

KAMYLLA CALZOLARI FERREIRA

**SÍNTESE DE ANÁLOGOS DA CANTARIDINA E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
HERBICIDA**

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*.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga

**VIÇOSA – MINAS GERAIS
2021**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da
Universidade Federal de Viçosa - Campus Viçosa

T

F383s
2021
Ferreira, Kamylla Calzolari, 1994-
Síntese de análogos de cantaridina e avaliação da atividade
herbicida [recurso eletrônico] / Kamylla Calzolari Ferreira. - Viçosa,
MG, 2021.
1 dissertação eletrônica (126 f.): il. (algumas color.).

Inclui anexos.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f. 74-75.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2021.046>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Compostos heterocíclicos. 2. Compostos aromáticos.
3. Reações químicas. 4. Imidas. 5. Epóxidos. 6. Ácidos carboxílicos.
7. Herbicidas. I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de
Química. Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 547.59

Bibliotecário(a) responsável: Renata de Fatima Alves CRB6/2578

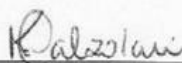
KAMYLLA CALZOLARI FERREIRA

SÍNTESE DE ANÁLOGOS DA CANTARIDINA E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
HERBICIDA

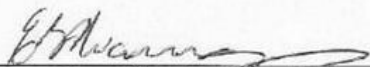
Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 20 de julho de 2021.

Assentimento:



Kamylla Calzolari Ferreira
Autora



Elson Santiago de Alvarenga
Orientador

*A Deus, aos meus pais, Mara e Aldir, e ao meu
irmão, Aldir Junio, pelo amor incondicional.*

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado força, proteção e sabedoria para concluir este trabalho. A Ele, toda honra e toda glória.

Aos meus pais, Aldir e Mara, meu eterno agradecimento por estarem comigo em todos os momentos me apoiando e incentivando.

Ao meu irmão, Aldir Junio, por todo carinho, apoio, amizade e parceria.

À Universidade Federal de Viçosa, ao Departamento de Química e ao Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), pela oportunidade de realizar este trabalho e ampliar meus conhecimentos.

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

Ao professor Elson Santiago de Alvarenga pela orientação, confiança e pela oportunidade de fazer parte de seu grupo de pesquisa.

Aos professores Antônio Jacinto Demuner e Lidervan de Paula Melo pela participação e contribuição durante a banca examinadora.

A todos os professores do curso de química que contribuíram para minha formação.

Aos amigos do LASA por todo aprendizado compartilhado.

Aos funcionários e técnicos do Departamento de Química.

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

“Cada pessoa deve trabalhar para o seu aperfeiçoamento e ao mesmo tempo, participar da responsabilidade coletiva por toda a humanidade.”
(Marie Curie)

RESUMO

FERREIRA, Kamylla Calzolari, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2021. **Síntese de análogos de cantaridina e avaliação da atividade herbicida.** Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

O controle químico é uma ferramenta eficiente para minimizar as perdas na produtividade agrícola, no entanto, o uso contínuo do mesmo defensor agrícola e de forma indiscriminada pode causar, principalmente, a resistência de algumas pragas aos pesticidas. A busca por princípios ativos mais eficientes, menos tóxicos e menos persistentes tem sido uma alternativa para tentar reduzir os efeitos negativos da bioacumulação do uso dos pesticidas. Assim o potencial biológico apresentado por anidridos e amidas aliado ao fácil acesso sintético e presença de grupos funcionais com diferentes reatividades possibilita modificações estruturais com o intuito de produzir derivados com potencial biológico para serem utilizados em diversos setores, sobretudo na indústria de agroquímicos. O presente trabalho teve por objetivo sintetizar e caracterizar novas moléculas nitrogenadas visando avaliar a atividade herbicida desses compostos. A rota sintética escolhida teve como material de partida o 3*R*,4*S*,5*R*,6*S*-tetraidro-3,6-epoxiisobenzofuran-7,8-diona (1), obtido através da reação de Diels-Alder entre anidrido maleico e furano com rendimento global de 91 %. O composto de partida (1) foi submetido a reações de adição de amins aromáticas à carbonila em diclorometano anidro produzindo seis ácidos carboxílicos (2-7) em rendimentos que variaram de 92 a 99 %. Esses ácidos carboxílicos foram submetidos a reações de ciclização na presença de metanol e ácido sulfúrico concentrado levando a formação de seis imidas (8-13) em rendimentos que variaram de 60 a 83 %. As imidas foram submetidas a reação de epoxidação na presença do ácido *meta*-cloroperbenzóico levando a formação de seis epóxidos (14-19) em rendimentos que variaram de 62 a 98 %. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono 13 (RMN de ¹³C) e temperatura de fusão. A avaliação da atividade herbicida das substâncias (2-19) foi feita através de teste de germinação com sementes de cebola (*Allium cepa*) e alface (*Lactuca sativa*) e comparadas com o herbicida comercial Dual Gold. Todos os compostos sintetizados (2-19) interferiram no desenvolvimento das plântulas de cebola e de alface. Os ácidos (2-7) tiveram atividade de inibição significativa, principalmente frente as plântulas de alface. Inibição de até 100 % para o ácido 7, na concentração de 1000 µM.

Palavras-chave: Diels-Alder. Cicloadição. Ácido carboxílico. Imida. Epóxido. Cantaridina. Herbicida.

ABSTRACT

FERREIRA, Kamylla Calzolari, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2021. **Synthesis of cantaridin analogues and evaluation of herbicidal activity.** Adviser: Elson Santiago de Alvarenga.

Chemical control is an efficient tool to minimize losses in agricultural productivity, however, the continuous use of the same agricultural defender and indiscriminately can cause, mainly, the resistance of some pests to pesticides. The search for more efficient, less toxic and less persistent active principles has been an alternative to try to reduce the negative effects of the bioaccumulation of pesticides use. Thus, the biological potential presented by anhydrides and amides combined with easy synthetic access and the presence of swap groups with different reactivities allows modifications to introduce the intention of producing derivatives with biological potential to be used in various sectors, especially in the agrochemical industry. The present work aimed to synthesize and characterize new nitrogenous molecules in order to evaluate the herbicidal activity of these compounds. The synthetic route chosen was 3*R*,4*S*,5*R*,6*S*-tetrahydro-3,6-epoxyisobenzofuran-7,8-dione (1), obtained through the Diels-Alder reaction between maleic anhydride and furan with overall yield of 91 %. The starting compound (1) was subjected to addition reactions of aromatic amines to the carbonyl in anhydrous dichloromethane producing six carboxylic acids (2-7) in yields ranging from 92 to 99 %. These carboxylic acids were identified as cyclization reactions in the presence of methanol and concentrated sulfuric acid leading to the formation of six imides (8-13) in yields ranging from 60 to 83 %. The imides were subjected to an epoxidation reaction in the presence of *meta*-chloroperbenzoic acid leading to the formation of six epoxides (14-19) in yields ranging from 62 to 98 %. All the synthesized compounds were characterized by infrared spectroscopy, hydrogen nuclear magnetic resonance (¹H NMR) and carbon 13 (¹³C NMR) and fusion temperature. The evaluation of the herbicidal activity of the substances (2-19) was carried out through a germination test with onion (*Allium cepa*) and lettuce (*Lactuca sativa*) seeds and compared with the commercial herbicide Dual Gold. All synthesized compounds (2-19) interfered in the development of onion and lettuce seedlings. Acids (2-7) had significant inhibition activity, especially against lettuce seedlings. Inhibition of up to 100 % for acid 7, at a concentration of 1000 μM.

Keywords: Diels-Alder. Cycloaddition. Carboxylic acid. Imide. Epoxide. Cantharidin. Herbicide.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Enantiômeros do herbicida quiral imazetapir.	20
Figura 2. Estrutura da cantaridina.....	20
Figura 3. Estrutura do anidrido maleico.	20
Figura 4. Pesticidas captan, atrazina, DDT e aminociclopiraclor.	21
Figura 5. Ácidos (2-7) sintetizados.....	25
Figura 6. Imidas (8-13) sintetizadas.	31
Figura 7. Epóxidos (14-19, exceto 18) sintetizados.	36
Figura 8. Espectro no infravermelho do aduto exo (1) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR</i> <i>VARIAN 660 – ATR</i>	45
Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; DMSO; $\delta_{\text{DMSO}} = 3,3$ ppm) do aduto exo (1). ..	46
Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; DMSO- <i>d</i> 6; $\delta_{\text{DMSO-d6}} = 40,0$ ppm) do aduto exo (1).	47
Figura 11. Espectro no infravermelho do composto (2) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR</i> <i>VARIAN 660 – ATR</i>	49
Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; DMSO- <i>d</i> 6; $\delta_{\text{DMSO-d6}} = 3,3$ ppm) do composto (2).	50
Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; DMSO- <i>d</i> 6; $\delta_{\text{DMSO-d6}} = 40$ ppm) do composto (2).	51
Figura 14. Espectro no infravermelho do composto (8) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR</i> <i>VARIAN 660 – ATR</i>	53
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,26$ ppm) do composto (8).	54
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (8).	55
Figura 17. Espectro no infravermelho do composto (14) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR</i> <i>VARIAN 660 – ATR</i>	57
Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; DMSO- <i>d</i> 6; $\delta_{\text{DMSO-d6}} = 3,3$ ppm) do composto (14).	58
Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; DMSO- <i>d</i> 6; $\delta_{\text{DMSO-d6}} = 40,0$ ppm) do composto (14).	59
Figura 20. Estruturas químicas dos compostos sintetizados (2-19).	63
Figura 21. Foto das plântulas de alface obtidas para o composto (2) na concentração 50 μM	66

Figura 22. Efeito das substâncias (2-19) sobre o desenvolvimento das plântulas de cebola em relação ao controle Dual Gold.	68
Figura 23. Efeito das substâncias (2-19) sobre o desenvolvimento das plântulas de alface em relação ao controle Dual Gold.	70
Figura A24. Cromatografia em camada delgada do aduto exo (1) eluida em hexano/acetato de etila 2:1 (v/v).	77
Figura A25. Cromatografias em camada delgada dos ácidos (2-7) eluidas em hexano/acetato de etila/metanol 1:1:0,5 (v/v/v)	77
Figura A26. Cromatografias em camada delgada das imidas (12 e 13) eluidas em hexano/acetato de etila 1:1 (v/v).....	77
Figura A27. Cromatografia em camada delgada dos epóxidos (14-19) eluidas em hexano/acetato de etila 1:2 (v/v).....	78
Figura A28. Espectro no infravermelho do composto (3) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR VARIAN 660 – ATR</i>	80
Figura A29. Espectro no infravermelho do composto (4) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR VARIAN 660 – ATR</i>	81
Figura A30. Espectro no infravermelho do composto (5) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR VARIAN 660 – ATR</i>	82
Figura A31. Espectro no infravermelho do composto (6) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR VARIAN 660 – ATR</i>	83
Figura A32. Espectro no infravermelho do composto (7) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR VARIAN 660 – ATR</i>	84
Figura A33. Espectro no infravermelho do composto (9) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR VARIAN 660 – ATR</i>	85
Figura A34. Espectro no infravermelho do composto (10) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR VARIAN 660 – ATR</i>	86
Figura A35. Espectro no infravermelho do composto (11) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR VARIAN 660 – ATR</i>	87
Figura A36. Espectro no infravermelho do composto (12) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR VARIAN 660 – ATR</i>	88
Figura A37. Espectro no infravermelho do composto (13) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR VARIAN 660 – ATR</i>	89
Figura A38.. Espectro no infravermelho do composto (15) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR VARIAN 660 – ATR</i>	90

Figura A39. Espectro no infravermelho do composto (16) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR</i> <i>VARIAN 660 – ATR</i>	91
Figura A40. Espectro no infravermelho do composto (17) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR</i> <i>VARIAN 660 – ATR</i>	92
Figura A41. Espectro no infravermelho do composto (18) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR</i> <i>VARIAN 660 – ATR</i>	93
Figura A42. Espectro no infravermelho do composto (19) obtido por espectrofotômetro <i>FT-IR</i> <i>VARIAN 660 – ATR</i>	94
Figura A43. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; <i>DMSO-d_6</i> ; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (3).	96
Figura A44. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; <i>DMSO-d_6</i> ; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (4).	97
Figura A45. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; <i>DMSO-d_6</i> ; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (5).	98
Figura A46. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; <i>DMSO-d_6</i> ; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (6).	99
Figura A47. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; <i>DMSO-d_6</i> ; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (7).	100
Figura A48. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,26$ ppm) do composto (9).	101
Figura A49. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,26$ ppm) do composto (10).	102
Figura A50. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,26$ ppm) do composto (11).	103
Figura A51. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,26$ ppm) do composto (12).	104
Figura A52. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,26$ ppm) do composto (13).	105
Figura A53. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 e <i>DMSO-d_6</i> ; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (15).	106
Figura A54. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; <i>DMSO-d_6</i> ; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (16).	107
Figura A55. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 e <i>DMSO-d_6</i> ; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (17).	108

Figura A56. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (18).	109
Figura A57. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (19).	110
Figura A58. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (3).	112
Figura A59. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (4).	113
Figura A60. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (5).	114
Figura A61. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (6).	115
Figura A62. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (7).	116
Figura A63. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (9).	117
Figura A64. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (10).	118
Figura A65. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (11).	119
Figura A66. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (12).	120
Figura A67. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (13).	121
Figura A68. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (15).	122
Figura A69. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (16).	123
Figura A70. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (17).	124
Figura A71. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (18).	125
Figura A72. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (19).	126

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reação de Diels-Alder entre anidrido maleico e furano para formação do aduto exo (1).....	23
Esquema 2. Síntese dos ácidos (2-7) derivados do aduto exo (1).	24
Esquema 3. Síntese das imidas (8-13) derivadas do composto (1a).....	30
Esquema 4. Síntese dos epóxidos (14-19, exceto 18) derivados do composto (1).....	36
Esquema 5. Síntese do epóxido 18 derivado do composto (1a).	37
Esquema 6. Mecanismo proposto para formação do aduto (1).	42
Esquema 7. Reação de Diels-Alder entre o anidrido maleico e o furano.	43
Esquema 8. Proposta mecanística para formação dos adutos exo (1) e endo.....	44
Esquema 9. Mecanismo proposto para formação dos ácidos (2-7).	48
Esquema 10. Mecanismo proposto para formação das imidas (8-13).	52
Esquema 11. Mecanismo proposto para formação dos epóxidos (14-19).	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Condições reacionais para formação dos compostos (2-7).....	25
Tabela 2. Condições reacionais para formação dos compostos (8-13).....	31
Tabela 3. Condições reacionais para formação dos compostos (14-19, exceto 18).	37
Tabela 4. Massa molar e massas utilizadas para o preparo das soluções estoque de 1000 μM das substâncias testadas.	64
Tabela 5. Efeito das substâncias (2-19) sobre o desenvolvimento das plântulas de cebola em relação ao controle Dual Gold.	69
Tabela 6. Efeito das substâncias (2-19) sobre o desenvolvimento das plântulas de alface em relação ao controle Dual Gold.	71

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

δ	Deslocamento químico
ν	Número de onda
λ	Comprimento de onda
AcOEt	Acetato de etila
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
B.O.D.	<i>Biological oxygen demand</i>
CG	Cromatografia gasosa
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometria de massas
R _f	Fator de retenção
Hz	Hertz, unidade de frequência
IE	Impacto eletrônico
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
<i>m/v</i>	Razão massa/volume
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
ppm	Unidade de deslocamento químico nos espectros de RMN
q	Quinteto
R _f	Fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	Simpleto
r.t.	Temperatura ambiente (<i>room temperature</i>)
T _f	Temperatura de fusão
t	Triplete
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	18
1 INTRODUÇÃO	19
2 MATERIAIS E MÉTODOS	22
2.1 TÉCNICAS EXPERIMENTAIS E CARACTERIZAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS.....	22
2.1.1 <i>Cromatografia em Camada Delgada</i>	22
2.1.2 <i>Temperatura de fusão</i>	22
2.1.3 <i>Espectroscopia no Infravermelho (IV)</i>	22
2.1.4 <i>Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear</i>	22
2.2 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS	23
2.2.1 <i>Tratamento do diclorometano</i>	23
2.2.2 <i>Purificação do anidrido maleico</i>	23
2.2.3 <i>Purificação do furano</i>	23
2.2.4 <i>Síntese do 3R,4S,5R,6S-tetraidro-3,6-epoxiisobenzofuran-7,8-diona (1)</i>	23
2.2.4.1 <i>Dados do aduto exo (1)</i>	24
2.2.5 <i>Síntese dos ácidos (2-7) análogos da cantaridina (1)</i>	24
2.2.5.1 <i>Dados referentes aos compostos (2-7)</i>	25
2.2.6 <i>Síntese das imidas (8-13) análogas da cantaridina (1)</i>	30
2.2.6.1 <i>Dados referentes aos compostos (8-13)</i>	31
2.2.7 <i>Síntese dos epóxidos (14-19) análogos da cantaridina (1)</i>	36
2.2.7.1 <i>Dados referentes aos compostos (14-19)</i>	37
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	42
3.1 SÍNTESE DO ADUTO EXO (1).....	42
3.2 SÍNTESE DOS ÁCIDOS (2-7) ANÁLOGOS DA CANTARIDINA (1)	47
3.2.1 <i>ácido (3r,4s,5r,6S)-4-((13-clorofenil)CARBAMOIL)-6a-OXABICICLO [2.2.1] HEPT-1-eno-5-carboxílico (2)</i>	48
3.3 SÍNTESE DAS IMIDAS (8-13) ANÁLOGAS DA CANTARIDINA (1).....	51
3.3.1 <i>(3r,4s,5r,6S)-7a-(12-clorofenil)-3,4,5,6-tetra-hidro-1h-3,6-epoxiisoindol-7,8(2H) -diona (8)</i>	52
3.4 SÍNTESE DOS EPÓXIDOS (14-19) ANÁLOGOS DA CANTARIDINA (1)	55
3.4.1 <i>(1S,2r,3r,4r,5s,6S)-7a-(12-clorofenil)hexa-hidro-3h-3,6-epoxioxireno [3,7-f] isoindol-7,8(4H) -diona (14)</i>	56

4	CONCLUSÃO	60
	CAPÍTULO 2	61
5	INTRODUÇÃO	62
6	MATERIAIS E MÉTODOS	62
6.1	BIOENSAIO COM SEMENTES	62
6.2	PREPARO DAS SOLUÇÕES	63
6.3	PREPARO DO BIOENSAIO COM SEMENTES	65
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO	66
7.1	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DOS COMPOSTOS (2-19) SOBRE O CRESCIMENTO DAS PLÂNTULAS DE CEBOLA (<i>ALLIUM CEPA</i>)	67
7.2	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DOS COMPOSTOS (2-19) SOBRE O CRESCIMENTO DAS PLÂNTULAS DE ALFACE (<i>LACTUCA SATIVA</i>)	69
8	CONCLUSÃO	72
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
10	REFERÊNCIAS	74

CAPÍTULO 1

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ANÁLOGOS DA CANTARIDINA

1 INTRODUÇÃO

O crescimento populacional exige um aumento na demanda por alimentos. Por conta dessa tendência global, grandes desafios são impostos para garantir a segurança alimentar. A produção agrícola tem um papel importante a desempenhar frente a esse desafio (INGRAM; PORTER, 2015). No entanto, as plantas enfrentam uma variedade de estresses que podem causar graves perdas de rendimento, comprometendo a produção de alimentos (ISLAM et al., 2017). Entre os agentes estressores, as plantas daninhas e pragas agrícolas são os mais impactantes (KRAUS; STOUT, 2019). Para combater os problemas causados por esses agentes estressores é indispensável o uso de herbicidas, que são designados para controlar a disseminação de plantas daninhas, (ROSIC et al., 2020) e o uso de inseticidas, que são designados para controlar pragas agrícolas (JOHNSON; TRIPPLEHORN, 2004).

Porém, o uso contínuo do mesmo controle químico faz com que algumas espécies de plantas daninhas desenvolvam resistência. Esse comportamento significa uma grande ameaça para a agricultura, já que essas plantas daninhas podem adquirir tolerância a quase todos os herbicidas atualmente utilizados para seu controle (FARTYAL et al., 2018). Tornando-se um problema global, pois ameaça a sustentabilidade de toda a produção agrícola. Para relatar tamanho problema, no momento atual, aproximadamente 260 espécies de plantas daninhas foram mencionadas como resistentes a herbicidas, com mais de 500 casos únicos em 70 países (GEORGAKIS et al., 2020). O uso contínuo de inseticidas também pode levar aos mesmos problemas, ou seja, algumas espécies de insetos se tornam resistentes a eles e as consequências são igualmente preocupantes (CHEN et al., 2020). Como alternativa para tal situação, é adequado e recomendado o uso alternado de vários herbicidas juntamente com práticas já estabelecidas de manejo (FARTYAL et al., 2018).

A descoberta de novos controles químicos que sejam mais eficientes, menos tóxicos e menos persistentes é de suma necessidade para combater as crescentes taxas de resistência já conhecidas (SINGH et al., 2017). Vale salientar a importância de se obter o enantiômero puro da molécula, ao invés de racemato, sendo mais eficiente e seguro. Isso porque enantiômeros de uma mesma molécula podem apresentar atividades biológicas completamente distintas (XIE et al., 2018). Um exemplo de herbicida quiral é o *imazetapir* (Figura 1, página 23) amplamente utilizado para controlar plantas daninhas de espécies monocotiledôneas e dicotiledôneas. Esse herbicida possui dois enantiômeros, R-IM e S-IM. O enantiômero R-IM inibiu a biomassa da planta, já o enantiômero S-IM não exerceu efeitos inibitórios significativos (LIU et al., 2020).

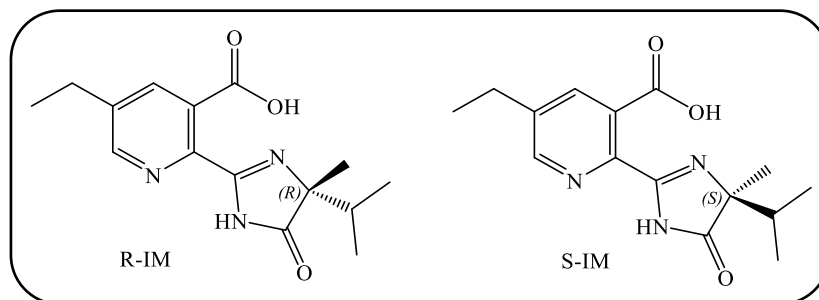


Figura 1. Enantiômeros do herbicida quiral imazetapir.

A cantaridina (Figura 2, página 23) é um composto natural secretado por muitas espécies de besouros, em especial a *Lytta vesicatoria*. A cantaridina é secretada pelo besouro macho e transferido para a fêmea durante a cópula. Em seguida, a fêmea cobre os ovos com esta substância para proteger contra predadores (REN; KINGHORN, 2021). Pesquisas mostram que essa molécula possui atividade citotóxica de células cancerosas (DU et al., 2021).

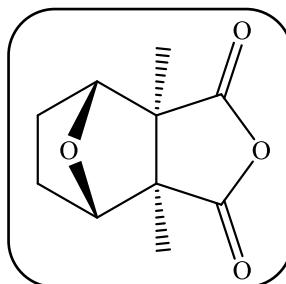


Figura 2. Estrutura da cantaridina.

O anidrido maleico (Figura 3, página 23), em temperatura ambiente, é um sólido branco com odor acre. Possui duas carbonilas e uma ligação dupla conjugada, o que o torna um composto largamente utilizado em sínteses orgânicas complexas (LAN et al., 2015). Devido ao fácil acesso sintético e presença de grupos funcionais com diferentes reatividades possibilita modificações estruturais com o intuito de produzir derivados com potencial biológico (HERNÁNDEZ-MORENO; DE LA CASA RESINO; SOLER-RODRÍGUEZ, 2014)

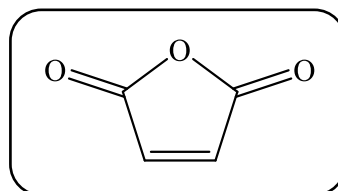


Figura 3. Estrutura do anidrido maleico.

Moléculas que apresentam anidrido maleico fundidas em suas estruturas se destacam, em diversas pesquisas, por apresentarem atividades biológicas, tais como: herbicidas, fungicidas, inseticidas e antitumorais (ACOSTA et al., 2019; SINGH et al., 2017).

Compostos nitrogenados se destacam por apresentarem vastas atividades biológicas. As amidas, por exemplo, se destacam, principalmente, por apresentarem significativa atividade herbicida. Outra função importante das amidas é reduzir a volatilidade de alguns desses herbicidas, facilitando, assim, a aplicação e manuseio dos mesmos (DING et al., 2020).

Compostos heterocíclicos também são conhecidos por serem biologicamente ativos. Os principais herbicidas, fungicidas e inseticidas presentes atualmente no mercado possuem heteroátomos em suas estruturas químicas. O fungicida captan, o herbicida atrazina e o inseticida DDT (Figura 4, página 25) são exemplos conhecidos na literatura (HAUCK, 2015).

Epóxidos é um tipo de unidade estrutural presente em uma vasta variedade de substâncias naturais. São importantes blocos construtores em sínteses orgânicas (MACÍAS et al., 2003).

A introdução de halogênios é outra ferramenta usualmente utilizada por apresentar resultados promissores na proteção de culturas. Desde 2010, cerca de 96 % dos agroquímicos lançados no mercado contêm átomos de halogênio. O aminociclopiraclor (Figura 4, página 25) é um herbicida altamente eficaz, em baixas concentrações, contra algumas plantas daninhas monocotiledôneas, como *Microstegium vimineum* e *Imperta cylindrica* (JESCHKE, 2017).

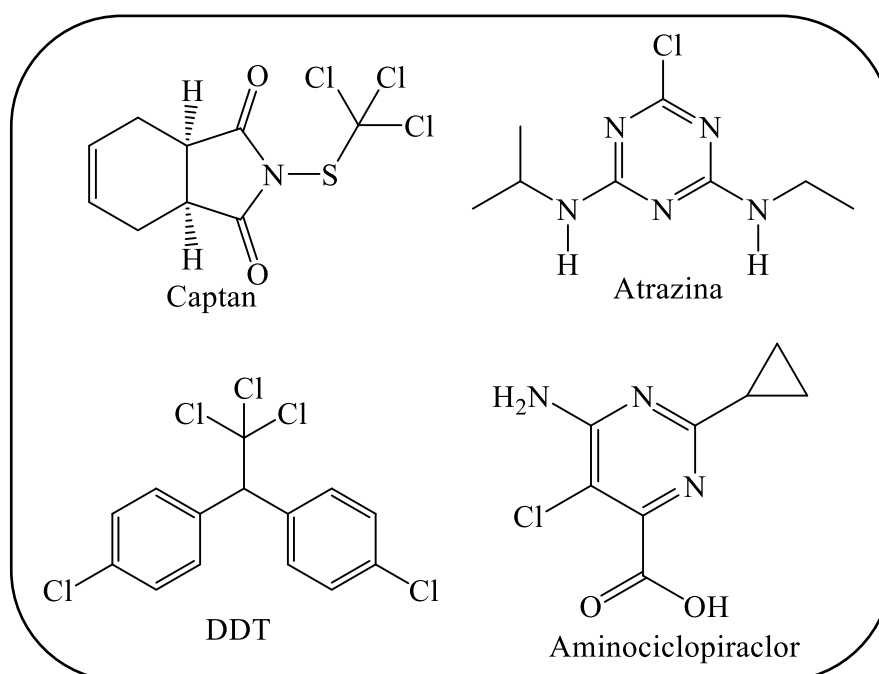


Figura 4. Pesticidas captan, atrazina, DDT e aminociclopiraclor.

A partir das evidências experimentais citadas, este trabalho objetiva sintetizar compostos heterocíclicos nitrogenados análogos da cantaridina (1), a partir da reação de Diels-

Alder entre anidrido maleico e furano. Além de avaliar a potencial atividade herbicida dessas novas moléculas através de testes de germinação.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 TÉCNICAS EXPERIMENTAIS E CARACTERIZAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS

2.1.1 CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA

Para a realização de cromatografia em camada delgada (CCD) foi empregado placas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio (WHATMAN AL/SIL G/UV254), espessura de 250 μm . Após a eluição das mesmas, essas foram observadas em câmara sob luz ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$) (ALVARENGA et al., 2005) e foram reveladas com solução alcóolica de vanilina (15,0 g de vanilina, 250,0 mL de etanol, 2,5 mL de H_2SO_4 concentrado) e permanganato de potássio (3,0 g de KMnO_4 , 20,0 g de K_2CO_3 e 5,0 mL de KOH 5 % em 300,0 mL de água)(SHERMA; FRIED, 2004).

2.1.2 TEMPERATURA DE FUSÃO

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-302 do Departamento de Química-UFV e não foram corrigidas.

2.1.3 ESPECTROSCOPIA NO INFRAVERMELHO (IV)

Os espectros no IV foram obtidos em espectrofotômetro FT-IR VARIAN 660 equipado com GladiATR, do Departamento de Química-UFV, sendo realizados por Reflectância Total Atenuada usualmente referida por sua sigla em inglês ATR (Attenuated Total Reflectance).

2.1.4 ESPECTROSCOPIA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) de carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz) foram obtidos no espectrômetro VARIAN MERCURY 300 MHz, do Departamento de Química-UFV. Dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) e clorofórmio deuterado (CDCl_3). As constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hertz (Hz).

2.2 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS

2.2.1 TRATAMENTO DO DICLOROMETANO

O diclorometano utilizado nas reações foi armazenado em frasco de vidro âmbar contendo peneira molecular 4 Å e vedado com parafilme.

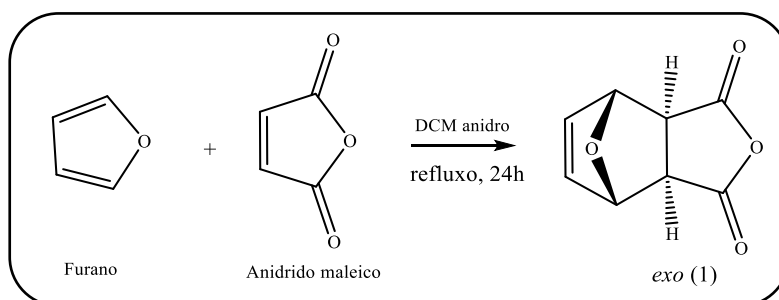
2.2.2 PURIFICAÇÃO DO ANIDRIDO MALEICO

Em um béquer de 50,0 mL foram adicionados 0,01 mol (1000,0 mg) de anidrido maleico e 10 mL de diclorometano anidro (CH_2Cl_2). Após dez minutos de agitação magnética, foi realizada filtração simples. O precipitado recolhido foi descartado e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório sob vácuo. Após essa etapa, o anidrido maleico puro foi obtido como um sólido branco.

2.2.3 PURIFICAÇÃO DO FURANO

Foi realizada uma destilação simples para que toda as impurezas presentes no furano fossem retiradas. Assim que a destilação foi completa obteve-se o furano como um líquido incolor puro.

2.2.4 SÍNTESE DO 3*R*,4*S*,5*R*,6*S*-TETRAIDRO-3,6-EPOXIISOBENZOFURAN-7,8-DIONA (1)



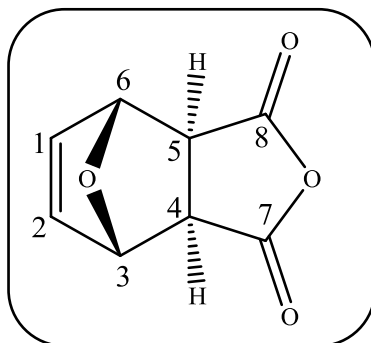
Esquema 1. Reação de Diels-Alder entre anidrido maleico e furano para formação do aduto *exo* (1).

O procedimento descrito a seguir foi baseado no trabalho publicado por (KÖSE et al., 2020).

Em balão de 500 ml foram adicionados 0,05 mol (5,0 g) de anidrido maleico e 0,2 mol (15 mL) de furano ($\rho=0,936 \text{ g cm}^{-3}$) dissolvidos em 20 mL de diclorometano anidro. A mistura foi deixada em refluxo por 24 horas. Há formação de um precipitado branco durante esse período. Após comprovar o fim da reação por cromatografia em camada delgada (CCD), a solução foi concentrada em evaporador rotatório sob vácuo. O sólido formado foi coletado por

filtração simples e lavado com solução de hexano e éter dietílico 3:1 (v/v). O aduto *exo* (1) foi obtido como um sólido branco cristalino em 91 % de rendimento.

2.2.4.1 DADOS DO ADUTO *EXO* (1)



Fórmula molecular: C₈H₆O₄ (MM = 166,13 g mol⁻¹)

Característica: Sólido branco cristalino

Temperatura de fusão: 112,4 - 112,8 °C (Literatura: 110 °C (YIT; POOL; WHITE, 2008))

Rendimento global: 91 %

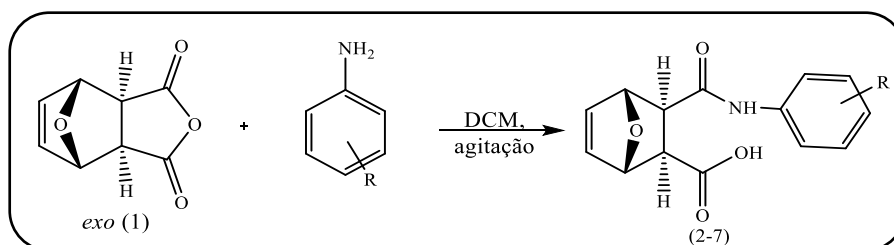
CCD: R_f = 0,48 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 1858, 1784, 1211, 1085, 1018, 951, 732, 632, 572.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 3,3 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 3,22 (2H, s, H4 e H5); 5,26 (2H, t, *J* = 1,0, H3 e H6); 6,50 (2H, t, *J* = 0,9, H1 e H2).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 40,0 ppm); δ (atribuição): 49,20 (C4 e C5); 81,70 (C3 e C6); 136, 90 (C1 e C2); 171,60 (C7, C8).

2.2.5 SÍNTESE DOS ÁCIDOS (2-7) ANÁLOGOS DA CANTARIDINA (1)



Esquema 2. Síntese dos ácidos (2-7) derivados do aduto *exo* (1).

Em balão de 50,0 mL, 3,0 mmol (500,0 mg) do aduto *exo* (1) foi solubilizado em 5,0 mL de diclorometano anidro. A reação foi deixada em agitação magnética até sua completa solubilização. Após solubilizar adicionou-se 3,0 mmol da amina correspondente à solução

mantendo sob agitação magnética até a formação do produto. Após o término da reação foi feita filtração simples, o precipitado recolhido foi purificado por recristalização em hexano/diclorometano 3:1 (v/v). Os ácidos (2-7) (Figura 5, página 29) foram obtidos como sólidos brancos puros em rendimentos que variaram de 92 a 99 % (Tabela 1, página 29).

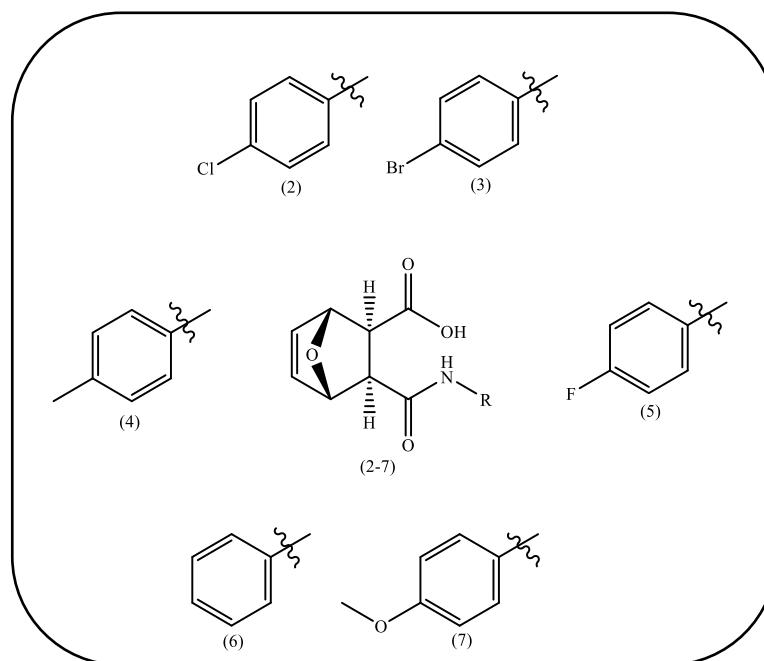


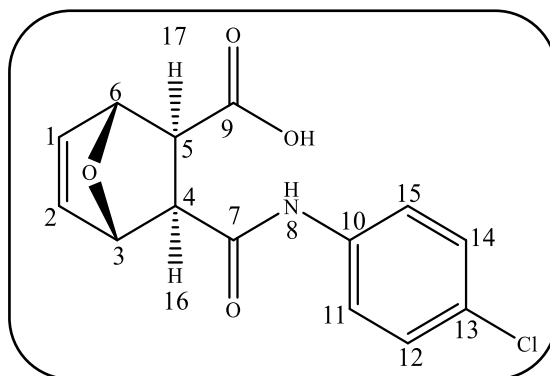
Figura 5. Ácidos (2-7) sintetizados.

Tabela 1. Condições reacionais para formação dos compostos (2-7).

Compostos	Proporção (amina: norcantaridina (1))	Tempo de reação (min)	Temperatura da reação (°C)	Rendimento (%)
(2)	1:1	10	r.t.	95
(3)	1:1	10	r.t.	93
(4)	1:1	10	r.t.	99
(5)	1:1	10	r.t.	99
(6)	1:1	10	r.t.	99
(7)	1:1	10	r.t.	92

2.2.5.1 DADOS REFERENTES AOS COMPOSTOS (2-7)

2.2.5.1.1 ÁCIDO (3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-((13-CLOROFENIL)CARBAMOIL)-6A-OXABICICLO [2.2.1] HEPT-1-ENO-5-CARBOXÍLICO (2)



Fórmula molecular: $C_{14}H_{12}ClNO_4$ (MM = 293,7 g mol⁻¹)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 172,8 - 173,9 °C

Rendimento: 95 %

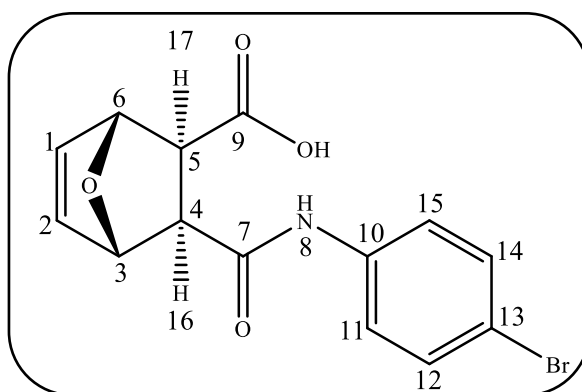
CCD: Rf = 0,3 (hexano/acetato de etila/metanol 1:1:0,5 v/v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3303, 3195, 3132, 1724, 1668, 1542, 1490, 896, 821, 498.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 3,3 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 2,65 (1H, d, J = 9,1, H17); 2,76 (1H, d, J = 9,2, H16); 4,99-5,01 (1H, m, H6); 5,08-5,10 (1H, m, H3); 6,32-6,52 (2H, m, H1 e H2); 7,21-7,38 (2H, m, H12 e H14); 7,47-7,59 (2H, m, H11 e H15); 9,86 (1H, s, H8).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 40,0 ppm); δ (atribuição): 46,86 (C5); 47,46 (C4); 79,15 (C3); 80,43 (C6); 120,72 (C11, C15); 126,55 (C13); 128,54 (C12, C14); 136,64 (C1); 137,03 (C2); 138,24 (C10); 169,77 (C7); 172,65 (C9).

2.2.5.1.2 ÁCIDO (3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-((13-BROMOFENIL)CARBAMOIL)-6A-OXABICICLO [2.2.1] HEPT-1-ENO-5-CARBOXÍLICO (3)



Fórmula molecular: $C_{14}H_{12}BrNO_4$ (MM = 338,16 g mol⁻¹)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 175,2 - 176,0 °C

Rendimento: 93 %

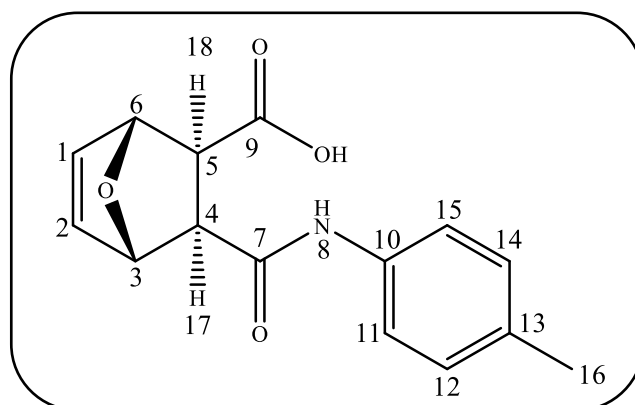
CCD: Rf = 0,3 (hexano/acetato de etila/metanol 1:1:1 v/v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3296, 3188, 3121, 2359, 1720, 1542, 1486, 1074, 918, 892, 818, 491.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 2,66 (1H, d, $J=9,1$, H17); 2,77 (1H, d, $J=9,1$, H16); 5,00-5,03 (1H, m, H6); 5,09-5,12 (1H, m, H3); 6,41-6,52 (2H, m, H1 e H2); 7,31-7,62 (4H, m, H11, H12, H14 e H15); 9,88 (1H, s, H8).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm); δ (atribuição): 46,84 (C5); 47,47 (C4); 79,14 (C3); 80,39 (C6); 114,51 (C13); 121,09 (C11, C15); 131,42 (C12, C14); 136,61(C2); 137,01 (C1); 138,64 (C10); 169,77 (C7); 172,61 (C9).

2.2.5.1.3 ÁCIDO (3R,4S,5R,6S)-4-(P-TOLILCARBAMOIL)-6A-OXABICICLO HEPT-1-ENO-5-CARBOXÍLICO (4) [2.2.1]



Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (MM = 273,29 g mol $^{-1}$)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 174,5 - 175,9 °C

Rendimento: 99 %

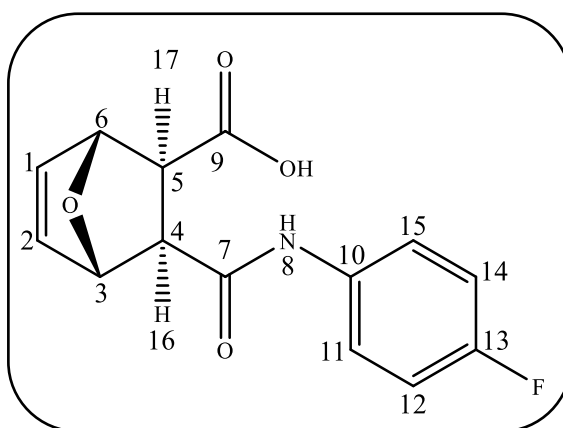
CCD: Rf = 0,27 (hexano/acetato de etila/metanol 1:1:1 v/v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3303, 3195, 3132, 1720, 1679, 1605, 1542, 1026, 888, 818, 513, 476.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 2,22 (3H, s, H16); 2,64 (1H, d, $J=9,1$, H18); 2,77 (1H, d, $J=9,1$, H17); 4,98-5,01 (1H, m, H6); 5,09-5,12 (1H, m, H3); 6,36-6,49 (2H, m, H1 e H2); 6,98-7,13 (2H, m, H12 e H14); 7,31-7,45 (2H, m, H11 e H15); 9,58 (1H, s, H8).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm); δ (atribuição): 20,18 (C16); 46,46 (C5); 47,18 (C4); 78,82 (C6); 80,25 (C3); 118,98 (C11, C15); 128,70 (C12, C13, C14); 131,66 (C1, C2); 136,68 (C10), 169,02 (C7); 172,46 (C9).

2.2.5.1.4 ÁCIDO (3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-4-((13-FLUOROFENIL)CARBAMOIL)-6A-OXABICICLO [2.2.1] HEPT-1-ENO-5-CARBOXÍLICO (5)



Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNO}_4$ (MM = 277,25 g mol $^{-1}$)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 175,8 - 176,9 °C

Rendimento: 99 %

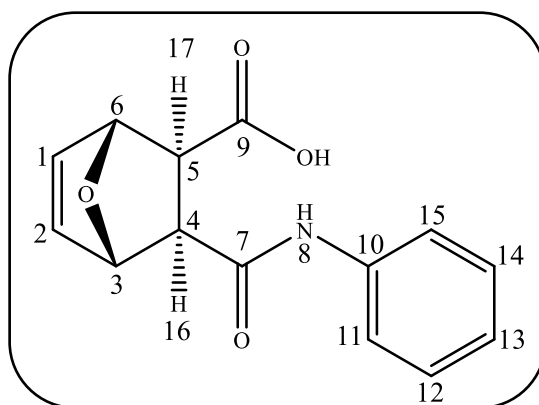
CCD: Rf = 0,23 (hexano/acetato de etila/metanol 1:1:1 v/v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}$ /cm $^{-1}$): 3303, 3221, 3158, 3099, 1720, 1679, 1561, 1505, 1215, 896, 836, 516, 476.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 2,54-2,65 (1H, m, H17); 2,74 (1H, d, $J = 9,1$, H16); 4,95-5,01 (1H, m, H6); 5,07-5,10 (1H, m, H3); 6,39-6,46 (2H, m, H1 e H2); 6,99-7,15 (2H, m, H12 e H14); 7,39-7,56 (2H, m, H11 e H15); 9,73 (1H, s, H8).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm); δ (atribuição): 46,80 (C5); 47,38 (C4); 79,12 (C3); 80,43 (C6); 115,30 (C12, C14); 121,02 (C11, C15); 135,67 (C10); 136,63 (C2); 136,99 (C1); 159,50 (C13); 169,50 (C7); 172,69 (C9).

2.2.5.1.5 ÁCIDO (3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-4-(FENILCARBAMOIL)-6A-OXABICICLO [2.2.1] HEPT-1-ENO-5-CARBOXÍLICO (6)



Fórmula molecular: C₁₄H₁₃NO₄ (MM = 259,26 g mol⁻¹)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 176,8 – 177,9 °C

Rendimento: 99 %

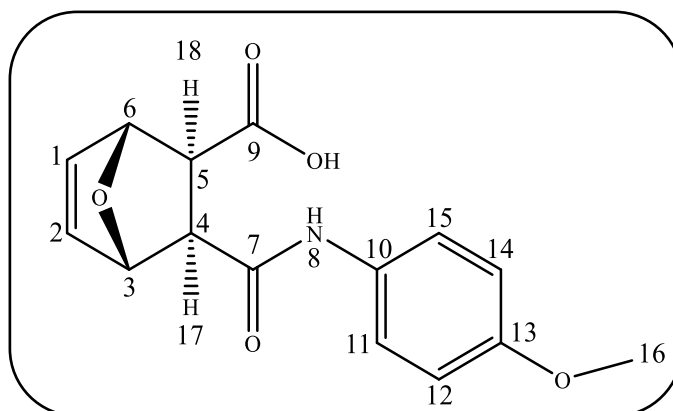
CCD: R_f = 0,20 (hexano/acetato de etila/metanol 1:1:1 v/v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3303, 3203, 2946, 1720, 1679, 1594, 1546, 1442, 910, 888, 751, 487.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 3,3 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 2,61 (1H, d, *J* = 9,1, H17); 2,73 (1H, d, *J* = 9,1, H16); 4,94-4,98 (1H, m, H6); 5,04-5,07 (1H, m, H3); 6,36-6,41 (2H, m, H1 e H2); 6,85-7,07 (1H, m, H13); 7,13-7,29 (2H, m, H12 e H14); 7,35-7,56 (2H, m, H11 e H15); 9,63 (1H, s, H8).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 40,0 ppm); δ (atribuição): 47,21 (C5); 47,91 (C4); 79,54 (C3); 80,92 (C6); 119,61 (C11, C15); 123,46 (C13); 129,04 (C12, C14); 137,04 (C2); 137,41 (C1); 139,67 (C10); 169,97 (C7); 173,15 (C9).

2.2.5.1.6 ÁCIDO (3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-((13-METOXIFENIL)CARBAMOIL)-6A-OXABICICLO [2.2.1] HEPT-1-ENO-5-CARBOXÍLICO (7)



Fórmula molecular: C₁₅H₁₅NO₅ (MM = 289,29 g mol⁻¹)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 142,6 - 143,8 °C

Rendimento: 92 %

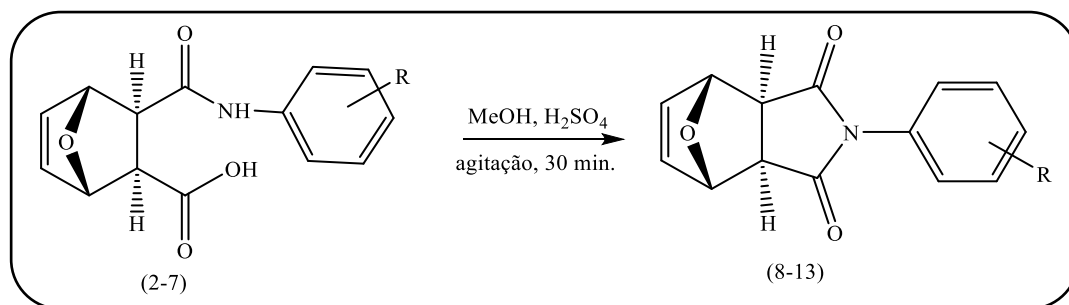
CCD: R_f = 0,23 (hexano/acetato de etila/metanol 1:1:1 v/v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3310, 2824, 1720, 1653, 1553, 1508, 1368, 1029, 910, 832, 491.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 3,3 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 2,60 (1H, d, *J*= 9,2, H18); 2,71 (1H, d, *J*= 9,2, H17); 3,65 (3H, s, H16); 4,95-4,97 (1H, m, H6); 5,06-5,08 (1H, m, H3); 6,39-6,44 (2H, m, H1 e H2); 6,75-6,94 (2H, m, H12 e H14); 7,27 – 7,44 (2H, m, H11 e H15); 9,50 (1H, s, H8).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 40,0 ppm); δ (atribuição): 46,72 (C5); 47,37 (C4); 55,22 (C16); 79,09 (C3); 80,53 (C6); 113,78 (C12, C14); 120,85 (C11, C15); 132,45 (C1, C2); 136,67 (C10); 155,16 (C13); 169,09 (C7); 172,80 (C9).

2.2.6 SÍNTESE DAS IMIDAS (8-13) ANÁLOGAS DA CANTARIDINA (1)



Esquema 3. Síntese das imidas (8-13) derivadas do composto (1a).

Em balão de fundo redondo de 50,0 mL foi solubilizado 1,0 mmol do ácido (2-7) em 20 mL de metanol. Em seguida foi adicionado 1 mL de ácido sulfúrico concentrado. A reação foi deixada sob agitação por 30 minutos, o fim da reação foi confirmado por CCD. Após o fim da reação, o excesso de metanol foi retirado no evaporador rotatório. O precipitado formado foi solubilizado em diclorometano anidro. A solução resultante foi submetida a uma extração com bicarbonato de sódio. A fase aquosa foi descartada e a fase orgânica foi concentrada em evaporador rotatório. O precipitado formado foi lavado com hexano e diclorometano anidro 3:1 (v/v). As imidas (8-13) (Figura 6, página 35) foram obtidas como sólidos brancos puros em rendimentos que variaram de 60 a 86 % (Tabela 2, página 35).

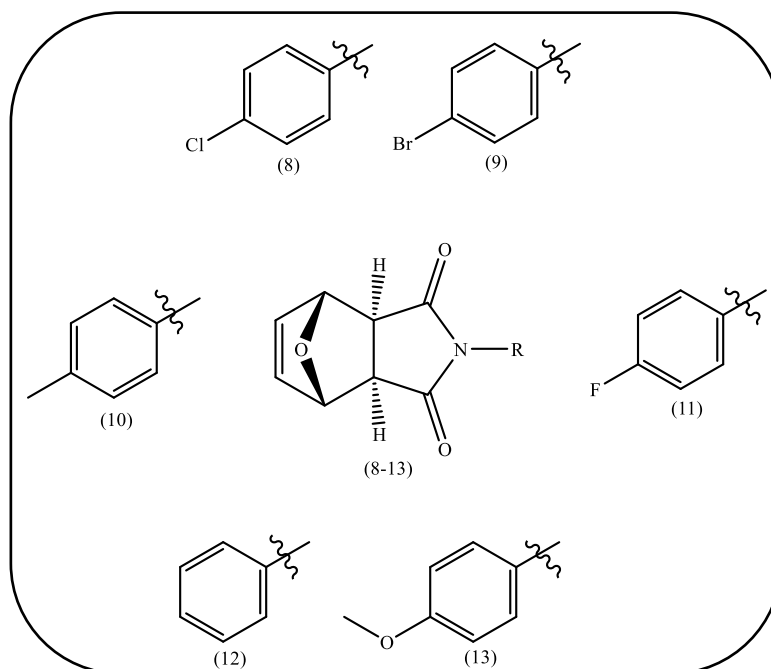


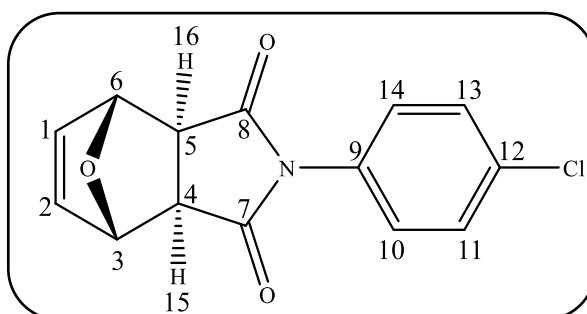
Figura 6. Imidas (8-13) sintetizadas.

Tabela 2. Condições reacionais para formação dos compostos (8-13).

Compostos	Tempo de reação (min)	Temperatura da reação (°C)	Rendimento (%)
(8)	30	r.t.	78
(9)	30	r.t.	76
(10)	30	r.t.	60
(11)	30	r.t.	80
(12)	30	r.t.	71
(13)	30	r.t.	86

2.2.6.1 DADOS REFERENTES AOS COMPOSTOS (8-13)

2.2.6.1.1 (3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-7A-(12-CLOROFENIL)-3,4,5,6-TETRA-HIDRO-1H-3,6-EPOXIISOINDOL-7,8(2H) -DIONA (8)



Fórmula molecular: $C_{14}H_{10}ClNO_3$ (MM=275,69 g mol⁻¹)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 173,0 - 173,9 °C

Rendimento: 78 %

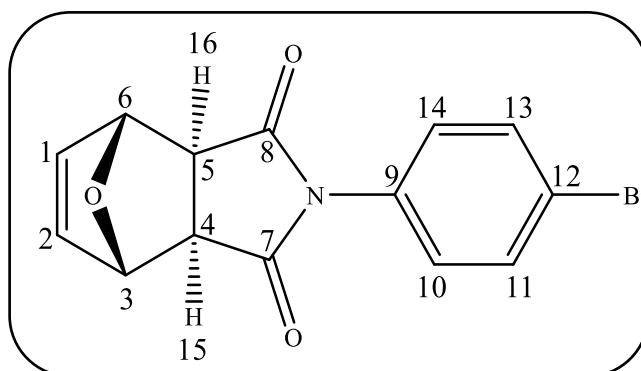
CCD: Rf = 0,37 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}/cm^{-1}$): 1776, 1702, 1486, 1375, 1181, 1089, 1011, 873, 721, 646, 513.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} = 7,26 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 3,00 (2H, s, H15 e H16); 5,38 (2H, t, J = 1,0, H3 e H6); 6,56 (2H, t, J = 1,0, H1 e H2); 7,17-7,31 (2H, m, H10 e H14); 7,34-7,50 (2H, m, H11 e H13).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} = 77,0 ppm); δ (atribuição): 47,68 (C4, C5); 81,57 (C3, C6); 127,93 (C10, C14); 129,48 (C11, C13); 130,28 (C9); 134,71 (C12); 136,85 (C1, C2); 175,20 (C7, C8).

2.2.6.1.2 (3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-7A-(12-BROMOFENIL)-3,4,5,6-TETRA-HIDRO-1H-3,6-EPOXIISOINDOL-7,8(2H) -DIONA (9)



Fórmula molecular: $C_{14}H_{10}BrNO_3$ (MM = 320,14 g mol⁻¹)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 142,2 - 143,1 °C

Rendimento: 76 %

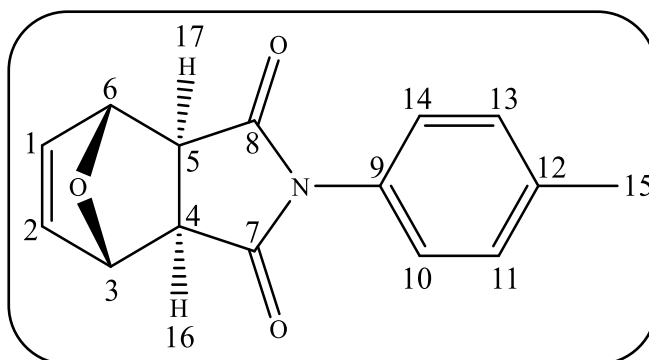
CCD: Rf = 0,34 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}/cm^{-1}$): 1776, 1702, 1483, 1375, 1181, 1011, 873, 803, 721, 647.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} = 7,26 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 3,00 (2H, d, J = 0,7, H15 e H16); 5,38 (2H, t, J = 1,0, H3 e H6); 6,57 (2H, t, J = 1,0, H1 e H2); 7,05-7,24 (2H, m, H10 e H14); 7,49-7,68 (2H, m, H11 e H13).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm); δ (atribuição): 48,13 (C4, C5); 82,01 (C3, C6); 123,22 (C12); 128,64 (C10, C14); 131,20 (C9); 132,90 (C11, C13); 137,29 (C1, C2); 175,57 (C7, C8).

2.2.6.1.3 (3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-7*A*-(*p*-TOLIL)-3,4,5,6-TETRA-HIDRO-1*H*-3,6-EPOXIISOINDOL-7,8(2*H*)-DIONA (10)



Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (MM = 255,27 g mol $^{-1}$)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 132,1 – 133,3 °C

Rendimento: 60 %

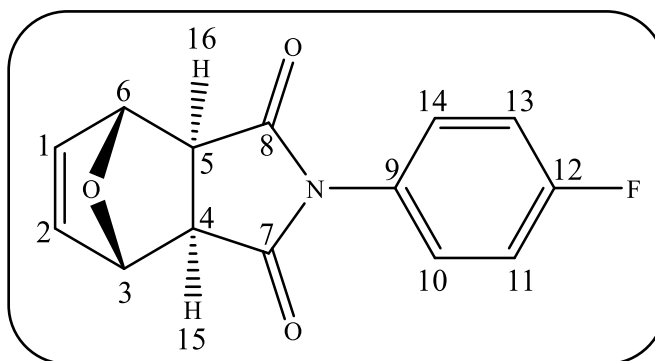
CCD: Rf = 0,35 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 1776, 1706, 1512, 1382, 1185, 1014, 873, 803, 706, 639, 513.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,26$ ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 2,37 (3H, s, H15); 2,99 (2H, s, H16 e H17); 5,38 (2H, t, $J = 1,0$, H3 e H6); 6,55 (2H, t, $J = 1,0$, H1 e H2); 7,10-7,19 (2H, m, H10 e H14); 7,21-7,31 (2H, m, H11 e H13).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm); δ (atribuição): 21,21 (C15), 47,52 (C4, C5); 81,38 (C3, C6); 126,34 (C10, C14); 129,03 (C11, C13); 129,82 (C9); 136,68 (C12); 138,90 (C1, C2); 175,53 (C7, C8).

2.2.6.1.4 (3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-7*A*-(12-FLUOROFENIL)-3,4,5,6-TETRA-HIDRO-1*H*-3,6-EPOXIISOINDOL-7,8(2*H*)-DIONA (11)



Fórmula molecular: $C_{14}H_{10}FNO_3$ (MM = 259,24 g mol⁻¹)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 153,9 – 154,4 °C

Rendimento: 80 %

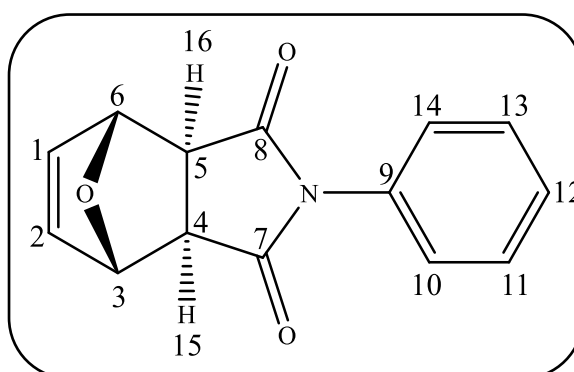
CCD: Rf = 0,37 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 1776, 1706, 1508, 1386, 1226, 1185, 1011, 873, 717, 643, 479.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} = 7,26 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 3,00 (2H, s, H15 e H16); 5,38 (2H, t, J = 1,0, H3 e H6); 6,56 (2H, t, J = 1,0, H1 e H2); 7,08-7,20 (2H, m, H11 e H13); 7,22-7,34 (2H, m, H10 e H14).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} = 77,0 ppm); δ (atribuição): 47,50 (C4, C5); 81,42 (C3, C6); 116,02 (C13); 116,33 (C11); 128,37 (C10, C14); 128,49 (C9); 136,70 (C1, C2); 163,94 (C12); 175,29 (C7, C8).

2.2.6.1.5 (3R,4S,5R,6S)-7A-FENIL-3,4,5,6-TETRAHIDRO-1H-3,6-EPOXIISOINDOL-7,8(2H) -DIONA (12)



Fórmula molecular: $C_{14}H_{11}NO_3$ (MM = 241,25 g mol⁻¹)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 171,8 – 172,9 °C

Rendimento: 71 %

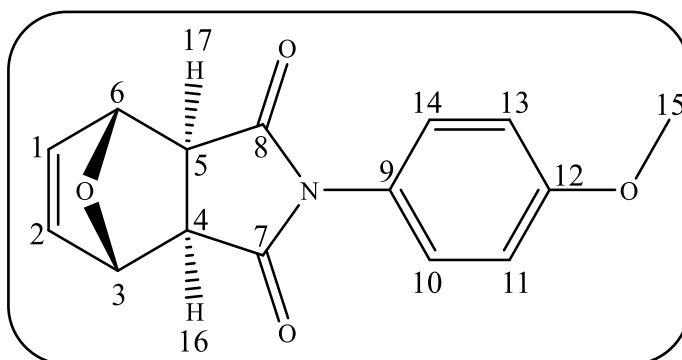
CCD: Rf = 0,53 (hexano/acetato de etila 1:1 v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 1776, 1706, 1490, 1375, 1185, 1141, 1014, 873, 773, 710, 650, 487.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,26$ ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 3,00 (2H, s, H15 e H16); 5,39 (2H, t, $J = 1,0$, H3 e H6); 6,55 (2H, t, $J = 1,0$, H1 e H2); 7,19-7,31 (2H, m, H10 e H14); 7,31-7,57 (3H, m, H11, H12 e H13).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm); δ (atribuição): 47,66 (C4, C5); 81,53 (C3, C6); 126,69 (C10, C14); 128,91 (C11, C13); 129,28 (C12); 131,80 (C9); 136,82 (C1, C2); 175,50 (C7, C8).

2.2.6.1.6 (3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-7A-(12-METOXIFENIL)-3,4,5,6-TETRAHIDRO-1H-3,6-EPOXIISOINDOL-7,8(2H)-DIONA (13)



Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (MM = 271,27 g mol $^{-1}$)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 155,9 – 156,5 °C

Rendimento: 86 %

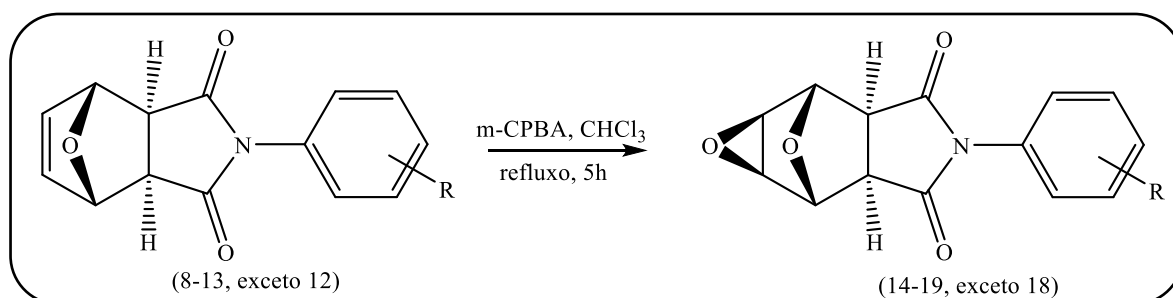
CCD: Rf = 0,53 (hexano/acetato de etila 1:1 v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2954, 2835, 1776, 1706, 1512, 1390, 1248, 1185, 1014, 873, 806, 702, 643, 591.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,26$ ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 2,98 (2H, s, H16 e H17); 3,81 (3H, s, H15); 5,37 (2H, t, $J = 1,0$, H3 e H6); 6,55 (2H, t, $J = 1,0$, H1 e H2); 6,92-7,00 (2H, m, H11 e H13); 7,14-7,22 (2H, m, H10 e H14).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm); δ (atribuição): 48,00 (C4, C5); 56,02 (C15); 81,83 (C3, C6); 115,03 (C11, C13); 124,87 (C10, C14); 128,34 (C9); 137,22 (C1, C2); 160,19 (C12); 176,21 (C7, C8).

2.2.7 SÍNTESE DOS EPÓXIDOS (14-19) ANÁLOGOS DA CANTARIDINA (1)



Esquema 4. Síntese dos epóxidos (14-19, exceto 18) derivados do composto (1).

Em balão de fundo redondo de 50,0 mL foi solubilizada 1,0 mmol da imida (8-13, exceto 12) em 20 mL de clorofórmio. A mistura foi colocada em refluxo. Logo em seguida foi adicionado 4 mmol do ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) 77% em pequenas porções. A reação foi mantida em refluxo e agitação por 5 horas. O término da reação foi confirmado por CCD. Logo em seguida, o solvente foi removido por evaporador rotatório e o precipitado formado foi lavado com éter etílico. Assim obteve-se os epóxidos (14-19, exceto 18) (Figura 7, página 40) como sólidos brancos puros e rendimentos que variaram de 62 a 98 % (Tabela 3, página 41).

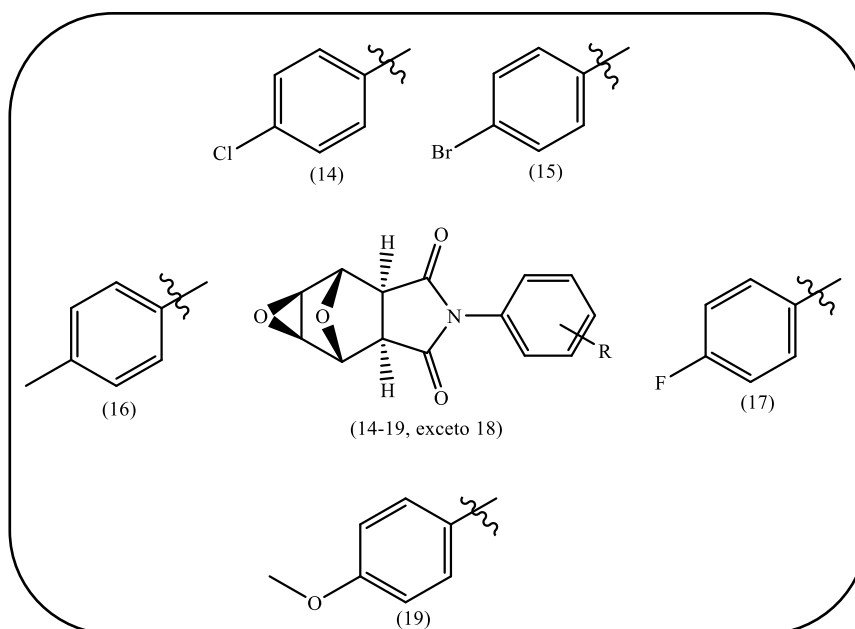
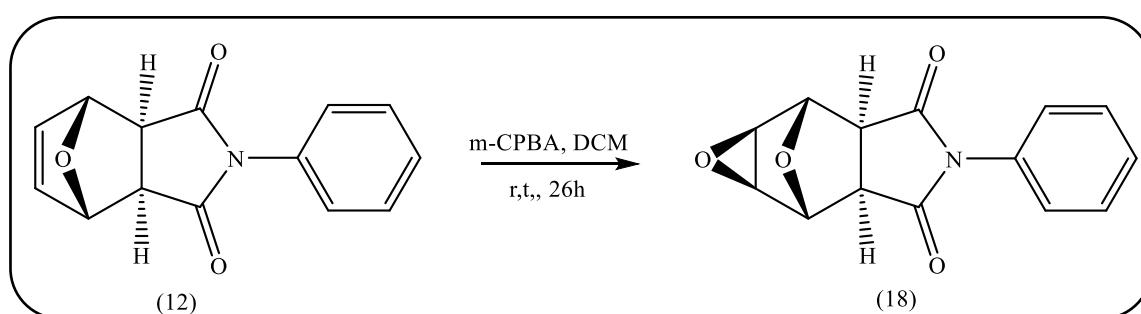


Figura 7. Epóxidos (14-19, exceto 18) sintetizados.

Tabela 3. Condições reacionais para formação dos compostos (14-19, exceto 18).

Compostos	Proporção (imida: <i>m</i> -CPBA)	Tempo de reação (horas)	Temperatura da reação (°C)	Rendimento (%)
(14)	1:4	5	61,2	75
(15)	1:4	5	61,2	68
(16)	1:4	5	61,2	62
(17)	1:4	5	61,2	75
(19)	1:4	5	61,2	98

A metodologia utilizada para sintetizar o epóxido 18 foi a seguinte:

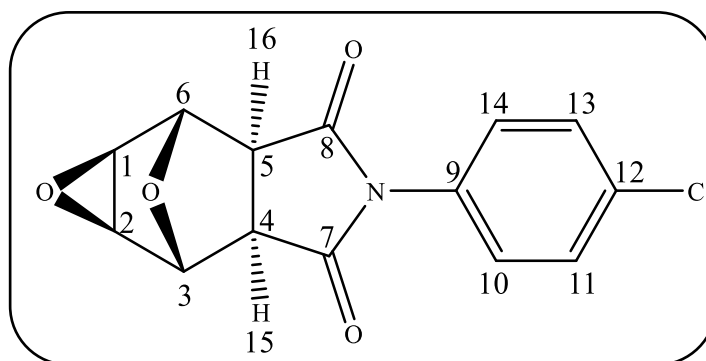


Esquema 5. Síntese do epóxido 18 derivado do composto (1a).

Em balão de fundo redondo de 50,0 mL foi solubilizada 1,0 mmol da imida 12, sintetizada anteriormente, em 20 mL de diclorometano. Logo em seguida foi adicionado 4 mmol do ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) 77 % em pequenas porções. A mistura foi colocada sob agitação, a temperatura ambiente, durante 26 horas. O término da reação foi confirmado por CCD. Logo em seguida, o solvente foi removido por evaporador rotatório e o precipitado formado foi lavado com éter etílico. Assim obteve-se o epóxido 18 como um sólido branco puro e rendimento de 75 %.

2.2.7.1 DADOS REFERENTES AOS COMPOSTOS (14-19)

2.2.7.1.1 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-7*A*-(12-CLOROFENIL)HEXA-HIDRO-3*H*-3,6-EPOXIOXIRENO [3,7-*F*] ISOINDOL-7,8(4*H*)-DIONA (14)



Fórmula molecular: $C_{14}H_{10}ClNO_4$ (MM = 291,69 g mol⁻¹)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 259,9 – 260,9 °C

Rendimento: 75 %

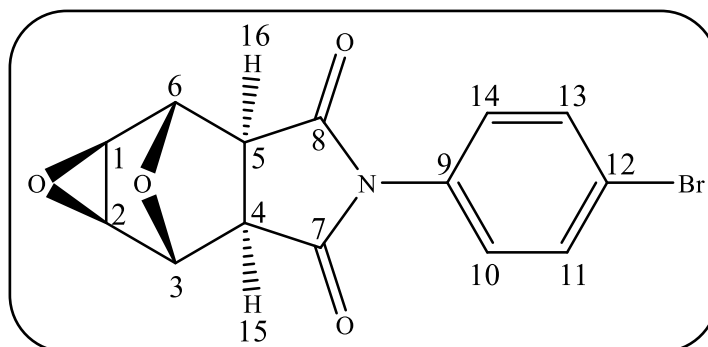
CCD: Rf = 0,52 (hexano/acetato de etila 1:2 v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3099, 2976, 1776, 1706, 1490, 1375, 1267, 1185, 1089, 1014, 862, 832, 732, 628, 513.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 3,3 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 3,24 (2H, s, H15 e H16); 3,65 (2H, s, H1 e H2); 4,68 (2H, s, H3 e H6); 7,04-7,20 (2H, m, H10 e H14); 7,32-7,51 (2H, m, H11 e H13).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 40,0 ppm); δ (atribuição): 48,01 (C4, C5); 49,35 (C1, C2); 76,61 (C3, C6); 128,68 (C10, C14); 129,17 (C11, C13); 130,94 (C9); 133,08 (C12); 175,40 (C7, C8).

2.2.7.1.2 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-7A-(12-BROMOFENIL)HEXA-HIDRO-3H-3,6-EPOXIOXIRENO [3,7-F] ISOINDOL-7,8(4H) -DIONA (15)



Fórmula molecular: $C_{14}H_{10}BrNO_4$ (MM = g mol⁻¹)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 275,5 – 276,4 °C

Rendimento: 68 %

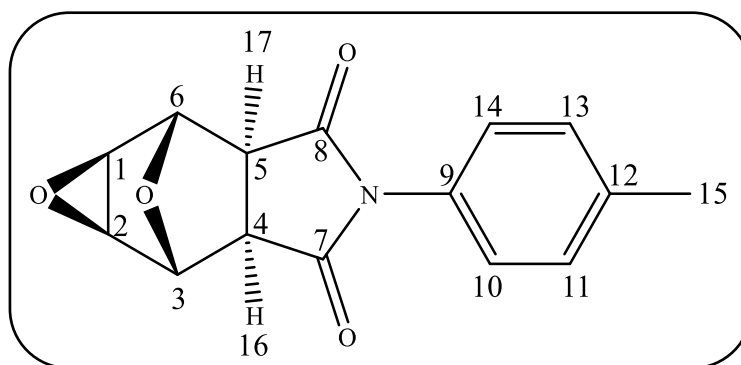
CCD: Rf = 0,55 (hexano/acetato de etila 1:2 v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3095, 2987, 1776, 1706, 1486, 1379, 1185, 1014, 832, 628.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 e CDCl_3 , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 3,20 (2H, s, H15 e H16); 3,63 (2H, s, H1 e H2); 4,71 (2H, s, H3 e H6); 7,07-7,30 (2H, m, H10 e H14); 7,36-7,48 (1H, m, H13); 7,50-7,65 (1H, m, H11).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 e CDCl_3 , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm); δ (atribuição): 47,98 (C4, C5); 49,39 (C1, C2); 76,80 (C3, C6); 121,69 (C12); 128,28 (C14); 128,99 (C10); 130,96 (C13); 131,39 (C11); 131,93 (C9); 175,00 (C7, C8).

2.2.7.1.3 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*, 6*S*) -7*A*-(*P*-TOLIL) -EPOXIOXIRENO [3,7-*F*] ISOINDOL-7,8(4*H*) -DIONA (16)



Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (MM = 271,27 g mol $^{-1}$)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 239,8 – 240,9 °C

Rendimento: 62 %

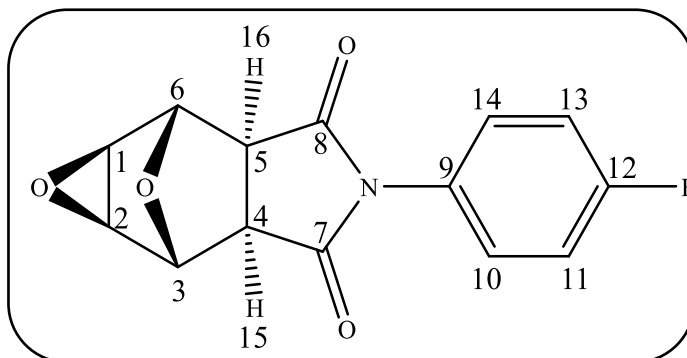
CCD: Rf = 0,50 (hexano/acetato de etila 1:2 v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3039, 1776, 1706, 1512, 1375, 1185, 1018, 862, 799, 673, 624, 498.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 3,3$ ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 2,36 (3H, s, H15); 3,11 (2H, s, H16 e H17); 3,52 (2H, s, H1 e H2); 4,92 (2H, s, H3 e H6); 7,05-7,15 (2H, m, H10 e H14); 7,19-7,31 (2H, m, H11 e H13).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm); δ (atribuição): 20,88 (C15); 47,55 (C4, C5); 49,41 (C1, C2); 58,05 (C3, C6); 125,97 (C10, C14); 129,58 (C11, C13); 129,70 (C9); 138,87 (C12); 174,41 (C7, C8).

2.2.7.1.4 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-7*A*-(12-FLUOROFENIL)HEXA-HIDRO-3*H*-3,6-EPOXIOXIRENO [3,7-*F*] ISOINDOL-7,8(4*H*)-DIONA (17)



Fórmula molecular: C₁₄H₁₀FNO₄ (MM = 275,24 g mol⁻¹)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 244,7 – 245,6 °C

Rendimento: 75 %

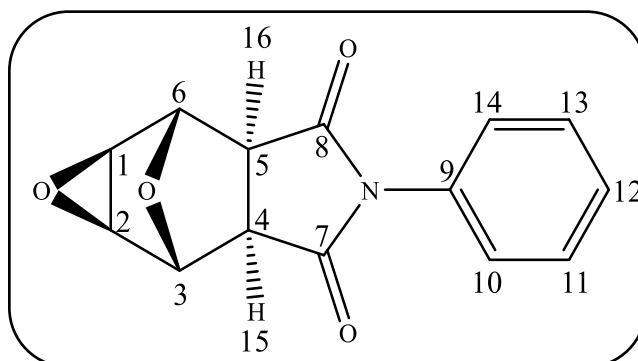
CCD: R_f = 0,43 (hexano/acetato de etila 1:2 v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2983, 1776, 1706, 1505, 1386, 1181, 1018, 866, 795, 673, 624, 498.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆ e CDCl₃, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 3,3 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 3,25 (2H, s, H15 e H16); 3,68 (2H, s, H1 e H2); 4,75 (2H, s, H3 e H6); 7,18-7,23 (4H, m, H10, H11, H13 e H14).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, e CDCl₃, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 40,0 ppm); δ (atribuição): 47,97 (C4, C5); 49,43 (C1, C2); 76,80 (C3, C6); 115,73 (C13); 116,03 (C11); 128,25 (C10, C14); 160,05 (C9); 163,31 (C12); 175,28 (C7, C8).

2.2.7.1.5 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-7*A*-FENILHEXA-HIDRO-3*H*-3,6-EPOXIOXIRENO [3,7-*F*] ISOINDOL-7,8(4*H*)-DIONA (18)



Fórmula molecular: C₁₄H₁₁NO₄ (MM = 257,25 g mol⁻¹)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 248,5 – 250,1 °C

Rendimento: 75 %

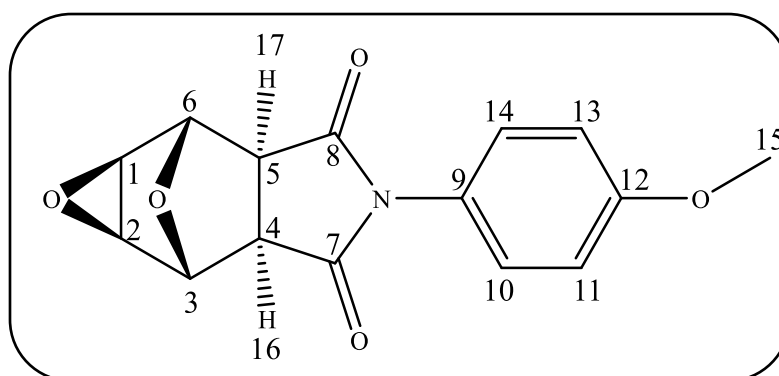
CCD: Rf = 0,48 (hexano/acetato de etila 1:2 v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3073, 1776, 1706, 1490, 1375, 1181, 1018, 992, 855, 762, 695, 606, 513.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆ e CDCl₃, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 3,3 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 3,25 (2H, s, H15 e H16); 3,63 (2H, s, H1 e H2); 4,72 (2H, s, H3 e H6); 7,08-7,24 (2H, m, H10 e H14); 7,27-7,48 (3H, m, H11, H12 e H13).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆ e CDCl₃, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 40,0 ppm); δ (atribuição): 48,20 (C4, C5); 49,71 (C1, C2); 77,12 (C3, C6); 126,99 (C10; C14); 127,01 (C11, C13); 132,35 (C12); 136,85 (C9); 175,47 (C7, C8).

2.2.7.1.6 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-7*A*-(12-METOXIFENIL)HEXA-HIDRO-3*H*-3,6-EPOXIOXIRENO [2,3-*F*] ISOINDOL-7,8 (4*H*) -DIONA (19)



Fórmula molecular: C₁₅H₁₃NO₅ (MM = 287,27 g mol⁻¹)

Característica: Sólido branco

Temperatura de fusão: 251,9 – 252,4 °C

Rendimento: 98 %

CCD: Rf = 0,33 (hexano/acetato de etila 1:2 v/v)

IV (ATR, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2961, 1776, 1706, 1512, 1393, 1248, 1181, 1018, 862, 799, 762, 624, 516.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆ e CDCl₃, $\delta_{\text{DMSO-}d_6}$ = 3,3 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 3,21 (2H, s, H16 e H17); 3,61 (2H,

s, H1 e H2); 3,79 (1H, s, H15); 4,74 (2H, s, H3 e H6); 6,85-7,00 (2H, m, H11 e H15); 7,05-7,19 (2H, m, H10 e H14).

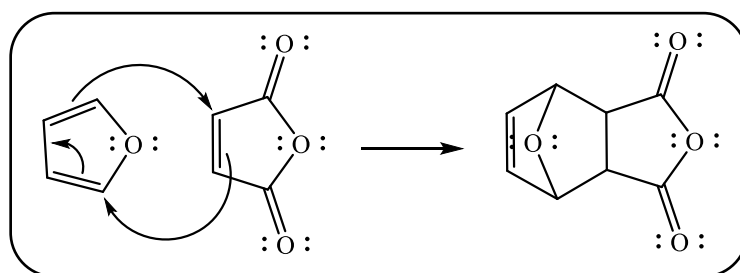
RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 e CDCl_3 , $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$, ppm); δ (atribuição): 47,9 (C15); 49,9 (C4, C5); 55,8 (C1, C2); 76,6 (C3, C6); 114,0 (C11, C13); 124,6 (C10, C14); 128,3 (C9); 159,6 (C12); 175,4 (C7, C8).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 SÍNTESE DO ADUTO *EXO* (1)

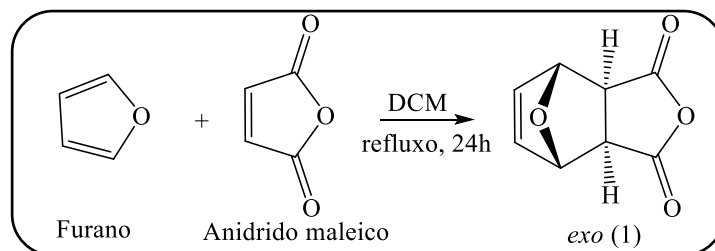
Nas reações de Diels-Alder, os elétrons se movimentam do átomo mais rico em elétrons para o mais pobre. O anidrido maleico possui fácil acesso sintético e presença de duas carbonilas que retiram densidade eletrônica da dupla ligação, deixando-a com maior caráter eletrofílico. Por esse motivo, o anidrido maleico é considerado um dienófilo muito reativo. Já os dienos, nesse caso o furano, são ativados por grupos que doam densidade eletrônica.

A reação entre o furano e o anidrido maleico é uma reação pericíclica de Diels-Alder que resulta na reorganização dos elétrons no substrato. Nesse tipo de reação não há o envolvimento de espécies intermediárias como cátions, ânions e radicais. Os elétrons se movimentam ao redor de um “círculo” para formar duas ligações de forma simultânea. Essa reação é conhecida como cicloadição [4+2] onde 4 representa os quatro carbonos do dieno e 2 os dois carbonos do dienófilo. A reação de Diels-Alder é uma das reações mais importantes na química orgânica por formar ligações carbono-carbono. O mecanismo da reação é mostrado no esquema 6, página 47.



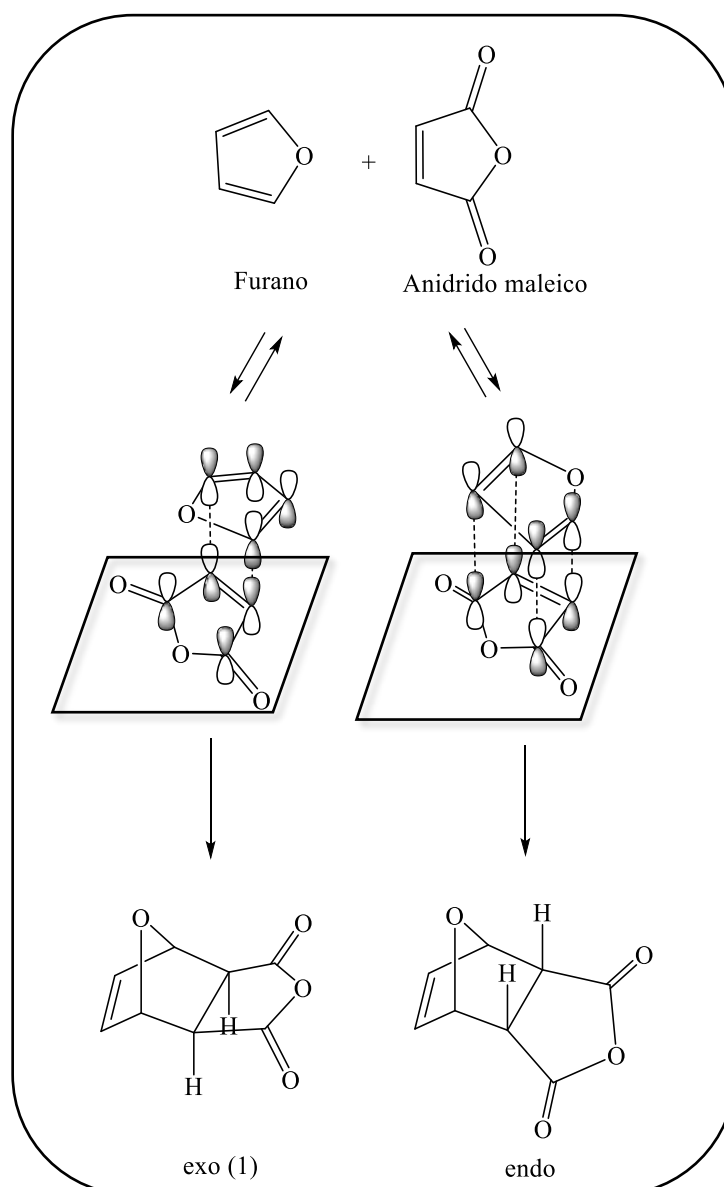
Esquema 6. Mecanismo proposto para formação do aduto (1).

Durante a reorganização dos elétrons na reação de Diels-Alder, o dieno e o dienófilo podem interagir em duas orientações distintas, levando a formação dos adutos *endo* e *exo*, produto cinético e produto termodinâmico, respectivamente.



Esquema 7. Reação de Diels-Alder entre o anidrido maleico e o furano.

A formação do aduto *endo* é favorecido quando há redução da energia do estado de transição *endo* devido à ocorrência de interações secundárias dos orbitais π (Esquema 8, página 44). Porém, nesse trabalho, houve apenas a formação do aduto *exo*. Esse foi favorecido devido a presença de temperatura, já que é o produto termodinâmico. A reação então pode ser chamada de *exo*-seletiva.



Esquema 8. Proposta mecanística para formação dos adutos *exo* (1) e *endo*.

A reação de formação do aduto *exo* (1) levou 24 horas, em refluxo, até a completa conversão do produto. Formou-se um precipitado branco parcialmente insolúvel no solvente diclorometano anidro. O sólido foi concentrado em evaporador rotatório sob vácuo e lavado com solução de hexano/éter dietílico frio 3:1 (v/v).

A síntese do aduto *exo* (1) foi comprovada pelas análises dos espectros no IV e RMN de ^1H e ^{13}C .

A confirmação estrutural do aduto *exo* (1) iniciou-se pela análise do espectro no Infravermelho (Figura 8, página 49), onde observou-se a presença de duas bandas referentes ao estiramento simétrico e assimétrico da ligação C=O das carbonilas do anidrido. Uma banda em 1858 cm^{-1} e a outra em 1784 cm^{-1} . A segunda banda é mais intensa e larga que a primeira,

características de anidridos cíclicos. As bandas de estiramento do sistema C-O-C observadas em 1211, 1085 e 1018 cm^{-1} também caracterizam a molécula (1). Outra banda observada é referente ao estiramento em 3036 cm^{-1} da ligação $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ referente à parte olefínica.

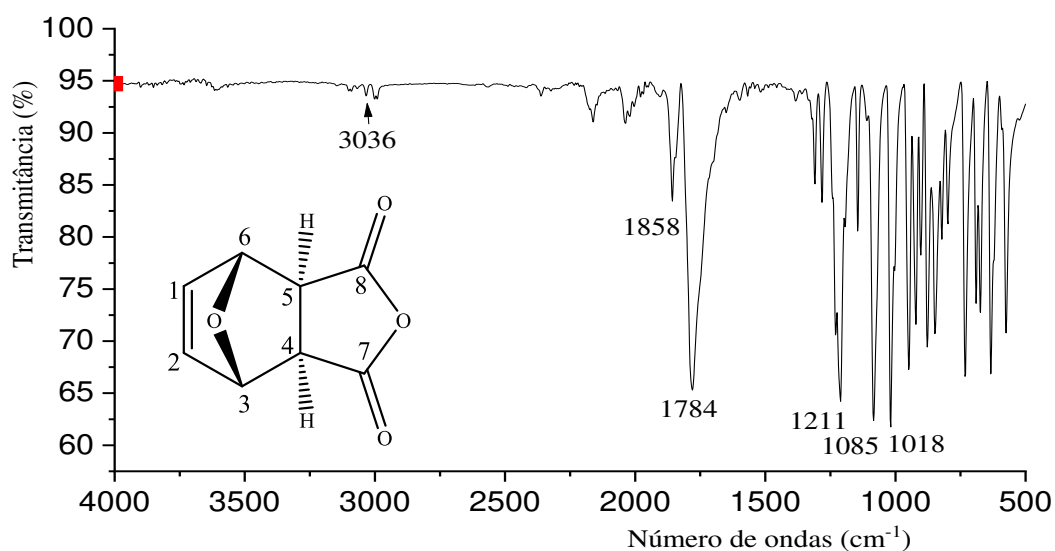


Figura 8. Espectro no infravermelho do aduto *exo* (1) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

Como a molécula possui um plano de simetria os hidrogênios H1/H2, H3/H6 e H4/H5 são quimicamente equivalentes, assim o espectro de RMN de ^1H (Figura 8, página 46) apresenta três sinais (Figura 9, página 50). O sinal em $\delta = 6,50$ ppm ($J = 0,9$ Hz) foi atribuído aos hidrogênios H1/H2 ligados aos carbonos olefínicos. Este sinal é desdobrado em um tripleto devido ao acoplamento 3J com H3/H6. O sinal referente aos hidrogênios H3/H6 ligados ao carbono da ponte com o oxigênio aparecem como um tripleto em $\delta = 5,26$ ppm ($J = 1,0$ Hz) devido ao acoplamento com H1/H2. O simpleto em $\delta = 3,22$ ppm foi atribuído aos hidrogênios H4/H5. Apesar da proximidade com os hidrogênios H3/H6 o acoplamento não é observado devido ao ângulo diedro de 90° entre os hidrogênios H4/H5 e H3/H6.

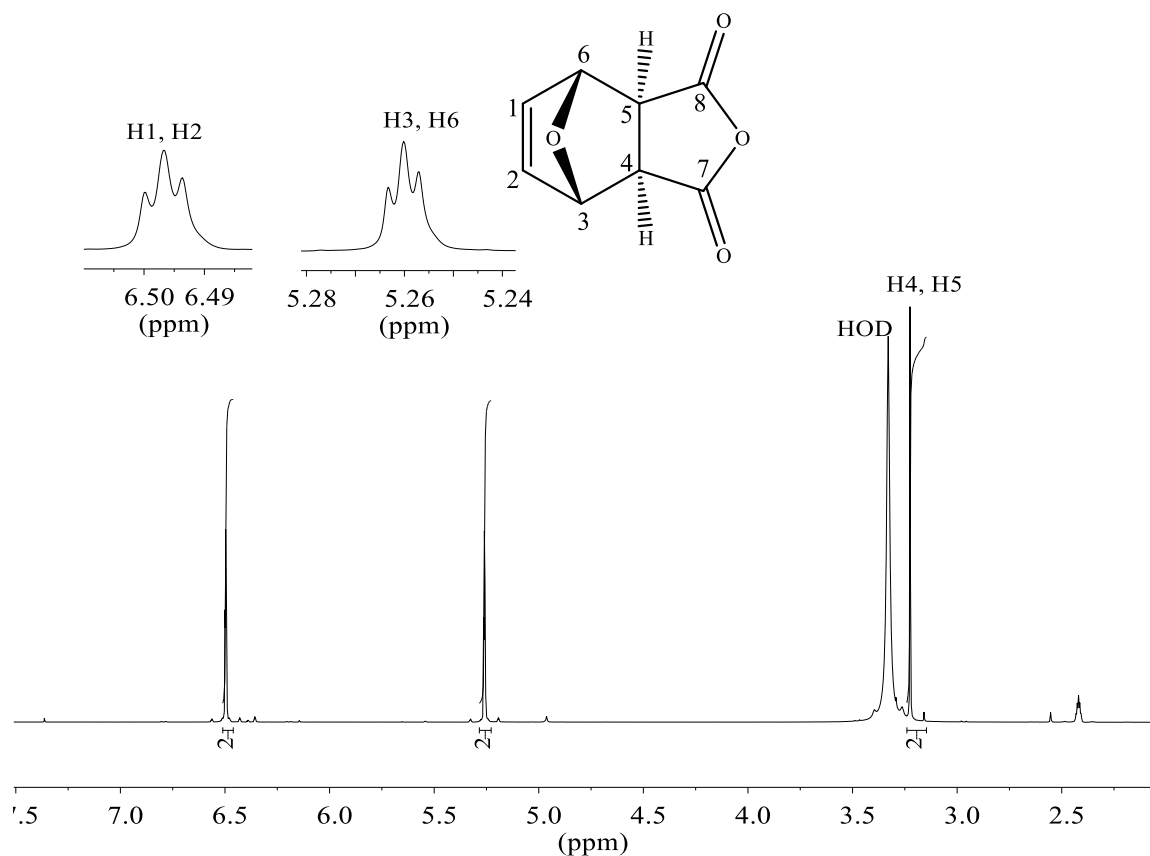


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; DMSO; $\delta_{\text{DMSO}} = 3,3$ ppm) do aduto *exo* (1).

No espectro de RMN de ^{13}C do aduto *exo* (1) (Figura 10, página 51), observou-se os sinais em $\delta = 171,60$ ppm que são atribuídos aos carbonos C7 e C8. Esses sinais são mais desblindados em relação aos outros, devido ao efeito da anisotropia causada pela ligação C=O, o oxigênio é um elemento eletronegativo, relativamente grande e com pares de elétrons não-ligantes o que favorece a desblindagem do sinal. Outro sinal observado em $\delta = 136,90$ ppm, atribuídos aos carbonos C1 e C2, carbonos olefínicos, também estão desblindados e nesse caso se deve a hibridização sp^2 . Os sinais em $\delta = 81,70$ ppm atribuídos aos carbonos C3 e C6 levemente desblindados por influência do oxigênio presente na ponte C-O-C. O último sinal observado em $\delta = 49,20$ foi atribuído aos carbonos C4 e C5. Os sinais comprovam a simetria da molécula.

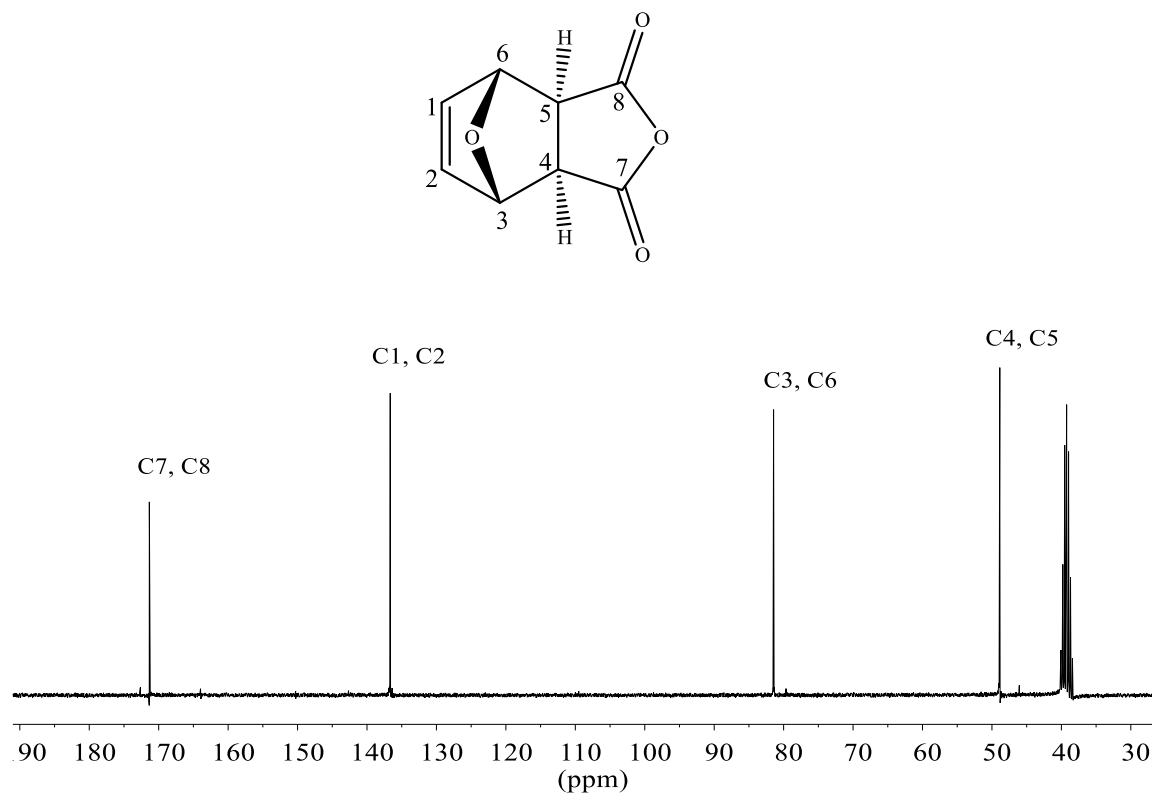
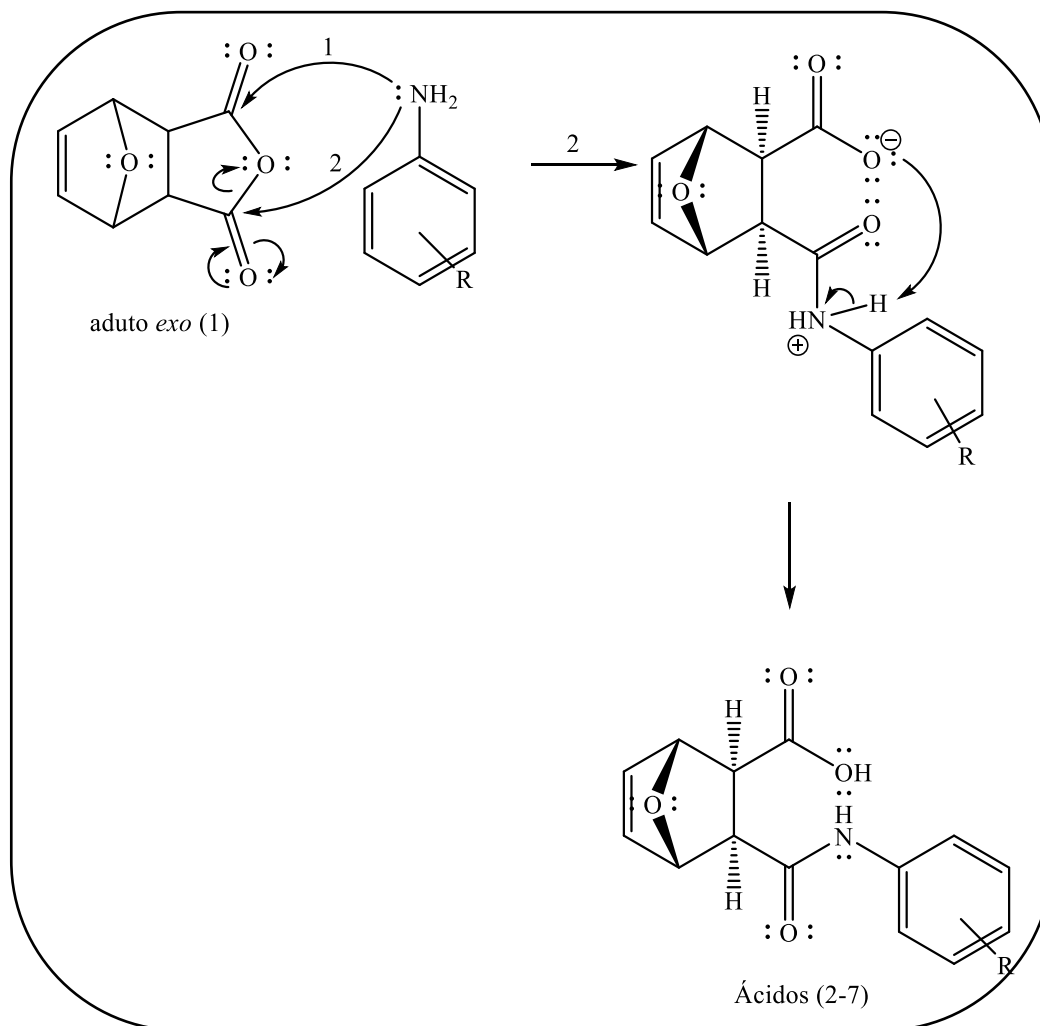


Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do aduto *exo* (1).

3.2 SÍNTESE DOS ÁCIDOS (2-7) ANÁLOGOS DA CANTARIDINA (1)

A reação de formação das amidas foi realizada utilizando diclorometano anidro como solvente da reação. A escolha do solvente anidro se deve pelo anidrido (1) possuir sítios altamente reativos, onde na presença de água pode formar o diácido correspondente, que nesse caso seria um produto indesejável.

A reação que ocorre entre o anidrido (1) e a amina é classificada como uma reação de adição nucleofílica ao carbono carbonílico. O par de elétrons do nucleófilo, o nitrogênio da amina, ataca um dos carbonos eletrofílicos, carbono da carbonila do anidrido (1) formando os ácidos correspondentes com uma das carbonilas sendo ácida e outra contendo a amida. Como o anidrido é simétrico a adição da amina pode ser em qualquer uma das duas carbonilas. O mecanismo geral da reação de formação dos ácidos (2-7) está representado no esquema 9, página 52. Todas as reações foram rápidas, 10 minutos. O produto desejado foi purificado por recristalização utilizando uma mistura de hexano/diclorometano anidro 3:1 (v/v).



Esquema 9. Mecanismo proposto para formação dos ácidos (2-7).

Os ácidos (2-7) diferem apenas em um ligante no anel aromático, ou seja, são compostos muito similares. Por esse motivo, será discutido apenas os dados espectroscópicos (IV, RMN de ^1H e de ^{13}C) do composto (2) que comprovam sua formação. Os espectros no IV, RMN de ^1H e de ^{13}C obtidos para os demais compostos encontram-se em anexos.

3.2.1 ÁCIDO (3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-4-((13-CLOROFENIL)CARBAMOIL)-6A-OXABICICLO [2.2.1] HEPT-1-ENO-5-CARBOXÍLICO (2)

O espectro no Infravermelho do ácido (2) (Figura 11, página 53) possui uma banda em 3308 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N-H da função amida, também é possível observar uma banda em 1544 cm^{-1} referente a deformação angular da ligação N-H. Há presença de uma banda em 3198 cm^{-1} que é atribuída ao estiramento da ligação O-H do ácido carboxílico. Observa-se também duas bandas referentes ao estiramento da ligação C=O, uma banda em 1725 cm^{-1} característica de ácido carboxílico e outra em 1665 cm^{-1} característica da amida. A ligação C=O do ácido carboxílico absorve em comprimento de onda maior que a carbonila da amida,

pois o efeito doador de elétrons do nitrogênio é mais efetivo que o efeito indutivo retirador de elétrons, tornando a ligação C=O da amida mais fraca e consequentemente absorve em menor comprimento de onda. Observa-se também em 1610 cm^{-1} e 1494 cm^{-1} , bandas referentes ao estiramento da ligação C=C de aromáticos.

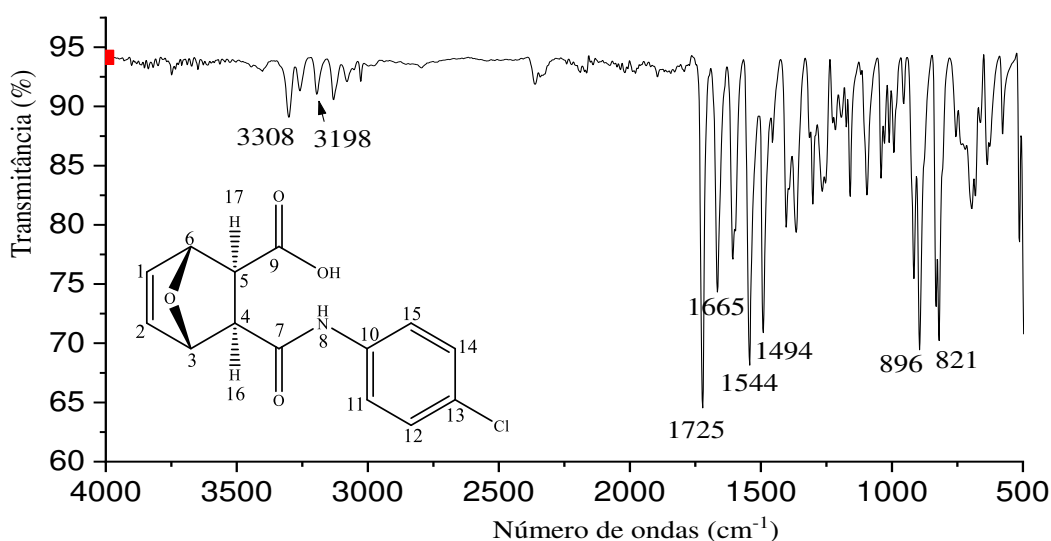


Figura 11. Espectro no infravermelho do composto (2) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

Na análise do espectro de RMN de ^1H do composto (2) (Figura 12, página 54) observa-se um sinal em $\delta = 9,86$ ppm atribuído ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. Esse sinal é observado como um simpleto em uma região mais desblindada devido ao efeito de ressonância entre o par de elétrons não compartilhados do nitrogênio e o grupo C=O. Outros sinais observados, um em $\delta = 7,47-7,59$ ppm atribuído aos hidrogênios H11 e H15 e outro em $\delta = 7,21-7,38$ ppm atribuído aos hidrogênios H12 e H14, são desdobrados em multipletos cada. Esses sinais são observados nessa região, pois os núcleos dos hidrogênios são protegidos pelo grande campo anisotrópico gerado pelos elétrons π do anel aromático, deixando esses sinais mais desblindados. Esses sinais também apresentam uma distorção, conhecida como efeito telhado, devido ao acoplamento dos hidrogênios e a proximidade dos deslocamentos químicos. O sinal em $\delta = 6,32-6,52$ ppm foi atribuído aos hidrogênios H1 e H2 ligados aos carbonos olefínicos, desdobrados como um multiplete. O sinal em $\delta = 5,08-5,10$ ppm foi atribuído ao hidrogênio H3, como um multiplete. Já o sinal em $\delta = 4,99-5,01$ ppm foi atribuído ao hidrogênio H6, desdobrado em um multiplete.

Outros sinais observados, um em $\delta = 2,76$ ppm ($J = 9,2$ Hz) atribuído ao hidrogênio H16 e outro em $\delta = 2,65$ ppm ($J = 9,1$ Hz) atribuído ao hidrogênio H17. Esses sinais aparecem como dupletos distorcidos, devido ao acoplamento desses hidrogênios e à proximidade dos deslocamentos químicos desses sinais.

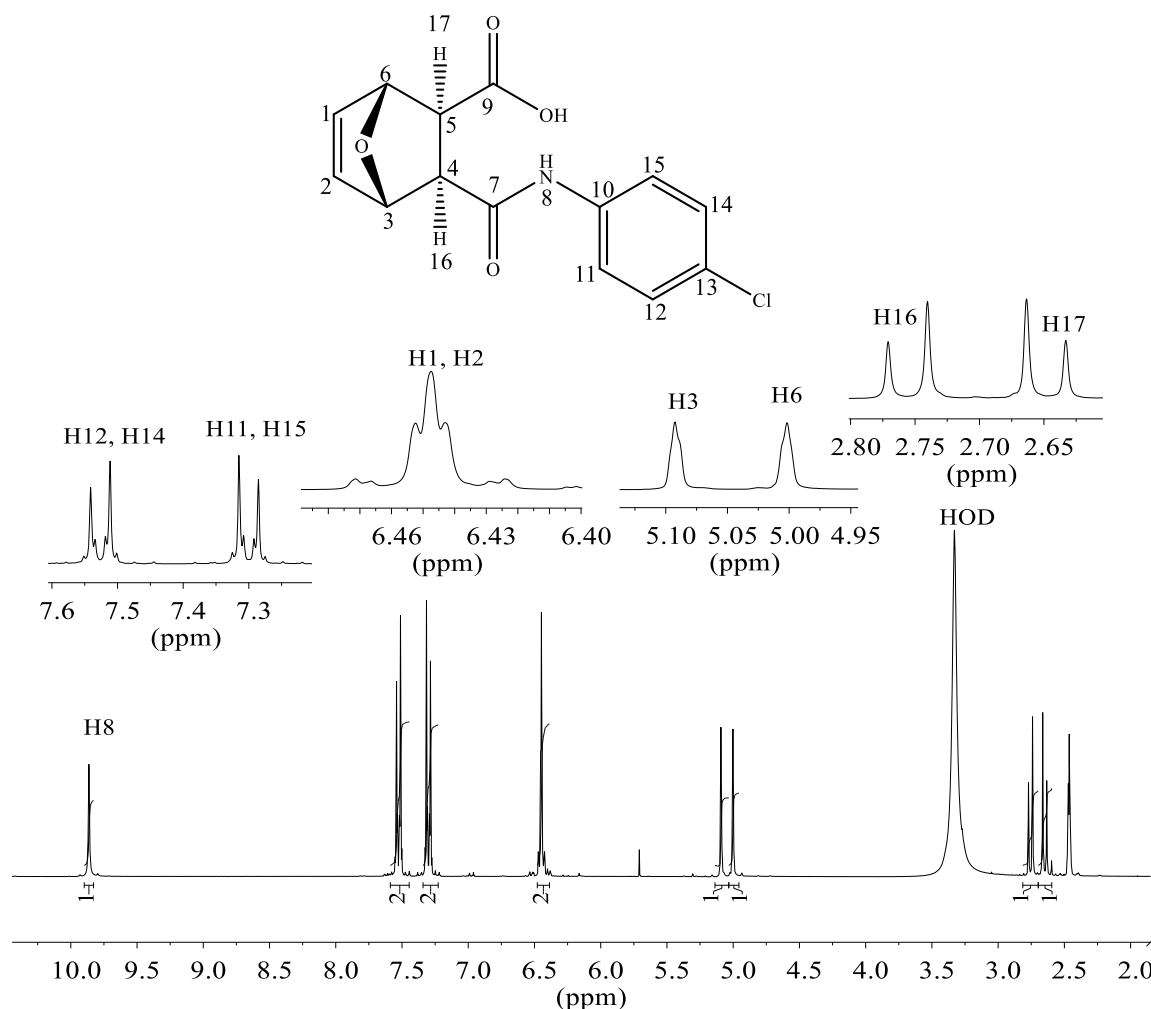


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (2).

Ao analisar o espectro de RMN de ^{13}C do composto (2) (Figura 13, página 55) observa-se os sinais em $\delta = 172,65$ ppm e $\delta = 169,77$ ppm atribuídos aos carbonos do ácido carboxílico (C9) e da amida (C7), respectivamente. Esses sinais são mais desblindados devido a presença dos átomos de oxigênio e nitrogênio que são eletronegativos e possuem pares de elétrons não-ligantes, exercendo um efeito de blindagem sobre os núcleos desses carbonos. Observa-se um sinal em $\delta = 138,24$ ppm atribuído ao carbono C10, ligado ao átomo de nitrogênio que também se encontra em uma região mais desblindada. Os sinais em $\delta = 137,03$ ppm e $\delta = 136,64$ ppm foram atribuídos aos carbonos olefínicos C2 e C1, respectivamente. Observa-se o sinal em $\delta =$

128,54 ppm atribuídos aos carbonos do anel aromático C12 e C14. Outro sinal observado em $\delta= 126,55$ atribuído ao carbono C13. O sinal em $\delta= 120,72$ ppm foram atribuídos aos carbonos C11 e C15, também carbonos do anel aromático. Esses carbonos se encontram nessa região mais desblindada devido ao maior caráter s da hibridização sp^2 . Os sinais em $\delta= 80,43$ ppm e em $\delta= 79,15$ ppm foram atribuídos aos carbonos C6 e C3, respectivamente, ligados ao átomo de oxigênio. Os sinais em $\delta= 47,46$ ppm e em $\delta= 46,86$ ppm foram atribuídos aos carbonos C4 e C5, respectivamente.

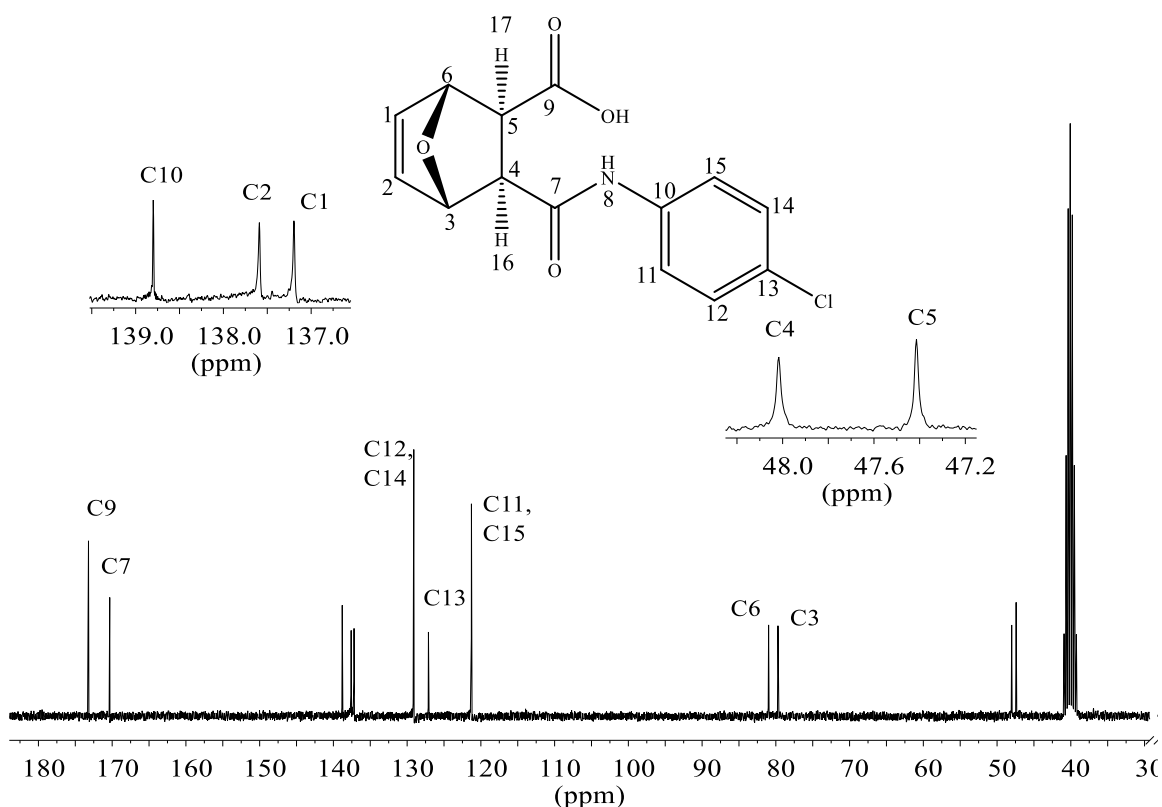
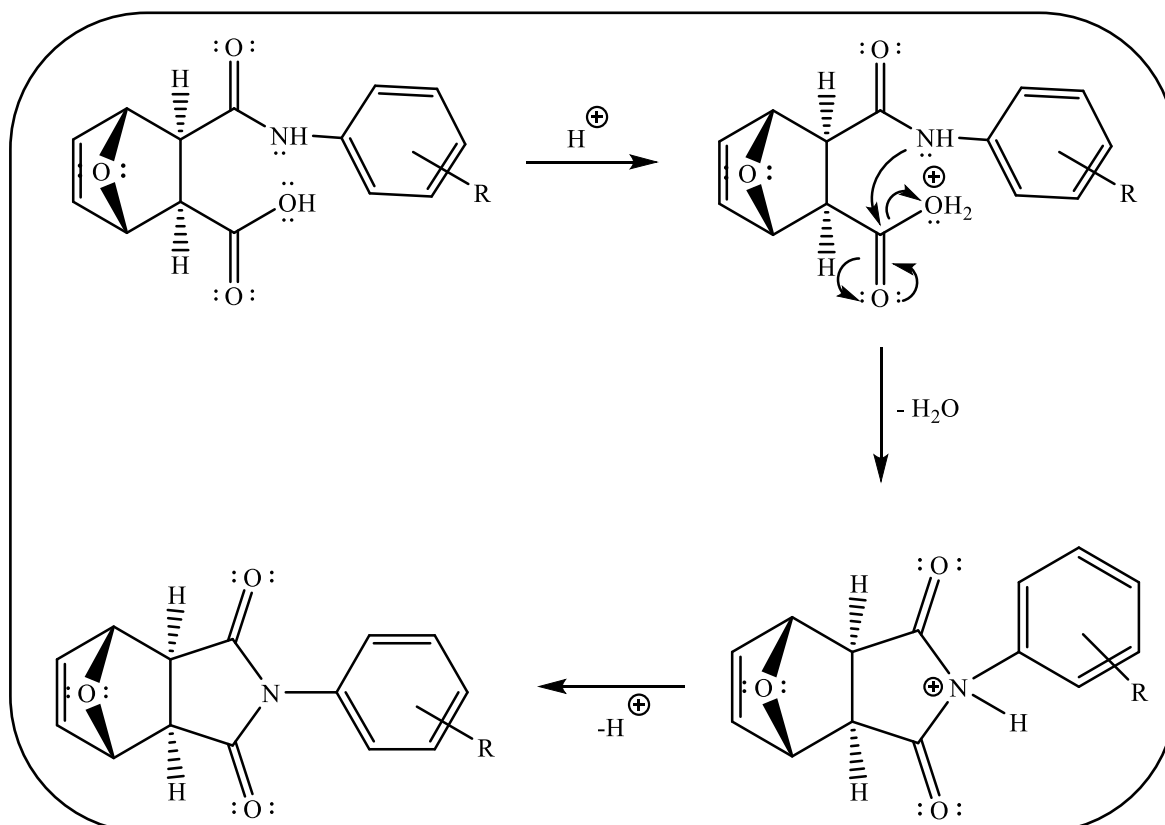


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40$ ppm) do composto (2).

3.3 SÍNTESE DAS IMIDAS (8-13) ANÁLOGAS DA CANTARIDINA (1)

Os ácidos (2-7) sintetizados anteriormente foram submetidos a reação de ciclização, seguida de eliminação de água. Foi utilizado metanol na presença de ácido sulfúrico como agente desidratante. Assim foram sintetizadas as imidas (8-13) com bons rendimentos. O mecanismo geral de formação das imidas (8-13) está representado no esquema 10, página 56.



Esquema 10. Mecanismo proposto para formação das imidas (8-13).

As imidas (8-13) diferem apenas em um ligante no anel aromático, ou seja, são compostos muito similares. Por esse motivo, será discutido apenas os dados espectroscópicos (IV, RMN de ^1H e ^{13}C) do composto (8) que comprovam sua formação. Os espectros no IV, RMN de ^1H e ^{13}C obtidos para os demais compostos encontram-se nos anexos.

3.3.1 (3*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-7*A*-(12-CLOROFENIL)-3,4,5,6-TETRA-HIDRO-1*H*-3,6-EPOXIISOINDOL-7,8(2*H*)-DIONA (8)

Ao comparar o espectro no Infravermelho do composto (1) (Figura 8, página 49) com o espectro do composto (8) (Figura 14, página 57) verifica-se a presença de duas bandas referentes ao estiramento assimétrico e simétrico da ligação C=O das carbonilas do anidrido. Uma banda em 1776 cm^{-1} e a outra em 1702 cm^{-1} , sendo a segunda banda mais intensa. Isso comprova a simetria dos compostos. Além dessas bandas, verifica-se também uma banda em 1181 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-O da função éter. Outras bandas observadas em 1486 cm^{-1} e outra em 1375 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação C=C de aromáticos. E ao comparar com o espectro no Infravermelho do composto (2) verifica-se o desaparecimento de uma banda larga em 3198 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação O-H do ácido carboxílico. Também não é possível observar a banda em 1544 cm^{-1} referente a deformação angular da ligação N-H de amidas.

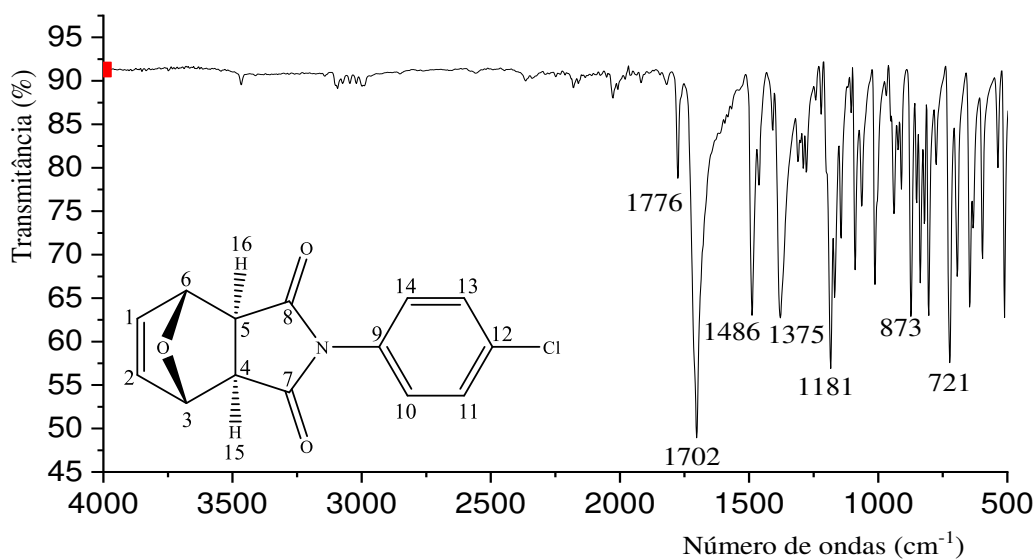


Figura 14. Espectro no infravermelho do composto (8) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

Analisando o espectro de RMN de ^1H (Figura 15, página 58) observa-se os sinais atribuídos aos hidrogênios ligados aos carbonos do anel aromático, um sinal em $\delta = 7,34\text{-}7,50$ ppm integrado para dois hidrogênios, H11 e H13, e outro sinal em $\delta = 7,17\text{-}7,31$ ppm integrado para os outros dois hidrogênios, H10 e H14. Sinais desdobrados em multipletos distorcidos. Esses sinais são observados nessa região, pois os núcleos dos hidrogênios são protegidos pelo grande campo anisotrópico gerado pelos elétrons π do anel aromático, deixando esses sinais mais desblindados. Esses sinais também apresentam uma distorção, conhecida como efeito telhado, devido ao acoplamento dos hidrogênios e a proximidade dos deslocamentos químicos. Outro sinal observado em $\delta = 6,56$ ppm ($J = 1,0$ Hz) integrado para dois hidrogênios, H1 e H2, referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos olefínicos. Este sinal é desdobrado em um tripleto devido ao acoplamento 3J com H3 e H6. O sinal referente aos hidrogênios H3 e H6 ligados ao carbono da ponte com o oxigênio aparecem como um tripleto em $\delta = 5,38$ ppm ($J = 1,0$ Hz) devido ao acoplamento com H1 e H2. O simpleto em $\delta = 3,00$ ppm atribuído aos hidrogênios H15 e H16 é devido ao ângulo diedro de 90° entre esses hidrogênios e os hidrogênios H3 e H6.

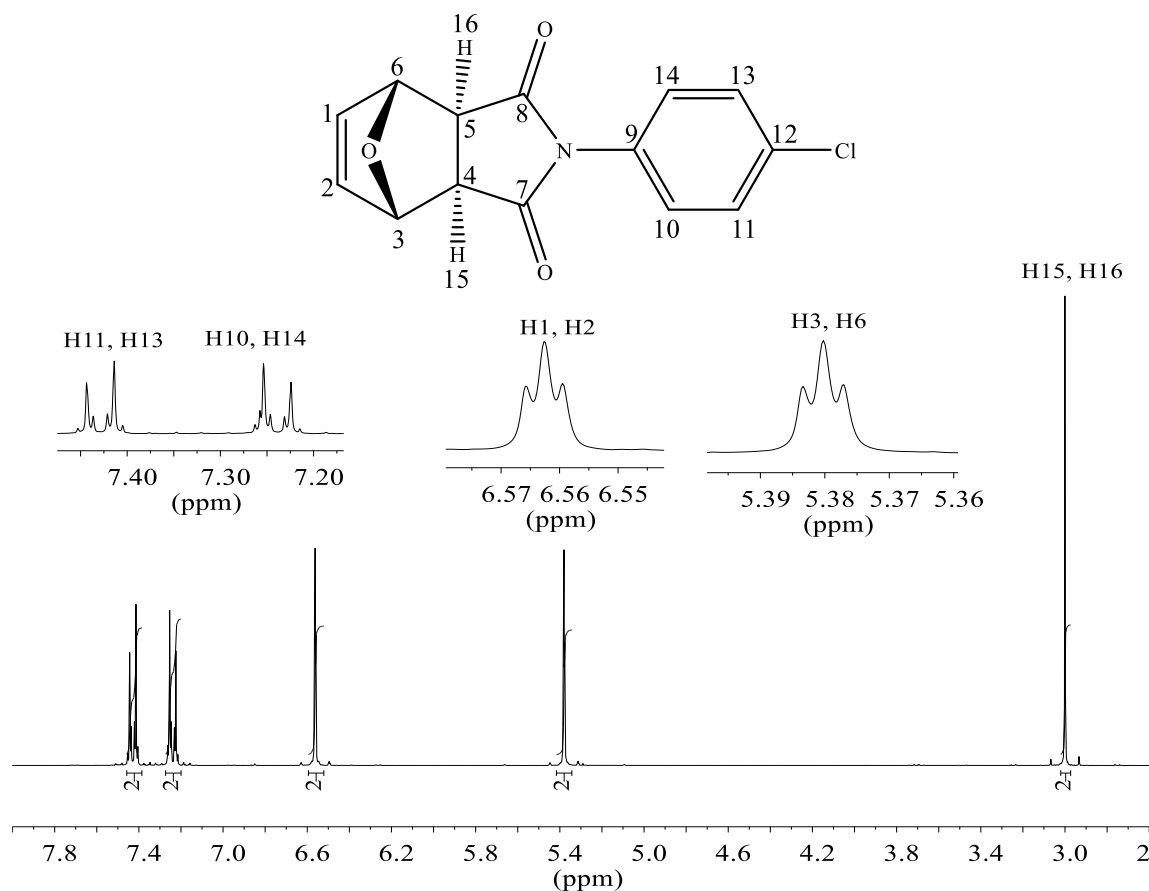


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,26$ ppm) do composto (8).

Na análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 16, página 59) observa-se um sinal em $\delta=175,20$ ppm atribuídos aos carbonos das carbonilas C7 e C8. Esses sinais encontram-se mais desblindados devido a maior eletronegatividade do oxigênio tornando o carbono da ligação $\text{C}=\text{O}$ mais desblindado. Os sinais dos carbonos olefínicos C1 e C2 são observados em δ 136,85. Os sinais em $\delta= 134,71$ ppm, $\delta= 130,28$ ppm, $\delta=129,48$ ppm e $\delta= 127,93$ ppm são atribuídos aos carbonos do anel aromático: C12, C9, C11/C13, C10/C14, respectivamente. Esses sinais são desblindados devido ao maior caráter s da hibridização sp^2 desses carbonos. O sinal em $\delta= 81,57$ ppm foi atribuído aos carbonos ligados ao oxigênio da ponte, C3 e C6. O sinal em $\delta= 47,68$ ppm foi atribuído aos carbonos C4 e C5.

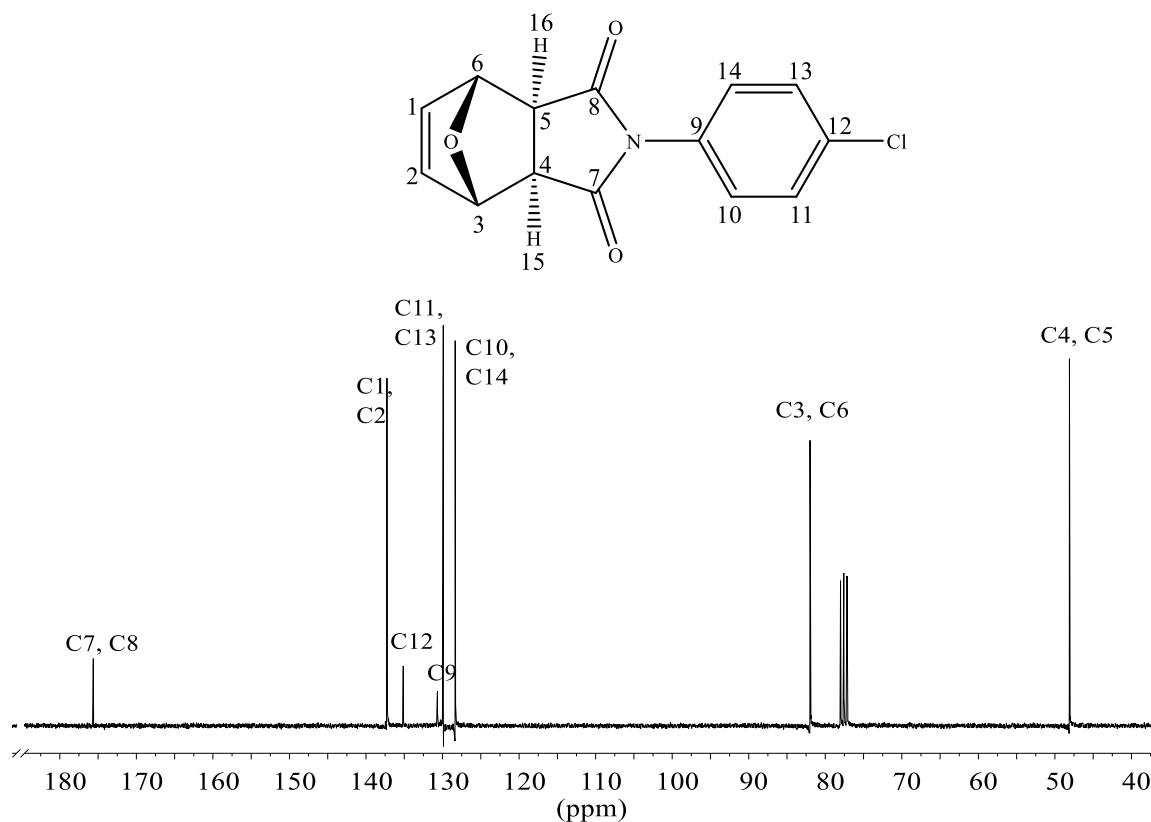
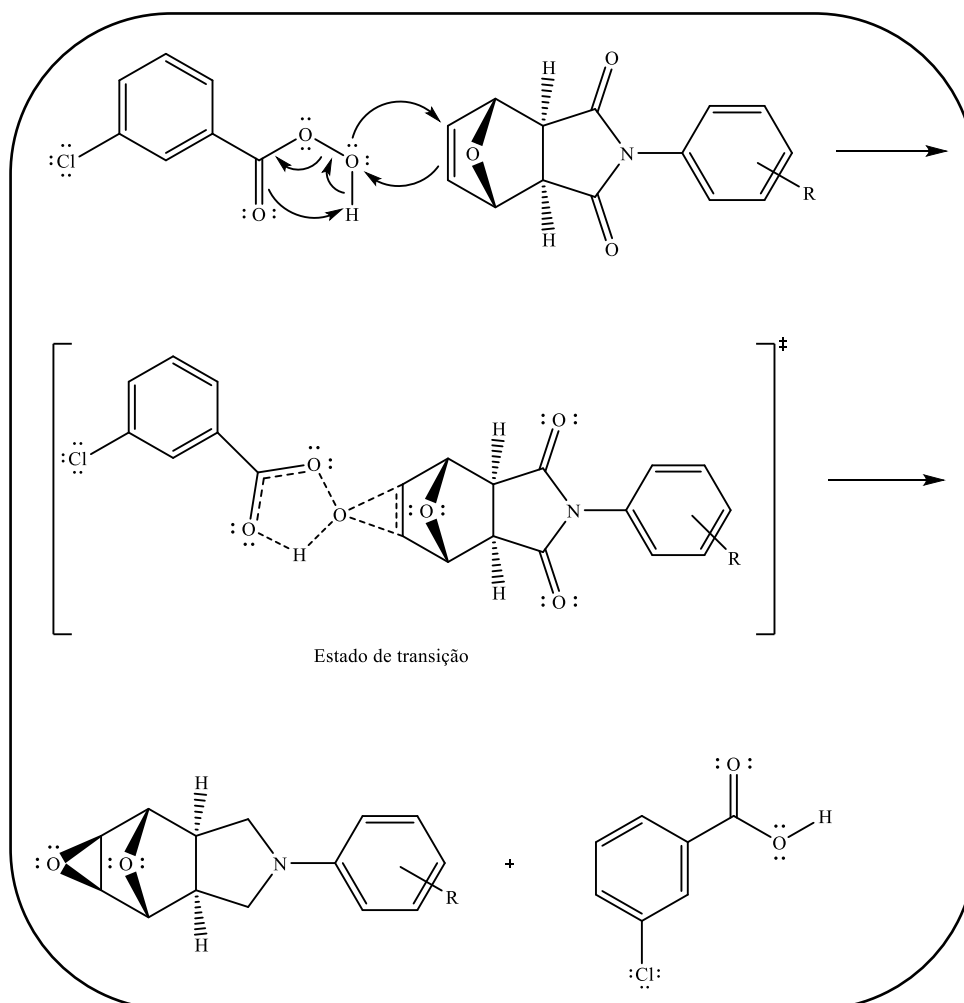


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (8).

3.4 SÍNTESE DOS EPÓXIDOS (14-19) ANÁLOGOS DA CANTARIDINA (1)

O reagente mais utilizado em reações de epoxidação é o *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA 77 %). O *m*-CPBA possui um átomo de oxigênio extra entre o grupo carbonil e seu hidrogênio ácido. A ligação O-O se torna fraca favorecendo esse ataque eletrofílico. A ligação π do alqueno, nucleófilo, interage com o oxigênio eletrofílico do peróxido. O ataque do peróxido ocorre sobre a face com menor impedimento estérico, formando duas novas ligações C-O. A reação é, portanto, estereoespecífica (CLAYDEN et al., 2001). O mecanismo geral de formação dos epóxidos (14-19) está representado no esquema 11, página 60.



Esquema 11. Mecanismo proposto para formação dos epóxidos (14-19).

Os epóxidos (14-19) diferem apenas em um ligante no anel aromático, ou seja, são compostos muito similares. Por esse motivo, será discutido apenas os dados espectroscópicos (IV, RMN de ^1H e ^{13}C) do composto (14) que comprovam sua formação. Os espectros no IV, RMN de ^1H e ^{13}C obtidos para os demais compostos encontram-se nos anexos.

3.4.1 (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-7*A*-(12-CLOROFENIL)HEXA-HIDRO-3*H*-3,6-EPOXIOXIRENO [3,7-*F*] ISOINDOL-7,8(4*H*) -DIONA (14)

Ao comparar o espectro no Infravermelho da imida (8) (Figura 14, página 57) com o espectro no Infravermelho do epóxido (14) (Figura 17, página 61), observa-se que diferem apenas na intensidade da banda em 1185 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação C-O. No composto (14) há duas ligações C-O presentes em sua estrutura, intensificando o sinal no espectro. Observa-se a presença de duas bandas referentes ao estiramento assimétrico e simétrico da ligação C=O das carbonilas da imida. Uma banda em 1776 cm^{-1} e a outra em 1706 cm^{-1} , sendo a segunda banda mais intensa. Além dessas bandas, observa-se também uma banda em 1490 cm^{-1} e outra em 1375 cm^{-1} referentes ao estiramento da ligação C=C de aromáticos.

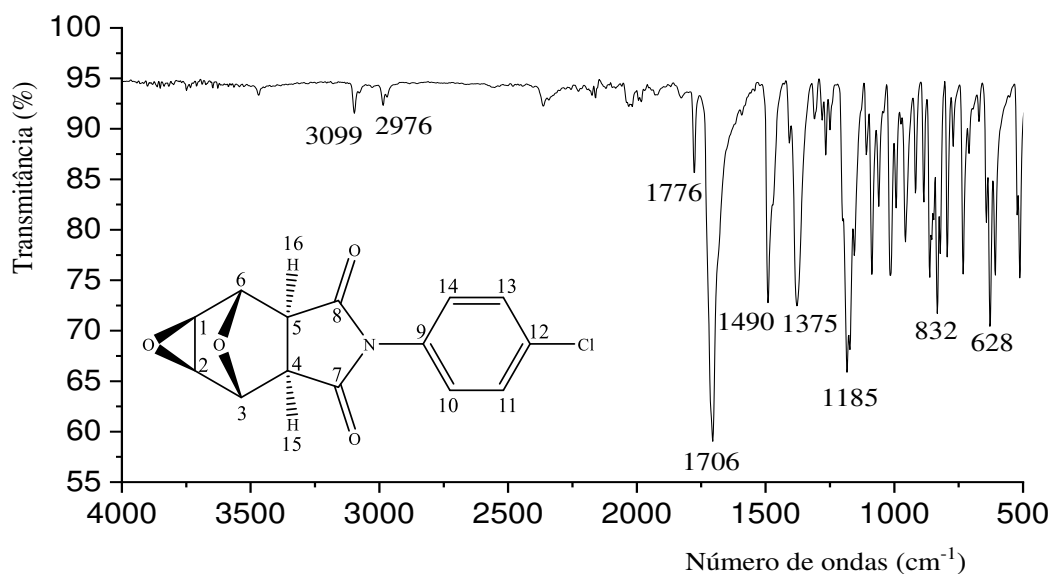


Figura 17. Espectro no infravermelho do composto (14) obtido por espectrofotômetro FT-IR VARIAN 660 – ATR.

Analisando o espectro de RMN de ¹H (Figura 18, página 62) observa-se os sinais atribuídos aos hidrogênios ligados aos carbonos do anel aromático, um sinal em $\delta = 7,32-7,51$ ppm integrado para dois hidrogênios, H11 e H13, e outro sinal em $\delta = 7,04-7,20$ ppm integrado para os outros dois hidrogênios, H10 e H14. Sinais desdobrados em multipletos distorcidos. Esses sinais são observados nessa região, pois os dois hidrogênios são desprotegidos pela anisotropia gerada pelos elétrons π do anel aromático, deixando esses sinais mais desblindados. Esses sinais também apresentam uma distorção, conhecida como efeito telhado, devido ao acoplamento dos hidrogênios e a proximidade dos deslocamentos químicos. A molécula apresenta simetria, por esse motivo todos os sinais são integrados para dois hidrogênios. São observados três sinais desdobrados em simpletos: em $\delta = 4,68$ ppm atribuído aos hidrogênios H3/H6, em $\delta = 3,65$ ppm atribuído aos hidrogênios H1/H2 e em $\delta = 3,24$ ppm atribuídos aos hidrogênios H15/H16. Esses sinais em simpleto é devido ao ângulo diedro de 90° entre os hidrogênios H1/H2 e H3/H6 e os hidrogênios H3/H6 e H15/16, portanto não se observa acoplamento entre eles.

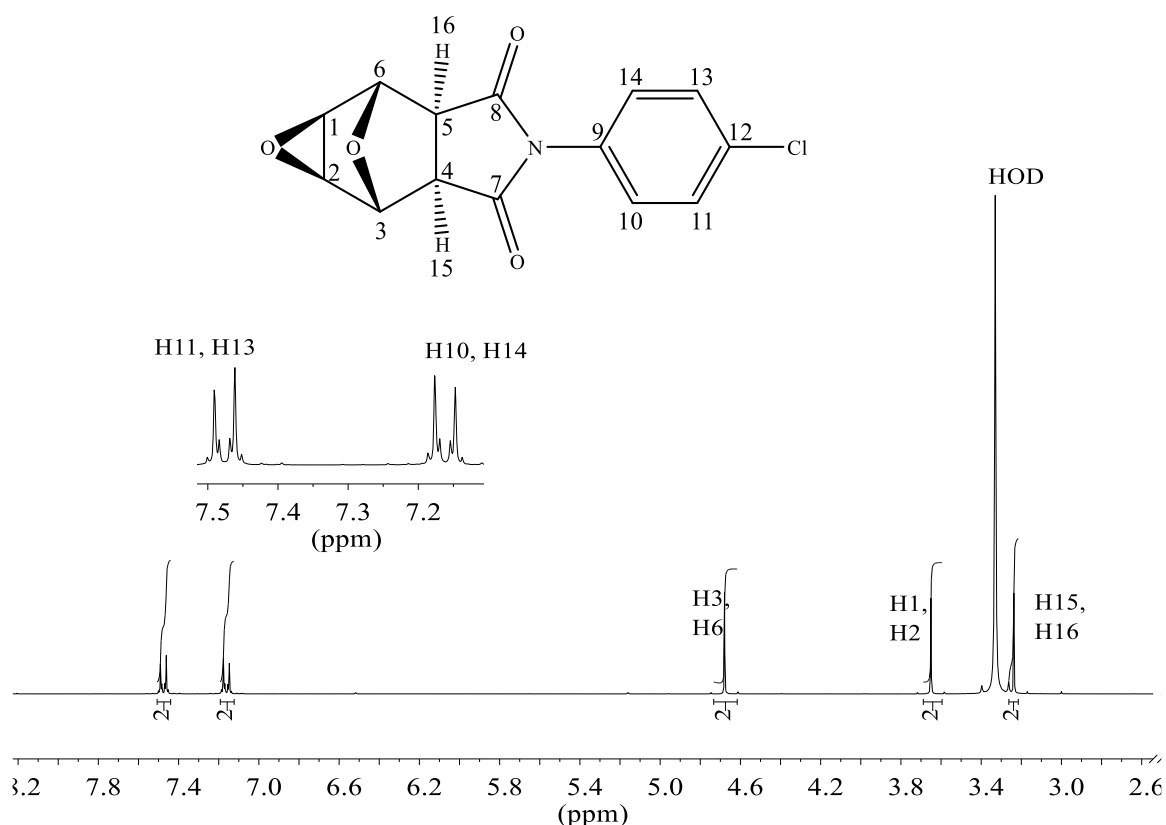


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (14).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 19, página 63) observa-se um sinal em $\delta = 175,40$ ppm atribuído aos carbonos das carbonilas, C7 e C8. Os sinais em $\delta = 133,08$ ppm, $\delta = 130,94$ ppm, $\delta = 129,17$ ppm e $\delta = 128,68$ ppm são atribuídos aos carbonos do anel aromático, C12, C9, C11/C13 e C10/C14, respectivamente. Esses sinais são encontrados nessa região devido ao maior caráter s do carbono hidridizado em sp^2 . O sinal observado em $\delta = 76,61$ ppm foi atribuído aos carbonos C3 e C6, ligados ao átomo de oxigênio da ponte. O sinal em $\delta = 49,35$ ppm foi atribuído aos carbonos ligados ao epóxido, C1 e C2. Outro sinal em $\delta = 48,01$ ppm foi atribuído aos carbonos C4 e C5.

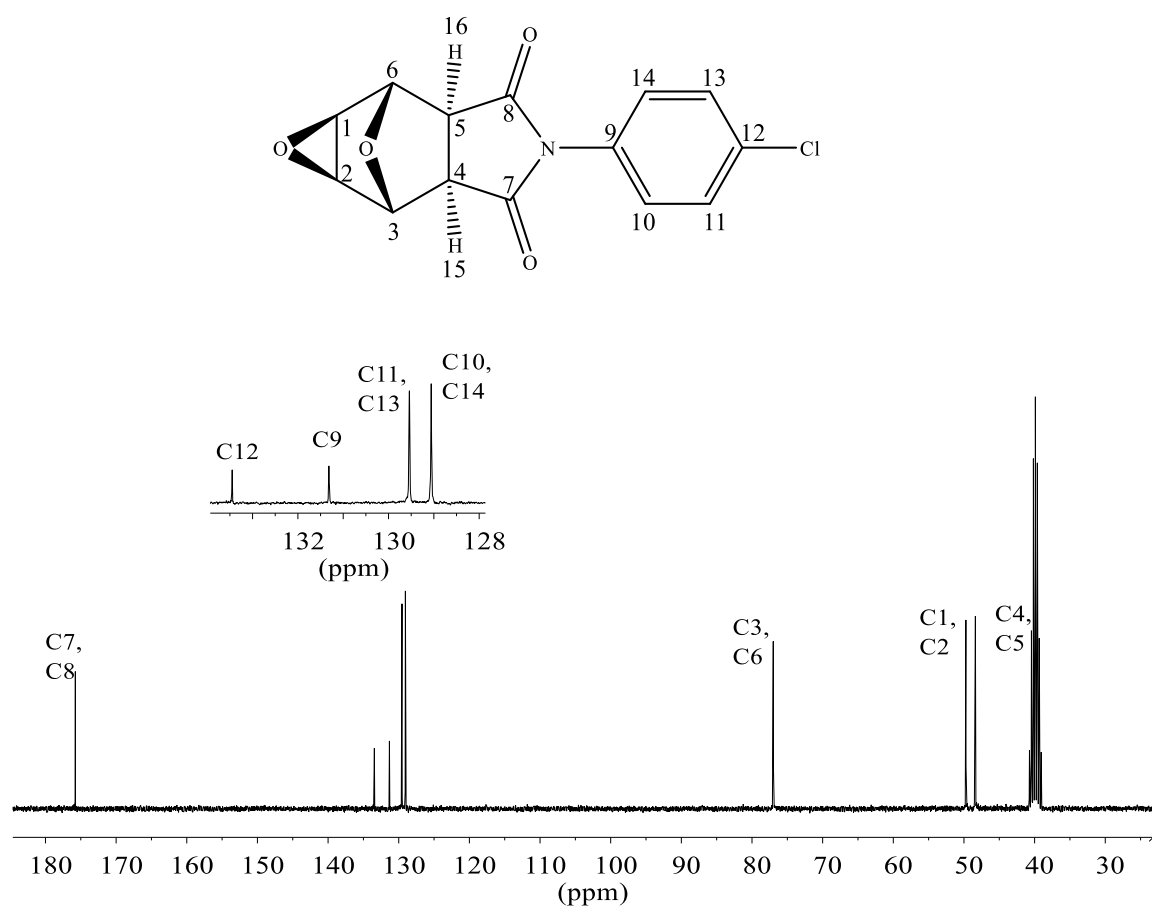


Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (14).

4 CONCLUSÃO

Todas as reações foram realizadas utilizando rotas sintéticas simples, rápidas e com bons rendimentos. O composto de partida (1) foi sintetizado através de uma reação de Diels-Alder entre o anidrido maleico e o furano, com rendimento de 91 %. Em seguida foram sintetizados os ácidos (2-7), através de reações de adição nucleofílica, com rendimentos entre 92 a 99 %. As imidas (8-13) foram sintetizadas a partir de reações de ciclização, seguida de desidratação intramolecular, obtendo rendimentos entre 60 a 86 %. As imidas foram submetidas a reações de epoxidação com o ácido *meta*-cloroperbenzóico (77%) obtendo os epóxidos (14-19) com rendimentos entre 62 a 98 %. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono 13 (RMN de ^{13}C) e temperatura de fusão. Destaca-se os compostos (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*S*) -7a-(12-bromofenil) hexa-hidro-3H-3,6-epoxioxireno [3,7-F] isoindol-7,8(4H)-diona (15) e (1*S*, 2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*S*, 6*S*) -7a-(12-metoxifenil) hexa-hidro-3H-3,6-epoxioxireno [2,3-F] isoindol-7,8 (4H)-diona (19) por serem inéditos.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE ANÁLOGOS DA CANTARIDINA

5 INTRODUÇÃO

A produtividade das safras cultivadas para consumo humano está em risco devido a ameaças bióticas como insetos, fungos, vírus, bactérias e plantas daninhas. As plantas daninhas, em especial, impactam de maneira mais significativa na perda de produtividade em todo o mundo, pois elas competem por recursos como luz, água, espaço e nutrientes. Além desses fatores, as plantas daninhas produzem toxinas que podem interferir no desenvolvimento normal da cultura. Elas são mais resistentes e tolerantes a estressores bióticos e abióticos (ESPOSITO et al., 2021). Estima-se que a perda potencial global total devido a pragas variou entre 50 % na cultura de trigo a 80 % na cultura de algodão (OERKE, 2006). Dentre esses fatos, o manejo das plantas daninhas é de extrema necessidade para reduzir as perdas econômicas na produção agrícola (GHARDE et al., 2018).

O manejo das plantas daninhas mais utilizado e eficaz, atualmente, é o uso de herbicidas. Herbicidas sintéticos são controles químicos que, em concentrações convenientes têm a finalidade de inibir o desenvolvimento ou até provocar a morte das plantas daninhas. Porém, seu uso indiscriminado causa poluição ambiental, acúmulo de resíduos prejudiciais no solo e recursos hídricos e evolução da resistência a herbicidas (BUNSANGIAM et al., 2021).

Devido a característica de resistência das plantas daninhas, surge a necessidade do uso rotativo de herbicidas de acordo com seus modos de ação e a descoberta de novas moléculas fitotóxicas. A fonte valiosa para descoberta de novas moléculas com diferentes modos de ação são os produtos naturais. Pesquisas sistemáticas resultam na descoberta de novas moléculas com função herbicida, mais seletivas e menos nocivas ao ser humano e ao meio ambiente (ORŠOLIĆ et al., 2021).

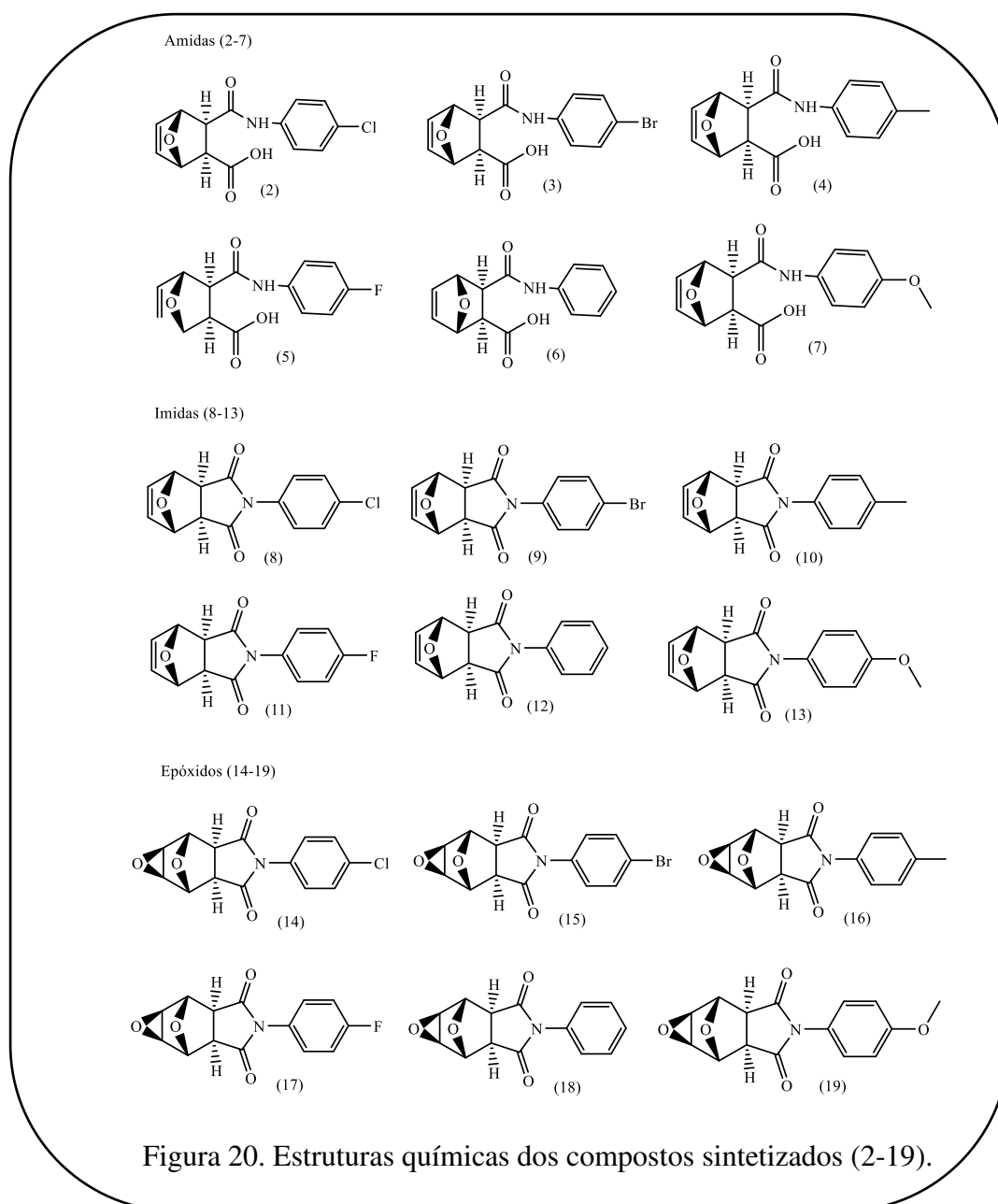
Nesse capítulo, o objetivo foi avaliar a atividade biológica dos compostos sintetizados (2-19) frente as plântulas de cebola (*Allium cepa*) e de alface (*Lactuca sativa*).

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 BIOENSAIO COM SEMENTES

Com o objetivo de avaliar a atividade herbicida dos compostos sintetizados (2-19) (Figura 20, página 66), foram realizados experimentos no Departamento de Química da UFV. Analisando os efeitos das substâncias sobre o crescimento das plântulas de cebola (*Allium cepa*) e alface (*Lactuca sativa*). Todas as sementes utilizadas foram obtidas comercialmente. As

sementes de cebola, lote: 069303, e as sementes de alface, lote 069299, foram obtidas do fabricante Agristar do Brasil Ltda com 85 % de germinação e 99 % de pureza.



6.2 PREPARO DAS SOLUÇÕES

As soluções estoque (1000 μM) para cada substância testada foram preparadas em solução aquosa de DMSO 0,3 % v/v (SIGMA ALDRICH). A massa de cada composto foi calculada para o preparo de 200 mL de cada solução estoque (1000 μM), sendo 75 mL utilizados para o teste de maior concentração e o restante usado na diluição para obtenção das outras concentrações (500 μM , 250 μM , 125 μM , 50 μM).

Os cálculos das massas pesadas para preparar as soluções estoque de 1000 μM foram realizados de acordo com a equação (1):

$$C = \frac{m}{MM \cdot V}$$

$$m = C \cdot MM \cdot V \quad (1)$$

Onde C é a concentração da solução em mol L^{-1} , MM é a massa molar do composto em g mol^{-1} e V é o volume da solução em L.

As demais soluções com concentrações de 500 μM , 250 μM , 125 μM , 50 μM foram preparadas a partir da diluição das soluções estoques de 1000 μM utilizando a equação (2):

$$C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot V_2 \quad (2)$$

Onde C_1 é a concentração da solução 1 em g mol^{-1} , V_1 é o volume da solução 1 em L, C_2 é a concentração da solução 2 em g mol^{-1} e V_2 é o volume da solução 2 em L.

A massa calculada para cada substância testada é mostrada na tabela abaixo.

Tabela 4. Massa molar e massas utilizadas para o preparo das soluções estoque de 1000 μM das substâncias testadas.

Substâncias	Massa Molar ($\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$)	Massa (g)
2	293,70	0,0587
3	338,16	0,0676
4	273,29	0,0547
5	277,25	0,0555
6	259,26	0,0519
7	289,29	0,0579
8	275,69	0,0551
9	320,14	0,0640
10	255,27	0,0511
11	259,24	0,0518
12	241,25	0,0483
13	271,27	0,0542

14	291,69	0,0583
15	336,14	0,0672
16	271,27	0,0543
17	275,24	0,0550
18	257,25	0,0515
19	287,27	0,0575

6.3 PREPARO DO BIOENSAIO COM SEMENTES

O experimento foi realizado em placas de Petri de 90 mm de diâmetro contendo papel de germinação e 20 sementes de cada cultura por placa. Em seguida adicionou-se 5,0 mL das soluções preparadas em cada placa de Petri. Posteriormente, as mesmas foram identificadas, vedadas com plástico filme e colocadas em câmara de germinação (B.O.D.) a 25 °C, na ausência de luz por 5 dias. Decorrido esse período, as placas foram retiradas do B.O.D. e armazenadas a -10 °C durante 24 horas para cessar o crescimento. O congelamento favorece o manuseio dessas plântulas. Após 24 horas, as plântulas foram descongeladas e esticadas em cima de uma placa de emborrachado de fundo preto (Figura 21, página 69) e fotografadas. O comprimento das plântulas foi medido através do programa *ImageJ*.



Figura 21. Foto das plântulas de alface obtidas para o composto (2) na concentração 50 μM .

Como controle positivo utilizou-se o herbicida comercial DUAL GOLD comercializado pela empresa Syngenta®, adicionando soluções aquosas com as mesmas concentrações utilizadas no bioensaio citado acima, 1000 μM , 500 μM , 250 μM , 125 μM e 50 μM e testado sobre as mesmas culturas. Os valores obtidos para o crescimento das plântulas foram comparados com o controle negativo que continha somente a solução com dimetilsulfóxido (0,3 % v/v). O nível de atividade foi expresso em porcentagem de inibição de acordo com a equação (3):

$$\%_{\text{inibição}} = \left(\frac{\bar{x}P - \bar{x}C}{\bar{x}C} \right) \cdot 100\% \quad (3)$$

Onde $\bar{x}P$ é o valor médio do crescimento da plântula e $\bar{x}C$ é o valor médio do crescimento do controle. Os valores positivos indicam estímulo ao crescimento e os valores negativos indicam inibição.

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos sintetizados (2-19), descritos no capítulo 1, tiveram sua atividade fitotóxica avaliada de forma seletiva por terem sido utilizadas cultura monocotiledônea (cebola)

e cultura dicotiledônea (alface). Essas culturas apresentam resposta, mesmo em baixas concentrações dos princípios ativos, a curto prazo. Sementes de culturas comerciais são geneticamente homogêneas, germinando de forma uniforme.

Os resultados do bioensaio foram apresentados em gráficos de barras, com seus respectivos valores de desvio padrão. Os valores dos efeitos das substâncias (2-19) sobre o desenvolvimento das plântulas em relação ao controle positivo, Dual Gold, foram disponibilizados em tabelas. Sendo os valores positivos referentes ao estímulo ao crescimento dessas plântulas e os valores negativos referentes a inibição do crescimento.

7.1 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DOS COMPOSTOS (2-19) SOBRE O CRESCIMENTO DAS PLÂNTULAS DE CEBOLA (*ALLIUM CEPA*)

Analisando os resultados apresentados no gráfico (Figura 22, página 71) e na Tabela 5, página 72 pode-se afirmar que todas as substâncias (2-19) influenciaram no crescimento das plântulas de cebola. A maioria das substâncias inibiram o crescimento dessas plântulas, destacando as substâncias 2, 6, 11, 15 e 19 com atividade significativa de inibição. Sendo as substâncias 2 e 6 na concentração de 1000 μM . As substâncias 11 e 15 na concentração de 500 μM . E a substância 19 na concentração de 1000 μM .

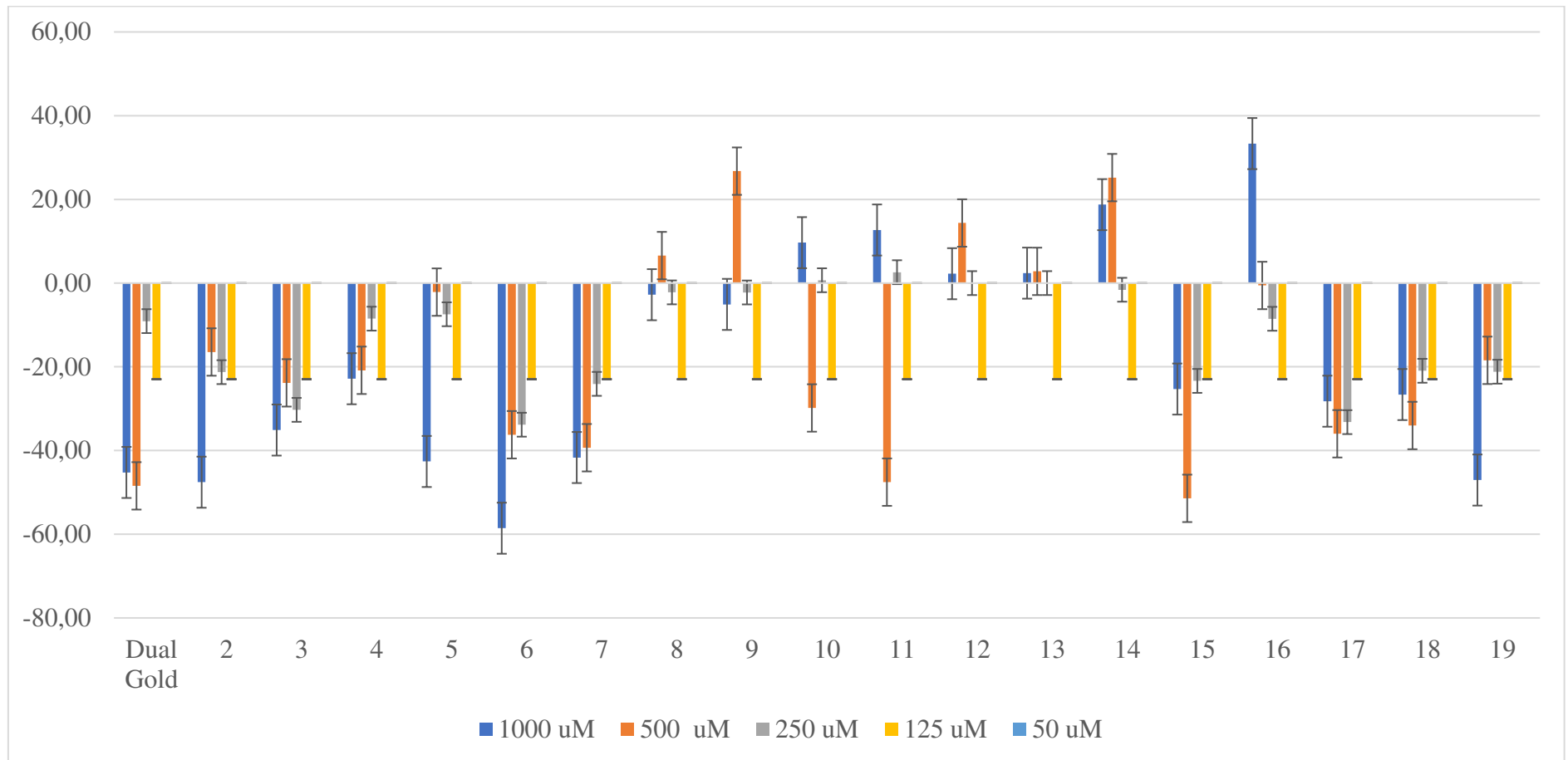


Figura 22. Efeito das substâncias (2-19) sobre o desenvolvimento das plântulas de cebola em relação ao controle Dual Gold.

Tabela 5. Efeito das substâncias (2-19) sobre o desenvolvimento das plântulas de cebola em relação ao controle Dual Gold.

Substância	1000 μM	500 μM	250 μM	125 μM	50 μM
Dual Gold	--45,24	-48,45	-9,09	-22,96	0,00
2	-47,57	-16,46	-21,27	-22,96	0,00
3	-35,11	-23,84	-30,28	-22,96	0,00
4	-22,85	-20,83	-8,50	-22,96	0,00
5	-42,62	-2,15	-7,45	-22,96	0,00
6	-58,56	-36,23	-33,83	-22,96	0,00
7	-41,67	-39,33	-24,08	-22,96	0,00
8	-2,77	6,57	-2,22	-22,96	0,00
9	-5,09	26,75	-2,24	-22,96	0,00
10	9,66	-29,83	0,68	-22,96	0,00
11	12,69	-47,56	2,60	-22,96	0,00
12	2,24	14,36	0,00	-22,96	0,00
13	2,38	2,80	0,00	-22,96	0,00
14	18,74	25,20	-1,59	-22,96	0,00
15	-25,31	-51,43	-23,37	-22,96	0,00
16	33,33	-0,57	-8,53	-22,96	0,00
17	-28,22	-36,00	-33,22	-22,96	0,00
18	-26,63	-34,03	-20,95	-22,96	0,00
19	-47,05	-18,45	-22,96	-22,96	0,00

7.2 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DOS COMPOSTOS (2-19) SOBRE O CRESCIMENTO DAS PLÂNTULAS DE ALFACE (*LACTUCA SATIVA*)

Analisando os resultados obtidos no gráfico (Figura 23, página 73) e na Tabela 6 (página 74) pode-se afirmar que todas as substâncias (2-19) influenciaram no crescimento das plântulas de alface. A maioria das substâncias mostraram atividade de inibição ao crescimento das plântulas. As substâncias (2-7) destacaram-se, em relação as outras e ao controle, com maiores atividades de inibição. Essas substâncias (2-7) apresentaram inibição maiores que o controle Dual Gold. A substância 10 teve a menor influência na atividade de inibição nas plântulas de alface e na concentração de 50 μM houve um estímulo ao crescimento. A substância 13 mostrou estímulo ao crescimento das plântulas nas concentrações de 50, 125 e 250 μM . Já a substância 19 estimulou o crescimento das plântulas de alface na concentração de 50 μM .

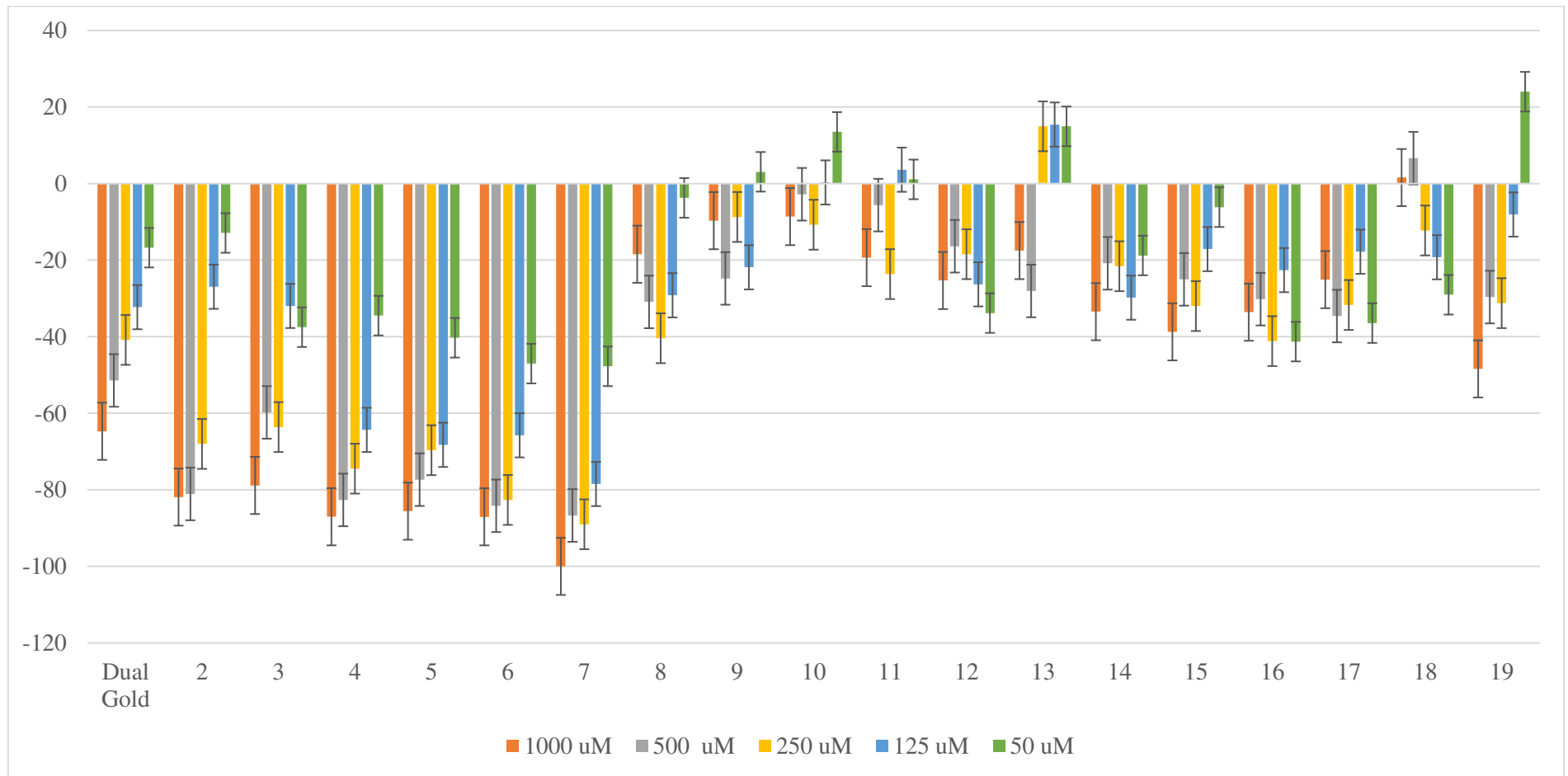


Figura 23. Efeito das substâncias (2-19) sobre o desenvolvimento das plântulas de alfaca em relação ao controle Dual Gold.

Tabela 6. Efeito das substâncias (2-19) sobre o desenvolvimento das plântulas de alface em relação ao controle Dual Gold.

Substância	1000 μ M	500 μ M	250 μ M	125 μ M	50 μ M
Dual Gold	-64,72	-51,43	-40,83	-32,28	-16,74
2	-81,90	-81,08	-68,01	-26,95	-12,90
3	-78,86	-59,78	-63,61	-31,95	-37,51
4	-87,05	-82,64	-74,47	-64,34	-34,49
5	-85,58	-77,35	-69,65	-68,25	-40,28
6	-87,06	-84,18	-82,65	-65,75	-47,03
7	-100,00	-86,71	-89,00	-78,49	-47,74
8	-18,45	-30,91	-40,39	-29,18	-3,73
9	-9,68	-24,79	-8,72	-21,87	3,08
10	-8,62	-2,78	-10,74	0,31	13,51
11	-19,33	-5,62	-23,64	3,64	1,10
12	-25,32	-16,36	-18,44	-26,31	-33,83
13	-17,50	-28,06	14,97	15,43	14,97
14	-33,46	-20,83	-21,59	-29,79	-18,78
15	-38,73	-25,02	-31,99	-17,11	-6,16
16	-33,60	-30,19	-41,15	-22,60	-41,28
17	-25,09	-34,61	-31,72	-17,80	-36,45
18	1,58	6,65	-12,24	-19,24	-29,05
19	-48,41	-29,65	-31,23	-8,07	24,01

8 CONCLUSÃO

Todas as substâncias sintetizadas interferiram no desenvolvimento das plântulas de cebola e de alface com resultados satisfatórios. Destacam-se as substâncias 2, 6, 11, 15 e 19 com maior atividade de inibição do crescimento das plântulas de cebola. Já as substâncias 2 a 7 mostraram-se eficientes ao inibirem o crescimento das plântulas de alface. A substância 7 se destacou por apresentar 100 % de inibição do crescimento na concentração de 1000 μM , mostrando-se promissora como herbicida.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todas as sínteses realizadas nesse trabalho foram simples, rápidas e através de rotas sintéticas já conhecidas. Obteve-se dezoito novos compostos que foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono 13 (RMN de ^{13}C) e temperatura de fusão. Todos os compostos sintetizados apresentaram significativa atividade biológica, de acordo com os resultados obtidos no ensaio biológico com sementes de cebola e de alface. São compostos promissores como herbicidas.

10 REFERÊNCIAS

- ACOSTA, J. A. M. et al. Synthesis of new tetronamides displa. **Pest Management Science**, v. 76, n. 2, 2019.
- BUNSANGIAM, S. et al. Large scale production of indole-3-acetic acid and evaluation of the inhibitory effect of indole-3-acetic acid on weed growth. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–13, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-021-92305-w>>.
- CHEN, L. et al. The population growth, development and metabolic enzymes of the white-backed planthopper, *Sogatella furcifera* (Hemiptera: Delphacidae) under the sublethal dose of triflumezopyrim. **Chemosphere**, v. 247, 2020.
- CLAYDEN, J. et al. **Organic chemistry**. [S.l: s.n.], 2001. v. 110.
- DING, G. et al. Synthesized dimers increased herbicidal activity with lowered volatility. **Crop Protection**, v. 132, 2020.
- DU, C. et al. De novo transcriptome assemblies of *Epicauta tibialis* provide insights into the sexual dimorphism in the production of cantharidin. **Archives of Insect Biochemistry and Physiology**, v. 106, n. 4, 2021.
- ESPOSITO, M. et al. Drone and sensor technology for sustainable weed management: a review. **Chemical and Biological Technologies in Agriculture**, v. 8, n. 1, p. 1–11, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s40538-021-00217-8>>.
- FARTYAL, D. et al. Developing dual herbicide tolerant transgenic rice plants for sustainable weed management. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–12, 2018.
- GEORGAKIS, N. et al. Plant Physiology and Biochemistry Comparative structural and functional analysis of phi class glutathione transferases involved in multiple-herbicide resistance of grass weeds and crops. **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 149, n. December 2019, p. 266–276, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.02.012>>.
- GHARDE, Y. et al. Assessment of yield and economic losses in agriculture due to weeds in India. **Crop Protection**, v. 107, n. January, p. 12–18, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cropro.2018.01.007>>.
- HAUCK, R. D. Mode of action of nitrification inhibitors. **Nitrification Inhibitors: Potentials and Limitations**, p. 19–32, 2015.
- HERNÁNDEZ-MORENO, D.; DE LA CASA RESINO, I.; SOLER-RODRÍGUEZ, F. Maleic Anhydride. **Encyclopedia of Toxicology: Third Edition**, v. 3, p. 138–141, 2014.
- INGRAM, J. S. I.; PORTER, J. R. Plant science and the food security agenda. **Nature Plants**, v. 1, n. November, p. 1–2, 2015.
- ISLAM, F. et al. 2,4-D attenuates salinity-induced toxicity by mediating anatomical changes, antioxidant capacity and cation transporters in the roots of rice cultivars. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–23, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-09708-x>>.
- JESCHKE, P. Latest generation of halogen-containing pesticides. **Pest Management Science**, v. 73, n. 6, p. 1053–1066, 2017.
- JOHNSON, N. F.; TRIPPLEHORN, C. A. **Borror and Delong's introduction to the study of insects**. 7 th ed. ed. California: Cengage Learning, 2004.
- KÖSE, A. et al. Synthesis and biological evaluation of new chloro/acetoxo substituted isoindole analogues as new tyrosine kinase inhibitors. **Bioorganic Chemistry**, v. 94, p. 103421, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103421>>.

- KRAUS, E. C.; STOUT, M. J. Direct and Indirect Effects of Herbicides on Insect Herbivores in Rice, *Oryza sativa*. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–13, 2019.
- LAN, J. et al. Transformation of 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) to Maleic Anhydride by Aerobic Oxidation with Heteropolyacid Catalysts. **ACS Catalysis**, v. 5, n. 4, p. 2035–2041, 2015.
- LIU, W. et al. Enantioselective effects of imazethapyr on *Arabidopsis thaliana* root exudates and rhizosphere microbes. **Science of the Total Environment**, v. 716, p. 137121, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137121>>.
- MACÍAS, F. A. et al. Synthesis of heliannane skeletons. Facile preparation of (\pm)-heliannuol D. **Tetrahedron**, v. 59, n. 10, p. 1679–1683, 2003.
- OERKE, E. C. Crop losses to pests. **Journal of Agricultural Science**, v. 144, n. 1, p. 31–43, 2006.
- ORŠOLIĆ, D. et al. Comprehensive machine learning based study of the chemical space of herbicides. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–12, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-021-90690-w>>.
- REN, Y.; KINGHORN, A. D. Antitumor potential of the protein phosphatase inhibitor, cantharidin, and selected derivatives. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 32, n. September 2020, p. 116012, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116012>>.
- ROSIC, N. et al. The impact of pesticides on local waterways : A scoping review and method for identifying pesticides in local usage. **Environmental Science and Policy**, v. 106, n. January, p. 12–21, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.envsci.2019.12.005>>.
- SHERMA, J.; FRIED, B. **Handbook of Thin-Layer Chromatography (3rd Edition, Revised and Expanded) (Sherma, J., and Fried, B. (eds.), Marcel Dekker, New York-Basel, 2003, 1016 p., \$250)**. [S.l: s.n.], 2004. v. 69.
- SINGH, K. D. et al. Biochemical efficacy , molecular docking and inhibitory effect of 2 , 3-dimethylmaleic anhydride on insect acetylcholinesterase. **Scientific Reports**, n. September, p. 1–11, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-12932-0>>.
- XIE, J. et al. Enantiomeric characterization of herbicide lactofen: Enantioseparation, absolute configuration assignment and enantioselective activity and toxicity. **Chemosphere**, v. 193, p. 351–357, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.10.168>>.
- YIT, W. G.; POOL, B. R.; WHITE, J. M. Structural studies on cycloadducts of furan, 2-methoxyfuran, and 5-trimethylsilylcyclopentadiene with maleic anhydride and N-methylmaleimide. **Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 1, p. 151–156, 2008.

ANEXO I

Cromatografia em Camada delgada



Figura A24. Cromatografia em camada delgada do aduto *exo* (1) eluida em hexano/acetato de etila 2:1 (v/v).



Figura A25. Cromatografias em camada delgada dos ácidos (2-7) eluidas em hexano/acetato de etila/metanol 1:1:0,5 (v/v/v)

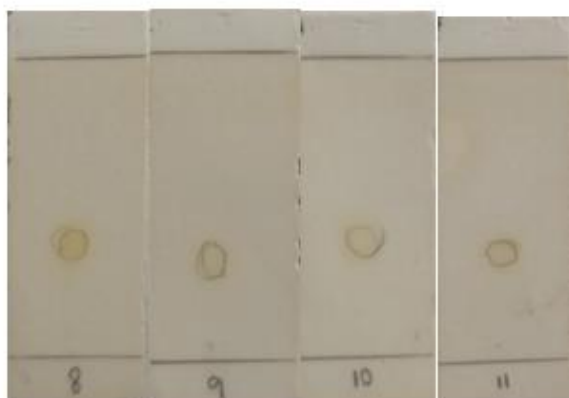


Figura A26. Cromatografias em camada delgada das imidas (12 e 13) eluidas em hexano/acetato de etila 1:1 (v/v).

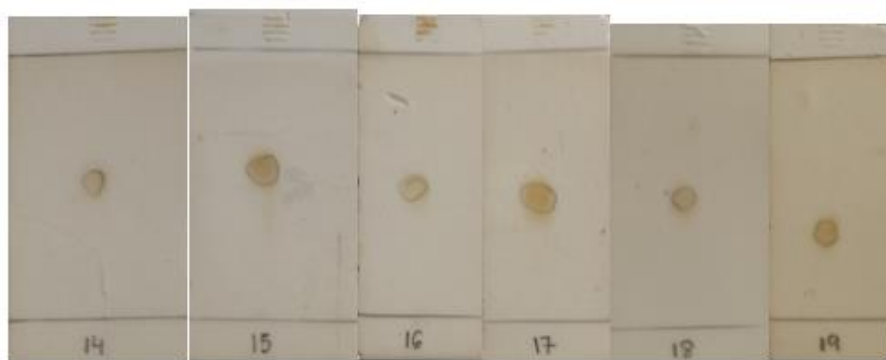


Figura A27. Cromatografia em camada delgada dos epóxidos (14-19) eluidas em hexano/acetato de etila 1:2 (v/v).

ANEXO II

Espectros no Infravermelho

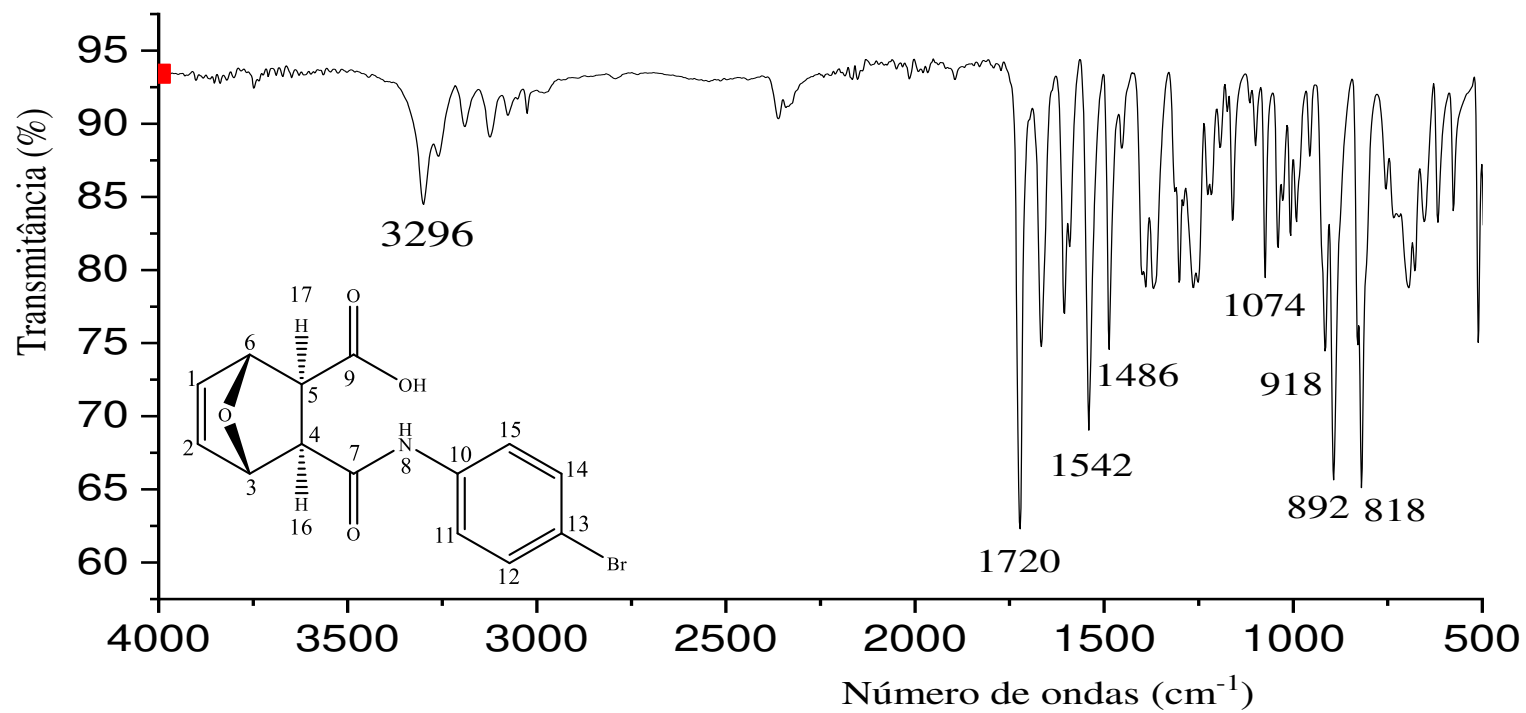


Figura A28. Espectro no infravermelho do composto (3) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

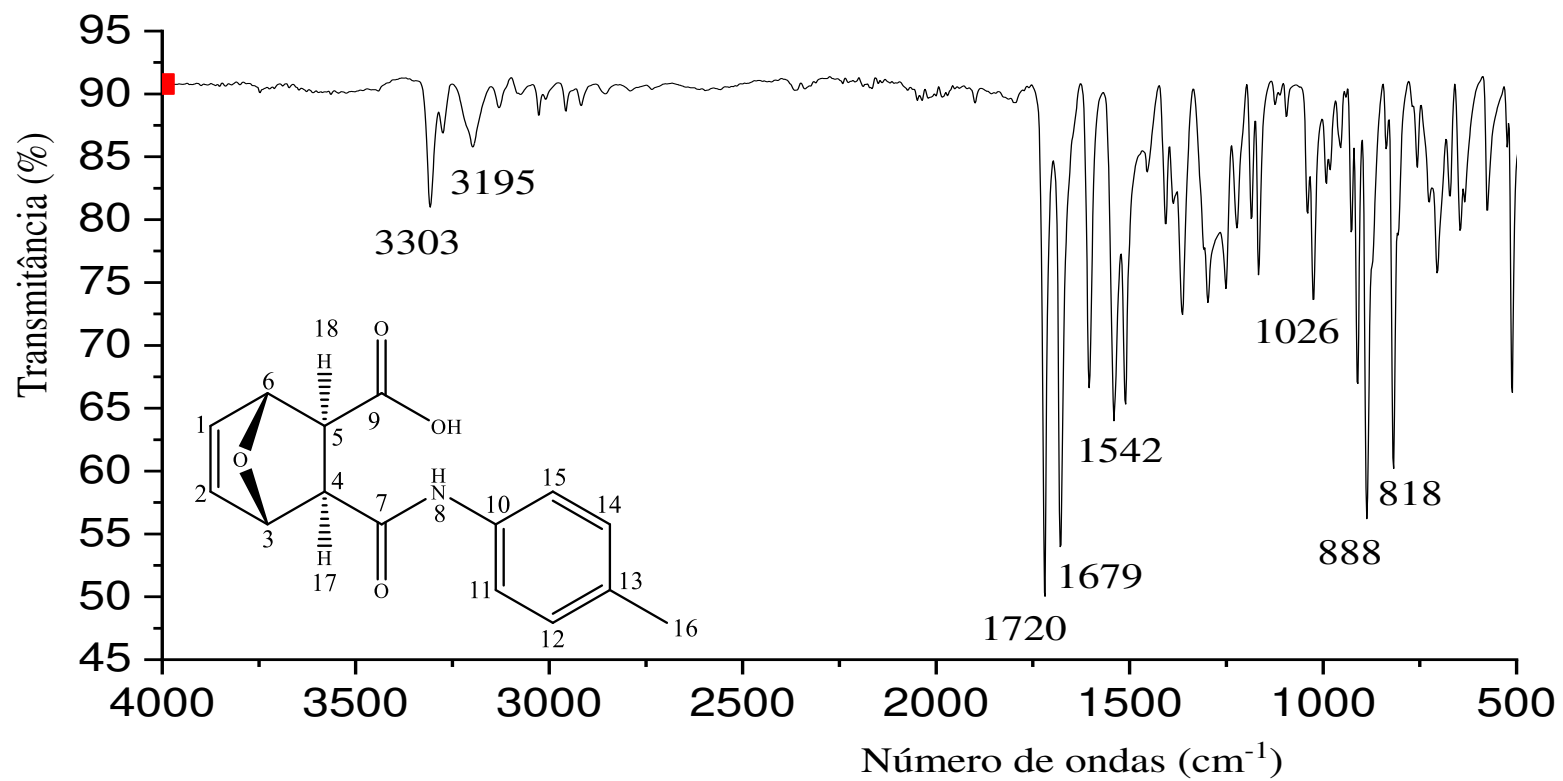


Figura A29. Espectro no infravermelho do composto (4) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

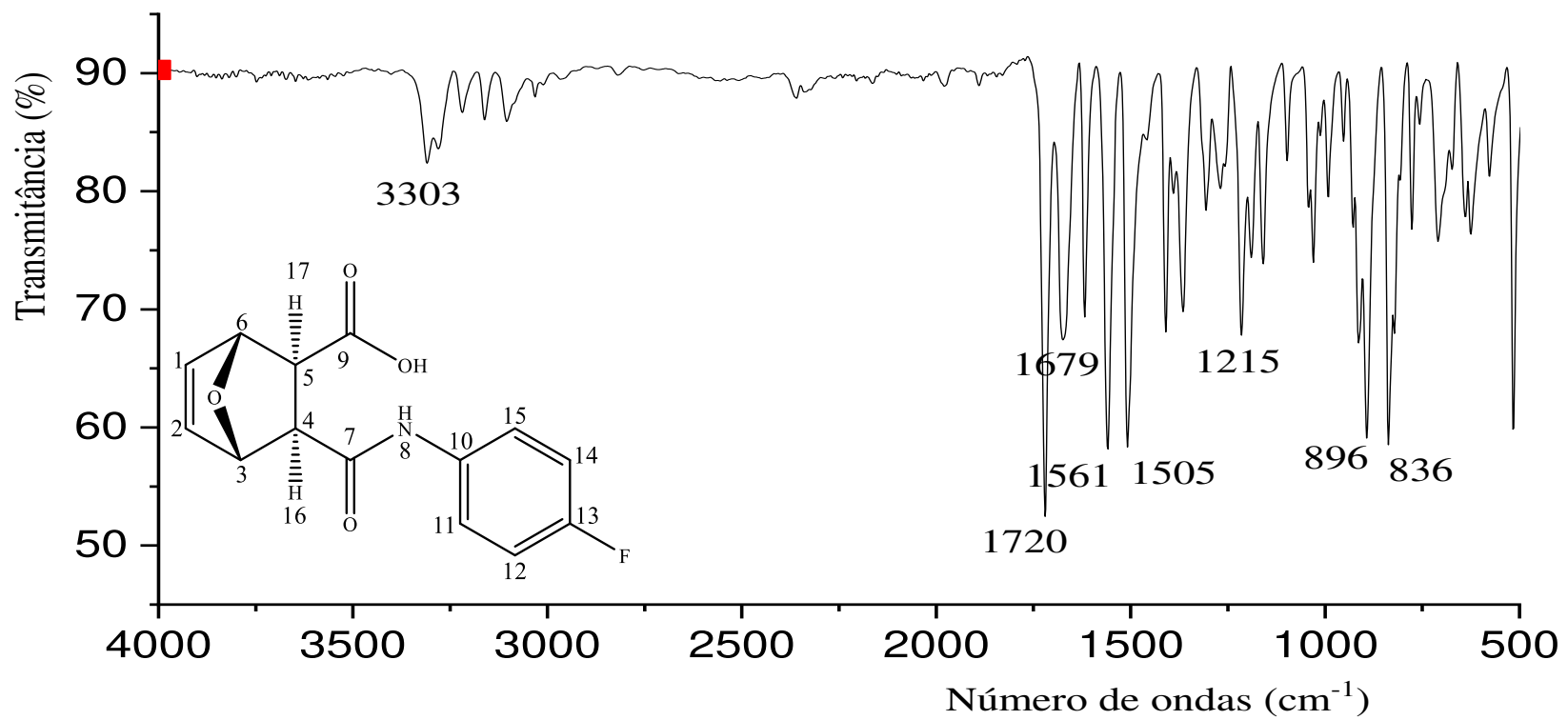


Figura A30. Espectro no infravermelho do composto (5) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

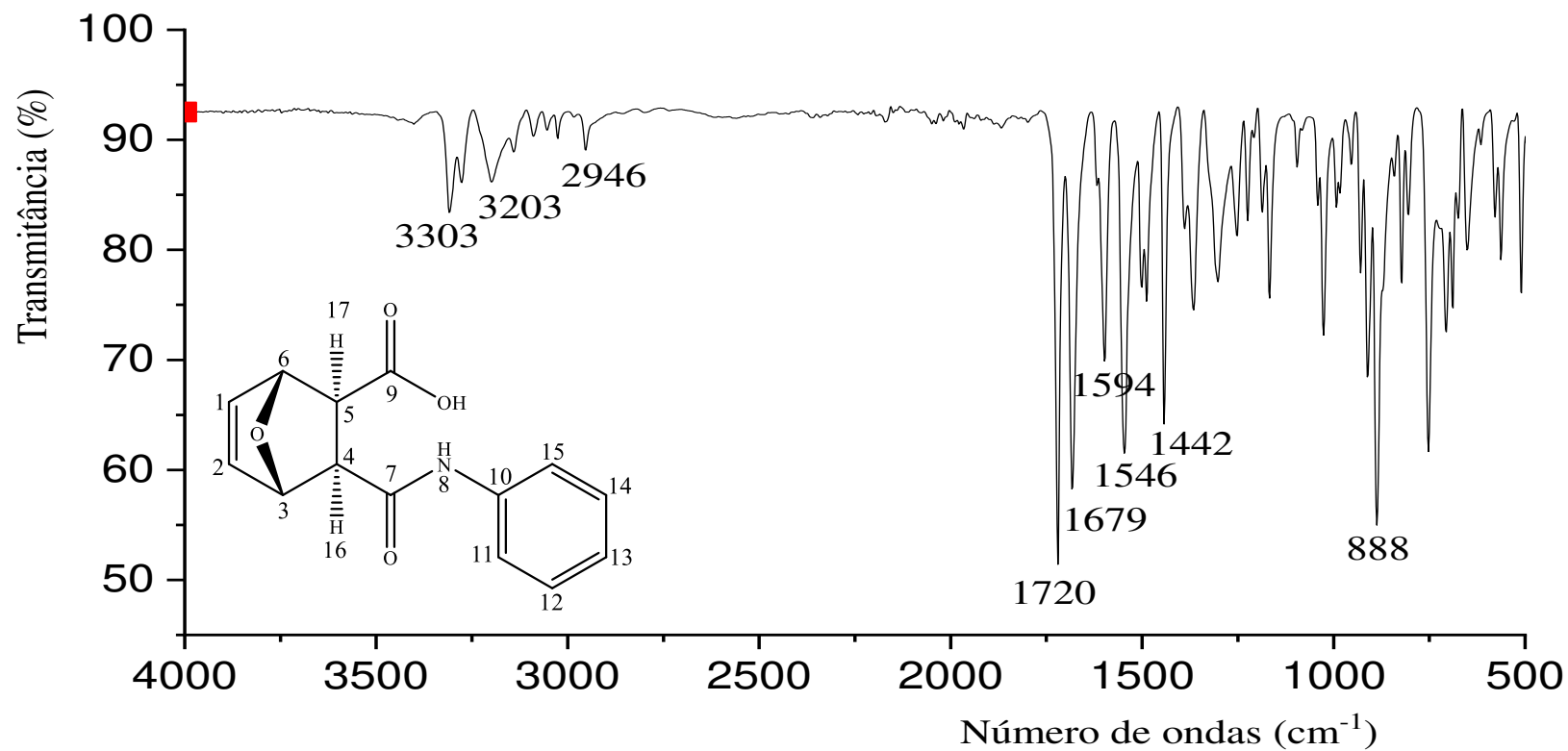


Figura A31. Espectro no infravermelho do composto (6) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

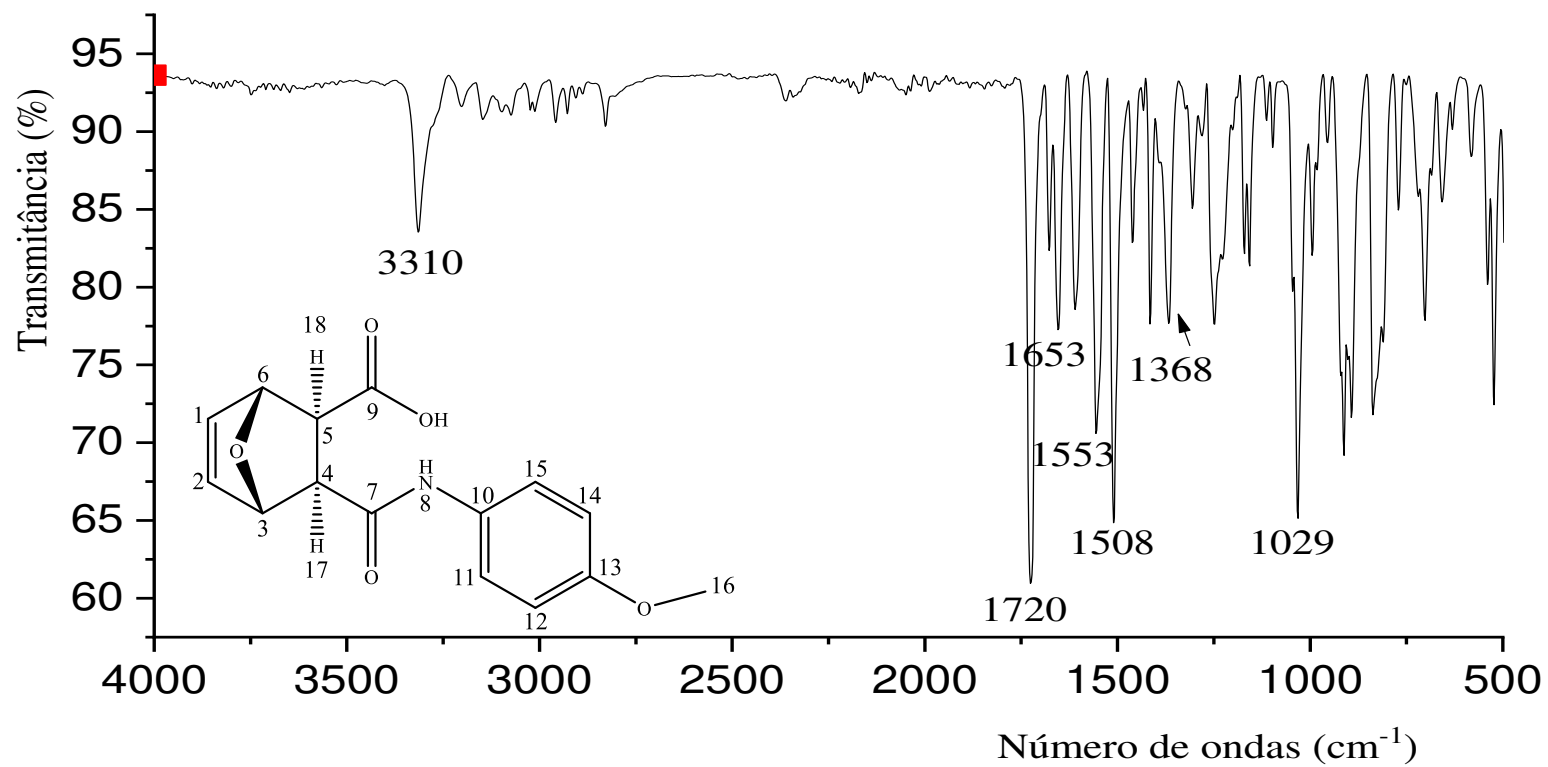


Figura A32. Espectro no infravermelho do composto (7) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

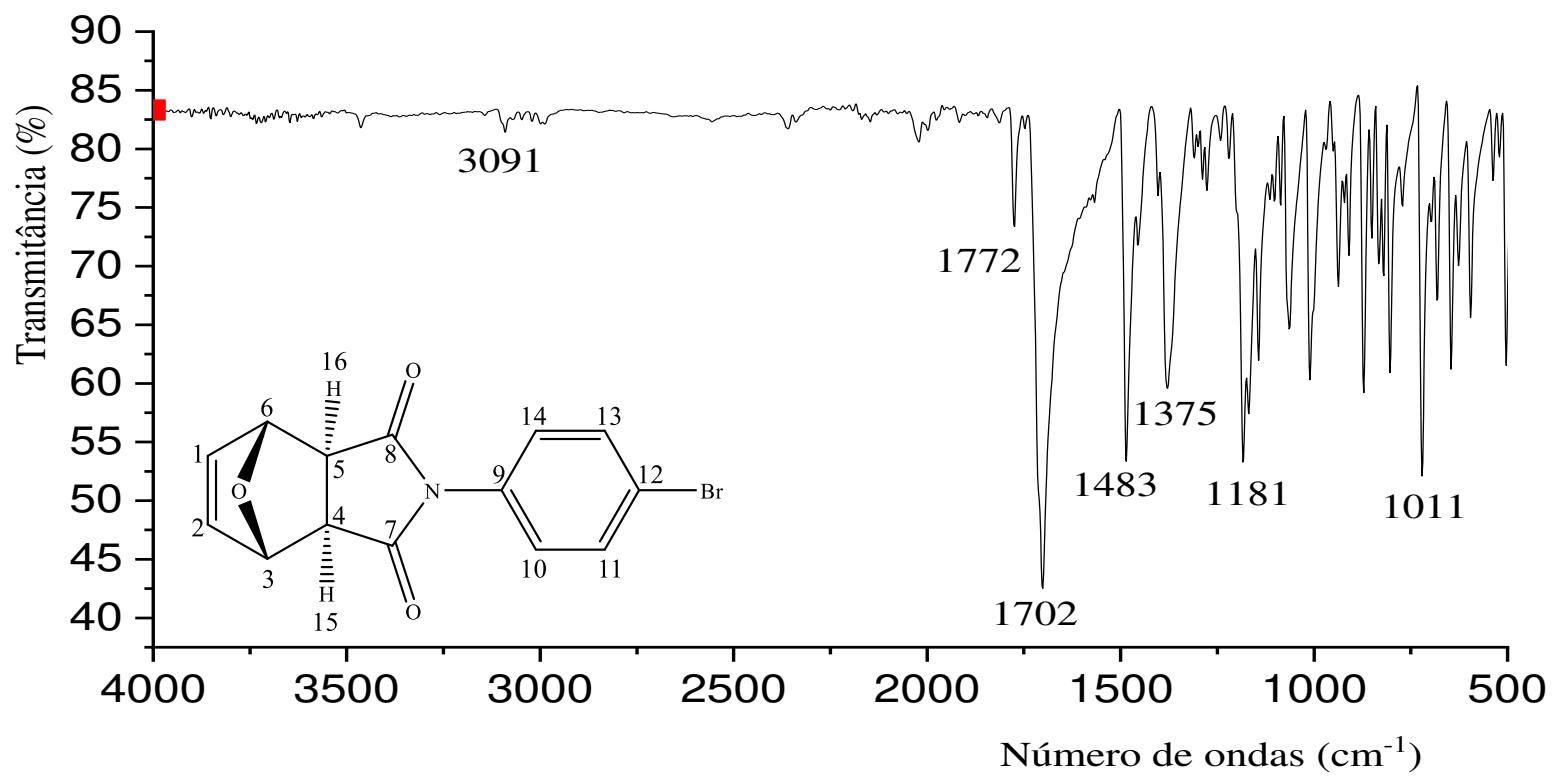


Figura A33. Espectro no infravermelho do composto (9) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

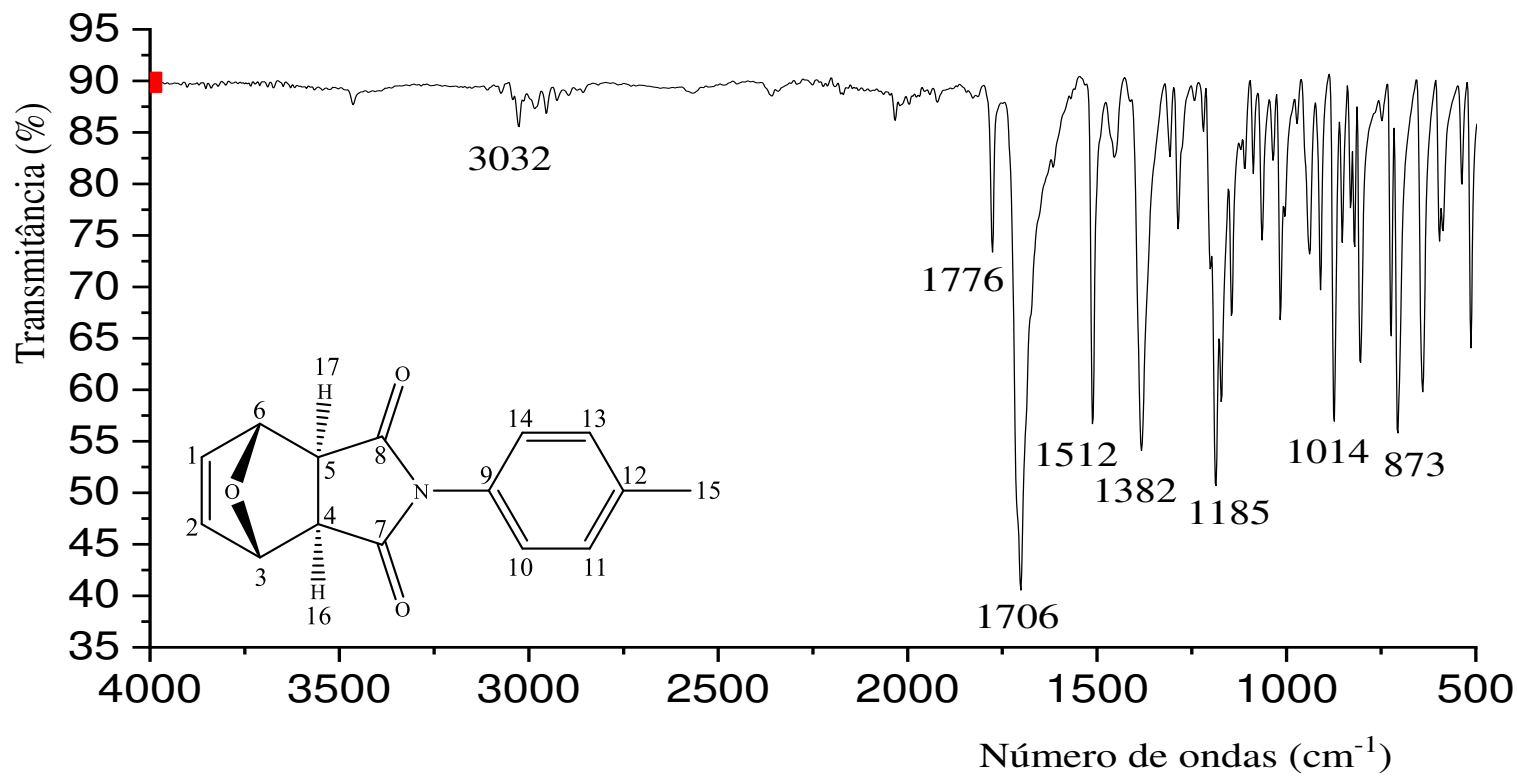


Figura A34. Espectro no infravermelho do composto (10) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

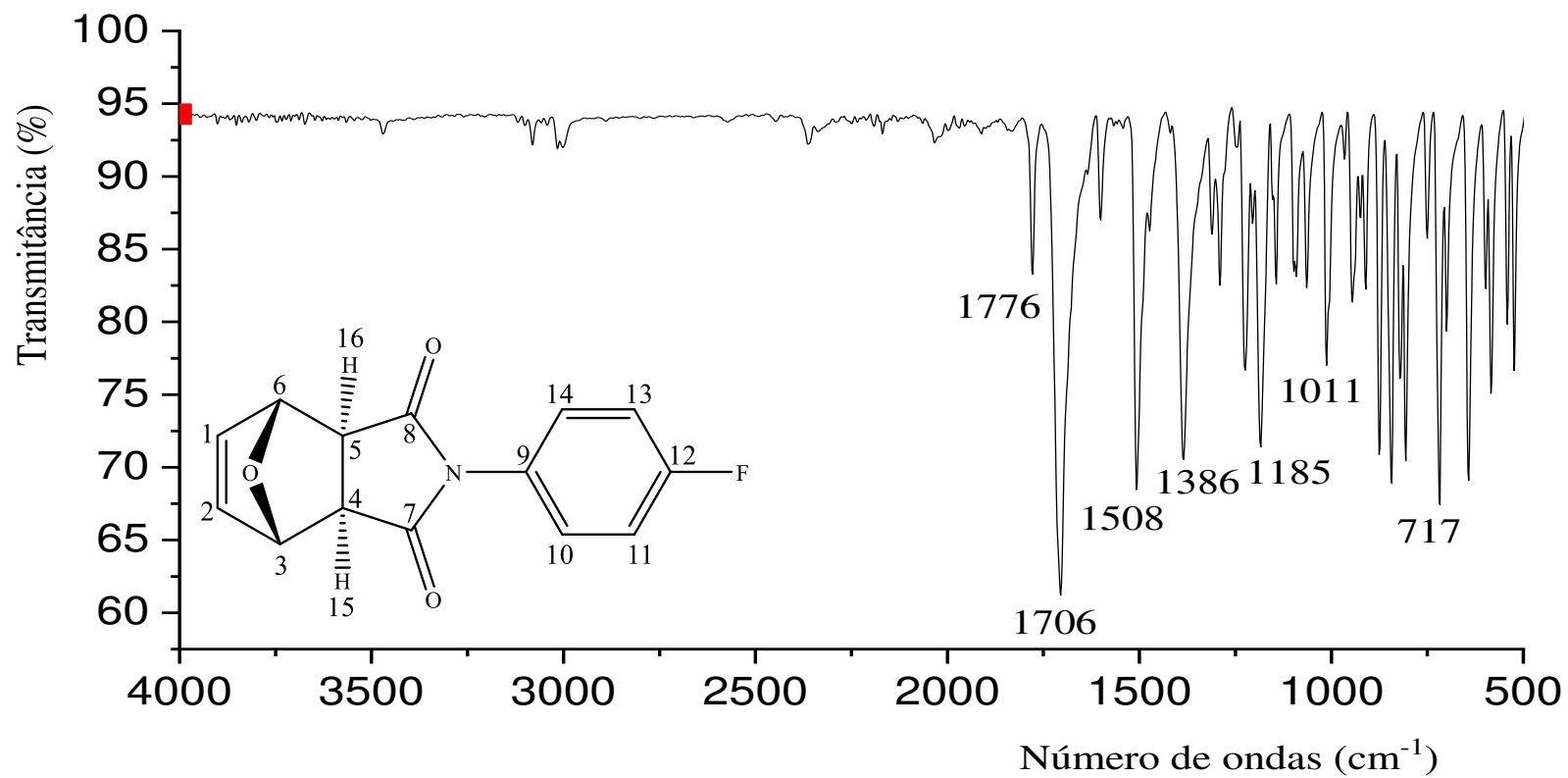


Figura A35. Espectro no infravermelho do composto (11) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

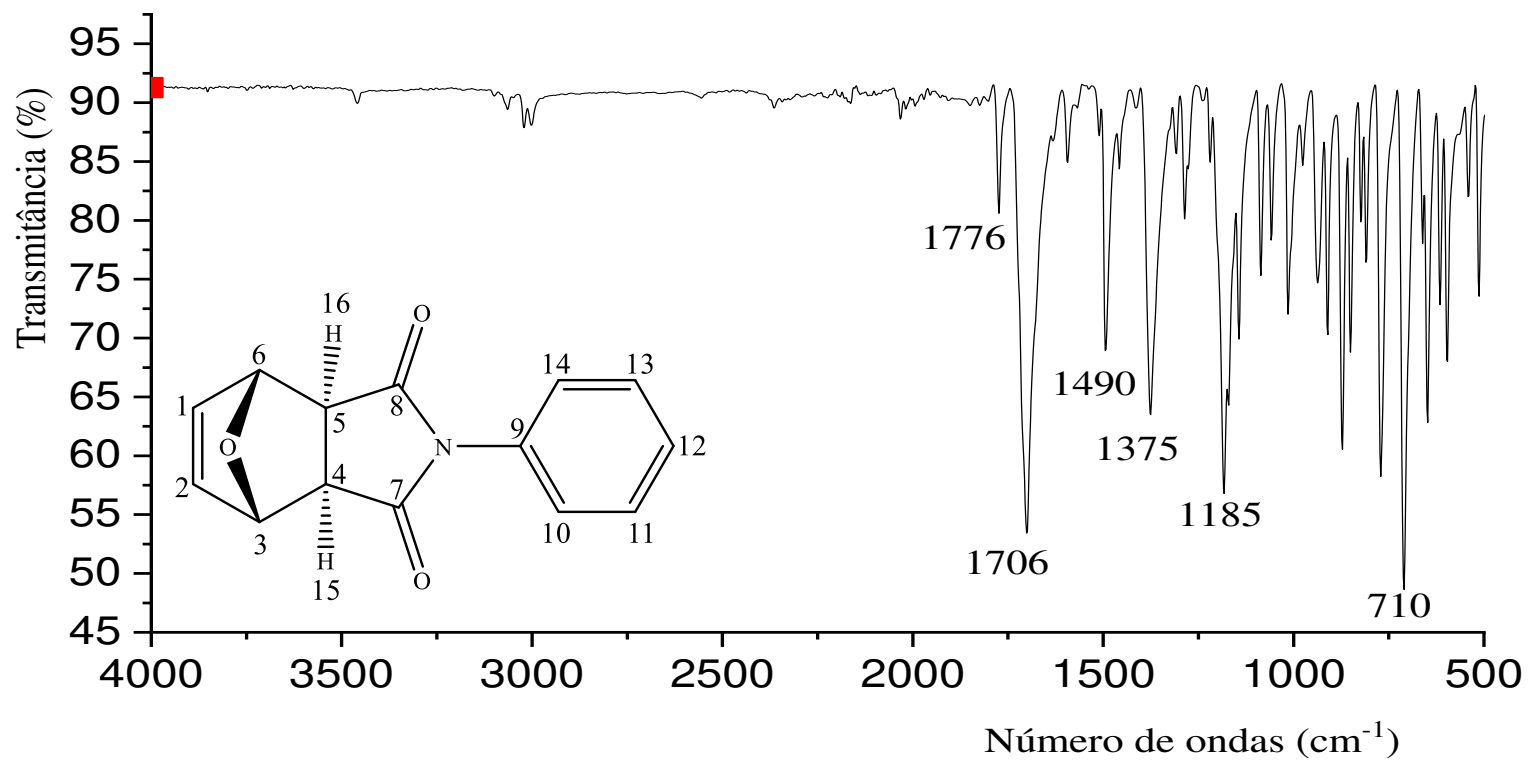


Figura A36. Espectro no infravermelho do composto (12) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

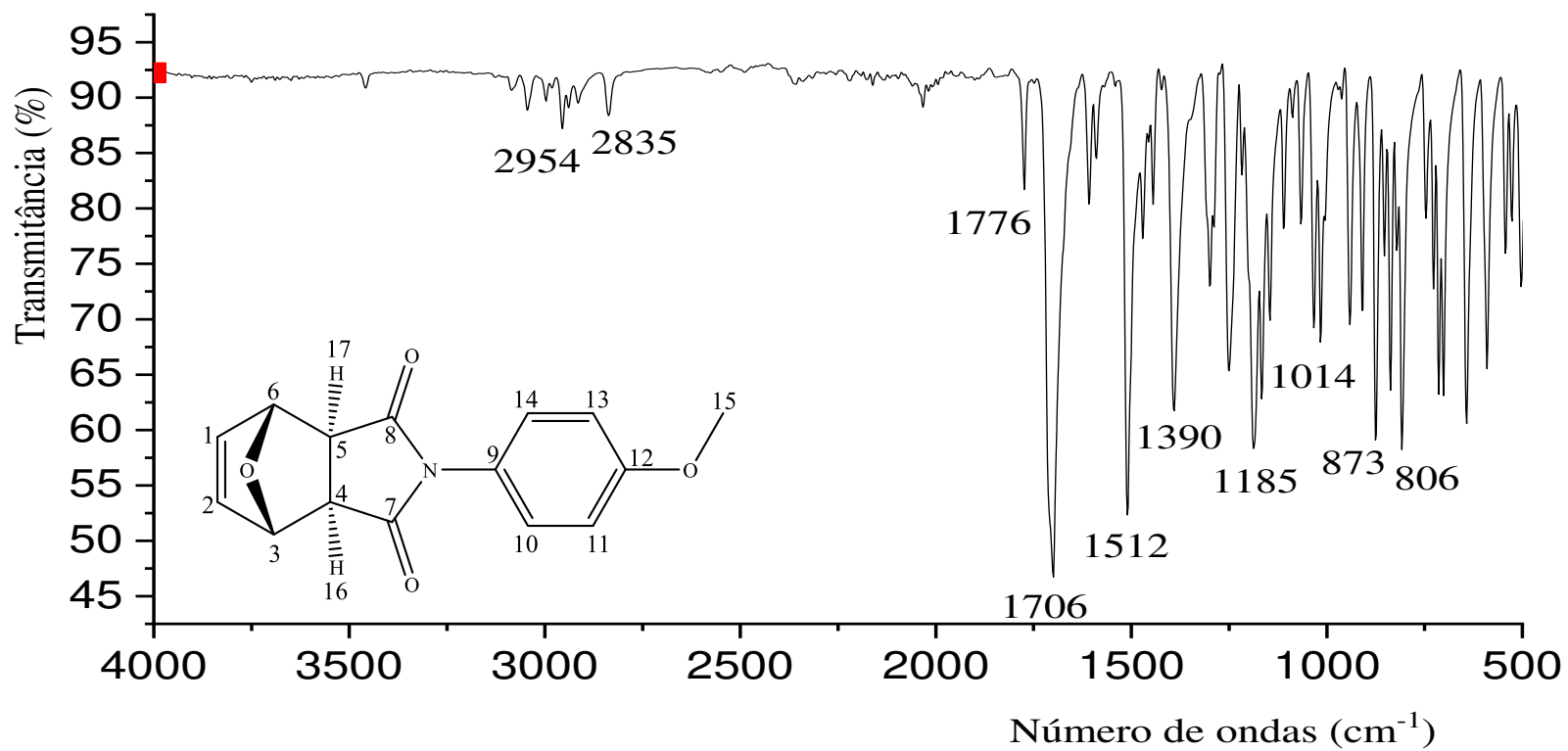


Figura A37. Espectro no infravermelho do composto (13) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

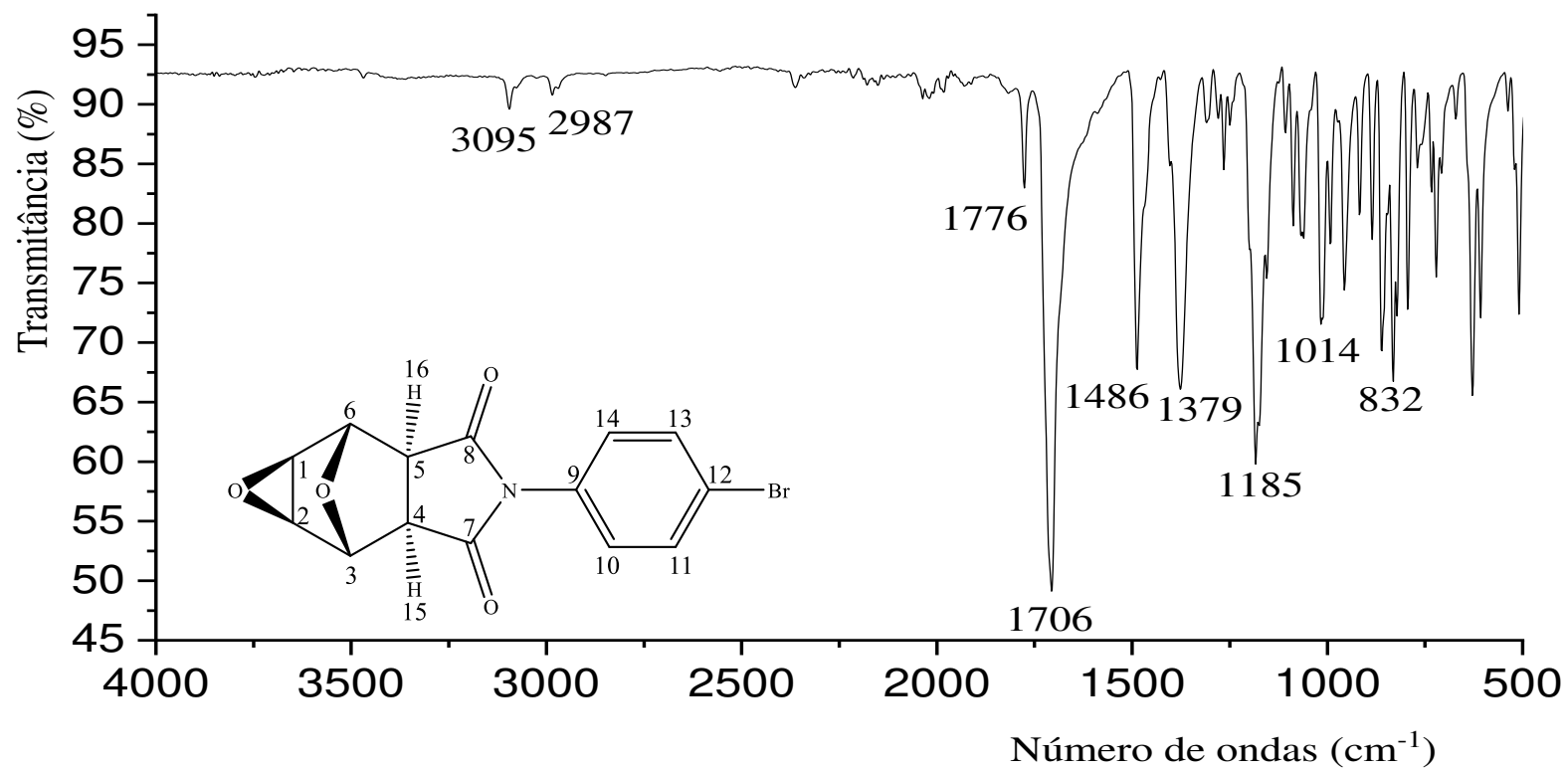


Figura A38.. Espectro no infravermelho do composto (15) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

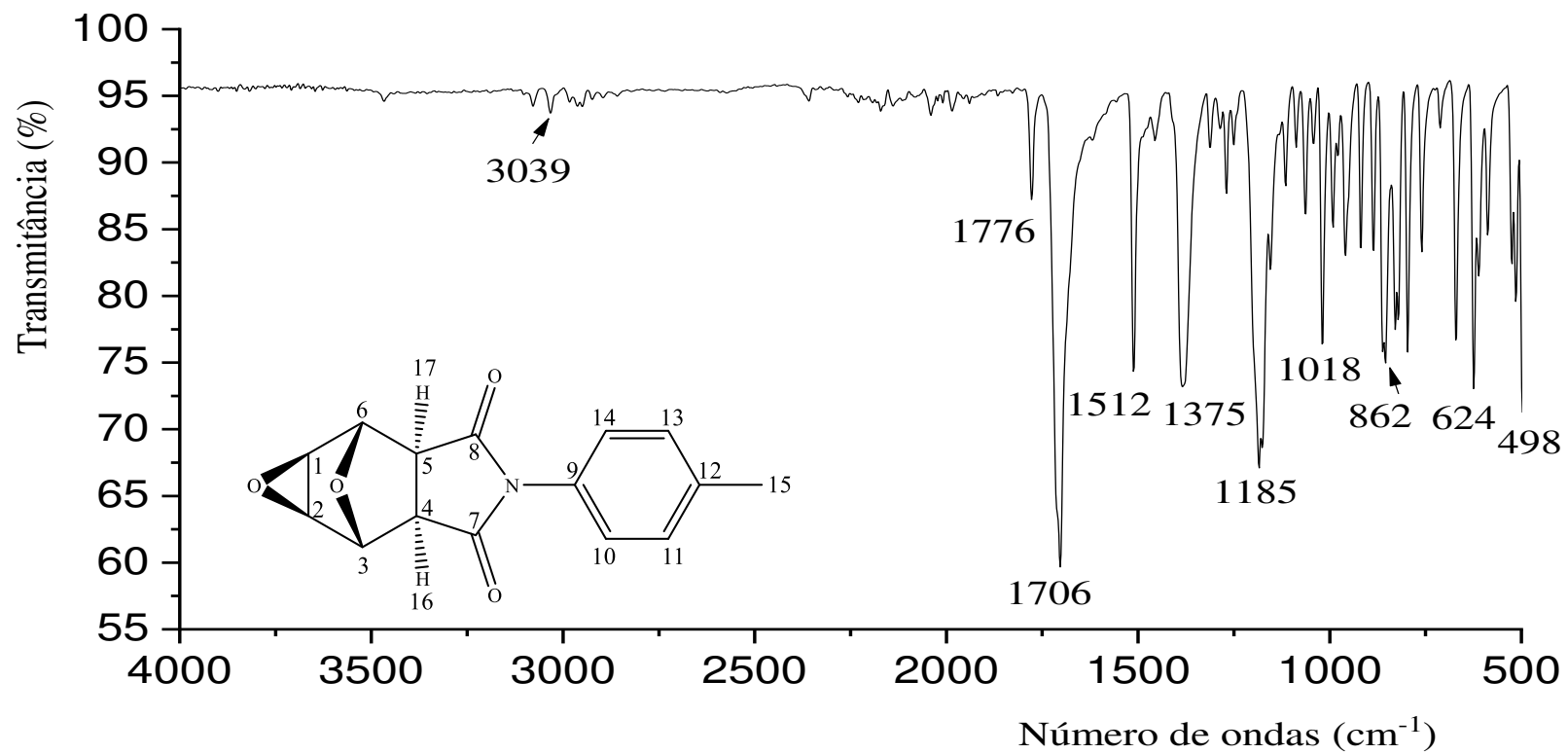


Figura A39. Espectro no infravermelho do composto (16) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

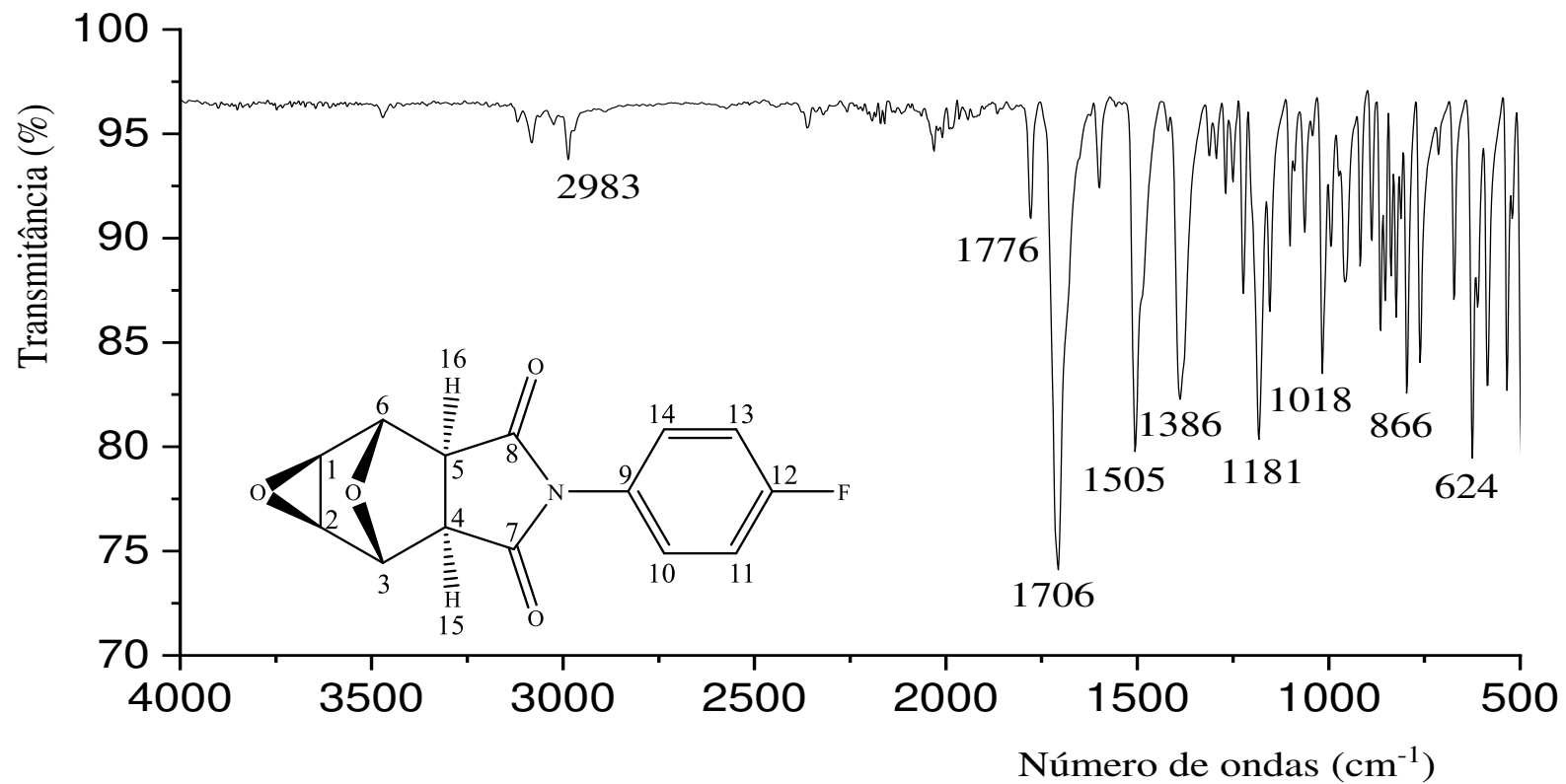


Figura A40. Espectro no infravermelho do composto (17) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

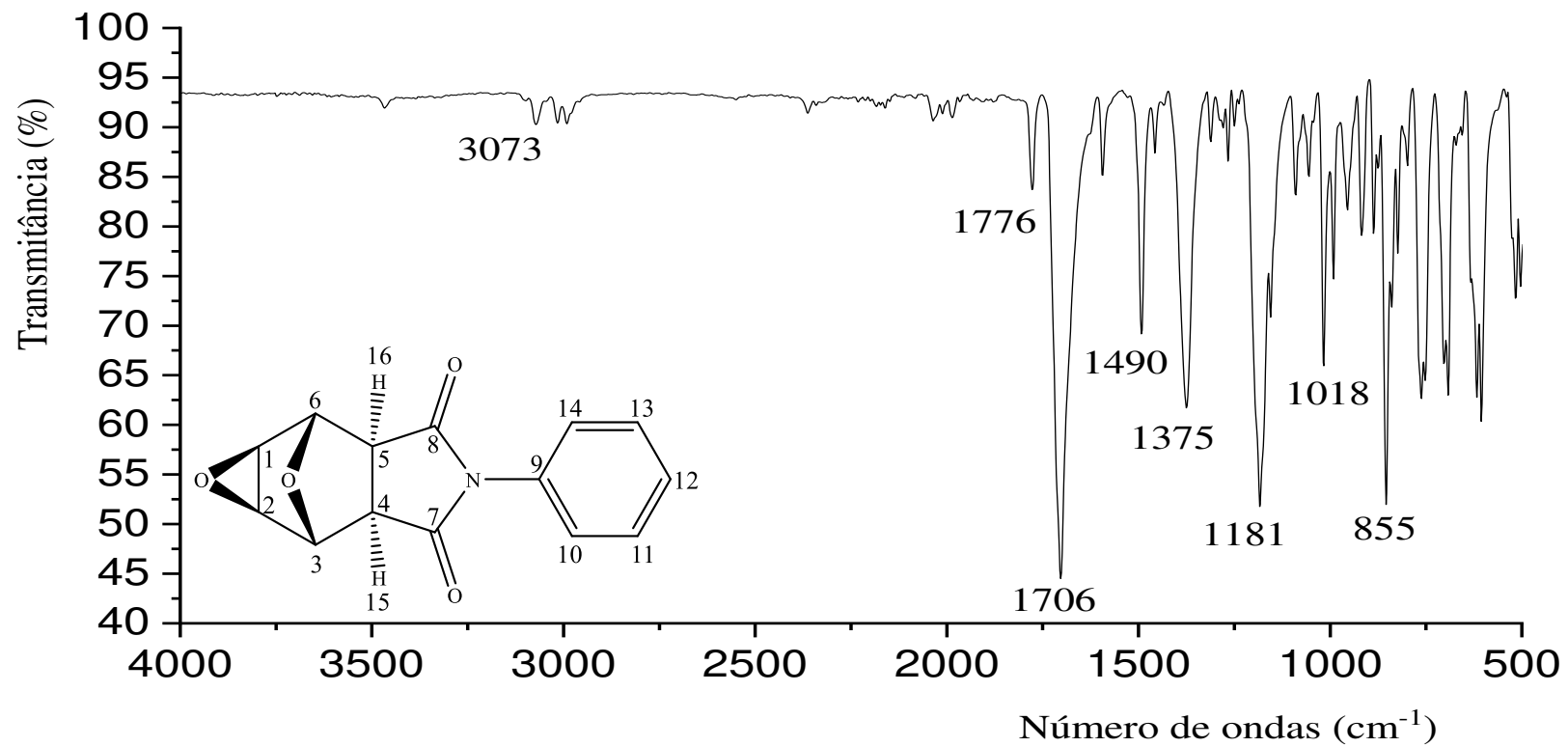


Figura A41. Espectro no infravermelho do composto (18) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

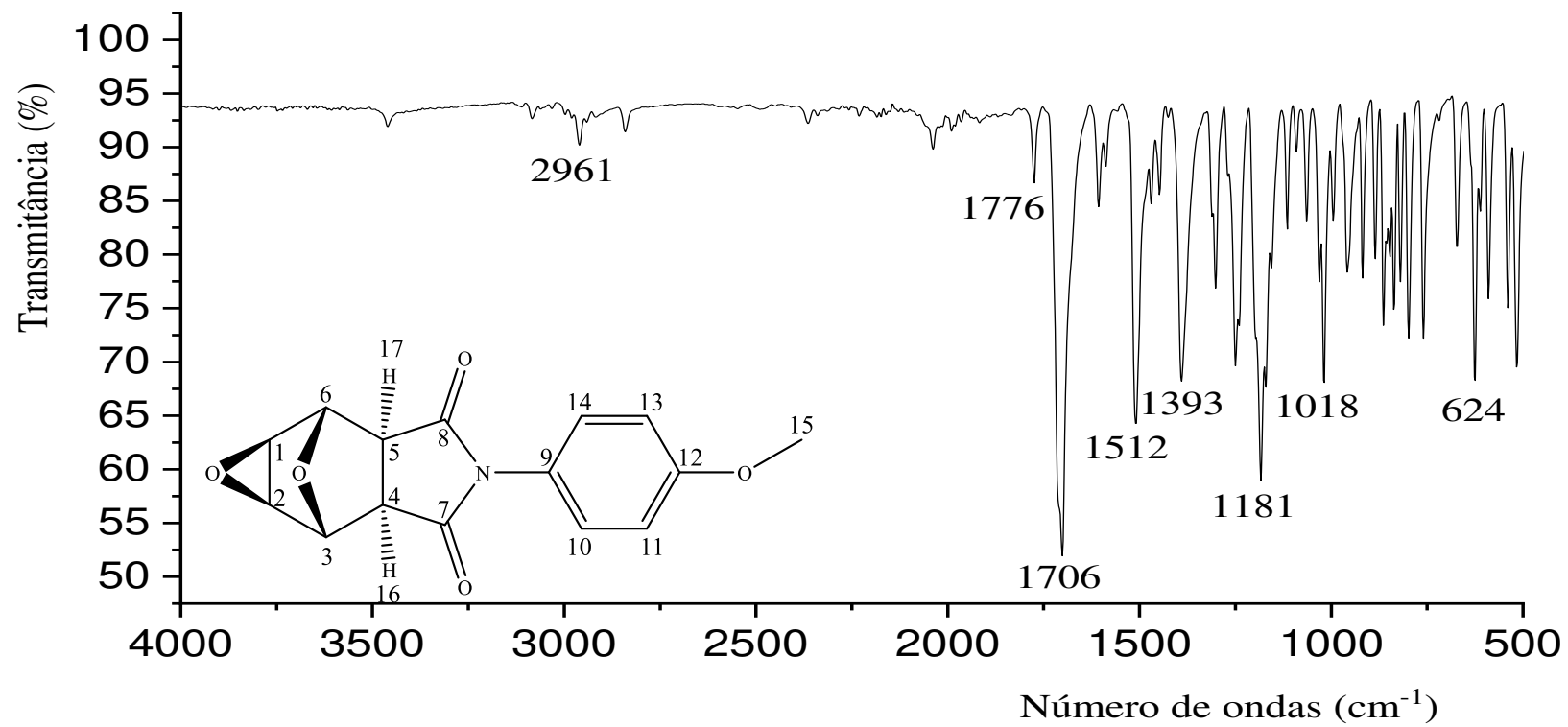


Figura A42. Espectro no infravermelho do composto (19) obtido por espectrofotômetro *FT-IR VARIAN 660 – ATR*.

ANEXO III

Espectros de RMN de ^1H

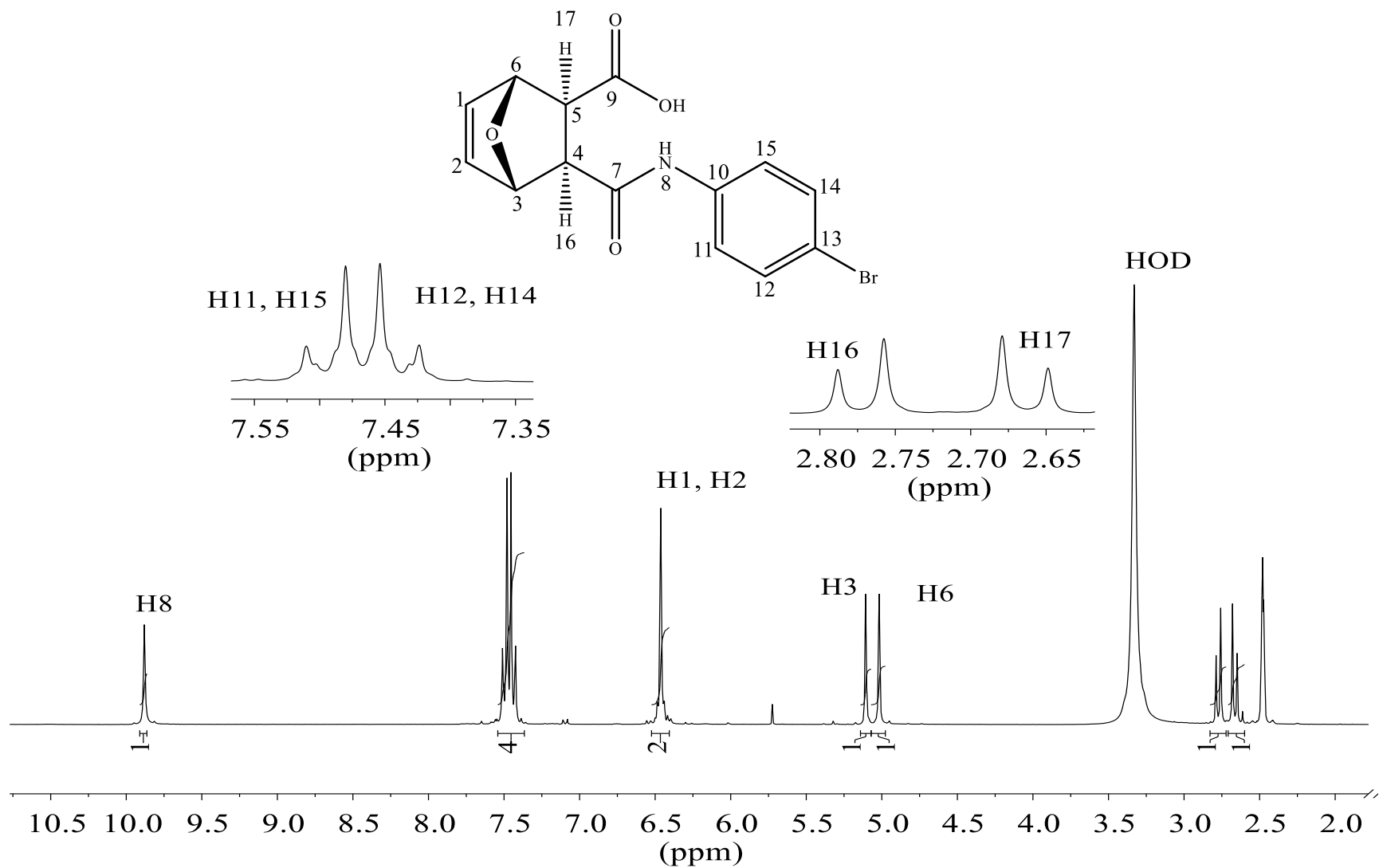


Figura A43. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (3).

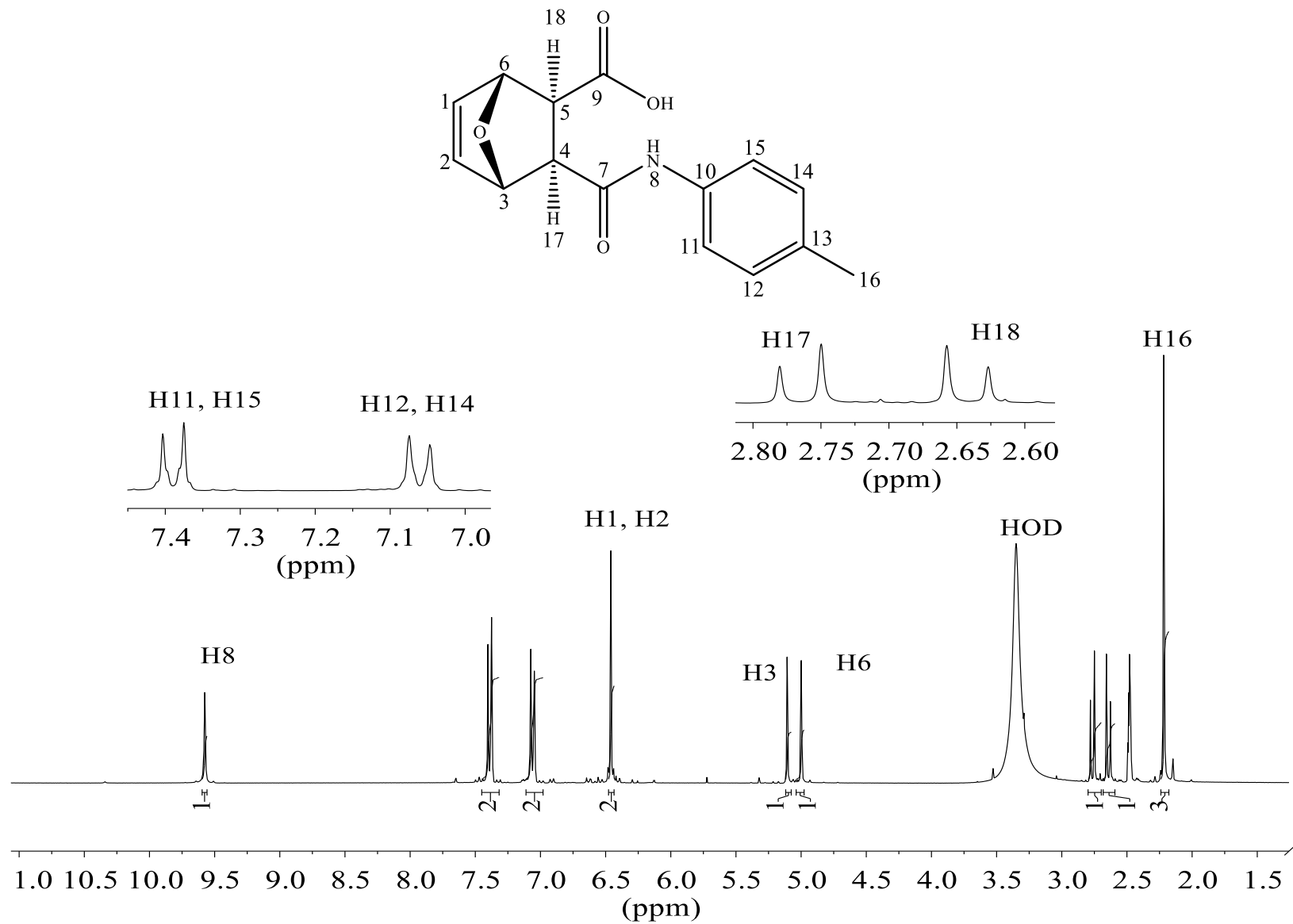


Figura A44. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; DMSO-*d*₆; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (4).

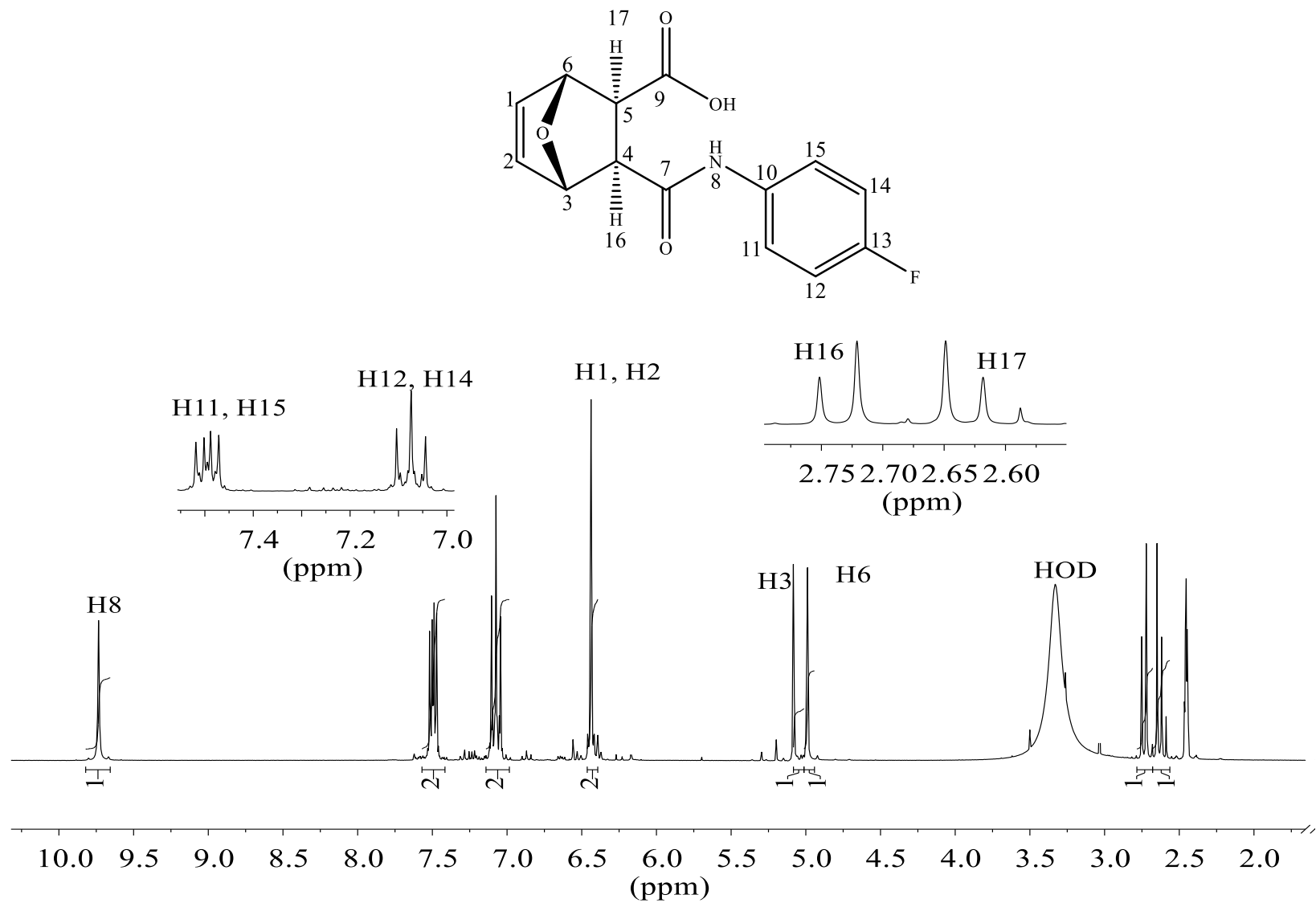


Figura A45. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (5).

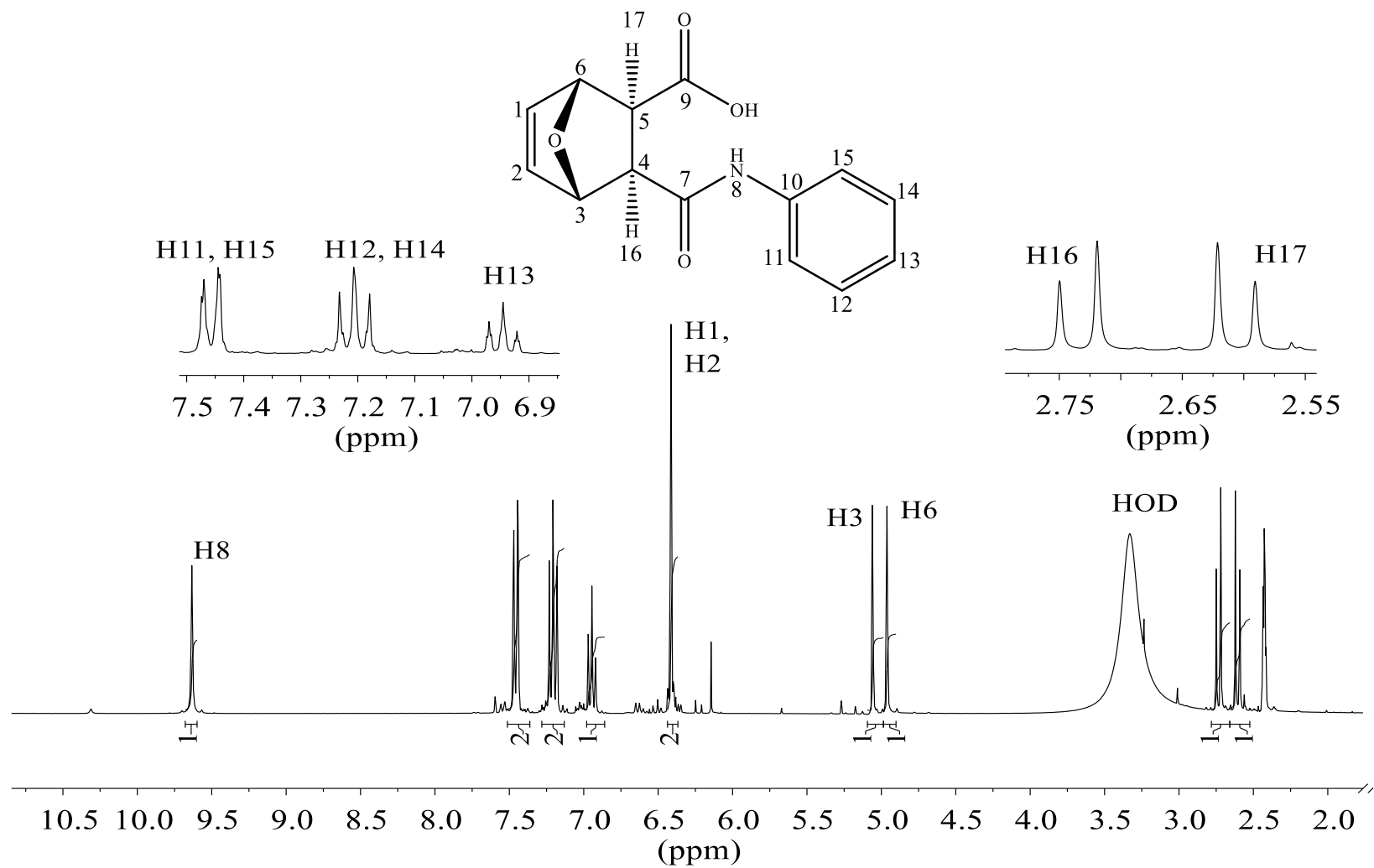


Figura A46. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (6).

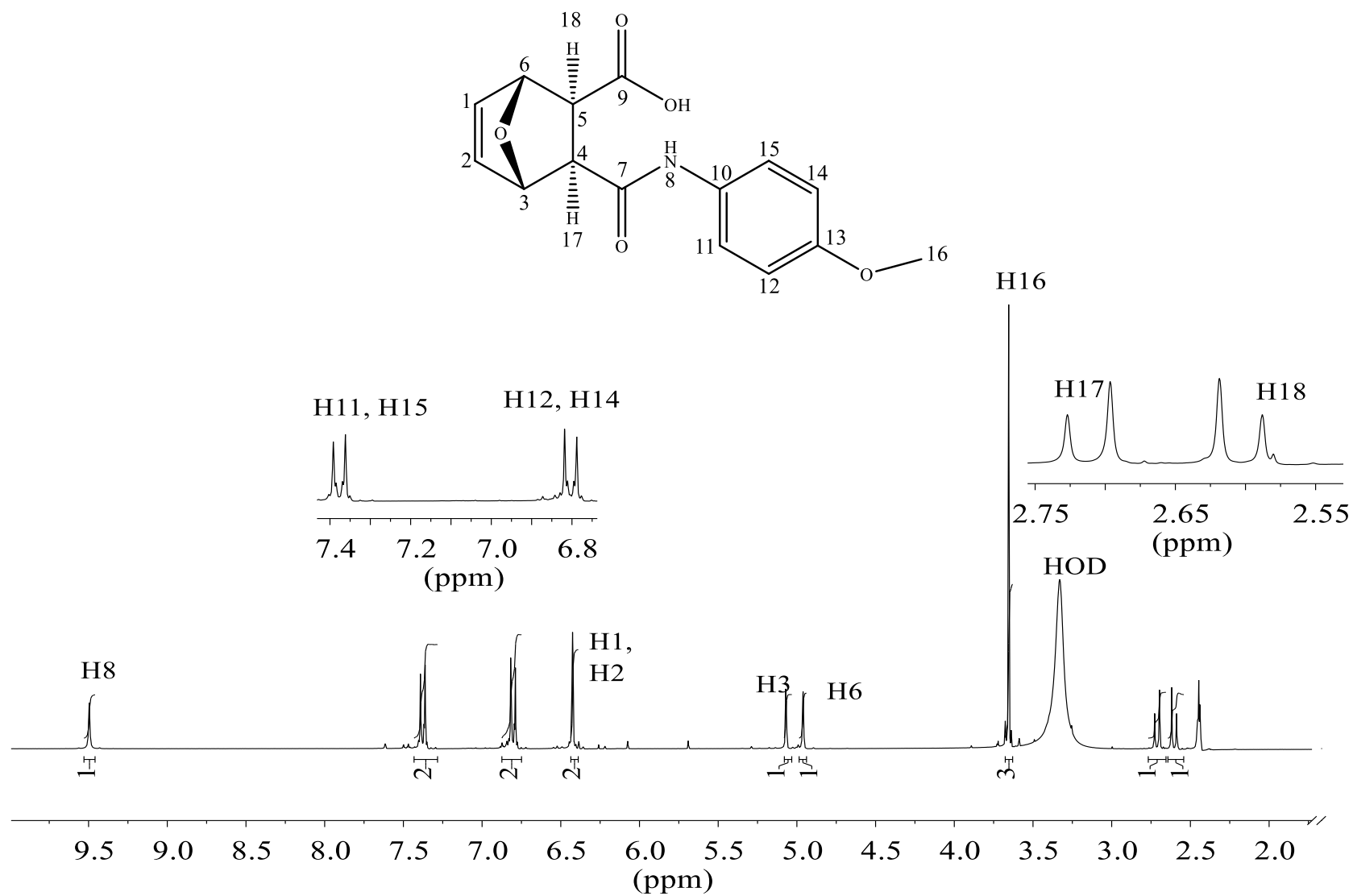


Figura A47. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (7).

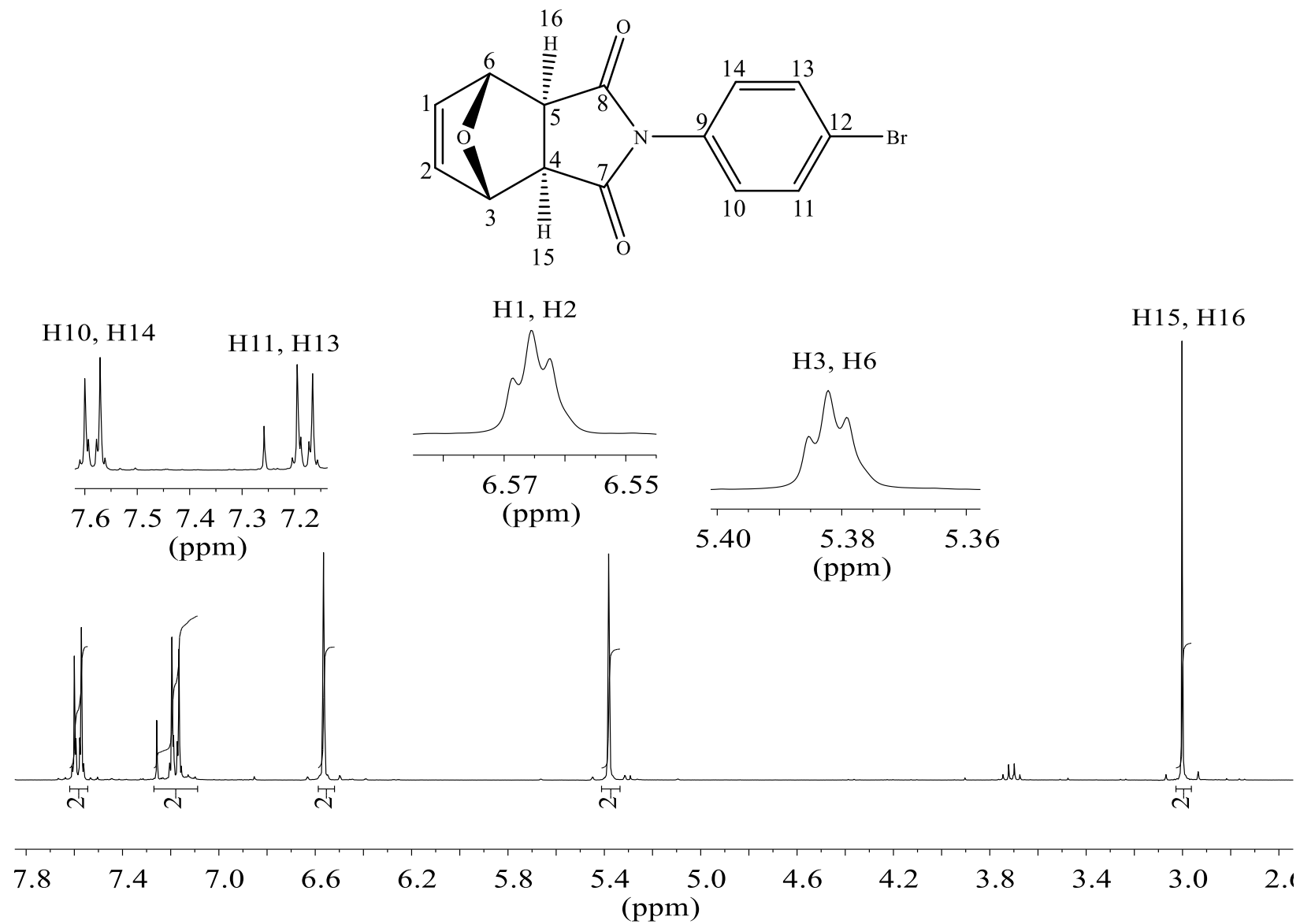


Figura A48. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,26$ ppm) do composto (9).

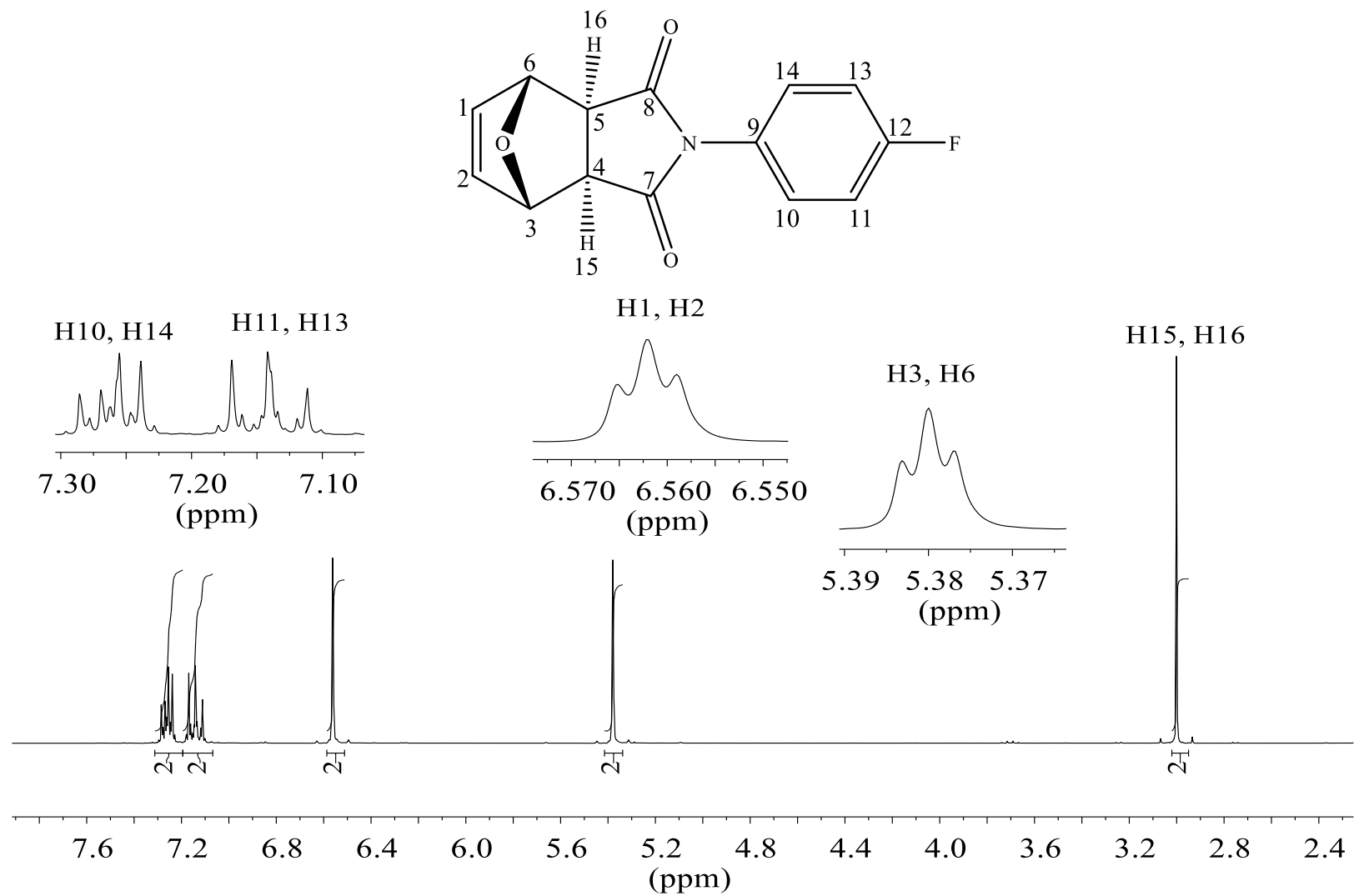


Figura A50. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl₃} = 7,26 ppm) do composto (11).

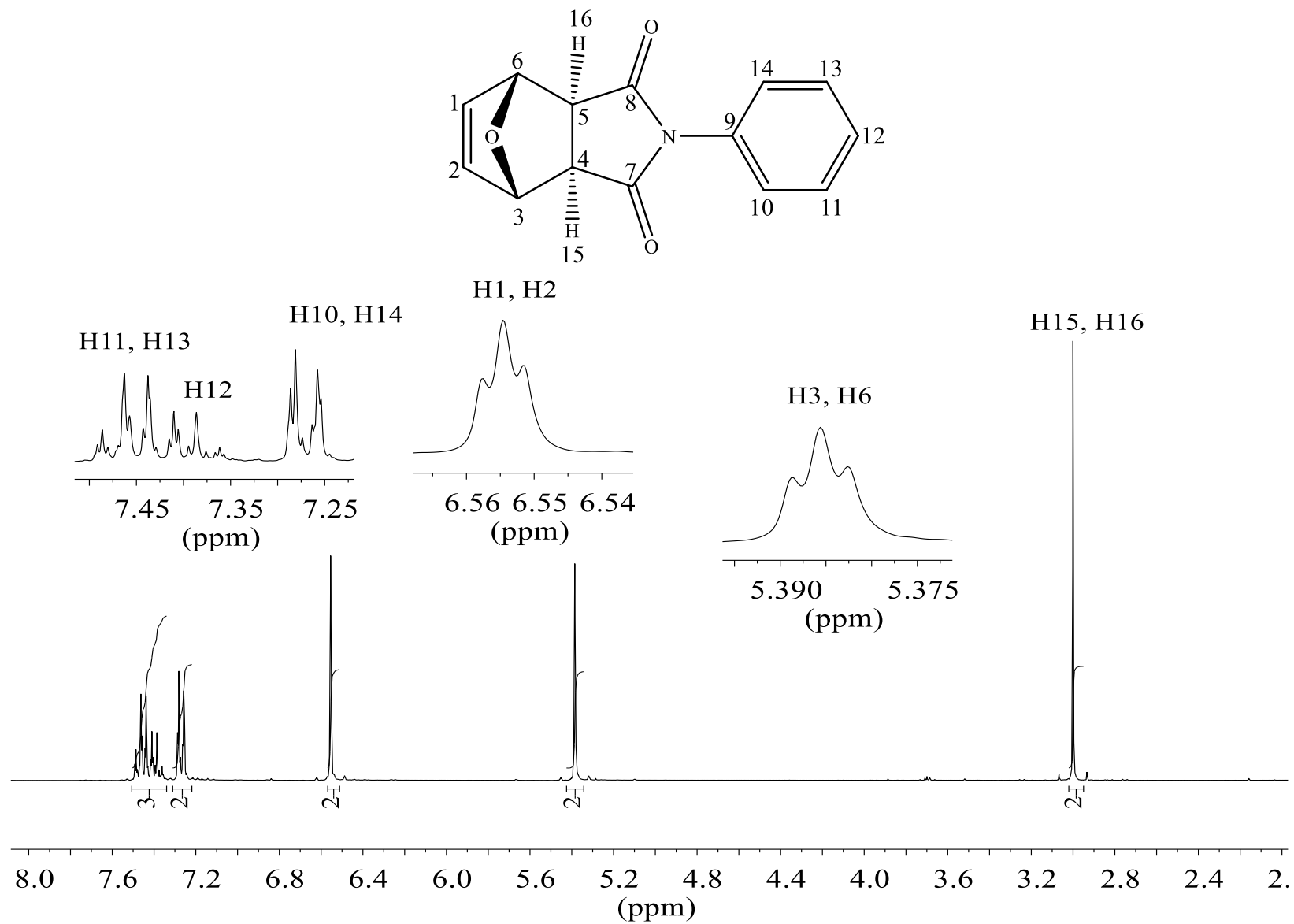


Figura A51. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl₃} = 7,26 ppm) do composto (12).

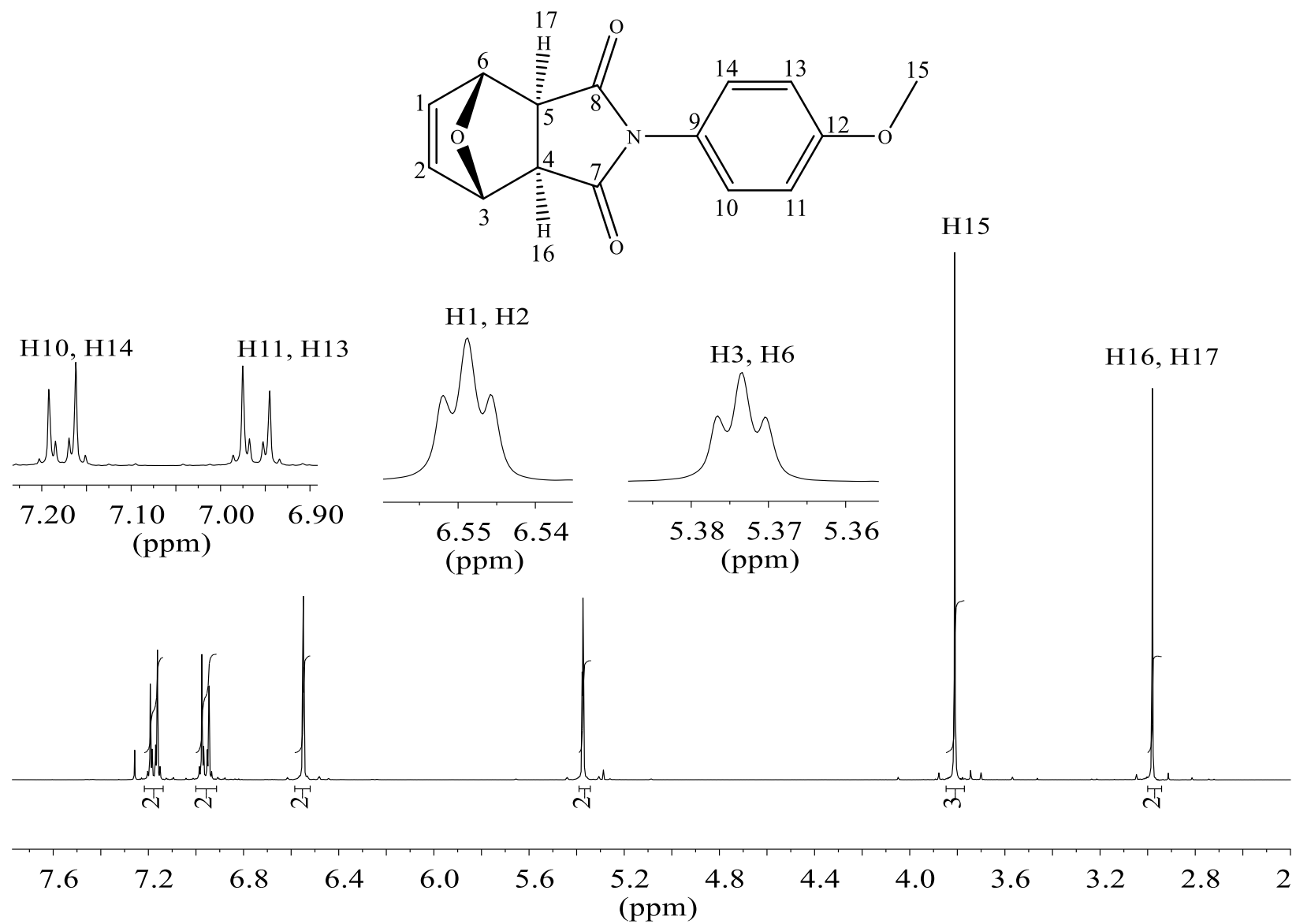


Figura A52. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl₃} = 7,26 ppm) do composto (13).

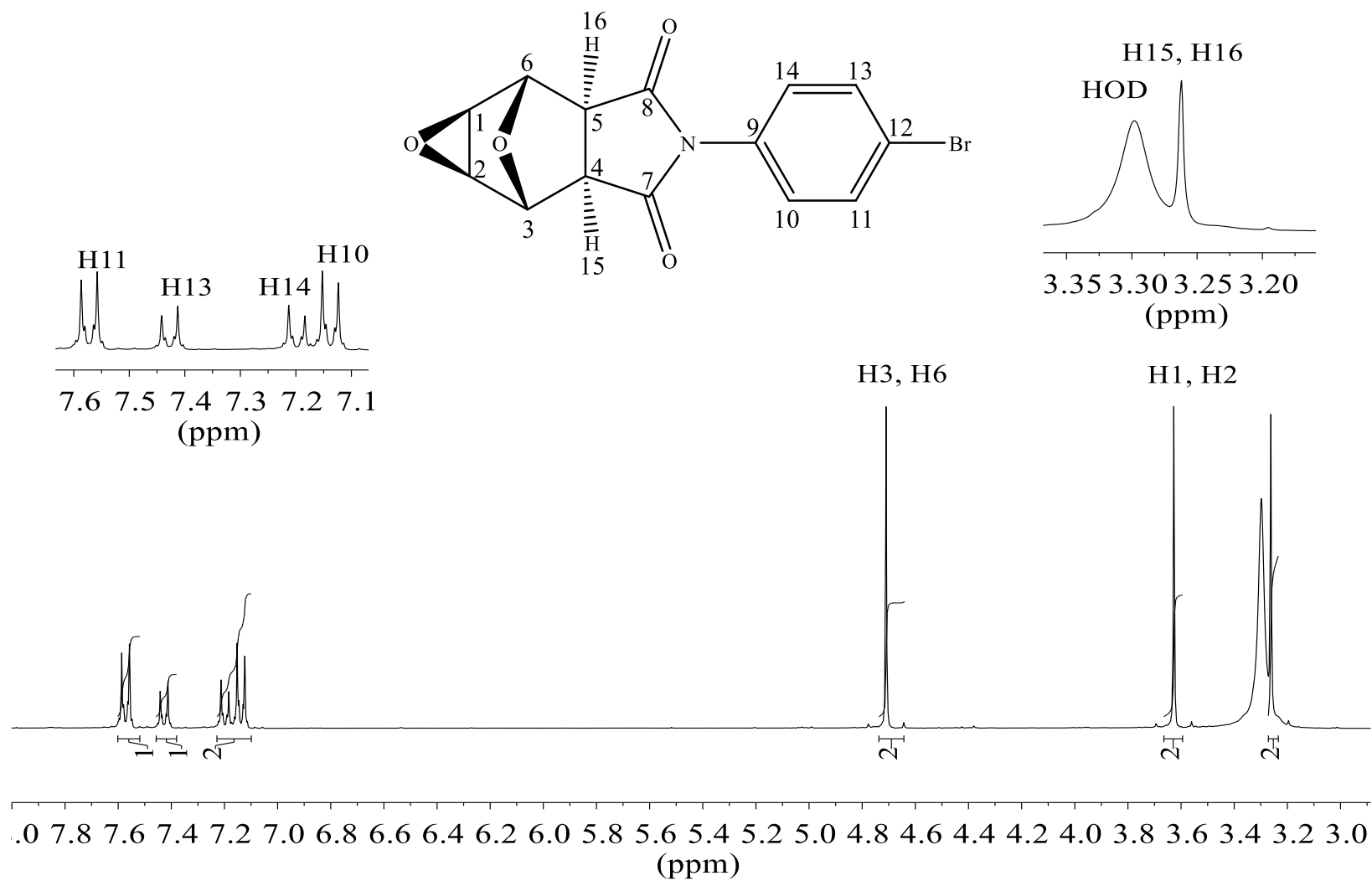


Figura A53. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃ e DMSO-*d*₆; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (15).

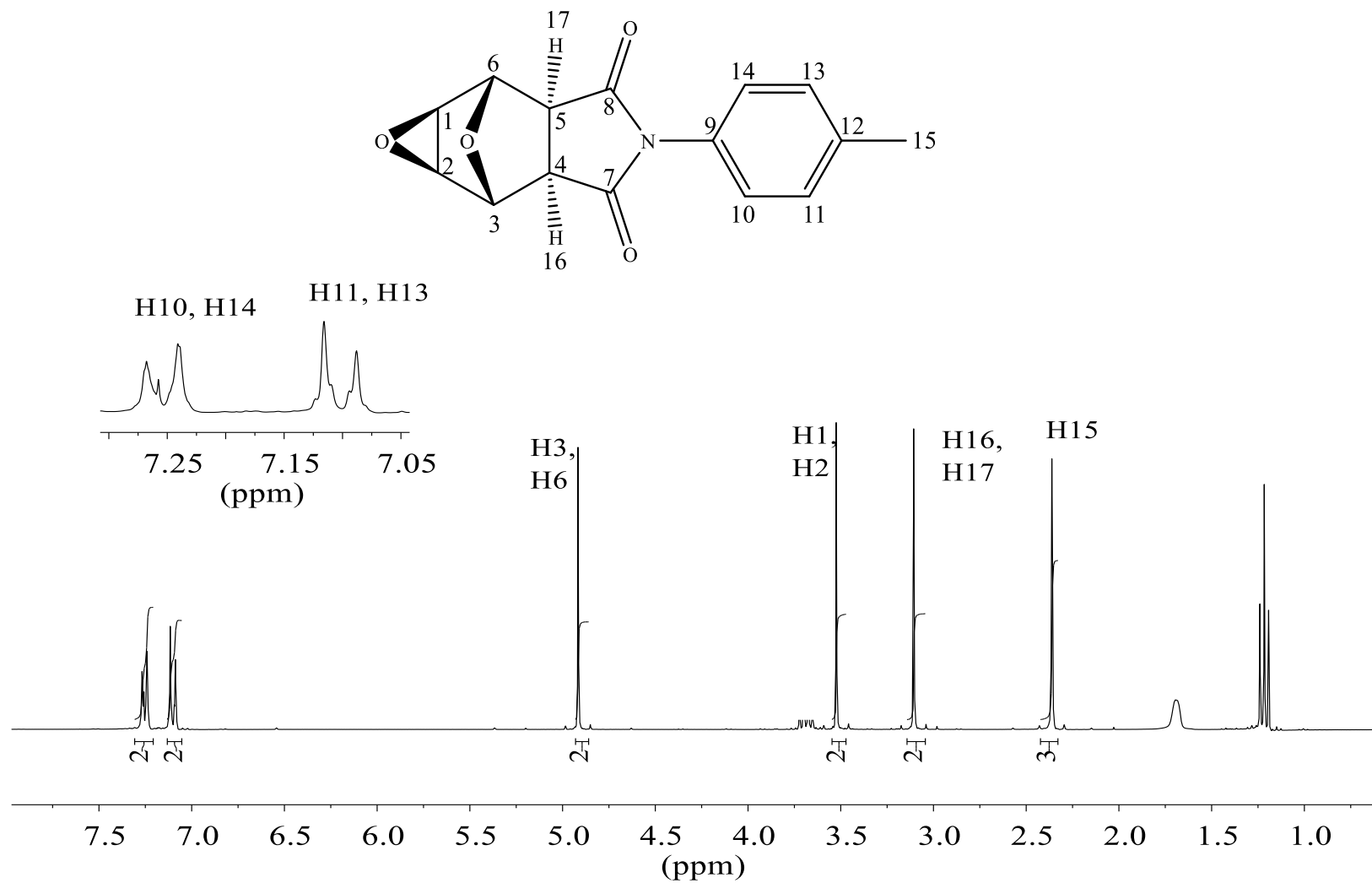


Figura A54. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (16).

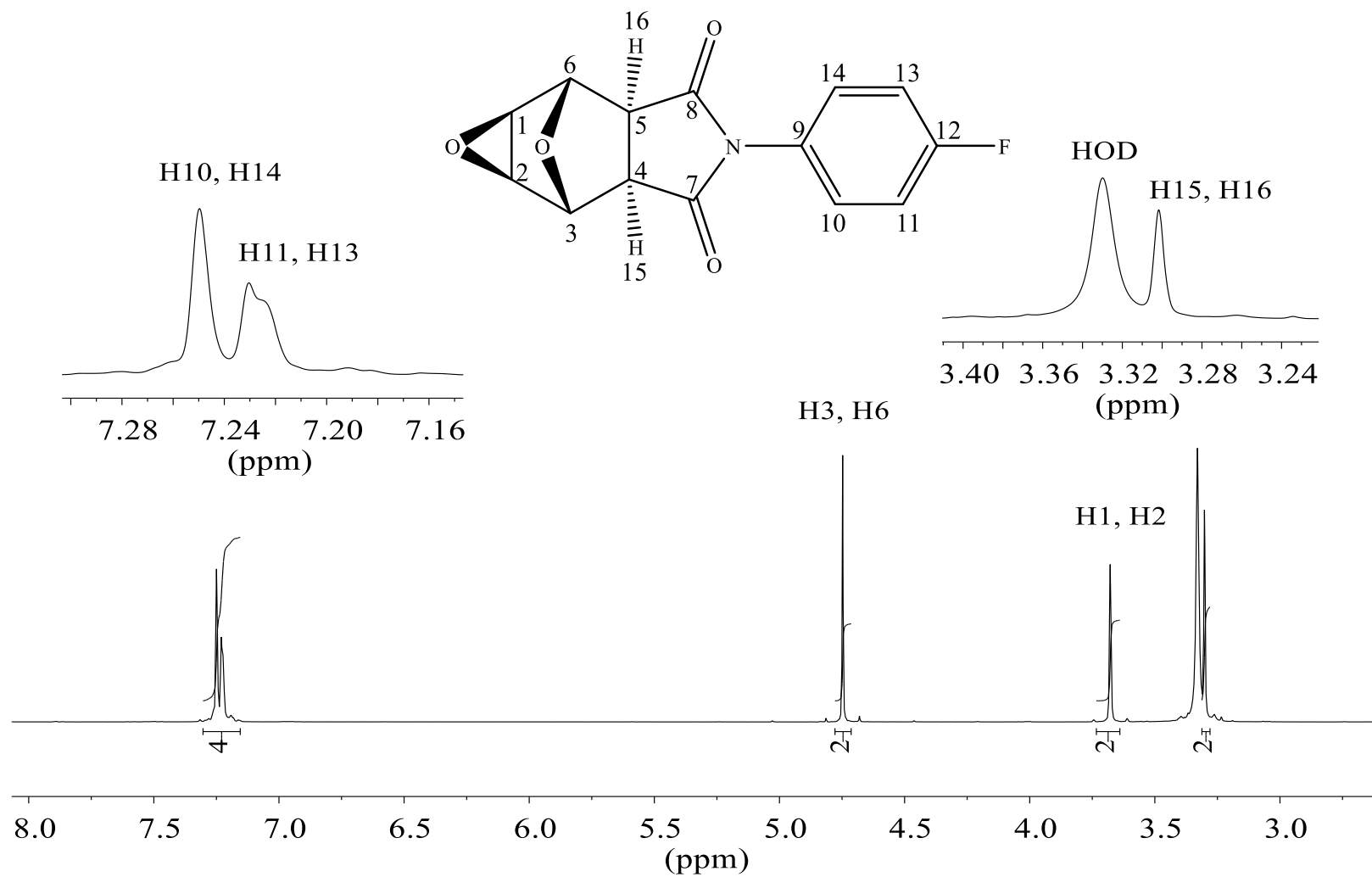


Figura A55. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃ e DMSO-*d*₆; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (17).

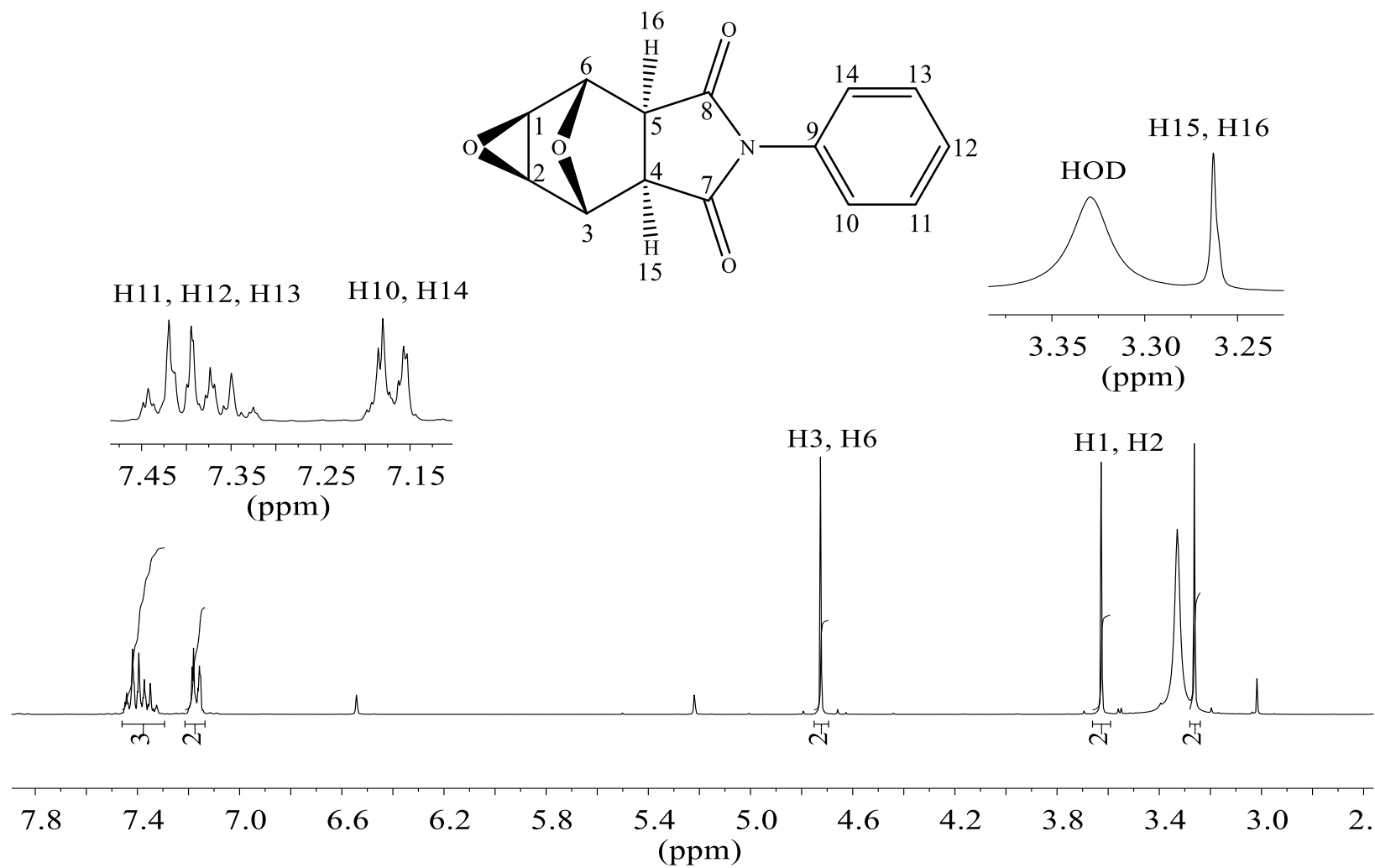


Figura A56. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃ e DMSO-*d*₆; δ_{DMSO-*d*₆} = 3,3 ppm) do composto (18).

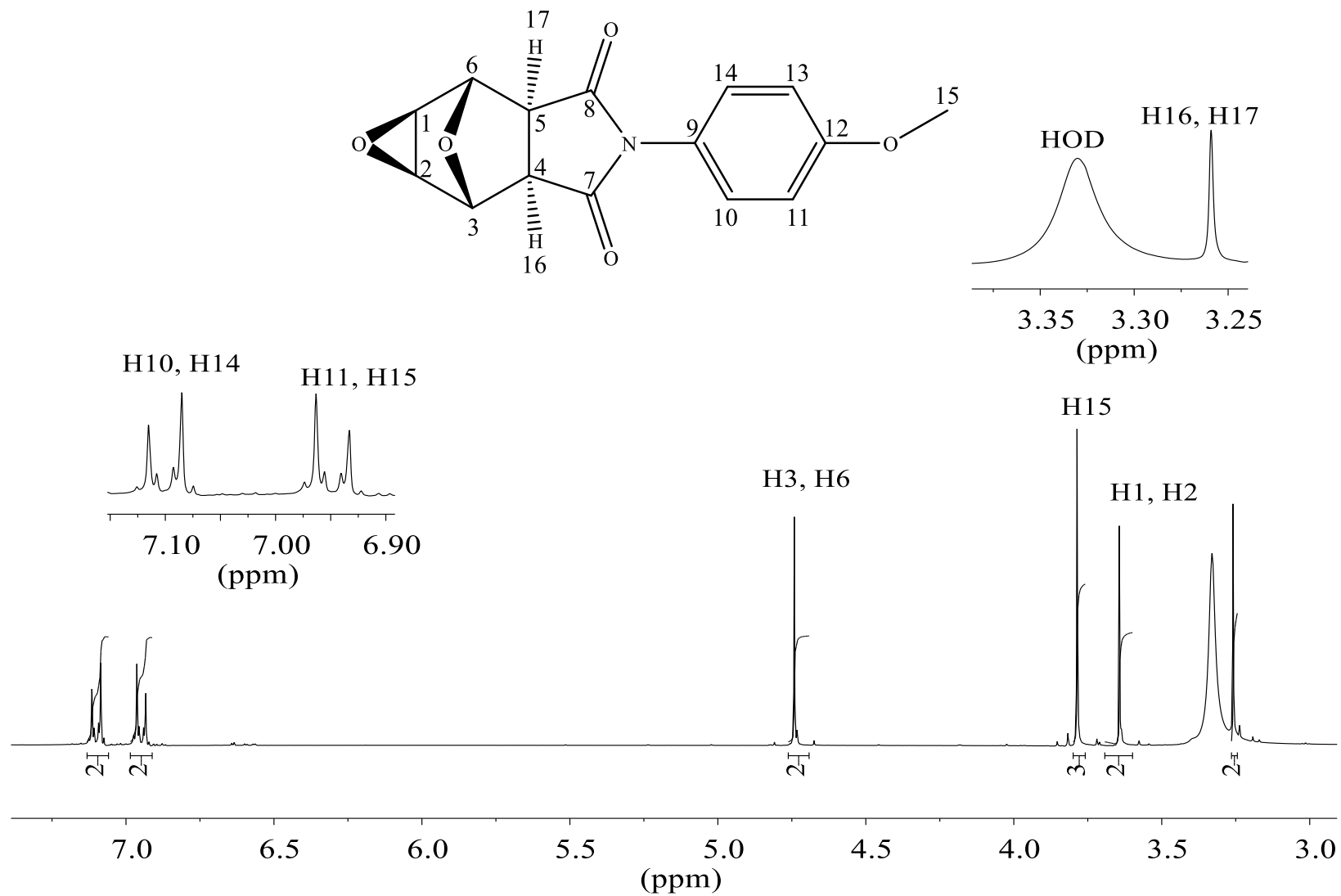


Figura A57. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 3,3$ ppm) do composto (19).

ANEXO IV

Espectros de RMN de ^{13}C

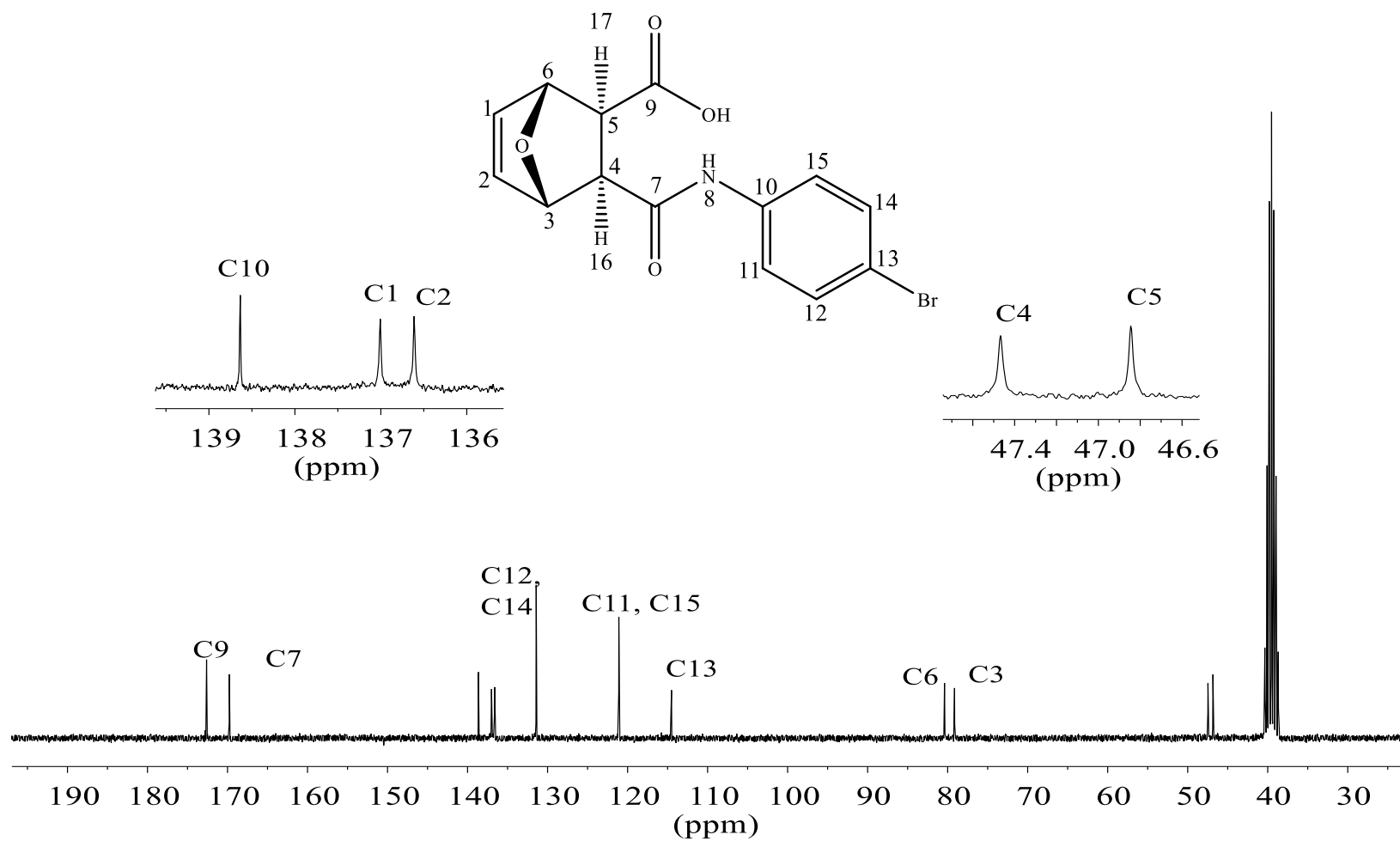


Figura A58. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; DMSO-*d*₆; δ_{DMSO-*d*₆} = 40,0 ppm) do composto (3).

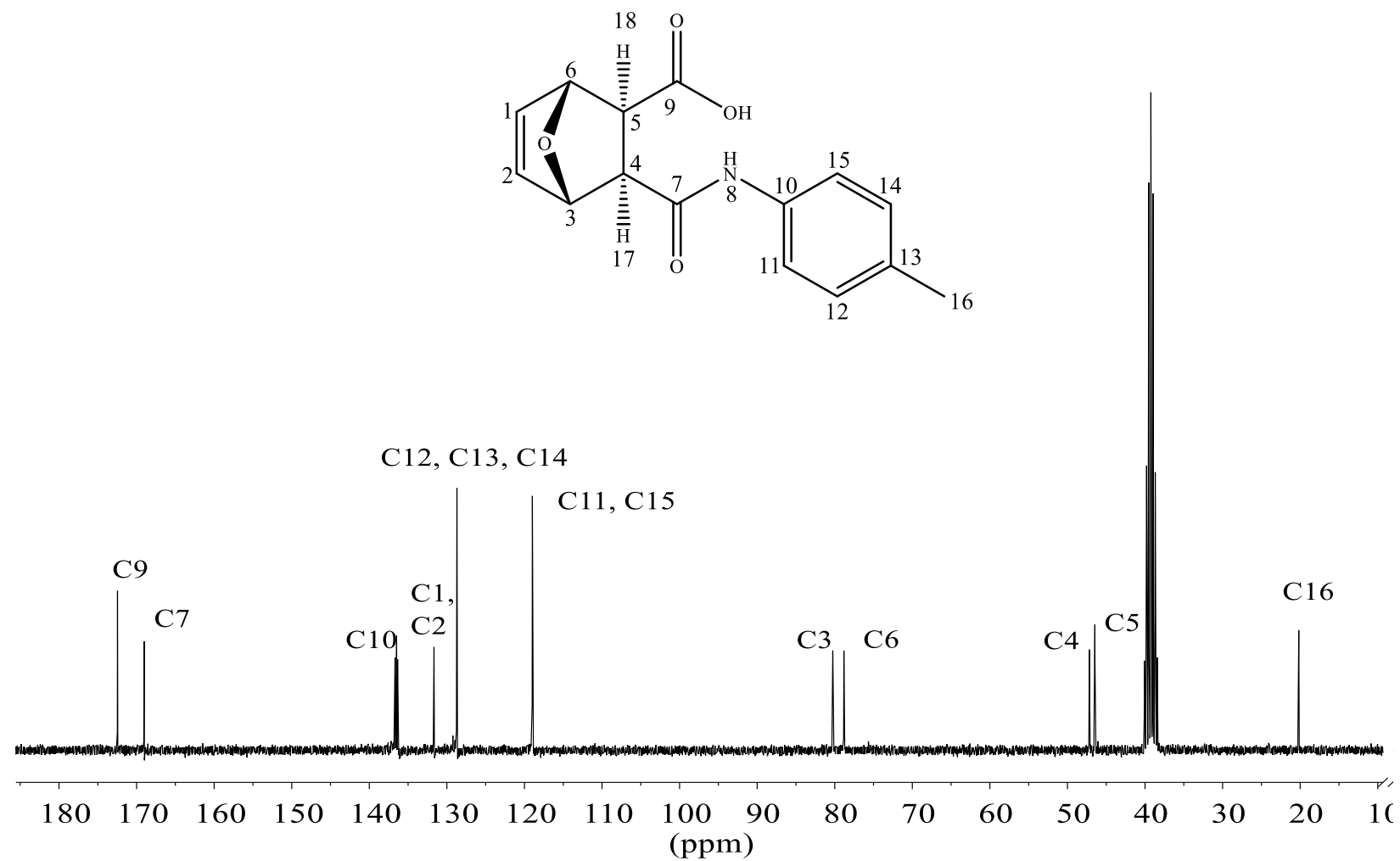


Figura A59. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; DMSO-*d*₆; δ_{DMSO-*d*₆} = 40,0 ppm) do composto (4).

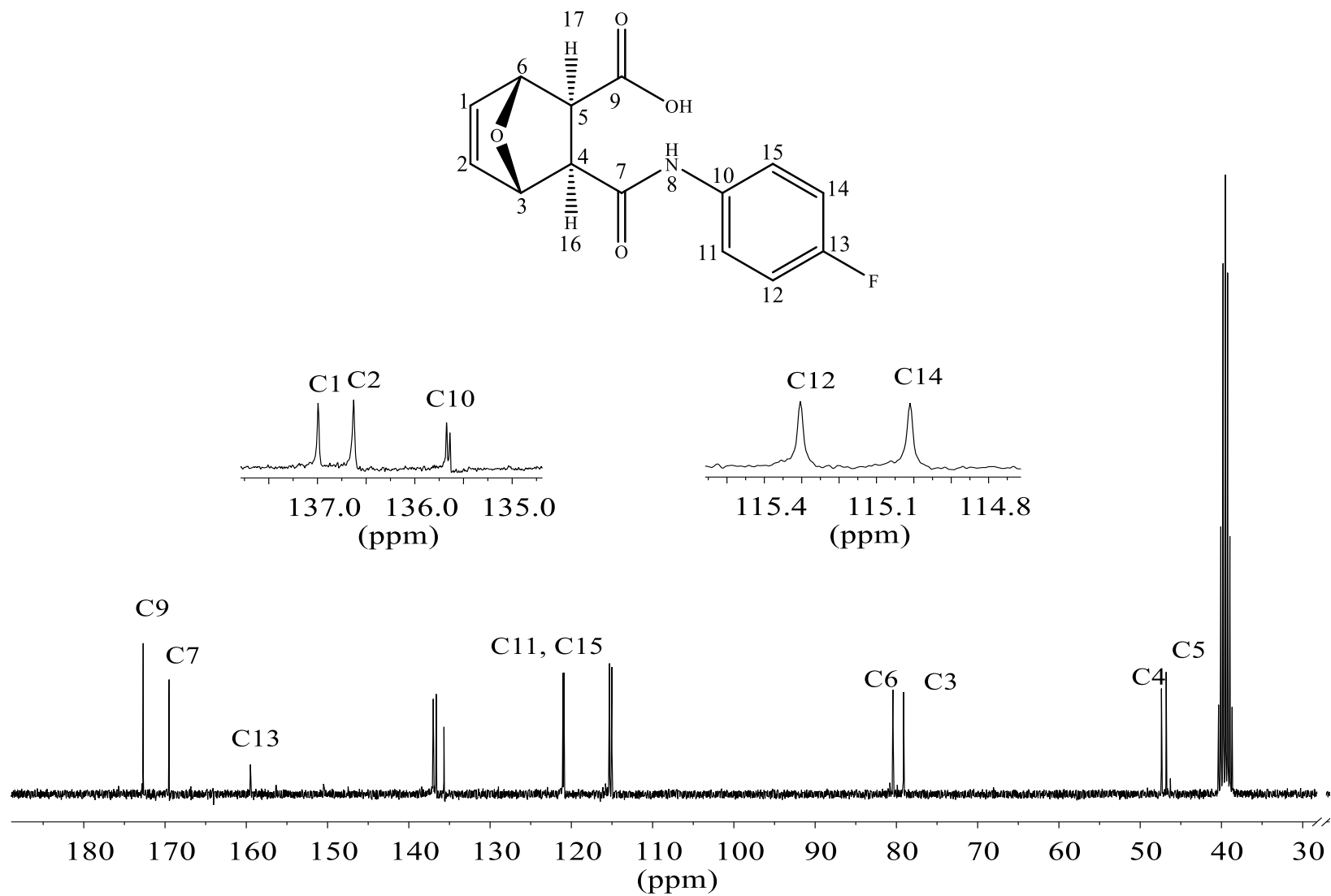


Figura A60. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (5).

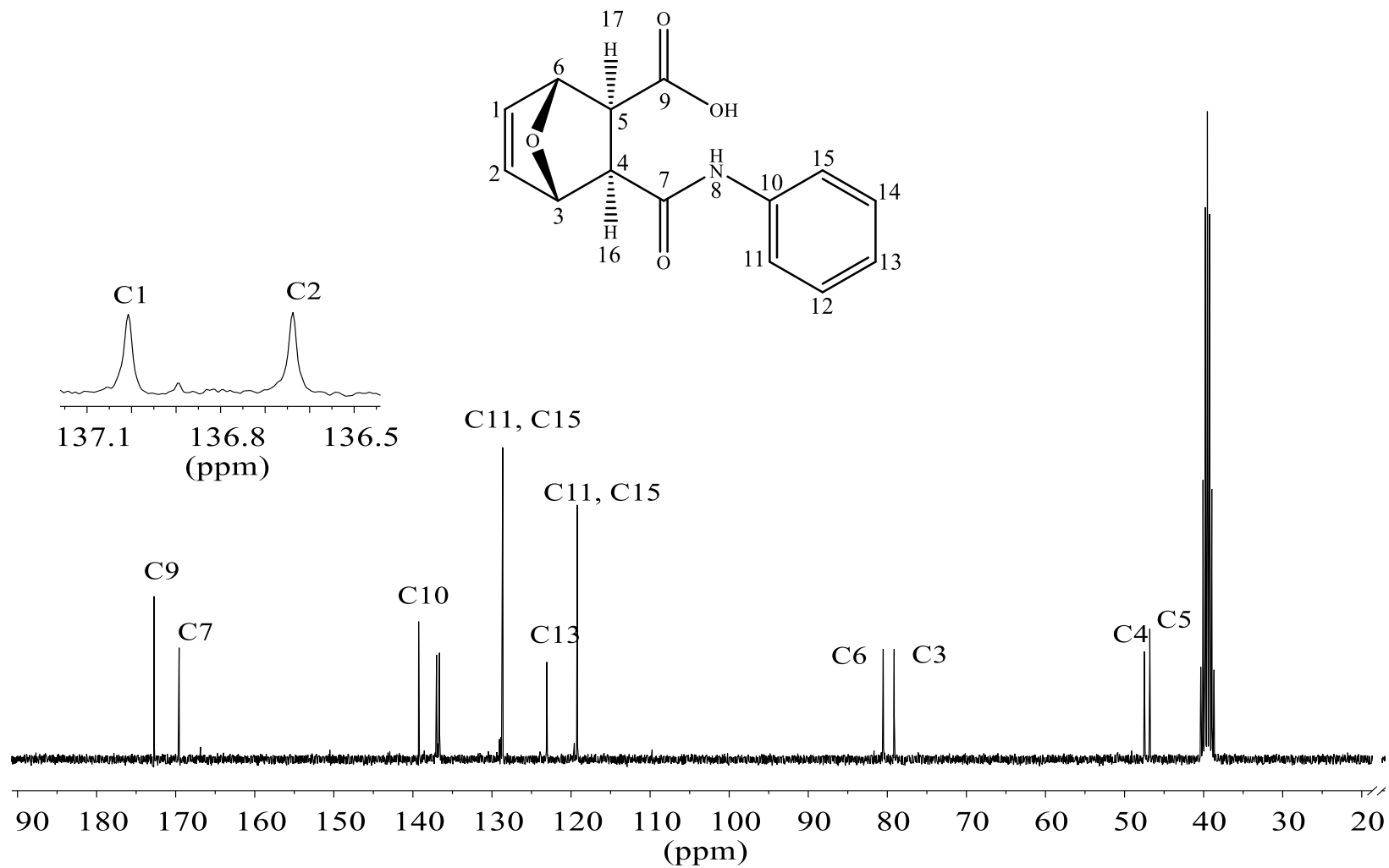


Figura A61. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (6).

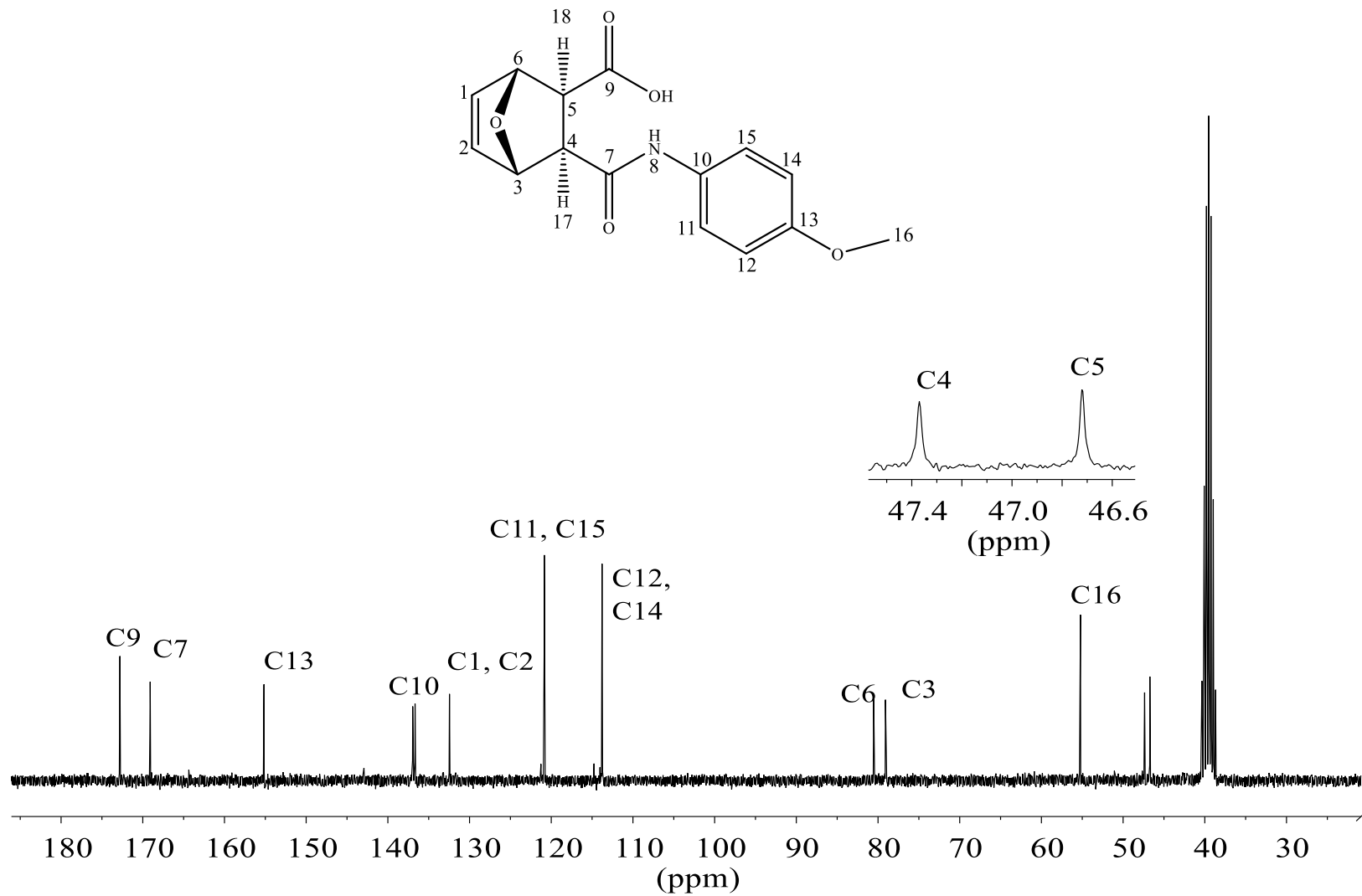


Figura A62. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (7).

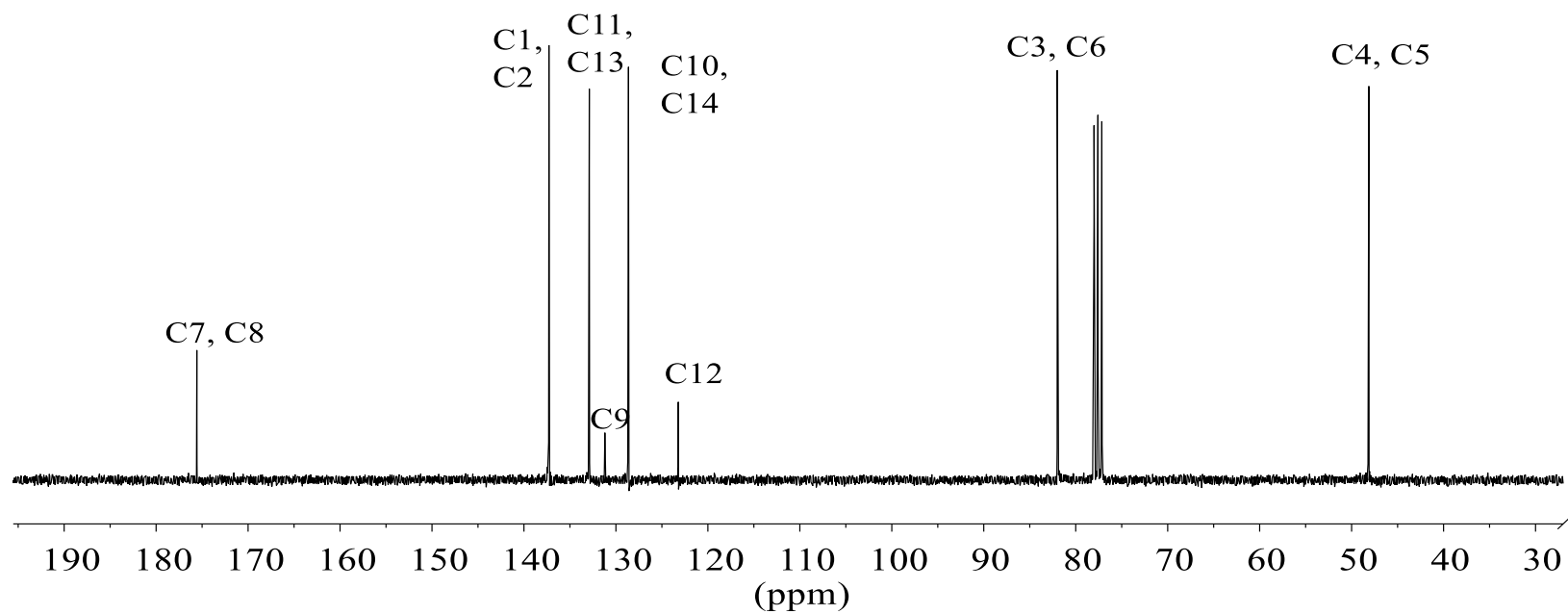
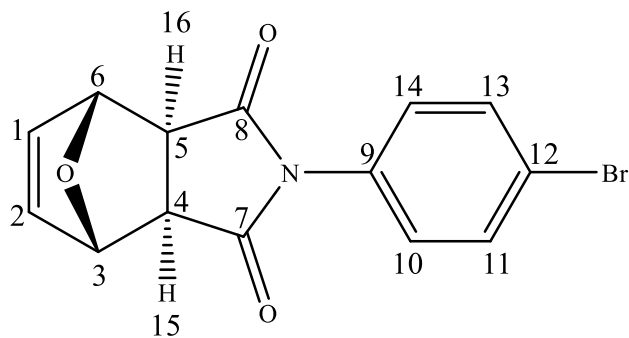


Figura A63. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (9).

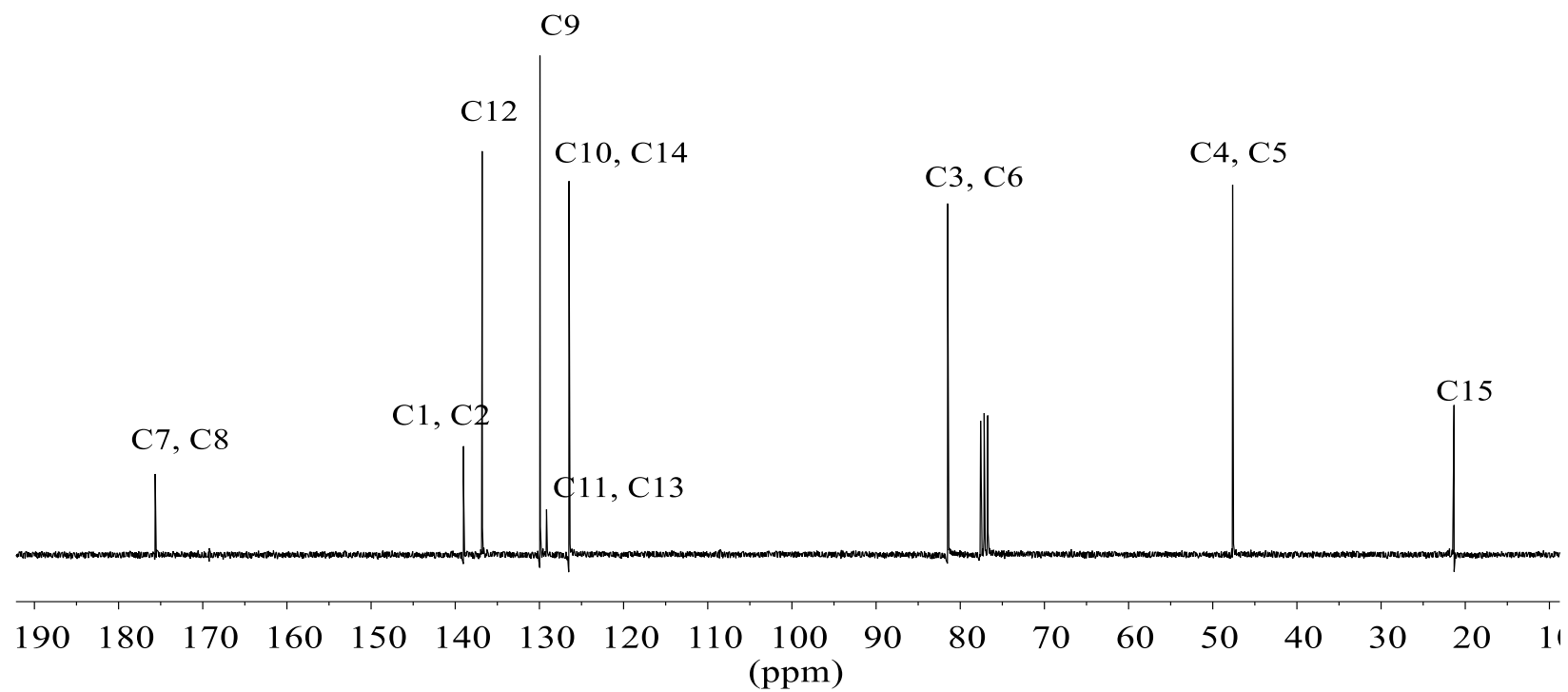
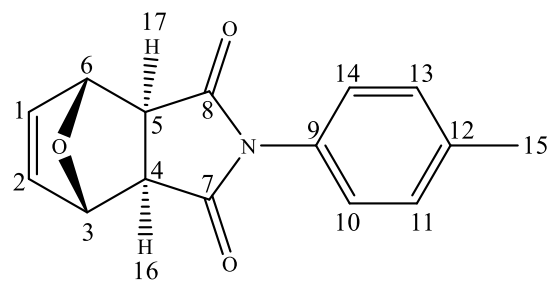


Figura A64. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (10).

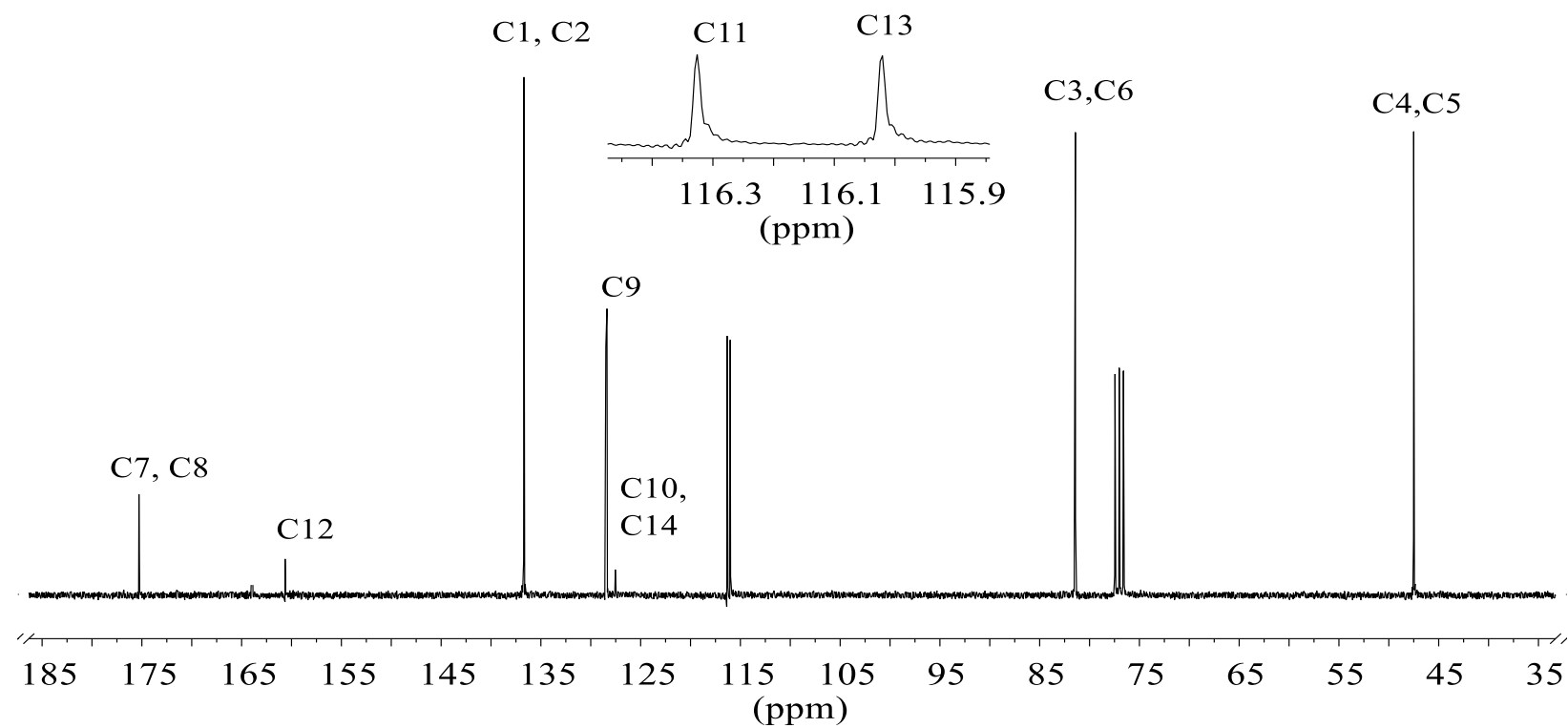
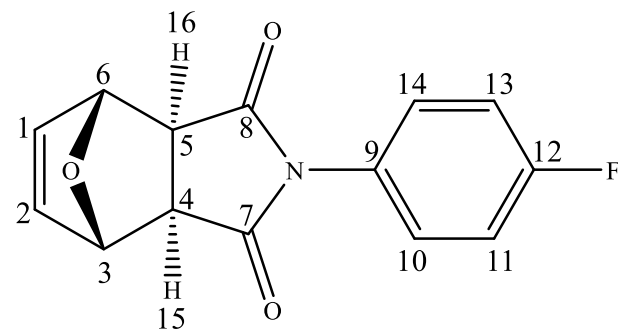


Figura A65. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (11).

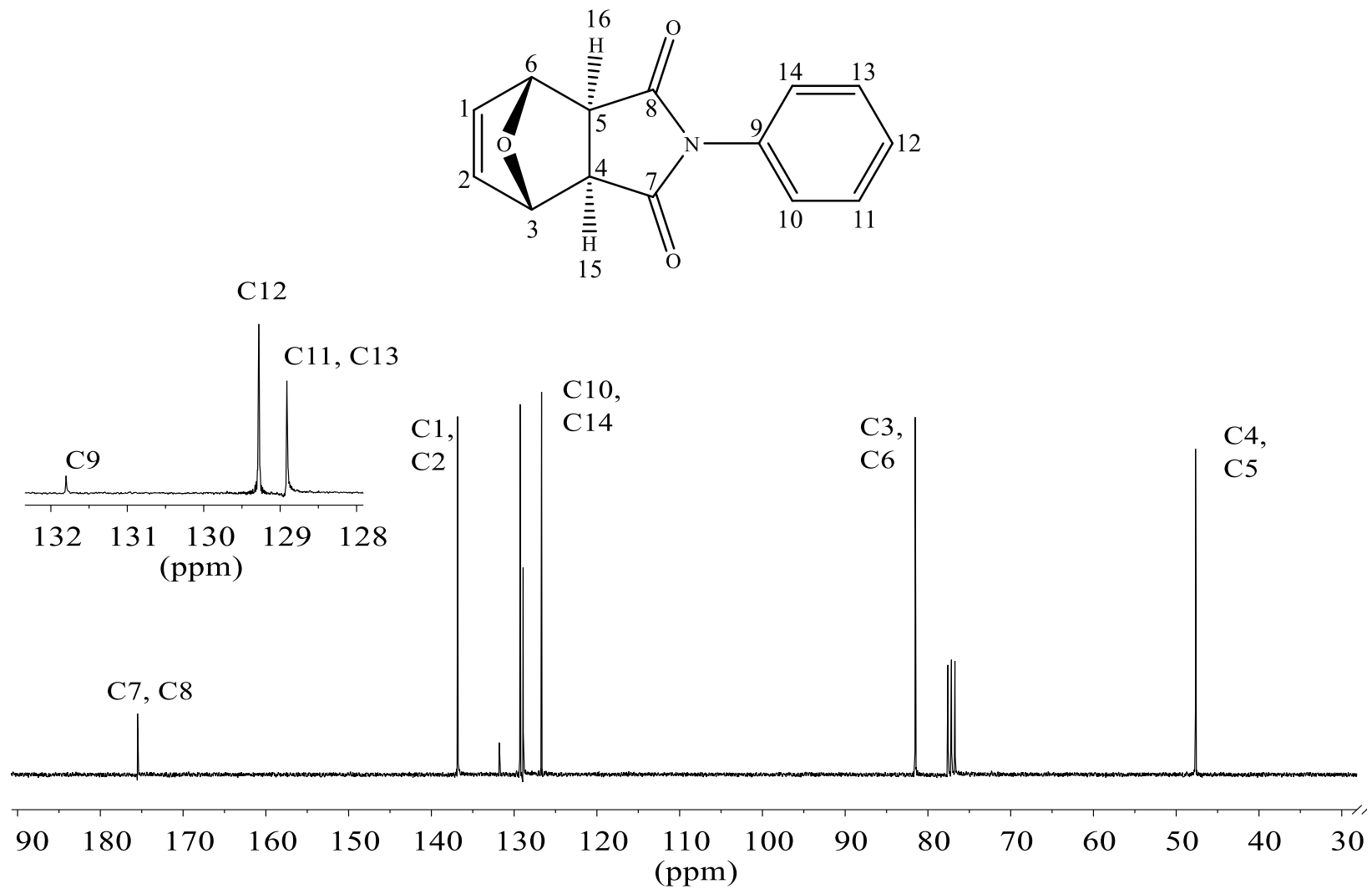


Figura A66. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl₃} = 77,0 ppm) do composto (12).

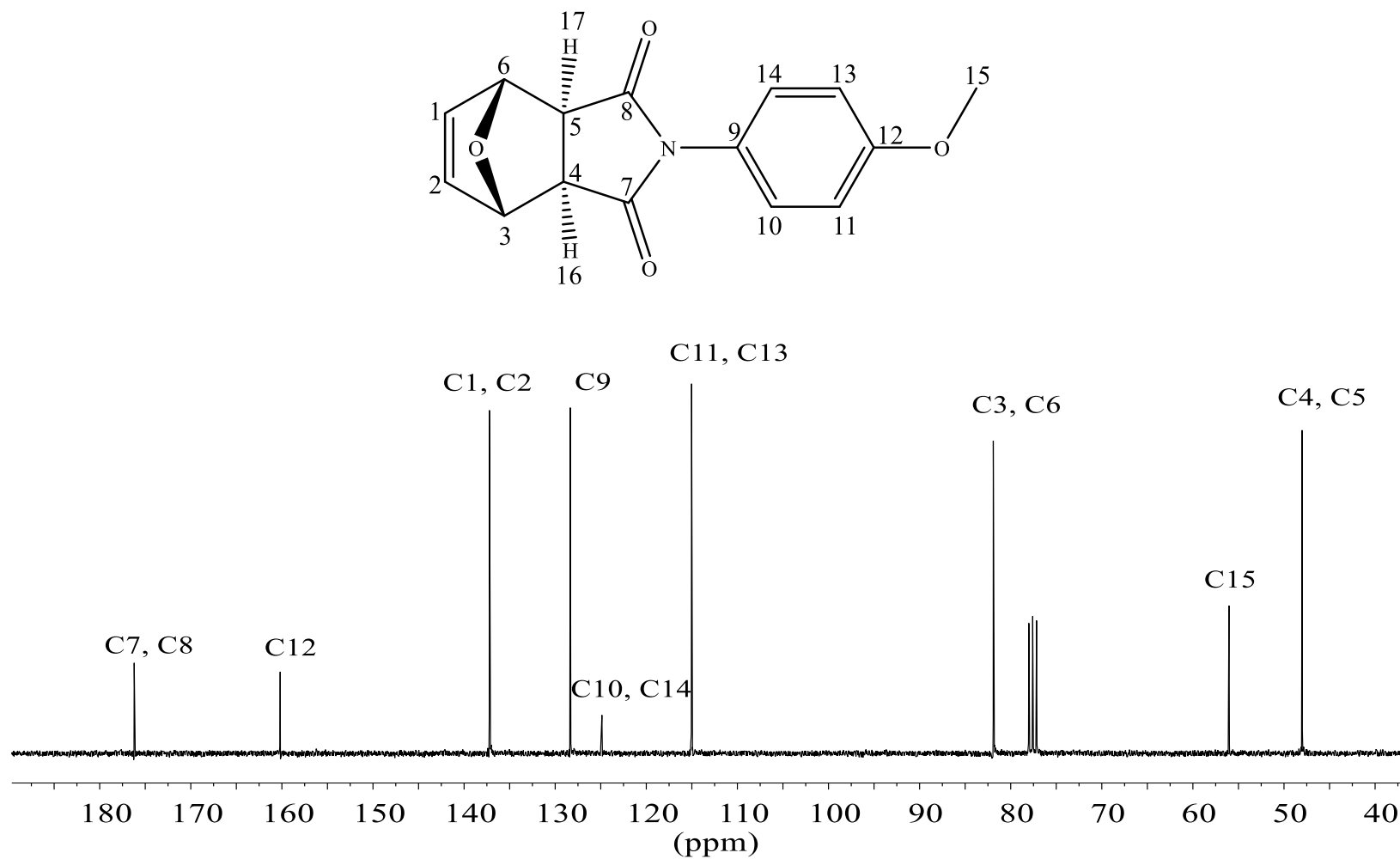


Figura A67. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (13).

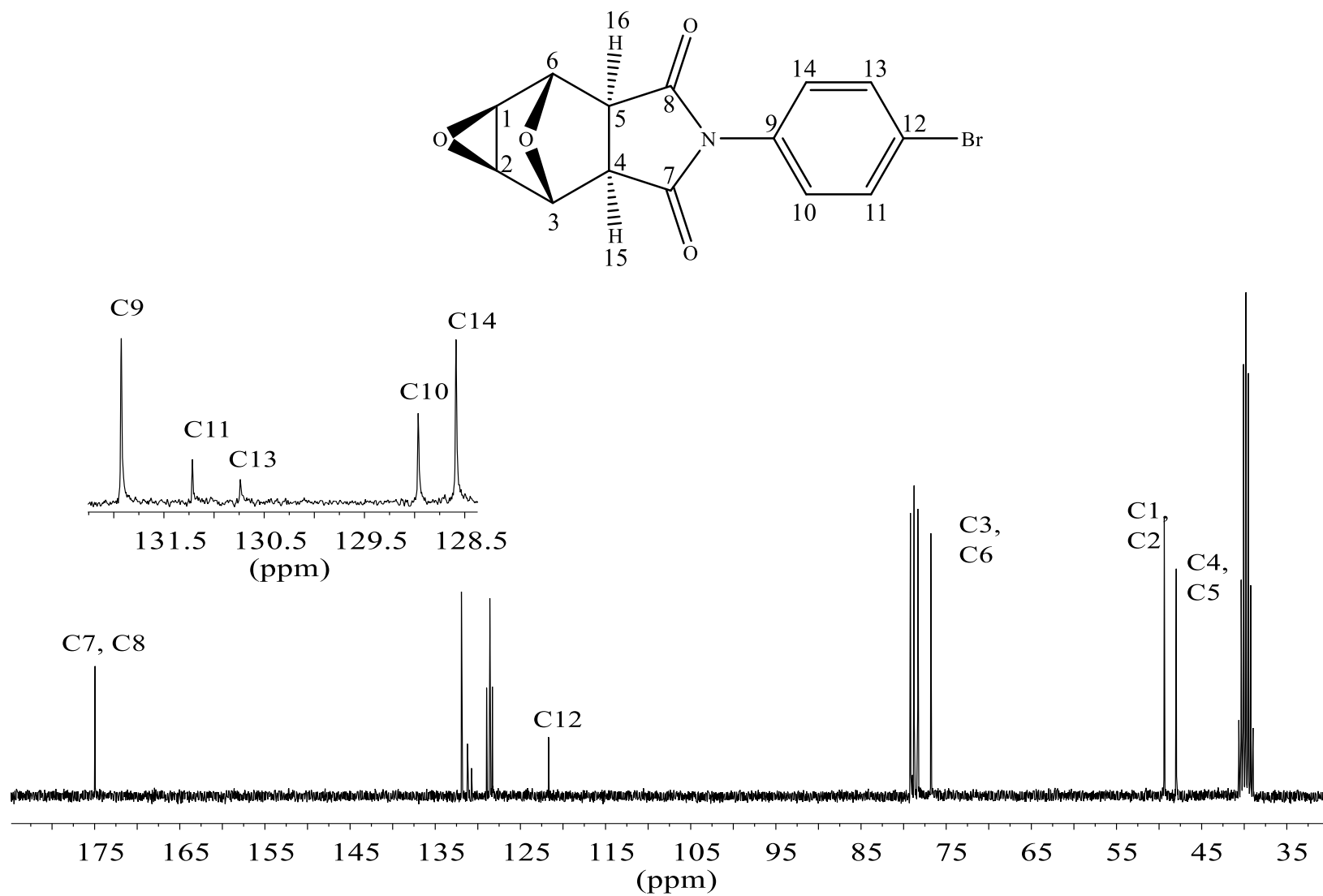


Figura A68. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$; $\delta_{\text{DMSO}-d_6} = 40,0$ ppm) do composto (15).

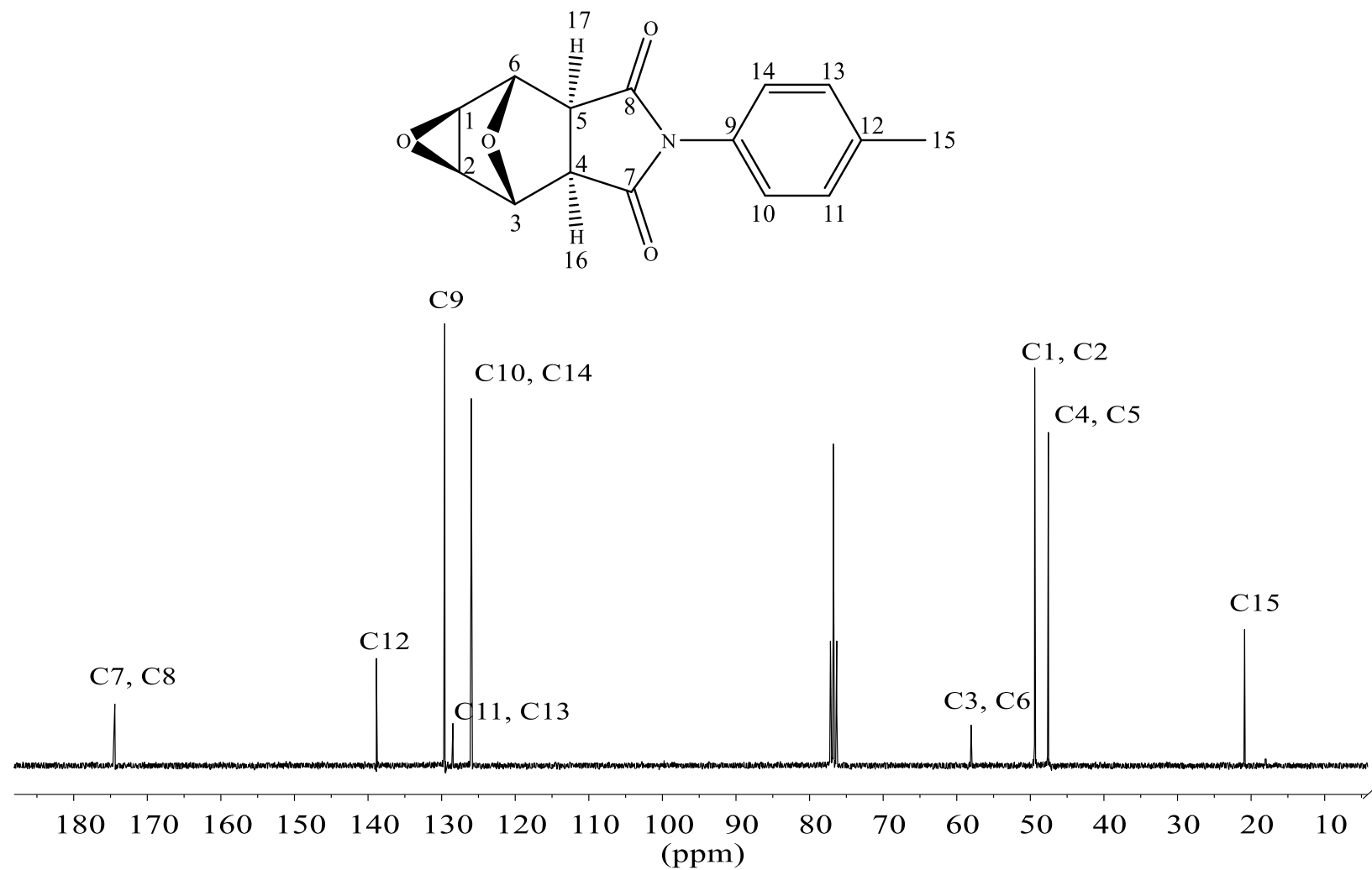


Figura A69. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (16).

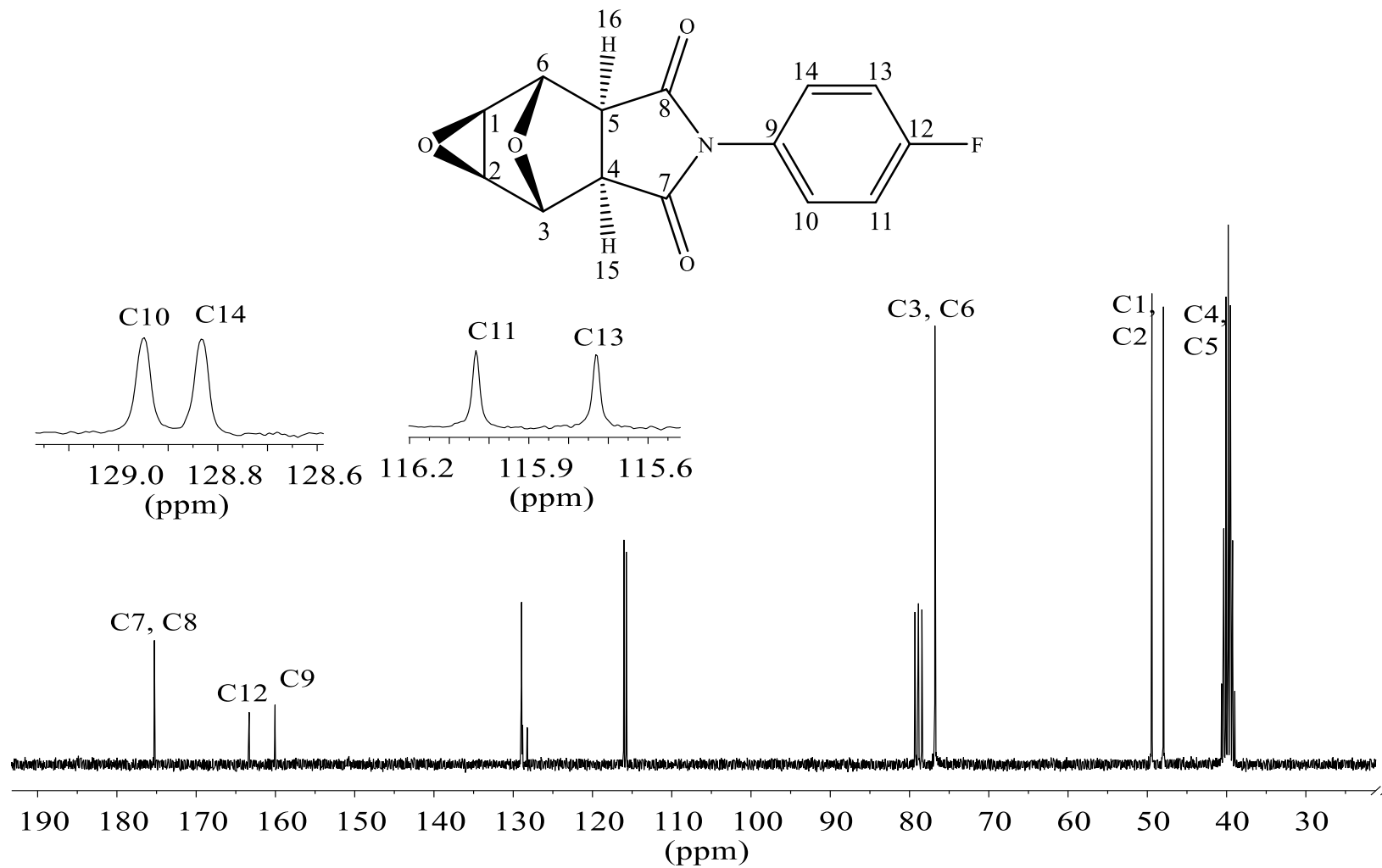


Figura A70. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 e $\text{DMSO}-d_6$; $\delta_{\text{DMSO}-d_6} = 40,0$ ppm) do composto (17).

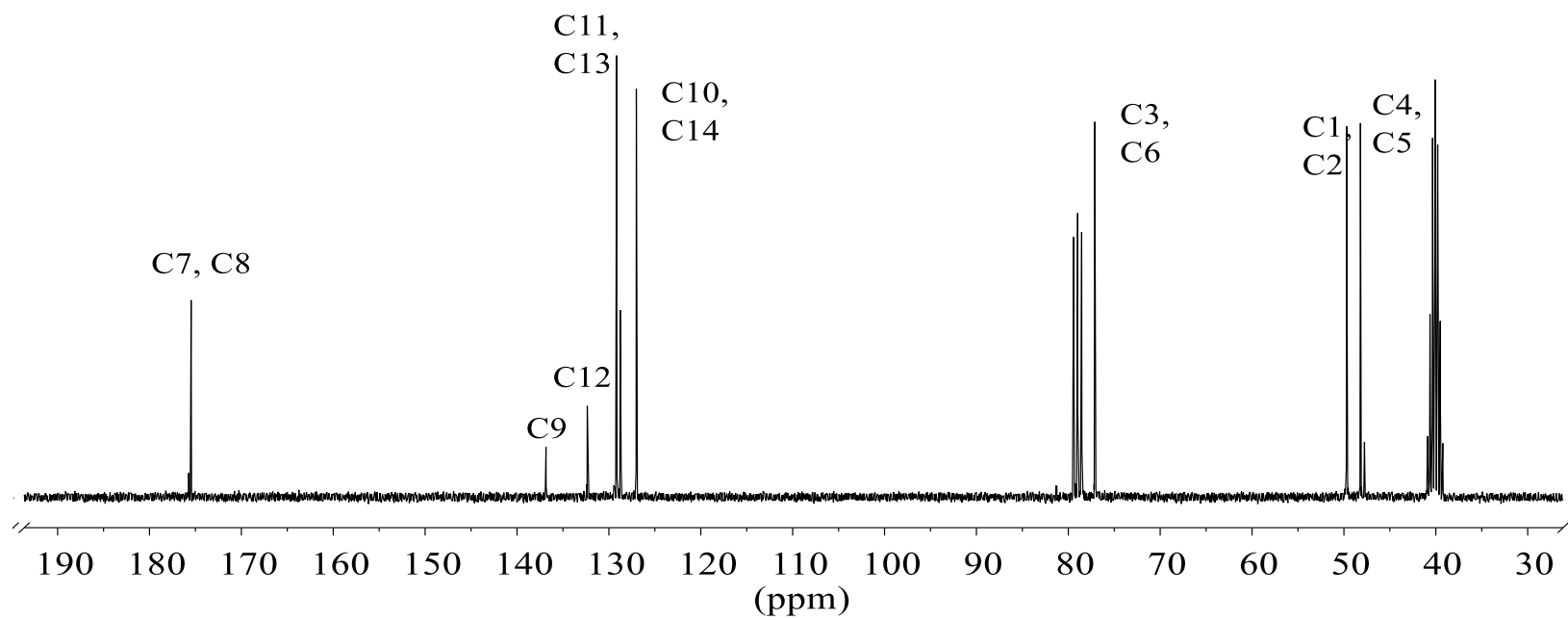
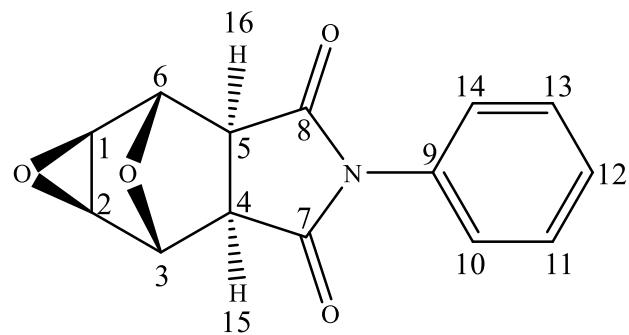


Figura A71. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6$; $\delta_{\text{DMSO-}d_6} = 40,0$ ppm) do composto (18).

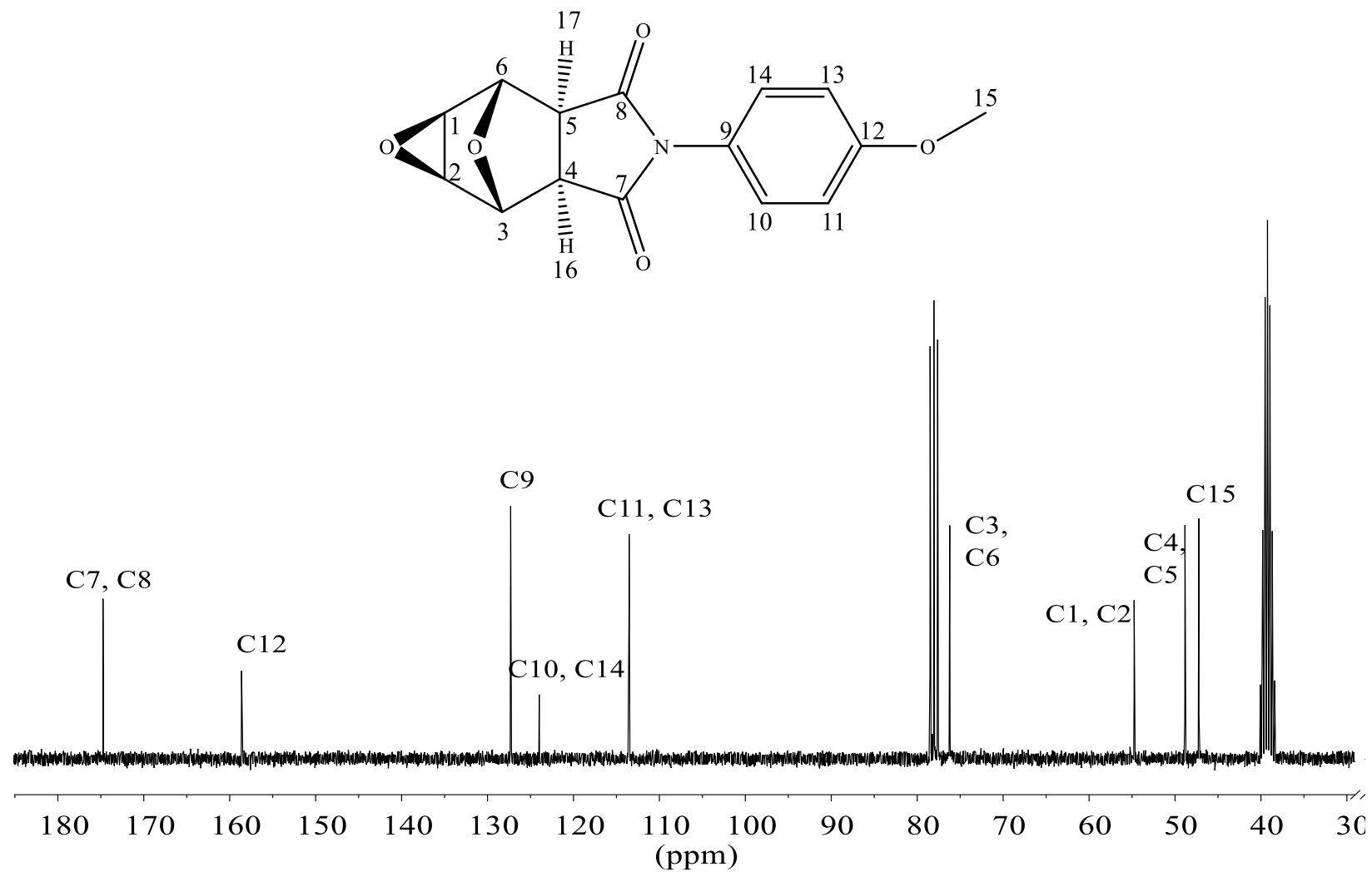


Figura A72. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃ e DMSO-*d*₆; δ_{DMSO-*d*₆} = 40,0 ppm) do composto (19).