

FERNANDA DA CONCEIÇÃO MORAES

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE DERIVADOS DA
LUMISSANTONINA**

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
2013**

Ficha catalográfica preparada pela Seção de Catalogação e
Classificação da Biblioteca Central da UFV

T

M827s
2013
Moraes, Fernanda da Conceição, 1987-
Síntese e avaliação da atividade herbicida de derivados da
lumissantonina / Fernanda da Conceição Moraes. – Viçosa, MG,
2013.
xvii, 125f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f.88-91.

1. Herbicidas. 2. Lactonas. 3. Amidas. 4. Síntese orgânica.
I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química.
Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 632.954

FERNANDA DA CONCEIÇÃO MORAES

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE DERIVADOS DA
LUMISSANTONINA**

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: 30 de Julho de 2013

Prof. Sergio Antonio Fernandes

Prof. Antônio Jacinto Demuner
(Coorientador)

Prof. Gaspar Diaz Muñoz

Prof. Milton Edgar Pereira Flores

Prof. Elson Santiago de Alvarenga
(Orientador)

Dedico a Deus, a meus pais João e Dôra, à minha irmã Flávia e ao Marlon, essenciais em minha vida.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus por ter me amparado em todos os momentos dessa jornada, me proporcionando saúde, fé e muita força, nunca permitindo que eu desistisse.

Aos meus amados pais, e à minha amada irmã Flávia, por todos os ensinamentos de vida, pelo amor sem limites, por sempre acreditarem nos meus sonhos, pelo apoio e pela dedicação incansável.

Ao meu amado Marlon, pelo companheirismo, pelo amor e pela paciência. Ao Monteiro, Elza, Carla e ao pequeno Higor, obrigada pela força e pelo carinho.

Ao professor Elson Santiago de Alvarenga, pelo incentivo, pela dedicação na orientação, por me ensinar a ser mais calma e confiante.

Às amigas Aline e Maísa, que mesmo distantes nunca deixaram de fazer parte da minha vida, me apoiando, me ouvindo e aconselhando.

Às minhas queridas amigas Gabi e Milena, pela dedicação, paciência, amizade, pela incansável ajuda e por tudo que me ensinaram.

Aos “irmãos de laboratório”, Simone, Alex, Kariny, Suélen e Juran, obrigada pela convivência diária, pela confiança e por todo aprendizado.

Às meninas da República Adota pela convivência, em especial à Nayara pela paciência e por estar sempre do meu lado me fazendo sorrir quando eu mais necessitava.

Aos amigos do LABQUIL, Emiliana, Antônio, Carlos, Giovanna, por todo aprendizado e pela convivência. Em especial ao amigo Éder que nunca mediu esforços para me ajudar, incentivar e me direcionar.

Aos amigos do LASA, Jodieh e Ulisses, pelo incentivo e agradável companhia.

Às amigas da QUI/07, Milene, Fernandinha e Aninha, pela força e pelo incentivo.

Às amigas de JM, em especial, Polly, Nay e Mayara pelos anos de amizade e por entenderem a minha ausência.

Aos técnicos do Departamento de Química, Cristiane, José Luiz e Márcio pela aquisição dos espectros e pela disponibilidade.

Aos professores que participaram da minha banca avaliadora, Sérgio, Demuner, Milton e Gaspar, obrigada pelas sugestões e pelo direcionamento.

À Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Química e ao Laboratório de Síntese de Agroquímicos (LASA), pela oportunidade de realização deste trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudo.

E a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE TABELAS	xiii
LISTA DE ESQUEMAS	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS	xv
RESUMO.....	xvi
ABSTRACT	xvii
INTRODUÇÃO GERAL	1
CAPÍTULO 1: SÍNTESE DE DERIVADOS DA LUMISSANTONINA	3
1.1. INTRODUÇÃO	3
1.1.1 Lactonas Sesquiterpênicas	3
1.1.2 Amidas: síntese e atividades biológicas	7
1.2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
1.2.1.1 Cromatografia em Camada Delgada (CCD)	9
1.2.1.2 Separação cromatográfica em coluna	9
1.2.2. Caracterização estrutural das substâncias	9
1.2.2.1. Espectrometria no Infravermelho	9
1.2.2.2. Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear	9
1.2.2.3. Espectrometria de Massas	10
1.2.2.4. Temperatura de Fusão	10
1.2.3. Tratamento de Solventes	10
1.2.3.1. Secagem da acetonitrila	10
1.2.3.2. Secagem do éter dietílico	10
1.2.4. Procedimentos de síntese	11
1.2.4.1. Síntese da Lumissantonina (2).....	11
1.2.4.2. (3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aS</i> ,5 <i>bR</i> ,8 <i>bS</i>)-3,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> -trimetiloctaidro-2 <i>H</i> -ciclopenta[2,3] ciclopropa[1,2- <i>g</i>]benzofuran-2,6(3 <i>H</i>)-diona (3).....	12
1.2.4.3. (3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aS</i> ,5 <i>bR</i> ,6 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> ,7 <i>cS</i>)-3,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> -trimetiloctaidro-2 <i>H</i> -oxireno [2'',3'':4',5']ciclopenta[1',2':2,3]ciclopropa[1,2- <i>g</i>]benzofuran-2,6(3 <i>H</i>)-diona (4) .	13
1.2.4.4. (8 <i>bS</i> ,5 <i>aR</i>)-7,8-dibromo-3,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> -trimetilperhidrociclopenta[2',3'] ciclopropa[5,6]benzo[<i>b</i>]furan-2,6-diona (5).....	15
1.2.4.5. (8 <i>bS</i> ,5 <i>aR</i>)-7,8-dicloro-3,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> -trimetilperidrociclopenta[2',3']	

ciclopropa[5,6]benzo[<i>b</i>]furan-2,6-diona (6).....	16
1.2.4.6. (2 <i>S</i>)-metil-2-((3 <i>aR</i> ,3 <i>bS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-hidroxi-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> -dimetil-3-oxo-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> ,4,5,6,7-hexaidro-3 <i>H</i> -ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il) propanoato (7).....	17
1.2.4.7. Procedimento geral para a obtenção das amidas	19
1.2.4.7.1. (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -metil-2-((3 <i>aR</i> ,3 <i>bS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-hidroxi-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> -dimetil-3-oxo-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> ,4,5,6,7-hexaidro-3 <i>H</i> -ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il) propanamida (8)	21
1.2.4.7.2. (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -etil-2-((3 <i>aR</i> ,3 <i>bS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-hidroxi-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> -dimetil-3-oxo-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> ,4,5,6,7-hexaidro-3 <i>H</i> -ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il) propanamida (9)...22	
1.2.4.7.3. (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -propil-2-((3 <i>aR</i> ,3 <i>bS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-hidroxi-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> -dimetil-3-oxo-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> ,4,5,6,7-hexaidro-3 <i>H</i> -ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il) propanamida (10).....	23
1.2.4.7.4. (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -butil-2-((3 <i>aR</i> ,3 <i>bS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-hidroxi-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> -dimetil-3-oxo-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> ,4,5,6,7-hexaidro-3 <i>H</i> -ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il) propanamida (11)	24
1.2.4.7.5. (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -pentil-2-((3 <i>aR</i> ,3 <i>bS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-hidroxi-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> -dimetil-3-oxo-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> ,4,5,6,7-hexaidro-3 <i>H</i> -ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il) propanamida (12)	25
1.2.4.7.6. (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -hexil-2-((3 <i>aR</i> ,3 <i>bS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-hidroxi-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> -dimetil-3-oxo-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> ,4,5,6,7-hexaidro-3 <i>H</i> -ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il) propanamida (13)	27
1.2.4.7.7. (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -isopropil-2-((3 <i>aR</i> ,3 <i>bS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-hidroxi-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> -dimetil-3-oxo-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> ,4,5,6,7-hexaidro-3 <i>H</i> -ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il) propanamida (14)	28
1.2.4.7.8. (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -isobutil-2-((3 <i>aR</i> ,3 <i>bS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-hidroxi-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> -dimetil-3-oxo-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> ,4,5,6,7-hexaidro-3 <i>H</i> -ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il) propanamida (15)	29
1.2.4.7.9. (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -cicloexil-2-((3 <i>aR</i> ,3 <i>bS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-hidroxi-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> -dimetil-3-oxo-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> ,4,5,6,7-hexaidro-3 <i>H</i> -ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il) propanamida (16)	30
1.2.4.7.10. (3 <i>aR</i> ,3 <i>bS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-hidroxi-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> -dimetil-6-((<i>S</i>)-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> ,4,5,6,7-hexaidro-3 <i>H</i> -ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-3-ona (17).....	32

1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
1.3.1. Síntese fotoquímica da Lumissantonina (2)	34
1.3.2. Síntese de derivados da Lumissantonina (2)	41
1.3.2.1. Síntese da (3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aS</i> ,5 <i>bR</i> ,8 <i>bS</i>)-3,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> -trimetiloctaidro-2 <i>H</i> - ciclopenta [2,3] ciclopropa[1,2- <i>g</i>]benzofuran-2,6(3 <i>H</i>)-diona (3).....	41
1.3.2.2. Síntese da (3 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,5 <i>aS</i> ,5 <i>bR</i> ,6 <i>aR</i> ,7 <i>aR</i> ,7 <i>cS</i>)-3,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> -trimetiloctaidro-2 <i>H</i> - oxireno[2'',3''':4',5']ciclopenta[1',2':2,3]ciclopropa[1,2- <i>g</i>] benzofuran-2,6(3 <i>H</i>)-diona (4)	46
1.3.2.3. Síntese da (8 <i>bS</i> ,5 <i>aR</i>)-7,8-dibromo-3,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> -trimetilperhidrociclopenta [2',3']ciclopropa[5,6]benzo[<i>b</i>]furan-2,6-diona (5)	51
1.3.2.4. Síntese da (8 <i>bS</i> ,5 <i>aR</i>)-7,8-dicloro-3,5 <i>a</i> ,5 <i>b</i> -trimetilperidrociclopenta[2',3'] ciclopropa[5,6]benzo[<i>b</i>]furan-2,6-diona (6).....	56
1.3.2.5. Síntese da (2 <i>S</i>)-metil 2-((3 <i>aR</i> ,3 <i>bS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-hidroxi-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> -dimetil-3- oxo-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> ,4,5,6,7-hexaidro-3 <i>H</i> -ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il) propanoato (7).....	59
1.3.2.6. Amidas derivadas da Lumissantonina (2).....	62
1.3.2.6.1. Síntese da (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -metil-2-((3 <i>aR</i> ,3 <i>bS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-hidroxi-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> -dimetil-3- oxo-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> ,4,5,6,7-hexaidro-3 <i>H</i> -ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il) propanamida (8)	64
1.3.2.6.2. (2 <i>S</i>)- <i>N</i> -etil-2-((3 <i>aR</i> ,3 <i>bS</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-7-hidroxi-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> -dimetil-3-oxo-3 <i>a</i> ,3 <i>b</i> ,4, 5,6,7-hexaidro-3 <i>H</i> -ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il) propanamida (9)	68
1.4 CONCLUSÕES	75
CAPÍTULO 2: ATIVIDADE HERBICIDA DE DERIVADOS DA	
LUMISSANTONINA	76
2.1. INTRODUÇÃO	76
2.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	78
2.2.1. Preparo das soluções.....	79
2.2.2. Bioensaios com Sementes	79
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	81
2.3.1. Efeito das substâncias sobre as sementes de Sorgo	82
2.3.2. Efeito das substâncias sobre as sementes de Pepino	84

2.4. CONCLUSÕES	87
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88
ANEXOS	92

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Esqueleto das lactonas sesquiterpênicas	3
Figura 2: Estrutura da α -santonina	4
Figura 3: Lactonas sesquiterpênicas testadas contra os protozoários <i>Trypanossoma brucei rhodesiense</i> e <i>Trypanossoma brucei gambiense</i>	5
Figura 4: Lactonas Sesquiterpênicas isoladas da Yacon (<i>Smallanthus sonchifolius</i>)	6
Figura 5: Lactonas sesquiterpênicas sintetizadas por Tamura <i>et. al</i> (2012).....	6
Figura 6: Amidas isoladas <i>Piperaceae brasileira</i> que apresentaram atividades antifúngicas	7
Figura 7: Estruras químicas das amidas sintetizadas por BLAY e colaboradores (1996).	8
Figura 8: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (2).....	36
Figura 9: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da lumissantonina (2)...	37
Figura 10: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da α -santonina (1).....	38
Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0) da lumissantonina (2).....	38
Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0) da α -santonina (1).	39
Figura 13: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (3).....	41
Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (3).	42
Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (3).....	43
Figura 16: Mapa de contornos HETCOR do composto (3).....	44
Figura 17: Mapa de contornos COSY do composto (3).....	45
Figura 18: Espectro de massas do composto (3)	45
Figura 19: Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto (4).....	47
Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (4).	48
Figura 21: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (4) irradiando-se os sinais H3 e H4.	49
Figura 22: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (4).....	50
Figura 23: Espectro de massas do composto (4).	50
Figura 24: Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto (5).....	52

Figura 25: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (5).....	53
Figura 26: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (5) irradiando-se os sinais H6 e H15	54
Figura 27: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (5).....	55
Figura 28: Espectro de massas do composto (5).	55
Figura 29: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (6).....	56
Figura 30: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (6).....	57
Figura 31: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (6) irradiando-se os sinais H6 e H15.	58
Figura 32: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (6).	58
Figura 33: Espectro de massas do composto (6).	59
Figura 34: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (7).	60
Figura 35: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (7).....	61
Figura 36: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (7).....	61
Figura 37: Espectro de massas do composto (7).	62
Figura 38: Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto (8).....	64
Figura 39: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (8).	65
Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (8).....	66
Figura 41: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (9).....	68
Figura 42: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (9).	70
Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (9).....	71
Figura 44: Mapa de contornos HETCOR do composto (9).....	72
Figura 45: Mapa de contornos COSY do composto (9).....	73
Figura 46: Estrutura da Partenina.....	77
Figura 47: Lactonas Sesquiterpênicas avaliadas por Abdelgaleil e colaboradores (2009)	77
Figura 48: Substâncias sintetizadas que tiveram seu potencial atividade herbicida avaliado.	78
Figura 49: Fotos representativas do ensaio biológico: (a) controle negativo para experimentos com plântulas de pepino (<i>Cucumis sativus</i>); (b) controle negativo para os experimentos com as plântulas de sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>); (c) experimento contendo a substância 17 na concentração de 1000 μM ; (d) experimentos contendo a substância 2 na concentração de 1000 μM	80

Figura 50: Estrutura química do herbicida comercial utilizado com controle positivo	81
Figura 51: Efeito das substâncias (2, 8, 9, 10, 11 e 17) nas concentrações de 1000 µM, 500 µM, 250 µM e 125 µM/L sobre o crescimento da parte aérea do sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>).....	83
Figura 52: Efeito das substâncias (2, 8, 9, 10, 11 e 17) nas concentrações de 1000 µM, 500 µM, 250 µM e 125 µM sobre o crescimento do sistema radicular do sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>).....	84
Figura 53: Efeito das substâncias (2, 8, 9, 10, 11 e 17) nas concentrações de 1000 µM, 500 µM, 250 µM e 125 µM/L sobre o crescimento da parte aérea do pepino (<i>Cucumis sativus</i>).....	85
Figura 54: Efeito das substâncias (2, 8, 9, 10, 11 e 17) nas concentrações de 1000 µM, 500 µM, 250 µM e 125 µM/L sobre o crescimento do sistema radicular do pepino (<i>Cucumis sativus</i>).....	86
Figura 55: Mapa de contornos COSY do composto (4).....	92
Figura 56: Mapa de contornos HETCOR do composto (4).....	93
Figura 57: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (10).....	94
Figura 58: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto (10).	95
Figura 59: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} 77,0) do composto (10)..	96
Figura 60: Espectro de massas do composto (10)..	97
Figura 61: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (11).....	98
Figura 62: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto (11).....	99
Figura 63: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} 77,0) do composto (11).	100
Figura 64: Espectro de massas do composto (11).	101
Figura 65: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (12).....	102
Figura 66: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto (12).....	103
Figura 67: Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} 77,0) do composto (12).	104
Figura 68: Espectro de massas do composto (12).....	105
Figura 69: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (13).....	106
Figura 70: Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto (13).....	107

Figura 71: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0) do composto (13).	108
Figura 72: Espectro de massas do composto (13)	109
Figura 73: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (14).....	110
Figura 74: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (14).....	111
Figura 75: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0) do composto (14).	112
Figura 76: Espectro de massas do composto (14)	113
Figura 77: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (15).....	114
Figura 78: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (15).....	115
Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0) do composto (15)	116
Figura 80: Espectro de massas do composto (15)	117
Figura 81: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (16)	118
Figura 82: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (16).....	119
Figura 83: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (16).....	120
Figura 84: Espectro de massas do composto (16).	121
Figura 85: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (17).....	122
Figura 86: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (17).....	123
Figura 87: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (17).....	124
Figura 88: Espectro de massas do composto (17).	125

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1: Condições reacionais para a síntese das amidas (8) a (17)	20
Tabela 2: Massa molar e massas utilizadas para o preparo das soluções estoque 1000 μM das substâncias testadas.	79
Tabela 3: Porcentagem de inibição/estimulação sobre as sementes de sorgo	82
Tabela 4: Porcentagem de inibição/estimulação sobre as sementes de pepino.....	84

LISTA DE ESQUEMAS

	Página
Esquema 1: Síntese da lumissantonina (2)	34
Esquema 2: Mecanismo proposto por Chapman e Englert para a formação da lumissantonina (2)	35
Esquema 3: Espectro de massas e principais processos de fragmentação da lumissantonina (2).	40
Esquema 4: Mecanismo de formação do composto (5)	51
Esquema 5: Mecanismo de formação das amidas derivadas da lumissantonina (2).	63
Esquema 6: Proposta geral da fragmentação referente à perda de uma Molécula de água das amidas (8 a 17)	63
Esquema 7: Espectro de massas do composto e principais processos de fragmentação para o composto (8).	67
Esquema 8: Espectro de massas do composto e principais processos de fragmentação para o composto (9)	74

LISTA DE ABREVIATURAS

AMCPB	Ácido meta-cloroperbenzóico
CCD	Cromatografia em camada delgada
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
EM	Espectrometria de massas
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
ddd	Duplo dupleto duplo
dt	Dupleto triplo
δ	Deslocamento químico
td	Tripleto duplo
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetil sulfóxido
EtOAc	Acetato de etila
Et ₂ O	Éter etílico
Equiv.	Equivalente
HETCOR	<i>Heteronuclear Chemical Shift Correlation</i>
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
m	Multiplete
m/v	Relação massa/volume
ppm	Partes por milhão
R _f	Fator de retenção
s	Simpleto
t	Tripleto
T _f	Temperatura de fusão
v/v	Relação volume/volume

RESUMO

MORAES, Fernanda da Conceição, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2013. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de derivados da lumissantonina.** Orientador: Elson Santiago Alvarenga. Coorientadores: Antônio Jacinto Demuner e Célia Regina Álvares Maltha.

As lactonas sesquiterpênicas são substâncias de grande ocorrência na natureza que apresentam diversas atividades biológicas. Diante da necessidade de desenvolver herbicidas com diferentes modos de ação devido a resistência de plantas daninhas aos herbicidas já existentes, as lactonas sesquiterpênicas podem ser uma alternativa para a busca de novos compostos bioativos. Assim, o presente trabalho teve como objetivos a síntese de derivados da lumissantonina (**2**) e avaliação da atividade herbicida dos compostos sintetizados. A partir da lumissantonina (**2**), obtido pelo rearranjo fotoquímico da α -santonina (**1**), foram sintetizados 15 compostos. A rota sintética empregada para a obtenção dos derivados da lumissantonina envolveu reações de hidrogenação catalítica, epoxidação, halogenação, esterificação e aminólise. As substâncias preparadas foram caracterizadas utilizando-se a espectroscopia no IV, RMN de ^1H e de ^{13}C (1D), técnicas bidimensionais HETCOR/COSY, além de espectrometria de massas. O efeito fitotóxico dos compostos sintetizados foi avaliado *in vitro* sobre o crescimento radicular e da parte aérea de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*) e sorgo (*Sorghum bicolor*). A maior fitotoxicidade para sementes de sorgo foi observada para os compostos (**2**) e (**9**) que inibiram o crescimento tanto da parte aérea quanto das radículas das plântulas. Entretanto, não foi observado efeito significativo de inibição frente às plântulas de pepino (dicotiledônea). Esse resultado sugere que as substâncias testadas são seletivas para plantas monocotiledôneas (sorgo), um dado relevante na busca de novos compostos com atividade herbicida. Porém, para uma conclusão mais pormenorizada sobre o potencial herbicida das moléculas preparadas, bioensaios com outras espécies de plantas (incluindo plantas daninhas) são necessários.

ABSTRACT

MORAES, Fernanda da Conceição, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2013. **Synthesis and evaluation of herbicidal activity of derived from lumisantonin.** Advisor: Elson Santiago Alvarenga. Co-advisors: Antônio Jacinto Demuner and Célia Regina Álvares Maltha.

The sesquiterpene lactones are substances with wide occurrence in nature which show several biological activities. Considering to the necessary to develop herbicides with different modes of action due to weed resistance to known herbicides, sesquiterpene lactones can be the starting point for the search of new bioactive compounds. Thus, the aims of the present work is the synthesis of lumisantonin (**2**) derivatives and the evaluation of the herbicidal activity of the synthesized compounds. From lumisantonin (**2**), obtained by photochemical rearranging of α -santonin (**1**), were synthesized 15 compounds. For the achievement of lumisantonin derivatives the synthetic route included catalytic hydrogenation, epoxidation, halogenation, esterification and aminolysis reactions. The prepared substances were characterized by infrared spectroscopy, ^1H NMR and ^{13}C NMR (1D), two-dimensional techniques HETCOR/ COSY and mass spectrometry. The phytotoxic effect of the synthesized compounds was evaluated *in vitro* on the growth of roots and shoots of seedlings of cucumber (*Cucumis sativus*) and sorghum (*Sorghum bicolor*). The highest phytotoxicity for sorghum was observed for compounds (**2**) and (**9**) which inhibited the growth of shoots and radicles of the seedlings. However, there was no significant effect of inhibiting for cucumber seedlings (dicot). This result suggests that the substances tested are selective for monocot plants (sorghum), and this is an important finding in the search for new compounds with herbicidal activity. However, for a more detailed conclusion about the herbicidal potential of the synthesized compounds, bioassays with other species of plants (including weeds) are required.

INTRODUÇÃO GERAL

No Brasil existe uma grande disponibilidade de terra arável e água, além de um clima favorável para o setor agrícola em praticamente todo o seu território, o que favorece o agronegócio. Porém, esse bom desempenho não está ligado somente à disponibilidade de recursos naturais, mas também ao uso de tecnologias e manejo recomendados pela comunidade científica. Além disso, o desenvolvimento de defensivos agrícolas auxilia no controle de pragas e doenças que acometem a agricultura (ANDEF, 2012).

Conforme previsão da FAO (Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura) em 2025 a população mundial chegará a 8 bilhões de pessoas, resultando no aumento da demanda por alimentos. Porém, a necessidade mundial de preservação dos recursos naturais é um limitante para o crescimento significativo das áreas de cultivo. Uma solução para essa limitação é o uso de defensivos agrícolas que são essenciais para a melhoria da produtividade e da qualidade dos alimentos, fibras e vegetais (ANDEF, 2012).

Defensivos agrícolas são substâncias usadas com a finalidade de proteger as plantações, uma vez que elas são naturalmente atacadas por microrganismos, insetos e plantas daninhas. Os defensivos são desenvolvidos de acordo com o seu objetivo no controle das variedades de pragas, podendo ser inseticidas, fungicidas, herbicidas, acaricidas, nematocidas, formicidas e moluscicidas. (ANDEF, 2012)

As plantas daninhas são as maiores responsáveis pela redução da qualidade e a baixa produtividade dos alimentos (SILVA, *et al.*, 2001). Por isso, nos últimos anos, as indústrias de agroquímicos buscam desenvolver herbicidas que sejam eficazes, baratos, seletivos e que causem um menor impacto ambiental. A utilização de herbicidas tem sido a técnica mais utilizada para o combate de plantas daninhas, já que em sua maioria, acarretam um menor custo sem perda de eficiência (FEEMARK & BOUTIN, 1995).

Na busca de novos compostos a serem utilizados no controle químico de plantas daninhas, os produtos naturais destacam-se como uma fonte bastante promissora (KOEHN *et al.*, 2005). Várias classes de compostos de origem natural têm apresentado atividade reguladora de crescimento, entre elas as lactonas sesquiterpênicas, que têm sido responsáveis por efeitos alelopáticos sobre algumas

plantas, afetando a germinação e crescimento de outras espécies, características necessárias para o combate de plantas daninhas (FISCHER *et al.*, 1989).

No presente trabalho, a α -santonina (**2**), lactona sesquiterpênica disponível comercialmente foi utilizada como material de partida para a síntese da lumissantonina (**2**) que foi modificada a partir de reações de hidrogenação catalítica, epoxidação, halogenação, transesterificação e aminólise. Derivados da lumissantonina (**2**) obtidos tiveram a sua atividade herbicida avaliada.

CAPÍTULO 1

SÍNTESE DE DERIVADOS DA LUMISSANTONINA

1.1. INTRODUÇÃO

1.2.1. Lactonas Sesquiterpênicas

As lactonas sesquiterpênicas representam um grupo importante de metabólitos secundários da família *Asteraceae*. Além de serem compostos de grande ocorrência na natureza apresentam diversas atividades biológicas com destaque na atividade citotóxica, antitumoral, antibacteriana, antiinflamatória, antifúngica, esquistossomicida e antimalárica (ARANTES, 2007). São terpenóides e possuem um esqueleto carbônico de quinze átomos e pelo menos um grupo lactônico, das quais, mais de 7000 estruturas químicas já foram descritas (MACIAS *et al.*, 2006).

De acordo com os esqueletos carbônicos, as lactonas sesquiterpênicas podem ser divididas em diversos grupos: os germacranolídeos (I), eudesmanolídeos (II), guaianolídeos (III) e pseudoguaianolídeos (IV) respectivamente apresentados na **Figura 1**.

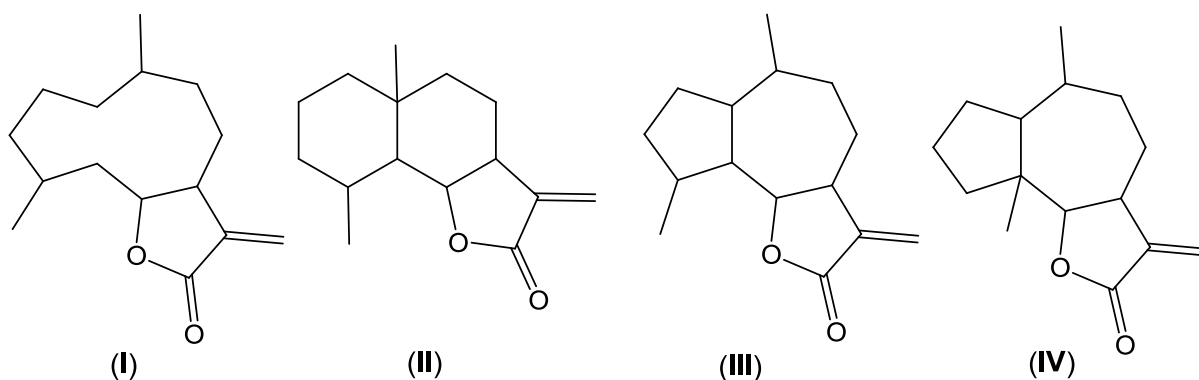


Figura 1: Esqueleto das lactonas sesquiterpênicas.

Dentre as lactonas sesquiterpênicas, aquelas com esqueletos tipo guaianolídeo e pseudoguaianolídeo são as mais bioativas e abundantes (MACÍAS *et al.*, 2000; 2004). Numerosos estudos sugerem que esses metabólitos secundários

apresentam importante papel na proteção de plantas contra organismos patógenos e herbívoros, além de serem substâncias alelopáticas (PICMAN, 1986).

A α -santonina (1), do tipo eudesmanolídeo, foi isolada pela primeira vez por Kahler em 1830 e é extraída principalmente de plantas do gênero *Artemisininina* (BANERJEE *et al.*, 1993). É também conhecida devido a sua eficiência no tratamento de doenças causadas por nematóides (BIRLADEANU, 2003).

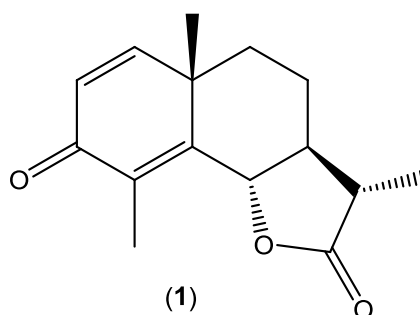


Figura 2: Estrutura da α -santonina.

A atividade antitripanossomal de 14 lactonas sesquiterpênicas foram avaliadas por Otoguro e colaboradores (2011) das quais, 6 são derivadas da α -santonina (**Figura 3**, p. 5). As substâncias foram avaliadas contra os protozoários *Trypanossoma brucei rhodesiense* e *Trypanossoma brucei gambiense*, transmitidos para o ser humano pela mosca tsé-tsé, causadores da HAT (*Tripanoossomíase humana africana*), conhecida como Doença do Sono.

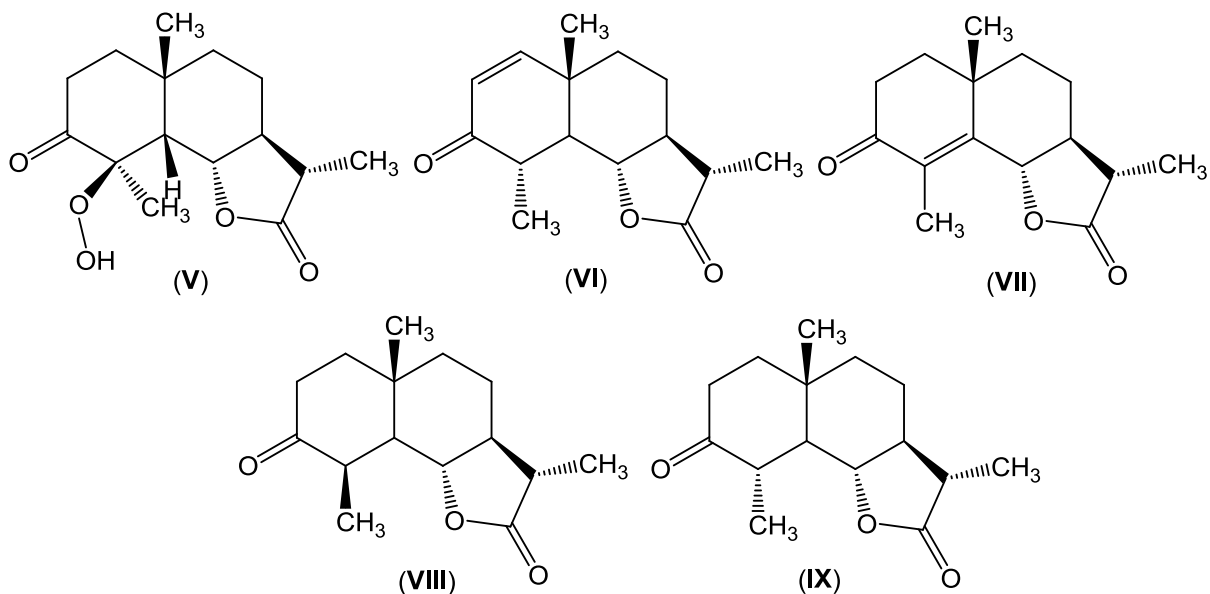


Figura 3: Lactonas sesquiterpênicas avaliadas por Otaguro e colaboradores contra os protozoários *Trypanossoma brucei rhodesiense* e *Trypanossoma brucei gambiense*.

Das lactonas sesquiterpênicas avaliadas, a substância (V) apresentou melhor atividade $EC_{50} = 0,40 \mu\text{g mL}^{-1}$, sendo de 4-6 vezes mais ativa que os medicamentos comerciais como eflortinina e sumarina. De acordo com os autores, a atividade antitripanossomal da substância (V) pode estar diretamente ligada à presença do grupo hidropoxi, já que este composto é 20 vezes mais bioativo que os compostos (VIII) e (IX) que não possuem esse grupo em sua estrutura.

No estudo realizado por Kupchan e colaboradores (1971), foram testadas várias lactonas sesquiterpênicas contra células leucêmicas e foi observado que a maioria delas apresentaram atividade frente a células Kb e P388 *in vitro* e atividade *in vivo* contra células P388. Os autores afirmaram que a presença da porção α -metileno- γ -lactona era de fundamental importância para atividade citotóxica dos compostos avaliados e que esse efeito pode ser potencializado com a presença de grupos como: ciclopentanona, ésteres conjugados e epóxido.

Siriwan e colaboradores (2011) estudaram o efeito do grupo epóxido e do grupo α -metileno- γ -lactona em lactonas sesquiterpênicas (Figura 4, p. 6) extraídas das folhas da planta Yacon (*Smallanthus sonchifolius*) contra células humanas cervicais cancerígenas. As lactonas isoladas apresentaram citotoxicidade sobre células cancerígenas através da indução de apoptose. Esse potencial biológico pode

estar diretamente ligado à presença do grupo α -metileno- γ -lactona presente nesses compostos. Entretanto, a enhidrina apresentou o maior efeito contra as células cancerígenas testadas e esse efeito pode ser explicado devido aos grupos epóxidos. Zhang e colaboradores (2005) sugerem que os epóxidos conjugados aumentam a atividade antitumoral.

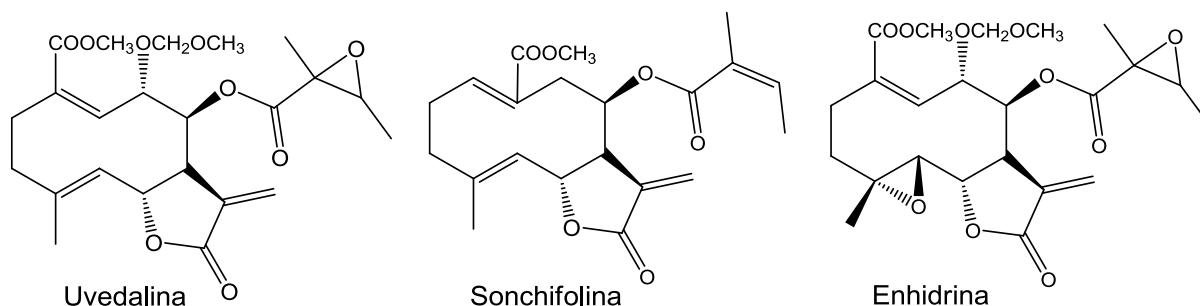


Figura 4: Lactonas Sesquiterpênicas isoladas da Yacon (*Smallanthus sonchifolius*).

Tamura e colaboradores (2012) sintetizaram e avaliaram diferentes lactonas sesquiterpênicas derivadas da α -santonina (1) frente ao fator de transcrição NF- κ B, que tem sido apontado como o responsável por inflamações crônicas, doenças autoimunes, câncer e desordens metabólicas. Os compostos (XI) e (XII), representados na **Figura 5**, foram os mais ativos, efeito atribuído a presença do grupo α -bromo carbonila.

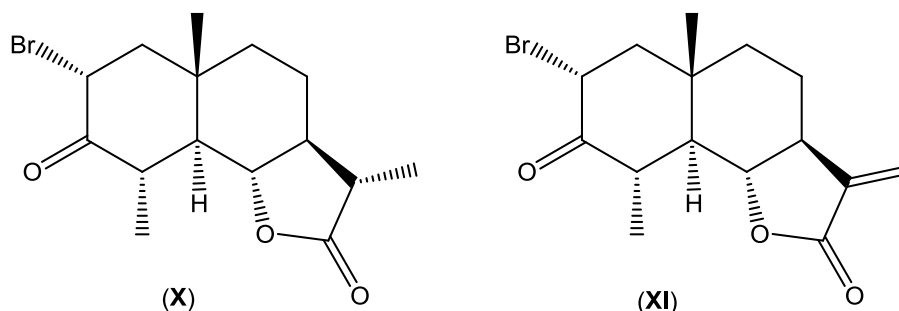


Figura 5: Lactonas sesquiterpênicas sintetizadas por Tamura *et. al* (2012).

Outros estudos realizados com lactonas sesquiterpênicas puras ou extratos de plantas contendo essas substâncias apresentaram atividade antimicrobiana (BUSKUHL, 2007).

1.1.2 Amidas: síntese e atividades biológicas

Uma série de estudos sobre rotas sintéticas para a obtenção de amidas tem sido apresentados devido ao seu largo espectro de atividades biológicas, que variam de herbicidas, fungicidas e inseticidas a agentes antitumorais (HU, 2008).

As amidas de origem vegetal têm sido amplamente estudadas e diversas estruturas foram isoladas de espécies do gênero *Piper* da família Piperaceae. Foi constatada uma grande ocorrência de amidas isobutílicas que, em muitos casos, apresentaram potente atividade biológica contra insetos e fungos (MARQUES, 2009). Compostos desse grupo também podem ser utilizados no tratamento do HIV, doenças cardiovasculares e hipertensão (KUMAR, 2013).

Amidas isoladas de espécies de *Piperaceae brasileira* tem gerado grande interesse devido a sua propriedade inseticida e antifúngica. Duas novas amidas (XII) e (XIII) (Figura 6) foram isoladas, caracterizadas e testadas quanto a atividade inibitória do crescimento do fungo *C. Sphaerospermum*. As amidas XII e XIII inibiram o crescimento fúngico com uma quantidade mínima de $10,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $5,0 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente, comprovando atividade fungicida substancialmente forte (SILVA, 2002).

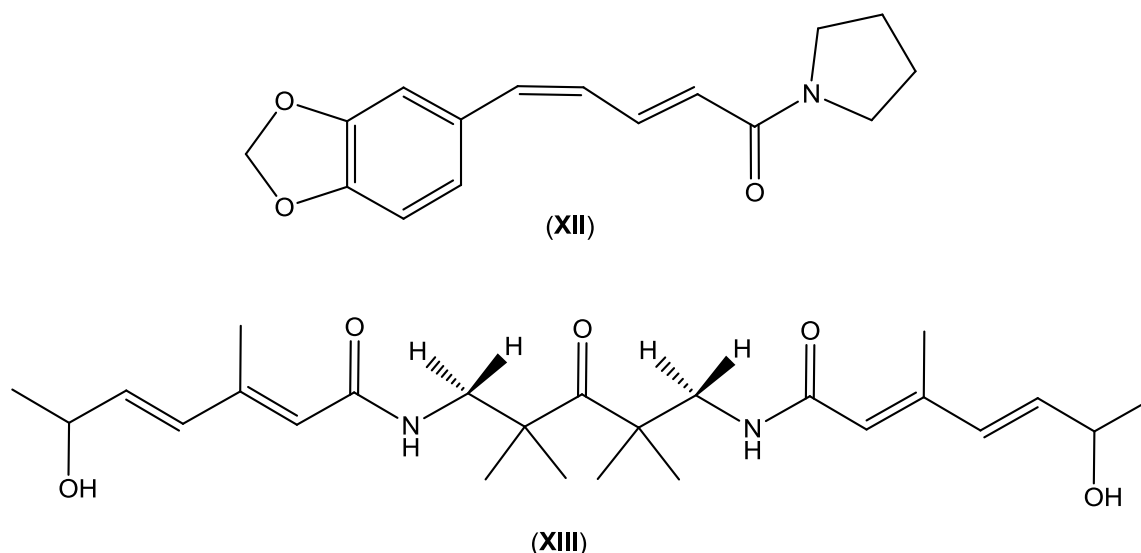


Figura 6: Amidas isoladas *Piperaceae brasileira* que apresentaram atividades antifúngicas.

As reações de aminólise geralmente necessitam de condições drásticas para sua ocorrência, como altas temperaturas e a necessidade de metais alcalinos fortes

como catalisador, além da necessidade de excesso de amina. Liu e colaboradores (2001) propuseram um método brando para aminólise de lactonas com a utilização do 2-etil-hexanoato de sódio (NaEH), usado como catalisador ou como base em várias reações de lactonas com a benzilamida.

Blay e colaboradores (1996) realizaram uma investigação sobre reações de aminólise-eliminação com aminas cíclicas e 3 lactonas sesquiterpênicas, sendo uma delas a α -santonina. A partir da abertura do anel lactônico pelo ataque nucleofílico das aminas à carbonila, seguida da eliminação do grupo hidroxila formado, permitiu a obtenção de amidas insaturadas como produtos. A reação foi realizada em benzeno com excesso de amina (20 eq.). Os compostos sintetizados, **Figura 7**, são de grande interesse, uma vez que produziram alterações nas ninfas da *Locusta migratoria*, uma praga agrícola.

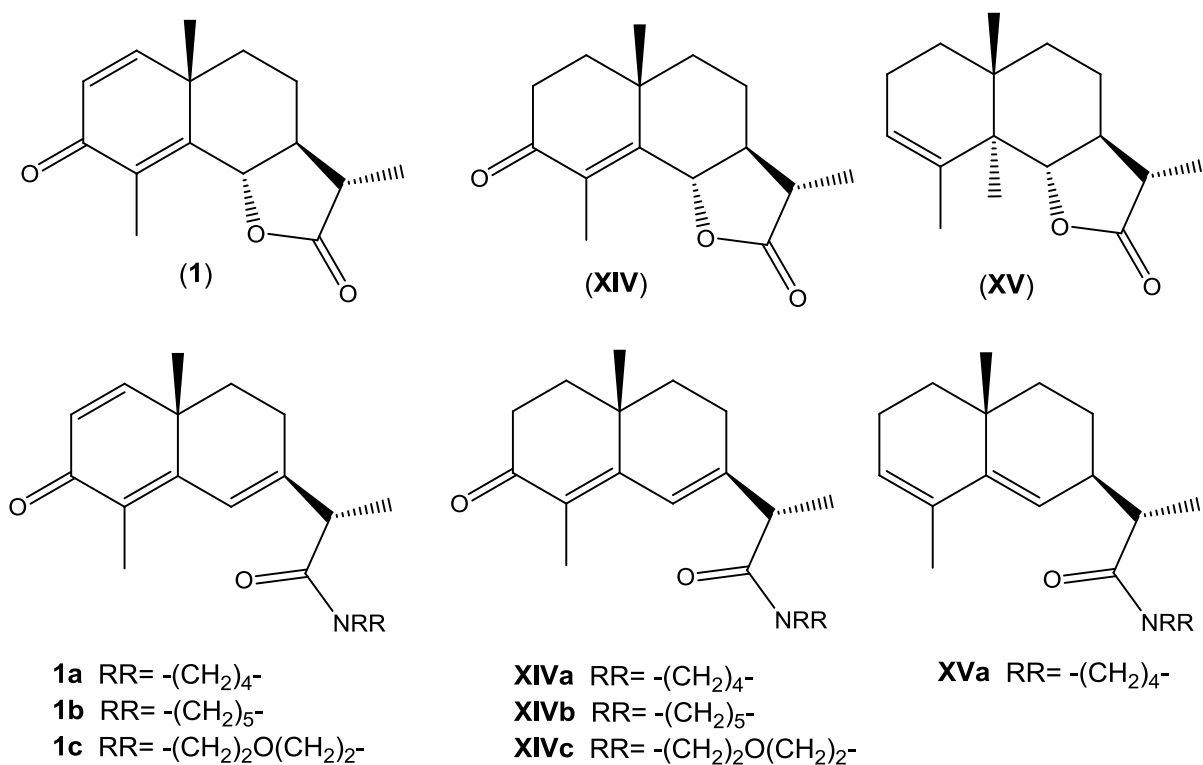


Figura 7: Estruras químicas das amidas sintetizadas por BLAY e colaboradores (1996).

O presente trabalho teve como objetivo a síntese de compostos derivados da lumissantonina (**2**), dentre eles 10 amidas inéditas e posterior avaliação do potencial atividade herbicida dos compostos obtidos.

1.2. MATERIAL E MÉTODOS

1.2.1. Técnicas experimentais

1.2.1.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

O monitoramento utilizando a cromatografia em camada delgada (CCD) foram utilizadas placas POLYGRAM SIL G/UV₂₅₄ 0,25mm MACHEREY – NAGEL (MN). Após a eluição, as placas foram observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254\text{nm}$) e reveladas com solução de vanilina (500 g em 50 mL de etanol + 2,5 mL de H₂SO₄ concentrado) e solução ácida (10 mL de H₂SO₄ + 200 mL de ácido acético).

1.2.1.2. Separação cromatográfica em coluna

As separações cromatográficas em coluna foram feitas utilizando-se sílica-gel (70-230 Mesh, SIGMA-ALDRICH) e eluente apropriado. As amostras foram previamente incorporadas à sílica em evaporador rotatório e transferidas pelo topo da coluna empacotada com o eluente adequado. As frações coletadas foram analisadas por meio de CCD analítica.

1.2.2. Caracterização estrutural das substâncias

1.2.2.1. Espectrometria no Infravermelho

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetro PERKIM ELMER SPECTRUM 1000 (Departamento de Química-UFV). As amostras foram analisadas por meio de pastilhas de KBr contendo 1% (m/m) do composto.

1.2.2.2. Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H, 300 MHz) e de carbono (RMN de ¹³C, 75 MHz) foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300 (Departamento de Química da UFV). Utilizou-se como solvente o clorofórmio deuterado (CDCl₃). As constantes de acoplamento escalar (*J*) foram expressas em Hertz (Hz).

1.2.2.3. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas foram obtidos através de inserção direta das amostras em um equipamento CG-EM SHIMADZU CGMS-QP5050A, do Departamento de Química da UFV.

1.2.2.4. Temperatura de fusão

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-301 MICROQUÍMICA, sem correção da temperatura obtida.

1.2.3 Tratamento de Solventes

1.2.3.1. Secagem da acetonitrila

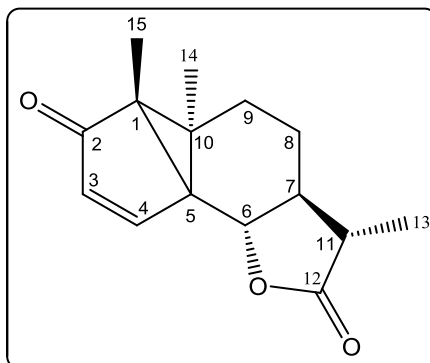
A um balão de 1L foram adicionados 3 g de Na_2CO_3 anidro e 500 mL de acetonitrila. Deixou-se o sistema sob refluxo durante 3 horas. Em seguida, a acetonitrila foi destilada e armazenada em um frasco devidamente vedado, contendo peneira molecular 3 Å.

1.2.3.2. Secagem do éter dietílico

O éter dietílico foi previamente seco com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi filtrado e adicionado a um balão de 1,0 L contendo raspas de sódio metálico. O sistema foi deixado sob refluxo por 3 horas. O solvente foi destilado e recolhido. Ao destilado foi acrescentado mais sódio deixando em refluxo por mais 3 horas. O solvente foi destilado e armazenado em um frasco devidamente vedado contendo peneira molecular 4 Å.

1.2.4 Procedimentos de síntese

1.2.4.1. Síntese da Lumissantonina (2)



A um tubo de quartzo adicionou-se α -santonina (**1**) (500 mg, 2,0 mmol) e acetonitrila anidra (300 mL). A mistura reacional foi borbulhada com um fluxo contínuo de nitrogênio durante 30 minutos. Em seguida a solução foi irradiada por 4 horas, utilizando-se seis lâmpadas de vapor de mercúrio de baixa pressão (6 x 15W). Após o término da reação, o solvente foi removido em evaporador rotatório sob vácuo (40 °C). O sólido amarelo obtido foi submetido à separação cromatográfica em coluna de sílica (hexano/ acetato de etila 1:1 v/v) obtendo-se a lumissantonina [**2**] como um sólido branco (455 mg, 1,85 mmol) em 91% de rendimento.

T_f: 142,4 – 143,4 °C

CCD: R_f = 0,48 (hexano/acetato de etila 1:1 v/v)

IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3944, 2993, 2883, 1774, 1709, 1662, 1461, 1167, 1087, 997, 896.

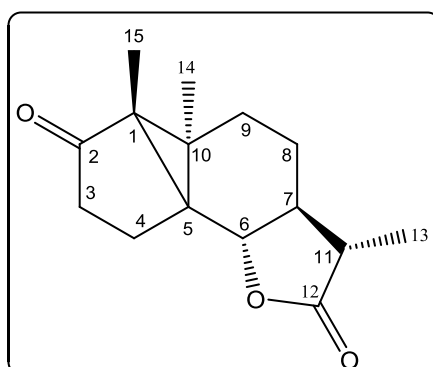
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 1,08 (s, 3H, H14); 1,19 (s, 3H, H15); 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H, H13); 1,55-1,69 (m, 1H, H7); 1,76-1,97 (m, 4H, H8, H9); 2,29 (dq, $J = 13,7$, $J =$

6,9 Hz, 1H, H11); 3,80 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H, H6); 5,98 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H, H3); 7,57 (d, $J = 5,7$, 1H, H4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (atribuição): 7,3 (C15); 12,4 (C13); 17,0 (C14); 22,3 (C8); 29,5 (C9); 40,3 (C5); 41,0 (C11); 42,6 (C1); 48,5 (C7); 50,1 (C10); 77,4 (C6); 131,2 (C3); 157,7 (C4); 178,6 (C12); 206,6 (C2).

EM, m/z (%): 246 ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 43), 218 (73), 203 (37), 190 (11), 173 (41), 161 (27), 144 (37), 135 (38), 119 (27), 107 (56), 91 (96), 77 (43), 65 (34), 55 (85), 41 (100)

1.2.4.2 Síntese da (3*S*,3*aS*,5*aS*,5*bR*,8*bS*)-3,5*a*,5*b*-trimetiloctaidro-2*H*-ciclopenta [2,3] ciclopropa[1,2-*g*]benzofuran-2,6(3*H*)-diona (3)



A um balão de fundo redondo (100 mL) contendo solução de lumissantonina (2) (200 mg, 0,81 mmol) em 10 mL de etanol foi adicionado 0,01 g do catalisador Pd/C sob atmosfera de H_2 . A reação foi mantida sob agitação magnética por 1 hora. Em seguida a solução foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/acetato de etila 1:1 (v/v) obtendo-se 174 mg (0,7 mmol) de um sólido branco como produto puro com 70% de rendimento.

T_f: 157-158,5 °C

CCD: R_f = 0,49 (hexano/acetato de etila 1:1 v/v)

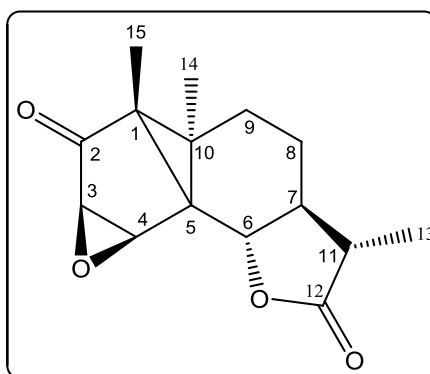
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 2996, 2924, 2876, 1777, 1707, 1456, 1307, 1164, 1033, 937, 863, 511.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 1,07 (s, 3H, H15); 1,11 (s, 3H, H14); 1,22 (d, $J= 6,9$ Hz, 3H, H13); 1,54-1,79 (m, 2H, H9', H7); 1,80-1,86 (m, 1H, H9); 1,87-2,01 (m, 2H, H8', H4'); 2,02-2,16 (m, 2H, H3', H8); 2,23 (dq, $J= 13,8$, $J= 6,9$ Hz, 1H, H11); 2,29-2,39 (m, 1H, H3); 2,45 (ddd, $J= 8,2$, $J= 7,5$, $J= 3,6$ Hz, 1H, H4); 3,57 (d, $J= 11,0$ Hz, 1H, H6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (atribuição): 7,6 (C15); 12,6 (C13); 17,5 (C4); 18,7 (C14); 23,0 (C8); 27,1 (C1); 28,6 (C9); 37,6 (C3); 40,4 (C5); 41,9 (C11); 42,7 (C10); 47,4 (C7); 78,5 (C6); 178,9 (C12); 216,5 (C2).

EM, m/z (%): 248 ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$, 14), 233 (16), 202 (27), 192 (32), 177 (24), 163 (25), 147 (12), 136 (33), 119 (15), 107 (30), 91 (38), 77 (26), 65 (18), 55 (85), 41 (100), 39 (59).

1.2.4.3. Síntese da (3*S*,3*aS*,5*aS*,5*bR*,6*aR*,7*aR*,7*cS*)-3,5*a*,5*b*-trimetiloctaidro-2*H*-oxireno [2'',3'':4',5']ciclopenta[1',2':2,3]ciclopropa[1,2-*g*]benzofuran-2,6(3*H*)-diona (4)



A um balão de fundo redondo (250 mL) contendo solução de lumissantonina (2) (200 mg, 0,81 mmol) em diclorometano foi adicionado 0,32 mg do ácido meta cloro perbenzóico (AMCPB) e deixou-se sob agitação por 22 dias. Em seguida, lavou-se a solução com 20 mL de Na_2SO_3 (20% v/v) e com 20 mL de NaHCO_3 (10%

v/v) e fez-se a extração (3x20 mL) com diclorometano. Por fim, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o resíduo purificado em coluna cromatográfica obtendo-se o composto (**4**) como um sólido branco o (49 mg, 0,19 mmol) em 23% de rendimento.

T_f: 156,6 – 157,7 °C

CCD: R_f = 0,59 (hexano/acetato de etila/metanol 4:6:1 v/v)

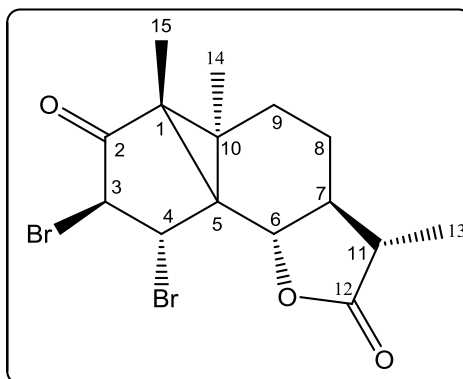
IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 2982, 2941, 2883, 1773, 1736, 1461, 1298, 1171, 1003, 974, 833, 662.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 1,12 (s, *J* = 6,5 Hz, 3H, H15); 1,20 (s, *J* = 7,5 Hz, 3H, H14); 1,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H13); 1,60 – 1,81 (m, 3H, H7, H9); 1,83 – 2,04 (m, 2H, H8); 2,31 (dq, *J* = 13,7, *J* = 6,9 Hz, 1H, H11); 3,40 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H, H4); 3,64 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, H6); 4,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (atribuição): 7,2 (C15); 12,5 (C13); 20,5 (C14); 22,6 (C8); 30,1 (C9); 35,8 (C10); 37,4 (C1); 41,2 (C11); 42,9 (C5); 48,80 (C7); 53,0 (C4); 54,3 (C3); 76,7 (C6); 178,5 (C12); 205,6 (C2).

EM, m/z (%): 262 ([M]⁺, C₁₅H₁₈O₄, 6), 262 (6), 247 (57), 205 (9), 191 (18), 177 (27), 163 (51), 149 (48), 135 (52), 121 (60), 107 (34), 91 (55), 77 (47), 65 (20), 55 (94), 41 (91), 39 (72).

1.2.4.4. Síntese da (8b*S*,5a*R*)-7,8-dibromo-3,5a,5b-trimetilperhidrociclopenta [2',3']ciclopropa[5,6]benzo[*b*]furan-2,6-diona (**5**)



A um balão de fundo redondo (100 mL), contendo uma solução formada por 40 mL de éter dietílico anidro e lumissantonina (**2**) (200 mg, 0,81 mmol), adicionou-se Br₂ dissolvido em diclorometano gota a gota até observar a mudança do meio reacional de amarelado para alaranjado. A reação foi deixada sob agitação magnética por um período de 30 minutos. Em seguida, a solução resultante foi transferida para um funil de separação onde foram adicionados mais éter dietílico (30 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO₃ (30 mL). A fase orgânica resultante foi seca com NaSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi fracionado em coluna de sílica-gel eluída com hexano/acetato de etila (1:1 v/v). O composto (**5**) foi obtido como um sólido branco (364 mg; 0,90 mmol) com 73% de rendimento.

T_f: 118,4 – 119,7 °C

CCD: R_f = 0,56 (Hexano/Acetato de etila 1:1 v/v)

IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 2971; 2932; 2877; 1781; 1732; 1456; 1377; 1022; 1003; 740; 587.

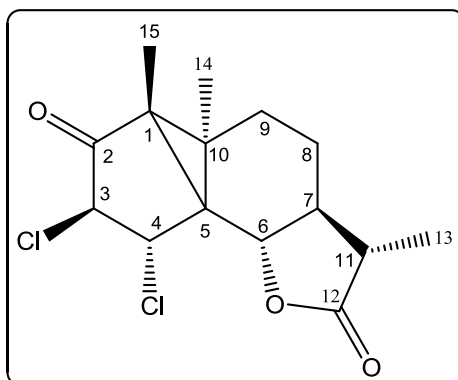
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 1,23-1,27 (m, 6H, H13 e H14); 1,40 (s, 3H, H15); 1,79-1,95

(m, 2H, H8); 1,95-2,12 (m, 3H, H9, H7); 2,26 (dq, $J=13,8$, $J=6,8$ Hz, 1H, H11); 3,57 (d, 1H, $J= 10,8$ Hz, H6); 4,49 (d, 1H, $J= 6,1$ Hz, H4); 5,15 (d, 1H, $J= 6,1$ Hz, H3).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (atribuição): 8,0 (C15); 12,6 (C13); 20,7 (C14); 22,5 (C8); 28,8 (C9); 31,6 (C10); 41,5 (C11); 43,1 (C5); 46,9 (C7); 47,0 (C1); 51,0 (C3); 53,4 (C4); 76,7 (C6); 177,8 (C12); 204,0 (C2).

EM, m/z (%): 404 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Br}_2$, 0,01); 327 (5); 245 (52); 217 (44); 189 (28); 161 (33); 105 (24); 91 (55); 77 (32); 55 (100).

1.2.4.5. Síntese da (8*S*,5*aR*)-7,8-dicloro-3,5*a*,5*b*-trimetilperidrociclopenta[2',3']ciclopropa[5,6]benzo[*b*]furan-2,6-diona (6)



A um balão de fundo redondo de 100 mL contendo solução de lumissantonina (2) (200 mg, 0,81 mmol) em éter etílico anidro (40 mL) foi borbulhado Cl_2 até a solução adquirir um tonalidade amarelada. Em seguida o solvente foi removido sob pressão reduzida obtendo-se o composto (6) como um sólido branco (221 mg; 0,70 mmol) com 85% de rendimento.

T_f: 179,1 – 180 °C

CCD: R_f = 0,59 (hexano/acetato de etila 1:1 v/v)

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 2970; 2916; 2878; 1790; 1777; 1731; 1693; 1460; 1305; 1269; 1252; 1166; 1141; 1005; 780; 669; 550.

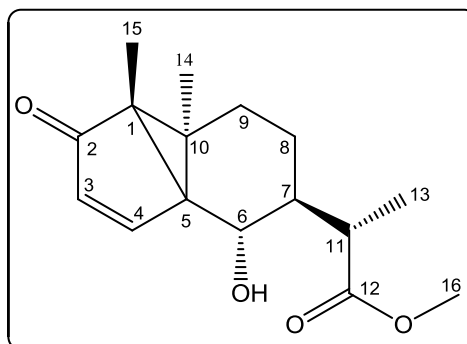
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 1,23-1,30 (m, 6H, H13 e H14); 1,44 (s, 3H, H15); 1,73-2,00 (m, 3H, H9^{*}, H8); 2,00-2,12 (m, 2H, H9^{*} e H7); 2,27 (dq, 1H, $J= 13,2, 6,6$ Hz, H11); 3,57 (d, 1H, $J= 10,8$ Hz, H6); 4,37 (d, 1H, $J= 6,0$ Hz, H4); 5,10 (d, 1H, $J= 6,0$ Hz, H3).

* Esses sinais podem estar trocados.

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (atribuição): 7,8 (C15); 12,7 (C13); 21,5 (C14); 22,4 (C8); 29,0 (C9); 31,1 (C10); 41,7 (C11); 43,2 (C5); 47,1 (C7); 47,1 (C1), 62,4 (C6); 64,6 (C4); 76,6 (C3); 177,8 (C12); 203,3 (C2).

EM, m/z (%): 316 (M^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Cl}_2$, 1,6); 281 (24); 245 (10); 217 (13); 189 (13); 161 (22); 105 (16); 91 (42); 55 (100).

1.2.4.6. Síntese da (2S)-metil 2-((3aR,3bS,6S,7S)-7-hidroxi-3a,3b-dimetil-3-oxo-a,3b,4,5,6,7-hexaidro-3H-ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il) propanoato (7)



A um balão de fundo redondo (100 mL) contendo solução de lumissantonina (2) (200 mg, 0,81 mmol) em 40 mL de metanol foi adicionado NaBH_4 (0,012g, 0,32 mmol). A reação foi mantida sob agitação magnética por 5 horas. Em seguida adicionou-se à mistura reacional uma solução saturada de cloreto de amônio (40 mL). A solução resultante foi submetida a uma filtração simples para a remoção do excesso de cloreto de amônio precipitado, em seguida o sal retido no filtro foi lavado com acetato de etila. O filtrado foi transferido para um funil de separação e a fase aquosa foi separada e submetida à extração com acetato de etila (3 x 30 mL). As

frações orgânicas foram combinadas e transferidas para um funil de separação, onde foi adicionada uma solução saturada de cloreto de sódio (30 mL). Na fase orgânica resultante adicionou-se sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) para remoção da água residual. Em seguida a fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida. O sólido amarelado resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel eluí com hexano/acetato de etila (2:1 v/v), obtendo-se a substância (**7**) como um sólido branco (158 mg, 0,57 mmol) com 76% de rendimento.

T_f: 81,5- 82,4 °C

CCD: R_f = 0,30 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3381, 2964, 2903, 1741, 1698, 1652, 1460, 1285, 1105, 1053, 885, 638.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 1,04-1,10 (m, 6H, H13 e H14); 1,20 (s, 3H, H15); 1,44-1,56 (m, 1H, H8'*); 1,65-1,91 (m, 4H, H7, H8*, H9); 2,88 (dq, $J = 11,7$, $J = 7,1$ Hz, 1H, H11); 3,67 (s, 3H, H16); 3,73 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H, H6); 5,91 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H, H3); 7,81 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H, H4).

* Esses sinais podem estar trocados.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (atribuição): 7,6 (C15); 11,8 (C13); 17,4 (C14); 22,1 (C8); 31,1 (C9); 40,1 (C1); 43,8 (C10); 46,7 (C5); 51,8 (C7); 68,4 (C16); 77,2 (C6); 130,0 (C3); 161,7 (C4); 177,3 (C12); 208,4 (C2).

EM, m/z (%): 278 (M⁺ C₁₆H₂₂O₄, 3), 246 (44), 217 (20), 173 (100), 145 (38), 105 (27), 91 (57), 77 (28), 55 (44), 41 (57), 39 (37).

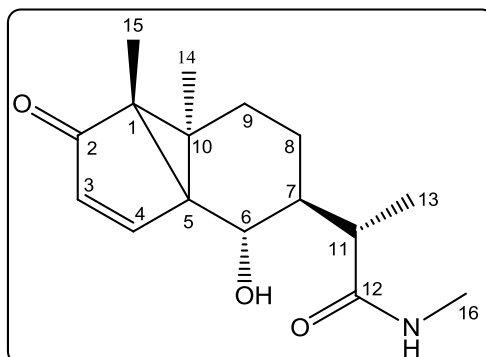
1.2.4.7. Procedimento geral para a obtenção das amidas:

A um balão de fundo redondo (50 mL) contendo solução de lumissantonina (**2**) (200mg, 0,81 mmol) em diclorometano (2 mL) foram adicionadas as diferentes aminas como mostrado na Tabela 1. O sistema foi mantido sob agitação magnética por um período que variou de 3 a 7 horas, dependendo da amina empregada. Em seguida adicionou-se à mistura reacional solução saturada de cloreto de amônio (30 mL). A solução resultante foi submetida a uma filtração simples para a remoção do excesso de cloreto de amônio precipitado, em seguida o sal retido no filtro foi lavado com diclorometano. O filtrado foi transferido para um funil de separação e a fase aquosa foi separada e submetida à extração com diclorometano (3 x 20 mL). As frações orgânicas foram combinadas e transferidas para um funil de separação, onde foi adicionada uma solução saturada de cloreto de sódio (20 mL). Na fase orgânica resultante adicionou-se sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) para remoção da água residual. Em seguida a fase orgânica foi concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel obtendo-se as amidas de (**8**) a (**17**) de acordo com a **Tabela 1** (p. 20).

Tabela 1: Condições das reações para a síntese das amidas (8) a (17)

Composto	Amina	Proporção (substrato:amina)	Tempo de Reação
8		1:20	3 horas
9		1:20	3 horas
10		1:20	2 horas
11		1:20	3 horas
12		1:15	5 horas
13		1:15	5 horas
14		1:20	6 horas
15		1:20	5 horas
16		1:20	7 horas
17		1:20	3 horas

1.2.4.7.1. (2S)-N-metil-2-((3aR,3bS,6S,7S)-7-hidroxi-3a,3b-dimetil-3-oxo-3a,3b,4,5,6,7-hexaidro-3H-ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il)propanamida (8)



Fórmula Molecular: C₁₆H₂₃NO₃.

Aspecto: Sólido amarelo

Rendimento: 33%

T_f: 131,0 - 132,9 °C

CCD: R_f = 0,49 (acetato de etila/metanol 85:15 v/v)

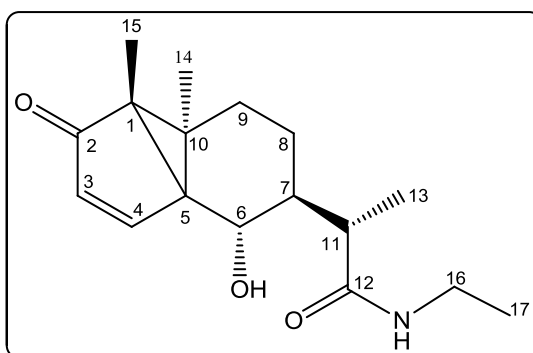
IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3403, 3277, 3081, 2947, 2924, 1689, 1620, 1543, 1409, 1318, 1079, 983, 834, 702.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 1,09 (d, *J* = 10,9 Hz, 6H, H13, H14); 1,20 (s, 3H, H15); 1,50-1,91 (m, 5H, H7, H8, H9); 2,66 (s, 1H, H11); 2,79 (s, 3H, H16); 3,69 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H, H6); 5,89 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, H3); 6,24 (sl, 1H, N-H); 7,83 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H, H4).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (atribuição): 7,6 (C15); 13,1 (C13); 17,41 (C14); 22,71 (C8); 26,4 (C16); 31,2 (C9); 40,1 (C10); 41,7 (C11); 44,9 (C7); 46,8 (C1); 52,0 (C5); 68,5 (C6); 129,39 (C3); 162,6 (C4); 177,3 (C12); 208,7 (C2).

EM, m/z (%): (C₁₆H₂₃NO₃) 259 (7), 246 (42), 231 (13), 218 (71), 203 (34), 173 (48), 145 (41), 135 (41), 119 (26), 107 (51), 91 (95), 77 (43), 65 (35), 55 (85), 41 (100), 39 (95).

1.2.4.7.2. (2S)-N-etil-2-((3aR,3bS,6S,7S)-7-hidroxi-3a,3b-dimetil-3-oxo-3a,3b,4,5,6,7-hexaidro-3H-ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il)propanamida (9)



Fórmula Molecular: C₁₇H₂₅NO₃

Aspecto: Sólido branco

Rendimento: 78%

T_f: 68,6 - 69,9 °C

CCD: R_f = 0,59 (acetato de etila/metanol 85:15 v/v)

IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3487, 3412, 3237, 3071, 2971, 2881, 2754, 2141, 1695, 1620, 1568, 1461, 1385, 1298, 1100, 1002, 839, 654.

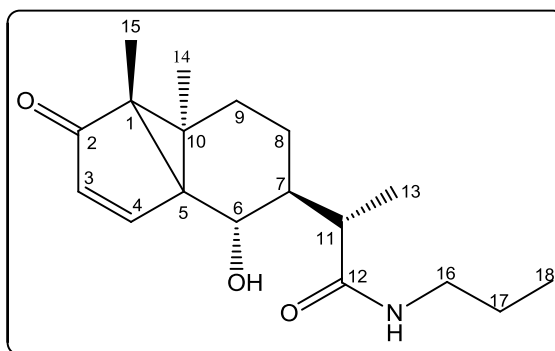
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 1,07-1,16 (m, 10H, H8^{*}, H13, H14, H17); 1,20 (s, 3H, H15); 1,54-1,88 (m, 4H, H7, H8^{*}, H9); 2,51-2,63 (m, 1H, H11); 3,21-3,33 (m, 2H, H16); 3,68 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H, H6); 5,91 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H3); 6,02 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H, NH); 7,83 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H4).

*Estes sinais podem estar trocados.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (atribuição): 7,6 (C15); 13,5 (C13); 14,7 (C17); 17,4 (C14); 23,1 (C8); 31,3 (C9); 34,4 (C16); 40,1 (C10); 42,2 (C11); 45,0 (C7); 46,8 (C1); 51,9 (C5); 68,7 (C6); 129,4 (C3); 162,6 (C4); 176,4 (C12); 208,7 (C2).

EM, m/z (%): ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$): 273 (6), 246 (50), 231 (8), 203 (33), 190 (10), 173 (51), 161 (31), 145 (41), 135 (45), 119 (26), 107 (51), 91 (95), 77 (44), 65 (34), 55 (86), 41 (100), 39 (93).

1.2.4.7.3. (2S)-N-propil-2-((3aR,3bS,6S,7S)-7-hidroxi-3a,3b-dimetil-3-oxo-3a,3b,4,5,6,7-hexaidro-3H-ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il)propanamida (10)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$

Aspecto: Sólido branco

Rendimento: 86,5%

T_f: 147,5 - 148,5 °C

CCD: R_f = 0,65 (acetato de etila/metanol 85:15 v/v)

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3383, 3294, 3073, 2945, 2871, 1682, 1637, 1539, 1461, 1350, 1226, 1107, 1002, 841, 757.

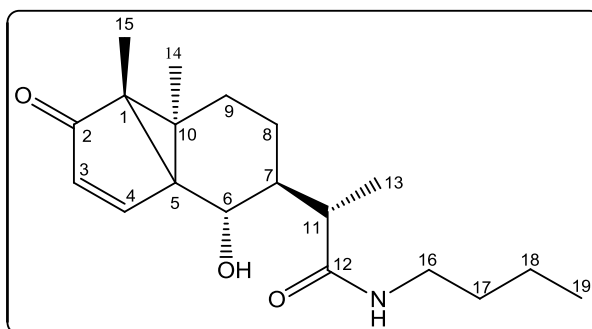
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 1,02 – 1,13 (m, 8H, H8, H13 e H14); 1,20 (s, 5H, H9 e H15); 1,47 -1,99 (m, 5H, H7, H11, H18); 2,66 (s, 1H, OH); 2,79 (s, 4H, H16, H17); 3,69 (d, $J= 9,9$ Hz, 1H, H6); 5,89 (d, $J= 5,2$ Hz, 1H, H3); 6,24 (t, 1H, NH); 7,83 (d, $J= 5,1$ Hz, 1H, H4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (atribuição): 7,9 (C15); 11,6 (C18); 13,5 (C13); 17,7 (C14); 23,0 (C17*); 23,1 (C8*); 31,6 (C9); 40,4 (C16); 41,5 (C10); 42,1 (C11); 45,3 (C7); 47,1 (C1); 52,2 (C5); 68,7 (C6); 129,6 (C3); 163,0 (C4); 176,9 (C12); 209,0 (C2).

* Estes sinais podem estar trocados.

EM, m/z (%): ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$): 287 (6), 259 (10), 246 (43), 203 (36), 190 (10), 173 (41), 161 (26), 145 (41), 135 (33), 119 (25), 107 (45), 91 (87), 77 (40), 65 (31), 55 (75), 41 (100), 39 (85).

1.2.4.7.4. (2S)-N-butil-2-((3aR,3bS,6S,7S)-7-hidroxi-3a,3b-dimetil-3-oxo-3a,3b,4,5,6,7-hexaidro-3H-ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il)propanamida (11)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_3$

Aspecto: Sólido branco

Rendimento: 67%

T_f: 61,7 – 62, 4 °C

CCD: R_f = 0,67 (acetato de etila/metanol 85:15 v/v)

IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3471, 3345, 3272, 3076, 2958, 2874, 1706, 1640, 1555, 1348, 1290, 1221, 1103, 999, 865, 791.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 0,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H19); 1,08 (s, 3H, H14); 1,12 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H, H13); 1,20 (s, 3H, H15); 1,31 (dt, *J* = 14,1, 7,2 Hz, 3H, H17, H8*); 1,46 (dd, *J* = 14,5, 7,1 Hz, 2H, H9); 1,52 – 1,88 (m, 4H, H7, H8', H18); 2,59 (dq, *J* = 6,9, 3,8 Hz, 1H, H11); 3,22 (dd, *J* = 13,6, 9,0 Hz, 2H, H16); 3,69 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H6); 4,13 (s, 1H, OH); 5,90 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H3); 6,01 (s, 1H, NH); 7,83 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, H4).

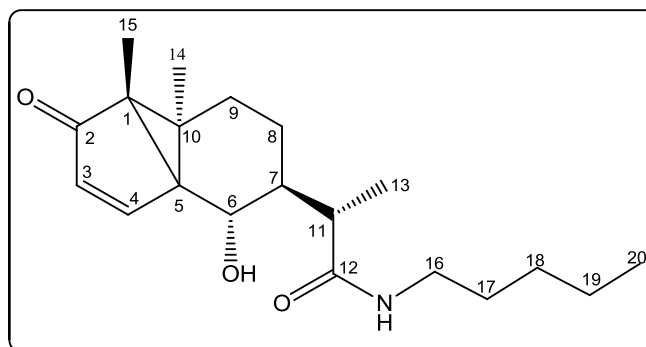
* Esses sinais podem estar trocados.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (atribuição): 7,9 (C15); 13,9 (C13*); 14,0 (C19*); 17,7 (C14); 20,3 (C17); 23,5 (C8); 31,6 (C18**); 31,8 (C9**); 39,6 (C16); 40,4 (C10); 42,6 (C11); 45,3 (C7); 47,0 (C1); 52,1 (C5); 69,0 (C6); 129,7 (C3); 162,8 (C4); 176,7 (C12); 208,9 (C2).

* e ** Estes sinais podem estar trocados.

EM, m/z (%): (C₁₉H₂₉NO₃): 301 (2), 273 (18), 259 (6), 246 (13), 218 (9), 203 (26), 173 (44), 145 (47), 107 (25), 91 (80), 77 (39), 65 (21), 55 (76), 41 (100), 39 (60).

1.2.4.7.5. (2S)-N-pentil-2-((3aR,3bS,6S,7S)-7-hidroxi-3a,3b-dimetil-3-oxo-3a,3b,4,5,6,7-hexaidro-3H-ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il)propanamida (12)



Fórmula Molecular: C₂₀H₃₁NO₃

Aspecto: Óleo amarelo

Rendimento: 74%

CCD: R_f = 0,42 (acetato de etila/metanol 85:15 v/v)

IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3310, 3077, 2955, 2929, 2871, 1699, 1647, 1543, 1378, 1293, 1139, 1099, 832, 740.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 0,86 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H, H20); 1,07 (s, 4H, H8, H14); 1,10 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H, H13); 1,19 (s, 3H, H15); 1,30 – 1,32 (m, 4H, H17, H18, H19**); 1,43 – 1,51 (m, 2H, H18*, H19***); 1,56 – 1,88 (m, 4H, H7, H8*, H9); 2,61 (dq, *J* = 7,0, 4,1 Hz, 1H, H11); 3,14– 3,26 (m, 2H, H16); 3,69 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H, H6); 4,24 (s, 1H, OH); 5,89 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H3); 6,08 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, NH); 7,83 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H4).

* e ** Estes sinais podem estar trocados

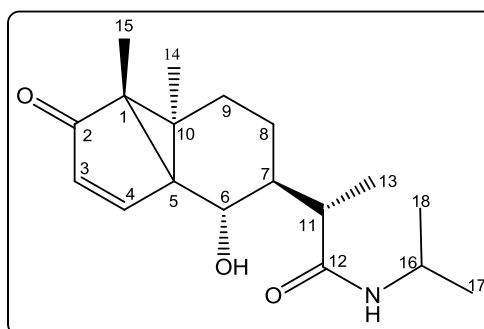
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 0,83 (t, $J = 6,30$ Hz, 3H, H21); 1,07 (d, $J = 8,9$ Hz, 6H, H13, H14); 1,17 (s, 3H, H15); 1,21 – 1,27 (m, 7H, H9*, H17, H19, H20); 1,43 (dd, $J = 13,3, 6,4$ Hz, 2H, H18); 1,52 – 1,82 (m, 4H, H7, H8, H9'*); 2,60 – 2,71 (m, 1H, H11); 3,13 – 3,24 (m, 2H, H16); 3,67 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H, H6); 5,87 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H, H3); 6,24 (t, $J = 5,50$ Hz, 1H, N-H); 7,82 (d, $J = 5,70$ Hz, 1H, H4).

* Estes sinais podem estar trocados

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (atribuição): 7,5 (C15); 12,9 (C13); 13,9 (C21); 17,4 (C14); 22,4 (C20); 22,7 (C8); 26,5 (C19); 29,4 (C18); 31,3 (C17); 31,3 (C9); 39,5 (C16); 40,1 (C10); 41,7 (C11); 45,0 (C7); 46,8 (C1); 52,0 (C5); 68,3 (C6); 129,3 (C3); 162,8 (C4); 176,4 (C12); 208,7 (C2).

EM, m/z (%): ($\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_3$): 329 (9), 200 (19), 187 (35), 173 (73), 157 (78), 128 (68), 91 (37), 74 (68), 55 (71), 43 (100).

1.2.4.7.7. (2S)-N-isopropil-2-((3aR,3bS,6S,7S)-7-hidroxi-3a,3b-dimetil-3-oxo-3a,3b,4,5,6,7-hexaidro-3H-ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il)propanamida (14)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$

Aspecto: Óleo amarelado

Rendimento: 62%

CCD: $R_f = 0,62$ (acetato de etila/metanol 85:15 v/v)

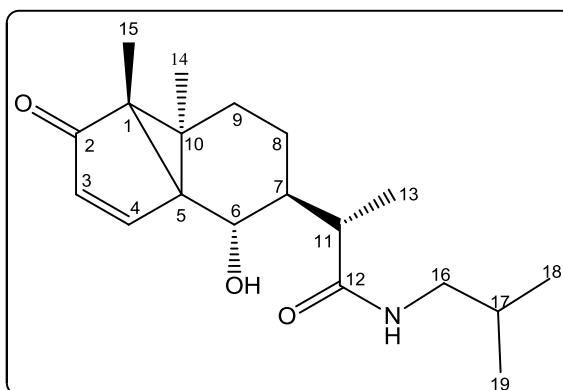
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3337, 3074, 2969, 2930, 1700, 1647, 1541, 1458, 1366, 1218, 1099, 1001, 833, 740.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 1,18-1,22 (m, 12H, H13, H14, H17 e H18); 1,20 (s, 3H, H15); 1,55-2,02 (m, 4H, H8 e H9); 2,30 (s, 1H, H7), 2,44-2,57 (m, 1H, H11); 3,68 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H, H6); 3,98-4,21 (m, 2H, H16 e OH); 5,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, NH); 5,90 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, H3); 7,83 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, H4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (atribuição): 4,8 (C15), 11,0 (C13); 14,6 (C14); 19,8 (C18); 19,9 (C17); 20,5 (C8); 28,5 (C9); 37,3 (C16); 38,6 (C10); 39,7 (C11); 42,2 (C7); 44,0 (C1); 49,1 (C5); 66,0 (C6); 126,6 (C3); 159,8 (C4); 172,8 (C12); 205,9 (C2).

EM, m/z (%): ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$): 287 (1), 272 (8), 246 (37), 218 (89), 203 (8), 173 (34), 145 (40), 135 (28), 119 (28), 107 (53), 91 (83), 77 (37), 65 (29), 55 (74), 41 (100).

1.2.4.7.8. (2S)-N-isobutil-2-((3aR,3bS,6S,7S)-7-hidroxi-3a,3b-dimetil-3-oxo-3a,3b,4,5,6,7-hexaidro-3H-ciclopenta[1,3]ciclopropano[1,2]benzen-6-il)propanamida (15)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_3$

Aspecto: Óleo amarelado

Rendimento: 61%

CCD: $R_f = 0,68$ (acetato de etila/metanol 85:15 v/v)

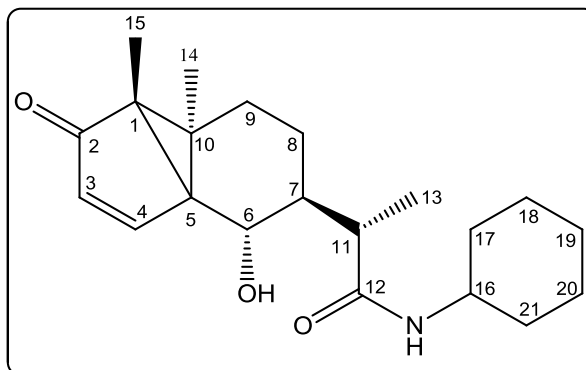
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3337, 2958, 2871, 1697, 1649, 1543, 1464, 1383, 1098, 1000, 833, 740.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 0,90 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H, H18 e H19); 1,08 (s, 3H, H14); 1,13 (d, 4H, $J = 7,0$ Hz, H13); 1,20 (s, 3H, H15); 1,20 (s, 3H, H15); 1,51-1,64 (m, 1H, H17); 1,64-1,96 (m, 5H, H7, H8 e H9); 2,54-2,72 (m, 1H, H11); 2,97-3,16 (m, 2H, H16); 3,70 (d, 1H, $J = 10,3$ Hz, H6); 5,91 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz, H3); 6,06 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz, NH); 7,83 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz, H4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (atribuição) 7,6 (C15); 13,6 (C13); 17,4 (C14); 20,1 (C18 e 19); 23,2 (C17); 28,4 (C8); 31,3 (C9); 40,1 (C10); 42,3 (C11); 45,0 (C7); 46,8 (C16); 46,9 (C1); 51,8 (C5); 68,7 (C6); 129,4 (C3); 162,5 (C4); 176,5 (C12); 208,6 (C2).

EM, m/z (%): ($\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_3$): 301 (1), 246 (37), 218 (94), 203 (50), 173 (30), 145 (40), 135 (27), 119 (29), 107 (54), 91 (85), 77 (36), 65 (29), 55 (74), 41(100).

1.2.4.7.9. (2S)-N-cicloexil-2-((3aR,3bS,6S,7S)-7-hidroxi-3a,3b-dimetil-3-oxo-3a,3b,4,5,6,7-hexaidro-3H-ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il)propanamida (16)



Fórmula Molecular: C₂₁H₃₁NO₃

Aspecto: Sólido amarelado

Rendimento: 70%

T_f: 69,9 – 70,4 °C

CCD: R_f = 0,59 (acetato de etila/metanol 85:15 v/v)

IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3325, 3077, 2955, 2928, 2871, 1897, 1650, 1538, 1457, 1378, 1291, 1098, 884, 741, 644.

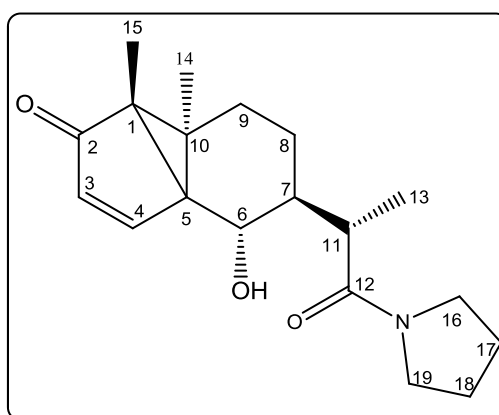
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 1,03 (s, *J* = 6,4 Hz, 7H, H13, H15, H17); 1,15 (s, 3H, H14); 1,16 – 1,38 (m, 4H, H8, H18); 1,41 – 1,94 (m, 10H, H9, H11, H19, H20, H21); 2,48 – 2,68 (m, 1H, H16); 3,65 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H, H6, H7); 5,85 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H3); 6,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, NH); 7,81 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H, H4).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (atribuição): 7,8 (C15); 13,3 (C13); 17,7 (C14); 23,0 (C19); 25,0 (C18); 25,1 (C20); 25,7 (C8); 31,6 (C9); 33,1 (C17); 33,2 (C21); 40,4

(C10); 42,0 (C16); 45,3 (C11); 47,1 (C1); 48,5(C7); 52,4 (C5); 68,5 (C6); 129,5 (C3); 163,2 (C4); 175,8 (C12); 209,1 (C2).

EM, m/z (%): (C₂₁H₃₁NO₃): 327(23), 301 (33), 281 (26), 273 (29), 207 (68), 173 (71), 159 (32), 146 (48), 128 (69), 117 (32), 105 (40), 91 (84), 77 (14), 55 (68), 41 (100).

1.2.4.7.10. (3a*R*,3b*S*,6*S*,7*S*)-7-hidroxi-3a,3b-dimetil-6-((*S*)-1-oxo-1-(pirrolidin-1-il)propan-2-il)-3a,3b,4,5,6,7-hexaidro-3*H*-ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-3-ona (17)



Fórmula Molecular: C₁₉H₂₇NO₃

Aspecto: Sólido branco

Rendimento: 79%

T_f: 158,3 – 159,7°C

CCD: R_f = 0,35 (acetato de etila/metanol 85:15 v/v)

IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3312, 3075, 2979, 2903, 2872, 2730, 1692, 1643, 1447, 1289, 1257, 1095, 1004, 836, 746, 638.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento, atribuição): 1,07 (m, 6H, H13, H14); 1,20 (s, 1H, H15) 1,71-1,95 (m, 8H,

H8, H9, H17, H18); 2,14 – 2,60 (m, 1H, H6); 2,69 – 2,83 (m, 1H, H11); 3,40 – 3,67 (m, 5H, H7, H16, H19); 3,90 (sl, 1H, OH); 5,89 (d, $J = 5,5, 1.7$ Hz, 1H, H3); 7,82 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H, H4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (atribuição): 7,6 (C15); 14,5 (C13); 17,4 (C14); 23,2 (C17); 24,2 (C18); 26,0 (C8); 31,3 (C9); 40,0 (C10); 44,1 (C11); 46,0 (C7*); 46,7 (C16*); 46,8 (C19*); 51,8 (C1); 69,8 (C5**); 69,9 (C6**); 129,4 (C3); 162,6 (C4); 175,6 (C12); 208,6 (C2).

* e ** Estes sinais podem estar trocados.

EM, m/z (%): ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3$): 299 (9), 173 (20), 127 (100), 115 (12), 98 (42), 77 (9), 70 (22), 55 (48), 41 (22).

1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

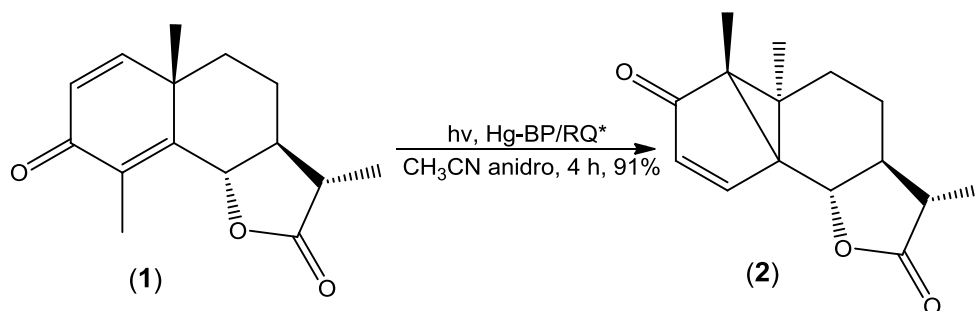
1.3.1. Síntese fotoquímica da Lumissantonina

As reações fotoquímicas englobam todas as reações que ocorrem via estado excitado da matéria. Elas abrangem a absorção de energia para a formação de um estado eletrônico excitado, bem como os processos de redistribuição dessa energia e as possíveis transformações químicas proporcionadas por esse novo estado (BRASLAVSKY, 2007).

A lactona sesquiterpênica chamada de lumissantonina foi sintetizada pela primeira vez por Barton *et al.* (1958). Ela foi obtida através da fotoconversão da α -santonina quando irradiada com luz UV em etanol absoluto sob refluxo, utilizando-se lâmpada de vapor de mercúrio.

Para a obtenção da lumissantonina (2), optou-se pelo método descrito anteriormente, cujas mudanças foram a utilização da acetonitrila como solvente e na ausência de refluxo. Portanto, foi realizada reação fotoquímica da α -santonina (1) irradiada por 4 horas utilizando-se seis lâmpadas de vapor de mercúrio e reator de quartzo. Borbulhou-se nitrogênio no meio reacional por 30 minutos, com o objetivo de remover o oxigênio dissolvido na solução. As reações fotoquímicas são realizadas em atmosfera de nitrogênio, uma vez que a presença de oxigênio no meio reacional, quando ele não participa da reação, pode gerar produtos indesejados provenientes da foto oxidação do substrato.

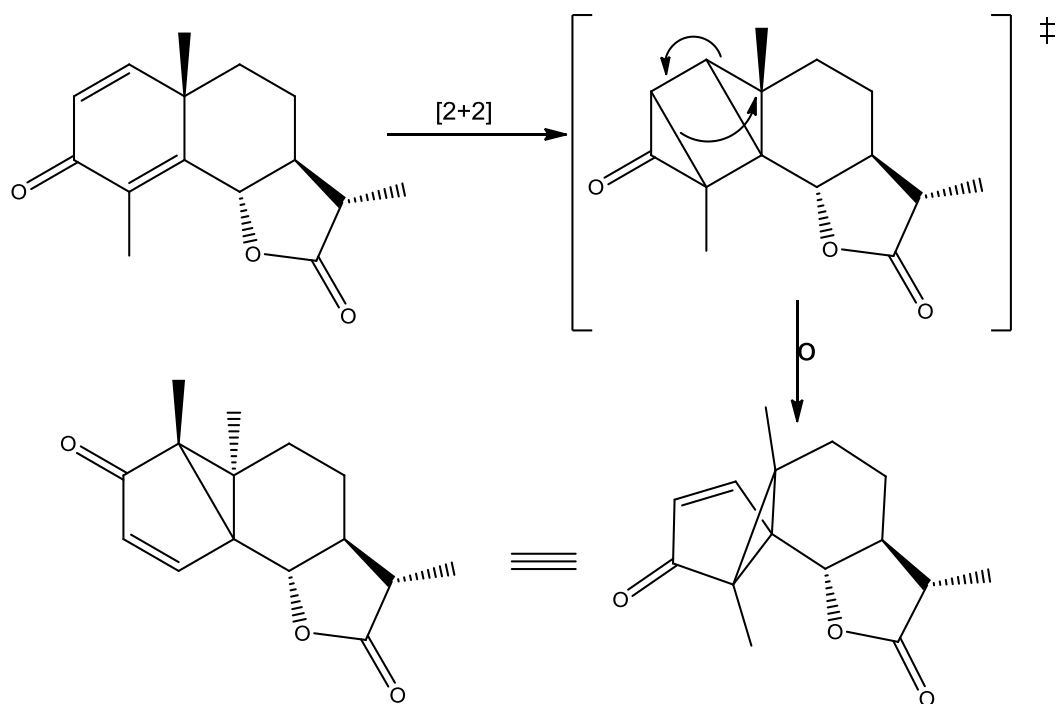
O composto (2) foi obtido como um sólido branco em 91% de rendimento. O esquema da reação está apresentado abaixo (**Esquema 1**).



* BP = Baixa pressão; RQ = Reator de quartzo

Esquema 1: Síntese da lumissantonina (2).

Um mecanismo que explica a formação da lumissantonina a partir da α -santonina foi proposto por Chapman e Englert em 1963. Inicialmente, ocorre a formação de um intermediário por meio de uma reação de cicloadição [2+2] promovida pela irradiação UV. Em seguida, ocorre um rearranjo do intermediário formado dando origem a lumissantonina (**2**).



Esquema 2: Mecanismo proposto por Chapman e Englert para a formação da lumissantonina (**2**).

A obtenção da substância (**2**) foi inicialmente investigada pela análise do seu espectro no infravermelho (**Figura 8**, p. 36), foram mantidas bandas muito intensas em 1774 e 1709 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos $\text{C}=\text{O}$ da lactona e da cetona, respectivamente. Observou-se também uma banda de baixa intensidade em 1662 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$.

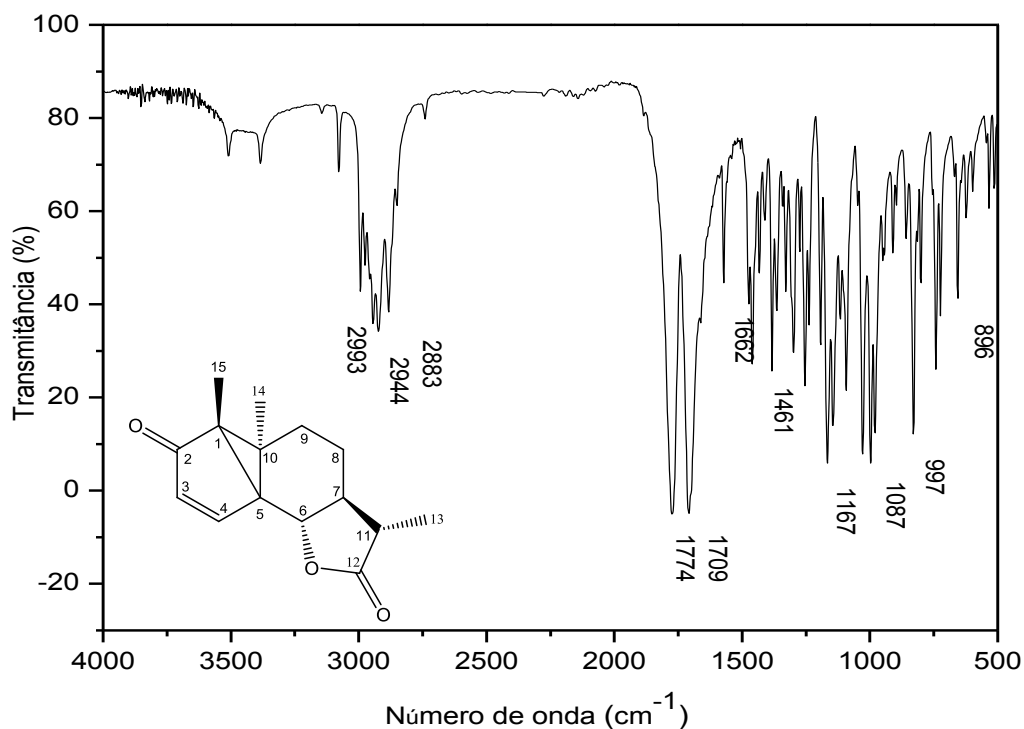


Figura 8: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (2).

No espectro de RMN de ^1H da lumissantonina (2) (**Figura 9**, p. 37) os sinais dos hidrogênios olefínicos H3 e H4 estão visíveis em δ 5,98 e 7,57, respectivamente, como dupletos com $J = 5,7$ Hz. Outra evidência da formação da substância (2) está relacionada com os deslocamentos químicos das metilas. Na α -santonina (**Figura 10**, p. 38) o sinal dos hidrogênios H15 está presente em δ 2,12, uma vez que a metila está ligada a um carbono insaturado. Como na lumissantonina (2) todas as metilas H13 (δ 1,22), H14 (δ 1,08) e H15 (δ 1,19) estão ligadas a carbonos saturados, os sinais estão mais blindados.

No espectro de RMN de ^{13}C da lumissantonina (**Figura 11**, p. 38) observou-se dois sinais em δ 206,6 e 178,6 referentes às carbonilas do grupo cetona e da lactona, respectivamente. Nessa mesma região no espectro de RMN de ^{13}C da α -santonina (1) (**Figura 12**, p. 39) estão presentes os sinais em δ 186,3 e δ 177,6, que foram atribuídos aos carbonos C3 e C12, respectivamente. Como é possível observar, o sinal do grupo C=O da cetona da α -santonina (1) está mais blindado devido a uma conjugação adicional das duas duplas carbono-carbono com a carbonila. Por fim, no espectro da **Figura 11** (p. 38) estão presentes dois carbonos olefínicos C3 (δ 131,2) e C4 (δ 157,7) enquanto no espectro da **Figura 12** (p. 39)

pode-se observar quatro sinais de carbonos de dupla ligação C1, C2, C4 e C5 em δ 154,9, 125,8, 128,6 e 150,9, respectivamente, caracterizados pela análise do espectro DEPT.

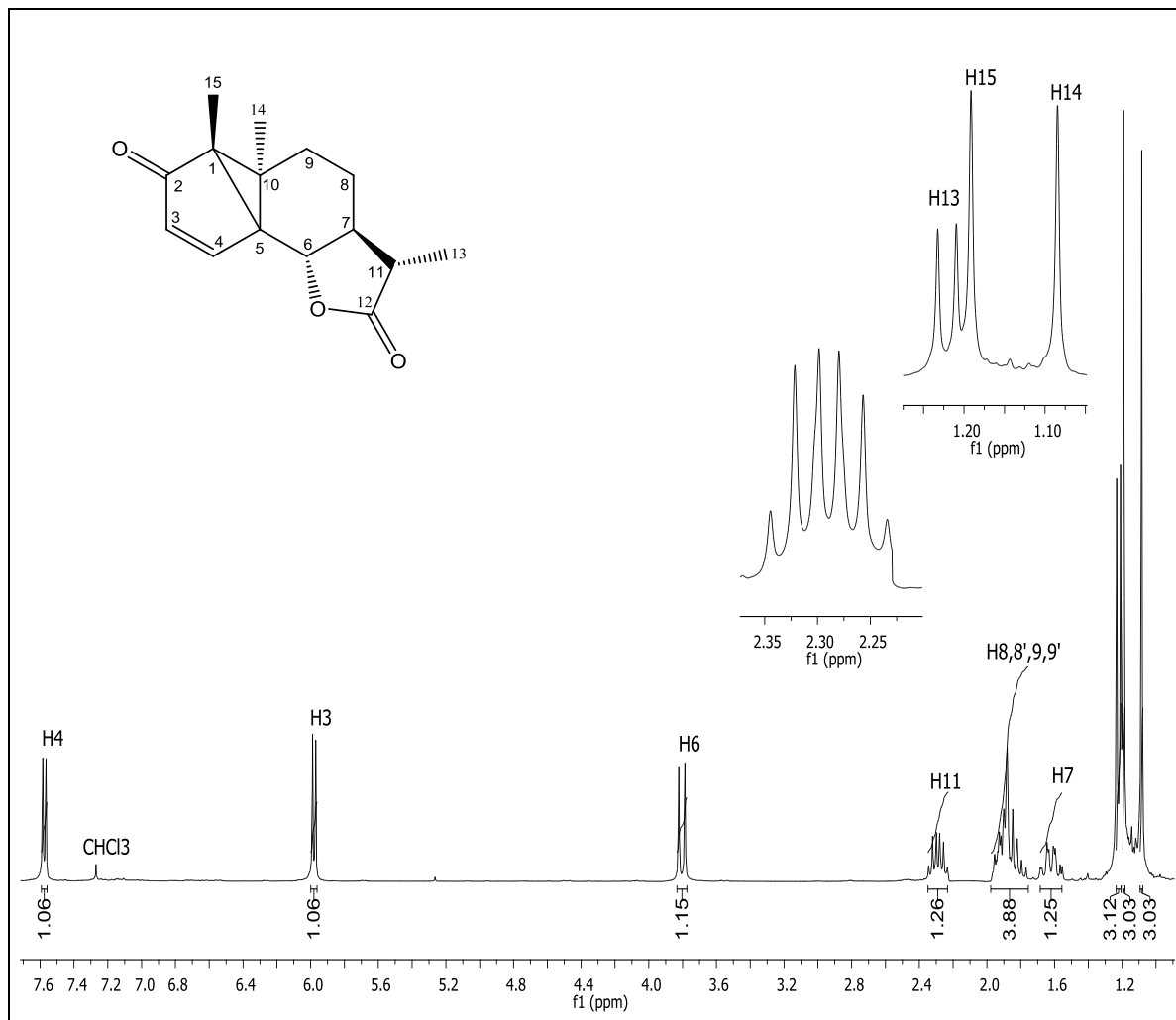


Figura 9: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da lumissantonina (2).

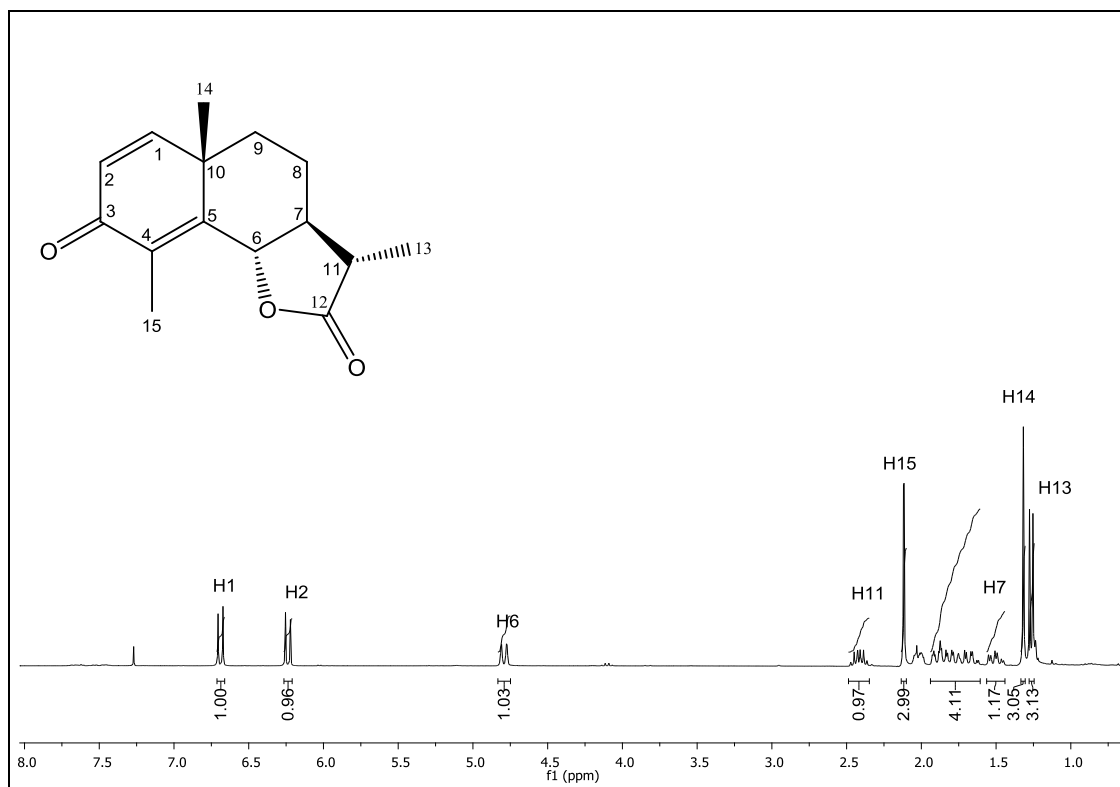


Figura 10: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da α -santonina (1).

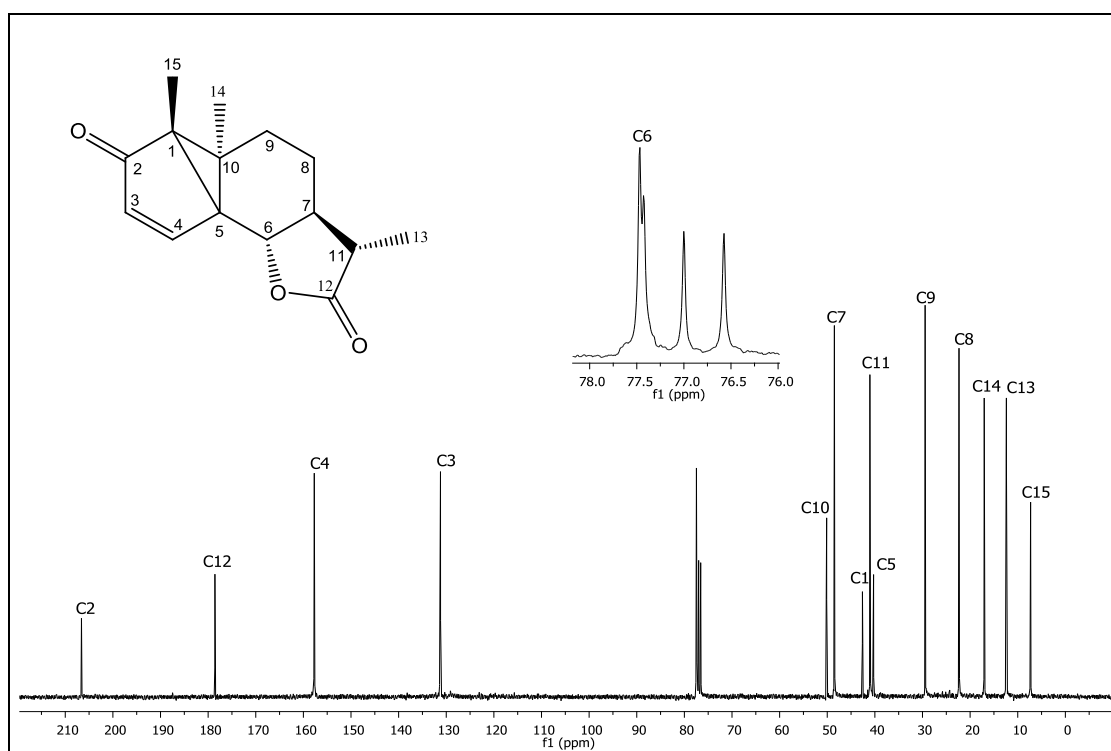


Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0) da lumissantonina (2).

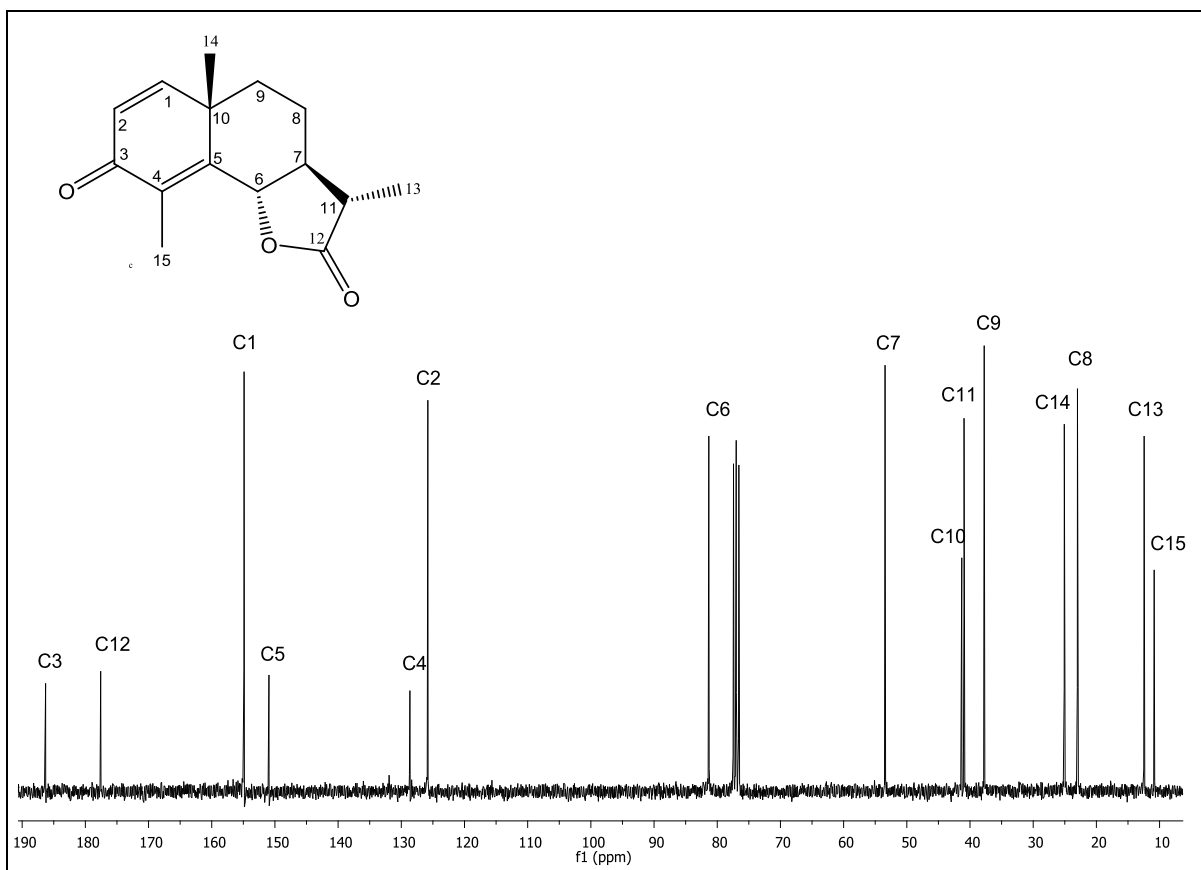
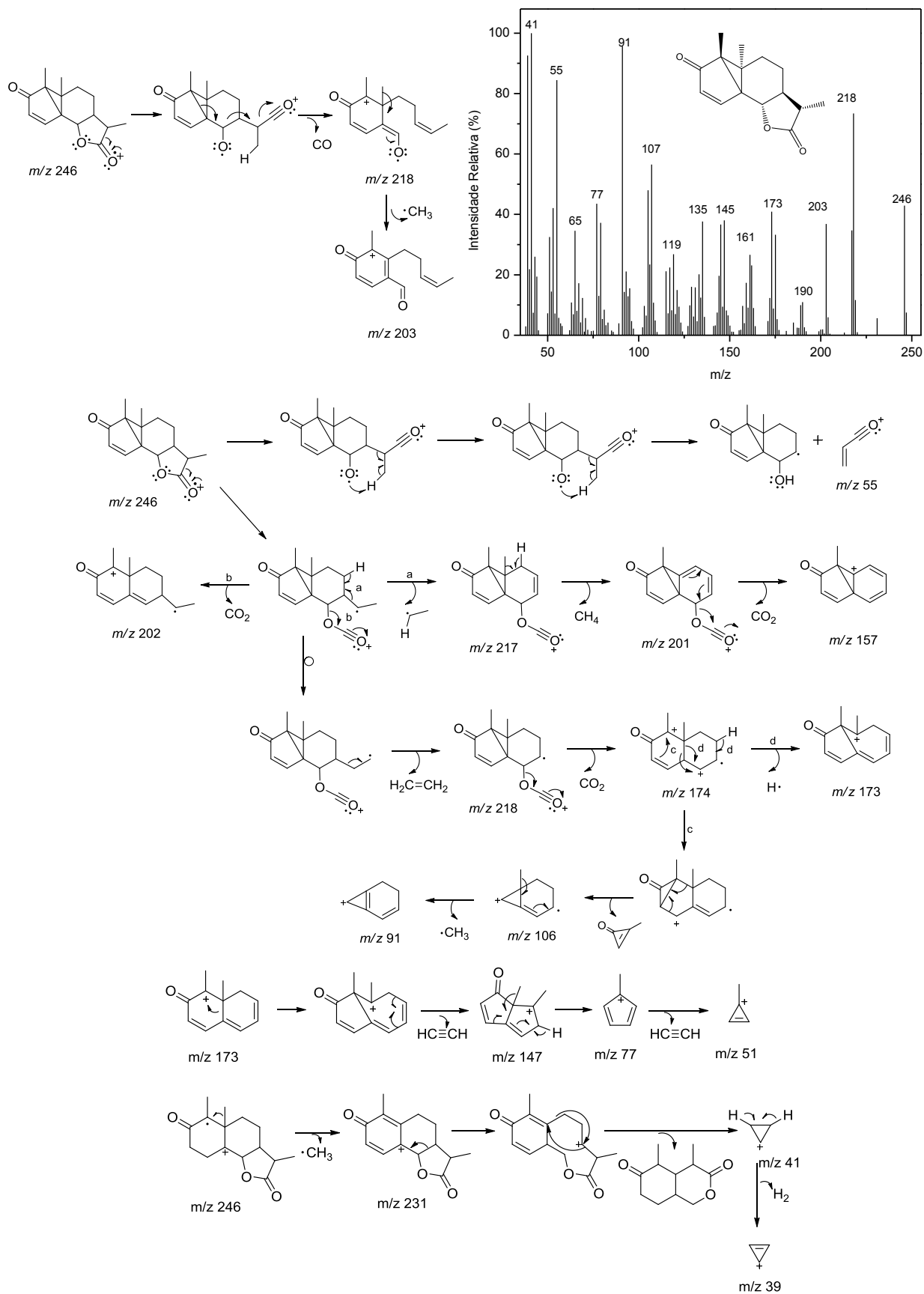


Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0) da α -santonina (**1**).

A estrutura da lumissantonina (**2**) foi confirmada por meio do espectro de massas (**Esquema 3**, p. 40) que apresentou o pico do íon molecular em $m/z= 246$ e pico base em $m/z= 41$.



Esquema 3: Espectro de massas e principais processos de fragmentação da lumissantonina (2).

Com base na análise dos dados pode-se comprovar a obtenção do composto (2). Neste trabalho a lumissantonina (2) foi usada como material de partida em diversas reações, tais como, hidrogenação, halogenação, epoxidação, transesterificação e aminólise, que serão descritas a seguir.

1.3.2. Síntese de derivados da Lumissantonina (2)

1.3.2.1. Síntese da (3*S*,3*aS*,5*aS*,5*bR*,8*bS*)-3,5*a*,5*b*-trimetiloctaidro-2*H*-ciclopenta [2,3]ciclopropa[1,2-*g*]benzofuran-2,6(3*H*)-diona (3)

A síntese do composto (3) foi realizada por reação de hidrogenação da dupla ligação da lumissantonina catalisada por Pd/C. Após a devida elaboração do meio reacional obteve-se o composto (3) como um sólido branco com 70% de rendimento. A obtenção da substância (3) foi inicialmente investigada pela análise do seu espectro no infravermelho (**Figura 13**) onde é possível observar a presença de duas bandas muito intensas em 1777 e 1707 cm^{-1} referentes ao estiramento C=O das carbonilas da lactona e da cetona não conjugada, respectivamente. A ausência da banda de baixa intensidade por volta de 1662 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=C, que está presente no espectro no IV da lumissantonina (2) (**Figura 8**, p. 36), é uma evidência da hidrogenação e a obtenção do produto (3) (BARBOSA, 2007).

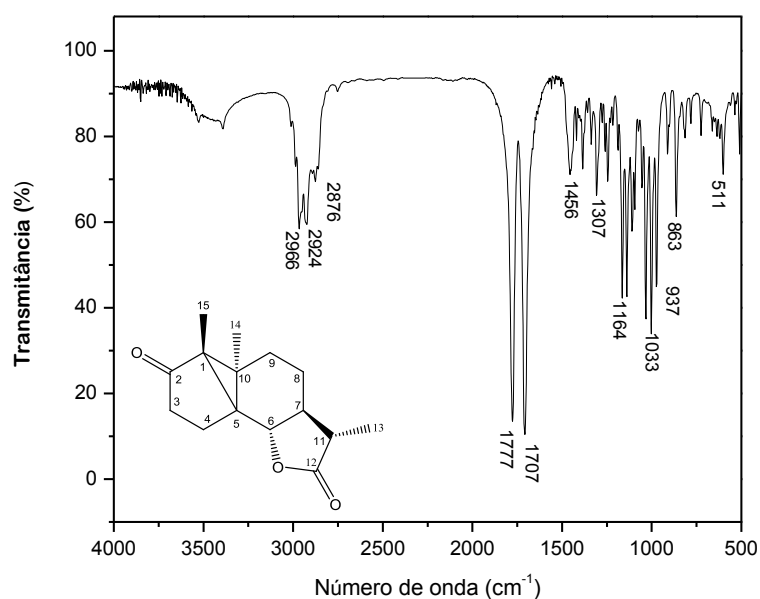


Figura 13: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (3).

Por outro lado, a ausência de sinais em δ 5,98 e 7,57 no espectro de RMN de ^1H é forte evidência da formação do produto hidrogenado, visto que nessa mesma região, no espectro de RMN de ^1H da lumissantonina (**2**) (Figura 9, p. 37) estão presentes dois dupletos correspondentes aos hidrogênios olefínicos da molécula.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15, p. 43) observou-se sinais em δ 216,5 e 178,9 que foram atribuídos às carbonilas do grupo cetona e da lactona, respectivamente. A adição de hidrogênios à dupla ligação pode ser confirmada pela presença de sinais característicos de C-sp^3 em δ 37,6 e 17,5 referentes aos carbonos C3 e C4. Além disso, a obtenção do composto (**3**) pode ser evidenciada devido à ausência de sinais na região típica de carbonos olefínicos, cujos deslocamentos químicos podem variar de 110 a 140.

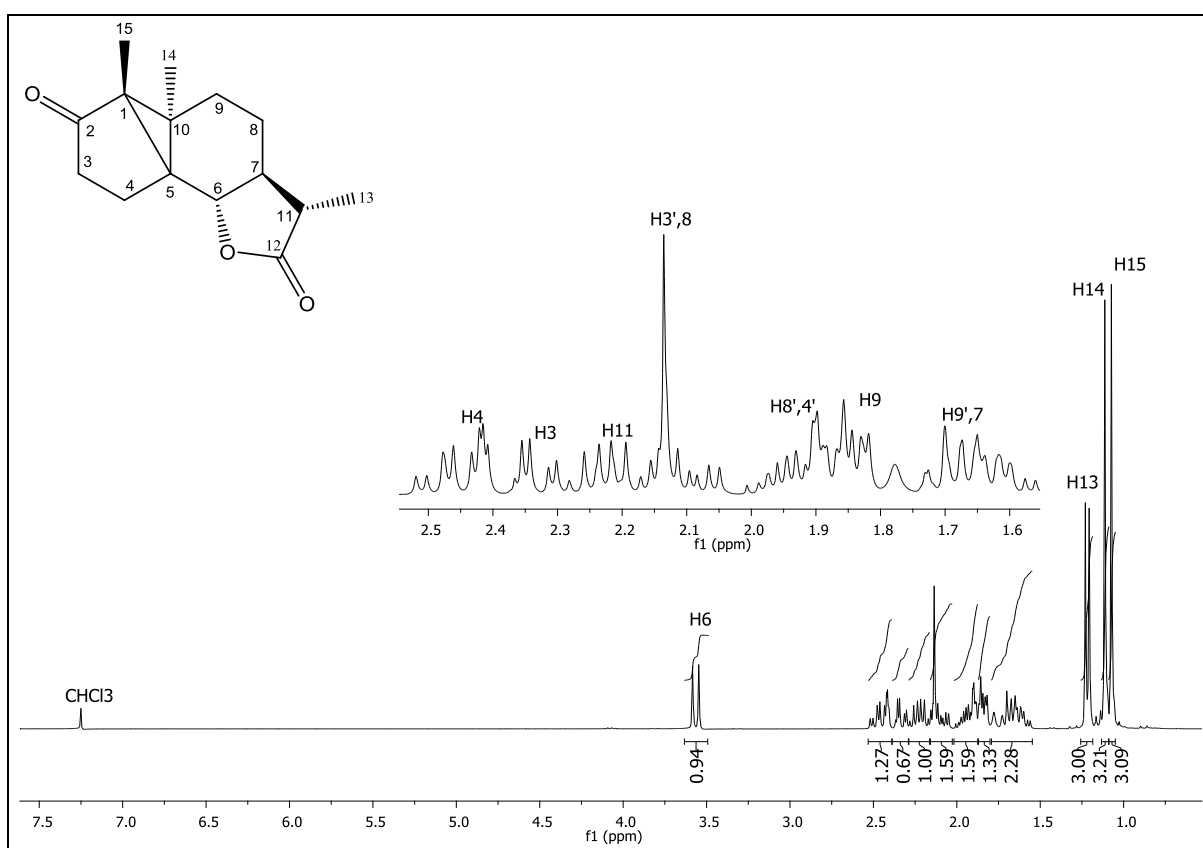


Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (**3**).

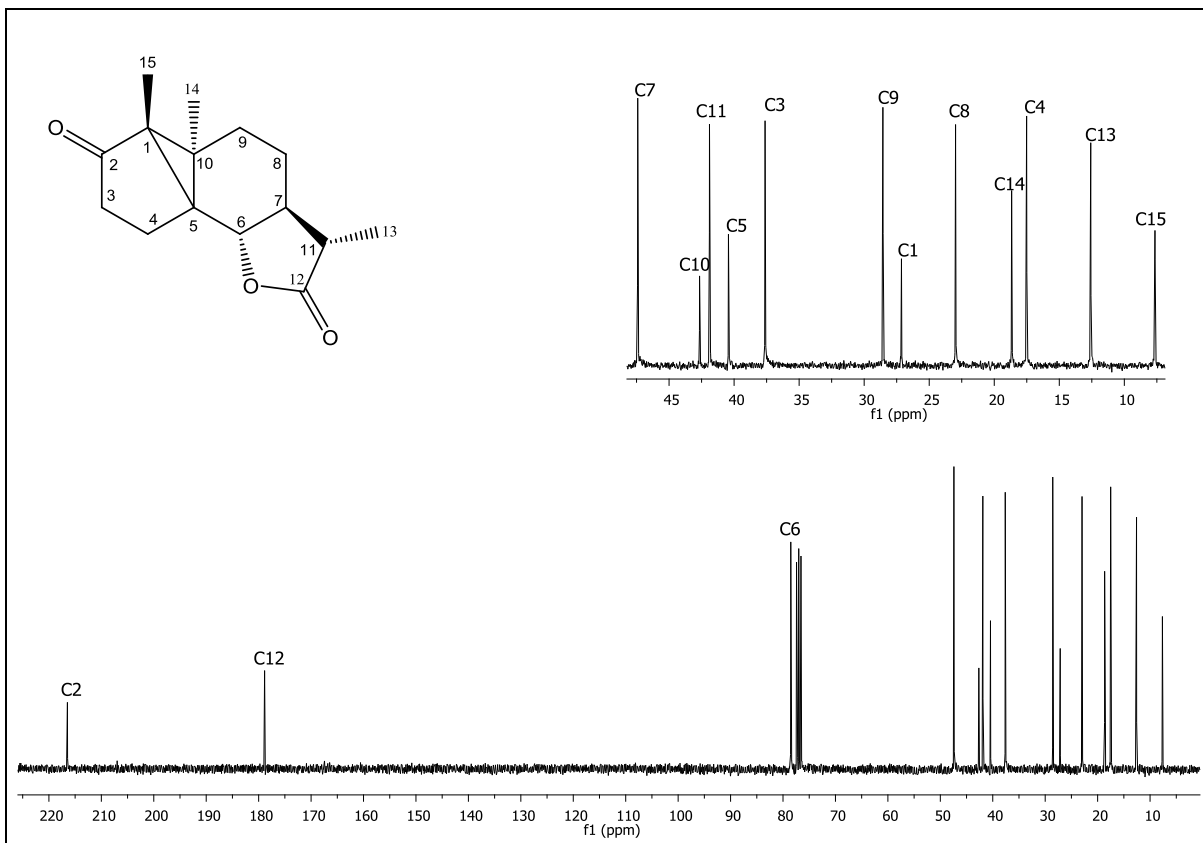


Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (3).

Os átomos de hidrogênio e carbono do composto (3) foram atribuídos com base na análise dos espectros bidimensionais COSY e HETCOR.

O espectro HETCOR (**Figura 16**, p. 44) apresenta a correlação entre carbonos e hidrogênios ligados entre si. No espectro HETCOR observa-se correlação entre C6 e H6, C7 e H7 e C11 e H11. Também com o auxílio do HETCOR pode-se atribuir os sinais dos hidrogênios diastereotópicos, ou seja, hidrogênios ligados ao mesmo carbono, porém com deslocamentos químicos diferentes, sendo os carbonos C3, C4, C8, C9.

O COSY (**Figura 17**, p. 45) mostra a correlação entre os hidrogênios que se acoplam, possibilitando uma atribuição mais correta. Pelo COSY observou-se a correlação entre os hidrogênios H6 e H7 e H11 e H13.

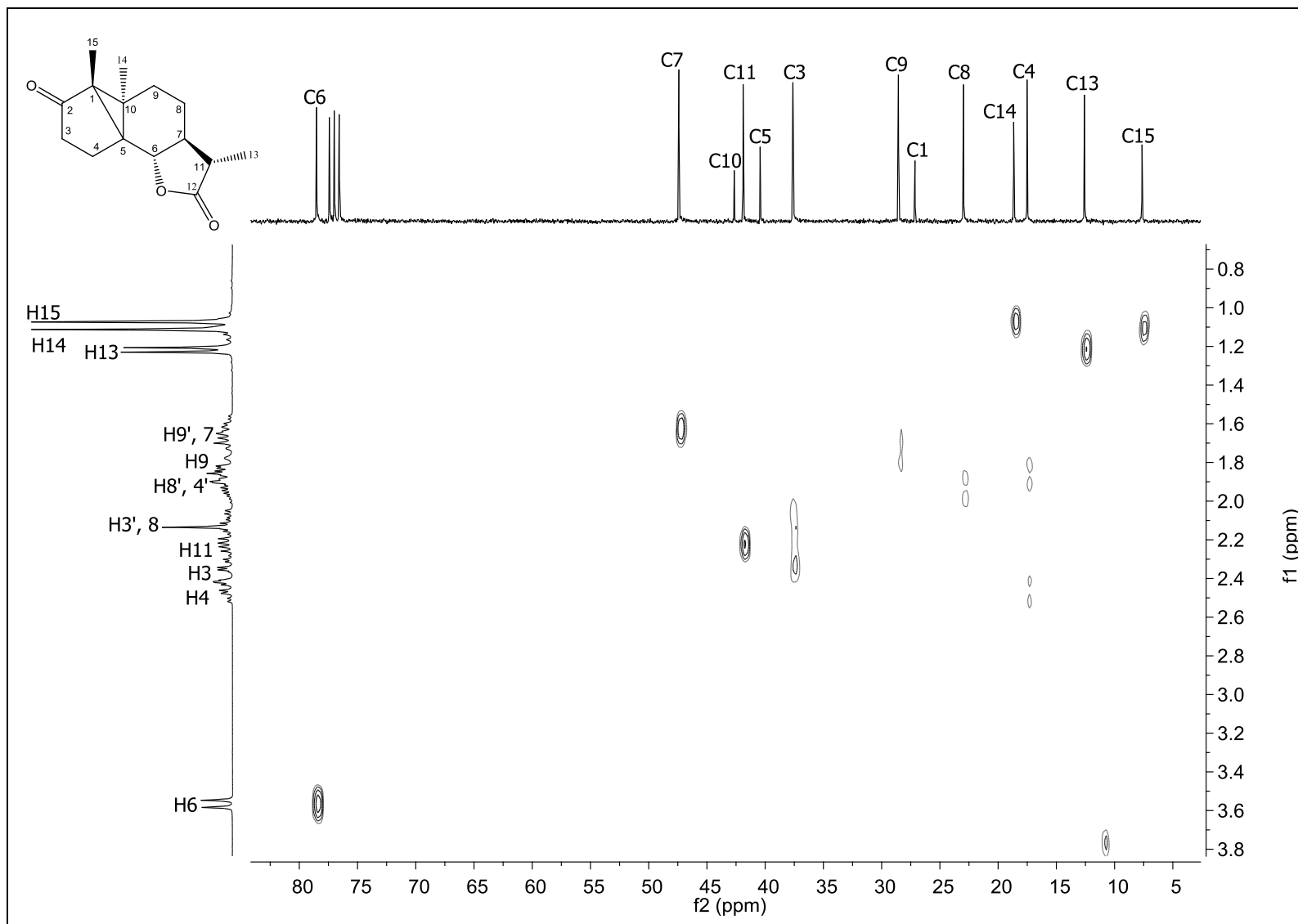


Figura 16: Mapa de contornos HETCOR do composto (3).

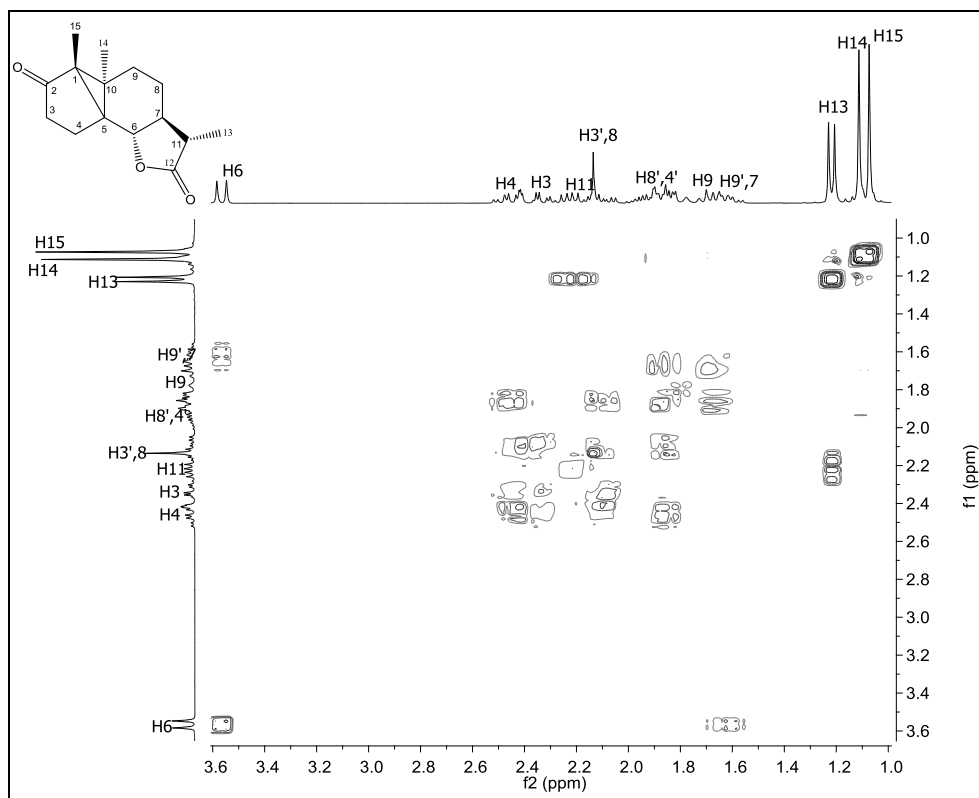


Figura 17: Mapa de contornos COSY do composto (3).

A estrutura do composto foi confirmada por meio do espectro de massas (**Figura 18**), que apresentou o pico do íon molecular em $m/z= 248$ com pico base em $m/z= 41$.

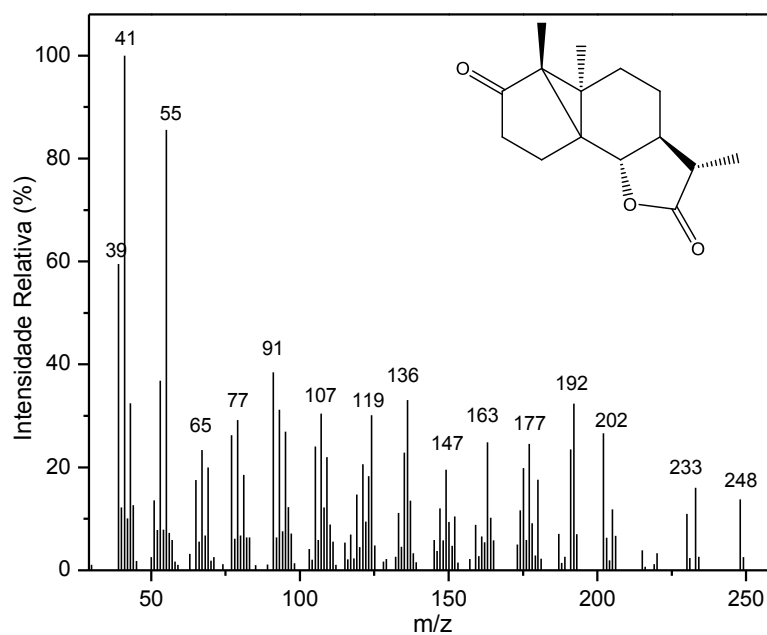


Figura 18: Espectro de massas do composto (3).

1.3.2.2. Síntese da (3S,3aS,5aS,5bR,6aR,7aR,7cS)-3,5a,5b-trimetiloctaidro-2H-oxireno[2'',3''':4',5']ciclopenta[1',2':2,3]ciclopropa[1,2-g]benzofuran-2,6(3H)-diona (4)

Entende-se por epoxidação a formação de um éter cíclico de três membros a partir da reação de perácidos com olefinas. Para a epoxidação do composto (2) utilizou-se o ácido *m*-cloroperbenzóico (AMCPB). A formação do epóxido envolve um processo cíclico polar em que o hidrogênio ácido do perácido é transferido para o oxigênio carbonílico com ataque simultâneo da ligação π do alqueno ao oxigênio em um processo sincronizado.

A reação de epoxidação ficou sob agitação por 22 dias e ainda assim, o material de partida não foi completamente consumido. Após a elaboração o produto planejado foi obtido como um pó branco que foi posteriormente identificado e caracterizado como sendo a substância (4), cujo rendimento de síntese foi de 23 %.

Analisando os espectros no infravermelho do composto (4) (Figura 19, p. 47) observa-se bandas muito intensas em 1773 e 1736 cm^{-1} referentes ao estiramento C=O da lactona e da cetona, respectivamente. A ausência da banda de baixa intensidade por volta de 1662 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=C, que está presente no espectro da lumissantonina (2) é uma evidência da reação de epoxidação e da obtenção do produto (4).

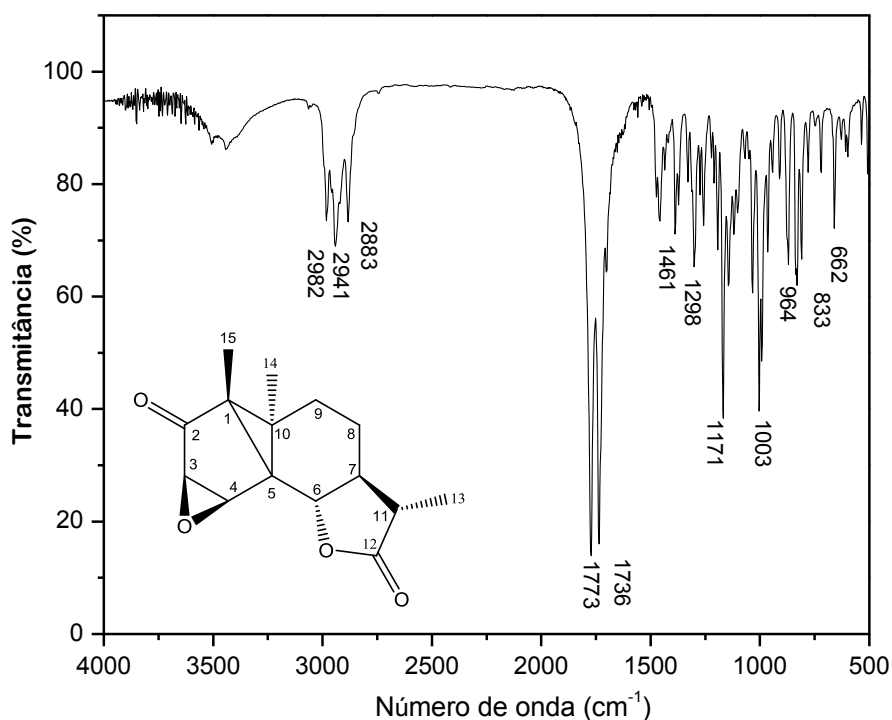


Figura 19: Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto (4).

O espectro de RMN ^1H do composto (4) (**Figura 20**, p. 48) apresentou simpletos em δ 1,20 e 1,12 referentes aos hidrogênios metílicos H14 e H15, respectivamente. Observa-se dupletos em δ 4,03 e 3,64 com $J= 2,5$ Hz referentes aos hidrogênios H3 e H4 desblindados por estarem ligados diretamente aos carbonos carbinólicos do epóxido, respectivamente. O duplete em δ 1,26 com $J= 6,9$ Hz foi atribuído aos hidrogênios da metila ligada ao grupo lactônico.

Com auxílio do experimento NOEDIF (**Figura 21**, p. 49) pode-se confirmar a estereoquímica da epoxidação da lumissantonina (2). Irradiando-se o sinal H4 (δ 3,40) foi observado um incremento NOE de 4,55 % com o sinal em δ 4,03 e incremento NOE de 1,76% com o H14 (δ 1,20). Enquanto que irradiando-se o sinal H3 (δ 4,03) observou-se um incremento NOE de 5,34% com H4 e um NOE de 2,01 com H14.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto (4) (**Figura 22**, p. 50) a reação de epoxidação da lumissantonina (2) pode ser comprovada pela ausência dos sinais na região de carbonos sp^2 (δ 110 a 140) e pela presença de dois sinais em δ 54,3 e 53,0 atribuídos aos carbonos C3 e C4. Estes sinais são desblindados por estarem diretamente ligados ao átomo de oxigênio do epóxido.

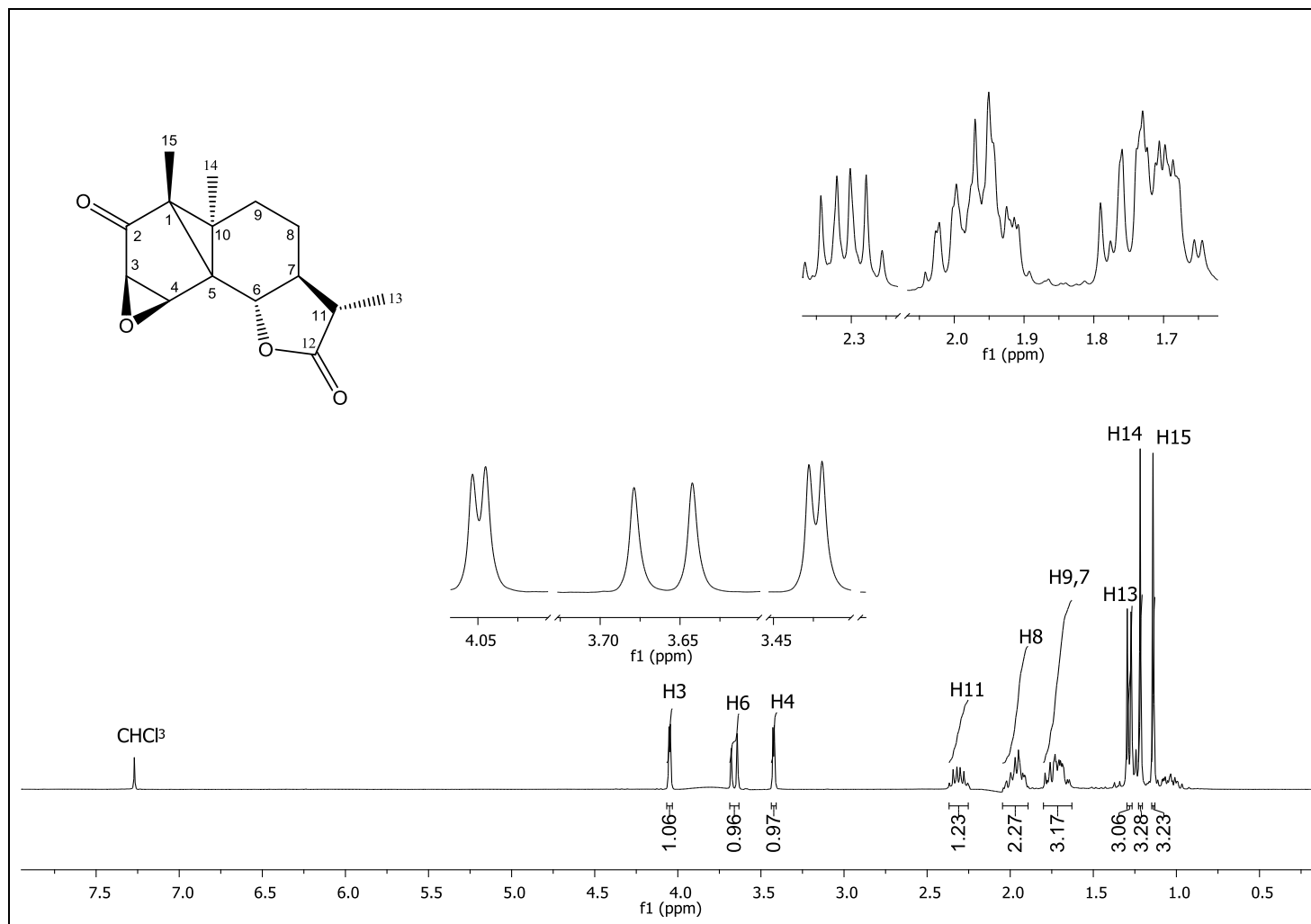


Figura 20: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (4).

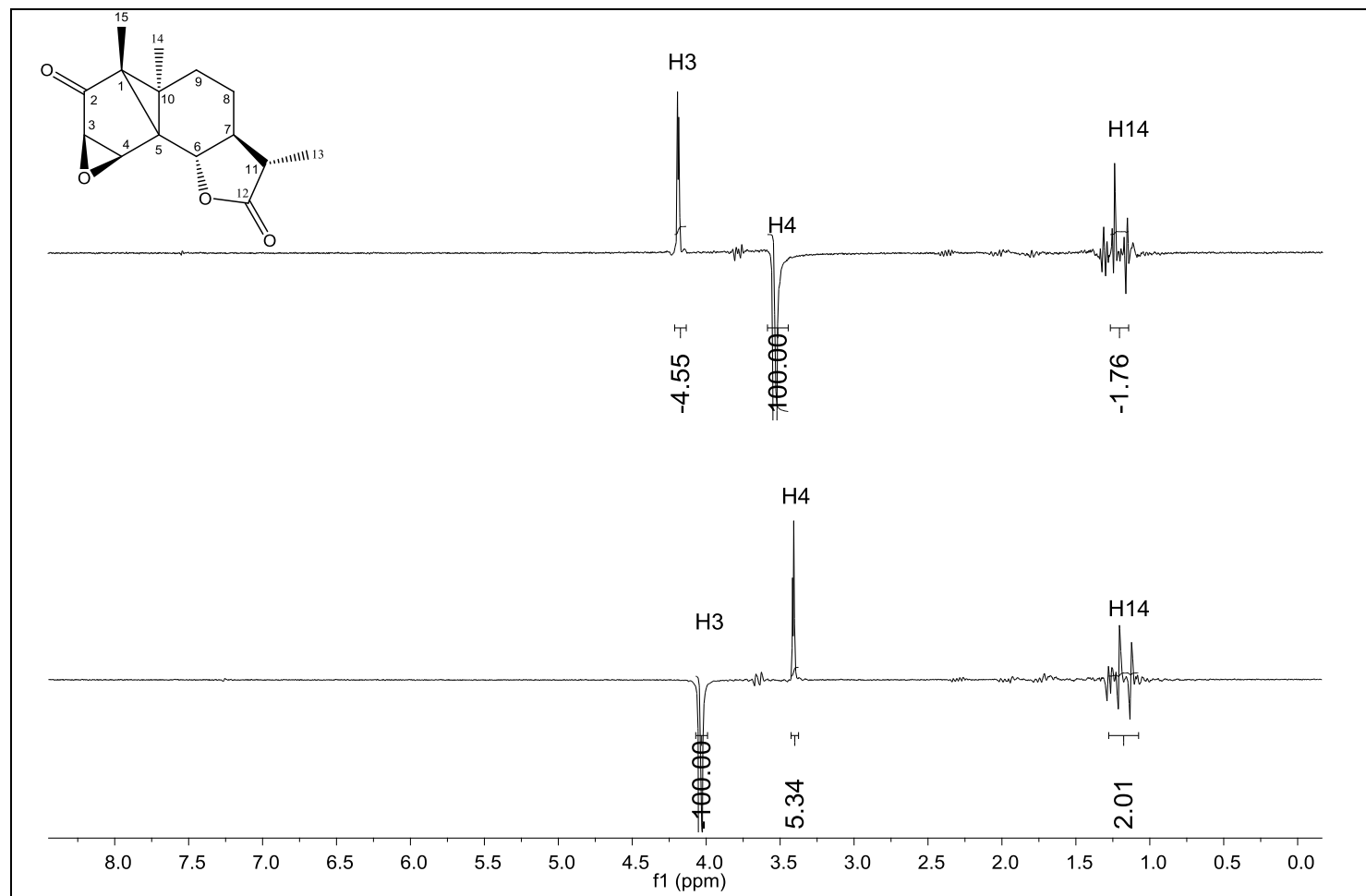


Figura 21: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (4) irradiando-se os sinais H3 e H4.

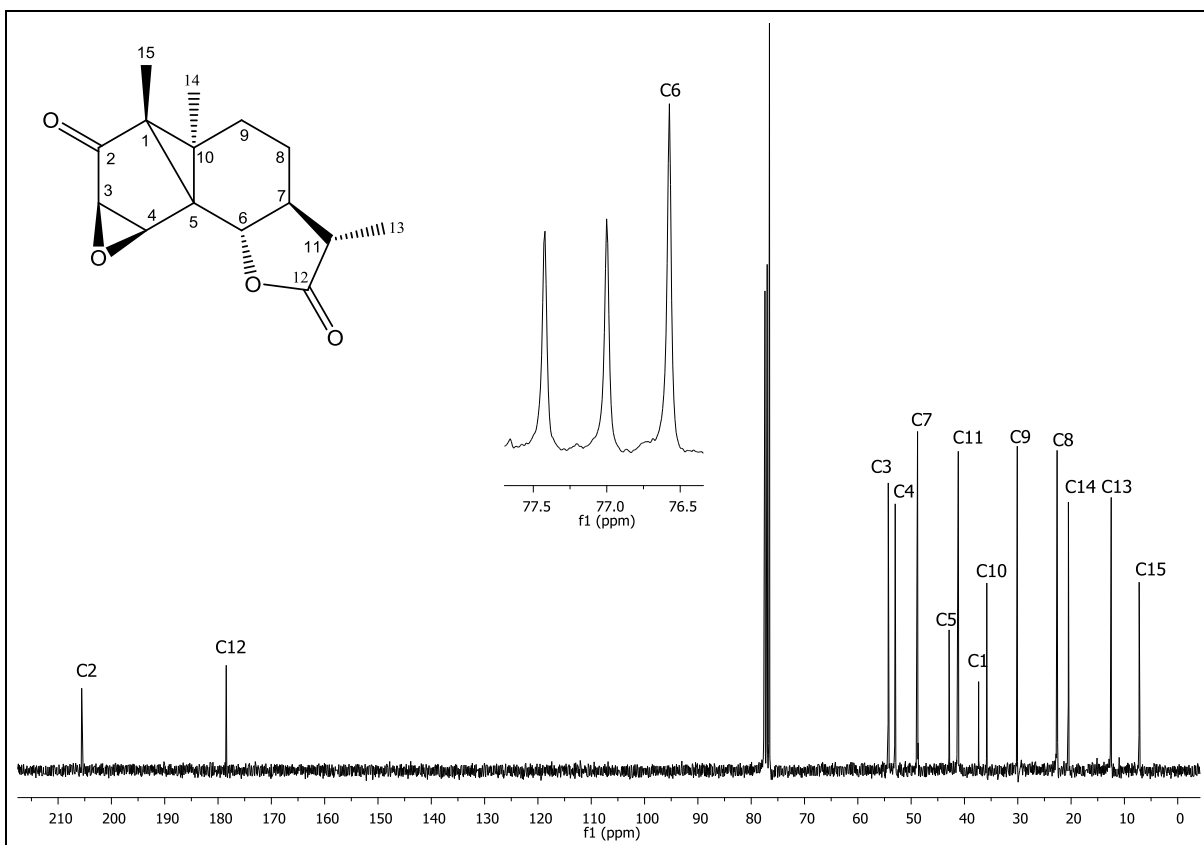


Figura 22: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto (4).

A estrutura do composto foi confirmada por meio do espectro de massas (Figura 23), que apresentou o pico do íon molecular em $m/z=262$.

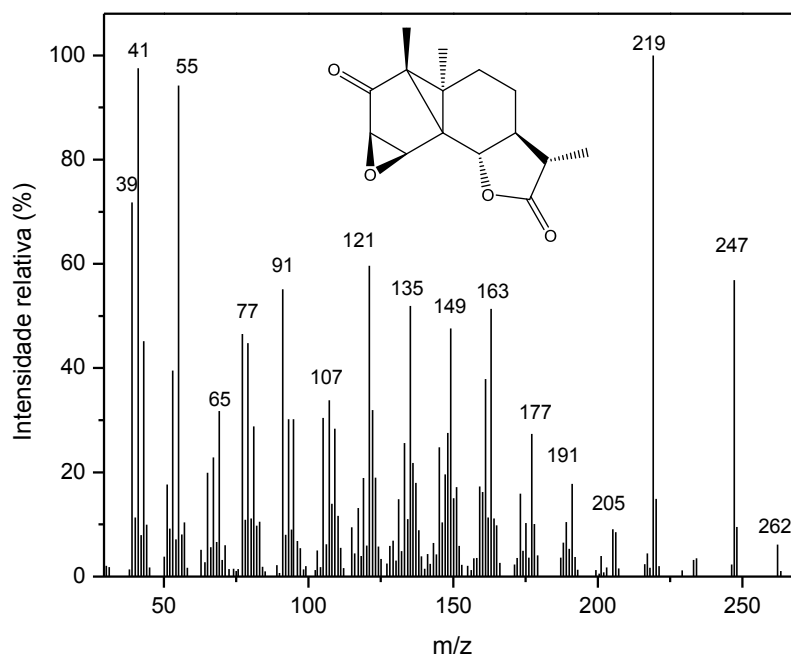


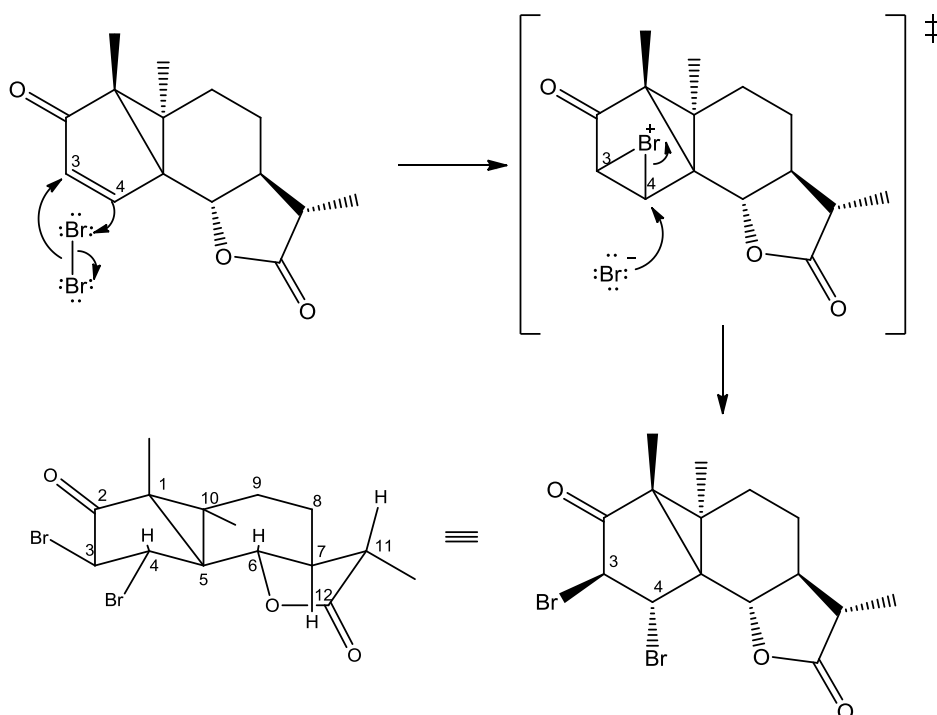
Figura 23: Espectro de massas do composto (4).

1.3.2.3. Síntese da (8bS,5aR)-7,8-dibromo-3,5a,5b-trimetilperhidrociclopenta [2',3']ciclopropa[5,6]benzo[b]furan-2,6-diona (5)

Foi realizada reação de halogenação em que adicionou-se uma molécula de bromo à lumissantonina (2), obtendo-se como produto puro o composto (5) em 73% de rendimento.

A reação de bromação de alquenos envolve inicialmente a polarização da ligação Br-Br pela ligação π do alqueno com a formação de um intermediário denominado íon bromônio. Dessa forma, o nucleófilo reage com um íon bromônio pelo ataque do íon brometo ao átomo de carbono que detém a maior densidade de carga positiva.

Analisando-se a estrutura do íon bromônio gerado pelo ataque de uma molécula de bromo a uma molécula da lumissantonina (2), observa-se que C4 pode acomodar substancial deficiência de elétrons, já que não se encontra vizinho a um grupo retirador de elétrons, diferentemente de C3 que é vizinho à carbonila. Baseado nisso, segue abaixo no **Esquema 5** a proposta mecanística para a formação do composto (5).



Esquema 4: Mecanismo de formação do composto (5).

A estrutura do composto (**5**) foi confirmada através da interpretação dos espectros obtidos pela espectroscopia no infravermelho (IV), RMN de ^1H e de ^{13}C , do experimento de NOEDIF e por meio da espectrometria de massas.

No espectro no infravermelho (**Figura 24**) é possível observar bandas de absorção em 1794 e 1727 cm^{-1} , relativas ao estiramento da carbonila da lactona e da α -halocetona, respectivamente. A ausência da banda de baixa intensidade por volta de 1662 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$, banda presente no espectro da lumissantonina (**2**) (**Figura 8**, p. 36), evidencia a reação de halogenação.

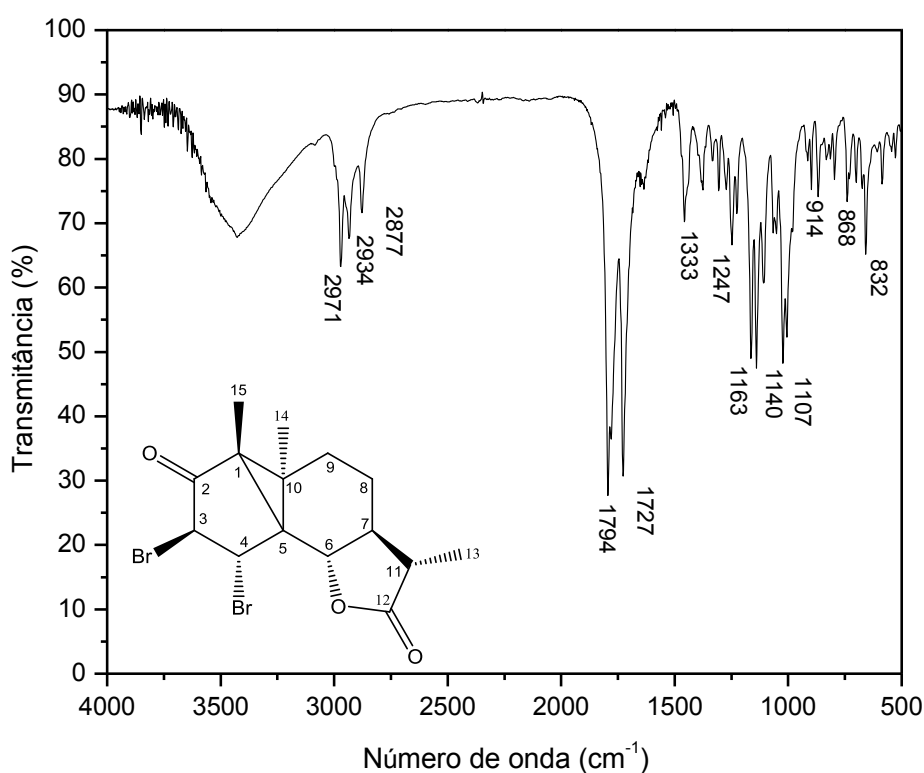


Figura 24: Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto (**5**).

O espectro de RMN de ^1H (**Figura 25**, p. 53) apresentou um simpleto em δ 1,40 referente aos hidrogênios H15; em δ 1,23-1,27 observa-se um multipletto, referente à superposição dos sinais das metilas H13 e H15. Outros sinais importantes para a elucidação da estrutura de (**5**) é o dupletto ($J= 10,8\text{ Hz}$) que aparece em δ 3,57 referente ao H6 que acopla com H7, um dupletto em δ 5,15 atribuído a H3 e outro dupletto em δ 4,49 referente a H4 que acopla com H3 com uma constante $J= 6,1\text{ Hz}$.

Com auxílio do experimento NOEDIF (**Figura 26**, p. 54) pode-se confirmar a estereoquímica da bromação da lumissantonina (**2**). Irradiando-se o sinal H15 (δ 1,40) foi observado um incremento NOE de 3,88 % com o sinal em δ 4,49 e irradiando-se o sinal H6 (δ 3,57) observou-se um incremento NOE de 4,87% com H13 e H14 e um incremento NOE de 0,97% com H3.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 27**, p. 55) observou-se sinais em δ 204,0 e 177,8 que foram atribuídos às carbonilas da cetona e da lactona, respectivamente, e sinais em δ 51,0 e 53,4 referentes aos carbonos C3 e C4, que antes de serem halogenados apareciam em regiões típicas de C-sp^2 (131,2 e 157,7 ppm). Isso confirma que a adição do bromo realmente ocorreu, uma vez que C3 e C4 agora aparecem numa região típica de C-sp^3 , nesse caso, desblindados por estarem ligados diretamente ao bromo.

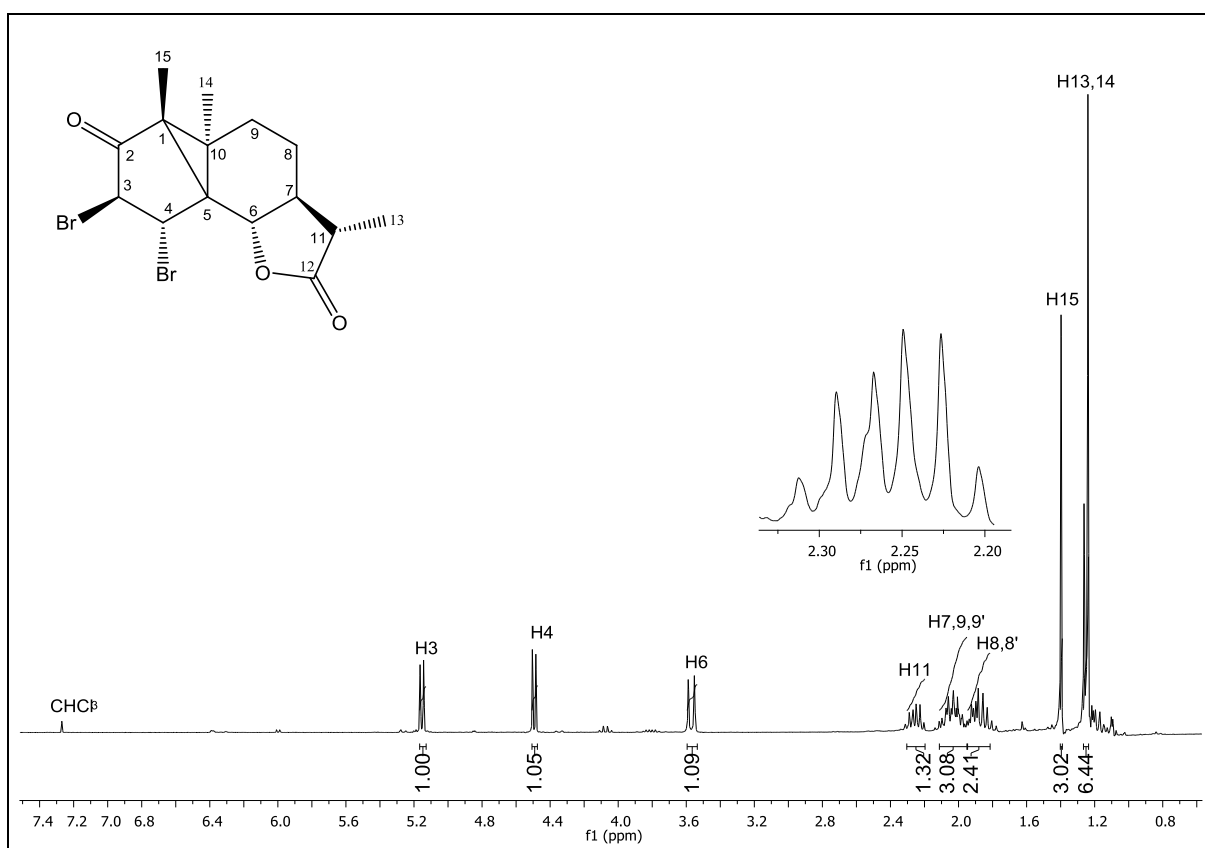


Figura 25: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (**5**).

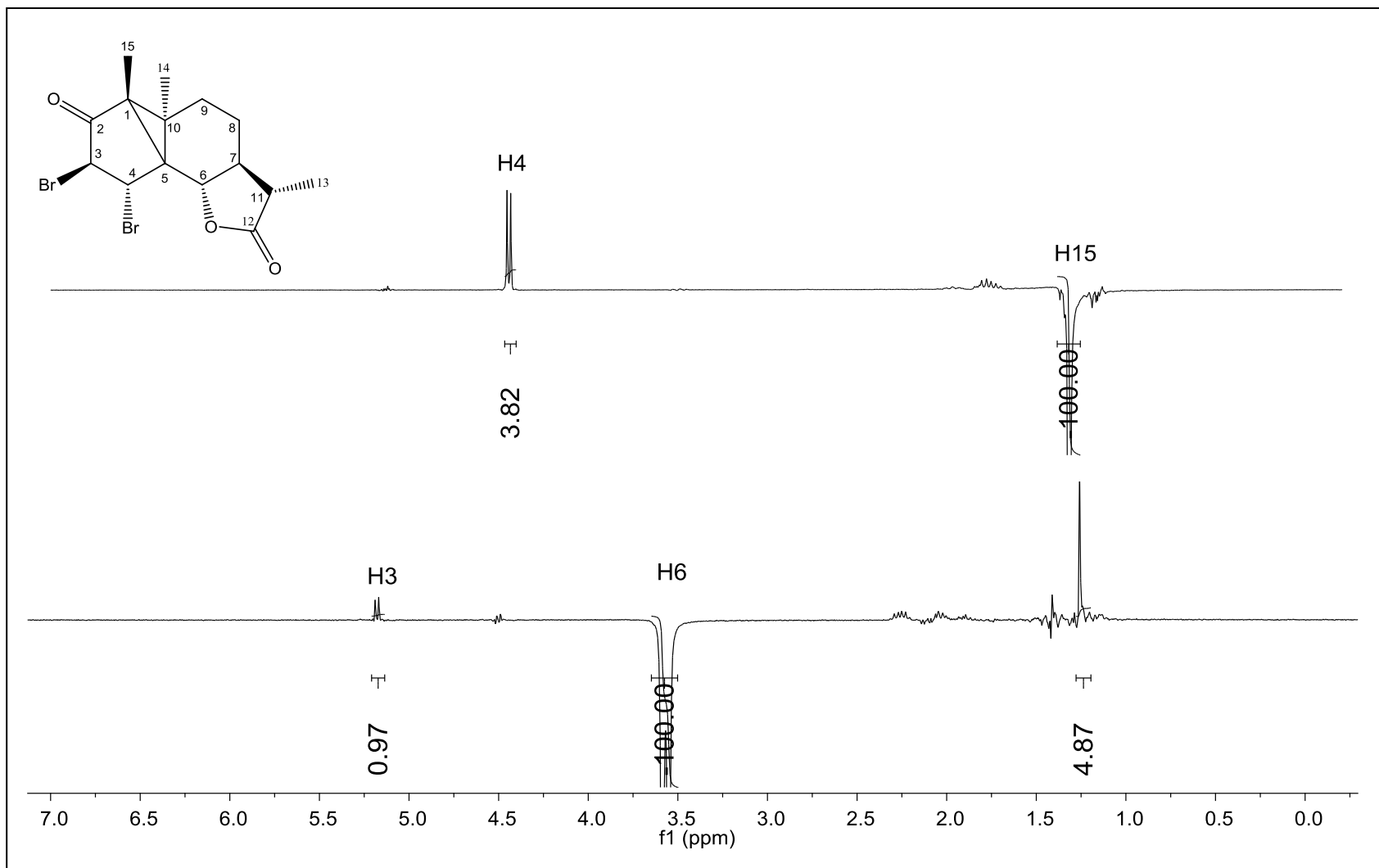


Figura 26: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (**4**) irradiando-se os sinais H6 e H15.

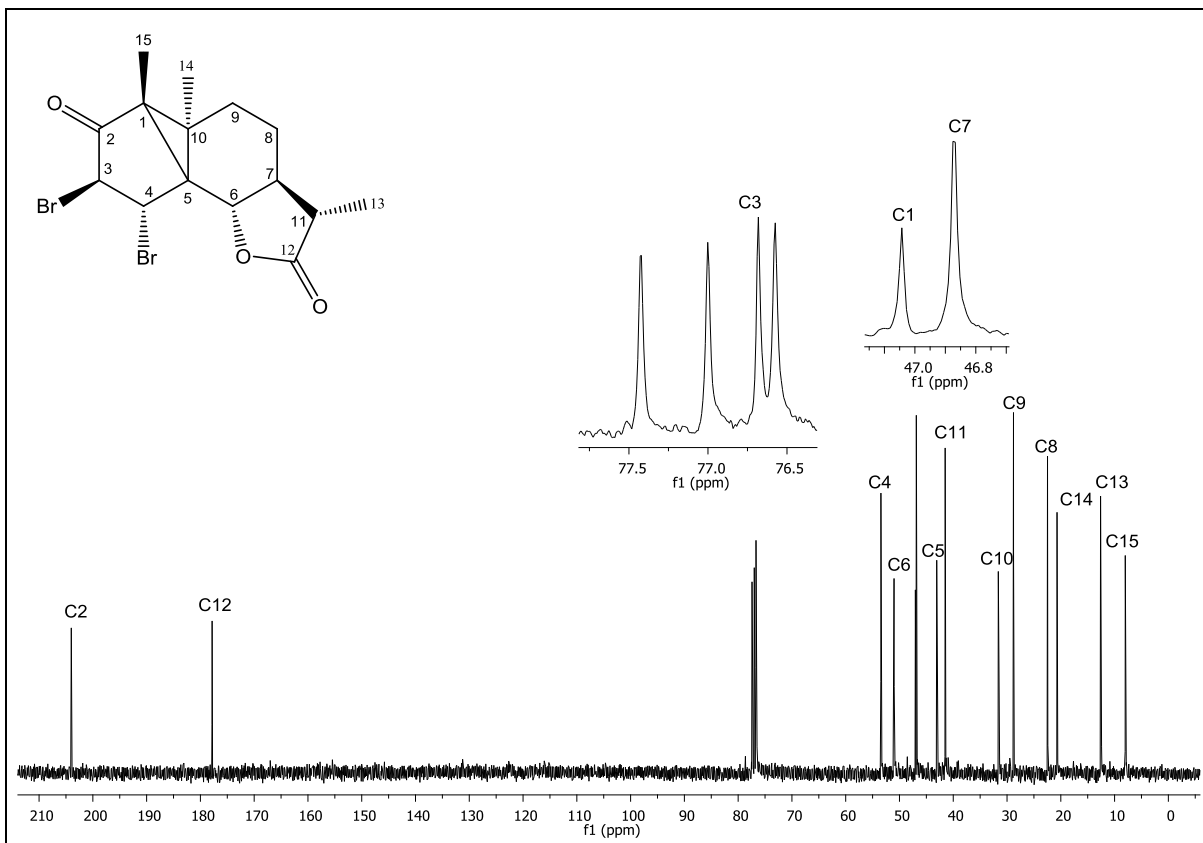


Figura 27: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto (5).

A estrutura do composto (5) foi confirmada pelo espectro de massas (**Figura 28**). O pico do íon molecular perde um átomo de bromo resultando no pico em $[M^+ - ^{79}\text{Br}] = 326$.

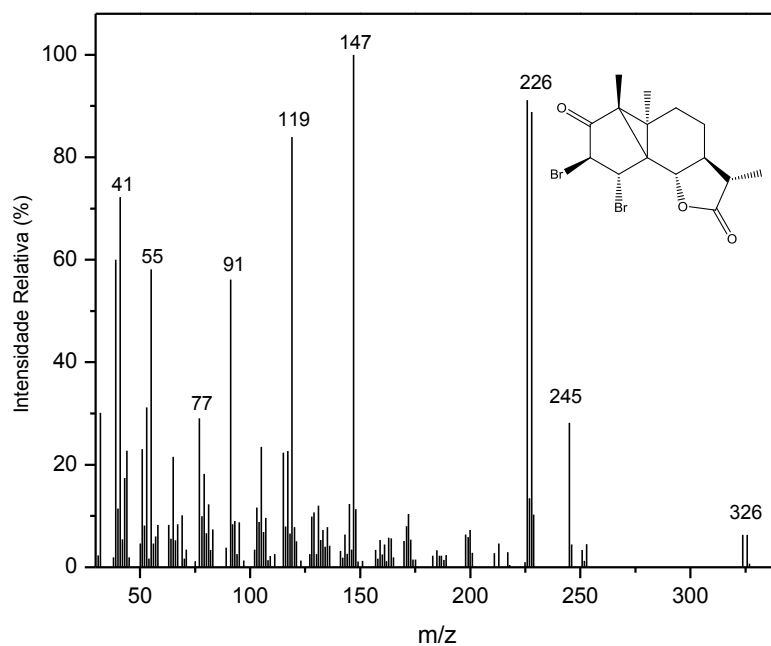


Figura 28: Espectro de massas do composto (5).

1.3.2.4. Síntese da (8b*S*,5a*R*)-7,8-dicloro-3,5a,5b-trimetilperidrociclopenta [2',3']ciclopropa[5,6]benzo[*b*]furan-2,6-diona (6)

A lumissantonina (2) foi mais uma vez submetida a reação de halogenação onde foi adicionado uma molécula de cloro à ligação dupla. Cloro gasoso foi borbulhado na solução da lumissantonina em éter dietílico sendo formado o produto clorado (6) em 85% de rendimento.

O composto (6) foi caracterizado pela espectroscopia no infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C e por meio da espectrometria de massas. O espectro no infravermelho (**Figura 29**) apresentou bandas de absorção em 1794 e 1731 cm^{-1} relativas ao estiramento da carbonila da lactona e da cetona, respectivamente. Como esperado, notou-se ausência da banda de baixa intensidade por volta de 1662 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=C, banda presente no espectro no infravermelho da lumissantonina (2) (**Figura 8**, p. 36), evidenciando a adição de cloro a ligação dupla.

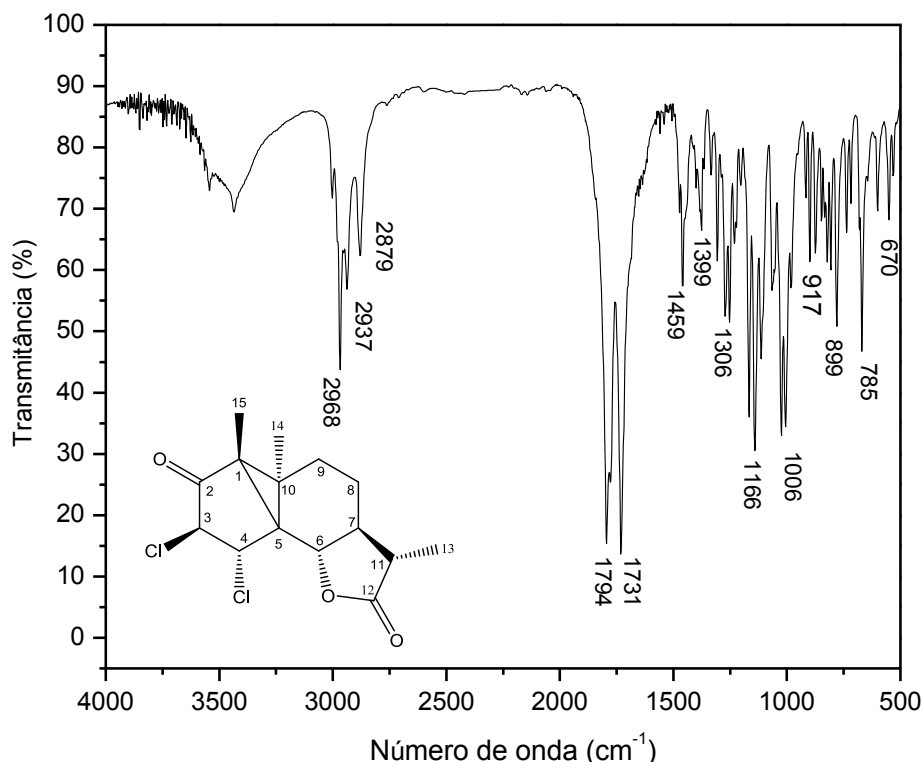


Figura 29: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (6)

O espectro de RMN de ^1H (**Figura 30**) apresentou um simpleto em δ 1,44 referente ao hidrogênio H15 e em δ 1,23-1,27 integrado para 6 hidrogênios observa-se um multipletto, referente à superposição dos sinais das metilas H13 e H14. Observou-se dupletos em δ 3,57, 4,37 e 5,10 referentes a H6, H4 e H3, respectivamente.

No experimento NOEDIF (**Figura 31**, p. 58) ao irradiar o sinal H15 (δ 1,44) foi observado um incremento NOE de 3,60 % com o sinal em δ 4,49 (H4) e assim pode-se confirmar a estereoquímica da cloração da lumissantonina (**2**).

O espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 32**, p. 58) apresentou dois sinais em δ 178,8 e 203,3 que correspondem às carbonilas da lactona e da cetona, respectivamente. Não são observados sinais de C=C no espectro de RMN de ^{13}C comprovando a formação do produto clorado.

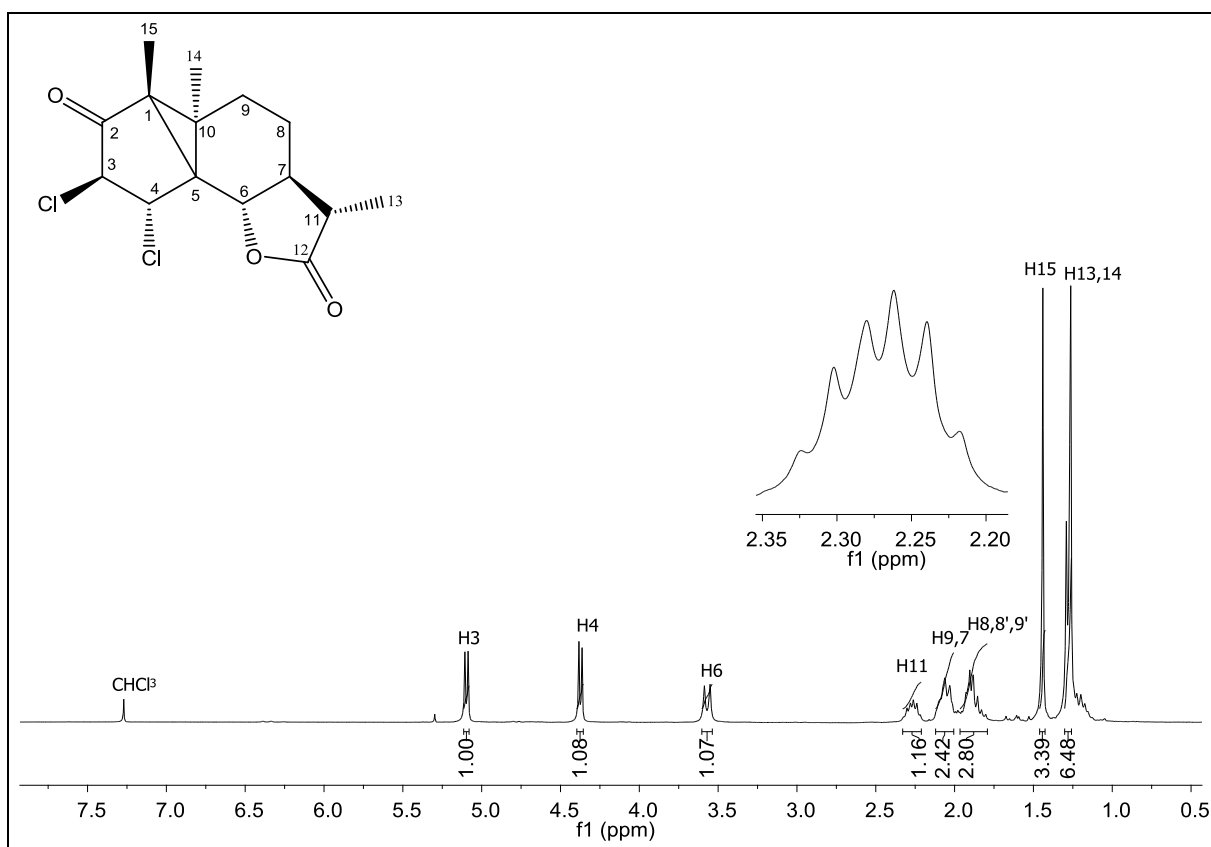


Figura 30: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (**6**).

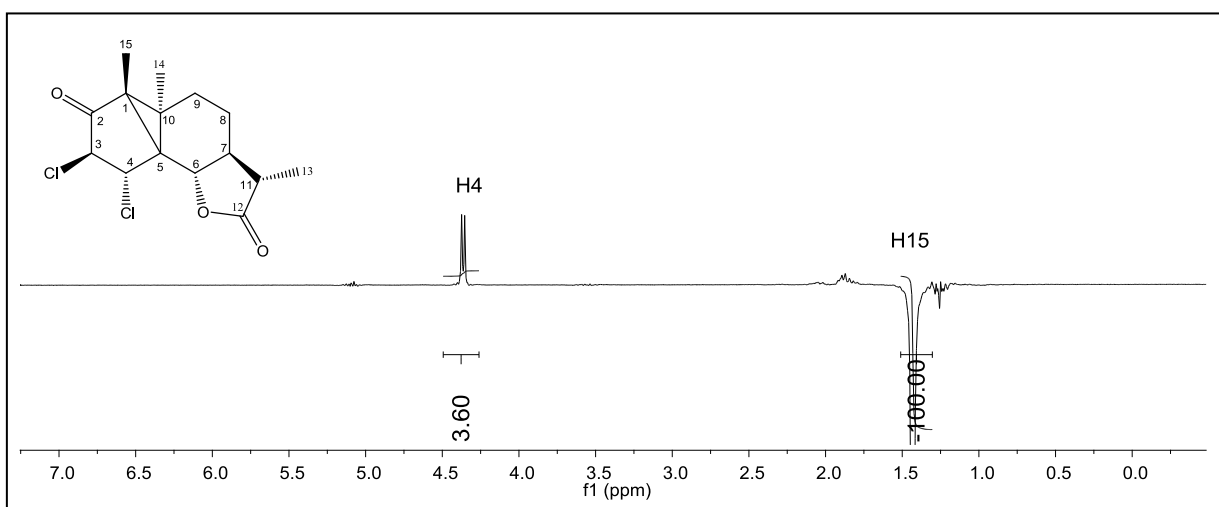


Figura 31: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (4) irradiando-se os sinais H6 e H15.

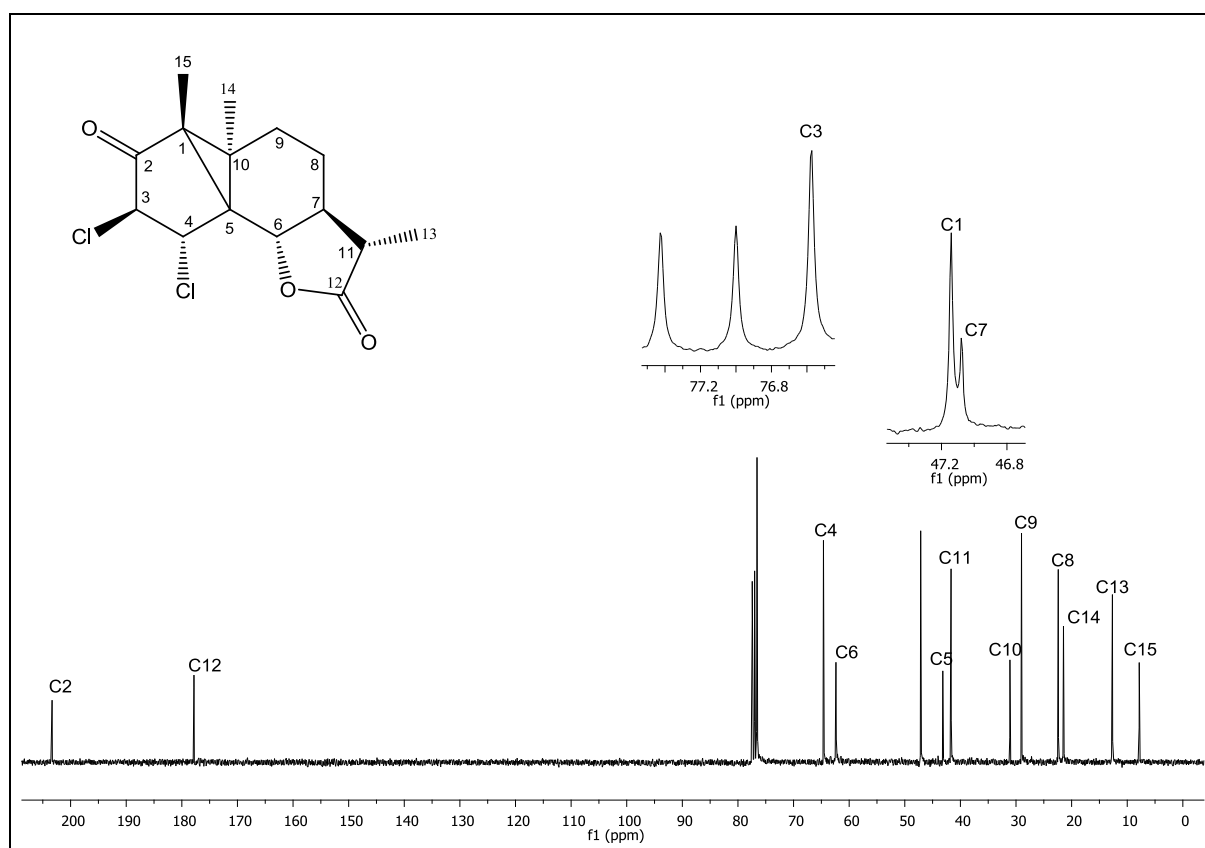


Figura 32: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto (6).

A confirmação da estrutura do composto (6) foi feita com base na análise do espectro de massas (**Figura 33**, p. 59), onde foi observado o pico do íon molecular com intensidade normalizada de 100% em $m/z = 316$ e os picos dos íons $[M+2]$ e $[M+4]$ com intensidades relativas normalizadas de 65 e 10%, respectivamente. Os

picos em [M+2] e [M+4] são devidos aos átomos de cloro isotópicos de massa 35 e 37.

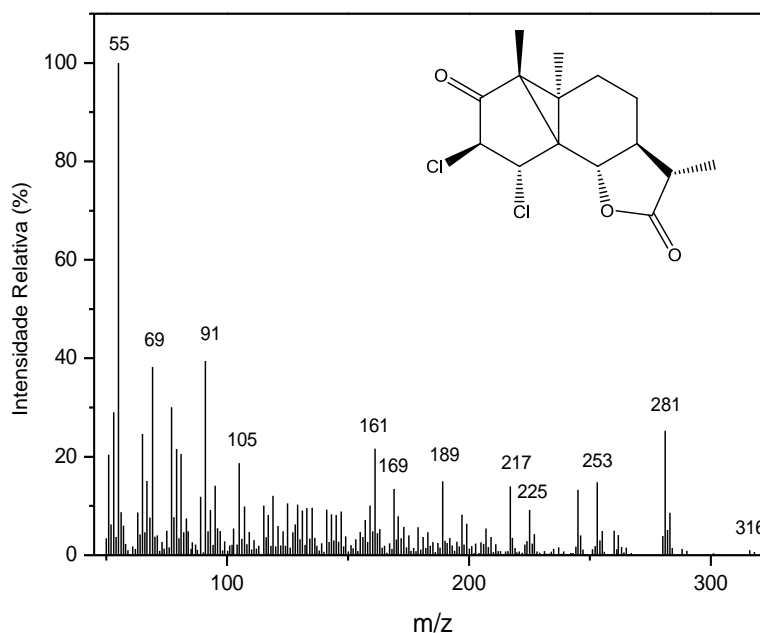


Figura 33: Espectro de massas do composto (6).

A proposta do mecanismo de formação do composto (6) é semelhante ao do apresentado no (Esquema 4, p.51), devendo ser substituído o bromo pelo cloro.

1.3.2.5. Síntese da (2S)-metil 2-((3aR,3bS,6S,7S)-7-hidroxi-3a,3b-dimetil-3-oxo-3a,3b,4,5,6,7-hexaidro-3H-ciclopenta[1,3]ciclopropano[1,2]benzen-6-il) propanoato (7)

O composto (7) foi obtido por meio de reação de transesterificação da lumissantonina (2) com metanol. Após elaboração do meio reacional obteve-se o composto (7) como um sólido branco com 76% de rendimento.

Analisando o espectro no infravermelho, **Figura 34** (p. 60), observa-se uma banda em 3381 cm^{-1} característica de banda de estiramento da ligação O-H do álcool secundário. São observadas bandas em 1741 e 1698 cm^{-1} correspondente ao estiramento das carbonilas do éster e da cetona, respectivamente e uma banda de baixa intensidade em 1652 cm^{-1} referente à ligação C=C.

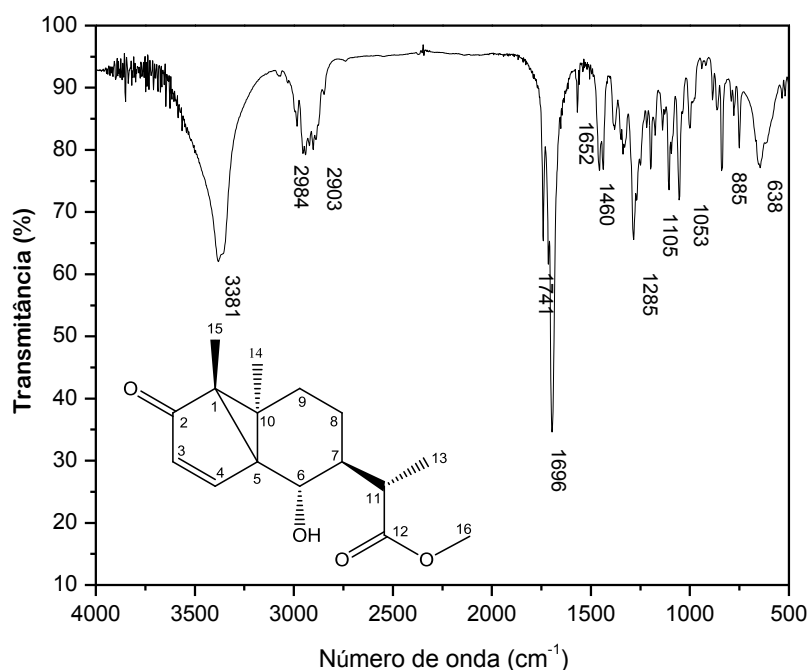


Figura 34: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (7)

O espectro de RMN de ^1H (**Figura 35**, p. 61) apresenta um simpleto em δ 1,20 referentes aos hidrogênios metílicos H15 e um multipletto em δ 1,04 – 1,10 integrado para 6 hidrogênios referente à superposição dos sinais das metilas H13 e H14. Observou-se dupletos em δ 3,73; 5,91 e 7,81 referentes a H6, H3 e H4, respectivamente. O duplo quarteto em δ 2,88 foi atribuído a H11 e o simpleto intenso integrado para três hidrogênio foi atribuído à metoxila. O hidrogênio referente ao grupo hidroxila geralmente caracterizado como um simpleto largo não foi visto no espectro o que pode ser explicado devido as trocas rápidas desse hidrogênio com moléculas de água presente na solução.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 36**, p. 61) observam-se dois sinais em δ 208,4 e 177,3 referentes às carbonilas da cetona e do éster, respectivamente, e um sinal em δ 68,4 atribuído a metila C16, desblindada por estar ligada diretamente ligada ao oxigênio da ligação C-O do éster. Os carbonos C3 e C4 da dupla ligação aparecem em δ 130,0 e 161,7, respectivamente.

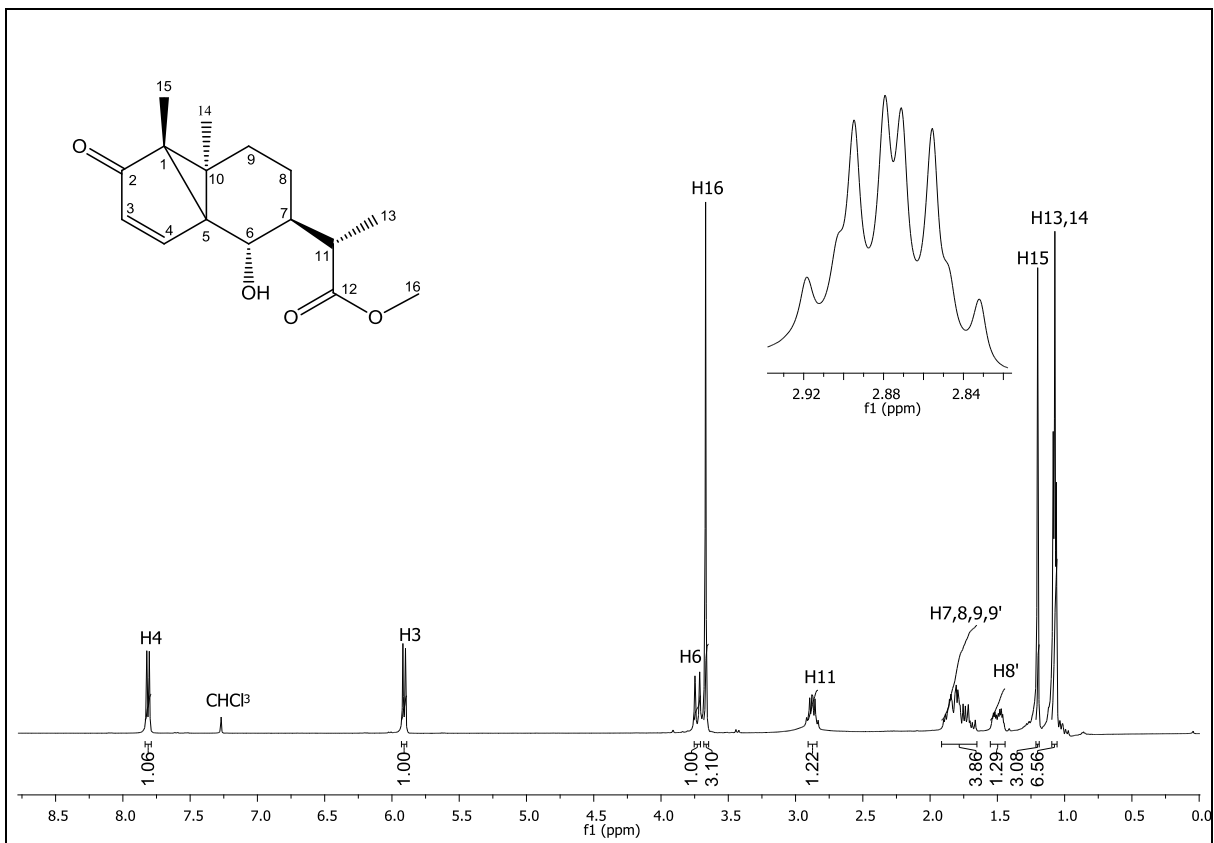


Figura 35: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (7).

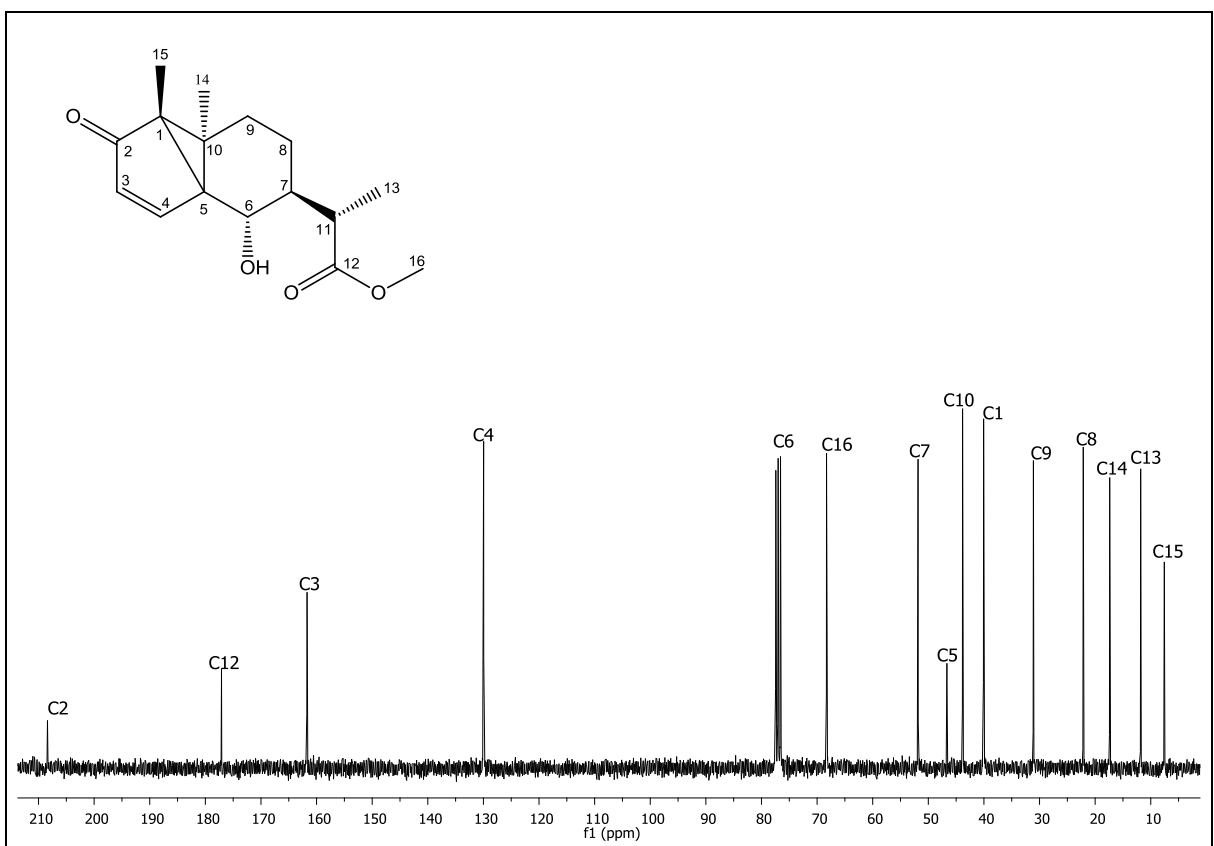


Figura 36: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto (7).

A estrutura do composto foi confirmada por meio do espectro de massas (**Figura 37**), que apresentou o pico do íon molecular em $m/z= 278$ (3%).

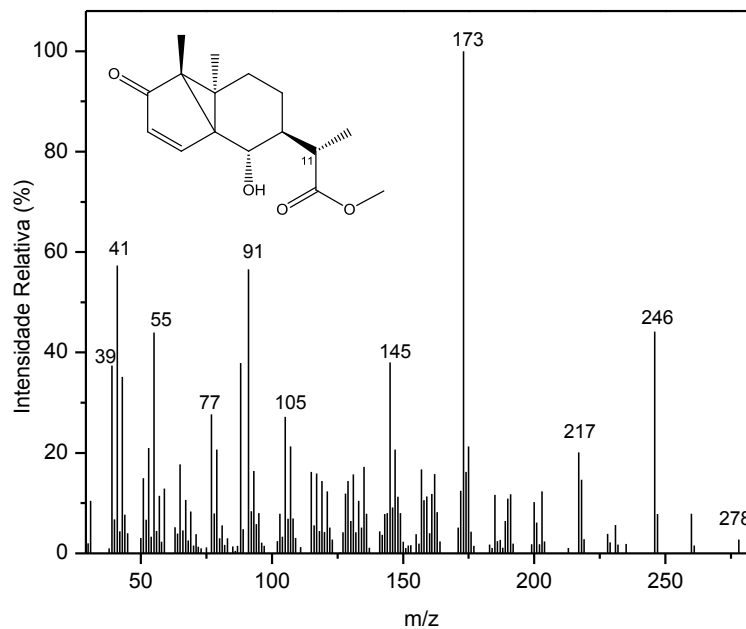
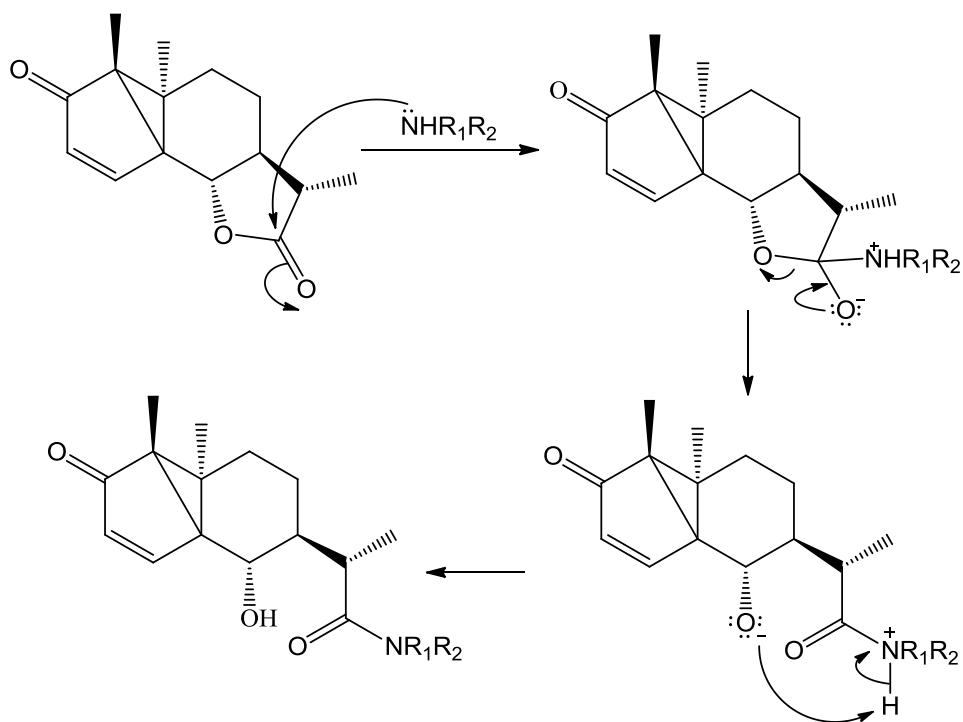


Figura 37: Espectro de massas do composto (**7**).

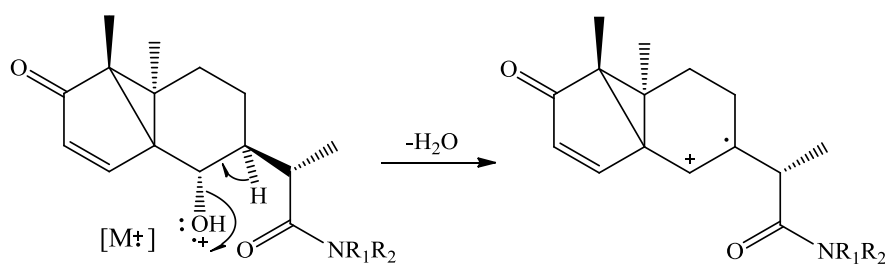
1.3.2.6. Amidas derivadas da Lumissantonina (**2**)

As amidas foram obtidas a partir da reação da lumissantonina (**2**) com as aminas. A reação é conhecida como aminólise, um processo de adição nucleofílica no qual as aminas agem como o nucleófilo sendo adicionadas ao carbono do grupo carbonila da lactona. Ocorre a abertura do anel lactônico e a formação de um álcool secundário. O mecanismo geral da reação para a formação das amidas é mostrado no **Esquema 5** (p. 63)



Esquema 5: Mecanismo de formação das amidas derivadas da lumissantonina (2).

Como foi observado nos espectros de massas das amidas (8 a 17) o fragmento do íon molecular não é detectado, uma vez que há a perda de uma molécula de água, como mostrado no **Esquema 6**.



Esquema 6: Proposta geral da fragmentação referente à perda de uma molécula de água das amidas (8 a 17).

1.3.2.6.1 Síntese da (2S)-N-metil-2-((3aR,3bS,6S,7S)-7-hidroxi-3a,3b-dimetil-3-oxo-3a,3b,4,5,6,7-hexaidro-3H-ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il)propanamida (**8**)

A amida (**8**) foi obtida na forma de um sólido amarelo em 33% de rendimento. A confirmação da estrutura proposta para a amida (**8**) foi possível mediante a análise de espectros no infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e da espectrometria de massas.

O espectro no infravermelho, **Figura 38**, apresenta uma banda em 3403 cm^{-1} característica de banda de estiramento da ligação O-H, referente ao álcool secundário. Observa-se ainda bandas em 3277 e 1543 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações N-H associadas por ligações de hidrogênio e C=C, respectivamente. As bandas intensas presentes em 1689 e 1620 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento das ligações C=O da cetona e da amida, respectivamente.

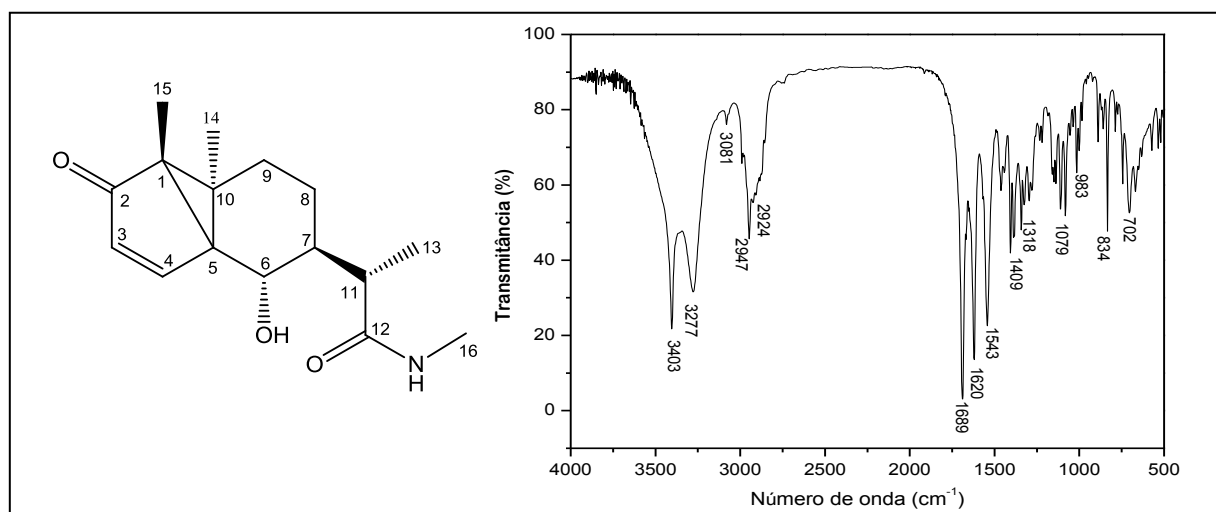


Figura 38: Espectro de IV (pastilha de KBr) do composto (**8**).

O espectro de RMN de ^1H (**Figura 39**, p. 65) apresenta simpletos em δ 2,79 e 1,20, referentes aos hidrogênios metílicos H16 e H15, respectivamente. O duplete ($J= 6,9\text{ Hz}$) em δ 3,69 foi atribuído ao H6 devido ao acoplamento com H7, enquanto que os dupletos ($J= 5,7\text{ Hz}$) em δ 6,04 e 7,62 correspondem aos hidrogênios da dupla ligação H3 e H4, respectivamente. Pode-se observar um sinal em δ 6,25 na forma de um simpleto largo referente ao N-H da amida.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 40**, p. 66) observa-se dois sinais em δ 208,7 e 177,3 referentes às carbonilas do grupo cetona e da amida, respectivamente. O sinal correspondente ao carbono diretamente ligado ao átomo de oxigênio da hidroxila foi observado em δ 68,5 e o sinal em δ 26,4 foi atribuído ao carbono ligado ao nitrogênio da amida. Os carbonos da dupla ligação (C3 e C4) aparecem em δ 131,6 e 157,9, respectivamente.

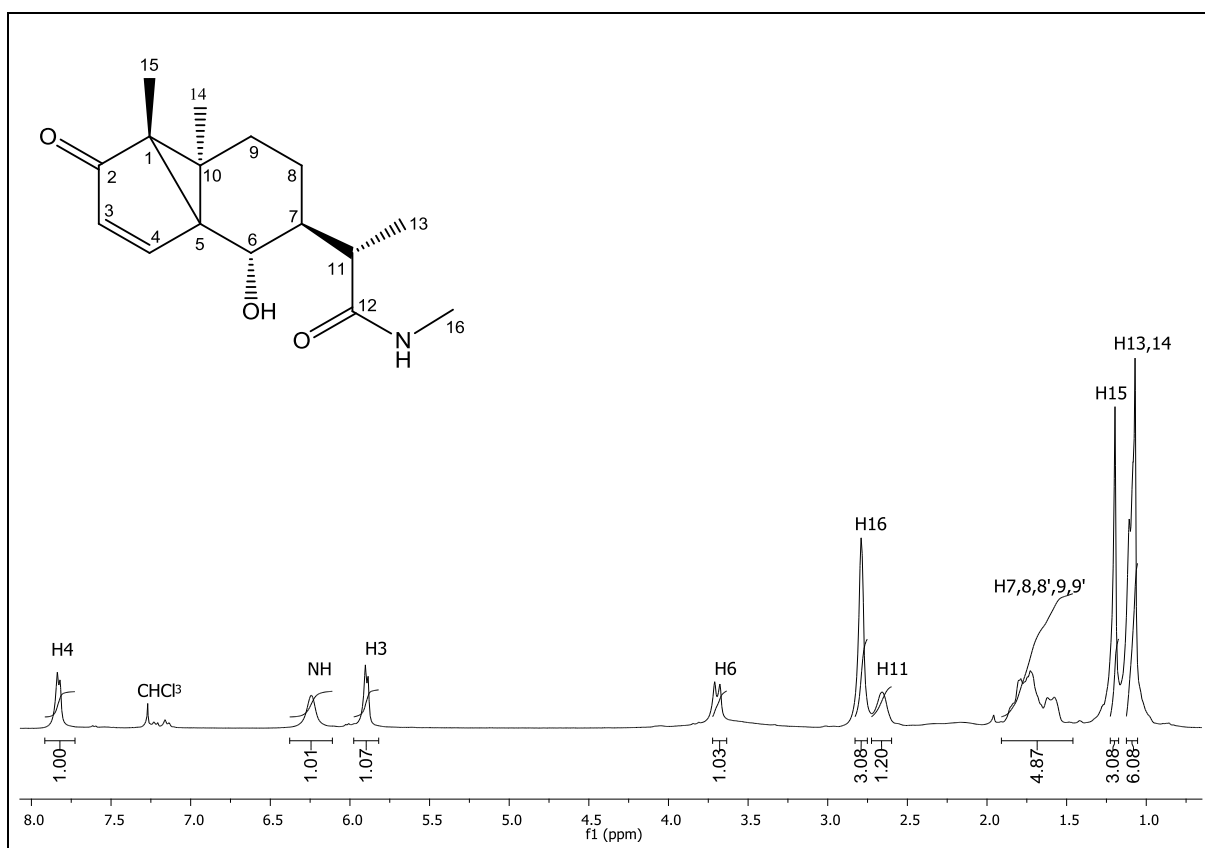


Figura 39: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (8).

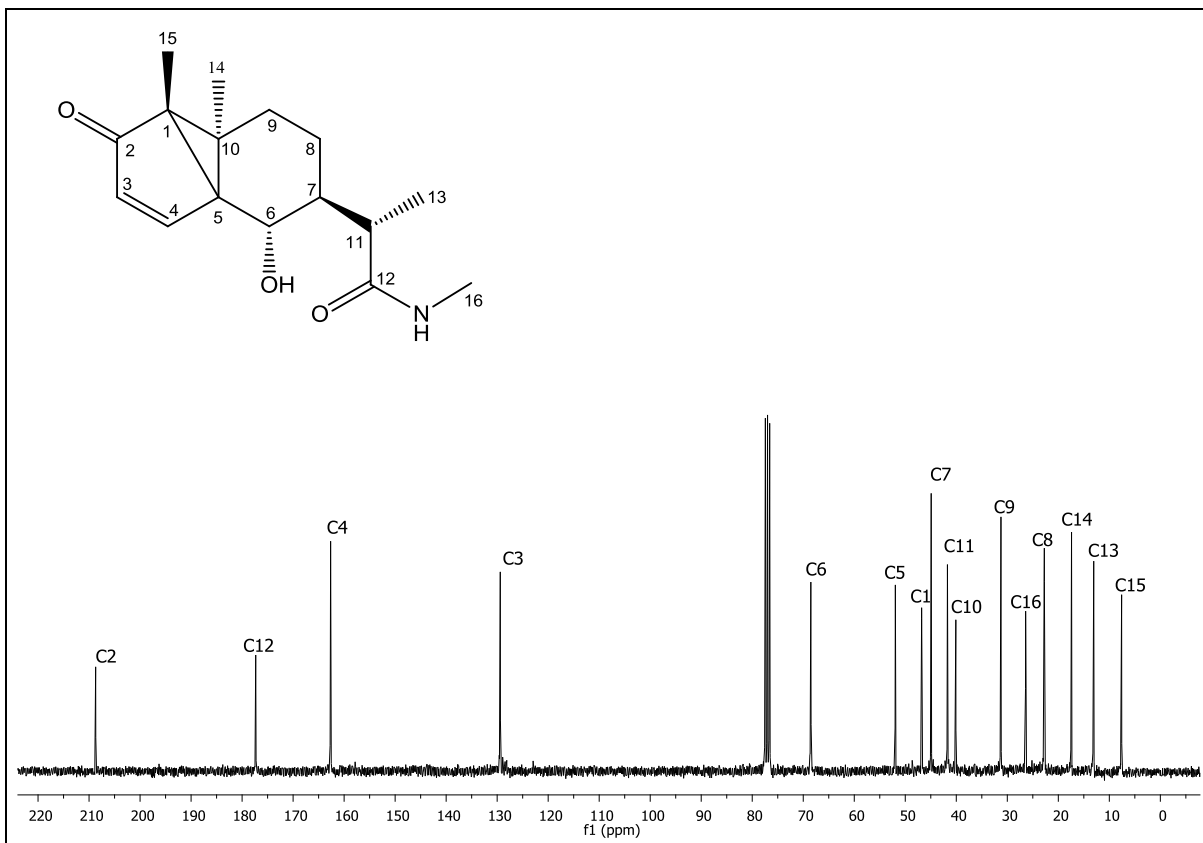
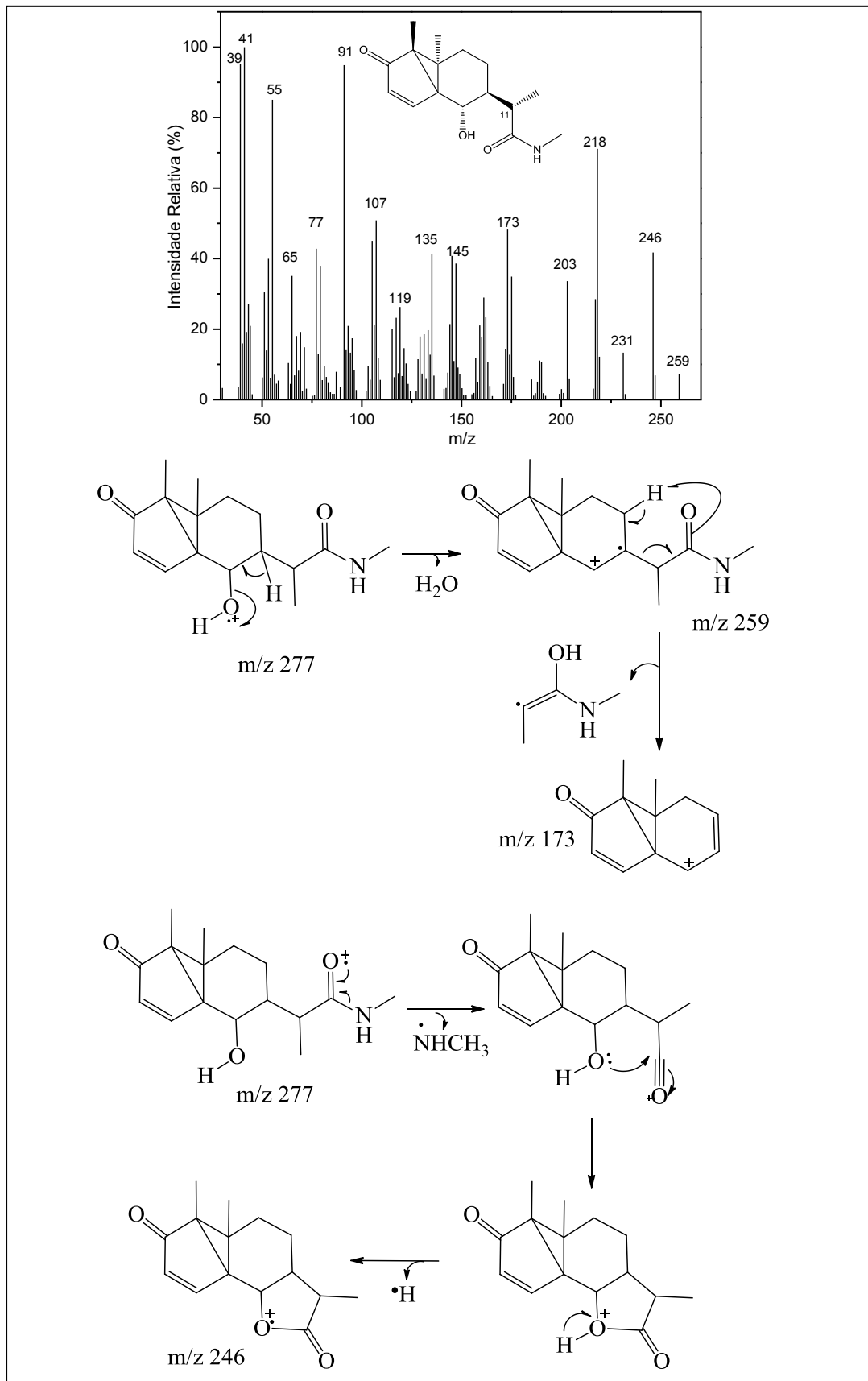


Figura 40: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **(8)**.

O espectro de massas, **Esquema 7** (p. 67), deste produto não apresentou o pico do íon molecular, uma vez que o primeiro fragmento, 259 (7%) é referente a perda de uma molécula de água pelo composto **(8)**.



Esquema 7: Espectro de massas do composto e principais processos de fragmentação para o composto (8).

1.3.2.6.2 (2S)-N-etil-2-((3aR,3bS,6S,7S)-7-hidroxi-3a,3b-dimetil-3-oxo-3a,3b,4,5,6,7-hexaidro-3H-ciclopenta[1,3]ciclopropa[1,2]benzen-6-il)propanamida (9)

A confirmação da estrutura proposta para a amida (9), obtida como um sólido branco com 78% de rendimento foi possível mediante a análise de espectros no infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas.

O espectro no infravermelho, **Figura 41**, apresenta uma banda em 3487 cm^{-1} característica de banda de estiramento da ligação O-H de álcool. Observa-se ainda bandas em 3237 e 1568 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações N-H e C=C, respectivamente. As bandas intensas presentes em 1695 e 1620 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento das ligações C=O da cetona e da amida, respectivamente.

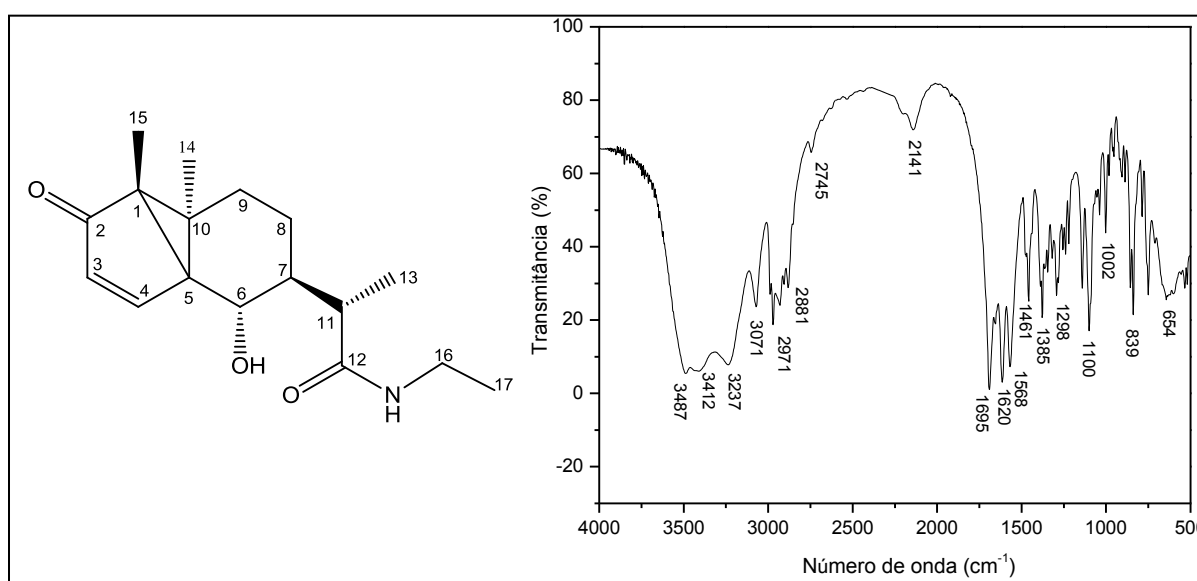


Figura 41: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (9).

O espectro de RMN de ^1H (**Figura 42**, p. 70) apresenta simpleto em δ 1,20 referente aos hidrogênios metílicos H15. O duplete ($J= 10,3\text{ Hz}$) em δ 3,68 foi atribuído ao H6 devido ao acoplamento com H7, enquanto que os dupletos ($J= 5,7\text{ Hz}$) em δ 5,91 e 7,83 correspondem aos hidrogênios da dupla ligação H3 e H4, respectivamente. Pode-se observar um tripleto em δ 6,02 referente ao N-H da amida acoplado aos hidrogênios H16. O acoplamento de hidrogênio ligado a nitrogênio e

consequente desdobramento do sinal é incomum, mas pode ser observado em algumas amidas que apresentam-se livres de impurezas que possuem hidrogênios trocáveis (solventes próticos como a água por exemplo). As amidas preparadas a partir da pentilamina e hexilamina também apresentaram desdobramento do sinal do hidrogênio ligado ao nitrogênio devido ao acoplamento com os hidrogênios vicinais.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 43**, p. 71) observa-se dois sinais em δ 208,7 e 176,4 referentes às carbonilas do grupo cetona e da amida, respectivamente. O sinal correspondente ao carbono diretamente ligado ao átomo de oxigênio da hidroxila foi observado em δ 68,7 (C6) e o sinal em δ 34,4 (C16) foi atribuído ao carbono ligado ao nitrogênio da amida. Os sinais dos carbonos da dupla ligação (C3 e C4) aparecem em δ 129,4 e 162,6 respectivamente.

Com o auxílio do mapa de contornos HETCOR (**Figura 44**, p. 72) foi possível verificar as correlações existentes entre os carbonos e seus respectivos hidrogênios. Observou-se que o multiplete em δ 1,07-1,16, integrado para 10 átomos de hidrogênio, apresenta correlação com os carbonos (C8, C13, C14 e C17).

O COSY (**Figura 45**, p. 73) mostra a correlação entre os hidrogênios que se acoplam, possibilitando uma atribuição mais correta. Pelo COSY observou-se a correlação entre os hidrogênios H6 e H7 e H11 e H13.

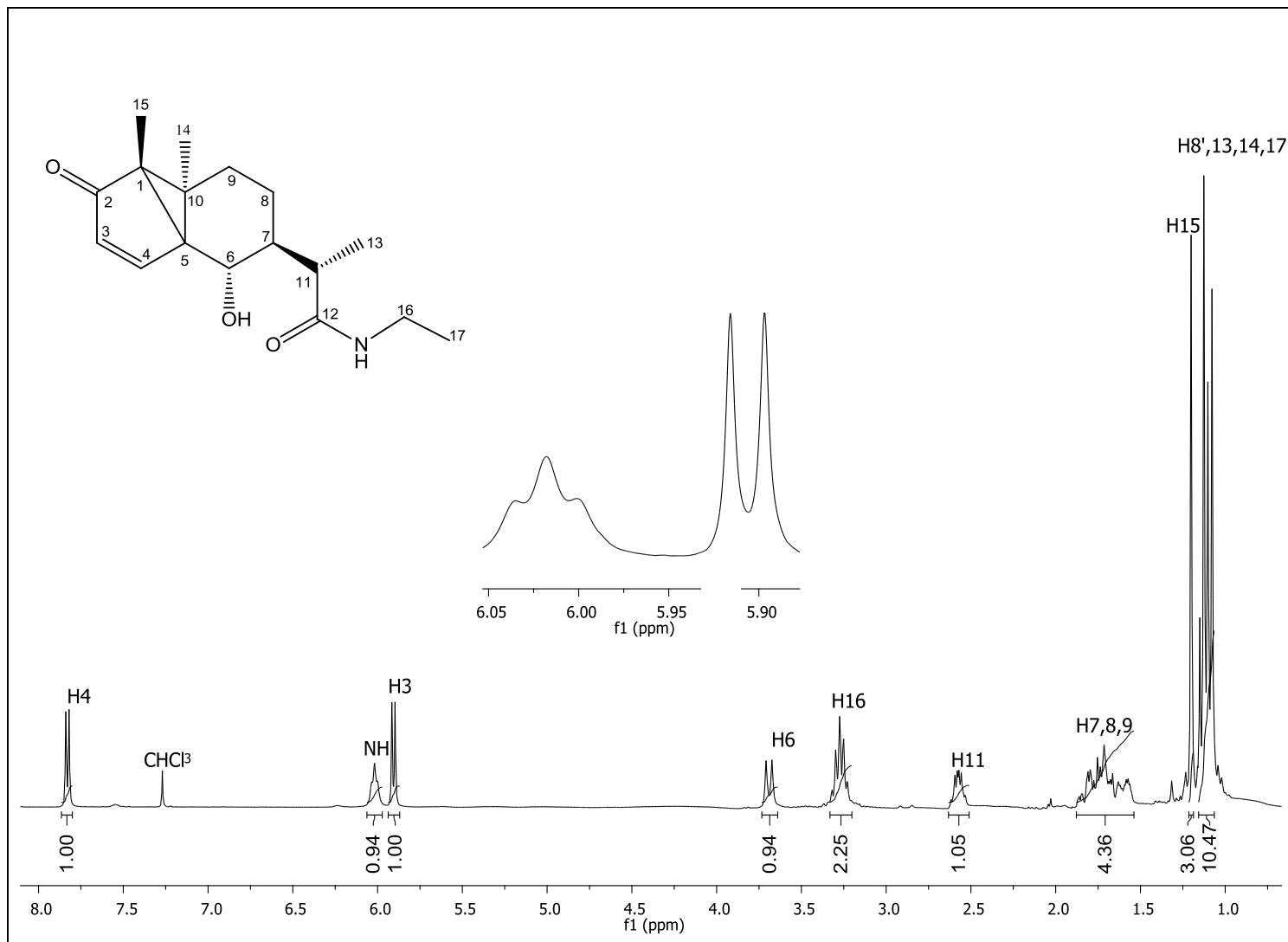


Figura 42: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (9).

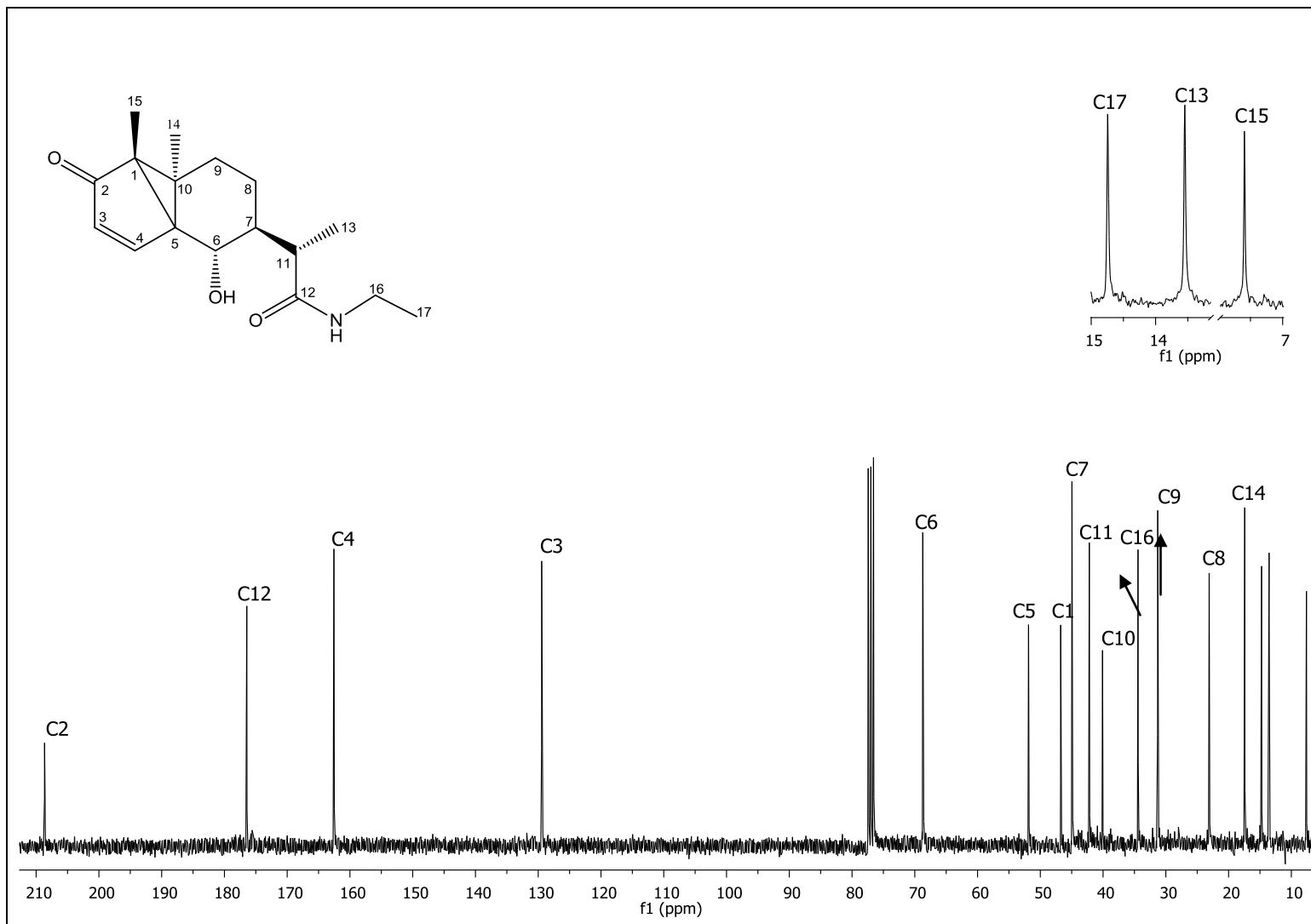


Figura 43: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto (9).

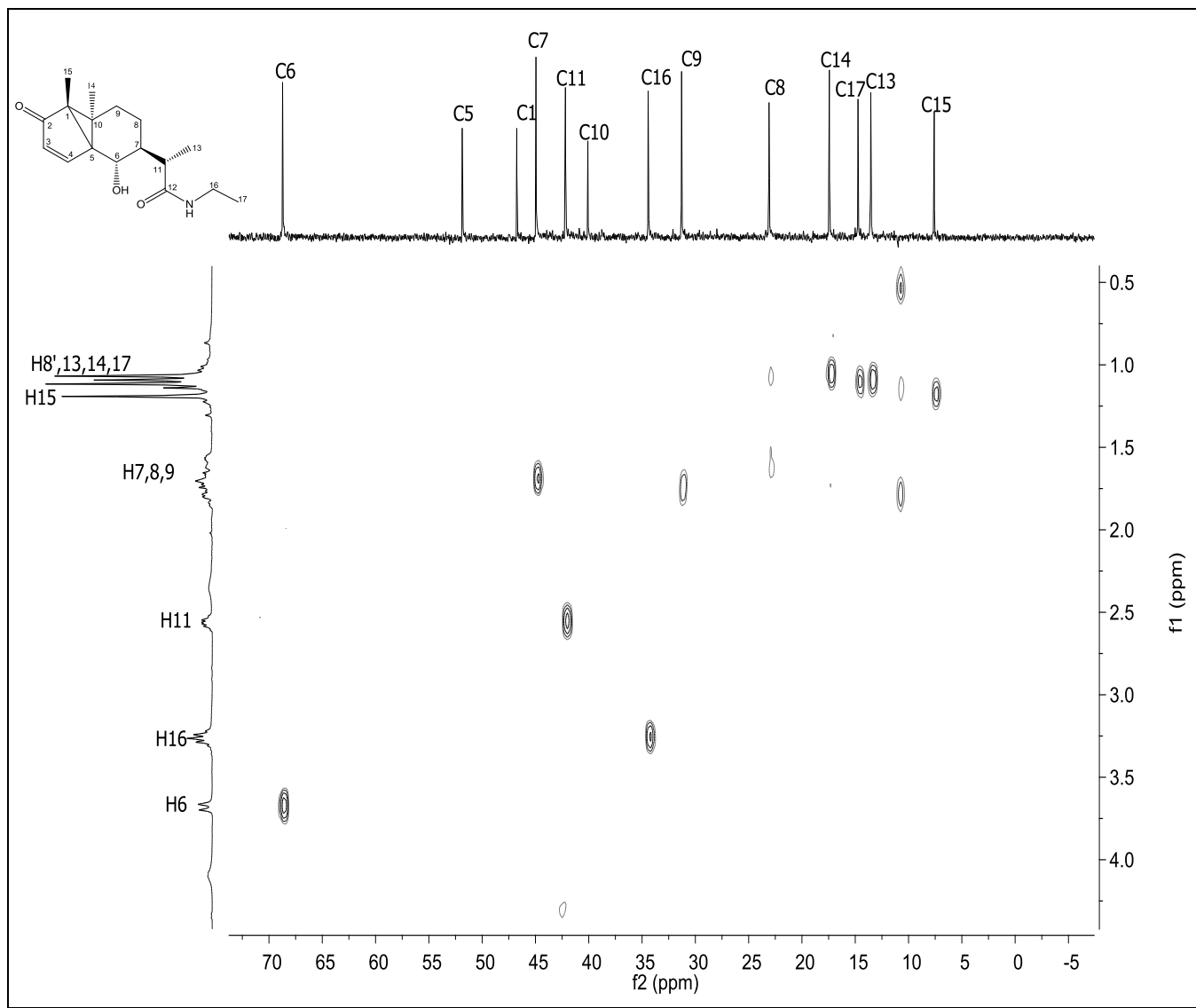


Figura 44: Mapa de contornos HETCOR do composto (9).

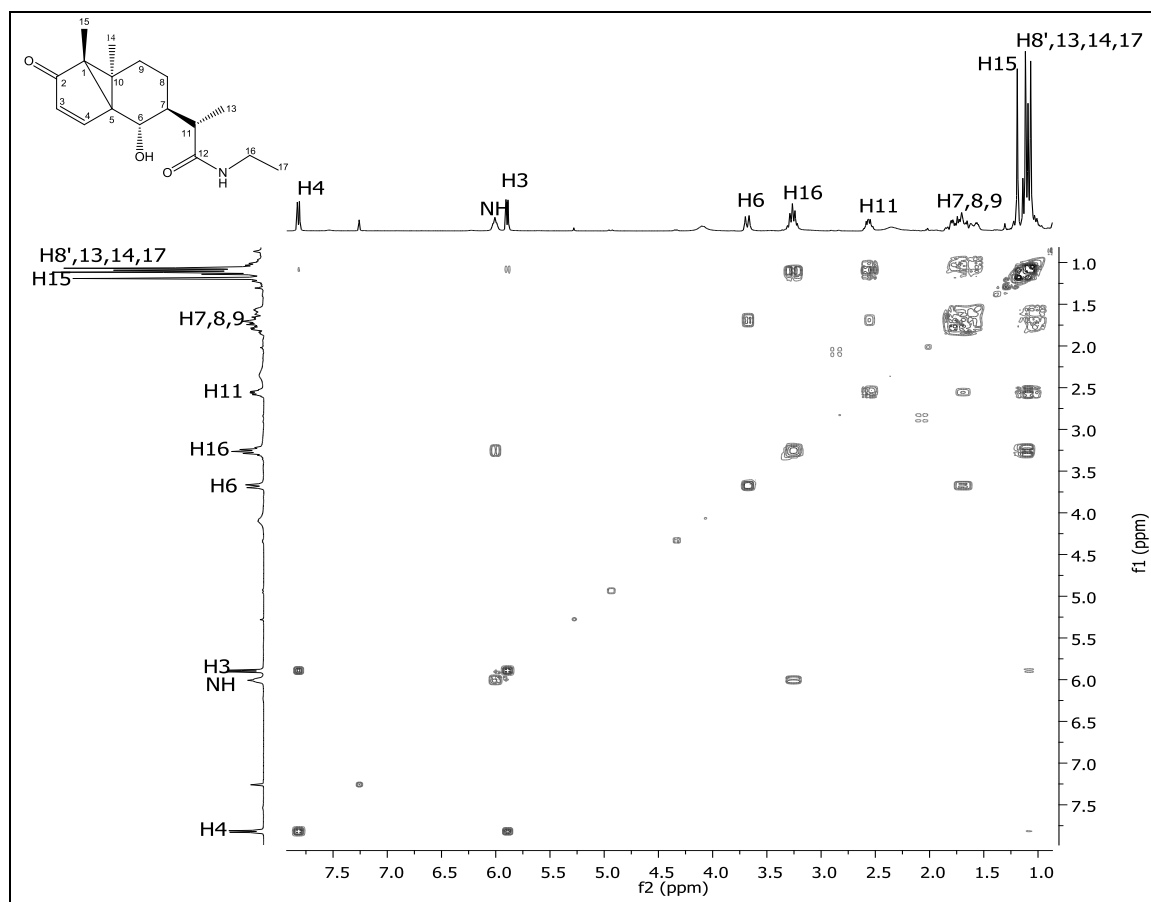
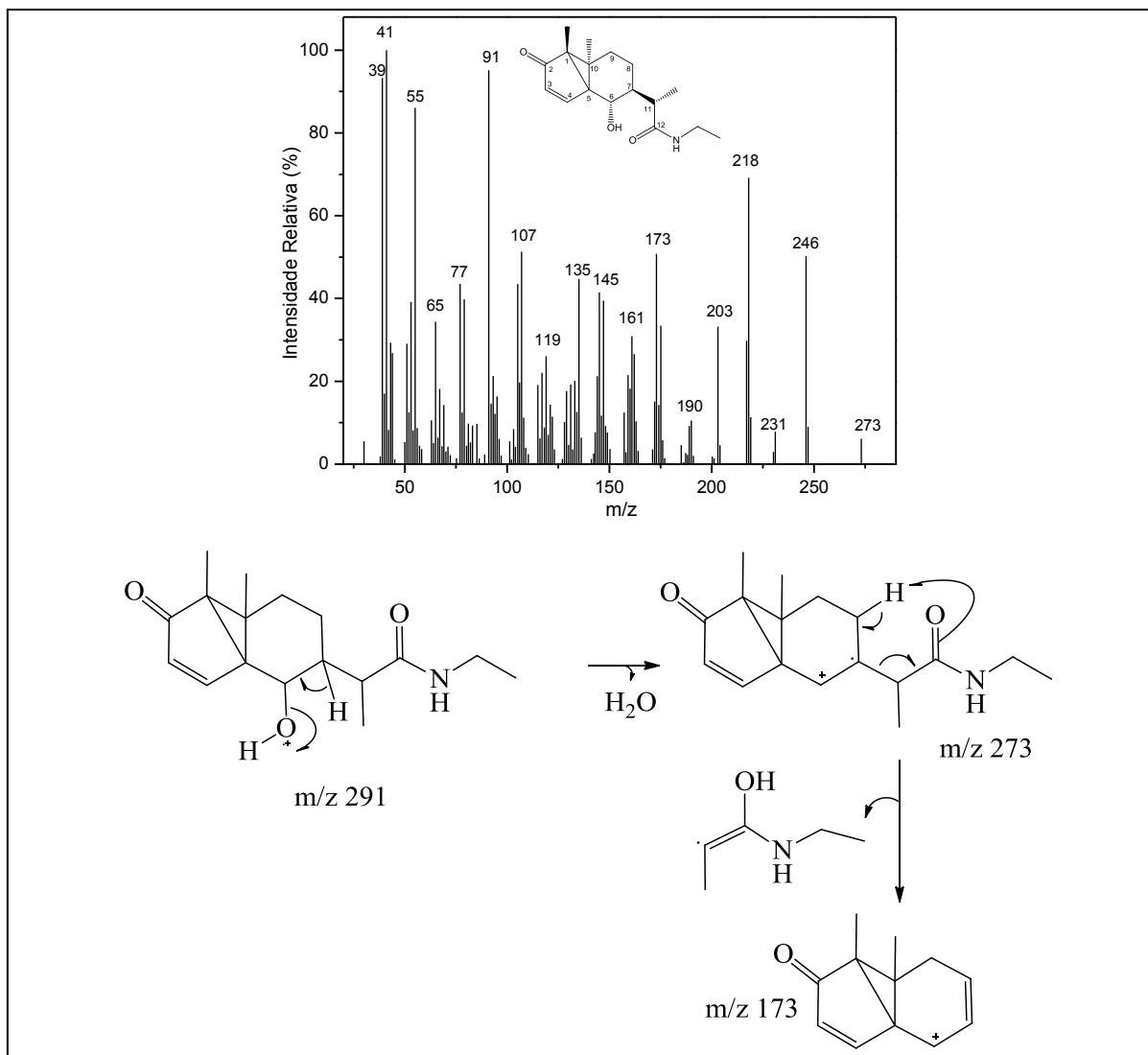


Figura 45: Mapa de contornos COSY do composto (9).

O espectro de massas, **Esquema 8** (p. 74), deste produto não apresentou o pico do íon molecular, uma vez que o primeiro fragmento, 273 (6%) é referente a perda de uma molécula de água pelo composto (9).



Esquema 8: Espectro de massas do composto e principais processos de fragmentação para o composto (9).

As demais amidas também foram caracterizadas pelos mesmos métodos espectrométricos descritos acima. Limitaremos-nos em relatar os dados espectrométricos para todos os compostos na parte experimental deste trabalho. Assim não discutiremos a caracterização das demais amidas, pois os compostos apresentam-se distintos apenas na cadeia carbônica ligada ao nitrogênio da amida.

1.3 CONCLUSÕES

Foram sintetizados 16 compostos a partir da α -santonina, sendo dez novas amidas preparadas pela abertura do anel lactônico da lumissantonina com metilamina, etilamina, propilamina, butilamina, pentilamina, isobutilamina, hexilamina, isopropilamina, cicloexilamina e pirrolidina. As amidas inéditas foram obtidas com rendimentos que variaram de 33 a 86,5 %. Os cinco demais compostos foram preparados por reação de hidrogenação, epoxidação, halogenação e transesterificação da lumissantonina em rendimentos superiores a 70% com exceção da epoxidação, em que o rendimento foi de 23%. Os produtos hidrogenados e halogenados da lumissantonina foram descritos anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa, mas não está descrito na literatura ensaios biológicos com estes compostos.

CAPÍTULO 2:

ATIVIDADE HERBICIDA DE SESQUITERPENÓIDES DERIVADOS DA LUMISSANTONINA

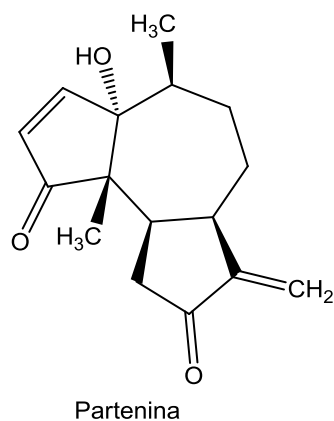
2.1 INTRODUÇÃO

A busca pela diminuição de perdas da produção agrícola torna necessária a utilização de agroquímicos no combate de pragas e plantas daninhas. (SOUZA, 2007). Herbicidas com novos modos de ação são de extrema importância para gerenciar a evolução da resistência de plantas daninhas aos herbicidas já existentes.

A obtenção de um composto bioativo para produzir um herbicida industrial requer uma série de testes que demandam de uma grande quantidade de amostras e recursos (RICE *et al.*, 1998). Entretanto, os primeiros bioensaios realizados para avaliar o potencial de novos agroquímicos podem ser executados a partir de ensaios simples em laboratórios e casas de vegetação (DUKE *et al.*, 2005). Nestes testes, plantas que apresentam facilidade na germinação e rápido crescimento são preferidas para os ensaios biológicos sendo as mais utilizadas: a *Latuca sativa* (alface), *Zea mais* (milho), *Sorghum bicolor* (sorgo) e *Cucumis sativus* (pepino) (BARUAH *et al.*, 1994).

Os produtos naturais vegetais e seus derivados são indicados como ponto de partida na busca de novos compostos bioativos com maior especificidade e eficácia (DUKE, 2005). Aleloquímicos podem ser herbicidas naturais sintetizados pelas próprias plantas quando são expostas a situações de competição, como a necessidade de nutrientes, defesa contra predadores e espaço para o seu crescimento.

Batish *et al.* (2002) após realizarem estudo sobre o efeito fitotóxico da lactona sesquiterpênica partenina (**Figura 46**, p. 77) afirmaram que a substância poderá ser um promissor herbicida para o manejo de plantas daninhas, uma vez que possui capacidade de inibição no crescimento das plantas e seletividade quanto às espécies.



Partenina

Figura 46: Estrutura da Partenina.

As lactonas sesquiterpênicas e seus derivados tem sido descritas com elevados níveis de bioatividade. Abdelgaleil e colaboradores (2009) avaliaram os efeitos fitotóxicos das lactonas sesquiterpênicas, costunolídeo, partenolídeo 1,10-epoxipartenolídeo (**Figura 47**) sobre a germinação e crescimento de plântulas de aveia .

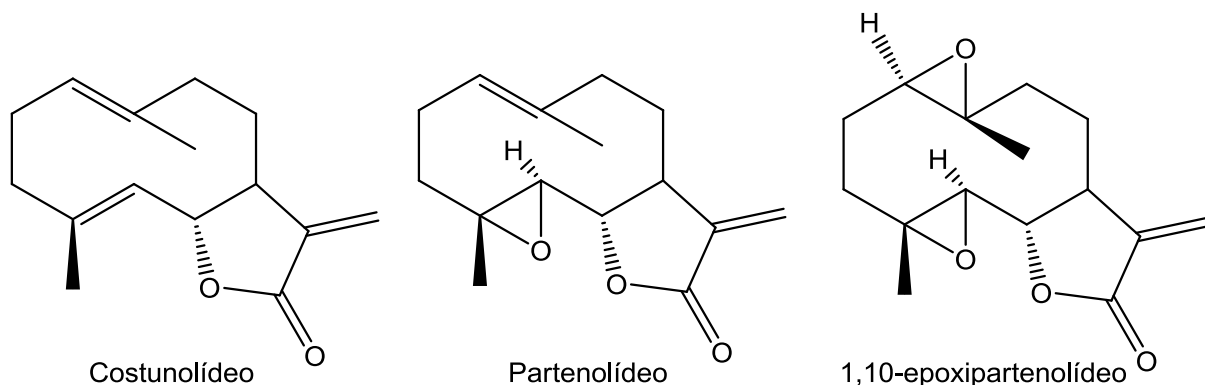


Figura 47: Lactonas Sesquiterpênicas avaliadas por Abdelgaleil e colaboradores (2009).

As lactonas sesquiterpênicas testadas causaram redução na capacidade de germinação das plântulas de aveia selvagem nas concentrações de 400 e 600 mg L⁻¹. Os três compostos testados inibiram fortemente o crescimento das raízes e da parte aérea de forma dependente da concentração utilizada. Sendo assim, os autores concluíram que as substâncias testadas causaram uma inibição acentuada no crescimento das plântulas da aveia selvagem e merecem estudos mais amplos como agentes em potencial no controle de plantas daninhas.

Nesse contexto, apresentamos uma avaliação da atividade herbicida da lumissantonina (**2**) e de derivados sintetizados.

2.2. MATERIAL E MÉTODOS

Com o objetivo de avaliar a atividade herbicida dos compostos sintetizados (**2**, **8**, **9**, **10**, **11** e **17**) (**Figura 43**), experimentos foram realizados no Departamento de Química da UFV a fim de verificar os efeitos das substâncias sobre o crescimento radicular e da parte aérea de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*).

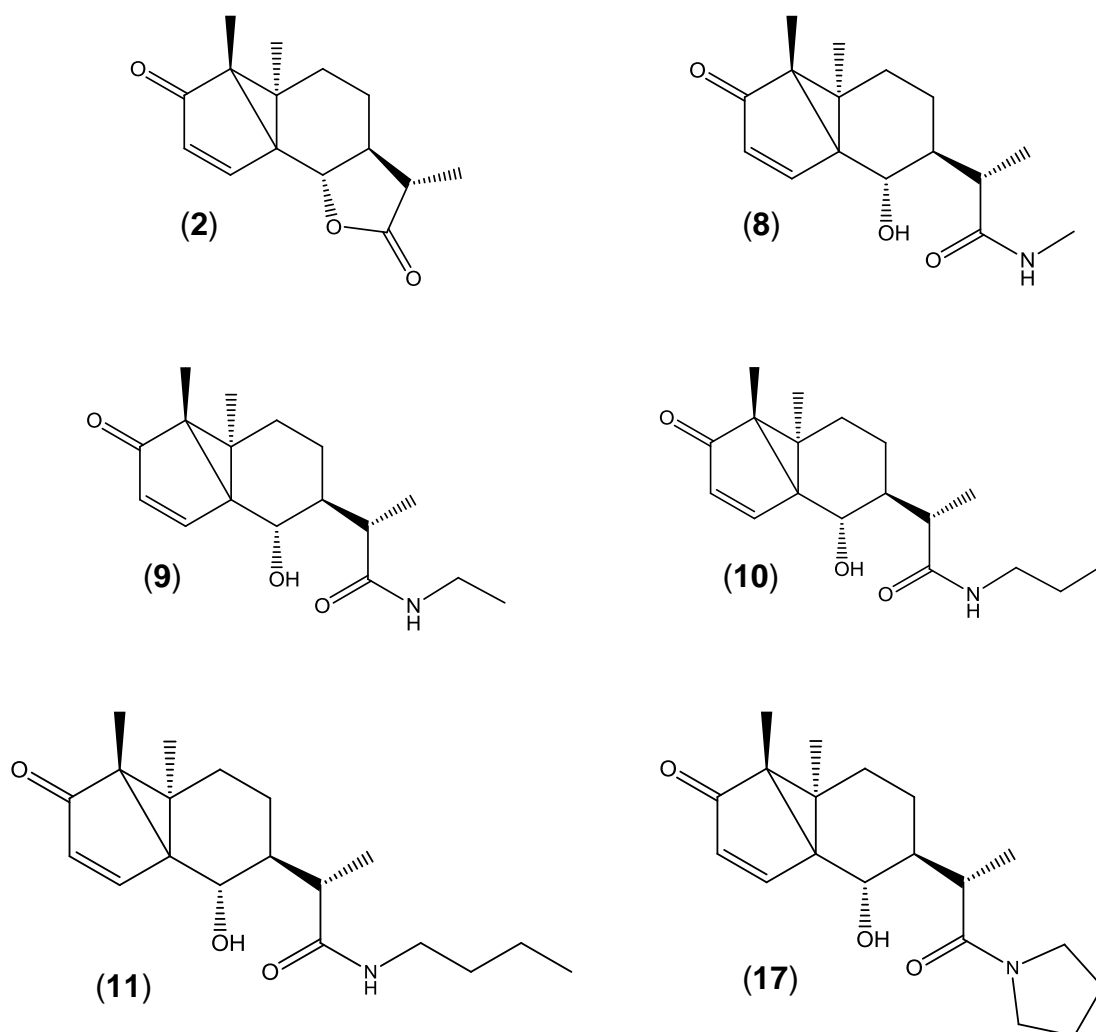


Figura 48: Substâncias sintetizadas que tiveram seu potencial atividade herbicida avaliado.

2.2.1. Preparo das soluções

As soluções estoque (1000 µM) de cada substância testada foram preparadas em solução aquosa de DMSO 0,2% v/v. A massa de cada composto testado foi calculada para o preparo de 30 mL de cada solução, sendo 15 mL utilizados para o teste de maior concentração e o restante usado na diluição para a obtenção das outras concentrações (500 µM, 250 µM e 125 µM). Considerando a massa da lumissantonina (2) tem-se que:

$$M = m \text{ (g)} / MM * V \text{ (L)}$$
$$m \text{ (g)} = M * MM * V \text{ (L)}$$
$$m \text{ (g)} = 1,0 \times 10^{-3} * 246,30 * 0,03$$
$$m \text{ (g)} = 0,0074 \text{ g.}$$

Os cálculos para as demais substâncias foram realizados de maneira análoga e as quantidades usadas são mostradas abaixo.

Tabela 2: Massa molar: e massas utilizadas para o preparo das soluções estoque 1000 µM das substâncias testadas.

Substância	Massa Molar (g mol ⁻¹)	Massa (g)
2	246,30	0,0074
8	277,36	0,0075
9	291,39	0,0079
10	305,41	0,0083
11	319,44	0,0087
17	317,42	0,0095

2.2.2. Bioensaios com Sementes

Para cada uma das concentrações, foram preparadas três placas de Petri recobertas com papel germitex. Em seguida, 20 sementes de pepino (*C. sativus*) foram espalhadas sobre cada placa de Petri e umedecidas uniformemente com 5,0 mL de solução. As placas foram seladas com plástico filme e incubadas em câmara de germinação a 25 °C por 5 dias. Após este período, fotografou-se as plântulas de

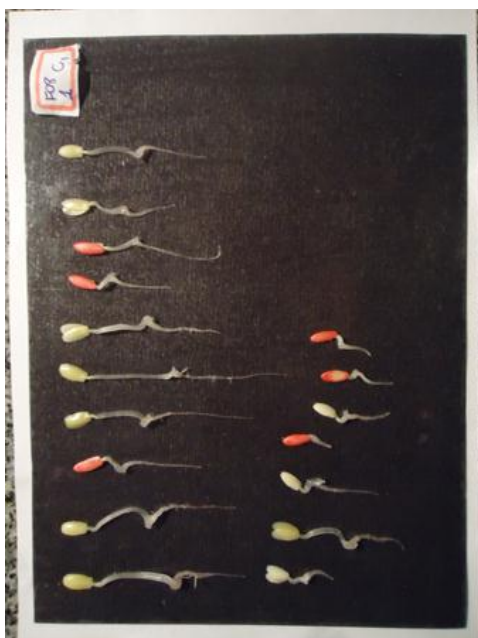
todas as repetições de cada concentração avaliada, para todas as substâncias e mediu-se o crescimento da parte aérea e do sistema radicular das sementes com o auxílio do software associado ao sistema Fitomed ®.



(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 49: Fotos representativas do ensaio biológico: (a) controle negativo para experimentos com plântulas de pepino (*Cucumis sativus*); (b) controle negativo para os experimentos com as plântulas de sorgo (*Sorghum bicolor*); (c) experimento contendo a substância 17 na concentração de 1000 μM ; (d) experimentos contendo a substância 2 na concentração de 1000 μM .

O crescimento radicular e da parte aérea foram avaliados e as médias dos valores foram comparadas ao crescimento do controle negativo (solução aquosa de DMSO 0,2% (v/v) e os resultados foram expressos em porcentagem de inibição ou estimulação.

Como controle positivo, utilizou-se o Dual (**Figura 50**), herbicida comercial de pré emergência pertencente a classe das cloroacetanilidas. Esse herbicida é também conhecido como s-metolacloro que é uma mistura racêmica do composto 2-cloro-*N*-(2-etil-6-metilfenil)-*N*-(1-metóxiopropan-2-il)acetamida. Para o teste, o herbicida foi diluído em água para a obtenção das concentrações: 1000, 500, 250 e 125 μ M. Foram preparadas placas de Petri com 20 sementes em cada, para cada concentração foram realizadas três repetições.

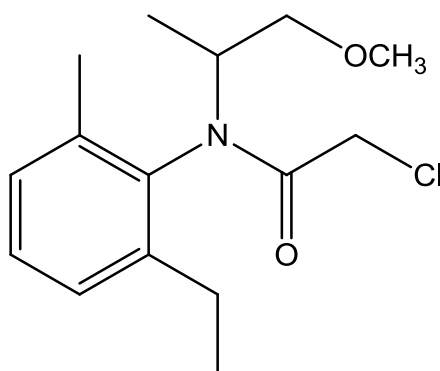


Figura 50: Estrutura química do herbicida comercial Dual utilizado como controle positivo.

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os valores de inibição e estimulação das substâncias sobre o crescimento da raiz e do caule das sementes de pepino são mostrados nas **Figuras 51-54**, sendo valores positivos relativos à estimulação da substância no crescimento e valores negativos referentes à inibição do crescimento (MACIAS *et al.*, 2006).

A fim de realizar uma análise preliminar da fitotoxicidade das substâncias foram utilizadas espécies mais sensíveis que apresentam respostas relativamente rápidas, mesmo em baixas concentrações dos compostos. Dessa forma, optou-se por usar as espécies *Sorghum bicolor* (sorgo) e *Cucumis sativus* (pepino) para

realização dos ensaios de avaliação da fitotoxicidade das substâncias sintetizadas. A escolha das espécies supracitadas foi influenciada pela disponibilidade das sementes e pela possibilidade de uma avaliação seletiva dos compostos testados frente a plantas monocotiledôneas (sorgo) e dicotiledôneas (pepino) (PEREIRA, 2013).

2.3.1 Efeito das substâncias sobre as sementes de Sorgo

Tabela 3: Porcentagem de inibição/estimulação sobre as sementes de sorgo

Composto	% de Crescimento							
	Caule				Raiz			
	1000 μM	500 μM	250 μM	125 μM	1000 μM	500 μM	250 μM	125 μM
F02	-76,0	-71,0	-55,0	-55,0	-80,0	-64,0	-41,0	-28,0
F08	-38,0	-42,6	-18,0	-28,0	-19,0	-17,0	0,1	0,6
F09	-80,0	-48,5	-20,8	-33,0	-71,0	-11,4	-0,1	-21,5
F10	-46,4	-45,0	-34,0	-22,0	-18,0	-17,0	-8,3	-3,7
F11	-33,0	-35,5	-36,0	-31,0	-26,0	-18,0	-23,0	-16,0
F17	-59,0	-47,8	-41,7	-33,0	-35,0	-26,6	-15,5	-18,0
Dual	-92,6	-81,0	-64,0	-70,0	-92,0	-83,5	-72,6	-62,0

Como pode ser visto na **Figura 51** (p. 82) e na **Tabela 3**, todos os compostos avaliados quanto a sua atividade herbicida causaram inibição no crescimento da parte aérea nas plântulas de sorgo. As substâncias (**8**, **10** e **11**) apresentaram inibição inferior a 50 % em todas as concentrações. A substância (**17**) mostrou diminuição da porcentagem de inibição com o decréscimo da concentração do composto. Os compostos (**2**) e (**9**) se mostraram como os mais eficazes quanto a inibição do crescimento da parte aérea em plântulas de sorgo, apresentando inibição igual a 76 e 80%, respectivamente. Diante desses resultados, pode-se observar que a mudança estrutural no material de partida foi satisfatória para o aumento da porcentagem de inibição, já que a amida (**9**) sintetizada a partir da lumissantonina (**2**) apresentou maior inibição se comparada com as outras amidas testadas. Esse resultado é de grande interesse, uma vez que os compostos (**2**) e (**9**) inibiram o

crescimento da parte aérea das sementes de sorgo em um porcentagem próxima à inibição ocasionada pelo herbicida comercial.

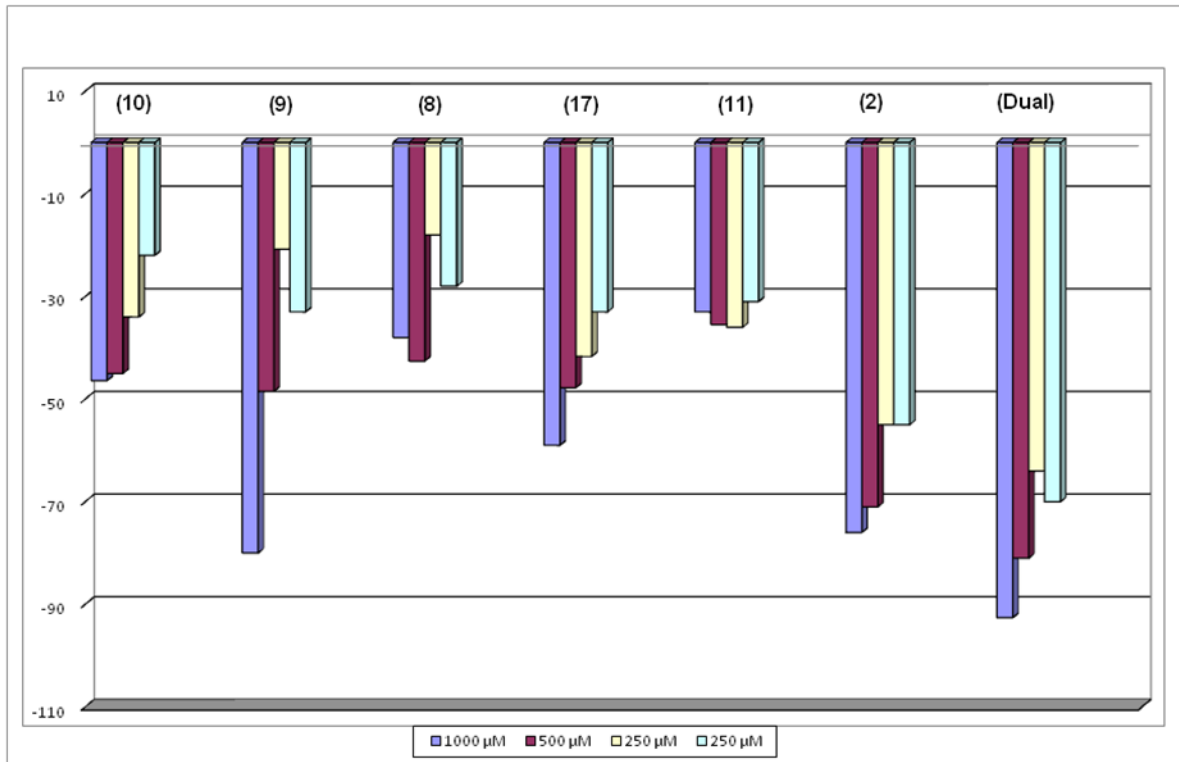


Figura 51: Efeito das substâncias (2, 8, 9, 10, 11 e 17) nas concentrações de 1000 µM, 500 µM, 250 µM e 125 µM/L sobre o crescimento da parte aérea do sorgo (*Sorghum bicolor*).

Analisando-se a **Figura 52** (p. 84) e **Tabela 3** (p. 82), pode-se observar que todas as substâncias testadas influenciaram no crescimento da parte radicular na semente de sorgo. Houve inibição do crescimento em praticamente todas as concentrações dos compostos testados, exceto para as substâncias (2) e (8) para a concentração de 250 µM em que houve estimulação do crescimento. Os compostos (2) e (9) se mostraram mais ativos, inibindo o crescimento radicular das sementes de sorgo em 80 e 71%, respectivamente, porcentagens próximas à apresentada pelo herbicida comercial.

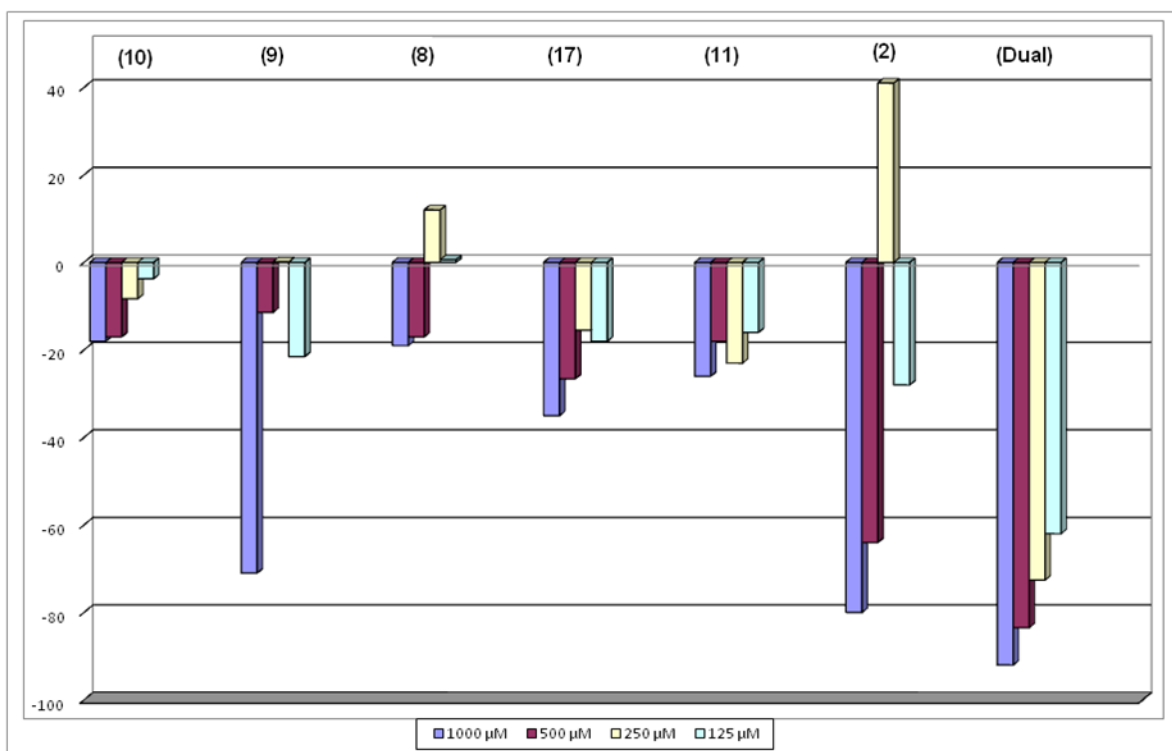


Figura 52: Efeito das substâncias (2, 8, 9, 10, 11 e 17) nas concentrações de 1000 μM, 500 μM, 250 μM e 125 μM sobre o crescimento do sistema radicular do sorgo (*Sorghum bicolor*).

2.3.2 Efeito das substâncias sobre as sementes de Pepino

Tabela 4: Porcentagem de inibição/estimulação sobre as sementes de pepino

Composto	% de Crescimento							
	Caule				Raiz			
	1000 μM	500 μM	250 μM	125 μM	1000 μM	500 μM	250 μM	125 μM
F02	-7,7	11,9	20,9	8,8	-33,0	12,2	12,5	8,3
F08	4,68	-36,0	17,4	2,0	-3,8	-17,0	24,2	3,1
F09	-33,0	-30,6	13,3	-23,6	-15,5	-17,3	-9,9	-5,9
F10	-22,8	39,0	-32,3	-1,0	-1,5	14,0	-15,0	5,6
F11	10,6	8,2	9,7	15,6	-9,3	-0,7	5,5	21,2
F17	-20,0	-34,5	-20,3	-23,0	-5,9	-21,6	-13,0	9,8
Dual	-74,7	-47,2	-60,2	-68,0	-81,0	-71,0	-70,0	-67,5

Como pode ser observado na **Figura 53** (p. 85) e **Tabela 4**, as substâncias (8) e (17) apresentaram maior efeito inibitório sobre o crescimento da parte aérea da

semente de pepino, sendo a porcentagem de inibição próxima a 35 %. A substância (10) estimulou o crescimento do caule da semente de pepino em aproximadamente 37% na concentração de 500 μM . Estímulos no crescimento também são observados para as substâncias (2, 8 e 11), entretanto, numa porcentagem inferior a 20%. A lumissantonina (2), material de partida para a síntese de todas as amidas, estimulou o crescimento da parte aérea das sementes de sorgo nas concentrações de 500, 250 e 125 μM . O herbicida comercial utilizado como padrão positivo inibiu o crescimento da parte aérea das sementes de pepino em cerca de 75%, o que mostra que nenhuma das substâncias testadas possuem a atividade inibitória próxima à apresentada pelo herbicida.

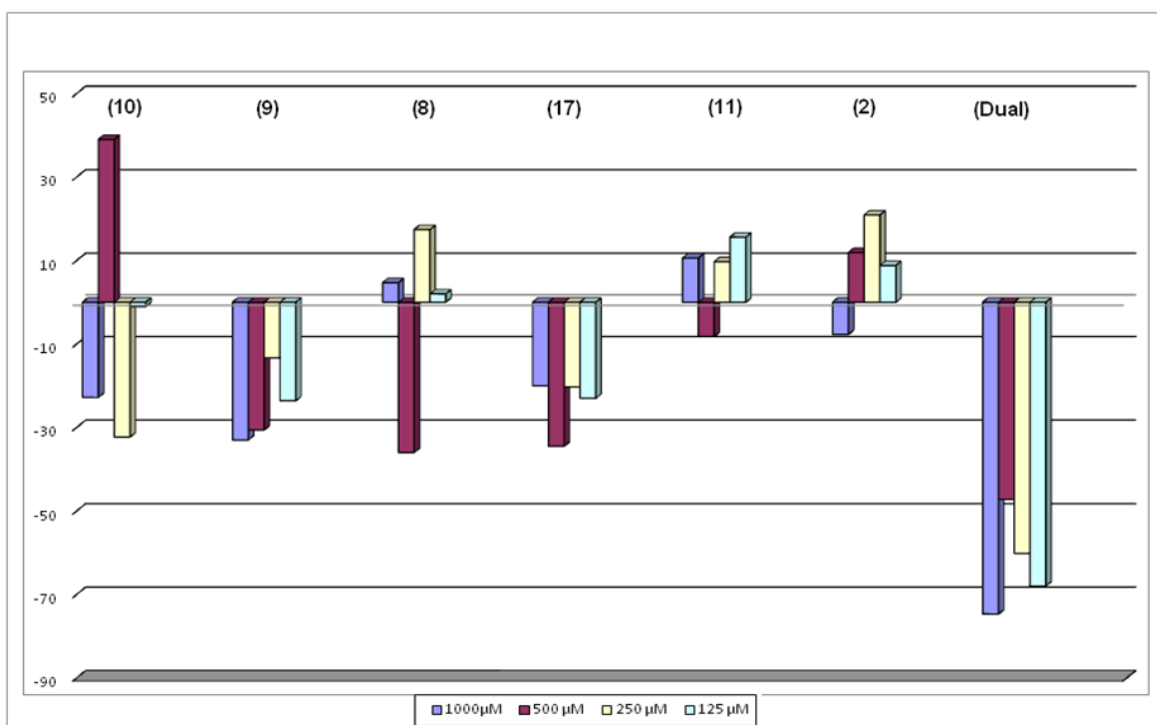


Figura 53: Efeito das substâncias (2, 8, 9, 10, 11 e 17) nas concentrações de 1000 μM , 500 μM , 250 μM e 125 μM /L sobre o crescimento da parte aérea do pepino (*Cucumis sativus*).

Analisando a **Figura 53** e **Tabela 4** (p. 84) observa-se que as amidas sintetizadas não apresentaram atividade herbicida sobre o crescimento das sementes de pepino. A maior inibição, próxima a 38% foi verificada quando a lumissantonina (2) foi testada, mostrando que as modificações da estrutura do material de partida para esse tipo de teste e com esse tipo de semente, não foi satisfatória.

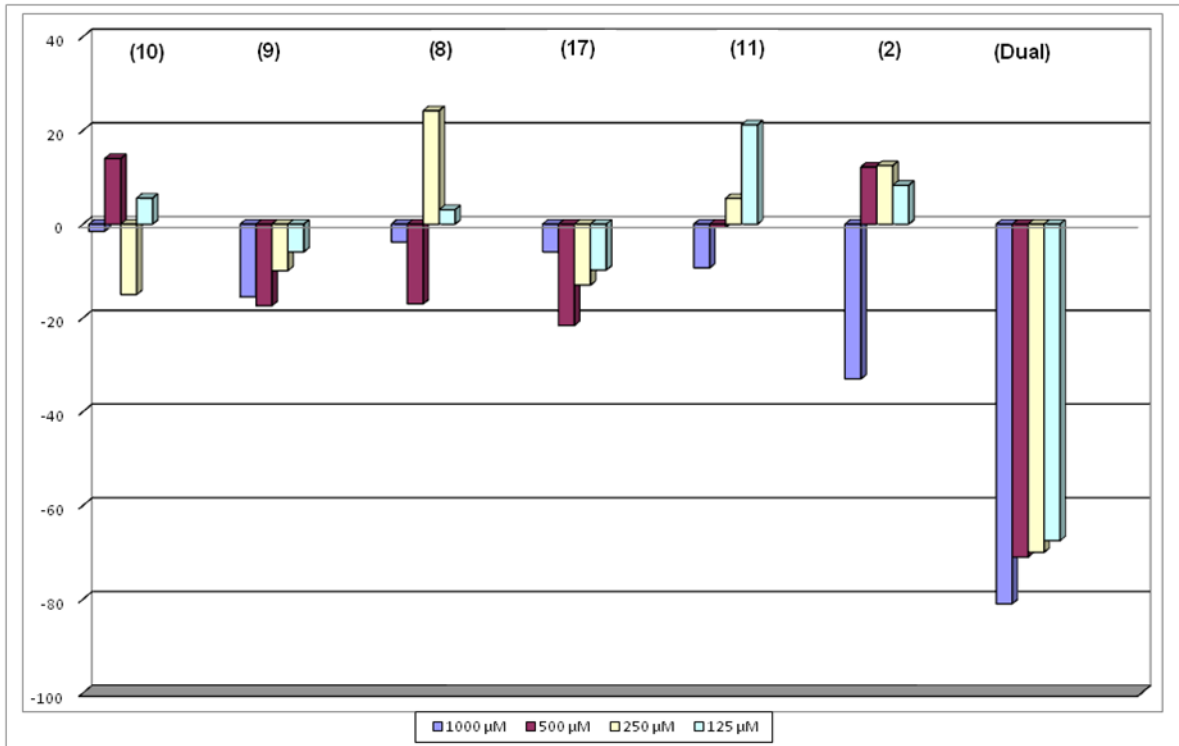


Figura 54: Efeito das substâncias (2, 8, 9, 10, 11 e 17) nas concentrações de 1000 µM, 500 µM, 250 µM e 125 µM/L sobre o crescimento do sistema radicular do pepino (*Cucumis sativus*).

2.4 CONCLUSÕES

Neste trabalho foram sintetizados 15 compostos derivados da lumissantonina. Dos compostos sintetizados apenas 6 foram solúveis em solução aquosa de DMSO 0,2% v/v e assim, o ensaio biológico foi realizado apenas para os compostos solúveis na formulação empregada.

Diante dos dados, pode-se observar que as soluções contendo as substâncias testadas gerou efeito inibitório e de estimulação no crescimento e na germinação das plântulas de sorgo e pepino. A substância (11) apresentou ação estimulante do crescimento de plântulas de pepino, particularmente em doses menores. Os compostos (2) e (9) apresentaram maior atividade fitotóxica em plântulas de sorgo, inibiram tanto o crescimento da parte aérea quanto das radículas. Os valores de inibição obtidos para essas substâncias são próximos aos causados pelo herbicida comercial Dual, que possui ação graminicida acentuada, conseqüentemente, os compostos (2) e (9) possuem seletividade para a parte aérea das gramíneas.

Embora não tenha ficado explícito uma relação estrutura-atividade para as substâncias mais ativas na inibição do crescimento do sorgo, podemos observar que elas apresentaram seletividade para plantas monocotiledôneas (sorgo) e nenhum efeito significativo de inibição frente às plântulas de pepino (dicotiledônea). Considerando que a seletividade dos defensivos agrícolas é um importante requisito na busca por novos produtos, estamos considerando novos ensaios com outras sementes (plantas daninhas) para uma conclusão mais pormenorizada sobre o potencial herbicida das novas moléculas preparadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDELGALEIL, S,A,M.; RAZEEK-ADBEL, N.; SOLIMAN, S. Herbicidal activity of three sesquiterpene lactones on wild oat (*Avena fatua*) and their possible mode of action. **Weed Science**. v 5, p.6–9, 2009.

ANDEF. www.andef.com.br. Acessado em 16/04/2013.

ARANTES, F. F. P. **Síntese e avaliação da fitotoxicidade de novas lactonas sesquiterpênicas**. 2007. 136f. Viçosa, MG: Dissertação (Mestrado em Agroquímica)- Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, 2007.

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

BARUAH, N. C.; SARMA, J. C.; SARMA, S.; SARMA, R. P. Seed germination and growth inhibitory cadinenes from *Eupatorium adenophorum Spreng*. **Journal of Chemical Ecology**. New York, v.20, p. 1885-1892, 1994.

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

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

BLAY, G.; CARDONA, L.; GARCIA, B.; GARCIA, C.L.; PEDRO, J.R. A Non-Catalyzed Ring-Opening Aminolysis Reaction of Sesquiterpene Lactones. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 6, p. 931-943, 1994.

BRASLAVSKY, S.E. Pure Applied Chemistry, v. 79, p. 293-465, 2001.

BUSKUHLE, H. **Avaliação in vitro do mecanismo de ação citotóxica de lactonas sesquiterpênicas e outras substâncias isoladas de *Vernonia scorpioides* (LAM)**

PERS. Dissertação, Itajaí: Santa Catarina, Universidade do Vale do Jataí, 2007, 115p.

CHAPMAN, O. L., ENGLERT, L. F. A Mechanistically Significant Intermediate in the Lumisantonin to Photosantonin Acid Conversion. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, p 3028-3029, 1963.

D.R. BATISH; H.P. SINGH; D.B. SAXENA; R.K. KOHLI. Weed suppressing ability of parthenin - A sesquiterpene lactone from Parthenium Hysterophorus. *Arable & Horticultural Weeds*. **New Zealand Plant Protection**. v 55, p. 218-22, 2002.

DUKE, S. O.; DAYAN, F.E.; KAGAN, I.A.; BAERSON, S.R. New herbicide target sites from natural compounds. In: Clark, J.M.; OHKAWA, H. (Eds.) ACS Symposium Series, 892. **New discoveries in Agrochemicals**. p.151-160, 2005.

FISCHER, N. H.; WEIDENHAMER, J. D.; BRADOW, J. M. Activities of sesquiterpene lactones , **Journal of Chemical Ecology**, v. 15, p. 1785-1793, 1989.

FREEMARK, K. & BOUTIN, C. Impacts of agricultural herbicide use on terrestrial wildlife in temperate landscapes: A review with special reference to North America. **Agriculture, Ecosystems and Environment**. v. 52, p. 67-91,1995.

HU, D; WAN, Q; YANG, S; SONG, BHADURY, P, S; JIN, L; YAN, K; LIU, F; CHEN, Z; XUE, W. Synthesis and Antiviral Activities of Amide Derivatives Containing the α -Aminophosphonate Moiety. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, p. 998–1001, 2008

KOEN, F.E.; CARTER, G. T.; The evolving role of natural products in drug discovery, **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, p.206-220, 2005.

KUMAR, A; NEPAK, D; SRINIVAS, D. Direct synthesis of amides from amines using mesoporous Mn-SBA-12 and Mn-SBA-16 catalysts. **Catalysis Communications**, v 37, p 36-40, 2013.

KUPCHAN, S. M.; EAKIN, M.; A. E THOMAS, A. M. Tumor inhibitors structure-cytotoxicity relationships among the sesquiterpenes lactones. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 12, p. 1147-1152, 1971.

LIU, W; XU, D. D; REPIC, O; BLACKLOCK T, J. A mild method for ring-opening aminolysis of lactones. **Tetrahedron Letters**, v 42, p. 2439–2441, 2001.

MACÍAS, A. F.; FERNANDES A.; VARELA, R. M.; MOLINILLO, J. M. G.; TORRES, A.; ALVES, P. L. C. A. Sesquiterpene lactones as allelochemicals. **Journal of Natural Products**, v.69, p. 795-800, 2006.

MACÍAS, F. A.; GALINDO, J.C.G., CASTELLANO, D.; VELASCO, R. Sesquiterpene lactones with potential use as natural herbicide models (II): guaianolides **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. 48, 5288-2296, 2000.

MACIAS, F. A; CASTELLANO, D.; MOLINILLO, M. G. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v 48, p 2512-2521, 2000.

MACÍAS, F.A.; VELASCO, R.; ALVAREZ, J. A.; CASTELLANO, D.; GALINDO, J.C.G. Synthesis of melampolides and cis,cis-germacranolides as natural herbicide models,. **Tetrahedron Letters**, v. 60, p. 8477-8488, 2004.

MARQUES, J. V. **Atividade Biológica de amidas e análogos de espécies de Piper e estudos biossintéticos**. São Paulo, SP: Tese USP (Doutorado em Química) - Universidade Federal de São Paulo, 2009. 371p.

OTOGURO, K; IWATSUKI, M; ISHIYAMA, A; NAMATAME, M; TUKASHIMA, A; KIYOHARA, H; HASHIMOTO, T; ASAKAWA, Y; OMURA, S; YAMADA, H. *In vitro* antitrypanosomal activity of plant terpenes against *Trypanosoma brucei*. **Phytochemistry**, v. 72, 2024-2030, 2011.

PEREIRA, W. L. **Síntese e avaliação das atividades fitotóxica e antiproliferativa de Isobenzofuran-1(3H)-onas C-3 funcionalizadas**. Viçosa, MG: Dissertação UFV (Mestrado em Agroquímica) – Universidade Federal de Viçosa, 2013. 170p.

PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactone. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 14, p. 255-281, 1986.

RICE, E. L. **Allelopaty**. 2 ed. Orlando, Academic Press, Inc. 1988. 422p.

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

SILVA, R. R.; NAVICKIENE, H. M. D.; KATO, M. J.; BOLZANI, V. S.; MÉDA, C. I.; YOUNG, M. C. M.; FURLAN, M. Antifungal amides from *Piper arboreum* and *Piper tuberculatum*. **Phytochemistry**, 59. p. 521-527, 2002.

SIRIWAN, D.; NARUSE, T.; TAMURA, H.; Effect of epoxides and α -methylene- γ -lactone skeleton of sesquiterpenes from yacon (*Smallanthus sonchifolius*) leaves on caspase-dependent apoptosis and NF- κ B inhibition in human cervical cancer cells. **Phytotherapy**, v 82, p. 1093-1101, 2011.

SOUZA, K. A. P. **Síntese e avaliação da fitotoxicidade de novos butenolídeos análogos aos nostoclídeos**. Viçosa, MG: Dissertação UFV (Mestrado em Agroquímica) – Universidade Federal de Viçosa, 2007. 69p.

TAMURA, R.; CHEN, Y.; SHINOZAKI, M.; ARAO, K.; WANG, L.; TANG, W.; HIRANO, S.; OGURA, H.; MITSUI, T.; TAKETANI, S.; ANDO, M.; KATAOKA, T. Eudesmane-type sesquiterpene lactones inhibit multiple steps in the NF- κ B signaling pathway induced by inflammatory cytokines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 22. p. 207-211, 2012.

ZHANG, W.; LUO, S.; FANG, F.; CHEN, Q.; HU, H.; JIA, X.; ZHAI, H.; Total synthesis of absinthin. **Journal of the American Chemical Society**., v.127, p.18-19, 2005.

ANEXOS

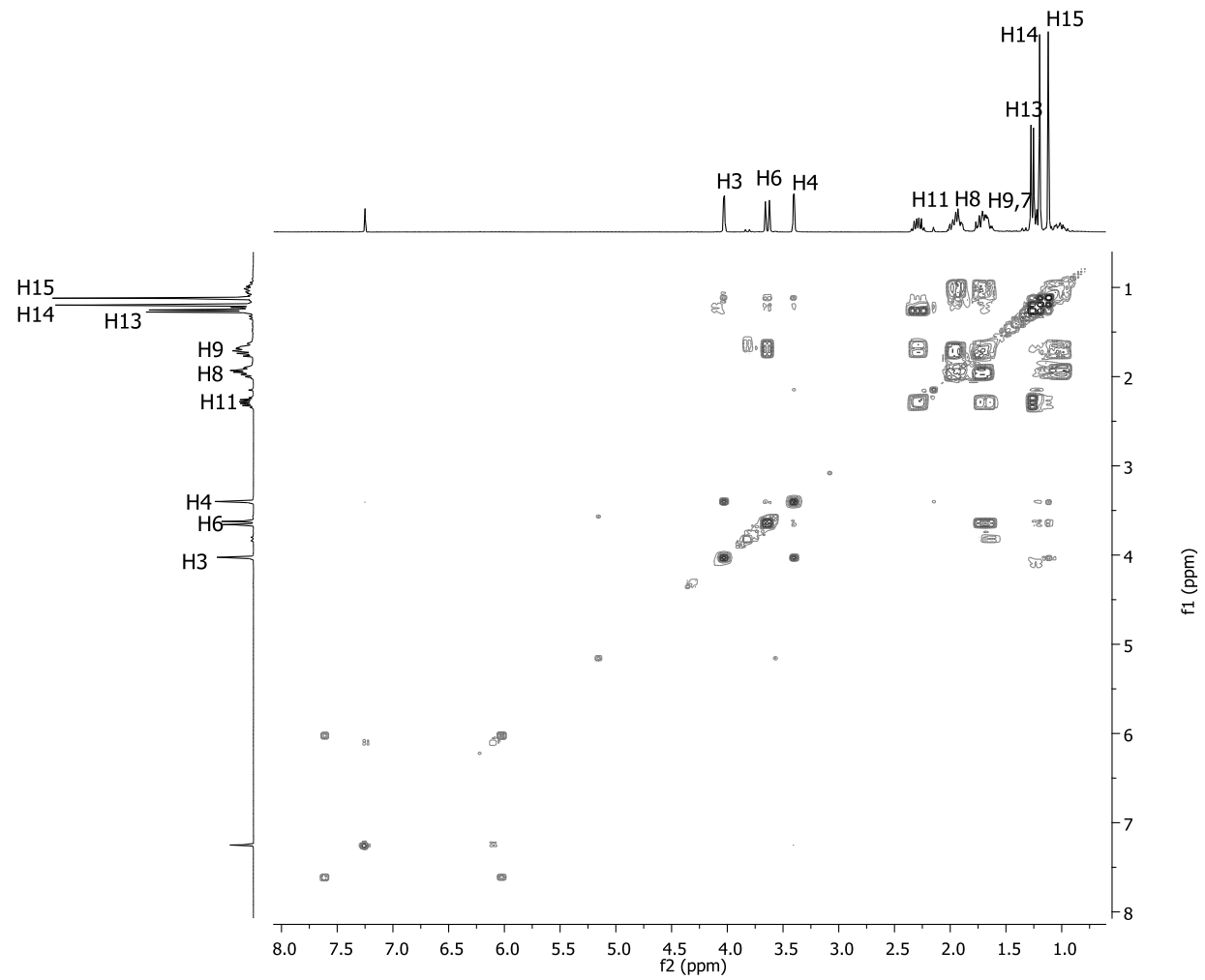


Figura 55: Mapa de contornos COSY do composto (4).

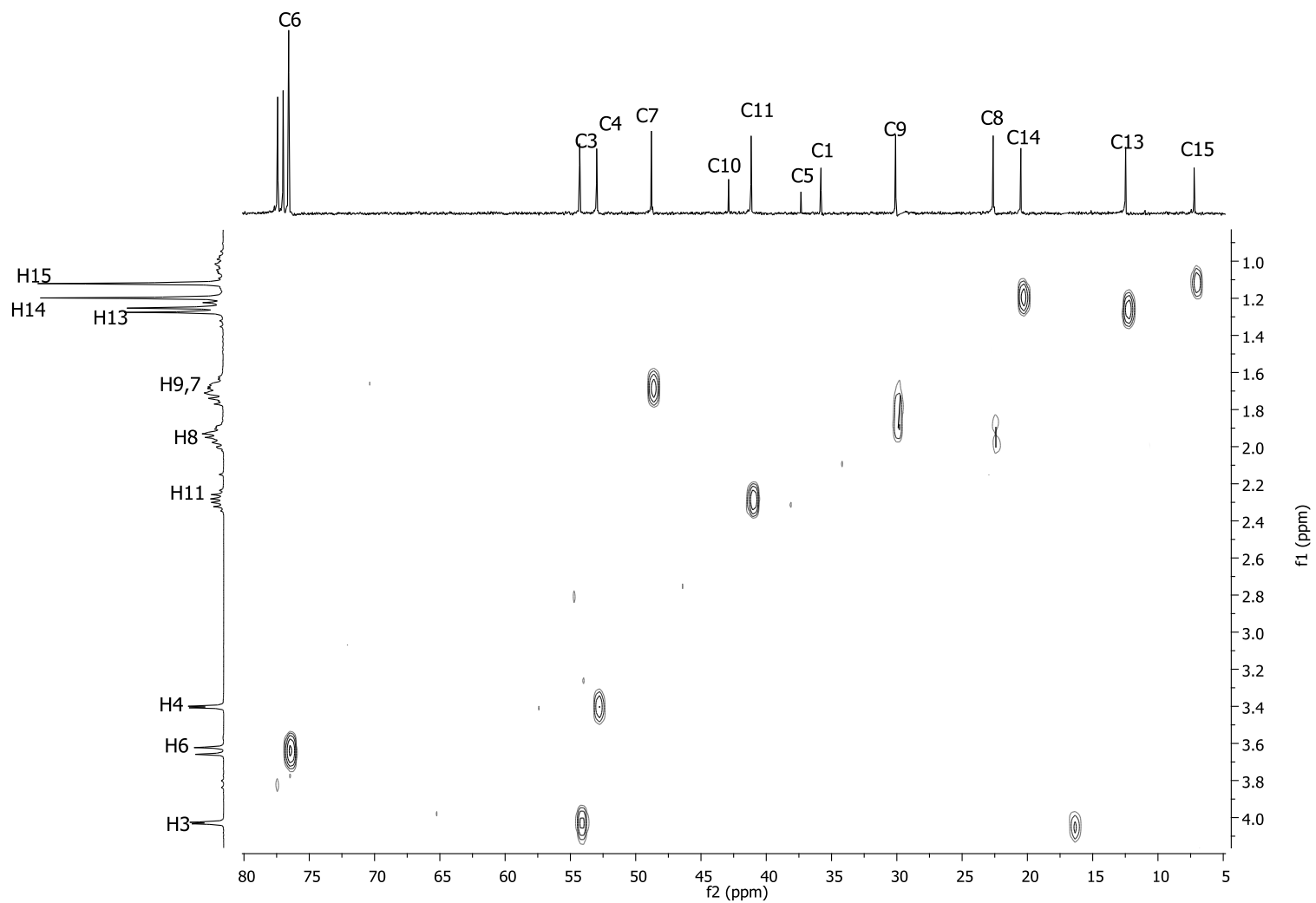


Figura 56: Mapa de contornos HETCOR do composto (4).

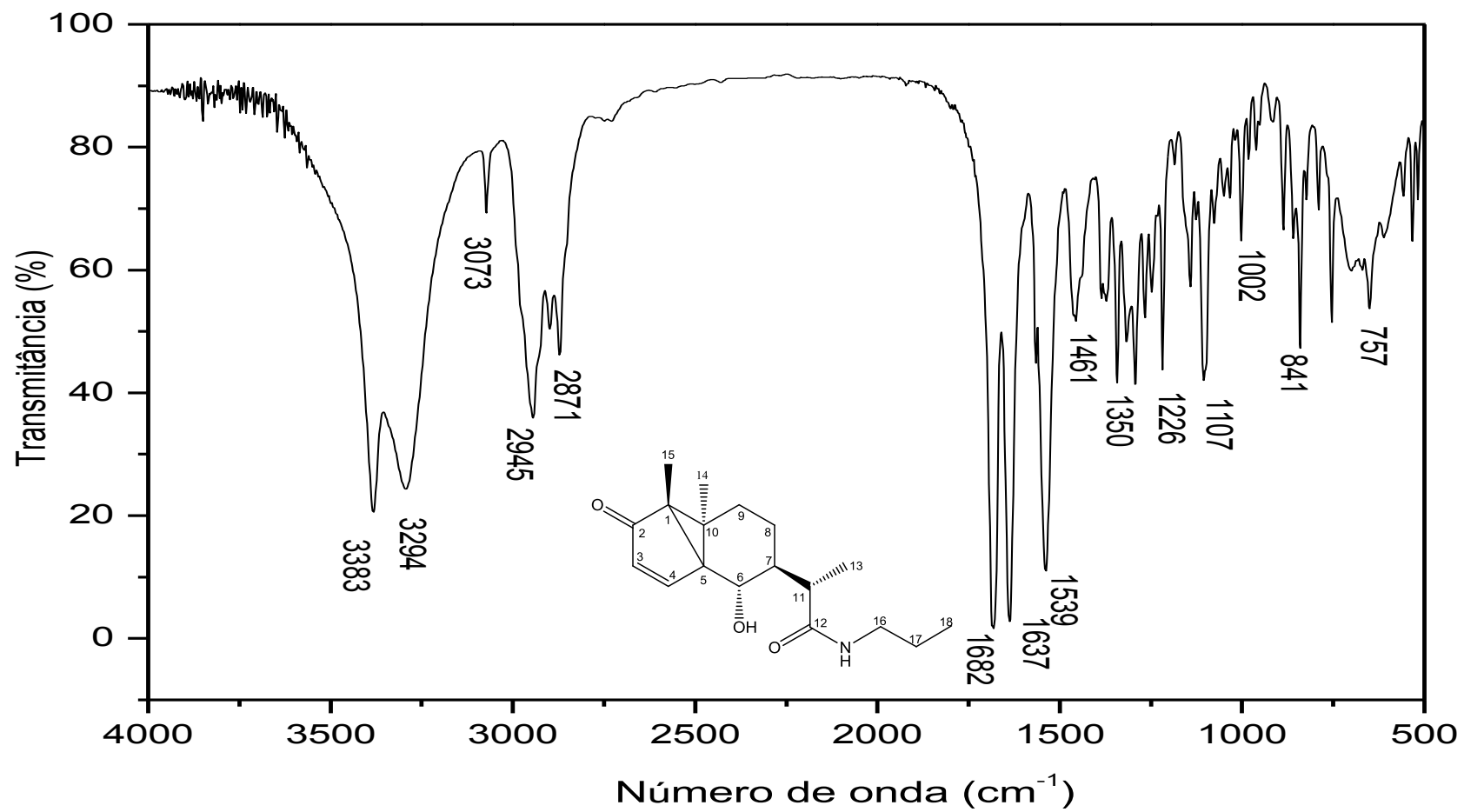


Figura 57: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (10).

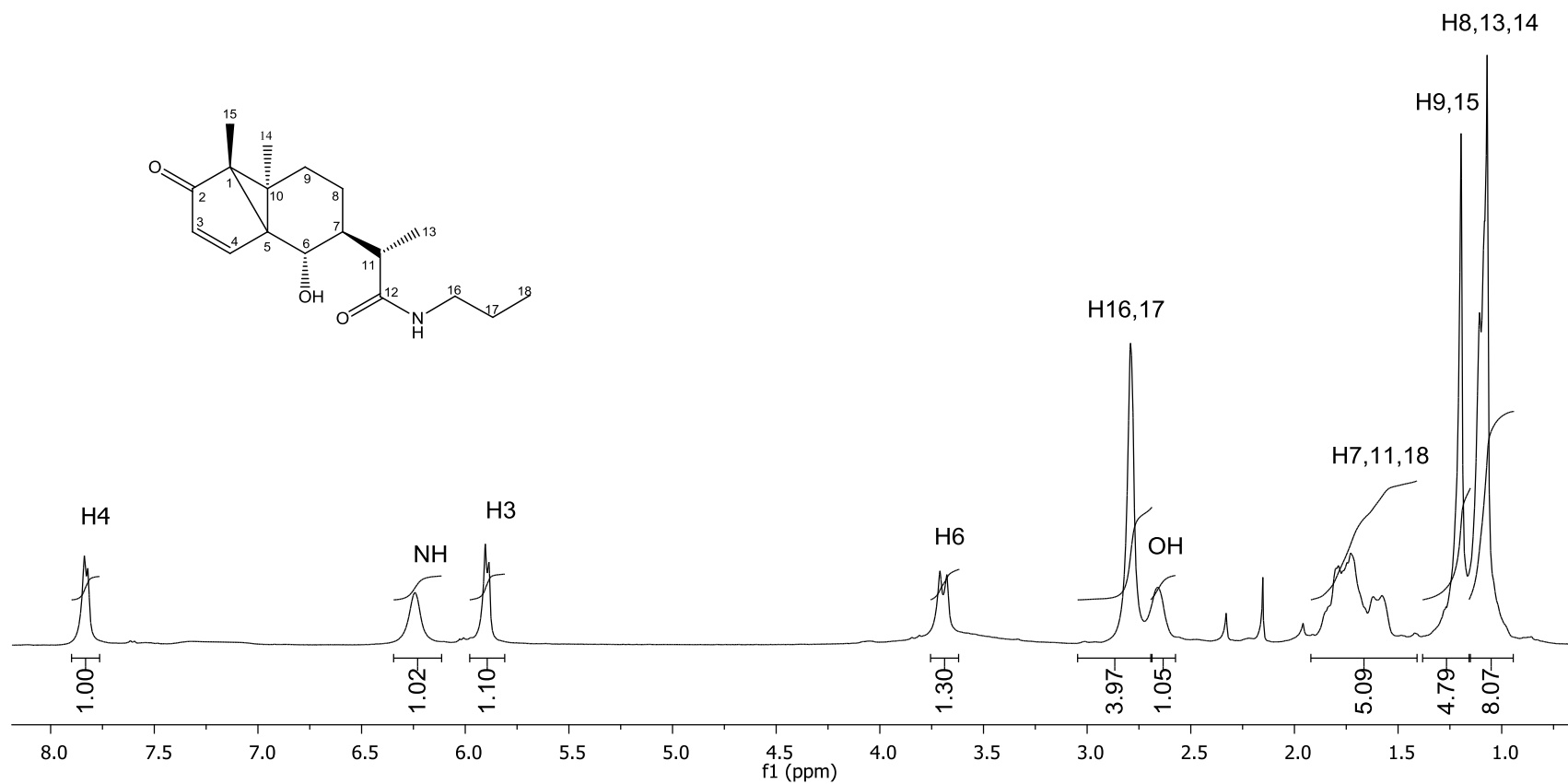


Figura 58: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **(10)**.

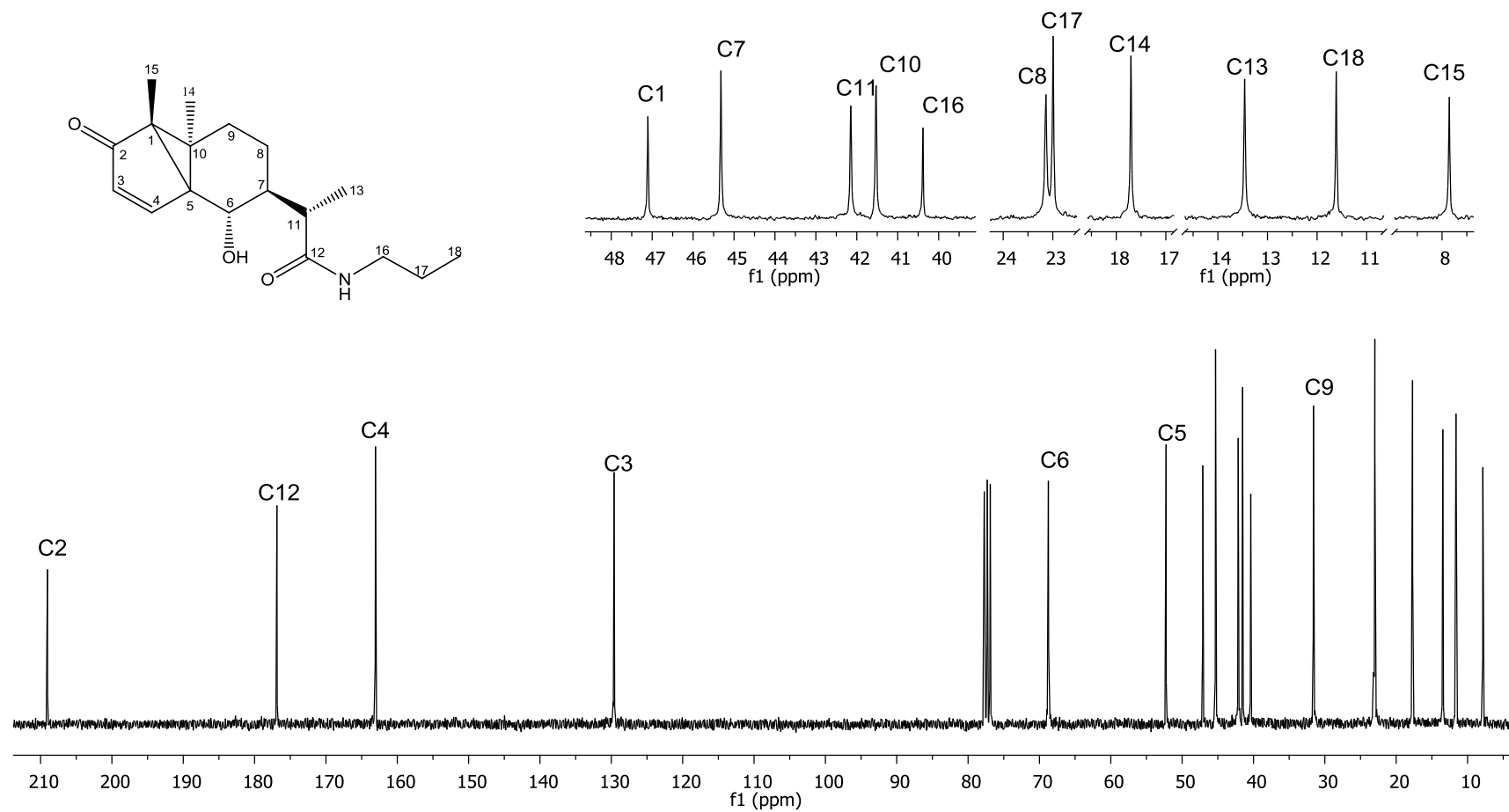


Figura 59: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0) do composto **(10)**.

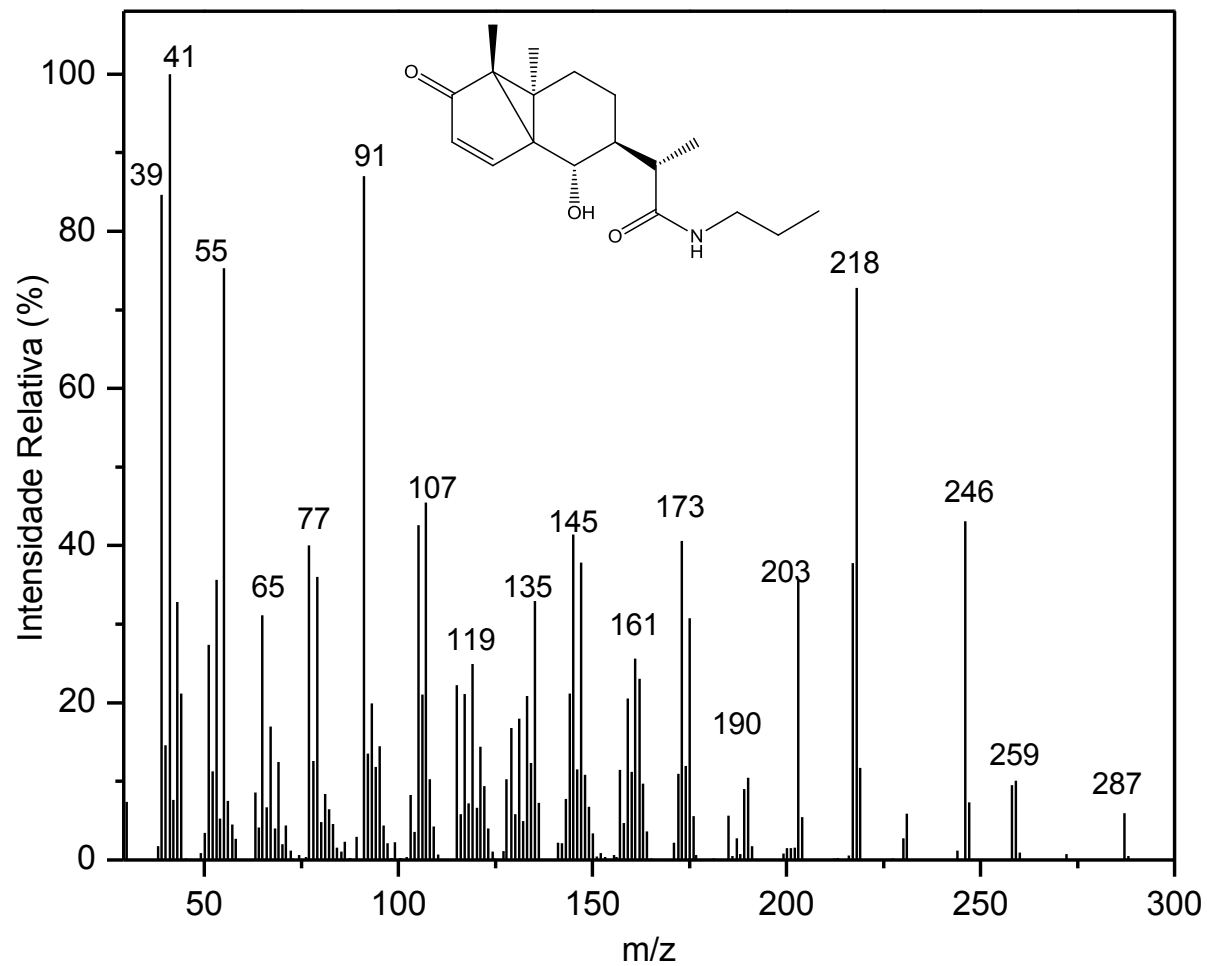


Figura 60: Espectro de massas do composto (10).

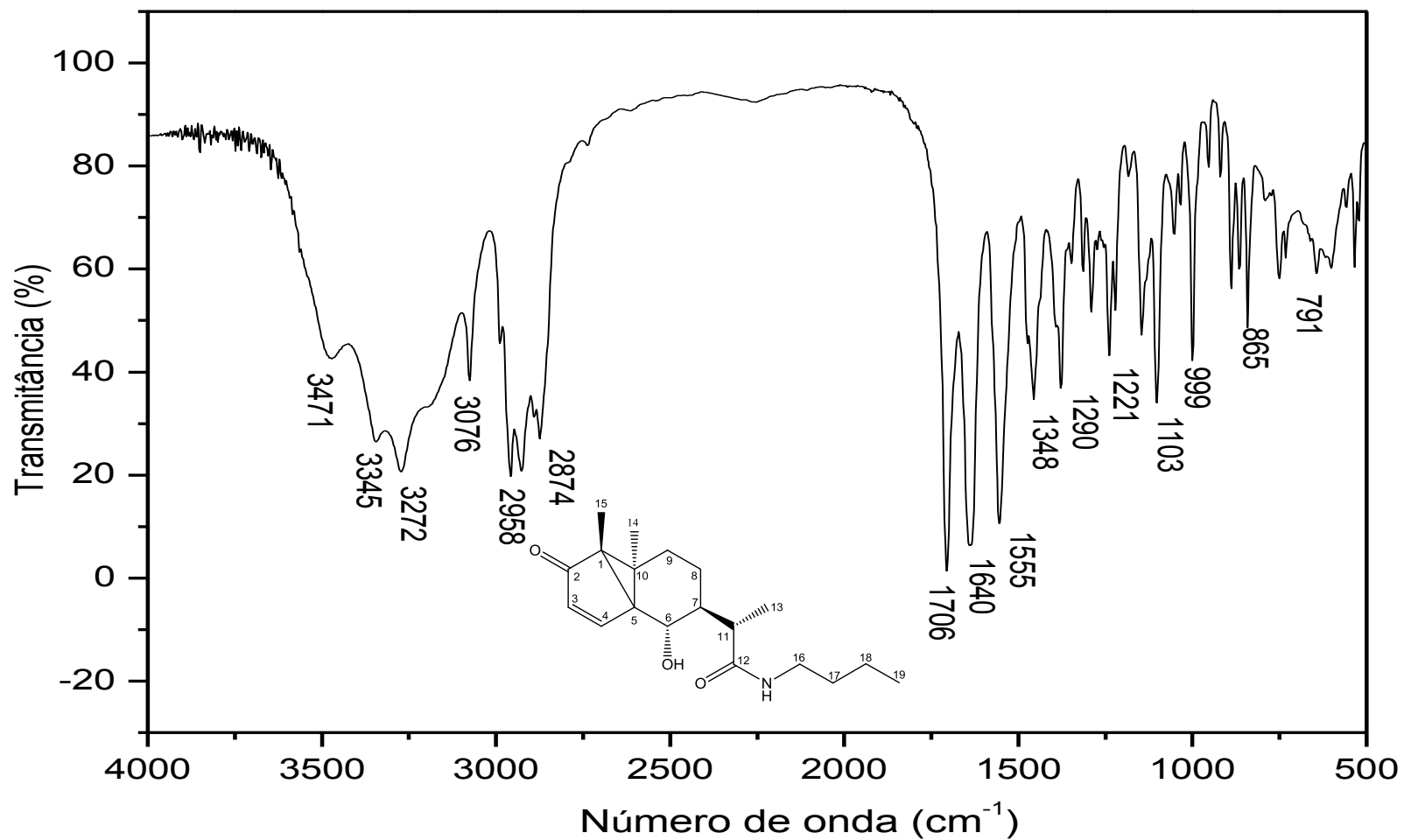


Figura 61: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (11).

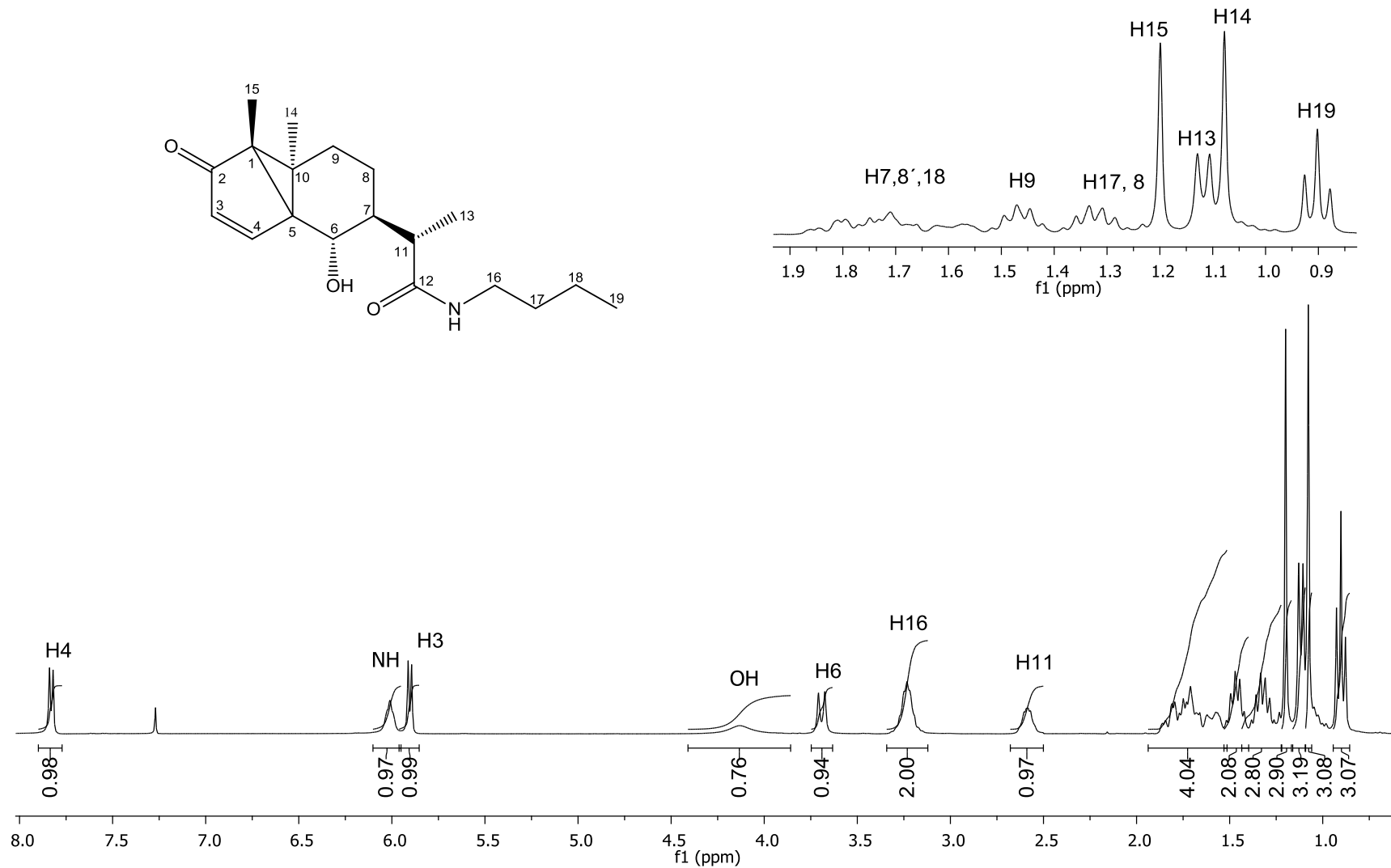


Figura 62: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (11).

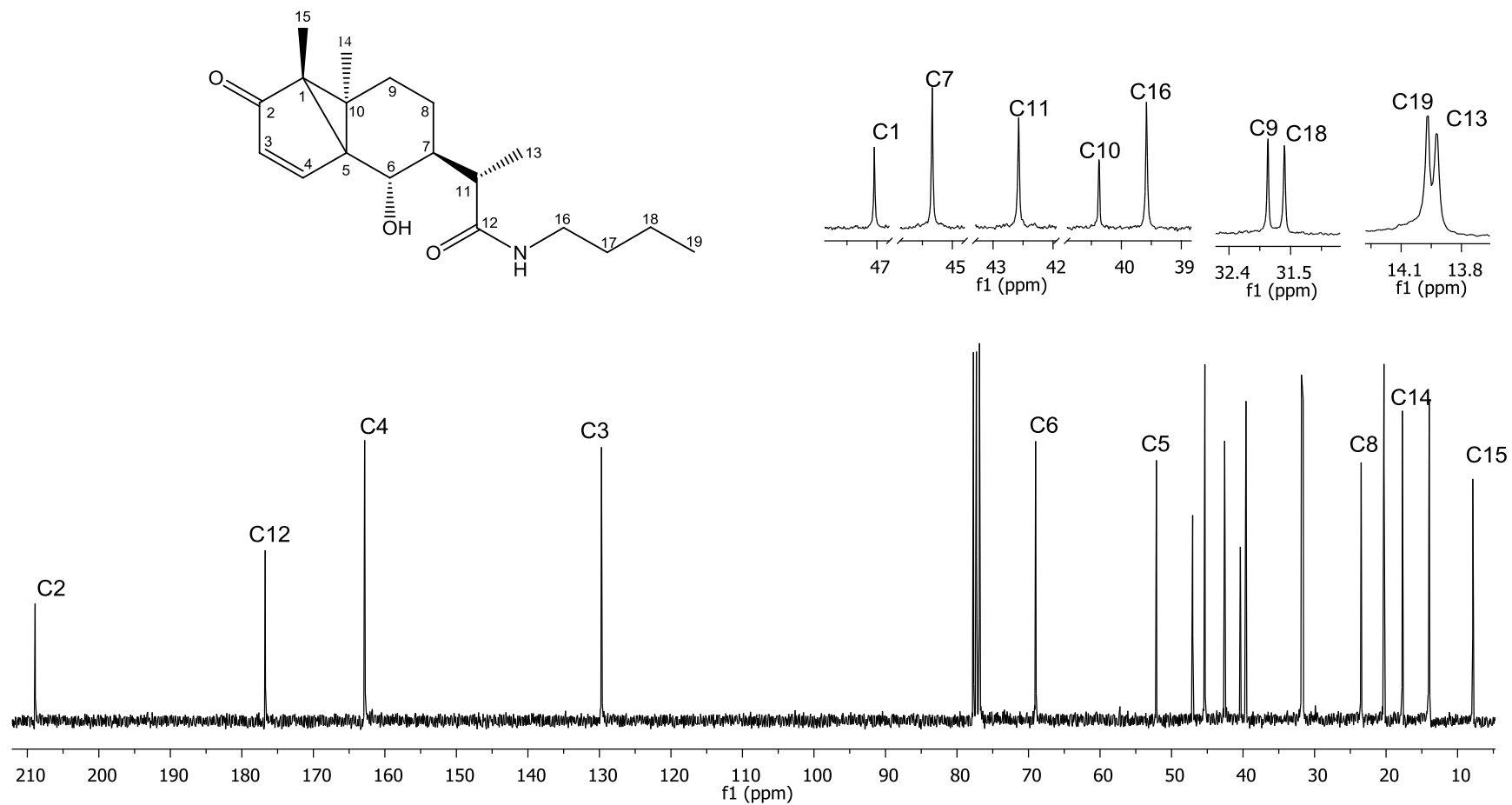


Figura 63: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0) do composto (11).

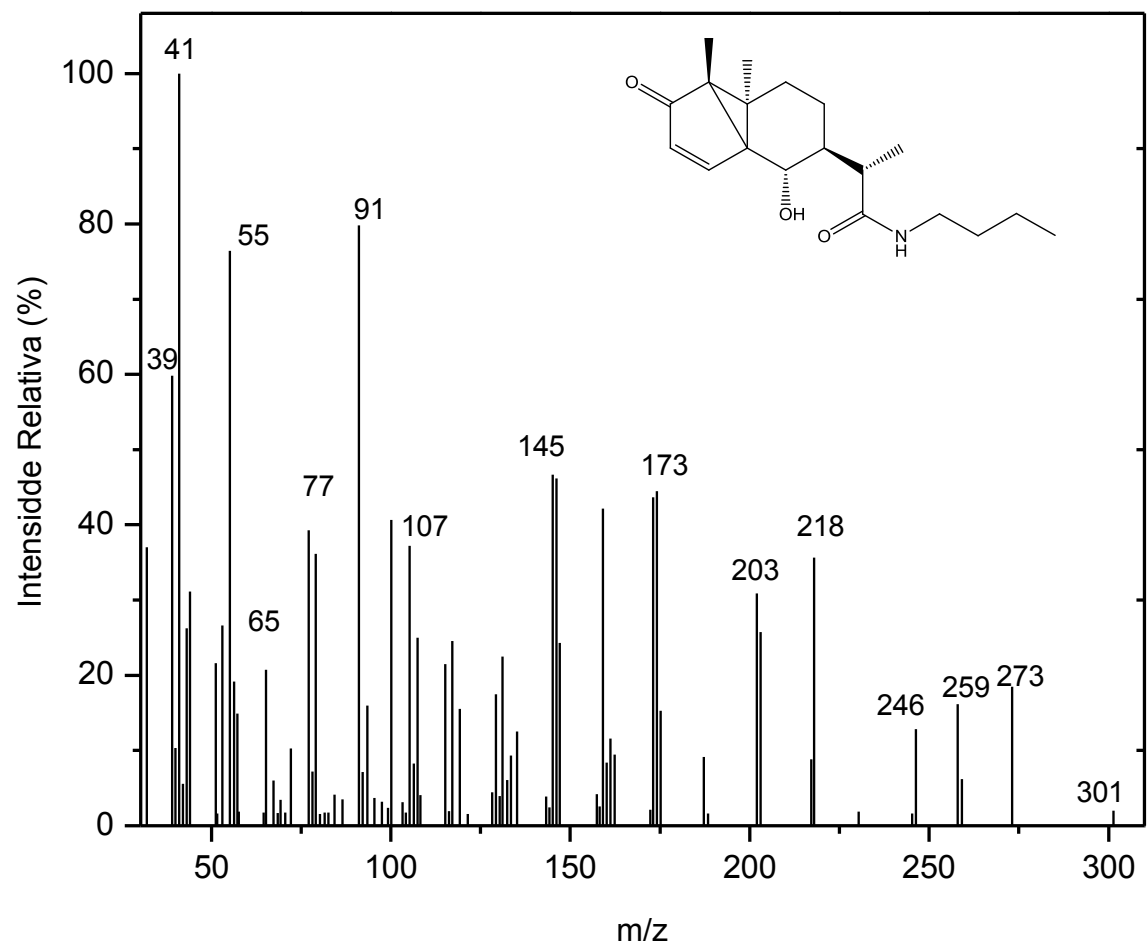


Figura 64: Espectro de massas do composto (11).

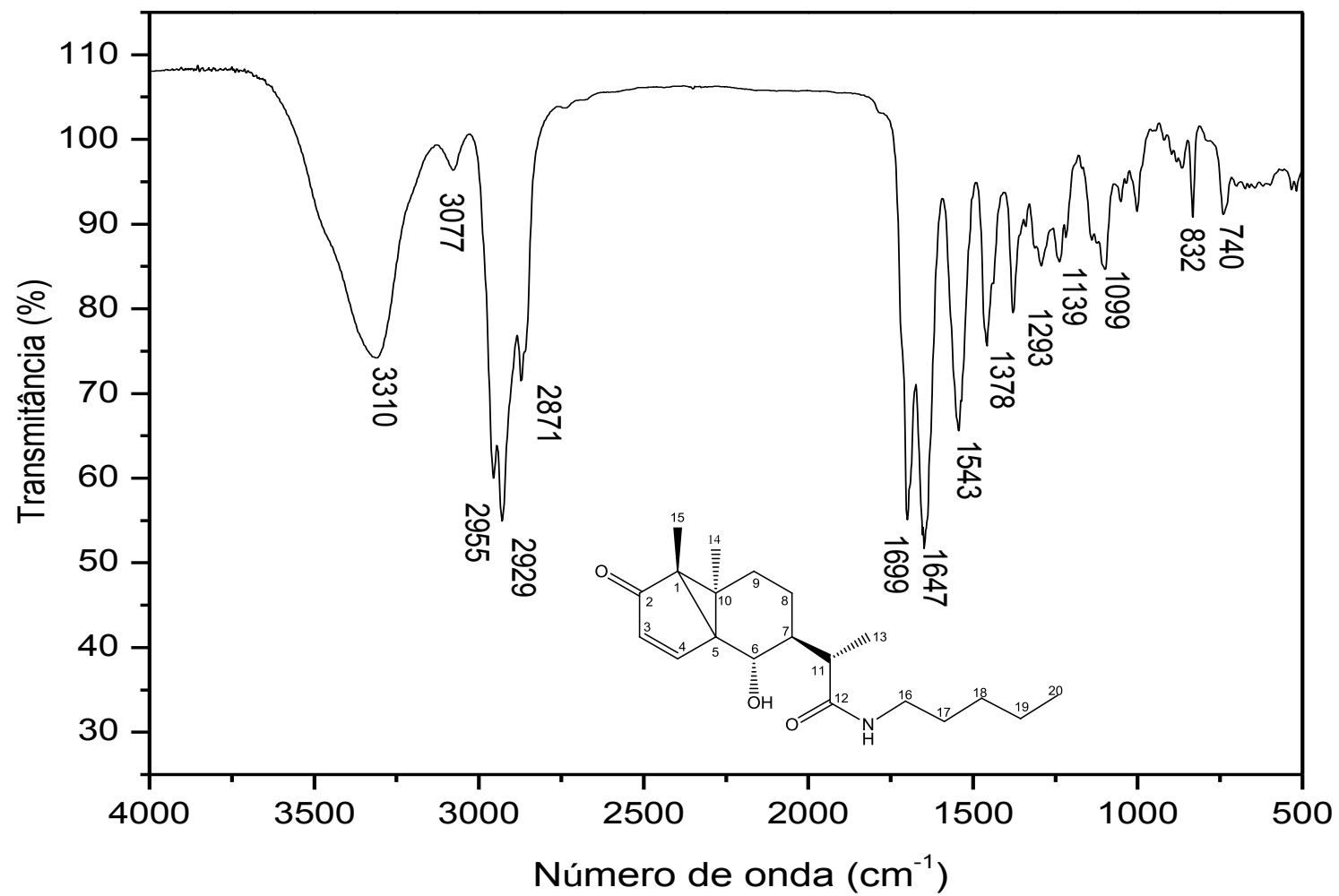


Figura 65: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (12).

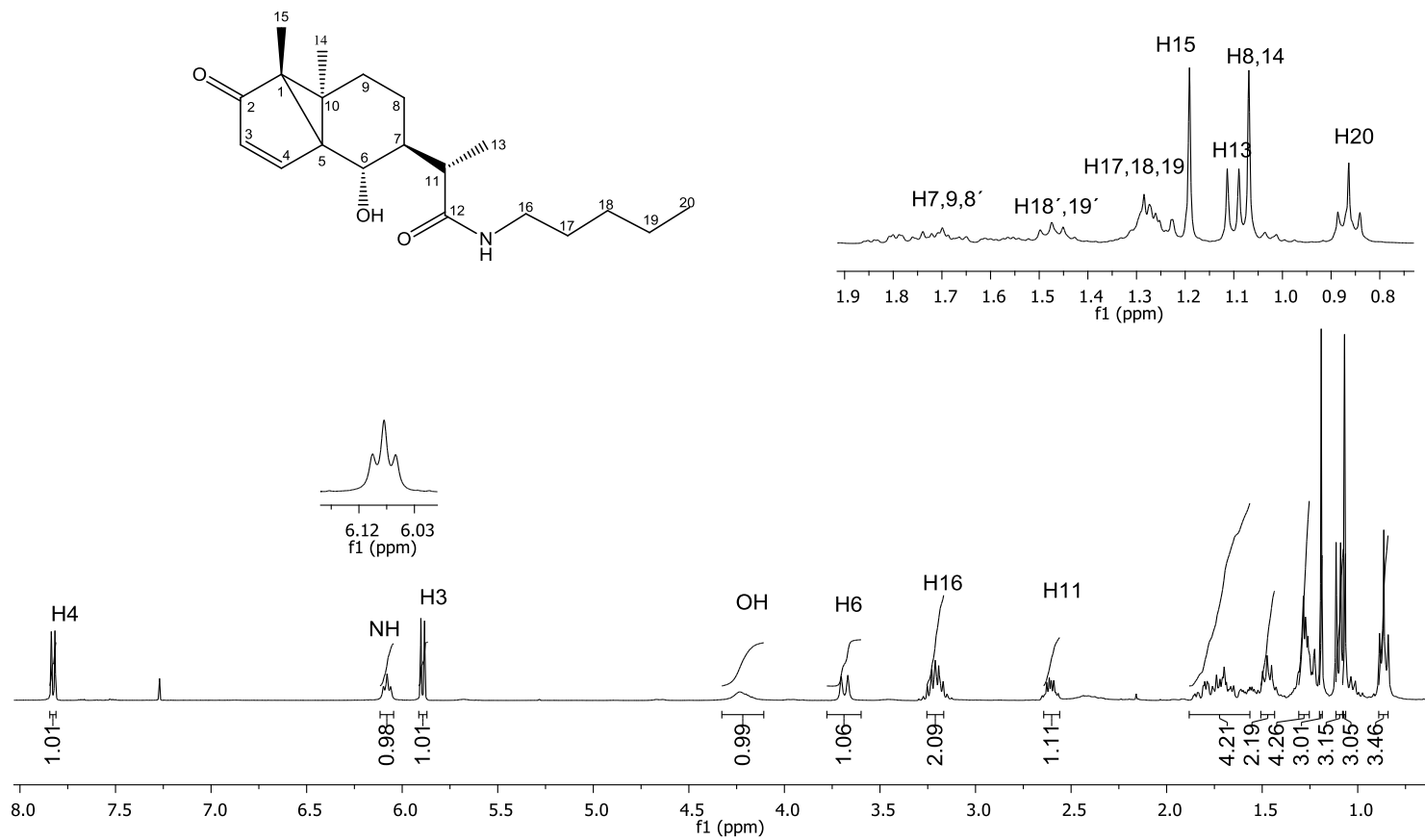


Figura 66: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (**12**).

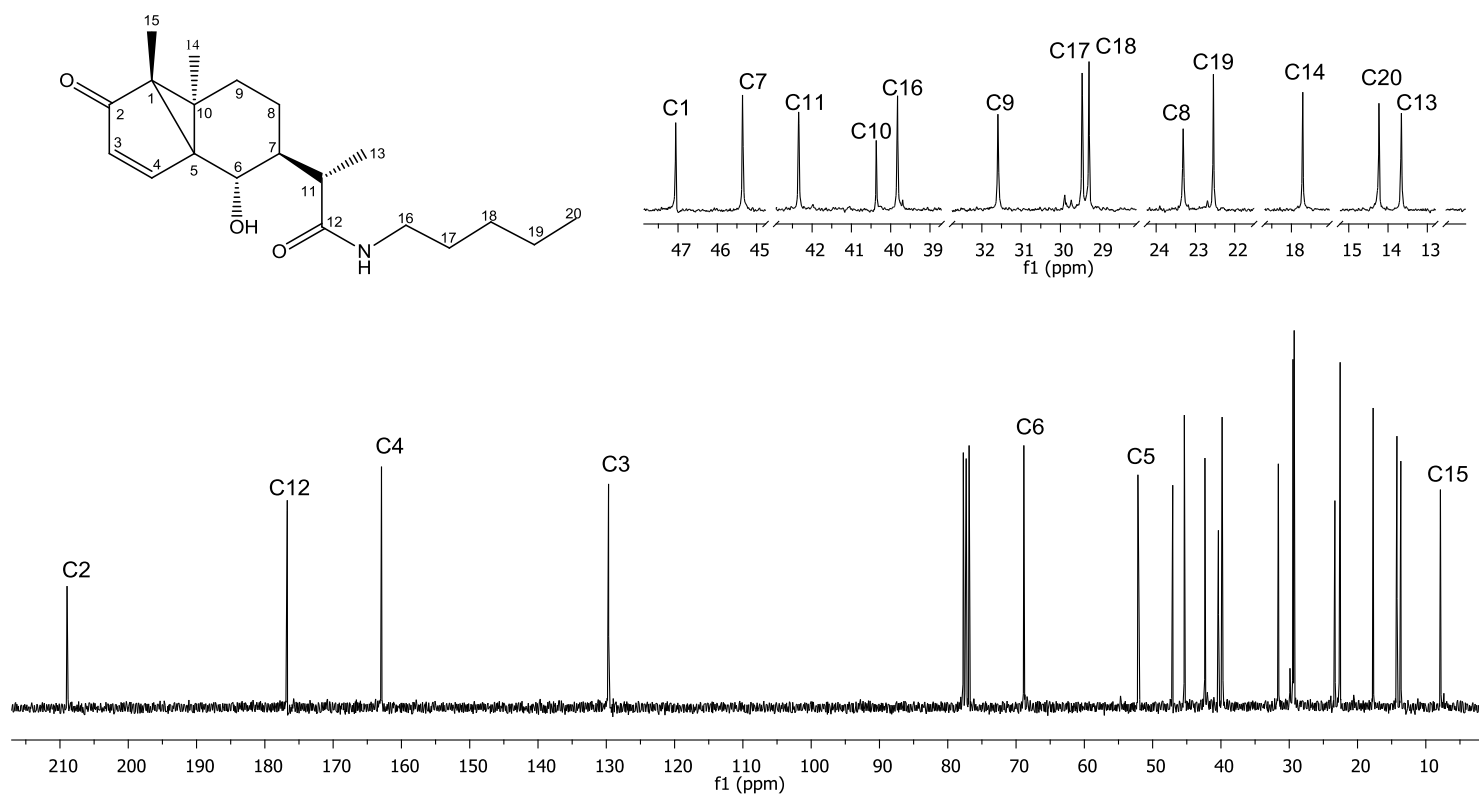


Figura 67: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0) do composto (12).

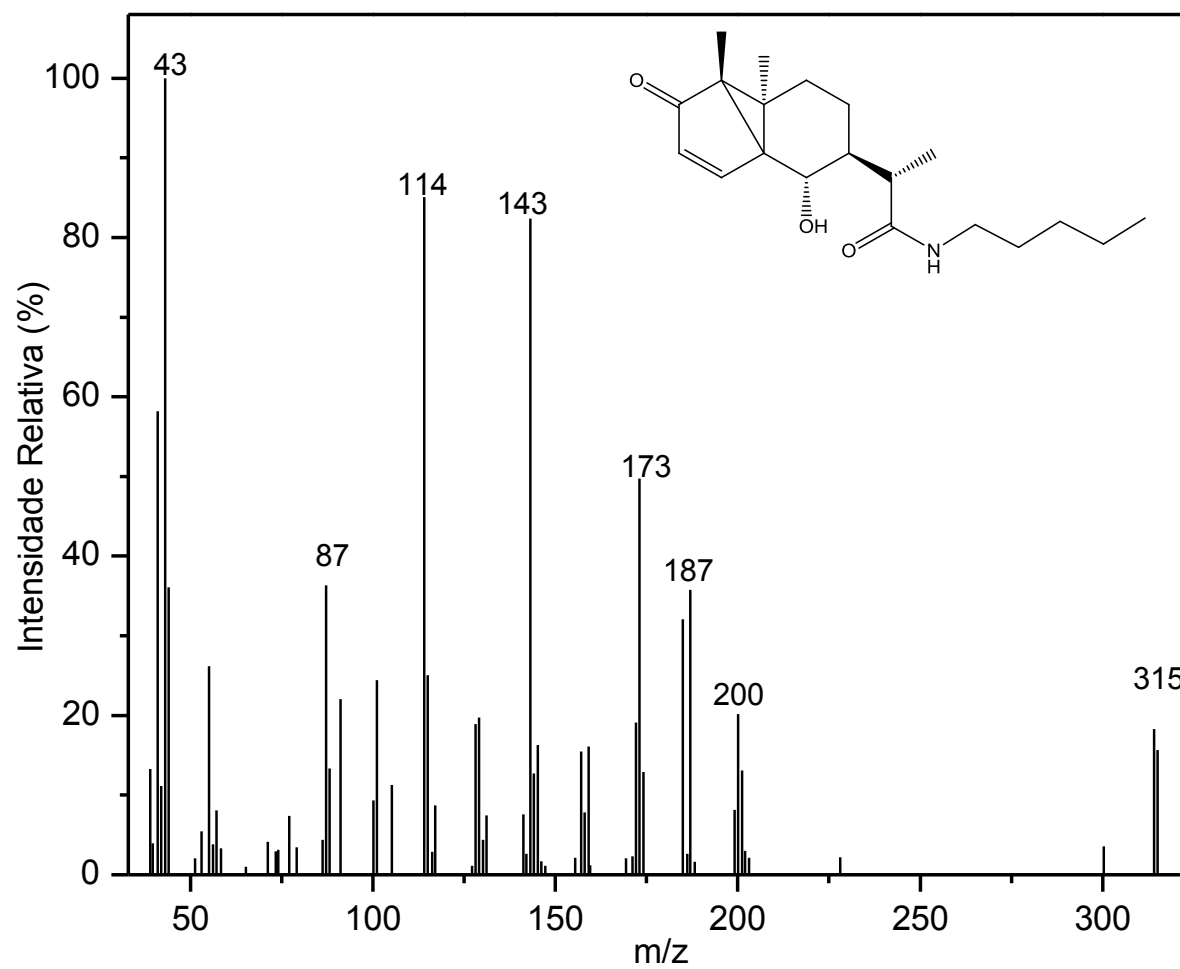


Figura 68: Espectro de massas do composto (12).

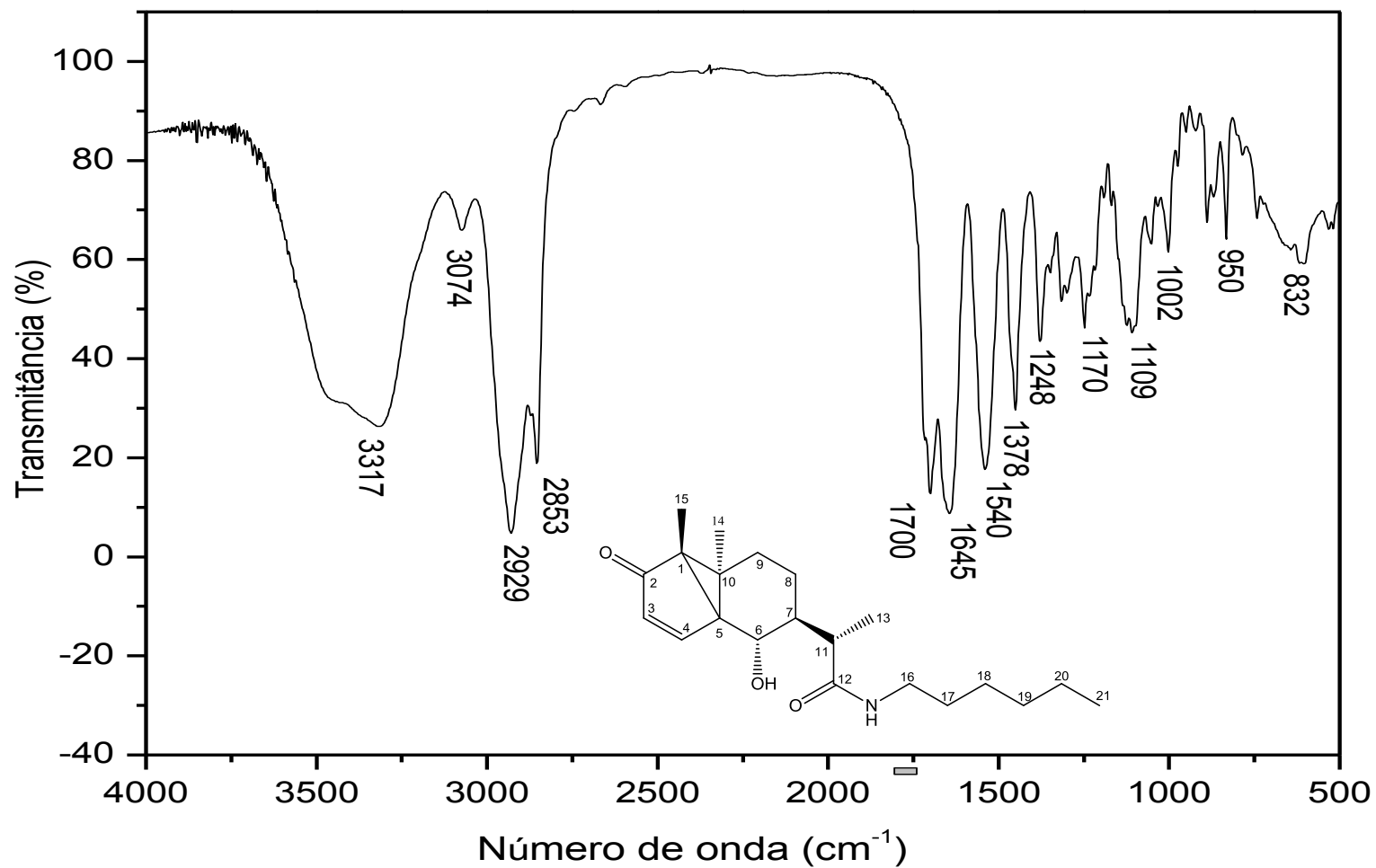


Figura 69: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (13).

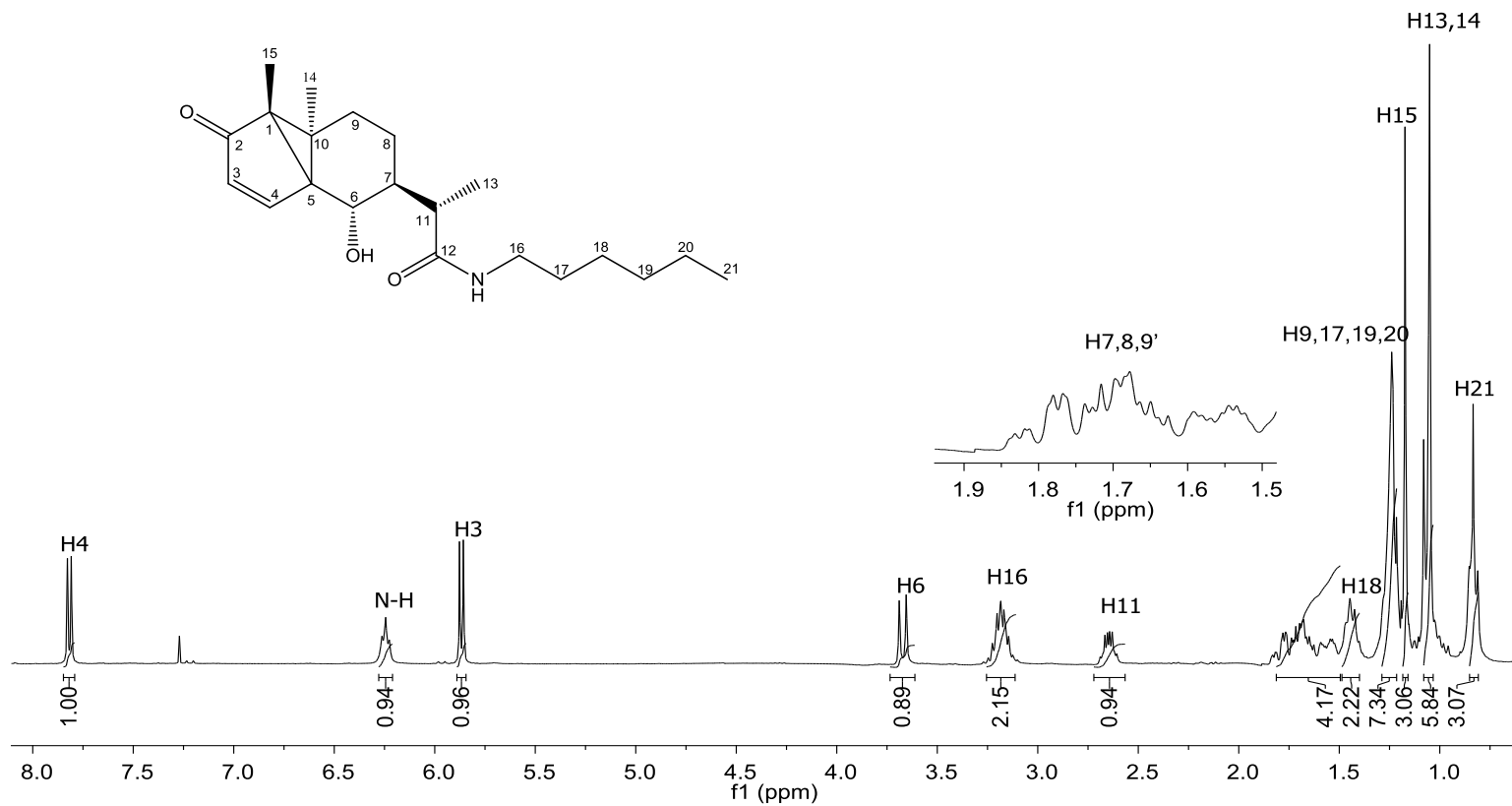


Figura 70: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃) do composto (**13**).

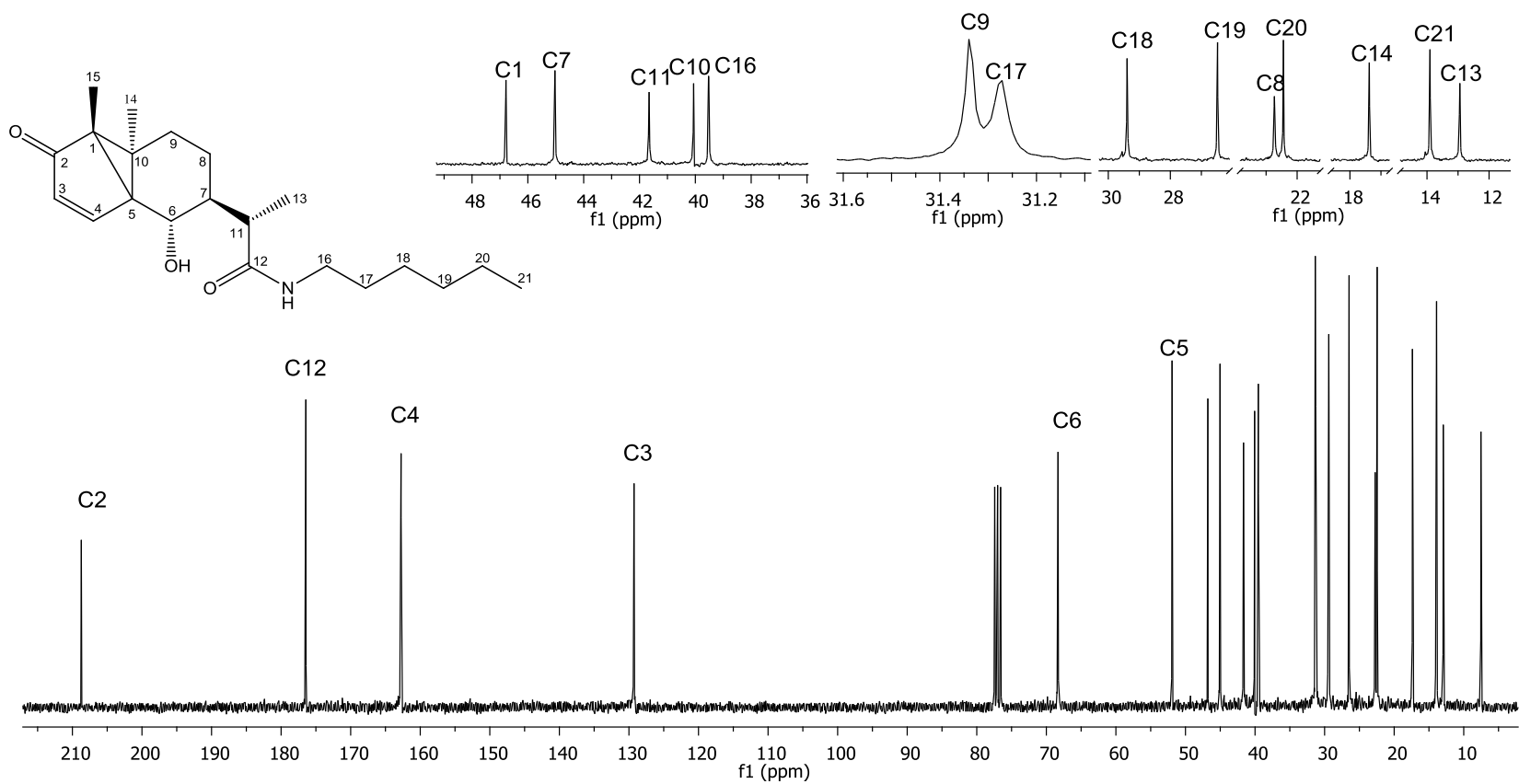


Figura 71: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} 77,0) do composto (13).

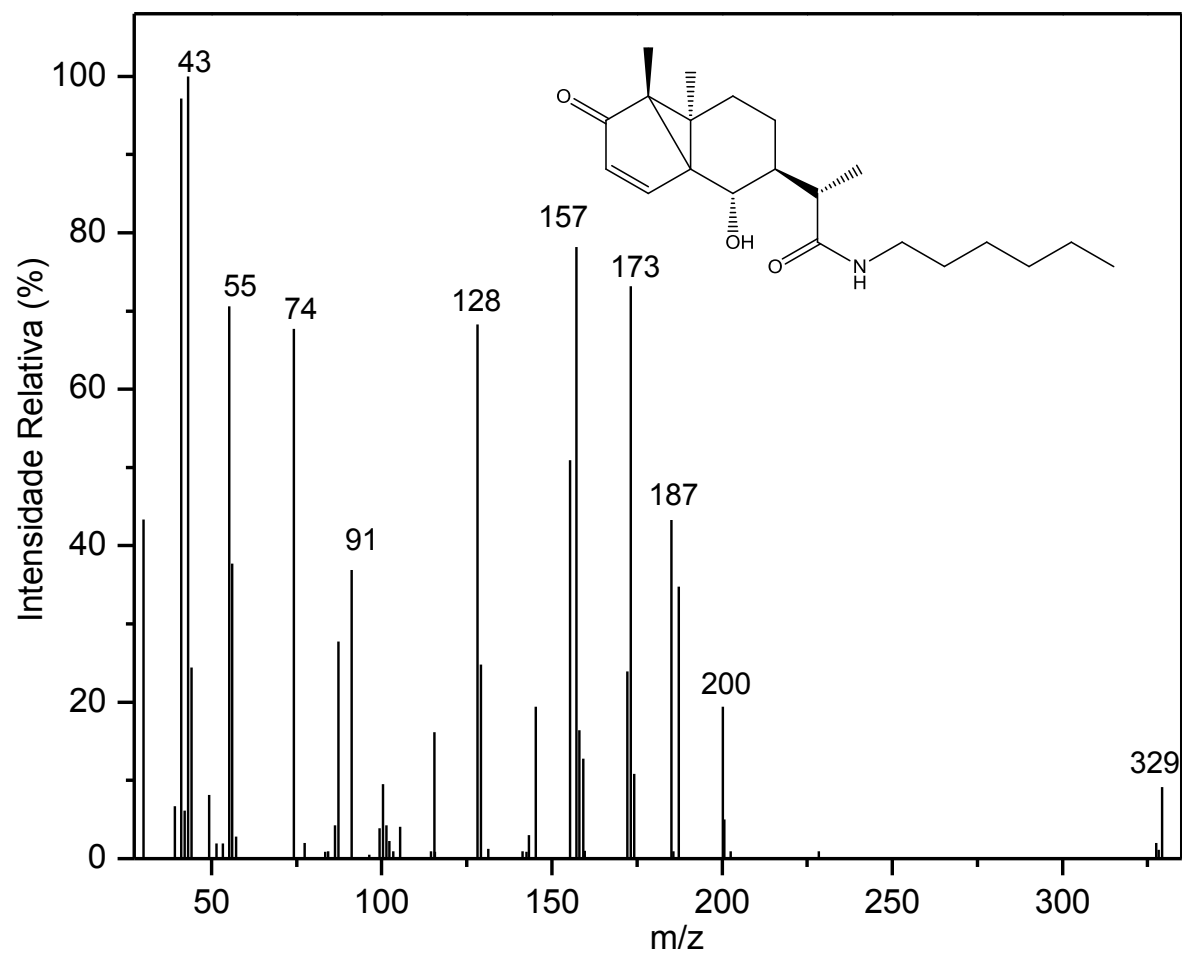


Figura 72: Espectro de massas do composto (13).

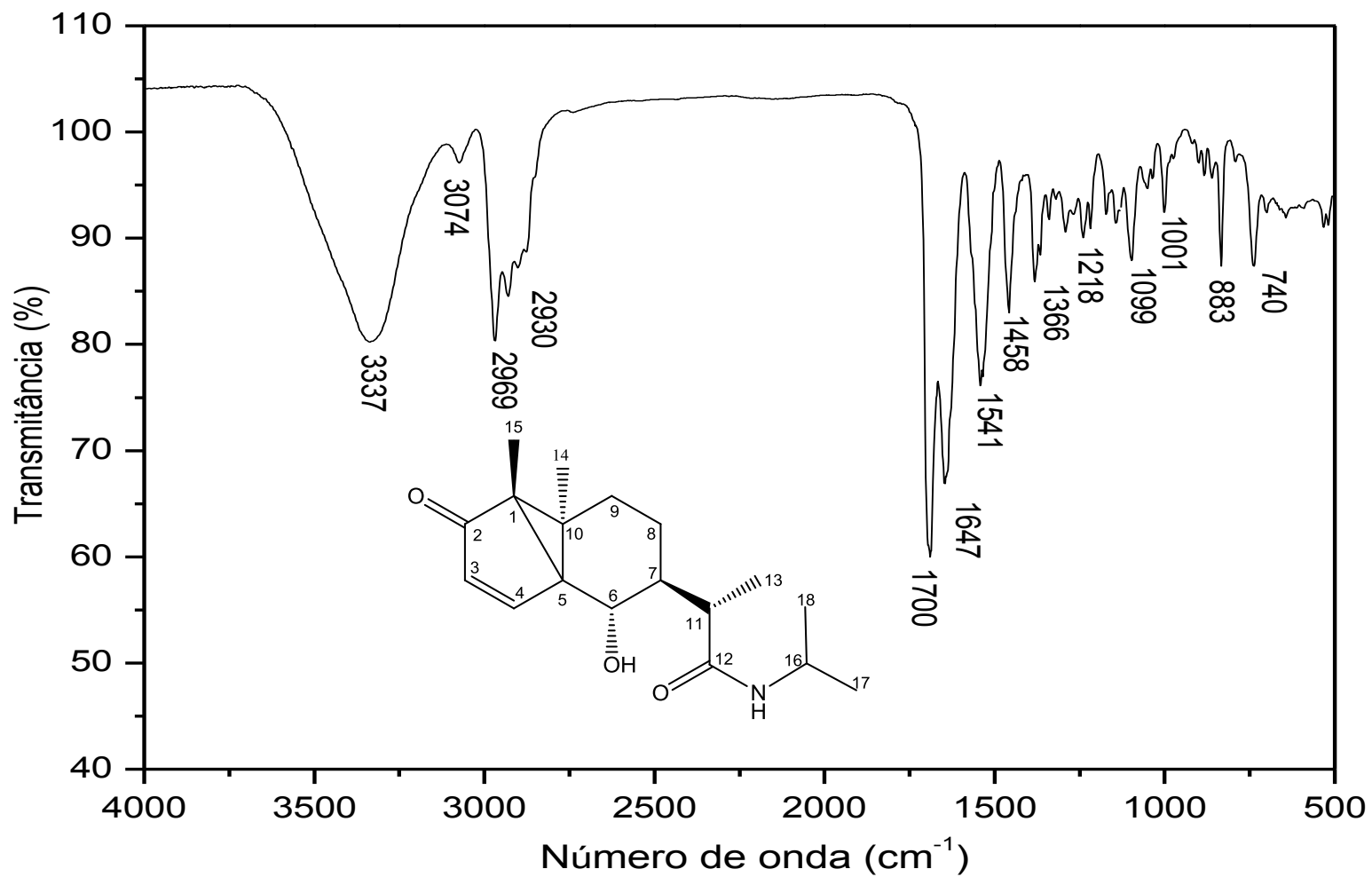


Figura 73: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (14).

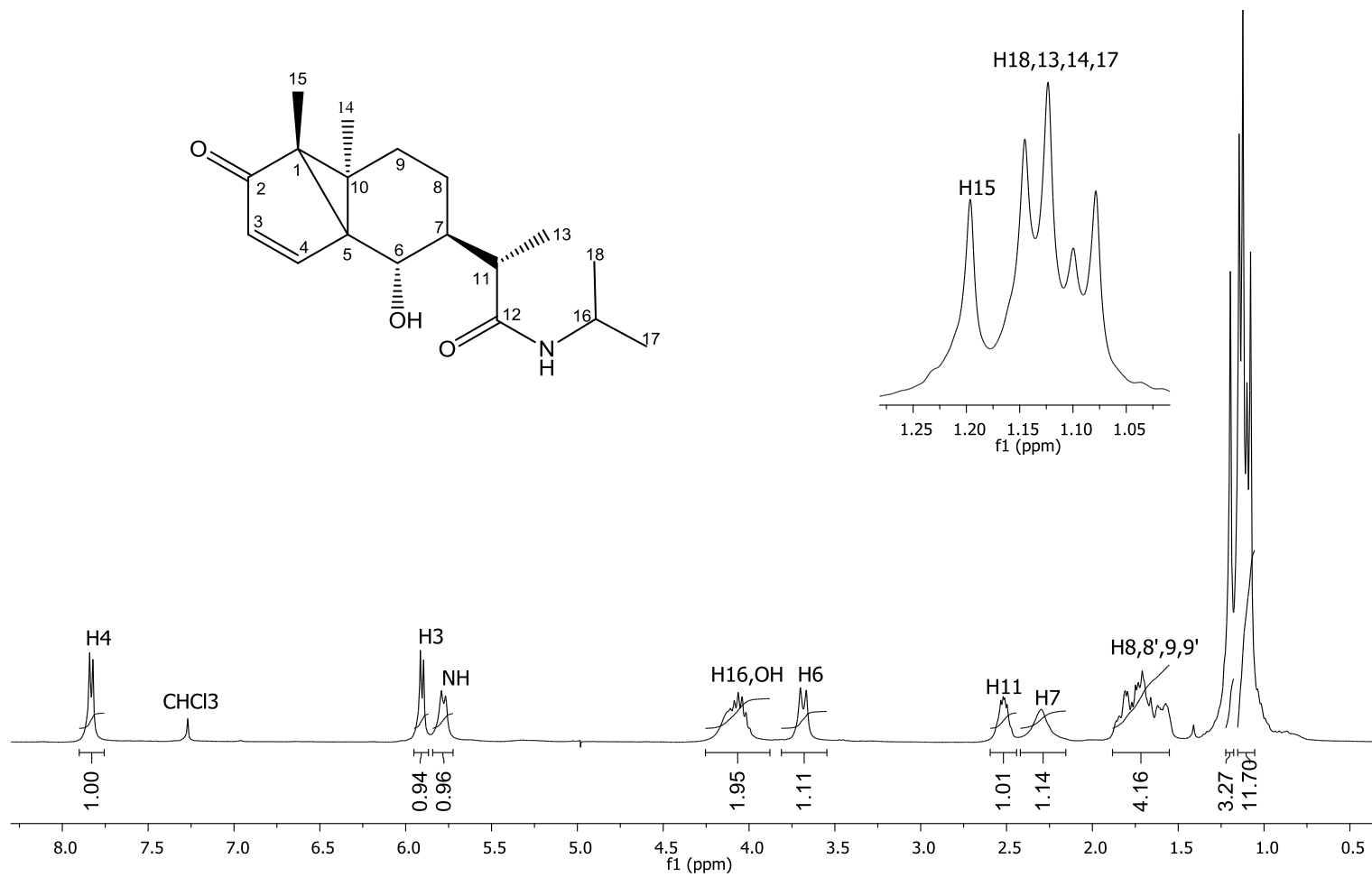


Figura 74: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (**14**).

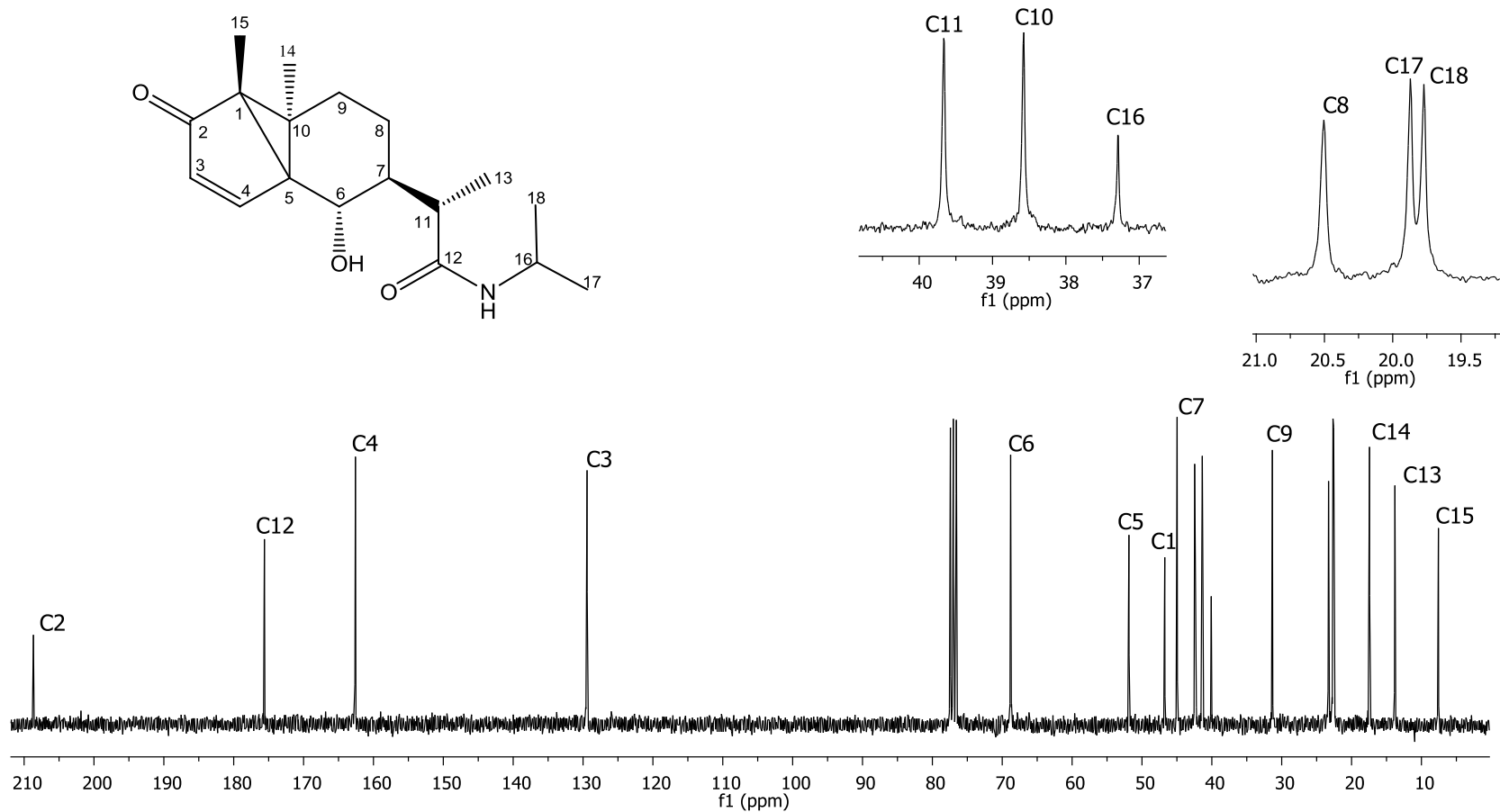


Figura 75: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0) do composto (14).

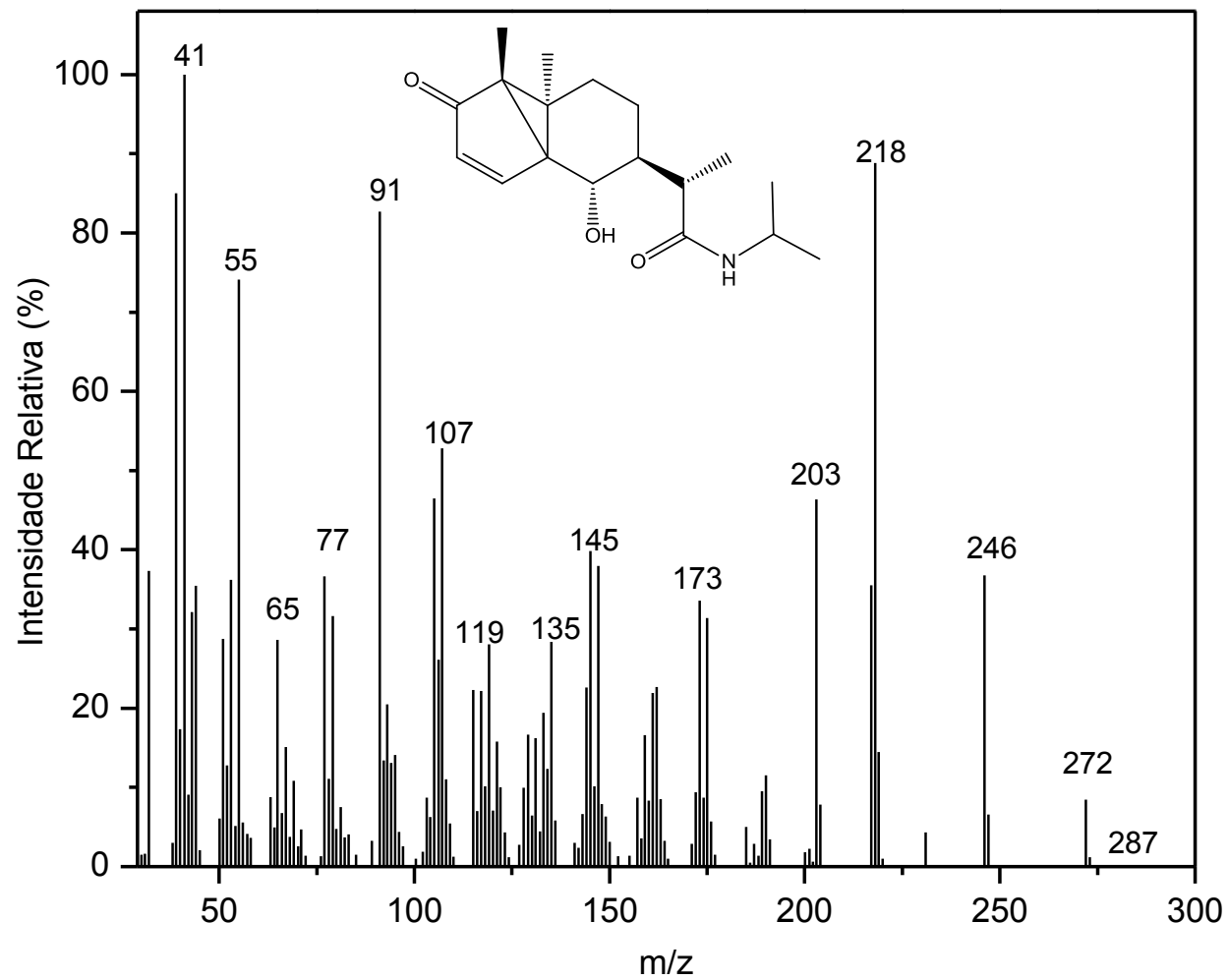


Figura 76: Espectro de massas do composto (14).

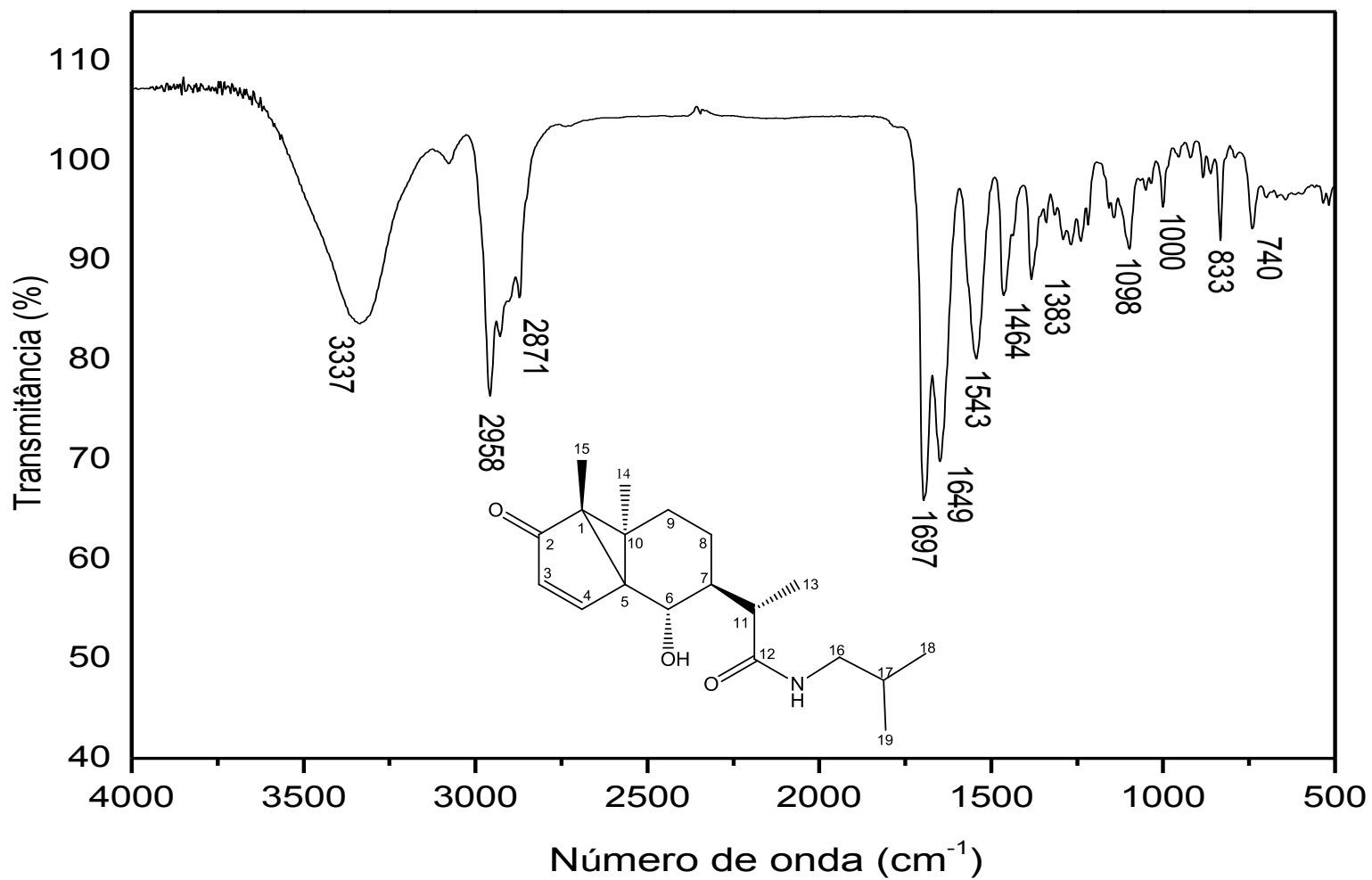


Figura 77: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (15).

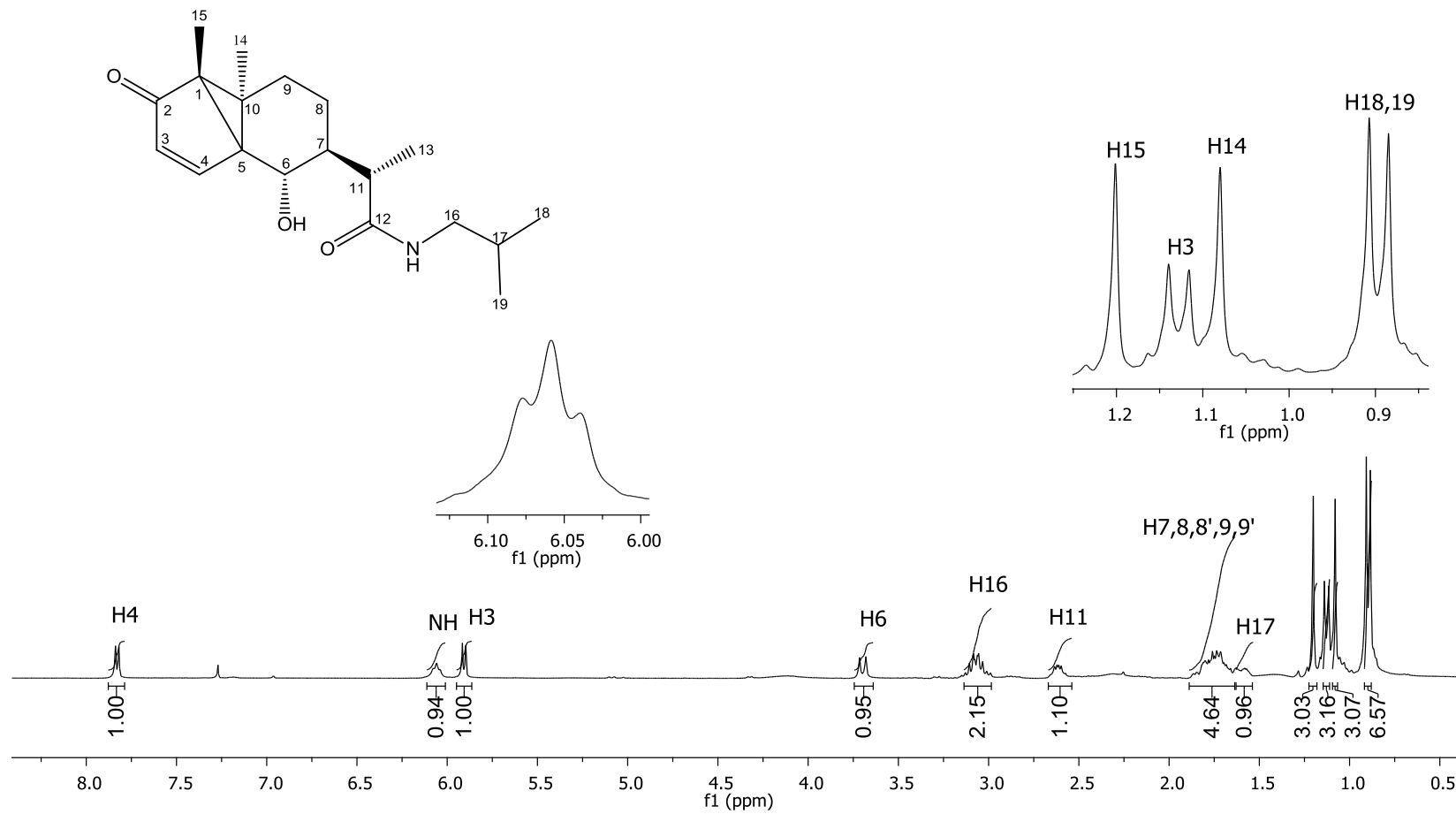


Figura 78: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (**15**).

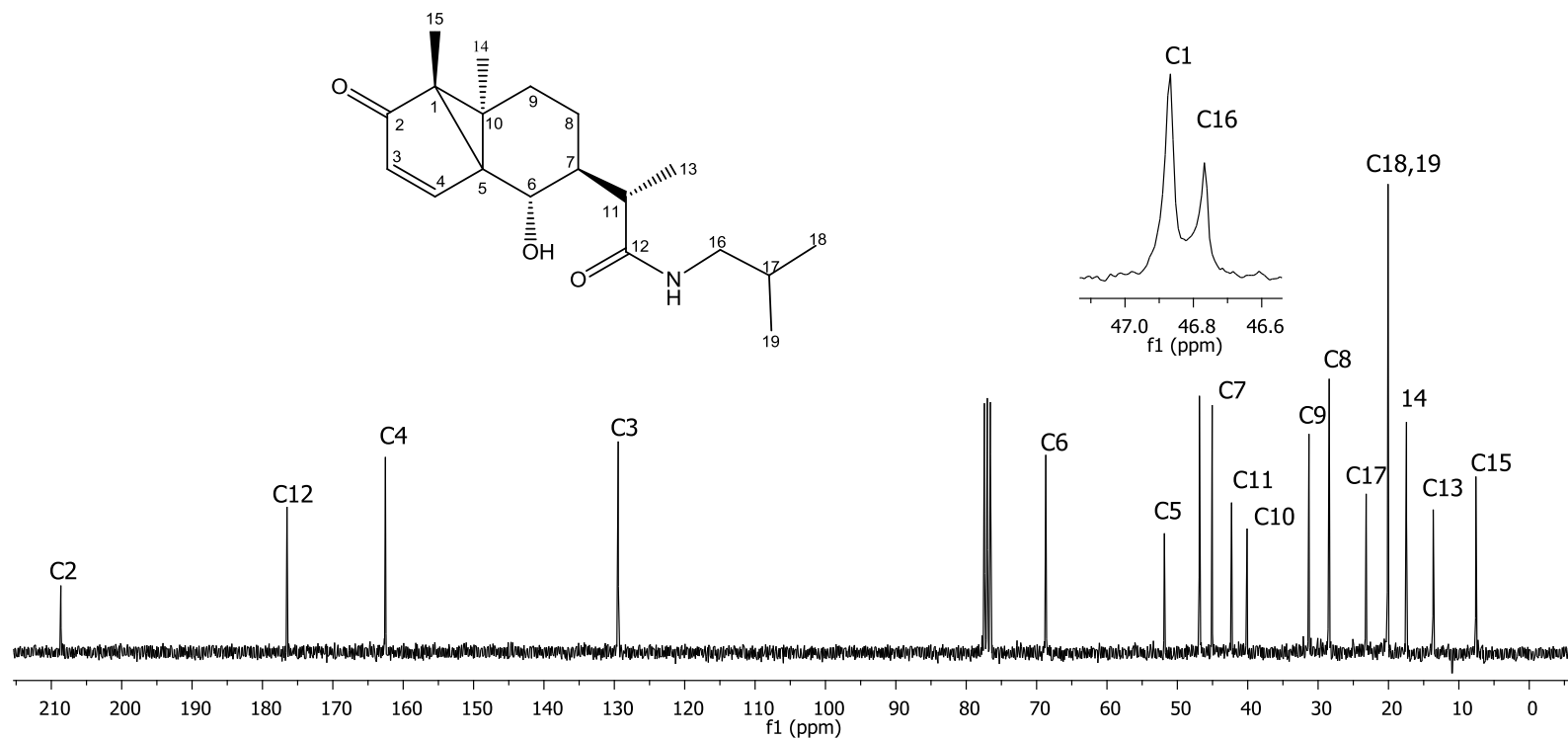


Figura 79: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} 77,0) do composto (15).

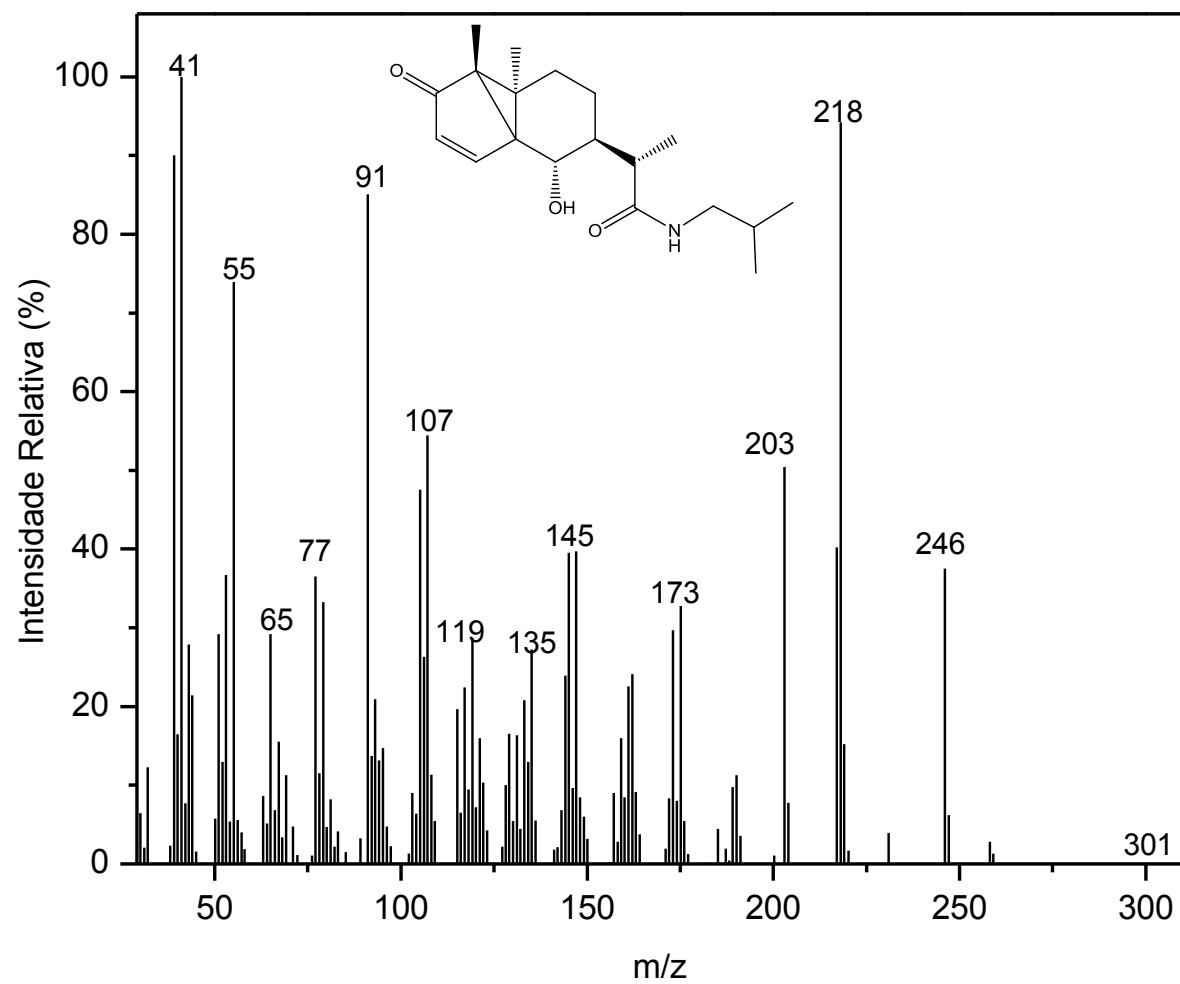


Figura 80: Espectro de massas do composto (15).

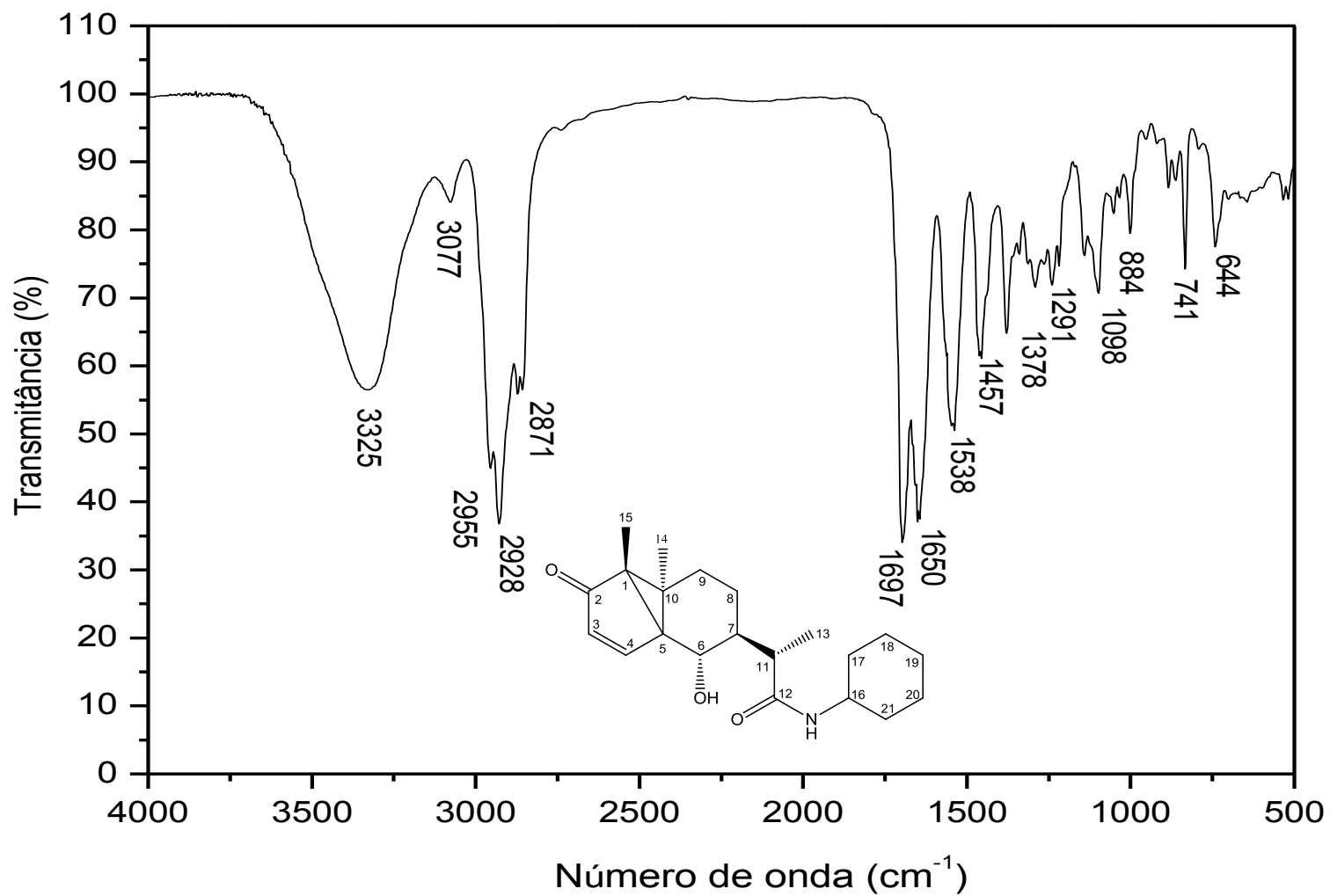


Figura 81: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (16).

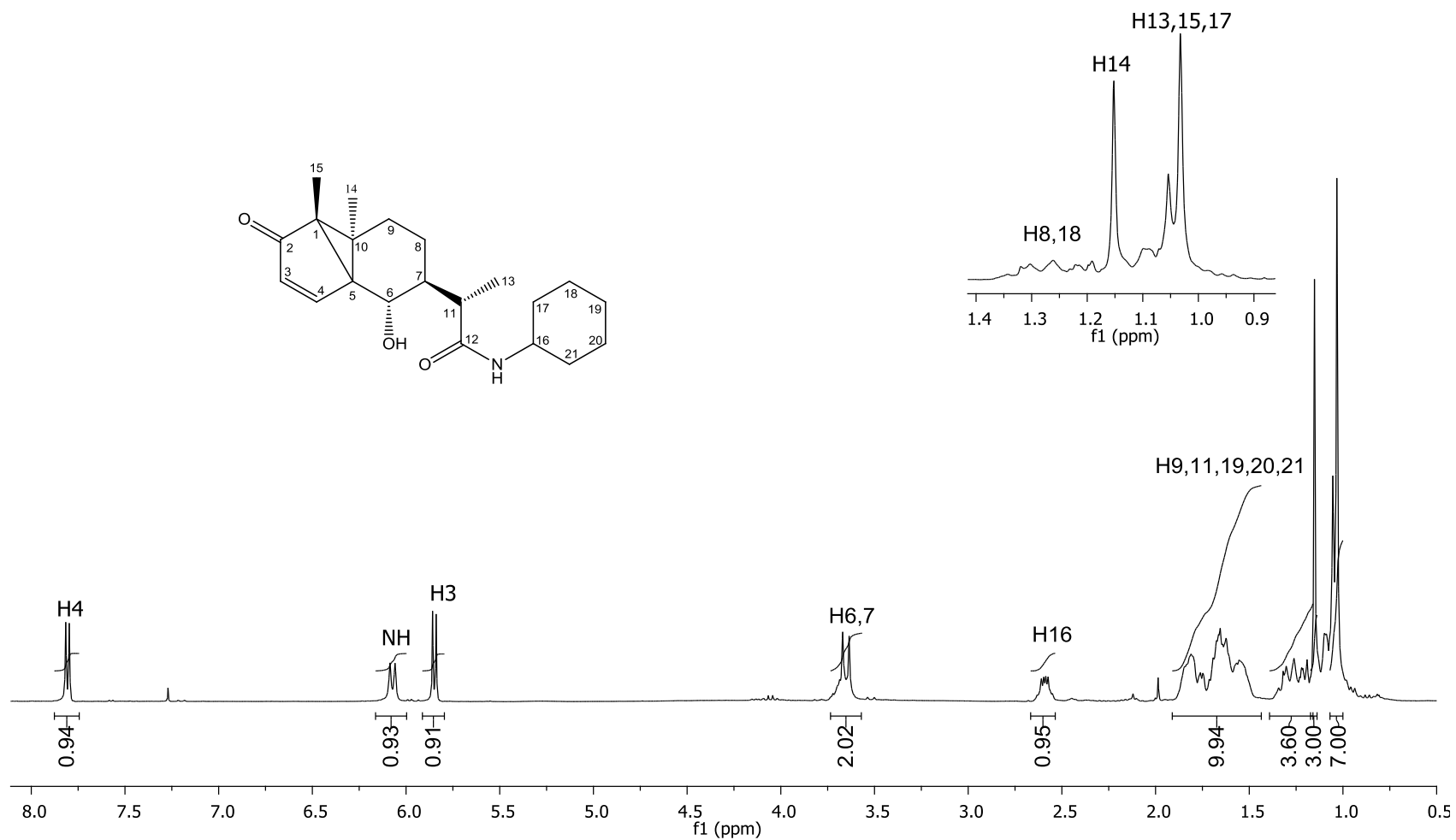


Figura 82: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (**16**).

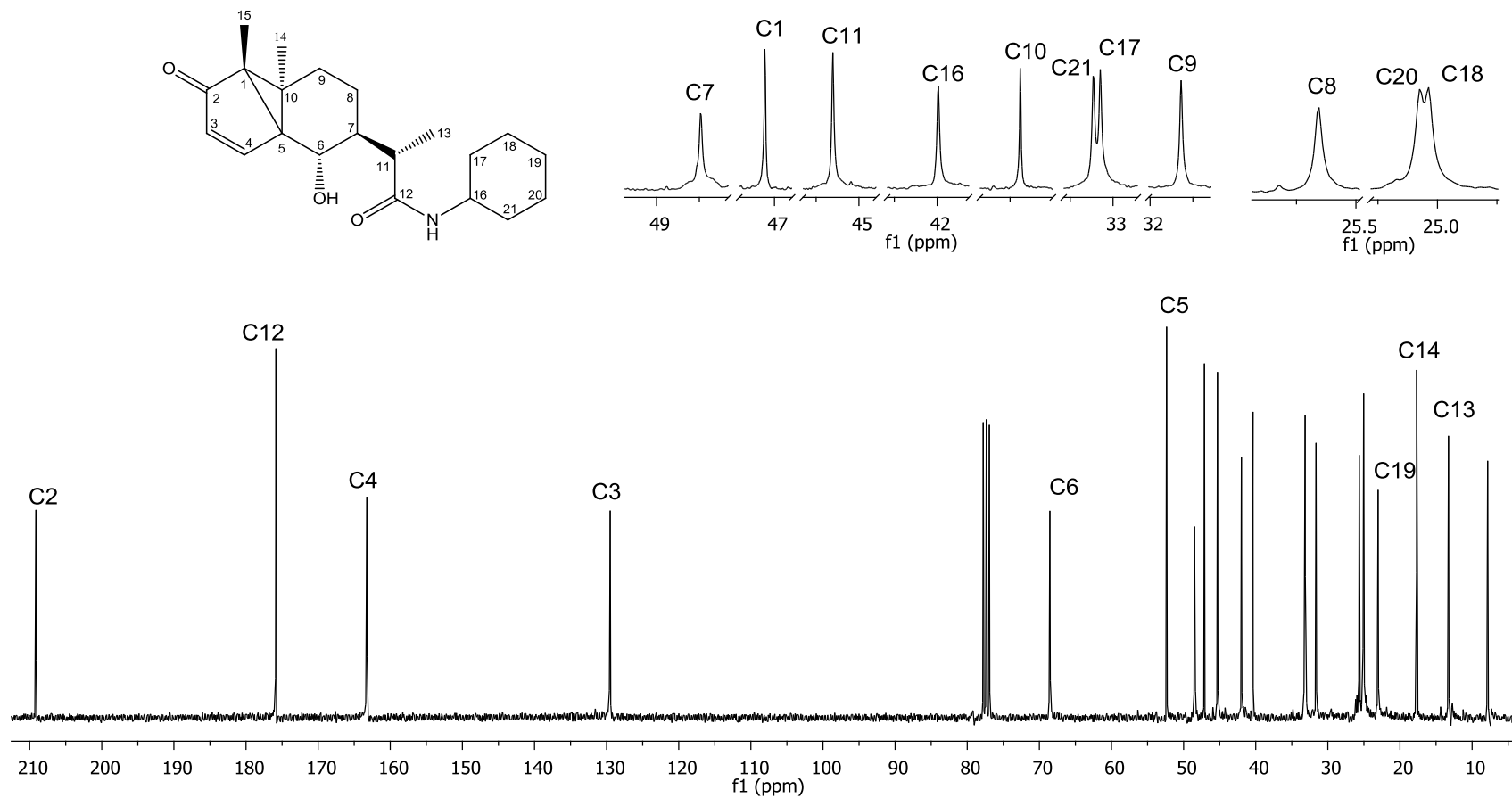


Figura 83: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **(16)**.

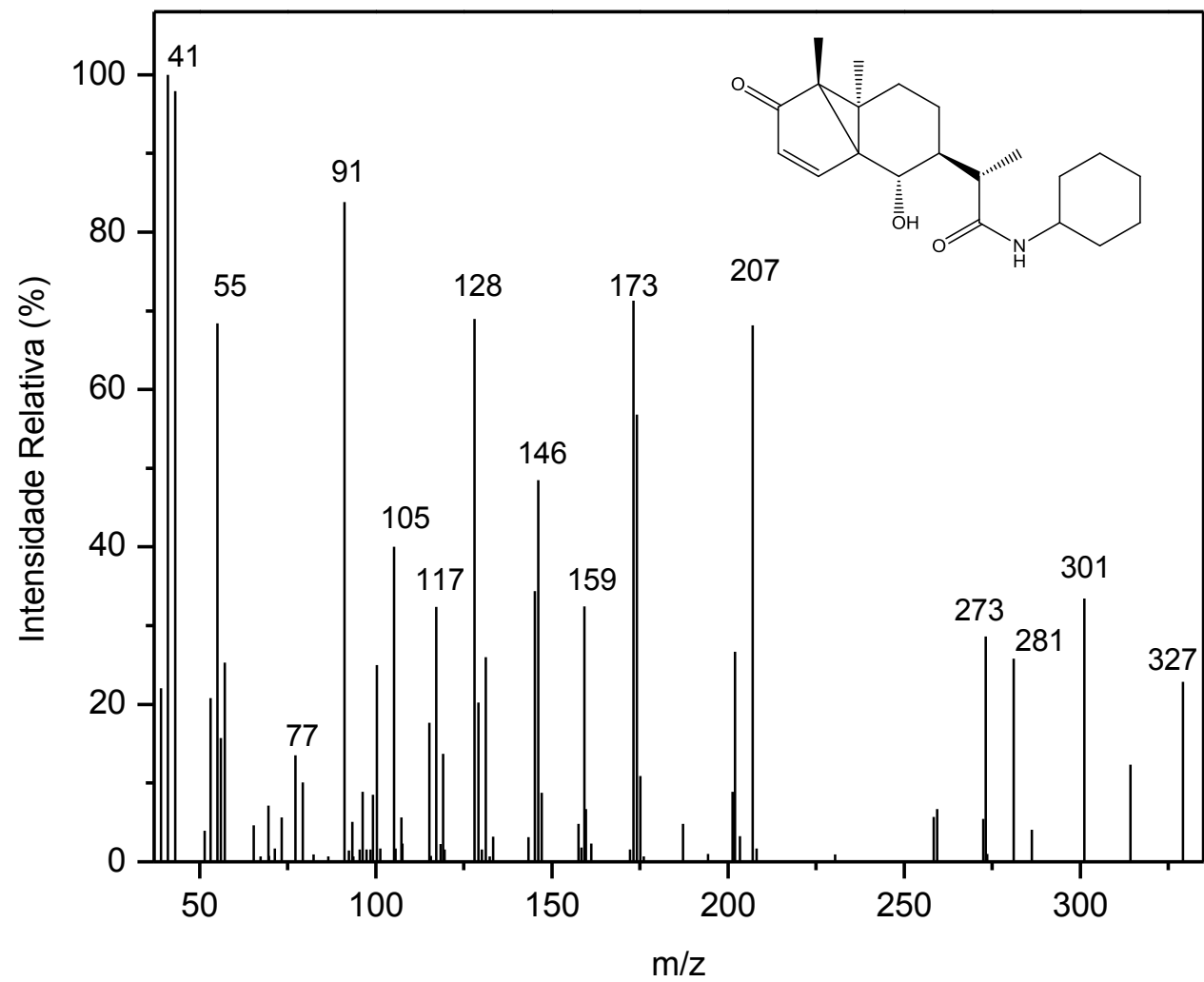


Figura 84: Espectro de massas do composto (16).

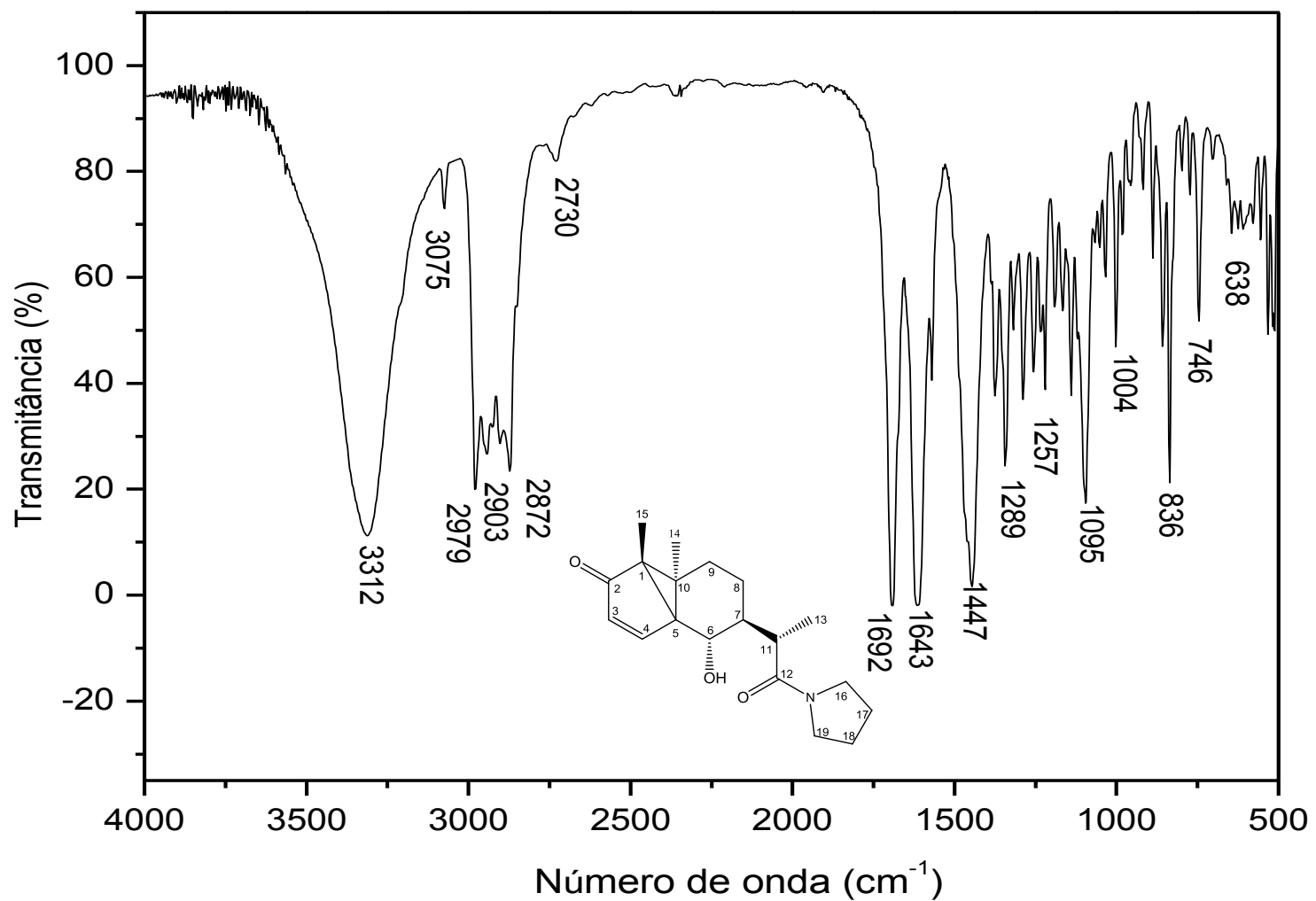


Figura 85: Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto (17).

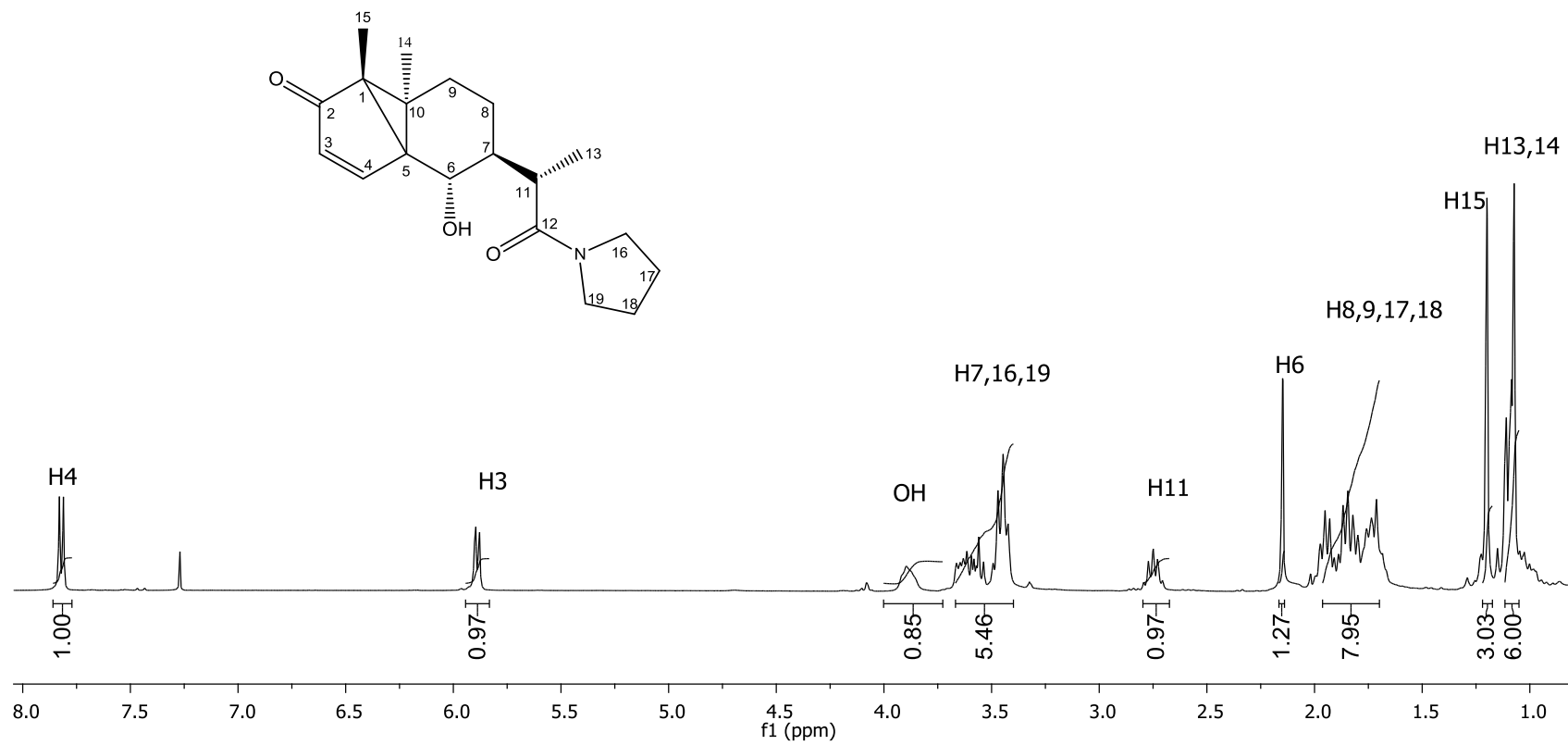


Figura 86: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto (**17**).

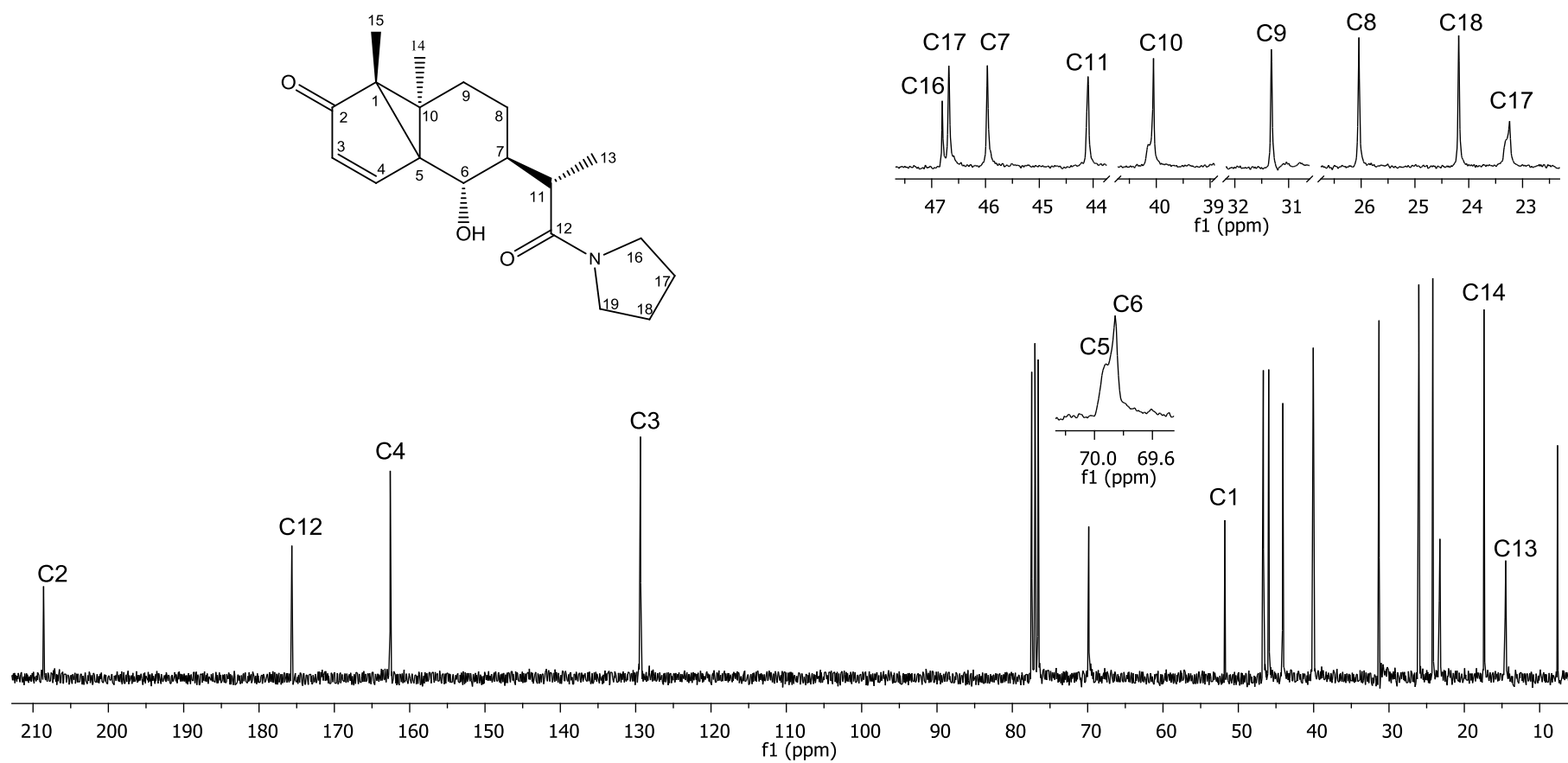


Figura 87: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto (17).

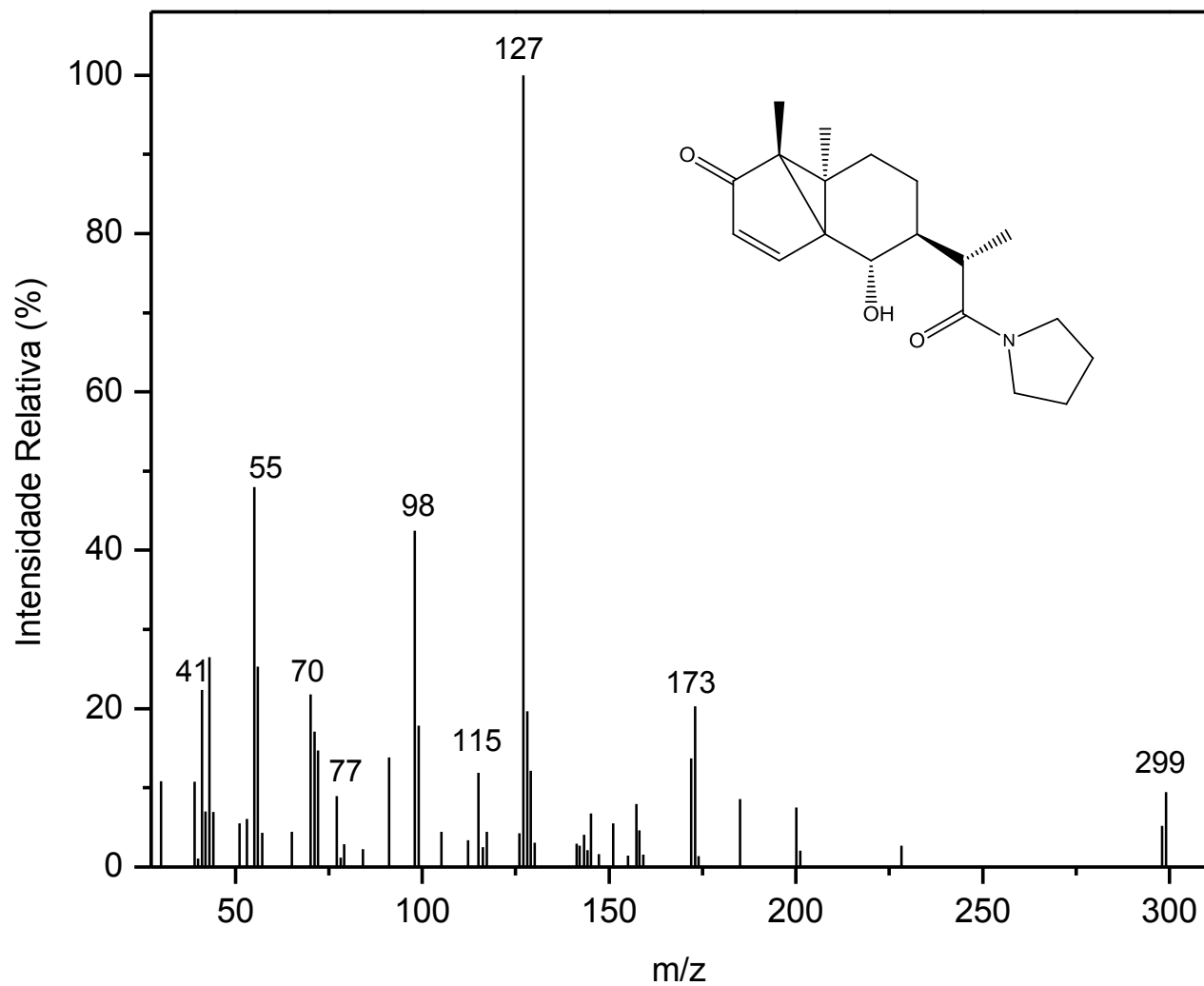


Figura 88: Espectro de massas do composto (17).