

**JODIEH OLIVEIRA SANTANA VAREJÃO**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DE  
COMPOSTOS HETEROAROMÁTICOS ANÁLOGOS AOS  
NOSTOCLÍDEOS**

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

**VIÇOSA  
MINAS GERAIS - BRASIL  
2011**

**JODIEH OLIVEIRA SANTANA VAREJÃO**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DE  
COMPOSTOS HETEROAROMÁTICOS ANÁLOGOS AOS  
NOSTOCLÍDEOS**

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: 17 de fevereiro de 2011.

---

Prof<sup>a</sup>. Célia Regina Álvares Maltha  
(Co-orientadora)

---

Prof. Antônio Jacinto Demuner  
(Co-orientador)

---

Prof. José Walkimar de Mesquita Carneiro

---

Dr. Adalberto Manoel da Silva

---

Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa  
(Orientador)

*Dedico este trabalho à minha mãe Alza e  
ao meu esposo Eduardo.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus por seu imenso amor.

A Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Química pela oportunidade.

A CAPES pelo suporte financeiro.

Ao professor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa pela orientação e confiança.

Aos professores Antônio Jacinto Demuner e Célia Regina Álvares Maltha pela colaboração.

Ao Professor José Walkimar de Mesquita Carneiro, da Universidade Federal Fluminense, pela orientação nos cálculos computacionais.

Ao Professor Giuseppe Forlani, da Universidade de Ferrara (Itália), pelos ensaios biológicos.

Ao técnico José Luiz Pereira, pela ajuda na purificação por CLAE e aquisição dos espectros de massas.

Ao técnico Márcio, pela aquisição dos espectros no infravermelho.

A todos os colegas do LASA pelo convívio e pelas contribuições.

Ao meu esposo Eduardo pelo incentivo, paciência, compreensão e grande contribuição no meu crescimento pessoal e profissional.

A minha mãe pelo apoio, carinho, pelo grande exemplo de força e por tudo que sou.

Aos demais familiares pelo apoio e carinho.

## BIOGRAFIA

JODIEH OLIVEIRA SANTANA VAREJÃO, filha de Ilza Helena de Oliveira e João Evangelista Santana, nasceu em Recreio, Minas Gerais, em 14 de agosto de 1982.

Em 2004, ingressou no Curso de Licenciatura e Bacharelado em Química na Universidade Federal de Viçosa, diplomando-se em julho de 2008.

Durante este período, foi bolsista de Iniciação Científica do Programa Institucional de Bolsas do PIBIC/CNPq por três anos, desenvolvendo pesquisas na área de Síntese Orgânica no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA).

Em agosto de 2008 ingressou no programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração Química Orgânica, em nível de Mestrado, na Universidade Federal de Viçosa. Desenvolveu pesquisas em Síntese Orgânica no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), e em fevereiro de 2011, submeteu-se à defesa de dissertação para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

## CONTEÚDO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS	vi
RESUMO	ix
ABSTRACT	xi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Plantas Daninhas e o Uso de Herbicidas	1
1.2. $\gamma$ -Alquilidenobutenolídeos Naturais Bioativos	2
1.3. Nostoclídeos I e II e Compostos Análogos	3
2. MATERIAIS E MÉTODOS	11
2.1. Generalidades Metodológicas	11
2.2. Procedimentos Sintéticos	12
2.3. Purificação por CLAE	28
2.4. Cálculos Computacionais	29
2.5. Avaliação da Atividade Fitotóxica	29
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
3.1. Síntese de Furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>35</b> )	32
3.2. Síntese de Furan-2-il <i>N,N,N',N'</i> -tetraetildiamidofosfato ( <b>36</b> )	32
3.3. Síntese de 3-Benzilfuran-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>11</b> )	33
3.4. Síntese dos Análogos aos Nostoclídeos ( <b>39-45</b> )	39
3.5. Purificação dos Análogos aos Nostoclídeos ( <b>40-44</b> )	52
3.6. Cálculos Computacionais	57
3.7. Avaliação da Atividade Fitotóxica	63
4. CONCLUSÃO	68
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70

## LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etila
AIBN	2,2-azobis(isobutilnitrila)
AM1	Austin model 1
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
D	Debye
DAD	Diode array detector
DFT	Density functional theory
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
HMPA	Hexametilfosforamida
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
m/m	Massa/massa
m/v	Massa/volume
$\mu$ M	Micromolar
MHz	Megahertz
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NMP	<i>N</i> -Metilpirrolidona

P.A.	Para análise
ppm	Partes por milhão
R <sub>f</sub>	Fator de retenção
R <sub>t</sub>	Tempo de retenção
t.a.	Temperatura ambiente
TBDMSOTf	<i>Tert</i> -butildimetilsililtrifluorometanossulfonato
TEA	Trietilamina
THF	Tetraidrofurano
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

**Em RMN:**

COSY	Correlated spectroscopy
δ	Deslocamento químico
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
dl	Dupleto largo
ddd	Duplo duplo dupleto
dt	Duplo tripleto
HETCOR	Heteronuclear chemical shift correlation
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
m	Multipleteo
NOEdif	Efeito Nuclear Overhauser diferencial
q	Quarteto

s	Simpleto
sl	Simpleto alargado
t	Tripleto
ta	Tripleto aparente
td	Tripleto duplo

## RESUMO

VAREJÃO, Jodieh Oliveira Santana, M.Sc, Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2011. **Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de compostos heteroaromáticos análogos aos nostoclídeos.** Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Co-orientadores: Célia Regina Álvares Maltha e Antônio Jacinto Demuner.

Os nostoclídeos I e II foram isolados de uma alga verde-azul *Nostoc* sp, presente no líquen *Peltigera canina*. Estes compostos são estruturalmente semelhantes à cianobacterina que possui atividade fitotóxica, inibindo o transporte de elétrons no fotossistema II da fotossíntese. Alguns compostos análogos aos nostoclídeos também possuem atividade fitotóxica e inibem o transporte de elétrons na reação de Hill. Tendo em vista a atividade fitotóxica destes compostos, o objetivo deste trabalho foi sintetizar novas substâncias heteroaromáticas análogas aos nostoclídeos e avaliar a capacidade inibitória das mesmas na reação de Hill. Para a síntese dos compostos análogos aos nostoclídeos, utilizou-se furfural como material de partida. A reação do furfural com peróxido de hidrogênio e ácido fórmico e posteriormente com a substância *N,N*-dietiletanolamina, levou à formação da lactona furan-2(5*H*)-ona (47%). A reação desta lactona com cloreto de fosforila e trietilamina levou a formação do composto furan-2-ildicloridrato de fósforo, que não foi isolado. Reagindo este último com dietilamina, obteve-se a substância furan-2-il *N,N,N',N'*-tetraetil diamidofosfato (49%). A reação deste furano com BuLi gerou, *in situ*, o organolítio que foi capturado com brometo de benzila, obtendo-se a substância 3-benzilfuran-2-il *N,N,N',N'*-tetraetildiamidofosfato que não foi isolada. A posterior reação dessa substância com ácido fórmico resultou na obtenção da lactona 3-benzilfuran-2(5*H*)-ona (66%). Esta lactona foi submetida à reação de adição aldólica com diferentes aldeídos furânicos. O tratamento posterior dos adutos aldólicos com DBU, sob refluxo, resultou na obtenção dos compostos análogos aos nostoclídeos. As substâncias 3-benzil-5-(5-*p*-clorofenilfuran-2-ilmetileno)furan-2(5*H*)-ona (87%), 3-benzil-5-(5-*o*-nitrofenilfuran-2-ilmetileno)furan-2(5*H*)-ona (48%), 3-benzil-5-(5-*p*-bromofenilfuran-2-ilmetileno)furan-2(5*H*)-ona (99%), 3-benzil-5-(5-metilfuran-2-ilmetileno)furan-2(5*H*)-ona (67%) e 3-benzil-5-(5-etilfuran-2-ilmetileno)furan-2(5*H*)-ona (62%) foram obtidas como mistura de isômeros na proporção *Z:E*, 58:42, 63:37, 69:31, 87:13 e 30:70,

respectivamente. Estes compostos isomerizam na presença de traços de ácido. Também foi sintetizado o composto (*Z*)-3-benzil-5-(furan-2-ilmetileno)furan-2(5*H*)-ona (58%). De acordo com cálculos DFT em fase gasosa, os compostos com conformação *Z* são mais estáveis que seus respectivos isômeros. As substâncias sintetizadas foram submetidas a ensaios para avaliar a atividade inibitória sobre a reação de Hill. O composto mais ativo foi (*Z*)-3-benzil-5-(furan-2-ilmetileno)furan-2(5*H*)-ona ( $ID_{50} = 26,8 \pm 1,7 \mu\text{M}$ ).

## ABSTRACT

VAREJÃO, Jodieh Oliveira Santana, M.Sc, Universidade Federal de Viçosa, February, 2011. **Synthesis and phytotoxic activity evaluation of heteroaromatic nostoclide analogues.** Adviser: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Co-Advisers: Célia Regina Álvares Maltha and Antônio Jacinto Demuner.

Nostoclide I and II were isolated from a blue-green alga *Nostoc* sp, a constituent of the lichen *Peltigera canina*. These compounds are structurally similar to cianobacterina, a phytotoxic compound capable of inhibiting electron transport in photosystem II of photosynthesis. Some analogues to nostoclide also presented phytotoxic effects, inhibiting electron transport in the Hill reaction. Given the phytotoxicity of these compounds, the aim of the work here presented was to synthesize new heteroaromatics compounds analogues to nostoclide and evaluate the inhibitory effects of these compounds in the Hill reaction. For the synthesis of analogues to nostoclide, furfural was used as the starting material. The reaction of furfural with hydrogen peroxide and formic acid and subsequently with the *N,N*-diethylethanamine led to the formation of lactone furan-2(5*H*)-one (47%). This lactone was reacted with phosphoryl chloride and triethylamine to form the compound furan-2-ylphosphorodichloridate, which was not isolated. Reacting the latter with diethylamine led to the formation of furan-2-yl *N,N,N',N'*-tetraethyldiamidophosphate (49%). The reaction of furfural with BuLi generated *in situ* the organolithium, which was trapped with benzyl bromide, yielding the substance 3-benzylfuran-2-yl *N,N,N',N'*-tetraethyldiamidophosphate, which was not isolated. The subsequent reaction of this substance with formic acid resulted in the 3-benzylfuran-2(5*H*)-one (66%). This lactone was subjected to aldol addition reaction with various furan derivatives. Further processing of the aldol adducts with DBU under reflux led to the compounds analogues to nostoclide. The compounds 3-benzyl-5-((5-*p*-chlorophenyl)furan-2-ylmethylene)furan-2(5*H*)-one (87%), 3-benzyl-5-((5-*o*-nitrophenyl)furan-2-ylmethylene)furan-2(5*H*)-one (48%), 3-benzyl-5-((5-*p*-bromophenyl)furan-2-ylmethylene)furan-2(5*H*)-one (99%), (*Z*)-3-benzyl-5-((5-methyl)furan-2-ylmethylene)furan-2(5*H*)-one (67%) and (*Z*)-3-benzyl-5-((5-ethyl)furan-2-ylmethylene)furan-2(5*H*)-one (62%) were obtained as mixture of isomers in the ratio of *Z*:*E*, 58:42, 63:37, 69:31, 87:13, 30:70, respectively. These

compounds isomerize in the presence of traces of acid. Was also synthesized compound (Z)-3-benzyl-5-(furan-2-ylmethylene)furan-2(5H)-one (58%). According to DFT calculations, compounds in Z configuration are more stable than their isomers. The synthesized compounds were subjected to biological tests to evaluate their inhibitory activity in the Hill reaction. The most active one was (Z)-3-benzyl-5-(furan-2-ylmethylene)furan-2(5H)-one ( $ID_{50} = 26.8 \pm 1.7 \mu\text{M}$ ).

## **1. INTRODUÇÃO**

O Brasil possui grande potencial de produção agrícola, pois além de bom nível tecnológico, dispõe de recursos naturais que o torna competitivo frente ao mercado mundial. Para manter a produtividade e a rentabilidade da agricultura no país, é de fundamental importância a utilização de agroquímicos.

Os agroquímicos são substâncias químicas, naturais ou sintéticas, utilizadas no controle de pragas e doenças em culturas. Eles são divididos em acaricidas (controle de ácaros), fungicidas (controle de fungos), inseticidas (controle de insetos), raticidas (controle de ratos, marmotas, toupeiras, esquilos e camundongos) e herbicidas (controle de plantas daninhas) (Velasco e Capanema, 2006).

### **1.1. Plantas daninhas e o uso de herbicidas**

De acordo com Vyvyan (2002), planta daninha pode ser definida como qualquer planta que cresce em local indesejado. Estas plantas competem com a cultura pelos nutrientes do solo, por água, luz, calor, oxigênio e gás carbônico e são responsáveis por cerca de 20-30% do custo anual de produção (Silva et al., 2007).

O controle químico é o método mais utilizado no controle de plantas daninhas. No mercado brasileiro existem, atualmente, cerca de 200 marcas comerciais de herbicidas (Silva et al., 2007). No ano de 2009, os herbicidas corresponderam a 59% do total das vendas de agroquímicos no Brasil, seguidos pelos inseticidas e acaricidas com 21% e fungicidas com 12% (SINDAG, 2010).

O uso repetitivo e contínuo de herbicidas com um mesmo mecanismo de ação numa mesma área cultivada tem levado a uma mudança do espectro de plantas daninhas em diversas áreas, em que biótipos de plantas daninhas resistentes a herbicidas com determinados mecanismos de ação vêm substituindo os biótipos efetivamente controlados (Kudsk e Streibig, 2003). O número de biótipos de plantas daninhas resistentes vem aumentando significativamente desde a década de 1980 (Figura 1), tendo sido registrados mais de 300 biótipos de mais de 180 espécies de plantas daninhas resistentes (HEAP, 2009).

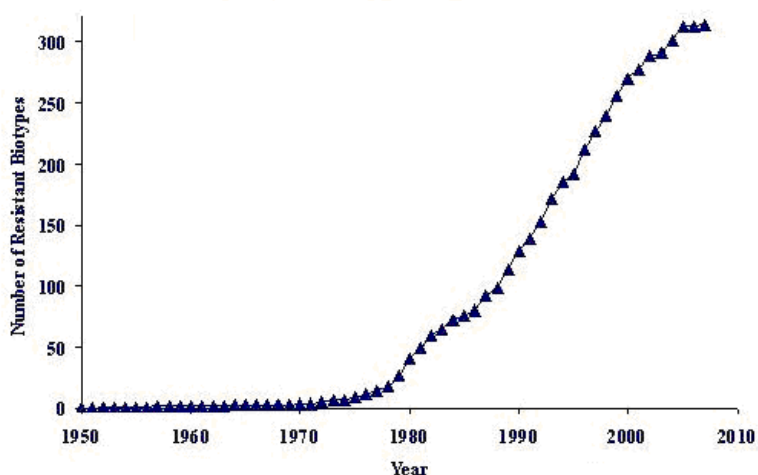


Figura 1 - Aumento cronológico do número de biótipos resistentes aos herbicidas no mundo (Heap, 2009).

Considerando os grandes prejuízos causados pelas plantas daninhas à agricultura e os problemas relacionados ao controle destas plantas em decorrência do aumento do número de biótipos resistentes, o desenvolvimento de novos herbicidas capazes de agir por diferentes mecanismos de ação torna-se de grande interesse. Uma das estratégias de pesquisa na busca por novos herbicidas se baseia na utilização de compostos naturais fitotóxicos como modelos para a síntese de novas moléculas capazes de atuar por novos mecanismos de ação (Duke et al., 2002).

## 1.2. $\gamma$ -Alquilidenobutenolídeos naturais bioativos

Muitos produtos naturais biologicamente ativos são parcialmente solúveis em água, podem apresentar bioatividade em concentrações muito pequenas e baixo impacto ambiental (Duke et al., 2002).

Diversos produtos naturais bioativos pertencem a uma classe de compostos denominada  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeo (**1**) (Figura 2). Muitos destes compostos apresentam importantes atividades biológicas, como por exemplo, o lissoclinolídeo (**2**), isolado de ascídias marinhas do gênero *Lissoclinum* que apresenta atividade antibiótica (Davidson e Ireland, 1990) e antitumoral (Richardson e Ireland, 2004). O composto rubrolídeo O (**3**), isolado de ascídias marinhas do gênero *Synoicum*, possui atividade antiinflamatória (Pearce et al., 2007) e a substância ellipsoidone (**4**),

isolada de uma planta da espécie *Hemsleya ellipsoidea*, possui moderada citotoxicidade contra células cancerígenas humanas (Gogoi e Argade, 2006).

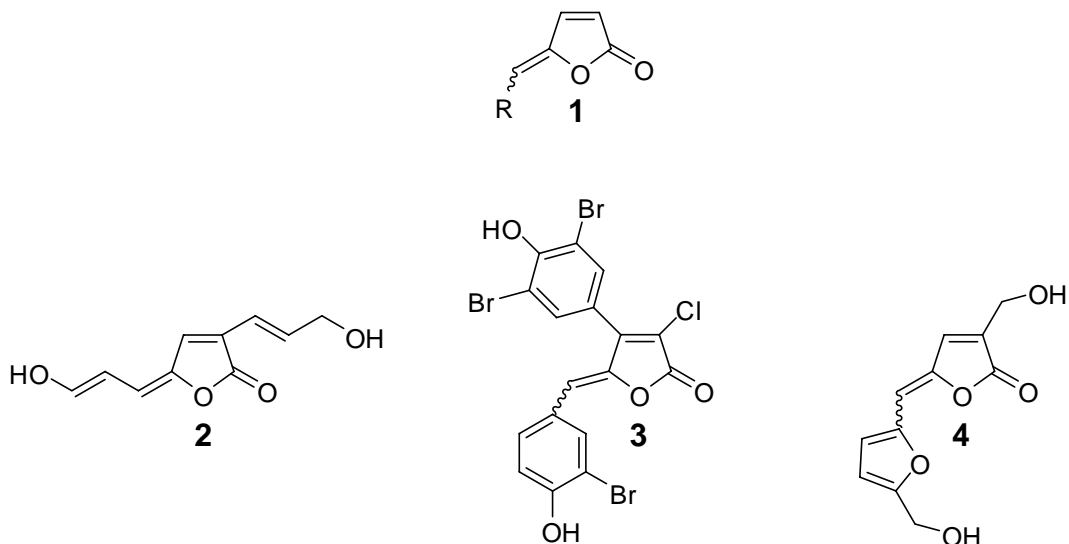


Figura 2 - Estrutura geral de  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeo e alguns exemplos de produtos naturais desta classe.

### 1.3. Nostoclídeos I e II e compostos análogos

Os nostoclídeos (**5**) são  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos e foram isolados da alga verde-azul *Nostoc sp*, que é encontrada em um líquen denominado *Peltigera canina*. Os mesmos possuem moderada citotoxicidade contra células neuro-2a CCL 131 e KB CCL 17 (Xuemin et al., 1993) e apresentam similaridade estrutural com a cianobacterina (**6**) que apresenta atividade fitotóxica. Este composto **6** inibe o transporte de elétrons no fotossistema II da fotossíntese, e possui também atividade antibiótica (Gleason e Porwoll, 1986). As estruturas dos compostos **5** e **6** são apresentadas na Figura 3.

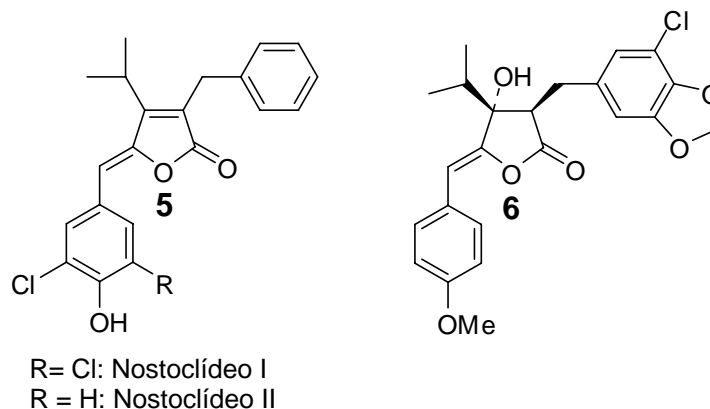


Figura 3 - Estrutura dos nostoclídeos I e II (5) e da cianobacterina (6).

Alguns compostos análogos aos nostoclídeos (3-benzil-5-arilidenofuran-2(5*H*)-onas (7)) (Figura 4) sintetizados no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), do Departamento de Química da UFV, apresentaram atividade fitotóxica, inibindo o transporte de elétrons na reação de Hill e inibindo o crescimento radicular da planta daninha *Lolium multiflorum* Lam (Teixeira et al., 2008; Barbosa et. al., 2006). O padrão de substituição no anel benzilideno influencia a atividade fitotóxica destas substâncias, sendo que os mais ativos contêm grupo nitro, trifluormetil e etil. Estudos de correlação estrutura-atividade mostraram que a energia de solvatação Onsager Kirkwood, que é uma medida da polaridade dos compostos, é o mais importante descritor que relaciona a estrutura das substâncias 7 com a atividade inibitória na reação de Hill (Teixeira et al., 2010).

Compostos 3-(3-clorobenzil)-5-arilidenofuran-2(5*H*)-ona (8) e 3-(4-bromo benzil)-5-arilidenofuran-2(5*H*)-ona (9) (Figura 4) também foram sintetizados no LASA. Estes últimos foram menos ativos que os compostos 7 frente à reação de Hill, provavelmente devido à redução da solubilidade em água (Barbosa et al., 2007). Alguns compostos do tipo 8 apresentaram efeito inibitório sobre o crescimento radicular de *Sorghum bicolor* (sorgo) e *Cucumis sativus* (pepino) (Barbosa et al., 2009).

Compostos do tipo 7 e 9 foram avaliados quanto à atividade citotóxica, tendo apresentado atividade moderada contra as linhagens de células testadas (HL-60 (leucemia promielocítica), HCT-8 (carcinoma do cólon), e SF295 (cérebro)). A presença do átomo de bromo no grupo benzil do composto 9 resultou em diminuição da atividade em relação a 7 e o aumento da atividade citotóxica foi relacionado à

presença de grupos mais polares como hidroxil em ambos os compostos **7** e **9** (Teixeira et al., 2007).

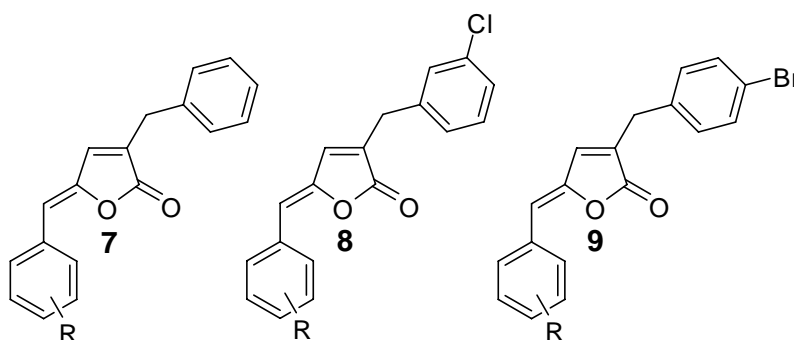


Figura 4 - Compostos análogos aos nostoclídeos sintetizados no LASA.

Existem na literatura estudos descrevendo a síntese total dos nostoclídeos (**5**). Em 1994, Boukouvalas e colaboradores publicaram a primeira síntese total dos nostoclídeos (**5**) utilizando furan-2-il *N,N,N',N'*-tetrametildiamidofosfato (**10**) como material de partida (Figura 5).

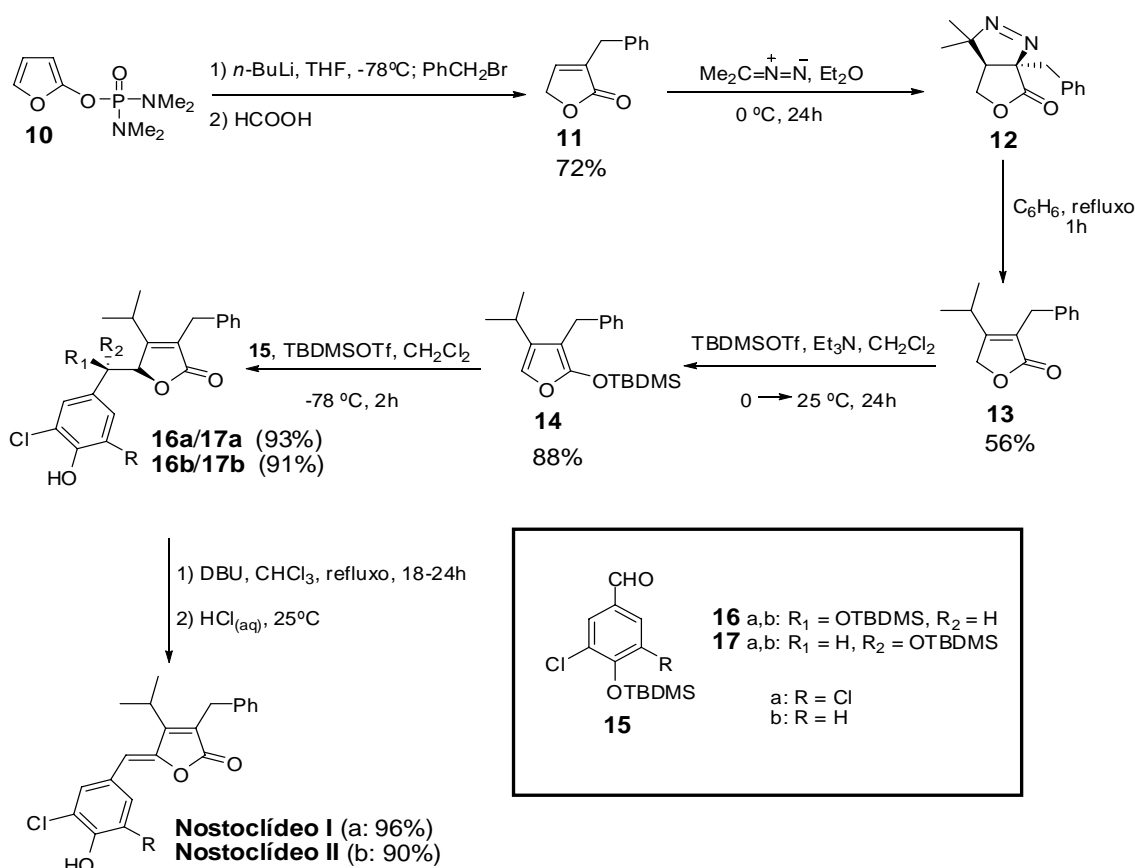


Figura 5 - Síntese dos nostoclídeos I e II por Boukouvalas et al., 1994.

O furano **10** foi transformado no composto 3-benzilfuran-2(5*H*)-ona (**8**) pela *orto*-litação direta e benzilação com 72% de rendimento. O grupo isopropil foi introduzido pela cicloadição 1,3-dipolar da substância **8** com 2-diazopropano, seguido da termólise da pirazolinolactona (**12**) resultante, com 56% de rendimento. A lactona **13** foi submetida à reação de silição, levando à formação do composto **14** com 88% de rendimento. A reação aldólica da substância **14** com os aldeídos **15a** e **15b** induzida por TBDMSOTf levou à formação dos isômeros **16a** e **17a** (razão 2,7:1) e **16b** e **17b** (razão 4,3:1) com 93 e 91% de rendimento, respectivamente. A subsequente  $\beta$ -eliminação destes diastereoisômeros levou à formação dos nostoclídeos I e II com 96 e 90% de rendimento, respectivamente.

Bellina e Rossi (2002) reportaram a síntese da lactona **13** (precursora dos nostoclídeos I e II) em três etapas, partindo da substância 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona (**18**) (Figura 6). A reação de **18** com NMP, na presença de 5 mol% de PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> e 10 mol% de Ph<sub>3</sub>As levou à formação da lactona **19**, com 78% de rendimento. A subsequente hidrogenação de **19**, catalisada por Rh(I), gerou o composto **20** com 95% de rendimento. A lactona **13** foi então obtida pela benzilação catalisada por paládio da substância **20**, utilizando brometo de benzilzinc, com 36% de rendimento.

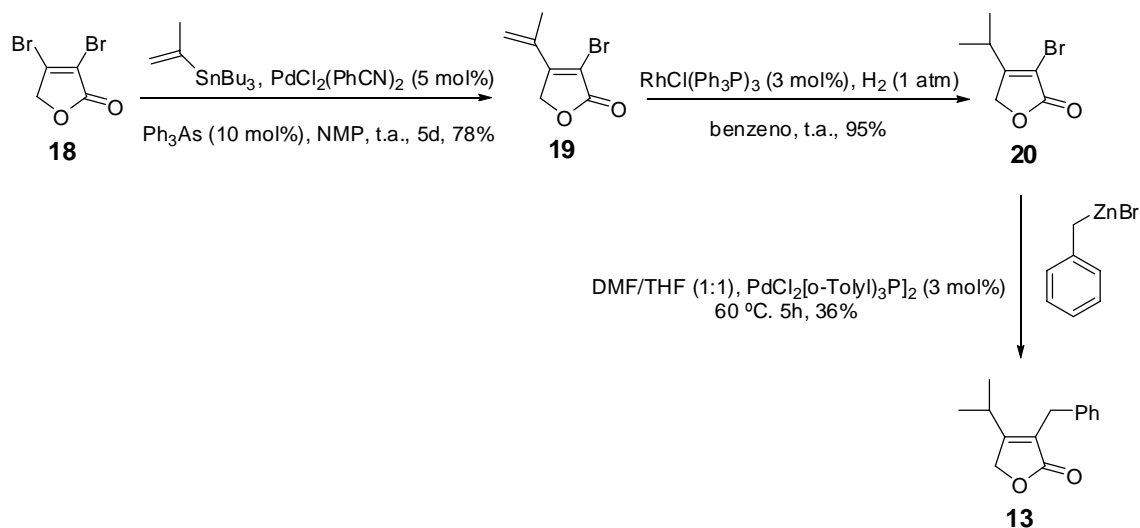


Figura 6 - Síntese da lactona **13** por Bellina e Rossi (2002).

Kar e colaboradores (2005) sintetizaram o nostoclídeo I tendo como material de partida o anidrido citracrônico (**21**). Após 5 etapas via acoplamento de Grignard,

hidrólises, brominações, desidratação *in situ* seguida por deidrobromação e substituição alílica, o anidrido benzilisopropilmaleico **28** foi obtido com 20% de rendimento global. A redução regioseletiva do anidrido **28** com boroidreto de sódio levou à formação das lactonas **13** e **29** com 60% e 40% de rendimento, respectivamente. Finalmente, o nostoclídeo I foi obtido a partir da lactona **13** com 79% de rendimento, seguindo procedimentos descritos por Boukouvalas e colaboradores (1994) (Figura 7).

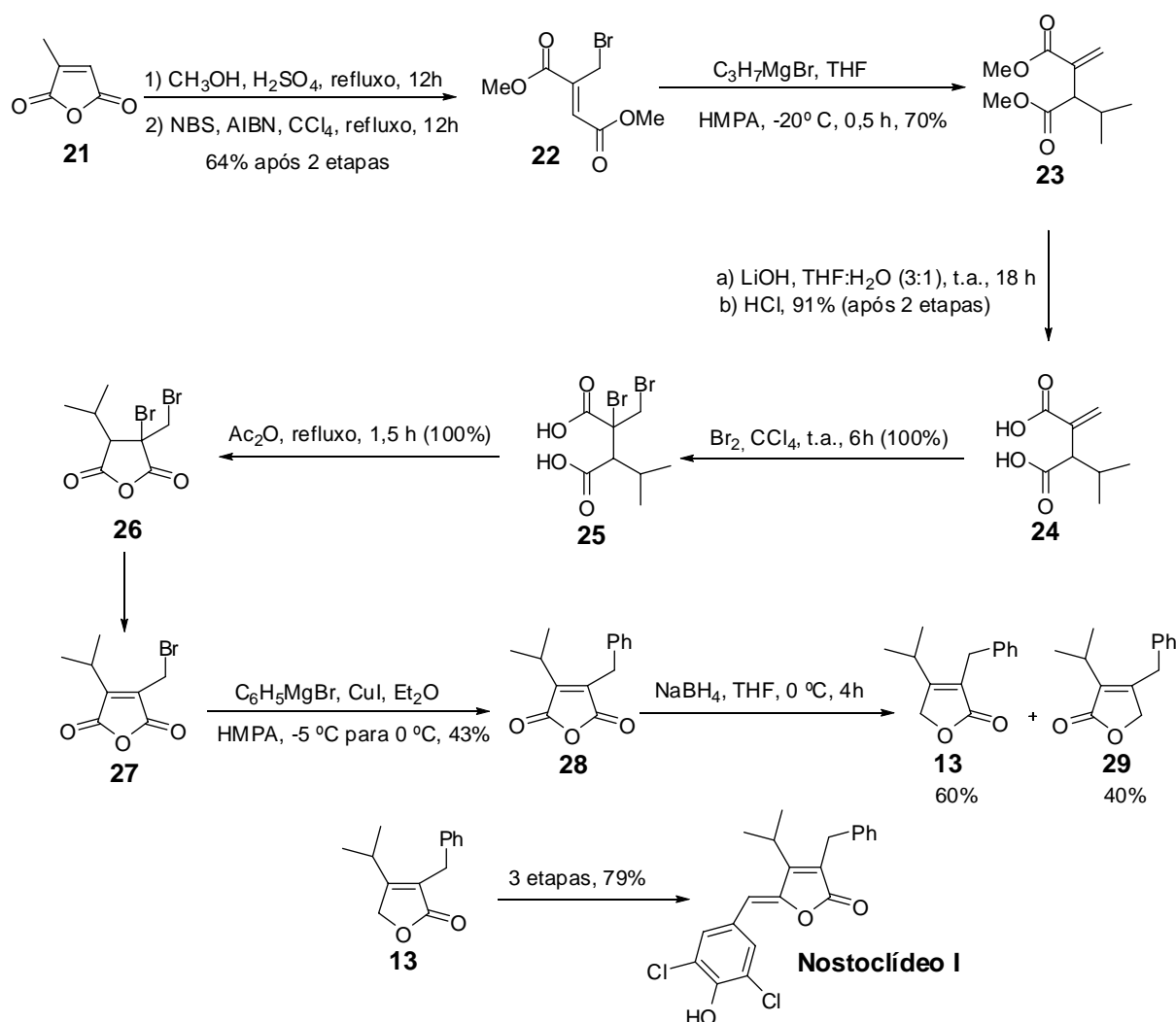


Figura 7 - Síntese do nostoclídeo I por Kar e colaboradores (2005).

Compostos análogos aos nostoclídeos contendo o grupo isopropil foram sintetizados no LASA, tendo como material de partida o ácido mucobrômico (**30**) (Figura 8) (Barbosa et al., 2010). A substância **30** foi reduzida utilizando borohidreto de sódio em metanol e após adição de ácido sulfúrico gerou a lactona dibromada **31**

com 80% de rendimento. A reação do composto **31** com o reagente de Grignard brometo de isopropil magnésio, na presença de iodeto de cobre e a posterior adição do ácido de Lewis  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ , levou a formação da lactona **32** com 93% de rendimento. O acoplamento de Negishi de **32** utilizando brometo de benzilzinco e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) levou à formação da substância **13** com 36% de rendimento. Reações de alquilidenação de **13** com diferentes aldeídos aromáticos forneceram as substâncias análogas aos nostoclídeos (**33**), com rendimentos de 22 a 83%.

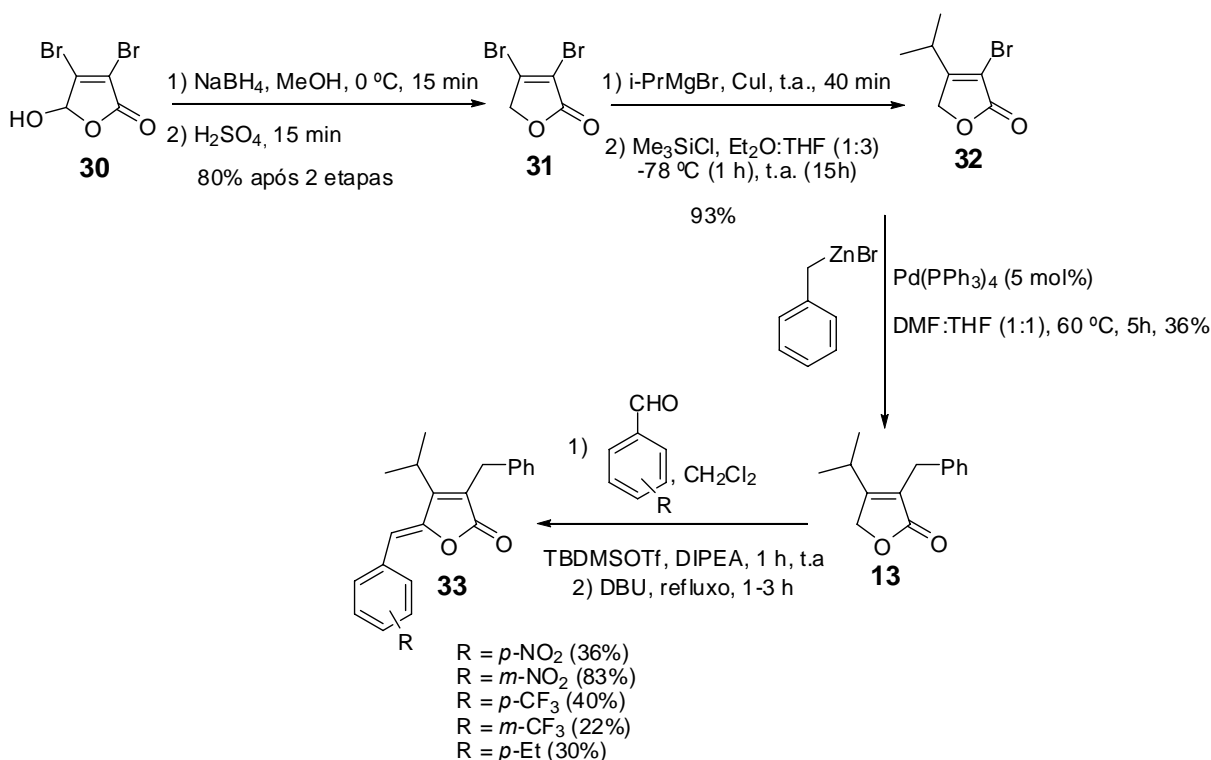


Figura 8 - Síntese de substâncias análogas aos nostoclídeos (Barbosa et al., 2010).

Devido à moderada atividade fitotóxica apresentada pelos compostos análogos aos nostoclídeos sintetizados em nosso laboratório e à observação de que tal atividade é influenciada pelo padrão de substituição do anel benzilideno, pretendeu-se observar o efeito da substituição do anel benzilideno pelo anel furânico na atividade fitotóxica, considerando que os anéis furânicos estão presentes em muitos produtos naturais biologicamente ativos (Liu et al., 2006). Além disso, estudos de QSAR para os compostos 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5*H*)-ona indicaram que maiores atividades fitotóxicas são esperadas para compostos mais polares de

acordo com a Equação 1 (Barbosa et al., 2009) levaram-nos a conjecturar sobre a possibilidade de substâncias análogas aos nostoclídeos contendo anel furânico em substituição ao anel benzilideno serem mais ativas, dadas a menor massa molar e a maior polaridade dos primeiros.

$$\text{IOKSE} = \frac{\mu^2}{\text{MW}} \quad (\text{Equação 1})$$

IOKSE: Image of Onsager-Kirkwood solvation energy

$\mu$ : Momento de dipolo

MW: Massa molecular

A rota sintética a ser utilizada no presente trabalho constitui em uma adaptação do trabalho publicado por Boukouvalas e colaboradores (1994). A síntese do composto furan-2-il *N,N,N',N'*-tetraetildiamidofosfato a partir do furfural será baseada no trabalho de Nasmän (1990).

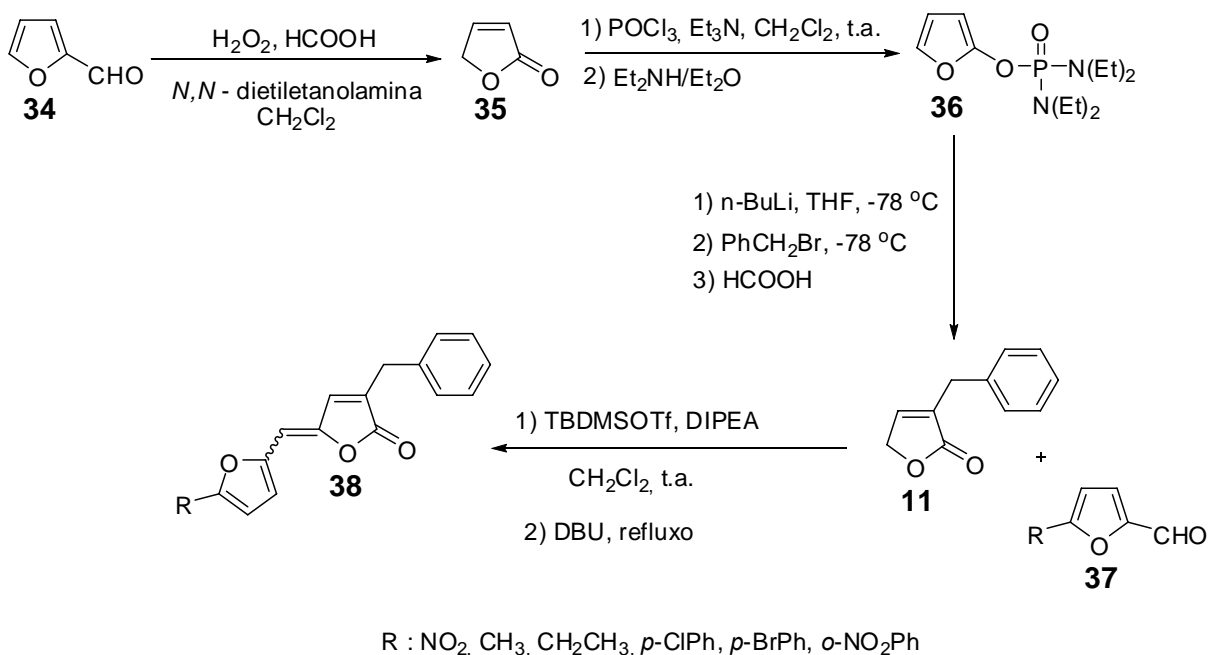


Figura 9 - Rota sintética para preparação de análogos aos nostoclídeos.

A lactona **35** será obtida através da oxidação de Bayer-Villiger, partindo do furfural (**34**). A substância **36** pode ser obtida a partir da lactona furan-2(5*H*)-ona (**35**). O composto **11** será obtido pela *orto*-lithiação e benzilação da substância **36**. A

reação de adição aldólica entre a lactona **11** e diferentes aldeídos furânicos (**37**) e o tratamento posterior dos adutos aldólicos com DBU, sob refluxo, levarão à obtenção dos compostos análogos aos nostoclídeos (**38**).

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1. Generalidades metodológicas

Os solventes utilizados foram de grau P.A. e de grau CLAE.

A purificação do furfural e os procedimentos de secagem dos solventes foram feitos de acordo com Perrin e Armarego (1994).

O *n*-butillítio em hexano foi previamente titulado com 1,3-difenilcetona *p*-tosil hidrazona (Lipton et al., 1980).

A solução de carbonato de sódio-cloreto de sódio foi preparada a partir de 185 g de cloreto de sódio, 110 g de carbonato de sódio e água, gerando um volume final de 1 L (Nasmän, 1990)

Foram utilizadas placas de sílica gel com 0,25 mm de espessura, para cromatografia em camada delgada analítica (sílica-gel 60 G-F254) e placas de sílica gel com 1 mm de espessura, para cromatografia em camada delgada preparativa, preparadas pela mistura de sílica e água destilada 1:2 (sílica-gel 60 G-F254). Placas para CCD Polygram-UV254 (0,20 mm), foram utilizadas em alguns experimentos. Também foram preparadas placas de sílica gel com nitrato de prata com 0,25 mm de espessura pela mistura de sílica gel 60 G-F254 e diferentes soluções de nitrato de prata (0,5, 10, 12,5 e 15% m/v) na proporção 1:2.

As placas de CCD foram reveladas com solução aquosa de permanganato de potássio, após visualização em câmara de luz ultravioleta.

Para as purificações por cromatografia em coluna foi utilizada sílica gel 60 (70-230 mesh ou 230-400 mesh) como fase estacionária.

As temperaturas de fusão foram determinadas por aparelho MQAPF-301.

Os espectros no infravermelho foram obtidos por meio de pastilhas de KBr contendo 1% (m/m) do composto, como filme líquido ou solução de DCM em placa de NaCl, em espectrômetro PERKIN ELMER SPECTRUM 1000 ou espectrômetro VARIAN 660-IR com acessório PIKE Gladi ATR (Departamento de Química - UFV).

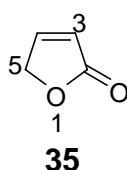
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ , 300 MHz), de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 75 MHz) e os experimentos NOEdif, COSY e HETCOR foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300 do Departamento

de Química - UFV. Foram utilizados como solventes deuterados clorofórmio, benzeno e acetona.

Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV.

## 2.2. Procedimentos Sintéticos

### 2.2.1. Síntese da furan-2(5H)-ona (35)



A um balão bitubulado (500 mL), conectado a um condensador e um funil de adição, adicionou-se 2-furaldeído (24 g, 250 mmol) e DCM (100 mL). Adicionou-se sulfato de sódio (10,7 g) seguido de *N,N*-dietiletanolamina (7,5 g, 64 mmol). Em seguida, adicionou-se ácido fórmico (23 g) ao longo de um período de dois minutos. Adicionou-se peróxido de hidrogênio (5 mL, 30% v/v) e a mistura resultante foi então vigorosamente agitada. Após 5 minutos, a mesma foi refluxada e peróxido de hidrogênio (40 mL, 30% v/v) foi adicionado gota-a-gota por um período de 5 horas. Terminada a adição, a mistura foi agitada e refluxada por 18 horas. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa extraída com DCM (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de tiosulfato de sódio (2 x 7,5 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e filtrada. Foi realizado um teste para identificar a presença de peróxido. Dois tubos de ensaio foram empregados para a realização do teste. Em cada tubo adicionou-se solução de sulfato ferroso amoniacal (5 mL, 1% m/v), solução de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,5 mL, 0,5 mol  $\text{L}^{-1}$ ) e solução aquosa de tiocianato de potássio (0,5 mL, 0,1 mol/L). A um dos tubos, adicionou-se 5,0 mL de fase orgânica e este tubo foi agitado vigorosamente. A ausência de peróxido foi evidenciada pelo não aparecimento de uma cor marrom-avermelhada. Após a realização do teste, a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o líquido amarelo resultante foi fracionado em coluna de sílica

gel, eluída com hexano-AcOEt/1:1 (v/v). Este procedimento resultou na formação de 9,8 g da lactona **35** com 47% de rendimento.

**Dados referentes ao composto 35:**

**Característica:** líquido amarelo.

**CCD:**  $R_f = 0,35$  (hexano-AcOEt/1:1 v/v).

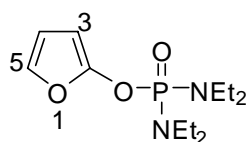
**IV (filme, NaCl,  $\bar{\nu}_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$ ):** 3099; 2935; 1775; 1741; 1590; 1446; 883; 811.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 4,88 (dd, 2H, H-5;  $J_{5,3} = 2,1$ ;  $J_{5,4} = 1,5$ ); 6,18 (dt, 1H, H-3;  $J_{3,4} = 5,7$ ,  $J_{3,5} = 2,1$ ); 7,62 (dt, 1H, H-4;  $J_{4,3} = 5,7$ ,  $J_{4,5} = 1,5$ ).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 72,1 (C-5); 121,4 (C-3); 152,9 (C-4); 173,6 (C-2).

**EM,  $m/z$  (%):** 84 (32)  $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_2$  [ $\text{M}^+$ ]; 55 (100), 39 (31), 29 (26).

**2.2.2. Síntese do furan-2-il  $N,N,N',N'$ -tetraetildiamidofosfato (36)**



**36**

A um balão bitubulado (50 mL), conectado a um tubo contendo cloreto de cálcio e contendo uma barra de agitação magnética, adicionou-se furan-2(5H)-ona (2,0 g, 24 mmol) juntamente com DCM anidro (5 mL). Adicionou-se  $\text{POCl}_3$  (2,2 mL, 24 mmol) e em seguida trietilamina (4,8 mL, 36 mmol) dissolvidos em DCM anidro (4 mL). Esta adição foi realizada gota-a-gota por um período de uma hora. A agitação prolongou-se por 18 horas. Decorrido este período adicionou-se trietilamina (0,80 mL) e a mistura foi agitada por mais 24 horas. Após este período o solvente foi removido sob pressão reduzida. Em seguida adicionou-se éter dietílico anidro (12 mL) seguido de pentano (6 mL). A mistura foi agitada por 2 minutos e filtrada a vácuo, e o precipitado foi lavado com éter dietílico (6 mL) e pentano (12 mL). O

Kitasato contendo o filtrado foi fechado hermeticamente e deixado na geladeira à temperatura de 5°C por 24 horas. Decantou-se, após este período, a solução sobrenadante que foi recolhida em um balão tritubulado (125 mL). Removeu-se o solvente no evaporador rotatório e o material resultante não foi submetido a nenhum processo de purificação. Adicionou-se éter dietílico anidro (10 mL) e dietilamina (18 mL) gota-a-gota, utilizando um funil de adição, por uma hora. Esta adição foi efetuada a 0 °C. Após o tempo da adição, permitiu-se que a temperatura se igualasse à temperatura ambiente. A mistura foi refluxada por um período de 24 horas. Removeu-se o sólido formado por filtração a vácuo e lavou-se o mesmo com éter dietílico. Concentrou-se a mistura em evaporador rotatório e o material resultante de cor marrom escuro e aspecto oleoso foi submetido à separação em coluna de sílica gel, utilizando como mistura de solventes hexano e acetato de etila (3:1; 2:1; 1:1 (v/v)). A substância **36** foi obtida com 49% de rendimento (3,2 g).

#### **Dados referentes ao composto 36:**

**Característica:** líquido amarelo.

**CCD:**  $R_f = 0,29$  (hexano-EtOAc/1:1 v/v).

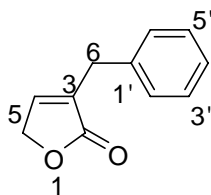
**IV (KBr,  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3145; 3117; 2974; 2935; 2876; 1605; 1516; 1466; 1248; 1213; 1199; 1171; 1102; 1066; 1029; 962; 847; 792.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 1,11 (t, 12H;  $J = 7,0$ ;  $\text{CH}_3$ ); 3,06-3,19 (m, 8H,  $\text{NCH}_2$ ); 5,68 (sl, 1H, H-3); 6,27 (sl, 1H, H-4); 6,94 (sl, 1H, H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 13,7 (s,  $\text{CH}_3$ ); 39,8 (d,  $\text{NCH}_2$ ;  $J_{\text{C}, \text{P}} = 4,5$ ); 88,8 (d, C-3;  $J_{\text{C}, \text{P}} = 3,2$ ); 121,6 (s, C-4); 134,0 (s, C-5); 152,6 (d, C-2;  $J_{\text{C}, \text{P}} = 3,3$ ).

**EM, m/z (%):** 274 (3) ( $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ ) [ $\text{M}^+$ ]; 191(100); 163 (8); 83 (8); 72 (51); 44 (29).

#### **2.2.3. Síntese do 3-benzilfuran-2(5H)-ona (11)**



**11**

A um balão bitubulado (50 mL), contendo uma barra de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se furan-2-il *N,N,N',N'*-tetraetildiamidofosfato (2,0 g, 7,2 mmol) e THF anidro (5 mL). Resfriou-se a mistura reagente a -78 °C e adicionou-se *n*-butillítio em hexano (10 mL, 14,6 mmol) durante 8 min. A mistura resultante foi agitada por 30 min à -78 °C. Após este período e nesta mesma temperatura, adicionou-se brometo de benzila (2,6 mL; 22 mmol) dissolvido em THF anidro (5 mL) durante 8 min. Deixou-se a mistura reagente sob agitação magnética até que a temperatura da mesma se igualasse a temperatura ambiente (cerca de 1 h). Em seguida adicionou-se água destilada (5 mL) e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaCl (10 mL), seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo de coloração vermelho intenso. A este óleo adicionou-se ácido fórmico (5 mL). A mistura resultante foi deixada sob agitação até que a efervescência cessasse. Este processo levou cerca de 1h. Adicionou-se benzeno (15 mL) e o excesso de ácido fórmico foi removido no evaporador rotatório. Ao resíduo obtido, adicionou-se 10 mL de acetato de etila (10 mL). A fase orgânica foi extraída com solução de cloreto de sódio-carbonato de sódio (3 x 3 mL). As fases aquosas foram combinadas e extraídas com acetato de etila (2 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo que foi fracionado em coluna de sílica gel eluída com mistura de hexano e acetato de etila 2:1(v/v). Este procedimento resultou na obtenção de 0,84 g da lactona **11** com 66% de rendimento.

**Dados referentes ao composto 11:**

**Característica:** Óleo amarelo.

**CCD:**  $R_f = 0,52$  (hexano-AcOEt/1:1 v/v).

**IV (filme, NaCl,  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3086; 3062; 3029; 2929; 2869; 1753; 1651; 1602; 1496; 1453; 1349; 825; 749; 701.

**RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 3,60 (sl, 2H, H-6); 4,75 (m, 2H, H-5); 6,94 (m, 1H, H-4); 7,23-7,35 (m, 5H, H-2' a H-6').

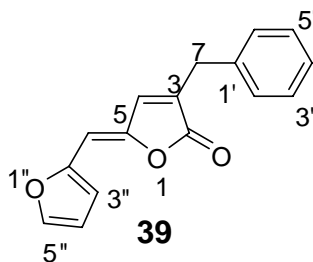
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 31,8 (C-6); 70,3 (C-5); 126,9 (C-4'); 128,8 (C-3'/C-5'); 128,9 (C-2'/C-6'); 134,3 (C-1'); 137,4 (C-3); 145,5 (C-4); 173,9 (C-2).

**EM,  $m/z$ (%):** 174 (10) ( $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2$ ) [ $\text{M}^+$ ]; 129 (100); 115 (20); 91 (10); 77 (6); 65 (11); 51 (16); 39 (18).

#### 2.2.4. Procedimento geral para a síntese dos análogos aos nostoclídeos

A um balão bitubulado (25 mL) sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética adicionou-se 3-benzilfuran-2(5H)-ona (0,10 g, 0,57 mmol) dissolvidos em DCM anidro (3 mL) e o aldeído furânico (1,20 mmol). A reação foi resfriada a 0 °C. Em seguida foram adicionados TBDMSOTf (0,17 mL, 0,740 mmol) e DIPEA (0,31 mL, 1,20 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 30 min a 0 °C e mais 30 min a temperatura ambiente. Após este período colocou-se a mistura sob refluxo e em seguida adicionou-se DBU (0,12 mL, 1,22 mmol). A mistura foi mantida sob refluxo (1-2 h). A mistura reacional foi transferida para um funil de separação empregando DCM (70 mL), extraída com solução de HCl (2 x 25 mL, 3,0 mol L<sup>-1</sup>) e solução saturada de NaCl (2 x 25 mL). Em seguida a fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

#### **(Z)-3-benzil-5-(furan-2-ilmetileno)furan-2(5H)-ona (39)**



**Tempo sob refluxo:** 1h.

O material resultante foi fracionado em coluna de sílica gel, eluída com DCM-Hexano 2:1 (v/v) e recristalizado com DCM-Hexano. Obteve-se 0,084 g da substância **39** com 58% de rendimento.

**Dados referentes ao composto 39:**

**Característica:** sólido amarelo.

$T_f = 76,1 - 77,0$  °C.

**CCD:**  $R_f = 0,46$  (DCM-hexano/2:1 v/v).

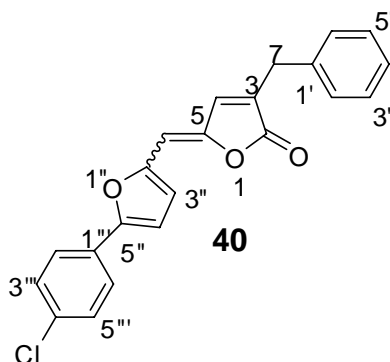
**IV (KBr,  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3147; 3086; 3062; 3028; 2922; 1763; 1650; 1603; 1560; 1495; 1474; 1454; 1335; 1284; 1272; 1146; 1078; 1019; 947; 921; 884; 821; 751; 699; 593.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 3,72 (sl, 2H, H-7); 5,91 (m, 1H, H-6); 6,52 (ddd, 1H, H-4'');  $J_{4'', 3''} = 3,4$ ,  $J_{4'', 5''} = 1,8$ ,  $J_{4'', 6} = 0,6$ ; 6,92 (td, 1H, H-4);  $J_{4, 7} = 1,5$ ,  $J_{4, 6} = 0,3$ ; 6,99 (dl, 1H, H-3'');  $J_{3'', 4''} = 3,4$ ; 7,24-7,38 (m, 5H, Ph); 7,47 (dd, 1H, H-5'');  $J_{5'', 4''} = 1,8$ ,  $J_{5'', 3''} = 0,9$ .

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 32,0 (C-7); 101,2 (C-6); 113,2 (C-4''); 114,9 (C-3''); 127,2 (C-4'); 129,1 (C-3'/5'); 129,1 (C-2'/6'); 132,9 (C-3); 137,5 (C-1'); 138,5 (C-4); 144,0 (C-5''); 145,7 (C-5); 149,3 (C-2''); 170,2 (C-2).

**EM,  $m/z$  (%):** 254 (3) [ $\text{M}^+ + 2$ ]; 253 (22) [ $\text{M}^+ + 1$ ]; 252 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3$ ) [ $\text{M}^+$ ] (100); 207 (12); 195 (9); 179 (16); 167 (8); 144 (19); 126 (7); 116 (17); 115 (34); 108 (43); 105 (5); 91 (13); 89 (9); 80 (25); 77 (5); 65 (11); 63 (8); 52 (37); 51 (22).

### 3-benzil-5-(5-*p*-clorofenilfuran-2-ilmetileno)furan-2(5*H*)-ona (40)



**Tempo sob refluxo:** 1 h.

Obteve-se um sólido que foi fracionado em coluna de sílica gel, eluída com DCM-Hexano 2:3 (v/v). Obteve-se 0,18 g da mistura diastereoisomérica na proporção 58:42 (substâncias **40Z** e **40E**, respectivamente) com 87% de rendimento.

**Dados referentes ao composto 40Z:**

**Característica:** sólido amarelo.

$T_f = 156,5 - 158,1$  °C.

**CCD:**  $R_f = 0,31$  (DCM-hexano/2:3 v/v).

**IV (filme NaCl,  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3098; 3032; 2922; 1749; 1641; 1495; 1474; 1452; 1427; 1373; 1338; 1283; 1092; 977; 917; 887; 821; 796; 756; 747; 699; 638; 502.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 3,73 (sl, 2H, H-7); 5,95 (sl, 1H, H-6); 6,78 (d, 1H, H-4'';  $J_{4'', 3''} = 3,6$ ); 6,93 (m, 1H, H-4); 7,07 (d, 1H, H-3'';  $J_{3'', 4''} = 3,6$ ); 7,25-7,38 (m, 7H, H-3'''/5'''; H-2'/6', H-3'/5', H-4'); 7,61-7,64 (m, 2H, H-2'''/6''').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 32,1 (C-7); 100,9 (C-6); 109,3 (C-3''); 117,4 (C-4''); 125,5 (C-2'''/6'''); 127,2 (C-4'); 128,7 (C-3'''/5'''); 129,1 (C-3'/5'); 129,2 (C-2'/6'); 129,3 (C-1'''); 132,7 (C-3); 134,0 (C-1'); 137,4 (C-4'''); 138,3 (C-4); 146,0 (C-5); 149,2 (C-2''); 154,1 (C-5''); 170,0 (C-2).

**EM,  $m/z$  (%):** 364 (35) [ $M^{+}+2$ ]; 363 (24) [ $M^{+}+1$ ]; 362 ( $C_{22}H_{15}O_3Cl$ ) [ $M^{+}$ ] (100); 218 (26); 190 (15); 162 (23); 139 (51); 127 (23); 126 (14); 115 (31); 91 (12); 86 (46); 84 (76); 79 (21); 75 (13); 65 (11); 63 (11); 51 (73); 50 (16).

#### Dados referentes ao composto 40E:

**Característica:** sólido amarelo.

$T_f = 202,3 - 204,0$  °C.

**CCD:**  $R_f = 0,22$  (DCM-hexano/2:3 v/v).

**IV ( $\bar{\nu}_{\max}/cm^{-1}$ ):** 3128; 3059; 2925; 1730; 1597; 1473; 1258; 1150; 1030; 918; 866; 783; 750; 698; 636; 504.

**RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 3,78 (sl, 2H, H-7); 6,29 (sl, 1H, H-6); 6,53 (d, 1H, H-3'';  $J_{4'', 3''} = 3,6$ ); 6,66 (d, 1H, H-4'';  $J_{4'', 3''} = 3,6$ ); 7,32-7,44 (m, 9H, H-2'''/6''', H-3'''/5''', H-2'/6', H-3'/5', H-4'); 7,61-7,62 (m, 1H, H-4).

**RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :** 32,5 (C-7); 101,2 (C-6); 108,5 (C-4''); 116,9 (C-3''); 125,3 (C-2'''/6'''); 127,72 (C-4'); 129,1 (C-3'''/5'''); 129,3 (C-3'/5'); 129,4 (C-2'/6'); 135,6 (C-1'''); 137,3 (C-1'); 137,4 (C-3); 136,8 (C-4); 147,7 (C-5); 149,6 (C-2''); 154,7 (C-5''); 169,4 (C-2).

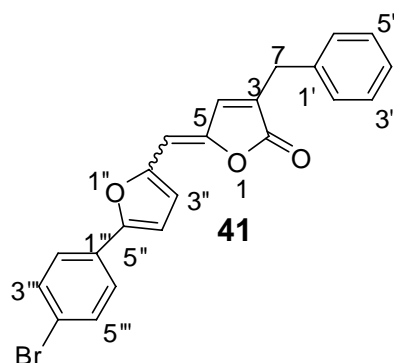
**EM,  $m/z$  (%):** 364 (35) [ $M^{+}+2$ ]; 363 (25) [ $M^{+}+1$ ]; 362 ( $C_{22}H_{15}O_3Cl$ ) [ $M^{+}$ ] (100); 218 (22); 190 (13); 162 (19); 139 (43); 127 (16); 115 (21); 91 (8); 84 (11); 79 (14); 75 (8); 65 (6); 63 (7); 51 (22); 50 (5).

#### Segunda síntese do composto 40

A um balão bitubulado (25 mL) sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética adicionou-se 3-benzilfuran-2(5*H*)-ona (0,10 g, 0,57 mmol) dissolvidos em DCM anidro (3 mL) e o aldeído furânico (1,20 mmol). Em seguida foram adicionados TBDMSOTf (0,17 mL, 0,740 mmol) e DIPEA (0,31 mL, 1,20 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 1h na temperatura ambiente. Após este período colocou-se a mistura sob refluxo e em seguida adicionou-se DBU (0,12 mL, 1,22 mmol). A mistura

foi mantida sob refluxo por 1h e 40 min. A mistura reacional foi transferida para um funil de separação empregando-se DCM (70 mL), extraída com solução de HCl (2 x 25 mL, 3,0 mol L<sup>-1</sup>) e solução saturada de NaCl (2 x 25 mL). Em seguida a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se um sólido que foi fracionado em coluna de sílica gel eluída com DCM-Hexano 2:3 (v/v). Este procedimento resultou na obtenção de 0,17 g dos diastereoisômeros **40Z** e **40E**, na proporção 58:42 (Z:E), com 80% de rendimento.

### 3-benzil-5-(5-p-bromofenilfuran-2-ilmetileno)furan-2(5H)-ona (**41**)



**Tempo sob refluxo:** 2 h.

Obteve-se um sólido que foi fracionado em coluna de sílica gel, eluída com DCM-Hexano 1:1 (v/v). Obteve-se 0,27 g da mistura diastereoisomérica na proporção 69:31 (substâncias **41Z** e **41E**, respectivamente) com 98% de rendimento.

**Dados referentes ao composto 41Z:**

**Característica:** sólido amarelo.

**T<sub>f</sub>** = 172,8 - 174,9 °C.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,35 (DCM-hexano/1:1 v/v).

**IV (filme NaCl,  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3029; 2922; 2854; 1741; 1599; 1471; 1028; 977; 917; 824; 797; 750; 697; 637.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 3,73 (sl, 2H, H-7); 5,94 (sl, 1H, H-6); 6,79 (d, 1H, H-4'');  $J_{4, 3''} = 3,6$ ); 6,93 (ta, 1H, H-4;  $J_{4, 7} = 1,2$ ); 7,07 (d, 1H, H-3'';  $J_{4'', 3''} = 3,6$ ); 7,25-7,58 (m, 9H, H-2'''/6''', H-3'''/5'', H-2'/6', H-3'/5', H-4').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 32,1 (C-7); 100,9 (C-6); 109,4 (C-4''); 117,4 (C-3''); 122,15 (C-4'''); 125,7 (C-2'''/6'''); 127,2 (C-4'); 129,0 (C-3'''/5'''); 129,1 (C-3'/5'); 132,2 (C-2'/6'); 132,7 (C-1'''); 136,8 (C-3); 138,3 (C-1'); 138,3 (C-4); 146,1 (C-5); 149,2 (C-2''); 154,2 (C-5''); 170,0 (C-2).

**EM,  $m/z$  (%):** 408 (99) [ $\text{M}^+ + 2$ ]; 407 (25) [ $\text{M}^+ + 1$ ]; 406 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Br}$ ) [ $\text{M}^+$ ] (100); 252 (35); 250 (35); 185 (23); 183 (25); 155 (20); 127 (32); 126 (15); 115 (36); 114 (21); 91 (9); 88 (15); 86 (40); 84 (62); 79 (17); 75 (12); 65 (8); 63 (16); 57 (19); 51 (55); 50 (17).

#### Dados referentes ao composto 41E:

**Característica:** sólido amarelo.

$T_f = 204,5 - 206,9$  °C.

**CCD:**  $R_f = 0,40$  (DCM-hexano/1:1 v/v).

**IV (KBr,  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3096; 3060; 3028; 1743; 1645; 1600; 1471; 1238; 1073; 1036; 977; 917; 823; 797; 751; 697; 637.

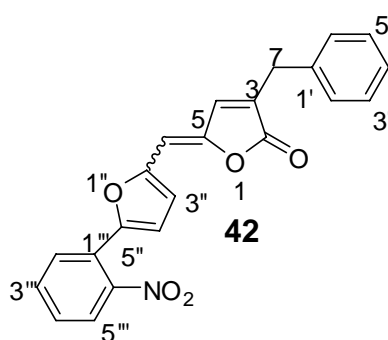
**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 3,78 (sl, 2H, H-7); 6,28 (sl, 1H, H-6); 6,52 (d, 1H, H-3'';  $J_{4'', 3''} = 3,6$ ); 6,67 (d, 1H, H-4'';  $J_{4'', 3''} = 3,6$ ); 7,24-7,49 (m, 9H, H-2'''/6''', H-3'''/5''', H-2'/6', H-3'/5', H-4'); 7,60-7,61 (m, 1H, H-4).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 32,5 (C-7); 101,8 (C-6); 108,5 (C-4''); 116,9 (C-3''); 122,25 (C-4'''); 125,5 (C-2'''/6'''); 128,7 (C-4'); 129,1 (C-3'''/5'''); 129,4 (C-3'/5'); 132,3 (C-2'/6'); 135,6

(C-1'''); 137,3 (C-1'); 137,4 (C-3); 136,79 (C-4); 147,7 (C-5); 149,6 (C-2''); 154,7 (C-5''); 169,4 (C-2).

**EM, m/z (%):** 408 (99) [M<sup>+</sup>+2]; 407 (25) [M<sup>+</sup>+1]; 406 (C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>Br) [M<sup>+</sup>] (100); 264 (16); 262 (15); 185 (23); 183 (24); 155 (19); 127 (31); 126 (15); 115 (24); 91 (9); 79 (16); 75 (7); 65 (6); 63 (8); 51 (20); 50 (7).

### 3-benzil-5-(5-o-nitrofenilfuran-2-ilmetileno)furan-2(5H)-ona (42)



**Tempo sob refluxo:** 1 h 20 min.

Obteve-se um sólido que foi fracionado em coluna de sílica gel, eluída com DCM-Hexano 1:1 (v/v). Obteve-se 0,10 g da mistura diastereoisomérica na proporção 63:37 (substâncias **42Z** e **42E**, respectivamente) com 48% de rendimento.

**Dados referentes ao composto 42Z:**

**Característica:** sólido amarelo escuro.

**T<sub>f</sub>** = 114,4 - 114,9 °C.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,34 (DCM-hexano/2:1 v/v).

**IV ( $\bar{\nu}$  máx/cm<sup>-1</sup>):** 3064; 3030; 2923; 1757; 1604; 1525; 1495; 1456; 1352; 1270; 1019; 979; 942; 744; 743; 645.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 3,72 (sl, 2H, H-7); 5,91 (sl, 1H, H-6); 6,79 (d, 1H, H-4'');  $J_{4'', 3''} = 3,6$ ); 6,93 (sl, 1H, H-4); 7,08 (d, 1H, H-3'';  $J_{3'', 4''} = 3,6$ ); 7,24-7,77 (m, 9H, H-2'''/6''', H-3'''/5''', H-2'/6', H-3'/5', H-4').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 31,8 (C-7); 100,2 (C-6); 113,0 (C-4''); 116,6 (C-3''); 123,4 (C-3); 124,0 (C-6'''); 127,0 (C-4'); 128,7 (C-3'''); 128,8 (C-5'''); 128,9 (C-3'/5'); 129,0 (C-2'/6'); 132,9 (C-4'''); 133,2 (C-1'''); 137,0 (C-1'); 138,0 (C-4); 146,6 (C-5); 147,4 (C-2'''); 149,1 (C-5''); 150,2 (C-2''); 169,7 (C-2).

**EM,  $m/z$  (%):** 374 (5) [ $\text{M}^+ + 1$ ]; 373 ( $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Cl}$ ) [ $\text{M}^+$ ] (21); 213 (27); 188 (11); 187 (37); 185 (26); 157 (20); 145 (14); 144 (22); 130 (13); 129 (25); 128 (20); 127 (30); 126 (18); 117 (25); 116 (51); 115 (85); 105 (17); 91 (48); 89 (22); 86 (17); 84 (28); 79 (15); 77 (40); 76 (18); 75 (11); 69 (100); 65 (17); 63(14); 51 (44); 50 (12).

#### Dados referentes ao composto 42E:

**Característica:** sólido amarelo.

$T_f = 122,4 - 122,7$  °C.

**CCD:**  $R_f = 0,42$  (DCM-hexano/2:1 v/v).

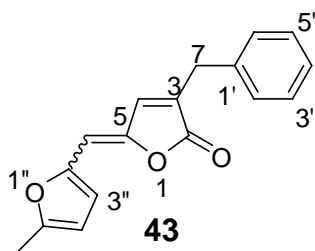
**IV (filme NaCl,  $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3063; 2925; 1763; 1605; 1529; 1461; 1359; 1283; 1030; 943; 922; 850; 747; 700; 647.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 3,78 (sl, 2H, H-7); 6,29 (sl, 1H, H-6); 6,56 (d, 1H, H-3'';  $J_{4'', 3''} = 3,3$ ); 6,75 (d, 1H, H-4'';  $J_{4'', 3''} = 3,3$ ); 7,25-7,70 (m, 10H, H-2'''/6''', H-3'''/5''', H-2'/6', H-3'/5', H-4', H-4).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 32,3 (C-7); 101,8 (C-6); 112,4 (C-4''); 116,4 (C-3''); 123,6 (C-3); 124,1 (C-6'''); 127,0 (C-4'); 128,7 (C-3'''); 129,0 (C-5'''); 129,0 (C-3'/5'); 129,3 (C-2'/6'); 132,2 (C-4'''); 135,6 (C-1'''); 137,5 (C-1'); 146,6 (C-2'''); 146,8 (C-4); 147,7 (C-5''); 150,3 (C-5); 151,0 (C-2''); 169,5 (C-2).

**EM,  $m/z$  (%):** 374 (5) [ $M^{+}+1$ ]; 373 ( $C_{22}H_{15}O_3Cl$ ) [ $M^{+}$ ] (21); 213 (27); 185 (26); 157 (20); 145 (14); 144 (22); 130 (13); 129 (25); 128 (20); 127 (30); 126 (18); 115 (85); 91 (48); 89 (22); 86 (17); 84 (28); 79 (15); 77 (40); 76 (18); 75 (11); 69 (100); 65 (17); 63 (14); 51 (44); 50 (12).

**3-benzil-5-(5-metilfuran-2-ilmetileno)furan-2(5H)-ona (43)**



**Tempo sob refluxo:** 1 h 30 min.

Obteve-se um sólido que foi fracionado em coluna de sílica gel, eluída com DCM-Hexano 2:1 (v/v). Obteve-se 0,10 g da mistura diastereoisomérica na proporção 87:13 (substâncias **43Z** e **43E**, respectivamente) com 67% de rendimento.

**Dados referentes ao composto 43Z:**

**Característica:** sólido amarelo.

$T_f = 87,4 - 87,7$  °C.

**CCD:**  $R_f = 0,46$  (DCM-hexano/1:2 v/v).

**IV (filme NaCl,  $\bar{\nu}_{máx}/cm^{-1}$ ):** 3088; 3062; 3028; 2921; 1761; 1650; 1603; 1584; 1517; 1495; 1453; 1429; 1381; 1338; 1287; 1276; 1230; 1213; 1129; 1075; 1024; 1001; 931; 883; 790; 755; 699; 651.

**RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 2,33 (sl, 3H,  $CH_3$ ); 3,71 (sl, 2H, H-7); 5,84 (sl, 1H; H-6); 6,12-6,14 (m, 1H; H-4''); 6,89-6,90 (m, 2H, H-4, H-3''); 7,24-7,35 (m, 5H, Ph).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 14,1 ( $\text{CH}_3$ ); 32,0 (C-7); 101,5 (C-6); 109,9 (C-4''); 116,6 (C-3''); 127,1 (C-4'); 129,0 (C-3'/5'); 129,1 (C-2'/6'); 131,9 (C-3); 137,6 (C-1'); 138,5 (C-4); 144,8 (C-5); 147,9 (C-2''); 154,7 (C-5''); 170,0 (C-2).

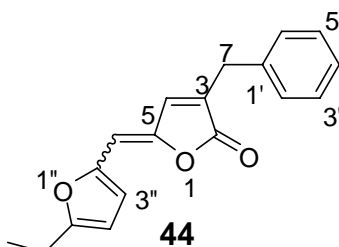
**EM,  $m/z$  (%):** 267 (19) [ $\text{M}^+ + 1$ ]; 266 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$ ) [ $\text{M}^+$ ] (100); 195 (13); 122 (49); 115 (25); 95 (12); 94 (45); 91 (9); 84 (14); 79 (40); 65 (15); 51 (25).

**Dados referentes ao composto 43E:**

**CCD:**  $R_f = 0,41$  (DCM-hexano/1:2 v/v).

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (J/Hz):** 1,69 (sl, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,41 (sl, 2H, H-7); 5,54 (dl, 1H, H-4'');  $J_{4'', 3''} = 3,0$ ; 5,79 (dl, 1H, H-3'');  $J_{3'', 4''} = 3,0$ ; 5,90 (sl, 1H, H-6); 7,58-7,61 (m, Ph, H-4).

**3-benzil-5-(5-etilfuran-2-ilmetileno)furan-2(5H)-ona (44)**



**Tempo sob refluxo:** 1 h.

Obteve-se um sólido que foi fracionado em coluna de sílica gel, eluída com DCM-Hexano 1:1 (v/v). Obteve-se 0,99 g da mistura diastereoisomérica na proporção 30:70 (substâncias **44Z** e **44E**, respectivamente) com 62% de rendimento.

**Dados referentes ao composto 44Z:**

**Característica:** sólido amorfo alaranjado.

**CCD:**  $R_f = 0,30$  (DCM-hexano/1:1 v/v).

**IV ( $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3062; 3029; 2973; 2937; 1755; 1647; 1514; 1494; 1454; 1273; 1014; 971; 796; 751; 697; 638.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  (J/Hz):** 0,97 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ;  $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7,5$ ); 2,32 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ;  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7,5$ ); 3,33 (sl, 2H, H-7); 5,41 (sl, 1H, H-6); 5,79-5,81 (m, 1H, H-4''); 6,02-6,03 (m, 1H, H-4); 6,89-7,12 (m, 6H, Ph, H-3'').

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$ :** 11,8 ( $\text{CH}_3$ ); 21,6 ( $\text{CH}_2$ ); 31,8 (C-7); 100,5 (C-6); 108,3 (C-4''); 115,89 (C-3'/5'); 127,57 (C-4'); 128,8 (C-2'/6'); 128,2-128,8 (C-3); 129,1 (C-3''); 131,9 (C-1'); 137,8 (C-4); 145,3 (C-5); 148,1 (C-2''); 159,4 (C-5''); 169,4 (C-2).

**EM,  $m/z$  (%):** 281 (20) [ $\text{M}^+ + 1$ ]; 282 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3$ ) [ $\text{M}^+$ ] (100); 266 (12); 265 (62); 136 (16); 121 (70); 115 (21); 91 (10); 79 (32); 65 (18); 57 (14); 51 (22).

#### **Dados referentes ao composto 44E:**

**Característica:** sólido amorfo alaranjado.

**CCD:**  $R_f = 0,21$  (DCM-hexano/1:1 v/v).

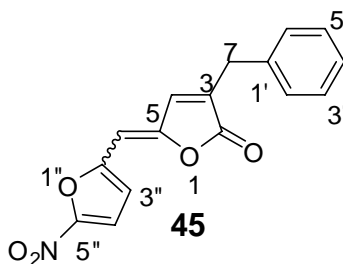
**IV ( $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ):** 3062; 3029; 2974; 2937; 1744; 1600; 1495; 1454; 1319; 1265; 1015; 969; 867; 749; 698; 638.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 1,19 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ;  $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7,6$ ); 2,65 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ;  $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_3} = 7,6$ ); 3,75 (sl, 2H, H-7); 6,03 (dt, 1H, H-4'');  $J_{4'', 3''} = 3,3$ ;  $J_{4'', \text{CH}_2} = 0,9$ ); 6,25 (sl, 1H; H-6); 6,38 (d, 1H, H-3'');  $J_{3'', 4''} = 3,3$ ); 7,24-7,37 (m, 5H, Ph); 7,65-7,66 (m, 1H, H-4).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 12,1 ( $\text{CH}_3$ ); 21,8 ( $\text{CH}_2$ ); 32,2 (C-7); 102,1 (C-6); 107,4 (C-4''); 116,0 (C-3''); 127,1 (C-4'); 129,0 (C-3'/5'); 129,1 (C-2'/6'); 134,0 (C-3); 137,0 (C-4); 137,6 (C-1'); 146,6 (C-5); 148,0 (C-2''); 160,6 (C-5''); 170,0 (C-2).

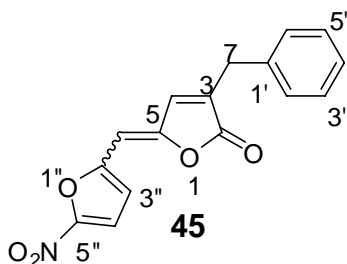
**EM, *m/z* (%):** 281 (20) [ $M^{+}+1$ ]; 282 ( $C_{17}H_{14}O_3$ ) [ $M^{+}$ ] (100); 266 (12); 265 (62); 136 (16); 121 (70); 115 (21); 91 (10); 79 (32); 65 (18); 57 (14); 51 (22).

### 2.2.5. Tentativa de síntese de 3-benzil-5-(5-nitrofurano-2-ilmetileno)furan-2(5*H*)-ona (45)



A um balão bitubulado (25 mL) sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética adicionou-se 3-benzilfuran-2(5*H*)-ona (0,10 g, 0,57 mmol) dissolvido em DCM anidro (3 mL) e 5-nitrofurfural (0,133 g, 1,22 mmol). A reação foi resfriada a 0 °C. Posteriormente foram adicionados TBDMSOTf (0,17 mL, 0,74 mmol) e DIPEA (0,31 mL, 1,20 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 30 min a 0 °C e mais 30 min a temperatura ambiente. Após este período, colocou-se a mistura sob refluxo e em seguida adicionou-se DBU (0,12 mL, 1,22 mmol). A mistura foi mantida sob refluxo por 30 min. A mistura reacional foi transferida para um funil de separação empregando-se DCM (70 mL), extraída com solução aquosa de HCl (2 x 25 mL, 3 mol L<sup>-1</sup>) e solução saturada de NaCl (2 x 25 mL). Em seguida a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura resultante foi fracionada em coluna de sílica gel. O composto formado degradou, não sendo possível confirmar a estrutura do mesmo.

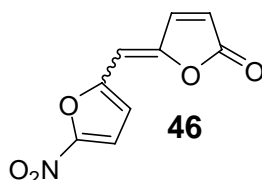
### 2.2.6. Segunda tentativa de síntese de 3-benzil-5-(5-nitrofurano-2-ilmetileno) furan-2(5*H*)-ona (45)



A um balão bitubulado (25 mL) sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética adicionou-se 3-benzilfuran-2(5*H*)-ona (0,10 g, 0,57 mmol) dissolvido em DCM anidro (3 mL) e 5-nitrofurfural (0,133 g, 1,22 mmol). A reação foi resfriada a 0 °C. Posteriormente foram adicionados TBDMSOTf (0,17 mL, 0,74 mmol) e DIPEA (0,31 mL, 1,20 mmol). Agitou-se a mistura reacional por 30 min a 0 °C e mais 30 min a temperatura ambiente. Após este período, colocou-se a mistura sob refluxo e em seguida adicionou-se DBU (0,12 mL, 1,22 mmol). A mistura foi mantida sob refluxo por 30 min. A mistura reacional foi transferida para um funil de separação empregando-se DCM (70 mL), extraída água destilada (2 x 25 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 25 mL). Em seguida a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura não foi submetida a nenhum processo de purificação e a formação do composto **45** foi avaliada por RMN -<sup>1</sup>H e espectrometria de massas. De acordo com os dados obtidos, os compostos foram formados como mistura de isômeros, porém os dados foram insuficientes para caracterização.

### 2.2.7. Tentativa de síntese de 5-((5-nitrofurano-2-il)metileno)furan-2(5*H*)-ona (**46**)

A reação utilizada na tentativa de síntese do composto **46** foi feita de acordo com Chavan e colaboradores (2007).



A um balão bitubulado (25 mL) sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética adicionou-se furan-2(5*H*)-ona (0,10 g, 1,19 mmol), piperidina (0,83 mL, 1,42 mmol), 5-nitrofurfural (0,168 g, 1,19 mmol) e metanol anidro (4 mL). Agitou-se a

mistura reacional por 12 h a temperatura ambiente. A mistura reacional foi transferida para um funil de separação empregando-se acetato de etila (50 mL), extraída com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 x 25,0 mL) e solução saturada de  $\text{NaCl}$  (2 x 25 mL). Em seguida a fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A mistura resultante foi fracionada em coluna de sílica gel eluída com  $\text{AcOEt-Hexano}$  1:1(V/V). O composto formado degradou, não sendo possível confirmar a estrutura do mesmo.

### 2.3. Experimentos por cromatografia líquida de alta eficiência

Os experimentos utilizando CLAE foram realizados em aparelho Varian, modelo ProStar 210 com detector DAD (UV-292), utilizando colunas de sílica Si 60 Pre-Packed 4 x 250 mm (5  $\mu\text{m}$ ) (analítica), Shim-Pack 20 x 250 mm (15  $\mu\text{m}$ ) (semi-preparativa) e pré-coluna Nucleosil 5 sil 4 x 30 mm (5  $\mu\text{m}$ ).

A fase móvel utilizada para purificação dos isômeros **40-44** foi escolhida por CLAE analítica, utilizando loop de 20  $\mu\text{L}$ , fluxo de 1,2 mL/min, concentração de 1000 ppm e constituiu da mistura de solventes diclorometano e hexano nas proporções 2:1 v/v (**40Z/40E**), 1:1 v/v (**41Z/41E**), 3:1 v/v (**42Z/42E**), 1:1 v/v (**43Z/43E**), 2:1 v/v (**44Z/44E**).

A purificação foi efetuada utilizando loop de 200  $\mu\text{L}$ , fluxo de 6 mL/min e quantidade de amostra de 8 mg para os isômeros **40Z/40E** e **41Z/41E**, 10 mg para **42Z/42E** e 15 mg para **43Z/43E** e **44Z/44E**. A pureza dos compostos foi avaliada por CLAE analítica e RMH de  $^1\text{H}$ .

O teste para verificação da isomerização das substâncias **40Z/40E** foram feitos utilizando 12 mg da mistura, 2 g de sílica gel e 15 mL da mistura de solventes DCM/Hexano 2:1. Esta mistura foi mantida sob agitação e periodicamente avaliada por CLAE analítica, utilizando loop de 20  $\mu\text{L}$ , fluxo de 1,2 mL/min e fase móvel DCM/Hexano 2:1 v/v, em um período total de 25 h.

### 2.4. Cálculos Computacionais

Os cálculos das conformações mais estáveis, do momento de dipolo e do log p foram efetuados no software Spartan Pro 2000. O software Chem3D ultra 6.0 foi

utilizado para desenhar e gerar os inputs para os demais cálculos semi-empíricos e para os cálculos DFT. Para os cálculos DFT em fase gasosa, utilizou-se o software Gaussian 03W 2003 (Frisch et al., 2004), como funcional B3LYP e como base 6-31G(d) (Foresman e Frisch, 1998). Os cálculos semi-empíricos para os compostos protonados, utilizando o método AM1 (Dewar et al., 1985), foram realizados no software MOPAC 6.0 (Stewart, 1993) com as key words EF, AM1, Charge=1, Precise.

## 2.5. Avaliação da atividade fitotóxica

Os compostos análogos aos nostoclídeos sintetizados foram enviados à Università degli Studi di Ferrara - Itália, no Laboratorio di Fisiologia e Biochimica Vegetable, onde o professor Giuseppe Forlani submeteu estes compostos a ensaios biológicos para avaliar o potencial efeito dos mesmos sobre o transporte de elétrons em cloroplastos isolados de espinafre.

Foram utilizados cloroplastos frescos, fotossinteticamente ativos, isolados de folhas de espinafre (*Spinacea oleracea L.*), adquiridos em supermercados ou feiras livres. O material vegetal, desprovido da nervura central e extremidades apicais e basais, foi misturado com uma solução-tampão 20 mmol L<sup>-1</sup> de *N*-tris(hidroximetil) metilglicina(tricina)-NaOH (pH = 8,0; 5 mL de solução/g de material vegetal), previamente resfriada em banho de gelo e contendo 10 mmol L<sup>-1</sup> de NaCl, 5 mmol L<sup>-1</sup> de MgCl<sub>2</sub> e 0,4 mol L<sup>-1</sup> de sacarose. Em seguida, este material foi homogeneizado por 30 s em liquidificador à velocidade máxima.

O homogenato foi filtrado através de gaze cirúrgica, e o filtrado centrifugado a 4 °C por 1 minuto a 500 g. O sobrenadante foi submetido a nova centrifugação (10 minutos, 1.500 g). Os cloroplastos presentes no precipitado foram ressuspensos em solução de sacarose não-tamponada. A suspensão foi imediatamente diluída na proporção de 1:1 com uma solução tamponada de sacarose, mantida em banho de gelo e abrigada da luz, sendo utilizada logo após sua preparação. Após a diluição adequada com acetona 80% v/v, a absorbância de cada amostra foi determinada a 645 e 663 nm e a quantidade de clorofila foi calculado com base na fórmula de Arnon:

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

A taxa de transporte de elétrons na fotossíntese foi medida pela redução do ferricianeto de potássio exposto a luz. Alíquotas da suspensão de cloroplastos com 20  $\mu\text{g}$  de clorofila foram incubadas a 24 °C em cubetas de 1 mL contendo solução tamponada de tricina-NaOH (pH = 8,0), 10  $\text{mmol L}^{-1}$  de NaCl, 5  $\text{mmol L}^{-1}$  de  $\text{MgCl}_2$ , 0,2  $\text{mol L}^{-1}$  de sacarose e 1  $\text{mmol L}^{-1}$  de  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ . A avaliação foi efetuada expondo-se a cubeta a uma luz saturante ( $800 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ ) e a taxa de redução do ferricianeto foi medida a 420 nm a cada 30 segundos durante 10 minutos e comparada com um branco. A atividade foi calculada sobre a porção linear da curva, a partir de coeficiente de extinção molar de  $1.000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ . Nas condições adotadas, o valor para controles não-tratados foi  $65,8 \pm 2,0 \text{ nmol de ferricianeto reduzido s}^{-1} (\text{mg de clorofila})^{-1}$ .

Para cada composto foi preparada uma solução 25  $\mu\text{mol L}^{-1}$  ou 50  $\mu\text{mol L}^{-1}$  em DMSO, que foi subseqüentemente diluída em água como apropriado.

Paralelamente, o efeito sobre a reação de Hill dos compostos **39-44** foi avaliado adicionando 10  $\mu\text{M}$  dos mesmos na reação. O efeito sobre a redução do ferricianeto foi avaliado durante 10 minutos, sendo as leituras realizadas em intervalos de 1 minuto. Três replicatas foram feitas e para cada experimento a atividade do controle (na ausência dos análogos aos nostoclídeos) foi obtida com pelo menos 12 replicatas.

As concentrações que causaram 50% de inibição de atividade ( $\text{ID}_{50}$ ) foram estimadas utilizando a equação de regressão linear dos valores de atividade (relativos ao controle) contra a concentração do inibidor, considerando em cada caso, pelo menos três doses na faixa inibitória. Foi utilizado como controle positivo o herbicida diuron, sob as mesmas condições experimentais.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. Síntese de furan-2(5*H*)-ona (35)

A primeira etapa deste trabalho constituiu na síntese da lactona furan-2(5*H*)-ona (35) por meio da oxidação de Bayer-Villiger do furfural (34), utilizando peróxido de hidrogênio e ácido fórmico (Figura 10). Segundo Näsman (1990), a utilização da base *N,N*-dietiletanolamina se justifica por isomerizar qualquer furan-2(3*H*)-ona formada na reação em furan-2(5*H*)-ona. Este procedimento levou à formação da lactona 35 com 47% de rendimento. Os dados espectroscópicos e espectrométricos correspondentes a esta lactona estão de acordo com Rocha (2007).

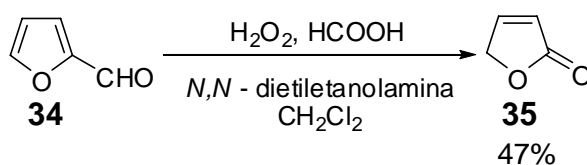


Figura 10 - Síntese da lactona furan-2(5*H*)-ona (35).

#### 3.2. Síntese de furan-2-il *N,N,N',N'*-tetraetildiamidofosfato (36)

A lactona 35 foi utilizada como material de partida para a síntese da substância furan-2-il *N,N,N',N'*-tetraetildiamidofosfato (36) (Figura 11).

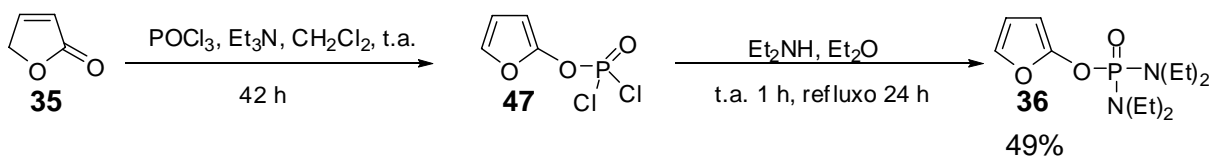


Figura 11 - Síntese da substância furan-2-il *N,N,N',N'*-tetraetildiamidofosfato (**36**).

A reação de substituição nucleofílica entre a lactona **35** e cloreto de fosforila ( $\text{POCl}_3$ ), na presença de trietilamina, gerou a substância **47**. Este composto não foi isolado, tendo sido submetido à reação de substituição nucleofílica com dietilamina levando à formação da substância **36** com 49% de rendimento. Os dados espectroscópicos e espectrométricos para a substância **36** estão de acordo com a literatura (Barbosa et al., 2007).

### 3.3. Síntese de 3-benzilfuran-2(5H)-ona (**11**)

A reação da lactona **36** com *n*-BuLi levou à formação *in situ* do organolítio **48**. A regioseletividade desta reação está associada com a complexação entre o oxigênio ( $\text{P}=\text{O}$ ) e o ácido de Lewis lítio (**50**) (Näsman, 1990) (Figura 12).

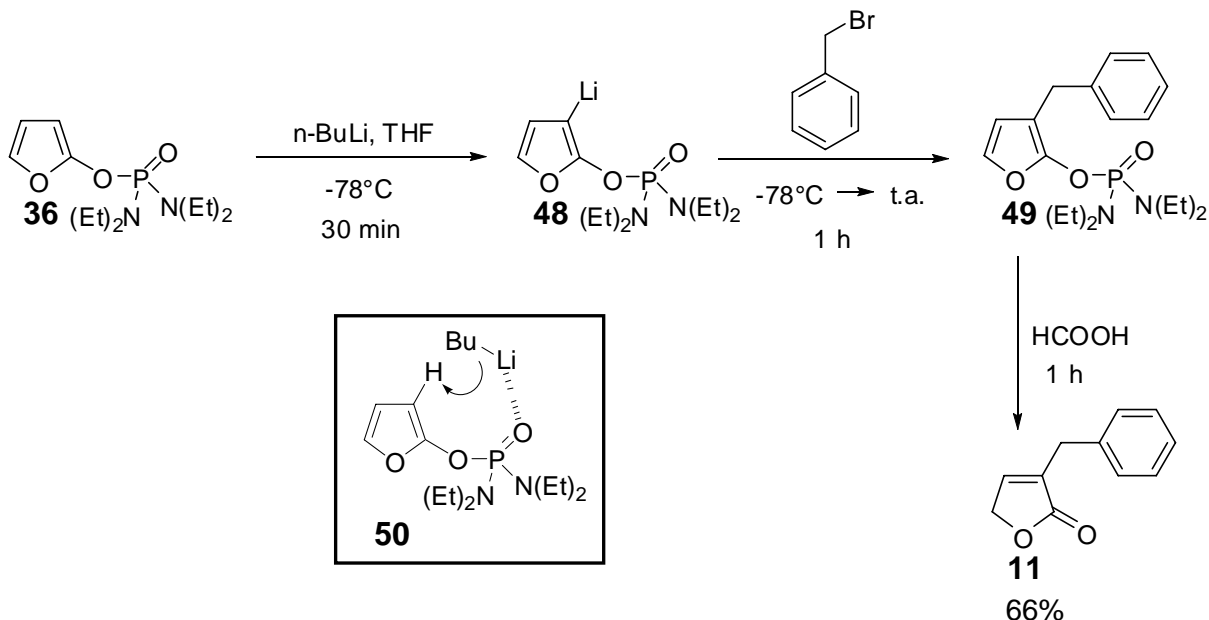


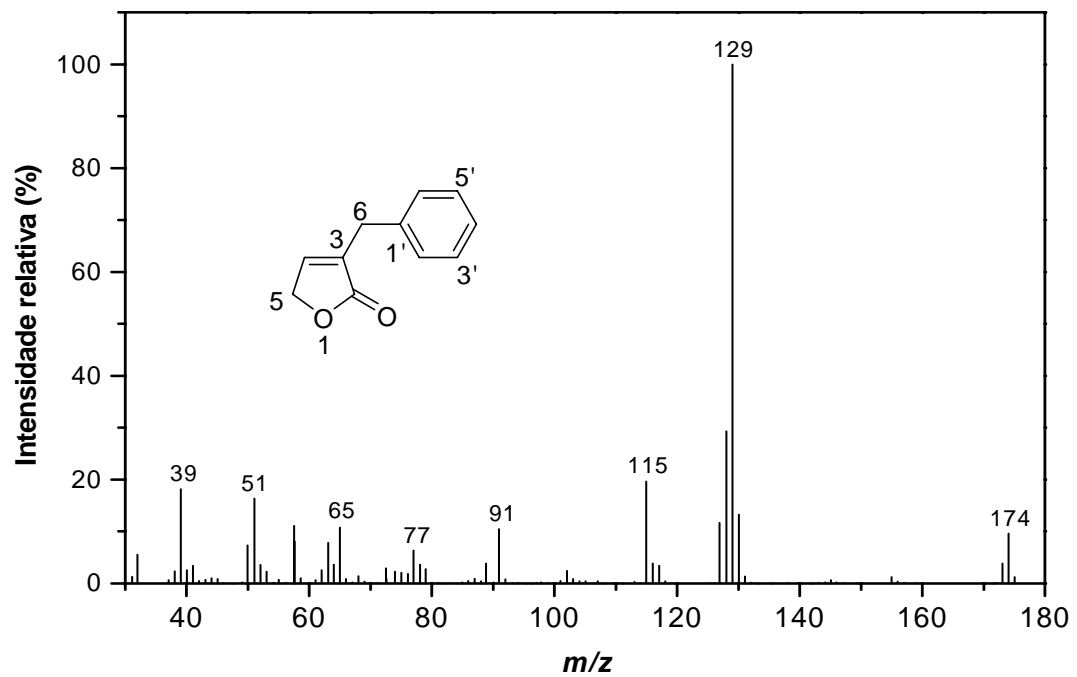
Figura 12 - Síntese do composto 3-benzilfuran-2(5H)-ona (**11**).

A reação de benzilação do organolítio **48** com brometo de benzila levou à substância **49** que foi convertida na lactona **11** via reação com ácido fórmico, com 66% de rendimento.

No espectro de massas da lactona **11** (Figura 13), o pico  $m/z$  174 corresponde ao pico do íon molecular. O processo de fragmentação para formação do pico base ( $m/z$  129) é apresentado na Figura 13.

No espectro no IV (Figura 14) observa-se a banda correspondente ao grupo carbonila a  $1753\text{ cm}^{-1}$  típica de lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas apresentando anel de cinco membros (Barbosa, 2007). Também são observadas bandas de estiramento  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$  entre  $3029$  e  $3086\text{ cm}^{-1}$  de anel aromático (Barbosa, 2007).

Com relação ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figuras 15) destacam-se os sinais observados em  $\delta 3,61$  (simpleto integrado para dois hidrogênios) e em  $\delta 7,23\text{-}7,35$  (multiplete, integrado para cinco hidrogênios) correspondente ao grupo benzila presente na estrutura de **11**. O sinal observado em  $\delta 174,01$  no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 16) corresponde ao carbono carbonílico (C-2). Os sinais observados em  $\delta 134,4$  e  $\delta 145,7$  foram atribuídos aos átomos de carbono C-3 e C-4 (dupla insaturação conjugada com a carbonila). Os deslocamentos químicos correspondentes aos átomos C-6 e C-5 foram observados, respectivamente, em  $\delta 32,3$  e  $\delta 70,7$ . Os demais sinais observados no espectro da lactona **11** foram atribuídos aos átomos de carbono do anel aromático.



<i>m/z</i>	Int.(%)
174	9,6
129	100
115	19,6
91	10,4
77	6,3
65	10,7
51	16,4
39	18,1

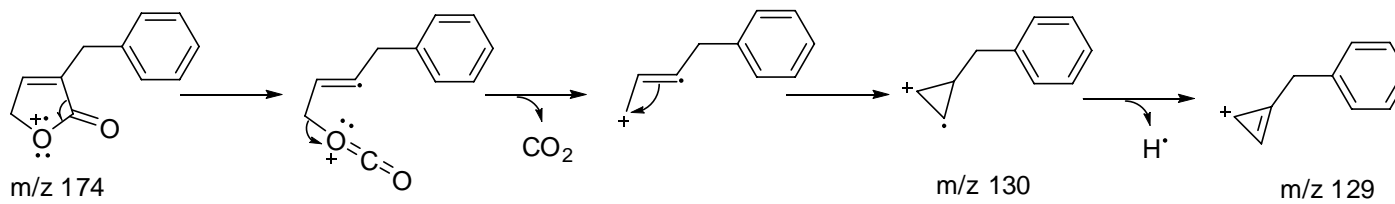


Figura 13 - Espectro de massas da lactona 11.

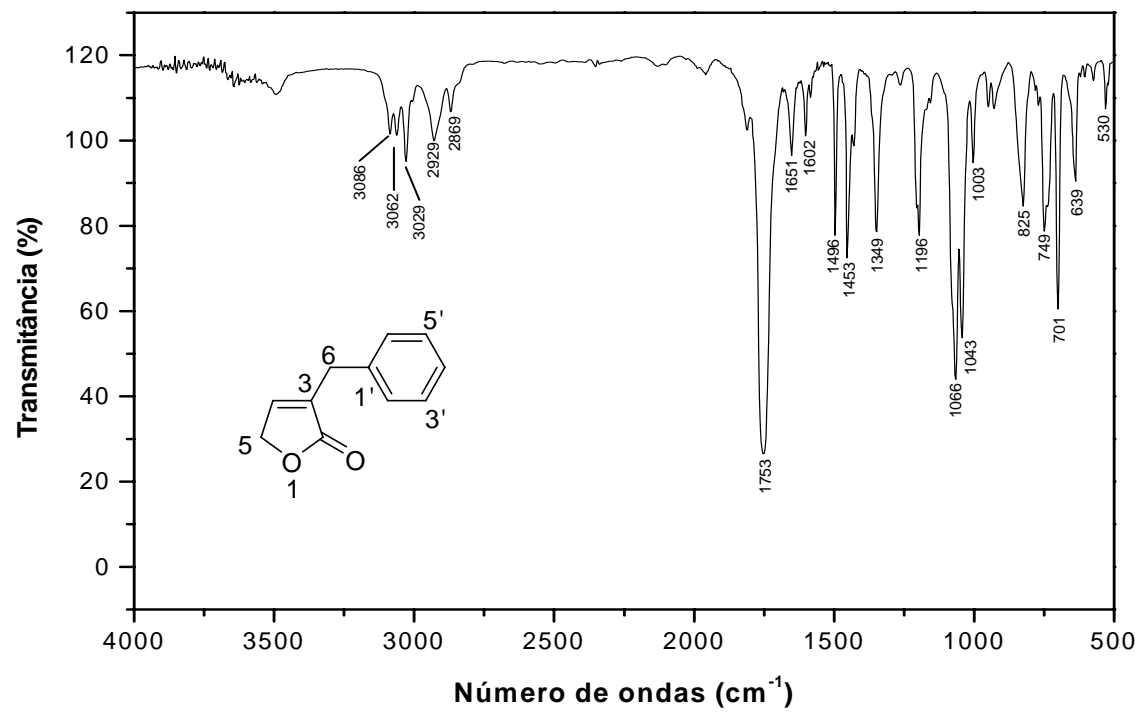


Figura 14 - Espectro no IV (filme, NaCl) da lactona **11**.

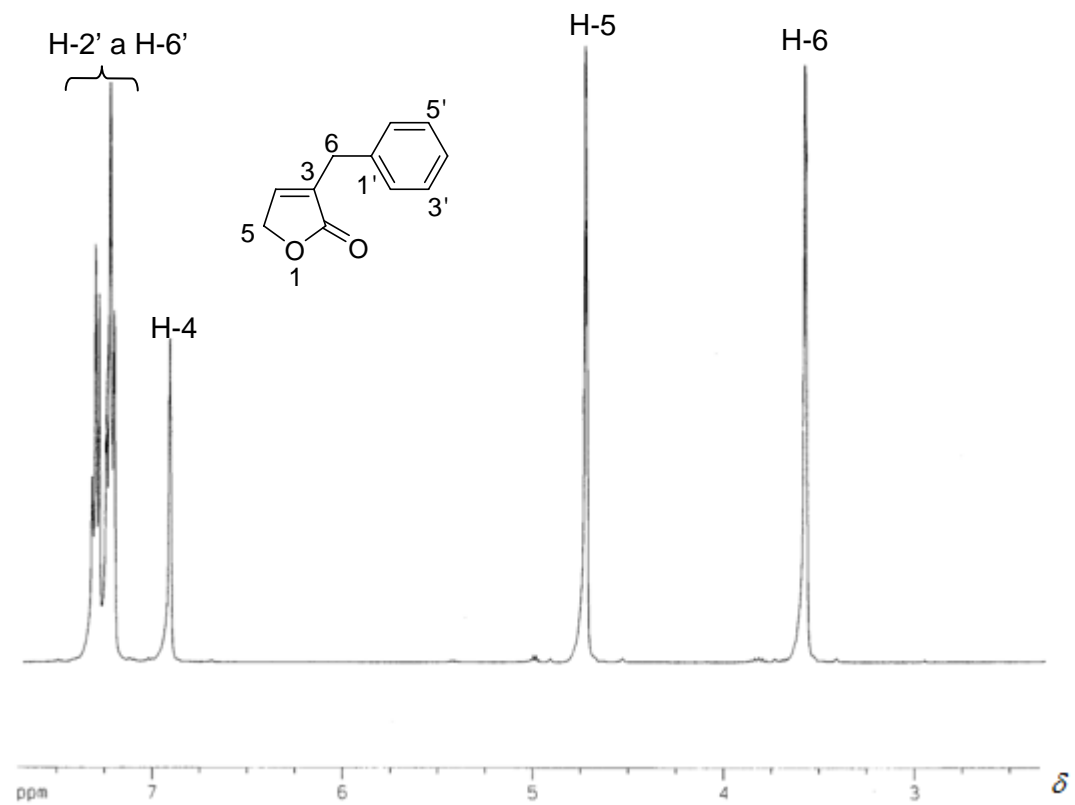


Figura 15 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da lactona **11**.

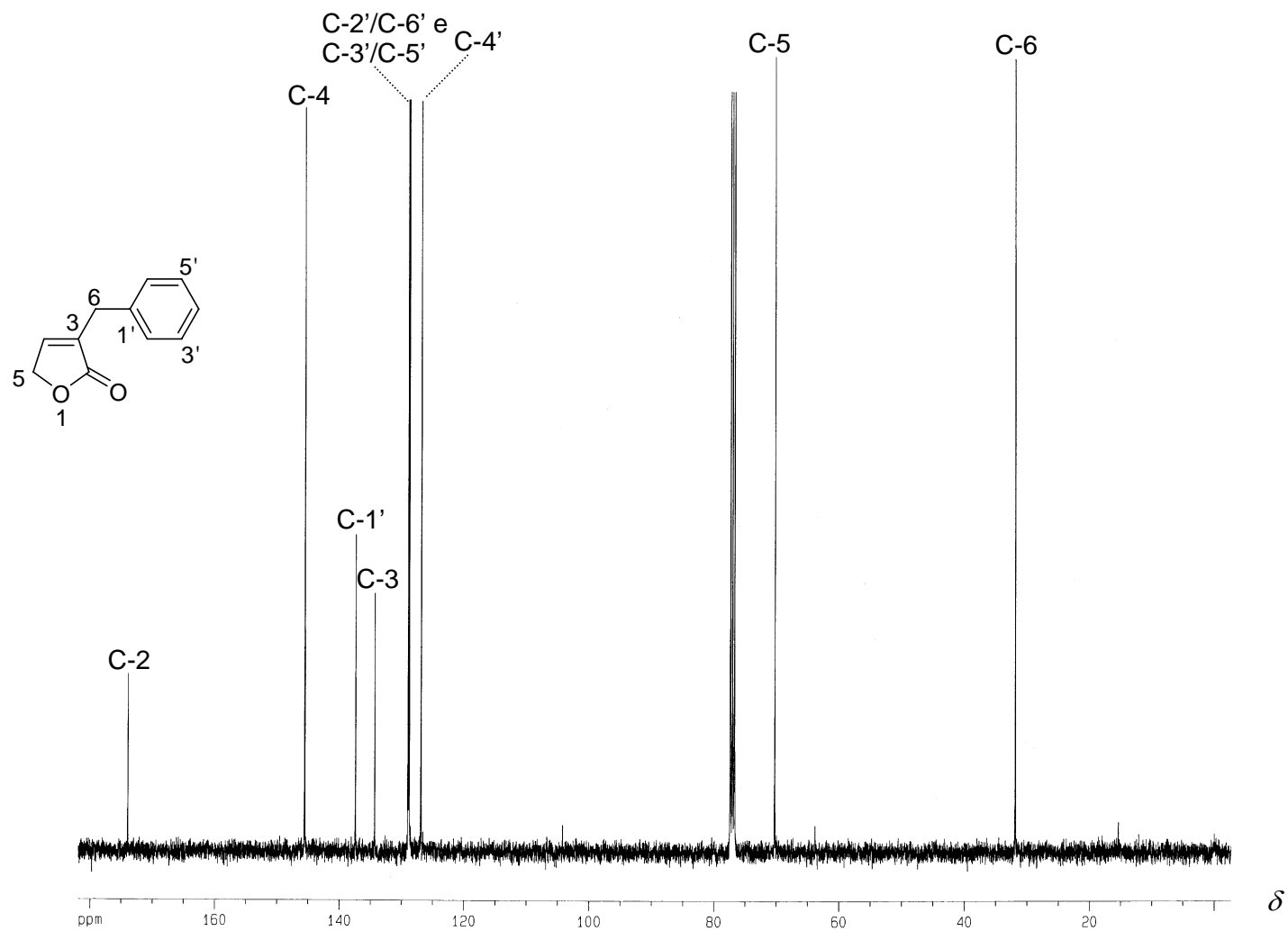


Figura 16 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da lactona **11**.

### 3.4. Síntese dos compostos heteroaromáticos análogos aos nostoclídeos

Uma das estratégias empregadas na síntese de  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos é a utilização de oxifuranos como nucleófilos (Negishi e Kotora, 1997; Barbosa et al., 2007; Boukouvalas et al., 2010). No presente trabalho, o oxifurano **51** foi formado *in situ* pela reação da lactona **11** com DIPEA e TBDMSOTf. A reação da substância **51** com diferentes aldeídos furânicos, na presença de TBDMSOTf, levou à formação dos diastereoisômeros **52 a** e **52 b** que não foram isolados. A adição de DBU, sob condições de refluxo, promoveu a reação de  $\beta$ -eliminação do grupo *tert*-butildimetilsililoxi, levando à formação das substâncias **39-45**, com rendimentos que variaram de 0 a 98% (Figura 17).

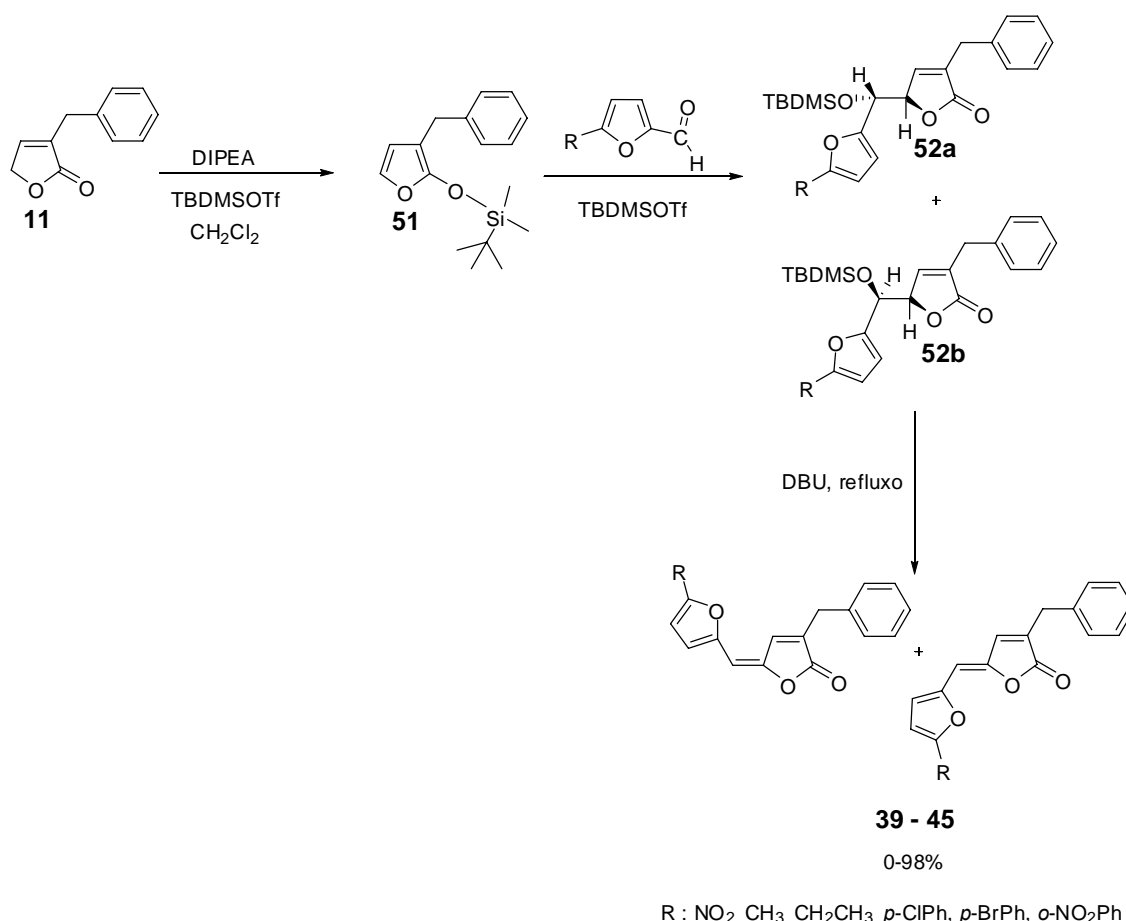


Figura 17 - Síntese dos compostos análogos aos nostoclídeos **39-45**.

De acordo com Boukouvalas e colaboradores (1994), a reação de eliminação do grupo *tert*-butildimetilsililoxi ocorre através do mecanismo E1cb,

eliminação unimolecular *via* base conjugada ( $A_ND_E+D_N$ ) (Figura 18). Neste mecanismo, ocorre à formação de um ânion que é estabilizado por deslocalização de elétrons e só então o grupo abandonador é liberado (Clayden et al., 2007).

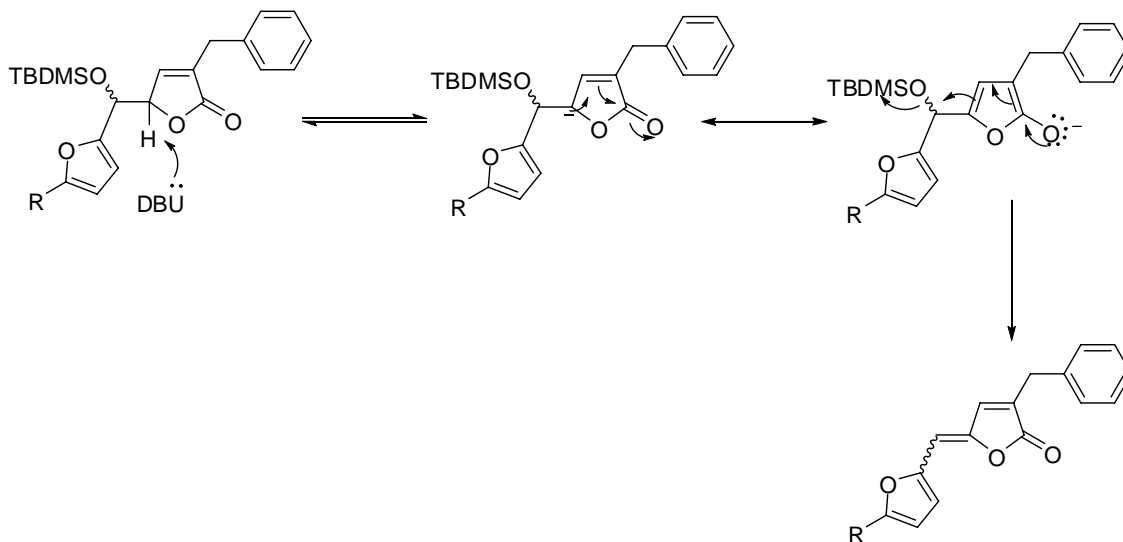


Figura 18 - Eliminação E1cb na síntese dos análogos aos nostoclídeos.

Os trabalhos anteriores de síntese de nostoclídeos e substâncias análogas (Figura 20) foi verificada alta estereosseletividade na etapa de alquilidação, levando à formação de um único isômero (Boukouvalas et al., 1994; Kar et al., 2005; Barbosa et al., 2007; Barbosa et al., 2008; Teixeira et al., 2008), diferentemente do presente trabalho. Com exceção da substância **39**, obtida unicamente com configuração Z, as demais (**40-45**) foram obtidas como misturas de diastereoisômeros (Figura 19).

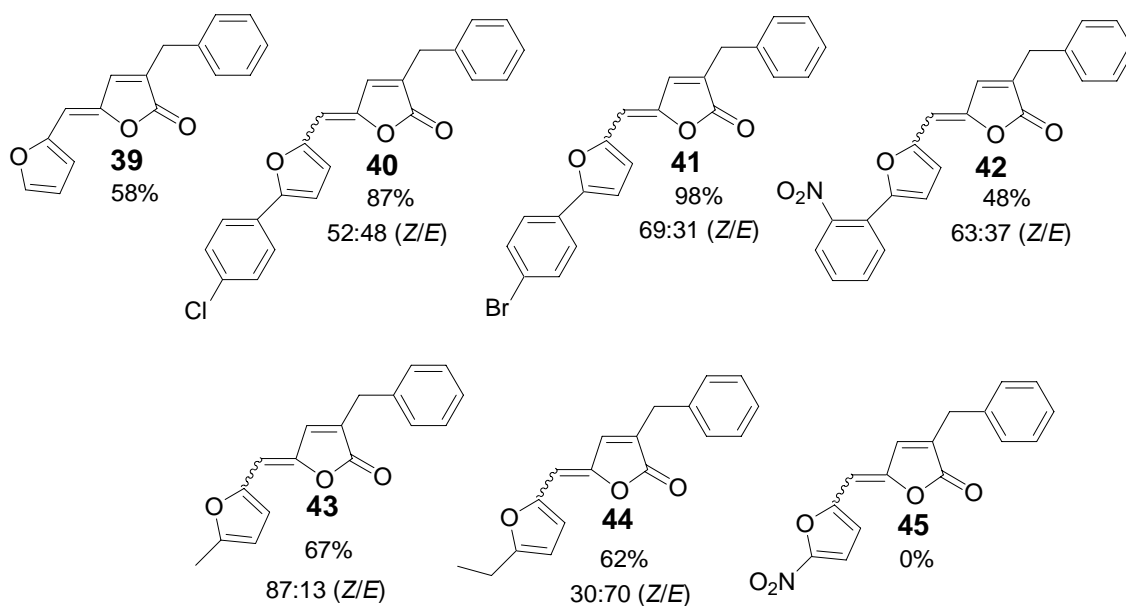


Figura 19 - Substâncias análogas aos nostoclídeos sintetizadas.

A síntese dos nostoclídeos I e II (Figura 20) realizada por Boukouvalas e colaboradores (1994) (Introdução, página 5), levou à formação unicamente do isômero *Z*. Segundo estes autores, a estereosseletividade desta reação está relacionada com a presença do grupo isopropil na posição  $\beta$  do anel lactônico. Porém, esta seletividade também foi observada nos compostos análogos aos nostoclídeos, que é desprovido de substituintes na posição  $\beta$  (Figura 20). Com exceção de três compostos dissubstituídos na posição *orto* do anel benzilideno, que foram obtidos unicamente com a configuração *E*, outros 54 compostos foram obtidos com configuração *Z* (Barbosa et al., 2008; Teixeira et al., 2008 e Barbosa et al., 2007). De acordo com Teixeira e colaboradores (2009), ligações de hidrogênio intramoleculares não-clássica entre o hidrogênio *orto* do anel benzilideno e o oxigênio da lactona exercem papel importante para formação preferencial do estereoisômero *Z*. Porém, 32 compostos do tipo 5-arilidenofuran-2(5*H*)-ona (**47**) (Figura 21), que poderiam apresentar essas ligações de hidrogênio, foram sintetizados por Bang e colaboradores (2004) e obtidos como mistura de isômeros.

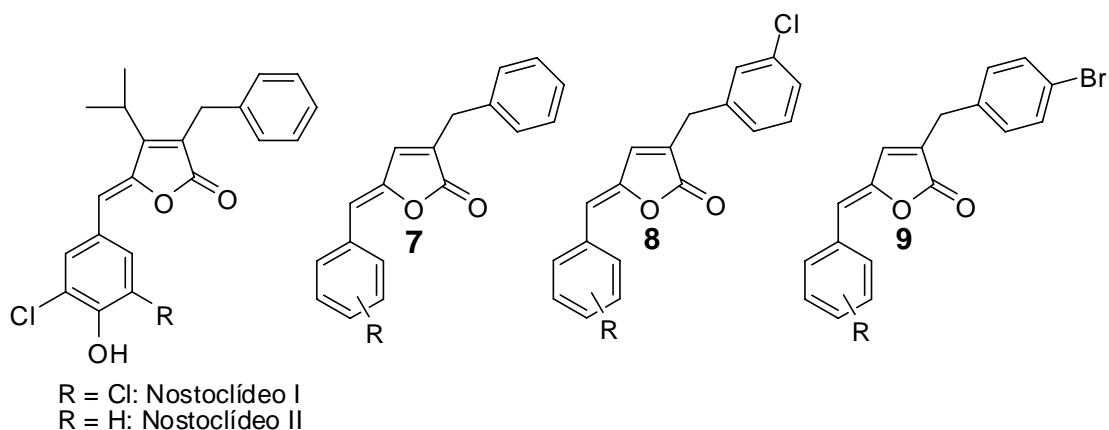


Figura 20 - Nostoclídeos I e II e estrutural geral de compostos análogos sintetizados no LASA.

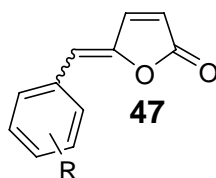


Figura 21 - Estrutura geral dos compostos 5-arilidenofuran-2(5H)-ona sintetizados por Bang et. al., 2005.

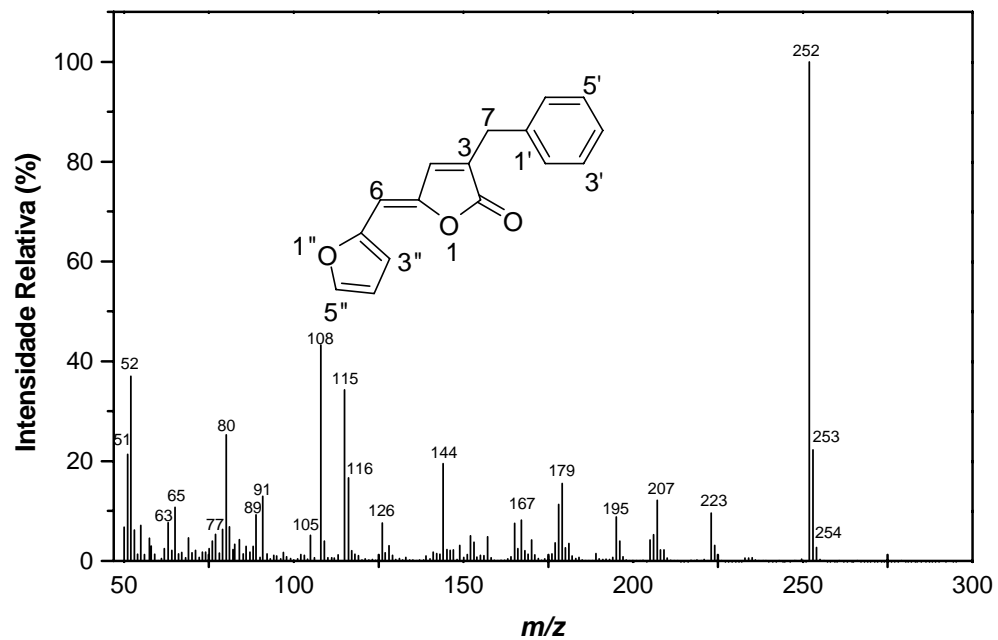
O primeiro composto análogo aos nostoclídeos sintetizado foi o composto **39**, obtido com 58% de rendimento.

No espectro de massas o pico em  $m/z$  252, corresponde ao pico do íon molecular (Figura 22). Fragmentações para os picos  $m/z$  108 e  $m/z$  115 são apresentadas na Figura 23.

No espectro no IV (Figura 24), a banda a  $1763\text{ cm}^{-1}$  corresponde ao estiramento da carbonila. Também se observam bandas de estiramento  $C_{sp^2}\text{-H}$  de  $3029\text{ cm}^{-1}$  a  $3147\text{ cm}^{-1}$  (Barbosa, 2007).

Com relação ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figuras 25) observa-se o simpleto largo em  $\delta$ 3,72 (integrado para dois hidrogênios), que se deve ao acoplamento alílico entre H-4 e H-7. Um duplo duplo duplete foi observado em  $\delta$ 6,52 e se relaciona aos acoplamentos entre H-4'' e H-3'', H-4'' e H-5'', H-4'' e H-6 cujas constantes ( $J = 3,3\text{ Hz}$ ,  $1,8\text{ Hz}$  e  $0,6\text{ Hz}$ , respectivamente) e estão de acordo com a literatura (Silverstein et al., 2000). O multiplete a  $\delta$ 7,24-7,37 (multiplete, integrado para cinco hidrogênios) corresponde aos hidrogênios do

grupo benzila presente na estrutura do composto **39**. Os sinais do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 26) foram atribuídos com o auxílio do espectro bidimensional HETCOR (Figura 27). A estereoquímica da dupla exocíclica foi confirmada através do experimento NOEdif (Figura 28), com incremento dos sinais referentes aos hidrogênios H-4 (6%) e H-3'' (2%).



m/z	Int.(%)
51	22
52	37
63	8
65	10
77	5
80	25
89	9
91	13
105	5
108	43
115	34
116	17
126	8
144	19
167	8
179	16
195	9
207	12
223	10
252	100
253	22
254	3

Figura 22 - Espectro de massas da substância 39.

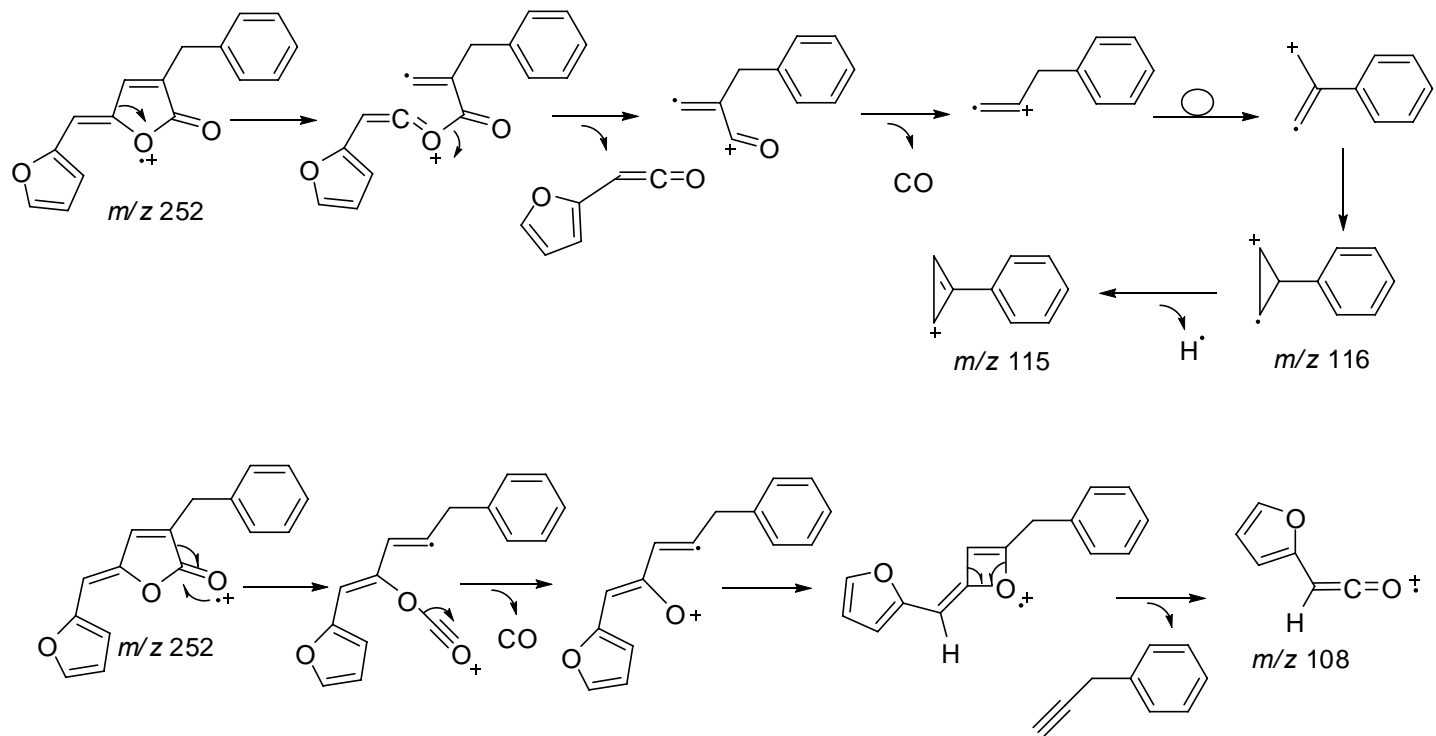


Figura 23 - Fragmentações para os picos  $m/z$  108 e  $m/z$  115 da substância **39**.

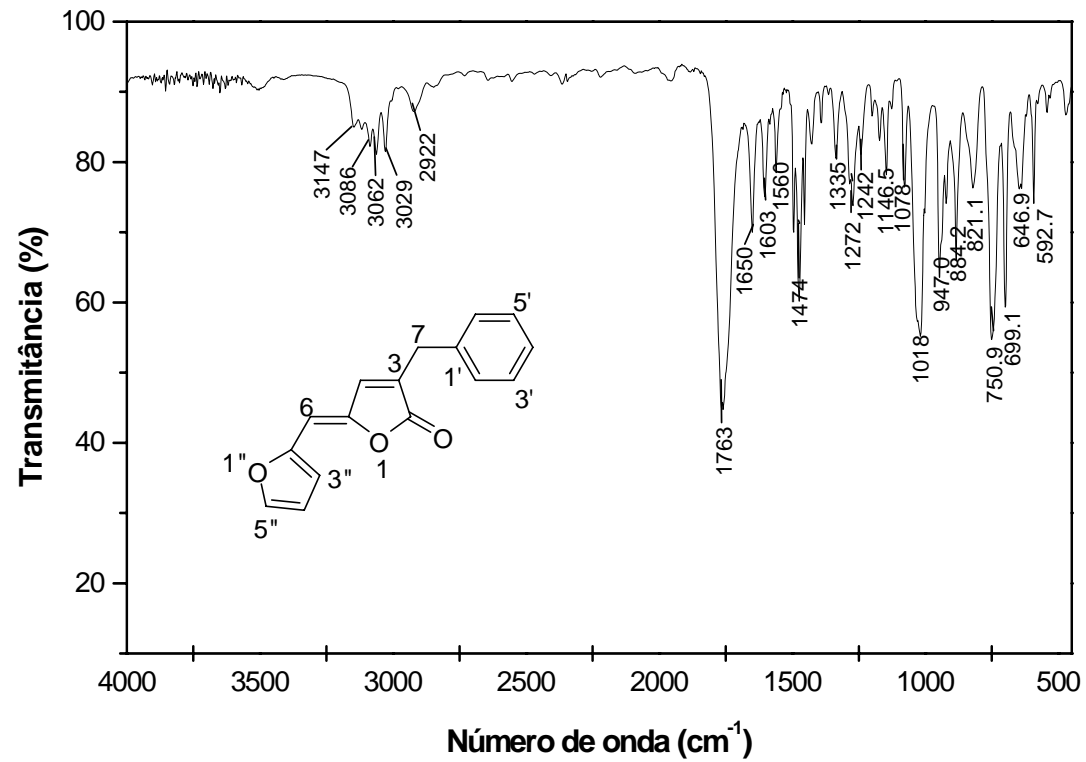


Figura 24 - Espectro no IV (filme, NaCl) da substância **39**.

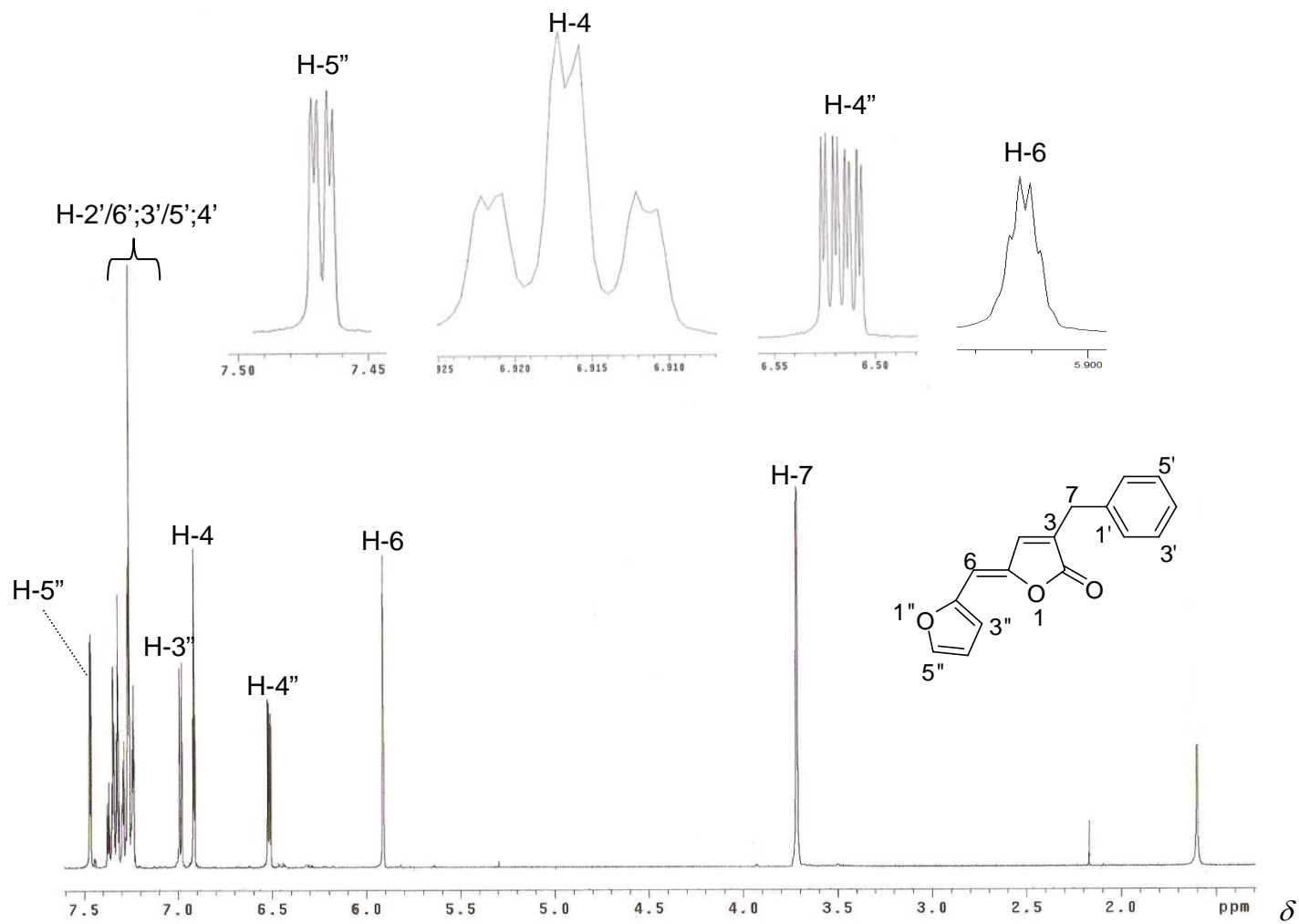


Figura 25 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **39**.

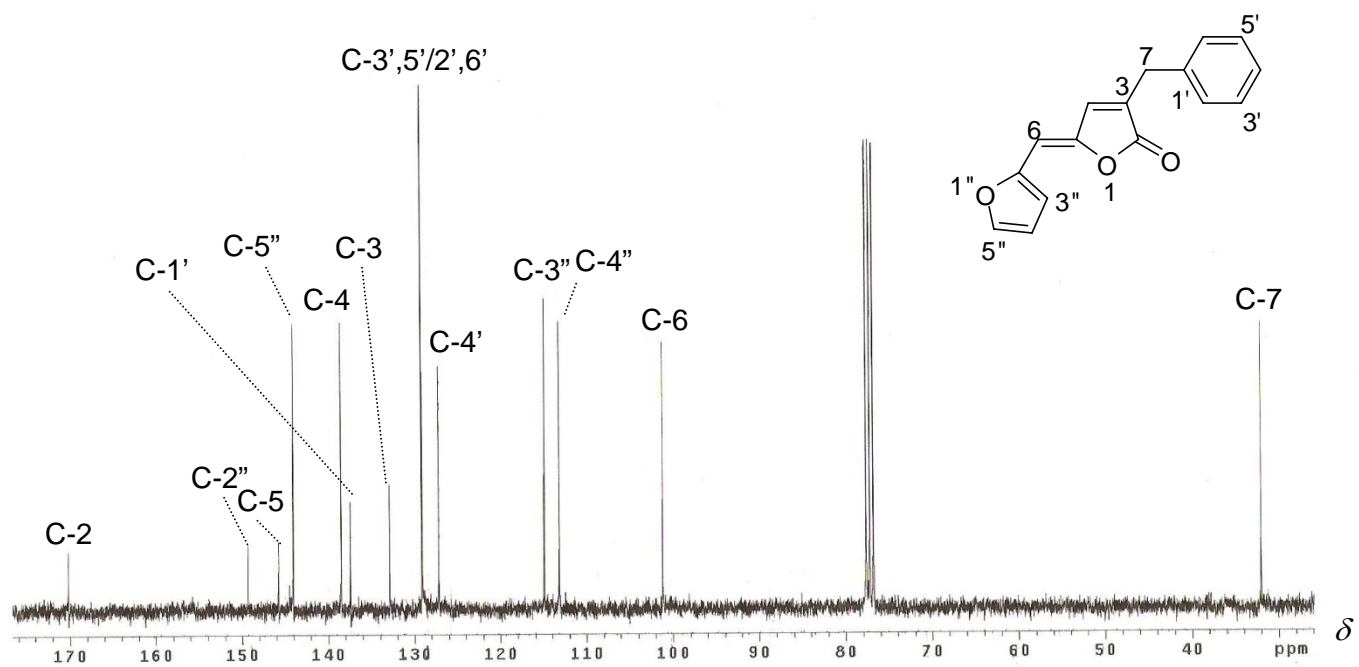


Figura 26- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **39**.

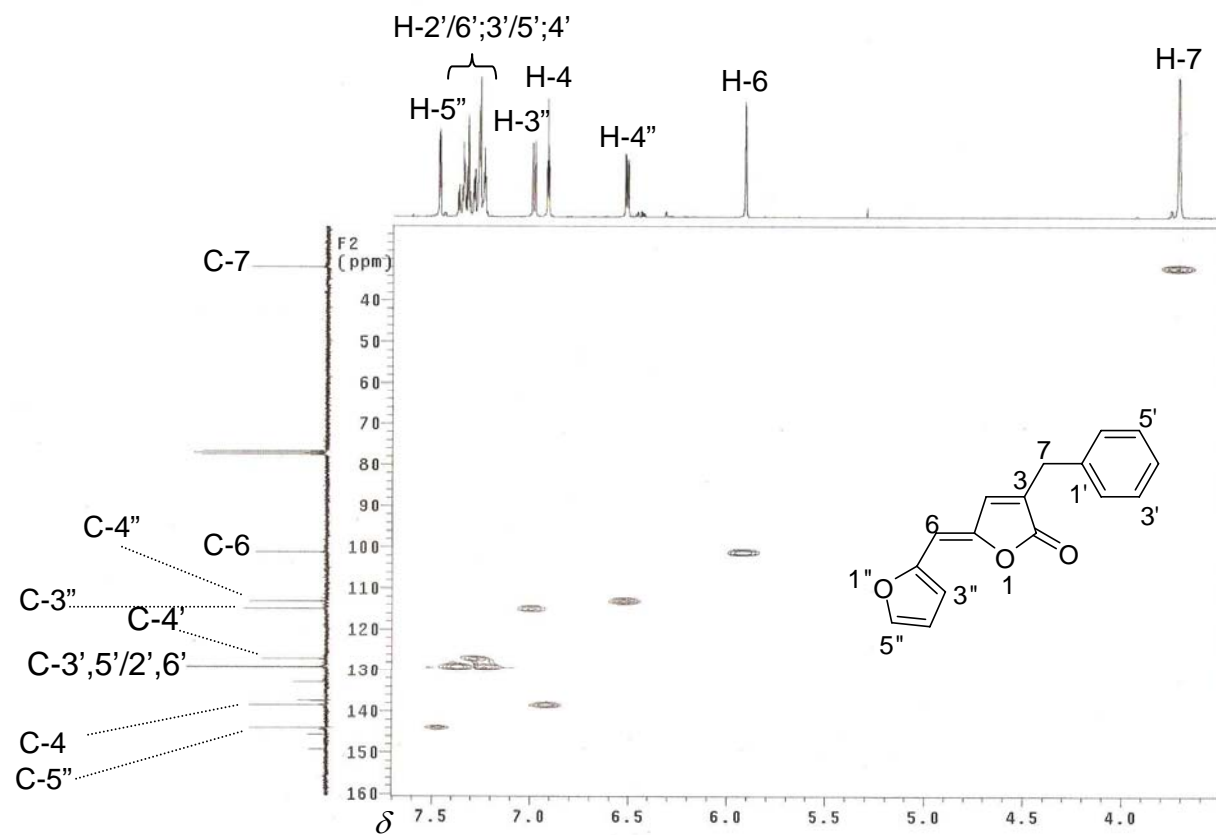


Figura 27 - Espectro bidimensional HETCOR do composto **39**.

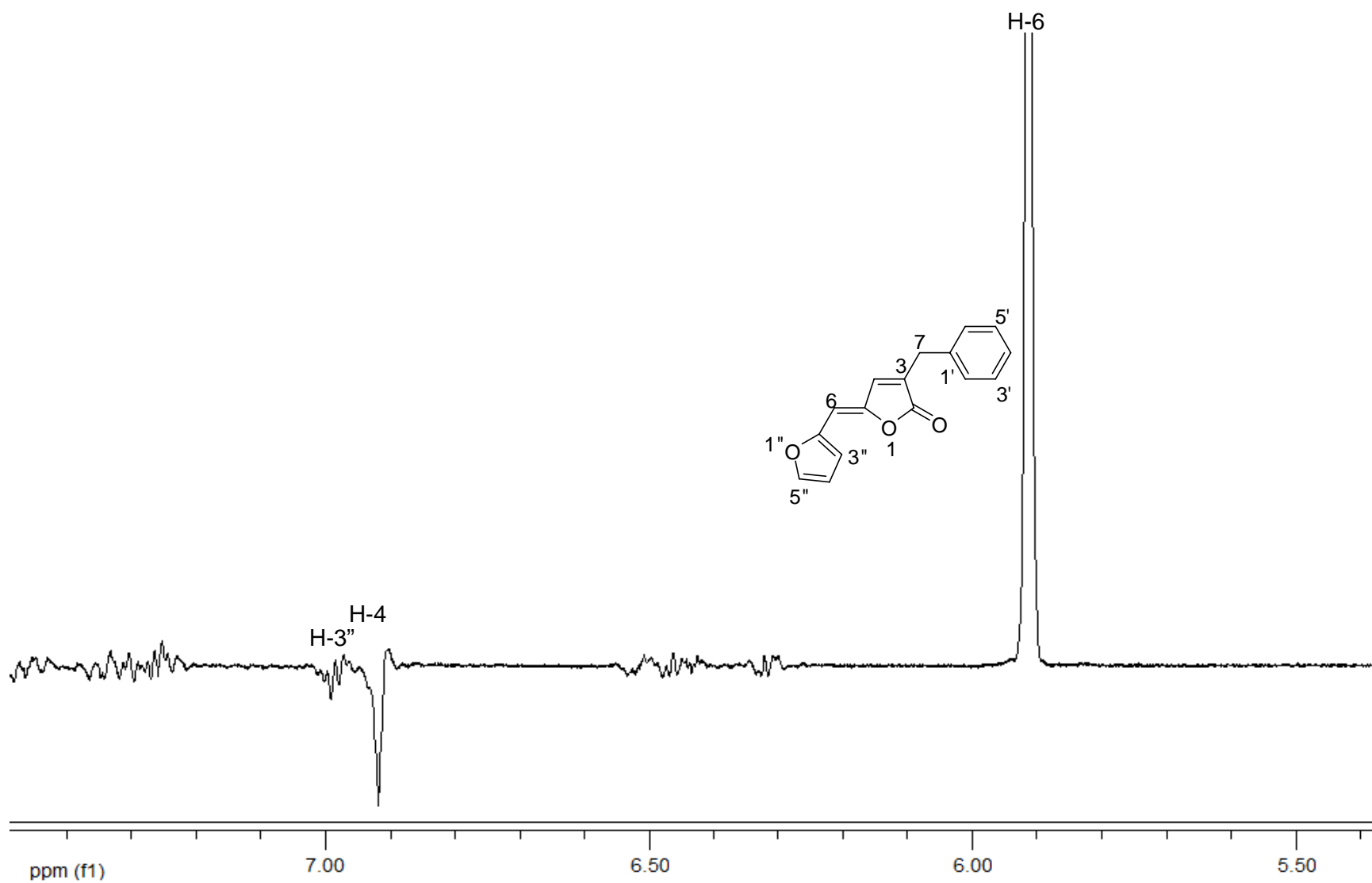


Figura 28 - Espectro NOE diferencial do composto **39**.

Após a síntese do composto **39**, foram feitas tentativas de síntese do composto **45**. O término da primeira reação foi verificado por análise cromatográfica (CCD), tendo se observado a formação de dois produtos que se degradaram durante a etapa de elaboração, utilizando solução aquosa de ácido clorídrico (3 mol L<sup>-1</sup>) e tentativa de purificação por cromatografia em coluna utilizando sílica gel.

Foi então realizada uma nova tentativa de síntese do composto **45** (metodologia 2.2.6) sem a utilização de ácido na etapa de extração (apenas água destilada) e sem submissão às etapas de purificação. A mistura obtida foi submetida à avaliação por espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H e espectrometria de massas. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H foram observados sinais que indicam a formação do composto **45** como mistura de diastereoisômeros (proporção Z:E 51:49) e concorda com os espectros obtidos para os demais análogos. Foram observados dupletos em  $\delta$ 7,30 e  $\delta$ 6,74 ( $J = 3,6$  Hz), integrados para um hidrogênio, correspondentes aos hidrogênios H-3" e H-4" do isômero Z e multipletos em  $\delta$ 6,58-6,61 e  $\delta$ 6,46 a 6,48, integrados para um hidrogênio, correspondentes aos hidrogênios H-3" e H-4" do isômero E. Sinais correspondentes aos hidrogênios H-4 e H-6, também foram observados. No espectro de massas foi observado o pico do íon molecular ( $m/z$  297), confirmando a formação deste composto. Porém, não foi possível efetuar a caracterização dos isômeros formados.

Devido ao insucesso na síntese do composto **45**, optou-se por avaliar uma nova metodologia, porém utilizando como material de partida a lactona furan-2(5H)-ona (devido à maior quantidade disponível desse composto). A metodologia avaliada utiliza a reação de Knoevenagel na etapa de alquilidenação e solução saturada de cloreto de amônio na etapa de elaboração (Chavan et al., 2007).

A reação de condensação de Knoevenagel pode ser utilizada na síntese de  $\gamma$ -alquilidenobutenólídeos. Kar e Argade (2005) publicaram a síntese do rubrolídeo E, utilizando esta reação na etapa de alquilidenação (Figura 29).

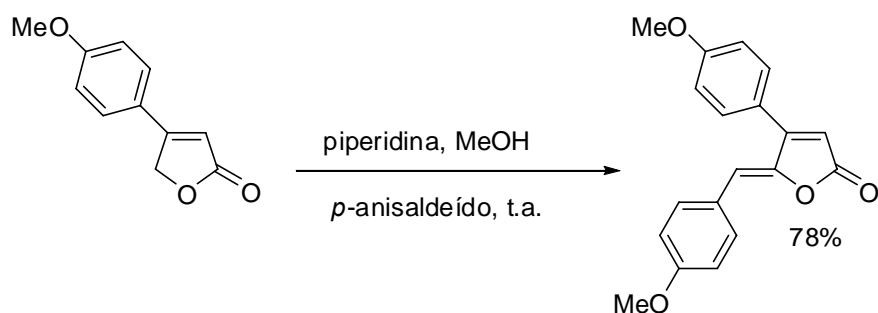


Figura 29 - Condensação de Knoevenagel utilizada na síntese do rubrolídeo E (Kar e Argade, 2005).

O composto furan-2(5*H*)-ona foi então submetido à reação de condensação de Knoevenagel com o aldeído 5-nitrofurfural. O término da reação foi verificado por análise cromatográfica (CCD), tendo se observado a formação de dois produtos que também se degradaram durante a etapa de purificação por cromatografia em coluna utilizando sílica gel e portanto não foi possível confirmar a formação do composto **46** (Figura 30).

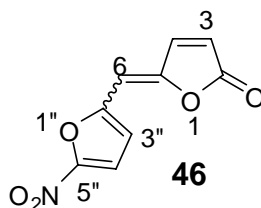


Figura 30 - Substância 5-(5-nitrofuran-2-il)furan-2(5*H*)-ona (**46**).

De acordo com o espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , os isômeros **40Z** e **40E** foram sintetizados na proporção 58:42 (*Z*:*E*). Estes compostos foram sintetizados duas vezes, na mesma proporção, com rendimentos de 87% e 80%. Os isômeros **41Z** e **41E** foram obtidos na proporção de 69:31 (*Z*/*E*) com 98% de rendimento e os isômeros **42Z** e **42E** na proporção de 63:37, com rendimento de 48%. Os isômeros **43Z** e **43E**, **44Z** e **44E** foram obtidos com 67% e 62% de rendimento, nas proporções de 87:13 (*Z*/*E*) e 30:70 (*Z*/*E*), respectivamente.

### 3.5. Purificação das substâncias 40-44

As tentativas de purificação das misturas diastereoisoméricas (**40-44**) utilizando cromatografia em coluna de sílica gel e cromatografia em camada delgada seguidas por recristalização não resultaram em sucesso. Como a

separação de diastereoisômeros *Z* e *E* tem sido obtida por meio da utilização de sílica gel impregnada com nitrato de prata (Williams e Mander, 2001), esta técnica foi empregada na tentativa de purificar as misturas diastereoisoméricas. Para tal, foram preparadas placas analíticas de sílica gel impregnadas com nitrato de prata utilizando soluções aquosas de nitrato de prata nas proporções de 0%, 5%, 10%, 12,5% e 15% m/v (Li et al., 1995) para purificação dos isômeros **40Z** e **40E**. A Tabela 1 mostra a variação do R<sub>f</sub> com a concentração da solução de nitrato de prata, utilizando como eluente DCM/Hexano (1:1 v/v).

Tabela 1 - Teste para separação dos isômeros **40Z** e **40E** utilizando CCD com sílica gel impregnada com nitrato de prata.

Solução de AgNO <sub>3</sub> (%m/v)	ΔR <sub>f</sub>
0	0,09
5	0,10
10	0,11
12,5	0,04
15	0,04

Pode-se observar, pela Tabela 1, que a melhor separação foi obtida utilizando solução de nitrato de prata 10% m/v. Com base neste resultado foi realizada uma nova tentativa de purificação dos isômeros **40Z** e **40E**. Entretanto, assim como ocorrido anteriormente, não foi possível purificar os isômeros.

Os diastereoisômeros **40-44** foram então submetidos à purificação por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Após vários estudos utilizando coluna de sílica gel analítica e preparativa, as melhores condições para se obter melhor separação dos isômeros são apresentadas na Tabela 2. A Figura 31 mostra um cromatograma obtido na purificação dos isômeros **40Z/40E**.

Tabela 2 - Condições utilizadas para separação dos isômeros **40-45** por CLAE

Compostos	Fase Móvel DCM/Hexano	Loop	Massa de amostra por injeção	Fluxo	R <sub>t</sub> (min)
<b>40Z/40E</b>	2:1	200 μL	8 mg	6mL/min	35 e 23

<b>41Z/41E</b>	1:1	200 $\mu$ L	8 mg	6mL/min	38 e 63
<b>42Z/42E</b>	3:1	200 $\mu$ L	10 mg	6mL/min	35 e 69
<b>43Z/43E</b>	1:1	200 $\mu$ L	15 mg	6mL/min	40 e *
<b>44Z/44E</b>	2:1	200 $\mu$ L	15 mg	6mL/min	35 e 69

\* O isômero *E* degradou na etapa de purificação por CLAE, não sendo possível observar o *Rt* do mesmo.

Para isso foram testadas, utilizando CLAE, as misturas de solvente diclorometano e hexano nas proporções 1:1, 2:1, 3:2, loop de 1 mL e 200  $\mu$ L; fluxo de 12, 10, 8, 6 e 4 mL/min.

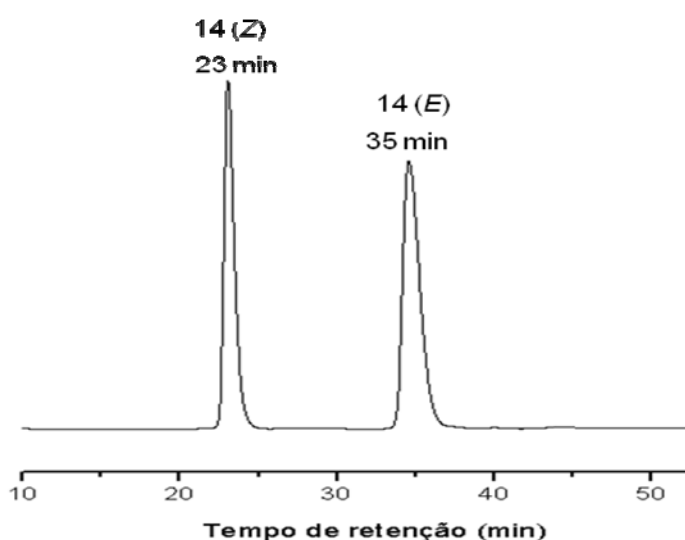


Figura 31 - Cromatograma dos isômeros **40Z** e **40E**.

Após separação por CLAE preparativa, a pureza dos compostos foi avaliada por RMN de  $^1\text{H}$ , porém, os compostos ainda não estavam puros. Com o intuito de se obter maiores purezas, após cada separação, os compostos foram submetidos à recristalização antes da avaliação da pureza, utilizando como mistura de solvente clorofórmio e pentano, ainda assim, os compostos não foram obtidos puros (por CLAE analítica e RMN de  $^1\text{H}$ ).

Com o objetivo de obter uma melhor separação dos isômeros, foram feitos testes para purificação dos isômeros **40Z** e **40E**, utilizando CCD em sílica gel e como mistura de solvente diclorometano e hexano 2:1 com isopropanol em várias proporções (0%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4% e 0,6% v/v com  $\Delta R_f$  de 0,11, 0,12, 0,13, 0,14, 0,14 e 0,14, respectivamente). Apesar dos compostos

apresentarem um  $\Delta R_f$  maior utilizando diclorometano e hexano 2:1 com isopropanol 0,3% como fase móvel, também não foi possível purificar os compostos **40Z** e **40E** quando submetidos à purificação por CLAE.

Cogitou-se, então, a possibilidade de isomerização dos compostos em sílica e em traços de ácidos presentes no clorofórmio. Para verificar a isomerização destes compostos em sílica, foi feito um estudo por CLAE, utilizando 12 mg da mistura de isômeros **40Z/40E**, contendo um excesso do composto de maior  $R_f$ , 2 g de sílica gel e 15 mL de diclorometano e hexano 2:1. Essa mistura foi mantida sob agitação e periodicamente avaliada por CLAE, utilizando coluna de sílica gel analítica. Os resultados são mostrados na Tabela 3. Pode-se observar que os compostos isomerizam na presença de sílica gel.

Tabela 3 - Resultados obtidos na avaliação da isomerização dos compostos **40Z** e **40E**.

Amostra	Tempo (h)	Proporção (Z:E)
1	0	84:16
2	1	82:18
3	2	81:19
4	3	78:22
5	5	75:25
6	19	72:28
7	25	70:30

Para avaliar a isomerização dos compostos **40-44** em clorofórmio, após purificação por CLAE e recristalização com DCM/Hexano destilados, os compostos foram analisados por RMN de  $^1\text{H}$ . Observou-se que os mesmos estavam puros. As amostras foram então submetidas a uma nova etapa de recristalização utilizando clorofórmio e pentano. Observou-se o aparecimento dos sinais correspondentes aos respectivos isômeros, confirmando que os compostos isomerizam em clorofórmio. Nas Figuras 32 e 33 pode-se comparar o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **40Z** puro e da mistura de isômeros obtida após recristalização com clorofórmio.

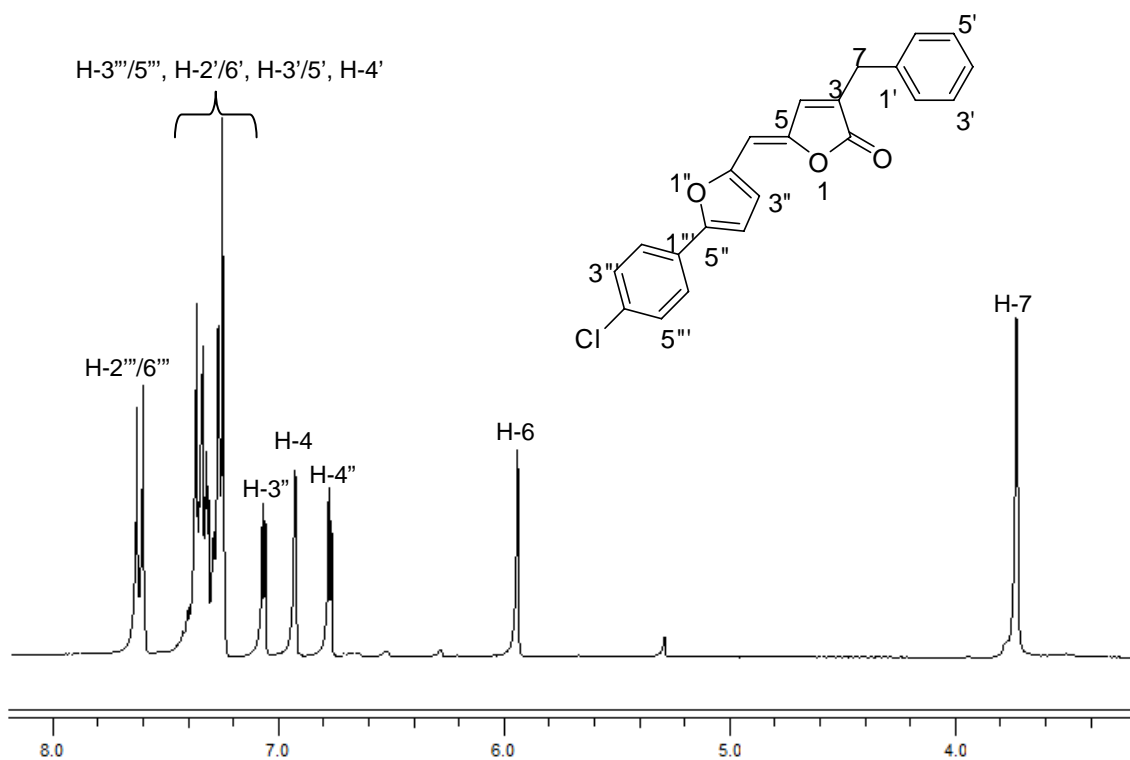


Figura 32 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **40Z** após purificação por CLAE e recristalização em DCM/Hexano.

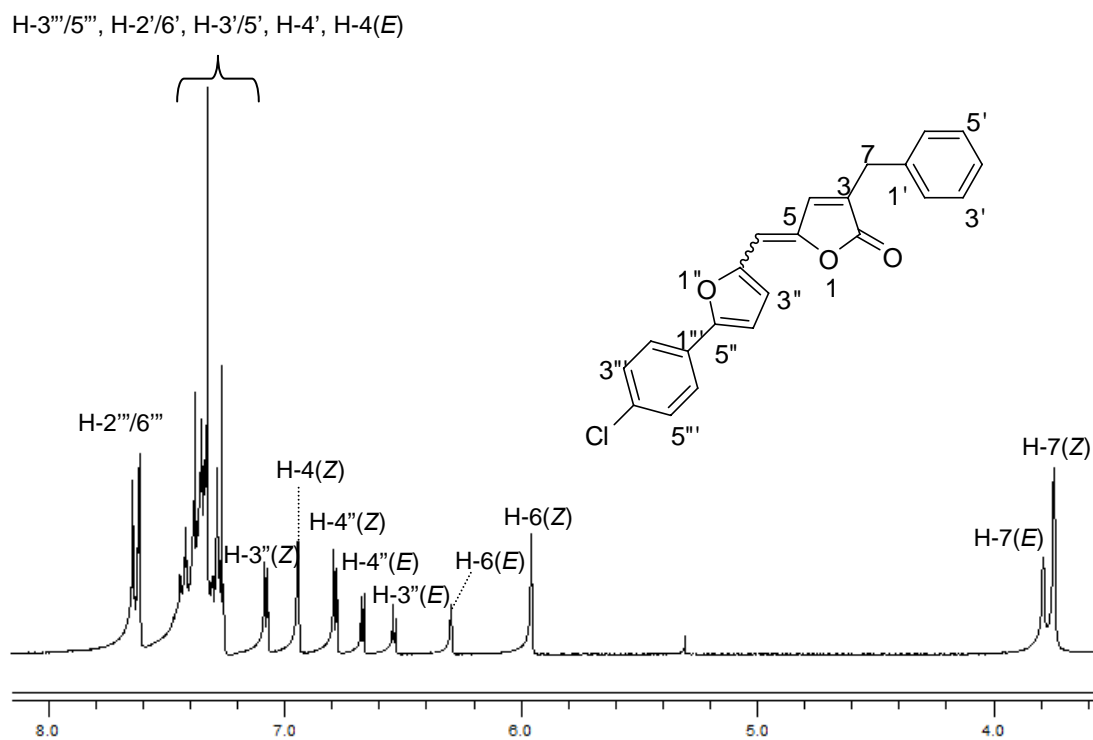


Figura 33 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos isômeros **40Z** e **40E** após purificação por CLAE e recristalização em clorofórmio/pentano.

Então, após cada purificação por CLAE, os compostos foram submetidos à etapa de recristalização utilizando DCM e hexano. Obteve-se após todas as etapas de purificação 16 mg do composto **40Z** e 32 mg do composto **40E**. As massas obtidas para os compostos **41Z**, **41E**, **42Z**, **42E**, **44Z** e **44E** foram de 53, 30, 40, 6, 24 e 7 mg, respectivamente.

A massa obtida para o composto **43Z** foi de 30 mg. O isômero *E* degradou quando submetido à etapa de purificação por CLAE.

### 3.6. Cálculos computacionais

De acordo com os dados observados, as substâncias análogas aos nostoclídeos (**40-44**) isomerizam na presença de ácido. Em meio ácido, pode ocorrer a protonação do oxigênio da lactona, aumentando a contribuição das estruturas de ressonância **53** e **54** para o híbrido e permitindo, portanto, a rotação da ligação em questão (Figura 34).

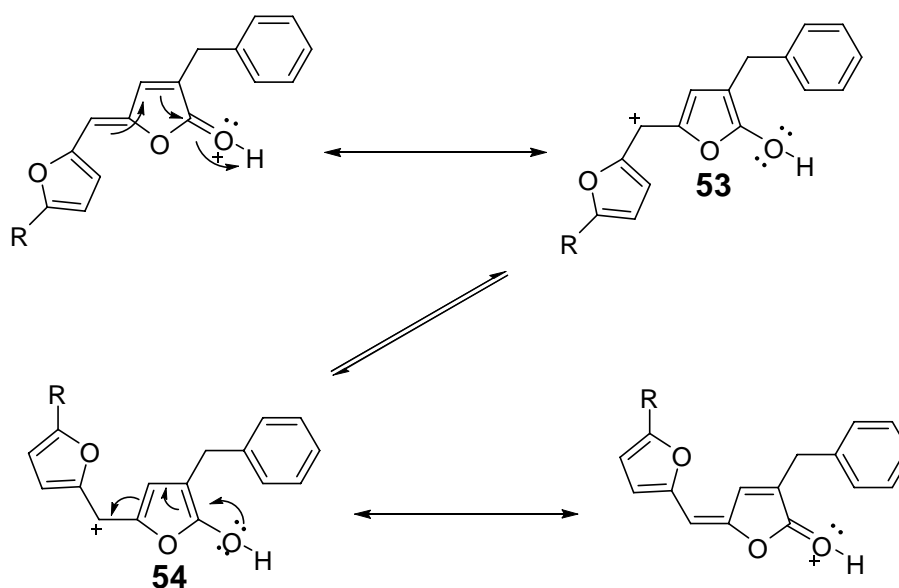


Figura 34 - Isomerização dos compostos **40-44** na presença de ácido.

Para entendermos melhor este processo de isomerização foram feitos estudos computacionais.

Para determinação da conformação mais estável dos compostos **39-44**, foi utilizado o método semi-empírico AM1. A conformação mais estável para os compostos **44Z** e **44E** são apresentadas na Figura 35. As conformações mais

estáveis para os compostos **39** (*Z* e *E*) e **43** (*Z* e *E*) são semelhantes às apresentadas pelos compostos **44** (*Z* e *E*). As conformações mais estáveis dos isômeros **40** (*Z* e *E*) são apresentadas na Figura 36 e são idênticas às apresentadas pelos isômeros **41** (*Z* e *E*). Na Figura 37 são apresentadas as conformações mais estáveis para os isômeros **41** (*Z* e *E*).

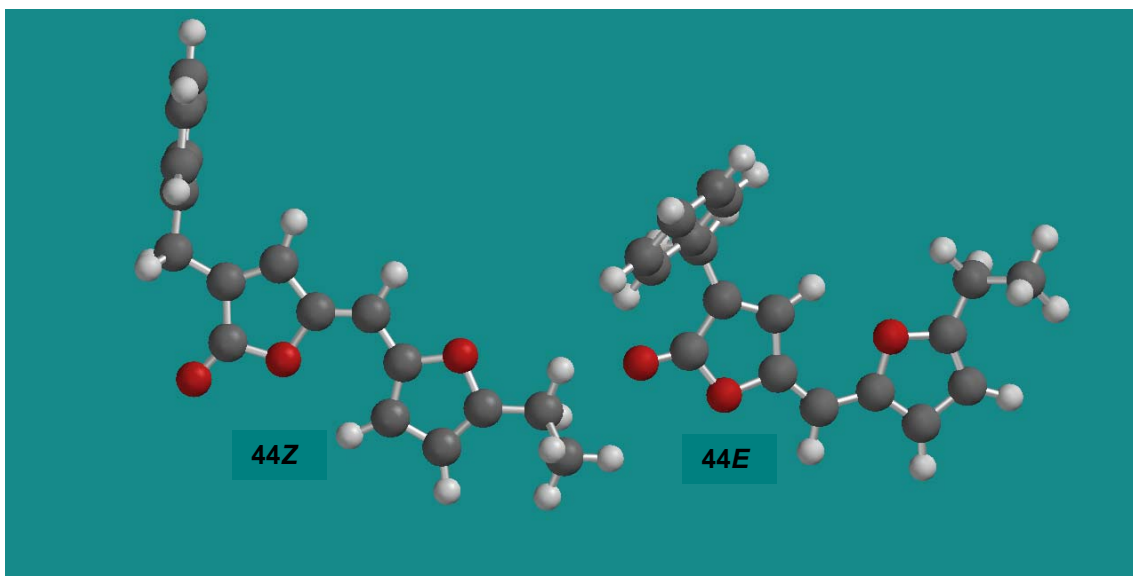


Figura 35 - Conformações mais estáveis dos compostos **44Z** e **44E** pelo método semi-empírico AM1.

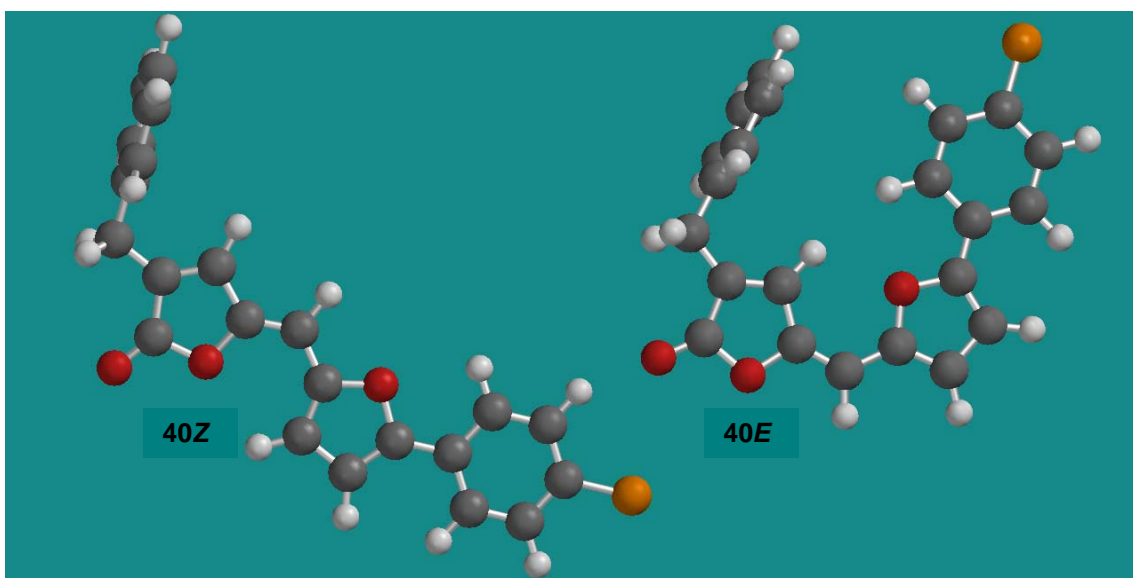


Figura 36 - Conformações mais estáveis dos compostos **40Z** e **40E** pelo método semi-empírico AM1.

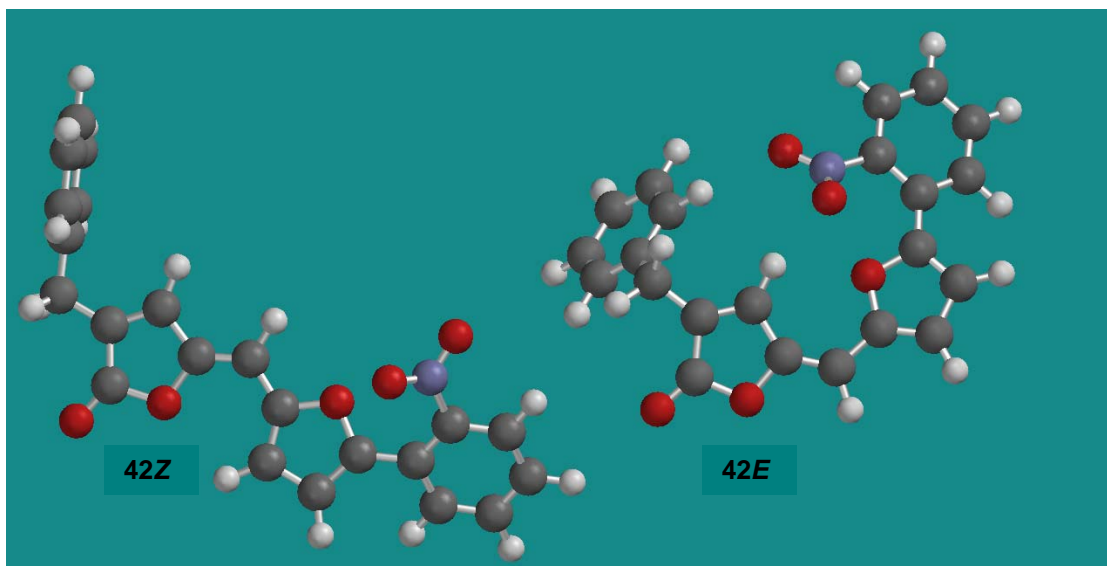


Figura 37 - Conformações mais estáveis dos compostos **42Z** e **42E** pelo método semi-empírico AM1.

Após determinação da conformação mais estável para cada composto, foram realizados cálculos DFT (funcional B3LYP, base 6-31G(d) (Materiais e Métodos 2.4)). A diferença de energia entre os compostos são apresentados na Tabela 4, em que Z é sempre o isômero mais estável.

Tabela 4 - Cálculo DFT para diferença de energia entre os isômeros Z e E

Compostos	$\Delta E$ (kcal/mol)
39Z/39E	1,42
40Z/40E	1,20
41Z/41E	1,27
42Z/42E	0,04
43Z/43E	1,45
44Z/44E	1,29

De acordo com a Tabela 4, a substância **39Z** é mais estável que seu isômero **39E**. Este resultado teórico está de acordo com o resultado experimental visto que o isômero Z foi o único formado. A isomerização dos compostos **42Z** e **42E** acontece de acordo com esperado devido à maior estabilidade do isômero Z. A diferença de energia entre os isômeros **43Z** e **43E** é de 1,45 kcal/mol, sendo Z o mais estável. Este resultado também concorda

com o experimental, pois apenas o isômero *E* degrada em sílica gel e o isômero *Z* foi obtido majoritariamente.

Apesar de ter sido formado preferencialmente, o composto **44E** isomeriza no composto **44Z** na presença de sílica gel. A isomerização destes compostos ocorre conforme o esperado, devido à maior estabilidade do isômero *Z* (Tabela 4).

De acordo com os cálculos DFT (Tabela 4), o isômero *Z* é o mais estável para os compostos **40** e **41**. Porém, observa-se que o equilíbrio da isomerização é favorável para formação do isômero *E*. Para tentar explicar este fato, foram realizados cálculos utilizando método semi-empírico AM1 para os compostos **40** e **41** protonados. Os valores do calor de formação bem como as estruturas protonadas para estas substâncias são apresentados nas Figuras 38 e 39.

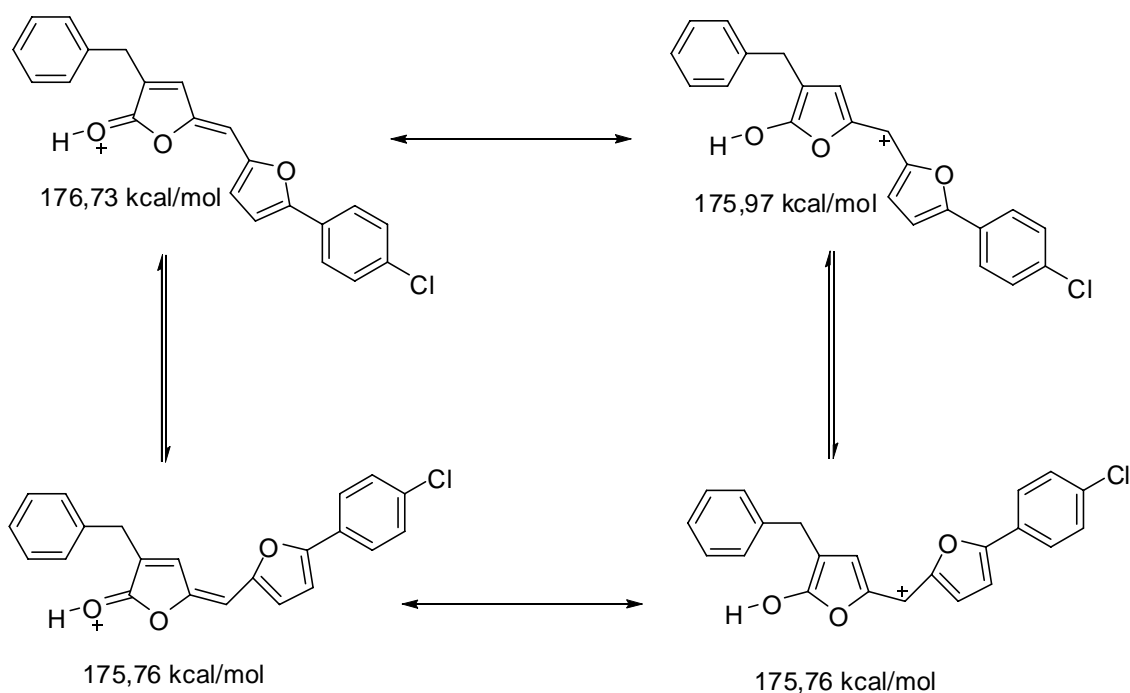


Figura 38 - Estruturas de **40Z** e **40E** protonados e respectivos calores de formação (método semi-empírico AM1).

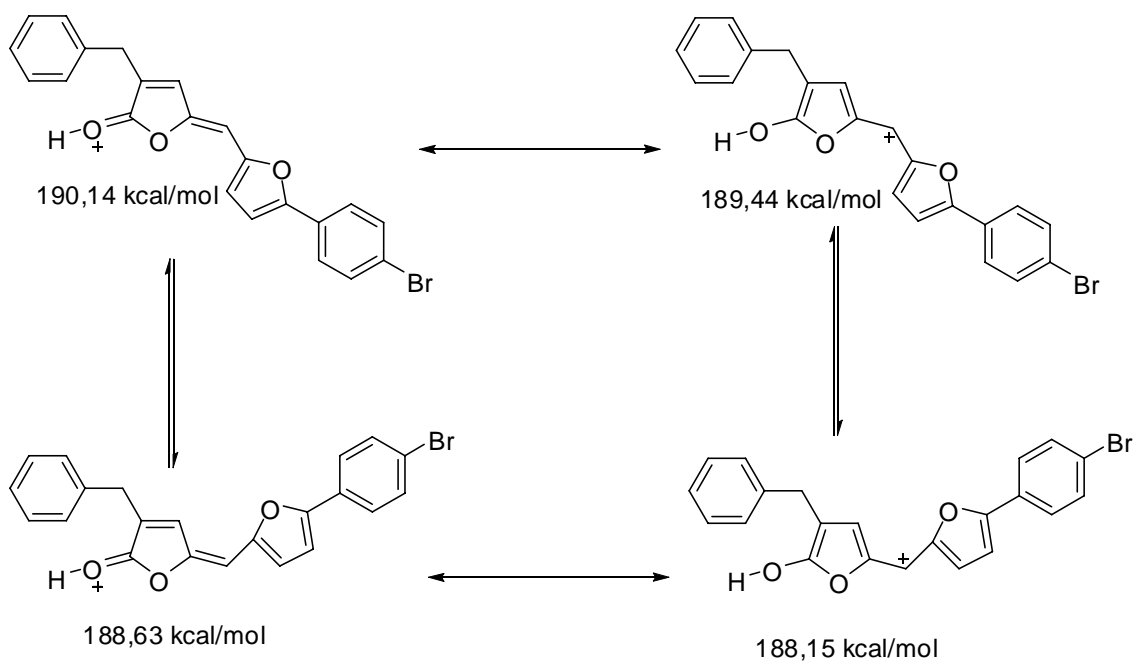


Figura 39 - Estruturas de **41Z** e **41E** protonados e respectivos calores de formação (método semi-empírico AM1).

Pode se observar nas Figuras 38 e 39 que as estruturas de ressonância dos híbridos dos isômeros *E* protonados possuem menores valores de calor de formação que as estruturas de ressonância dos híbridos dos isômeros *Z* protonados, para ambos os compostos (**40** e **41**). Este resultado pode ser uma provável explicação para o deslocamento do equilíbrio favorável a formação do isômero *E*.

Os compostos análogos aos nostoclídeos sintetizados em trabalhos anteriores (Barbosa et al., 2006, 2007, 2009; Teixeira et al., 2008) não foram obtidos como mistura de diastereoisômeros, diferentemente do presente trabalho. Para tentar entender este fato, foram feitos cálculos DFT para obtenção da diferença de energia entre 5 compostos previamente sintetizados (Tabela 5), estruturalmente parecidos com os compostos **40** e **41** (estrutura geral **60**), e seus isômeros não formados.

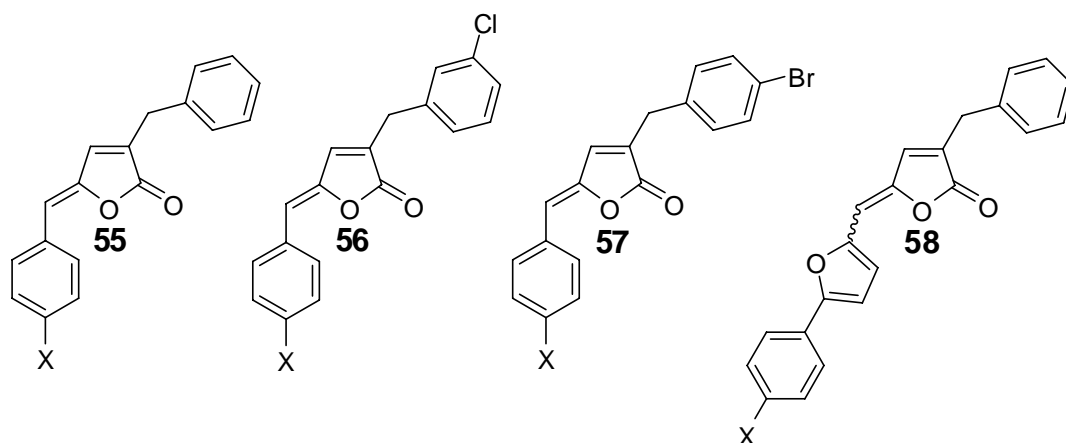


Tabela 5 - Diferença de energia entre os isômeros *Z/E* para os compostos **55-58**.

Composto	<b>55</b>	<b>56</b>	<b>57</b>	<b>58</b>
$\Delta E$ (kcal/mol) <sup>a</sup>	4,31	NS <sup>b</sup>	3,96	1,27
X = Br				
$\Delta E$ (kcal/mol) <sup>a</sup>	4,41	3,96	3,98	1,20
X = Cl				

<sup>a</sup> Cálculo DFT (B3LYP/6-31G(d)).

<sup>b</sup> NS: Não sintetizado

Comparando os valores obtidos para os compostos **55-57** com os valores obtidos para os compostos **58**, notamos que a diferença de energia entre os supostos diastereoisômeros (**55-57**) é muito maior que a diferença de energia entre os isômeros **58** (pelo menos 3 vezes maior), tanto para o substituinte cloro quanto para o bromo. Este resultado nos mostra uma provável explicação para formação de diastereoisômeros para os compostos heteroaromáticos, diferentemente dos trabalhos anteriores.

Finalmente, foram feitos cálculos comparativos do logaritmo do coeficiente de partição octanol/água ( $\log p$ ), que é um indicativo da lipofilicidade/hidrofiliicidade das substâncias, entre os compostos sintetizados no presente trabalho (**59**) e alguns compostos anteriormente sintetizados (**60**) (Tabela 6).

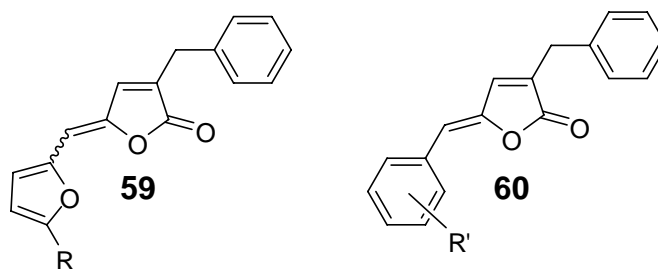


Tabela 6 - Valores de log p para alguns compostos **59** e **60**.

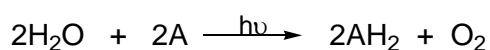
R	Log p ( <b>29</b> )*	R'	Log p ( <b>30</b> )
H	1,57	H	3,60
CH <sub>3</sub>	1,19	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	4,09
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1,68	<i>p</i> -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	4,51
NO <sub>2</sub>	2,04	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	3,64
<i>p</i> -ClPh	3,15	<i>p</i> -Cl	4,16
<i>p</i> -BrPh	3,42	<i>p</i> -Br	4,94

\*p: coeficiente de partição octanol/água; Software SPARTAN 6.0.

Pode se observar na Tabela 6 que os valores de log p para os compostos sintetizados no presente trabalho (**59**) são menores que os valores para os compostos sintetizados anteriormente (**60**). Estes resultados indicam maior hidrofiliçidade para os compostos **59**, fato este que será considerado na discussão de alguns resultados obtidos no ensaio biológico.

### 3.7. Avaliação da Atividade Fitotóxica

Por volta de 1930, Robert Hill e R. Scarisbrick mostraram que substâncias inorgânicas como ferricianeto (A) atuam como receptores de elétrons sendo reduzido a ferrocianato pela água na presença de luz quando inseridas em meios contendo cloroplastos de plantas.



Os compostos **39**, **40-42**, **43Z** e **44E** foram avaliados quanto ao efeito inibitório da reação de Hill. Utilizaram-se para o ensaio biológico cloroplastos

frescos, fotossinteticamente ativos, isolados de espinafre (*Spinacea oleracea* L.).

As concentrações utilizadas das substâncias **39-44** não excederam 20  $\mu\text{M}$ , pois as mesmas interferem na visualização da redução do ferricianeto de potássio (420 nm) em maiores concentrações. Os compostos avaliados foram pouco solúveis em DMSO e as diluições em água mostraram-se turvas entre 20 e 100  $\mu\text{M}$ .

Os valores de  $\text{ID}_{50}$  obtidos para os compostos **39**, **40-42**, **43Z** e **44E** são mostrados na Tabela 7.

Dados para atividade inibitória da reação de Hill a 10  $\mu\text{M}$  para os compostos **40-42** também foram obtidos e são apresentados na Tabela 8.

Tabela 7 - Valores de  $\text{ID}_{50}$  para os compostos **39**, **40-42**, **43Z** e **44E** na reação de Hill.

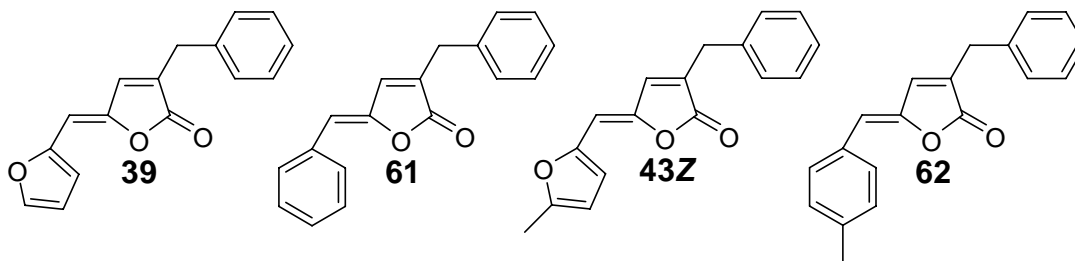
<b>Compostos</b>	<b><math>\text{ID}_{50}</math> (<math>\mu\text{M}</math>)</b>
<b>39</b>	26,8 $\pm$ 1,7
<b>40Z</b>	~400
<b>40E</b>	Inativo
<b>41Z</b>	Inativo
<b>41E</b>	Inativo
<b>42Z</b>	~100
<b>42E</b>	~65
<b>43Z</b>	54 $\pm$ 18
<b>44E</b>	45,4 $\pm$ 2,5
<b>Diuron</b>	0,27

Tabela 8 - Avaliação *in vitro* da atividade inibitória dos compostos **40-42** sobre a redução do ferricianeto de potássio na presença de cloroplastos isolados de folhas de espinafre.

Compostos	Atividade inibitória 10 $\mu$ M (%)
<b>40Z</b>	104,0 $\pm$ 2,7
<b>40E</b>	91,1 $\pm$ 3,5
<b>41Z</b>	98,0 $\pm$ 3,9
<b>41E</b>	90,1 $\pm$ 1,9
<b>42Z</b>	79,4 $\pm$ 2,7
<b>42E</b>	100,7 $\pm$ 1,6
<b>Diuron</b>	4,9 $\pm$ 0,7

De acordo com a tabela 7, o composto mais ativo foi o **39**, porém o valor de ID<sub>50</sub> é muito maior que o apresentado pelo composto de referência diuron (ID<sub>50</sub> = 0,27  $\mu$ M).

O valor de ID<sub>50</sub> para o composto **39** (Tabela 7) é um pouco maior que o valor de ID<sub>50</sub> para o composto **61** (ID<sub>50</sub> = 19,7  $\pm$  3,9; Teixeira et al., 2010), sugerindo que a substituição do anel benzilideno pelo anel furânico leva à diminuição da atividade inibitória da reação de Hill. Porém, quando comparamos os valores de ID<sub>50</sub> dos compostos **43Z** (Tabela 7) e **62** (ID<sub>50</sub> > 200), nota-se uma maior inibição da reação de Hill pelo composto contendo o anel furânico.



De acordo com Teixeira e colaboradores (2010) o principal descritor que relaciona estrutura-atividade dos compostos análogos aos nostoclídeos, no que se refere à reação de Hill, é a Image of Onsager–Kirkwood solvation energy

(IOKSE), onde  $IOKSE = \mu^2/MW$  (momento de dipolo ao quadrado sobre a massa molecular do composto). De acordo com a Tabela 9, esperava-se que a ordem de maior capacidade de inibir o transporte de elétrons na fotossíntese fosse **44E**>**43Z**>**39**, porém, observa-se na Tabela 7 que o composto **39**, que possui a menor cadeia carbônica, foi o mais ativo e isto indica que provavelmente outro descritor relacionado com a polaridade relaciona melhor a estrutura com a atividade destes compostos heteroaromáticos.

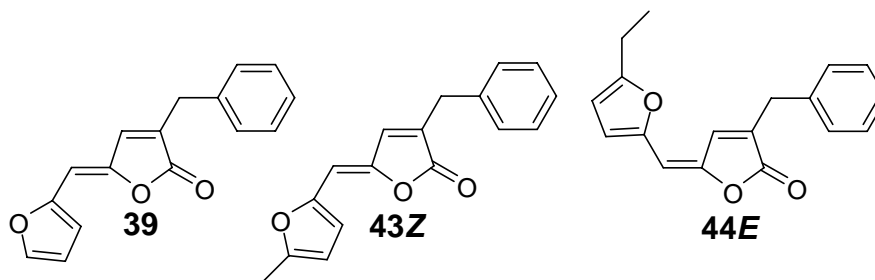
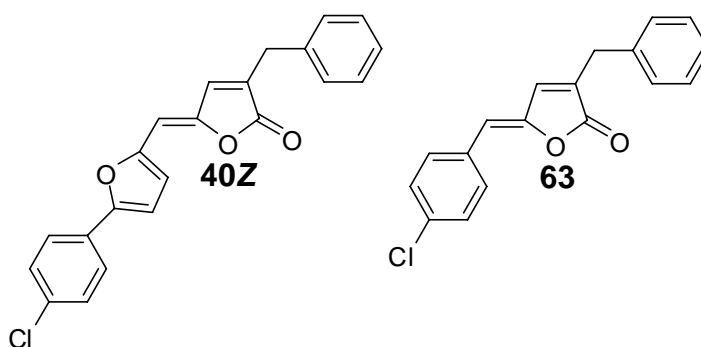


Tabela 9 - Valores de IOKSE para as substâncias **39**, **40-42**, **43Z** e **44E**.

Compostos	$\mu$ (D)	MW (g/mol)	IOKSE (D.g/mol)
<b>39</b>	3,58	252	0,051
<b>40Z</b>	3,45	362	0,033
<b>40E</b>	3,94	362	0,043
<b>41Z</b>	3,47	406	0,030
<b>41E</b>	3,74	406	0,035
<b>42Z</b>	4,23	373	0,048
<b>42E</b>	8,20	373	0,180
<b>43Z</b>	5,05	280	0,053
<b>44E</b>	3,77	266	0,091

De acordo com a Tabela 7, o composto **40Z** apresentou uma pequena atividade inibitória da reação de Hill. O composto **63**, desprovido do anel furânico e estruturalmente parecido com **40Z**, foi completamente inativo nas mesmas condições (Teixeira et al., 2009), indicando que a inserção do anel furânico promoveu uma pequena melhora na atividade inibitória da reação de Hill. Também neste caso, o principal descritor que relaciona a estrutura-

atividade provavelmente não é IOKSE, pois o valor deste para o composto **63** é maior que para o composto **40Z** (0,078 e 0,043 D mol/g, respectivamente), o que não descarta a relação entre atividade e polaridade visto que o valor de log p para o composto **40Z** (3,15) é menor que para o composto **63** (4,16), indicando que o composto **40Z** é mais hidrofílico (Tabela 6).



No que se refere à habilidade de interferir na cadeia transportadora de elétrons, os compostos **40E**, **41Z** e **41E** foram inativos e os compostos **42Z** e **42E** mostraram uma pequena inibição da reação de Hill (Tabela 7).

De acordo com a Tabela 8, os compostos **40E** e **41E** apresentaram uma pequena atividade inibitória na concentração de 10  $\mu\text{M}$  e foram mais ativos que seus respectivos isômeros. Os valores de IOKSE para estes isômeros *E* são maiores que os valores para os isômeros *Z* (Tabela 9) e, portanto a maior atividade do primeiro concorda com a literatura (Teixeira et al., 2010).

O composto **42Z** mostrou-se o mais efetivo na concentração de 10  $\mu\text{M}$  (Tabela 8), porém muito menos ativo que o composto de referência diuron ( $4,9 \pm 0,7 \mu\text{M}$ ).

A baixa solubilidade em água dos compostos testados pode ser um fator limitante no que se refere à atividade inibitória do transporte de elétrons da fotossíntese. Sabe-se que as propriedades hidrofílicas e hidrofóbicas de compostos são importantes para a difusão no plasmalema e nos envelopes dos cloroplastos (Vincetini et al., 2004).

#### 4. CONCLUSÃO

A metodologia empregada na síntese dos compostos análogos aos nostoclídeos mostrou-se eficiente para os compostos **39-44**. Apenas o composto **39** foi obtido como único isômero, com configuração *Z* (58% de rendimento). Os demais compostos foram obtidos como mistura de isômeros com bons rendimentos (48-98%). Não foi possível isolar e caracterizar o composto **45**, pois o mesmo é instável.

A purificação por CLAE seguida de recristalização com DCM/Hexano mostrou-se efetiva para os diastereoisômeros, porém o composto **43E** degradou na presença de sílica gel.

Todos os compostos obtidos como mistura de diastereoisômeros isomerizaram na presença de sílica gel. Os compostos **42**, **43** e **44** isomerizaram no isômero *Z* que é mais estável de acordo com cálculos DFT. Porém, os isômeros **40** e **41** isomerizam no isômero menos estável *E*. De acordo com cálculos semi-empíricos, as estruturas de ressonância para os compostos **40** e **41** protonados mostram ser mais estáveis na configuração *E*, sendo esta uma possível explicação para a isomerização dos mesmos no composto menos estável.

As substâncias sintetizadas foram obtidas como mistura de diastereoisômeros provavelmente devido à pequena diferença de energia entre os isômeros (obtidos por cálculos DFT), quando comparados com os compostos anteriormente sintetizados.

A atividade inibitória dos compostos **39**, **40-42 (Z e E)**, **43Z** e **44E** no transporte de elétrons da fotossíntese foram avaliadas. Destes 9 compostos, 7 apresentaram atividade inibitória do transporte de elétrons na reação de Hill, sendo a substância **39** a mais ativa ( $ID_{50} = 26,8 \pm 1,7 \mu\text{M}$ ).

Com exceção dos isômeros **41Z** e **41E**, que foram inativos, os demais compostos apresentaram maior atividade com o aumento da polaridade, o que concorda com Teixeira e colaboradores (2010).

Os compostos avaliados não mostraram resultados satisfatórios quando comparados com o composto de referência Diuron.

A substituição do anel benzilideno pelo anel furânico não apresentou melhora na atividade inibitória da reação de Hill quando comparados os

compostos **39** e **61**, porém o composto **43Z**, que contém o anel furânico, apresentou uma atividade muito maior que o composto **62**, que contém o anel benzilideno.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARBOSA, L. C. A. Espectroscopia no Infravermelho de Compostos Orgânicos. Editora UFV, Viçosa, 189 p., 2007.
2. BARBOSA, L. C. A.; ROCHA, M. E.; TEIXEIRA, R. R.; MALTHA, C. R. A.; FORLANI, G. Synthesis of 3-(4-Bromobenzyl)-5-(arylmethylene)-5H-furanones and Their Activity as Inhibitors of the Photosynthetic Electron Transport Chain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 55, p. 8562-8569, 2007.
3. BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; ALVARENGA, E. S.; OLIVEIRA, A.; KING-DIAZ, B.; LOTINA-HENNSEN, B. Phytogrowth - and Photosynthesis – Inhibiting Properties of Nostoclides Analogues. *Pest Management Science*, v. 62, p. 214-222, 2006.
4. BARBOSA, L.C.A.; DEMUNER, A. J.; MALTHA, C. R. A.; TEIXEIRA, R. R.; SOUZA, K. A. P.; BICALHO, K. U. B. Phytogrowth Activity of 3-(3-Chlorobenzyl)-5-arylidene-furan-2(5H)-ones. *Zeitschrift für Naturforschung B*, v. 64, p. 245-251, 2009.
5. BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; DEMUNER, A. J.; PINHEIRO, P. F.; VAREJÃO, J.O.S.; MONTANARI, R. M. Síntese e Avaliação da Atividade Antimicrobiana de Furanonas Halogenadas e de Compostos Análogos aos Nostoclídeos. *Química Nova*, v. 33, p. 2020-2026, 2010.
6. BANG, S. C.; KIM, Y.; YUN, M.Y.; AHN, B.Z.; 5-Arylidene-2(5H)-Furanone Derivatives: Synthesis and Structure-Activity Relationship for Cytotoxicity. *Archives of Pharmacal Research*, v. 27, p. 485-494, 2004.
7. BELLINA, F.; ROSSI, R. Synthetic Applications of 3,4-Dihalo-2(5H)-furanones: A Formal Total Synthesis of Nostoclides I and II. *Synthesis*, Nº 18, p. 2729-2732, 2002.
8. BOUKOUVALAS, J.; MALTAIS, F.; LANCHANCE, N. Furanolate-Based Strategy for Sequential 2, 3, 4 - Trisubstitution of Butenolide: Total Synthesis of Nostoclides I and II. *Tetrahedron Letters*, v. 35, p. 7897-7900, 1994.
9. BOUKOUVALAS, J.; MCCANN, L.C. Synthesis of the Human Aldose Reductase Inhibitor Rubrolide L. *Tetrahedron Letters*, v. 51, p. 4636-4639, 2010.
10. CHAVAN, S. P.; PATHAK, A. B.; PANDEY, A.; KALKOTE, U. R. Short and Efficient Synthesis of Rubrolide E. *Synthetic Communications*. v. 37 p. 4253-4263, 2007.
11. CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. Organic Chemistry. Oxford, New York, 1512 p., 2007.

12. DAVIDSON, B.S.; IRELAND, C.M. Lissoclinolide, the First Non-nitrogenous Metabolite from a *Lissoclinum* Tunicate. *Journal of Natural Products*, v. 53, p. 1036-1038, 1990.
13. DEWAR, M. J. S.; ZOEBISCH, E.G.; HEALY, E.F.; STEWART, J.J.P. AM1: A new quantum chemical molecular model. *Journal of American Chemical Society*, v.107, p.3902-3909, 1985.
14. DUKE, S.O.; DAYAN, F.E.; RIMANDO, A.M.; SCHRADER, K.K.; ALIOTTA, G.; OLIVA, A.; ROMAGNI, J.G. Chemicals From Nature For Weed Management. *Weed Science*, v. 50, p.138-151, 2002.
15. FORESMAN, J.B.; FRISCH, A.E.; Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods. Gaussian Inc., 2d ed., Pittsburgh, PA, 1988.
16. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
17. GLEASON, F.K. The Natural Herbicide, Cyanobacterin, Specifically Disrupts Thylakoid Membrane Structure in *Euglena gracilis* Strain Z. *FEMS Microbiology Letters*, v. 68, p. 77-82, 1990.
18. GLEASON, F.K.; PORWOLL, J. X-ray Structure Determination of the Naturally Occurring Isomer of Cyanobacterin. *Journal of Organic Chemistry*, v. 51, p.1615-1616, 1986.
19. GOGOI, S.; ARGADE, N. P. A. Facile Chemoenzymatic Approach to Natural Cytotoxic Ellipsoidone A and Natural Ellipsoidone B. *Tetrahedron*, v. 62, p. 2715-2720, 2006.
20. HEAP, I. The International Survey of Herbicide Resistant Weeds. Disponível: [www.weedscience.com](http://www.weedscience.com). Acessado em 17 de agosto de 2009.

21. KAR, A.; GOGOI, S.; ARGADE, N.P. Synthesis of Naturally Occurring Bioactive Butyrolactones: Maculactones A-C and Nostoclides I. *Tetrahedron*, v. 61, p. 5297-5302, 2005.
22. KUDSK, P.; STREIBIG, J.C. Herbicides - A Two-edged Sword. *Weed Research*, v. 43, p. 90-102, 2003.
23. LI, T.; LI, J.; LI, H. Modified and Convenient Preparation of Silica Impregnated with Silver Nitrate and Its Application to the Separation of Steroids and Triterpenes. *Journal of Chromatography A*, v. 715, p. 372-375, 1995.
24. LIPTON, M. F.; SORENSEN, C. M.; SADLER, A. C.; SHAPIRO, R. H. A convenient method for the accurate estimation of concentrations of alkyllithium reagentes. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 186, p. 155-158, 1980.
25. LIU, Y.; ZHANG, S.; ABREU, P. J. M. Heterocyclic Terpenes: Linear Furano- and Pyrroloterpenoids. *Natural Product Reports*, v. 23, p. 630-651, 2006.
26. NÄSMAN, J.H. 3-Methyl-2(5H)-furanone. *Organic synthesis*, v. 68, p.162-174, 1990.
27. NEGISHI, E.; KOTORA, M. Regio- and Stereoselective Synthesis of  $\gamma$ -Alkylidenebutenolides and Related Compounds. *Tetrahedron*, v. 53, p. 6707-6738, 1997.
28. PEARCE, A. N.; CHIA, E. W.; BERRIDGE, M. V.; MAAS, E. W.; PAGE, M. J.; WEBB, V. L.; HARPER, J. L.; COPP, B. R. E/Z-Rubrolide O, an Anti-inflammatory Halogenated Furanone from the New Zealand Ascidian *Synoicum* n. sp. *Journal of Natural Products*, v. 70, p. 111-113, 2007.
29. PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals*. 3.ed., Londres: Butterworth-Heinemann Ltd., 340p, 1994.
30. RICHARDSON, A. D.; IRELAND, C. M. A Profile of the in Vitro Antitumor Activity of Lissoclinolide. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 195, p. 55-61, 2004.
31. ROCHA, M. E. Síntese de Análogos aos Nostoclídeos e Avaliação de seus Efeitos sobre a Inibição de Transporte de Elétrons na Fotossíntese. Dissertação de mestrado apresentada à UFV, Universidade Federal de Viçosa, 2007.

32. SILVA, A. A.; FERREIRA, F. A.; FERREIRA, L. R.; SANTOS, J. B., Planta Daninha. In: SILVA, A. A; SILVA, J. F. Tópicos em Manejo de Plantas Daninhas. Editora UFV, Viçosa, p. 367, 2007.
33. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. "Identificação Espectrofotométrica de Compostos Orgânicos". 6ª ed., editora LTC, Rio de Janeiro, 460p, 2000.
34. SINDAG - Sindicato Nacional das Indústrias de Produtos para Defesa Agrícola, 2010. Online. Internet. 12 janeiro, 2011. Disponível: <http://www.sindag.com.br>.
35. SPARTAN 4.0, wavefunction, Inc., 18401 Von Karman, Suite 370, Irvine, California 92715.
36. STEWART, J.J.P. MOPAC93, Fujitsu Ltd, 1993.
37. TEIXEIRA, R. R. Síntese e Avaliação das Atividades Citotóxicas e Fitotóxicas de Composto Análogos aos Nostoclídeos. Tese de Doutorado apresentada à UFMG, Universidade Federal de Minas Gerais, 2008.
38. TEIXEIRA, R. R.; BARBOSA, L. C. A; MALTHA, C. R. A; ROCHA, M. E.; BEZERRA, D. P; COSTA-LOTUFO, L. V.; PESSOA, C.; MORAES, M. O. Synthesis and Cytotoxic Activity of Some 3-Benzyl-5-Arylidenefuran-2(5H)-ones. *Molecules*, v. 12, p. 1101-1116, 2007.
39. TEIXEIRA, R. R.; BARBOSA, L. C. A; FORLANI, G.; PILÓ-VELOSO, D.; CARNEIRO, J. W. M. Synthesis of Photosynthesis-Inhibiting Nostoclide Analogues. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 56, p. 2321-2329, 2008.
40. TEIXEIRA, R. R.; PINHEIRO, P. F.; BARBOSA, L. C. A.; CARNEIRO, J. W. M.; FORLANI, G. QSAR Modeling of Photosynthesis-inhibiting Nostoclide Derivatives. *Pest Management Science*, v. 66, p.196-202, 2010.
41. VELASCO, L. O. M.; CAPANEMA, L. X. L.; O Setor de Agroquímicos. BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 24, p. 69-96, 2006.
42. VICENTINI, C.B.; MARES, D.; TARTARI, A.; MANFRINI, M.; FORLANI, G. Synthesis of Pyrazole Derivatives and Their Evaluation as Photosynthetic Electron Transport Inhibitors. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 52, p. 1898-1906, 2004.
43. VYVYAN, J.R. Allelochemicals as Leads for New Herbicides and Agrochemicals. *Tetrahedron*, v. 58, p. 1631-1646, 2002.
44. XUEMIN, Y.; YUZURU, S.; STEINER, J. R.; CLARDY, J. Nostoclide I and II, Extracellular Metabolites from a Symbiotic Cyanobacterium,

*Nostoc* sp., from the Lichen *Peltigera canina*. *Tetrahedron Letters*, v. 34, p. 761-764, 1993.

45. WILLIAMS, C. M.; MANDER, L. N. Chromatography with Silver Nitrate. *Tetrahedron*, v. 57, p.425-447, 2001.