

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

RONDINELLE GOMES PEREIRA

**OBTENÇÃO DE DERIVADOS DOS ÁCIDOS CAURENOICO E
GIBERÉLICO E AVALIAÇÃO DO EFEITO FITOTÓXICO E DA
ATIVIDADE GERMINADORA DE ALGUNS DESTES VISANDO
NOVOS MODELOS DE HERBICIDAS**

Belo Horizonte
2016

UFMG / ICEx / DQ. 1184^a
T. 535^a

RONDINELLE GOMES PEREIRA

**OBTENÇÃO DE DERIVADOS DOS ÁCIDOS CAURENOICO E
GIBERÉLICO E AVALIAÇÃO DO EFEITO FITOTÓXICO E DA
ATIVIDADE GERMINADORA DE ALGUNS DESTES VISANDO
NOVOS MODELOS DE HERBICIDAS**

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

BELO HORIZONTE
2016

P436o
2016
T

Pereira, Rondinelle Gomes

Obtenção de derivados dos ácidos caurenóico e giberélico e avaliação do efeito fitotóxico e da atividade germinadora de alguns destes visando novos modelos de herbicidas [manuscrito] / Rondinelle Gomes Pereira. 2016.

[xx], 256 f.: il.

Orientadora: Maria Amélia Diamantino Boaventura.

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

Inclui bibliografia.

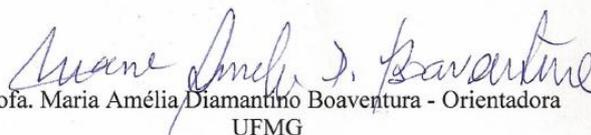
1. Química orgânica - Teses 2. Reações químicas - Teses 3. Herbicidas - Teses 4. Diterpenos - Teses 5. Plantas parasitas - Teses 6. Produtos naturais - Teses
I. Boaventura, Maria Amélia Diamantino, Orientadora
II. Título.

CDU 043

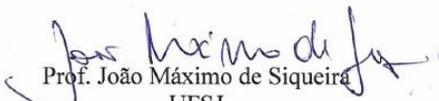
"Obtenção de Derivados dos Ácidos Caurenóico e Giberélico e Avaliação do Efeito Fitotóxico e da Atividade Germinadora de Alguns destes Visando Novos Modelos de Herbicidas"

Rondinelle Gomes Pereira

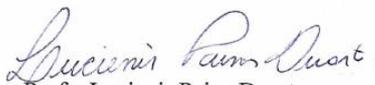
Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:


Profa. Maria Amélia Diamantino Boaventura - Orientadora
UFMG


Profa. Adriana Akemi Okuma
CEFET-MG


Prof. João Máximo de Siqueira
UFSJ


Profa. Jacqueline Aparecida Takahashi
UFMG


Profa. Lucienir Pains Duarte
UFMG

Belo Horizonte, 20 de dezembro de 2016.

O trabalho descrito nesta tese foi realizado sob orientação da Professora Doutora Maria Amélia Diamantino Boaventura.

“O homem, com suas nobres qualidades, ainda carrega no corpo a marca indelével de sua origem modesta...” “... em sua arrogância, pensa de si mesmo como uma grande obra, merecedora da intervenção de uma divindade.”

Charles Darwin.

“Toda nossa ciência, comparada com a realidade, é primitiva e infantil... é, no entanto, a coisa mais preciosa que temos.”

Albert Einstein.

Aos meus pais, Alzira e Paulo Julio (*in memoriam*), por sempre terem me incentivado na busca pelo conhecimento.

À minha esposa, Ludmila, por ter escolhido ser minha companheira nesta que talvez seja a maior aventura do universo: a vida.

Ao meu filho Raul. Desejo-te um mundo livre de demônios e cheio de luz (em referência a Carl Sagan em “O mundo assombrado pelos demônios: a ciência vista como uma vela no escuro”).

Agradecimentos

À Professora Doutora Maria Amélia Diamantino Boaventura, pela sua valiosa orientação e por ter tido fundamental importância no estímulo para que desenvolvesse esse trabalho.

À Professora Doutora Henriete da Silva Vieira, pelas sugestões e acompanhamento.

Aos professores do Departamento de Química pelas valiosas aulas ministradas e aprendizado.

Às Professoras Lúcia Pinheiro, Jacqueline e Lucienir pela constante disponibilidade de seus laboratórios.

Ao professor Jarbas pelo auxílio na interpretação de espectros de RMN.

Ao professor Eduardo Nicolau por ter cedido seu laboratório e ao seu aluno, colega, Artur pela presteza e auxílio na condução das reações de hidrogenação.

À professora Luiza de Marilac pelo auxílio nas análises estatísticas.

Ao Wladimir e Sr. Romário, por praticamente fazerem milagres com as vidrarias quebradas.

A todos os funcionários da secretaria de Pós-Graduação, por sempre atender prontamente às solicitações e dar suporte.

À Dra. Vanny Ferraz e a técnica Mirra pela presteza e pela obtenção dos espectros de massas.

Aos técnicos Ricardo e Ivana pelo auxílio obtenção de espectros de Ressonância Magnética Nuclear.

À aluna de iniciação científica Amanda, pelo auxílio nos testes de atividade fitotóxica e na obtenção das faixas de fusão.

Ao meu primo Vinícius, e aos alunos de iniciação científica que passaram pelo laboratório (Thamiris, Wilton, Lais e Thais), os quais me auxiliaram nas atividades de rotina.

Aos colegas de pós-graduação Vinícius, Bruna, Rafael, Gisele, Grasiely, Eduardo, Gesiani e Gabriel pela presteza sempre que requisitados.

Aos professores Francisco Antonio Macías Domínguez e José Maria Gonzalez Molinillo, por terem aberto as portas para realização do estágio no Departamento de Química Orgânica da Faculdade de Ciências da Universidade de

Cádiz, pelas valiosas orientações e por terem proporcionado um ambiente agradável.

Aos colegas de laboratório na Universidade de Cádiz, Antonio, Sandra, Carlos, Francisco Javier, David, Bruna, Elena, Javi, Álvaro, Mayte, Ivone e Jesús. Vocês fizeram parte não apenas de uma grande experiência acadêmica, mas de uma das maiores experiências da minha vida. Agradeço também pela presteza e pela paciência. Sem a ajuda destes não seria possível a realização do trabalho ali executado. Nem todos os pães de queijo do mundo os poderiam pagar.

À professora Queila Garcia, do departamento de Fisiologia Vegetal (ICB-UFMG) pela colaboração, e à sua aluna de mestrado Bárbara, as quais foram fundamentais para a realização dos testes fitotóxicos.

Aos Doutores Décio Karam e Maria Lúcia Ferreira Simeone (EMBRAPA), Wilton Tavares e Fabiano Okumura, pela parceria, colaboração e acompanhamento nos testes de fitotoxicidade em casa de vegetação, de adsorção e dessorção.

Aos meus colegas de trabalho das Seções Técnicas Regionais de Perícia de Teófilo Otoni e Governador Valadares, por terem me auxiliado durante todo o período do doutorado, com apoio e flexibilização das escalas de trabalho necessárias para meu deslocamento a Belo Horizonte.

Às minhas irmãs Renata e Rejane, que me auxiliaram dando suporte durante todo o período do curso.

Aos meus sobrinhos Julia, João Francisco, Filipe José e Leonardo, que foram um incentivo a mais para meus deslocamentos a Belo Horizonte.

À minha mãe Alzira, pelo incentivo ao conhecimento desde criança e ao total apoio durante todo o curso.

À minha esposa, Ludmila, a qual sem seu incentivo, compreensão e carinho, seria impossível a realização deste trabalho. Com absoluta certeza estar ao seu lado torna qualquer fardo muito mais leve (ou às vezes até imperceptível).

A todos que de alguma maneira contribuíram direta ou indiretamente para este trabalho.

À Capes pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

| | |
|--|-------------|
| ÍNDICE DE ESQUEMAS | VI |
| ÍNDICE DE FIGURAS | VIII |
| ÍNDICE DE TABELAS..... | XVII |
| ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS..... | XVII |
| RESUMO | XIX |
| ABSTRACT | XX |
| | |
| 1 – Introdução | 1 |
| 1.1 – Ácido caurenico..... | 1 |
| 1.1.1 – Derivados do ácido caurenico (I) obtidos por transformação química..... | 4 |
| 1.1.2 – Derivados do ácido caurenico (I) obtidos por biotransformação..... | 16 |
| 1.2 – Herbicidas..... | 19 |
| 2 – Parte experimental..... | 21 |
| 2.1 – Materiais e métodos..... | 21 |
| 2.1.1 – Equipamentos..... | 21 |
| 2.1.2 – Cromatografia em coluna (CC)..... | 22 |
| 2.1.3 – Cromatografia em camada delgada de sílica gel (CCDS)..... | 22 |
| 2.1.4 – Purificação e secagem de solventes e reagentes..... | 23 |
| 2.1.5 – Recristalização da <i>N</i> -bromossuccinimida | 23 |
| 2.2 – Isolamento e purificação do ácido caurenico (1)..... | 23 |
| 2.3 – Preparação das amidas..... | 24 |
| 2.3.1 – Metodologia geral para a obtenção das amidas a partir do ácido caurenico (1), trifenilfosfina e <i>NBS</i> (<i>N</i> -bromossuccinimida), em diclorometano, de acordo com Bandgar e Bettigeri (2004)..... | 24 |
| 2.3.2 – Preparação da <i>N</i> -fenil- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (3)..... | 25 |
| 2.3.3 – Preparação da <i>N</i> -(<i>orto</i> -aminofenil)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (4) | 26 |
| 2.3.4 – Preparação da <i>N</i> -(<i>meta</i> -aminofenil)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (5)..... | 28 |
| 2.3.5 – Preparação da <i>N</i> -(<i>para</i> -aminofenil)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (6)..... | 29 |
| 2.3.6 – Preparação da <i>N</i> -piperazina- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (7) | 30 |

| | |
|---|----|
| 2.3.7 – Preparação da <i>N</i> -(etil-2'-amino)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (8) | 31 |
| 2.3.8 – Preparação da <i>N</i> -(propil-3'-amino)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (9)..... | 33 |
| 2.3.9 – Preparação da <i>N</i> -(butil-4'-amino)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (10)..... | 34 |
| 2.3.10 – Preparação da <i>N</i> -(etil-2'-hidroxi)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (11)..... | 35 |
| 2.3.11 – Preparação da <i>N</i> -(propil-3'-hidroxi)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (12)..... | 36 |
| 2.3.12 – Preparação da <i>N</i> -(butil-4'-hidroxi)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (13)..... | 38 |
| 2.3.13 – Preparação da <i>N</i> -(2',4'-diclorofenil)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (14)..... | 39 |
| 2.3.14 – Preparação da <i>N</i> -(3',5'-diclorofenil)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (15)..... | 40 |
| 2.4 – Preparação dos ácidos <i>ent</i> -cauran-19-oico (17) e <i>ent</i> -caur-9(11)-en-19-oico (18), a partir da mistura dos ácidos caurenico (1) grandiflorênico (2)..... | 41 |
| 2.5 – Preparação da <i>ent</i> -caur-16-en-19- <i>N</i> -piperazina (19) a partir da <i>N</i> -piperazina- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (7)..... | 42 |
| 2.6 – Preparação da <i>N</i> -(propil-3'-amino)- <i>ent</i> -cauran-19-amida (20), a partir do ácido <i>ent</i> -cauran-19-oico (17)..... | 43 |
| 2.7 – Preparação do <i>ent</i> -caur-16-en-19-oato de metila (21) e do <i>ent</i> -caur-9(11),16-dien-19-oato de metila (22) a partir da mistura dos ácidos caurenico (1) e grandiflorênico (2)..... | 44 |
| 2.8 – Preparação do <i>ent</i> -17-hidroxicauran-19-oato de metila (23) e do <i>ent</i> -11,17-diidroxicauran-19-oato de metila (24) a partir da mistura de <i>ent</i> -caur-16-en-19-oato de metila (21) e de <i>ent</i> -caur-9(11),16-dien-19-oato de metila (22)..... | 45 |
| 2.9 – Preparação do <i>ent</i> -cauran-17,19-diol (25) e do <i>ent</i> -cauran-17,19-diol (26)... | 47 |
| 2.10 – Preparação de lactonas..... | 48 |
| 2.10.1 – Síntese da 5-bromo-3-metil-2(5 <i>H</i>)-furanona (27)..... | 48 |
| 2.10.2 – Preparação do <i>ent</i> -caur-16-en-19-oato de 2',5'-diidro-4'-metil-5'-oxo-2'-furanila (28), a partir da mistura dos ácidos caurenico (1) e grandiflorênico (2)..... | 49 |
| 2.10.3 – Preparação da <i>ent</i> -16 α -cauran-17-oxi-(2'',5''-diidro-4''-metil-5''-oxo-2''-furanila)-19-oato de metila (29), a partir do <i>ent</i> -17-hidroxicauran-19-oato de metila (23)..... | 51 |
| 2.10.4 – Preparação do giberelato de 2',5'-diidro-4'-metil-5'-oxo-2'-furanila (30), a partir do ácido giberélico (GA ₃)..... | 52 |
| 2.10.5 – Preparação do giberelato de benzila (31) a partir do ácido giberélico | |

| | |
|--|-----------|
| (GA ₃) | 53 |
| 2.10.6 – Preparação do 3-benziloxi-giberelato de benzila (32), a partir do ácido giberélico..... | 54 |
| 2.10.7 – Preparação do 3-acetil-giberelato de benzila (33), a partir do giberelato de benzila (31)..... | 56 |
| 2.10.8 – Tentativas de preparação dos compostos 34, 35 e 36, a partir dos derivados giberelato de benzila (31), 3-benziloxi-giberelato de benzila (32) e 3-acetil-giberelato de benzila (33), respectivamente..... | 57 |
| 2.10.8.1 – Tentativas de obtenção de 34, 35 e 36 utilizando K ₂ CO ₃ | 57 |
| 2.10.8.2 – Tentativa de obtenção de 34 a partir de 31 utilizando DBU..... | 58 |
| 2.10.8.3 – Tentativa de obtenção de 34 a partir de 31 utilizando trietilamina..... | 58 |
| 2.10.8.4 – Tentativas de obtenção de 34, 35 e 36 utilizando <i>terc</i> -butóxido de potássio (em diferentes concentrações)..... | 58 |
| 2.10.8.5 – Tentativas de obtenção de 34, 35 e 36 utilizando hidreto de potássio (em diferentes concentrações)..... | 59 |
| 2.10.8.6 – Tentativa de obtenção de 34 a partir de 31 utilizando butil lítio..... | 59 |
| 3 – Resultados e discussão..... | 60 |
| 3.1 – Extração e purificação do ácido caurenico (1)..... | 60 |
| 3.1.1 – Identificação do ácido caurenico (1)..... | 60 |
| 3.1.2 – Identificação da mistura dos ácidos caurenico (1) e grandiflorênico (2)... | 61 |
| 3.2 – Obtenção de amidas a partir do ácido caurenico (1)..... | 62 |
| 3.2.1 – Introdução..... | 62 |
| 3.2.2 – Proposta de trabalho..... | 63 |
| 3.2.3 – Preparação das amidas..... | 64 |
| 3.2.4 – Identificação das amidas 3-16, obtidas a partir da reação do ácido caurenico (1) com respectivas aminas..... | 67 |
| 3.2.4.1 – Identificação da <i>N</i> -fenil- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (3) | 75 |
| 3.2.4.2 – Identificação da <i>N</i> -(<i>orto</i> -aminofenil)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (4)..... | 76 |
| 3.2.4.3 – Identificação da <i>N</i> -(<i>meta</i> -aminofenil)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (5)..... | 79 |
| 3.2.4.4 – Identificação da <i>N</i> -(<i>para</i> -aminofenil)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (6)..... | 81 |
| 3.2.4.5 – Identificação da <i>N</i> -piperazina- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (7)..... | 83 |
| 3.2.4.6 – Identificação da <i>N</i> -(etil-2'-amino)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (8)..... | 84 |

| | |
|--|-----|
| 3.2.4.7 – Identificação da <i>N</i> -(propil-3'-amino)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (9)..... | 85 |
| 3.2.4.8 – Identificação da <i>N</i> -(butil-4'-amino)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (10)..... | 87 |
| 3.2.4.9 – Identificação da <i>N</i> -(etil-2'-hidroxi)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (11)..... | 88 |
| 3.2.4.10 – Identificação da <i>N</i> -(propil-3'-hidroxi)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (12)..... | 89 |
| 3.2.4.11 – Identificação da <i>N</i> -(butil-4'-hidroxi)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (13)..... | 90 |
| 3.2.4.12 – Identificação da <i>N</i> -(2',4'-diclorofenil)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (14)..... | 91 |
| 3.2.4.13 – Identificação da <i>N</i> -(3',5'-diclorofenil)- <i>ent</i> -caur-16-en-19-amida (15)..... | 93 |
| 3.2.4.14 – Identificação da <i>N,N'</i> -(etanodi-ila)bis-(<i>ent</i> -caur-16-en-19-amida) (16)..... | 94 |
| 3.2.5 – Identificação do ácido <i>ent</i> -cauran-19-oico (17)..... | 95 |
| 3.2.6 – Identificação da <i>ent</i> -caur-16-en-19- <i>N</i> -piperazina (19)..... | 96 |
| 3.2.7 – Identificação da <i>N</i> -(propil-3'-amino)- <i>ent</i> -cauran-19-amida (20)..... | 98 |
| 3.3 – Obtenção de derivados butenolídeos partir dos ácidos caurenico (1) e giberélico (GA ₃)..... | 101 |
| 3.3.1 – Introdução..... | 101 |
| 3.3.2 – Proposta de trabalho..... | 102 |
| 3.3.3 – Obtenção de derivados butenolídeos a partir da mistura dos ácidos caurenico (1) e grandiflorênico (2) e do ácido giberélico..... | 102 |
| 3.3.4 – Identificação de derivados obtidos a partir da mistura dos ácidos caurenico e grandiflorênico e do ácido giberélico (GA ₃)..... | 104 |
| 3.3.4.1 – Identificação da mistura de <i>ent</i> -caur-16-en-19-oato de metila (21) e <i>ent</i> - caur-9(11),16-dien-19-oato de metila (22)..... | 104 |
| 3.3.4.2 – Identificação do <i>ent</i> -17-hidroxicauran-19-oato de metila (23)..... | 105 |
| 3.3.4.3 – Identificação do <i>ent</i> -11,17-diidroxicauran-19-oato de metila (24)..... | 106 |
| 3.3.4.4 – Identificação do <i>ent</i> -cauran-17,19-diol (25)..... | 108 |
| 3.3.4.5 – Identificação da 5-bromo-3-metil-2(5 <i>H</i>)-furanona (27)..... | 109 |
| 3.3.4.6 – Identificação do <i>ent</i> -caur-16-en-19-oato de 2',5'-diidro-4'-metil-5'-oxo- 2'-furanila (28)..... | 110 |
| 3.3.4.7 – Identificação do <i>ent</i> -16 α -cauran-17-oxi-(2'',5''-diidro-4''-metil-5''-oxo-2''- furanila)-19''-oato de metila (29)..... | 111 |
| 3.3.4.8 – Identificação do giberelato de 2',5'-diidro-4'-metil-5'-oxo-2'-furanil (30).. | 113 |
| 3.3.4.9 – Identificação do giberelato de benzila (31)..... | 115 |

| | |
|---|------------|
| 3.3.4.10 – Identificação do 3-benziloxi-giberelato de benzila (32)..... | 118 |
| 3.3.4.11 – Identificação do 3-acetil-giberelato de benzila (33)..... | 120 |
| 4 – Testes biológicos e de adsorção e dessorção..... | 126 |
| 4.1 – Avaliação da atividade fitotóxica em placas de Petri..... | 126 |
| 4.1.1 – Introdução..... | 126 |
| 4.1.2 – Parte experimental..... | 127 |
| 4.1.3– Resultados e discussão..... | 129 |
| 4.2 – Cálculos de log <i>P</i> | 134 |
| 4.2.1 – Introdução..... | 134 |
| 4.2.2 – Resultados e discussão..... | 135 |
| 4.3 – Avaliação da atividade fitotóxica em casa de vegetação..... | 136 |
| 4.3.1 – Introdução..... | 136 |
| 4.3.2 – Parte experimental..... | 136 |
| 4.4 – Adsorção e dessorção..... | 140 |
| 4.4.1 – Introdução..... | 140 |
| 4.4.2 – Metodologia..... | 140 |
| 4.4.2.1 – Coleta e caracterização do solo e do composto a ser avaliado..... | 140 |
| 4.4.2.2 – Determinação do tempo de equilíbrio..... | 141 |
| 4.4.2.3 – Determinação da adsorção e da dessorção..... | 142 |
| 4.4.3 – Resultados e discussão..... | 143 |
| 4.5 – Avaliação da indução da germinação..... | 146 |
| 4.5.1 – Introdução..... | 146 |
| 4.5.2 – Metodologia..... | 146 |
| 4.5.3 – Resultados e discussão..... | 148 |
| 5 – Conclusões..... | 152 |
| 6 – Referências bibliográficas..... | 155 |
| APÊNDICE – ESPECTROS | 171 |
| APÊNDICE – Estrutura química dos compostos obtidos | 255 |

ÍNDICE DE ESQUEMAS

| | |
|--|-----|
| Esquema 3.1 – Preparação de amidas a partir do ácido caurenico e monoaminas utilizando trifetilfosfina em tetracloreto de carbono..... | 65 |
| Esquema 3.2 – Preparação de diamidas, a partir do ácido caurenico e diaminas simétricas utilizando trifetilfosfina em tetracloreto de carbono..... | 65 |
| Esquema 3.3 – Preparação de monoamidas partir do ácido caurenico e diaminas simétricas utilizando trifetilfosfina em tetracloreto de carbono..... | 65 |
| Esquema 3.4 – Preparação de monoamidas a partir do ácido caurenico e diaminas simétricas utilizando trifetilfosfina e NBS em diclorometano..... | 66 |
| Esquema 3.5 – Mecanismo proposto para reação de amidação utilizando o ácido caurenico, amina, trifetilfosfina e NBS..... | 67 |
| Esquema 3.6 – Síntese da bromolactona 27..... | 103 |
| Esquema 3.7 – Reação geral para formação dos compostos 28-30..... | 104 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Figura 3.1 – Derivados propostos neste trabalho..... | 64 |
| Figura 3.2 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 4..... | 77 |
| Figura 3.3 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 4..... | 78 |
| Figura 3.4 – Expansão do mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de 4..... | 78 |
| Figura 3.5 – Expansão do mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl_3) de 4..... | 78 |
| Figura 3.6 – Expansão do mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de 5..... | 81 |
| Figura 3.7 – Expansão do mapa de contornoS HSQC (200 MHz, CDCl_3) de 5..... | 81 |
| Figura 3.8 – Expansão do mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl_3) de 6..... | 82 |
| Figura 3.9 – Expansão do mapa de contornos HSQC (200 MHz, CD_3OD) de 7..... | 84 |
| Figura 3.10 – Expansão do mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl_3) de 12.. | 90 |
| Figura 3.11 – Expansão do mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de 14... | 92 |
| Figura 3.12 – Expansão do mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl_3) de 14.. | 92 |
| Figura 3.13 – Expansão do mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl_3) de 15.. | 94 |
| Figura 3.14 – Estruturas do GA_3 e dos derivados 21-33..... | 103 |
| Figura 3.15 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 30..... | 114 |
| Figura 3.16 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 30..... | 114 |
| Figura 3.17 – Mapa de contorno HSQC (400 MHz, CDCl_3) de 30..... | 115 |
| Figura 3.18 – Expansão do mapa de contorno HSQC (400 MHz, CD_3COCD_3) de 31..... | 117 |
| Figura 3.19 – Expansão do mapa de contorno HMBC (400 MHz, CD_3COCD_3) de 31..... | 117 |
| Figura 3.20 – Expansão do mapa de contorno HSQC (400 MHz, CD_3COCD_3) de 32..... | 119 |
| Figura 4.1 – Placa de Petri contendo raízes e partes aéreas..... | 129 |
| Figura 4.2 – Raízes e partes aéreas, obtidas para <i>B. pilosa</i> , após período de incubação..... | 129 |
| Figura 4.3 – Medidas de comprimento das plantículas utilizando o programa ImageJ..... | 129 |
| Figura 4.4 – Efeito do propanil e dos compostos 3-16, 19 e 20 sobre a germinação de sementes de <i>B. pilosa</i> | 130 |

| | |
|---|-----|
| Figura 4.5 – Efeito do propanil e dos compostos 3-16, 19 e 20 sobre a germinação de sementes de <i>D. insularis</i> | 130 |
| Figura 4.6 – Efeito dos compostos 3-16, 19 e 20 sobre o crescimento da raiz de <i>B. pilosa</i> | 130 |
| Figura 4.7 – Efeito dos compostos 3-16, 19 e 20 sobre o crescimento das partes aéreas de <i>B. pilosa</i> | 131 |
| Figura 4.8 – Efeito dos compostos 3-16, 19 e 20 sobre o crescimento da raiz de <i>D. insularis</i> | 131 |
| Figura 4.9 – Efeito dos compostos 3-16, 19 e 20 sobre o crescimento das partes aéreas de <i>D. insularis</i> | 132 |
| Figura 4.10 – IC ₅₀ para a amida 7 sobre <i>B. pilosa</i> e <i>D. insularis</i> | 134 |
| Figura 4.11 - Efeito da amida 9 e do herbicida propanil sobre a massa seca de <i>B. pilosa</i> e <i>D. insularis</i> , quando aplicados no solo no mesmo dia de plantio da semente (A) e após 10 dias – teste residual (B)..... | 139 |
| Figura 4.12 – Estimativa de curva de cinética de adsorção para o composto 9 no solo selecionado, em função do tempo em horas..... | 144 |
| Figura 4.13 – Isotermas de adsorção Freundlich para a amida 9 em solo vermelho latosso, expressas em valores de C_e (A) e $\log C_e$ (B)..... | 144 |
| Figura 4.14 – Variação da concentração do composto 9 após procedimentos para verificação da dessorção..... | 145 |
| Figura 4.15 – Isotermas de adsorção Freundlich para a amida 9 em solo vermelho latosso, expressas em valores de C_e (A) e $\log C_e$ (B)..... | 145 |
| Figura 4.16 – Efeito dos compostos 23-25, 28, 29, da mistura de 1 e 2, e da estrigolactona GR24 sobre a germinação de sementes de <i>O. cumana</i> e <i>O. minor</i> . 149 | 149 |
| Figura 4.17 – Efeito dos compostos 30-33, GA ₃ e da estrigolactona GR24 sobre a germinação de sementes de <i>O. cumana</i> , <i>O. crenata</i> e <i>O. minor</i> | 149 |
| Figura 4.18 – Efeito dos compostos 23-25, 28, 29, da mistura de 1 e 2, e da estrigolactona GR24 sobre a germinação de sementes de <i>P. aegyptiaca</i> e <i>P. ramosa</i> | 150 |
| Figura 4.19 – Efeito dos compostos 30-33, do GA ₃ e da estrigolactona GR24 sobre a germinação de sementes de <i>P. aegyptiaca</i> e <i>P. ramosa</i> | 150 |
| Figura 4.20 – Efeito dos compostos 23-25, 28, 29, da mistura de 1 e 2 e da | |

| | |
|---|-----|
| estrigolactona GR24 sobre a germinação de sementes de <i>S. hermonthica</i> | 150 |
| Figura 4.21 – Efeito dos compostos 30-33, do GA ₃ e da estrigolactona GR24 sobre a germinação de sementes de <i>S. hermonthica</i> | 151 |
| Figura A1 – Espectro no infravermelho (KBr) de 1 (cm ⁻¹)..... | 171 |
| Figura A2 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 1..... | 171 |
| Figura A3 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 1..... | 172 |
| Figura A4 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) da mistura de 1 e 2..... | 172 |
| Figura A5 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) da mistura de 1 e 2..... | 173 |
| Figura A6 – Subespectro de RMN de ¹³ C DEPT-135 (50 MHz, CDCl ₃) de 1 e 2.. | 173 |
| Figura A7 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 3 (cm-1)..... | 174 |
| Figura A8 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 3..... | 174 |
| Figura A9 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 3..... | 175 |
| Figura A10 – Mapa de contornos parcial HSQC (200 MHz, CDCl ₃) de 3 expandido..... | 175 |
| Figura A11 – Espectro de Massas de 3 (modo positivo)..... | 176 |
| Figura A12 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 4 (cm-1)..... | 176 |
| Figura A13 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl ₃) de 4..... | 177 |
| Figura A14 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl ₃) de 4..... | 177 |
| Figura A15 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl ₃) de 4..... | 178 |
| Figura A16 – Espectro de Massas de 4 (modo positivo)..... | 179 |
| Figura A17 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 5 (cm-1)..... | 178 |
| Figura A18 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 5..... | 179 |
| Figura A19 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 5..... | 180 |
| Figura A20 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl ₃) de 5..... | 180 |
| Figura A21 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl ₃) de 5..... | 181 |
| Figura A22 – Espectro de Massas de 5 (modo positivo)..... | 181 |
| Figura A23 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 6 (cm ⁻¹)..... | 182 |
| Figura A24 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 6..... | 182 |
| Figura A25 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 6..... | 183 |
| Figura A26 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl ₃) de 6..... | 183 |
| Figura A27 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl ₃) de 6..... | 184 |
| Figura A28 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl ₃) de 6..... | 184 |

| | |
|---|-----|
| Figura A29 – Espectro de Massas de 6 (modo positivo)..... | 185 |
| Figura A30 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 7 (cm ⁻¹)..... | 185 |
| Figura A31 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 7..... | 186 |
| Figura A32 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 7..... | 186 |
| Figura A33 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl ₃) de 7..... | 187 |
| Figura A34 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl ₃) de 7..... | 187 |
| Figura A35 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl ₃) de 7..... | 188 |
| Figura A36 – Espectro de Massas de 7 (modo positivo)..... | 188 |
| Figura A37 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 8 (cm ⁻¹)..... | 189 |
| Figura A38 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CD ₃ OD) de 8..... | 189 |
| Figura A39 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CD ₃ OD) de 8..... | 190 |
| Figura A40 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CD ₃ OD) de 8..... | 190 |
| Figura A41 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CD ₃ OD) de 8..... | 191 |
| Figura A42 – Espectro de Massas de 8 (modo positivo)..... | 191 |
| Figura A43 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 9 (cm ⁻¹)..... | 192 |
| Figura A44 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 9..... | 192 |
| Figura A45 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 9..... | 193 |
| Figura A46 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl ₃) de 9..... | 193 |
| Figura A47 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl ₃) de 9..... | 194 |
| Figura A48 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl ₃) de 9..... | 194 |
| Figura A49 – Espectro de Massas de 9 (modo positivo)..... | 195 |
| Figura A50 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 10 (cm ⁻¹)..... | 195 |
| Figura A51 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CD ₃ OD) de 10..... | 196 |
| Figura A52 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CD ₃ OD) de 10..... | 196 |
| Figura A53 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CD ₃ OD) de 10..... | 197 |
| Figura A54 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CD ₃ OD) de 10..... | 197 |
| Figura A55 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CD ₃ OD) de 10..... | 198 |
| Figura A56 – Espectro de Massas de 10 (modo positivo)..... | 198 |
| Figura A57 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 11 (cm ⁻¹)..... | 199 |
| Figura A58 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 11..... | 199 |
| Figura A59 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 11..... | 200 |
| Figura A60 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl ₃) de 11..... | 200 |

| | |
|---|-----|
| Figura A61 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl ₃) de 11..... | 201 |
| Figura A62 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl ₃) de 11..... | 201 |
| Figura A63 – Espectro de Massas de 11 (modo positivo)..... | 202 |
| Figura A64 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 12 (cm ⁻¹)..... | 202 |
| Figura A65 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 12..... | 203 |
| Figura A66 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 12..... | 203 |
| Figura A67 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl ₃) de 12..... | 204 |
| Figura A68 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl ₃) de 12..... | 204 |
| Figura A69 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl ₃) de 12..... | 205 |
| Figura A70 – Espectro de Massas de 12 (modo positivo)..... | 205 |
| Figura A71 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 13 (cm ⁻¹)..... | 206 |
| Figura A72 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 13..... | 206 |
| Figura A73 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 13..... | 207 |
| Figura A74 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl ₃) de 13..... | 207 |
| Figura A75 – Espectro de Massas de 13 (modo positivo)..... | 208 |
| Figura A76 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 14 (cm ⁻¹)..... | 208 |
| Figura A77 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 14..... | 209 |
| Figura A78 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 14..... | 209 |
| Figura A79 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl ₃) de 14..... | 210 |
| Figura A80 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl ₃) de 14..... | 210 |
| Figura A81 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl ₃) parcial de 14..... | 211 |
| Figura A82 – Espectro de Massas de 14 (modo positivo)..... | 211 |
| Figura A83 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 15 (cm ⁻¹)..... | 212 |
| Figura A84 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 15..... | 212 |
| Figura A85 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 15..... | 213 |
| Figura A86 – Mapa de contornos HSQC parcial (200 MHz, CDCl ₃) de 15..... | 213 |
| Figura A87 – Espectro de Massas de 15 (modo positivo)..... | 214 |
| Figura A88 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 16 (cm ⁻¹)..... | 214 |
| Figura A89 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 16..... | 215 |
| Figura A90 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 16..... | 215 |
| Figura A91 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl ₃) de 16..... | 216 |
| Figura A92 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl ₃) de 16..... | 216 |

| | |
|--|-----|
| Figura A93 – Mapa de contornos HSQC parcial (200 MHz, CDCl ₃) de 16..... | 217 |
| Figura A94 – Espectro de Massas de 16 (modo positivo)..... | 217 |
| Figura A95 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 17 (cm ⁻¹)..... | 218 |
| Figura A96 – Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) de 17..... | 218 |
| Figura A97 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 17..... | 219 |
| Figura A98 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl ₃) de 17..... | 219 |
| Figura A99 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 19 (cm ⁻¹)..... | 220 |
| Figura A100 - Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, (CDCl ₃) de 19..... | 220 |
| Figura A101 – Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃) de 19..... | 221 |
| Figura A102 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl ₃) de 19..... | 221 |
| Figura A103 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl ₃) de 19..... | 222 |
| Figura A104 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl ₃) de 19..... | 222 |
| Figura A105 – Espectro de Massas de 19 (modo positivo)..... | 223 |
| Figura A106 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 20 (cm ⁻¹)..... | 223 |
| Figura A107 – Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 20..... | 224 |
| Figura A108 – Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) de 20..... | 224 |
| Figura A109 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl ₃) de 20..... | 225 |
| Figura A110 – Mapa de contornos HSQC (400 MHz, CDCl ₃) de 20..... | 225 |
| Figura A111 – Espectro de Massas de 20 (modo positivo)..... | 226 |
| Figura A112 – Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 21 e 22..... | 226 |
| Figura A113 – Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) de 21 e 22..... | 227 |
| Figura A114 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 23 (cm ⁻¹)..... | 227 |
| Figura A115 – Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 23..... | 228 |
| Figura A116 – Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) de 23..... | 228 |
| Figura A117 – Espectro de Massas de 23 (modo positivo)..... | 229 |
| Figura A118 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 24 (cm ⁻¹)..... | 229 |
| Figura A119 - Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, (CD ₃ COCD ₃) de 24..... | 230 |
| Figura A120 – Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, (CD ₃ COCD ₃) de 24..... | 230 |
| Figura A121 – Mapa de contornos HSQC (400 MHz, (CD ₃ COCD ₃) de 24..... | 231 |
| Figura A122 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, (CD ₃ COCD ₃) de 24..... | 231 |
| Figura A123 – Espectro de Massas de 24 (modo positivo)..... | 232 |
| Figura A124 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 25 (cm ⁻¹)..... | 232 |

| | |
|---|-----|
| Figura A125 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) de 25..... | 233 |
| Figura A126 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) de 25..... | 233 |
| Figura A127 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CD_3OD) de 25..... | 234 |
| Figura A128 – Espectro de Massas de 25 (modo positivo)..... | 234 |
| Figura A129 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 27..... | 235 |
| Figura A130 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 28 (cm^{-1})..... | 235 |
| Figura A131 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 28..... | 236 |
| Figura A132 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 28..... | 236 |
| Figura A133 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3) de 28..... | 237 |
| Figura A134 – Mapa de contornos HSQC (400 MHz, CDCl_3) de 28..... | 237 |
| Figura A135 – Espectro de Massas de 28 (modo positivo)..... | 238 |
| Figura A136 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 29 (cm^{-1})..... | 238 |
| Figura A137 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 29..... | 239 |
| Figura A138 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 29..... | 239 |
| Figura A139 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3) de 29..... | 240 |
| Figura A140 – Mapa de contornos HSQC (400 MHz, CDCl_3) de 29..... | 240 |
| Figura A141 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl_3) de 29..... | 241 |
| Figura A142 – Espectro de Massas de 29 (modo positivo)..... | 241 |
| Figura A143 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de GA_3 | 242 |
| Figura A144 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de GA_3 | 242 |
| Figura A145 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 30 (cm^{-1})..... | 243 |
| Figura A146– Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3) de 30..... | 243 |
| Figura A147 – Espectro de Massas de 30 (modo positivo)..... | 244 |
| Figura A148 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 31 (cm^{-1})..... | 244 |
| Figura A149 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) de 31..... | 245 |
| Figura A150 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3COCD_3) de 31..... | 245 |
| Figura A151 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CD_3COCD_3) de 31..... | 246 |
| Figura A152 – Mapa de contornos HSQC (400 MHz, CD_3COCD_3) de 31..... | 246 |
| Figura A153 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CD_3COCD_3) de 31..... | 247 |
| Figura A154 – Espectro de Massas de 31 (modo positivo)..... | 247 |
| Figura A155 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 32 (cm^{-1})..... | 248 |
| Figura A156 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 32..... | 248 |

| | |
|---|-----|
| Figura A157 - Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 32..... | 249 |
| Figura A158 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3) de 32..... | 249 |
| Figura A159 – Mapa de contornos HSQC (400 MHz, CDCl_3) de 32..... | 250 |
| Figura A160 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl_3) de 32..... | 250 |
| Figura A161 – Espectro de Massas de 32 (modo positivo)..... | 251 |
| Figura A162 – Espectro no Infravermelho (KBr) de 33 (cm^{-1})..... | 251 |
| Figura A163 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 33..... | 252 |
| Figura A164 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 33..... | 252 |
| Figura A165 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3) de 33..... | 253 |
| Figura A166 – Mapa de contornos HSQC (400 MHz, CDCl_3) de 33..... | 253 |
| Figura A167 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl_3) de 33..... | 254 |
| Figura A168 – Espectro de Massas de 33 (modo positivo)..... | 254 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|-----|
| Tabela 1.1 – Principais espécies vegetais descritas como fontes de ácido caurenóico (I)..... | 2 |
| Tabela 1.2 – Atividades descritas na literatura para o ácido caurenóico (I)..... | 3 |
| Tabela 3.1 – Comparação dos principais sinais nos espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ), do ácido caurenóico (1) e das amidas 3-6..... | 69 |
| Tabela 3.2 – Comparação dos principais sinais, nos espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ), do ácido caurenóico (1) e das amidas 7-10..... | 70 |
| Tabela 3.3 – Comparação dos principais sinais, nos espectros de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ), das amidas 11-15, derivadas do ácido caurenóico (1)..... | 71 |
| Tabela 3.4 – Dados de RMN de ^{13}C (50 MHz, δ) do ácido caurenóico (1) e das amidas 3-6..... | 72 |
| Tabela 3.5 – Dados de RMN de ^{13}C (50 MHz, δ) do ácido caurenóico (1) e das amidas 7-10..... | 73 |
| Tabela 3.6 – Dados de RMN de ^{13}C (50 MHz, δ) do ácido caurenóico (1) e das amidas 11-15..... | 74 |
| Tabela 3.7 – Dados de RMN de ^1H (200 MHz, δ) do ácido caurenóico (1) e dos compostos 16, 17, 19 e 20..... | 99 |
| Tabela 3.8 – Dados de RMN de ^{13}C (50 MHz, δ) do ácido caurenóico (1) e dos compostos 16, 17, 19 e 20..... | 100 |
| Tabela 3.9 – Dados de RMN de ^1H (400 MHz, δ) do ácido caurenóico (1) e dos compostos 23-25, 28 e 29..... | 122 |
| Tabela 3.10 – Dados de RMN de ^{13}C (100 MHz, δ) do ácido caurenóico (1) e dos compostos 23-25, 28 e 29..... | 123 |
| Tabela 3.11 – Dados de RMN de ^1H (400 MHz, δ) dos compostos GA_3 e 30-33..... | 124 |
| Tabela 3.12 – Dados de RMN de ^{13}C (100MHz, δ) dos compostos GA_3 e 30-33..... | 125 |
| Tabela 4.1 – Valores de log P para os compostos 3-16, 19 e 20..... | 135 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 4.2 – Escala de fitotoxicidade proposta pela EWRC (1964)..... | 137 |
| Tabela 4.3 – Fitotoxicidade em casa de vegetação para <i>B. pilosa</i> | 139 |
| Tabela 4.4 – Fitotoxicidade em casa de vegetação para <i>D. insularis</i> | 139 |
| Tabela 4.5 – Fitotoxicidade residual em casa de vegetação para <i>Bidens pilosa</i> | 139 |
| Tabela 4.6 – Fitotoxicidade residual em casa de vegetação para <i>D. insularis</i> | 139 |
| Tabela 4.7 – Principais características físicas e químicas do solo utilizado no estudo de adsorção e dessorção..... | 141 |

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

| | |
|------------------|--|
| % | Porcentagem |
| δ | Deslocamento químico |
| °C | Graus Celsius |
| cm ⁻¹ | Centímetros recíprocos |
| AIBN | 2,2-azo-bis-isobutironitrila |
| CCDS | Cromatografia em camada delgada de sílica |
| CC | Cromatografia em coluna |
| CLAE | Cromatografia líquida de alta eficiência |
| COSY | <i>Correlation Spectroscopy</i> (Espectroscopia de correlação) |
| DBU | 1,8-Diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno |
| DEPT | <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i> (Intensificação sem Distorção por Transferência de Polarização) |
| DIBAL-H | Hidreto de di-isobutil alumínio |
| DMF | Dimetilformamida |
| eV | Elétron-volt |
| EM | Espectrometria de massas |
| ESI-MS | Espectrometria de massas com ionização por eletrospray |
| EWRC | <i>European Weed Research Concil</i> |
| FM | Fórmula molecular |
| Fig. | Figura |
| HMQC | <i>Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence</i> (Espectroscopia de Correlação Heteronuclear a Múltiplas Ligações). |
| HSQC | <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy</i> (Espectroscopia de Correlação Heteronuclear de Quantum Único). |
| h | Hora |
| Hz | Hertz |
| MHz | Megahertz |
| g | Grama |
| IC ₅₀ | Concentração para 50% de inibição |
| IT | <i>Ion Trap</i> (Armadilha de íons) |
| IV | Infravermelho |
| <i>J</i> | Constante de acoplamento |
| kg | Quilograma |
| L | Litro |

| | |
|--------------------|--|
| log <i>P</i> | logaritmo do coeficiente de partição (<i>P</i>) |
| mg | Miligrama |
| mL | Mililitro |
| μL | Microlitro |
| mm | Milímetro |
| mmol | Milimol |
| μmol | Micromol |
| <i>m/z</i> | Relação massa/carga |
| MM | Massa molar |
| NaBH ₄ | Boroidreto de sódio |
| NBS | <i>N</i> -bromossuccinimida |
| Pag. | Página |
| PDC | Dicromato de piridínio |
| Ph ₃ P: | Trifenilfosfina |
| PTFE | Politetrafluoretileno |
| p/p | Relação entre peso e peso |
| p/v | Relação entre peso e volume |
| RF | Fator de retenção |
| RMN | Ressonância magnética nuclear |
| THF | Tetraidrofurano |
| TLC | <i>Thin Layer Chromatography</i> (Cromatografia em Camada Delgada) |
| TOF | <i>Time-of-Flight</i> (Tempo de Vôo) |
| TMS | tetrametilsilano |
| xg | <i>Times gravity</i> (medida de força centrífuga) |
| d | duplete |
| dd | duplo duplete |
| dl | duplete largo |
| s | simpleto |
| sl | simpleto largo |
| t | tripleto |
| tl | tripleto largo |
| dd | duplo duplete |
| m | multiplete |

RESUMO

Este trabalho apresenta a obtenção e purificação de derivados dos ácidos caurenóico (1), grandiflorênico (2) e giberélico (GA₃). A partir do ácido caurenóico (1) foram obtidas 13 monoamidas (3-16), sendo sete derivadas de diaminas e seis derivadas de monoaminas; uma diamida (16), um produto de hidrogenação (17) e uma monamida a partir de tal produto (20), uma amina (19), dois alcoóis (23 e 25) e dois butenólídeos (28 e 29). A partir do ácido grandiflorênico (2) foi obtido um diol (24). Os derivados obtidos a partir do GA₃ foram um butenólídeo (30) e três ésteres (31-33). Dentre os compostos sintetizados, 15 são inéditos. A atividade fitotóxica sobre ervas daninhas foi avaliada para os derivados 3-16, 19 e 20, apresentando resultados significativos de inibição de germinação e crescimento. O composto 9, um dos mais ativos, foi escolhido para avaliar a reprodutibilidade dos efeitos inibitórios em casa de vegetação e seu comportamento no solo, em testes de adsorção e dessorção. A atividade de indução de germinação de plantas parasitas foi avaliada para os compostos 23-25 e 28-33. Os derivados 28-30, os quais possuem anel butenólídeo característico de estrigolactonas, apresentaram maior atividade, sugerindo uso potencial no desenvolvimento de substâncias com uso no controle de plantas parasitas. Os resultados obtidos neste trabalho sustentam o potencial uso de derivados caurânicos no desenvolvimento de herbicidas.

Palavras-chaves: diterpenos caurânicos, herbicidas, giberelinas, plantas parasitas, amidas

ABSTRACT

This work shows the preparation of derivatives from kaurenoic acid (**1**), grandiflorenic acid (**2**) and gibberellic acid (GA₃). The compounds obtained from kaurenoic acid were: 13 monoamides (**3-16**), seven derived from diamines and six derived from monoamines; one diamine (**16**), one hydrogenation product (**17**) and one monamide from such product (**20**), one amine (**19**), two alcohols (**23** and **25**) and two butenolides (**28** and **29**). One diol (**24**) was obtained from the grandiflorenic acid (**2**). The derivatives obtained from GA₃ were one butenolide (**30**) and three esters (**31-33**). It is important to say that **15** compounds are described for the first time in this work. The phytotoxicity activity on weeds was evaluated for **3-16**, **19** and **20**, showing significant results of germination and growth inhibition. The compound **9**, one of the most active, was chosen to evaluate the reproducibility of inhibitory effects in the greenhouse and its behavior in soil, in adsorption and desorption tests. The inducer activity of germination of parasitic plants was measured for **23-25** and **28-33**. The derivatives **28-30**, which have a characteristic butenolide ring from estrigolactones, showed higher activity, suggesting potential use in the development of substances with use in control of parasitic plants. The results obtained in this work support the potential use of kaurane derivatives in development of herbicides.

Keywords: kaurane diterpenes, herbicides, gibberellins, parasitic plants, amides

1 – Introdução

1.1 – Ácido caurenico

O ácido caurenico (I) é um diterpeno *ent*-caurânico que participa como intermediário-chave na biossíntese das giberelinas, uma classe de hormônio encontrada em vegetais e fungos que atua em diferentes etapas do desenvolvimento e crescimento desses (HEDEN & PHILLIPS, 2000). Foi isolado pela primeira vez em 1964, a partir de partes aéreas de *Ricinocarpus stylosus* (Euphorbiaceae) (HENRICK & JEFFERIES, 1964), e tem sido desde então isolado de diversas espécies vegetais (Tabela 1, pag. 2). Uma série de atividades biológicas tem sido relatada para este composto (Tabela 2, pag. 3). Apesar da ampla gama de atividades descritas para este ácido, dentre elas a citotoxicidade, o mesmo mostrou-se seguro quando submetido a diversos testes de segurança farmacológica, incluindo testes de toxicidade aguda *in vitro* e *in vivo* em camundongos, *screening* para ação no sistema nervoso central (SNC), eventos cardiovasculares, respiratórios e reprodutivos; entretanto, alguns eventos tóxicos proliferativos, devido aos efeitos citotóxicos e embriotóxicos têm sido relatados, sugerindo precaução durante a gravidez (CUNHA, 2006).

O ácido *ent*-caur-9(11),16-dien-ico, ou ácido grandiflorênico (II), também encontrado em vegetais e fungos, geralmente é extraído junto com o ácido caurenico (I) (CARVALHO et al. 2001; BATISTA et al., 2010; PEREIRA, 2007).

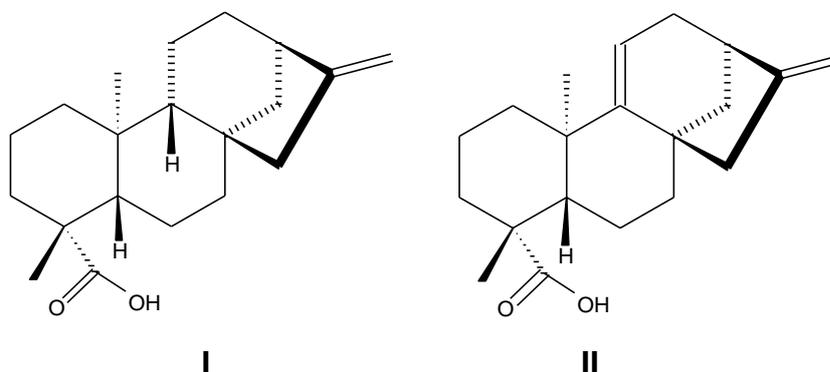


Tabela 1.1 – Principais espécies vegetais descritas como fontes de ácido caurenico (I).

| Família | Espécie | Referências |
|------------------|-----------------------------------|---|
| Annonaceae | <i>Xylopia aethipica</i> | HASAN et al., 1982 |
| | <i>Xylopia frutescens</i> | TAKAHASHI et al., 1995 |
| | <i>Xylopia sericea</i> | TAKAHASHI et al., 2001; CAVALCANTI et al., 2010 |
| | <i>Mitrephora celebica</i> | ZGODA-POLS et al., 2002 |
| | <i>Annona glabra</i> | HISIEH et al., 2004 |
| | <i>Annona squamosa</i> | YANG et al., 2002; YANG et al., 2004, JOY e REMANI, 2008 |
| | <i>Polyalthia sclerophylla</i> | SAEPOU et al., 2010 |
| | <i>Annona cherimola</i> | MIYASHITA et al., 2010; GUILLOPÉ et al., 2011 |
| | <i>Annona reticulata</i> | CHAVAN et al., 2012; THANG et al., 2013 |
| | <i>Annona senegalensis</i> | OKOYE et al., 2012; OKOYE et al., 2013 |
| Apiaceae | <i>Elaeoselinum foetidum</i> | MONGELLI et al., 2002 |
| | <i>Elaeoselinum asclepium</i> | ROSSELLI et al., 2008 |
| Araliaceae | <i>Acanthopanax koreanum</i> | CAI et al., 2003; NA et al., 2006 |
| | <i>Aralia continentalis</i> | LYU et al., 2011; CHOI et al., 2011 |
| | <i>Aralia cordata</i> | JUNG et al., 2009; CHO et al., 2010 |
| Aristolochiaceae | <i>Aristolochia constricta</i> | ZHANG et al., 2008 |
| Asteraceae | <i>Mikania obtusata</i> | ALVES et al., 1995 |
| | <i>Wedelia paludosa</i> | BLOCK et al., 1998; CARVALHO et al., 2001; VIEIRA et al., 2001, VIEIRA et al., 2002; VIEIRA et al., 2005; SARTORI et al., 2003; BRESCIANI et al., 2004; BOECK et al., 2005; BATISTA et al., 2007 (a e b); BOAVENTURA et al., 2008, MIZOKAMI et al., 2012. |
| | <i>Viguiera hypargyrea</i> | ZAMILPA et al., 2002 |
| | <i>Viguiera robusta</i> | TIRAPELLI et al., 2002; TIRAPELLI et al., 2004, AMBROSIO et al., 2006 |
| | <i>Viguiera aspilioides</i> | TIRAPELLI et al., 2002 |
| | <i>Pseudognaphalium vira vira</i> | COTORAS et al., 2004; GIL et al., 2006, URZUA et al., 2008; TORRES-BUSTOS et al., 2009 |
| | <i>Mikania hirsutissima</i> | OHKOSHI et al., 2004 |
| | <i>Viguiera arenaria</i> | AMBROSIO et al., 2006 |
| | <i>Espeletia semiglobulata</i> | APARICIO et al., 2007; PEIXOTO et al., 2008 |
| | <i>Espeletia nana</i> | PEÑA et al., 2014 |
| | <i>Smallanthus sonchifolius</i> | RAGA et al., 2010; ARAOZ, et al., 2010, PADLA et al., 2012 |
| | <i>Smallanthus siegesbeckius</i> | ARAOSZ et al., 2010 |
| | <i>Smallanthus connatus</i> | ARAOSZ et al., 2010 |
| | <i>Smallanthus macroscyphus</i> | ARAOSZ et al., 2010 |
| | <i>Helianthus annuus</i> | DÍAZ-VICIEDO et al., 2008; UNGUR et al., 2013 |
| | <i>Montanoa tomentosa</i> | ROBLES-ZEPEDA et al., 2009 |
| Euphorbiaceae | <i>Croton oblongifolius</i> | NGAMROJNAVANICH et al., 2003 |
| | <i>Croton floribundus</i> | MEDINA et al., 2009; HARAGUCHI et al., 2011 |
| | <i>Ricinocarpus stylosus</i> | HENRICK & JEFFERIES, 1964 |
| Fabaceae | <i>Copaifera langsdorffii</i> | COSTA-LOTUFO et al., 2002; CUNHA et al., 2003; CAVALCANTI et al., 2006, CUNHA et al., 2011; IZUMI et al., 2012 |
| Gleicheniaceae | <i>Diplopterygium gigantea</i> | DENG et al., 2013 |

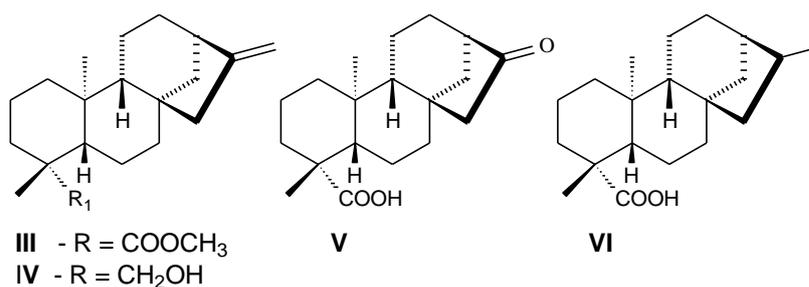
Tabela 1.2 – Atividades descritas na literatura para o ácido caurenico (I).

| Atividades | Referências |
|--|---|
| Antitripanossoma | ALVES et al., 1995; VIEIRA et al., 2002; BATISTA et al., 2007; HARAGUCHI et al., 2011; IZUMI et al., 2012 |
| Antinociceptiva | BLOCK et al., 1998; CHAVAN et al., 2012 |
| Antimicrobiana | ZGODA-POLS et al., 2002; ZAMILPA et al., 2002; GIL et al., 2006; URZUA et al., 2008; TORRES-BUSTOS et al., 2009; PADLA et al., 2012; OKOYE et al., 2012 |
| Citotóxica | COSTA-LOTUFO et al., 2002; MONGELLI et al., 2002, ROSSELLI, et al., 2008 |
| Embriotóxica | COSTA-LOTUFO et al., 2002 |
| Antiagregante plaquetário | YANG et al., 2002 |
| Vasodilatadora | TIRAPELLI et al., 2002; TIRAPELLI et al., 2004; AMBROSIO et al., 2006 |
| Antiespasmódica | ZAMILPA et al., 2002; ZHANG et al., 2008 |
| Inibidora da bomba de Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase | NGAMROJNAVANICH et al., 2003 |
| Inibidora da secreção de TNF- α a partir de células induzidas por tripsina | CAI et al., 2003 |
| Antifúngica | SARTORI et al., 2003; COTORAS et al., 2004; BOECK et al., 2005 |
| Relaxante da musculatura uterina | CUNHA et al., 2003 |
| Anti-inflamatória | YANG et al., 2004; DÍAZ-VICIEDO et al., 2008; LYU et al., 2011; CHOI et al., 2011, MIZOKAMI, et al., 2011; CHAVAN et al., 2012; THANG et al., 2013 |
| Hipoglicêmica | BRESCIANI et al., 2004; RAGA et al., 2010 |
| Genotóxica | CAVALCANTI et al., 2006 |
| Inibitória da enzima tirosina fosfatase 1B, a qual tem implicações no diabetes tipo II e obesidade | NA et al., 2006 |
| Alelopática | BOAVENTURA et al., 2008 |
| Antitumoral | JOY e REMANI, 2008 |
| Moluscicida e cercaricida | MEDINA et al., 2009 |
| Anti-Alzheimer via inibição de acetilcolinesterase e butirilcolinesterase | JUNG et al., 2009 |
| Antiasmática | CHO et al., 2010 |
| Indutora de apoptose | CAVALCANTI et al., 2010 |
| Anti-HIV | SAEPOU et al., 2010 |
| Antifertilidade | CUNHA et al., 2011 |
| Anticonvulsivante | OKOYE et al., 2013 |

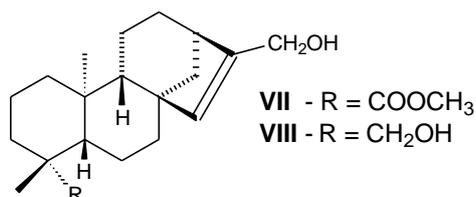
Tendo em vista as inúmeras atividades biológicas já descritas e sua relativa facilidade de obtenção, visto estar presente em espécies de diversas famílias, o ácido caurenico (I) tem sido sistematicamente utilizado como substrato para obtenção de moléculas biologicamente ativas.

1.1.1 – Derivados do ácido caurenico (I) obtidos por transformações químicas

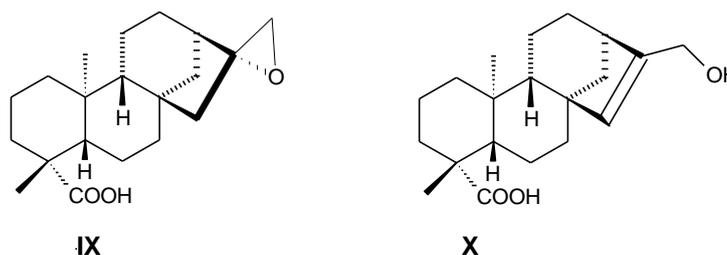
Henrick e Jefferies (1964), além de descrever pela primeira vez o ácido caurenico (I), prepararam seu éster metílico (III) e, por redução desse utilizando-se LiAlH_4 , seu álcool (IV). Também prepararam a cetona (V) e o ácido cauranoico (VI), sendo a primeira preparada via ozonólise e o segundo por hidrogenação na presença de Pd/C 10% em metanol.



Banerjee e colaboradores (1973), estudando o comportamento de diferentes diterpenos em reação de fotooxigenação por irradiação com luz fluorescente em piridina, utilizando hematoporfirina como sensibilizador, observaram a formação de hidroperóxidos acompanhada por rearranjo da ligação dupla, os quais foram diretamente reduzidos em solução etanólica contendo iodeto de sódio e ácido acético. Tal reação utilizando como substrato o éster III produziu o composto VII, que foi posteriormente reduzido com LiAlH_4 em THF fornecendo o álcool VIII.



Ngamrojnavanich e colaboradores (2003) obtiveram os compostos **IX** e **X**, após tratamento do ácido caurenico (**I**) com ácido metacloroperbenzoico (*m*-CPBA), e os testaram quanto à atividade inibitória da bomba de Na^+, K^+ -ATPase, juntamente com os derivados **III**, **IV**, **V** e **VIII**. Todos os compostos exibiram tal atividade, sendo o ácido caurenico (**I**) o mais ativo.

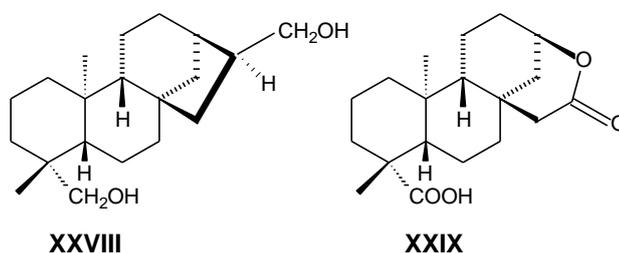
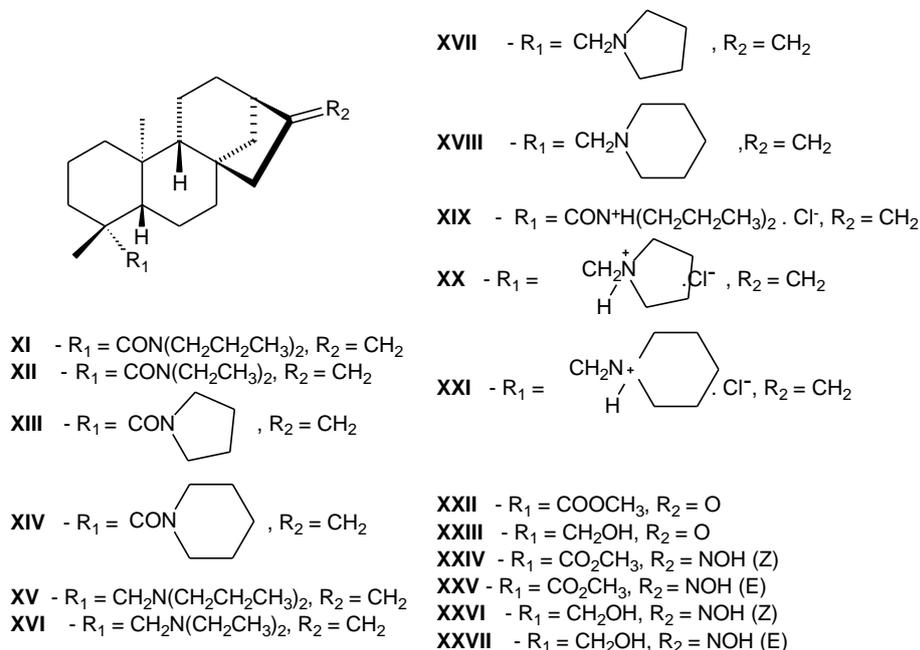


Vieira e colaboradores (2002) obtiveram o éster **III**, o álcool **IV** e os compostos **XI-XXVIII** a partir do ácido caurenico (**I**) e os testaram (inclusive **I**) quando à sua atividade hemolítica e tripanossomicida. As amidas **XI-XIV** foram obtidas a partir da reação do ácido caurenico (**I**) com as aminas correspondentes em tetracloreto de carbono e trifenilfosfina. As aminas **XV-XVIII** foram obtidas a partir da redução das respectivas amidas com DIBAL-H. Os sais **XIX-XXI** foram obtidos por tratamento das aminas respectivas com HCl(g) produzido *in situ*. Os derivados **XXII** e **XXIII** foram obtidos a partir do tratamento de **III** e **IV** com periodato de sódio e tetróxido de ósmio em $\text{THF/H}_2\text{O}$ 1:1, respectivamente. As cetonas **XXII** e **XXIII** foram tratadas com hidróxido de sódio e cloreto de hidroxilamina em solução hidroetanólica para fornecer os compostos **XXIV-XXVII**.

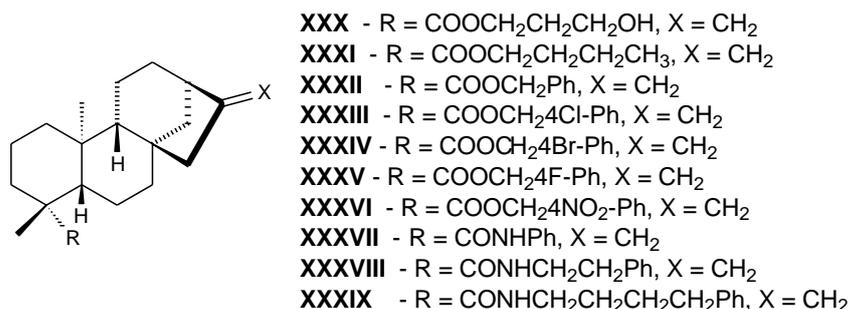
O ácido caurenico (**I**) foi ativo, mas apresentou lise de eritrócitos. A oxima **XXIV** apresentou aumento de atividade tripanossomicida quando comparada àquela do ácido caurenico (**I**), porém acompanhado de aumento do efeito hemolítico. O sal **XX** e as oximas **XXV** e **XXVI** apresentaram atividade tripanossomicida semelhante àquela do ácido caurenico (**I**), porém com redução dos efeitos hemolíticos.

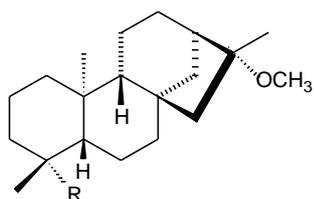
Além dos compostos **III**, **IV**, **V**, **XII-XIV**, **XXIV-XXIX**, Vieira e colaboradores (2005) testaram produtos de transformação de outros diterpenos, quanto aos efeitos sobre a germinação e crescimento de sementes de alface (*Lactuca sativa*). Vários desses derivados exibiram efeitos marcantes estimulando ou inibindo o crescimento

e a germinação de *L. sativa*, sendo os resultados, em alguns casos superiores àqueles apresentados pelo ácido giberélico (GA₃), que foi utilizado como referência.



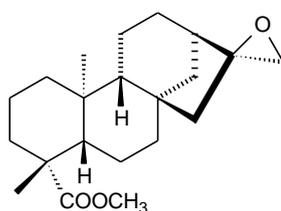
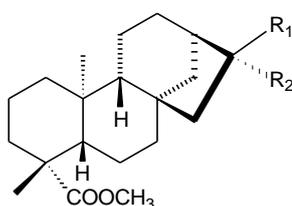
Boeck e colaboradores (2005) testaram o ácido **V**, os ésteres **III**, **XXI** e **XXX-XXXVI** e as amidas **XXXVII-XXXIX** quanto à sua atividade antifúngica. Somente o ácido caurenico (**I**) e os derivados contendo o grupamento carboxílico apresentaram moderada atividade contra fungos dermatófitos, indicando que a presença de grupos hidrofílicos contribui para a atividade antifúngica.





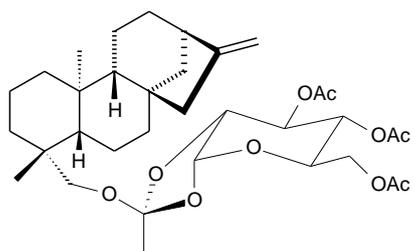
XL R = COOH
XLI R = COOCH₃

Batista e colaboradores (2007a) sintetizaram os derivados **III**, **XXII** e **XLII-XLVII**. O éster **III** foi tratado com ácido metacloroperbenzoico, levando a **XLII**, que por reação subsequente levou aos derivados **XLIV** e **XLV**. Quando o éster **III** foi tratado com diborano gerado *in situ*, o composto **XLIII** foi obtido e este, tratado com PDC, forneceu os derivados **XXII**, **XLIV**, **XLVI** e **XLVII**.

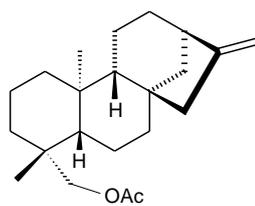
**XLII**

XLIII - R₁ = CH₂OH, R₂ = H
XLIV - R₁ = CHO, R₂ = H
XLV - R₁ = H, R₂ = CHO
XLVI - R₁ = COOH, R₂ = H
XLVII - R₁ = H, R₂ = OH

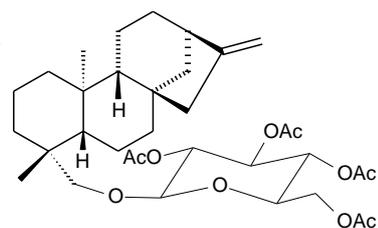
Batista e colaboradores (2007b) sintetizaram os ésteres **XLIX** e **LVIII** e os glicosídeos acetilados e não acetilados **XLVIII**, **L-LVII**, **LIX** e **LX** a partir dos álcoois **IV** e **XLIII**. Esses foram testados quanto à sua atividade tripanossomicida. Os compostos **III** e **LIX** foram aqueles que apresentaram maior atividade, sendo esta comparável àquela dos padrões utilizados como controle.



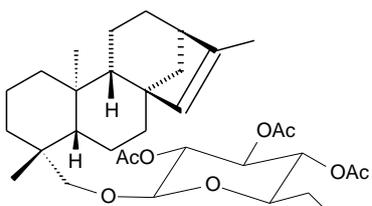
XLVIII



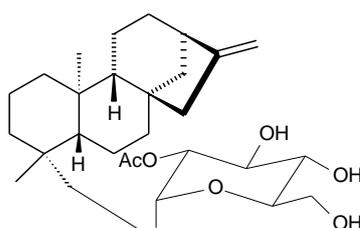
XLIX



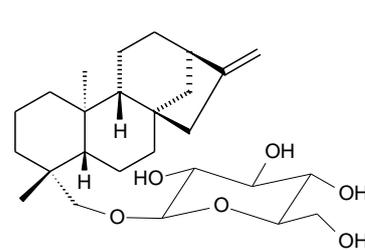
L



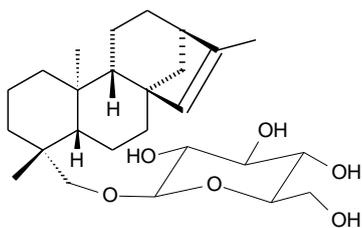
LI



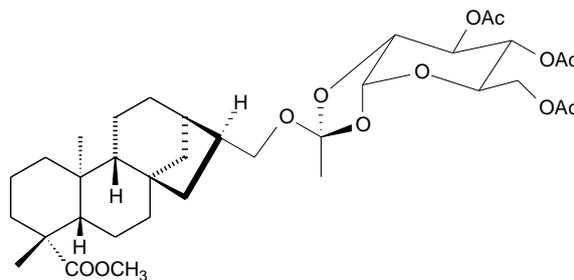
LII



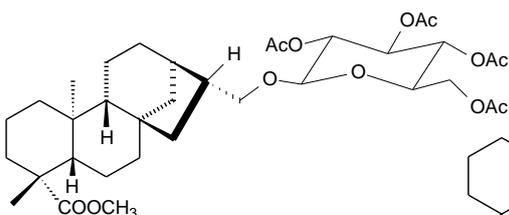
LIII



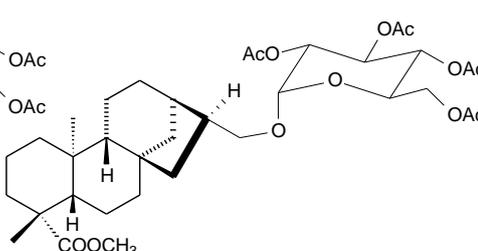
LIV



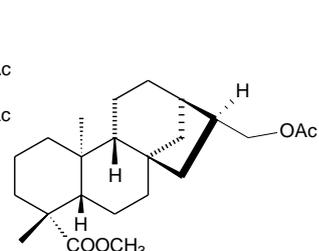
LV



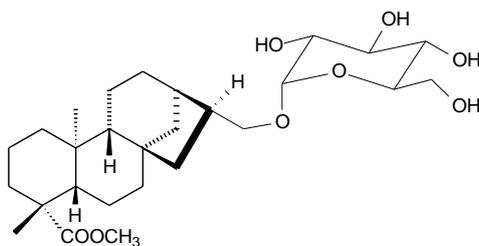
LVI



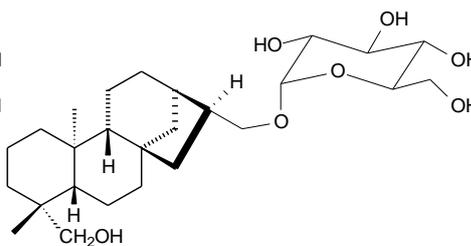
LVII



LVIII

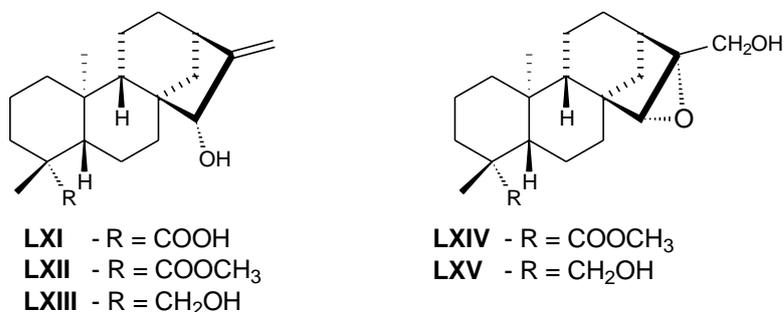


LIX

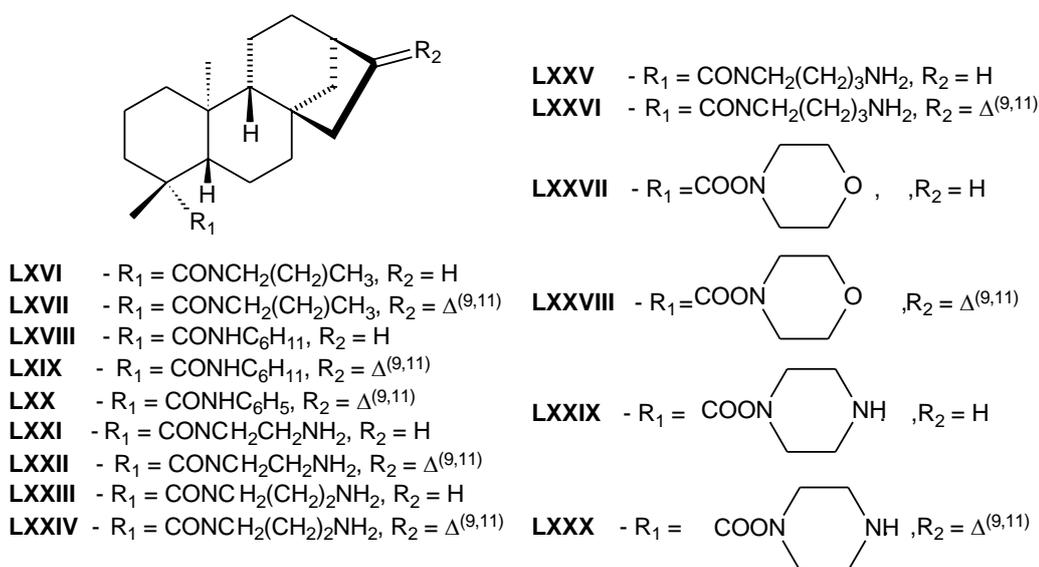


LX

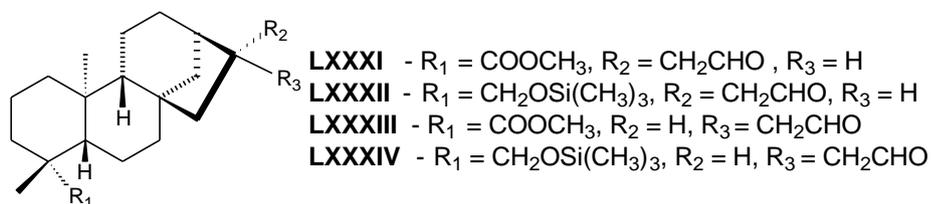
Aparício e colaboradores (2007) descreveram a oxidação alílica do ácido caurenico (I) e seus derivados III e IV, utilizando o SeO₂ e peróxido de hidrogênio em dioxano, levando à formação dos derivados LXI a LXV.



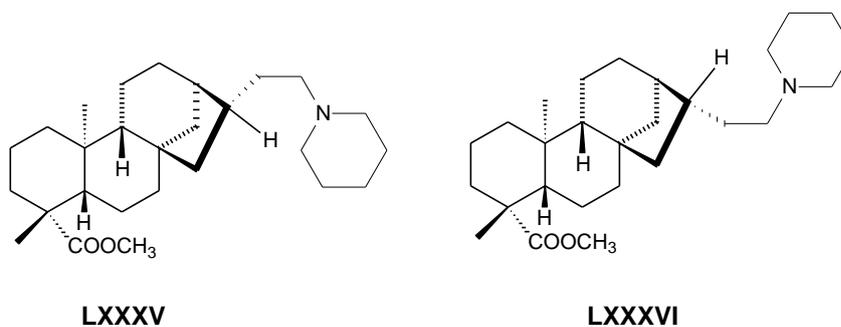
Boaventura e colaboradores (2008) sintetizaram as amidas XXXVII e LXVI-LXXX e avaliaram seus efeitos sobre a germinação de sementes e crescimento das plantúculas da alface (*Lactuca sativa*). Essas amidas foram obtidas a partir da reação dos ácidos caurenico (I) e grandiflorênico (II) com as respectivas aminas após tratamento prévio com trifetilfosfina em tetracloreto de carbono. Todos compostos apresentaram algum grau inibição da germinação e do crescimento das raízes e caules das plantúculas, com alguma estimulação nas concentrações mais baixas. Os derivados LXXI-LXXVI, LXXIX e LXXX apresentaram inibição praticamente total em concentrações próximas de 100 μM e inibição parcial da germinação e do crescimento das raízes e dos caules mesmo em concentrações mais baixas, confirmando seu potencial como herbicidas alternativos naturais.



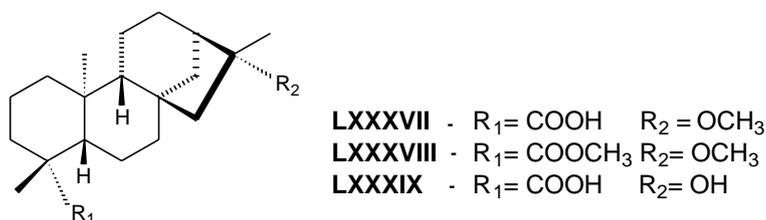
Peixoto e colaboradores (2008) realizaram a reação de formilação do éster **III** e do éter trimetilsilílico do caurenol (**IV**), utilizando CO/H₂ e catálise com complexos de ródio, sendo obtidos os produtos **LXXXI-LXXXIV**.



Utilizando o mesmo sistema catalítico de Rh descrito anteriormente, Peixoto e colaboradores (2010), introduzindo no reator excesso de trifetilfosfina e piperidina, obtiveram as aminas **LXXXV** e **LXXXVI**.

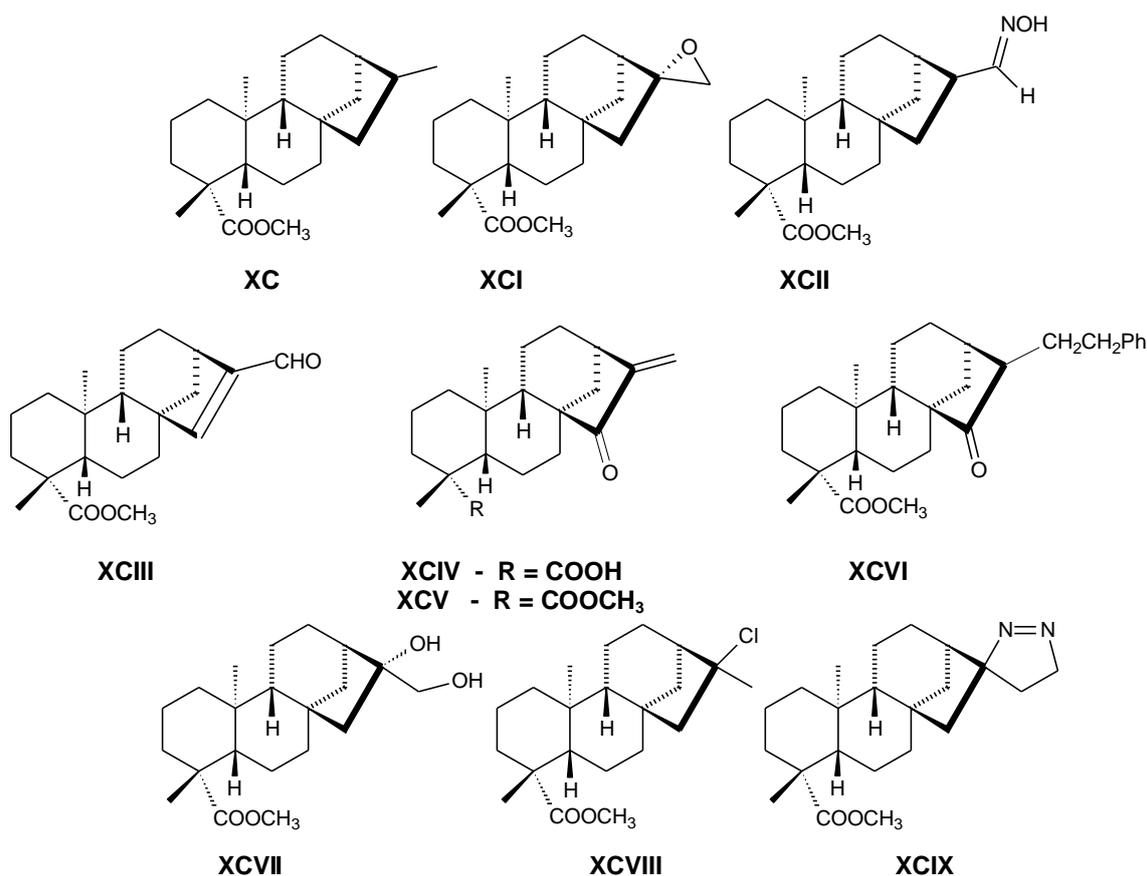


Cavalcanti e colaboradores (2010) sintetizaram os compostos **VI** e **LXXXVII-LXXXIX** a partir do ácido caurenico (**I**) e avaliaram a relação estrutura atividade destas substâncias em relação à sua capacidade mutagênica. Com base nos resultados obtidos, foi sugerido que a ligação dupla exocíclica exerce papel importante na mutagenicidade.

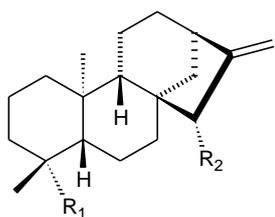


Hueso-Falcón e colaboradores (2010) sintetizaram, a partir de derivados do ácido caurenico (**I**), as substâncias **XC-XCIX**. Esses compostos foram submetidos a testes para verificar o potencial de inibição da viabilidade celular em macrófagos leucêmicos de camundongos. Dentre esses derivados, o composto mais efetivo foi a

cetona **XCIV**, sendo este então selecionado, juntamente com outros derivados ativos, para testes posteriores em células tumorais humanas. Esses compostos apresentaram baixa toxicidade em células não transformadas. O potencial apoptótico foi avaliado e o mesmo composto **XCIV** mostrou-se o mais ativo. Foi demonstrado que a indução da apoptose ocorreu via ativação da enzima caspase-8.



Hueso-Falcón e colaboradores, em 2011, além dos compostos descritos no trabalho anterior (HUESO-FALCÓN et al., 2010), testaram derivados de outros diterpenos caurânicos (**IV**, **XXXII**, **XLI**, **XLII**, **XLIV**, **XLVII**, **LXIII**, **LXXXIII** e **C-CXVIII**) quanto à atividade anti-inflamatória, sendo sugerida, então, uma nova classe para desenvolvimento de agentes com essa finalidade. Os compostos **XCIII**, **XCV**, **XCVII**, **IV**, dentre outros, inibiram a produção de NO, o qual participa do processo inflamatório, apresentando IC₅₀ entre 2-10 µM. Os três primeiros apresentaram baixa porcentagem de viabilidade celular e os demais não apresentaram citotoxicidade em concentrações até 25 µM. Citocinas IL-6, IL-1a, TNF-a e IFN-γ foram reguladas negativamente após estímulos inflamatórios na presença dos compostos **XCIV**, **LXIII** e **CXIV**.

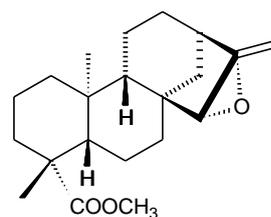


C - R₁ = COOCH₂TMS, R₂ = H

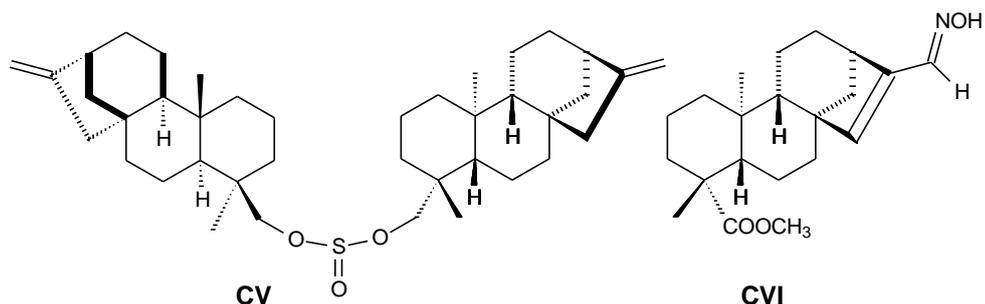
CI - R₁ = CH₂OCOCH₃, R₂ = H

CII - R₁ = COOCH₃, R₂ = OCOCH₂(CH₂)₉CH₃

CIII - R₁ = COOCH₃, R₂ = OCOCH₂CH₂CH=CH₂

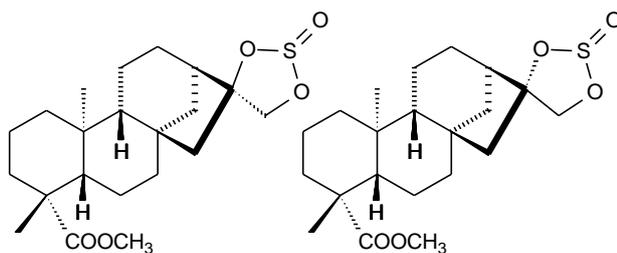


CIV



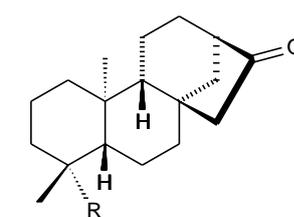
CV

CVI



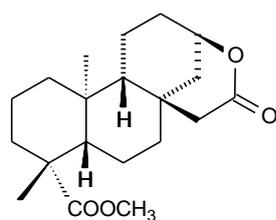
CVII

CVIII



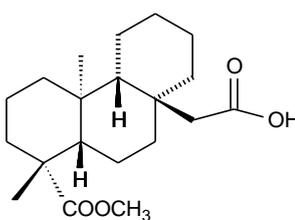
CIX - R = COOCH₂Ph

CX - R = COOCH₂TMS



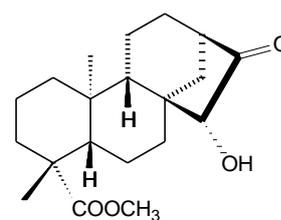
CXI - R = COOCH₂Ph

CXII - R = COOCH₂TMS

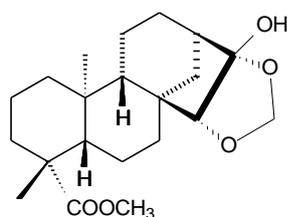


CXIII - R = COOCH₂Ph

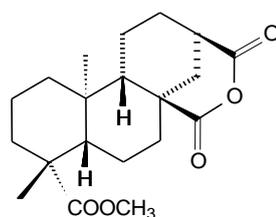
CXIV - R = COOCH₂TMS



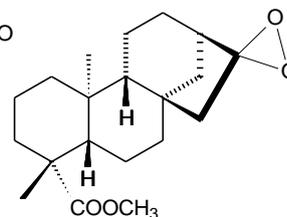
CXV



CXVI

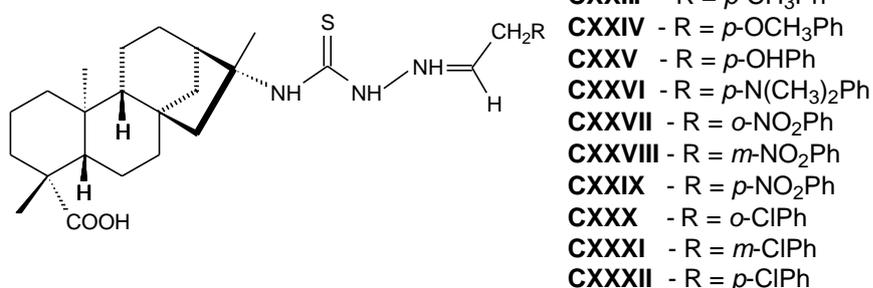
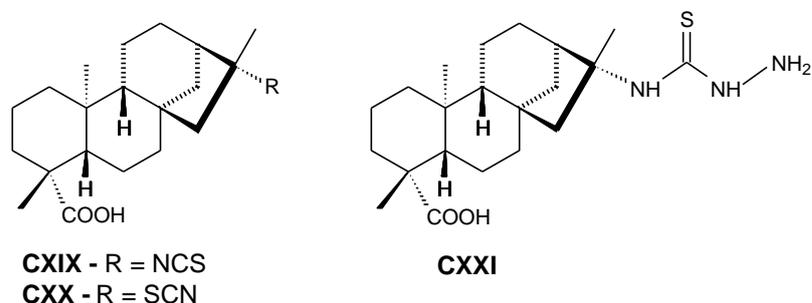


CXVII

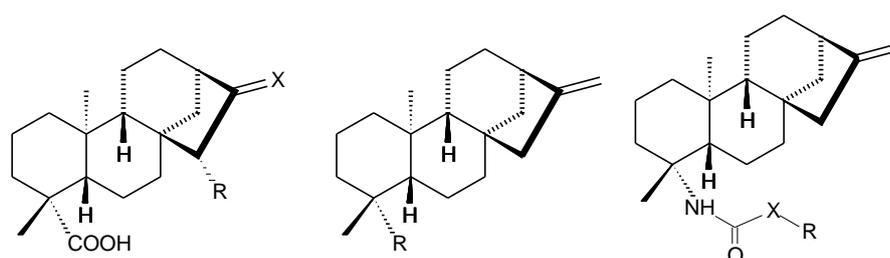


CXVIII

Haraguchi e colaboradores (2011) sintetizaram derivados do tipo benzaldeídos tiosemicarbazônicos (**CXXII** a **CXXXII**) a partir dos intermediários **CXIX** e **CXX** e os avaliaram quanto à sua atividade tripanossomicida. Inicialmente, os compostos **CXIX** e **CXX** foram obtidos a partir da reação do ácido caurenico com HSCN em clorofórmio a temperatura ambiente por 60 horas. A reação do derivado **CXIX** com hidrazina forneceu a tiosemicarbazida **CXXI**, que foi então utilizada em reações posteriores para formar os compostos **CXXII** a **CXXXII**. Os derivados **CXIX**, **CXXII**, **CXXV**, **CXXVII**, **CXXIX**, **CXXXI** e **CXXXII** exibiram atividade tripanossomicida superiores àquela apresentada pelo ácido caurenico (**I**).



Deng e colaboradores (2013) sintetizaram os compostos **IV**, **V**, **LXI** e **CXXXIII-CXXXVIII** e os testaram quanto à seletividade e efeito inibidor da 11 β -hidroesteróide desidrogenase, uma enzima envolvida no diabetes, demonstrando haver aumento da atividade inibitória para derivados do tipo uréia.



CXXXIII - R = F, X = CH₂

CXXXIV - R = CH₂F

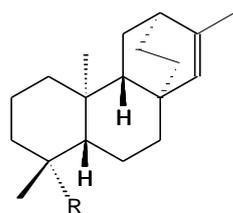
CXXXV - R = NCO

CXXXVI - R = triazol-2-il

CXXXVII - R = 4-fluoro-fenil

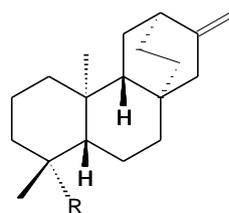
CXXXVIII - R = adamantanil

Ungur e colaboradores (2013), estudando procedimentos para síntese de produtos naturais por retro-biomimetismo, sintetizaram em uma única etapa os compostos **LXXXII** e **CXXXIX-CL**, a partir do ácido caurenóico (**I**) que foi tratado com FHSO₃ e isonitropropano e posteriormente com diazometano em éter etílico para obtenção dos ésteres.



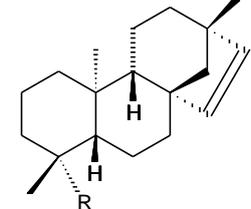
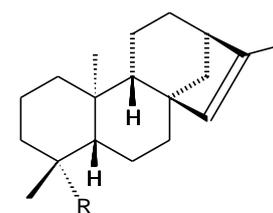
CXXXIX - R = COOH

CXL - R = COOCH₃



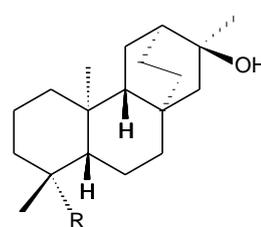
CXLII - R = COOCH₃

CXLIII - R = COOH



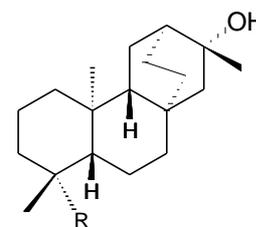
CXLVI - R = COOH

CXLVII - R = COOCH₃



CXLVIII - R = COOH

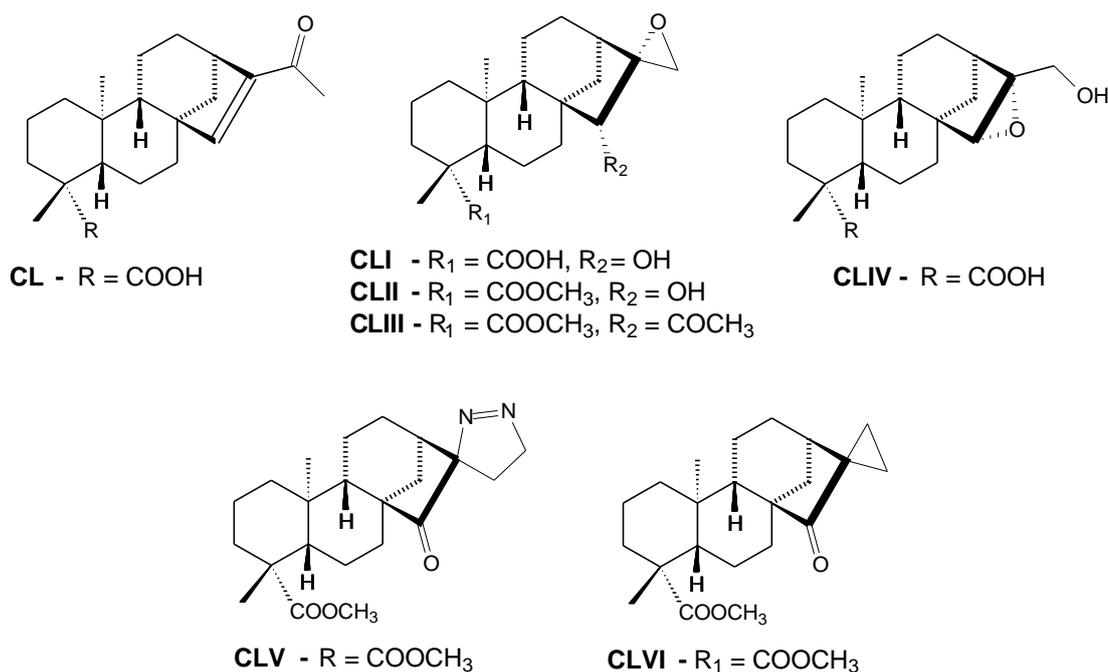
CXLIX - R = COOCH₃



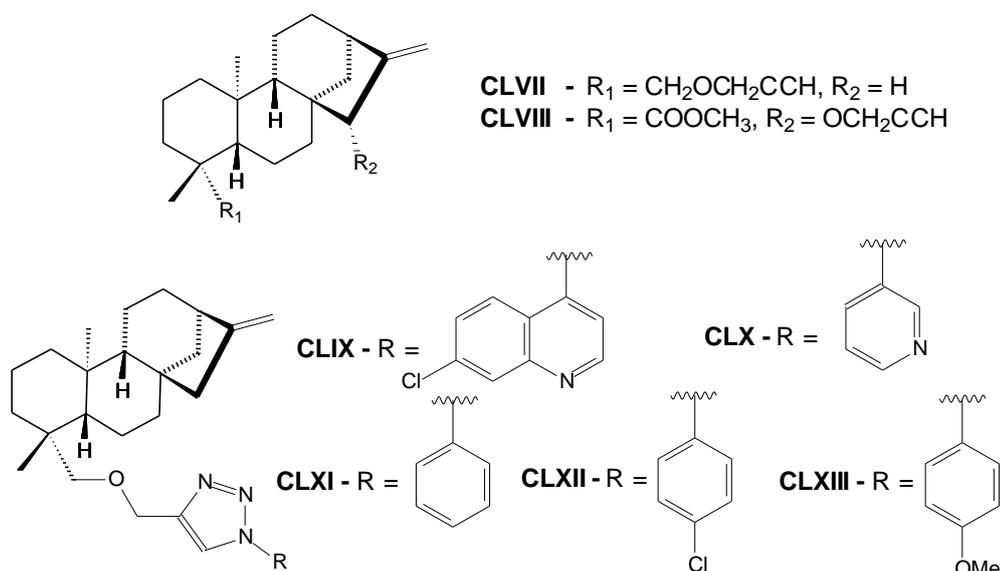
CXLIV - R = COOH

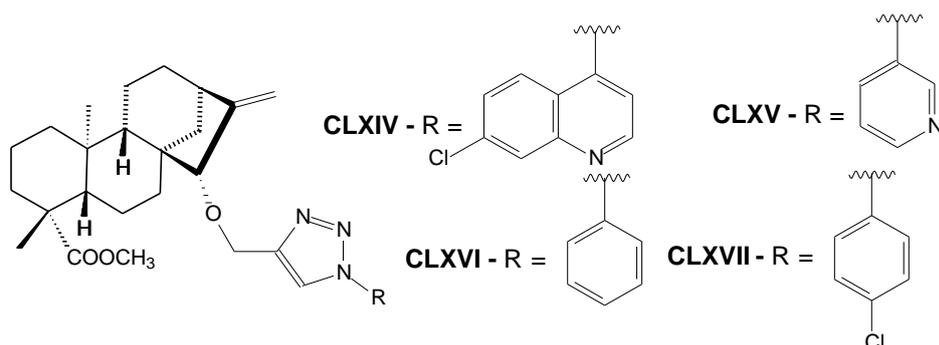
CXLV - R = COOCH₃

Peña e colaboradores (2014), estudando a hidroxilação alílica com SeO₂ e H₂O₂, utilizando diferentes sistemas de solventes e tempos de reação, obtiveram, além dos compostos **VII**, **X**, **LXI**, **LXII**, **LXIV**, **XCIII**, **XCIV**, **XCV**, os derivados **CL-CLVI**.

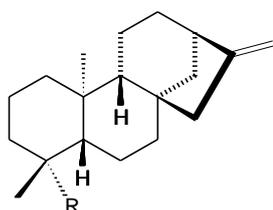


Santos e colaboradores (2015) sintetizaram os compostos **III**, **IV**, **LXI**, **LXII** e **CLVII-CLXII** e os testaram quando à atividade antimalárica. As substâncias **CLVII** e **CLVIII** foram obtidas a partir da reação de **IV** e **LXII**, respectivamente, com 1-bromo-propino, após tratamento prévio com hidreto de sódio em THF. Todos os compostos apresentaram fraca atividade antiplasmódica, exceto **CLVII**, **CLVIII**, **CL** e **CLXV**, que apresentaram atividade superior àquela do ácido caurenico (**I**).

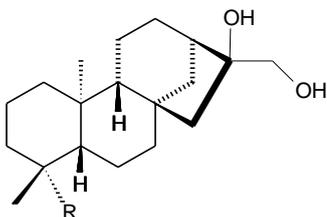
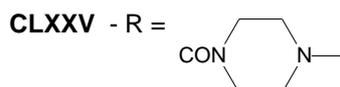




Simão e colaboradores (2016) obtiveram os derivados **LXVIII** e **CLXVIII-CLXXXI** e os testaram quanto à atividade citotóxica contra linhagens de células de carcinoma de mama humano. As amidas foram obtidas a partir da reação do ácido caurenoico (**I**) com as respectivas aminas em tetracloreto de carbono e trifenilfosfina. A grande maioria dos compostos obtidos apresentou atividade superior àquela do ácido caurenoico, sendo o composto **CLXXIV** o mais ativo.



- CLXVIII** - R = CONHCH₂CH₂OCH₃
CLXIX - R = CONHCH(CH₃)₂
CLXX - R = CONHC(CH₃)₃
CLXXI - R = CONHCH₂C₂H₁₁
CLXXII - R = CONHC₃H₅
CLXXIII - R = CONH*p*-PhOCH₃
CLXXIV - R = CONHCH₂CH₂OH

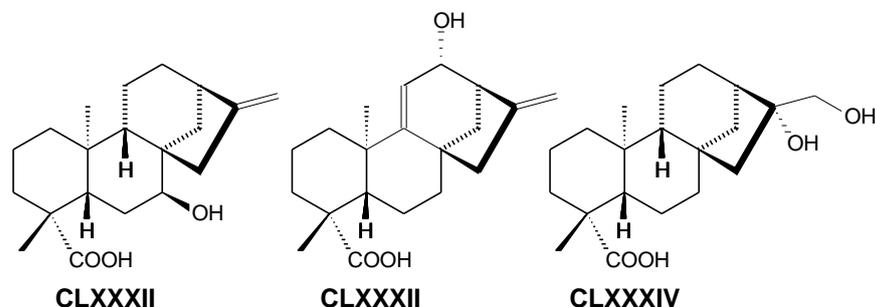


- CLXXVI** - R = CONHCH₂CH₂OCH₃
CLXXVII - R = CONHCH(CH₃)₂
CLXXVIII - R = CONHC(CH₃)₃
CLXXIX - R = CONHCH₂C₂H₁₁
CLXXX - R = CONHC₃H₅
CLXXXI - R = CONHC₆H₁₁

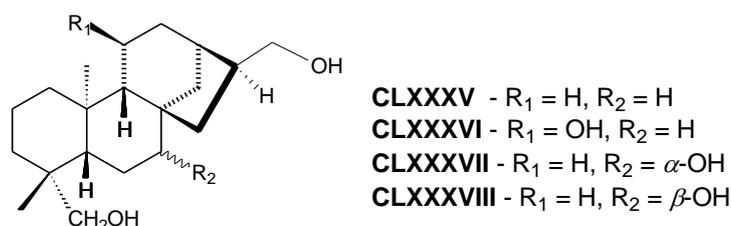
1.1.2 – Derivados do ácido caurenoico (**I**) obtidos por biotransformação

Silva e colaboradores (1999) obtiveram os compostos **CLXXXII** e **CLXXXIII** quando o ácido caurenoico (**I**) foi incubado por sete dias na presença de *Rhizopus*

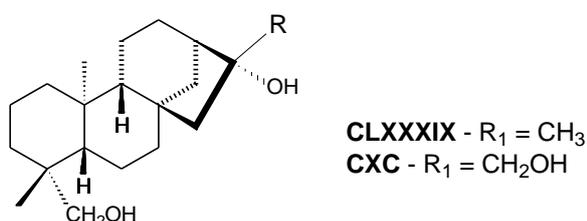
stolonifer. A incubação por um período de 14 dias levou também à formação do composto **CLXXXIV**.



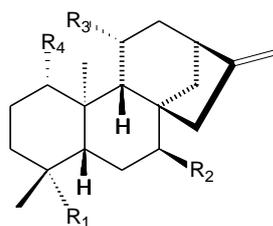
Vieira e colaboradores (2002) obtiveram o composto **CLXXXV** por tratamento do ácido caurenoico (**I**) com diborano gerado *in situ*. Este foi então incubado com o fungo *Verticillium lecanii* por 11 dias, fornecendo os derivados **CLXXXVI-CLXXXVIII**.



Rocha e colaboradores, em 2009, utilizando o *Cephalosporium aphidicola*, obtiveram os derivados **CLXXXIX** e **CXC** como produtos de biotransformação do álcool **IV**.

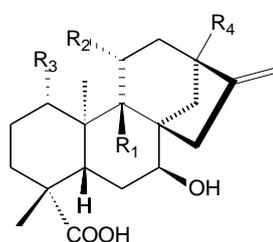


Marquina e colaboradores (2009), utilizando o *Aspergillus niger*, obtiveram como produtos de biotransformação os compostos **CXCI** e **CXCIII**; esses foram tratados com diazometano em éter etílico fornecendo os ésteres **CXCII** e **CXCIV**.



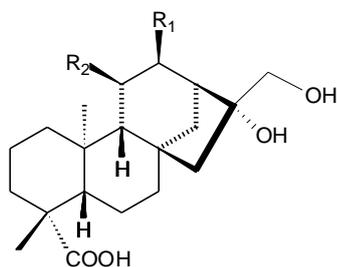
- CXCI** - $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{H}$
CXCII - $R_1 = \text{COOCH}_3$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{H}$
CXCIII - $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$
CXCIV - $R_1 = \text{COOCH}_3$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$

Taveepanich e colaboradores (2010), utilizando *Absidia blakesleeana*, obtiveram como produto de biotransformação do ácido caurenoico (**I**) o composto **CLXXXII**, após incubação por período de sete dias. O mesmo ácido, em presença do *Rhizopus oligosporus*, por igual período, forneceu as substâncias **CXCV-CXCVIII**.



- CXCV** - $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$
CXCVI - $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{H}$
CXCVII - $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OH}$, $R_4 = \text{H}$
CXCVIII - $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{OH}$

Pechwang e colaboradores (2010) obtiveram os derivados **CXCIX**, **CC** e **CCI** como produto de biotransformação do ácido caurenoico (**I**) quando incubado com o fungo *Psilocybe cubensis*. O primeiro composto já pôde ser isolado após dois dias de incubação, enquanto os dois últimos foram obtidos após nove dias.



- CXCIX** - $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$
CC - $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$
CCI - $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OH}$

1.2 - Herbicidas

Herbicidas, uma das principais classes de defensivos agrícolas, são substâncias químicas capazes de selecionar populações de plantas, ou seja, provocam a morte de determinadas espécies enquanto de outras não (OLIVEIRA JUNIOR et al., 2011).

A utilização de defensivos agrícolas se faz necessária para reverter os danos causados por pragas na agricultura, resultando em perda da produção e da qualidade da cultura (KUDSK & STREIBIG, 2003). O mercado desses produtos cresce constantemente na busca de aumento da produtividade e qualidade da produção agrícola. No Brasil, o mercado de defensivos totalizou 12,25 bilhões de dólares em 2014, tendo um crescimento de cerca 7 % em relação a 2013, cujo consumo foi de 11,454 bilhões. Dentre esses produtos, o consumo de herbicidas foi de cerca de 3,9 bilhões, representando 31,9 % do faturamento total do setor. As culturas que mais se destacam no mercado brasileiro de herbicidas são: soja (53,7 %), cana-de-açúcar (12,4 %) milho (14,6 %), pastagem (5,4 %) e algodão (3,6 %) (IEA, 2015).

Apesar de ser um mercado que cresce constantemente, um número limitado de novos herbicidas tem sido desenvolvido nos últimos anos e nenhum herbicida com modo de ação novo surgiu nas últimas décadas. Assim é necessária a busca constante por alternativas e novas estratégias para desenvolvimento de novas substâncias químicas com esta aplicação (KAO-KNIFFIN et al., 2013).

O desenvolvimento de novos herbicidas tem sido um desafio constante visto que as pragas desenvolvem resistência aos herbicidas já comercializados e ocorre uma pressão cada vez maior por questões ambientais aumentando as restrições ao uso de fórmulas já comercializadas e impedindo a comercialização de novos herbicidas (LEIN, 2004).

Produtos naturais, devido à grande diversidade química, têm-se mostrado promissores no desenvolvimento de novos praguicidas, dentre eles, novos herbicidas (CANTRELL et al., 2012). Dentre as vantagens da utilização de produtos naturais no desenvolvimento de novos herbicidas, podem-se destacar a diversidade química, possibilitando novos protótipos e novos sítios de ação. Também, os derivados de produtos naturais são em princípio menos nocivos ao meio ambiente, além de ter melhor aceitação pública (DAYAN et al., 2012).

Em um universo com uma infinidade de moléculas com potencial atividade biológica, o que se busca é a obtenção de compostos cuja síntese a partir de produtos naturais seja simples e cuja eficiência biológica seja, no mínimo, equivalente à dos produtos já em utilização.

Em trabalho realizado anteriormente, que foi o tema de minha Dissertação de Mestrado, Boaventura e colaboradores (2008) propuseram um novo modelo para planejamento de agroquímicos, a partir de um produto natural, o ácido caurenoico. No entanto, naquele trabalho os testes foram preliminares, tendo sido realizados apenas com sementes de *L. sativa* (alface).

Neste trabalho foi realizada a preparação dos derivados já descritos na Dissertação de Mestrado (PEREIRA, 2007) por uma metodologia mais eficiente e também de novos derivados, que foram testados sobre importantes espécies de ervas daninhas, presentes em todo território brasileiro: a *Bidens pilosa* (Asteraceae), conhecida popularmente como picão e a *Digitaria insularis* (Poaceae), conhecida como capim amargoso ou vassourinha.

2 – Parte experimental

2.1 – Materiais e métodos

2.1.1 – Equipamentos

Espectrometria de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para os compostos **1-20**, bem como os subespectros DEPT 135 e mapas de contorno COSY, HSQC e HMBC, foram obtidos em equipamentos Bruker *Avance* DPX-200 ou DPX-400 do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da UFMG. Os espectros de RMN dos compostos **21-33** foram obtidos em equipamentos Agilent 400MR com sonda Oneprobe de 5 mm do departamento de Química da Universidade de Cádiz, Espanha. Os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Os solventes utilizados foram clorofórmio deuterado (CDCl_3), metanol deuterado (CD_3OD) e acetona deuterada ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$). Como referência interna foram utilizados o sinal do tetrametilsilano (TMS), presente no clorofórmio deuterado, e os sinais característicos dos respectivos solventes.

Espectroscopia na região do infravermelho (IV)

Os espectros na região do IV foram obtidos no aparelho FT-IR, modelo MB102 da ABB Bomem, do Departamento de Química da UFMG. Para as análises foram preparadas pastilhas de cada substância em KBr na proporção de 1:100 em massa.

Espectrometria de massas (EM)

Os espectros de EM foram obtidos em equipamento IT-TOF, da Shimadzu equipado com fonte de ionização por *spray* eletrostático, do Departamento de Química da UFMG. O gás de arraste foi o argônio com 1,5 L /min, temperatura da fonte 200 °C, tensão de detecção 1,63 kV e área de vácuo $1,1 \times 10^{-4}$. Todas as amostras foram solubilizadas em metanol e analisadas no modo positivo.

2.1.2 – Cromatografia em coluna (CC)

Para as CC de sílica foram utilizadas sílica gel 60 da Merck, de granulometrias 70-230 mesh e 230-400 mesh (para cromatografia *flash*) e para a cromatografia por exclusão foi utilizado o Sephadex LH20. A proporção da amostra e fase estacionária para a CC utilizando sílica 70-230 mesh foi, em geral, entre 1:20 a 1:30. A série eluotrópica variou de acordo com a polaridade da amostra, sempre levando-se em conta a ordem crescente de polaridade, sendo utilizados os solventes hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol (chamada de série eluotrópica usual), puros ou em misturas. Nessas colunas, o material a ser cromatografado sempre foi antes incorporado a uma pequena quantidade de sílica. Para a CC de sílica *flash*, a quantidade de fase estacionária, o diâmetro da coluna e a fase móvel, foram determinadas baseando-se na massa da mistura a ser cromatografada e na diferença do fator de retenção (R_f) entre as substâncias presentes na amostra, de acordo com Still e colaboradores (1978). Para cromatografia por exclusão foi utilizada como fase estacionária o polímero Sephadex LH-20, da Sigma-Aldrich, em colunas de 10 mm de diâmetro interno e com 50 cm de altura. A fase móvel utilizada foi uma mistura de metanol e clorofórmio na proporção 4:6.

2.1.3 – Cromatografia em camada delgada de sílica gel (CCDS)

A cromatografia em camada delgada para os compostos **1-20** foi realizada utilizando-se sílica gel 60 G, Merck, sendo utilizadas placas de vidro com espessura de 0,25 mm (para análise qualitativa) ou 0,50 mm (para escala preparativa), que foram ativadas a 100 °C. Para os procedimentos envolvendo os compostos **21-33** foram utilizadas placas retangulares TLC sílica gel 60 F254 Merck. Foram utilizados como reveladores vapores de iodo e solução ácida de sulfato cérico, ambos reveladores universais, sendo que, no último caso, para completar a revelação da placa era necessário o aquecimento em temperatura superior a 100 °C. As fases móveis foram definidas de acordo com as características de polaridade das amostras aplicadas.

2.1.4 – Purificação e secagem de solventes e reagentes

1 – Diclorometano anidro: refluxo com pentóxido de fósforo por três horas e posterior destilação.

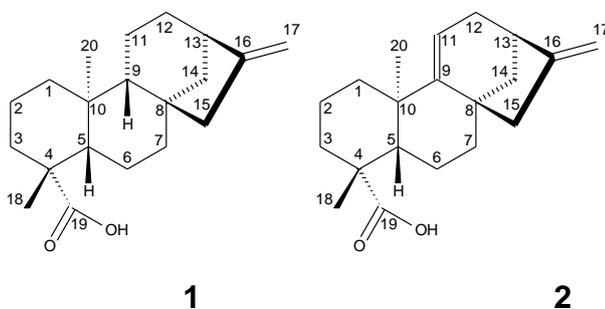
2 – Tetraidrofurano anidro: o solvente foi primeiramente tratado com sulfato de sódio anidro, sendo depois mantido sob refluxo na presença de sódio metálico e benzofenona, até aparecimento de coloração azul. No momento do uso destilou-se a quantidade necessária.

3 – Anilina: destilação simples.

2.1.5 – Recristalização da *N*-bromossuccinimida

Em um erlenmeyer de 500 mL foram adicionados 20 g de *N*-bromossuccinimida e água deionizada em quantidade suficiente para dissolução, sendo a mistura aquecida em banho-maria entre 70-80 °C. Após completa dissolução, a solução alaranjada foi deixada em repouso à temperatura ambiente por 24 horas, sendo observada a precipitação de um sólido cristalino. A mistura foi, então, filtrada sob vácuo, o precipitado foi lavado diversas vezes com água deionizada e, em seguida, secado em estufa a 120 °C por três horas. Posteriormente o sólido seco foi acondicionado em frasco protegido da luz e guardado em dessecador.

2.2 – Isolamento e purificação do ácido caurenico (1)



O ácido caurenico (**1**) foi obtido puro, ou em mistura com o ácido grandiflorênico (**2**), a partir do extrato etanólico das partes aéreas de *Sphagneticola trilobata* (Asteraceae).

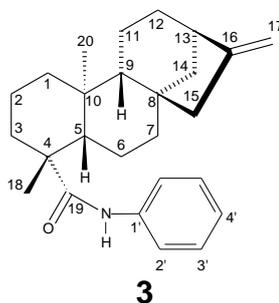
O material vegetal foi obtido a partir de plantas coletadas no canteiro da Usiminas no bairro Pampulha em Belo Horizonte, Minas Gerais, em outubro de 2009. As partes aéreas foram secas ao ar, à temperatura ambiente, por um período de uma semana, sendo em seguida moído em moinho de facas. O material vegetal seco e moído (1,6 kg) foi submetido à extração durante 15 dias, três vezes, por maceração em etanol. Após filtração e destilação do solvente em evaporador rotatório sob pressão reduzida foi obtido o extrato bruto (315 g). Esse foi submetido à cromatografia em coluna de sílica gel de 7,5 cm de diâmetro e 55 cm de altura de sílica, tendo como eluentes hexano, seguido de misturas de hexano/diclorometano (1:1) e finalizando-se a coluna com diclorometano. Foram coletadas quatro frações hexânicas de 500 mL cada, 20 frações de 300 mL cada, eluídas com mistura de hexano e diclorometano (1:1) e 20 frações de 300 mL eluídas com diclorometano. As frações 11-24 apresentaram-se como um óleo alaranjado, apresentando, em placas de CCD, características de conter o ácido caurenico (**1**). Assim, foram reunidas frações de duas a duas, evaporado o solvente e, a seguir, adicionado éter de petróleo separadamente, obtendo-se em todos os casos um precipitado branco. Todas as frações reunidas foram analisadas por RMN de ^1H e de ^{13}C , permitindo posterior reunião das frações 11-18 e 19-24. Os precipitados obtidos das frações iniciais (11-18) continham apenas o ácido caurenico puro (11,7 g), enquanto aqueles das demais frações continham a mistura dos dois ácidos **1** e **2** (15,8 g). Essa mistura foi submetida a sucessivas cromatografias em coluna, sendo que, em todos os casos, apenas as frações iniciais continham o ácido caurenico (**1**) puro. O ácido grandiflorênico (**2**) não foi purificado.

2.3 – Preparação das amidas

2.3.1 – Metodologia geral para a obtenção das amidas a partir do ácido caurenico (1**), trifenilfosfina e NBS (*N*-bromossuccinimida), em diclorometano, de acordo com Bandgar e Bettigeri (2004)**

Uma mistura, contendo 1,0 equivalente do ácido caurenoico (**1**) e 2,0 equivalentes de trifetilfosfina, dissolvidos em diclorometano (10 mL), foi resfriada a 0-5 °C e mantida sob agitação. Em seguida, 2,5 equivalentes de NBS foram adicionados e a mistura agitada por 15 minutos. Após esse período, foram adicionados 4-5 equivalentes da amina correspondente, sendo mantida essa temperatura e agitação por 30 minutos, para as monoaminas. No caso das diaminas, a adição dessas foi realizada a -25 °C (banho de acetato de etila e CO₂) e o tempo de agitação nessa temperatura foi de 10 minutos. A purificação foi realizada por CC, utilizando-se a fase eluotrópica usual, sendo que as amidas impuras obtidas dessa primeira coluna foram, em seguida, submetidas à cromatografia *flash* e cromatografia por exclusão quando necessárias. Em todos os casos que a obtenção de maior quantidade de produto foi necessária houve repetição dos procedimentos de obtenção e de purificação, da mesma forma em que se encontram descritos.

2.3.2 – Preparação da *N*-fenil-*ent*-caur-16-en-19-amida (**3**)



Para preparação da amida **3** foram utilizados 150 mg de ácido caurenoico (~0,5 mmol), em 5 mL de diclorometano, 262 mg (1 mmol) de trifetilfosfina, 223 mg (1,25 mmol) de NBS e 465 mg (5 mmol) de anilina. A mistura obtida após a retirada do solvente foi submetida a cromatografia em CC de sílica, utilizando-se a série eluotrópica usual. As frações reunidas 7-12 (254 mg), eluídas em mistura de hexano/diclorometano 1:1 continham a amida impura. Esse material foi submetido à cromatografia *flash*, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 95:5. As frações 6-10, das 35 obtidas da coluna, apresentaram-se como uma cera a qual posteriormente solidificou-se formando um sólido amorfo branco, idênticas por CCDS, foram reunidas, fornecendo 131 mg do

produto puro (70 % de rendimento), o qual foi identificado como sendo a *N*-fenil-*ent*-caur-16-en-19 amida (**3**). Essa substância apresentou coloração violácea por CCDS (eluente: hexano/acetato de etila 97:3) e revelação com sulfato cérico.

Dados físico-químicos da *N*-fenil-*ent*-caur-16-en-19-amida (**3**)

FM = C₂₆H₃₅NO MM = 377 g/mol

Faixa de fusão: 85,3-91,2 °C.

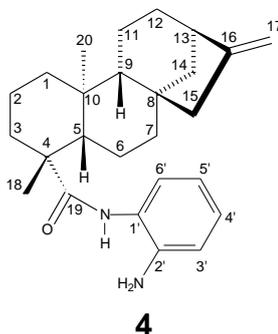
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, KBr, cm⁻¹): 3457 (N-H), 3055, 2930, 2865 (C-H), 1650 (C=O e C=C), 1595, 1430 (C=C).

RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ): 0,96 (s, 3H, Me-20); 1,28 (s, 3H, Me-18); 2,63 (sl, 1H, H-13); 4,75 (sl, 1H, H-17_a); 4,80 (sl, 1H, H-17_b); 7,48 (dl, $J = 7,7$, 2H, H-2'), 7,32 (tl, $J = 7,5$, 2H, H-3'); 7,09 (tl, $J = 7,1$, 1H, H-4').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ): 41,12 (C-1); 19,35 (C-2); 38,47 (C-3); 44,28 (C-4); 57,46 (C-5); 22,59 (C-6); 41,51 (C-7); 44,69 (C-8); 55,14 (C-9); 39,60 (C-10); 18,48 (C-11); 33,04 (C-12); 43,76 (C-13); 39,69 (C-14); 48,84 (C-15); 155,67 (C-16); 103,16 (C-17); 29,78 (C-18); 175,24 (C-19); 15,78 (C-20); 138,03 (C-1'); 120,25 (C-2' e C-6'); 129,01 (C-3' e C-5'); 124,15 (C-4').

ESI-MS: $m/z = 378,2320$ ([M+1]⁺) (massa calculada para C₂₆H₃₆NO = 378,2797).

2.3.3 – Preparação da *N*-(*orto*-aminofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**4**)



Para preparação da amida **4** foram utilizados 150 mg de ácido caurenico (~0,5 mmol), 262 mg (1 mmol) de trifetilfosfina, em 5 mL de diclorometano, 223 mg (1,25 mmol) de NBS e 525 mg (5 mmol) de *orto*-diaminobenzeno. A purificação da

amida **4** foi realizada conforme descrito para o composto **3**: as frações reunidas 5-6 (171 mg), provenientes da CC de sílica gel, eluídas com diclorometano puro, foram submetidas a CC de sílica *flash* (hexano/acetato de etila 85:15). As frações 27-32, das 45 retiradas da coluna, mostraram-se idênticas por CCDS e foram reunidas, fornecendo 108 mg de um sólido amorfo branco acinzentado (55 % de rendimento), identificado como sendo a *N*-(*orto*-aminofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**4**). Essa substância apresentou coloração rosa a violeta por CCDS (eluente: hexano/acetato de etila 7:3) e por revelação com sulfato cérico.

Dados físico-químicos da *N*-(*orto*-aminofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**4**)

FM = C₂₆H₃₆N₂O **MM** = 392 g/mol

Faixa de fusão: 163,2-169,9 °C.

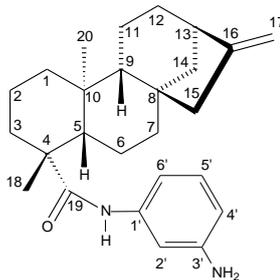
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, **KBr**, **cm⁻¹**): 3400 (N-H amida), 3315 (N-H amina), 2850-2925 (C-H), 1650 (C=O e C=C), 1504 e 1440 (C=C aromático).

RMN de ¹H (**CDCl₃**, **200 MHz**, δ): 0,95 (s, 3H, Me-20); 1,29 (s, 3H, Me-18); 2,64 (sl, 1H, H-13); 4,75 (sl, 1H, H-17_a); 4,80 (sl, 1H, H-17_b); 6,77-6,82 (m, 1H, H-3' e H-5'); 7,05, (tl, $J = 7,6$; 1H, H-4'); 7,16, (dl, $J = 7,4$; 1H, H-6'); 7,32 (sl, 1H, NH-amida); 3,38 (sl, 2H, NH₂).

RMN de ¹³C (**CDCl₃**, **50 MHz**, δ): 41,06 (C-1); 19,41 (C-2); 38,51 (C-3); 44,26 (C-4); 57,41 (C-5); 22,57 (C-6); 41,47 (C-7); 44,53 (C-8); 55,08 (C-9); 39,60 (C-10); 18,47 (C-11); 33,03 (C-12); 43,75 (C-13); 39,68 (C-14); 48,85 (C-15); 155,68 (C-16); 103,13 (C-17); 30,94 (C-18); 176,03 (C-19); 16,17 (C-20); 124,93 (C-1'); 140,83 (C-2'); 118,38 (C-3'); 126,97 (C-4'); 119,70 (C-5'); 124,93 (C-6').

ESI-MS: $m/z = 393,2881$ ([M+1]⁺) (massa calculada para C₂₆H₃₇N₂O = 393,2906).

2.3.4 – Preparação da *N*-(*meta*-aminofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**5**)



5

Para preparação da amida **5** foram utilizados 150 mg de ácido caurenico (**1**) (~0,5 mmol), 262 mg (1 mmol) de trifetilfosfina, em 5 mL de diclorometano, 223 mg (1,25 mmol) de NBS e 525 mg (5 mmol) de *meta*-diaminobenzeno. A purificação da amida **5** foi realizada conforme descrito para as anteriores: as frações reunidas 4-7 (133 mg), provenientes da CC de sílica gel, eluídas com diclorometano puro, foram submetidas a CC de sílica *flash* (hexano/acetato de etila 85:15). As frações 18-23, das 40 retiradas da coluna, se mostraram idênticas por CCDS e foram reunidas, fornecendo 80 mg de um sólido amorfo alaranjado identificado como a *N*-(*meta*-aminofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**5**) por RMN de ^1H e de ^{13}C (41 % de rendimento). Essa substância apresentou coloração vermelho tijolo a violeta por CCDS (eluente: hexano/acetato de etila 7:3) com revelação com sulfato cérico.

Dados físico-químicos da *N*-(*meta*-aminofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**5**)

FM = $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}$ MM = 392 g/mol

Faixa de fusão: 152,8-159,5 °C.

IV ($\nu_{\text{máx.}}$, KBr, cm^{-1}): 3443 (N-H amida), 3323 (N-H amina), 2850 a 2950 (C-H), 1655 (C=O), 1627 (N-H), 1435 e 1495 (C=C).

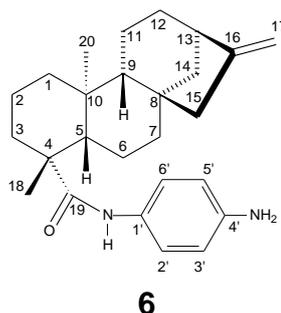
RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ): 0,95 (s, 3H, Me-20); 1,29 (s, 3H, Me-18); 2,63 (sl, 1H, H-13); 4,74 (sl, 1H, H-17_a); 4,80 (sl, 1H, H-17_b); 7,20 (s, 1H, H-2'); 6,64, (dl, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-4'); 7,08, (t, $J = 7,9$; 1H, H-5'); 6,45, (dl, $J = 7,8$ Hz, 1H, H-6'); 7,23 (sl, 1H, NH-amida); 3,28 (sl, 2H, NH_2).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ): 41,09 (C-1); 19,31 (C-2); 38,41 (C-3); 44,25 (C-4); 57,44 (C-5); 22,53 (C-6); 41,48 (C-7); 44,69 (C-8); 55,10 (C-9); 39,65 (C-10); 18,46

(C-11); 33,02 (C-12); 43,73 (C-13); 39,58 (C-14); 48,81 (C-15); 155,68 (C-16); 103,12 (C-17); 29,75 (C-18); 175,25 (C-19); 15,78 (C-20); 139,03 (C-1'); 107,19 (C-2'); 146,78 (C-3'); 110,21 (C-4'); 129,65 (C-5'); 111,12 (C-6').

ESI-MS: $m/z = 393,2905$ ($[M+1]^+$) (massa calculada para $C_{26}H_{37}N_2O = 393,2906$).

2.3.5 – Preparação da *N*-(*para*-aminofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**6**)



Para preparação da amida **6** foram utilizados 150 mg de ácido caurenico (~0,5 mmol), 262 mg (1 mmol) de trifetilfosfina, 5 mL de diclorometano, 223 mg (1,25 mmol) de NBS e 525 mg (5 mmol) de *para*-diaminobenzeno. A purificação da amida **6** foi realizada conforme já descrito para as amidas anteriores: as frações reunidas 5-7 (272 mg), provenientes da CC de sílica gel, eluídas com diclorometano puro, foram submetidas a CC de sílica *flash* (hexano/acetato de etila 85:15). As frações 71-95, das 101 retiradas da coluna, mostraram-se idênticas por CCDS e foram reunidas, fornecendo 120 mg de um sólido amorfo marrom claro, identificado como a *N*-(*para*-aminofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**6**) por RMN de 1H e de ^{13}C (61 % de rendimento). Essa substância apresentou coloração vermelho tijolo a violeta por CCDS (eluente: hexano/acetato de etila 7:3) com revelação com sulfato cérico.

Dados físico-químicos da *N*-(*para*-aminofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**6**)

FM = $C_{26}H_{36}N_2O$ **MM** = 392 g/mol

Faixa de fusão: 131,3-136,8 °C

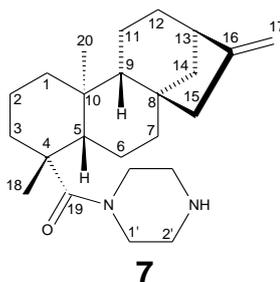
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, **KBr**, cm^{-1}): 3450 (N-H amida), 3360 (N-H amina), 2850-2930 (C-H), 1655 (C=O), 1650 (C=C), 1425 e 1515 (C=C aromático).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ): 0,97 (s, 3H, Me-20); 1,29 (s, 3H, Me-18); 2,63 (sl, 1H, H-13); 4,74 (sl, 1H, H-17_a); 4,80 (sl, 1H, H-17_b); 7,22 (d, $J = 8,6$, 2H, H-2'); 6,65, (d, $J = 8,6$; 2H, H-3'); 7,13 (sl, 1H, N-H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ): 41,14 (C-1); 19,38 (C-2); 38,46 (C-3); 44,28 (C-4); 57,47 (C-5); 22,57 (C-6); 41,52 (C-7); 44,36 (C-8); 55,13 (C-9); 39,59 (C-10); 18,47 (C-11); 33,05 (C-12); 43,77 (C-13); 39,67 (C-14); 48,86 (C-15); 155,76 (C-16); 103,02 (C-17); 29,89 (C-18); 175,05 (C-19); 15,79 (C-20); 129,32 (C-1'); 122,52 (C-2'); 115,45 (C-3'); 143,26 (C-4'); 115,45 (C-5'); 122,52 (C-6').

ESI-MS: $m/z = 393,2887$ ($[\text{M}+1]^+$) (massa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O} = 393,2906$).

2.3.6 – Preparação da *N*-piperazina-*ent*-caur-16-en-19-amida (**7**)



Para preparação da amida **7** foram utilizados 150 mg de ácido caurenico (~0,5 mmol), 262 mg (1 mmol) de trifetilfosfina, em 5 mL de diclorometano, 223 mg (1,25 mmol) de NBS e 430 mg (5 mmol) de piperazina. A purificação da amida **7** foi realizada inicialmente por CC de sílica gel, utilizando-se a série eluotrópica usual; as frações reunidas 13-15 (152 mg), eluídas com acetato de etila/metanol 9:1, foram submetidas a sucessivas CC por exclusão, com Sephadex LH-20 (clorofórmio/metanol 6:4), obtendo-se finalmente 109 mg de uma cera acinzentada, que posteriormente se solidificou e foi identificada como a *N*-piperazina-*ent*-caur-16-en-19-amida (**7**) por RMN de ^1H e de ^{13}C (59 % de rendimento). Essa substância apresentou coloração alaranjada por CCDS (eluente: acetato de etila/metanol 7:3) com revelação com sulfato cérico.

Dados físico-químicos da *N*-piperazina-*ent*-caur-16-en-19-amida (**7**)

FM = C₂₄H₃₈N₂O MM = 370 g/mol

Faixa de fusão: 102,9-108,5 °C.

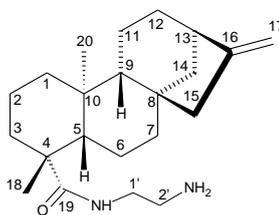
IV (ν_{máx.}, KBr, cm⁻¹): 3440 (N-H), 2855-2975 (C-H), 1650 (C=O e C=C).

RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ): 0,96 (s, 3H, Me-20); 1,27 (s, 3H, Me-18); 2,63 (sl, 1H, H-13); 4,73 (sl, 1H, H-17a); 4,79 (sl, 1H, H-17b); 3,57-3,59 (dl, 4H, H-1'); 2,87 (sl, 4H, H-2').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ): 41,75 (C-1); 20,07 (C-2); 39,53 (C-3); 46,08 (C-4); 61,41 (C-5); 22,92 (C-6); 42,18 (C-7); 44,40 (C-8); 56,27 (C-9); 40,05 (C-10); 18,46 (C-11); 33,13 (C-12); 43,87 (C-13); 40,18 (C-14); 48,96 (C-15); 156,16 (C-16); 102,74 (C-17); 27,95 (C-18); 176,73 (C-19); 18,16 (C-20); 47,01 (C-1'); 46,08 (C-2').

ESI-MS: m/z = 371,3024 ([M+1]⁺) (massa calculada para C₂₄H₃₉N₂O = 371,3062).

2.3.7 – Preparação da *N*-(etil-2'-amino)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**8**)



8

Foram utilizados 150 mg de ácido caurenico (~0,5 mmol), 262 mg (1 mmol) de trifetilfosfina, em 5 mL de diclorometano, 223 mg (1,25 mmol) de NBS e 300 mg (5 mmol) de 1,2-diaminoetano. O resíduo obtido foi submetido a CC de sílica gel, utilizando-se a série eluotrópica usual, sendo obtidas 15 frações. As frações 4-7 (300 mg), eluídas com diclorometano, foram submetidas a CC *flash* (hexano/acetato de etila 1:1) fornecendo 20 frações, sendo que as frações 9-15 se mostraram idênticas por CCDS e foram reunidas, fornecendo 42 mg de um sólido branco, identificado por RMN de ¹H e de ¹³C (27 % de rendimento) como a amida dímera *N,N'*-(etanodi-ila)*bis*-(*ent*-caur-16-en-19-amida) (**16**). As frações reunidas, 11-13 (285 mg), eluídas com acetato de etila/ metanol 9:1, da CC de sílica gel inicial,

foram submetidas a CC *flash* com acetato de etila/ metanol 95:5. As frações 40-43, das 54 obtidas da coluna, mostraram-se idênticas por CCDS e foram reunidas, fornecendo uma cera branca, que posteriormente se solidificou na forma de um sólido amorfo (102 mg). Esse foi identificado por RMN de ^1H e de ^{13}C (59 % de rendimento) como a *N*-(etil-2'-amino)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**8**). Essa substância apresentou coloração alaranjada por CCDS (eluente: acetato de etila/metanol 7:3) com revelação com sulfato cérico.

Dados físico-químicos da *N*-(etil-2'-amino)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**8**)

FM = $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}$ MM = 344 g/mol

Faixa de fusão: 88,3-92,2 °C.

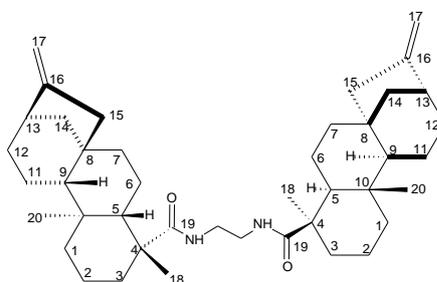
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, KBr, cm^{-1}): 3400 (N-H), 2825-2945 (C-H), 1650 (C=C), 1640 (C=O).

RMN de ^1H (CD_3OD , 200 MHz, δ): 0,93 (s, 3H, Me-20); 1,16 (s, 3H, Me-18); 2,61 (sl, 1H, H-13); 4,73 (sl, 1H, H-17a); 4,79 (sl, 1H, H-17b); 2,79 (tl, $J = 6,5$, 2H, H-2'); 3,27 (m, 2H, H-1').

RMN de ^{13}C (CD_3OD , 50 MHz, δ): 41,94 (C-1); 20,69 (C-2); 38,97 (C-3); 45,13 (C-4); 59,14 (C-5); 23,61 (C-6); 42,89 (C-7); 45,58 (C-8); 56,65 (C-9); 40,86 (C-10); 19,64 (C-11); 34,36 (C-12); 45,35 (C-13); 40,86 (C-14); 50,21 (C-15); 156,89 (C-16); 103,89 (C-17); 30,45 (C-18); 180,47 (C-19); 16,75 (C-20); 41,58 (C-1'); 40,97 (C-2').

ESI-MS: $m/z = 345,2865$ ($[\text{M}+1]^+$) (massa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O} = 345,2906$).

Dados físico-químicos da *N,N'*-(etanodi-ila)*bis*-(*ent*-caur-16-en-19-amida) (**16**)



16

FM = $\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_2$ MM = 628 g/mol

Faixa de fusão: 121,9 – 126,8 °C.

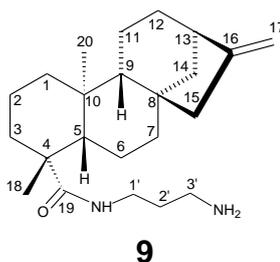
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, KBr, cm^{-1}): 3400 (N-H), 2860-2930 (C-H), 1655 (C=C), 1640 (C=O).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ): 0,90 (s, Me-20, 6H); 1,15 (s, Me-18, 6H); 2,62 (sl, H-13, 6H); 4,73 (sl, H-17_a, 2H); 4,79 (sl, H-17_b, 2H); 3,36 (sl, H-1', 4H), 6,40 (sl, N-H, 2H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ): 41,07 (C-1); 19,44 (C-2); 38,23 (C-3); 43,73 (C-4); 57,41 (C-5); 22,42 (C-6); 41,49 (C-7); 44,26 (C-8); 55,10 (C-9); 39,61 (C-10); 18,44 (C-11); 33,07 (C-12); 43,80 (C-13); 39,69 (C-14); 48,90 (C-15); 155,76 (C-16); 103,03 (C-17); 30,09 (C-18); 178,33 (C-19); 15,78 (C-20); 40,42 (C-1').

ESI-MS: $m/z = 629,4912$ ($[\text{M}+1]^+$) (massa calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{65}\text{N}_2\text{O}_2 = 629,5046$).

2.3.8 – Preparação da *N*-(propil-3'-amino)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**9**)



Para preparação da amida **9** foram utilizados 300 mg de ácido caurenico (~1,0 mmol), 525 mg (2 mmol) de trifetilfosfina, em 10 mL de diclorometano, 445 mg (2,5 mmol) de NBS e 740 mg (10 mmol) de 1,3-diaminopropano. O resíduo obtido foi submetido a CC de sílica gel, utilizando-se a série eluotrópica usual, sendo obtidas 20 frações. As frações reunidas 17-19 (705 mg), eluídas com acetato de etila/metanol 9:1, da CC de sílica gel, foram submetidas a CC *flash* com acetato de etila/metanol 95:5. As frações 15-18, das 49 obtidas da coluna, se mostraram idênticas por CCDS e foram reunidas, fornecendo uma cera amarelada, que posteriormente se solidificou na forma de um sólido amorfo (235 mg). Esse foi identificado por RMN de ^1H e de ^{13}C (66 % de rendimento) como a *N*-(propil-3'-amino)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**9**). Essa substância apresentou coloração alaranjada por CCDS (eluente: acetato de etila/metanol 7:3) com revelação com sulfato cérico.

Dados físico-químicos da *N*-(propil-3'-amino)-*ent*-caur-16-en-19-amida (9)

FM = C₂₃H₃₈N₂O MM = 358 g/mol

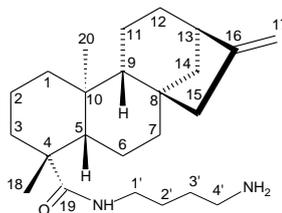
Faixa de fusão: 71,0 – 75,9 °C.

IV ($\nu_{\text{máx.}}$, KBr, cm⁻¹): 3400 (N-H), 2860-2925 (C-H), 1650 (C=C), 1640 (C=O).

RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ): 0,92 (s, 3H, Me-20); 1,16 (s, 3H, Me-18); 2,63 (sl, 1H, H-13); 4,73 (sl, 1H, H-17a); 4,79 (sl, 1H, H-17b); 3,32 (m, 2H, H-1'), 1,65 (sl, 2H, H-2'); 2,81 (tl, $J = 6,4$ Hz, 2H, H-3'); 6,41 (tl, $J = 4,8$ Hz, 1H, NH-amida).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ): 41,25 (C-1); 19,57 (C-2); 39,73 (C-3); 43,80 (C-4); 57,55 (C-5); 22,62 (C-6); 41,63 (C-7); 44,54 (C-8); 55,22 (C-9); 38,49 (C-10); 18,55 (C-11); 33,71 (C-12); 43,88 (C-13); 38,41 (C-14); 49,04 (C-15); 156,10 (C-16); 103,05 (C-17); 30,27 (C-18); 177,30 (C-19); 15,86 (C-20); 38,06 (C-1'); 32,30 (C-2'); 40,38 (C-3').

ESI-MS: $m/z = 359,3039$ ([M+1]⁺) (massa calculada para C₂₃H₃₉N₂O = 359,3062).

2.3.9 – Preparação da *N*-(butil-4'-amino)-*ent*-caur-16-en-19-amida (10)

10

Para preparação da amida **10** foram utilizados 150 mg de ácido caurenico (~0,5 mmol), 262 mg (1 mmol) de trifetilfosfina, em 5 mL de diclorometano, 223 mg (1,25 mmol) de NBS e 440 mg (5 mmol) de 1,4-diaminobutano. O resíduo obtido foi submetido a CC de sílica gel, utilizando-se a série eluotrópica usual, sendo obtidas 15 frações. As frações 13-17 reunidas (325 mg), eluídas com acetato de etila/ metanol 9:1, foram submetidas a CC *flash* com acetato de etila/ metanol 95:5. As frações 23-31, das 50 obtidas da coluna, se mostraram idênticas por CCDS e foram reunidas, fornecendo 126 mg de um sólido amorfo (68 % de rendimento) o qual foi identificado como sendo a *N*-(butil-4'-amino)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**10**). Essa

substância apresentou coloração alaranjada por CCDS (eluente: acetato de etila/metanol 7:3) com revelação com sulfato cérico.

Dados físico-químicos da *N*-(butil-4'-amino)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**10**)

FM = C₂₄H₄₀N₂O MM = 372 g/mol

Faixa de fusão: 94,1-102,7 °C.

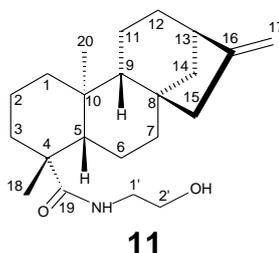
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, KBr, cm⁻¹): 3400 (N-H), 2855-2930 (C-H), 1650 (C=C), 1640 (C=O).

RMN de ¹H (CD₃OD, 200 MHz, δ): 0,93 (s, 3H, Me-20); 1,15 (s, 3H, Me-18); 2,60 (sl, 1H, H-13); 4,72 (sl, 1H, H-17a); 4,78 (sl, 1H, H-17b); 3,16-3,17 (m*, 2H, H-1'); 1,51-1,62(m*, 2H, H-2' e H3'); 2,80 (t, $J = 6,7$, 2H, H-4'); 3,16-3,17 (NH amina, sobreposto a H-1').

RMN de ¹³C (CD₃OD, 50 MHz, δ): 42,50 (C-1); 20,74 (C-2); 39,02 (C-3); 45,10 (C-4); 59,23 (C-5); 23,67 (C-6); 42,95 (C-7); 45,60 (C-8); 56,65 (C-9); 40,98 (C-10); 19,66 (C-11); 34,37 (C-12); 45,37 (C-13); 40,88 (C-14); 50,23 (C-15); 156,92 (C-16); 103,89 (C-17); 30,57 (C-18); 179,82 (C-19); 16,87 (C-20); 40,15 (C-1'); 27,61 (C-2'); 28,72 (C-3'); 41,36 (C-4').

ESI-MS: $m/z = 373,3197$ ([M+1]⁺) (massa calculada para C₂₄H₄₁N₂O = 373,3219).

2.3.10 – Preparação da *N*-(etil-2'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**11**)



Para preparação da amida **11** foram utilizados 150 mg de ácido caurenico (~0,5 mmol), 262 mg (1 mmol) de trifetilfosfina, em 5 mL de diclorometano, 223 mg (1,25 mmol) de NBS e 305 mg (5 mmol) de 2-aminoetanol. O resíduo obtido foi submetido a CC de sílica gel, utilizando-se a série eluotrópica usual, sendo obtidas 15 frações. Às frações reunidas 11-13 (145 mg), eluídas com diclorometano/acetato de etila 1:1, foi adicionado metanol, ocorrendo a precipitação de um sólido branco

cristalino (101 mg), que foi identificado por RMN de ^1H e de ^{13}C como *N*-(etil-2'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**11**) (68 % de rendimento). Essa substância apresentou coloração alaranjada por CCDS (eluente: acetato de etila/metanol 9:1) com revelação com sulfato cérico.

Dados físico-químicos da *N*-(etil-2'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**11**)

FM = $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_2$ MM = 345 g/mol

Faixa de fusão: 152,4-159,2 °C.

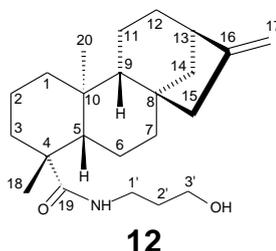
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, KBr, cm^{-1}): 3390 (O-H e N-H), 2855-2930 (C-H), 1650 (C=C), 1630 (C=O).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ): 0,93 (s, 3H, Me-20); 1,18 (s, 3H, Me-18); 2,64 (sl, 1H, H-13); 4,74 (sl, 1H, H-17a); 4,79 (sl, 1H, H-17b); 3,42 (sl, 2H, H-1'); 3,73 (sl, 2H, H-2'); 6,14 (sl, 1H, NH amida).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ): 41,01 (C-1); 19,31 (C-2); 38,24 (C-3); 43,73 (C-4); 57,30 (C-5); 22,37 (C-6); 41,42 (C-7); 44,21 (C-8); 55,02 (C-9); 39,57 (C-10); 18,41 (C-11); 33,01 (C-12); 43,73 (C-13); 39,57 (C-14); 48,81 (C-15); 155,76 (C-16); 103,03 (C-17); 30,05 (C-18); 178,73 (C-19); 15,62 (C-20); 42,58 (C-1'); 62,71 (C-2').

ESI-MS: $m/z = 346,2709$ ($[\text{M}+1]^+$) (massa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{NO}_2 = 346,2746$).

2.3.11 – Preparação da *N*-(propil-3'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**12**)



Para preparação da amida **12** foram utilizados 150 mg de ácido caurenico (~0,5 mmol), 262 mg (1 mmol) de trifetilfosfina, em 5 mL de diclorometano, 223 mg (1,25 mmol) de NBS e 375 mg (5 mmol) de 3-aminopropanol. O resíduo obtido foi

submetido a CC de sílica gel, utilizando-se a série eluotrópica usual, e às frações reunidas 19 e 20 (170 mg), eluídas com diclorometano/acetato de etila 1:1, que continham a amida impura, foi adicionado metanol, ocorrendo a precipitação de um sólido branco cristalino (120 mg), que foi identificado por RMN de ^1H e de ^{13}C como *N*-(propil-3'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**12**) (67 % de rendimento). Essa substância apresentou coloração alaranjada por CCDS (eluente: acetato de etila/metanol 9:1) com revelação com sulfato cérico.

Dados físico-químicos da *N*-(propil-3'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**12**)

FM = $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_2$ **MM** = 359 g/mol

Faixa de fusão: 105,9-113,8 °C.

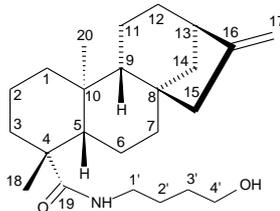
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, **KBr**, cm^{-1}): 3330 (O-H), 3365 (N-H), 2855-2960 (C-H), 1650 (C=C), 1630 (C=O).

RMN de ^1H (CDCl_3 , **200 MHz**, δ): 0,93 (s, 3H, Me-20); 1,18 (s, 3H, Me-18); 2,64 (sl, 1H, H-13); 4,74 (sl, 1H, H-17a); 4,80 (sl, 1H, H-17b); 3,41 (q, $J = 5,6$; 2H, H-1'); 1,70 (m, 2H, H-2'); 3,63 (tl $J = 5,4$; 2H, H-3'); 6,04 (sl, 1H, NH-amida).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , **50 MHz**, δ): 41,03 (C-1); 19,32 (C-2); 38,27 (C-3); 43,85 (C-4); 57,33 (C-5); 22,43 (C-6); 41,46 (C-7); 44,21 (C-8); 55,03 (C-9); 39,61 (C-10); 18,41 (C-11); 33,02 (C-12); 43,73 (C-13); 39,54 (C-14); 48,84 (C-15); 155,78 (C-16); 103,02 (C-17); 30,36 (C-18); 178,53 (C-19); 15,80 (C-20); 36,22 (C-1'); 32,31 (C-2'); 59,49 (C-3').

ESI-MS: $m/z = 360,2784$ ($[\text{M}+1]^+$) (massa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{NO}_2 = 360,2903$).

2.3.12 – Preparação da *N*-(butil-4'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**13**)

**13**

Para preparação da amida **13** foram utilizados 150 mg de ácido caurenoico (~0,5 mmol), 262 mg (1 mmol) de trifetilfosfina, em 5 mL de diclorometano, 223 mg (1,25 mmol) de NBS e 445mg (5 mmol) de 4-aminobutanol. O resíduo obtido foi submetido a CC de sílica gel, utilizando-se a série eluotrópica usual, sendo obtidas 15 frações. Às frações reunidas 9-11 (135 mg), eluídas com diclorometano/acetato de etila 1:1, foi adicionado metanol, ocorrendo a precipitação de um sólido branco cristalino (101 mg), que foi identificado por RMN de ^1H e de ^{13}C como *N*-(butil-4'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**13**) (51 % de rendimento). Essa substância apresentou coloração alaranjada por CCDS (eluente: acetato de etila/metanol 9:1) com revelação com sulfato cérico.

Dados físico-químicos da *N*-(butil-4'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**13**)

FM = $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_2$ **MM** = 373 g/mol

Faixa de fusão: 177,2-182,9 °C.

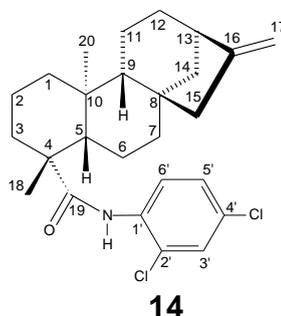
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, **KBr**, cm^{-1}): 3330 (O-H), 3365 (N-H), 2855-2960 (C-H), 1650 (C=C), 1630 (C=O).

RMN de ^1H (CDCl_3 , **200 MHz**, δ): 0,91 (s, 3H, Me-20); 1,15 (s, 3H, Me-18); 2,63 (sl, 1H, H-13); 4,74 (sl, 1H, H-17a); 4,79 (sl, 1H, H-17b); 3,26 (sl, 2H, H-1'); 1,59-1,61 (m*, 2H, H-2' e H-3'); 3,69 (sl, 2H, H-4'); 5,8 (sl, 1H, NH-amida).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , **50 MHz**, δ): 41,08 (C-1); 19,38 (C-2); 38,28 (C-3); 43,73 (C-4); 57,33 (C-5); 22,44 (C-6); 41,47 (C-7); 44,21 (C-8); 55,02 (C-9); 39,55 (C-10); 18,40 (C-11); 33,02 (C-12); 43,70 (C-13); 39,70 (C-14); 48,85 (C-15); 155,81 (C-16); 102,98 (C-17); 30,12 (C-18); 177,09 (C-19); 15,75 (C-20); 39,15 (C-1'); 25,97 (C-2'); 29,89 (C-3'); 62,25 (C-4').

ESI-MS: $m/z = 374,2983$ ($[M+1]^+$) (massa calculada para $C_{24}H_{40}NO_2 = 374,3059$).

2.3.13 – Preparação da *N*-(2',4'-diclorofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**14**)



Para preparação da amida **14** foram utilizados 150 mg de ácido caurenico (~0,5 mmol), 262 mg (1 mmol) de trifetilfosfina, em 5 mL de diclorometano, 223 mg (1,25 mmol) de NBS e 800 mg (5 mmol) de 2,4-diclorofenilamina. O resíduo obtido foi submetido a CC de sílica gel, sendo obtidas 5 frações (13-17, 220 mg) contendo a amida **14**, que eluíram com hexano. Essas frações foram reunidas e submetidas a CC *flash* com hexano/acetato de etila 95:5. As frações 52-77, das 77 frações obtidas da coluna, mostram-se idênticas por CCDS e continham a amida ainda impura (147 mg). Essas foram então submetidas à cromatografia por exclusão utilizando-se Sephadex LH-20 e mistura de clorofórmio/metanol 60:40, sendo obtida uma cera clara, amarelada e translúcida (67 mg, 30 % de rendimento), que foi identificada como *N*-(2',4'-diclorofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**14**). Essa substância apresentou coloração alaranjada por CCDS (eluente: hexano/acetato de etila 95:5) com revelação com sulfato cérico.

Dados físico-químicos da *N*-(2',4'-diclorofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**14**)

FM = $C_{26}H_{33}Cl_2NO$ MM = 445 g/mol

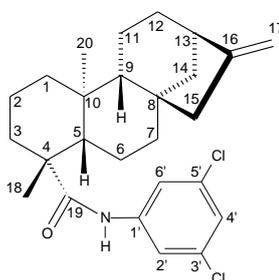
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, KBr, cm^{-1}): 3430 (N-H), 3115 e 3070 (C-H aromático), 2850 – 2930 (C-H), 1690 (C=O), 1650 (C=C exocíclica), 1450-1500 (C=C aromático).

RMN de ^1H (CDCl_3 , 200 MHz, δ): 0,94 (s, 3H, Me-20); 1,30 (s, 3H, Me-18); 2,63 (sl, 1H, H-13); 4,74 (sl, 1H, H-17_a); 4,80 (sl, 1H, H-17_b); 7,38 (d, $J = 2,4$, 1H, H-3'); 7,24 (dd, $J = 2,4$ e 6,5, 1H, H-5'); 8,34 (d, $J = 8,9$, 1H, H-6'); 7,87 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz, δ): 41,01 (C-1); 19,14 (C-2); 38,36 (C-3); 44,21 (C-4); 57,26 (C-5); 21,40 (C-6); 41,39 (C-7); 45,35 (C-8); 54,99 (C-9); 39,85 (C-10); 18,44 (C-11); 32,98 (C-12); 43,65 (C-13); 39,36 (C-14); 48,75 (C-15); 155,58 (C-16); 103,15 (C-17); 29,80 (C-18); 175,50 (C-19); 15,40 (C-20); 133,71 (C-1'); 123,20 (C-2'); 128,57 (C-3'); 142,80 (C-4'); 127,80 (C-5'); 122,35 (C-6').

ESI-MS: $m/z = 446,2226$ ($[\text{M}+1]^+$) (massa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{NO} = 446,2017$).

2.3.14 – Preparação da *N*-(3',5'-diclorofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**15**)



15

Para preparação da amida **15** foram utilizados 150 mg de ácido caurenico (~0,5 mmol), 262 mg (1 mmol) de trifetilfosfina, em 5 mL de diclorometano, 223 mg (1,25 mmol) de NBS e 800 mg (5 mmol) de 3,5-dicloro-fenilamina. O resíduo obtido foi submetido a CC de sílica gel, sendo obtidas 6 frações (6-11, 243 mg) contendo a amida **15** impura, que eluíram com hexano. Essas frações foram reunidas e submetidas a CC *flash* com hexano/acetato de etila 95:5. As frações 18-29, das 33 frações obtidas da coluna, mostram-se idênticas por CCDS e continham a amida ainda impura (130 mg). Essas foram então submetidas à cromatografia por exclusão, utilizando-se Sephadex LH-20 e mistura de clorofórmio/metanol 60:40, sendo obtida uma cera clara, amarelada e translúcida (72 mg, 32 % de rendimento) e identificada como *N*-(3',5'-diclorofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**15**). Essa substância apresentou coloração alaranjada por CCDS (eluente: hexano/acetato de etila 95:5) com revelação com sulfato cérico.

Dados físico-químicos da *N*-(3',5'-diclorofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**15**)

FM = $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{NO}$ **MM** = 445 g/mol

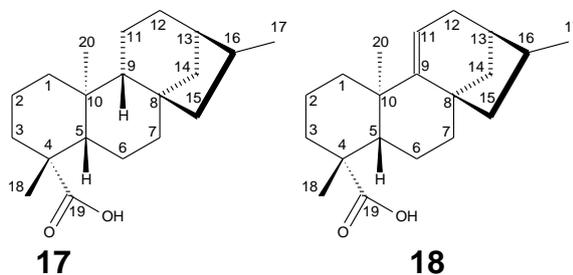
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, **KBr**, cm^{-1}): 3430 (N-H), 3115 e 3070 (C-H aromático), 2850 – 2930 (C-H), 1690 (C=O), 1650 (C=C exocíclica), 1450-1500 (C=C aromático).

RMN de ^1H (CDCl_3 , **200 MHz**, δ): 0,93 (s, 3H, Me-20); 1,26 (s, 3H, Me-18); 2,64 (sl, 1H, H-13); 4,75 (sl, 1H, H-17_a); 4,80 (sl, 1H, H-17_b); 7,47 (s, 1H, H-2' e H-6'); 7,07 (s, 1H, H-4'); 7,29 (sl, 1H, NH-amida).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , **50 MHz**, δ): 40,95 (C-1); 19,22 (C-2); 38,30 (C-3); 44,19 (C-4); 57,30 (C-5); 21,54 (C-6); 41,36 (C-7); 44,93 (C-8); 55,03 (C-9); 39,83 (C-10); 18,96 (C-11); 32,98 (C-12); 43,72 (C-13); 39,61 (C-14); 49,17 (C-15); 155,47 (C-16); 103,25 (C-17); 29,57 (C-18); 175,56 (C-19); 15,41 (C-20); 139,78 (C-1'); 118,18 (C-2'); 135,18 (C-3'); 123,94 (C-4').

ESI-MS: $m/z = 446,2015$ ($[\text{M}+1]^+$) (massa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{NO} = 446,2017$).

2.4 – Preparação dos ácidos *ent*-cauran-19-oico (**17**) e *ent*-caur-9(11)-en-19-oico (**18**), a partir da mistura dos ácidos caurenico (**1**) grandiflorênico (**2**)



Para a preparação dos ácidos **17** e **18** foi utilizado 1 g da mistura dos ácidos **1** e **2** (58 % de **1** e 42 % de **2**), dissolvida em 20 mL diclorometano. A solução foi introduzida em uma autoclave de 200 mL, juntamente com 30 mg de Pd/C 5 %. A autoclave foi preenchida com hidrogênio (50 bar), sendo mantida hermeticamente fechada e a mistura foi agitada por 48 horas. Após remoção do solvente, o resíduo foi submetido a CC de sílica gel, e as frações 2-5, das 22 frações obtidas da coluna, eluídas com hexano/acetato de etila 9:1, foram reunidas. Esse material se apresentou como uma cera, que posteriormente se solidificou (415 mg – 71 % de rendimento) e foi identificado com o ácido *ent*-cauran-19-oico (**17**). As frações 8-12,

reunidas, forneceram 385 mg, de uma cera, contendo uma mistura de **17** e **18**, não sendo purificada.

Dados físico-químicos do ácido *ent*-cauran-19-oico (**17**)

FM = C₂₀H₃₂O₂ MM = 304 g/mol

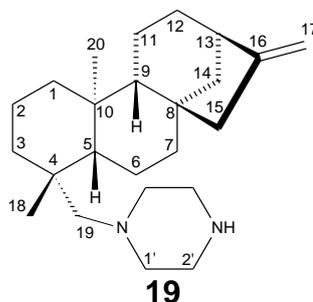
Faixa de fusão: 173,2 – 176,9 °C.

IV (ν_{máx.}, KBr, cm⁻¹): 2850-2960 (C-H), 1695 (C=O).

RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ): 0,93 (s, 3H, Me-20); 1,22 (s, 3H, Me-18); 0,98 (d, J = 7,2 Hz, 2H, H-17).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ): 40,03 (C-1); 19,49 (C-2); 38,26 (C-3); 44,14 (C-4); 57,50 (C-5); 22,51 (C-6); 42,59 (C-7); 45,19 (C-8); 56,96 (C-9); 40,03 (C-10); 19,37 (C-11); 26,31 (C-12); 40,43 (C-13); 41,16 (C-14); 49,12 (C-15); 34,79 (C-16); 16,18 (C-17); 29,36 (C-18); 184,97 (C-19); 15,94 (C-20).

2.5 – Preparação da *ent*-caur-16-en-19-*N*-piperazina (**19**), a partir da *N*-piperazina-*ent*-caur-16-en-19-amida (**7**)



A preparação da amina **19** foi conduzida conforme metodologia descrita por Vieira e colaboradores (2002b). Assim, em um balão de fundo redondo de 25 mL, contendo 100 mg (0,27 mmol) da *N*-piperazina-*ent*-caur-16-en-19-amida (**7**) dissolvidos em 10 mL de THF seco, a 0-5 °C, foram adicionados 0,7 mL de DIBAL-H. A suspensão foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora; a análise por CCDS, utilizando acetato de etila/metanol 7:3, mostrou que todo material de partida foi consumido. Assim, a mistura reacional foi novamente resfriada a 0-5 °C e o excesso de DIBAL-H foi destruído pela adição de 10 mL de metanol gota a gota e,

em seguida, pela adição de 0,5 mL de água. O sal de alumínio formado foi então removido por filtração simples sendo continuamente lavado com água e posteriormente com acetato de etila. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa lavada três vezes com acetato de etila. As fases orgânicas reunidas foram secas com sulfato de sódio anidro, o solvente removido em evaporador rotatório, fornecendo 45 mg de uma cera amarelada (47 % de rendimento), que foi posteriormente identificada como o *ent*-caur-16-en-19-*N*-piperazina (**19**).

Dados físico-químicos da *ent*-caur-16-en-19-*N*-piperazina (**19**)

FM = C₂₄H₄₀N₂ MM = 356 g/mol

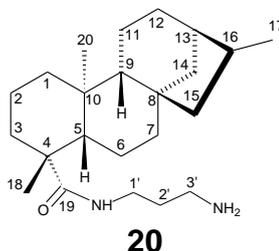
IV (ν_{máx.}, KBr, cm⁻¹): 3450 (N-H), 2850-2930 (C-H), 1650 (C=C).

RMN de ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ): 1,00 (s, 3H, Me-20); 0,89 (s, 3H, Me-18); 1,97 e 2,49 (m, 2H, H-19); 2,63 (sl, 1H, H-13); 2,49 (m, 4H, H-1'); 2,88 (m, 4H, H-2), 4,72 (sl, 1H, H-17a); 4,78 (sl, 1H, H-17b).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ): 40,57 (C-1); 18,58 (C-2); 36,53 (C-3); 39,27 (C-4); 56,97 (C-5); 20,10 (C-6); 41,58 (C-7); 44,19 (C-8); 56,38 (C-9); 39,27 (C-10); 18,17 (C-11); 33,23 (C-12); 44,00 (C-13); 39,78 (C-14); 49,12 (C-15); 155,96 (C-16); 102,88 (C-17); 28,46 (C-18); 60,55 (C-19); 18,64 (C-20); 56,23 (C-1'); 45,73 (C-2').

ESI-MS: *m/z* = 357,3064 ([M+1]⁺) (massa calculada para C₂₄H₄₁N₂ = 357,3270).

2.6 – Preparação da *N*-(propil-3'-amino)-*ent*-cauran-19-amida (**20**), a partir do ácido *ent*-cauran-19-oico (**17**)



Para preparação da amida **20** foram utilizados 304 mg de ácido *ent*-cauran-19-oico (**17**) (1 mmol), 527 mg (2 mmol) de trifetilfosfina, em 10 mL de diclorometano, 410 mg (2,5 mmol) de NBS e 740 mg (10 mmol) de diaminopropano.

O resíduo da reação, após a retirada do solvente foi submetido a CC de sílica gel, sendo obtidas 3 frações (8-10), eluídas com acetato de etila/metanol 9:1, contendo a amida impura (566 mg). Esse material foi então submetido a CC de sílica *flash*, com acetato de etila/metanol 9:1, sendo obtidas 20 frações. As frações 14-19 foram reunidas sendo obtidos 142 mg de uma cera translúcida identificada como a *N*-(propil-3'-amino)-*ent*-cauran-19-amida (**20**). O rendimento da reação foi de 39 %.

Dados físico-químicos da *N*-(propil-3'-amino)-*ent*-cauran-19-amida (**20**)

FM = C₂₃H₄₀N₂O MM = 360 g/mol

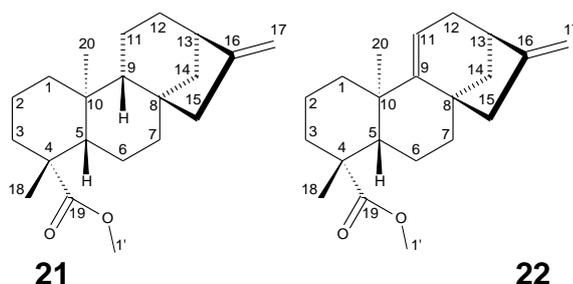
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, KBr, cm⁻¹): 3385 (N-H), 2850 e 2935 (C-H), 1640 (C=O).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0,88 (s, H-20, 3H); 1,13 (s, H-18, 3H); 1,9 (m, H-13, 1H); 0,98 (d, $J = 7,2$ Hz, H-17, 2H); 3,31 (m, H-1', 2H); 1,72 (m, H-2', 2H); 2,82 (sl, H-3', 2H); 6,38 (tl, $J = 5,2$, NH, 1H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ): 41,15 (C-1); 19,42 (C-2); 38,32 (C-3); 43,78 (C-4); 57,43 (C-5); 22,76 (C-6); 42,42 (C-7); 44,83 (C-8); 56,58 (C-9); 39,57 (C-10); 18,96 (C-11); 25,86 (C-12); 40,73 (C-13); 39,98 (C-14); 48,67 (C-15); 34,38 (C-16); 15,71 (C-17); 30,15 (C-18); 177,62 (C-19); 15,71 (C-20); 37,00 (C-1'); 30,04 (C-2'); 38,74 (C-3').

ESI-MS: $m/z = 361,3222$ ([M+1]⁺) (massa calculada para C₂₃H₄₁N₂O = 361,3219).

2.7 – Preparação do *ent*-caur-16-en-19-oato de metila (**21**) e do *ent*-caur-9(11),16-dien-19-oato de metila (**22**) a partir da mistura dos ácidos caurenóico (**1**) e grandiflorênico (**2**)



A mistura de **21** e **22** foi preparada conforme Boeck e colaboradores (2005). Em um balão de 50 mL foram adicionados 204 mg de KOH (4,0 mmol) e 20 mL de acetona sob agitação por 5 minutos. Após esse período, 302 mg (~1,0 mmol) da mistura dos ácidos caurenico (**1**) e grandiflorênico (**2**) (58:42) foram adicionados, seguido de 74,88 μ L de iodometano (170 mg, 1,2 mmol) mantendo agitação. Após 24 horas não foi observada, por CCDS, a presença do material de partida. Assim, o solvente foi evaporado, o resíduo dissolvido em acetato de etila, e a solução lavada com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada, concentrada e submetida a CCS, sendo utilizado hexano como eluente. As frações 5-6 forneceram 270 mg uma cera transparente identificada como sendo uma mistura dos ésteres **21** e **22** (proporção de 59:41), apresentando a reação 87 % de rendimento para a formação do éster **21** e 84 % de rendimento para o éster **22**.

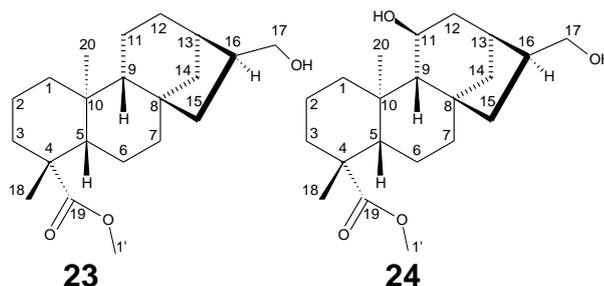
Dados físico-químicos da mistura dos ésteres *ent*-caur-16-en-19-oato de metila (**21**) e *ent*-caur-9(11),16-dien-19-oato de metila (**22**)

FM de **21** = C₂₁H₃₂O₂ MM = 316 g/mol FM de **22** = C₂₁H₃₀O₂ MM = 314 g/mol

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0,83 (s, 3H, Me-20 de **21**); 0,93 (s, 3H, Me-20 de **22**); 1,17 (s, 3H, Me-18 de **21**); 1,17 (s, 3H, Me-18 de **22**); 3,64 (s, 3H, Me-1' de **21**); 3,65 (s, 3H, Me-1' de **22**); 5,23 (t, $J = 3,4$ Hz, H-11 de **22**).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ): 178,10 (C-19); 177,96 (C-19); 158,56 (C-16); 155,99 (C-16); 155,89 (C-9 - **22**); 114,84 (C-11 - **22**); 114,84 (C-17); 105,43 (C-17)

2.8 – Preparação do *ent*-17-hidroxicauran-19-oato de metila (**23**) e do *ent*-11,17-diidroxicauran-19-oato de metila (**24**) a partir da mistura de *ent*-caur-16-en-19-oato de metila (**21**) e de *ent*-caur-9(11),16-dien-19-oato de metila (**22**)



A preparação de **23** e **24** foi conduzida conforme metodologia descrita por Batista e colaboradores (2007b). Em um balão de 50 mL foram adicionados 180 mg (~0,57 mmol) de uma mistura dos ésteres **21** e **22** (59:41) dissolvidos em 15 mL de THF seco. Em seguida foram adicionados 217 mg (5,7 mmol) de NaBH₄ e 703 µL (809 mg, 5,7 mmol) de BF₃OEt₂ gota a gota sob atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada por duas horas à temperatura ambiente, sendo mantida a atmosfera inerte. Após esse período, a temperatura foi reduzida para cerca de 0 °C e foram adicionados, um após o outro, 6 mL de etanol, 6 mL de solução de NaOH 5 M e 3 mL de H₂O₂ 30 %. Em seguida, a temperatura foi elevada para 50 °C e a agitação mantida por uma hora. Após esse período, o THF foi evaporado e o resíduo dissolvido em acetato de etila e lavado com solução de NaCl saturada. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada e submetida a CC de sílica gel, sendo utilizado como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila 8:2. As frações 15-19 forneceram 97,5 mg (86 % de rendimento) de um sólido branco identificado como sendo *ent*-17-hidroxicauran-19-oato de metila (**23**), enquanto as frações 24-26 forneceram 73,9 mg (90 % de rendimento) de um sólido branco identificado como o *ent*-11,17-diidroxicauran-19-oato de metila (**24**).

Dados físico-químicos do *ent*-17-hidroxicauran-19-oato de metila (**23**)

FM = C₂₁H₃₄O₃ **MM** = 334 g/mol

Faixa de fusão: 123,9 -130,5 °C.

IV (ν_{máx.}, KBr, cm⁻¹): 3430 (O-H), 2935, 2854 (C-H), 1725 (C=O), 1155-1235 (C-O).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0,81 (s, 3H, Me-20); 1,16 (s, 3H, Me-18); 2,14 (sl, 1H, H-13); 3,67-3,74 (m, 2H, H-17); 3,63 (s, 3H, H-1').

RMN de ¹³C(CDCl₃, 100 MHz, δ): 40,73 (C-1); 19,14 (C-2); 39,40 (C-3); 43,58 (C-4); 56,95 (C-5); 22,20 (C-6); 42,06 (C-7); 43,78 (C-8); 56,40 (C-9); 40,33 (C-10); 19,10 (C-11); 25,99 (C-12); 38,08 (C-13); 36,90 (C-14); 44,22 (C-15); 43,24 (C-16); 64,25 (C-17); 28,70 (C-18); 178,08 (C-19); 15,33 (C-20); 51,08 (C-1').

ESI-MS: $m/z = 357,2417$ ($[M+Na]^+$) (massa calculada para $C_{21}H_{34}O_3Na = 357,2406$).

Dados físico-químicos do *ent*-11,17-diidroxicauran-19-oato de metila (24)

FM = $C_{21}H_{34}O_4$ **MM** = 350 g/mol

Faixa de fusão: 99,6 – 107,9 °C.

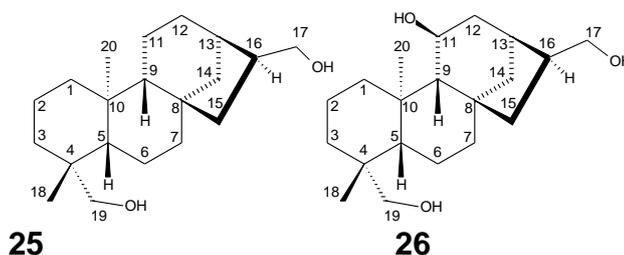
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, **KBr**, cm^{-1}): 3415 (O-H), 2935, 2855 (C-H), 1715 (C=O), 1235, 1155 (C-O).

RMN de ^1H (CD_3COCD_3 , **400 MHz**, δ): 0,73 (s, 3H, Me-20); 1,15 (s, 3H, Me-18); 2,18 (qui, 3,4 Hz, 1H, H-13); 3,74 (dd, $J = 10,5; 6,0$ Hz, 1H, H-17); 3,94 ($J = 10,4; 8,2$ Hz, 1H, H-17); 1,25 (sl, 1H, H-9); 3,82 (dl, 1H, H-11); 1,53 (m, 1H, H-16); 3,61 (s, 3H, H-1').

RMN de ^{13}C (CD_3COCD_3 , **100 MHz**, δ): 41,05 (C-1); 18,89 (C-2); 39,76 (C-3); 43,51 (C-4); 56,66 (C-5); 21,90 (C-6); 39,79 (C-7); 42,69 (C-8); 66,56 (C-9); 38,15 (C-10); 64,41 (C-11); 35,20 (C-12); 37,44 (C-13); 37,87 (C-14); 43,81 (C-15); 42,37 (C-16); 62,79 (C-17); 28,02 (C-18); 177,06 (C-19); 14,50 (C-20); 50,40 (C-1').

ESI-MS: $m/z = 373,2396$ ($[M+Na]^+$) (massa calculada para $C_{21}H_{34}O_4Na = 373,2355$).

2.9 – Preparação do *ent*-cauran-17,19-diol (25) e do *ent*-cauran-17,19-diol (26)



Em um balão de 50 mL contendo 180 mg (~0,50 mmol) de uma mistura dos ácidos **1** e **2** (proporção de 58:42), dissolvida em cerca de 15 mL de THF seco, foram adicionados 198 mg (5,2 mmol) de NaBH_4 e 641 μL (738 mg, 5,2 mmol) BF_3OEt_2 , gota a gota, sob atmosfera de argônio. A mistura reacional foi agitada por duas horas à temperatura ambiente. Após esse período, essa mistura foi resfriada a

0 °C e foram adicionados, um após o outro, 6 mL de etanol, 6 mL de solução de NaOH 5 M e 3 mL de peróxido de hidrogênio 30 %. Em seguida, a temperatura foi elevada para 50 °C e a agitação mantida por uma hora. Após esse período, o THF foi evaporado, o resíduo dissolvido em acetato de etila e a solução lavada com solução de cloreto de sódio saturada. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada e posteriormente submetida a CC de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de hexano e acetato de etila 8:2. As frações 14-16 forneceram 98 mg (93 % de rendimento) de *ent*-cauran-17,19-diol (**25**). As frações 20-22 (82 mg) forneceram o diol **26**, impuro, não tendo sido prosseguida a purificação do mesmo.

Dados físico-químicos do *ent*-cauran-17,19-diol (**25**)

FM = C₂₀H₃₄O₂ MM = 306 g/mol

Faixa de fusão: 166,7 – 172,5 °C.

IV (ν_{máx.}, KBr, cm⁻¹): 3410 (O-H), 2925, 2851 (C-H)

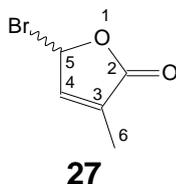
RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz, δ): 0,92 (s, H-18, 3H); 1,03 (s, H-20, 3H); 2,02 (d, H-13, 1H); 3,61 (m, H-17, 2H); 3,70 (d, H-19, 1H) e 3,33 (d, H-19, 1H).

RMN de ¹³C (CD₃OD, 100 MHz, δ): 41,59 (C-1); 19,11 (C-2); 36,52 (C-3); 39,58 (C-4); 58,05 (C-5); 21,47 (C-6); 43,62 (C-7); 45,16 (C-8); 58,98 (C-9); 40,22 (C-10); 19,81 (C-11); 26,74 (C-12); 38,39 (C-13); 41,28 (C-14); 45,03 (C-15); 43,96 (C-16); 64,00 (C-17); 27,62 (C-18); 64,89 (C-19); 18,71 (C-20).

ESI-MS: *m/z* = 329,2497 ([M+Na]⁺) (massa calculada para C₂₀H₃₄O₂Na = 329,2457).

2.10 – Preparação de lactonas

2.10.1 – Síntese da 5-bromo-3-metil-2(5*H*)-furanona (**27**)



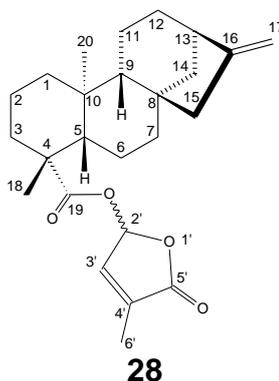
A bromolactona **27** foi sintetizada conforme metodologia descrita por Macías e colaboradores (2009). Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 136,7 mg (0,768 mmol de *N*-bromossuccinimida (NBS) em quantidade suficiente de tetracloreto de carbono para dissolução do mesmo e a solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente. Em seguida foram adicionados 1,1 mg (6,7 μ mol) de 2,2'-azobisisobutironitrila (AIBN) e 62,8 mg (0,640 mmol) de 3-metil-2(5*H*)-furanona. A solução foi agitada sob refluxo e em ausência de luz por 24 horas. Após esse período a mesma foi resfriada e mantida a uma temperatura próxima de 0 °C por uma hora a fim de ocorrer precipitação da succinimida. Posteriormente a mistura foi filtrada a vácuo, sendo o precipitado descartado. O filtrado foi então concentrado em evaporador rotatório fornecendo 108 mg (96 % de rendimento) de um óleo amarelado, sendo identificado como 5-bromo-3-metil-2(5*H*)-furanona (**27**).

Dados físico-químicos da 5-bromo-3-metil-2(5*H*)-furanona (**27**)

FM = C₅H₅O₂Br MM = 176 g/mol

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ): 2,01 (m, 3H, H-6); 6,83 (m, 1H, H-5); 7,20 (m, 1H, H-4).

2.10.2 – Preparação do *ent*-caur-16-en-19-oato de 2',5'-diidro-4'-metil-5'-oxo-2'-furanila (**28**) a partir da mistura dos ácidos caurenóico (**1**) e grandiflorênico (**2**)



O composto **28** foi sintetizado conforme metodologia descrita por Macías e colaboradores (2009). Em um balão de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 100 mg (~0,331 mmol) de uma mistura de ácidos caurenóico (**1**) e grandiflorênico

(2) (58:42), dissolvidos em 15 mL de acetona e 55 mg de K_2CO_3 (0,397 mmol). Após 10 minutos de agitação à temperatura ambiente foram adicionados 117,2 mg da bromolactona **27** (0,662 mmol) sendo mantida a agitação por 12 horas. O resíduo obtido após a evaporação do solvente foi então dissolvido em acetato de etila e lavado três vezes com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada em evaporador rotatório obtendo-se um sólido branco. Esse foi cromatografado em CCS com acetato de etila puro. Foram obtidos 97 mg de uma cera transparente, correspondente a uma mistura das lactonas derivadas de ambos os ácidos. Essa cera foi submetida à CLAE preparativa, sendo utilizada coluna LiChroCart 250-10 Si 60 (10 μ m), fase normal. O eluente foi uma mistura isocrática de hexano e acetato de etila 9:1, com fluxo de 3 mL por minuto. Foram obtidos 25 mg (33 % de rendimento) de uma cera (que posteriormente se solidificou) e foi identificada como o *ent*-caur-16-en-19-oato de 2',5'-diidro-4'-metil-5'-oxo-2'-furanila (**28**). A lactona derivada do ácido grandiflorênico (**2**) não foi purificada.

Dados físico-químicos do *ent*-caur-16-en-19-oato de 2',5'-diidro-4'-metil-5'-oxo-2'-furanila (**28**)

FM = $C_{25}H_{34}O_4$ MM = 398 g/mol

Faixa de fusão: 98,2 – 103,9 °C.

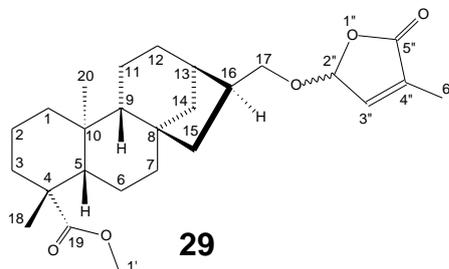
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, KBr, cm^{-1}): 2875-2960 (C-H), (1770 C=O), 1655 (C=C exocíclica).

RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, δ): 0,89 (s, 3H, Me-20); 1,22 (s, 3H, Me-18); 2,64 (m, 1H, H-13); 4,74 (m, 1H, H-17_a); 4,80 (m, 1H, H-17_b); 6,88 (m, 1H, H-2'); 6,91 (m, 1H, H-3'); 2,01 (m, 3H, H-6').

RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz, δ): 40,55 (C-1); 19,01 (C-2); 37,86 (C-3); 44,16 (C-4); 57,05 (C-5); 21,85 (C-6); 41,15 (C-7); 43,75 (C-8); 55,00 (C-9); 39,59 (C-10); 18,38 (C-11); 33,04 (C-12); 44,16 (C-13); 39,67 (C-14); 48,87 (C-15); 155,65 (C-16); 103,13 (C-17); 28,60 (C-18); 175,86 (C-19); 15,90 (C-20); 92,32 (C-2'); 142,10 (C-3'); 134,35 (C-4'); 171,28 (C-5'), 10,73 (C-6').

ESI-MS: m/z = 421,2394 ($[M+Na]^+$) (massa calculada para $C_{25}H_{34}O_4Na$ = 421,2355).

2.10.3 – Preparação do *ent*-16 α -cauran-17-oxi-(2'',5''-diidro-4''-metil-5''-oxo-2''-furanila)-19-oato de metila (29) a partir do *ent*-17-hidroxicauran-19-oato de metila (23)



Em um balão fundo redondo de 10 mL foram adicionados, sob atmosfera inerte de argônio e agitação, 57 mg de *tert*-butóxido de potássio (0,504 mmol) e 140 mg do *ent*-17-hidroxicauran-19-oato de metila (23) (0,420 mmol), dissolvidos em THF seco. Após 10 minutos, 150 mg da bromolactona (27) (0,84 mmol) foram adicionados, sendo mantida a atmosfera inerte e a agitação por 24 horas. O resíduo da reação, após evaporação do solvente, foi dissolvido em acetato de etila e lavado três vezes com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, o solvente retirado e o resíduo cromatografado em CC de sílica gel, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila 9:1. Da fração 6 foram obtidos 25 mg (14 % de rendimento) de uma cera identificada como o *ent*-16 α -cauran-17-oxi-(2'',5''-diidro-4''-metil-5''-oxo-2''-furanila)-19-oato de metila (29).

Dados físico-químicos do *ent*-16 α -cauran-17-oxi-(2'',5''-diidro-4''-metil-5''-oxo-2''-furanila)-19-oato de metila (29)

FM = C₂₆H₃₈O₅ MM = 430 g/mol

IV ($\nu_{\text{máx.}}$, KBr, cm⁻¹): 2932, 2858 (C-H), 1765 (C=O lactona), 1720 (C=O éster), 1235, 1150 (C-O-C).

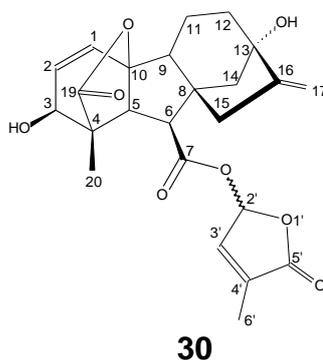
RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ): 0,80 (s, 3H, Me-20); 1,15 (s, 3H, Me-18); 2,14 (sl, 1H, H-13); 2,25 (m, 1H, H-16); 3,69-3,75 e 3,90-3,96 (m, 2H, H-17); 3,63 (s, 3H, H-1'); 5,79 (m, 1H, H-2''); 6,79 (m, 1H, H-3''); 1,93 (m, 3H, H-6'').

RMN de ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, δ): 40,71 (C-1); 19,12 (C-2); 39,39 (C-3); 43,78 (C-4); 56,95 (C-5); 22,17 (C-6); 41,94 (C-7); 43,78 (C-8); 56,22 (C-9); 39,97 (C-10); 19,09

(C-11); 26,06 (C-12); 38,05 (C-13); 37,24 (C-14); 44,25 (C-15); 40,26 (C-16); 71,86 (C-17); 28,70 (C-18); 178,08 (C-19); 15,33 (C-20); 51,09 (C-1'); 101,80 (C-2"); 142,95 (C-3"); 133,97 (C-4"); 171,99 (C-5"); 10,60 (C-6").

ESI-MS: $m/z = 453,7701$ ($[M+Na]^+$) (massa calculada para $C_{26}H_{38}O_5Na = 453,5667$).

2.10.4 – Preparação do giberelato de 2',5'-diidro-4'-metil-5'-oxo-2'-furanila (**30**) a partir do ácido giberélico (GA_3)



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 111 mg (0,289 mmol) de ácido giberélico a 90 % (GA_3), dissolvido em 15 mL de acetona e 59,61 mg de K_2CO_3 (0,432 mmol). Após 10 minutos de agitação à temperatura ambiente foram adicionados 102 mg da bromolactona **27** (0,576 mmol). A reação foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 12 horas. Em seguida, o resíduo obtido após evaporação do solvente foi dissolvido em acetato de etila e lavado três vezes com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotatório, sendo obtido um sólido branco. Esse foi cromatografado em CCS utilizando-se acetato de etila como eluente. Foram obtidos 78,6 mg de um sólido branco cristalino (62 % de rendimento), identificado como o giberelato de 2',5'-diidro-4'-metil-5'-oxo-2'-furanila (**30**).

Dados físico-químicos do giberelato de 2',5'-diidro-4'-metil-5'-oxo-2'-furanila (**30**)

FM = $C_{24}H_{26}O_8$ **MM** = 442 g/mol

Faixa de fusão: 196,3 – 200,1 °C.

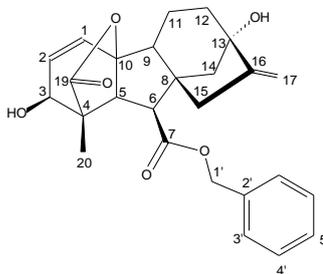
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, **KBr**, cm^{-1}): 3453 (O-H), 2932, 2872 (C-H), 1782 (C=O lactona), 1747 (C=O lactona), 1655 (C=C exocíclica).

RMN de ^1H (CDCl_3 , **400 MHz**, δ): 1,25 (s, 3H, Me-18); 2,81 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H, H-6); 3,24 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H, H-5); 4,16 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, H-3); 5,00 (sl, 1H, H-17_a); 5,28 (m, 1H, H-17_b); 5,91 (dd, $J = 9,3, 3,7$ Hz, 1H, H-2); 6,31 (dd, $J = 9,3, 0,7$ Hz, 1H, H-1); 6,93 (m, 1H, H-2'); 6,90 (m, 1H, H-3'); 2,00 (m, 3H, H-6').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , **100 MHz**, δ): 132,71 (C-1); 132,45 (C-2); 69,64 (C-3); 53,42 (C-4); 52,75 (C-5); 51,24 (C-6); 170,60 (C-7); 50,20 (C-8); 50,60 (C-9); 90,25 (C-10); 16,96 (C-11); 37,97 (C-12); 78,03 (C-13); 44,77 (C-14); 42,70 (C-15); 156,32 (C-16); 108,18 (C-17); 14,55 (C-18); 178,10 (C-19); 92,47 (C-2'); 151,56 (C-3'); 134,93 (C-4'); 170,80 (C-5'); 10,69 (C-6').

ESI-MS: $m/z = 465,1553$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) (massa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_8\text{Na} = 465,1525$).

2.10.5 – Preparação do giberelato de benzila (**31**) a partir do ácido giberélico (GA_3)



31

O éster **31** foi sintetizado conforme metodologia descrita por Chen e colaboradores (2009). Em um balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 222 mg (0,577 mmol) de ácido giberélico 90 % (GA_3) dissolvidos em 20 mL de acetona. A essa solução foram adicionados 160 mg de K_2CO_3 (1,157 mmol) e 68,55 μL (98,72 mg, 0,577 mmol) de brometo de benzila. A reação foi mantida sob refluxo por cinco horas. O resíduo obtido da reação foi então dissolvido em acetato de etila e a solução lavada três vezes com solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada, sendo obtido um sólido branco. Esse foi

cromatografado em CC de sílica gel com hexano/acetato de etila 1:1. O produto foi obtido como um sólido cristalino branco (187,5 mg, 74 % de rendimento).

Dados físico-químicos do giberelato de benzila (31)

FM = C₂₆H₂₈O₆ **MM** = 436 g/mol

Faixa de fusão: 123,9 – 130,5 °C.

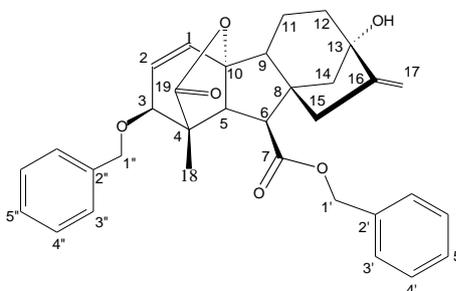
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, **KBr**, **cm⁻¹**): 3450 (O-H), 2970, 2937 (C-H), 1757 (C=O lactona), 1735 (C=O éster), 1655 (C=C exocíclica), 1450 (C=C Aromático).

RMN de ¹H (**CD₃COCD₃**, **400 MHz**, δ): 1,13 (s, 3H, Me-18); 2,75 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H, H-6); 3,29 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H, H-5); 4,04 (dd, $J = 6,5, 3,7$ Hz, 1H, H-3); 4,81 (m, 1H, H-17_a); 5,18 (sl, 1H, H-17_b); 5,89 (dd, $J = 9,3, 3,7$ Hz, 1H, H-2); 6,37 (dd, $J = 9,3, 0,8$ Hz, 1H, H-1); 5,20 (dd, 2H, H-1'); 7.31-7.45 (m, 5H, H-3', H-4' e H-5'); 4,72 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H, H-OH-3); 3,85 (s, 1H, H-OH-13).

RMN de ¹³C (**CD₃COCD₃**, **100 MHz**, δ): 131,89 (C-1); 133,12 (C-2); 69,25 (C-3); 53,35 (C-4); 52,72 (C-5); 51,11 (C-6); 171,63 (C-7); 50,33 (C-8); 51,10 (C-9); 90,20 (C-10); 16,75 (C-11); 38,91 (C-12); 77,16 (C-13); 44,72 (C-14); 42,94 (C-15); 157,80 (C-16); 105,86 (C-17); 14,14 (C-18); 178,09 (C-19); 66,23 (C-1'); 136,22 (C-2'); 128,25 (C-3'); 128,25 (C-4'); 128,08 (C-5').

ESI-MS: $m/z = 459,1808$ ($[M+Na]^+$) (massa calculada para C₂₆H₂₈O₆Na = 459,1784).

2.10.6. Preparação do 3-benziloxi-giberelato de benzila (32), a partir do ácido giberélico



32

Em um balão de fundo redondo de 50 mL, foram adicionados 222 mg (0,577 mmol) de ácido giberélico a 90 % (GA₃), dissolvido em 20 mL de acetona, 160 mg de

K_2CO_3 (1,157 mmol) e 137,1 μ L (197,55 mg, 1,15 mmol) de brometo de benzila. A reação foi mantida sob-refluxo e após 24 e 48 horas foram adicionados mais dois equivalentes (137,1 μ L) de brometo de benzila de cada vez. A reação foi interrompida após 72 horas e o resíduo obtido foi então dissolvido em acetato de etila e a solução lavada três vezes com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, concentrada, sendo obtido um sólido branco, que foi cromatografado em CC de sílica gel com hexano/acetato de etila 1:1. Foram obtidos 127,3 mg (50,5 % de rendimento) do composto **31** e 68,5 mg (22,5 % de rendimento) do composto **32** como sólidos brancos cristalinos.

Dados físico-químicos de **32**

FM = $C_{33}H_{34}O_6$ **MM** = 526 g/mol

Faixa de fusão: 137,6 – 145,9 °C.

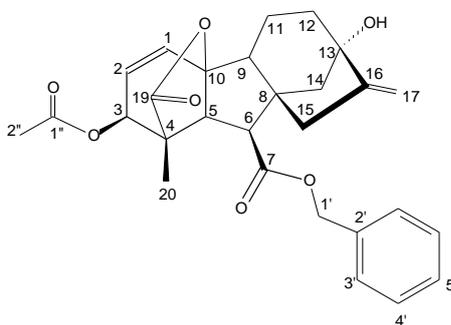
IV ($\nu_{\text{máx.}}$, **KBr**, cm^{-1}): 3429 (O-H), 3090, 3069, 3034 (C-H sp²), 2946, 2872 (C-H sp³), 1770 (C=O lactona), 1722 (C=O éster), 1655 (C=C exocíclica), 1458 (C=C aromático).

RMN de ¹H (CDCl_3 , **400 MHz**, δ): 1,21 (s, 3H, Me-18); 2,79 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H, H-6); 3,39 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H, H-5); 3,86 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, H-3); 4,88 (s, 1H, H-17_a); 5,23 (tl, $J = 2,0$ Hz, 1H, H-17_b); 5,89 (dd, $J = 9,4, 3,6$ Hz, 1H, H-2); 6,27 (dd, 1H, H-1); 5,17 (m, 2H, H-1'); 4,63 (s, 2H, H-1''); 7,28-7,42 (m, 10H, H-3', H-4', H-5, H-3'', H-4'' e H-5'').

RMN de ¹³C (CDCl_3 , **100 MHz**, δ): 132,54 (C-1); 130,40 (C-2); 75,83 (C-3); 53,58 (C-4); 53,44 (C-5); 50,89 (C-6); 171,64 (C-7); 50,41 (C-8); 51,13 (C-9); 90,49 (C-10); 16,98 (C-11); 38,09 (C-12); 78,12 (C-13); 42,90 (C-14); 44,89 (C-15); 157,05 (C-16); 107,31 (C-17); 14,59 (C-18); 178,50 (C-19); 66,78 (C-1'); 135,39 (C-2'); 128,49 (C-3'); 128,70 (C-4'); 128,43 (C-5'); 72,88 (C-1''); 137,62 (C-2''); 127,88 (C-3''); 128,38 (C-4''); 128,00 (C-5'').

ESI-MS: $m/z = 549,2049$ ($[M+Na]^+$) (massa calculada para $C_{33}H_{34}O_6Na$ 549,2253).

2.10.7 – Preparação do 3-acetil-giberelato de benzila (**33**) a partir do giberelato de benzila (**31**)

**33**

O composto **33** foi sintetizado conforme metodologia descrita por Kalkote e colaboradores (2001). Em um balão de fundo redondo de 10 mL foram adicionados 45 mg (0,103 mmol) do giberelato de benzila (**31**) dissolvidos em 5 mL de piridina a 0 °C e mantidos sob agitação. Em seguida foram adicionados 20 µL (0,212 mmol) de anidrido acético. A mistura foi então agitada à temperatura ambiente por 12 horas. Após esse período, a mesma foi resfriada a 0 °C e a reação foi finalizada por adição de solução de HCl 1M até atingir pH = 3. A solução formada foi extraída quatro vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi então lavada duas vezes com HCl diluído, duas vezes com NaHCO₃ 5 % e uma vez com solução saturada de NaCl. O resíduo obtido da reação foi cromatografado em CC de sílica gel com hexano/acetato de etila 6:4. Foram obtidos 41,9 mg (85 % de rendimento) de uma cera, identificada como o 3-acetil-giberelato de benzila (**33**).

Dados físico-químicos do 3-acetil-giberelato de benzila (**33**)

FM = C₂₈H₃₀O₇ **MM** = 478 g/mol

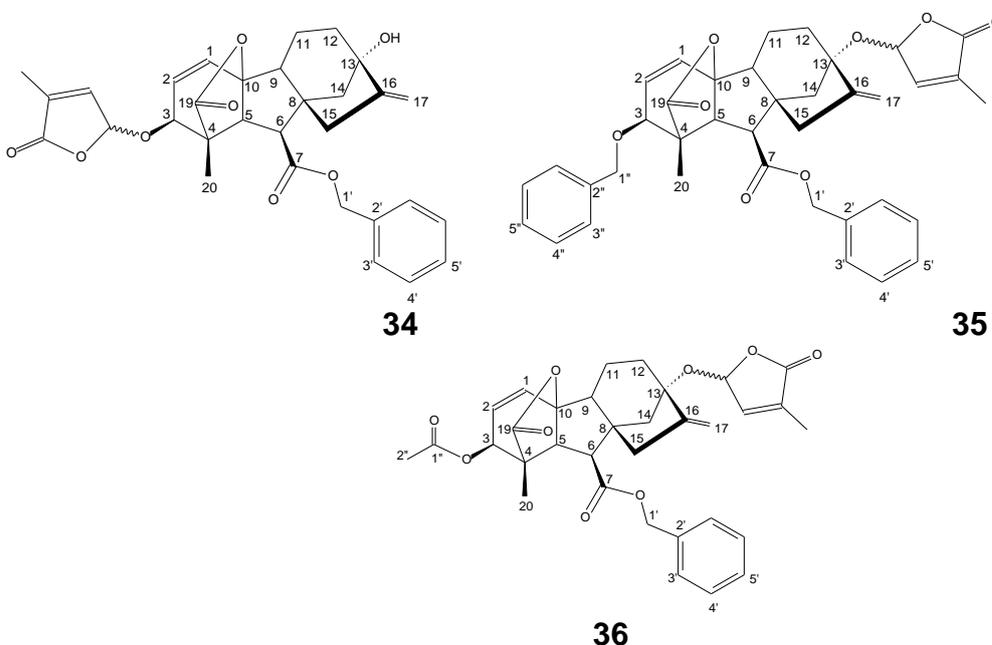
IV (ν_{máx.}, **KBr**, cm⁻¹): 3510 (O-H), 2935 (C-H), 1768 (C=O lactona), 1736 (C=O éster), (1722 C=O éster), 1655 (C=C exocíclica), 1454 (C=C aromático).

RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, δ): 1,10 (s, 3H, Me-18); 2,80 (d, J = 10,9 Hz, 1H, H-6); 3,32 (d, J = 10,9 Hz, 1H, H-5); 5,31 (d, J = 3,8 Hz, 1H, H-3); 4,89 (sl, 1H, H-17_a); 5,24 (tl, 1H, J = 2,4 Hz, H-17_b); 5,86 (dd, 1H, J = 9,3, 3,8, H-2); 6,37 (dd, J = 9,3, 0,6 Hz, 1H, H-1); 5,18 (sl, 2H, H-1'); 7,32-7,38 (m, 5H, H-3', H-4' e H-5'); 4,72 (d, 1H, H-OH-3); 2,08 (s, 3H, H-2'').

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz, δ): 134,18 (C-1); 129,10 (C-2); 70,21 (C-3); 52,09 (C-4); 53,44 (C-5); 50,62 (C-6); 171,60 (C-7); 50,41 (C-8); 51,13 (C-9); 90,03 (C-10); 16,92 (C-11); 38,06 (C-12); 78,06 (C-13); 44,79 (C-14); 42,83 (C-15); 156,83 (C-16); 107,47 (C-17); 14,29 (C-18); 177,05 (C-19); 66,95 (C-1'); 135,25 (C-2'); 128,58 (C-3'); 128,63 (C-4'); 128,44 (C-5'); 169,96 (C-1''); 20,76 (C-2'').

ESI-MS: $m/z = 501,1892$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) (massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{Na} = 501,1889$).

2.10.8 – Tentativas de preparação dos compostos 34, 35 e 36, a partir dos derivados giberelato de benzila (31), 3-benziloxi-giberelato de benzila (32) e 3-acetil-giberelato de benzila (33), respectivamente



2.10.8.1 – Tentativas de obtenção de 34, 35 e 36 utilizando K_2CO_3

Em três balões de fundo redondo de 10 mL contendo, separadamente, 1 equivalente cada reagente: giberelato de benzila (**31**, 50 mg – 0,115 mmol), 3-benziloxi-giberelato de benzila (**32**, 50 mg – 0,095 mmol) ou 3-acetil-giberelato de benzila (**3**, 50 mg – 0,105 mmol), foram adicionados 1,2 equivalentes de K_2CO_3 (24,3 mg – 0,138 mmol, 20,1 mg – 0,114 mmol, ou 22,22 mg – 0,126 mmol respectivamente), em 5 mL de DMF a 60 °C, sob agitação. Após 10 minutos foram adicionadas 1,2 equivalentes da bromolactona **27** (24,29 mg – 0,138 mmol, 20,06

mg – 0,114 mmol, ou 22,18 mg – 0,126 mmol respectivamente), sendo mantida a agitação por 24 horas à temperatura ambiente. Não foi observada, por CCDS, depois desse tempo, a formação de nenhum produto em nenhuma das três reações.

2.10.8.2 – Tentativa de obtenção de 34 a partir de 31 utilizando DBU

Em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo 1 equivalente de 25 mg (0,058 mmol) de giberelato de benzila (**31**), dissolvidos em 5 mL de THF seco foram adicionados 8,83 mg (0,058 mmol) de DBU à temperatura ambiente, sob agitação. Após 10 minutos foram adicionadas 40,71 mg (0,23 mmol) da bromolactona **27** mg), sendo mantida a agitação por seis dias à temperatura ambiente. Não foi observada, por CCDS, depois desse tempo, a formação de nenhum produto.

2.10.8.3 – Tentativa de obtenção de 34 a partir de 31 utilizando trietilamina

Em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo 40 mg (0,092 mmol) de giberelato de benzila (**31**) dissolvidos em 5 mL de DMF foram adicionados 12,89 μ L (0,092 mmol) de trietilamina sob agitação. Após 10 minutos foram adicionadas 1,2 equivalentes da bromolactona **27** (19,39 mg – 0,1104 mmol), sendo mantida a agitação por 24 horas à temperatura ambiente. Não foi observada, por CCDS, depois desse tempo, a formação de nenhum produto.

2.10.8.4 – Tentativas de obtenção de 34, 35 e 36 utilizando *terc*-butóxido de potássio (em diferentes concentrações)

Em três balões de fundo redondo de 10 mL contendo, separadamente, 1 equivalente cada reagente: giberelato de benzila (**31**, 25 mg – 0,058 mmol), 3-benziloxi-giberelato de benzila (**32**, 50 mg – 0,095 mmol) ou 3-acetil-giberelato de benzila (**33**, 50 mg – 0,105 mmol), dissolvidos em 5 mL de THF seco foi adicionado 1 equivalente (6,51 mg – 0,058 mmol, 10,66 mg – 0,095, ou 11,73 mg – 0,105 respectivamente) de *terc*-butóxido de potássio à temperatura ambiente, sob agitação. Após 10 minutos, foram adicionados 2 equivalentes da bromolactona **27**

(20,25 mg – 0,115 mmol, 33,45 mg – 0,19 mmol, ou 36,80 mg – 0,209 mmol respectivamente) a 0 °C. Foram também utilizadas concentrações maiores da base (4 e 8 equivalentes), nas mesmas condições citadas acima, mas nenhum produto foi detectado por CCDS.

2.10.8.5 – Tentativas de obtenção de **34**, **35** e **36** utilizando hidreto de potássio (em diferentes concentrações)

Em três balões de fundo redondo de 10 mL contendo, separadamente, 1 equivalente de cada reagente: giberelato de benzila (**31**, 25 mg – 0,058), 3-benziloxi-giberelato de benzila (**32**, 25 mg – 0,048 mmol) e 3-acetil-giberelato de benzila (**33**, 50 mg – 0,105 mmol), dissolvidos em 5 mL de THF seco foram adicionados 4 equivalentes de hidreto de potássio (9,28 mg – 0,232 mmol, 7,67 mg – 0,192 mmol, ou 16,78 mg – 0,42 mmol respectivamente) à temperatura ambiente, sob agitação. Após 10 minutos, foram adicionadas 4 equivalentes da bromolactona **27** (40,5 mg – 0,232 mmol, 33,52 mg – 0,192 mmol, ou 73,33 mg – 0,42 mmol respectivamente) a 0 °C. Foi também utilizada concentrações da base de 8 equivalentes, nas mesmas condições citadas acima, mas nenhum produto foi detectado por CCDS.

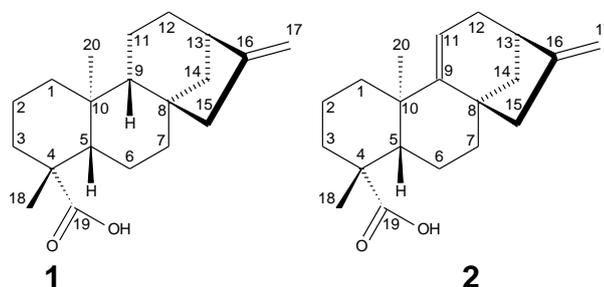
2.10.8.6 – Tentativa de obtenção de **34** a partir de **31** utilizando butil lítio

Em um balão de fundo redondo de 10 mL contendo 50 mg (0,115 mmol) de giberelato de benzila (**31**) dissolvidos em 5 mL de THF seco foram adicionados 8,77 mg de butil lítio à temperatura ambiente, sob agitação. Após 10 minutos, foram adicionadas 40,15 mg (0,230 mmol) da bromolactona **27** à 0 °C. A reação foi acompanhada por CCDS por um período de 96 horas não tendo sido observada a formação do composto **34**.

3 – Resultados e discussão

3.1 – Extração e purificação do ácido caurenico (1)

Estudos anteriores (CARVALHO et al., 2001; BATISTA et al., 2010; VIEIRA, 2000; PEREIRA, 2007; ROCHA, 2010), demonstram que os ácidos caurenico (1) e grandiflorênico (2) podem ser obtidos a partir de extrato etanólico de partes aéreas de *Sphagneticola trilobata* (Asteraceae), em quantidades significativas, variando em torno de 10 % p/p em relação ao extrato bruto.



Assim, um extrato contendo tais ácidos foi obtido por maceração a frio em etanol, com posterior fracionamento em cromatografia em coluna de sílica gel (CCS) e precipitação com éter de petróleo (página 24). As frações 11-18 forneceram 11,7 g de ácido caurenico puro, enquanto as frações 19-24 forneceram 15,8 gramas de uma mistura dos dois ácidos (1 e 2). Não se obteve o ácido grandiflorênico (2) puro. O ácido caurenico (1), bem como a mistura (58 % de 1 para 42 % de 2), foram utilizados como material de partida na preparação dos derivados apresentados nesse trabalho.

3.1.1 – Identificação do ácido caurenico (1)

O precipitado das frações 11-18 foi submetido à análise por RMN de ^1H e de ^{13}C , sendo identificado como sendo o ácido caurenico (1), por comparação com os dados disponíveis na literatura (HASAN et al., 1982; BATISTA et al., 2010).

No espectro no IV (**Fig. A1**, pag. 171) foram observadas as bandas de estiramento da ligação C-H (2855 – 2985 cm^{-1}), uma banda de estiramento da

ligação C=O de ácido carboxílico em 1690 cm^{-1} , uma banda de estiramento da ligação C=C referente a dupla exocíclica em 1655 cm^{-1} e bandas de deformação angular de C-H entre 1460 e 870 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H (**Fig. A2**, pag. 171) observaram-se dois simpletos em δ_{H} 0,95 e 1,24 correspondentes aos hidrogênios metílicos H-20 e H-18, respectivamente. Pôde-se também observar os sinais característicos referentes aos hidrogênios H-13, H-17a e H-17b, em δ_{H} 2,63, 4,74 e 4,79 como simpletos largos.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A3**, pag. 172) foram observados 20 sinais. Sendo visualizados os sinais em δ_{C} 184,62, característico de carbono carbonílico de ácido, e em δ_{C} 155,91 e 102,98 referentes aos carbonos olefínicos (C-16) e (C-17) respectivamente.

Os dados referentes aos deslocamentos observados nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C para o ácido caurenico (**1**) se encontram nas **Tabelas 3.1**(pag. 69) e **3.4** (pag. 72).

3.1.2 – Identificação da mistura dos ácidos caurenico (1) e grandiflorênico (2)

O precipitado das frações 19-24 foi submetido à análise de RMN de ^1H e de ^{13}C , sendo identificado como uma mistura dos ácidos caurenico (**1**) e grandiflorênico (**2**), por comparação com os dados disponíveis na literatura (CARVALHO et al., 2001; ROCHA, 2010).

No espectro de RMN de ^1H (**Fig. A4**, pag. 172) observaram-se dois simpletos em δ_{H} 0,94 e 1,02 correspondentes aos hidrogênios metílicos H-20 de **1** e de **2** respectivamente, um simpleto em δ_{H} 1,24 correspondente aos hidrogênios metílicos H-18 de ambos os ácidos, e dois simpletos largos em δ_{H} 2,64 e 2,77 correspondentes aos hidrogenios H-13 de **1** e de **2** respectivamente. Os sinais de hidrogênios olefínicos H-17 dos dois ácidos puderam ser observados em δ_{H} 4,74, 4,80 e 4,91 (sl). O sinal relativo à H-11 do ácido grandiflorênico (**2**) foi observado em

δ_{H} 5,24 como um tripleto ($J = 3,26$ Hz). A comparação das integrais dos sinais H-13, bem como de H-17 para ambos os ácidos, permite estimar uma proporção de 58 % de **1** para 42 % de **2** na mistura analisada.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A5**, pag. 173) foram observados os sinais referentes aos carbonos carboxílicos de ácidos (δ_{C} 184,44 e 184,25) e aos carbonos olefínicos C-16 (δ_{C} 158,71 e 156,06) e C-17 (δ_{C} 105,63 e 103,14).

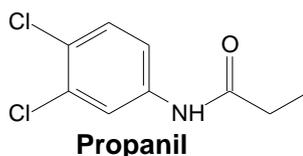
3.2 – Obtenção de amidas a partir do ácido caurenico (1)

3.2.1 – Introdução

As amidas são uma das funções orgânicas mais comuns na natureza, funcionando como chave na formação de todos os peptídeos e proteínas, estando presentes também em inúmeras moléculas menores nas mais diversas classes de metabólitos secundários (SHEN et al., 2010).

Além da presença do grupamento amida em inúmeros produtos naturais, ele está presente em cerca de 25 % de todos os fármacos ou substâncias de interesse médico, por exemplo. Deste modo, a sua síntese é de extrema importância industrial e econômica. Apesar disto, a maioria dos métodos estabelecidos são relativamente ineficientes, tanto em relação aos rendimentos quanto a problemas relacionados à purificação, sendo talvez um dos grupos para os quais exista uma maior demanda para melhoramento nos métodos de obtenção (LANIGAN & SHEPPARD, 2013).

Dentre as diversas aplicações das amidas destaca-se o uso como herbicidas. Com mais de cinquenta anos de desenvolvimento, esta classe tornou-se a mais amplamente utilizada no mundo, exercendo cada vez mais um papel importante no controle de ervas daninhas, sendo utilizadas nas mais diversas culturas agrícolas. Um dos herbicidas pertencentes à classe das amidas mundialmente mais utilizados, estando dentre os dez primeiros, é o Propanil, devido ao seu amplo espectro de ação e seletividade contra ervas daninhas. Dentre as culturas em que mais utilizam tal herbicida encontram-se as de arroz e trigo, sendo também utilizadas em menor extensão em outras como de batata e tomate (SANTOS, 1999).



Boaventura e colaboradores (2008), conforme descrito na página 9, sintetizaram diversas amidas derivadas dos ácidos caurenoico (1) e grandiflorênico (2), e as testaram sobre a alface (*Lactuca sativa* L.), obtendo resultados fitotóxicos significativos o suficiente para sugerirem uma nova classe potencial para o desenvolvimento de herbicidas.

3.2.2 – Proposta de trabalho

Dentre as amidas obtidas e testadas por Boaventura et al. (2008) sobre a *L. sativa*, aquelas derivadas de diaminas alifáticas foram as que apresentaram maior atividade inibitória, não tendo sido observadas diferenças significativas de efeito dentre as derivadas do ácido caurenoico (1) ou derivadas do ácido grandiflorênico (2). Assim, tendo em vista a maior facilidade de obtenção do ácido caurenoico puro, optou-se, neste trabalho, pela preparação de derivados desse ácido, que foram testadas sobre duas ervas daninhas de grande importância no Brasil: a *Bidens pilosa* e a *Digitaria insularis*. Foram inicialmente preparadas as amidas 7-10, já descritas no trabalho de Boaventura et al. (2008), a partir de diaminas simétricas (piperazina, 1,2-diaminoetano, 1,3-diamipropano e 1,4-diaminobutano) e ácido caurenoico (1), a fim de estabelecer uma condição reacional diferente daquela utilizada no trabalho anterior, além de testá-las sobre o crescimento das ervas daninhas citadas acima. Além das amidas alifáticas, foram também sintetizadas monoamidas derivadas de diaminas e de monoaminas aromáticas, bem como amidas aromáticas com cloro no anel, para se realizar uma comparação com o herbicida propanil (amidas 3-6, 14 e 15). Ainda foram obtidos os derivados análogos das amidas 8-10, com substituição do grupo amino pelo grupo hidroxila (amidas 11-13), a fim de verificar a influência desse grupamento sobre efeito fitotóxico. Em busca na literatura, não foi encontrada qualquer referência às amidas 4-6 e 12-16, sendo consideradas, portanto, inéditas. Também foram obtidas a amida dimérica 16, a amida 20 e a amina 19, visando observar a influência da dupla exocíclica e do

grupamento carboxila de amida sobre o efeito fitotóxico (relação estrutura-atividade). As estruturas dos compostos obtidos estão representadas na **figura 3.1** (pag. 64) e no Apêndice 2 (pag. 255).

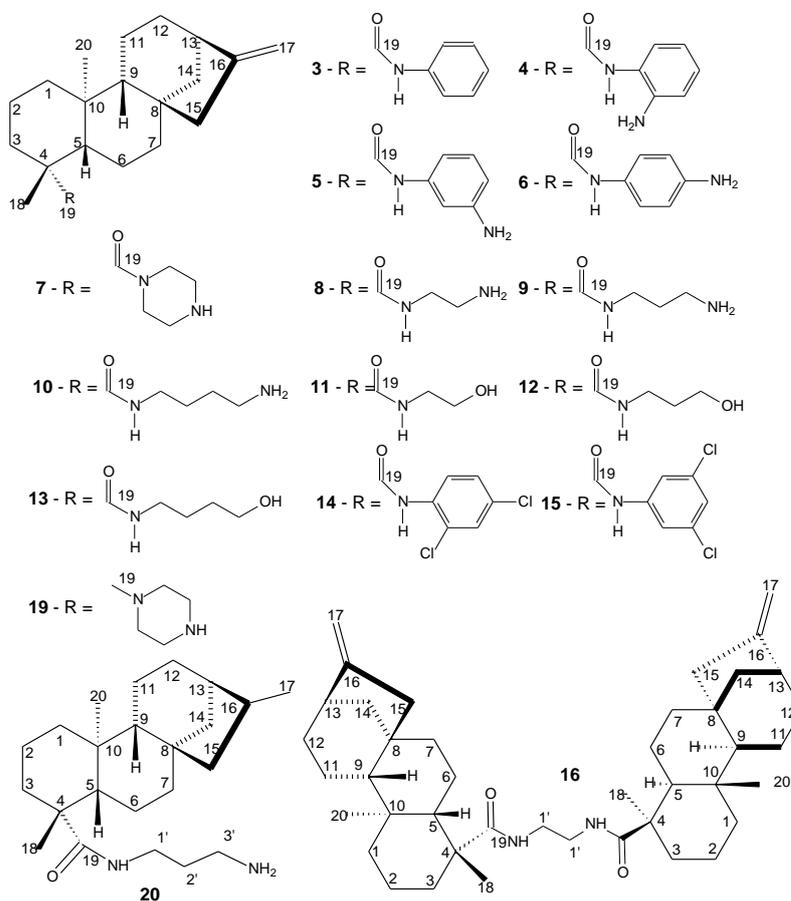


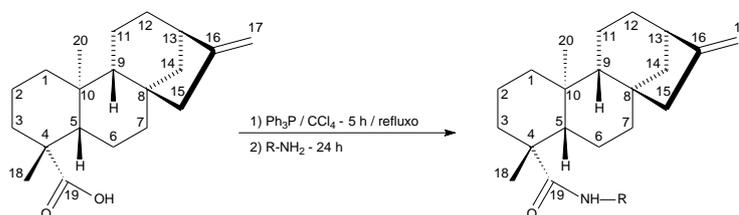
Figura 3.1 – Derivados propostos neste trabalho.

3.2.3 – Preparação das amidas

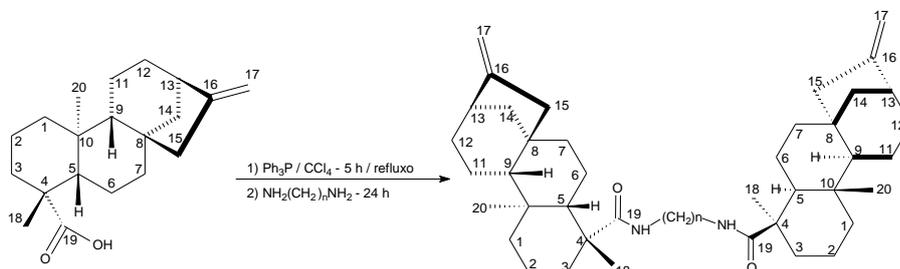
A utilização dos reagentes usuais para obtenção do cloreto de ácido, intermediário para obtenção de amidas a partir de ácidos carboxílicos, tais como cloreto de tionila, pentacloreto de fósforo entre outros, que utilizam meio ácido, leva ao comprometimento da ligação dupla exocíclica. Desta forma, esta etapa requer condições neutras (VIEIRA, 2000).

Uma metodologia que preserva a ligação dupla exocíclica, proposta por Croft e colaboradores (CROFT et al., 1974), utiliza aquecimento de trifetilfosfina em tetracloreto de carbono, com posterior adição do ácido caurenico. Em seguida, a

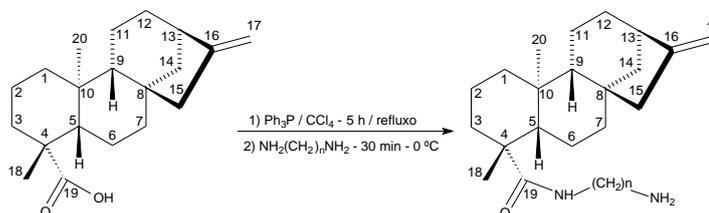
amina é adicionada e a reação processada à temperatura ambiente por 24 horas. Diversas amidas foram preparadas a partir da reação dos ácidos caurenico (1) ou grandiflorênico (2) com monoaminas utilizando-se essa metodologia (VIEIRA, 2000, PEREIRA, 2007, SIMÃO et al., 2016) (**Esquema 3.1**). Porém, na tentativa de preparar monoamidas derivadas dos mesmos ácidos com diaminas simétricas, por essa metodologia, Pereira (2007) obteve apenas o produto *bis*-acilado (**Esquema 3.2**). Após diversas tentativas e modificação das condições de temperatura, concentração da amina e tempo de reação, amidas monoaciladas foram obtidas (**Esquema 3.3**).



Esquema 3.1 – Preparação de amidas a partir do ácido caurenico e monoaminas, utilizando trifetilfosfina em tetracloreto de carbono.



Esquema 3.2 – Preparação de diamidas, a partir do ácido caurenico e diaminas simétricas utilizando trifetilfosfina em tetracloreto de carbono.

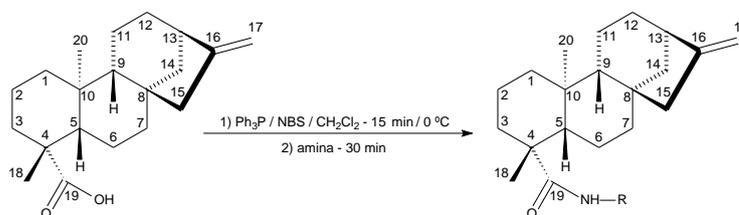


Esquema 3.3 – Preparação de monoamidas partir do ácido caurenico e diaminas simétricas utilizando trifetilfosfina em tetracloreto de carbono.

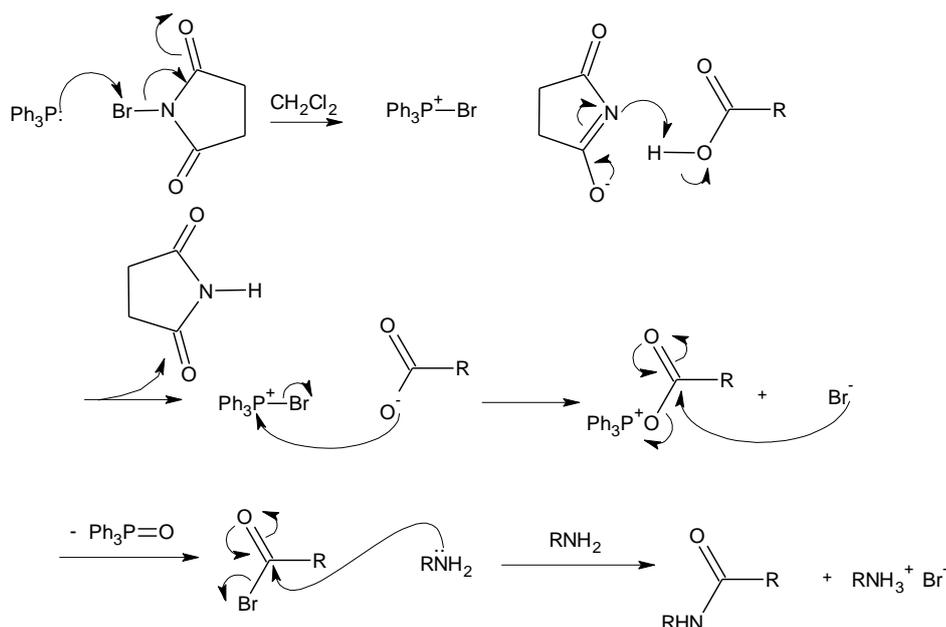
No entanto, sendo o tetracloreto de carbono um reagente de alta toxicidade, novas condições foram testadas sempre visando o não comprometimento da ligação dupla exocíclica.

Pereira (2007) testou diversos outros meios reacionais na tentativa de se obter monoamida a partir da piperazina, uma diamina simétrica, e do ácido caurenoico (**1**) sem obter sucesso. A utilização de dicicloexilcarbodiimida (DCC) e dimetilaminopiridina (DMAP), descrita por Ziegler e colaboradores (ZIEGLER & BERGER, 1979) levou à recuperação do material de partida. A utilização de *N*-bromossuccinimida (NBS) e trifenilfosfina, de acordo com metodologia descrita por Bandgar e colaboradores (BANDGAR & BETTIGERI, 2004), além daquela utilizando hexametildisilazano, de acordo com metodologia descrita por Chou e colaboradores (CHOU et al., 1998), levaram à formação do produto *bis*-acilado.

Assim, neste trabalho, de forma análoga ao trabalho de Pereira (2007), as condições de temperatura e concentração da amina utilizadas na metodologia descrita por Bandgar e Bettigeri (2005) foram modificadas com sucesso. Deste modo, neste trabalho, as amidas **4-13** e **20** foram obtidas, mantendo-se a temperatura da reação, após a adição da amina, na faixa entre -15 °C e -25 °C, além da utilização de grande excesso da amina. As amidas **3**, **14** e **15** foram obtidas conforme condições descritas inicialmente por Bandgar e colaboradores (2005) (**Esquema 3.4**). O mecanismo desta reação encontra-se detalhado no **Esquema 3.5** (pag. 67). Em todos os casos, exceto para a amida **10**, as reações para obtenção das amidas tiveram rendimentos semelhantes ou superiores aos descritos por Pereira (2007). Em todas as reações do ácido caurenoico (**1**) com diaminas simétricas, além das monoamidas como produto principal, foi observada, por CCD, durante os processos de purificação, a presença das respectivas diamidas como subprodutos. Dentre as diamidas formadas, foi purificada e identificada a *N,N'*-(etanodi-ila)*bis*-(*ent*-caur-16-en-19-amida) (**16**).



Esquema 3.4 – Preparação de monoamidas a partir do ácido caurenoico e diaminas simétricas utilizando a trifenilfosfina e NBS em diclorometano.



Esquema 3.5 – Mecanismo proposto para reação de amidação utilizando o ácido caurenico, amina, trifetilfosfina e NBS.

3.2.4 – Identificação das amidas 3-16, obtidas a partir da reação do ácido caurenico (1) com respectivas aminas

A identificação das amidas **3-16** foi feita com base na análise dos respectivos espectros no IV, de RMN de ^1H e de ^{13}C , e de massas, além da comparação com os dados já descritos na literatura para aquelas não inéditas.

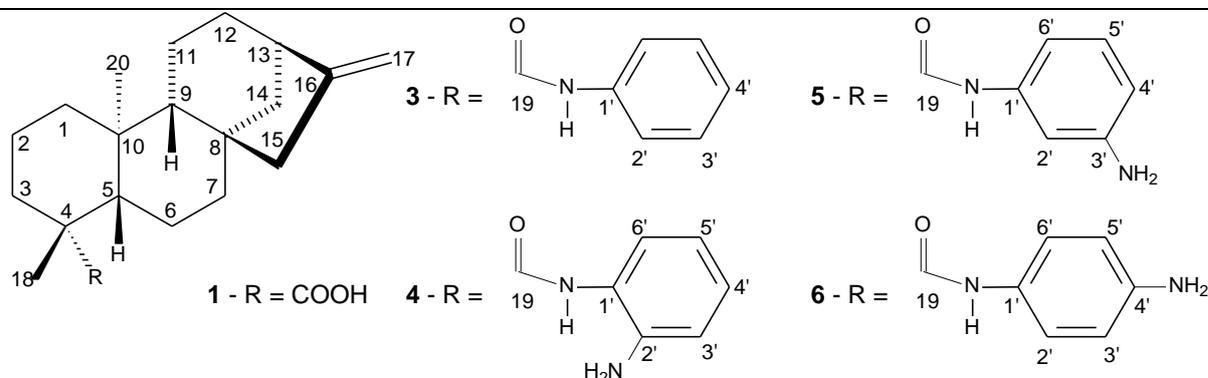
Os espectros no IV dessas amidas foram bem semelhantes entre si. Em todas, puderam ser observadas as bandas referentes ao estiramento da carboxila de amida (banda de amida I), sendo que para as amidas **3** (Fig. A7, pag. 174), **4** (Fig. A12, pag. 176) e **7** (Fig. A30, pag. 185) estes se apresentavam em torno de 1650 cm^{-1} , sobrepondo-se ao estiramento da ligação dupla exocíclica. Para as amidas **5** (Fig. A17, pag. 179) e **6** (Fig. A23, pag. 182) o estiramento da carboxila da amida foi observado em 1655 cm^{-1} enquanto para as amidas **8** (Fig. A37, pag. 189), **9** (Fig. A43, pag. 192) e **10** (Fig. A50, pag. 195) o mesmo se deu em 1640 cm^{-1} , para as amidas **11** (Fig. A57, pag. 199), **12** (Fig. A64, pag. 202) e **13** (Fig. A71, pag. 206) se deu em 1630 cm^{-1} e para as amidas **14** (Fig. A76, pag. 208) e **15** (Fig. A83, pag. 212) se deu em torno de 1690 cm^{-1} . A banda de amida II (deformação angular de N-H) foi observada sobreposta a banda de amida I ou a cerca de 1640 cm^{-1} . A banda

relativa a estiramento N-H também pode ser observada, geralmente sobreposta ao estiramento da ligação N-H em torno de 3400 cm^{-1} , exceto para amida **7**. Os sinais apresentados para as amidas **3** e **7-10** são comparáveis com aqueles já descritos na literatura (PEREIRA, 2007).

Todas as amidas apresentaram espectros de RMN de ^{13}C e de ^1H muito semelhantes entre si, diferindo apenas na parte da molécula proveniente das respectivas aminas. Nos espectros de RMN de ^{13}C , em relação aos carbonos provenientes do esqueleto caurânico, o único deslocamento químico com diferença significativa visualizada, comparando-se com o ácido caurenico (**1**), foi para C-19, apresentando menor deslocamento químico, visto que as carboxilas de amida são mais protegidas que as carboxilas de ácidos carboxílicos. Em todos os espectros de RMN de ^1H , foram visualizados os sinais característicos dos H-17, como sinais largos, dos H-13, como simpletos largos, e dos H-18 e H-20, que se apresentaram como simpletos. Em todos os casos, o deslocamento químico dos H-18 foi maior que aqueles dos H-20, visto estarem mais desblindados por influência de ambiente químico, uma vez que possuem maior proximidade com a carboxila em C-19.

Os dados de RMN de ^1H para o ácido caurenico (**1**), bem como aqueles para as amidas (**3-15**) encontram-se nas **Tabelas 3.1** (pag. 69), **3.2** (pag. 70) e **3.3** (pag. 71), enquanto os dados de RMN de ^{13}C se encontram nas **Tabelas 3.4** (pag. 72), **3.5** (pag. 73) e **3.6** (pag. 74).

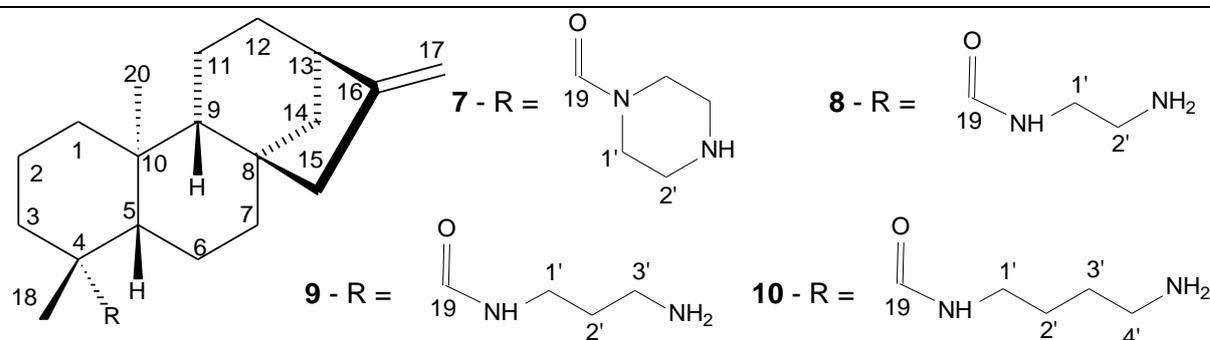
Tabela 3.1 – Comparação dos principais sinais nos espectros de RMN de ^1H (200 MHz, δ), do ácido caurenico (**1**) e das amidas **3-6**.



| H | 1 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-----------------------|---------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| H-20 | 0,95 (s, 3H) | 0,96 (s, 3H) | 0,95 (s, 3H) | 0,95 (s, 3H) | 0,97 (s, 3H) |
| H-18 | 1,24 (s, 3H) | 1,28 (s, 3H) | 1,29(s, 3H) | 1,29(s, 3H) | 1,29(s, 3H) |
| H-13 | 2,63 (sl, 1H) | 2,63 (sl, 1H) | 2,64 (sl, 1H) | 2,63 (sl, 1H) | 2,63 (sl, 1H) |
| H-17 _a | 4,74 (sl, 1H) | 4,75 (sl, 1H) | 4,75 (sl, 1H) | 4,74 (sl, 1H) | 4,74 (sl, 1H) |
| H-17 _b | 4,79 (sl, 1H) | 4,80 (sl, 1H) | 4,80 (sl, 1H) | 4,80 (sl, 1H) | 4,80 (sl, 1H) |
| H-1' | # | # | # | # | # |
| H-2' | # | 7,48 (dl, $J = 7,7$; 2H) | # | 7,20 (s, 1H) | 7,20-7,26 (d, $J = 8,6$, 2H) |
| H-3' | # | 7,32 (tl, $J = 7,5$, 2H) | 6,77-6,82 (m*, 1H) | # | 6,65, (dl, $J = 8,6$; 2H) |
| H-4' | # | 7,09 (tl, $J = 7,1$; 1H) | 7,05, (tl, $J = 7,6$; 1H) | 6,64, (dl, $J = 7,8$, 1H) | # |
| H-5' | # | # | 6,77-6,82 (m*, 1H) | 7,08, (t, $J = 7,9$, 1H) | # |
| H-6' | # | # | 7,16, (dl, $J = 7,4$; 1H) | 6,45, (dl, $J = 7,8$, 1H) | # |
| NH amídico | # | Sobreposto ao H-3' | 7,32 (sl, 1H) | 7,23 (sl, 1H) | 7,13 (sl, 1H) |
| NH ₂ amina | | | 3,38 (sl, 2H) | 3,28 (sl, 2H) | |

δ (multiplicidade, constante de acoplamento, integral); # sinal inexistente ou não visualizado; * sinal sobreposto.

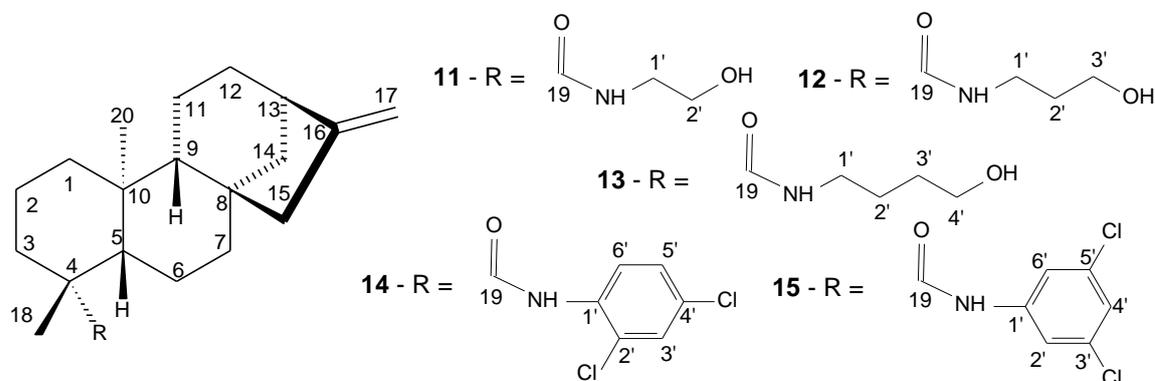
Tabela 3.2 – Comparação dos principais sinais, nos espectros de RMN de ^1H (200 MHz, δ), do ácido caurenico (**1**) e das amidas **7-10**.



| H | 1 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|-------------------|---------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| H-20 | 0,95 (s, 3H) | 0,96 (s, 3H) | 0,93 (s, 3H) | 0,92 (s, 3H) | 0,93 (s, 3H) |
| H-18 | 1,24 (s, 3H) | 1,27 (s, 3H) | 1,16 (s, 3H) | 1,16 (s, 3H) | 1,15 (s, 3H) |
| H-13 | 2,63 (sl, 1H) | 2,63 (sl, 1H) | 2,61 (sl, 1H) | 2,63 (sl, 1H) | 2,61 (sl, 1H) |
| H-17 _a | 4,74 (sl, 1H) | 4,73 (sl, 1H) | 4,73 (sl, 1H) | 4,75 (sl, 1H) | 4,72 (sl, 1H) |
| H-17 _b | 4,79 (sl, 1H) | 4,79 (sl, 1H) | 4,79 (sl, 1H) | 4,79 (sl, 1H) | 4,78 (sl, 1H) |
| H-1' | # | 3,57-3,59 (m*, 5H) | 3,27 (m, 2H) | 3,32 (m, 2H) | 3,16-3,17 (m, 2H) |
| H-2' | # | 2,87(sl, 4H) | 2,80(tl, $J = 6,5$ 2H) | 1,65 (m, 2H) | 1,51- 1,62(m*, 2H) |
| H-3' | # | # | # | 2,81 (tl, $J =$ 6,4 Hz, 2H) | 1,51- 1,62(m*, 2H) |
| H-4' | # | # | # | # | 2,80 (t, $J =$ 6,7 2H) |
| NH amídico | # | # | # | 6,41 (tl, $J =$ 4,8 1H) | # |
| NH amina | # | 3,57-3,59 (m*, 5H) | # | # | Sobreposto a H1' |

δ (multiplicidade, constante de acoplamento, integral); # sinal inexistente ou não visualizado; * sinal sobreposto

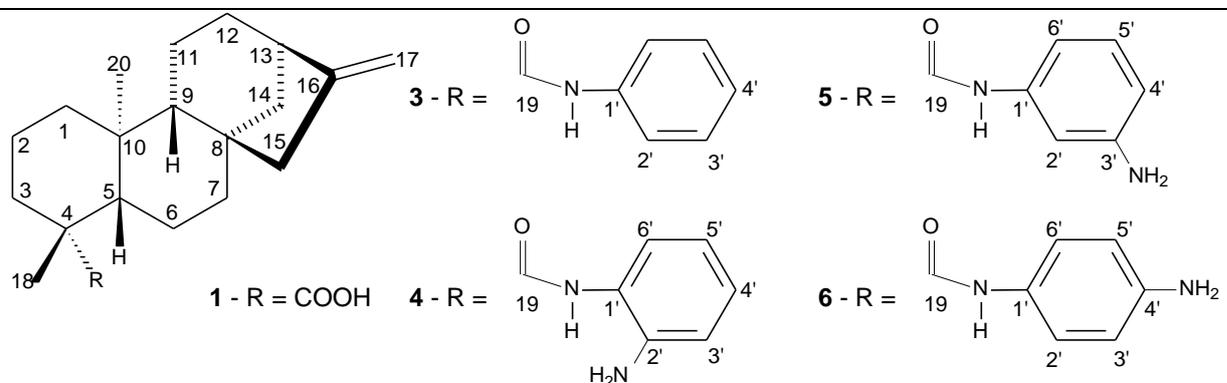
Tabela 3.3 – Comparação dos principais sinais, nos espectros de RMN de ^1H (200 MHz, δ), das amidas **11-15**, derivadas do ácido caurenóico (**1**).



| H | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|-------------------|---------------|--------------------------|--------------------|-----------------------------------|---------------|
| H-20 | 0,93 (s, 3H) | 0,93 (s, 3H) | 0,91 (s, 3H) | 0,94 (s, 3H) | 0,93 (s, 3H) |
| H-18 | 1,18 (s, 3H) | 1,18 (s, 3H) | 1,15 (s, 3H) | 1,30 (s, 3H) | 1,26 (s, 3H) |
| H-13 | 2,64 (sl, 1H) | 2,64 (sl, 1H) | 2,63 (sl, 1H) | 2,63 (sl, 1H) | 2,64 (sl, 1H) |
| H-17 _a | 4,74 (sl, 1H) | 4,74 (sl, 1H) | 4,74 (sl, 1H) | 4,74 (sl, 1H) | 4,75 (sl, 1H) |
| H-17 _b | 4,79 (sl, 1H) | 4,80 (sl, 1H) | 4,79 (sl, 1H) | 4,80 (sl, 1H) | 4,80 (sl, 1H) |
| H-1' | 3,42 (sl, 2H) | 3,41 (q, $J = 5,6$; 2H) | 3,26 (sl, 2H) | # | # |
| H-2' | 3,73 (sl, 2H) | 1,70 (m, 2H) | 1,59-1,61 (m*, 2H) | # | 7,47 (s*, 1H) |
| H-3' | # | 3,63 (tl $J = 5,4$; 2H) | 1,59-1,61 (m*, 2H) | 7,38 (d, $J = 2,4$, 1H) | # |
| H-4' | # | # | 3,69 (sl, 2H) | # | 7,07 (s, 1H) |
| H-5' | # | # | # | 7,24 (dd, $J = 2,4$ e $6,5$, 1H) | # |
| H-6' | # | # | # | 8,34 (d, $J = 8,9$ 1H) | 7,47 (s*, 1H) |
| NH amídico | 6,14 (sl, 1H) | 6,04 (sl, 1H) | 5,8 (sl, 1H) | 7,87 (s, 1H) | 7,29 (sl, 1H) |

δ (multiplicidade, constante de acoplamento, integral); # sinal inexistente ou não visualizado; * sinal sobreposto.

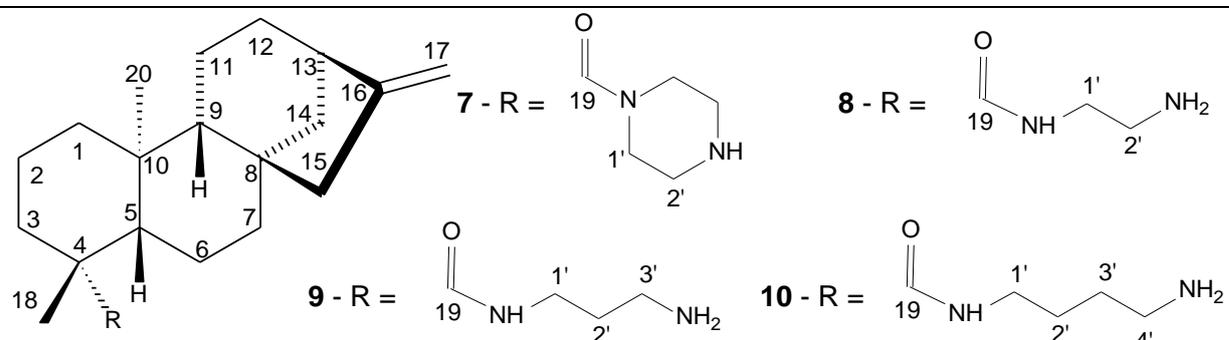
Tabela 3.4 – Dados de RMN de ^{13}C (50 MHz, δ) do ácido caurenico (**1**) e das amidas **3-6**.



| C | 1 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 1 | 40,66 | 41,12 | 41,06 | 41,09 | 41,14 |
| 2 | 19,06 | 19,35 | 19,41 | 19,31 | 19,38 |
| 3 | 37,74 | 38,47 | 38,51 | 38,41 | 38,46 |
| 4 | 43,72 | 44,28 | 44,26 | 44,25 | 44,28 |
| 5 | 57,01 | 57,46 | 57,41 | 57,44 | 57,47 |
| 6 | 21,80 | 22,59 | 22,57 | 22,53 | 22,57 |
| 7 | 41,25 | 41,51 | 41,47 | 41,48 | 41,52 |
| 8 | 44,20 | 44,69 | 44,53 | 44,69 | 44,36 |
| 9 | 55,05 | 55,14 | 55,08 | 55,10 | 55,13 |
| 10 | 39,67 | 39,60 | 39,60 | 39,65 | 39,59 |
| 11 | 18,41 | 18,48 | 18,47 | 18,46 | 18,47 |
| 12 | 33,08 | 33,04 | 33,03 | 33,02 | 33,05 |
| 13 | 43,81 | 43,76 | 43,75 | 43,73 | 43,77 |
| 14 | 39,63 | 39,69 | 39,68 | 39,58 | 39,67 |
| 15 | 48,92 | 48,84 | 48,85 | 48,81 | 48,86 |
| 16 | 155,91 | 155,67 | 155,68 | 155,68 | 155,76 |
| 17 | 102,98 | 103,16 | 103,13 | 103,12 | 103,02 |
| 18 | 28,95 | 29,78 | 30,94 | 29,75 | 29,89 |
| 19 | 184,62 | 175,24 | 176,03 | 175,25 | 175,05 |
| 20 | 15,57 | 15,78 | 16,17 | 15,78 | 15,79 |
| 1' | # | 138,03 | 124,93 | 139,03 | 129,32 |
| 2' | # | 120,25* | 140,83 | 107,19 | 122,52* |
| 3' | # | 129,01** | 118,38 | 146,78 | 115,45** |
| 4' | # | 124,15 | 126,97 | 110,21 | 143,26 |
| 5' | # | 129,01** | 119,70 | 129,65 | 115,45** |
| 6' | # | 120,25* | 124,93 | 111,12 | 122,52* |

sinal inexistente; * sinal sobreposto.

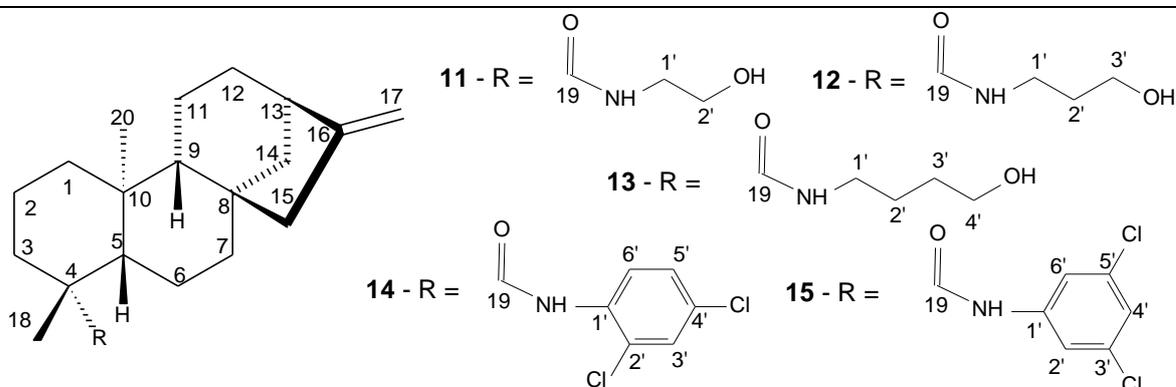
Tabela 3.5 – Dados de RMN de ^{13}C (50 MHz, δ) do ácido caurenico (**1**) e das amidas **7-10**.



| C | 1 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|----|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | 40,66 | 41,75 | 41,94 | 41,25 | 42,50 |
| 2 | 19,06 | 20,07 | 20,69 | 19,57 | 20,74 |
| 3 | 37,74 | 39,53 | 38,97 | 39,73 | 39,02 |
| 4 | 43,72 | 46,08 | 45,13 | 43,88 | 45,10 |
| 5 | 57,01 | 61,41 | 59,14 | 57,55 | 59,23 |
| 6 | 21,80 | 22,92 | 23,61 | 22,62 | 23,67 |
| 7 | 41,25 | 42,18 | 42,89 | 41,63 | 42,95 |
| 8 | 44,20 | 44,40 | 45,58 | 44,54 | 45,60 |
| 9 | 55,05 | 56,27 | 56,65 | 55,22 | 56,65 |
| 10 | 39,67 | 40,05 | 40,86 | 38,49 | 40,98 |
| 11 | 18,41 | 18,46 | 19,64 | 18,55 | 19,66 |
| 12 | 33,08 | 33,13 | 34,36 | 33,17 | 34,37 |
| 13 | 43,81 | 43,87 | 45,35 | 43,80 | 45,37 |
| 14 | 39,63 | 40,18 | 40,86 | 38,41 | 40,88 |
| 15 | 48,92 | 48,96 | 50,21 | 49,04 | 50,23 |
| 16 | 155,91 | 156,16 | 156,89 | 156,10 | 156,92 |
| 17 | 102,98 | 102,74 | 103,89 | 103,05 | 103,89 |
| 18 | 28,95 | 27,95 | 30,45 | 30,27 | 30,57 |
| 19 | 184,62 | 176,73 | 180,47 | 177,30 | 179,82 |
| 20 | 15,57 | 18,16 | 16,75 | 15,86 | 16,87 |
| 1' | # | 47,01 | 41,58 | 38,06 | 40,15 |
| 2' | # | 46,08 | 40,97 | 32,30 | 27,61 |
| 3' | # | # | # | 40,38 | 28,72 |
| 4' | # | # | # | # | 41,36 |

sinal inexistente.

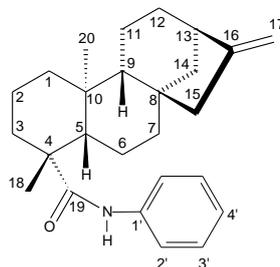
Tabela 3.6 – Dados de RMN de ^{13}C (50 MHz, δ) do ácido caurenico (**1**) e das amidas **11-15**.



| C | 1 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1 | 40,66 | 41,01 | 41,03 | 41,08 | 41,01 | 40,95 |
| 2 | 19,06 | 19,31 | 19,32 | 19,38 | 19,14 | 19,22 |
| 3 | 37,74 | 38,24 | 38,27 | 38,28 | 38,36 | 38,30 |
| 4 | 43,72 | 43,73 | 43,85 | 43,73 | 44,21 | 44,19 |
| 5 | 57,01 | 57,30 | 57,33 | 57,33 | 57,26 | 57,30 |
| 6 | 21,80 | 22,37 | 22,43 | 22,44 | 21,40 | 21,54 |
| 7 | 41,25 | 41,42 | 41,46 | 41,47 | 41,39 | 41,36 |
| 8 | 44,20 | 44,21 | 44,21 | 44,21 | 45,35 | 44,93 |
| 9 | 55,05 | 55,02 | 55,03 | 55,02 | 54,99 | 55,03 |
| 10 | 39,67 | 39,57 | 39,61 | 39,55 | 39,85 | 39,83 |
| 11 | 18,41 | 18,41 | 18,41 | 18,40 | 18,44 | 18,96 |
| 12 | 33,08 | 33,01 | 33,02 | 33,02 | 32,98 | 32,98 |
| 13 | 43,81 | 43,73 | 43,73 | 43,70 | 43,65 | 43,72 |
| 14 | 39,63 | 39,57 | 39,54 | 39,70 | 39,36 | 39,61 |
| 15 | 48,92 | 48,81 | 48,84 | 48,85 | 48,75 | 49,17 |
| 16 | 155,91 | 155,76 | 155,78 | 155,81 | 155,58 | 155,47 |
| 17 | 102,98 | 103,03 | 103,02 | 102,98 | 103,15 | 103,25 |
| 18 | 28,95 | 30,05 | 30,36 | 30,12 | 29,80 | 29,56 |
| 19 | 184,62 | 178,73 | 178,53 | 177,09 | 175,50 | 175,56 |
| 20 | 15,57 | 15,62 | 15,80 | 15,75 | 15,40 | 15,41 |
| 1' | # | 42,58 | 36,22 | 39,15 | 133,71 | 139,78 |
| 2' | # | 62,71 | 32,31 | 25,97 | 123,20 | 118,18 |
| 3' | # | # | 59,49 | 29,89 | 128,57 | 135,18 |
| 4' | # | # | # | 62,25 | 142,80 | 123,94 |
| 5' | # | # | # | # | 127,80 | 135,18 |
| 6' | # | # | # | # | 122,35 | 11818 |

sinal inexistente.

3.2.4.1 – Identificação da *N*-fenil-*ent*-caur-16-en-19-amida (**3**)



A amida **3** foi obtida por reação do ácido caurenóico (**1**) com a anilina, como uma cera transparente que posteriormente se solidificou, com rendimento de 70 %, semelhante àquele obtido por Pereira (2007). A análise por CCDS indicou apenas uma mancha alaranjada utilizando-se como revelador sulfato cérico e como sistema de eluente uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 95:5.

O espectro na região do IV (**Fig. A7**, pag. 174), além das bandas de amida I e II, conforme descrito anteriormente, apresentou bandas de absorção em 1430 e 1595 cm^{-1} , características de estiramento C=C de aromáticos, e em 3060 cm^{-1} , relativa a estiramento C-H de aromático.

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A8**, pag. 174), apresentou um duplete em δ_{H} 7,48 ($J = 7,7$ Hz) correspondente a H-2', um tripleto em δ_{H} 7,32 ($J = 7,5$ Hz) correspondente a H-3', sobreposto ao sinal de N-H, e um tripleto em δ_{H} 7,09 ($J = 7,1$ Hz) correspondente a H-4'. A atribuição do hidrogênio amídico foi feita também considerando a integral na região dos hidrogênios H-3'. O deslocamento deste hidrogênio na região relativa aos hidrogênios aromáticos, possivelmente ocorreu devido ao efeito da corrente do anel benzênico, levando à desblindagem de seu núcleo. Os sinais referentes aos hidrogênios da dupla exocíclica (H-17) foram observados como simpletos largos em δ_{H} 4,75 e 4,80 respectivamente. Os demais sinais característicos de hidrogênios do esqueleto caurânico, H-13, H-18 e H-20, foram observados em δ_{H} , 2,63 como simpleto largo, em δ_{H} 1,28 e 0,96 ambos como simpletos, respectivamente.

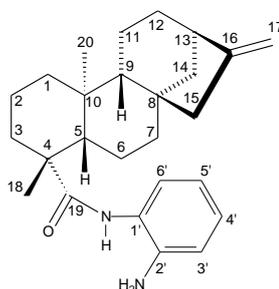
A análise do espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A9**, pag. 175) indicou a presença de 24 sinais. O sinal correspondente a C-19 foi observado em δ_{C} 175,24. Os sinais

observados em δ_C 138,03 120,25, 129,01 e 124,15 foram atribuídos a carbonos 1', 2', 3' e 4', respectivamente.

No mapa de contornos HSQC (**Fig. A10**, pag. 175) observou-se a correlação dos sinais em δ_H 7,48 (d, H-2') e δ_C 120,25 (C-2') com aqueles em δ_H 7,32 (t, H-3') e δ_C 129,01 (C-3'), e entre os sinais δ_H 7,09 (d, H-4') e δ_C 124,15 (C-4'); não houve qualquer correlação para o sinal em δ_C 138,03 (C-1'), confirmando as atribuições dos respectivos sinais.

A comparação dos dados dos espectros no IV e de RMN com aqueles da literatura (PEREIRA, 2007), além da visualização do íon M+1 ($m/z = 378,232$) no espectro de massas (**Fig. A11**, pag. 176) permitiram identificar de forma inequívoca a amida **3** como sendo a **N-fenil-ent-caur-16-en-19-amida**.

3.2.4.2 – Identificação da *N*-(*orto*-aminofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**4**)



A amida **4** foi obtida pela reação do ácido caurenico (**1**) com o *orto*-diaminobenzeno. Foi purificada como um sólido amorfo acinzentado solúvel em diclorometano. O rendimento da reação foi de 55 %. A análise por CCDS indicou apenas uma mancha rosa a violeta utilizando-se como revelador sulfato cérico e como sistema de eluente mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 7:3.

O espectro na região do IV (**Fig. A12**, pag. 176), além das bandas de amida I e II, conforme descrito anteriormente, apresentou bandas de absorção em 1440 e 1504 cm^{-1} , características de estiramento C=C de aromáticos.

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. 3.2**) apresentou um multipletto entre δ_{H} 6,77 e 6,82 correspondente a H-3' e H-5', um triplete em δ_{H} 7,05 ($J = 7,6$ Hz) correspondente a H-4', um duplete em δ_{H} 7,16 ($J = 7,40$ Hz) correspondente a H-6', e um simpleto largo em δ_{H} 7,32 correspondente ao sinal do hidrogênio amídico. Os sinais referentes aos hidrogênios da dupla ligação exocíclica (H-17) foram observados como simpletos largos em δ_{H} 4,75 e 4,80 respectivamente. Os demais sinais característicos do esqueleto caurânico correspondentes aos hidrogênios H-13, H-18 e H-20, foram observados em δ_{H} 2,64 como simpleto largo, em δ_{H} 1,29 e em δ_{H} 0,95 ambos como simpletos respectivamente.

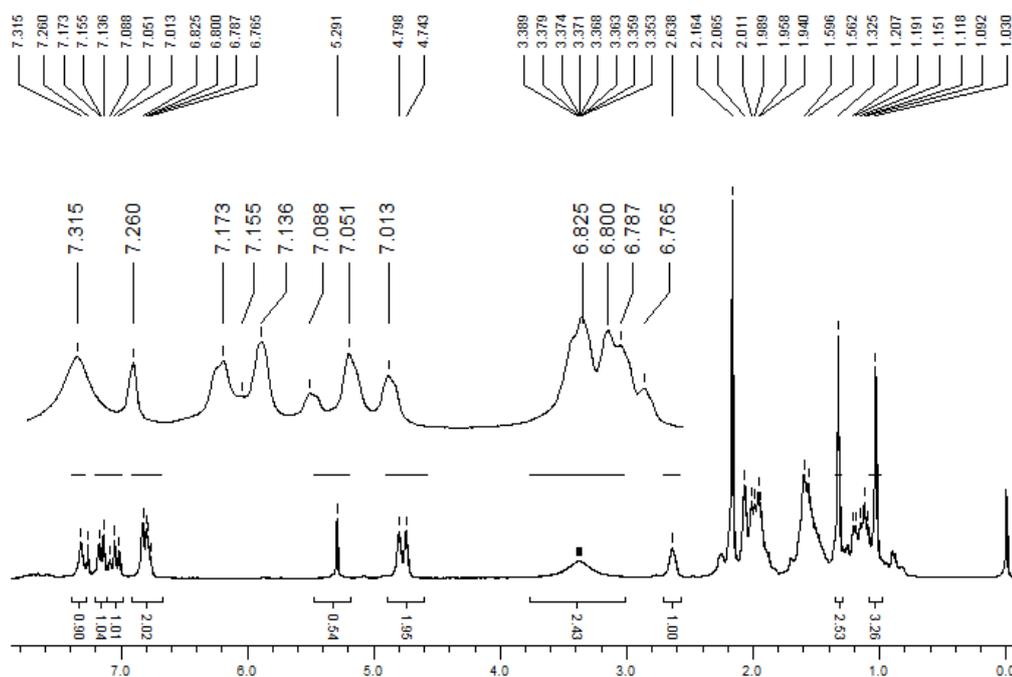


Figura 3.2 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **4**.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. 3.3**, pag.78) indicou a presença de 26 sinais (um deles sobreposto). O sinal correspondente a C-19 foi observado em δ_{C} 176,03. Os sinais observados em δ_{C} 118,38, 119,70, 124,93, 126,97 e 140,83 foram atribuídos a C-3', C-5', C-6', C-4' e C-2', respectivamente. O sinal relativo à C-1' encontrava-se sobreposto ao sinal de C-6.'

No mapa de contornos COSY (**Fig. 3.4**, pag. 78) foi possível observar a correlação dos sinais em δ_{H} 6,77 a 6,82 (m) com aqueles em δ_{H} 7,05 (t) e δ_{H} 7,16 (d), confirmando a atribuição dos sinais a H-3'/H-5', H-4' e H-6'. Não foi observada

qualquer correlação com o sinal em δ_H 7,32, confirmando a atribuição desse sinal ao hidrogênio amídico.

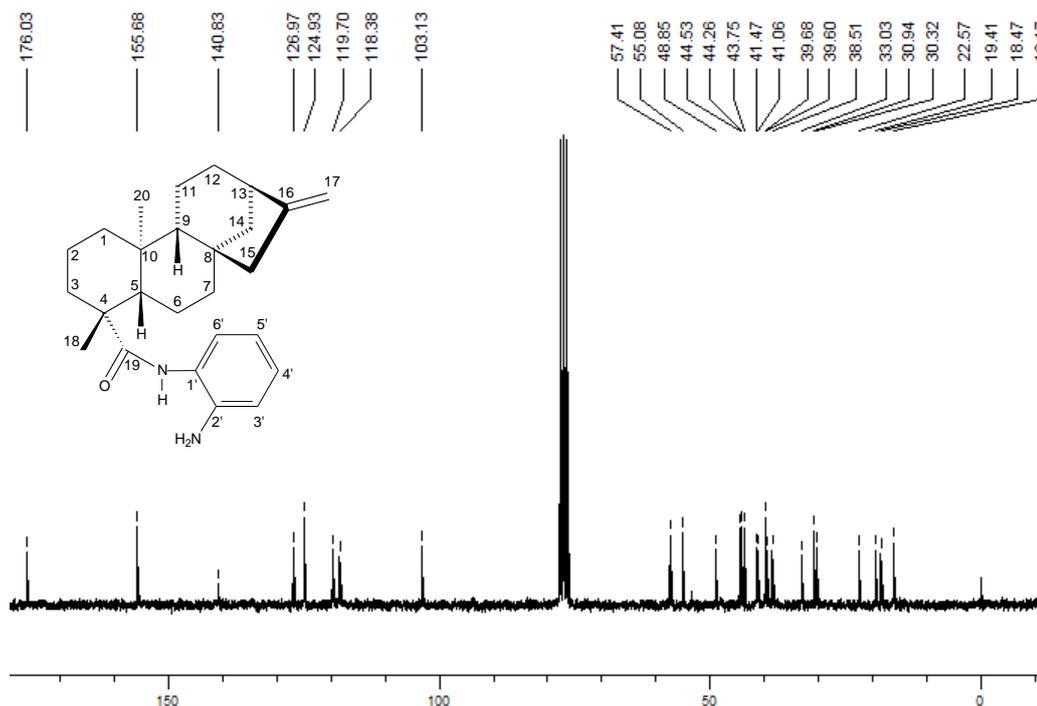


Figura 3.3 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **4**.

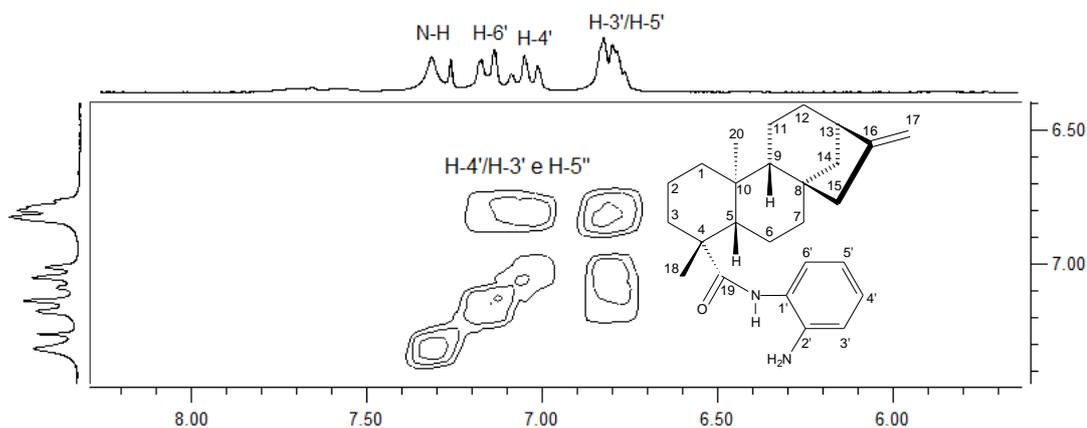


Figura 3.4 – Expansão do mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de **4**.

No mapa de contornos HSQC (Fig. 3.5, pag. 79) observou-se a correlação dos sinais em δ_H 6,77 a 6,82 (m, H-3'/5') e δ_C 118,38 (C-3'), 119,70 (C-5') com aqueles em δ_H 7,05 (t, H-4') e δ_C 126,97 (C-4'), e entre os sinais δ_H 7,16 (d, H-6') com δ_C 124,93 (C-6'). Não foi observada qualquer correlação para o sinal em 140,83

(C-2'). Tais observações confirmam as atribuições dos sinais de carbonos e hidrogênios aromáticos.

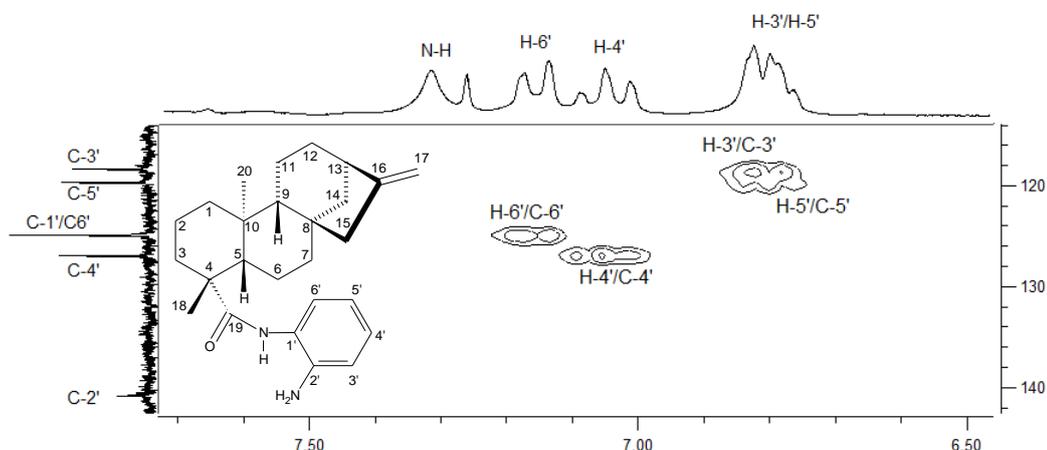
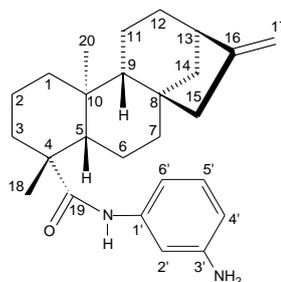


Figura 3.5 – Expansão do mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl_3) de **4**.

Os dados dos espectros no IV, de RMN e a observação no espectro de massas (**Fig. A16**, pag. 178) do íon $M+1$ ($m/z = 393,2881$), permitiram identificar de forma inequívoca a amida **4** como sendo a ***N*-(orto-aminofenil)-ent-caur-16-en-19-amida**.

3.2.4.3 – Identificação da ***N*-(meta-aminofenil)-ent-caur-16-en-19-amida** (**5**)



A amida **5** foi obtida por reação do ácido caurenóico (**1**) com o *meta*-diaminobenzênio. Foi purificada como um sólido amorfo alaranjado, solúvel em diclorometano. O rendimento da reação foi de 41 %. A análise por CCDS indicou apenas uma mancha vermelho tijolo a violeta utilizando-se como revelador sulfato cérico e como sistema de eluente uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 7:3.

O espectro na região do IV (**Fig. A17**, pag.179), além das bandas de amida I e II, conforme descrito anteriormente, apresentou bandas de absorção em 1435 e 1495 cm^{-1} , características de estiramento C=C de aromáticos, e a banda em 3330 cm^{-1} correspondente ao estiramento de N-H de amina.

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A18**, pag. 179) apresentou um duplete largo em δ_{H} 6,45 ($J = 7,8$ Hz) correspondente a H-6', um duplete largo em δ_{H} 6,64 ($J = 7,8$ Hz) correspondente a H-4', um tripleto em δ_{H} 7,08 ($J = 7,9$ Hz) correspondente a H-5', um simpleto largo em δ_{H} 7,20 correspondente ao H-2' e um simpleto largo em δ_{H} 7,23 correspondente ao N-H amídico. Os sinais referentes aos hidrogênios da dupla exocíclica H-17, bem como aqueles relativos ao esqueleto caurânico, H-13, H-18 e H-20, foram observados em δ_{H} 4,74, 4,80, 2,63, 1,29 e 0,95, respectivamente.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A19**, pag. 180) indicou a presença de 26 sinais. O sinal correspondente a C-19 foi observado em δ_{C} 175,25. Os sinais em δ_{C} 139,03, 107,19, 146,78, 110,21, 129,65 e 111,12 foram atribuídos aos carbonos C-1', C-2', C-3', C-4', C-5' e C-6', respectivamente.

No mapa de contornos COSY (**Fig. 3.6**, pag. 81) foi possível observar as correlações dos sinais em δ_{H} 6,45 (dl) e 6,64 (dl) com aquele em δ_{H} 7,08 (t), justificando a atribuição desses sinais a H-6', H-4' e H-5', respectivamente. Não foram observadas correlações para os simpletos largos em δ_{H} 7,20 e 7,23, que foram atribuídos a H-2' e N-H, respectivamente.

No mapa de contornos HSQC (**Fig. 3.7**, pag. 81) foram observadas as correlações dos sinais em δ_{H} 6,45 (dl, H-6') e δ_{C} 111,12 (C-6') com aqueles em δ_{H} 6,64 (dl, H-4') e δ_{C} 110,21 (C-4'); entre δ_{H} 7,08 (t, H-5') e δ_{C} 129,65 (C-5'); e entre δ_{H} 7,20 (sl, H-2') e δ_{C} 107,19 (C-2'). Não foram observadas correlações para os sinais em δ_{C} 139,03 (C-1') e 146,78 (C-3'). Tais observações confirmam as atribuições aos sinais de carbonos e hidrogênios aromáticos.

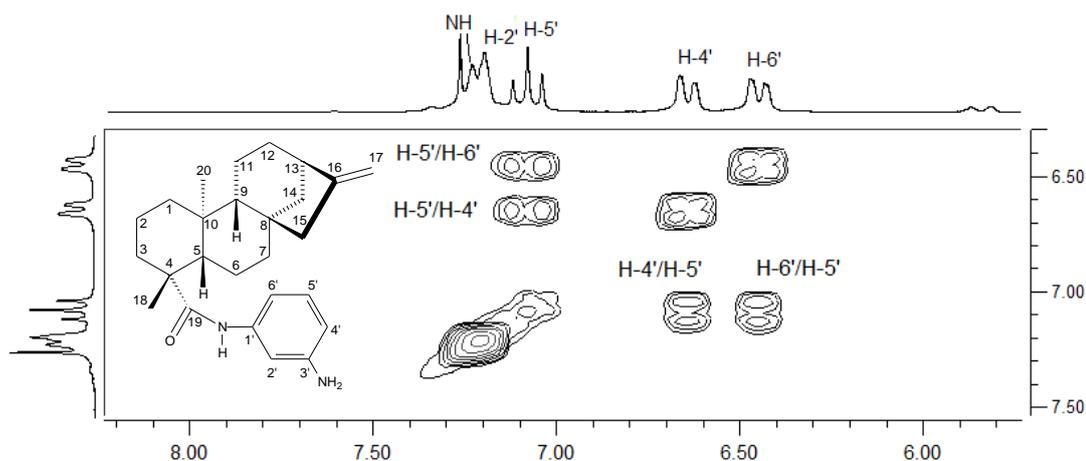


Figura 3.6 – Expansão do mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de **5**.

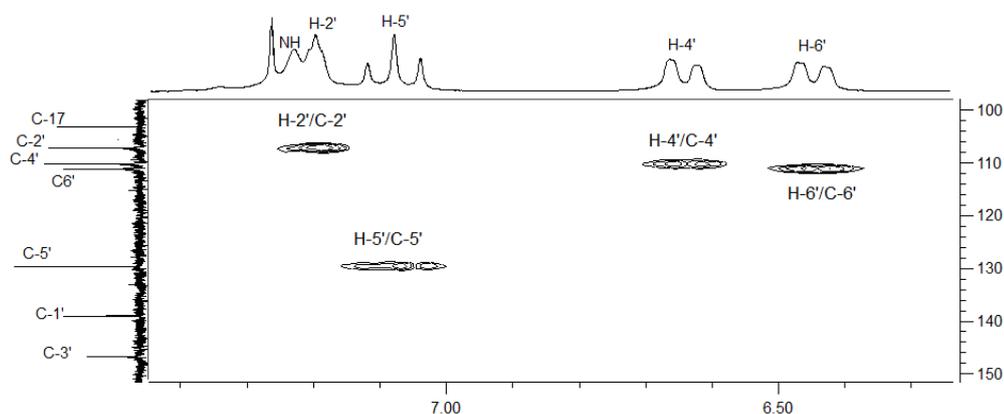
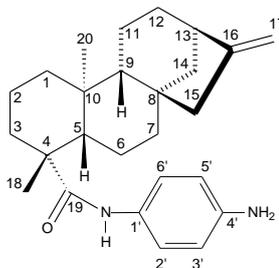


Figura 3.7 – Expansão do mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl_3) de **5**.

Os dados dos espectros no IV, de RMN e observação no espectro de massas (Fig. A22, pag. 181) do íon $M+1$ ($m/z = 393,2905$) permitiram a identificação inequívoca da amida **5** como ***N*-(meta-aminofenil)-ent-caur-16-en-19-amida**.

3.2.4.4 – Identificação da ***N*-(para-aminofenil)-ent-caur-16-en-19-amida (6)**



A amida **6**, obtida pela reação do ácido caurenóico (**1**) com o *para*-diaminobenzeno, foi obtida como um sólido marrom claro, solúvel em diclorometano,

com rendimento de 61 %. A análise por CCDS indicou apenas uma mancha vermelho tijolo a violeta utilizando-se como revelador sulfato cérico e como sistema de eluente uma mistura de hexano e acetato de etila na proporção de 7:3.

O espectro na região do IV (**Fig. A23**, pag. 182) apresentou as mesmas bandas já observadas anteriormente para as amidas **4** e **5**.

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A24**, pag. 182) apresentou dupletos em δ_{H} 6,65 ($J = 8,60$), correspondente a H-3' e H-5', e em δ_{H} 7,22 ($J = 8,60$), correspondente H-2' e H-6', além de um simpleto largo em δ_{H} 7,13, relativo ao N-H amídico. Os sinais referentes a H-17, bem como aqueles característicos do esqueleto caurânico correspondentes foram observados conforme já descrito para as amidas **4** e **5**.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A25**, pag. 183) indicou a presença de 24 sinais, havendo equivalência entre C-2' e C-6' e entre C-3' e C-5'. O sinal referente a C-19 foi observado em δ_{C} 175,05. Os sinais observados em δ_{C} 129,32, 122,52, 115,45 e 143,26 foram atribuídos a C-1', C-2'/C-6', C-3'/C-5' e C-4', respectivamente.

No mapa de contornos COSY (**Fig. A27**, pag. 184) foi observada a correlação entre sinais em δ_{H} 6,65 (d) (H-3' e H-5') e δ_{H} 7,22 (d) (H-2' e H-6'). No mapa de contornos HSQC (**Fig 3.8**) pôde-se observar as correlações dos sinais em δ_{H} 6,65 (d, H-3'/5') com δ_{C} 115,45 (C-3'/5'), daqueles em δ_{H} 7,22 (d, H-2'/6') com δ_{C} 122,52 (C-2'/6'). Não foi observada qualquer correlação para os sinais em δ_{H} 7,13 (NH), δ_{C} 129,32 (C-1') ou δ_{C} 143,26 (C-4').

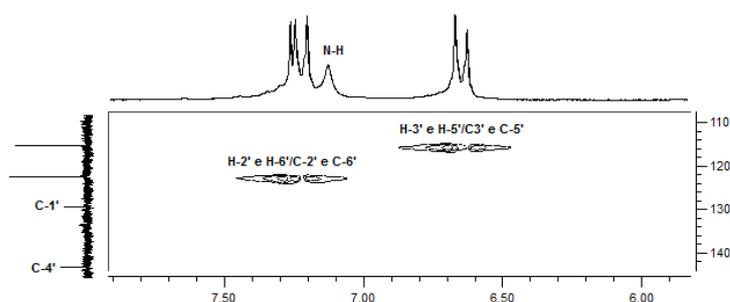
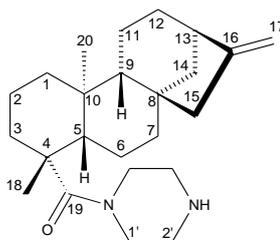


Figura 3.8 – Expansão do mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl_3) de **6**.

Os dados dos espectros no IV, de RMN e a observação no espectro de massas (**Fig. A29**, pag. 185) do íon M+1 ($m/z = 393,2887$) permitiram identificar de forma inequívoca a amida **6** como ***N*-(*para*-aminofenil)-*ent*-caur-16-*en*-19-amida**.

3.2.4.5 – Identificação da *N*-piperazina-*ent*-caur-16-*en*-19-amida (**7**)



A amida **7** foi obtida (59 % de rendimento) pela reação do ácido caurenico (**1**) com a piperazina como uma cera, que posteriormente se solidificou. O rendimento foi superior aos 32 % obtidos anteriormente (PEREIRA, 2007). A análise por CCDS indicou apenas uma mancha alaranjada utilizando-se como revelador sulfato cérico e como sistema de eluente uma mistura acetato de etila e metanol na proporção de 7:3.

O espectro na região do IV (**Fig. A30**, pag. 185) apresentou apenas bandas de estiramento de amida I em 1650 cm^{-1} , visto **7** tratar-se de uma amida terciária.

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A31**, pag. 186) apresentou um simpleto largo em δ_{H} 2,87 correspondente a H-2' e um sinal sobreposto entre δ_{H} 3,57-3,59, relativo aos H-1' e N-H. Normalmente, observa-se que os núcleos de hidrogênio ligados a carbonos vizinhos ao nitrogênio de amidas são mais desblindados em relação àqueles de aminas (SILVERSTEIN & WEBSTER, 2000). A atribuição dos hidrogênios H-1' e H-2' foi feita levando-se em consideração essa observação. Os sinais referentes a H-17 foram observados como simpletos largos em δ_{H} 4,73 e 4,79. Os demais sinais característicos do esqueleto caurânico, como por exemplo, aqueles correspondentes aos hidrogênios H-13, H-18 e H-20, foram observados em δ_{H} 2,63, δ_{H} 1,27 e δ_{H} 0,96, respectivamente, como simpletos.

O espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A32**, pag. 186) indica a presença de 21 sinais, sendo que, com base na verificação de maior intensidade para o sinal em 46,08 δ_{C} e a não observação de tal fenômeno no subspectro DEPT-135 (**Fig. A33**, pag. 187) pode-se sugerir que os sinais dos carbonos C-4 e C-2' encontram-se sobrepostos. O sinal referente a C-19 foi observado em δ_{C} 176,73. Os sinais em δ_{C} 47,01 e 46,08 foram atribuídos a C-1' e C-2', respectivamente.

No mapa de contornos COSY (**Fig. A34**, pag. 187) pode-se observar a correlação entre os sinais em δ_{H} 2,87 (H-2') e 3,57-3,59 (H-1'). No mapa de contornos HSQC (**Fig. 3.9**) observou-se a correlação dos sinais em δ_{H} 2,87 (H-2') com δ_{C} 46,08 (C-2') e daqueles em δ_{H} 3,57-3,59 (H-1') com δ_{C} 47,01 (C-1').

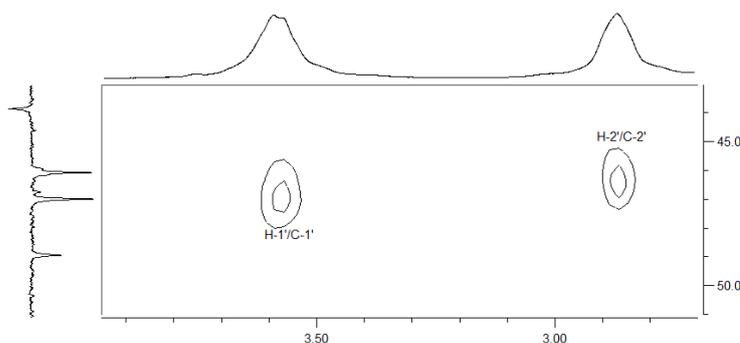
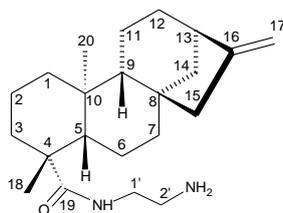


Figura 3.9 – Expansão do mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl_3) de **7**.

A comparação dos dados de RMN e no IV com aqueles descritos na literatura (PEREIRA, 2007) e a observação do íon $M+1$ ($m/z = 371,3024$) no espectro de massas (**Fig. A36**, pag. 188) permitiram identificar de forma inequívoca a amida **7** como sendo *N*-piperazina-*ent*-caur-16-en-19-amida.

3.2.4.6 – Identificação da *N*-(etil-2'-amino)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**8**)



A amida **8** foi obtida (59 % de rendimento) por reação do ácido caurenóico (**1**) com a 1,2-diaminoetano como uma cera, que posteriormente se solidificou. A

análise por CCDS indicou apenas uma mancha alaranjada utilizando-se como revelador sulfato cérico e como sistema de eluente uma mistura acetato de etila e metanol na proporção de 7:3.

O espectro na região do IV (**Fig. A37**, pag. 189) apresentou as bandas de amida I e II, conforme descrito anteriormente para as outras amidas.

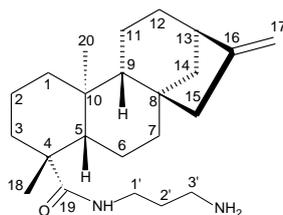
O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A38**, pag 189) apresentou um tripleto em δ_{H} 2,80 ($J = 6,5$ Hz), relativo a H-2' e sinais sobrepostos entre δ_{H} 3,24-3,29 correspondentes a H-1'. Os sinais referentes à H-17 foram observados como simpletos largos em δ_{H} 4,73 e 4,79 e aqueles relativos à H-13, H-18 e H-20, em δ_{H} 2,61, δ_{H} 1,16 e δ_{H} 0,93, respectivamente.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A39**, pag. 190) indicou a presença de 22 sinais, sendo que aquele referente à C-19 foi observado em δ_{C} 180,47 e aqueles atribuídos a C-1' e C-2', em δ_{C} 41,58 e 40,97 respectivamente.

No mapa de contornos COSY (**Fig. A40**, pag. 190) observou-se a correlação entre os sinais em δ_{H} 2,80 (t) (H-2') com aqueles em δ_{H} 3,24-3,29 (H-1'). No mapa de contornos HSQC (**Fig. A41**, pag. 191) foram observadas as correlações dos sinais em δ_{H} 2,80 (t, H-2') com δ_{C} 40,97 (C-2') e em δ_{H} 3,24-3,29 (H-1') com δ_{C} 41,58 (C-1').

A comparação dos dados de RMN e no IV com os descritos na literatura (PEREIRA, 2007) e a observação do íon M+1 ($m/z = 345,2865$) no espectro de massas (**Fig. A42**, pag. 191) permitiram identificar de forma inequívoca a amida **8** como sendo a **N-(etil-2'-amino)-ent-caur-16-en-19-amida**.

3.2.4.7 – Identificação da N-(propil-3'-amino)-ent-caur-16-en-19-amida (9)



A amida **9**, obtida por reação do ácido caurenóico (**1**) com o 1,3-diaminopropano, foi purificada como uma cera, que posteriormente se solidificou. O rendimento foi de 66 %, inferior aos 73 % obtidos por Pereira (2007). A análise por CCDS indicou uma mancha alaranjada utilizando-se como revelador sulfato cérico e como eluente uma mistura acetato de etila e metanol na proporção de 7:3.

O espectro na região do IV (**Fig. A43**, pag. 192) apresentou as bandas de amida I e II, conforme descrito anteriormente para as amidas anteriores.

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A44**, pag. 192) apresentou um tripleto em δ_{H} 2,81 ($J = 6,4$ Hz), atribuído a H-3', multipletos em δ_{H} 1,65 e δ_{H} 3,32, relativos a H-2' e H-1', respectivamente, e um tripleto em 6,41 ($J = 4,8$ Hz), atribuído ao N-H amídico. Os sinais de H-17 foram observados como simpletos largos em δ_{H} 4,75 e 4,78.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A45**, pag. 193) mostrou a presença de 23 sinais, sendo 2 referentes a carbonos metílicos, 3 a carbonos metínicos, 13 a carbonos metilênicos e 5 a carbonos quaternários, com base no subspectro DEPT-135 (**Fig. A46**, pag. 193). O sinal referente a C-19 foi observado em δ_{C} 177,30 e aqueles referentes a C-1', C-2' e C-3' em δ_{C} 38,06, 32,30 e 40,38, respectivamente.

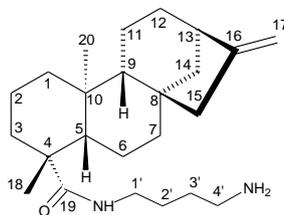
No mapa de contornos COSY (**Fig. A47**, pag. 194) pôde-se observar a correlação dos sinais em δ_{H} 3,32 (H-1') e δ_{H} 2,81 (H-3') com aqueles em δ_{H} 1,65 (H-2'). Foi observada também a correlação do sinal em δ_{H} 6,41 (H amídico) com H-1' em δ_{H} 3,32.

No mapa de contornos HSQC (**Fig. A48**, pag. 194) foram observadas as correlações do sinal em δ_{H} 3,32 com aquele em δ_{C} 38,06; do δ_{H} 1,65 com δ_{C} 32,30 e daquele em δ_{H} 2,81 com δ_{C} 40,38. Foi observado que, diferentemente das amidas **7** e **8**, o carbono de maior deslocamento químico correlacionou com o hidrogênio cujo núcleo possui menor blindagem, possivelmente devido ao efeito gauche.

A comparação dos dados de RMN e no IV com aqueles descritos na literatura (PEREIRA, 2007) e observação no espectro de massas (**Fig. A49**, pag. 195) do íon

M+1 ($m/z = 359,3039$), permitiram identificar de forma inequívoca a amida **9** como sendo a ***N*-(propil-3'-amino)-*ent*-caur-16-en-19-amida**.

3.2.4.8 – Identificação da ***N*-(butil-4'-amino)-*ent*-caur-16-en-19-amida (10)**



A amida **10** foi obtida por reação do ácido caurenóico (**1**) com o 1,4-diaminobutano como uma cera, que posteriormente se solidificou, sendo obtido um rendimento de 68 %, inferior aos 85 % obtidos por Pereira (2007). A análise por CCDS indicou uma mancha alaranjada utilizando-se como revelador sulfato cérico e como eluente uma mistura acetato de etila e metanol na proporção de 7:3.

O espectro na região do IV (**Fig. A50**, pag. 195) apresentou as bandas de amida I e II, conforme já descrito anteriormente.

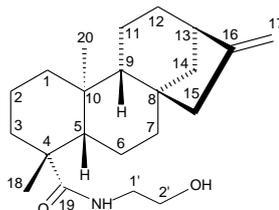
O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A51**, pag. 196) apresentou um tripleto em δ_{H} 2,80 ($J = 6,7$ Hz), atribuído a H-4', um multipletto com sinais sobrepostos entre δ_{H} 1,51-1,62, relativo a H-2' e H-3', e sinais sobrepostos entre δ_{H} 3,16-3,17 atribuídos a H-1' e N-H de amina.

O espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A52**, pag. 196) mostrou a presença de 24 sinais. O sinal referente a C-19 foi observado em δ_{C} 179,82 e aqueles relativos a C-1', C-2', C-3' e C-4' em δ_{C} 40,15, 27,61, 28,72 e 41,36, respectivamente.

No mapa de contornos COSY (**Fig. A54**, pag. 197) pôde-se observar a correlação dos sinais em δ_{H} 2,80 (H-4') e δ_{H} 3,16-3,17 (H-1') com aqueles entre δ_{H} 1,51-1,62 (H-2' e H-3'). No mapa de contornos HSQC (**Fig. A55**, pag. 198) foram observadas as correlações do sinal em δ_{H} 2,80 (H-4') com aquele em δ_{C} 41,36 (C-4'); do δ_{H} 1,51-1,62 (H-2' e H-3') com δ_{C} 27,61 (C-2') e 28,72 (C-3'), e do multipletto em δ_{H} 3,16-3,17 (H-1') com δ_{C} 40,15 (C-1'). O mesmo efeito gauche observado anteriormente para a amida **9** também foi detectado para **10**.

A comparação dos dados de RMN e no IV com os descritos na literatura (PEREIRA, 2007) e observação no espectro de massas (**Fig. A56**, pag. 198) do íon M+1 ($m/z = 373,3197$), permitiram identificar de forma inequívoca a amida **10** como sendo a **N-(butil-4'-amino)-ent-caur-16-en-19-amida**.

3.2.4.9 – Identificação **N**-(etil-2'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**11**)



A amida **11**, obtida a partir da reação do ácido caurenóico (**1**) com o 2-aminoetanol, foi purificada como um sólido branco cristalino com rendimento de 68 %, superior aos 27 % obtidos por Simão e colaboradores (2016). A análise por CCDS indicou apenas uma mancha alaranjada, utilizando-se como revelador sulfato cérico e como sistema de eluente uma mistura acetato de etila e metanol na proporção de 9:1.

O espectro na região do IV (**Fig. A57**, pag. 199) apresentou as bandas de amida I e II, conforme já descrito, além do estiramento O-H em 3390 cm^{-1} .

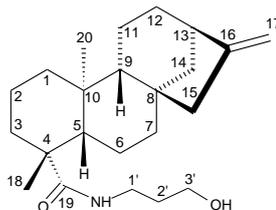
O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A58**, pag. 199) apresentou três simpletos largos em δ_{H} 3,42, δ_{H} 3,73 e δ_{H} 6,13, atribuídos a H-1', H-2' e N-H, respectivamente. Os outros sinais concordam com as atribuições relativas ao esqueleto caurânico.

O espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A59**, pag. 200) apresentou 20 sinais. A verificação de maior intensidade para os sinais em δ_{C} 39,57 e 43,73 e a comparação com dados da literatura (SIMÃO, et al., 2016) permitem sugerir que os sinais dos carbonos C-4 e C-13, C-10 e C-14 encontram-se sobrepostos entre si.

No mapa de contornos COSY (**Fig. A61**, pag. 201) foi possível observar as correlações do sinal em δ_{H} 3,42 (H-1') com δ_{H} 3,73 (H-2') e com δ_{H} 6,13 (N-H). No mapa de contornos HSQC (**Fig. A62**, pag. 201) foi possível observar a correlação do sinal em δ_{H} 3,42 (H-1') com δ_{C} 42,58 (C-1'), e em δ_{H} 3,73 (H-2') com δ_{C} 62,71 (C-2').

A comparação dos dados de RMN e no IV com aqueles descritos na literatura (SIMÃO et al., 2016) e a observação do íon M+1 ($m/z = 346,2709$) no espectro de massas (**Fig. A63**, pag. 202) permitiram identificar de forma inequívoca a amida **11** como sendo *N*-(etil-2'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida.

3.2.4.10 – Identificação *N*-(propil-3'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**12**)



A amida **12** foi obtida por reação do ácido caurenico (**1**) com o 3-aminopropan-1-ol como um sólido branco cristalino com rendimento de 67 %. A análise por CCDS indicou apenas uma mancha alaranjada utilizando-se como revelador sulfato cérico e como sistema de eluente uma mistura acetato de etila e metanol na proporção de 9:1.

O espectro na região do IV (**Fig. A64**, pag. 202) apresentou as bandas já observadas para a amida **11**.

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A65**, pag. 203) apresentou um quarteto em δ_{H} 3,41 ($J = 5,6$ Hz, H-1'), um triplete em δ_{H} 3,63 ($J = 5,4$ Hz, H-3'), um multipletto centrado em δ_{H} 1,70 (H-2') e um simpleto largo em δ_{H} 6,04, (hidrogênio amídico).

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A66**, pag. 203) indicou a presença de 23 sinais, sendo que 14 eram metilênicos, 2 metílicos, 3 metínicos 4 quaternários, com base no subspectro DEPT-135 (**Fig. A67**, pag. 204).

No mapa de contornos COSY (**Fig. A68**, pag. 204) verificou-se a correlação dos sinais em δ_{H} 3,41 (q) (H-1') e δ_{H} 3,63 (H-3') com δ_{H} 1,70 (m) (H-2'), e com o sinal em δ_{H} 6,04 (H-N). No mapa de contornos HSQC (**Fig. 3.10 e A69**, pag. 205) foi possível observar a correlação do sinal em δ_{H} 3,41(q) com aquele em δ_{C} 36,22; do δ_{H} 3,73 (t) com δ_{C} 59,49 e do sinal em δ_{H} 1,70 (m) com δ_{C} 32,31, confirmando as atribuições para C-1', C-2' e C-3'.

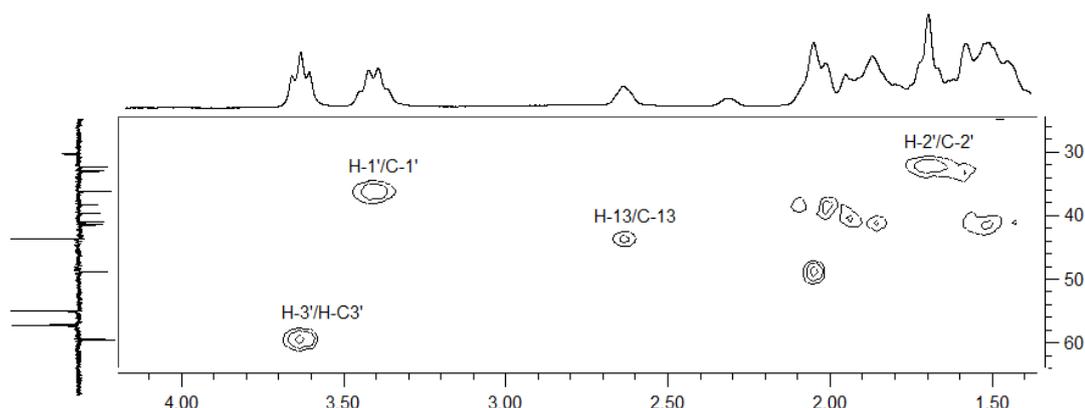
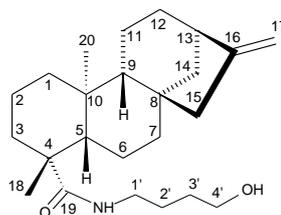


Figura 3.10 – Expansão do mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl_3) de **12**.

Os dados dos espectros no IV, de RMN e a observação do íon $M+1$ ($m/z = 360,2784$) no espectro de massas (**Fig. A70**, pag. 205), permitiram identificar de forma inequívoca a amida **12** como *N*-(propil-3'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida.

3.2.4.11 – Identificação *N*-(butil-4'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**13**)



A amida **13** foi obtida por reação do ácido caurenóico (**1**) com o 4-aminobutanol. Foi purificada como um sólido cristalino branco. O rendimento da reação foi de 51 %. A análise por CCDS indicou apenas uma mancha alaranjada, utilizando-se como revelador sulfato cérico e como sistema de eluente uma mistura acetato de etila e metanol na proporção de 9:1.

O espectro na região do IV (**Fig. A71**, pag. 206), apresentou bandas análogas às aquelas observadas para as amidas **11** e **12**.

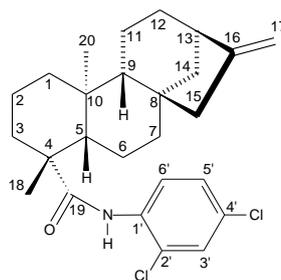
O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A72**, pag. 206) apresentou um simpleto largo em δ_{H} 3,26 (H-1'), um multiplete entre δ_{H} 1,59-1,61 (H-2' e H-3'), dois simpletos largos em δ_{H} 3,69 e 5,80 (H-4' e hidrogênio amídico, respectivamente).

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A73**, pag. 207) mostrou a presença de 24 sinais, sendo que C-19 foi observado em δ_{C} 177,10 e C-1', C-2', C-3' e C-4' foram observados em δ_{C} 39,15, 25,97, 29,89 e 62,25, respectivamente.

No mapa de contornos COSY (**Fig. A74**, pag. 207) foi possível verificar a correlação entre os sinais em δ_{H} 5,80 (sl) (H-N) e δ_{H} 3,26 (sl) (H-1'), e dos sinais em δ_{H} 3,26 (sl) (H-1') e δ_{H} 3,39 (sl) (H-4') com o multiplete entre δ_{H} 1,59 e 1,61 (H-2' e H-4').

Os dados dos espectros no IV, de RMN e a observação no espectro de massas (**Fig. A75**, pag. 208) íon M+1 ($m/z = 374,2983$) permitiram identificar de forma inequívoca a amida **13** como a ***N*-(butil-4'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida**.

3.2.4.12 – Identificação *N*-(2',4'-diclorofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**14**)



A amida **14** foi obtida pela reação do ácido caurenóico (**1**) com a 2,4-dicloroanilina. Foi purificada como uma cera clara amarelada e translúcida. O rendimento da reação foi de 30 %. A análise por CCDS indicou apenas uma mancha alaranjada utilizando-se como revelador sulfato cérico e como sistema de eluente uma mistura hexano e acetato de etila na proporção de 95:5.

O espectro na região do IV (**Fig. A76**, pag. 208) apresentou as bandas de amida I e II, conforme já descrito anteriormente, além das bandas características de estiramento C=C aromático entre 1450 e 1500 cm^{-1} .

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A77**, pag. 209) apresentou um duplo duplete em δ_{H} 7,24 ($J = 2,4$ e 9,0), atribuído a H-5', um duplete em δ_{H} 7,38 ($J = 2,4$), relativo a H-3', um duplete em δ_{H} 8,34 ($J = 8,9$, H-6') e um simpleto largo em δ_{H} 7,87,

atribuído ao hidrogênio amídico. Os sinais referentes aos hidrogênios do esqueleto caurânico estão de acordo com aqueles descritos para as outras amidas.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A78**, pag. 209) mostrou a presença de 26 sinais, relativos a 2 carbonos metílicos, 6 metínicos, 10 metilênicos e 8 quaternários, com base no subspectro DEPT-135 (**Fig. A79**, pag. 210). Os sinais em δ_{C} 133,71, 123,20, 128,57, 142,80, 127,80, 122,35 foram atribuídos a C-1', C-2', C-3', C-4', C-5' e C-6', respectivamente, enquanto C-19 foi observado em δ_{C} 175,50.

No mapa de contornos COSY (**Fig. 3.11**) pôde-se observar a correlação entre os sinais em δ_{H} 7,24 (dd) (H-5') e δ_{H} 8,34 (d) (H-6') e nenhuma correlação entre os sinais em δ_{H} 7,87 (H-N) ou em δ_{H} 7,38 (H-3'), justificando a atribuição desses sinais. No mapa de contornos HSQC (**Fig. 3.12**) foram verificadas as correlações dos sinais em δ_{H} 7,38 (d) (H-3') com δ_{C} 128,57 (C-3'), daqueles em δ_{H} 7,24 (dd) (H-5') com δ_{C} 127,80 (C-5') e de δ_{H} 8,34 (d) (H-6') com δ_{C} 122,35 (C-6'). Não se observou qualquer correlação para os sinais em δ_{C} 133,71 (C-1'), 123,20 (C-2') e 142,80 (C-4').

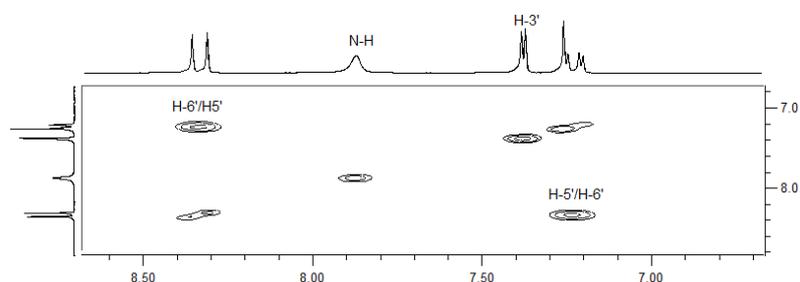


Figura 3.11 – Expansão do mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de **14**.

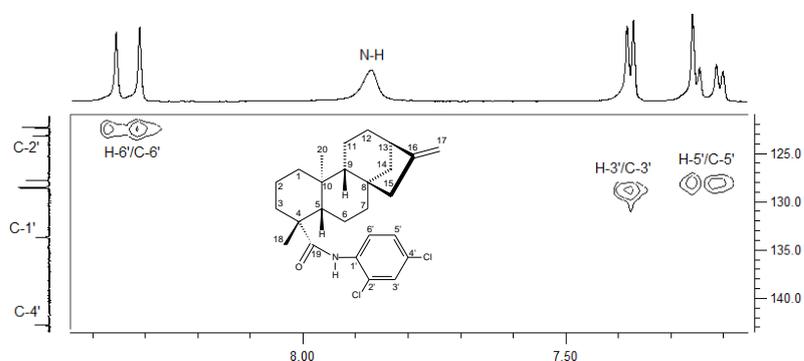
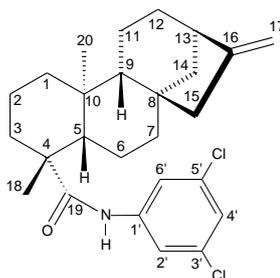


Figura 3.12 – Expansão do mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl_3) de **14**.

Os dados dos espectros no IV, de RMN e a observação no espectro de massas (**Fig. A82**, pag. 211) do íon M+1 ($m/z = 446,2226$) permitiram identificar de forma inequívoca a amida **14** como sendo a ***N*-(2',4'-diclorofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida**.

3.2.4.13 – Identificação ***N*-(3',5'-diclorofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (15)**



A amida **15** foi obtida pela reação do ácido caurenico (**1**) com a 2,4-dicloroanilina como uma cera amarela translúcida com 32 % de rendimento. A análise por CCDS indicou uma mancha alaranjada utilizando-se como revelador sulfato cérico e eluente uma mistura hexano e acetato de etila na proporção de 95:5.

O espectro na região do IV (**Fig. A83**, pag. 212) apresentou bandas análogas àquelas descritas para a amida **14**.

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A84**, pag. 212) apresentou três simpletos largos, um δ_{H} 7,08 (H-4'), outro em δ_{H} 7,47 (H-2' e H-6') e um último em δ_{H} 7,29 (hidrogênio amídico).

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A85**, pag. 213) mostrou a presença de 24 sinais, sendo aqueles em δ_{C} 139,78, 118,18, 135,18, e 123,94 atribuídos a C-1', C-2', C-3' e C-4', respectivamente, e aquele em δ_{C} 175,56, atribuído a C-19.

No mapa de contornos HSQC (**Fig. 3.13**) foram observadas as correlações dos sinais em δ_{H} 7,08 (H-4') com aquele em δ_{C} 123,94 (C-4') e daqueles em δ_{H} 7,47 (H-2' e H-6') com δ_{C} 118,18 (C-2' e C-6'). Não foram observadas correlações para os

sinais em δ_H 7,29 (H-N) ou δ_C 139,78 (C-1') e 135,18 (C-3'), confirmando as atribuições para tais sinais.

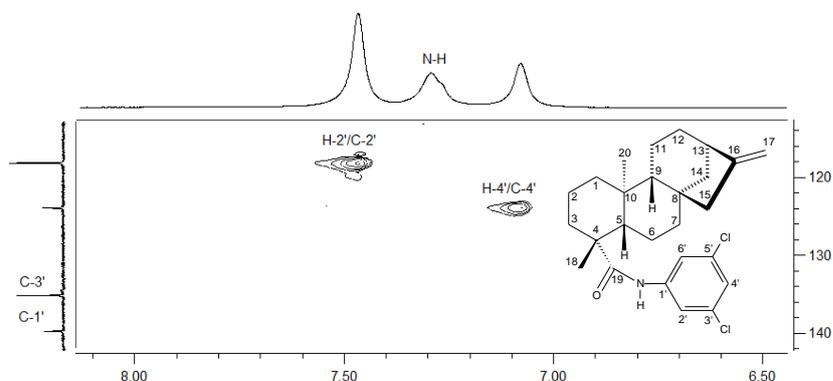
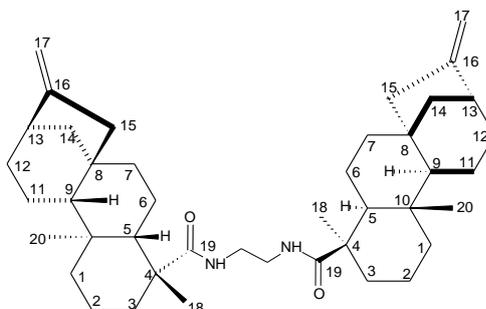


Figura 3.13 – Expansão do mapa de contornos HSQC (200 MHz, $CDCl_3$) de **15**.

Os dados dos espectros no IV, de RMN e a observação no espectro de massas (**Fig. A87**, pag. 214) do íon $M+1$ ($m/z = 446,2015$) permitiram identificar de forma inequívoca a amida **15** como a ***N*-(3',5'-diclorofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida**.

3.2.4.14 – Identificação da *N,N'*-(etanodi-ila)*bis*-(*ent*-caur-16-en-19-amida) (**16**)



A amida **16** foi obtida como subproduto da reação do ácido caurenóico (**1**) com a 1,2-diaminoetano como sólido branco com 27 % de rendimento. A análise por CCDS indicou uma mancha alaranjada utilizando-se como revelador sulfato cérico e eluente uma mistura hexano e acetato de etila na proporção de 1:1.

O espectro na região do IV (**Fig. A88**, pag. 214) apresentou as bandas de amida I e II, conforme já descrito anteriormente.

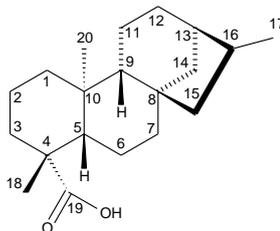
O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A89**, pag. 215) apresentou dois simpletos largos, um em δ_{H} 3,36 (H-1') e outro em δ_{H} 6,40 (hidrogênio amídico).

O espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A90**, pag. 215) mostrou a presença de 21 sinais, sendo 2 metílicos, 3 metínicos, 11 metilênicos e 5 quaternários, com base no subspectro DEPT-135 (**Fig. A91**, pag. 216). O sinal referente à C-19 foi observado em δ_{C} 178,33 e aquele em δ_{C} 40,42 foi atribuído a C-1'.

No mapa de contornos COSY (**Fig. A92**, pag. 216) foi observada a correlação do sinal em δ_{H} 3,36 (H-1') com aquele em δ_{H} 6,40 (H-N). No mapa de contornos HSQC (**Fig. A93**, pag. 217) foi observada a correlação do sinal em δ_{H} 3,36 (H-1') com aquele em δ_{C} 40,42 (C-1').

Os dados dos espectros no IV, de RMN e a observação no espectro de massas (**Fig. A94**, pag. 217) o íon M+1 ($m/z = 629,4912$) permitiram identificar de forma inequívoca a amida **16** como sendo a ***N,N'*-(etanodi-ila)bis-(ent-caur-16-en-19-amida)**.

3.2.5 – Identificação do ácido *ent*-cauran-19-oico (**17**)



O ácido **17** foi obtido como um dos produtos da reação de hidrogenação catalítica da mistura dos ácidos caurenóico (**1**) e grandiflorênico (**2**) (PRAKASH & PRAKASH, 2013). Foi purificado como uma cera, o qual posteriormente se solidificou (71 % de rendimento). A análise por CCDS indicou uma única mancha alaranjada, utilizando-se como revelador sulfato cérico e eluente uma mistura hexano e acetato de etila na proporção de 95:5.

No espectro no IV (**Fig. A95**, pag. 218) não foi observada a banda característica do estiramento da ligação dupla exocíclica em 1650 cm^{-1} ; foi

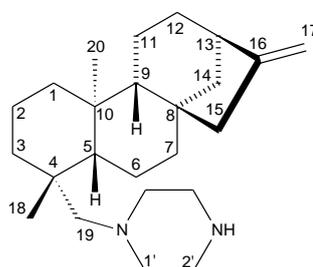
observada a banda relativa a estiramento da ligação C=O de ácidos carboxílicos em 1695 cm^{-1} .

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A96**, pag. 218) apresentou dois simpletos em δ_{H} 0,93 e 1,22, referentes aos grupos metila H-20 e H-18, respectivamente. O duplete em δ_{H} 0,98 ($J = 7,2\text{ Hz}$) foi atribuído a H-17.

O espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A97**, pag. 219) apresentou 19 sinais, sendo 3 deles referentes a carbonos metílicos, 4 metínicos, 9 metilênicos (dois sobrepostos) e 4 quaternários, com base no DEPT-135 (**Fig. A98**, pag. 219). O sinal referente a C-19 foi observado em δ_{C} 184,97. A maioria dos sinais apresentou deslocamentos semelhantes àqueles observados para o ácido caurenico (**1**), com exceção dos carbonos C-12, C-13, C-16 e C-17 (δ_{C} 26,31, 40,43, 34,79 e 16,18, respectivamente), que se encontram mais blindados, devido à hidrogenação da ligação dupla exocíclica.

Os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C encontram-se respectivamente nas **Tabelas 3.7** (pag. 99) e **3.8** (pag. 100). A comparação dos dados de RMN e no IV com aqueles descritos na literatura (HENRICK e JEFFERIES, 1964) permitiu identificar de forma inequívoca o composto **17** como sendo o **ácido ent-cauran-19-oico**.

3.2.6 – Identificação da ent-caur-16-en-19-N-piperazina (19)



A amina **19** foi obtida pela redução da amida **7** com DIBAL-H (VIEIRA et al., 2002b) e foi isolada como uma cera amarelada, com rendimento de 47 %.

No espectro no IV (**Fig. A99**, pag. 220) foram observadas uma banda larga em 3450 cm^{-1} , referente ao estiramento N-H e uma banda em 1650 cm^{-1} , relativa ao

estiramento C=C. Não foi observada banda típica de estiramento da ligação C=O, confirmando a ocorrência da reação de redução.

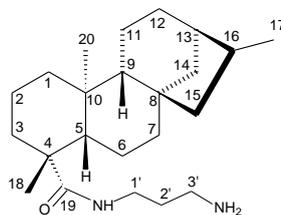
O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A100**, pag. 220 e **Tabela 3.7**, pag. 99) apresentou dois simpletos em δ_{H} 0,89 e δ_{H} 1,00, relativos aos hidrogênios metílicos H-18 e H-20, respectivamente. Foi observada uma desblindagem dos núcleos de H-18, em relação às amidas e ao ácido caurenico (**1**), que apresentaram um deslocamento químico menor do que aquele observado para H-20. Também foram observados multipletos em δ_{H} 1,97 e 2,49, atribuídos a H-19, em 2,88, atribuído a H-2' e em 2,49 atribuído a H-1', este sobreposto ao hidrogênio da amina. Os sinais relativos a H-17 foram observados como dois simpletos largos em δ_{H} 4,72 e 4,78. O sinal largo em 2,63 foi atribuído a δ_{H} H-13.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A101**, pag. 221 e **Tabela 3.8**, pag. **100**) revelou 22 sinais. Com base no subspectro DEPT-135 (**Fig. A102**, pag. 221), constatou-se a presença de 2 carbonos metílicos, 3 metínicos, 15 metilênicos (dois sobrepostos) e 4 quaternários em **19**. Apenas C-4 e C-19 (δ_{C} 39,18 e 60,55, respectivamente) apresentaram deslocamentos químicos diferentes (maior efeito de blindagem) daqueles observados para o ácido caurenico (**1**), devido à reação de redução.

No mapa de contornos COSY (**Fig. A103**, pag. 222) foi observada a correlação entre os sinais em δ_{H} 2,49 (m, H-1') e δ_{H} 2,88 (m, H-2'). No mapa de contornos HSQC (**Fig. A104**, pag. 222) foi observada a correlação dos sinais em δ_{H} 0,89 (s, H-18) com δ_{C} 28,50 (C-18), daqueles em δ_{H} 1,00 (s, H-20) com δ_{C} 18,70 (C-20), dos sinais em δ_{H} 1,97 (m) e δ_{H} 2,49 (m) (H-19) com δ_{C} 60,55 (C-19) e δ_{H} 2,88 (m, H-1') com δ_{C} 45,70 (C-1'). Tais observações confirmaram as respectivas atribuições.

Os dados dos espectros no IV, de RMN, a comparação destes dados com aqueles observados para aminas obtidas por Vieira e colaboradores (2002) e a observação no espectro de massas (**Fig. A105**, pag. 223) do íon M+1 ($m/z = 357,3064$) permitiram identificar de forma inequívoca a amina **19** como sendo **ent-caur-16-en-19-N-piperazina**.

3.2.7 – Identificação da *N*-(propil-3'-amino)-*ent*-cauran-19-amida (**20**)



A amida **20** foi obtida pela reação do ácido cauranóico (**17**) com 1,3-diaminopropano, utilizando-se a mesma metodologia descrita para a preparação das demais amidas. Foi purificada como uma cera amarelada com rendimento de 39 %.

No espectro no IV (**Fig. A106**, pag. 223) pode-se observar banda em 3385 cm^{-1} referente a estiramento N-H, e banda em 1640 referente ao estiramento C=O de amida. Não foi observada a banda de estiramento C=C.

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A107**, pag. 224) apresentou o duplete em δ_{H} 0,98 ($J = 7,2$), atribuído a H-17, dois multipletos sobrepostos, um em δ_{H} 1,72, atribuído a H-2' e outro em δ_{H} 3,31, atribuído a H-1' e aos hidrogênios da amina, um simpleto largo em δ_{H} 2,82, atribuído a H-3' e um triplete em δ_{H} 6,38 ($J = 5,2$), atribuído ao hidrogênio amídico.

O espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A108**, pag. 224) indicou a presença de 22 sinais, sendo que aqueles relativos a C-17 e C-20 encontravam-se sobrepostos, totalizando 23. O deslocamento químico de C-19 se deu em δ_{C} 177,60. Os sinais em δ_{C} 37,00, 30,40 e 38,74 foram atribuídos a C-1', C-2' e C-3' respectivamente. Os sinais correspondentes a C-16 e C-17/C20 foram observados em δ_{C} 34,38 e 15,71, respectivamente.

No mapa de contornos COSY (**Fig. A109**, pag. 225) foram observadas as correlações entre os sinais em δ_{H} 0,98 (d, H-17) e δ_{H} 2,06 (m, H-16), entre o sinal em δ_{H} 1,72 (m, H-2') e aqueles em δ_{H} 2,82 (sl, H-3') e em δ_{H} 3,12 (m, H-1'), e entre os sinais em δ_{H} 6,38 (tl, NH) e 3,12 (m, H-1'). No mapa de contornos HSQC (**Fig. A110**, pag. 225) foi observada a correlação dos sinais em δ_{H} 0,88 (s, H-20) e 0,98 (d, H-17) com aqueles em δ_{C} 15,70, confirmando a sobreposição dos respectivos sinais para

C-17 e C-20 no espectro de RMN de ^{13}C . Foram também observadas as correlações do sinal em δ_{H} 1,9 (m, H-13) com δ_{C} 40,00 (C-13), de δ_{H} 2,06 (m, H-16) com δ_{C} 34,40 (C-16), daquele em δ_{H} 1,72 (m, H-2') com δ_{C} 30,40 (C-2'), do sinal em δ_{H} 2,82 (H-3') com δ_{C} 38,70 (C-3'), e de δ_{H} 3,12 (H-1') com δ_{C} 37,00 (C-1').

Os dados de RMN de ^1H e de ^{13}C de **20** se encontram nas **Tabelas 3.7 e 3.8** (pag. 100). Estes dados, juntamente com a observação no espectro de massas (**Fig. A111**, pag. **226**) do íon M+1 ($m/z = 361,3222$) permitiram identificar de forma inequívoca a amida **20** como sendo a **N-(propil-3'-amino)-ent-cauran-19-amida**.

Tabela 3.7 – Dados de RMN de ^1H (200 MHz, δ) do ácido caurenico (**1**) e dos compostos **16**, **17**, **19** e **20**.

| H | 1 | 16 | 17 | 19 | 20 |
|-------------------|---------------|---------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| H-20 | 0,95 (s, 3H) | 0,90 (s, 6H) | 0,93 (s, 3H) | 1,00 (s, 3H) | 0,88 (s, 3H) |
| H-18 | 1,24 (s, 3H) | 1,15 (s, 6H) | 1,22 (s, 3H) | 0,89 (s, 3H) | 1,13 (s, 3H) |
| H-19 | # | # | # | 1,97 e 2,49* (m, 2H) | # |
| H-13 | 2,63 (sl, 1H) | 2,62 (sl, 2H) | # | 2,63(sl, 1H) | 1,9 (m, H-13) |
| H-17 _a | 4,74 (sl, 1H) | 4,73(sl, 2H) | 0,98 (d, $J =$ 7,2 Hz, 3H) | 4,72 (sl, 1H) | 0,98 (d, $J =$ 7,2 Hz, 3H) |
| H-17 _b | 4,79 (sl, 1H) | 4,79 (sl, 2H) | | 4,78 (sl, 2H) | |
| H-1' | # | 3,36 (sl, 4H) | # | 2,49 (m*, 4H) | 3,31 (m*, 2H) |
| H-2' | # | | # | 2,88 (m, 4H) | 1,72 (m, 2H) |
| H-3' | # | # | # | # | 2,82 (sl, 2H) |
| H-4' | # | # | # | # | # |
| H-5' | # | # | # | # | # |
| H-6' | # | # | # | # | # |
| NH amídico | # | 6,40 (sl, 2H) | # | # | 6,38 (tl, $J =$ 5,2, 1H) |
| NH amina | # | # | # | # | 3,31 (m*, 2H) |

δ (multiplicidade, constante de acoplamento, integral); # sinal inexistente ou não visualizado; * sinal sobreposto.

Tabela 3. 8 – Dados de RMN de ^{13}C (50 MHz, δ) do ácido caurenico (1) e dos compostos 16, 17, 19 e 20.

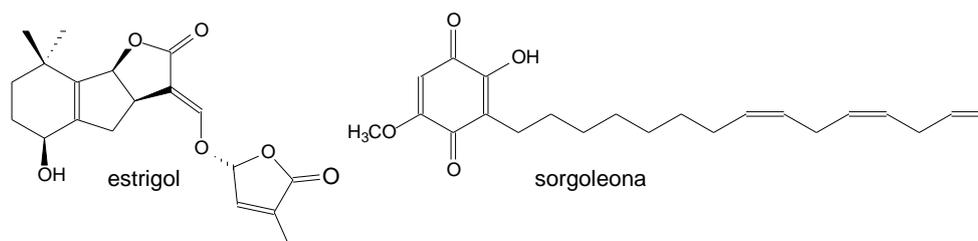
| Carbono | Ácido (1) | 16 | 17 | 19 | 20 |
|---------|-----------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | 40,66 | 41,07 | 40,03 | 40,57 | 41,15 |
| 2 | 19,06 | 19,44 | 19,49 | 18,58 | 19,42 |
| 3 | 37,74 | 38,23 | 38,26 | 36,53 | 38,32 |
| 4 | 43,72 | 43,73 | 44,14 | 39,27 | 43,78 |
| 5 | 57,01 | 57,41 | 57,50 | 56,97 | 57,43 |
| 6 | 21,80 | 22,42 | 22,51 | 20,10 | 22,76 |
| 7 | 41,25 | 41,49 | 42,59 | 41,58 | 42,42 |
| 8 | 44,20 | 44,26 | 45,19 | 44,19 | 44,83 |
| 9 | 55,05 | 55,10 | 56,96 | 56,38 | 56,58 |
| 10 | 39,67 | 39,61 | 40,03 | 39,27 | 39,57 |
| 11 | 18,41 | 18,44 | 19,37 | 18,17 | 18,96 |
| 12 | 33,08 | 33,07 | 26,31 | 33,23 | 25,86 |
| 13 | 43,81 | 43,80 | 40,43 | 44,00 | 40,00 |
| 14 | 39,63 | 39,69 | 41,16 | 39,78 | 39,98 |
| 15 | 48,92 | 48,90 | 49,12 | 49,12 | 48,67 |
| 16 | 155,91 | 155,76 | 34,79 | 155,96 | 34,38 |
| 17 | 102,98 | 103,03 | 16,18 | 102,88 | 15,71* |
| 18 | 28,95 | 30,09 | 29,36 | 28,50 | 30,15 |
| 19 | 184,62 | 178,33 | 184,97 | 60,55 | 177,62 |
| 20 | 15,57 | 15,78 | 15,94 | 18,64 | 15,71* |
| 1' | # | 40,42 | # | 56,23 | 37,00 |
| 2' | # | # | # | 45,73 | 30,40 |
| 3' | # | # | # | # | 38,74 |
| 4' | # | # | # | # | # |
| 5' | # | # | # | # | # |
| 6' | # | # | # | # | # |

sinal inexistente, * sinal sobreposto.

3.3 – Obtenção de derivados butenolídeos partir dos ácidos caurenóico (1) e giberélico (GA₃)

3.3.1 – Introdução

O estrigol, uma estrigolactona, é uma lactona tricíclica de natureza terpênic ligada a um butenolídeo por uma ligação enoléter. Foi isolada pela primeira vez a partir de exudatos de raízes de algodoeiro e é descrita como um estimulante da germinação de plantas parasíticas, tais como aquelas do gênero *Striga*. Além do estrigol, outras variedades de estrigolactonas foram também isoladas de diferentes espécies vegetais e apresentam o mesmo modo de ação, quer dizer, agem como estimulantes da germinação de várias espécies parasitárias dessas plantas (FUKUI et al., 2011).



A interação entre hospedeiro e parasita é extremamente específica e depende de reconhecimento químico. Vários indutores da germinação de sementes de plantas parasitas têm sido isolados a partir de seus respectivos hospedeiros. Com exceção da sorgoleona, todos indutores naturais obtidos de plantas hospedeiras pertencem ao grupo das estrigolactonas (MACÍAS et al., 2009).

Plantas parasitas causam inúmeras perdas anuais em diversas culturas ao redor do mundo. A germinação precoce dessas plantas, sem a presença do hospedeiro, leva à sua morte, uma vez que ela necessita do segundo para sobreviver. Deste modo, a germinação suicida, que se baseia na administração de um composto químico sobre a planta parasita na ausência do hospedeiro, tem sido uma estratégia utilizada no combate destes parasitas.

3.3.2 – Proposta de trabalho

Mangnus e Zwanenburg (1992) sugeriram que o sítio ativo das estrigolactonas relativo à atividade estimuladora do crescimento reside no anel butirolactônico. Assim, diversos derivados contendo o anel butenolídeo têm sido sintetizados a fim de se verificar esta atividade e o conseqüente potencial quanto à utilização no combate de pragas, tendo como estratégia a germinação suicida (MACÍAS et al 2009, FUKUI, et al., 2011, ZWANENBURG & MWKABOKO, 2011, MWKABOKO & ZWANENBURG, 2011, ZWANENBURG et al., 2013).

As giberelinas são importantes hormônios de crescimento de plantas e apresentam papel-chave em diferentes estágios do desenvolvimento dessas, incluindo a germinação (TAIZ e ZIEGLER, 2006). O ácido caurenico (**1**) é um intermediário na biossíntese de todas as giberelinas (HEDEN & PHILLIPS, 2000). Assim, este trabalho também teve como objetivo a síntese de derivados do ácido caurenico (**1**) e do GA₃ (uma giberelina comercial), contendo o anel butenolídeo, a fim de serem testados quanto à atividade estimulatória da germinação de plantas parasitas.

3.3.3 – Obtenção de derivados butenolídeos a partir da mistura dos ácidos caurenico (**1**) e grandiflorênico (**2**) e do ácido giberélico

A partir da mistura dos ácidos caurenico (**1**) e grandiflorênico (**2**) foi obtida uma mistura dos ésteres **21** e **22** por reação com iodeto de metila, em meio básico. A partir destes foram sintetizados os álcoois **23** e **24**, por tratamento com diborano gerado *in situ*. Em seguida, os ácidos foram reduzidos, também em presença de diborano gerado *in situ*, obtendo-se a mistura de **25** e **26**. Este último não foi purificado, nem trabalhado posteriormente (**Fig. 3.14**, pag. 103).

O bromo butenolídeo **27** foi obtido por reação da 3-metil-2(5*H*)-furanona com a *N*-bromossuccinimida presença de AIBN (**Esquema 3.6**, pag. 103). Sua preparação e purificação foi realizada sempre cerca de uma hora antes de sua utilização, visto sua baixa estabilidade. Assim, ao término de cada reação de obtenção de **27** uma alíquota era retirada e levada para análise por RMN de ¹H para confirmação da estrutura (**Fig. A129**, pag. 235) (MACIAS et al, 2009).

A partir das reações do ácido caurenóico (**1**), do derivado (**23**) ou do GA₃ com o composto **27**, foram obtidos, respectivamente, os derivados butenolídeos **28**, **29** e **30** (Fig. 3.14). Não foram encontradas quaisquer referências na literatura para estes compostos.

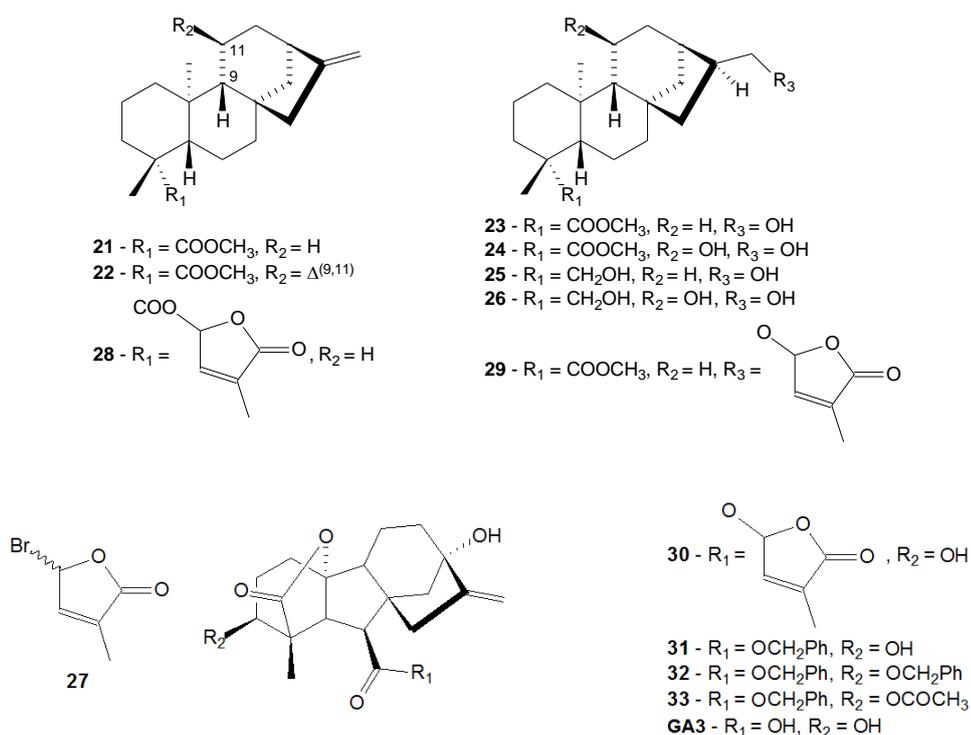
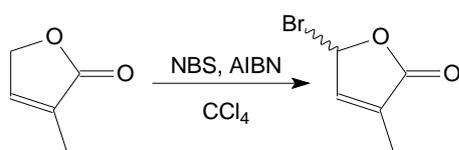


Figura 3.14 – Estruturas do GA₃ e dos derivados 21-33.

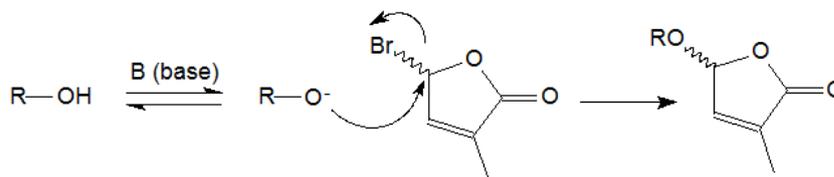


Esquema 3.6 – Síntese da bromolactona **27**.

As reações de formação dos butenolídeos **28-30** ocorreram via substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) (Esquema 3.7, pag. 104).

Na preparação dos compostos **28** e **30** a base utilizada foi o K₂CO₃, enquanto que para a obtenção do composto **29** utilizou-se o *terc*-butóxido de potássio, tendo

em vista a necessidade de uma base mais forte pela maior dificuldade de ionização da função álcool no composto **23**.

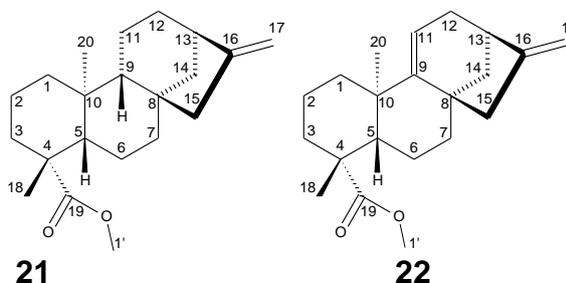


Esquema 3.7 – Reação geral para formação dos compostos **28-30**.

Para obtenção de butenolídeos **34**, **35** e **36** a partir de **31**, **32** e **33**, respectivamente, várias tentativas foram realizadas utilizando-se diferentes bases (K_2CO_3 , trietanolamina, DBU, *tert*-butóxido de potássio, KH e butil lítio). No entanto, em nenhum dos casos obteve-se o produto esperado. Possivelmente, a não ocorrência de tais reações está relacionada ao impedimento estérico das posições 3 e 13 dos materiais de partida. Além disso, o butenolídeo **27** é um substrato secundário, o que dificulta a reação SN_2 . Este efeito pode ser observado na preparação de **32**, onde a reação ocorreu em posição impedida (C-3), e que o rendimento foi de apenas 22,5 %, mesmo utilizando-se um substrato primário, o brometo de benzila.

3.3.4 – Identificação de derivados obtidos a partir da mistura dos ácidos caurenóico e grandiflorênico e do ácido giberélico (GA_3)

3.3.4.1 – Identificação da mistura de *ent*-caur-16-en-19-oato de metila (**21**) e *ent*-caur-9(11),16-dien-19-oato de metila (**22**)



Os ésteres **21** e **22** foram preparados a partir da reação da mistura dos ácidos caurenóico (**1**) e grandiflorênico (**2**) com iodometano. Tais ésteres foram obtidos em

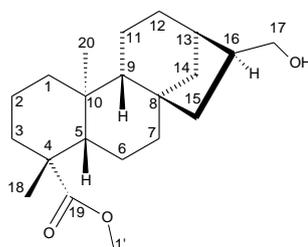
mistura na proporção de 59:41, com rendimento reacional de 87 % para o éster **21** e 84 % para o éster **22**; rendimentos esses comparáveis aos 89 % obtidos por Boeck e colaboradores (2005), e inferiores aos 100 % obtido por Vieira e colaboradores (2002b).

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A112**, pag. 226) da mistura apresentou seis simpletos em δ_{H} 0,83 e 0,93, em δ_{H} 1,17 e 1,18, e em δ_{H} 3,64 e 3,65 correspondentes a H-20, H-18 e H-1' de **21** e **22** respectivamente. O sinal relativo a H-17_a de **21** foi observado como um duplete em δ_{H} 4,73. O multiplete em δ_{H} 4,79 foi atribuído ao H-17_b de **21** sobreposto ao H-17_a de **22**. O multiplete em δ_{H} 4,91 foi atribuído a H-17_b de **21** e o triplete em δ_{H} 5,23 ($J = 3,4 \text{ Hz}$) a H-11 de **22**.

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A113**, pag. 227) mostrou a presença de 37 sinais, não sendo possível, apenas com esses dados, realizar de forma inequívoca suas atribuições. No entanto, alguns sinais característicos puderam ser observados: em δ_{C} 178,10 e 177,96, típicos de deslocamentos químicos de carbonila de ésteres; em δ_{C} 158,6 e 155,99, atribuídos a C-16 de **21** e **22**; em δ_{C} 155,89 atribuído a C-9 de **22**; em δ_{C} 114,84, atribuído a C-11 de **22** e δ_{C} 114,80 e δ_{C} 105,00, atribuídos a C-17 de **21** e **22**, respectivamente.

A identificação da mistura de **21** e **22** foi realizada por análise de dados de RMN de ^1H e de ^{13}C e comparação destes dados com aqueles descritos na literatura para o composto **21** (BOECK et al., 2005, VIEIRA et al., 2002b).

3.3.4.2 – Identificação de *ent*-17-hidroxicauran-19-oato de metila (**23**)



O composto **23** foi obtido a partir do tratamento da mistura de **21** e **22** com diborano gerado *in situ*, como um sólido branco, solúvel em diclorometano, com 92 % de rendimento, superior aos 86 % obtidos por Batista e colaboradores (2007b).

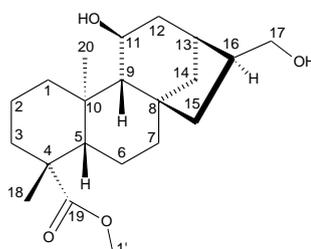
No espectro no IV (**Fig. A114**, pag. 227) foi possível verificar as bandas em 3430 cm^{-1} referente ao estiramento da hidroxila, em 1725 cm^{-1} correspondente ao estiramento de carboxila de éster e em 1155 e 1235 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C-O.

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A115**, pag. 228) apresentou três simpletos em δ_{H} 0,81, 1,16 e 3,63, relativos aos hidrogênios metílicos H-20, H-18 e H-1', respectivamente. O simpleto largo em δ_{H} 2,14 foi atribuído a H-13 enquanto o multiplete entre δ_{H} 3,67 a 3,74 foi atribuído a H-17 (**Tabela 3.9**, pag. 122).

A análise do espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A116**, pag. 228) indicou a presença de 20 sinais. O sinal referente a C-19 foi observado em δ_{C} 178,10. Os demais sinais (**Tabela 3.10**, pag. 123) foram atribuídos comparando-se com os dados descritos na literatura (BATISTA et al., 2007b).

A comparação dos dados de RMN com aqueles da literatura (BATISTA et al., 2007b), além da observação do íon $\text{M}+\text{Na}^+$ ($m/z = 357,2417$) no espectro de massas (**Fig. A117**, pag. 229) permitiram identificar o composto **23** como sendo **ent-17-hidroxicauran-19-oato de metila**.

3.3.4.3 – Identificação de **ent-11,17-diidroxicauran-19-oato de metila (24)**



O composto **24** foi obtido pelo tratamento da mistura de **21** e **22** com diborano, preparado *in situ*, como um sólido branco, solúvel em metanol, com 86 % de rendimento.

No espectro na região do IV (**Fig. A118**, pag. 229) foi possível observar as bandas já descritas para o derivado **23**.

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A119**, pag. 230) apresentou três simpletos relativos aos hidrogênios metílicos H-20, H-18 e H-1' em δ_{H} 0,73, 1,15 e 3,61 respectivamente; e um simpleto largo em δ_{H} 1,25 foi atribuído a H-9. Também foram observados um multipletto em δ_{H} 2,18, atribuído a H-13, dois duplos dupletos em δ_{H} 3,74 ($J = 10,5; 6,0$ Hz) e em 3,94 ($J = 10,4; 8,2$ Hz), atribuídos a H-17, dois multiplettos em δ_{H} 1,35 e 1,53, atribuídos a H-14 e H-16 respectivamente e um dupletto largo em 3,82 ($J = 5,6$ Hz) atribuído a H-11 (**Tabela 3.9**, pag. 122).

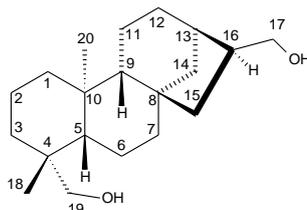
O espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A120**, pag. 230) apresentou 21 sinais de carbono. O sinal referente a C-19 foi observado em δ_{C} 177,06. Os sinais atribuídos a C-9, C-11, C-13, C-16 e C-17 (δ_{C} 66,56, 64,41, 37,44, 42,37 e 62,79, respectivamente), próximos às hidroxilas, foram aqueles que tiveram deslocamento químico significativamente diferentes daqueles observados para o ácido caurenico (**1**) (**Tabela 3.10**, pag. 123).

No mapa de contornos HSQC (**Fig. A121**, pag. 231) foram observadas as correlações dos sinais em δ_{H} 0,73 (s, H-20) com δ_{C} 14,50 (C-20), entre δ_{H} 1,15 (s, H-18) com δ_{C} 28,02 (C-18), daquele em δ_{H} 1,25 (s, H-9) com δ_{C} 66,56 (C-9), de δ_{H} 1,35 (m, H-14) com δ_{C} 41,05 (C-14). Também observou-se a correlação do sinal em δ_{H} 1,53 (s, H-16) com δ_{C} 42,37 (C-16), de δ_{H} 2,18 (m, H-13) com δ_{C} 37,44 (H-13), do sinal em δ_{H} 3,61 (s, H-1') com δ_{C} 50,40 (C-1'), de δ_{H} 3,82 (dl, H-11) e δ_{C} 64,41 (C-11), e dos sinais em δ_{H} 3,74 e 3,94 (dd, H17) com o sinal em δ_{C} 62,79.

No mapa de contornos HMBC (**Fig. A122**, pag. 231) foram observadas as correlações do sinal em δ_{H} 0,73 (s, H-20) com os sinais em δ_{C} 38,16 (C-10), 39,76 (C-1), 56,66 (C-5) e 66,56 (C-9), do sinal em δ_{H} 1,15 (s, H-18) com os sinais em δ_{C} 37,87 (C-3), 43,51 (C-4) e 56,66 (C-5), daqueles em δ_{H} 1,25 (s, H-9) com os sinais em δ_{C} 14,5 (C-20) e 64,41 (C-11) e do sinal em δ_{H} 3,82 (H-11) com aqueles em δ_{C} 37,44 (C-13) e 42,69 (C-8).

A comparação dos dados de RMN com aqueles da literatura (BATISTA et al., 2013), além da observação do íon $M+Na^+$ ($m/z = 373,2396$) no espectro de massas (Fig. A123, pag. 232), permitiu identificar o composto **24** como sendo o **ent-11,17-diidroxicauran-19-oato de metila**.

3.3.4.4 – Identificação do **ent-cauran-17,19-diol (25)**



O composto **25** foi obtido como um sólido branco, solúvel em metanol, pelo tratamento da mistura dos ácidos caurenico (1) e grandiflorênico (2) com diborano gerado *in situ* (93 % de rendimento).

No espectro no IV (Fig. A124, pag. 232) foi possível observar as bandas em 3410 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação O-H, e entre 2925 e 2851 cm^{-1} , relativas aos estiramentos das ligações C-H. Não foram visualizadas bandas correspondentes a estiramento de carbonila, confirmando a redução ocorrida na posição 19.

O espectro de RMN de ^1H (Fig. A125, pag. 233) apresentou dois simpletos em δ_{H} 0,92 e 1,03 atribuídos às metilas H-18 e H-20. Devido à ausência da carboxila na posição 19, foi observado um efeito de blindagem dos núcleos de hidrogênio na posição 18, que apresentam menor deslocamento químico em relação àqueles na posição 20. Também foi observado um duplete em δ_{H} 2,02, atribuído a H-13, um multiplete em δ_{H} 3,61, atribuído a H-17 e dois dupletos δ_{H} 3,33 e 3,70, atribuídos a H-19 (Tabela 3.9, pag. 122).

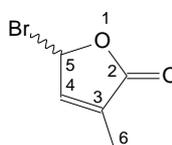
O espectro de RMN de ^{13}C (Fig. A126, pag. 233) apresentou 20 sinais de carbono. Os núcleos de carbono que tiveram deslocamentos significativamente diferentes daqueles observados para o ácido caurenico (1) foram C-17 e C-19 (δ_{C} 64,00 e 64,89), próximos das posições em que se observa a presença de hidroxilas.

Aos carbonos C-4, C-13 e C-16 foram atribuídos os sinais em δ_C 39,58, 38,39 e 43,96 respectivamente (**Tabela 3.10**, pag. 123).

No mapa de contornos HMBC (**Fig. A127**, pag. 234) foram observadas as correlações do sinal em δ_H 0,92 (s, H-18) com os sinais em δ_C 36,52 (C-3), 39,58 (C-4), 58,08 (C-5) e 64,89 (C-19); do sinal em δ_H 1,03 (s, H-20) com aqueles em δ_C 40,22 (C-10), 41,59 (C-1), 58,09 (C-5) e 58,96 (C-9); do sinal em δ_H 2,02 (d, H-13) com δ_C 45,03 (C-15) e 43,16 (C-16); do sinal em δ_H 3,61 (m, H-17) com aqueles em δ_C 38,39 (C-13), 45,03 (C-15) e 43,96 (C-16), e dos multipletos em δ_H 3,33 e 3,70 (H-19) com os sinais em δ_C 27,62 (C-18), 36,52 (C-3), 39,58 (C-4) e 58,08 (C-5).

A comparação dos dados de RMN com aqueles da literatura (VIEIRA, 2002b) e a observação do íon $M+Na^+$ ($m/z = 329,2497$) no espectro de massas (**Fig. A128**, pag. 234) permitiu identificar o composto **25** como sendo o **ent-cauran-17,19-diol**.

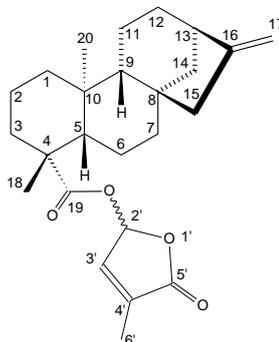
3.3.4.5 – Identificação da 5-bromo-3-metil-2(5H)-furanona (27)



O butenolídeo **27** foi obtido como um óleo amarelado (96 % de rendimento) a partir da reação da 3-metil-2(5H)-furanona com *N*-bromossuccinimida na presença de AIBN.

Sua identificação foi feita apenas pela análise do espectro de RMN de 1H (**Figura A129**, pag. 235), alguns momentos antes do uso, pela visualização dos multipletos em δ_H 7,20 (H-4), 6,83 (H-5) e 2,01 (H-6) (MACIAS et al., 2009).

3.3.4.6 – Identificação do *ent*-caur-16-en-19-oato de 2',5'-diidro-4'-metil-5'-oxo-2'-furanila (**28**)



O composto **28** foi obtido pela reação da mistura dos ácidos **1** e **2** com a lactona **27** como um sólido branco com 75 % de rendimento.

No espectro no IV (**Fig. A130**, pag. 235) pode-se visualizar, dentre outras, uma banda intensa em 1770 cm^{-1} característica de estiramento C=O.

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A131**, pag. 236) apresentou dois simpletos em δ_{H} 0,89 e 1,22 referentes aos hidrogênios metílicos H-20 e H-18, e um multipletto em δ_{H} 2,64, atribuído a H-13. Os hidrogênios metílicos H-6' e os hidrogênios metínicos, H-2' e H-3', apresentaram-se como multipletos em δ_{H} 2,01, 6,88 e 6,91, respectivamente. Os sinais referentes à H-17 apresentaram como dois simpletos largos em δ_{H} 4,74 e 4,80 (**Tabela 3.9**, pag.122).

O espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A132**, pag. 236) mostrou a presença de 25 sinais. O sinal referente à C-19 foi observado em δ_{C} 175,85, o único sinal com deslocamento químico diferente daqueles observados para o ácido caurenico (**1**). Os sinais em δ_{C} 92,32, 142,10, 134,35, 171,28 e 10,73 foram atribuídos a C-2', C-3', C-4', C-5' e C-6' respectivamente (**Tabela 3.10**, pag. 123).

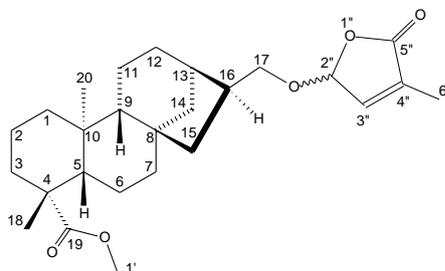
No mapa de contornos COSY (**Fig. A133**, pag. 237) observa-se a correlação dos sinais em δ_{H} 6,88 (m, H-2') e 6,91 (m, H-3') com o sinal em 2,01 (m, H-6').

No mapa de contornos HSQC (**Fig. A134**, pag. 237) pôde-se observar a correlação para os sinais de RMN de ^1H e de ^{13}C característicos do esqueleto caurânico confirmando as respectivas atribuições. Pôde-se também verificar a correlação dos sinais em δ_{H} 2,01 (m, H-6') com aqueles em δ_{C} 10,73 (C-6'), dos

sinais em δ_H 6,88 (m, H-2') com δ_C 92,32 (C-2'), e dos sinais em δ_H 6,91 (m, H-3') com δ_C 142,10 (C-3'). O sinal em δ_C 134,35 não apresentou qualquer correlação, confirmando sua atribuição a C-4'.

Os dados dos espectros no IV, de RMN e a observação no espectro de massas (**Fig. A135**, pag. 238) do íon $M+Na^+$ ($m/z = 421,2394$) permitiram identificar de forma inequívoca o composto **28** como sendo o **ent-caur-16-en-19-oato de 2',5'-diidro-4'-metil-5'-oxo-2'-furanila**.

3.3.4.7 – Identificação da *ent-16 α -cauran-17-oxi-(2'',5''-diidro-4''-metil-5''-oxo-2''-furanila)-19-oato de metila (29)*



O composto **29**, obtido pela reação de **23** com a bromolactona **27**, foi purificado como uma cera (14 % de rendimento).

No espectro no IV (**Fig. A136**, pag. 238) foram observadas as bandas em 1765 e 1720 cm^{-1} , referentes aos estiramentos das carboxilas da lactona e do éster, respectivamente e as bandas em 1235 e 1150 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações C-O-C.

O espectro de RMN de 1H (**Fig. A137**, pag. 239) apresentou três simpletos em δ_H 0,80, 1,15 e 3,63 referentes, respectivamente, aos hidrogênios metílicos H-20, H-18, e H-1', um sinal largo em δ_H 2,14, relativo a H-13 e um multipletto em δ_H 2,25, atribuído a H-16. Os hidrogênios metínicos H-2'' e H-3'' e os hidrogênios metílicos H-6'' apresentaram-se como multiplettos em δ_H 5,79, 6,79 e 1,93 respectivamente. Os sinais referentes a H-17 apresentaram-se como dois multiplettos entre δ_H 3,69-3,75 e entre δ_H 3,90-3,96 (**Tabela 3.9**, pag. 122).

O espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A138**, pag. 239) apresentou 26 sinais, sendo que aqueles relativos a C-16 e C-17 foram os que tiveram deslocamento químico mais diferenciado se comparados com aqueles sinais observados para o composto **23** (pag. 228), sendo observados em δ_{C} 40,26 e 71,86, respectivamente. Os sinais em δ_{C} 178,08, 51,09, 101,8, 142,95, 133,97, 171,99 e 10,60 foram atribuídos a C-19, C-1', C-2'', C-3'', C-4'', C-5'' e C-6'', respectivamente (**Tabela 3.9**, pag. 122).

No mapa de contornos COSY (**Fig. A139**, pag. 240) pode-se observar a correlações entre os sinais em δ_{H} 5,79 (m, H-2'') e 6,79 (m, H-3''), dos sinais δ_{H} 5,79 (m, H-2'') e 6,79 (m, H-3'') com o sinal em 1,93 (m, H-6''), e dos sinais em δ_{H} 3,69-3,75 e 3,90-3,96 (m, H-17) com o sinal em δ_{H} 2,25 (m, H-16), confirmando tais atribuições.

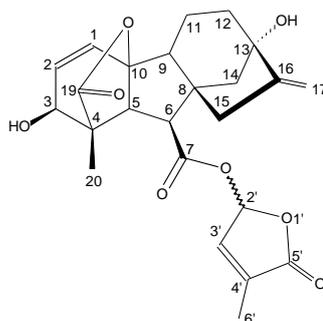
No mapa de contornos HSQC (**Fig. A140**, pag. 240) pode-se observar a correlação para os sinais de ^1H e de ^{13}C característicos do esqueleto caurânico confirmando as respectivas atribuições. Pode-se também verificar a correlação do sinal em δ_{H} 1,93 (m, H-6'') com aquele em δ_{C} 10,69 (C-6''), de δ_{H} 5,79 (m, H-2'') com δ_{C} 101,80 (C-2''), do sinal em δ_{H} 6,79 (m, H-3'') com δ_{C} 142,95 (C-3''), dos multipletos em δ_{H} 3,69-3,75 e 3,90-3,96 (H-17) com δ_{C} 71,86 (C-17), e do sinal em δ_{H} 2,25 (H-16) com δ_{C} 40,26 (C-16). O sinal em δ_{C} 133,97 não apresentou qualquer correlação, confirmando sua atribuição a C-4''.

No mapa de contornos HMBC (**Fig. A141**, pag. 241) pode-se observar as correlações do sinal em δ_{H} 1,93 (m, H-6'') com os sinais em δ_{C} 133,97 (C-4''), 141,95 (C-3'') e 171,99 (C-5''), do sinal em δ_{H} 2,25 (m, H-16) com δ_{C} 71,86 (H-17), daquele em 3,63 (s, H-1'') com δ_{C} 178,08 (C-19), do sinal em δ_{H} 3,69 a 3,96 (m, H-17) com δ_{C} 101,80 (C-2''), daquele em δ_{H} 5,79 (m, H-2'') com os sinais em δ_{C} 71,86 (C-17), 133,97 (C-4'') e 171,99 (C-5''), e do sinal em δ_{H} 6,79 (m, H-3'') com os sinais em δ_{C} 101,80 (C-2''), 133,97 (C-4'') e 171,99 (C-5''). A observação de tais correlações confirmam as respectivas atribuições.

Os dados dos espectros no IV, de RMN e o valor observado para o íon $\text{M}+\text{Na}^+$ ($m/z = 453,7701$) no espectro de massas (**Fig. A142**, pág. 241) permitiram

identificar de forma inequívoca o composto **29** como sendo **ent-16 α -cauran-17-oxi-(2'',5''-diidro-4''-metil-5''-oxo-2''-furanila)-19-oato de metila**.

3.3.4.8 – Identificação do giberelato de 2',5'-diidro-4'-metil-5'-oxo-2'-furanila (**30**)



O composto **30** foi obtido como um sólido branco com 62 % de rendimento a partir da reação do ácido giberélico (GA₃) com a lactona **27**.

O espectro no IV (**Fig. A145**, pag. 243) apresentou bandas em 3453 cm⁻¹ (estiramento O-H), 2932 a 2872 cm⁻¹ (estiramento C-H), 1782 cm⁻¹ (estiramento C=O lactona), 1747 cm⁻¹ (estiramento C=O lactona), e em 1655 cm⁻¹ (estiramento C=C exocíclica).

Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C para o composto **30** foram bastante semelhantes aos do GA₃ (**Figs. A143 e A144**, pag. 242), apresentando deslocamentos químicos próximos para os núcleos do esqueleto caurânico.

O espectro de RMN de ¹H (**Fig. 3.15**, pag. 114) apresentou um simpleto em δ_H 1,25, referente aos hidrogênios metílicos H-18; três dupletos em δ_H 2,81 ($J = 10,8$ Hz), em δ_H 3,24 ($J = 10,8$ Hz), e em δ_H 4,16 ($J = 3,7$ Hz), relativos a H-6, a H-5, e a H-3, respectivamente; dois duplos dupletos, em δ_H 5,91 ($J = 9,3, 3,7$ Hz), atribuído a H-2, e em δ_H 6,31 ($J = 9,3, 0,7$ Hz), atribuído a H-1; e três multipletos em δ_H 6,90, 6,93, e 2,00 atribuídos a H-3', H-2' e H-6' respectivamente. Os sinais referentes a H-17 apresentaram-se como um simpleto largo em δ_H 5,00 e um multipletos em δ_H 5,28 (**Tabela 3.11**, pag. 124).

A análise do espectro de RMN de ¹³C (**Fig. 3.16**, pag. 114) mostrou a presença de 24 sinais, sendo aquele referente a C-7 observado em δ_C 170,60. Os

sinais em δ_C 92,47, 151,56, 134,93, 170,80 e 10,69 foram atribuídos a C-2', C-3', C-4', C-5' e C-6' respectivamente (**Tabela 3.12**, pag. 125).

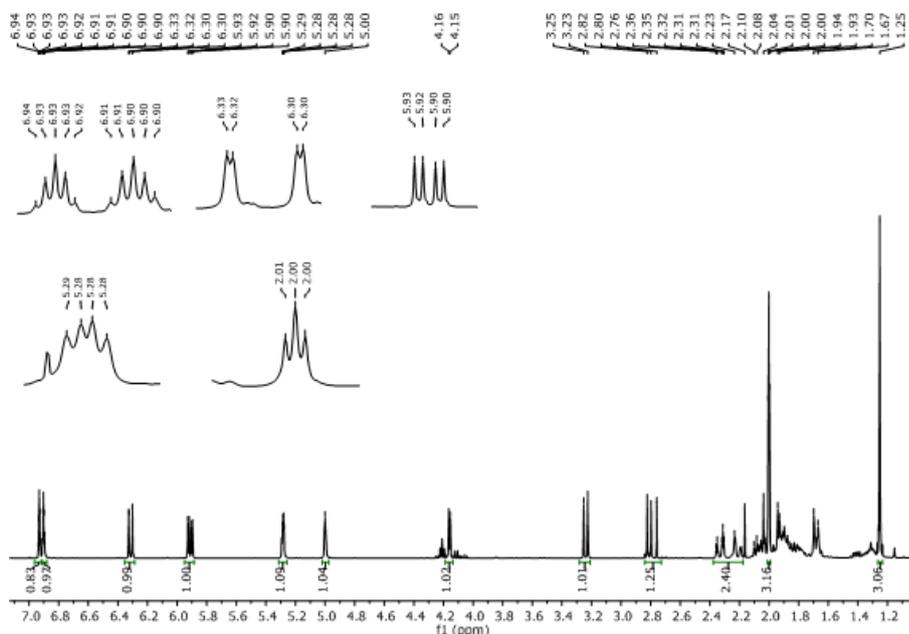


Figura 3.15 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **30**.

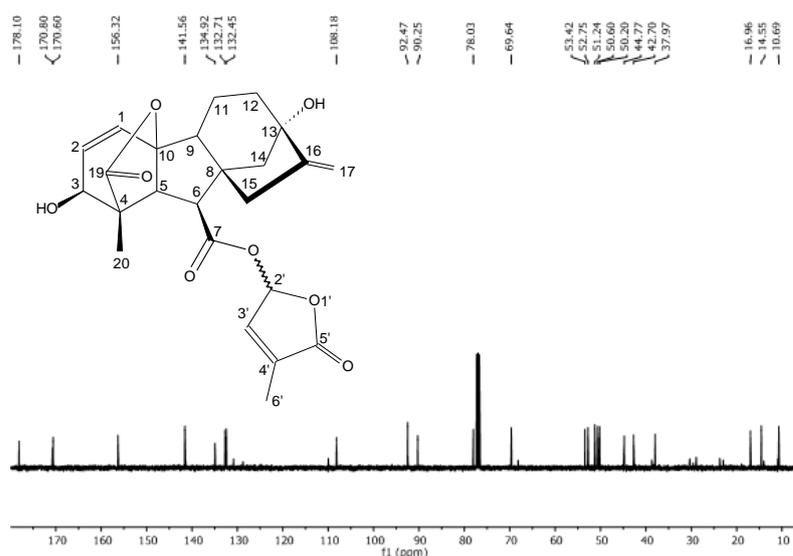


Figura 3.16 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **30**.

No mapa de contornos COSY (**Fig. A146**, pag. 243) destacam-se as correlações entre os sinais em δ_H 6,31 (dd, H-1) e 5,91 (dd, H-2), entre os sinais em δ_H 5,91 (dd, H-2) e 4,16 (d, H-3), e entre aqueles em δ_H 3,24 (d, H-5) e 2,81 (d, H-6). Foi também observada a correlação dos multipletos em δ_H 6,90 (H-3') e 6,93 (H-2') com o multipletto em δ_H 2,00 (H-6').

No mapa de contornos HSQC (**Fig. 3.17**) pôde-se observar a correlação dos sinais em δ_H 2,00 (m, H-6') com aqueles em δ_C 10,69 (C-6'), de δ_H 6,90 (m, H-3') com δ_C 92,47 (C-2'), e dos sinais em δ_H 6,93 (m, H-2') com δ_C 151,56 (C-3'). O sinal em δ_C 134,93 não apresentou qualquer correlação, confirmando sua atribuição a C-4'.

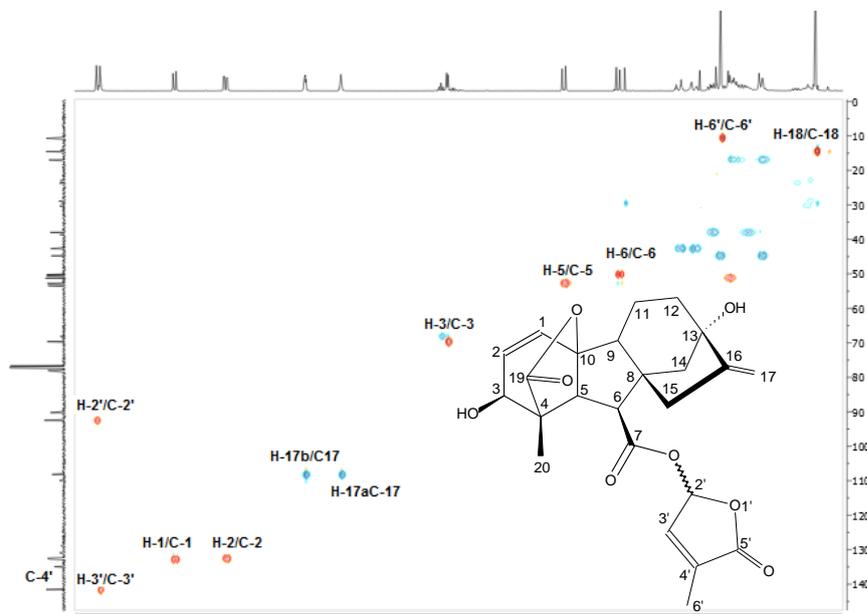
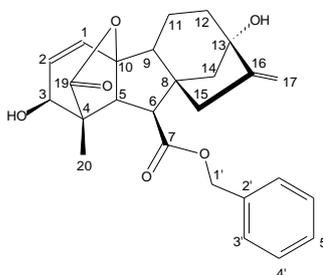


Figura 3.17 – Mapa de contornos HSQC (400 MHz, CD_3COCD_3) de **30**.

Os dados dos espectros no IV, de RMN e a observação no espectro de massas (**Fig. A147**, pag. 244) do íon $M+Na^+$ ($m/z = 465,1553$) permitiram identificar o composto **30** como **giberelato de 2',5'-diidro-4'-metil-5'-oxo-2'-furanila**.

3.3.4.9 – Identificação do giberelato de benzila (31)



O composto **31**, obtido pela reação do ácido giberélico (GA₃) com o brometo de benzila, de acordo com metodologia descrita por Chen e colaboradores (2009), foi purificado como um sólido branco com 74 % de rendimento.

O espectro no IV (**Fig. A148**, pag. 244), apresentou as bandas em 3450 cm⁻¹ (estiramento O-H), 1757 cm⁻¹ (estiramento C=O lactona), 1735 cm⁻¹ (estiramento C=O éster), 1655 cm⁻¹ (estiramento C=C exocíclica), e 1450 cm⁻¹ (estiramento C=C aromático).

O espectro de RMN de ¹H (**Fig. A149**, pag. 245) apresentou dois simpletos em δ_H 1,13 e 3,85, referentes a H-18 e 13-O-H respectivamente, três dupletos em δ_H 2,75 ($J = 10,8$ Hz), em δ_H 3,29 ($J = 10,8$ Hz) e em δ_H 4,72 ($J = 6,7$ Hz), relativos a H-6, a H-5, e a 3-O-H, respectivamente; três duplos dupletos, em δ_H 4,04 ($J = 6,5, 3,7$ Hz), em δ_H 5,89 ($J = 9,3, 3,7$ Hz) e em δ_H 6,37 ($J = 9,3, 0,8$ Hz), atribuídos a H-3, a H-2, e a H-1; um duplo duplete em δ_H 5,20, sobreposto em 5,18 a δ_H H17, relativo a H-1' e um multiplete entre δ_H 7,31-7,45, relativos aos sinais de hidrogênios aromáticos H-3', H-4' e H-5'. Os sinais referentes a H-17 apresentaram como um multiplete em δ_H 4,81 e um simpleto largo sobreposto a H-1' em δ_H 5,18 (**Tabela 3.11**, pag. 124).

A análise do espectro de RMN de ¹³C (**Fig. A150**, pag. 245) indicou a presença de 24 sinais, sendo aquele relativo a C-7 observado em δ_C 171,63. Os sinais em δ_C 66,23, 136,22, 128,25, 128,41 e 128,08 foram atribuídos a C-1', C-2', C-3', C-4' e C-5' respectivamente (**Tabela 3.12**, pag. 125).

No mapa de contornos COSY (**Fig. A151**, pag. 246), dentre as correlações observadas, pode-se ser destacar aquelas entre os sinais em δ_H 4,04 (dd, H-3) e 4,72 (d, 3-O-H), entre os sinais em δ_H 5,89 (dd, H-2) e 4,04 (dd, H-3), entre os sinais em δ_H 6,37 (dd, H-1) e 5,89 (dd, H-2), e entre os sinais em δ_H 3,29 (d, H-5) e 2,75 (d, H-6).

No mapa de contornos HSQC (**Fig. 3.18**, pag. 117) pode-se observar a correlação para os sinais de hidrogênio e carbono característicos do esqueleto caurânico de GA₃, confirmando as respectivas atribuições. Pode-se também verificar

a correlação dos sinais em δ_H 7,31 e 7,45 (m, H-3', H-4'e H-5') com δ_C 128,25, 128,41 e 128,08, e dos sinais em δ_H 5,20 (q, H-1') com δ_C 66,23 (C-1'). O sinal em δ_C 136,22 não apresentou qualquer correlação, confirmando sua atribuição a C-2'.

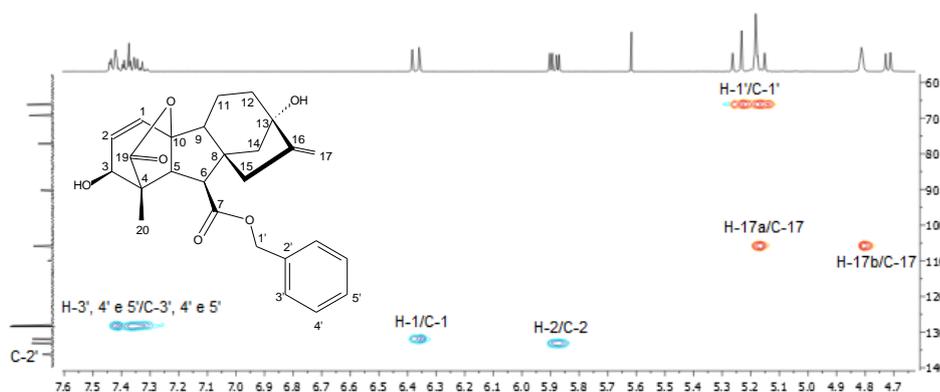


Figura 3.18 – Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz, C₂D₆CO) de **31**.

No mapa de contornos HMBC (**Fig. 3.19**), pôde-se visualizar as correlações do sinal em δ_H 5,20 (q, H-1') com δ_C 171,63 (C-7), 136,22 (C-2') e 128,25 (C-3') e as correlações do sinal entre δ_H 7,31-7,45 (m, H-3', H-4'e H-5') com δ_C 66,23 (C-1') e 136,22 (C-2').

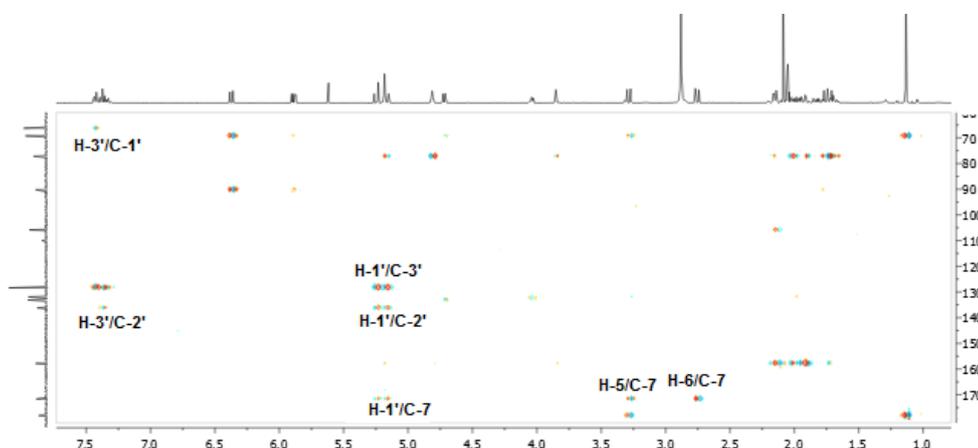
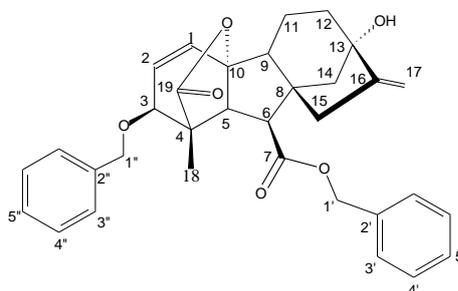


Figura 3.19 – Expansão do mapa de contornos HMBC (400 MHz, C₂D₆CO) de **31**.

Os dados dos espectros no IV, de RMN e a observação no espectro de massas (**Fig. A154**, pag. 247) do íon M+Na⁺ ($m/z = 459,1808$) permitiram identificar o composto **31** como sendo o **giberelato de benzila**.

3.3.4.10 – Identificação do 3-benziloxi-giberelato de benzila (32)



O composto **32**, obtido pela reação do ácido giberélico (GA_3) com excesso de brometo de benzila, foi purificado como um sólido branco com 22,5 % de rendimento.

No espectro na região do IV (**Fig. A155**, pag. 248) observou-se as bandas em 3429 cm^{-1} (estiramento O-H), 3090 , 3069 e 3034 cm^{-1} (estiramento C-H de aromático), 2946 a 2872 cm^{-1} (estiramento C-H alifático), 1770 cm^{-1} (estiramento C=O lactona), 1722 cm^{-1} (estiramento C=O éster), 1655 cm^{-1} (estiramento C=C exocíclica) e 1458 cm^{-1} (estiramento C=C aromático).

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A156**, pag. 248) apresentou dois simpletos em δ_{H} 1,21 e 4,63, referentes à H-18 e H-1'', respectivamente, três dupletos em δ_{H} 2,79 ($J = 10,9\text{ Hz}$), em δ_{H} 3,39 ($J = 10,9\text{ Hz}$) e em δ_{H} 3,86 ($J = 3,7\text{ Hz}$), relativos à H-6, a H-5, e a H-3 respectivamente; dois duplos dupletos, em δ_{H} 5,89 ($J = 9,4, 3,6\text{ Hz}$), atribuído a H-2, e em δ_{H} 6,27 ($J = 9,4, 0,5\text{ Hz}$), atribuído a H-1; um multipletto em δ_{H} 5,17, atribuído a H-1' e sinais sobrepostos entre δ_{H} 7,28-7,42, atribuídos aos hidrogênios aromáticos. Os sinais relativos a H-17a e H-17b foram visualizados como um simpleto em δ_{H} 4,88 e um tripleto em δ_{H} 5,23 ($J = 2\text{ Hz}$), respectivamente (**Tabela 3.11**, pag. 124).

O espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A157**, pag. 249) apresentou 29 sinais. O sinal referente a C-7 foi observado em δ_{C} 171,64, enquanto aquele relativo a C-3 foi observado em δ_{C} 75,83. Os sinais em δ_{C} 66,78, 135,39, 128,49, 128,60 e 128,43 foram atribuídos a C-1', C-2', C-3', C-4' e C-5', respectivamente e aqueles em δ_{C}

72,88, 137,62, 127,88, 128,38 e 128,00 foram atribuídos a C-1", C-2", C-3", C-4" e C-5" respectivamente (Tabela 3.12, pag. 125).

No mapa de contornos COSY (Fig. A158, pag. 249) foram observadas as correlações entre os sinais em δ_H 3,39 (d, H-5) e 2,79 (d, H-6), entre aqueles em δ_H 5,89 (dd, H-2) e 3,86 (d, H-3), e entre os sinais em δ_H 6,27 (dd, H-1) e 5,89 (dd, H-2).

No mapa de contornos HSQC (Figs. 3.20 e A159, pag. 250) pôde-se observar a correlação dos sinais em δ_H 7,31 e 7,45 (m, H-3', H-4', H-5', H-3", H-4", H-5" - Ar) com δ_C 128,49, 128,70, 128,43, 127,88, 128,38 e 128,00 (C-3', C-4', C-5', C-3", C-4", C-5", respectivamente); do sinal em δ_H 5,17 (m, H-1') com δ_C 66,78 (C-1') e do sinal em δ_H 4,63 (s, H-1") com δ_C 72,88 (C-1"). Os sinais em δ_C 135,39 e 137,62 não apresentaram qualquer correlação, sendo atribuídos a C-2' e C-2" respectivamente.

No mapa de contornos HMBC (Fig. A160, pag. 250) as correlações características para os sinais de 1H e de ^{13}C relativos ao esqueleto caurânico puderam ser visualizadas, confirmando as atribuições. Pôde-se também visualizar as correlações do sinal em δ_H 4,63 (s, H-1") com δ_C 75,83 (C-3), 127,88 (C-3") e 137,62 (C-2"); as correlações do sinal em δ_H 5,17 (m, H-1') com δ_C 128,49 (C-3'), 135,39 (C-2') e 171,64 (C-7); as correlações dos sinais atribuídos aos hidrogênios aromáticos em δ_H 7,28-7,42 com δ_C 66,78 (C-1') e 72,88 (C-1"), sendo que a atribuição inequívoca a esses dois últimos carbonos se deu pela observação da correlação entre os sinais em δ_H 3,86 (d, H-3) e δ_C 72,88 (C-1").

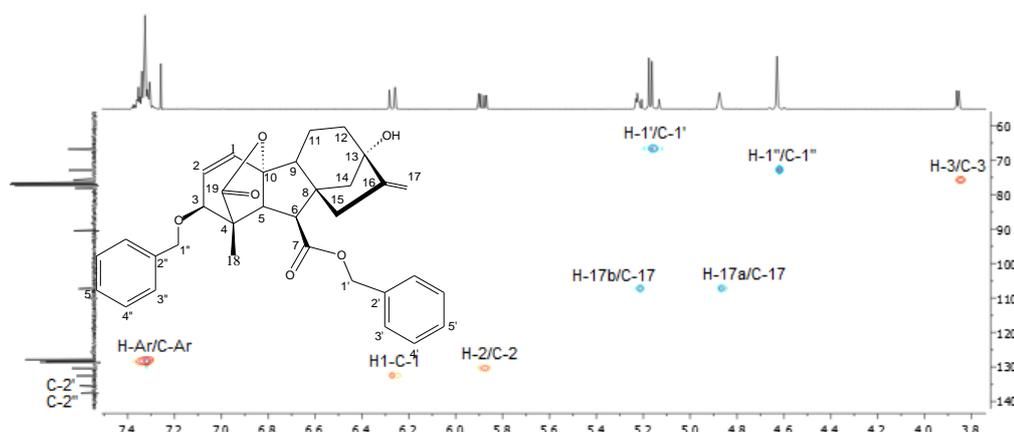
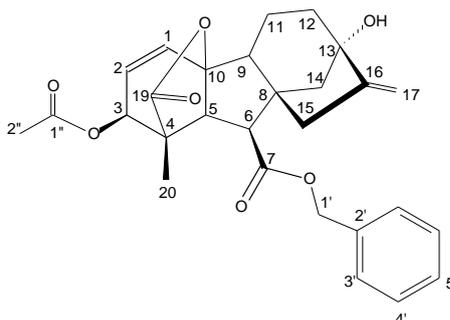


Figura 3.20 – Expansão do mapa de contornos HSQC (400 MHz, $CDCl_3$) de **32**.

Os dados dos espectros no IV, de RMN e a observação no espectro de massas (**Figura A161**, pag. 251) do íon $M+Na^+$ ($m/z = 549,2049$) permitiram identificar de forma inequívoca o composto **32** como sendo **3-benziloxi-giberelato de benzila**.

3.3.4.11 – Identificação do 3-acetil-giberelato de benzila (33)



O composto **33**, uma cera, foi obtido pela reação do giberelato de benzila (**31**) com anidrido acético em piridina, de acordo com metodologia descrita por Kalkote e colaboradores (2001), com 85 % de rendimento.

O espectro na região do IV (**Fig. A162**, pag. 251) apresentou as seguintes bandas: 3510 cm^{-1} (estiramento de O-H), $2935\text{ a }2850\text{ cm}^{-1}$ (estiramento C-H), 1768 cm^{-1} (estiramento de C=O da lactona), 1736 cm^{-1} (estiramento C=O de éster), 1722 cm^{-1} (estiramento de C=O éster), 1655 cm^{-1} (estiramento da ligação C=C exocíclica), 1454 cm^{-1} (estiramento da ligação C=C aromático).

O espectro de RMN de ^1H (**Fig. A163**, pag. 252) apresentou dois simpletos em δ_{H} 1,10 e 2,08, referentes a H-18 e H-2", respectivamente, três dupletos em δ_{H} 2,80 ($J = 10,9\text{ Hz}$), em δ_{H} 3,32 ($J = 10,9\text{ Hz}$) e em δ_{H} 5,31 ($J = 3,8\text{ Hz}$), relativos a H-6, a H-5, e a H-3, respectivamente; dois duplos dupletos, em δ_{H} 5,86 ($J = 9,3, 3,8\text{ Hz}$), atribuído a H-2, e em δ_{H} 6,37 ($J = 9,3; 0,6\text{ Hz}$), atribuído a H-1; um simpleto largo em δ_{H} 5,18, atribuído a H-1' e um multiplete entre δ_{H} 7,28-7,42, atribuído aos hidrogênios aromáticos. Os sinais relativos a H-17a e H-17b foram visualizados como um simpleto largo em δ_{H} 4,89 e um triplete em δ_{H} 5,24 ($J = 2,4\text{ Hz}$), respectivamente (**Tabela 3.11**, pag. 124).

O espectro de RMN de ^{13}C (**Fig. A164**, pag. 252) apresentou 26 sinais, sendo aquele em δ_{C} 171,6 atribuído a C-7, enquanto aquele relativo a C-3 foi observado em δ_{C} 70,21. Os sinais em δ_{C} 66,95, 135,25, 128,58, 128,63 e 128,44 foram atribuídos a C-1', C-2', C-3', C-4' e C-5', respectivamente e aqueles em δ_{C} 169,96 e 20,76 a C-1'' e C-2'', respectivamente (**Tabela 3.12**, pag. 125).

No mapa de contornos COSY (**Fig. A165**, pag. 253) foram observadas as correlações entre os sinais em δ_{H} 3,32 (d, H-5) e 2,80 (d, H-6), entre os sinais em δ_{H} 5,86 (dd, H-2) e 5,31 (d, H-3), e entre os sinais em δ_{H} 6,37 (dd, H-1) e 5,86 (dd, H-2).

No mapa de contornos HSQC (**Fig. A166**, pag. 253) pode-se observar a correlação dos sinais em δ_{H} 7,32-7,38 (m, H-3', H-4' e H-5'- Ar) com δ_{C} 128,8, 128,63 e 128,44 (C-3', C-4' e C-5') e dos sinais em δ_{H} 5,18 (sl, H-1') com aquele em δ_{C} 66,95 (C-1'). O sinal em δ_{C} 135,25 não apresentou qualquer correlação, sendo atribuído a C-2'. No mapa de contornos HMBC (**Fig. A167**, pag. 254) pode-se visualizar as correlações dos sinais em δ_{H} 1,10 (s, H-18), 3,32 (d, H-5) e 5,18 (sl, H-1) com δ_{C} 69,64 (C-3); dos sinais em δ_{H} 2,80 (d, H-6), 3,32 (d, H-5) e 5,18 (sl, H-1') com δ_{C} 171,6 (C-7); dos sinais em δ_{H} 2,08 (s, H-2'') e 5,31 (d, H-3) com δ_{C} 169,96 (C-1''); do sinal em δ_{H} 5,18 (sl, H-1') com δ_{C} 128,44 (C-3); dos sinais em δ_{H} 5,18 (sl, H-1') e 7,32-7,38 com δ_{C} 135,25 (C-2'), e dos sinais entre δ_{H} 7,32-7,38 com δ_{C} 66,95 (C-1').

Os dados dos espectros no IV, de RMN e a observação no espectro de massas (**Fig. A168**, pág. 254) do íon $\text{M}+\text{Na}^+$ ($m/z = 501,1892$) permitiram identificar de forma inequívoca o composto **33** como sendo o **3-acetil-giberelato de benzila**.

Tabela 3.9 – Dados de RMN de ^1H (400 MHz, δ) do ácido caurenico (1) e dos compostos **23-25**, **28** e **29**.

| H | 1 | 23 | 24 | 25 | 28 | 29 |
|-------------------|---------------|-------------------|--|---------------------------|---------------|-------------------------------|
| H-20 | 0,95 (s, 3H) | 0,81 (s, 3H) | 0,73 (s, 3H) | 1,03 (s, 3H) | 0,89 (s, 3H) | 0,80 (s, 3H) |
| H-18 | 1,24 (s, 3H) | 1,16 (s, 3H) | 1,15 (s, 3H) | 0,92 (s, 3H) | 1,22 (s, 3H) | 1,15 (s, 3H) |
| H-13 | 2,63 (sl, 1H) | 2,14 (sl, 1H) | 2,18 (m, 1H) | 2,02 (d, 1H) | 2,64 (m, 1H) | 2,14 (sl, 1H) |
| H-17 _a | 4,74 (sl, 1H) | 3,67-3,74 (m, 2H) | 3,74 (dd, $J = 10,5; 6,0$ Hz, 1H, H-17) e 3,94 ($J = 10,4; 8,2$ Hz, 1H, H-17) | 3,61 (m, 2H) | 4,74 (sl, 1H) | 3,69-3,75 e 3,90-3,96 (m, 2H) |
| H-17 _b | 4,79 (sl, 1H) | # | # | # | 4,80 (sl, 1H) | # |
| H-9 | # | # | 1,25 (sl, 1H) | # | # | # |
| H-11 | # | # | 3,82 (dl, $J = 5,6$ Hz, 1H) | # | # | # |
| H-14 | # | # | 1,35 (m, 2H) | # | # | # |
| H-16 | # | # | 1,53 (m, 1H) | # | # | 2,25 (m, 1H) |
| H-19 | # | # | # | 3,70 (d, 1H, 3,33 (d, 1H) | # | # |
| H-1' | # | 3,63 (s, 3H) | 3,61 (s, 3H) | # | # | 3,63 (s, 3H) |
| H-2' | # | # | # | # | 6,88 (m, 1H) | # |
| H-3' | # | # | # | # | 6,91 (m, 1H) | # |
| H-6' | # | # | # | # | 2,01 (m, 3H) | # |
| H-2'' | # | # | # | # | # | 5,79 (m, 1H) |
| H-3'' | # | # | # | # | # | 6,79 (m, 1H) |
| H-6'' | # | # | # | # | # | 1,93 (m, 3H) |

sinais inexistentes ou não visualizados.

Tabela 3.10 – Dados de RMN de ^{13}C (100 MHz, δ) do ácido caurenico (1) e dos compostos 23-25, 28 e 29.

| Carbono | 1 | 23 | 24 | 25 | 28 | 29 |
|---------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|
| 1 | 40,66 | 40,73 | 39,76 | 41,59 | 40,55 | 40,71 |
| 2 | 19,06 | 19,14 | 18,89 | 19,11 | 19,01 | 19,12 |
| 3 | 37,74 | 39,40 | 37,87 | 36,52 | 37,86 | 39,39 |
| 4 | 43,81 | 43,58 | 43,51 | 39,58 | 44,16 | 43,78 |
| 5 | 57,01 | 56,95 | 56,66 | 58,08 | 57,05 | 56,95 |
| 6 | 21,80 | 22,20 | 21,90 | 21,47 | 21,85 | 22,17 |
| 7 | 41,25 | 42,06 | 39,79 | 43,62 | 41,15 | 41,94 |
| 8 | 43,72 | 43,78 | 42,69 | 45,16 | 43,75 | 43,78 |
| 9 | 55,05 | 56,40 | 66,56 | 58,96 | 55,00 | 56,22 |
| 10 | 39,63 | 40,33 | 38,16 | 40,22 | 39,59 | 39,97 |
| 11 | 18,41 | 19,10 | 64,41 | 19,81 | 18,38 | 19,09 |
| 12 | 33,08 | 25,99 | 35,20 | 26,74 | 33,04 | 26,06 |
| 13 | 44,20 | 38,08 | 37,44 | 38,39 | 44,17 | 38,05 |
| 14 | 39,67 | 36,90 | 41,05 | 41,28 | 39,67 | 37,24 |
| 15 | 48,92 | 44,22 | 43,81 | 45,03 | 48,87 | 44,24 |
| 16 | 155,91 | 43,24 | 42,37 | 43,96 | 155,65 | 40,26 |
| 17 | 102,98 | 64,25 | 62,79 | 64,00 | 103,13 | 71,86 |
| 18 | 28,95 | 28,70 | 28,02 | 27,62 | 28,60 | 28,70 |
| 19 | 184,62 | 178,08 | 177,06 | 64,89 | 175,86 | 178,08 |
| 20 | 15,63 | 15,33 | 14,50 | 18,71 | 15,90 | 15,33 |
| 1' | # | 51,08 | 50,40 | # | # | 51,09 |
| 2' | # | # | # | # | 92,32 | 101,80 |
| 3' | # | # | # | # | 142,10 | 142,95 |
| 4' | # | # | # | # | 134,35 | 133,97 |
| 5' | # | # | # | # | 171,28 | 171,99 |
| 6' | # | # | # | # | 10,73 | 10,60 |

sinais inexistentes ou não visualizados.

Tabela 3.11 – Dados de RMN de ^1H (400 MHz, δ) dos compostos GA_3 e **30-33**.

| H | GA_3 | 30 | 31 | 32 | 33 |
|-------------------|---------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| H-1 | 6,36 (dd, 1H) | 6,31 (dd, $J = 9,3, 0,7$ Hz, 1H) | 6,37 (dd, $J = 9,3, 0,8$ Hz, 1H) | 6,27 (dd, $J = 9,4, 0,5$ Hz, 1H) | 6,37 (dd, $J = 9,3, 0,6$ Hz, 1H) |
| H-2 | 5,86 (dd, 1H) | 5,91 (dd, $J = 9,3, 3,7$ Hz, 1H) | 5,89 (dd, $J = 9,3, 3,7$ Hz, 1H) | 5,89 (dd, $J = 9,4, 3,6$ Hz, 1H) | 5,86 (dd, $J = 9,3, 3,8$ Hz, 1H) |
| H-3 | 3,98 (dd, 1H) | 4,16 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H) | 4,04 (dd, $J = 6,5, 3,7$ Hz, 1H) | 3,86 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H) | 5,31 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H) |
| H-5 | 3,21 (d, 1H) | 3,24 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H) | 3,29 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H) | 3,39 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H) | 3,32 (d, 1H) |
| H-6 | 2,65 (d, 1H) | 2,81 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H) | 2,75 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H) | 2,79 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H) | 2,80 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H) |
| H-17 _a | 4,94 (sl, 1H) | 5,00 (sl, 1H) | 4,81 (m, 1H) | 4,88 (s, 1H) | 4,89 (sl, 1H) |
| H-17 _b | 5,21 (tl, 1H) | 5,28 (m, 1H) | 5,18 (sl*, 1H) | 5,23 (tl, $J = 2,0$ Hz, 1H) | 5,24 (tl, $J = 2,4$ Hz, 1H) |
| H-18 | 1,20 (s, 3H) | 1,25 (s, 3H) | 1,13 (s, 3H) | 1,21 (s, 3H) | 1,10 (s, 3H) |
| H-1' | # | # | 5,20 (dd, 2H) | 5,17 (m, 2H) | 5,18 (sl, 2H) |
| H-2' | # | 6,93 (m, 1H) | # | # | # |
| H-3' | # | 6,90 (m, 1H) | 7,31-7,45 (m*, 5H) | 7,28-7,42 (m*, 5H) | 7,32-7,38 (m*, 5H) |
| H-4' | # | # | 7,31-7,45 (m*, 5H) | 7,28-7,42 (m*, 5H) | 7,32-7,38 (m*, 5H) |
| H-5' | # | # | 7,31-7,45 (m*, 5H) | 7,28-7,42 (m*, 5H) | 7,32-7,38 (m*, 5H) |
| H-6' | # | 2,00 (m, 3H) | # | # | # |
| OH-3 | # | # | 4,72 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H) | # | # |
| OH-13 | # | # | 3,85 (s, 1H) | # | # |
| H-1'' | # | # | # | 4,63 (s, 2H) | # |
| H-2'' | # | # | # | # | 2,08 (s, 3H) |
| H-3'' | # | # | # | 7,28-7,42 (m*, 5H) | # |
| H-4'' | # | # | # | 7,28-7,42 (m*, 5H) | # |
| H-5'' | # | # | # | 7,28-7,42 (m*, 5H) | # |

sinais inexistentes ou não visualizados.

Tabela 3.12 – Dados de RMN de ^{13}C (100MHz, δ) dos compostos GA₃ e 30-33.

| Carbono | GA ₃ | 23 | 24 | 25 | 26 |
|---------|-----------------|--------|--------|--------|--------|
| 1 | 133,07 | 132,71 | 131,89 | 132,54 | 134,18 |
| 2 | 133,83 | 132,45 | 133,12 | 130,40 | 129,10 |
| 3 | 70,33 | 69,64 | 69,25 | 75,83 | 70,21 |
| 4 | 54,79 | 53,42 | 53,35 | 53,58 | 52,09 |
| 5 | 53,80 | 52,75 | 52,72 | 53,44 | 53,44 |
| 6 | 52,21 | 51,24 | 51,11 | 50,89 | 50,62 |
| 7 | 180,82 | 170,60 | 171,63 | 171,64 | 171,60 |
| 8 | 51,03 | 50,20 | 50,33 | 50,41 | 50,41 |
| 9 | 51,99 | 50,60 | 51,10 | 51,13 | 51,13 |
| 10 | 92,27 | 90,25 | 90,20 | 90,49 | 90,03 |
| 11 | 17,76 | 16,96 | 16,75 | 16,98 | 16,92 |
| 12 | 39,58 | 37,97 | 38,91 | 38,09 | 38,06 |
| 13 | 78,40 | 78,03 | 77,16 | 78,12 | 78,06 |
| 14 | 45,34 | 44,77 | 44,72 | 42,90 | 44,79 |
| 15 | 43,98 | 42,70 | 42,94 | 44,89 | 42,83 |
| 16 | 158,12 | 156,32 | 157,80 | 157,05 | 156,83 |
| 17 | 107,34 | 108,18 | 105,86 | 107,31 | 107,47 |
| 18 | 14,75 | 14,55 | 14,14 | 14,59 | 14,29 |
| 19 | 175,03 | 178,10 | 178,09 | 178,50 | 177,05 |
| 1' | # | # | 66,23 | 66,78 | 66,95 |
| 2' | # | 92,47 | 136,22 | 135,39 | 135,25 |
| 3' | # | 151,56 | 128,25 | 128,49 | 128,44 |
| 4' | # | 134,93 | 128,41 | 128,60 | 128,63 |
| 5' | # | 170,80 | 128,09 | 128,43 | 128,58 |
| 6' | # | 10,69 | # | # | # |
| 1'' | # | # | # | 72,88 | 169,96 |
| 2'' | # | # | # | 137,62 | 20,76 |
| 3'' | # | # | # | 127,88 | # |
| 4'' | # | # | # | 128,38 | # |
| 5'' | # | # | # | 128,00 | # |

sinais inexistentes ou não visualizados.

4 – Testes biológicos e de adsorção e dessorção

4.1 – Avaliação da atividade fitotóxica em placas de Petri

4.1.1 – Introdução

As estratégias para obtenção de substâncias com atividade fitotóxica e, portanto, com potencial para utilização como herbicidas, envolvem a verificação da atividade de extratos brutos e/ou substâncias químicas puras sobre determinados sistemas biológicos (bioensaios). Dentre os bioensaios preliminares mais importantes e amplamente utilizados pode-se citar o monitoramento, em placas de Petri, da germinação e crescimento de plantículas (raízes e partes aéreas) de espécies com alto teor de germinação e crescimento rápido, chamadas de “espécies indicadoras”. As mais utilizadas são a *Lactuca sativa* L. (alface), *Raphanus sativus* L. (rabanete) e *Lepidium sativum* L. (agrião). A utilização de ervas daninhas em tais testes ocorre geralmente somente após ser comprovada a atividade fitotóxica nos testes preliminares utilizando-se espécies indicadoras (MACÍAS et al., 2000). Em trabalho anterior (BOAVENTURA et al., 2008), as amidas **3-10** apresentaram excelente atividade sobre a *Lactuca sativa*. Assim, neste trabalho essas amidas e as demais obtidas (**4-6**, **11-16** e **20**) além da amina **19** (**Fig. 3.1**, pag. 64 ou **Apêndice 2**, pag. 255) foram avaliadas quanto à sua fitotoxicidade sobre duas ervas daninhas, a *Digitaria insularis* (monocotiledônea) e a *Bidens pilosa* (dicotiledônea), que estão presentes tanto em culturas perenes quanto em culturas anuais em todo o planeta, reduzindo de maneira drástica a produtividade destas culturas.

O gênero *Digitaria* compreende cerca de 300 espécies de plantas distribuídas em diferentes regiões do planeta, tanto em locais de clima tropical quanto de subtropical. A espécie *D. insularis*, conhecida vulgarmente como capim-amargoso é uma espécie nativa das Américas, e é frequentemente encontrada em pastagens, cafezais, pomares, beiras de estradas e terrenos baldios (GEMELLI et al., 2012). Essa espécie forma touceiras e floresce durante praticamente todo o verão, sendo uma das mais importantes espécies infestantes no sistema de plantio direto de cereais (MACHADO et al., 2008).

O gênero *Bidens* compreende cerca de 240 espécies com distribuição cosmopolita. Conhecida vulgarmente como picão preto, *B. pilosa* é uma planta largamente dispersa em várias regiões do mundo, ocorrendo em maior quantidade na América do Sul. No Brasil é encontrada praticamente em todo o território, com maior concentração nas áreas agrícolas da região Centro-Sul, onde constitui numa das mais importantes plantas infestantes (ADEGAS et al., 2003).

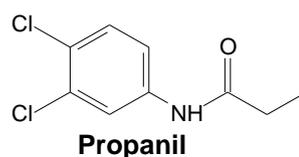
4.1.2 – Parte experimental

A avaliação preliminar em placas de Petri da atividade fitotóxica dos derivados obtidos foi realizada observando-se seu efeito sobre o crescimento e a germinação de sementes de *B. pilosa* e *D. insularis*, sendo utilizada a metodologia descrita por Boaventura e colaboradores (2008). Os testes foram realizados no laboratório de Química Orgânica do Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da UFMG, sob a responsabilidade da orientadora deste trabalho e com a colaboração da professora doutora Queila Garcia do Departamento de Fisiologia Vegetal do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.

As sementes de *B. pilosa* e *D. insularis* foram gentilmente cedidas pelo Dr. Décio Karam da EMBRAPA Milho e Sorgo – Sete Lagoas – Minas Gerais. Todas as sementes pequenas ou danificadas foram desprezadas.

Sobre cada placa de Petri de 100 mm, contendo dois papéis Whatman de 90 mm, foram adicionadas 20 sementes da espécie selecionada (*B. pilosa* ou *D. insularis*) e 10 mL das soluções contendo as substâncias a serem testadas (nas concentrações 1,0 mM, 100,0, 10,0 e 1,0 μ M). As soluções-teste foram preparadas por dissolução das substâncias em água deionizada tamponada com 10 mM do ácido 2-(*N*-morfolino)etanossulfônico e seu pH ajustado para 6,0-6,5 com solução aquosa de NaOH. O controle negativo (branco) foi a mesma solução tampão utilizada para dissolução das substâncias-teste, e o controle positivo, o herbicida Propanil, nas mesmas concentrações utilizadas nas soluções teste. As substâncias mais insolúveis em água foram inicialmente dissolvidas em acetona e posteriormente incorporadas na solução tampão, sendo o solvente evaporado em seguida por

banho-maria. A dissolução foi promovida por banho em ultrassom. As soluções menos concentradas foram obtidas por diluições seriais a partir da solução 1,0 mM. Os testes foram realizados sempre em quadruplicatas para cada concentração e para os controles. As placas de Petri foram fechadas e incubadas em câmara de germinação Fanem modelo 347 CDG com controle de temperatura a 25 °C e luminosidade alternada a cada 12 horas. As sementes de *B. pilosa* foram incubadas por um período de sete dias enquanto aquelas de *D. insularis* foram incubadas por 14 dias. Após esses períodos de tempo, as placas foram abertas e a germinação verificada (**Fig. 4.1**, pag. 129). Quando esta ocorreu, as raízes e partes aéreas foram dispostas em placas de vidro e, utilizado-se uma régua como escala, estas foram fotografadas (**Fig. 4.2**, pag. 129), sendo os comprimentos medidos utilizando-se o software Image J (**Fig 4.3**, pag. 129).



Os cálculos da porcentagem de crescimento em relação ao branco e aquele do erro foram feitos utilizando-se as equações abaixo:

$$\% \text{ de crescimento} = \frac{Am - B}{B} \times 100 \qquad \text{Erro} = \left| \frac{\Delta Am}{B} - \frac{Am \cdot \Delta B}{B^2} \right| \times 100\%$$

Os parâmetros Am e B são os valores médios da germinação ou do crescimento das raízes ou partes aéreas para as amostras e para o branco, respectivamente, enquanto ΔAm e ΔB são os erros estatísticos calculados para as amostras e para o branco, respectivamente, considerando-se um intervalo de confiança de 95%.

Os dados obtidos foram submetidos a análises estatísticas de significância por teste *t-student* e gráficos foram montados utilizando programa Microcal Origin 6.0.

As concentrações inibitórias para 50% das sementes (IC_{50}) foram obtidas por regressão linear após construção dos gráficos.



Figura 4.1 – Placa de Petri contendo raízes e partes aéreas.



Figura 4.2 – Raízes e partes aéreas, obtidas para *B. pilosa*, após período de incubação.

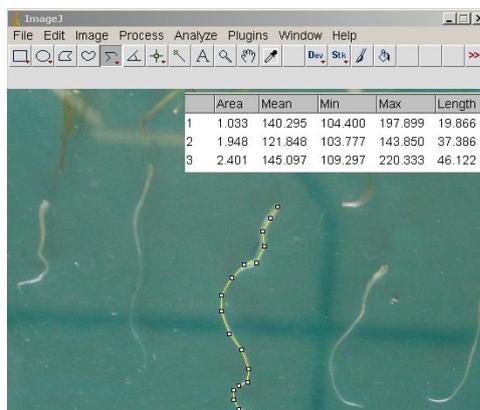


Figura 4.3 – Medidas de comprimento das plantículas utilizando o programa ImageJ.

4.1.3 – Resultados e discussão

Os resultados obtidos nos testes de germinação e avaliação do crescimento de raízes e partes aéreas estão apresentados nas **Figuras 4.4-4.9** (pags. 130-133), em forma de gráficos de barras.

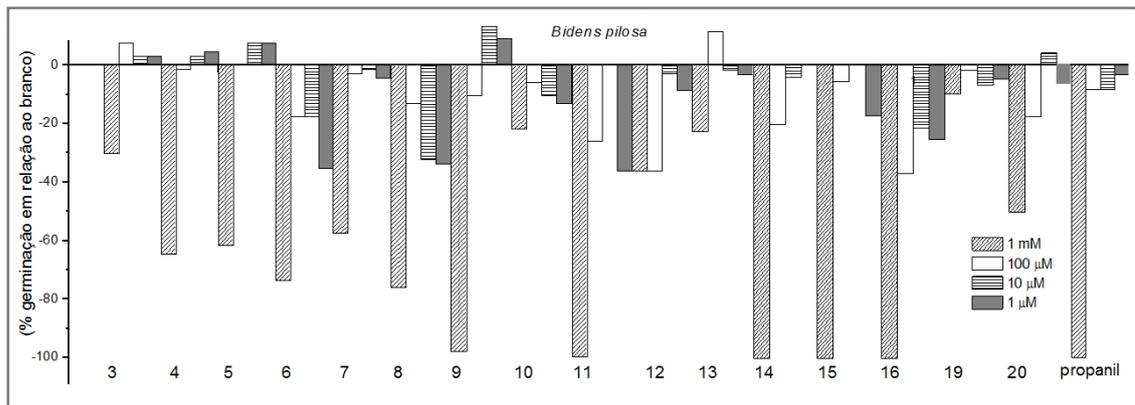


Figura 4.4 – Efeito do Propanil e dos compostos 3-16, 19 e 20 sobre a germinação de sementes de *B. pilosa*.

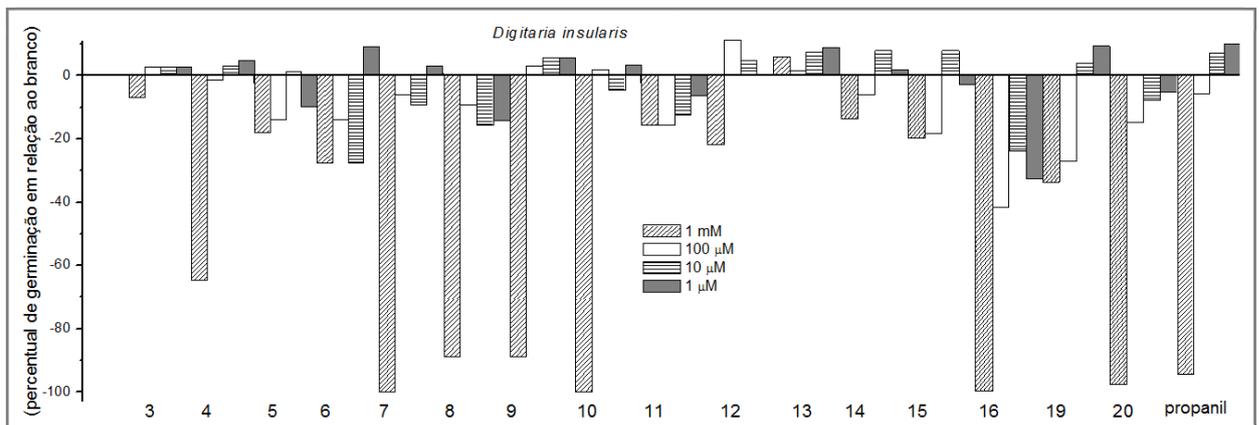


Figura 4.5 – Efeito do Propanil e dos compostos 3-16, 19 e 20 sobre a germinação de sementes de *D. insularis*.

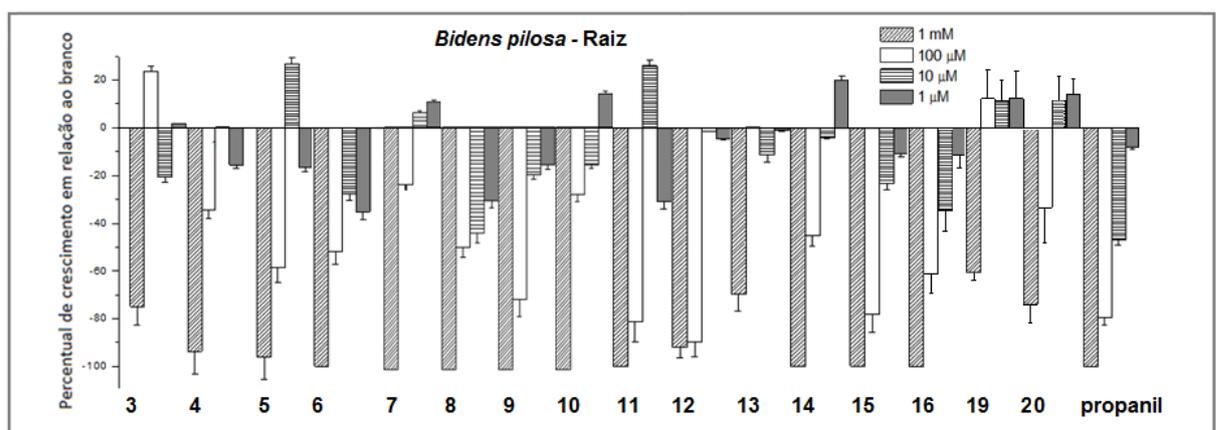


Figura 4.6 – Efeito dos compostos 3-16, 19 e 20 sobre o crescimento da raiz de *B. pilosa*.

Para todas as amidas foi observado forte efeito inibitório tanto no crescimento radicular quanto da parte aérea na concentração de 1,0 mM em ambas as espécies testadas. Nessa concentração, os derivados **9**, **11**, **14**, **15** e **16** inibiram completamente a germinação de *B. pilosa*, enquanto os derivados **7**, **10** e **16** inibiram completamente a germinação de *D. insularis*. Para esta última, os compostos **8**, **9** e **20** inibiram a germinação em mais de 80 %.

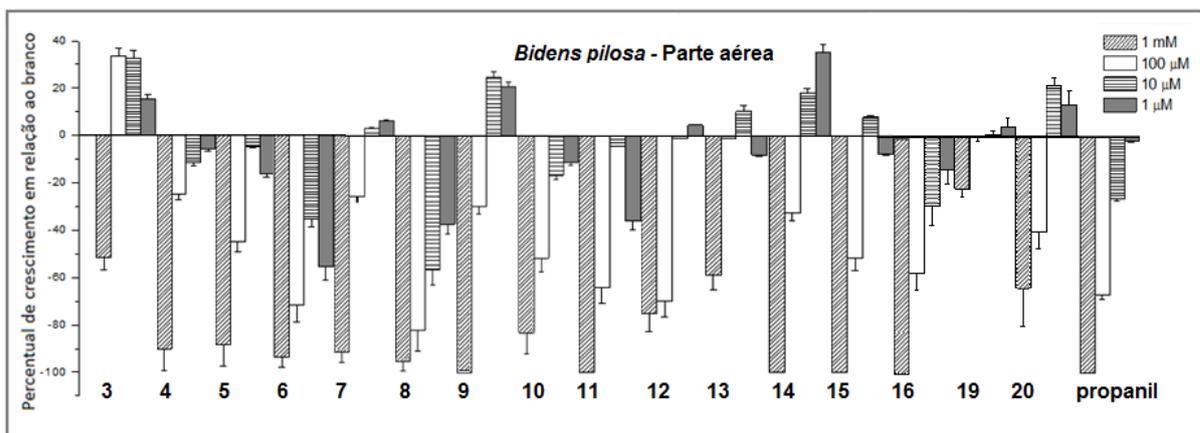


Figura 4.7 – Efeito dos compostos 3-16, 19 e 20 sobre o crescimento das partes aéreas de *B. pilosa*.

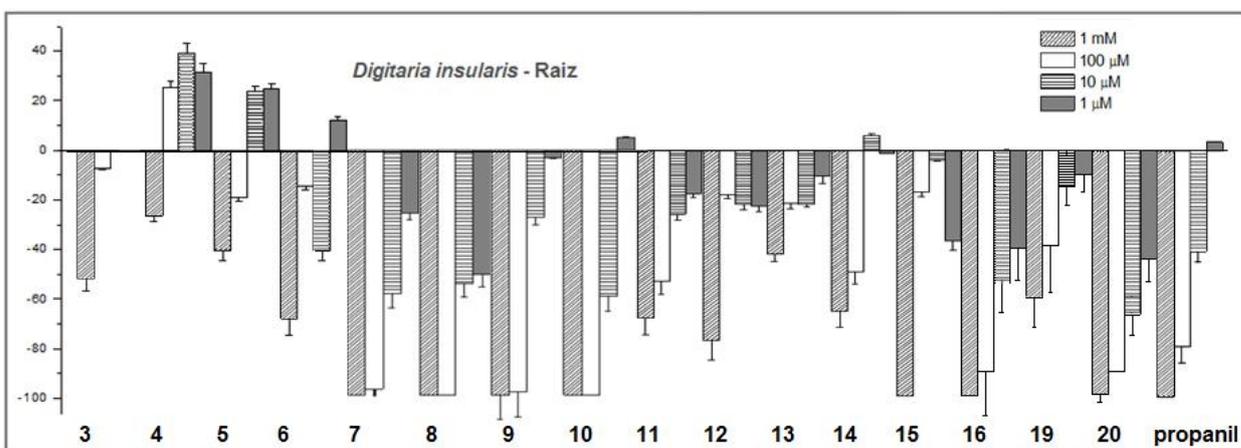


Figura 4.8 – Efeito dos compostos 3-16, 19 e 20 sobre o crescimento da raiz de *D. insularis*.

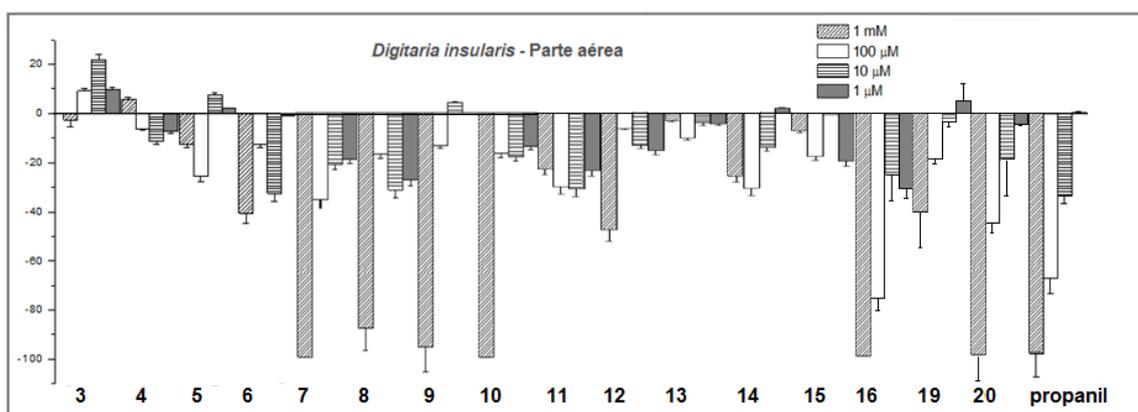


Figura 4.9 – Efeito dos compostos **3-16**, **19** e **20** sobre o crescimento das partes aéreas de *D. insularis*.

A inibição do crescimento da raiz de *B. pilosa* na concentração de 1,0 mM foi de 100 % ou sem diferença estatística para os derivados **7**, **8**, **9-12**, **14-16**. Para os derivados **4**, **5** e **6**, a inibição nessa concentração foi em torno de 90 %, enquanto os derivados **3** e **13**, apresentaram taxas de inibição acima de 70 % de inibição. A inibição do crescimento das partes aéreas de *B. pilosa* na concentração de 1,0 mM foi de 100% ou sem diferença estatística significativa para os derivados **8**, **9**, **11**, **14**, **15** e **16**. Os derivados **4-7** e **10**, também apresentaram efeito inibitório considerável nesta concentração, em torno de 90 %.

A inibição do crescimento da raiz de *D. insularis* na concentração de 1,0 mM foi de 100% ou com diferença estatística insignificante para os derivados **7** a **10**, sendo que os derivados **8**, **9**, **15** e **16** também apresentaram forte inibição nesta concentração (acima de 90 %).

Na concentração de 100 μM, os derivados **7-10**, **16** e **20** apresentaram atividade inibitória sobre o crescimento da raiz semelhante àquela apresentada na concentração superior, para ambas a *D. insularis*. Também nessa concentração e também sobre as raízes foi observado forte inibição dos derivados **5**, **6**, **8**, **9**, **11**, **12**, **15** e **16** sobre *B. pilosa*, e de **11**, **16** e **20** sobre *D. insularis*.

Para as monoamidas derivadas das diaminas aromáticas (**4-6**), os efeitos inibitórios foram maiores para *B. pilosa* que para *D. insularis*. A amida **6** apresentou a melhor atividade dentre as três, inibindo o crescimento de raízes e partes aéreas de *B. pilosa* mesmo na menor concentração testada (1,0 μM).

Para as amidas derivadas de diaminas alifáticas (**7-10**), o efeito inibitório, apesar de ter sido praticamente total para ambas as espécies testadas na concentração de 1,0 mM, foi mais pronunciado para *D. insularis*, sendo também observada inibição total na concentração de 100 µM e inibição significativa em praticamente todas as concentrações. Dentre estas amidas, aquela que apresentou melhor efeito inibitório foi a **8**, podendo ser constatado tal efeito de forma significativa mesmo em concentrações mais baixas.

Para as amidas derivadas de hidroxilaminas (**11-13**), todas apresentaram inibição, sendo que a amida **11** foi a mais ativa, inibindo o crescimento da raiz e caule das duas espécies mesmo nas concentrações mais baixas. Quando comparado com as amidas derivadas de diaminas alifáticas, com mesmo número de carbono (amidas **8-10**), aquelas derivadas de hidroxilaminas foram menos ativas.

Os derivados aromáticos clorados (**14 e 15**) apresentaram melhor efeito inibitório para *B. pilosa*, sendo que tal efeito pôde ser observado de forma pronunciado nas concentrações de 1,0 mM e 100 µM. Elas também apresentaram atividade superior àquela do derivado da anilina (**3**), não clorada.

Com relação à atividade inibitória observada para os derivados **19 e 20**, obtidos a partir das amidas **7 e 9**, respectivamente, pôde-se concluir que tanto a presença da função amida quanto a da ligação dupla exocíclica são importantes para esta atividade. Em ambos os casos, tanto na germinação quanto no crescimento de ambas as espécies, a amina **19** e o derivado hidrogenado **20**, apresentou brusca redução da inibição, se comparado às amidas **7 e 9**, podendo-se assim constatar a importância destas funções para a atividade fitotóxica.

O Propanil, utilizado como controle positivo, inibiu totalmente a germinação de *B. pilosa* e de *D. insularis*, a 1,0 mM. Nas demais concentrações, a inibição foi decrescente, sendo cerca de 80% para raiz e 65% para as partes aéreas de ambas as espécies a 100 µM; e em torno de 40% para raiz e 30% para caule de ambas as espécies a 10,0 µM. Na concentração de 1,0 µM não houve inibição significativa desse composto.

Em comparação com as amidas testadas pode-se observar que **6**, **8-12**, **14-16** apresentaram efeitos inibitórios semelhantes ou superiores àquele deste herbicida.

Dentre as monoamidas com maior atividade fitotóxica, a **7** foi aquela que apresentou maior linearidade, sendo possível a realização do cálculo de IC_{50} das raízes e partes aéreas de ambas espécies (**Fig 4.10**, abaixo).

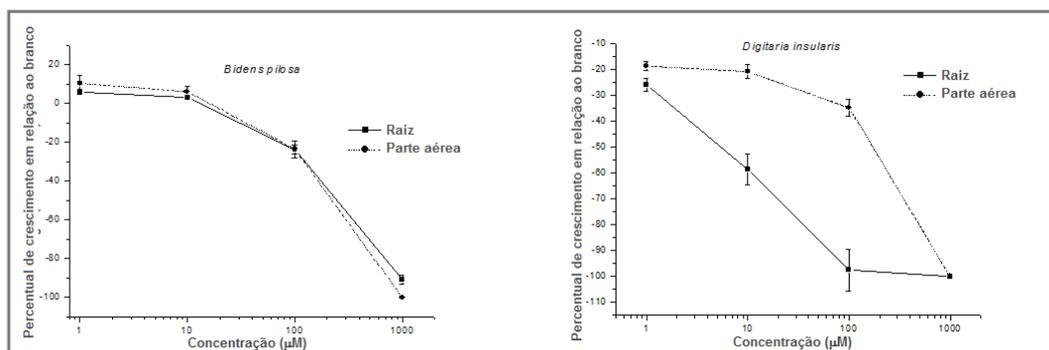


Figura 4.10 – IC_{50} para a amida **7** sobre *B. pilosa* e *D. insularis*.

Para a espécie *D. insularis* o IC_{50} para a inibição do crescimento radicular foi de 8,71 μM , enquanto para a inibição do crescimento de parte aérea foi de 22,5 μM . Para a espécie *B. pilosa* o IC_{50} para a inibição do crescimento radicular foi de 91,4 μM , enquanto para a inibição do crescimento de parte aérea foi de 72,5 μM .

4.2 – Cálculos de log P

4.2.1 - Introdução

Um dos parâmetros utilizados para quantificar a lipofilicidade de um composto é o log P , em que P é a razão entre as concentrações de determinada substância em fase orgânica e em fase aquosa, sendo denominado “coeficiente de partição”. Quanto maior o log P mais lipofílica é determinada substância. Para determinação de tal parâmetro foi utilizado o programa Molinspiration (<http://molinspiration.com/egi-bin/properties>).

4.2.2 – Resultados e discussão

Os valores de $\log P$ calculados para os compostos **3-16**, **19** e **20** estão relacionados na **Tabela 4.1**.

Tabela 4.1 – Valores de $\log P$ para os compostos **3-16**, **19** e **20**.

| Composto | $\log P$ | Composto | $\log P$ |
|-----------|----------|-----------|----------|
| 3 | 6,22 | 11 | 4,22 |
| 4 | 5,66 | 12 | 4,50 |
| 5 | 5,28 | 13 | 4,77 |
| 6 | 5,30 | 14 | 7,51 |
| 7 | 4,07 | 15 | 7,51 |
| 8 | 3,66 | 16 | 8,88 |
| 9 | 3,93 | 19 | 4,75 |
| 10 | 4,20 | 20 | 4,10 |

A regra dos 5, ou regra de Lipinski, é considerada como referência para se definir perfis estruturais e físico-químicos ótimos para atividade e biodisponibilidade de candidatos a fármaco e agroquímicos, dentre eles herbicidas (TICE, 2001). De acordo com tal regra, o valor limite de $\log P$ de 4,15 é apropriado para herbicidas. Conforme observado na **Tabela 4.1**, as monoamidas **7-10** e **20** obtidas a partir de diaminas simétricas ($\log P$ entre 3,66 e 4,20), apresentaram valores próximos a este valor, tendo sido observado que as amidas **7-10** estão entre aquelas que apresentaram maior atividade no teste de fitotoxicidade sobre as duas ervas daninhas. A amida **20**, apesar de apresentar $\log P$ próximo ao valor apropriado, não foi tão ativa possivelmente devido à ausência da ligação dupla exocíclica. As amidas derivadas de diaminas aromáticas ($\log P$ entre 5,28 e 5,66) apresentam maior lipofilicidade que as amidas alifáticas **7-10** e foram menos ativas no teste de inibição; as hidroxilamidas **11 - 13** ($\log P$ entre 4,22 e 4,77) apresentaram valores de $\log P$ ligeiramente maiores que aqueles das amidas **7-10** e foram menos ativas. Foi também observado o aumento da lipofilicidade com o aumento do comprimento cadeia carbônica. As amidas cloradas **14** e **15** ($\log P = 7,51$) apresentavam aumento da lipofilicidade em relação à anilina **3** ($\log P = 6,22$), mas neste caso, foram mais ativas, possivelmente devido a um dos outros parâmetros. A amida **16**, apesar de

ser a mais lipofílica ($\log P = 8,88$), foi uma das que apresentou, para ambas as espécies, maior fitotoxicidade, sugerindo que outros parâmetros, além da lipofilicidade, podem contribuir de forma mais significativa para tal atividade.

4.3 – Avaliação da atividade fitotóxica em casa de vegetação

4.3.1 – Introdução

Tendo sido observada atividade inibitória significativa sobre a germinação e crescimento de *B. pilosa* e *D. insularis* em placas de Petri para a amida **9**, esse composto foi selecionado para ser submetido a avaliação de tal atividade em casa de vegetação, a fim de verificar a reprodutibilidade deste efeito quando a substância é aplicada diretamente no solo. Para tal, foram novamente utilizadas as duas ervas daninhas citadas acima. Os testes foram realizados em colaboração do Doutor Décio Karam do Laboratório de Plantas Daninhas da EMBRAPA Milho e Sorgo – Sete Lagoas – Minas Gerais.

4.3.2 – Parte experimental

Vasos de material plástico branco com volume de 170 mL foram preenchidos com solo latoso vermelho, classificação EMBRAPA (LVdf-Sete Lagoas), adubados com 1 % de fosfato super simples, solução aquosa 30% de sulfato de amônio, solução aquosa 5 % de KI e calcário dolomítico a 150 g/100 L. Em cada vaso foram adicionadas cinco sementes da espécie selecionada (*B. pilosa* ou *D. insularis*) e 10 mL das soluções-teste (25, 50, 100, 200, μM). As soluções-teste foram preparadas por dissolução da amida **9** em água deionizada. Como controle positivo foi utilizado o herbicida Propanil nas mesmas concentrações das soluções-teste e como controle negativo (branco) foi utilizado o mesmo solo com adição de 10 mL de água deionizada. Os testes foram realizados em triplicata. As sementes foram incubadas por um período de 21 dias em casa de vegetação com temperatura variando entre 21-33 °C. A irrigação foi feita duas vezes ao dia com 20 mL de água deionizada por

vaso. Durante o período de incubação, ocorrendo a germinação, foi realizado o acompanhamento diário do desenvolvimento de parte das plantículas, sendo atribuídos valores de acordo com a escala de fitotoxicidade proposta pela EWRC (1964), a qual varia de 1 a 9, sendo que 1 significa ausência de sintomas e 9 morte da planta (**Tabela 4.2**, abaixo).

Tabela 4.2 – Escala de fitotoxicidade proposta pela EWRC (1964).

| Avaliação | Descrição |
|-----------|---|
| 1 | Sem dano (testemunha) |
| 2 | Pequenas alterações visíveis em algumas plantas (descoloração, deformação) |
| 3 | Pequenas alterações visíveis em muitas plantas (clorose e encarquilhamento) |
| 4 | Forte descoloração ou razoável deformação, sem ocorrer necrose |
| 5 | Necrose de algumas folhas, acompanhada de deformação em folhas e brotos |
| 6 | Redução no porte das plantas, encarquilhamento e necrose das folhas |
| 7 | Mais de 80% das folhas destruídas |
| 8 | Danos extremamente graves, sobrando pequenas áreas verdes nas plantas |
| 9 | Morte da planta |

Após o período de incubação e observação, as plantículas foram retiradas dos vasos e colocadas em estufa com circulação forçada de ar a 60 °C para secagem e avaliação da massa seca das mesmas.

Os testes foram repetidos, porém com aplicação prévia da substância **9** ao solo com intervalo de 10 dias da introdução das sementes, a fim de se verificar o efeito residual. Neste teste foi ainda utilizada a concentração de 300 µM, não utilizada anteriormente.

4.3.3 - Resultados e Discussão

A atividade fitotóxica em casa de vegetação foi avaliada a partir da observação da germinação de sementes de *B. pilosa* e *D. insularis*, e do acompanhamento do crescimento após a germinação, utilizando-se a tabela EWRC, além do cálculo da quantidade de massa seca no final do experimento.

Foi observada inibição total da germinação para o composto **9** apenas na concentração de 200 µM, quando aplicado ao solo no mesmo dia do plantio das

sementes. Para as demais concentrações testadas não houve inibição significativa da germinação de nenhuma das duas espécies.

Os resultados de atividade fitotóxica para a amida **9** e para o herbicida Propanil quando aplicados ao solo no mesmo dia do plantio das sementes se encontram nas **Tabelas 4.3 e 4.4** e na **Figura 4.11A**, enquanto os resultados de atividade fitotóxica residual para as mesmas substâncias se encontram nas **Tabelas 4.5 e 4.6** e na **Figura 4.11B**. Ambos os compostos testados (amida **9** e Propanil) demonstraram atividade inibitória do crescimento, sendo verificados danos durante o desenvolvimento das partes aéreas e diminuição da massa seca em relação ao branco. No entanto, tal atividade foi mais pronunciada para *D. insularis* que para *B. pilosa*. Para ambas as espécies os efeitos inibitórios da amida **9** foram superiores àqueles do Propanil.

Para ambas as espécies, os efeitos danosos para as partes aéreas foram verificados a partir da concentração de 50 μM , para a amida **9**, enquanto que para o Propanil tal verificação se deu a partir de 100 μM . Nessas concentrações foram observadas pequenas alterações visíveis no porte da planta, como clorose e encarquilhamento, enquanto para concentrações maiores foram observados desde forte descoloração das folhas, até necrose e deformação de folhas e brotos.

Nos testes residuais a amida **9** e o Propanil exibiram inibição em todas as concentrações testadas, sendo a atividade aumentada com o aumento da concentração. Para ambas as espécies, o efeito inibitório de **9** foi superior àquele do Propanil (**Fig. 4.11B**). Para a espécie *B. pilosa* (**Tabela 4.5**) foram observados danos nas plantas a partir da concentração de 100 μM para as duas espécies testadas, sendo este efeito observado a partir do sétimo dia e aumentando até o vigésimo, sendo que nas concentrações maiores foi observada a morte da planta. Para a espécie *D. insularis* (**Tabela 4.6**) foram observados danos significativos apenas para a amida **9**, a partir da concentração de 100 μM , a partir do décimo quarto dia até o vigésimo. Na concentração maior (300 μM) foi observada a morte das plantas ao final do experimento.

Tabela 4.3 – Fitotoxicidade em casa de vegetação para *B. pilosa*.

| Dias | Amida 9 | | | | Dias | Propanil | | | |
|------|------------|------------|-------------|-------------|------|------------|------------|-------------|-------------|
| | 25 μ M | 50 μ M | 100 μ M | 200 μ M | | 25 μ M | 50 μ M | 100 μ M | 200 μ M |
| 5 | 1 | 1 | 3 | 3 | 5 | 1 | 1 | 3 | 3 |
| 7 | 1 | 3 | 4 | 5 | 7 | 1 | 1 | 4 | 4 |
| 14 | 1 | 3 | 5 | 6 | 14 | 1 | 1 | 4 | 4 |
| 21 | 1 | 3 | 6 | 6 | 21 | 1 | 1 | 4 | 5 |

Tabela 4.4 – Fitotoxicidade em casa de vegetação para *D. insularis*.

| Dias | Amida 9 | | | | Dias | Propanil | | | |
|------|------------|------------|-------------|-------------|------|------------|------------|-------------|-------------|
| | 25 μ M | 50 μ M | 100 μ M | 200 μ M | | 25 μ M | 50 μ M | 100 μ M | 200 μ M |
| 5 | 1 | 1 | 1 | - | 5 | 1 | 1 | 1 | 4 |
| 7 | 1 | 2 | 3 | - | 7 | 1 | 1 | 3 | 4 |
| 14 | 1 | 3 | 3 | - | 14 | 2 | 2 | 4 | 6 |
| 21 | 1 | 3 | 4 | - | 21 | 2 | 2 | 5 | 6 |

Tabela 4.5 – Fitotoxicidade residual em casa de vegetação para *Bidens pilosa*.

| Dias | Amida 9 | | | | | Dias | Propanil | | | | |
|------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| | 25 μ M | 50 μ M | 100 μ M | 200 μ M | 300 μ M | | 25 μ M | 50 μ M | 100 μ M | 200 μ M | 300 μ M |
| 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 |
| 7 | 1 | 1 | 3 | 4 | 6 | 7 | 1 | 1 | 3 | 4 | 6 |
| 14 | 1 | 1 | 4 | 5 | 7 | 14 | 1 | 1 | 4 | 5 | 7 |
| 17 | 1 | 1 | 4 | 5 | 7 | 17 | 1 | 1 | 4 | 5 | 7 |
| 21 | 1 | 1 | 5 | 6 | 9 | 21 | 1 | 1 | 5 | 6 | 9 |

Tabela 4.6 – Fitotoxicidade residual em casa de vegetação para *D. insularis*.

| Dias | Amida 9 | | | | | Dias | Propanil | | | | |
|------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| | 25 μ M | 50 μ M | 100 μ M | 200 μ M | 300 μ M | | 25 μ M | 50 μ M | 100 μ M | 200 μ M | 300 μ M |
| 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 5 | 1 | 1 | 1 | 2 | 5 | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 7 | 1 | 1 | 1 | 3 | 7 | 7 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 14 | 1 | 1 | 3 | 4 | 6 | 14 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 17 | 1 | 1 | 3 | 4 | 8 | 17 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 21 | 1 | 1 | 5 | 7 | 9 | 21 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 |

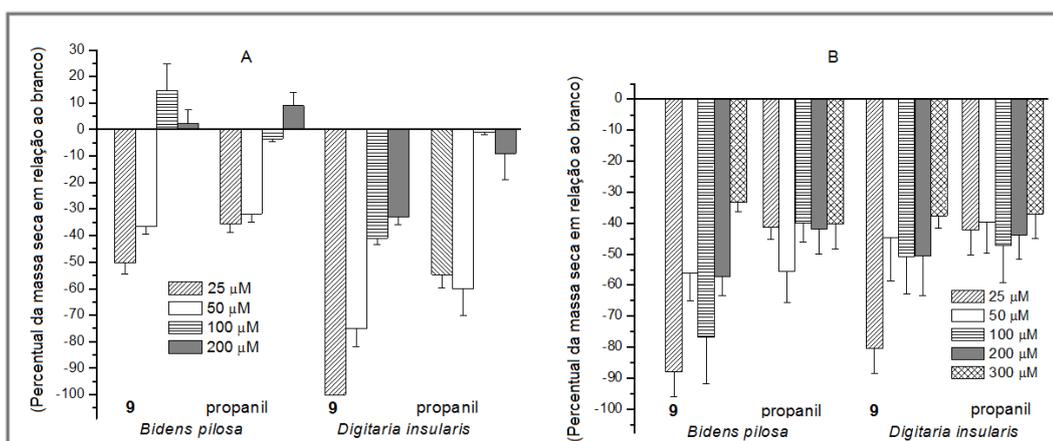


Figura 4.11 - Efeito da amida 9 e do herbicida Propanil sobre a massa seca de *B. pilosa* e *D. insularis*, quando aplicados no solo no mesmo dia de plantio da semente (A) e após 10 dias – teste residual (B)

4.4 – Adsorção e dessorção

4.4.1 – Introdução

Os processos de adsorção e dessorção são determinantes no destino e movimento de herbicidas no solo (AHMAD et al., 2001). A adsorção é um processo importante para se compreender a distribuição de agrotóxicos no ambiente, estando diretamente relacionada com a movimentação, persistência e atividade dos herbicidas, além de sua disponibilidade para degradação ou lixiviação (LUCHINI & ANDREA, 2002). Vários são os fatores que podem influenciar nesses processos, ligados tanto à composição do solo quanto a características físico-químicas do herbicida (VIVIAN et al., 2007). A adsorção ocorre quando uma molécula se liga à superfície do solo, enquanto a dessorção está relacionada com a liberação da molécula em meio líquido (ROGER & BHUIYAN, 1995). Desse modo, o composto **9**, o qual apresentou reprodutibilidade quanto aos efeitos fitotóxicos em casa de vegetação, foi selecionado a fim de se verificar sua adsorção e dessorção no solo.

Os testes foram realizados em parceria com a EMBRAPA sob orientação dos pesquisadores Décio Karam e Maria Lucia Ferreira Simeone com colaboração de Fabiano Okumura e Wilton Tavares da Silva.

4.4.2 – Metodologia

4.4.2.1 – Coleta e caracterização do solo e do composto a ser avaliado

O solo selecionado, latosso vermelho (LVdf-Sete Lagoas), foi coletado em área isenta da aplicação de herbicidas na profundidade de 0 a 20 cm, peneirados em tamiz com malha de 2 mm e posteriormente secos à temperatura ambiente ao ar e à sombra até 2,98 % de umidade. Em seguida, foram armazenados em sacos plásticos. Foi realizada sua caracterização físico-química (**Tabela 4.7**, pag. 141), além da identificação de minerais presentes na fração argilosa.

Tabela 4.7 – Principais características físicas e químicas do solo utilizado no estudo de adsorção e dessorção.

| | | | |
|----------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|
| pH | $H^+ + Al^{+3}$ (cmolc/dm ³) | Fósforo (mg/dm ³) | Matéria orgânica (dag/kg) |
| 4,9 | 8,22 | 1,67 | 4,40 |
| Carbono (%) | Al^{+3} (cmolc/dm ³) | Ca^{+2} (cmolc/dm ³) | Mg^{+2} (cmolc/dm ³) |
| 2,56 | 0,08 | 0,42 | 0,02 |
| K^+ (mg/dm ³) | SB (cmolc/dm ³) | CTC (cmolc/dm ³) | V (%) |
| 4 | 0,45 | 8,67 | 5 |
| Sat Al (%) | B (mg/ dm ³) | Cu^{+2} (mg/dm ³) | Fe^{+2} (mg/dm ³) |
| 15 | - | 0,77 | 43,15 |
| Mn^{+2} (mg/ dm ³) | Zn^{+2} (mg/ dm ³) | Areia grossa (dag/kg) | Areia fina (dag/kg) |
| 9,29 | 0,18 | 8 | 4 |
| Silte (dag/kg) | Argila (dag/kg) | | |
| 10 | 78 | | |

SB = soma das bases, CTC = capacidade de troca de cátions, V = saturação de bases.

4.4.2.2 – Determinação do tempo de equilíbrio

Para determinação do tempo de equilíbrio foi utilizado o método *Batch slurry*, baseado na OECD (1993). Inicialmente foi preparada uma solução de **9** na concentração de 10 mg/L em $CaCl_2$ 0,01 M. Em dezesseis tubos Falcon foram adicionados 2 g do solo selecionado, sendo que em 14 deles foram adicionados 10 mL da solução preparada do composto **9** e em dois deles 10 mL da solução de $CaCl_2$ 0,01 mol/L sem o composto. O pH foi ajustado para $5,4 \pm 0,1$ utilizando-se solução de NaOH 0,2 M ou HCl 0,1 M. Os tubos foram colocados, em duplicata, sob agitação orbital em sala com temperatura controlada a 26 ± 1 °C em diferentes intervalos de tempo: 4, 8, 16, 24, 32, 40 e 48 horas. Após cada intervalo de tempo, cada tubo foi centrifugado a 1600 xg por 7 minutos em centrífuga digital Hanil (modelo Combi 514R) com controlador de temperatura a 23 °C. O sobrenadante foi posteriormente filtrado em filtro Milipore com membrana PTFE de 0,45 µM para análise cromatográfica. A quantificação foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

O tempo de equilíbrio foi considerado quando a concentração da solução analisada permaneceu constante.

4.4.2.3 – Determinação da adsorção e da dessorção

Inicialmente foi preparada uma solução 1 g/L da amida 9 em metanol. Tal solução foi utilizada para preparação posterior de soluções nas concentrações 1, 5, 10, 25, 50 e 100 µg/mL em CaCl₂ 0,01 mol/L. Em tubos Falcon foram adicionados 2 g do solo selecionado e 10 mL das soluções preparadas. O pH foi ajustado para 5,4 ± 0,1 com soluções de HCl 0,1 M ou NaOH 0,2 M. Os tubos foram colocados sob agitação orbital por 24 horas, período este estabelecido como sendo o tempo de equilíbrio. Após esse período cada tubo foi centrifugado a 1600 xg por sete minutos e o sobrenadante foi posteriormente filtrado em filtro *Milipore*.

A quantificação foi realizada em um sistema cromatográfico acoplado a um espectrômetro de massas da *Thermo Scientific* modelo TSQ *Quantum Access Max*, utilizando coluna C18 ACE 2,1 mm x 150 mm, e fase móvel um mistura de solução de ácido acético 1% (v/v) e acetonitrila, com gradiente de concentração variando de 10 a 100% da segunda. O volume de injeção foi de 10 µL de amostra. As análises estatísticas bem como a confecção dos gráficos foram feitas no programa *Sigma Plot 11.0*.

Para o teste de dessorção, após a retirada do sobrenadante do tubo de maior concentração, foram readicionados 10 mL da solução de CaCl₂ 0,01 mol/L sem a presença da amida 9. Novamente os tubos foram submetidos aos mesmos procedimentos de agitação, centrifugação, filtração. Este procedimento para dessorção foi repetido por três vezes. Todos os testes foram feitos em duplicata. Em seguida, foi feita a quantificação por CLAE.

Após a quantificação do composto 9, que ficou na solução em equilíbrio com o solo (C_e) em µg/mL, utilizou-se a equação $x/m = v/m (C_p - C_e)$ para calcular a quantidade do herbicida adsorvido ao solo (x/m), em mL/g; sendo v = volume da solução de CaCl₂ 0,01 mol/L adicionado com a amida 9 (mL), m = massa de substrato (g solo) e C_p = concentração do composto 9 na solução-padrão adicionada (µg/mL).

Após obtenção dos valores de x/m e de posse do valor de C_e , utilizou-se a equação de Freundlich para obtenção dos coeficientes de adsorção. Conhecidas como isotermas de Freundlich, as curvas são muito usadas para ensaios de adsorção de herbicidas em solos e servem de interpretação do processo adsorptivo, estabelecendo a correlação entre a quantidade de composto adsorvido (x/m) e a quantidade na solução em equilíbrio (C_e).

A partir da equação $\log x/m = (1/n)\log C_e + \log K_f$, ajustaram-se os dados obtidos, sendo K_f e $1/n$ as constantes empíricas que representam a capacidade e intensidade de adsorção, respectivamente. Tais constantes podem ser obtidas pela linearização da equação, que se relacionando com uma equação genérica de reta ($y = ax + b$) em que $1/n$ é o valor de a enquanto K_f pode ser determinado aplicando-se a função inversa logarítmica do valor de b .

Para obtenção dos coeficientes de dessorção e avaliação dos resultados de adsorção, os parâmetros de Freundlich x/m e C_e foram submetidos à função logarítmica, sendo estimadas as equações lineares com os parâmetros $\log K_f$ e n .

A partir das equações de regressões lineares de $\log (x/m)$ em função de $\log (C_e)$, aplicou-se o teste F a 5% de probabilidade, com o objetivo de testar a igualdade dos modelos de cada solo, em cada herbicida, separadamente. A análise de correlação de Pearson também foi realizada entre as propriedades dos solos estudados, e os coeficientes obtidos foram K_f e n , a 5% de probabilidade pelo teste t.

4.4.3 – Resultados e discussão

Nos ensaios de determinação do tempo de equilíbrio realizados para o composto **9** no solo selecionado, observou-se que, a partir de 24 horas de agitação, a concentração da solução de **9** em contato com o solo não se alterou, sendo este o tempo estipulado posteriormente para os testes de adsorção e dessorção (**Fig. 4.12**, pag. 144).

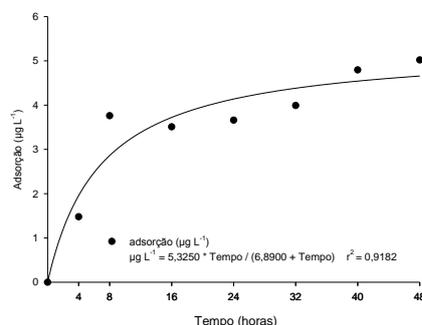


Figura 4.12 – Estimativa de curva de cinética de adsorção para o composto **9** no solo selecionado, em função do tempo em horas.

Os resultados de adsorção da amida **9** no solo selecionado estão apresentados na **Figura 4.13**. O K_f apresentado foi de 19,55, bem superior a de outros herbicidas testados no mesmo solo, como ametrina e trifloxissulfuron, que apresentaram $K_f = 6,75$ e $5,57$ mL/g respectivamente em estudos anteriores (VIVIAN et al., 2007). No entanto pode-se classificar tal K_f como de baixa capacidade adsorptiva (de 0 a 24) (IBAMA, 1990). O valor de K_f indica a capacidade de adsorção, e quanto maior este valor, maior será tal capacidade. O solo selecionado é considerado um solo com alto teor de matéria orgânica, o que pode favorecer o alto valor de K_f . Segundo Brusseau & Rao (1989), a matéria orgânica é o principal material adsorvente do solo, atuando na retenção de compostos iônicos e não iônicos, por possuírem sítios tridimensionais.

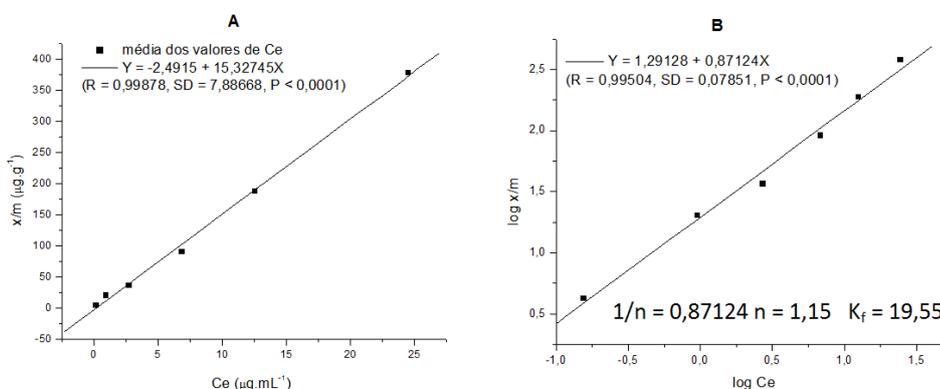


Figura 4.13 – Isotermas de adsorção Freundlich para a amida **9** em solo vermelho latoso, expressas em valores de C_e (A) e $\log C_e$ (B).

Os valores de $1/n$ estão relacionados com a linearidade do modelo, e, em geral, variam para herbicidas de 0,7 a 1. Isothermas lineares são observadas para herbicidas de maior hidrofobicidade (DON WAUCHOPE et al., 2002). O valor de $1/n$ para a amida **9** foi de 0,87, um ótimo resultado para **9**.

Os resultados de dessorção para a amida **9** no solo selecionado estão apresentados nas **Figuras 4.14 e 4.15**. O valor de K_f para dessorção (4,87) foi inferior ao valor de K_f para adsorção, indicando baixa capacidade de dessorção, e uma maior afinidade para tal composto ao solo relacionado. Tal observação pode indicar baixo potencial de lixiviação e alto potencial de persistência no solo. Tal fato pode ser sugestivo para explicar os efeitos fitotóxicos residuais apresentados na página 139.

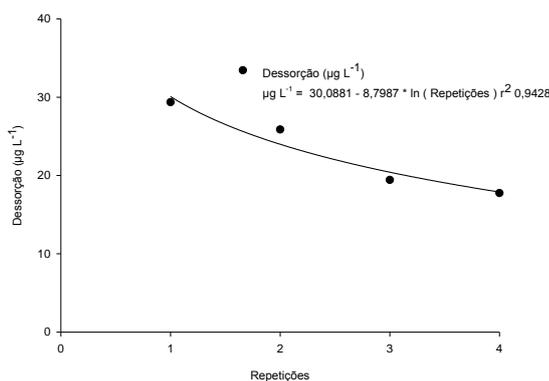


Figura 4.14 – Variação da concentração do composto **9** após procedimentos para verificação da dessorção.

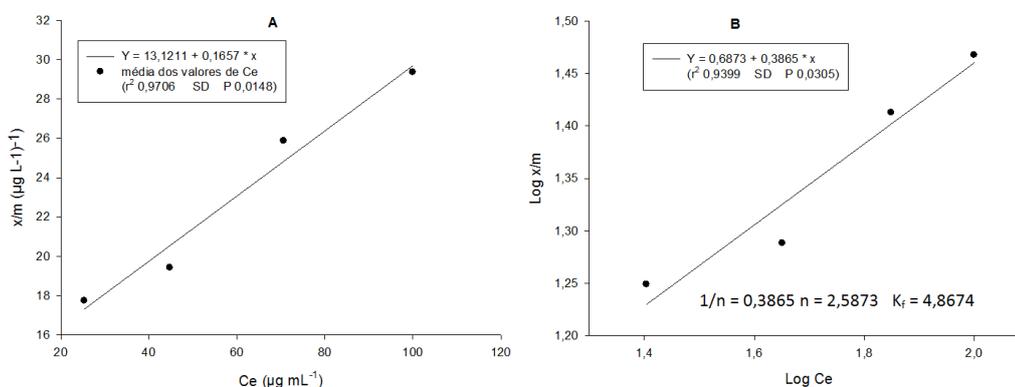


Figura 4.15 – Isothermas de adsorção Freundlich para a amida **9** em solo vermelho latoso, expressas em valores de C_e (A) e $\log C_e$ (B).

4.5 – Avaliação da indução da germinação

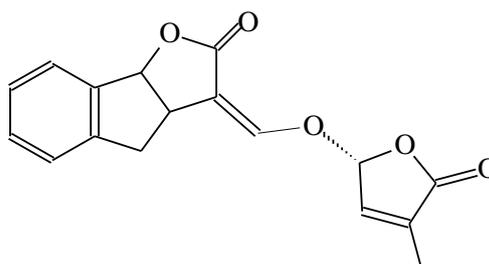
4.5.1 – Introdução

Plantas parasitas reduzem drasticamente a produtividade em culturas agrícolas economicamente importantes ao redor do mundo, principalmente em áreas tropicais e subtropicais (WIGCHERT e ZWANENBURG, 1999). A principal característica desses tipos de plantas é a incapacidade de desenvolver seu ciclo de vida por completo na ausência de um hospedeiro. Uma das estratégias utilizadas para o controle deste tipo de praga é a “germinação suicida”, que se baseia na indução da germinação destas parasitas na ausência do hospedeiro, com posterior plantio deste. As espécies parasitas de importância na agricultura pertencem principalmente aos gêneros *Orobanche*, *Phelipanche*, *Alectra* e *Striga* (PARKER, 2009). Assim, os compostos **23-25**, **28-33** (Fig. 3.14, pag. 103 ou **Apêndice 2**, pag. 256) além da giberelina GA₃ e da mistura dos ácidos **1** e **2**, foram testados quanto à capacidade de induzir a germinação de espécies parasitas, e conseqüentemente avaliadas quanto ao potencial de desenvolvimento de produtos capazes de serem utilizados na agricultura objetivando a “germinação suicida”.

4.5.2 – Metodologia

Sementes de seis espécies de plantas parasitas, *Orobanche cumana*, *Orobanche crenata*, *Orobanche minor*, *Phelipanche ramosa*, *Phelipanche aegyptiaca* e *Striga hermonthica* tiveram suas superfícies esterilizadas por imersão em uma solução 0,5 % (p/v) de NaOCl e 0,02% (v/v) de Tween 20 e sonicação por dois minutos, sendo posteriormente lavadas com água destilada estéril e secas em capelas de fluxo laminar. Aproximadamente 100 sementes de cada uma das espécies foram colocadas separadamente sobre discos de papéis de filtro de fibra de vidro de 9 mm de diâmetro umedecidos com 50 µL de água destilada estéril e condicionadas em placas de Petri de 10 cm de diâmetro no escuro por dez dias. Os discos contendo as sementes foram transferidas, no interior de uma capela de fluxo laminar, para papéis de filtro estéreis para remover o excesso de água e então foram

transferidos para novas placas de Petri. As amostras testadas, dissolvidas em acetona, foram diluídas com água deionizada, em um intervalo de concentração de 100 a 0,1 μM . A concentração final de acetona foi ajustada para 1% (v/v). Os discos contendo as sementes condicionadas foram tratados, individualmente com alíquotas de 50 μL das respectivas soluções-teste. Cada tratamento foi realizado em triplicata. A estrigolactona sintética (GR24) foi utilizada como controle positivo, nas concentrações entre 100-0,1 μM , na presença de sementes tratadas com água deionizada, contendo 1% de acetona. As sementes foram incubadas sem iluminação a 20 °C por sete dias. Sementes com radículas emergidas através do tecido de revestimento foram classificadas como germinadas. Para melhor visualização, foi utilizado microscópio estereoscópico em ampliação de 30 vezes e o percentual de germinação foi estabelecido em cada placa.



Estrigolactona (GR24)

Os bioensaios de germinação foram realizados duas vezes com pelo menos três repetições. Dados percentuais foram aproximados a distribuição normal de frequência por meio da transformação angular e submetidos à análise de variância (ANOVA) utilizando-se o software SPSS para Windows, versão 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA). A significância das diferenças entre as médias de cada tratamento contra o controle negativo foi avaliada pelo teste de Dunnett de duas faces. A hipótese nula foi rejeitada ao nível de 0,05.

Estes ensaios foram realizados em colaboração com a unidade de pesquisa INRA-UMR Agroécologie, Dijon, França, tendo sido conduzidos por Mónica Fernández-Aparicio.

4.5.3 – Resultados e discussão.

Os resultados dos testes de atividade indutora da germinação para os compostos **23-25**, **28** e **29**, assim como para a mistura dos ácidos **1** e **2**, estão apresentados nas **Figuras 4.16** (pag. 149), **4.18** e **4.20** (pag. 150). Os resultados dos testes para GA₃ e seus derivados **30-33**, estão apresentados nas **Figuras 4.17** (pag. 149), **4.19** (pag. 150) e **4.21** (pag. 151).

Para todos os compostos testados, as espécies que se mostraram mais resistentes ao efeito germinador foram aquelas do gênero *Orobanche*. Para a espécie *O. crenata*, apenas a lactona **30** apresentou atividade germinadora, ainda assim em cerca de 20% e apenas na maior concentração testada (100 µM).

A mistura dos ácidos caurenóico (**1**) e grandiflorênico (**2**) apresentou atividade germinadora nas concentrações de 100 e 10 µM para sementes das espécies *P. ramosa*, *P. aegyptiaca* e *S. hermonthica*; enquanto que para a espécie *O. crenata* esta atividade só foi visualizada na maior concentração. Os derivados hidroxilados **23-25**, de modo geral, apresentaram atividades bem inferiores àquelas observadas pela mistura de ácidos **1** e **2**, sendo que o composto **25**, apresentou atividade somente sobre a *O. crenata*, sugerindo importância do grupo carboxila para o efeito estimulatório da germinação. Para todas as espécies testadas houve aumento do efeito estimulatório da germinação com a presença do anel butenolídeo, sendo os compostos **28** e **29** mais ativos que a mistura de **1** e **2**, ou do derivado **23**, respectivamente.

O ácido giberélico (GA₃) não apresentou qualquer atividade para nenhuma das espécies testadas, sendo que dentre seus derivados (**30-33**), apenas o composto **30** exibiu atividade estimulatória da germinação, confirmando a importância do anel butenolídeo para tal efeito.

Apesar de a giberelina GA₃ não ter exibido atividade germinadora frente a nenhuma das espécies testadas, seu derivado **30**, apresentou atividade germinadora superior àquela dos derivados **28** e **29**. Esses dados são consistentes aos descritos na literatura (CHAE et al., 2004; TOH et al., 2012), que relata que, apesar do

importante papel das giberelinas, incluindo GA₃ em diferentes etapas do desenvolvimento de plantas, não se observam efeitos sobre a germinação de sementes de plantas parasitas na ausência de estrigolactona. Sugere-se que o maior efeito do derivado **30** sobre os derivados **28** e **29** que também contêm o anel butenolídeo pode-se dever justamente aos efeitos germinativos do GA₃, associados à importância deste anel sobre a quebra da dormência, estimulando a germinação.

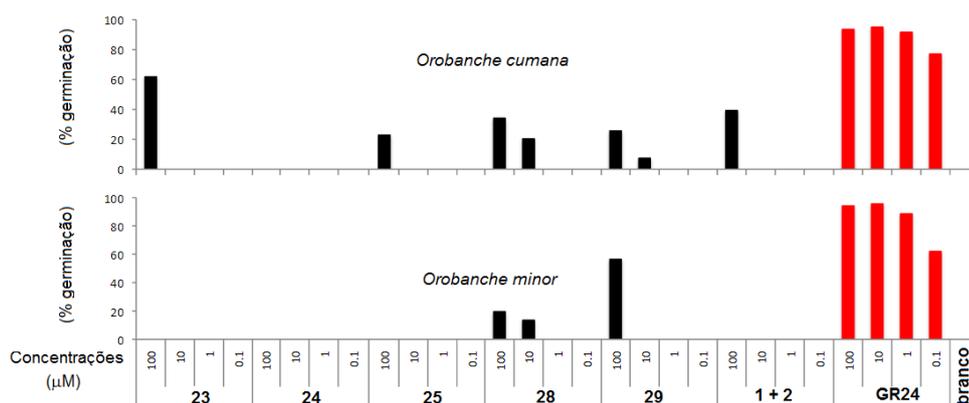


Figura 4.16 – Efeito dos compostos **23-25**, **28**, **29**, da mistura de **1** e **2**, e da estrigolactona GR24 sobre a germinação de sementes de *O. cumana* e *O. minor*

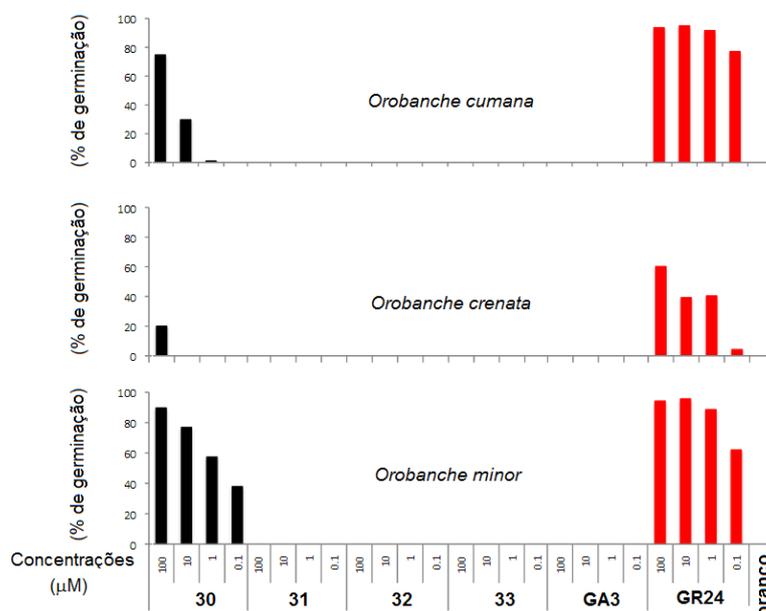


Figura 4.17 – Efeito dos compostos **30-33**, GA₃ e da estrigolactona GR24 sobre a germinação de sementes de *O. cumana*, *O. crenata* e *O. minor*.

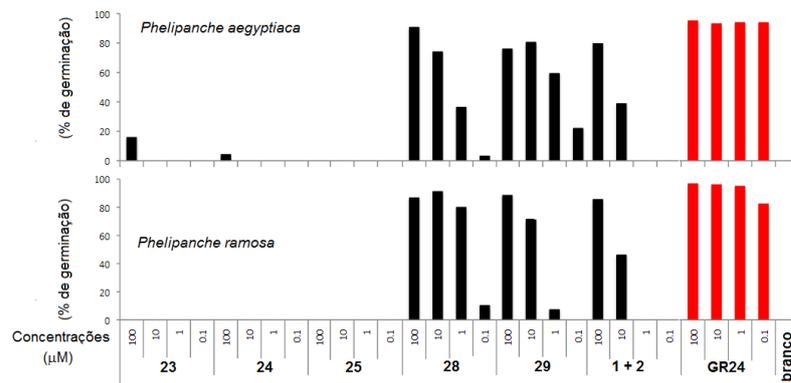


Figura 4.18 – Efeito dos compostos 23-25, 28, 29, da mistura de 1 e 2, e da estrigolactona GR24 sobre a germinação de sementes de *P. aegyptiaca* e *P. ramosa*.

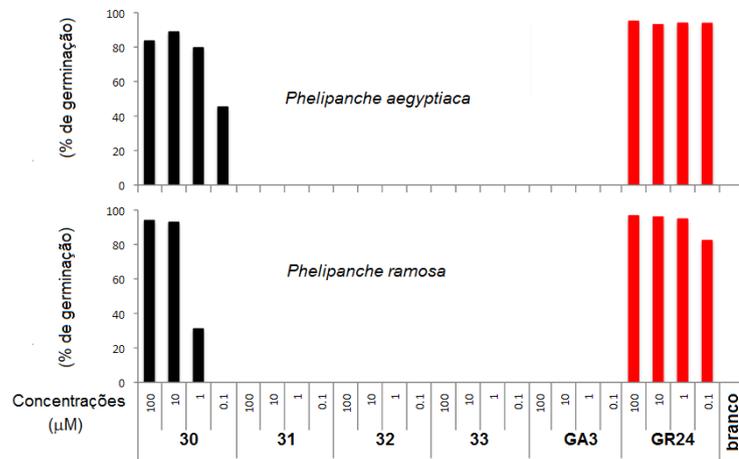


Figura 4.19 – Efeito dos compostos 30-33, do GA₃ e da estrigolactona GR24 sobre a germinação de sementes de *P. aegyptiaca* e *P. ramosa*.

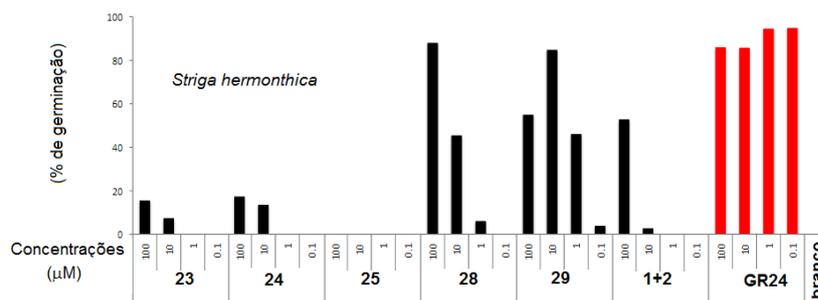


Figura 4.20 – Efeito dos compostos 23-25, 28, 29, da mistura de 1 e 2 e da estrigolactona GR24 sobre a germinação de sementes de *S. hermonthica*.

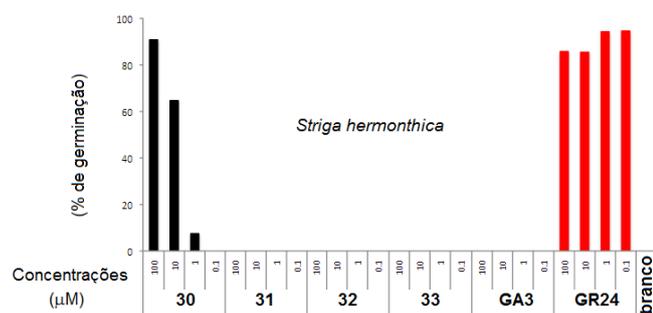


Figura 4.21 – Efeito dos compostos **30-33**, do GA_3 e da estrigolactona GR24 sobre a germinação de sementes de *S. hermonthica*.

5 – Conclusões

Neste trabalho, foram obtidos 21 derivados do ácido caurenóico (**1**), um do grandiflorênico (**2**) e quatro do GA₃. Os derivados a partir do ácido caurenóico foram 14 amidas, sendo elas: *N*-fenil-*ent*-caur-16-en-19-amida (**3**), *N*-(*orto*-aminofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**4**), *N*-(*meta*-aminofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**5**), *N*-(*para*-aminofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**6**), *N*-piperazina-*ent*-caur-16-en-19-amida (**7**), *N*-(etil-2'-amino)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**8**), *N*-(propil-3'-amino)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**9**), *N*-(butil-4'-amino)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**10**), *N*-(etil-2'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**11**), *N*-(propil-3'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**12**), *N*-(butil-4'-hidroxi)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**13**), *N*-(2',4'-diclorofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**14**) e *N*-(3',5'-diclorofenil)-*ent*-caur-16-en-19-amida (**15**) e *N,N*-(etanodila)-*bis*-(*ent*-caur-16-en-19-amida) (**16**); como produto de hidrogenação o ácido *ent*-cauran-19-óico (**17**); a amina *N*-piperazina-*ent*-caur-16-en-19-amida (**19**) obtida a partir da redução da amida (**7**); a amida *N*-(propil-3'-amino)-*ent*-cauran-19-amida (**20**) obtida a partir do ácido hidrogenado (**17**); dois produtos hidroxilados, o *ent*-17-hidroxicauran-19-oato de metila (**23**) e *ent*-cauran-17,19-diol (**25**); e dois butenolídeos, o *ent*-caur-16-en-19-oato de 2',5'-diidro-4'-metil-5'-oxo-2'-furanila (**28**) e o *ent*-16- α -cauran-17-oxi-(2'',5''-diidro-4''-metil-5''-oxo-2''-furanila)-19-oato de metila (**29**). O derivado obtido a partir do ácido grandiflorencio (**2**) foi o diol *ent*-11,17-diidroxicauran-19-oato de metila (**24**). Os compostos **23** a **25** foram obtidos por redução dos respectivos substratos por hidrobórano gerado *in situ*. Os derivados obtidos a partir do GA₃ foram o butenolídeo giberelato de 2',5'-diidro-4'-metil-5'-oxo-2'-furanila (**30**), os produtos de benzilação, o giberelato de benzila (**31**) e o 3-benziloxi-giberelato de benzila (**32**), e o éster 3-acetil-giberelato de benzila (**33**) sintetizado a partir de **31**. Dos compostos obtidos 11 já foram descritas na literatura (**3**, **7-11**, **17**, **23-25** e **31**) enquanto que para os demais (**4-6**, **12-16**, **19**, **20**, **28-30**, **32** e **33**) não foram encontradas qualquer menção na literatura científica disponível, sendo consideradas, portanto inéditos. Os derivados **28-30** são os primeiros derivados caurânicos contendo o anel butenolídeo característico das estrigolactonas.

As amidas já descritas na literatura (**3**, **7-11**) foram obtidos neste trabalho, de forma diferente das descritas anteriormente, com sucesso, de maneira a eliminar a utilização de tetracloreto de carbono, composto de reconhecida toxicidade, apresentando rendimentos semelhantes ou superiores ao protocolo encontrado.

Os derivados **3-16**, **19** e **20** foram testados quanto à atividade fitotóxica. Não há relatos na literatura de testes de atividade fitotóxica de diterpenos caurânicos utilizando-se plantas daninhas. Todos os derivados apresentaram algum grau de inibição do crescimento das plantículas das espécies testada. Os compostos mais ativos foram aqueles derivados de diaminas alifáticas simétricas (**7-10**), os quais possuem $\log P$ próximos ao máximo estabelecido como ideal na literatura para herbicidas. A diamida **16**, apesar de apresentar valor alto de $\log P$, demonstrou possuir atividade semelhante a amida **8**, indicando que este parâmetro não é o único importante para atividade fitotóxica destes compostos. Pôde-se também estabelecer neste trabalho uma relação estrutura-atividade, uma vez que a amina **19** apresentou atividade reduzida frente a amida **7**, indicando a importância da função amida para o efeito inibitório.

O derivado **9**, por ser um dos mais ativos, foi testado em casa de vegetação, a fim de verificar se a atividade fitotóxica se reproduz quando aplicada no solo, obtendo resultados promissores em concentrações usuais de herbicidas. Não há qualquer relato na literatura científica de testes de diterpenos ou derivados quando a efeitos fitotóxicos no solo, sendo este o primeiro trabalho a ser descrito.

Uma vez verificado a reprodutibilidade de efeito fitotóxico da amida **9** no ambiente, foram realizados testes de adsorção e dessorção a fim de avaliar o comportamento deste no solo. Os resultados foram compatíveis com observados por outros herbicidas, sendo que o parâmetro (K_f) de adsorção foi superior ao de dessorção, sugerindo baixa lixiviação e poder residual.

Os compostos **23-25** e **28-33** foram sintetizados com objetivo de verificar a capacidade de induzir a germinação de sementes de plantas parasitas na ausência de hospedeiro, fenômeno conhecido como germinação suicida e com uso potencial no controle desse tipo de praga. Os compostos **28-30**, os quais possuem o anel

butenolídeo característico de estrigolactonas, classe de compostos responsáveis pela germinação de plantas parasitas na natureza, foram os que apresentaram aumento de atividade significativa. Dentre eles o que apresentou maior atividade foi o derivado do GA₃ (**30**). Tais observações confirmam a importância do referido anel butenolídeo na indução da germinação de plantas parasitas, além do papel de giberelinas em tal fenômeno. Este foi o primeiro trabalho descrito que contempla a obtenção de derivados caurânicos contendo anel butenolídeo característico de estrigolactonas com atividade germinadora de sementes de plantas parasitas. Os resultados obtidos são suficientes para sugerir o uso potencial de tal classe no desenvolvimento de novos produtos com foco em germinação suicida e controle de pragas agrícolas cuja estratégia seja eficaz.

Os resultados de fitotoxicidade contra espécies daninhas em placas, a reprodutibilidade de tais resultados em casa de vegetação e ainda os resultados dos testes de adsorção e dessorção, foram promissores no que diz respeito ao controle de ervas daninhas. Os resultados obtidos nos testes de indução de germinação de plantas parasitas foram promissores quanto ao potencial das substâncias testadas no controle de tais plantas. Tais resultados sustentam o potencial uso de derivados caurânicos no desenvolvimento de herbicidas.

6 – Referências bibliográficas

ADEGAS, F. S.; VOLL, E.; PRETE, C.E.C. Embebição e Germinação Sementes de Picão-Preto (*Bidens pilosa*). *Planta Daninha*, Viçosa-MG, 21, 1, **2003**.

AHMAD, R.; KOOKANA, R. A.; ALSTON, A. M. Sorption of Ametryn and Imazethapyr in Twenty-Five Soils From Pakistan and Australia. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*. 36 (2), 146-160, **2001**.

ALVES, T. M. A.; CHAVES, P. P. G.; SANTOS, L. M. S. T.; NAGEM, T. J.; MURTA, S. M. F.; CERAVOLO, I. P.; ROMANHA, A. J.; ZANI, C. L. A Diterpene from *Mikania obtusata* Active on *Trypanosoma cruzi*. *Planta Medica*. 61(1), 85-86, **1995**.

AMBROSIO, S. R.; TIRAPELLI, C. R.; DA COSTA, F. B.; OLIVEIRA, A. M. Kaurane and primarane-type diterpenes from *Viguiera* species inhibit vascular smooth contractility. *Life sciences*. 79, 925 – 933, **2006**.

APARICIO, R.; BAHSAS, A.; USUBILLAGA, A. Allylic oxidation of *ent*-Kaurenoic acid Methyl Ester and *ent*-Kaurenol. *Avances en Quimica*, 2 (3), 3-8, **2007**.

ARAOZ, M. V. C.; MERCADO, M. I.; GRAU, A.; CATALAN, C. A. N. *Ent*-Kaurane Derivatives from the Root Cortex of Yacon and Other Three *Smallanthus* Species (Heliantheae, Asteraceae). *Biochemical Systematics and Ecology*. 38, 1042-1048, **2010**.

BANDGAR, R. P.; BETTIGERI, S. V. Direct Synthesis of *N*-Acylalkylenediamines from Carboxylic Acids Under Mild Conditions. *Synthetic Communications*, 34 (16), 2917-2924, **2004**.

BANERJEE, A. K.; MARTIN, A.; NAKANO, T. Photosensitized Oxygenations of Some Derivatives of Kaurenes. *Journal of Organic Chemistry*. 378 (21), 3807-3811, **1973**.

BATISTA, R.; GARCÍA, P. A.; CASTRO, M. A.; DEL CORRAL, J. M. M.; SAN FELICIANO, A.; OLIVEIRA, A. B. New Oxidized *ent*-Kaurane and *ent*-Norkaurane

Derivatives from Kaurenoic Ácid. *Journal of Brazilian Chemical Society*. 18 (3), 622-627, **2007a**.

BATISTA, R.; HUMBERTO, J. L.; CHIARI, E.; BRAGA DE OLIVEIRA, A. Synthesis and trypanocidal activity of *ent*-kaurane glycosides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 15, 381-391, **2007b**.

BATISTA, R.; GARCIA, P. A.; CASTRO, M. A.; DEL CORRAL, J. M. M.; FELICIANO, A. S.; OLIVEIRA, A. B.; *iso*-Kaurenoic Acid from *Wedelia paludosa* D. C. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 82 (4) 823-831, **2010**.

BATISTA, R.; GARCIA, P. A.; CASTRO, M. A.; DEL CORRAL, J. M. M.; SPEZIALI, N. L.; VAROTTI, F. P.; PAULA, R. C.; GARCÍA-FERNANDEZ, L. F.; FRANCESCH, A.; SAN FELICIANO, A.; BRAGA DE OLIVEIRA, A. Synthesis, Cytotoxicity and Antiplasmodial Activity of Novel *ent*-kaurane Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 62, 168-176, **2013**.

BLOCK, L. C.; SANTOS, A. R. S.; SOUZA, M. M.; SCHEIDT, C.; YUNES, R. A.; SANTOS, M. A.; MONACHE, F. D.; CECHINEL FILHO, V. Chemical and pharmacological examination of antinociceptive constituents of *Wedelia paludosa*. *Journal of Ethnopharmacology*. 61, 85-89, **1998**.

BOAVENTURA, M. A. D.; PEREIRA, R. G.; FREITAS, L. B. O.; REIS, L. A.; VIEIRA, H. S., Preparation and Phytotoxicity of Novel Kaurane Diterpene Amides with Potential Use as Herbicides. *Journal of Food and Agricultural Chemistry*. 56, 2985-2988, **2008**.

BOECK, P.; SÁ, M. M.; SOUZA, B.S.; CERCENÁ, R.; ESCALANTE, A. M.; ZACHINO, S. A.; CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A. A simple Synthesis of Kaurenoic Esters and other Derivatives and Evaluation of their Antifungal Activity. *Journal of Brazilian Chemical Society*. 16, 6B, 1360-1366, **2005**.

BRESCIANI, L. F. V.; YUNES, R. A.; BURGER, C.; OLIVEIRA, L. E.; BÓF, K. L.; CECHINEL-FILHO, V. Seasonal Variation of Kaurenoic Acid, a Hypoglycemic Diterpene Present in *Wedelia paludosa* (*Acmela brasiliensis*) (Asteraceae). *Zeitschrift für Naturforschung*. 59C, 229-232, **2004**.

-
- BRUSSEAU, M. L.; RAO, P. S. C. The influence of sorbate organic matter interactions in sorption nonequilibrium. *Chemosphere*, v. 17, p. 1691-1706, **1989**.
- CAI, X. F.; SHEN, G.; DAT, N. T.; KANG, O. H.; LEE, Y. M.; LEE, J. L.; KIM, Y. H. Inhibitory Effect of Kaurane Type Diterpenoids from *Acanthopanax koreanum* on TNF- α Secretion from Trypsin-Stimulated HMC-1 Cells. *Archives of Pharmacal Research*. 26 (9), 731-734, **2003**.
- CANTRELL, C. L.; DAYAN, F. E.; DUKE, S. O. Natural products as sources for new pesticides. *Journal of Natural Products*. 75, 1231-1242, **2012**.
- CARVALHO, G. J. A.; CARVALHO, M. G.; FERREIRA, D. T.; FARIA, T. J.; BRAZ-FILHO, R. Diterpenos, Triterpenos e Esteróides das Flores de *Wedelia paludosa*. *Quimica Nova*. 24 (1), 24-26, **2001**.
- CAVALCANTI, B. C.; COSTA-LOTUFO, L. V.; MORAES, M. O.; BURBANO, R. R.; SILVEIRA, E. R.; CUNHA, K. M. A.; RAO, V. S. N.; MOURA, D. J.; ROSA, R. M.; HENRIQUES, J. A. P.; PESSOA, C. Genotoxicity evaluation of kaurenoic acid, a bioactive diterpenoid present in Copaíba oil. *Food and Chemical Toxicology*. 44, 388 – 392, **2006**.
- CAVALCANTI, B. C.; FERREIRA, J. R. O.; MOURE, D. J.; ROSA, R. M.; FURTADO, G. V.; BURBANO, R. R.; SILVEIRA, E. R.; LIMA, M. A. S.; CAMARA, C. A. G.; SAFFI, J., HENRIQUES, J. A. P.; RAO, V. S. N.; COSTA-LOTUFO, L. V.; MORAES, M. O.; PESSOA, C. Structure-mutagenicity Relationship of Kaurenoic Acid from *Xylopiia sericeae* (Annonaceae). *Mutation Research / Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 701, 153-163, **2010**.
- CHAE, S. H.; YONEYAMA, K.; TAKEUCHI, Y.; JOEL, D. M. Fluridone and norflurazon, carotenoid-biosynthesis inhibitors, promote seed conditioning and germination of the holoparasite *Orobancha minor*. *Plant Physiology*. 120 (2), 328–337, **2004**.
- CHAVAN, M. J.; KOLHE, D. R.; WAKTE, P. S.; SHINDE, D. B. Analgesic and Antiinflammatory Activity of Kaur-16-en-19-oic acid from *Annona reticulata* L. Bark. *Phytoterapy Research*. 26, 273-276, **2012**.

-
- CHEN, J.; SUN, Z.; ZHANG, Y.; ZENG, X.; QING, C.; LIU, J.; LI, L.; ZHANG, H. Synthesis of gibberellins derivatives with anti-tumor bioactivities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 19, 5496-5499, **2009**.
- CHO, J. H.; LEE, J. Y.; SIM, S. S.; WHANG, W. K.; KIM, C. J. Inhibitory effects of diterpene acids from root of *Aralia cordata* on IgE-mediated asthma in guinea pigs. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 23, 190 – 199, **2010**.
- CHOI, R. J.; SHIN, E. M.; JUNG, H. A.; CHOI, J. S.; KIM, Y. S. Inhibitory effects of kaurenoic acid from *Aralia continentalis* on LPS-induced inflammatory response in RAW264.7 macrophages. *Phytomedicine*. 18, 677-682, **2011**.
- CHOU, W. C.; TAN, C. W.; CHEN, S. F.; KU, H. One-Pot Neat Reactions of Carboxylic Esters and Alkylenediamines for Efficient Preparation of N-Acylalkylenediamines. *Journal of Organic Chemistry*, 63, 10015-10017, **1998**.
- COSTA-LOTUFO, L.V.; CUNHA, G.M.A.; FARIAS, P.A.M.; VIANA, G.S.B.; CUNHA, K.M.A.; PESSOA, C.; MORAIS, M.O.; SILVEIRA, E.R.; GRAMOSA, N.V.; RAO, V.S.N. The cytotoxic and embryotoxic effects of kaurenoic acid, a diterpene isolated from *Copaifera langsdorffii* oleoresin. *Toxicon*. 40, 1231–1234, **2002**.
- COTORAS, M.; FOLCH, C.; MENDONZA, L. Characterization of the Antifungal activity on *Botrytis cinerea* of The Natural Diterpenoids kaurenoic Acid and 3 β -hydroxy-kaurenoic Acid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 52, 2821 – 2826, **2004**.
- CROFT, K. D.; GHISALBERTI, E. L.; JEFFERIES, P. R., KNOX, J. R.; MAHONEY, T. J. AND SHEPPARD, P. N. Chemical and microbiological synthesis of intermediates in gibberelin biosynthesis. *Tetrahedron*, 30, 3663-7, **1974**.
- CUNHA K. M. A.; PAIVA L. A.; SANTOS F. A.; GRAMOSA N. V.; SILVEIRA E. R.; RAO V. S. Smooth muscle relaxant effect of kaurenoic acid, a diterpene from *Copaifera langsdorffii* on the rat uterus in vitro. *Phytotherapy Research*. 17, 320-324, **2003**.

-
- CUNHA, K. M. A. Estudo de segurança farmacológica do ácido caurenóico, um diterpeno bioativo isolado do óleo resina de *Copaifera langsdorfii*. Fortaleza, Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Faculdade de Medicina, UFC, 208p. **2006**.
- CUNHA, K. M. A.; SILVEIRA, E. R.; SANTOS, F. A.; RAO, V. A. Effects of Kaurenoic Acid, a Bioactive on Embryo Implantation and Pregnancy Outcome in Mice. *Current Topics in Toxicology*. 7, 89-94, **2011**.
- DAYAN, F. E.; OWENS, D. K.; DUKE, S. O. Rationale for a natural products approach to herbicide discovery. *Pest Management Science*. 68, 519-528, **2012**.
- DENG, X.; SHEN, Y.; HE, J.; ZHAO, Y.; PENG, L. Y.; LENG, Y.; ZHAO, Q. S. Discovery and Structure-Activity Relationships of *ent*-Kaurene Diterpenoids as Potent and Selective 11 β -HSD1 inhibitors: Potential Impact in Diabetes. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 65, 403-414, **2013**.
- DÍAZ-VICIEDO, R.; HORTELANO, S.; GIRÓN, N.; MASSÓ, J. M.; RODRIGUEZ, B., VILLAR, A., DE LAS HERAS, B. Modulation of inflammatory responses by diterpene acids from *Helianthus annuus* L. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 369, 761 – 766, **2008**.
- DON WAUCHOP, D.; YEH, S.; LINDERS, J.B.H.J.; KLOSKOWSKI, R.; TANAKA, K.; RUBIN, B.; KATAYAMA, A.; KORDEL, W.; GERSTL, Z.; LANE, M.; UNSWOTH, J.B. Review: Pesticide soil sorption parameters: theory, measurement, uses, limitations and reliability. *Pest Management Science*. 58, 419-445, **2002**.
- EWRC (European Weed Research Conclil). Report of the 3rd and 4th meetings of EWRC – Committee of methods in Weed Research. *Weed Research*., Oxford, v. 4, n. 1, p. 88, **1964**.
- FUKUI, K.; ITO, S.; UENO, K.; YAMAGUCHI, S.; KYOZUKA, J.; ASAMI, T. New branching inhibitors and their potential as strigolactone mimics in rice. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 21, 4905-4908, **2011**.

GEMELLI, A.; OLIVEIRA Jr, R. S.; CONSTANTIN J.; BRAZ, G. B. P.; JUMES, M. C.; OLIVEIRA NETO, A. M.; ALMEIDA DAN.; BIFFE, D. F. Aspectos da Biologia de *Digitaria insularis* Resistente ao Glyphosate e implicações para seu controle. *Revista Brasileira de Herbicidas*, 11, 2, 231-240, **2012**.

GIL, F.; DE LA IGLESIA, R.; MENDOZA, L.; GONZÁLEZ, B.; WILKENS, M. Soil Bacteria are Differentially Affected by the Resin of the Medicinal Plant *Pesudognaphalium vira vira* and its Main Component Kaurenoic Acid. *Microbial Ecology*. 52, 10-18, **2006**.

GUILLOPÉ, R.; ESCOBAR-KHONDIKER, M.; GUÉRINEAU, V.; LAPRÉVOTE, O.; HÖGLINGER, G. U.; CHAMPY, P. Kaurenoic Acid from Pulp of *Annona cherimolia* in regard to Annonaceae-induced Parkinsonism. *Phytoterapy Research*. 25, 1861-1864, **2011**.

HARAGUCHI, S. K.; SILVA, A. A.; VIDOTTI, G. J.; SANTOS, P. V.; GARCIA, F. P.; PEDROSO, R. B.; NAKAMURA, C. V.; OLIVEIRA, C. M. A.; SILVA, C. C. Antitrypanosomal Activity of Novel Belzaldehyde-Thiosemicarbazone Derivatives from kaurenoic Acid. *Molecules*, 16, 1166-1180, **2011**.

HASAN, C. M.; HEALEY, T. M.; WATERMAN, P. G. Kolavane and Kaurane Diterpenes from Stem Bark of *Xylopiia aethiopica*. *Phytochemistry*. 21 (6), 1365-1368, **1982**.

HEDEN, P.; PHILLIPS, A. L. Gibberellin Metabolism: New Insights Revealed by the Genes. *Trends in Plant Science*. 5 (12), 523-530, **2000**.

HENRICK, C. A.; JEFFERIES, P. R. The Chemistry of the Euphorbiaceae. VII. The Diterpenes of *Ricinocarpus stylosus* Diels. *Australian Journal of Chemistry*. 17, 915-933, **1964**.

HISIEH, T.; WU, Y.; CHEN, S.; HUANG, C.; CHEN, C. Chemical Constituents from *Annona glabra*. *Journal of the Chinese Chemical Society*. 51, 869-876, **2004**.

HUESO-FALCÓN, I.; GIRÓN, N.; VELASCO, P.; AMARO-LUIS, J. M.; RAVELO, A. G.; LAS HERAS, B.; HORTELANO, S.; ESTEVEZ-BRAUN, A. Synthesis and

Induction of Apoptosis Signaling Pathway of *ent*-Kaurane derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 18, 1724-1735, **2010**.

HUESO-FALCÓN, I.; CUADRADO, I.; CIDRE, F.; AMARO-LUIS, J. M.; RAVELO, A. G.; ESTEVEZ-BRAUN, A.; LAS HERAS, B.; HORTELANO, S. Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of *ent*-Kaurene Derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 46, 1291-1305, **2011**.

HUNTER, W. N. The Non-mevalonate Pathway of Isoprenoid Precursor Biosynthesis. *The Journal of Biological Chemistry*. 282 (30) 21573-21577, **2007**.

INSTITUTO DE ECONOMIA AGRÍCOLA - IEA. Defensivos agrícolas: em 2014, faturamento do segmento foi destaque. v. 10, n.5, maior **2015**. Disponível em <ftp://ftp.sp.gov.br/ftpiea/AIA/AIA-33-2015.pdf>. Acesso novembro de **2016**.

IBAMA, Manual de testes para avaliação de ecotoxicidade de agentes químicos: E>2 – Teste para avaliação de mobilidade. Brasília, **1990**.

IZUMI, E.; UEDA-NAKAMURA, T.; VIEGA JR, V. F.; PINTO, A. C.; NAKAMURA, C. V. Terpenes from *Copaifera* Demonstrated *in Vitro* Antiparasitic Activity and Synergic Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. 55, 2994-3001, **2012**.

JOY, B.; REMANI, P. Antitumor Constituents from *Annona squamosa* fruit pericarp. *Medicinal Chemistry Research*. 17, 345-355, **2008**.

JUNG, H. A.; LEE, E. J.; KIM, J. S.; KANG, S.S.; LEE, J. H.; MIN, B. S.; CHOI, J. S. Cholinesterase and BACE1 Inhibitory Diterpenoids from *Aralia cordata*. *Archives of Pharmacal Research*. 32 (10), 1399-1408, **2009**.

KALKOTE, U. R.; GHORPADE, S. R.; CHAVAN, S. P.; RAVINDRANATHAN, T. Simple, Efficient Chemoenzymatic Synthesis of (S)-5-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-2-cyclohexenone and Enantiomeric Ketone Intermediates of 19-Nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Journal of Organic Chemistry*. 66, 8277-8281, **2001**.

KAO-KNIFFIN, J.; CARVER, S. M.; DI TOMMASO, A. Advancing Weed Management Strategies Using Metagenomic Techniques. *Weed Science*, 61, 171-184, **2013**.

KUDSK, P.; STREIBIG, J. C. Herbicides – a two-edged sword. *Weed Research*, v. 43, p. 90-102, **2003**.

KUMARI, S.; PRIYA, P.; MISRA, G.; YADAV, G. Structural and Biochemical Perspectives in Plant Isoprenoid Biosynthesis. *Phytochemistry Review*. 12, 255-291, **2013**.

LANIGAN, R. M.; SHEPPARD, T. D. Recent Developments in Amide Synthesis: Direct Amidation of Carboxylic Acids and Transamidation Reactions. *European Journal of Organic Chemistry*. 2013 (33), 7453-7465, **2013**.

LEIN, W. Target-based discovery of novel herbicides. *Current Opinion in Plant Biology*, 7, p. 219-225, **2004**.

LUCHINI, L. C.; ANDRÉA, M. M. Dinâmica de agrotóxicos no ambiente. In: Ministério Do Meio Ambiente E Fórum Nacional De Secretarias De Agricultura (Org.). Programa de defesa ambiental rural. Brasília, p. 27-44, **2002**.

LYU, J. H.; LEE, G. S.; KIM, K. H.; KIM, H. W.; CHO, S. I.; JEONG, S. I.; KIM, H. J.; JU, H. K.; SADIKOT, R. T.; CHISTMAN, J. W.; OH, S. R.; LEE, H. K.; AHN, K. S.; JOO, M. ent-kaur-16-em-19-oic acid, isolated from the roots of *Aralia continentalis*, induces activation of Nrf2. *Journal of Ethnopharmacology*. 137, 1442 – 1449, **2011**.

MACHADO, A.F.L.; MEIRA, R.M.S.; FERREIRA, L.R.; FERREIRA, F.A.; TUFFI SANTOS, L.D.; FIALHO, C.M.T.; MACHADO, M.S. Caracterização Anatômica de Folha, Colmo e Rizoma de *Digitaria insularis*. *Planta Daninha*, 26, 1, **2008**.

MACÍAS, F. A.; CASTELLANO, D.; MOLINILLO, J. M. G. Search For a Standard Phytotoxic Bioassay for Allelochemicals. Selection of Standard Target Species. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48, 2512-2521, **2000**.

MACÍAS, F. A.; GACÍA-DÍAZ, M. D.; PÉREZ-DE-LUQUE, A.; RUBIALES, D.; GALINDO, J. C. G. New Chemical Clues for Broomrape-Sunflower Host-Parasite Interactions: Synthesis of Guaianestrinolactones. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 57, 5853-5864, **2009**.

MANGNUS, E. M.; ZWANENBURG, B. Tentative molecular mechanism for germination stimulation of *Striga* and *Orobanch*e seeds by strigol and its synthetic analogs. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 40 (6), 1066-1070, **1992**.

MARQUINA, S.; PARRA, J. L.; GONZÁLEZ, M.; ZAMILPA, A.; ESCALANTE, J.; TREJO-HERNÁNDEZ, M. R.; ÁLVAREZ, L. Hydroxylation of the diterpenes *ent*-kaur-16-en-19-oic and *ent*-beyer-15-en-19-oic acids by the fungus *Aspergillus niger*. *Phytochemistry*. 70, 2017-2022, **2009**.

MEDINA, J. M.; PEIXOTO, J. L. B.; SILVA, A. A.; HARAGUCHI, S. K.; FALAVIGNA, D. L. M.; ZAMUNER, M. L. M.; SARRAGIOTTO, M. H.; VIDOTTI, G. J. Evaluation of the Molluscicidal and *Schistosoma mansoni* cercariae activity of *Croton floribundus* extracts and kaurenoic acid. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 19 (1B), 207-211, **2009**.

MIYASHITA, H.; NISHIDA, M.; OKAWA, M.; NOHARA, T.; YOSHIMITSU, H. Four New *ent*-Kaurane Diterpenoids from the Fruits of *Annona cherimola*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 58 (5) 765-768, **2010**.

MIZOKAMI, S. S.; ARAKAWA, N. S.; AMBROSIO, S. R.; ZARPELON, A. C.; CASAGRANDE, R.; CUNHA, T. M.; FERREIRA, S. H.; CUNHA, F. Q.; VERRI, JR. W. A. Kaurenoic Acid from *Sphagneticola trilobata* Inhibits Inflammatory Pain: Effect on Cytokine Production and Activation of the NO-Cyclic GMP-Protein Kinase G-ATP-Sensitive Potassium Channel Signaling Pathway. *Journal of Natural Products*. 75, 896-904, **2012**.

MONGELLI, E.; POMILIO, A. B.; SÁNCHEZ, J. B.; GUERRA, F. M.; MASSANET, G. M. *ent*-Kaur-16-en-19-oic acid, a KB Cells Cytotoxic Diterpenoid from *Elaeoselinum foetidum*. *Phytoterapy Research*. 16, 387-388, **2002**.

MWAKABOKO, A.; ZWANENBURG, B. Single step synthesis of strigolactone analogues from cyclic keto enols, germinantion stimulants for seeds of parasitic weeds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 19, 5006-5011, **2011**.

NA, M.; OH, W. K.; KIM, Y. H.; CAI, X. F.; KIM, S.; KIM, B. Y.; AHN, J. S. Inhibition of Protein Tyrosine Phosphatase 1B by Diterpenoids Isolated from *Acanthopanax koreanum*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 16, 3061-3064, **2006**.

NGAMROJNAVANICH, N.; SIRIMONGKON, S.; ROENGSUMRAN, S.; PETSOM, A.; KAMIMURA, H. Inhibition of Na⁺,K⁺-ATPase Activity by (-)-*ent*-Kaur-16-en-19-oic and its Derivatives. *Planta Medica*, 69, 555-556, **2003**.

OHKOSHI, E.; KAMO, S.; MAKINO, M.; FUJIMOTO, Y. *ent*-Kaurenoic acids from *Mikania hirsutissima* (Compositae). *Phytochemistry*. 65, 885-890, **2004**.

OKOYE, T. C.; AKAH, P. A.; OKOLI, C. O.; EZIKE, A. C.; OMEJE, E. O.; ODOH, U. E. Antimicrobial Effects of a Lipophilic Fraction and Kaurenoic Acid Isolated from the Root Bark Extracts of *Annona senegalensis*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 1-10, **2012**.

OKOYE, T. C.; AKAH, P. A.; OMEJE, E. O.; OKOYE, F. B. C.; NWORU, S. C. Anticonvulsant Effect of Kaurenoic Acid Isolated from Root Bark of *Annona senegalensis*. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*. 109, 38-43, **2013**.

OLIVEIRA JR., R. S.; CONSTANTIN, J.; INQUE, M. H. Introdução do Controle Químico. *Biologia e Manejo de Plantas Daninhas*. Cap. 6, 125-139, **2011**.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT – OECD. 1993. OECD guidelines for testing of chemicals, adsorption and desorption, 106. Paris: OECD, **1993**.

PADLA, E. P.; SOLIS, L. T.; RAGASA, C. Y. Antibacterial and Antifungal Properties of *ent*-Kaurenoic acid from *Smallanthus sonchifolius*. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 10 (5), 408-414, **2012**.

PARKER, C. Observations on the current status of *Orobanche* and *Striga* problems worldwide. *Pest Management Science*. 65 (5), 453-459, **2009**.

PECHWANG, J.; SIHANONTH, P.; PORNPAKAKUL, S.; MUANGSIN, N.; PIAPUKIEW, J.; VANGNAI, A.; CHAICHIT, N.; CHUCHAWANKUL, S.; PETSOM, A.

Biotransformation of *ent*-kaur-16-en-19-oic acid by *Psilocybe cubensis*. *Natural Products Research*. 24 (10), 905-914, **2010**.

PEIXOTO, A. F.; MELO, D. S.; FERNANDES, T. F.; FONSECA, Y.; GUSEVSKAYA, E. V.; SILVA, A. M. S.; CONTRERAS, R. R.; REYES, M.; USUBILLAGA, A.; SANTOS, E. N.; PEREIRA, M. M.; BAYON, J. C. Rhodium Catalyzed Hydroformylation of Kaurane Derivatives: A Route to New Diterpenes with Potential Bioactivity. *Applied Catalysis A: General*. 340, 212-219, **2008**.

PEIXOTO, A. F. Desenvolvimento de novos catalizadores de metais de transição. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, **2010**.

PEÑA, A.; ALARCON, L.; APARICIO, R.; ROJAS, J.; USUBILLAGA, A. On the Allylic Hydroxylation of *ent*-Kaurenoic Acid With SeO₂. *Avances en Quimica*. 9 (1), 7-13, **2014**.

PEREIRA, R. G. Preparação de Amidas a Partir de Diterpenos Caurânicos e Avaliação de Suas Atividades Antimicrobiana, Citotóxica e Alelopática. Belo Horizonte, Departamento de Química, ICEX, UFMG. Dissertação de mestrado, 151p, **2007**.

PRAKASH, V. S.; PRAKASH, I. Hydrogenation of the Exocyclic Olefinic Bond at C-16/C-17 Position of *ent*-Kaurane Diterpene Glycosides of *Stevia rebaudiana* Using Various Catalysts. *International Journal of Molecular Sciences*. 14, 15669-15680, **2013**.

RAGA, D. D.; ALIMBOYOGUEM, A. B.; DEL FIERRO, R. S.; RAGASA, C. Y. Hypoglycaemic effects of tea extracts and *ent*-kaurenoic acid from *Smallanthus sonchifolius*. *Natural Products Research*. 24 (18), **2010**.

ROBLES-ZEPEDA, R. E.; LOZOYA-GLORIA, E.; LÓPEZ, M. G.; VILLAREAL, M. L.; RAMÍREZ-CHÁVEZ, E.; MOLINA-TORRES, J. Montanoa Tomentosa glandular trichomes containing kaurenoic acids chemical profile and distribution. *Fitoterapia*. 80, 12-17, **2009**.

ROCHA, D.; TAKAHASHI, J. A.; BOAVENTURA, M. A. D. Di and Tri-Hydroxylated Kaurane Derivatives From Microbial Transformation Of *Ent*-Kaur-16-en-19-ol By *Cephalosporium aphidicola* And Their Allelopathic Activity On *Lactuca sativa* (Lettuce). *Eclética Química*. 34 (1), 57-62, **2009**.

ROCHA, A. D. Produção de metabolitos bioativos por biotransformações de diterpenos abundantes na natureza e avaliação do potencial destes na germinação e no crescimento de *L. sativa*. Belo Horizonte, Departamento de Química, ICEX, UFMG. Tese de doutorado, 281p, **2010**.

ROGER, P. A.; BHUIYAN, S. I. Behavior of pesticides in rice-based agroecosystems: a review. In: PINGALI, P. L.; ROGER, P. A. (eds.). Impact of pesticides on farmer health and the rice environment. Los Banos, Laguna (Filipinas), p. 111-148, **1995**.

ROHMER, M.; KNANI, M.; SIMONIN, P.; SUTTER, B.; SAHM, H. Isoprenoid biosynthesis in bacteria: a novel pathway for the early steps leading to isopentenyl diphosphate. *Biochem J* 295:517–524, **1993**.

ROHMER, M.; SEEMANN, M.; HORBACH, S.; BRINGER-MEYER, S.; SAHM, H. Glyceraldeide 3-Phosphate and Pyruvate of Isoprenic Units in a Alternative Non-mevalonate Pathway for Terpenoids Biosynthesis. *Journal of American Chemistry Society*. 118, 2564-2566, **1996**.

ROSSELLI, S.; MAGGIO, A.; EIROA, C.; FORMISANO, C.; BRUNO, M.; IRACE, C., MAFFETTONE, C.; MASCOLO, N. Cytotoxic Activity of Diterpenoids Isolated from the Aerial Parts of *Elaeoselinum asclepium* subsp. *meoides*. *Planta Medica*. 74, 1285-1287 **2008**.

SAEPOU, S.; POHMAKOTR, M.; REUTRAKUL, V.; YOOSOOK, C.; KASISIT, J.; NAPASWAD, C.; TUCHINDA, P. Anti-HIV-1 Diterpenoids from Leaves and Twings of *Polyalthia sclerophylla*. *Planta Medica*. 76, 721-725, **2010**.

SANTOS, T. C. R. Estudo da degradação do herbicida propanil em campos de cultivo de arroz. Araraquara, Instituto de Química, UNESP. Tese de doutorado, 168p, **1999**.

SANTOS, J. O.; PEREIRA, G. R.; BRANDAO, G. C.; BORGATI, T. F.; ARANTES, L. M.; PAULA, R. C.; SOARES, L. F.; NASCIMENTO, M. F. A.; FERREIRA, M. R. C.; TARANTO, A. G.; VAROTTI, F. P.; OLIVEIRA, A. B. Synthesis, *in vitro* Antimalarial Activity and *in silico* Studies of Hybrid Kauranoid 1,2,3-Triazoles Derived from Naturally Occurring Diterpenes. *Journal of Brazilian Chemical Society*. 1-15, **2015**.

SARTORI, M. R. K.; PRETTO, J. B.; CRUZ, A. B.; BRESCIANI, L. F. V.; YUNES, R. A.; SORTINO, M.; ZACCHINO, S. A.; CECHINEL-FILHO, V. Antifungal Activity of Fractions and two Pure Compounds of Flowers from *Wedelia paludosa* (*Acmela brasiliensis*) (Asteraceae). *Pharmazie* 58, 567-569, **2003**.

SHEN, B.; MAKLEY, D. M.; JOHNSTON, J. N. Umpolung reactivity in amide and peptide synthesis. *Nature*, 465, 1027-1032, **2010**.

SILVA, E. A.; TAKAHASHI, J. A.; BOAVENTURA, M. A. D.; OLIVEIRA, A. B. The biotransformation of *ent*-kaur-16-em-19-oic acid by *Rhizopus stolonifer*. *Phytochemistry*. 52, 397-400, **1999**.

SILVERSTEIN, R. M., WEBSTER, F. X. *Identificação espectrométrica de compostos orgânicos*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Livros Técnicos e Científicos Editora S. A., 460p, **2000**.

SIMÃO, M. R.; CARNEIRO, L. J.; SANTOS, R. A.; BASTOS, J. K.; VENEZIANI, R. C. S.; AMBROSIO, S. R.; MIZUNO, C. S. *In vitro* cytotoxicity study of *ent*-kaurenoic acid derivatives against human breast carcinoma cell line. *Medicinal Chemistry Research*. 25, 303-309, **2016**.

STILL, W. C.; KAHN, M.; MITRA., A. Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution. *The Journal of Organic Chemistry*., **43** (14), 2923-2925, **1978**.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. *Fisiologia vegetal* Vol. 2, ed. Universitat Jaume I, Castellón, Espanha, **2006**.

TAKAHASHI, J. A.; BOAVENTURA, M. A. D.; BAYMA, J. C.; OLIVEIRA, A. B.; Frutoic Acid, a Dimeric Kaurane Diterpene from *Xylopi*a *frutescens*. *Phytochemistry*, 40, 2, 607, **1995**.

TAKAHASHI, J. A.; VIEIRA, H. S.; BOAVENTURA, M. A. D.; HANSON, J. R.; HITCHCOCK, P. B.; OLIVEIRA, A. B.; Mono and Diterpenes from Seeds of *Xylopi*a *sericea*. *Quimica Nova*, 24 (5), 616, **2001**.

TAVEEPANICH, S.; MUANGSIN, N.; SAITHONG, S.; PAKAWATCHAI, C.; CHAICHIT, N.; ROENGSUMRAN, S.; PETSOM, A. Biotransformation of *ent*-kaur-16-en-19-oic acid by *Absidia blakesleeana* and *Rhizopus oligosporus*. *Natural Product Research*. 24 (11), 1050-1058, **2010**.

THANG, T. D.; KUO, P. C.; HUANG, G. J.; HUNG, N. H.; HUANG, B. S.; YANG, M. L.; LUONG, N. X.; WU, T. S. Chemical Constituents from the Leaves of *Annona reticulata* and Their Inhibitory Effects on NO Production. *Molecules*. 18, 4477-4486, **2013**.

TICE, C. M. Selecting the right compounds for screening: Does Linpinski's Rule of 5 for pharmaceuticals apply to agrochemicals? *Pest Management Science*. 57, 3-16, **2001**.

TIRAPELLI, C. R.; AMBROSIO, S. R.; COSTA, F. B.; OLIVEIRA, A. M. Inhibitory Action of Kaurenoic Acid from *Viguiera robusta* (Asteraceae) on phenylephrine-induced rat carotid contraction. *Fitoterapia*. 73, 56-62, **2002**.

TIRAPELLI, C. R.; AMBROSIO, S. R.; COSTA, F. B.; COUTINHO, S. T.; OLIVEIRA, D. C. R.; OLIVEIRA, A. M. Analysis of the mechanisms underlying the vasorelaxant action of kaurenoic acid in the isolated rat aorta. *European Journal of Pharmacology*. 492, 233-241, **2004**.

TOH, S.; KAMIYA, Y.; KAWAKAMI, N.; NAMBARA, E.; McCOURT, P.; TSUCHIYA, Y. Thermoinhibition uncovers a role for strigolactones in Arabidopsis seed germination. *Plant Cell Physiology*. 53 (1), 107-117, **2012**.

TORRES-BUSTOS, J.; FARIAS, L.; URZUA, A.; MENDOZA, L.; WILKENS, M. The Diterpenoid *ent*-16-Kauren-19-oic Acid Acts as an Uncoupler of the Bacterial Respiratory Chain. *Planta Medica*. 75, 823-828, **2009**.

UNGUR, N.; KULCITKI, V.; CHETRARU, O.; GRINCO, M.; VLAD, P. F. Synthesis of Natural Atisane-Type Diterpenoids by *retro*-Biomimetic Transformations. *Helvetica Chimica Acta*. 96, 864-871, **2013**.

URZUA, A.; REZENDE, M. C.; MASCAYANO, C.; VASQUEZ, L. A Structure-Activity Study of Antibacterial Diterpenoids. *Molecules*. 13,882-891, **2008**.

VIEIRA, H. S., Transformações químicas de diterpenos com atividade biológica. Belo Horizonte, Departamento de Química, ICEX, UFMG. Tese de doutorado, 331p, **2000**.

VIEIRA, H. S.; TAKAHASHI, J. A.; BOAVENTURA, M. A. D.; Constituents From Aereal Parts of *Wedelia paludosa*. *Fitoterapia*, 72, 7, 854, **2001**.

VIEIRA, H. S.; TAKAHASHI, J. A.; BOAVENTURA, M. A. D. Novel Derivatives of *ent*-17,19-Dihydroxy-16 β H-kaurane Obtained by Biotransformation with *Verticillium lecanii*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 50, 3704 – 3707, **2002a**.

VIEIRA, H. S.; TAKAHASHI, J. A.; OLIVEIRA, A. B.; CHIARI, E.; BOAVENTURA, M. A. D. Novel Derivatives of Kaurenoic Acid: Preparation and Evaluation of Their Trypanocidal Activity. *Journal of Brazilian Chemical Society*. 13 (2), 151 – 157, **2002b**.

VIEIRA, H. S.; TAKAHASHI, J. A.; PIMENTA, L. P. S.; BOAVENTURA, M. A. D., Effects of Kaurane Diterpene Derivatives on Germination and Growth of *Lactuca sativa* Seedlings. *Zeitschrift fur Naturforschung*. 60c, 72-78, **2005**.

VIVIAN, R.; GUIMARAES, A. A.; QUEIROZ, M. E. L. R.; SILVA, A. A.; REIS, M. R.; SANTOS, J. B. Adsorption-desorption of trifloxysulfuron-sodium and ametryn in Brazilian soils. *Planta Daninha*. 25 (1), 97-109, **2007**.

WIGCHERT, S. C. M.; ZWANENBURG, B. A Critical Account on the Inception of *Striga* Seed Germination. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 47, 1320-1325, **1999**.

-
- YANG, Y. L.; CHANG, F. R.; WANG, W. Y.; WU, Y. C., New *ent*-Kaurane Diterpenoids with Anti-platelet Aggregation Activity from *Annona squamosa*. *Journal of Natural Products*. 65 (10), 1462-1467, **2002**.
- YANG, Y. L.; CHANG, F. R.; HWANG, T.; CHANG, W.; WU, Y. C. Inhibitory Effects of *ent*-Kauranes from the Stems of *Annona squamosa* on Superoxide Anion Generation by Humans Neutophils. *Planta Medica*. 70, 256-258, **2004**.
- ZAMILPA, A.; TORTORIELLO, J.; NAVARRO, V.; DELGADO, G.; ALVAREZ, L. Antispasmodic and Antimicrobial Diterpenic Acids from *Viguiera hypargyrea* Roots. *Planta Medica*. 68, 281-283, **2002**.
- ZGODA-POLS, J. R.; FREYER, A. J.; KILLMER, L. B.; PORTER, J. R. Antimicrobial Diterpenes From Stem Bark of *Mitrephora celebica*. *Fitoterapia*. 73, 434-438, **2002**.
- ZHANG, G.; SHIMOKAWA, S.; MOCHIZUKI, M.; KUMAMOTO, T.; NAKANISHI, W.; WATANABE, T.; ISHIKAWA, T.; MATSUMOTO, K.; TASHIMA, K.; HORIE, S.; HIGUCHI, Y.; DOMINGUEZ, O. P. Chemical Constituents of *Aristolochia constricta*: Antispasmodic Effects of Its Constituents in Guinea-Pig Ileum and Isolation of a Diterpeno-Lignan Hybrid. *Journal of Natural Products*. 71, 1167 – 1172, **2008**.
- ZHAO, S.; WANG, L.; LIU, L.; LIANG, Y.; SUN, Y.; WU, J. Both the mevalonate and non-mevalonate pathways are involved in ginsenoside biosynthesis. *Plant Cell Report*. 33, 393-400, **2014**.
- ZIEGLER, F. E.; BERGER, G. D. A Mild Method for the Esterification of Fatty Acids. *Synthetic Communications*. 9 (6), 539-543, **1979**.
- ZWANENBURG, B.; MWAKABOKO, A. S. Strigolactone analogues and mimics derived from phthalimide, saccharine, *p*-tolymalondialdehyde, benzoic and salicylic acids as scaffolds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 19, 7394-7400, **2011**.
- ZWANENBURG, B.; NAYAK, S. K.; CHARNIKHOVA, T. V.; BOUWMEESTER, H. J. New strigolactone mimics: Structure-activity relationship and mode of action as germinating stimulants for parasitic weeds. *Bioorganic & Medicinal Letters*. 23, 5182-5186, **2013**.



Figura A1 – Espectro no infravermelho (KBr) de **1** (cm^{-1}).

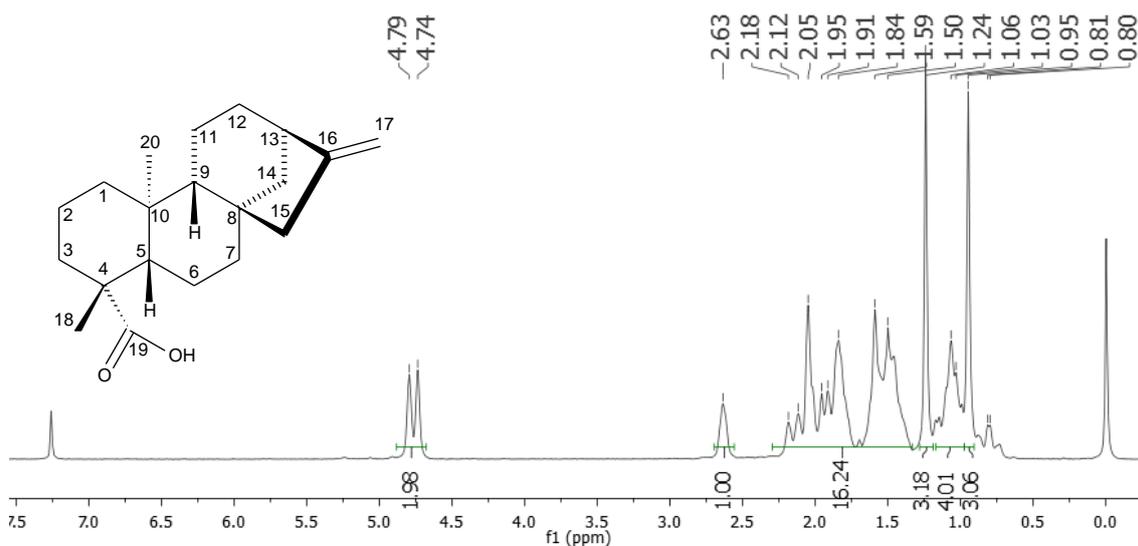


Figura A2 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **1**.

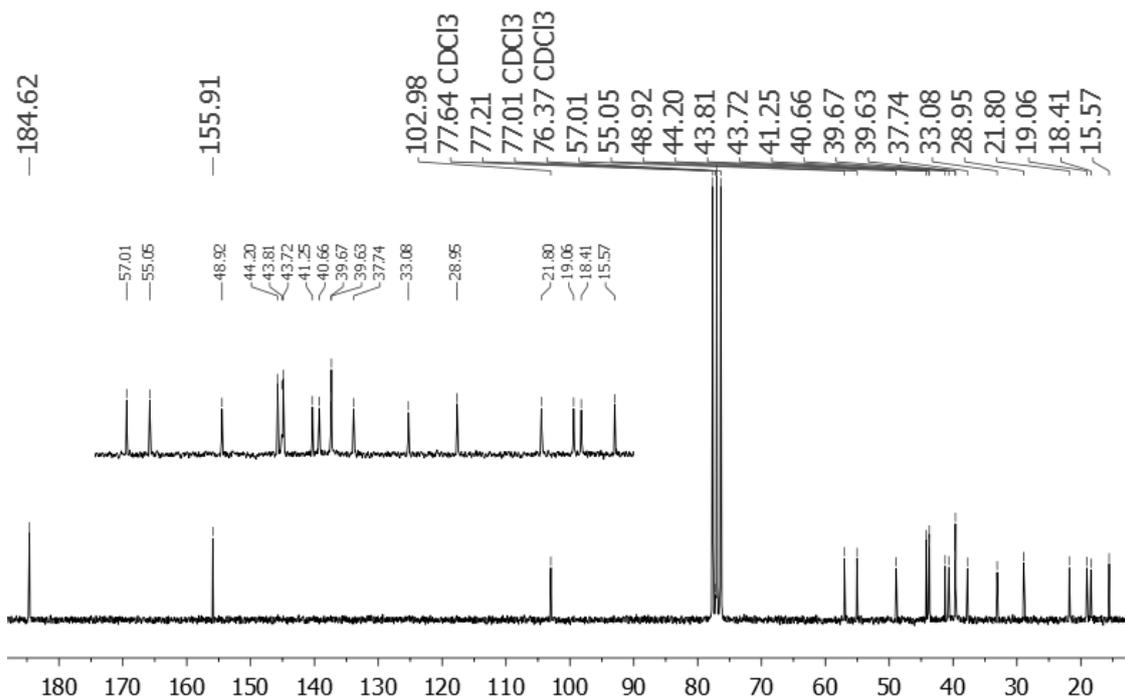


Figura A3 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **1**.

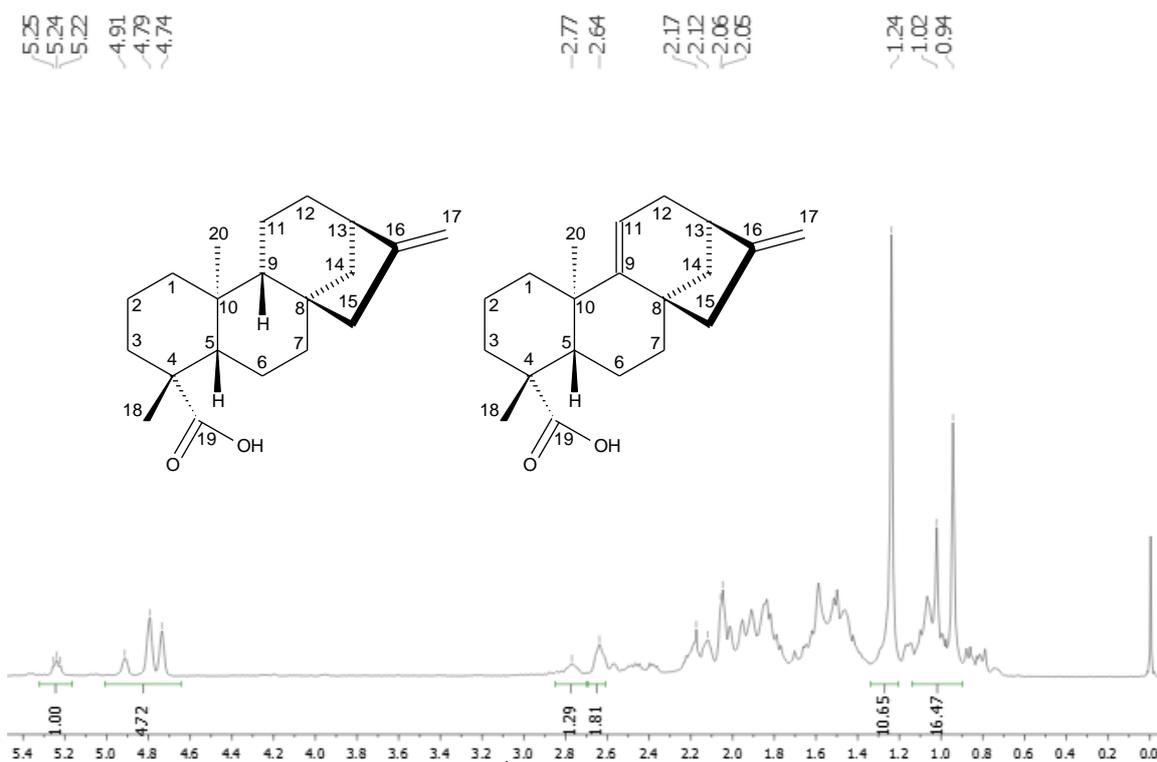


Figura A4 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) da mistura de **1** e **2**.

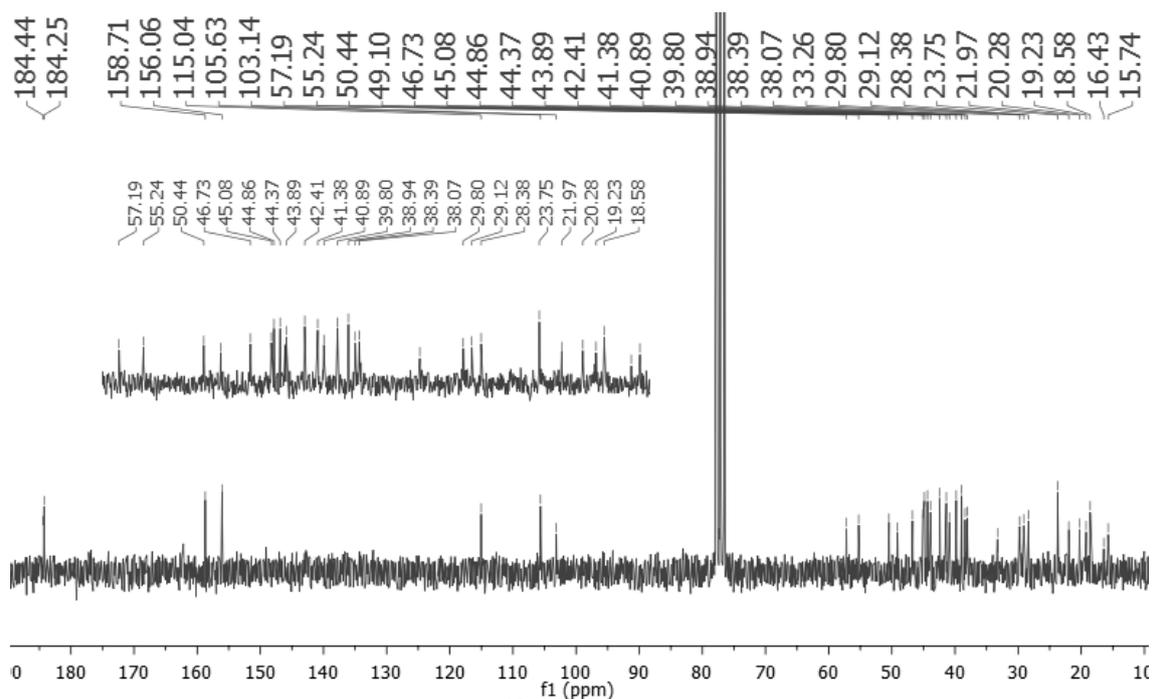


Figura A5 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) da mistura de **1** e **2**.

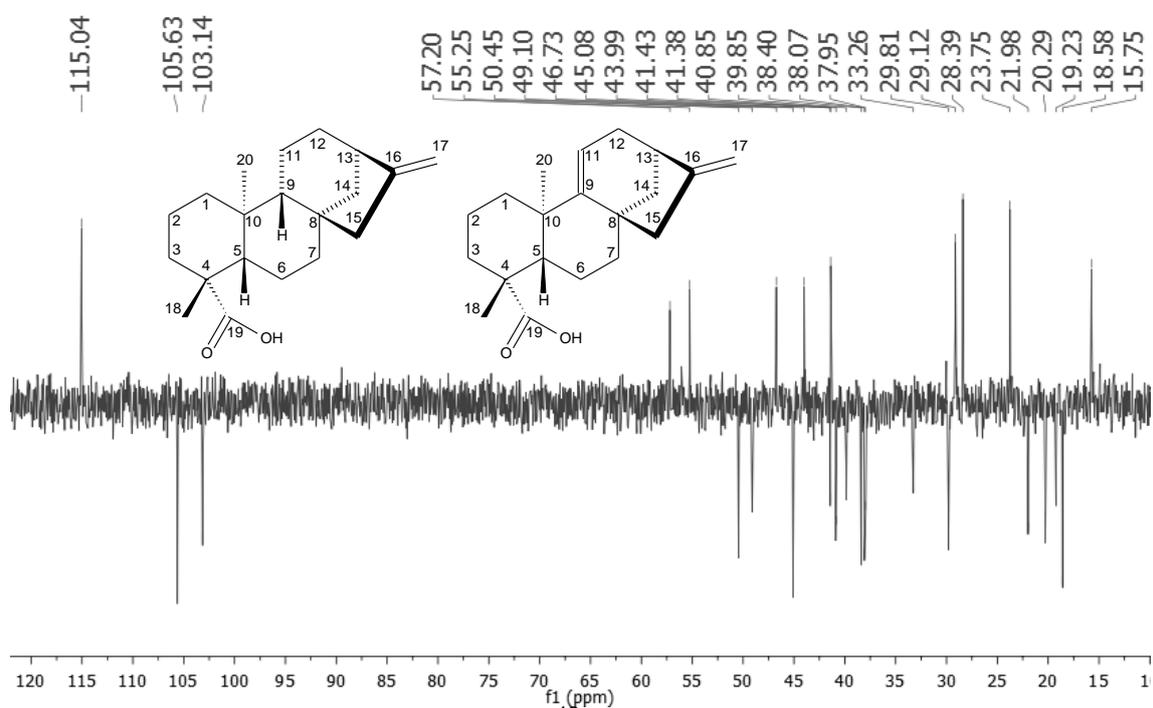


Figura A6 – Subespectro de RMN de ^{13}C DEPT-135 (50 MHz, CDCl_3) de **1** e **2**.

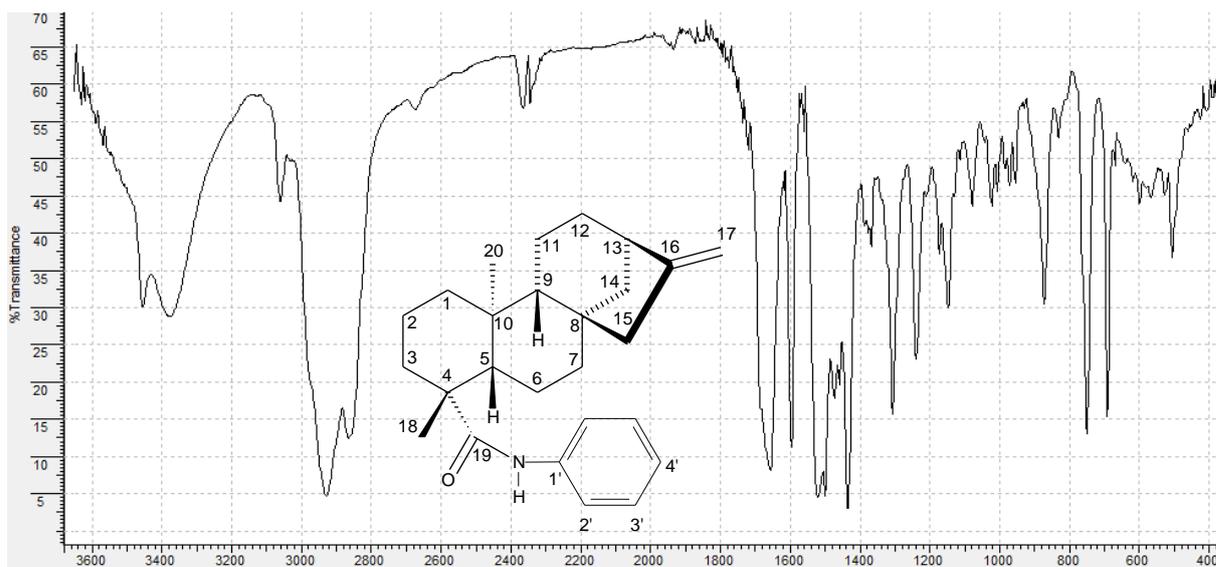


Figura A7 – Espectro no infravermelho (KBr) de **3** (cm^{-1}).

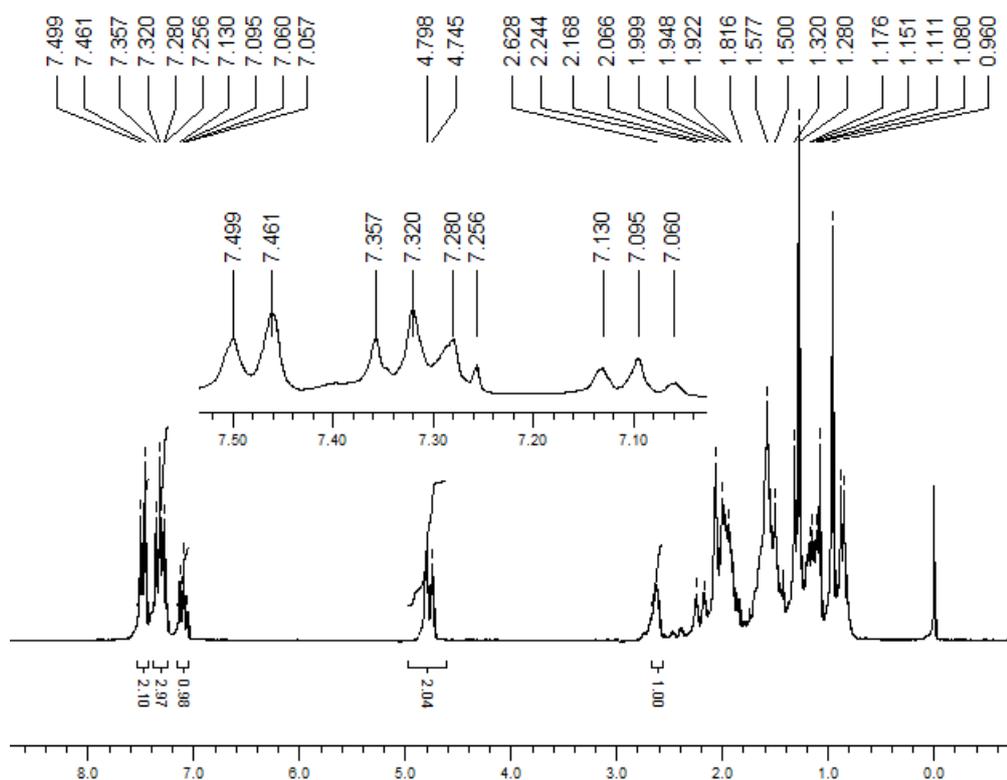


Figura A8 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **3**.

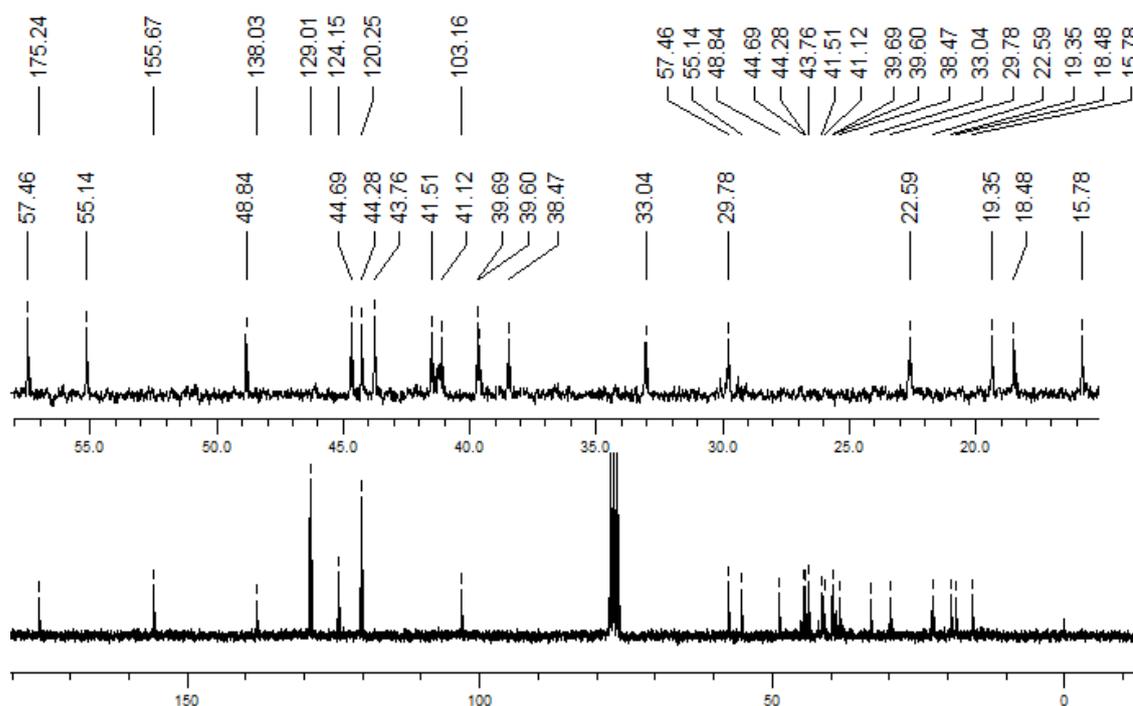


Figura A9 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **3**.

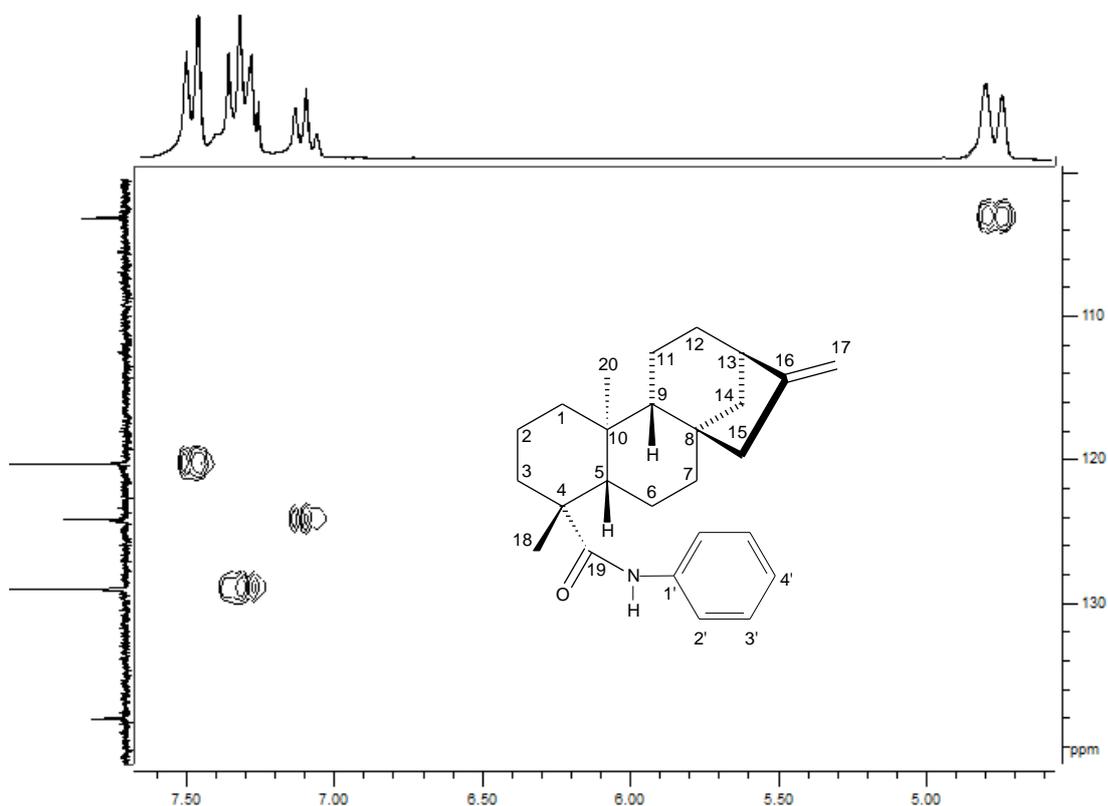


Figura A10 – Mapa de contornos parcial HSQC (200 MHz, CDCl_3) de **3** expandido.

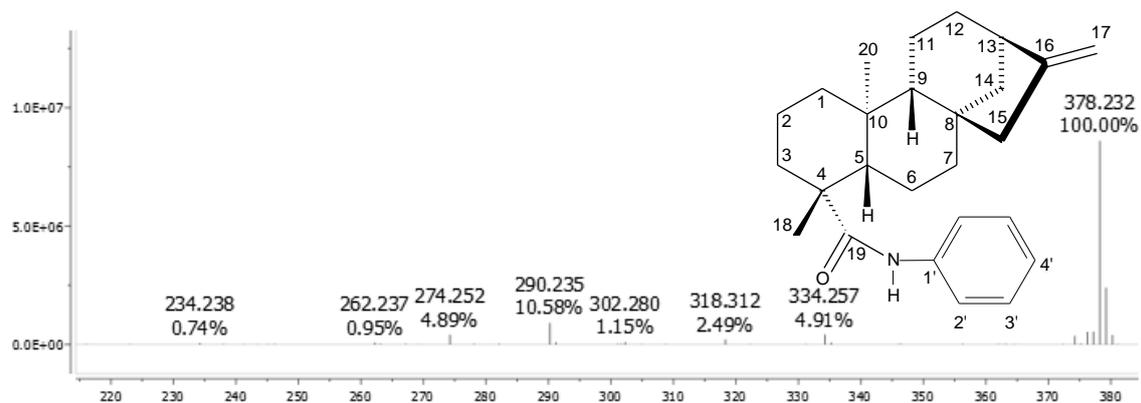


Figura A11 – Espectro de massas de 3 (modo positivo).

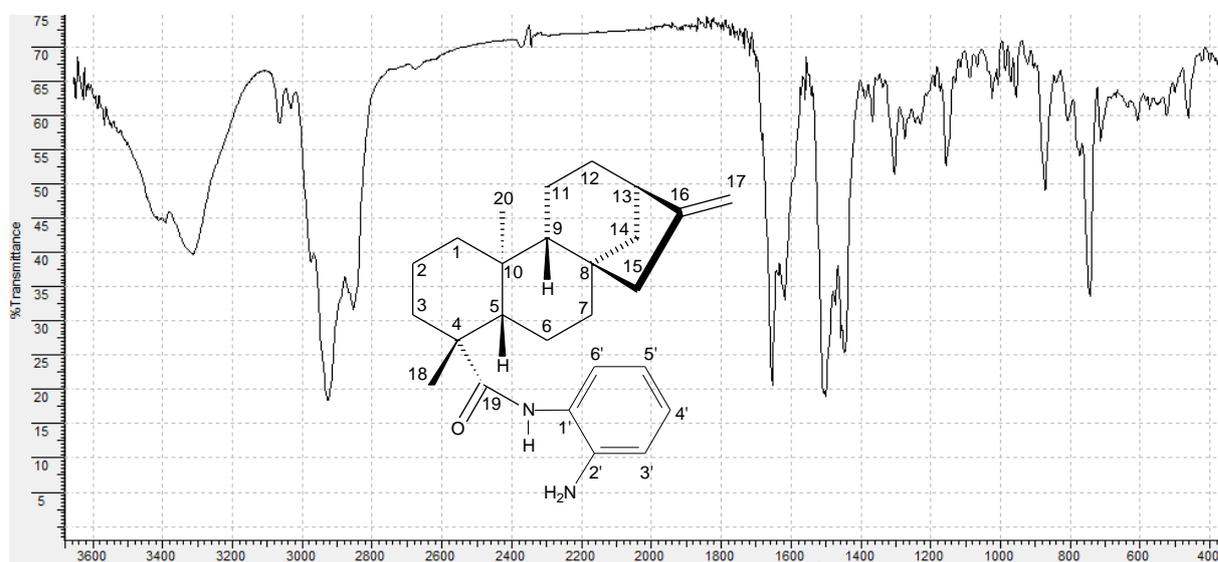


Figura A12 – Espectro no infravermelho (KBr) de 4 (cm^{-1}).

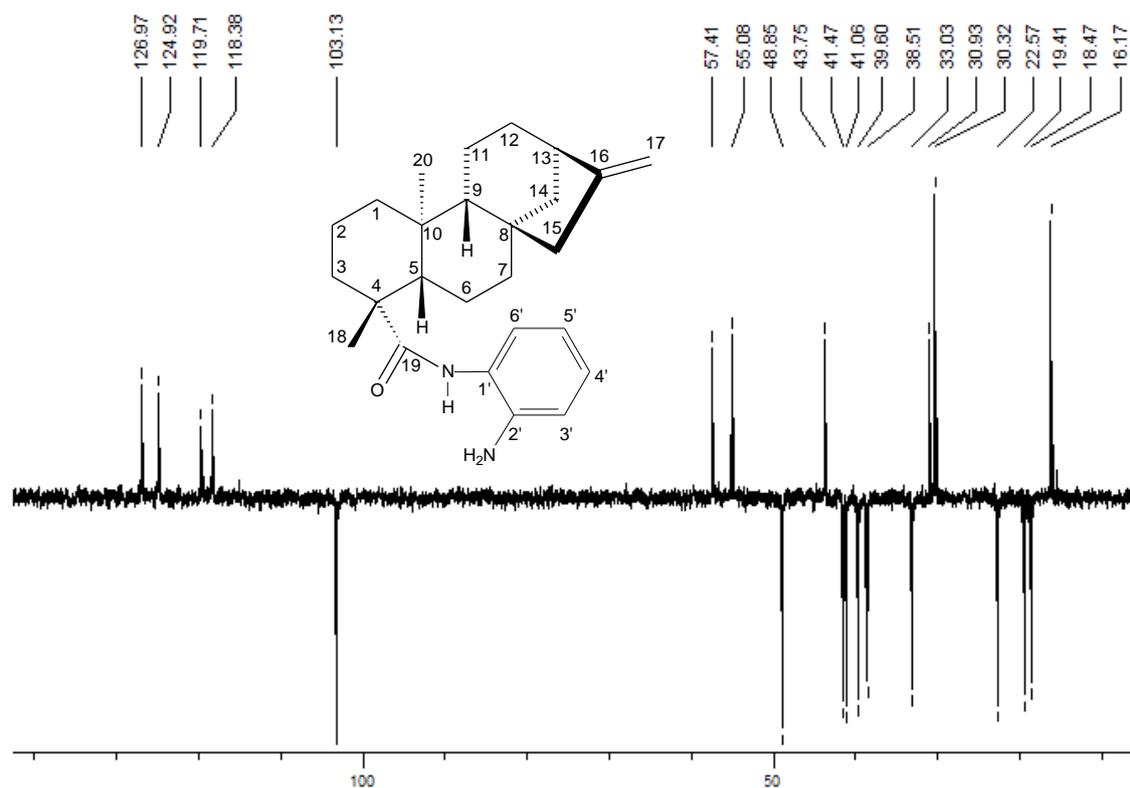


Figura A13 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl₃) de 4.

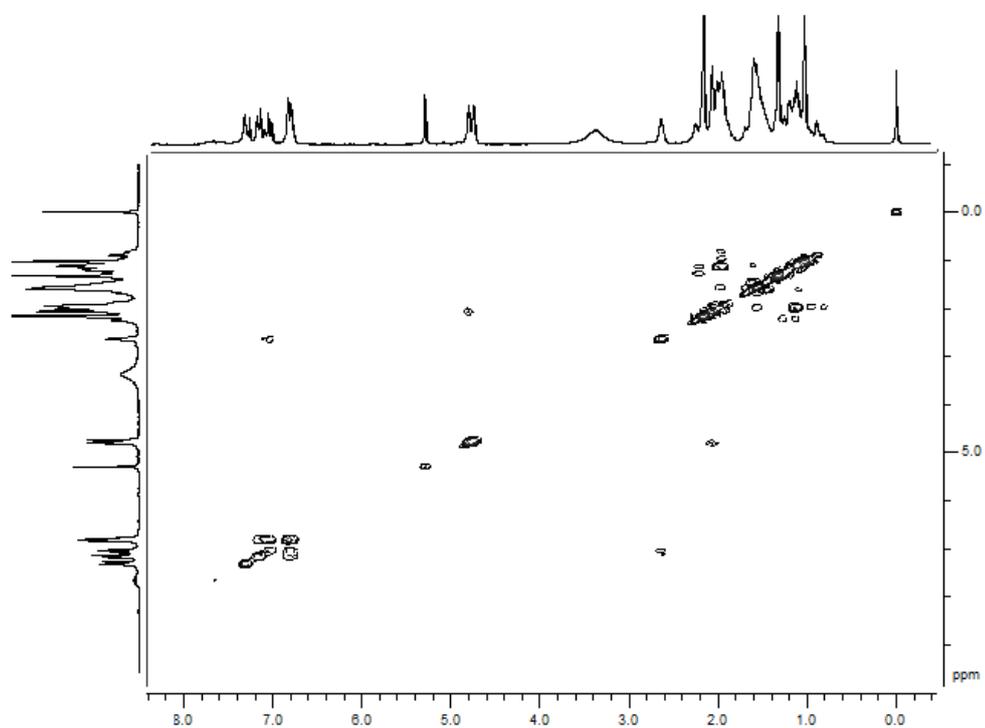


Figura A14 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl₃) de 4.

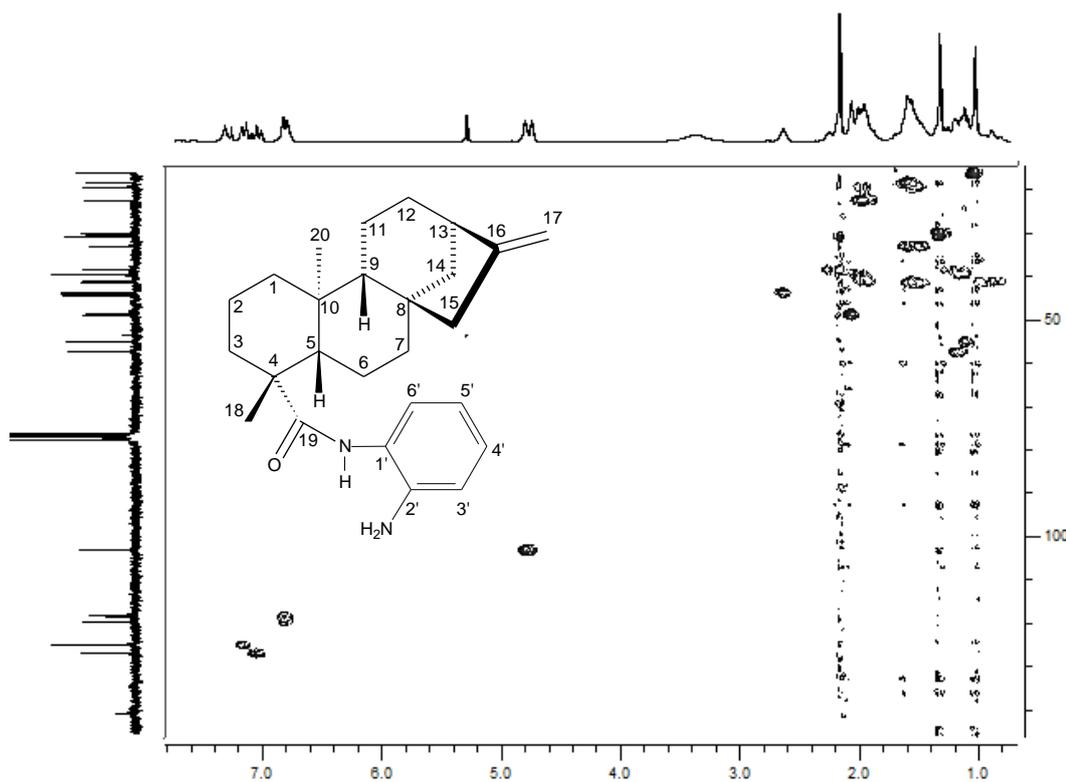


Figura A15 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl₃) de 4.

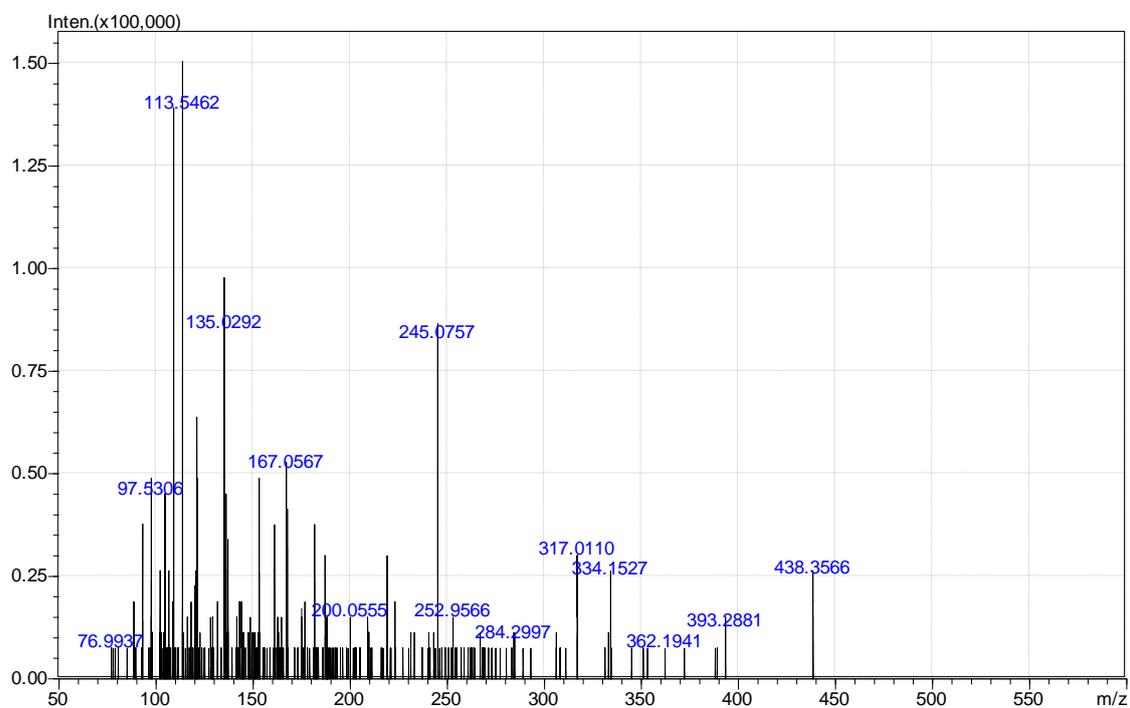


Figura A16 – Espectro de massas de 4 (modo positivo).

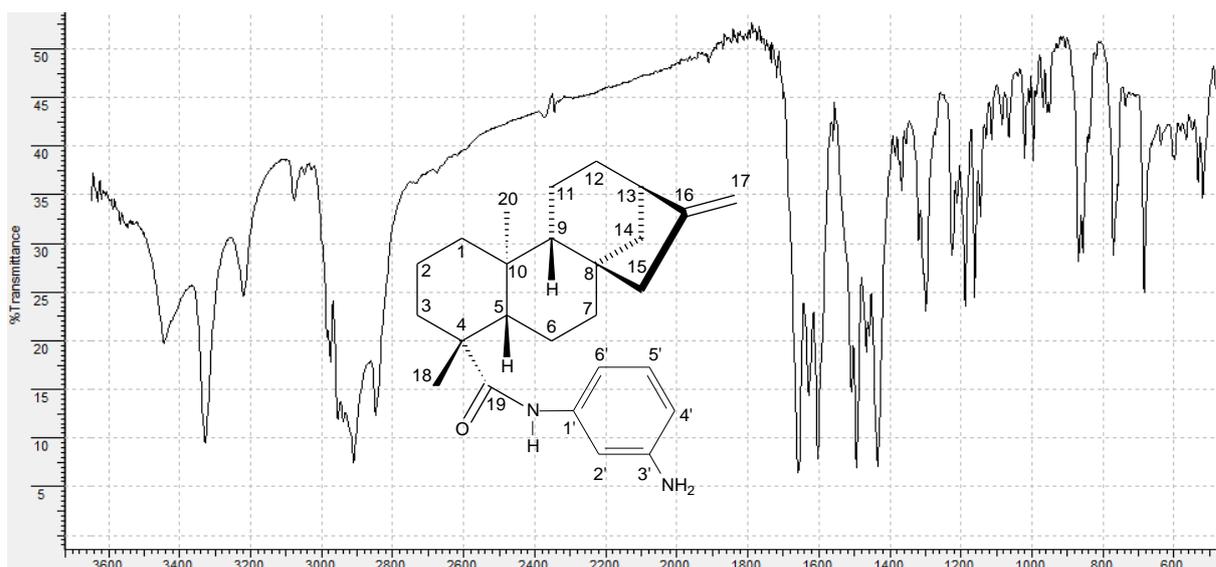


Figura A17 – Espectro no infravermelho (KBr) de **5** (cm⁻¹).

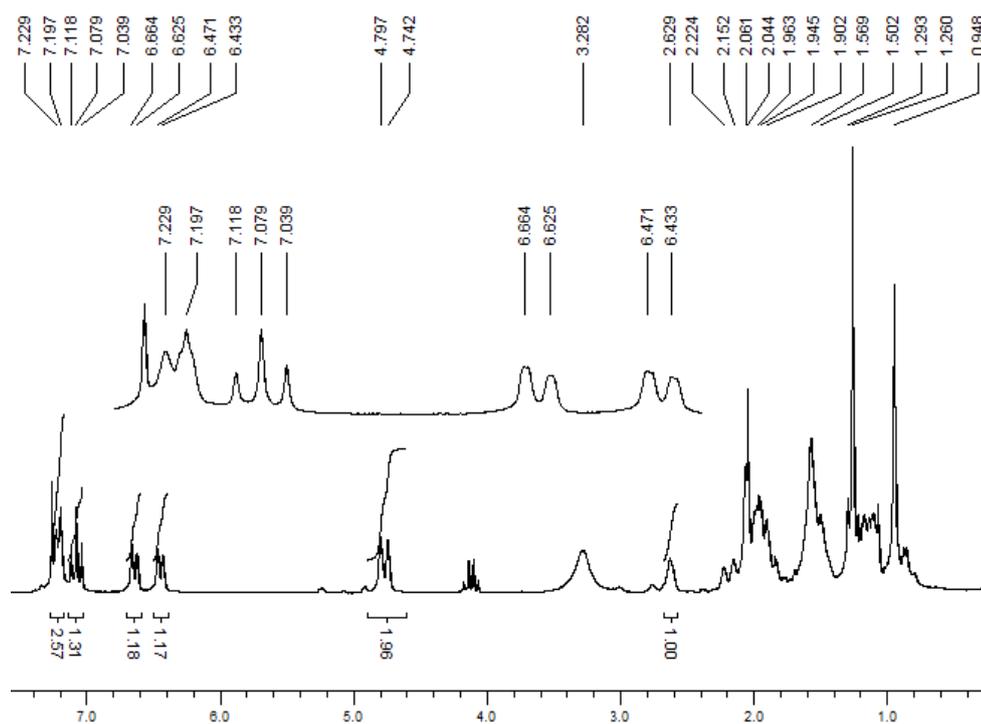


Figura A18 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de **5**.

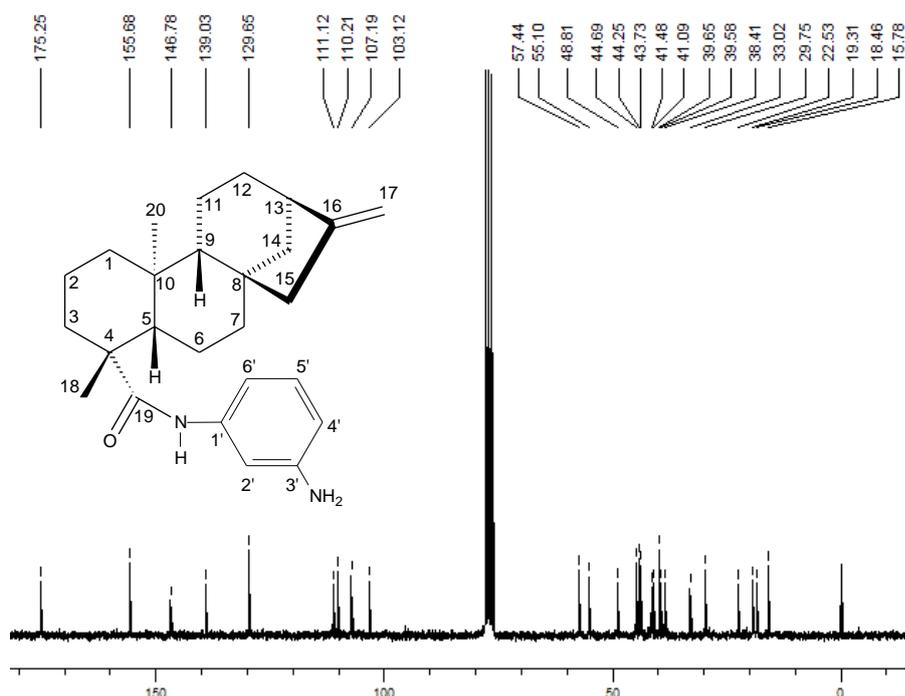


Figura A19 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 5.

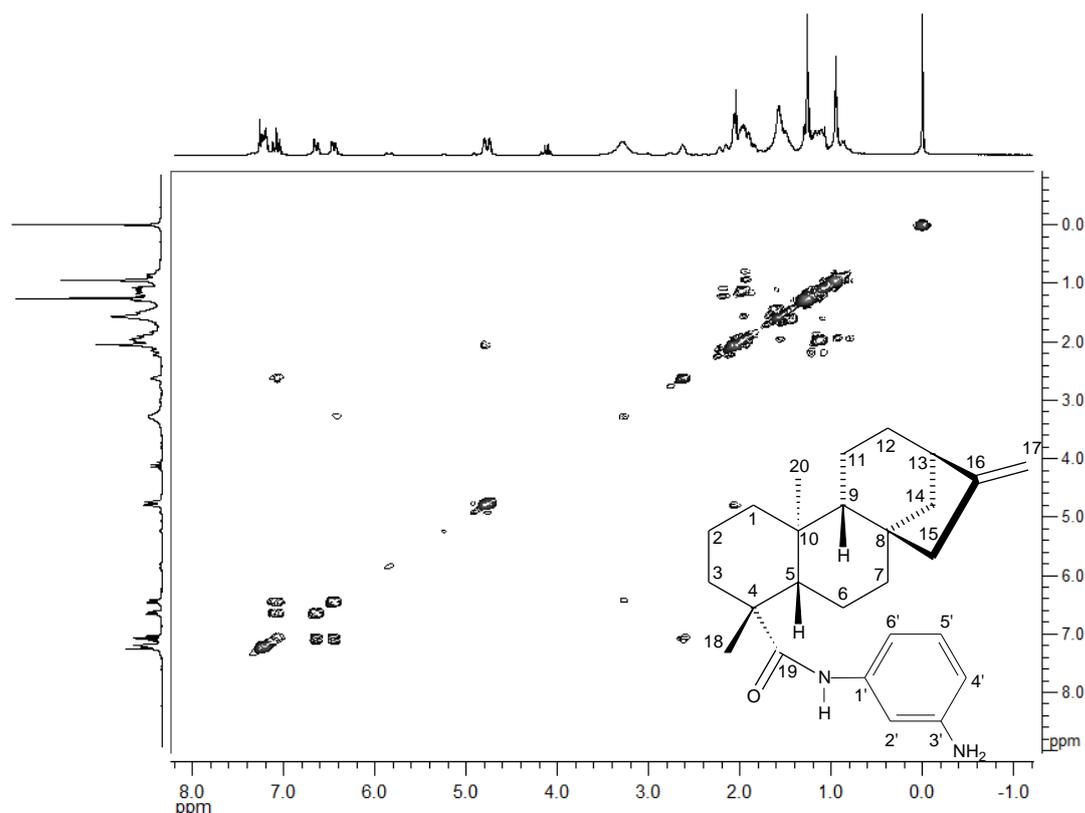


Figura A20 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de 5.

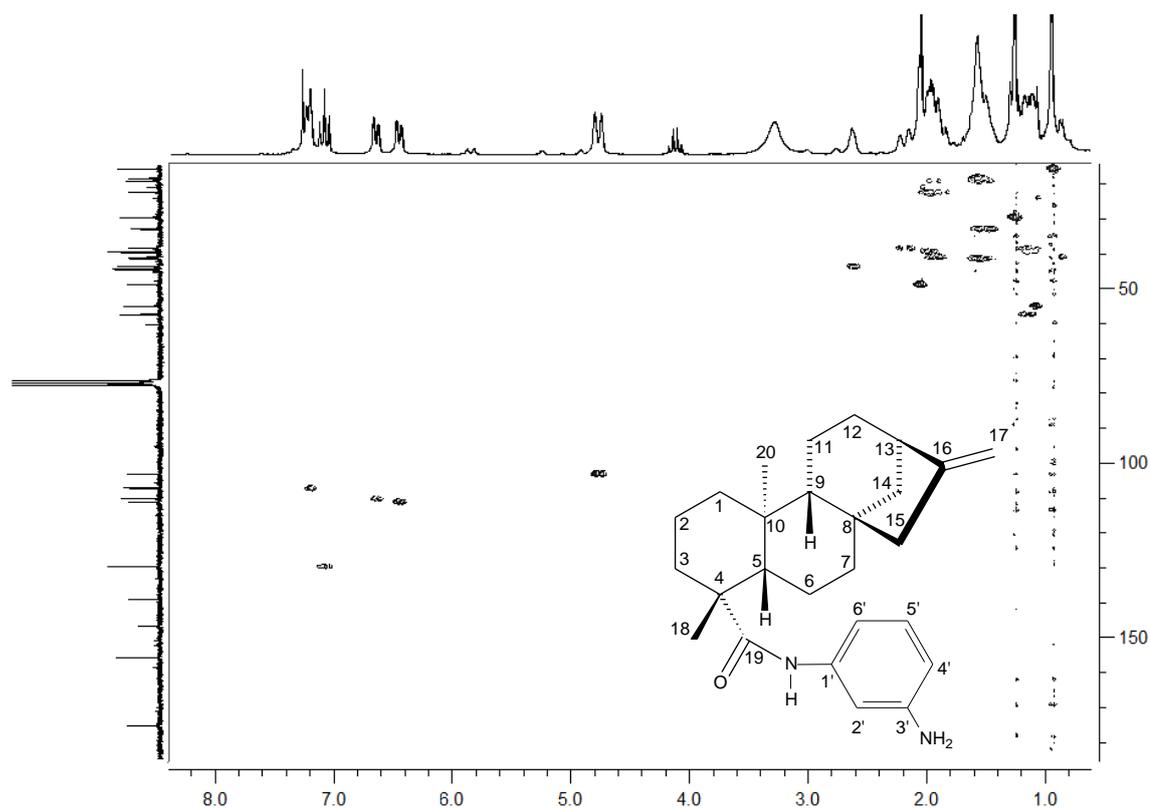


Figura A21 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl₃) de **5**.

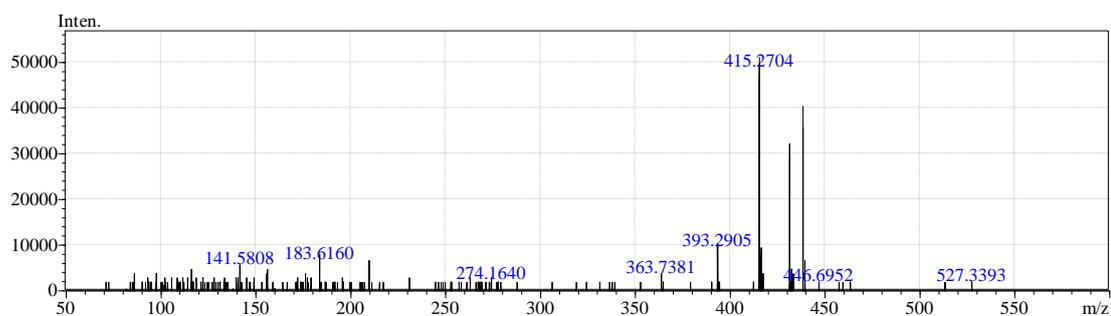


Figura A22 – Espectro de massas de **5** (modo positivo).

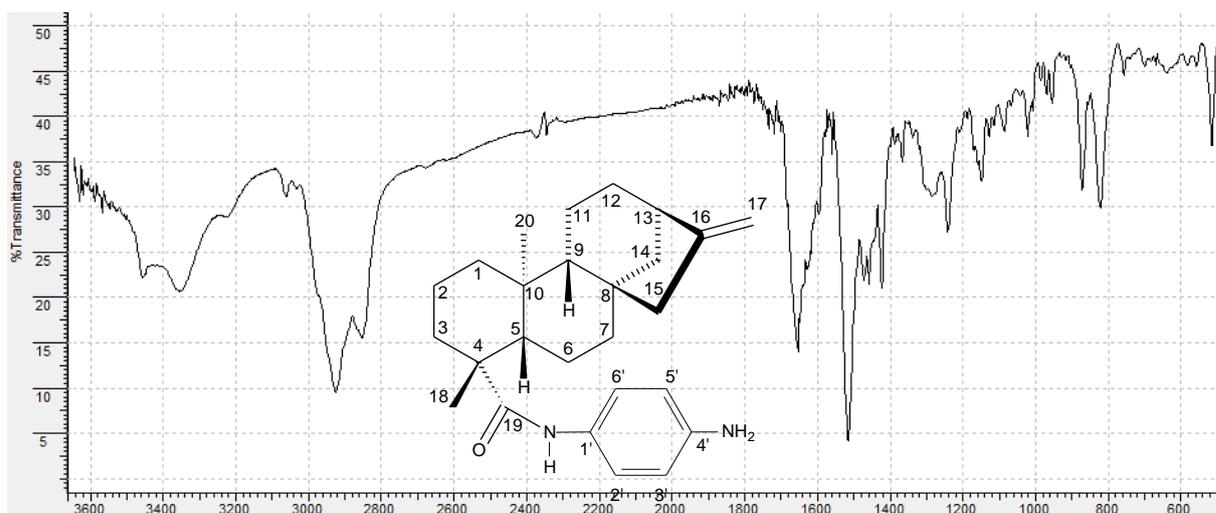


Figura A23 – Espectro no infravermelho (KBr) de **6** (cm^{-1}).

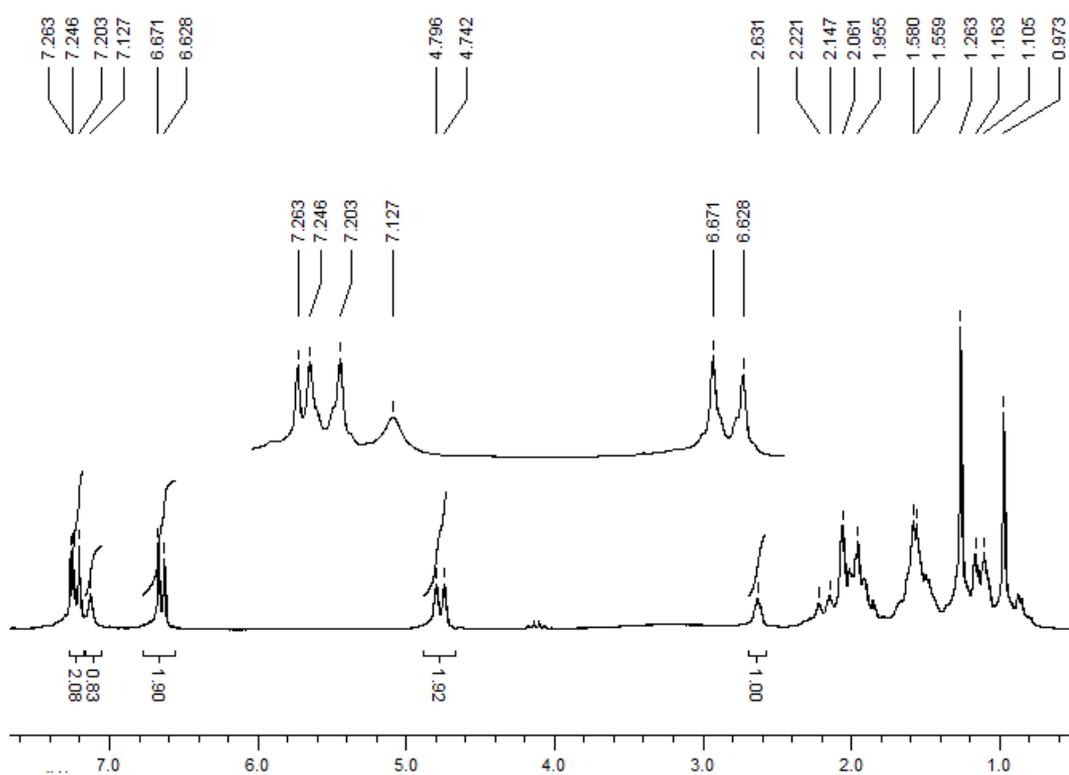


Figura A24 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **6**.

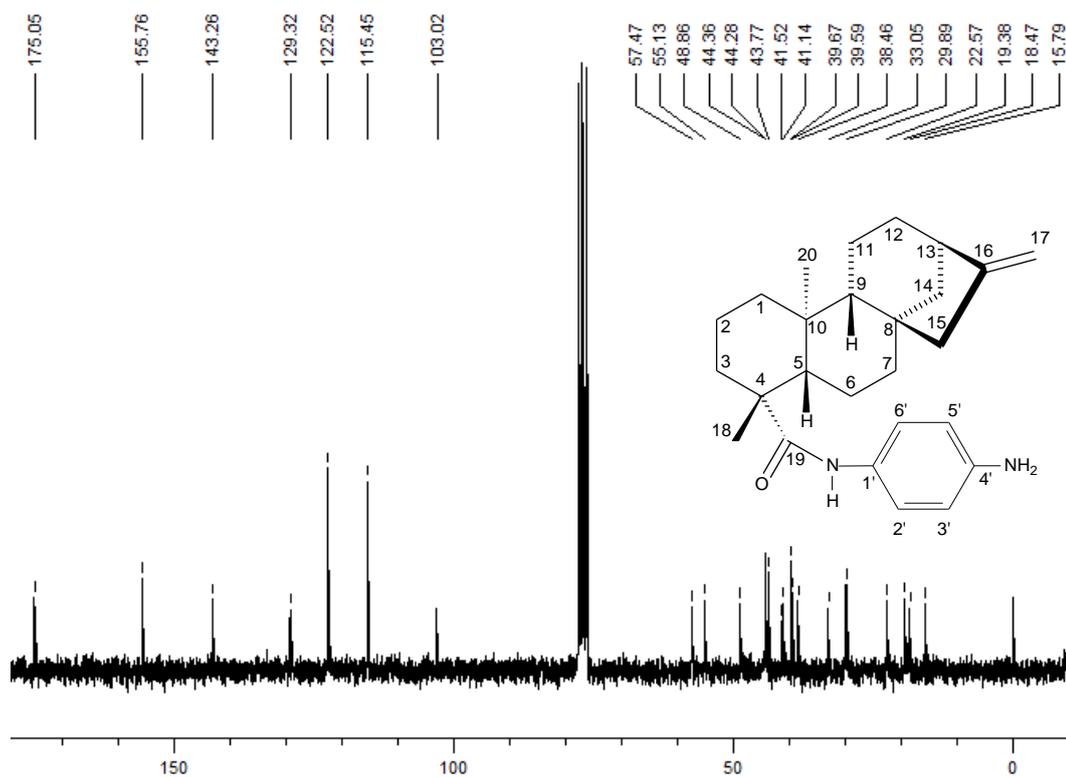


Figura A25 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 6.

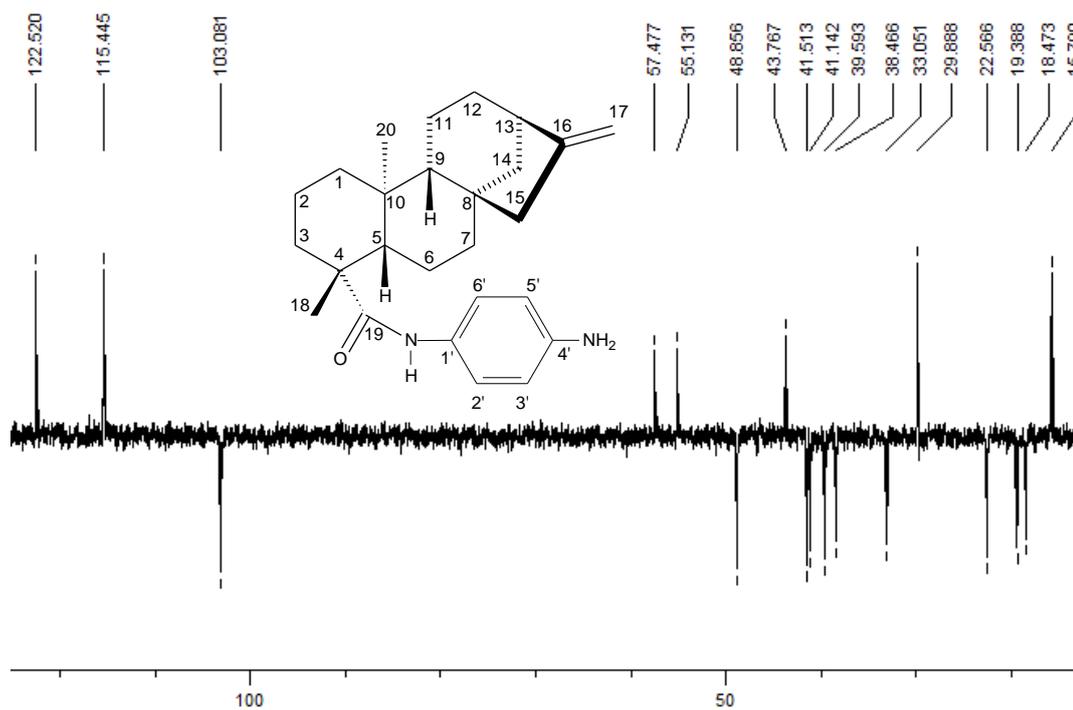


Figura A26 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl_3) de 6.

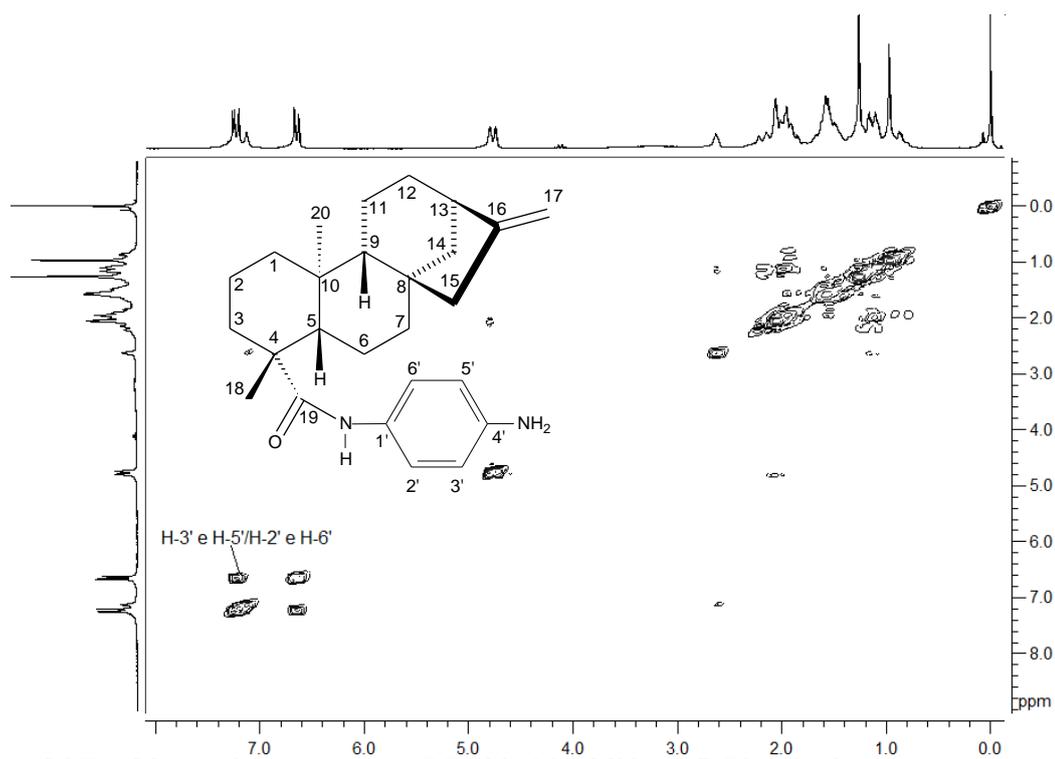


Figura A27 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de **6**.

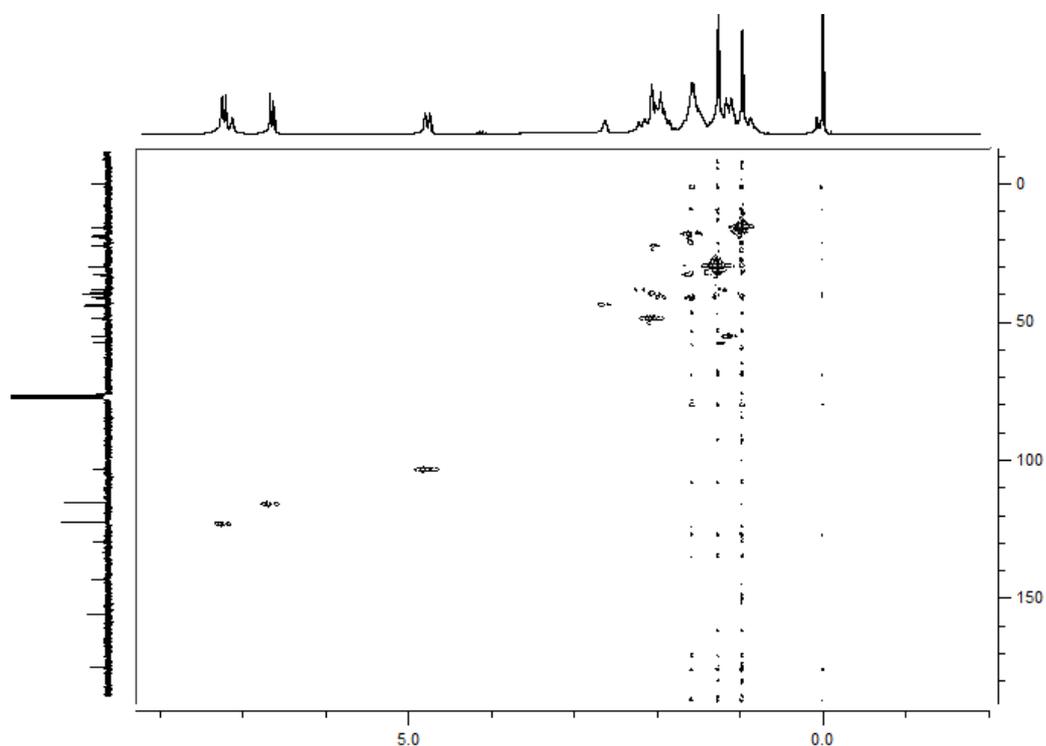


Figura A28 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl_3) de **6**.

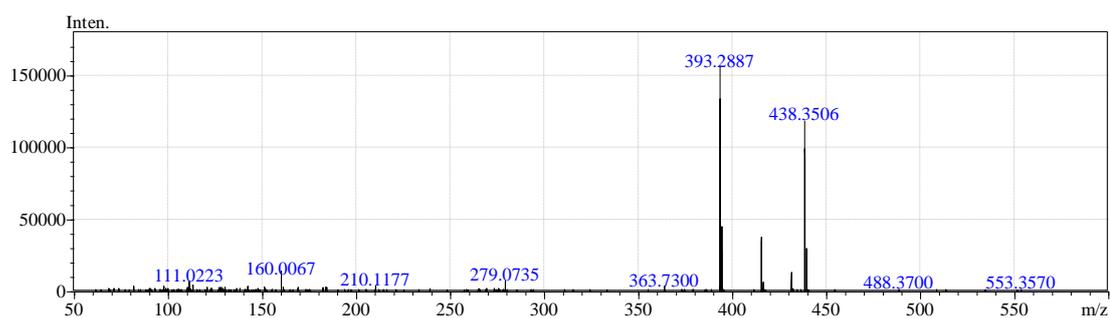


Figura A29 – Espectro de massas de **6** (modo positivo).

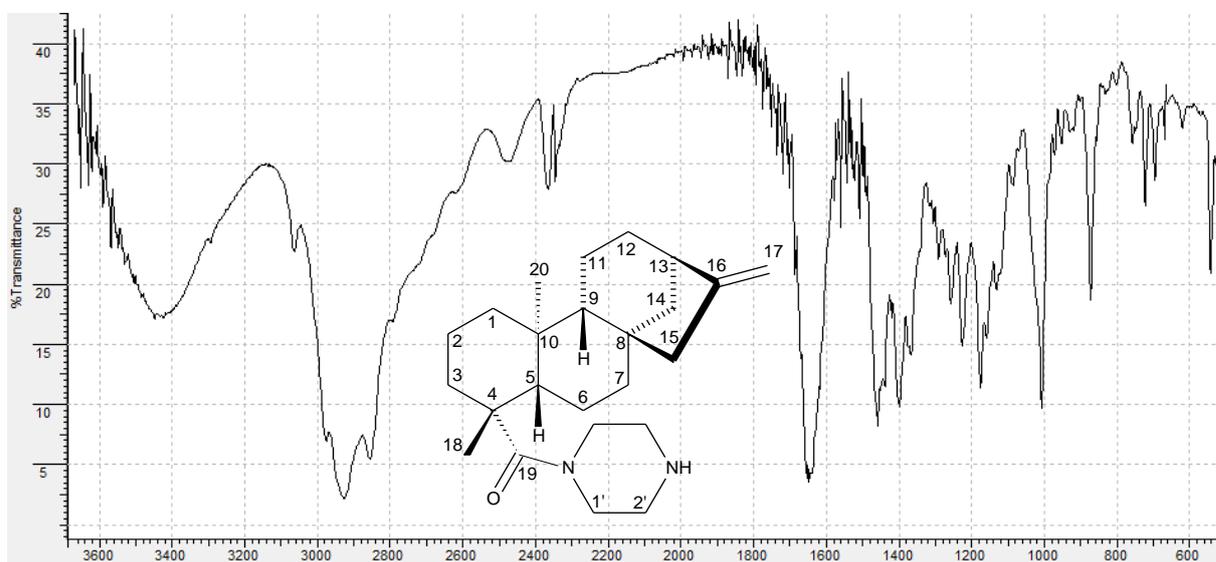


Figura A30 – Espectro no infravermelho (KBr) de **7** (cm⁻¹).

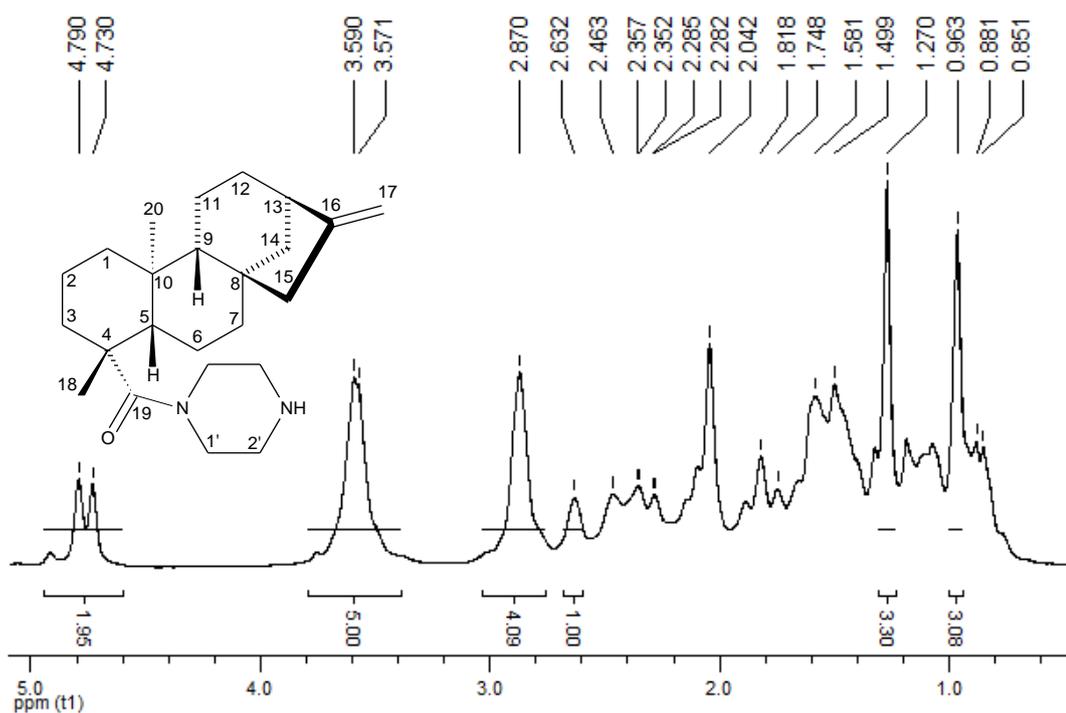


Figura A31 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 7.

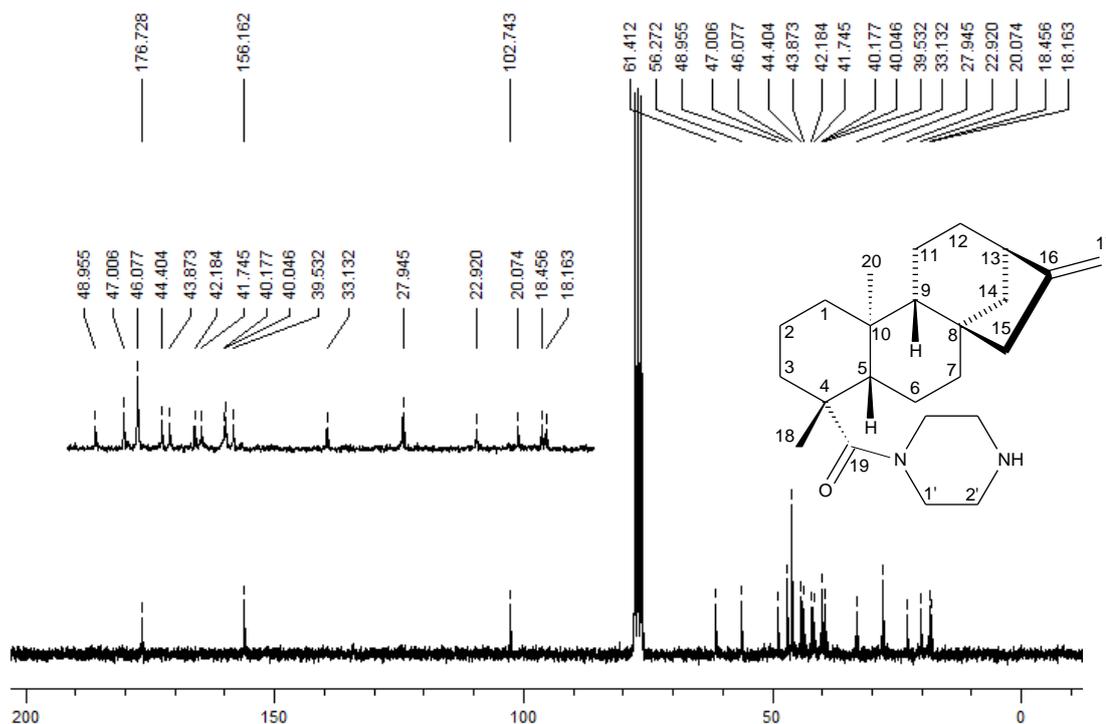


Figura A32 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 7.

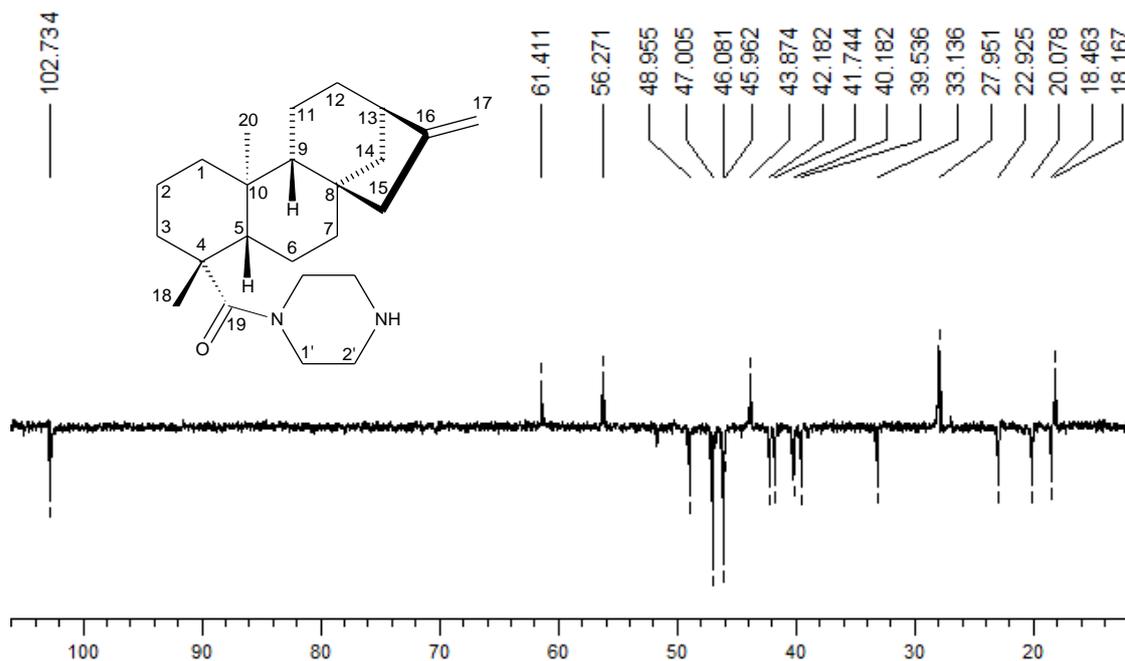


Figura A33 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl_3) de 7.

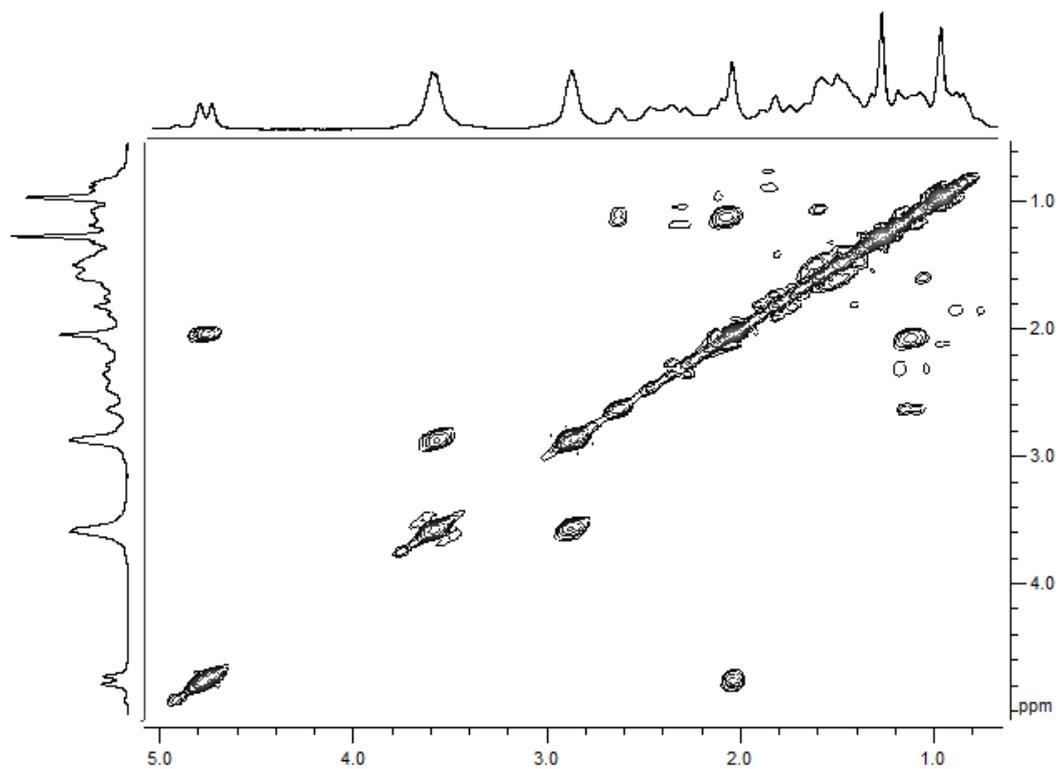


Figura A34 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de 7.

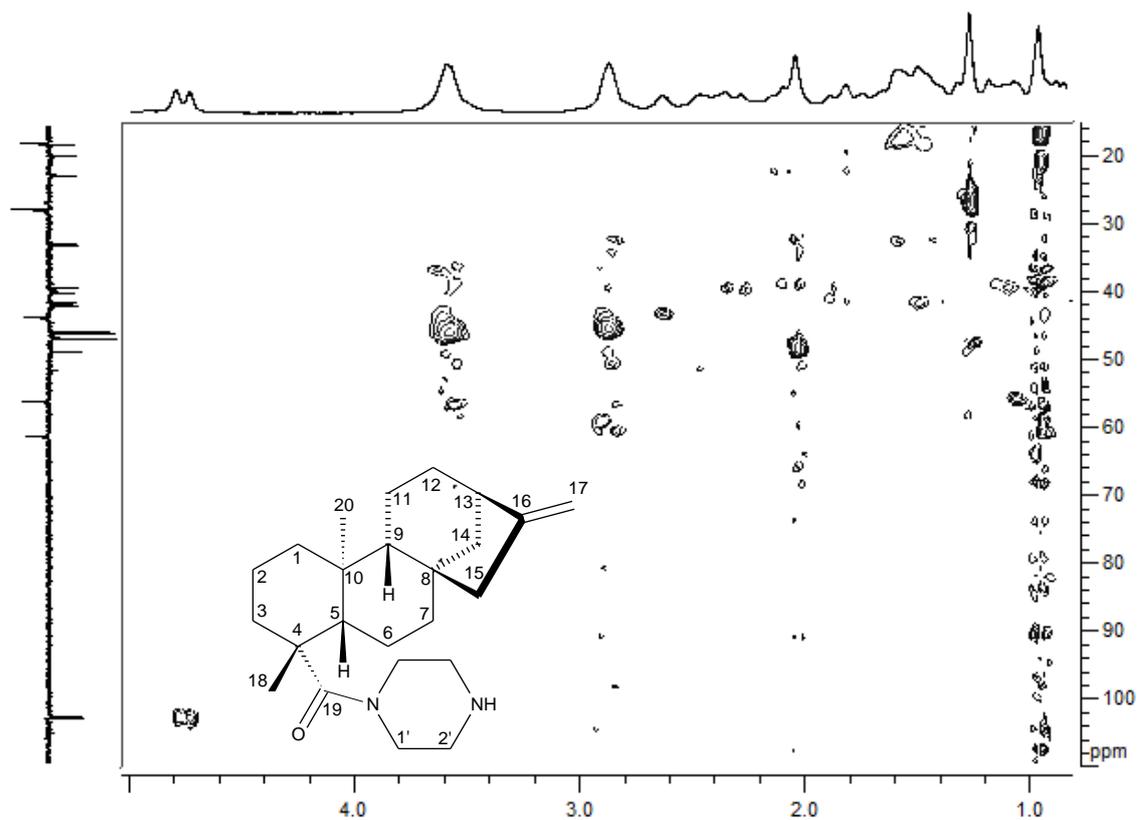


Figura A35 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl₃) de 7.

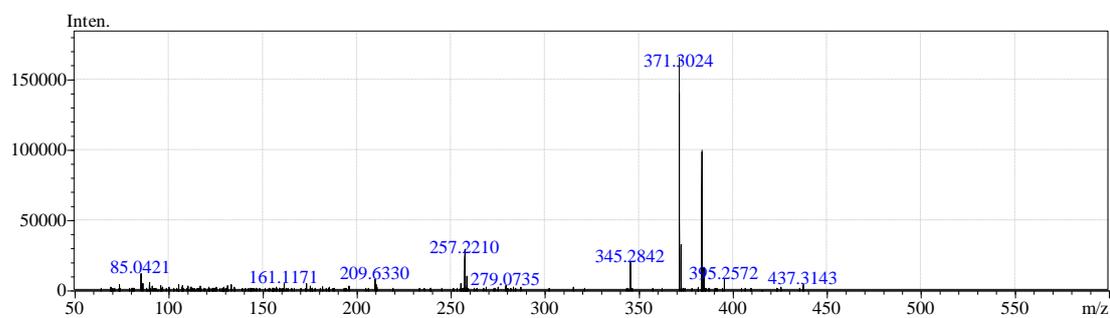


Figura A36 – Espectro de massas de 7 (modo positivo).

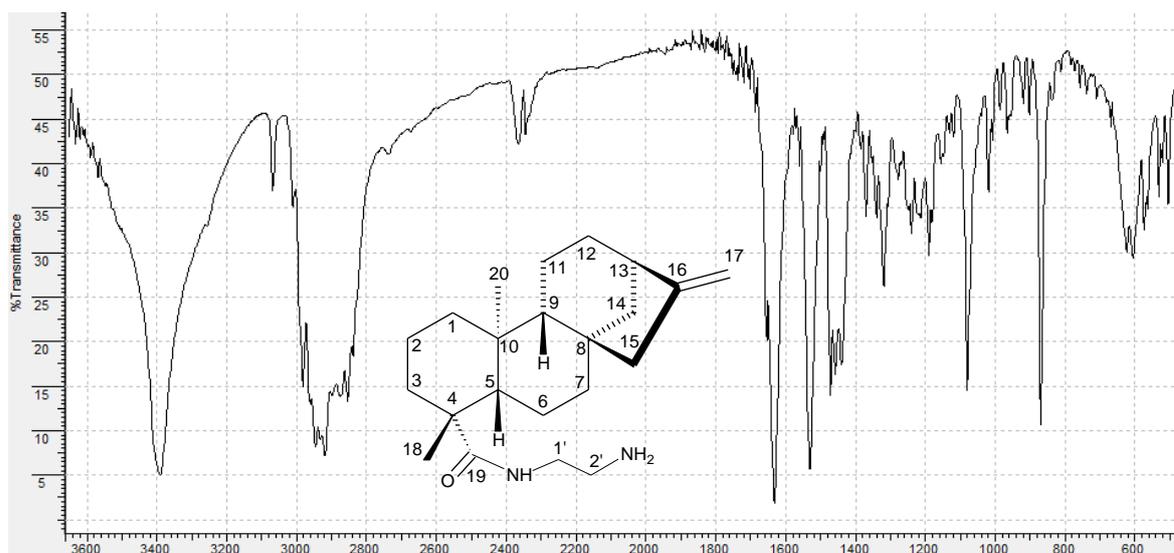


Figura A37 – Espectro no infravermelho (KBr) de **8** (cm^{-1}).

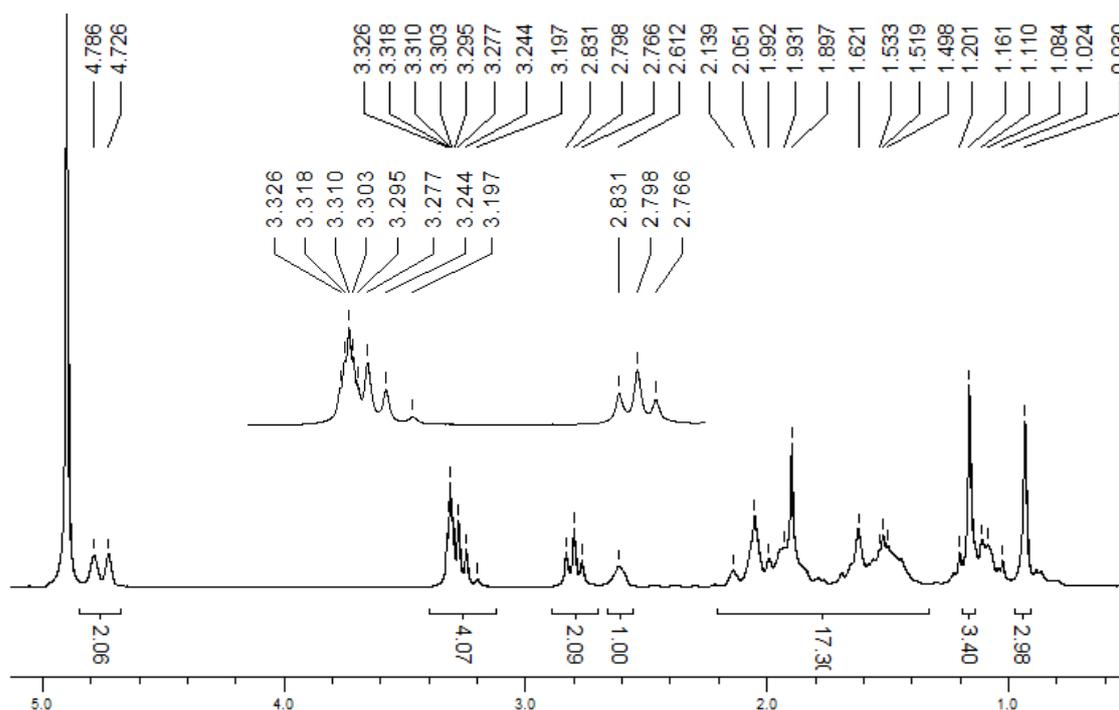


Figura A38 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) de **8**.

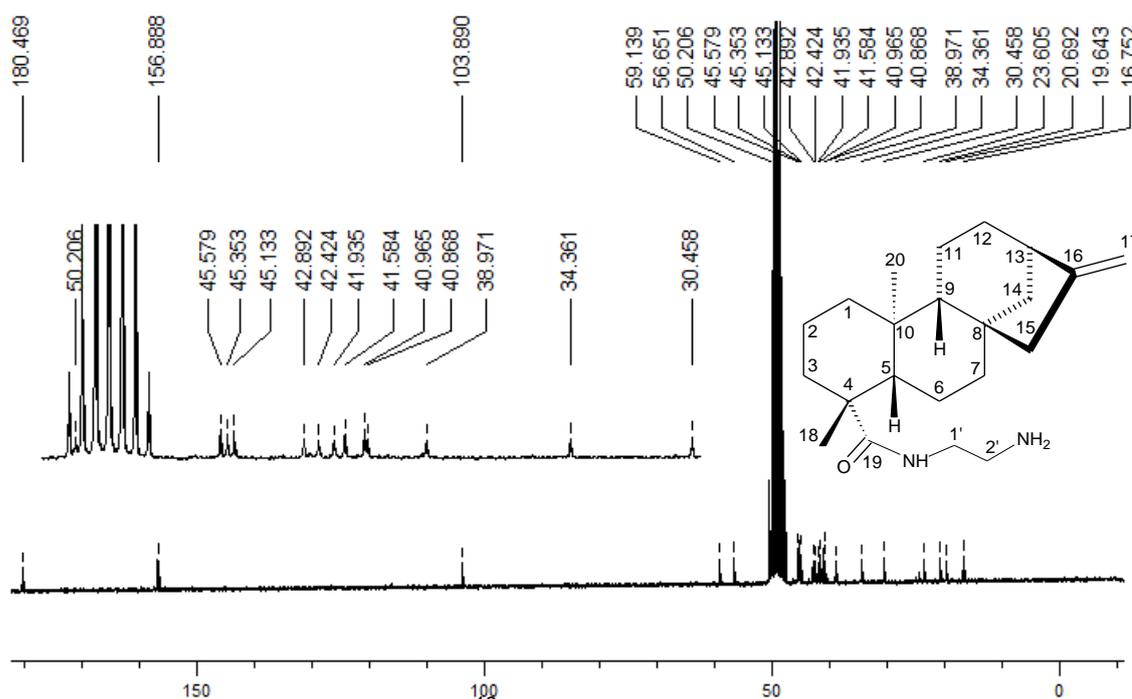


Figura A39 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) de 8.

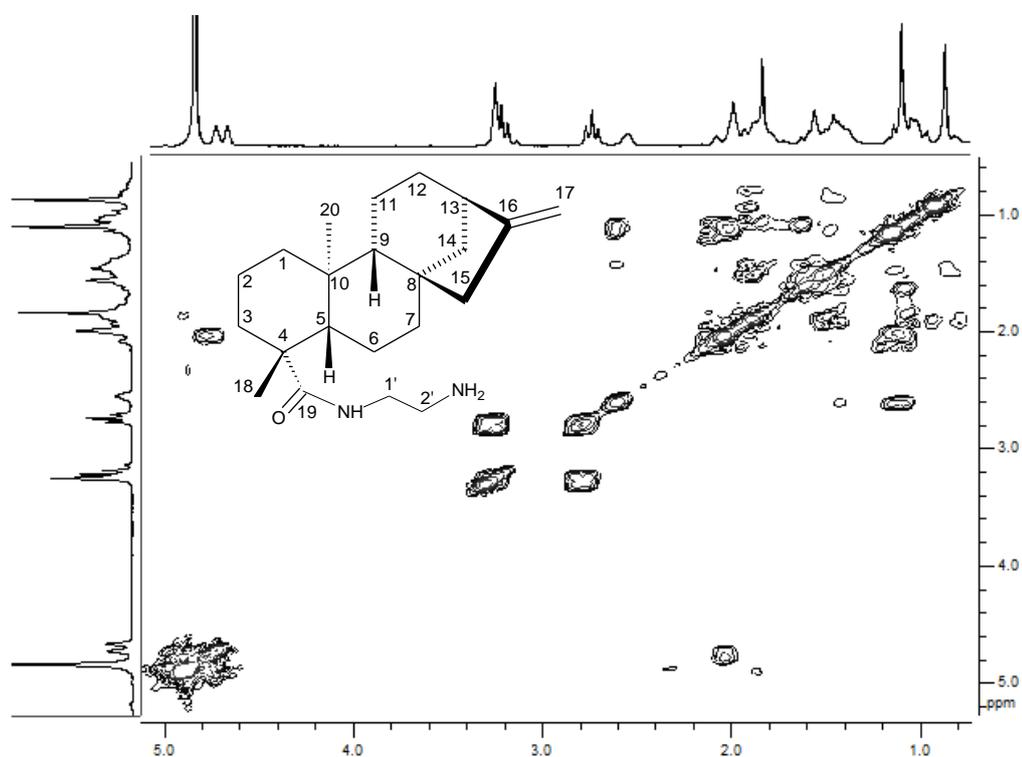


Figura A40 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CD_3OD) de 8.

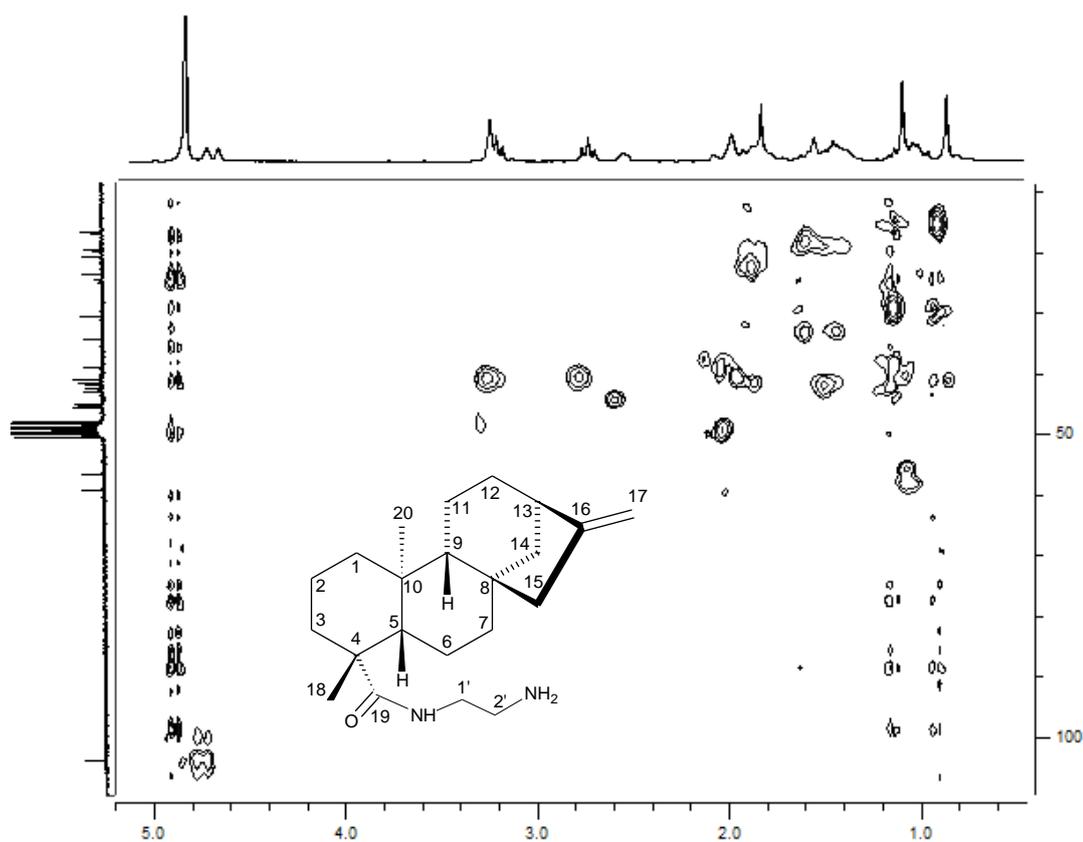


Figura A41 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CD₃OD) de **8**.

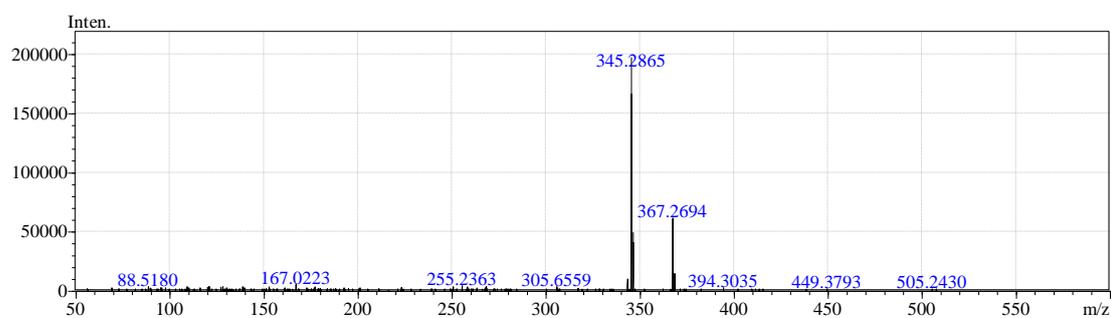


Figura A42 – Espectro de massas de **8** (modo positivo).

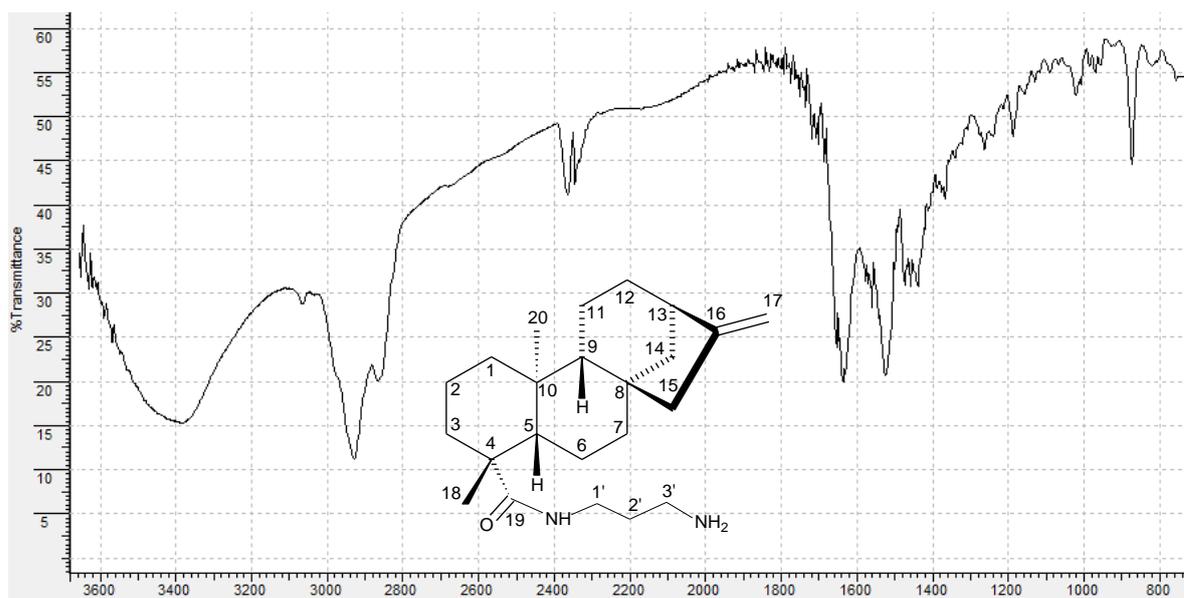


Figura A43 – Espectro no infravermelho (KBr) de 9 (cm⁻¹).

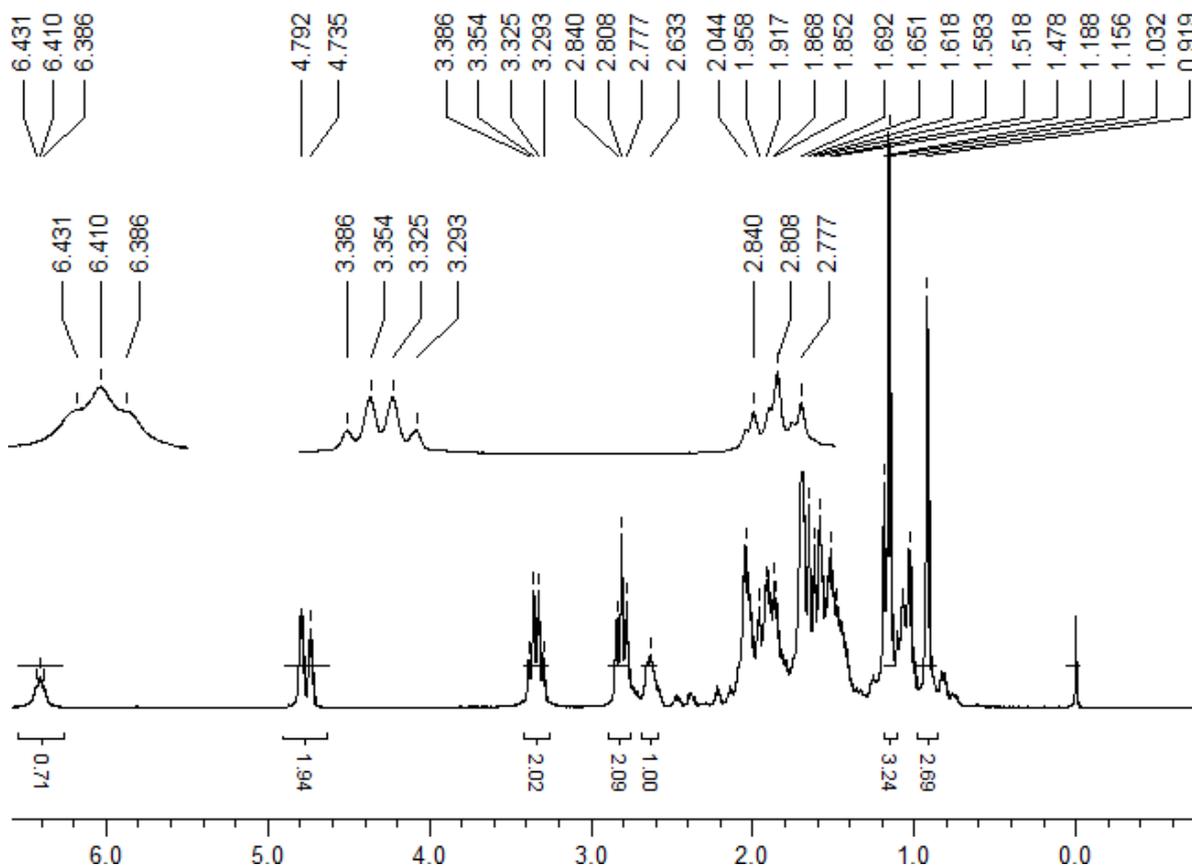


Figura A44 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de 9.

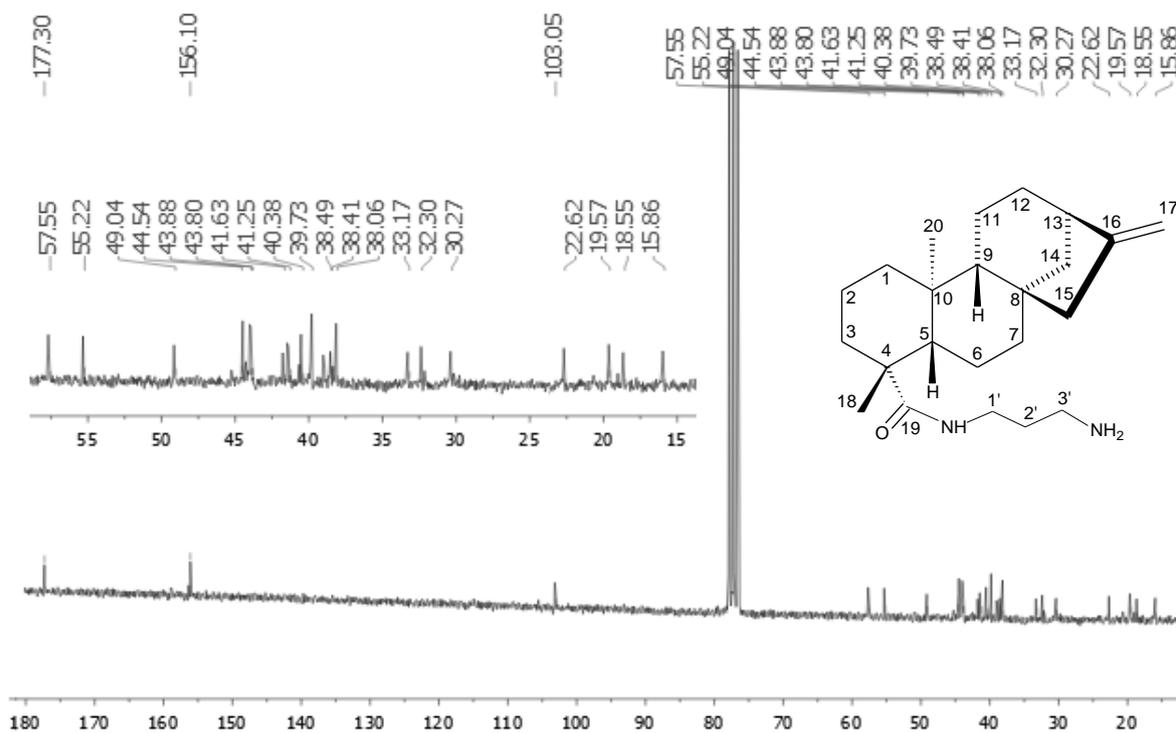


Figura A45 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 9.

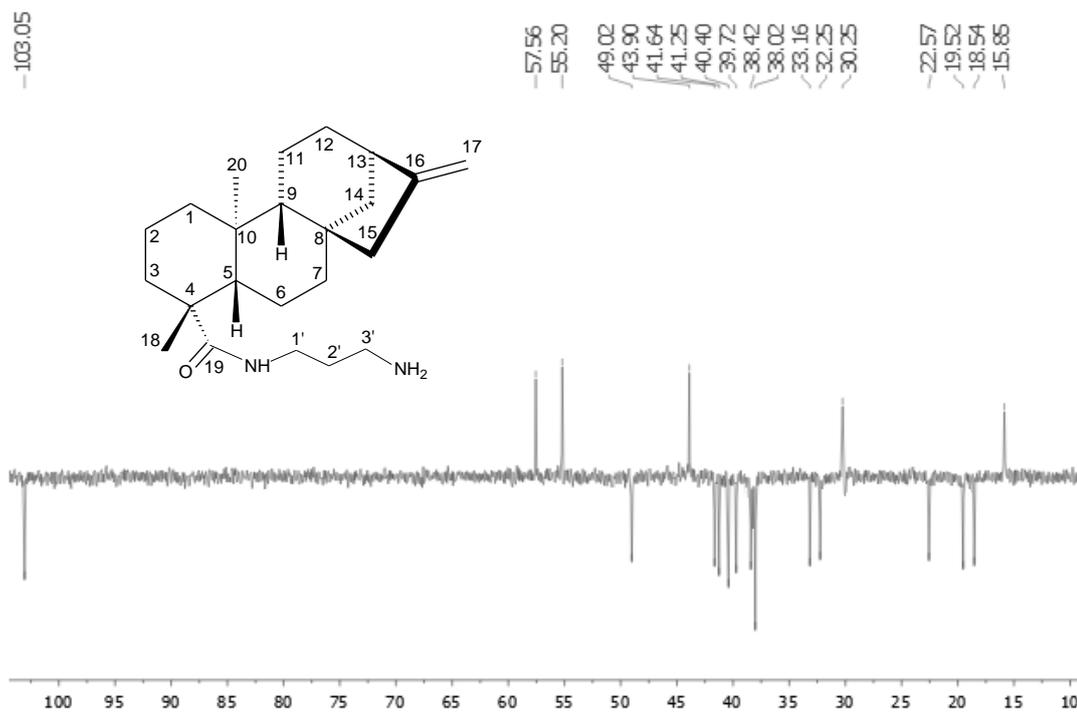


Figura A46 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl_3) de 9.

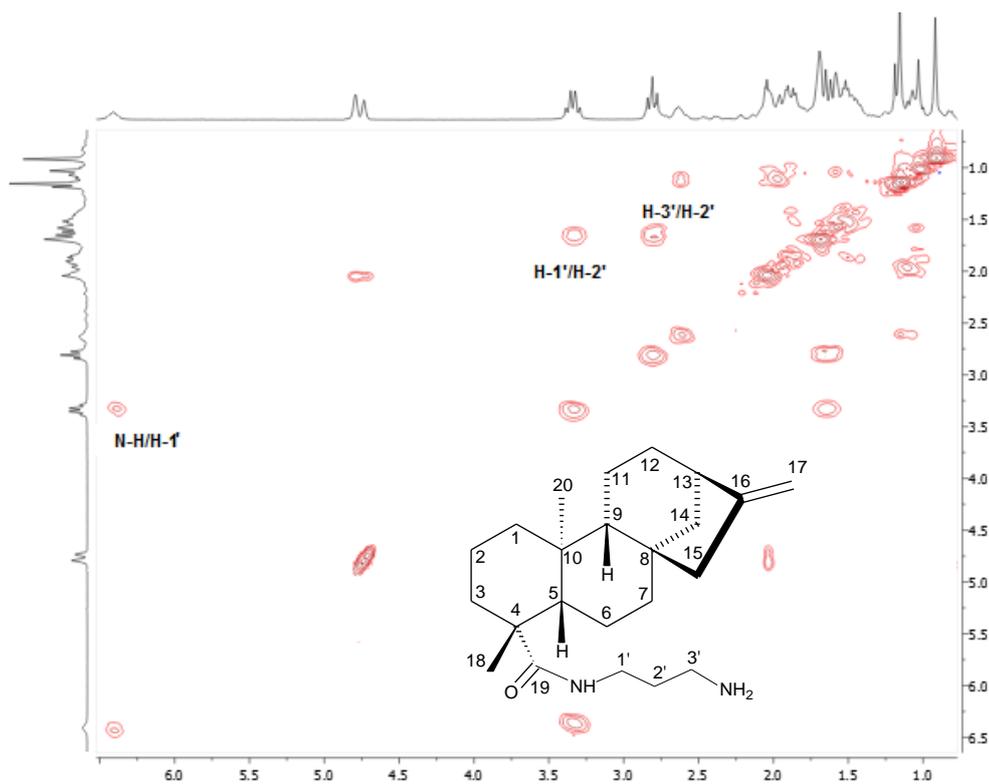


Figura A47 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl₃) de 9.

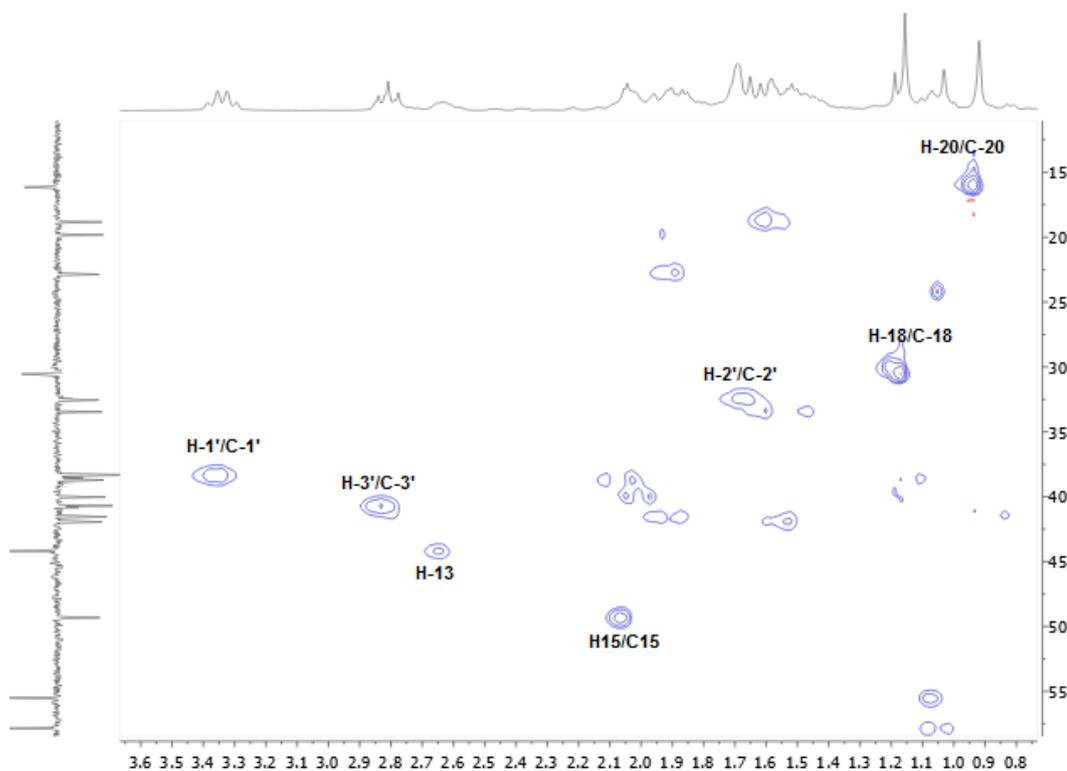
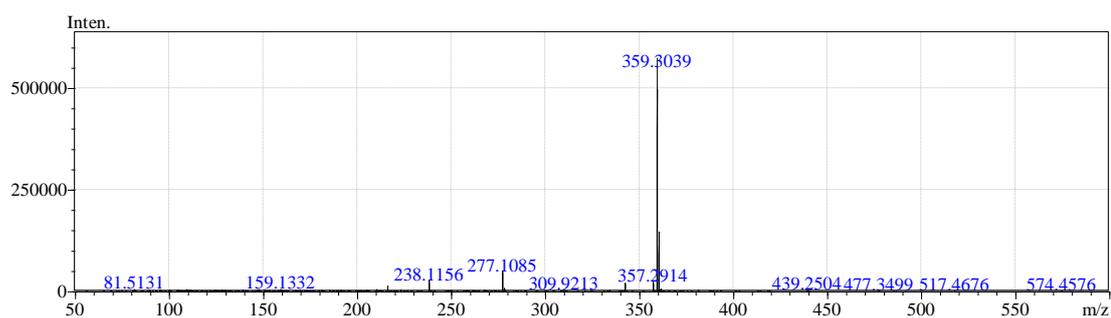
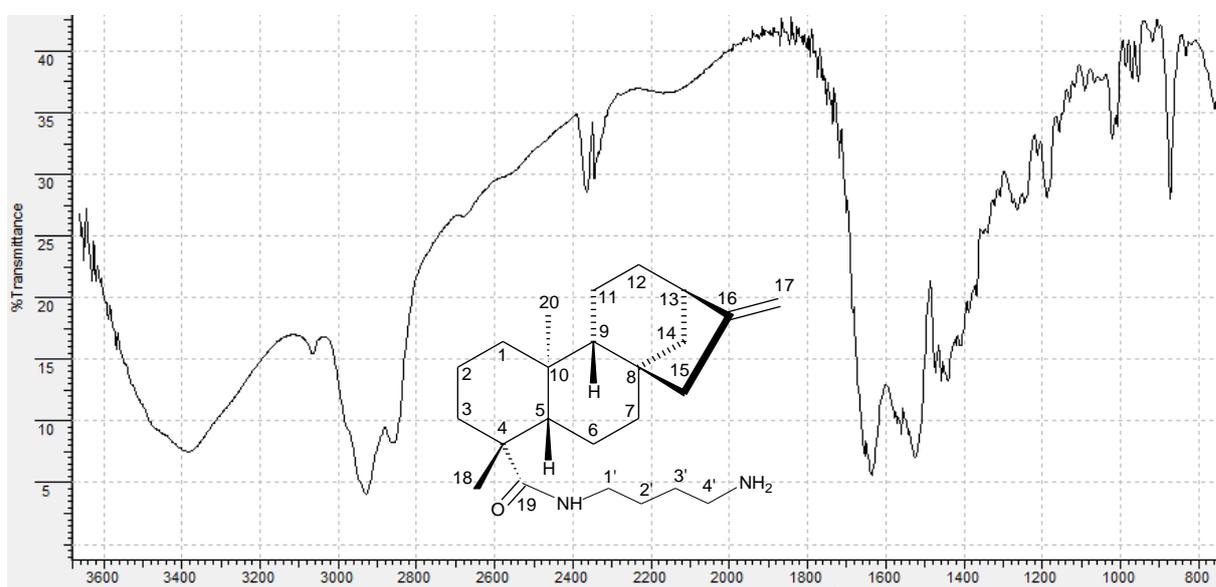


Figura A48 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl₃) de 9.

Figura A49 – Espectro de massas de **9** (modo positivo).Figura A50 – Espectro no infravermelho (KBr) de **10** (cm^{-1}).

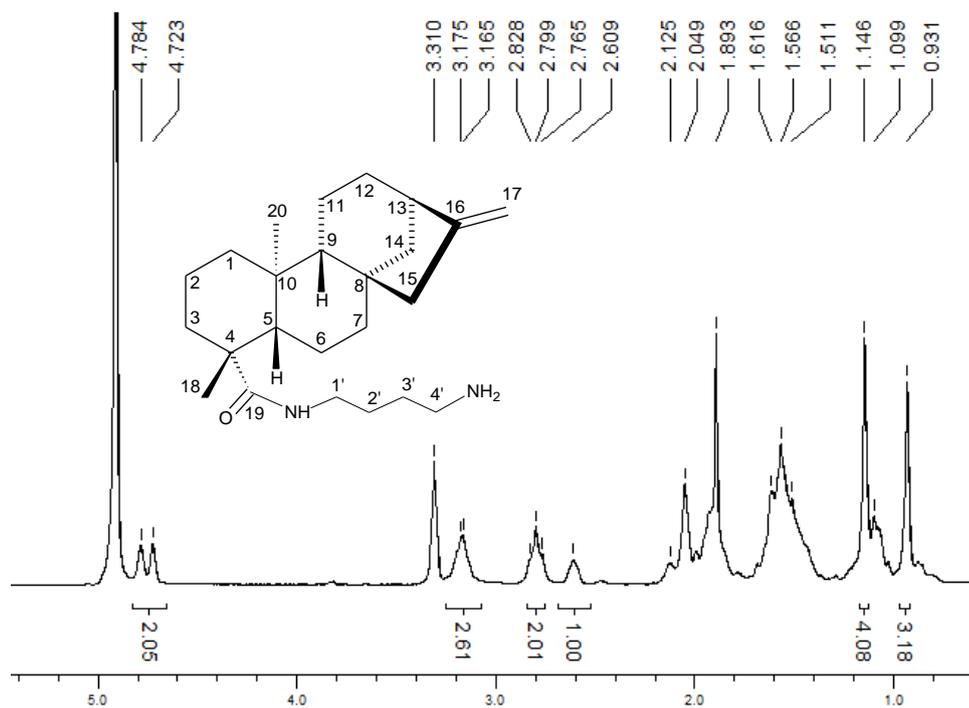


Figura A51 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CD₃OD) de 10.

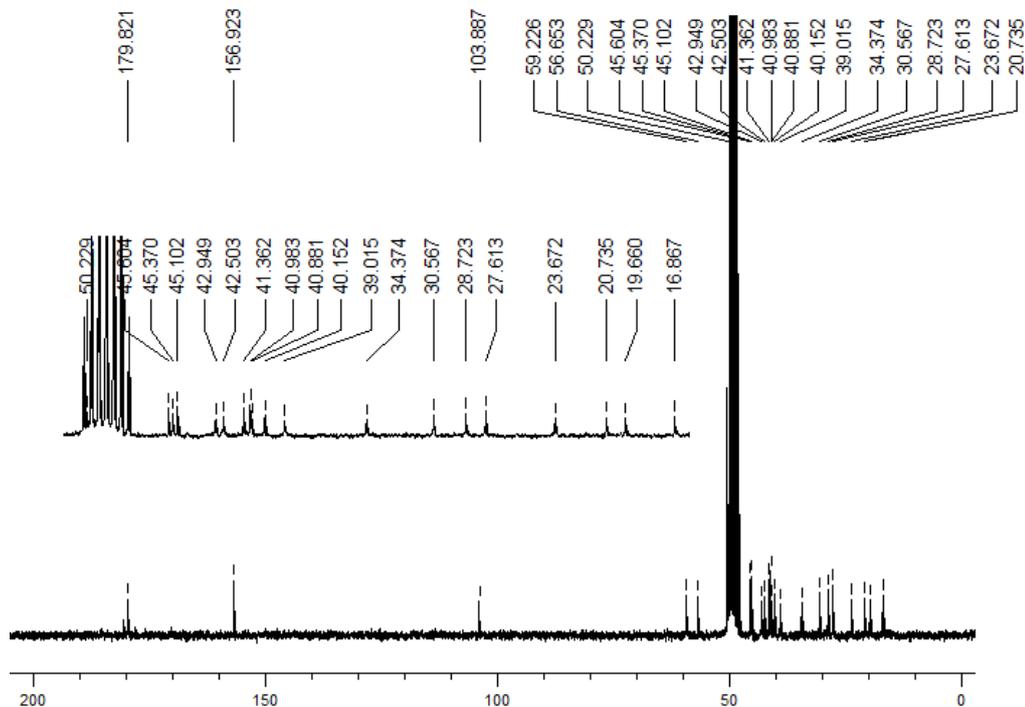


Figura A52 – Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CD₃OD) de 10.

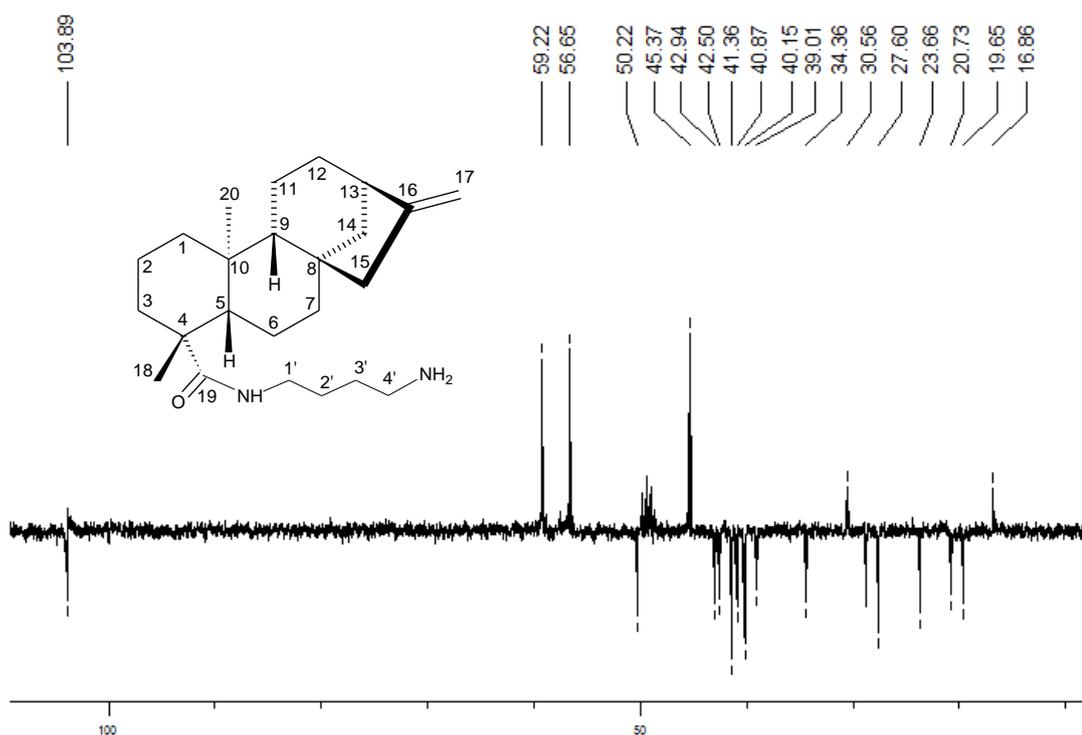


Figura A53 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CD₃OD) de 10.

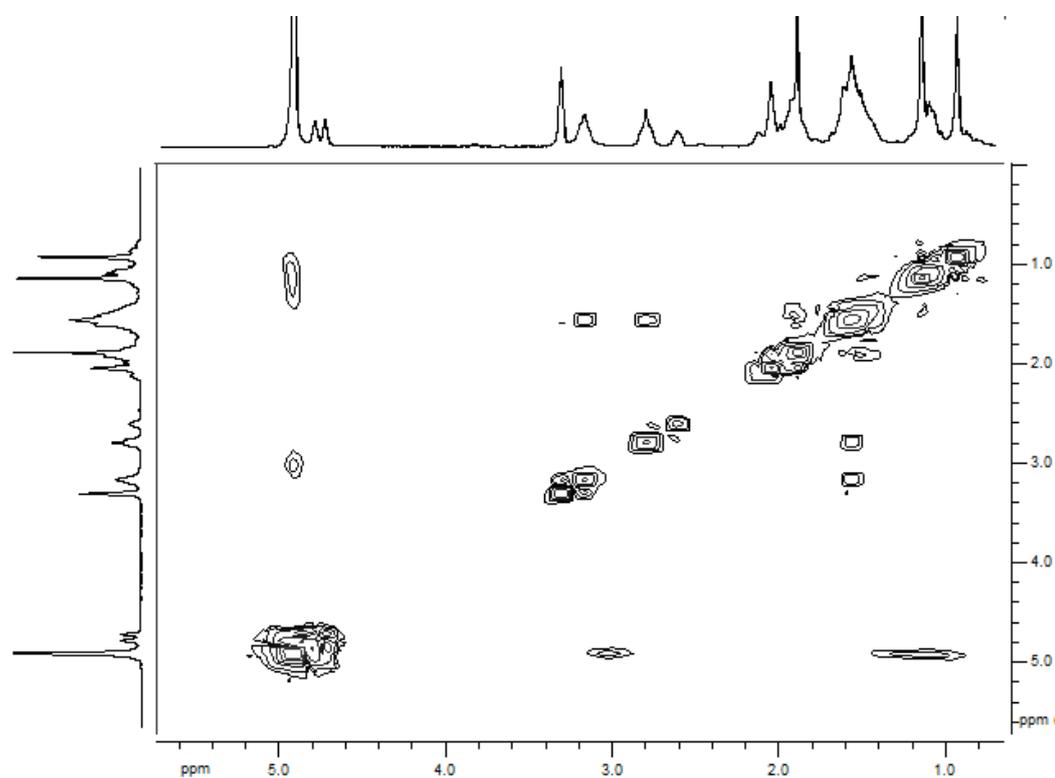


Figura A54 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CD₃OD) de 10.

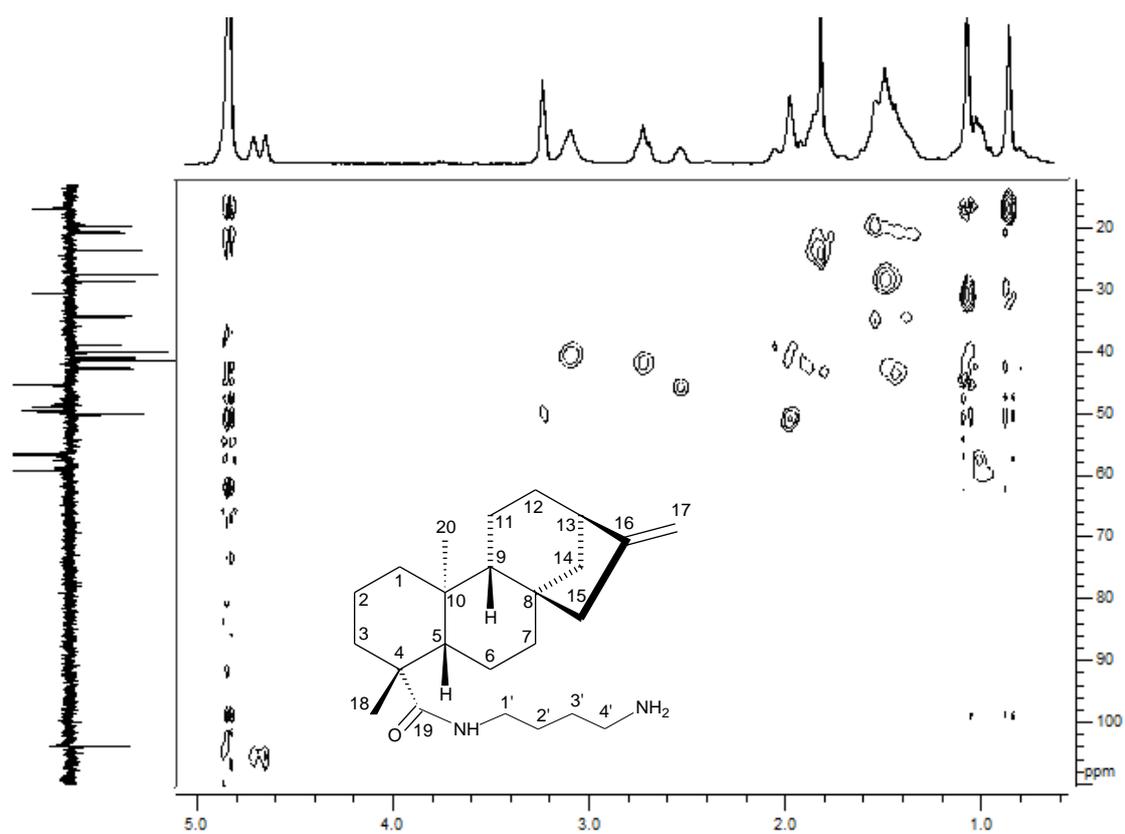


Figura A55 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CD₃OD) de **10**.

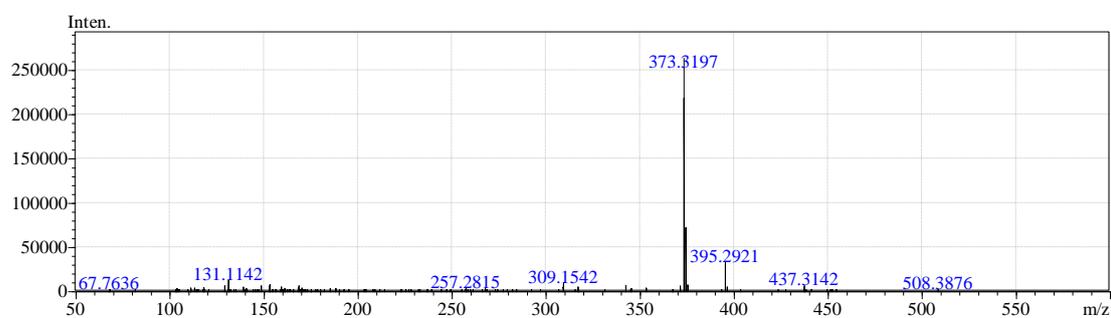


Figura A56 – Espectro de massas de **10** (modo positivo).

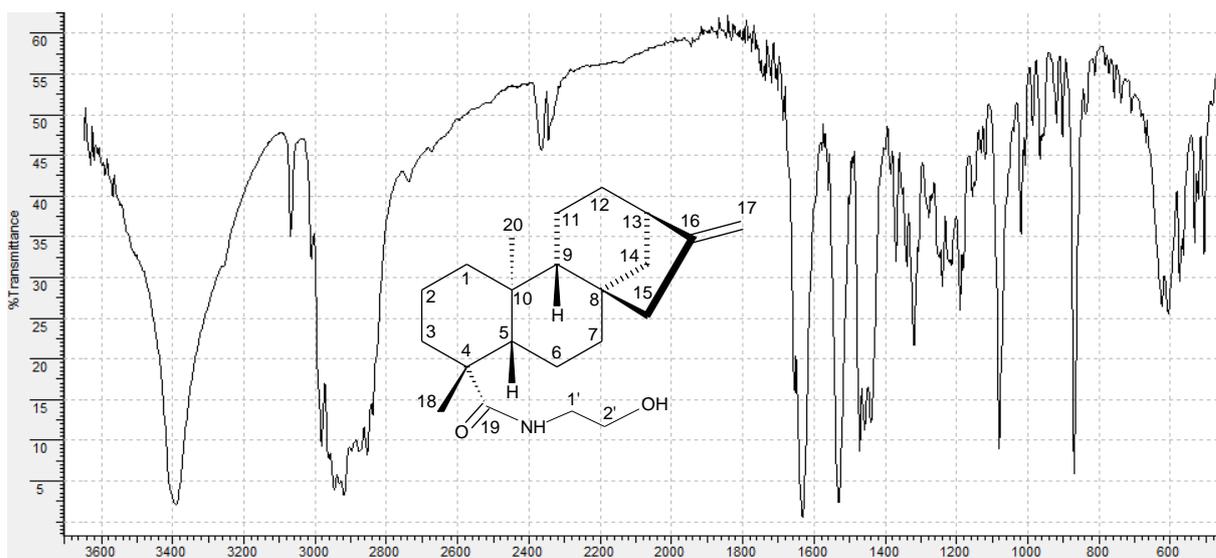


Figura A57 – Espectro no infravermelho (KBr) de **11** (cm^{-1}).

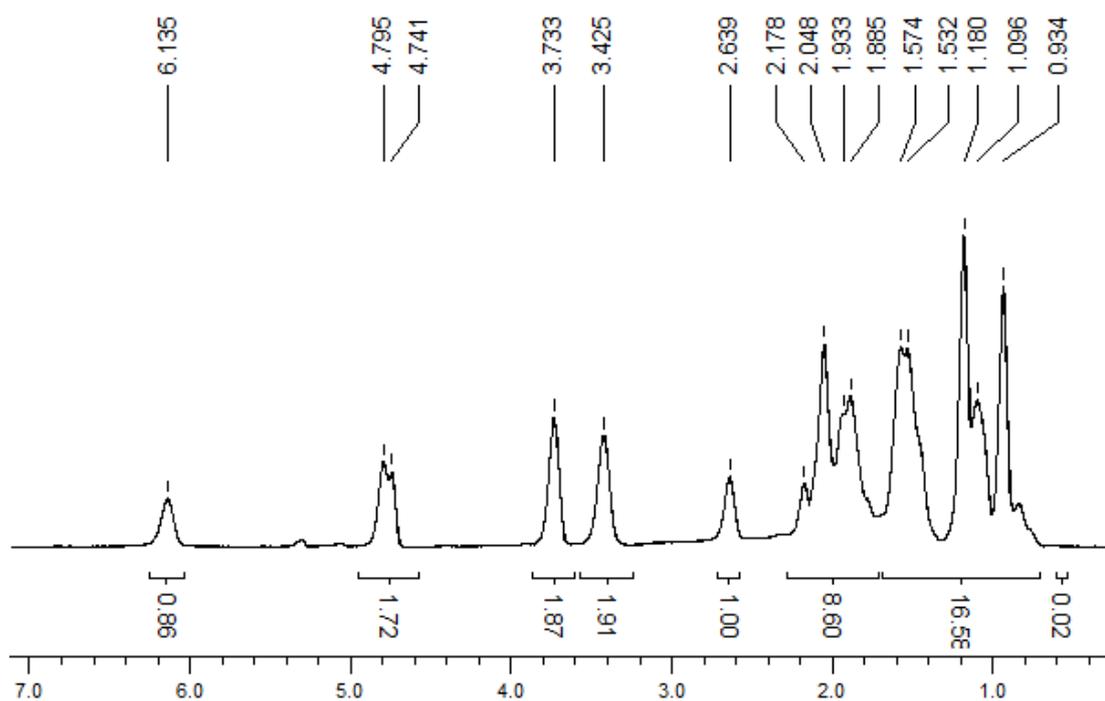


Figura A58 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **11**.

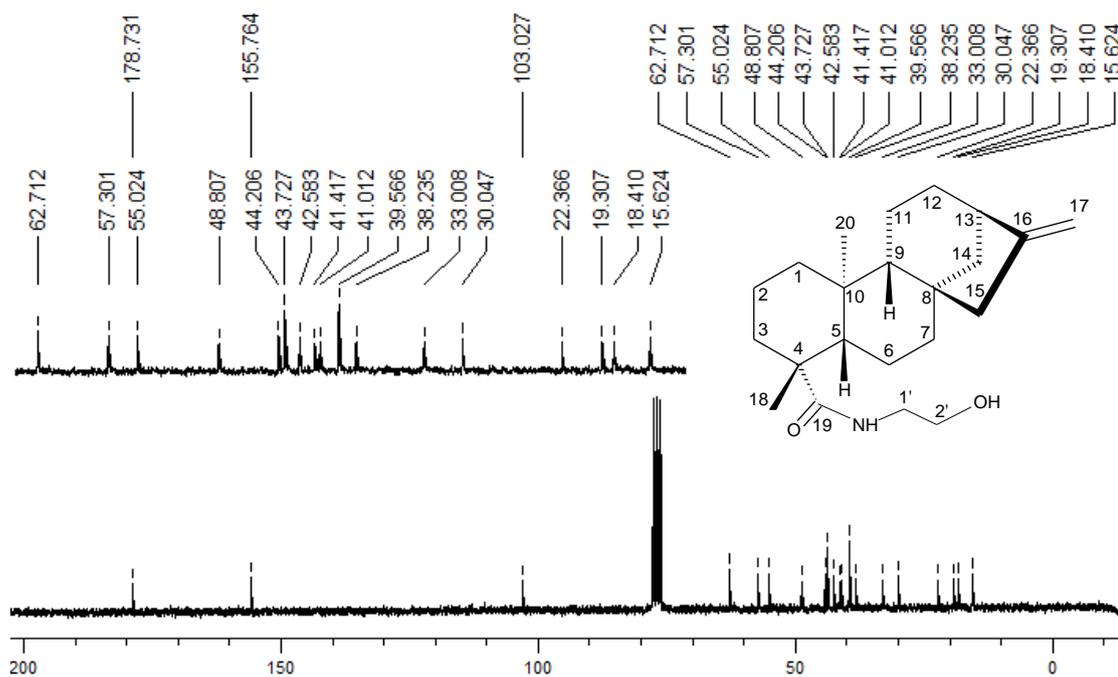


Figura A59 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 11.

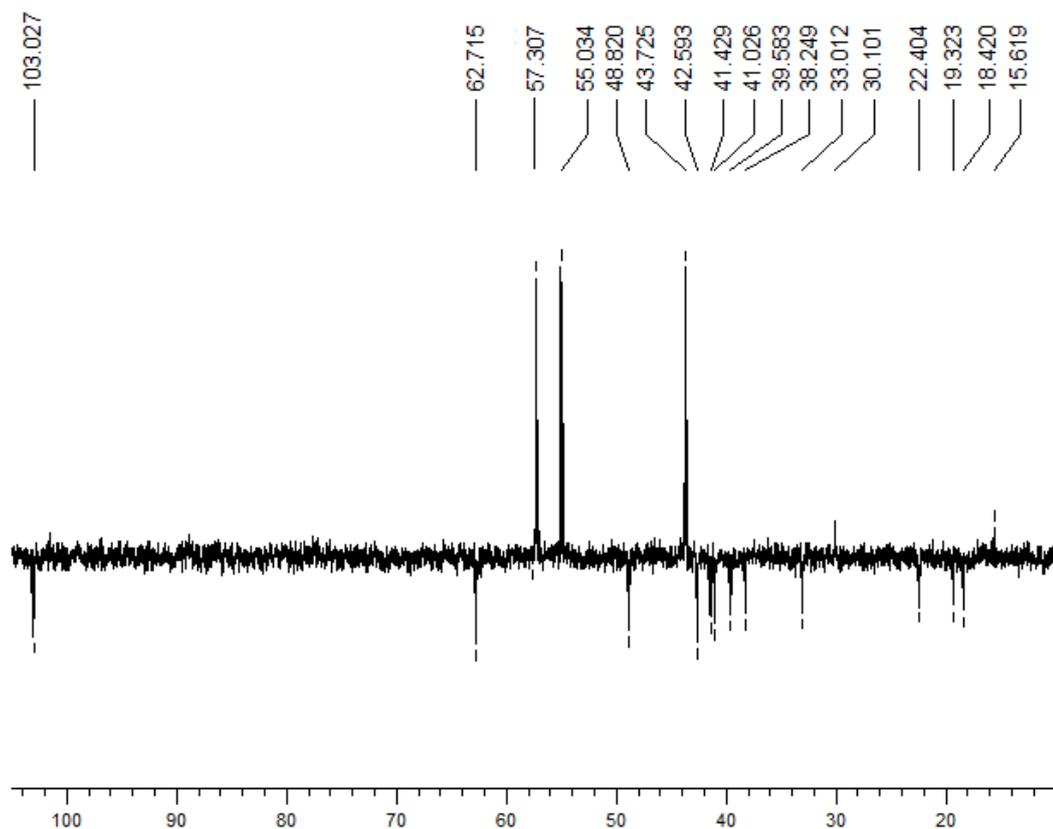


Figura A60 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl_3) de 11.

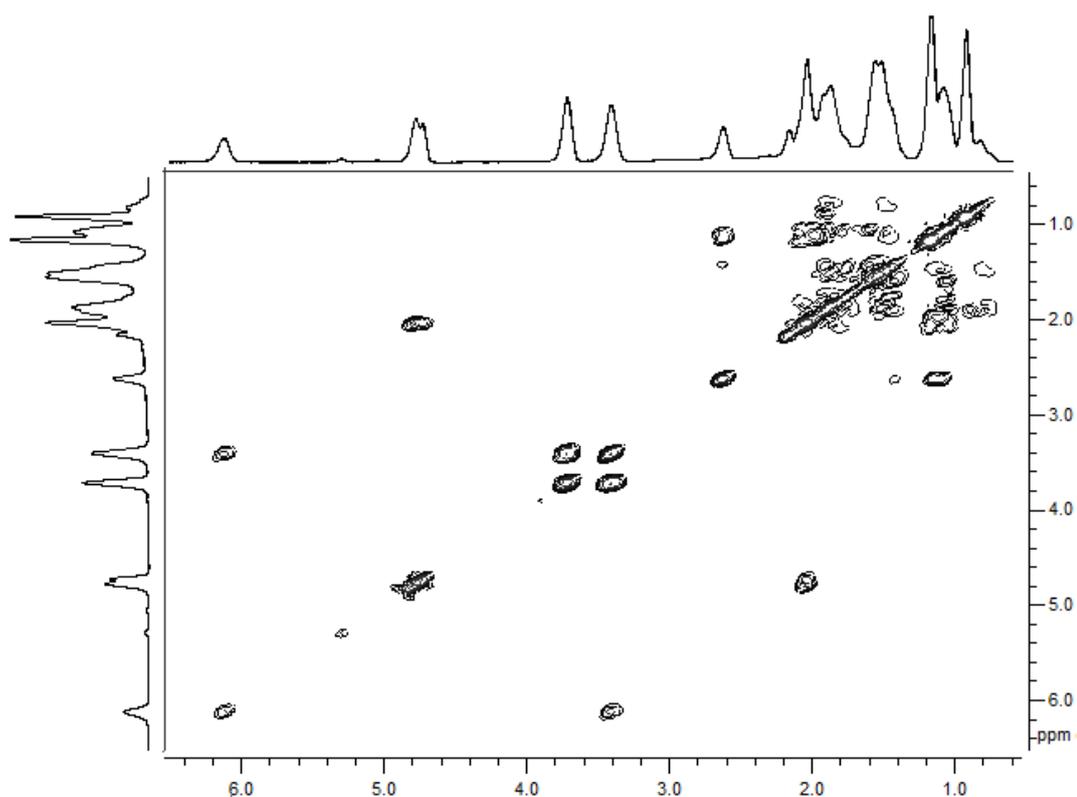


Figura A61 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de 11.

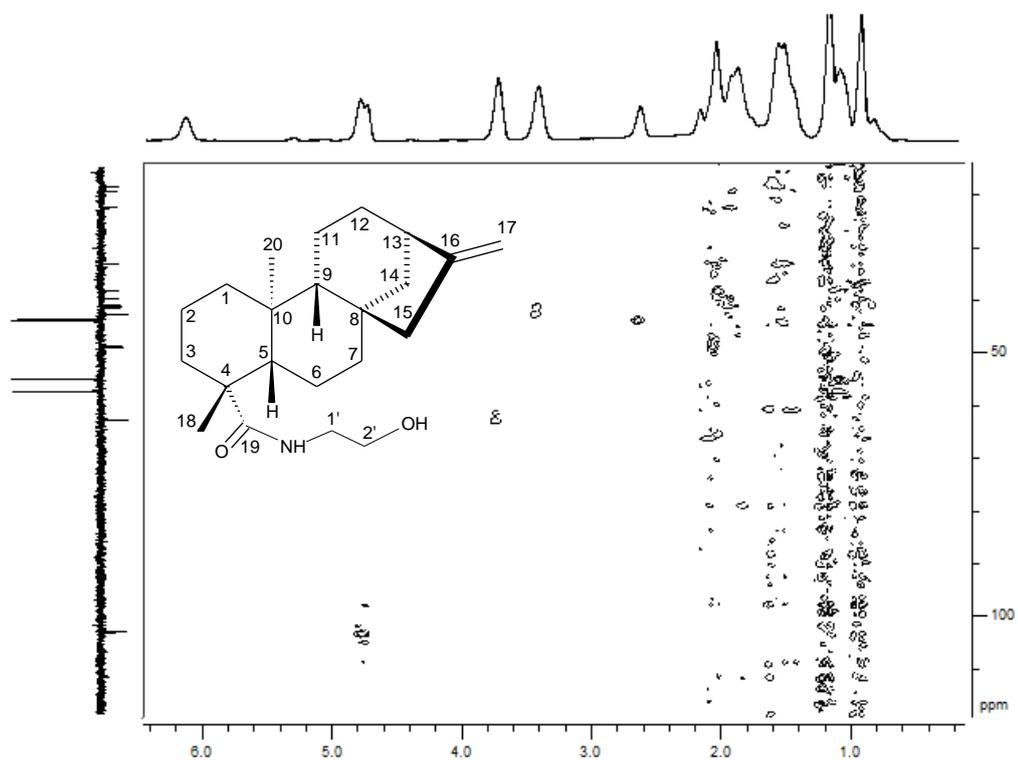


Figura A62 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl_3) de 11.

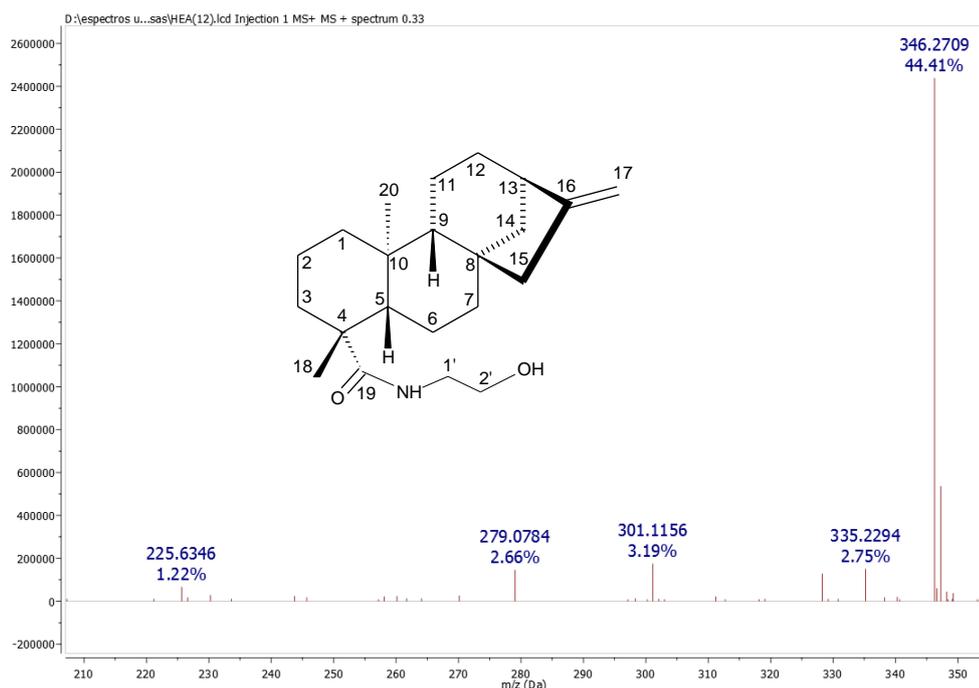


Figura A63 – Espectro de massas de 11 (modo positivo).



Figura A64 – Espectro no infravermelho (KBr) de 12 (cm^{-1}).

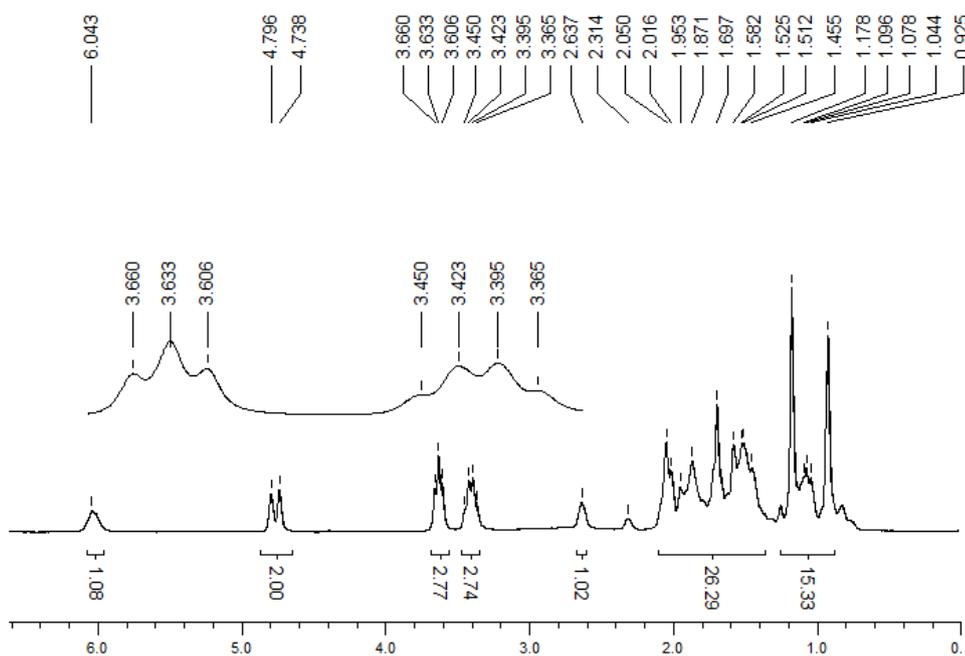


Figura A65 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **12**.

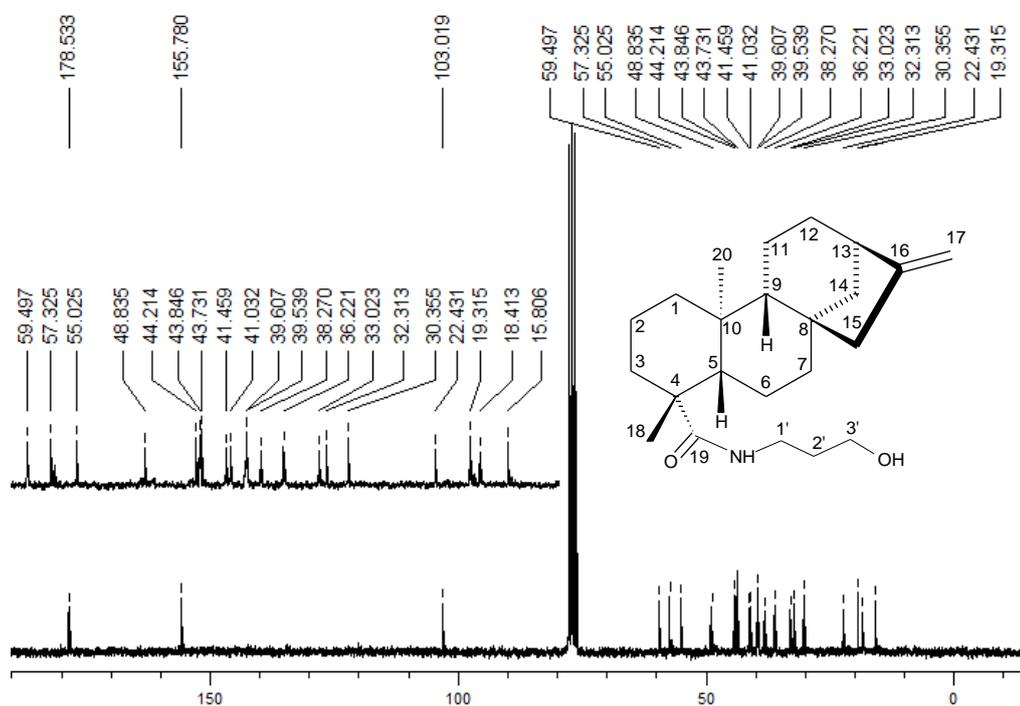


Figura A66 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **12**.

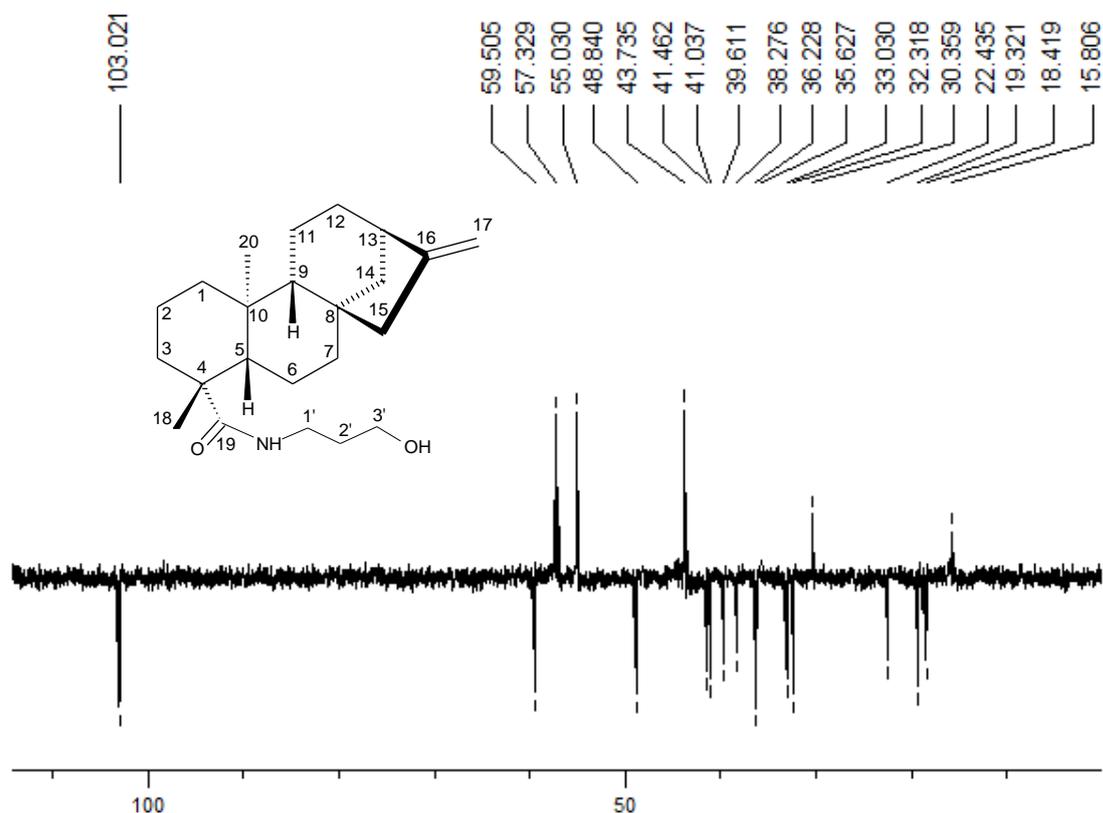


Figura A67 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl_3) de 12.

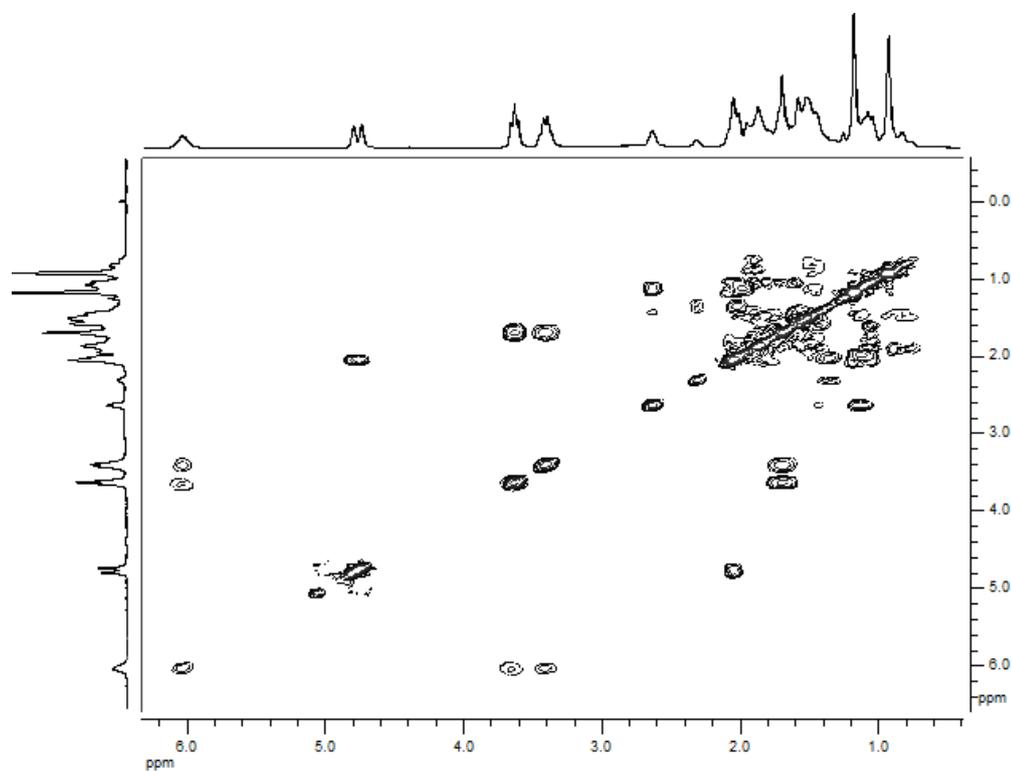


Figura A68 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de 12.

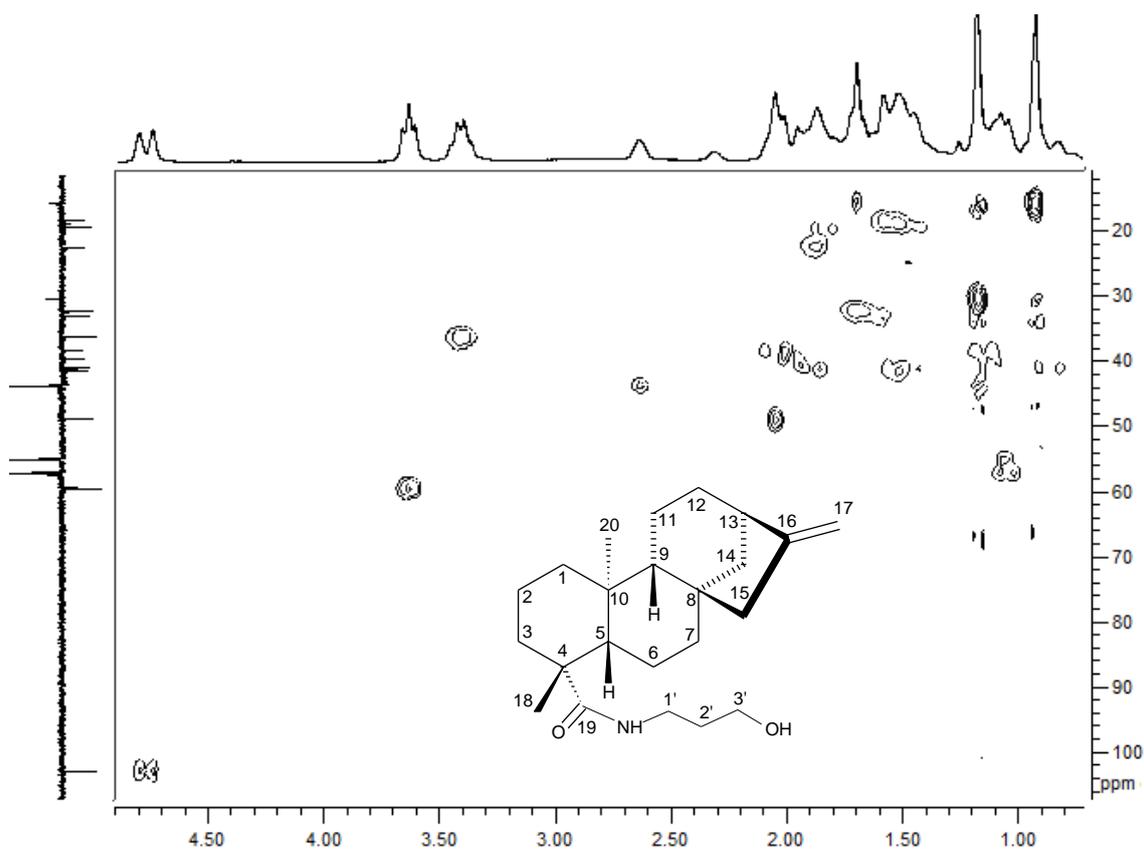


Figura A69 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl₃) de 12.

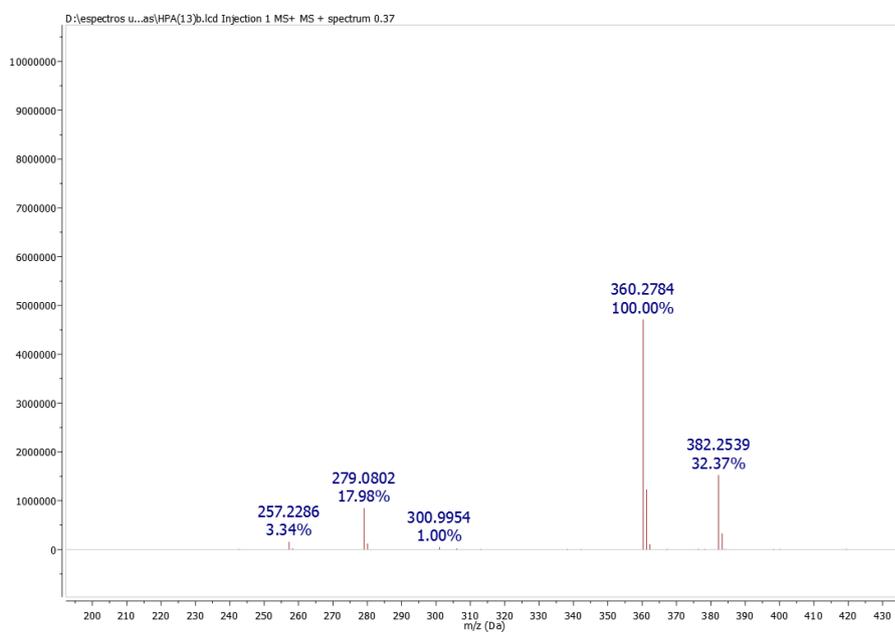


Figura A70 – Espectro de massas de 12 (modo positivo).

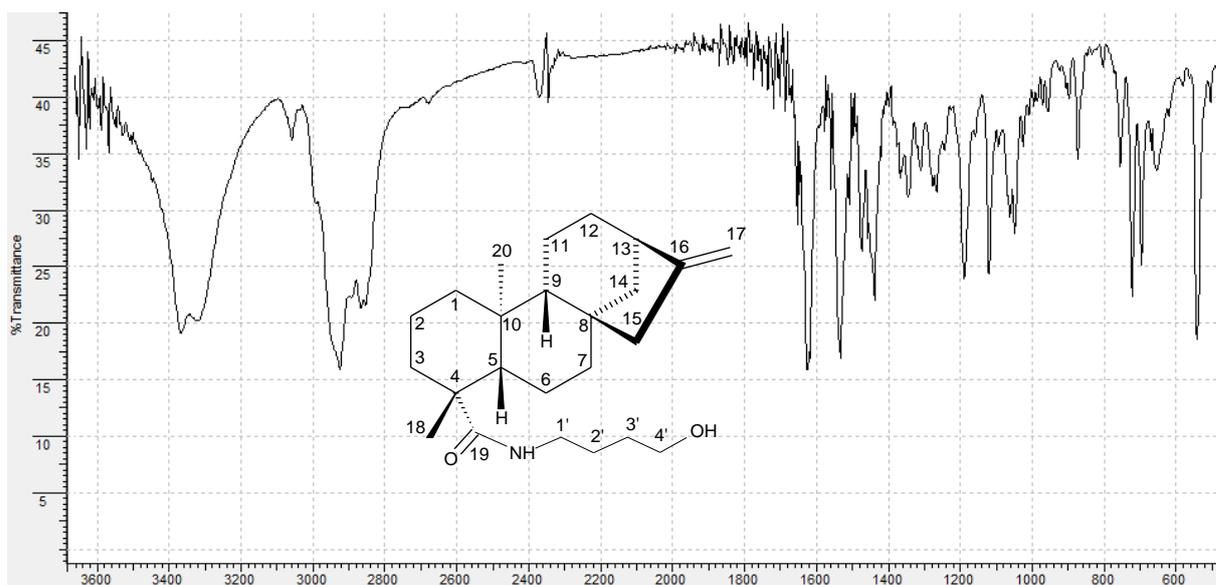


Figura A71 – Espectro no infravermelho (KBr) de **13** (cm⁻¹).

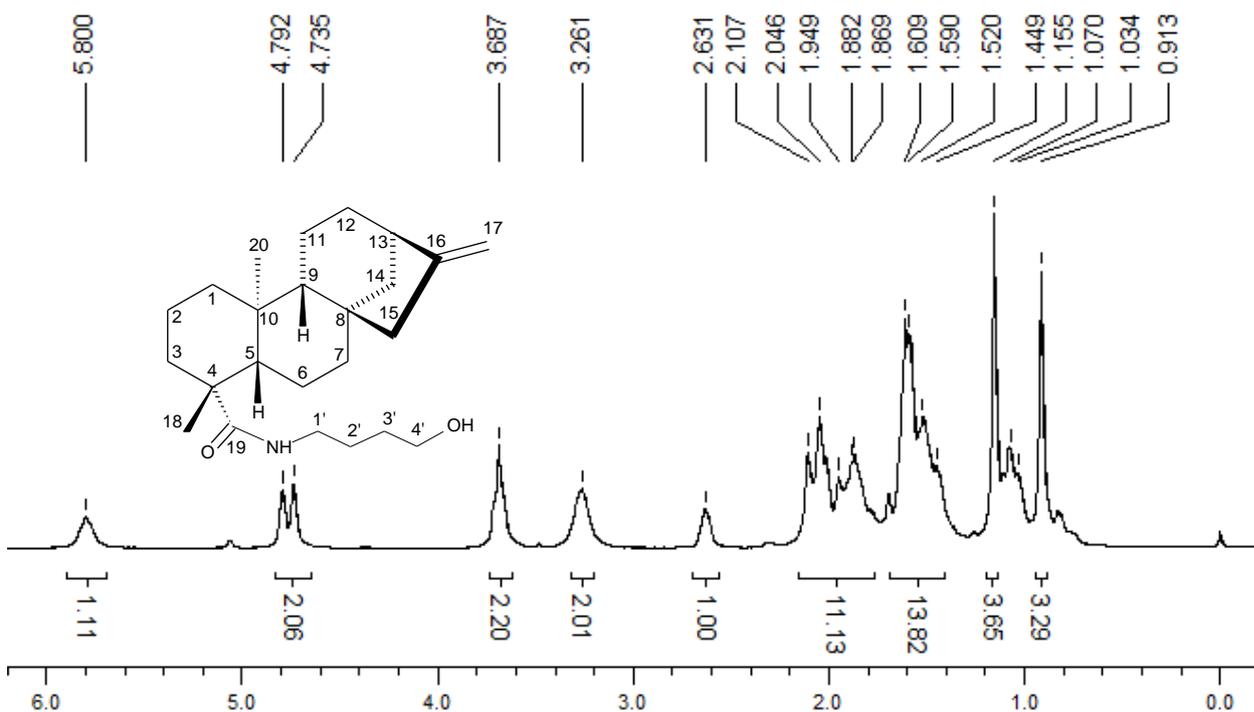


Figura A72 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de **13**.

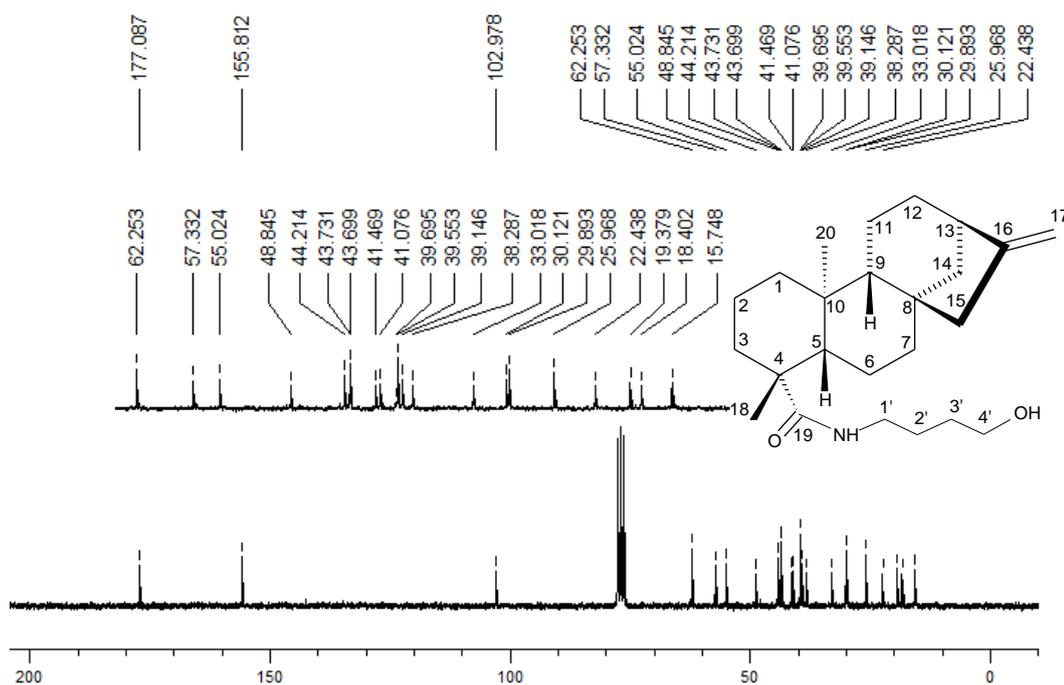


Figura A73 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **13**.

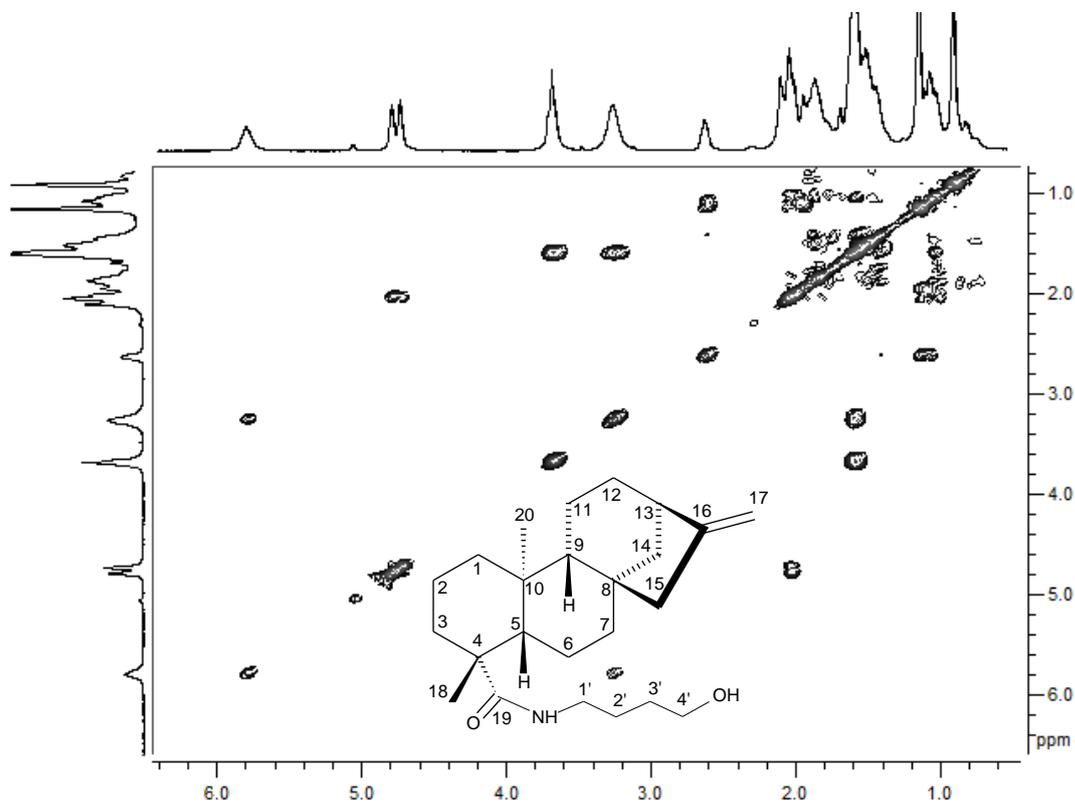


Figura A74 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de **13**.

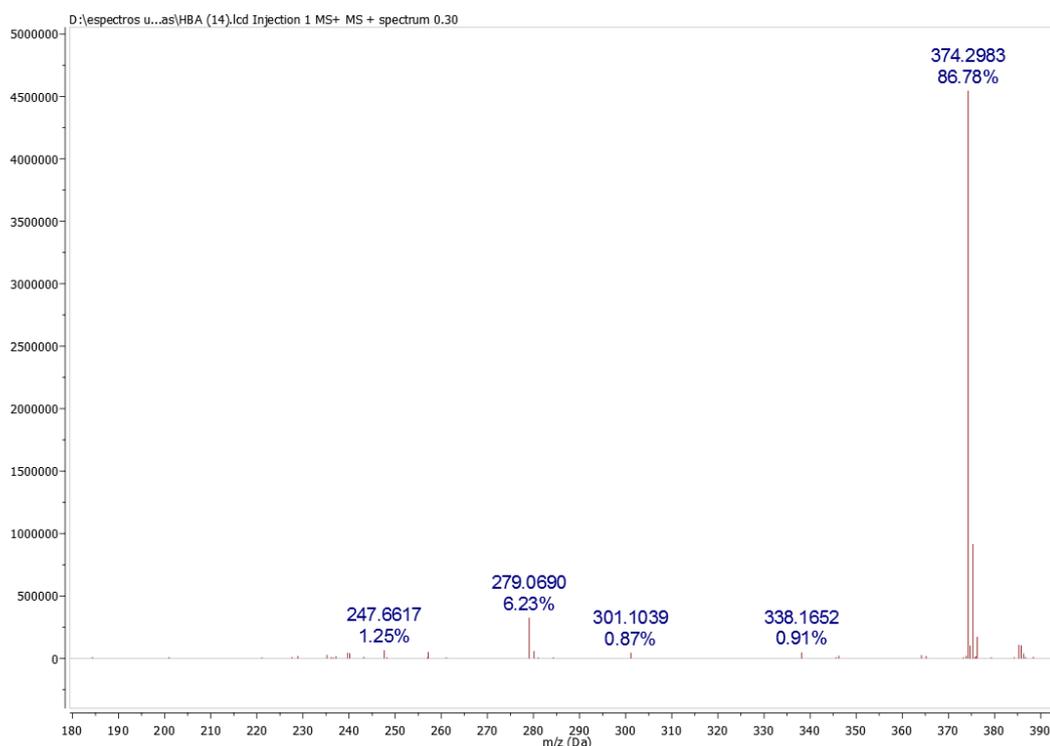


Figura A75 – Espectro de massas de 13 (modo positivo).

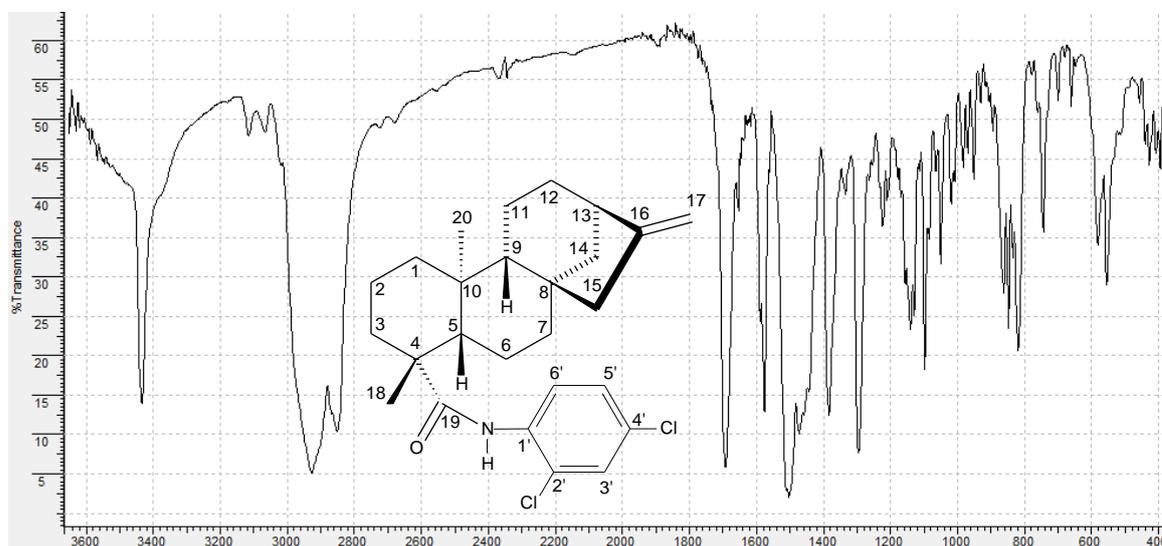


Figura A76 – Espectro no infravermelho (KBr) de 14 (cm^{-1}).

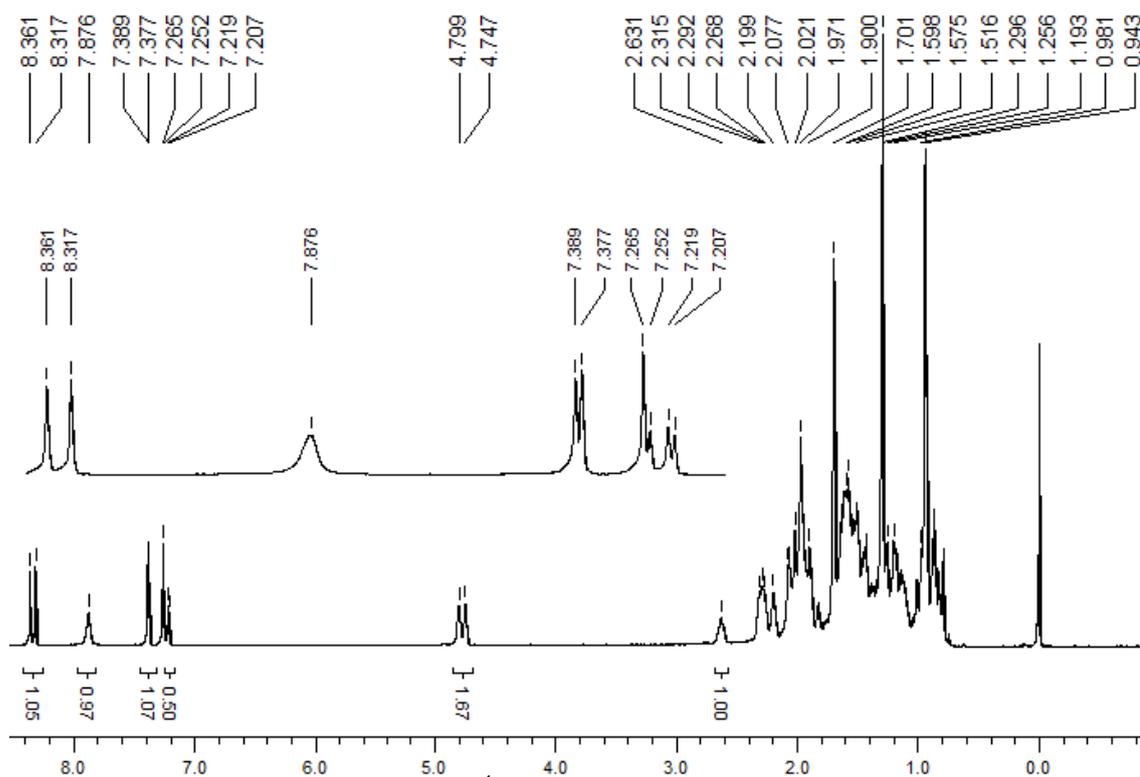


Figura A77 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 14.

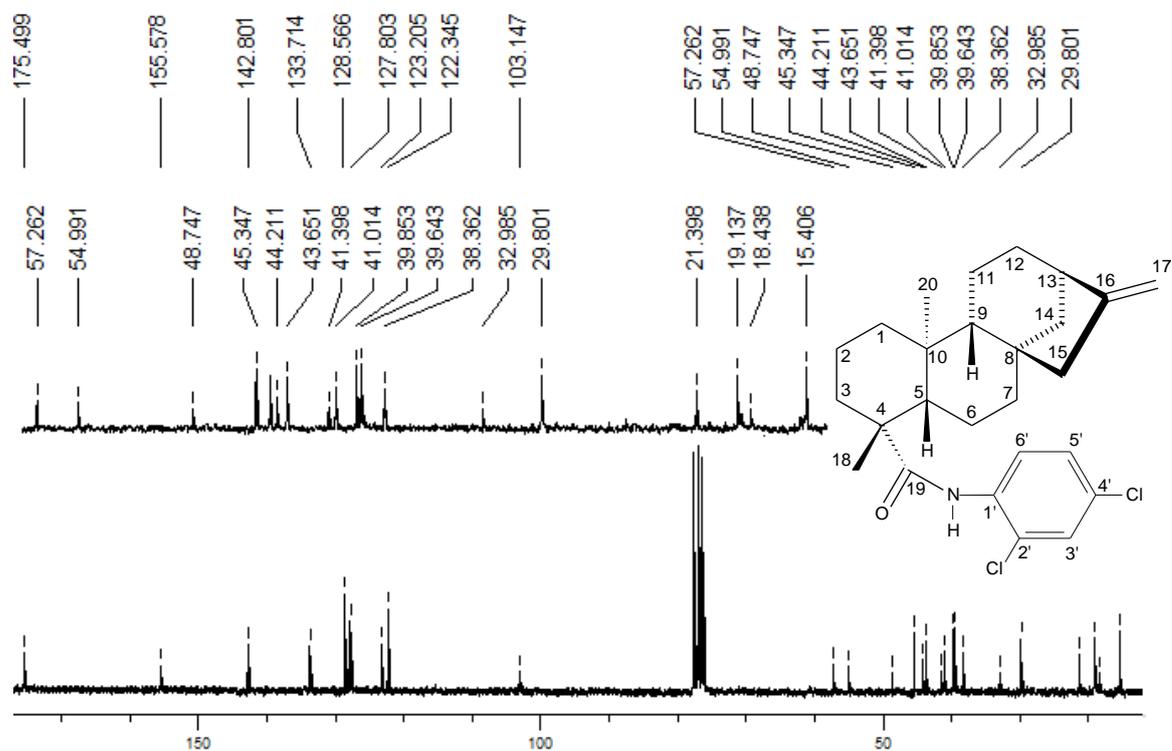


Figura A78 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 14.

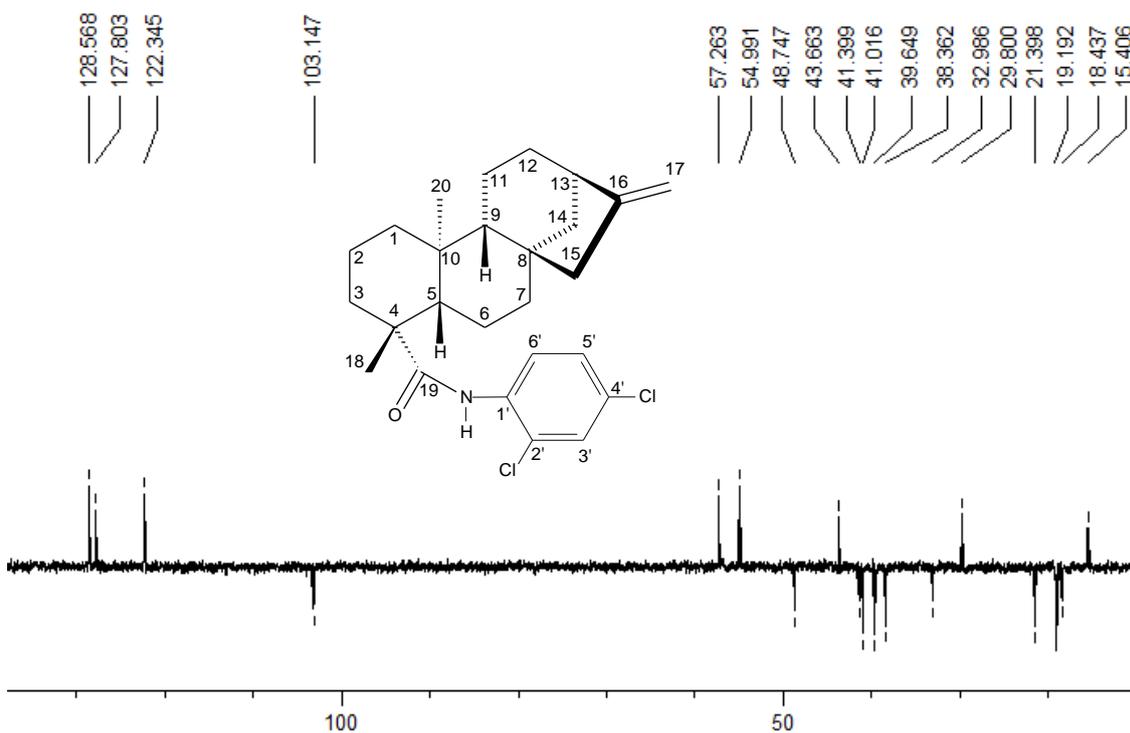


Figura A79 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl_3) de 14.

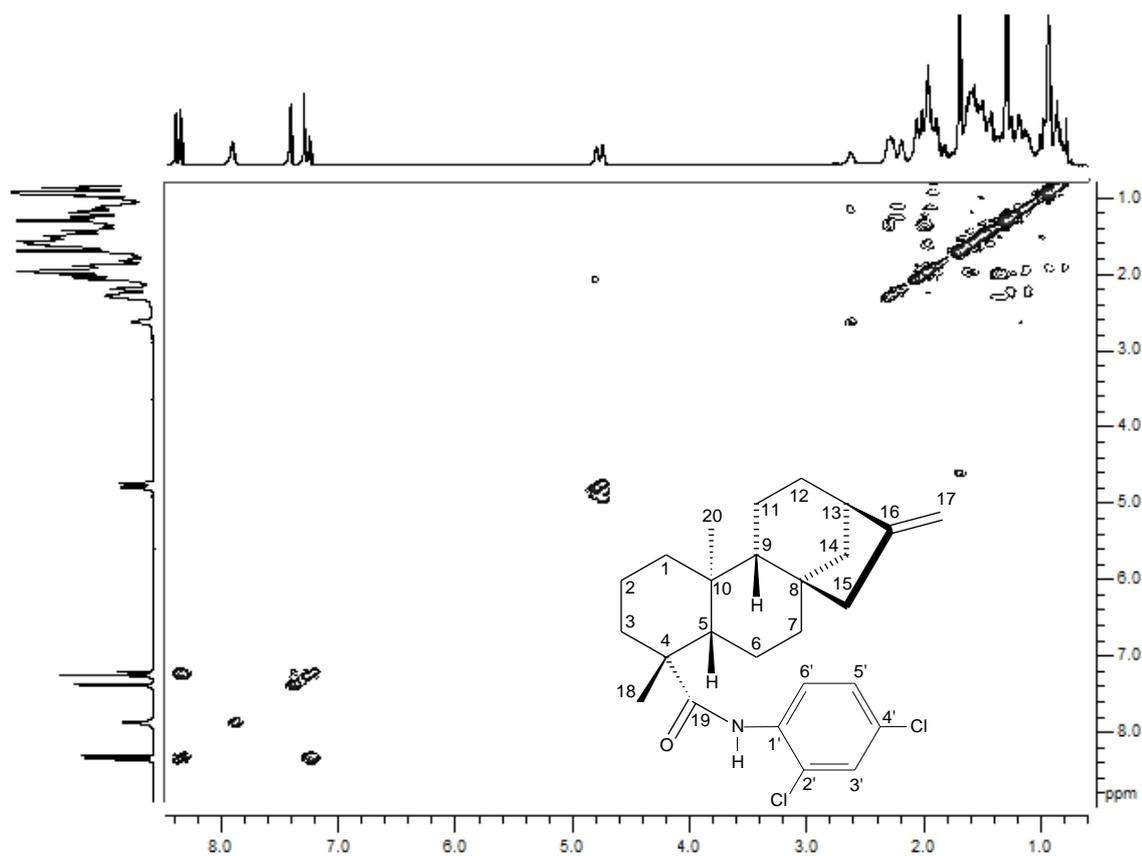


Figura A80 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de 14.

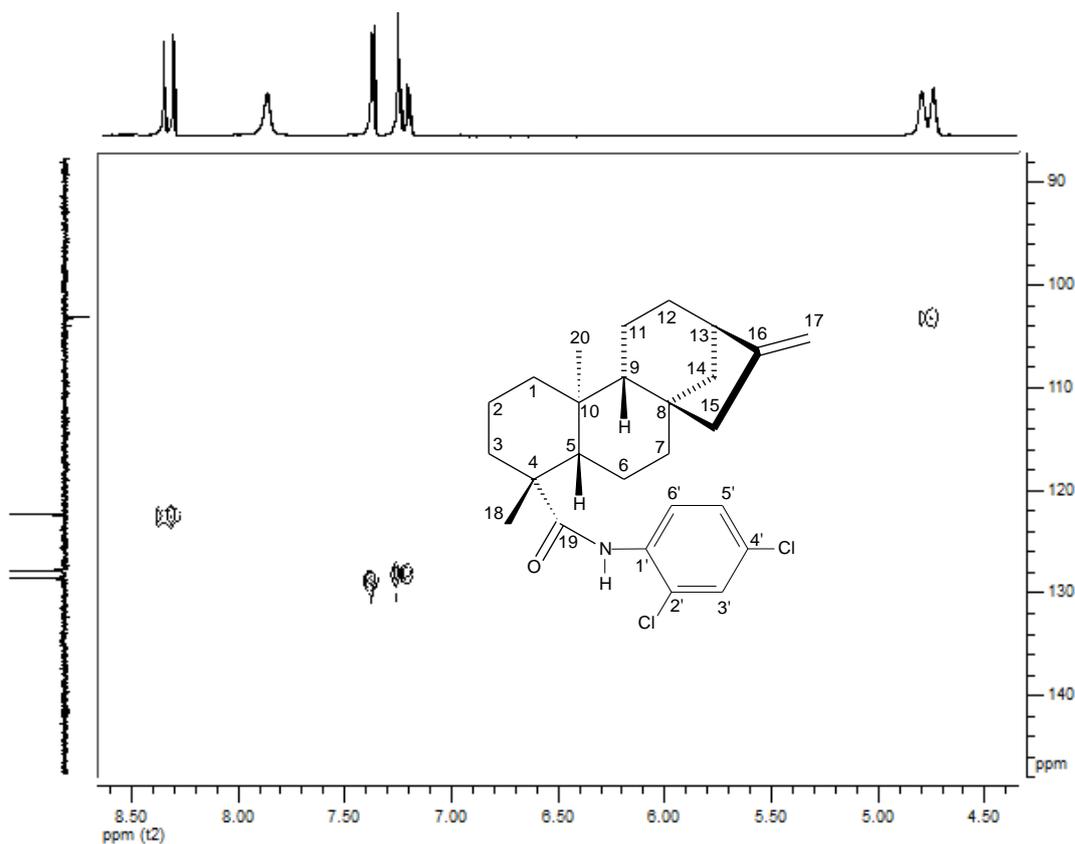


Figura A81 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl₃) parcial de 14.

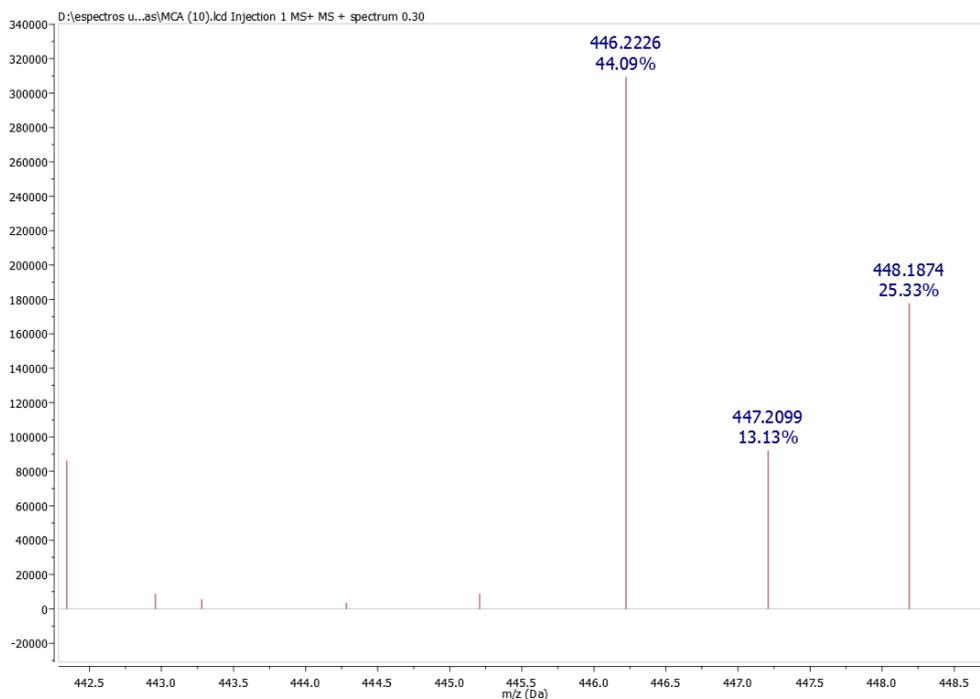


Figura A82 – Espectro de massas de 14 (modo positivo).

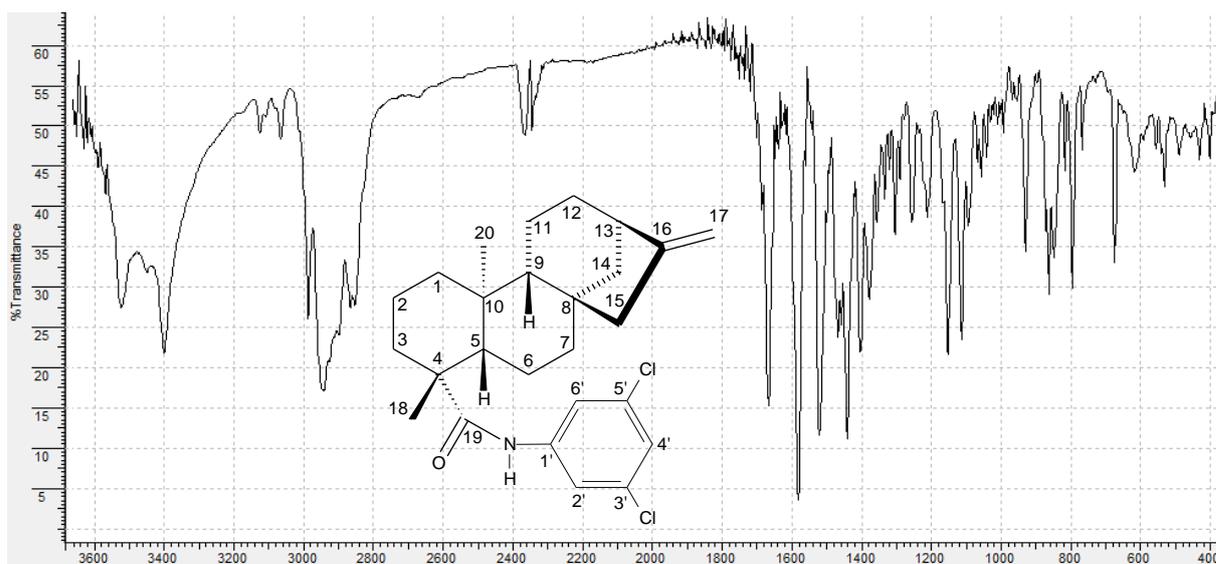


Figura A83 – Espectro no infravermelho (KBr) de **15** (cm^{-1}).

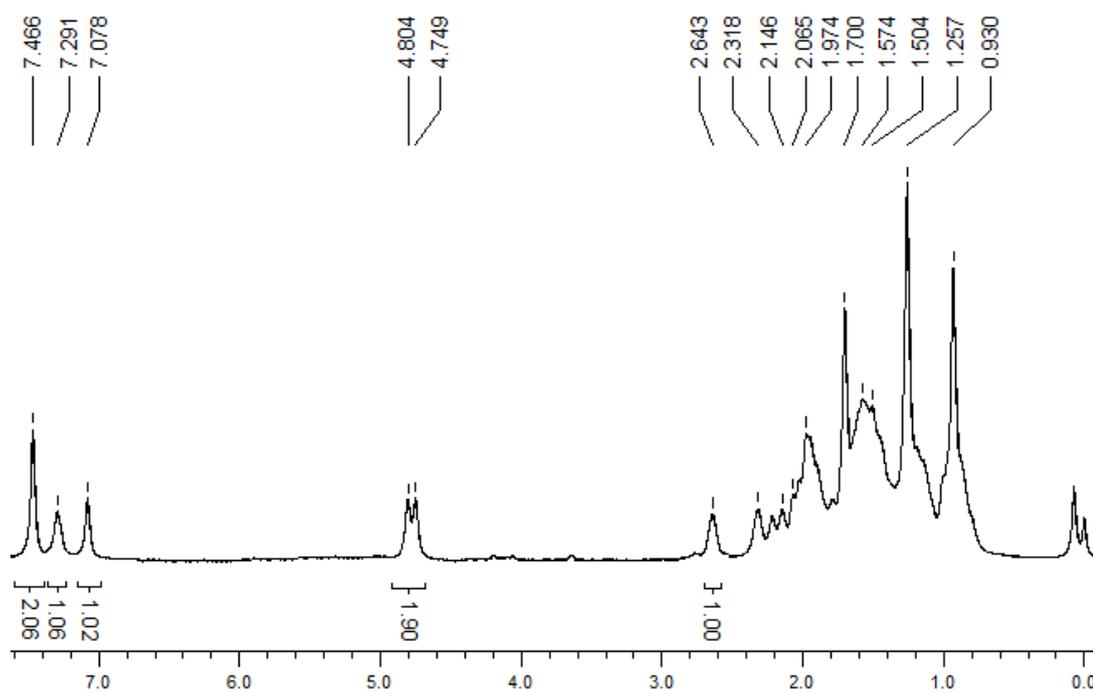


Figura A84 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **15**.

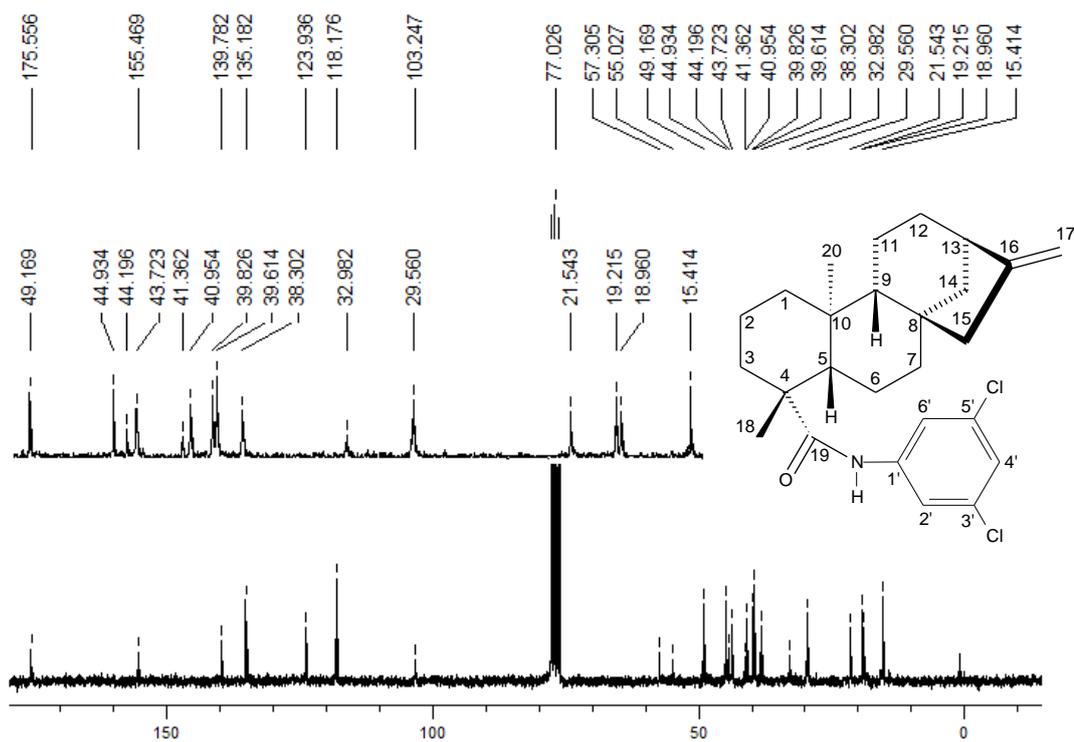


Figura A85 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **15**.

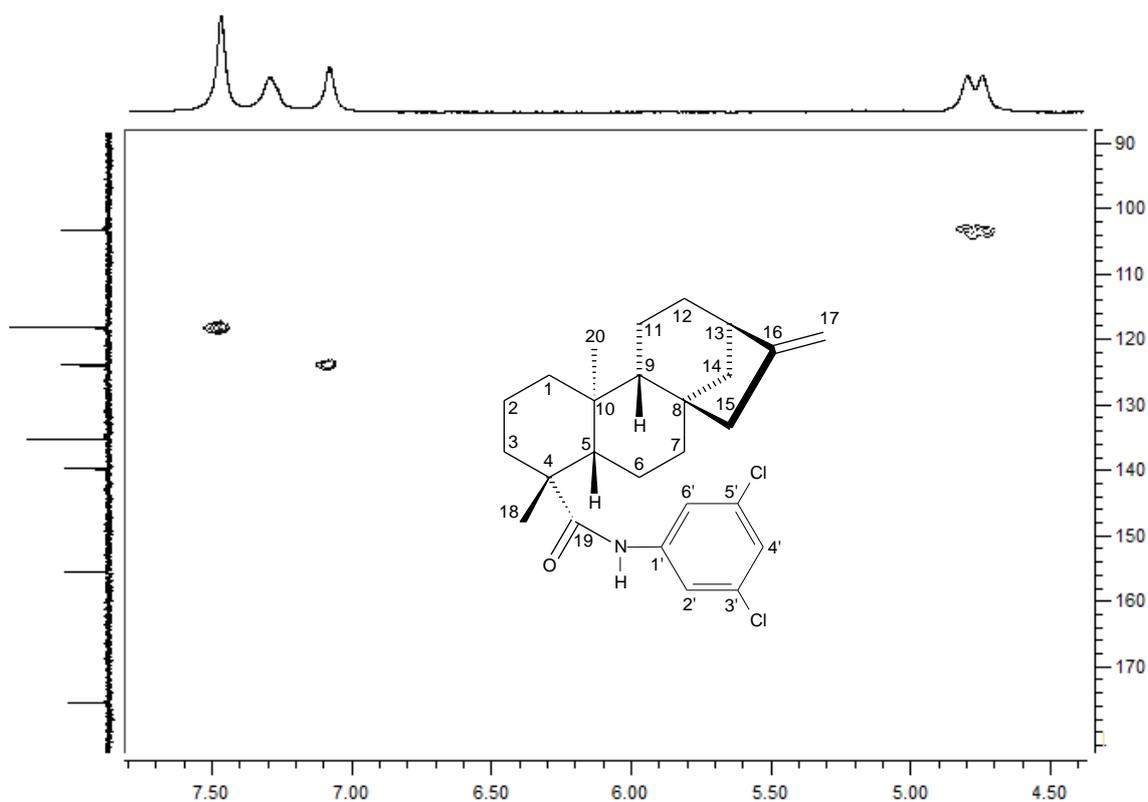


Figura A86 – Mapa de contornos HSQC parcial (200 MHz, CDCl_3) de **15**.

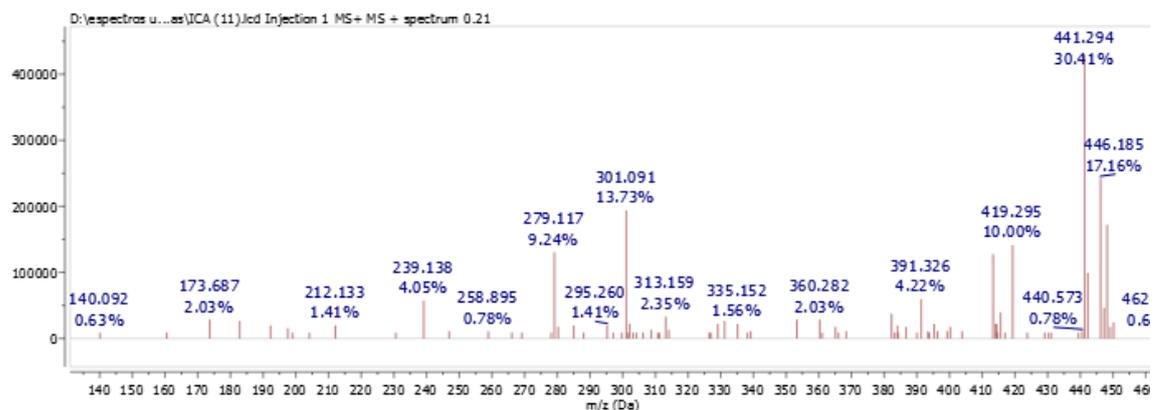


Figura A87 – Espectro de massas de 15 (modo positivo).



Figura A88 – Espectro no infravermelho (KBr) de 16 (cm^{-1}).

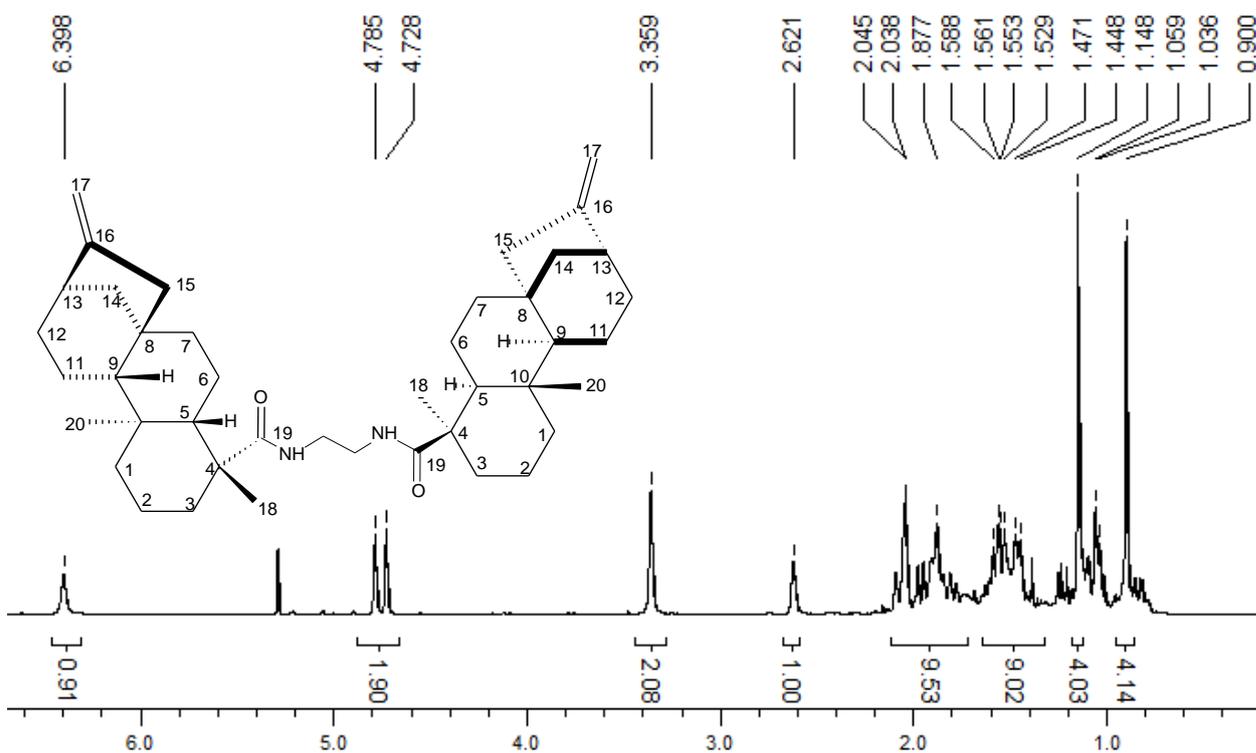


Figura A89 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de 16.

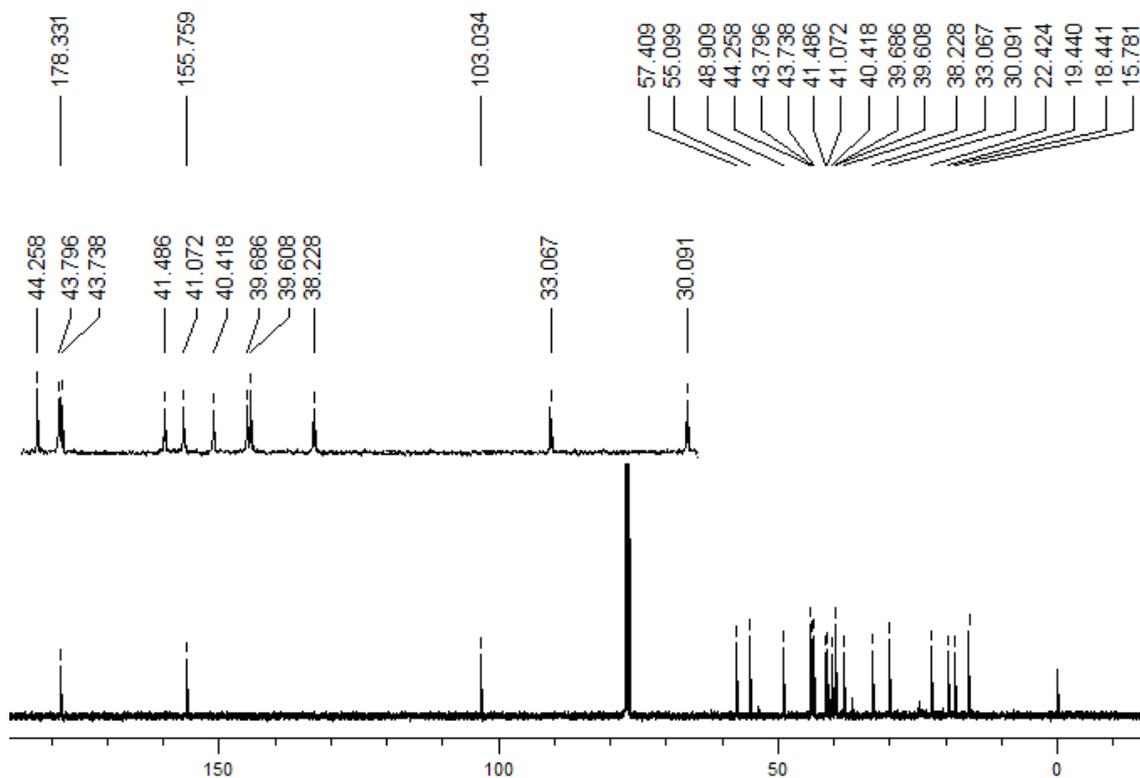


Figura A90 – Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) de 16.

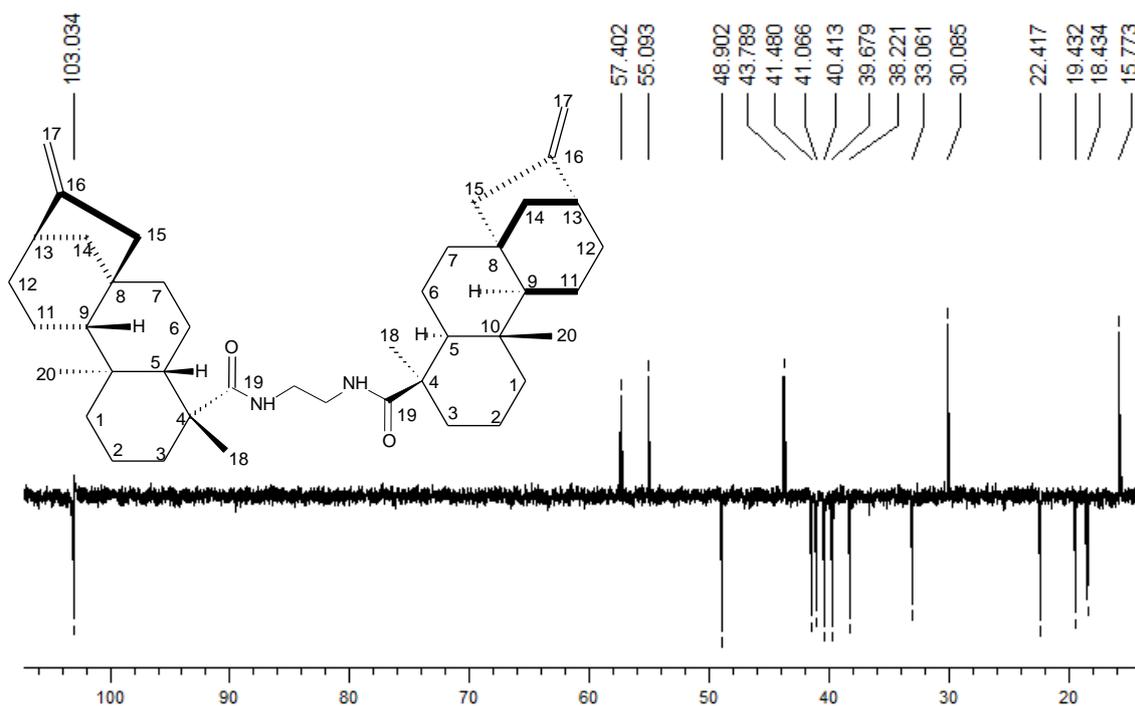


Figura A91 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl_3) de 16.

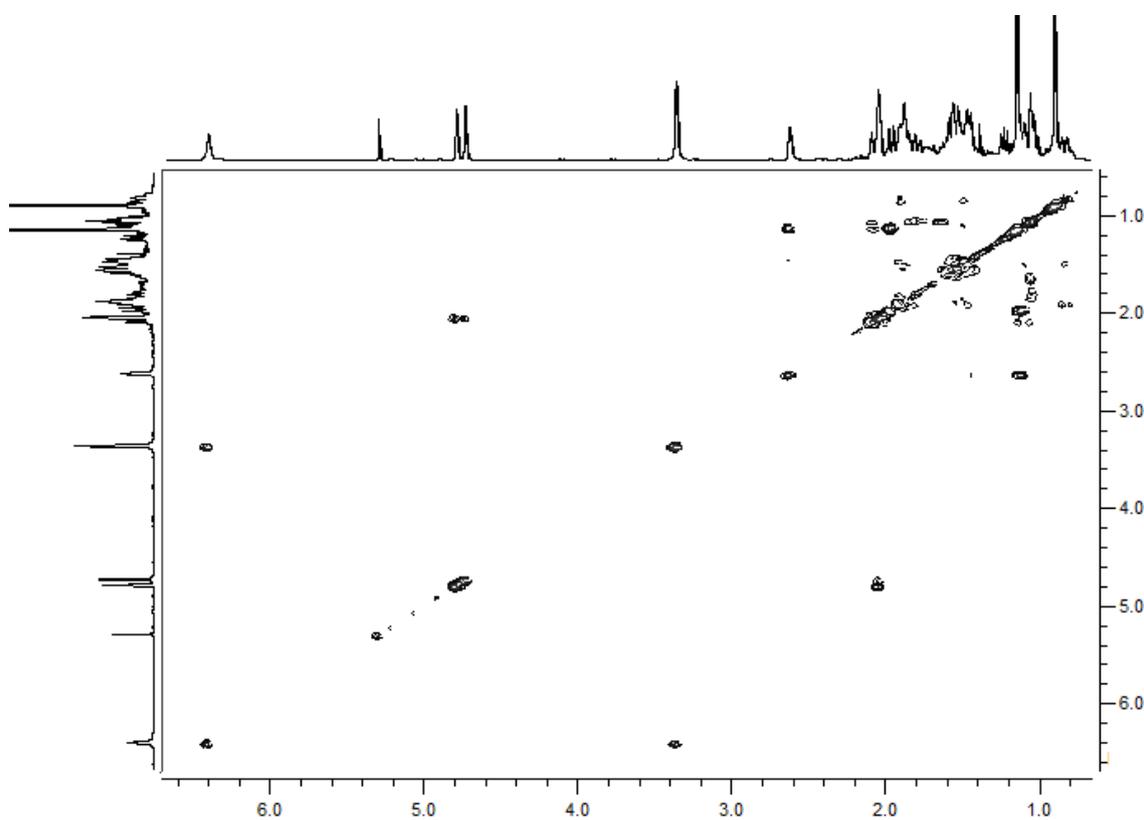


Figura A92 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl_3) de 16.

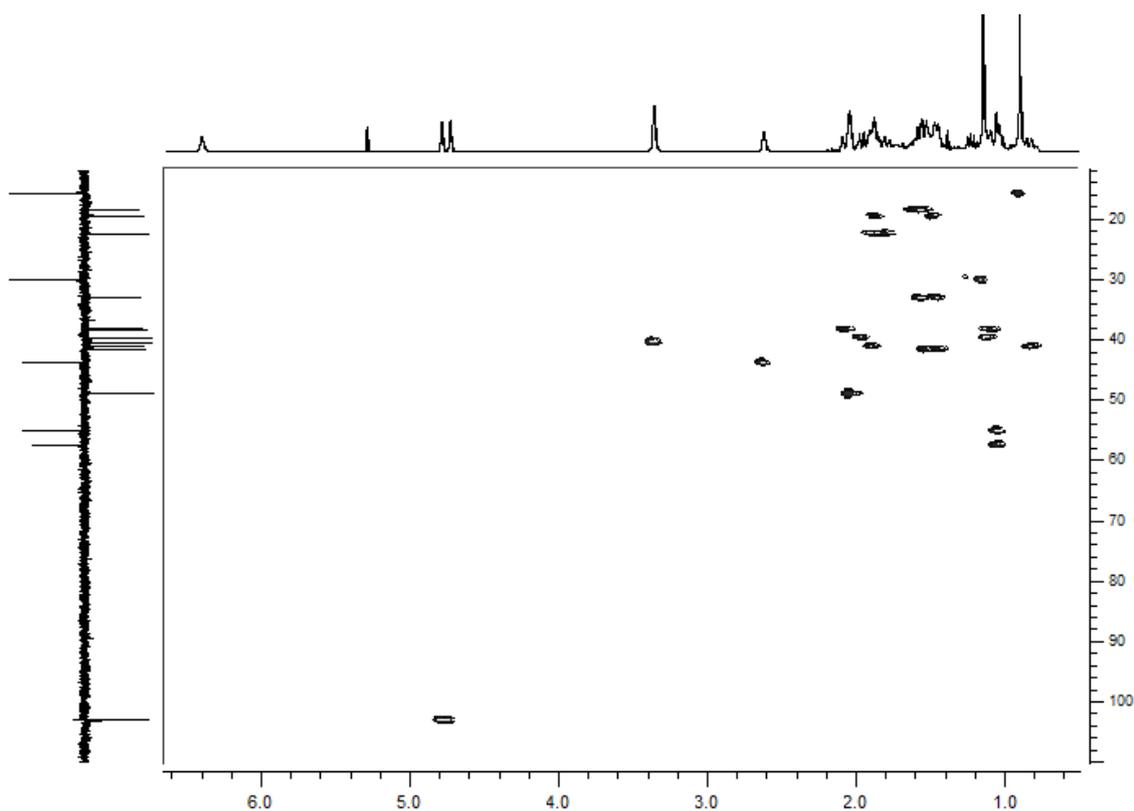


Figura A93 – Mapa de contornos HSQC parcial (200 MHz, CDCl_3) de **16**.

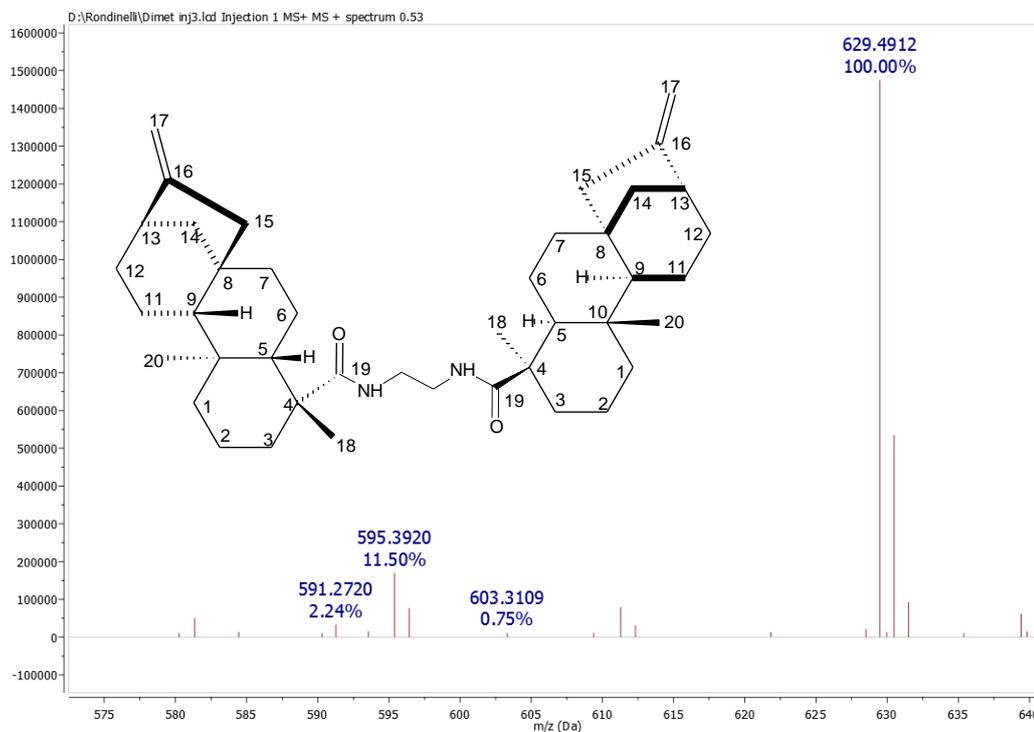


Figura A94 – Espectro de massas de **16** (modo positivo).



Figura A95 – Espectro no infravermelho (KBr) de 17 (cm⁻¹).

2.17
2.12
1.99
1.93
1.88
1.84
1.82
1.80
1.61
1.53
1.51
1.50
1.49
1.45
1.41
1.37
1.22
1.01
0.98
0.96
0.93



Figura A96 – Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de 17.

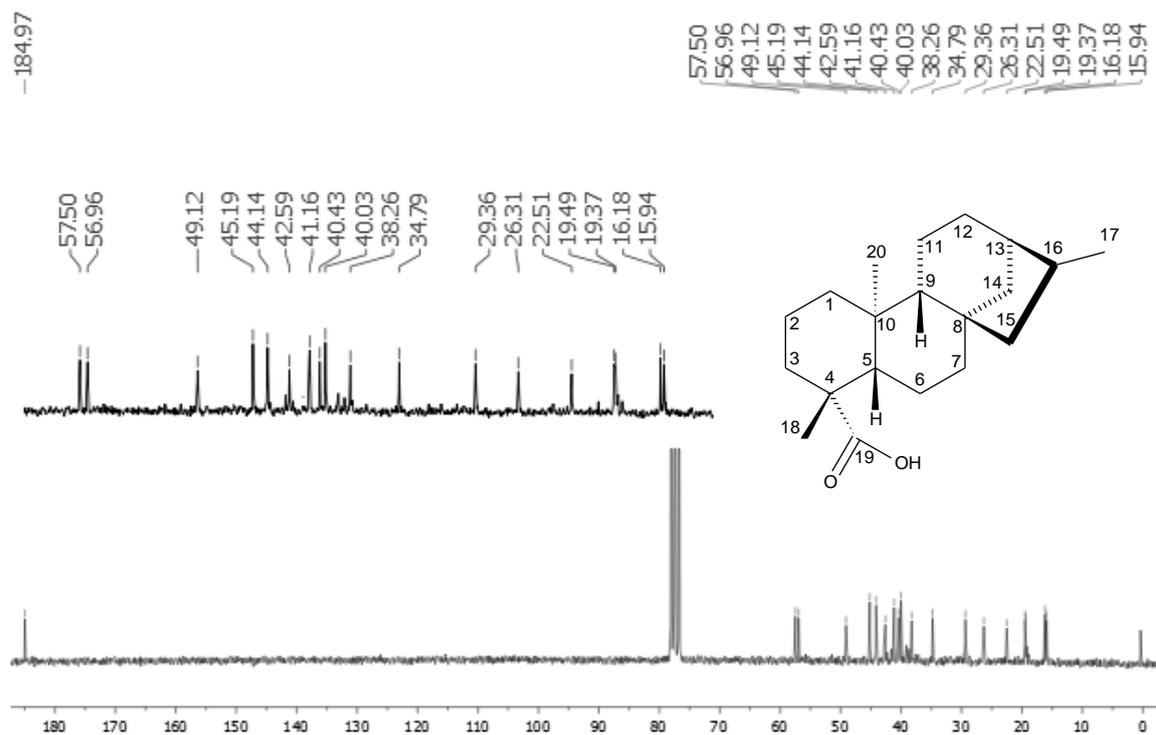


Figura A97 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 17.

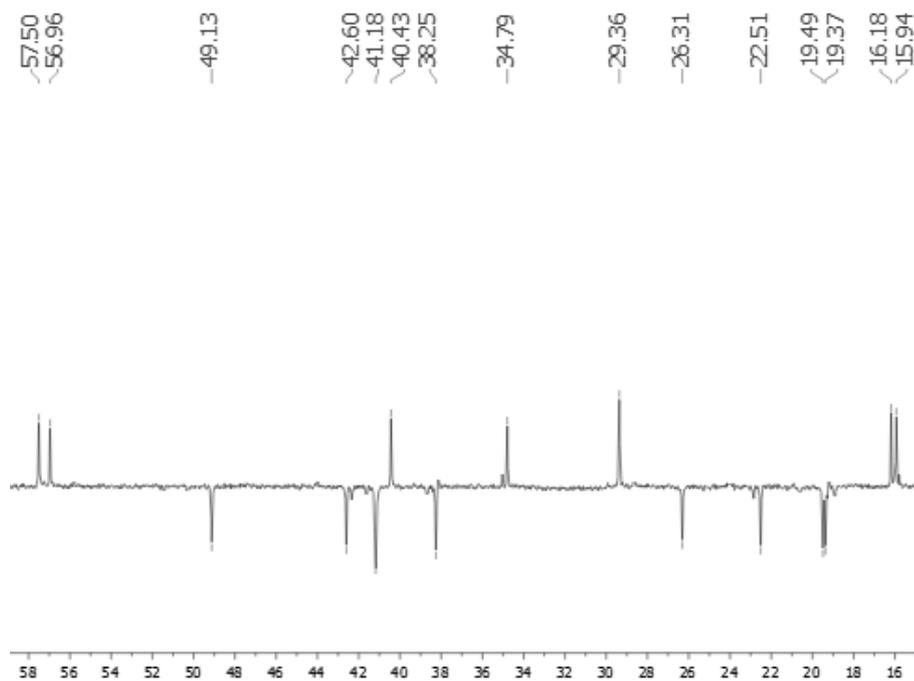


Figura A98 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl_3) de 17.

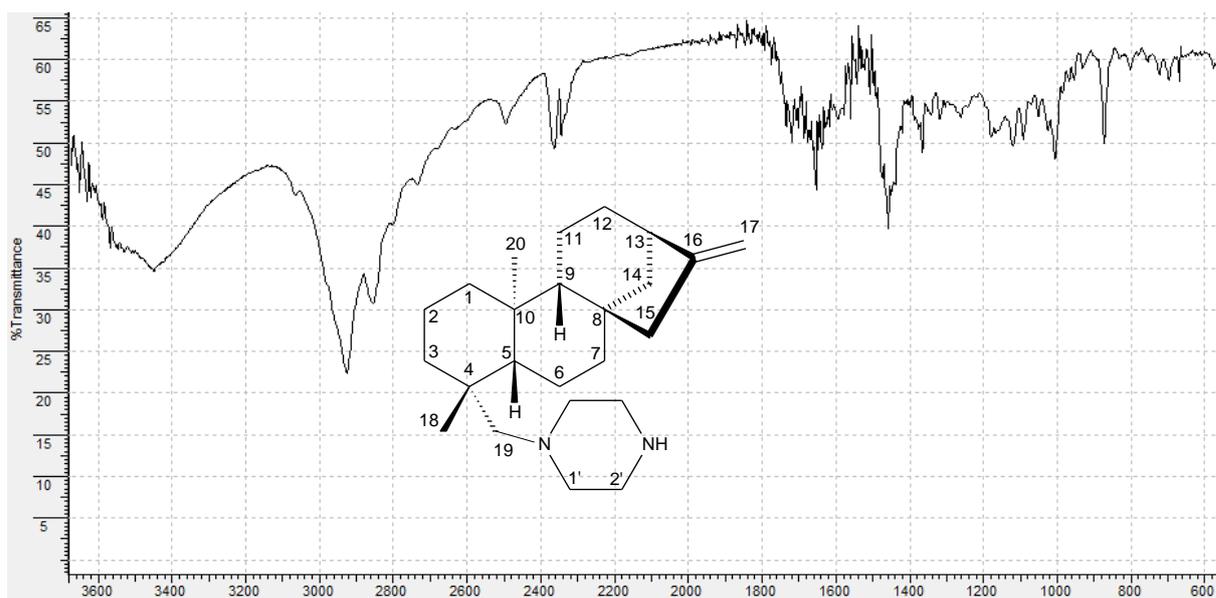


Figura A99 – Espectro no infravermelho (KBr) de **19** (cm^{-1}).

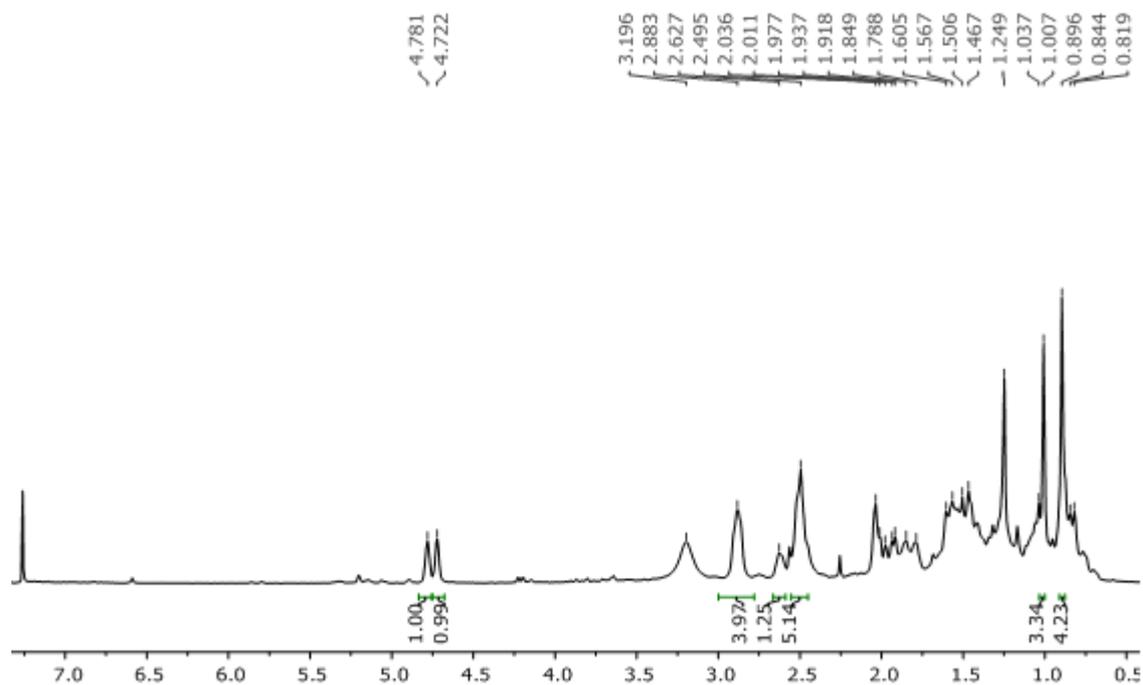


Figura A100 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **19**.

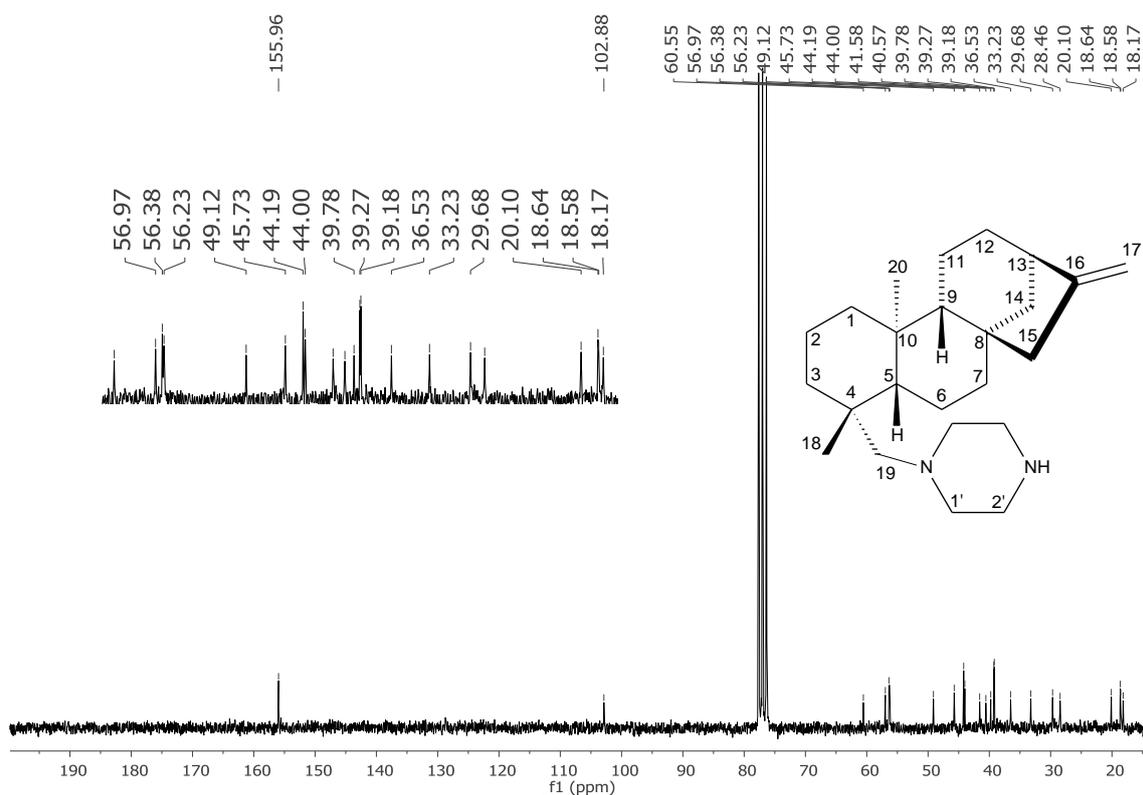


Figura A101 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de **19**.

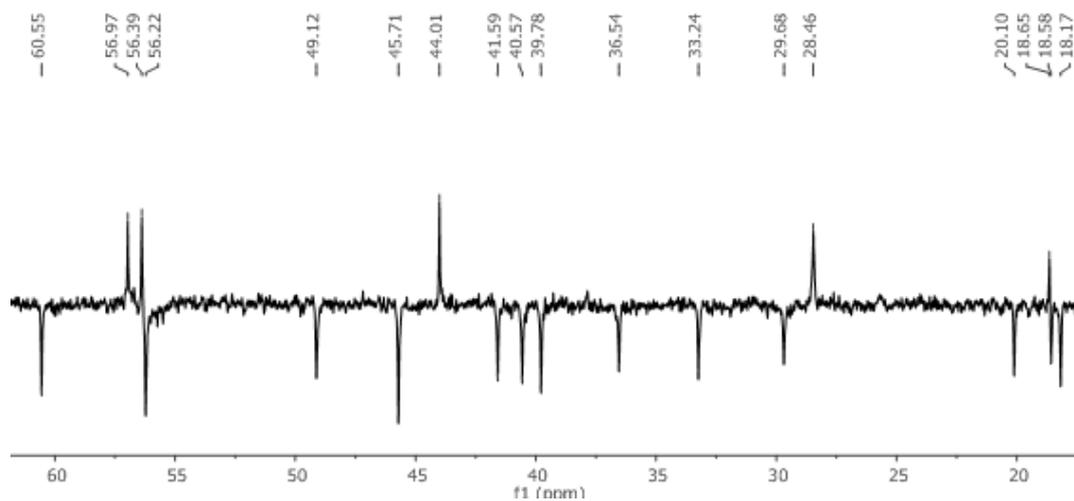


Figura A102 – Subespectro DEPT-135 (50 MHz, CDCl_3) de **19**.

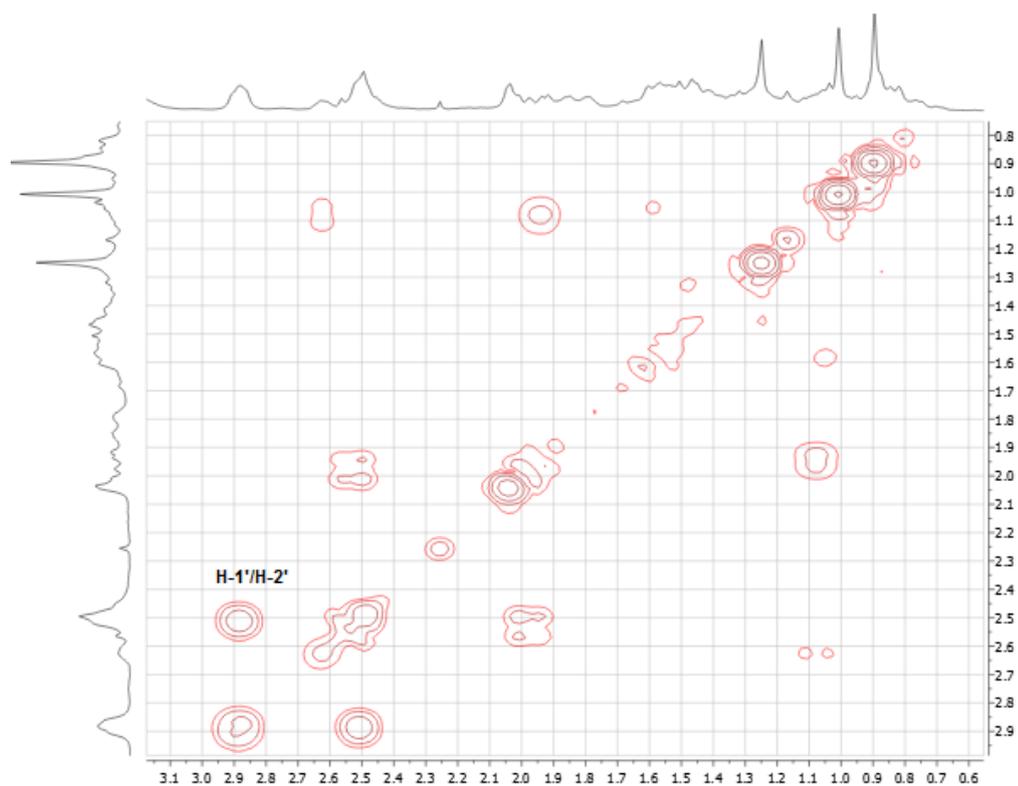


Figura A103 – Mapa de contornos COSY (200 MHz, CDCl₃) de 19.

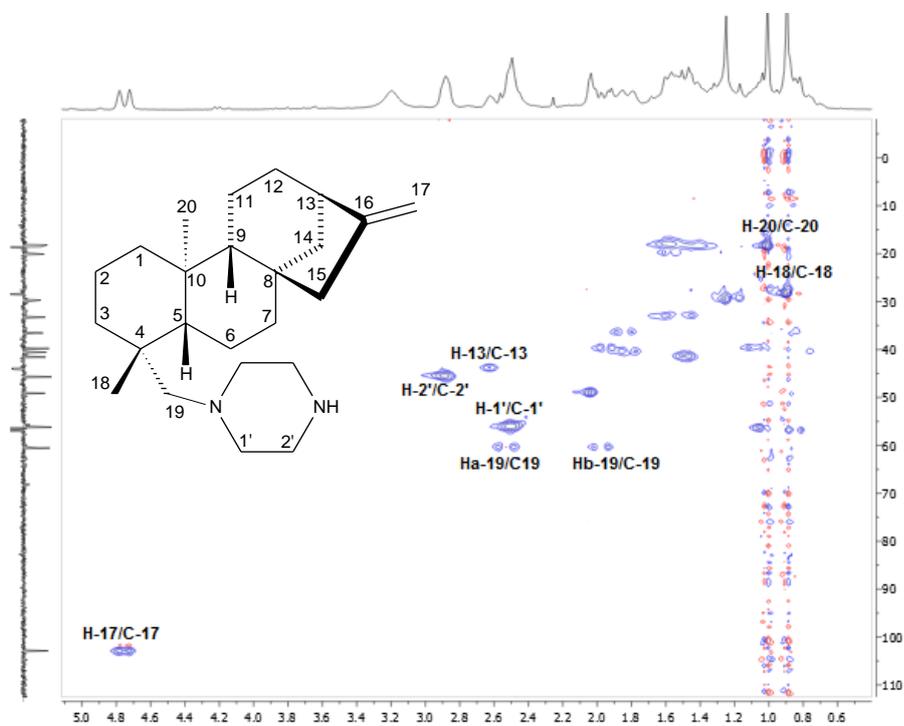


Figura A104 – Mapa de contornos HSQC (200 MHz, CDCl₃) de 19.

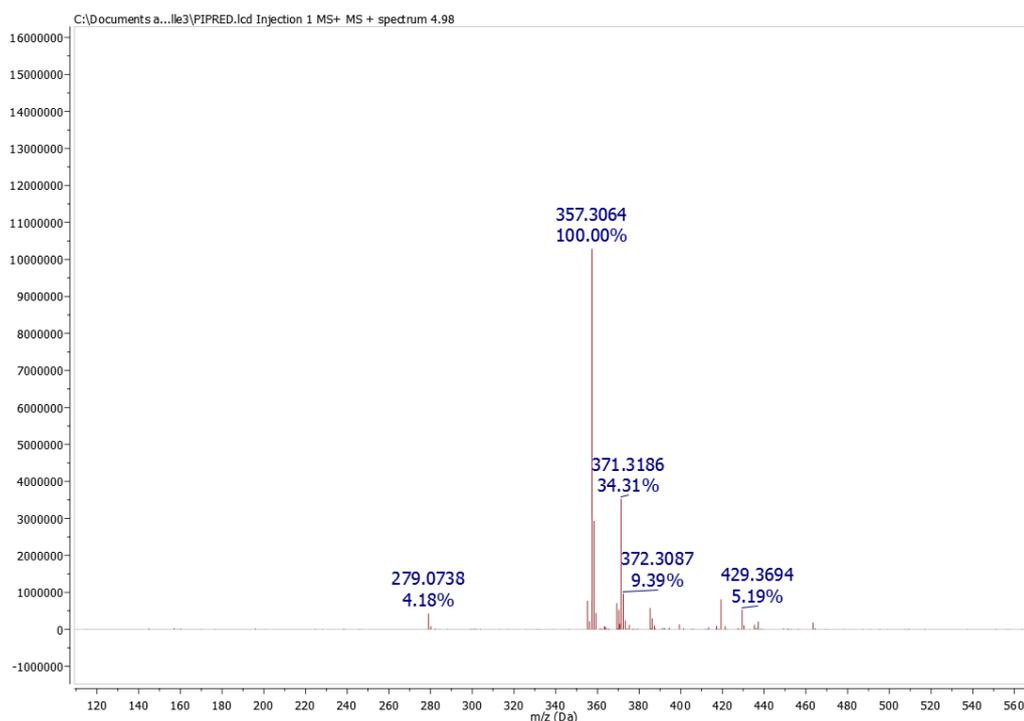
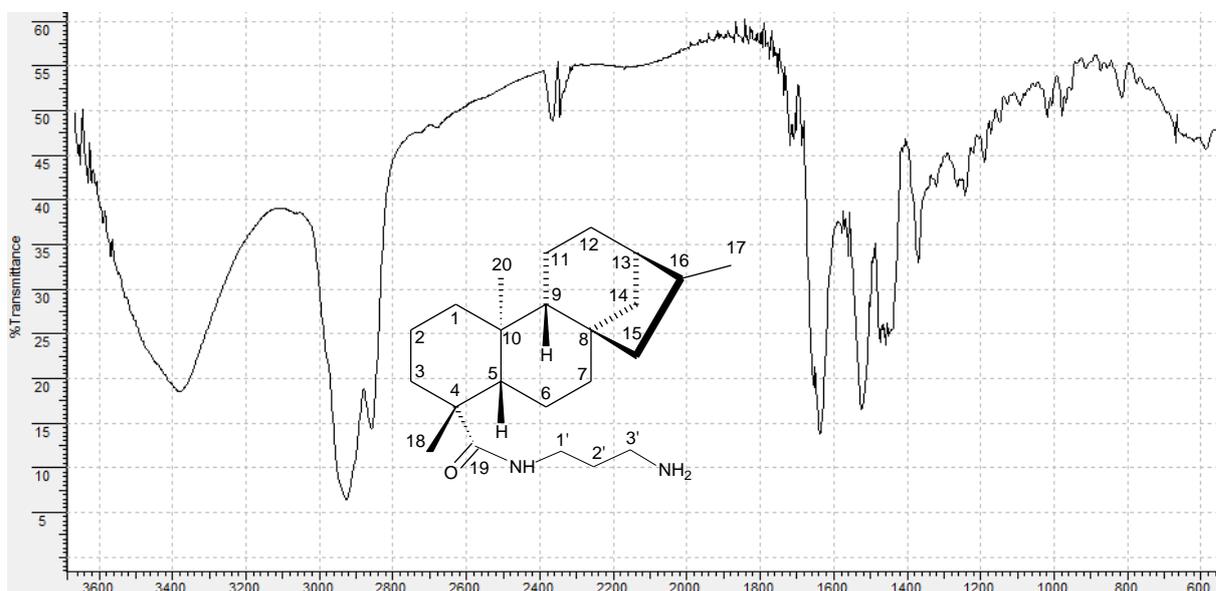


Figura A105 – Espectro de massas de 19 (modo positivo).

Figura A106 – Espectro no infravermelho (KBr) de 20 (cm⁻¹).

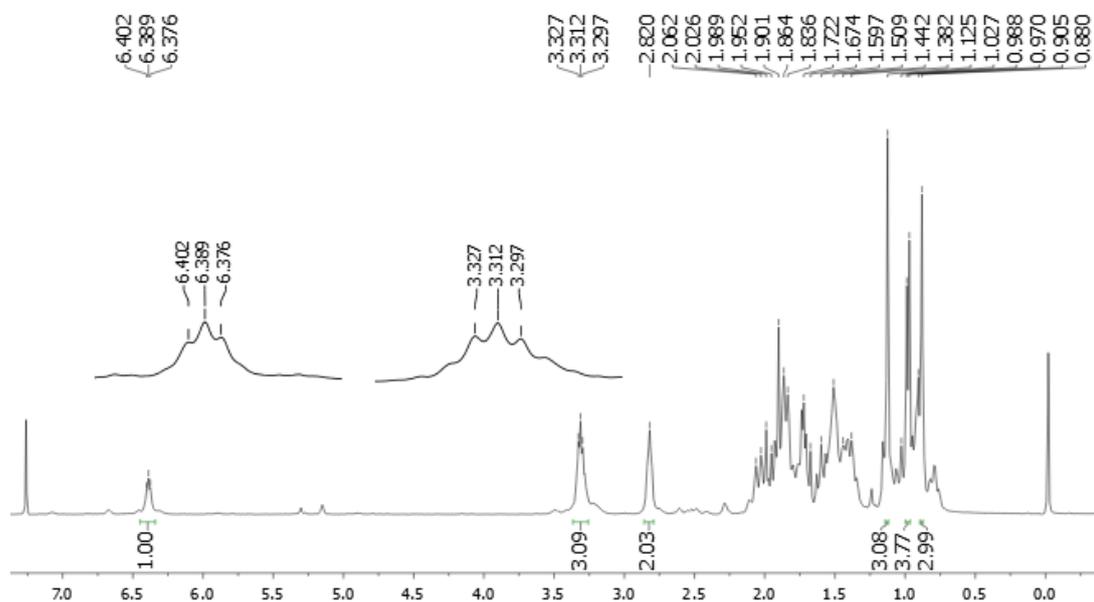


Figura A107 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **20**.

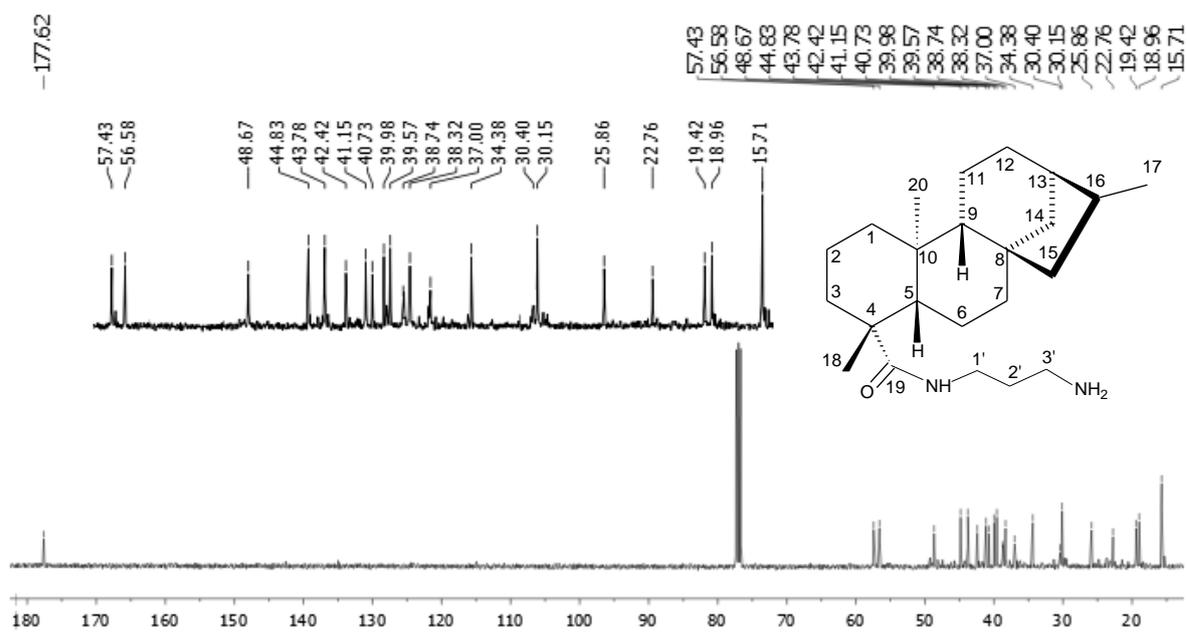


Figura A108 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **20**.

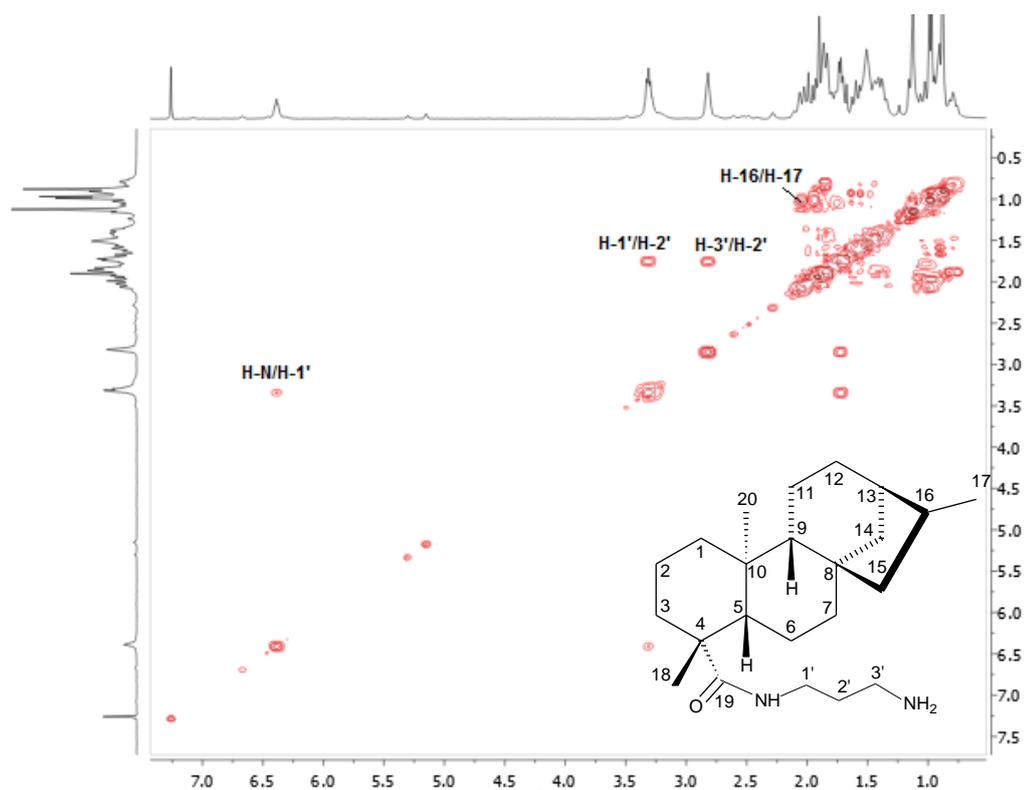


Figura A109 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl₃) de 20.

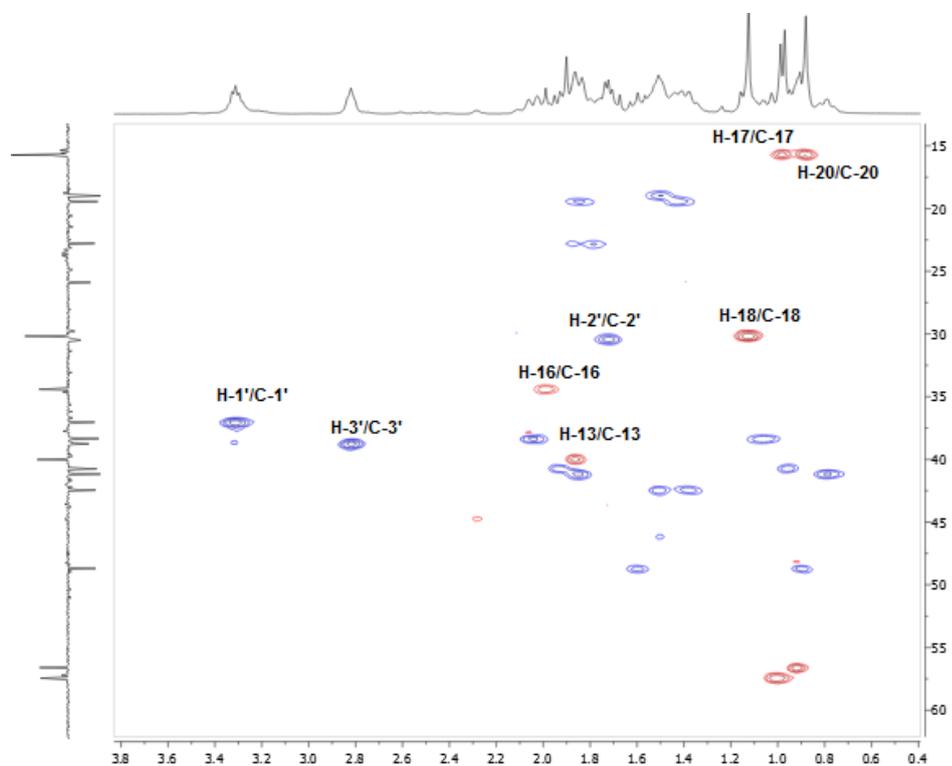


Figura A110 – Mapa de contornos HSQC (400 MHz, CDCl₃) de 20.

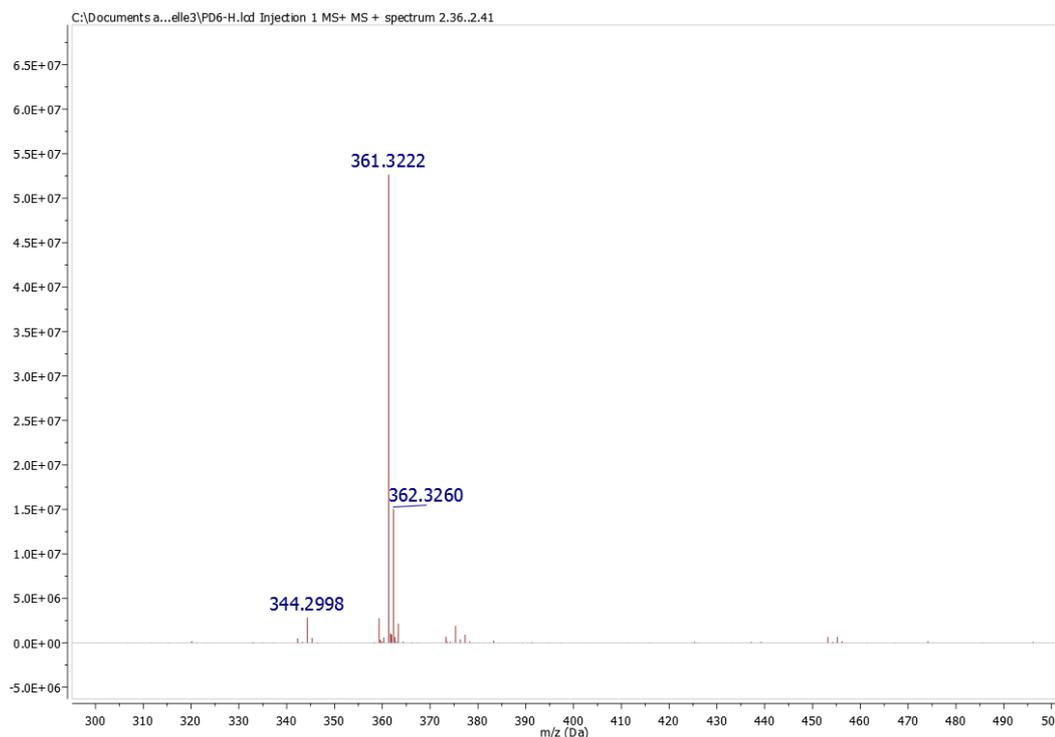


Figura A111 – Espectro de massas de **20** (modo positivo).

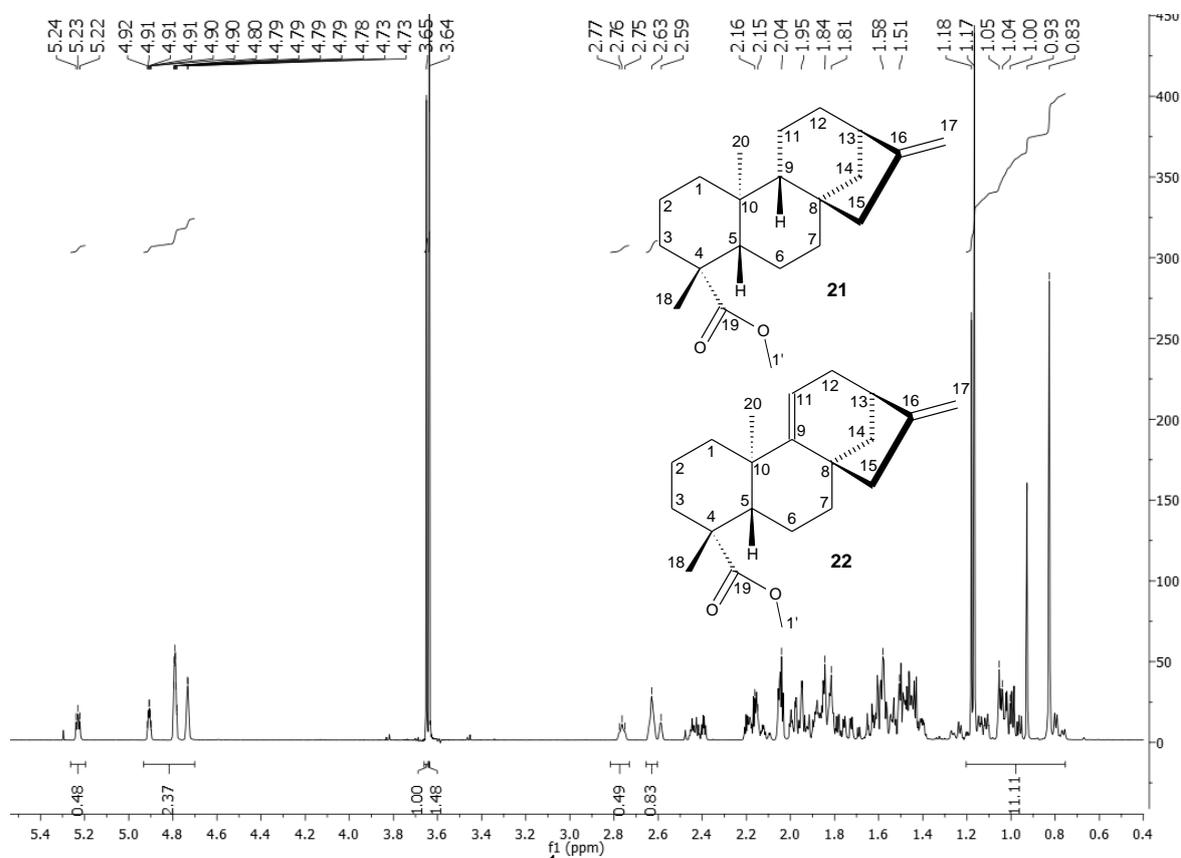


Figura A112 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **21** e **22**.

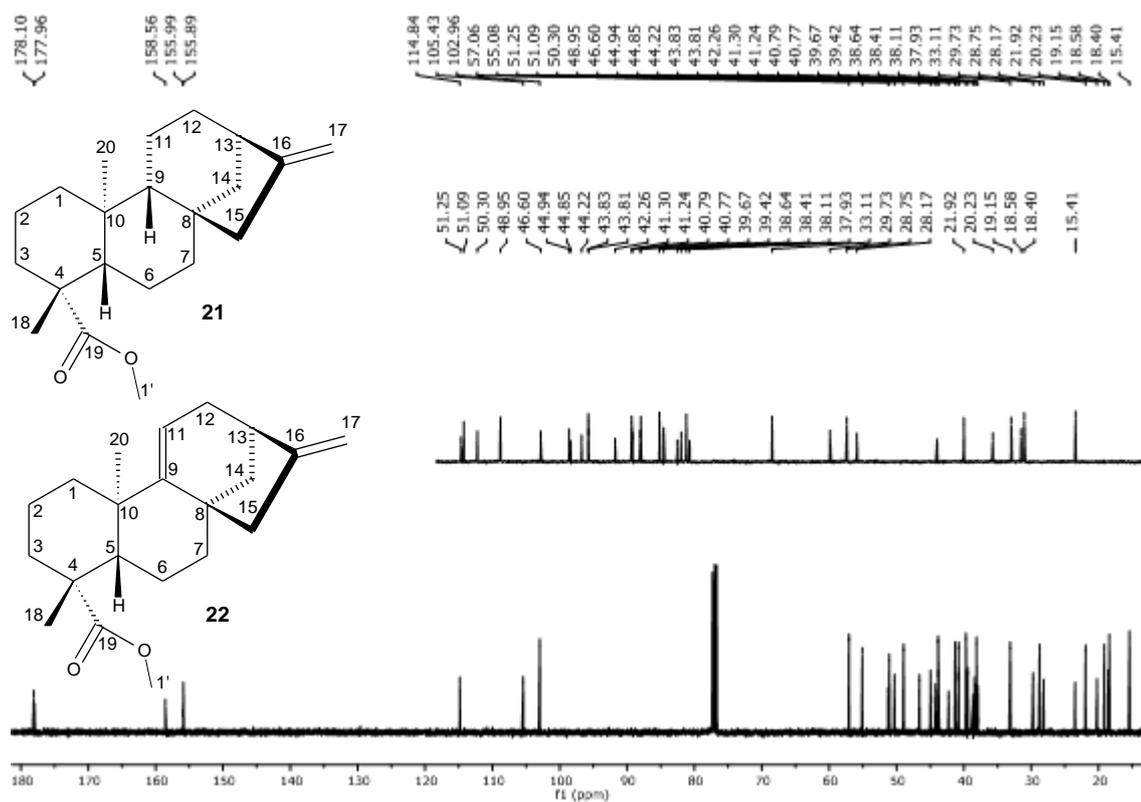


Figura A113 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 21 e 22.

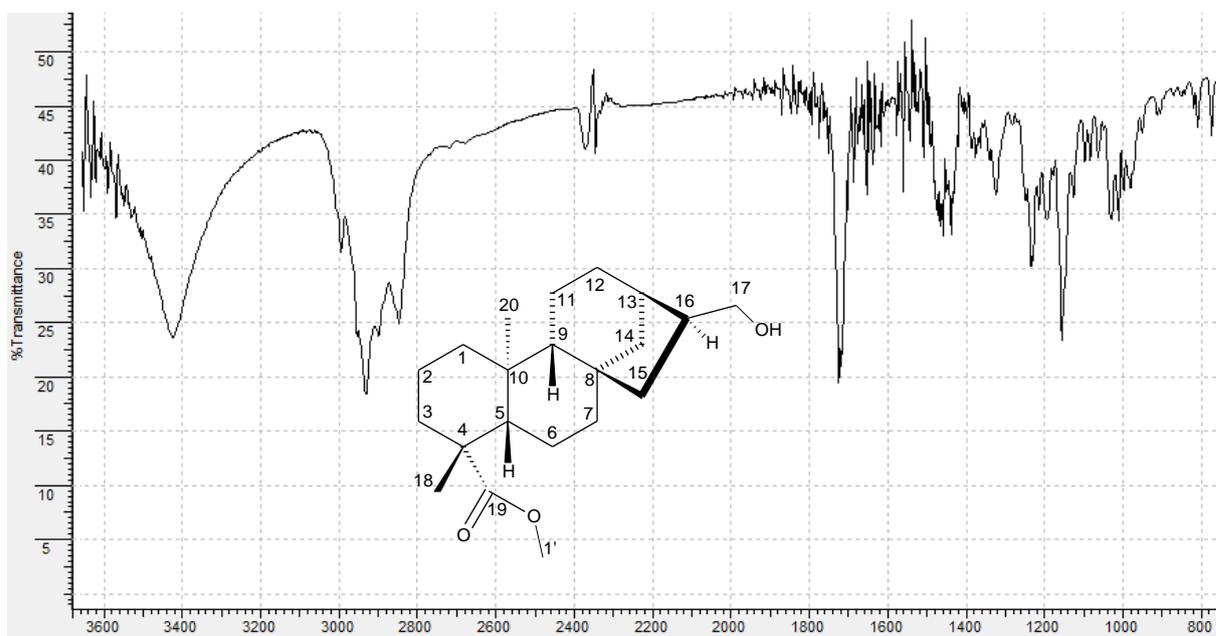


Figura A114 – Espectro no infravermelho (KBr) de 23 (cm^{-1}).

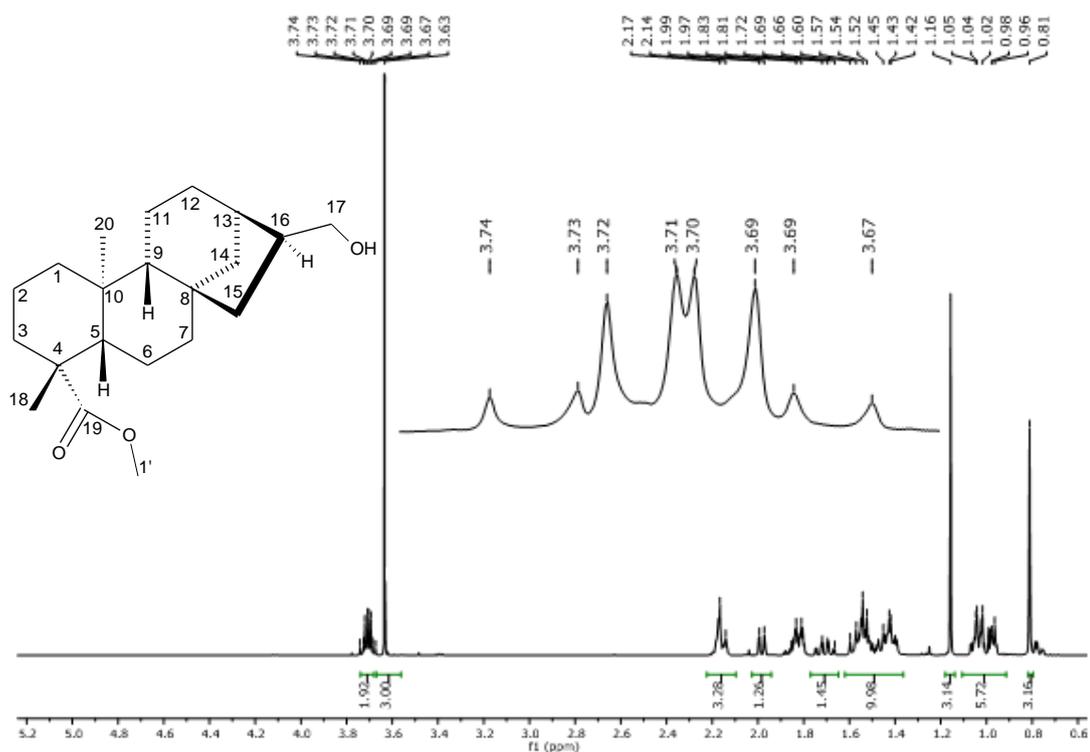


Figura A115 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de 23.

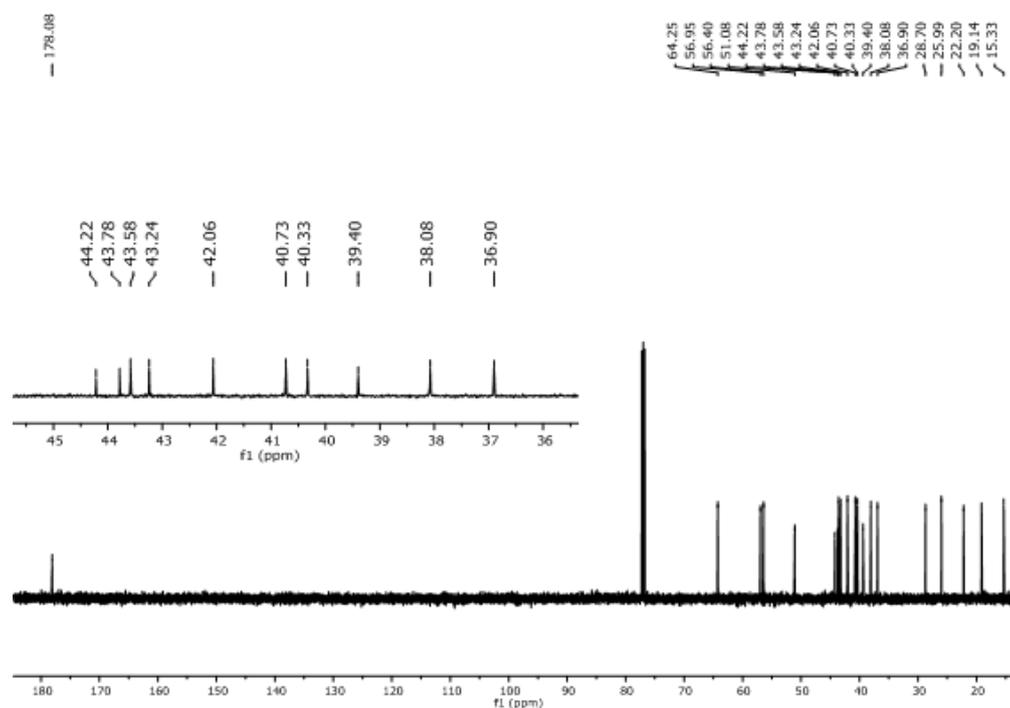


Figura A116 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de 23.

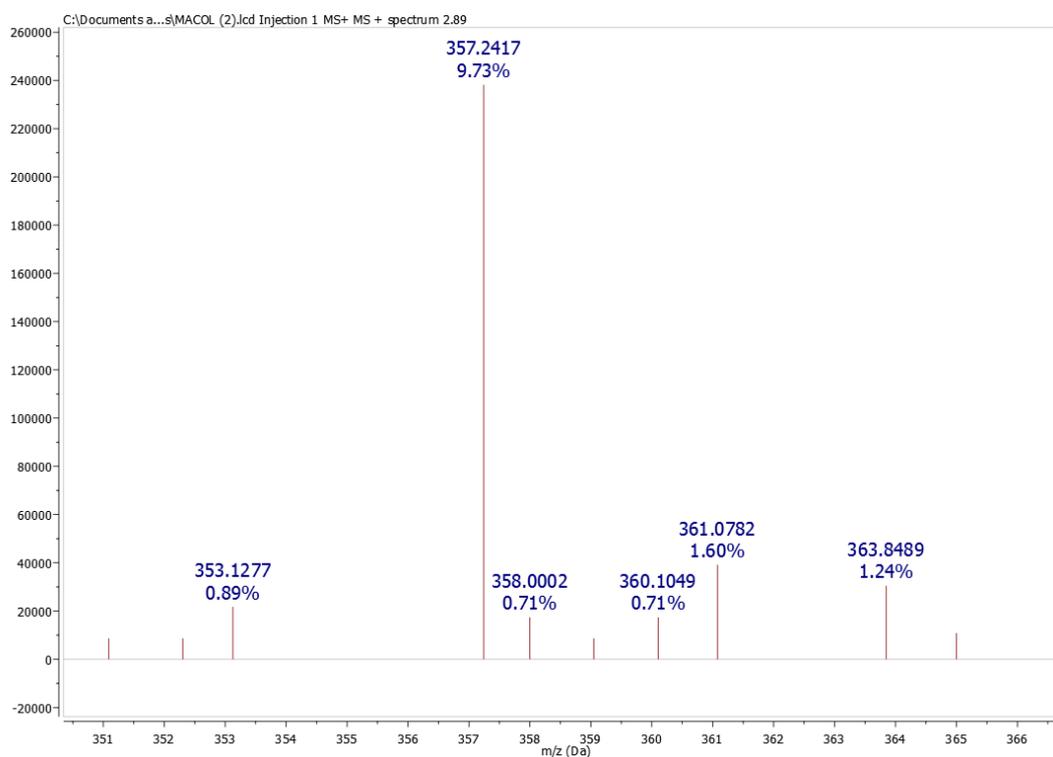


Figura A117 – Espectro de massas de **23** (modo positivo).

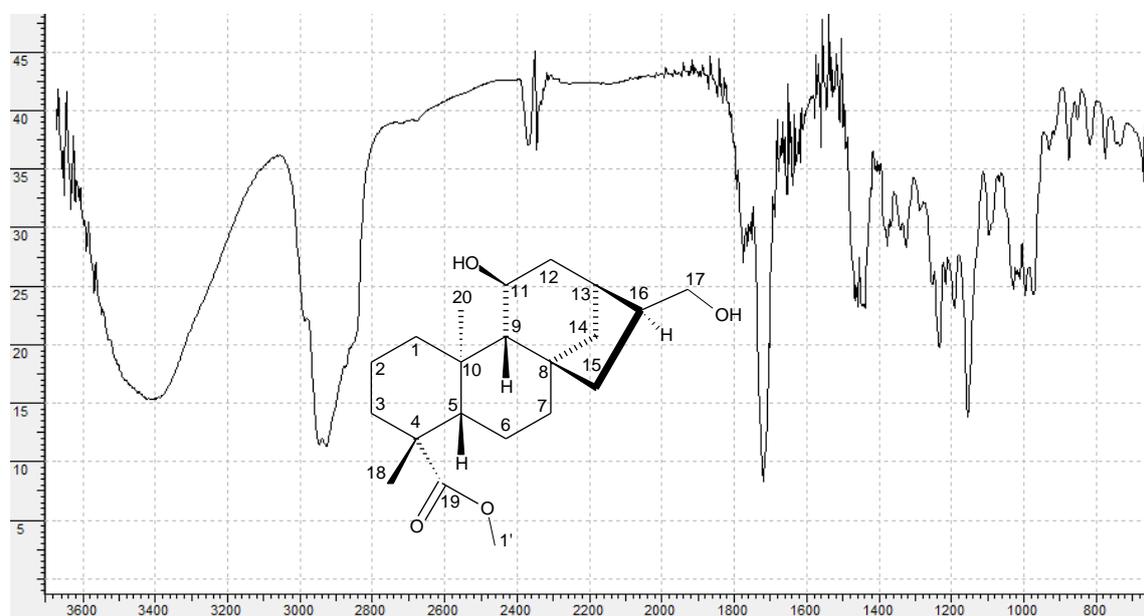


Figura A118 – Espectro no infravermelho (KBr) de **24** (cm-1).

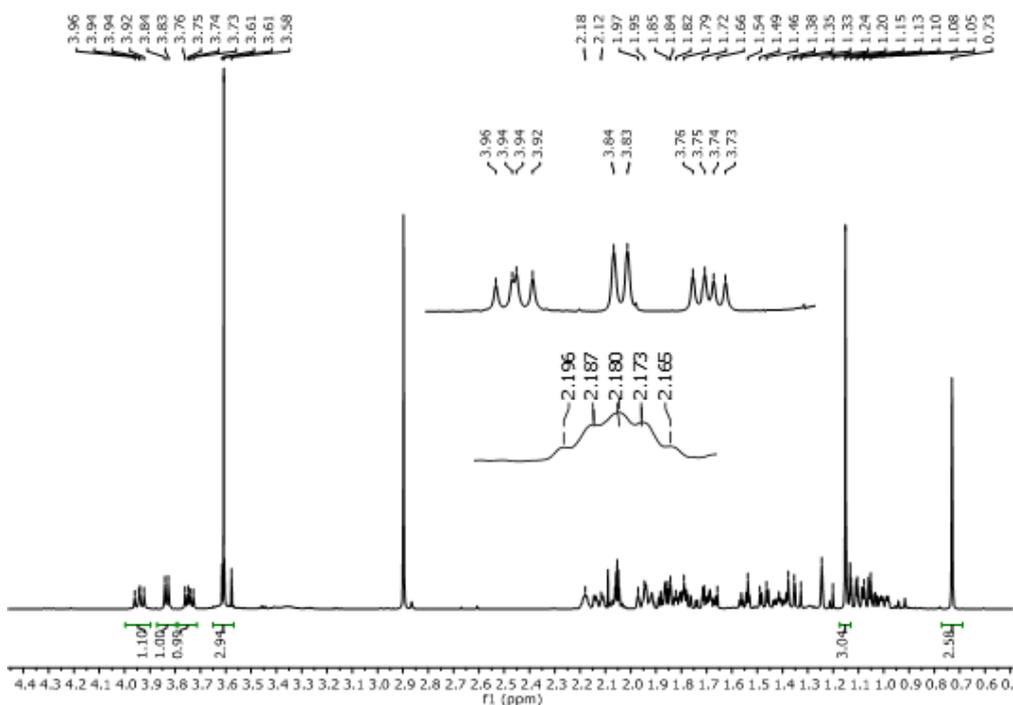


Figura A119 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) de 24.

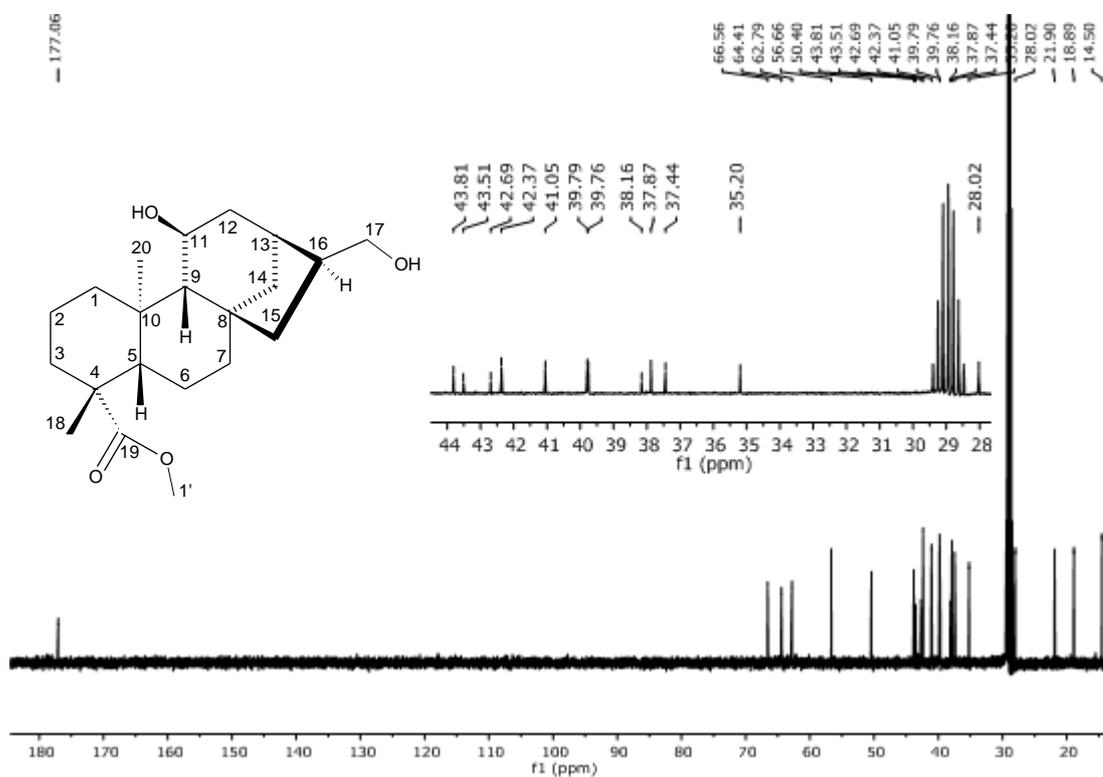


Figura A120 – Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, CD_3COCD_3) de 24.

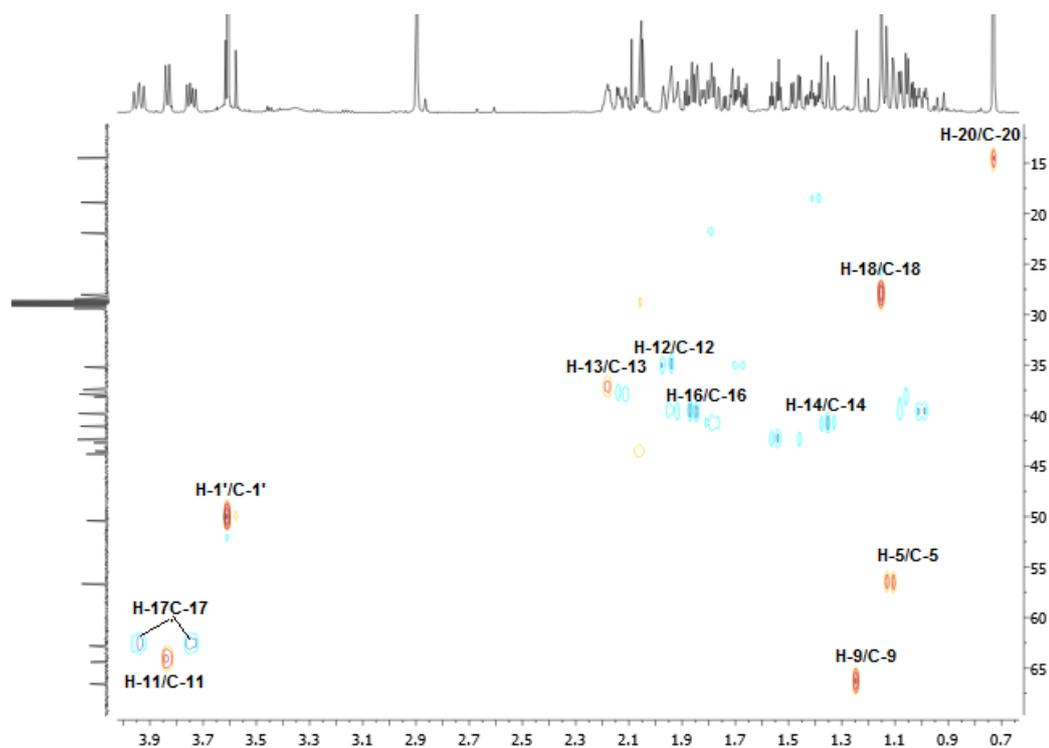


Figura A121 – Mapa de contornos HSQC (400 MHz, CD₃COCD₃) de 24.

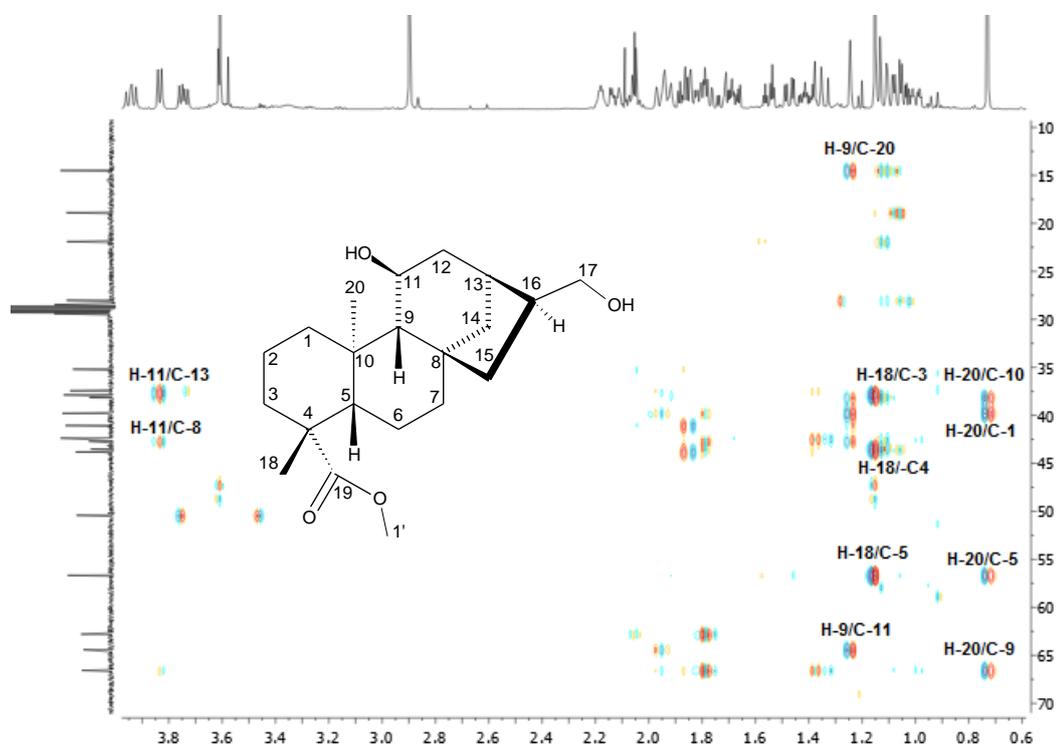


Figura A122 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, (CD₃COCD₃) de 24.

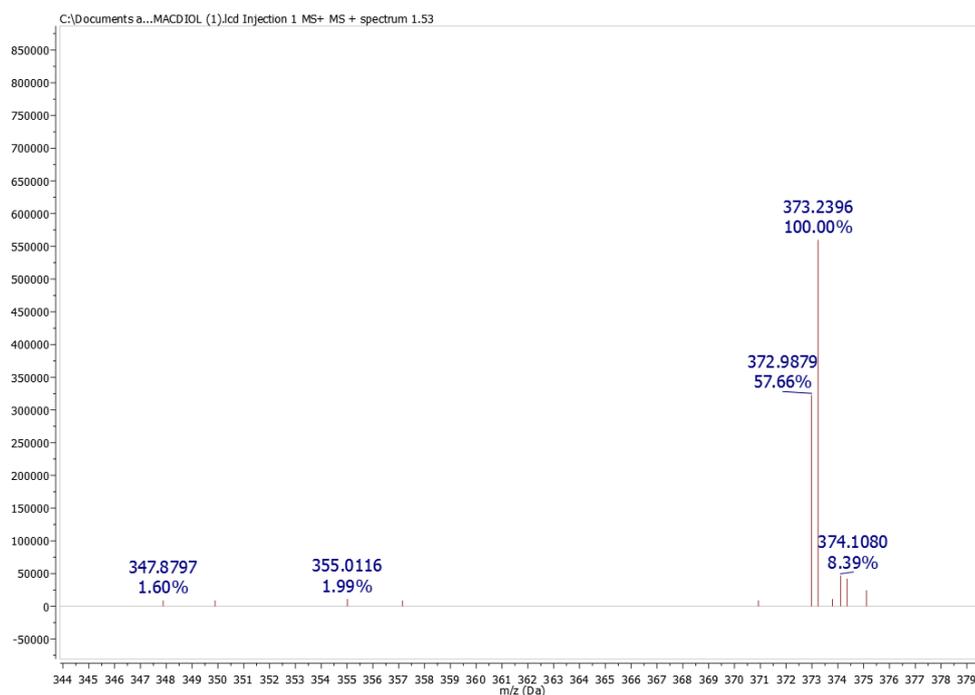


Figura A123 – Espectro de massas de **24** (modo positivo).

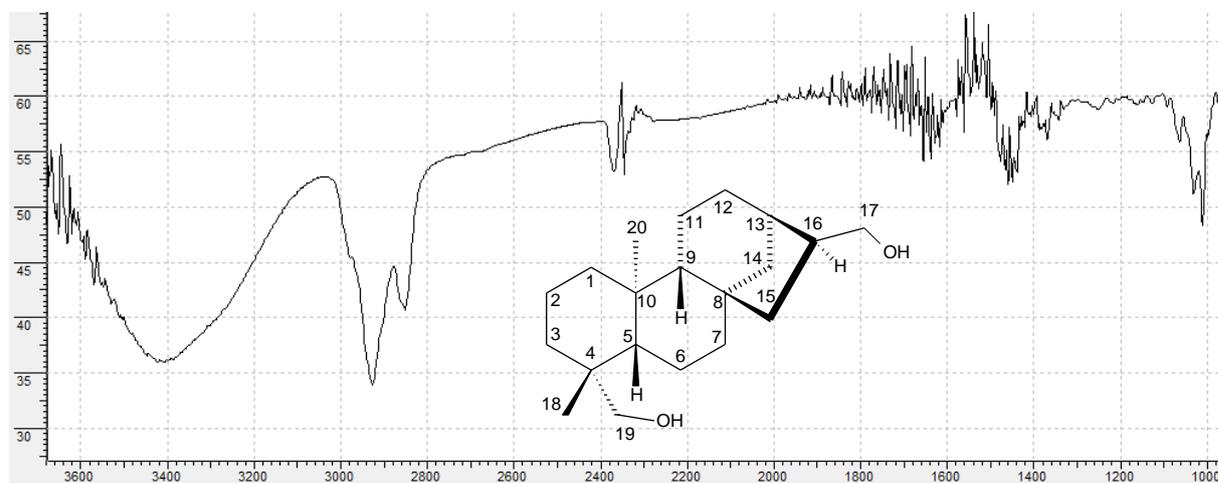


Figura A124 – Espectro no Infravermelho (KBr) de **25** (cm^{-1}).

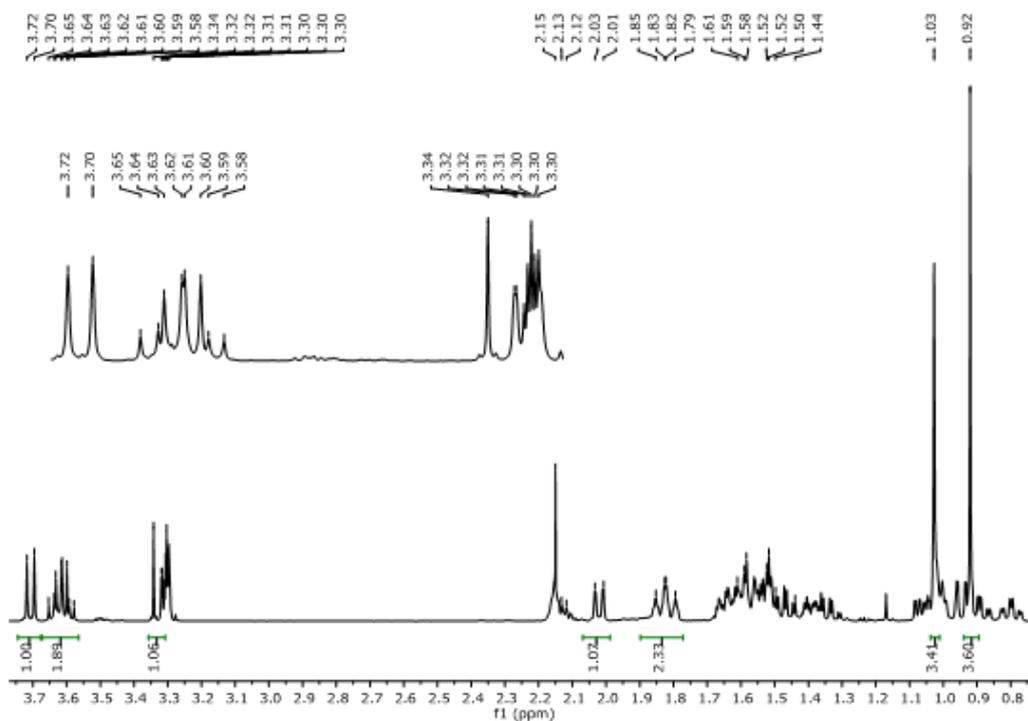


Figura A125 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) de 25.

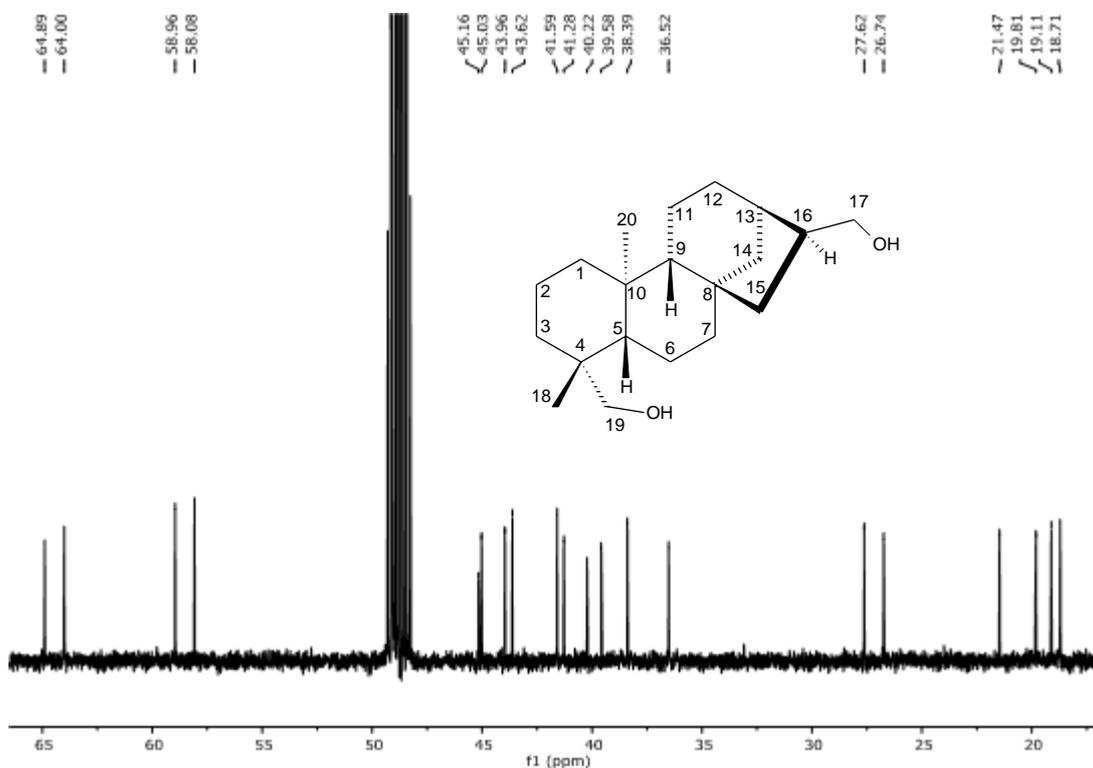


Figura A126 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) de 25.

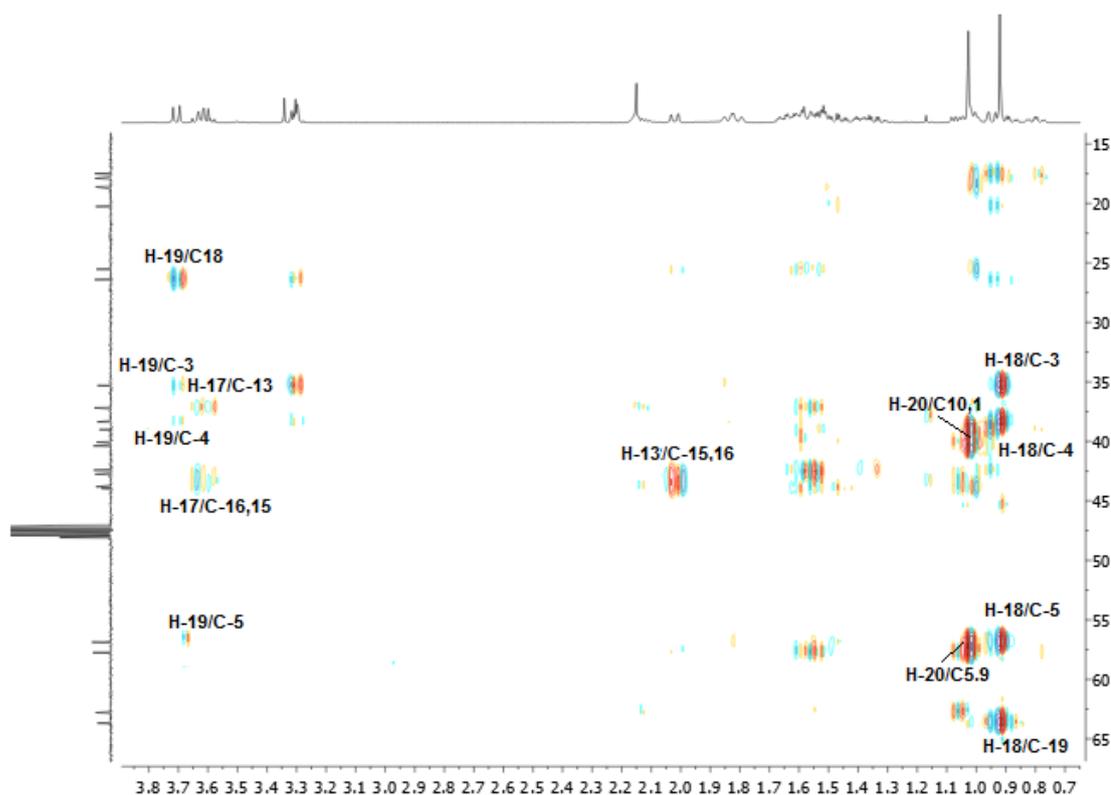


Figura A127 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CD₃OD) de **25**.

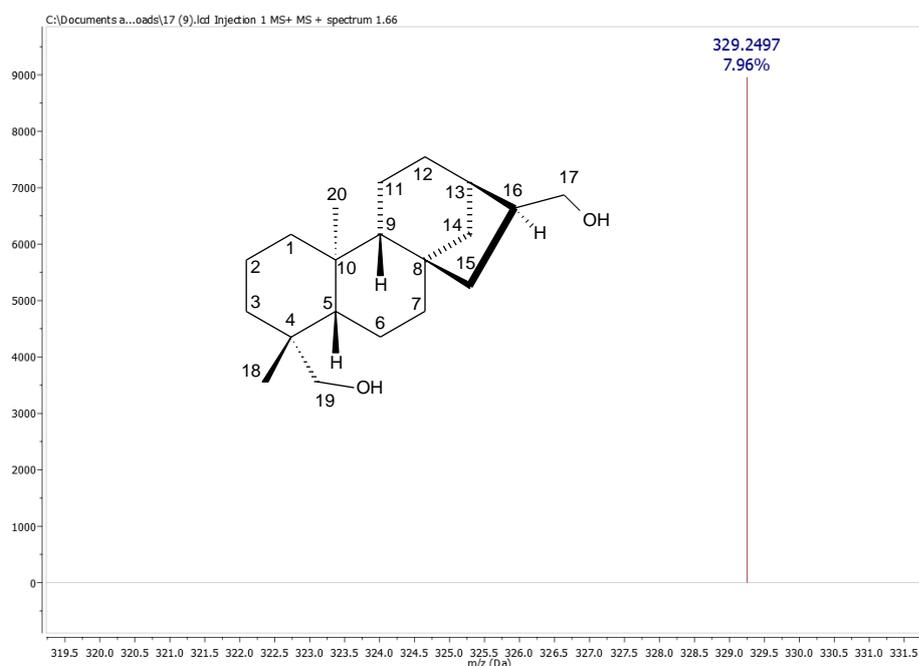


Figura A128 – Espectro de massas de **25** (modo positivo).

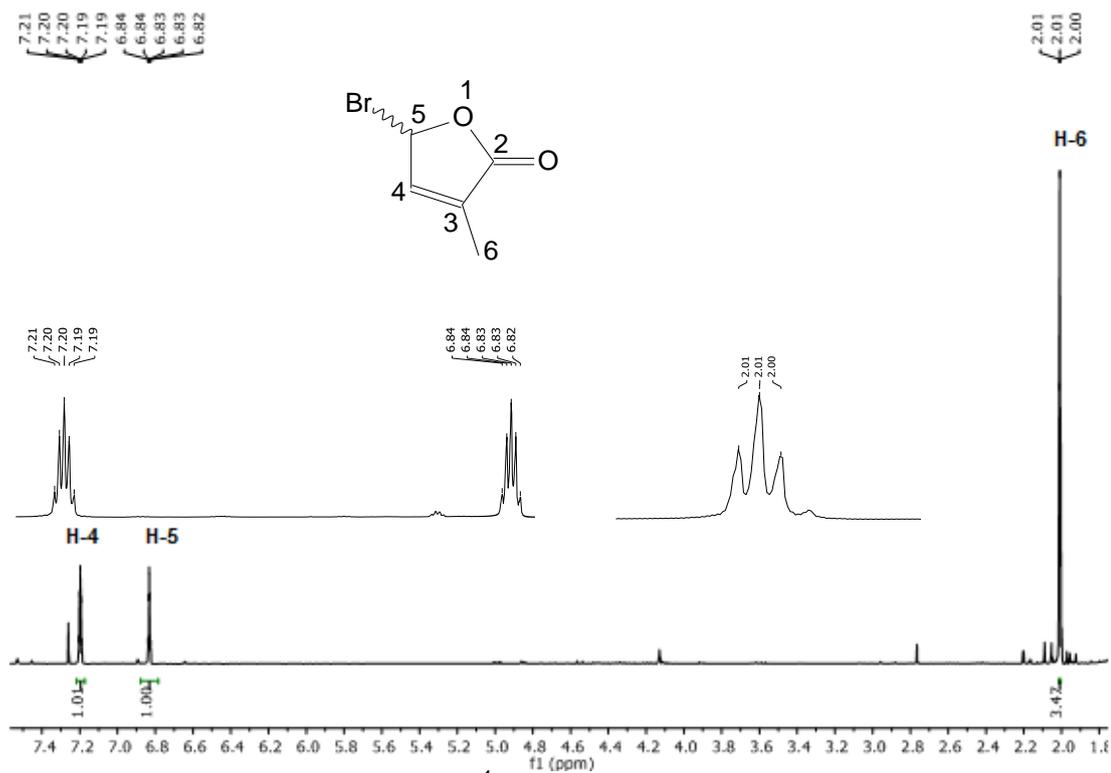


Figura A129 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) de 27.

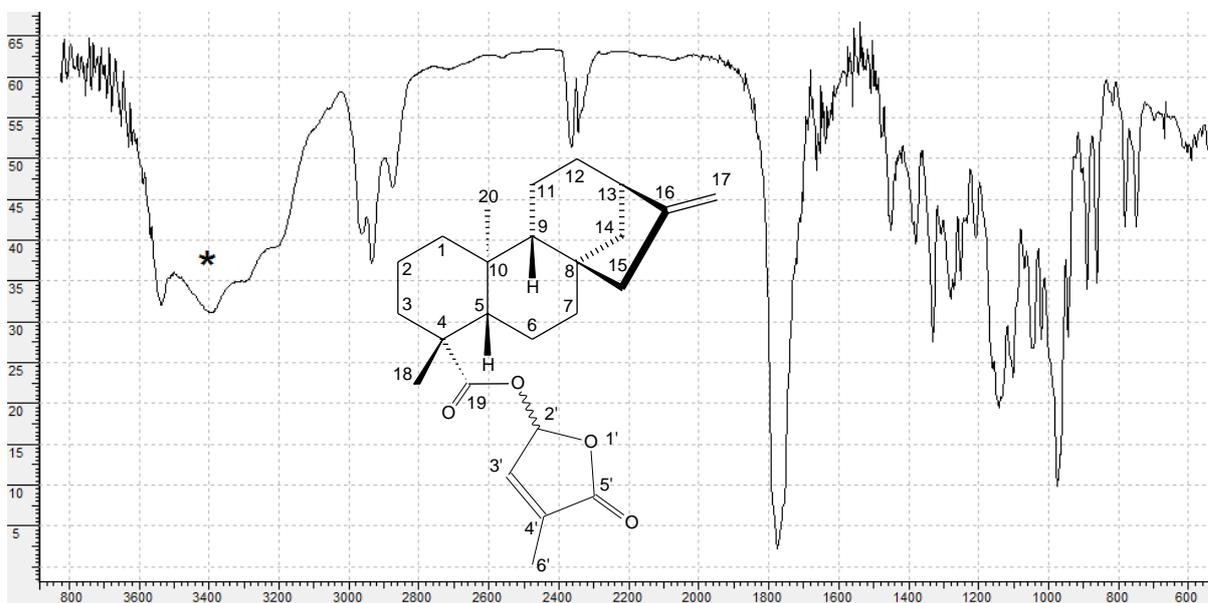


Figura A130 – Espectro no infravermelho (KBr) de 28 (cm⁻¹).

* impureza não identificada

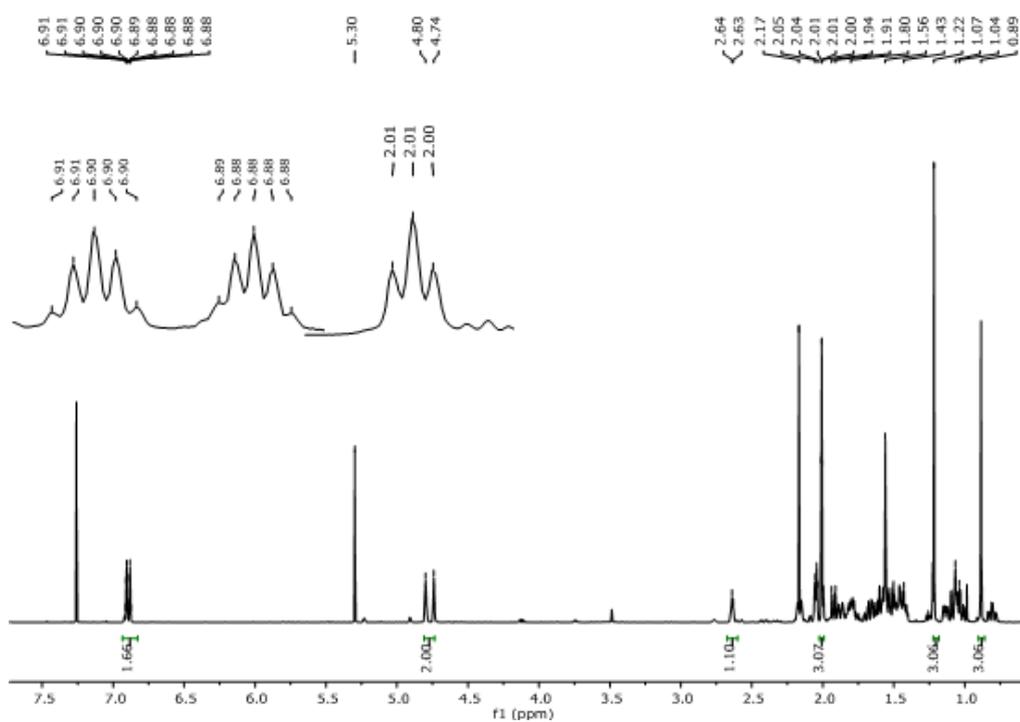


Figura A131 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **28**.

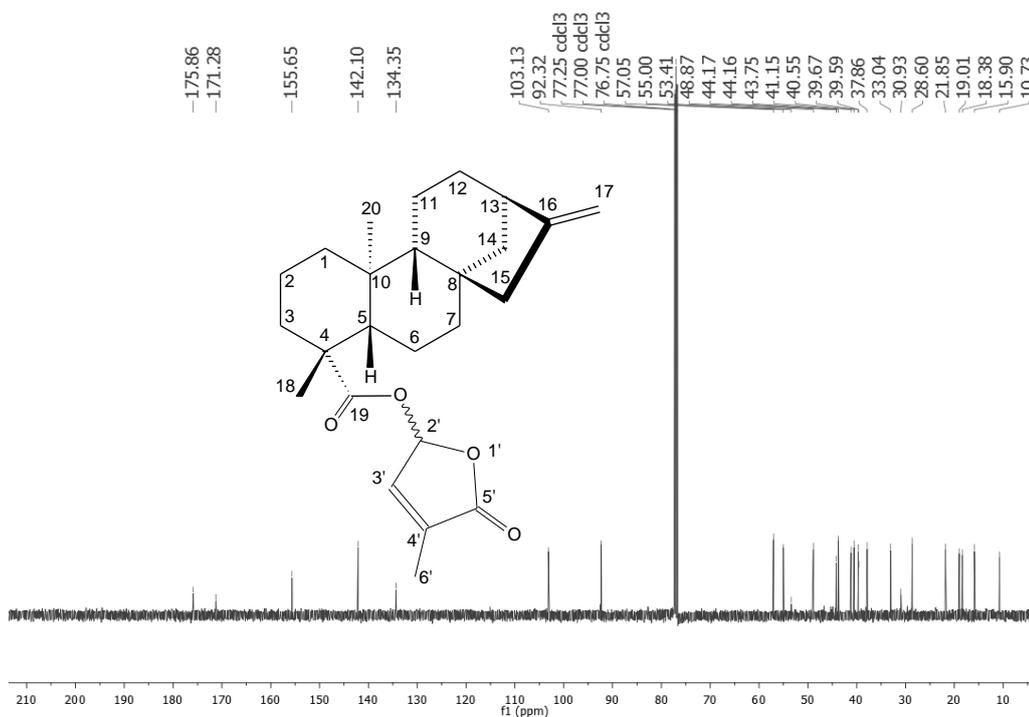


Figura A132 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **28**.

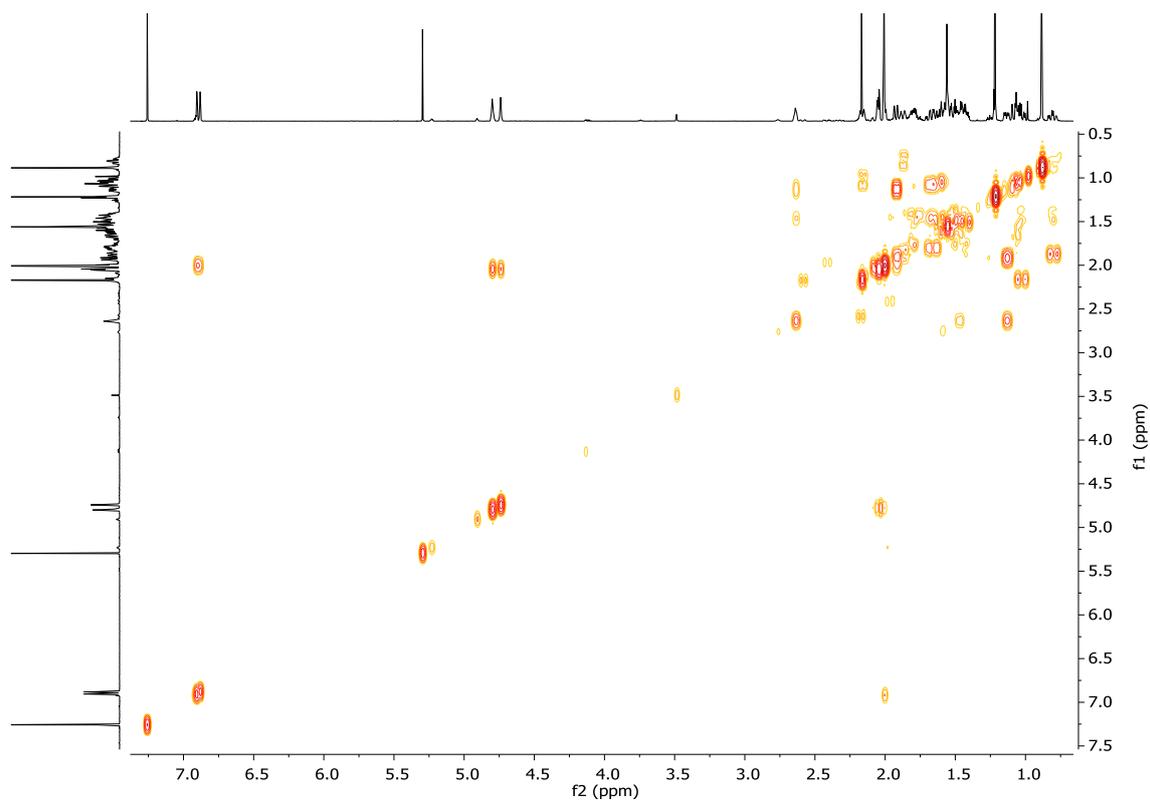


Figura A133 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl₃) de **28**.

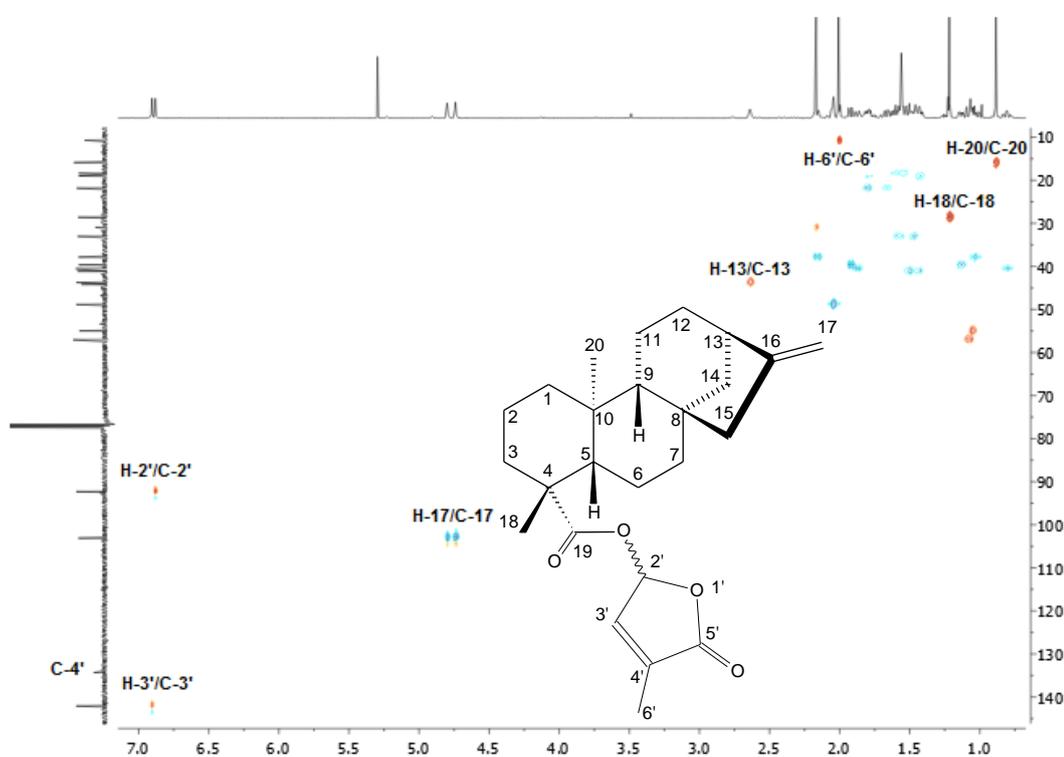


Figura A134 – Mapa de contornos HSQC (400 MHz, CDCl₃) de **28**.

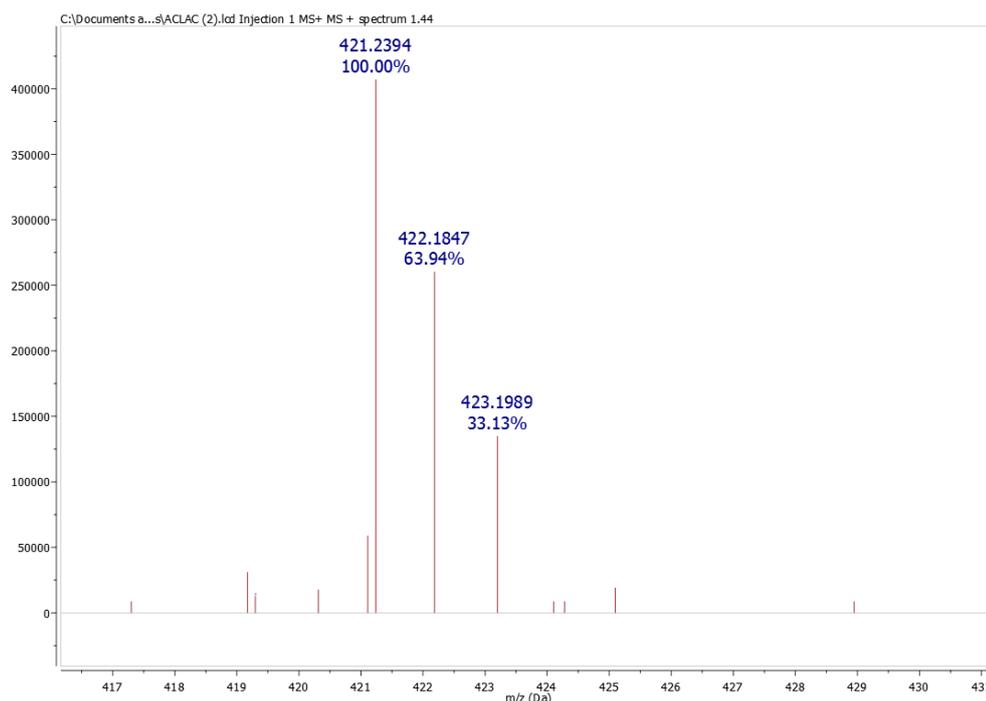


Figura A135 – Espectro de massas de **28** (modo positivo).

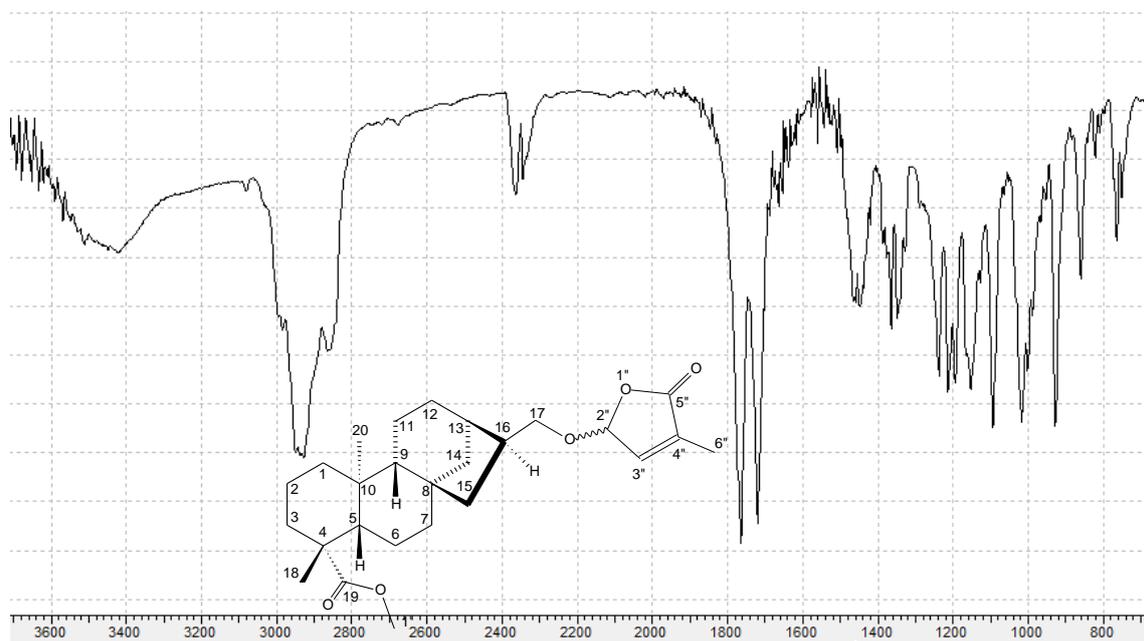


Figura A136 – Espectro no infravermelho (KBr) de **29** (cm^{-1}).

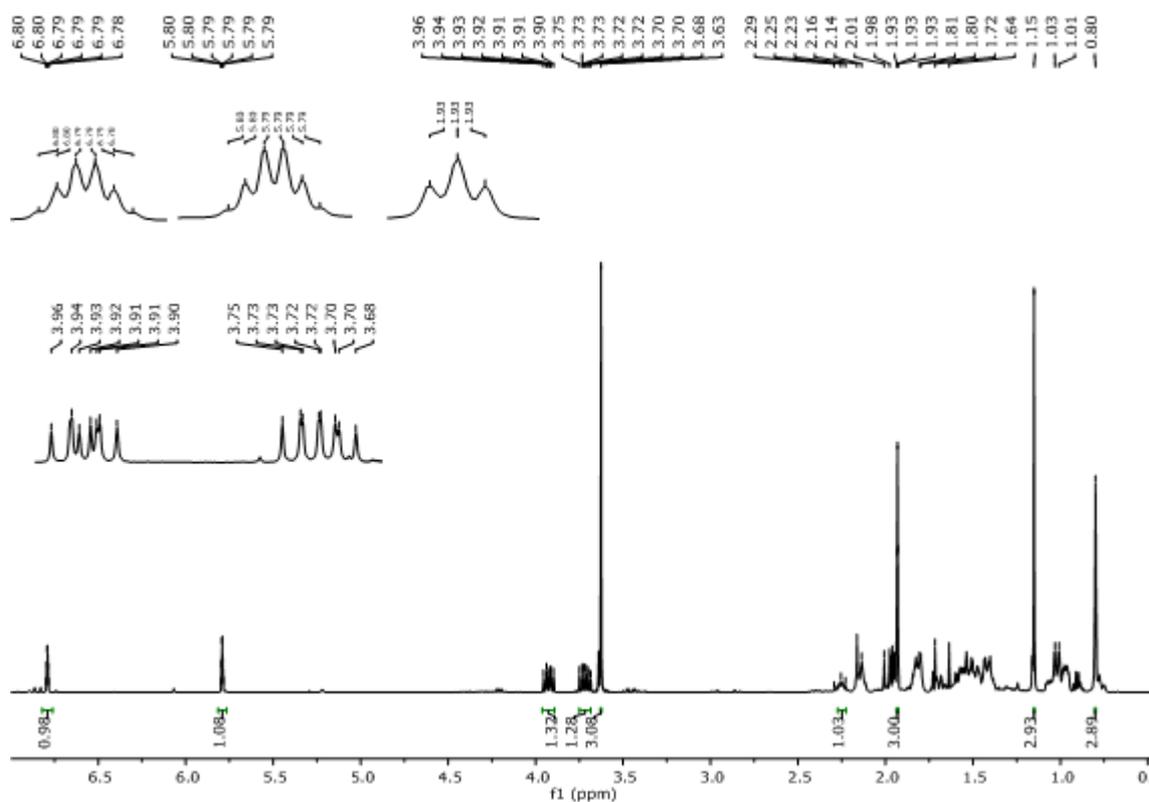


Figura A137 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 29.

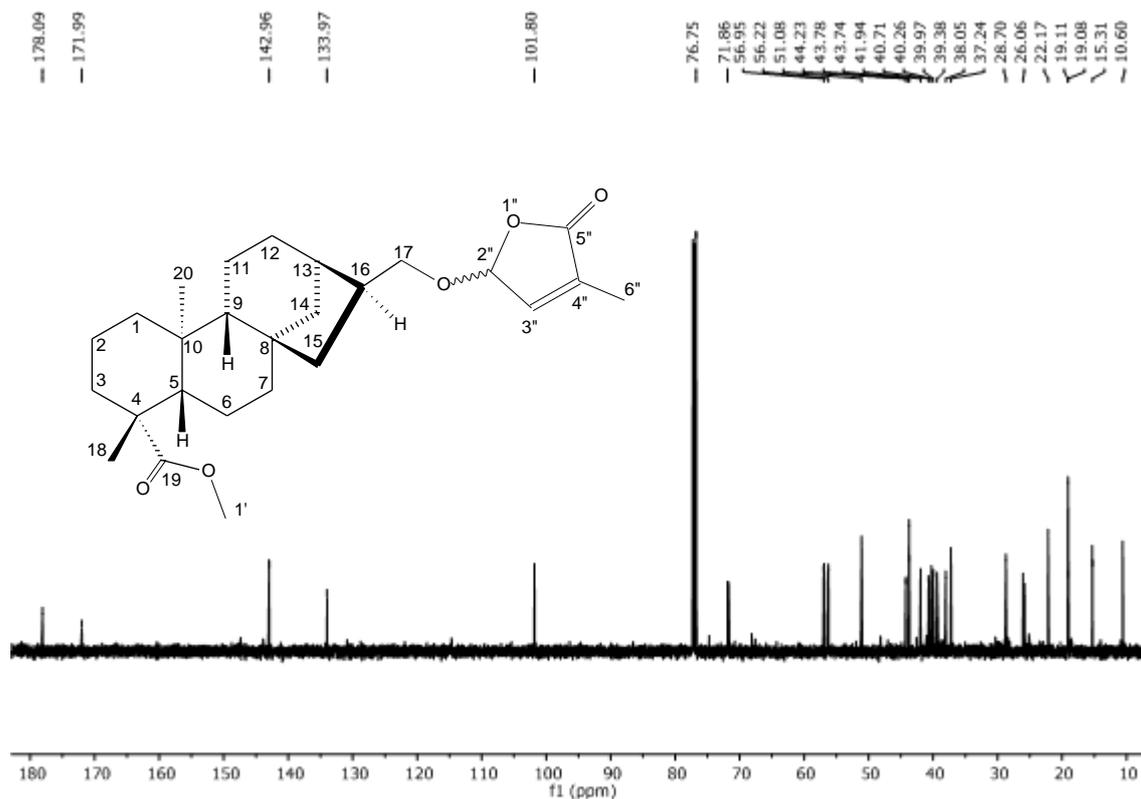


Figura A138 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 29.

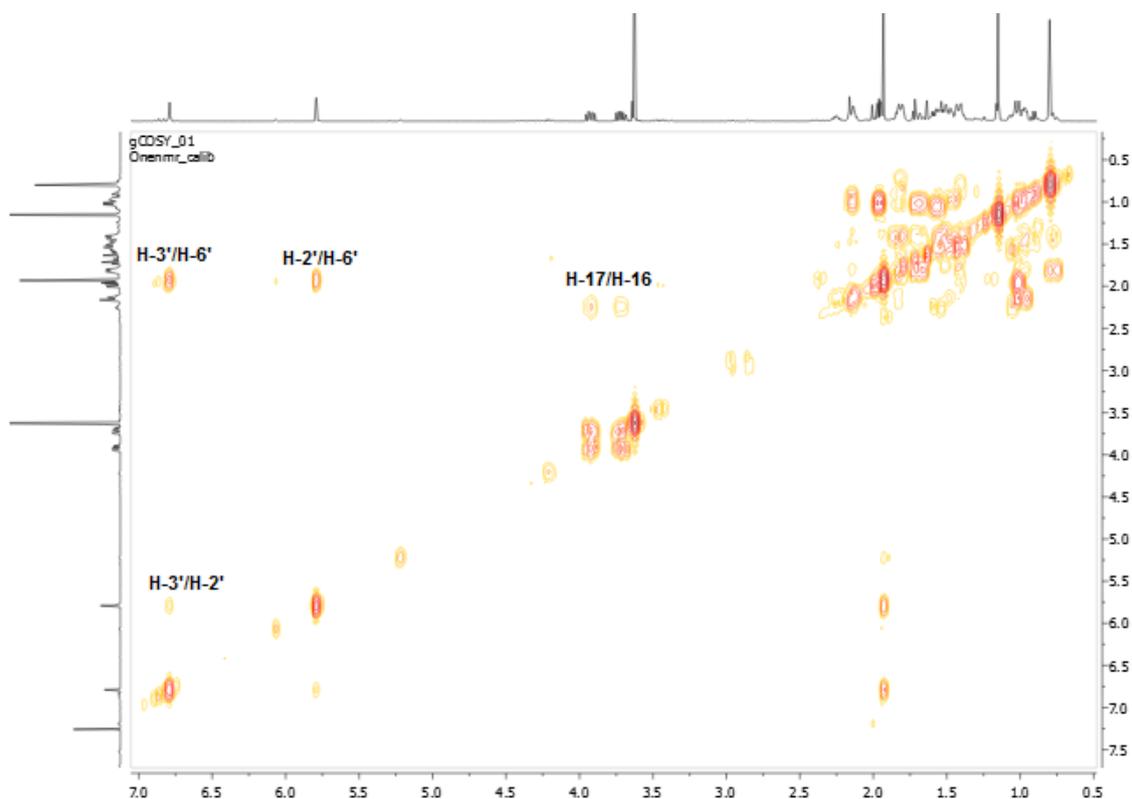


Figura A139 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl₃) de **29**.

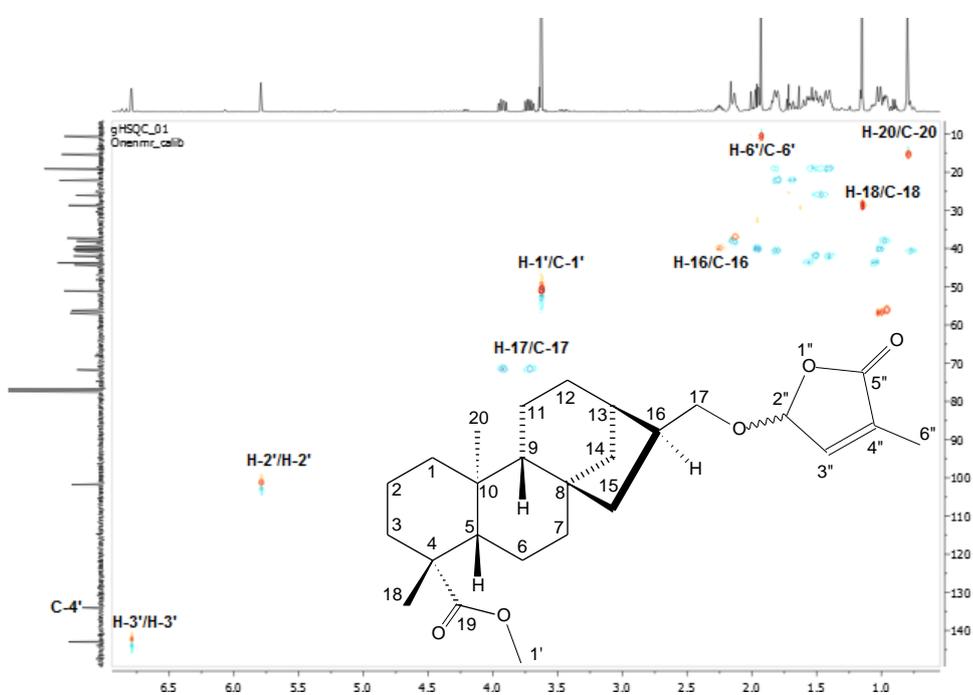


Figura A140 – Mapa de contornos HSQC (400 MHz, CDCl₃) de **29**.

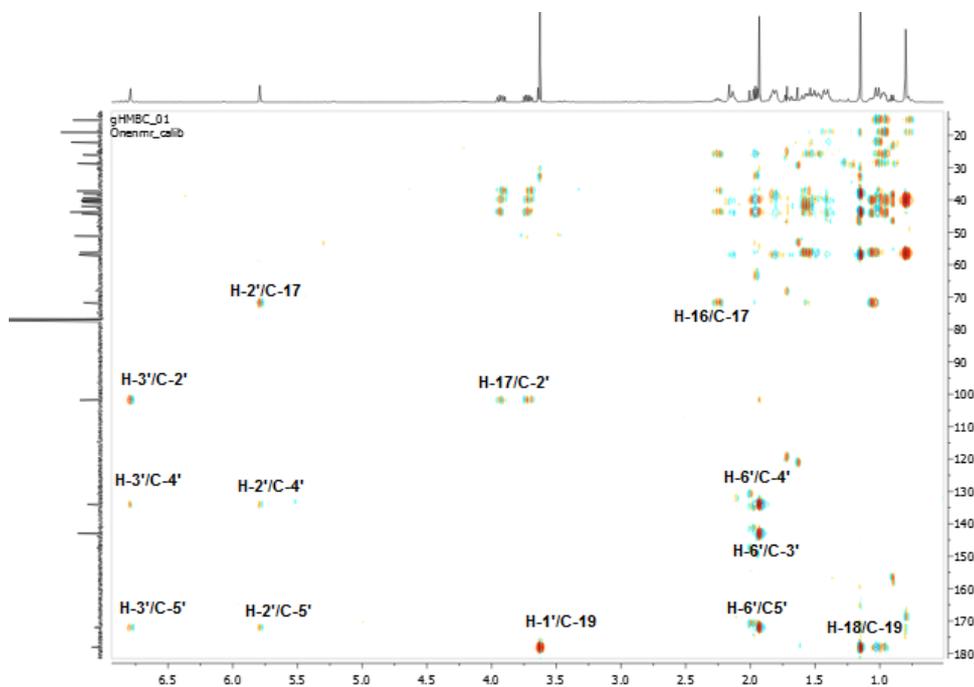


Figura A141 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl₃) de **29**.

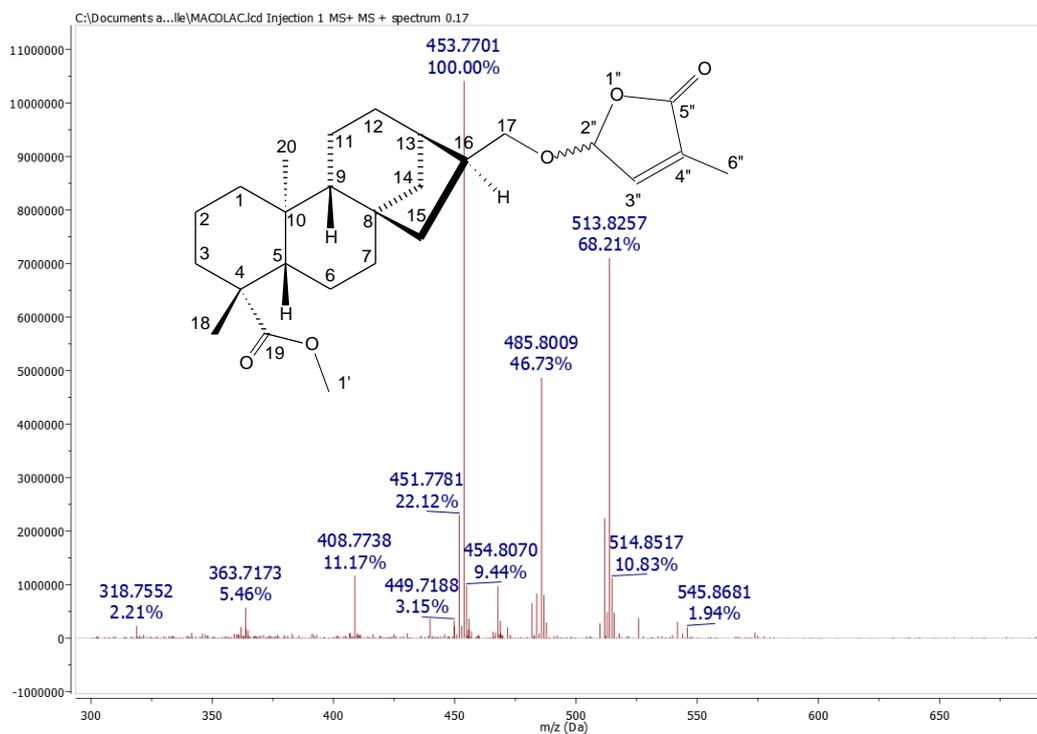


Figura A142 – Espectro de massas de **29** (modo positivo).

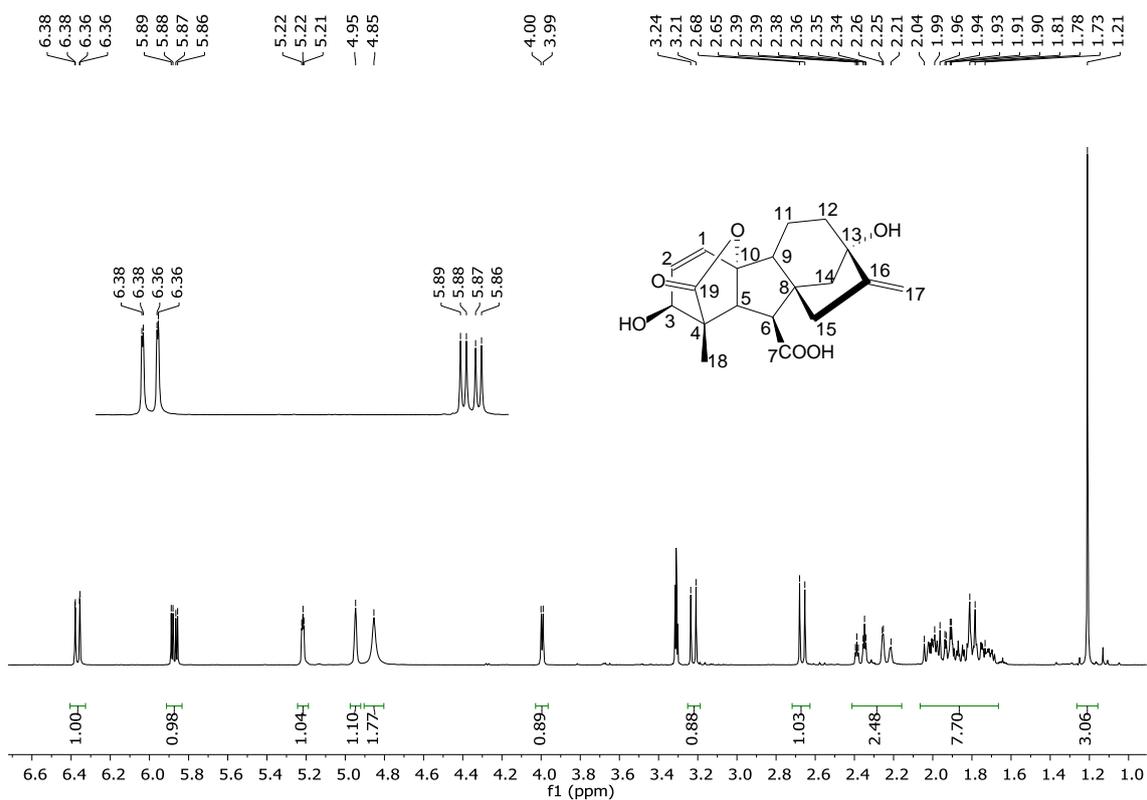


Figura A143 - Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) de GA₃.

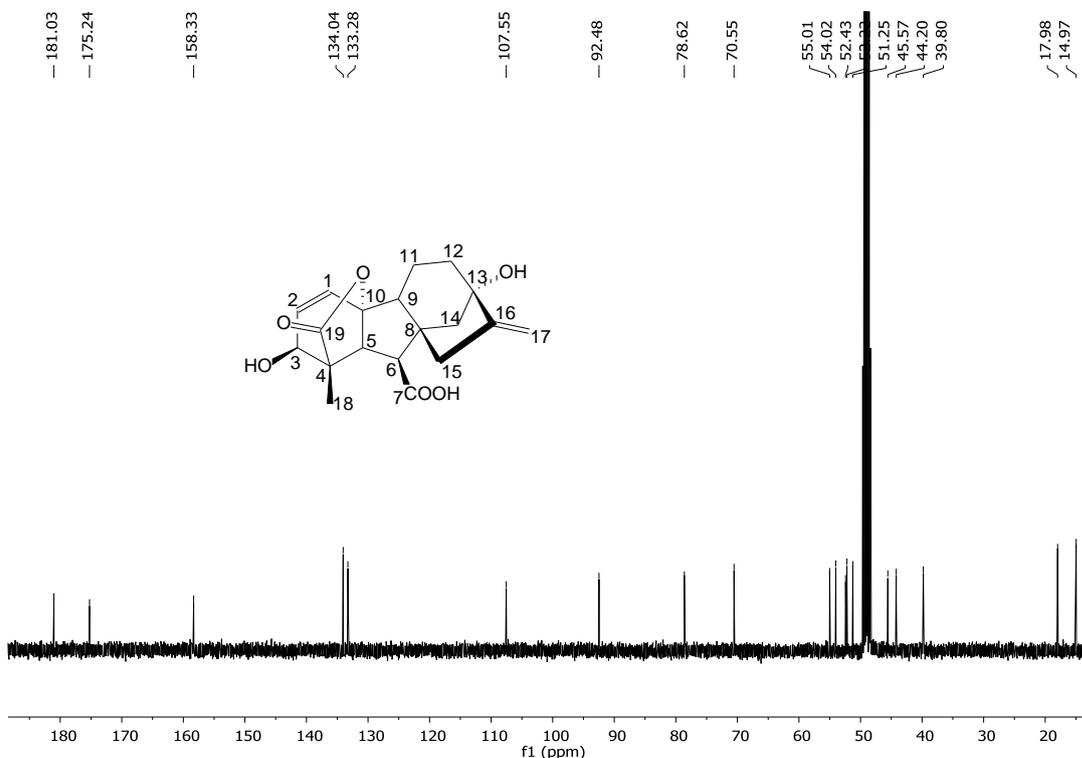


Figura A144 – Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CD₃OD) de GA₃.



Figura A145 – Espectro no infravermelho (KBr) de **30** (cm^{-1})

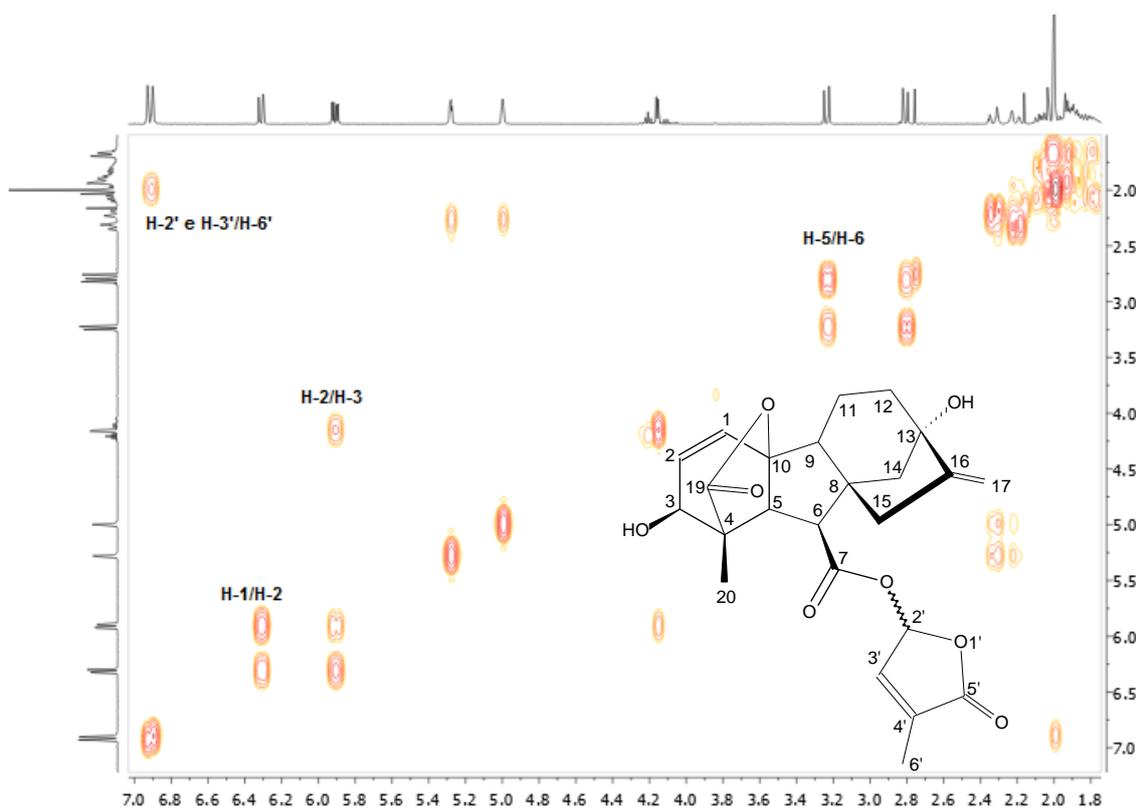


Figura A146– Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3) de **30**.

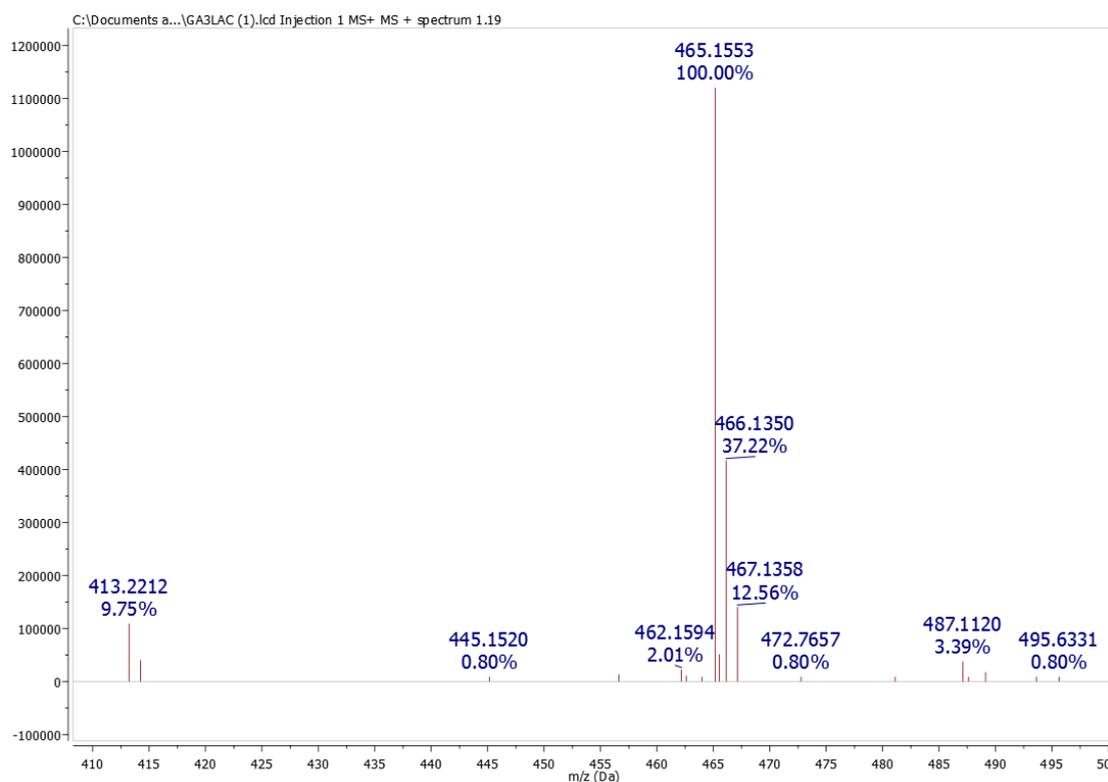


Figura A147 – Espectro de massas de 30 (modo positivo).

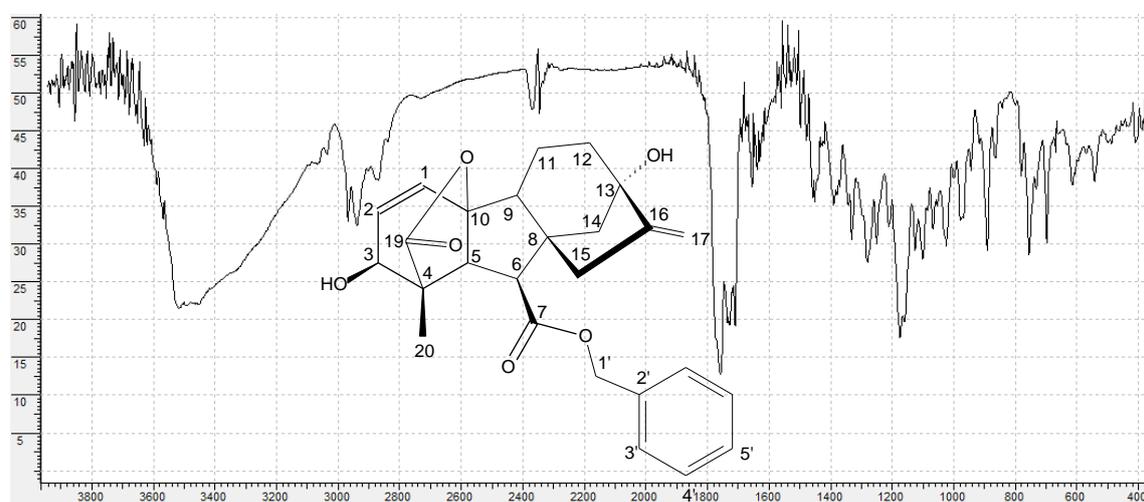


Figura A148 – Espectro no infravermelho (KBr) de 31 (cm^{-1}).

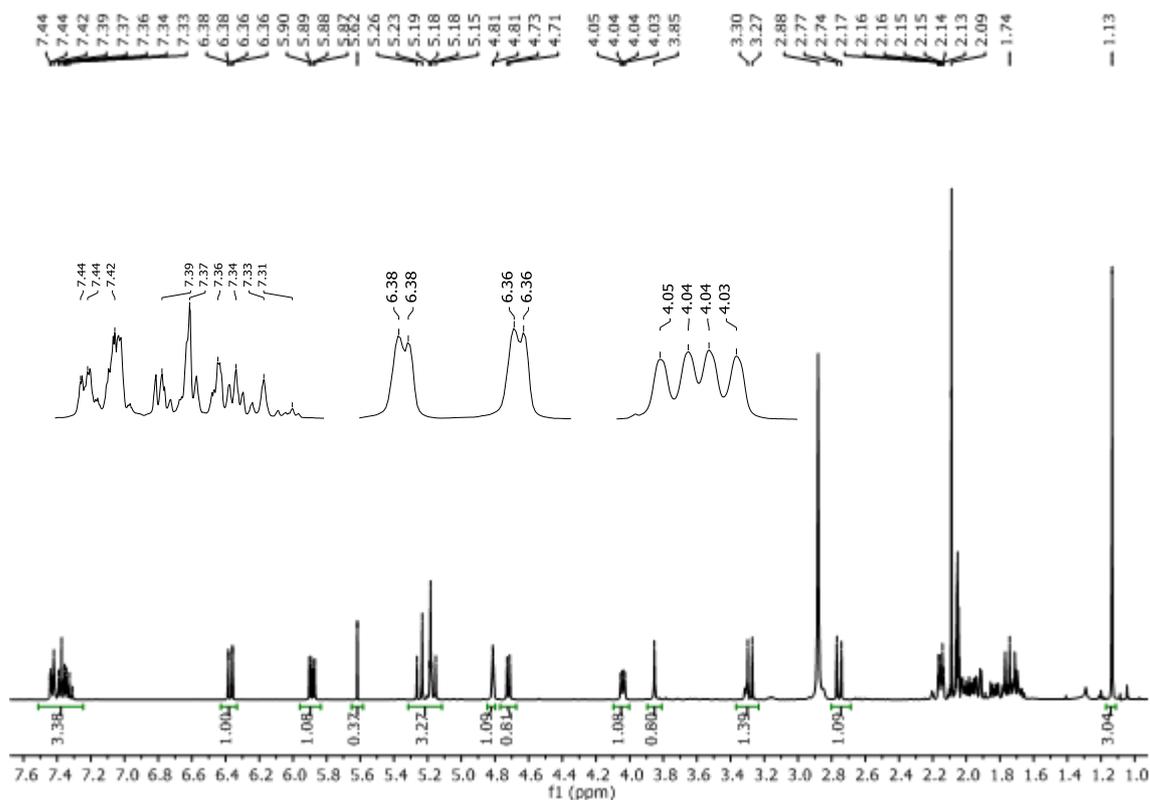


Figura A149 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CD_3COCD_3) de **31**.

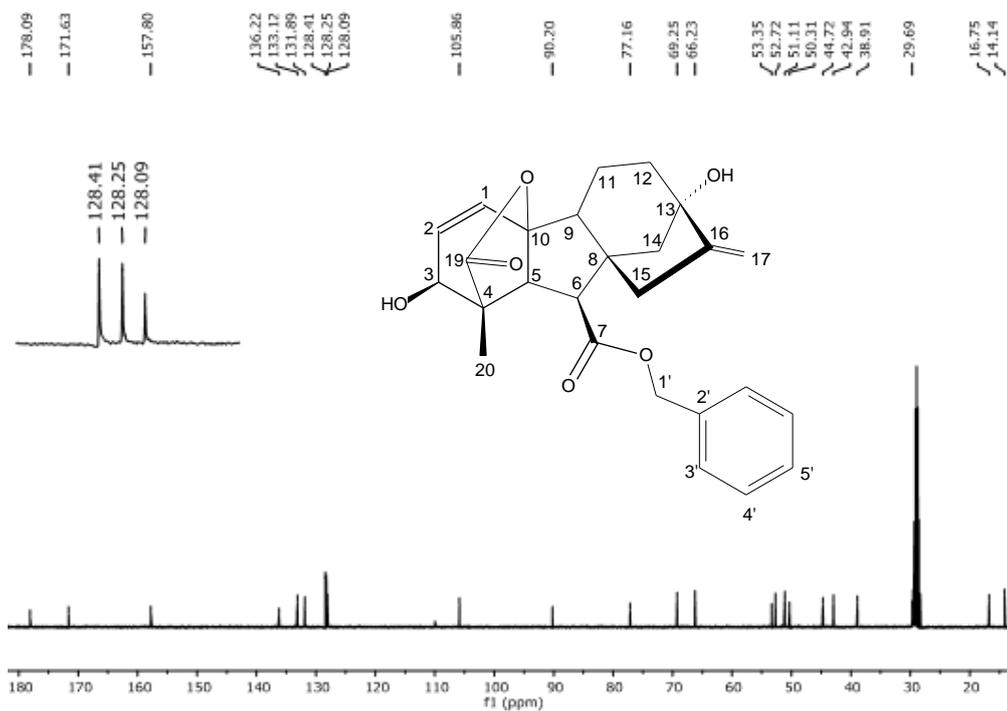


Figura A150 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CD_3COCD_3) de **31**.

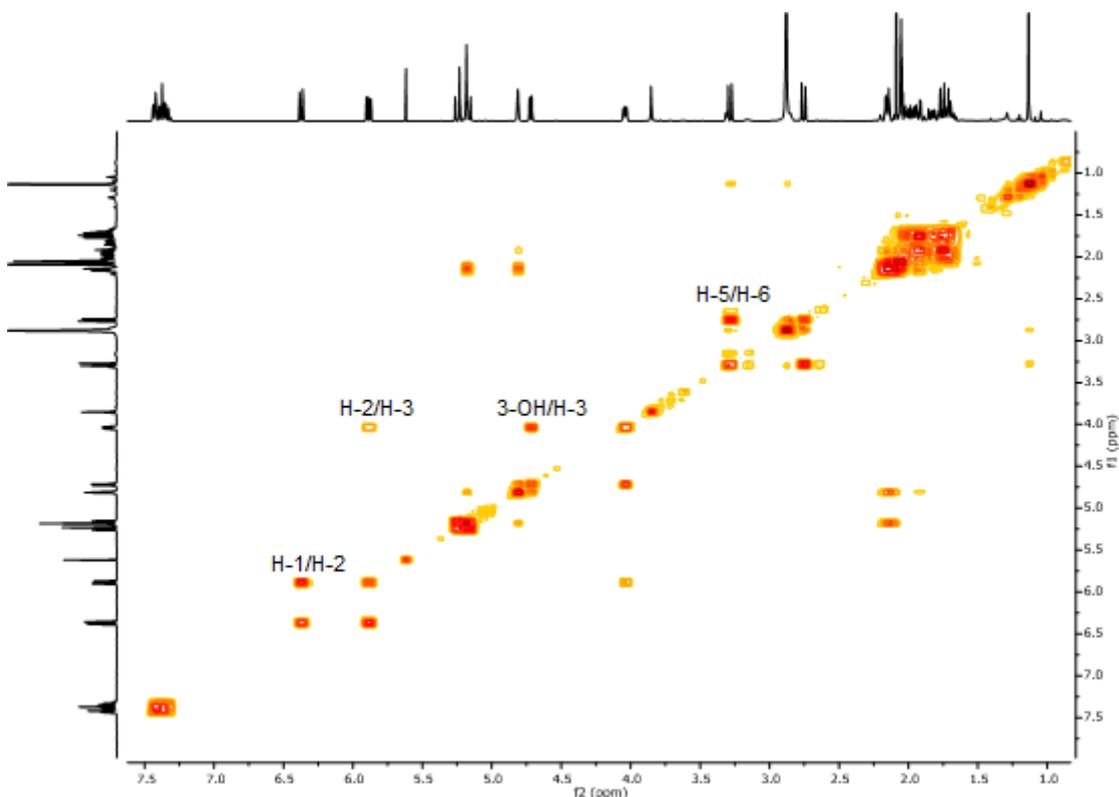


Figura A151 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CD₃COCD₃) de 31.

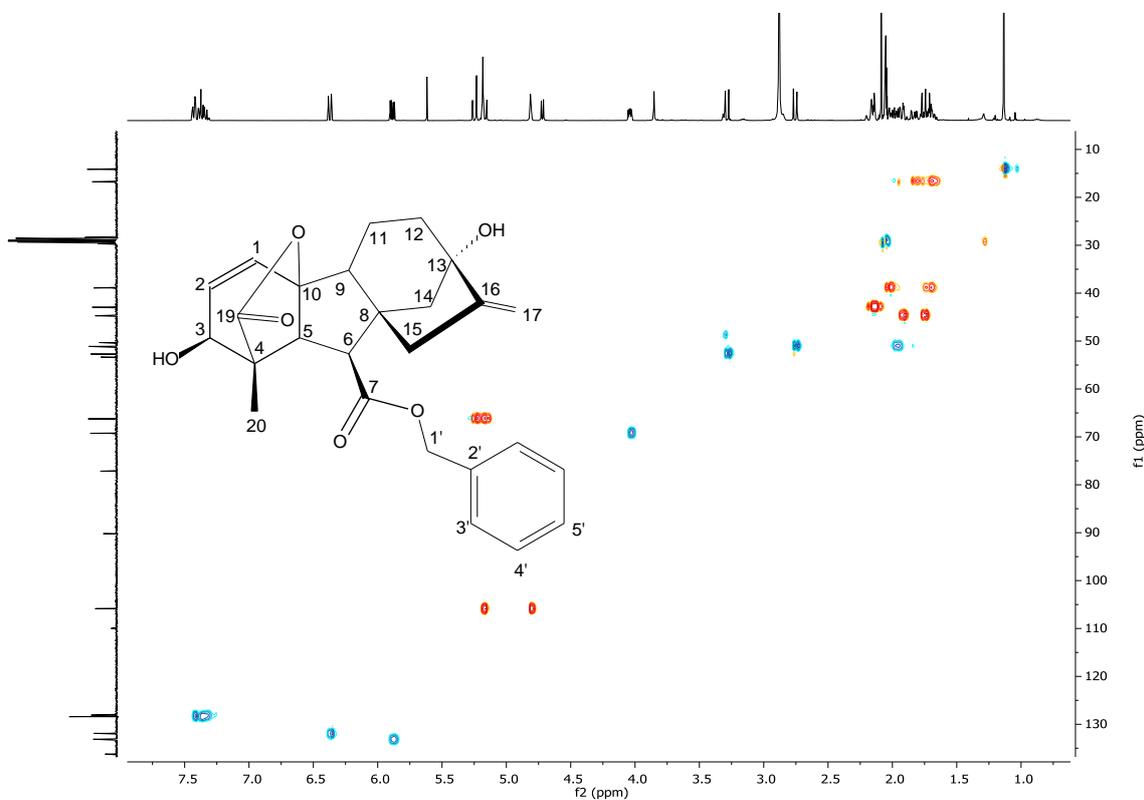


Figura A152 – Mapa de contornos HSQC (400 MHz, CD₃COCD₃) de 31.

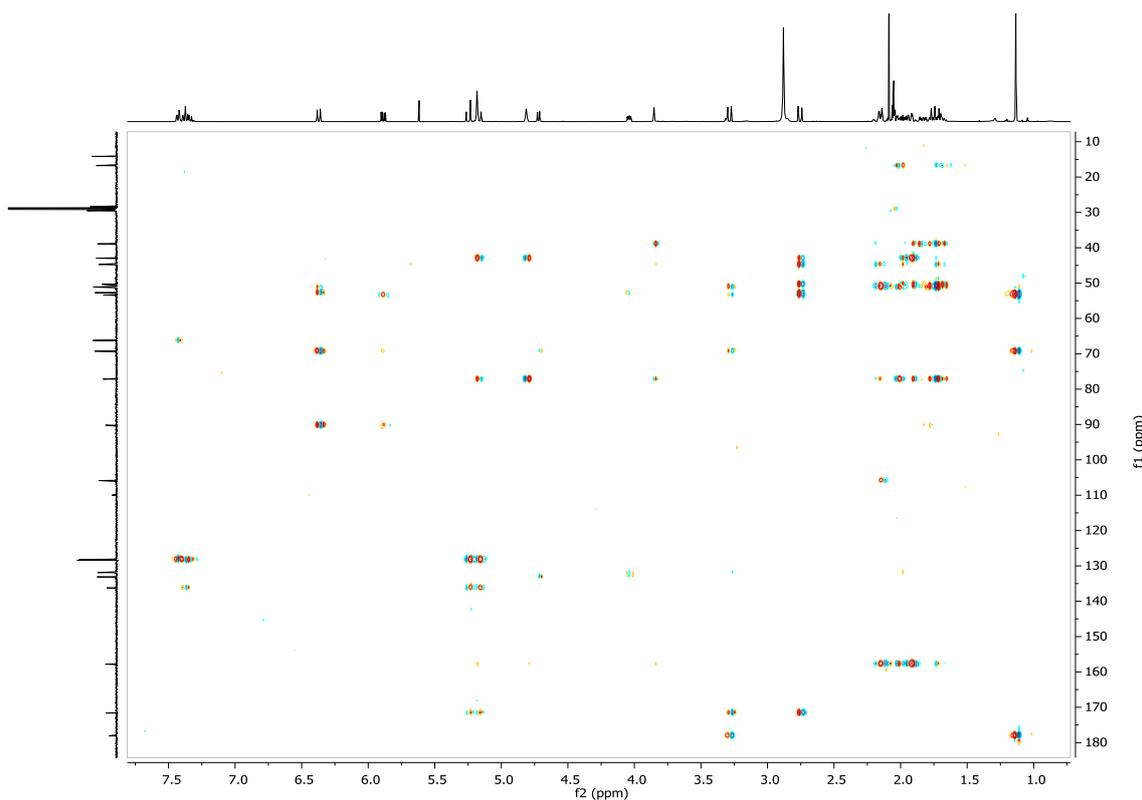


Figura A153 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CD₃COCD₃) de 31.

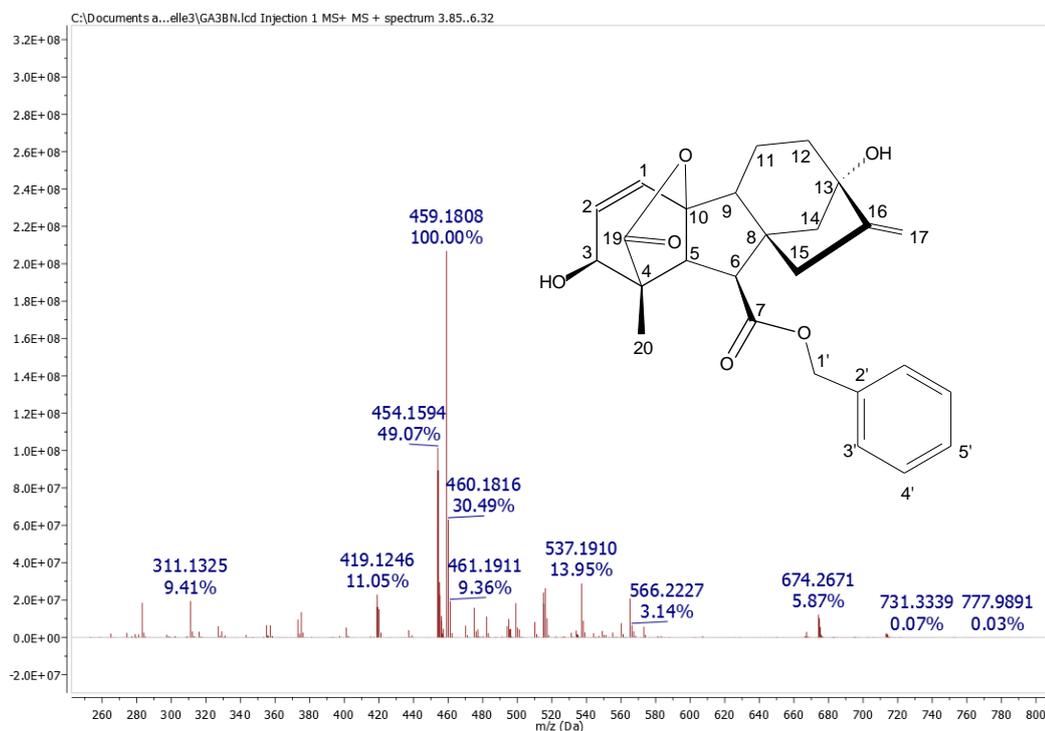


Figura A154 – Espectro de massas de 31 (modo positivo).

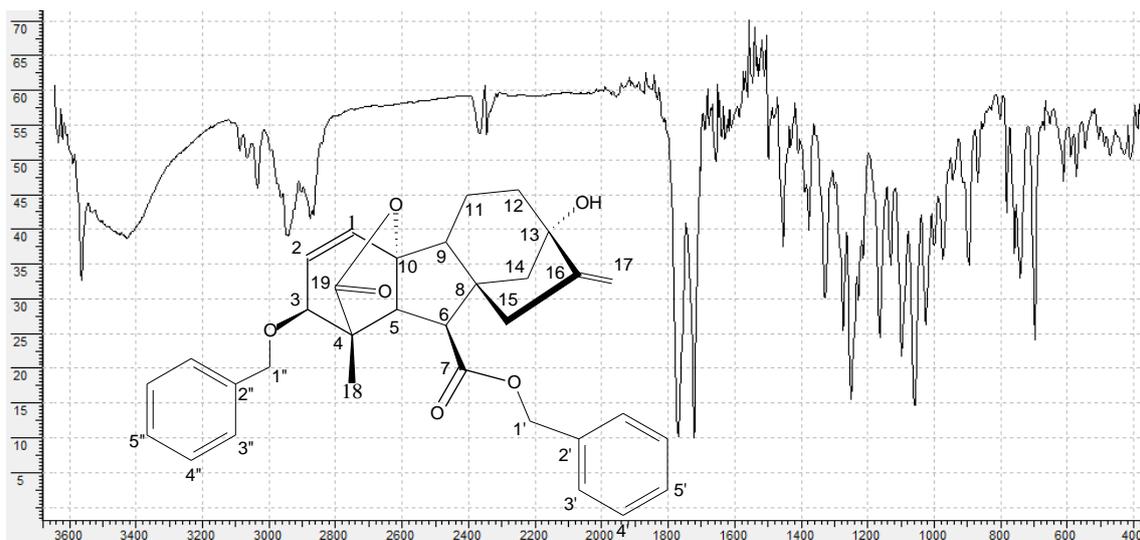


Figura A155 – Espectro no infravermelho (KBr) de **32** (cm^{-1}).

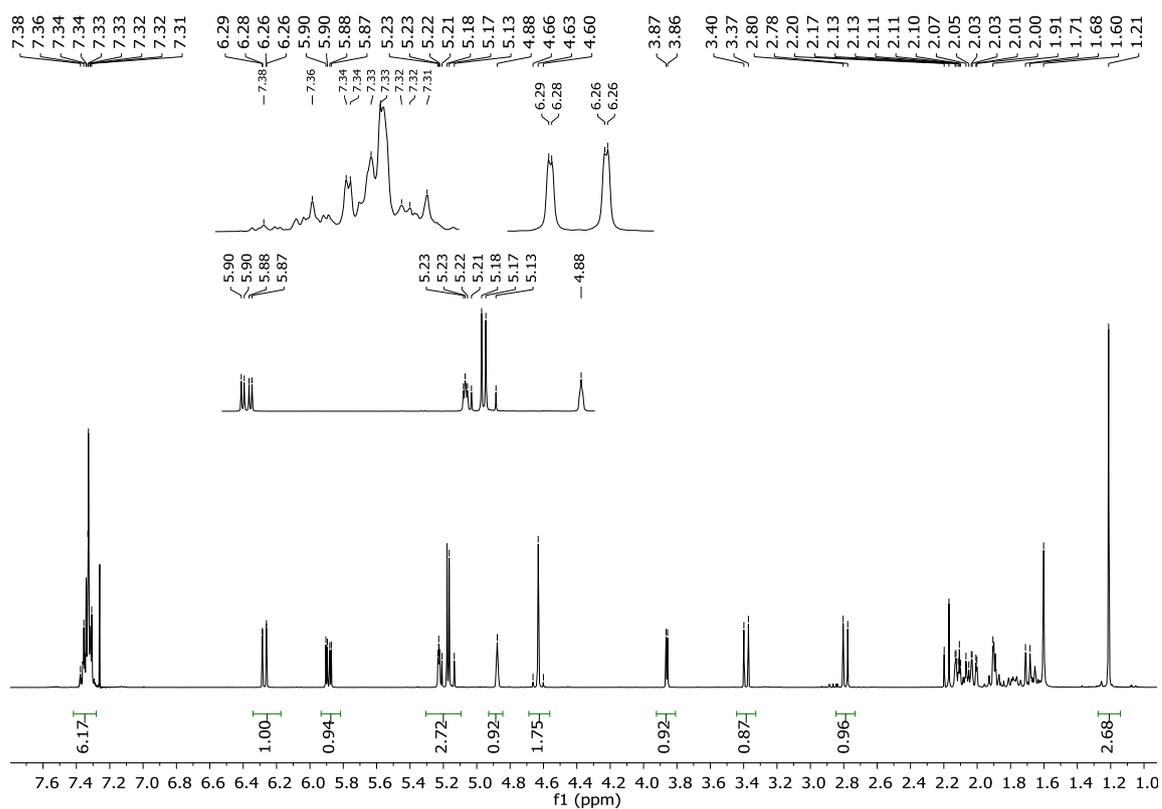


Figura A156 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **32**.

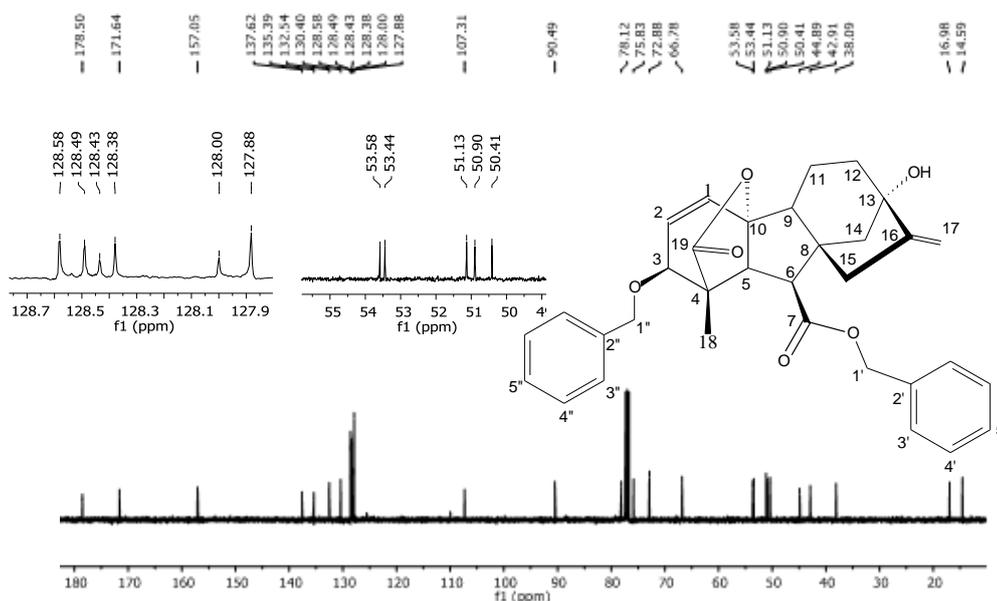


Figura A157 - Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de 32.

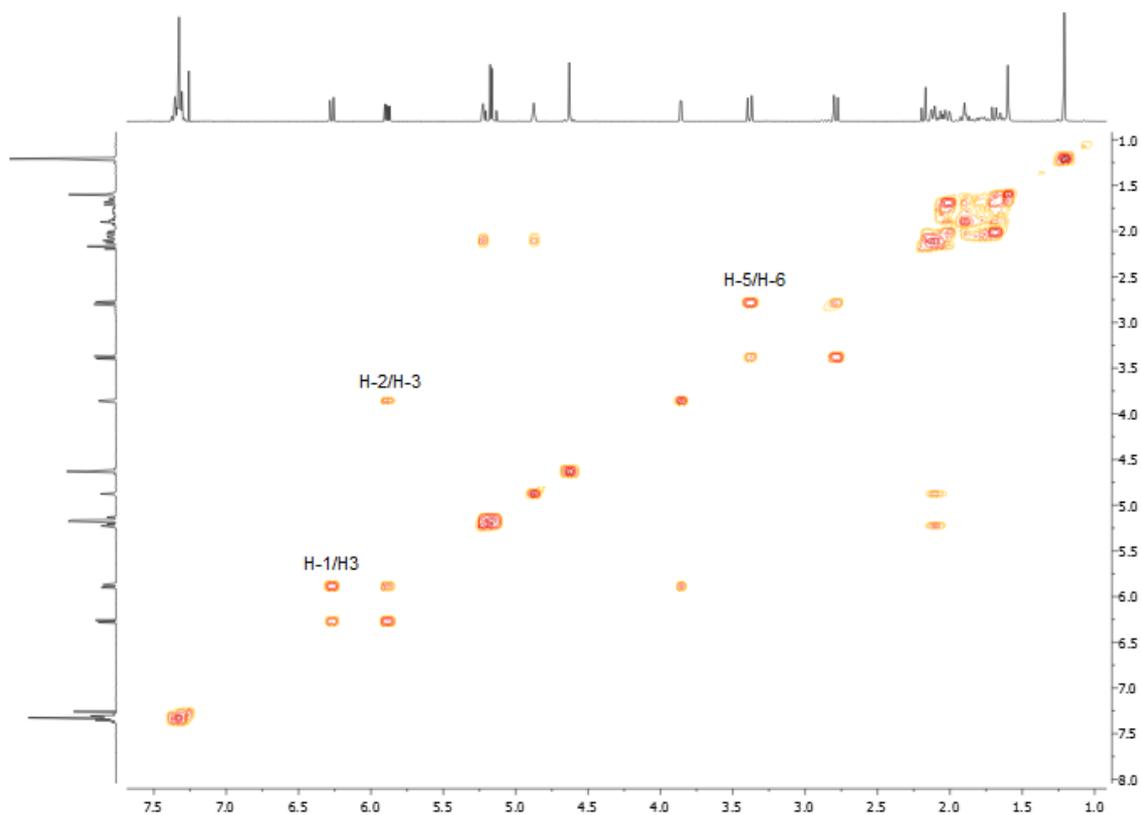


Figura A158 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl₃) de 32.

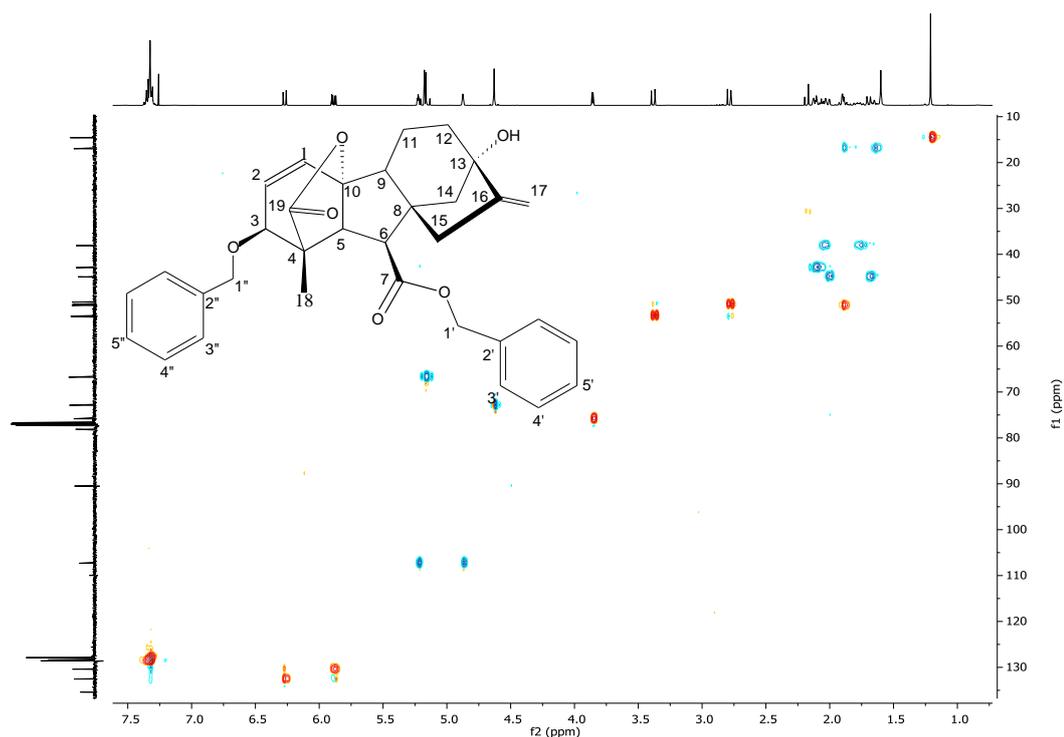


Figura A159 – Mapa de contornos HSQC (400 MHz, CDCl₃) de 32.

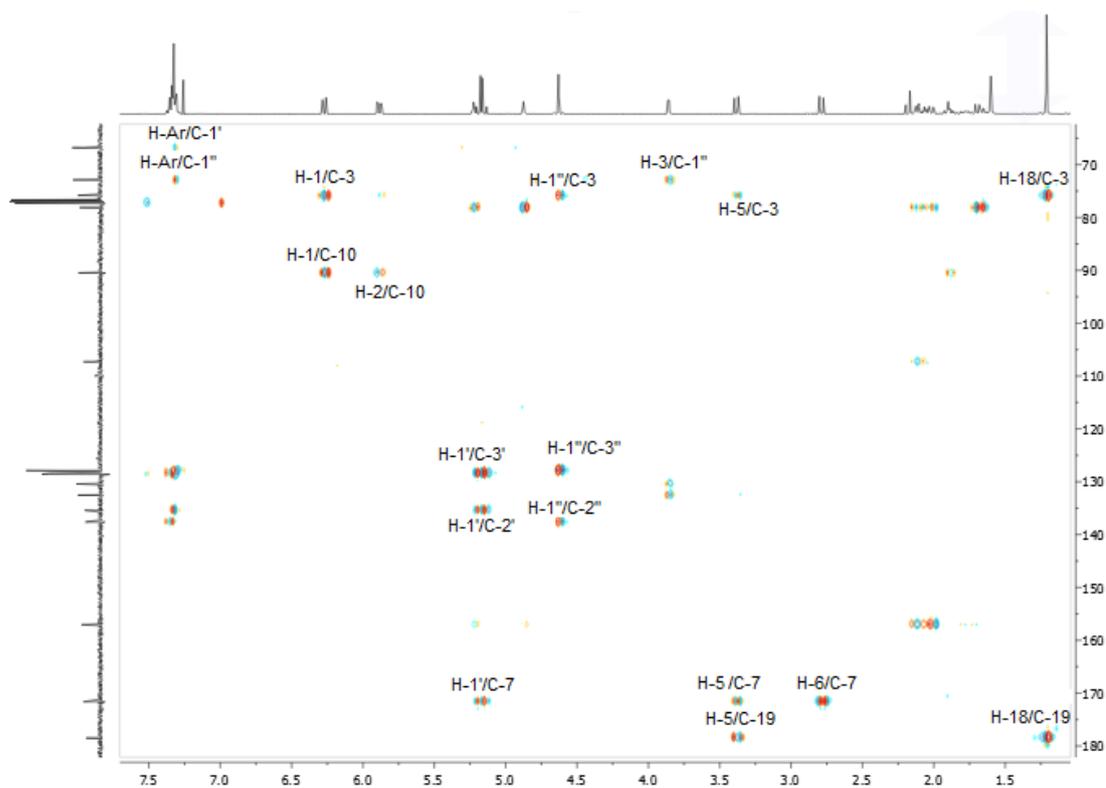


Figura A160 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl₃) de 32.

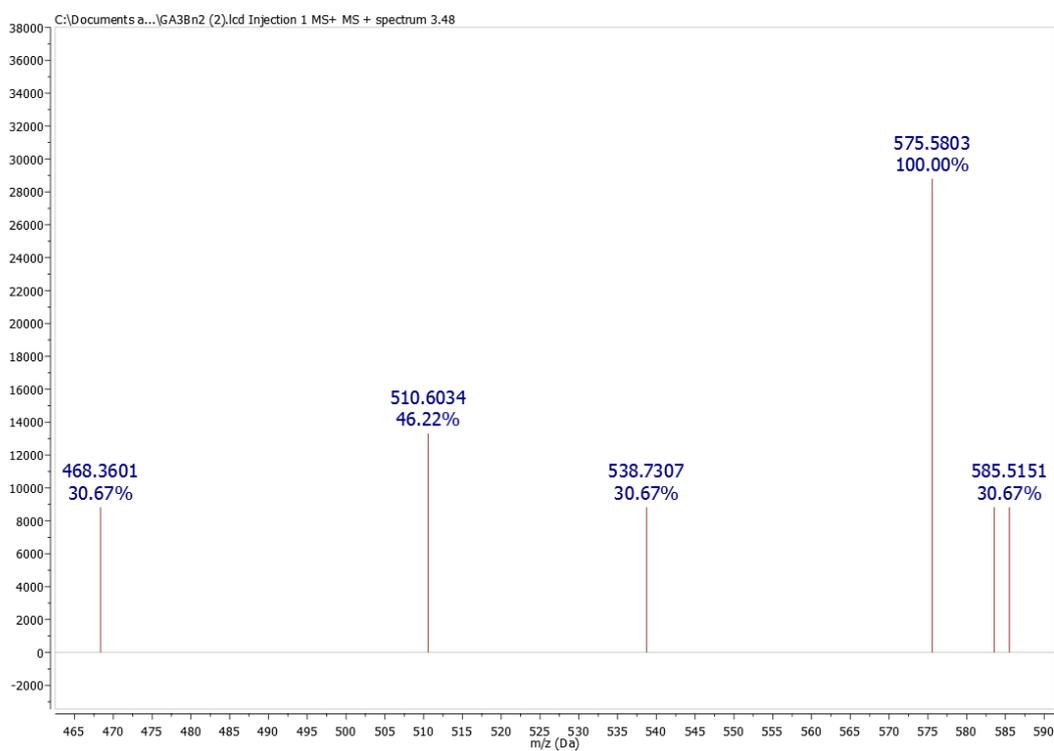


Figura A161 – Espectro de massas de 32 (modo positivo).

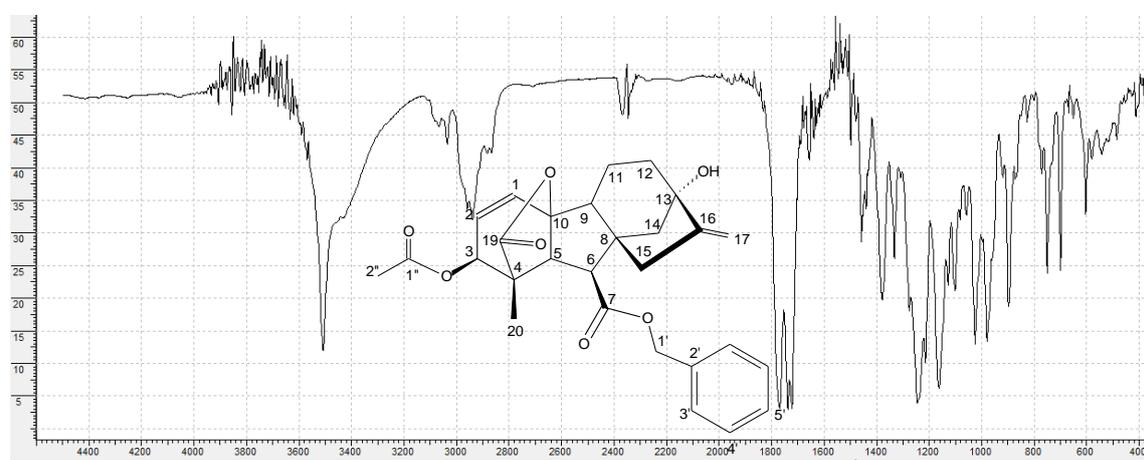


Figura A162 – Espectro no infravermelho (KBr) de 33 (cm^{-1}).

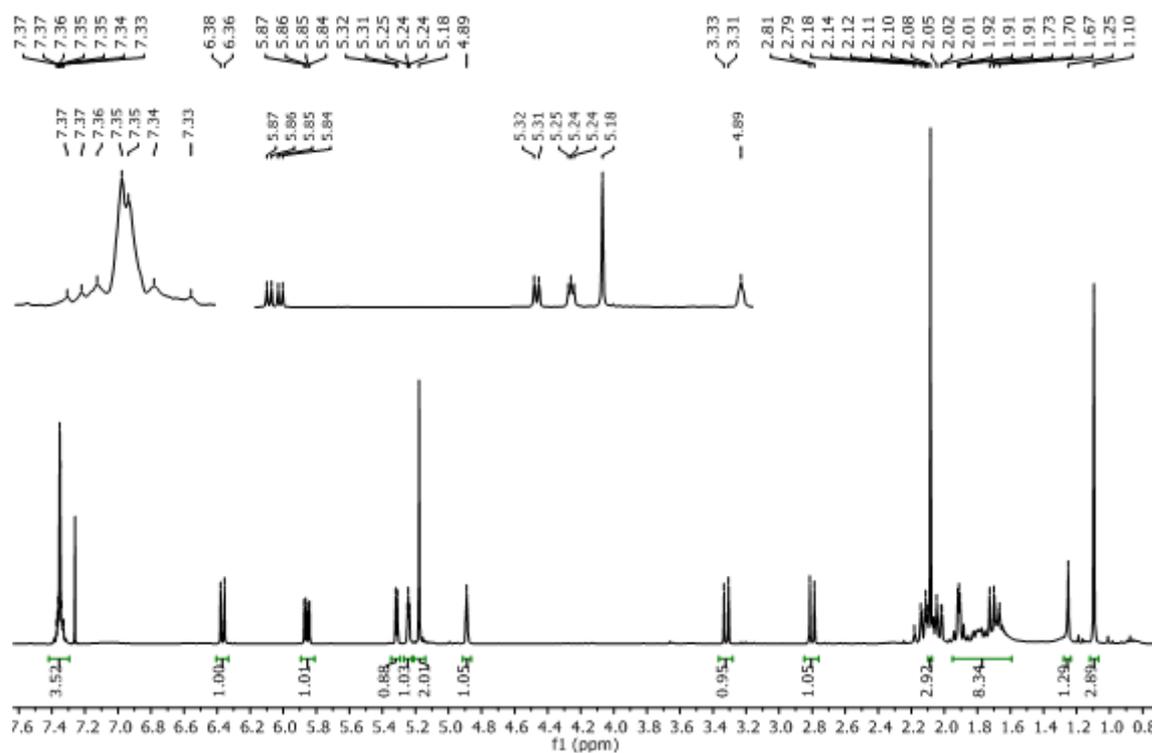


Figura A163 – Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **33**.

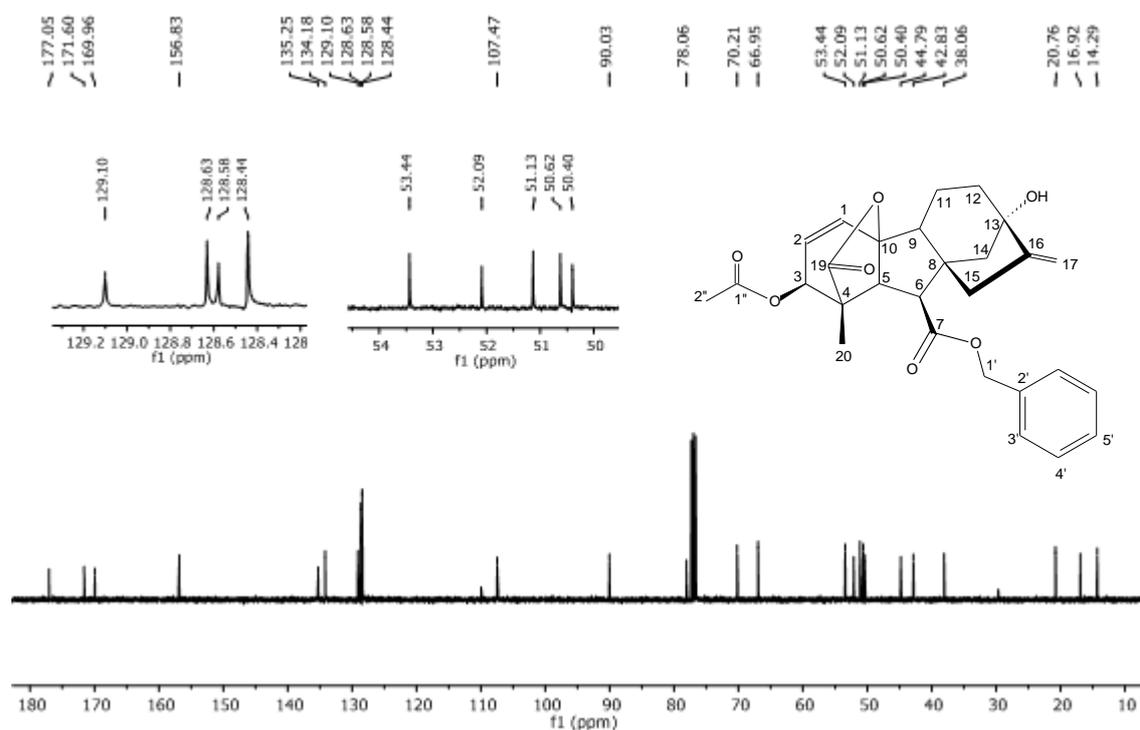


Figura A164 – Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **33**.

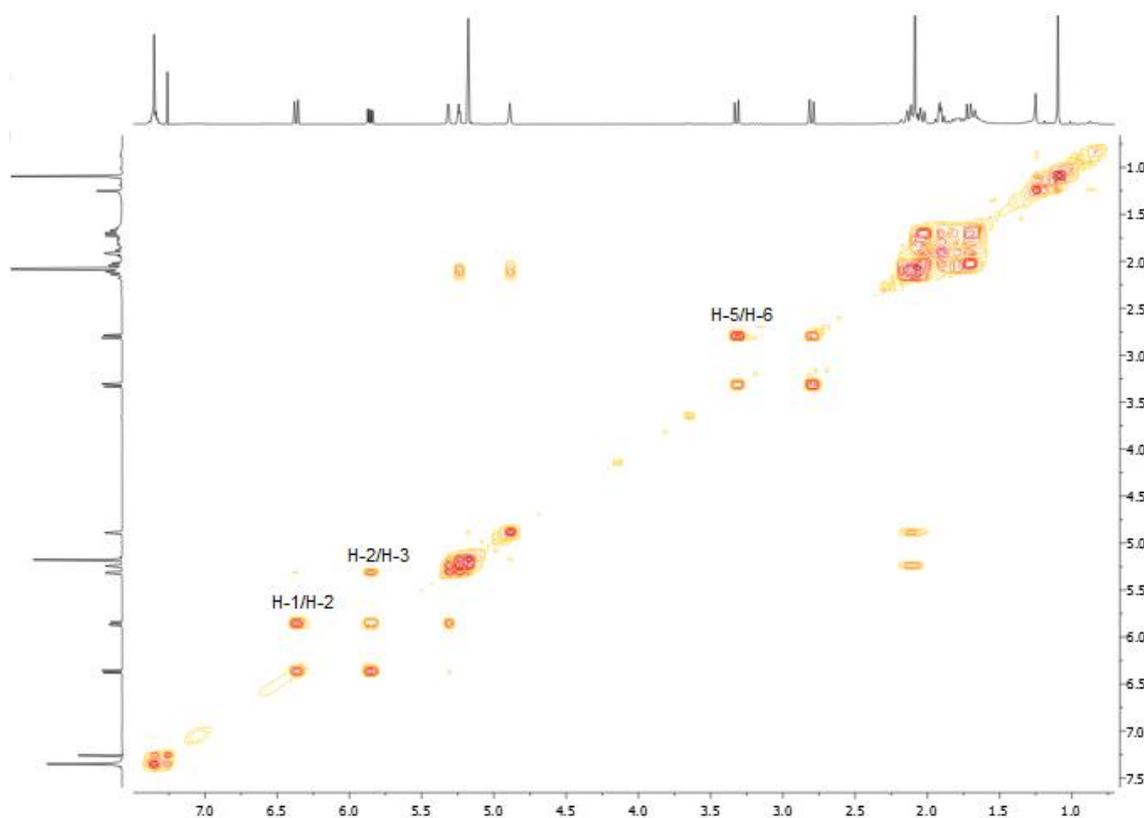


Figura A165 – Mapa de contornos COSY (400 MHz, CDCl_3) de **33**.

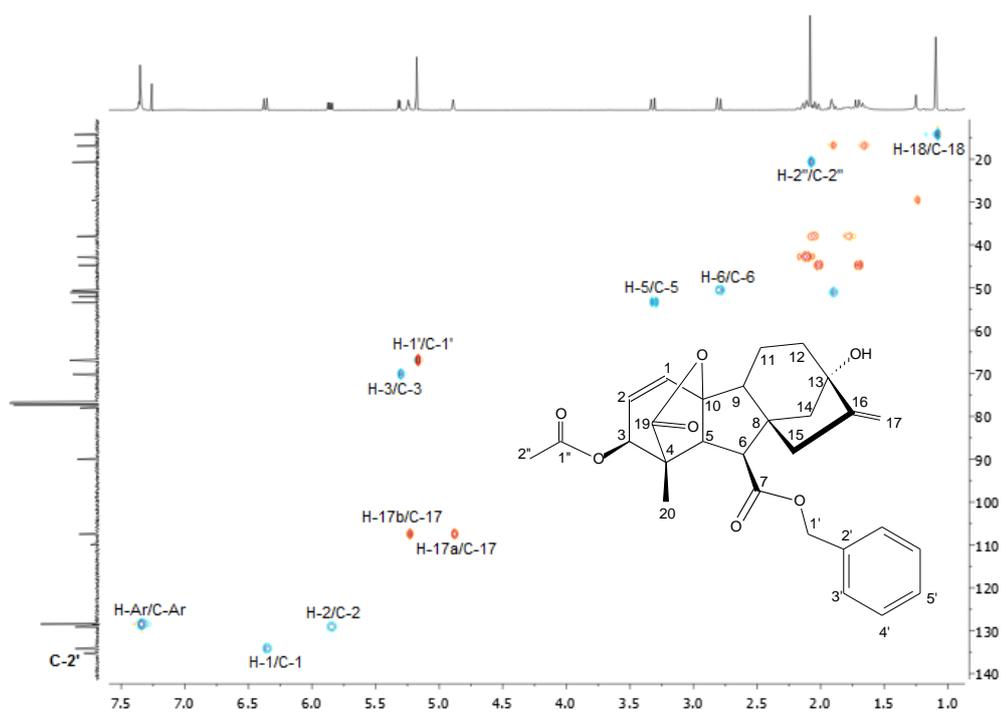


Figura A166 – Mapa de contornos HSQC (400 MHz, CDCl_3) de **33**.

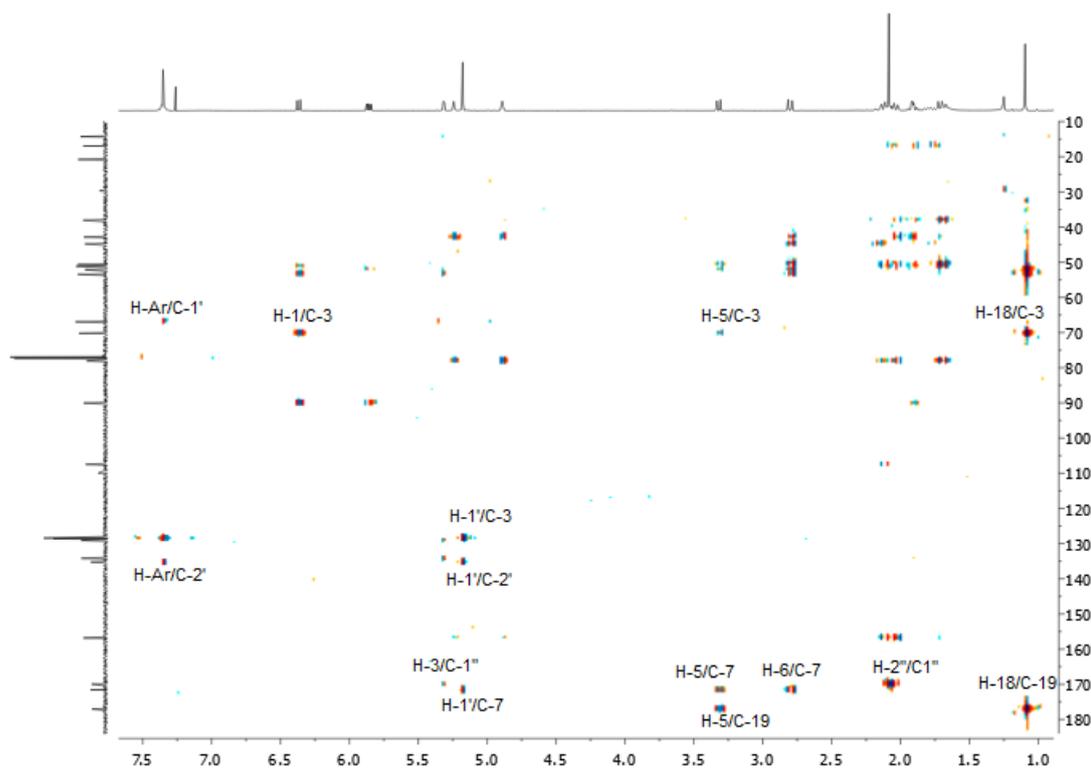


Figura A167 – Mapa de contornos HMBC (400 MHz, CDCl₃) de **33**.

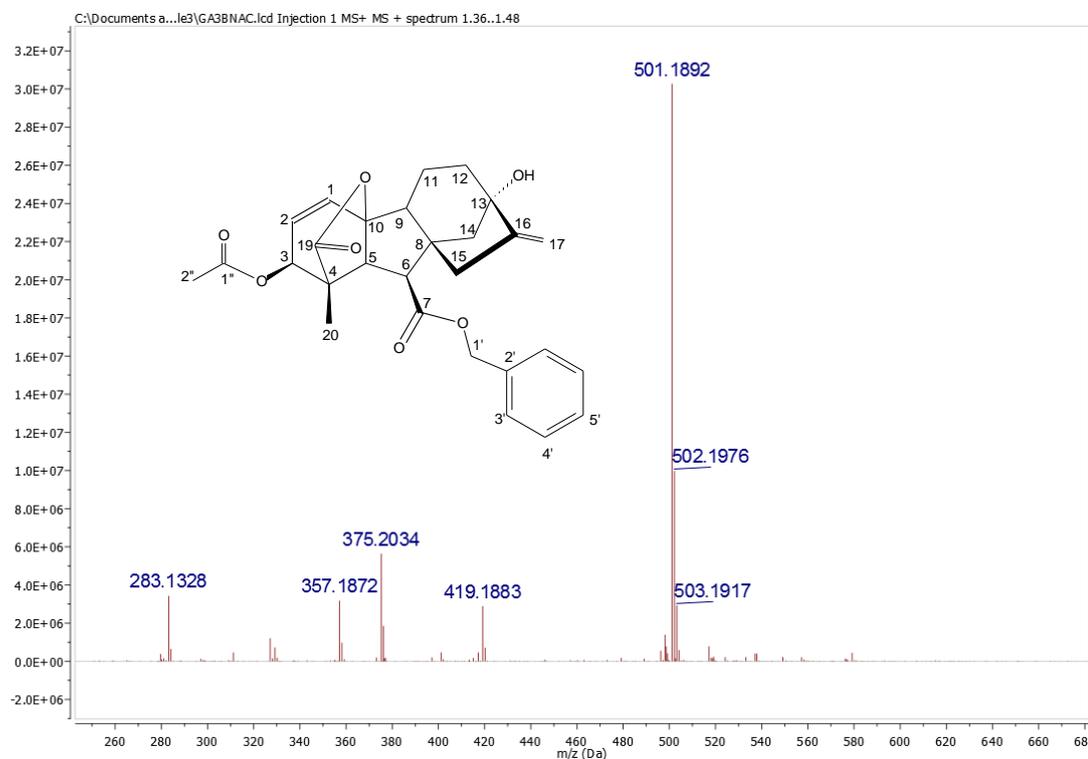
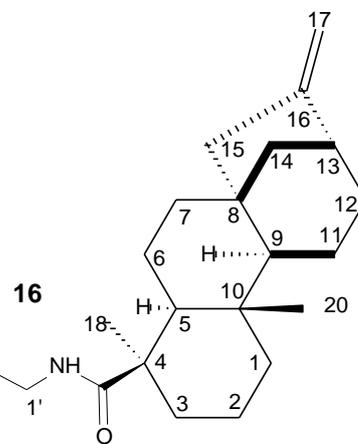
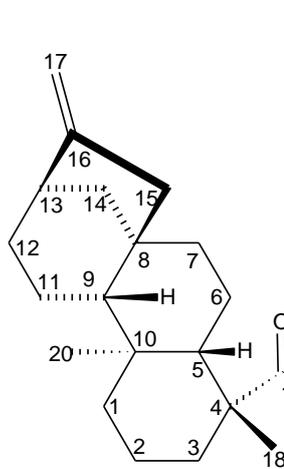
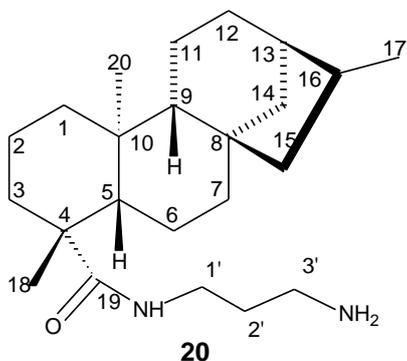
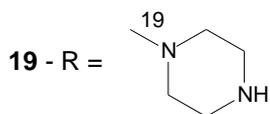
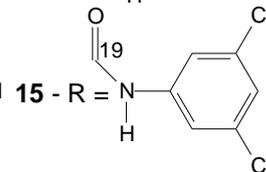
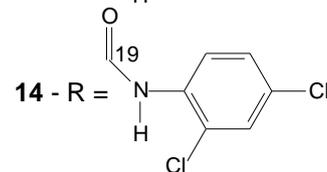
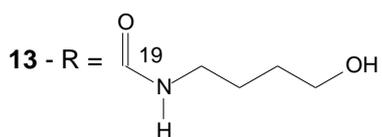
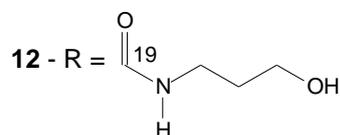
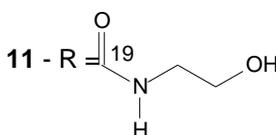
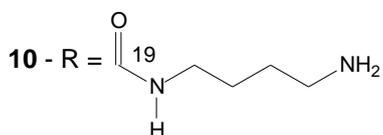
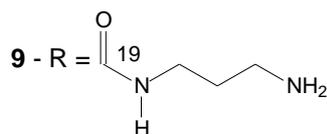
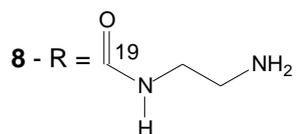
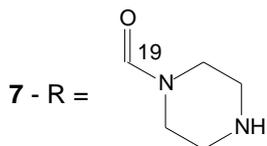
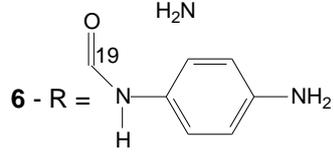
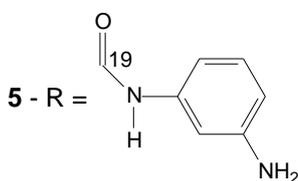
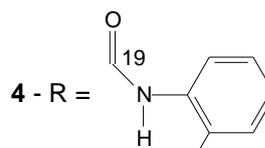
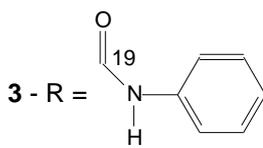
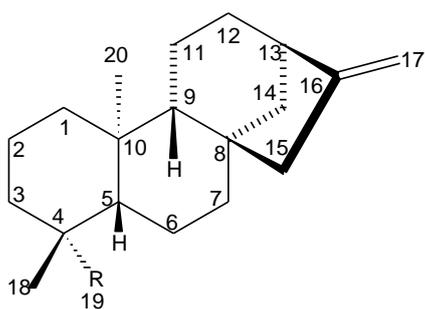
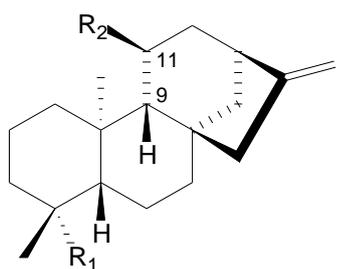
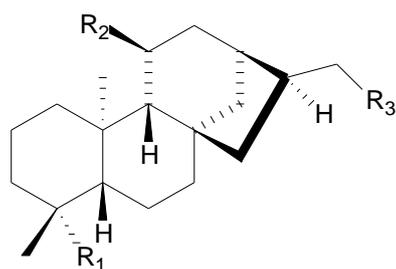
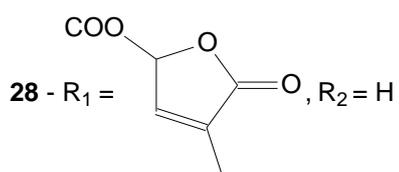


Figura A168 – Espectro de massas de **33** (modo positivo).

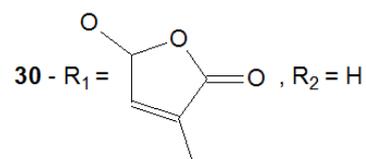
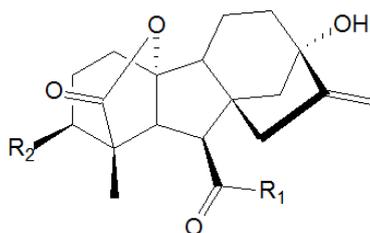
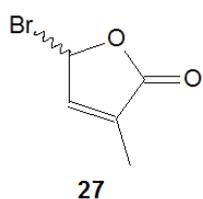
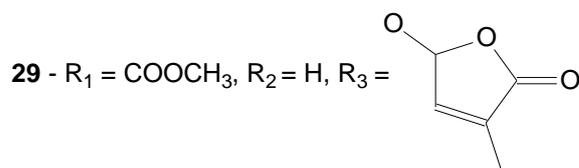




- 21 - $R_1 = \text{COOCH}_3$, $R_2 = \text{H}$
 22 - $R_1 = \text{COOCH}_3$, $R_2 = \Delta^{(9,11)}$



- 23 - $R_1 = \text{COOCH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OH}$
 24 - $R_1 = \text{COOCH}_3$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{OH}$
 25 - $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{OH}$
 26 - $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{OH}$, $R_3 = \text{OH}$



- 31 - $R_1 = \text{OCH}_2\text{Ph}$, $R_2 = \text{OH}$
 32 - $R_1 = \text{OCH}_2\text{Ph}$, $R_2 = \text{OCH}_2\text{Ph}$
 33 - $R_1 = \text{OCH}_2\text{Ph}$, $R_2 = \text{OCOCH}_3$
 GA3 - $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{OH}$