

FRANCISCO FREDERICO PELINSON ARANTES

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA FITOTOXICIDADE DE NOVAS
LACTONAS SESQUITERPÊNICAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2007

FRANCISCO FREDERICO PELINSON ARANTES

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA FITOTOXICIDADE DE NOVAS
LACTONAS SESQUITERPÊNICAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*

APROVADA: 16 de fevereiro de 2007.

Prof. Antônio Jacinto Demuner
(Co-orientador)

Prof. Elson Santiago de Alvarenga

Prof. Sérgio Antônio Fernandes

Prof^a. Vanderlúcia Fonseca de Paula

Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa
(Orientador)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado a oportunidade de chegar aonde cheguei e por ter sempre guiado meus passos.

A minha família, pelo apoio, carinho e dedicação em todos os momentos.

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

Ao professor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa pela orientação, amizade e pelos conselhos que me permitiram amadurecer profissionalmente.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pela bolsa de estudo concedida.

Aos professores Antônio Jacinto Demuner, Célia Regina Álvares e Elson Santiago de Alvarenga pela co-orientação e atenção.

Ao Róbson e à Vanderlúcia pelas sugestões durante todo o trabalho.

Aos técnicos do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), José Luiz e Antônio Carlos, pela assistência sempre que solicitados.

À Marisa, que nunca mediu esforços pra me ajudar.

Aos colegas e amigos do LASA, Carol, Cleiton, Cléber, Fabrício, Filipe, Flaviano, Guilherme, Jodieh, Juliana, Karla, Keylla, Kamilla, Ktê, Léo, Raphael, Vagner e Vanessa pela agradável convivência e ajuda no que foi necessário durante o desenvolvimento do trabalho.

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

Aos amigos de Silveirânia pelo companheirismo.

À Josélia, minha namorada, pela compreensão e por estar sempre ao meu lado nas horas mais difíceis.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

BIOGRAFIA

Francisco Frederico Pelinson Arantes, filho de Francisco Waldonier Arantes e Maria Imaculada Pelinson Arantes, nasceu em Silveirânia, Minas Gerais, em 04 de abril de 1981.

Em 2000, ingressou no Curso de Licenciatura e Bacharelado em Química na Universidade Federal de Viçosa, diplomando-se em julho de 2004.

Durante este período, foi bolsista por um ano do programa de Bolsas da FAPEMIG, onde desenvolveu pesquisas na área de Síntese Orgânica.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	vi
RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
1. Introdução	1
1.1 Lactonas sesquiterpênicas	4
2. Material e Métodos	10
2.1. Técnicas experimentais	10
2.1.1. Cromatografia em camada delgada	10
2.1.2. Separações cromatográficas em coluna	10
2.1.3. Temperatura de fusão	10
2.2. Técnicas espectroscópicas	11
2.2.1. Infravermelho	11
2.2.2. Ressonância magnética nuclear	11
2.2.3. Espectrometria de massas	11
2.3. Purificação e preparo de reagentes e solventes	11
2.3.1. Purificação do tetraidrofurano	11
2.3.2. Purificação do ácido acético	12
2.3.3. Purificação do metanol	12
2.3.4. Purificação da diisopropilamina (DIPA)	12
2.3.5. Titulação do <i>n</i> -butillítio	12
2.4. Procedimentos sintéticos	13
2.5. Ensaio Biológicos	28
3. Resultados e Discussão	31
3.1. Síntese fotoquímica de derivados da α -santonina	31
3.2. Redução com boroidreto de sódio (NaBH ₄)	49

3.3. Síntese da α -metileno- γ -butirolactona [25], por eliminação intramolecular do grupo selenóxido	60
3.4. Ensaio biológico	74
4. Conclusões	82
5. Referências Bibliográficas	83
ANEXO	89

LISTA DE ABREVIATURAS

n-BuLi	n-Butillítio
CCD	Cromatografia em camada delgada
COSY	Correlated Spectroscopy
CG/EM	Cromatografia gasosa/Espectrometria de massas
dc	Dupleto complexo
DIPA	Diisopropilamina
HETCOR	Heteronuclear Correlation
Hg-AP	Lâmpada de mercúrio de alta pressão
Hg-BP	Lâmpada de mercúrio de baixa pressão
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
tc	Tripleto complexo
m/z	Relação massa/carga dos fragmentos do EM
H7e	Hidrogênio 7 na posição equatorial
H7a	Hidrogênio 7 na posição axial
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento escalar
m	Multiplete
m/z	Relação massa/carga dos fragmentos do EM
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
RB	Reator de Borossilicato
R_f	Fator de retenção
RQ	Reator de Quartzo
tc	Tripleto complexo
T_f	Temperatura de fusão
δ	Deslocamento químico

RESUMO

ARANTES, Francisco Frederico Pelinson, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2007. **Síntese e avaliação da fitotoxicidade de novas lactonas sesquiterpênicas**. Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Co-Orientadores: Antônio Jacinto Demuner e Célia Regina Álvares Maltha.

Lactonas sesquiterpênicas representam um importante grupo de metabólitos secundários da família *Asteraceae*. Como a disponibilidade de lactonas sesquiterpênicas naturais é muito limitada, sendo muitas vezes insuficiente para estudos detalhados de suas bioatividades, esse trabalho tem como objetivo a síntese de lactonas sesquiterpênicas derivadas da α -santonina, visando estudos sobre a correlação estrutura-atividade biológica e a descoberta de novos compostos com potencial atividade herbicida. Foram obtidos onze compostos **[20]–[30]**, dentre os quais cinco são inéditos. Esses compostos foram preparados através de diferentes tipos de reações (reação fotoquímica, reação de redução, de oxidação e de esterificação). Ao se irradiar a α -santonina **[9]** com lâmpada de mercúrio de alta pressão, utilizando-se ácido acético anidro como solvente e reator de borossilicato, foi obtido o 10 α -acetoxi-3-oxo-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo **[20]**, com 26% de rendimento. Ao se utilizar a mistura de solventes ácido acético/água 1:1, mantendo-se as demais condições, foram obtidos o ácido isofotossantônico **[21]** e o 10 α -hidroxi-3-oxo-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo **[22]** com rendimentos de 44% e 32%, respectivamente. Quando a α -santonina foi submetida à reação fotoquímica em reator de quartzo, utilizando-se lâmpadas de mercúrio de baixa pressão como fonte de radiação de luz ultravioleta e acetonitrila como solvente, a lumissantonina **[23]** foi produzida com 83%. Os compostos **[20]** e **[22]** foram submetidos à reação de redução com boroidreto de sódio, sendo obtidos o 10 α -acetoxi-3 β -hidroxi-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo **[28]** e o 3 β ,10 α -hidroxi-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo **[30]** com rendimentos de 86% e 72%, respectivamente. Para a obtenção do 10 α -acetoxi-3 β -crotonoil-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo **[29]** (63%), reagiu-se o composto **[28]** com cloreto de crotonoíla, em presença de

piridina. O 3-oxo-7 α H,6 β H-eudesma-1,4,11-trien-6,12-olídeo [25], obtido com um rendimento de 72%, foi preparado pela reação inicial da α -santonina com cloreto de fenilselênio (PhSeCl) e posterior oxidação com peróxido de hidrogênio (H₂O₂). A lactona [25] foi então submetida à reação fotoquímica em reator de quartzo, utilizando-se ácido acético anidro como solvente, sendo obtidos os compostos 10 α -acetoxi-3-oxo-1,7 α H,6 β H-guaia-4,11-dien-6,12-olídeo [26] e 11,13-deidrolumissantonina [27] com rendimentos de 4,5 % e 18%, respectivamente. Os compostos [20]–[30] foram submetidos a ensaios biológicos para avaliar suas atividades sobre a germinação e o crescimento radicular de pepino (*Cucumis sativus*) e sorgo (*Sorghum bicolor* x *Sorghum sudanensis*). Dentre os compostos avaliados, o que apresentou maior atividade sobre o crescimento radicular das plântulas de pepino e sorgo foi o composto [20], sendo observadas inibições de 53,5% e 66,7%, respectivamente. Baixa ou nenhuma atividade inibitória sobre a germinação das sementes de pepino e sorgo foi observada.

ABSTRACT

ARANTES, Francisco Frederico Pelinson, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February of 2007. **Synthesis and evaluation of the phytotoxicity of new sesquiterpe lactones.** Adviser: Luiz Claudio de Almeida Barbosa. Co-Advisers: Antônio Jacinto Demuner and Célia Regina Álvares Maltha.

Sesquiterpene lactones represent an important group of secondary metabolites of the Asteraceae family. As the availability of natural sesquiterpene lactones is very limited, being many times insufficient for detailed studies of their bioactivity, the present investigation had as objective the synthesis of sesquiterpene lactones derivatives from α -santonin, aiming studies about the biological structure-activity relationship and the discovery of new compounds with potential herbicide activity. In this present work eleven compounds were synthesized [20]-[30], five among them are unknown. These compounds were prepared by different types of reactions including photochemistry, reduction, oxidation and esterification reactions. When α -santonin [9] was irradiated with high pressure mercury lamp, using anhydrous acetic acid as solvent in borosilicate reactor, 10 α -acetoxo-3-oxo-1,7 α H,6,11 β H-guai-4-en-6,12-olide [20] was obtained, in 26% yield. Using acetic acid/water mixture 1:1 v/v, keeping the other conditions, the iso-foto-santoninic acid [21] and the 10 α -hydroxy-3-oxo-1,7 α H,6,11 β H-guai-4-en-6,12-olide [22] were obtained in 44% and 32% yields, respectively. When the α -santonine was submitted to the photochemistry reaction in a quartz reactor, using low pressure mercury lamp as source of ultraviolet radiation and acetonitrile as solvent, the lumisantonin [23] was produced in 83% yield. The compounds [20] and [22] were submitted to the reduction reaction with sodium borohydride, obtaining 10 α -acetoxo-3 β -hidroxy-1,7 α H,6,11 β H-guai-4-en-6,12-olide [28] and the 3 β ,10 α -hydroxy-1,7 α H,6,11 β H-guai-4-en-6,12-olide [30] in 86% and 72% yields, respectively. To obtain 10 α -acetoxo-3 β -crotonoil-1,7 α H,6,11 β H-guai-4-en-6,12-olide [29] (63%), the compound [28] reacted with crotonoil chloride, in the presence of pyridine. The 3-oxo-7 α H,6 β H-eudesma-1,4,11-trien-6,12-olide [25] was obtained in 72% yield and, it was prepared by the

initial reaction of the α -santonine with phenyl selenium chloride (PhSeCl) and subsequent oxidation with hydrogen peroxide (H₂O₂). Then, the lactone **[25]** was submitted to the photochemistry reaction in a quartz reactor, using anhydrous acetic acid as solvent, and the compounds 10 α -acetoxy-3-oxo-1,7 α H,6 β H-guai-4,11-dien-6,12-olide **[26]** and 11,13-deidrolumisantonin **[27]** were obtained in 4,5% and 18% yields, respectively. The compounds **[20]** and **[30]** were submitted to biological assays to evaluate their activities on the germination and on the radicular growth of cucumber (*Cucumis sativus*) and sorghum plants (*Sorghum bicolor* x *Sorghum sudanensis*). Amongst all evaluated compounds, the compound **[20]** was the one that presented higher activity on the radicular growth of the cucumber and sorghum plantules, being inhibitions of 53,5% and 66,7% observed, respectively. Low or no significant inhibitory activity was observed on the germination of the cucumber and sorghum seeds.

1. INTRODUÇÃO

Ao longo da História da evolução da vida na Terra, a natureza tem sido capaz de encontrar um ponto de equilíbrio para a competição por recursos naturais entre as espécies, permitindo o desenvolvimento e a coexistência de um grande número de espécies e organismos. O homem também participa desta competição e a melhoria de suas condições de vida tem aumentado também sua expectativa de vida e conseqüentemente a população mundial.

Com o aumento da população humana, aumentou também a necessidade de produção de alimentos, fazendo com que as fontes de alimentos - que antes eram apenas caça, pesca e coleta de frutos da floresta - passassem a ser também a criação de animais e plantação de lavouras. As lavouras, a criação de animais domésticos e a estocagem de grãos, vegetais e carne passaram a ser fontes de alimento para insetos, roedores e alvo de ataque de fungos e bactérias. Devido à grande disponibilidade de alimentos estas espécies multiplicaram-se em grande escala, passando a ser consideradas pragas. Estas pragas se tornaram um grande problema e passaram a ocupar boa parte da atenção da sociedade, levando ao desenvolvimento de métodos de controle de pragas tais como utilização de agrotóxicos e controle biológico (BARBOSA, 2004).

A utilização de pesticidas é quase tão antiga quanto a agricultura. A utilização de enxofre no controle de insetos, e de sal no controle de plantas daninhas já era conhecida pelas civilizações grega, romana e chinesa, há três mil anos (SANTOS, 2002).

As plantas daninhas causam grande prejuízo à agricultura e constituem a maior barreira para a produção de alimentos e desenvolvimento econômico de muitas regiões do mundo. Em média, cerca de 20 a 30% do custo de produção de uma lavoura se deve aos gastos no controle das plantas daninhas. Além da redução na produtividade, as plantas daninhas dificultam a colheita, reduzem a qualidade do produto pela contaminação com suas sementes e impurezas (SILVA, *et al.*, 2001).

Em ecossistemas agrícolas, a cultura e as plantas daninhas crescem juntas na mesma área e ambas demandam água, luz e nutrientes. Na

maioria das vezes, esses fatores de crescimento, ou pelo menos um deles, estão presentes em quantidades insuficientes, estabelecendo-se a competição, que leva à diminuição na produtividade da cultura, e também na qualidade do produto (COSTA, 1997).

A indústria de herbicidas orgânicos teve início em 1934 quando foi descoberto o ácido indol-3-ilacético [IAA], um hormônio de crescimento de plantas (COBB, 1992). A descoberta do IAA levou ao desenvolvimento de novos produtos sintéticos, como os reguladores de crescimento ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) e ácido 4-cloro-2-metilfenoxiacético (MCPA), que foram os primeiros herbicidas efetivamente seletivos, sendo muito mais ativos contra plantas daninhas de folhas largas (dicotiledôneas) que para gramíneas (monocotiledôneas) (SILVA, *et al.*, 2001).

Nos últimos 50 anos, companhias agroquímicas desenvolveram com sucesso e comercializaram uma grande variedade de herbicidas seletivos. Os herbicidas revolucionaram o controle de plantas daninhas em países desenvolvidos e seu uso está em crescimento em países em desenvolvimento (HEAP, 1997).

Os Estados Unidos representam os maiores consumidores mundiais de agrotóxicos. Segundo boletim produzido pela Agência de Proteção Ambiental Americana (EPA) o consumo anual estimado de pesticidas nos Estados Unidos atinge cerca de um milhão e trezentos e cinquenta mil toneladas de ingredientes ativos, sendo que destes, aproximadamente oitocentas mil toneladas representam desinfetantes, enxofre (usado como fungicida) e produtos para tratamento de madeiras, e as 550 mil toneladas restantes correspondem a “pesticidas convencionais” (herbicidas, inseticidas e fungicidas) (MORAGAS *et al.*, 2003)

No Brasil, segundo dados da Associação Nacional dos Fabricantes de Agrotóxicos, os valores das vendas encontram-se na ordem de U\$ 2 a 2,5 bilhões anuais. Este valor alto é devido ao fato de o Brasil ser um dos maiores consumidores de agrotóxicos, graças ao modelo agrícola adotado e a ampla diversidade biológica, predominante na maior parte do seu território, que favorece a incidência de pragas e moléstias (MORAGAS *et al.*, 2003).

O controle de plantas daninhas pode ser feito de várias maneiras incluindo desde o arranque manual das plantas até o uso de sofisticados equipamentos de microondas para exterminar as sementes no solo.

Segundo HEAP (1997), a utilização de herbicidas é geralmente o método mais confiável e mais barato no controle de plantas daninhas. Por este motivo a descoberta de novas moléculas químicas com atividade herbicida é de fundamental importância para a agricultura mundial.

Alguns problemas são observados com o uso de herbicidas, como por exemplo, o impacto que causam ao meio ambiente e também o aparecimento de plantas resistentes. Desse modo muitos agroquímicos têm sido removidos do mercado devido à sua persistência e acúmulo na cadeia alimentar e outros efeitos não específicos (LEIN *et al.*, 2004).

Um exemplo do impacto causado ao meio ambiente está na contaminação da água potável. A maior parte dos produtos utilizados acaba atingindo os lençóis freáticos, seja por lavagem de equipamentos, resíduo de embalagens vazias, ou, até mesmo, efluente de indústrias de biocidas (NOGUEIRA *et al.*, 2005). As maiores rotas de dispersão de pesticidas para sistemas aquáticos são o escoamento superficial e a drenagem. O tipo de planta e a topografia do terreno têm importância decisiva na maioria desses processos. Assim, a dinâmica dos pesticidas no solo está relacionada com a precipitação pluvial e o manejo da irrigação (PRIMEL *et al.*, 2005).

Muitos herbicidas e seus aditivos são diretamente tóxicos a invertebrados aquáticos e peixes. Herbicidas eliminam algas e plantas aquáticas e destroem o alimento básico para outros organismos, causando desequilíbrio na cadeia alimentar (ZNAD *et al.*, 2005) .

Em vista destes problemas, nos últimos 60 anos, a indústria agroquímica vem constantemente desenvolvendo novas metodologias de síntese orgânica com o objetivo de disponibilizar no mercado novos compostos cada vez mais seletivos, eficientes, e seguros sob o ponto de vista ambiental (DUQUE *et al.*, 2000).

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

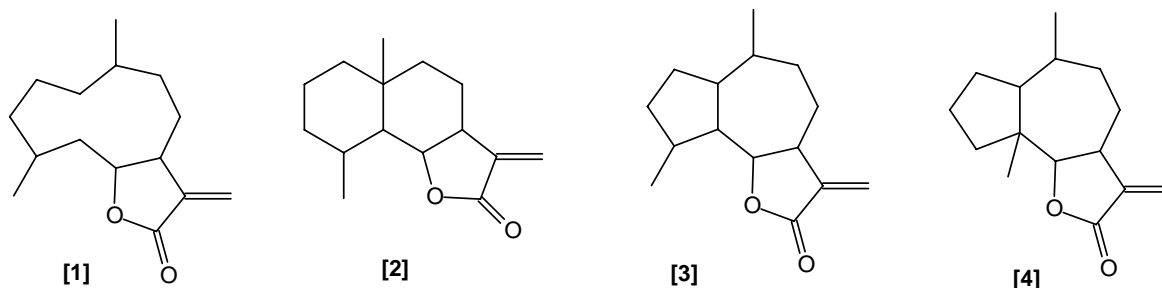
classes de herbicidas (GODFREY,1995; COPPING, 1996). Uma razão que poderia ser apontada em favor do uso de metabólitos secundários na busca por novos herbicidas é a possibilidade de obtenção de compostos que apresentem um baixo impacto ambiental.

Lactonas sesquiterpênicas correspondem a exemplos de herbicidas naturais que poderiam ser utilizados como modelos para a descoberta de novos herbicidas (GODFREY,1995; COPPING, 1996).

1.1 – Lactonas sesquiterpênicas

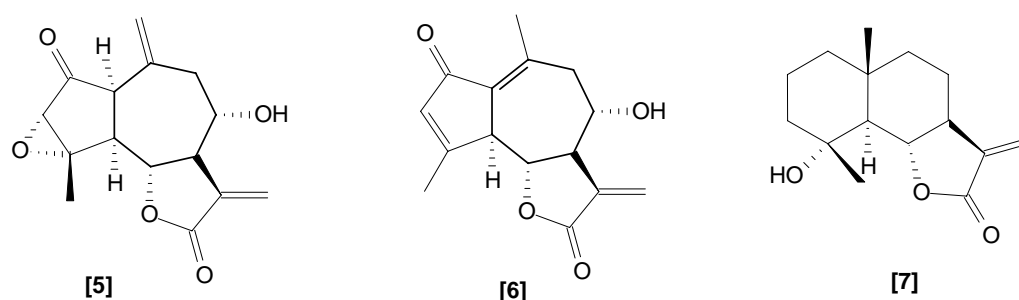
Lactonas sesquiterpênicas são compostos de grande ocorrência na natureza e representam um importante grupo de metabólitos secundários da família *Asteraceae*. Devido ao seu amplo espectro de atividade biológica, as lactonas sesquiterpênicas constituem uma classe de substâncias com potencial para utilização na medicina, destacando-se as atividades citotóxica e antitumoral, antibacteriana, antiinflamatória, esquistossomicida, antimalárica e antifúngica (KIM *et al.*, 2006). As lactonas sesquiterpênicas estão amplamente distribuídas nas plantas e mais de 7000 estruturas químicas dessa classe já foram descritas (MACIAS *et al.*, 2006). Apesar do alto número de lactonas sesquiterpênicas descritas e das suas atividades biológicas, poucos estudos têm sido feitos sobre a correlação estrutura-atividade biológica das mesmas e também sobre os modos de ação nas plantas (MACIAS *et al.*, 1999).

As principais classes de lactonas sesquiterpênicas são: germacranolídeos [1], eudesmanolídeos [2], guaianolídeos [3] e pseudoguaianolídeos [4], cujos esqueletos carbônicos estão apresentados abaixo.

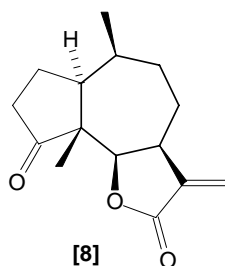


Os guaianolídeos [3] representam um dos mais amplos grupos de lactonas sesquiterpênicas com cerca de quinhentos compostos naturais conhecidos. Devido ao amplo espectro de suas atividades biológicas e sua baixa disponibilidade em fontes naturais, técnicas sintéticas para o preparo de guaianolídeos têm sido muito investigadas nos últimos anos (BARGUES *et al*, 2002).

No setor da agricultura as lactonas sesquiterpênicas apresentam grande potencial de aplicabilidade. Alguns metabólitos secundários podem afetar a germinação e o crescimento de algumas espécies de plantas, embora a natureza e a extensão dos efeitos produzidos dependam de vários fatores, dentre eles a estrutura da lactona testada, sua concentração e a espécie na qual ele irá atuar. Esse efeito denomina-se alelopatia, e pode ser de grande importância na agricultura para o controle de plantas daninhas, desde que se estabeleça uma correta associação entre as espécies produtoras de substâncias alelopáticas e as espécies cultivadas (CHON *et al.*, 2005). Como exemplo de lactonas sesquiterpênicas que apresentam efeitos alelopáticos pode-se relacionar as lactonas viscidulina B [5], desatoximatricarina [6] e arbusculina A [7], que inibem o crescimento de *Cucumis sativus* (MCCAHOON *et al.*, 1973).



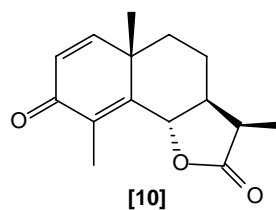
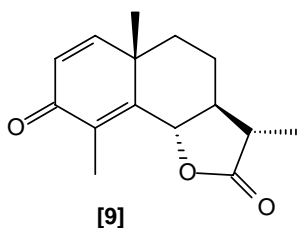
Parthenium hysterophorus, uma das plantas tropicais mais agressivas, encontrada na Austrália e na Índia, tem causado grande redução no rendimento de várias culturas de importância econômica, tais como trigo, feijão e tomate. O efeito alelopático de *P. hysterophorus* é devido aos inibidores de crescimento e germinação que são liberados pela planta no solo através de exsudação das raízes e durante o apodrecimento de suas folhas e caules. Neste sistema foram identificados inibidores tais como ácidos fenólicos, lactonas sesquiterpênicas, partenina e damsina [8] (KANCHAN & JAYACHANDRA, 1986).



P. hysterophorus produz grande quantidade de pólen, e quando depositado em partes florais de outras plantas, inibe a germinação dos respectivos pólenes e o crescimento do tubo de pólen de outras espécies.

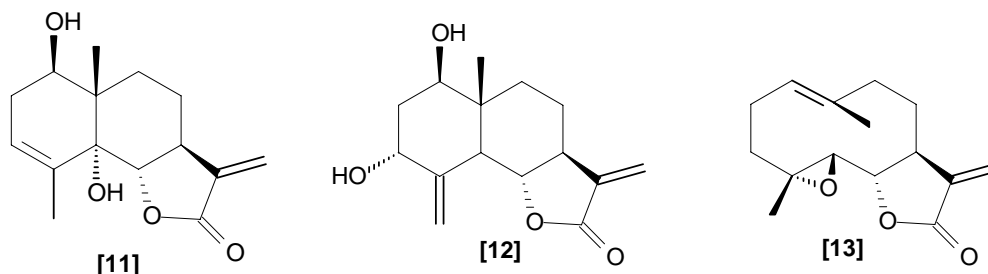
A identificação das lactonas sesquiterpênicas partenina e coronopilina em pólen de *P. hysterophorus* sugere que esses compostos podem ser responsáveis pela alelopatia dessas espécies (KANCHAN & JAYACHANDRA, 1986). Segundo KHOSLA e SOBTI (1986), a partenina afeta negativamente a germinação e crescimento de várias plantas de importância econômica na Índia.

A α -santonina [9] e a β -santonina [10] são lactonas sesquiterpênicas amplamente estudadas. Após vários anos de investigação estrutural, Clemo, Hawort, e Walton propuseram, em 1930, as corretas estruturas para os isômeros da santonina (WILEY, 1973).



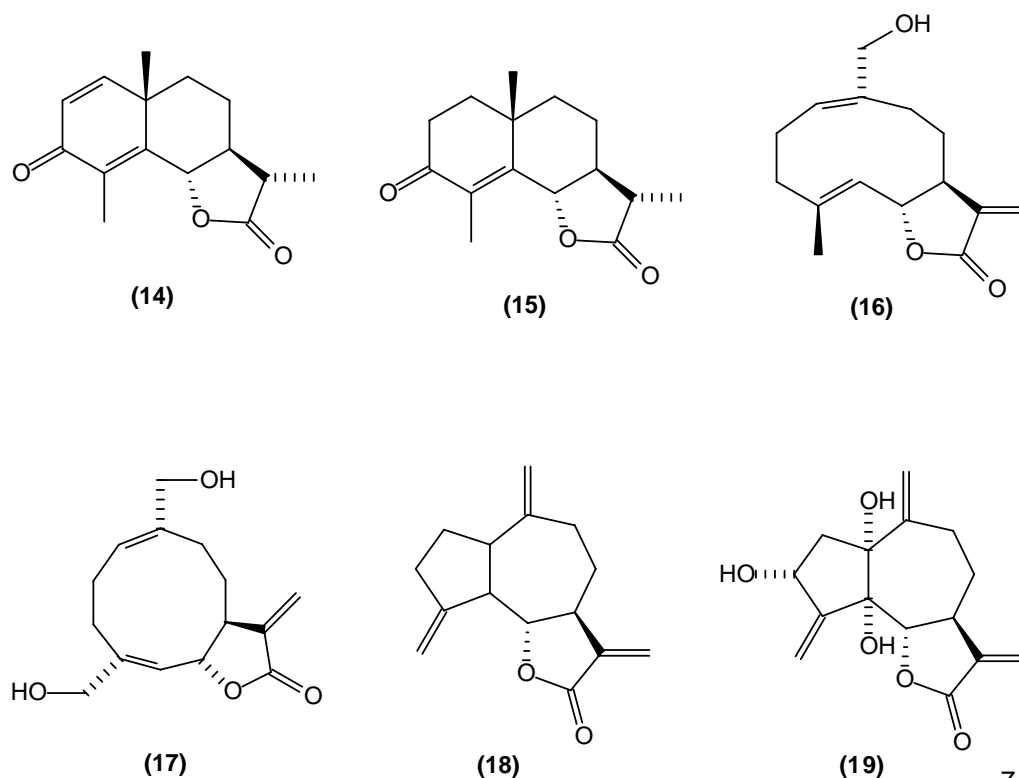
A α -santonina [9], lactona sesquiterpênica de esqueleto eudesmanolídeo, é a mais abundantemente encontrada em plantas do gênero *Artemisia* (BANERJEE *et al.*, 1993). Foi primeiramente isolada por Kahler em 1830, a partir da *Artemisia santonica*, um membro de uma família de plantas conhecida por séculos pela sua eficiência no tratamento das debilitações causadas por nematóides (BIRLADEANU, 2003). Tal lactona inibe a germinação de sementes de *Sinapis juncea*. Por outro lado, o tratamento de sementes e mudas de arroz com solução dessa lactona proporciona maior produtividade dessa cultura (PICMAN, 1986).

Lactonas sesquiterpênicas derivadas da santamarina [11], da reinosina [12] e do partenolídeo [13] apresentaram efeito estimulador na germinação de *Striga asiatica*, uma das espécies de plantas daninhas muito encontrada em lavouras de milho (LUQUE *et al.*, 2000).



O conhecimento dos aleloquímicos envolvidos em uma interação específica, seus mecanismos de ação e os receptores podem permitir o desenvolvimento de novas estratégias na procura de novos modelos de herbicidas naturais que sejam mais específicos e menos perigosos que aqueles utilizados na agricultura (MACIAS, 1995).

Para se obter informação sobre a estrutura específica necessária para que as lactonas sesquiterpênicas apresentem atividade biológica, foram feitos estudos dos efeitos de uma série de soluções aquosas de concentração variando entre 10^{-4} e 10^{-9} mol L⁻¹ dos eudesmanolídeos [14] e [15], melampolídeo [16], *cis,cis*-germacranolídeo [17] e guaianolídeos [18] e [19] sobre raízes e sementes de *Lactuca sativa* (MACIAS *et al.*, 1992).



O grupo α -metileno- γ -butirolactona está presente em muitas lactonas sesquiterpênicas naturais, e tem sido proposto como um dos aspectos estruturais que podem determinar sua atividade alelopática em particular, bem como sua atividade biológica em geral (MACIAS *et al*,1992).

A atividade alelopática potencial de lactonas sesquiterpênicas está relacionada a dois fatores: à presença de certos grupos funcionais (por exemplo, presença do grupo α -metileno- γ -butirolactona) e ao diferente arranjo espacial que a molécula pode adotar (MACIAS *et al*,1992).

Nos ensaios realizados para se avaliar a atividade herbicida dos compostos citados acima observou-se que, apesar da maioria dos compostos possuírem em sua estrutura o grupo α -metileno- γ -butirolactona, diferentes atividades biológicas foram obtidas (MACIAS *et al*,1992). Isso pode ser atribuído à presença de um segundo ou terceiro sítio receptor de alquilação, como por exemplo a cetona α - β -insaturada de [15], bem como às mudanças na conformação.

Como a disponibilidade de lactonas sesquiterpênicas naturais é muito limitada, sendo muitas vezes insuficiente para estudos detalhados de suas bioatividades, é de fundamental importância a síntese desses produtos a fim de produzi-los em quantidades substanciais. Dessa maneira, esse trabalho tem como objetivo a síntese e avaliação da atividade herbicida de novas lactonas sesquiterpênicas derivadas da α -santonina [9], conforme Figura 1.

Como observado na Figura 1, foram obtidos onze compostos [20] – [30], dentre os quais cinco são inéditos. Esses compostos foram preparados através de diferentes tipos de reações (reação fotoquímica, reação de redução, reação de oxidação e reação de esterificação). As reações fotoquímicas foram realizadas sob diversas condições, variando-se o solvente, a fonte de radiação e o tipo de reator.

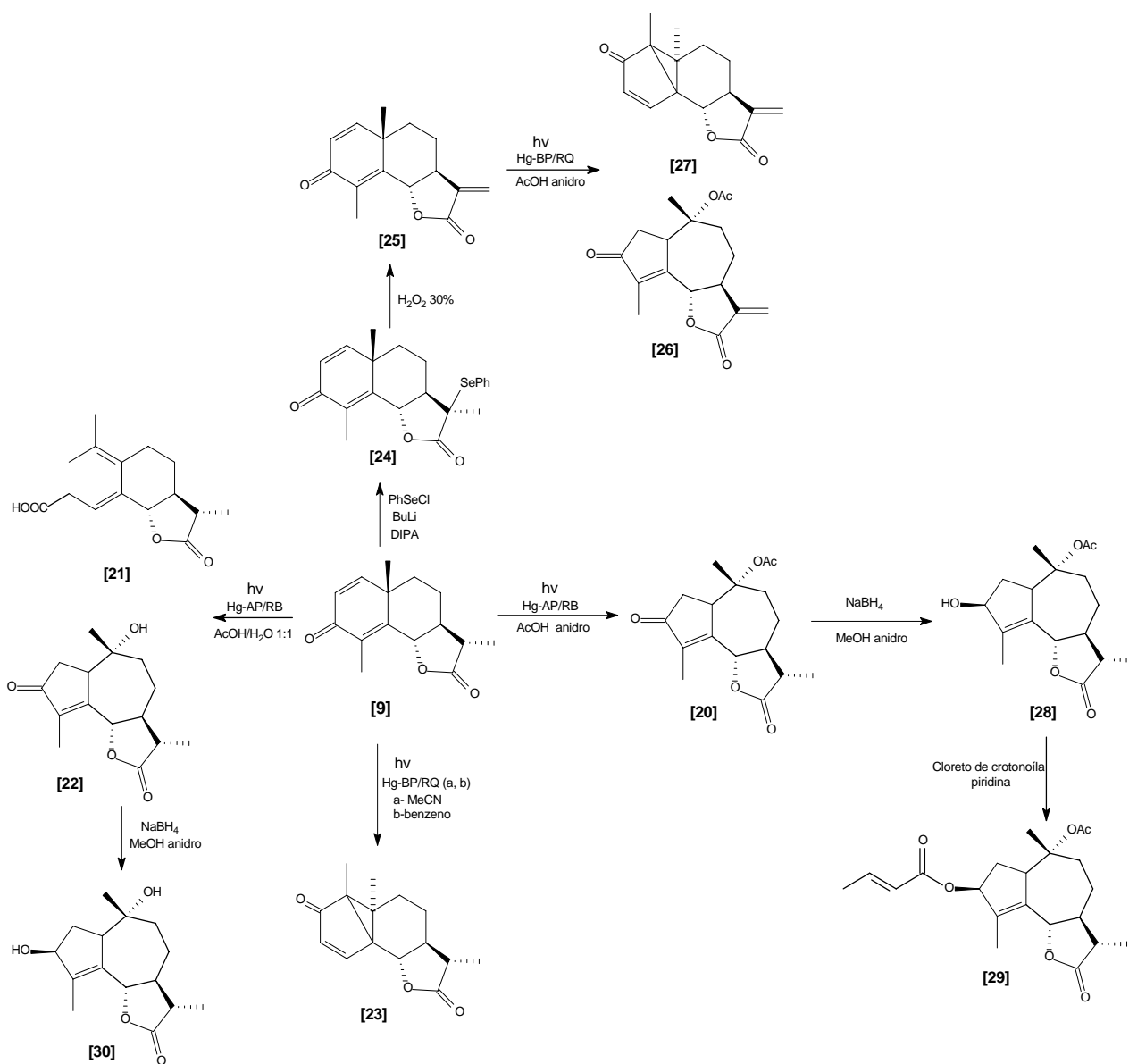


Figura 1. Esquema das reações utilizadas para síntese de derivados da α -santonina.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Técnicas experimentais

2.1.1. Cromatografia em camada delgada (CCD)

Para a cromatografia em camada delgada (CCD) foram preparadas placas de sílica (sílica-gel 60G – F254 com indicador de fluorescência) com 0,25mm de espessura, por meio de uma mistura na proporção de 1:2 de sílica/água. Em algumas situações foram utilizadas placas POLYGRAM-UV₂₅₄ 0,25mm MACHEREY – NAGEL (MN). Após a eluição, as placas foram observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 e 5 ml de KOH 5% em 300 mL de água) ou solução de ácido fosfomolibdico (12 g de $2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 2\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ em 250 ml de etanol) (CASEY *et al*, 1990).

2.1.2. Separações cromatográficas em coluna

As separações foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 (70-230 mesh) e sílica gel 60 (230-400 mesh), como fase estacionária.

2.1.3. Temperatura de fusão

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

2.2. Técnicas espectroscópicas

2.2.1. Infravermelho

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetro PERKIM ELMER SPECTRUM 1000 (Departamento de Química – UFV). As amostras foram analisadas em forma de filme vítreo, depositado entre placas de cloreto de sódio, sendo utilizado diclorometano para dissolução das amostras.

2.2.2. Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em aparelho BRUKER AVANCE DRX 400 MHz, do Departamento de Química da UFMG, e em VARIAN MERCURY 300 MHz, do Departamento de Química da UFV. Utilizou-se clorofórmio deuterado como solvente e tetrametilsilano como padrão interno de referência ($\delta = 0$). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

2.2.3. Espectrometria de massas

Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A, do Departamento de Química da UFV.

2.3. Purificação e preparo de reagentes e solventes

2.3.1. Purificação do tetraidrofurano (THF)

A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de THF e, 12,0 g de hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema sob refluxo durante 16 horas. Em seguida, destilou-se o THF, transferindo-o para outro balão de 500 mL, contendo sódio metálico. Deixou-se a mistura sob refluxo, durante 30 minutos. Em seguida adicionou-se benzofenona ao balão contendo o THF, deixando o sistema sob refluxo até que a mistura reacional adquirisse a

coloração azul. Após a mudança na coloração, destilou-se o THF anidro, que foi armazenado sob peneira molecular 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado sob atmosfera de nitrogênio (PERRIM e ARMAREGO, 1994).

2.3.2. Purificação do ácido acético

A um balão com capacidade de 1,0 L foram adicionados 600 mL de ácido acético glacial e 18 mL de anidrido acético. A solução foi mantida sob refluxo durante 2 horas. Após este período, o ácido acético foi destilado e armazenado em um frasco de vidro âmbar, que foi devidamente vedado (PERRIM e ARMAREGO, 1994).

2.3.3. Purificação do metanol

A um balão de 500 mL foram adicionados 2,5 g de magnésio, 0,25 g de iodo molecular e 50 mL de metanol. Deixou-se o sistema sob refluxo durante 1 hora. Após esse tempo, foram adicionados 250 mL de metanol ao balão. Em seguida, o sistema foi deixado sob refluxo durante 2 horas. Então, o metanol foi destilado e armazenado em frasco âmbar devidamente vedado, contendo peneira molecular 4 Å (PERRIM e ARMAREGO, 1994).

2.3.4. Tratamento da diisopropilamina (DIPA)

A um balão de 500mL, adicionou-se 300 mL de diisopropilamina (DIPA) e algumas pastilhas de hidróxido de sódio (NaOH). O sistema ficou sob refluxo por 2 horas. Após esse período, a DIPA foi destilada e armazenada em frasco de vidro âmbar devidamente vedado, contendo pastilhas de NaOH.

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

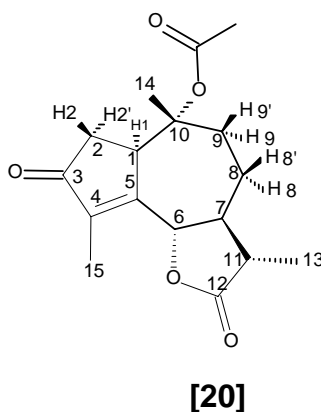
A um balão bitubulado de 25 mL, foram adicionados 0,5 mmol de 1,3-difenilcetona *p*-tosilhidrazona e 5 mL de THF anidro. A mistura foi agitada, sob atmosfera de nitrogênio, até a dissolução total da 1,3-

difenilcetona *p*-tosil hidrazona. A mistura foi resfriada a 0 °C e o *n*- BuLi foi adicionado gota a gota usando uma seringa de 1,0 mL. A titulação foi interrompida quando a cor laranja persistiu indicando o ponto final. Tal procedimento foi realizado em triplicata (LIPTON *et al.*, 1960).

2.4. Procedimentos sintéticos

2.4.1. Síntese fotoquímica de derivados da α -santonina

2.4.1.1. Síntese do 10 α -acetoxi-3-oxo-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo [20] (Lactona *O*-acetilisofotosantônica).



A um reator de borossilicato resfriado com água corrente, adicionou-se α -santonina [9] (500 mg, 2,0 mmol) e ácido acético anidro (120 mL). Borbulhou-se nitrogênio no meio reacional por meia hora. Em seguida, a solução foi irradiada com lâmpada de vapor de mercúrio de alta pressão (125 W) por 23 horas. Após o término da reação, o ácido acético foi removido em evaporador rotatório sob baixa pressão, obtendo-se um óleo amarelo, que foi solubilizado em metanol a quente e deixado em congelador por duas horas. Após este período ocorreu a formação de cristais brancos, que foram filtrados e lavados com metanol resfriado, obtendo-se assim, 24,3 mg (0,08 mmol) da lactona [20]. O filtrado foi cromatografado em coluna de sílica-gel eluída com hexano/acetato de etila 3:2, obtendo-se ainda 139,7 mg (0,46 mmol) do composto [20]. O rendimento total da reação foi de 26% (164 mg; 0,54 mmol).

Dados referentes ao composto [20]:

T_f : 176,6 – 177,8 °C

CCD: $R_f = 0,36$ (hexano/acetato de etila 1:1)

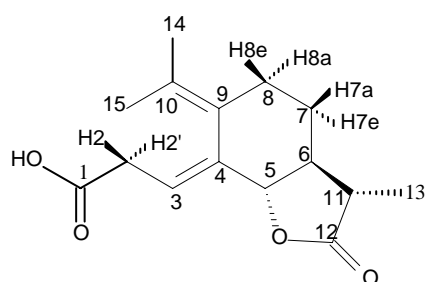
IV (Diclorometano, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2976; 2934; 2876; 1783; 1729; 1707; 1645; 1459; 1371; 1246; 1178; 1045; 982; 969.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,09 (s, 3H, H14); 1,29 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,7$, H13); 1,44-1,51 (m, 1H, H8'); 1,91 (s, 3H, H15); 2,00 (s, 3H, CH_3CO); 2,06 - 2,11 (m, 1H, H8); 2,15-2,25 (m, 2H, H7 e H9'); 2,33 (dq, 1H, $J_{11,7} = 12,2$, $J_{11,13} = 6,7$, H11); 2,41 (dd, 1H, $J_{2,2'} = 19,4$, $J_{2,1} = 2,1$, H2); 2,50 (dd, 1H, $J_{2',2} = 19,4$, $J_{2',1} = 6,2$, H2'); 2,62 (td, 1H, $J_{9,9'} = 13,6$, $J_{9,8} = J_{9,8'} = 4,1$, H9); 4,16 (m, 1H, H1); 4,80 (d, 1H, $J_{6,7} = 10,6$, H6).

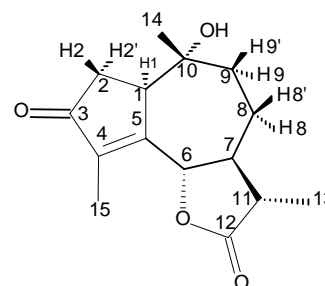
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 9,49 (C15); 12,46 (C13); 20,04 (C14); 22,29 (CH_3CO); 25,37 (C8); 36,83 (C2); 37,95 (C9); 41,38 (C11); 47,27 (C1); 48,28 (C7); 81,25 (C6); 85,55 (C10); 143,30 (C4); 160,82 (C5); 170,35 (CH_3CO); 177,03 (C12); 207,00 (C3).

EM, m/z (%): 306 (M^+ , $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_5$, 0,4); 246 (100); 231 (51); 203 (15); 190 (25); 173 (64); 145 (34); 121 (18); 105 (33); 91 (61); 77 (47); 55 (95); 53 (40).

2.4.1.2. Síntese fotoquímica do ácido isofotossantônico [21] e do 10 α -hidroxi-3-oxo-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo [22]



[21]



[22]

A um reator de borossilicato resfriado com água corrente, adicionou-se α -santonina [9] (2 g; 8,13 mmol), 80 mL de água e 80 mL de ácido acético. À mistura reacional foi borbulhado nitrogênio durante 30 minutos. Em seguida, a solução foi irradiada com lâmpada de vapor de mercúrio de alta pressão (125 W) por 27 horas. Ao término da reação, concentrou-se a amostra em evaporador rotatório sob vácuo (60 °C), obtendo-se um óleo amarelo. O óleo foi submetido à cromatografia em coluna de sílica-gel eluída com a mistura de solventes hexano/acetato de etila 1:2, obtendo-se o composto [21] como um sólido branco (950 mg; 3,6 mmol), em rendimento de 44% e o composto [22], também como um sólido branco (687 mg; 2,6 mmol), em rendimento de 32%.

Dados referentes ao composto [21]:

T_f : 145,8 – 147,0 °C

CCD: R_f = 0,50 (hexano/acetato de etila 1:1)

IV (Diclorometano, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2979; 2931; 2600 - 3400; 1782; 1709; 1654; 1455; 1373; 1240; 1182; 1137; 1007; 875; 743; 622.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,23 (d, 1H, $J_{13,11} = 6,9$, H13); 1,35 (dddd, 1H, $J_{7a,7e} \cong J_{7a,8a} \cong J_{7a,6} \cong 10,8$, $J_{7a,8e} = 4,1$, H7a); 1,63 (s, 3H, H14); 1,77 (s, 3H, H15); 1,78 - 1,88 (m, 2H, H6 e H8a); 2,00 - 2,06 (m, 1H, H7e); 2,34 (dq, 1H, $J_{11,6} = 12,6$, $J_{11,13} = 6,9$, H11); 2,85 (ddd, 1H, $J_{8e,8a} = 13,8$,

$J_{8e,7a} = 4,1$, $J_{8e,7e} = 2,3$, H8e); 2,98 (ddd, 1H, $J_{2,2'} = 17,4$, $J_{2,3} = 7,8$, $J_{2,5} = 1,2$, H2); 3,03 (ddd, 1H, $J_{2',2} = 17,4$, $J_{2',3} = 6,5$, $J_{2',5} = 2,0$, H2'); 4,12 (dc, 1H, $J_{5,6} = 10,8$, H5); 5,67 (ddd, 1H, $J_{3,2} = 7,8$, $J_{3,2'} = 6,5$, $J_{3,5} = 1,4$, H3).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 12,44 (C13); 19,97 (C15); 22,14 (C14); 27,43 (C7); 30,39 (C8); 33,74 (C2); 42,22 (C11); 54,20 (C6); 83,36 (C5); 110,40 (C3); 127,56 (C9); 130,84 (C10); 140,21 (C4); 177,50 (C1); 178,60 (C12).

EM, m/z (%): 264 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 32); 246 (26); 218 (15); 191 (90); 175 (23); 145 (32); 131(47); 105 (33); 91 (61); 77 (38); 55 (100); 53 (35).

Dados referentes ao composto [22]:

T_f : 162,4 – 163,2 °C

CCD: $R_f = 0,28$ (hexano/acetato de etila 1:3)

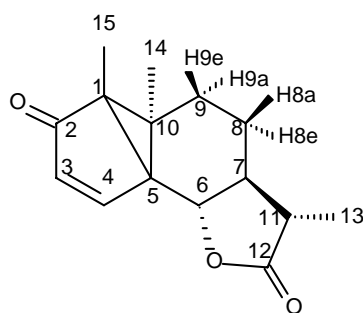
IV (Diclorometano, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3449; 3062; 2971; 2928; 2857; 1777; 1699; 1641; 1458; 1311; 1209; 1177; 1100; 1055; 991; 735; 707; 629.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 0,97 (s, 3H, H14); 1,29 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,9$, H13); 1,42-1,47 (m, 1H, H8'); 1,75-1,85 (m, 1H, H9'); 1,90 (s, 3H, H15); 2,00-2,25 (m, 3H, H7, H8, H9); 2,32 (dq, 1H, $J_{11,7} = 12,2$, $J_{11,13} = 6,9$, H11); 2,54 (dd, 1H, $J_{2,2} = 19,7$, $J_{2,1} = 5,9$, H2'); 2,60 (dd, 1H, $J_{2,2'} = 19,7$, $J_{2,1} = 3,0$, H2); 3,23 (m, 1H, H1); 4,82 (d, 1H, $J_{6,7} = 11,0$, H6).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 9,45 (C15); 12,50 (C13); 21,32 (C14); 25,89 (C8); 37,17 (C2); 41,44 (C11); 45,38 (C9); 48,51 (C7); 50,51 (C1); 74,46 (C10); 81,49 (C6); 143,12 (C4); 161,30 (C5); 177,15 (C12); 207,71 (C3).

EM, m/z (%): 264 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 82); 221 (12); 206 (22); 193 (55); 169 (31); 149 (31); 133 (44); 105 (38); 91 (51); 77 (48); 55 (100); 53 (50).

2.4.1.3. Síntese fotoquímica da lumissantonina [23]



[23]

A um tubo de quartzo adicionou-se a α -santonina [9] (500 mg, 2,0 mmol) e acetonitrila (120 mL). Borbulhou-se a solução com um fluxo contínuo de nitrogênio durante 30 minutos. Em seguida a solução foi irradiada por 2 horas, utilizando-se quatro lâmpadas de vapor de mercúrio de baixa pressão (4 x 15W). Após o término da reação, a acetonitrila foi removida em evaporador rotatório sob vácuo (40 °C), obtendo-se um sólido amarelo. Esse sólido foi submetido à recristalização em mistura de solventes acetona e hexano, fornecendo cristais amarelos claros do composto [23] (416 mg, 1,69 mmol), com rendimento de 83%.

A lactona [23] também foi obtida quando se variou o solvente da reação, mantendo-se as demais condições. Ao se utilizar benzeno como solvente, o composto [23] foi obtido com 66% de rendimento (330 mg, 1,34 mmol).

Dados referentes ao composto [23]:

T_f : 145,8 – 147,3 °C

CCD: R_f = 0,48 (hexano/acetato de etila 2:3)

IV (Diclorometano, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2933; 2876; 1782; 1699; 1570; 1456; 1252; 1027; 998; 836.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,11 (s, 3H, H14); 1,12-1,21 (m, 1H, H8a); 1,22 (s, 3H, H15); 1,25 (d, 1H, $J_{13,11} = 6,9$, H13); 1,57-1,69 (m,

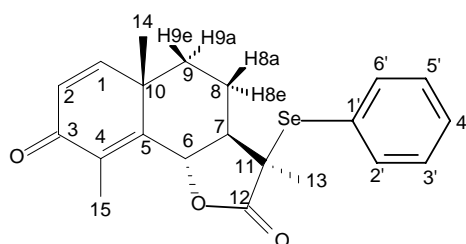
1H, H7); 1,79-1,98 (m, 3H, H8e, H9e, H9a); 2,30 (dq, 1H, $J_{11,7} = 12,3$, $J_{11,13} = 6,9$, H11); 3,81 (d, 1H, $J_{6,7} = 10,8$, H6); 6,01 (d, 1H, $J_{3,4} = 5,7$, H3); 7,59 (d, 1H, $J_{4,3} = 5,7$, H4)

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 7,68 (C15); 12,76 (C13); 17,45 (C14); 22,77 (C8); 29,88 (C9); 40,66 (C5); 41,48 (C11); 42,97 (C1); 48,97 (C7); 50,38 (C10); 77,89 (C6); 131,68 (C3); 157,99 (C4); 178,88 (C12); 206,91 (C2).

EM, m/z (%): 246 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 35); 173 (49); 145 (24); 135 (60); 107 (38); 91 (81); 77 (52); 55 (100).

2.4.2. Síntese de derivados da α -santonina

2.4.2.1. Síntese do 3-oxo-7 α H,6 β H,11-(fenilselenil)-eudesma-1,4-dien-6,12-olídeo [24]



[24]

A um balão de duas bocas (300 mL) adicionou-se THF anidro (10 mL) e diisopropilamina (DIPA) anidra (1,9 mL, 13,5 mmol). A mistura foi resfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e mantida sob atmosfera de nitrogênio e sob agitação magnética. Em seguida, adicionou-se n-BuLi (14,2 mL, 13,6 mmol) previamente titulado, mantendo-se a mistura resultante sob agitação magnética por 30 minutos. Após esse período, adicionou-se lentamente α -santonina (3 g; 12,2 mmol) dissolvida em THF anidro (35 mL). Deixou-se a mistura sob agitação por mais 30 minutos. Decorrido esse tempo, adicionou-se cloreto de fenilselenila (PhSeCl , 2,57 g, 13,42 mmol) solubilizado em THF anidro (25 mL). A reação foi mantida à temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 20 minutos e, em seguida, permitiu-se que a temperatura da

mistura se igualasse à temperatura ambiente. Foram então adicionados à mistura reacional 30 mL de água destilada e 30 mL de diclorometano (DCM). Após a separação das fases, a fase aquosa foi submetida à extração com diclorometano (2 x 40 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi lavada com 30 mL de solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O material resultante foi fracionado em coluna de sílica gel eluída com hexano/acetato de etila 3:2, obtendo-se o composto **[24]**, que foi recristalizado em hexano/acetato de etila (cristais brancos, 1,9 g; 4,72 mmol; 39%).

Dados referentes ao composto **[24]**:

T_f: 196,9 - 197,4 °C

CCD: R_f = 0,46 (hexano/acetato de etila 1:1)

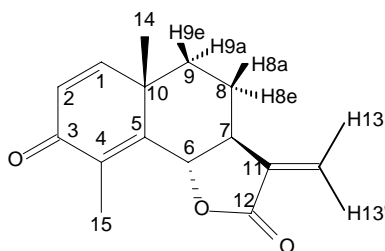
IV (Diclorometano, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3072; 2943; 2915; 2870; 1769; 1665; 1636; 1615; 1475; 1453; 1443; 1273; 1199; 1033; 742; 693.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (J/Hz): 1,33 (s, 3H, H14); 1,53 (m, 1H, H9e); 1,61 (s, 3H, H13); 1,92 – 2,00 (m, 4H, H7, H8e, H8a, H9a); 2,1 (s, 3H, H15); 5,22 (d, 1H, $J_{6,7} = 9,6$, H6); 6,25 (d, 1H, $J_{2,1} = 9,9$, H2); 6,68 (d, 1H, $J_{1,2} = 9,9$, H1); 7,35 (t, 2H, $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 7,3$, H3' e H5'); 7,45 (t, 1H, $J_{4',3'} = 7,3$, H4'); 7,65 (d, 2H, $J_{2',3'} = 7,3$, H2' e H6').

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 11,01 (C15); 20,6 (C8); 22,34 (C13); 25,08 (C14); 37,55 (C9); 41,34 (C10); 48,86 (C7); 57,58 (C11); 79,32 (C6); 123,94 (C1'); 126,04 (C2); 129,24 (C4, C2', C6'); 130,03 (C4'); 138,22 (C3', C5'); 150,92 (C5); 154,64 (C1); 174,72 (C12); 186,15 (C3).

EM, m/z (%): 402 (M⁺, C₂₁H₂₂O₃Se, 1); 244 (100); 229 (48); 216 (65); 201 (52); 188 (22); 157 (15); 105 (20); 91 (50); 77 (63); 55 (39).

2.4.2.2. Síntese do 3-oxo-7 α H,6 β H-eudesma-1,4,11-trien-6,12-olídeo [25]



[25]

A um balão de duas bocas (100 mL) adicionou-se o composto [24] (1,7 g; 4,24 mmol), 25 mL de THF anidro e 0,65 mL de ácido acético. A solução foi resfriada a 0 °C e em seguida adicionou-se peróxido de hidrogênio 30% (3 mL). A reação foi mantida a 0 °C durante 2 horas. Foi então adicionada à mistura reacional solução de bicarbonato de sódio. Em seguida, a fase aquosa foi submetida à extração com éter dietílico (3 x 40 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O material sólido resultante foi cromatografado em coluna de sílica gel (eluente hexano/acetato de etila 2:1), obtendo-se o composto [25], como um sólido amarelo claro (750 mg; 3,1 mmol, 72%).

Dados referentes ao composto [25]:

T_f : 148,7 - 149,6 °C

CCD: R_f = 0,32 (hexano/acetato de etila 1:1)

IV (Diclorometano, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3044; 2937; 2870; 1777; 1663; 1635; 1615; 1458; 1254; 1041; 985; 963; 907; 834.

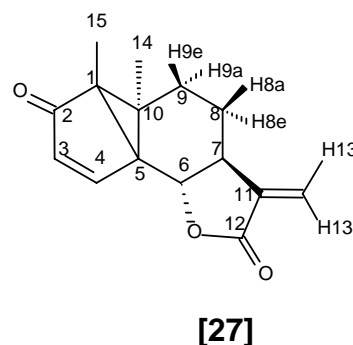
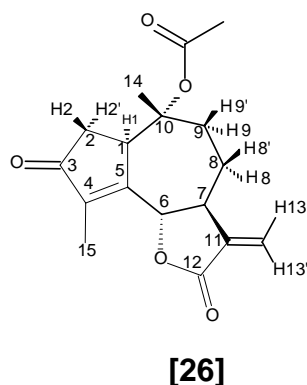
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,32 (s, 3H, H14), 1,56–1,63 (m, 2H, H8e, H9a), 1,79 (dddd, 1H, $J_{8a,8e} \cong J_{8a,9a} \cong J_{8a,7} \cong 11,6$, $J_{8a,9e} = 3,5$, H8a), 1,94 (dc, 1H, $J_{9e,8a} = 3,5$, $J_{9e,9a} = 13,4$, H9e), 2,17 (s, 3H, H15), 2,71 (tc, 1H,

$J_{7,6} \cong J_{7,8a} = 11,6$, H7), 4,77 (d, 1H, $J_{6,7} = 11,6$, H6), 5,56 (d, 1H, $J_{13,13'} = 2,9$, H13), 6,24 (d, 1H, $J_{13',13} = 2,9$, H13'), 6,27 (d, 1H, $J_{2,1} = 9,9$, H2), 6,70 (d, 1H, $J_{1,2} = 9,9$, H1).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 10,81 (C15), 21,68 (C8), 25,19 (C14), 37,68 (C9), 41,31 (C10), 50,30 (C7), 81,42 (C6), 119,61 (C13), 126,02 (C2), 129,05 (C4), 137,56 (C11), 150,61 (C5), 154,62 (C1), 169,04 (C12), 186,15 (C3).

EM, m/z (%): 244 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$, 45), 216 (14); 201 (27); 173 (30); 145 (36); 105 (29); 91 (95); 77 (76); 65 (87); 53 (100).

2.4.2.3. Síntese fotoquímica do 10α -acetoxi-3-oxo-1,7 α H,6 β H-guaia-4,11-dien-6,12-olídeo [26] e da 11,13-deidrolumissantonina [27].



A um tubo de quartzo foram adicionados o composto [25], (650 mg, 2,66 mmol) e 130 mL de ácido acético anidro. Borbulhou-se nitrogênio no meio reacional durante 30 minutos, e em seguida a solução foi irradiada por 4 horas, utilizando-se quatro lâmpadas de vapor de mercúrio de baixa pressão (4 x 15W). Após o término da reação, o ácido acético foi removido em evaporador rotatório sob vácuo (50 °C), obtendo-se um óleo amarelo. O óleo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 3:2), obtendo-se o composto [26] como um sólido branco (35 mg, 0,12 mmol), com rendimento de 4,5% e o composto [27] como um sólido amarelo (120 mg, 0,49 mmol) com rendimento de 18%.

Dados referentes ao composto [26]:

T_f : 139,7- 141,0 °C

CCD: R_f = 0,32 (hexano/acetato de etila 1:1)

IV (Diclorometano, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2955; 2916; 2848; 1771; 1727; 1705; 1645; 1472; 1370; 1245; 1103; 1058; 1018; 997; 963; 891.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,10 (s, 3H, H14); 1,46-1,56 (m, 1H, H8'); 1,95 (s, 3H, H15); 2,01 (s, 3H, CH_3CO); 2,22-2,32 (m, 2H, H8, H9'); 2,43 (dd, 1H, $J_{2,2'} = 19,3$, $J_{2,1} = 2,6$, H2); 2,54 (dd, 1H, $J_{2',2} = 19,3$, $J_{2',1} = 6,2$, H2'); 2,68 (td, 1H, $J_{9,9'} = 13,4$, $J_{9,8'} = J_{9,8} = 4,4$, H9); 3,14 (tc, 1H, $J_{7,6} = 10,9$, $J_{7,8} = J_{7,8'} = 1,4$, H7); 4,20 (dd, 1H, $J_{1,2'} = 6,2$, $J_{1,2} = 2,6$, H1); 4,81 (d, 1H, $J_{6,7} = 10,9$, H6); 5,61 (d, 1H, $J_{13,13'} = 3,2$, H13); 6,33 (d, 1H, $J_{13',13} = 3,2$, H13').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 9,55 (C15); 20,03 (C14); 22,29 (CH_3CO); 24,48 (C8); 36,90 (C2); 37,54 (C9); 44,47 (C7); 47,32 (C1); 81,66 (C6); 85,49 (C10); 120,83 (C13); 137,58 (C11); 143,21 (C4); 160,30 (C5); 168,80 (C12); 170,35 (CH_3CO); 206,81 (C3).

EM, m/z (%): 304 (M^+ , $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$, 0,3); 262 (35); 244 (100); 229 (17); 201 (20); 187 (48); 159 (22); 91 (36); 67 (33); 53 (55). 51 (24).

Dados referentes ao composto [27]:

T_f : 153,1- 154,2 °C

CCD: R_f = 0,41 (hexano/acetato de etila 1:1)

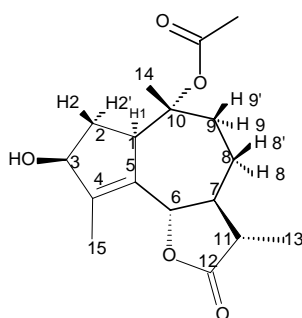
IV (Diclorometano, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2929; 2876; 1776; 1698; 1568; 1381; 1258; 1134; 1039; 1073; 976; 838; 689.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,17 (s, 3H, H14); 1,25 (s, 3H, H15); 1,30-1,40 (dddd, 1H, $J_{8a,8e} \cong J_{8a,9a} \cong J_{8a,7} \cong J_{6,7} = 11,2$, $J_{8a,9e} = 2,6$, H8a); 1,88-2,00 (m, 2H, H9a, H9e); 2,14-2,21 (m, 1H, H8e); 2,56-2,65 (m, 1H, H7); 3,82 (d, 1H, $J_{6,7} = 11,2$, H6); 5,50 (d, 1H, $J_{13,13'} = 3,1$, H13); 6,06 (d, 1H, $J_{3,4} = 5,8$, H3); 6,19 (d, 1H, $J_{13',13} = 3,1$, H13'); 7,65 (d, 1H, $J_{4,3} = 5,8$, H4).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 7,50 (C15); 16,92 (C14); 20,99 (C8); 28,62 (C9); 40,48 (C5); 43,23 (C1); 45,49 (C7); 50,13 (C10); 77,55 (C6); 119,24 (C13); 131,49 (C3); 138,36 (C11); 157,10 (C4); 170,00 (C12); 206,40 (C2)

EM, m/z (%): 244 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$, 30); 229 (11); 215 (10); 201 (15); 173 (19); 145 (17); 105 (20); 84 (100); 77(32); 53 (72); 51 (98).

2.4.2.3. Síntese do 10 α -acetoxi-3 β -hidroxi-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo [28]



[28]

A um balão de duas bocas (100 mL), contendo boroidreto de sódio (NaBH_4) (56 mg, 1,47 mmol) sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se solução da lactona [20] (225 mg, 0,73 mmol) em metanol anidro (50 mL). Deixou-se a mistura sob agitação durante 2 horas. Após este período, adicionou-se à mistura reacional solução saturada de cloreto de amônio (50 mL). Filtrou-se a amostra para retirar o cloreto de amônio precipitado, lavando-se o sal com metanol. Concentrou-se o filtrado em evaporador rotatório (40 °C) sob pressão reduzida, para retirar o metanol. A fase aquosa foi submetida à extração com acetato de etila (3 x 50 mL). Os

extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada em evaporador rotatório sob vácuo. O sólido amarelado resultante foi purificado em coluna de sílica gel eluída com a mistura de solventes hexano/acetato de etila 1:1, obtendo-se o álcool **[28]** como um sólido branco (195 mg, 0,63 mmol), em 86% de rendimento.

Dados referentes ao composto **[28]**:

$T_f = 114,9-116,4$ °C

CCD: $R_f = 0,54$ (hexano/acetato de etila 1:3)

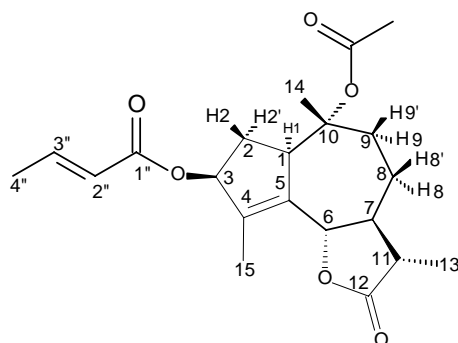
IV (Diclorometano, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3436; 2973; 2935; 2875; 1771; 1725; 1456; 1369; 1251; 1180; 850; 736.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,20 (s, 3H, H14); 1,23 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,5$, H13); 1,36-1,40 (m, 1H, H8'); 1,57 (ddd, 1H, $J_{2,2'} = 14,0$, $J_{2,1} \cong J_{2,3} \cong 6,4$, H2); 1,73 (s largo., 1H, OH); 1,89 (s, 3H, H15); 1,98 (s, 3H, CH_3CO); 1,99-2,25 (m, 4H, H7, H8, H9', H11); 2,36-2,48 (m, 2H, H2' e H9); 3,75-3,78 (m, 1H, H1); 4,54-4,59 (m, 1H, H3); 4,67(dc, 1H, $J_{6,7} = 10,9$, H6).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 12,81 (C13); 12,91 (C15); 20,56 (C14); 22,80 (CH_3CO); 25,61(C8); 35,05 (C2); 38,35 (C9); 41,84 (C11); 49,34 (C7); 51,66 (C1); 78,16 (C3); 81,92 (C6); 86,87 (C10); 131,59 (C5); 144,50 (C4); 170,65 (CH_3CO); 178,48 (C12).

EM, m/z (%): 308 (M^+ , $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5$); 248 (67); 233 (100); 174 (49); 159 (34); 91 (44); 55 (74).

2.4.2.4. Síntese do 10 α -acetoxi-3 β -crotonoíl-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo [29]



[29]

A um balão de duas bocas (25 mL), contendo o álcool [28] (130 mg; 0,42 mmol), adicionou-se THF anidro (7 mL). Após a completa dissolução da amostra, adicionou-se o cloreto de crotonoíla (320 μ L; 3,16 mmol) e piridina (0,50 mL; 6,3 mmol). Deixou-se a mistura sob agitação durante 2 horas quando se observou, por cromatografia em camada delgada (CCD), que o material de partida havia sido totalmente consumido. Adicionou-se, então, à mistura reacional solução 2 mol L⁻¹ de HCl (25 mL) e éter dietílico (30 mL). As fases da mistura foram separadas e a fase aquosa foi submetida à extração com éter dietílico (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio. Em seguida a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O óleo avermelhado resultante foi fracionado em coluna de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 3:2), obtendo-se o composto [29] como um sólido branco (100 mg; 0,27 mmol), com rendimento de 63%.

Dados referentes ao composto [29]:

T_f = 146,9 - 147,3 °C

CCD: R_f = 0,47 (hexano/acetato de etila 1:1)

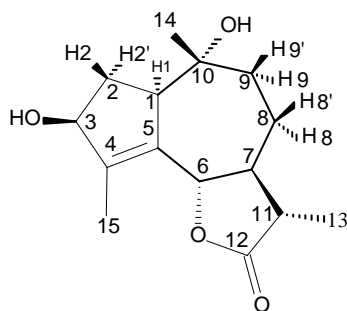
IV (Diclorometano, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2977; 2932; 2875; 1780; 1723; 1657; 1443; 1370; 1249; 1177; 1012; 992; 846; 695.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,19 (s, 3H, H14); 1,23 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,9$, H13); 1,39 (m, 1H, H8'); 1,63 (ddd, 1H, $J_{2,2'} = 14,7$, $J_{2,1} \cong J_{2,3} \cong 5,5$, H2); 1,83 (s, 3H, H15); 1,90 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 6,9$; $J_{4',2'} = 1,7$, H4''); 1,96 (s, 3H, CH_3CO); 2,02 (m, 2H, H7, H8); 2,20 (m, 2H, H11, H9'); 2,40 (td, 1H, $J_{9,9'} = 13,8$, $J_{9,8} = J_{9,8'} = 4,3$; H9); 2,52 (dt, 1H, $J_{2',2} = 14,7$, $J_{2',3} = J_{2',1} = 8,4$; H2'); 3,83 (m, 1H, H1); 4,64 (dc, 1H, $J_{6,7} = 11,0$, H6); 5,55 (m, 1H, H3); 5,86 (dq, 1H, $J_{2'',3''} = 13,8$, $J_{2'',4''} = 1,7$; H2''); 7,00 (dq, 1H, $J_{3'',4''} = 6,9$; $J_{3'',2''} = 13,8$, H3'').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 12,42 (C13); 12,77 (C15); 18,00 (C4''); 19,96 (C14); 22,43 (CH_3CO); 25,19 (C8); 32,02 (C2); 37,93 (C9); 41,48 (C11); 48,91 (C7); 52,12 (C1); 79,71 (C3); 81,18 (C6); 86,36 (C10); 122,74 (C2''); 133,49 (C5); 141,26 (C4); 144,99 (C3''); 166,24 (C1'); 170,29 (CH_3CO); 177,89 (C12).

EM, m/z (%): 376 (M^+ , $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6$); 316 (1). 248 (8); 230 (42); 215 (38); 159 (9); 145 (6); 105 (8); 91 (10); 69 (100); 55 (18); 51 (6).

2.4.2.5. Síntese do 3 β ,10 α -hidroxi-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo [30]



[30]

A um balão de duas bocas (100 mL), contendo boroidreto de sódio (70 mg; 1,84 mmol) sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se o composto

[22] (120 mg; 0,45 mmol) dissolvido em metanol anidro (20 mL). A mistura reacional ficou sob agitação durante 3 horas. Após esse período, adicionou-se solução aquosa saturada de cloreto de amônio (20 mL) ao meio reacional. Filtrou-se a mistura para retirar o cloreto de amônio precipitado. Logo em seguida, o metanol foi removido em evaporador rotatório sob pressão reduzida (40 °C). A fase aquosa foi submetida à extração com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 20 mL) e secada com sulfato de magnésio anidro, para posterior filtração. O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório, fornecendo um óleo transparente. Este óleo foi fracionado em coluna de sílica gel eluída com a mistura de solventes hexano/acetato de etila 1:5 (v/v), obtendo-se, então, o composto **[30]** como um sólido branco (86 mg; 0,32 mmol) com rendimento de 72%.

Dados referentes ao composto **[30]**:

$T_f = 168,5 - 169,5$ °C

CCD: $R_f = 0,16$ (hexano/acetato de etila 1:3)

IV (Diclorometano, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3389; 2973; 2929; 2860; 1759; 1668; 1455; 1380; 1234; 1179; 1103; 985; 865; 735; 695.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,06 (s, 3H, H14); 1,23 (d, 3H, $J_{13,11} = 7,0$, H13); 1,30–1,45 (m, 1H, H8'); 1,60–1,69 (m, 4H, OH, OH, H2, H9'); 1,89 (s, 1H, H15); 1,93–1,99 (m, 3H, H7, H8, H9); 2,20 (dq, 1H, $J_{11,7} = 12,2$, $J_{11,13} = 7,0$, H11); 2,50 (dt, 1H, $J_{2',2} = 16,0$, $J_{2',3} = J_{2',1} = 8,0$, H2'); 2,90–2,95 (m, 1H, H1); 4,55 (m, 1H, H3); 4,70 (dc, 1H, $J_{6,7} = 10,9$, H6).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 12,45 (C15); 12,99 (C13); 21,55 (C14); 25,67 (C8); 34,74 (C2); 41,49 (C11); 44,83 (C9); 49,14 (C7); 54,66 (C1); 74,56 (C10); 77,62 (C3); 81,84 (C6); 131,80 (C4); 143,98 (C5); 178,20 (C12).

EM, m/z (%): 266 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$, 0,1); 248 (55); 233 (8); 215 (17); 205 (12); 190 (83); 177 (30); 108 (54); 91 (44); 79 (57); 55 (100); 53 (38).

2.5. Ensaio biológicos

2.5.1. Ensaio biológicos para avaliação da atividade dos compostos sintetizados sobre crescimento radicular e germinação de sementes de pepino (*Cucumis sativus*) e sorgo (*Sorghum bicolor* x *Sorghum sudanensis*)

Os experimentos objetivando avaliar a atividade herbicida das lactonas sesquiterpênicas sintetizadas foram conduzidos no Laboratório de Sementes do Departamento de Engenharia Florestal da UFV. Foram realizados ensaios visando avaliar a atividade dos compostos sobre o crescimento radicular e germinação das sementes de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor* x *Sorghum sudanensis*). Foram avaliados os compostos [20] - [30], na concentração de 3×10^{-4} mol L⁻¹.

2.5.1.1. Preparo da solução utilizada no ensaio biológico

Foram colocados em um tubo de ensaio 12 µL de pentan-3-ona, 24 µL de xileno, 36 µL de monoleato de polietileno glicol (Tween 80) e 2 mL de água destilada. Em seguida, adicionou-se o composto a ser avaliado e agitou-se vigorosamente a mistura por um minuto. O conteúdo desse tubo de ensaio foi transferido para um balão de 25 mL, lavando-se o tubo com 10 mL de água destilada. O volume do balão foi completado com água destilada.

2.5.1.2. Avaliação da atividade dos compostos [20]-[30] sobre a germinação e o crescimento radicular do pepino (*Cucumis sativus*)

O experimento foi conduzido com doze tratamentos (compostos [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], e controle) e com cinco repetições. Foram avaliados o crescimento radicular e porcentagem de germinação das sementes. Cada tratamento foi composto por cinco placas de Petri (9 cm de diâmetro por 3 cm de altura) contendo 20 sementes de pepino (*Cucumis sativus*), mantidas sobre papel de filtro embebido com 3 mL de solução de um dos compostos sintetizados. Em

uma das testemunhas as sementes foram tratadas com 3 mL de água destilada e na outra com 3 mL da solução contendo todos os componentes (pentan-3-ona, xileno e Tween 80) com exceção dos produtos sintetizados (Controle).

As placas de Petri foram deixadas durante 72 horas em estufas incubadas a $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após este período, contou-se as sementes que germinaram e mediu-se o crescimento radicular das plântulas. Foi calculada a média do crescimento radicular e a porcentagem de inibição do crescimento das raízes, sendo esses dados submetidos à análise de variância. Para comparação das médias, utilizou-se o teste de Tukey a 5% de probabilidade.

2.5.1.3. Avaliação da atividade dos compostos [20-30] sobre a germinação e crescimento radicular do sorgo (*Sorghum bicolor* x *Sorghum sudanensis*)

Neste ensaio, utilizou-se metodologia semelhante à do ensaio anterior para avaliar a atividade herbicida dos compostos [20] - [30] sobre o sorgo.

2.5.2. Ensaios biológicos para avaliação da atividade dos compostos sintetizados sobre a síntese de ATP na cadeia transportadora de elétrons da fotossíntese

Alguns dos compostos sintetizados foram enviados para Università degli Studi di Ferrara - Itália, no Laboratorio di Fisiologia e Biochimica Vegetale onde o professor Giuseppe Forlani submeteu as lactonas sesquiterpênicas a ensaios biológicos, contra a inibição de transporte de elétrons da fotossíntese pela Reação de Hill.

As membranas dos tilacóides ativas fotossinteticamente foram isoladas de folhas de espinafre (*Spinacea oleracea* L.) adquiridas em supermercados ou feiras livres. O material vegetal foi resuspenso em 5 mL g^{-1} de tampão N-tris(hidroximetil)metilglicina (tricina)-NaOH 20 mmol L^{-1} (pH 8,0) em banho de gelo contendo 10 mmol L^{-1} de NaCl, 5 mmol L^{-1} de MgCl_2 ,

0,4 mol L⁻¹ de sacarose e, então, foi homogeneizado por 30 s em um agitador.

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

A taxa de transporte de elétrons na fotossíntese foi medida pela redução de ferricianeto exposto à luz. Alíquotas de extratos da membrana preparadas correspondentes a 20 µg de clorofila foram incubadas a 24 °C em cubetas de 1 mL contendo tampão de tricina-NaOH 20 mmol L⁻¹ (pH 8,0), 10 mmol L⁻¹ de NaCl, 5 mmol L⁻¹ de MgCl₂, 0,2 mol L⁻¹ de sacarose e 1 mmol L⁻¹ de K₃Fe(CN)₆. O ensaio foi iniciado pela exposição à luz saturada (800 µmol m⁻² s⁻¹) e a taxa de redução de ferricianeto foi medida a 420 nm em intervalos de 30 s por 10 min e comparada com um branco. A atividade foi calculada sobre a porção linear da curva, a partir de coeficiente de extinção molar de 1000 M⁻¹cm⁻¹. Sob as condições adotadas o valor para controle não tratado foi 65,8 ± 2,0 nmol de ferricianeto reduzido s⁻¹ (mg de clorofila)⁻¹.

Para cada composto foi preparada uma solução 50 mmol L⁻¹ em DMSO, que foi posteriormente diluída com água. A partir dessas soluções estoques, foram preparadas soluções nas concentrações de 1, 2, 5, 10, 20, 50, e 100 µmol L⁻¹.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Síntese fotoquímica de derivados da α -santonina

A lactona **[20]** foi obtida como um sólido branco cristalino com temperatura de fusão variando na faixa de 176,6 °C a 177,8 °C, o que comprova o alto grau de pureza do composto. Sua síntese ocorreu por meio de uma reação fotoquímica bastante discutida na literatura (BARTON *et al.*, 1958b, GREENE, 1980; BARGUES *et al.*, 1998; BLAY, *et al.*, 2001, ZHANG *et al.*, 2005). Nessa reação um esqueleto eudesmanolídeo é transformado em um esqueleto guaianolídeo através de um rearranjo fotoquímico, sendo que o material de partida é uma lactona sesquiterpênica, disponível comercialmente, denominada α -santonina **[9]**. O esquema geral da reação está apresentado na Figura 2.

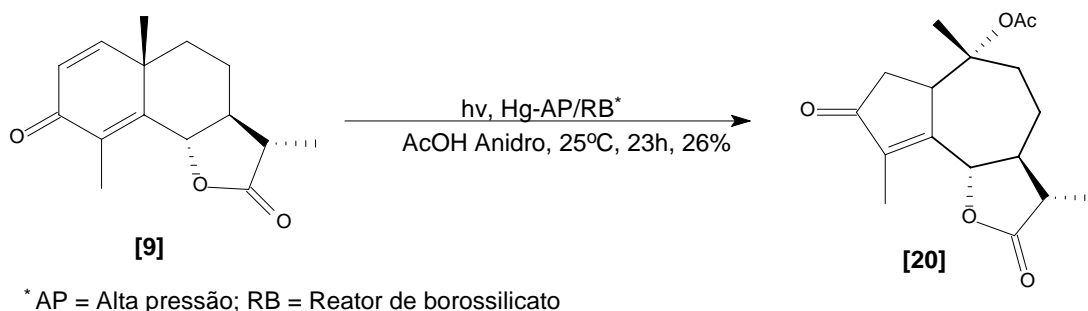


Figura 2: Esquema geral da síntese do 10 α -acetoxi-3-oxo-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo **[20]**.

Para verificar o tempo mínimo no qual todo material de partida era consumido, a reação foi monitorada por espectroscopia no infravermelho (IV), já que a α -santonina e o produto rearranjado **[20]** apresentam fatores de retenção (Rf) muito próximos, não sendo possível tal verificação por cromatografia em camada delgada (CCD). Em intervalos de 3 horas eram recolhidas alíquotas de 1 mL (mistura reacional), que eram secadas em nitrogênio e posteriormente submetidas à análise por espectroscopia no infravermelho. Comparando-se os espectros no infravermelho do material de partida e da mistura reacional foi possível determinar o tempo

necessário para que todo material de partida fosse consumido. Após 23 horas de reação toda α -santonina já havia sido consumida.

A lactona **[20]** foi obtida com um rendimento de 26%, inferior aos encontrados na literatura, com valor médio de 37% (BARTON *et al.*, 1958b, GREENE, 1980; BARGUES *et al.*, 1998; BLAY *et al.*, 2001). Vários subprodutos foram formados nessa reação, no entanto não puderam ser isolados por cromatografia em coluna.

O composto **[20]** foi caracterizado por meio das espectroscopias no infravermelho (IV), RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , dos experimentos em duas dimensões HMBC e NOESY e por meio da espectrometria de massas. O espectro no infravermelho (Figura 3) apresentou bandas de absorção em 1783, 1729 e 1707 cm^{-1} , relativas ao estiramento C=O da lactona, do grupo acetila e da cetona, respectivamente. O sinal referente ao estiramento da ligação C=C conjugada com a carbonila da cetona aparece em 1645 cm^{-1} .

O espectro de RMN de ^1H (Figura 4) apresentou um simpleto em $\delta = 1,09$, referente ao hidrogênio H14; um simpleto em $\delta = 1,91$, correspondente ao hidrogênio H15; um simpleto em $\delta = 2,00$ referente à metila do grupo acetil e também um duplete ($J_{13,11} = 6,7$ Hz) em $\delta = 1,29$ que foi atribuído ao hidrogênio H13. Outro sinal importante para a confirmação da estrutura de **[20]** é o duplete ($J_{6,7} = 10,6$ Hz) em $\delta = 4,80$, relativo ao hidrogênio H6 mais desblindado da lactona. O espectro de RMN de ^1H apresentou, também, dois dupletos duplos (dd), em $\delta = 2,41$ e $\delta = 2,50$, referentes aos hidrogênios H2' e H2, que apresentam um acoplamento geminal ($J_{2,2'} = 19,4$ Hz) e um acoplamento vicinal com H1 ($J_{2,1} = 2,1$ Hz; $J_{2',1} = 6,2$ Hz).

A atribuição de hidrogênios ligados ao mesmo carbono, porém com deslocamentos químicos diferentes, foi feita por meio da análise de modelos tridimensionais, pela intensidade das constantes de acoplamento (J) e por intermédio do experimento bidimensional NOESY, que mostra correlações entre hidrogênios que se encontram próximos espacialmente, possibilitando prever a estereoquímica dos mesmos. O mapa de contorno deste experimento (Figura 5), por exemplo, apresenta uma correlação entre os hidrogênios H6 e H8', evidenciando que H8', assim como H6, é um hidrogênio β . Outra correlação observada no mapa de contorno ocorre

entre os hidrogênios H1 e H9, o que nos mostra que estes hidrogênios estão espacialmente próximos.

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 6) apresentou sinais em $\delta = 170,35$, $177,03$ e $207,00$ que foram atribuídos às carbonilas do grupo acetil, da lactona e do grupo cetona, respectivamente, e sinais em $\delta = 81,25$ e $85,55$ referentes aos carbonos C6 e C10 desblindados pelo oxigênio adjacente. Os sinais correspondentes aos carbonos C4 e C5 da dupla ligação aparecem em $\delta = 143,3$ e $160,8$ respectivamente.

Todas as atribuições de carbonos e hidrogênios foram confirmadas pelo experimento bidimensional HMBC (Figura 7), que correlaciona hidrogênios e carbonos a duas ou três ligações. Ao se analisar a estrutura do composto **[20]**, observa-se que o hidrogênio H15 deve apresentar correlações com C3, C4 e C5, já que esses carbonos se encontram a duas ou três ligações do hidrogênio H15. Tais correlações são observadas claramente no mapa de contorno HMBC (Figura 7).

A massa molecular do composto **[20]** foi confirmada por meio do espectro de massas (Figura 8), que apresentou o pico do íon molecular em $m/z = 306$. Outro pico importante para a caracterização de **[20]** é o pico base em $m/z = 246$, proveniente do processo de fragmentação em que uma molécula neutra de ácido acético é liberada (Figura 9). Outras importantes fragmentações também podem ser observadas na Figura 9.

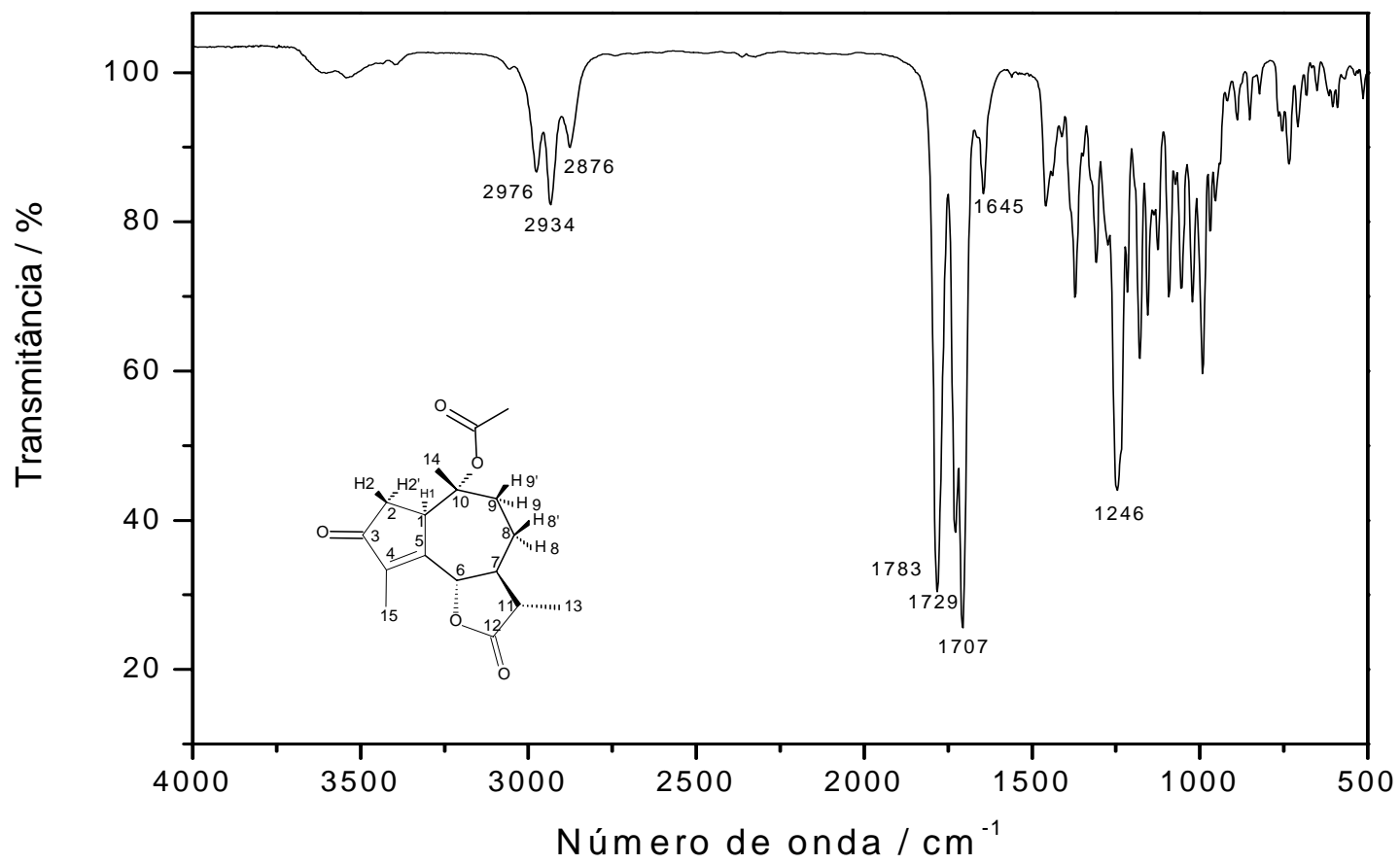


Figura 3: Espectro no infravermelho (IV) do composto [20].

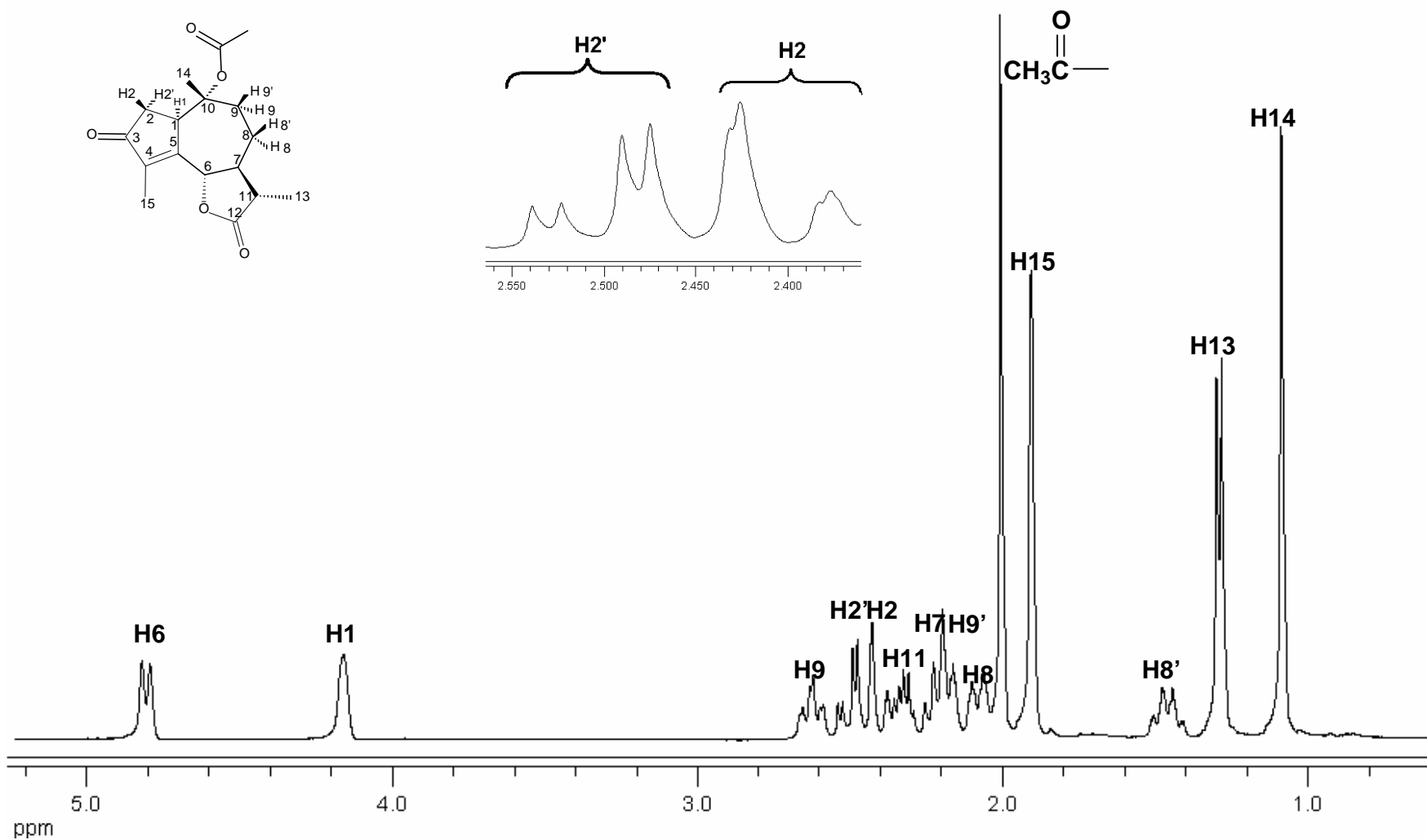


Figura 4: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto [20].

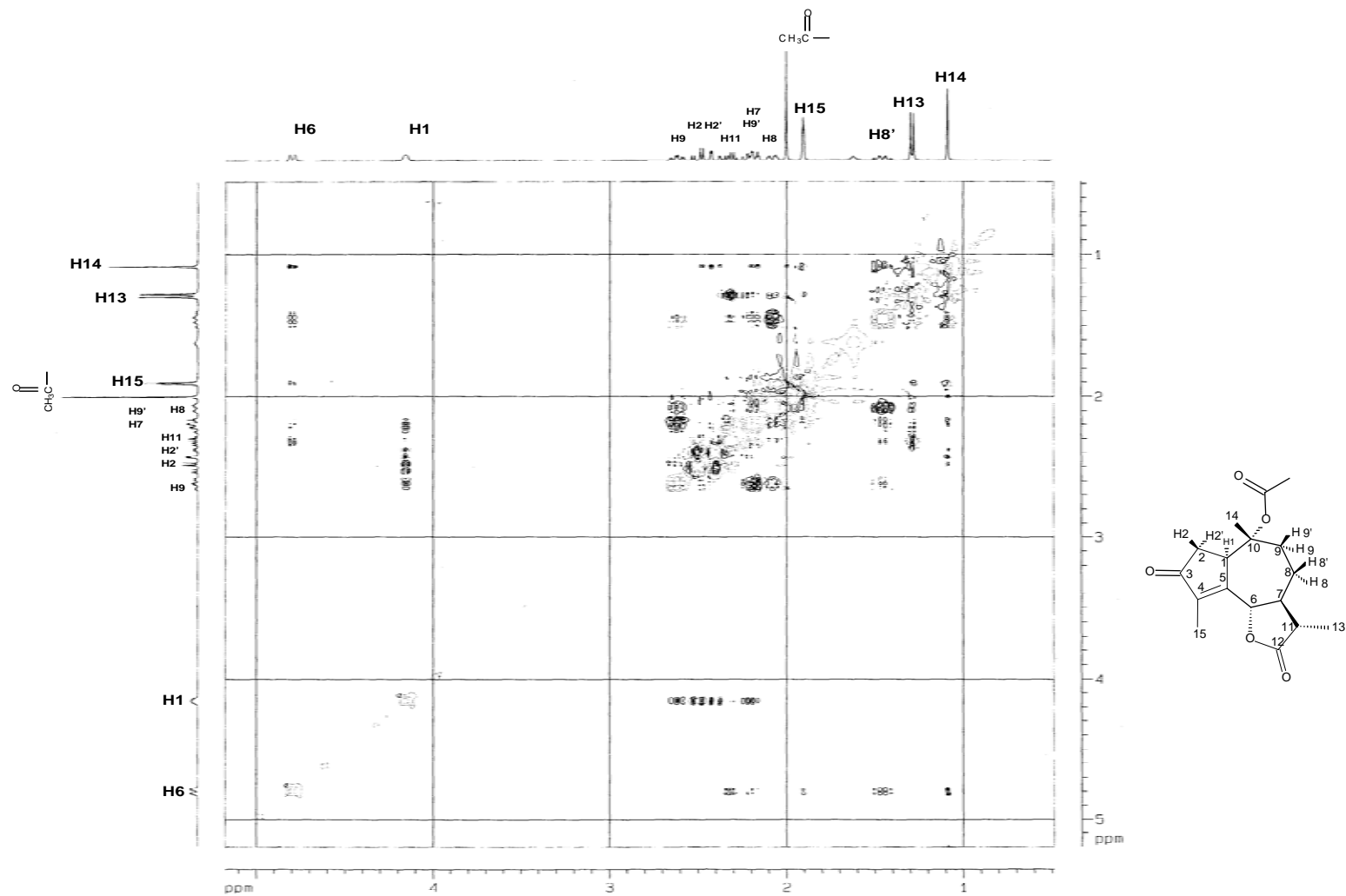


Figura 5: Mapa de contornos NOESY do composto [20].

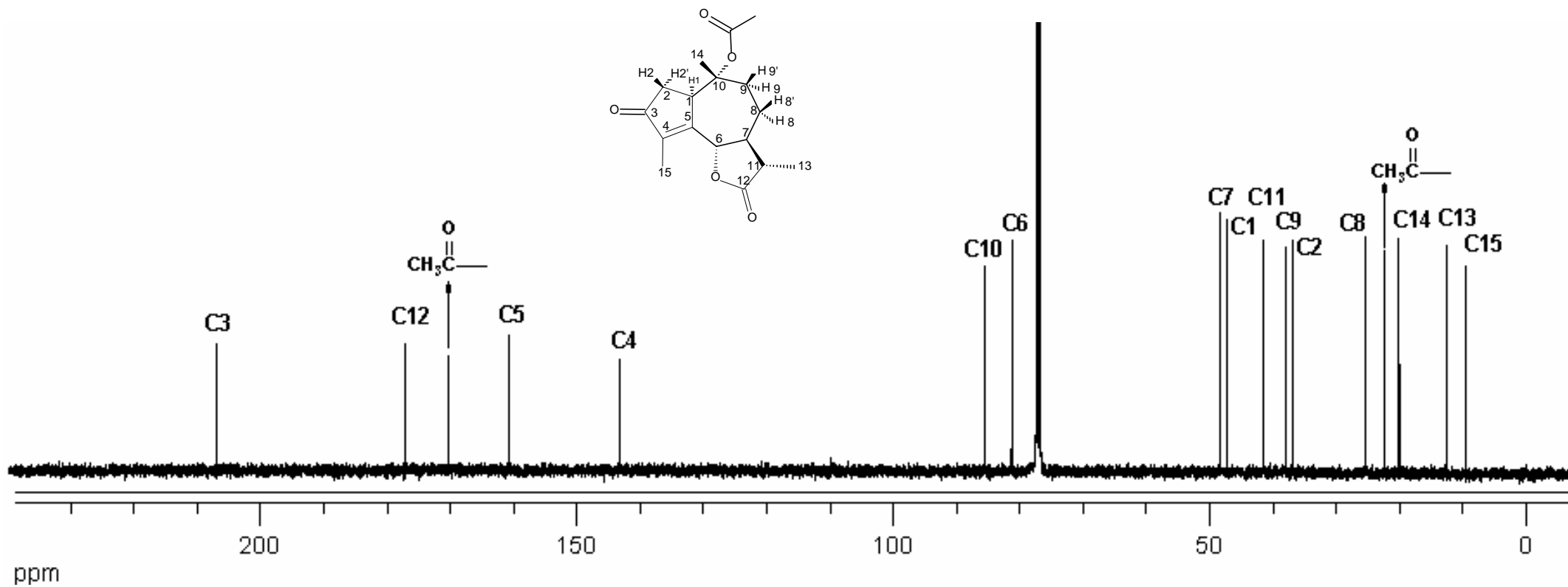


Figura 6: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto [20].

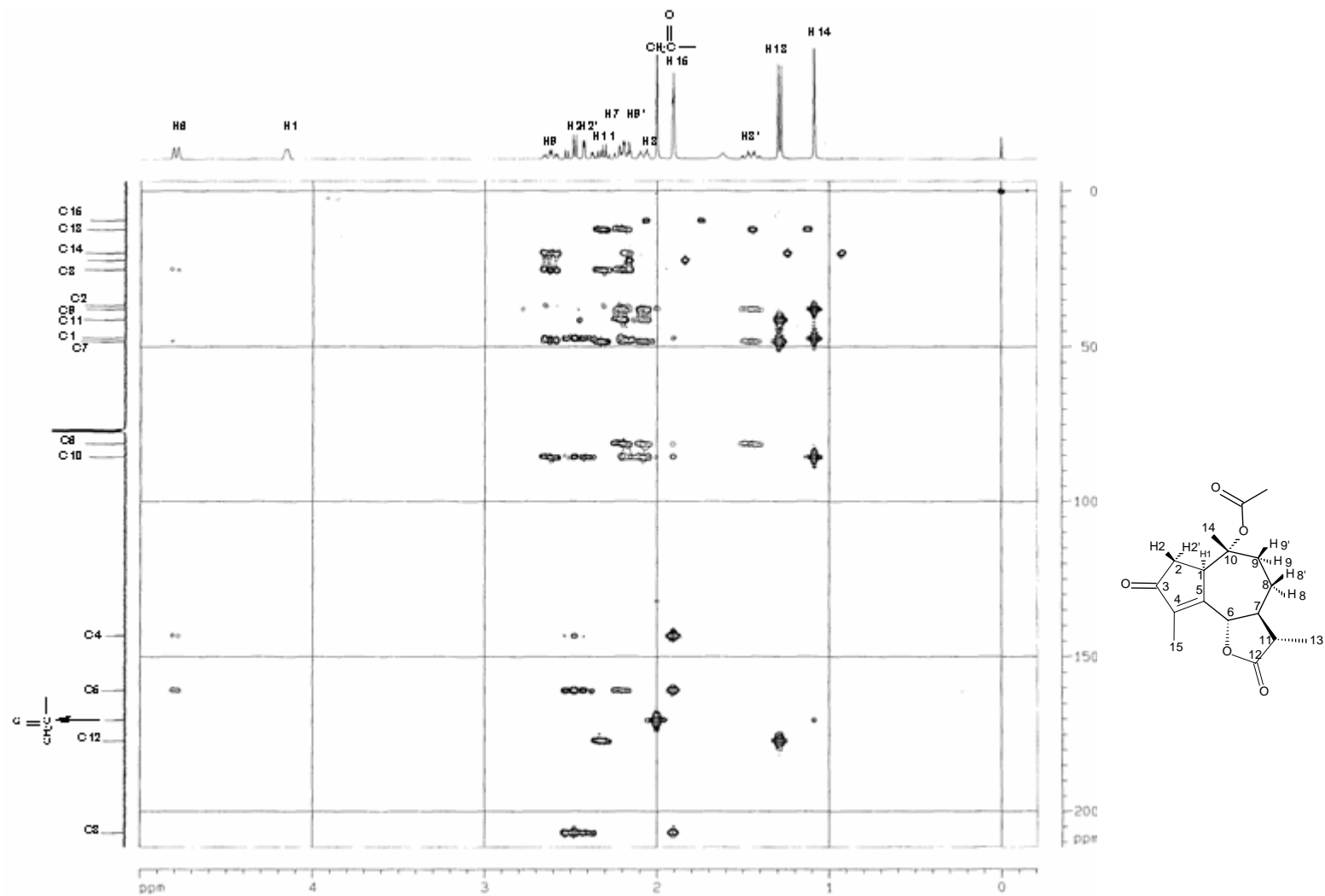


Figura 7: Mapa de contornos HMBC do composto [20].

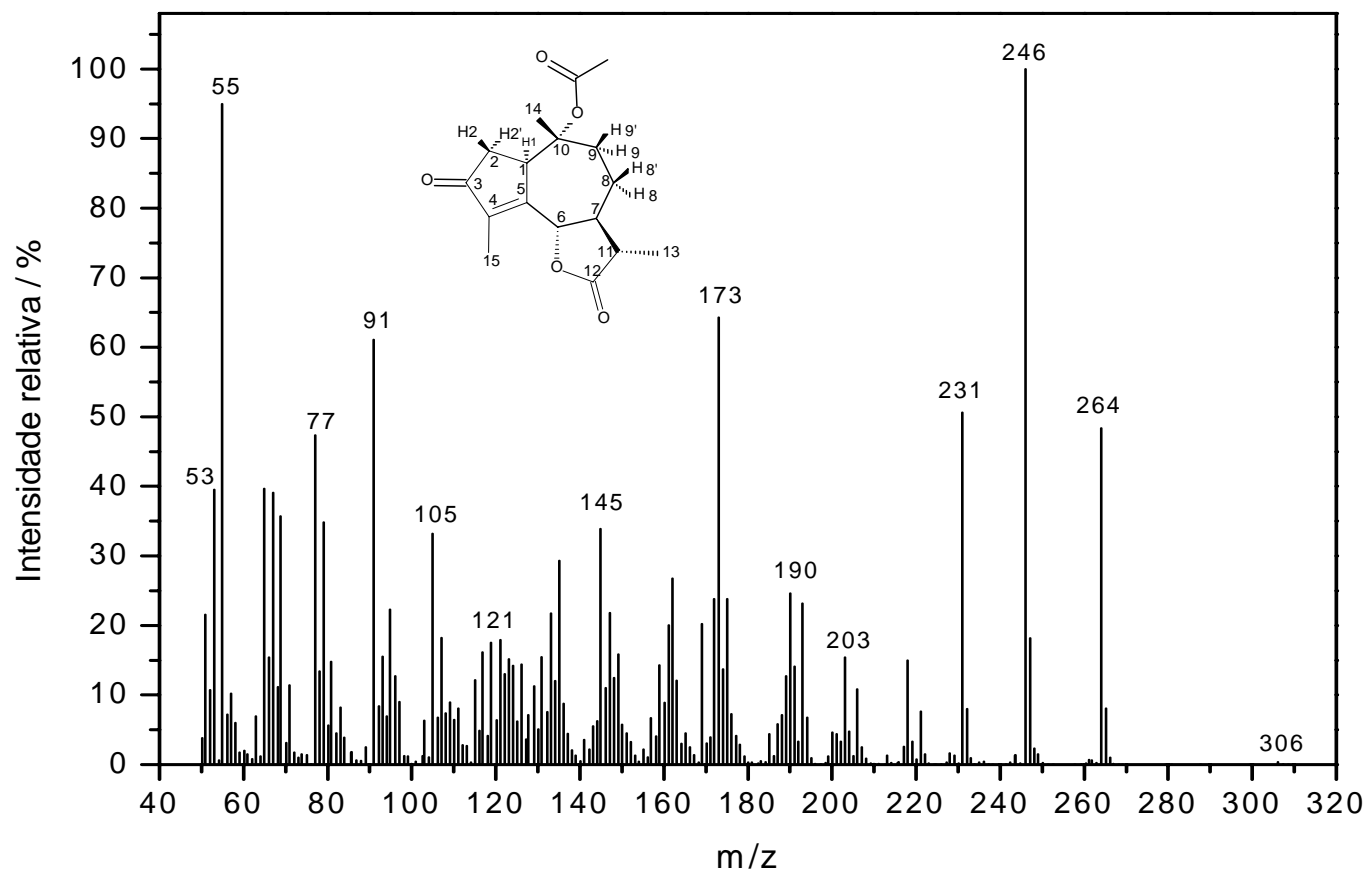


Figura 8: Espectro de massas do composto [20].

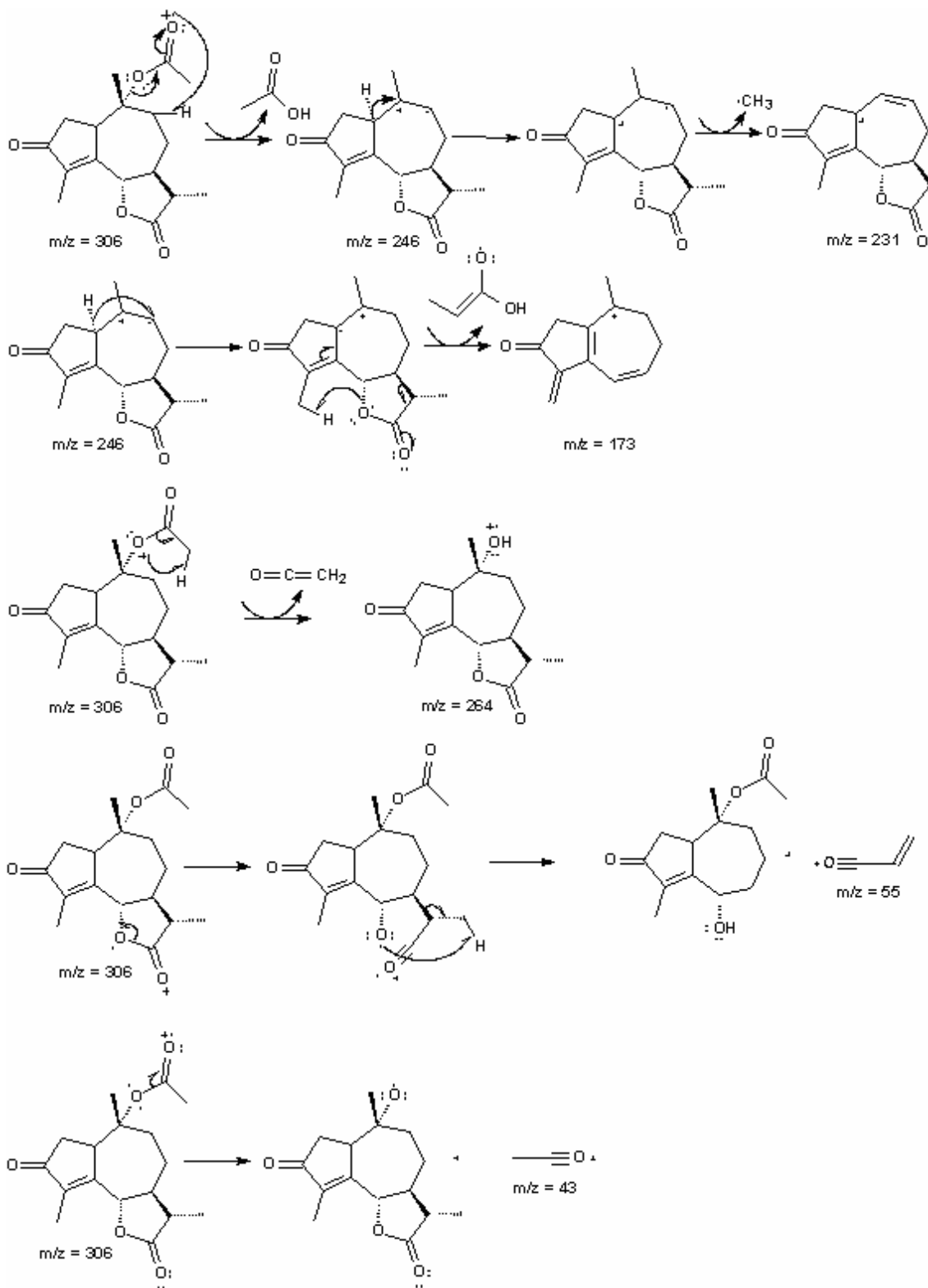


Figura 9: Proposta mecânica de fragmentação do 10 α -acetoxi-3-oxo-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olideo [20].

O mecanismo de formação do composto **[20]** está apresentado na Figura 10 (BARTON *et al.*, 1958a).

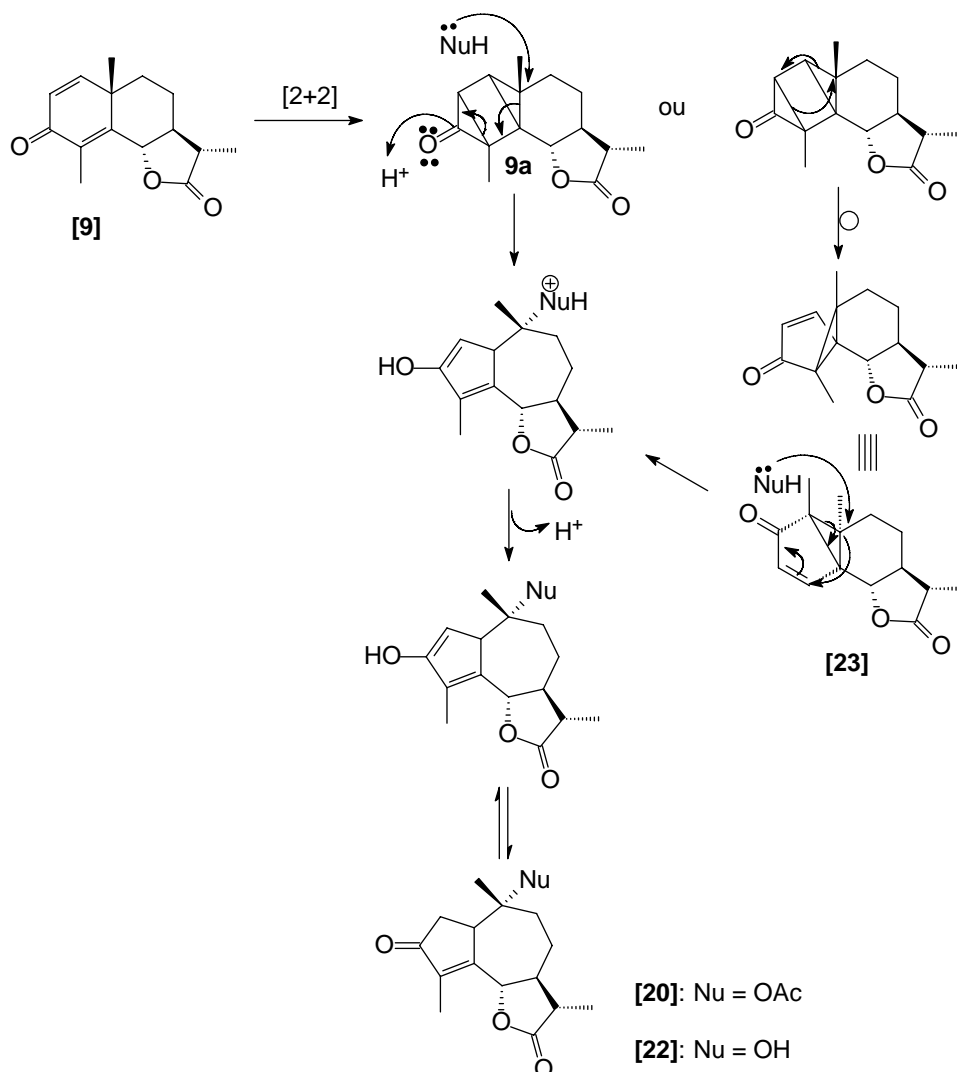


Figura 10: Mecanismo de formação dos compostos **[20]** e **[22]**.

A formação dos compostos **[20]** e **[22]** pode ocorrer por dois mecanismos distintos (Figura 10): um mecanismo favorecido à temperatura ambiente e passando pelo intermediário instável **9a**, que por ação da água ou do ácido acético pode se transformar nos compostos **[22]** ou **[20]**, respectivamente, e outro, via lumissantonina **[23]**, que é favorecido quando o ácido acético se encontra sob refluxo. A lumissantonina é derivada do intermediário **9a** pela simples redistribuição eletrônica (Barton *et al.*, 1958 (a)). Na síntese das moléculas **[20]** e **[22]**, utilizou-se reator de borossilicato, lâmpada de mercúrio de alta pressão (125 w), mantendo-se a temperatura da

reação a 25 °C. Portanto supõe-se que a reação ocorreu sem a participação do intermediário lumissantonina [23].

Visando a síntese das lactonas [21] e [22] derivadas da α -santonina utilizou-se uma reação fotoquímica discutida na literatura por Barton *et al.* (1958b) e Greene e Edgar (1989). Barton *et al.*, utilizaram uma mistura de ácido acético e água (9:11), mantendo a temperatura de -5 °C a +5 °C, por um período de 90 minutos. Já Greene e Edgar (1989) mantiveram a reação sob refluxo em reator de quartzo, durante 6,5 horas, sendo utilizada uma mistura de ácido acético e água (7:8). Neste trabalho foi utilizada uma mistura de ácido acético e água (1:1), e a temperatura foi mantida à 25 °C, sendo utilizados o reator de borossilicato e a lâmpada de mercúrio de alta pressão. O esquema geral da reação está apresentado na Figura 11.

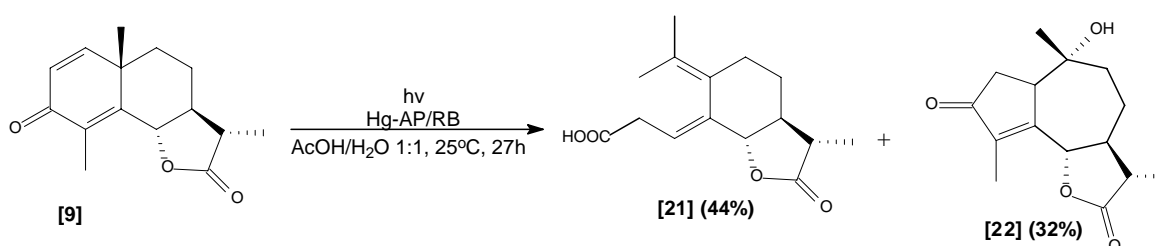


Figura 11: Esquema geral da síntese do ácido isofotossantônico [21] e do 10 α -hidroxi-3-oxo-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo [22]

Barton *et al.* (1958b) obtiveram rendimento de 16% para o composto [21] e 18% para o composto [22]. Greene e Edgar (1989) isolaram o composto [22] com um rendimento de 31%. Neste trabalho, as lactonas [21] e [22] foram isoladas como sólidos brancos com rendimentos de 44% e 32%, respectivamente. Não houve formação de grande quantidade de subprodutos.

O ácido isofotossantônico [21] foi caracterizado por meio das espectroscopias no infravermelho, RMN de ¹H, RMN de ¹³C, dos experimentos bidimensionais HMBC e NOESY e também dos dados de espectrometria de massas. Aparecem como bandas principais no espectro no infravermelho (Figura A1) do composto [21], a banda larga na faixa de 2600-3400 cm⁻¹, referente ao estiramento da hidroxila, e as bandas em 1782 e 1709 cm⁻¹, que

correspondem ao estiramento das carbonilas da lactona e do ácido carboxílico, respectivamente.

No espectro de RMN de ^1H (Figura A2) têm-se como sinais importantes para a confirmação da estrutura da molécula do ácido isofotossantônico **[21]**, os simpletos em $\delta = 1,63$ e $1,77$, atribuídos às metilas H14 e H15, respectivamente; o duplo quarteto em $\delta = 2,34$ ($J_{11,6} = 12,6$ Hz, $J_{11,13} = 6,9$ Hz;) referente ao hidrogênio H11; e dois duplos duplos dupletos (ddd) em $\delta = 3,00$, referentes a H2 e H2', que apresentam um acoplamento geminal ($J_{2,2'} = 17,4$ Hz), um acoplamento vicinal com H3 ($J_{2,3} = 7,8$ Hz; $J_{2',3} = 6,5$ Hz) e um acoplamento homoalílico, à longa distância, com H5 ($J_{2,5} = 1,2$ Hz; $J_{2',5} = 2,0$ Hz).

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura A3) apresentou sinais em $\delta = 177,50$, $178,60$ que foram atribuídos às carbonilas do ácido carboxílico e da lactona, respectivamente, além de sinais em $\delta = 110,40$, $127,56$, $130,84$, $140,21$ referentes aos carbonos de dupla ligação, C3, C9, C10 e C4, respectivamente.

Exceto no caso do composto **[23]**, todos os sinais nos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos sintetizados foram confirmados com base na análise do mapa de contorno HMBC. A estereoquímica das ligações carbono-hidrogênio da molécula foi determinada pela análise das correlações observadas no mapa de contorno NOESY.

A massa molecular do composto **[21]** foi confirmada através do espectro de massas (Figura A6) desse composto, que apresentou pico do íon molecular em $m/z = 264$.

Segundo Fisch e Richards (1963), a formação do ácido isofotossantônico envolve a participação de intermediários conhecidos como lumissantonina **[23]** e mazdassantonina **[31]**, conforme apresentado na Figura 12:

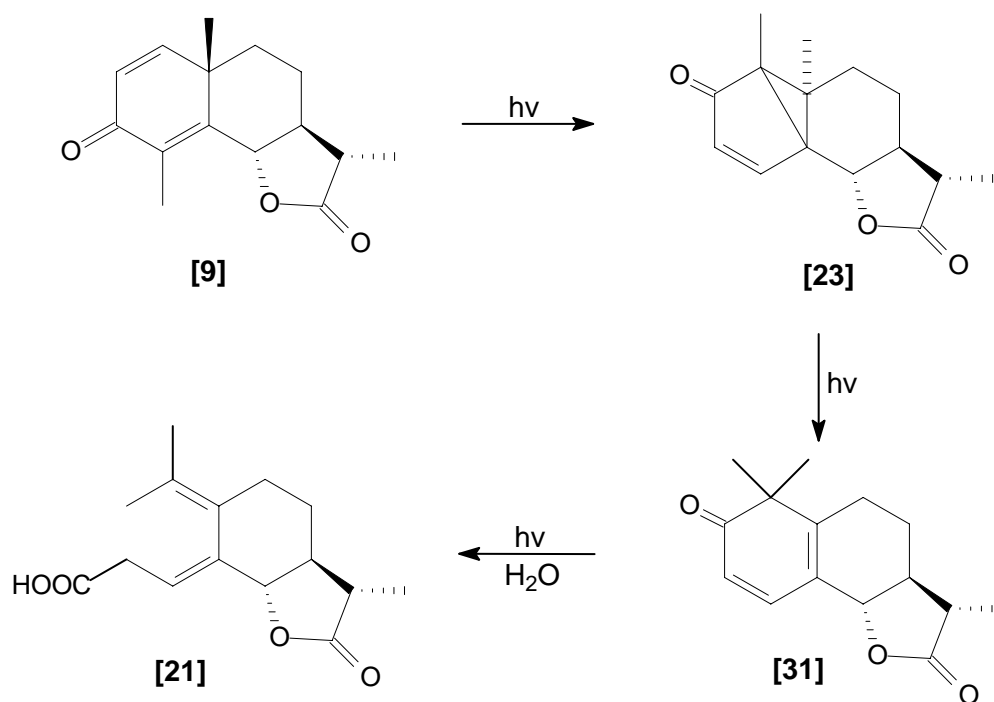


Figura 12: Intermediários envolvidos na formação do ácido isofotossantônico [21].

O composto [22] também foi caracterizado por meio das espectroscopias no infravermelho (IV), RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , dos experimentos em duas dimensões HMBC e NOESY e por meio da espectrometria de massas.

O espectro no infravermelho (Figura A7) da lactona [22] apresentou uma banda intensa e larga em 3449 cm^{-1} referente ao estiramento da hidroxila, duas bandas intensas em 1777 e 1699 cm^{-1} , que correspondem ao estiramento das carbonilas da lactona e da cetona α,β -insaturada, respectivamente, e uma banda em 1641 cm^{-1} que foi atribuída ao estiramento do grupo alqueno da molécula.

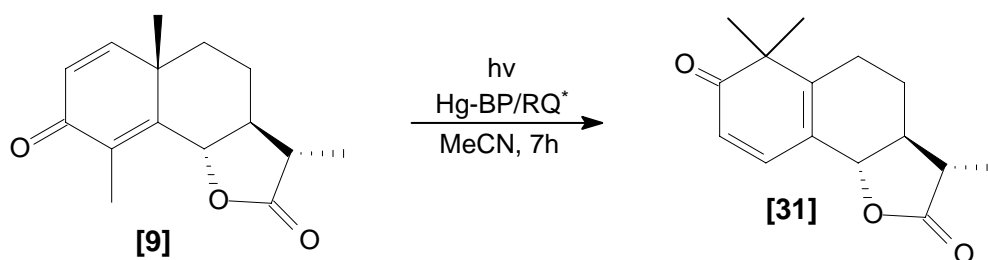
O espectro de RMN de ^1H (Figura A8) apresentou simpletos em $\delta = 0,97$ e $1,90$ correspondentes às metilas H14 e H15, respectivamente; um duplete em $\delta = 1,29$ ($J_{13,11} = 6,9\text{ Hz}$) referente à metila H13; um duplete em $\delta = 4,82$ ($J_{6,7} = 11,0\text{ Hz}$), que foi atribuído ao hidrogênio H6 mais desblindado da molécula; e um multiplete em $\delta = 3,23$ referente a H1.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A9) observou-se um sinal em $\delta = 74,46$ correspondente ao carbono C10, que se encontra desblindado pelo

oxigênio. Os sinais referentes aos carbonos da dupla ligação carbono-carbono apareceram em $\delta = 143,12$ (C4) e $\delta = 161,30$ (C5). Este espectro apresentou ainda sinais em $\delta = 177,15$ e $207,71$ que foram atribuídos às carbonilas da lactona e da cetona. A confirmação da massa molecular do composto [22] foi feita com base na análise do espectro de massas (Figura A12), onde se observou o pico do íon molecular com intensidade de 82% em $m/z = 264$.

O mecanismo de formação da lactona [22] está apresentado na Figura 10.

Com o objetivo de sintetizar o composto [31], comumente conhecido como mazdassantonina, Fisch e Richards (1968) irradiaram com luz ultravioleta a lumissantonina [23] utilizando benzeno como solvente. Chapman e Englert (1963) sintetizaram a mazdassantonina [31], irradiando a lumissantonina [23] em éter dietílico anidro. Porém, neste trabalho, a tentativa de síntese da mazdassantonina [31] teve como material de partida a α -santonina [9]. O esquema geral da reação está apresentado na Figura 13.



* BP = Baixa pressão; RQ = Reator de Quartzo

Figura 13: Esquema geral da síntese da mazdassantonina [31].

Visando a obtenção da mazdassantonina [31], a α -santonina [9] foi irradiada com luz ultravioleta, utilizando-se acetonitrila como solvente. A análise, por cromatografia em camada delgada (CCD), da mistura reacional resultante, evidenciou a formação de inúmeros produtos, não sendo possível o isolamento do composto [31].

Em uma nova tentativa de síntese, a reação foi interrompida antes que todo material de partida fosse consumido, objetivando a formação de menor quantidade de subprodutos, o que facilitaria o isolamento do composto [31]. A análise cromatográfica mostrou que realmente houve uma diminuição

acentuada na quantidade de subprodutos, sendo observado um ponto bastante definido na placa cromatográfica.

Após a purificação por cromatografia em coluna, o composto foi caracterizado por meio das espectroscopias no infravermelho, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , dos experimentos bidimensionais COSY e HETCOR e também dos dados da espectrometria de massas. A análise dos espectros revelou que não foi formada a mazdassantonina **[31]**, mas sim a lumissantonina **[23]**, que é um intermediário dessa reação, como visto na Figura 12.

Outra tentativa de síntese da mazdassantonina **[31]**, sob as mesmas condições reacionais, foi realizada. No entanto, para que houvesse a formação do composto **[31]** era necessário que o intermediário lumissantonina fosse totalmente consumido. Dessa forma vários subprodutos foram formados, não sendo possível o isolamento da mazdassantonina.

Nessa reação fotoquímica foi feito um estudo do efeito da polaridade do solvente no rendimento da reação. Quando se utilizou acetonitrila como solvente, a lumissantonina foi isolada como um sólido amarelo, com rendimento de 83%. Ao se utilizar benzeno, um solvente de menor polaridade, o rendimento da reação foi de 66%.

O espectro no infravermelho (Figura A13) da lumissantonina **[23]** apresentou bandas muito intensas em 1782 e 1699 cm^{-1} referentes aos estiramentos das carbonilas da lactona e do grupo cetona, respectivamente, e uma banda de baixa intensidade em 1570 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação dupla carbono-carbono.

No espectro de RMN de ^1H (Figura A14) de **[23]** observou-se simpletos em $\delta = 1,11$ e $1,22$ atribuídos aos hidrogênios metílicos H14 e H15, respectivamente, e um duplete em $\delta = 1,25$ ($J_{13,11} = 6,9$ Hz) referente ao hidrogênio metílico H13. Os hidrogênios da dupla ligação (H3 e H4) aparecem como dupletos devido ao acoplamento entre eles ($J_{3,4} = 5,7$ Hz).

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura A15) apresentou um sinal em $\delta = 77,89$ referente ao C6 desblindado pelo oxigênio e dois sinais em $\delta = 178,88$ e $206,91$ que correspondem às carbonilas da lactona e da cetona α,β - insaturada, respectivamente. Na região de carbono sp^2 (C=C) observou-se apenas dois sinais em $\delta = 131,68$ e $157,99$ que foram atribuídos a C3 e C4,

respectivamente, o que comprova que o composto sintetizado foi realmente a lumissantonina e não a mazdassantonina, já que esta apresenta quatro carbonos sp^2 (C=C).

Os átomos de hidrogênio e carbono do composto **[23]** foram atribuídos por meio da análise dos espectros bidimensionais COSY e HETCOR. O COSY mostra correlações entre hidrogênios que se acoplam, permitindo assim uma atribuição segura dos mesmos. O COSY (Figura A16) de **[23]** apresenta, por exemplo, correlação entre H6 e H7 e também entre H11 e H13. Já o espectro bidimensional HETCOR apresenta correlações entre hidrogênios e carbonos ligados entre si. No HETCOR (Figura A17) do composto **[23]** observa-se, por exemplo, correlação entre C6 e H6; C7 e H7, além de várias outras correlações significativas.

O mecanismo da fotoconversão da α -santonina **[9]** em mazdassantonina **[31]**, passando pelo intermediário lumissantonina **[23]**, foi proposto por Chapman e Englert (1963) e está apresentado na Figura 14.

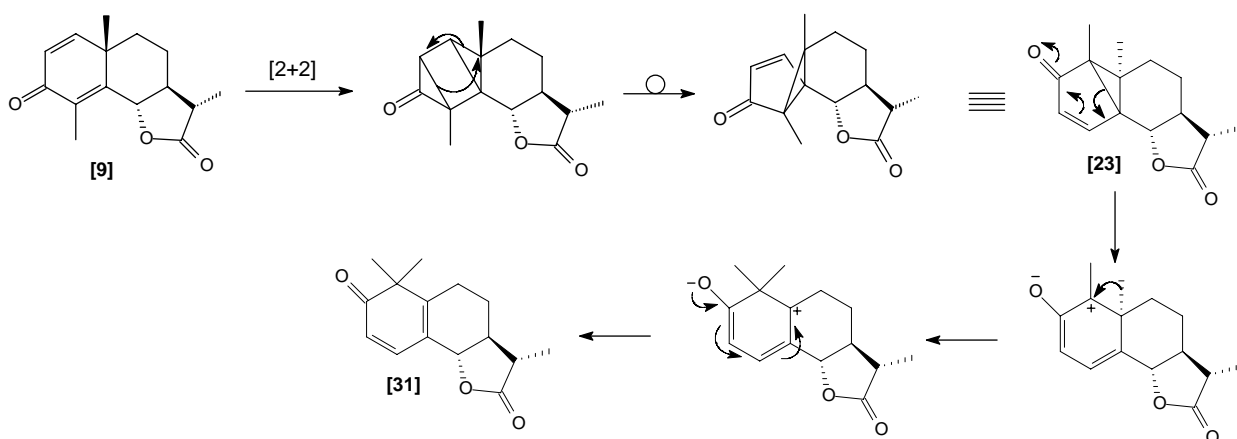


Figura 14: Mecanismo de formação da lumissantonina **[23]** e mazdassantonina **[31]**.

No mecanismo proposto, inicialmente ocorre uma reação de cicloadição [2+2] levando à formação de um intermediário que se rearranja e se converte na lumissantonina **[23]**. Em seguida, a lumissantonina sofre rearranjo, após absorver radiação UV, convertendo-se no composto **[31]**.

Os produtos obtidos pela fotoquímica da α -santonina [9] a 25 °C em diferentes condições, com seus respectivos rendimentos, estão listados na Tabela 1.

Tabela 1: Reação fotoquímica da α -santonina sob diversas condições

Condições			
Lâmpada de Hg	Reator	Solvente	Rendimento (%)/ composto
Alta Pressão (125 W)	Borossilicato	Ácido acético anidro	26/ [20]
Alta Pressão (125 W)	Borossilicato	Ácido acético/água (1:1)	44/ [21] e 32/ [22]
Baixa Pressão (4x15 W)	Quartzo	Acetonitrila	83/ [23]
Baixa Pressão (4x15 W)	Quartzo	Benzeno	66/ [23]

Analisando a Tabela 1, observamos que, variando-se as condições das reações fotoquímicas, tais como, solvente, fonte de radiação, tipo de reator, diferentes produtos foram obtidos, com diferentes rendimentos.

3.2. Redução com boroidreto de sódio (NaBH₄).

Os compostos **[28]** e **[30]** foram sintetizados de acordo com a metodologia descrita por ZHANG *et al.* (2005), que consiste em reduzir carbonilas cetônicas utilizando-se boroidreto de sódio como agente redutor. O boroidreto de sódio é um reagente seletivo que reduz apenas o grupo carbonílico da cetona, mantendo intactas as carbonilas da lactona e do grupo acetil. O esquema geral das reações de redução está apresentado na Figura 15.

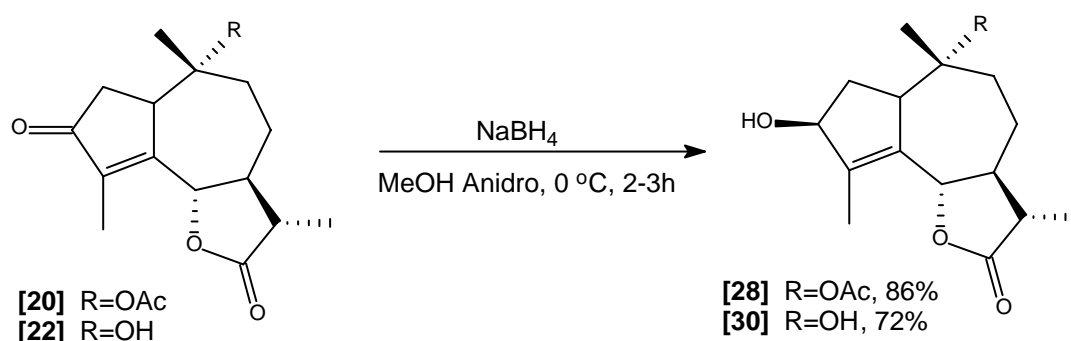


Figura 15: Esquema geral das reações de redução do grupo cetona para a obtenção dos compostos **[28]** e **[30]**.

A lactona **[28]** foi isolada como um sólido branco com rendimento de 86%. Sua estrutura foi confirmada por meio das espectroscopias no infravermelho (IV), RMN de ¹H, RMN de ¹³C, dos experimentos bidimensionais HMBC, NOESY bem como dos dados de espectrometria de massas. Analisando-se o espectro no infravermelho (Figura A19), observou-se a presença de uma banda larga em 3436 cm⁻¹, referente ao estiramento de OH de álcool, e a ausência da banda em 1707 cm⁻¹, atribuída à carbonila da cetona, o que confirma que a reação realmente se processou.

No espectro de RMN de ¹H (Figura A20), o multipletto na faixa de $\delta = 4,54\text{--}4,59$, referente ao hidrogênio H3, é um sinal importante para confirmação da estrutura do composto **[28]**. O hidrogênio H2 aparece como um duplo duplo duplete (ddd), em $\delta = 1,57$, devido ao acoplamento geminal com o hidrogênio H2' ($J_{2,2'} = 14,0$ Hz), e ao acoplamento vicinal com H1 e H3 ($J_{2,1} \cong J_{2,3} \cong 6,4$

Hz). É interessante notar a grande diferença de deslocamento químico dos sinais relativos aos hidrogênios H2 e H2', que se deve ao fato da hidroxila presente estar blindando o hidrogênio H2. Já no espectro de RMN de ^{13}C (Figura A21), observou-se uma mudança no deslocamento químico do sinal referente ao carbono 3 ($\delta = 207,00$ para $\delta = 78,16$), evidenciando que a carbonila foi reduzida.

Todas as atribuições de hidrogênios e carbonos da molécula foram confirmadas por meio da análise do experimento bidimensional HMBC (Figura A22).

A estereoquímica no carbono C3 foi proposta com base no ataque preferencial do hidreto à face menos impedida da molécula [20]. A análise da conformação de mais baixa energia do composto [20] (Figura 16), obtida por meio de cálculos feitos no programa PCMODEL (versão 9.1), mostrou que a face menos impedida da molécula é a face α . Logo o composto [28] é o isômero 3 β -OH.

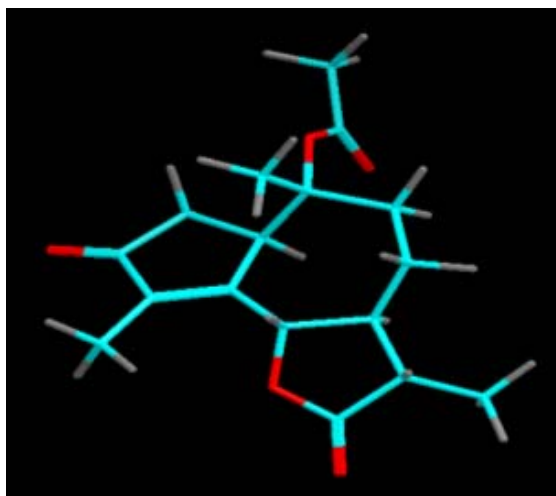


Figura 16. Conformação de menor energia para o composto [20], calculada pelo programa PCMODEL (versão 9.1).

A estereoquímica no carbono 3 foi confirmada pela análise do mapa de contorno NOESY (Figura A23) do composto [28]. O NOESY apresentou uma correlação intensa entre os hidrogênios H3 e H2', evidenciando que H3, assim como H2', é um hidrogênio α .

O composto **[30]** também foi obtido como um sólido branco, com rendimento de 72%.

Analisando o espectro no infravermelho da lactona **[30]** (Figura A25), observou-se a ausência da banda em 1699 cm^{-1} correspondente à carbonila da cetona e o aumento da intensidade da banda em 3389 cm^{-1} , relativa ao estiramento das hidroxilas do composto.

Assim como na caracterização de **[28]**, os sinais correspondentes ao hidrogênio H3 e ao carbono C3, são importantes para a confirmação da estrutura do composto **[30]**, já que a reação de redução ocorre no carbono C3.

A estereoquímica no carbono C3 também foi proposta com base no maior impedimento da face α da molécula. Logo o composto **[30]** é o isômero 3 β -OH.

Foram realizadas reações de substituição nucleofílica, com o objetivo de adicionar um grupo crotonila aos compostos **[22]** e **[28]**, e posteriormente avaliar a influência desse grupo na atividade biológica sobre plantas. Segundo Macias *et al.* (1996), a presença de grupos que podem reagir com nucleófilos (como por exemplo, o éster α , β -insaturado presente nas moléculas **[29]** e **[32]**) é um dos fatores fundamentais para que o composto apresente atividade fitotóxica. O esquema geral das reações está apresentado na Figura 17.

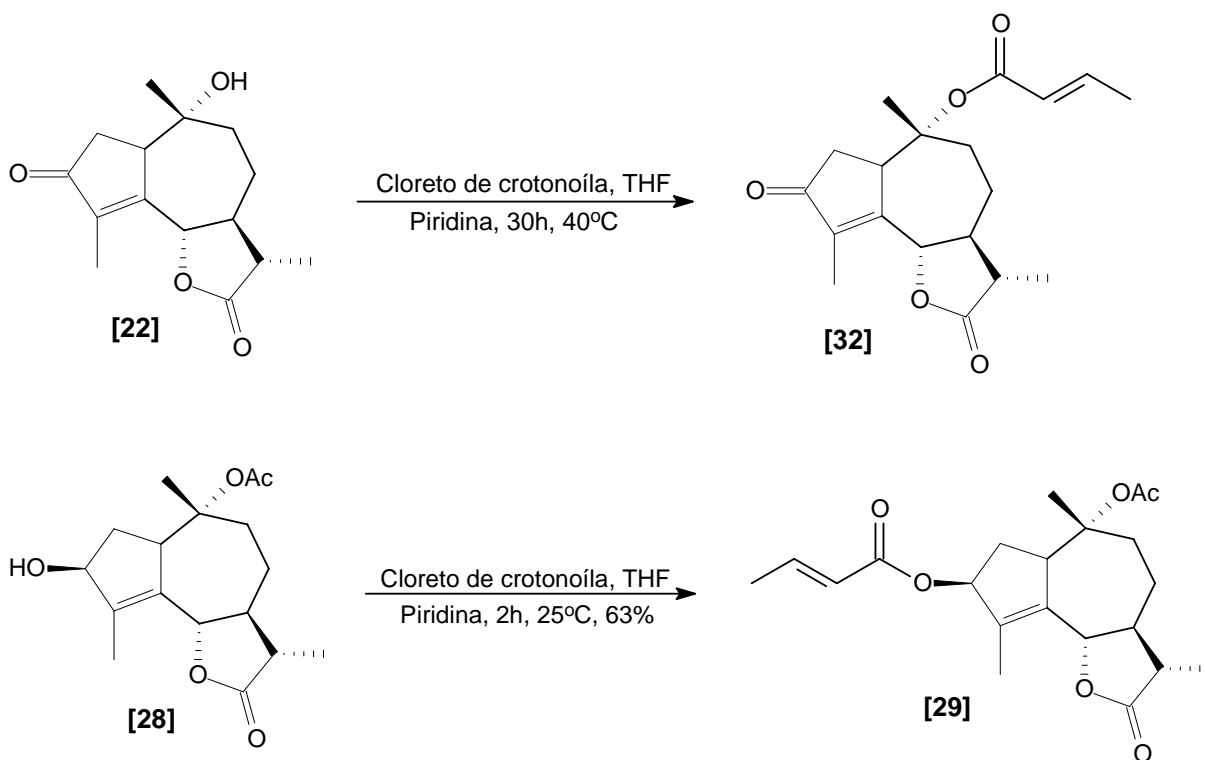


Figura 17: Esquema geral das reações de esterificação para obtenção dos compostos [32] e [29].

A reação de esterificação do composto [22] para obtenção do composto [32], nas condições apresentadas na Figura 17, não ocorreu. O fato do composto [22] ser um álcool terciário, o que resulta em grande impedimento à entrada do grupo volumoso crotonil, pode explicar o insucesso da reação.

Ao se submeter o álcool secundário [28] à reação de esterificação com cloreto de crotonila na presença de piridina, o composto [29] foi produzido com rendimento de 63%, sendo isolado como um sólido branco com temperatura de fusão variando na faixa de 146,9-147,3 °C, o que comprova o alto grau de pureza do composto.

O composto [29] teve sua estrutura confirmada por meio das espectroscopias no infravermelho (IV), RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , do experimento em duas dimensões HMBC e por meio da espectrometria de massas.

O espectro no infravermelho (Figura 18) apresentou uma banda em 1779 cm^{-1} referente ao estiramento da carbonila da lactona e uma banda

intensa em 1720 cm^{-1} , onde se observou a superposição dos sinais correspondentes às carbonilas do grupo crotonil e acetil. A banda referente ao estiramento da dupla ligação carbono-carbono do grupo crotonil aparece em 1655 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H do composto **[29]** (Figura 19) observou-se um duplo duplete (dd) em $\delta = 1,90$ referente aos hidrogênios alílicos H_4'' que se acoplam vicinalmente com H_3'' ($J_{4'',3''} = 6,9\text{ Hz}$) e à longa distância com H_2'' ($J_{4'',2''} = 1,7\text{ Hz}$). Outro sinal observado no espectro foi um duplo quarteto (dq) em $\delta = 7,00$ correspondente ao hidrogênio H_3'' , que, além de se acoplar com H_4'' , se acopla também com H_2'' ($J_{3'',2''} = 13,8\text{ Hz}$). A presença desses sinais evidencia a adição do grupo crotonila.

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 20) apresentou um sinal em $\delta = 18,00$ referente ao C_4'' e dois sinais em $\delta = 122,74$ e $144,99$ que correspondem aos carbonos sp^2 do grupo crotonila. Os sinais referentes às carbonilas da lactona, do grupo acetil e do grupo crotonila aparecem em $\delta = 177,89$, $170,29$ e $166,24$, respectivamente.

As atribuições de carbonos e hidrogênios foram feitas com base na análise do mapa de contorno HMBC (Figura 21), com exceção dos hidrogênios H_2'' e H_3'' , que foram atribuídos pela análise de suas constantes de acoplamento (J). Analisando a estrutura do composto **[29]**, observamos que H_2'' poderá se acoplar aos hidrogênios alílicos H_4'' . Como esse acoplamento ocorre à longa distância, espera-se que o valor da constante de acoplamento seja pequeno. Dessa forma, o duplo quarteto (dq) em $\delta 5,86$ com $J_{2'',4''} = 1,7\text{ Hz}$ foi atribuído ao hidrogênio H_2'' , enquanto o duplo quarteto (dq) em $\delta 7,00$, com valores de J maiores ($J_{3'',2''} = 13,8\text{ Hz}$, $J_{3'',4''} = 6,9\text{ Hz}$) foi atribuído ao hidrogênio H_3'' .

A massa molecular do composto **[29]** foi confirmada por meio do espectro de massas (Figura 22), que apresentou o pico do íon molecular em $m/z = 376$. Outro pico importante para a confirmação da estrutura de **[29]** é o pico base em $m/z = 69$, que corresponde ao grupo crotonila da molécula (Figura 23).

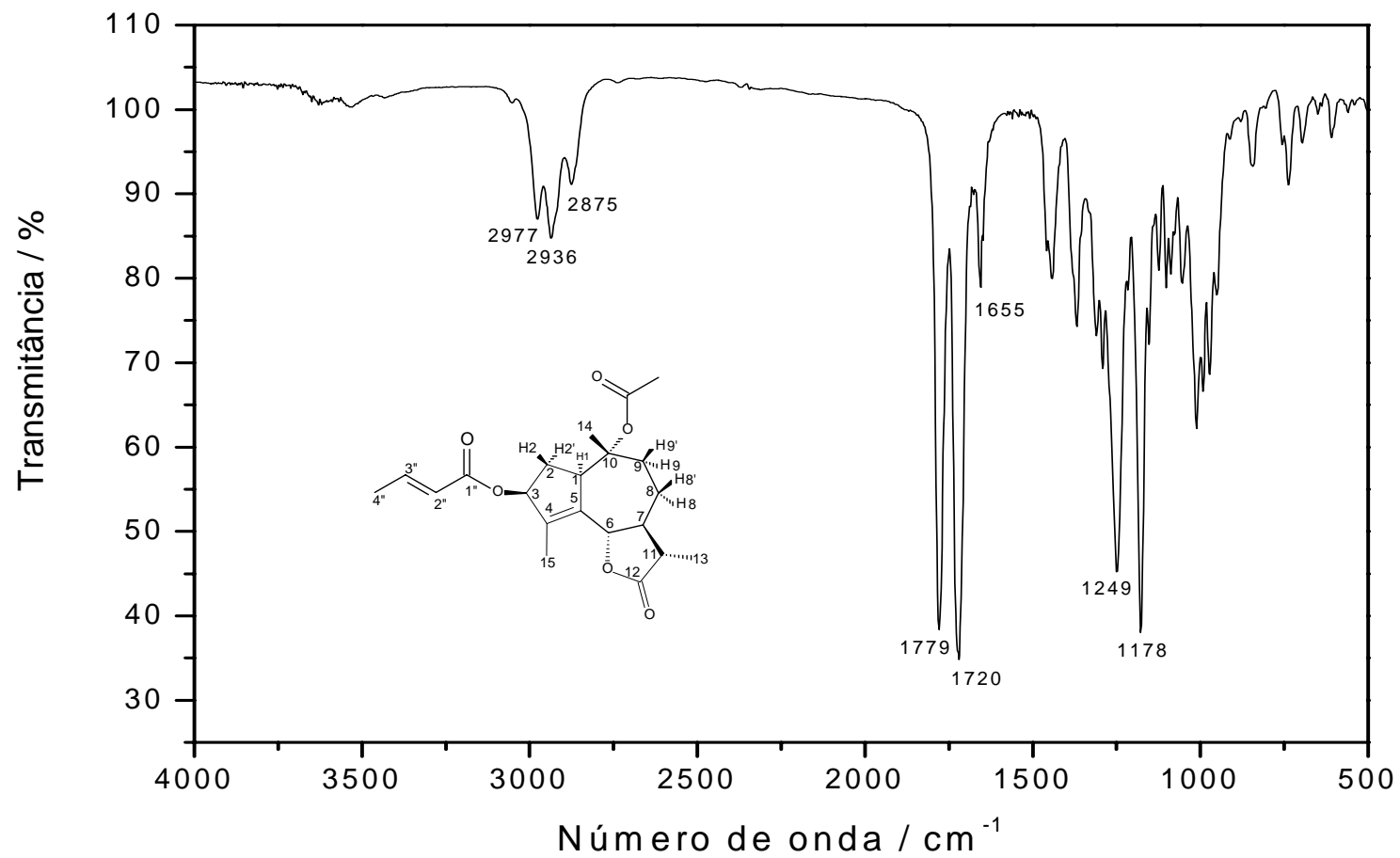


Figura 18: Espectro no infravermelho (IV) do composto [29].

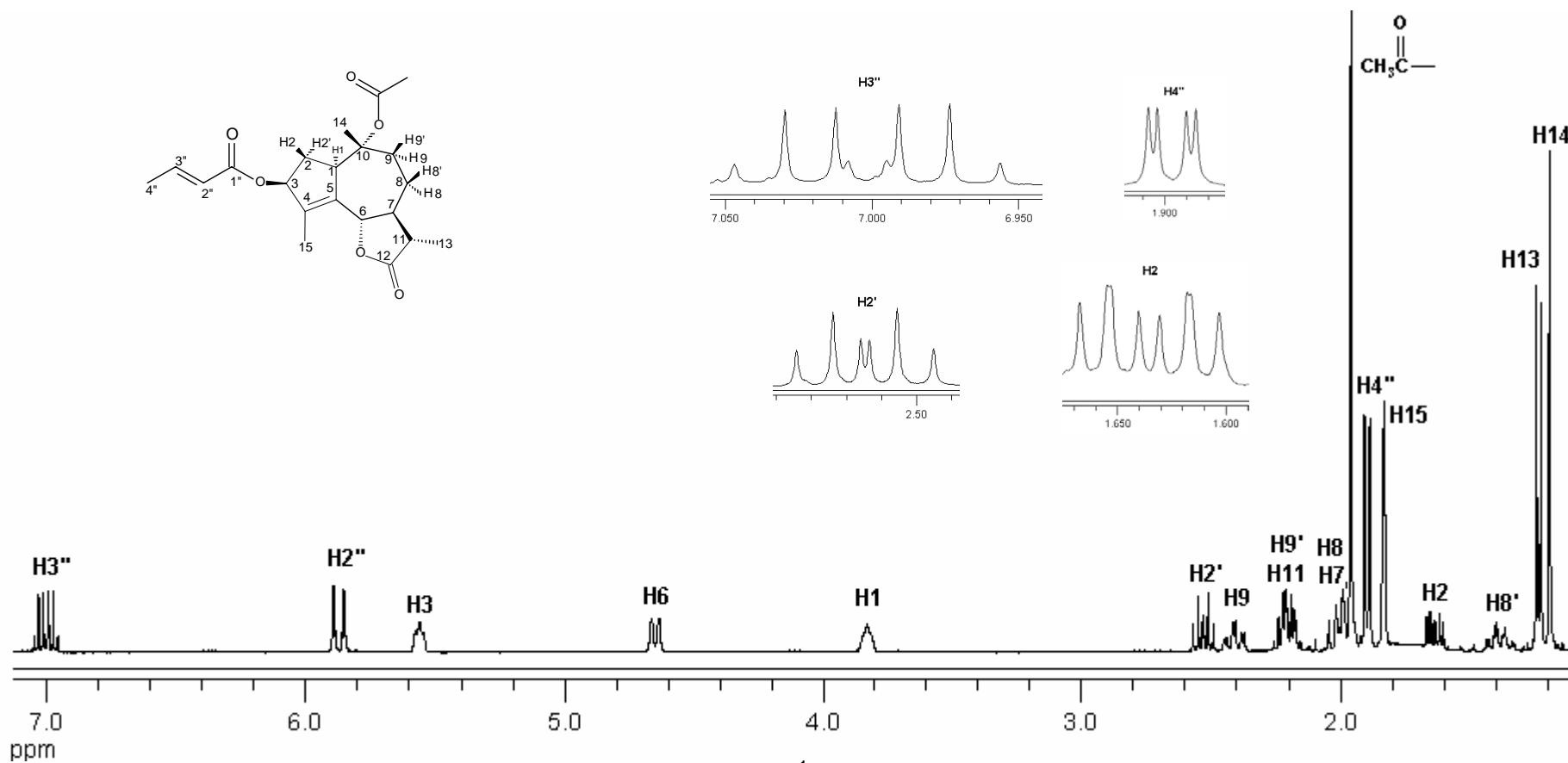


Figura 19: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto [29].

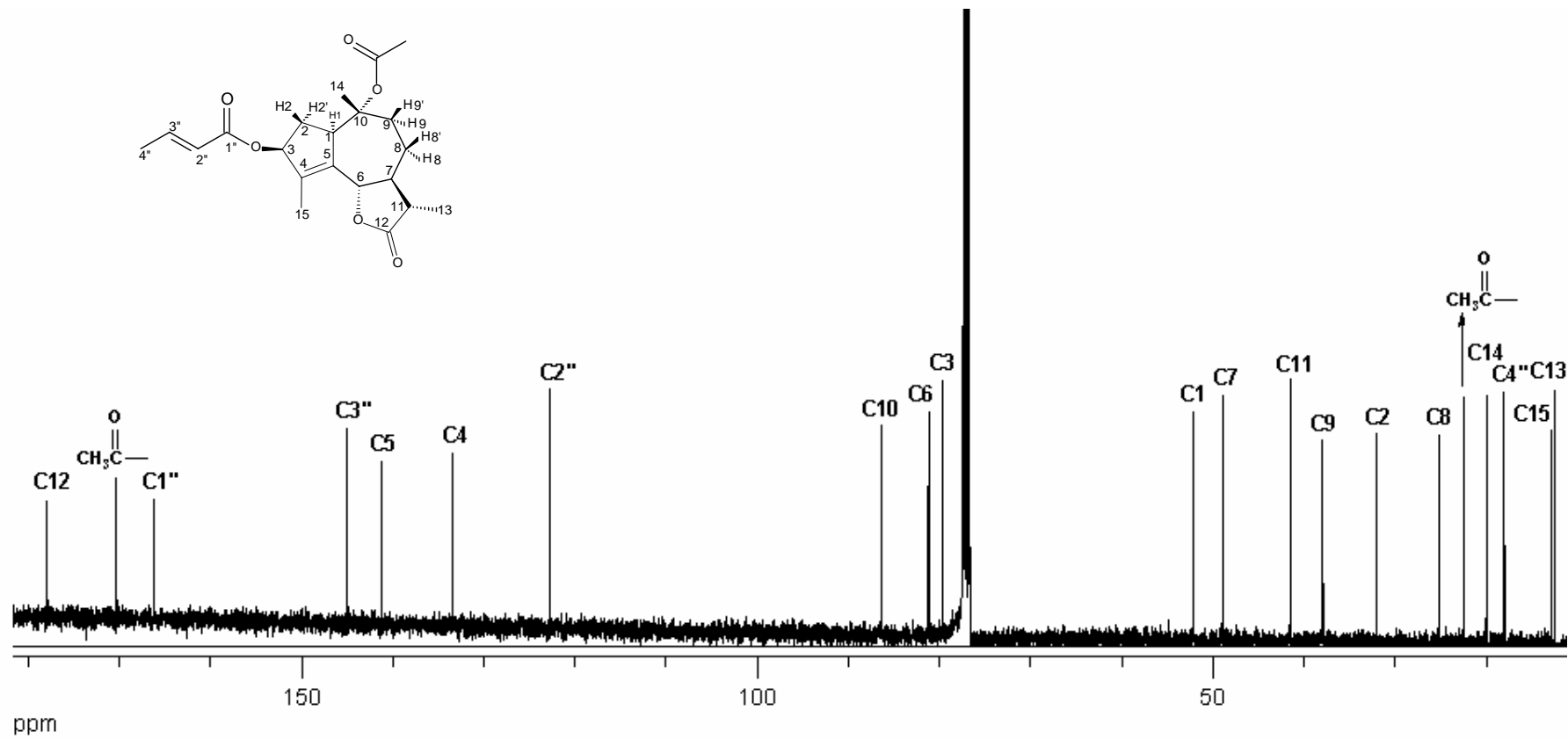


Figura 20: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto [29].

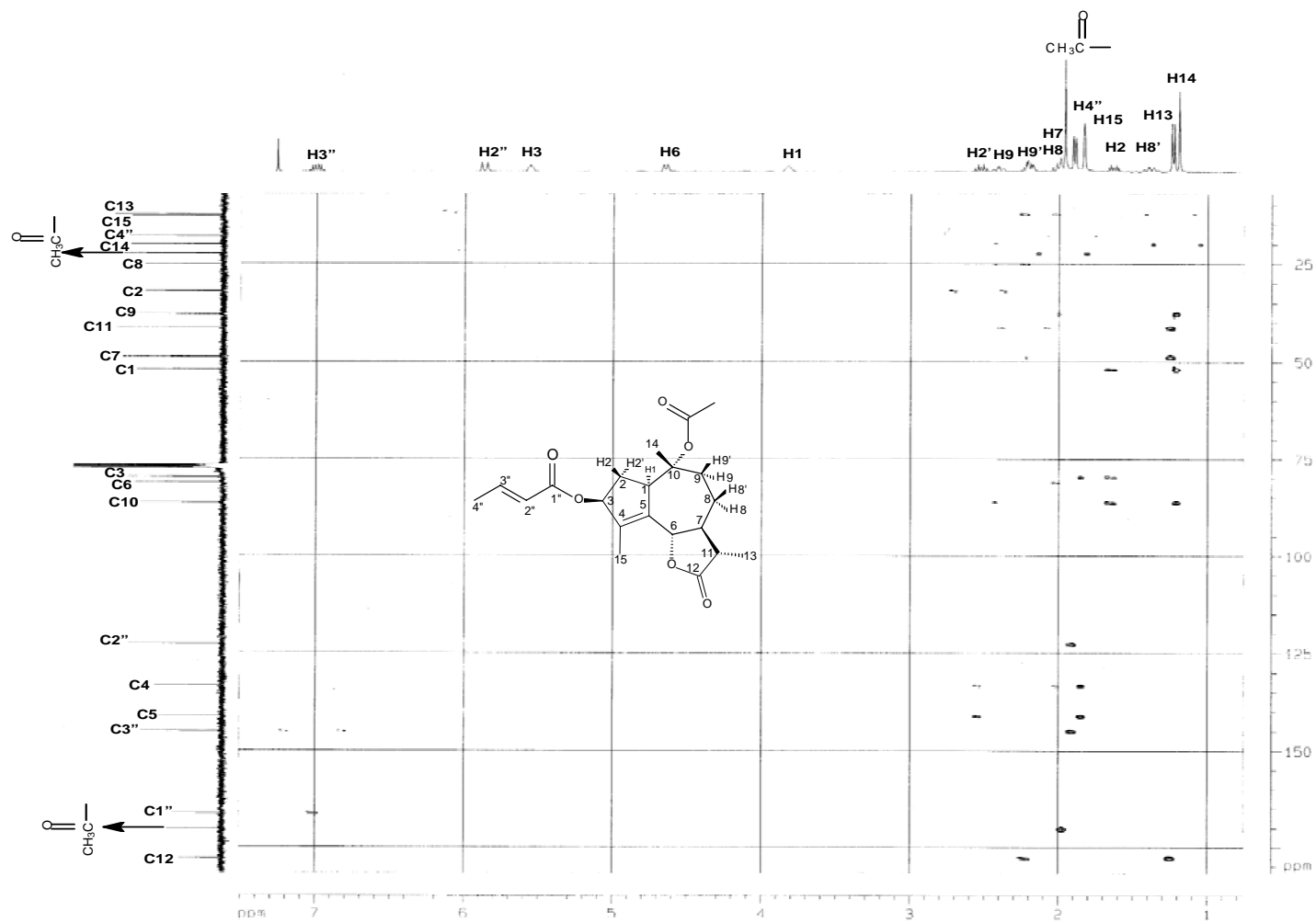


Figura 21: Mapa de Contornos HMBC do composto [29].

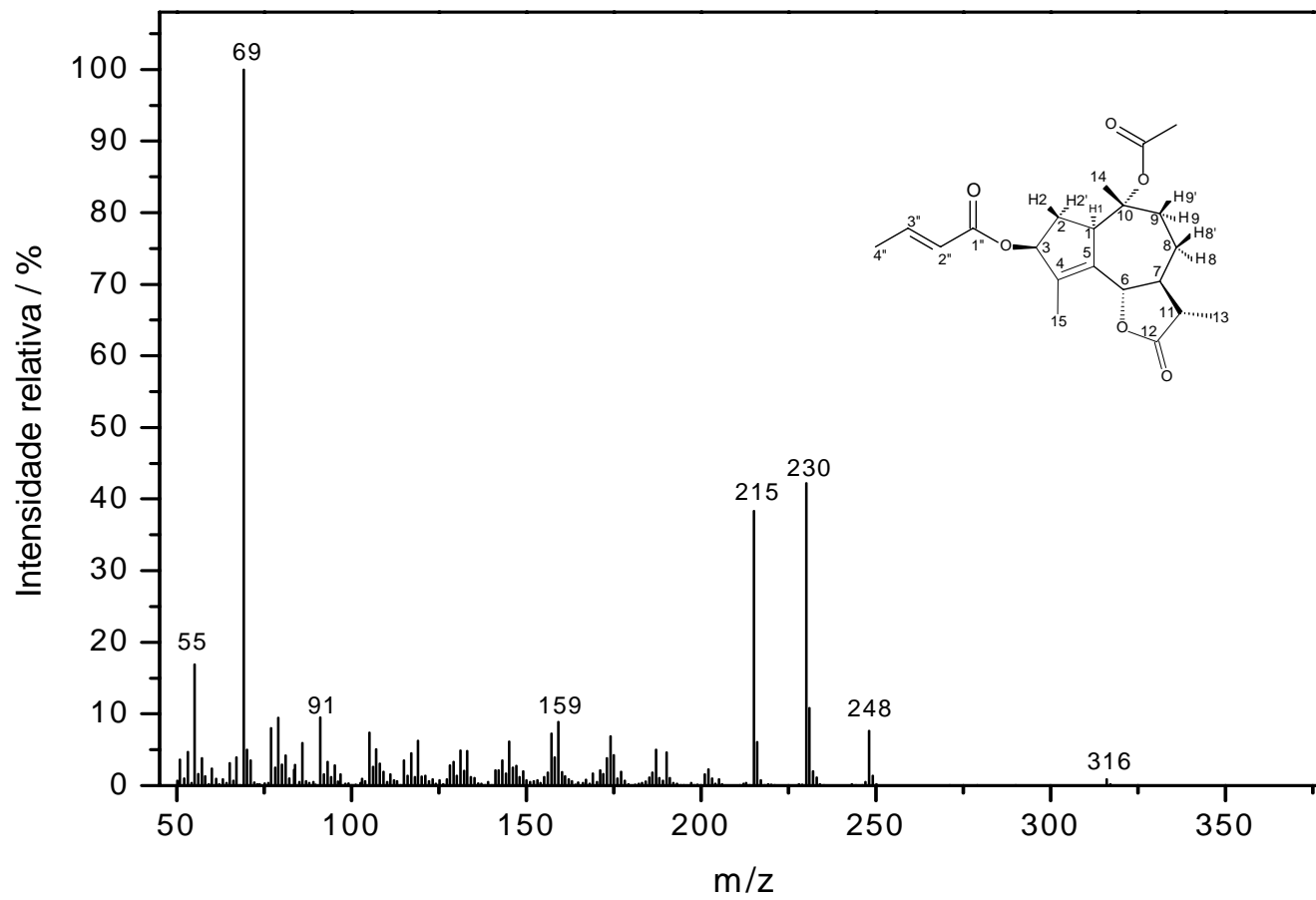


Figura 22: Espectro de massas do composto [29].

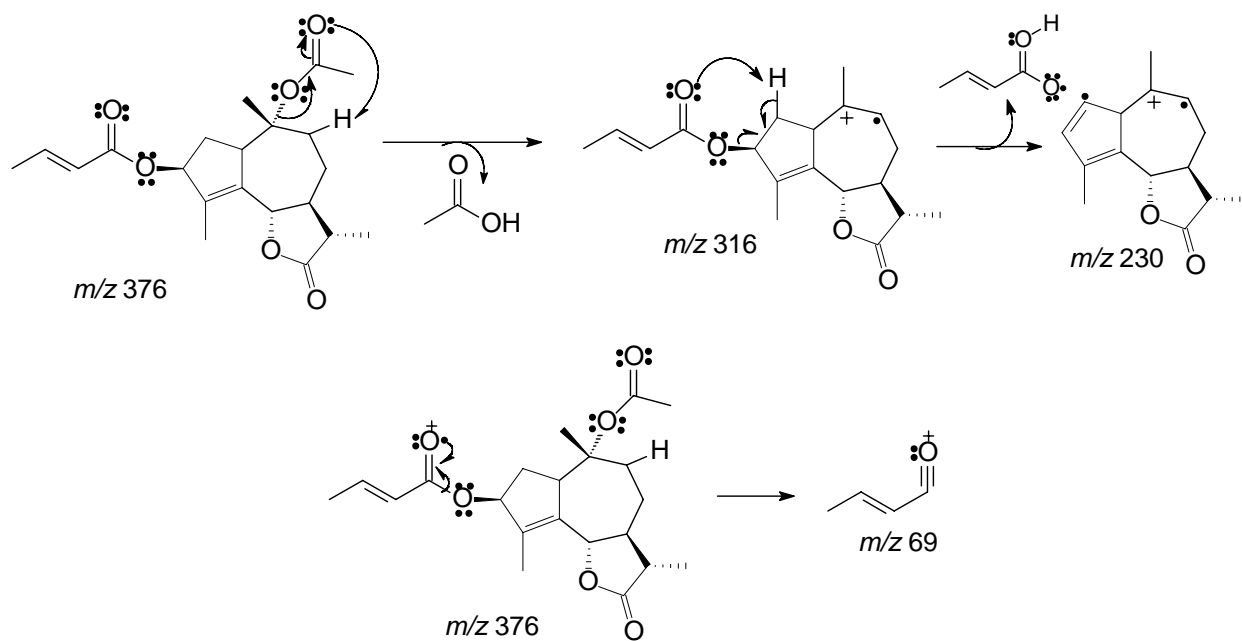


Figura 23: Proposta mecanística de fragmentação do composto [29].

3.3. Síntese da α -metileno- γ -butirolactona [25] por eliminação intramolecular do grupo selenóxido.

Para a síntese da α -metileno- γ -butirolactona [25] foi necessário, inicialmente, obter a lactona [24], que possui um grupo PhSe- na posição α à carbonila lactônica.

O composto [24] foi sintetizado pela reação da α -santonina [9] com o cloreto de fenilselênio (PhSeCl), na presença de diisopropilamideto de lítio (LDA) produzido *in situ*, pela reação da diisopropilamina (DIPA) com butillítio previamente titulado. A reação foi mantida a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e sob atmosfera de nitrogênio (Figura 24)..

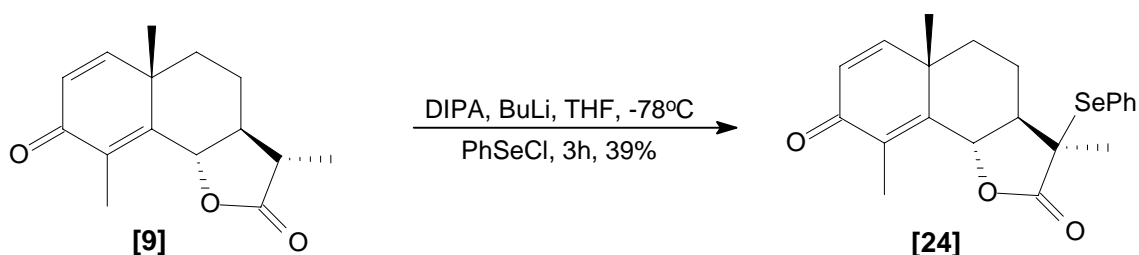


Figura 24: Esquema geral da síntese do composto [24].

A lactona [24] foi isolada como um sólido branco cristalino com rendimento de 39% e teve sua estrutura confirmada por meio das espectroscopias no infravermelho (IV), RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , dos experimentos em duas dimensões HMBC e NOESY e por meio da espectrometria de massas. O espectro no infravermelho (Figura A31) apresentou duas bandas em 693 e 742 cm^{-1} , referentes à deformação angular das ligações $=\text{C-H}$ do anel aromático monossustituído; bandas em 1769 e 1665 cm^{-1} correspondentes à carbonila da lactona e da cetona α , β -insaturada, respectivamente; e bandas em 1636 e 1615 cm^{-1} que foram atribuídas aos estiramentos dos carbonos sp^2 vizinhos à carbonila da cetona.

O espectro de RMN de ^1H (Figura A32) apresentou sinais na região de $\delta = 7,35$ a $7,65$, que comprovam a presença do anel aromático na estrutura do composto [24]: observou-se um tripleto em $\delta 7,35$ ($J_{3',2'} = J_{3',4'} = 7,3$) referente

aos hidrogênios equivalentes H3' e H5'; um tripleto em $\delta = 7,45$ correspondente ao hidrogênio H4'; e um duplete em $\delta 7,65$ referente aos hidrogênios equivalentes H2' e H6'.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura A33), os sinais referentes aos carbonos do anel aromático aparecem em $\delta = 123,94$ (C1'), 129,24 (C2', C6'), 130,03 (C4') e 138,22 (C3', C5'). Os sinais das carbonilas da lactona e da cetona α,β -insaturada aparecem em $\delta = 174,72$ e 186,15, respectivamente.

A massa molecular do composto **[24]** foi confirmada por meio do espectro de massas (Figura A36), que apresentou o pico do íon molecular em $m/z = 402$.

Como comentado anteriormente, o diisopropilamido de lítio (LDA) é produzido *in situ*, pela reação da diisopropilamina com butillítio. O LDA presente no meio reacional remove o hidrogênio α à carbonila lactônica da α -santonina **[9]**, produzindo o enolato de lítio, que reage com o cloreto de fenilselênio, levando à formação do composto **[24]**. O mecanismo dessa reação está apresentado na Figura 25.

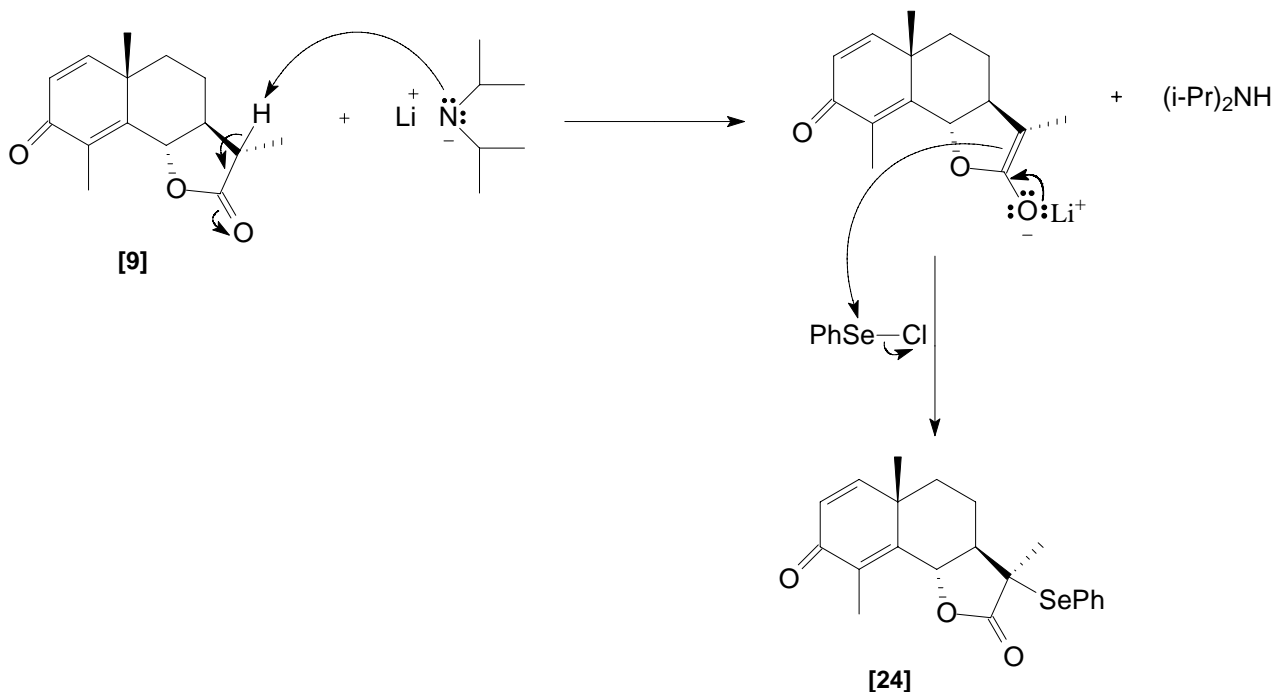


Figura 25: Mecanismo de formação do composto **[24]**.

Visando a síntese da α -metileno- γ -butirolactona **[25]**, o composto **[24]** foi submetido à reação de oxidação com H_2O_2 30% em presença de ácido acético, a 0°C (Figura 26).

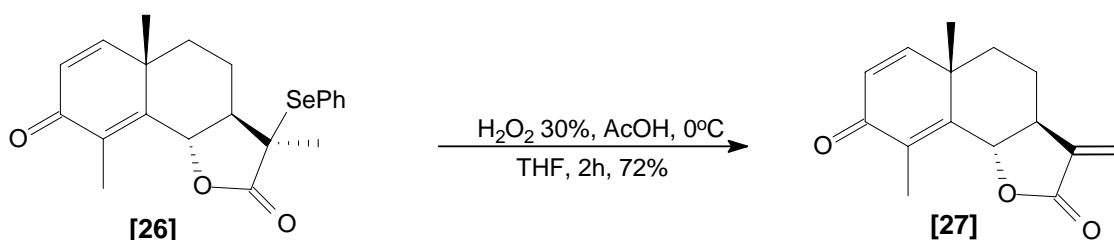


Figura 26: Esquema geral da reação de oxidação para obtenção do composto **[25]**.

A lactona **[25]** foi obtida como um sólido amarelo, com rendimento de 72%. Sua estrutura foi confirmada por meio das espectroscopias no infravermelho (IV), RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , do experimento bidimensional HMBC, bem como dos dados da espectrometria de massas. No espectro no infravermelho (Figura A37) observou-se que os sinais correspondentes ao estiramento das ligações $\text{C}=\text{C}$ aparecem em 1615 e 1635 cm^{-1} . As bandas referentes à carbonila da lactona e da cetona aparecem em 1777 e 1662 cm^{-1} , respectivamente.

Na análise do espectro de RMN de ^1H (Figura A38) observou-se a ausência dos sinais na região de $\delta = 7,35$ a $7,65$ referentes aos hidrogênios do anel aromático e a presença de dois dupletos em $\delta = 5,56$ e $6,24$ ($J_{13,13'} = 2,9$ Hz), que correspondem, respectivamente, aos hidrogênios H_{13} e $\text{H}_{13'}$ da ligação dupla exocíclica, o que comprova a formação do composto **[25]**.

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura A39) apresentou sinais em $\delta = 119,61$ e $137,56$ referentes aos carbonos C_{13} e C_{11} , respectivamente, e sinais em $\delta = 169,04$ e $186,15$, correspondentes à carbonila da lactona e da cetona, respectivamente.

A massa molecular do composto **[25]** foi confirmada por meio do espectro de massas (Figura A41), que apresentou o pico do íon molecular com intensidade de 45% em $m/z = 244$.

Mecanicamente, duas etapas são envolvidas na conversão da lactona com grupo α -fenilselênio na lactona α,β -insaturada **[25]**. A primeira etapa é uma oxidação provocada pelo peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e a segunda é

uma eliminação intramolecular espontânea, na qual o átomo de oxigênio de carga negativa ligado ao átomo de selênio age como base. O mecanismo da reação está ilustrado na Figura 27.

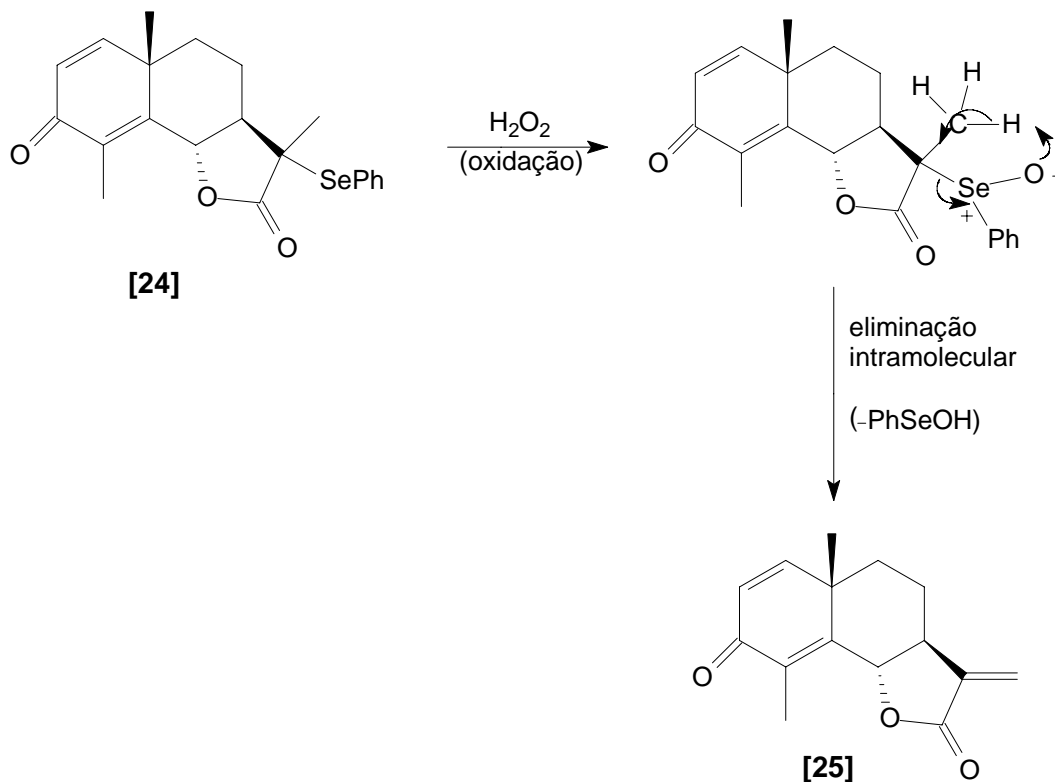


Figura 27: Mecanismo de formação da lactona α, β insaturada [25].

Objetivando a síntese do composto [26], o composto [25] foi submetido à reação fotoquímica, na qual se utilizou reator de quartzo e lâmpadas de vapor de mercúrio de baixa pressão e ácido acético anidro como solvente (Figura 28).

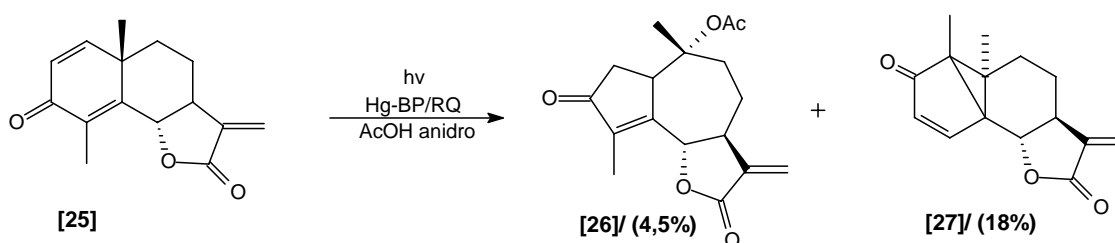


Figura 28: Esquema geral da síntese dos compostos [26] e [27].

O composto **[26]** foi isolado como um sólido branco cristalino com rendimento de 4,5%, juntamente com o composto **[27]**, obtido como um sólido amarelo com rendimento de 18%.

O composto **[26]** foi caracterizado por meio das espectroscopias no infravermelho, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , dos experimentos bidimensionais HMBC e NOESY e também dos dados da espectrometria de massas. O espectro no infravermelho (Figura A42) apresentou bandas de absorção em 1705, 1727 e 1771 cm^{-1} referentes às carbonilas da cetona, do grupo acetil e da lactona α,β -insaturada, respectivamente. A banda de absorção correspondente ao estiramento da ligação C=C vizinha à carbonila da lactona aparece em 1645 cm^{-1} .

O espectro de RMN de ^1H (Figura A43) apresentou simpletos em $\delta = 1,10, 1,95$ e $2,01$ correspondentes às metilas H14, H15 e à metila do grupo acetil, respectivamente; dois dupletos em $\delta 5,61$ e $6,33$, referentes aos hidrogênios (H13 e H13') da dupla ligação exocíclica; dois dupletos duplos em $\delta 2,43$ e $2,54$, que foram atribuídos aos hidrogênios H2' e H2, que apresentaram um acoplamento geminal ($J_{2,2'} = 19,3$ Hz) e um acoplamento vicinal com H1 ($J_{2,1} = 6,2$ Hz; $J_{2',1} = 2,1$ Hz); e também um duplete triplo referente ao hidrogênio H9- α , que apresentou um acoplamento geminal com H9' ($J_{9,9'} = 13,4$ Hz) e um acoplamento vicinal com H8 e H8' ($J_{9,8} = J_{9,8'} = 4,4$). A atribuição de H9 como um hidrogênio α foi feita com base na análise do experimento bidimensional NOESY (Figura A44), onde se observou uma correlação entre o hidrogênio H1- α e H9.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C (Figura A45) do composto observou-se sinais em $\delta = 120,83$ (C13), $137,58$ (C11), $143,21$ (C4), e $160,30$ (C5) que foram atribuídos aos carbonos de dupla ligação C=C e também sinais em $\delta = 168,60, 170,35$ e $206,81$ referentes às carbonilas da lactona, do grupo acetil e da cetona, respectivamente.

A massa molecular do composto **[26]** foi confirmada por meio do espectro de massas (Figura A47), que apresentou o pico do íon molecular em $m/z = 304$.

O composto **[27]** também foi caracterizado por meio das espectroscopias no infravermelho, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C , dos experimentos bidimensionais HMBC e NOESY e dos dados da espectrometria de massas.

O espectro no infravermelho do composto **[27]** (Figura 29) apresentou bandas muito intensas em 1775 e 1698 cm^{-1} referentes aos estiramentos das carbonilas da lactona e do grupo cetona, respectivamente, e uma banda de baixa intensidade em 1568 cm^{-1} correspondente ao estiramento da dupla ligação exocíclica.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 30) observou-se simpletos em $\delta= 1,17$ e $1,25$ atribuídos aos hidrogênios metílicos H14 e H15 respectivamente; um duplete em $\delta= 3,82$ ($J_{6,7} = 11,2$ Hz) referente ao hidrogênio H6 desblindado pelo oxigênio adjacente; dois dupletos em $\delta= 6,06$ e $7,65$ ($J_{3,4} = 5,8$ Hz), correspondentes aos hidrogênios H3 e H4, e dois dupletos em $\delta 5,50$ e $6,19$ ($J_{13,13'} = 3,1$ Hz) referentes aos hidrogênios H13 e H13' da dupla ligação exocíclica.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C do composto (Figura 31) observou-se sinais em $\delta= 119,24$ (C13), $131,49$ (C3), $138,36$, (C11), e $157,10$ (C4) que foram atribuídos aos carbonos de dupla ligação C=C e também sinais em $\delta = 170,00$, e $206,40$ referentes às carbonilas da lactona, e do grupo cetona, respectivamente.

Todos os átomos de hidrogênio e carbono tiveram suas atribuições confirmadas por meio da análise dos experimentos bidimensionais NOESY (Figura 32) e HMBC (Figura 33)

A massa molecular do composto **[27]** foi confirmada por meio do espectro de massas (Figura 34), que apresentou o pico do íon molecular com intensidade de 30% em $m/z = 244$.

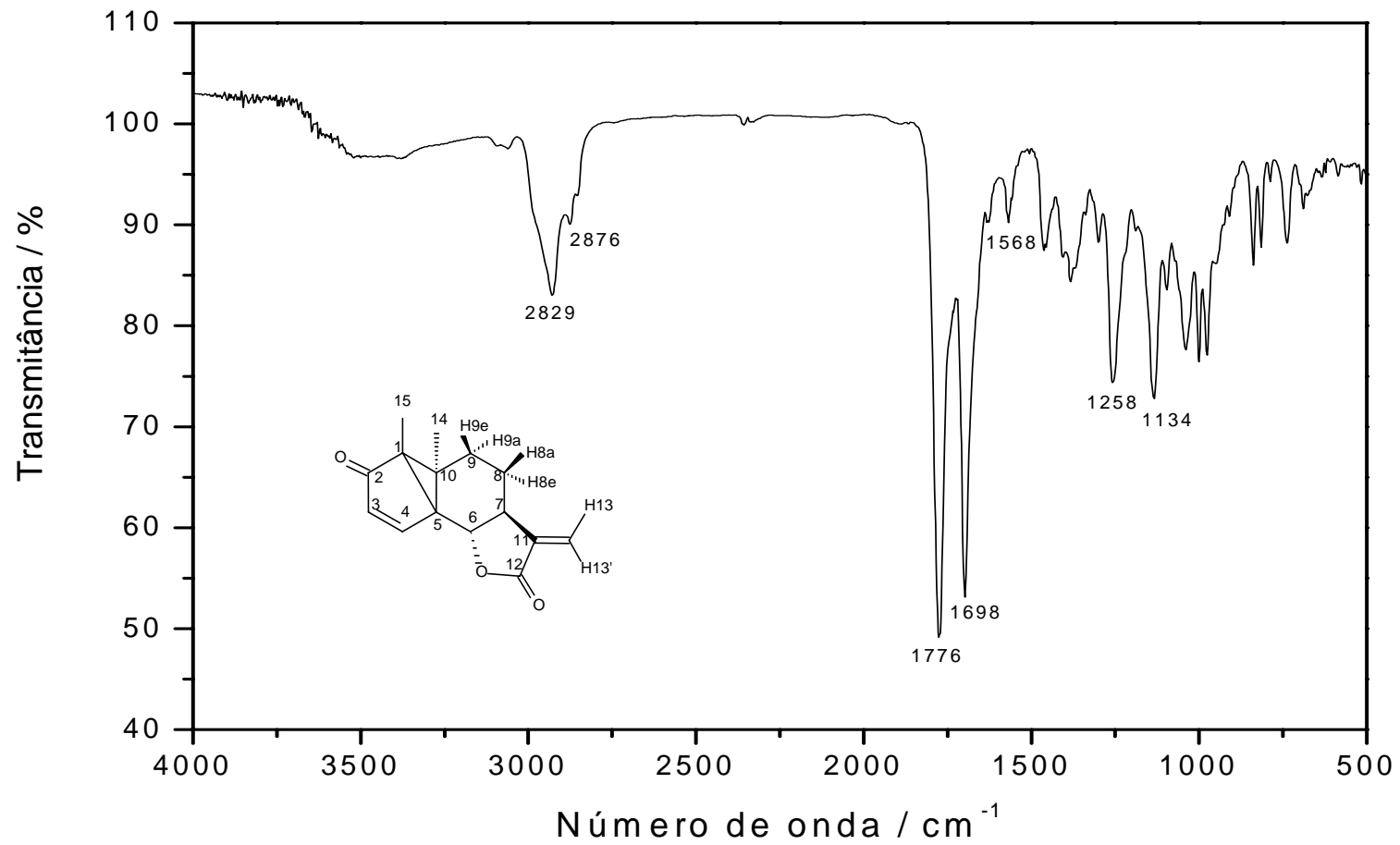


Figura 29: Espectro no infravermelho (IV) do composto [27].

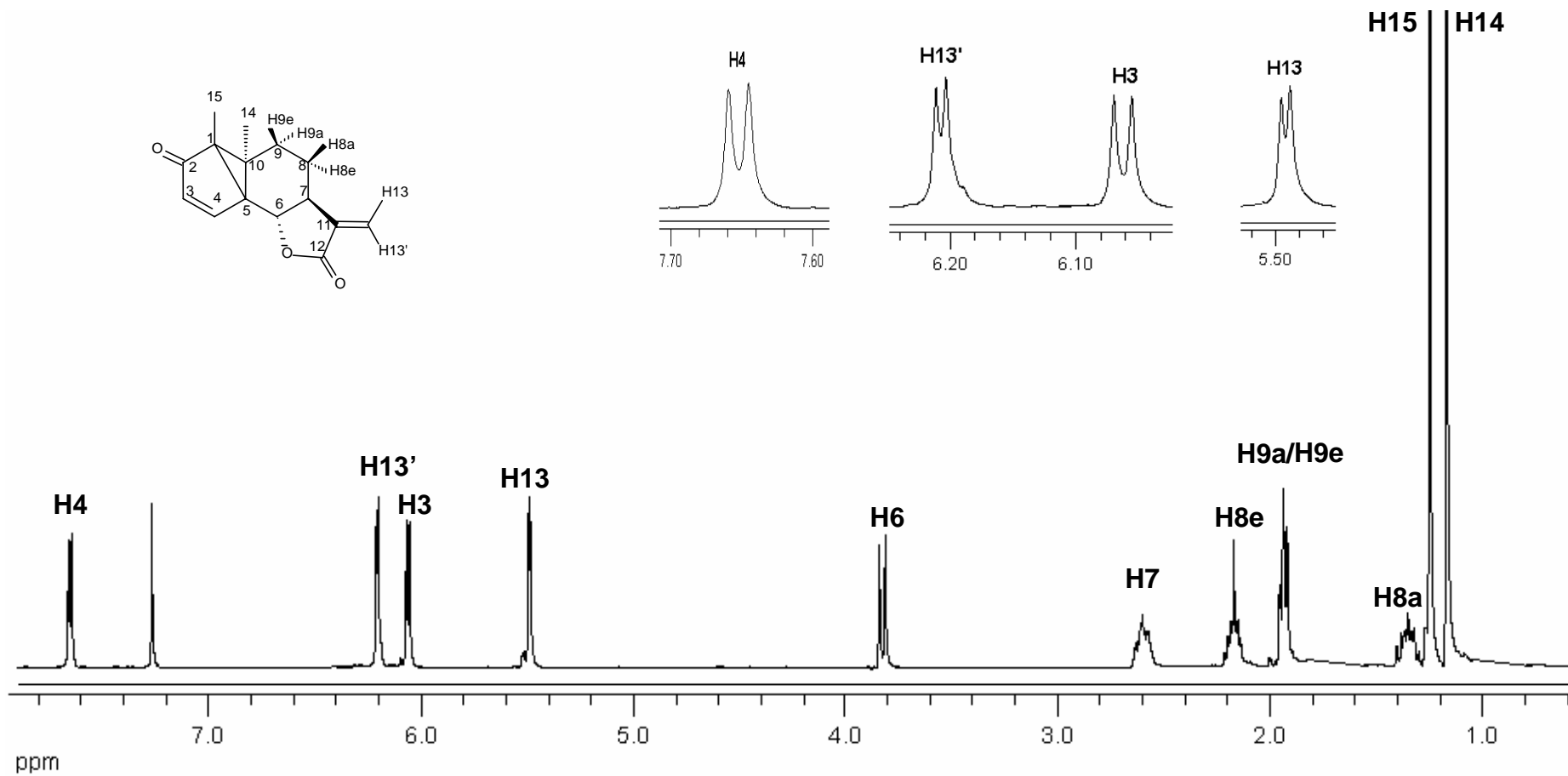


Figura 30: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto [27].

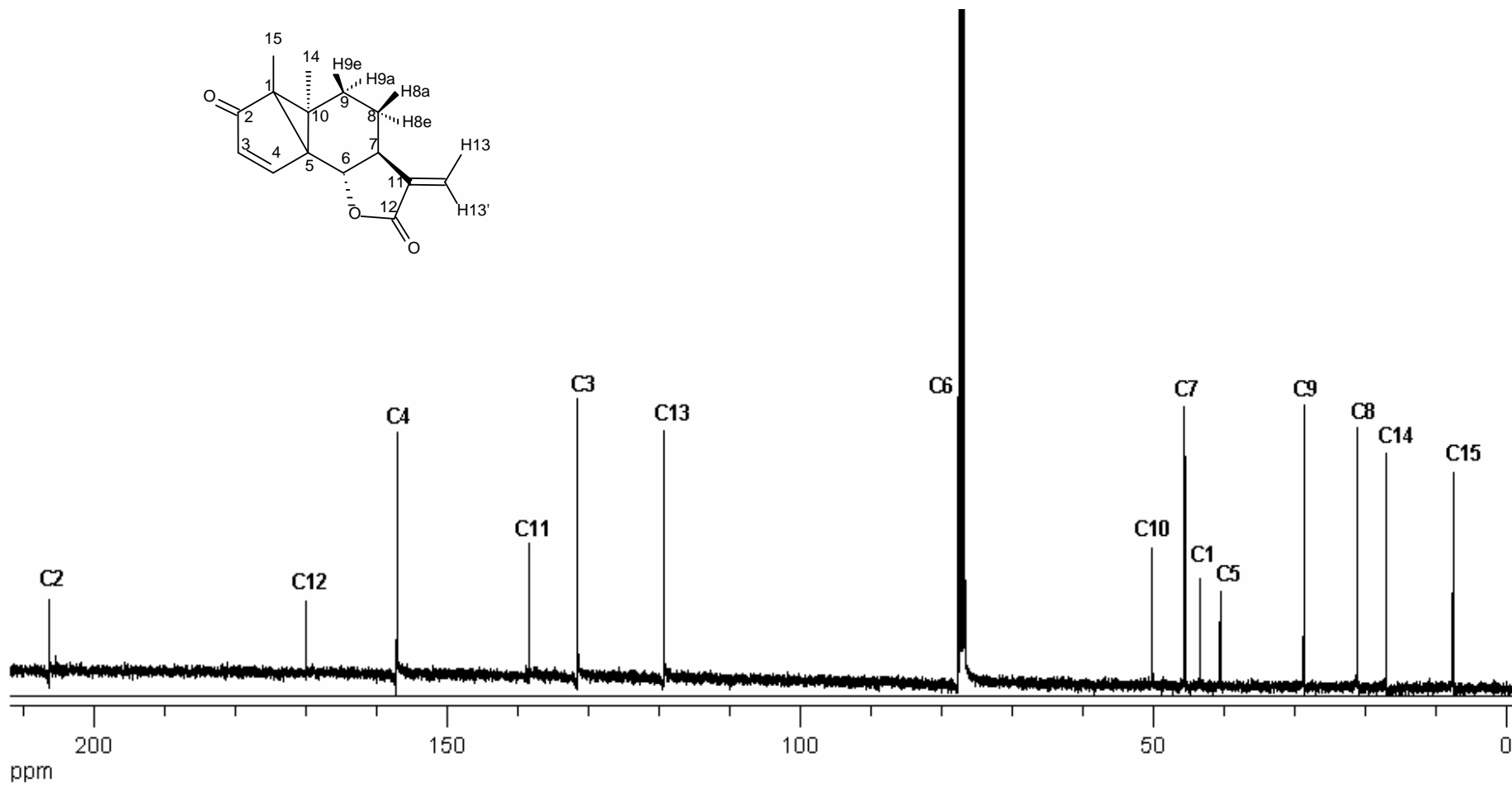


Figura 31: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto [27].

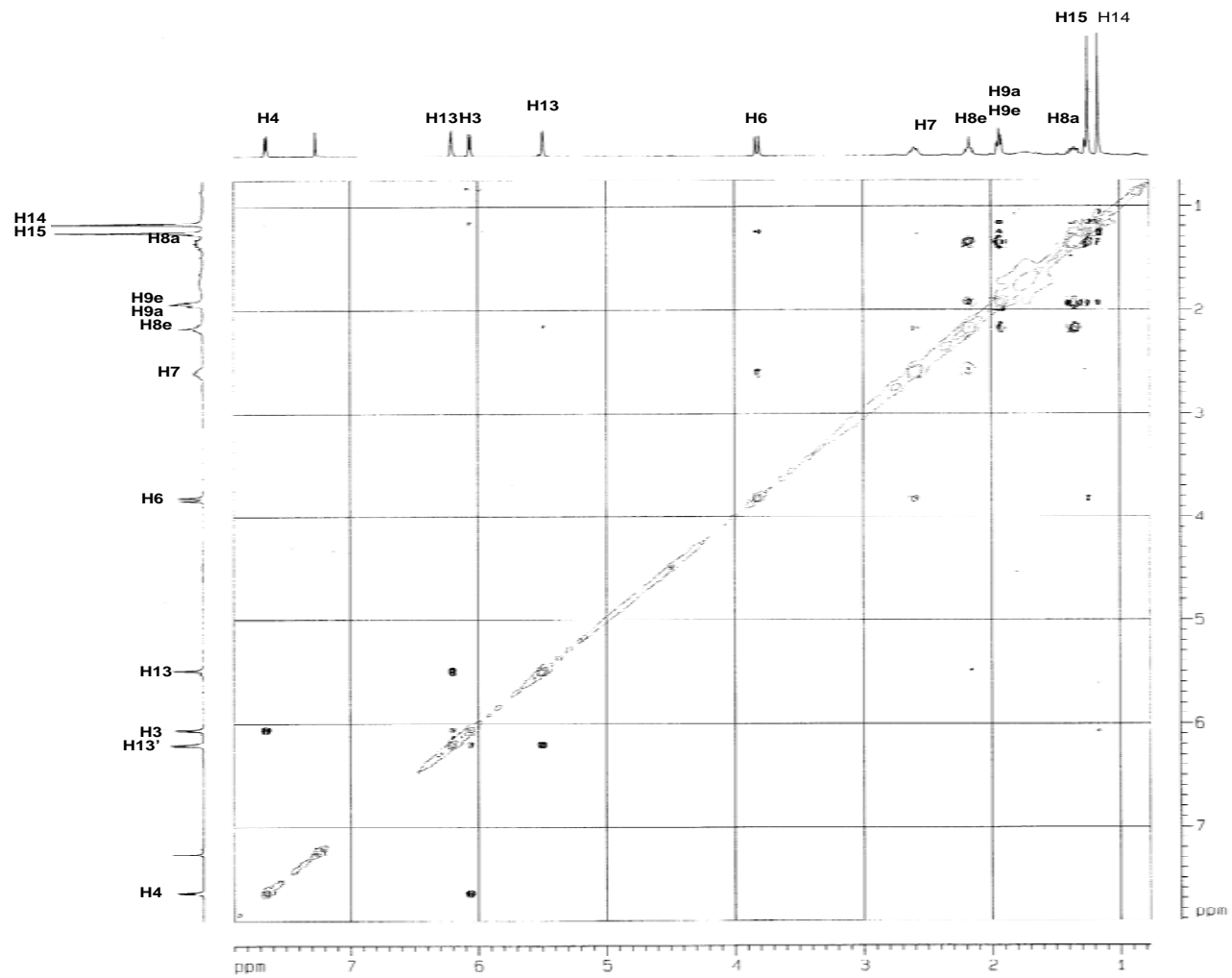


Figura 32: Mapa de Contornos NOESY do composto [27].

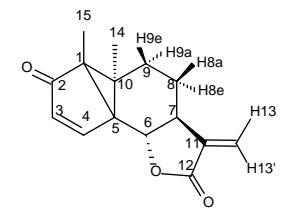
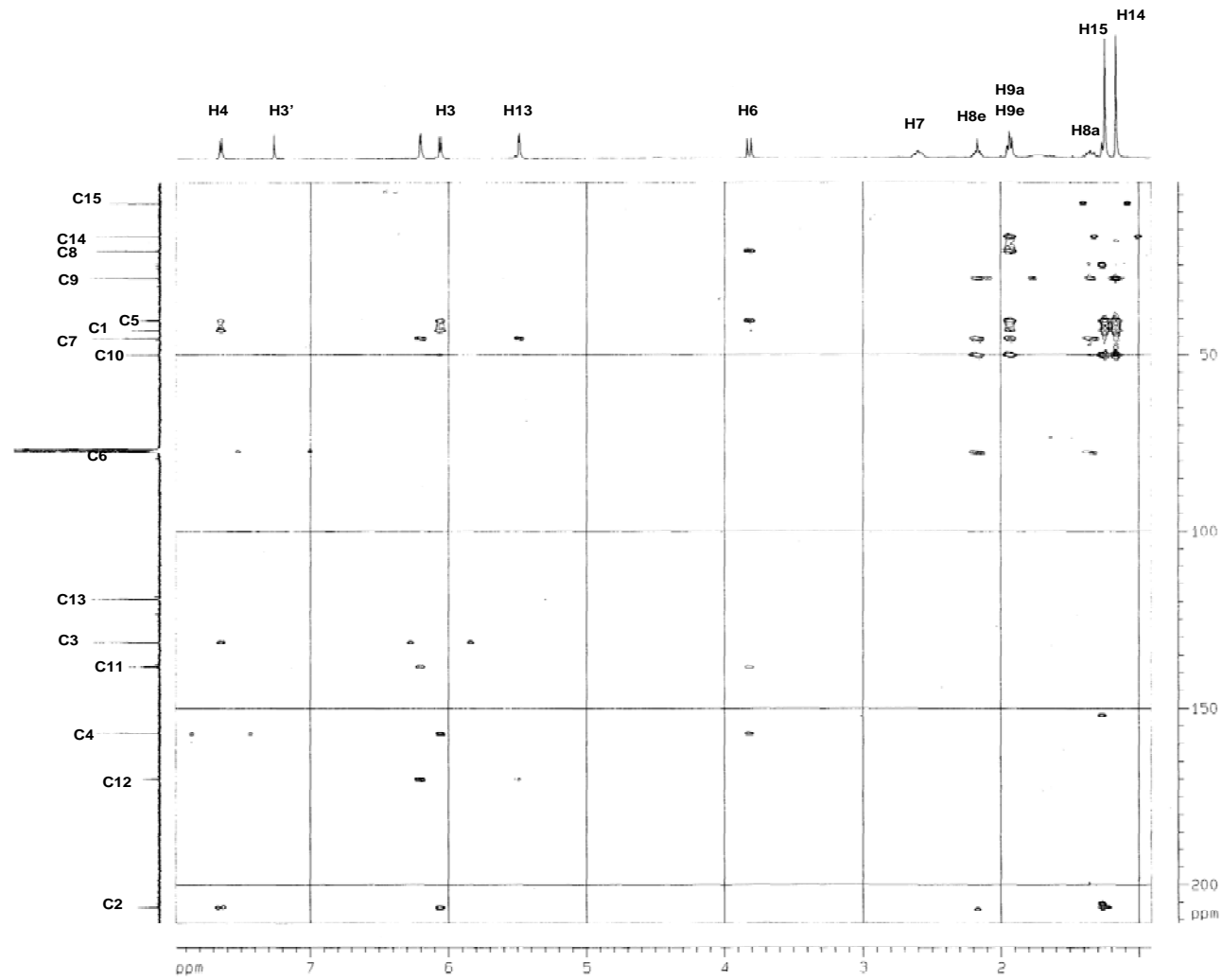


Figura 33: Mapa de contornos HMBC do composto [27].

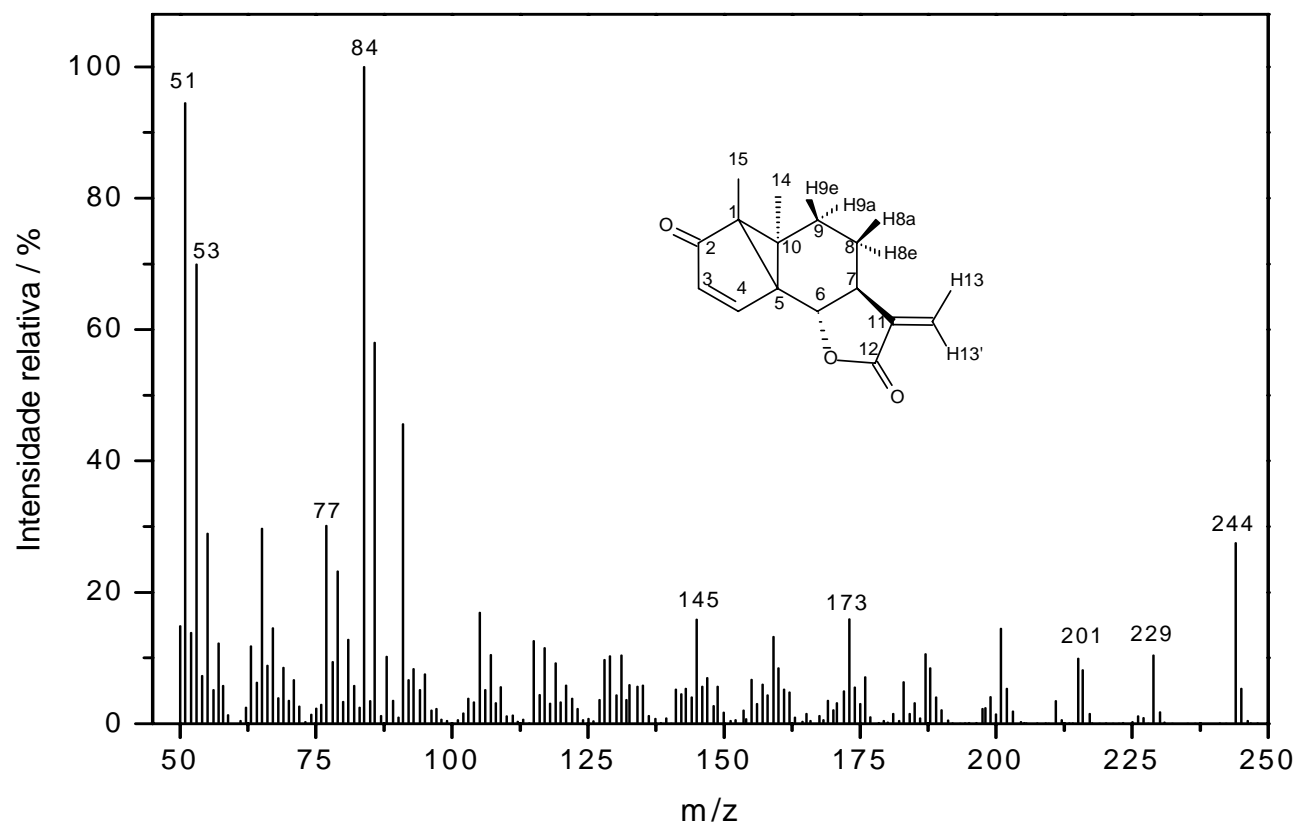


Figura 34: Espectro de massas do composto [27].

A formação do composto **[26]**, assim como a formação dos compostos **[20]** e **[22]**, discutidos anteriormente, pode ocorrer por dois mecanismos distintos (Figura 35): um mecanismo favorecido à temperatura ambiente e passando pelo intermediário instável **9b**, que por ação do ácido acético pode se transformar no composto **[26]**, e outro, via lactona **[27]**, que é favorecido quando o ácido acético se encontra sob refluxo. Na síntese do composto **[26]**, utilizou-se reator de quartzo e lâmpadas de mercúrio de baixa pressão (15W). Dessa forma, esperava-se que a temperatura da reação fosse mantida a 25°C, já que as lâmpadas de baixa pressão são consideradas lâmpadas frias, por não aquecerem o ambiente onde estão sendo utilizadas. No entanto, durante o processamento da reação observou-se que o reator de quartzo estava tão quente a ponto do ácido acético se encontrar sob refluxo. Portanto a reação deve ocorrer com a participação do intermediário **[27]**. O baixo rendimento obtido na síntese do composto **[26]** se deve ao fato da reação ter sido interrompida após o consumo do material de partida **[25]**. Para um melhor rendimento de **[26]** seria necessário o consumo total do intermediário **[27]**.

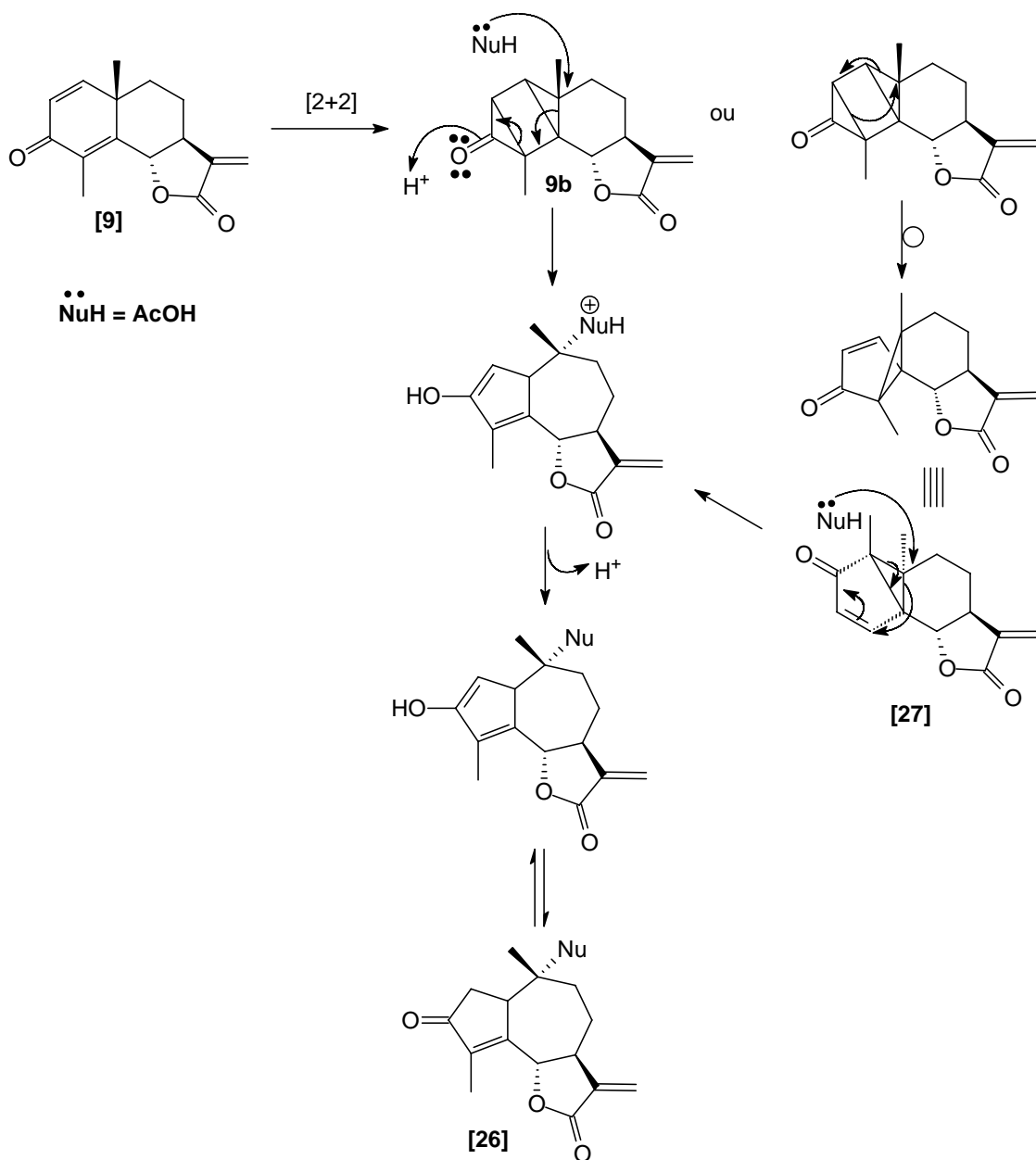


Figura 35: Mecanismo de formação dos compostos **[26]** e **[27]**.

3.4. Ensaio biológicos

3.4.1. Ensaio biológicos para avaliação da atividade dos compostos [20] – [30] sobre crescimento radicular e germinação de sementes de pepino e sorgo.

A atividade dos compostos [20] – [30] (Figura 36) sobre o desenvolvimento do sistema radicular de sementes de pepino (*Cucumis sativus*), dada como porcentagem do controle, está apresentada na Tabela 2.

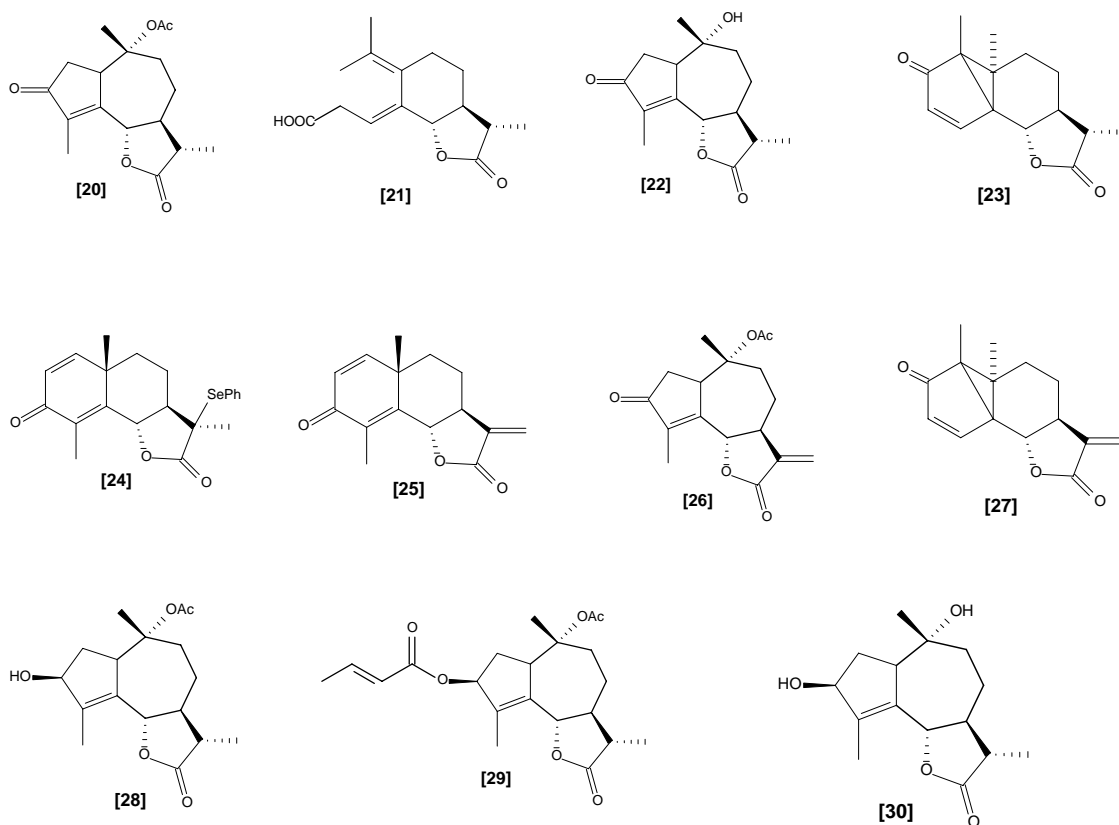


Figura 36: Lactonas sesquiterpênicas sintetizadas

Tabela 2: Atividade dos compostos sobre o desenvolvimento do sistema radicular de sementes de pepino (*Cucumis sativus*)

Tratamentos	Comprimento da radícula* (cm)	Inibição da radícula# (%)
[20]	2,0 g	53,5
[21]	3,9 de	9,3
[22]	4,4 de	-2,3
[23]	5,3 ab	-23,3
[24]	4,6 bcd	-11,6
[25]	4,9 bc	-14,0
[26]	3,9 de	9,3
[27]	5,2 abc	-20,9
[28]	3,2 f	25,6
[29]	3,3 f	23,3
[30]	5,7 a	-32,6
Água	4,1 de	-
Controle	4,3 de	-4,9

* Médias seguidas por pelo menos uma letra igual não diferem entre si a 5% de probabilidade, pelo teste de Tukey

Calculado em relação ao controle.

Verificou-se que o controle (formulação contendo pentan-3-ona, xileno e Tween 80) estimulou o crescimento das raízes de *Cucumis sativus* em 4,9%. No entanto, esse valor não é estatisticamente significativo, uma vez que os comprimentos médios das radículas de sementes tratadas com água e controle não diferem entre si a 5% de probabilidade, pelo Teste de Tukey. Logo a formulação utilizada nos ensaios biológicos foi adequada. Os compostos [20], [28], [29], [21] e [26] apresentaram atividade inibitória, reduzindo o crescimento das raízes em 53,5, 25,6, 23,3, 9,3 e 9,3%, respectivamente, enquanto os compostos [30], [23], [27], [25], [24] e [22], estimularam o crescimento do sistema radicular do pepino em 32,6, 23,3, 20,9, 14,0, 11,6 e 2,3%, respectivamente. Ao se converter a cetona [20] ao álcool [28], observou-se uma diminuição na atividade inibitória (53,5 para 25,6%). Segundo Macias *et al.* (1996), a presença de grupos que podem reagir com nucleófilos é um dos fatores fundamentais para que o composto apresente atividade fitotóxica. Esta

pode ser a explicação para o fato do composto [20] ter apresentado maior atividade inibitória, já que ela possui em sua estrutura um acceptor de Michael (cetona α,β - insaturada), o que não se observa na estrutura do composto [28].

Outra observação interessante está relacionada à atividade inibitória do composto [29]. A conversão do álcool [28] ao éster [29] teve como objetivo um aumento da atividade fitotóxica, já que o grupo crotonoíl inserido apresenta em sua estrutura um acceptor de Michael (éster α,β - insaturado). No entanto, não houve alteração significativa na porcentagem de inibição do crescimento radicular de *Cucumis sativus* (25,6 para 23,3%), provavelmente devido ao arranjo espacial do composto [29], que pode dificultar a interação com o acceptor de Michael.

Convertendo-se o composto [22] ao diol [30], verificou-se um aumento na atividade estimulante do crescimento radicular das plântulas (2,3 para 32,6%).

Nos bioensaios realizados para avaliar a atividade sobre o sorgo, constatou-se que os compostos [22], [23], [24] e [30] estimularam o crescimento radicular do sorgo, enquanto os demais compostos testados ([20], [21], [25], [26], [27], [28] e [29]) apresentaram efeito inibitório. A atividade dos compostos sobre o desenvolvimento radicular de sementes de sorgo (*Sorghum sudanensis* x *Sorghum bicolor*) está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3: Atividade dos compostos sobre o desenvolvimento do sistema radicular de sementes de sorgo (*Sorghum sudanensis* x *Sorghum bicolor*)

Tratamentos	Comprimento da radícula* (cm)	Inibição da radícula# (%)
[20]	1,0 g	66,7
[21]	2,8 cd	6,7
[22]	3,9 a	-30,0
[23]	3,7 a	-23,3
[24]	3,8 a	-26,7
[25]	2,0 f	33,4
[26]	2,1 ef	30,0
[27]	2,6 de	13,3
[28]	2,1 ef	30
[29]	2,7 d	10,0
[30]	3,4 ab	-13,3
Água	3,3 abc	-
Controle	3,0 bcd	-

* Médias seguidas por pelo menos uma letra igual não diferem entre si a 5% de probabilidade, pelo teste de Tukey

Calculado em relação ao controle

Diferentemente do que se observou nos ensaios com pepino (*Cucumis sativus*), os compostos [25] e [27] promoveram efeito inibitório do crescimento radicular do sorgo.

Novamente, ao se converter a cetona [20] ao álcool [28], observou-se uma diminuição na atividade inibitória (66,7 para 30%).

Convertendo-se o composto [22] ao diol [30], verificou-se diminuição na atividade estimulante do crescimento radicular das plântulas (30 para 13,3%). No entanto, essas porcentagens não diferem entre si a 5% de probabilidade, pelo Teste de Tukey.

Ao contrário do que se observou nos ensaios com pepino (os compostos testados não inibiram a germinação das sementes de pepino), as lactonas [21], [22] e [24] apresentaram atividade inibitória sobre a germinação das sementes

de sorgo. As porcentagens de inibição, calculadas em relação ao branco, estão listadas na Tabela 4.

Tabela 4: Atividade dos compostos sobre a germinação de sementes de sorgo (*Sorghum sudanensis* x *Sorghum bicolor*).

Tratamentos	Porcentagem de germinação (%)	Inibição da germinação[#](%)
[20]	90	-7
[21]	80	3
[22]	75	8
[23]	83	0
[24]	72	11
[25]	91	-8
[26]	83	0
[27]	89	-6
[28]	89	-6
[29]	88	-5
[30]	83	0
Água	100	-
Controle	83	-

[#] Calculado em relação ao controle

Embora as lactonas **[20]**, **[25]**, **[26]** e **[28]** tenham apresentado alta atividade inibitória sobre o crescimento radicular do sorgo, as maiores porcentagens de inibição de germinação foram proporcionadas pelos compostos **[24]** (11%) e **[22]** (8%). É importante salientar que é comum compostos químicos inibirem a germinação e não apresentarem nenhum efeito inibitório sobre o crescimento radicular e vice-versa (MACIAS *et al.*, 2006).

3.4.2. Ensaios biológicos para avaliação da atividade dos compostos sobre a síntese de ATP na cadeia transportadora de elétrons da fotossíntese

Existem vários modos de ação por meio dos quais os herbicidas podem inibir o desenvolvimento das plantas, como por exemplo, inibição da biossíntese de lipídios, proteínas, aminoácidos, etc. Um sítio de ação que tem sido alvo de muitos estudos atualmente é a inibição da síntese de ATP na cadeia transportadora de elétrons do processo de fotossíntese das plantas (VICENTINI *et al.*, 2005). Dessa forma, os compostos [20] – [30] foram submetidos a ensaios para avaliar a inibição da síntese de ATP no fotossistema II da fotossíntese.

Para avaliar a atividade herbicida destes compostos sobre a síntese de ATP no fotossistema II da fotossíntese, foram utilizados bioensaios conforme metodologia descrita por VICENTINI *et al.*, (2005). Os ensaios foram realizados em cloroplastos frescos, fotossinteticamente ativos, isolados de folhas de espinafre (*Spinacea oleracea L.*), nas concentrações de 1, 2, 5, 10, 20, 50 e 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$. A atividade dos compostos sobre a síntese de ATP em cloroplastos de espinafre está apresentada nas Figuras 37 a 40. Nestas figuras, a atividade inibitória dos compostos é dada como porcentagem do controle.

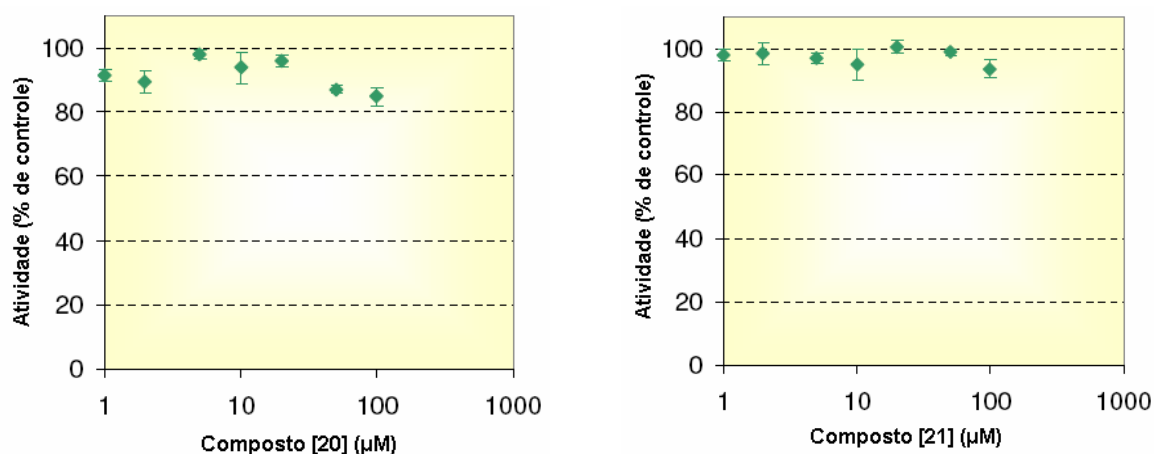


Figura 37. Efeito dos compostos [20] e [21] sobre a síntese de ATP em cloroplastos de espinafre.

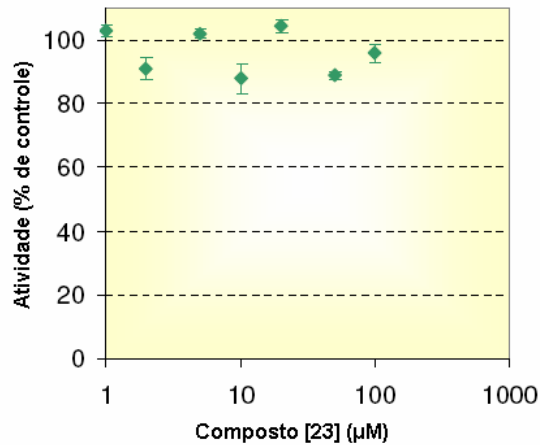
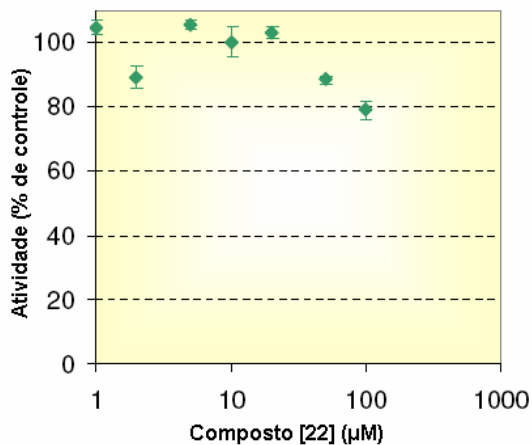


Figura 38. Efeito dos compostos [22] e [23] sobre a síntese de ATP em cloroplastos de espinafre.

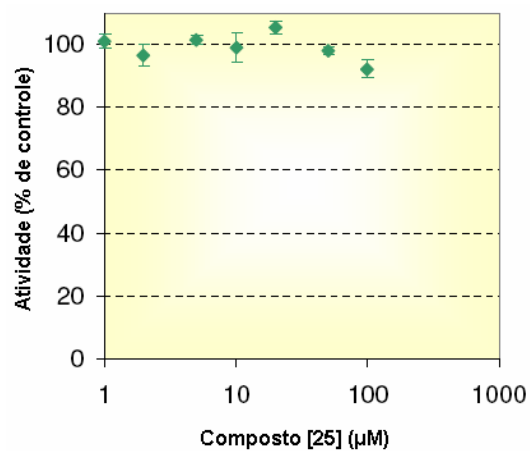
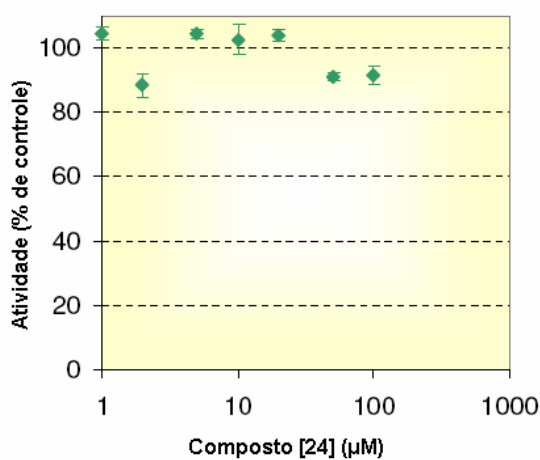


Figura 39. Efeito dos compostos [24] e [25] sobre a síntese de ATP em cloroplastos de espinafre.

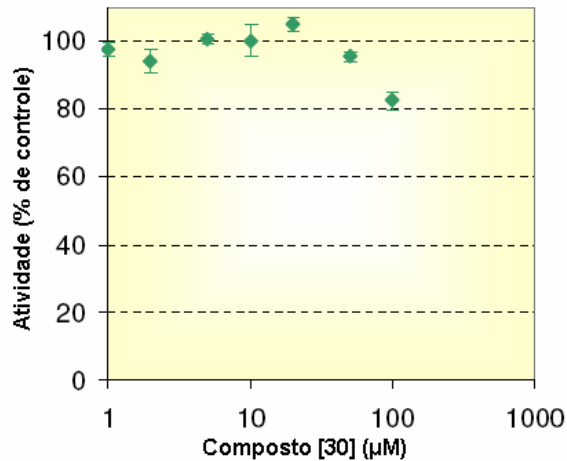
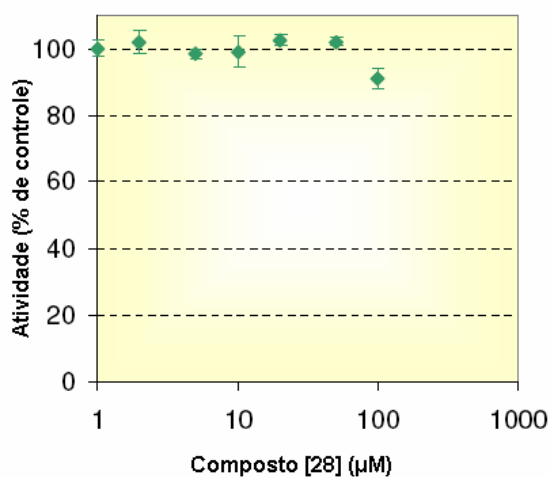


Figura 40. Efeito dos compostos [28] e [30] sobre a síntese de ATP em cloroplastos de espinafre.

Como observado nas figuras, as lactonas sesquiterpênicas foram ineficazes como inibidoras do fluxo de elétrons do processo de fotossíntese das plantas. Somente em alguns casos uma pequena redução (<20%) foi evidente na mais alta concentração testada (100 $\mu\text{mol L}^{-1}$). Devido à baixa atividade inibitória dos compostos testados, não foi possível determinar o IC_{50} (concentração na qual 50% de inibição é observado).

4. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste estudo, certamente contribuirão para a compilação de dados sobre a atividade biológica de lactonas sesquiterpênicas, uma vez que, poucos estudos têm sido feitos sobre a correlação estrutura-atividade biológica e também sobre os modos de ação na planta.

Nesse trabalho foram sintetizados onze compostos ([20] – [30]), dentre os quais cinco são inéditos. Esses compostos foram obtidos com rendimentos satisfatórios, com exceção dos compostos preparados via reação fotoquímica, que geralmente leva à formação de vários subprodutos.

Variando-se as condições das reações fotoquímicas, tais como, solvente, fonte de radiação, tipo de reator, diferentes produtos foram obtidos, com diferentes rendimentos, sendo alguns destes superiores aos encontrados na literatura.

As substâncias sintetizadas foram submetidas a ensaios biológicos, para avaliar a inibição de transporte de elétrons no fotossistema II da fotossíntese, e verificou-se que as mesmas foram ineficazes como inibidoras do fluxo de elétrons do processo de fotossíntese das plantas. No entanto, existem vários modos de ação por meio dos quais os herbicidas podem inibir o desenvolvimento das plantas. Dessa forma, os compostos foram submetidos a ensaios para avaliar a atividade dos mesmos sobre a germinação e o crescimento radicular de pepino (*Cucumis sativus*) e sorgo (*Sorghum sudanensis* x *Sorghum bicolor*).

Os resultados obtidos mostraram que a presença de grupos que possam ser alquilados (por exemplo, aceptores de Michael) não é suficiente para que a molécula apresente atividade fitotóxica. É necessário que a conformação estrutural do composto possibilite o acesso a esses grupos.

Dentre os compostos sintetizados, o que apresentou maior atividade herbicida sobre o crescimento radicular das plântulas de pepino e sorgo foi o composto [20], que possui em sua estrutura um aceptor de Michael (cetona α,β -insaturada). Baixa ou nenhuma atividade inibitória sobre a germinação das sementes de pepino e sorgo foi observada.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BANERJEE, A.K., VERA, W.J., GONZALES, N.C.; Synthesis of Terpenoid Compounds from α -Santonin, **Tetrahedron**, v. 49, n. 22, p. 4761-4788, 1993.

BARBOSA, L.C.A. **Os Pesticidas o Homem e o Meio Ambiente**. Viçosa: Editora UFV, 2004, p. 215.

BARGUES, V.; BLAY, G.; CARDONA, L.; GARCÍA, B.; PEDRO, J.R. Stereoselective Synthesis of (+)-11 β H,13-Dihydroestafiatin, (+)-11 β H,13-Dihydroludartin, (-)-Compressanolide, and (-)-11 β H-Dihydromicheliolide from Santonin. **J. Nat. Prod.**, v. 65, p. 1703-1706, 2002

BARGUES, V., BLAY, G., CARDONA, L., GARCÍA, B., PEDRO, J.R.; Regio- and Stereoselective Oxyfunctionalization at C-1 and C-5 in Sesquiterpene Guaianolides, **Tetrahedron**, v. 54, p. 1845-1852, 1998.

BARTON, D.H.R., MAYO, P., SHAFIQ, M.; Photochemical Transformations. Part V. The Constitutions of Photosantonin Acid and Derivatives, **J. Chem. Soc.**, p. 3314-3319, 1958 (a).

BARTON, D.H.R., MAYO, P., SHAFIQ, M.; Photochemical Transformations. Part II. The Constitution of Lumisantonin, **J. Chem. Soc.**, v. 140, p. 140-145, 1958 (b).

BARTON, D.H.R., LEVISALLES, J.E.D., PINHEY, J.T.; Photochemical Transformations. Part XIV. Some Analogues of Isophotosantonin Lactone, **J. Chem. Soc.**, p. 3472-3482, 1962.

BARTON, D.H.R., PINHEY, J.T., WELLS, R.J.; Photochemical Transformations. Part XV. Synthetic Studies on Geigerin and Its Derivatives, **J. Chem. Soc.**, p. 2518-2526, 1964.

BIRLADEANU, L. The Stories of Santonin and Santonic Acid. **Essays**. p. 1202-1208, 2003.

BLAY, G., BARGUES, V., CARDONA, L., GARCÍA, B., PEDRO, J.R.; Ultrasound Assisted Reductive Cleavage of Eudesmane and Guaiane γ -enonelactones. Synthesis of $1\alpha,7\alpha,10\alpha$ -H-guaian-4,11-dien-3-one and Hydrocolorenone from Santonin, **Tetrahedron**, v. 57, p. 9719-9725, 2001

BLAY, G., GARCIA, B., MOLINA, E., PEDRO, J.R.; Total Synthesis of Four Stereoisomers of 4α -Hydroxi- 1β , 7β -peroxy- 10β H-guaia-5-ene. **Organic Letters**; v. 7, 15, p. 3291 – 3924, 2005.

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

CHAPMAN, O.L., ENGLERT, L.F.; A Mechanistically Significant Intermediate in the Lumisantonin to Photosantonin Acid Conversion, **J. Am. Chem. Soc.**, v. 85, p. 3028-3029, 1963.

CHON, S.; JANG, H.; KIM, D.; KIM, Y.; BOO, H.; KIM, Y.; Allelopathic potential in lettuce (*Lactuca sativa* L.) plants. **Scientia Horticulturae**, v. 106, p. 309-317, 2005.

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

COPPING, L. G.; Crop protection agents from nature. Natural products and analogues. United Kingdom: **The Royal Society of Chemistry**, 1996, p. 501.

COSTA, A. V.; Síntese e avaliação da atividade herbicida de compostos do tipo 3-aril- 2α , 4α -dimetil-6,7-exo-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno. Viçosa, MG: UFV, 1997. p. 167. **Dissertação (Mestrado em Agroquímica)** - Universidade Federal de Viçosa, 1997.

DUKE, S.O., ROMAGNI, J.G., DAYAN, F.E.; Natural products as sources for new mechanisms of herbicidal action. **Crop Protection**, v. 19, p. 583-589, 2000.

FISCH, M.H., RICHARDS, J.H.; The Mechanism of the Photoconversion of Santonin, **J. Am. Chem. Soc.**, v. 85, p. 3029-3030, 1963.

FISCH, M.H., RICHARDS, J.H.; Photoproducts from Irradiation of Lumisantonin in Aprotic Medium, **J. Am. Chem. Soc.**, v. 90, n. 6, p. 1553-1557, 1968.

GODFREY, C.R.A.; **Agrochemicals from natural products**. New York: Marcel Dekker, Inc.: 1995, p. 418.

GREENE, A.E.; Highly Stereoselective Total Syntheses of (+)-Pachydiol A and (-)-Dictyolene, Novel Marine Diterpenes from Brown Seaweeds of the Family Dictyotacea, **J. Am. Chem. Soc.**, v. 102, p. 5337-5343, 1980.

HEAP, I.M. The occurrence of herbicide – resistant weeds worldwide. **Pesticide Science**, v. 51, p. 235-243, 1997.

KANCHAN, S.D.; JAYACHANDRA, H. in: PICMAN, A. K.; Biological Activities of Sesquiterpene Lactones. **Bioch. Syst. Ecol.** v. 14, p. 255-281, 1986.

KHOSLA, S.N.; SOBTI, S.N. in: PICMAN, A.K.; Biological Activities of Sesquiterpene Lactones. **Bioch. Syst. Ecol.** v. 14, p. 255-281, 1986.

KIM, S.H, SONG, J.H., CHOI, B.G., KIM, H., KIM, T.S; Chemical modification of santonin into a diacetoxy acetal form confers the ability to induce differentiation of human promyelocytic leukemia cells via the down-regulation of NF- κ B DNA binding activity. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 281, 19, 13117–13125, 2006.

LEIN, W, BORNKE, F., REINDL, A., EHRHARDT, T., STITT, M., SONNEWALD, U; **Target-based discovery of novel herbicides**; 219-225, 2004.

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

MACIAS, F.A., FERNANDEZ, A., VARELA, R. M., MOLINILLO, J.M.G., TORRES, A., ALVES, P.L.C.A; Sesquiterpene lactones as allelochemicals. **J. Nat. Prod.**, 69, p. 795 – 800, 2006.

MACIAS, F.A., GALINDO, J.C.G., CASTELLANO, D., VELASCO, R.F.; Sesquiterpene Lactones with Potential Use as Natural Herbicide Models (I): *trans,trans*-Germacranolides. **J. Agric. Food Chem.**, v. 47, p. 4407-4414, 1999.

MACIAS, F.A., GALINDO, J.C.G., MASSANET, G.M; Potential Allelopathic Activity of Several Sesquiterpene Lactone Models. **Phytochemistry**, v. 31, n. 6, p. 1969-1977, 1992.

MACIAS, F.A; Allelopathy: Organisms, Processes, and Applications. Allelopathy in the Search for Natural Herbicide Models, **ACS SYMPOSIUM SERIES**, cap. 23, p. 312, 1995.

MCCAHERN, C.B., KELSEY, R.G., SHERIDAN, R.P., SHAFIZADEH, F; Physiological effects of compounds extracted from sagebrush. Bull. **Torrey Bot. Club**, v.100, p. 28, 1973.

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

NOGUEIRA, R.F.P., VILLA, R. D, TROVÓ, A.G; Utilização de reações Foto-Fenton na prevenção de contaminações agrícolas. **Química Nova**, 28 (5), p. 847–851, 2005.

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

PICMAN, A.K.; Biological Activities of Sesquiterpene Lactones, **Biochem. Syst. Ecol.**, v.14, n. 3, p. 255-281, 1986.

PRIMEL, E.G, ZANELLA, R, KURZ, M.H.S, GONÇALVES, F.F, MACHADO, S.O, MARCHEZAN, E;. Poluição das águas por herbicidas utilizados no cultivo do arroz irrigado na Região Central do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil: predição teórica e monitoramento. **Química Nova**, 28 (4), p. 605–609, 2005.

SANTOS, S.P; A química dos inseticidas (parte I), **Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, v. 85, 2002, p. 43-47.

Disponível em: <http://www.spq.pt/boletim/85/index.html> (julho de 2003).

SANTOS, S.P; A química dos inseticidas (parte II), **Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, v. 86, 2002, p. 43-47.

Disponível em: <http://www.spq.pt/boletim/86/bl86-artigo02.pdf> (julho de 2003).

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

SILVERSTEIN, R.M., WEBSTER, F.X.; **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, 6^a ed., LTC, Rio de Janeiro, 2000.

SOLOMONS, T.W.G., FRYHLE, C.B;. **Química Orgânica**. Tradução: Whei Oh Lin, 7^a edição, volume 2, Rio de Janeiro, Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2002, p. 64-70.

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

WILEY, J; **The Total Synthesis of Natural Products**. Ed. ApSimon, John., Department of Chemistry, Carleton University, Ottawa. p. 315-316, 1973.

ZHANG, W., LUO, S., FANG, F., CHEN, Q., HU, H., JIA, X., ZHAI, H.; Total Synthesis of Absinthin, **J. Am. Chem. Soc.**, v. 127, p. 18-19, 2005.

ZNAD, H., KASAHARA, N., KAWASE, Y.; Biological decomposition of herbicides (EPTC) by activated sludge in a slurry bioreactor. **Process Biochemistry**, v.41, p. 1124-1128, 2006.

ANEXO

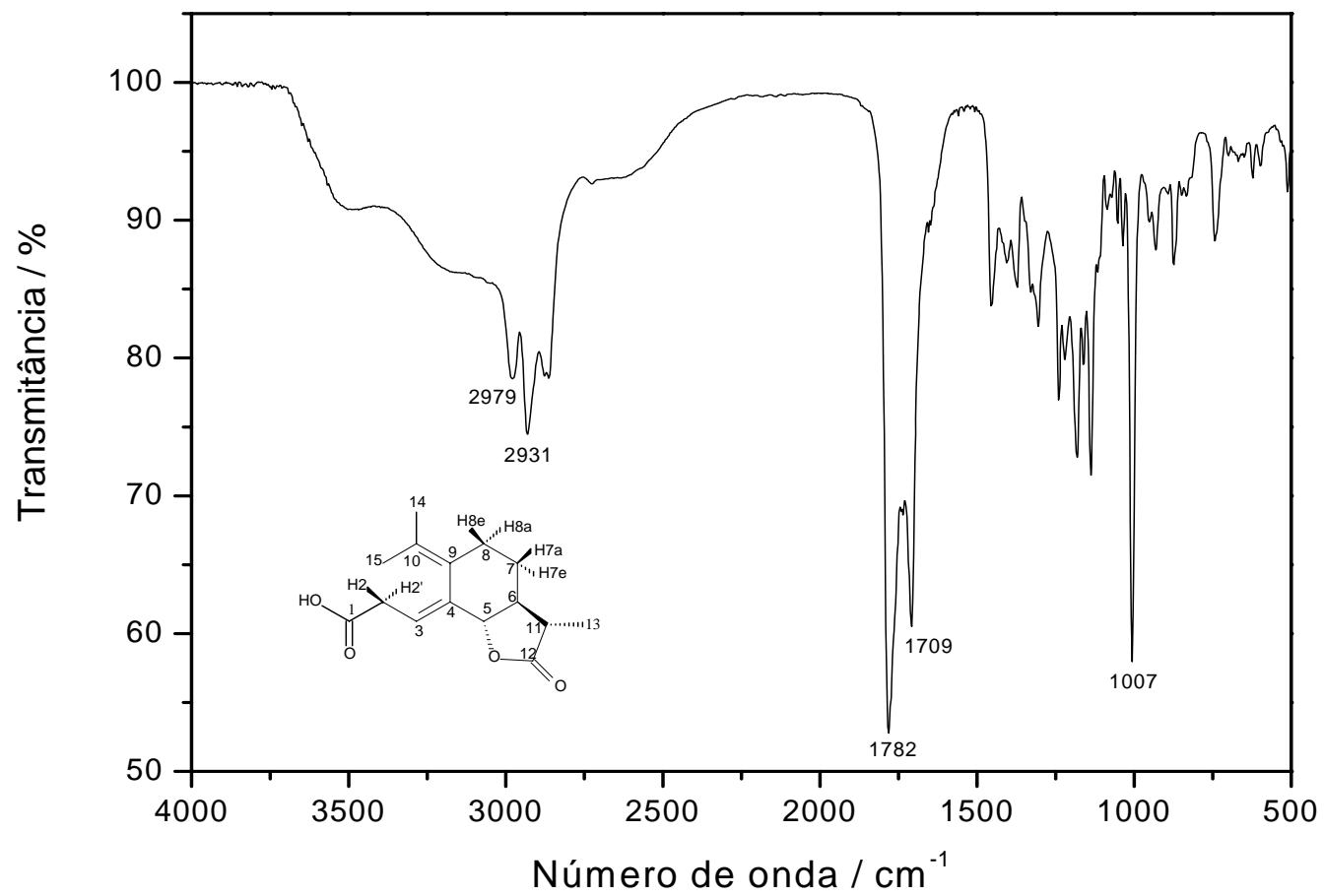


Figura A1: Espectro no infravermelho (IV) do composto [21]

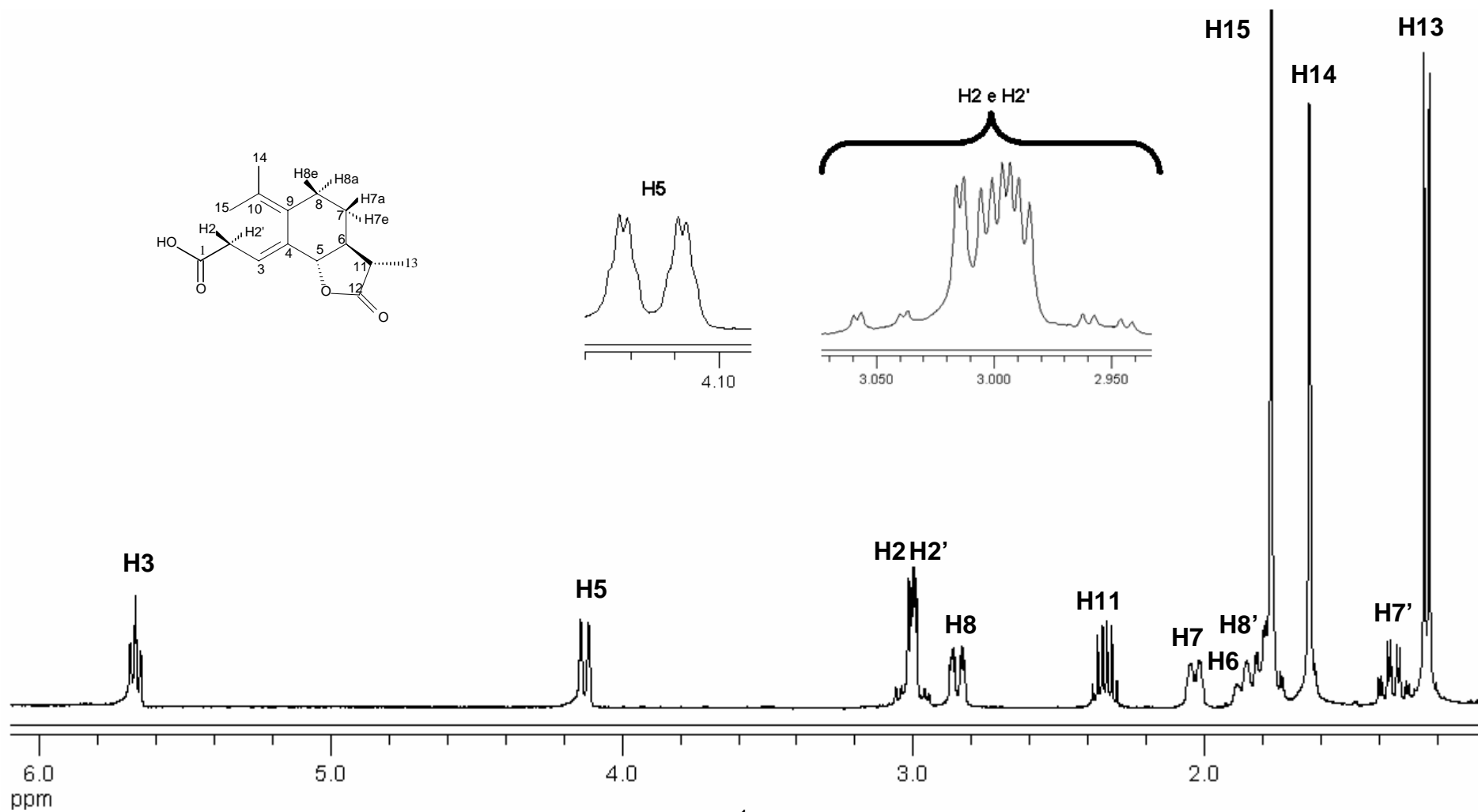


Figura A2: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto [21]

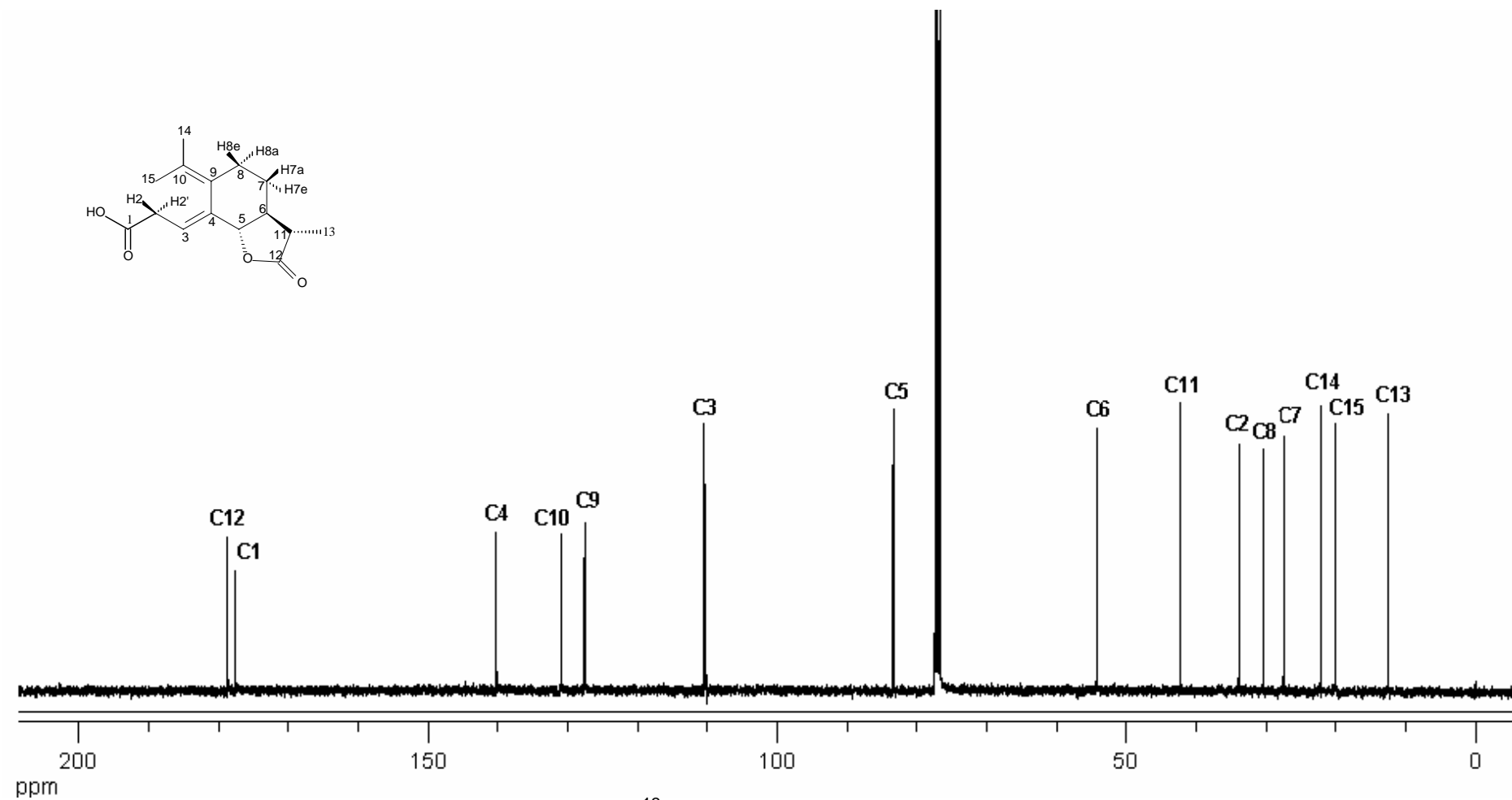


Figura A3: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto [21]

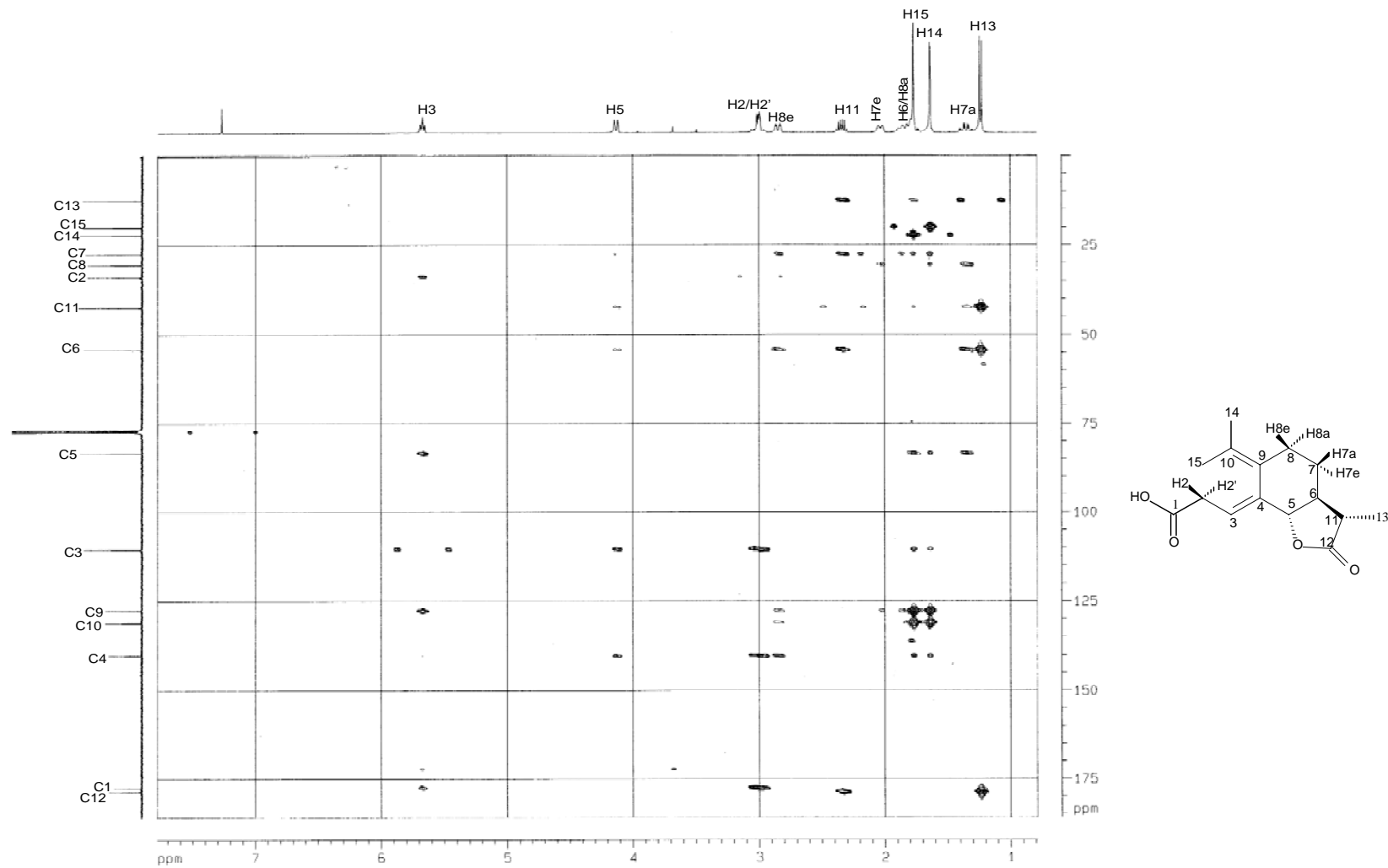


Figura A4: Mapa de contornos HMBC do composto [21]

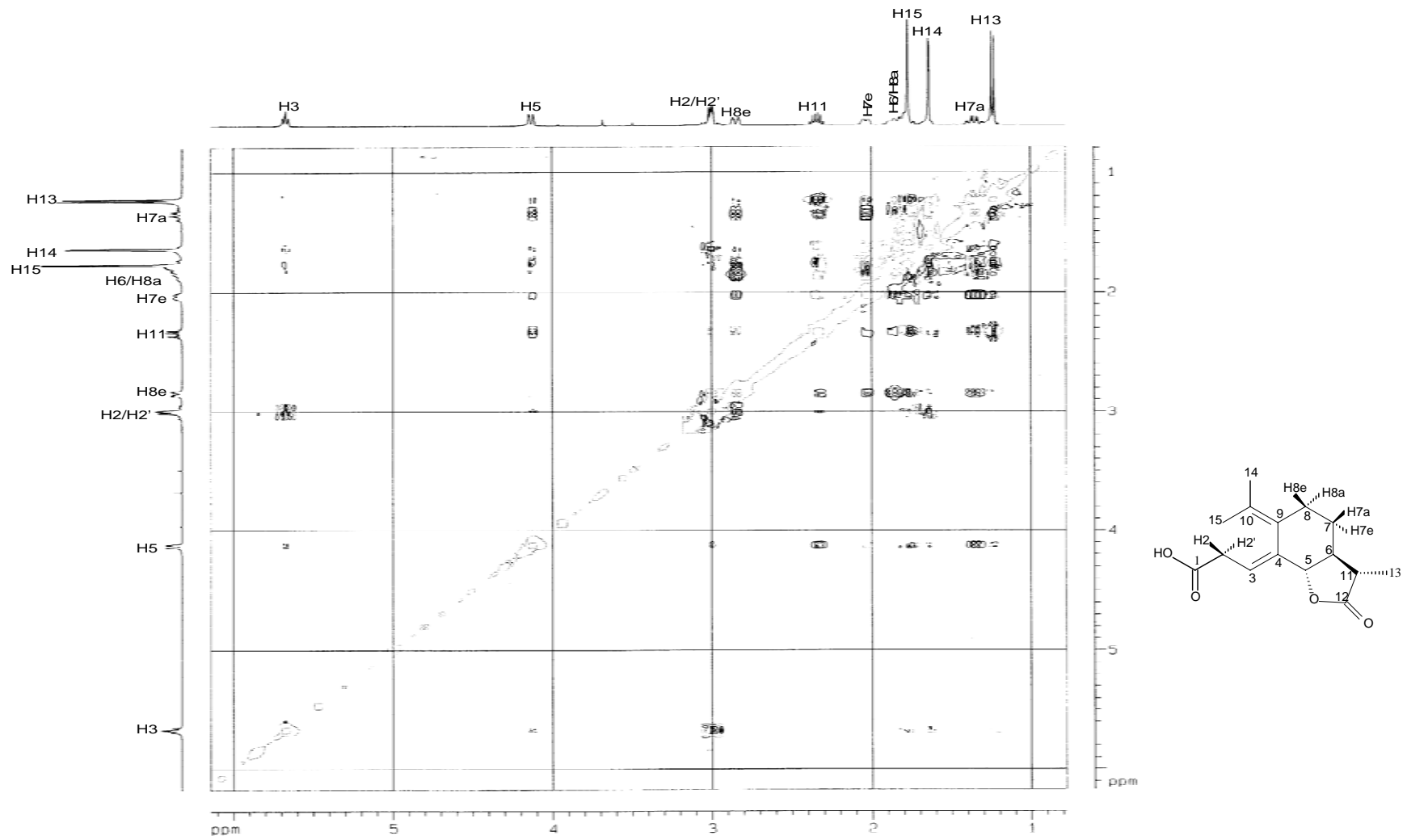


Figura A5: Mapa de contornos NOESY do composto [21]

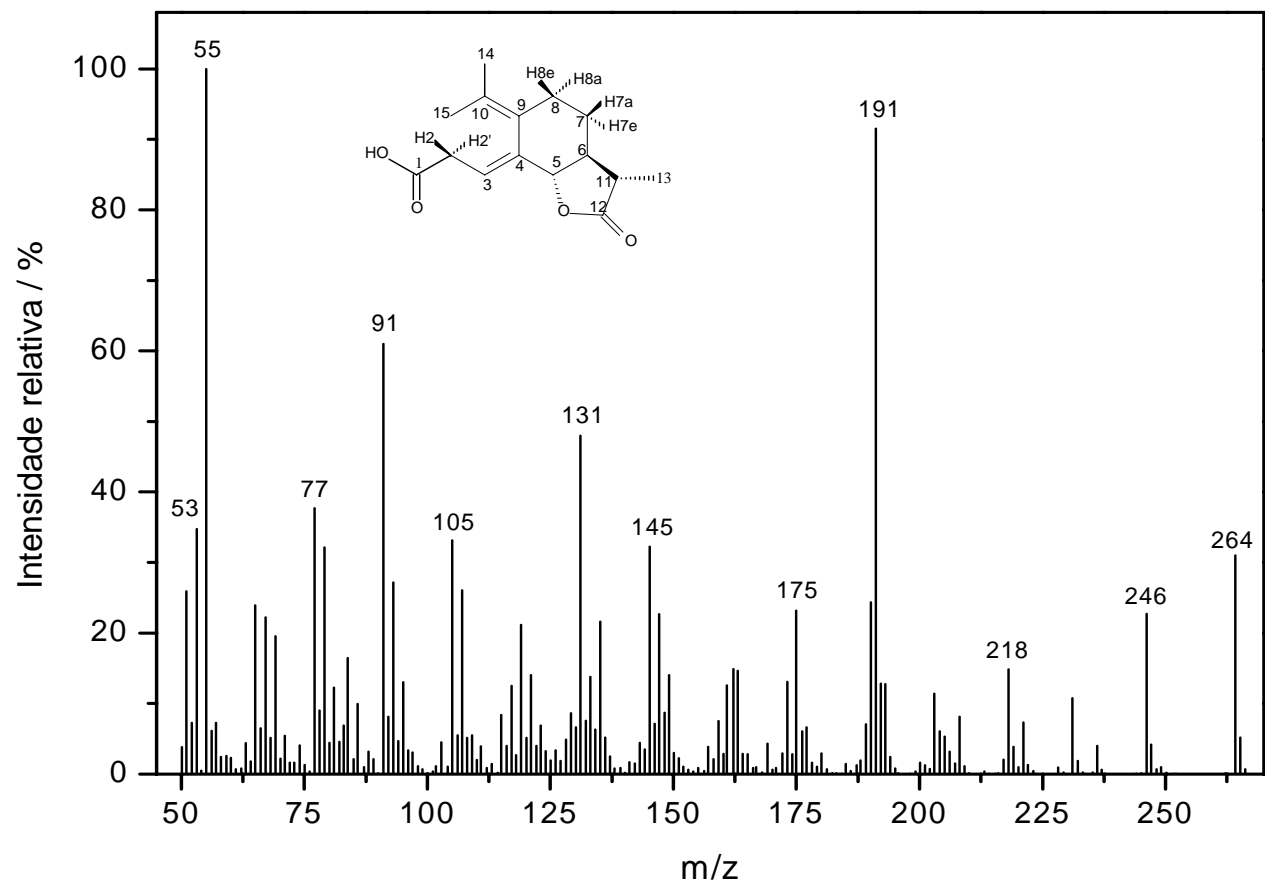


Figura A6: Espectro de massas do composto [21]

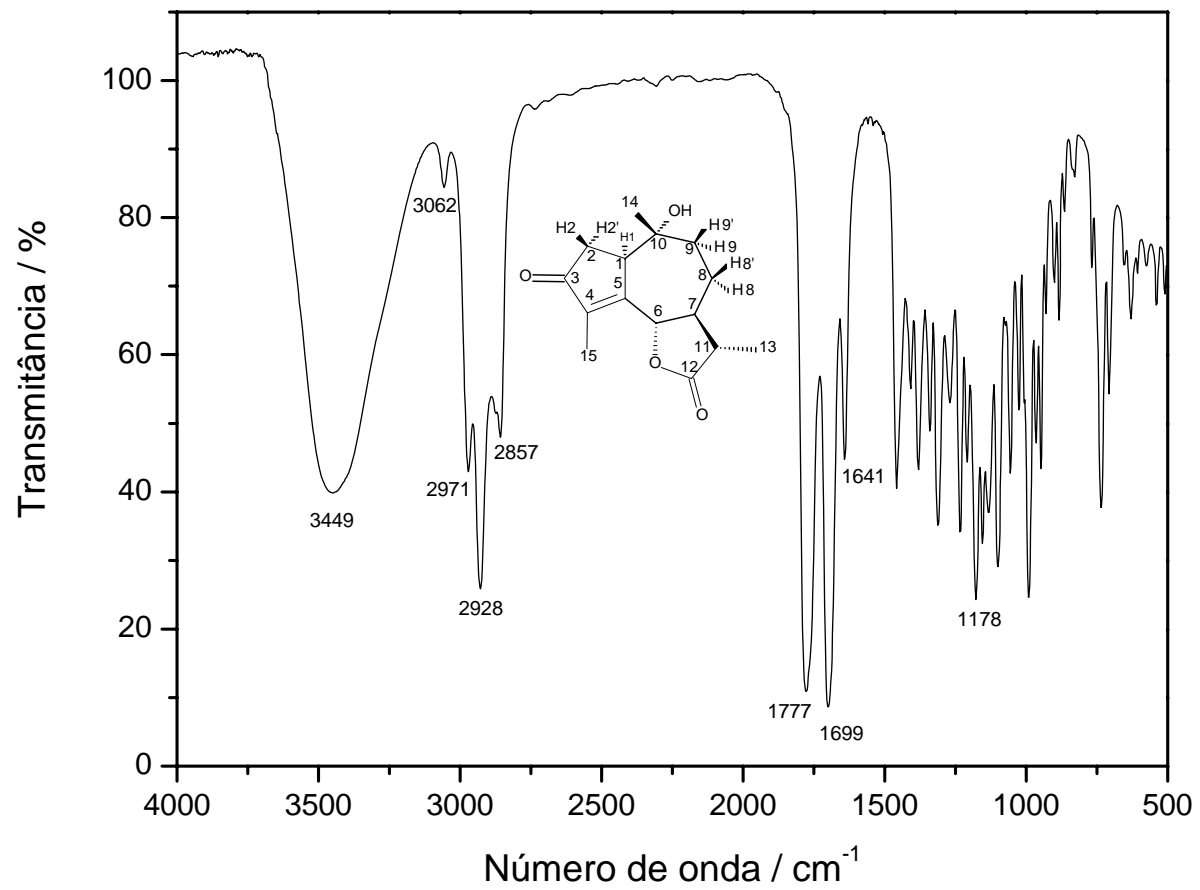


Figura A7: Espectro no infravermelho (IV) do composto [22]

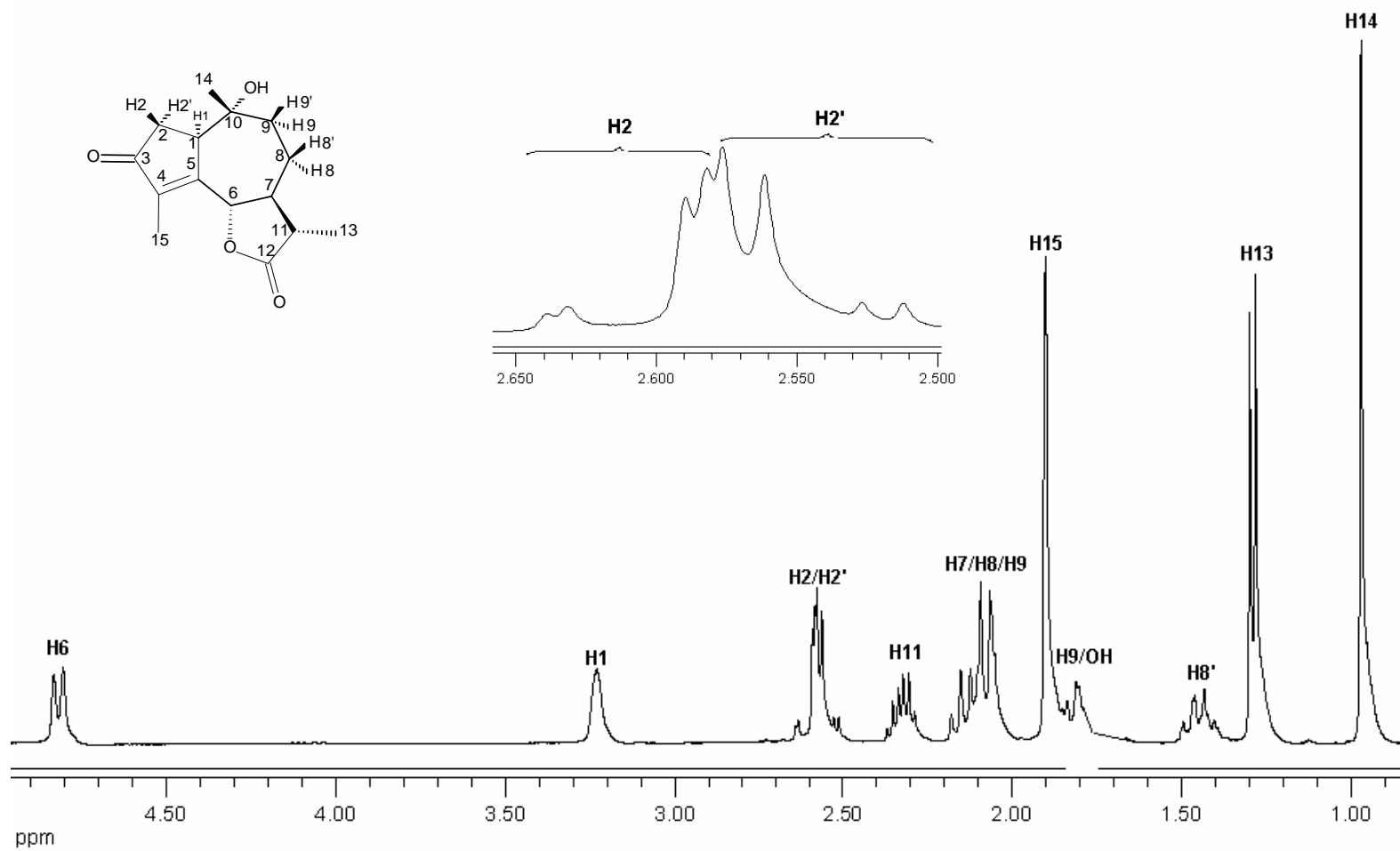


Figura A8: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto [22]

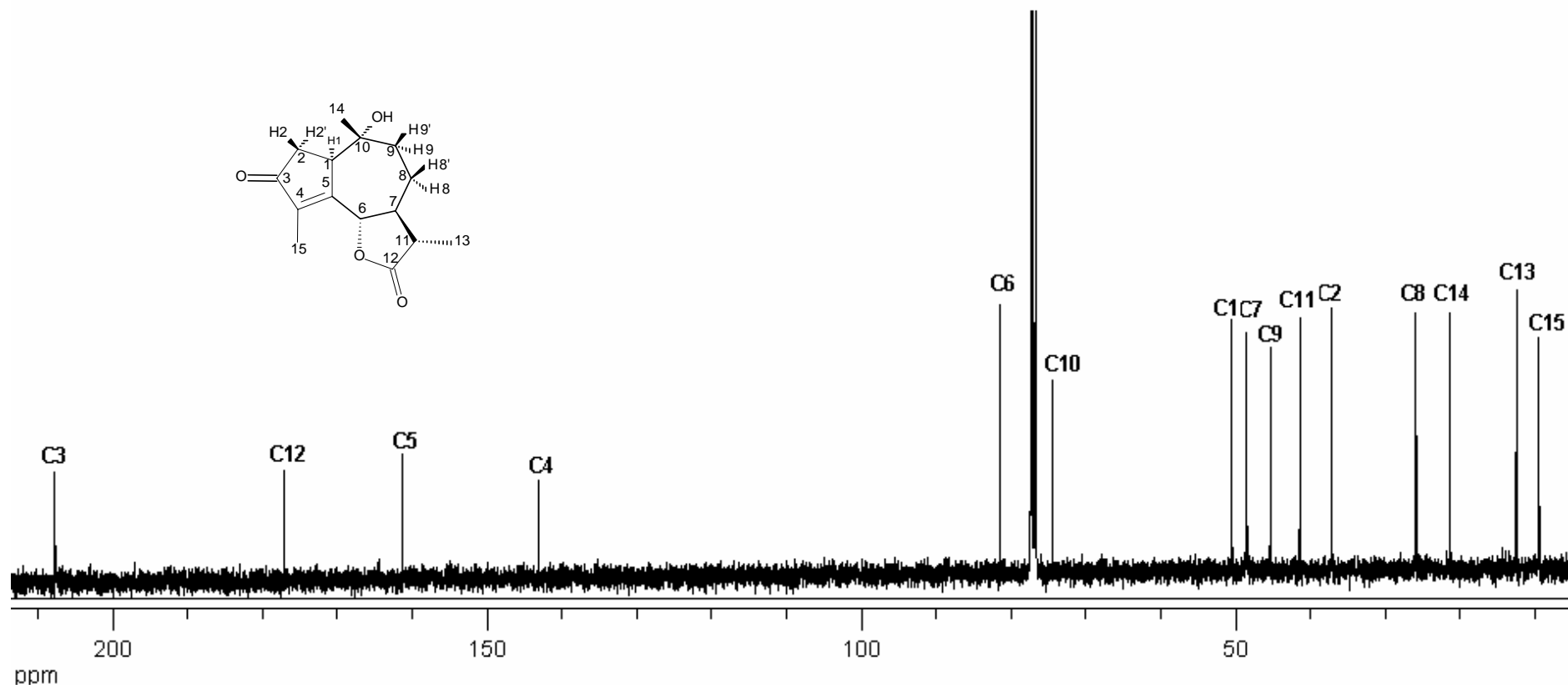


Figura A9: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto [22]

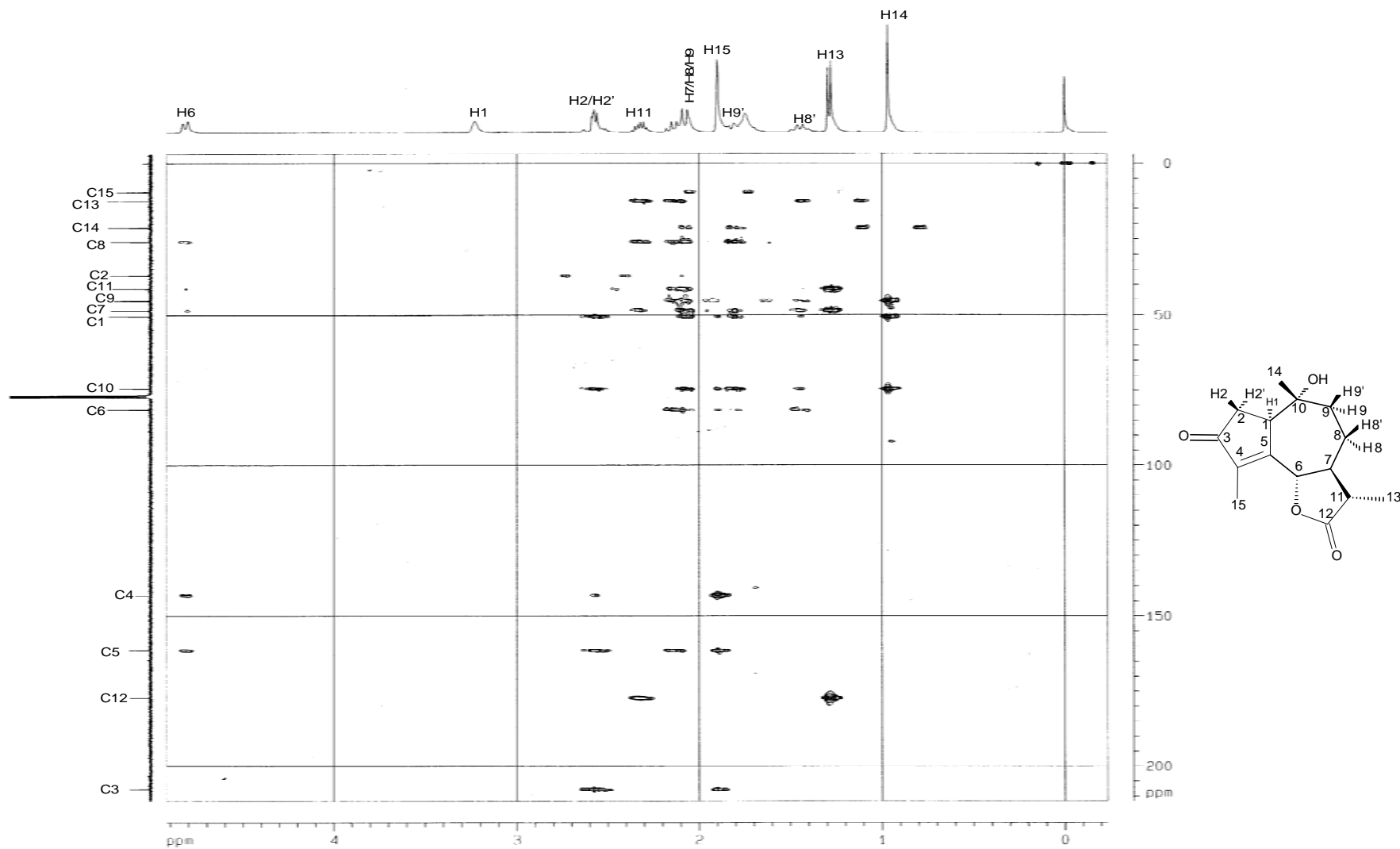


Figura A10: Mapa de contornos HMBC do composto [22]

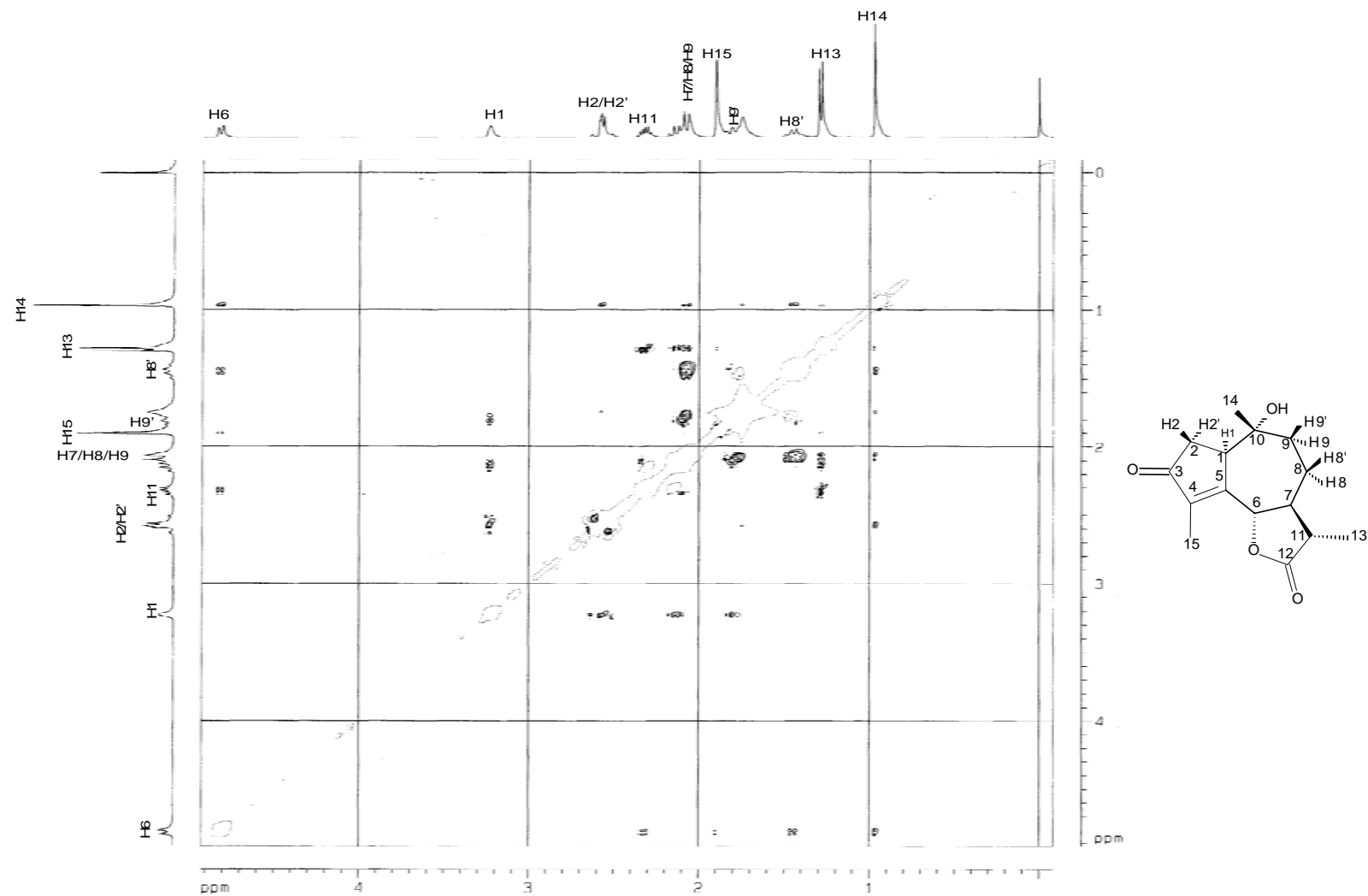


Figura A11: Mapa de contornos NOESY do composto [22]

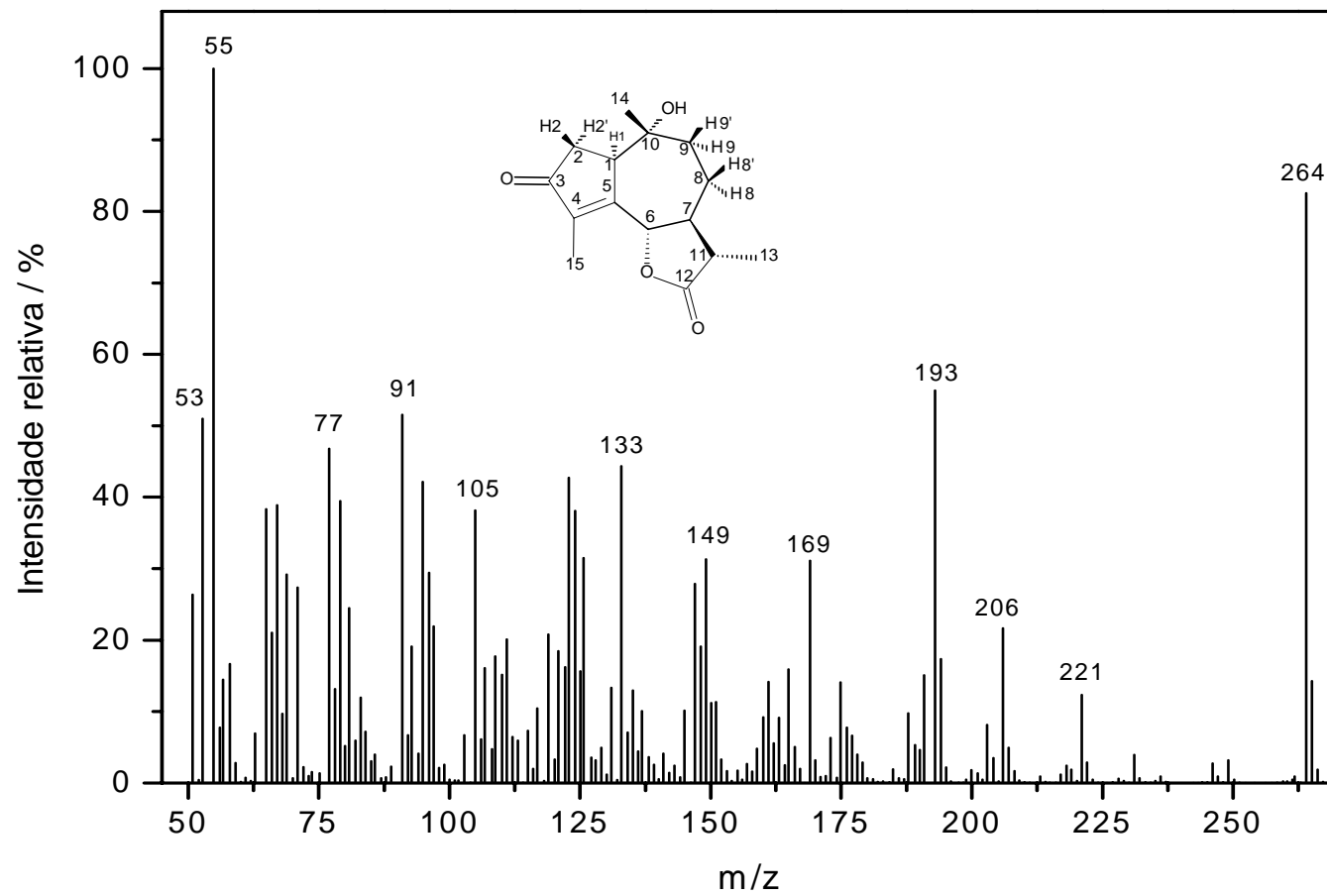


Figura A12: Espectro de massas do composto [22]

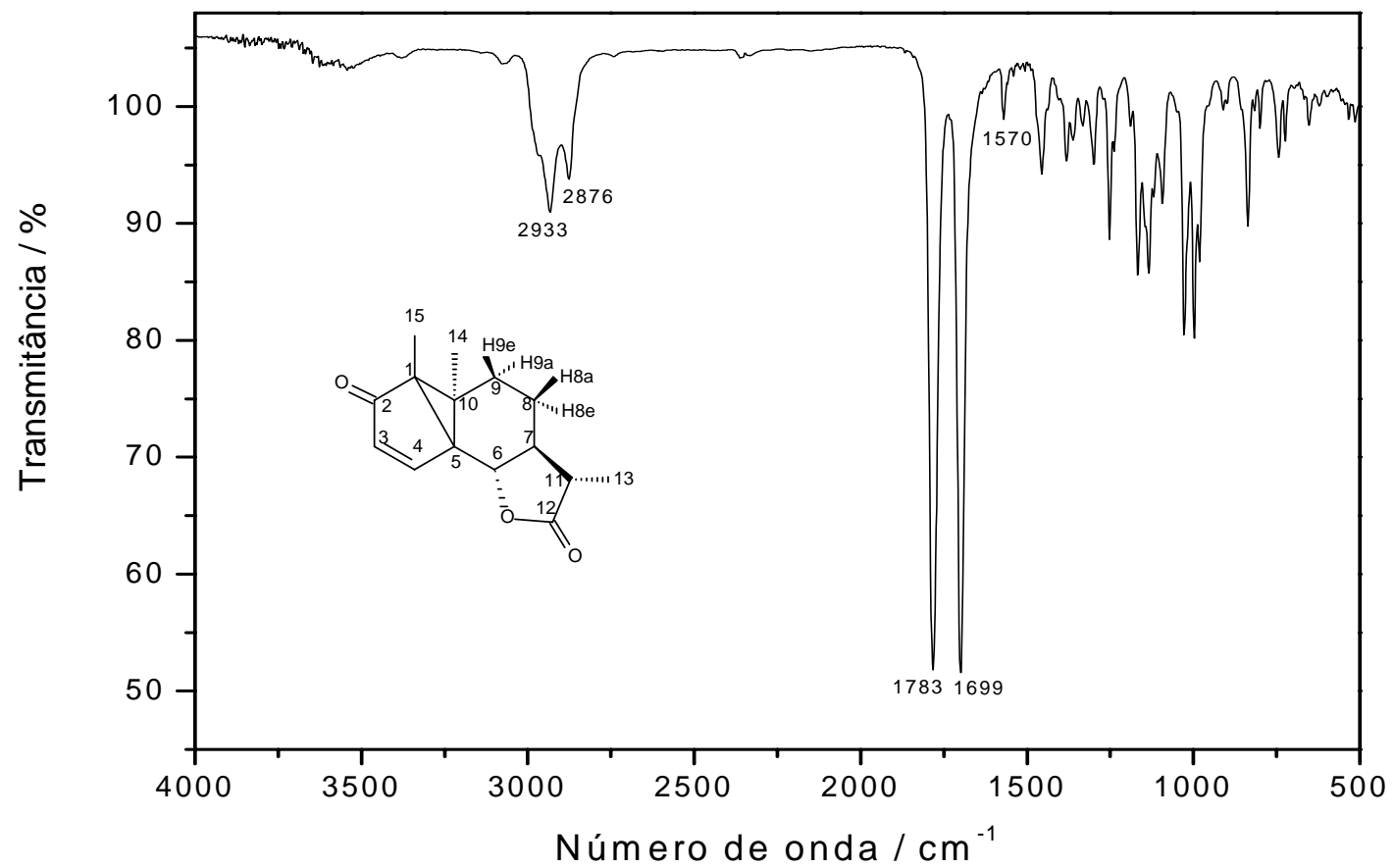


Figura A13: Espectro no infravermelho (IV) do composto [23]

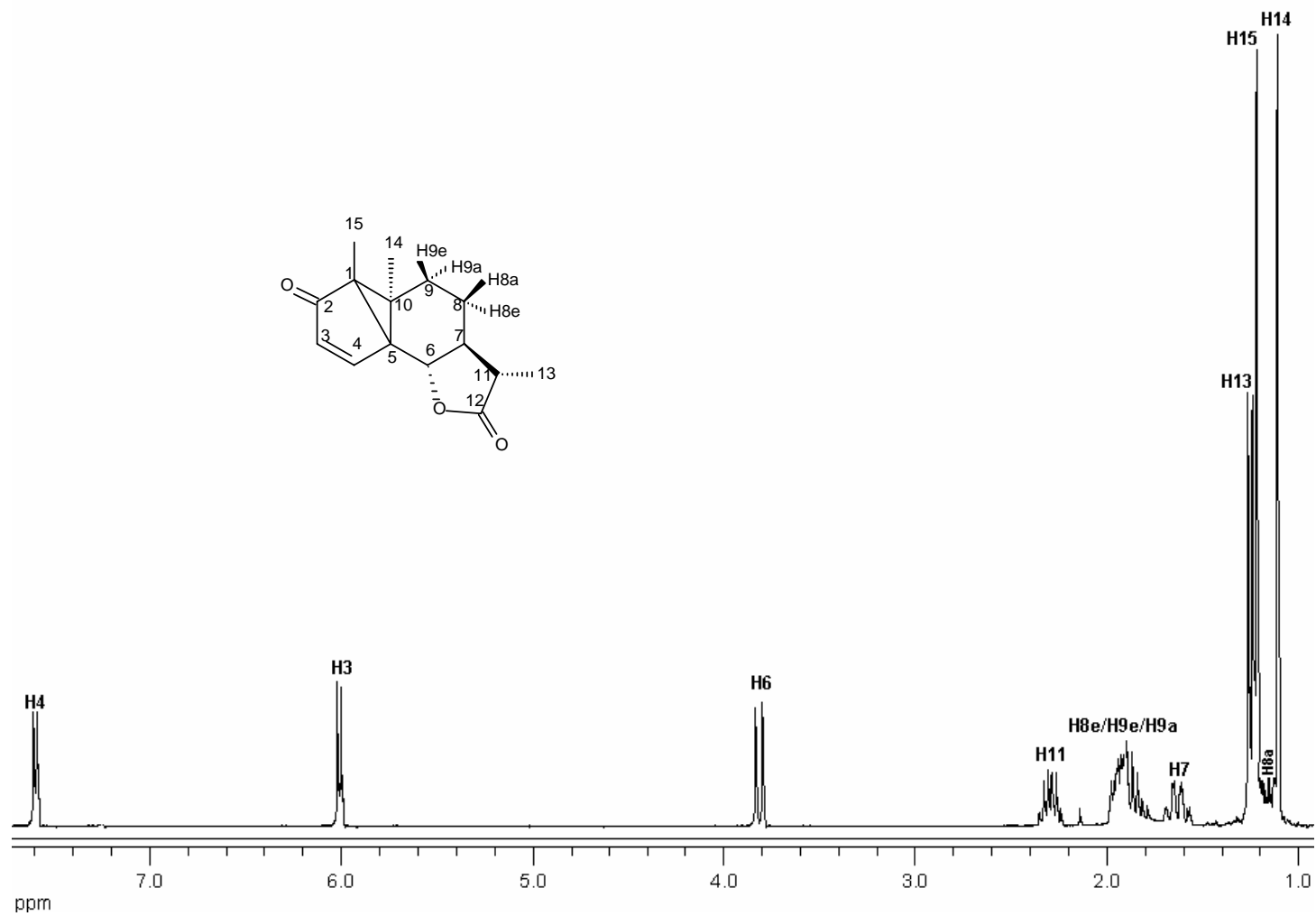


Figura A14: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [23]

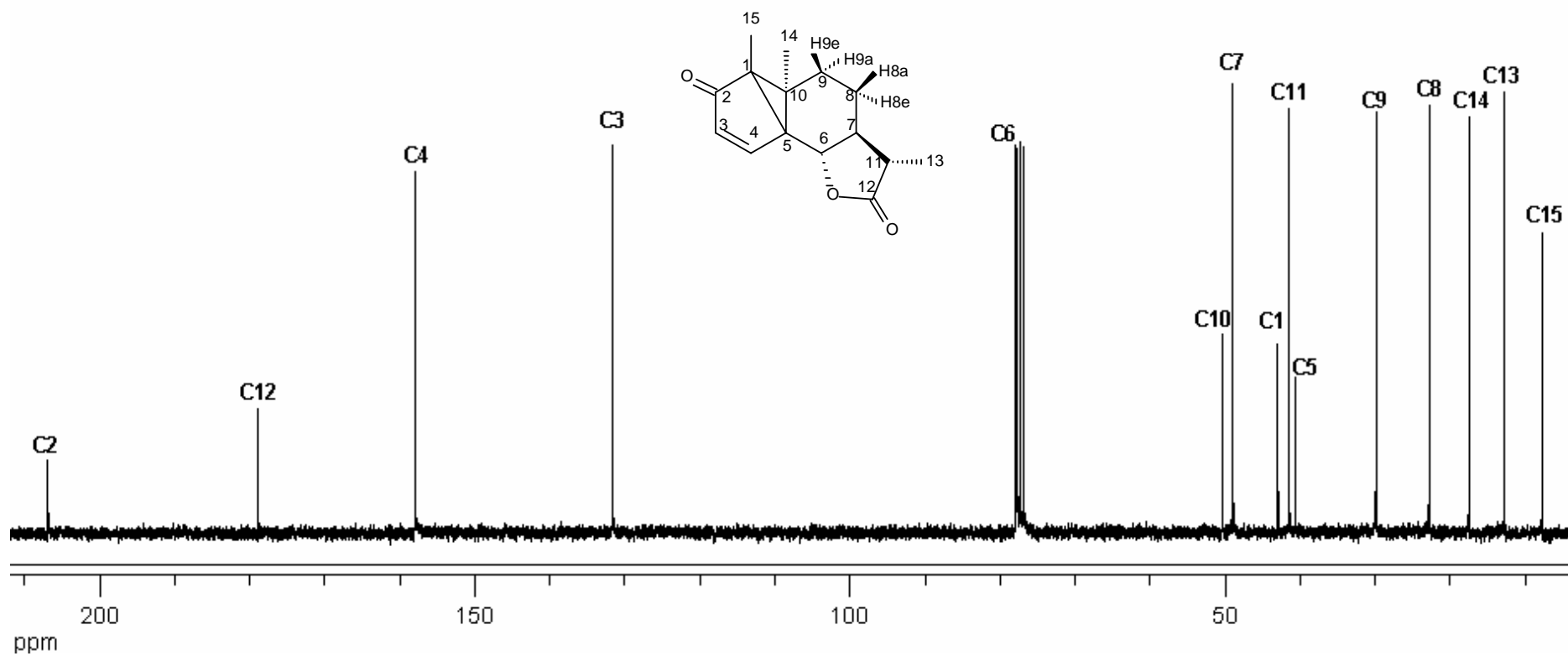


Figura A15: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto [23]

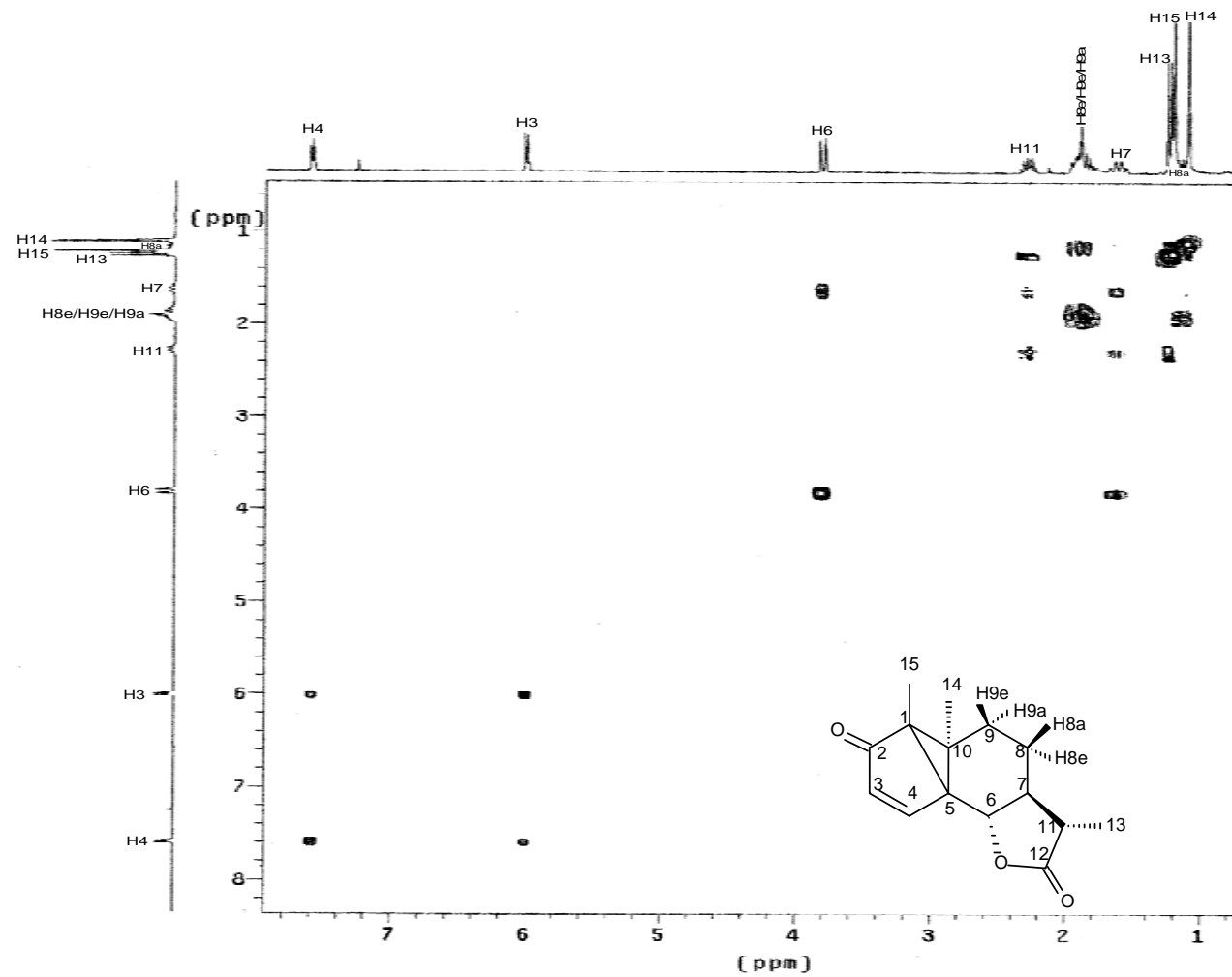


Figura A16: Espectro bidimensional COSY do composto [23]

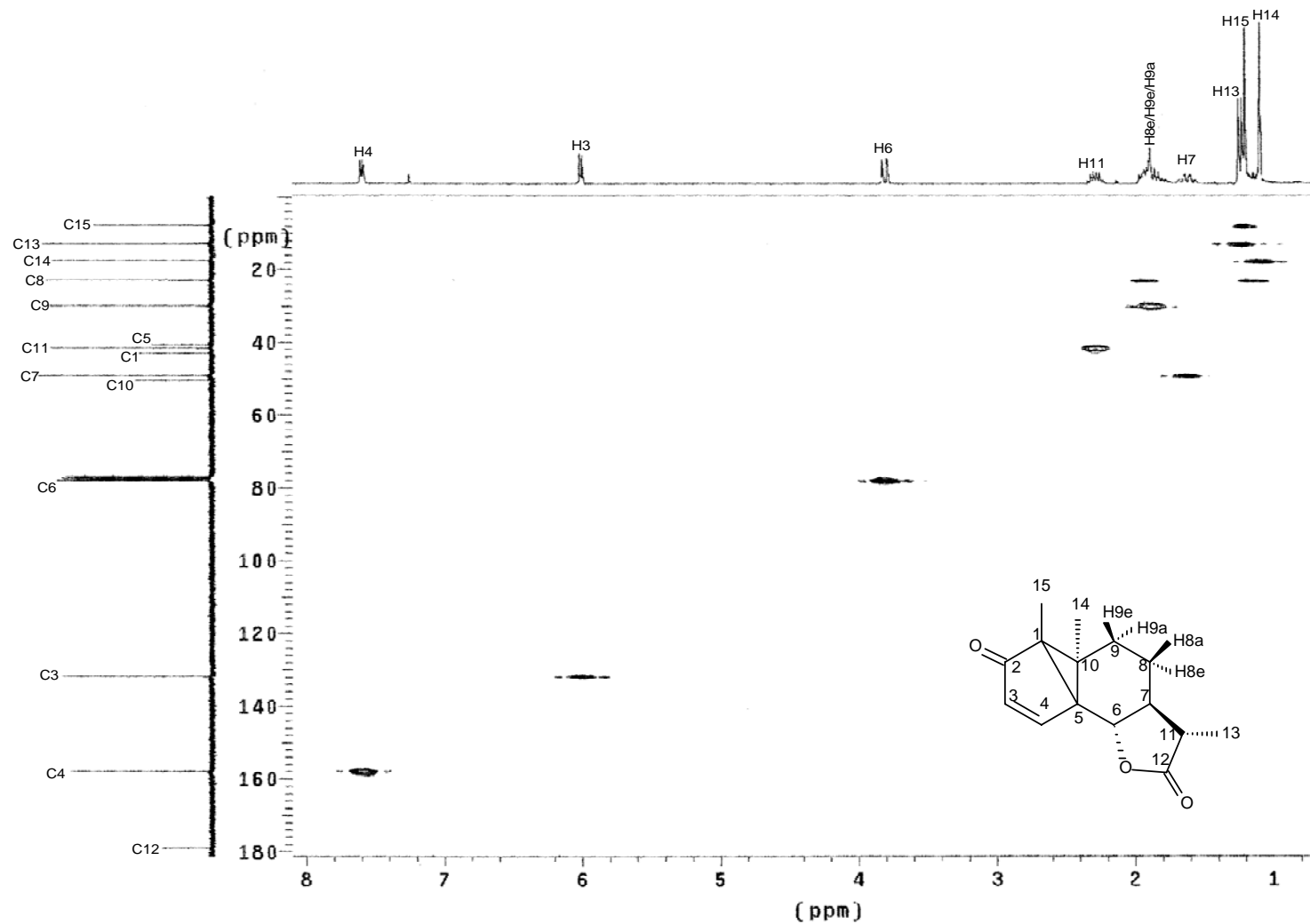


Figura A17: Espectro bidimensional HETCOR do composto [23]

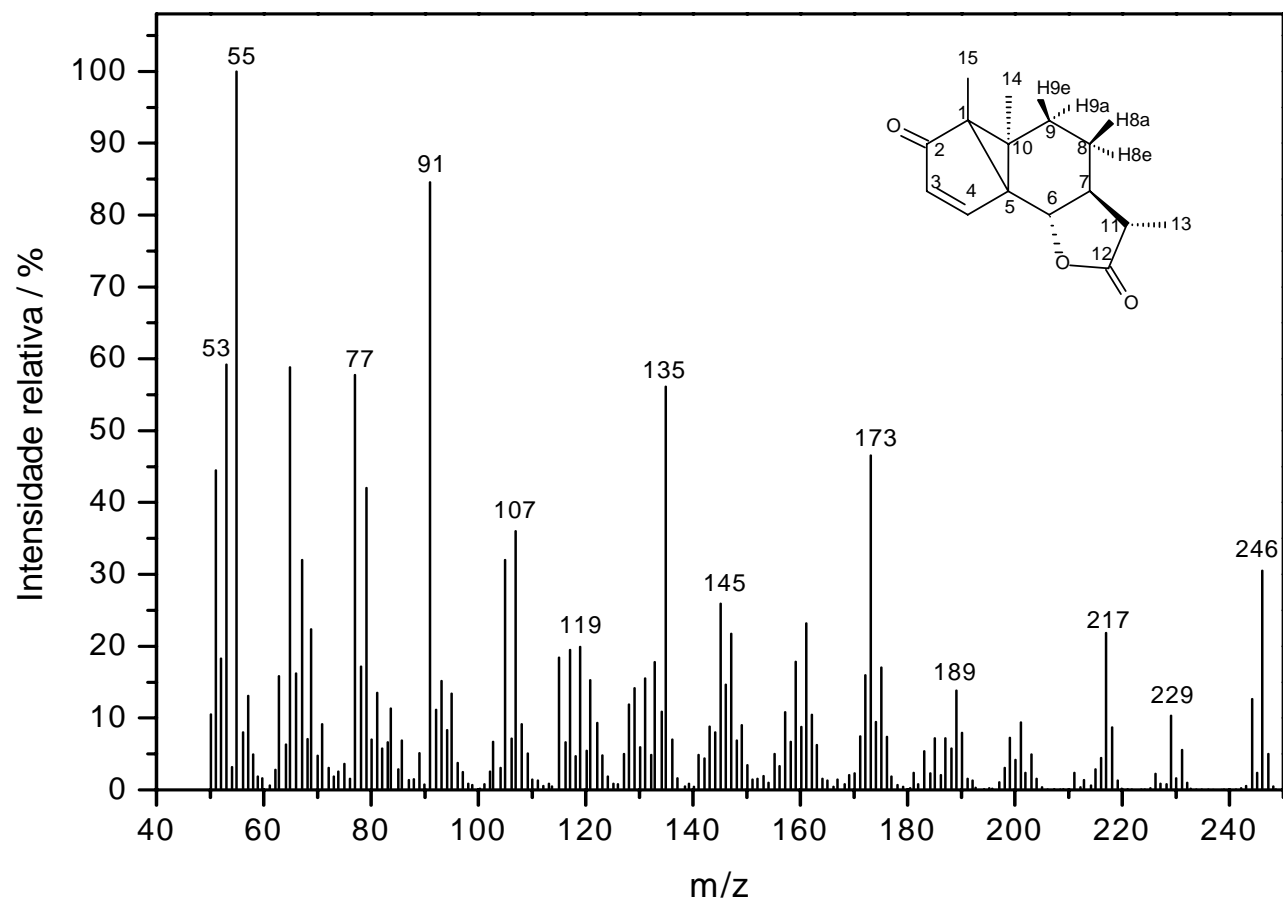


Figura A18: Espectro de massas do composto [23]

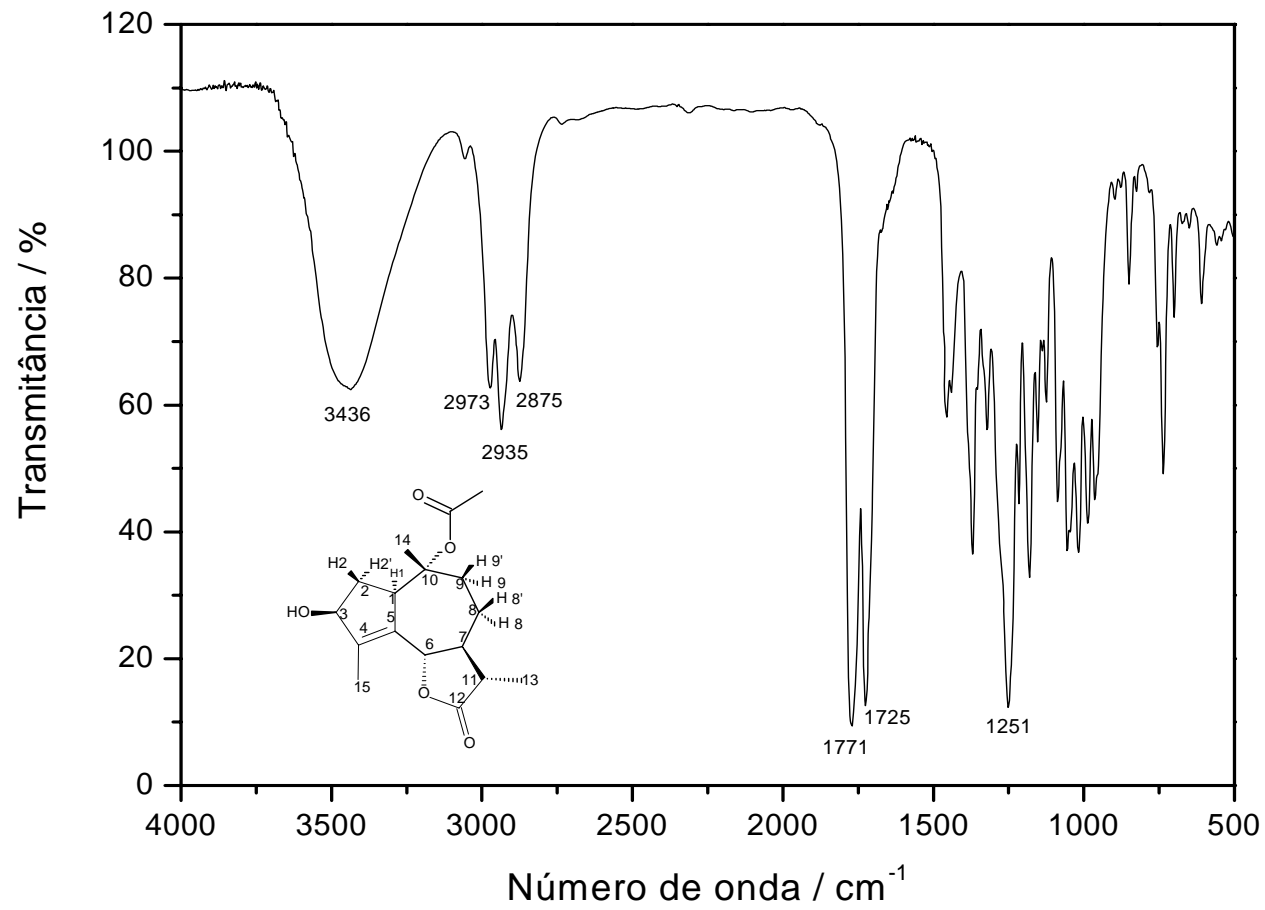


Figura A19: Espectro no infravermelho (IV) do composto [28]

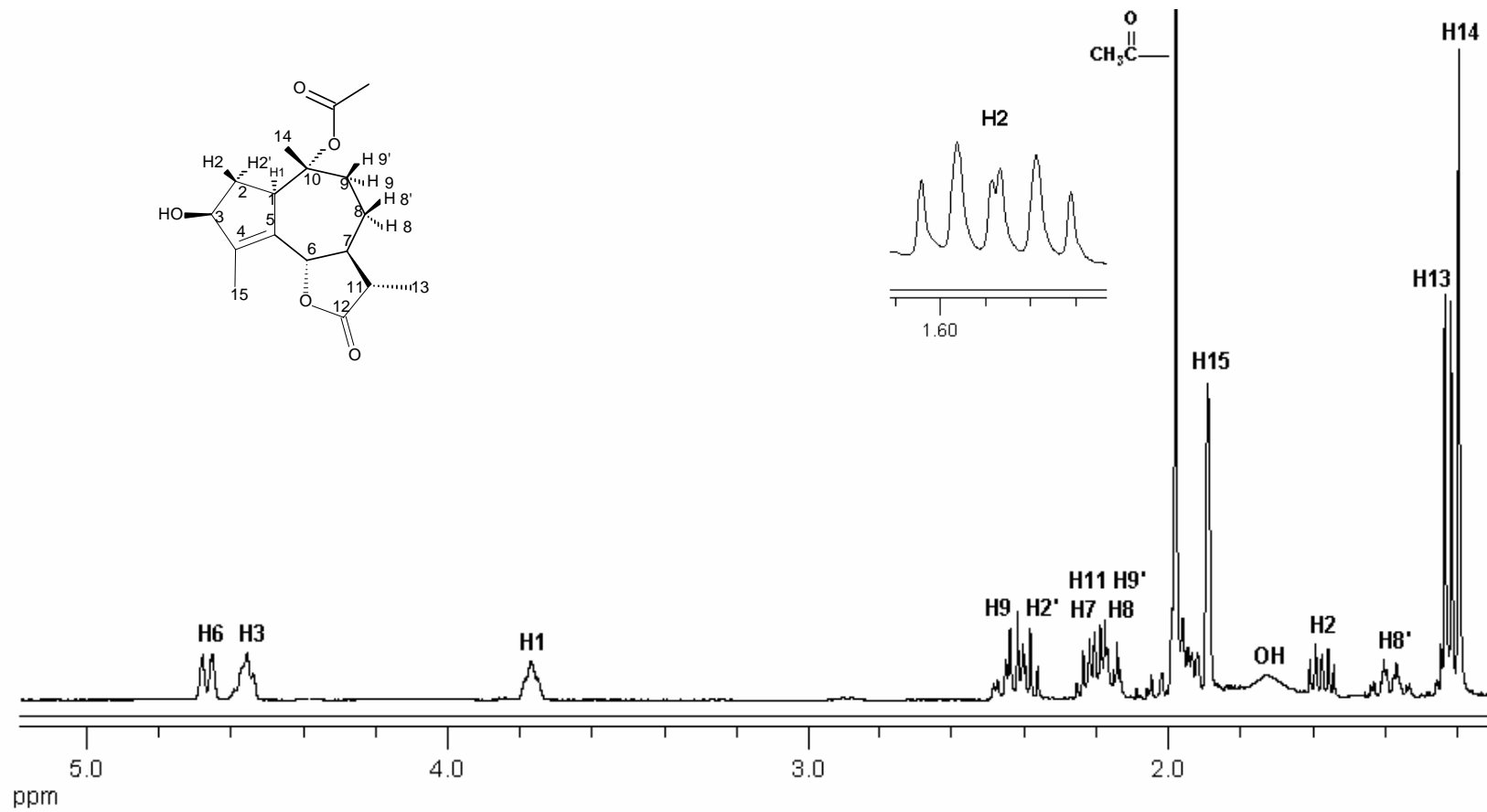


Figura A20: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto [28]

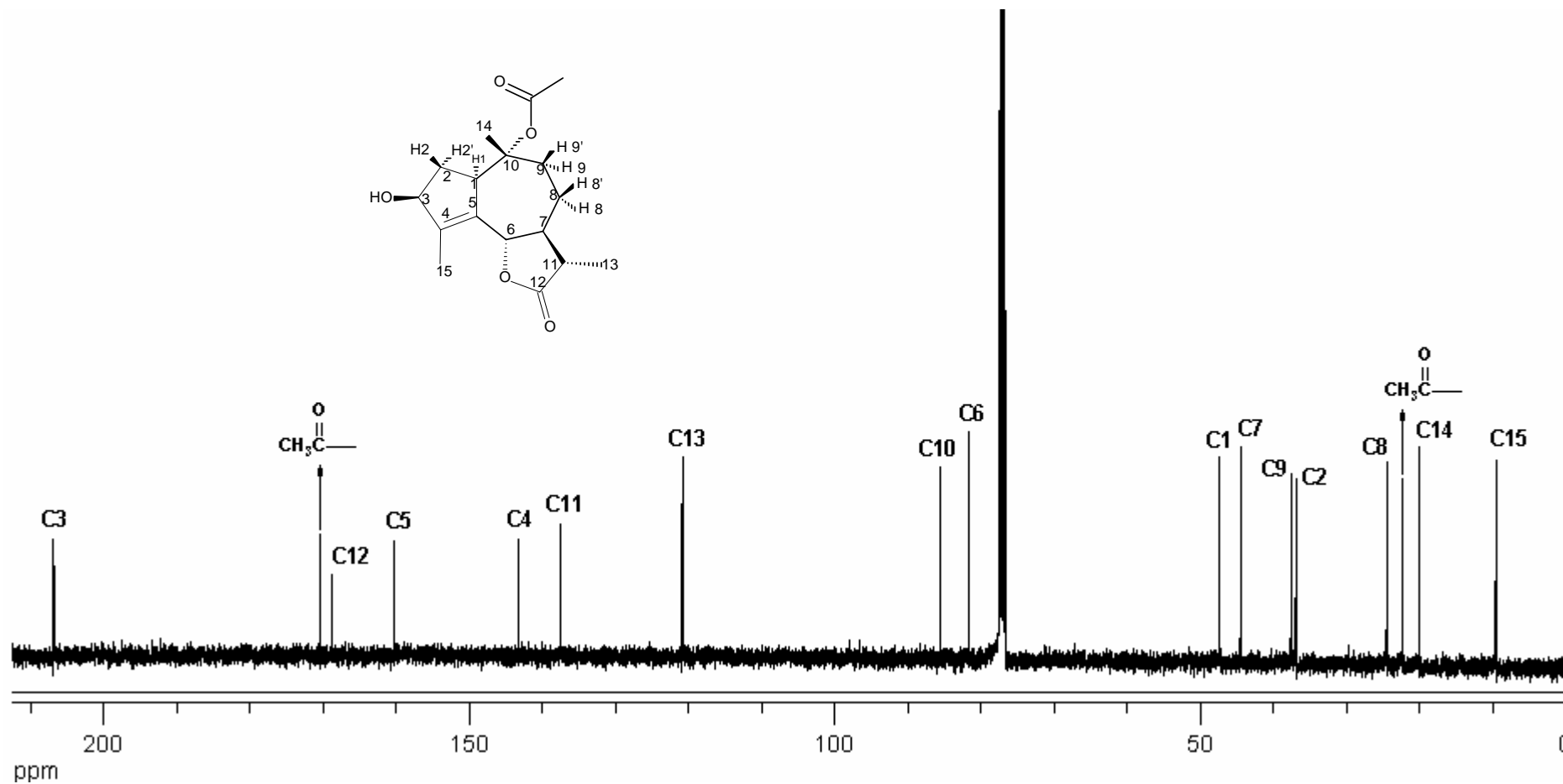


Figura A21: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto [28]

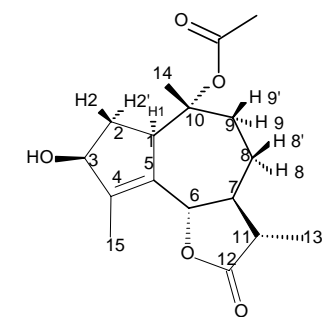
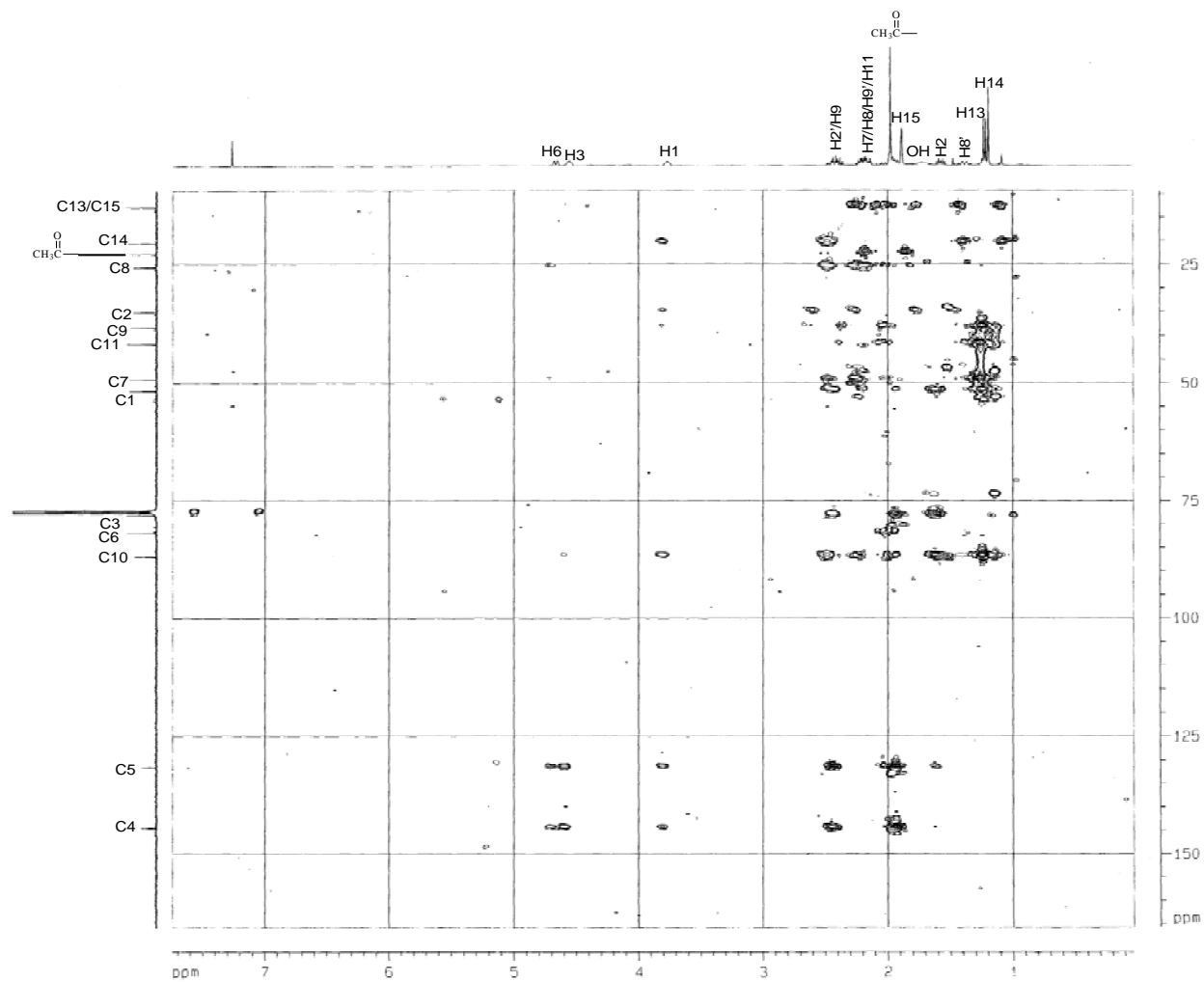


Figura A22: Mapa de contornos HMBC do composto [28]

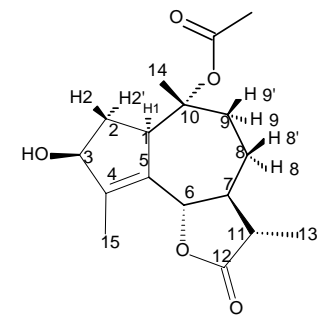
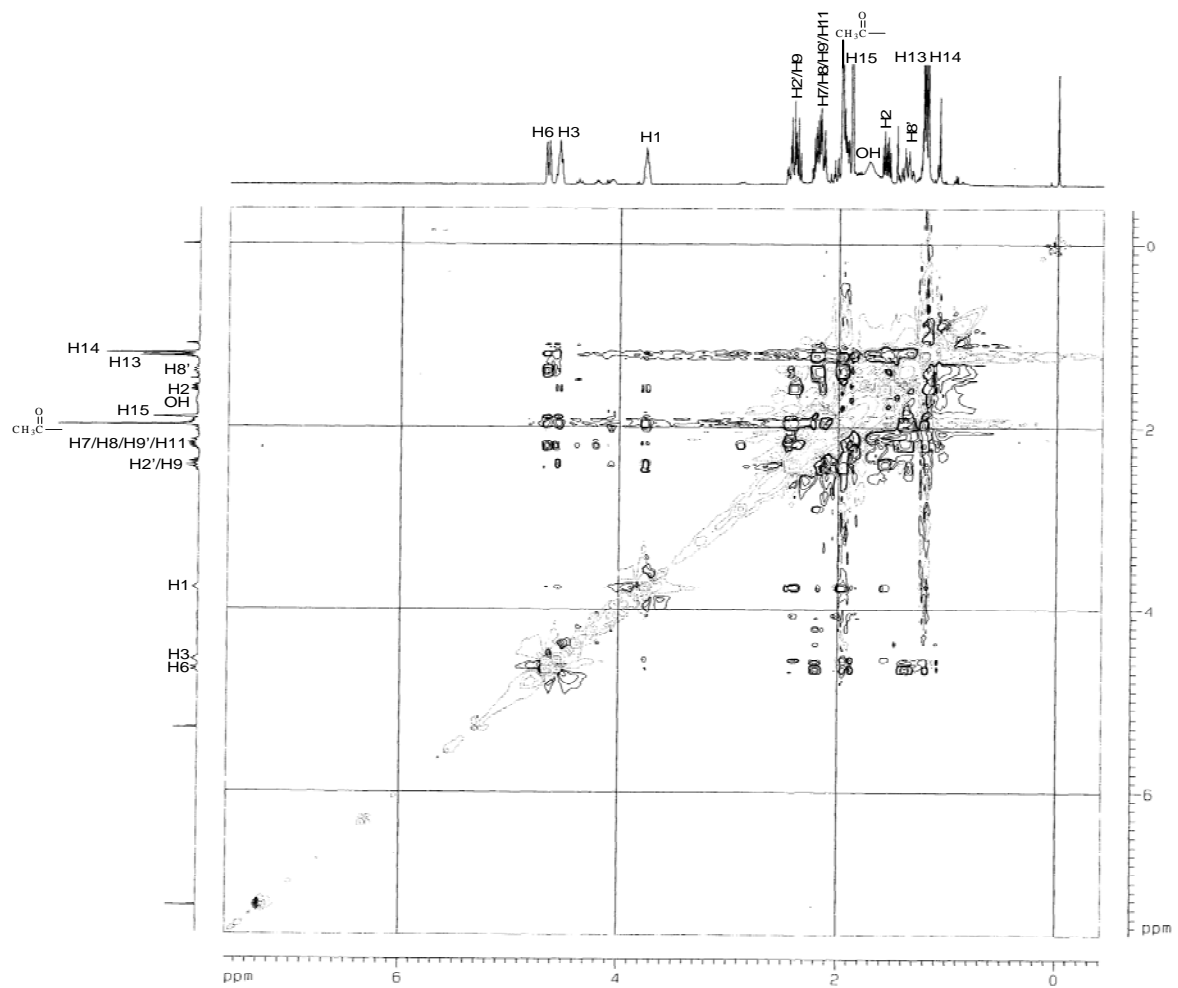


Figura A23: Mapa de contornos NOESY do composto [28]

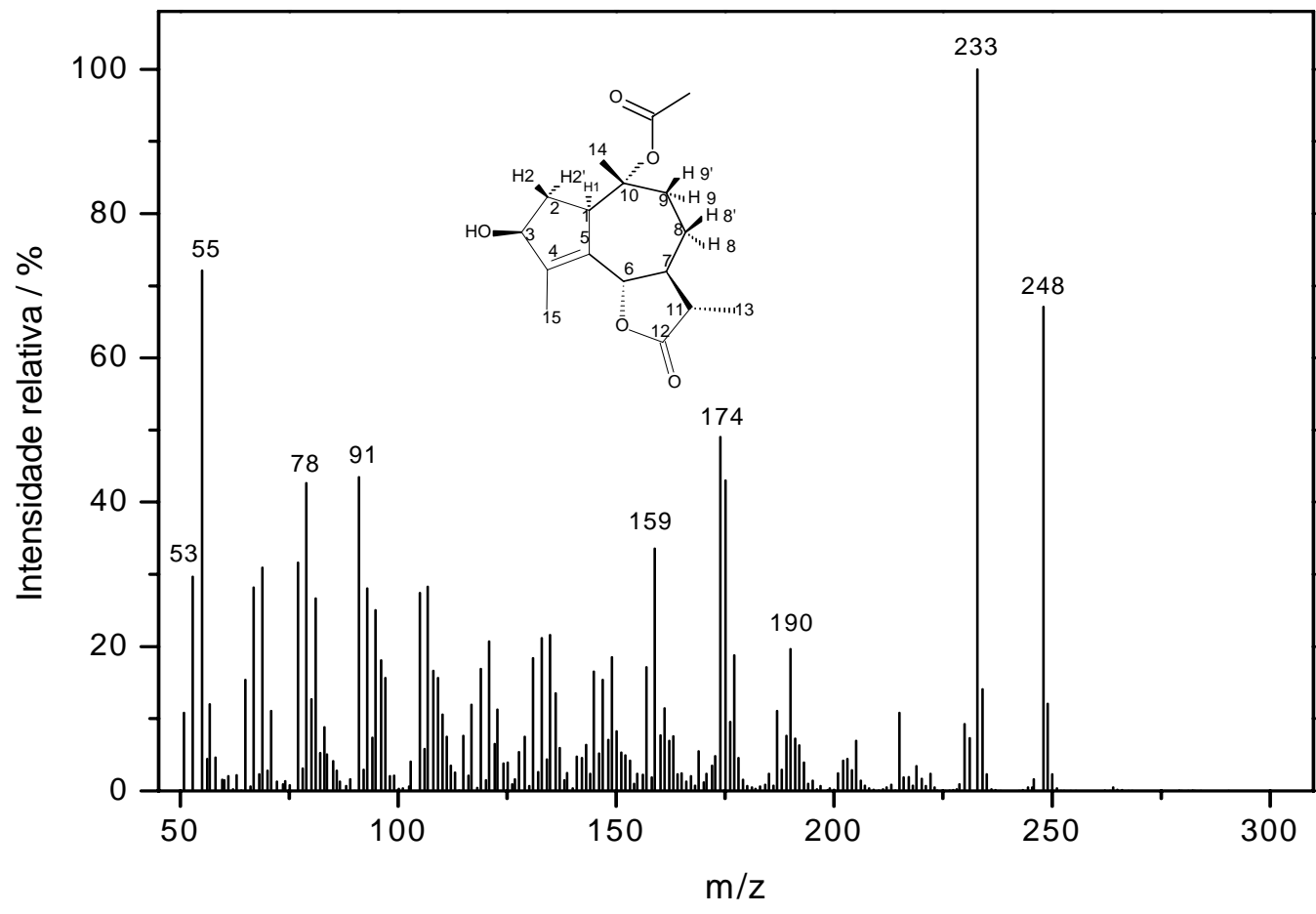


Figura A24: Espectro de massas do composto [28]

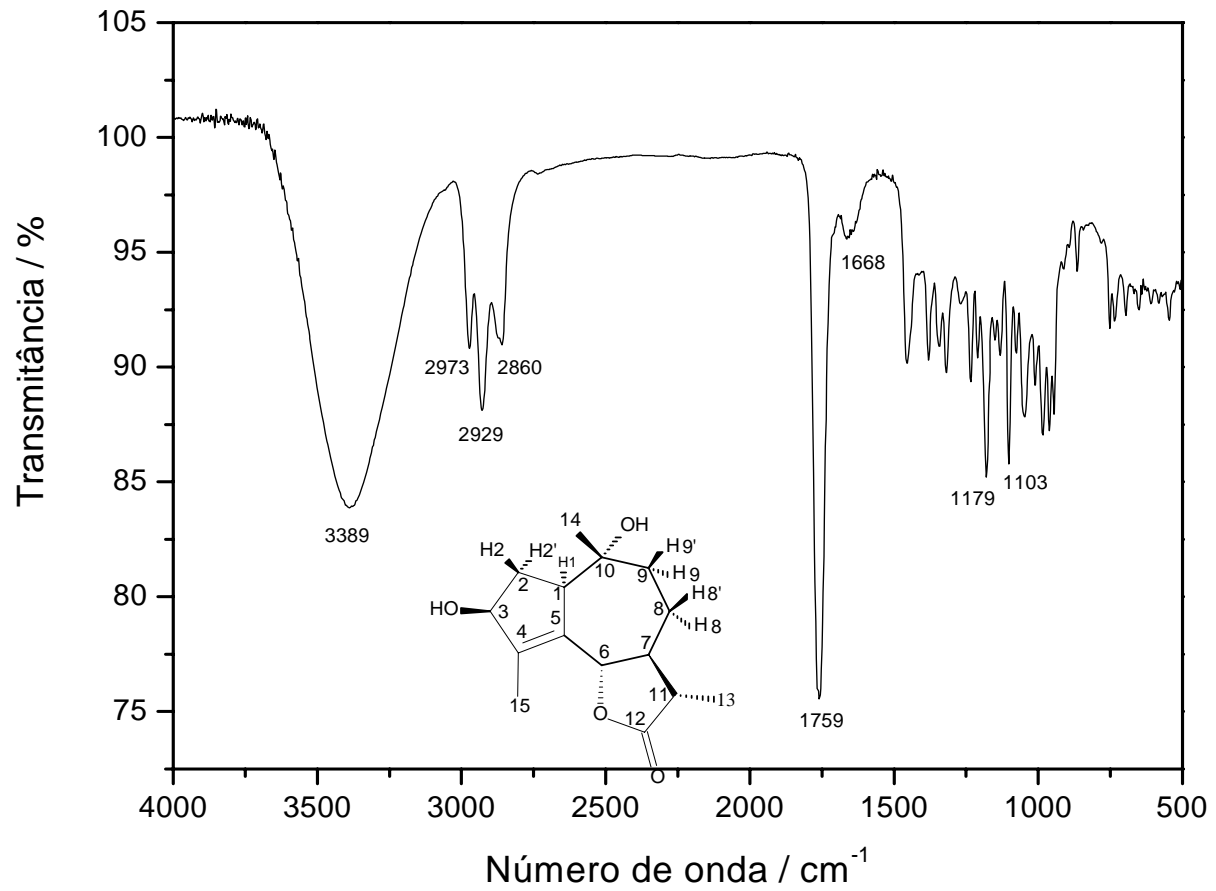


Figura A25: Espectro no infravermelho (IV) do composto [30]

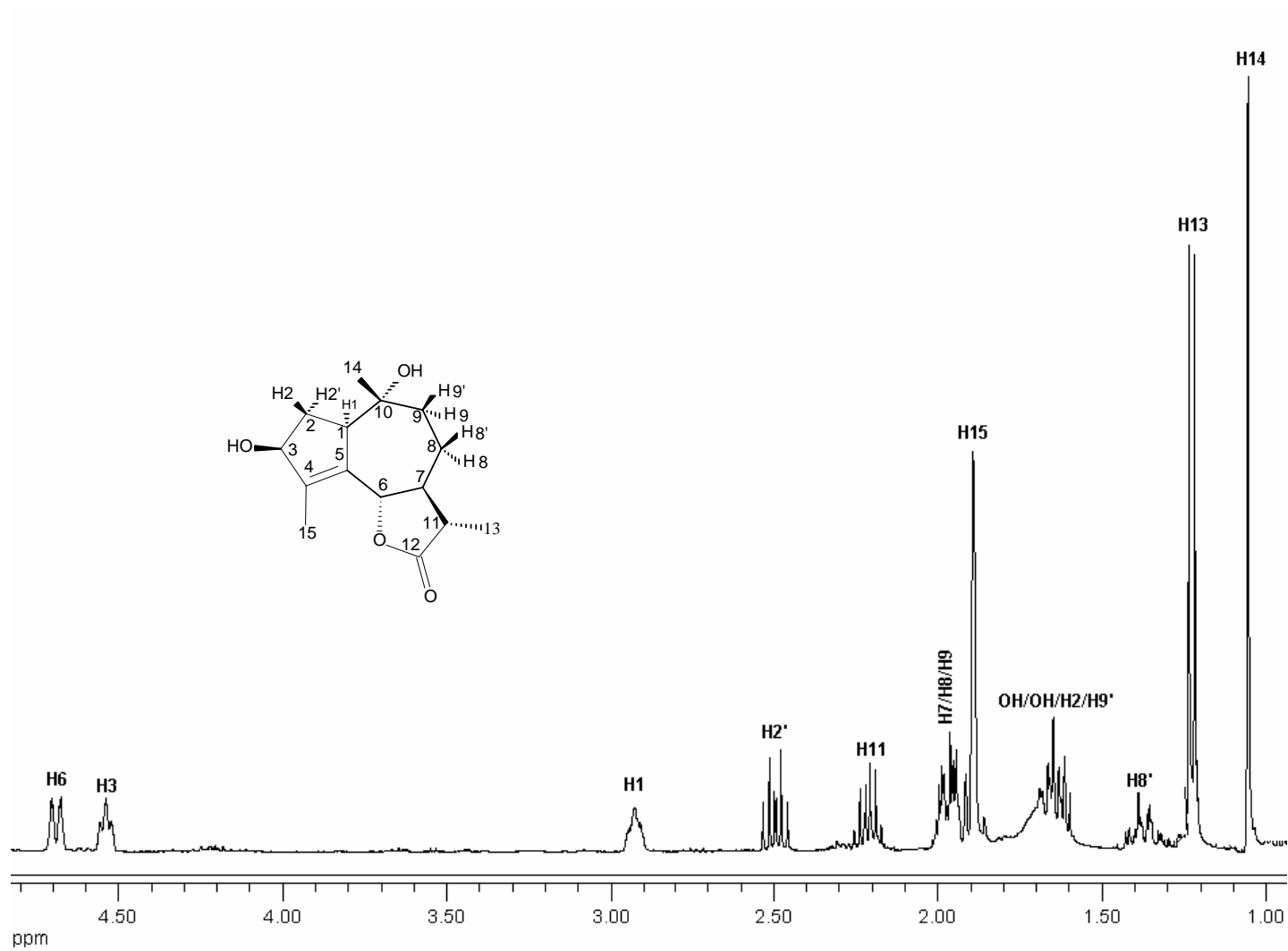


Figura A26: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto [30]

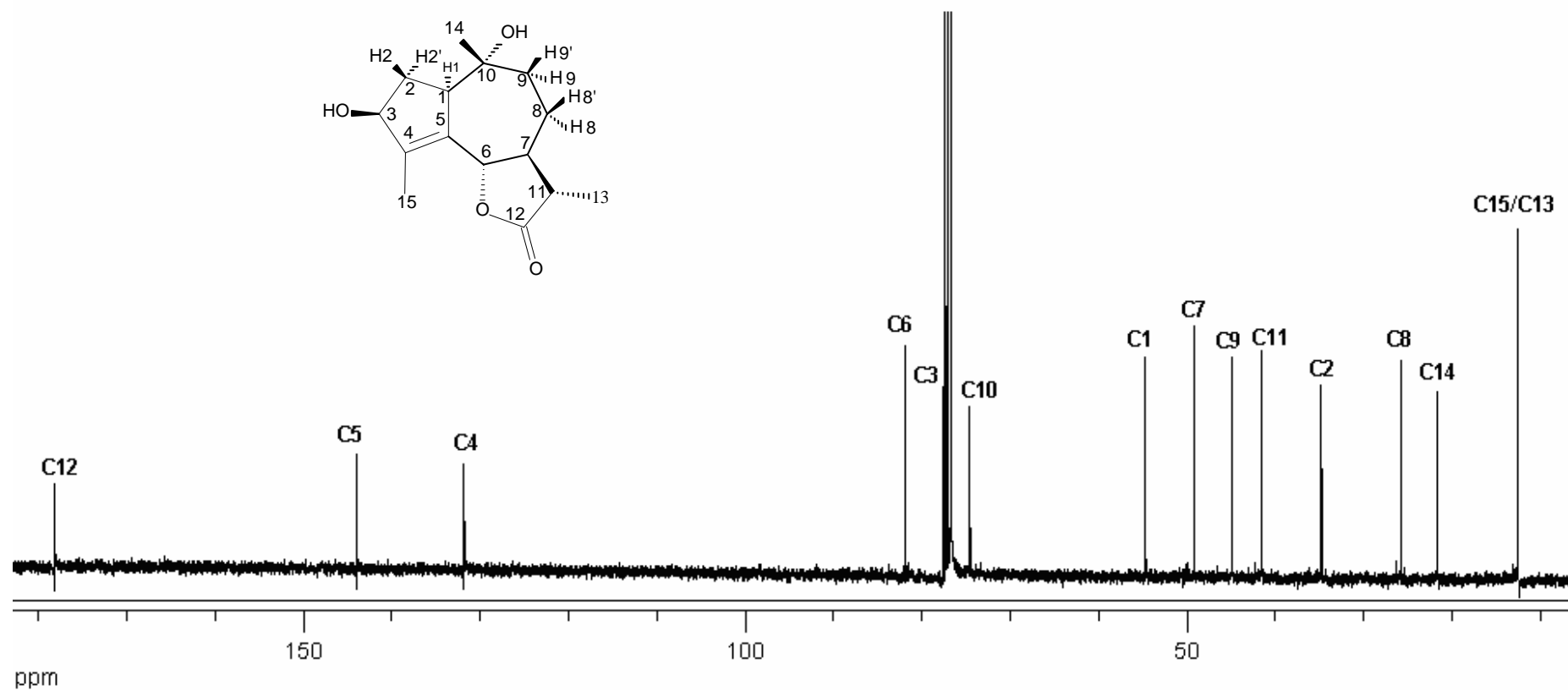


Figura A27: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto [30]

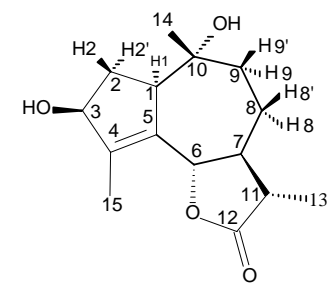
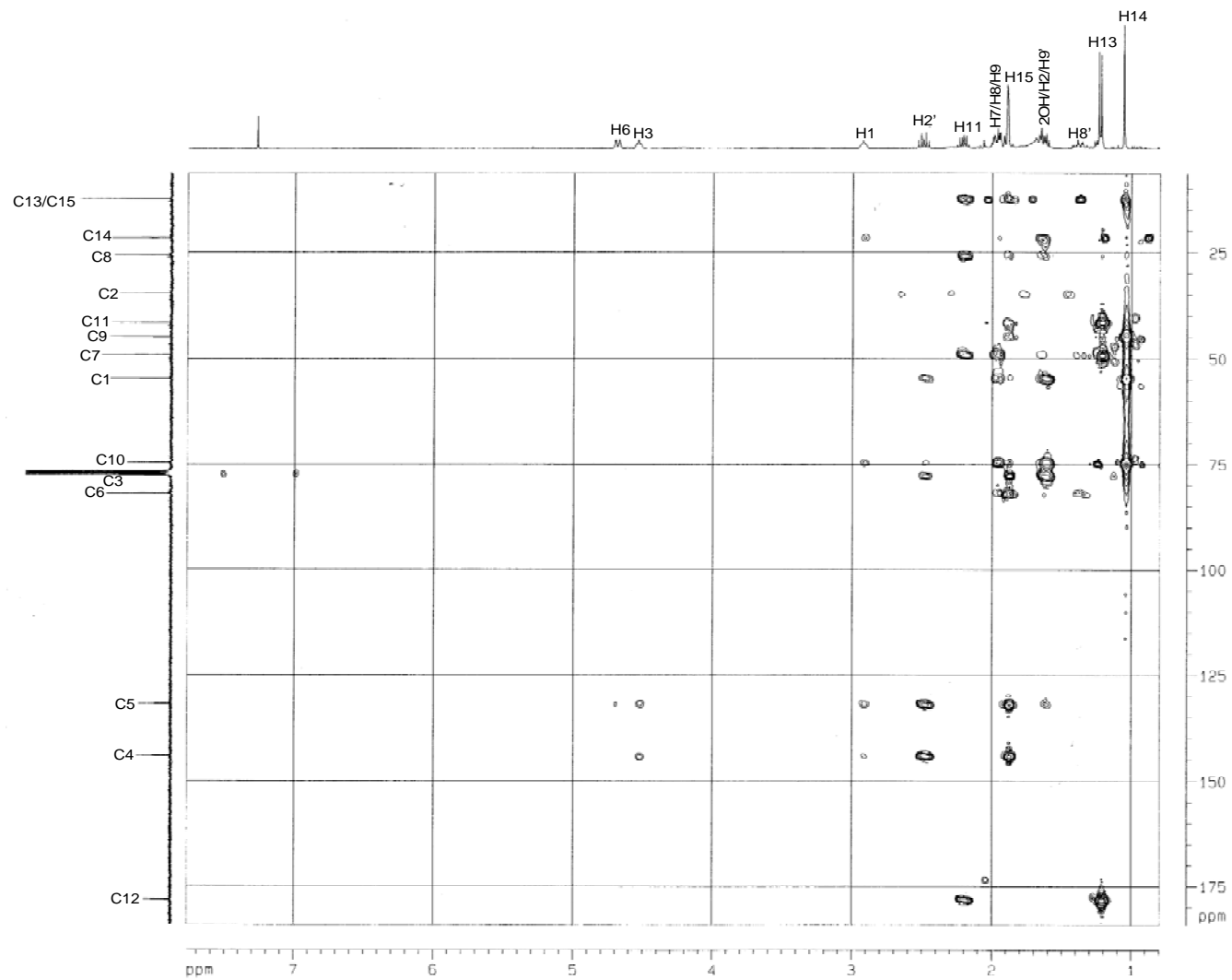


Figura A28: Mapa de contornos HMBC do composto [30]

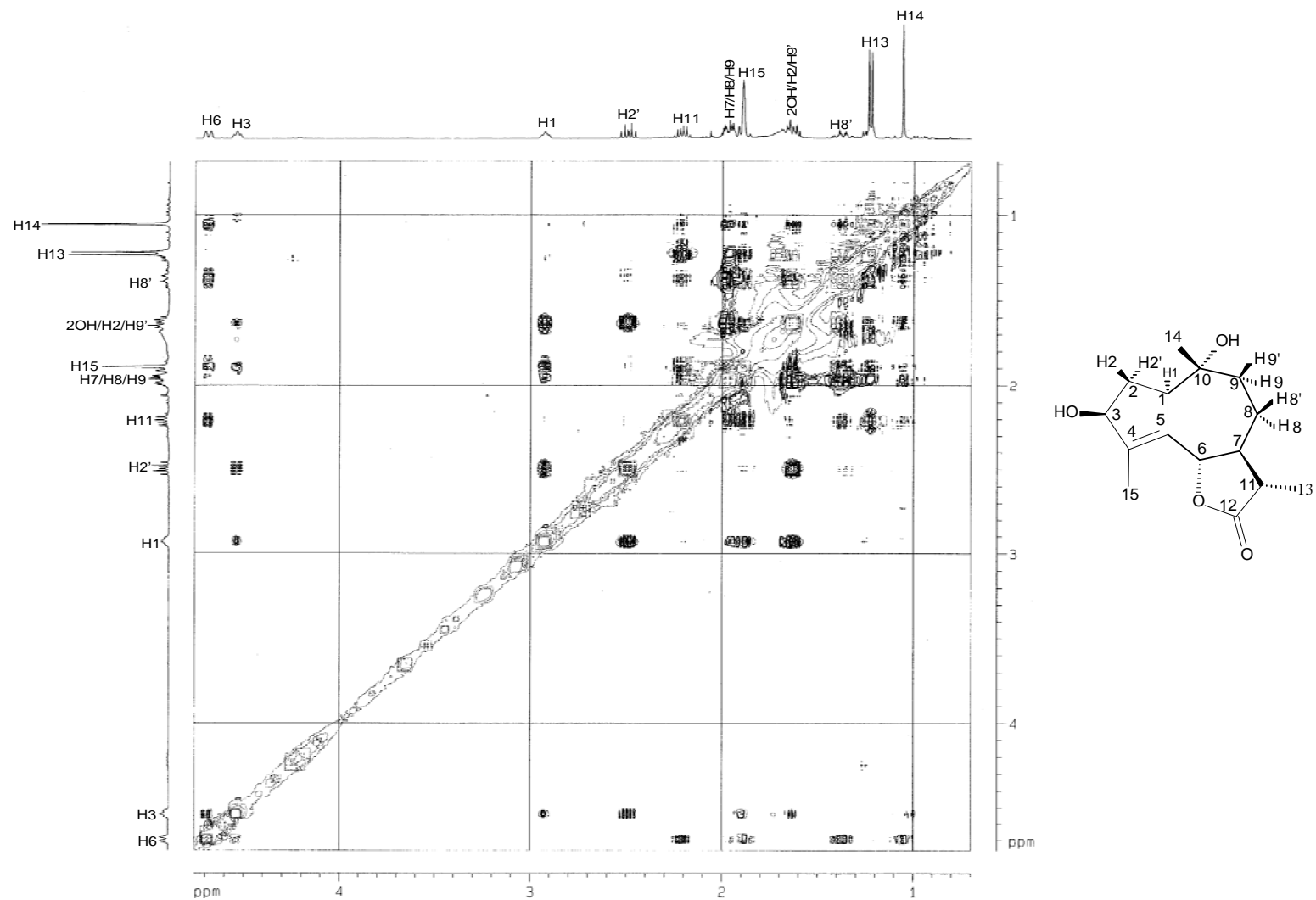


Figura A29: Mapa de contornos NOESY do composto [30]

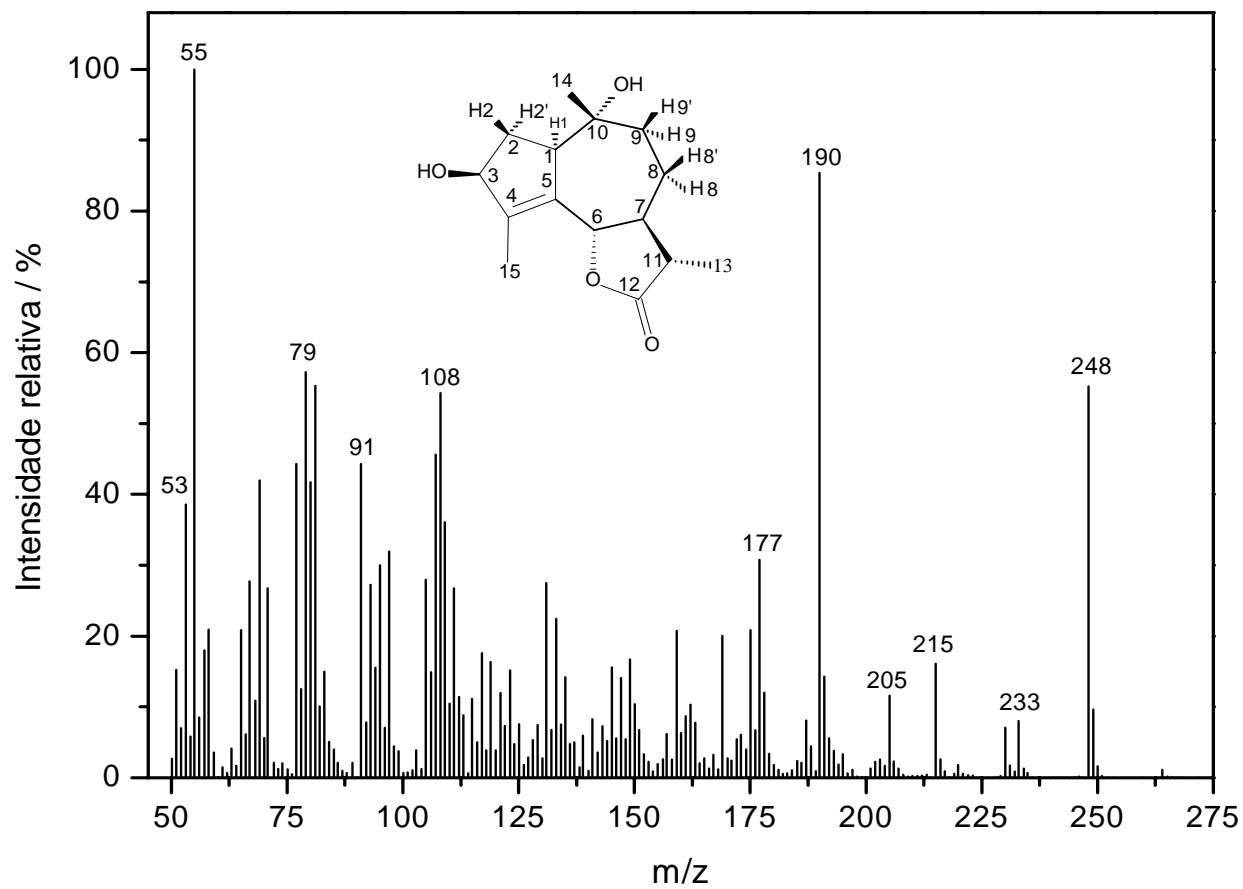


Figura A30: Espectro de massas do composto [30]

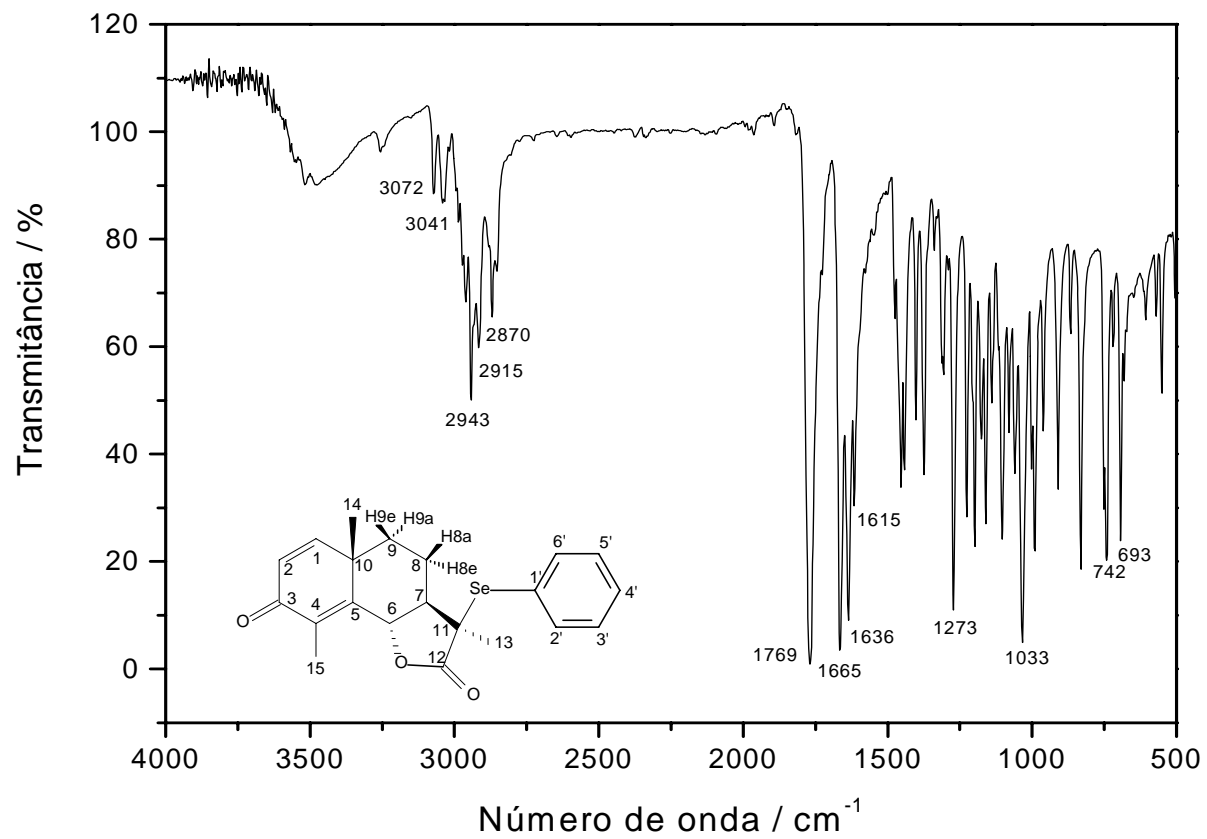


Figura A31: Espectro no infravermelho (IV) do composto [24]

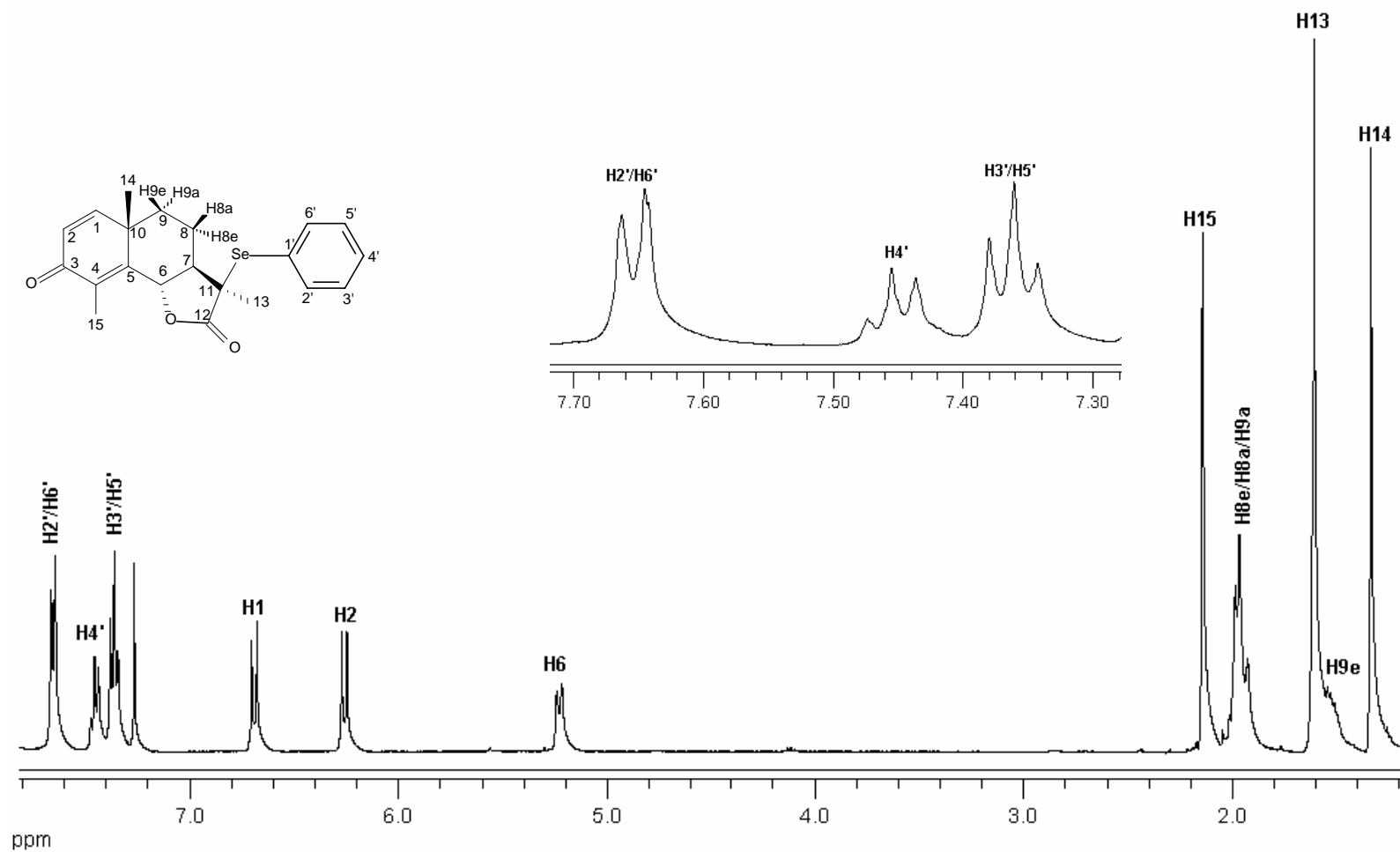


Figura A32: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto [24]

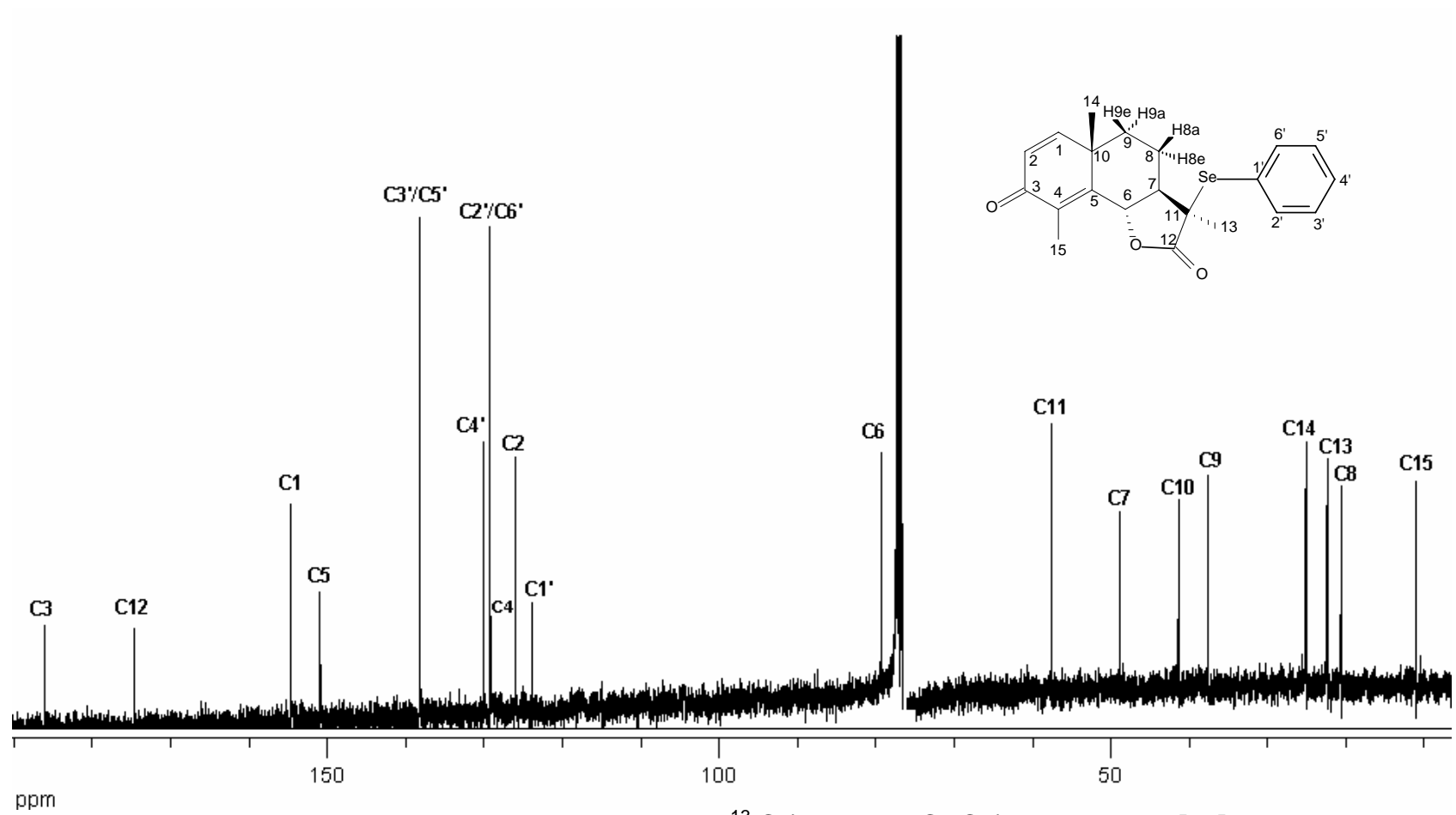


Figura A33: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto [24]

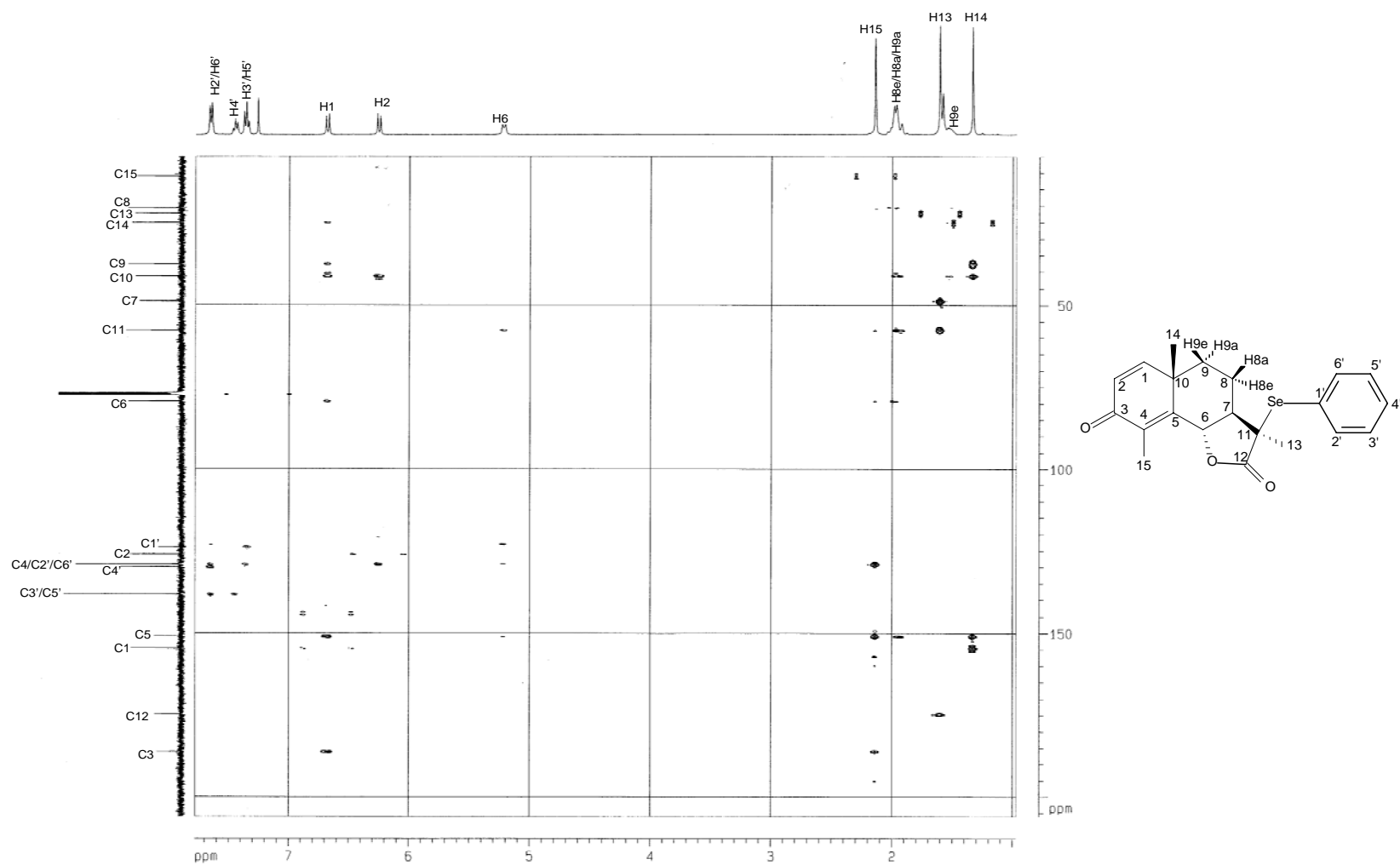


Figura A34: Mapa de contornos HMBC do composto [24]

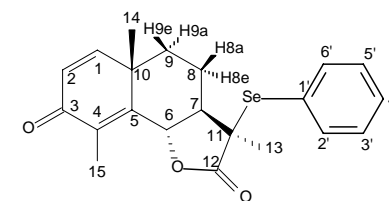
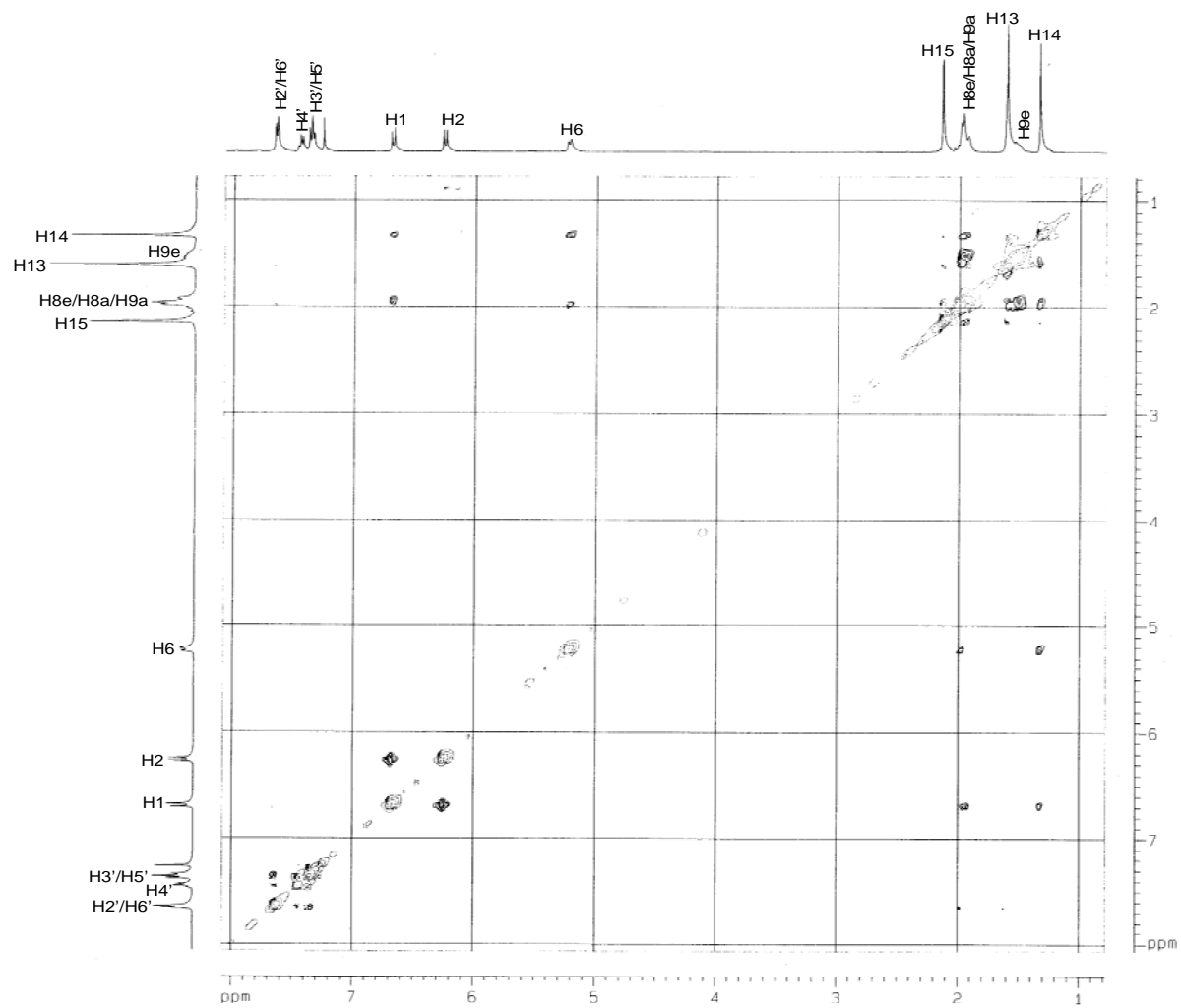


Figura A35: Mapa de contornos NOESY do composto [24]

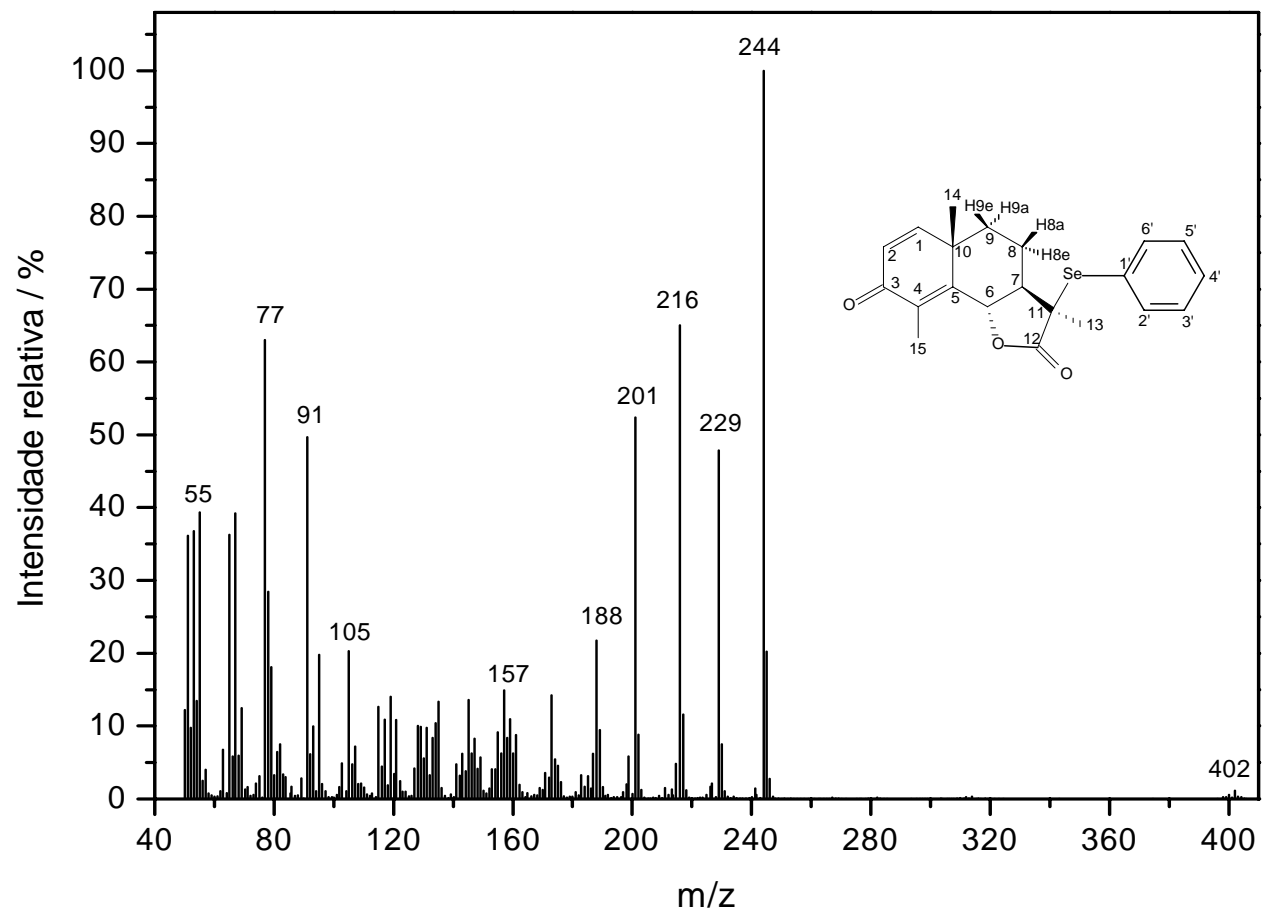


Figura A36: Espectro de massas do composto [24]

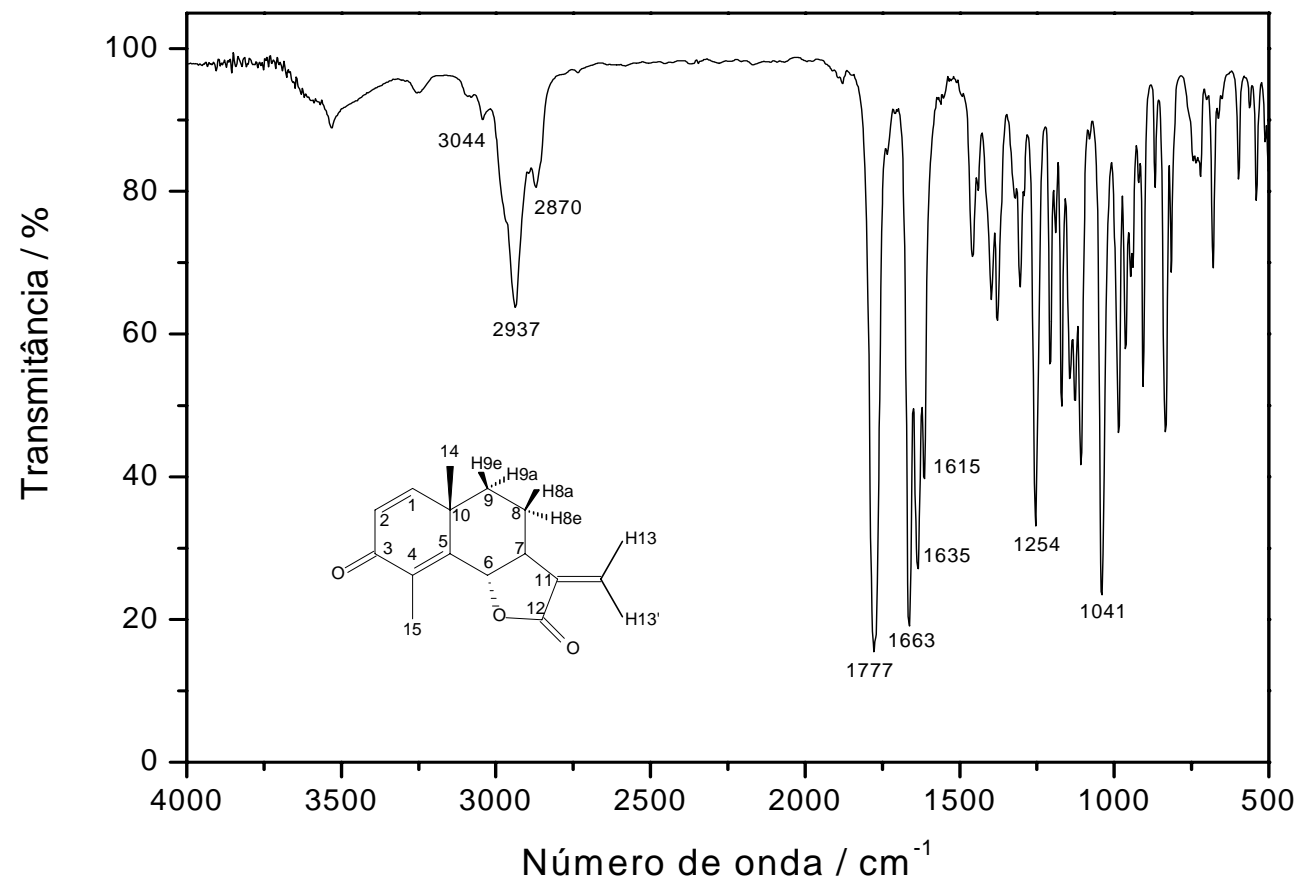


Figura A37: Espectro no infravermelho (IV) do composto [25]

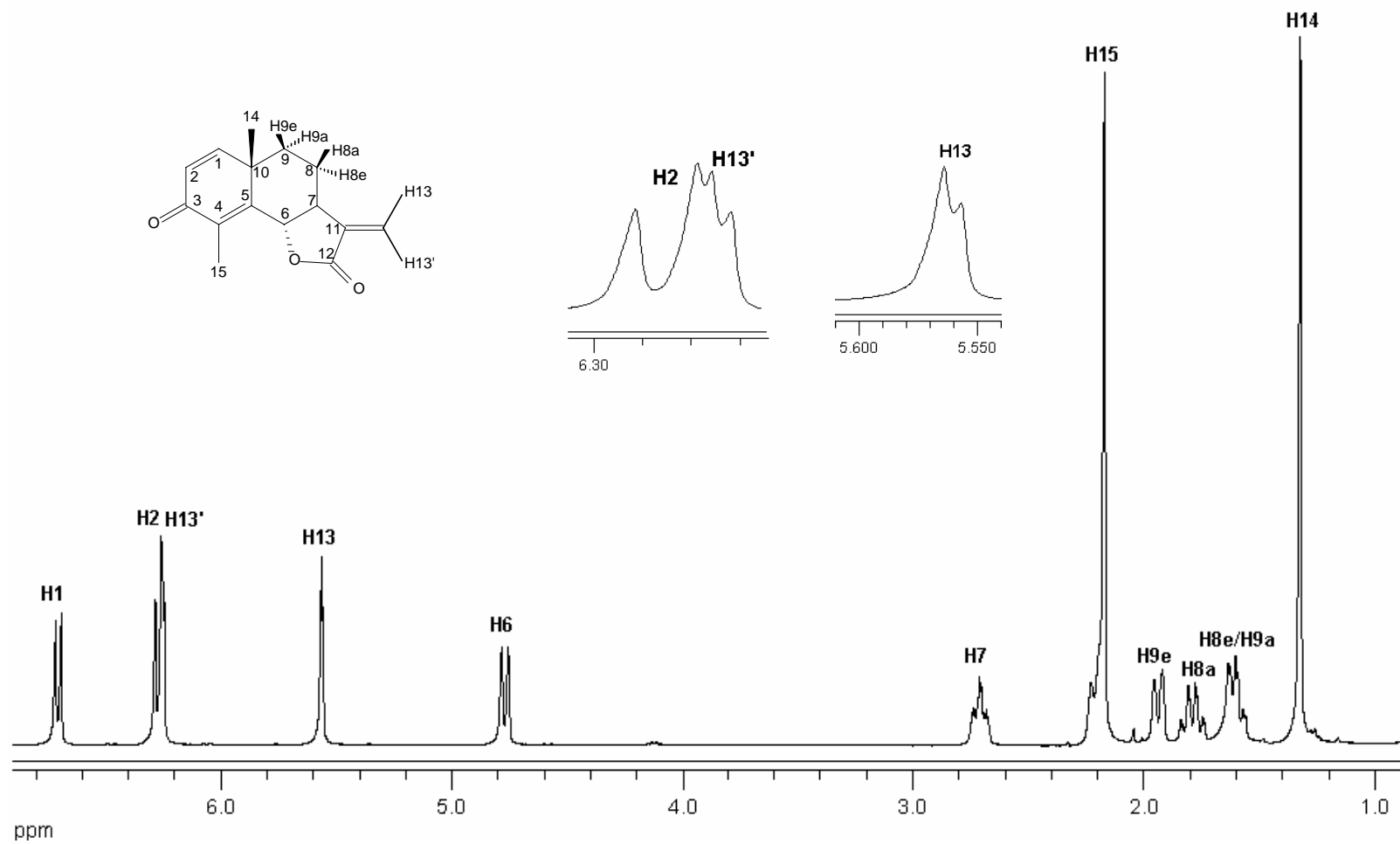


Figura A38: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto [25]

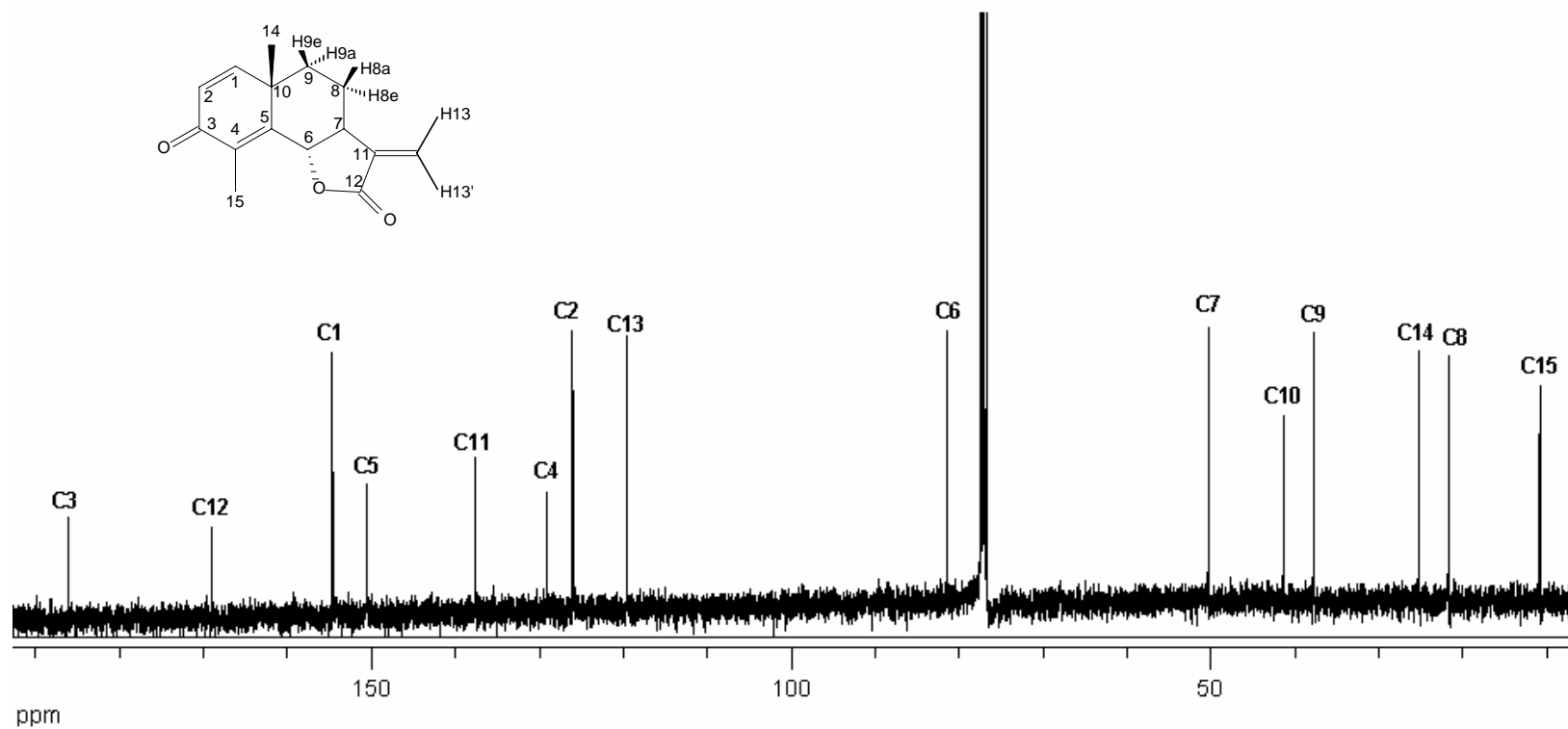


Figura A39: Espectro de RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) do composto [25]

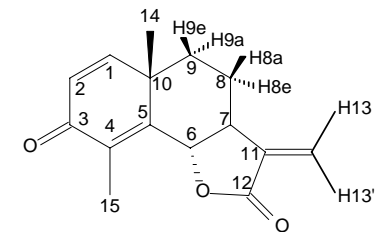
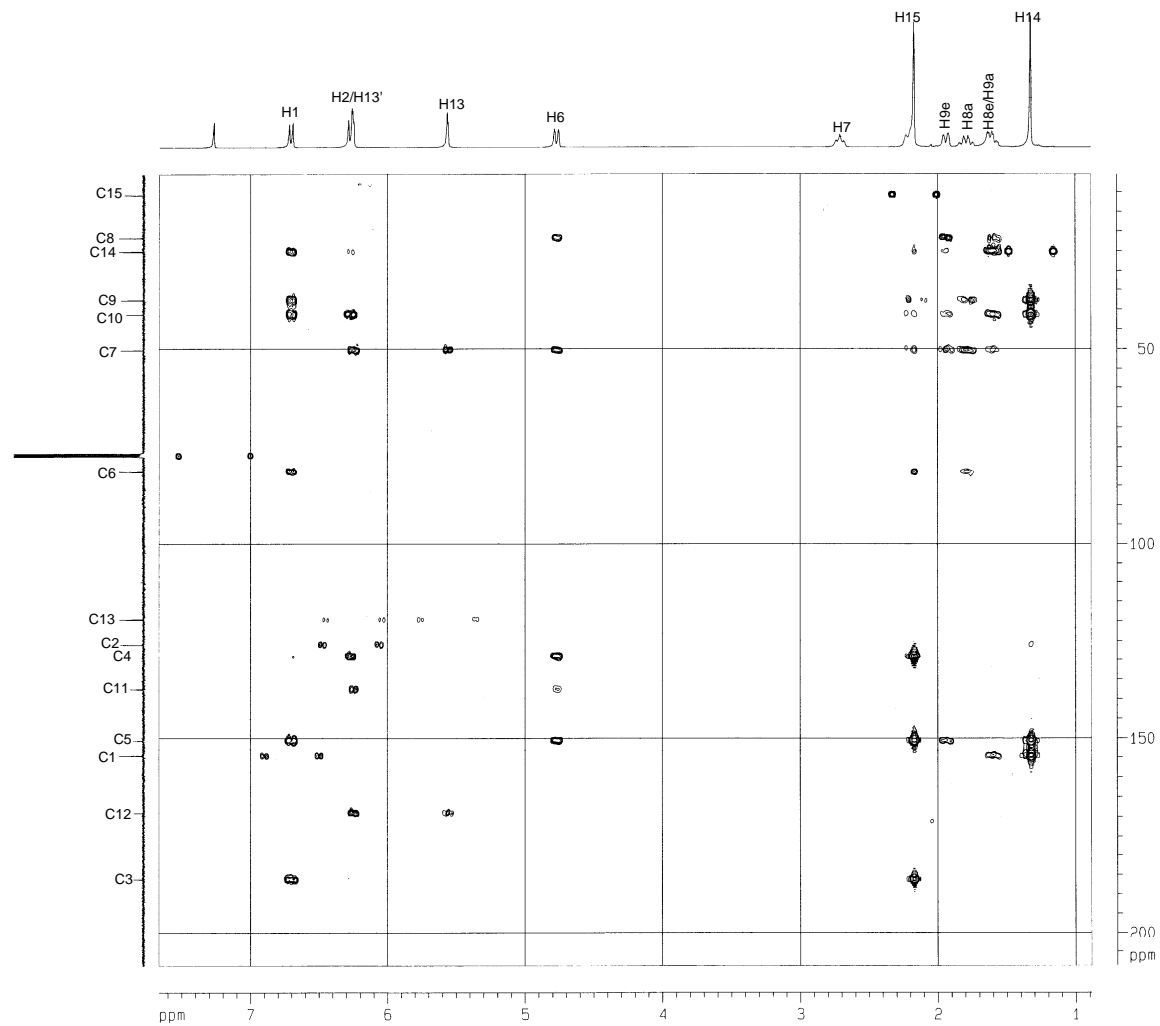


Figura A40: Mapa de contornos HMBC do composto [25]

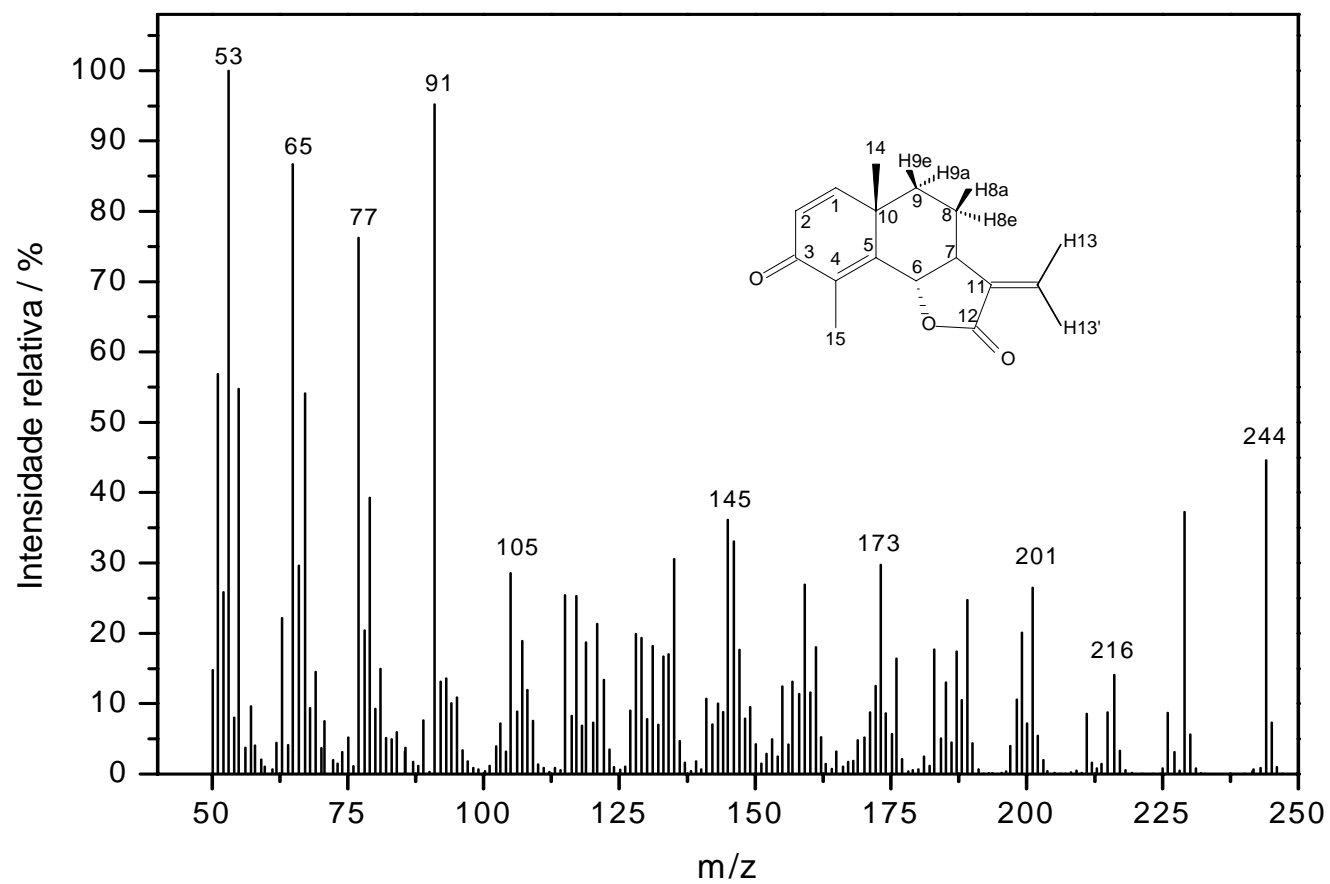


Figura A41: Espectro de massas do composto [25]

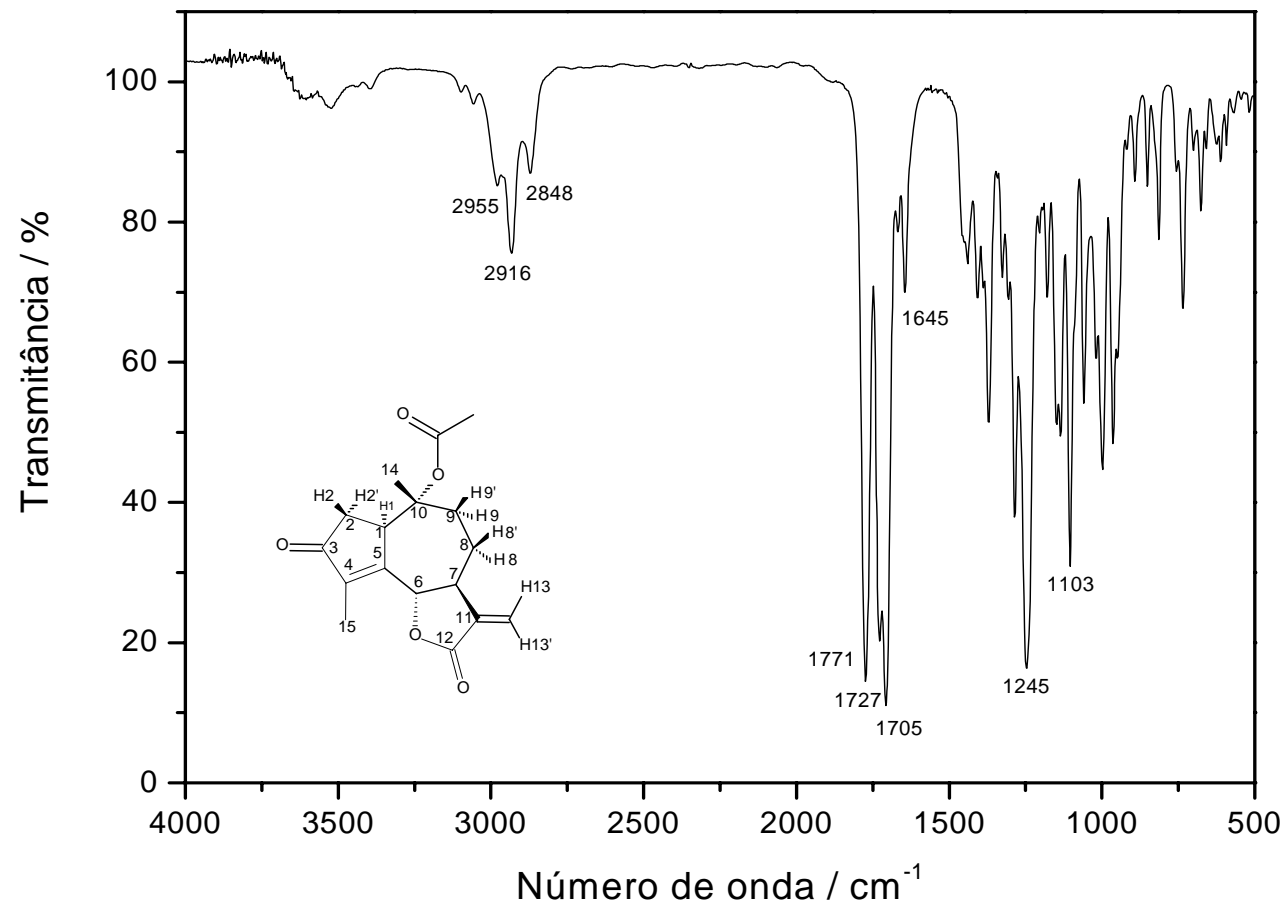


Figura A42: Espectro no infravermelho (IV) do composto [26]

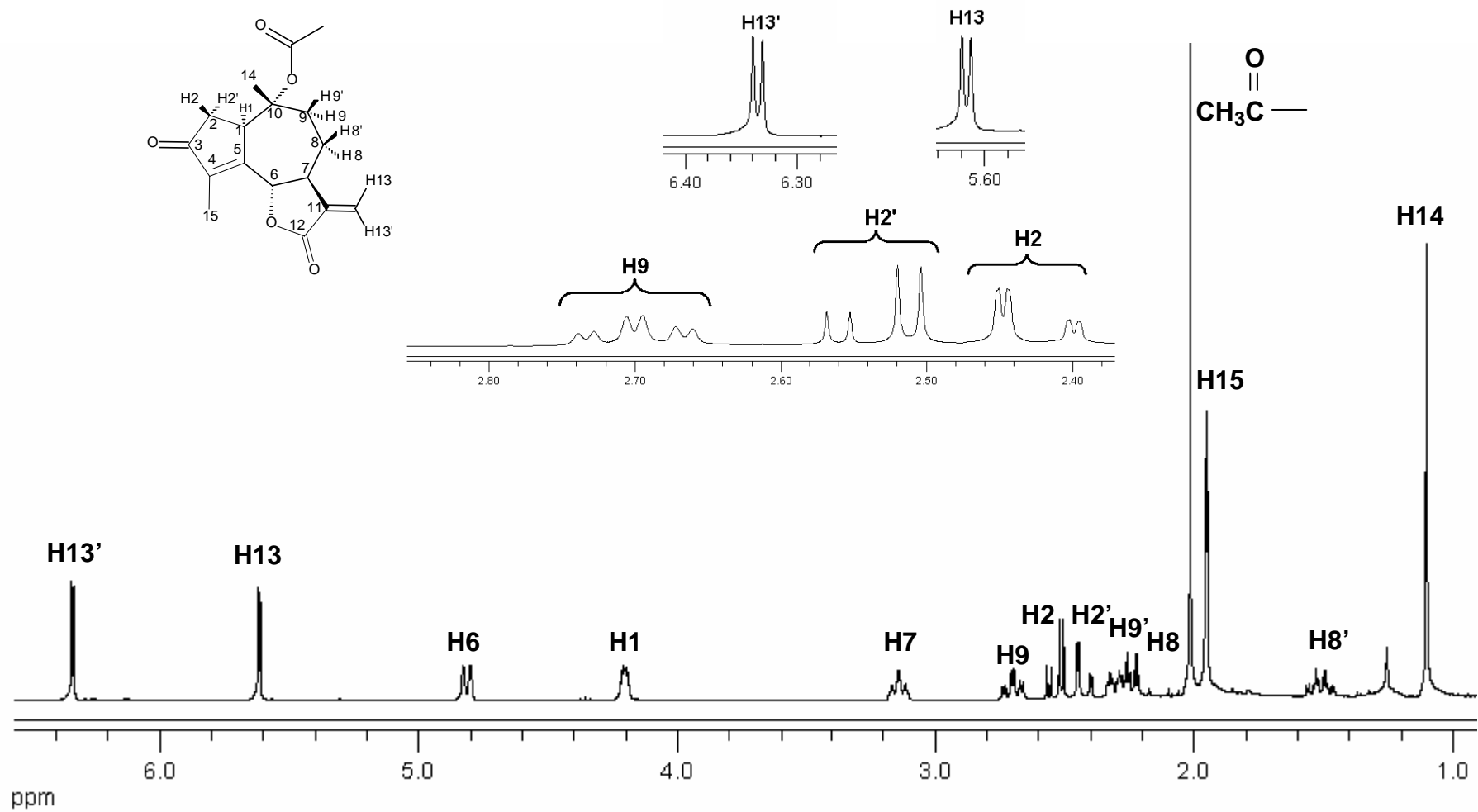


Figura A43: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto [26]

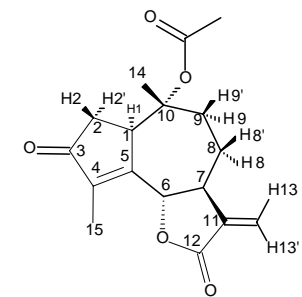
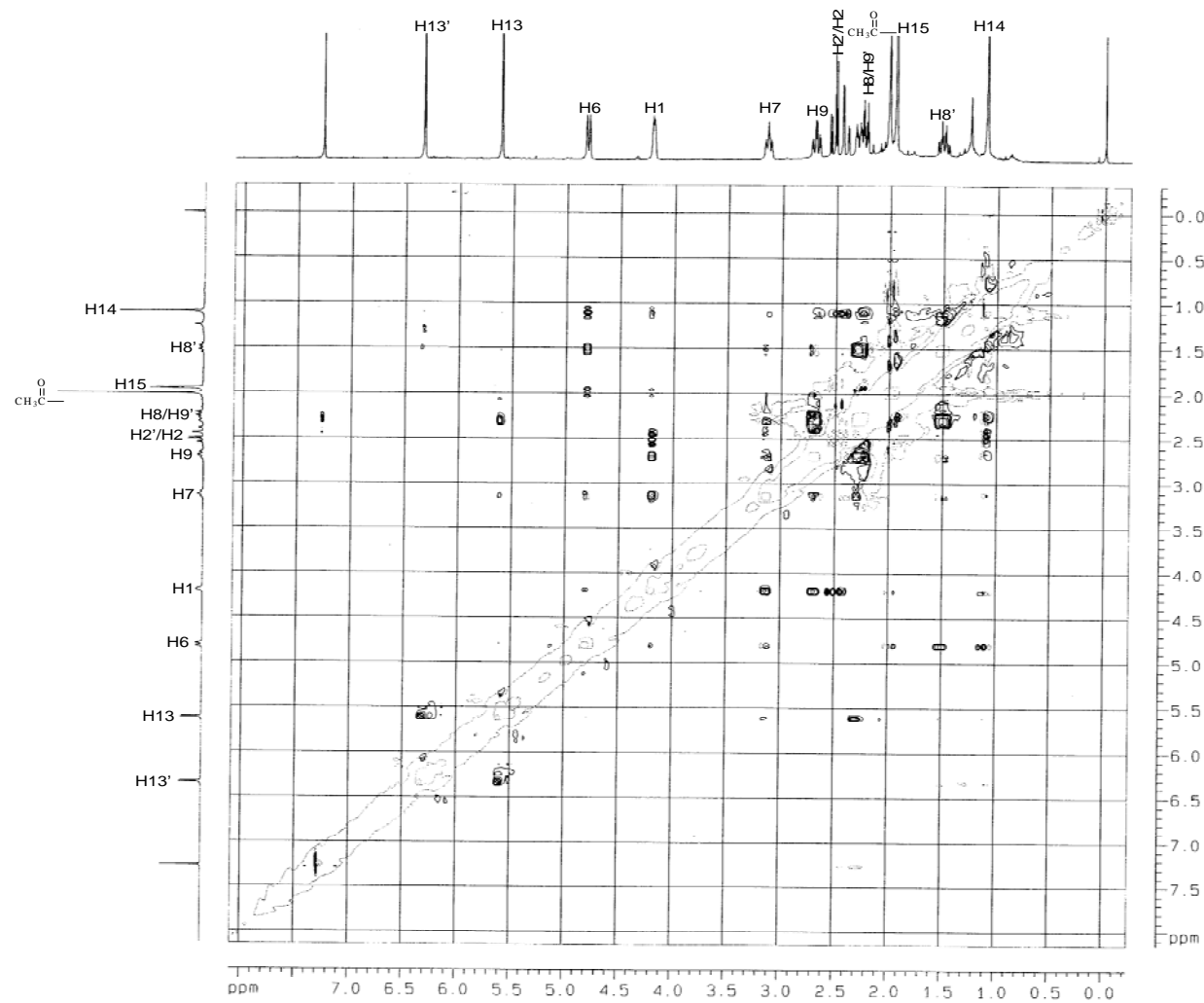


Figura A44: Mapa de contornos NOESY do composto [26]

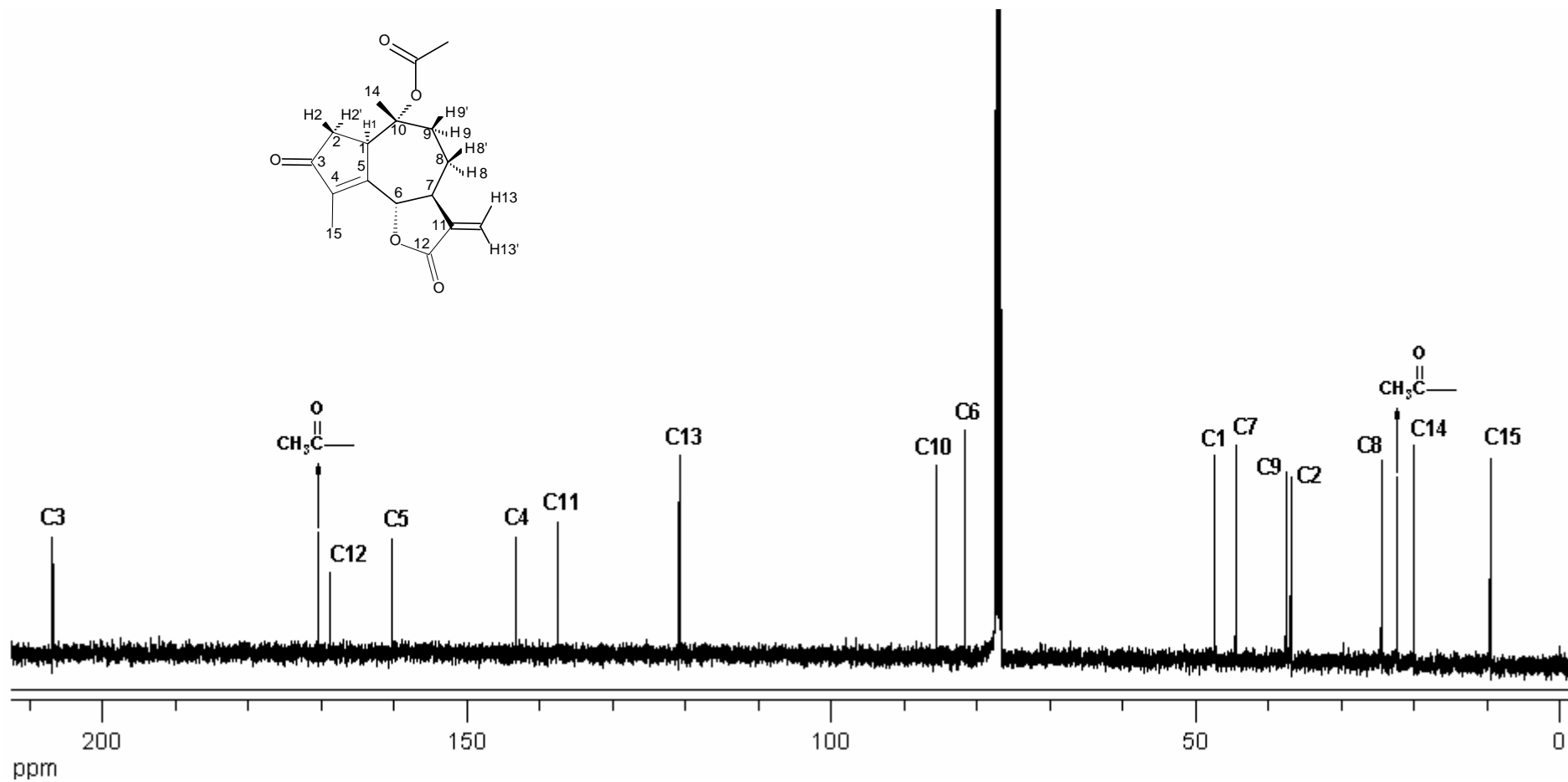


Figura A45: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto [26]

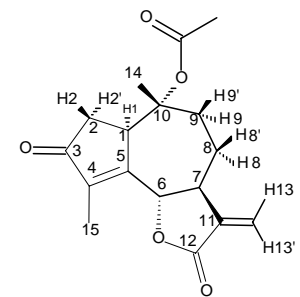
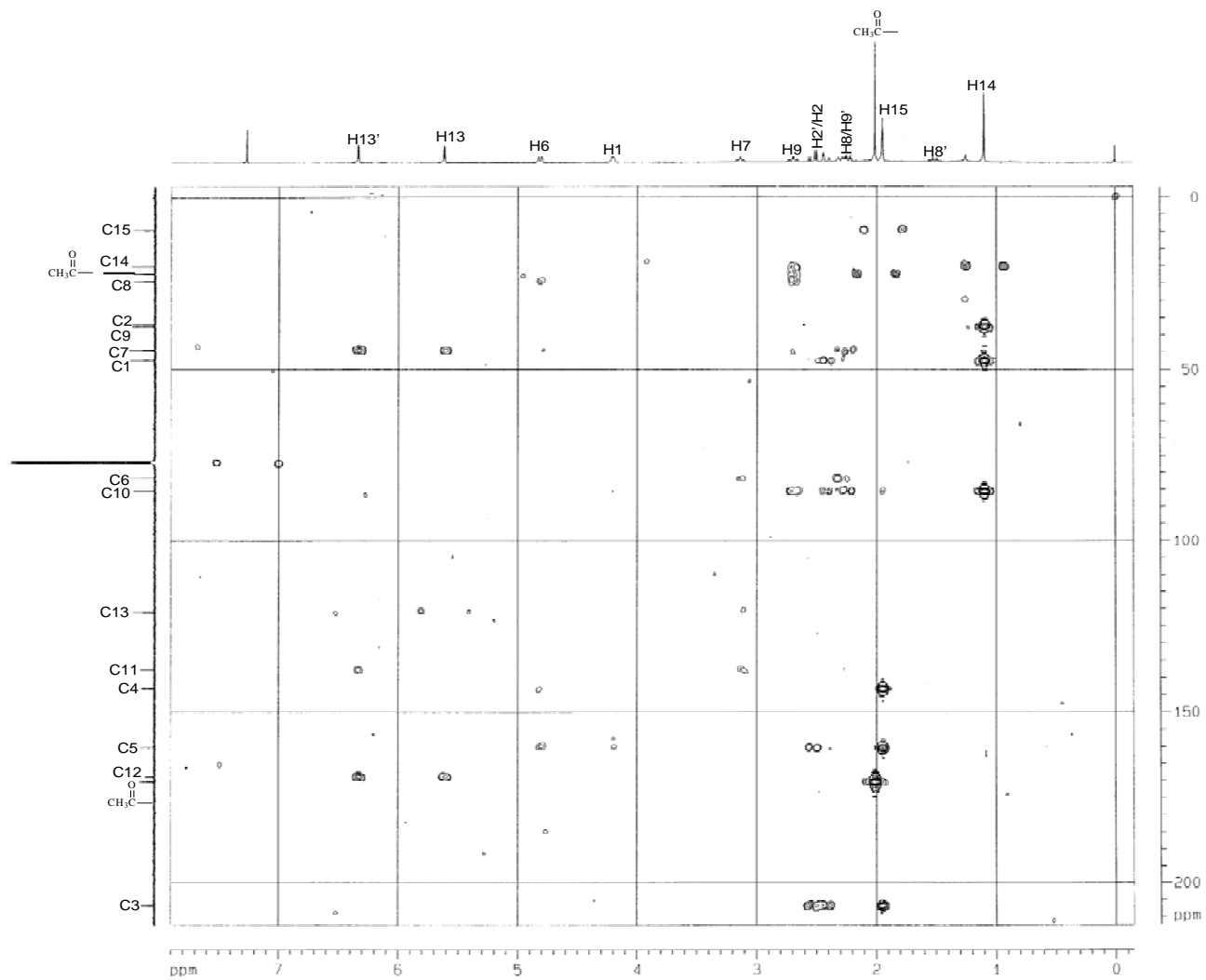


Figura A46: Mapa de contornos HMBC do composto [26]

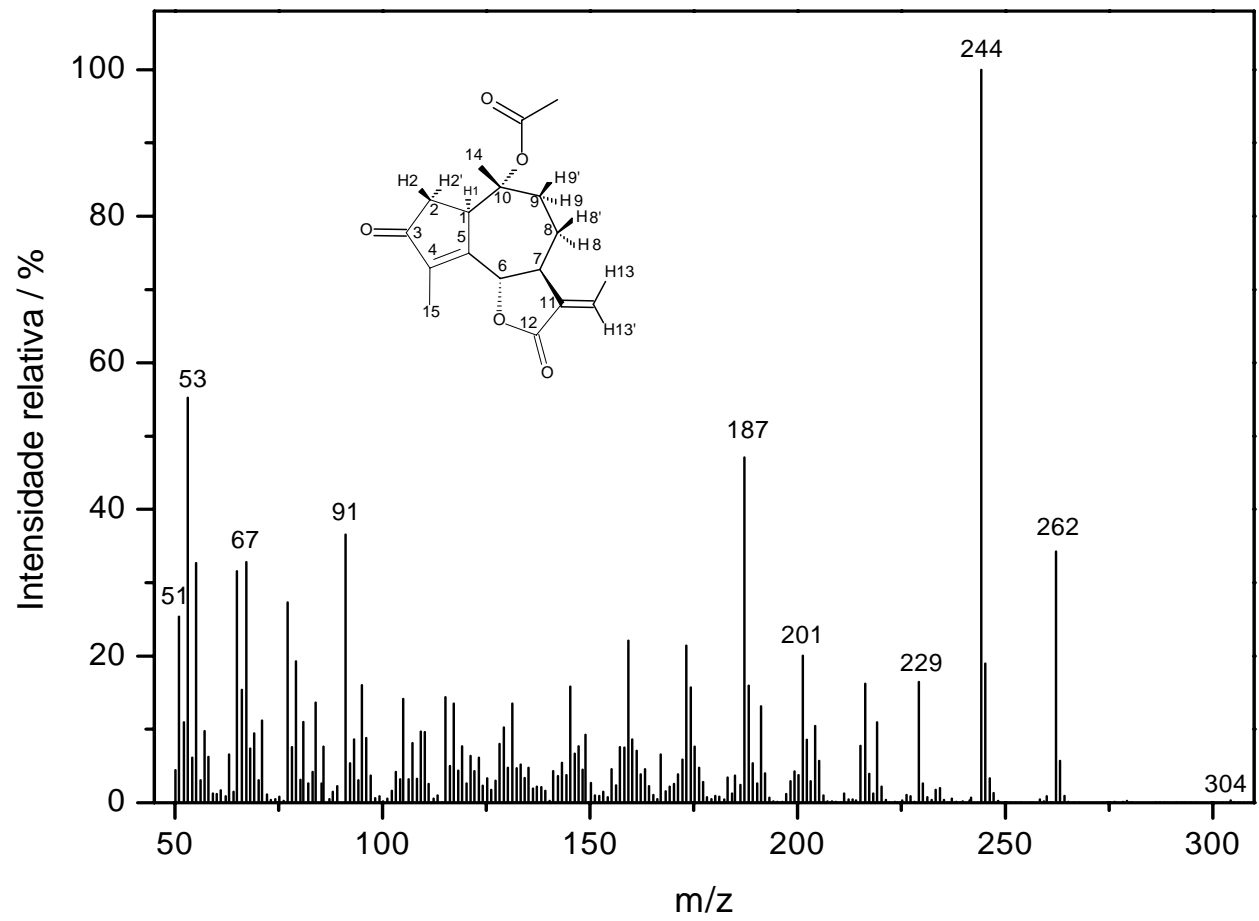


Figura A47: Espectro de massas do composto [26]