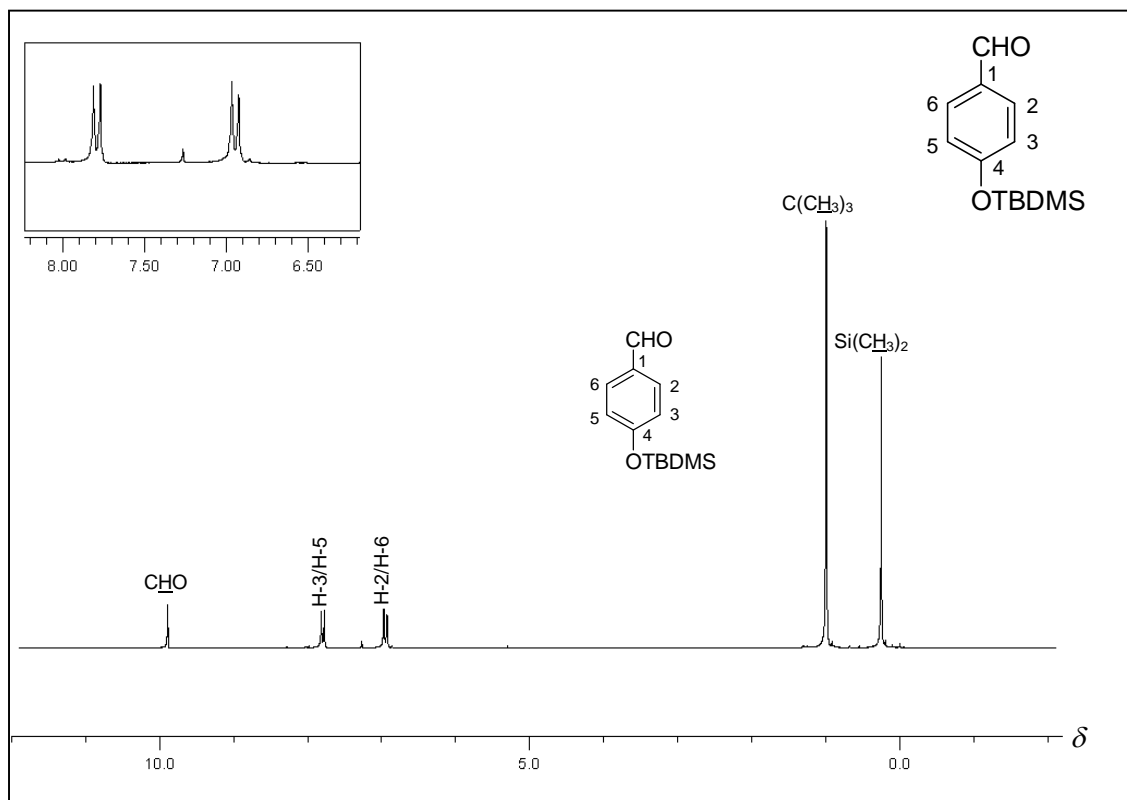


Figura 7 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do éter de silila **46**.

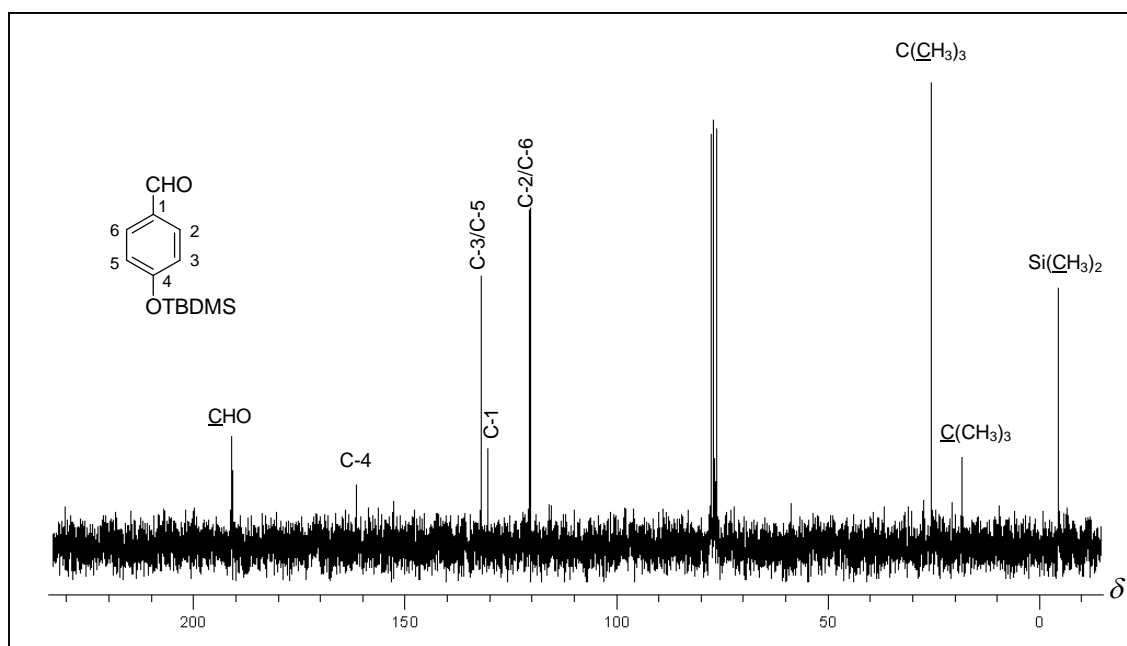


Figura 8 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do éter de silila **46**.

observado em  $\delta_c$  190,89; nos aldeídos **47-49** (Esquema 10, p. 94) estes sinais foram observados, respectivamente, em 192,14; 190,17; e 191,05.

No espectro de massas de **46** (Figura 9), nota-se a presença do íon molecular ( $m/z$  236). Destaca-se o pico de  $m/z$  igual a 179, formado pela perda de um grupo *tert*-butila a partir do íon molecular ( $m/z$  236). Além disso, deve ser notado que o pico em  $m/z$  151 é gerado a partir do íon de  $m/z$  igual a 179, pela perda de uma molécula de CO.

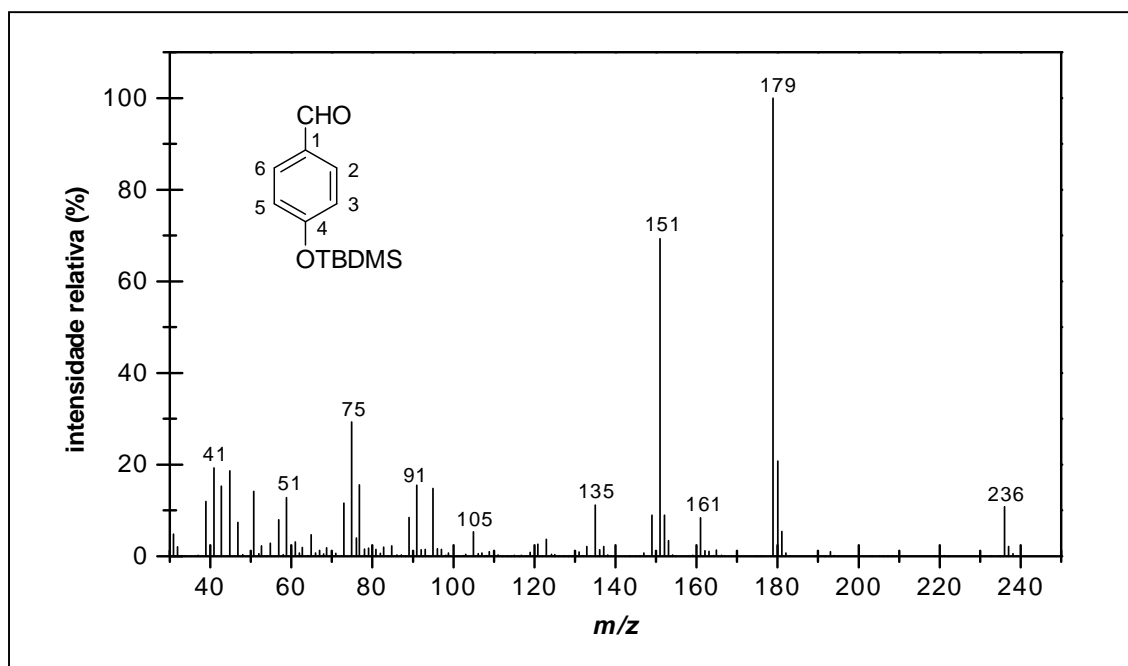
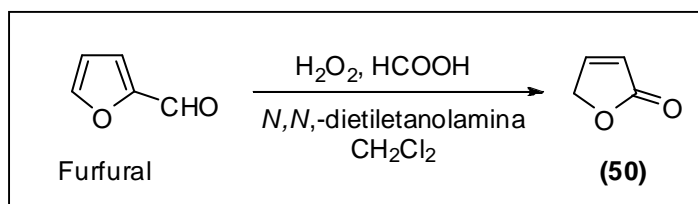


Figura 9 – Espectro de massas do éter de silila **46**.

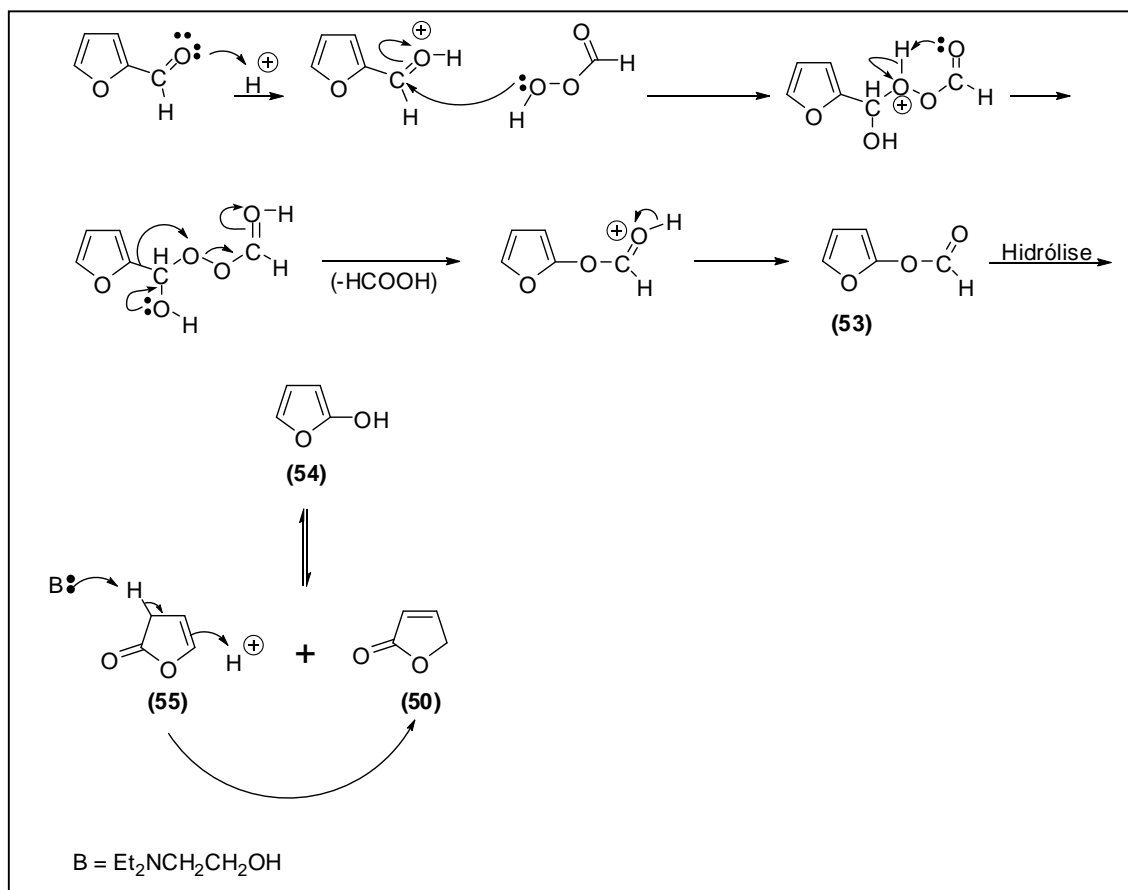
Conforme será mostrado adiante, os aldeídos e éteres de silila sintetizados foram subsequenteiramente empregados na síntese de lactonas análogas aos nostoclídeos.

### 2.3.2. Síntese da lactona furan-2(5*H*)-ona (**50**)

Com o intuito de viabilizar o plano sintético mostrado no Esquema 8 (p. 30), procedeu-se a síntese da lactona **50** (p. 44) empregando-se como material de partida 2-furfuraldeído (furfural) e as condições mostradas no Esquema 11 (p. 98).



Esquema 11 – Síntese da lactona furan-2(5H)-ona (50) a partir do furfural.



Esquema 12 – Proposta mecanística para a formação da lactona 50.

A reação desse aldeído com ácido perfórmico, que foi gerado *in situ* pela reação do peróxido de hidrogênio com ácido fórmico, resultou na ocorrência de uma reação de oxidação de Bayer-Villiger, produzindo-se o éster **53** (Esquema 12). As condições de reação utilizadas levaram à hidrólise desse éster originando o enol **54**, que, por sua vez, sofreu tautomerização, resultando na formação das substâncias **50** e, possivelmente, **55**. Embora esse último composto não tenha sido isolado, a formação dele não pode ser desconsiderada (DE SOUZA, 2005). Sob as condições de reação, a lactona **55**

pode sofrer isomerização, na presença da base *N,N*-dietiletanolamina, originando a lactona furan-2(5*H*)-ona (**50**). A utilização desse procedimento resultou na obtenção desta lactona com rendimento de 43%, similar àquele documentado na literatura (NÄSMAN, 1989).

O pico observado em *m/z* 84 no espectro de massas da substância **50** (Esquema 13, p. 100) corresponde ao pico do íon molecular. Os processos de fragmentação apresentados a seguir procuram explicar os principais picos observados no espectro de massas de **50**.

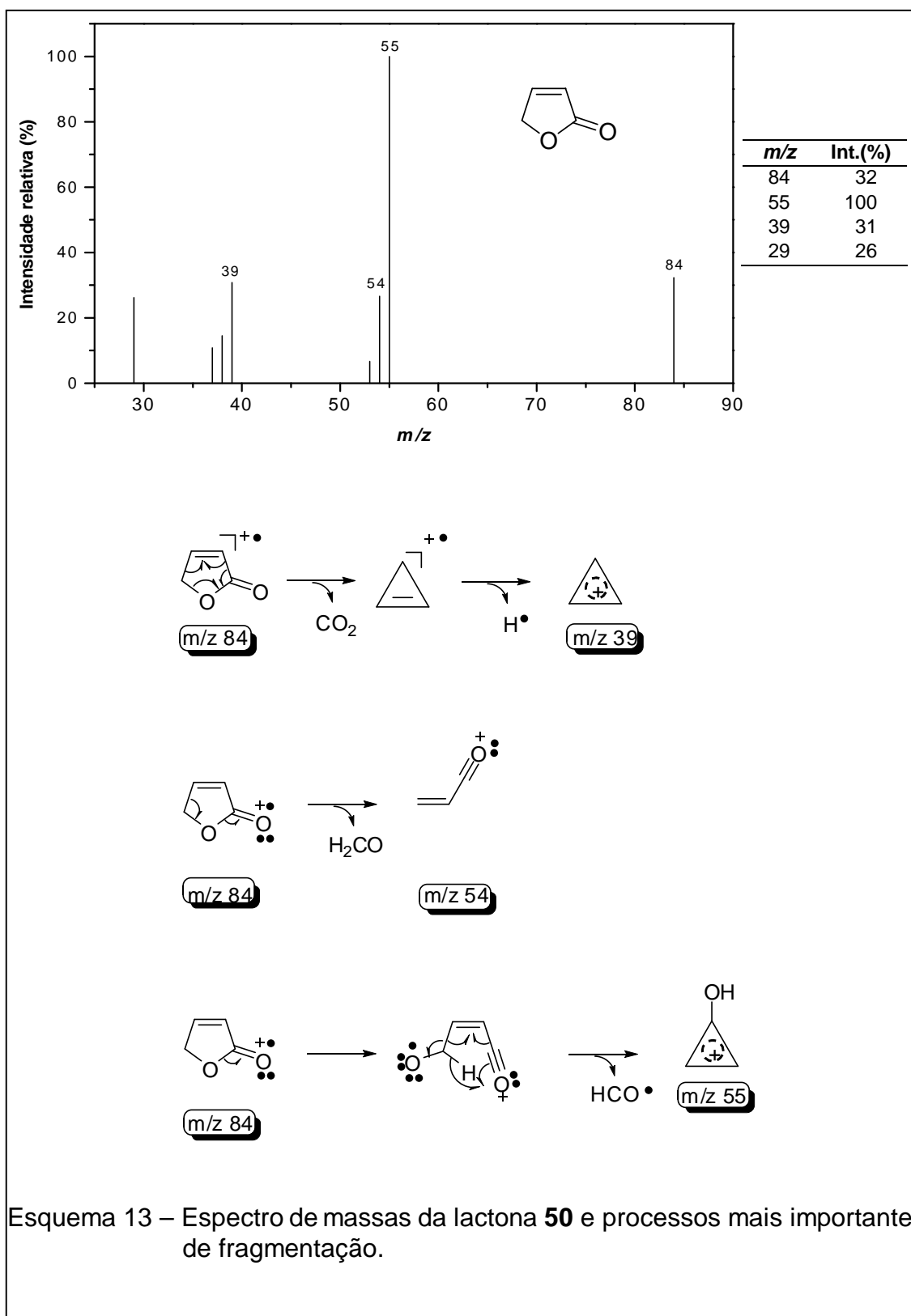
Embora o composto **50** possua somente um grupo carbonila, no espectro no infravermelho desta substância (Figura 10, p. 101) foram observadas duas bandas correspondentes ao estiramento do grupo carbonila: uma a 1775 cm<sup>-1</sup> e outra a 1741 cm<sup>-1</sup>. Esse fato é comum para o caso de lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas que apresentem a posição  $\alpha$  não-substituída, sendo resultante da ressonância de Fermi (BARBOSA, 2007).

Os sinais observados nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C (Figura 11, p. 101 e Figura 12, p. 102) estão em acordo com aqueles previamente publicados na literatura (WILLIAMS e FLEMING, 1989).

### 2.3.3. Busca por um método alternativo para a síntese da substância furan-2il *N,N,N',N'*-tetrametildiamidofosfato (**16**)

Tendo assegurada a síntese da lactona **50**, voltou-se a atenção para a síntese do furano **16** (p. 46). Uma pesquisa da literatura revelou que esse composto pode ser preparado segundo método descrito por Näsman (1989). No entanto, o método requer o emprego de um criostato, bem como de um funil de adição de jaqueta dupla, aparelhagem à qual não se tinha acesso. Além disso, o referido método emprega a substância *N,N*-dimetilamina, que é de difícil manipulação devido à sua baixa temperatura de ebulição. Esses fatos motivaram a busca de um método alternativo para a síntese do requerido furano **16**.

IRELAND *et al.* (1972) desenvolveram uma estratégia para a desoxigenação de álcoois e cetonas que envolvem a fosforilação dos correspondentes alcóxidos ou enolatos com cloreto de tetrametilfósforo diamídico (CIPO(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>). Os alcóxidos são gerados simplesmente tratando-se





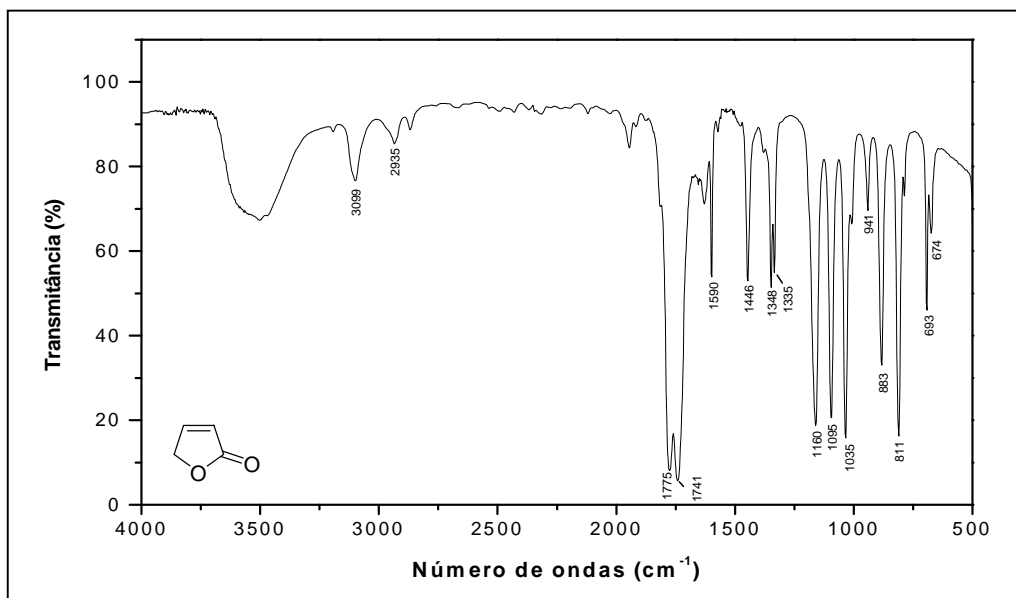


Figura 10 – Espectro no IV (filme, NaCl) da lactona **50**.

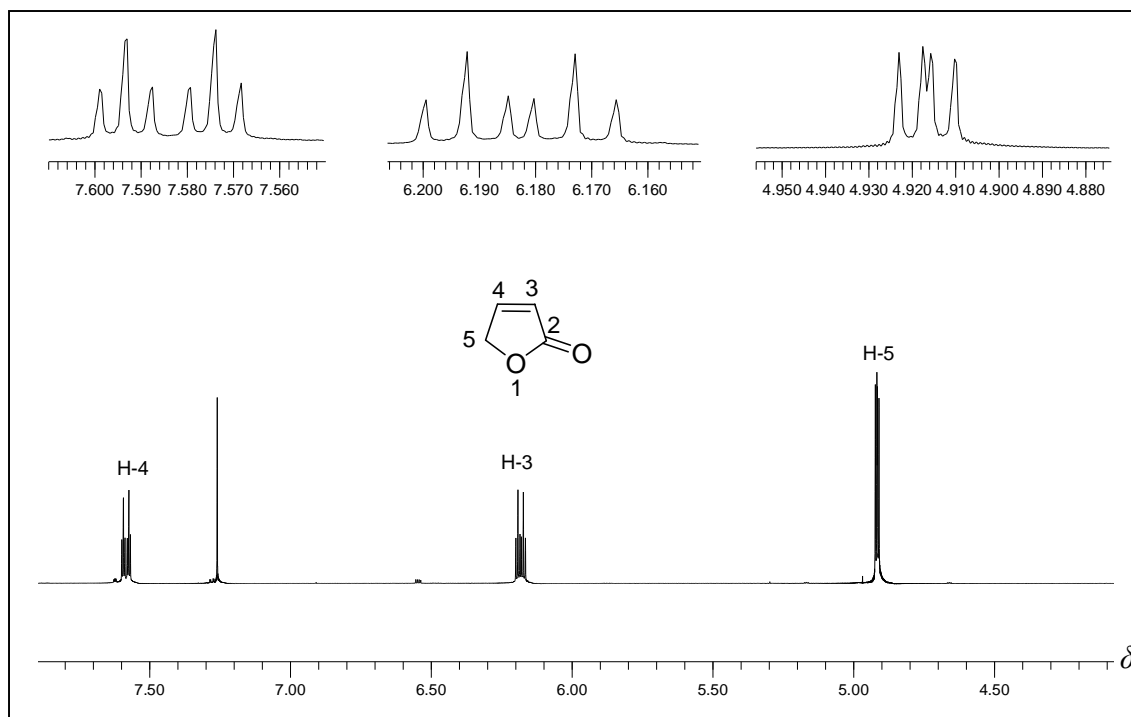


Figura 11 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da lactona **50**.

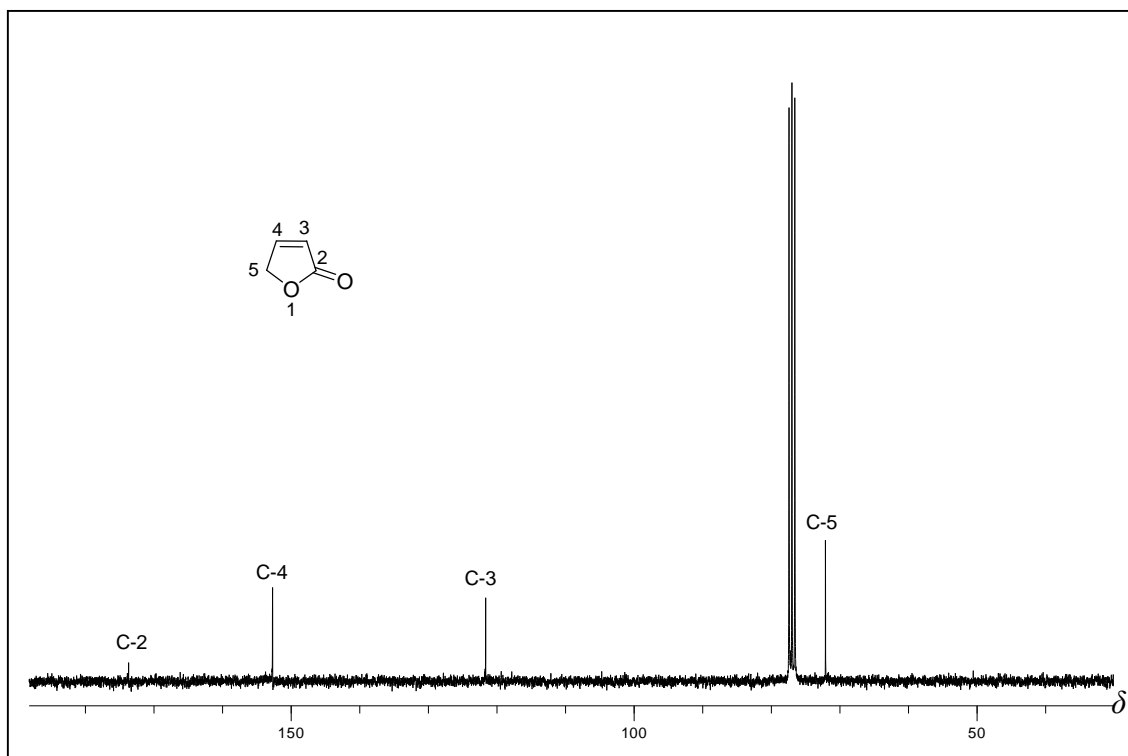
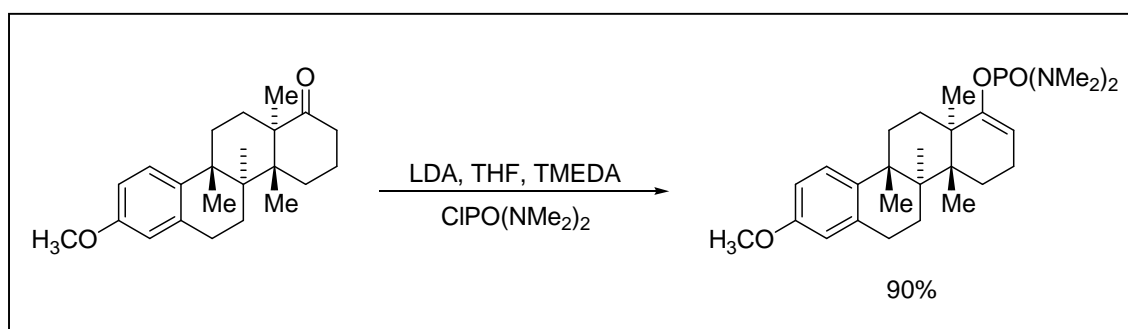


Figura 12 – Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da lactona **50**.

os álcoois correspondentes com *n*-butilítio. Para o caso das cetonas, enolatos podem ser formados via tratamento dos compostos carbonilados com diisopropilamido de lítio (LDA). O derivado fosforado sintetizado sofre um processo de desoxigenação quando tratado com lítio metálico na presença de etilamina. Um exemplo ilustrativo do processo de fosforilação é mostrado no Esquema 14. Idealizou-se que o processo de fosforilação descrito anteriormente poderia ser um método útil e simples para preparação do reagente furan-2-il *N,N,N',N'*-tetrametildiamidofosfato (**16**).



Esquema 14 – Processo de fosforilação de uma cetona via cloreto de tetrametilfósforo diamídico (IRELAND *et al.*, 1972).

Para investigar essa possibilidade, inicialmente tratou-se a lactona **50** (p. 44) com LDA, na presença de tetrametiletenodiamina (TMEDA), para formação do enolato *in situ*. Este foi capturado pela adição de seis equivalentes de cloreto de tetrametilfósforo diamídico (CIPO(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>) (Tabela 1, Experimento 1, p. 104). A utilização desse procedimento resultou na obtenção do furano **16** com rendimento de 58%, após purificação do composto por cromatografia em coluna de sílica-gel.

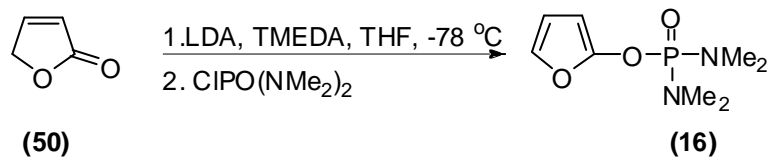
Em vista do elevado custo do reagente CIPO(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, buscou-se realizar a reação empregando-o em quantidade reduzida (2 equivalentes). Entretanto, essa tentativa resultou na obtenção de **16** com modesto rendimento de 30% (Tabela 1, Experimento 2, p. 104).

As Figuras 13 (p. 104), Figura 14 e 15 (p. 105) apresentam os dados espectroscópicos que foram utilizados na caracterização da substância **16**.

As bandas observadas em 1607 cm<sup>-1</sup>, 1514 cm<sup>-1</sup> e 1385 cm<sup>-1</sup> no espectro no IV (Figura 13, p. 104) correspondem aos estiramentos de ligação dupla carbono-carbono de anéis furânicos e estão em acordo com as absorções descritas por Socrates (1994) para esse tipo de estiramento. A banda de estiramento P = O é intensa e ocorre na região de 1350-1150 cm<sup>-1</sup>, podendo o estiramento aparecer como um duplete e a separação das bandas ser pequena, como no caso de alguns triarilfosfatos, ou tão grande quanto 50 cm<sup>-1</sup>. Com base nessas informações, é razoável considerar que as duas bandas intensas observadas em 1249 e 1232 cm<sup>-1</sup> possam ser atribuídas ao estiramento da ligação P = O. Ainda segundo Socrates (1994), as bandas observadas em 1310, 1067, 1002 e 963 cm<sup>-1</sup> podem ser atribuídas às vibrações do grupo P-N-CH<sub>3</sub>.

Os dados da espectroscopia de RMN (<sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) estão em completo acordo com informações previamente publicadas na literatura (NÄSMAN, 1989). No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 14, p. 105), o sinal correspondente ao grupo metila apresenta-se como um duplete devido ao acoplamento com o átomo de fósforo ( $J_{P-H} = 10,5$  Hz). Situação similar ocorre para os sinais de  $\delta_C$  36,77; 88,99; e 151,99 no espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 15, p. 105).

Tabela 1 – Resultados da síntese do furano **16** a partir da lactona **50**

		
<b>(50)</b>	<b>(16)</b>	
Experimento	Condições	Rendimento (%)
1	furan-2(5H)-ona <b>(50)</b> (1 equiv.); CIPO(NMe <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (6 equiv.); LDA (2 equiv.); TMEDA/THF (1:1)	58
2	furan-2(5H)-ona <b>(50)</b> (1 equiv.); CIPO(NMe <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (2 equiv.); LDA (2 equiv.); TMEDA/THF (1:1)	30

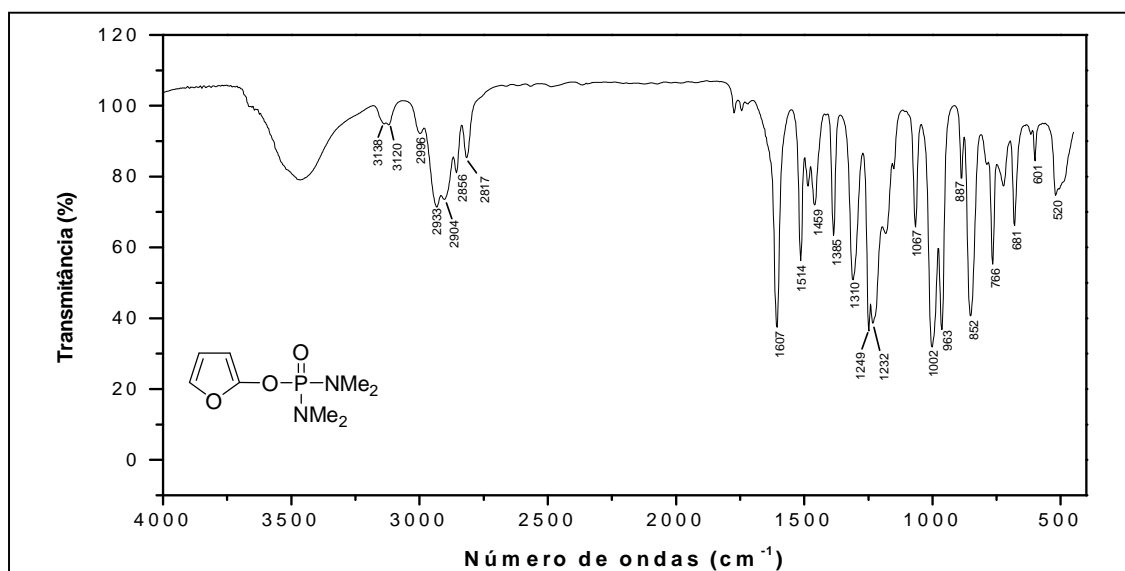


Figura 13 – Espectro no IV (filme, NaCl) do furano **16**.

No espectro de massas do furano **16** (Esquema 15, p. 106), o pico em  $m/z$  218 corresponde ao pico do íon molecular. Os principais picos observados neste espectro são decorrentes de processos de clivagem das ligações fósforo-heteroátomo (BUDZIKIEWICZ *et al.*, 1967), sendo essa característica evidenciada nos processos de fragmentação mostrados juntamente com o espectro de massas do composto **16** (Esquema 15, p. 106).

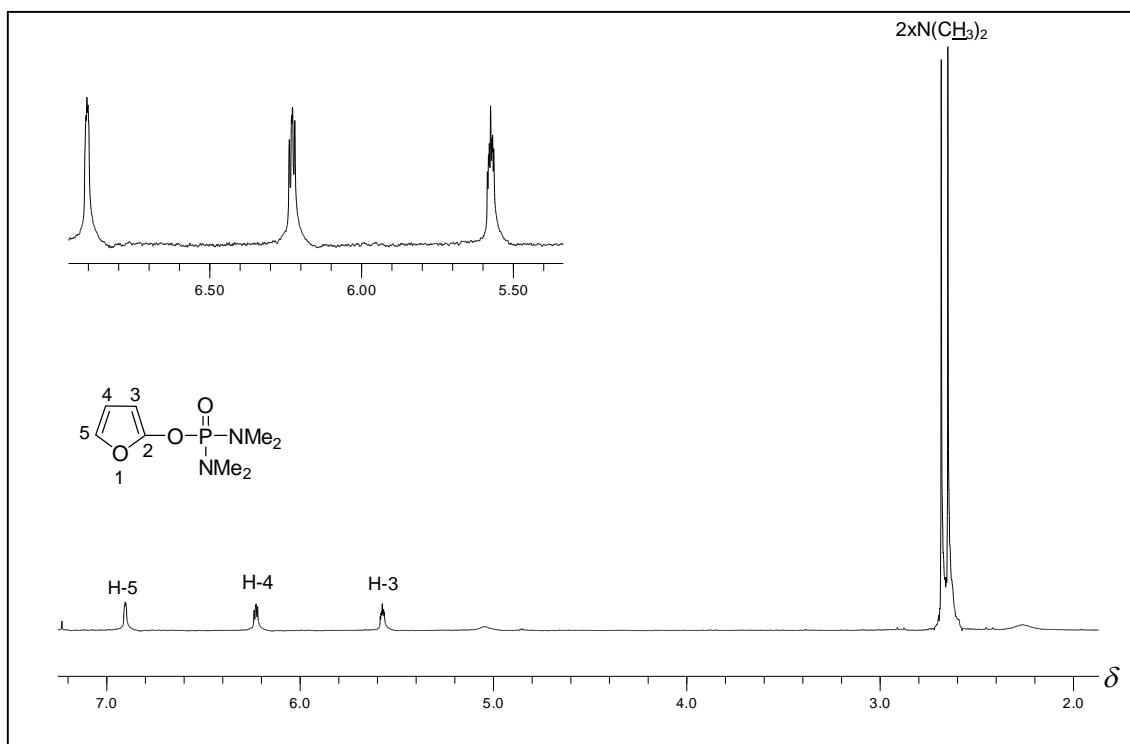


Figura 14 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do furano **16**.

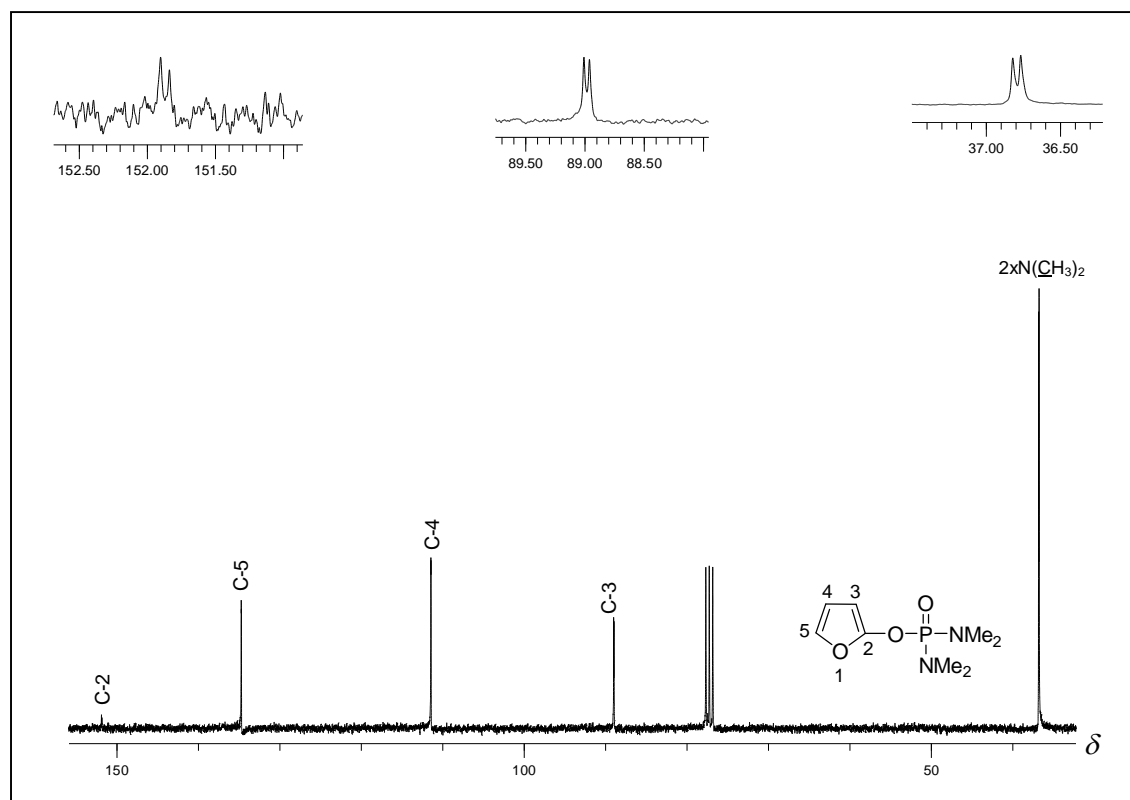
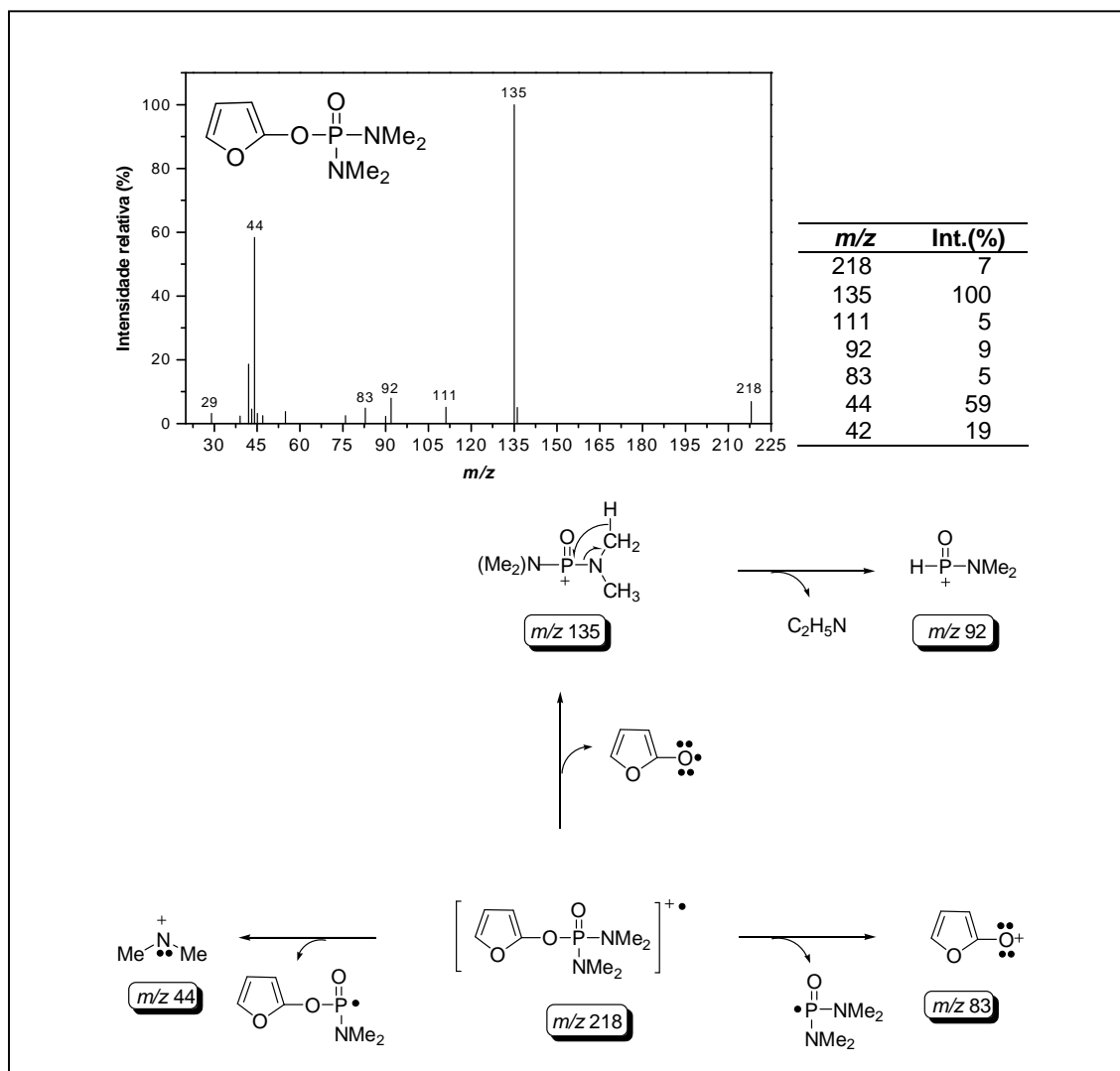


Figura 15 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do furano **16**.



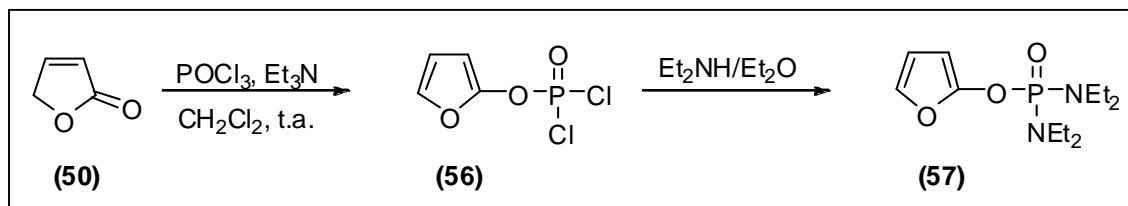
Esquema 15 – Espectro de massas do furano **16** e processos mais importantes de fragmentação.

#### 2.3.4. Síntese do reagente furano-2-il *N,N,N',N'*-tetraetildiamidofosfato (**57**)

Conforme mencionado anteriormente, a rota sintética escolhida para obtenção dos análogos aos nostoclídeos (Esquema 8, p. 30) requeriria como material de partida o composto **16**. Uma quantidade apreciável deste composto seria necessária para a síntese de vários compostos análogos aos nostoclídeos de estrutura geral mostrada no Esquema 8. Em vista do rendimento moderado obtido na preparação de **16**, segundo o método descrito na Seção 2.3.3 (p. 99), e do elevado custo do reagente cloreto de tetrametilfósforodiamídico utilizado neste método, concluiu-se que o referido método não seria o mais adequado para obtenção de uma quantidade

considerável de **16**. Assim, buscou-se uma substância que pudesse ser uma alternativa ao reagente **16**.

O composto furan-2-il *N,N,N',N'*-tetraetildiamidofosfato (**57**) (p. 47) foi considerado o substituto da substância **16**. A preparação do reagente poderia ser efetuada segundo as etapas mostradas no Esquema 16. Estas etapas correspondem a uma adaptação da rota sintética proposta por Näsman (1989) para obtenção do reagente furan-2-il *N,N,N',N'*-tetrametildiamidofosfato (**16**).



Esquema 16 – Rota sintética para obtenção de **57**.

Numa primeira tentativa de preparação de **57** (Tabela 2, Experimento 1 p. 108), a lactona **50** foi reagida com cloreto de fosforila ( $\text{POCl}_3$ ) na presença de trietilamina, gerando assim a substância **56** (Esquema 16). Esse composto não foi isolado e foi subseqüentemente tratado com 4,2 equivalentes de dietilamina. Dessa primeira tentativa foram isolados três compostos, após separação dos componentes em coluna de sílica-gel. O primeiro componente eluído correspondeu à substância **58** (p. 50), resultante da reação de substituição parcial dos átomos de cloro do composto **56** pelo grupo dietilamino.

A substância **58** foi isolada com rendimento aproximado de 33% (Tabela 2, Experimento 1, p. 108) e os picos observados no espectro de massas em  $m/z$  237 ( $[\text{M}]^{++}$ , 24%) e em  $m/z$  239 ( $[\text{M}+2]^{++}$ , 7%) confirmaram a presença do elemento cloro na estrutura de **58** (Esquema 17, p. 109). Processos de fragmentação importantes também são apresentados no Esquema 17. A presença do elemento cloro é também evidenciada pelas intensidades relativas de outros picos (como no caso dos picos em  $m/z$  126 e em  $m/z$  128).

No espectro no IV de **58** (Figura 16, p. 110) alguns aspectos merecem destaque. As bandas observadas em 1605, 1509 e  $1385\text{ cm}^{-1}$  correspondem aos estiramentos de ligações  $\text{C}=\text{C}$  do anel furânico, conforme mencionado para o composto **16**. As duas bandas observadas em  $1285$  e  $1245\text{ cm}^{-1}$  podem

Tabela 2 – Resultados experimentais da síntese do composto **57**

		Rendimento (%)		
Experimento	Condições	57	58	59
		1	(i) lactona <b>50</b> (1,0 equiv.), POCl <sub>3</sub> (1,1 equiv.), Et <sub>3</sub> N (1,3 equiv.); (ii) Et <sub>2</sub> NH (4,2 equiv.)	19
2	(i) lactona <b>50</b> (1,0 equiv.); POCl <sub>3</sub> (1,0 equiv.); Et <sub>3</sub> N (1,8 equiv.); (ii) Et <sub>2</sub> NH (7,5 equiv.)	51	-	19

ser atribuídas ao estiramento de ligação P = O, uma vez que a banda relacionada a este grupamento pode aparecer como um duplete.

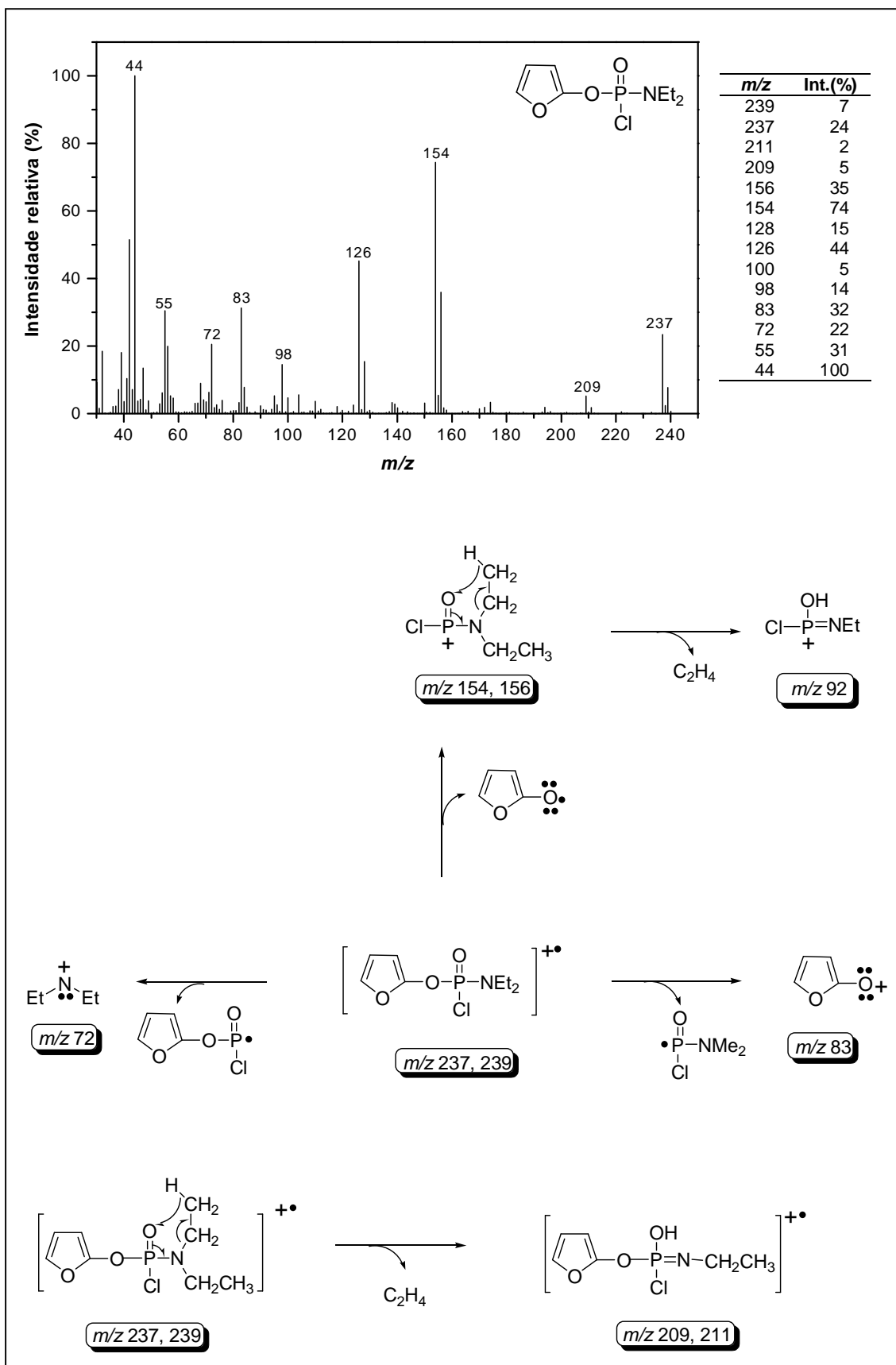
Socrates (1994) descreve uma série de bandas como devidas a vibrações do grupo funcional P-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, e a região onde estas ocorrem são sumariadas na Tabela 3 (p. 110).

À luz dessas informações, é razoável considerar as bandas observadas em 1209, 1169, 1101, 1064, 1036, 974 e 925 cm<sup>-1</sup> (Figura 16, p. 110) como correspondentes ao grupo P-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.

As multiplicidades, as integrações e os deslocamentos químicos (ver Seção 2.2.2.14, p. 50) dos sinais observados no espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 17, p. 111), juntamente com o número de sinais e os deslocamentos químicos observados no espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 18, p. 112), confirmam a estrutura proposta para **58**.

Semelhantemente ao que foi descrito para o composto **16**, também nos espectros da Figura 17 (p. 111) e Figura 18 (p. 112) observou-se o acoplamento de núcleos de hidrogênio com o núcleo de fósforo. O multiplete observado em δ<sub>H</sub> 3,18-3,36 é resultante dos acoplamentos J<sub>H-H</sub> e J<sub>P-H</sub>. Os sinais observados em δ<sub>C</sub> 40,37; 90,96; e 149,20 no espectro de RMN de <sup>13</sup>C correspondem a dupletos também devido aos acoplamentos <sup>2</sup>J<sub>C-P</sub> e <sup>3</sup>J<sub>C-P</sub>.





Esquema 17 – Espectro de massas e processos de fragmentação mais importantes do composto **58**.

Tabela 3 – Bandas observadas no IV relacionadas às vibrações do grupo P-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, descritas por Socrates (1994)

Região (cm <sup>-1</sup> )	Intensidade
1225 – 1190	Média a forte
1190 – 1155	Média
1110 – 1085	Fraca a média
1075 – 1055	Fraca a média
1050 – 1015	Média a forte
975 – 930	Média a forte
930 – 915	Fraca

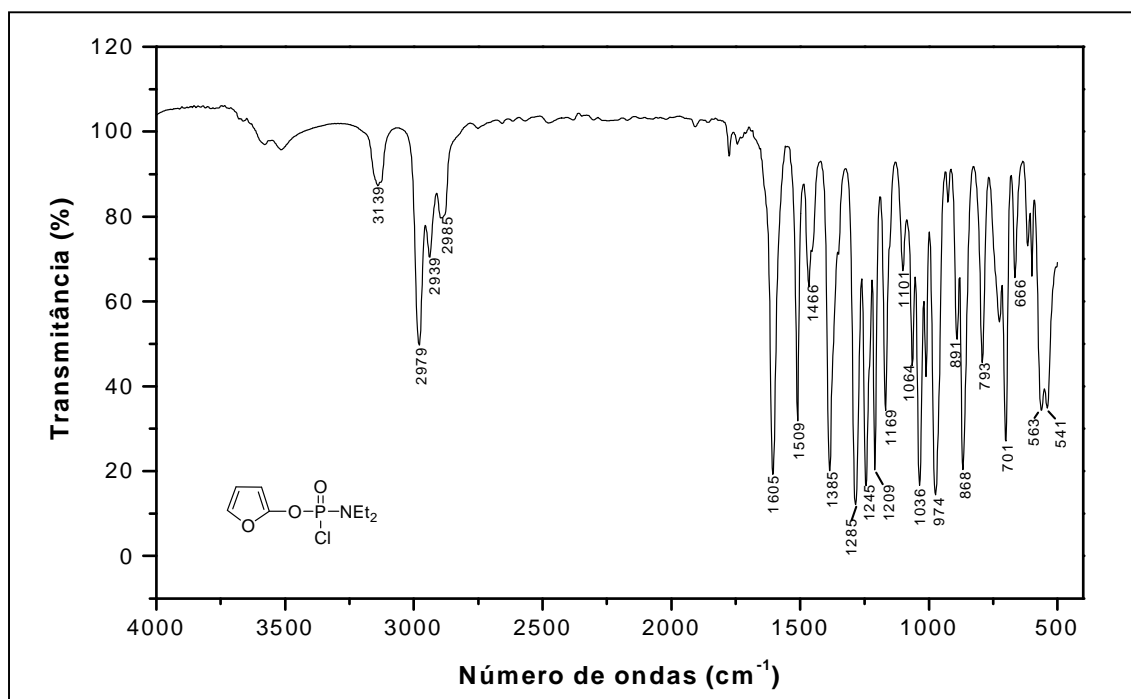


Figura 16 – Espectro no IV (filme, NaCl) do furano **58**.

O segundo composto obtido da separação cromatográfica mencionada anteriormente apresentou espectros no IV (Figura 19, p. 113), de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C (Figura 20, p. 116 e Figura 21, p. 117) similares aos da substância **58**.

No entanto, a integração dos sinais no espectro de RMN de <sup>1</sup>H (p. 51) sugeriu a presença de dois grupos etila (possivelmente ligados ao nitrogênio) e de dois anéis furânicos na estrutura deste composto. Ainda com respeito a

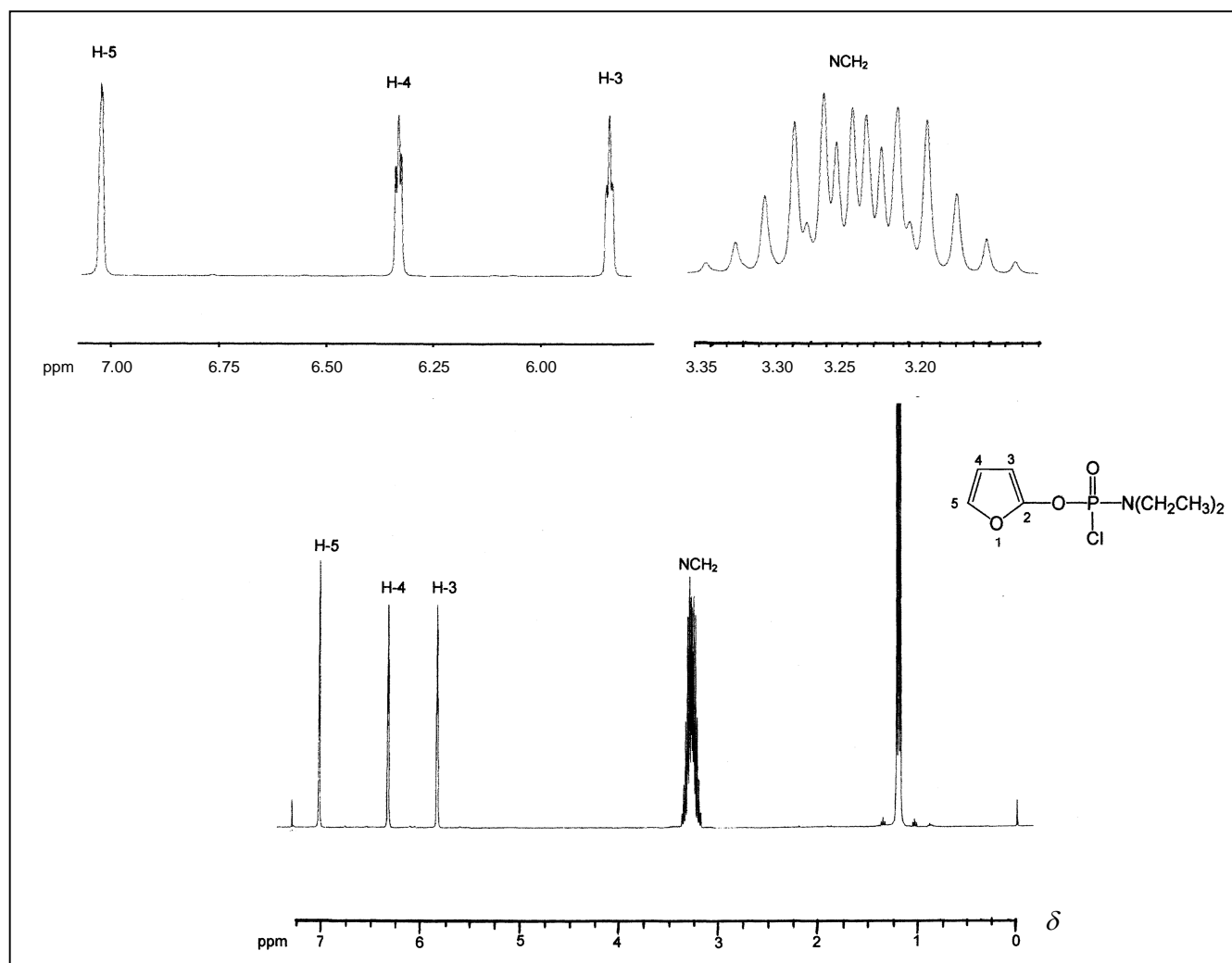


Figura 17 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do furano **58**.

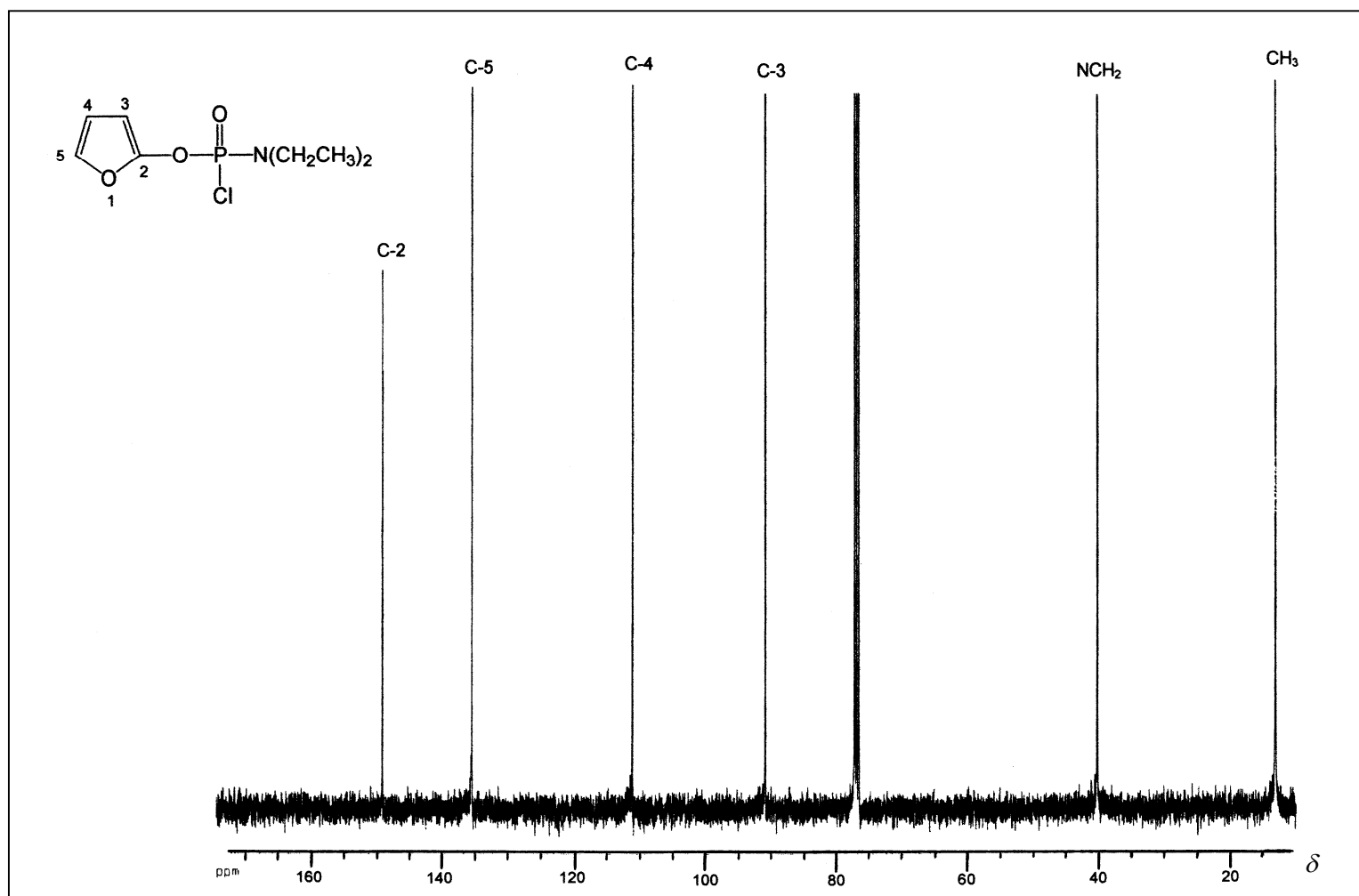


Figura 18 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do furano **58**.

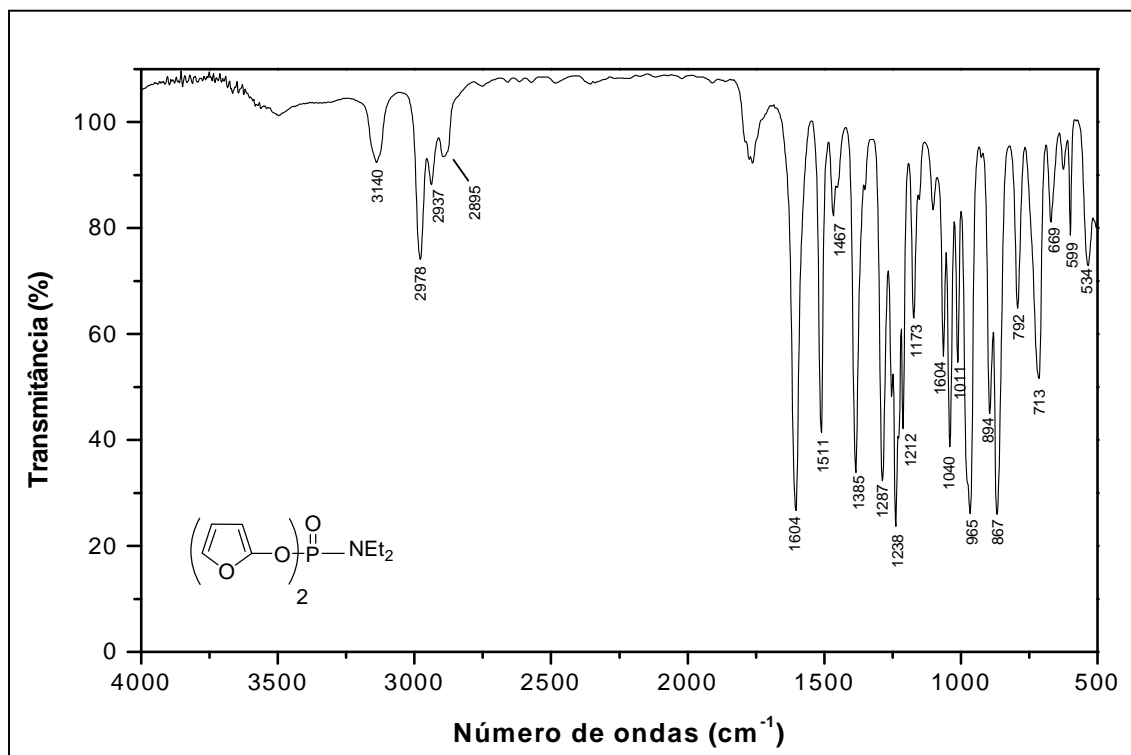
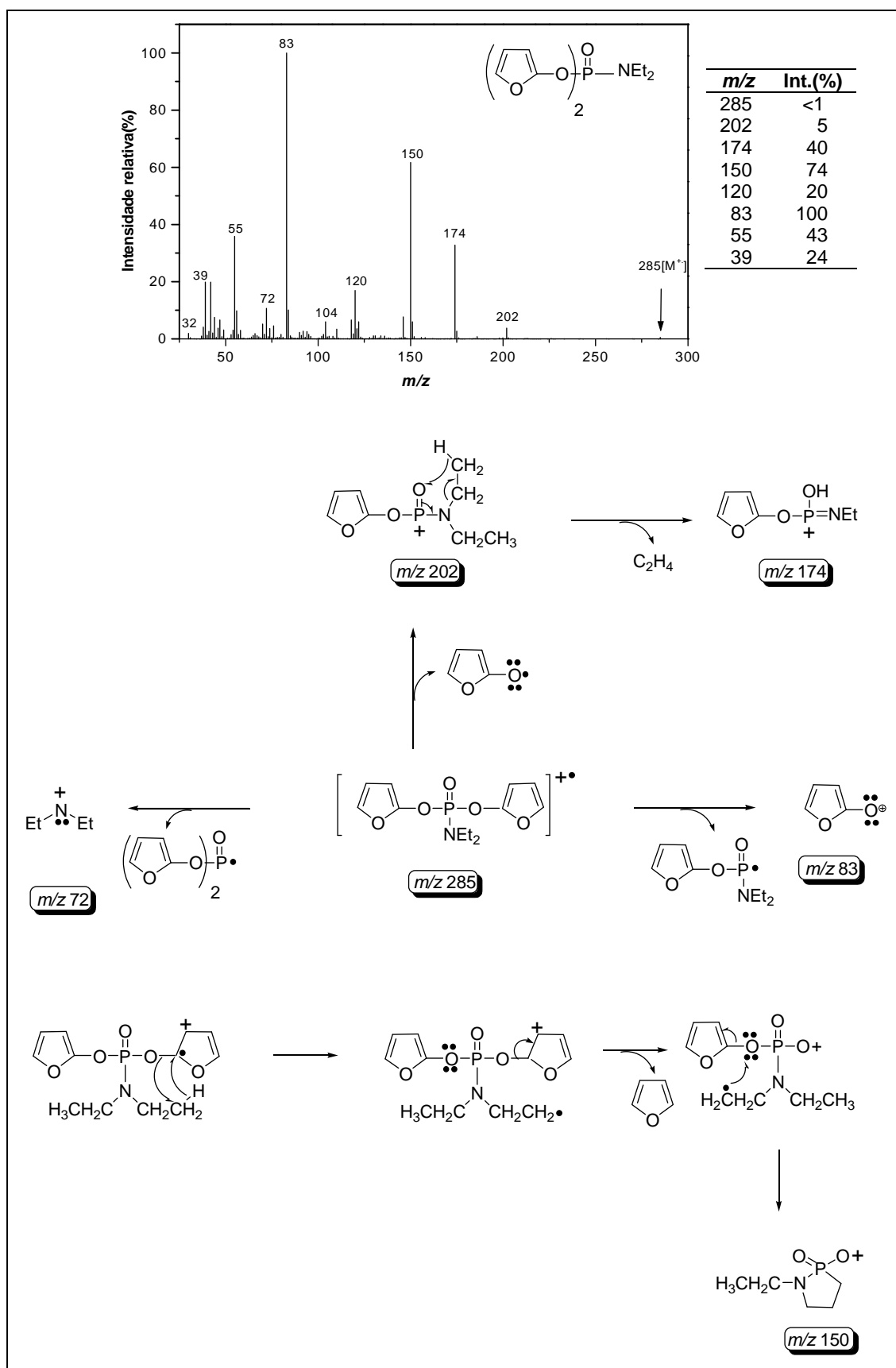


Figura 19 – Espectro no IV (filme, NaCl) do composto **59**.

essa segunda substância isolada, notou-se em seu espectro de massas (Esquema 18, p. 114) a presença de um pequeno pico de valor de  $m/z$  igual a 285, que poderia corresponder ao pico do íon molecular. Além disso, o pico de valor de  $m/z$  igual a 83 apresentou intensidade igual a 100%. A grande intensidade para este pico viria de encontro à presença de dois anéis furânicos na estrutura do composto, uma vez que o valor de  $m/z$  igual a 83 poderia ser atribuído a um anel furânico mais um átomo de oxigênio (ver estrutura do fragmento correspondente a  $m/z$  83 para o composto **58**, Esquema 17, p. 109). As informações espectroscópicas e espectrométricas reunidas permitiram concluir que o segundo composto eluído da separação cromatográfica, isolado, com rendimento de 11% (Tabela 2, Experimento 1, p. 108), correspondeu à substância *bis* (furan-2-il) *N,N*-dietilamidofosfato (**59**, p. 51).

O composto furan-2-il *N,N,N',N'*-tetraetilamidofosfato (**57**, p. 47) foi obtido como o terceiro componente da separação cromatográfica em coluna de sílica-gel, com rendimento aproximado de 19% (Tabela 2, Experimento 1, p. 108). As similaridades estruturais entre **57** e as substâncias **58** e **59** fazem



Esquema 18 – Espectro de massas e processos de fragmentação mais importantes do furano 59.

com que seus espectros no IV (Figura 22, p. 118) e de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  (Figura 23, p. 119 e Figura 24, p. 120) sejam bastante semelhantes, não requerendo, assim, maiores comentários com respeito a eles. O espectro de massas do composto é apresentado no Esquema 19 (p. 121), juntamente com processos mais importantes de fragmentação. O pico em  $m/z$  274 corresponde ao pico do íon molecular.

Em função dos resultados encontrados na primeira tentativa de síntese do composto furan-2-il *N,N,N',N'*-tetraetildiamidofosfato (**57**) (Tabela 2, Experimento 1, p. 108), decidiu-se aumentar a quantidade de dietilamina usada na reação, a fim de que o processo de substituição parcial ocorrido com o composto **56** (Esquema 16, p. 107) fosse suprimido. Assim, empregando-se 7,5 equivalentes de dietilamina, o referido processo foi completamente suprimido, levando à obtenção de **57** com 51% de rendimento. O furano **59** foi ainda obtido com 19% de rendimento (Tabela 2, Experimento 2, p. 108). Uma proposta mecanística para a formação das substâncias **57** e **59** é apresentada no Esquema 20 (p. 122).

Estabelecida a metodologia para a preparação de **57**, buscou-se a síntese da lactona **19** (Esquema 8, p. 30), que é o precursor dos compostos análogos aos nostoclídeos.

### 2.3.5. 3-Benzilfuran-2(5H)-ona (19)

Na investigação das reações orgânicas, muitas vezes evocam-se os efeitos de complexação para explicar o curso regioquímico e estereoquímico de uma dada transformação. Um exemplo bem documentado na literatura é o processo de *orto*-litação que se observa quando compostos aromáticos contendo heteroátomos são tratados com reagentes alquil lítio. Neste caso, o processo de complexação que ocorre entre pares de elétrons dos heteroátomos e o átomo de lítio é o fator responsável pela remoção preferencial do átomo de hidrogênio em posição *orto* ao heteroátomo. Assim, observa-se a substituição deste átomo por uma ligação C-Li. Um exemplo deste tipo de efeito é ilustrado para a síntese do antibiótico metilicina. Esta substância foi sintetizada a partir do ácido 2,6-dimetoxibenzóico, que, por sua vez, foi obtido pela reação de um organolítio com dióxido de carbono (Esquema 21, p. 122).

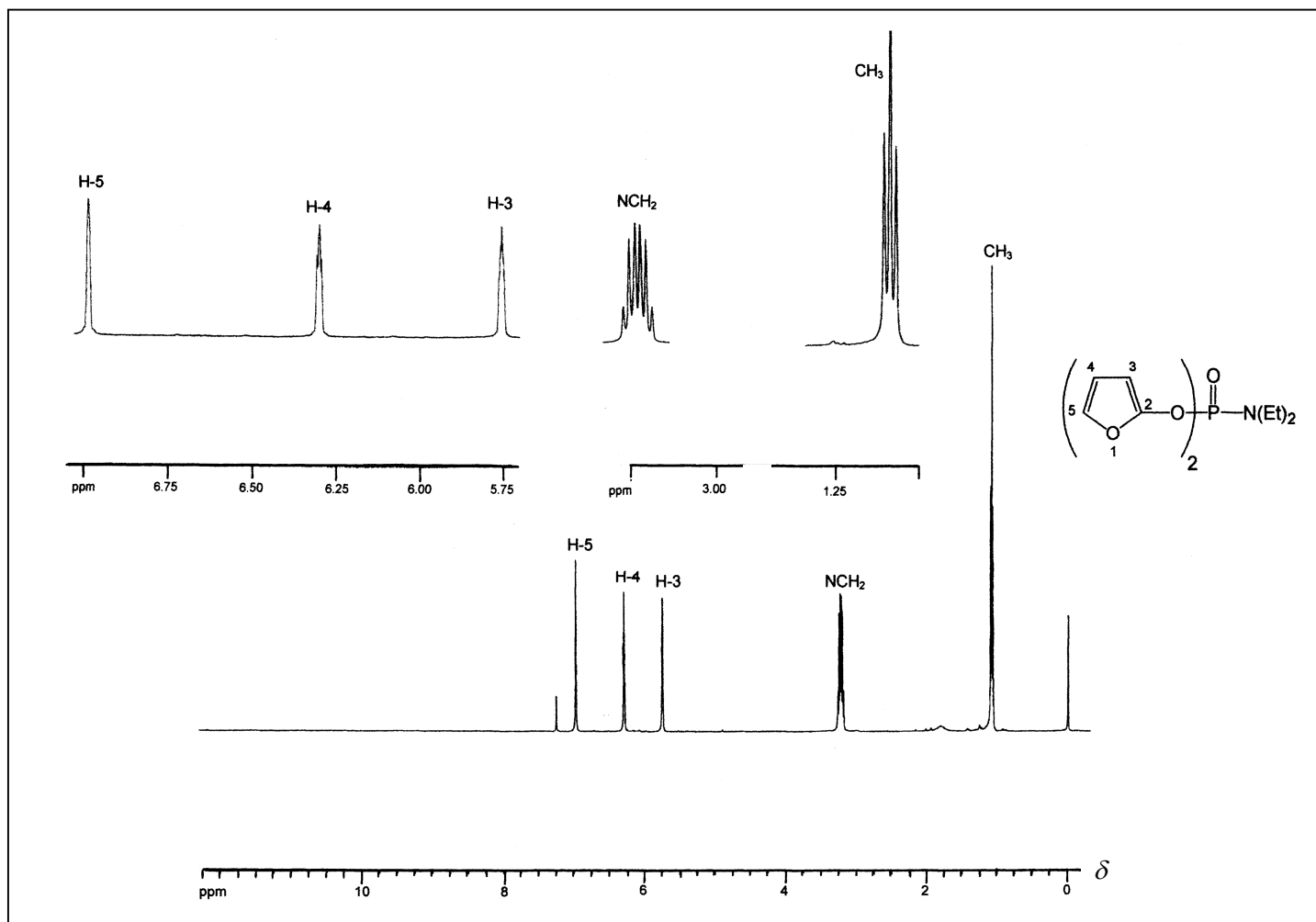


Figura 20 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **59**.



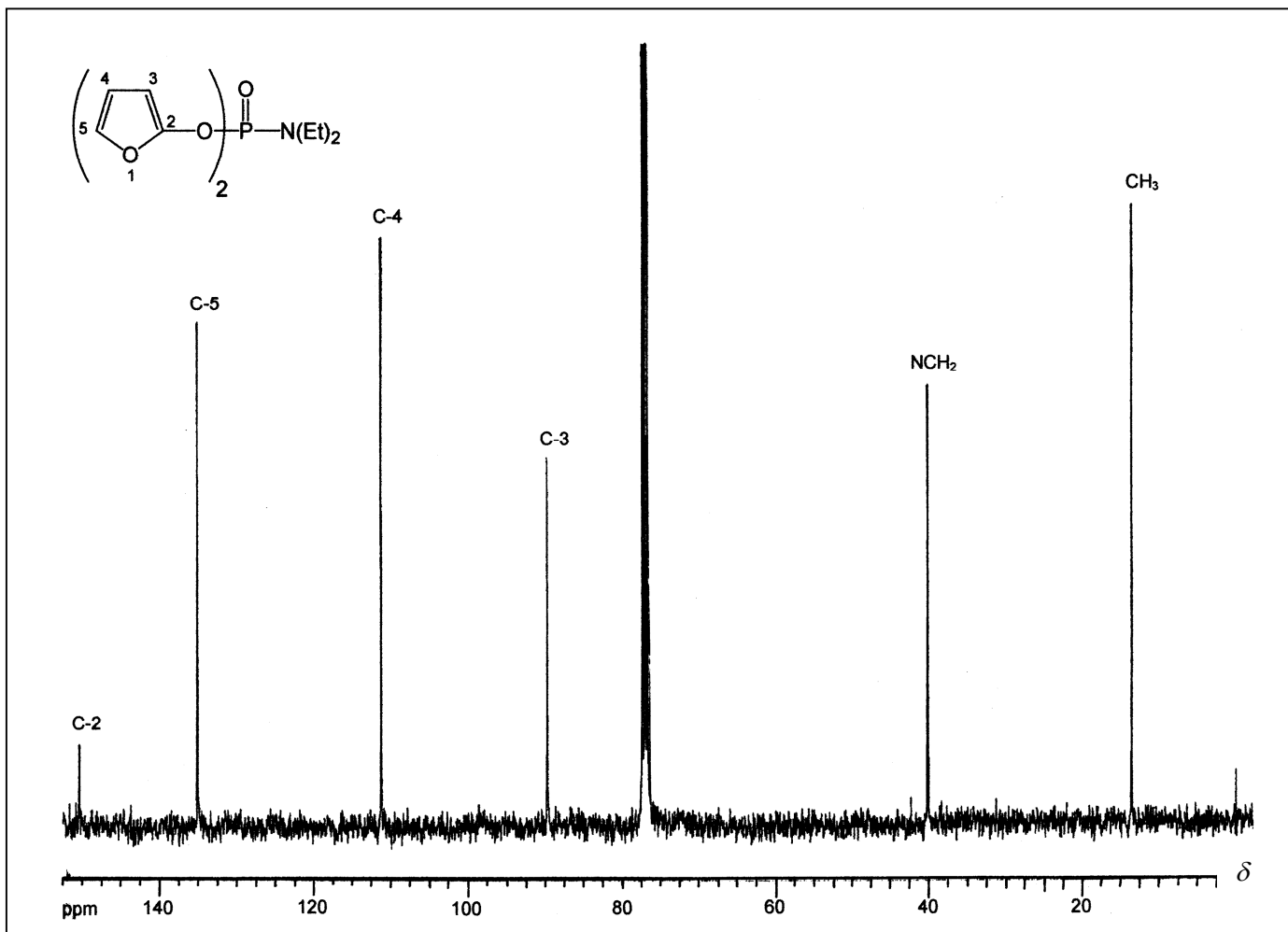


Figura 21 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **59**.

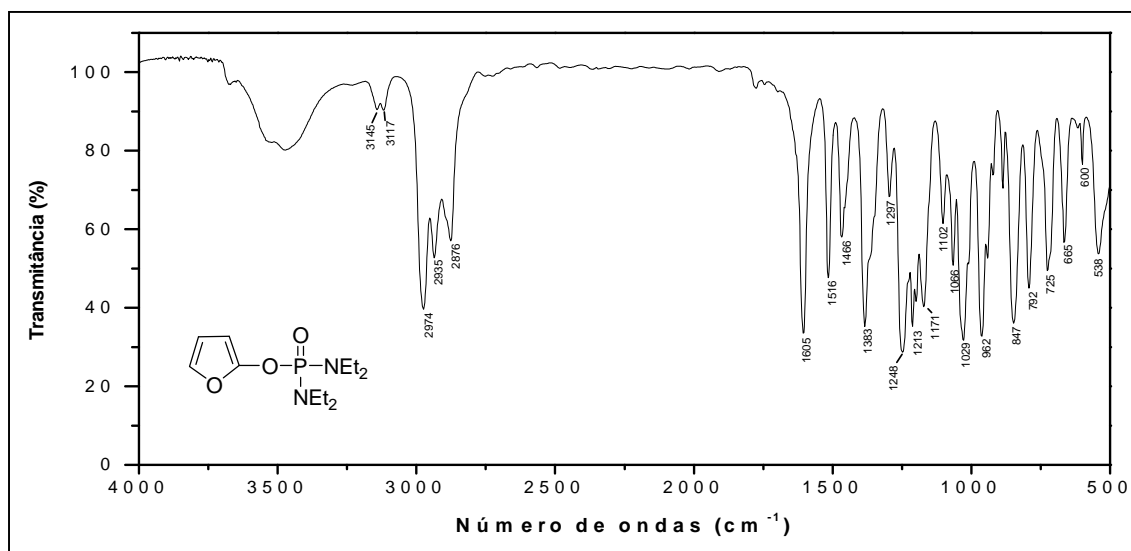


Figura 22 – Espectro no IV (filme, NaCl) da substância **57**.

A remoção preferencial de um átomo de hidrogênio *orto* a um heteroátomo é um exemplo do que é comumente referido como efeito de proximidade induzido por complexo (*complex-induced proximity effect* – CIPE), e vários são os exemplos conhecidos que correspondem a manifestações deste efeito (BEAK e MEYERS, 1986; SNIKUS, 1990; HOVEYDA *et al.*, 1993; BEAK *et al.*, 1996).

Em 1986, Näsman e colaboradores demonstraram que o grupo *N,N,N',N'*-tetrametilamidofosfato [-O-P(O)(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] é muito eficiente em promover a litiação seletiva de **16** na posição  $\beta$  quando este composto é tratado com *n*-BuLi. Similarmente ao que ocorre no processo de *orto*-litiação, a complexação deste grupo com *n*-BuLi direciona o ataque dessa poderosa base, levando à remoção regioseletiva do próton  $\beta$ . Assim, tratando **16** com *n*-BuLi a -78 °C em THF, obtém-se o organolítio **17**, que é potencial para reagir, *in situ*, frente a uma variedade de eletrófilos. Substratos de fórmula estrutural do tipo **60** podem ser, então, convertidos nas correspondentes lactonas de fórmula geral **61** via reação com ácido fórmico (Esquema 22, p. 123).

Com base em todo esse conhecimento precedente da literatura, idealizou-se que a lactona **19** (p. 51), composto precursor dos análogos aos nostoclídeos, poderia ser sintetizada de acordo as etapas do Esquema 23 (p. 123).

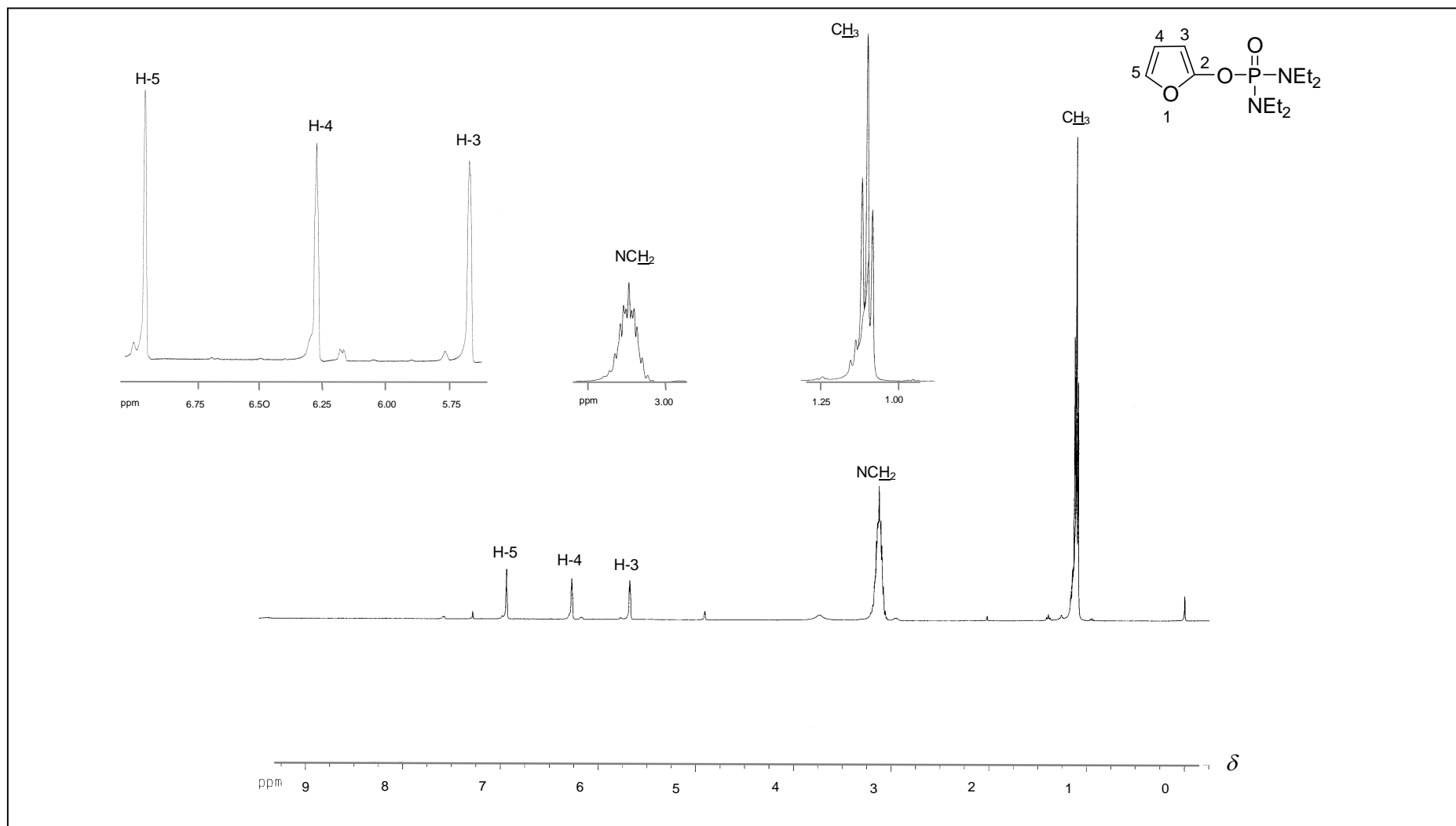


Figura 23 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **57**.

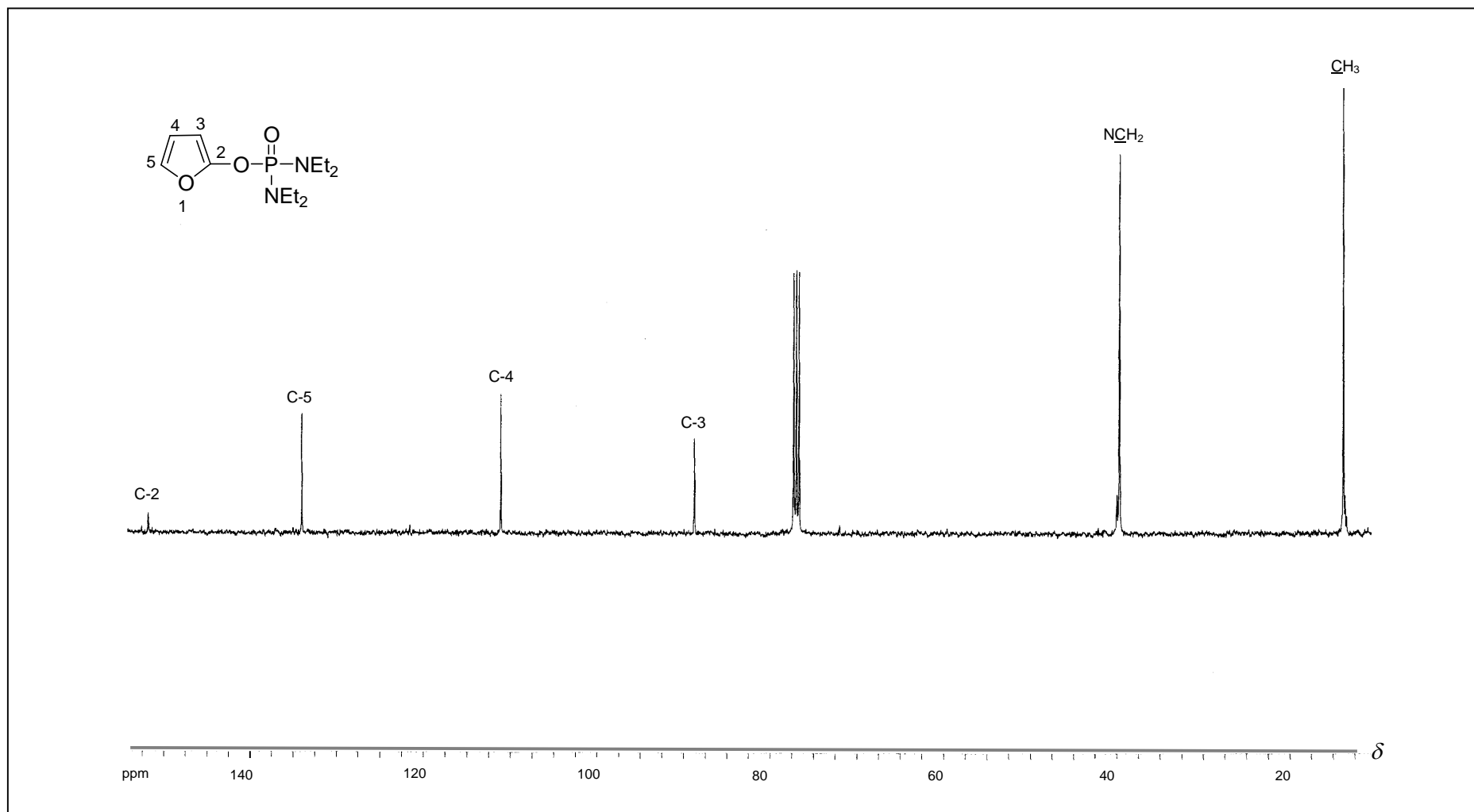
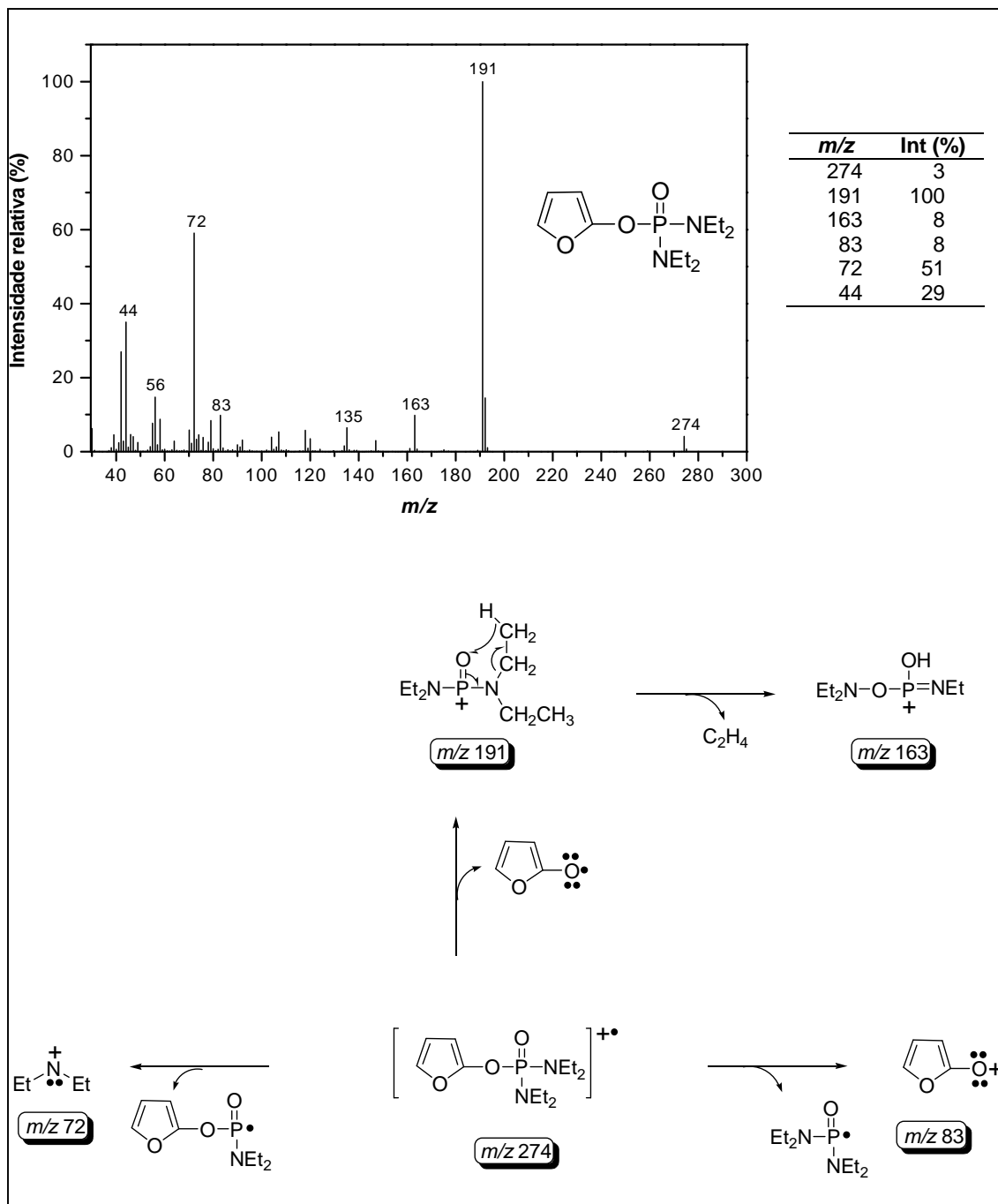
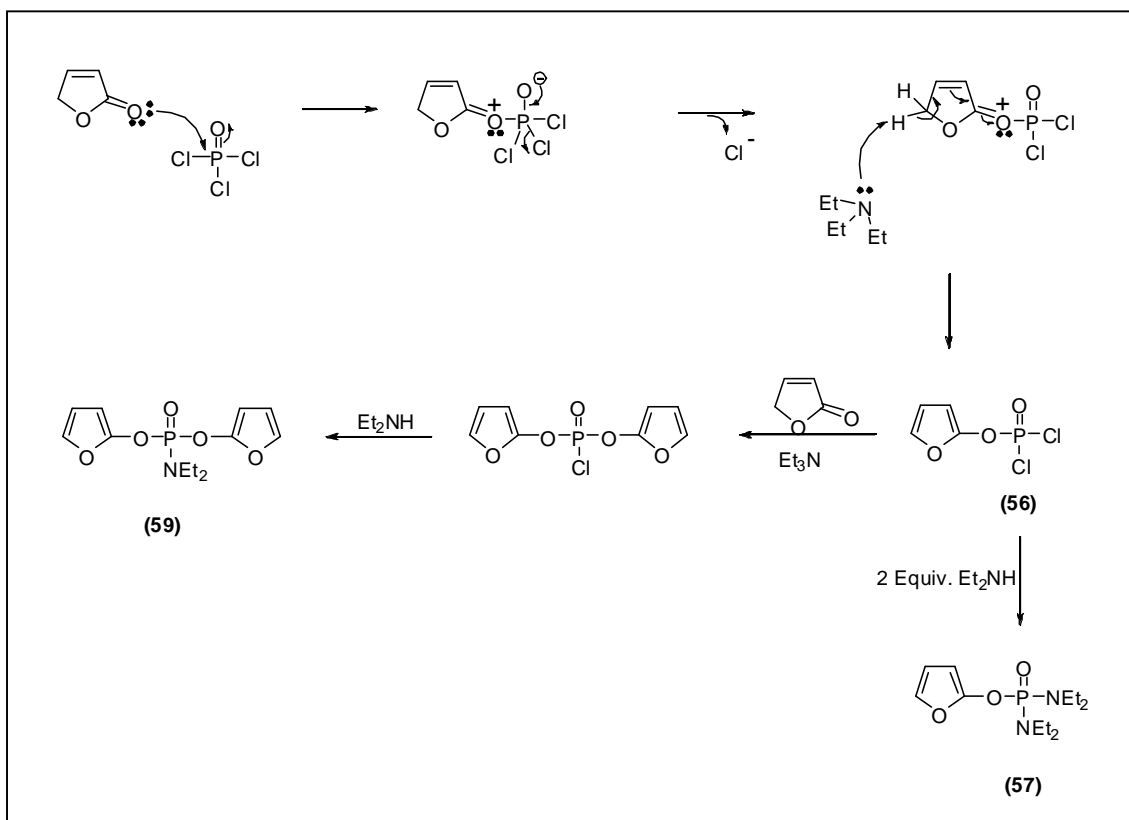


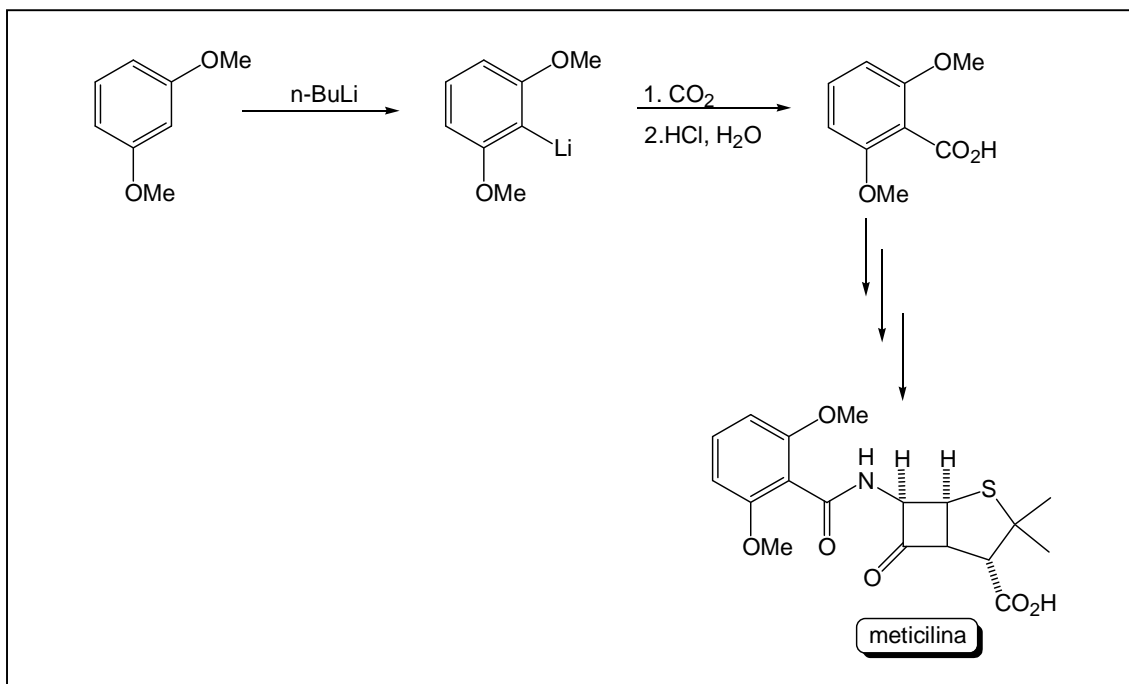
Figura 24 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da substância **57**.



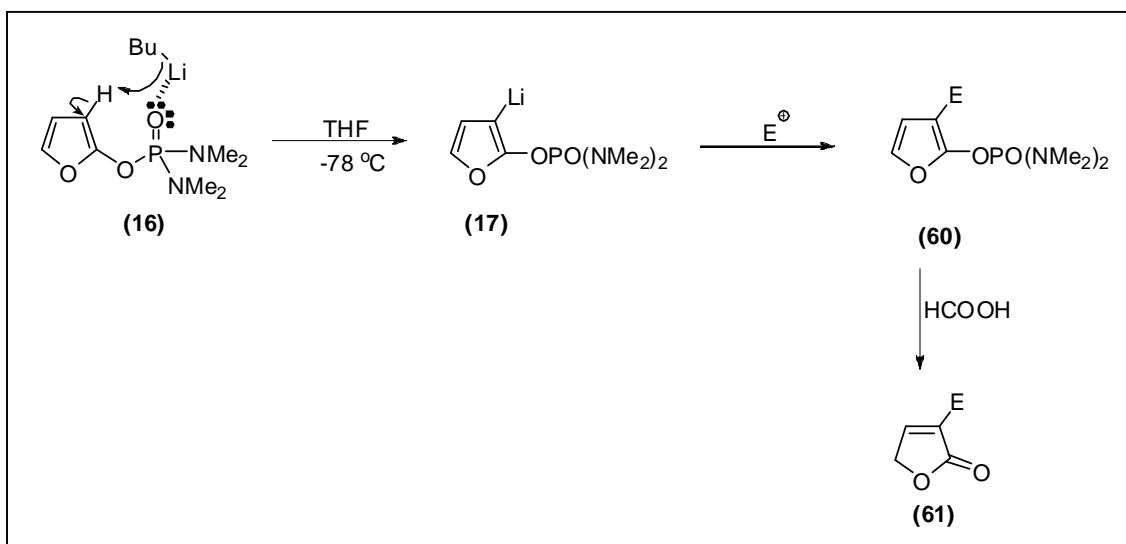
Esquema 19 – Espectro de massas e processos de fragmentação mais importantes do furano 57.



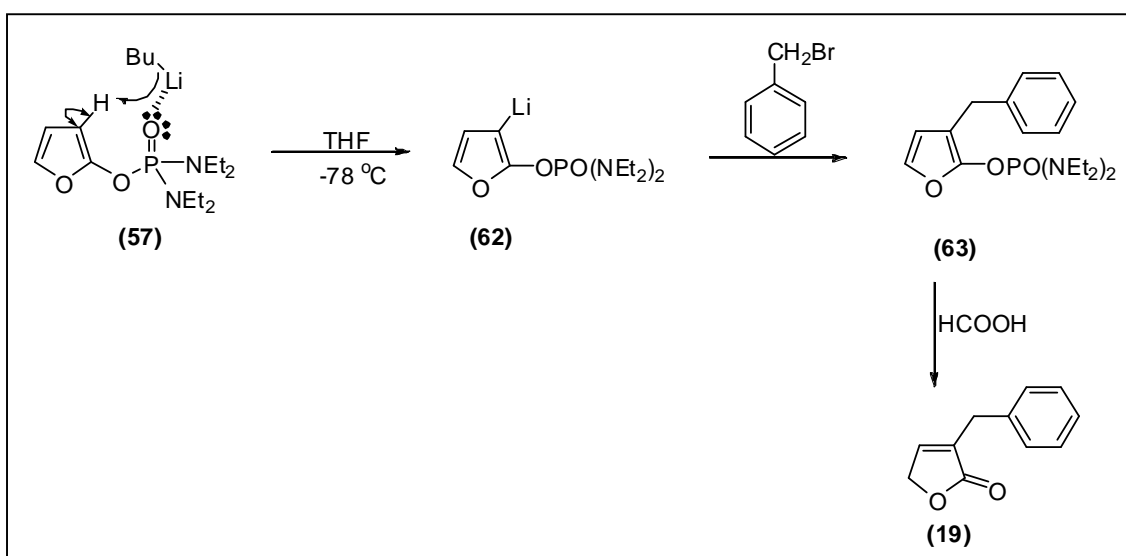
Esquema 20 – Proposta mecanística para a formação das substâncias **57** e **59**.



Esquema 21 – Síntese do antibiótico metilina a partir do ácido 2,6-dimetoxi-benzóico.



Esquema 22 – Litação seletiva do furano **16**.



Esquema 23 – Rota sintética proposta para o preparo de **19**.

Segundo o plano sintético, o tratamento do furano **57** com *n*-BuLi em THF a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  resultaria na formação *in situ* do alquil lítio **62**. Este seria capturado pelo brometo de benzila, originando **63**. Na etapa final, a lactona **19** seria formada via tratamento de **63** com ácido fórmico. Cabe salientar que este plano sintético também coloca em prova a viabilidade da substância **57** como uma alternativa ao reagente **16**.

A implementação da rota sintética para obtenção de **19** a partir de **57** mostrou-se bem sucedida. O tratamento do furano **16** com *n*-BuLi em THF a -78 °C, seguido da captura do organolítio gerado *in situ* com brometo de benzila e remoção do grupo *N,N,N',N'*-tetrametildiamido fosfato [-O-P(O)(NMe<sub>2</sub>)<sub>2</sub>] com ácido fórmico, resultou na obtenção do precursor dos análogos aos nostoclídeos **19** com um rendimento de 70%, após separação cromatográfica em coluna de sílica-gel (Tabela 4, Experimento 1). Procedimento similar efetuado com a substância furan-2-il *N,N,N',N'*-tetraetildiamidofosfato (**57**) resultou na obtenção da lactona **19** com um rendimento de 67%. (Tabela 4. Esses resultados demonstram que o reagente **57** corresponde a uma alternativa viável ao reagente **16**).

Tabela 4 – Síntese da lactona **19** e resultados experimentais

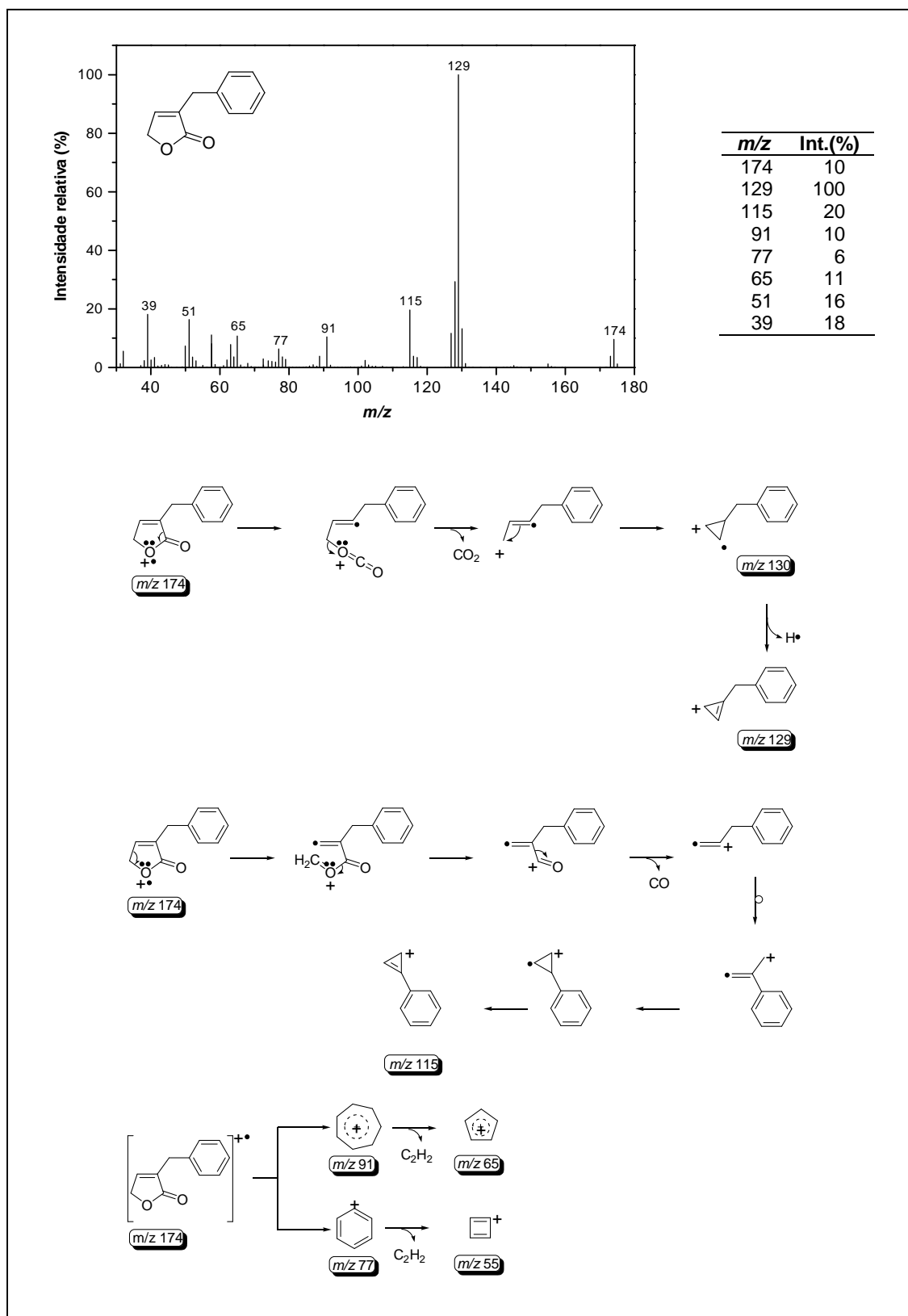
R = Me (**16**), Et (**57**)

Experimento	R =	Condições Experimentais	Rendimento (%)
1	Me	Furano <b>16</b> (1,0 equiv.); <i>n</i> -BuLi (1,55 equiv.); PhCH <sub>2</sub> Br (2,0 equiv.)	70
2	Et	Furano <b>57</b> (1,0 equiv.); <i>n</i> -BuLi(1,50 equiv.); PhCH <sub>2</sub> Br (2,0 equiv.)	67

A caracterização da lactona **19** foi realizada via espectroscopia no IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e espectrometria de massas. A fórmula molecular da lactona (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>) está em acordo com o pico em *m/z* igual a 174 (10%) presente no espectro de massas do Esquema 24, p. 125). A mesma contém ainda processos de fragmentação relacionados à referida lactona.

No espectro no IV (Figura 25, p. 126) destaca-se a banda correspondente ao grupo carbonila a 1753 cm<sup>-1</sup>, típica de lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e apresentando um anel de cinco membros (PRETSCH *et al.*, 1989). Uma vez que a posição  $\alpha$  agora encontra-se substituída, não há presença de um duplete, conforme observado para a lactona **50** (Figura 10, p. 101).





Esquema 24 – Espectro de massas e processos de fragmentação mais importantes relacionados à lactona **19**.

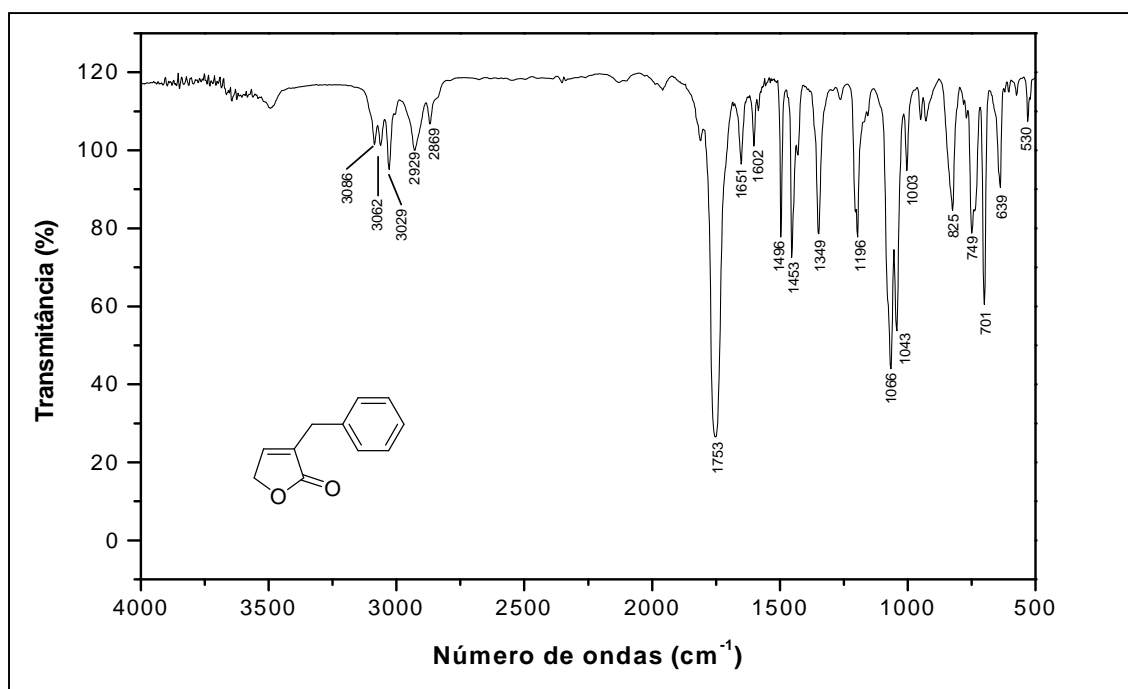


Figura 25 – Espectro no IV (filme, NaCl) da lactona **19**.

Com relação ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 26, p. 127), destacam-se os sinais observados a  $\delta_{\text{H}}$  3,60 (simpleto largo, integrado para dois átomos de hidrogênio) e a  $\delta_{\text{H}}$  7,23-7,35 (multiplete, integrado para cinco átomos de hidrogênio), correspondentes ao grupo benzila presente na estrutura de **19**.

O sinal observado em  $\delta_{\text{C}}$  173,94 no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 27, p. 128) foi inequivocamente atribuído ao grupo carbonila (C-2). Os sinais observados em  $\delta_{\text{C}}$  137,40 e 145,55 foram atribuídos aos átomos de carbono C-3 e C-4 (dupla insaturação conjugada com o grupo carbonila). Os deslocamentos químicos correspondentes aos átomos C-5 e C-6 corresponderam, respectivamente, a  $\delta_{\text{C}}$  70,25 e 31,84. Os demais sinais observados no espectro da Figura 27 (p. 128) foram atribuídos aos átomos de carbono do anel aromático.

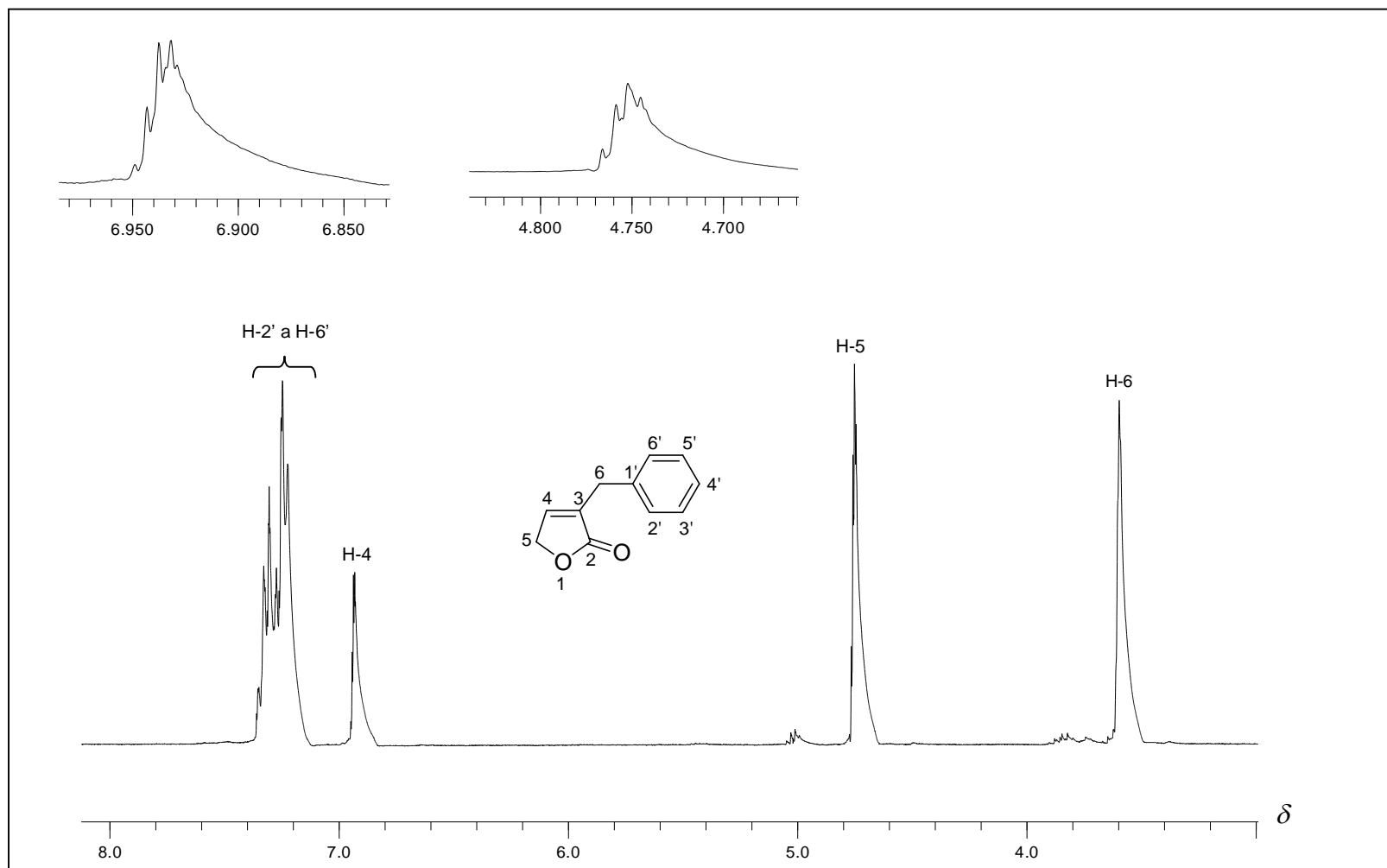


Figura 26 – Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) da lactona **19**.

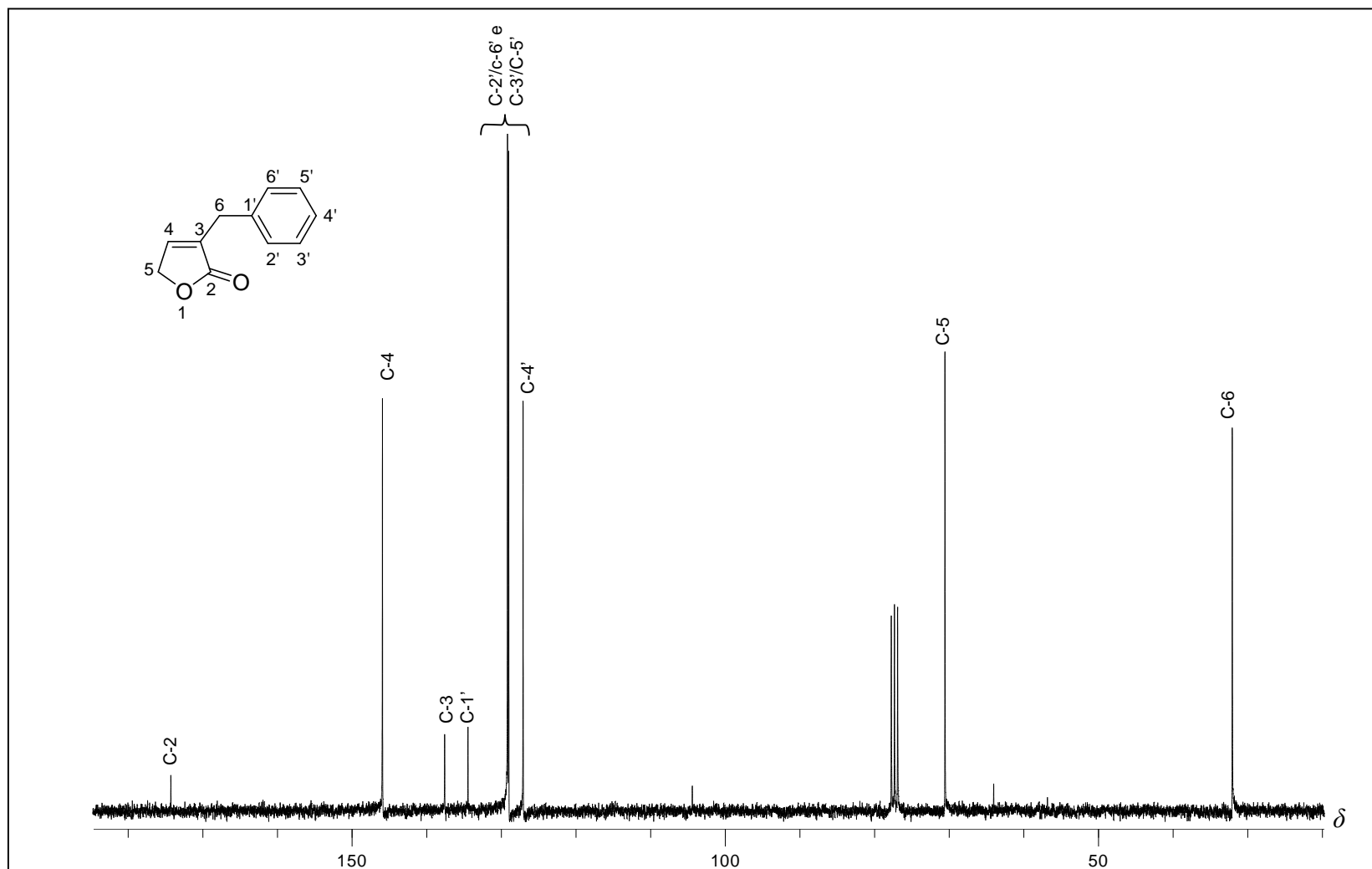
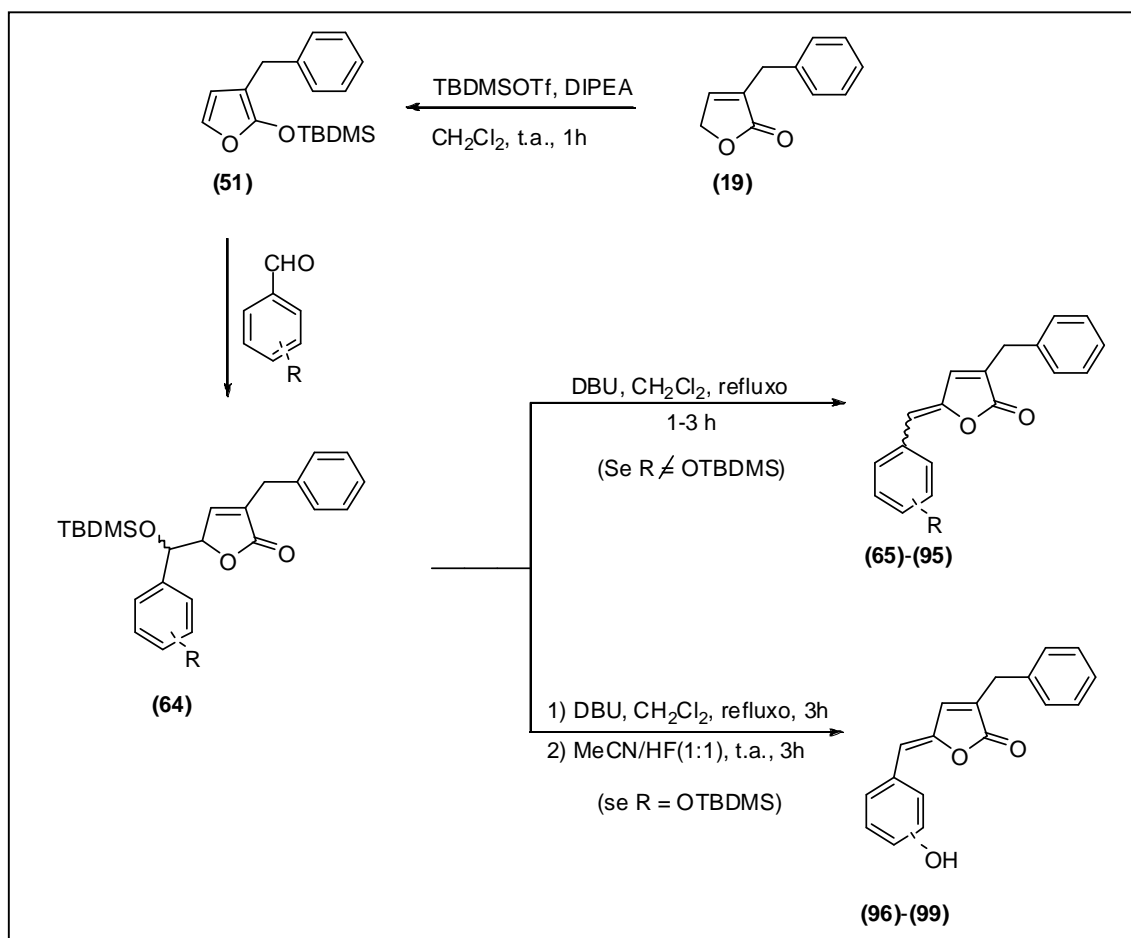


Figura 27 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da lactona **19**.

### 2.3.6. Síntese de 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5H)-onas

Conforme salientado anteriormente, a reação de alquilidenação entre o silil furano **51** (Esquema 8, p. 30) e diferentes aldeídos foi projetada como a etapa-chave para preparação de uma variedade de 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5H)-onas análogas aos nostoclídeos. Assim, o tratamento da lactona **19** com DIPEA na presença de TBDMSOTf, em DCM e à temperatura ambiente, levou à formação *in situ* do correspondente sililfurano **51** (Esquema 25). Este composto, na presença do ácido de Lewis TBDMSOTf (empregado em excesso na referida reação), adicionou-se aos aldeídos aromáticos, gerando os adutos aldólicos **64**, que também não foram isolados. Subseqüente adição de DBU, sob condições de refluxo em DCM, levou à ocorrência de uma eliminação do grupo *tert*-butildimetilsililoxi, resultando na formação dos correspondentes análogos aos nostoclídeos **65-95**.



Esquema 25 – Preparação dos compostos **65-99** a partir da lactona **19**.

Na síntese das substâncias **96-99** foram empregados os éteres de silila **46-49** (Esquema 10, p. 94). Tentativas de remoção do grupo *tert*-butildimetilsilila empregando-se solução aquosa de HCl 3 mol L<sup>-1</sup>, HCl concentrado e uma mistura de ácido acético/THF/H<sub>2</sub>O (3:1:1) foram ineficazes. A remoção do grupo de proteção foi posteriormente realizada, empregando-se uma mistura de MeCN/HF (1:1) (GREENE e WUTS, 1990).

A estrutura dos compostos obtidos e os correspondentes rendimentos são apresentados na Tabela 5. As condições de reação não foram otimizadas. No entanto, de modo geral, as reações se completaram três horas após a adição de DBU e sob condições de refluxo. Compostos contendo grupos retiradores e doadores de elétrons ligados ao anel aromático do grupo benzilidênico foram obtidos pelo emprego do método descrito anteriormente. Aldeídos apresentando substituintes em posição *orto*, que em princípio corresponderiam a substratos mais difíceis de serem aplicados ao processo de síntese dos análogos aos nostoclídeos devido ao maior impedimento espacial ao redor do grupo carbonila, também puderam ser utilizados para obtenção de análogos aos nostoclídeos. Por razões ainda não completamente esclarecidas, alguns compostos foram obtidos apenas com rendimentos modestos.

Tabela 5 – Resultados experimentais da reação de síntese dos análogos aos nostoclídeos **65-99**

Composto	Grupo Arilideno	Rendimento (%) <sup>a</sup>
<b>65</b>	1,3-dioxalanobenzilideno	83(Z)
<b>66</b>	benzilideno	62(Z)
<b>67</b>	2,4,6-trimetoxibenzilideno	86(E)
<b>68</b>	4- <i>N,N</i> -dimetilaminobenzilideno	43(Z)
<b>69</b>	2-cloro-4- <i>N,N</i> -dimetilaminobenzilideno	16(Z)
<b>70</b>	2,5-dimetoxibenzilideno	68(Z)
<b>71</b>	4-nitrobenzilideno	33(Z)
<b>72</b>	3-bromobenzilideno	33(Z)
<b>73</b>	4-metilbenzilideno	32(Z)

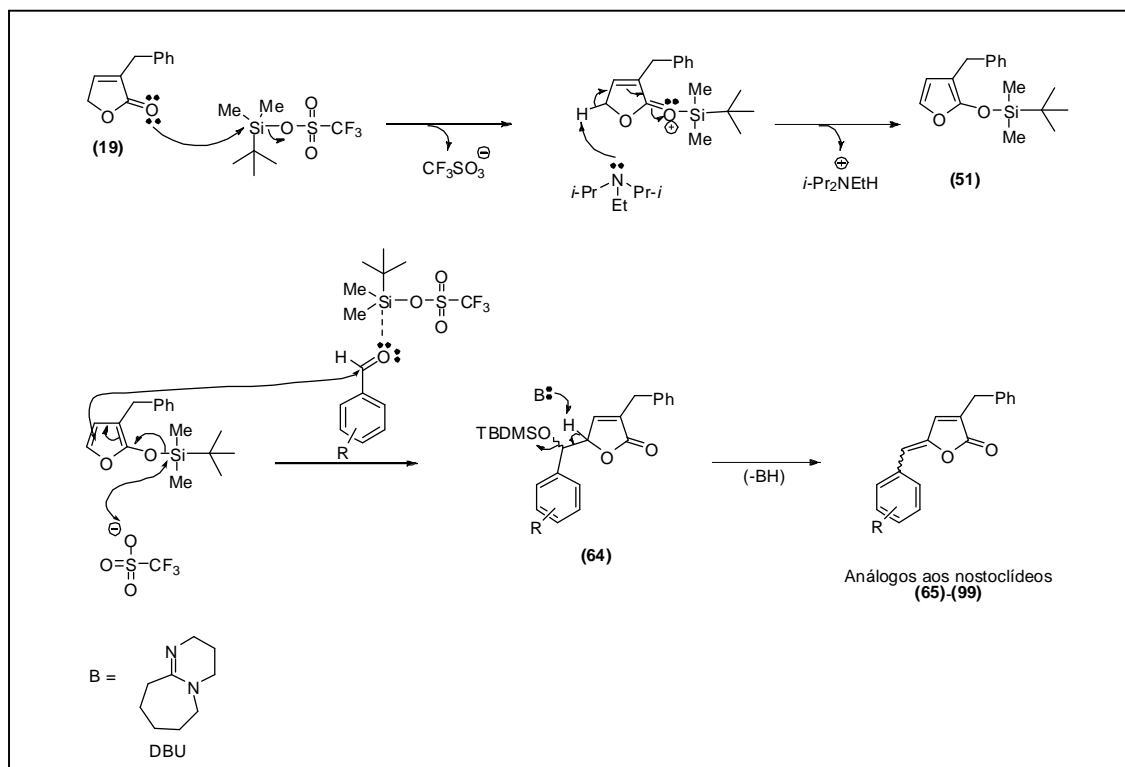
Continua...

Tabela 5, cont.

<b>Composto</b>	<b>Grupo Arilideno</b>	<b>Rendimento (%)<sup>a</sup></b>
<b>74</b>	3-nitrobenzilideno	55(Z)
<b>75</b>	3-metilbenzilideno	66(Z)
<b>76</b>	4-clorobenzilideno	68(Z)
<b>77</b>	3-clorobenzilideno	44(Z)
<b>78</b>	4-metoxibenzilideno	63(Z)
<b>79</b>	4-fluorobenzilideno	67(Z)
<b>80</b>	4-bromobenzilideno	75(Z)
<b>81</b>	3-fluorobenzilideno	32(Z)
<b>82</b>	2-fluorobenzilideno	55(Z)
<b>83</b>	2-clorobenzilideno	41(Z)
<b>84</b>	2-metilbenzilideno	82(Z)
<b>85</b>	4-etilbenzilideno	38(Z)
<b>86</b>	2-bromobenzilideno	33(Z)
<b>87</b>	pentafluorobenzilideno	21(Z)
<b>88</b>	4-trifluorometilbenzilideno	33(Z)
<b>89</b>	3-trifluorometilbenzilideno	56(Z)
<b>90</b>	2-trifluorometilbenzilideno	25(Z)
<b>91</b>	4-cianobenzilideno	41(Z)
<b>92</b>	3-cianobenzilideno	39(Z)
<b>93</b>	3- <i>N,N</i> -dimetilaminobenzilideno	12(Z)
<b>94</b>	4-fenilbenzilideno	47(Z)
<b>95</b>	4,5-dimetoxibenzilideno	19(Z)
<b>96</b>	4-hidroxibenzilideno	91(Z)
<b>97</b>	3-hidroxibenzilideno	78(Z)
<b>98</b>	2-hidroxibenzilideno	74(Z)
<b>99</b>	3-hidroxi-4-metoxibenzilideno	12(Z)

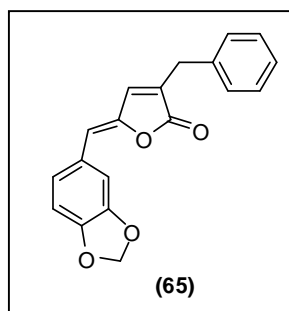
<sup>a</sup> Rendimentos baseados na lactona **19** após purificação em coluna cromatográfica de sílica-gel.

Uma proposta mecanística para o processo de alquilidação é mostrada no Esquema 26 (p. 132).



Esquema 26 – Proposta mecanística para as reações envolvidas na síntese dos análogos aos nostoclideos.

Um dos primeiros compostos sintetizados foi a substância **65** (p. 54). Uma descrição detalhada do processo de caracterização deste composto será apresentada a seguir.



Obtida como um sólido amarelo-palha ( $T_f = 181,1-181,8\text{ }^\circ\text{C}$ ), a substância foi completamente caracterizada, empregando-se técnicas de espectroscopia no IV e de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , experimentos bidimensionais (HMBC, HSQC e NOESY) e espectrometria de massas.

A presença do sistema benzo-1,3-dioxalano foi confirmada com base nos dados da espectroscopia no IV e de RMN. Deslocamentos químicos típicos



para os átomos de hidrogênio metilênicos ( $\delta_H$  5,99, Figura 29, p. 134) e para o átomo de carbono ligado a estes átomos de hidrogênio ( $\delta_C$  101,47, Figura 30, p. 135) foram observados (PRETSCH *et al.*, 1989; SILVERSTEIN *et al.*, 2006). As bandas observadas no espectro no IV (Figura 28) em 1262 e 935  $\text{cm}^{-1}$  são típicas para este tipo de unidade estrutural (SOCRATES, 1994). Bandas típicas dos grupos nitro (compostos **71** e **74**, Seções 2.2.2.23, p. 61 e 2.2.2.26, p. 64), ciano (compostos **91** e **92**, Seções 2.2.2.43, p. 81 e 2.2.2.44, p. 82) e hidroxila (compostos **96-99**, Seções 2.2.2.48, p. 86 a 2.2.2.51, p. 89) foram observadas nos respectivos espectros no infravermelho.

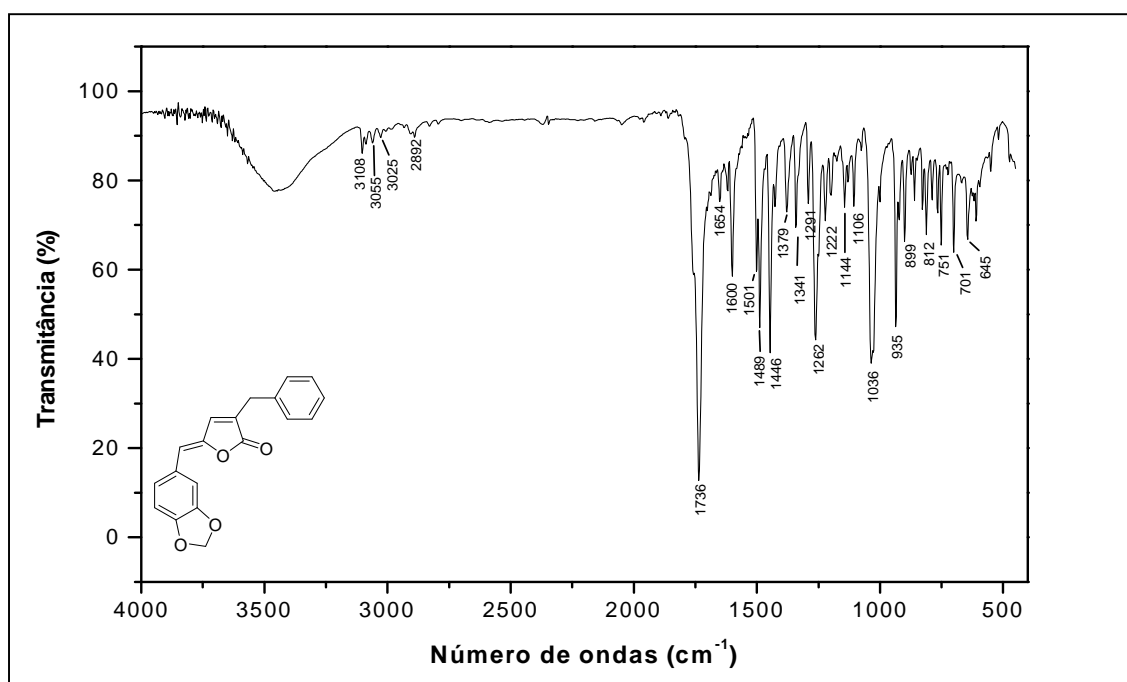


Figura 28 – Espectro no IV (KBr) do composto **65**.

Os três sinais observados no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 29, p. 134) em  $\delta_H$  6,79 (d,  $J = 8,2$ , 1H; H-3''),  $\delta_H$  7,10 (dd,  $J = 8,2$  e 1,3, 1H; H-2'') e  $\delta_H$  7,42 (d,  $J = 1,3$ , 1H; H-6'') correspondem a um padrão que é característico de anéis aromáticos 1,3,4-trissubstituídos. Estes sinais foram correlacionados com os correspondentes átomos de carbono via experimento HSQC (Figura 31, p. 136).

Assim, os sinais observados no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 30, p. 135) em  $\delta_C$  108,56; 109,94; e 125,74 corresponderam, respectivamente, aos átomos de carbono C-3'', C-6'' e C-2''.

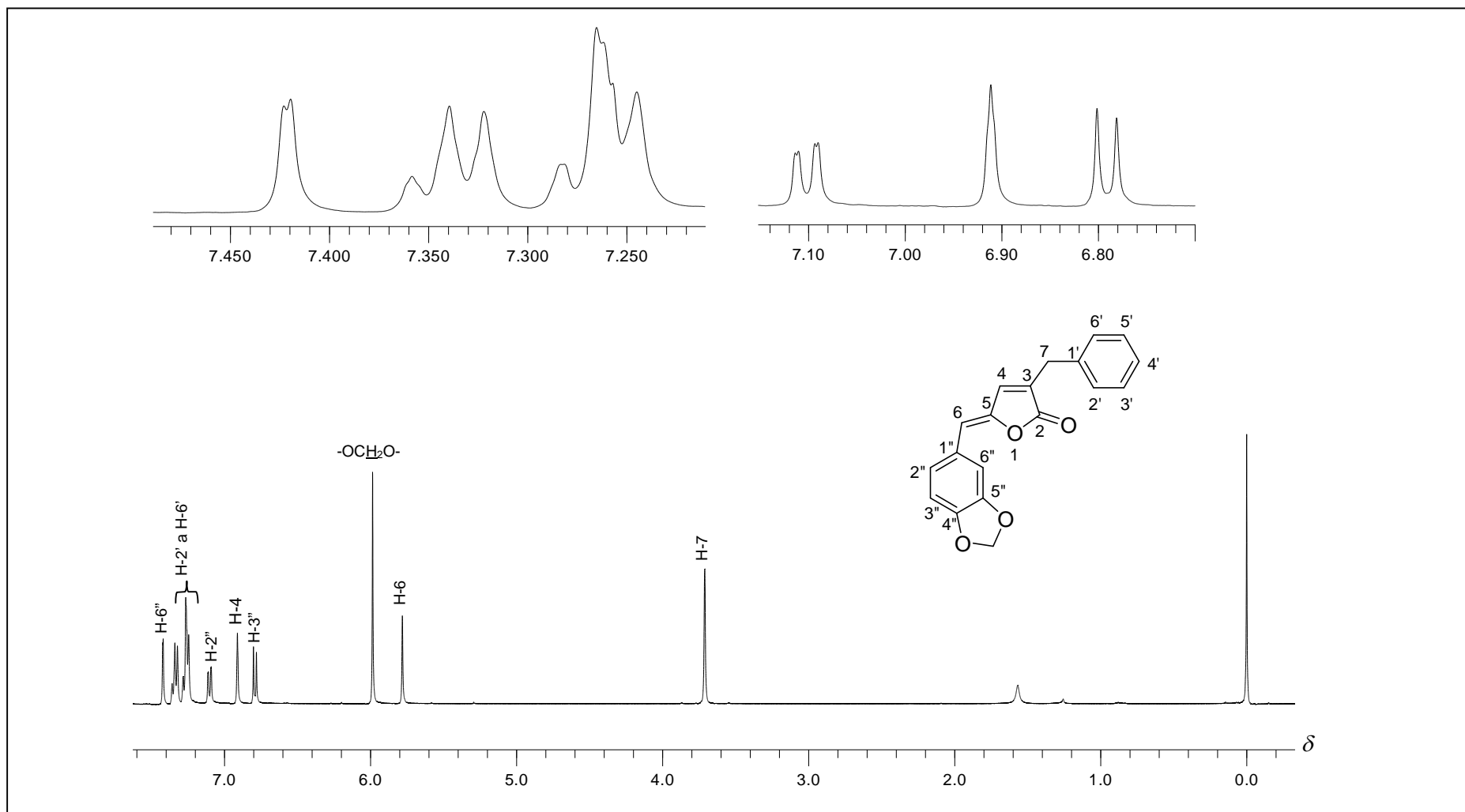


Figura 29 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65**.

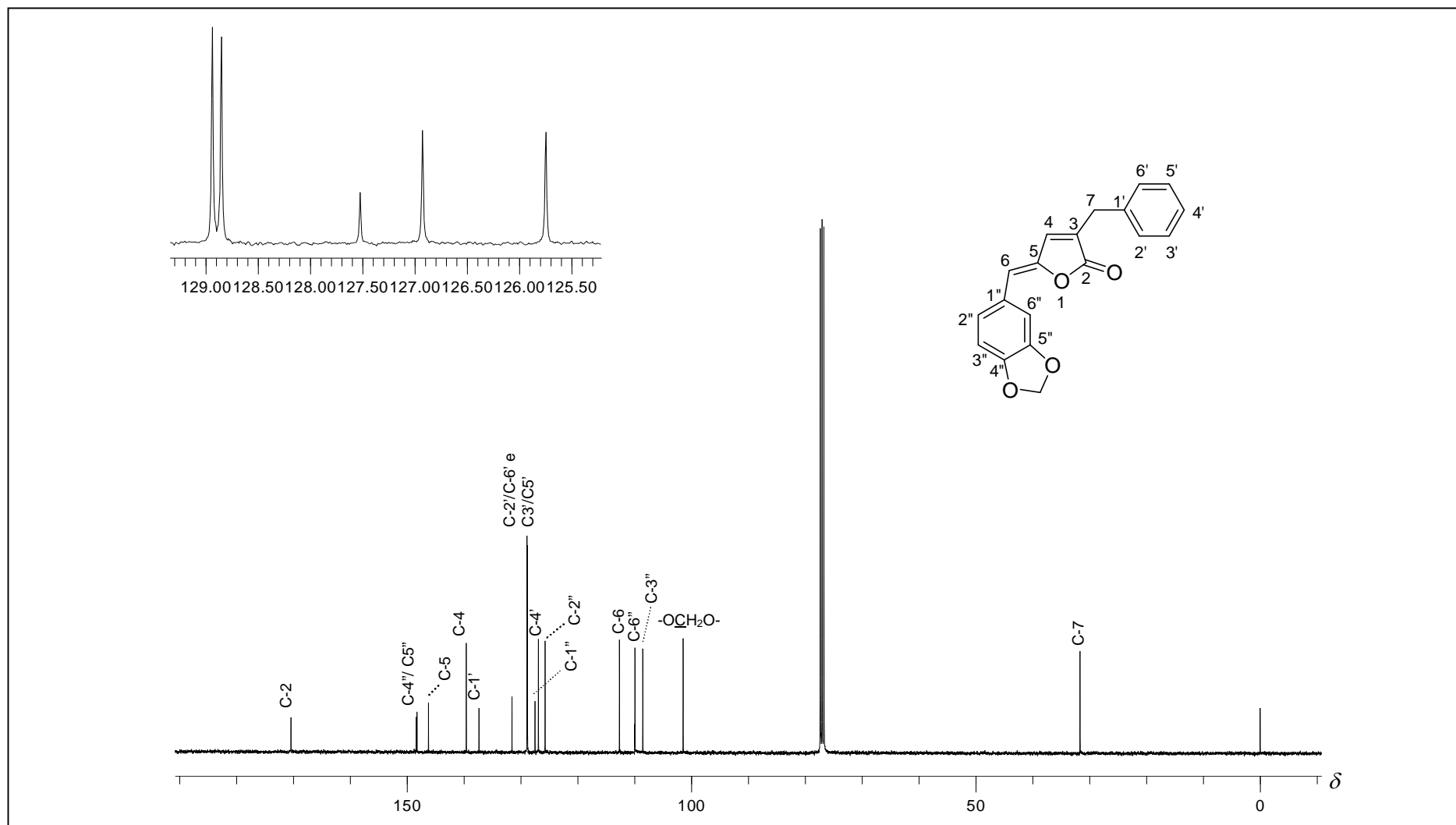


Figura 30 – Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **65**.

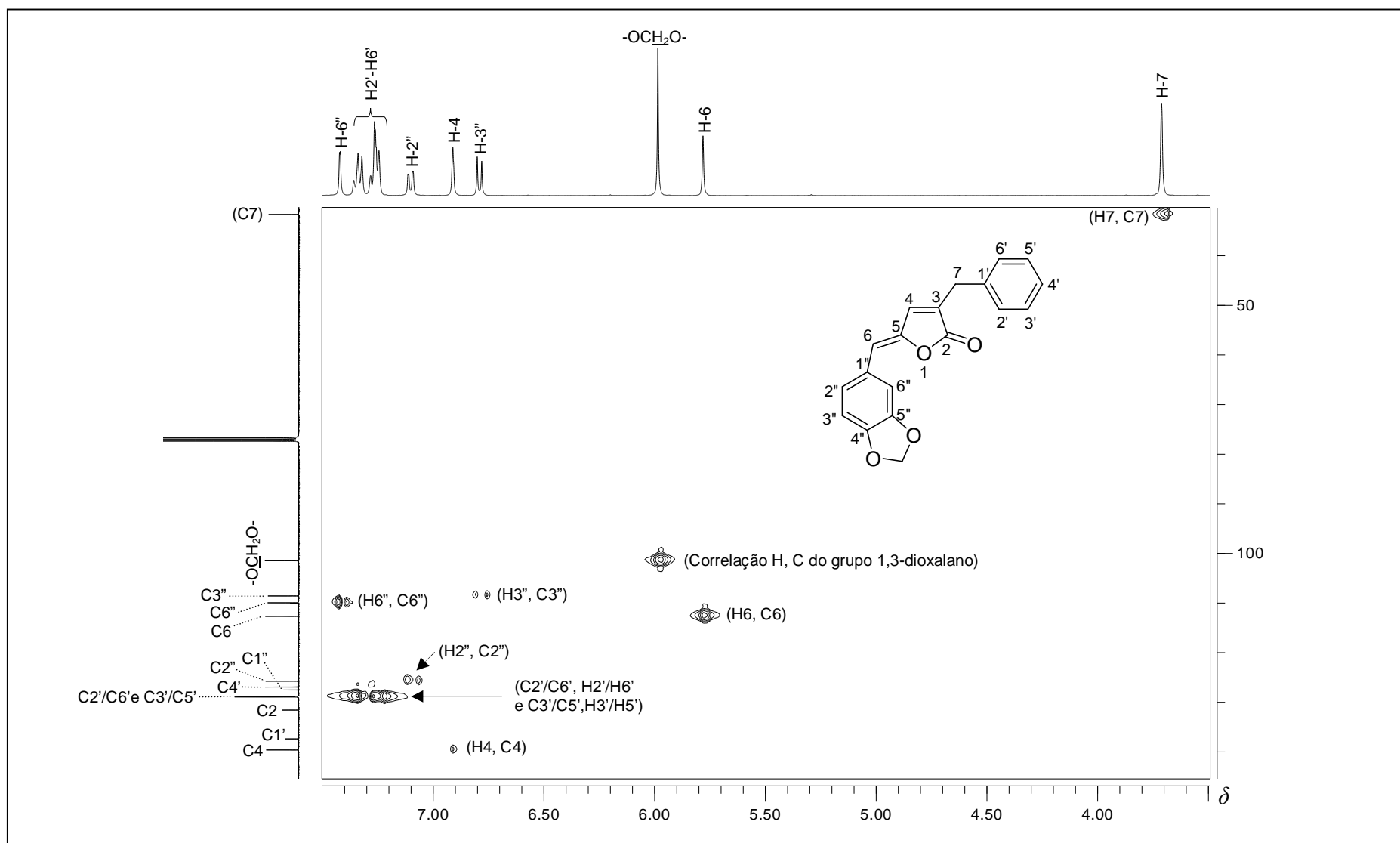


Figura 31 – Mapa de contornos HSQC do composto **65**.

A forte absorção observada no espectro no IV em  $1736\text{ cm}^{-1}$  (Figura 28, p. 133) juntamente com o sinal observado  $\delta_{\text{C}} 170,42$  no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 30, p. 135), confirmou a presença do grupo carbonila (C-2) na estrutura de **65**.

Ainda com respeito ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 29, p. 134), o sinal observado  $\delta_{\text{H}} 3,71$  (s, 2H) foi inequivocamente atribuído aos átomos de hidrogênio metilênicos do grupo benzila. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , o sinal observado em  $\delta_{\text{C}} 31,68$  foi atribuído ao átomo de carbono benzílico (C-7). Os átomos de hidrogênio olefínicos (H-4 e H-6) apresentaram deslocamentos químicos em  $\delta_{\text{H}} 6,91$  e  $5,78$  ppm, respectivamente. Essas atribuições foram confirmadas pelo experimento bidimensional HMBC (Figura 32, p. 138) onde foram observadas correlações  $^3J$  entre H-4 e os carbonos C-2 e C-7. Correlações dessa natureza também foram observadas entre H-6 e C-2" e C-6". Uma vez identificados os sinais dos átomos de hidrogênio H-4 e H-6, os sinais dos correspondentes carbonos foram determinados via HSQC ( $\delta_{\text{C-4}} 139,60$  e  $\delta_{\text{C-6}} 112,66$ ). As atribuições para o restante dos sinais presentes no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 30, p. 135) foram efetuadas com base nos experimentos bidimensionais HMBC (Figura 32, p. 138) e HSQC (Figura 31, p. 136). Por exemplo, o sinal observado em  $\delta_{\text{C}} 146,24$  foi atribuído ao átomo C-5, uma vez que este sinal, simultaneamente, correlaciona-se com os átomos de hidrogênio H-4 e H-6 (correlações  $^2J$ ). As correlações entre o sinal de carbono em  $\delta_{\text{C}} 131,56$  e os átomos de hidrogênio H-7 e H-4 permitiram concluir que este sinal no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  era devido ao átomo C-3. O mapa de contornos HMBC (Figura 32, p. 138) também revelou que o sinal em  $\delta_{\text{C}} 127,51$  no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentava correlações com os átomos de hidrogênio H-2", H-6" e H-3", correspondendo, portanto, ao átomo C-1".

Os sinais observados em  $\delta_{\text{C}} 137,36$ ;  $128,93$ ;  $128,84$ ; e  $126,92$  no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 30, p. 135) foram relacionados aos carbonos do anel aromático do grupo benzílico. Dentre esses quatro sinais, aquele correspondente ao valor  $\delta_{\text{C}} 137,61$  apresentou menor intensidade e foi atribuído ao átomo de carbono C-1'. Os sinais observados em  $\delta_{\text{C}} 128,93$  e  $128,84$  apresentaram maior intensidade e foram atribuídos aos átomos de carbono C-2' a C-6', respectivamente. Finalmente, ao carbono C-4' atribui-se o sinal de

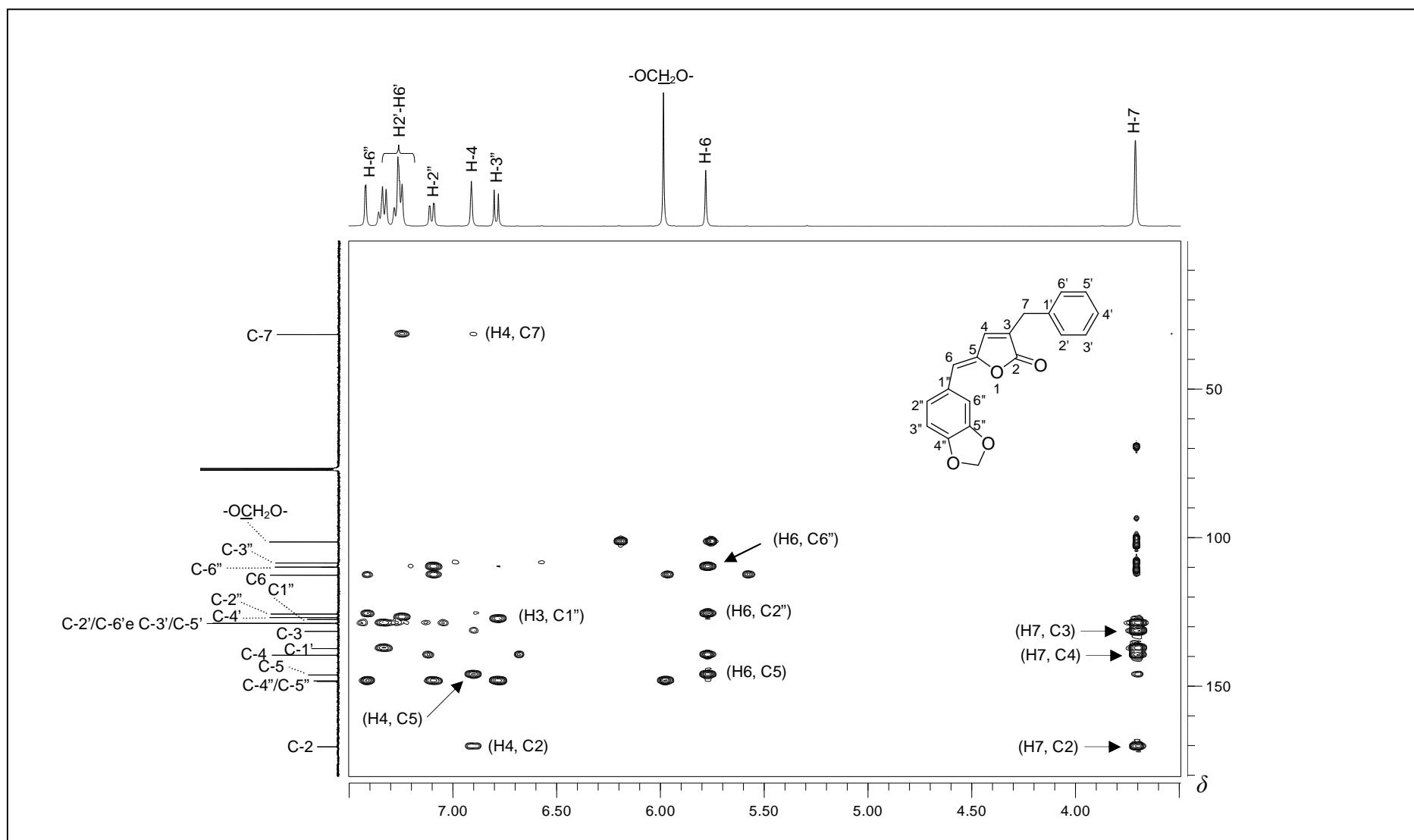


Figura 32 – Mapa de contornos HMBC do composto **65**.

valor de deslocamento químico igual a  $\delta_C$  126,92. Correlações entre estes sinais e o multiplete no espectro de hidrogênio ( $\delta_H$  7,25-7,36) foram observadas no mapa de contornos HSQC (Figura 31, p. 136).

O espectro de RMN de  $^{13}C$  (Figura 30, p. 135) mostrou ainda dois sinais em  $\delta_C$  148,42 /148,26 ppm, que foram atribuídos aos átomos de carbono C-4"/C-5".

O espectro de massas da substância **65** (Figura 34, p. 141) apresentou um pico de valor de  $m/z$  igual a 306, que é compatível com a fórmula molecular do composto  $C_{19}H_{14}O_4$ .

Ainda com respeito ao espectro de massas do butenólídeo **65**, não serão discutidos processos de fragmentação que expliquem os principais picos presentes no espectro da Figura 34 (p. 141). No lugar, são apresentados fragmentações que são comuns aos compostos **65-99**. Elas são ilustradas na Esquema 27 (p. 141) e estão em acordo com fragmentações previamente descritas por Ortega *et al.* (2000) e Pignatello *et al.* (1983).

Todas as substâncias mostradas na Tabela 5 (p. 130) foram também completamente caracterizadas com base nas informações da espectroscopia no IV, de RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  1D e 2D (experimentos bidimensionais HMBC, HSQC e NOESY), bem como os dados da espectrometria de massas.

A estereoquímica da ligação dupla exocíclica foi determinada por intermédio de experimentos bidimensionais NOESY. Tomando-se como exemplo a substância **65**, o mapa de contornos apresentado na Figura 33 (p. 140) evidenciou correlação entre os átomos de hidrogênio H-4 e H-6, o que corresponde a uma configuração *Z* para a ligação dupla, configuração esta que é idêntica àquela de vários  $\gamma$ -alquilidenobutenólídeos isolados a partir de fontes naturais (Figura 15, p. 18). Outras correlações obtidas pelo experimento NOESY, para átomos de hidrogênio espacialmente próximos, são também apresentadas na Figura 33 (p. 140).

Com exceção da substância **67**, todos os análogos aos nostoclídeos sintetizados apresentaram configuração *Z* (Tabela 5, p. 130). Uma racionalização para essa observação experimental, bem como uma discussão detalhada dos vários aspectos da estrutura molecular dos análogos aos nostoclídeos obtidos, será apresentada no Capítulo 3.

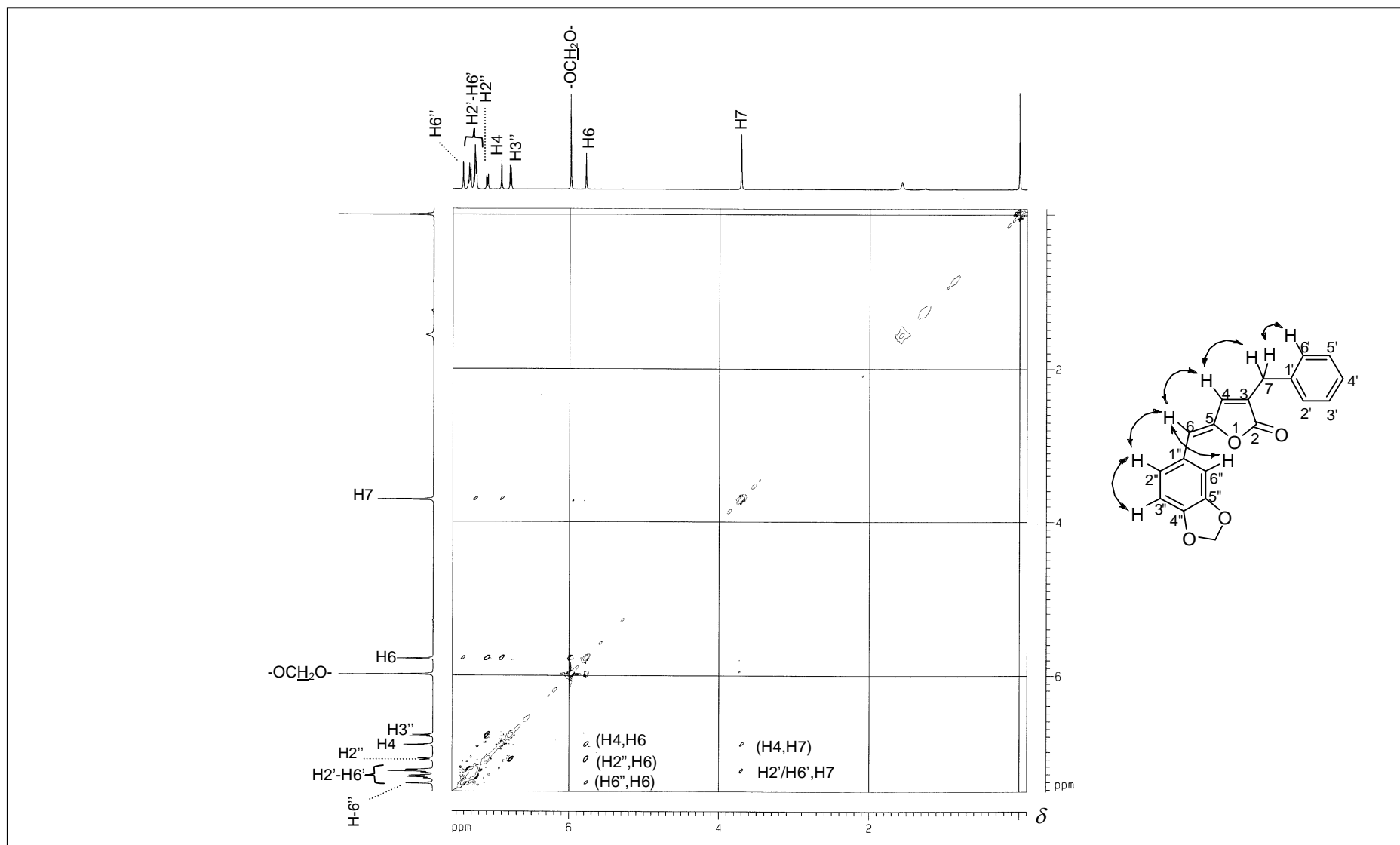


Figura 33 – Mapa de contornos NOESY do composto **65**.



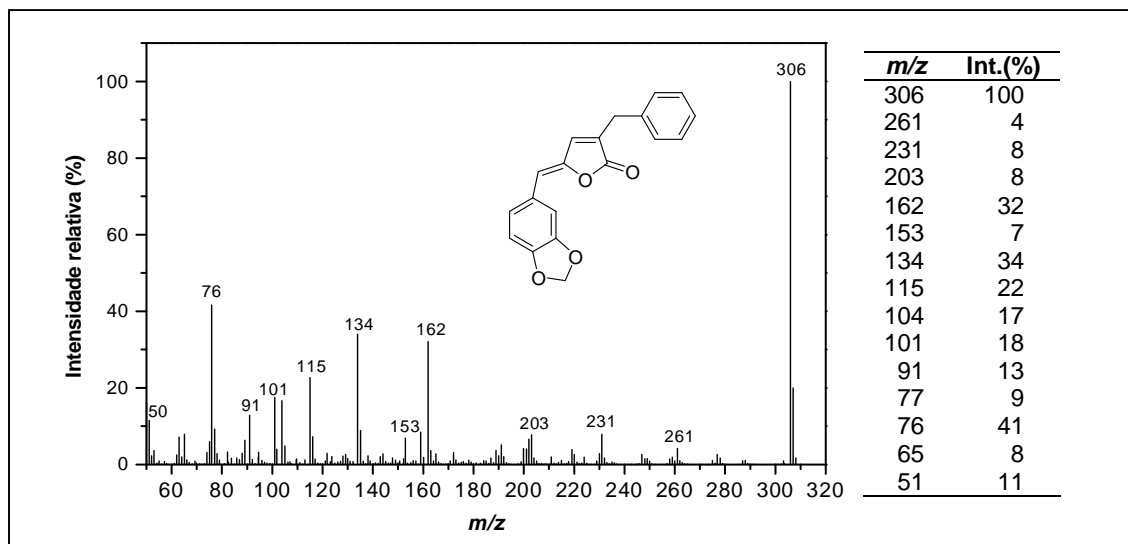
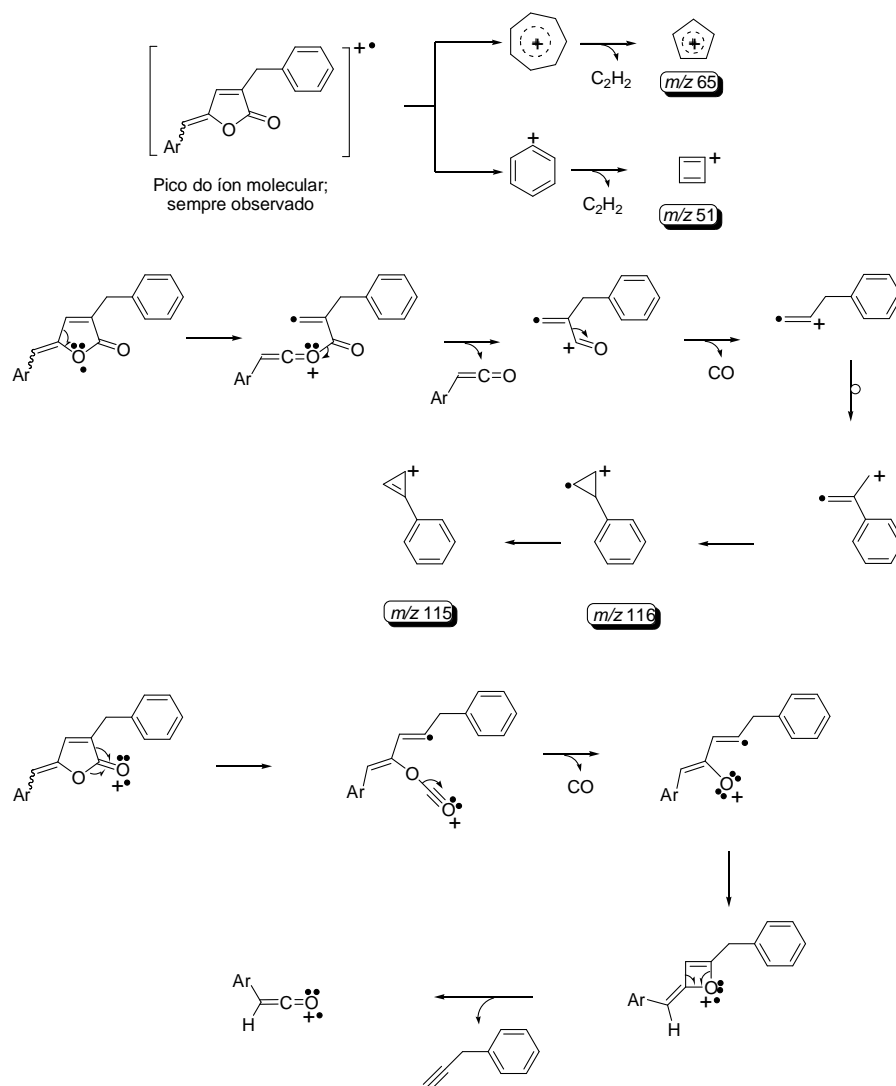


Figura 34 – Espectro de massas do composto **65**.



Esquema 27 – Processos de fragmentação mais comuns aos compostos **65-99**.

## 2.4. Conclusões

Descreveram-se neste capítulo as etapas envolvidas na preparação de trinta e cinco 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5*H*)-onas, utilizando-se como estrutura-modelo os metabólitos secundários conhecidos como nostoclídeos **(1)**. Como etapa-chave envolvida na preparação, empregou-se a reação de alquilidenação da lactona 3-benzil-furan-2(5*H*)-ona **(19)**..

Embora em alguns casos tenham sido obtidos baixos rendimentos no preparo de algumas 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5*H*)-onas, substâncias contendo grupos retiradores e doadores de elétrons ligados em diferentes posições do anel aromático do grupo benzilidênico foram preparadas.

As trinta e cinco lactonas sintetizadas foram completamente caracterizadas via espectroscopia no IV e de RMN, bem como espectrometria de massas. Técnicas bidimensionais (HMBC e HSQC) auxiliaram na atribuição de sinais dos espectros de RMN de hidrogênio e de carbono. Além disso, com exceção da substância 3-benzil-5-(2,4,6-trimetoxibenzilideno)-furan-2(5*H*)-ona **(67)** que apresentou configuração *E* para a ligação dupla exocíclica, experimentos NOESY confirmaram a configuração *Z* para as demais lactonas.

## CAPÍTULO 3

### ASPECTOS ESTRUTURAIS DE ALGUMAS LACTONAS 3-BENZIL-5-ARILIDENOFURAN-2(5H)-ONAS: ANÁLISE CRISTALOGRÁFICA E ESTUDO TEÓRICO

#### 3.1. Introdução

Cálculos computacionais (semi-empírico e DFT) foram realizados com o objetivo de auxiliar na racionalização de observações experimentais feitas para 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5H)-onas. Além disso, algumas dessas lactonas foram submetidas à análise cristalográfica via difração de raios X de monocristal. Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos a partir dessas investigações.

#### 3.2. Material e Métodos

##### 3.2.1. Análise cristalográfica por difração de raios X de monocristal

As lactonas **65**, **67**, **69**, **72**, **75**, **97** e **98**, sintetizadas conforme descrito na Seção 2.2.2 (p. 33), foram submetidas à análise por difração de raios X de monocristal.

Os dados cristalográficos foram coletados a 150 K para as substâncias **65** e **67** e a 298 K para os compostos **69**, **72**, **75**, **97** e **98** (Tabela 5, p. 130), em um difratômetro Enraf-Nonius Kappa-CCD, utilizando-se como fonte de radiação um tubo selado de Mo K $\alpha$  = 0,71073 Å (monocromador de grafite). Os experimentos foram realizados no Instituto de Física da Universidade de São Paulo, em São Carlos (IFSC). Os parâmetros finais das celas unitárias foram baseados em todas as reflexões. Os dados foram coletados empregando-se o programa COLLECT<sup>1</sup>. O tratamento dos dados foi conduzido empregando-se o pacote de programas da WinGX (FARRUGIA, 1999) e enCIFer (ALLEN *et al.*, 2004). As estruturas foram resolvidas por métodos diretos, usando o programa *SHELXS-97* (SHELDERICK, 1997b) e os refinamentos das estruturas cristalinas foram feitos empregando o método dos mínimos quadrados de matriz completa em F<sup>2</sup> com o programa *SHELXL-97* (SHELDERICK, 1997a). Os programas MERCURY (BRUNO *et al.*, 2002) e ORTEP-3 (FARRUGIA, 1997) foram utilizados para gerar as representações gráficas para as substâncias **65**, **67**, **69**, **72**, **75**, **97** e **98** (Tabela 5, p. 130).

### 3.2.2. Cálculos computacionais

Os cálculos semi-empíricos AM1 (DEWAR *et al.*, 1985) foram realizados no programa TITAN<sup>®2</sup>, para determinação das entalpias de formação dos estereoisômeros *E/Z* dos compostos **66** e **68-99**. Além disso, cálculos de entalpias de formação para diferentes conformeros dos compostos **69**, **70**, **82**, **83**, **84**, **86**, **90** e **98** (Tabela 5, p. 130) também foram realizados no referido programa.

As estruturas encontradas na Figura 2 (p. 146) e na Figura 4 (p. 147) foram construídas utilizando-se o programa Cerius<sup>3</sup>. Para os cálculos DFT dos compostos **65** e **67** (Tabela 5, p. 130), as estruturas foram minimizadas, utilizando-se mecânica molecular. A seguir, as estruturas foram reotimizadas em nível B3LYP/6-31+G(d)\*, empregando-se o programa GAUSSIAN 03 (FRISCH *et al.*, 1998).

---

<sup>1</sup> Enraf-Nonius COLLECT. Nonius BV, Delft, The Netherlands, 1997-2000.

<sup>2</sup> Titan; version 1; Wave function Irvine, 2000.

<sup>3</sup> Cerius 2 software, Accelrys Inc., San Diego, CA, USA.

### 3.3. A questão da estereoquímica da ligação dupla exocíclica das 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5*H*)-onas

A Tabela 5 (p. 130) mostra que para a maioria das 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5*H*)-onas a ligação dupla exocíclica apresenta configuração *Z*. Exceção a essa generalização, a furanona **67** apresenta configuração *E*, fato este inequivocamente confirmado pelo experimento de difração de raios X de monocristal (Figura 1).

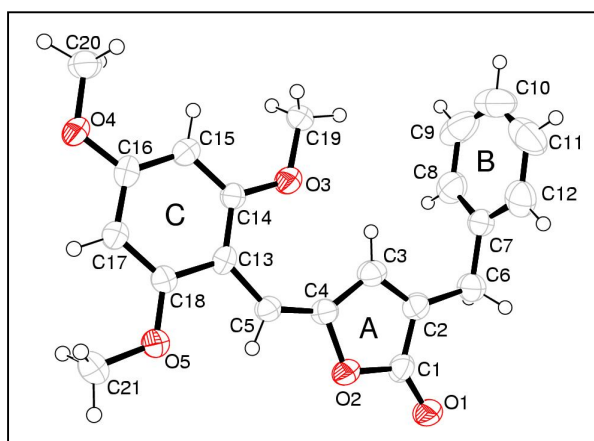


Figura 1 – Representação ORTEP da estrutura da substância **67** com os átomos identificados<sup>4</sup>.

O fato de a substância **67** apresentar configuração *E* foi racionalizado da seguinte maneira: uma vez que esta substância possui ambas as posições *ortho* substituídas por grupos metoxila, a formação do estereoisômero *E* é favorecida para aliviar as interações estéricas não-ligantes desestabilizadoras entre o átomo de oxigênio O-2 (Figura 1) e os grupos metoxila. Em apoio a essa hipótese, cálculos computacionais DFT no nível B3LYP/6-31+G(d)<sup>\*</sup> revelaram que o estereoisômero *E* é mais estável do que o *Z*. A diferença de energia entre estes é de 0,23 kcal mol<sup>-1</sup> (Figura 2, p. 146).

No tocante aos outros estereoisômeros (**65-66** e **68-99**, Tabela 5, p. 130), conforme já salientado, experimentos bidimensionais NOESY confirmaram a configuração *Z* para a ligação dupla exocíclica. Experimentos de difração de raios X de monocristal, realizados para algumas das substâncias

<sup>4</sup> A numeração utilizada na representação ORTEP é diferente daquela apresentada na página 57 para a substância **67**.

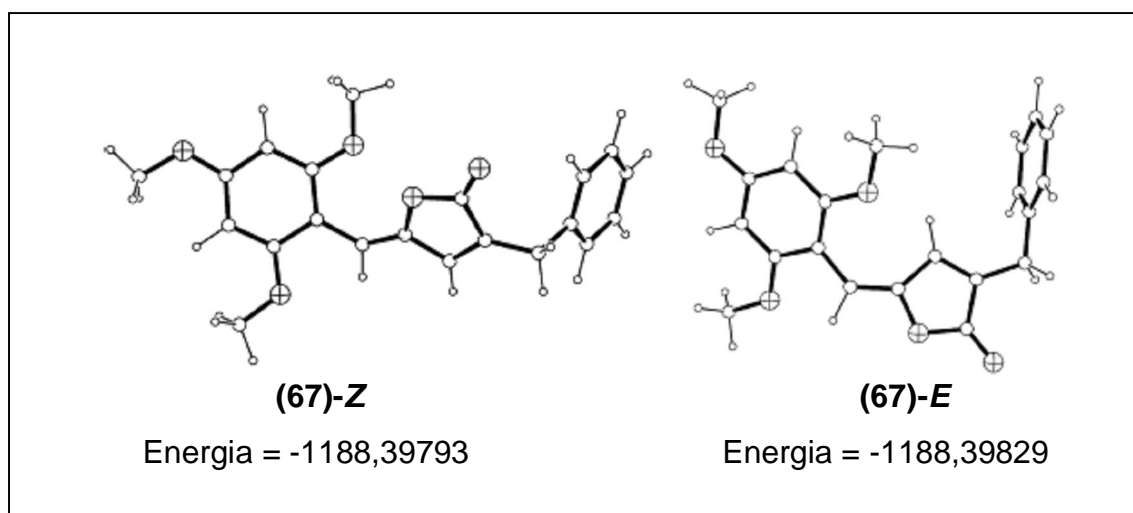


Figura 2 – Energias em unidades atômicas para os estereoisômeros *Z* e *E* da substância **67**. Círculos maiores: átomos de oxigênio; círculos de tamanho médio: átomos de carbono; círculos menores: átomos de hidrogênio.

mencionadas (**65**, **69**, **72**, **75**, **97** e **98**), corroboram essa atribuição, conforme exemplificado na Figura 3 para a substância **65**.

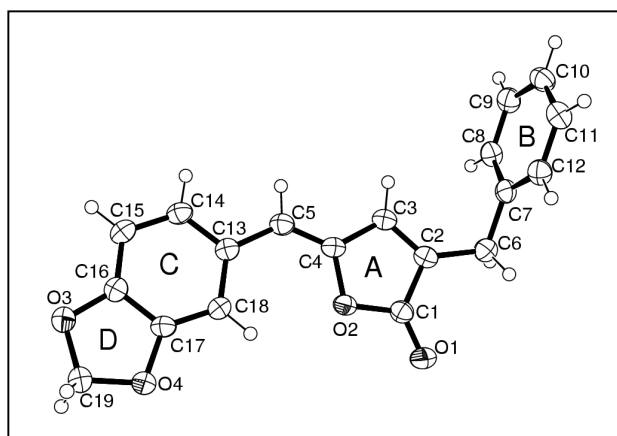


Figura 3 – Representação ORTEP da estrutura da substância **65** com os átomos identificados<sup>5</sup>.

Cálculos DFT revelaram que, para o composto **65**, o estereoisômero *Z* é mais estável do que o *E* (Figura 4, p. 147) e que a diferença de energia entre eles é de 3,39 kcal mol<sup>-1</sup>.

<sup>5</sup> A numeração utilizada na representação ORTEP é diferente daquela apresentada na página 54 para a substância **65**.

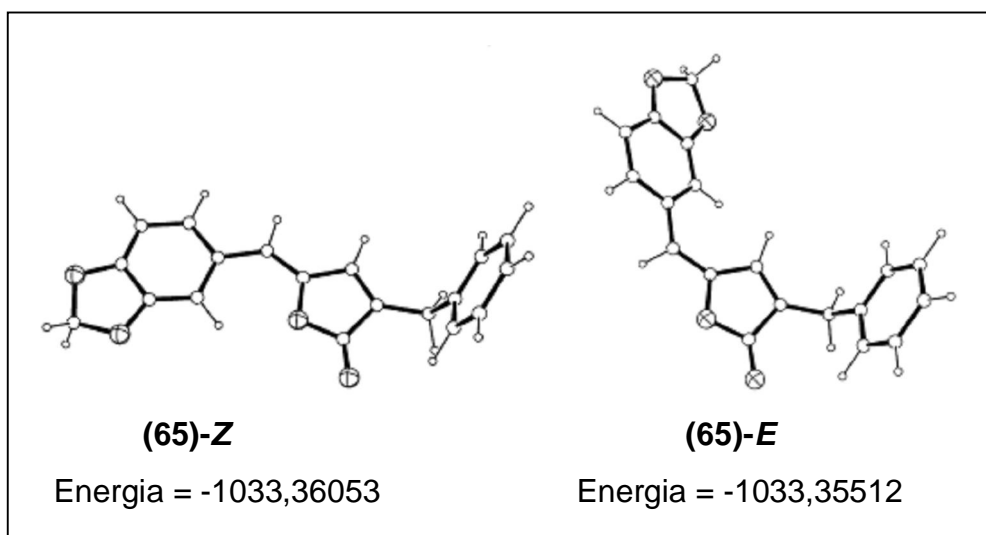


Figura 4 – Estrutura dos estereoisômeros **65-Z** e **65-E** e respectivas energias em unidades atômicas. Círculos maiores: átomos de oxigênio; círculos de tamanho médio: átomos de carbono; círculos menores: átomos de hidrogênio.

Os valores de energia encontrados nos cálculos DFT para os estereoisômeros **65** pareciam novamente indicar que a formação do estereoisômero mais estável é favorecida sob as condições de reação utilizadas. A fim de verificar essa hipótese, cálculos semi-empíricos AM1, efetuados no programa TITAN<sup>®</sup>, foram realizados para determinar as energias e diferenças de energia entre os estereoisômeros das substâncias **66** e **68-99** (Tabela 5, p. 130). Assim, encontrou-se que o estereoisômero *Z* é, *em média*,  $0,8 \text{ kcal mol}^{-1}$  mais estável do que o isômero *E*. Na Figura 5 (p. 148) são mostrados os valores de energia para os estereoisômeros dos compostos **70** e **79**, calculados pelo método semi-empírico AM1, juntamente com as estruturas de menor energia associadas a esses valores.

Embora a diferença de energia (*em média*,  $0,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ ), previamente citada, seja pequena, ela é sistemática. Desse modo, os resultados encontrados indicam que, na preparação das substâncias 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5*H*)-onas, as condições de reação utilizadas direcionam para a formação do estereoisômero mais estável (estereoisômero *Z* para a maioria dos compostos obtidos). Apenas no caso da substância **67** o estereoisômero *E* é o mais estável.

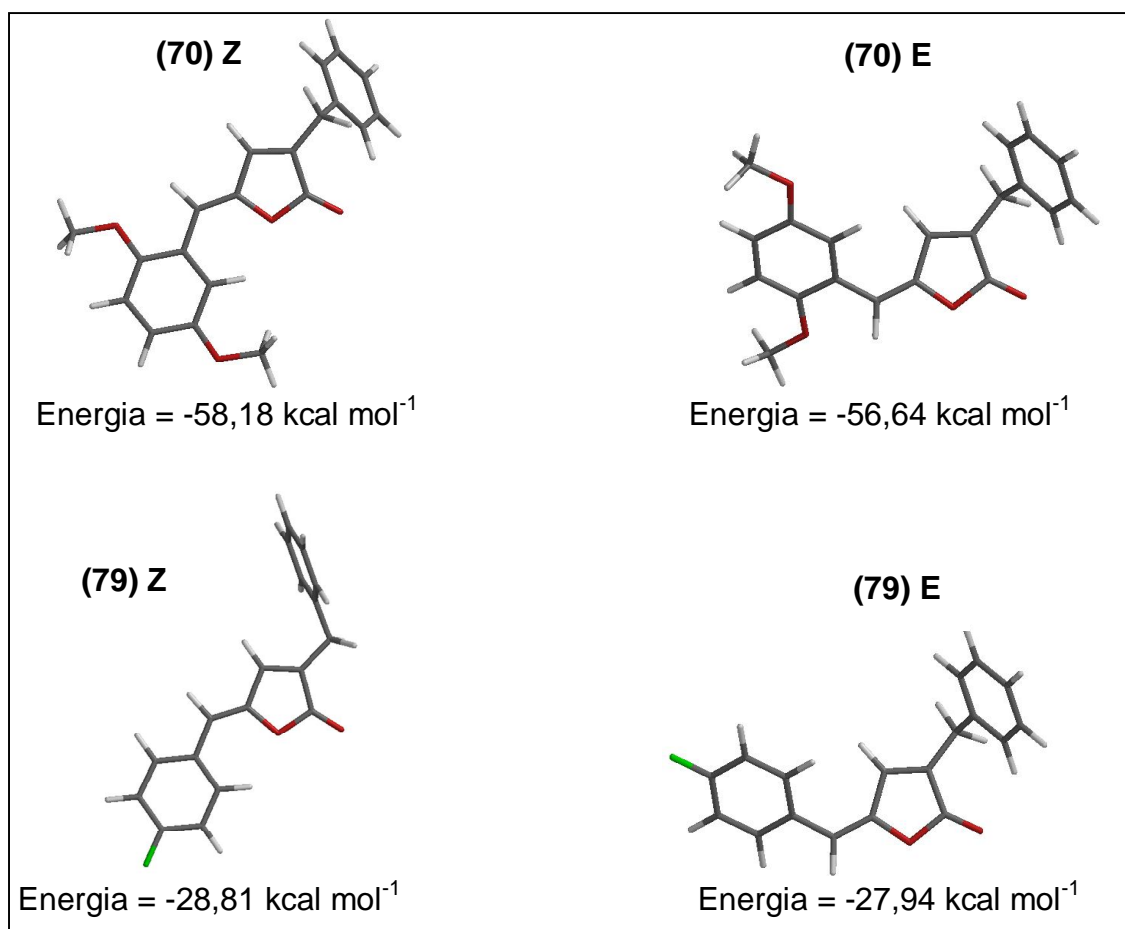


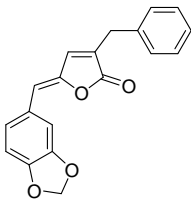
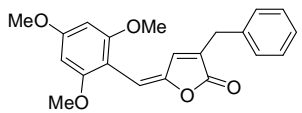
Figura 5 – Energia de estereoisômeros *Z/E* conforme determinado pelo método semi-empírico AM1. Os átomos de carbono, hidrogênio, oxigênio e flúor são, respectivamente, cinza, branco, vermelho e verde.

Recentemente, Boukouvalas *et al.* (2007) reportaram a necessidade da presença de um  $\beta$ -substituinte para que seja alcançada estereosseletividade elevada em processos de alquilidenação em que se usam heterociclos. No entanto, Xu *et al.* (2007) sintetizaram vários  $\gamma$ -alquilidenobutenólídeos a partir de furan-2(5*H*)-onas desprovidas de substituintes na posição  $\beta$ . As reações de alquilidenação entre estas furanonas e vários aldeídos aromáticos foram conduzidas na presença de carbonato de sódio e sob condições de refluxo. Conforme reportado pelos autores, os  $\gamma$ -alquilidenobutenólídeos foram obtidos *exclusivamente* como *Z*-estereoisômeros. Essas observações vêm corroborar os resultados encontrados no preparo dos  $\gamma$ -alquilidenobutenólídeos **65-66** e **68-99**, no tocante à estereoquímica observada para a ligação dupla exocíclica.

Retornando às substâncias **65** e **67**, seus respectivos dados cristalográficos são descritos na Tabela 1 (p. 149).



Tabela 1 – Dados cristalográficos dos compostos **65** e **67**

	 <b>(65)</b>	 <b>(67)</b>
Fórmula Empírica	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>5</sub>
Massa Molecular	306,30	353,37
Sistema Cristalino	Ortorrômbico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub> /c
Dimensões da cela unitária	a=6,7188(4)Å b=12,6624(5)Å c=17,3713(12)Å α=β=γ=90°	a=6,861(5)Å b=13,758(5)Å c=19,351(5)Å α=γ=90°; β=106,03 (2)°
Volume da cela unitária (Å <sup>3</sup> )	1477,88(15)	1755,6(15)
Z	4	4
Densidade calculada	1,377 mg/m <sup>3</sup>	1,333
Coefficiente de absorção	0,097 mm <sup>-1</sup>	0,095
F (000)	640	744
Tamanho do cristal	0,08x0,10x0,30 mm <sup>3</sup>	0,12x0,15x0,22 mm <sup>3</sup>
θ-Máximo	27,87°	25,00°
Reflexões coletadas	3493	3056
Reflexões independentes	2009[R(int)=0,0248]	3056[R(int)=0,0534]
Integralidade até θ <sub>max</sub>	98,6	98,8
Dados/restrições/parâmetros	2009/0/209	3056/0/236
Qualidade do ajuste em F <sup>2</sup>	1,068	1,124
Índices R Finais [I>2σ(I)]	R1 = 0,0399, wR2 = 0,0479	R1 = 0,1131 wR2 = 0,3214
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0479 wR2 = 0,1081	R1 = 0,1535 wR2 = 0,3456
Δρ <sub>max</sub> e Δρ <sub>min</sub> (e.Å <sup>-3</sup> )	0.148 e -0.176	0.599 e -0.343

Quanto às estruturas cristalinas das substâncias **65** e **67**, alguns fatores estruturais merecem comentários. Na lactona **65**, os anéis A, C e D (Figura 6, p. 150) são praticamente coplanares, enquanto o anel benzênico B está disposto segundo um ângulo de 74,32 (5)°, em relação ao plano que contém os anéis A, C e D. Os fatores responsáveis pela coplanaridade dos anéis A, C e D são a conjugação entre os anéis A e C, bem como a ligação de hidrogênio intramolecular não-clássica envolvendo C18-H18...O2.

Na estrutura cristalina da substância **65**, cinco tipos de ligações de hidrogênio intermoleculares foram encontrados, os quais envolvem C15-H15...O4<sup>i</sup>, C5-H5...O1<sup>i</sup> e C3-H3...O1<sup>i</sup>. É interessante observar que ambos os grupos C5-H5 e C3-H3 atuam como doadores de hidrogênio para o átomo de oxigênio O1, o que leva a uma ligação de hidrogênio intermolecular não-

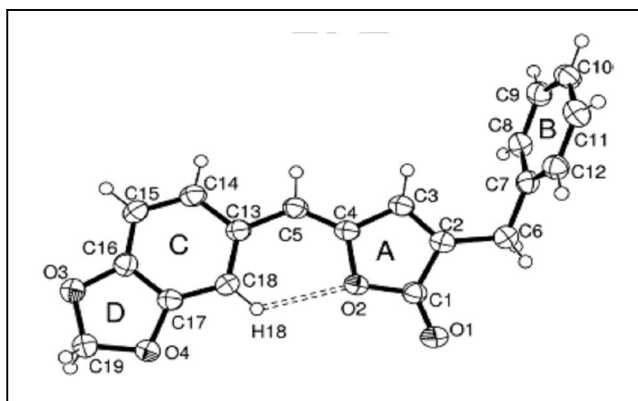


Figura 6 – Representação ORTEP da estrutura da substância **65**, mostrando a ligação de hidrogênio intramolecular C18-H18...O2.

clássica bifurcada (Figura 7, visão I). As outras duas ligações de hidrogênio intermolecular ocorrem entre os grupos C19<sup>iv</sup>-H19b<sup>iv</sup>...O1 e C11-H11...O2<sup>iv</sup> (Figura 7, visão II).

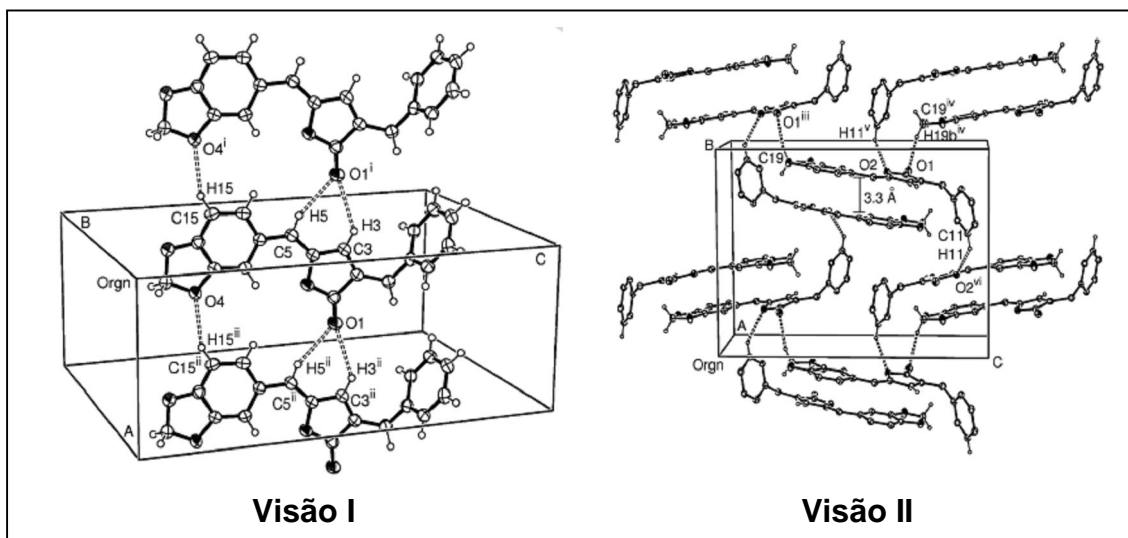


Figura 7 – Visões das ligações de hidrogênio intermoleculares que estabilizam a estrutura cristalina da substância **65**.

Similarmente ao que foi descrito para a furanona **65**, a substância **67** é praticamente plana, excluindo-se o anel B (Figura 8, p. 151). Os fatores responsáveis pela coplanaridade são a conjugação existente entre os anéis A e C, além de duas ligações de hidrogênio intramoleculares, envolvendo C3-H3...O3 e C5-H5...O5 (Figura 8, p. 151).

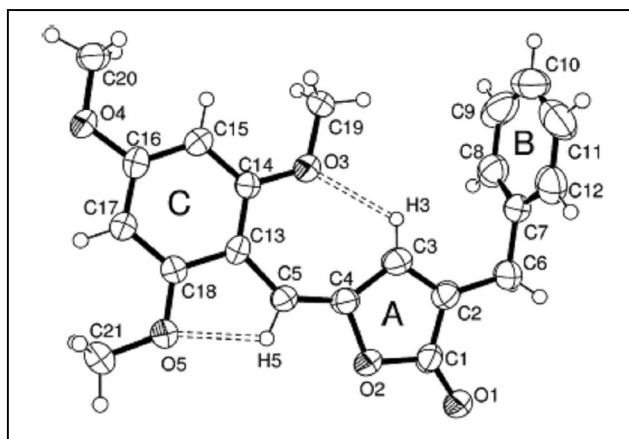


Figura 8 – Representação ORTEP da estrutura da substância **67**, mostrando as ligações de hidrogênio intramoleculares que ajudam na manutenção da coplanaridade dos anéis A e C.

Cabe salientar que o empacotamento cristalino de **67** é também estabilizado por ligações de hidrogênio intermoleculares (Figura 9, visões I e II).

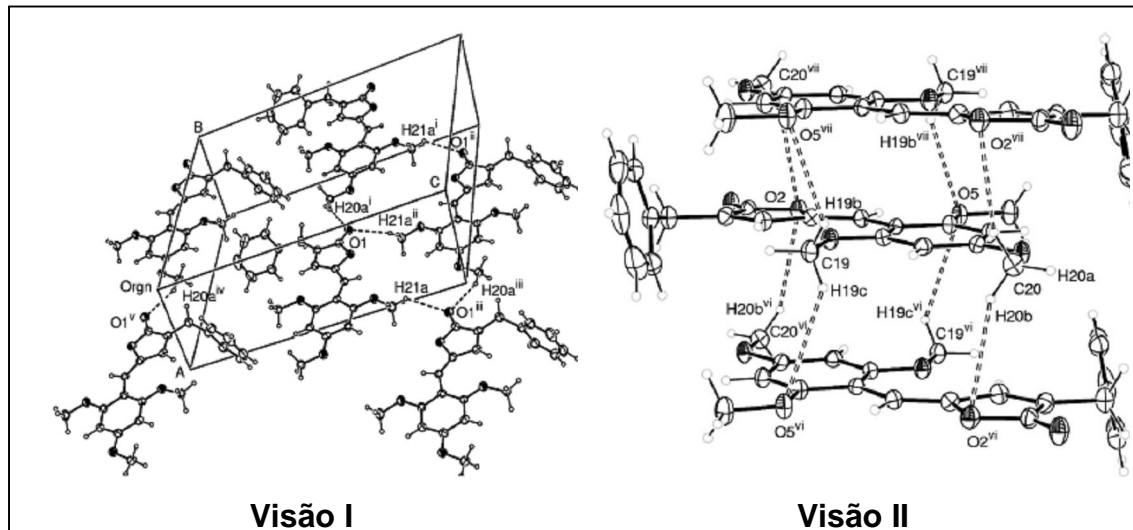


Figura 9 – Diferentes visões das ligações de hidrogênio intermoleculares responsáveis pela estabilização do empacotamento cristalino da furanona **67**.

### 3.4. Conformação preferencial das 3-benzil-5-arilideno furan-2(5H)-onas contendo substituintes em *orto*

Na interpretação dos dados espectroscópicos da substância **69**, um aspecto chamou a atenção: o mapa de contornos NOESY não exibiu a correlação entre os átomos de hidrogênio H-2" e H-6 (Figura 10, p. 153), correlação esta observada para uma variedade de outras 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5H)-onas, conforme indicado no mapa de contornos da substância **73**, mostrado na Figura 11 (p. 154) para comparação.

Mais tarde, ficou evidente que esse aspecto era comum a todas as 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5H)-onas que apresentam *um substituinte* na posição *orto* do anel benzilidênico (compostos **69**, **70**, **82**, **83**, **84**, **86**, **90**, **98**, Tabela 5, p. 130). Esse fato foi interpretado em termos de uma conformação preferencial assumida pelos compostos que apresentam a característica estrutural citada. Para minimizar as interações estéricas não-ligantes desestabilizadoras entre o oxigênio do anel lactônico e o substituinte em posição *orto* (conformação I), a molécula assume preferencialmente a conformação (II) mostrada no Esquema 1, p. 155)

Na conformação II, os átomos de hidrogênio H-2" e H-6 encontram-se mais separados espacialmente. Assim, o efeito Overhauser nuclear (nOe) entre estes átomos é de fraca intensidade ou inexistente, levando, assim, à não observância da correlação entre os átomos de hidrogênio supramencionados nos mapas de contornos NOESY.

Buscando confirmar essa hipótese, cálculos semi-empíricos AM1 foram realizados com o objetivo de determinar as diferenças de energia entre as conformações I e II (Esquema 1, p. 155) para as 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5H)-onas que apresentam substituintes na posição *orto* do anel benzilidênico (Tabela 2, p. 155). Para cada furanona, as conformações do tipo I são significativamente menos estáveis do que as conformações do tipo II. Essa diferença de energia relaciona-se, conforme mencionado anteriormente, à interação desestabilizadora entre o *orto*-substituinte e o átomo de oxigênio do anel lactônico, havendo assim um favorecimento da conformação do tipo II. Em apoio aos cálculos semi-empíricos, conformações do tipo II foram encontradas nas estruturas cristalinas determinadas por difração de raios X de monocristal dos compostos **69** e **98** (Figura 12, p. 158).

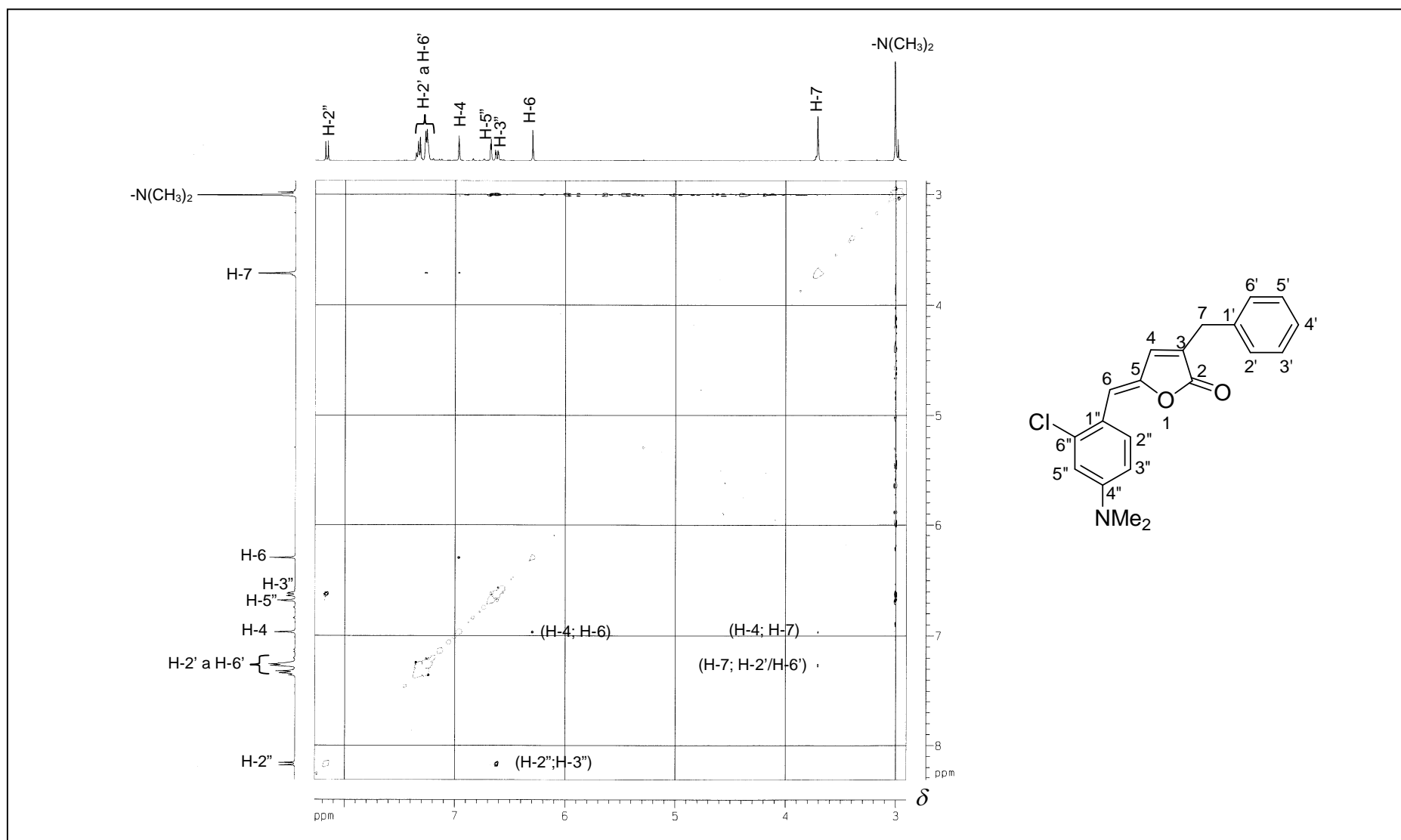


Figura 10 – Mapa de contornos NOESY do composto **69**.

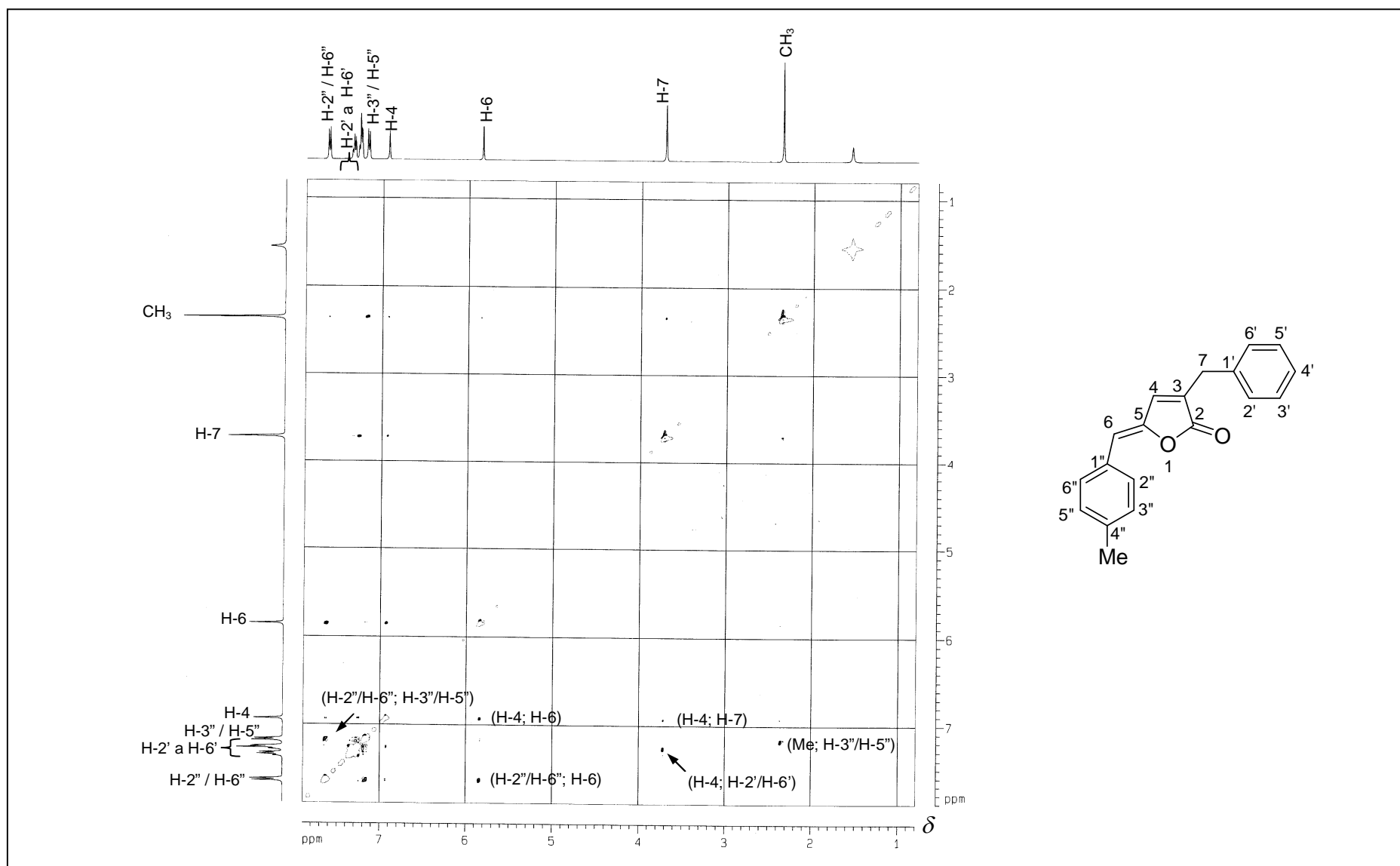
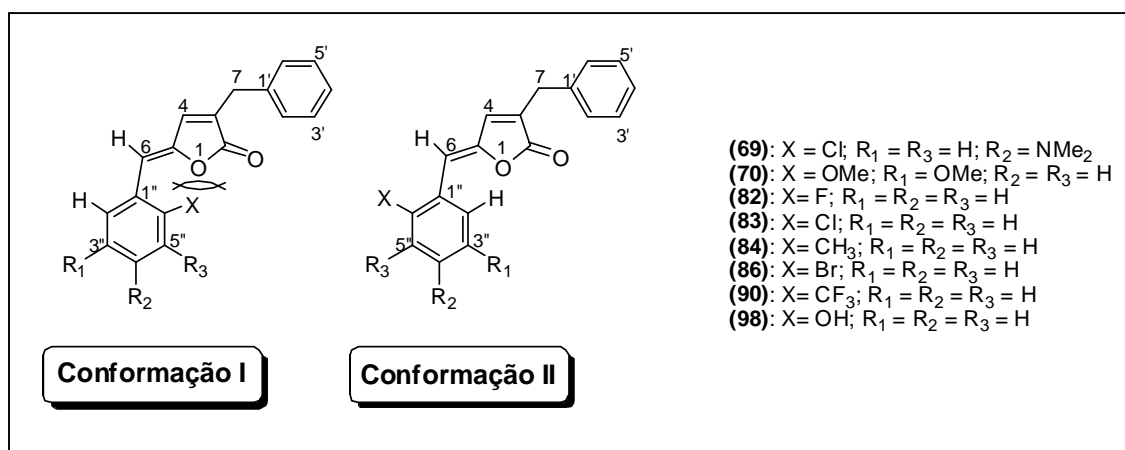


Figura 11 – Mapa de contornos NOESY do composto **73**.



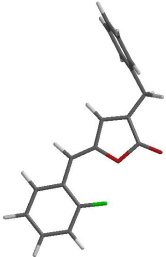
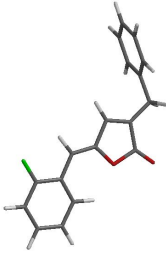
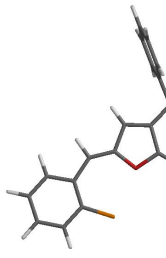
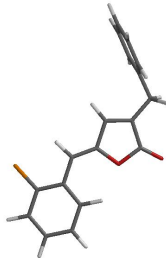
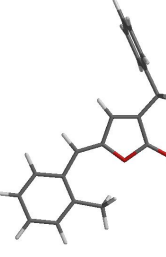
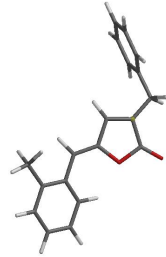
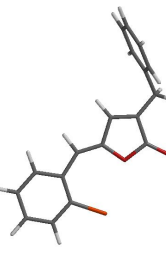
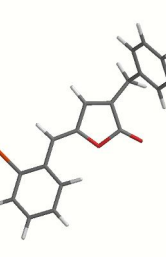
Esquema 1 – Diferentes conformações para 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5H)-onas com substituintes em *orto*.

Tabela 2 – Energias de diferentes conformações dos compostos **69**, **70**, **82**, **83**, **84**, **86**, **90** e **98** determinadas pelo método semi-empírico AM1

Composto	Conformação do tipo I (Energia em kcal mol <sup>-1</sup> )	Conformação do tipo II (Energia em kcal mol <sup>-1</sup> )	Diferença de energia entre as conformações (kcal mol <sup>-1</sup> )
69	 (28,34)	 (18,98)	9,36
70	 (-58,18)	 (-51,62)	6,56

Continua...

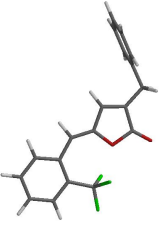
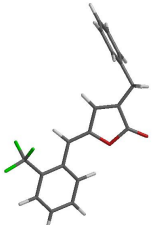
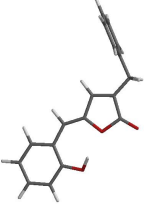
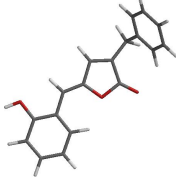
Tabela 2, Cont.

Composto	Conformação do tipo I (Energia em kcal mol <sup>-1</sup> )	Conformação do tipo II (Energia em kcal mol <sup>-1</sup> )	Diferença de energia entre as conformações (kcal mol <sup>-1</sup> )
82	 (-23,45)	 (-28,07)	4,62
83	 (20,20)	 (10,84)	9,36
84	 (15,34)	 (10,28)	5,06
86	 (34,97)	 (23,29)	11,68

Continua...



Tabela 2, Cont.

Composto	Conformação do tipo I (Energia em kcal mol <sup>-1</sup> )	Conformação do tipo II (Energia em kcal mol <sup>-1</sup> )	Diferença de energia entre as conformações (kcal mol <sup>-1</sup> )
<b>90</b>	 (-126,95)	 (-137,22)	10,27
<b>98</b>	 (-23,01)	 (-27,57)	4,56

Os átomos de carbono, hidrogênio, oxigênio, bromo (cloro), nitrogênio e flúor são, respectivamente, cinza, branco, vermelho, laranja, azul e verde.

Os cálculos semi-empíricos foram ainda importantes para racionalizar a ausência de correlação entre os átomos de hidrogênio H-2" e H-6 no mapa de contornos NOESY das substâncias **69**, **70**, **82**, **83**, **84**, **86**, **90** e **98** (Tabela 2, p. 155). Tomando-se a substância **70** como exemplo, a distância entre os referidos átomos de hidrogênio na conformação de maior energia na Figura 13 (p. 159) é igual a 2,22 Å, enquanto na conformação de menor energia a distância é maior: 3,82 Å. Conforme descrito por Hunter *et al.* (2005), para uma distância dessa magnitude (conformação de menor energia, Figura 13, p. 159), o efeito Overhauser nuclear (nOe) é pouco intenso.

Assim, explica-se a ausência da referida correlação também no mapa de contornos de **70**. Argumentos similares podem ser usados para explicar a ausência da correlação entre os átomos de hidrogênio H-2" e H-6 nos mapas de contorno NOESY das demais substâncias da Tabela 2 (p. 155) (compostos **69**, **82**, **83**, **84**, **86**, **90** e **98**).

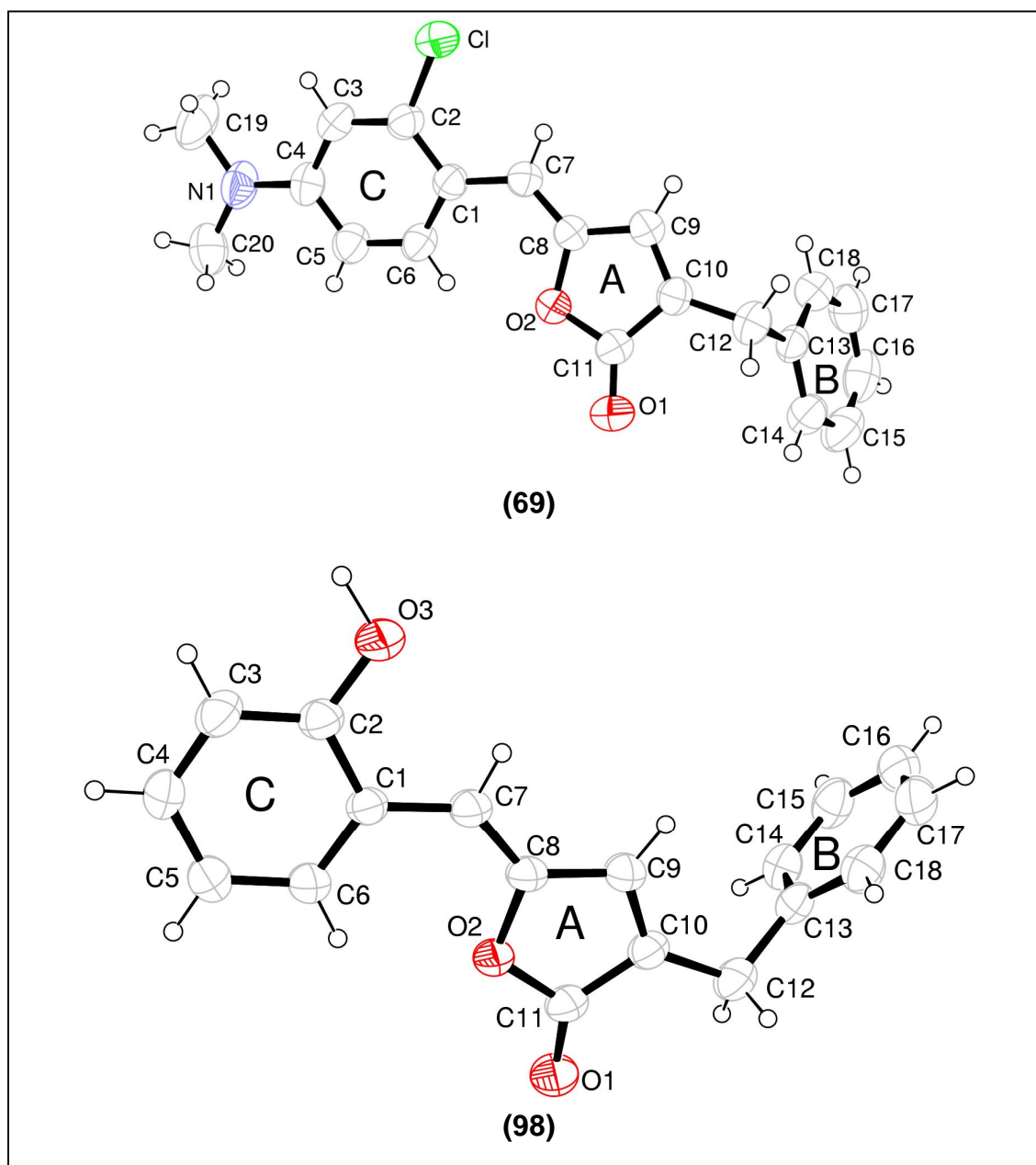


Figura 12 – Representação ORTEP das estruturas das substâncias **69** e **98** com os átomos identificados<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> A numeração utilizada na representação ORTEP é diferente daquela apresentada nas páginas 59 e 88, respectivamente, para as substâncias **69** e **98**.

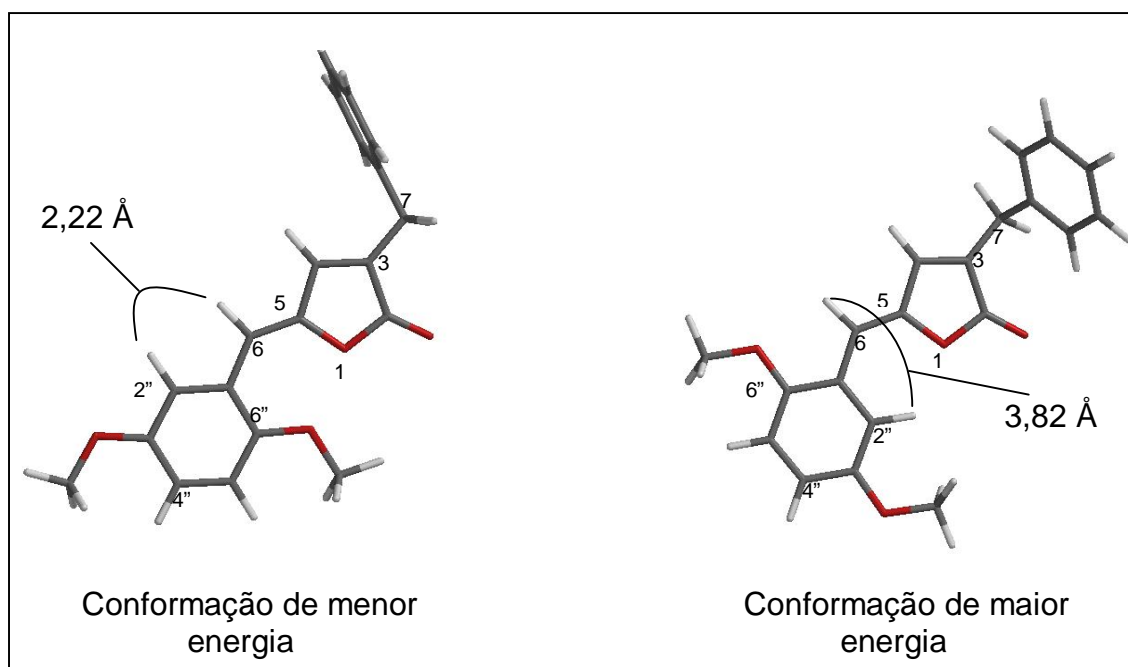
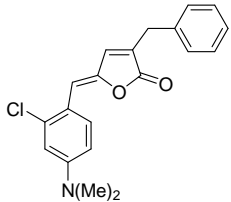
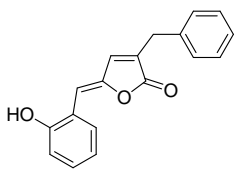


Figura 13 – Distâncias interatômicas entre os átomos de hidrogênio H-2'' e H-6 em duas conformações diferentes da substância **70**.

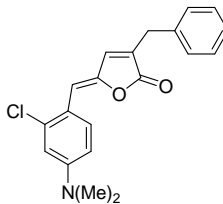
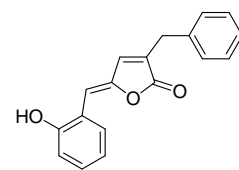
Retornando aos compostos **69** e **98**, os correspondentes dados cristalográficos são apresentados na Tabela 3; a Figura 14 (p. 160) e a Figura 15 (p. 161) apresentam visões das estruturas cristalinas dessas substâncias.

Tabela 3 – Dados cristalográficos dos compostos **69** e **98**

	 <b>(69)</b>	 <b>(98)</b>
Fórmula Empírica	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>1</sub> N <sub>1</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>
Massa Molecular	339,80	278,29
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> /c	P2 <sub>1</sub>
Cela unitária (Å, °)	a = 12,681 b = 6,723 c = 20,848 α = 90 β = 105,37 γ = 90	a = 6,357 b = 7,569 c = 14,922 α = 90 β = 99,30 γ = 90

Continua...

Tabela 3, Cont.

	 <b>(69)</b>	 <b>(98)</b>
Volume da cela unitária (Å <sup>3</sup> )	1713,8	708,5
Z	4	2
Densidade (Mg/m <sup>3</sup> )	1,317	1,304
μ (mm <sup>-1</sup> )	0,234	0,088
F (000)	712	292
Tamanho do cristal (mm <sup>3</sup> )	0,14x0,25x0,29	0,08x0,10x0,14
Faixa angular θ (°)	2,94 a 26,02	3,25 a 26,59
Reflexões coletadas	12518	8569
Reflexões independentes	3326	1558
R(int)	0,0579	0,0607
Integralidade até θ <sub>max</sub>	98,4%	97,1%
Dados/restrições/parâmetros	3326/0/217	1558/1/194
Qualidade do ajuste em F <sup>2</sup>	1,025	1,059
Índices R Finais [I>2σ(I)]	R1 = 0,0474, wR2 = 0,1238	R1 = 0,0409 wR2 = 0,0915
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0828 wR2 = 0,1398	R1 = 0,0624 wR2 = 0,1026
Δρ <sub>max</sub> e Δρ <sub>min</sub> (e.Å <sup>-3</sup> )	0,232 e -0,242	0,117 e -0,115

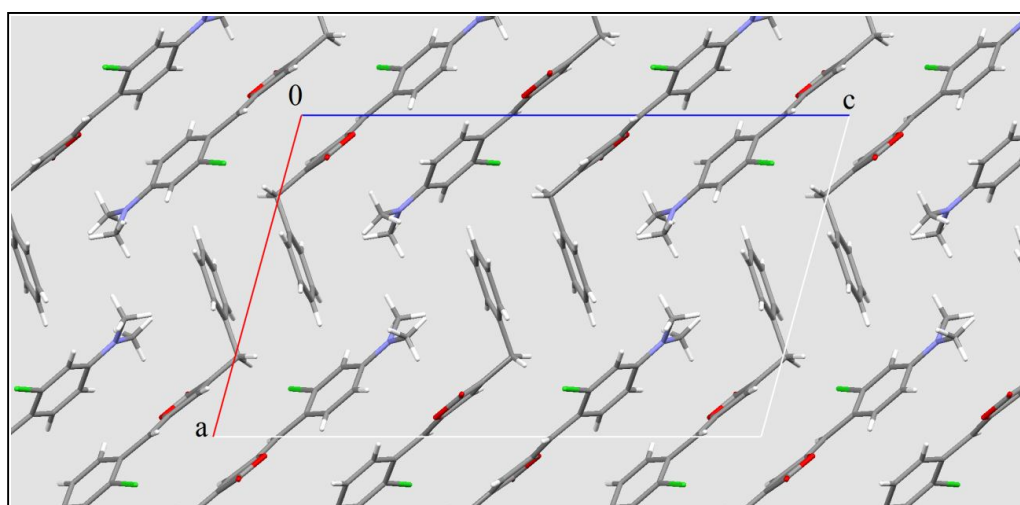


Figura 14 – Empacotamento cristalino da substância **69**.

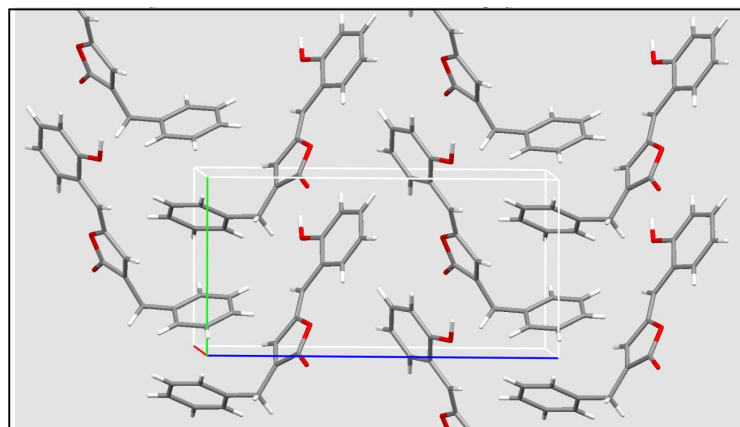


Figura 15 – Empacotamento cristalino da substância **98**.

Como descrito anteriormente para as substâncias **65** e **67**, os empacotamentos cristalinos correspondentes às lactonas **69** e **98** também são estabilizados por ligações de hidrogênio. Diferentes visões dessas ligações são mostradas na Figura 16 e na Figura 17 (p. 162).

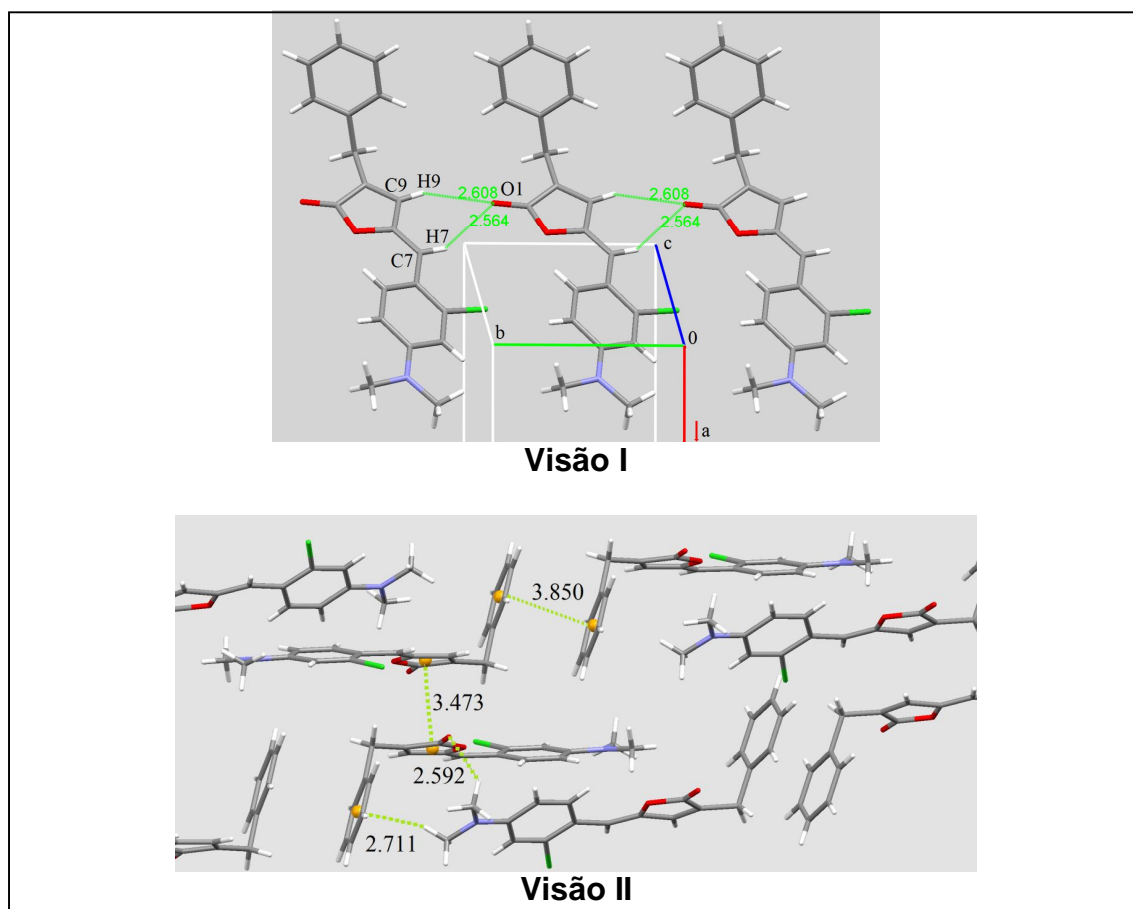


Figura 16 – Diferentes visões das ligações de hidrogênio que estabilizam a rede cristalina da substância **69**.

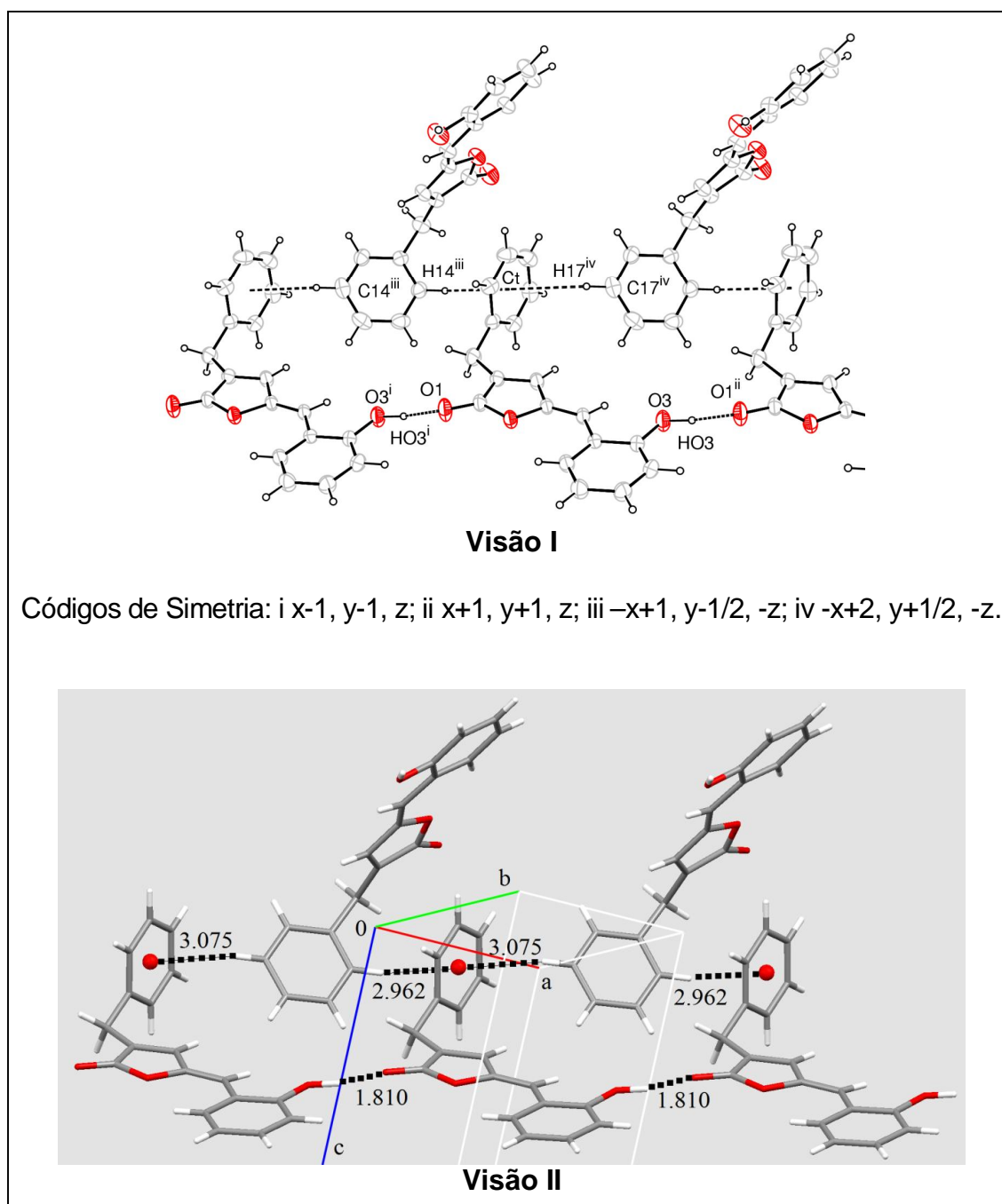


Figura 17 – Diferentes visões das interações intermoleculares que estabilizam a rede cristalina da substância **98**.

### 3.5. O papel das ligações de hidrogênio intramoleculares

A Figura 18 (p. 163) mostra a representação ORTEP da substância **75**. Ressalta-se a configuração *Z* para a ligação dupla exocíclica, bem como a ligação de hidrogênio intramolecular não-clássica envolvendo C6-H6...O2.

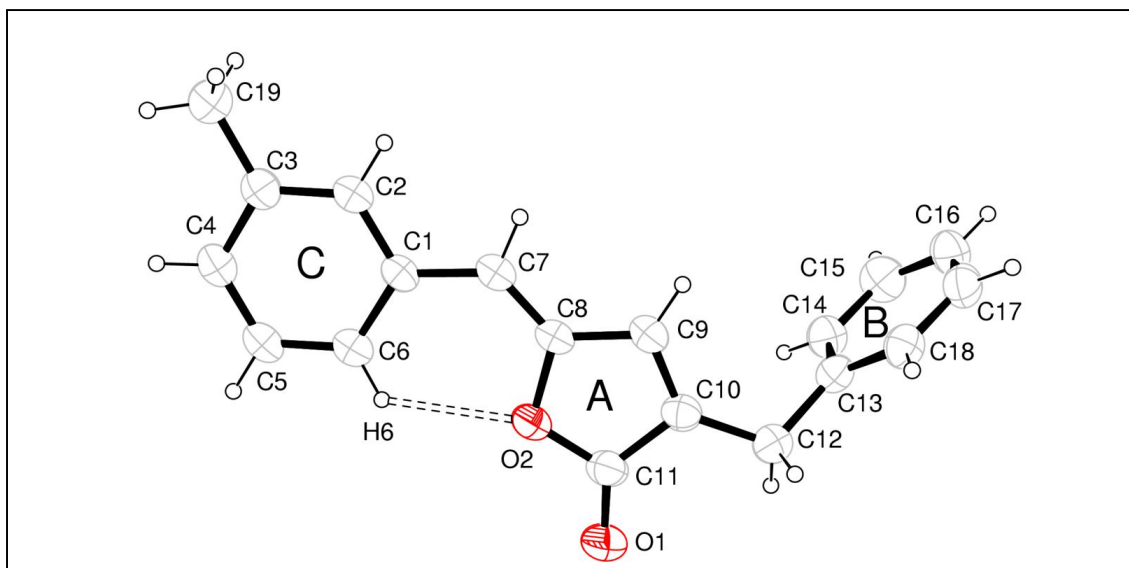


Figura 18 – Representação ORTEP<sup>7</sup> da estrutura da substância **75**, mostrando a ligação de hidrogênio intramolecular C6-H6...O2.

Esse tipo de ligação intramolecular foi também destacado na Figura 6 (p. 150) para o composto **65**. Um aspecto relevante associado a esse tipo de ligação merece comentário. Para todas as substâncias investigadas por difração de raios X e que apresentaram configuração *Z* (substâncias **65**, **69** e **98**, discutidas anteriormente, e ainda as substâncias **72**, **75** e **97**, discutidas na Seção 3.6 (p. 165), este tipo de ligação de hidrogênio intramolecular foi observada. Desse modo, os dados experimentais sugerem que esta ligação de hidrogênio intramolecular não-clássica parece exercer papel importante no tocante à formação preferencial do estereoisômero *Z* (Tabela 5, p. 130), compostos **65-66** e **68-99**). Essa afirmativa parece ser reforçada quando se leva em consideração a estereoquímica observada para a ligação dupla exocíclica de **67** e o comportamento conformacional descrito para os compostos que apresentam um único substituinte na posição *orto* do anel benzilidênico (**69**, **70**, **82**, **83**, **84**, **86**, **90** e **98** - Tabela 2, p. 155).

Com respeito ao composto **67**, que apresenta configuração *E* para a ligação dupla exocíclica, a presença dos grupos metoxilas nas duas posições *orto* impede a formação do tipo de ligação de hidrogênio intramolecular mostrado nas Figuras 6 (p. 150) e 18. Como conseqüência, além de haver

<sup>7</sup> A numeração utilizada na representação ORTEP é diferente daquela apresentada na página 65 para a substância **75**.

diminuição da tensão estérica existente entre os grupos metoxila e o átomo de oxigênio do anel lactônico (ver Seção 3.3, p. 145), a ausência de fatores estruturais que possibilitem a formação da ligação de hidrogênio intramolecular, como mostrado nas Figura 6 (p. 150) e Figura 18 (p. 163), parece ser um fator que deve também ser levado em consideração para explicar o resultado estereoquímico associado à ligação dupla exocíclica da substância **67**.

Conforme discutido na Seção 3.4 (p. 152), compostos contendo apenas um substituinte na posição *orto* do anel benzilidênico (**69**, **82**, **83**, **84**, **86**, **90** e **98** - Tabela 2, p. 155) possuem esse grupo orientado de modo oposto ao anel lactônico (ver conformação II, Esquema 1, p. 155 e Figura 12, p. 158). Nesses casos, a orientação do substituinte *orto anti* ao oxigênio do anel lactônico não somente diminui a interação repulsiva entre o substituinte e o átomo de oxigênio, mas também favorece a formação da ligação de hidrogênio C6-H6...O2, como mostrado na Figura 19 para a substância **98**.

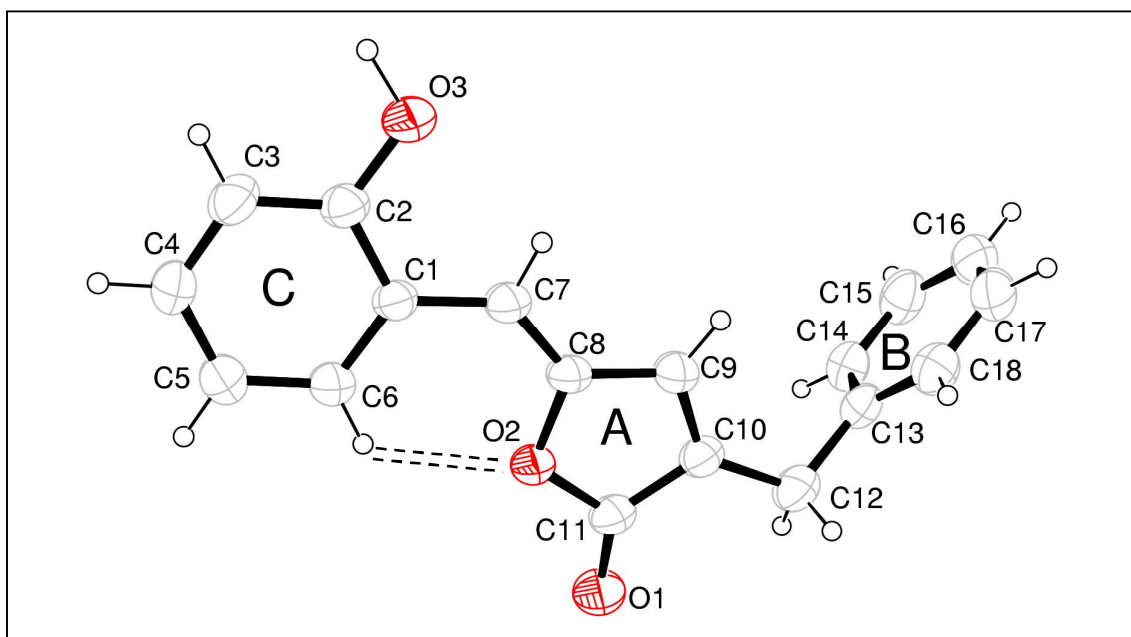


Figura 19 – Representação ORTEP da estrutura da substância **98** e a ligação de hidrogênio intramolecular C6-H6...O2.

É pertinente destacar que, conforme discutido na Seção 3.3 (p. 145), as lactonas investigadas por difração de raios X apresentam os anéis A e C praticamente coplanares. Podem ser apontados como fatores responsáveis pela coplanaridade a conjugação existente entre os anéis A e C e as ligações



intramoleculares discutidas nesta seção, bem como na Seção 3.3 (p. 145).

A coplanaridade dos anéis A e C não foi observada para a lactona **69** (Figura 20). Esse fato foi atribuído à presença do substituinte volumoso cloro na posição *orto*, o que resulta num efeito estérico, influenciando a aproximação entre duas moléculas vizinhas na rede cristalina. Se os anéis A e C estivessem situados num mesmo plano, a distância intermolecular Cl...O2 seria inferior a 3 Å. Cloro e oxigênio possuem raios de van Der Waals, respectivamente, iguais a 1,90 e 1,50 Å. Desse modo, a distância intermolecular seria inferior à soma dos raios de van Der Waals dos átomos de cloro e oxigênio. A ausência de coplanaridade entre os anéis resultou numa distância intermolecular observada experimentalmente igual a 3,496(2) Å, que é superior à soma dos raios de van Der Waals dos elementos previamente mencionados.

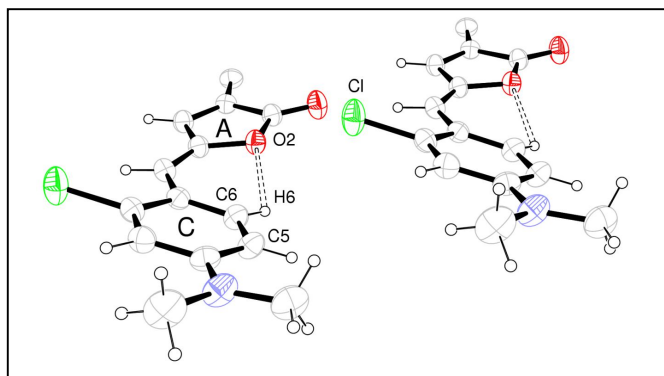
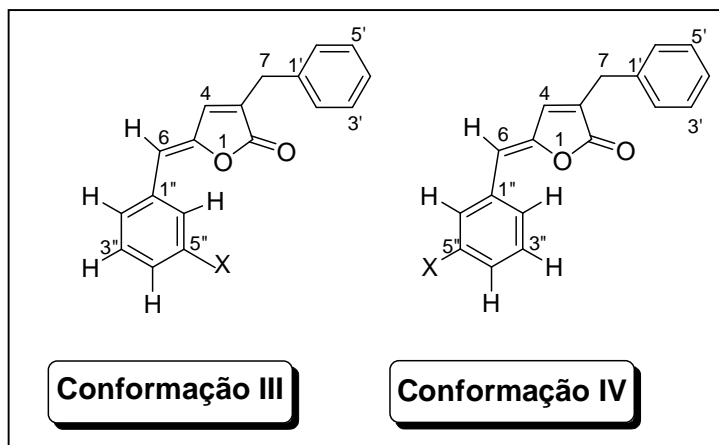


Figura 20 – Visão da estrutura lactona **69**, mostrando duas moléculas vizinhas. Para maior clareza, os anéis B foram omitidos.

### 3.6. Comportamento conformacional das 3-benzil-5-arilideno furan-2(5H)-onas contendo substituintes em *meta*

Tomando-se o anel lactônico como referência, duas conformações (Esquema 2, p. 166) podem ser consideradas para as 3-benzil-5-arilideno furan-2(5H)-onas que contêm um grupo substituinte na posição *meta* do anel benzilidênico. Na conformação III, o grupo substituinte X encontra-se *sin* ao anel lactônico, enquanto na conformação IV este substituinte encontra-se *anti* a este anel.



Esquema 2 – Diferentes conformações para 3-benzil-5-arilideno furan-2(5H)-onas que contêm um grupo substituinte na posição *meta* do anel benzilidênico.

Para análise das conformações das 3-benzil-arilideno-furan-2(5H)-onas, os compostos **72**, **75** e **97** foram objeto de um estudo combinando cálculos computacionais DFT em nível B3LYP/6-31+G(d)<sup>\*</sup> e análise por difração de raios X.

Os cálculos DFT compararam as estabilidades relativas das conformações dos tipos III e IV mostradas no Esquema 2. Para o composto **75**, não há diferença de energia entre as conformações dos tipos III e IV. Por outro lado, para a substância **72**, a conformação do tipo IV é mais estável do que a do tipo III por 0,3 kcal mol<sup>-1</sup>. Para o composto **97**, a diferença de energia entre os dois tipos de conformações é de 1,0 kcal mol<sup>-1</sup>, sendo, neste caso, a conformação do tipo III a mais estável. Embora essas diferenças de energia sejam pequenas, os confôrmeros mais estáveis das substâncias **72** e **97** são aqueles encontrados nos respectivos empacotamentos cristalinos (Figura 21, p. 167). A Figura 18 (p. 163) mostra a representação ORTEP do composto **75**; nela evidencia-se a presença de um confôrmero do tipo IV. A Tabela 4 (p. 168) contém os dados cristalográficos dos compostos **72**, **75** e **97**.

Muito embora na rede cristalina dos compostos **72** e **97** as conformações encontradas estejam em concordância com aquelas de menor energia fornecidas pelos cálculos DFT em fase gasosa, o fato de um substituinte estar *sin* ou *anti* ao anel lactônico parece estar relacionado a outros fatores, como, por exemplo, as interações intermoleculares.

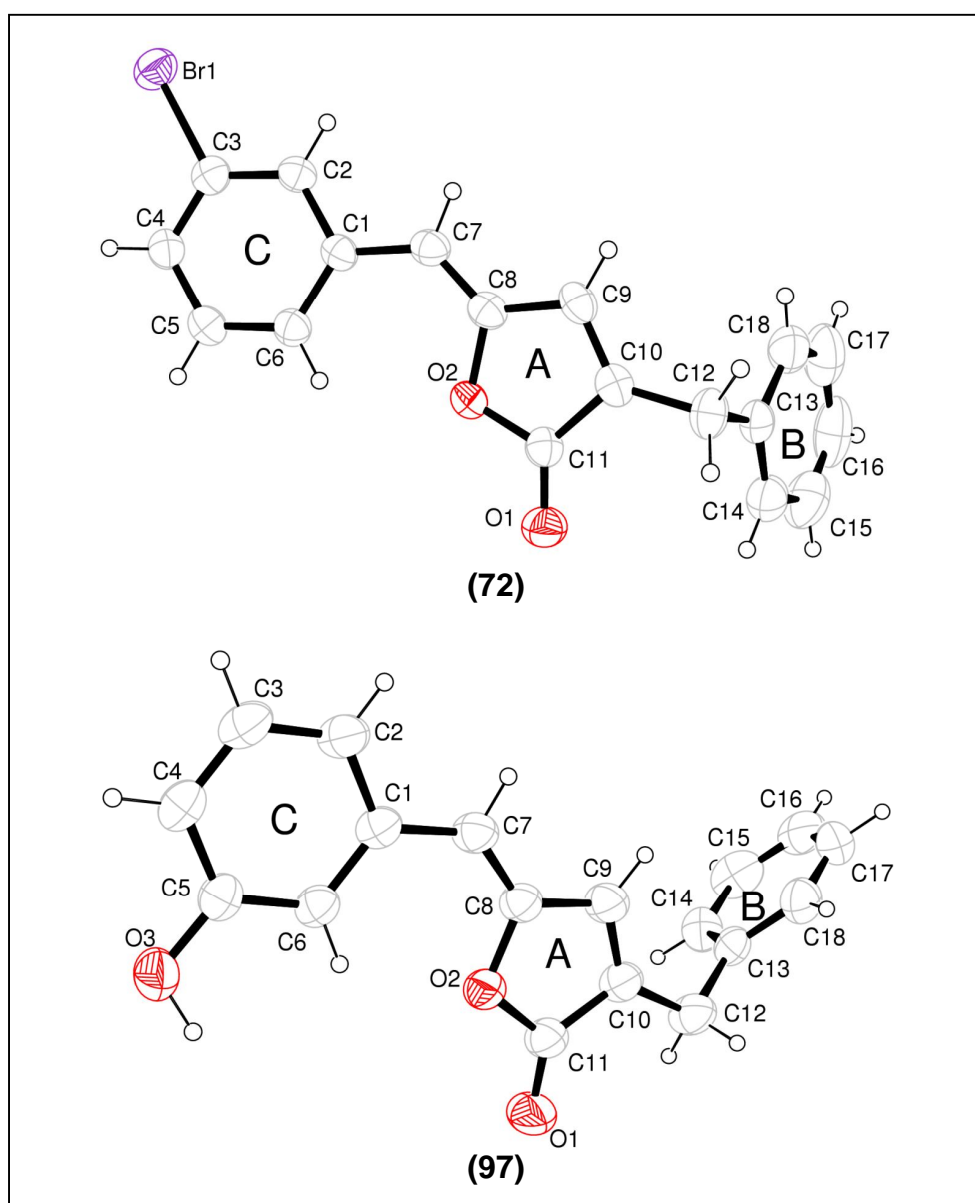
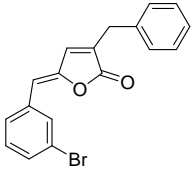
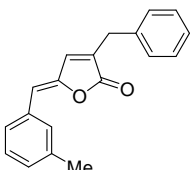
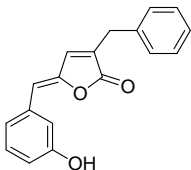


Figura 21 – Representação ORTEP da estrutura das substâncias **72** e **97** com os átomos identificados<sup>8</sup>.

<sup>8</sup> A numeração utilizada na representação ORTEP é diferente daquela apresentada nas páginas 62 e 87 para as substâncias **72** e **97**.

Tabela 4 – Dados cristalográficos dos compostos **72**, **75** e **97**

			
	<b>(72)</b>	<b>(75)</b>	<b>(97)</b>
Fórmula Empírica	C <sub>36</sub> H <sub>26</sub> Br <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>
Massa Molecular	682,39	276,32	278,29
Sistema Cristalino	Ortorrômbico	Ortorrômbico	Monoclínico
Grupo Espacial	Pca2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>	P2 <sub>1</sub> /c
Cela unitária (Å, °)	a = 13,583 b = 6,114 c = 35,451 α = 90 β = 90 γ = 90	a = 6,123 b = 13,774 c = 17,601 α = 90 β = 90 γ = 90	a = 13,7492(5) b = 6,7967(3) c = 15,4538(6) α = 90 β = 93,946(2) γ = 90
Volume da cela unitária (Å <sup>3</sup> )	2944,1	1484,4	1440,7(1)
Z	4	4	4
Densidade (Mg/m <sup>3</sup> )	1,540	1,236	1,283
μ (mm <sup>-1</sup> )	2,793	0,079	0,087
F (000)	1376	584	584
Tamanho do cristal (mm <sup>3</sup> )	0,04x0,04x0,28	0,05x0,17x0,23	0,06x0,15x0,20
Faixa angular θ (°)	3,00-25,37	3,18-27,53	2,97-27,46
Reflexões coletadas	21544	7316	17530
Reflexões independentes	5367	1946	3057
R(int)	0,0649	0,0459	0,0639
Integralidade até θ <sub>max</sub>	99,4	98,6	93,1
Dados/restrições/parâmetros	5367/1/379	1946/0/190	3057/0/194
Qualidade do ajuste em F <sup>2</sup>	1,026	1,018	1,019
Índices R Finais [I>2σ(I)]	R1 = 0,0526 wR2 = 0,1192	R1 = 0,0486 wR2 = 0,1174	R1 = 0,0497 wR2 = 0,1294
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0741 wR2 = 0,1319	R1 = 0,0834 wR2 = 0,1381	R1 = 0,0624 wR2 = 0,1026
Δρ <sub>max</sub> e Δρ <sub>min</sub> (e.Å <sup>-3</sup> )	1,517 & -0,372	0,158 & -0,167	0,117 & -0,115

Os substituintes em *meta*, metila e bromo, dos compostos **75** e **72** possuem papel importante na formação de cadeias duplas nas redes cristalinas dessas substâncias. Esse fato é destacado nas Figuras 22 (p. 169) e 23 (p. 169). Com respeito à lactona **75**, as cadeias duplas são interligadas via

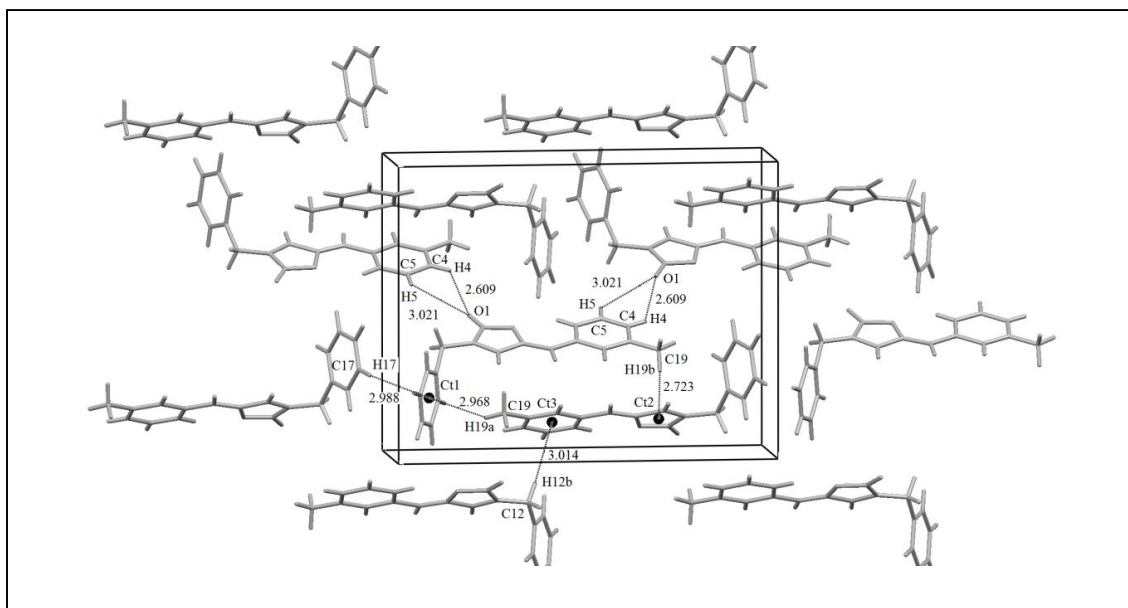


Figura 22 – Estrutura cristalina do composto **75** e formação de cadeias duplas via ligações de hidrogênio intermoleculares e interações H... $\pi$ -arila.

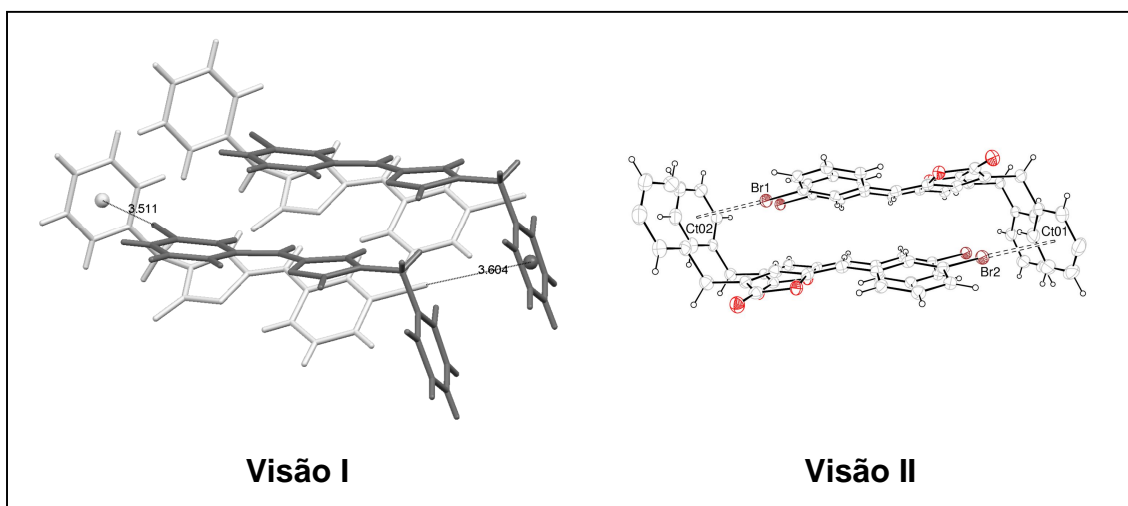


Figura 23 – Diferentes visões da rede cristalina da substância **72** destacando-se as interações do tipo halogênio... $\pi$ -arila. Na visão II, alguns átomos foram omitidos, para melhor clareza.

ligações de hidrogênio intermoleculares e interações do tipo H... $\pi$ -arila (Figura 22). Já no composto **72** as cadeias duplas são ligadas por interações do tipo halogênio... $\pi$ -arila (Figura 23).

A formação de uma estrutura dimérica plana (Figura 24, p. 170) parece ser o principal fator responsável pela presença de um conformero do tipo III (Esquema 2, p. 166) na rede cristalina da lactona **97**.

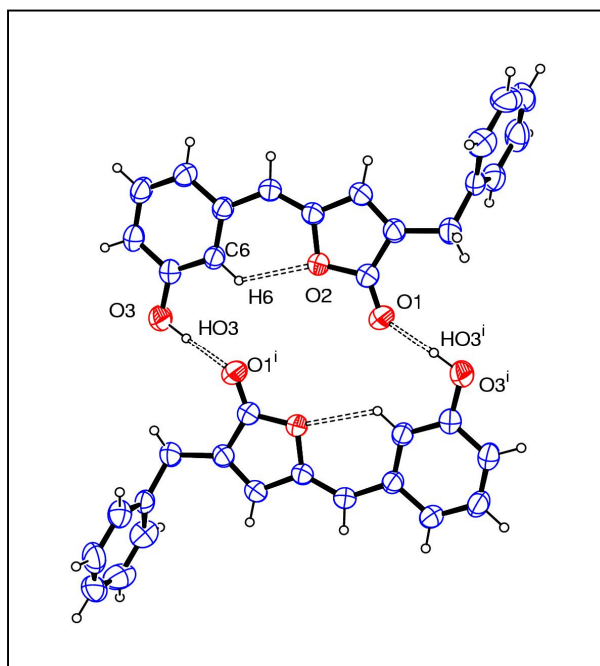


Figura 24 – Representação ORTEP da estrutura da substância **97**, mostrando a formação de uma estrutura dimérica plana.

### 3.7. Aspectos conformacionais envolvendo o grupo benzila

Uma análise dos vários parâmetros que influenciam as conformações, dos análogos aos nostoclídeos discutidos neste capítulo, não estaria completa sem considerar o grupo aromático benzila não substituído. Cálculos DFT efetuados com as substâncias **69**, **98**, **72**, **75** e **97** mostraram que o ângulo diedro C9-C10-C12-C13 (ver Figuras 12, p. 158; 18, p. 163; 19, p. 164 e 21, p. 167) é igual a 0,0°. Esse resultado é significativamente diferente daquele observado pelos experimentos de difração de raios X. Os valores encontrados para os compostos **69**, **98**, **72**, **75** e **97** foram, respectivamente, iguais a -99,4(2)°, -27,4(4)°, -91,4(8)°, -25,1(4)° e -28,5(3)°.

Essa discrepância é, mais uma vez, atribuída a parâmetros como ligações de hidrogênio, interações  $\pi$ - $\pi$  empilhada, repulsões estéricas e forças de van Der Waals. Embora não se tenha chamado a atenção para esse fato, estas interações foram mostradas em algumas figuras anteriores. Por exemplo, na Figura 16 (p. 161) (visão II) é possível observar interações do tipo  $\pi$ - $\pi$  empilhada (3,850 Å) e H... $\pi$ -aril (2,711 Å), ambas envolvendo o anel aromático do grupo benzila. Como um último exemplo, na Figura 17 (p. 162), além das

ligações de hidrogênio, são vistas também interações H... $\pi$ -aril (visão II, 3,075 Å e 2,962 Å).

### 3.8. Conclusões

A combinação de dados da espectroscopia de RMN, cálculos computacionais e experimentos de difração de raios X foram de fundamental importância para compreensão de diferentes aspectos da estrutura das 3-benzil-5-arilideno-furan-2(5*H*)-onas análogas aos nostoclídeos.

As estruturas cristalinas dos compostos investigados via difração de raios X podem ser analisadas levando-se em consideração quatro parâmetros: o isomerismo *E/Z*, a planaridade dos anéis benzilidênico/lactônico, diferentes conformações dependentes do substituinte ligado ao anel benzilidênico e ângulo diedro entre o anel lactônico e o grupo benzila.

A estereoquímica (*E* ou *Z*) da ligação dupla exocíclica, observada na rede cristalina das substâncias analisadas por difração de raios X, parece ser influenciada por ligações de hidrogênio intramoleculares não-clássicas.

Lactonas análogas aos nostoclídeos que contêm um grupo substituinte em posição *orto* adotam uma conformação de modo a minimizar repulsões desestabilizadoras entre o substituinte e o átomo de oxigênio do anel lactônico, bem como favorecer a formação de interações intramoleculares.

Com relação aos compostos investigados que contêm *meta* substituintes ligados ao anel benzilidênico, do ponto de vista cristalográfico, a presença de um tipo específico de conformação parece ser determinada por interações intermoleculares.

Finalmente, o ângulo diedro entre o anel lactônico e o grupo benzila é influenciado por diferentes parâmetros, como, por exemplo, distintos tipos de forças de atração intermoleculares.

## **CAPÍTULO 4**

### **AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DAS LACTONAS 3-BENZIL-5-ARILIDENOFURAN-2(5H)-ONAS**

#### **4.1. Introdução**

A fotossíntese é um processo de importância crucial para a manutenção da vida no planeta Terra. Utilizando uma complexa série de reações químicas, as plantas fotossintetizantes capturam a energia luminosa que é armazenada na forma de ATP e NADPH. A energia acumulada no processo é, subsequentemente, utilizada para produção de carboidratos e outras substâncias a partir do gás carbônico e de um doador de hidrogênio, que geralmente é a água. Simultaneamente, ocorre liberação de oxigênio na atmosfera. O oxigênio liberado é utilizado pelos seres heterotróficos, e pelas próprias plantas, para a degradação de produtos ricos em energia durante a respiração, o que resulta na produção de CO<sub>2</sub> e água. Este CO<sub>2</sub> formado retorna à atmosfera e pode ser novamente utilizado no processo fotossintético. Assim, a luz solar é a fonte de energia propulsora que permite a continuidade deste ciclo CO<sub>2</sub> e oxigênio na atmosfera (HALL, 1980).

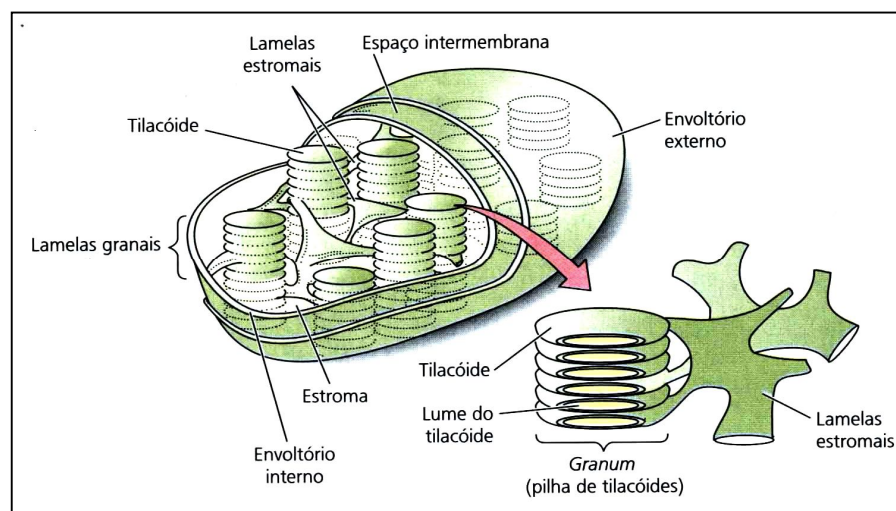
Neste capítulo será apresentada uma breve discussão do processo fotossintético. Embora as algas e uma variedade de bactérias também sejam capazes de realizar a fotossíntese, ênfase será dada à ocorrência do processo fotossintético em plantas superiores. Além disso, uma discussão detalhada da



avaliação da atividade fitotóxica das substâncias 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5H)-onas também será apresentada. A atividade fitotóxica foi verificada por meio da capacidade das substâncias influenciarem a reação de Hill em suspensão de cloroplastos purificados, conforme será descrito.

#### 4.2. Os cloroplastos: o local de ocorrência da fotossíntese nas plantas

Nas células dos eucariontes, a fotossíntese ocorre em organelas celulares denominadas cloroplastos (Figura 1).



Fonte: TAIZ e ZEIGER (2006).

Figura 1 – Estrutura dos cloroplastos.

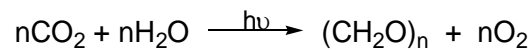
Essas organelas apresentam uma membrana externa e uma interna, que circundam o estroma. No estroma são encontradas muitas vesículas achatadas, envolvidas por membranas e que são denominadas de tilacóides. Estes se encontram altamente associados e usualmente empilhados (Figura 1). Cada pilha individual é denominada de granum (TAIZ e ZEIGER, 2006).

Dois aspectos importantes relacionados aos cloroplastos merecem ser destacados. Primeiramente, as membranas dos tilacóides contêm todos os pigmentos fotossintetizantes e todas as enzimas necessárias para as reações que são dependentes da luz. Essas reações, conjuntamente, são denominadas de etapa fotoquímica da fotossíntese. Em segundo lugar, a maior parte das

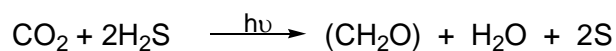
enzimas requeridas no processo de fixação do CO<sub>2</sub> para produção de carboidratos é encontrada no estroma. As reações químicas envolvidas nesse processo constituem a etapa bioquímica da fotossíntese, que, embora possa ocorrer na ausência de luz, depende do poder redutor produzido na etapa fotoquímica (HALL, 1980).

#### 4.3. A equação fundamental do processo da fotossíntese

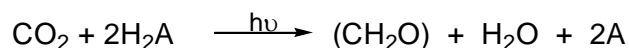
As plantas são organismos fotossintetizantes que produzem oxigênio. Nesse caso, a equação geral do processo de fotossíntese pode ser escrita da seguinte maneira:



Tanto as plantas verdes como as cianobactérias utilizam a água como doadora de átomos de hidrogênio para redução do dióxido de carbono com concomitante formação de carboidratos [representado na equação pela fórmula geral (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>] e liberação de oxigênio. No entanto, as bactérias empregam outros doadores de hidrogênio (NELSON e COX, 2002). Por exemplo, as bactérias sulfurosas verdes utilizam o sulfeto de hidrogênio como doador de hidrogênios.



Conforme mostrado na equação anterior, essas bactérias produzem enxofre no lugar de oxigênio. Assim, diferentes organismos fotossintetizantes utilizam diferentes doadores de átomos de hidrogênio para promover a redução do gás carbônico. Essa generalização pode ser representada pela equação química:



na qual  $H_2A$  corresponde a um doador de hidrogênio ( $H_2O$ ,  $H_2S$ , lactato ou outro composto orgânico, dependendo da espécie fotossintetizante) e  $A$  simboliza sua forma oxidada.

No processo fotossintético, como previamente descrito, energia luminosa, proveniente do sol, é convertida em energia química (moléculas de ATP e NADPH são produzidas). Uma questão que se coloca é: como a energia luminosa é absorvida? A resposta a essa indagação será apresentada a seguir.

Uma discussão de como essa energia luminosa é convertida em energia química será apresentada mais adiante.

#### **4.4. Diferentes tipos de pigmentos são responsáveis pela absorção da energia luminosa**

Nas plantas verdes, as membranas dos tilacóides dos cloroplastos apresentam diferentes pigmentos que são responsáveis pela absorção da energia luminosa. Um desses pigmentos é a clorofila *a*, cuja estrutura química é apresentada na Figura 2 (p. 176), e está presente nos cloroplastos de todas as plantas verdes. O sistema altamente conjugado destacado em azul é responsável pela absorção de energia. Além da clorofila *a*, muitas espécies de plantas possuem também a clorofila *b*. Do ponto de vista estrutural, na clorofila *a* o substituinte *R* corresponde ao grupo metila, enquanto na clorofila *b* este corresponde ao grupo formila.

Outros tipos de pigmentos também atuam no processo de absorção da luz durante o processo fotossintético. Nas membranas dos tilacóides dos cloroplastos das plantas superiores verdes são encontrados, por exemplo, carotenóides, sendo o  $\beta$ -caroteno e a luteína os mais importantes (Figura 2, p. 176). Estes pigmentos são comumente denominados de pigmentos acessórios ou secundários (NELSON e COX, 2002). Outros exemplos de pigmentos acessórios são as substâncias ficocianobilina e ficoeritrobilina (Figura 2, p. 176). Um exemplo de pigmento acessório previamente descrito é a peridina (Figura 15, p. 18), que desempenha papel importante na fotossíntese de dinoflagelados encontrados no fitoplâncton marinho (HOFMANN *et al.*, 1996).

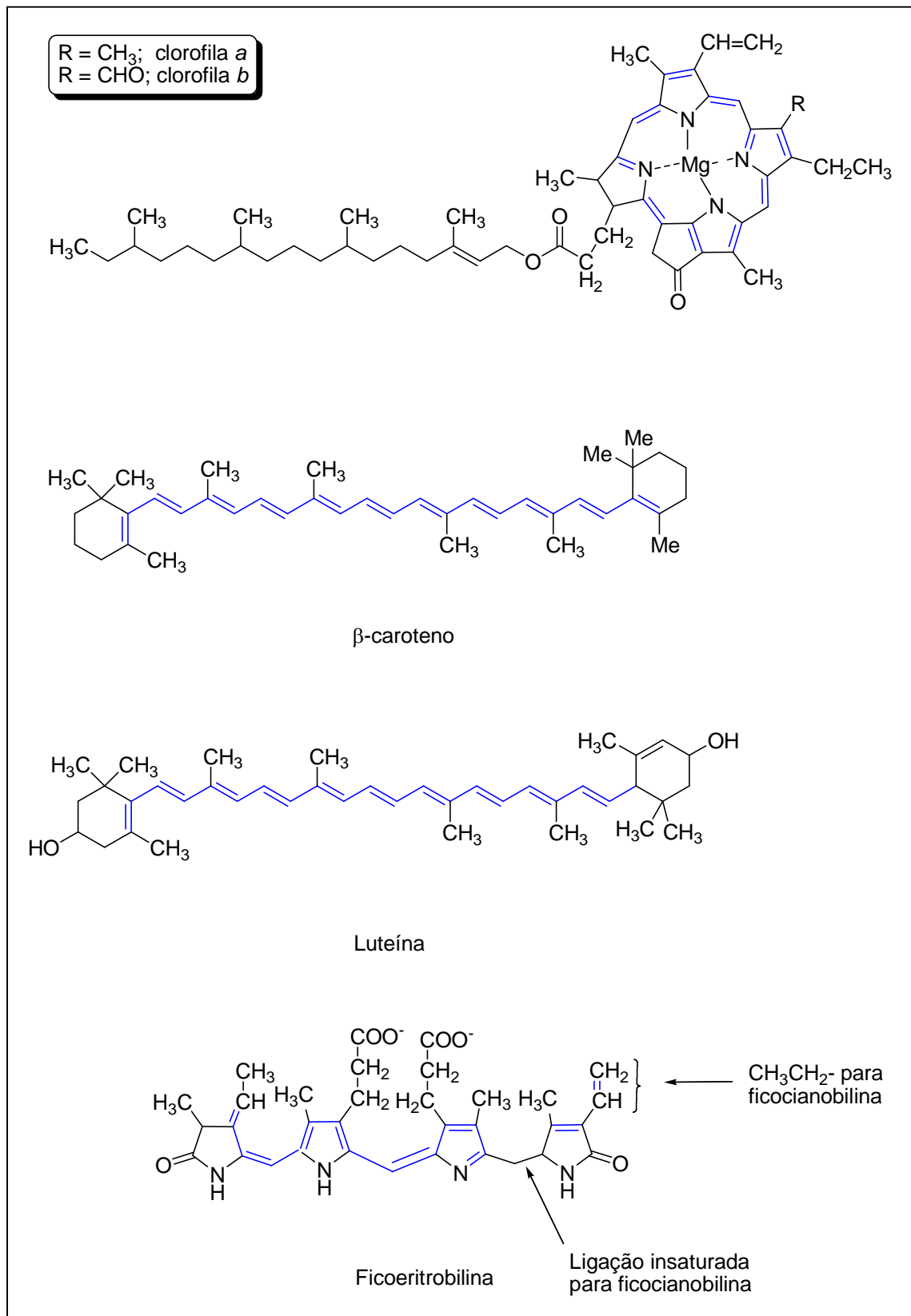
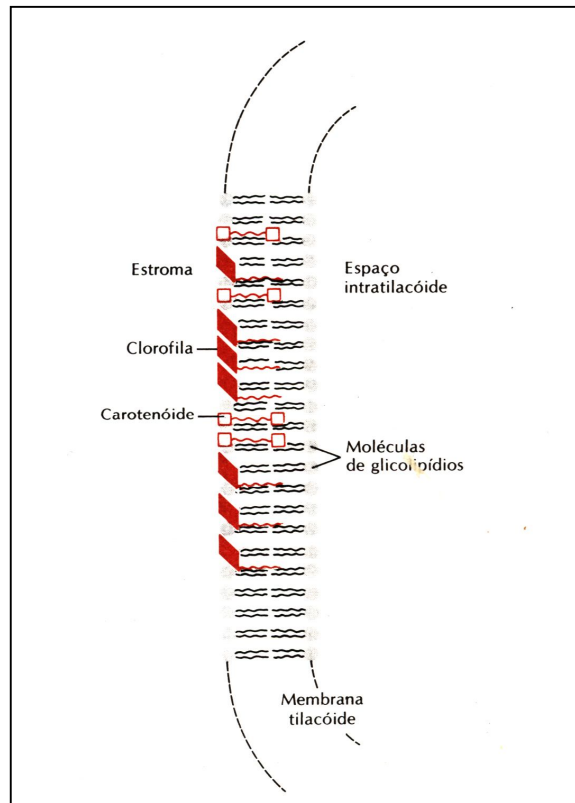


Figura 2 – Estrutura de alguns pigmentos fotossintetizantes.

Com respeito às clorofilas *a* e *b* e aos carotenóides, cabe salientar que esses compostos possuem uma cadeia apolar (LEHNINGER, 1991). Essa porção hidrofóbica desempenha papel importante, ancorando e orientando as moléculas dessas substâncias na bicamada lipídica da membrana dos tilacóides (Figura 3). Essa orientação é de importância fundamental no processo fotossintético.

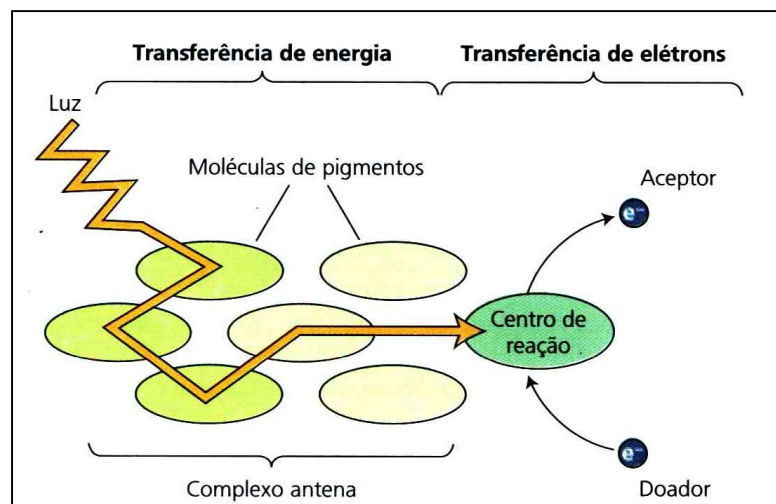


Fonte: LEHNINGER (1991).

Figura 3 – Disposição de pigmentos na bicamada lipídica da membrana dos tilacóides.

Nas membranas tilacóides, os pigmentos fotossintetizantes encontram-se organizados em complexos fotoquímicos denominados de fotossistemas I e II. Estes fotossistemas operam em série para realizar a absorção e o armazenamento de energia na fotossíntese. O fotossistema I é maximamente excitado pela luz em comprimentos de ondas maiores e apresenta alta proporção entre moléculas de clorofilas *a* e *b*. Já o fotossistema II é maximamente excitado pela luz abaixo de 680 nm e contém maior proporção de clorofila *b* (LEHNINGER, 1991).

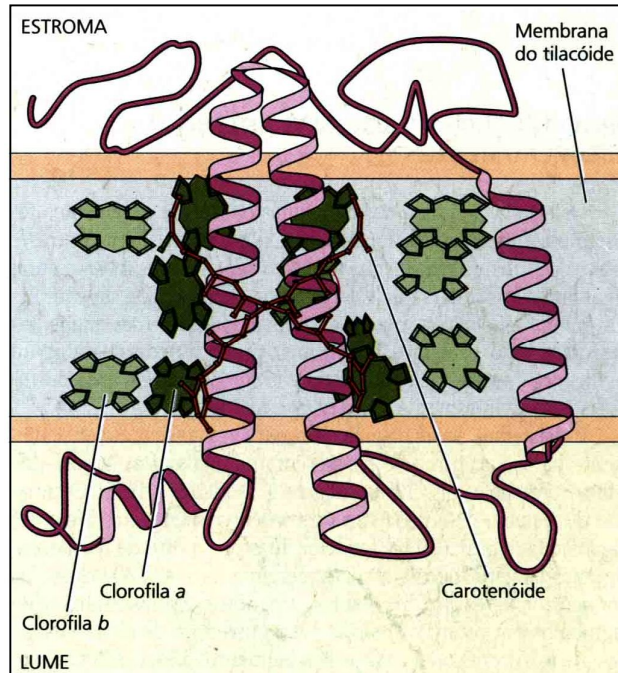
Embora todas as moléculas dos pigmentos fotossintetizantes, nos complexos fotoquímicos, possam absorver energia, há apenas uma molécula que pode de fato converter a energia luminosa em energia química. Esta molécula altamente especializada corresponde a uma molécula de clorofila combinada com uma proteína específica e é denominada de centro de reação fotoquímica. As outras moléculas dos pigmentos nos complexos fotoquímicos estão organizadas em complexos denominados de complexos antena (TAIZ e ZEIGER, 2006). Nesse caso, as moléculas dos pigmentos absorvem a energia luminosa e esta é rapidamente transmitida ao centro de reação fotoquímica (Figura 4).



Fonte: TAIZ e ZEIGER (2006).

Figura 4 – Esquema ilustrativo da transmissão da energia luminosa dos complexos antena para o centro de reação fotoquímica

Um exemplo de complexo antena conhecido é o chamado LHCII das plantas superiores (Figura 5, p. 179). A unidade funcional deste complexo corresponde a um trímero com 36 moléculas de clorofila e 6 moléculas do pigmento luteína. Na Figura 5 (p. 179) é mostrado o monômero deste complexo. A luz é absorvida por carotenóides ou clorofila *b* nos LHC e rapidamente transferida para a clorofila *a* e, então, a outros pigmentos antena intimamente associados ao centro de reação.



Fonte: TAIZ e ZEIGER (2006).

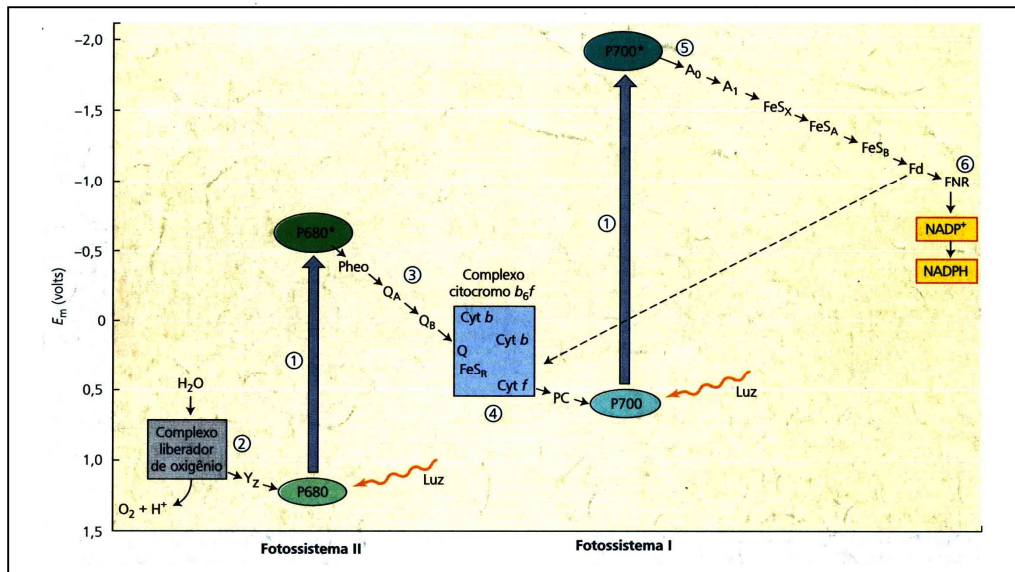
Figura 5 – Estrutura do complexo antena LHCII.

#### 4.5. O processo de conversão da energia luminosa em energia química

A maneira pela qual a energia luminosa é convertida em energia química pode ser entendida analisando-se o chamado Esquema Z da fotossíntese (Figura 6, p. 180). Este esquema tornou-se a base para o entendimento do processo fotossintético nos organismos que produzem oxigênio. É interessante observar que os fotossistemas I e II são ligados por uma cadeia transportadora de elétrons. Os fotossistemas operam física e quimicamente separados, cada um com seus próprios pigmentos antena e centros de reação fotoquímica.

A seqüência de eventos que ocorrem pode ser resumidamente descrita como se segue (NELSON e COX, 2002; TAIZ e ZEIGER, 2006).

No centro de reação fotoquímica do fotossistema I (P700), uma molécula de clorofila ligada a uma proteína específica é excitada pela luz capturada pelos pigmentos dos complexos antena. Esse processo de excitação resulta na transferência de um elétron da molécula de clorofila para um primeiro aceptor de uma cadeia transportadora de elétrons. Acredita-se que este primeiro aceptor seja uma clorofila ( $A_0$ ) e o aceptor seguinte, uma molécula de quinona



Fonte: TAIZ e ZEIGER (2006).

Figura 6 – Esquema Z da fotossíntese.

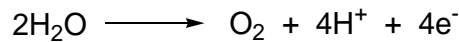
(A<sub>1</sub>). Em seguida, este elétron é transferido para uma série de proteínas sulfurosas ligadas à membrana dos tilacóides. O elétron, então, é transferido para uma ferredoxina (Fd). Numa etapa subsequente, uma flavo-proteína chamada ferredoxina-NADP oxirredutase (FNR) reduz o  $NADP^+$  a NADPH. É importante destacar que o NADPH assim produzido será utilizado no processo de fixação do  $CO_2$ , que ocorre no estroma e produz carboidratos.

Como conseqüência do processo de transferência de elétrons do centro de reação do fotossistema I para o aceitador de elétrons  $A_0$ , há uma deficiência eletrônica no fotossistema I, a qual é preenchida via elétrons que chegam do fotossistema II por intermédio de uma outra cadeia transportadora de elétrons.

Assim, a clorofila do centro de reação do fotossistema II também absorve energia oriunda dos pigmentos antena e transfere um elétron para o primeiro aceitador da cadeia de transporte de elétrons que conecta os dois fotossistemas. Esse primeiro aceitador corresponde a uma molécula de feofetina (este primeiro aceitador foi representado por PheO na Figura 6). Este aceitador, por sua vez, transfere o elétron para os receptores  $Q_A$  e  $Q_B$  que são plastoquinonas. O complexo citocromo  $b_6/f$  recebe o elétron da substância  $Q_B$  e o transfere para a plastocianina, uma proteína solúvel que, então reduz o fotossistema I oxidado.



Uma pergunta importante se coloca nesse ponto: como a vacância eletrônica do fotossistema II é preenchida? Isto é possível pelos elétrons provenientes da oxidação da água com concomitante produção de O<sub>2</sub> segundo a equação:



Embora exista grande quantidade de informação sobre o processo de oxidação da água, não se conhece exatamente o mecanismo pelo qual ele ocorre. Sabe-se, porém, que o manganês é um cofator importante no processo de oxidação da água (McEVOY e BRUDVIG, 2006).

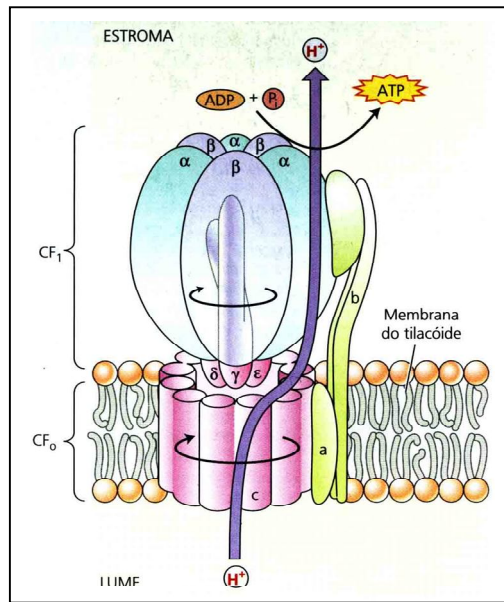
#### **4.6. A síntese de ATP durante a fotossíntese: fotosforilação acíclica e cíclica**

Na seção anterior descreveu-se como a energia luminosa é utilizada para produção de NADPH durante a fotossíntese. Contudo, parte da energia luminosa capturada também é convertida em ATP. Como essa conversão é efetuada?

Atualmente é amplamente aceito que a produção de ATP ocorre via mecanismo quimiosmótico.

“O princípio básico da quimiosmose é que as diferenças na concentração de íons e as diferenças no potencial elétrico através das membranas são uma fonte de energia livre que pode ser utilizada pela célula. As diferenças no potencial químico de qualquer espécie molecular cujas concentrações não são as mesmas em lados opostos de uma membrana fornecem tal fonte de energia” (TAIZ e ZEIGER, 2006).

A Figura 6 (p. 180) mostra que o transporte de elétrons que ocorre durante a fotossíntese aumenta a concentração de H<sup>+</sup> no interior dos tilacóides. Assim, existe uma diferença de concentração de íons H<sup>+</sup> e, por conseqüência no potencial elétrico entre o interior dos tilacóides (chamado de lume, Figura 1, p. 173) e o estroma. Esse gradiente eletroquímico é utilizado pela enzima ATP sintase para produção de ATP (Figura 7, p. 182).



Fonte: TAIZ e ZEIGER (2006).

Figura 7 – A estrutura da ATP sintase e a síntese de ATP.

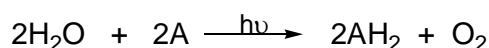
“Essa enzima consiste de duas partes: uma hidrofóbica ligada à membrana, chamada  $CF_0$ , e uma porção que sai da membrana para dentro do estroma, chamada  $CF_1$ . A  $CF_0$  parece formar um canal através da membrana, pelo qual os prótons podem passar. A  $CF_1$  é formada por vários peptídeos, incluindo três cópias de cada um dos peptídeos  $\alpha$  e  $\beta$  arranjados alternadamente de forma similar aos gomos de uma laranja. Enquanto os sítios catalíticos estão localizados primariamente nos  $\beta$ -polipeptídeos, acredita-se que muitos outros peptídeos tenham uma função primeiramente de regulação. A  $CF_1$  é a porção do complexo onde o ATP é “sintetizado”” (TAIZ e ZEIGER, 2006).

A produção de ATP, como discutida anteriormente, é chamada de fotofosforilação acíclica. Entretanto, sabe-se que há um outro tipo de fluxo de elétrons induzido pela luz durante o processo de fotossíntese, que é denominado de fotofosforilação cíclica. Nesse caso, o fluxo de elétrons envolve apenas o fotossistema I (seta pontilhada, Figura 6, p. 180), que é denominado cíclico porque o elétron ejetado do fotossistema I não é utilizado para redução do  $NADP^+$ . Ao contrário, conforme mostrado na Figura 6 (p. 180) pela seta pontilhada, esse elétron retorna à vacância eletrônica do fotossistema I. Essa via alternativa do fluxo de elétrons não leva à formação de NAPH ou oxigênio, mas é acompanhada de formação de íons  $H^+$  a partir do complexo citocromo

b. Sabe-se, porém, que o transporte cíclico de elétrons é acompanhado da síntese de ATP. A formação de ATP pela fotofosforilação cíclica parece ocorrer quando a célula vegetal já está completamente suprida de NAPH e ainda requer ATP. Contudo, pouco é conhecido sobre a regulação dessa via cíclica (LENINGHER, 1991).

#### 4.7. A Reação de Hill

Em 1937, Robert Hill, na Universidade de Cambridge, realizou experimentos que foram de importância fundamental no entendimento dos eventos que ocorrem na fotossíntese. Empregando centrifugação diferencial, ele conseguiu isolar cloroplastos a partir de plantas. Ele determinou que, quando extratos contendo cloroplastos eram iluminados e suplementados com certas substâncias, ocorria a liberação de oxigênio (NELSON e COX, 2002). Essas substâncias, como o ferricianeto de potássio, o corante 2,6-diclorofenolindolfenol e ferrioxalato de potássio, atuavam como receptores não naturais de elétrons e eram reduzidas, na presença de água, segundo a equação química:



em que A é um receptor artificial de elétrons.

O processo sumariado pela equação anterior é conhecido como reação de Hill, e os aceptores artificiais de elétron (como, por exemplo, o ferricianeto de potássio) são denominados reagentes de Hill.

O progresso da reação de Hill pode ser monitorado empregando-se um eletrodo capaz de determinar a quantidade de oxigênio liberada; métodos espectrofotométricos também podem ser utilizados. Por exemplo, o corante 2,6-diclorofenolindolfenol, um dos compostos utilizados por Hill em seus experimentos, apresenta coloração azul na sua forma oxidada e na forma reduzida é incolor (Figura 8, p. 184).

Assim, quando suspensões de cloroplastos são suplementadas com 2,6-diclorofenolindolfenol e iluminadas, observa-se que o corante azul torna-se incolor – uma mudança de coloração que pode ser monitorada espectrofotometricamente.

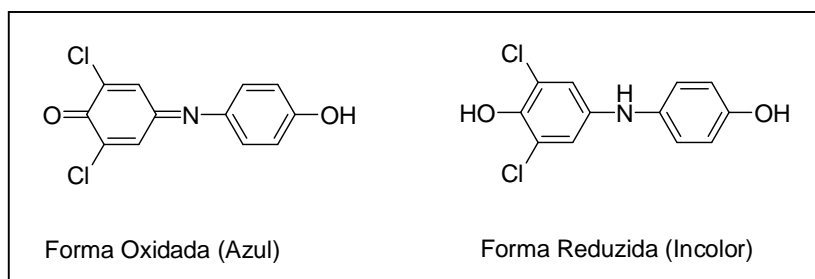


Figura 8 – Formas oxidada e reduzida do corante 2,6-diclorofenolindolfenol.

A importância da reação de Hill está relacionada ao fato de que este pesquisador demonstrou como a absorção de luz induz uma alteração química que resulta na conversão da energia luminosa em energia química. Além disso, Hill também observou em seus experimentos que não havia produção de  $\text{CO}_2$ . Essa observação demonstra o fato de que na fotossíntese a liberação de oxigênio pode ser separada da redução do  $\text{CO}_2$ .

#### 4.8. Avaliação da atividade fitotóxica das 3-benzil-5-arilideno-furan-2(5H)onas 65-99

A reação de Hill tem sido utilizada para avaliar a habilidade que substâncias possuem de interferir ou não na fotossíntese. Isso porque substâncias que inibem a reação de Hill geralmente provocam inibição do processo de fotossíntese em plantas e podem ser consideradas como estruturas-modelo para o desenvolvimento de novos herbicidas (HANSCH e LEO, 1995).

Como previamente mencionado, os nostoclídeos **(1)** (p. 15) são estruturalmente similares à cianobacterina **(15)** (p. 19). Esta última substância apresenta atividade fitotóxica comprovada, sendo capaz de inibir o transporte de elétrons do fotossistema II da fotossíntese. Além disso, investigações conduzidas por Gleason (1990) demonstraram que este composto é capaz de danificar a membrana dos tilacóides no organismo *Euglena gracilis*.

Tendo em vista a similaridade estrutural entre a cianobacterina **(15)** (p. 19) e os nostoclídeos **(1)** (p. 15), avaliou-se a atividade fitotóxica das substâncias 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5H)-onas **65-99**, análogas aos nostoclídeos, como potenciais inibidores da reação de Hill.

## 4.9. Material e Métodos

As substâncias **65-99** (Tabela 1, p. 187), sintetizadas conforme discutido na Seção 2.2.2. (p. 33), foram submetidas a testes biológicos para avaliação de suas atividades fitotóxicas, conforme metodologia descrita a seguir.

### 4.9.1. Isolamento de cloroplastos

Cloroplastos fotossinteticamente ativos foram extraídos de folhas de espinafre (*Spinacea oleracea* L.), obtidas em supermercados ou feiras livres. Para o processo de extração, folhas livres da nervura central e das extremidades basal e apical foram misturadas com uma solução-tampão 20 mmol L<sup>-1</sup> de *N*-tris(hidroximetil)metilglicina (tricina)-NaOH (pH = 8,0; 5 mL de solução/g de material vegetal), previamente resfriada em banho de gelo e contendo 10 mmol L<sup>-1</sup> de NaCl, 5 mmol L<sup>-1</sup> de MgCl<sub>2</sub> e 0,4 mol L<sup>-1</sup> de sacarose. Esse material foi homogeneizado em um liquidificador doméstico por 30 segundos, empregando-se velocidade máxima. O material macerado foi filtrado através de gaze cirúrgica, e o filtrado, centrifugado a 4 °C (1 minuto, 500 g). O sobrenadante foi submetido a nova centrifugação (10 minutos, 1.500 g). Os cloroplastos, contidos no precipitado, foram então ressuspensos em uma solução não-tamponada de sacarose. A suspensão foi imediatamente diluída (proporção de 1:1) com uma solução tamponada de sacarose. A nova suspensão assim obtida foi mantida em banho de gelo e abrigada da luz, sendo utilizada logo após sua preparação. Para determinação do teor de clorofila, alíquotas dessa suspensão foram pipetadas e convenientemente diluídas com acetona 80% (v/v). Após diluição, medidas de absorvância foram feitas nos comprimentos de onda de 645 e 663 nm. O conteúdo de clorofila foi calculado com base na fórmula de Arnon (HALL, 1980):

$$\text{Clorofila } (\mu\text{g mL}^{-1}) = 20,2 (A_{645}) + 8,02 (A_{663})$$

#### 4.9.2. Avaliação da atividade fitotóxica das lactonas 3-benzil-5-(arilideno-furan-2(5H)-onas

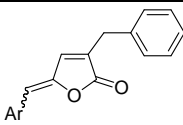
Alíquotas da suspensão de cloroplastos com 20  $\mu\text{g}$  de clorofila foram incubadas a 24 °C em cubetas de 1 mL contendo solução tamponada de tricina-NaOH (pH = 8,0), 10 mmol L<sup>-1</sup> de NaCl, 5 mmol L<sup>-1</sup> de MgCl<sub>2</sub>, 0,2 mol L<sup>-1</sup> de sacarose e 1 mmol L<sup>-1</sup> de K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>]. A avaliação foi efetuada expondo-se a cubeta a uma luz saturante (800  $\mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ ). A taxa de redução do ferricianeto foi medida a 420 nm a cada 30 segundos durante 10 minutos e contra um branco. Atividade foi calculada sobre a porção linear da curva, a partir de coeficiente de extinção molar de 1.000 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>. Nas condições adotadas, o valor para controles não-tratados foi 59,3  $\pm$  2,0 nmol de ferricianeto reduzido s<sup>-1</sup> (mg de clorofila)<sup>-1</sup> em 36 preparações independentes de suspensões de cloroplastos.

As arilideno furanonas análogas aos nostoclídeos **65-99** foram dissolvidas em DMSO, de modo a obter soluções cujos valores de concentração foram de 25 mmol L<sup>-1</sup> ou 50 mmol L<sup>-1</sup>. Em seguida, essas soluções foram convenientemente diluídas com água. A avaliação do efeito desses compostos, nas concentrações de 5 e 10  $\mu\text{mol L}^{-1}$ , sobre a reação de Hill foi conduzida via adição desses compostos às suspensões de cloroplastos preparadas como descrito no item 4.9.1. (p. 185) Para cada valor de concentração utilizado, os experimentos foram realizados em triplicata. Os resultados foram expressos como porcentagem dos controles não-tratados.

#### 4.10. Resultados e Discussão

As arilidenofuranonas sintetizadas **65-99** foram avaliadas *in vitro* no tocante à sua habilidade em interferir ou não no transporte de elétrons, dirigido pela luz, da água para um oxidante não-biológico (reação de Hill). O reagente de Hill utilizado, neste caso, correspondeu ao composto ferricianeto de potássio. Na avaliação da atividade fitotóxica foram utilizadas concentrações de 5 e 10  $\mu\text{mol L}^{-1}$ . O herbicida comercial diuron foi utilizado como controle positivo. Os resultados são apresentados na Tabela 1 (p. 187).

Tabela 1 – Avaliação *in vitro* da atividade fitotóxica de lactonas análogas aos nostoclídeos sobre a redução do ferricianeto de potássio na presença de cloroplastos isolados de folhas de *Spinacia oleracea*<sup>a</sup>



Composto	Grupo Arilideno	5 $\mu\text{mol L}^{-1}$	10 $\mu\text{mol L}^{-1}$
65	benzilideno	87,3 $\pm$ 3,2	70.8 $\pm$ 1.4
66	1,3-dioxalanobenzilideno	101,0 $\pm$ 1,7	104.1 $\pm$ 2.3
67	2,4,6-trimetoxibenzilideno	74,8 $\pm$ 2,4	56.4 $\pm$ 2.1
68	4-dimetilaminobenzilidene	94,3 $\pm$ 2,7	92.9 $\pm$ 1.5
69	2-cloro-4-dimetilaminobenzilideno	86,2 $\pm$ 1,5	74.7 $\pm$ 4.2
70	2,5-dimetoxibenzilideno	69,7 $\pm$ 0,6	56.5 $\pm$ 2.7
71	4-nitrobenzilideno	50,2 $\pm$ 1,6	42.2 $\pm$ 1.0
72	3-bromobenzilideno	86,2 $\pm$ 3,6	77.4 $\pm$ 2.9
73	4-metilbenzilideno	99,2 $\pm$ 2,1	92.0 $\pm$ 1.7
74	3-nitrobenzilideno	70,0 $\pm$ 1,0	60.5 $\pm$ 0.8
75	3-metilbenzilideno	92,0 $\pm$ 2,1	83.3 $\pm$ 2.6
76	4-clorobenzilideno	102,4 $\pm$ 0,3	94.2 $\pm$ 1.4
77	3-clorobenzilideno	94,2 $\pm$ 0,7	79.7 $\pm$ 4.8
78	4-metoxibenzilideno	91,5 $\pm$ 0,7	85.0 $\pm$ 1.4
79	4-fluorobenzilideno	90,8 $\pm$ 1,1	74.4 $\pm$ 1.8
80	4-bromobenzilideno	104,2 $\pm$ 3,2	95.8 $\pm$ 3.8
81	3-fluorobenzilideno	90,5 $\pm$ 2,9	71.2 $\pm$ 1.2
82	2-fluorobenzilideno	75,5 $\pm$ 3,3	50.5 $\pm$ 1.9
83	2-clorobenzilideno	80,6 $\pm$ 2,3	69.2 $\pm$ 3.7
84	2-metilbenzilideno	83,3 $\pm$ 0,4	74.0 $\pm$ 0.1
85	4-etilbenzilideno	59,4 $\pm$ 1,5	49.3 $\pm$ 4.1
86	2-bromobenzilideno	95,5 $\pm$ 2,9	78.2 $\pm$ 2.2
87	pentafluorobenzilideno	101,1 $\pm$ 5,0	93.4 $\pm$ 2.8
88	4-trifluorometilbenzilideno	65,4 $\pm$ 2,7	44.5 $\pm$ 1.7
89	3-trifluorometilbenzilideno	72,7 $\pm$ 4,8	50.1 $\pm$ 1.7
90	2-trifluorometilbenzilideno	76,5 $\pm$ 4,5	55.1 $\pm$ 2.6
91	4-cianobenzilideno	105,2 $\pm$ 3,3	97.1 $\pm$ 0.8
92	3-cianobenzilideno	105,9 $\pm$ 3,8	103.9 $\pm$ 2.2
93	3-dimetilaminobenzilideno	89,1 $\pm$ 3,2	61.4 $\pm$ 5.4
94	4-fenilbenzilideno	98,6 $\pm$ 1,9	96.6 $\pm$ 4.3
96	4-hidroxibenzilideno	95,7 $\pm$ 5,2	93.5 $\pm$ 2.3
97	3-hidroxibenzilideno	101,6 $\pm$ 3,5	93.1 $\pm$ 0.8
98	2-hidroxibenzilideno	103,2 $\pm$ 1,2	100.9 $\pm$ 1.6
99	3-hidroxi-4-metoxibenzilideno	102,3 $\pm$ 1,2	95.2 $\pm$ 1.9
	diuron	6.8 $\pm$ 0.5	4,9 $\pm$ 0,7

<sup>a</sup> Atividade determinada conforme metodologia descrita na Seção 4.9 (Material e Métodos).

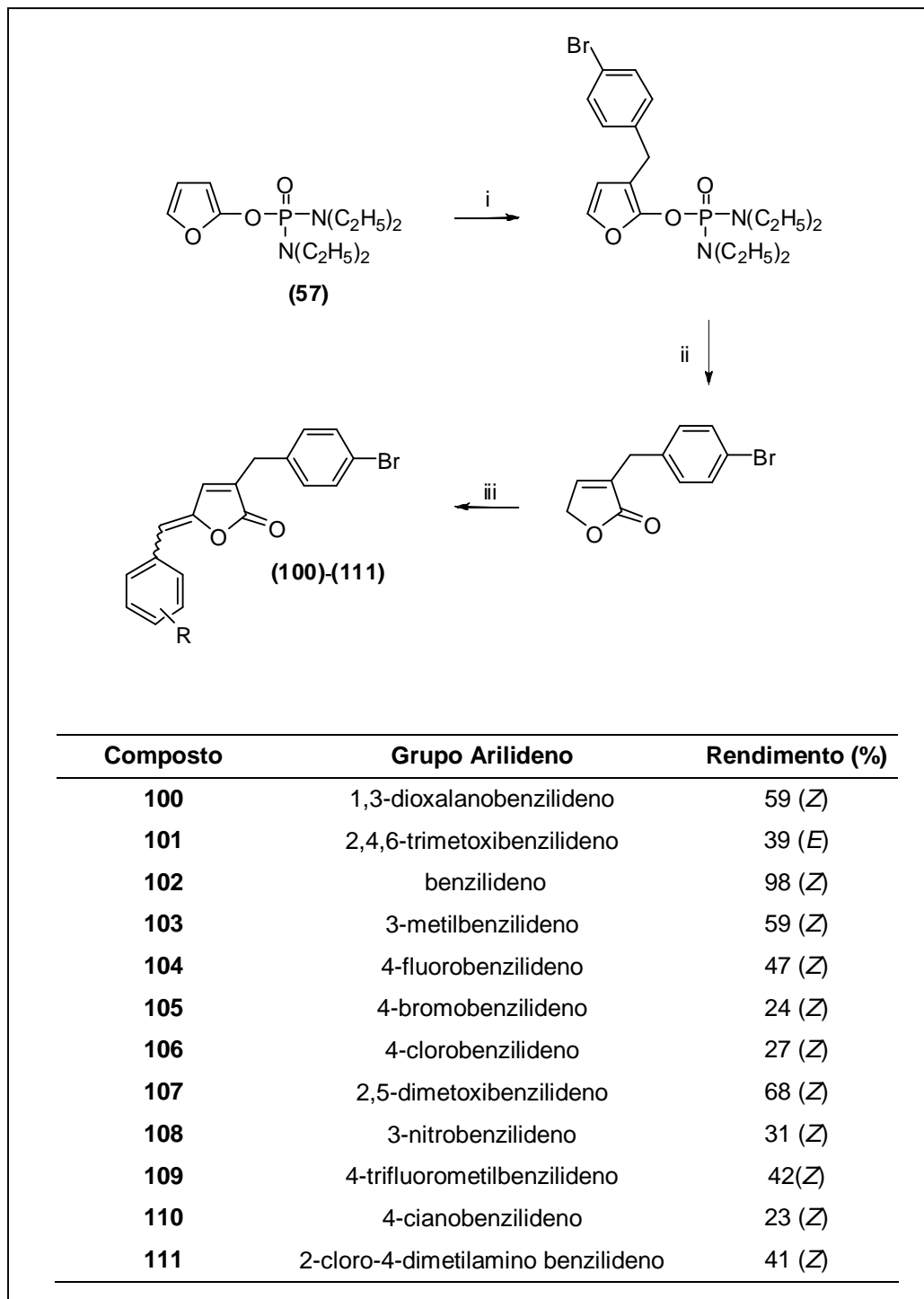
Os resultados apresentados na Tabela 1 (p. 187) mostram que, dentre dos 34 compostos submetidos à avaliação da atividade fitotóxica, 21 substâncias reduziram significativamente a taxa de transporte de elétrons, dirigido pela luz, na concentração de  $10^{-5}$  mol L<sup>-1</sup>. Dentre os compostos mais ativos, oito análogos causaram inibição do transporte de elétrons superior a 40% (substâncias **67**, **70**, **71**, **74**, **82**, **85**, **88** e **93**).

Ainda com relação à Tabela 1 (p. 187), outros aspectos merecem ser destacados. Primeiramente, considerando-se os compostos mais ativos, a presença de um grupo retirador de elétrons parece potencializar significativamente a atividade biológica, conforme observado para as substâncias **71** e **88**. Em segundo lugar, embora nenhum dos compostos testados tenha apresentado atividade comparável à do herbicida comercial diuron, utilizado como controle positivo, a grande variedade de compostos avaliados mostra como diferentes grupos funcionais ligados ao anel benzilidênico, bem como suas posições neste anel, influenciam a atividade. Merece ser destacado o fato de que os compostos contendo o grupo trifluorometila ligado em posição *orto*, *meta*, ou *para* do anel benzilidênico levaram a uma inibição significativa da taxa de transporte de elétrons na reação de Hill. Dentre os compostos que causaram mais de 40% de inibição do transporte de elétrons, aqueles com grupos fortemente retiradores de elétrons na posição *para* do anel benzilidênico (compostos **71** e **88**) corresponderam às substâncias mais ativas.

Conforme mencionado na Introdução (Capítulo 1), a estrutura dos nostoclídeos pode ser considerada como possuindo três regiões (Esquema 6, p. 24) que poderiam ser exploradas em termos de modificação estrutural visando o preparo de análogos. Explorar essas regiões, no tocante à obtenção de diferentes derivados dos nostoclídeos, seria altamente desejável, a fim de que vários compostos possam ser avaliados, comparados e, assim, buscar a potencialização da atividade biológica dessa classe de substâncias.

Recentemente, no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) da Universidade Federal de Viçosa, uma série de 12 substâncias foram preparadas, conforme mostrado na Esquema 1 (p. 189), apresentando um átomo de bromo na posição *para* do anel aromático do grupo benzila (BARBOSA *et al.*, 2007).





Esquema 1 – Rota sintética utilizada no preparo dos análogos aos nostoclídeos. i) *n*-BuLi, THF/HMPA (5:1), -78 °C; *p*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>BrCH<sub>2</sub>Br; ii) HCOOH (76% para as etapas i e ii); e iii) ArilCHO, TBDMSOTf, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 1h; DBU, reflux, 1h-3h.

A atividade fitotóxica dos compostos **100-111**, via inibição do transporte de elétrons na reação de Hill, também foi avaliada. Desse modo, foi possível estabelecer uma comparação entre a atividade inibitória dos análogos do tipo 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5*H*)-onas (Tabela 1, p. 187) e os compostos bromados correspondentes (Esquema 1, p. 189).

O diagrama apresentado na Figura 9 (p. 191) compara a eficiência das arilidenofuranonas bromadas (ii) e as correspondentes substâncias não-bromadas (compostos **66, 65, 67, 69, 70, 74, 75, 76, 79, 80, 88 e 91**) no tocante às porcentagens de inibição do transporte de elétrons na reação de Hill. As substâncias foram avaliadas na concentração de 20  $\mu\text{mol L}^{-1}$ . A linha mostrada no diagrama indica igual eficiência dos compostos bromados e não bromados. Um ponto acima da linha do gráfico indica que o análogo não-bromado é mais eficiente do que o bromado; um ponto abaixo da linha indica que o análogo bromado apresenta maior eficiência. Assim, *como uma tendência geral*, os análogos não-bromados apresentaram atividade inibitória, sobre o transporte de elétrons na reação de Hill, um pouco mais acentuada do que os correspondentes compostos bromados. Isso se deve, possivelmente, à menor solubilidade dos compostos bromados, conforme observado durante o processo de avaliação da atividade biológica, comparativamente aos análogos não-bromados.

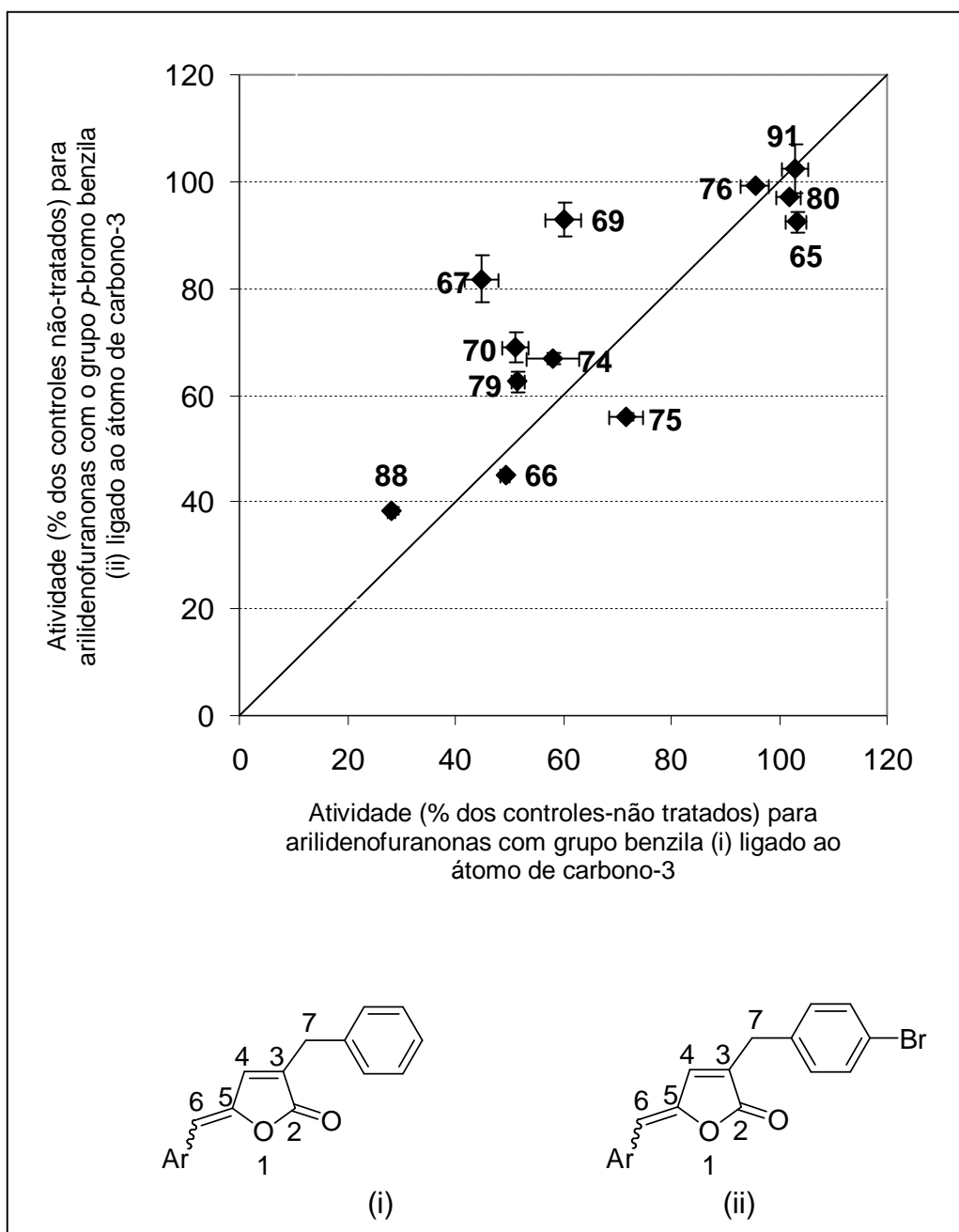


Figura 9 – Comparação da eficiência da atividade inibitória dos análogos do tipo 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5*H*)-onas (**66**, **65**, **67**, **69**, **70**, **74**, **75**, **76**, **79**, **80**, **88** e **91**) e os correspondentes compostos bromados.

#### 4.11. Conclusões

Várias 3-benzil-arilideno-furan-2(5H)-onas foram avaliadas com respeito à sua capacidade de inibirem o transporte de elétrons fotossintético em células eucarióticas. Enquanto algumas substâncias não apresentaram atividade inibitória significativa, outras lactonas foram capazes, na faixa de concentração micromolar, de causar efeito inibitório superior a 40%. Os resultados mostraram que os diferentes grupos ligados ao anel benzilidênico influenciam a atividade biológica. Os melhores inibidores da chamada reação de Hill foram as lactonas contendo grupos fortemente retiradores de elétrons. A comparação de algumas 3-benzil-arilideno-furan-2(5H)-onas, que são não-substituídas no anel aromático do grupo benzila, com as correspondentes furanonas bromadas na posição *para* do anel aromático do grupo benzila, mostrou que as lactonas não-bromadas são, de modo geral, mais ativas do que as correspondentes substâncias bromadas.

## CAPÍTULO 5

### AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE CITOTÓXICA DE FURANONAS ANÁLOGAS AOS NOSTOCLÍDEOS

#### 5.1. Introdução

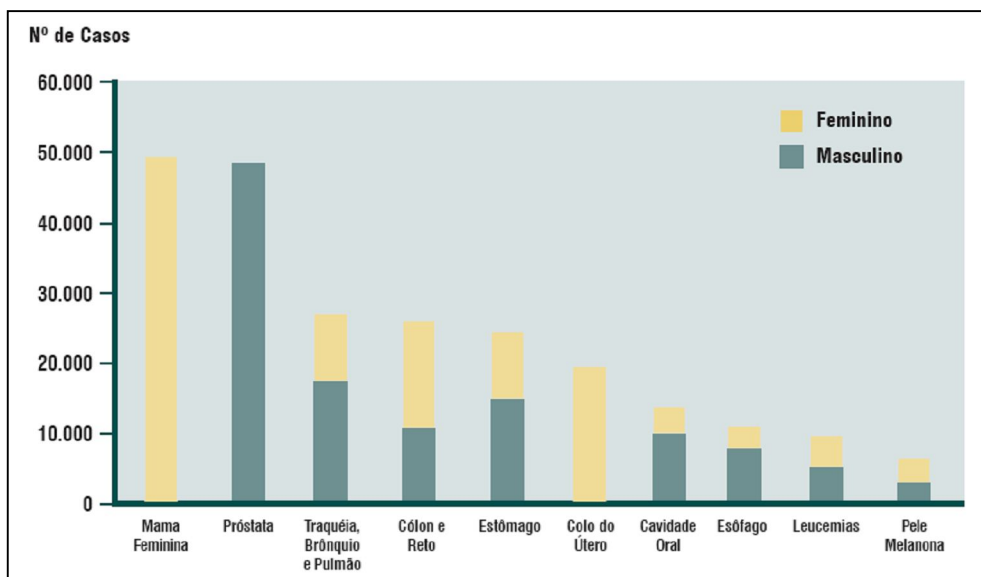
A palavra câncer, do ponto de vista etimológico, tem origem no latim - *cancer*, *cancri* - e significa caranguejo.

“O médico grego Galeno (131-201 d.C.) acrescentou a acepção de ‘câncer, tumor, cancro’ à de ‘caranguejo’, pela semelhança entre as patas do caranguejo e as veias intumescidas que circundam a parte do corpo afetada pelo tumor” (HOUAIS, 1995).

Modernamente, o significado científico da palavra câncer relaciona-se ao termo neoplasma que, segundo o Novo Dicionário Aurélio, corresponde a “qualquer tumor, benigno ou maligno; neoplasia, blastoma”.

Conforme citado por Almeida *et al.* (2005), o câncer é a terceira causa de óbitos no mundo, segundo revelado por uma pesquisa realizada pela Organização Mundial de Saúde, matando cerca de 6 milhões de pessoas por ano. No Brasil, estimativas para o ano de 2006 (Instituto Nacional do Câncer – INCA, 2005) apontavam para o surgimento de 234.570 novos casos de câncer para o sexo masculino e 237.480 novos casos para o sexo feminino. Estimou-se que o câncer de pele não-melanoma (116 mil casos) seria o mais incidente

na população brasileira, seguido de tumores de mama feminina (49 mil), próstata (47 mil), pulmão (27 mil), cólon e reto (25 mil), estômago (23 mil) e colo do útero (19 mil) (Figura 1).



Fonte: INCA (2005). Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil.

Figura 1 – Tipos de câncer mais incidentes, projetados para 2006, na população brasileira.

A quimioterapia corresponde a uma das formas de tratamento disponíveis para se combater o câncer. Nesse sentido, fármacos são utilizados com o objetivo primário de destruir as células neoplásicas (células cancerígenas), preservando-se as células normais. Cabe salientar que o câncer está relacionado a um processo rápido e incontrolável de divisão e crescimento autônomo das células do organismo. Vários agentes antineoplásicos foram descobertos, citando-se como exemplos a cisplatina (comercialmente Platinil<sup>®</sup> ou PlatinoI<sup>®</sup>), a doxorubicina (e seus congêneres), a procarbazina (Natulanar<sup>®</sup>), a mitoxantrona (Novantrone<sup>®</sup>), o mitotano (Lysodren<sup>®</sup>) e taxol<sup>®</sup>. A busca por compostos cada vez mais eficientes no combate ao câncer é uma área de intensa pesquisa.

Na busca por novas substâncias antineoplásicas, diferentes butenolídeos têm sido isolados, apresentando atividade antitumoral e citotóxica. No tocante a esse aspecto, a muconina (Figura 13, p. 16), os rubrolídeos, goniobutenolídeos (Figura 15, p. 18), e a sarcófina (BERNSTEIN *et al.*, 1974) (Figura 2, p. 195) são exemplos de butenolídeos que podem ser mencionados.

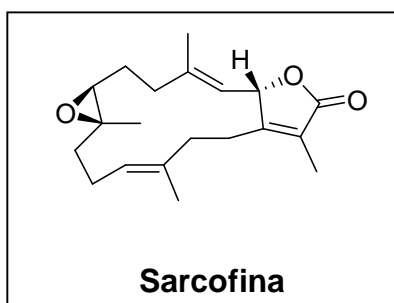


Figura 2 – Estrutura do butenolídeo sarcosina.

Os nostoclídeos **(1)** (p. 15), conforme descrito por Xuemin *et al.* (1993), apresentam moderada citotoxicidade ( $IC_{50} = 10 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) contra células Neuro-2a CCL 131 e KB CCL17. Nesse contexto, e considerando que nenhuma investigação extensiva sobre a citotoxicidade de substâncias análogas aos nostoclídeos é descrita na literatura, decidiu-se avaliar a atividade citotóxica de 3-bromobenzil-5-arilidenofuran-2(5H)-onas e 3-benzil-5-arilideno-furan-2(5H)-onas.

## 5.2. Material e Métodos

### 5.2.1. Procedimentos sintéticos

As substâncias **65-82**, **84-86** e **90-99** (Tabela 5, p. 130), utilizadas na avaliação da atividade citotóxica, foram preparadas conforme detalhado na Seção 2.2.2 (p. 33). O Esquema 1 (p. 189) ilustra a síntese das lactonas **100**, **102**, **103** e **108**.

### 5.2.2. Ensaio biológico para avaliação da atividade citotóxica

Linhagens celulares foram cultivadas em frascos plásticos para cultura (Corning, 25 cm<sup>2</sup>, volume de 500 mL para células aderidas, e 75 cm<sup>2</sup>, volume de 250 mL para células em suspensão), utilizando-se o meio de cultura RPMI 1640 complementado com 10% de soro fetal bovino, solução 2 mmol L<sup>-1</sup> de glutamina, 100  $\mu\text{g mL}^{-1}$  de estreptomicina e 100 U mL<sup>-1</sup> de penicilina. As células foram incubadas em estufa a 37 °C com atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub>, seguido da

observação do crescimento celular com o auxílio de microscópio de inversão a cada 24 horas. Quando necessário, as células foram replicadas em meio de cultura novo, em uma concentração de  $0,5-1,0 \times 10^6$  células  $\text{mL}^{-1}$ .

As células em suspensão ou monocamadas foram distribuídas em multiplacas de 96 cavidades, numa densidade de  $0,3 \times 10^6$  células (para as células suspensas) e  $0,7 \times 10^5$  células (para as células aderidas). As lactonas **65-82**, **84-86**, **90-99**, **100**, **102**, **103** e **108** dissolvidas em DMSO (5%) foram incubadas por 72 horas, juntamente com a suspensão de células. O crescimento das células tumorais foi quantificado com base na habilidade das células vivas de converterem o corante brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2*H*-tetrazólio (MTT), de coloração amarelada, na substância de coloração azul formazan. A doxorubicina foi utilizada como controle positivo. Após o período de incubação, as placas foram centrifugadas (1.500 rpm por 15 minutos), e o sobrenadante, descartado. Cada cavidade recebeu 200  $\mu\text{L}$  da solução de MMT ( $0,5 \text{ mg mL}^{-1}$  de MTT) e foi reincubada durante três horas, em estufa a  $37^\circ\text{C}$  e a 5% de  $\text{CO}_2$ . Após esse período, as placas foram novamente centrifugadas (3.000 rpm 10 minutos), sendo o sobrenadante desprezado. O precipitado resultante foi ressuscitado em 150  $\mu\text{L}$  de DMSO. Para quantificação do sal reduzido nas células vivas, as absorvâncias foram medidas com o auxílio do espectrofotômetro de placa, no comprimento de onda de 550 nm.

### 5.3. Resultados e Discussão

A citotoxicidade das lactonas foi avaliada segundo o método MTT (MOSMAN, 1983). O ensaio consiste em uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal amarelo brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2*H*-tetrazólio (MTT) para o produto de cor azul formazan, pela atividade da enzima succinil-desidrogenase presente na mitocôndria da célula viável, permitindo dessa maneira quantificar a porcentagem de células vivas.

As lactonas **65-82**, **84-86** e **90-99** (Tabela 5, p. 130) foram inicialmente avaliadas em concentração única ( $25 \mu\text{g mL}^{-1}$ ), em duplicata ou triplicata. Três linhagens de célula foram utilizadas nos ensaios biológicos: HL-60 (leucemia promielocítica), HCT-8 (carcinoma do cólon) e SF295 (cérebro). Nesse caso, os



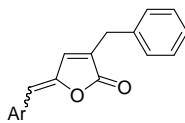
experimentos foram analisados segundo suas médias de inibição. Os resultados encontrados são apresentados na Tabela 1 (p. 198).

Conforme pode ser percebido, seis lactonas (destacadas com o símbolo † na coluna correspondente ao Grupo Arilideno) apresentaram moderada (MO) atividade citotóxica. Embora os tipos de linhagem de célula empregada tenham sido diferentes, esse resultado é comparável à citotoxicidade reportada na literatura para os nostoclídeos **(1)** (XUEMIN *et al.*, 1993). Assim, procedeu-se a uma investigação mais detalhada da citotoxicidade das lactonas **65, 67, 80 e 96-98**.

O efeito das substâncias mencionadas no parágrafo anterior foi avaliado contra quatro linhagens de células tumorais: HL-60 (leucemia promielocítica), HCT-8 (carcinoma de cólon), MDA/MB-435 e SF295 (cérebro). Os valores de IC<sub>50</sub> encontrados ( $\mu\text{ mol L}^{-1}$ ), no tocante à inibição da proliferação (%) após 72 horas de incubação, são apresentados na Tabela 2 (p. 199). Para determinação dos valores de IC<sub>50</sub> ( $\mu\text{ mol L}^{-1}$ ), diferentes concentrações (0,39 – 25  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) foram utilizadas. Para melhor avaliação dos parâmetros estruturais que possam influenciar a citotoxicidade, o efeito das lactonas **100, 102, 103 e 108**, recentemente preparadas no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos – LASA (UFV), sobre as mesmas linhagens de células também foi determinado (Tabela 2, p. 199).

Conforme mostrado na Tabela 2 (p. 199), a substância **65** não apresentou efeito algum contra as linhagens de célula HL-60, MDA/MB-435 e SF295; uma modesta atividade foi observada contra a linha de células HCT-8. Os dados obtidos para o composto **100**, um análogo da substância **65** contendo um átomo de bromo ligado do carbono-4' do anel aromático do grupo benzila, mostraram que ele não apresentou atividade significativa contra linhagem alguma de célula. Esse resultado sugere que o referido átomo de bromo apresenta efeito negativo no tocante à atividade. A mesma situação foi observada para a substância **108**. Os outros dois compostos, **102 e 103**, que também possuem um átomo de bromo ligado ao anel aromático do grupo benzila na posição 4', não apresentaram atividade significativa contra linhagens HL-60 e SF295. Para as substâncias **102 e 103**, um efeito modesto foi observado, respectivamente, contra as linhagens HCT-8 (IC<sub>50</sub> = 114,4  $\mu\text{ mol L}^{-1}$ ) e

Tabela 1 – Avaliação preliminar da atividade citotóxica das lactonas **65-82**, **84-86** e **90-99**



Composto	Grupo Arilideno	Linhagens de Células <sup>a</sup>		
		HL-60 (%)	SF295 (%)	HCT-8 (%)
<b>65</b>	1,3-dioxalanobenzilideno <sup>‡</sup>	SA	(MO) 52,02	(PA) 26,62
<b>66</b>	Benzilideno	SA	(PA) 36,42	(PA) 49,28
<b>67</b>	2,4,6-trimetoxibenzilideno <sup>‡</sup>	(MO) 71,05	SA	SA
<b>68</b>	4- <i>N,N</i> -dimetilaminobenzilideno	SA	SA	SA
<b>69</b>	2-cloro-4- <i>N,N</i> -dimetilaminobenzilideno	SA	SA	SA
<b>70</b>	2,5-dimetoxibenzilideno	SA	SA	SA
<b>71</b>	4-nitrobenzilideno	SA	SA	SA
<b>72</b>	3-bromobenzilideno	SA	(PA) 28,24	PA (35,36)
<b>73</b>	4-metilbenzilideno	SA	(PA) 20,01	SA
<b>74</b>	3-nitrobenzilideno	SA	(PA) 25,15	SA
<b>75</b>	3-metilbenzilideno	SA	(PA) 27,75	(PA) 30,35
<b>76</b>	4-clorobenzilideno	SA	(PA) 47,81	(PA) 40,37
<b>77</b>	3-clorobenzilideno	SA	SA	SA
<b>78</b>	4-metoxibenzilideno	SA	SA	SA
<b>79</b>	4-fluorobenzilideno	SA	SA	SA
<b>80</b>	4-bromobenzilideno <sup>‡</sup>	(PA) 29,87	(MO) 69,42	(MO) 65,81
<b>81</b>	3-fluorobenzilideno	SA	(PA) 21,56	SA
<b>82</b>	2-fluorobenzilideno	SA	(PA) 22,30	SA
<b>84</b>	2-metilbenzilideno	SA	SA	SA
<b>85</b>	4-etilbenzilideno	(PA) 19,68	SA	SA
<b>86</b>	2-bromobenzilideno	SA	(PA) 18,65	SA
<b>90</b>	2-trifluorometilbenzilideno	SA	(PA) 21,81	SA
<b>91</b>	4-cianobenzilideno	SA	PA (23,17)	PA (37,91)
<b>92</b>	3-cianobenzilideno	SA	SA	SA
<b>93</b>	3- <i>N,N</i> -dimetilaminobenzilideno	PA (19,34)	SA	SA
<b>94</b>	4-fenilbenzilideno	SA	PA (49,05)	PA (42,12)
<b>96</b>	4-hidroxibenzilideno <sup>‡</sup>	MO (60,93)	PA (31,34)	SA
<b>97</b>	3-hidroxibenzilideno <sup>‡</sup>	SA	MO (65,02)	PA (37,51)
<b>98</b>	2-hidroxibenzilideno <sup>‡</sup>	MO (76,4)	SA	SA
<b>99</b>	3-hidroxi-4-metoxibenzilideno	SA	SA	SA
Doxurrubicina		(MA) 104,8	(MA) 94,68	(MA) 97,14

<sup>a</sup> Atividade medida como descrita na seção Material e Métodos.

SA = sem atividade; MO = moderada atividade; PA = pouca atividade; e MA = muita atividade.



MDA/MB-435 ( $IC_{50} = 82,8 \mu \text{ mol L}^{-1}$ ). Todos os outros compostos, que apresentam o grupo benzila ligado ao átomo de carbono 3 do anel lactônico, exibiram atividade contra pelo menos um tipo de linhagem de célula. A substância **97**, com um grupo hidroxila na posição *meta* do anel benzilidênico, causou inibição da proliferação das quatro linhagem de células avaliadas ( $IC_{50} = 17,6-62,2 \mu \text{ mol L}^{-1}$ ). Dentre as substâncias avaliadas, a maior atividade foi observada para a lactona **98**, que apresentou valor de  $IC_{50} = 8,9 \mu \text{ mol L}^{-1}$  contra células HL-60.

#### 5.4. Conclusões

Demonstrou-se que algumas lactonas análogas aos nostoclídeos exibem moderada citotoxicidade contra pelo menos uma das linhagens de células (HL-60, HCT-8, MDA/MB-435 e SF295) empregadas nos ensaios biológicos. De modo geral, a presença de um átomo de bromo na posição *para* do anel aromático do grupo benzila resulta em diminuição da atividade biológica. A natureza dos grupos ligados ao anel benzilidênico - a exemplo do que foi descrito no capítulo 4 no tocante à avaliação da atividade fitotóxica - influencia a atividade. Os resultados encontrados sugerem que a presença de grupos mais polares, como o grupo hidroxila, ligados ao anel benzilidênico, conduz a melhores resultados no que se refere à citotoxicidade.

## CAPÍTULO 6

### **AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DAS SUBSTÂNCIAS 3-BENZILFURAN-2(5*H*)-ONA (19), FURAN-2(5*H*)-ONA (50), FURAN-2-IL *N,N,N',N'*-TETRAETILDIAMIDOFOSFATO (57) FURAN-2-IL *N,N*-DIETILAMIDOCLOROFOSFATO (58), *bis* (FURAN-2-IL) *N,N*-DIETILAMIDOFOSFATO (59), 3- BENZILFURAN-2-IL *N,N,N',N'*-TETRAETILDIAMIDOFOSFATO (63)**

#### **6.1. Introdução**

##### **6.1.1. O controle químico de insetos: a primeira geração de inseticidas**

O controle químico de insetos é uma prática que vem sendo utilizada pelo homem desde a antiguidade. Os sumérios, em 2500 a.C., já utilizavam o enxofre para combater insetos, sendo este o mais antigo registro conhecido no tocante ao uso de pesticidas (BARBOSA, 2004). Homero, em 1000 a.C., também fazia referências ao uso de enxofre em fumigação para controle de insetos (WARE, 2000). Os chineses empregavam arsênio para controlar insetos de jardim. Sabe-se ainda que

“eles desenvolveram vários métodos de controle de pragas, incluindo o uso de ervas, óleos e cinzas, para tratar sementes e grãos armazenados. Utilizavam também compostos à base de mercúrio e arsênico para combater piolhos e outras pragas,

bem como tratavam raízes de plantas de arroz como 'arsênico branco' para proteger as mudas transplantadas do ataque de insetos" (BARBOSA, 2004).

Além dos exemplos citados anteriormente, pode-se incluir nesta lista da primeira geração de pesticidas utilizada no controle de insetos extratos e compostos de origem natural (ROGER *et al.*, 2005). Alguns exemplos importantes são o piretro, a rotenona e a nicotina.

### **6.1.2. Os inseticidas sintéticos**

Durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), a primeira geração de inseticidas foi suplantada pelos inseticidas sintéticos. Uma série de eventos resultou nessa mudança. O conflito mundial mudou drasticamente o mercado internacional. O Japão, que nessa época era líder mundial na produção de *Chrysanthemum*, não pôde mais exportar esse produto para os Estados Unidos. Em 1939, no laboratório da Ciba-Geigy na Suíça, Müller descobriu as propriedades inseticidas da substância 1,1,1-tricloro-2,2-bis-(*p*-clorfenil)-etano ou DDT (p. 5). A companhia sueca sugeriu ao exército americano a utilização desta substância em substituição ao piretro. Em 1943, cada soldado americano foi suprido com DDT para combater piolhos. Ao mesmo tempo, os alemães começam a desenvolver os primeiros compostos organofosforados para substituir a nicotina. Ao final da Segunda Guerra Mundial, vários casos de sucesso no tocante à aplicação de inseticidas sintéticos eram conhecidos. Por exemplo, no norte da África infestações de piolho em refugiados, prisioneiros e soldados foram controladas com sucesso. Um outro exemplo importante foi a vitória contra a epidemia de tifo em Nápoles em 1943. Todos esses fatos motivaram a busca por novos inseticidas sintéticos, resultando na obtenção de várias classes de substâncias para o controle de insetos, dentre os quais organoclorados, carbamatos, dinitrofenóis e organofosfatos (ROGER *et al.*, 2005; WARE, 2000).

### 6.1.3. Os inseticidas organofosfatos

Segundo Ware (2000), organofosfatos é um termo genérico usualmente utilizado para incluir todos os inseticidas que contêm fósforo. Várias classes de organofosfatos (Figura 1) são conhecidas entre elas os fosfatos, fosfonatos, fosfortioatos, fosfortiolato, fosforoditioatos e fosforamidatos.

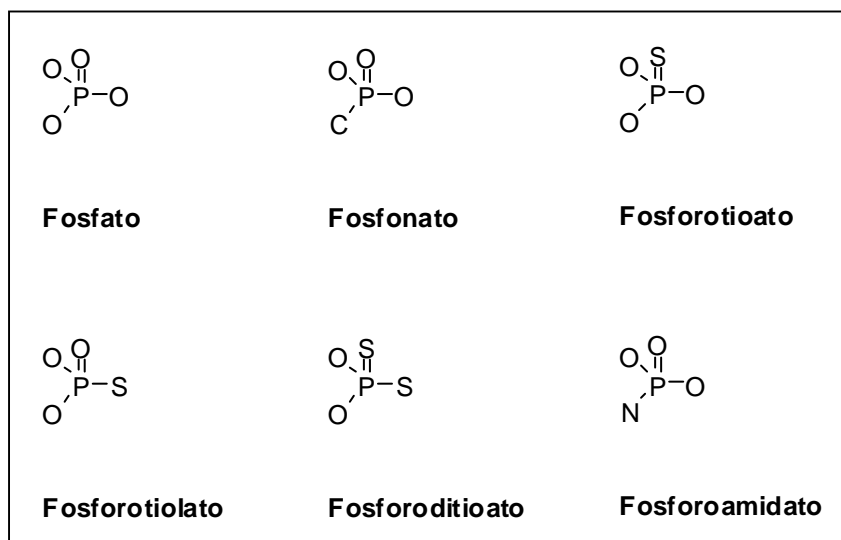


Figura 1 – Algumas classes de inseticidas organofosfatos.

Vários organofosfatos foram sintetizados no século XIX. Entretanto, o desenvolvimento desta classe de compostos como inseticida iniciou-se no final dos anos 1930 e início dos anos 1940. O primeiro inseticida organofosfato comercializado foi denominado bladán (Figura 2) e apresentava como ingrediente ativo a substância tetraetilpirofosfato, cuja síntese foi descoberta pelo químico Gerhard Scharder na Alemanha em 1944. Atribui-se ainda a Scharder a síntese do inseticida octametilpirofosforamida (Figura 2), que foi chamado de scharadan (COSTA, 2006).

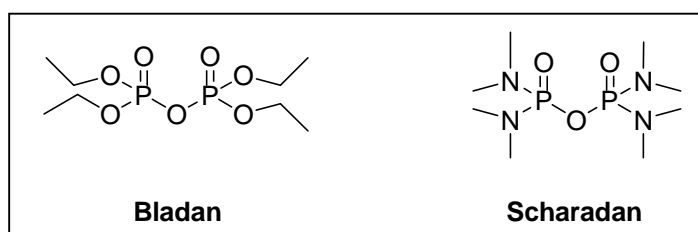


Figura 2 – Estrutura dos organofosfatos bladán e scharadan.

Desde então, uma grande variedade de organofosfatos tem sido sintetizada e comercializada, alguns dos quais mostrados a seguir (Figura 3).

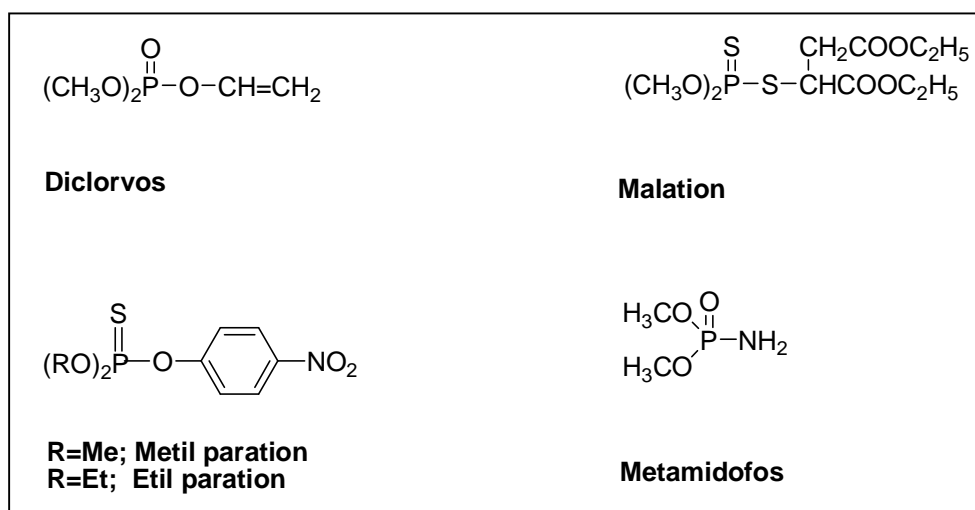


Figura 3 – Exemplos selecionados de inseticidas organofosfatos.

Os organofosfatos passaram a ganhar importância no controle de insetos com a descoberta dos efeitos adversos dos organoclorados. Esses efeitos relacionam-se à persistência e facilidade de acumulação dos inseticidas clorados. O uso do DDT, por exemplo, foi proibido pela EPA, nos Estados Unidos, em 1973.

Conforme citado por Dos Santos *et al.* (2007), em 1999, 40% do mercado mundial de pesticidas era representado por organofosfatos. Este sucesso dos organofosfatos pode ser atribuído a duas características importantes. Primeiramente, estes compostos apresentam forte atividade biológica. Além disso, eles são quimicamente instáveis ou não-persistentes.

Tendo em vista todo esse conhecimento no tocante à ação inseticida dos organofosfatos, decidiu-se avaliar a toxicidade dos compostos, furan-2-il *N,N,N',N'*-tetraetildiamidofosfato (**57**) (p. 47), furan-2-il *N,N*-dietilamido-clorofosfato (**58**) (p. 50), *bis* (furan-2-il) *N,N*-dietilamido-fosfato (**59**) (p. 51), 3-benzilfuran-2-il-*N,N,N',N'*-tetraetildiamidofosfato (**63**) (p. 205) contra quatro variedades de insetos: *Ascia monuste orseis* Latr. (Lepidoptera: Pyralidae), *Diaphania hyalinata* (L.) (Lepidoptera: Pyralidae), *Sitophilus zeamais* Mots. (Coleoptera: Curculionidae) e *Solenopsis saevissima* (Smith) (Hymenoptera:



Formicidae). Além disso, a potencial atividade inseticida das lactonas 3-benzilfuran-2(5*H*)-ona (**19**) (p. 51) e furan-2(5*H*)-ona (**50**) (p. 44), também foi avaliada. Nenhum precedente na literatura foi encontrado com respeito a essas investigações.

## 6.2. Material e Métodos

As substâncias **19**, **50**, **57**, **58** e **59** foram sintetizadas conforme descrito na Seção 2.2.2 (p. 33). Durante o processo de preparação de quantidades adicionais da lactona **19** para a síntese de análogos aos nostoclídeos, decidiu-se purificar uma pequena quantidade do composto 3-benzilfuran-2-il-*N,N,N',N'*-tetraetildiamidofosfato (**63**) para a caracterização deste composto formado após captura do organolítio (**62**) pelo brometo de benzila (Esquema 23, p. 123). A estrutura desta substância é confirmada pelos seguintes dados espectroscópicos:

**Característica:** óleo amarelo.

**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3114, 3087, 3061, 3027, 2973, 2933, 2874, 1647, 1515, 1495, 1465, 1382, 1250, 1029, 959, 898, 859, 792, 711.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (J/Hz): 1.11 (t, 12H, *J* = 7,2; 4xCH<sub>3</sub>); 3.09-3.20 (m, 8H; 4xCH<sub>2</sub>N); 3.76 (d, 2H, *J*<sub>H-P</sub> = 1,5; H6); 6.09 (d, 1H; *J* = 2,1 Hz, H-4), 6.90 (dd, 1H, *J* = 2,1 e *J* = 1,5; H-5), 7,15-7,30 (m, 5H, H2'-H6').

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  (J/Hz): 14,0 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 2,3 Hz, 4xCH<sub>3</sub>); 29,5 (C-6); 39,7 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 4,6 Hz, 4xNCH<sub>2</sub>), 102,7 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 4,7, C-3), 112,8 (C-4), 125,9 (C-4'); 128,3 (C-3'/C-5'), 128,6 (C-2'/C6'); 134,1 (C-1'); 140.5 (s, C-5); 147.9 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-P</sub> = 8,0; C-2).

**EM, *m/z* (%)**: ([M<sup>+</sup>], C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>P, 2.1); 192 (9,4); 191 (100); 163 (3,8); 115 (6,2); 91 (4,8); 78 (5,3); 72 (26,7); 56 (5,6); 44 (16,4); 42 (8,2).

Os compostos **19**, **50**, **57**, **58**, **59** e **63** foram utilizados em ensaios biológicos de avaliação da atividade inseticida.

### 6.2.1. Avaliação da atividade inseticida

Os ensaios biológicos para avaliação da atividade inseticida dos compostos **19**, **50**, **57**, **58**, **59** e **63** foram realizados com larvas do segundo instar das espécies *Ascia monuste orseis* Latr. (Lepidoptera: Pyralidae) e de *Diaphania hyalinata* (L.) (Lepidoptera: Pyralidae). No tocante às espécies *Sitophilus zeamais* Mots. (Coleoptera: Curculionidae) e *Solenopsis saevissima* (Smith) (Hymenoptera: Formicidae), insetos adultos foram utilizados. Como controle positivo, avaliou-se a atividade inseticida do organofosfato comercial metil clorpirofós (96% de pureza, adquirido da Dow AgroSciences) contra as espécies mencionadas anteriormente.

A avaliação da atividade inseticida foi realizada como se segue. Grupos de dez insetos de cada espécie foram transferidos para placas de Petri. A massa medida de cada inseto foi obtida medindo-se, em balança analítica, a massa do grupo de dez insetos. A cada inseto foi aplicado topicamente, *via* uma microsseringa, uma solução da substância a ser avaliada, dissolvida em acetona. A concentração aplicada correspondeu a 10 µg de substância por mg de inseto. Após a aplicação tópica, os insetos foram mantidos em placas de Petri. As espécies *D. hyalinata*, *A. monuste* e *S. saevissima* foram alimentadas como se segue: discos de folhas de pepino (híbrido Sprint 440 II) para *D. hyalinata*; discos de folhas de couve para *A. monuste orseis*; uma mistura de açúcar (85%) e mel (15%) foi colocada em um disco plástico de 1,5 cm de diâmetro e 1,0 cm de altura e fornecida à espécie *S. saevissima*. Nenhum tipo de alimento foi fornecido à espécie *S. saevissima*. Com respeito à esta última espécie de inseto, fornecimento de água foi necessário para assegurar a sobrevivência dos insetos durante o tempo de avaliação experimental. As placas de Petri foram acondicionadas em uma incubadora, (25±0,5 °C, 75±5% de umidade relativa) por um fotoperíodo de 12 horas. A mortalidade dos insetos foi determinada 24, 48 e 72 horas após aplicação tópica.

Experimentos de controle, conduzidos sob as mesmas condições, foram realizados, nos quais os insetos receberam topicamente a aplicação de 0,5 µL de acetona. Todos os experimentos e os respectivos controles foram realizados

com quatro replicatas. Os dados foram analisados pelo teste de Scott-Knott em um nível de probabilidade de 0,05.

### 6.3. Resultados e Discussão

As espécies utilizadas nos ensaios biológicos representam três diferentes ordens de insetos de importância econômica. *A. monuste* é uma lagarta que, no Brasil, ataca espécies da família Brassicaceae (couve, couve flor, rabanete, mostarda e brócolis), especialmente em regiões de temperaturas elevadas (PAULA *et al.*, 2001; LIU, 2005). *D. hyalinata* corresponde a uma outra espécie de lagarta, que ataca principalmente espécies da família das Cucurbitaceae que ocorrem na América Central, América do Sul e Caribe (GUILLAUME e BOISSOT, 2001; MOREIRA *et al.*, 2007). *S. zeamais* tem provocado grandes prejuízos em diversas culturas de frutas no Sul do Brasil como, por exemplo, maçã, pêssigo e uvas (BONETTI *et al.*, 1999; BOTTON *et al.*, 2005; GIACOBBO *et al.*, 2005). A quarta espécie de inseto, *S. saevissima*, é um tipo de formiga comumente encontrada em regiões urbanas, sendo considerada uma praga em vários países (PITTS *et al.*, 2005). Nos Estados Unidos, essas formigas invadem gramados, pastagens e as margens das estradas. Quando suas colônias são perturbadas, as formigas atacam animais nativos, animais domésticos e seres humanos.

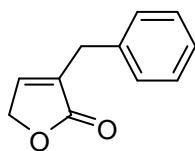
Os ensaios biológicos para avaliar a atividade inseticida das substâncias **19**, **50**, **57**, **58**, **59** e **63** foram realizados via aplicação tópica, e os resultados são apresentados na Tabela 1 (p. 208).

Dentre as substâncias avaliadas apresentadas na Tabela 1, os compostos **57**, **58** e **59** foram os mais ativos contra *A. monuste orseis*. Considerando-se a dosagem de 10  $\mu$ g de substância por mg de inseto e após 72 horas, estas substâncias causaram, respectivamente, 97,5, 90 e 100% de mortalidade dos insetos. Esses resultados são comparáveis aos valores de mortalidade do inseticida comercial metil clorpirofós (100% de mortalidade). Para o mesmo período de tempo, observou-se mortalidade de 67,5% para a lactona **50**.

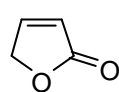
Tabela 1 – Resultados dos ensaios biológicos de aplicação tópica nos diversos insetos testados

Composto	Mortalidade (%) <sup>#</sup>											
	<i>Ascia monuste orseis</i>			<i>Diaphania hyalinata</i>			<i>Sitophilus zeamais</i>			<i>Solenopsis saevissima</i>		
	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h	24 h	48 h	72 h
<b>19</b>	12,5 Da	12,5 Da	12,5 Da	57,5 Ba	60,0 Ba	60,0 Ba	7,5 Ca	12,5 Ca	17,5 Ca	92,5 Aa	92,5 Aa	92,5 Aa
<b>50</b>	62,5 Ba	67,5 Ba	67,5 Ba	20,0 Da	22,5 Ea	22,1 Ea	32,5 Ba	40,0 Ba	40,0 Ba	100,0 Aa	100,0 Aa	100,0 Aa
<b>57</b>	97,5 Aa	97,5 Aa	97,5 Aa	90,0 Aa	90,0 Aa	90,0 Aa	10,0 Ca	15,0 Ca	15,0 Ca	95,0 Aa	97,5 Aa	97,5 Aa
<b>58</b>	90,0 Aa	90,0 Aa	90,0 Aa	40,0 Ca	40,0 Da	42,5 Da	27,5 Ba	42,5 Ba	42,5 Ba	80,0 Ba	80,0 Ba	80,0 Ba
<b>59</b>	100,0 Aa	100,0 Aa	100,0 Aa	37,5 Ca	37,5 Da	37,5 Da	7,5 Ca	10,0 Ca	15,0 Ca	95,0 Aa	97,5 Aa	97,5 Aa
<b>63</b>	7,5 Da	10,0 Da	12,5 Da	60,0 Ba	62,5 Ba	62,5 Ba	5,0 Ca	17,5 Ca	17,5 Ca	95,0 Aa	100,0 Aa	100,0 Aa
Control <sup>§</sup>	0 Da	0 Da	0 Da	0 Ea	1,7 Fa	1,7 Fa	3,3 Ca	3,3 Ca	3,3 Ca	0 Ca	1,7 Ca	1,7 Ca
Inseticida Comercial <sup>*</sup>	100,0 Aa	100,0 Aa	100,0 Aa	100,0 Aa	100,0 Aa	100,0 Aa	100,0 Aa	100,0 Aa	100,0 Aa	100,0 Aa	100,0 Aa	100,0 Aa

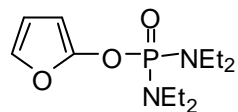
\* Inseticida Comercial = Metil clorpirifós (Dow AgroSciences). <sup>#</sup>) Os valores das médias seguidos pelas mesmas letras minúsculas em uma linha ou pelas mesmas linhas maiúsculas e minúsculas numa mesma coluna não são significativamente diferentes pelo teste de Scott-Knott em um nível de probabilidade  $P < 0,05$ . <sup>§</sup>). Somente acetona foi utilizada no controle.



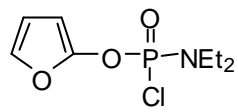
(19)



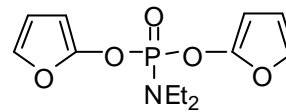
(50)



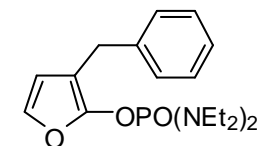
(57)



(58)



(59)



(63)

Para a espécie *D. hyalinata*, as substâncias mais ativas foram **19** (60% de mortalidade após 72 h), **57** (90% de mortalidade) e **63** (62,5% de mortalidade). A atividade observada para o furano **57** é também comparável à do inseticida comercial utilizado como controle positivo (100% de mortalidade).

Os compostos **50** (40% de mortalidade) e **58** (42,5% de mortalidade) exibiram moderada atividade inseticida contra *S. zeamais*.

Conforme evidenciado na Tabela 1, *S. saevissima* foi a espécie mais sensível aos compostos avaliados. Para o composto **58**, considerável atividade biológica foi observada (80% de mortalidade), enquanto as demais substâncias exibiram mortalidade variando de 92,5% a 100%, que são comparáveis aos resultados encontrados para o inseticida comercial metil clorpirofós (100% de mortalidade).

#### **6.4. Conclusões**

Embora este não fosse o objetivo central do presente trabalho, demonstrou-se que compostos organofosfatos, que foram utilizados como intermediários de síntese ou subprodutos de reações, apresentaram significativa atividade inseticida. Os ensaios biológicos de aplicação tópica evidenciaram que para alguns dos organofosfatos a atividade observada é comparável à do produto comercial metil clorpirofós. Além disso, furan-2(5H)-onas, que não haviam sido descritas na literatura no tocante à atividade inseticida, também exibiram expressiva atividade biológica.

## CONCLUSÕES GERAIS

Uma série de compostos do tipo geral 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5*H*)-ona, análogos aos metabólitos secundários conhecidos como nostoclídeos, foram preparados via reações de alquilidenação entre aldeídos aromáticos e a substância 3-benzilfuran-2(5*H*)-ona. Os compostos sintetizados foram completamente caracterizados do ponto de vista químico. A maioria das arilidenofuranonas preparadas apresentou estereoquímica *Z* no tocante à ligação dupla exocíclica presente na estrutura das arilidenofuranonas. Estudos computacionais e análises de raios X, juntamente com técnicas de RMN, foram importantes ferramentas utilizadas para melhor entendimento de diferentes aspectos estruturais dos compostos sintetizados.

A literatura precedente sobre os nostoclídeos relata que estes apresentam moderada citotoxicidade. Além disso, suspeita-se que essas substâncias possam ser agentes alelopáticos. Como consequência desta última observação, esses compostos podem ser considerados moléculas-alvo para o desenvolvimento de novos herbicidas.

O presente trabalho investigativo demonstrou, pela primeira vez, que várias lactonas análogas aos nostoclídeos apresentam significativa atividade fitotóxica. Algumas das substâncias submetidas a testes de avaliação de atividade fitotóxica *in vitro*, foram capazes de inibir o transporte de elétrons na reação de Hill em uma taxa superior a 40%. Embora os compostos sintetizados não tenham apresentado atividade comparável à dos herbicidas comerciais,

como o diuron empregado como controle positivo nos ensaios biológicos, demonstrou-se a possibilidade de utilização dos nostoclídeos como estruturas-modelo para o desenvolvimento de substâncias que possam ser empregadas no controle de plantas daninhas.

Com base na atividade citotóxica previamente reportada para os nostoclídeos, realizou-se, pela primeira vez, um estudo sistemático de avaliação da atividade citotóxica de substâncias análogas aos nostoclídeos. Algumas lactonas do tipo 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5*H*)-ona apresentaram moderada citotoxicidade contra diferentes linhagens de células.

Como um último aspecto do presente trabalho a ser destacado, compostos fosforados, utilizados como intermediários de síntese ou obtidos como subprodutos de reação, foram avaliados no tocante às suas atividades inseticidas. Alguns dos compostos avaliados apresentaram atividade biológica comparável à do inseticida comercial clorpirifós.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGRONEGÓCIO BRASILEIRO: *Uma oportunidade de investimentos*. 2004. Disponível em: <<http://www./ministério da agricultura>>. Acesso em: 20 ago. 2005.

ALLEN, F. H.; JOHNSON, O.; SHIELDS, G. P.; SMITH, B. R.; TOWLER, M. *Journal of Applied Crystallography*, v. 37, p. 335, 2004.

ALMEIDA, V. L.; LEITÃO, A.; REINA, L. C. B.; MONTANARI, C. A.; DONNICI, C. L.; LOPES, M. T. P. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA; Uma introdução. *Química Nova*, v. 28, p. 118-129, 2005.

BARBOSA, L.C.A. *Os pesticidas, o homem e o meio ambiente*. Viçosa, MG: Editora UFV, 2004. 215 p.

BARBOSA, L.C.A. *Espectroscopia no infra-vermelho na caracterização de compostos orgânicos*. Viçosa, MG: Editora UFV, 2007. 189 p.

BARBOSA, L.C.A.; ROCHA, M.E.; TEIXEIRA, R.R.; MALTHA, C.R.A.; FORLANI, G. Synthesis of 3-(4-bromobenzyl)-5-(arylmethylene)-5H-furan-2-ones and their activity as inhibitors of the photosynthetic electron transport chain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 55, p. 8562-8569, 2007.

BEAK, P.; BASU, A.; GALLAGHER, D.J.; PARK, Y.S.; THAYUMANAVAN, S. Regioselective, diastereoselective, and enantioselective lithiation-substitution sequences: Reactions pathways and synthetic applications. *Accounts of Chemical Research*, v. 29, p. 552-560, 1996.

BEAK, P.; MEYERS, A. I. Stereo- and regiocontrol by complex induced proximity effects: Reactions of organolithium compounds. *Accounts of Chemical Research*, v. 19, p. 356-363, 1986.



BELÉN, V.; ALVAREZ, R.; BRUCKNER, R.; LERA, A. R. The Stille reaction in the synthesis of carotenoid butenolides: Synthesis of 6'-epi-peridinin. *Organic Letters*, v. 7, p. 545-545, 2005.

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

BERNSTEIN, J.; SHMEULI, U.; ZADOCK, E.; KASHMAN, Y.; NEEMAN, I. Sarcophine, a new epoxy cembranolide from marine origin. *Tetrahedron*, v. 30, p. 2817-2824, 1974.

BONETTI, J. I. S.; RIBEIRO, L. G.; KATSURAYAMA, Y. *Manual de identificação de doenças e pragas da macieira*. Florianópolis: Epagri, 1999. 149 p.

BOTTON, M.; LORINI, I.; AFONSO, A. P. S. *Sitophilus zeamais* Mots. (Coleoptera: Curculionidae) damaging vineyards in Rio Grande do Sul, Brazil. *Neotropical Entomology*, v. 34, p. 355-356, 2005.

BOUKOUVALAS, J.; MALTAIS, F.; LACHANCE, N. Furanolate-based strategy for sequential 2,3,4-trisubstitution of butenolide: Total synthesis of nostoclidides I and II. *Tetrahedron Letters*, v. 35, p. 7897-7900, 1994.

BOUKOUVALAS, J.; MARION, O. Efficient synthesis of (*E*)-3-alkylidene-2(3*H*)-furanones from 3-(1-hydroxyalkyl)-2-silyloxyfurans. *Synlett*, p. 1511-1514, 2006.

BOUKOUVALAS, J.; BELTRAN, P. P.; LACHANCE, N.; COTE, S.; MALTAIS, F.; POULIOT, M. A new, highly stereoselective synthesis of  $\beta$ -unsubstituted (*Z*)- $\gamma$ -alkylidenebutenolides using bromine as a removable stereocontrol element. *Synlett*, p. 219-222, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2005. 94 p.

BRÜCKNER, R. The  $\beta$ -elimination route to stereodefined  $\gamma$ -alkylidenebutenolides. *Chemical Communications*, p. 141-152, 2001a.

BRÜCKNER, R. The synthesis of  $\gamma$ -alkylidenebutenolides. *Current Organic Chemistry*, v. 5, p. 679-718, 2001b.

BRUNO, I. J.; COLE, J. C.; EDGINGTON, P. R.; KESSLER, M. K.; MACRAE, C. F.; McCABE, P.; PEARSON, J.; TAYLOR, R. New software for searching the Cambridge Structural Data Base and visualizing crystal structures. *Acta Crystallography*, v. B58, p. 389, 2002.

BUDZIKIEWICZ, H.; DJERASSI, C.; WILLIAMS, D.H. *Mass spectrometry of organic compounds*. San Francisco, CA: Holden-Day, 1967. 690 p.

CHAABANE, H.; COOPER, J. F.; AZOUZI, L.; COSTE, C. M. Influence of soil properties on the adsorption-desorption of sulcotrione and its hydrolysis

metabolites on various soils. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, v. 53, p. 4091-4095, 2005.

CLARK, B.; CAPON, R. J.; LACEY, E.; TENNANT, S.; GILL, J. H.; BULHELLER, B.; BRINGMANN, G. Gymnoascolides A-C: aromatic butenolides from an Australian isolate of the soil ascomycete *Gymnoascus reessii*. *Journal of Natural Products*, v. 68, p. 1226-1230, 2005.

COBB, A. *Herbicides and plant physiology*. London: Chapman & Hall, 1992. 176 p.

COPÉRET, C.; SUGIHARA, T.; WU, G.; SHIMOYAMA, I.; NEGISHI, E. Acylpalladation of interterminal alkynes and palladium-catalyzed carbonylation of (*Z*)- $\beta$ -iodoenones and related derivatives producing  $\gamma$ -lactones and  $\gamma$ -lactams. *Journal of the American Chemical Society*, v. 117, p. 3422-3431, 1995.

COPPING, L. G. *Crop protection agents from nature: Natural products and analogues*. United Kingdom: The Royal Society of Chemistry, 1996. 501 p.

COSTA, L. G. Current issues in organophosphate toxicology. *Clinica Chimica Acta* v. 366, p. 1-13, 2006.

DAVIDSON, B. S.; IRELAND, C. M. Lissoclinolide, the first non-nitrogenous metabolite from a *Lissoclinum* tunicate. *Journal of Natural Products*, v. 53, p. 1036-1038, 1990.

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

DEUBER, R. *Ciência das plantas daninhas: Fundamentos*. Jaboticabal, SP: FUNEP, 1992. 431p.

DEVINE, M. D.; SHUKLA, A. Altered target sites as a mechanism of herbicide resistance. *Crop Protection*, v. 19, p. 889-889, 2000.

DEWAR, M. J. S.; ZOEBISCH, E. G.; HEALY, E. F.; STEWART, J. J. P. AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model. *Journal of the American Chemical Society*, v. 107, p. 3902-3909, 1985.

DOS SANTOS, V. M. R.; DONNICI, C. L.; DACOSTA, J. B. N.; CAIXEIRO, J. M. R. Compostos organofosforados pentavalentes: Histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. *Química Nova*, v. 30, p. 159-170, 2007.

DOWNIE, I. M.; EARLE, M. J.; HEANEY, H.; SHUHAIBAR, K. F. Vilsmeier formylation and glyoxilation reactions of nucleophilic aromatic compounds using pyrophosphoryl chloride. *Tetrahedron*, v. 49, p. 4015-4034, 1993.

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. (Ed.). *ACS Symposium Series, 892. New discoveries in Agrochemicals*, 2005. p. 151-160.

DUKE, S. O.; DAYAN, F. E.; RIMANDO, A. M.; SCHARADER, K. K.; ALIOTTA, G.; OLIVA, A.; ROMAGNI, J. G. Chemicals from nature for weed management. *Weed Science*, v. 50, p. 138-151, 2002.

DUKE, S. O.; DAYAN, F. E.; ROMAGNI, J. G.; RIMANDO, A. M. Natural products as sources of herbicides: Current status and future trends. *Weed Research*, v. 40, p. 99-111, 2000a.

DUKE, S. O.; OLIVA, A. *Mode of action of phytotoxic terpenoids*. In: MACÍAS, F. A.; GALINDO, J. C. G.; MOLINILLO, J. M. G.; CUTLER, H. G. (Ed.). *Allelopathy – Chemistry and mode of action of allelochemicals*. Boca Raton: CRC Press, 2004. p. 201-216.

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

ERASMUSON, A. F.; FERRIER, R. J.; FRANCA, N. C.; GOTTLIEB, H. E.; WENKERT, E. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of vanillin derivatives. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, v. 5, p. 492-494, 1977.

FALER, C. A.; JOULIE, M. M. The Kulinkovich reaction in the synthesis of constrained *N,N*-dialkyl neurotransmitter analogues. *Organic Letters*, v. 9, p. 1987-1990, 2007.

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

FARRUGIA, L. J. *Journal of Applied Crystallography*, v. 30, p. 565, 1997.

FARRUGIA, L. J. *Journal of Applied Crystallography*, v. 32, p. 837, 1999.

FLEMATTI, G. R.; GHISALBERTI, E. L.; DIXON, K. W.; TRENGOVE, R. B. A Compound from smoke that promotes seed germination. *Science*, v. 305, p. 977, 2004.

FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; ZAKRZEWSKI, V. G.; MONTGOMERY, J. A.; STRATMANN, R. E.; BURANT, J. C.; DAPPRICH, S.; MILLAM, J. M.; DANIELS, A. D.; KUDIN, K. N.; STRAIN, M. C.; FARKAS, O.; TOMASI, J.; BARONE, V.; COSSI, M.; CAMMI, R.; MENNUCI, B.; POMELLI, C.; ADAMO, C.; CLIFFORD, S.; OCHTERSKI, J.; PETERSON, G. A.; AYALA, P. Y.; CUI, Q.; MOROKUMA, K.; MALICK, D. K.; RABUCK, A. D.; RAGHAVACHARI, K.; FORESMAN, J. B.; CIOSLOWSKI, J.; ORTIZ, J. V.; STEFANOV, B. B.; LIU, G.; LIASHENKO, A.; PISKORZ, P.; KOMAROMI, I.; GOMPERTS, R.; MARTIN, R. L.; FOX, D. J.; KEITH, T.; AL-LAHAM, M. A.; PENG, C. Y.; NANAYAKKARA, A.; GONZALES, C.; CHALLACOMBE, M.; GIL, P. M. W.; JOHNSON, B.; CHEN, W.; WONG, M. W.; ANDRES, J. L.; HEADGORDON, M.; REPLOGLE, E. S.; POPLER, J. A. *GAUSSIAN98 program*. Pittsburgh, PA: Gaussian Inc., 1998.

GIACOBBO, C. L.; TONIN, I.; GOMES, F. R. C.; RUFATTO, L.; ROSSI, A.; OLIVEIRA, C. F.; FACHINELLO, J. C. Evaluation of different insecticides to control the maize weevil for in peach orchards. *Revista Brasileira de Agrociência*, v. 11, p. 63-66, 2005.

GLEASON, F. K. The natural herbicide, cyanobacterin, specifically disrupts thylakoid membrane structure in *Euglena gracilis* strain Z. *FEMS Microbiology Letters*, v. 68, p. 77-82, 1990.

GLEASON, F. K.; PORWOLL, J. X-ray structure determination of the naturally occurring isomer of cyanobacterin. *Journal of Organic Chemistry*, v. 51, p. 1615-1616, 1986.

GODFREY, C. R. A. *Agrochemicals from natural products*. New York: Marcel Dekker Inc., 1995. 418 p.

GOUJON, J. Y.; ZAMMATTIO, F.; CHRETIEN, J. M.; BEAUDET, I. A new approach to 2,2-disubstituted chromenes and tetrahydroquinolines through intramolecular cyclization of chiral 3,4-epoxy alcohols. *Tetrahedron*, v. 60, p. 4037-4049, 2004.

GREENE, T. W.; WUTS, P. G. M. *Protective groups in Organic Synthesis*, 3. ed., New York: John Wiley & Sons Inc., 1990.

GUILLAUME, R.; BOISSOT, N. Resistance to *Diaphania hyalinata* (Lepidoptera: Crambidae) in *Cucumis* Species. *Journal of Economic Entomology*, v. 94, p. 719-723, 2001.

HALL, D. O. *Fotossíntese*. São Paulo: EPU, 1980. 89 p.

HANSCH, C.; LEO, A. *Exploring QSAR- Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*. Washington, DC: ACS Professional Reference Book, 1995. 557 p.

HARWOOD, L. M.; MOODY, C. J. *Experimental organic chemistry*, Oxford:Blackwell Scientific Publications, 1989. p. 494-498.

HOFFMANN, E.; WRENCH, P. M.; SHARPLESS, F. P.; HILLER, R. G.; WELTE, W.; DIEDERICHS, K. Structural basis of light harvesting by carotenoids: peridinin-chlorophyll-protein from *Amphidinium carterae*. *Science*, v. 272, p. 1788-1791, 1996.

HOUAIS, A. (Ed.). *Enciclopédia Mirador*. São Paulo: Encyclopaedia Britannica do Brasil Publicações Ltda., v.5, p. 1995.

HOVEYDA, A. H.; EVANS, D. A.; FU, G. C. Substrate-directable chemical reactions. *Chemical Reviews*, v. 89, p. 1307-1370, 1993.

HUNTER, C. A.; PACKER, M. J.; ZONTA, C. From structure to chemical shift and vice-versa. *Progress in Nuclear Resonance Spectroscopy*, v. 47, p. 27-39, 2005.

IRELAND, R. E.; MUCHMORE, D. C.; HENGARTNER, U. Useful function for the protection or reductive deoxygenation of alcohols and ketones. *Journal of the American Chemical Society*, v. 12, p. 5098-5100, 1972.

JIANG, N.; RAGAUSKAS, A. J. Selective aerobic oxidation of activated alcohols into acids or aldehydes in ionic liquids. *Journal of Organic Chemistry*, v. 72, p. 7030-7033, 2007.

JONG, T.; WILLIARD, P. G.; PORWOLL, J. P. Total synthesis and x-ray structure determination of cyanobacterin. *Journal of Organic Chemistry*, v. 49, p. 735-736, 1984.

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

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

KOTORA, M.; NEGISHI, E. Efficient and diastereoselective synthesis of (+)-goniobutenolide A via palladium-catalyzed ene-yne cross coupling-lactonization cascade. *Tetrahedron Letters*, v. 37, p. 9041-9042, 1996.

KUHNT, D.; ANKE, T.; BESL, H.; BROSS, M.; HERRMANN, R.; MOCEK, U.; STEFFAN, B.; STEGLICH, W. Antibiotics from basidiomycetes. *Journal of Antibiotics*, v. 43, p. 1413-1420, 1990.

LEHNINGER, A. *Princípios de bioquímica*. São Paulo: Sarvier, 1991. 725 p.

LEIN, W.; BÖRNKE, 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.

LEVY, L. M.; CABRERA, G. M.; WRIGHT, J. E.; SELDES, A. M. 5H-furan-2-ones from fungal cultures of *aporpium caryae*. *Phytochemistry*, v. 62, p. 239-243, 2003.

LIPTON, M. F.; SORENSEN, C. M.; SADLER, A. C.; SHAPIRO, R. H. A convenient method for the accurate estimation of concentrations of alkylolithium reagentes. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 186, p. 155-158, 1980.

LIU, T. X. Biology and life history of *Ascia monuste monuste* (Lepidoptera : Pieridae), a potential pest of cruciferous vegetables. *Annals of the Entomology Society of America*, v. 98, p. 726-731, 2005.

LU, X.; HUANG, X.; MA, S. *Tetrahedron Letters*, v. 34, p. 5963-5966, 1993.

MACÍAS, F. A.; BASTIDAS, A. O.; MARIN, D.; CARRERA, C.; CHINCHILLA, N.; MOLINILLO, J. M. G. Plant biocommunicators: their phytotoxicity, degradation studies and potential use as herbicide models. *Phytochemical Review* [no prelo].

- MACÍAS, F. A.; MOLINILLO, J. M. G.; VARELA, R. M.; GALINDO, J. C. G. Allelopathy – a natural alternative for weed control. *Pest Management Science*, v. 63, p. 327-348, 2007.
- MANCUSO, A. J.; HUANG, S. L.; SWERN, D. Oxidation of long-chain and related alcohols to carbonyls by dimethyl sulfoxide “activated” by oxalyl chloride. *Journal of Organic Chemistry*, v. 43, p. 2480-2481, 1978.
- McEVOY, J. P.; BRUDVIG, G.W. Water-splitting chemistry of photosystem II. *Chemical reviews*, v. 106, p. 4455-4483, 2006.
- MERCK. *Merck anuncia retirada voluntária de VIOXX® do mercado em todo o mundo*. Merck Shape and Dohme. 2005. Disponível em: <<http://www.msd-brazil.com/content/global/aviso.html>>. Acesso em: 12 set. 2005.
- MIAO, S.; ANDERSEN, R. J. Rubrolides A-H, metabolites of the colonial tunicate *Ritterella rubra*. *Journal of Organic Chemistry*, v. 56, p. 6275-6280, 1991.
- MITCHELL, G.; BARLETT, D. W.; FRASER, T. E. M.; HAWKES, T. R.; HOLT, D. C.; TOWNSON, J. K.; WICHERT, R. A. Mesotrione: a new selective herbicide for use in maize. *Pest Management Science*, v. 57, p. 120-128, 2001.
- MOREIRA, M. D.; PICANÇO, M. C.; BARBOSA, L. C. A.; GUEDES, R. N. C.; BARROS, E. C.; CAMPOS, M. R. Compounds from *Ageratum conyzoides*: Isolation, structural elucidation and insecticidal activity. *Pest Management Science*, v. 63, p. 615-621, 2007.
- MOSMAN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunology Methods*, v. 65, p. 55-63, 1983.
- MUKAI, C.; HIRAI, S.; KIM, I. J.; KIDO, M.; HANAOKA, M. Studies on total synthesis of antitumor styryllactones: Stereoselective total synthesis of (+)-goniofufurane, (+)-goniobutenolide A, and (-)-goniobutenolide B. *Tetrahedron*, v. 52, p. 6547-6560, 1996.
- NÄSMAN, J. H. *Organic synthesis*, v. 68, p. 162-174, 1989.
- NÄSMAN, J. H.; KOPOLA, N.; PENSAR, G. Tetramethyldiamido phosphate directed  $\beta$ -Lithiation of a  $\pi$ -excessive heterocycle: d2-synthon to 2-substituted butenolides. *Tetrahedron Letters*, v. 27, p. 1391-1394, 1986.
- NEGISHI, E.; HU, Q.; HUANG, Z.; QIAN, M.; WANG, G. Palladium-catalyzed alkenylation by the Negishi coupling. *Aldrichimica Acta*, v. 38, p. 71-87, 2005.
- NEGISHI, E.; KOTORA, M. Regio- and stereoselective synthesis of  $\gamma$ -alkylidenebutenolides and related Compounds. *Tetrahedron*, v. 53, p. 6707-6738, 1997.

NEGISHI, E.; TOUR, J. M. Complete reversal of regiochemistry in cyclic acylpalladation. Novel synthesis of quinones. *Tetrahedron Letters*, v. 27, p. 4869-4872, 1986.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger Princípios de Bioquímica*. São Paulo: Sarvier, 2002. 975 p.

ORTEGA, M. J.; ZUBÍA, E.; OCAÑA, J. M.; NARANJO, S.; SALVÁ, J. New rubrolides from the ascidian *Synoicum blochmanni*. *Tetrahedron*, v. 56, p. 3963-3967, 2000.

PAULA, V. F.; BARBOSA, L. C. A.; PICANÇO, M. C.; PILÓ-VELOSO, D. Toxicity of amides derivatives of piperine to *ascia monuste orseis* (Godart) larvae (Lepdoptera, Pieridae). *Revista Brasileira de Entomologia*, v. 45, p. 7-10, 2001.

PENG, J.; SHEN, X.; SAYED, K. A. E.; DUNBAR, D. C.; PERRY, T. L.; WILKINS, S. P.; HAMANN, M. Marine natural products as prototype agrochemical agents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 51, p. 2246-2252, 2003.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Oxford: Pergamon Press, 1998.

PETTIT, G. R.; GREALISH, M. P.; JUNG, K.; HARMEL, E.; PETTIT, R. K.; CHAPUT, J. C.; SCHMIDT, J. M. Antineoplastic agents. 465. Structural modification of resveratrol: Sodium reverastatin phosphate. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 45, p. 2534-2542, 2002.

PIGGOTT, M. J.; DIETER, W. Synthesis of 5,8-dimethoxynaphtho[2,3-c]furan-4-(9H)-one. *Tetrahedron*, v. 62, p.3550-3556, 2006.

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

PITTS, J. P.; MCHUGH, K. V.; ROSS, K. G. Cladistic analysis of the fire ants of the *Solenopsis saevissima* species-group (Hymenoptera: Formicidae). *Zoologica Scripta*, v. 34, p. 493-505, 2005.

PRASIT, P.; WANG, Z.; BRIDEAU, C.; CHAN, C. C.; CHARLESON, S.; CROMLISH, W.; ETHIER, D.; EVANS, J. F.; FORD-HUTCHINSON, A. W.; GUATHIER, J. Y.; GORDON, R.; GUAY, J.; GRESSER, M.; KARGMAN, S.; KENNEDY, B.; LEBLANC, Y.; LÉGER, S.; MANCINI, J.; O'NEILL, G. P.; OUELLET, M.; PERCIVAL, M. D.; PERRIER, J.; RIENDEAU, D.; RODGER, I.; TAGARI, P.; THÉRIEN, P.; VICKERS, E.; WONG, L.-J.; YOUNG, R. N.; ZAMBONI, R.; BOYCE, S.; RUPNIAK, N.; FORREST, M.; VISCO, D.; PATRICK, D. The discovery of rofecoxib, [MK 966, VIOXX<sup>®</sup>, 4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2(5H)-furanone], an orally active cyclooxygenase -2 inhibitor. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 9, p. 1773-1778, 1999.

PRETSCH, E.; SIMON, W.; SEIBL, J.; CLERC, T. *Tables of Spectral data for structure determination of organic compounds*, 2. ed., Berlin: Springer-Verlag, 1989.

RAO, Y. S. Recent advances in the chemistry of unsaturated lactones. *Chemical Reviews*, v. 76, p. 625-682, 1976.

RATNAYAKE, R.; KARUNARATNE, V.; BANDARA, B. M. R.; KUMAR, V.; MacLEOD, J. K.; SIMMONDS, P. Two New Lactones with mosquito larvicidal activity from three *Hortonia* species. *Journal of Natural Products*, v. 64, p. 376-378, 2001.

RODRIGUES, B. N.; ALMEIDA, F. L. S. *Guia de Herbicidas*, 5. ed., Londrina: Edição dos Autores, 2005. 591 p.

ROGER, C. R.; PHILOGÈNE, B. J. R.; VINCENT, C. *Biopesticides of plant origin*. Paris: Lavoisier Publisher Inc., 2005. 313 p.

ROMAGNI, J. G.; DUKE, S. O.; DAYAN, F. E. Inhibition of plant asparagine synthetase by monoterpenes cineoles. *Plant Physiology*, v. 123, p. 725-732, 2000.

ROUSSET, S.; ABARBRI, M.; THIBONNET, J.; PARRAIN, J. L.; DUCHÊNE, A. Regio and stereoselective preparation of  $\gamma$ -alkylidenebutenolides or  $\alpha$ -pyrones using a Stille reaction and palladium-catalysed oxacyclisation sequence. *Tetrahedron Letters*, v. 44, p. 7633-7636, 2003.

SAXENA, S.; PANDEY, A. K. Microbial metabolites as eco-friendly agrochemicals for the next millennium. *Applied Microbiology Biotechnology*, v. 55, p. 395-403, 2001.

SHAW, E. A synthesis of protoanemonin. The tautomerism of acetylacrylic acid and of penicilic acid. *Journal of the American Chemical Society*, v. 68, p. 2510, 1946.

SHELDERICK, G. M.; *SHELXL-97. Program for crystal structure analysis*. Germany: University of Göttingen, 1997a.

SHELDERICK, G. M.; *SHELXS-97. Program for crystal structure resolution*. Germany: University of Göttingen, 1997b.

SHING, T. K. M.; TAI, V. W. F.; ZHOU, Z. H. Enantiospecific syntheses of (+)-goniofufurone, (+)-7-epi-goniofufurone, (+)-goniobutenolide A, (-)-goniobutenolide B, (+)-goniopypyrone, (+)-altholactone, (+)-goniotriol, and (+)-7-acetylgoniotriol. *Journal of Organic Chemistry*, v. 60, p. 3121-3130, 1995.

SHORT, P. L. Growing agricultural chemistry r & d. *Chemical and Engineering News*, v. 83, p. 19-22, 2005.

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



SILVA, A. A.; VARGAS, L.; FERREIRA, E. A. Herbicidas: Resistência de plantas. In: SILVA, A. A.; SILVA, J. F. (Eds.). *Tópicos em manejo de plantas daninhas*. Viçosa: Editora UFV, 2007. p. 279-324.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 7. ed., Rio de Janeiro: LTC, 2006. 490 p.

SNIECKUS, V. Directed ortho metalation – tertiary amide and o-carbamate directors in synthetic strategies of polysubstituted aromatics. *Chemical Reviews*, v. 90, p. 879-933, 1990.

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

SOMMERS, A. H.; MICHAELS JR.; WESTON, A. W. Formylation of dimethoxybenzenes by use of phosphorous oxychloride and N-methylformanilide. *Journal of the American Chemical Society*, p. 5546, 1952.

SPADOTTO, C. A. *Uso de herbicidas no Brasil*. Comitê de Meio Ambiente, Sociedade Brasileira da Ciência das Plantas Daninhas. 2002. Disponível em: <<http://www.cnpma.embrapa.br/herbicidas>>. Acesso em: 12 out. 2002.

STETTER, J.; LIEB, F. Innovation in crop protection: Trends in research. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 39, p. 1724-1744, 2000.

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

TAIZ, L.; ZEIGER, E. *Fisiologia Vegetal*. Porto Alegre: Artmed, 2006. 719 p.

TAKAHASHI, S.; KUBOTA, A.; NAKATA, T. Stereoselective total synthesis of muconin. *Tetrahedron*, v. 59, p. 1627-1638, 2003.

TONI, L. R. M.; SANTANA, H.; ZAIA, D. A. M. Adsorção de glifosato sobre solos e minerais. *Química Nova*, v. 29, p. 829-833, 2006.

vanKLINK, J. W.; BROPHY, J. J.; PERRY, N. B.; WEAVERS, R.  $\beta$ -triketones from Myrtaceae: Isoleptospermone from *Leptospermum scoparium* and papuanone from *Corymbia dallachiana*. *Journal of Natural Products*, v. 62, p. 487-489, 1999.

VAZ, B.; ALVAREZ, R.; BRÜCKNER, R.; LERA, A. R. The Stille reaction in the synthesis of carotenoid butenolides: synthesis of 6'-epi-peridin. *Organic Letters*, v. 7, p. 545-548, 2005.

VELASCO, L. O. M.; CAPANEMA, L. X. L. *O Setor de agroquímicos*. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 24, p. 69-96, 2006.

VYVYAN, J. R. Allelochemicals as leads for new herbicides and agrochemicals. *Tetrahedron*, v. 58, p. 1631-1646, 2002.

XU, H. W. ; WANG, J. F. ; LIU, G. Z. ; HONG, G. F. Facile synthesis of  $\gamma$ -alkylidenebutenolides. *Organic Biomolecules Chemistry*, v. 5, p. 1247-1250, 2007.

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

WARE, G. W. *The pesticide book*. Fresno: Thomson Publications, 2000. 418p.

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

WOODWARD, R. B.; SINGH, G. The structure of patulin. *Journal of the American Chemical Society*, v. 71, p. 758-759, 1949.