

CLEITON MOREIRA DA SILVA

**SÍNTESE E FITOTOXICIDADE DE BENZOPIRONAS
ANÁLOGAS AO ALTERNARIOL**

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
2009**

CLEITON MOREIRA DA SILVA

**SÍNTESE E FITOTOXICIDADE DE BENZOPIRONAS
ANÁLOGAS AO ALTERNARIOL**

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 2009.

Prof. Sergio Antonio Fernandes
(Coorientador)

Prof. Elson Santiago de Alvarenga

Prof. Gaspar Diaz Muñoz

Prof. Róbson Ricardo Teixeira

Prof. Antonio Jacinto Demuner
(Orientador)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por conceder-me a oportunidade de chegar a mais essa conquista, guiando-me sempre pelos melhores caminhos.

Aos meus queridos pais José Osmar da Silva e Eny Moreira de Abreu e Silva, pela educação que me foi dada, pelo amor incondicional, carinho, compreensão, apoio e dedicação em todos os momentos.

À Universidade Federal de Viçosa, em especial ao Departamento de Química, pela oportunidade de realizar esse treinamento.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelas bolsas de estudo concedidas.

Ao professor Antonio Jacinto Demuner pela orientação e amizade.

Aos professores Luiz Cláudio de Almeida Barbosa e Sergio Antonio Fernandes, pela coorientação e valiosas sugestões apresentadas durante o trabalho.

Ao pós-doutorando e amigo Róbson Ricardo Teixeira, pelos incontáveis conselhos fornecidos sempre que solicitado.

À doutoranda Vânia Maria Moreira Valente e ao mestrando Lucas Micqueias Arantes, pela amizade e aquisição dos espectros de ressonância magnética nuclear.

Ao pós-doutorando Flaviano Oliveira Silvério e ao técnico José Luiz Pereira, pela amizade e aquisição dos espectros de massas.

Ao técnico Márcio, pela aquisição dos espectros no infravermelho.

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

Aos amigos de república Alberto, Fred e Márcio, pela amizade, cumplicidade e momentos de descontração vividos nesses dois anos.

A todos os amigos e companheiros de laboratório pela agradável convivência e auxílio durante o desenvolvimento desse trabalho.

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

BIOGRAFIA

Cleiton Moreira da Silva, filho de José Osmar da Silva e Eny Moreira de Abreu e Silva, nasceu em Ubá, Minas Gerais, em 30 de julho de 1983.

Em maio 2002 ingressou no Curso de Licenciatura e Bacharelado em Química pela Universidade Federal de Viçosa, diplomando-se em março de 2007.

Durante este período foi monitor das disciplinas QUI 106 e QUI 107 e bolsista por dois anos do programa de bolsas de iniciação científica da FAPEMIG, desenvolvendo pesquisas na área de Química dos Produtos Naturais.

Em março de 2007 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 2009.

SUMÁRIO

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	vi
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Produtos naturais como fonte de novos compostos com atividade herbicida	3
1.2. Biarilas como intermediários na obtenção de benzopironas	6
1.3. Objetivos	8
2. MATERIAL E MÉTODOS	10
2.1. TÉCNICAS EXPERIMENTAIS	10
2.1.1. Generalidades metodológicas	10
2.1.2. Cromatografia em camada delgada	10
2.1.3. Separações cromatográficas em coluna	10
2.1.4. Temperatura de fusão	11
2.2. TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS E ESPECTROMÉTRICAS	11
2.2.1. Infravermelho	11
2.2.2. Ressonância magnética nuclear	11
2.2.3. Espectrometria de massas	11
2.3. PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS	12
2.3.1. Síntese de biarilas através da reação de acoplamento de Suzuki	12
2.3.2. Oxidação dos aldeídos obtidos através do acoplamento de Suzuki a seus respectivos ácidos carboxílicos	22

2.3.3. Desproteção dos grupamentos metoxila e formação do anel lactônico utilizando tribrometo de boro (BBr ₃).....	33
2.3.4. Desproteção dos grupamentos metoxila e formação do anel lactônico utilizando ácido iodídrico (HI).....	40
2.4. ENSAIOS BIOLÓGICOS	44
2.4.1. Avaliação da atividade fitotóxica das benzopironas 17 - 21	44
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	46
3.1. Síntese de biarilas através da reação de acoplamento de Suzuki.....	46
3.2. Oxidação dos aldeídos correspondentes a seus respectivos ácidos carboxílicos.....	57
3.3. Desproteção do grupamento metoxila e formação do anel lactônico.....	66
3.4. Atividade fitotóxica das benzopironas 17 - 21	75
4. CONCLUSÕES.....	79
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	80

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

δ	deslocamento químico
A	absorvância
CCD	cromatografia em camada delgada
CG-EM	cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
d	duplete
dc	duplete complexo
dd	duplo duplete
ddd	duplo duplo duplete
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dt	duplo tripleto
ddt	duplo duplo tripleto
<i>g</i>	força centrífuga
HETCOR	heteronuclear correlation
Hz	hertz
IV	infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento escalar
m	multiplete
m/m	massa/massa
m/z	relação massa/carga dos fragmentos do EM
MHz	megahertz
OTf	grupo triflato
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0)
ppm	partes por milhão
R _f	fator de retenção

RMN de ^{13}C	ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ^1H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	simpleto
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
<i>t</i> -BuOH	álcool <i>tert</i> -butílico
T_f	temperatura de fusão
THF	tetraidrofurano
TMS	tetrametilsilano
UV	ultravioleta
v/v	volume/volume
λ	comprimento de onda

RESUMO

DA SILVA, Cleiton Moreira, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2009. **Síntese e fitotoxicidade de benzopironas análogos ao alternariol**. Orientador: Antonio Jacinto Demuner. Coorientadores: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa e Sergio Antonio Fernandes.

Fungos do gênero *Alternaria* são conhecidos por causarem lesões foliares numa grande variedade de vegetais. Estudos mostram que o alternariol, um metabólito secundário produzido por esses micro-organismos, pode estar diretamente relacionado à sua fitotoxicidade, inclusive sobre plantas daninhas. Nesse contexto, o presente trabalho teve por objetivo sintetizar uma série de análogos ao alternariol assim como avaliar a atividade fitotóxica dos mesmos através de ensaios utilizando a reação de *Hill*. A rota sintética empregada na síntese desses compostos consistiu inicialmente numa reação de acoplamento cruzado entre aldeídos aromáticos halogenados na posição *orto* e ácidos fenilborônicos metoxilados na posição *orto*, na presença de um catalisador de paládio (acoplamento de Suzuki). As biarilas resultantes tiveram o grupamento aldeído oxidado na presença de clorito de sódio (NaClO_2) gerando os respectivos ácidos carboxílicos. Esses ácidos foram submetidos a uma etapa de desproteção dos grupamentos metoxila e subsequente formação de um anel lactônico, na presença de tribrometo de boro (BBr_3) ou ácido iodídrico (HI), dando origem aos seguintes análogos ao alternariol: 2-metil-6*H*-benzo[*c*]cromen-6-ona [17], 7-fluoro-2-metil-6*H*-benzo[*c*]cromen-6-ona [18], 2-cloro-6*H*-benzo[*c*]cromen-6-ona [19], 9-fluoro-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona [20], 9-metil-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona [21], 7-bromo-9-fluoro-5*H*-cromeno[4,3-*b*]piridin-5-ona [22] e 7-bromo-9-fluoro-5*H*-cromeno[4,3-*c*]piridin-5-ona [23]. Desses compostos, cinco foram submetidos a ensaios *in vitro*, buscando-se avaliar suas atividades sobre a cadeia transportadora de elétrons, através da reação de *Hill*. Os resultados obtidos através desses ensaios revelaram que os compostos testados (17 – 21) apresentam atividade moderada, sendo o composto 19 o mais ativo, com valor de ID_{50} igual a $435 \pm 60 \mu\text{M}$.

ABSTRACT

DA SILVA, Cleiton Moreira, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, february, 2009. **Synthesis and phytotoxicity of benzopyrones of alternariol analogues.** Adviser: Antonio Jacinto Demuner. Co-advisers: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa and Sergio Antonio Fernandes.

Fungi of the genus *Alternaria* are known to cause foliar injury in a variety of plants. Studies show that alternariol, a secondary metabolite produced by these microorganisms may be directly related to its phytotoxicity, including on weeds. In this context, this work aimed to synthesize several alternariol analogues as well as evaluate the phytotoxic activity through tests using the reaction of Hill. The synthetic route used in the synthesis of these compounds was initially in a cross-coupling reaction between aromatic aldehydes halogenated in the *ortho* position and phenylboronic acids methoxylated in the *ortho* position in the presence of a palladium catalyst (Suzuki's coupling). The resulting biaryls had the aldehyde group oxidized in the presence of sodium chlorite (NaClO₂) generating the respective carboxylic acids. These acids were subjected to a step of deprotection of methoxyl groups and subsequent formation of a lactone ring in the presence of boron tribromide (BBr₃) or iodidric acid (HI), giving rise to the following alternariol analogues: 2-methyl-6*H*-benzo-[c]chromen-6-one [17], 7-fluoro-2-methyl-6*H*-benzo[c]chromen-6-one [18], 2-chloro-6*H*-benzo[c]chromen-6-one [19], 9-fluoro-5*H*-chromene[4,3-*b*]pyridin-5-one [20], 9-methyl-5*H*-chromene[4,3-*b*]pyridin-5-one [21], 7-bromo-9-fluoro-5*H*-chromene[4,3-*b*]pyridin-5-one [22] and 7-bromo-9-fluoro-5*H*-chromene[4,3-*c*]pyridin-5-one [23]. Five analogues were subjected to *in vitro* tests, looking for evaluate their activities on the electron transport chain through the reaction of Hill. Results from these tests showed that the compounds tested (17 - 21) presented moderate activity, and the compound 19 the most active, with the ID₅₀ value equal to 435 ± 60 μM.

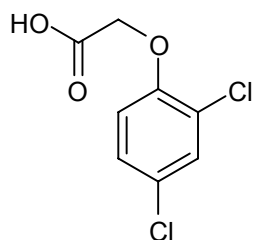
1. INTRODUÇÃO

A otimização dos processos de produção constitui um fator extremamente importante para o progresso da humanidade. O desenvolvimento de novas técnicas que possibilitem o aumento da produtividade e, ao mesmo tempo, diminuam os custos de produção há muito tem atraído a atenção de pesquisadores nos mais diversos setores da sociedade.

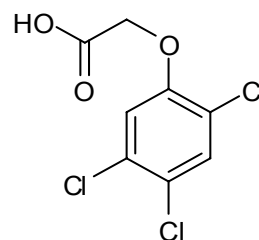
A necessidade de aumento da produção de alimentos, aliada à dificuldade de ampliação das áreas cultivadas faz com que o desenvolvimento de técnicas que possibilitem uma melhor produtividade por área plantada seja de suma importância para o setor agrário.

As plantas daninhas estão entre os principais fatores responsáveis por perdas de produtividade neste setor. Elas competem com culturas por água, luz e nutrientes, abrigam insetos, patógenos de doenças e nematoides, além de dificultarem e até mesmo inviabilizarem a colheita. De modo geral, a competição ou interferência originada pela presença de plantas daninhas resulta em prejuízos qualitativos e quantitativos à produção agrícola, sendo estas responsáveis por cerca de 20 a 30 % do custo de produção de uma lavoura (FERRI e VIDAL, 2003; SILVA e SILVA, 2007).

Vários são os métodos empregados no controle de plantas daninhas. No entanto, devido a razões agronômicas e econômicas, o método químico, empregando os chamados herbicidas, tem se destacado como o mais utilizado e é, em grande parte, responsável pelo aumento na produtividade das colheitas durante as últimas décadas (VILA-AIUB e GHERSA, 2004; DEMUNER *et al.*, 1998). O grande sucesso apresentado pelos herbicidas 2,4-D e 2,4,5-T contribuiu de forma significativa para o desenvolvimento da indústria de herbicidas e durante os últimos 50 anos a busca pelo controle de plantas daninhas tem sido focada quase que exclusivamente em herbicidas sintéticos (VYVYAN, 2002).



ácido 2,4-diclorofenoxiacético
(2,4-D)



ácido 2,4,5-
triclorofenoxiacético (2,4,5-T)

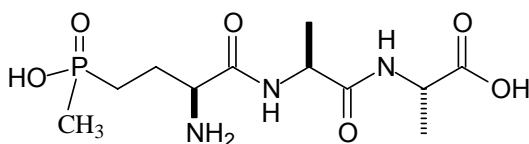
Segundo estimativas do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola, o mercado de herbicidas deve movimentar em 2008 uma quantia de 3,881 bilhões de reais; 1,196 bilhão a mais que em 2007, sendo esses compostos responsáveis por 46 % do total de vendas de defensivos agrícolas no país (SINDAG, 2008).

No entanto, apesar dos grandes benefícios proporcionados por esses compostos, sua utilização de forma muitas vezes inadequada tem levado a sérios problemas relacionados à aquisição de resistência. Isso tem sido amplamente verificado sobre diversas espécies de plantas daninhas que, devido à pressão de seleção imposta pelos herbicidas, passaram a ser resistentes a diversos compostos anteriormente ativos, tornando o seu controle, até então simples, uma tarefa difícil (BARBOSA *et al.*, 2004). Outro aspecto que também deve ser levado em conta é a questão ambiental. Os herbicidas muitas vezes são tóxicos, podendo ser cancerígenos, mutagênicos, teratogênicos e mimetizadores de hormônios, são aplicados em grande quantidade, em áreas bastante extensas e, geralmente, possuem grande persistência no meio ambiente, além de gerarem sérios problemas de qualidade das águas superficiais e subterrâneas (PRIMEL *et al.*, 2005). Vários são os relatos de contaminação de solos e águas por essa classe de compostos. Assim, grandes esforços têm sido destinados à descoberta de novos produtos que apresentem mecanismos de ação diferentes daqueles já encontrados no mercado e que, ao mesmo tempo, causem menores danos ao meio ambiente.

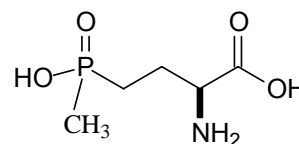
1.1. Produtos naturais como fonte de novos compostos com atividade herbicida

Uma alternativa para contornar os problemas relacionados aos herbicidas sintéticos existentes no mercado consiste na utilização dos chamados bio-herbicidas, que são inimigos naturais liberados nas plantações com o intuito de suprimir o crescimento ou reduzir a população das espécies daninhas, atuando direta ou indiretamente através da produção de toxinas. Nos anos 80, mico-herbicidas surgiram com o lançamento de vários produtos comerciais (VISCHETTI e ESPOSITO, 1999).

Nos últimos anos o uso de toxinas produzidas por patógenos como herbicidas naturais também tem recebido crescente atenção. Apesar desses compostos representarem apenas uma pequena fração dos herbicidas comerciais, a literatura revela que eles apresentam características essenciais para o desenvolvimento de novos herbicidas, como alta atividade específica e alta seletividade, possuem sítios de atuação até então desconhecidos, além de outras características extremamente importantes quando levamos em conta a chamada Química Verde, como solubilidade em água, menor persistência no meio ambiente, além de serem ativos em concentrações extremamente baixas (VISCHETTI e ESPOSITO, 1999; DUKE *et al.*, 2000). Bialafos e fosfontricina são exemplos de dois herbicidas baseados em produtos naturais isolados de bactérias, utilizados comercialmente (VYVYAN, 2002).



bialafos



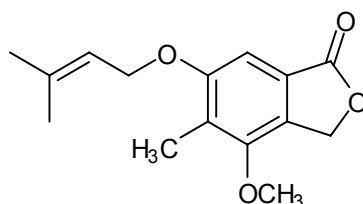
fosfontricina

Estudos têm mostrado que toxinas isoladas de fungos fitopatogênicos também apresentam grande potencial para utilização como novos herbicidas. O isolamento, caracterização e avaliação das atividades biológicas de vários

desses compostos encontram-se descritos na literatura, sendo os resultados bastante promissores.

A espécie fúngica *Corynespora cassiicola* é responsável pela doença conhecida como mancha alvo, caracterizada pelo surgimento de lesões necróticas em mais de 70 plantas, dentre as quais algumas economicamente importantes como seringueira, algodão, soja dentre outras, além de espécies daninhas como *Lantana camara* (BARTHE *et al.*, 2007; PEREIRA e BARRETO, 2000). Estudos relatam o isolamento e caracterização de uma toxina de natureza protéica denominada cassiicolina, responsável pela fitotoxicidade do fungo (LAMOTTE *et al.*, 2007).

Outro exemplo de fungo fitopatogênico é a espécie *Nimbya alternantherae*, que ataca de forma severa *Alternanthera philoxeroides*, uma planta anfíbia da família Amaranthaceae, nativa da América do Sul, que se tornou uma planta daninha bastante agressiva em diversas partes do mundo (POMELLA *et al.*, 2007). Estudos realizados com o composto 6-(3',3'-dimetilaliloxi)-4-metoxi-5-metilftalídeo, isolado desse fungo cultivado em meio sólido, revelam que o mesmo é capaz de inibir a síntese de ATP de cloroplastos isolados de espinafre, atuando sobre a cadeia transportadora de elétrons (DEMUNER *et al.*, 2006).

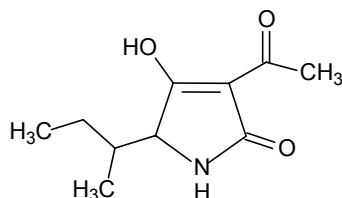


6-(3',3'-dimetilaliloxi)-4-metoxi-5-metilftalídeo

O gênero *Alternaria* também engloba um grande número de fungos fitopatogênicos, conhecidos por produzirem metabólitos secundários tóxicos em diversos tipos de vegetais (KRÁLOVÁ *et al.*, 2006).

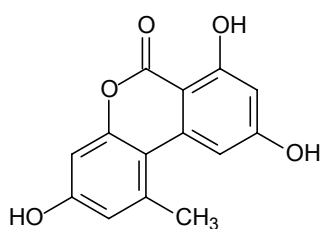
O ácido tenuazônico, toxina isolada de filtrados de cultura de *Alternaria tenuis* em 1957, apresenta uma série de atividades biológicas dentre as quais atividades antitumoral, antiviral e antibacteriana. Estudos mostram que esse metabólito também possui atividade fitotóxica sobre uma

série de plantas hospedeiras, inclusive plantas daninhas, sendo capaz de interferir no processo de fotossíntese, inibindo o fotossistema II de maneira diferente de outros inibidores conhecidos (CHEN *et al.*, 2007).

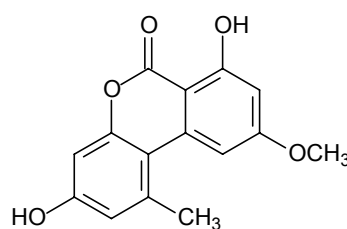


ácido tenuazônico

Alternaria alternata (o representante mais conhecido do gênero *Alternaria*) também produz várias substâncias químicas tóxicas pertencentes a diferentes grupos estruturais, dentre as quais algumas benzopironas como alternariol e alternariol monometil éter (KRÁLOVÁ *et al.*, 2006).



alternariol



alternariol monometil éter

Benzopironas são encontradas numa grande variedade de micro-organismos e vegetais, apresentando um amplo espectro de atividades biológicas. O elevado caráter fitotóxico apresentado por esses metabólitos sugere uma possível utilização dos mesmos como bio-herbicidas. No entanto, uma vez que esses compostos são produzidos em níveis extremamente baixos na natureza, o isolamento de quantidades que possibilitem a realização de estudos mais detalhados sobre suas atividades biológicas nem sempre é viável. Assim, diversos estudos têm sido realizados no sentido do desenvolvimento de rotas sintéticas que possibilitem a produção dos mesmos em maiores quantidades.

1.2. Biarilas como intermediários na obtenção de benzopironas

Benzopironas têm sido sintetizadas através de uma série de metodologias, dentre as quais ciclizações de ácidos *o*-bromobenzóicos com fenóis, reações de acoplamento intramolecular de benzoatos de arila catalizadas por paládio e reações de Suzuki, dentre outras (ULLAH *et al.*, 2006). Dentre essas metodologias, as reações de acoplamento cruzado, levando a intermediários biarilas, têm sido amplamente empregadas.

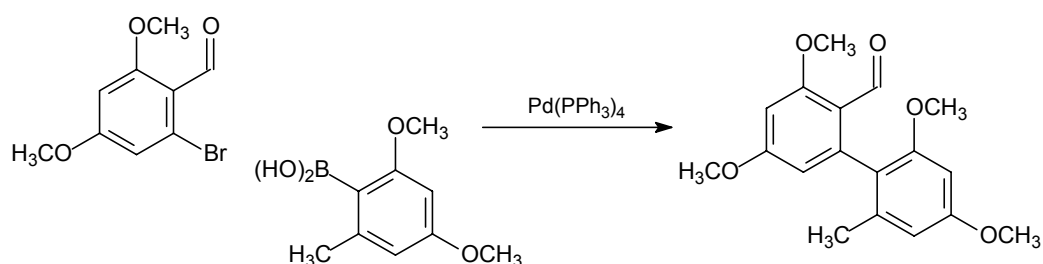
Biarilas são encontradas numa grande variedade de produtos naturais, incluindo alcaloides, cumarinas, flavonoides, dentre outros, além de serem intermediários frequentemente essenciais na produção de fármacos e agroquímicos. Compostos contendo essa subunidade também encontram aplicações em reagentes quirais, fases quirais para cromatografia e cristais líquidos quirais. Sua diversificada utilização faz das biarilas importantes alvos sintéticos e muitos métodos para sua síntese têm sido descritos (LLOYD-WILLIAMS e GIRALT, 2001; PENA *et al.*, 2007).

Biarilas, por sua vez, podem ser sintetizadas a partir de compostos aromáticos mais simples, através da formação de ligações carbono-carbono entre dois anéis aromáticos. A formação de ligações carbono-carbono constitui uma das mais importantes classes de reações da química orgânica, possibilitando a síntese de moléculas extremamente complexas através de simples precursores (SUZUKI, 2002).

Reações de acoplamento cruzado, catalizadas por metais de transição, fornecem uma metodologia única para formação de ligações carbono-carbono entre átomos de carbono com ligações insaturadas. Devido à sua grande importância na química sintética, várias são as metodologias destinadas a esse fim, sendo as mais conhecidas as reações de acoplamento de Kumada-Corriu, Negishi, Stille, Suzuki e Hiyama (ANCTIL *et al.*, 2002).

Em 2005, KOCH e colaboradores propuseram a síntese total do alternariol a partir do orcinol e do 3,5-dimetoxibromobenzeno. A etapa principal consiste na junção dos dois anéis aromáticos através da formação de uma nova ligação carbono-carbono catalisada por um complexo de

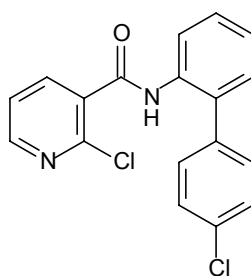
paládio, reação conhecida como acoplamento cruzado de SUZUKI (Esquema 1).



Esquema 1. Reação de acoplamento de SUZUKI envolvida na síntese total do alternariol.

A síntese de biarilas através do acoplamento de SUZUKI apresenta uma série de vantagens quando comparada a outras metodologias tradicionais. É tolerante a uma grande variedade de grupos funcionais, além da síntese dos ácidos borônicos e seus derivados utilizados na reação ser relativamente fácil. A relativa estabilidade desses reagentes perante água e oxigênio também contribui notavelmente para a simplicidade operacional desse método. Aliado a isso, o acoplamento de SUZUKI também fornece bons rendimentos mesmo quando anéis aromáticos espacialmente impedidos estão envolvidos na reação (LLOYD-WILLIAMS e GIRALT, 2001). Tudo isso faz com que o acoplamento de Suzuki seja uma das reações mais utilizadas para a síntese de biarilas.

A síntese do fungicida Cantus (Boscalid), produzido pela BASF, mostra a grande aplicabilidade dessa metodologia, correspondendo à maior aplicação industrial da reação de SUZUKI, atingindo uma produção de mil toneladas anuais (GOOSSEN *et al.*, 2007).

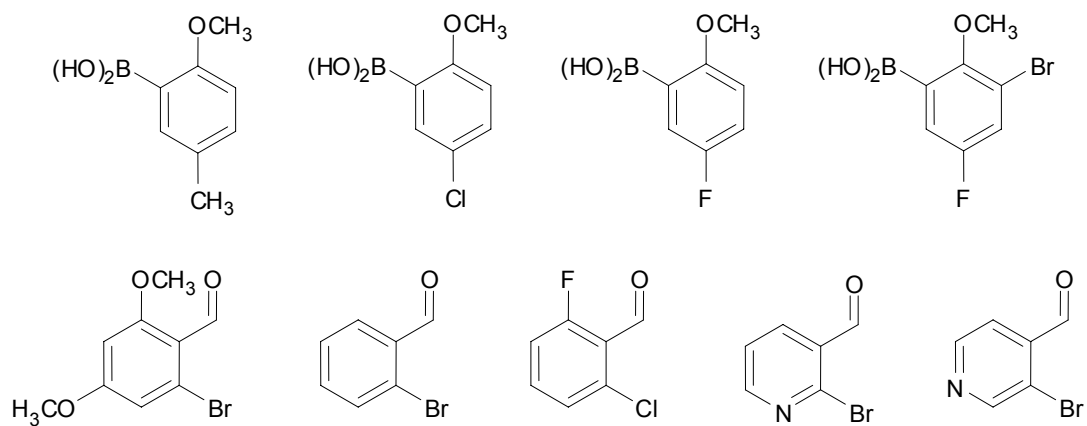


Boscalid

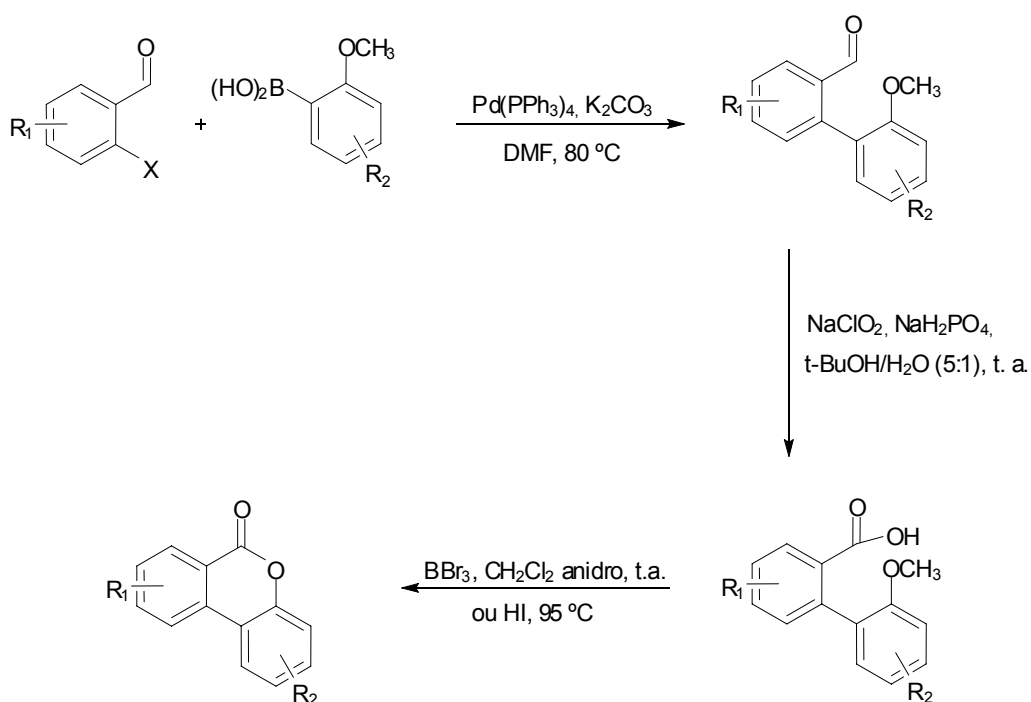
Considerando-se a comprovada fitotoxicidade de diversos metabólitos secundários produzidos por micro-organismos, a crescente necessidade por novos herbicidas com diferentes mecanismos de ação e ainda a relativa ausência de trabalhos mais aprofundados sobre a grande maioria desses compostos, estudos voltados a essa área tornam-se cada vez mais difundidos, possibilitando a descoberta de novos compostos que, se utilizados de modo racional, poderão contribuir em muito para a melhoria das condições de vida de toda sociedade.

1.3. Objetivos

- Sintetizar benzopironas análogas ao alternariol utilizando como materiais de partida ácidos fenilborônicos comerciais e aldeídos aromáticos halogenados (Esquemas 2 e 3).
- Avaliar a atividade desses compostos sobre a inibição do transporte de elétrons da água para o acceptor não biológico ferricianeto de potássio ($K_3[Fe(CN)_6]$), na presença de cloroplastos fotossinteticamente ativos, isolados de espinafre, submetidos à radiação luminosa.



Esquema 2. Ácidos fenilborônicos e aldeídos aromáticos halogenados utilizados nos procedimentos sintéticos.



R = CH₃, OCH₃, halogênio

Esquema 3. Rota sintética empregada na obtenção dos compostos análogos ao alternariol.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. TÉCNICAS EXPERIMENTAIS

2.1.1. Generalidades metodológicas

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

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

2.1.2. Cromatografia em camada delgada

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando placas POLYGRAM-UV₂₅₄ 0,20 mm MACHEREY – NAGEL (20 x 20 cm).

As placas de CCD foram reveladas com solução etanólica de ácido fosfomolibdico (12g de $2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 20\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ em 250 mL de etanol) ou solução aquosa de permanganato de potássio [KMnO_4 (6g) + K_2CO_3 (20g) + 5% $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (5 mL) + água (300 mL)], após terem sido observadas sob lâmpada de ultravioleta ($\lambda = 254$ e 365 nm).

2.1.3. Separações cromatográficas em coluna

A purificação dos compostos obtidos foi realizada através de cromatografia em coluna, utilizando-se sílica-gel 60 (70–230 mesh) e sílica-gel 60 (230-400 mesh) como fase estacionária.

2.1.4. Temperatura de fusão

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

2.2. TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS E ESPECTROMÉTRICAS

2.2.1. Infravermelho

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos por meio de pastilhas de KBr contendo 1% (m/m) do composto, ou como filmes em placa de NaCl ou CsI, em espectrofotômetro PERKIN ELMER FTIR 1000 (Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa - UFV).

2.2.2. Ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e de carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz) foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY de 300 MHz no Departamento de Química da UFV. Utilizaram-se como solventes deuterados: clorofórmio (CDCl_3), metanol (CD_3OD) e dimetilsulfóxido ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$). TMS foi utilizado como padrão interno de referência (δ 0) nos espectros obtidos para as amostras solubilizadas em clorofórmio.

2.2.3. Espectrometria de massas

Os espectros de massas foram obtidos através de inserção direta, em um equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A, do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV, via inserção direta no espectrômetro de massas, utilizando-se as seguintes condições:

- Temperatura do detector: 300 °C, variação de temperatura: 40 °C/min até 60 °C e 80 °C/min até 300 °C.

2.3. PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS

2.3.1. Síntese de biarilas através da reação de acoplamento de Suzuki

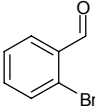
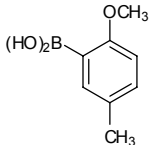
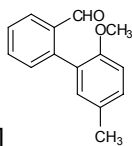
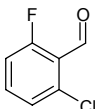
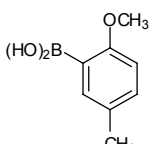
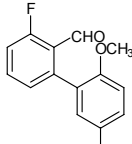
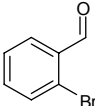
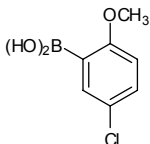
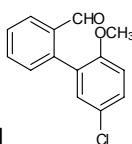
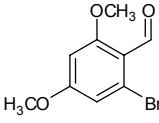
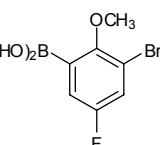
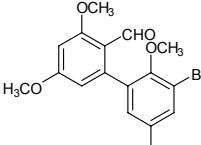
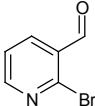
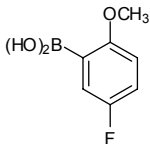
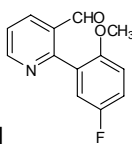
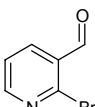
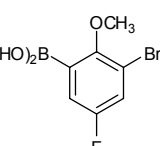
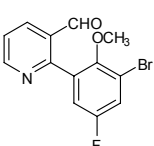
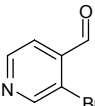
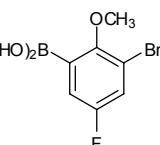
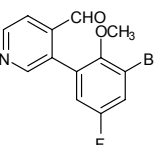
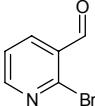
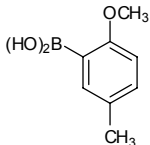
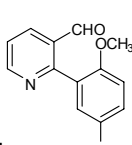
Transferiu-se para um balão bitubulado de fundo redondo (25 mL) acoplado a um condensador, uma solução do aldeído em 15 mL de dimetilformamida. Em seguida, adicionaram-se o ácido borônico juntamente com o carbonato de potássio (K_2CO_3) e o catalisador tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) ($Pd(PPh_3)_4$). A mistura reagente foi mantida sob agitação à temperatura de 80 °C, sendo o progresso da reação acompanhado através de cromatografia em camada delgada.

Quando se verificou a completa conversão dos reagentes, adicionaram-se à mistura 15 mL de solução aquosa saturada de cloreto de amônio, (NH_4Cl) sendo a mesma transferida para um funil de separação e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos resultantes foram reunidos e lavados com água destilada (5 x 30 mL) a fim de se retirar o excesso de dimetilformamida. Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$), filtrada e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida.

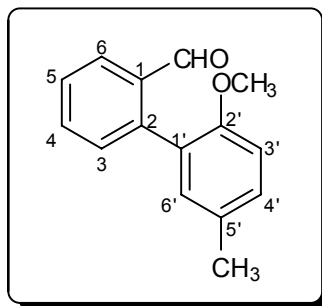
Os resíduos obtidos durante as reações foram fracionados através de cromatografia em coluna de sílica gel, possibilitando a purificação dos produtos de acoplamento desejados.

Através dessa metodologia foram sintetizadas 8 biarilas (1 - 8) cujas características gerais e dados espectroscópicos se encontram a seguir. As quantidades dos reagentes empregados na síntese de cada composto e os respectivos rendimentos obtidos se encontram dispostos na Tabela 1.

Tabela 1. Reagentes empregados na síntese das biarilas

Aldeído (g ; mmol)	Ácido borônico (g ; mmol)	K ₂ CO ₃ (g ; mmol)	Pd(PPh ₃) ₄ (g ; mmol)	Produto	Rendimento (%)
 (0,163; 0,88)	 (0,206; 1,24)	(0,230; 1,67)	(0,095; 0,08)	 [1]	67
 (0,606; 3,82)	 (0,510; 3,07)	(0,842; 6,09)	(0,193; 0,17)	 [2]	24
 (0,502; 2,71)	 (1,011; 5,43)	(0,764; 5,4)	(0,323; 0,27)	 [3]	65
 (0,500; 2,04)	 (1,461; 6,12)	(0,845; 6,12)	(0,238; 0,20)	 [4]	34
 (0,372; 2,00)	 (0,680; 4,00)	(0,553; 4,00)	(0,231; 0,20)	 [5]	93
 (0,279; 1,50)	 (1,494; 6,00)	(0,415; 3,00)	(0,173; 0,15)	 [6]	37
 (0,372; 2,00)	 (1,434; 6,00)	(0,829; 6,00)	(0,231; 0,20)	 [7]	54
 (0,400; 2,15)	 (0,714; 4,30)	(0,593; 4,30)	(0,248; 0,22)	 [8]	87

2-(2-metoxi-5-metilfenil)benzaldeído [1]



Característica: óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter etílico 10:1 v/v.

CCD: $R_f = 0,34$ (hexano/éter etílico 7:1 v/v).

IV (Filme, NaCl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3061, 3008, 2926, 2839, 2750, 1694, 1598, 1503, 1393, 1280, 1254, 1235, 1200, 1147, 1035, 1023, 809, 772, 744.

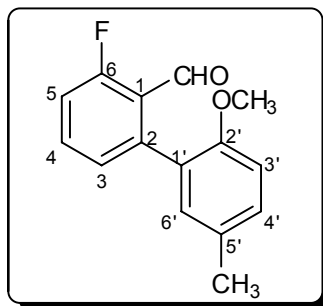
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 2,36 (s, 3H, 5'- CH_3); 3,71 (s, 3H, 2'- OCH_3); 6,87 (d, 1H, $J_{3',4'} = 8,3$, H-3'); 7,10 (dd, 1H, $J_{6',4'} = 2,3$, $J_{6',3'} = 0,3$, H-6'); 7,21 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 8,3$, $J_{4',6'} = 2,3$, $J_{4',5'-\text{CH}_3} = 0,6$, H-4'); 7,36 (ddd, 1H, $J_{6,5} = 7,5$, $J_{6,4} = 1,4$, $J_{6,3} = 0,6$, H-6); 7,47 (ddt, 1H, $J_{5,4} = J_{5,6} = 7,5$, $J_{5,3} = 1,4$, $J_{5,\text{CHO}} = 0,8$, H-5); 7,64 (dt, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 7,5$, $J_{4,6} = 1,4$, H-4); 7,99 (ddd, 1H, $J_{3,4} = 7,5$, $J_{3,5} = 1,4$, $J_{3,6} = 0,6$, H-3); 9,80 (d, 1H, $J_{\text{CHO},6} = 0,8$, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 20,7 (5'- CH_3); 55,7 (2'- OCH_3); 110,8 (C-3'); 126,8 (C-3); 127,9 (C-6); 130,5 (C-5); 131,4 (C-4'); 132,3 (C-6'); 133,9 (C-4); 134,2 (C-2); 142,2 (C-1); 154,7 (C-2'); 193,0 (CHO)*.

*Os sinais referentes aos carbonos C-1'/C-5' parecem estar sobrepostos a outros sinais, ou ainda não foram observados devido a um tempo de relaxação mais longo.

EM, m/z (%): 226 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$, 35); 227 ($\text{M}+1$, 6); 196 (17); 195 (100); 168 (13); 167 (11); 165 (20); 152 (20); 76 (14); 51 (16).

2-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-fluorobenzaldeído [2]



Característica: óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter etílico 7:1 v/v.

CCD: $R_f = 0,39$ (hexano/éter etílico 5:1 v/v).

IV (Filme, NaCl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 2923, 2851, 2756, 1703, 1607, 1503, 1275, 1241, 1026, 806.

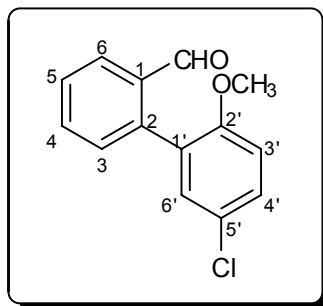
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 2,34 (s, 3H, $5'\text{-CH}_3$); 3,71 (s, 3H, $2'\text{-OCH}_3$); 6,84 (d, 1H, $J_{3',4'} = 8,4$, H-3'); 7,06 (d, 1H, $J_{6',4'} = 2,0$, H-6'); 7,17 – 7,11 (m, 2H, H-3/H-5); 7,20 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 8,4$, $J_{4',6'} = 2,0$, $J_{4',5'\text{-CH}_3} = 0,6$, H-4'); 7,56 (dt, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 8,1$, $J_{4,F} = 5,4$, H-4); 9,84 (s, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 20,4 ($5'\text{-CH}_3$); 55,4 ($2'\text{-OCH}_3$); 110,5 (C-3'); 115,7 (d, $J_{C,F} = 21,2$, C-5); 122,8 (d, $J_{C,F} = 6,9$, C-1); 126,1 (d, $J_{C,F} = 2,3$, C-1')*; 127,0 (d, $J_{C,F} = 3,4$, C-3); 130,2 (C-5'); 130,5 (C-4'); 131,5 (C-6'); 134,4 (d, $J_{C,F} = 10,4$, C-4); 143,2 (C-2)*; 154,2 (C-2'); 161,7 (d, $J_{C,F} = 260,4$, C-6); 189,7 (CHO).

* as atribuições podem estar invertidas.

EM, m/z (%): 244 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FO}_2$, 34); 245 (M+1, 6); 199 (7); 186 (11); 183 (13); 170 (11); 165 (12); 152 (6); 133 (5); 85 (5); 51 (5).

2-(5-cloro-2-metoxifenil)benzaldeído [3]



Característica: óleo amarelo, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter etílico 8:1 v/v.

CCD: $R_f = 0,36$ (hexano/éter etílico 7:1 v/v).

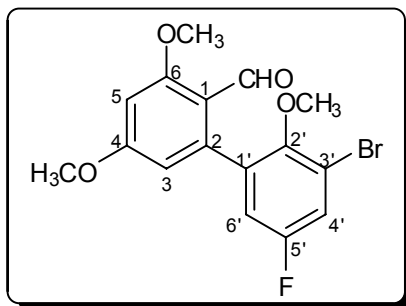
IV (Filme, NaCl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3068, 2939, 2842, 2750, 1697, 1597, 1494, 1253, 1229, 1026, 811, 771, 646.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,72 (s, 3H, 2'-OCH₃); 6,90 (d, 1H, $J_{3',4'} = 8,3$, H-3'); 7,28 (d, 1H, $J_{6',4'} = 2,0$, H-6'); 7,33 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 8,3$, $J_{4',6'} = 2,0$, H-4'), 7,37 (dd, 1H, $J_{6,5} = 8,4$, $J_{6,4} = 2,1$, H-6), 7,50 (t alargado, 1H, $J_{5,4} = J_{5,6} = 8,4$, H-5); 7,65 (dt, 1H, $J_{4,5} = J_{4,3} = 8,4$, $J_{4,6} = 2,1$, H-4); 7,99 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,4$, $J_{3,5} = 1,5$, H-3); 9,77 (s, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 56,0 (2'-OCH₃); 112,0 (C-3'); 126,2 (C-5'); 127,1 (C-3); 128,5 (C-5); 128,7 (C-1'); 129,8 (C-4'); 131,2 (C-6'); 131,2 (C-6); 134,1 (C-4); 134,1 (C-2); 140,4 (C-1); 155,4 (C-2'); 192,3 (CHO).

EM, m/z (%): 246 (M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$, 38); 248 ($\text{M}+2$, 13); 217 (33); 215 (100); 168 (24); 152 (25); 139 (26).

2-(3-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-4,6-dimetoxibenzaldeído [4]



Característica: sólido branco, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter etílico 2:1 v/v.

T_f: 124,5 – 125,4 °C.

CCD: R_f = 0,24 (hexano/éter etílico 2:1 v/v).

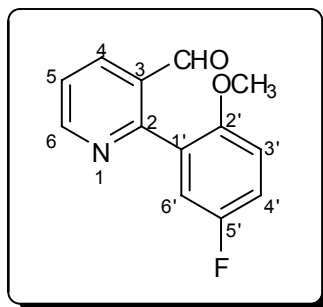
IV (Filme, Csl, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3077, 3005, 2969, 2941, 2863, 2776, 1683, 1594, 1574, 1466, 1417, 1334, 1270, 1215, 1149, 1103, 1038, 1002, 965, 859, 776.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,47 (s, 3H, 2'-OCH₃); 3,88 (s, 3H, 6-OCH₃); 3,96 (s, 3H, 4-OCH₃); 6,48 (d, 1H, $J_{5,3} = 2,3$, H-5); 6,57 (d, 1H, $J_{3,5} = 2,3$, H-3); 6,88 (dd, 1H, $J_{4',F} = 8,4$, $J_{4',6'} = 3,0$, H-4'); 7,30 (dd, 1H, $J_{6',F} = 8,3$, $J_{6',4'} = 3,0$, H-6'); 10,19 (s, 1H, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 55,9 (6-OCH₃); 56,2 (4-OCH₃); 60,9 (2'-OCH₃); 98,5 (C-5); 108,6 (C-3); 116,6 (d, $J_{C,F} = 23,5$, C-4'); 117,3 (C-1); 117,7 (d, $J_{C,F} = 10,9$, C-3'); 119,8 (d, $J_{C,F} = 25,2$, C-6'); 137,0 (d, $J_{C,F} = 8,6$, C-1'); 141,9 (C-2); 150,6 (C-2'); 158,2 (d, $J_{C,F} = 245,6$, C-5'); 163,8 (C-6); 164,4 (C-4); 189,0 (CHO).

EM, m/z (%): 340 (16); 339 (100); 338 (10); 337 (97); 229 (7); 144 (21); 106 (7); 69 (6); 51 (64); 50 (10). * o pico do íon molecular não foi observado.

2-(5-fluoro-2-metoxifenil)nicotinaldeído [5]



Característica: sólido branco, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter etílico 5:1 v/v.

T_f: 130,1 – 131,0 °C.

CCD: R_f = 0,23 (hexano/éter etílico 5:1 v/v).

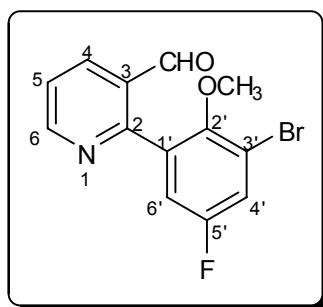
IV (Filme, NaCl, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3070, 2998, 2968, 2908, 2840, 1694, 1580, 1566, 1495, 1435, 1251, 1191, 1169, 809, 749, 716.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,72 (s, 3H, 2'-OCH₃); 6,93 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 9,0$, $J_{3',F} = 4,2$, H-3'); 7,17 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 9,0$, $J_{4',F} = 7,8$, $J_{4',6'} = 3,3$, H-4'); 7,33 (dd, 1H, $J_{6',F} = 8,6$, $J_{6',4'} = 3,3$, H-6'); 7,45 (ddd, 1H, $J_{5,4} = 7,8$, $J_{5,6} = 4,8$, $J_{5,CHO} = 0,9$, H-5); 8,26 (dd, 1H, $J_{4,5} = 7,8$, $J_{4,6} = 1,8$, H-4); 8,89 (dd, 1H, $J_{6,5} = 4,8$, $J_{6,4} = 1,8$, H-6); 9,78 (d, 1H, $J_{CHO,5} = 0,9$, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 56,2 (2'-OCH₃); 112,2 (d, $J_{C,F} = 8,1$, C-3'); 117,7 (d, $J_{C,F} = 22,8$, C-4'); 118,5 (d, $J_{C,F} = 24,0$, C-6'); 123,3 (C-5); 127,7 (d, $J_{C,F} = 7,4$, C-1'); 130,3 (C-3); 134,9 (C-4); 152,9 (C-2), 154,0 (C-6); 157,6 (d, $J_{C,F} = 238,6$, C-5'), 157,6 (C-2'), 191,5 (CHO).

EM, m/z (%): 231 (M⁺, C₁₃H₁₀FNO₂, 34); 232 (M+1, 5); 202 (100); 200 (37); 172 (50); 80 (33); 51 (30).

2-(3-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)nicotinaldeído [6]



Característica: sólido branco, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter etílico 5:1 v/v.

T_f: 88,5 – 89,9 °C.

CCD: R_f = 0,39 (hexano/éter etílico 2:1 v/v).

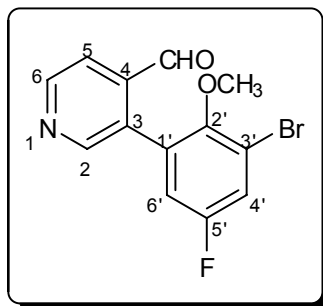
IV (Filme, Csl, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3075, 3003, 2939, 2865, 2824, 2744, 1702, 1579, 1567, 1467, 1449, 1419, 1383, 1265, 1257, 1233, 1196, 996, 931, 803, 741.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,34 (s, 3H, 2'-OCH₃); 7,32 (dd, 1H, $J_{4',F} = 8,1$, $J_{4',6'} = 3,0$, H-4'); 7,45 (dd, 1H, $J_{6',F} = 7,5$, $J_{6',4'} = 3,0$, H-6'); 7,52 (ddd, 1H, $J_{5,4} = 8,0$, $J_{5,6} = 4,8$, $J_{5,CHO} = 0,6$, H-5); 8,33 (dd, 1H, $J_{4,5} = 8,0$, $J_{4,6} = 1,8$, H-4); 8,90 (dd, 1H, $J_{6,5} = 4,8$, $J_{6,4} = 1,8$, H-6); 9,80 (d, 1H, $J_{CHO,5} = 0,6$, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 61,3 (2'-OCH₃); 112,2 (d, $J_{C,F} = 8,3$, C-3'); 117,7 (d, $J_{C,F} = 23,7$, C-6'); 122,3 (d, $J_{C,F} = 25,2$, C-4'); 123,9 (C-5); 129,9 (C-3); 133,7 (d, $J_{C,F} = 8,6$, C-1'); 135,6 (C-4); 153,9 (C-6); 154,0 (C-2); 156,7 (C-2'); 159,0 (d, $J_{C,F} = 247,58$, C-5'); 190,3 (CHO).

EM, m/z (%): 309 (M⁺, C₁₃H₉BrFNO₂, 15); 311 (M+1, 14); 282 (62); 281 (37); 280 (100); 201 (55); 172 (81), 158 (42); 86 (50); 80 (90); 51 (63).

3-(3-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)isonicotinaldeído [7]



Característica: sólido branco, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/acetato de etila 3:1 v/v.

T_f: 138,5 – 139,6 °C.

CCD: R_f = 0,40 (hexano/éter etílico 5:1 v/v).

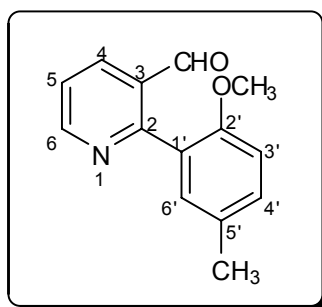
IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3075, 2939, 2857, 2750, 1709, 1595, 1572, 1498, 1463, 1416, 1317, 1280, 1257, 1233, 1209, 1178, 1029, 1001, 871, 839, 798, 739.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,34 (s, 3H, 2'-OCH₃); 7,10 (dd, 1H, $J_{4',F} = 7,8$, $J_{4',6'} = 3,0$, H-4'); 7,45 (dd, 1H, $J_{6',F} = 7,5$, $J_{6',4'} = 3,0$, H-6'); 7,82 (d, 1H, $J_{5,6} = 5,0$, H-5); 8,75 (s, 1H, H-2); 8,88 (d, 1H, $J_{6,5} = 5,0$, H-6); 9,86 (d, 1H, $J_{CHO,5} = 0,9$, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 60,7 (2'-OCH₃); 117,1 (d, $J_{C,F} = 23,5$, C-6'); 118,6 (d, $J_{C,F} = 10,4$, C-3'); 120,0 (C-5); 121,9 (d, $J_{C,F} = 25,2$, C-4'); 130,8 (d, $J_{C,F} = 8,0$, C-1'); 132,4 (C-3); 139,1 (C-4); 151,1 (C-6); 151,3 (C-2'); 151,8 (C-2); 158,8 (d, $J_{C,F} = 247,8$, C-5'); 190,3 (CHO).

EM, m/z (%): 309 (M⁺, C₁₃H₉BrFNO₂, 17); 311 (M+2, 16); 280 (26); 278 (27); 215 (11); 199 (17); 187 (42); 158 (12); 132 (11); 131 (13); 86 (64); 84 (100); 51 (63).

2-(2-metoxi-5-metilfenil)nicotinaldeído [8]



Característica: sólido branco, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter etílico 3:1 v/v.

T_f: 63,4 – 64,1 °C.

CCD: R_f = 0,21 (hexano/éter etílico 3:1 v/v)

IV (Filme, NaCl, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 2948, 2838, 1699, 1580, 1565, 1501, 1438, 1381, 1277, 1251, 1237, 1147, 1025, 835, 808.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 2,37 (s, 3H, 5'-CH₃); 3,71 (s, 3H, 2'-OCH₃); 6,88 (d, 1H, J_{3',4'} = 8,4, H-3'); 7,27 (ddd, 1H, J_{4',3'} = 8,4, J_{4',6'} = 2,4, J_{4',5'-CH₃} = 0,6, H-4'); 7,38 – 7,40 (m, 1H, H-6'); 7,41 (ddd, 1H, J_{5,4} = 7,8, J_{5,6} = 4,8, J_{5,CHO} = 0,8, H-5); 8,24 (dd, 1H, J_{4,5} = 7,8, J_{4,6} = 1,8, H-4); 8,88 (dd, 1H, J_{6,5} = 4,8, J_{6,4} = 1,8, H-6); 9,78 (d, 1H, J_{CHO,4} = 0,8, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 20,7 (5'-CH₃); 55,7 (2'-OCH₃); 111,0 (C-3'); 122,8 (C-5); 126,0 (C-1'); 130,3 (C-3); 131,1 (C-5'), 132,0 (C-4'); 132,2 (C-6'); 134,8 (C-4); 153,8 (C-6); 154,7 (C-2'); 159,0 (C-2); 192,0 (CHO).

EM, m/z (%): 227 (M⁺, C₁₄H₁₃NO₂, 32); 228 (M+1, 6); 198 (100); 196 (31); 183 (22); 168 (33); 154 (21); 84 (60); 51 (53).

2.3.2. Oxidação dos aldeídos obtidos através do acoplamento de Suzuki a seus respectivos ácidos carboxílicos

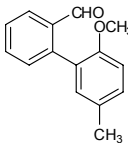
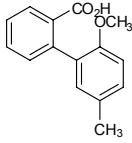
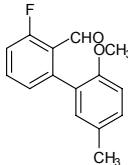
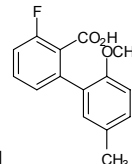
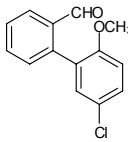
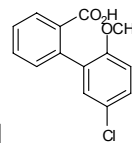
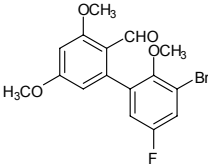
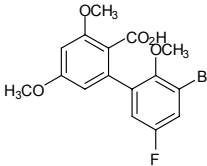
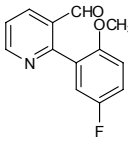
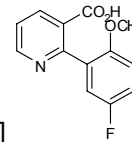
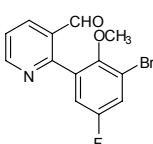
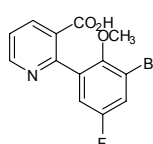
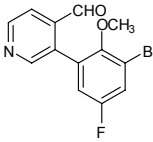
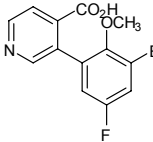
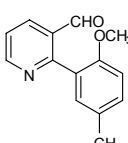
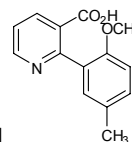
Transferiram-se para um balão de fundo redondo (50 mL) o aldeído originado da etapa de acoplamento e 18 mL da mistura *t*-BuOH/água (5:1 v/v). Adicionaram-se à mistura clorito de sódio (NaClO₂) e di-hidrogenofosfato de sódio (NaH₂PO₄). A mistura reagente foi mantida sob agitação, a temperatura ambiente, por aproximadamente 3 horas, sendo o consumo do aldeído acompanhado através de cromatografia em camada delgada.

Ao término da reação, os solventes foram evaporados e ao resíduo acrescentaram-se 10 mL de água destilada. A mistura foi submetida a extrações com acetato de etila (3 x 30 mL) para os compostos **9 - 12**, ou (7 x 30 mL) para os compostos **13 - 16**. Os extratos orgânicos resultantes foram reunidos e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrada e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida.

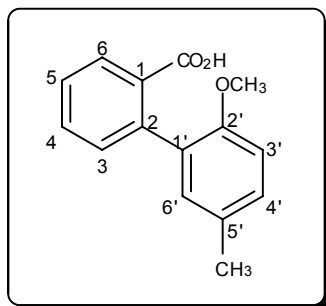
Os resíduos obtidos foram redissolvidos em acetato de etila a quente, e ao meio adicionou-se algumas gotas de hexano até ligeira turvação. A mistura foi deixada em geladeira por uma noite, possibilitando a recristalização dos produtos desejados.

Essa metodologia possibilitou a síntese dos ácidos carboxílicos **9 - 16**, que se encontram caracterizados a seguir. A Tabela 2 apresenta os reagentes empregados em cada reação de oxidação, assim como os respectivos rendimentos obtidos.

Tabela 2. Reagentes empregados nas etapas de oxidação dos aldeídos

Aldeído (g ; mmol)	NaClO ₂ (g ; mmol)	NaH ₂ PO ₄ (g ; mmol)	Produto	Rendimento (%)
 (0,643; 2,84)	(2,055; 22,72)	(1,022; 1,67)	[9] 	63
 (0,165; 0,67)	(0,514; 5,68)	(0,262; 2,18)	[10] 	77
 (0,249; 1,01)	(0,755; 8,35)	(0,367; 3,06)	[11] 	81
 (0,200; 0,55)	(0,313; 4,34)	(0,195; 1,63)	[12] 	93
 (0,231; 1,00)	(0,542; 6,00)	(0,360; 3,00)	[13] 	98
 (0,097; 0,31)	(0,141; 1,56)	(0,130; 0,94)	[14] 	37
 (0,151; 0,49)	(0,354; 3,92)	(0,175; 1,46)	[15] 	72
 (0,380; 1,68)	(0,758; 8,38)	(0,604; 5,03)	[16] 	86

Ácido 2-(2-metoxi-5-metilfenil)benzóico [9]



Característica: sólido branco.

T_f: 163,2 – 164,9 °C.

CCD: R_f = 0,17 (hexano/éter etílico 3:1 v/v).

IV (Filme, NaCl, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3060, 3000, 2924, 2834, 2650, 2550, 1690, 1503, 1297, 1279, 1251, 1237, 806, 770, 733.

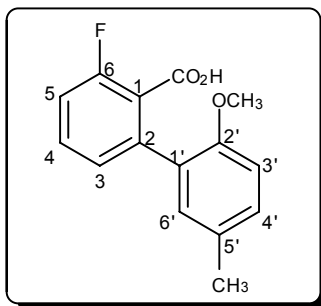
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 2,35 (s, 3H, 5'-CH₃); 3,68 (s, 3H, 2'-OCH₃); 6,77 (d, 1H, J_{3',4'} = 8,1, H-3'); 7,09 (dd, 1H, J_{6',4'} = 1,8, J_{6',5'-CH₃} = 0,9, H-6'); 7,12 (ddd, 1H, J_{4',3'} = 8,1, J_{4',6'} = 1,8, J_{4',5'-CH₃} = 0,6, H-4'); 7,34 (dd, 1H, J_{3,4} = 7,8, J_{3,5} = 1,4, H-3); 7,39 (dt, 1H, J_{5,4} = J_{5,6} = 7,8, J_{5,3} = 1,4, H-5); 7,57 (dt, 1H, J_{4,3} = J_{4,5} = 7,8, J_{4,6} = 1,5, H-4); 7,92 (dd, 1H, J_{6,5} = 7,8, J_{6,4} = 1,5, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 20,8 (5'-CH₃); 55,3 (2'-OCH₃); 110,7 (C-3'); 127,3 (C-3); 129,6 (C-5); 130,0 (C-4')*; 130,3 (C-1'); 130,8 (C-6); 131,0 (C-2); 131,8 (C-6'); 132,5 (C-4); 139,3 (C-5'); 154,3 (C-2'); 173,7 (CO₂H).

* O sinal de C-1 parece estar sobreposto ao sinal de C-4', não sendo verificado no espectro.

EM, m/z (%): 242 (M⁺, C₁₅H₁₄O₃, 86); 243 (M+1, 14); 211 (100); 210 (32); 181 (37); 168 (26); 152 (31); 108 (23); 91 (15); 76 (29); 51 (18).

Ácido 2-(2-metoxi-5-metilfenil)-6-fluorobenzóico [10]



Característica: sólido branco.

T_f: 149,7 – 151,2 °C.

CCD: R_f = 0,16 (hexano/éter etílico 3:1 v/v).

IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3438, 3277, 1669, 1605, 1576, 1544, 1515, 1450, 1363, 1313, 1268, 1249, 1200, 1185, 1071, 1019, 934, 903, 787, 595.

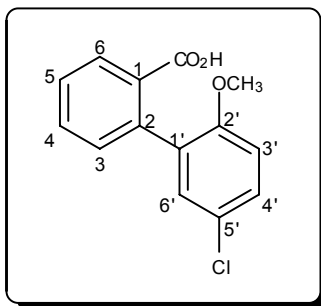
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 2,31 (s, 3H, 5'-CH₃); 3,66 (s, 3H, 2'-OCH₃); 6,77 (d, 1H, J_{3',4'} = 7,8, H-3'); 7,00 – 7,20 (m, 4H, H-4/H-5/H-4'/H6'); 7,45 (s alargado, 1H, H-3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 20,7 (5'-CH₃); 55,2 (2'-OCH₃); 110,8 (C-3'); 115,1 (d, J_{C,F} = 21,8, C-5); 127,0 (C-1'); 128,2 (C-5'); 130,2 (C-3); 130,3 (C-4'); 131,3 (C-6'); 132,2 (d, J_{C,F} = 7,2, C-4); 140,3 (C-2); 154,1 (C-2'); 160,3 (d, J_{C,F} = 249,5, C-6)*.

*Os sinais referentes aos carbonos C-1 e C=O₂H não foram observados no espectro.

EM, m/z (%): 260 (M⁺, C₁₅H₁₃FO₃, 64); 261 (M+1, 11); 229 (100); 199 (26); 186 (15); 170 (17); 153 (14); 108 (19); 86 (16); 84 (25); 51 (19).

Ácido 2-(5-cloro-2-metoxifenil)benzóico [11]



Característica: sólido branco.

T_f: 195,7 – 196,6 °C.

CCD: R_f = 0,16 (hexano/éter etílico 2:1 v/v).

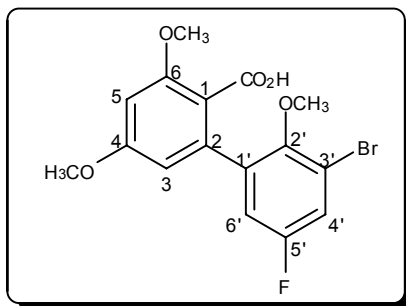
IV (Filme, NaCl, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3072, 2925, 2851, 1698, 1598, 1496, 1439, 1395, 1245, 1181, 1139, 1101, 1031, 890, 808, 769, 735, 647, 590.

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,69 (s, 3H, 2'-OCH₃); 6,93 (d, 1H, J_{3',4'} = 9,0, H-3'); 7,18 (d, 1H, J_{6',4'} = 2,7, H-6'); 7,24 – 7,30 (m, 2H, H-6/H-4'); 7,42 (t alargado, 1H, J_{5,6} = J_{5,4} = 7,5, H-5); 7,56 (t alargado, 1H, J_{4,5} = J_{4,3} = 7,5, H-4); 7,84 (d alargado, 1H, J_{3,4} = 7,5, H-3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD): δ : 54,7 (2'-OCH₃); 111,8 (C-3'); 125,2 (C-5'); 127,4 (C-3); 128,1 (C-5); 129,2 (C-6'); 129,3 (C-6); 131,0 (C-4'); 131,5 (C-4); 132,5 (C-1'); 132,7 (C-2); 137,7 (C-1); 155,4 (C-2'); 170,3 (CO₂H).

EM, m/z (%): 262 (M⁺, C₁₄H₁₁O₃Cl, 88); 264 (M+2, 28); 233 (33); 231 (100); 202 (27); 168 (50); 139 (44).

Ácido 2-(3-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-4,6-dimetoxibenzóico [12]



Característica: sólido branco.

T_f: 127,0 – 127,8 °C.

CCD: R_f = 0,17 (hexano/éter etílico 2:1 v/v).

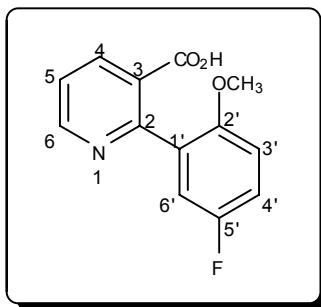
IV (Filme, Csl, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3078, 2942, 2841, 2648, 1729, 1697, 1599, 1574, 1467, 1418, 1337, 1273, 1231, 1213, 1162, 1105, 1041, 1000, 963, 855, 780, 737, 697, 591.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,51 (s, 3H, 2'-OCH₃); 3,85 (s, 3H, 6-OCH₃); 3,96 (s, 3H, 4-OCH₃); 6,48 (d, 1H, $J_{5,3} = 2,3$, H-5); 6,57 (d, 1H, $J_{3,5} = 2,3$, H-3); 6,88 (dd, 1H, $J_{4',F} = 8,4$, $J_{4',6'} = 3,0$, H-4'); 7,27 (dd, 1H, $J_{6',F} = 7,8$, $J_{6',4'} = 3,0$, H-6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 55,9 (6-OCH₃); 56,7 (4-OCH₃); 61,0 (2'-OCH₃); 99,0 (C-5); 108,5 (C-3); 116,5 (d, $J_{C,F} = 23,5$, C-4'); 117,6 (d, $J_{C,F} = 10,7$, C-3'); 118,0 (C-1); 119,7 (d, $J_{C,F} = 25,2$, C-6'); 137,4 (d, $J_{C,F} = 8,5$, C-1'); 140,9 (C-2); 150,6 (C-2'); 158,0 (d, $J_{C,F} = 286,7$, C-5'); 159,9 (C-6); 162,4 (C-4); 167,7 (C=O₂H).

EM, m/z (%): 384 (M^+ , $C_{16}H_{14}BrFO_5$, 3); 386 ($M+2$, 3); 356 (17); 355 (97); 354 (16); 353 (100); 340 (11); 338 (10); 153 (17); 131 (10); 86 (14); 84 (17); 51 (13).

Ácido 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)nicotínico [13]



Característica: sólido branco.

T_f: 133,8 – 135,2 °C.

CCD: R_f = 0,05 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{max}$: 3493, 3084, 2998, 2986, 2938, 2837, 2478 1743, 1684, 1578, 1498, 1459, 1438, 1285, 1247, 1185, 1179, 1090, 1042, 1025, 907, 884, 844, 813, 809, 799, 744, 713, 643, 604, 561.

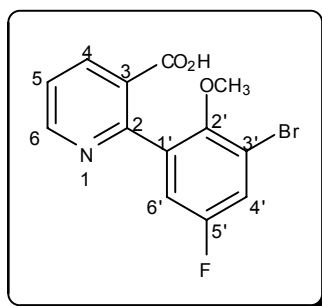
RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,71 (s, 3H, 2'-OCH₃); 6,98 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 9,0$, $J_{3',F} = 4,2$, H-3'); 7,12 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 9,0$, $J_{4',F} = 8,1$, $J_{4',6'} = 3,3$, H-4'); 7,18 (ddd, 1H, $J_{6',F} = 8,7$, $J_{6',4'} = 3,3$, $J_{6',3'} = 0,3$, H-6); 7,50 (dd, 1H, $J_{5,4} = 7,8$, $J_{5,6} = 5,0$, H-5); 8,26 (dd, 1H, $J_{4,5} = 7,8$, $J_{4,6} = 1,8$, H-4); 8,70 (dd, 1H, $J_{6,5} = 5,0$, $J_{6,4} = 1,8$, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD): δ : 54,9 (2'-OCH₃); 111,7 (d, $J_{C,F} = 8,1$, C-3'); 115,8 (d, $J_{C,F} = 22,9$, C-4'); 116,6 (d, $J_{C,F} = 24,5$, C-6'); 122,7 (C-5); 129,8 (C-

3); 130,5 (d, $J_{C,F} = 7,5$, C-1'); 138,0 (C-4); 150,8 (C-6), 153,2 (C-2); 154,7 (C-2'); 157,2 (d, $J_{C,F} = 235,8$, C-5'), 167,7 ($\underline{C}O_2H$).

EM, m/z (%): 247 (M^+ , $C_{13}H_{10}FNO_3$, 20); 248 ($M+1$, 3); 203 (13); 202 (100); 200 (15); 172 (19); 124 (10); 101 (10); 80 (11); 57 (11); 51 (11).

Ácido 2-(3-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)nicotínico [14]



Característica: sólido branco.

T_f: 192,9 – 194,7 °C.

CCD: R_f = 0,17 (hexano/éter etílico 2:1 v/v)

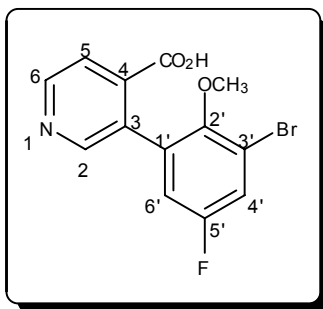
IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{max}$: 3445, 3091, 3070, 2955, 2927, 2826, 2476, 1870, 1729, 1701, 1572, 1469, 1420, 1299, 1268, 1143, 1094, 1063, 999, 933, 875, 835, 799, 776, 766, 742, 679, 655, 647, 609, 599, 457.

RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,36 (s, 3H, 2'-OCH₃); 7,19 (dd, 1H, $J_{4',F} = 8,4$, $J_{4',6'} = 3,0$, H-4'); 7,46 (dd, 1H, $J_{6',F} = 8,0$, $J_{6',4'} = 3,0$, H-6'); 7,59 (dd, 1H, $J_{5,4} = 8,0$, $J_{5,6} = 4,9$, H-5); 8,38 (dd, 1H, $J_{4,5} = 8,0$, $J_{4,6} = 1,8$, H-4); 8,76 (dd, 1H, $J_{6,5} = 4,9$, $J_{6,4} = 1,8$, H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): δ : 60,4 ($2'\text{-OCH}_3$); 116,2 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 24,1$, C-6'); 116,9 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 10,3$, C-3'); 120,2 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 25,8$, C-4'); 123,4 (C-5); 129,0 (C-3); 137,2 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 8,6$, C-1'); 138,8 (C-4); 151,2 (C-6); 151,4 (C-2); 154,5 (C-2'); 158,6 (d, $J_{\text{C},\text{F}} = 244,4$, C-5'); 167,9 (CO_2H).

EM, m/z (%): 325 (M^+ , $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FBrNO}_3$, 10); 327 (M+2, 12); 282 (89); 280 (100); 215 (14); 201 (45); 187 (19); 172 (38); 158 (22); 124 (16); 86 (15); 84 (15); 79 (16); 57 (17); 51 (22).

Ácido 2-(3-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)isonicotínico [15]



Característica: sólido branco.

T_f: 232,3 – 234,2 °C.

CCD: R_f = 0,05 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

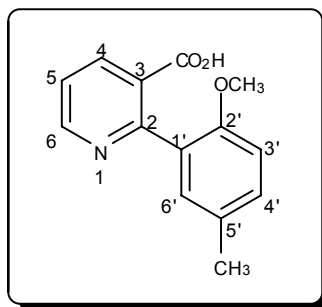
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3446, 3078, 3034, 2948, 2862, 2420, 1916, 1721, 1602, 1573, 1465, 1423, 1394, 1283, 1218, 1194, 1174, 1103, 1073, 1044, 994, 927, 871, 851, 775, 743, 707, 670, 605, 494, 431.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,26 (s, 3H, $2'\text{-OCH}_3$); 7,32 (dd, 1H, $J_{4',\text{F}} = 8,7$, $J_{4',6'} = 3,0$, H-4'); 7,64 (dd, 1H, $J_{6',\text{F}} = 8,1$, $J_{6',4'} = 3,0$, H-6'); 7,75 (d, 1H, $J_{5,6} = 5,0$, H-5); 8,64 (s, 1H, H-2); 8,76 (d, 1H, $J_{6,5} = 5,0$, H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): δ : 61,0 ($2'\text{-OCH}_3$); 117,4 (C-3'); 117,4 (d, $J_{\text{C,F}} = 23,8$, C-6'); 120,4 (d, $J_{\text{C,F}} = 25,4$, C-4'); 123,2 (C-5); 130,8 (C-1'); 135,0 (C-3); 139,8 (C-4); 150,9 (C-6); 151,5 (d, $J_{\text{C,F}} = 243,5$, C-2'); 151,9 (C-2); 158,4 (d, $J_{\text{C,F}} = 243,5$, C-5'); 167,6 (CO_2H).

EM, m/z (%): 325 (M^+ , $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrFNO}_3$, 73); 327 ($\text{M}+2$, 80); 296 (43); 295 (46); 294 (47); 293 (41); 231 (95); 187 (100); 158 (37); 136 (41); 132 (26); 131 (40); 86 (26); 84 (23); 81 (27); 57 (26); 51 (23).

Ácido 2-(2-metoxi-5-metilfenil)nicotínico [16]



Característica: sólido branco.

T_f: 109,8 – 112,1 °C.

CCD: R_f = 0,23 (hexano/éter etílico 3:1 v/v)

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3538, 3003, 2963, 2835, 2626, 2493, 1868, 1738, 1679, 1615, 1587, 1570, 1503, 1467, 1441, 1396, 1293, 1275, 1246, 1217, 1197, 1182, 1143, 1099, 1070, 1047, 1029, 952, 883, 829, 805, 790, 741, 710, 671, 639, 607, 583, 547, 517, 483.

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 2,34 (s, 3H, $5'\text{-CH}_3$); 3,70 (s, 3H, $2'\text{-OCH}_3$); 6,89 (d, 1H, $J_{3',4'} = 8,4$, H-3'); 7,20 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 8,4$, $J_{4',6'} = 2,4$, $J_{4',5'\text{-CH}_3} =$

0,6, H-4'); 7,23 – 7,26 (m, 1H, H-6'); 7,46 (dd, 1H, $J_{5,4} = 7,8$, $J_{5,6} = 5,0$, H-5); 8,22 (dd, 1H, $J_{4,5} = 7,8$, $J_{4,6} = 1,8$, H-4); 8,67 (dd, 1H, $J_{6,5} = 5,0$, $J_{6,4} = 1,8$, H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD): δ : 19,4 (5'- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 54,3 (2'- $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 110,5 (C-3'); 122,1 (C-5); 128,7 (C-1'); 129,8 (C-3); 130,1 (C-5'), 130,5 (C-4'); 130,7 (C-6'); 137,9 (C-4); 150,4 (C-6); 154,9 (C-2'); 155,9 (C-2); 169,1 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{H}$).

EM, m/z (%): 243 (M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$, 24); 244 (M+1, 3); 183 (27); 168 (19); 154 (17); 86 (57); 84 (100); 57 (26); 51 (79).

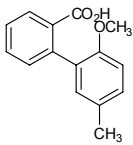
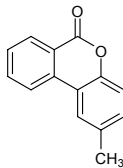
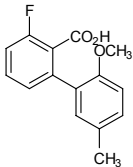
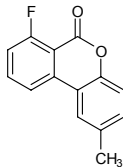
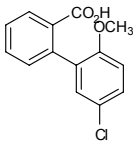
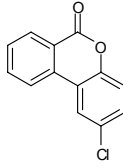
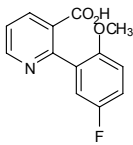
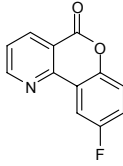
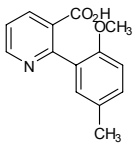
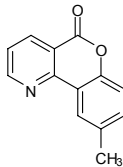
2.3.3. Desproteção dos grupamentos metoxila e formação do anel lactônico utilizando tribrometo de boro (BBr_3)

Transferiu-se para um balão bitubulado de fundo redondo (25 mL) acoplado a um condensador, o ácido carboxílico dissolvido em 5 mL de diclorometano anidro. O sistema foi submetido à atmosfera de nitrogênio e resfriado a 0 °C, quando se adicionou uma solução 0,5 mol L⁻¹ de tribrometo de boro (BBr_3) em diclorometano anidro. Após a adição, o banho de gelo foi retirado e o sistema foi mantido sob agitação por um período de aproximadamente 24 horas à temperatura ambiente, sendo o consumo do ácido carboxílico monitorado por cromatografia em camada delgada.

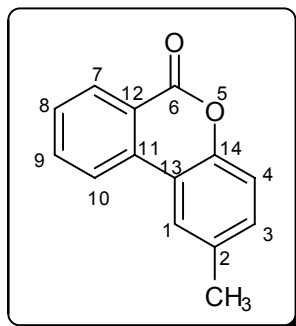
Depois de verificada a completa conversão do ácido carboxílico, adicionou-se metanol à mistura até o término do desprendimento de gás. Em seguida os solventes foram evaporados e ao resíduo adicionaram-se 10 mL de água destilada. A mistura foi submetida a extrações com acetato de etila (3 x 20 mL), sendo os extratos orgânicos combinados e a fase orgânica resultante seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, dando origem a um sólido branco amorfo.

Através dessa metodologia foram sintetizados os compostos **17 - 21** cujas características gerais e dados espectroscópicos se encontram dispostos a seguir. A Tabela 3 apresenta os reagentes empregados na síntese de cada composto.

Tabela 3. Reagentes empregados nas sínteses das lactonas utilizando BBr₃

Ác. Carboxílico (g ; mmol)	BBr ₃ (mL ; mmol)	Produto	Rendimento (%)
 (0,643; 2,65)	(10,6; 5,3)	[17] 	63
 (0,165; 0,63)	(2,6; 1,3)	[18] 	77
 (0,249; 0,95)	(3,8; 1,9)	[19] 	81
 (0,200; 0,81)	(3,3; 1,65)	[20] 	93
 (0,380; 1,56)	(6,3; 3,15)	[21] 	86

2-metil-6H-benzo[c]cromen-6-ona [17]



Característica: sólido branco.

T_f: 125,2 – 126,5 °C.

CCD: R_f = 0,26 (hexano/éter etílico 7:1 v/v).

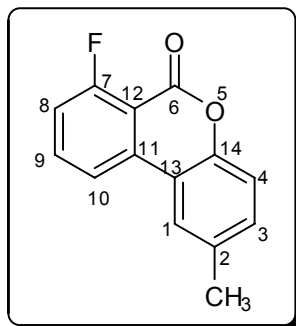
IV (Filme, NaCl, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3074, 3030, 2954, 2920, 2852, 1730, 1607, 1572, 1495, 1445, 1294, 1267, 1241, 1206, 1135, 1097, 1073, 1037, 808, 768, 715, 684, 580.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 2,45 (s, 3H, 2-CH₃); 7,24 (dd, 1H, $J_{4,3} = 8,4$, $J_{4,1} = 0,9$, H-4); 7,27 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,4$, $J_{3,1} = 1,2$, H-3); 7,56 (ddd, 1H, $J_{8,7} = 8,0$, $J_{8,9} = 7,4$, $J_{8,10} = 1,4$, H-8); 7,80 (ddd, 1H, $J_{9,10} = 8,1$, $J_{9,8} = 7,4$, $J_{9,7} = 1,8$, H-9); 7,82 (d, $J_{1,3} = 1,2$, H-1); 8,10 (dc, 1H, $J_{7,8} = 8,0$, H-7); 8,39 (ddd, 1H, $J_{10,9} = 8,1$, $J_{10,8} = 1,4$, $J_{10,7} = 0,9$, H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 21,4 (2-CH₃); 117,7 (C-4); 117,8 (C-11); 121,5 (C-12); 121,8 (C-10); 123,0 (C-8); 129,0 (C-3); 130,8 (C-7); 131,6 (C-1); 134,3 (C-13); 135,0 (C-9); 135,1 (C-2); 149,6 (C-14); 161,6 (C-6).

EM, m/z (%): 210 (M⁺, C₁₄H₁₀O₂, 100); 211 (M+1, 15); 181 (45); 152 (23); 76 (38); 63 (11); 51 (14).

7-fluoro-2-metil-6*H*-benzo[*c*]cromen-6-ona [18]



Característica: sólido branco, purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/ éter etílico 10:1 v/v.

T_f: 178,9 – 179,4 °C.

CCD: R_f = 0,33 (hexano/éter etílico 3:1 v/v).

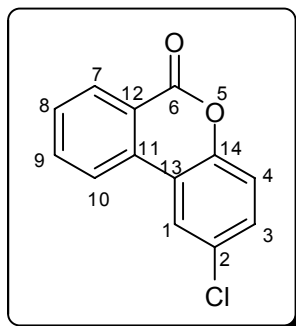
IV KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3065, 1729, 1617, 1567, 1486, 1457, 1395, 1301, 1276, 1260, 1247, 1214, 1073, 1055, 954, 889, 831, 809, 775, 729, 679, 643, 531.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 2,45 (s, 3H, 2-CH₃); 7,22 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,4$, H-4); 7,20 – 7,28 (m, 1H, H-8); 7,29 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,4$, $J_{3,1} = 1,4$, H-3); 7,77 (dt, $J_{9,8} = J_{9,10} = 8,1$, $J_{9,F} = 5,1$, H-9); 7,79 (d, 1H, $J_{1,3} = 1,4$, H-1); 7,90 (d, 1H, $J_{10,9} = 8,1$, H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 21,3 (2-CH₃); 110,4 (d, $J_{C,F} = 6,3$, C-12); 116,5 (d, $J_{C,F} = 21,8$, C-8); 116,8 (d, $J_{C,F} = 2,3$, C-13); 117,6 (C-4); 117,7 (d, $J_{C,F} = 4,6$, C-10); 123,4 (C-1); 132,4 (C-3); 134,5 (C-2); 136,2 (d, $J_{C,F} = 10,2$, C-9); 137,6 (C-11); 149,8 (C-14); 157,1 (d, $J_{C,F} = 5,6$, C-6); 163,9 (d, $J_{C,F} = 265,6$, C-7).

EM, m/z (%): 228 (M⁺, C₁₄H₉FO₂, 100); 229 (M+1, 16); 200 (15); 199 (36); 171 (11); 170 (18); 113 (11); 85 (17); 76 (12); 51 (10).

2-cloro-6*H*-benzo[*c*]cromen-6-ona [19]



Característica: sólido branco.

T_f: 178,0 – 178,9 °C.

CCD: R_f = 0,27 (hexano/acetato de etila 5:1 v/v).

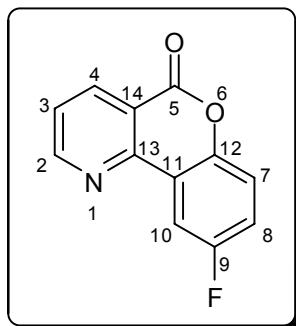
IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3068, 1741, 1727, 1605, 1563, 1484, 1440, 1402, 1289, 1269, 1236, 1217, 1093, 1069, 1037, 1025, 880, 873, 823, 811, 764, 712, 680, 640, 583, 557.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 7,31 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,7$, H-4); 7,43 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,7$, $J_{3,1} = 2,1$, H-3); 7,63 (t, 1H, $J_{9,8} = J_{9,10} = 7,8$, H-9); 7,85 (t, 1H, $J_{8,7} = J_{8,9} = 7,8$, H-8); 8,01 (d, 1H, $J_{1,3} = 2,1$, H-1); 8,06 (d, 1H, $J_{7,8} = 7,8$, H-7); 8,41 (d, 1H, $J_{10,9} = 7,8$, H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 119,5 (C-4); 119,7 (C-2); 121,5 (C-13); 122,0 (C-7); 122,9 (C-1); 129,9 (C-8); 130,3 (C-11); 130,6 (C-3); 131,0 (C-10); 133,9 (C-12); 135,3 (C-9); 149,9 (C-14); 160,9 (C-6).

EM, m/z (%): 230 (M⁺, C₁₃H₇O₂Cl, 100); 231 (M+1, 16); 232 (M+2, 32); 204 (13); 202 (41); 139 (63); 69 (61).

9-fluoro-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona [20]



Característica: sólido branco.

T_f: 184,4 - 185,5 °C.

CCD: R_f = 0,46 (hexano/éter etílico 2:1 v/v).

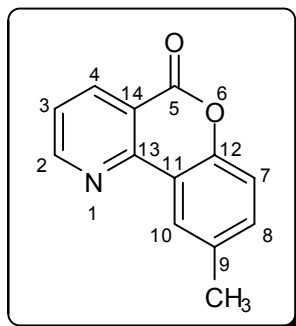
IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3083, 3044, 1759, 1742, 1585, 1570, 1500, 1470, 1452, 1403, 1305, 1271, 1261, 1176, 1127, 1098, 1081, 1041, 882, 817, 788, 722, 607, 594.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 7,29 (ddd, 1H, $J_{8,F} = 8,7$, $J_{8,7} = 8,3$, $J_{8,10} = 3,0$, H-8); 7,38 (dd, 1H, $J_{7,8} = 8,3$, $J_{7,F} = 4,5$, H-7); 7,56 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,0$, $J_{3,2} = 4,5$, H-3); 8,25 (dd, 1H, $J_{10,F} = 8,7$, $J_{10,8} = 3,0$, H-10); 8,63 (dd, 1H, $J_{4,3} = 8,0$, $J_{4,2} = 1,7$, H-4); 9,03 (dd, 1H, $J_{2,3} = 4,5$, $J_{2,4} = 1,7$, H-2).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 105,0 (C-14); 110,8 (d, $J_{C,F} = 25,1$, C-10); 117,7 (C-11); 119,1 (d, $J_{C,F} = 8,0$, C-7); 119,8 (d, $J_{C,F} = 25,1$, C-8); 124,6 (C-3); 138,5 (C-4); 148,9 (C-13); 151,4 (C-12); 156,0 (C-2); 159,7 (d, $J_{C,F} = 243,3$, C-9); 161,0 (C-5).

EM, m/z (%): 215 (M⁺, C₁₂H₆FNO₂, 100); 216 (M+1, 15); 187 (45); 158 (19); 132 (15); 86 (29); 84 (46); 80 (16); 51 (30).

9-metil-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona [21]



Característica: sólido branco.

T_f: 182,1 - 184,3 °C.

CCD: R_f = 0,50 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v).

IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3066, 3004, 2926, 2864, 1754, 1720, 1641, 1599, 1588, 1542, 1399, 1264, 1196, 1138, 1113, 1045, 823, 795, 730, 621, 606, 581.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 2,47 (s, 3H, 9-CH₃); 7,27 (d, 1H, $J_{7,8} = 8,4$, H-7); 7,38 (ddd, 1H, $J_{8,7} = 8,4$, $J_{8,10} = 2,1$, $J_{8,9-CH_3} = 0,6$, H-8); 7,51 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,0$, $J_{3,2} = 4,7$, H-3); 8,35 – 8,37 (m, 1H, H-10); 8,61 (dd, 1H, $J_{4,3} = 8,0$, $J_{4,2} = 1,8$, H-4); 9,00 (dd, 1H, $J_{2,3} = 4,7$, $J_{2,4} = 1,8$, H-2).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 21,2 (9-CH₃); 117,2 (C-7); 117,7 (C-11); 119,1 (C-14); 123,9 (C-3); 124,7 (C-10); 133,4 (C-8), 135,0 (C-9); 138,5 (C-4); 150,9 (C-13); 152,2 (C-12); 155,8 (C-2); 161,5 (C-5).

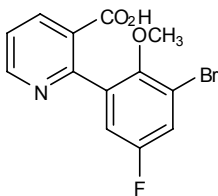
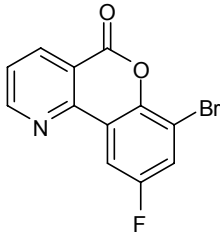
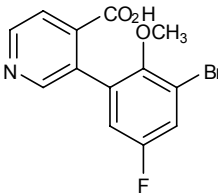
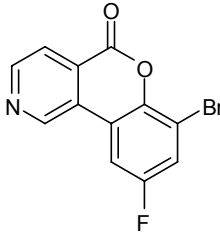
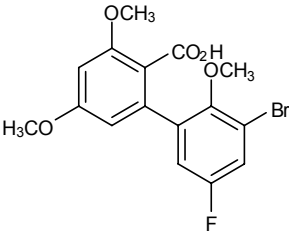
EM, m/z (%): 211 (M⁺, C₁₃H₉NO₂, 34); 212 (M+1, 5); 183 (18); 154 (10); 86 (60); 84 (100); 51 (61).

2.3.4. Desproteção dos grupamentos metoxila e formação do anel lactônico utilizando ácido iodídrico (HI)

Transferiram-se para um balão de fundo redondo (25 mL) acoplado a um condensador, o ácido carboxílico e 10 mL de ácido iodídrico (HI) 56 % (m/m). A mistura reagente foi mantida sob agitação, a 95 °C por aproximadamente uma hora. Transcorrido esse período, adicionaram-se ao sistema 10 mL de água destilada, sendo a mistura resultante submetida a extrações com acetato de etila (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, dando origem a um sólido marrom amorfo. Esse material foi fracionado por cromatografia em coluna de sílica gel, possibilitando a obtenção dos produtos desejados.

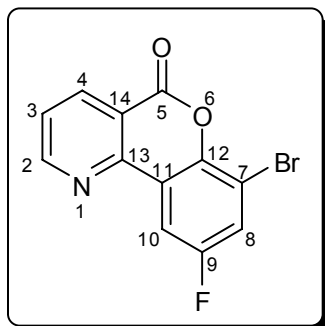
Através dessa metodologia foram sintetizados os compostos **22** e **23** cujas características gerais e dados espectroscópicos se encontram dispostos a seguir. A Tabela 4 apresenta as condições empregadas na síntese de cada composto.

Tabela 4. Reagentes empregados nas sínteses das lactonas utilizando HI

Ác. Carboxílico (g ; mmol)	HI (56 %) (v (mL))	Produto	Rendimento (%)
 (0,097; 0,30)	(10)	 [22]	42
 (0,080; 0,25)	(10)	 [23]	35
 (0,083; 0,22)	(10)	—*	—

*As condições empregadas levaram à degradação do ácido carboxílico precursor, não sendo verificada a formação do produto de interesse.

7-bromo-9-fluoro-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona [22]



Característica: sólido branco.

T_f: 213,5 – 214,2 °C.

CCD: R_f = 0,44 (hexano/éter etílico 2:1 v/v).

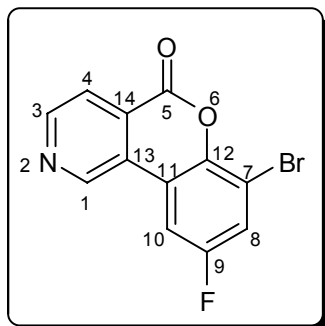
IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3456, 3082, 2064, 2962, 1748, 1588, 1561, 1493, 1463, 1403, 1262, 1235, 1208, 1163, 1078, 865, 810, 786, 687, 607.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 7,57 (dd, 1H, $J_{8,F} = 7,5$, $J_{8,10} = 3,0$, H-8); 7,60 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,0$, $J_{3,2} = 4,8$, H-3); 8,27 (dd, 1H, $J_{10,F} = 8,4$, $J_{10,8} = 3,0$, H-10); 8,65 (dd, 1H, $J_{4,3} = 8,0$, $J_{4,2} = 1,8$, H-4); 9,05 (dd, 1H, $J_{2,3} = 4,8$, $J_{2,4} = 1,8$, H-2).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 110,3 (d, $J_{C,F} = 25,1$, C-10); 111,5 (d, $J_{C,F} = 9,8$, C-7); 117,6 (C-14); 121,9 (d, $J_{C,F} = 8,0$, C-11); 123,5 (d, $J_{C,F} = 26,9$, C-8); 125,1 (C-3); 138,6 (C-4); 138,7 (C-13); 150,8 (C-12); 159,0 (d, $J_{C,F} = 246,7$, C-9); 160,0 (C-5).

EM, m/z (%): 293 (M⁺, C₁₂H₅BrFNO₂, 60); 295 (M+2, 61); 265 (10); 158 (41); 86 (58); 84 (100); 79 (10); 57 (16); 55 (13); 51 (64); 50 (10).

7-bromo-9-fluoro-5H-cromeno[4,3-c]piridin-5-ona [23]



Característica: sólido branco.

T_f: 233,2 – 234,8 °C.

CCD: R_f = 0,21 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v).

IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 2921, 2850, 1757, 1581, 1567, 1470, 1425, 1419, 1299, 1269, 1221, 1173, 1103, 1075, 1050, 1031, 886, 859, 817, 787, 722, 703, 607, 589.

RMN de ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 7,92 (dd, 1H, $J_{8,F} = 7,8$, $J_{8,10} = 3,0$, H-8); 8,07 (dd, 1H, $J_{3,4} = 5,1$, $J_{3,1} = 0,9$, H-3); 8,49 (dd, 1H, $J_{10,F} = 9,3$, $J_{10,8} = 3,0$, H-10); 8,91 (d, 1H, $J_{4,3} = 5,1$, H-4); 9,79 (s alargado, 1H, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, (CD₃)₂SO): δ : 110,1 (d, $J_{C,F} = 17,7$, C-10); 111,6 (d, $J_{C,F} = 10,8$, C-7); 119,2 (d, $J_{C,F} = 9,8$, C-11); 121,9 (C-4); 122,4 (d, $J_{C,F} = 27,0$, C-8); 127,8 (C-13); 127,9 (C-14); 147,4 (C-3); 151,2 (C-1); 158,8 (d, $J_{C,F} = 242,8$, C-9); 159,2 (C-5).*

*O sinal referente a C-12 parece estar sobreposto, não sendo verificado no espectro.

EM, m/z (%): 293 (M⁺, C₁₂H₅BrFNO₂, 45); 295 (M+2, 45); 267 (12); 265 (13); 186 (10); 158 (23); 131 (25); 78 (64); 65 (21); 63 (100); 61 (20).

2.4. ENSAIOS BIOLÓGICOS

2.4.1. Avaliação da atividade fitotóxica das benzopironas 17 - 21

Os compostos 17 - 21, sintetizados conforme metodologia apresentada anteriormente, foram avaliados quanto a sua capacidade de interferir no processo de transferência de elétrons ocorrido durante a fotossíntese.

Os ensaios consistiram em verificar a influência desses compostos durante a redução do complexo ferricianeto de potássio ($K_3[Fe(CN)_6]$), na presença de luz e cloroplastos.

Cloroplastos fotossinteticamente ativos foram isolados de folhas de espinafre (*Spinacea oleracea*) adquiridas no comércio comum. O material vegetal, livre da nervura central e extremidades apical e basal, foi misturado a uma solução-tampão 20 mmol L^{-1} de *N*-tris(hidroximetil)metilglicina (tricina)-NaOH (pH = 8,0; 5 mL de solução/g de material vegetal), previamente resfriada em banho de gelo e contendo 10 mmol L^{-1} de NaCl, 5 mmol L^{-1} de $MgCl_2$ e $0,4 \text{ mol L}^{-1}$ de sacarose. Esse material foi homogeneizado em um liquidificador doméstico por 30 segundos, empregando-se velocidade máxima. O material macerado foi filtrado através de gaze cirúrgica, e o filtrado, centrifugado a $4 \text{ }^\circ\text{C}$ (1 minuto, 500 g). O sobrenadante foi submetido a nova centrifugação (10 minutos, 1500 g). Os cloroplastos, contidos no precipitado, foram então ressuspensos em uma solução não-tamponada de sacarose. A suspensão foi imediatamente diluída (proporção de 1:1) com uma solução tamponada de sacarose. A nova suspensão obtida foi mantida em banho de gelo e sob abrigo da luz, sendo utilizada logo após sua preparação. Para determinação do teor de clorofila, alíquotas dessa suspensão foram diluídas com acetona 80% (v/v) e, posteriormente, submetidas a leituras de absorvância nos comprimentos de onda de 645 e 663 nm. O conteúdo de clorofila foi calculado com base na fórmula de Arnon (HALL, 1980):

$$\text{Clorofila } (\mu\text{g mL}^{-1}) = 20,2 (A_{645}) + 8,02 (A_{663})$$

Alíquotas da suspensão de cloroplastos com 20 μg de clorofila foram incubadas a 24 $^{\circ}\text{C}$ em cubetas de 1 mL contendo solução tamponada de tricina-NaOH 20 mmol L^{-1} (pH 8,0), 10 mmol L^{-1} de NaCl, 5 mmol L^{-1} de MgCl_2 , 0,2 mol L^{-1} de sacarose e 1 mmol L^{-1} de $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. A avaliação foi efetuada expondo-se a cubeta a uma luz saturada ($800 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$) 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 $1000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Sob as condições adotadas o valor para controle não tratado foi $65,8 \pm 2,0$ nmol de ferricianeto reduzido s^{-1} ($\text{mg de clorofila}^{-1}$).

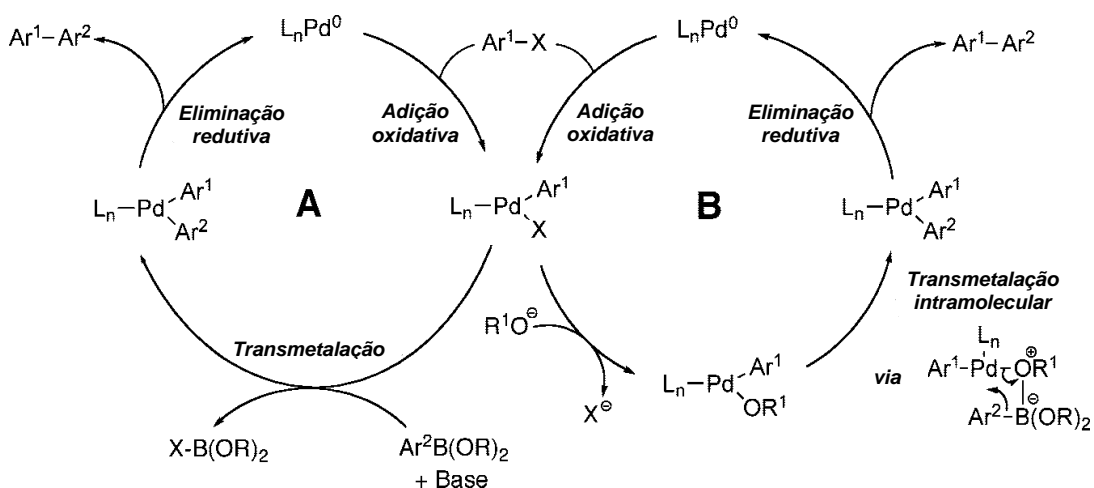
Soluções de cada composto na concentração de 50 mmol L^{-1} foram preparadas em dimetilsulfóxido (DMSO) e, posteriormente, diluídas com água, a fim de se obter as concentrações desejadas para a realização dos ensaios. A partir dessas soluções em DMSO foram preparadas soluções nas concentrações de 5, 10, 20, 50, 100 e 200 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Síntese de biarilas através da reação de acoplamento de Suzuki

A primeira etapa da rota sintética empregada na obtenção dos análogos ao alternariol consistiu na síntese de biarilas através da formação de uma nova ligação carbono-carbono entre haletos de arila e ácidos fenilborônicos na presença de um catalisador de paládio, reação conhecida como acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura. A escolha dessa metodologia foi baseada numa série de vantagens apresentadas pela reação de Suzuki, como condições mais brandas em que as reações são conduzidas, alta tolerância à presença de grupos funcionais, disponibilidade comercial e estabilidade dos ácidos borônicos ao aquecimento, atmosfera oxidante e água, além da facilidade de manipulação e separação dos subprodutos contendo boro das misturas reagentes (SUZUKI, 2002; MARTIN e BUCHWALD, 2008).

Assim como em outras reações de acoplamento cruzado, o ciclo catalítico da reação de Suzuki envolve basicamente três etapas. Inicialmente ocorre a adição oxidativa do haleto de arila ao complexo de paládio (0), dando origem a um haleto de arilpaládio (II). A segunda etapa consiste na transmetalização entre o intermediário formado na adição oxidativa e o ácido borônico, levando à formação de um complexo de diarilpaládio. Uma eliminação redutiva no complexo formado na etapa de transmetalização fornece a biarila correspondente e regenera o complexo de paládio (0) (MARTIN e BUCHWALD, 2008). O Esquema 4 traz uma representação geral das etapas envolvidas nesse ciclo.

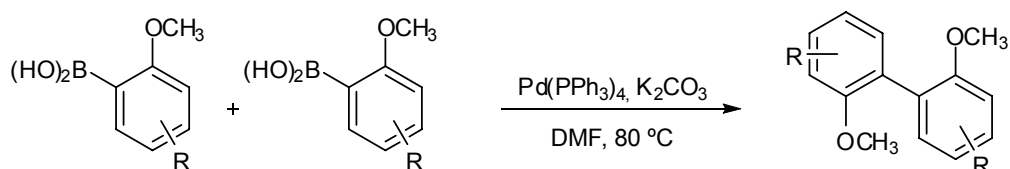


Esquema 4. Ciclo catalítico simplificado para a reação de acoplamento de Suzuki (MARTIN e BUCHWALD, 2008).

Hoje em dia existem disponíveis no mercado uma grande variedade de compostos de paládio utilizados como catalisadores para a reação de Suzuki. Nesse trabalho decidiu-se por utilizar o catalisador tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) na presença de carbonato de potássio (K_2CO_3), seguindo a metodologia empregada por KOCH (2005), na síntese total do alternariol.

O carbonato de potássio empregado nessa reação, assim como qualquer outra base utilizada em reações de acoplamento cruzado de Suzuki, tem como função facilitar o processo de transmetalacão do ácido borônico levando à formação de uma espécie boronato mais reativa, que pode interagir com o centro metálico pelo caminho intermolecular (A). De forma alternativa, também tem sido proposto que a base substitui o haleto na esfera de coordenação do complexo de paládio, facilitando a transmetalacão intramolecular (B) (MARTIN e BUCHWALD, 2008).

A reação de Suzuki foi empregada na síntese de oito biarilas (**1 - 8**), possibilitando suas formações com rendimentos que variaram entre 24 e 93 %. Nessa etapa foi possível verificar que em todas as reações ocorreu a formação de subprodutos provenientes do homoacoplamento entre moléculas dos ácidos borônicos utilizados (Esquema 5), justificando a utilização de excesso desse reagente.



R = CH₃, OCH₃, halogênio

Esquema 5. Formação de biarilas através do homoacoplamento entre ácidos borônicos.

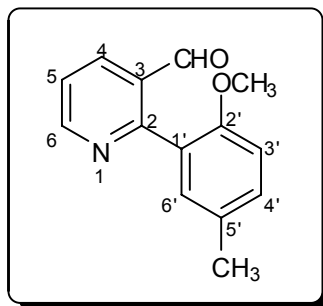
Apesar da formação desses compostos ser altamente indesejada, podendo levar à uma maior dificuldade no isolamento dos produtos de interesse, nesse trabalho isso não foi verificado, uma vez que os fatores de retenção (Rf) desses subprodutos apresentaram-se muito diferentes daqueles dos produtos de acoplamento entre os ácidos borônicos e os haletos de arila.

Outro fato a ser ressaltado nessa etapa da rota sintética é a reatividade dos haletos de arila em reações de acoplamento de Suzuki. A literatura relata que a ordem de reatividade dos haletos frente a essa reação é I > OTf > Br >> Cl > F (MIYAURA e SUZUKI, 1995). Isso pode ser facilmente evidenciado quando se compara o baixo rendimento apresentado na síntese do composto **2** (Tabela 1, p. 13), proveniente de um cloreto de arila, com aqueles apresentados nas demais reações, que empregaram brometos de arila como materiais de partida.

Excluindo-se a reação para obtenção do composto **2**, verifica-se ainda baixos rendimentos nas sínteses dos compostos **4**, **6** e **7**. Uma possível justificativa para esse fato consiste no ácido borônico empregado. Na obtenção dessas substâncias empregou-se um ácido borônico bromado como reagente. Dessa forma, é possível que tenha ocorrido a reação de acoplamento entre duas moléculas desses compostos, fato que levaria a uma menor quantidade do ácido borônico disponível para reagir com o aldeído de partida.

Todos os produtos obtidos a partir das reações de acoplamento de Suzuki foram devidamente purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e caracterizados por espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas. Uma vez que a caracterização desses compostos é relativamente semelhante devido à similaridade apresentada pelos produtos de acoplamento, será discutido nesse trabalho a caracterização de apenas um composto, a título de exemplificação, sendo o restante dos produtos caracterizados de forma semelhante.

2-(2-metoxi-5-metilfenil)nicotinaldeído [8]



O espectro no infravermelho para o composto obtido (Figura 1) apresentou bandas de absorção em 2943 e 2857 cm^{-1} , provenientes de estiramentos das ligações C-H de carbono sp^2 e sp^3 , respectivamente, uma banda de absorção de intensidade fraca em 2741 cm^{-1} , proveniente do estiramento da ligação C-H de aldeído, uma forte banda de absorção em 1699 cm^{-1} , característica de aldeídos aromáticos, além de bandas intensas e agudas em 1580 e 1501 cm^{-1} , provenientes de estiramentos das ligações C=C dos anéis aromáticos.

O espectro de RMN de ^1H do composto **8** (Figuras 2 e 3) apresentou dois simpletos em δ 2,37 e 3,71, provenientes dos hidrogênios dos grupamentos $-\text{CH}_3$ e $-\text{OCH}_3$, respectivamente. Em δ 6,88 observou-se um duplete com constante de acoplamento escalar igual a 8,4 Hz, referente ao hidrogênio H-3', que possui um acoplamento em *orto* com H-4'. Um duplo duplo duplete foi verificado em δ 7,27, referindo-se ao hidrogênio H-4', que apresenta um acoplamento em *orto* H-3' ($J = 8,4$ Hz), um acoplamento em *meta* com H-6' ($J = 2,4$ Hz), além de um acoplamento de certa forma inesperado com os hidrogênios do grupamento $-\text{CH}_3$ ($J = 0,6$ Hz). O sinal referente ao hidrogênio H-6' apresentou-se como um multiplete em δ 7,38 - 7,40. Esperava-se que esse sinal se apresentasse como um duplete, devido ao acoplamento em *meta* de H-6' com H-4', ou mesmo como um sinal mais complexo devido ao acoplamento benzílico. No entanto, devido à falta de resolução do espectro e ainda a sobreposição parcial desse sinal com aquele referente ao hidrogênio H-5, isso não foi verificado. Em δ 7,41 verifica-se a presença do sinal referente a H-5, que se apresenta como um

duplo duplo duplete devido aos acoplamentos desse hidrogênio com H-4 ($J = 7,8$), H-6 ($J = 4,8$) e $\underline{\text{C}}\text{H}\text{O}$ ($J = 0,8$). Dois duplo dupletos também são observados no espectro em δ 8,24 e 8,88, referentes a H-4 e H-6. O hidrogênio H-4 acopla-se com H-5 e H-6 com constantes de acoplamento escalar iguais a 7,8 e 1,8 Hz, respectivamente enquanto H-6 acopla-se com H-5 ($J = 4,8$ Hz) e H-4 ($J = 1,8$ Hz). Por fim, um duplete com $J = 0,8$ Hz foi verificado em δ 9,78, referindo-se ao hidrogênio do grupamento aldeído que acopla com H-5. Os deslocamentos referentes a cada hidrogênio, assim como as constantes de acoplamento escalar verificadas estão de acordo com valores calculados a partir de dados descritos na literatura (SILVERSTEIN *et al.*, 2000).

Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C do composto **8** (Figura 4), foi verificada a presença de quatorze sinais, como era esperado. Os sinais referentes aos carbonos dos grupamentos $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ e $-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ apresentaram-se em δ 20,7 e 55,7, respectivamente. Na região compreendida entre 110 e 160 ppm observou-se a presença de onze sinais, correspondendo aos carbonos dos anéis aromáticos. Foi possível verificar no espectro que seis desses sinais apresentam intensidade bastante superior aos outros cinco, referindo-se então aos carbonos hidrogenados que, devido a presença de átomos de hidrogênio diretamente ligados a eles, apresentaram maior facilidade de relaxação e, conseqüentemente, sinais mais intensos no espectro. Em δ 192,0 verifica-se a presença de um sinal também de grande intensidade, referindo-se ao carbono do grupamento $\underline{\text{C}}\text{H}\text{O}$.

O espectro de massas do composto (Figura 5) apresenta poucos picos intensos, uma vez que se trata de uma molécula altamente estável (composto aromático). É verificada a presença de um pico em m/z igual a 227, referindo-se ao pico do íon molecular. O pico em m/z igual a 198, correspondendo à perda do radical $\text{H}\cdot$, seguida da perda de monóxido de carbono (CO), apresenta-se como o pico base.

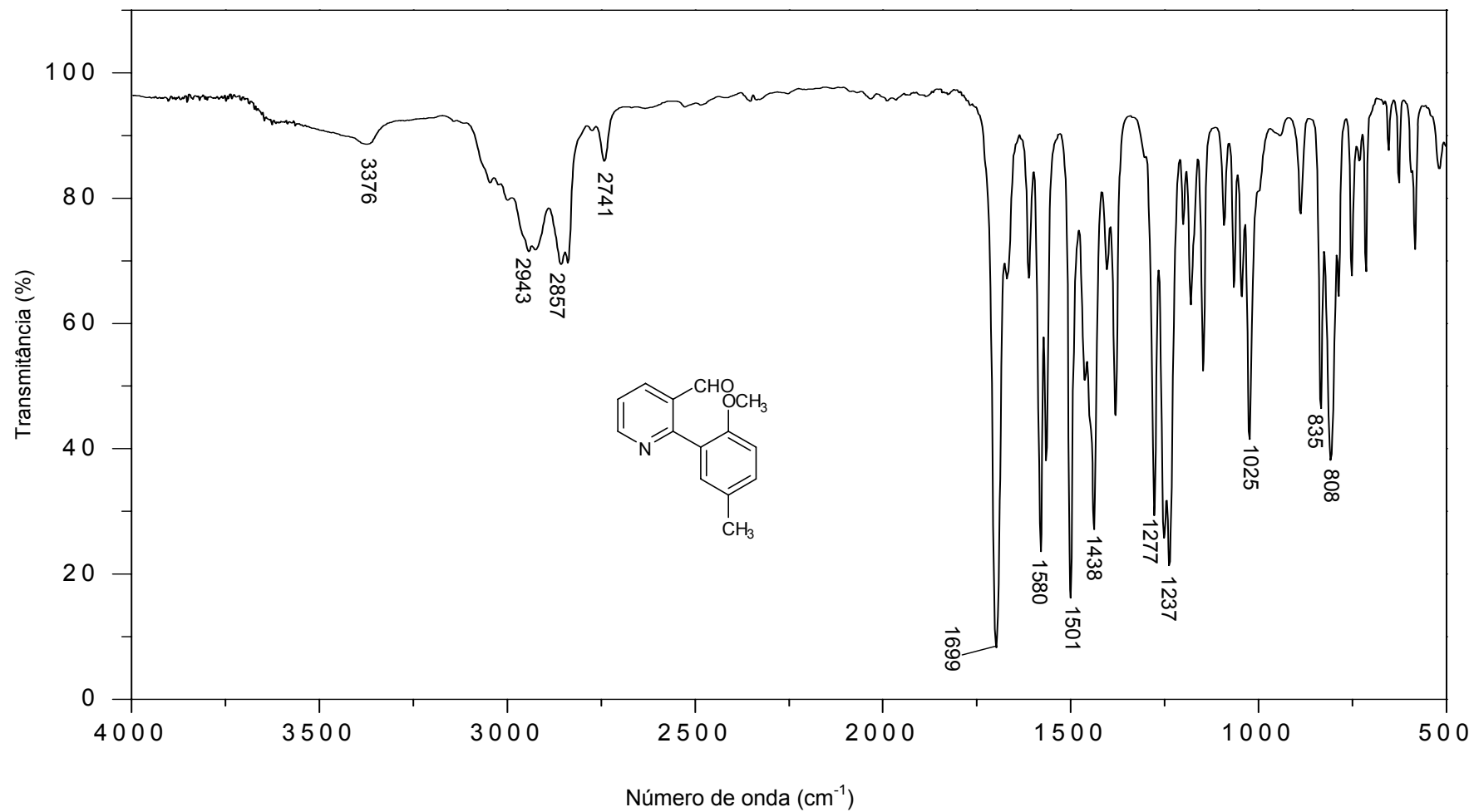


Figura 1. Espectro no infravermelho (filme, NaCl) do composto **8**.

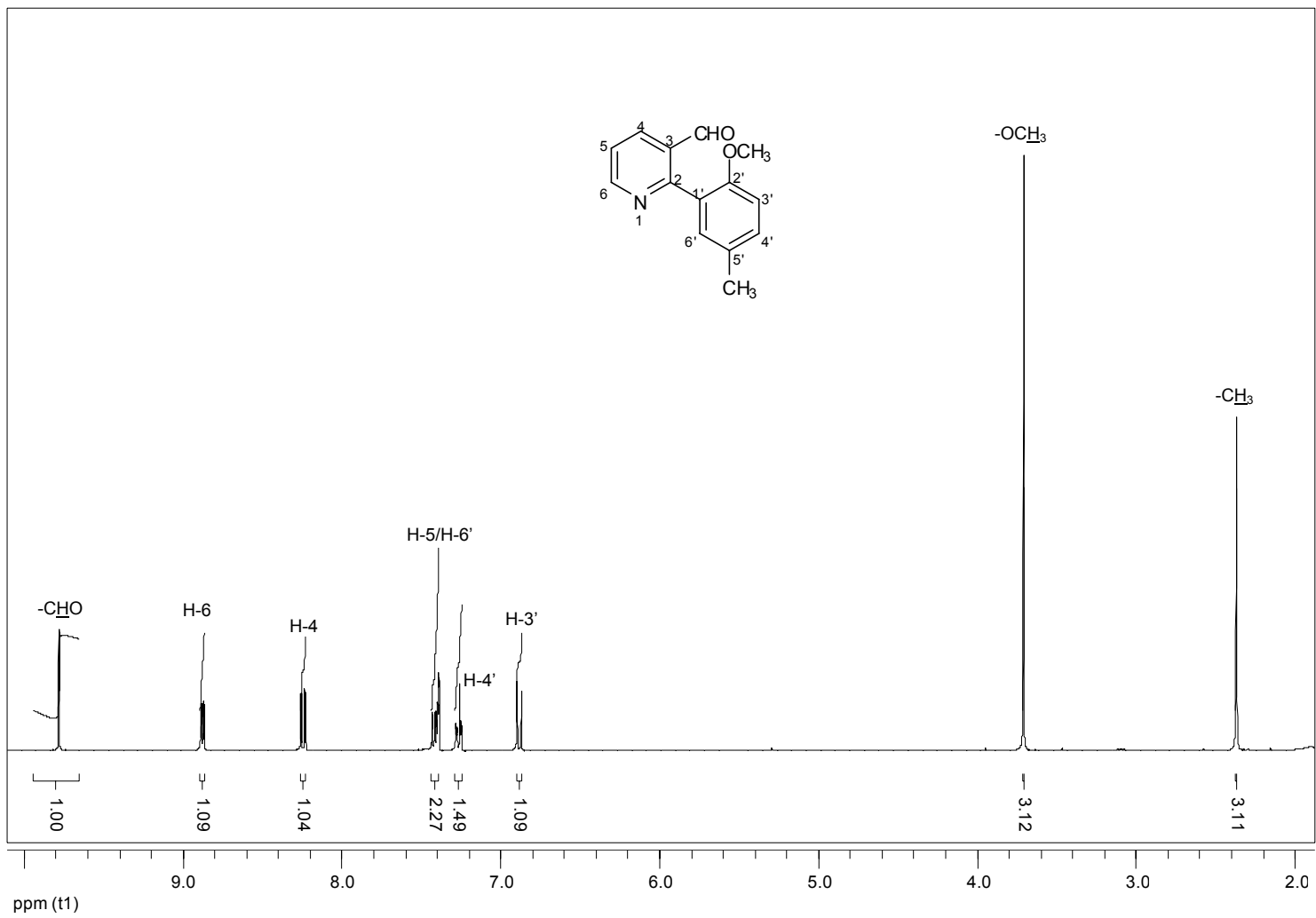


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8**.

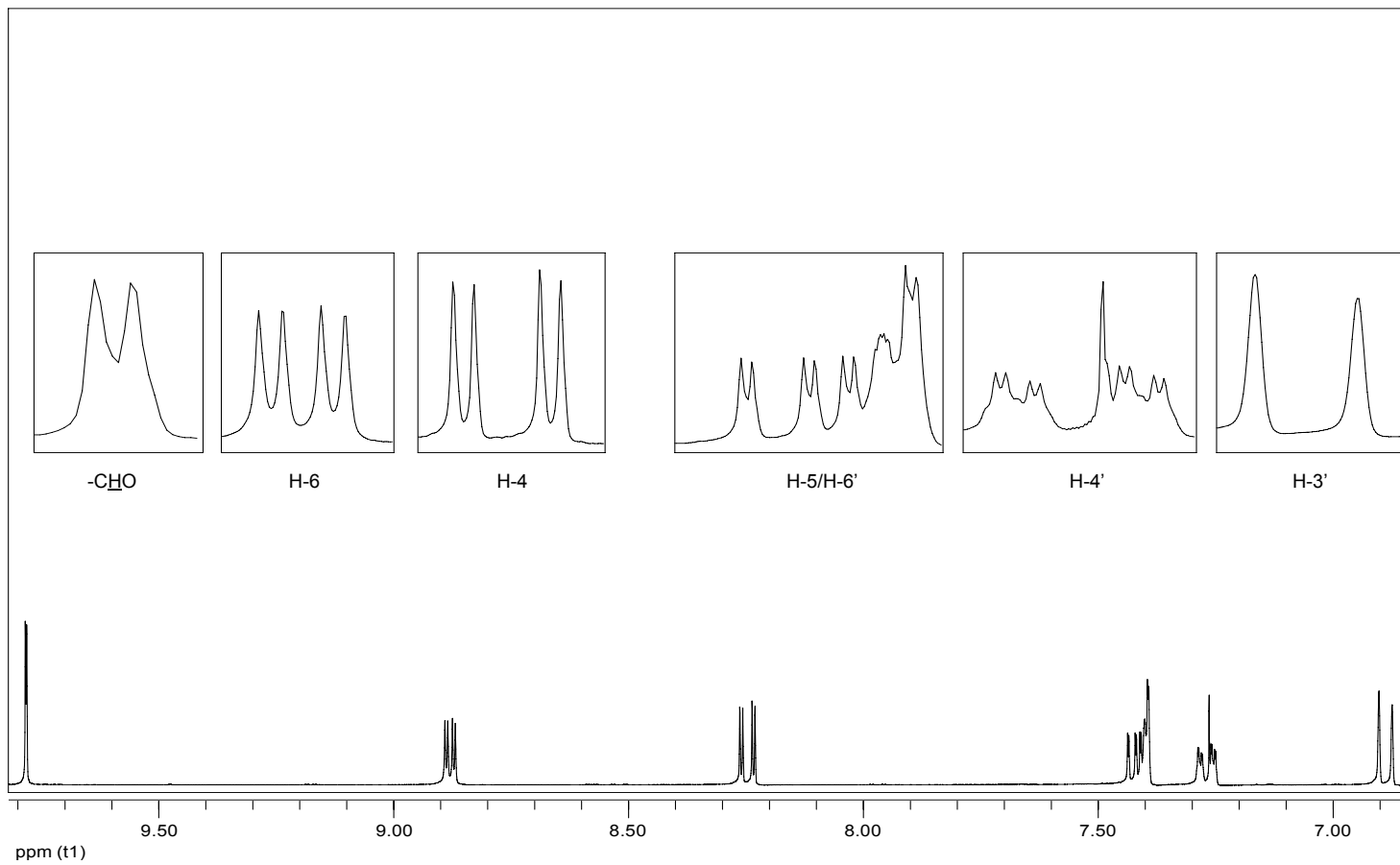


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8** (região compreendida entre 6,8 e 9,8 ppm).

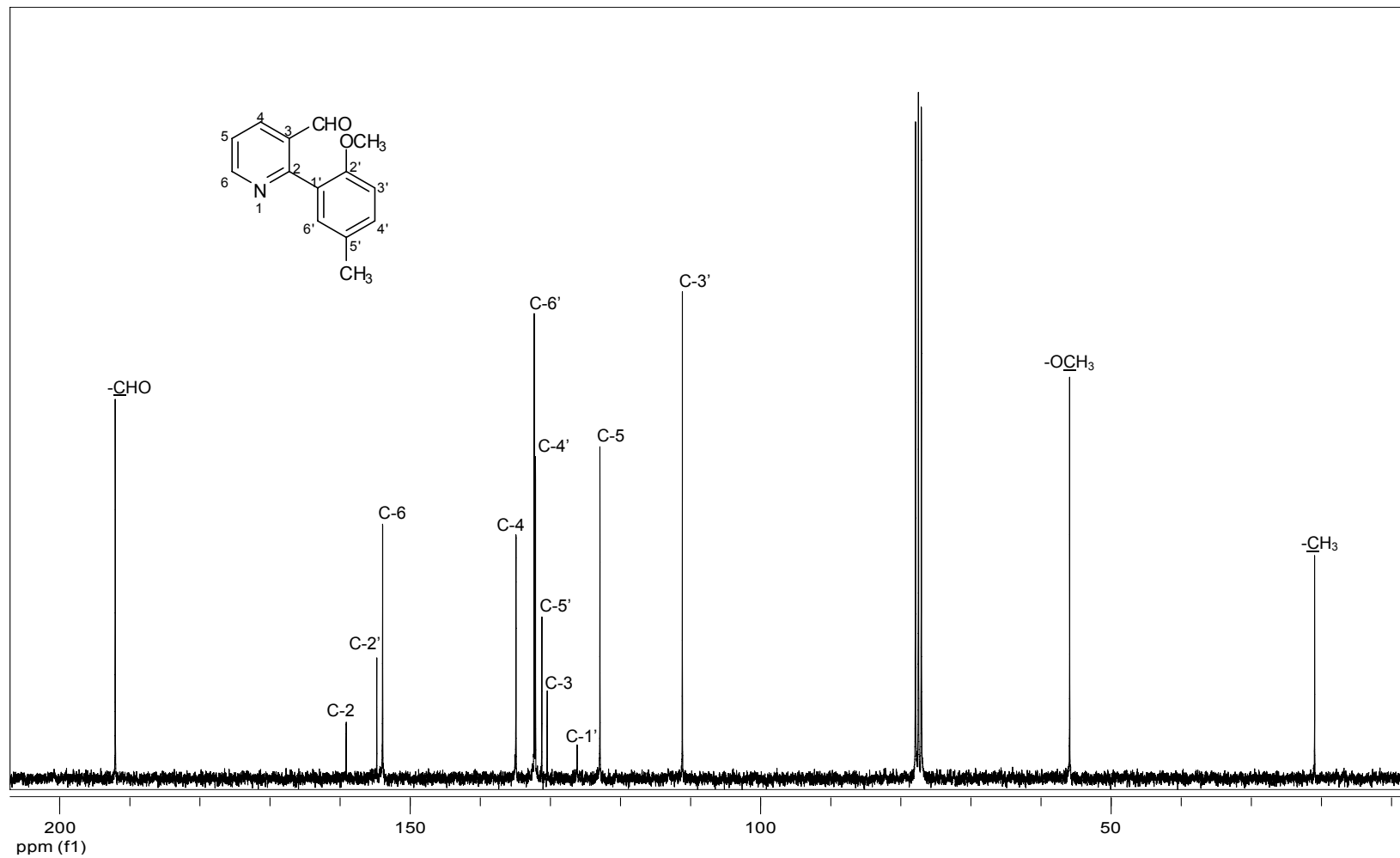


Figura 4. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8**.

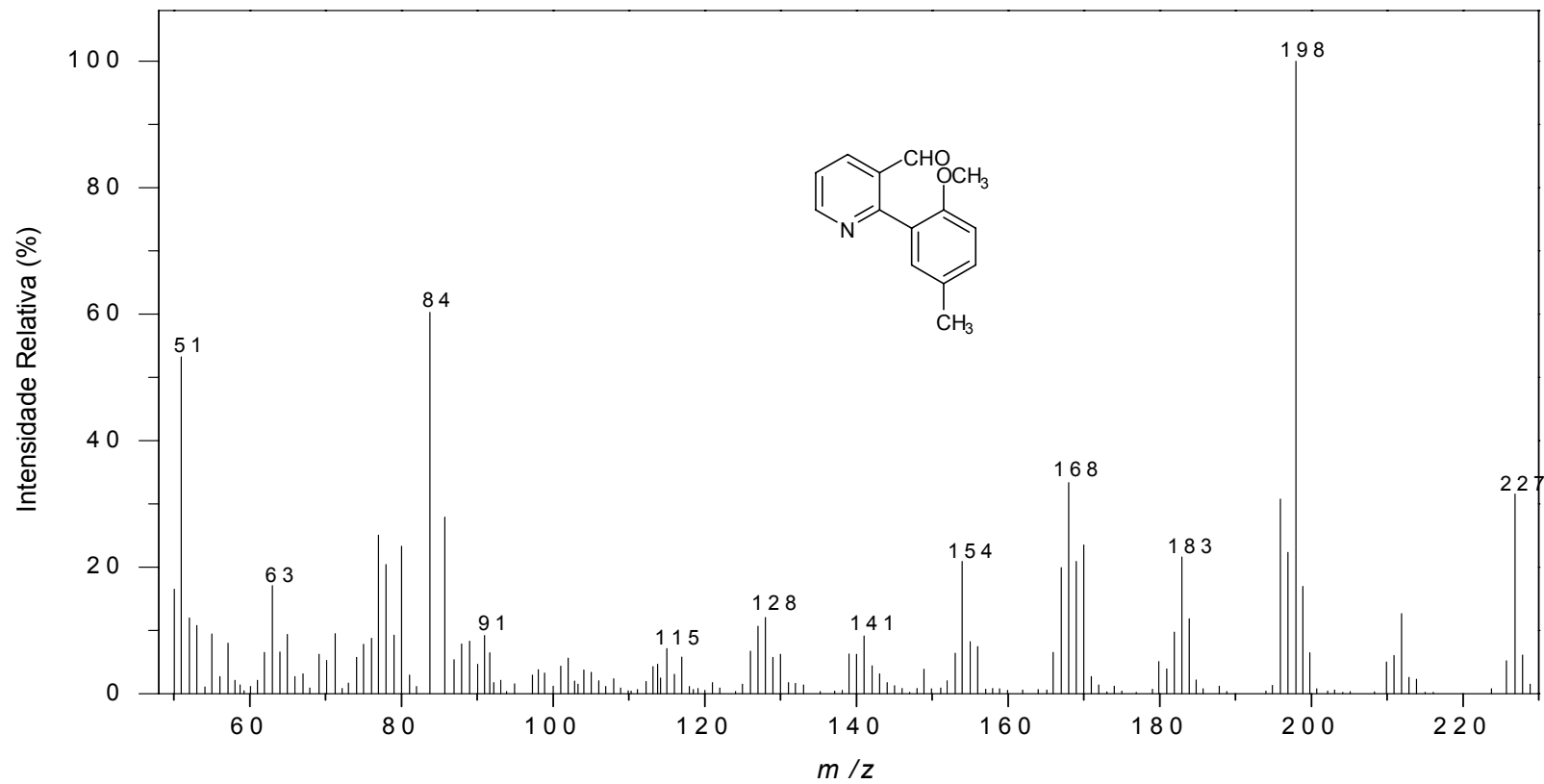


Figura 5. Espectro de massas do composto 8.

3.2. Oxidação dos aldeídos correspondentes a seus respectivos ácidos carboxílicos

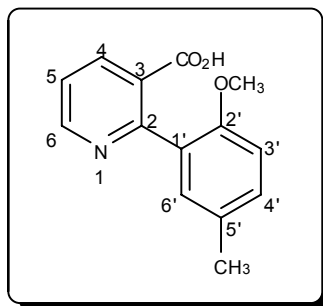
A próxima etapa da rota sintética envolvida na síntese dos análogos ao alternariol consistiu na oxidação dos aldeídos obtidos na etapa de acoplamento a seus respectivos ácidos carboxílicos, utilizando-se clorito de sódio como agente oxidante (condições de Kraus) (KRAUS e TASCHNER, 1980).

O ácido hipocloroso (HClO) produzido durante a reação pode interferir com o substrato ou produto, ou ainda reagir com o próprio reagente (ClO_2^-) para gerar ClO_2 , que pode apresentar efeito adverso durante a reação. Dessa forma, na metodologia original emprega-se um "agente sequestrante" dessas espécies contendo cloro, como o resorcinol ou o 2-metilbut-2-eno, buscando-se evitar reações secundárias indesejáveis. No entanto, no presente trabalho nenhum desses "sequestrantes" foi empregado, não sendo verificadas a formação de subprodutos ou a diminuição dos rendimentos.

A etapa de oxidação apresentou-se como a de mais fácil realização nesse trabalho. Todas as reações possibilitaram a obtenção dos produtos desejados com elevados rendimentos e sem a formação de subprodutos, sendo os ácidos carboxílicos obtidos facilmente purificados através de recristalização.

Todos os produtos obtidos nessa etapa foram devidamente caracterizados por espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas, sendo abordado aqui a caracterização do composto obtido a partir da oxidação do aldeído **8**, como exemplo, sendo o restante dos produtos caracterizados de forma semelhante.

Ácido 2-(2-metoxi-5-metilfenil)nicotínico [16]



A espectroscopia no infravermelho já fornece um forte indício da completa conversão do aldeído de partida, onde se verifica a ausência da principal banda de absorção característica desse grupo funcional (estiramento da ligação C-H do grupo carbonila em 2741 cm^{-1}). A análise do espectro no infravermelho para o composto **16** (Figura 6) permite verificar a presença de uma forte banda de absorção em 3538 cm^{-1} , característica de estiramento de ligação N-H, sugerindo que o composto se encontra na forma de íon dipolar (zwitterion). Outra banda de absorção bastante alargada é verificada entre 3322 e 2137 cm^{-1} característica de estiramentos simétrico e assimétrico de ligações $\text{N}^+\text{-H}$ de aminoácidos, o que fortalece a hipótese da forma zwitteriônica. Bandas provenientes do estiramento das ligações C-H de carbonos sp^3 e sp^2 são observadas em 3003 , 2963 e 2835 cm^{-1} . A forte banda de absorção em 1679 cm^{-1} , possivelmente referente à deformação angular da ligação $\text{N}^+\text{-H}$ é mais um indício da presença do íon dipolar (BARBOSA, 2007). Entretanto, essa banda de absorção também poderia ser atribuída ao estiramento da ligação C=O de ácidos carboxílicos, fato que dificulta uma afirmação mais concreta sobre a estrutura do composto. Nesse sentido ainda existe a possibilidade da existência de um equilíbrio entre a formas dipolar e de ácido carboxílico, que também deve ser considerado.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **16** apresentaram-se bastante similares aos do aldeído precursor. No espectro de RMN de ^1H (Figuras 7 e 8) verificou-se a presença de dois simpletos em δ 2,34 e 3,70, provenientes dos hidrogênios dos grupamentos $-\text{CH}_3$ e $-\text{OCH}_3$, respectivamente. Um duplete foi observado em δ 6,89, referindo-se ao

hidrogênio H-3', que acopla-se com H-4' com constante de acoplamento escalar igual a 8,4 Hz. Um duplo duplo duplete foi observado em δ 7,20, proveniente de H-4', que acopla-se com H-3' e H-6' com constantes de acoplamento de 8,4 e 2,4 Hz, respectivamente, além do acoplamento benzílico com os hidrogênios do grupamento $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$, com constante de acoplamento de 0,6 Hz. O sinal referente a H-6' mostrou-se como um multiplete em δ 7,23 – 7,26, como também foi verificado para o composto **8**. Em δ 7,46 foi observado o sinal referente a H-5, apresentado-se como um duplo duplete com constantes de acoplamento de 7,8 e 5,0 Hz, referindo-se aos acoplamentos com H-4 e H-6, respectivamente. Outros dois duplo dupletos foram observados acima de 8,0 ppm, provenientes dos hidrogênios H-4 e H-6. Em δ 8,22 verificou-se o sinal referente a H-4, que apresenta constantes de acoplamento escalar iguais a 7,8 e 1,8 Hz, provenientes dos acoplamentos com H-5 e H-6, respectivamente. Por fim, em δ 8,67 verificou-se o sinal proveniente de H-6, que acopla-se com H-5 com constante de acoplamento igual a 5,0 Hz e com H-4, com constante de acoplamento igual a 1,8 Hz. O sinal referente ao hidrogênio do grupamento O-H do ácido carboxílico não é verificado, uma vez que, como verificado através da espectroscopia no infravermelho, o composto possivelmente se encontra na forma zwitteriônica.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto (Figura 9) foram observados quatorze sinais. Dois desses sinais foram observados numa região de menor frequência do espectro, δ 20,7 e 55,7, correspondendo aos carbonos dos grupamentos $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ e $-\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$, respectivamente. Onze sinais foram observados na região compreendida entre 110,46 e 155,89 ppm, referindo-se aos onze átomos de carbono pertencentes aos anéis aromáticos. Por fim, o sinal proveniente do carbono do grupamento carboxila foi observado em δ 169,1.

O espectro de massas do composto (Figura 10) apresentou o pico do íon molecular em m/z igual a 243, como esperado. Um pico intenso foi observado em m/z igual a 198, correspondendo à perda de CO_2H ($M - 45$). Assim como verificado para o composto **8**, o espectro de massas do composto **16** também apresenta poucas fragmentações importantes,

condizente com a alta estabilidade da substância. Além do fragmento em m/z 198 aparecem como os mais intensos aqueles com m/z 51 e 84 (pico base).

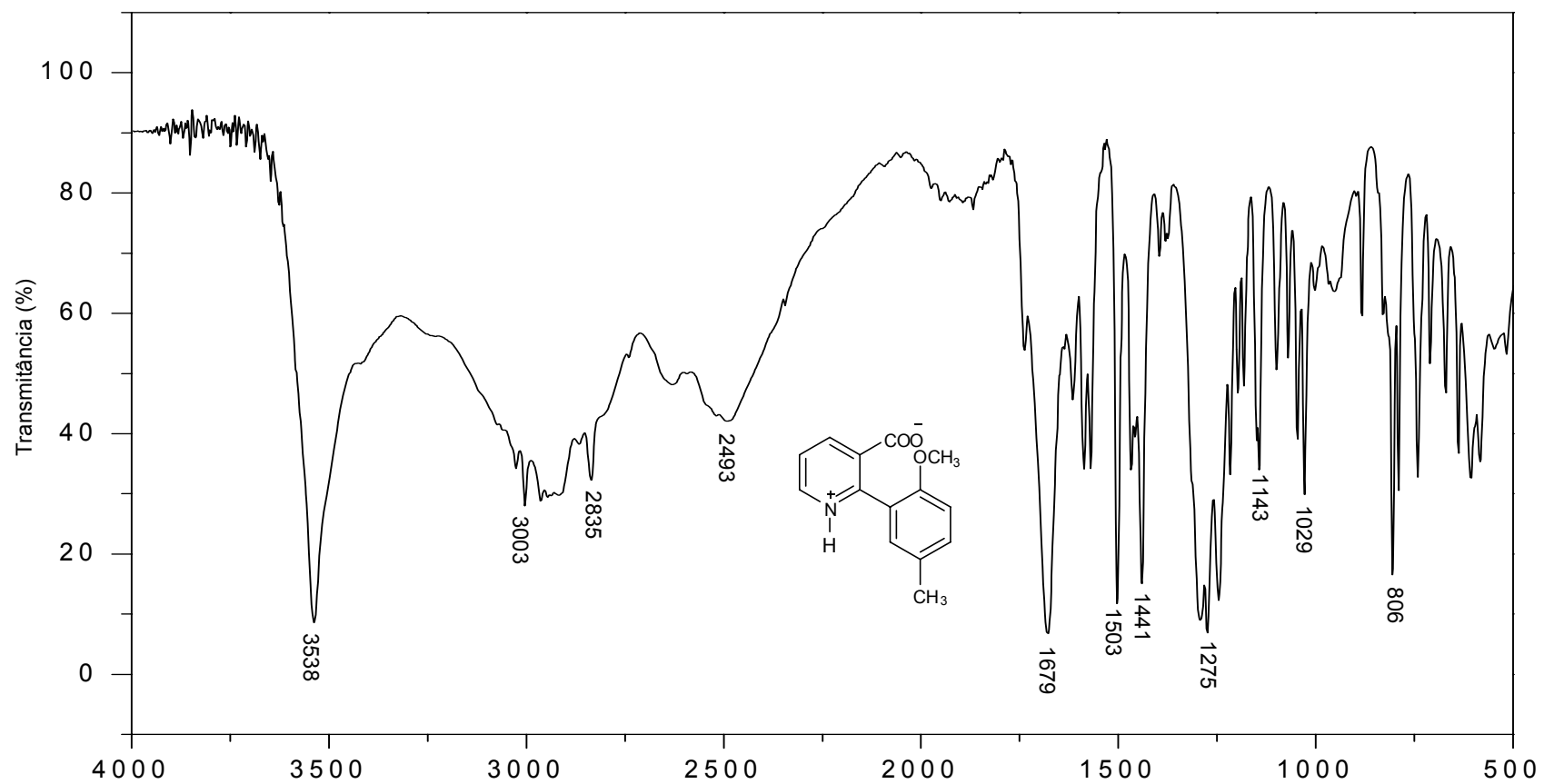


Figura 6. Espectro no infravermelho (KBr) do composto **16**.

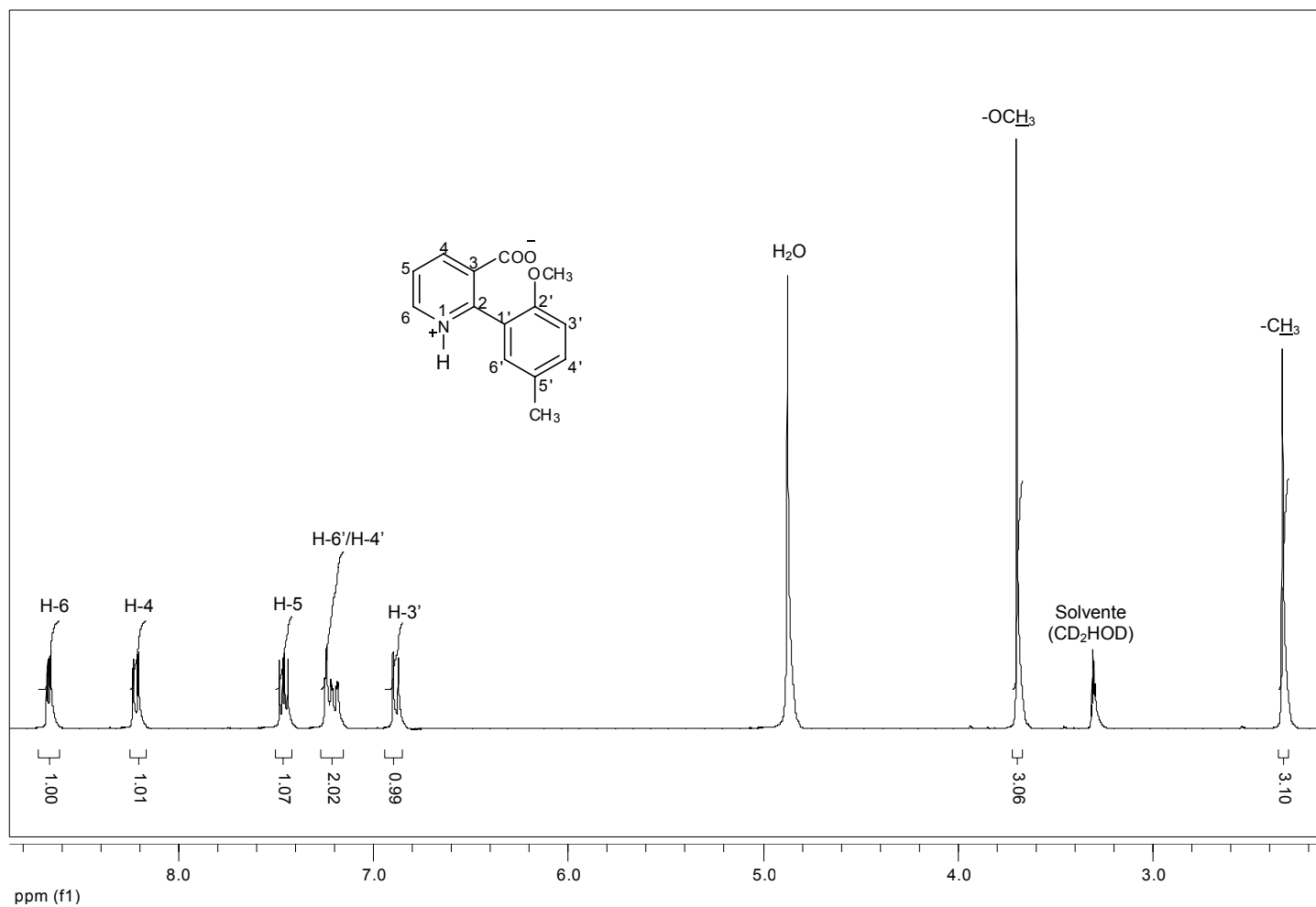


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) do composto **16**.

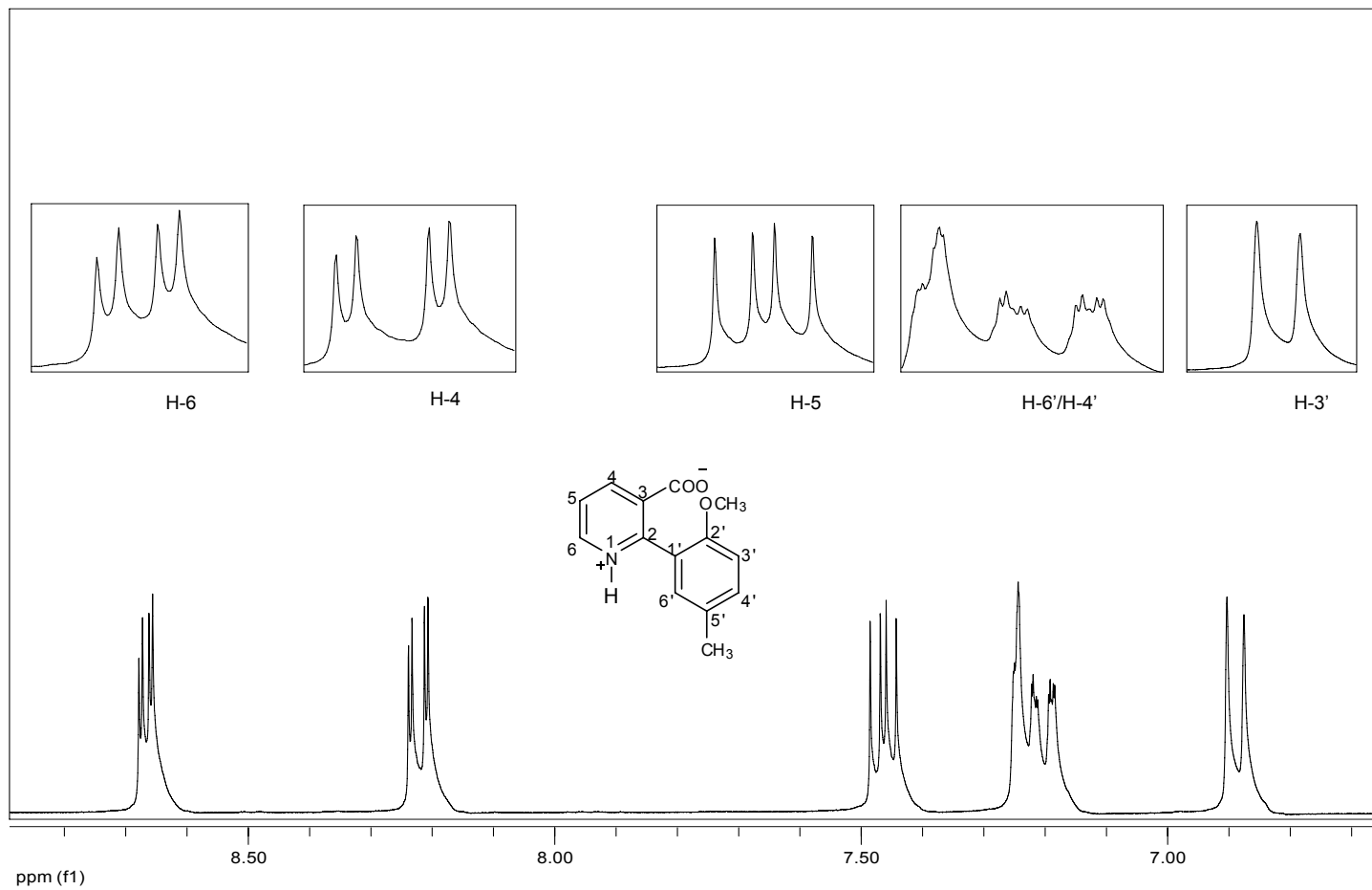


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) do composto **16** (região compreendida entre 6,8 e 8,7 ppm).

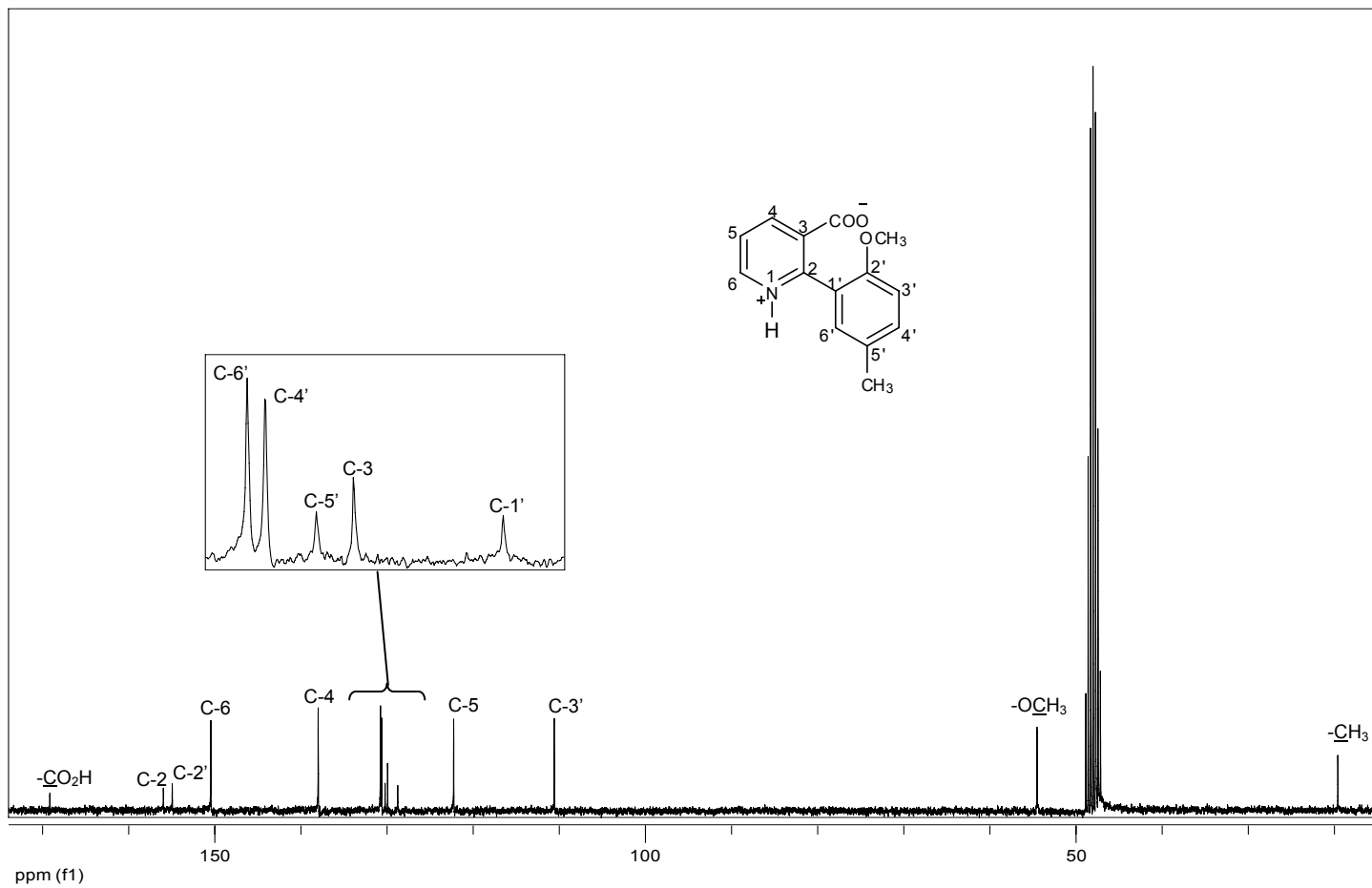


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) do composto 16.

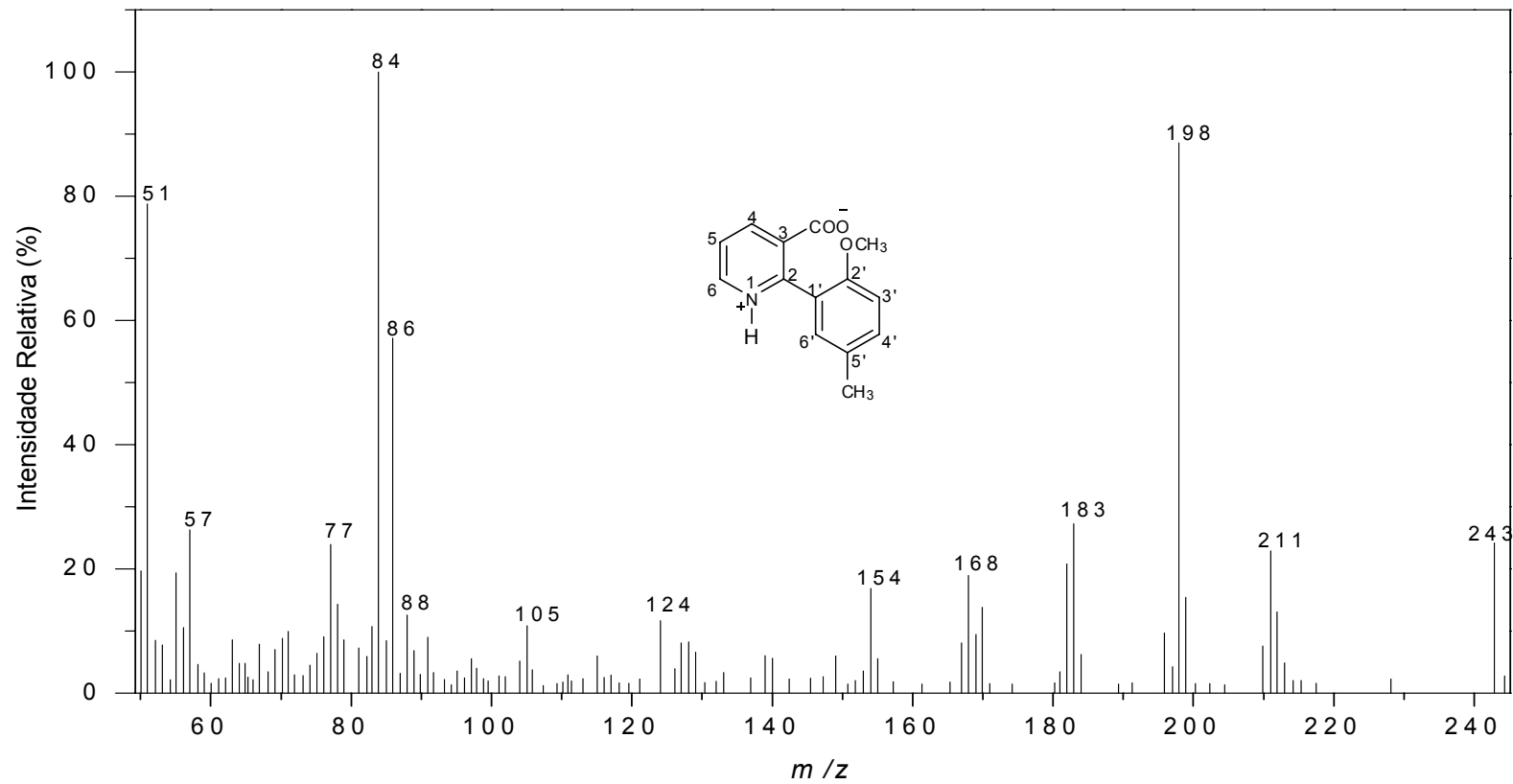


Figura 10. Espectro de massas do composto **16**.

3.3. Desproteção do grupamento metoxila e formação do anel lactônico

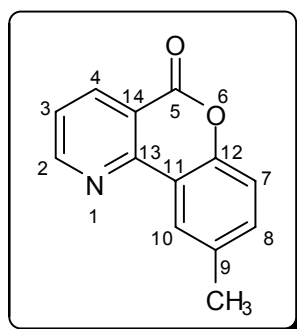
A terceira e última etapa da rota sintética proposta para a síntese dos análogos ao alternariol consistiu na desproteção dos grupamentos metoxila presentes nas bifenilas e subsequente formação do anel lactônico. Na síntese dos compostos **17** - **21** essa etapa foi realizada através da reação dos respectivos ácidos carboxílicos com tribrometo de boro (BBr_3), seguindo a metodologia empregada por Koch (2005) na síntese total do alternariol. Embora esse reagente exija uma série de cuidados no seu manuseio, uma vez que é rapidamente degradado na presença de umidade, essa reação apresentou rendimentos bastante satisfatórios, levando à formação de um único produto, sendo desnecessária sua purificação por cromatografia em coluna.

Na síntese dos compostos **22** - **23**, devido à indisponibilidade do tribrometo de boro, empregou-se a reação com ácido iodídrico (HI), sob aquecimento, como metodologia alternativa (JILANI, 2007). Apesar dessa metodologia ser de mais fácil execução quando comparada à empregada por Koch, não sendo necessária a utilização de atmosfera inerte e ambiente anidro, a elevada temperatura requerida na mesma pode resultar na degradação dos compostos de interesse, sendo um fator limitante de sua utilização.

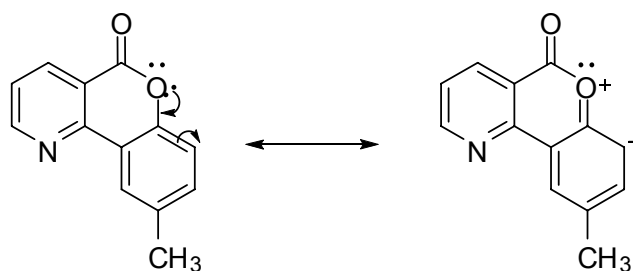
Todos os análogos sintetizados nessa etapa (compostos **17** - **23**) foram devidamente caracterizados através de espectroscopia na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas. O experimento de ressonância magnética nuclear em duas dimensões HETCOR também foi utilizado com o intuito de facilitar a atribuição dos sinais de carbono.

Como foi adotado para as duas etapas anteriores, será apresentado para essa etapa a caracterização detalhada de uma única substância, o análogo proveniente do composto **16**, sendo o restante dos compostos caracterizados de forma semelhante.

9-metil-5H-cromeno[4,3-b]piridin-5-ona [21]



No espectro no infravermelho do composto **21** (Figura 11) foi verificada a ausência da banda característica de ácidos carboxílicos na região entre 3300 e 2500 cm^{-1} , indicando a completa conversão do material de partida. Verificou-se também a presença de bandas em 3066 e 3004 cm^{-1} , provenientes do estiramento das ligações $=\text{C-H}$ presentes nos anéis aromáticos. A banda de absorção referente ao grupamento C=O foi observada em 1720 cm^{-1} , valor superior àquele apresentado pelo ácido carboxílico, condizente com o aumento da constante de força dessa ligação devido à ressonância entre os elétrons não-ligantes do átomo de oxigênio e da dupla ligação adjacente (Esquema 6). Dessa forma, o efeito indutivo retirador de elétrons do oxigênio é maior uma vez que este sustenta uma carga parcial positiva, fortalecendo, conseqüentemente, a ligação C=O (BARBOSA, 2007).



Esquema 6. Estruturas de ressonância para o composto **21**.

O espectro de RMN de ^1H do composto (Figuras 12 e 13) apresentou um total de sete sinais, sendo possível verificar a ausência do sinal referente aos hidrogênios do grupamento $-\text{OCH}_3$. Um simpleto foi observado em δ

2,47, integrado para 3 hidrogênios, correspondendo aos hidrogênios do grupamento $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$. Em δ 7,27 foi verificada a presença de um duplete distorcido, sobreposto ao sinal do clorofórmio, referente ao hidrogênio H-7. O sinal de H-8 aparece como um duplo duplo duplete, em δ 7,38, com constantes de acoplamento de 8,4, 2,1 e 0,6 Hz, provenientes dos acoplamentos desse hidrogênio com H-7, H-10 e com os hidrogênios do grupamento $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$, respectivamente. Um duplo duplete foi observado em δ 7,51, referindo-se a H-3, que acopla-se com H-4 ($J = 8,0$ Hz) e com H-2 ($J = 4,7$ Hz). Acima de 8,0 ppm são observados outros três sinais referentes aos hidrogênios H-10, H-4 e H-2. Como verificado nos espectros apresentados anteriormente, o sinal proveniente de H-10 também aparece como um multiplete em δ 8,35 - 8,37 ppm, devido ao acoplamento benzílico, que não se mostra bem resolvido. Em δ 8,61 observou-se o sinal de H-4, que se apresenta como um duplo duplete com constantes de acoplamento de 8,0 e 1,8 Hz, devido aos acoplamentos com H-3 e H-2. Por fim outro duplo duplete foi observado em δ 9,00, referente a H-2, com constantes de acoplamento de 4,7 Hz ($J_{2,3}$) e 1,8 Hz ($J_{2,4}$).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 14) observou-se o sinal referente ao carbono do grupamento $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ em δ 21,2 ppm. Como esperado, o sinal referente ao carbono do grupamento metoxila não se encontra presente. Compreendidos entre 118 e 156 ppm foram observados onze sinais provenientes dos carbonos pertencentes aos anéis aromáticos, condizente com a estrutura do composto. Em δ 161,5 é observado o sinal referente ao carbono do grupamento C=O.

A atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foi realizada através de cálculos de deslocamento químico e com o auxílio do espectro bidimensional HETCOR, para os sinais de carbono (Figura 15).

Assim como verificado para o ácido carboxílico precursor, composto **16**, o espectro de massas do análogo **21** (Figura 16) também apresentou o pico em m/z igual a 84 como o pico base. Outras fragmentações importantes são verificadas em m/z 51, 86 e 211 (pico do íon molecular).

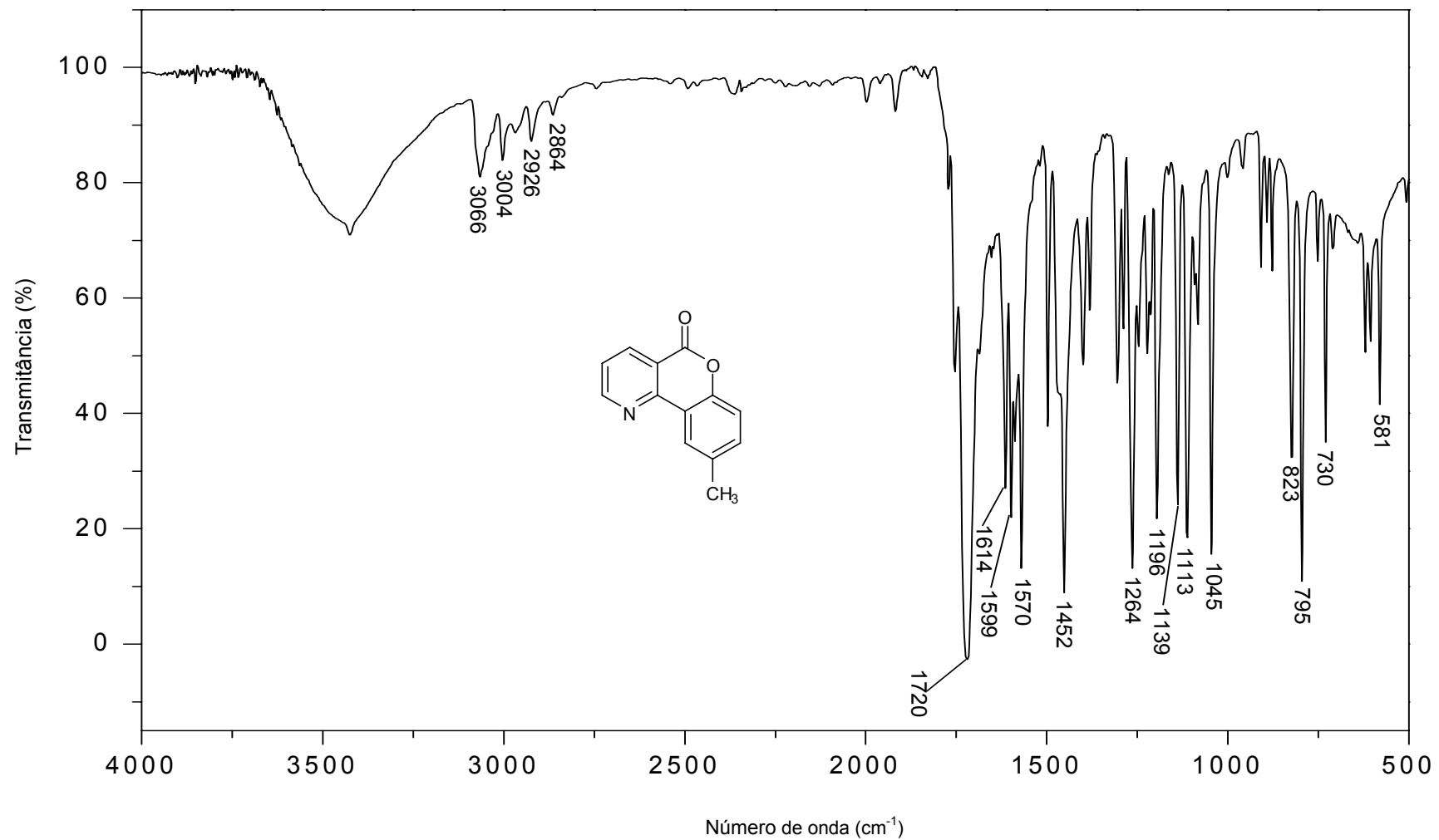


Figura 11. Espectro no infravermelho (KBr) do composto 21.

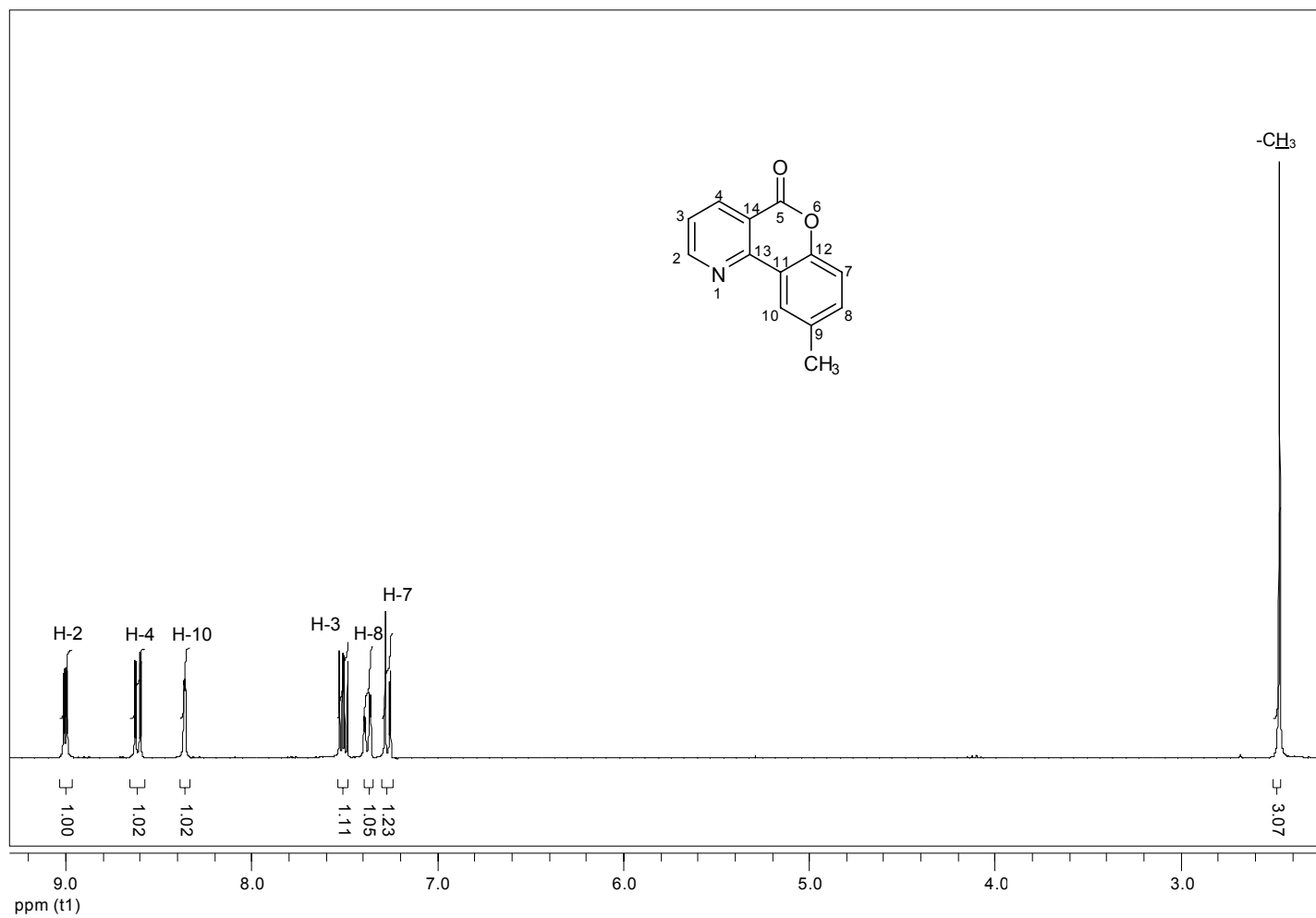


Figura 12. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **21**.

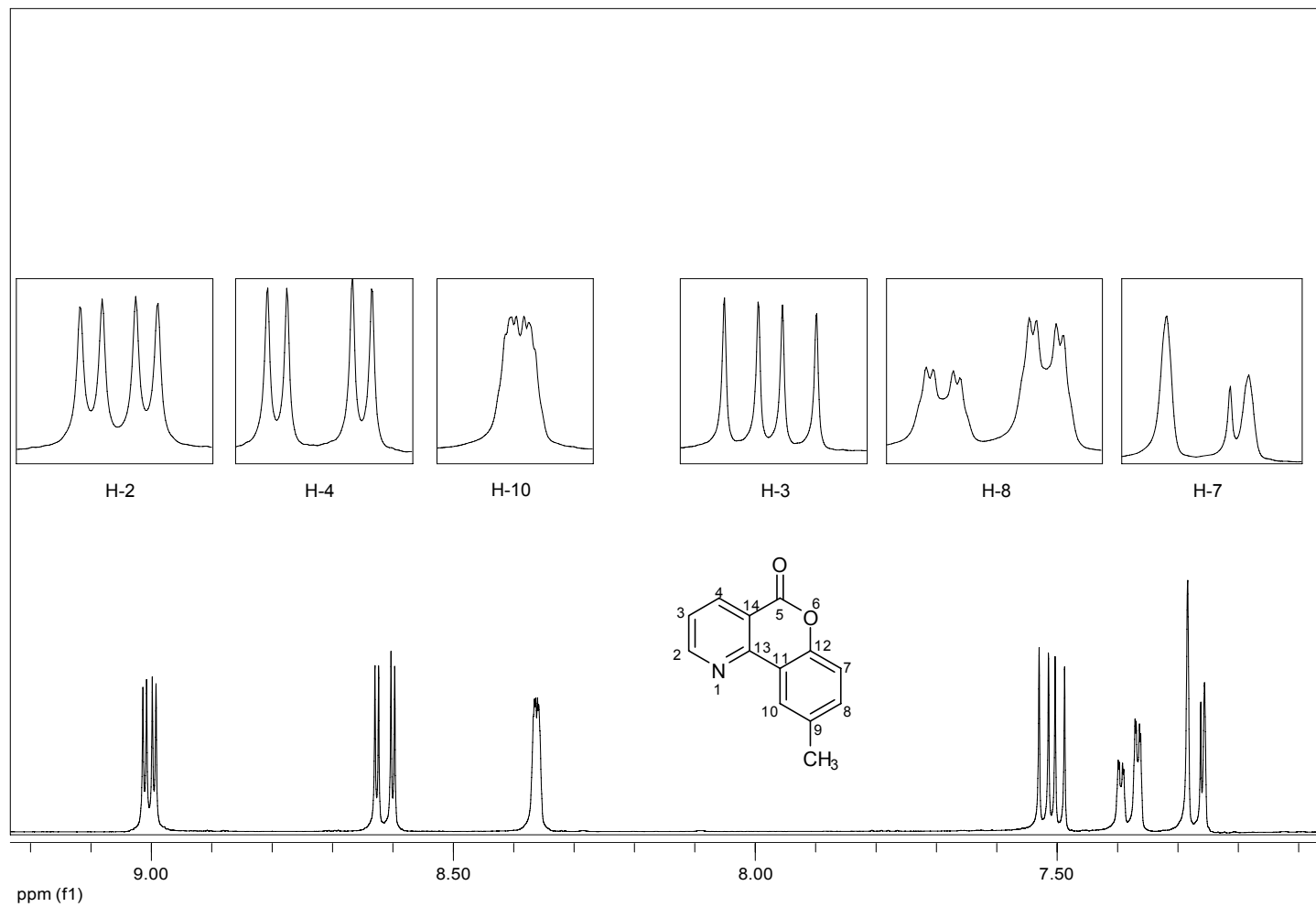


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **21** (região compreendida entre 7,2 e 9,1 ppm).

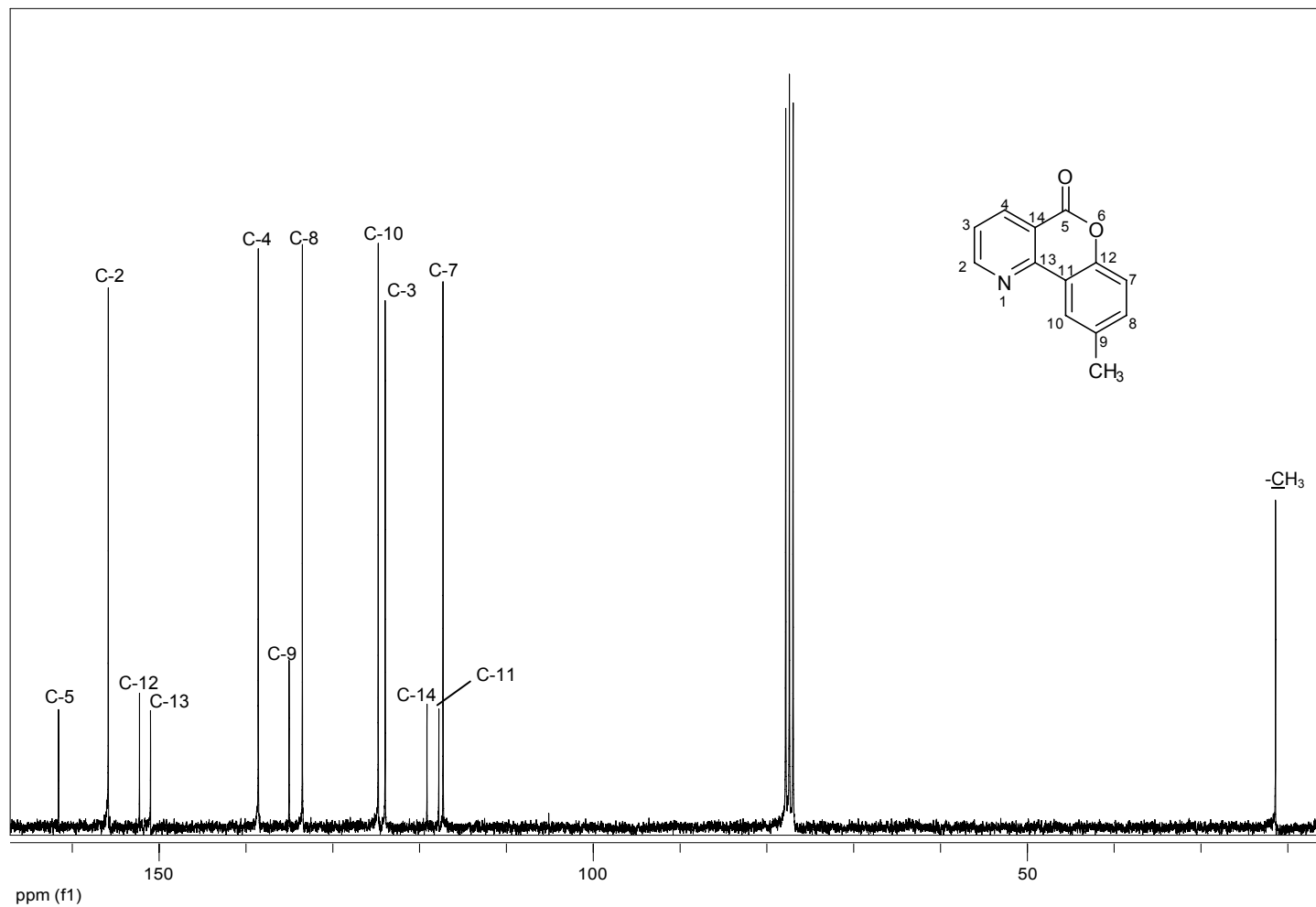


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 21.

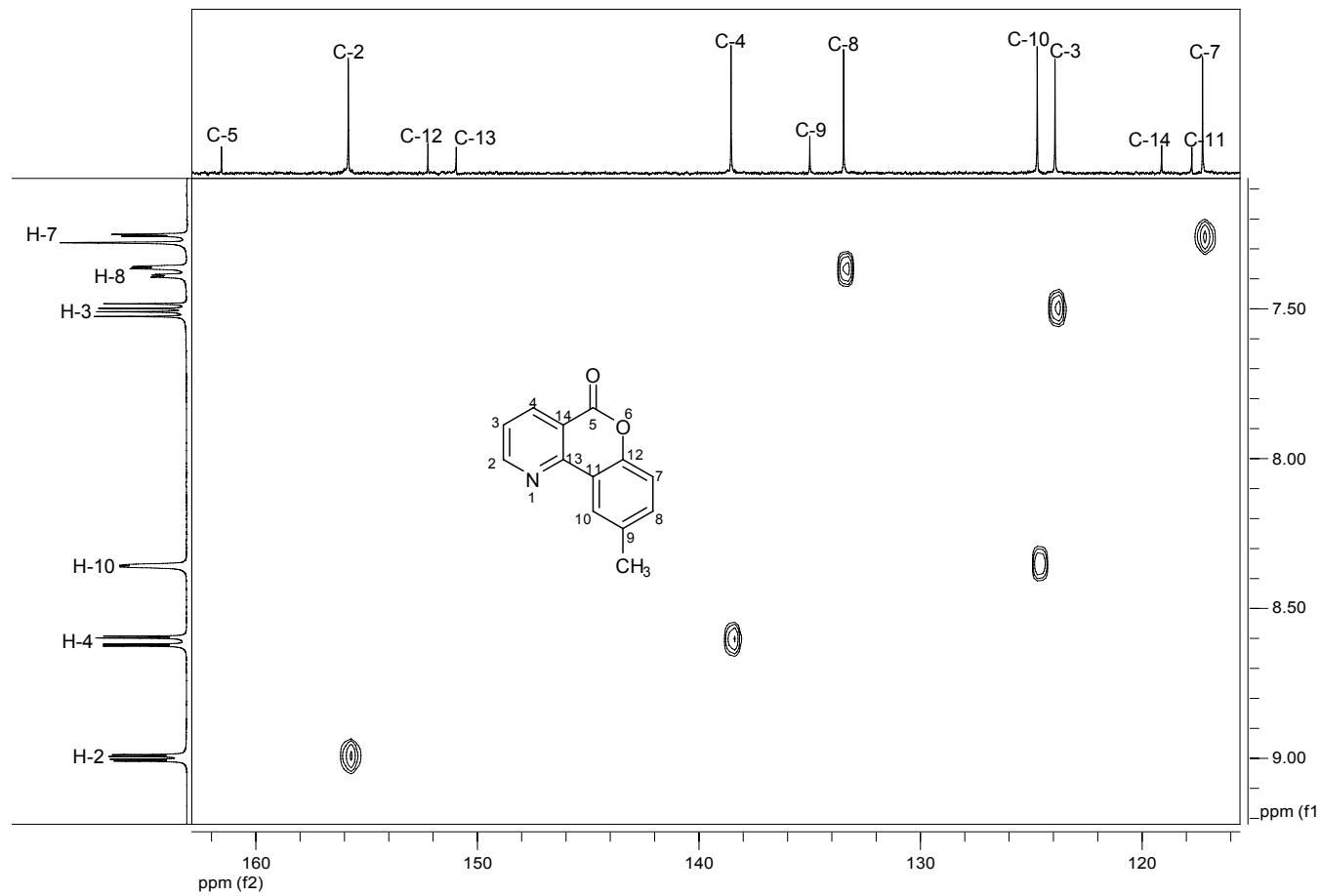


Figura 15. Mapa de contornos HETCOR do composto **21** (correlações entre carbonos e hidrogênios aromáticos).

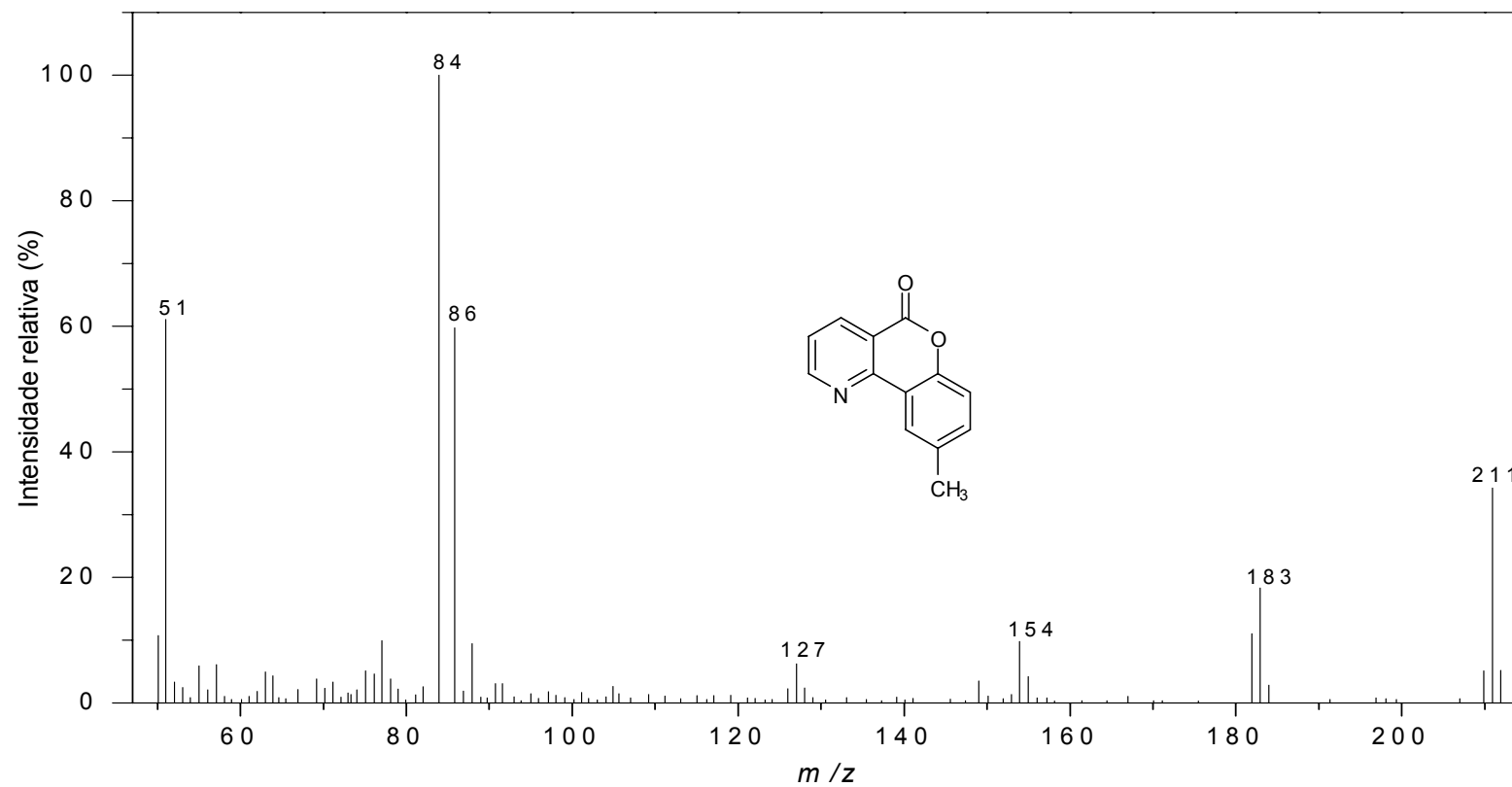
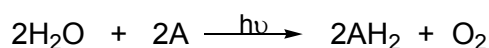


Figura 16. Espectro de massas do composto 21.

3.4. Atividade fitotóxica das benzopironas 17 - 21

A reação de Hill, verificada inicialmente por Robert Hill em 1937 tem como princípio a redução de determinadas substâncias na presença de cloroplastos isolados, quando os mesmos são iluminados. Hill verificou que, quando extratos contendo cloroplastos são iluminados na presença de determinadas substâncias, ocorre a liberação de oxigênio (NELSON e COX, 2002). Essas substâncias, como o ferricianeto de potássio, o corante 2,6-diclorofenolindolfenol e ferrioxalato de potássio, atuam como receptores não naturais de elétrons e são reduzidas, na presença de água, segundo a equação química:



em que A é um receptor artificial de elétrons.

O processo representado pela equação acima é conhecido como reação de Hill, e os aceptores artificiais de elétrons são denominados reagentes de Hill.

O progresso da reação de Hill pode ser monitorado empregando-se um eletrodo capaz de determinar a quantidade de oxigênio liberada durante a reação ou ainda através de métodos espectrofotométricos. O acompanhamento através do método espectrofotométrico é possível uma vez que os reagentes de Hill apresentam coloração característica quando em solução e sua redução provoca alteração na coloração dos sistemas em estudo, que tem sua intensidade diminuída à medida que a reação se processa. Assim, quando suspensões de cloroplastos são suplementadas com um reagente de Hill e iluminadas, observa-se a mudança de coloração do sistema, que pode ser monitorada espectrofotometricamente.

Os compostos **17 - 21** foram submetidos a ensaios biológicos a fim de se verificar sua capacidade em interferir ou não no transporte de elétrons, dirigido pela luz, da água para o acceptor não-biológico ferricianeto de potássio ($\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$), na presença de cloroplastos fotossinteticamente ativos isolados de espinafre (*Spinacia oleracea*) (reação de Hill). A reação

de Hill tem sido utilizada para avaliar a habilidade que substâncias possuem de interferir ou não na fotossíntese porque substâncias que inibem essa reação geralmente provocam inibição do processo de fotossíntese em plantas e podem ser consideradas como estruturas-modelo para o desenvolvimento de novos herbicidas (HANSCH e LEO, 1995).

Os ensaios foram realizados nas concentrações de 10, 20, 50 e 100 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Os resultados obtidos encontram-se apresentados na Figura 17.

Comparando os valores de ID_{50} (dose necessária para inibir 50% da taxa de transporte de elétrons) apresentados na Figura 17 é possível verificar que os compostos halogenados (**18**, **19** e **20**) apresentam uma maior atividade quando comparados aos compostos contendo como substituinte o grupamento metila (**17** e **21**). Tal fato pode estar diretamente relacionado à maior polaridade dos mesmos, uma vez que os testes são realizados em meio aquoso e a solubilidade dos compostos nesse meio é um fator extremamente importante para que estes possam interagir com as substâncias presentes na cadeia transportadora de elétrons.

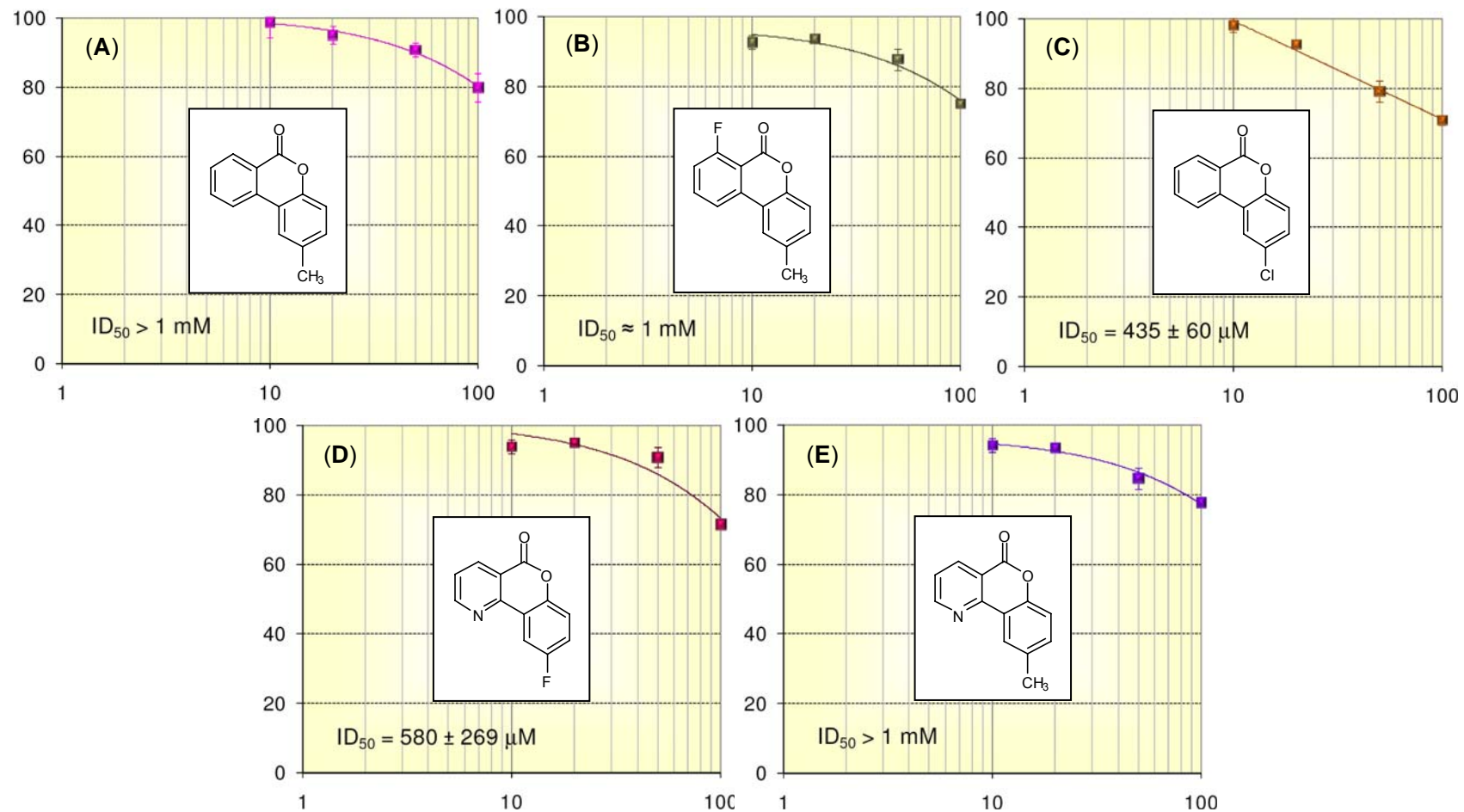


Figura 17. Efeito dos compostos 17 (A), 18 (B), 19 (C), 20 (D) e 21 (E) sobre o transporte de elétrons em cloroplastos isolados de espinafre. O eixo x representa a concentração utilizada nos ensaios e o eixo y representa a atividade dos compostos (% do controle).

Outro fato que corrobora com essa hipótese é a elevada atividade apresentada por um composto bastante similar ao análogo **19**, sintetizado anteriormente no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos da Universidade Federal de Viçosa, que apresenta ID_{50} de $12,8 \pm 3,0 \mu\text{M}$ (GERALDO, 2008) (Figura 18).

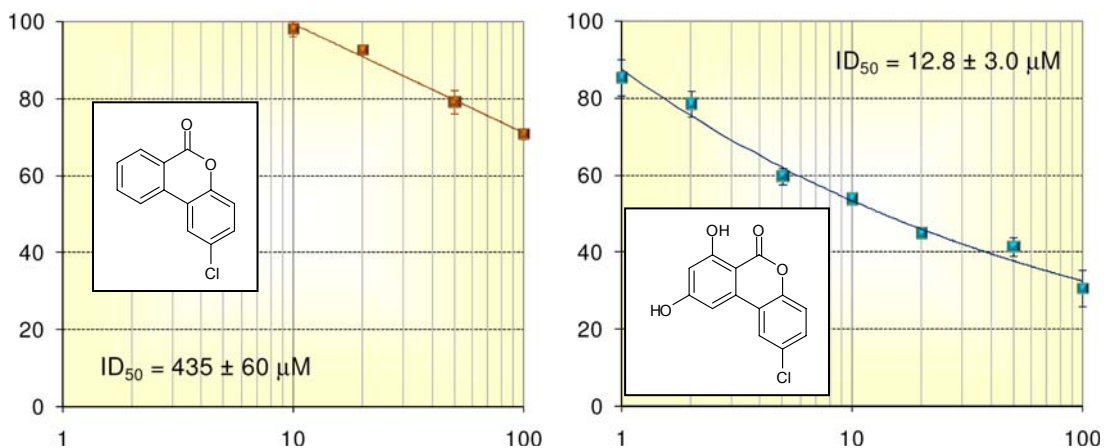


Figura 18. Comparação entre as atividades exibidas pelo análogo **19** e o composto 2-cloro-7,9-diidroxi-6H-benzo[c]cromen-6-ona.

A presença dos grupamentos hidroxila parece ser um fator fundamental para a atividade exibida por esse composto uma vez que, com excessão desses substituintes, as estruturas são idênticas.

4. CONCLUSÕES

O presente trabalho possibilitou a síntese de sete benzopironas análogas ao produto natural alternariol através da rota sintética proposta. Os sete compostos finais, assim como os intermediários obtidos em cada etapa foram completamente caracterizados do ponto de vista químico.

Todas as etapas envolvidas na rota sintética empregada apresentaram rendimentos satisfatórios, com exceção da utilização do ácido iodídrico, que levou a rendimentos bastante inferiores àqueles obtidos quando se empregou tribrometo de boro, levando até mesmo à degradação do intermediário **12**, fato que impossibilitou a obtenção do oitavo análogo.

Através da espectroscopia de RMN de ^1H foi possível observar acoplamentos a longas distâncias até então inesperados, da ordem de 0,6 Hz, entre hidrogênios dos anéis aromáticos e grupamentos $-\text{CH}_3$ e CHO .

A espectroscopia no infravermelho apresentou fortes indícios de que os ácidos carboxílicos derivados de anéis piridínicos apresentam-se na forma de íon dipolar (zwitteriônica).

Embora os compostos sintetizados não tenham apresentado atividade comparável à de compostos comerciais, foi possível verificar uma moderada inibição no transporte de elétrons através da reação de Hill, indicando a possibilidade de utilização desses compostos como modelos para o desenvolvimento de novos compostos com atividade herbicida.

Uma comparação entre os valores de ID_{50} do composto **19** (mais ativo dentre os sintetizados) e o 2-cloro-7,9-diidroxi-6*H*-benzo[*c*]cromen-6-ona, sintetizado anteriormente no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, (435 ± 60 e $12,8 \pm 3,0 \mu\text{M}$, respectivamente) revela que a presença de hidroxilas na estrutura base é fator fundamental para a atividade dessa classe de compostos. Dessa forma, como perspectivas futuras para a continuação desses estudos, sugere-se a síntese de novos análogos ao alternariol mantendo-se esses substituintes no esqueleto principal e variando-se o padrão de substituição nas demais posições dos anéis aromáticos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANCTIL, E.J.-G.; SNIIECKUS V. The directed ortho metalation-cross coupling symbiosis. Regioselective methodologies for biaryls and heterobiaryls. Deployment in aromatic and heteroaromatic natural product synthesis. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 653, p. 150-160, 2002.

BARBOSA, L.C.A. *Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*. Viçosa: Editora UFV, 2007, 189p.

BARBOSA, L.C.A.; MALTHA, C.R.A.; DEMUNER, A.J.; FILOMENO, C.A.; SILVA, A.A. Síntese de novos herbicidas derivados do 1,2 α ,4 α ,5-tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona. *Quimica Nova*, v. 27, p. 241-246, 2004.

BARTHE, P.; PUJADE-RENAD. V.; BRETON, F.; GARGANI, D.; THAI, R.; ROUMESTAND, C.; LAMOTTE, F. Structural analysis of cassiicolin, a host-selective protein toxin from *Corynespora cassicola*. *Journal of Molecular Biology*, v. 367, p. 89-101, 2007.

CHEN, S.; YIN, C.; DAI, X.; QIANG, S.; XU, X. Action of tenuazonic acid, a natural phytotoxin, on photosystem II of spinach. *Environmental and Experimental Botany*, v. 62, p. 279-289, 2008.

DEMUNER, A.J.; BARBOSA, L.C.A.; VEIGA, T.A.M.; BARRETO, R.W.; KING-DIAZ, B.; LOTINA-HENNSEN, B. Phytotoxic constituents from *Nimbya alternantherae*. *Biochemical Systematics and Ecology*, v. 34, p. 790-795, 2006.

DEMUNER, A.J.; BARBOSA, L.C.A.; VELOSO, D.P. New 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one derivatives with plant growth regulatory activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 46, p. 1173-1176, 1998.

DUKE, S.O.; DAYAN, F.E.; ROMAGNI, J.G.; RIMANDO, A.M. Natural products as sources of herbicides: current status and future trends. *Weed Research*, v. 40, p. 99 -111, 2000.

FERRI, M.V.W.; VIDAL, R.A. Controle de plantas daninhas com herbicidas cloroacetamidas em sistemas convencional e de semeadura direta. *Planta Daninha*, v. 21, p. 131-136, 2003.

GERALDO, G.C. *Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de análogos ao alternariol*. Viçosa-MG: Dissertação UFV (Mestrado em agroquímica) – Universidade Federal de Viçosa, 2008. 93p.

GOOSSEN, L.J.; RODRIGUEZ, N.; MELZER, B.; LINDER, C.; DENG, G.; LEVY, L.M. Biaryl synthesis via Pd-catalyzed decarboxylative coupling of aromatic carboxylates with aryl halides. *Journal of the American Chemical Society*, v. 129, p. 4824-4833, 2007.

HALL, D.O. *Fotossíntese*. São Paulo: EPU, 1980. 89 p.

HANSCH, C.; LEO, A. *Exploring QSAR- Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology*. Washington, DC: ACS Professional Reference Book, 1995. 557 p.

<http://www.sindag.com.br/upload/ApresentacaoCTIAjan-setembro08.ppt#3>
(acessado em 14 de novembro de 2008).

JILANI, J.A. A One-Pot Synthesis of 8-Amino-1-methoxy-6H-dibenzo[b,d]pyran-6-one. *Chemical Paper*, v. 61, p. 410-412, 2007.

KOCH, K.; PODLECH, J.; PFEIFFER, E.; METZLER, M. Total synthesis of alternariol. *Journal of Organic Chemistry*, v. 70, p. 3275-3276, 2005.

KRÁLOVÁ, J.; HAJŠLOVÁ, J.; POUSTKA, J.; HOCHMAN, M.; BJELKOVÁ, M.; ODSTRČILOVÁ, I. Occurrence of alternaria toxins in fibre flax, linseed,

and peas grown in organic and conventional farms: monitoring pilot study. *Czech Journal of Food Sciences*, v. 24, p. 288-296, 2006.

KRAUS, G.A.; TASCHNER, M.J. Model Studies for the Synthesis of Quassinoids. 1. Construction of the BCE Ring System. *Journal of Organic Chemistry*, v. 45, p. 1175-1176, 1980.

LAMOTTE, F.; DUVIAU, M.P.; SANIER, C.; THAI, R.; PONCET, J.; BIEYSSE, D.; BRETON, V.; PUJADE-RENAUD, V. Purification and characterization of cassiicolin, the toxin produced by *Corynespora cassiicola*, causal agent of the leaf fall disease of rubber tree. *Journal of Chromatography B*, v. 849, p. 357-362, 2007.

LLOYD-WILLIAMS, P.; GIRALT, E. Atropisomerism, biphenyls and the Suzuki coupling: peptide antibiotics. *Chemical Society Reviews*, v. 30, p. 145-157, 2001.

MARTIN, R.; BUCHWALD, S.L. Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands. *Accounts of Chemical Research*, v. 41, p. 1461-1473, 2008.

MIYaura, N.; SUZUKI, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chemical Reviews*, v. 95, p. 2457-2483, 1995.

NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger Princípios de Bioquímica*. São Paulo: Sarvier, 2002. 975 p.

PENA, M.A.; SESTELO, J.P.; SARANDESES, L.A. Palladium-catalyzed aryl-aryl cross-coupling reaction using *ortho*-substituted arylindium reagents. *Journal of Organic Chemistry*, v. 72, p. 1271-1275, 2007.

PEREIRA, J.M.; BARRETO, R.W. Additions to the mycobiota of the weed *Lantana camara* (Verbenaceae) in southeastern Brazil. *Mycopathologia*, v. 151, p. 71-80, 2000.

POMELLA, A.W.V.; BARRETO, R.W. CHARUDATTAN, R. *Nimbya alternantherae* a potential biocontrol agent for alligatorweed, *Alternanthera philoxeroides*. *BioControl*, v. 52, p. 271-288, 2007.

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*, v. 28, p. 605-609, 2005.

SILVA, A.A.; SILVA, J.F. *Tópicos em manejo de plantas daninhas*. Viçosa: Editora UFV, 2007, 365p.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 6ª ed. Rio de Janeiro: LTC - Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2000, 460p.

SUZUKI, A. Cross-coupling reactions via organoboranes. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 653, p. 83-90, 2002.

ULLAH, E.; APPEL, B.; FISCHER, C.; LANGER, P. Synthesis of 7-hydroxy-6H-benzo[c]chromen-6-ones based on a '[3+3] cyclization/domino retro-Michael-aldol-lactonization' strategy. *Tetrahedron*, v. 62, p. 9694-9700, 2006.

VILA-AIUB, M.M.; GHERSA, C.M. Building up resistance by recurrently exposing target plants to sublethal doses of herbicide. *European Journal of Agronomy*, v. 22, p. 195-207, 2005.

VISCHETTI, C.; ESPOSITO, A. Degradation and transformation of a potential natural herbicide in three soils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 47, p. 3901-3904, 1999.

VYVYAN, J.R. Allelochemicals as leads for new herbicides and agrochemicals. *Tetrahedron*, v. 58, p. 1631-1646, 2002.