UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

Síntese e avaliação das atividades herbicida e inseticida de butenolídeos e novas tetronamidas

Kamylla Calzolari Ferreira
Doctor Scientiae

VIÇOSA - MINAS GERAIS
2025

KAMYLLA CALZOLARI FERREIRA

Síntese e avaliação das atividades herbicida e inseticida de butenolídeos e novas tetronamidas

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

Orientador: Elson S. de Alvarenga

VIÇOSA - MINAS GERAIS
2025

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

T
F383s
2025

Ferreira, Kamylla Calzolari, 1994-
Síntese e avaliação das atividades herbicida e inseticida de butenolídeos e novas tetronamidas / Kamylla Calzolari Ferreira. – Viçosa, MG, 2025.
1 tese eletrônica (205 f.): il. (algumas color.).

Inclui anexos.
Inclui apêndice.
Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa, Departamento de Química, 2025.
Referências bibliográficas: f. 138-148.
DOI: https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2025.756
Modo de acesso: World Wide Web.

1. Herbicidas. 2. Inseticidas. 3. Compostos bioativos das plantas. 4. Furanos. 5. Mentol. 6. Análise espectral. I. Alvarenga, Elson Santiago de, 1967-. II. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. III. Título.

CDD 22. ed. 632.95

Bibliotecário(a) responsável: Euzébio Luiz Pinto CRB-6/3317

KAMYLLA CALZOLARI FERREIRA

Síntese e avaliação das atividades herbicida e inseticida de butenolídeos e novas tetronamidas

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

APROVADA: 30 de outubro de 2025.

Assentimento:

_____

Kamylla Calzolari Ferreira
Autora

_____

Elson Santiago de Alvarenga
Orientador

Essa tese foi assinada digitalmente pela autora em 12/11/2025 às 15:46:05 e pelo orientador em 13/11/2025 às 06:49:03. As assinaturas têm validade legal, conforme o disposto na Medida Provisória 2.200-2/2001 e na Resolução nº 37/2012 do CONARQ. Para conferir a autenticidade, acesse https://siadoc.ufv.br/validar-documento. No campo 'Código de registro', informe o código **RLP4.CBBM.2P26** e clique no botão 'Validar documento'.

Dedico este trabalho a Deus, fonte de minha força e inspiração. Ao meu esposo, Ronan, pela parceria, amor e apoio incondicional. Aos meus pais, Mara e Aldir, que sempre foram meu alicerce, e ao meu irmão, Aldir Junio, pelo incentivo constante. A vocês, dedico este trabalho como símbolo do meu esforço, da nossa jornada compartilhada e do amor que nos une.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à Deus, por estar sempre comigo, me iluminando e me guiando. A Ele, toda honra e toda glória.

Ao meu esposo, Ronan, pelo companheirismo e pelo apoio que foram essenciais nos momentos desafiadores. Aos meus pais, Mara e Aldir, por todo carinho, incentivo e ensinamentos ao longo da minha vida e durante todos os desafios enfrentados, e ao meu irmão, Aldir Junio, pela amizade e apoio.

Ao meu orientador, professor Elson Santiago de Alvarenga, pela orientação dedicada, pela paciência e pela confiança depositada em mim durante todo o processo de pesquisa. Seu comprometimento e incentivo foram fundamentais para a concretização deste trabalho. Agradeço, igualmente, aos professores e colegas de pesquisa, pelas valiosas contribuições, pelos ensinamentos compartilhados e pela convivência enriquecedora, que tornaram esta jornada acadêmica mais produtiva e inspiradora.

Aos professores Antônio Jacinto Demuner, Eugênio Eduardo Oliveira, Bryan Nickson Santana Pinto e Diego Pereira Sangi, pela dedicação e pelas relevantes contribuições oferecidas durante a banca examinadora. Suas observações e questionamentos foram fundamentais para o aprimoramento deste estudo e para o meu crescimento acadêmico e profissional.

Agradeço também, em especial, aos amigos que conquistei durante todo o período que estive no laboratório e que levarei para a vida: Sabriny, Tássia, Laisa, Stephani, Tainá, André, Renan, Lucas, Shafiu, Cristiane Franco, Gabriela Furlani, Adriel, João Pedro e João Victor. Vocês foram uma fonte de inspiração e motivação, e eu sou grata por cada um de vocês fazer parte dessa caminhada.

Aos funcionários e aos técnicos do Departamento de Química, em especial a Cristiane Cerceau, pela amizade e contribuição ao meu trabalho.

À Universidade Federal de Viçosa, ao Programa de pós-graduação em Agroquímica e ao Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), pelo apoio financeiro e pelas oportunidades de aprendizado e crescimento pessoal e intelectual.

Este trabalho foi realizado com o apoio das seguintes agências de pesquisa brasileiras: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

"A dedicação é o caminho para a excelência, e o foco é a chave para a realização."
(Anônimo)

RESUMO

FERREIRA, Kamylla Calzolari, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, outubro de 2025. **Síntese e avaliação das atividades herbicida e inseticida de butenolídeos e novas tetronamidas**. Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

O Brasil é um dos maiores produtores e exportadores agrícolas do mundo, tendo a soja como principal produto de destaque. O clima tropical do país favorece a diversificação de culturas e o desenvolvimento de produtos alimentícios, movimentando significativamente a economia nacional. No entanto, esse mesmo clima propicia a proliferação de agentes estressores, como plantas daninha, a exemplo do Bidens pilosa e insetos-praga, como Euschistus heros, responsáveis por severas perdas na produtividade agrícola. Nesse contexto, a busca por compostos bioativos seletivos e ambientalmente sustentáveis é essencial para o desenvolvimento de novas estratégias de manejo. Os butenolídeos, também conhecidos como furanonas, são lactonas insaturadas de cinco membros com elevada reatividade química e potencial sintético devido à presença de múltiplos sítios ativos. Dentre eles, destacam-se os ácidos mucohálicos, precursores ambifílicos, acessíveis e de baixo custo, amplamente empregados na síntese de moléculas bioativas. As tetronamidas, butenolídeos ß-amino substituídos derivados desses compostos, apresentam sistema conjugado e grupo amina que lhes conferem alta reatividade, propriedades físico-químicas singulares e capacidade de interação seletiva com alvos biológicos, tornando-as promissoras para o desenvolvimento de novos compostos bioativos. Nesse trabalho, foram sintetizadas novas tetronamidas derivadas do (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanol, (-)-mentol, um monoterpeno cíclico amplamente encontrado em óleos essenciais de plantas do gênero Mentha com ampla aplicação na indústria química. A síntese dos butenolídeos (1-17) foi realizada a partir dos ácidos mucohálicos e do (-)-mentol. Empregaram-se reações de alquilação catalisada por ácido para a obtenção de oito éteres (1-6, 10 e 11) com rendimentos entre 60 e 82%, e reações de esterificação de Steglich para a formação de três ésteres (7-9) com rendimentos de 60 a 96%. A reação de adição/eliminação tipo aza Michael permitiu a síntese de seis tetronamidas, com rendimentos entre 69 e 89%. Os compostos 1-10 foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho (IV), RMN de 1H e de 13C, espectrometria de massas (EM) e determinação do ponto de fusão. Já os compostos 11-17 foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e elucidados por técnicas espectroscópicas avançadas (IV, RMN de 1H e 13C, DEPT, COSY, NOESY, HSQC e HMBC), além de EM e ponto de

fusão. Esses compostos (11-17) também foram submetidos à análise computacional, utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), associada as análises estatísticas MAE, CMAE, DP4 e DP4+, visando a confirmação da estereoquímica dos isômeros. O potencial biológico dos compostos sintetizados (1–17) foi avaliado quanto à fitotoxicidade em plântulas de diferentes espécies (Cucumis sativus, Lactuca sativa, Triticum aestivum, Sorghum bicolor L. Moench, Solanum lycopersicum, Lolium multiflorum, Urochloa Brizantha e Bidens pilosa), demonstrando interferência significativa no crescimento radicular e de coleóptilos. Adicionalmente, os compostos 1–10 foram avaliados quanto à toxicidade em ninfas de Euschistus heros, destacando-se o composto 1, que apresentou a maior atividade inseticida entre todos os avaliados, com CL80 inferior a 0,1%, evidenciando alta toxicidade contra ninfas de terceiro estádio, além de efeitos seletivos sobre Telenomus podisi e Apis mellifera. De forma geral, os resultados obtidos evidenciam que os butenolídeos (1-11) e as tetronamidas (12-17) sintetizadas representam candidatos promissores ao desenvolvimento de uma nova classe de defensivos agrícolas seletivos e potencialmente sustentáveis, contribuindo para o manejo racional de plantas daninhas e pragas em culturas de importância econômica, como a soja.

Palavras-chave: butenolídeos; tetronamidas; ácidos mucohálicos; mentol; análise computacional

ABSTRACT

FERREIRA, Kamylla Calzolari, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, October, 2025. **Synthesis and evaluation of the herbicidal and insecticidal activities of butenolides and new tetronamides**. Adviser: Elson Santiago de Alvarenga.

Brazil is one of the largest agricultural producers and exporters in the world, with soybean as the main product of prominence. The country's tropical climate favors the diversification of crops and the development of food products, significantly driving the national economy. However, this same climate promotes the proliferation of stress agents, such as weeds like Bidens pilosa and pest insects like Euschistus heros, responsible for severe losses in agricultural productivity. In this context, the search for selective and environmentally sustainable bioactive compounds is essential for the development of new management strategies. Butenolides, also known as furanones, are five-membered unsaturated lactones with high chemical reactivity and synthetic potential due to the presence of multiple active sites. Among them, mucohalic acids stand out as ambiphilic, accessible, and low-cost precursors, widely employed in the synthesis of bioactive molecules. Tetronamides, ß-amino-substituted butenolides derived from these compounds, present a conjugated system and an amino group that confer high reactivity, unique physicochemical properties, and the ability to selectively interact with biological targets, making them promising for the development of new bioactive compounds. In this work, new tetronamides derived from (1R,2S,5R)-2-isopropyl-5-methylcyclohexanol, (-)-menthol, a cyclic monoterpene widely found in essential oils of plants of the Mentha genus with broad application in the chemical industry, were synthesized. The synthesis of butenolides (1–17) was carried out from mucohalic acids and (-)-menthol. Acid-catalyzed alkylation reactions were employed to obtain eight ethers (1–6, 10 and 11) with yields between 60 and 82%, and Steglich esterification reactions for the formation of three esters (7–9) with yields from 60 to 96%. The aza-Michael type addition/elimination reaction allowed the synthesis of six tetronamides, with yields between 69 and 89%. Compounds 1–10 were characterized by infrared (IR) spectroscopy, ^{1}H and ^{13}C NMR, mass spectrometry (MS), and melting point determination. Compounds 11–17 were purified by silica gel column chromatography and elucidated by advanced spectroscopic techniques (IR, ^{1}H and ^{13}C NMR, DEPT, COSY, NOESY, HSQC and HMBC), as well as MS and melting point. These compounds (11–17) were also subjected to computational analysis using Density Functional Theory (DFT), associated with MAE, CMAE, DP4 and

DP4+ statistical analyses, aiming to confirm the stereochemistry of the isomers. The biological potential of the synthesized compounds (1–17) was evaluated for phytotoxicity in seedlings of different species (Cucumis sativus, Lactuca sativa, Triticum aestivum, Sorghum bicolor L. Moench, Solanum lycopersicum, Lolium multiflorum, Urochloa brizantha and Bidens pilosa), demonstrating significant interference in root and coleoptile growth. Additionally, compounds 1–10 were evaluated for toxicity in Euschistus heros nymphs, with compound 1 showing the highest insecticidal activity among all tested compounds, with an LC80 below 0.1%, demonstrating high toxicity against third-instar nymphs, in addition to selective effects on Telenomus podisi and Apis mellifera. Overall, the results obtained show that the synthesized butenolides (1–11) and tetronamides (12–17) represent promising candidates for the development of a new class of selective and potentially sustainable agricultural pesticides, contributing to the rational management of weeds and pests in crops of economic importance, such as soybean.

Keywords: butenolides; tetronamides; mucohalic acids; menthol; computational analysis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Estruturas químicas de lactonas. 29

Figura 2. Sítios ativos e as várias possibilidades de funcionalização dos γ-butenolídeos. 30

Figura 3. Derivados de γ-butenolídeos e suas atividades biológicas. 31

Figura 4. Estrutura química dos ácidos mucoclórico **(a_1/a_2)** e mucobrômico **(b_1/b_2)**. 32

Figura 5. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **9**. 45

Figura 6. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **9**. 46

Figura 7. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27) do composto **9**. 46

Figura 8. Mapa de contorno HSQC do composto **9**. 47

Figura 9. Espectro de massas do composto **9**. 47

Figura 10. Proposta mecanística de fragmentações para o composto **9**. 48

Figura 11. Exemplos de tetronamidas e suas bioatividades. 51

Figura 12. Espectro no IV do composto **12** por espectrofotômetro Agilent Cary 600-ATR FT-IR. 64

Figura 13. Espectro de massas do composto **12**. 65

Figura 14. Proposta mecanística de fragmentações para o composto **12**. 66

Figura 15. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **12**. 67

Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **12**. 69

Figura 17. Espectro DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$ δ= 77,0 ppm) do composto **12**. 69

Figura 18. Mapa de contorno HSQC do composto **12**. 71

Figura 19. Mapa de contorno HMBC do composto **12**. 71

Figura 20. Mapa de contorno COSY do composto **12**. 72

Figura 21. Mapa de contorno NOESY do composto **12**. 72

Figura 22. Estruturas tridimensionais dos confôrmeros mais estáveis dos compostos **11-17**, com geometria otimizada no Gaussian 16, no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p). 77

Figura 23. Estruturas moleculares dos compostos **11-17** mostrando as configurações relativas RRSR (**a**) e SRSR (**b**). 78

Figura 24. Espectros de RMN de ^{13}C experimentais e teóricos do composto **2**. O espectro teórico (**2a**-RRSR e **2b**-SRSR) foi calculado no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p)//M06-2X/6-31+G(d,p). Os espectros experimentais e calculados foram compilados no MestreNova. 81

Figura 25. Espectros experimentais e teóricos de RMN de $1H$ do composto 2. O espectro teórico (2a-RRSR e 2b-SRSR) foi calculado no nível de teoria B3LYP/6-

311+G(2d,p)//M06-2X/6-31+G(d,p). Os espectros experimentais e calculados foram organizados no MestreNova. 81
Figura 26. Herbicidas utilizados comercialmente. 84
Figura 27. Azevém-anual (Lolium multiflorum L.) em meio à cultura de trigo. Fonte: Portal Embrapa. 84
Figura 28. Área infestada com picão-preto resistente ao glifosato. Fonte: Portal Embrapa. 85
Figura 29. Braquiária brizantha cv. Marandu. Fonte: Portal Embrapa. 86
Figura 30. Estrutura química dos compostos sintetizados (**1-17**). 86
Figura 31. Foto dos coleóptilos e das radículas das plântulas de pepino caipira, desenvolvidas sob a influência do composto **12** na concentração de 50 μmol/L. 89
Figura 32. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de pepino caipira em relação ao controle. 93
Figura 33. Desenvolvimento das radículas das plântulas de pepino caipira em relação ao controle. 95
Figura 34. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de alface Elba em relação ao controle. 97
Figura 35. Desenvolvimento das radículas das plântulas de alface Elba em relação ao controle. 98
Figura 36. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de trigo ORS Soberano em relação ao controle. 100
Figura 37. Desenvolvimento das radículas das plântulas de trigo ORS Soberano em relação ao controle. 101
Figura 38. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de azevém-anual em relação ao controle. 102
Figura 39. Desenvolvimento das radículas das plântulas de azevém-anual em relação ao controle. 104
Figura 40. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de picão-preto em relação ao controle. 106
Figura 41. Desenvolvimento das radículas das plântulas de picão-preto em relação ao controle. 108
Figura 42. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de pepino caipira em relação ao controle. 110
Figura 43. Desenvolvimento das radículas das plântulas de pepino caipira em relação ao controle. 111

Figura 44. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de tomate Santa Adélia Super em relação ao controle. 112
Figura 45. Desenvolvimento das radículas das plântulas de tomate Santa Adélia Super em relação ao controle. 113
Figura 46. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de sorgo forrageiro em relação ao controle. 114
Figura 47. Desenvolvimento das radículas das plântulas de sorgo forrageiro em relação ao controle. 115
Figura 48. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de braquiária Marandu em relação ao controle. 116
Figura 49. Desenvolvimento das radículas das plântulas de braquiária Marandu em relação ao controle. 117
Figura 50. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de picão-preto em relação ao controle. 119
Figura 51. Desenvolvimento das radículas das plântulas de picão-preto em relação ao controle. 120
Figura 52. Euschistus heros em fase adulta. Fonte: Portal Embrapa. 123
Figura 53. Ciclo de desenvolvimento do percevejo-marrom E. heros. Fonte: Adaptado de Aegro (2018), com base em Cividanes (2017). 123
Figura 54. Danos causados pelo percevejo-marrom na cultura da soja. Fonte: Portal Embrapa. 124
Figura 55. Inseticidas utilizados no controle de pragas agrícolas. 124
Figura 56. Abelhas com ferrão, A. mellifera **(A)**. Fonte: Portal Embrapa. Parasitóide de ovos de E. heros,T. podisi **(B)**. Fonte: Revista Cultivar. 125
Figura 57. Estruturas químicas dos compostos sintetizados (**1-10**) e avaliados quanto à atividade inseticida e toxicidade. 126
Figura 58. Mortalidade dos insetos E. heros em comparação ao controle negativo. 129
Figura 59. Curva de concentração letal-mortalidade do composto **1** em ninfas de 3º ínstar de E. heros, ajustada pelo modelo PROBIT. 130
Figura 60. Susceptibilidade de Telenomus podisi ao composto **1**. 131
Figura 61. a) O consumo alimentar de forrageiras de A. mellifera expostas a diferentes tratamentos (controle, **1** CL_{20} e **1** CL_{80}) foi avaliado em 1h, 2h, 5h e em um intervalo cumulativo de 4 a 24h. **b)** A taxa de mortalidade das forrageiras de A. mellífera após 24 horas. 134

Figura A62. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **1**. 149
Figura A63. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **1**. 150
Figura A64. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **1**. 150
Figura A65. Mapa de contorno HSQC do composto **1**. 151
Figura A66. Espectro de massas do composto **1**. 151
Figura A67. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **2**. 152
Figura A68. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **2**. 152
Figura A69. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **2**. 153
Figura A70. Mapa de contorno HSQC do composto **2**. 153
Figura A71. Espectro de massas do composto **2**. 154
Figura A72. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **3**. 154
Figura A73. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **3**. 155
Figura A74. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **3**. 155
Figura A75. Mapa de contorno HSQC do composto **3**. 156
Figura A76. Espectro de massas do composto **3**. 156
Figura A77. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **4**. 157
Figura A78. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **4**. 157
Figura A79. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **4**. 158
Figura A80. Mapa de contorno HSQC do composto **4**. 158
Figura A81. Espectro de massas do composto **4**. 159
Figura A82. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **5**. 159
Figura A83. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **5**. 160
Figura A84. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27) do composto **5**. 160
Figura A85. Mapa de contorno HSQC do composto **5**. 161
Figura A86. Espectro de massas do composto **5**. 161
Figura A87. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **6**. 162
Figura A88. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **6**. 162
Figura A89. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **6**. 163
Figura A90. Mapa de contorno HSQC do composto **6**. 163
Figura A91. Espectro de massas do composto **6**. 164
Figura A92. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **7**. 164
Figura A93. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **7**. 165
Figura A94. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **7**. 165
Figura A95. Mapa de contorno HSQC do composto **7**. 166

Figura A96. Espectro de massas do composto **7**. 166
Figura A97. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **8**. 167
Figura A98. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **8**. 167
Figura A99. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **8**. 168
Figura A100. Mapa de contorno HSQC do composto **8**. 168
Figura A101. Espectro de massas do composto **8**. 169
Figura A102. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **10**. 169
Figura A103. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **10**. 170
Figura A104. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **10**. 170
Figura A105. Mapa de contorno HSQC do composto **10**. 171
Figura A106. Espectro de massas do composto **10** 171
Figura A107. Espectro no IV do composto **11** por espectrofotômetro Agilent Cary 600-ATR FT-IR. 172
Figura A108. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **11**. 173
Figura A109. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **11**. 173
Figura A110. Espectro DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$ δ= 77,0 ppm) do composto **11**. 174
Figura A111. Espectro de massas do composto **11**. 174
Figura A112. Mapa de contorno HSQC do composto **11**. 175
Figura A113. Mapa de contorno HMBC do composto **11**. 175
Figura A114. Mapa de contorno COSY do composto **11**. 176
Figura A115. Mapa de contorno NOESY do composto **11**. 176
Figura A116. Espectro no IV do composto **13** por espectrofotômetro Agilent Cary 600-ATR FT-IR. 177
Figura A117. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **13**. 177
Figura A118. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **13**. 178
Figura A119. Espectro DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$ δ= 77,0 ppm) do composto **13**. 178
Figura A120. Espectro de massas do composto **13**. 179
Figura A121. Mapa de contorno HSQC do composto **13**. 179
Figura A122. Mapa de contorno HMBC do composto **13**. 180
Figura A123. Mapa de contorno COSY do composto **13**. 180
Figura A124. Mapa de contorno NOESY do composto **13**. 181
Figura A125. Espectro no IV do composto **14** por espectrofotômetro Agilent Cary 600-ATR FT-IR. 182
Figura A126. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **14**. 183

Figura A127. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **14**. 183
Figura A128. Espectro DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$ δ= 77,0 ppm) do composto **14**. 184
Figura A129. Espectro de massas do composto **14**. 184
Figura A130. Mapa de contorno HSQC do composto **14**. 185
Figura A131. Mapa de contorno HMBC do composto **14**. 185
Figura A132. Mapa de contorno COSY do composto **14**. 186
Figura A133. Mapa de contorno NOESY do composto **14**. 186
Figura A134. Espectro no IV do composto **15** por espectrofotômetro Agilent Cary 600-ATR FT-IR. 187
Figura A135. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **15**. 187
Figura A136. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, *δ*= 7,27 ppm) do composto **15**. 188
Figura A137. Espectro DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$ δ= 77,0 ppm) do composto **15**. 188
Figura A138. Espectro de massas do composto **15**. 189
Figura A139. Mapa de contorno HSQC do composto **15**. 189
Figura A140. Mapa de contorno HMBC do composto **15**. 190
Figura A141. Mapa de contorno COSY do composto **15**. 190
Figura A142. Mapa de contorno NOESY do composto **15**. 191
Figura A143. Espectro no IV do composto **16** por espectrofotômetro Agilent Cary 600-ATR FT-IR. 191
Figura A144. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **16**. 192
Figura A145. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **16**. 192
Figura A146. Espectro DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$ δ= 77,0 ppm) do composto **16**. 193
Figura A147. Espectro de massas do composto **16**. 193
Figura A148. Mapa de contorno HSQC do composto **16**. 194
Figura A149. Mapa de contorno HMBC do composto **16**. 194
Figura A150. Mapa de contorno COSY do composto **16**. 195
Figura A151. Mapa de contorno NOESY do composto **16**. 195
Figura A152. Espectro no IV do composto **17** por espectrofotômetro Agilent Cary 600-ATR FT-IR. 196
Figura A153. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; DMSO-d_6; δ= 40,0 ppm) do composto **17**. 196
Figura A154. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz; DMSO-d_6; δ= 3,3 ppm) do composto **17**. 197
Figura A155. Espectro DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$ δ= 40,0 ppm) do composto **17**. 197

Figura A156. Espectro de massas do composto **17**. 198
Figura A157. Mapa de contorno HSQC do composto **17**. 198
Figura A158. Mapa de contorno HMBC do composto **17**. 199
Figura A159. Mapa de contorno COSY do composto **17**. 199
Figura A160. Mapa de contorno NOESY do composto **17**. 200

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese dos butenolídeos **1-3**. 34

Esquema 2. Síntese dos butenolídeos **4-6**. 36

Esquema 3. Síntese dos butenolídeos **7-9**. 39

Esquema 4. Síntese do butenolídeo **10**. 41

Esquema 5. Síntese dos butenolídeos **1-6** e **10**. 43

Esquema 6. Rota sintética para a obtenção do butenolídeo **9**. 44

Esquema 7. Planejamneto da síntese de novas tetronamidas. 50

Esquema 8. Síntese do composto de partida **11**. 53

Esquema 9. Síntese de novas tetronamidas (**12-17**). 55

Esquema 10. Síntese do (R)-3,4-dibromo-5-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(5H)-ona (**11**). 61

Esquema 11. Rota sintética para a obtenção das novas tetronamidas (**12-17**) e seus rendimentos. 63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados das análises probabilísticas DP4, DP4+, R^2 e CMAE. 79

Tabela 2. Valores médios de energia das estruturas otimizadas de cada composto. As estruturas dos confôrmeros foram otimizadas no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p). 80

Tabela 3. Dados complementares das sementes comercialmente disponíveis. 87

Tabela 4. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de pepino caipira. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 93

Tabela 5. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de pepino caipira. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 95

Tabela 6. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de alface Elba. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 97

Tabela 7. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de alface Elba. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 98

Tabela 8. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de trigo ORS Soberano. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 100

Tabela 9. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de trigo ORS Soberano. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 101

Tabela 10. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas

de azevém-anual. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 102

Tabela 11. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de azevém-anual. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 104

Tabela 12. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de picão-preto. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 106

Tabela 13. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de picão-preto. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 108

Tabela 14. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de pepino caipira. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 110

Tabela 15. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de pepino caipira. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 111

Tabela 16. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de tomate Santa Adélia Super. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 112

Tabela 17. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de tomate Santa Adélia Super. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 113

Tabela 18. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas

de sorgo forrageiro. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 114

Tabela 19. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de sorgo forrageiro. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 115

Tabela 20. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de braquiária Marandu. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 116

Tabela 21. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de braquiária Marandu. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 117

Tabela 22. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de picão-preto. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 119

Tabela 23. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de picão-preto. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas. 120

Tabela 24. Resultados do teste de razão para avaliar a seletividade do composto **1** em Telenomus podisi. Os tratamentos com concentrações equivalentes ao controle e à dose mais baixa (**CL_{20}**) não provocaram aumentos significativos na mortalidade do parasitoide, evidenciando a seletividade do composto nessas condições. Em contrapartida, a aplicação da maior concentração (**CL_{80}**) resultou em mortalidade total, indicando a perda da seletividade do composto em doses elevadas. 132

Tabela 25. Análise de medidas repetidas do consumo de A. mellifera tratada com CL_{20} e CL_{80} do composto **1**. DF representa o grau de liberdade, F é o valor estatístico F da ANOVA, e P indica o p-valor. A análise considera variações entre as amostras e dentro das amostras. 135

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
AcOEt	Acetato de etila
B.O.D.	Biological oxygen demand
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG	Cromatografica gasosa
CSA	(1*S*)-(+)-10-canforsulfônico
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo duplo dupleto
dddd	Duplo duplo duplo dupleto
dddt	Duplo duplo duplo tripleto
ddt	Duplo duplo tripleto
ddtd	Duplo duplo triplo dupleto
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
dp	Duplo quinteto
dqd	Duplo quarteto de dupleto
dtd	Duplo triplo dupleto
EM	Espectrometria de massas
eV	Eletrovoltz
HSQC	Correlação quântica heteronuclear simples
Hz	Hertz, unidade de frequência
IE	Impacto eletrônico
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
m	Multipleto
m/z	Razão massa/carga
MHz	Megahertz, unidade de frequência
ppm	Unidade de deslocamento químico nos espectros de RMN
qt	Quarteto de tripleto

qtd	Quarteto triplo de dupleto
quint	Quinteto
Rf	Fator de retenção
RMN de ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ^{1}H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
td	Triplo dupleto
tdd	Triplo duplo dupleto
Tf	Temperatura de fusão
UV	Ultravioleta

LISTA DE SÍMBOLOS

υ	Número de ondas
δ	Deslocamento químico
λ	Comprimento de onda
ρ	Densidade
®	Marca registrada
J	Constante de acoplamento

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 29

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE BUTENOLÍDEOS DERIVADOS DE ÁCIDOS MUCOHÁLICOS 29

INTRODUÇÃO *29*

A importância dos butenolídeos na síntese de moléculas bioativas 29

MATERIAIS E MÉTODOS *32*

Técnicas experimentais e caracterização dos butenolídeos sintetizados 32

Cromatografia em camada delgada (CCD) 32

Temperatura de fusão (TF) 33

Espectroscopia no infravermelho (IV) 33

Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) 33

Espectrometria de massas (MS) 33

Tratamento dos solventes e reagentes 33

Procedimentos sintéticos 33

Metodologia utilizada para a síntese dos butenolídeos 1 a 3 33

Dados referentes aos butenolídeos sintetizados (1-3) 34

3,4-dibromo-5-metoxiidrofuran-2(5*H*)-ona (1) 34

3,4-dibromo-5-etoxiidrofuran-2(5*H*)-ona (2) 35

3,4-dibromo-5-isopropoxidiidrofuran-2(5*H*)-ona (3) 35

Metodologia utilizada para a síntese dos butenolídeos 4 a 6 36

Dados referentes aos butenolídeos sintetizados (4-6) 37

3,4-dibromo-5-propoxidiidrofuran-2(5*H*)-ona (4) 37

3,4-dibromo-5-butoxidiidrofuran-2(5*H*)-ona (5) 37

3,4-dibromo-5-(octiloxi)furan-2(5*H*)-ona (6) 38

Metodologia utilizada para a síntese dos butenolídeos 7 a 9 38

Dados referentes aos butenolídeos sintetizados (7-9) 39

Carbonato de (2,2,2-tricloroetil)(3,4-dibromo-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il (7) 39

3,4-dibromo-6-oxo-2,5-diidrofuran-2-il hexanoato (8) 40

Carbonato de (2,2,2-tricloroetil)3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il (9) 40

Metodologia utilizada para a síntese do butenolídeo 10 41

Dados referente ao 3,4-dicloro-5-((2-etilexil)oxi)furan-2(5*H*)-ona (10) 41

RESULTADOS E DISCUSSÃO *42*

Síntese dos butenolídeos 1 a 6 e do butenolídeo 10 42

Síntese dos butenolídeos 7-9 43

Elucidação estrutural do composto carbonato de (2,2,2-tricloroetil)(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il (9) 44

CONCLUSÃO *48*

CAPÍTULO 2 49

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE TETRONAMIDAS DERIVADAS DO (1*R*,2*S*,5*R*)-2-ISOPROPIL-5-METILCICLOHEXANOL 49

INTRODUÇÃO *49*

MATERIAIS E MÉTODOS *52*

Técnicas experimentais e caracterização das tetronamidas sintetizadas 52

Cromatografia em camada delgada (CCD) 52

Temperatura de fusão (TF) 52

Espectroscopia no infravermelho (IV) 52

Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) 52

Espectrometria de massas (MS) 52

Tratamento dos solventes e reagentes 52

Procedimentos sintéticos 53

Metodologia utilizada para a síntese do (*R*)-3,4-dibromo-5-(((*1R,2S,5R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(5H)-ona (11) 53

Dados referentes ao (*R*)-3,4-dibromo-5-(((*1R,2S,5R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(5*H*)-ona (11) 54

Metodologia utilizada para a síntese de novas tetronamidas (12-17) 54

Dados referentes as novas tetronamidas (12-17) 55

(*S*)-3-bromo-4-((4-clorofenil)amino)-5-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(5*H*)-ona (12) 55

(*S*)-3-bromo-5-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)-4-(p-tolilamino)furan-2(5*H*)-ona (13) 56

(*S*)-3-bromo-5-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)-4-(fenilamino)furan-2(5*H*)-ona (14) 57
(*S*)-3-bromo-4-((4-fluorofenil)amino)-5-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(5*H*)-ona (15) 58
(*S*)-3-bromo-5-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)-4-((4-metoxifenil)amino)furan-2(5*H*)-ona (16) 59
(*S*)-3-bromo-5-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)-4-((3-metoxifenil)amino)furan-2(5*H*)-ona (17) 60

RESULTADOS E DISCUSSÃO *61*
Síntese do (*R*)-3,4-dibromo-5-(((*1R,2S,5R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(5*H*)-ona (11) 61
Síntese das novas tetronamidas 12-17 62
Elucidação estrutural do composto (*S*)-3-bromo-4-((4-clorofenil)amino)-5-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(5*H*)-ona (12) 63

CONCLUSÃO *73*

CAPÍTULO 3 74

ESTUDOS COMPUTACIONAIS: IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS DERIVADOS DO MENTOL 74

INTRODUÇÃO *74*

MATERIAIS E MÉTODOS *75*
Cálculo computacional 75

RESULTADOS E DISCUSSÃO *77*

CONCLUSÃO *82*

CAPÍTULO 4 83

AVALIAÇÃO DA FITOTOXICIDADE DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS: BUTENOLÍDEOS E TETRONAMIDAS 83

INTRODUÇÃO *83*
A produtividade agrícola e a importância dos agroquímicos 83

MATERIAIS E MÉTODOS *86*

Ensaio fitotóxico 86
Preparo das soluções para o bioensaio dos compostos 1-10 87
Preparo das soluções para o bioensaio dos compostos 11-17 88
Metodologia aplicada para a realização dos bioensaios com sementes 89
Análise estatística 90
Análise de Variância (ANOVA) 90
Teste de Tukey 90
RESULTADOS E DISCUSSÃO *91*
Bioensaio com sementes e os compostos 1-10 91
Análise estatística: ANOVA e Teste de Tukey 91
Efeito dos compostos (1-10) sobre as sementes de pepino caipira 92
Cucumis sativus, dicotiledônea 92
Efeito dos compostos (1-10) sobre as sementes de alface Elba 96
Lactuca sativa, monocotiledônea 96
Efeito dos compostos (1-10) sobre as sementes de trigo ORS Soberano 99
Triticum aestivum, monocotiledônea 99
Efeito dos compostos (1-10) sobre as sementes de azevém-anual 101
Lolium multiflorum Lam., monocotiledônea 101
Efeito dos compostos (1-10) sobre as sementes de picão-preto 105
Bidens pilosa, dicotiledônea 105
Bioensaio com sementes e os compostos 11-17 109
Efeito dos compostos (11-17) sobre as sementes de pepino caipira 109
Cucumis sativus, dicotiledônea 109
Efeito dos compostos (11-17) sobre as sementes de tomate Santa Adélia Super 111
Solanum lycopersicum, dicotiledônea 111
Efeito dos compostos (11-17) sobre as sementes de sorgo forrageiro 113
Sorghum bicolor L. Moench, monocotiledônea 113
Efeito dos compostos (11-17) sobre as sementes de brachiária Marandu 115
Urochloa brizantha, monocotiledônea 115
Efeito dos compostos (11-17) sobre as sementes de picão-preto 118
Bidens pilosa, dicotiledônea 118
CONCLUSÃO *120*
CAPÍTULO 5 122

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DOS BUTENOLÍDEOS SINTETIZADOS 122

INTRODUÇÃO *122*

A importância da soja e o manejo correto para o aumento da produtividade 122

MATERIAIS E MÉTODOS *125*

Avaliação da atividade inseticida dos compostos sintetizados (1-10) em *E. heros* e toxicidade em *A. mellifera* 125

Bioensaio da susceptibilidade de *E. heros* aos compostos (1-10) 126

Bioensaio de toxicidade em parasitóides: *Telenomus podisi* 127

Bioensaio de toxicidade em polinizadores: *A. mellifera* 127

Análise estatística 128

RESULTADOS E DISCUSSÃO *129*

Toxicidade dos compostos (1-10) em *Euschistus heros* 129

Seletividade e toxicidade dos compostos (1-10) em *Telenomus podisi* 130

Efeitos letais e subletais do composto 1 em indivíduos não alvos: *A. mellifera* 132

CONCLUSÃO *135*

Conclusão geral *137*

Referências bibliográficas *138*

CAPÍTULO 1

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE BUTENOLÍDEOS DERIVADOS DE ÁCIDOS MUCOHÁLICOS

INTRODUÇÃO

A importância dos butenolídeos na síntese de moléculas bioativas

O Brasil é um dos maiores produtores e exportadores de produtos alimentícios do mundo, impulsionado pelo clima tropical característico que favorece a diversificação de culturas e o desenvolvimento agrícola. No entanto, esse mesmo clima cria condições ideais para a proliferação de plantas daninhas, que competem com as culturas por água, luz, nutrientes e espaço, além da incidência de insetos-praga, como *Euschistus heros*, principal praga da soja, responsável por causar retenção foliar e remoção de nutrientes dos grãos, comprometendo sua qualidade e gerando grandes prejuízos econômicos[1,2]. Nesse cenário, a crescente resistência de plantas daninhas e insetos-praga aos defensivos convencionais reforça a necessidade de sintetizar novos compostos químicos com atividades herbicida e inseticida[3]. O desenvolvimento de moléculas inovadoras, especialmente aquelas inspiradas em produtos naturais ou modificadas racionalmente, representa uma alternativa promissora para o controle eficiente e seletivo desses organismos, contribuindo para práticas agrícolas mais sustentáveis e para a manutenção da competitividade do agronegócio brasileiro[4].

Os butenolídeos ou, mais especificamente, γ-butenolídeos são lactonas insaturadas, também chamados de furanonas, são sistemas oxacíclicos que possuem 5 membros (**Figura 1, p. 29**). São moléculas com natureza altamente reativa, possuem vários sítios ativos em suas estruturas químicas que possibilitam a construção de novos blocos multifuncionalizados[5,6].

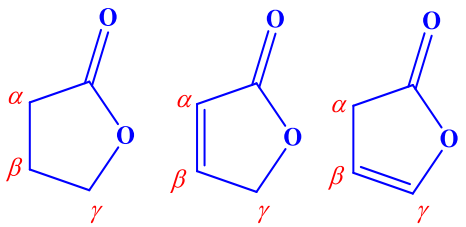


Figura 1. Estruturas químicas de lactonas.

Os γ-butenolídeos apresentam sítios eletrofílicos reativos no anel lactona, permitindo a introdução de diferentes grupos funcionais[7–9] (**Figura 2, p. 30**). Entre as estratégias de funcionalização mais relevantes para esses compostos destacam-se as reações de Michael, nas quais nucleófilos adicionam-se ao carbono β da lactona, e as reações de Mannich, que possibilitam a formação de β-amino-lactonas a partir da adição de aminas e aldeídos à posição

α. Essas reações evidenciam a versatilidade dos γ-butenolídeos para a síntese de moléculas bioativas[10–13].

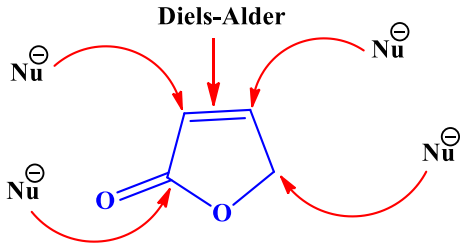


Figura 2. Sítios ativos e as várias possibilidades de funcionalização dos *γ*-butenolídeos.

Os *γ*-butenolídeos também são encontrados em compostos naturais e muitos deles são utilizados como precursores em sínteses para a obtenção de moléculas complexas multifuncionalizadas[14]. Na literatura são encontrados inúmeros derivados de *γ*-butenolídeos utilizados em diversas áreas por apresentarem diferentes atividades biológicas. Mostrando a versatilidade dessas moléculas[15–17].

Uma vitamina muito conhecida, derivada de *γ*-butenolídeo, é o ácido ascórbico (**I**), (5*R*)-[(1*S*)-1,2-dihidroxietil]-3,4-dihidroxifuran-2(5*H*)-ona, conhecido popularmente como vitamina C (**Figura 3, p. 31**), é um nutriente responsável por diversas funções importantes do corpo humano, fortalece o sistema imunológico, reduz o dano oxidativo nas células e favorece a absorção de ferro pelo organismo. A vitamina C possui diversas atividades como antienvelhecimento e imunomoduladora[18]. É encontrada principalmente em frutas cítricas como laranja, acerola, abacaxi e limão. Também é encontrada em batata, espinafre, brócolis e pimenta vermelha[19]. Além disso, há estudos que comprovam a importância da vitamina C na proteção de dentes, gengivas e dos implantes dentários[20].

Outro exemplo descrito na literatura é o butenolídeo 3-metil-2H-furo[2,3-c]piran-2-ona **(II)**, que apresentou atividade significativa na regulação da germinação de sementes[21,22]. O derivado *γ*-butenolídeo Flupiradifurona (**III**), (4-[2,2-difluoroetil)amino]-2(5*H*-furanona), destaca-se como um inseticida de ação rápida e eficaz contra pragas sugadoras, como moscas-brancas e pulgões[23]. A versatilidade dos γ-butenolídeos também é evidenciada pelo composto (Z)-5-(4-(terc-butil)benzilideno)-3-(morfolinometil)furan-2(5H)-ona (**IV**), que apresentou atividade anticancerígena expressiva contra células gástricas[24]. Mais recentemente, um novo derivado de γ-butenolídeo, denominado (±)-asperteretal F (**V**), foi isolado do fungo *Aspergillus terreus* SCSIO FZQ028, obtido a partir de sedimentos marinhos profundos do Mar da China Meridional. Esse composto foi empregado como precursor na síntese de moléculas com notável atividade antimicrobiana.[25,26] (**Figura 3, p. 31**).

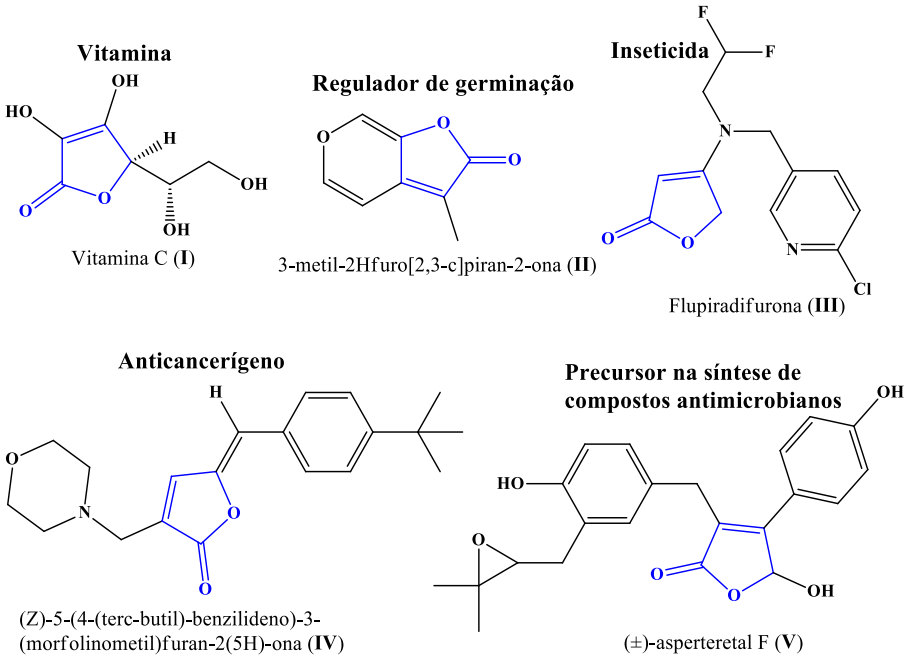


Figura 3. Derivados de *γ*-butenolídeos e suas atividades biológicas.

Justificando a versatilidade dos butenolídeos, além dos exemplos já citados, na literatura também são encontrados vários compostos derivados de *γ*-lactonas substituídas em *α, β e γ* obtidos com excelente regiocontrole e estereosseletividade, apresentam atividades farmacológicas como anti-inflamatória, antifúngica, bactericida, analgésica e citotóxica. Além disso, alguns butenolídeos também apresentam atividade antimacroincrustante[27].

Os ácidos mucohálicos, 3,4-dicloro-5-hidroxifuran-2(5*H*)-ona e a 3,4-dibromo-5-hidroxifuran-2(5*H*)-ona, chamados respectivamente de ácido mucoclórico **(a_1)** e ácido mucobrômico **(b_1)** (**Figura 4, p. 32**), são os *γ*-butenolídeos em destaque nesse trabalho. Os ácidos mucohálicos existem em equilíbrio entre a forma de derivados de *γ*-butenolídeos, **a_1** e **b_1**, e a forma de cadeia aberta, **a_2** e **b_2**. Sendo a forma de *γ*-butenolídeos (**a_1/b_1**) encontradas em maiores concentrações em condições normais. A forma mais estável desses ácidos é constituída por três carbonos com hibridização sp^2: uma ligação dupla entre os carbonos C3 e C4, com configuração *Z* e um grupo carbonila com o carbono C2. Possuem dois átomos de cloro no ácido mucoclórico e dois átomos de bromo no ácido mucobrômico, e um grupo hidroxila constituindo o anel lactona. A presença dos átomos halogenados nas posições **y** e **z** favorecem as reações de substituição quando submetidos a reações com tióis alifáticos e aromáticos. Na presença de ácidos inorgânicos, o grupo hidroxila é substituído, dentre outras possibilidades, evidenciando as várias possibilidades de aplicações sintéticas[28].

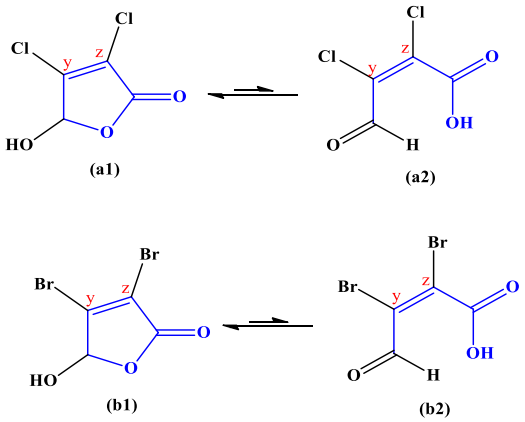


Figura 4. Estrutura química dos ácidos mucoclórico **(a_1/a_2)** e mucobrômico **(b_1/b_2)**.

Os ácidos mucohálicos, são heterociclos disponíveis comercialmente e de baixo custo. O fácil acesso comercial e o caráter ambifílico desses γ-butenolídeos polissubstituídos que permite, em poucas etapas, a obtenção de estruturas químicas com aumento significativo de complexidade estrutural através de métodos regiosseletivos, os tornam materiais de partida versáteis na síntese de compostos naturais bioativos[29]. Isto é particularmente visível nas últimas décadas, durante as quais os ácidos mucohálicos estiveram presentes em muitos trabalhos científicos. Houve uma intensificação no desenvolvimento de métodos eficientes nas aplicações sintéticas com foco nesses ácidos como precursores das reações[30,31].

Este primeiro capítulo do trabalho visa contribuir com a síntese de derivados dos ácidos mucoclórico e mucobrômico, através de reações de alquilação catalisada por ácido e esterificação de Steglich, para a formação de novas moléculas pertencentes a classe dos γ-butenolídeos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Técnicas experimentais e caracterização dos butenolídeos sintetizados

Cromatografia em camada delgada (CCD)

As análises por cromatografia em camada delgada foram realizadas em placas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio (WHATMAN AL/SIL G/UV254), espessura de 250 μm. As substâncias foram eluídas através da sílica com solução específica de hexano e acetato de etila. Em seguida, foram observadas em câmara de luz ultravioleta (λ=254 nm)[32] e reveladas com solução alcoólica de vanilina (15 g de vanilina, 250 mL de etanol, 2,5 mL de H_2SO_4 concentrado) ou permanganato de potássio (3 g de $KMnO_4$, 20 g de K_2CO_3 e 5 mL de KOH 5% em 30 mL de água)[33].

Temperatura de fusão (TF)

As temperaturas de fusão dos compostos sólidos foram determinadas em aparelho MQAPF-302 no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos, LASA, no Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa. As temperaturas de fusão dos compostos já existentes (**1-5**) foram comparadas com os valores disponíveis na literatura.

Espectroscopia no infravermelho (IV)

Os espectros no infravermelho foram obtidos utilizando o espectrofotômetro PerkinElmer, modelo FTIR RX-1, com amostras preparadas em pastilhas de KBr, no Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais.

Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^{1}H, 300 MHz), de carbono (RMN de ^{13}C, 75 MHz) e os espectros bidimensionais (HSQC), foram obtidos no espectrômetro VARIAN MERCURY 300 MHz, no Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa. O solvente utilizado foi clorofórmio deuterado ($CDCl_3$). As constantes de acoplamento (*J*) foram expressas em Hertz (Hz). O sinal do TMS (tetrametilsilano) foi utilizado como ponto de referência, definido em 0 ppm.

Espectrometria de massas (MS)

Os espectros de massas foram obtidos com o equipamento CG-SHIMADZU GCMS-QP5050A, no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), vinculado ao Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa. A análise foi realizada por injeção direta, empregando ionização por impacto de elétrons (IE) a 70 eV.

Tratamento dos solventes e reagentes

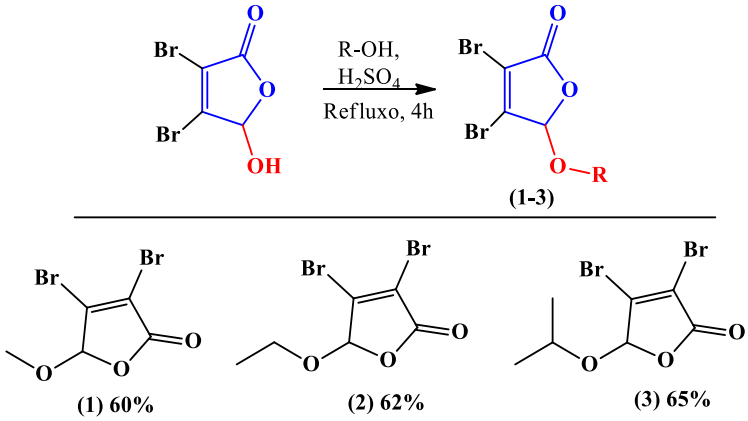
O diclorometano PA ACS (Fmaia®), o tolueno PA ACS (Dinâmica®), o acetato de etila P.A. (Êxodo® Científica) e o hexano P.A. (Êxodo® Científica) foram armazenados em frascos de vidro âmbar contendo peneira molecular 4Å, vedados com parafilme. Os álcoois utilizados foram mantidos em peneira molecular 4Å para retenção da umidade e armazenados em frascos de vidro âmbar selados sob atmosfera de nitrogênio. As peneiras moleculares 4Å, fornecidas pela Sigma Aldrich®, foram utilizadas na proporção de 5% p/v. Elas foram previamente ativadas em mufla a 300 °C por 3 horas e mantidas em dessecador a vácuo até o momento do uso[34,35].

Procedimentos sintéticos

Metodologia utilizada para a síntese dos butenolídeos 1 a 3

Em um balão bitubulado de 50 mL, acoplado a um *Dean-Stark* e um condensador, colocou-se o ácido mucobrômico (2 mmol; 0,500 g; 1 eq.), o álcool correspondente e 0,1 mL

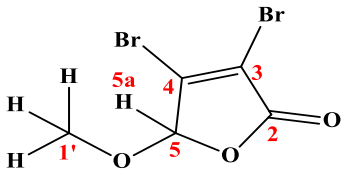
de ácido sulfúrico. Utilizou-se o álcool correspondente como reagente e solvente da reação. A reação foi mantida em refluxo, sob atmosfera de nitrogênio, por 4 horas. Retirou-se o excesso de solvente em evaporador rotatório, o ácido sulfúrico foi protonado com bicarbonato de sódio e, em seguida, extraiu-se o líquido resultante com 15 mL de acetato de etila, em triplicata. Após a combinação das três fases líquidas, a solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida e lavada com solução de hexano/AcOEt para obter os compostos **1-3** (**Esquema 1**, **p. 34**).



Esquema 1. Síntese dos butenolídeos **1-3**.

Dados referentes aos butenolídeos sintetizados (1-3)

3,4-dibromo-5-metoxiidrofuran-2(5*H*)-ona (1)



Fórmula molecular: $C_5H_4Br_2O_3$ (MM = 271,89 g.mol^{-1}).

Característica: Sólido branco.

Temperatura de fusão: 46,8-47,6 °C. (Literatura[36] 48,5-49,5°C).

Rendimento: 60%.

CCD: R_f = 0,5 (hexano/acetato de etila 4:1 v/v).

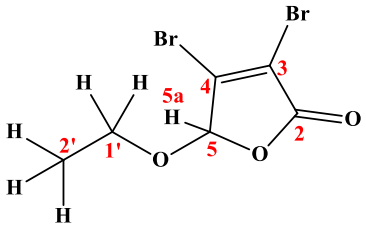
IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 2998, 2992, 1714, 1276, 667.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ=77,0 ppm); δ (atribuição)**:** 163,92 (C2), 142,99 (C4), 118,93 (C3), 103,69 (C5), 56,15 (C1').

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição)**:** 5,77 (1H, s, H5a), 3,57 (3H, s, H1').

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 276 ([M^{+4}] 0,6), 274 ([M^{+2}] 2), 272 ([$M^{+\cdot}$] 2), 241 (25), 191 (58), 147 (64), 133 (52), 104 (21), 53 (39), 39 (100).

3,4-dibromo-5-etoxiidrofuran-2(5*H*)-ona (2)



Fórmula molecular: $C_6H_6Br_2O_3$ (MM = 285,92 g.mol^{-1}).

Característica: Sólido marrom claro.

Temperatura de fusão: 48,8 - 49,7 °C. (Literatura[37] 48,0-49,0°C).

Rendimento: 62%.

CCD: R_f = 0,5 (hexano/acetato de etila 4:1 v/v).

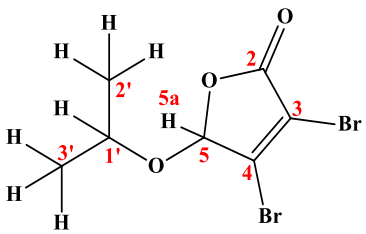
IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 2990, 1712, 1010, 624.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm); δ (atribuição)**:** 164,12 (C2), 143,32 (C4), 118,66 (C3), 103,12 (C5), 65,89 (C1'), 14,88 (C2').

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição)**:** 5,81 (1H, s, H5a), 3,98-3,85 (1H, m, H1'), 3,85-3,72 (1H, m, H1'), 1,31 (3H, t, *J*= 6,0 Hz, H2').

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 276 ([M^{+4}] 2), 288 ([M^{+2}] 6), 286 ([$M^{+\cdot}$] 6), 241 (43), 185 (24), 177 (56), 163 (52), 133 (100), 104 (24), 53 (48), 44 (20).

3,4-dibromo-5-isopropoxidiidrofuran-2(5*H*)-ona (3)



Fórmula molecular: $C_7H_8Br_2O_3$ (MM = 299,94 g.mol^{-1}).

Característica: Óleo amarelo claro, na temperatura ambiente (25ºC).

Temperatura de fusão: (Literatura[37] 21,0-22,0 °C).

Rendimento: 65%.

CCD: R_f = 0,5 (hexano/acetato de etila 4:1 v/v).

IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 2952, 2948, 1714, 1258, 690.

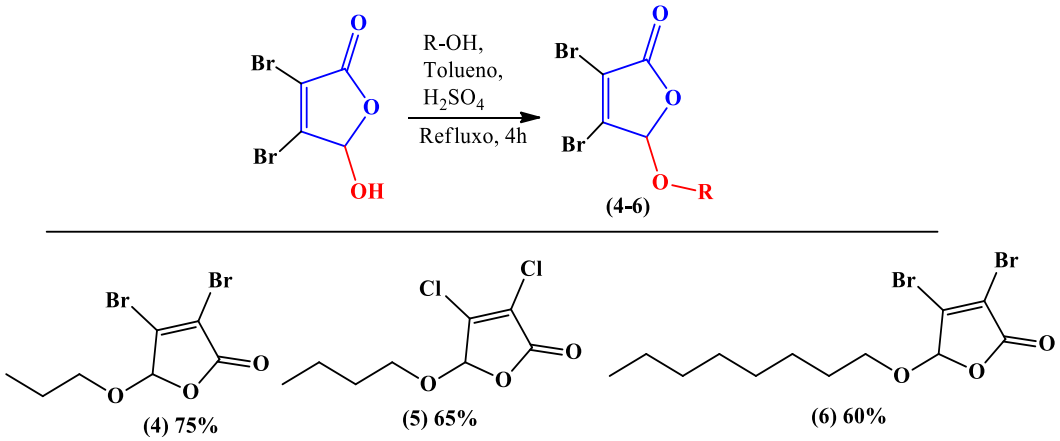
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm); δ (atribuição)**:** 164,29 (C2), 143,69 (C4), 118,37 (C3), 102,53 (C5), 74,97 (C1'), 22,97 (C2'), 22,02 (C3').

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição)**:** 5,84 (1H, s, H5a), 4,12 (1H, hept, *J*= 6,0 Hz, H1'), 1,32 (3H, d, *J*= 3,0 Hz, H2'), 1,30 (3H, d, *J*= 3,0 Hz, H3').

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 304 ([M^{+4}] 0,1), 302 ([M^{+2}] 0,3), 300 ([$M^{+\cdot}$] 0,3), 285 (11), 241 (46), 177 (16), 133 (28), 53 (14), 43 (100).

Metodologia utilizada para a síntese dos butenolídeos 4 a 6

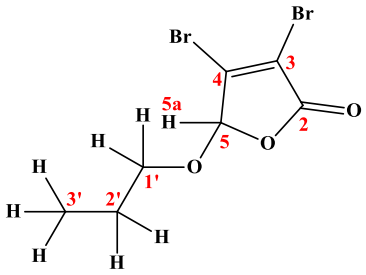
Em um balão bitubulado de 50 mL, acoplado a um *Dean-Stark* e um condensador, colocou-se o ácido mucobrômico (2 mmol; 0,500 g; 1 eq.), o álcool correspondente (2 mmol; 1 eq.), 15 mL de tolueno e 0,1 mL de H_2SO_4. A mistura reacional foi mantida em refluxo à 110°C, sob atmosfera de nitrogênio, por 4 horas. O excesso de tolueno foi removido por evaporação em evaporador rotatório, e o catalisador ácido sulfúrico foi neutralizado com bicarbonato de sódio, procedendo-se, em seguida, à separação das fases orgânica (extraída com acetato de etila) e aquosa. Após a combinação das fases líquidas, a solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida para obter um óleo. Purificou-se o óleo por fracionamento em coluna cromatográfica de sílica gel (NEON, 230-400 Mesh, 25 g, 30 cm (diâmetro 2,06 cm)), utilizando-se como eluente: hexano e acetato de etila (200 mL, 2 cm de alíquota coletada). Após a purificação, obteve-se os compostos desejados (**4-6**) (**Esquema 2**, **p. 36**).



Esquema 2. Síntese dos butenolídeos **4-6**.

Dados referentes aos butenolídeos sintetizados (4-6)

3,4-dibromo-5-propoxidiidrofuran-2(5*H*)-ona (4)



Fórmula molecular: $C_7H_8Br_2O_3$ (MM = 299,94 g.mol^{-1}).

Característica: Sólido branco.

Temperatura de fusão: 56,6-57,4 °C. (Literatura[38] 57,0-58,0 °C).

Rendimento: 75%.

CCD: R_f = 0,5 (hexano/acetato de etila 4:1 v/v).

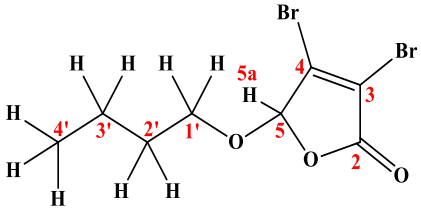
IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 2992, 1710, 1032, 626.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ=77,0 ppm); δ (atribuição)**:** 164,09 (C2), 143,35 (C4), 118,66 (C3), 103,26 (C5), 71,66 (C1'), 22,60 (C2'), 10,28 (C3').

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição)**:** 5,81 (1H, s, H5a), 3,79 (1H, dt, J_1= 9,0 Hz e J_2= 6,7 Hz, H1'), 3,67 (1H, dt, J_1= 9,0 Hz e J_2= 6,6 Hz, H1'), 1,82-1,60 (2H, m, H2'), 0,97 (3H, t, J= 7,5 Hz, H3').

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 304 ([M^{+4}] 0,33), 302 ([M^{+2}] 1), 300 ([M$^{+\cdot}$] 1), 241 (43), 177 (36), 133 (39), 43 (100).

3,4-dibromo-5-butoxidiidrofuran-2(5*H*)-ona (5)



Fórmula molecular: $C_8H_{10}Br_2O_3$ (MM = 313,97 g.mol^{-1}).

Característica: Sólido amarelo claro.

Temperatura de fusão: 72,6-73,4 °C. (Literatura[38] 74,0-75,0 °C).

Rendimento: 65%.

CCD: R_f = 0,5 (hexano/acetato de etila 4:1 v/v).

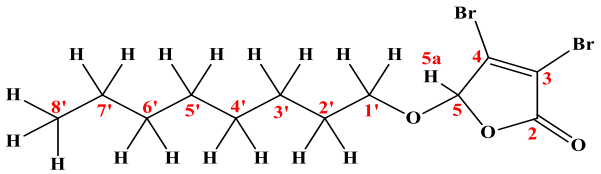
IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 2998, 2990, 1732, 1048, 892.

RMN de ^{13}C (75 *MHz*, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm); δ (atribuição)**:** 164,08 (C2), 143,32 (C4), 118,65 (C3), 103,27 (C5), 69,86 (C1'), 31,24 (C2'), 18,95 (C3'), 13,66 (C4').

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição)**:** 5,81 (1H, s, H5a), 3,83 (1H, dt, J_1= 9,2 Hz e J_2= 6,4 Hz, H1'), 3,73 (1H, dt, J_2= 9,2 Hz e J_3= 6,4 Hz, H1'), 1,69-1,60 (2H, m, H2'), 1,47-1,35 (2H, m, H3'), 0,93 (3H, t, J= 7,2 Hz, H4').

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 318 ([M^{+4}] 0,3), 316 ([M^{+2}] 0,6), 314 ([$M^{+\cdot}$] 0,6), 241 (39), 133 (32), 57 (100), 41 (94).

3,4-dibromo-5-(octiloxi)furan-2(5*H*)-ona (6)



Fórmula molecular: $C_{12}H_{18}Br_2O_3$ (MM = 370,08 g.mol^{-1}).

Característica: Óleo amarelo claro.

Rendimento: 60%.

CCD: R_f =0,5 (hexano/acetato de etila 10:1 v/v).

IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 2996, 2990, 1732, 1282, 886.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ=77,0 ppm); δ (atribuição)**:** 164,10 (C2), 143,35 (C4), 118,60 (C3), 103,47 (C5), 72,33 (C1'), 39,40 (C2'), 30,08 (C3'), 28,89 (C4'), 23,59 (5'), 22,94 (C6'), 14,04 (C7'), 10,99 (C8').

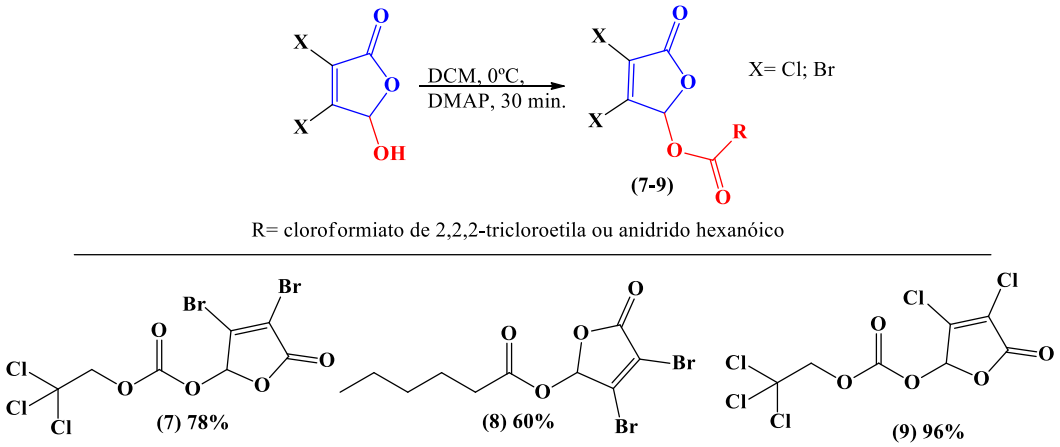
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição)**:** 5,84 (1H, s, H5a), 3,78-3,72 (1H, m, H1'), 3,60-3,54 (1H, m, H1'), 1,61-1,51 (1H, m, H2'), 1,44-1,24 (8H, m, H2', H3', H4', H5'e H6'), 0,91-0,86 (6H, m, H6', H7' e H8').

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 374 ([M^{+4}] 0,03), 372 ([M^{+2}] 0,1), 370 ([$M^{+\cdot}$] 0,1), 242 (46), 185 (12), 129 (11), 111 (38), 99 (13), 83 (24), 69 (60), 57 (100), 41 (77).

Metodologia utilizada para a síntese dos butenolídeos 7 a 9

Para a formação dos compostos **7** e **8**, adicionou-se a um balão de fundo redondo, de 150 mL, o ácido mucobrômico (2 mmol; 0,500 g; 1 eq.), para a formação do composto **9** colocou-se o ácido mucoclórico (3 mmol; 0,507 g; 1 eq.), e 10 mL de diclorometano. Manteve-se a mistura reacional sob agitação à 0ºC até total dissolução do material de partida. Em seguida, para a formação dos compostos **7** e **9** adicionou-se o cloroformiato de 2,2,2-tricloroetila (2 mmol; ρ=1,539 g.mol^{-1}; 0,28 mL; 1 eq.), para a formação do composto **8** adicionou-se anidrido hexanóico (2 mmol; ρ=0,928 g.mol^{-1}; 0,47 mL; 1 eq.), e adicionou-se DMAP (2 mmol; 0,257 g; 1 eq.), dissolvidos em 5 mL de DCM, na mistura reacional. Após 30 minutos, reduziu-se pela

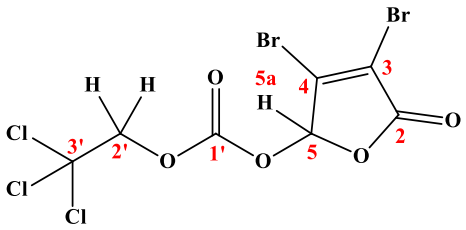
metade o solvente da mistura reacional em evaporador rotatório. Em seguida, adicionou-se 15 mL de água destilada à solução resultante e extraiu-se com 15 mL de diclorometano, em triplicata. Após a combinação das fases orgânicas, a solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida para obter o produto desejado. Os produtos **7** e **8** foram purificados por fracionamento em coluna cromatográfica de sílica gel (NEON, 230-400 Mesh, 25 g, 30 cm (diâmetro 2,06 cm)) e o eluente utilizado foi hexano/acetato 4:1 (v/v) (200 mL, 2 cm de alíquota coletada). Já o produto **9** foi recristalizado com solução de hexano/acetato de etila (na proporção de 1 mL de acetato de etila para 1 gota de hexano) (**Esquema 3**, **p. 39**).



Esquema 3. Síntese dos butenolídeos **7-9**.

Dados referentes aos butenolídeos sintetizados (7-9)

Carbonato de (2,2,2-tricloroetil)(3,4-dibromo-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il (7)



Fórmula molecular: $C_7H_3Br_2Cl_3O_5$ (MM = 433,26 g.mol^{-1}).

Característica: Sólido amarelo claro.

Temperatura de fusão: 42,3-43,5 °C.

Rendimento: 78%.

CCD: R_f =0,5 (hexano/acetato de etila 4:1 v/v).

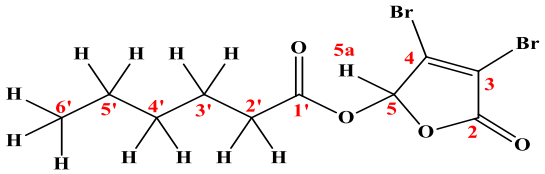
IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 2994, 2986, 1750, 1702, 670, 586.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm); δ (atribuição)**:** 162,76 (C2), 151,86 (C1'), 140,88 (C4), 119,65 (C3), 96,72 (C5), 95,50 (C3'), 77,60 (C2').

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição)**:** 6,80 (1H, s, H5a), 4,87 (2H, s, H2').

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 374 ([M^{+4}] 0,03), 372 ([M^{+2}] 0,1), 433 ([$M^{+\cdot}$] 0,1), 241 (71), 185 (29), 131 (100), 95 (38), 61 (44).

3,4-dibromo-6-oxo-2,5-diidrofuran-2-il hexanoato (8)



Fórmula molecular: $C_{10}H_{12}Br_2O_4$ (MM = 356,01 g.mol^{-1}).

Característica: Óleo amarelo claro.

Rendimento: 60%.

CCD: R_f =0,5 (hexano/acetato de etila 10:1 v/v).

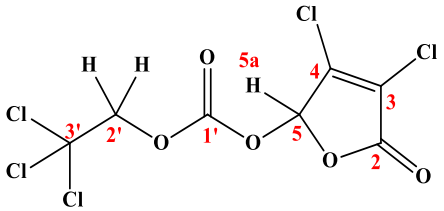
IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 2998, 2980, 1730, 1714, 1258, 668.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm); δ (atribuição)**:** 171,25 (C1'), 163,49 (C2), 142,49 (C4), 118,59 (C3), 93,40 (C5), 33,78 (C2'), 31,19 (C3'), 24,37 (C4'), 22,27 (C5'), 13,86 (C6').

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição)**:** 6,92 (1H, s, H5a), 2,45 (2H, t, *J*= 9,0 Hz, H2'), 1,63 (2H, quint., *J*= 6,6 Hz, H3'), 1,40-1,26 (4H, m, H4' e H5'), 0,92-0,86 (3H, m, H6').

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 360 ([M^{+4}] 0,03), 358 ([M^{+2}] 0,1), 356 ([$M^{+\cdot}$] 0,1), 241 (22), 185 (8), 99 (100), 71 (40), 55 (21), 43 (78).

Carbonato de (2,2,2-tricloroetil)3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il (9)



Fórmula molecular: $C_7H_3Cl_5O_5$ (MM = 344,36 g.mol^{-1}).

Característica: Sólido branco.

Temperatura de fusão: 46,3 - 47,2 °C.

Rendimento: 96%.

CCD: R_f =0,5 (hexano/acetato de etila 4:1 v/v).

IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 2984, 2980, 1714, 1588, 1100, 590.

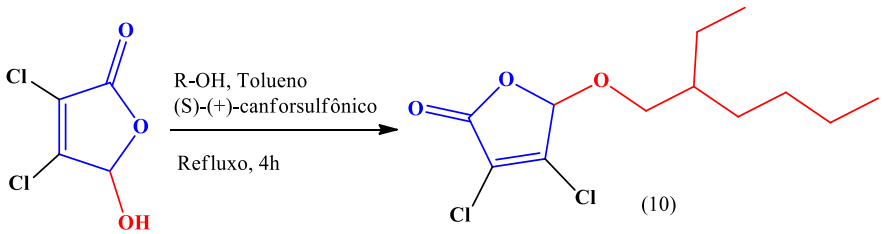
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm); δ (atribuição)**:** 161,83 (C1'), 151,86 (C2), 145,71 (C4), 125,37 (C3), 94,49 (C5), 93,40 (C3'), 77,61 (C2').

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição)**:** 6,80 (1H, s, H5a), 4,87 (2H, s, H2').

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 348 ([M^{+4}] 0,01), 346 ([M^{+2}] 0,06), 344 ([$M^{+\cdot}$] 0,2), 153 (61), 151 (100), 133 (33), 97 (35), 95 (60), 87 (23), 60 (27).

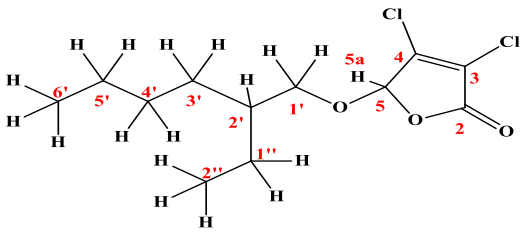
Metodologia utilizada para a síntese do butenolídeo 10

Em um balão bitubulado de 50 mL, acoplado a um *Dean-Stark* e um condensador, colocou-se o ácido mucoclórico (3 mmol; 0,507 g; 1 eq.), o álcool 2-etil-hexan-1-ol (3 mmol; 0,5 mL; 1 eq.; 281,19 $g.mol^{-1}$), o catalisador ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfônico (3 mmol, 0,450 g; 1 eq.) e 50 mL de tolueno. Manteve-se a solução em refluxo à 110ºC, sob atmosfera de nitrogênio, por 4 horas. Removeu-se o solvente sob evaporador rotatório e o catalisador ácido sulfúrico foi neutralizado com bicarbonato de sódio, procedendo-se, em seguida, à separação das fases orgânica (extraída com acetato de etila) e aquosa. Após a combinação das fases líquidas, a solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida para obter um óleo de coloração amarelo claro como o produto desejado. Purificou-se o óleo por fracionamento em coluna cromatográfica de sílica gel (NEON, 230-400 Mesh, 25 g, 30 cm (diâmetro 2,06 cm)), utilizou-se hexano/acetato de etila 10:1 (v/v) como eluente (200 mL, 2 cm de alíquota coletada). O butenolídeo **10** foi obtido com 67% de rendimento (**Esquema 4**, **p. 41**).



Esquema 4. Síntese do butenolídeo **10**.

Dados referente ao 3,4-dicloro-5-((2-etilexil)oxi)furan-2(5*H*)-ona (10)



Fórmula molecular: $C_{12}H_{18}Cl_2O_3$ (MM = 281,18 $g.mol^{-1}$).

Característica: Óleo amarelo claro.

Rendimento: 67%.

CCD: R_f=0,5 (hexano/acetato de etila 10:1 v/v).

IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 2798, 1842, 1714, 992, 784, 596.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ=77,0 ppm); δ (atribuição)**:** 163,29 (C2), 147,54 (C4), 124,22 (C3), 101,19 (C5), 72,58 (C1'), 39,39 (C2'), 30,35 (C3'), 28,89 (C4'), 23,72 (C1''), 23,46 (C5'), 14,01 (C6'), 10,93 (C2'').

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição)**:** 5,79 (1H, s, H5a), 3,78-7,72 (1H, m, H1'), 3,61-3,54 (1H, m, H1'), 1,64-1,51 (1H, m, H2'), 1,43-1,24 (8H, m, H3', H4', H5' e H1''), 0,88 (3H, t, *J*= 6,0 Hz, H6' e H2'').

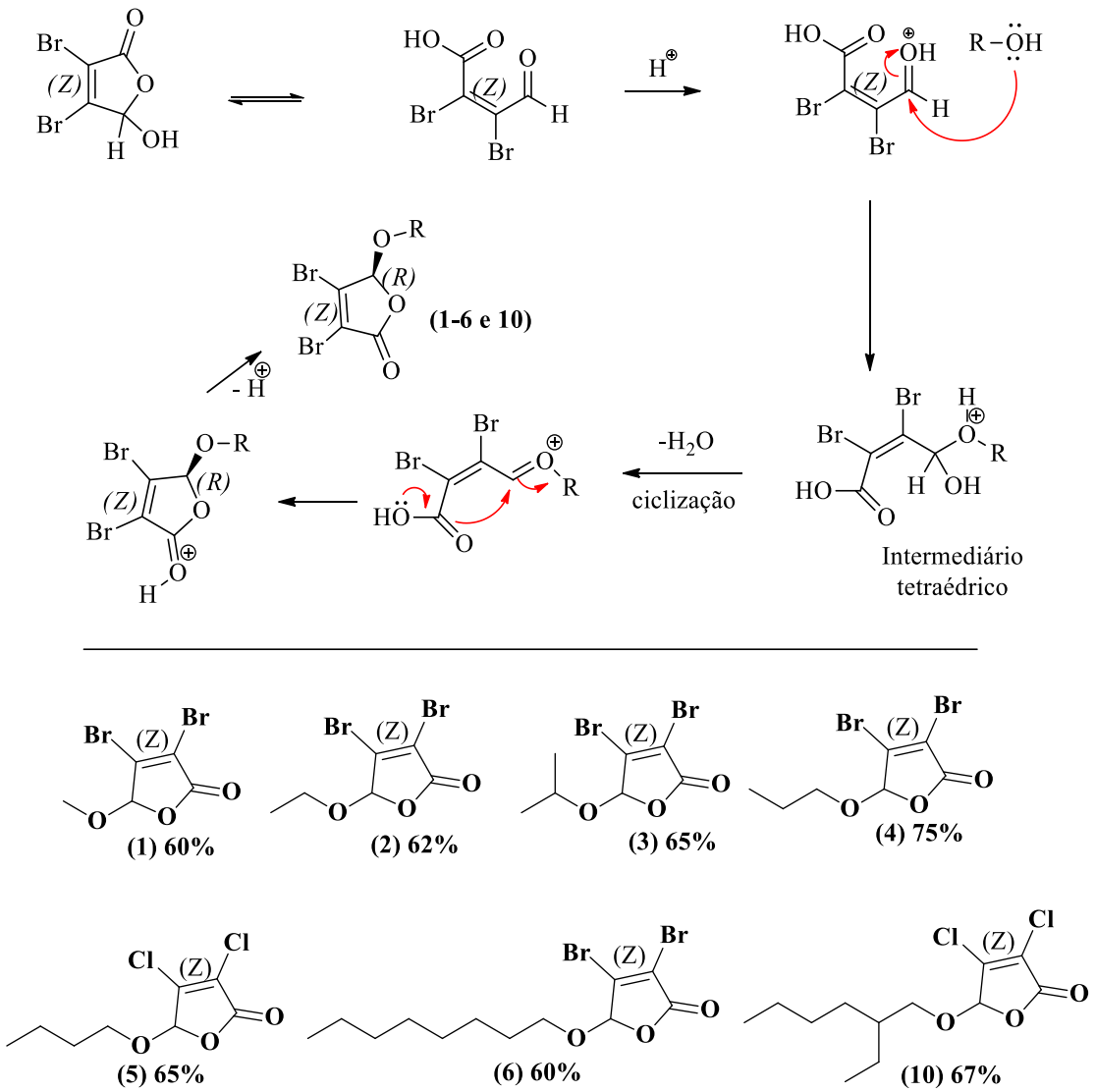
EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 285 ([M^{+4}] 0,01), 283 ([M^{+2}] 0,03), 281 ([$M^{+\cdot}$] 0,1), 245 (6), 152 (47), 69 (43), 57 (100), 44 (55), 43 (67), 41 (74).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Síntese dos butenolídeos 1 a 6 e do butenolídeo 10

O ácido mucohálico é um oxo-ácido que existe em equilíbrio entre as formas cíclica e acíclica. A forma acíclica é ativada pela protonação do grupo carbonílico do ácido carboxílico. Essa protonação só é possível em meio ácido. Os ácidos sulfúrico e (1*S*)-(+)-10-canforsulfônico (CSA) são os catalisadores ácidos utilizados nessas reações. O grupo carbonílico, ao ser ativado, torna-se mais eletrofílico. O oxigênio do grupo hidroxila do álcool ataca o carbono do grupo carboxílico ativado, formando um intermediário tetraédrico. O intermediário tetraédrico colapsa, levando à eliminação de uma molécula de água. O catalisador ácido é regenerado e, nas condições reacionais utilizadas, há a formação do éter desejado[39,40] (**Esquema 5**, **p.43**).

A escolha do ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfônico como catalisador da reação para a formação do composto **10** foi devido ao maior rendimento obtido para esse composto. Ao utilizar o ácido sulfúrico percebeu-se a formação de produtos secundários, o que diminuiu consideravelmente o rendimento.



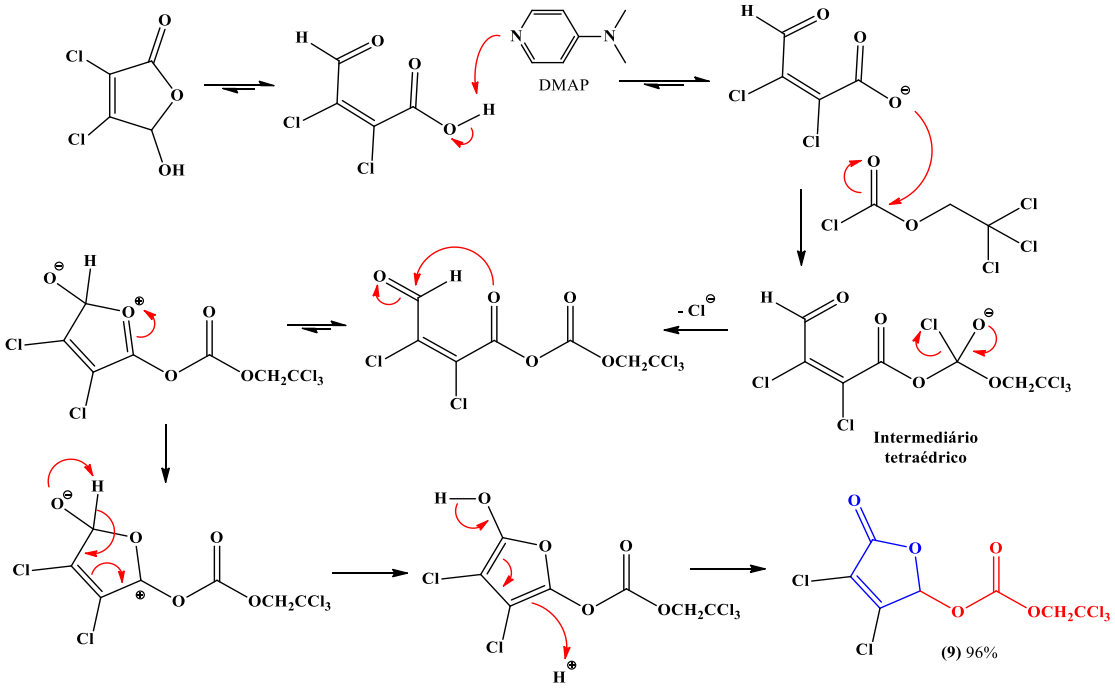
Esquema 5. Síntese dos butenolídeos **1-6** e **10**.

Síntese dos butenolídeos 7-9

A metodologia aplicada para sintetizar os ésteres **(7-9)** foi a metodologia desenvolvida por Wolfgang Steglich e Bernard Neises, utilizando a 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) como catalisador nucleofílico e diclorometano como solvente. A reação foi mantida sob agitação e à temperatura de 0 °C, a fim de evitar projeções dos reagentes e degradação dos produtos, uma vez que se trata de uma reação altamente exotérmica, envolvendo compostos de elevada reatividade, como o anidrido hexanoico e o cloroformiato de 2,2,2-tricloroetila. Os ácidos mucoclórico e mucobrômico possuem múltiplos sítios reativos que são esterificados de forma eficiente.

O mecanismo da esterificação de Steglich consiste na utilização do catalisador básico DMAP, uma base forte que favorece a remoção do próton do composto de partida (ácido mucoclórico ou ácido mucobrômico) para formar um nucleófilo bastante reativo que reage

rapidamente com o anidrido hexanoico, para a formação do composto **8**, e com o cloroformiato de 2,2,2-tricloroetila, para a formação dos compostos **7** e **9**. Há formação de um intermediário tetraédrico instável, essa instabilidade favorece a liberação do bom grupo de saída para a restituição da ligação dupla da carbonila. Para melhor estabilização da molécula, ocorre uma ciclização intramolecular, seguida de reorganização eletrônica, para formar os éteres **7** a **9**[41,42]. No **Esquema 6** (**p. 44**) é mostrado a proposta mecanística para a formação do composto **9**.



Esquema 6. Rota sintética para a obtenção do butenolídeo **9**.

A elucidação estrutural dos compostos sintetizados (**1-10**) revelou similaridades significativas. Dessa forma, será apresentada, a seguir, uma análise detalhada apenas do butenolídeo **9**. Os dados espectroscópicos e espectrométricos dos demais compostos encontram-se disponíveis em **ANEXO A**; **Figuras A62-A106**, **p. 150-172**.

Elucidação estrutural do composto carbonato de (2,2,2-tricloroetil)(3,4-dicloro-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il (9)

O espectro no Infravermelho do butenolídeo **9** (**Figura 5, p. 45**), apresentou duas bandas de estiramento em 2984 cm^{-1} e em 2980 cm^{-1} referente a ligação C-H de carbonos com hibridização sp^3. As bandas em 1730 cm^{-1} e 1731 cm^{-1} referem-se aos estiramentos das ligações C=O das carbonilas, uma carbonila α,β-insaturada e outra carbonila da ligação O-(C=O)-O. Outra banda de estiramento observada foi em 1588 cm^{-1} referente à parte olefínica da molécula, ou seja, referente ao estiramento de ligações C-H de carbonos com hibridização sp^2. Em 1100

cm^{-1} apresentou a banda de estiramento da ligação C-O, a intensidade dessa banda é devido ao número de ligações C-O presentes na estrutura química da molécula analisada (**9**). A banda de estiramento em 590 cm^{-1} refere-se a ligação C-Cl[43,44].

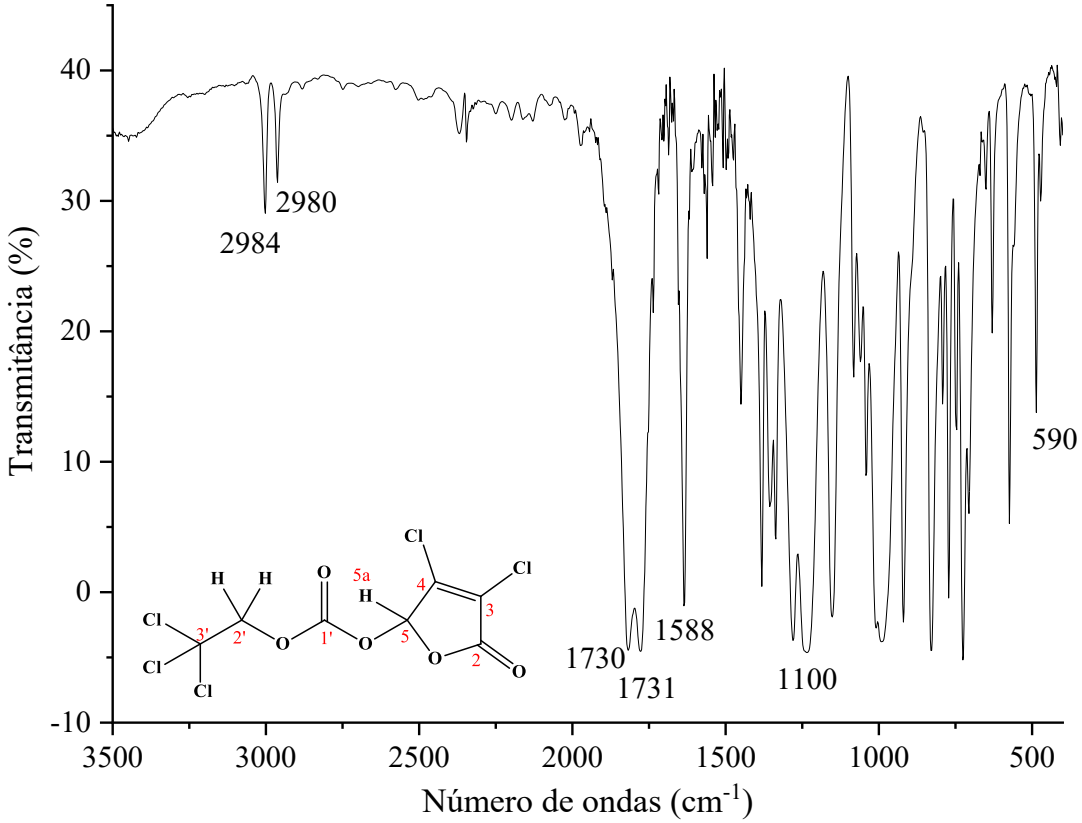


Figura 5. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **9**.

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 6, p. 46**) observa-se os sinais mais desblindados, em δ 161,83 ppm e em δ 151,86 ppm, atribuídos aos carbonos C1' e C2, respectivamente, que se referem as carbonilas presentes na estrutura do butenolídeo **9**. Os sinais em δ 145,71 ppm e em δ 125,37 ppm foram atribuídos aos respectivos carbonos C4 e C3 com hibridização sp^2. O sinal em δ 94,49 ppm foi atribuído ao carbono C5. Os sinais em δ 93,40 e δ 77,61 ppm são atribuídos aos carbonos com hibridização sp^3, C3' e C2', respectivamente. Todos os sinais observados encontram-se desblindados por influência de muitos átomos eletronegativos presentes na estrutura química do composto **9**[44].

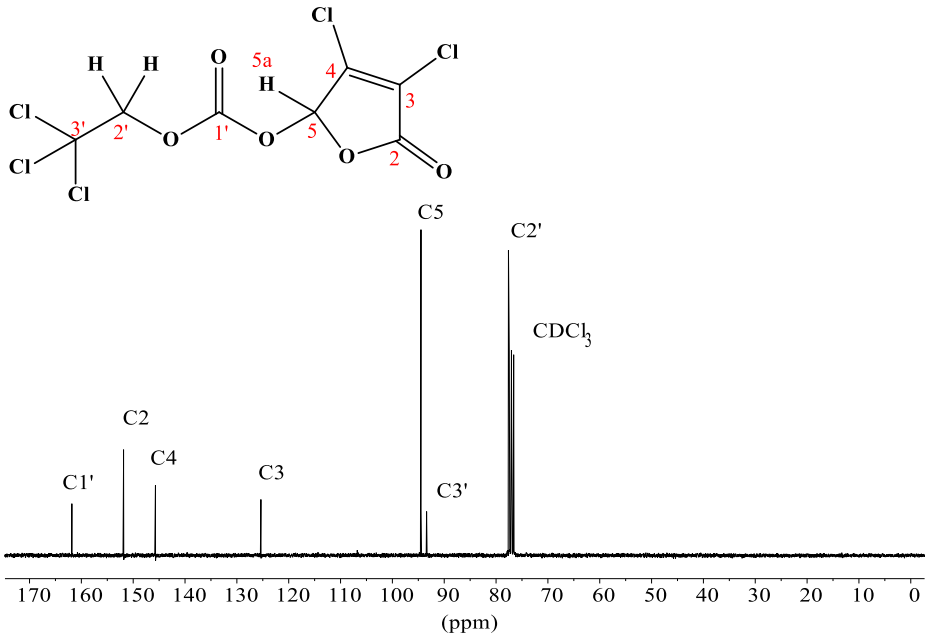


Figura 6. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **9**.

Ao analisar o espectro de RMN de ^{1}H do composto **9** (**Figura 7, p. 46**) observa-se dois sinais como simpletos. Um simpleto em δ= 6,80 ppm atribuído ao hidrogênio H5a e outro simpleto em δ= 4,87 ppm, integrados para dois hidrogênios, atribuído aos hidrogênios H2'. Os átomos eletronegativos adjacentes aos hidrogênios analisados influenciaram no aumento do deslocamento químico desses sinais. As correlações ^{1}H-^{13}C das ligações presentes na estrutura química do composto **9** são confirmadas pelo espectro de HSQC (**Figura 8, p. 47**)[44].

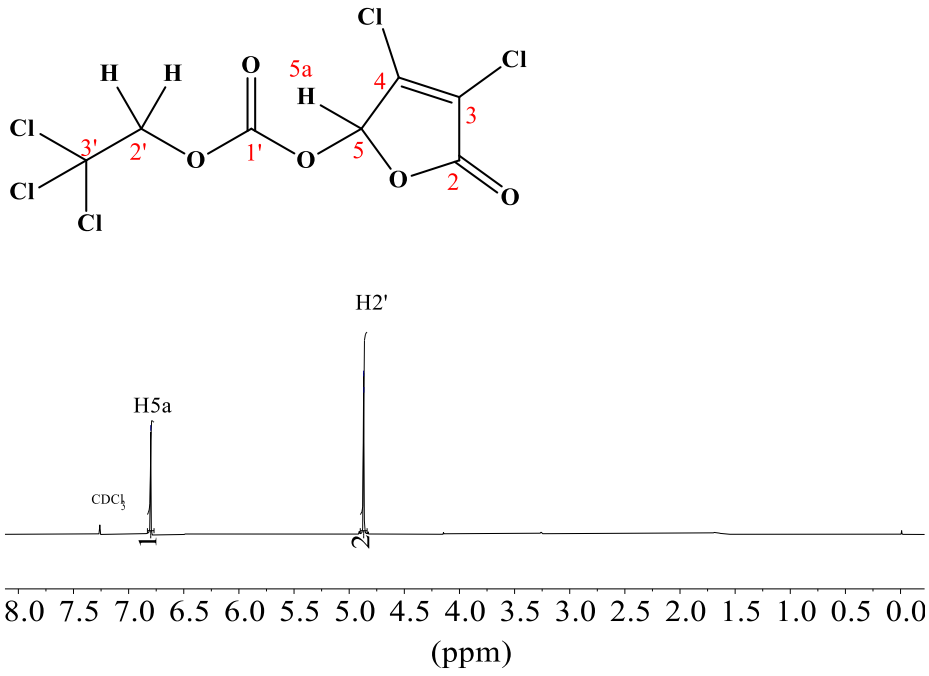


Figura 7. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27) do composto **9**.

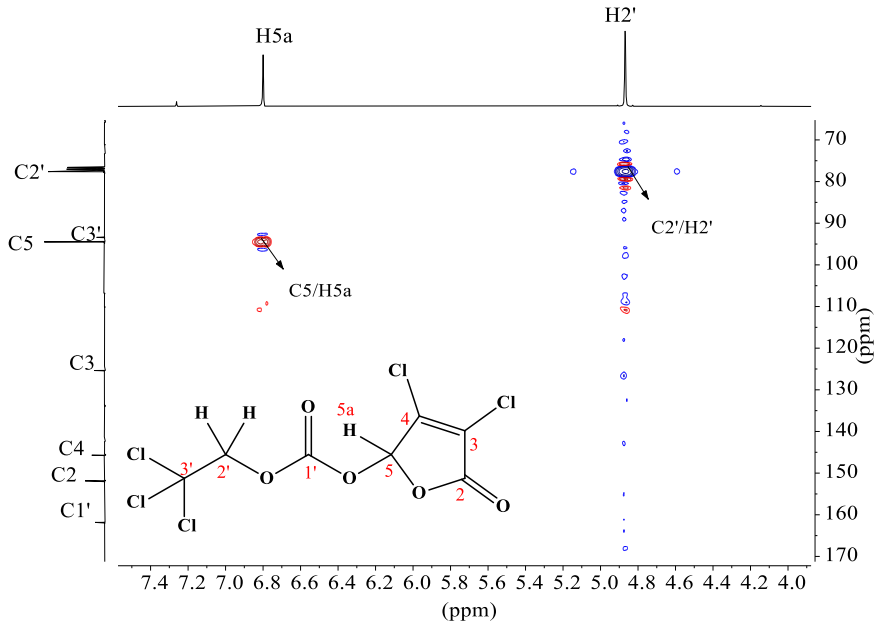


Figura 8. Mapa de contorno HSQC do composto **9**.

O composto clorado **9** é bastante instável o que dificulta a observação do pico do íon molecular, $M^{+\cdot}$, pois a estrutura química sofre fragmentações assim que é bombardeada por elétrons. Por esse motivo, o pico $M^{+\cdot}$ aparece de forma muito sutil com *m/z*= 344 (**Figura 9**, **p. 47**). Da mesma forma, os picos M^{+2} com *m/z*= 346 e M^{+4} com *m/z*= 348. O pico base é observado em *m/z*= 151, justificado pela perda de um radical estável. As deslocalizações eletrônicas estabilizam esse radical, justificando a intensidade relativa de 100% desse pico. As principais fragmentações observadas no espectro de massas são propostas na **Figura 10**, **p. 48**[44].

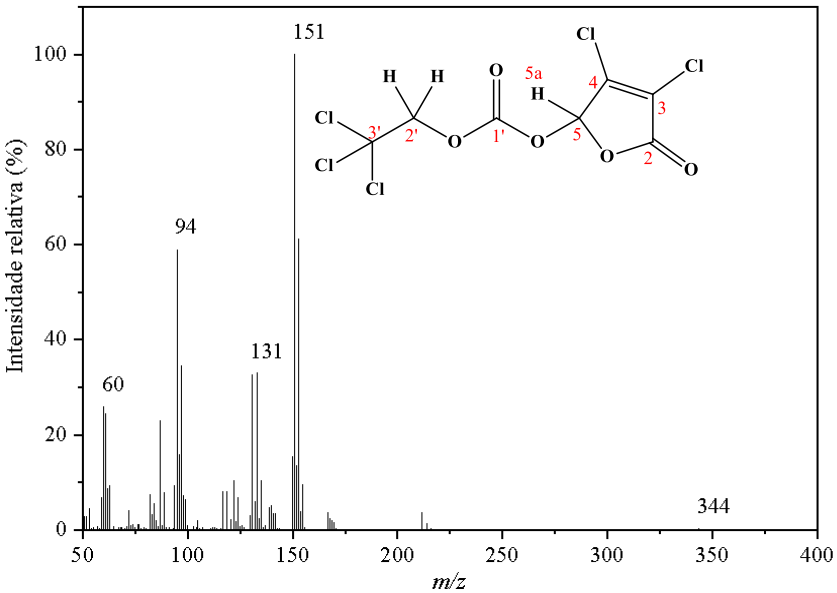


Figura 9. Espectro de massas do composto **9**.

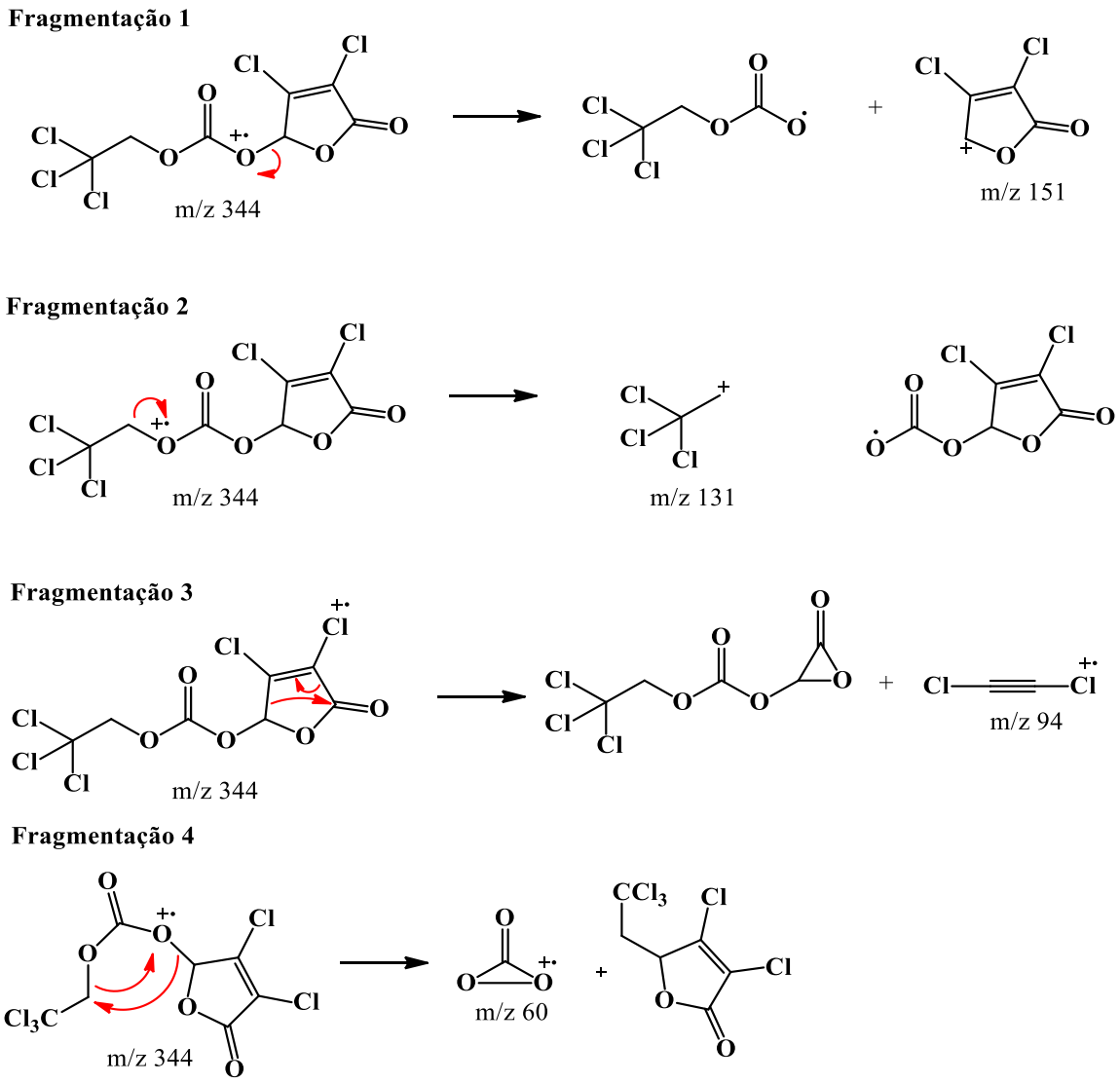


Figura 10. Proposta mecanística de fragmentações para o composto **9**.

CONCLUSÃO

Os derivados dos ácidos mucohálicos sintetizados **(1-10)** foram obtidos através de reações de desidratação catalisadas por ácidos para obtenção dos compostos **(1-6** e **10)**. Foram utilizados o ácido sulfúrico, para obtenção dos butenolídeos **(1-6)**, e o ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfônico, para a obtenção do butenolídeo **10**, seguida de adição nucleofílica do álcool correspondente e ciclização da molécula para a formação do butenolídeo desejado. Os butenolídeos **1-6** e o butenolídeo **10** foram obtidos com rendimentos que variaram de 60% a 75%. Outra metodologia utilizada nesse trabalho foi a esterificação de Steglich com o objetivo de esterificar os ácidos mucoclórico e mucobrômico para obter os compostos **7-9**. Utilizou-se a 4-(dimetilamino)-piridina (DMAP) como catalisador básico e diclorometano como solvente da reação. Os butenolídeos **7-9** alcançaram rendimentos satisfatórios que variaram de 60% a 96%.

CAPÍTULO 2

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE TETRONAMIDAS DERIVADAS DO (1*R*,2*S*,5*R*)-2-ISOPROPIL-5-METILCICLOHEXANOL

INTRODUÇÃO

O controle de plantas daninhas constitui uma prática fundamental na agricultura moderna, uma vez que essas espécies afetam negativamente o crescimento e o desenvolvimento das culturas ao competirem por recursos essenciais, tais como luz, água, nutrientes e espaço físico, comprometendo, assim, a produtividade agrícola[45]. Entretanto, o uso extensivo e frequentemente indiscriminado de herbicidas ao longo das últimas décadas tem suscitado significativas preocupações de ordem ambiental e toxicológica, especialmente no que se refere à contaminação do solo e da água, à evolução de resistência em espécies invasoras e aos efeitos adversos sobre organismos não-alvo, incluindo insetos benéficos, microrganismos do solo e seres humanos[46]. Nesse contexto, torna-se cada vez mais urgente o desenvolvimento de agroquímicos mais seletivos e eficazes, capazes de atuar especificamente em vias moleculares das plantas daninhas, minimizando os impactos sobre os demais componentes do ecossistema agrícola. A busca por novas moléculas com mecanismos de ação inovadores, associada à aplicação de abordagens de síntese racional e bioensaios direcionados, representa uma estratégia promissora para a promoção de práticas agrícolas mais sustentáveis e seguras[47].

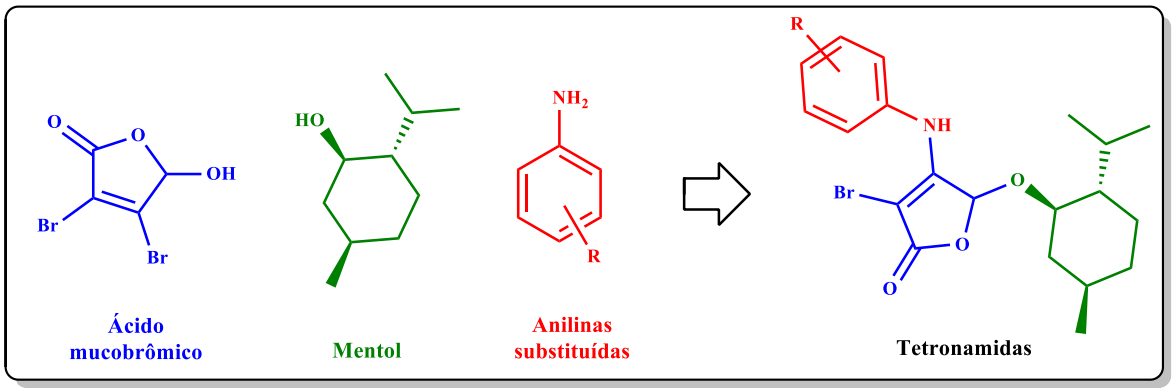
Nosso grupo de pesquisa tem se dedicado à identificação de alternativas viáveis aos pesticidas tradicionais por meio do planejamento estrutural e do desenho racional de novas substâncias bioativas[48–58]. Nessa abordagem, priorizamos rotas sintéticas com menor impacto ambiental e utilizamos ferramentas computacionais avançadas para prever os modos de ação dos compostos sintetizados, bem como para caracterizá-los com maior precisão[59–73].

Os cálculos teóricos baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) consolidaram-se como uma ferramenta poderosa para a elucidação estrutural de compostos orgânicos, sendo especialmente úteis na previsão de deslocamentos químicos em RMN de ^{13}C e de ^{1}H. Para avaliar a confiabilidade dessas previsões, empregam-se diversas técnicas estatísticas e probabilísticas, incluindo MAE, CMAE, R^2, RMSD, CP3, DP4 e DP4+. O DP4+ representa uma versão aprimorada do DP4, com maior precisão e facilidade de uso, estando disponível em planilha (.xlsx) para entrada direta de dados experimentais e teóricos. Dessa forma, a integração de previsões DFT com essas análises constitui uma estratégia eficiente para a validação estrutural de compostos orgânicos, especialmente quando a evidência experimental isolada é insuficiente para a determinação inequívoca da estrutura[74–77].

Uma das estratégias fundamentais no processo de pesquisa e desenvolvimento de novos agroquímicos é a seleção de moléculas polifuncionalizadas, capazes de reagir de forma eficiente entre si e atuar como eletrófilos e/ou nucleófilos, permitindo a construção de novas estruturas com potencial biológico.

As tetronamidas constituem uma classe de compostos heterocíclicos conhecidos como butenolídeos β-amino substituídos, caracterizados por um anel de cinco membros com um sistema conjugado. Essa configuração forma um sistema altamente conjugado, conferindo significativa reatividade e versatilidade química às moléculas. Além disso, devido à presença do grupo tetronila, esses compostos apresentam propriedades físico-químicas distintas, tornando-os alvos estratégicos para a síntese de novas substâncias bioativas. Muitas tetronamidas sintéticas são projetadas por meio de modificações estruturais de produtos naturais, com o objetivo de aumentar sua estabilidade, seletividade e eficácia para aplicações farmacêuticas e agroquímicas[78–82] (**Esquema 7, p. 50**).

Estes exemplos demonstram a versatilidade e a importância estratégica das tetronamidas, destacando seu papel fundamental no desenvolvimento de novos agentes bioativos para aplicações na medicina, na indústria farmacêutica e na agricultura. Neste trabalho, descrevemos a síntese de novas tetronamidas derivadas do ácido mucohálico, do mentol e de diversas anilinas meta- e para-substituídas, seguindo o desenho simplificado ilustrado no **Esquema 7**. As estruturas dos compostos sintetizados foram elucidadas por meio de técnicas espectrométricas, apoiadas por cálculos teóricos DFT e pelos métodos estatísticos DP4 e DP4+.



Esquema 7. Planejamneto da síntese de novas tetronamidas.

O isolamento do produto natural basidalina (**Figura 11 (1a), p. 49**) reacendeu o interesse científico pelas tetronamidas. Sua estrutura química simples, 4-amino-3-metilfuran-2(5H)-ona, foi mencionada pela primeira vez na literatura de patentes farmacêuticas em 1984, como uma subestrutura presente em compostos com atividade cardiotônica e hipoglicemiante[83,84].

Em 2014, a Bayer CropScience® lançou o flupiradifurona (**Figura 11 (2a)**, **p. 51**), um inseticida sistêmico eficaz contra diversas pragas agrícolas, como pulgões, moscas-brancas e cigarrinhas[85,86]. Mais recentemente, em 2025, um estudo publicado na literatura científica descreveu a síntese de novas tetronamidas com atividade algicida, voltadas ao controle da proliferação de cianobactérias. Seis dessas moléculas demonstraram resultados promissores, reforçando o potencial das tetronamidas como candidatas ao desenvolvimento de novos agentes algicidas. Duas dessas estruturas estão ilustradas na **Figura 11 ((3a) e (4a)**, **p. 51**)[87]. Esses exemplos demonstram a versatilidade e a importância estratégica das tetronamidas, reforçando seu papel fundamental no desenvolvimento de novos agentes bioativos para aplicação na medicina, na indústria farmacêutica e na agricultura.

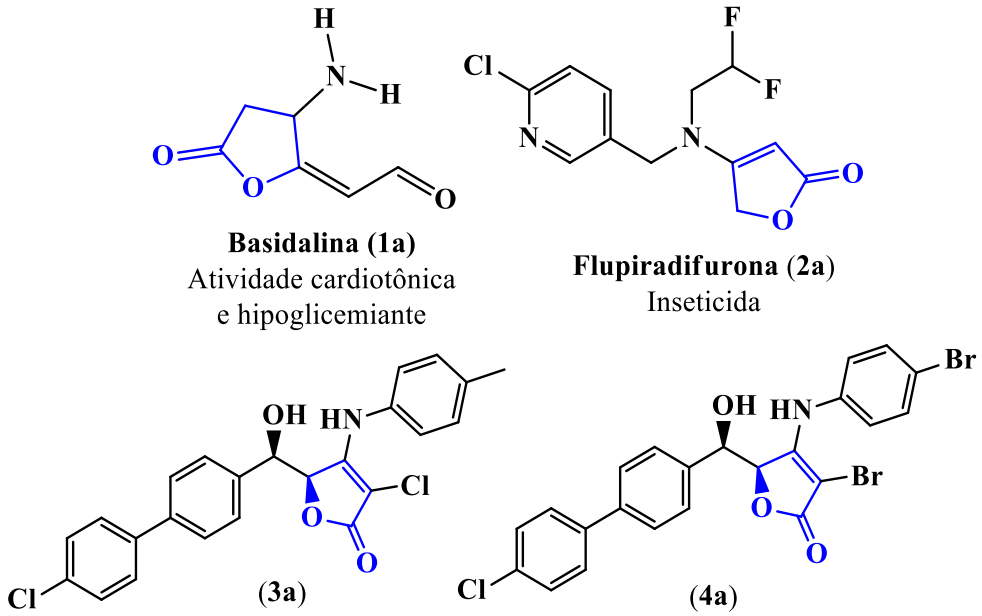


Figura 11. Exemplos de tetronamidas e suas bioatividades.

O objetivo deste capítulo é apresentar a síntese de novas tetronamidas derivadas de um butenolídeo, classe de compostos abordada no **Capítulo 1**. O butenolídeo, utilizado como intermediário chave, foi obtido a partir do ácido mucobrômico e (-)-mentol, proporcionando uma plataforma molecular versátil para a construção dessas tetronamidas. Essa abordagem sintética permite um rigoroso controle estereoquímico e a introdução seletiva de grupos funcionais na estrutura final dos compostos, possibilitando a exploração de suas características estruturais e de suas potenciais aplicações.

MATERIAIS E MÉTODOS

Técnicas experimentais e caracterização das tetronamidas sintetizadas

Cromatografia em camada delgada (CCD)

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas em placas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio (WHATMAN AL/SIL G/UV254), com espessura de 250 μm. As substâncias foram eluídas na fase estacionária utilizando uma solução específica de hexano e acetato de etila. Posteriormente, as placas foram analisadas em uma câmara de luz ultravioleta (λ= 254 nm) e reveladas com uma solução alcoólica de vanilina, composta por 15 g de vanilina, 250 mL de etanol e 2,5 mL de H_2SO_4 concentrado.

Temperatura de fusão (TF)

As temperaturas de fusão dos compostos foram determinadas em aparelho MQAPF-302 no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos, LASA, no Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, e não foram corrigidos. A temperatura de fusão do composto **11** foi comparada ao valor disponível na literatura.

Espectroscopia no infravermelho (IV)

Os espectros no infravermelho foram obtidos utilizando um espectrofotômetro *Agilent Cary* modelo 600 FTIR, equipado com o acessório *Gladi – ATR (Agilent, Santa Clara, CA, EUA)*. As análises foram realizadas por meio da técnica de Reflectância Total Atenuada (ATR, sigla em inglês para *Attenuated Total Reflectance*), no Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais.

Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de RMN foram obtidos nos espectrômetros Varian Mercury 300 MHz e Bruker Avance Core 400 MHz, utilizando $CDCl_3$ como solvente. Os deslocamentos químicos de RMN de ^1H foram relatados usando o sinal residual de $CHCl_3$ (δ = 7,27 ppm) como referência. Os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C foram registrados utilizando $CDCl_3$ (δ = 77,0 ppm) e DMSO-d_6 (δ = 40,0 ppm) como referência. As constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hertz (Hz). O sinal do TMS (tetrametilsilano) foi utilizado como ponto de referência, definido em 0 ppm.

Espectrometria de massas (MS)

Os espectros de massas foram obtidos em *Shimadzu* (Kyoto, Japão) GC-MS-QP5050A após ionização por impacto eletrônico de 70 eV. Foram realizados no Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa.

Tratamento dos solventes e reagentes

Os solventes diclorometano PA ACS (Fmaia®), tolueno PA ACS (Dinâmica®), acetato

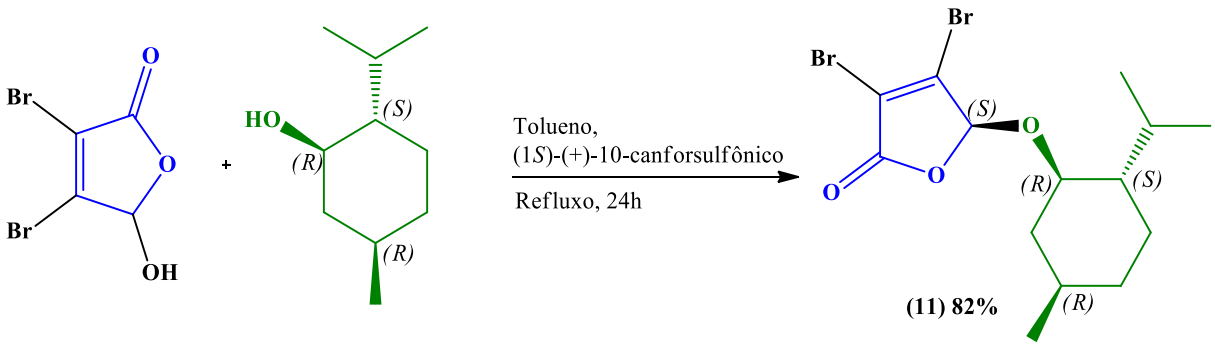
de etila P.A. (Êxodo® Científica) e hexano P.A. (Êxodo® Científica) foram armazenados em frascos de vidro âmbar contendo peneira molecular 4Å, vedados com parafilme. O álcool (1*R*, 2*S*, 5*S*)-2-isopropil-5-metilciclohexanol, conhecido como (-)-mentol, utilizado nas reações, foi adquirido da Êxodo® Científica, com pureza de 98,5%.

As aminas empregadas foram armazenadas em frascos de vidro âmbar selados sob atmosfera de nitrogênio. As peneiras moleculares 4Å (Sigma Aldrich®) foram ativadas previamente em mufla a 300 °C por 3 horas, na proporção de 5% p/v, e mantidas em dessecador a vácuo até o momento do uso[34,35].

Procedimentos sintéticos

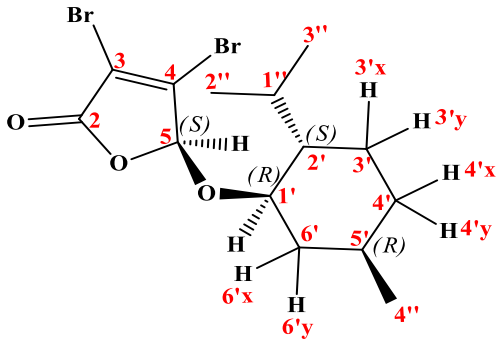
Metodologia utilizada para a síntese do (*R*)-3,4-dibromo-5-(((*1R,2S,5R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(5H)-ona (11)

Em um balão de fundo redondo de 150 mL, o ácido mucobrômico (2 mmol; 0,500 g; 1 eq.), o (-)-mentol (2 mmol; 0,312 g; 1 eq.) e o ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfônico (2 mmol; 0,450 g; 1 eq.) foram dissolvidos em tolueno (20 mL). Um aparato de Dean–Stark acoplado a um condensador de refluxo foi conectado, e a mistura foi aquecida em refluxo (110 °C) por 24 h. O progresso da reação foi monitorado e confirmado por CCD. Após o término da reação, o tolueno foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila com leve aquecimento, e o catalisador ácido foi removido por três extrações sucessivas com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$. A fase orgânica foi seca com auxílio de Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (NEON, 230-400 Mesh; 25 g; dimensões da coluna: 30 cm x 2,06 cm). Utilizou-se hexano/acetato de etila 5:1 (v/v) como eluente (200 mL, 2 cm de alíquota coletada) (**Esquema 8**, **p. 53**).



Esquema 8. Síntese do composto de partida **11**.

Dados referentes ao (*R*)-3,4-dibromo-5-(((*1R,2S,5R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(5*H*)-ona (11)



Fórmula molecular: $C_{14}H_{20}Br_2O_3$ (MM= 396,11 g.mol^{-1}).

Característica: Sólido branco.

Temperatura de fusão: 141,2-142,1 °C. (Literatura[88] 141-142°C).

Rendimento: 82%.

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

IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 2922, 2871, 1749, 1622, 1458, 1310, 1139, 957, 638.

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm); δ (atribuição): 164,25 (C2), 143,44 (C4), 118,48 (C3), 104,47 (C5), 84,46 (C1'), 48,03 (C2'), 42,15 (C6'), 33,96 (C4'), 31,62 (C5'), 25,26 (C1''), 22,89 (C3'), 22,07 (C4''), 20,86 (C2''), 15,86 (C3'').

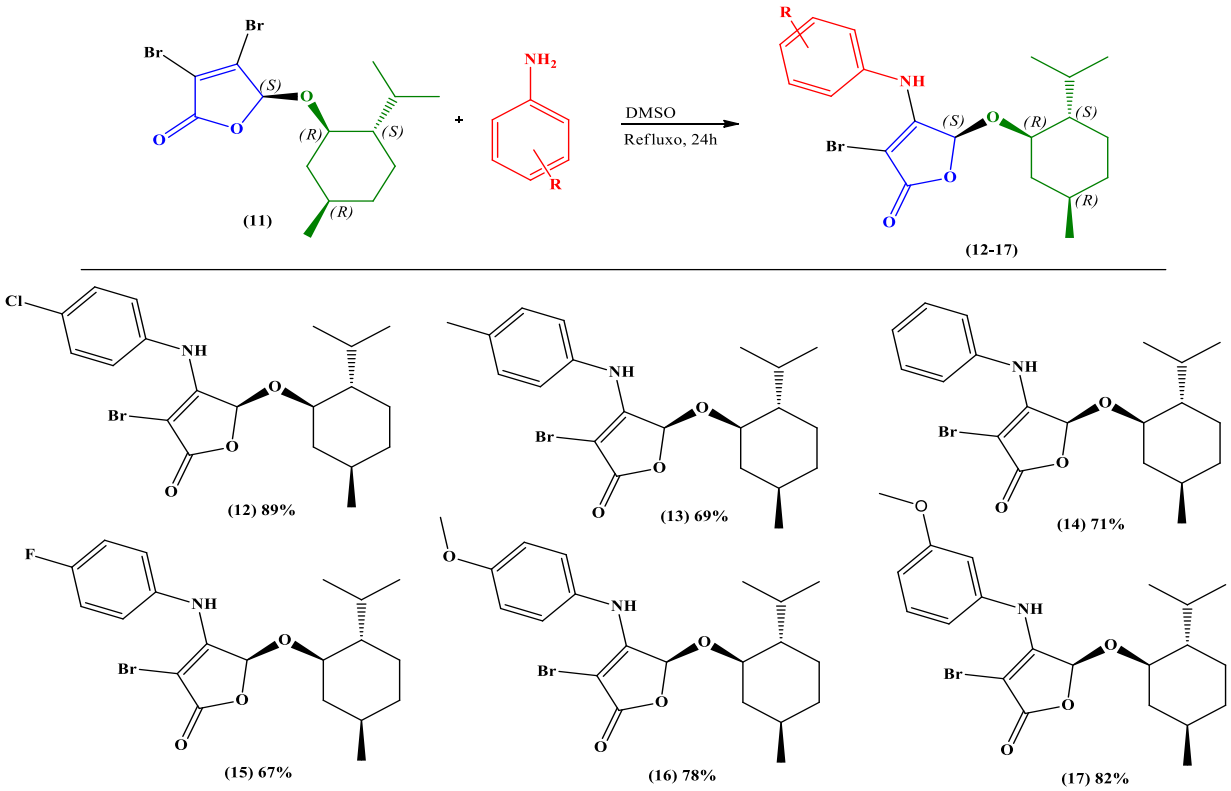
RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição)**:** 5,81 (1H, s, H5), 3,58 (1H, td, J_1= 10,7 Hz, J_2= 4,4 Hz, H1'), 2,32 (1H, qt, J_1= 7,1 Hz, J_2= 3,6 Hz, H1''), 2,30-2,17 (1H, m, H6'x), 1,68 (2H, dp, J_1= 14,2 Hz, J_2= 3,2 Hz, H3'x, H4'x), 1,38 (2H, dddt, , J_1= 16.3 Hz, J_2= 13.5 Hz, J_3= 10.3 Hz, J_4= 3.2 Hz, H5'x, H2'), 1,11 (1H, quint., J= 12,1 Hz, H6'y), 1,01 (1H, dd, J_1= 12,9 Hz, J_2= 3,4 Hz, H3'y), 0,94 (3H, d, J= 2,2 Hz, H4''), 0,92 (3H, d, J= 2,6 Hz, H2''), 0,85 (1H, s, H4'y), 0,82 (3H, d, J= 6,9 Hz, H3'').

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 400 ([M^{+4}] 0,01), 398 ([M^{+2}] 0,02), 396 ([M$^{+\cdot}$] 0,02), 241 (16), 138 (48), 123 (23), 95 (58), 81 (100), 69 (46), 55 (58), 41 (57).

Metodologia utilizada para a síntese de novas tetronamidas (12-17)

Em um balão de fundo redondo de 150 mL, o composto **11** (3 mmol; 1 eq.) foi dissolvido em DMSO (20 mL), sob agitação. Em seguida, a amina correspondente (4,5 mmol; 1,5 eq.) foi adicionada, e a mistura reacional foi mantida sob agitação em temperatura ambiente por 24 horas. Ao término, foram adicionados 10 mL de solução de HCl 1M, e a mistura foi extraída três vezes com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob pressão reduzida em evaporador rotatório. O produto bruto foi

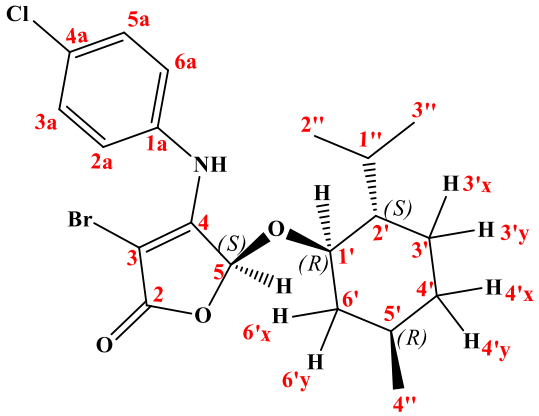
purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (NEON, 230-400 Mesh; 25 g; dimensões da coluna: 30 cm x 2,06 cm), utilizando hexano/acetato de etila 5:1 (v/v) como eluente (200 mL, 2 cm de alíquota coletada) (**Esquema 9**, **p. 55**).



Esquema 9. Síntese de novas tetronamidas (**12-17**).

Dados referentes as novas tetronamidas (12-17)

(*S*)-3-bromo-4-((4-clorofenil)amino)-5-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(5*H*)-ona (12)



Fórmula molecular: $C_{20}H_{25}BrClNO_3$ (MM= 442,77 g.mol^{-1}).

Composto inédito (patenteado: **BR 10 2025 009961 6**, depositado em: 19/05/2025; **Anexo C**).

Característica: Sólido branco.

Temperatura de fusão: 163,2-164,6 °C.

Rendimento: 89%.

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

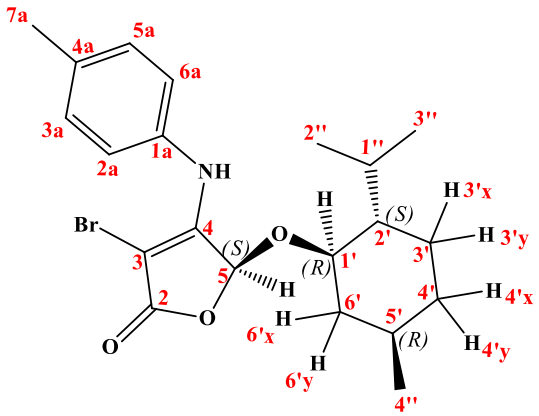
IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 3177, 2957, 2871, 1719, 1634, 1339, 1211, 1135, 926, 501.

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm); δ (atribuição)**:** 167, 13 (C2), 157,11 (C4), 135,66 (C1a), 132,10 (C4a), 129,69 (C3a e C5a), 124,93 (C2a e C6a), 98,80 (C5), 82,15 (C1'), 81,54 (C3), 48,04 (C2'), 42,59 (C6'), 33,89 (C4'), 31,63 (C5'), 24,98 (C1''), 22,80 (C3'), 22,12 (C4''), 21,12 (C2''), 15,83 (C3'').

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 7,42-7,33 (2H, m, H3a e H5a), 7,18-7,08 (2H, m, H2a e H6a), 6,06 (1H, s, H5), 3,43 (1H, td, J_1= 10,6 Hz, J_2= 4,5 Hz, H1'), 2,27-2,17 (1H, m, H6'x), 1,60 (2H, dddd, J_1= 19,8 Hz, J_2= 12,3 Hz, J_3= 5,9 Hz, J_4= 2,8 Hz, H4'x e H3'x), 1,36 (2H, dtd, J_1= 13,5 Hz, J_2= 6,8 Hz, J_3= 3,1 Hz, H5' e H1''), 1,17 (1H, dddd, J_1= 12,3 Hz, J_2= 10,3 Hz, J_3= 3,4 Hz, J_4= 2,4 Hz, H2'), 1,05 (1H, td, J_1= 12,4 Hz, J_2= 10,9 Hz, H6'y), 0,91 (3H, d, J= 6,5 Hz, H4''), 0,90-0,77 (2H, m, H3'y e H4'y), 0,75 (3H, d, J= 7,0 Hz, H2''), 0,50 (3H, d, J= 6,9 Hz, H3'').

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 443 ([$M^{+\cdot}$] 0,05), 225 (30), 207 (100), 178 (74), 83 (45), 69 (41), 55 (82), 43 (53), 41 (72).

(*S*)-3-bromo-5-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)-4-(p-tolilamino)furan-2(5*H*)-ona (13)



Fórmula molecular: $C_{21}H_{28}BrNO_3$ (MM= 422,36 g.mol^{-1}).

Composto inédito (patenteado: **BR 10 2025 009961 6**, depositado em: 19/05/2025; **Anexo C**).

Característica: Sólido branco.

Temperatura de fusão: 153,9-154,5 °C.

Rendimento: 69%.

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

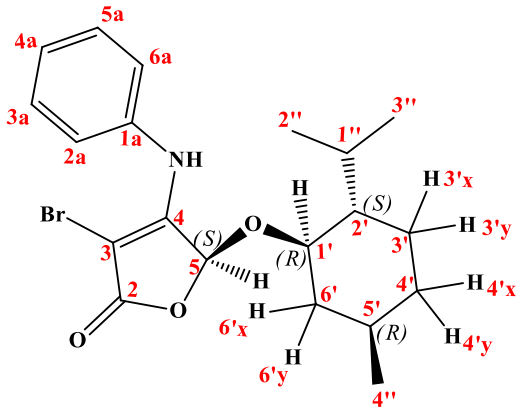
IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 3166, 2951, 2869, 1729, 1636, 1203, 1133, 1039, 949, 505.

RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm); δ (atribuição): 167,43 (C2), 157,89 (C4), 136,54 (C1a), 134,48 (C4a), 130,14 (C3a e C5a), 123,79 (C2a e C6a), 98,77 (C5), 81,92 (C1'), 80,11 (C3), 48,02 (C2'), 42,62 (C6'), 33,93 (C4'), 31,63 (C5'), 24,75 (C1''), 22,79 (C3'), 22,13 (C4''), 21,19 (C2''), 21,02 (C7a), 15,82 (C3'').

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição)**:** 7,19 (2H, d, J= 8,1 Hz ,H3a e H5a), 7,07 (2H, d, J= 8,1 Hz, H2a e H6a), 6,07 (1H, s, H5), 3,40 (1H, td, J_1= 10,6 Hz, J_2= 4,5 Hz, H1'), 2,37 (3H, s, H7a), 2,26-2,18 (1H, m, H6'x), 1,64-1,51 (2H, m, H4'x e H3'x), 1,33 (2H, dqd, J_1= 13,9 Hz, J_2= 7,7 Hz, J_3= 6,9 Hz, J_4= 2,8 Hz, H5'e H1''), 1,18-1,10 (1H, m, H2'), 1,09-0,97 (1H, m, H6'y), 0,90 (3H, d, J= 6,5 Hz, H4''), 0,78 (2H, ddd, J_1= 24,2 Hz, J_2= 12,2 Hz, J_3= 2,5 Hz, H4'y e H3'y), 0,69 (3H, d, J= 7,0 Hz, H2''), 0,43 (3H, d, J= 6,9 Hz, H3'').

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 424 ([M^{+2}] 2,75), 422 ([$M^{+\cdot}$] 2,75), 285 (30), 267 (32), 237 (33), 186 (54), 158 (26), 130 (23), 95 (29), 83 (53), 69 (48), 55 (100), 43 (63), 41 (82).

(*S*)-3-bromo-5-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)-4-(fenilamino)furan-2(5*H*)-ona (14)



Fórmula molecular: $C_{20}H_{26}BrNO_3$ (MM= 408,33 g.mol^{-1}).

Composto inédito (patenteado: **BR 10 2025 009961 6**, depositado em: 19/05/2025; **Anexo C**).

Característica: Sólido branco.

Temperatura de fusão: 145,0-145,9 °C.

Rendimento: 71%.

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

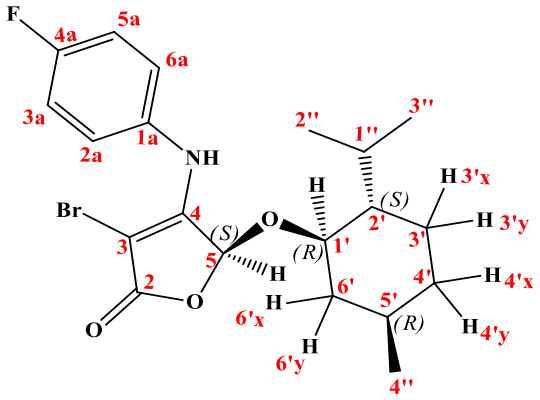
IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 3181, 2922, 2862, 1727, 1625, 1209, 1125, 1041, 934, 492.

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ=77,0 ppm); δ (atribuição)**:** 167,34 (C2), 157,48 (C4), 137,11 (C1a), 129,61 (C3a e C5a), 126,43 (C4a), 123,45 (C2a e C6a), 98,83 (C5), 81,02 (C1'), 80,99 (C3), 48,06 (C2'), 42,55 (C6'), 33,93 (C4'), 31,63 (C1''), 24,86 (C5'), 22,81 (C3'), 22,13 (C4''), 21,20 (C2''), 15,83 (C3'').

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição)**:** 7,45-7,36 (2H, m ,H3a e H5a), 7,32-2,23 (1H, m, H4a), 7,21-7,13 (1H, m, H2a e H6a), 6,12 (1H, s, H5), 3,41 (1H, td, J_1= 10,6 Hz, J_2= 4,5 Hz, H1'), 2,23 (1H, dddd, J_1= 12,6 Hz, J_2= 4,9 Hz, J_3= 3,3 Hz, J_4= 1,9 Hz, H6'x), 1,65-1,52 (2H, m, H3'x e H4'x), 1,37 (2H, ddtd, J_1= 19,2 Hz, J_2= 13,0 Hz, J_3= 6,8 Hz, J_4= 2,9 Hz, H5' e H1''), 1,22-1,12 (1H, m, H2'), 1,06 (1H, td, J_1= 12,4 Hz, J_2= 10,9 Hz, H6'y), 0,91 (3H, d, J= 6,5 Hz, H4''), 0,88-0,75 (2H, m, H4'y e H3'y), 0,71 (3H, d, J= 7,0 Hz, H2''), 0,43 (3H, d, J= 6,9 Hz, H3'').

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 410 ([M^{+2}] 0,1), 408 ([$M^{+\cdot}$] 0,1), 207 (25), 172 (53), 191 (37), 173 (100), 144 (96), 95 (20), 83 (34), 69 (31), 41 (59).

(*S*)-3-bromo-4-((4-fluorofenil)amino)-5-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(5*H*)-ona (15)



Fórmula molecular: $C_{20}H_{25}BrFNO_3$ (MM = 426,32 g.mol^{-1}).

Composto inédito (patenteado: **BR 10 2025 009961 6**, depositado em: 19/05/2025; **Anexo C**).

Característica: Sólido branco.

Temperatura de fusão: 149,6-150,6 °C.

Rendimento: 67%.

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

IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 3177, 2951, 2869, 1729, 1636, 1203, 1133, 1049, 936, 505.

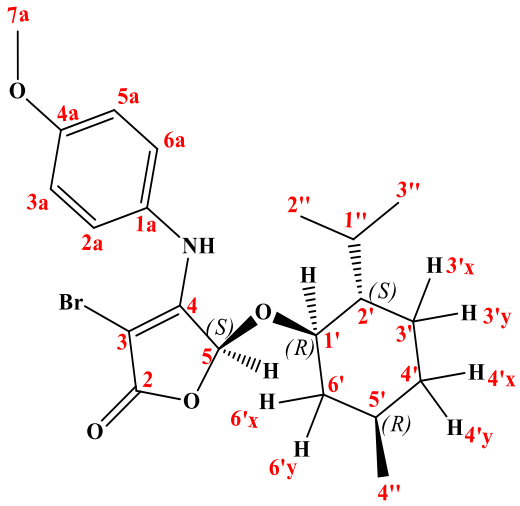
RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm); δ (atribuição)**:** 167,30 (C2), 162,39 (C4a), 157,57 (C4), 132,95 (C1a), 126,31 (C6a), 126,22 (C2a), 116,48 (C5a), 116,25 (C3a), 98,75 (C5), 82,01 (C1'), 80,37 (C3), 48,05 (C2'), 42,59 (C6'), 33,90 (C4'), 31,64 (C5'), 24,97 (C1''), 22,80 (C3'), 22,11 (C4''), 21,15 (C2''), 15,85 (C3'').

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição)**:** 7,22-7,16 (2H, m, H2a e H6a), 7,10 (2H, m, H3a e H5a), 6,01 (1H, s, H5), 3,43 (1H, td, J_1= 10,6 Hz, J_2= 4,5 Hz, H1'), 2,26-2,16 (1H, m, H6'x), 1,68-1,54 (3H, m,

H4'x e H3'x), 1,37 (2H, dtd, J_1= 14,5 Hz, J_2= 7,6 Hz, J_3= 7,2 Hz, J_4= 2,8 Hz, H5' e H1''), 1,18 (1H, tdd, J_1= 12,6 Hz, J_2= 5,7 Hz, J_3= 2,7 Hz, H2'), 1,05 (1H, td, J_1= 12,4 Hz, J_2= 10,8 Hz, H6'y), 0,91 (3H, d, J= 6,6 Hz, H4''), 0,89-0,77 (2H, m, H4'y e H3'y), 0,75 (3H, d, J= 7,0 Hz, H2''), 0,52 (3H, d, J= 7,0 Hz, H3'').

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 428 ([M^{+2}] 1,16), 426 ([$M^{+\cdot}$] 1,16), 287 (30), 243 (21), 207 (21), 190 (34), 162 (22), 95 (39), 83 (84), 69 (54), 57 (46), 55 (100), 43 (61), 41 (79).

(*S*)-3-bromo-5-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)-4-((4-metoxifenil)amino)furan-2(5*H*)-ona (16)



Fórmula molecular: $C_{21}H_{28}BrNO_4$ (MM = 438,36 g.mol^{-1}).

Composto inédito (patenteado: **BR 10 2025 009961 6**, depositado em: 19/05/2025; **Anexo C**).

Característica: Sólido branco.

Temperatura de fusão: 142,9-143,9 °C.

Rendimento: 78%.

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

IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 3166, 2951, 2869, 1729, 1636, 1516, 1234, 1121, 1039, 926, 546.

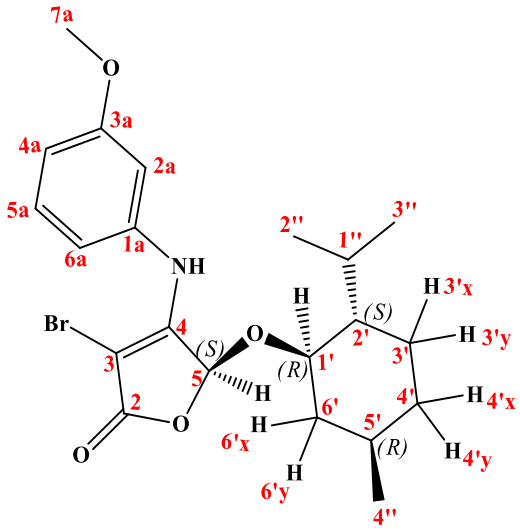
RMN de ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm); δ (atribuição)**:** 167,46 (C2), 158,47 (C4), 158,23 (C4a), 129,66 (C1a), 126,20 (C2a e C6a), 114,57 (C3a e C5a), 98,67 (C5), 81,77 (C1'), 79,16 (C3), 55,47 (C7a), 48,03 (C2'), 42,63 (C6'), 33,91 (C4'), 31,63 (C5'), 24,75 (C1''), 22,76 (C3'), 22,08 (C4''), 21,20 (C2''), 15,88 (C3'').

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm); δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição)**:** 7,15-7,09 (2H, m, H2a e H6a), 6,91-6,86 (2H, m, H3a e H5a), 5,97 (1H, s, H5), 3,81 (3H, s, H7a), 3,39 (1H, td, J_1= 10,6 Hz, J_2= 4,5 Hz, H1'), 2,25-2,12 (1H, m, H6'x), 1,57 (2H, ddt, J_1= 12,5 Hz, J_2= 9,0 Hz, J_3= 2,6 Hz, H4'x e H3'x), 1,36-1,24 (2H, m, H5' e H1''), 1,19-1,08 (1H, m, H2'), 1,08-0,95 (05 (1H, m, H6'y), 0,88 (3H, d, J= 6,5 Hz,

H4''), 0,84-0,73 (2H, m, H4'y e H3'y), 0,69 (3H, d, *J*= 7,0 Hz, H2''), 0,47 (3H, d, *J*= 6,9 Hz, H3'').

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 440 ([M^{+2}] 0,03), 438 ([$M^{+\cdot}$] 0,03), 203 (100), 174 (78), 55 (31), 41 (29).

(*S*)-3-bromo-5-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)-4-((3-metoxifenil)amino)furan-2(5*H*)-ona (17)



Fórmula molecular: $C_{21}H_{28}BrNO_4$ (MM = 438,36 g.mol^{-1}).

Composto inédito (patenteado: **BR 10 2025 009961 6**, depositado em: 19/05/2025; **Anexo C**).

Característica: Sólido branco.

Temperatura de fusão: 148,8-149,8 °C.

Rendimento: 82%.

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

IV (KBr, $\bar{\nu}$/cm^{-1}): 3218, 2941, 2869, 1738, 1637, 1596, 1491, 1134, 1039, 937, 752, 454.

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO-*d*$_6$, *δ*= 40,0 ppm); *δ* (atribuição)**:** 167, 25 (C2), 160,61 (C3a), 157,43 (C4), 138,32 (C1a), 130,38 (C5a), 115,38 (C6a), 111,90 (C4a), 109,24 (C2a), 98,89 (C5), 82,13 (C1'), 81,40 (C3), 55,41 (C7a), 48,06 (C2'), 42,59 (C6'), 33,93 (C4'), 31,63 (C5'), 24,84 (C1''), 22,79 (C3'), 22,13 (C4''), 21,20 (C2''), 15,74 (C3'').

RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, *δ*= 7,27 ppm); *δ* (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição)**:** 7,32-7,26 (1H, m, H5a), 6,81 (1H, dd, J_1= 7,9 Hz, J_2= 2,1 Hz, H4a), 6,74 (1H, dd, J_1= 7,9 Hz, J_2= 2,1 Hz, H6a), 6,70 (1H, s, H2a), 6,13 (1H, s, H5), 3,84 (3H, s, H7a), 3,42 (1H, td, J_1= 10,6 Hz, J_2= 4,5 Hz, H1'), 2,27-1,20 (1H, m, H6'x), 1,59 (2H, ddt, J_1= 16,0 Hz, J_2= 13,0 Hz, J_3= 3,1 Hz, H4'x e H3'x), 1,38 (2H, qtd, J_1= 11,5 Hz, J_2= 7,0 Hz, J_3= 3,8 Hz, H5' e H1''), 1,22-1,12 (1H, m, H2'), 1,05 (1H, d, *J*= 10,9 Hz, H6'y), 0,91 (3H, d, *J*=

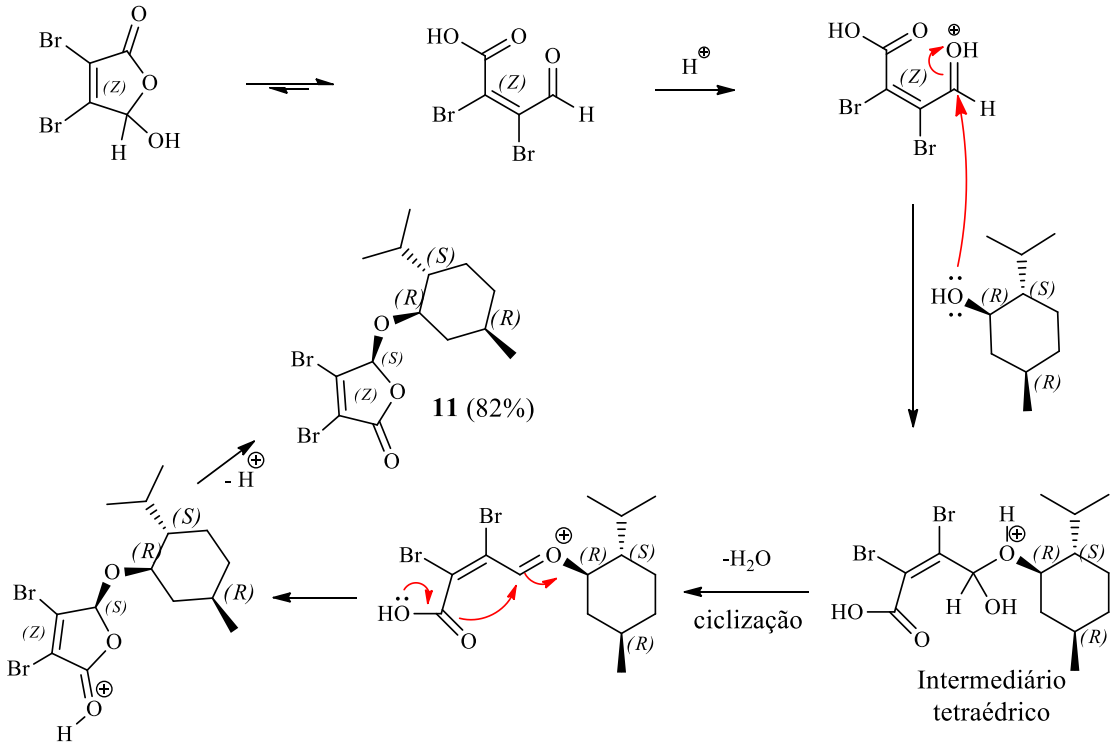
6,5 Hz, H4''), 0,88-0,76 (2H, m, H4'y e H3'y), 0,71 (3H, d, *J*= 7,0 Hz, H2''), 0,44 (3H, d, *J*= 6,9 Hz, H3'').

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 440 ([M^{+2}] 0,05), 438 ([$M^{+\cdot}$] 0,05), 203 (99), 174 (100), 83 (25), 67 (24), 55 (52), 41 (46).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Síntese do (*R*)-3,4-dibromo-5-(((*1R,2S,5R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(5*H*)-ona (11)

O ácido mucobrômico é um oxoácido que se encontra em equilíbrio entre as formas cíclica e acíclica, conforme ilustrado no **Esquema 10** (**p. 61**). A forma acíclica é ativada por protonação do grupo carbonila, processo que ocorre exclusivamente em meio ácido. Nessa reação, utiliza-se o ácido (1*S*)-(+)-10-canfor-ssulfônico (CSA) como catalisador. Após a ativação, o grupo carbonila torna-se mais eletrofílico, favorecendo o ataque nucleofílico do oxigênio da hidroxila do álcool ao carbono do grupo carboxílico protonado. Esse ataque leva à formação de um intermediário tetraédrico, o qual, em seguida, sofre colapso com eliminação de uma molécula de água. O catalisador ácido é regenerado e, sob as condições reacionais empregadas, ocorre a formação do butenolídeo **11**.[39,40]



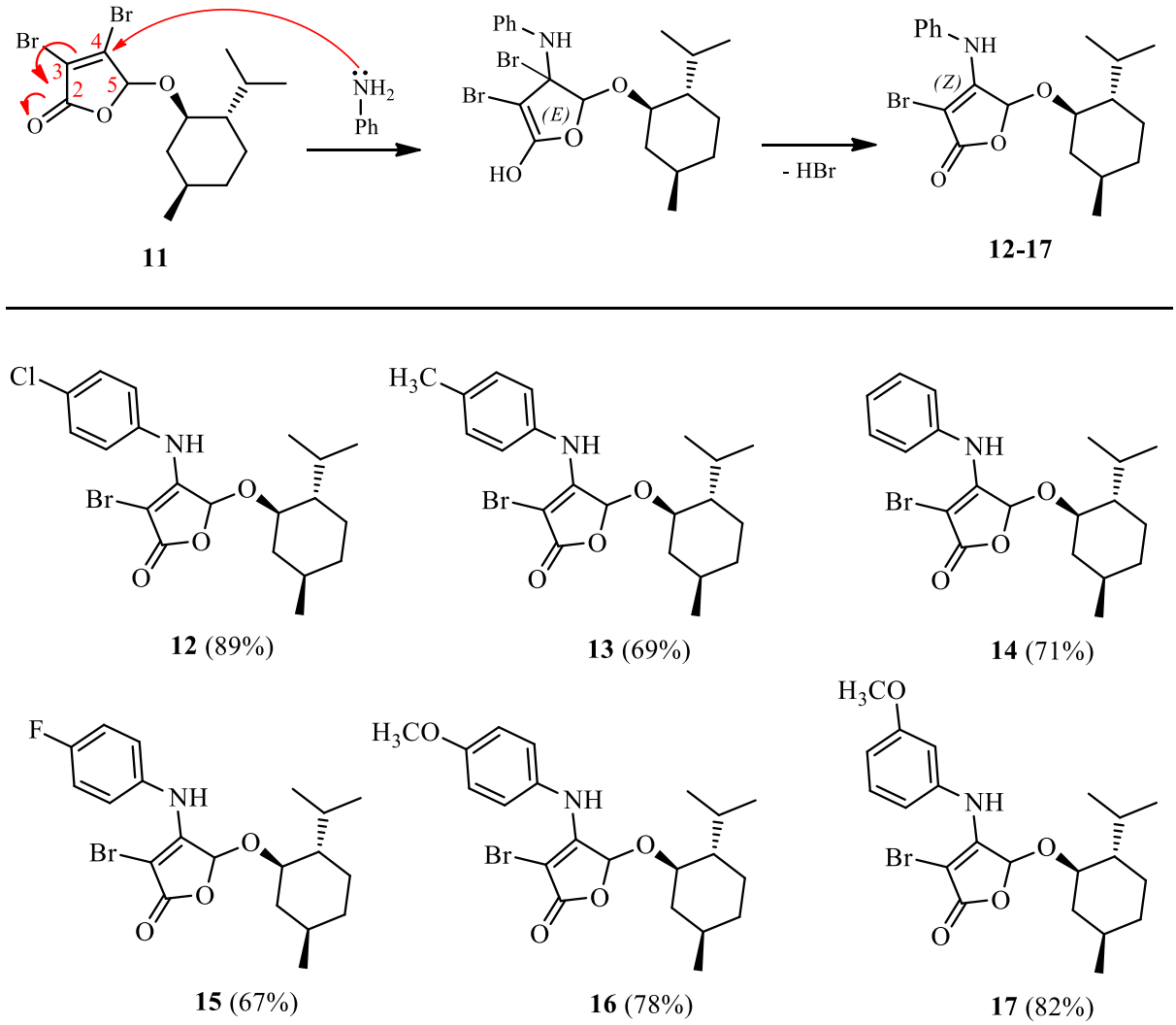
Esquema 10. Síntese do (*R*)-3,4-dibromo-5-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(5H)-ona (**11**).

Síntese das novas tetronamidas 12-17

A síntese das novas tetronamidas a partir do butenolídeo **11**, apresentada no **Esquema 11** (**p. 63**), ocorre por meio de uma reação de adição/eliminação do tipo aza-Michael no anel do butenolídeo. Esse anel contém um grupo carbonila (C=O), cuja deslocalização eletrônica confere caráter eletrofílico aos carbonos adjacentes, em especial ao carbono C4. A ativação do anel durante a reação intensifica a eletrofilicidade desse centro, tornando-o altamente suscetível ao ataque nucleofílico.

Diferentes anilinas substituídas foram empregadas como nucleófilos, reagindo com o carbono C4 ativado do butenolídeo **11**. A elevada reatividade desse centro eletrofílico favorece a adição nucleofílica, a qual pode ser seguida pela abertura do anel e subsequente reorganização estrutural, culminando na formação do anel tetronamídico. Nesse rearranjo, o átomo de nitrogênio da amina substitui uma ligação do anel original, resultando na obtenção das tetronamidas 1**2 a 17**.

Os produtos formados são compostos cíclicos que apresentam um grupo amina ligado diretamente ao anel tetronamídico. Este anel é constituído por cinco átomos – quatro carbonos e um oxigênio – e contém um grupo carbonila, sendo classificado como uma lactona de cinco membros. No contexto desta reação, o anel tetronamídico deriva do ácido mucobrômico, que atua como precursor na síntese.[39,40]



Esquema 11. Rota sintética para a obtenção das novas tetronamidas (**12-17**) e seus rendimentos.

Os compostos **12–17** são novos e compartilham similaridades estruturais. Por esse motivo, apenas a análise espectroscópica da tetronamida **12**, isômero ***SRSR***, é apresentada detalhadamente como representativa da série. Os dados espectroscópicos e espectrométricos dos demais compostos sintetizados neste capítulo estão disponíveis em **ANEXO B**; **Figuras A107-A160**, **p. 173 a 201**.

Elucidação estrutural do composto (*S*)-3-bromo-4-((4-clorofenil)amino)-5-(((1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(5*H*)-ona (12)

O espectro de Infravermelho da tetronamida **12** (**Figura 12**, **p. 64**) apresentou uma banda em 3177 cm^{-1}, atribuída ao estiramento da ligação N–H de uma amina secundária. As bandas em 2957 cm^{-1} e 2871 cm^{-1} correspondem aos estiramentos da ligação C–H de carbonos sp^3. A banda intensa em 1719 cm^{-1} está relacionada aos estiramentos simétrico e assimétrico da

carbonila (C=O), sugerindo a presença de um grupo funcional do tipo cetona. Já a absorção observada em 1634 cm^{-1} está associada ao estiramento C=C da porção olefínica da molécula, envolvendo carbonos com hibridização sp^2. A banda em 1339 cm^{-1} pode ser atribuída ao estiramento da ligação C–N da amina. Em 1211 cm^{-1}, observa-se uma banda de deformação angular da ligação C–H proveniente de grupos metila presentes na estrutura. A banda em 1135 cm^{-1} corresponde ao estiramento assimétrico da ligação C–O–C, característico de éteres. Por fim, a banda em 590 cm^{-1} é atribuída ao estiramento da ligação C–Cl, indicando a presença de um átomo de cloro na estrutura da tetronamida **12**[89].

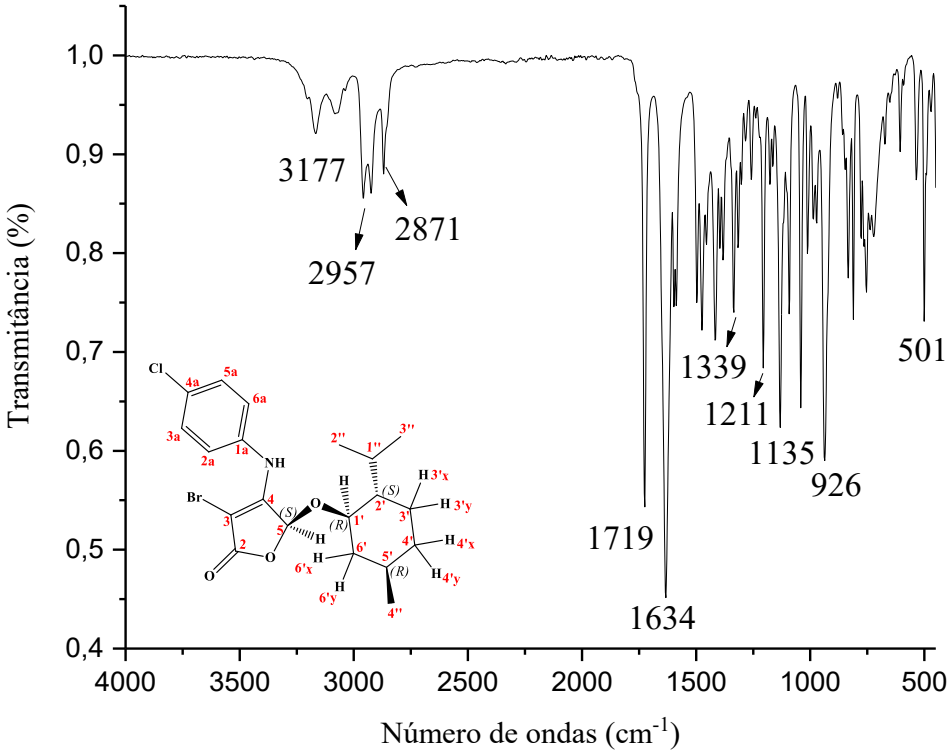


Figura 12. Espectro no IV do composto **12** por espectrofotômetro *Agilent Cary 600-ATR FT-IR*.

A tetronamida **12** apresenta elevada instabilidade sob impacto de 70 elétron-volts, o que dificulta a detecção do pico correspondente ao íon molecular (M^{+}•). Como resultado, o pico do íon molecular surge apenas como um sinal fraco em *m/z* = 443 (**Figura 13**, **p. 65**). O pico base é observado em *m/z* = 207 e é atribuído à perda de um radical estável por eliminação de uma molécula neutra. A estabilidade do fragmento resultante é favorecida por deslocalizações eletrônicas, o que justifica a intensidade relativa de 100% desse pico. Além disso, observa-se um pico em *m/z* = 209, com intensidade relativa de aproximadamente 33%, consistente com a

abundância natural do isótopo ^{37}Cl. Isso confirma a existência de um átomo de cloro no fragmento do pico base da tetronamida **12**. As fragmentações propostas para esse composto estão ilustradas na **Figura 14** (**p. 66**).

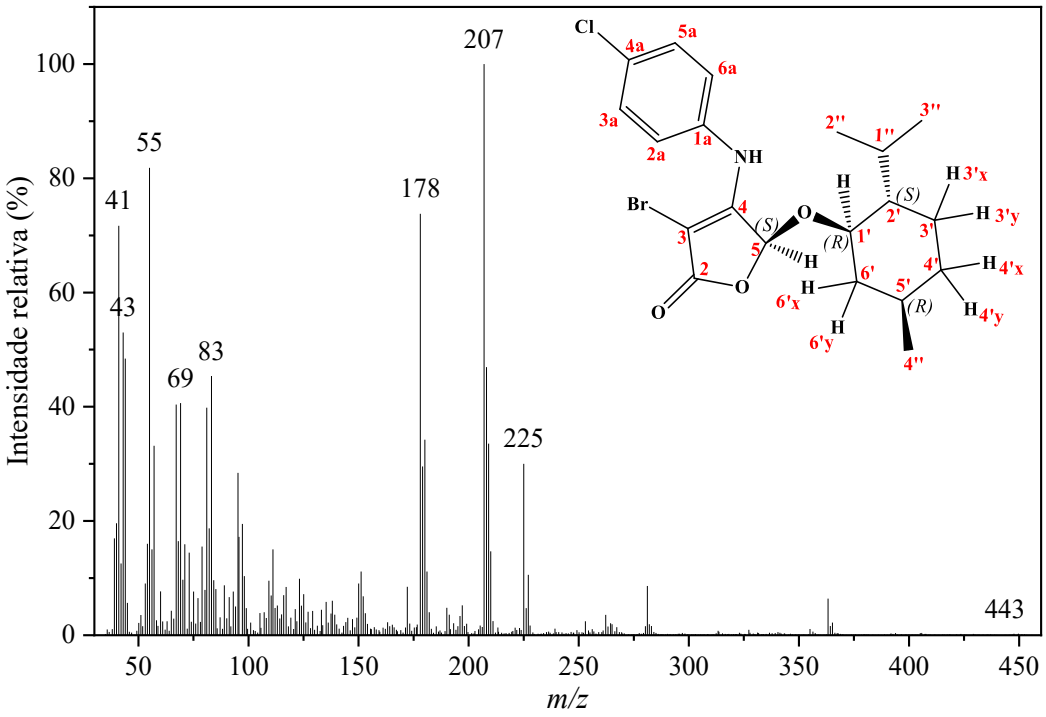


Figura 13. Espectro de massas do composto **12**.

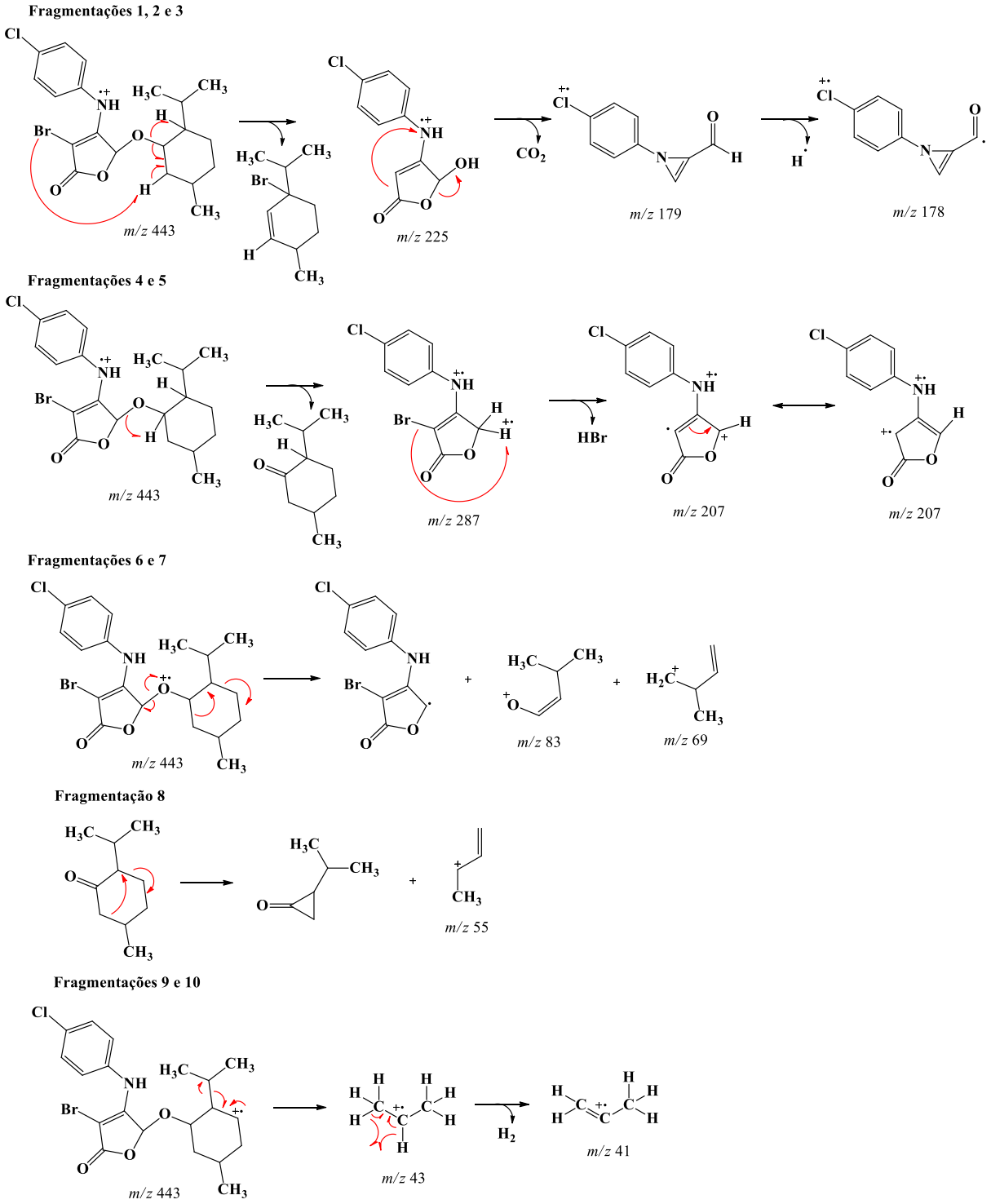


Figura 14. Proposta mecanística de fragmentações para o composto **12**.

Para a elucidação da configuração da tetronamida **12**, foi realizada uma análise detalhada dos espectros de RMN de ^{1}H e ^{13}C, complementada por experimentos DEPT, COSY, NOESY, HSQC e HMBC.

No espectro de RMN de ^{1}H da tetronamida **12** (**Figura 15**, **p. 67**), observa-se dois multipletos entre δ= 7,42 e 7,33 ppm e entre δ= 7,18 e 7,08 ppm, atribuídos aos hidrogênios aromáticos H3a/H5a e H2a/H6a, respectivamente. O padrão de acoplamento e a simetria

indicam substituição *para* no anel aromático, uma área mais desblindada devido ao efeito anisotrópico do anel benzênico. O dupleto com constante de acoplamento *J*= 6,5 Hz, observado em δ= 0,91 ppm, foi atribuído aos hidrogênios do grupo metil H4''. O multipleto observado entre δ= 0,90 e 0,77 ppm foi atribuído aos hidrogênios H3'y e H4'y. Adicionalmente, dois dupletos localizados em δ= 0,75 ppm (*J*= 7 Hz) e δ= 0,50 ppm (*J*= 6,9 Hz), foram atribuídos aos hidrogênios metílicos do grupo isopropila H2'' e H3'', respectivamente. O deslocamento desses sinais para regiões mais *upfield* (alto campo) é coerente com o aumento da blindagem eletrônica, típico de grupos alquila saturados e distantes de centros eletronegativos. Esses dados, em conjunto, confirmam a atribuição dos sinais e sustentam a estrutura química proposta.

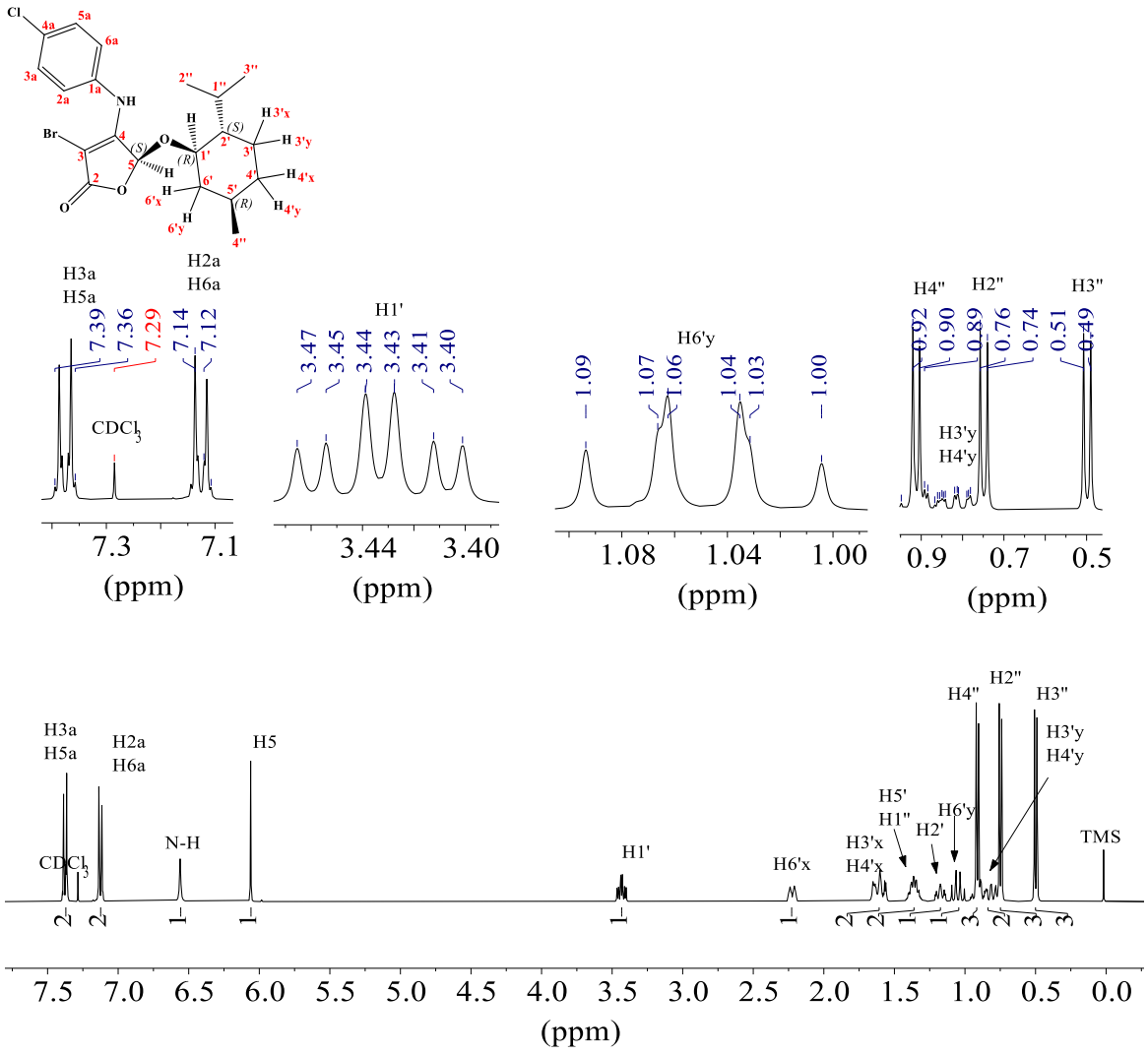


Figura 15. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **12**.

No espectro de RMN de ^{13}C da tetronamida **12** (**Figura 16**, **p. 69**), o sinal mais desblindado, em δ= 167,13 ppm, foi atribuído ao carbono C2, pertencente ao grupo carbonila. O segundo sinal mais desblindado, em δ= 157,11 ppm, corresponde ao carbono olefínico C4.

Esses deslocamentos para regiões mais downfield (baixo campo) são característicos de carbonos próximos a átomos eletronegativos, os quais retiram densidade eletrônica e aumentam o grau de desblindagem. Os sinais em δ= 135,66; 132,10; 129,69 e 124,93 ppm foram atribuídos, respectivamente, aos carbonos do anel aromático C1a, C4a, C3a/C5a e C2a/C6a. O sinal em δ= 98,80 ppm foi atribuído ao carbono C5. O sinal em δ= 82,15 ppm foi atribuído ao carbono olefínico C1'. O sinal em δ= 81,54 ppm foi atribuído ao carbono C3. Todos os sinais de carbono discutidos até o momento estão localizados em regiões *desshielded* (desblindadas) do espectro, ou seja, em áreas de maior deslocamento químico, o que indica que esses núcleos estão em ambientes eletronicamente menos densos, como ocorre na presença de grupos eletronegativos, ligações múltiplas ou heteroátomos próximos. Dando sequência a elucidação molecular, o sinal observado em δ= 48,04 ppm foi atribuído ao carbono C2'. O sinal em δ= 42,59 ppm foi atribuído ao carbono C6'. O sinal em δ= 33,89 ppm foi atribuído ao carbono C4'. O sinal em δ= 31,63 ppm foi atribuído ao carbono C5'. O sinal em δ= 24,98 ppm foi atribuído ao carbono C1''. Outro sinal observado foi em δ= 22,80 ppm, atribuído ao carbono C3'. Os sinais em δ= 22,12 ppm, 21,12 ppm e 15,83 ppm foram atribuídos aos carbonos dos grupos metil da estrutura química sugerida, correspondendo a C4'', C2'' e C3'', respectivamente. Os sinais correspondentes aos carbonos CH_2 foram identificados com o auxílio do DEPT-135 (**Figura 17**, **p. 69**).

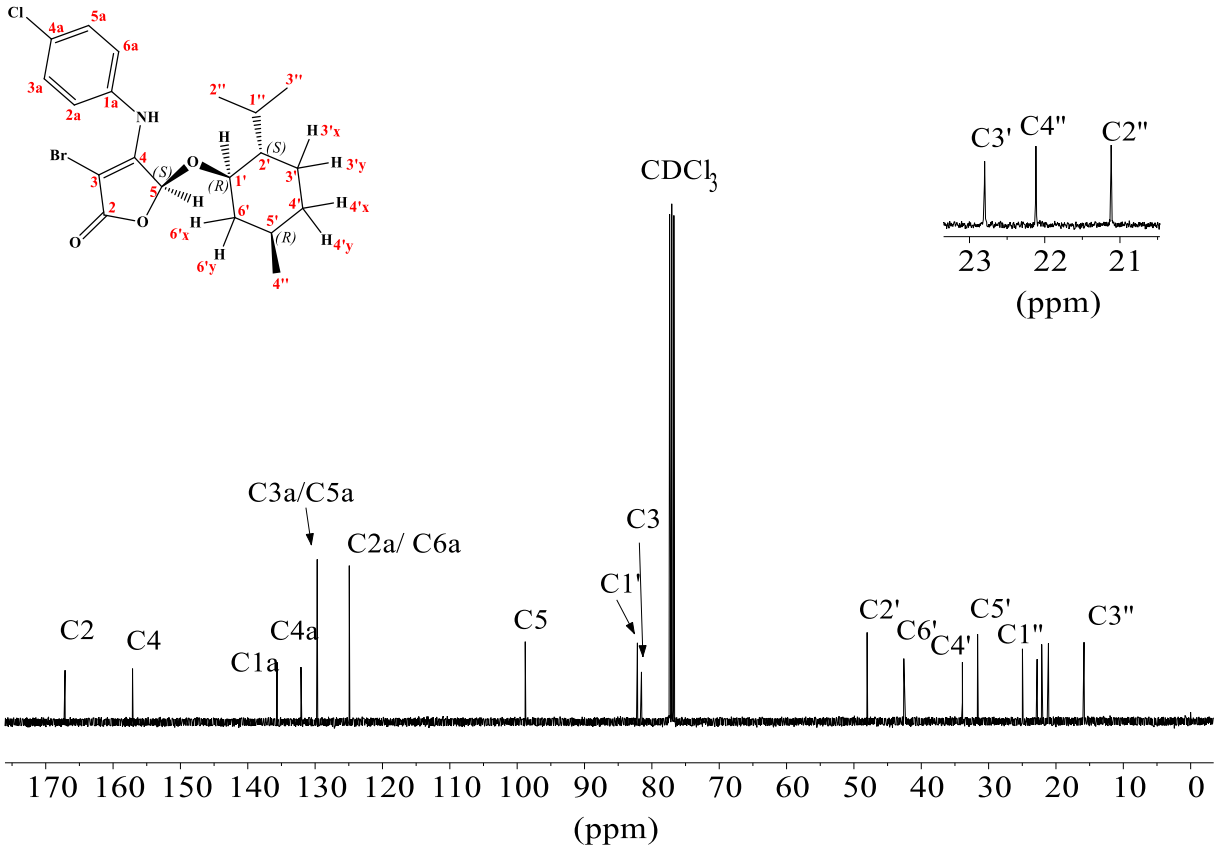


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **12**.

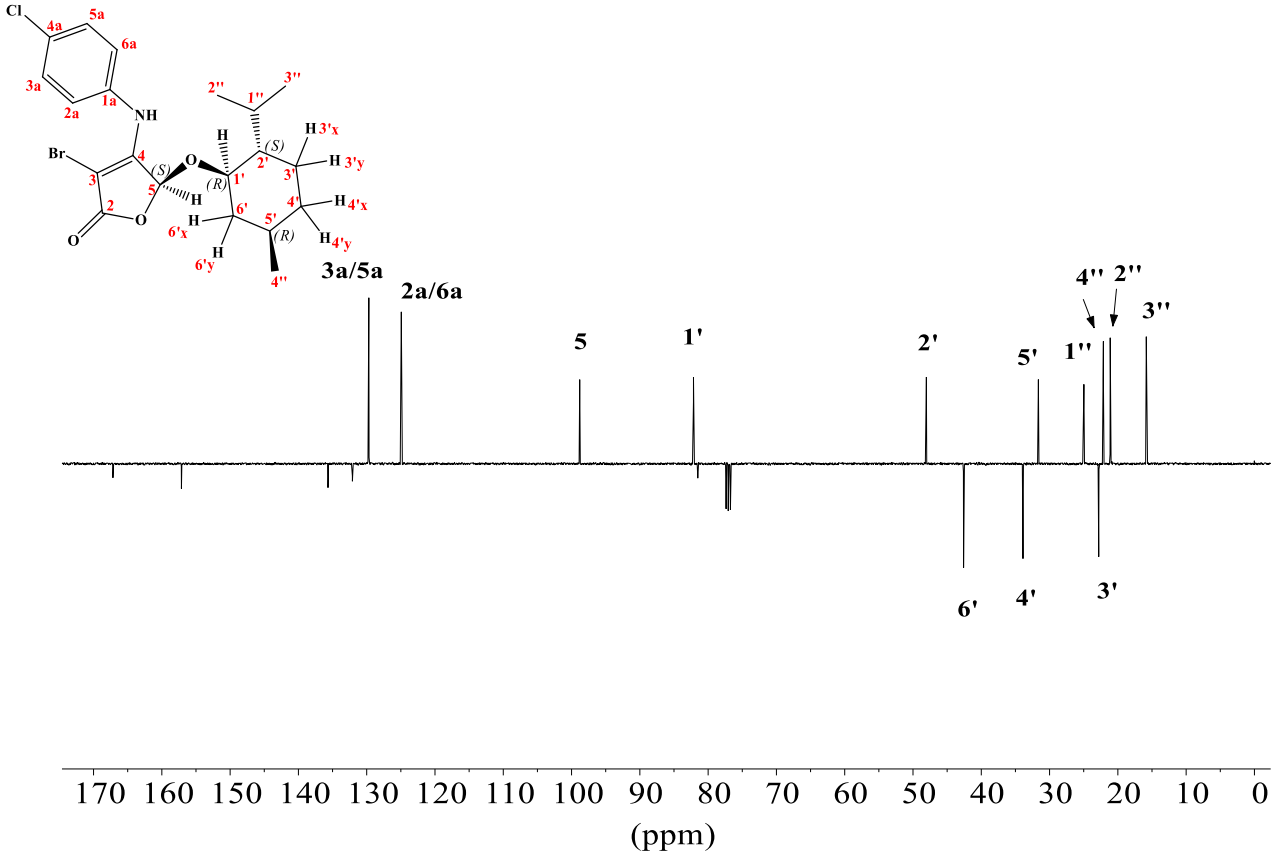


Figura 17. Espectro DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$ δ= 77,0 ppm) do composto **12**.

No espectro de ^{1}H NMR, um simpleto em δ= 6,06 ppm foi atribuído ao hidrogênio H5, confirmação apoiada pelo espectro HSQC (**Figura 18, p. 71**), que mostrou correlação direta com o carbono C5. O espectro HMBC (**Figura 19, p. 71**) revelou correlações de longo alcance com os carbonos C2 e C3, corroborando a atribuição estrutural. O pronunciado desblindamento deste próton deve-se à proximidade de dois átomos de oxigênio eletronegativos, que retiram densidade eletrônica e deslocam sua ressonância para a região mais *downfield* (baixo campo) do espectro de RMN de ^{1}H.

O sinal em δ= 3,43 ppm, apresentado como um triplo dupleto com constantes de acoplamento J_1=10,6 Hz e J_2= 4,5 Hz, foi atribuído ao hidrogênio H1', confirmado pelo HSQC (correlação direta com C1') e pelo HMBC (correlações com C2', C3' e C5). Entre δ= 2,27 e 2,17 ppm, um multipleto foi atribuído ao hidrogênio H6'x, apoiado por correlações de COSY (**Figura 20, p. 72**), HSQC e HMBC. O sinal duplo duplo duplo dupleto com constantes de acoplamento J_1= 19,8 Hz, J_2= 12,3 Hz, J_3= 5,9 Hz e J_4= 2,8 Hz, observado em δ= 1,6 ppm, foi atribuído aos hidrogênios H3'x e H4'x, com confirmações pelo HSQC (correlações diretas com C3' e C4') e pelo HMBC (correlações de longo alcance com C5').

O sinal duplo triplo dupleto com constantes de acoplamento J_1= 13,5 Hz, J_2= 6,8 Hz e J_3= 3,1 Hz, em δ= 1,36 ppm foi atribuído aos hidrogênios H5' e H1'', confirmado pelo HSQC e pelas correlações de longo alcance observadas no HMBC com os carbonos C5', C1'', C1' e C3'. Outro sinal duplo duplo duplo dupleto com constantes de acoplamento J_1= 12,3 Hz, J_2= 10,3 Hz, J_3= 3,4 Hz e J_4= 2,4 Hz, observado em δ= 1,17 ppm, foi atribuído ao hidrogênio H2', com acoplamentos compatíveis nos espectros COSY e NOESY, correlação direta pelo HSQC (C2') e correlações de longo alcance pelo HMBC (C2'' e C3'').

O triplo dupleto observado em δ= 1,05 ppm, com constantes de acoplamento J_1= 12,4 Hz e J_2= 10,9 Hz, foi atribuído ao hidrogênio H6'y, confirmado pelo COSY e HSQC (correlação direta com C6') e pelo HMBC (correlação de longo alcance com C2').

Em conjunto, esses dados espectroscópicos confirmam as atribuições dos sinais e suportam a estrutura química proposta para a tetronamida **12**.

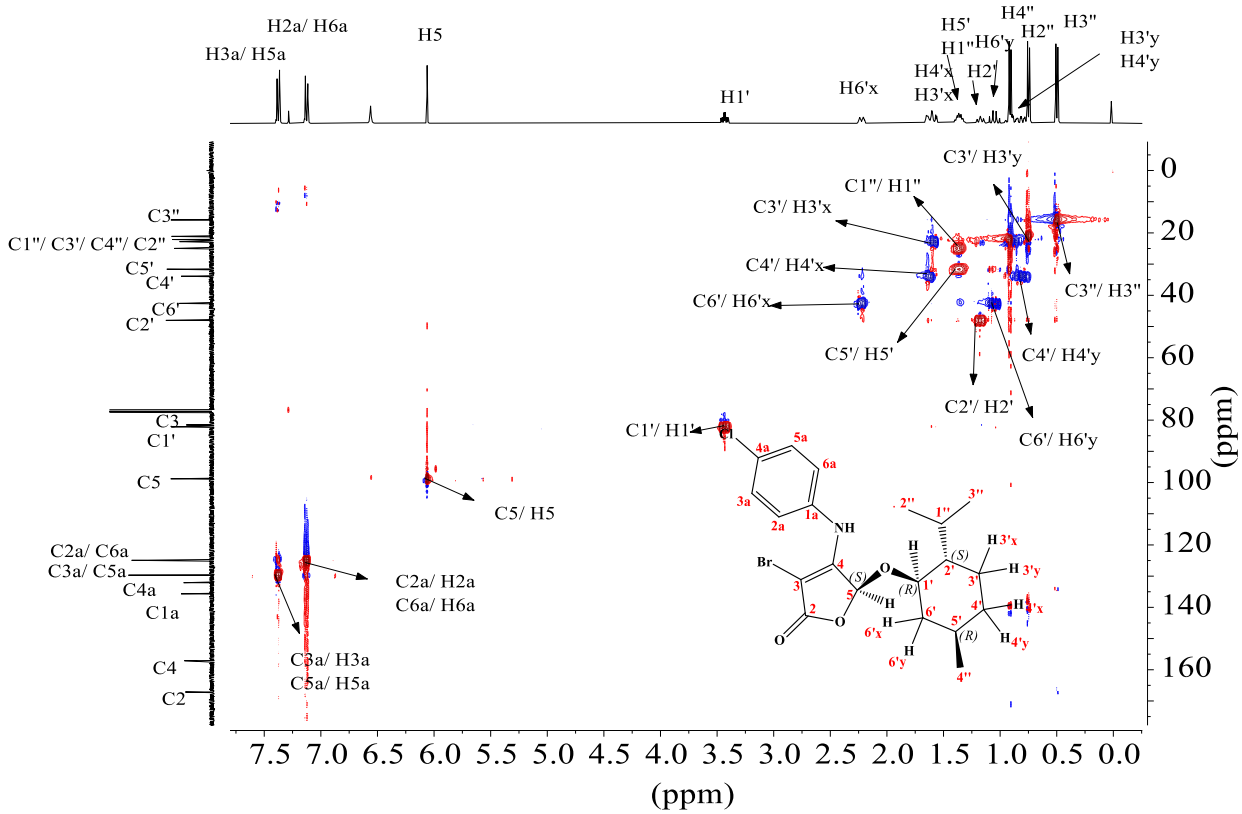


Figura 18. Mapa de contorno HSQC do composto **12**.

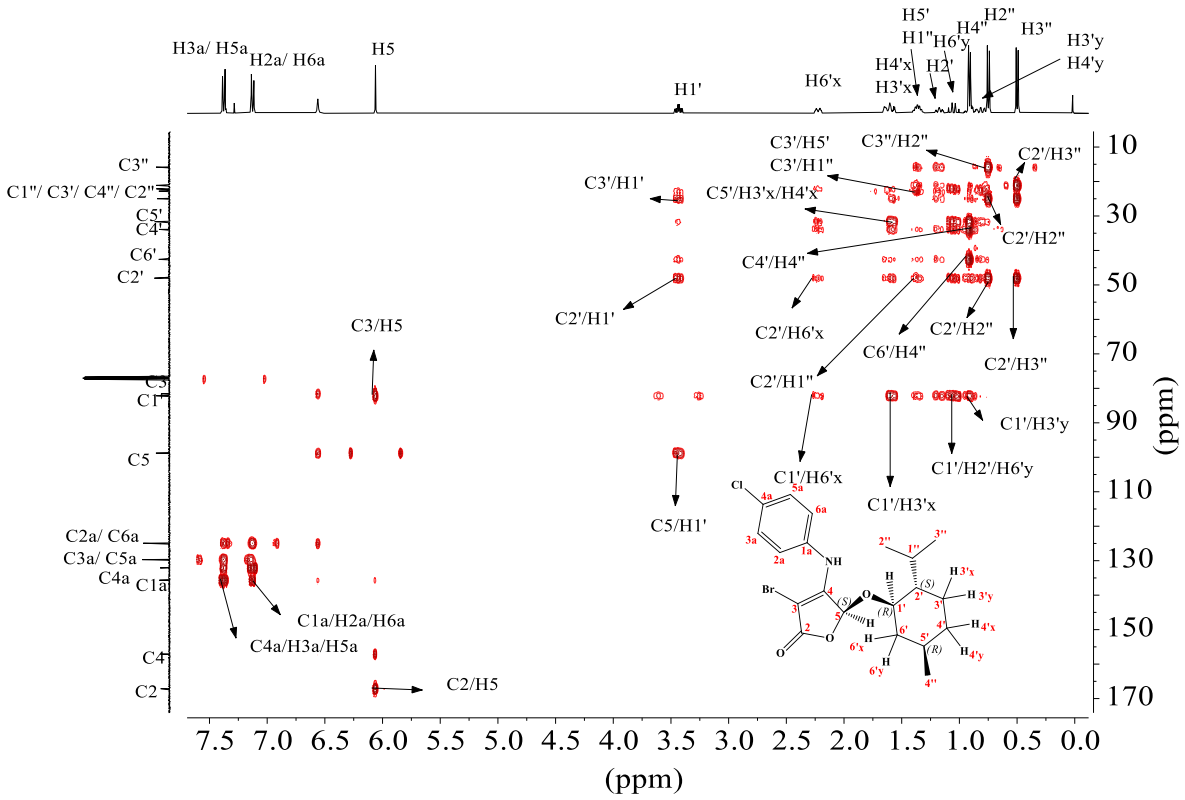


Figura 19. Mapa de contorno HMBC do composto **12**.

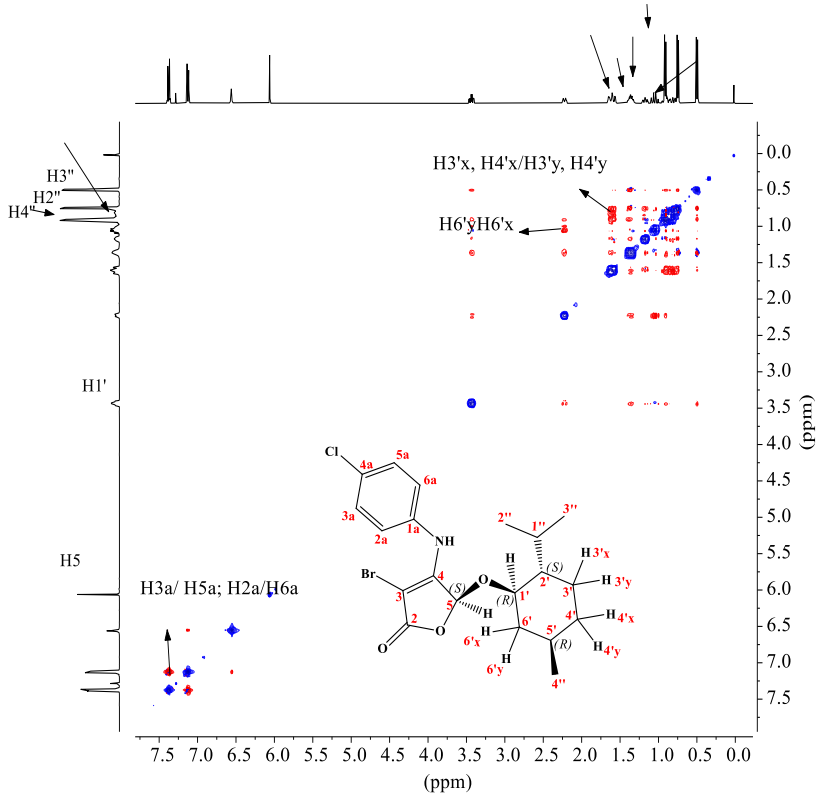


Figura 20. Mapa de contorno COSY do composto **12**.

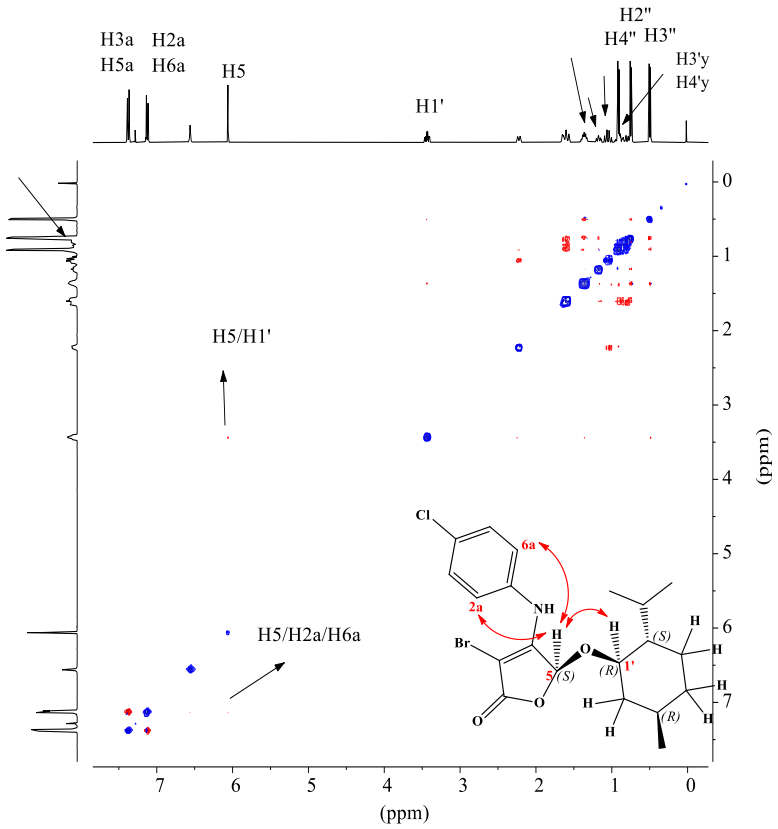


Figura 21. Mapa de contorno NOESY do composto **12**.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a metodologia desenvolvida neste estudo se mostrou altamente eficiente e de fácil replicação em escala industrial, abrindo caminho para a produção de compostos promissores para diversas aplicações industriais. A partir do (-)-mentol, um composto amplamente utilizado, foram obtidos produtos enantiomericamente puros com rendimentos variando entre 69 e 89%, destacando-se a obtenção inédita de seis novas tetronamidas. A caracterização estrutural das moléculas sintetizadas foi realizada com sucesso por meio de técnicas avançadas de espectroscopia e espectrometria, complementadas pela determinação do ponto de fusão, assegurando a precisão e confiabilidade dos resultados obtidos. Esses achados não apenas contribuem para o avanço da química sintética, mas também possuem grande potencial de aplicação industrial, demonstrando a viabilidade e a relevância dos produtos obtidos.

CAPÍTULO 3

ESTUDOS COMPUTACIONAIS: IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS DERIVADOS DO MENTOL

INTRODUÇÃO

Os cálculos teóricos baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) têm se consolidado como uma das ferramentas mais relevantes da química computacional, especialmente no contexto da elucidação estrutural de compostos orgânicos. Dentre suas diversas aplicações, destaca-se a previsão de deslocamentos químicos em espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^{13}C e ^{1}H, que se mostra particularmente útil na validação de estruturas propostas experimentalmente. A fim de avaliar a confiabilidade dessas previsões, diferentes abordagens estatísticas têm sido empregadas, desde métricas tradicionais, como o Erro Médio Absoluto (MAE), o Erro Médio Absoluto Corrigido (CMAE), o coeficiente de correlação linear (R^2) e a Raiz do Erro Quadrático Médio (RMSD), até metodologias mais avançadas, como CP3, DP4 e sua versão aprimorada, DP4+. Estas últimas permitem, inclusive, a identificação probabilística da estrutura mais plausível entre múltiplas alternativas candidatas, ampliando a robustez das análises estruturais[90].

O método CP3 foi desenvolvido para atribuir dois conjuntos de dados experimentais a duas estruturas candidatas distintas, enquanto o DP4 foi projetado para determinar, entre duas ou mais estruturas propostas, aquela que apresenta maior correlação com um único conjunto de dados experimentais de RMN. Nesses métodos, os dados de ^{13}C e ^{1}H podem ser utilizados de forma independente ou combinada; no entanto, a análise conjunta de ambos os núcleos geralmente fornece resultados mais confiáveis, sobretudo em situações em que a avaliação isolada de cada conjunto não permite distinguir claramente entre candidatos estruturais[91].

Com o objetivo de aprimorar a precisão do método DP4 original, Sarotti e colaboradores desenvolveram o DP4+, que introduziu melhorias em dois aspectos fundamentais da abordagem inicial. Especificamente, o DP4+ utiliza um nível mais elevado de teoria nos cálculos de deslocamentos químicos e incorpora dados escalonados e não escalonados, ampliando a base estatística da análise probabilística. Em sua formulação, o método emprega 8 e 16 parâmetros estatísticos para os deslocamentos de ^{1}H e ^{13}C, respectivamente, ajustados de acordo com o estado de hibridização dos átomos de carbono. Essa estratégia refinada permite uma modelagem mais robusta e precisa, aumentando a confiabilidade na atribuição estrutural com base em dados de RMN[92].

Outro diferencial prático do DP4+ em relação ao CP3 e ao DP4 original é sua maior acessibilidade. Enquanto CP3 e DP4 requerem execução em ambientes de programação

baseados em Java, o DP4+ é disponibilizado em formato de planilha eletrônica (.xlsx), permitindo a inserção direta dos dados experimentais e teóricos. Essa interface simplificada favorece cálculos probabilísticos automatizados de forma intuitiva, ampliando o acesso da metodologia a pesquisadores que não dominam ferramentas computacionais avançadas. Nesse contexto, a integração entre as previsões baseadas em DFT e as análises estatísticas representa uma estratégia poderosa para validação estrutural, especialmente em casos nos quais as evidências experimentais, isoladamente, não são suficientes para uma determinação inequívoca da estrutura[93–95].

No capítulo anterior, foi apresentada a síntese de seis novas tetronamidas obtidas a partir do ácido mucobrômico, do (-)-mentol e de diferentes anilinas meta- e para-substituídas. A caracterização estrutural desses compostos foi conduzida por meio de técnicas espectrométricas, complementadas por cálculos teóricos baseados em DFT e pela aplicação dos métodos estatísticos DP4 e DP4+. Estes últimos, fundamentais para a validação estrutural, serão discutidos em maior detalhe ao longo deste capítulo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Cálculo computacional

As estruturas tridimensionais dos dois candidatos a diastereoisômeros, com configurações relativas *RRSR* e *SRSR*, foram construídas para cada composto (**11-17**) utilizando o programa Wavefunction Spartan 14 (versão 1.1.4), **Figura 22** (**p. 76-77**). Em seguida, realizou-se uma busca conformacional em fase gasosa, empregando o campo de força MMFF e o método de Monte Carlo, com limite máximo de 1000 conformações por isômero. Dentre estas, foram selecionados os 10 confôrmeros de menor energia, com população de Boltzmann superior a 0,01%, para posterior cálculo baseado na Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Cada confôrmero selecionado foi submetido à otimização geométrica e à análise de frequências no nível M06-2X/6-31+G(d,p), conforme implementado no programa Gaussian 16. Os efeitos de solvente foram modelados pelo método do contínuo polarizável (PCM), considerando o clorofórmio como solvente.

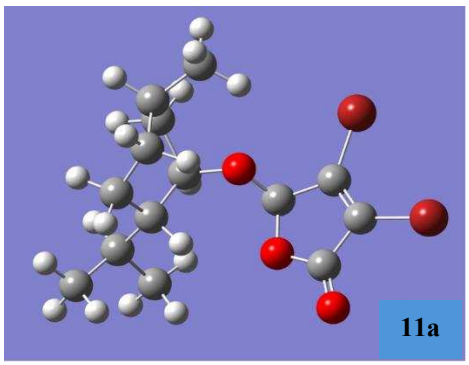
Os arquivos gerados nessa etapa foram utilizados para o cálculo dos tensores de blindagem magnética nuclear (NMR shielding tensors) no nível B3LYP/6-311+G(2d,p)[96,97] também no Gaussian 16. Os tensores de blindagem de todos os núcleos foram convertidos em deslocamentos químicos de referência por meio da subtração dos valores calculados para o tetrametilsilano (TMS) no mesmo nível teórico (^{1}H = 31,89148; ^{13}C = 183,3967). Esses cálculos foram realizados para cada estrutura otimizada.

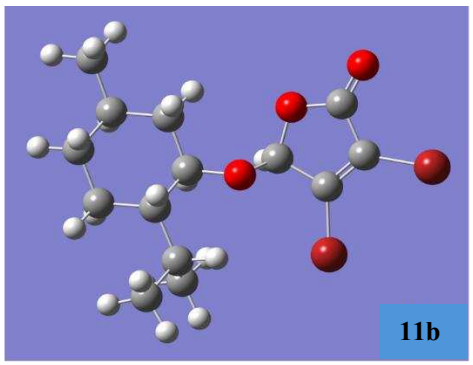
Os valores teóricos de deslocamentos químicos de ^{13}C e ^{1}H obtidos via DFT foram correlacionados com os valores experimentais por regressão linear simples, utilizando o método dos mínimos quadrados. A partir dos valores ajustados por regressão, calculou-se o erro médio absoluto corrigido (CMAE), definido como a média das diferenças absolutas entre os deslocamentos químicos corrigidos calculados (*δcalc corr*) e os valores experimentais (*δexp*), de acordo com a **Equação 1**:

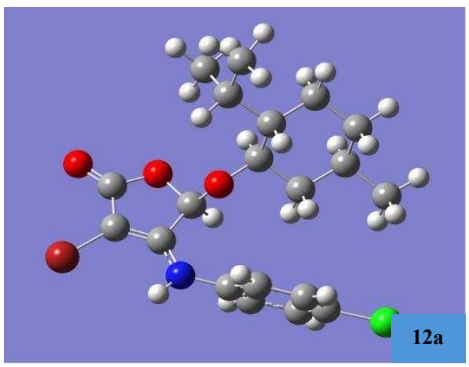
$$\text{CMAE} = \frac{\sum_{i=1}^{n} |\delta corr\ calc - \delta \text{exp}\ |}{n} \qquad (1)$$

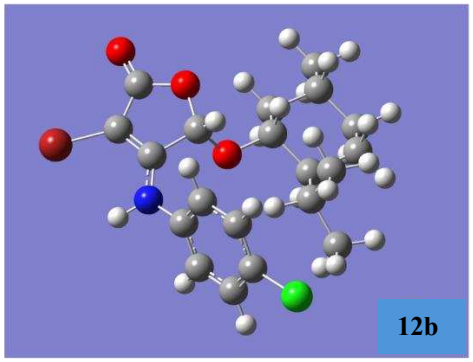
onde *n* representa o número de núcleos avaliados.

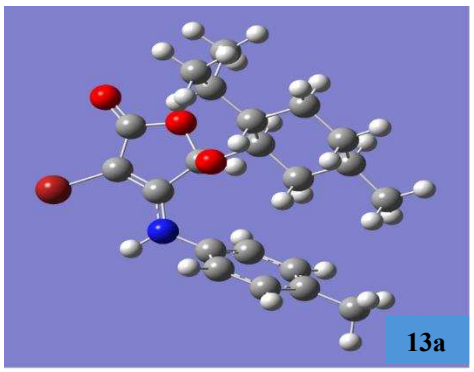
A análise DP4 foi realizada utilizando a ferramenta online disponível em https://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/DP4/. Já o método DP4+ foi conduzida por meio de uma planilha Microsoft Excel® disponibilizada em https://sarotti-nmr.weebly.com, na qual foram inseridos os valores experimentais e calculados de deslocamentos químicos.

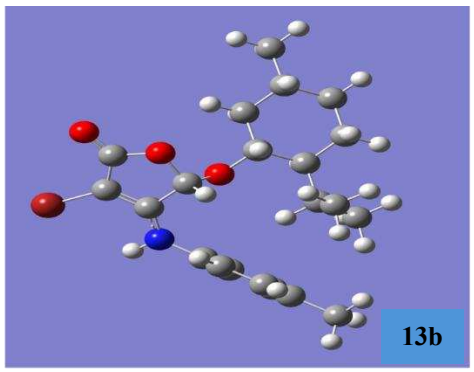












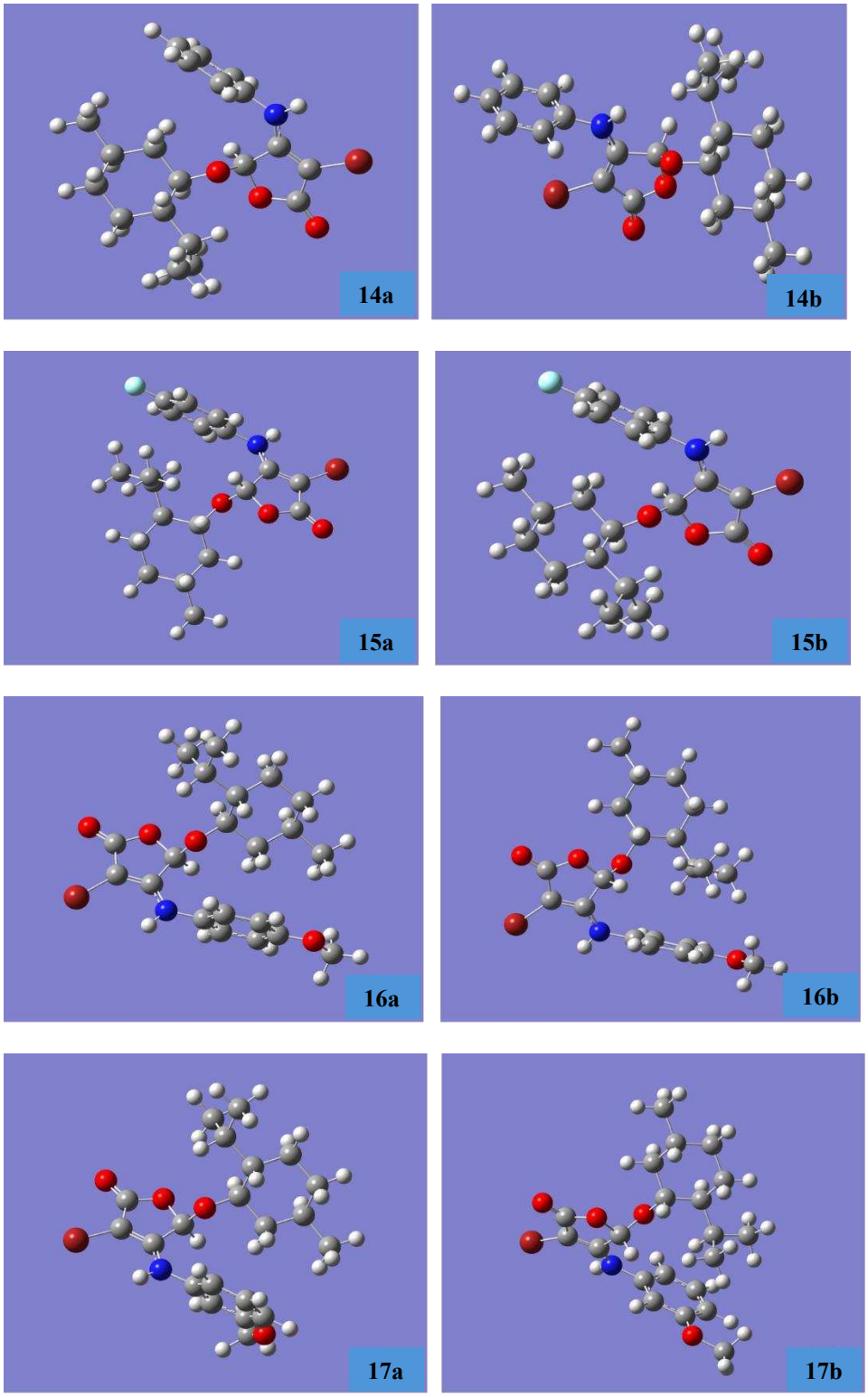


Figura 22. Estruturas tridimensionais dos confôrmeros mais estáveis dos compostos **11-17**, com geometria otimizada no Gaussian 16, no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os sete compostos sintetizados (**11-17**), considerando as configurações estereoisoméricas *RRSR* e *SRSR*, foram avaliados por meio de cálculos teóricos baseados na

Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Para fins de simplicidade e clareza na apresentação dos resultados, a configuração *RRSR* foi designada como "**a**" e a configuração *SRSR* como "**b**", resultando nas denominações **11a, 12a, 13a, 14a, 15a, 16a, 17a** e **11b, 12b, 13b, 14b, 15b, 16b, 17b**, respectivamente (**Figura 23, p. 78**).

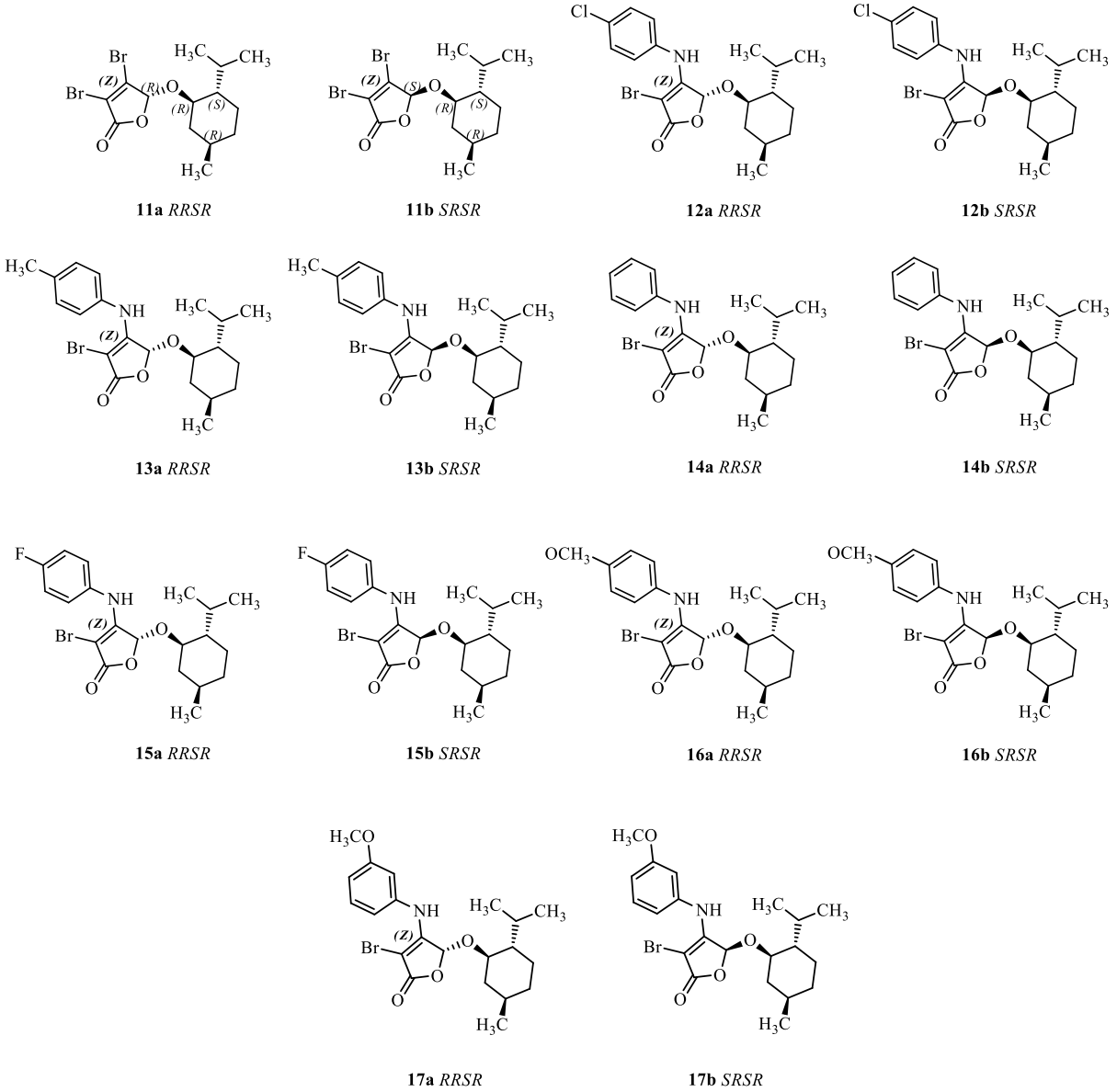


Figura 23. Estruturas moleculares dos compostos **11-17** mostrando as configurações relativas *RRSR* (**a**) e *SRSR* (**b**).

Utilizando essas denominações, foram realizadas otimizações geométricas e cálculos de frequências no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p), seguidos do cálculo dos deslocamentos químicos de ^{13}C e ^{1}H no nível B3LYP/6-311+G(2d,p). Os valores teóricos obtidos foram correlacionados com os deslocamentos químicos experimentais por meio de regressão linear,

sendo a qualidade do ajuste avaliada pelo coeficiente de determinação (R^2), pelo erro médio absoluto corrigido (CMAE) e pelas análises probabilísticas DP4 e DP4+[98].

O CMAE corresponde à média das diferenças absolutas entre os deslocamentos químicos calculados (*δcalc corr*), corrigidos pela regressão linear, e os deslocamentos experimentais (*δexp*) para cada núcleo. O método DP4 utiliza uma abordagem estatística avançada para avaliar a compatibilidade entre os dados de RMN teóricos e experimentais, sendo tradicionalmente aplicado quando os dados experimentais estão disponíveis para um único composto. O DP4+, versão aprimorada do método, permite atribuir dados experimentais a múltiplas estruturas candidatas, calculando a probabilidade de cada uma corresponder à estrutura real, considerando tanto deslocamentos químicos escalonados quanto não escalonados.

A comparação entre os deslocamentos químicos calculados e experimentais revelou tendências consistentes, possibilitando a diferenciação entre os isômeros *RRSR* e *SRSR*. Os compostos **11b, 12b, 13b, 14b, 15b, 16b e 17b** apresentaram os menores valores de CMAE, assim como probabilidades de 100% nos métodos DP4 e DP4+, confirmando de forma inequívoca a configuração *SRSR*. A regressão linear também se mostrou conclusiva, com valores de R^2 superiores aos observados para os isômeros RRSR (**Tabela 1, p. 79-80**).

Tabela 1. Resultados das análises probabilísticas DP4, DP4+, R^2 e CMAE.

Comp.	DP4 (%)			DP4+ (%)			R^2		CMAE (ppm)	
	^{13}C	^{1}H	^{13}C e ^{1}H	^{13}C	^{1}H	^{13}C e ^{1}H	^{13}C	^{1}H	^{13}C	^{1}H
11a	0	0	0	100	100	100	0.982	0.924	5.61	0.34
11b	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**0.990**	**0.999**	**3.75**	**0.06**
12a	0	0	0	0	0	0	0.995	0.989	2.84	0.18
12b	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**0.995**	**0.998**	**2.42**	**0.07**
13a	0	0	0	0	0	0	0.996	0.979	2.51	0.24
13b	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**0.998**	**0.996**	**1.65**	**0.10**
14a	1.2	0	0	0	0	0	0.995	0.984	2.78	0.24
14b	**98.8**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**0.996**	**0.997**	**2.41**	**0.09**
15a	0	0	0	0	0	0	0.997	0.987	2.27	0.20
15b	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**0.998**	**0.996**	**1.49**	**0.09**
16a	0	0.4	0	0	0	0	0.995	0.990	2.70	0.18
16b	**100**	**99.6**	**100**	**100**	**100**	**100**	**0.997**	**0.997**	**2.00**	**0.09**
17a	0.1	0	0	0	0	0	0.998	0.985	2.13	0.19

Comp.	DP4 (%)			DP4+ (%)			R^2		CMAE (ppm)	
	^{13}C	^{1}H	^{13}C e ^{1}H	^{13}C	^{1}H	^{13}C e ^{1}H	^{13}C	^{1}H	^{13}C	^{1}H
17b	**99.9**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**0.998**	**0.999**	**1.72**	**0.07**

Os espectros de RMN de ^{13}C e de ^{1}H experimentais e calculados da tetronamida **2** foram processados e compilados utilizando o software MestreNova, e são apresentados nas **Figuras 24 e 25** (**p. 81**). Observa-se um alto grau de concordância entre os perfis espectrais, demonstrando claramente a semelhança entre os dados teóricos e experimentais. As energias médias das estruturas otimizadas dos confôrmeros dos compostos **11-17** estão apresentadas na **Tabela 2** (**p. 80**). Os resultados indicam, de forma consistente, que os isômeros *RRSR* possuem menor energia em comparação aos respectivos isômeros *SRSR*, sugerindo que *RRSR* é o produto termodinâmico, enquanto *SRSR* corresponde ao produto cinético. No entanto, as diferenças de energia entre os dois isômeros de cada composto são pequenas, variando de 0,49 a 1,07 kcal·mol^{-1}.

Tabela 2. Valores médios de energia das estruturas otimizadas de cada composto. As estruturas dos confôrmeros foram otimizadas no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d,p).

Tetronamida	Isômero	Energia (kcal.mol^{-1})	Energia (kJ.mol^{-1})	Energia (Hartree)
11a	*RRSR*	-3711246.73920	-15527856.3568	-5914.24892
11b	*SRSR*	-3711252.81656	-15527881.7845	-5914.25861
12a	*RRSR*	-2565794.81098	-10735285.4892	-4088.85484
12b	*SRSR*	-2565794.13650	-10735282.6671	-4088.85580
13a	*RRSR*	-2302049.33790	-9631774.4298	-3668.54962
13b	*SRSR*	-2302048.76843	-9631772.0471	-3668.55030
14a	*RRSR*	-2277404.19641	-9528659.1578	-3629.27508
14b	*SRSR*	-2277403.66560	-9528656.9369	-3629.27424
15a	*RRSR*	-2339666.46515	-9789164.4902	-3728.49634
15b	*SRSR*	-2339665.39054	-9789159.9940	-3728.49462
16a	*RRSR*	-2349225.09563	-9829157.8001	-3743.72899
16b	*SRSR*	-2349224.60360	-9829155.7415	-3743.72820
17a	*RRSR*	-2349229.64209	-9829176.8225	-3743.73623
17b	*SRSR*	-2349229.15485	-9829174.7839	-3743.73545

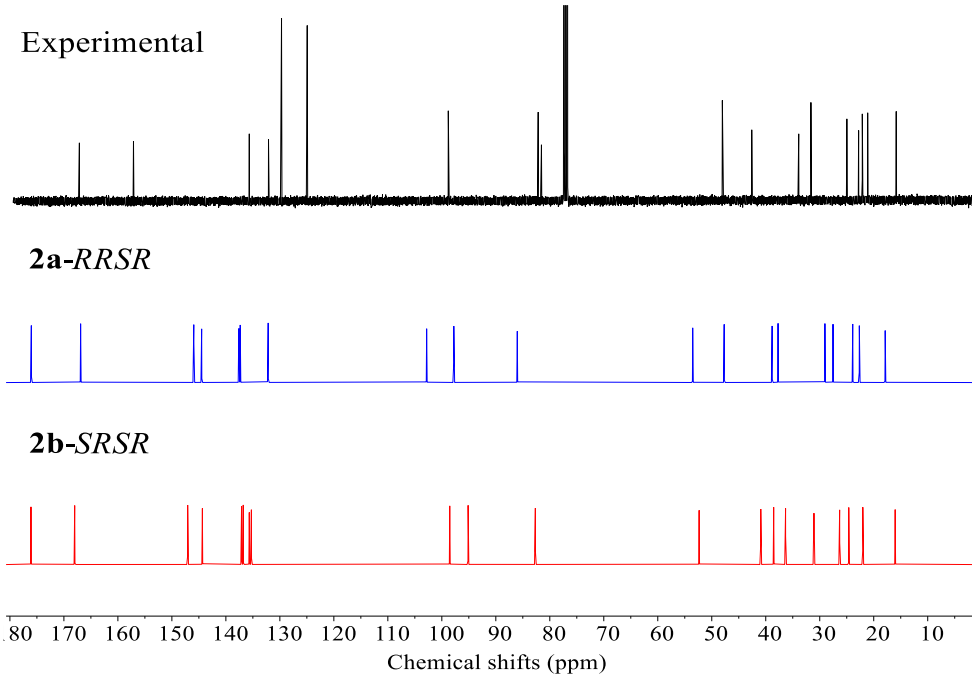


Figura 24. Espectros de RMN de ^{13}C experimentais e teóricos do composto **2**. O espectro teórico (**2a**-*RRSR* e **2b**-*SRSR*) foi calculado no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p)//M06-2X/6-31+G(d,p). Os espectros experimentais e calculados foram compilados no MestreNova.

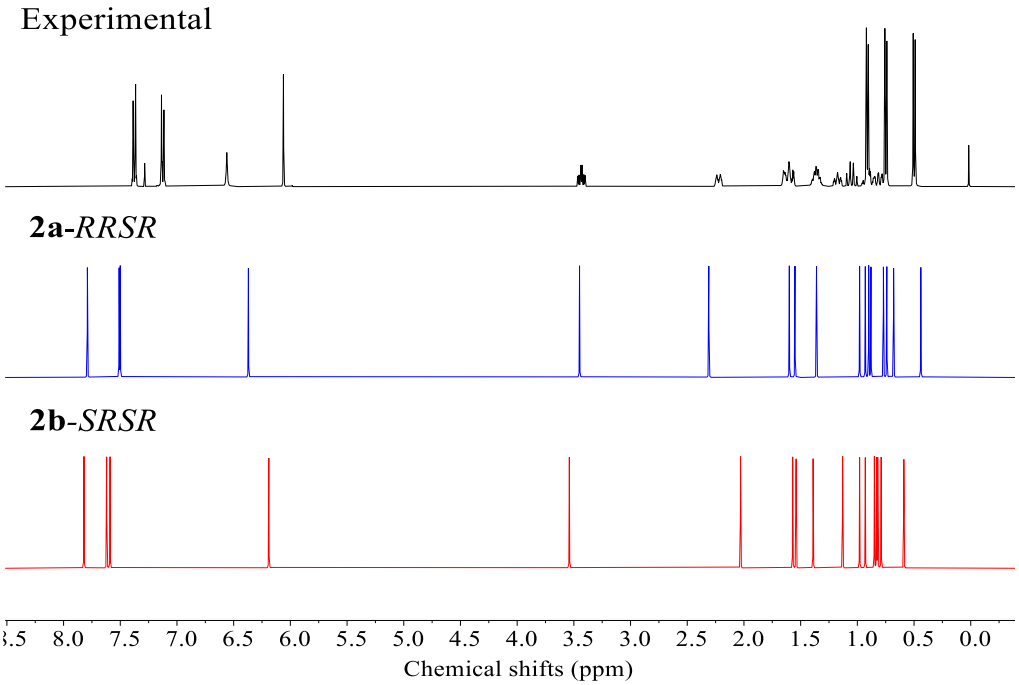


Figura 25. Espectros experimentais e teóricos de RMN de ^{1}H do composto 2. O espectro teórico (2a-RRSR e 2b-SRSR) foi calculado no nível de teoria B3LYP/6-311+G(2d,p)//M06-2X/6-31+G(d,p). Os espectros experimentais e calculados foram organizados no MestreNova.

CONCLUSÃO

Compostos derivados do ácido mucobrômico e do (-)-mentol, foram sintetizados com bons rendimentos e rigorosamente caracterizados por técnicas espectroscópicas avançadas. Atribuições estruturais precisas foram obtidas com o suporte de cálculos teóricos baseados em DFT e análises estatísticas (DP4, DP4+, regressão linear e CMAE), que permitiram a determinação inequívoca das configurações estereoquímicas *SRSR* do butenolídeo **11** e das tetronamidas **12-17**. Os cálculos teóricos não apenas corroboraram os dados experimentais de RMN, mas também forneceram uma base quantitativa sólida para diferenciar os isômeros *RRSR* e *SRSR*, demonstrando a confiabilidade e o potencial preditivo das metodologias computacionais em elucidação estrutural.

CAPÍTULO 4

AVALIAÇÃO DA FITOTOXICIDADE DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS: BUTENOLÍDEOS E TETRONAMIDAS

INTRODUÇÃO

A produtividade agrícola e a importância dos agroquímicos

Com o desenvolvimento agrícola, o uso de diversos agroquímicos se tornou cada vez mais comum para proteger as culturas de diversas pragas, dentre as quais cabe destacar aqui as plantas daninhas[47]. É notável que o uso de agroquímicos favoreceu o aumento da produtividade, resolvendo o problema da crise alimentar devido ao crescimento populacional. Porém, surgiu outra preocupação: a resistência causada pelo uso exagerado desses agroquímicos[99].

Durante o processo evolutivo, muitas plantas daninhas e insetos se tornaram resistentes aos agroquímicos comercialmente disponibilizados[100]. Esses processos evolutivos, que ocorrem continuamente em todo o mundo, desafiam o desenvolvimento de novas estratégias de manejo. Vale mencionar que este processo evolutivo das plantas daninhas pode ser alterado de forma profunda pelo uso exagerado de herbicidas em grandes áreas, ano após ano. Essa resistência das plantas daninhas vem causando sérias preocupações na agricultura moderna[101], sendo que atualemente mais de 260 espécies apresentam algum nível de resistência, comprometendo a eficácia de 160 herbicidas comercialmente utilizados[102,103].

Os herbicidas são agroquímicos utilizados para proteger as plantações de plantas invasoras que competem com as culturas por espaço, luz e nutrientes. Eles podem ser classificados em seletivos e não seletivos. Os herbicidas seletivos desempenham papel fundamental na agricultura, pois atuam de forma específica, controlando apenas determinadas espécies indesejadas sem causar danos às plantas cultivadas[103].

Os herbicidas glifosato (**VII**), glufosinato (**VIII**) e dicamba (**IX**) são amplamente utilizados atualmente para controlar a infestação de plantas daninhas na agricultura. Porém, já foram comprovados sérios danos causados por esses agroquímicos à outros organismos vivos, como o ser humano e ao meio ambiente[104]. Outro herbicida amplamente utilizado nas agriculturas é o Dual Gold® (**X**), comercializado pela empresa Syngenta. Os componentes ativos são misturas de 2-cloro-*N*-(2-etil-6-metilfenil)-*N*-[(1S)-2-metoxi-1-metiletil]acetamida (80%) e 2-cloro-*N*-(2-etil-6-metilfenil)-*N*-[(1*R*)-2-metoxi-1-metiletil]acetamida (20%), composto chamado de (±)-*S*-metolacloro. O Dual Gold® é um herbicida seletivo indicado para o controle pré-emergente de plantas infestantes nas culturas de soja, milho, cana-de-açúcar, feijão e algodão e é utilizado como controle positivo no bioensaio desse trabalho (**Figura 26**, **p. 84**).

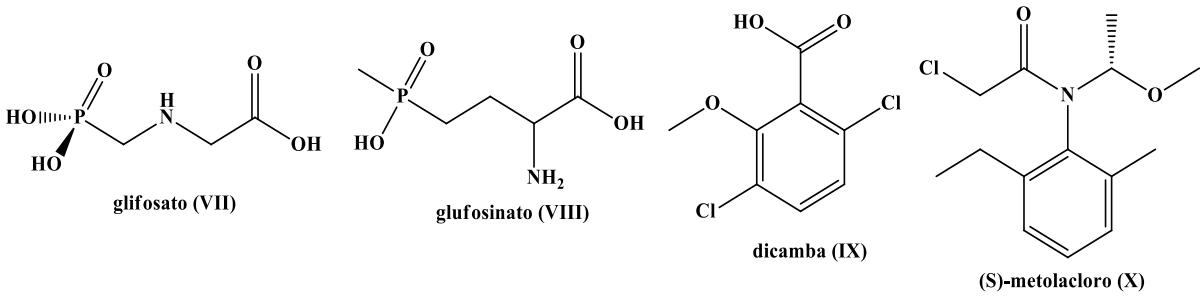


Figura 26. Herbicidas utilizados comercialmente.

Este trabalho teve como objetivo avaliar a atividade herbicida e a fitotoxicidade dos butenolídeos sintetizados (**1-10**) no Capítulo 1, bem como do butenolídeo **11** e das tetronamidas sintetizadas (**12-17**) no Capítulo 2. Para isso, foram utilizadas plantas daninhas na análise da atividade herbicida e sementes comercialmente disponíveis na avaliação da fitotoxicidade desses compostos.

Para avaliar a atividade herbicida dos compostos **1-10**, foram utilizadas as plantas daninhas azevém-anual (*Lolium multiflorum Lam.*) (**Figura 27**, **p. 84**) e picão-preto (*Bidens pilosa*) (**Figura 28**, **p. 85**). O azevém-anual, tradicionalmente utilizado como espécie forrageira de inverno, tornou-se uma das plantas daninhas mais infestantes e difíceis de controlar, causando grandes prejuízos à produtividade e à qualidade dos grãos devido à sua alta capacidade competitiva por luz, água, espaço e nutrientes. Essa planta daninha é particularmente problemática nas culturas de trigo[105].



Figura 27. Azevém-anual (*Lolium multiflorum L.)* em meio à cultura de trigo. Fonte: Portal Embrapa.

O picão-preto é uma planta daninha que preocupa os produtores rurais por infestar lavouras de forma perene e intensa. Além disso, serve como hospedeira de vírus, nematoides e fungos, resultando em perdas significativas na produtividade de várias culturas, como soja,

milho, algodão, café e trigo[106]. Pesquisas recentes também indicam que o picão-preto desenvolveu resistência ao herbicida comercial glifosato, intensificando os desafios relacionados ao seu manejo[107].

Para a avaliação do potencial herbicida dos compostos **11-17**, foram utilizadas as plantas daninhas picão-preto (*Bidens pilosa*) e braquiária Marandu (*Urochloa brizantha*), **Figura 29** (**p. 86**).



Figura 28. Área infestada com picão-preto resistente ao glifosato. Fonte: Portal Embrapa.

A Braquiária Marandu é amplamente utilizada como pastagem em regiões tropicais devido à sua resistência, alta produtividade e capacidade de adaptação a diferentes tipos de solo. No entanto, ela também pode se comportar como planta daninha em determinadas situações agrícolas, competindo com culturas por luz, água e nutrientes. Sua rápida taxa de crescimento e capacidade de formar densas touceiras permitem que domine áreas cultivadas, tornando-se uma espécie infestante de difícil controle. Estudos indicam que, em cultivos de soja, densidades de 70 a 780 plantas de braquiária por metro quadrado podem causar perdas de 18% a 82% na produtividade. Em plantações de milho, a presença de 100 plântulas de braquiária por metro quadrado pode reduzir a produtividade em até 80%[108]. Portanto, embora seja uma excelente opção para pastagens, a Brachiaria Marandu pode tornar-se uma planta daninha problemática em sistemas de cultivo, exigindo estratégias de manejo adequadas para evitar sua interferência negativa nas culturas agrícolas[109].



Figura 29. Braquiária *brizantha* cv. Marandu. Fonte: Portal Embrapa.

MATERIAIS E MÉTODOS

Ensaio fitotóxico

Com o objetivo de avaliar a fitotoxicidade dos butenolídeos (**1-11**) e das tetronamidas (**12-17**) sintetizados (**Figura 30**, **p. 86**), foram realizados experimentos no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), vinculado ao Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa (UFV).

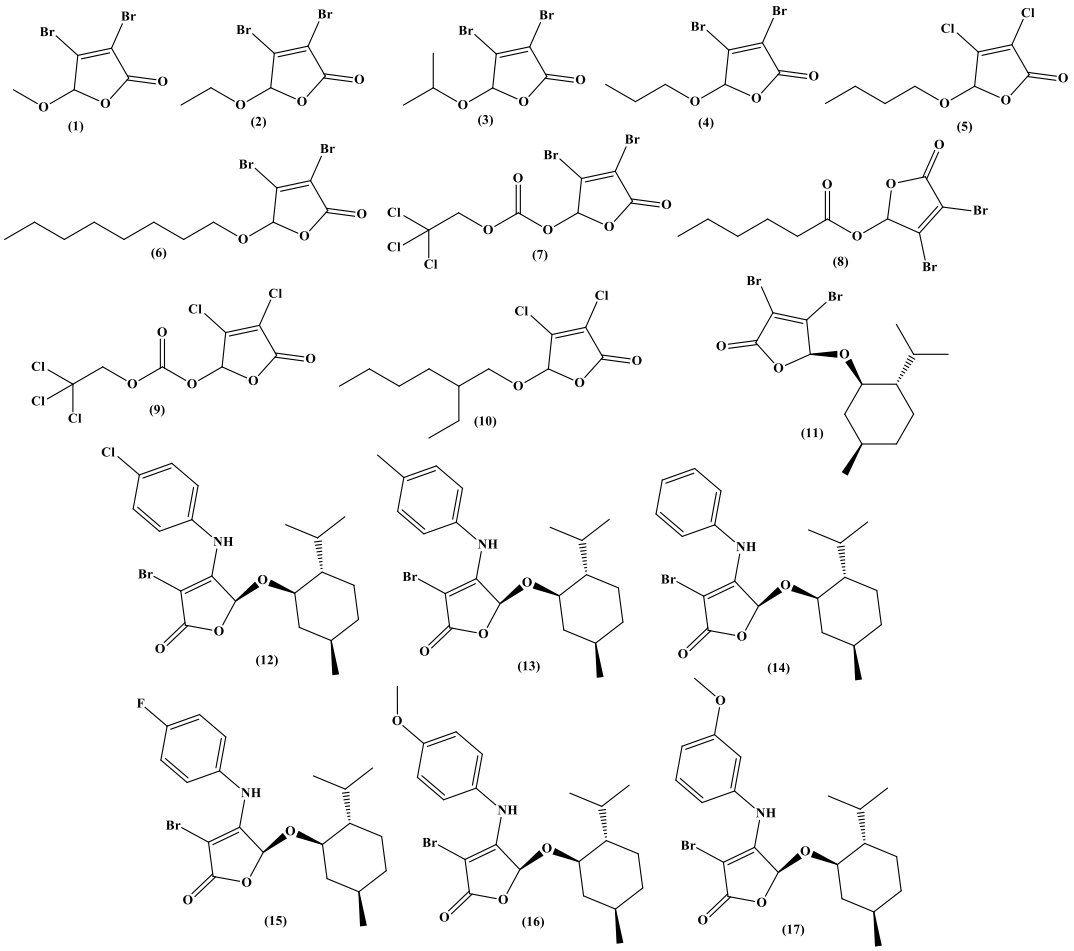


Figura 30. Estrutura química dos compostos sintetizados (**1-17**).

A fitotoxicidade dos compostos **1-10** foi avaliada por meio de ensaios biológicos de germinação utilizando sementes de pepino caipira (*Cucumis sativus*), alface Elba (*Lactuca sativa*) e trigo ORS Soberano (*Triticum aestivum*). Por sua vez, os compostos **11-17** foram testados em sementes de sorgo forrageiro (*Sorghum bicolor L. Moench*), tomate Santa Adélia Super (*Solanum lycopersicum*) e alface Elba (*Lactuca sativa*). Informações complementares sobre as sementes utilizadas estão na **Tabela 3**, **p. 87**.

Tabela 3. Dados complementares das sementes comercialmente disponíveis.

Cultivar	Lote	Marca	Fabricante	Germinação (%)	Pureza (%)
Pepino caipira	092150	*Topseed*	Agristar do Brasil Ltda.	90	99
Alface ELBA	093427	*Topseed Premium*	Agristar do Brasil Ltda.	90	99
Tomate Santa Adélia Super	101733	*Topseed*	Agristar do Brasil Ltda.	81	99
Trigo ORS Soberano*	-	-	-	90	90
Sorgo forrageiro*	-	-	-	90	90

* As sementes de trigo ORS Soberano e de sorgo forrageiro foram cultivadas e gentilmente fornecidas pelo Departamento de Agronomia da Universidade Federal de Viçosa.

Preparo das soluções para o bioensaio dos compostos 1-10

As soluções de cada composto testado (**1-10**) foram preparadas em cinco concentrações diferentes: 500 µmol/L, 300 µmol/L, 150 µmol/L, 75 µmol/L e 50 µmol/L. Os compostos foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) e, em seguida, diluídos com água destilada para obter a solução de maior concentração (500 µmol/L), contendo 0,3% (v/v) de DMSO (SIGMA ALDRICH). As demais soluções foram preparadas a partir da solução de 500 µmol/L, por meio de diluições correspondentes utilizando DMSO aquoso a 0,3%.

Para o preparo das soluções de 500 µmol/L de cada composto, foi inicialmente pesada a massa necessária de cada substância, com base no cálculo realizado pela **Equação 1**:

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

$$m = C.MM.V \qquad \textbf{(Equação 1)}$$

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

Foram preparadas 200 mL de solução de 500 µmol/L de cada um dos compostos testados. A massa de cada composto foi dissolvida em 600 µL de DMSO, e a solução resultante foi transferida para um balão volumétrico de 200 mL, completando o volume com água destilada.

As demais soluções, com concentrações de 50 µmol/L, 75 µmol/L, 150 µmol/L e 300 µmol/L, foram preparadas por diluição das soluções de 500 µmol/L, utilizando a **Equação 2**:

$$C_i.V_i = C_f.V_f \qquad \textbf{(Equação 2)}$$

Onde C_i é a concentração da solução de 500 μmol/L, V_i é o volume da solução de 500 μmol/L necessária para o preparo das outras concentrações, C_f é a concentração da nova solução (50 μmol/L, 75 μmol/L, 150 μmol/L, 300 μmol/L e 500 μmol/L) e V_f é o volume da solução de C_f que será preparada.

O herbicida comercial Dual® (Dual Gold Syngenta® Company, São Paulo, Brasil; (±)-*S*-metolacloro) foi utilizado como controle positivo. O (±)-*S*-metolacloro foi solubilizado em DMSO 0,3% (v/v) nas concentrações de 50 μmol/L, 75 μmol/L, 150 μmol/L, 300 μmol/L e 500 μmol/L. Como controle negativo, foi utilizada uma solução aquosa de DMSO a 0,3% (v/v).

Preparo das soluções para o bioensaio dos compostos 11-17

As soluções de cada composto testado (**11-17**) foram preparadas em cinco concentrações distintas: 50 μmol/L, 75 μmol/L, 150 μmol/L, 300 μmol/L e 500 μmol/L. Os compostos foram dissolvidos em solução de goma arábica para obter a solução de maior concentração (500 μmol/L). A solução de goma arábica foi preparada na proporção de 2,0% (m/v). As soluções subsequentes foram preparadas a partir da solução inicial de 500 μmol/L por diluição, utilizando a solução de 2,0% de goma arábica. Os cálculos realizados para o preparo das soluções dos compostos **11-17** seguiram o mesmo procedimento utilizado no preparo das soluções dos compostos **1-10**.

A goma arábica, também conhecida como goma de acácia, é uma resina natural extraída de árvores do gênero *Acacia*, especialmente das espécies *Acacia senegal* e *Acacia seyal*. Ela é solúvel em água fria, formando soluções viscosas e estáveis, o que a torna extremamente útil em diversas aplicações, especialmente na indústria alimentícia e farmacêutica. Composta principalmente por polissacarídeos, como arabinose, galactose e ácido glucurônico, também contém pequenas quantidades de proteínas e minerais. Sua ampla utilização deve-se à sua excelente capacidade de emulsificação, espessamento e estabilização de emulsões[110]. Esses

atributos são especialmente vantajosos, pois os compostos **11-17** são insolúveis tanto em água destilada quanto em uma solução 0,3% de água e DMSO, a mesma utilizada no experimento com os compostos **1-10**. A goma arábica utilizada foi adquirida da SIGMA ALDRICH®.

O herbicida comercial Dual® (Dual Gold Syngenta® Company, São Paulo, Brasil; (±)-*S*-metolacloro) foi utilizado como controle positivo. O (±)-*S*-metolacloro foi solubilizado em goma arábica 2,0% (m/v) nas concentrações de 50 μmol/L, 75 μmol/L, 150 μmol/L, 300 μmol/L e 500 μmol/L. Como controle negativo, foi utilizada solução aquosa de goma arábica 2,0% (m/v).

Metodologia aplicada para a realização dos bioensaios com sementes

O experimento foi conduzido em placas de Petri de 90 mm de diâmetro, contendo papel de germinação e 20 sementes de cada cultura por placa, com triplicatas. Foram adicionados 5 mL das soluções preparadas em cada placa. Em seguida, as placas foram identificadas, lacradas com filme plástico e colocadas em uma câmara de germinação (Incubadora de Demanda Biológica de Oxigênio - B.O.D.), onde permaneceram a 25ºC, na ausência de luz, por 120 horas (5 dias). Após esse período, as placas foram retiradas do B.O.D. e armazenadas a 0ºC por 24 horas para cessar o crescimento. O congelamento facilitou o manuseio das plântulas na etapa seguinte. As plântulas foram dispostas em uma placa de emborrachado de fundo preto e fotografadas (**Figura 31**, **p. 89**). O comprimento do coleóptilo e da radícula de cada plântula foi mensurado com o auxílio do software ImageJ®[111].



Figura 31. Foto dos coleóptilos e das radículas das plântulas de pepino caipira, desenvolvidas sob a influência do composto **12** na concentração de 50 μmol/L.

A porcentagem de crescimento do coleóptilo e da radícula foi calculada conforme a **Equação 3**:

$$\%_{inibição} = \left(\frac{\underline{x}P - \underline{x}C}{\underline{x}C}\right).100 \qquad \textbf{(Equação 3)}$$

O valor $\underline{x}P$ corresponde ao crescimento médio do coleóptilo ou da radícula das plântulas expostas aos compostos testados, enquanto $\underline{x}C$ representa o crescimento médio do coleóptilo ou da radícula do controle negativo.

Análise estatística

Análise de Variância (ANOVA)

A Análise de Variância, ou ANOVA, é um teste estatístico utilizado para comparar as médias de dois ou mais grupos e determinar se há diferenças significativas entre eles. Ao invés de realizar múltiplos testes de hipóteses individuais, o que aumentaria o risco de erro, a ANOVA permite uma análise global para verificar se ao menos um dos grupos é diferente dos demais[112].

A ANOVA compara duas fontes principais de variabilidade: variabilidade entre os grupos, ou seja, como as médias dos grupos se diferenciam umas das outras, e a variabilidade dentro dos grupos, ou seja, como os valores individuais dentro de cada grupo se espalham em relação à média do grupo.

A partir dessas duas fontes de variabilidade, a ANOVA calcula o valor de F, que é a razão entre a variabilidade entre os grupos e a variabilidade dentro dos grupos. O valor de F segue uma distribuição F sob a hipótese nula.

Hipóteses da ANOVA:

- Hipótese nula (H_0): Não há diferenças significativas entre as médias dos grupos.
- Hipótese alternativa (H_1): Pelo menos uma das médias dos grupos é diferente.

Se o p-valor for menor que o nível de significância (geralmente 0,05), rejeita-se a hipótese nula, indicando que há diferenças significativas entre as médias. Se o p-valor for maior que 0,05, não há evidências suficientes para rejeitar a hipótese nula, ou seja, as médias são semelhantes.

Teste de Tukey

O Teste de Tukey (ou Teste de Tukey HSD - Honestly Significant Difference) é utilizado para realizar comparações múltiplas após uma ANOVA (Análise de Variância) quando se detecta diferenças significativas entre os grupos. A principal função desse teste é identificar quais grupos específicos são significativamente diferentes entre si. Para sua

implementação foi utilizado a função pairwise_tukeyhsd da biblioteca statsmodels do Python® (versão 3.11.11)[112] utilizado no ambiente de desenvolvimento do Google Colab[113] .

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Bioensaio com sementes e os compostos 1-10

A atividade fitotóxica dos compostos sintetizados (**1-10**) foi avaliada de forma seletiva, sendo testada em culturas monocotiledôneas (pepino caipira, trigo ORS Soberano e azevém-anual) e dicotiledôneas (alface Elba e picão-preto). Essas culturas respondem, mesmo em baixas concentrações dos princípios ativos, a curto prazo. As sementes de culturas comerciais são geneticamente homogêneas, germinam de maneira uniforme e facilitam a análise dos resultados.

Os resultados do bioensaio foram apresentados em gráficos de barras, com os respectivos valores de desvio padrão. Os valores de inibição e estímulo dos compostos sintetizados (**1-10**) foram avaliados com base no crescimento (valores positivos) ou na inibição (valores negativos) dos coleóptilos e das radículas das plântulas utilizadas no bioensaio. Esses dados estão disponíveis nas **Figuras 32-41** (**p. 93-108**) e **Tabelas 4-13** (**p. 93-109**). Como controles, utilizou-se o (±)-*S*-metolacloro (controle positivo) e a solução aquosa de DMSO a 0,3% (controle negativo).

Análise estatística: ANOVA e Teste de Tukey

Para verificar se há diferenças significativas entre as médias das respostas dos compostos nas diferentes concentrações, utilizou-se a Análise de Variância (ANOVA) de um fator. A ANOVA foi realizada utilizando a biblioteca scipy.stats do Python (versão 3.11.11) no ambiente de desenvolvimento do Google Colab.

O Google Colab foi escolhido como ambiente de análise devido à sua facilidade de uso e integração com bibliotecas estatísticas, como scipy e statsmodels, que permitiram a aplicação da ANOVA para comparar as médias das respostas das cinco concentrações testadas: 50 μmol/L, 75 μmol/L, 150 μmol/L, 300 μmol/L e 500 μmol/L. A estatística F foi calculada com base nos dados dos compostos, e o valor-p correspondente indicou a presença ou ausência de diferenças significativas entre as concentrações. Quando identificado um efeito significativo, foi realizado o Teste de Tukey para comparações múltiplas.

Efeito dos compostos (1-10) sobre as sementes de pepino caipira *Cucumis sativus*, dicotiledônea

Ao analisar o gráfico (**Figura 32**, **p. 93**; **Tabela 4**, **p. 93-94**), verificou-se que todos os compostos testados (**1-10**) influenciaram o desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de pepino caipira nas cinco concentrações avaliadas.

A análise estatística revelou um valor de p significativamente menor que 0,05, levando à rejeição da hipótese nula (H_0) e indicando a existência de diferenças estatisticamente significativas entre as médias das concentrações analisadas. Diante desse resultado, foi aplicado o Teste de Tukey para identificar quais pares de concentrações apresentaram diferenças estatísticas, complementando a análise da ANOVA, que detectou um efeito global significativo.

Os pares de concentrações que apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) foram:

- 150 μmol/L vs. 500 μmol/L ($p = 0,0003$)
- 300 μmol/L vs. 500 μmol/L ($p = 0,0042$)
- 50 μmol/L vs. 500 μmol/L ($p < 0,0001$)
- 75 μmol/L vs. 500 μmol/L ($p = 0,0002$)

Os resultados indicam que a concentração de 500 μmol/L se diferencia significativamente das demais em várias comparações. Ou seja, a concentração de 500 μmol/L interfere significativamente na inibição das plântulas de pepino caipira enquanto as demais concentrações possuem resultados similares.

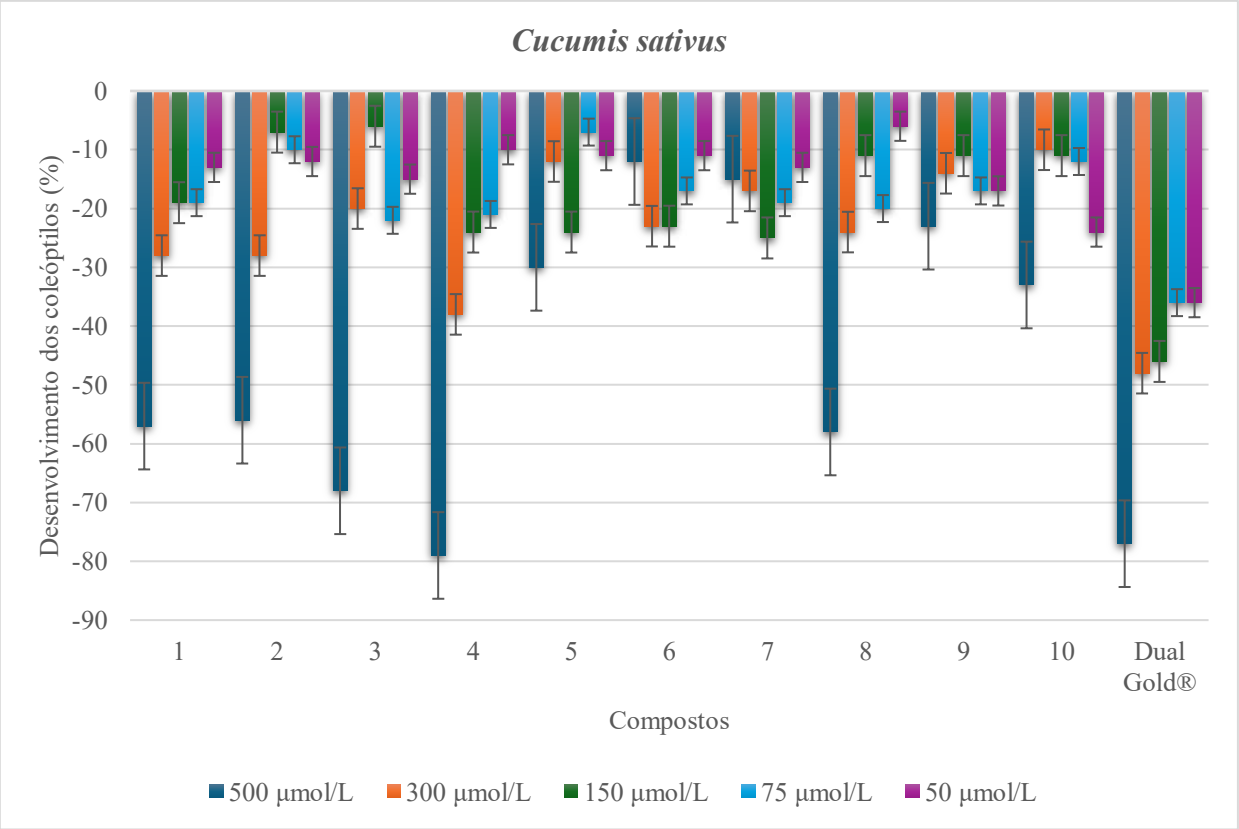


Figura 32. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de pepino caipira em relação ao controle.

Tabela 4. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de pepino caipira. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (µmol/L)	Grupo 2 (µmol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	8.74	$1.97.10^{-5}$	-	**Sim**
Tukey	150	300	-5.0	-	0.9186	[-21.96, 11.96]	Não
Tukey	150	50	3.5455	-	0.9757	[-13.41, 20.50]	Não
Tukey	150	500	-27.3636	-	0.0003	**[-44.32, -10.41]**	**Sim**
Tukey	150	75	0.6364	-	1.0000	[-16.32, 17.59]	Não
Tukey	300	50	8.5455	-	0.6140	[-8.41, 25.50]	Não
Tukey	300	500	-22.3636	-	0.0042	**[-39.32, -5.41]**	**Sim**

Teste	Grupo 1 (μmol/L)	Grupo 2 (μmol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
Tukey	300	75	5.6364	-	0.8796	[-11.32, 22.59]	Não
Tukey	50	500	-30.9091	-	<0.0001	**[-47.86, -13.95]**	**Sim**
Tukey	50	75	-2.9091	-	0.9884	[-19.86, 14.05]	Não
Tukey	500	75	28.0	-	0.0002	**[11.04, 44.96]**	**Sim**

Ao analisar o gráfico de desenvolvimento das radículas das plântulas de pepino caipira (**Figura 33**, **p. 95**; **Tabela 5**, **p. 95-96**), verificou-se que todos os compostos testados influenciaram o desenvolvimento das plântulas nas cinco concentrações avaliadas.

A análise de variância (ANOVA) revelou diferenças estatisticamente significativas entre as médias das concentrações (valor de p = 0,0104). Diante desse resultado, foi aplicado o Teste de Tukey para identificar quais pares de concentrações apresentaram diferenças significativas.

Os resultados do Teste de Tukey indicaram diferenças estatísticas nas seguintes comparações:

- 150 µmol/L vs. 500 µmol/L (p = 0,0275)
- 50 µmol/L vs. 500 µmol/L (p = 0,0210)
- 75 µmol/L vs. 500 µmol/L (p = 0,0280)

Por outro lado, as demais concentrações não apresentaram diferenças significativas entre si, sugerindo que, estatisticamente, seus efeitos sobre o desenvolvimento das radículas são similares. Ou seja, somente a concentração de 500 μmol/L interfere de forma diferente no desenvolvimento das radículas das plântulas de pepino caipira.

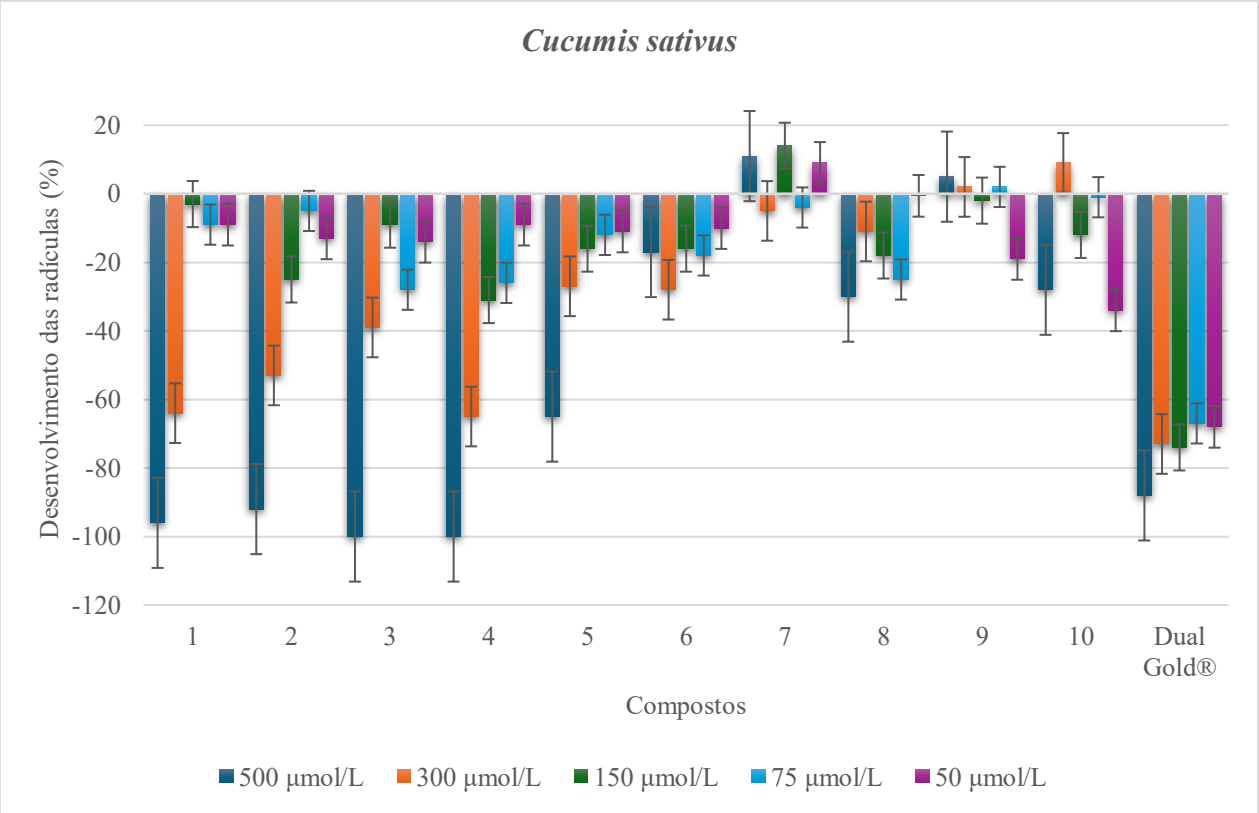


Figura 33. Desenvolvimento das radículas das plântulas de pepino caipira em relação ao controle.

Tabela 5. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de pepino caipira. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (*µ*mol/L)	Grupo 2 (*µ*mol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	3.69	0.0104	-	**Sim**
Tukey	150	300	-14.7273	-	0.7410	[-48.94, 19.49]	Não
Tukey	150	50	1.2182	-	1.0000	[-32.99, 35.43]	Não
Tukey	150	500	-37.0909	-	0.0275	**[-71.31, -2.87]**	**Sim**
Tukey	150	75	-0.0909	-	1.0000	[-34.31, 34.13]	Não
Tukey	300	50	15.9455	-	0.6810	[-18.27, 50.16]	Não
Tukey	300	500	-22.3636	-	0.3576	[-56.58, 11.85]	Não
Tukey	300	75	14.6364	-	0.7454	[-19.58, 48.85]	Não

Teste	Grupo 1 (*µ*mol/L)	Grupo 2 (*µ*mol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
Tukey	50	500	-38.3091	-	0.0210	**[-72.53, -4.09]**	**Sim**
Tukey	50	75	-1.3091	-	1.0000	[-35.53, 32.91]	Não
Tukey	500	75	37.0	-	0.0280	**[2.78, 71.22]**	**Sim**

Efeito dos compostos (1-10) sobre as sementes de alface Elba

***Lactuca sativa*, monocotiledônea**

Os resultados indicaram que os compostos **11-17** exerceram influência no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de alface Elba durante o ensaio fitotóxico (**Figura 34**, **p. 97**). A análise estatística do desenvolvimento das plântulas (**Tabela 6**, **p. 97**) demonstrou que a análise de variância (ANOVA) não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. As médias foram semelhantes, não sendo suficientes as evidências para rejeitar a hipótese nula. Em outras palavras, todas as substâncias, nas diferentes

concentrações, interferiram no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de forma semelhante ao controle utilizado, o (±)-*S*-metolacloro.

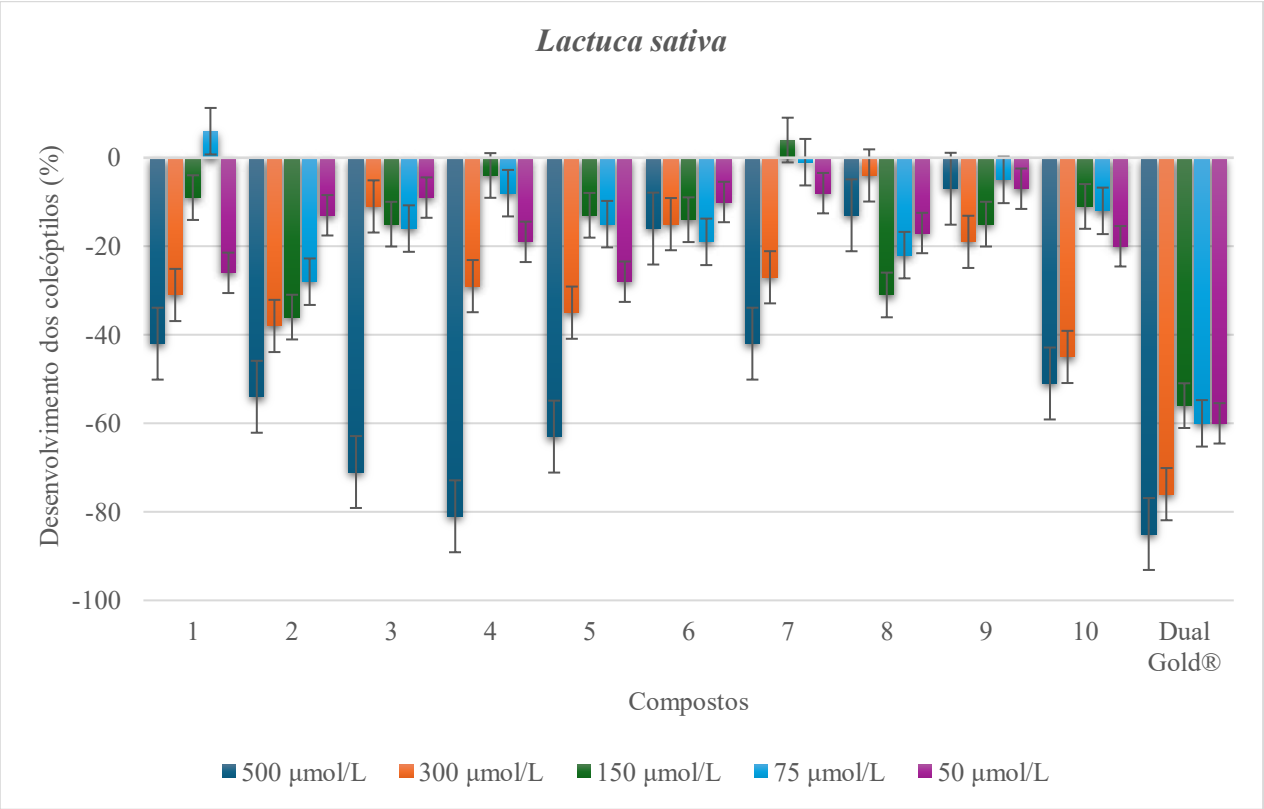


Figura 34. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de alface Elba em relação ao controle.

Tabela 6. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de alface Elba. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (*µ*mol/L)	Grupo 2 (*µ*mol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	2.08	0.0979	-	**Não**

Ao analisar os resultados referentes ao desenvolvimento das radículas das plântulas de alface Elba (**Figura 35**, **p. 98**; **Tabela 7**, **p. 98-99**), verificou-se que todas as concentrações dos compostos testados (**1-10**) influenciaram esse parâmetro.

A análise de variância (ANOVA) indicou diferenças estatisticamente significativas entre as concentrações avaliadas (p = 0,0023). Com base nesse resultado, foi aplicado o Teste de Tukey para identificar quais pares de concentrações apresentaram essas diferenças.

O Teste de Tukey revelou que:

- A concentração de 500 μmol/L foi significativamente diferente de 150 μmol/L, 50 μmol/L e 75 μmol/L.
- Não houve diferenças significativas entre as concentrações de 150 μmol/L, 300 μmol/L e 75 μmol/L.

Dessa forma, a concentração de 500 μmol/L destacou-se como a única com diferença estatisticamente significativa em relação as demais, enquanto as outras concentrações não apresentaram variações expressivas entre si.

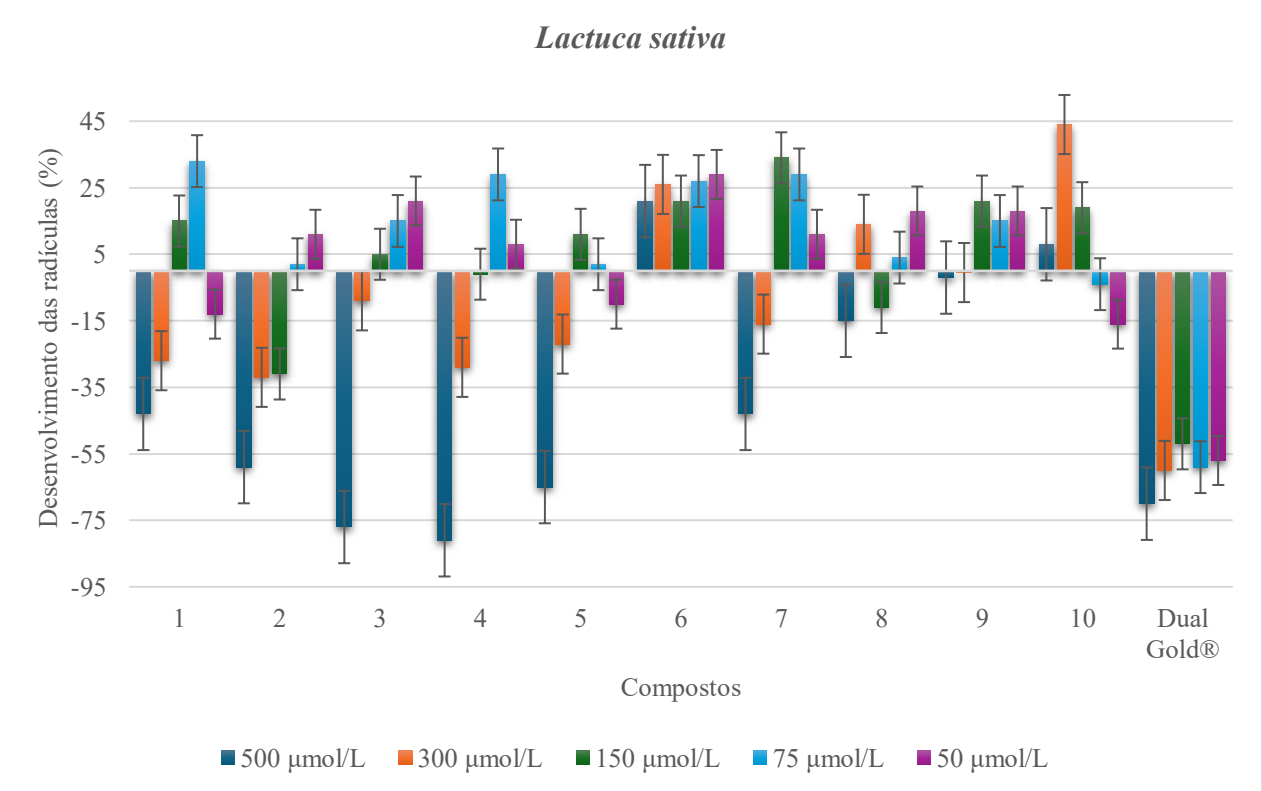


Figura 35. Desenvolvimento das radículas das plântulas de alface Elba em relação ao controle.

Tabela 7. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de alface Elba. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (μmol/L)	Grupo 2 (μmol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	4.81	0.0023	-	**Sim**
Tukey	150	300	-12.9545	-	0.8244	[-47.44, 21.54]	Não
Tukey	150	50	-1.0	-	1.0000	[-35.49, 33.49]	Não
Tukey	150	500	-41.5455	-	0.0109	**[-76.04, -7.06]**	**Sim**
Tukey	150	75	5.6364	-	0.9903	[-28.85, 40.13]	Não
Tukey	300	50	11.9545	-	0.8626	[-22.54, 46.45]	Não
Tukey	300	500	-28.5909	-	0.1477	[-63.08, 5.90]	Não
Tukey	300	75	18.5909	-	0.5513	[-15.90, 53.08]	Não
Tukey	50	500	-40.5455	-	0.0137	**[-75.04, -6.06]**	**Sim**
Tukey	50	75	6.6364	-	0.9821	[-27.85, 41.13]	Não
Tukey	500	75	47.1818	-	0.0028	**[12.69, 81.67]**	**Sim**

Efeito dos compostos (1-10) sobre as sementes de trigo ORS Soberano

Triticum aestivum, monocotiledônea

Os resultados indicaram que os compostos **11-17** exerceram influência no desenvolvimento dos coleóptilos e das radículas das plântulas de braquiária Marandu durante o ensaio fitotóxico (**Figura 36** (**p. 100**) e **Figura 37** (**p. 101**)). A análise estatística do desenvolvimento das plântulas (**Tabela 8** (**p. 100**) e **Tabela 9** (**p. 101**)) demonstrou que a análise de variância (ANOVA) não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. As médias foram semelhantes, não sendo suficientes as evidências para rejeitar a hipótese nula. Ou sejas, todas as substâncias, independente das concentrações utilizadas, interferiram no desenvolvimento das plântulas de forma semelhante ao controle utilizado, o (±)-*S*-metolacloro.

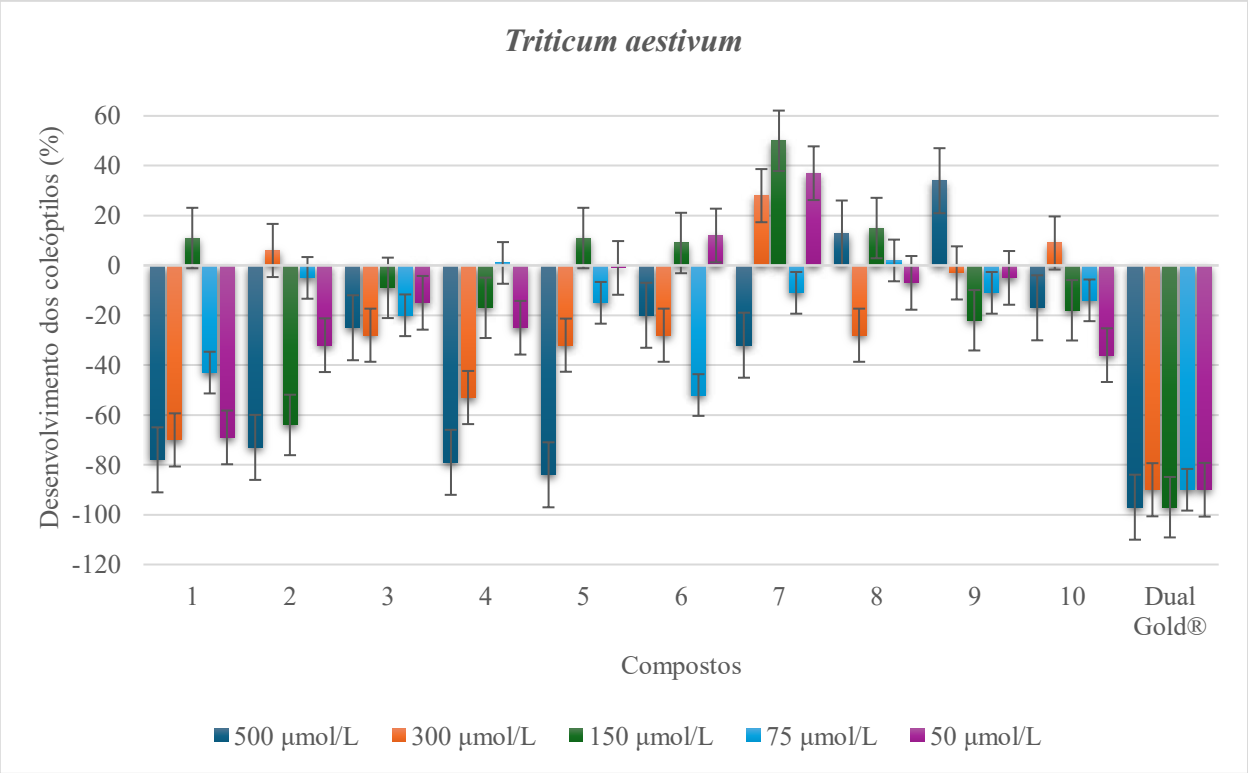


Figura 36. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de trigo ORS Soberano em relação ao controle.

Tabela 8. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de trigo ORS Soberano. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (*µ*mol/L)	Grupo 2 (*µ*mol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	0.949	0.4439	-	**Não**

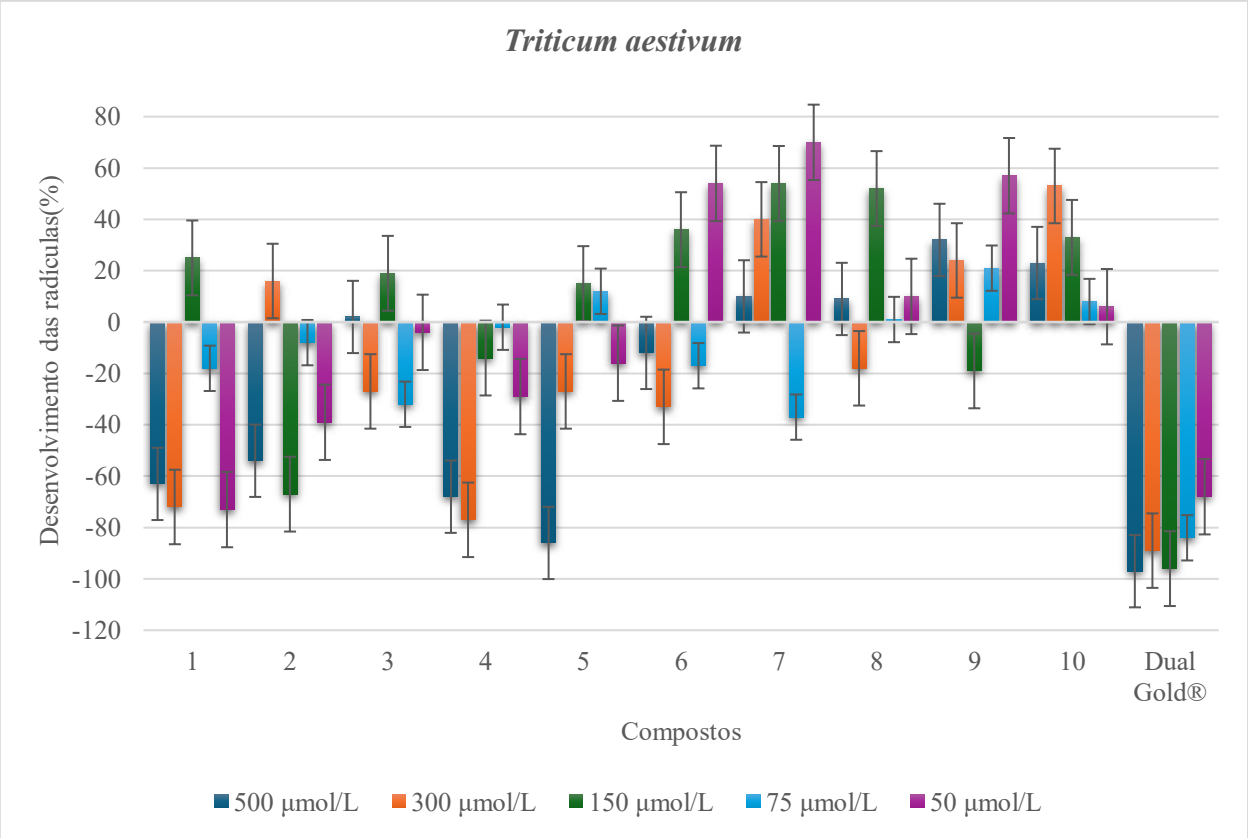


Figura 37. Desenvolvimento das radículas das plântulas de trigo ORS Soberano em relação ao controle.

Tabela 9. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de trigo ORS Soberano. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (*µ*mol/L)	Grupo 2 (*µ*mol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	0.8493	0.5008	-	**Não**

Efeito dos compostos (1-10) sobre as sementes de azevém-anual *Lolium multiflorum Lam.*, monocotiledônea

Ao avaliar os resultados do desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de azevém-anual (**Figura 38**, **p. 102**; **Tabela 10**, **p. 102-103**, verificou-se que todos os compostos testados (**1-10**) influenciaram esse parâmetro, promovendo tanto a inibição quanto o estímulo do crescimento.

A análise de variância (ANOVA) indicou que, no geral, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (valor-p = 0,1024). No entanto, o Teste de Tukey revelou uma diferença significativa entre as concentrações de 50 μmol/L e 500 μmol/L (p = 0,0484), enquanto os demais pares não apresentaram diferenças estatísticas relevantes.

Esses resultados sugerem que, entre as concentrações avaliadas, apenas a comparação entre 50 μmol/L e 500 μmol/L demonstrou uma diferença significativa.

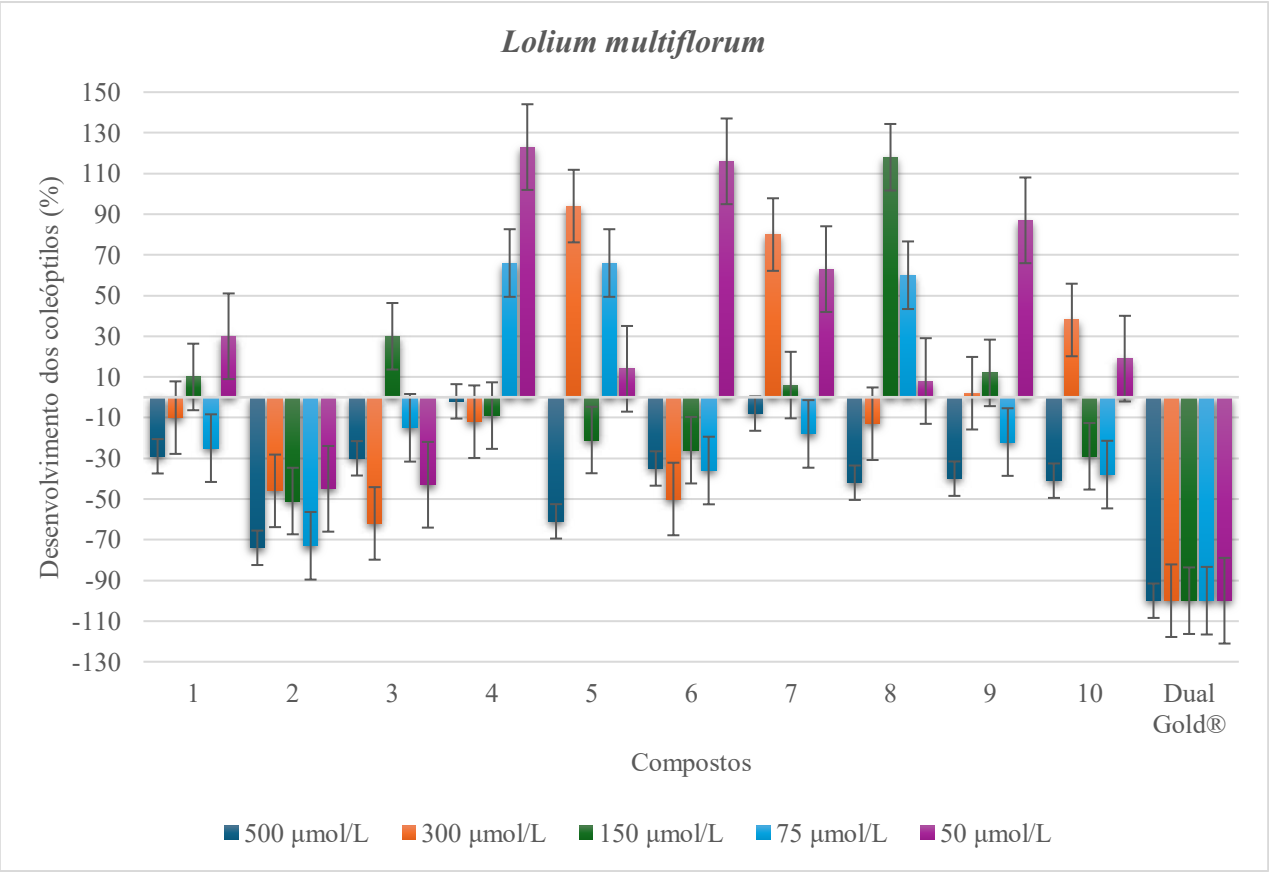


Figura 38. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de azevém-anual em relação ao controle.

Tabela 10. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de azevém-anual. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (μmol/L)	Grupo 2 (μmol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	2.0441	0.1024	-	**Não**

Teste	Grupo 1 (μmol/L)	Grupo 2 (μmol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
Tukey	150	300	-1.7273	-	1.0000	[-68.14, 64.68]	Não
Tukey	150	50	30.1818	-	0.7008	[-36.23, 96.59]	Não
Tukey	150	500 L	-36.5455	-	0.5312	[-102.95, 29.86]	Não
Tukey	150	75	-6.8182	-	0.9984	[-73.23, 59.59]	Não
Tukey	300	50	31.9091	-	0.6557	[-34.50, 98.32]	Não
Tukey	300	500	-34.8182	-	0.5777	[-101.23, 31.59]	Não
Tukey	300	75	-5.0909	-	0.9995	[-71.50, 61.32]	Não
Tukey	50	500	-66.7273	-	**0.0484**	**[-133.14, -0.32]**	**Sim**
Tukey	50	75	-37.0000	-	0.5190	[-103.41, 29.41]	Não
Tukey	500	75	29.7273	-	0.7124	[-36.68, 96.14]	Não

Ao avaliar os resultados do desenvolvimento das radículas das plântulas de azevém-anual (**Figura 39**, **p. 104**; **Tabela 11**, **p. 104-105**), verificou-se que todos os compostos testados influenciaram esse parâmetro, com alguns promovendo a inibição e outros estimulando o crescimento radicular. Destaca-se que o (±)-*S*-metolacloro inibiu 100% o desenvolvimento das raízes em todas as concentrações testadas.

A análise de variância (ANOVA) revelou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($F = 3,05$; $p = 0,0251$). No entanto, o Teste de Tukey indicou que essa diferença ocorreu exclusivamente entre as concentrações de 50 μmol/L e 500 μmol/L ($p = 0,0108$), enquanto as demais comparações não apresentaram significância estatística.

Esses resultados sugerem que, entre as concentrações avaliadas, apenas a diferença entre 50 μmol/L e 500 μmol/L deve ser considerada estatisticamente relevante. Ou seja, as demais concentrações das substâncias testadas (**11-17**) causaram efeitos semelhantes no desenvolvimento das radículas das plântulas de azevém-anual.

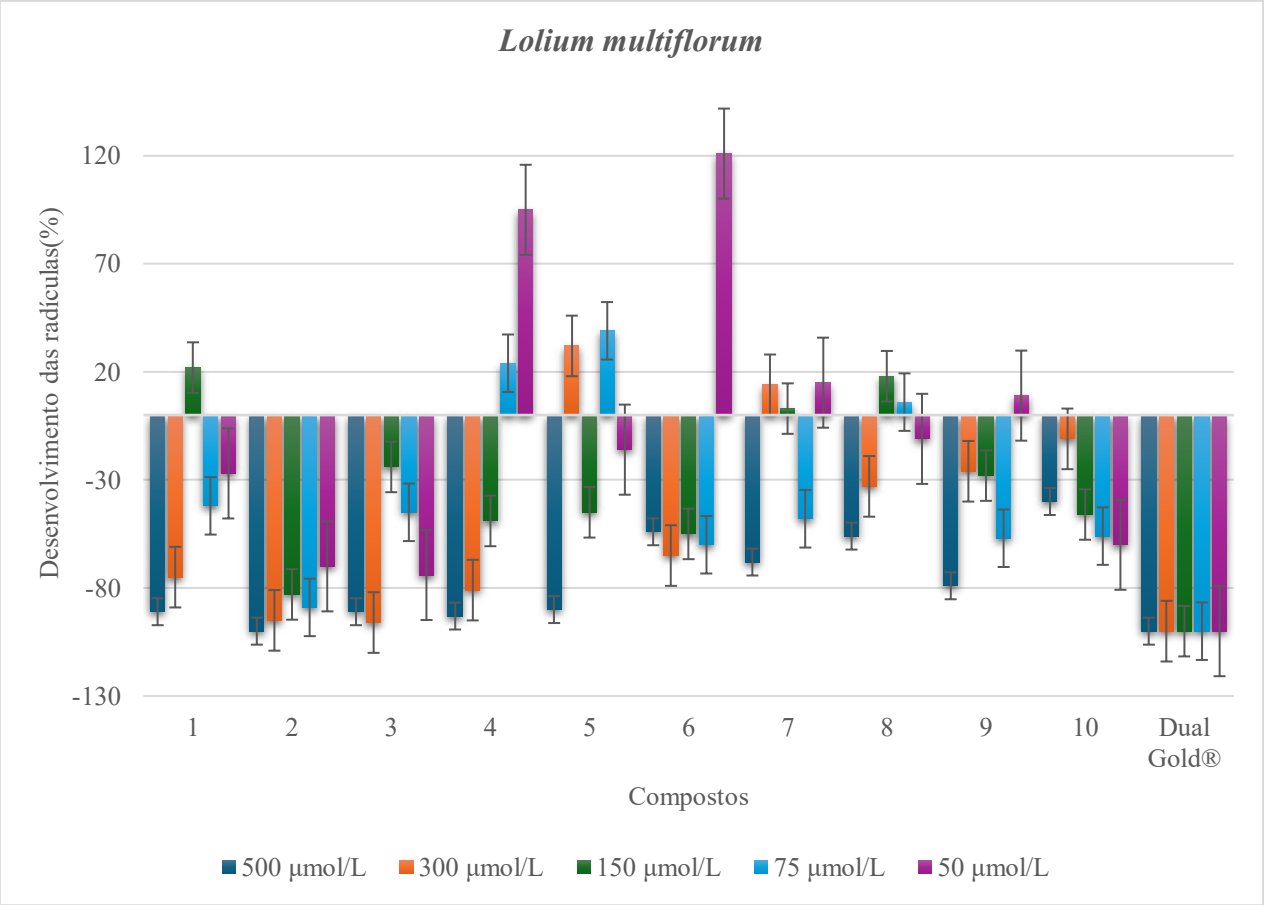


Figura 39. Desenvolvimento das radículas das plântulas de azevém-anual em relação ao controle.

Tabela 11. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de azevém-anual. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (*µ*mol/L)	Grupo 2 (*µ*mol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	3.0509	0.0251	-	**Sim**
Tukey	150	300	-13.5455	-	0.9593	[-69.68, 42.59]	Não
Tukey	150	50	24.4545	-	0.7324	[-31.68, 80.59]	Não

Teste	Grupo 1 (μmol/L)	Grupo 2 (μmol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
Tukey	150	500	-43.1818	-	0.2053	[-99.31, 12.95]	Não
Tukey	150	75	-3.7273	-	0.9997	[-59.86, 52.40]	Não
Tukey	300	50	38.0000	-	0.3226	[-18.13, 94.13]	Não
Tukey	300	500	-29.6364	-	0.5711	[-85.77, 26.50]	Não
Tukey	300	75	9.8182	-	0.9875	[-46.31, 65.95]	Não
Tukey	50	500	-67.6364	-	**0.0108**	**[-123.77, -11.50]**	**Sim**
Tukey	50	75	-28.1818	-	0.6175	[-84.31, 27.95]	Não
Tukey	500	75	39.4545	-	0.2862	[-16.68, 95.59]	Não

Efeito dos compostos (1-10) sobre as sementes de picão-preto *Bidens pilosa*, dicotiledônea

Todos os compostos sintetizados (**1-10**) interferiram no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de picão-preto (**Figura 40**, **p. 106**; **Tabela 12**, **p. 106-107**). Em diferentes concentrações, vários compostos apresentaram efeitos semelhantes ou próximos aos do controle positivo, (±)-*S*-metolacloro.

A análise de variância (ANOVA) indicou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($F = 5,30$; $p = 0,0012$). O Teste de Tukey revelou diferenças significativas nas comparações entre 150 μmol/L e 500 μmol/L ($p = 0,0432$), 50 μmol/L e 500 μmol/L ($p = 0,0009$), e 500 μmol/L e 75 μmol/L ($p = 0,0201$). As demais comparações não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

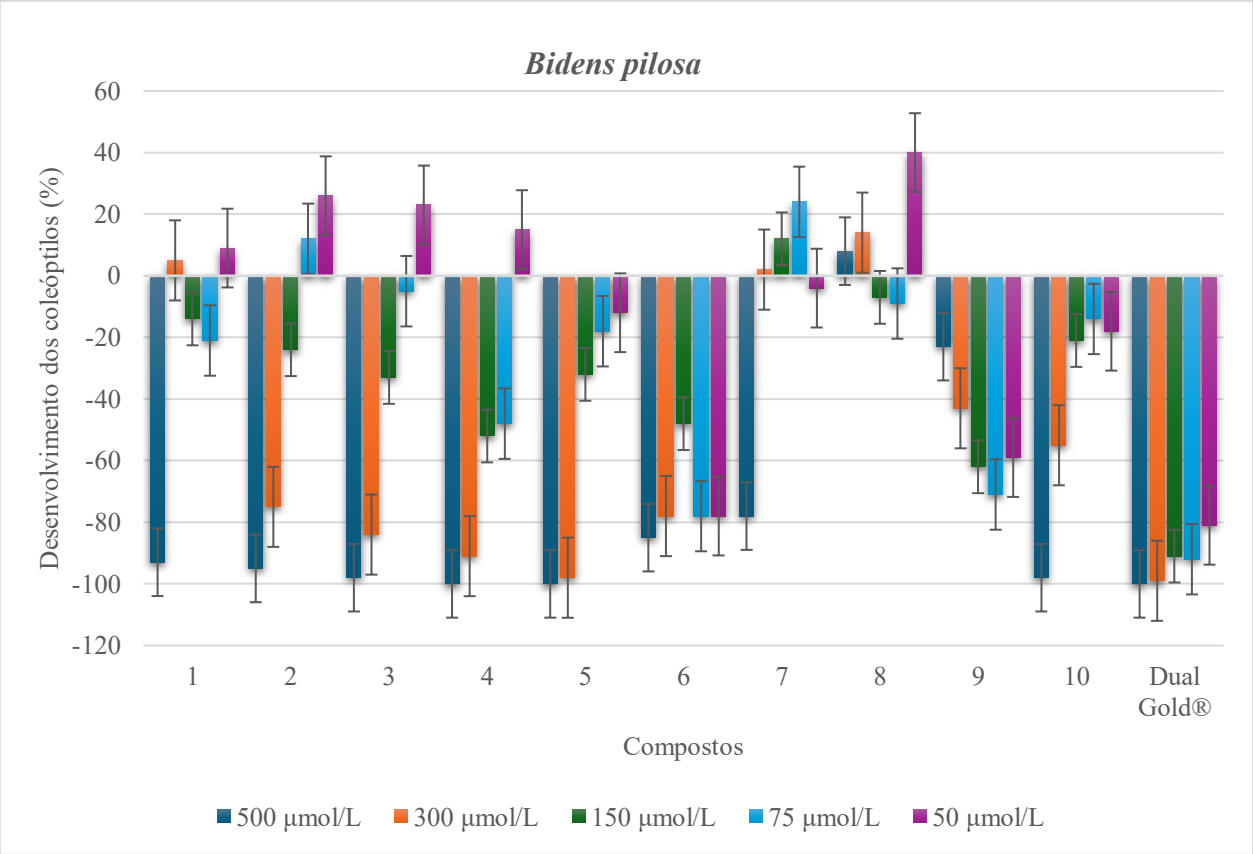


Figura 40. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de picão-preto em relação ao controle.

Tabela 12. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de picão-preto. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (*µ*mol/L)	Grupo 2 (*µ*mol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	5.3016	0.0012	-	**Sim**
Tukey	150	300	-20.9091	-	0.6844	[-65.97, 24.15]	Não
Tukey	150	50	21.1818	-	0.6739	[-23.87, 66.24]	Não
Tukey	150	500	-46.0000	-	**0.0432**	**[-91.06, -0.94]**	**Sim**
Tukey	150	75	4.7273	-	0.9982	[-40.33, 49.78]	Não
Tukey	300	50	42.0909	-	0.0776	[-2.97, 87.15]	Não
Tukey	300	500	-25.0909	-	0.5195	[-70.15, 19.97]	Não

Teste	Grupo 1 (μmol/L)	Grupo 2 (μmol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
Tukey	300	75	25.6364	-	0.4981	[-19.42, 70.69]	Não
Tukey	50	500	-67.1818	-	**0.0009**	**[-112.24, -22.13]**	**Sim**
Tukey	50	75	-16.4545	-	0.8386	[-61.51, 28.60]	Não
Tukey	500	75	50.7273	-	**0.0201**	**[5.67, 95.78]**	**Sim**

Ao avaliar os resultados do desenvolvimento das radículas das plântulas de picão-preto (**Figura 41**, **p. 108**; **Tabela 13**, **p. 108-109**), verificou-se que todos os compostos testados (**1-10**) influenciaram esse crescimento, com alguns promovendo a inibição e outros estimulando o desenvolvimento radicular. Em diferentes concentrações, vários compostos apresentaram efeitos semelhantes ou próximos aos do herbicida comercial (±)-*S*-metolacloro.

A análise de variância (ANOVA) indicou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($F = 6,74$; $p = 0,0002$), sugerindo que pelo menos uma das médias analisadas difere das demais. Para identificar quais pares de concentrações apresentaram essas diferenças, foi realizado o Teste de Tukey, que revelou diferenças estatisticamente significativas entre os seguintes grupos:

- 300 μmol/L vs. 50 μmol/L ($p = 0,0188$).
- 50 μmol/L vs. 500 μmol/L ($p = 0,0006$).
- 500 μmol/L vs. 75 μmol/L ($p = 0,0026$).

As demais comparações entre os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$). Assim, conclui-se que as diferenças mais relevantes ocorrem nas comparações mencionadas, enquanto as demais concentrações não demonstraram variações expressivas entre si.

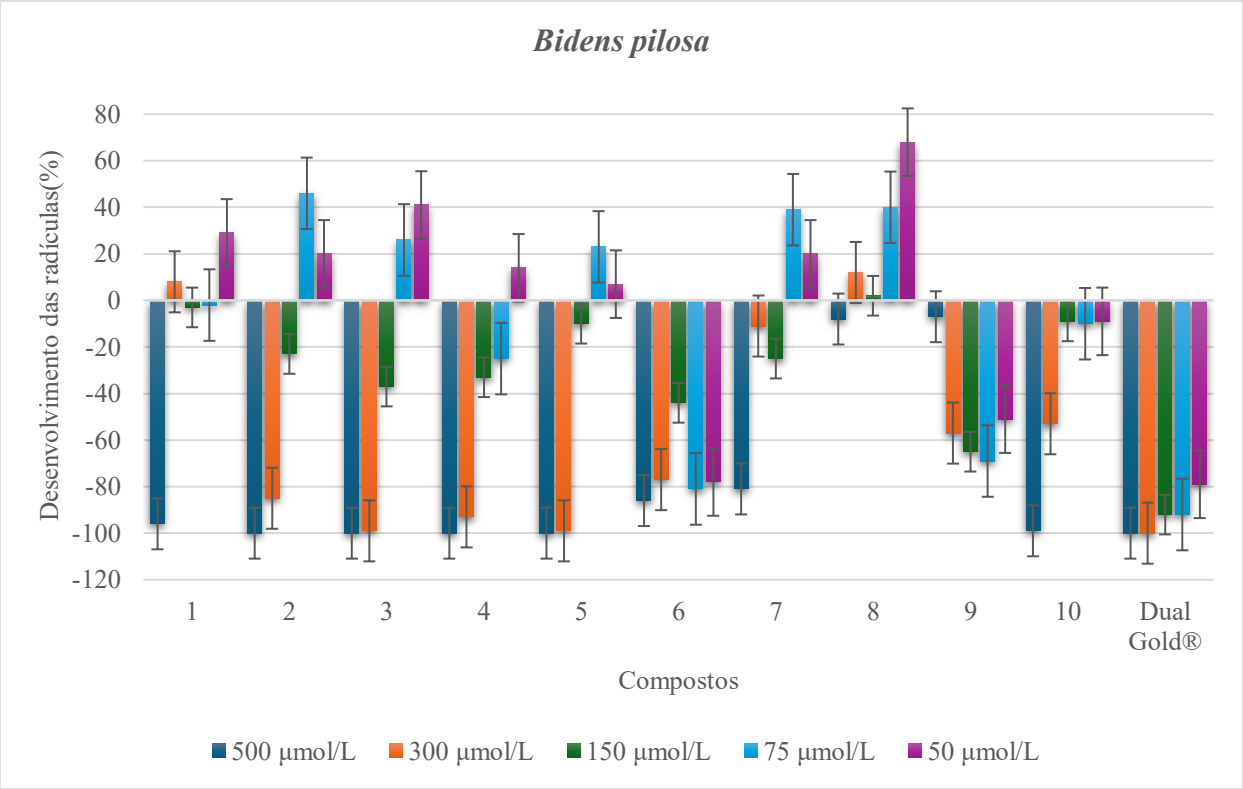


Figura 41. Desenvolvimento das radículas das plântulas de picão-preto em relação ao controle.

Tabela 13. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de picão-preto. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (*µ*mol/L)	Grupo 2 (*µ*mol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	6.74	0.0002	-	**Sim**
Tukey	150	300	-28.6364	-	0.5105	[-79.60, 22.32]	Não
Tukey	150	50	29.1818	-	0.4917	[-21.78, 80.14]	Não
Tukey	150	500	-48.9091	-	0.0657	[-99.87, 2.05]	Não
Tukey	150	75	21.2727	-	0.7619	[-29.69, 72.23]	Não
Tukey	300	50	57.8182	-	**0.0188**	**[6.86, 108.78]**	**Sim**
Tukey	300	500	-20.2727	-	0.7922	[-71.23, 30.69]	Não
Tukey	300	75	49.9091	-	0.0576	[-1.05, 100.87]	Não
Tukey	50	500	-78.0909	-	**0.0006**	**[-129.05, -27.13]**	**Sim**

Teste	Grupo 1 (μmol/L)	Grupo 2 (μmol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
Tukey	50	75	-7.9091	-	0.9920	[-58.87, 43.05]	Não
Tukey	500	75	70.1818	-	**0.0026**	**[19.22, 121.14]**	**Sim**

Bioensaio com sementes e os compostos 11-17

A atividade fitotóxica dos compostos sintetizados (**11-17**) foi avaliada de forma seletiva, sendo testada em culturas monocotiledôneas (sorgo forrageiro e braquiária Marandu) e dicotiledôneas (pepino caipira, alface Elba, tomate Santa Adélia Super e picão-preto). Essas culturas respondem, mesmo em baixas concentrações dos princípios ativos, a curto prazo. As sementes de culturas comerciais são geneticamente homogêneas, germinam de maneira uniforme e facilitam a análise dos resultados.

Os resultados do bioensaio foram apresentados em gráficos de barras, com os respectivos valores de desvio padrão. Os valores de inibição e estímulo dos compostos sintetizados (**11-17**) foram avaliados com base no crescimento (valores positivos) ou na inibição (valores negativos) dos coleóptilos e das radículas das plântulas utilizadas no bioensaio. Esses dados estão disponíveis nas **Figuras 42-51**, **p. 110-120** e **Tabelas 14-23**, **p. 110-120**. Como controles, utilizou-se o (±)-*S*-metolacloro (controle positivo) e a solução aquosa de goma arábica 2,0% (controle negativo).

Efeito dos compostos (11-17) sobre as sementes de pepino caipira
***Cucumis sativus*, dicotiledônea**

Os resultados obtidos indicam que os compostos **11-17** afetaram o desenvolvimento dos coleóptilos e das radículas das plântulas de pepino caipira durante o ensaio fitotóxico (**Figuras 42** e **43**, **p. 110** e **111**). No entanto, do ponto de vista estatístico, (**Tabelas 14** e **15**, **p. 110** e **111**) não foram observadas diferenças significativas entre os grupos, o que sugere que todas as substâncias afetaram o desenvolvimento das plântulas de maneira semelhante ao controle utilizado para comparação, o (±)-*S*-metolacloro.

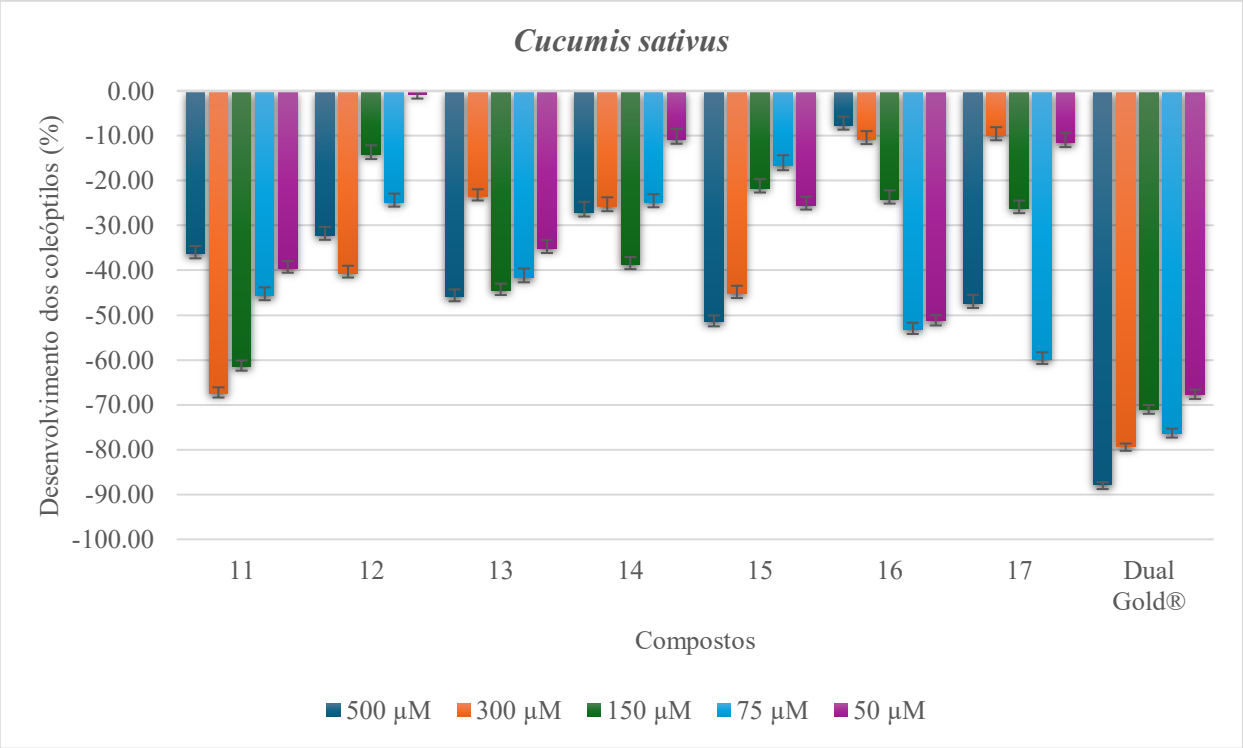


Figura 42. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de pepino caipira em relação ao controle.

Tabela 14. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de pepino caipira. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (*µ*mol/L)	Grupo 2 (*µ*mol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	0.3962	0.8099	-	Não

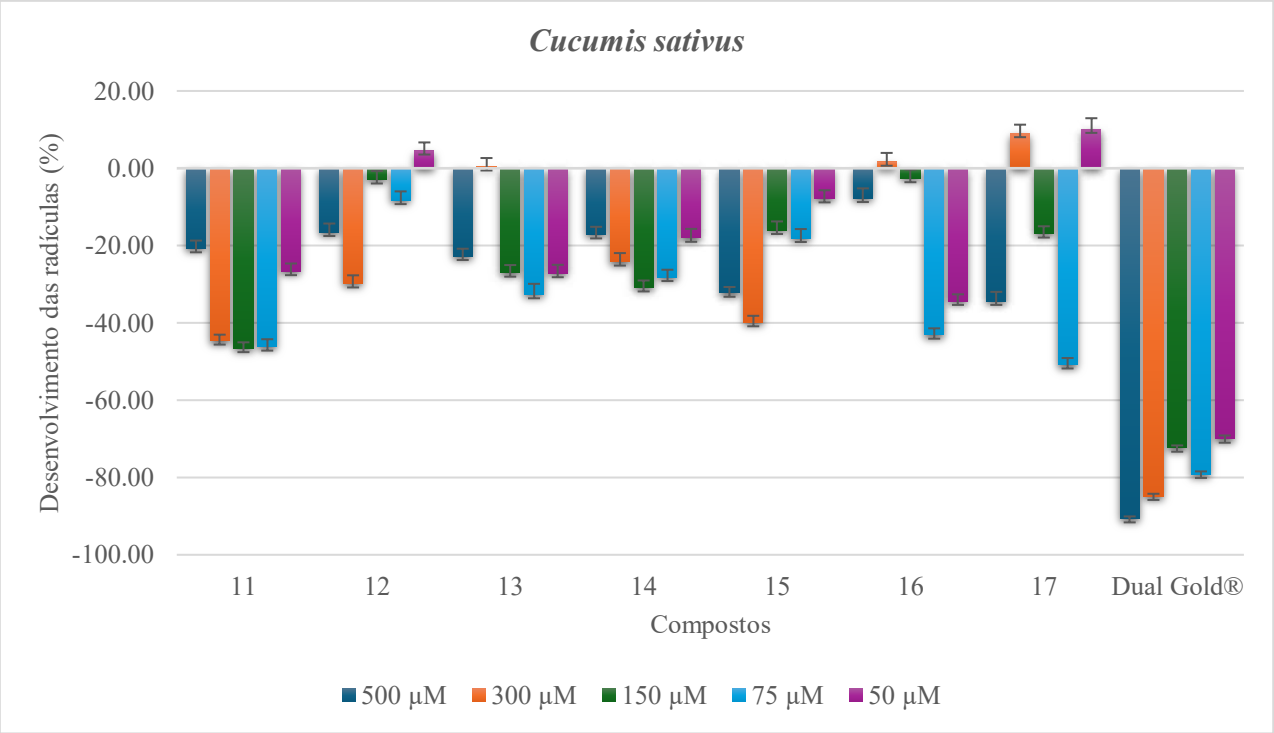


Figura 43. Desenvolvimento das radículas das plântulas de pepino caipira em relação ao controle.

Tabela 15. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de pepino caipira. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (µmol/L)	Grupo 2 (µmol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	0.4861	0.7458	-	Não

Efeito dos compostos (11-17) sobre as sementes de tomate Santa Adélia Super *Solanum lycopersicum*, dicotiledônea

Os resultados obtidos indicam que os compostos **11-17** alteraram o desenvolvimento dos coleóptilos e radículas das plântulas de tomate Santa Adélia Super durante o ensaio fitotóxico (**Figuras 44** e **45, p. 112** e **113**). A análise estatística do desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de tomate Santa Adélia Super (**Tabelas 16** e **17**, **p. 112** e **113**) revelou que a análise de variância (ANOVA) não identificou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. As médias foram semelhantes, não fornecendo evidências suficientes para

rejeitar a hipótese nula. Ou seja, todas as substâncias afetaram o desenvolvimento das plântulas de forma semelhante ao controle utilizado para comparação, o (±)-S-metolacloro.

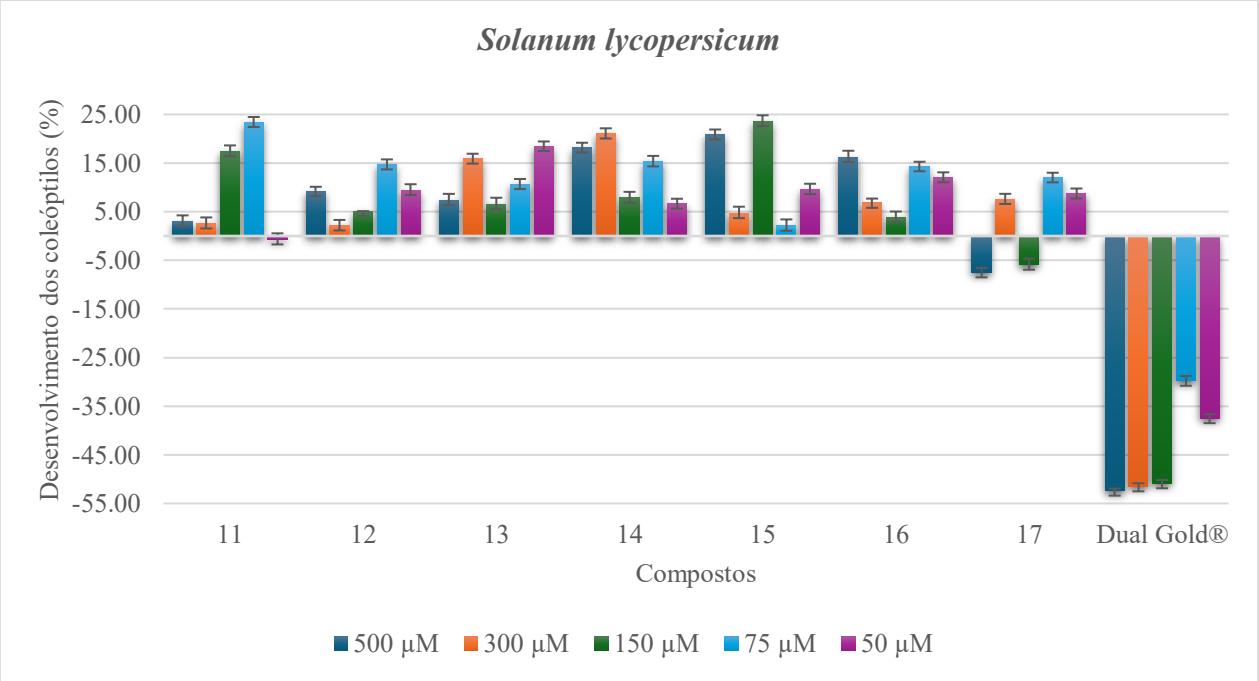


Figura 44. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de tomate Santa Adélia Super em relação ao controle.

Tabela 16. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de tomate Santa Adélia Super. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (*µ*mol/L)	Grupo 2 (*µ*mol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	0.275	0.892	-	Não

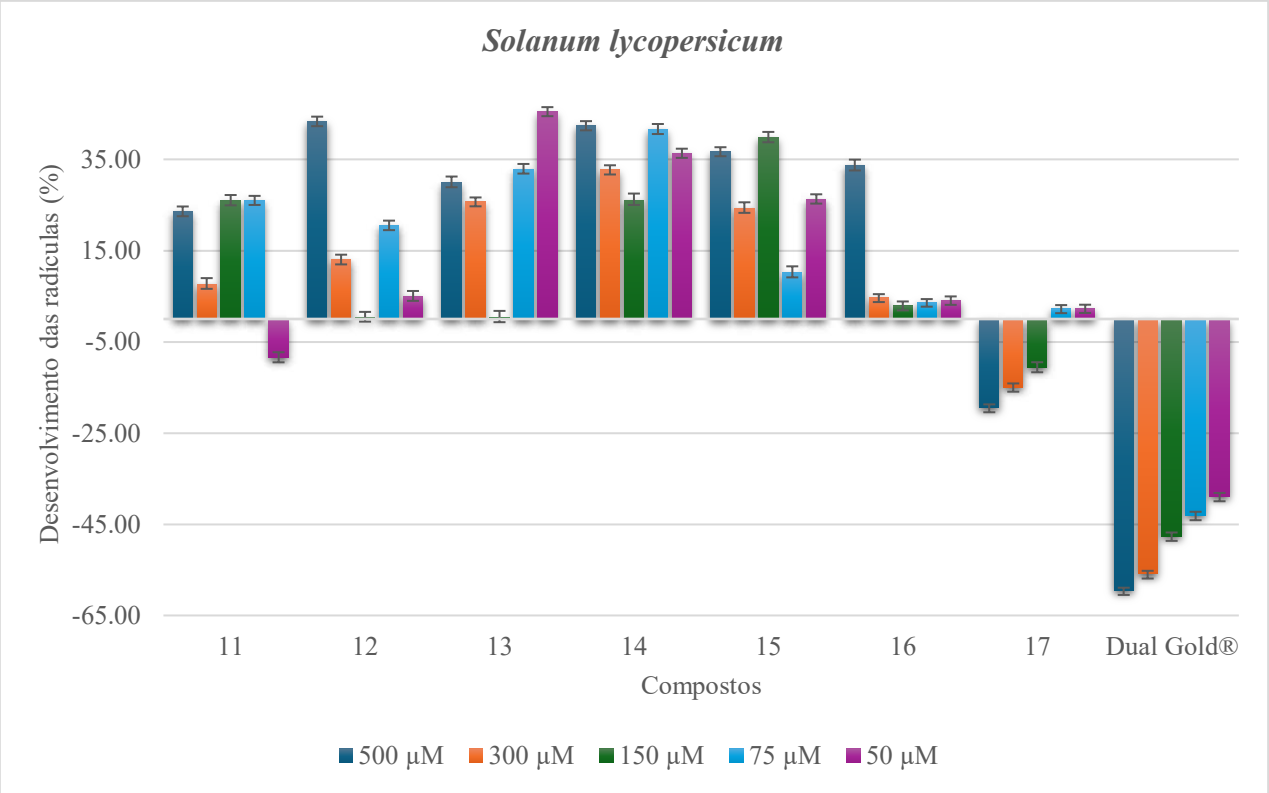


Figura 45. Desenvolvimento das radículas das plântulas de tomate Santa Adélia Super em relação ao controle.

Tabela 17. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de tomate Santa Adélia Super. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (*µ*mol/L)	Grupo 2 (*µ*mol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	0.230	0.920	-	Não

Efeito dos compostos (11-17) sobre as sementes de sorgo forrageiro *Sorghum bicolor L. Moench*, monocotiledônea

Os resultados obtidos para o desenvolvimento dos coleóptilos e das radículas das plântulas de sorgo forrageiro (**Figuras 46** e **47**, **p. 114** e **115**; **Tabelas 18** e **19**, **p. 114** e **115**) não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos (ANOVA, F = 0,013; p = 0,999). As médias dos grupos foram praticamente idênticas, sugerindo que todas as substâncias interferiram no desenvolvimento das plântulas de forma semelhante ao controle utilizado para comparação, o (±)-*S*-metolacloro.

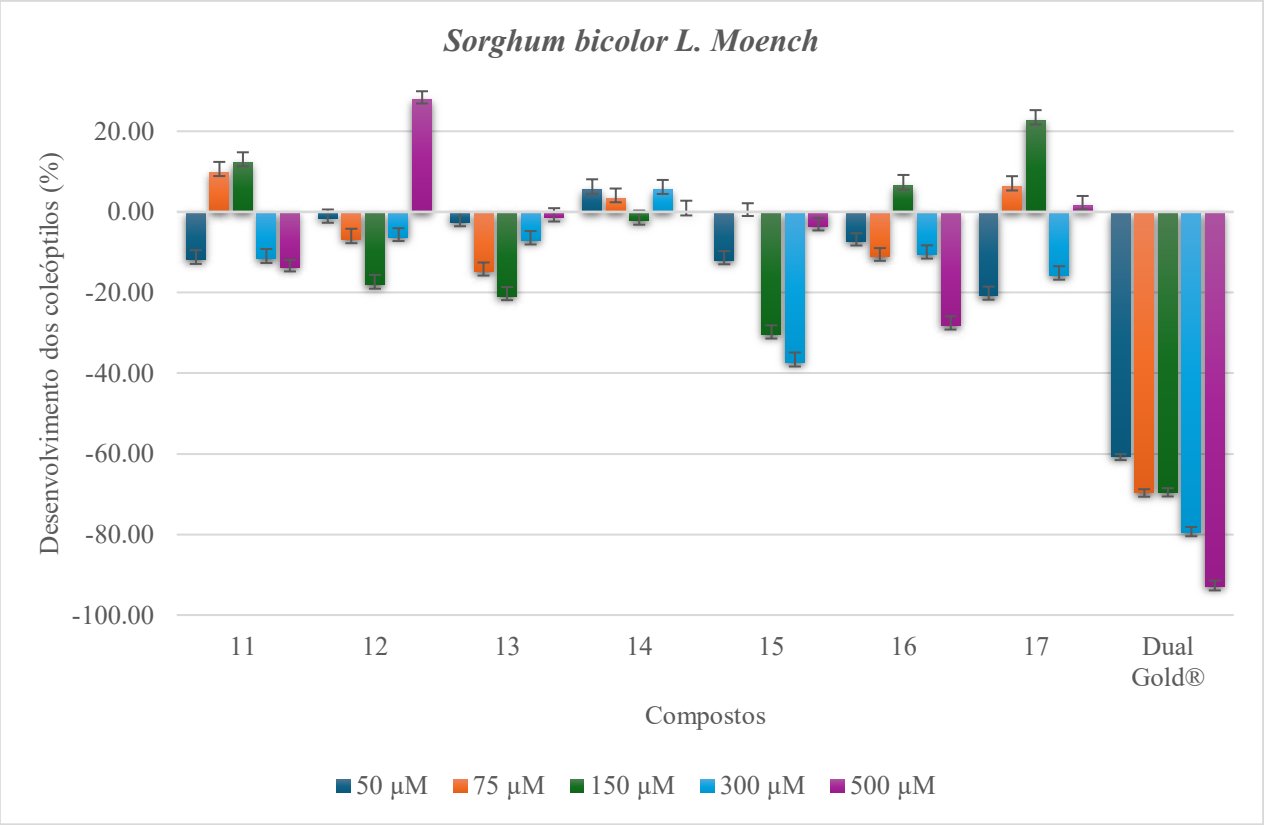


Figura 46. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de sorgo forrageiro em relação ao controle.

Tabela 18. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de sorgo forrageiro. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (*µ*mol/L)	Grupo 2 (*µ*mol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	0.013	0.999	-	Não

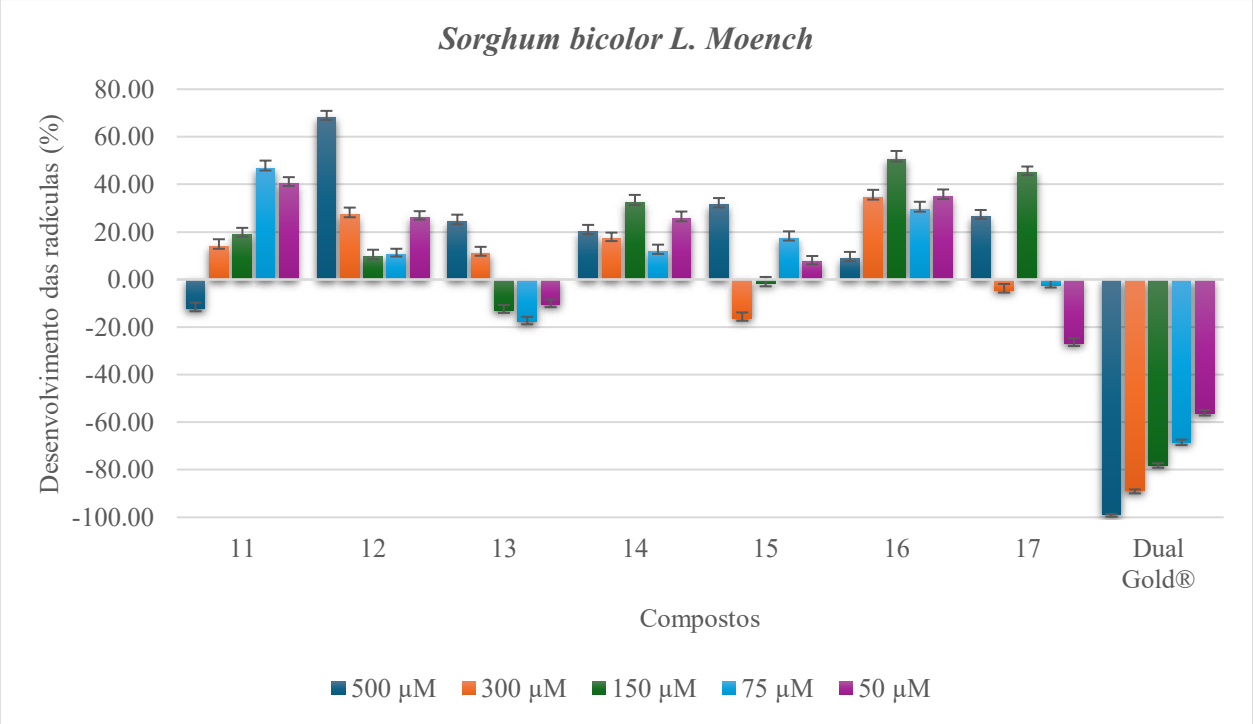


Figura 47. Desenvolvimento das radículas das plântulas de sorgo forrageiro em relação ao controle.

Tabela 19. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de sorgo forrageiro. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (*µ*mol/L)	Grupo 2 (*µ*mol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	0.069	0.991	-	Não

Efeito dos compostos (11-17) sobre as sementes de brachiária Marandu *Urochloa brizantha*, monocotiledônea

Os resultados indicaram que os compostos **11-17** exerceram influência no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de braquiária Marandu durante o ensaio fitotóxico (**Figura 48**; **p. 116**). A análise estatística do desenvolvimento dos coleóptilos (**Tabela 20**, **p. 116**) demonstrou que a análise de variância (ANOVA) não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. As médias foram semelhantes, não sendo suficientes as evidências para rejeitar a hipótese nula. Em outras palavras, todas as substâncias

interferiram no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de braquiária Marandu de forma semelhante ao controle utilizado, o (±)-*S*-metolacloro.

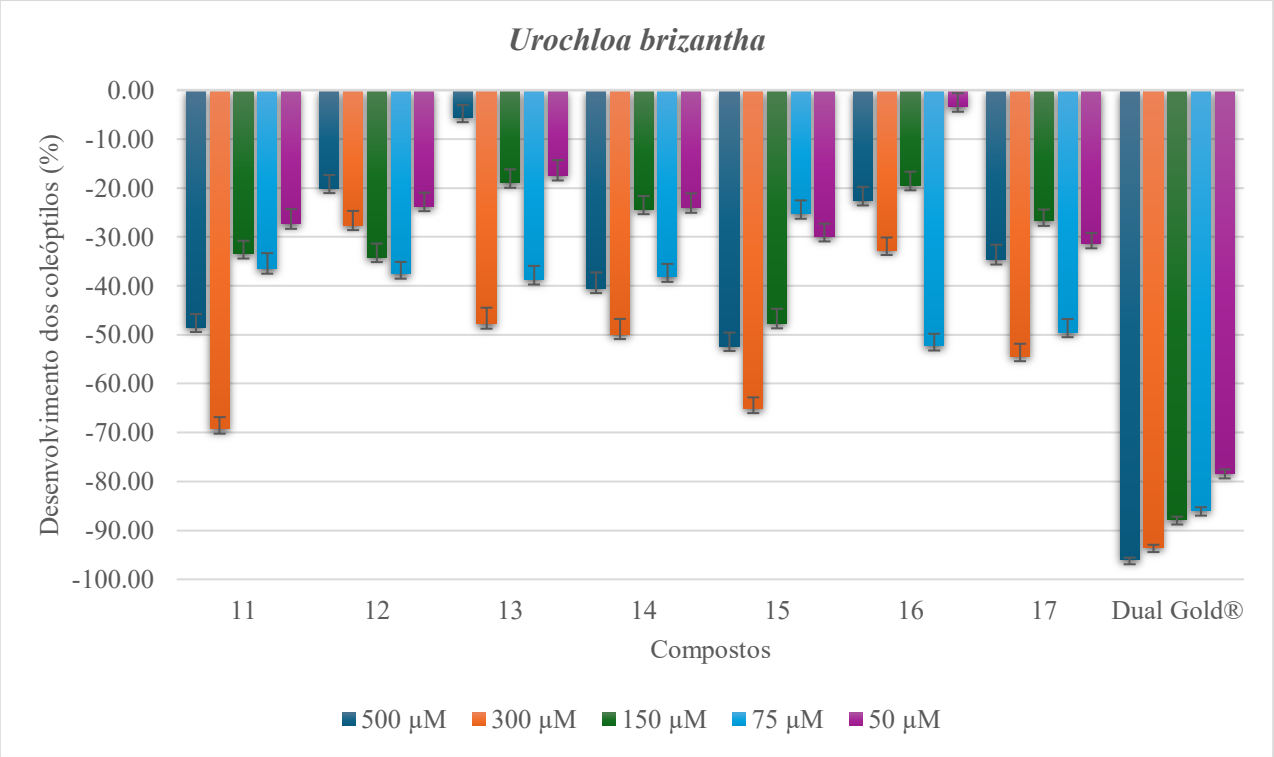


Figura 48. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de braquiária Marandu em relação ao controle.

Tabela 20. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de braquiária Marandu. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (*µ*mol/L)	Grupo 2 (*µ*mol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	1.502	0.223	-	Não

Ao analisar os resultados do ensaio fitotóxico dos compostos **11-17** no desenvolvimento das radículas das plântulas de braquiária Marandu (**Figura 49, p. 117**), observou-se que todos os compostos influenciaram esse parâmetro. Estatisticamente, a análise de variância (ANOVA) (**Tabela 21, p. 117-118**) não indicou diferenças significativas entre os grupos ($p = 0.070$), sugerindo que, de maneira geral, as médias dos grupos são semelhantes. No entanto, o Teste de

Tukey revelou uma diferença significativa entre os grupos 300 μmol/L e 50 μmol/L ($p = 0.041$), indicando que as médias dessas duas concentrações são estatisticamente diferentes. Em outras palavras, a concentração de 300 μmol/L exerceu um impacto maior sobre o efeito inibitório nas radículas das plântulas de braquiária Marandu quando comparada à concentração de 50 μmol/L. No entanto, os efeitos observados não foram superiores aos causados pelo controle (±)-*S*-metolacloro.

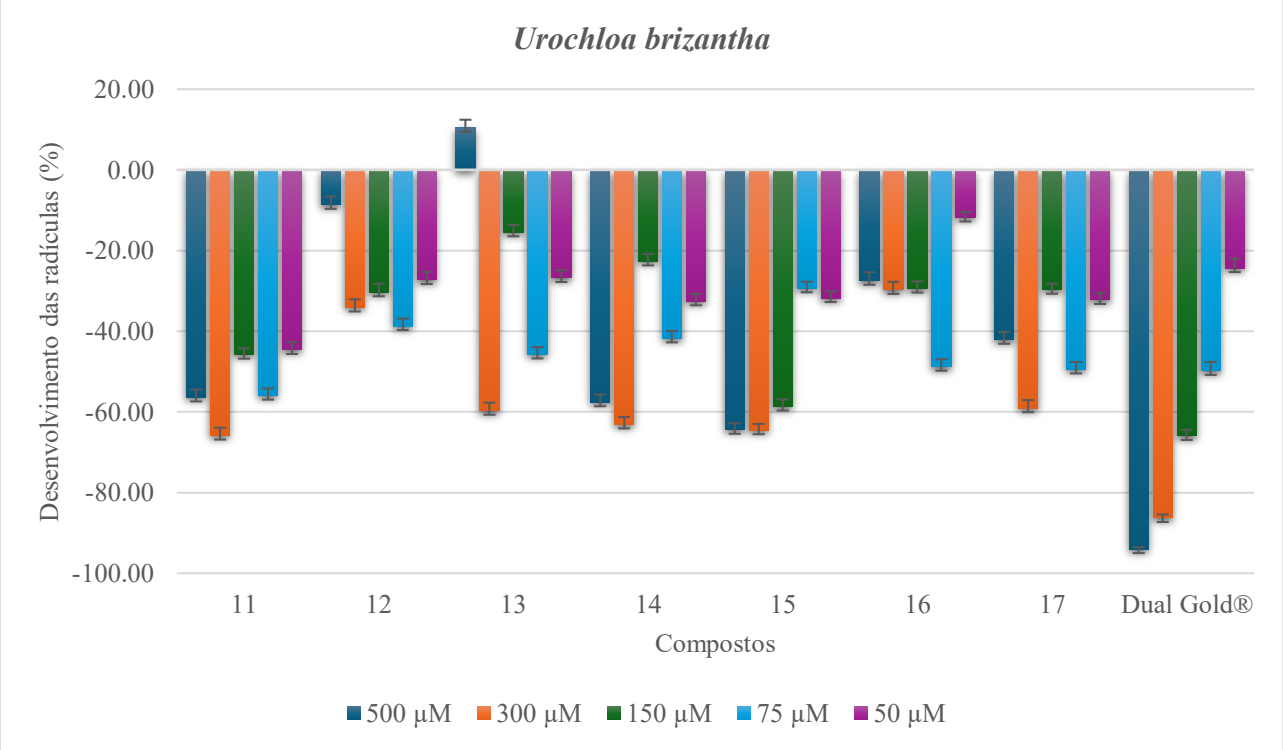


Figura 49. Desenvolvimento das radículas das plântulas de braquiária Marandu em relação ao controle.

Tabela 21. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de braquiária Marandu. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (μmol/L)	Grupo 2 (μmol/L)	Diferença de Médias	Valor-p Ajustado	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA				0.070		Não
Tukey	150	300	-20.625	0.236	[-48.63, 7.38]	Não
Tukey	150	50	8.25	0.914	[-19.75, 36.25]	Não

Teste	Grupo 1 (μmol/L)	Grupo 2 (μmol/L)	Diferença de Médias	Valor-p Ajustado	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
Tukey	150	500	-5.25	0.983	[-33.25, 22.75]	Não
Tukey	150	75	-7.75	0.930	[-35.75, 20.254]	Não
Tukey	300	50	28.875	0.041	**[0.87, 56.88]**	**Sim**
Tukey	300	500	15.375	0.521	[-12.62, 43.38]	Não
Tukey	300	75	12.875	0.680	[-15.12, 40.88]	Não
Tukey	50	500	-13.5	0.640	[-41.50, 14.50]	Não
Tukey	50	75	-16.0	0.481	[-44.00, 12.00]	Não
Tukey	500	75	-2.5	0.999	[-30.50, 25.50]	Não

Efeito dos compostos (11-17) sobre as sementes de picão-preto *Bidens pilosa*, dicotiledônea

Os resultados indicaram que os compostos **11-17** exerceram influência no desenvolvimento dos coleóptilos e das radículas das plântulas de *B. pilosa* durante o ensaio fitotóxico (**Figuras 50** e **51**; **p. 119** e **120**). A análise estatística do desenvolvimento das plântulas (**Tabelas 22** e **23**, **p. 119** e **120**) demonstrou que a análise de variância (ANOVA) não revelou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. As médias foram semelhantes, não sendo suficientes as evidências para rejeitar a hipótese nula. Em outras palavras, todas as substâncias interferiram no desenvolvimento das plântulas de forma semelhante ao controle utilizado, o (±)-*S*-metolacloro.

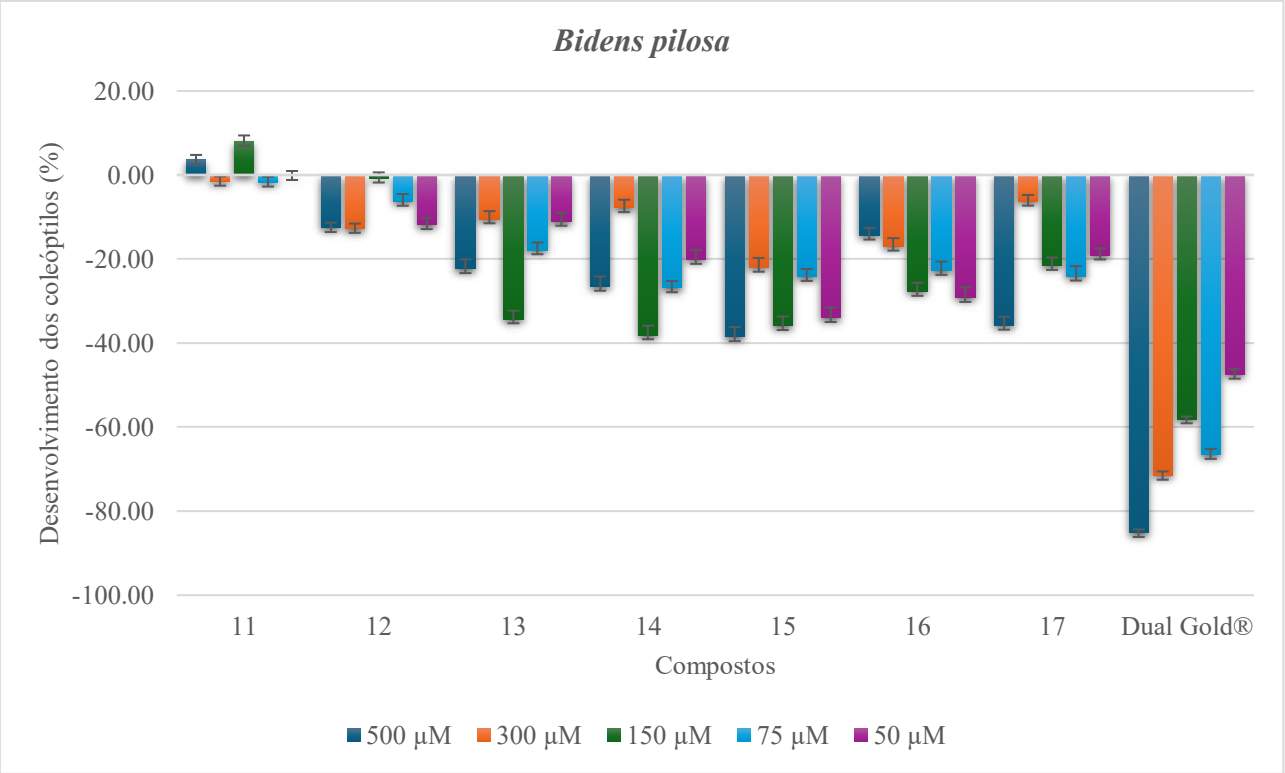


Figura 50. Desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de picão-preto em relação ao controle.

Tabela 22. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento dos coleóptilos das plântulas de picão-preto. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (*µ*mol/L)	Grupo 2 (*µ*mol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	0.279	0.889	-	Não

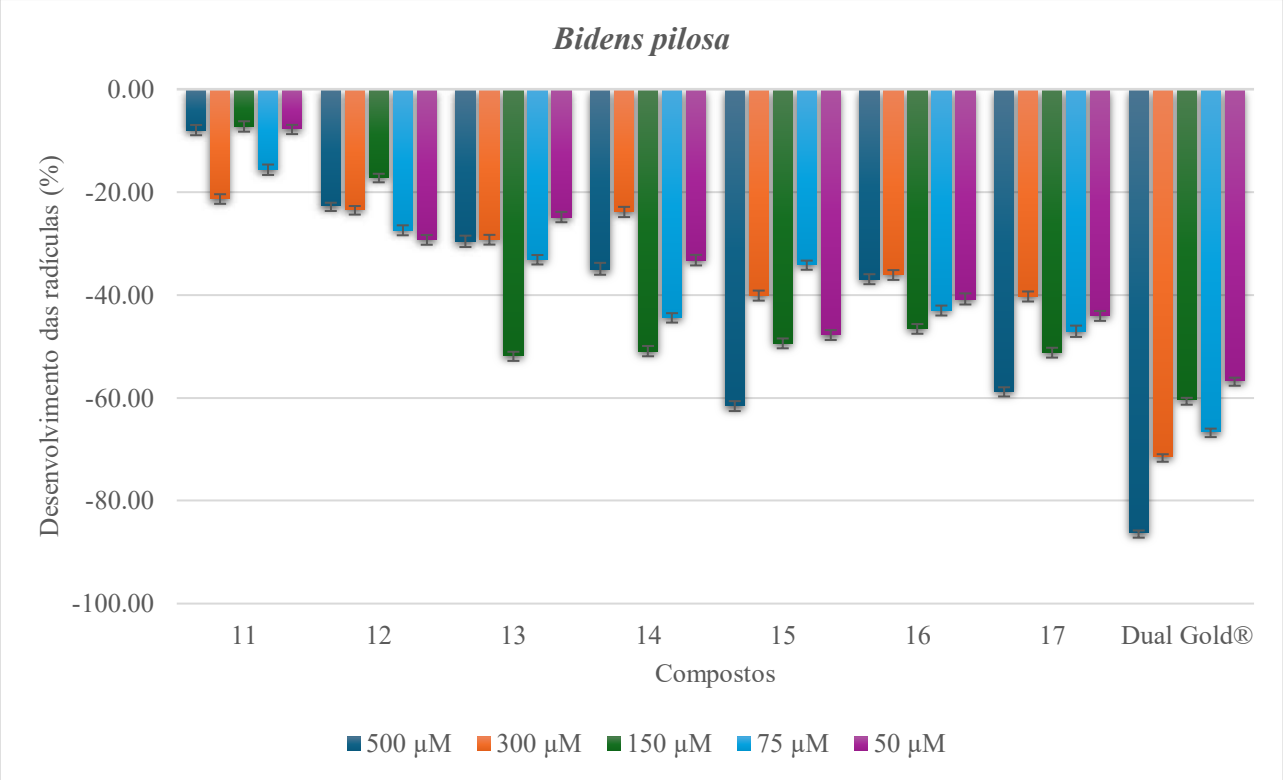


Figura 51. Desenvolvimento das radículas das plântulas de picão-preto em relação ao controle.

Tabela 23. Resultados da ANOVA e do Teste de Tukey para comparação das concentrações utilizadas no ensaio fitotóxico, com foco no desenvolvimento das radículas das plântulas de picão-preto. A ANOVA avaliou a variabilidade entre os grupos, enquanto o Teste de Tukey identificou as diferenças significativas entre as concentrações analisadas.

Teste	Grupo 1 (*µ*mol/L)	Grupo 2 (*µ*mol/L)	Diferença de Médias	Valor F	Valor-p	Intervalo de Confiança (Inferior - Superior)	Diferença Significativa?
ANOVA	-	-	-	0.254	0.906	-	Não

CONCLUSÃO

O trabalho avaliou o efeito de diferentes compostos sintetizados sobre o desenvolvimento de plântulas de diversas espécies, utilizando ensaios fitotóxicos para analisar parâmetros como o desenvolvimento dos coleóptilos e das radículas. Os resultados obtidos evidenciaram que, de modo geral, os compostos testados interferiram no crescimento das plântulas, com variações nos efeitos observados de acordo com as concentrações e espécies analisadas.

No caso das plântulas de alface Elba, foi observada uma interferência significativa no desenvolvimento das radículas, com a concentração de 500 μmol/L se destacando como significativamente diferente das demais, de acordo com os resultados do Teste de Tukey. Em contrapartida, para as plântulas de trigo ORS Soberano, os resultados indicaram que os compostos não tiveram um impacto significativo no desenvolvimento dos coleóptilos ou das radículas, conforme demonstrado pela análise de variância.

Os testes realizados com as plântulas de azevém-anual revelaram que, embora houvesse interferência no desenvolvimento das radículas e dos coleóptilos, as diferenças entre as concentrações testadas foram modestas, com a exceção da comparação entre 50 μmol/L e 500 μmol/L, que apresentou uma diferença significativa. Para o pepino caipira, os compostos sintetizados também não apresentaram efeito significativo sobre o desenvolvimento das radículas e coleóptilos, conforme indicado pela ANOVA.

Com relação às plântulas de braquiária Marandu, os resultados mostraram que todos os compostos interferiram no desenvolvimento, embora não tenham sido observadas diferenças significativas entre os grupos, exceto para algumas comparações específicas entre concentrações. Já no estudo com o picão-preto, os compostos influenciaram o desenvolvimento das radículas e coleóptilos, mas sem diferenças estatísticas entre os grupos, o que sugere uma resposta geral semelhante aos compostos em diferentes concentrações.

Em síntese, os compostos sintetizados apresentaram graus variados de eficácia, dependendo da espécie e da concentração. Enquanto nas plântulas de alface e azevém-anual os efeitos foram mais distintos, em espécies como picão-preto e pepino caipira os impactos foram menos pronunciados. Esses resultados indicam que tanto a concentração dos compostos quanto a espécie testada são determinantes na resposta fitotóxica. Embora nem todos os efeitos tenham sido estatisticamente significativos, o estudo amplia a compreensão sobre os impactos fitotóxicos de compostos sintéticos no desenvolvimento vegetal, fornecendo informações relevantes para futuros estudos e aplicações agrícolas.

CAPÍTULO 5

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DOS BUTENOLÍDEOS SINTETIZADOS

INTRODUÇÃO

A importância da soja e o manejo correto para o aumento da produtividade

O crescimento populacional e as mudanças climáticas representam um dos maiores desafios para a segurança alimentar global. Nesse cenário, a soja se destaca por responder por mais de 60% da proteína vegetal produzida mundialmente. O Brasil ocupa uma posição de liderança, sendo o maior exportador e o segundo maior produtor dessa oleaginosa, alcançando recordes históricos em área cultivada, produtividade e produção. Na safra 2022/2023, a produtividade média foi de 3.508 kg/ha, totalizando 154,6 milhões de toneladas. Esse desempenho é impulsionado por grandes investimentos dos agricultores e por inúmeros projetos de pesquisa voltados ao aumento da produtividade[114,115].

A soja possui uma qualidade nutricional valiosa, sendo composta por 40-45% de proteína, 20-25% de ácidos graxos insaturados, além de minerais, vitaminas, isoflavonas e outros nutrientes essenciais presentes nas sementes. No entanto, sua composição química a torna vulnerável a diversas pragas agrícolas, que podem reduzir a produtividade em até 60%[116].

O clima tropical característico do Brasil favorece o crescimento descontrolado de diversas espécies de pragas agrícolas. Além disso, o uso excessivo de aditivos químicos contribui para o aumento da resistência desses insetos, tornando-se uma grande preocupação para os agricultores. A proliferação de insetos-praga interfere no desenvolvimento da cultura e pode causar perdas significativas na produtividade da soja[117].

A detecção precoce das pragas agrícolas é fundamental para garantir a aplicação eficiente dos defensivos químicos, permitindo o uso na quantidade adequada e nos locais realmente infestados. Com um manejo adequado, é possível reduzir os custos de produção e minimizar o impacto ambiental decorrente do uso indiscriminado desses produtos[118].

O *Euschistus heros*, conhecido popularmente como percevejo-marrom (**Figura 52**, **p. 123**), é uma das pragas mais prejudiciais e abundantes nas lavouras de soja. Sua ocorrência é mais intensa entre os meses de novembro e abril, sendo encontrado em todas as regiões produtoras do Brasil[119,120].



Figura 52. *Euschistus heros* em fase adulta. Fonte: Portal Embrapa.

O ciclo de desenvolvimento do Euschistus heros (**Figura 53**, **p. 123**) varia de 25 a 30 dias, desde a fase de ovo até a fase adulta. Os ovos, depositados de 5 a 8 unidades sobre folhas e vagens de soja, apresentam coloração amarelo-alaranjada ao final do período embrionário. Após a eclosão, surgem as ninfas, estágio imaturo do percevejo-marrom, que passam por cinco estágios de crescimento, chamados ínstares. A partir do terceiro ínstar, esses insetos começam a se dispersar e causar danos à lavoura. Na fase adulta, medem de 11 a 15 mm de comprimento e possuem coloração marrom. Sua longevidade média é de 116 dias, período no qual uma fêmea pode depositar aproximadamente 130 ovos[121].

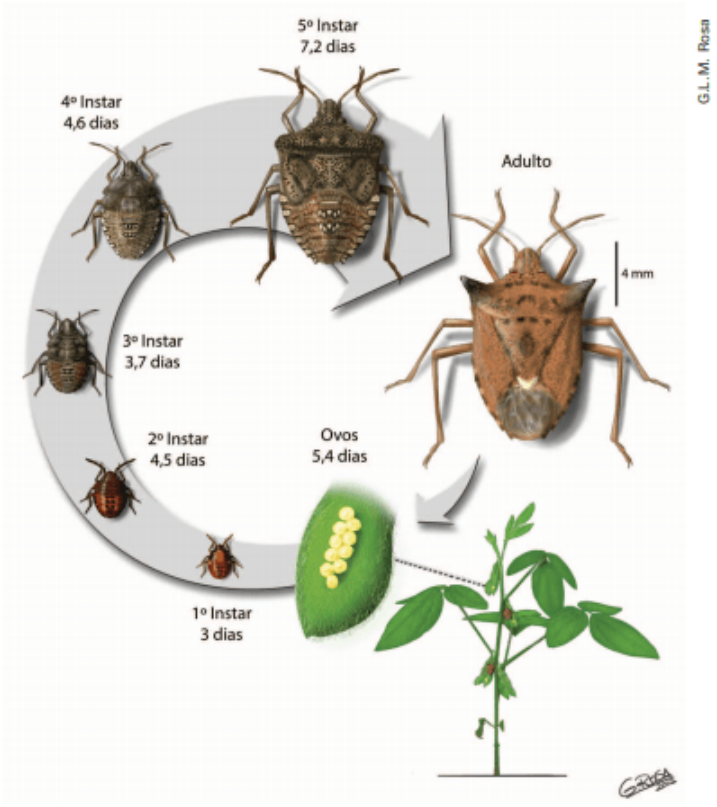


Figura 53. Ciclo de desenvolvimento do percevejo-marrom *E. heros*. Fonte: Adaptado de Aegro (2018), com base em Cividanes (2017).

O percevejo-marrom possui um alto potencial de dano, podendo comprometer até 30% da produtividade da lavoura. Sua alimentação, baseada na sucção dos grãos, resulta na perda de nutrientes e na redução da qualidade das sementes. Além disso, ao injetar toxinas nas plantas, o inseto pode provocar a "retenção foliar" (**Figura 54**, **p. 124**), interferindo no desenvolvimento e na maturação da soja[122].



Figura 54. Danos causados pelo percevejo-marrom na cultura da soja. Fonte: Portal Embrapa.

O controle do percevejo-marrom ainda representa um grande desafio. Os principais defensivos agrícolas utilizados no manejo dessa praga incluem Engeo Pleno® (**XI**), Galil® (**XII**), Connect® (**XIII**) e Fastac Duo® (**XIV**), que são formulações à base de neonicotinoides, piretroides e organofosforados (**Figura 55**, **p. 124**). No entanto, a eficácia do controle químico tem sido motivo de crescente preocupação, tanto pela escassez de inseticidas específicos quanto pelo avanço da resistência da praga. Estudos recentes já apontam uma redução na eficiência desses produtos comerciais, reforçando a necessidade de estratégias integradas de manejo[123].

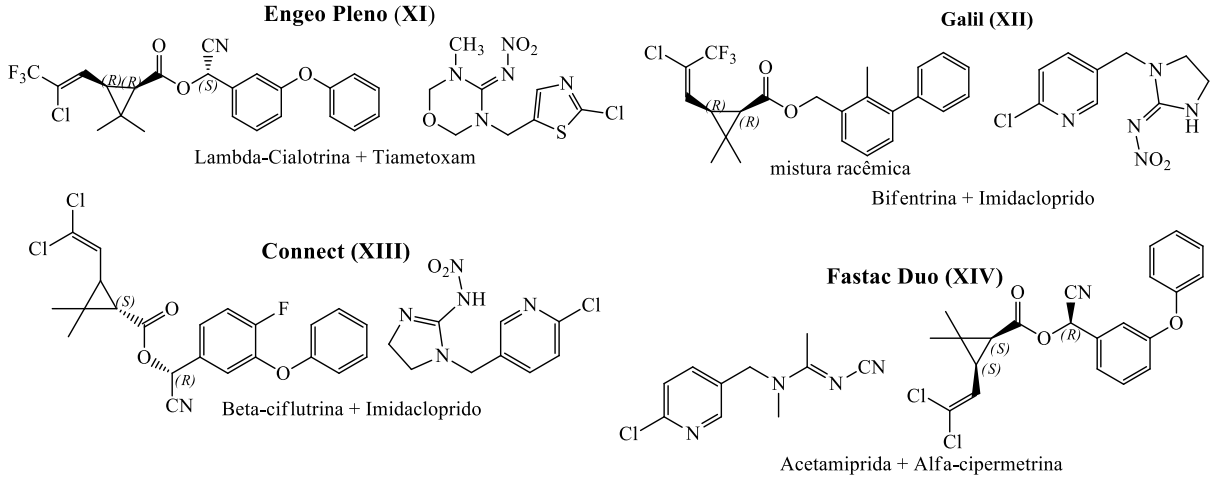


Figura 55. Inseticidas utilizados no controle de pragas agrícolas.

A seletividade de um novo inseticida é um fator crucial para garantir um manejo eficiente do percevejo-marrom sem comprometer organismos benéficos. Entre esses, destacam-se tanto as abelhas com ferrão (*Apis mellifera*) (**Figura 56 (A), p. 125**), que desempenham um papel essencial na polinização de diversas culturas agrícolas, quanto o parasitóide de ovos *Telenomus podisi* (**Figura 56 (B), p. 125**), que atua diretamente no controle biológico de *Euschistus heros*, praga significativa da soja. A preservação desses insetos benéficos é fundamental para manter o equilíbrio ecológico, promover práticas agrícolas sustentáveis e proteger a biodiversidade. No entanto, muitos inseticidas utilizados no controle de pragas apresentam alta toxicidade para polinizadores e parasitóides, resultando em impactos negativos para os ecossistemas e para a produção de alimentos. Dessa forma, o desenvolvimento de formulações seletivas, que sejam eficazes contra o percevejo-marrom, mas com baixa toxicidade para *A. mellifera* e *T. podisi*, é essencial para um manejo sustentável, minimizando os riscos ambientais e preservando os serviços ecossistêmicos prestados por esses insetos[124,125]. Nesse contexto, as sínteses realizadas no **Capítulo 1** deste trabalho têm como foco principal a obtenção de compostos bioativos, com alta seletividade, visando um controle eficiente da praga sem comprometer populações de polinizadores essenciais.

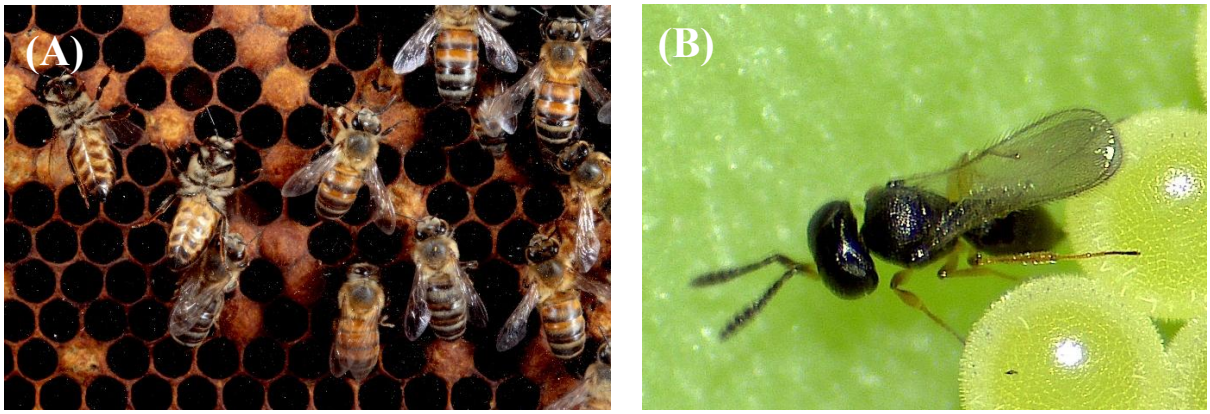


Figura 56. Abelhas com ferrão, *A. mellifera* **(A)**. Fonte: Portal Embrapa. Parasitóide de ovos de *E. heros*,*T. podisi* **(B)**. Fonte: Revista Cultivar.

MATERIAIS E MÉTODOS

Avaliação da atividade inseticida dos compostos sintetizados (1-10) em *E. heros* e toxicidade em *A. mellifera*

Com o objetivo de avaliar a atividade inseticida dos compostos sintetizados (**1-10**), apresentados no **Capítulo 1** (**Figura 57**, **p. 126**), foi realizado um bioensaio discriminatório de susceptibilidade utilizando o percevejo-marrom *Euschistus heros* no terceiro íntar. Os ensaios

foram realizados no Laboratório de Manejo Integrado de Pragas, no Departamento de Entomologia da Universidade Federal de Viçosa.

Além disso, a toxicidade dos compostos foi investigada também em parasitoides e polinizadores.

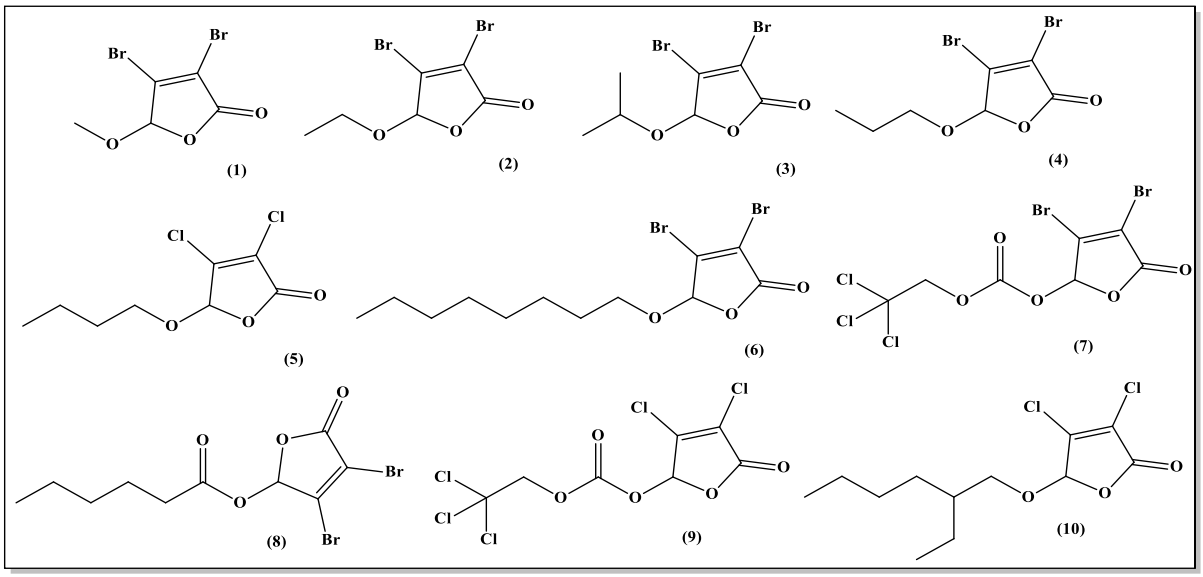


Figura 57. Estruturas químicas dos compostos sintetizados (**1-10**) e avaliados quanto à atividade inseticida e toxicidade.

Bioensaio da susceptibilidade de *E. heros* aos compostos (1-10)

Este estudo avaliou a mortalidade de ninfas de *Euschistus heros* no terceiro instar, expostas a diferentes compostos químicas em condições laboratoriais. O bioensaio foi conduzido em frascos de vidro de 250 mL, previamente tratados com 1 mL de uma solução de acetona contendo os compostos testados (**1-10**) nas concentrações desejadas. Após a completa evaporação do solvente, 20 ninfas foram introduzidas em cada frasco, garantindo que todos os indivíduos estivessem em boas condições antes do início do experimento. Durante o ensaio, não foram fornecidas fontes de alimento às ninfas.

As unidades experimentais foram mantidas sob condições controladas: temperatura de 25 ± 2°C, umidade relativa de 70 ± 10% e fotoperíodo de 12:12 h (claro:escuro). A mortalidade foi avaliada 24 e 48 horas após a exposição, contabilizando tanto os insetos mortos quanto os sobreviventes. O experimento seguiu um delineamento inteiramente casualizado, com cinco repetições por tratamento.

Os butenolídeos considerados mais ativos contra *Euschistus heros* foram submetidos a experimentos para a obtenção de curvas de dose-mortalidade por meio da análise PROBIT. Esse modelo estatístico permitiu estimar as concentrações letais (**CL_{50}** e **CL_{80}**) e a concentração

subletal (**CL_{20}**), fornecendo uma base quantitativa para avaliar a eficácia dos compostos testados no controle de *Euschistus heros*. As concentrações utilizadas para a geração das curvas foram 10, 30, 100, 300, 1000 e 3000 μL/L.

Bioensaio de toxicidade em parasitóides: *Telenomus podisi*

As concentrações letais foram inicialmente determinadas para *Euschistus heros*, estabelecendo a concentração letal que causou 20% de mortalidade (**CL_{20}**) e a que causou 80% de mortalidade (**CL_{80}**). Após a definição desses valores, um segundo bioensaio foi conduzido para avaliar os efeitos dessas concentrações sobre o parasitoide *Telenomus podisi*.

O bioensaio foi realizado utilizando ovos recém-postos de *T. podisi* com cinco dias de idade. Foram empregados dez frascos de vidro de 250 mL, cada um previamente tratado com 1 mL de uma solução de acetona contendo os compostos de teste diluídas nas concentrações de **CL_{20}** e **CL_{80}** previamente determinadas. A solução foi cuidadosamente aplicada para garantir uma cobertura uniforme da superfície interna dos frascos, permitindo a completa evaporação do solvente antes do início do experimento.

Após a evaporação da acetona, uma gota de mel foi colocada dentro de cada frasco como fonte de alimento para os parasitoides. Em seguida, 10 indivíduos de *T. podisi* foram cuidadosamente introduzidos em cada frasco por meio de um aspirador manual, garantindo que apenas indivíduos saudáveis fossem incluídos. Parasitoides mortos ou com sinais de injúria foram imediatamente removidos e substituídos antes do início do bioensaio. Não houve diferenciação entre sexos, ou seja, machos e fêmeas não foram separados.

As unidades experimentais foram mantidas sob condições laboratoriais controladas: temperatura de 25 ± 2°C, umidade relativa de 70 ± 10% e fotoperíodo de 12:12 h (claro:escuro). A mortalidade foi avaliada 24 e 48 horas após a exposição, registrando-se o número de indivíduos mortos e sobreviventes em cada unidade experimental.

Bioensaio de toxicidade em polinizadores: *A. mellifera*

As abelhas *Apis mellifera* foram coletadas e individualmente isoladas no apiário central da Universidade Federal de Viçosa. O experimento foi conduzido para avaliar a seletividade do composto **1**, utilizando as concentrações letais previamente estimadas (**CL_{20}** e **CL_{80}**) para populações de ninfas de *Euschistus heros* no terceiro ínstar. Para a solubilização do composto, foi utilizada uma solução aquosa contendo 3% de DMSO.

As abelhas forrageiras foram expostas oralmente a uma solução aquosa contendo 3% de DMSO e o composto **1**. Como controle, foi utilizada uma solução aquosa com 3% de DMSO

açucarada, mas sem o composto testado. Os tratamentos foram fornecidos em microtubos Eppendorf de 2 mL, posicionados dentro de recipientes plásticos de 500 mL, cada um contendo dez abelhas. Foram realizadas cinco repetições por tratamento (n = 50), utilizando abelhas de duas colônias saudáveis para minimizar variações entre colônias.

Para garantir um consumo uniforme do alimento durante o experimento, as abelhas permaneceram em jejum por uma hora antes do acesso à solução de teste. Após cinco horas de exposição, todas foram alimentadas com uma dieta não contaminada (solução aquosa 3% de DMSO e sacarose). A mortalidade e o consumo alimentar foram registrados 1, 3, 5 e 24 horas após o início do bioensaio. As abelhas foram mantidas em incubadoras do tipo BOD, ajustadas para 33°C, temperatura ideal para *A. mellifera*. Uma abelha foi considerada morta se não apresentasse nenhum movimento em qualquer parte do corpo, incluindo pernas, asas ou abdômen, quando tocada suavemente com um pincel de cerdas finas.

Análise estatística

Para a avaliação da toxicidade dos compostos em ninfas de *E. heros* no terceiro instar, foi utilizado um delineamento inteiramente casualizado (DIC), com cinco repetições por tratamento. Os dados de mortalidade foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Tukey a um nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$) para comparar as médias entre os tratamentos. Além disso, para os compostos mais eficazes, foi ajustada uma curva dose-resposta (concentração vs. mortalidade) utilizando o modelo PROBIT no SAS (Release 3.81, Enterprise Edition).

No bioensaio com *T. podisi*, as taxas de mortalidade observadas e esperadas foram comparadas por meio do teste Z, com nível de significância de 5% ($p \leq 0,05$). Essa análise foi realizada no R Studio (versão 4.3.3).

Para o bioensaio de seletividade com *A. mellífera*, os dados de mortalidade e consumo alimentar foram analisados por meio de uma Análise de Medidas Repetidas (RMA) para avaliar os efeitos do tempo e da concentração do composto sobre as variáveis medidas, bem como suas interações. Quando necessário, o teste de Tukey ($p \leq 0,05$) foi aplicado para comparar as médias entre os tratamentos. A mortalidade em 24 horas foi analisada por ANOVA unidirecional. A normalidade dos resíduos e a homogeneidade das variâncias foram verificadas pelos testes de Shapiro-Wilk e Brown-Forsythe, respectivamente. Quando as premissas não foram atendidas, transformações dos dados foram aplicadas conforme necessário.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o SAS (modelo PROBIT para curvas dose-resposta, Release 3.81, Enterprise Edition), Sigma Plot (versão 15; ANOVA, RMA e teste de Tukey) e R Studio (teste Z, versão 4.3.3).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Toxicidade dos compostos (1-10) em *Euschistus heros*

Para avaliar a toxicidade dos compostos testados (**1-10**) em ninfas de 3º ínstar de *E. heros*, foi realizada uma triagem inicial com concentração de 3000 μL/L (**Figura 58**, **p. 129**). Entre os compostos testados, os butenolídeos **1**, **2**, **4**, **5** e **10** causaram mais de 80% de mortalidade nas primeiras 24 horas. Com base nesses resultados, foram elaboradas curvas dose-resposta para esses compostos. No entanto, apenas o butenolídeo **1** apresentou uma relação dose-resposta estatisticamente significativa, permitindo a análise subsequente no modelo PROBIT (**Figura 59**, **p. 130**).

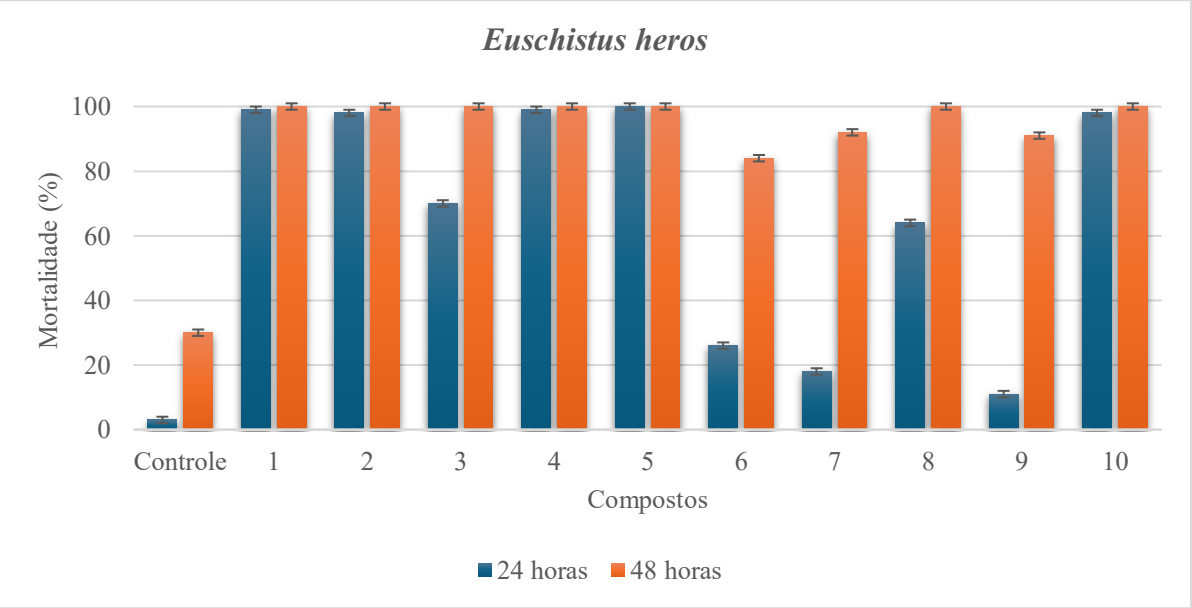


Figura 58. Mortalidade dos insetos *E. heros* em comparação ao controle negativo.

Para avaliar a toxicidade do composto **1** em ninfas de 3º instar de *Euschistus heros*, foi aplicado o modelo PROBIT (**Figura 59**, **p. 130**). Para a construção desse modelo, foram utilizadas doses de 10, 30, 100, 300, 1000 e 3000 μg/L, possibilitando a geração de uma curva dose-resposta estatisticamente aceita. O teste de qualidade de ajuste apresentou um valor de qui-quadrado (χ^2) de 4,4525 e um valor de P de 0,3482, indicando um bom ajuste dos dados ao modelo probabilístico.

Os resultados mostraram que o composto **1** possui um efeito dose-dependente sobre a mortalidade das ninfas. A concentração letal para 20% da população (**CL_{20}**) foi estimada em 181,47 μg/L (limite inferior: 119,87; limite superior: 245,28), enquanto a concentração letal

mediana (**CL_{50}**) foi determinada em 423,48 μg/L (limite inferior: 325,72; limite superior: 523,85). Já a **CL_{80}**, correspondente a 80% de mortalidade, foi calculada em 988,23 μg/L (limite inferior: 813,39; limite superior: 1217,00). Esses resultados evidenciam que a toxicidade do butenolídeo **1** aumenta proporcionalmente à concentração aplicada, reforçando seu potencial inseticida para o controle de *E. heros*.

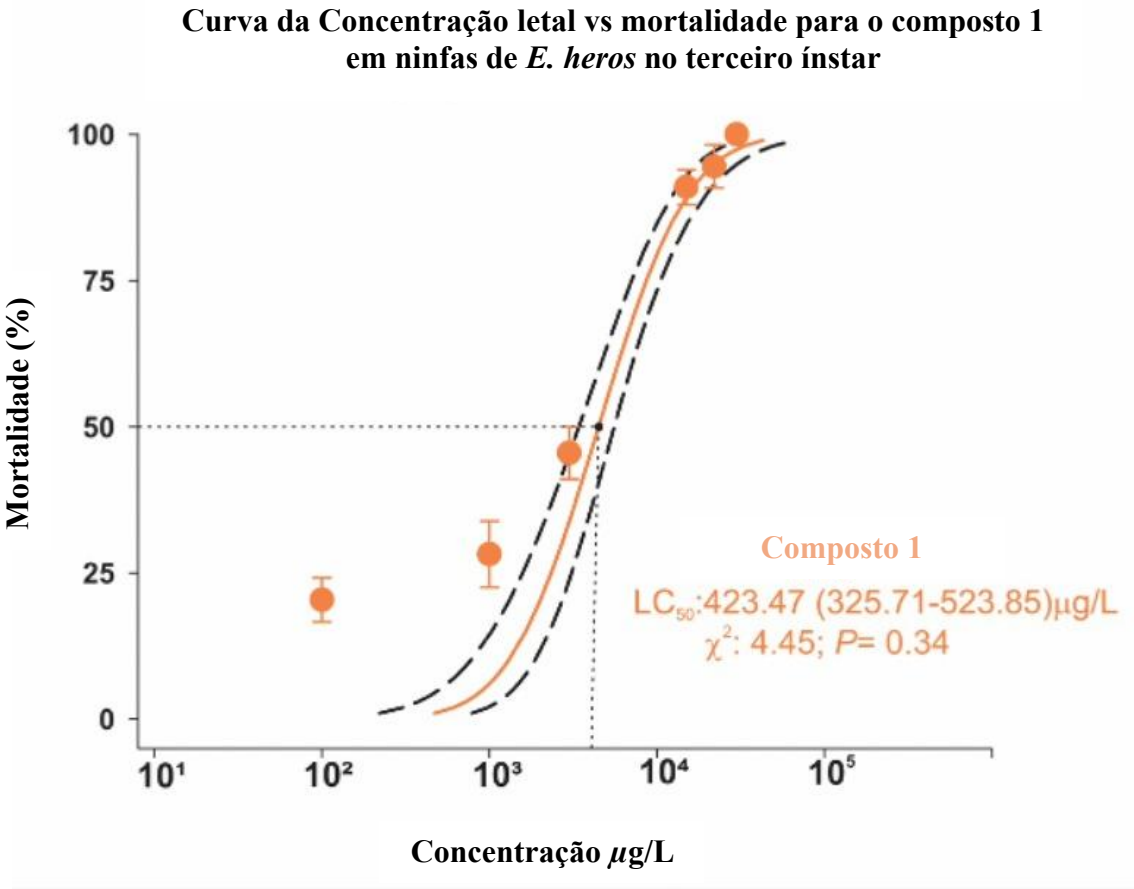


Figura 59. Curva de concentração letal-mortalidade do composto **1** em ninfas de 3º ínstar de *E. heros*, ajustada pelo modelo PROBIT.

Seletividade e toxicidade dos compostos (1-10) em *Telenomus podisi*

A seletividade do butenolídeo **1** foi avaliada para o parasitoide *T. podisi* por meio da exposição às concentrações letais **CL_{20}** e **CL_{80}**, previamente estimadas para *E. heros*. Para isso, foi aplicado o teste Z, assumindo que as probabilidades de mortalidade seriam de 20% e 80%, respectivamente, para cada concentração. O objetivo foi verificar se a exposição ao composto resultaria na mortalidade esperada ou se o parasitoide apresentaria uma resposta diferente, estabelecendo um parâmetro mínimo de toxicidade para *T. podisi* (**Figura 60**, **p. 131**).

Os resultados indicaram que o grupo controle apresentou um valor de qui-quadrado significativo (χ^2 = 15,923; p < 0,001) (**Tabela 24**, **p. 132**), confirmando que a mortalidade

permaneceu abaixo de 10%, conforme esperado. Isso valida a confiabilidade do experimento, demonstrando que a taxa de mortalidade basal foi suficientemente baixa para avaliar os efeitos da molécula **1** nas concentrações testadas.

Para a concentração correspondente à **CL_{20}** de *Euschistus heros*, a análise estatística revelou um efeito significativamente menor do que o esperado (χ^2 = 8.878; P = 0.0014), sugerindo que o butenolídeo **1** apresenta baixa toxicidade para *Telenomus podisi* nessa concentração. Esse resultado indica uma possível seletividade do composto, uma vez que a mortalidade foi inferior à prevista pelo modelo probabilístico.

Por outro lado, na concentração equivalente à **CL_{80}** de *E. heros*, a mortalidade observada atingiu 100% (χ^2 = 36,76; P = 1), confirmando que essa dose é altamente letal para o parasitoide. Esse resultado demonstra que, em altas concentrações, o butenolídeo **1** afeta significativamente *T. podisi*, eliminando qualquer seletividade dentro dessa faixa de exposição.

Os dados indicam que o butenolídeo **1** é seletivo para *T. podisi* em concentrações baixas (**CL_{20}**), mas perde essa característica em concentrações mais altas (**CL_{80}**), onde a mortalidade do parasitoide é total. Esse perfil sugere que o uso do composto deve ser cuidadosamente avaliado em programas de manejo integrado de pragas, visando minimizar os impactos sobre inimigos naturais.

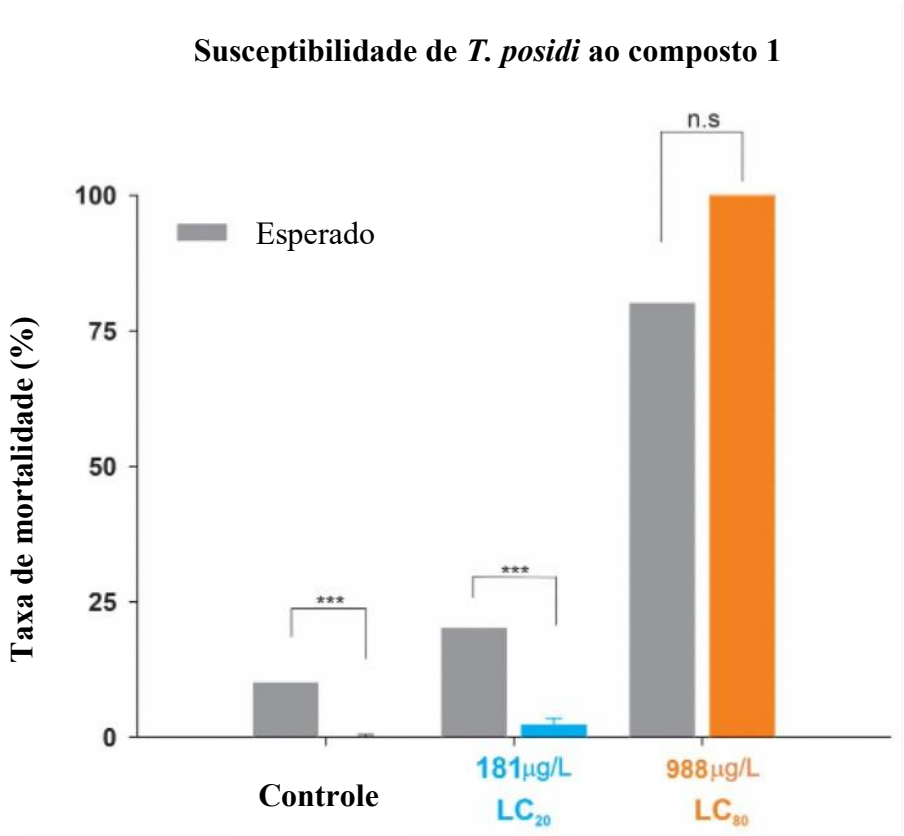


Figura 60. Susceptibilidade de *Telenomus podisi* ao composto **1**.

Tabela 24. Resultados do teste de razão para avaliar a seletividade do composto **1** em *Telenomus podisi*. Os tratamentos com concentrações equivalentes ao controle e à dose mais baixa (**CL_{20}**) não provocaram aumentos significativos na mortalidade do parasitoide, evidenciando a seletividade do composto nessas condições. Em contrapartida, a aplicação da maior concentração (**CL_{80}**) resultou em mortalidade total, indicando a perda da seletividade do composto em doses elevadas.

Concentração	χ^2	P-valor	Mortalidade (%)
Controle	15.92	<0.001	0.58
CL_{20}	8.87	0.0014	2.55
CL_{80}	36.76	1.000	100

Efeitos letais e subletais do composto 1 em indivíduos não alvos: *A. mellifera*

O consumo alimentar de forrageiras de *Appis mellifera* expostas a diferentes tratamentos (controle, **1 CL_{20}** e **1 CL_{80}**) foi avaliado em 1h, 2h, 5h e em um intervalo cumulativo de 4 a 24h (**Figura 61 (a)**, **p. 134**). Os resultados indicam diferenças nos padrões de ingestão de alimentos entre os tratamentos, particularmente durante as primeiras cinco horas de exposição. A análise estatística de medidas repetidas revelou um efeito significativo do tempo sobre o consumo de alimentos ($F = 120,28$, $P < 0,0001$ no Tempo 1; $F = 4,75$, $P = 0,0500$ no Tempo 2; $F = 47,61$, $P < 0,0001$ no Tempo 3). Como mostrado na **Tabela 25**, **p. 135**, o grupo controle apresentou maior ingestão alimentar durante o período inicial (0,0347 ± 0,0045 g/abelha entre 0-1h), seguido de uma queda entre 1-3h (0,0130 ± 0,0033 g/abelha) e uma redução adicional entre 3-5h (0,0069 ± 0,0010 g/abelha). O consumo cumulativo nas primeiras 5 horas foi de 0,0546 ± 0,0011 g/abelha, enquanto entre 5 e 24 horas, o consumo aumentou significativamente para 0,2632 ± 0,0020 g/abelha. Esses resultados indicam que as abelhas do grupo controle mantiveram um padrão estável de alimentação, com um aumento gradual na ingestão após o período inicial de exposição. No entanto, esse padrão foi alterado nos grupos tratados com o butenolídeo **1**, sugerindo um possível efeito fisiológico ou tóxico associado ao composto.

A interação entre o tratamento e o tempo também foi estatisticamente significativa nos diferentes intervalos de tempo ($F = 4,03$, $P = 0,0457$ no Tempo 1; $F = 5,02$, $P = 0,0260$ no Tempo 2; $F = 7,89$, $P = 0,0065$ no Tempo 3), indicando que o composto **1** influenciou a ingestão de alimentos de forma dependente do tempo (**Tabela 25**, **p. 135**). No grupo **1 CL_{20}**, a ingestão de alimentos foi ligeiramente superior ao grupo controle na primeira hora (0,0459 ± 0,0012 g/abelha entre 0-1h), mas diminuiu acentuadamente no período subsequente (0,0042 ± 0,0005

g/abelha entre 1-3h) e permaneceu baixa até a quinta hora (0,0063 ± 0,0014 g/abelha entre 3-5h). Além disso, entre 5 e 24 horas, o consumo caiu significativamente para 0,0852 ± 0,0007 g/abelha, sugerindo um efeito subletal prolongado do composto. Esse padrão foi ainda mais pronunciado no grupo **1 CL_{80}**, onde a ingestão de alimentos diminuiu progressivamente (0,0356 ± 0,0041 g/abelha entre 0-1h, 0,0045 ± 0,0007 g/abelha entre 1-3h e 0,0014 ± 0,0002 g/abelha entre 3-5h), totalizando apenas 0,0416 ± 0,0045 g/abelha nas primeiras 5 horas. Embora tenha ocorrido uma leve recuperação na ingestão de alimentos entre 5 e 24 horas (0,1990 ± 0,0072 g/abelha), os valores ainda ficaram abaixo do grupo controle. Como ilustrado na **Figura 61 (a)**, **p. 134**, as diferenças significativas no consumo alimentar ao longo do tempo reforçam a hipótese de que a exposição ao composto **1** resulta em estresse fisiológico ou toxicidade, impactando negativamente o comportamento alimentar, especialmente nas primeiras horas após a exposição.

A taxa de mortalidade das forrageiras de *Apis mellifera* expostas ao composto **1** foi avaliada em dois intervalos de tempo: 0-5h e 5-24h após a exposição. No período inicial (0-5h), não foi observada mortalidade no grupo controle, enquanto as abelhas expostas a **CL_{20}** apresentaram um leve aumento na mortalidade (2,22 ± 2,22%) e aquelas expostas a **CL_{80}** exibiram uma taxa de mortalidade significativamente maior de 14,4 ± 5,91%. Esses resultados indicam um efeito tóxico agudo do composto **1**, especialmente na concentração **CL_{80}**, onde a mortalidade já foi evidente nas primeiras horas de exposição.

Após 5-24h, a mortalidade continuou a aumentar, especialmente no tratamento **CL_{80}**, onde a maior taxa de mortalidade foi observada (28,33 ± 10,02%). O grupo controle manteve uma taxa de mortalidade baixa (2 ± 2%) e o **CL_{20}** resultou em mortalidade moderada (6,67 ± 4,44%). O aumento da mortalidade ao longo do tempo sugere possíveis efeitos tóxicos retardados, possivelmente relacionados ao estresse fisiológico ou distúrbios metabólicos induzidos pela exposição ao composto.

Ao comparar os dois períodos de exposição, a mortalidade foi significativamente maior no **CL_{80}**, especialmente na fase retardada (5-24h), indicando que os efeitos subletais podem impactar progressivamente a sobrevivência das abelhas. Curiosamente, a mortalidade no **CL_{20}** não superou a observada no **CL_{80}**, o que pode ser atribuído a diferenças no comportamento alimentar, mecanismos de evasão ou respostas fisiológicas ao tratamento. Esses resultados destacam os efeitos tóxicos dependentes do tempo do composto **1** em *Apis mellifera*, reforçando a necessidade de uma avaliação mais aprofundada dos seus impactos subletais sobre os polinizadores.

A taxa de mortalidade das forrageiras de *Apis mellifera* após 24 horas (**Figura 61 (b)**, **p. 134**) exibiu diferenças significativas entre os grupos de tratamento. A suposição de normalidade foi confirmada pelo teste de Shapiro-Wilk (P = 0,612). Uma ANOVA de uma via revelou um efeito estatisticamente significativo do tratamento sobre a mortalidade ($F_{2,12}$ = 4,169, P = 0,042), indicando que as diferenças observadas dificilmente ocorreram por acaso.

As comparações pós-hoc de Tukey mostraram que a mortalidade no grupo **CL_{80}** (Média = 1,604 ± 0,640) foi significativamente maior do que no grupo controle (Média = 0,811 ± 0,231; P = 0,044). No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre **CL_{80}** e **CL_{20}** (Média = 0,985 ± 0,401; P = 0,123), nem entre **CL_{20}** e o grupo controle (P = 0,820). Esses resultados indicam que a exposição ao **CL_{80}** induziu um efeito tóxico pronunciado, enquanto o **CL_{20}** não apresentou diferença significativa em relação ao controle, sugerindo um impacto do composto **1** na mortalidade das abelhas dependente do limiar de concentração.

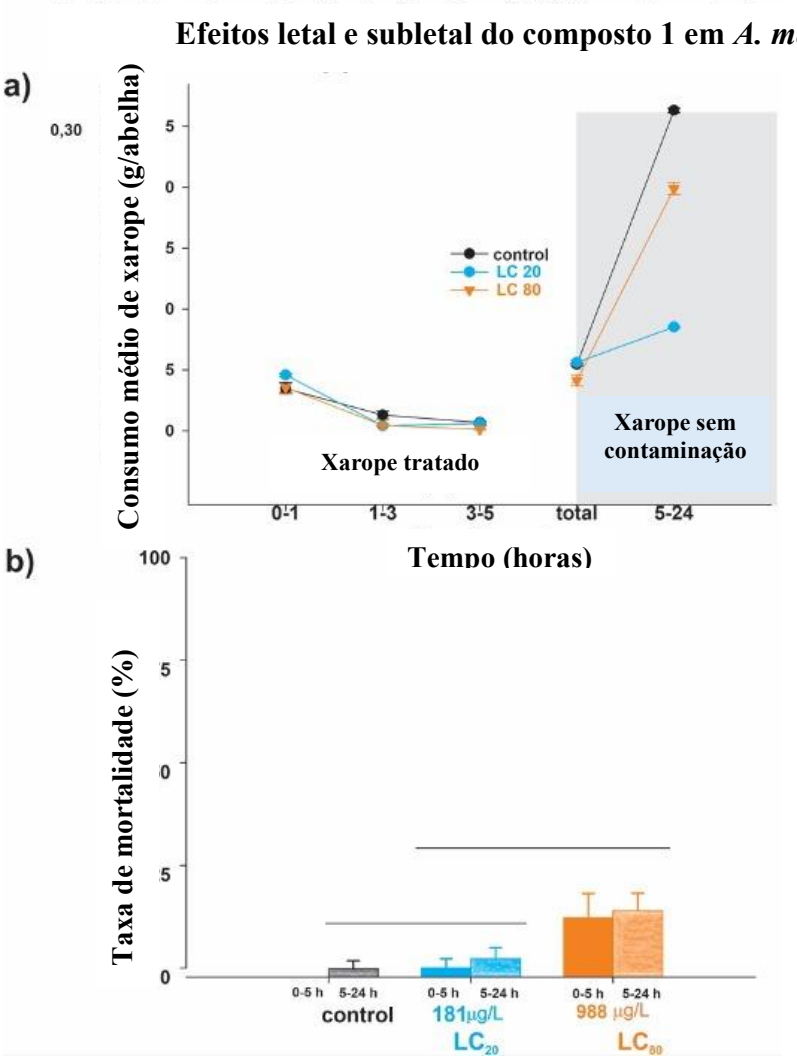


Figura 61. a) O consumo alimentar de forrageiras de *A. mellifera* expostas a diferentes tratamentos (controle, **1** CL_{20} e **1** CL_{80}) foi avaliado em 1h, 2h, 5h e em um intervalo cumulativo de 4 a 24h. **b)** A taxa de mortalidade das forrageiras de *A. mellífera* após 24 horas.

Tabela 25. Análise de medidas repetidas do consumo de *A. mellifera* tratada com CL_{20} e CL_{80} do composto **1**. DF representa o grau de liberdade, F é o valor estatístico F da ANOVA, e P indica o p-valor. A análise considera variações entre as amostras e dentro das amostras.

Fontes de variação		**Consumo**		
	df	**F**		**P**
Entre as amostras				
Concentração (C)	2	4.15		0.0427*
Erro	12	-		-
	Df_{den}/df_n um	**Wilks' lambda**	**F**	**P**
Dentro das amostras				
Tempo (T)	10/3	0.093	75.77	<0.0001*
T x C	20/6	0.174	5.32	<0.0005*

*Significativo em P<0.05.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo fornecem uma avaliação abrangente dos efeitos tóxicos do butenolídeo **1** em diferentes organismos, sendo esses ninfas de *Euschistus heros*, parasitoides *Telenomus podisi* e abelhas *Apis mellífera*. O butenolídeo **1** apresentou um efeito dose-dependente, sendo altamente tóxica para *E. heros* nas concentrações mais elevadas, com uma mortalidade superior a 80% nas concentrações CL_{80}. No entanto, o butenolídeo mostrou um perfil de seletividade nos parasitoides, com efeitos tóxicos menores nas concentrações **CL_{20}**, mas uma perda de seletividade nas concentrações mais altas, onde a mortalidade foi total.

No caso das abelhas *A. mellífera*, observou-se que a exposição ao composto **1** alterou os padrões de consumo alimentar, com uma diminuição na ingestão de alimentos nas primeiras horas após a exposição. A mortalidade das abelhas foi particularmente elevada no grupo **CL_{80}**, confirmando o efeito tóxico agudo do composto. A análise de mortalidade ao longo do tempo mostrou que o butenolídeo **1** causou efeitos subletais nas abelhas, especialmente nas primeiras 24 horas após a exposição, sugerindo um impacto negativo prolongado no comportamento alimentar e na sobrevivência das forrageiras.

Esses resultados destacam a importância de considerar o efeito tempo-dependente do composto **1** em diferentes organismos, com especial atenção aos impactos em polinizadores, como as abelhas, e inimigos naturais, como as vespas parasitoides. O butenolídeo **1** demonstrou ser eficaz no controle de pragas como *E. heros*, mas sua aplicação deve ser feita com cautela, levando-se em conta os efeitos subletais e os impactos ecológicos que podem surgir em

programas de manejo integrado de pragas. Futuros estudos devem aprofundar a avaliação dos efeitos a longo prazo do composto **1** em diferentes espécies e suas interações no ecossistema.

CONCLUSÃO GERAL

O clima tropical do Brasil favorece a diversificação agrícola, mas também propicia a proliferação de plantas daninhas e insetos-praga, como *Euschistus heros*, gerando perdas econômicas significativas. A resistência crescente a defensivos convencionais evidencia a necessidade de desenvolver novos compostos bioativos eficientes, seletivos e sustentáveis.

Neste contexto, a tese abordou a síntese, caracterização, elucidação estrutural, avaliação fitotóxica e inseticida de butenolídeos e tetronamidas derivados de ácidos mucohálicos e do (-)-mentol. As metodologias empregadas permitiram obter compostos com rendimentos de 60% a 96%, incluindo seis tetronamidas inéditas, rigorosamente caracterizadas por técnicas espectroscópicas e espectrométricas. A estereoquímica foi determinada com suporte de cálculos DFT e análises estatísticas, confirmando a confiabilidade e o potencial preditivo das abordagens teóricas.

A avaliação fitotóxica demonstrou que os compostos sintetizados possuem atividade biológica significativa, com efeitos dependentes da espécie vegetal e da concentração aplicada. O butenolídeo **1** apresentou elevada atividade inseticida contra *Euschistus heros*, seletividade parcial para parasitoides e efeitos subletais em abelhas, ressaltando a necessidade de considerar os impactos ecológicos em estratégias de manejo integrado de pragas.

Em síntese, os compostos sintetizados apresentam potencial relevante para aplicações industriais, agrícolas e ambientais, combinando síntese eficiente, caracterização precisa e efeitos biológicos expressivos. Este trabalho contribui para o avanço da química aplicada, fornecendo subsídios para o desenvolvimento de moléculas bioativas inovadoras e para a implementação de práticas agrícolas mais sustentáveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 Lira EC, Nascimento ARB, Bass C, Omoto C, and Cônsoli FL, Transcriptomic investigation of the molecular mechanisms underlying resistance to the neonicotinoid thiamethoxam and the pyrethroid lambda-cyhalothrin in Euschistus heros (Hemiptera: Pentatomidae), *Pest Manag Sci* 79:5349–5361 (2023).

2 de Bastos Pazini J, Lima de Miranda H, Silva Ramos G, Costa Padilha A, and Yamamoto PT, Ovicidal activity of selected insecticides against the brown stink bug, Euschistus heros , and their toxicity to its egg parasitoid, Telenomus podisi , 2023 , *Arthropod Management Tests* 49, Oxford University Press (OUP) (2024).

3 Procópio S de O, Barizon RRM, Pazianotto RAA, Morandi MAB, and Braz GBP, Impacts of Weed Resistance to Glyphosate on Herbicide Commercialization in Brazil, *Agriculture (Switzerland)* 14, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI) (2024).

4 Mantilla Afanador JG, Araujo SHC, Teixeira MG, Lopes DT, Cerceau CI, Andreazza F, *et al.*, Novel Lactone-Based Insecticides and Drosophila suzukii Management: Synthesis, Potential Action Mechanisms and Selectivity for Non-Target Parasitoids, *Insects* 14, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI) (2023).

5 Zhang J, Sarma K Das, and Curran TT, Recent progress in the chemistry of mucohalic acids: Versatile building blocks in organic synthesis, *Synlett* 24:550–569 (2013).

6 Nguyen SS, Ferreira AJ, Long ZG, Heiss TK, Dorn RS, Row RD, *et al.*, Butenolide Synthesis from Functionalized Cyclopropenones, *Org Lett* 21:8695–8699 (2019).

7 Ray Choudhury A and Mukherjee S, Deconjugated butenolide: A versatile building block for asymmetric catalysis, *Chem Soc Rev* 49, Royal Society of Chemistry (2020).

8 Flourat AL, Haudrechy A, Allais F, and Renault JH, (S)-γ-Hydroxymethyl-α,β-butenolide, a Valuable Chiral Synthon: Syntheses, Reactivity, and Applications, *Org Process Res Dev* 24:615–636 (2020).

9 Beck B, Magnin-lachaux M, and Herdtweck E, LETTERS A Novel Three-Component Butenolide Synthesis The utility of a new reaction can be defined as giving a target, 0–3 (2001).

10 Teimouri MB and Abbasi T, Facile synthesis of oxaspirobicyclic butenolides via a domino Michael addition/aldol reaction/γ-lactonization sequence, *Tetrahedron* 66:3795–3800, Elsevier Ltd (2010).

11 Mandal S and Thirupathi B, Strategies for the construction of γ-spirocyclic butenolides in natural product synthesis, *Org Biomol Chem* 18:5287–5314 (2020).

12 Vieira LCC, Matsuo BT, Martelli LSR, Gall M, Paixão MW, and Corrêa AG, Asymmetric synthesis of new γ-butenolides: Via organocatalyzed epoxidation of chalcones, *Org Biomol Chem* 15:6098–6103, Royal Society of Chemistry (2017).

13 Bai D, Liu S, Chen J, Yu Y, Wang M, Chang J, *et al.*, Mechanistic studies on nickel-catalyzed enantioselective [3 + 2] annulation for γ-butenolide synthesis: Via C-C activation of diarylcyclopropenones, *Organic Chemistry Frontiers* 8:3023–3031, Royal Society of Chemistry (2021).

14 Teijeira M, Suárez PL, Gómez G, Terán C, and Fall Y, The furan approach to oxacycles. Part 5: Synthesis of a chiral butenolide, building block towards biologically interesting natural products, *Tetrahedron Lett* 46:5889–5892 (2005).

15 Kobayashi RM, Ácido ascórbico, 2–6.

16 Jeschke P, Latest generation of halogen-containing pesticides, *Pest Manag Sci* 73:1053–1066 (2017).

17 Nascente AS, Matsumura ATS, Matsumura AS, Geraldine AM, Sousa ABO de, Sousa ACA de, *et al.*, Trichoderma: uso na agricultura, *Embrapa Soja* (2019).

18 Bedhiafi T, Idoudi S, Fernandes Q, Al-Zaidan L, Uddin S, Dermime S, *et al.*, Nano-vitamin C: A promising candidate for therapeutic applications, *Biomedicine and Pharmacotherapy* 158:114093, Elsevier Masson SAS (2023).

19 Dresen E, Lee ZY, Hill A, Notz Q, Patel JJ, and Stoppe C, History of scurvy and use of vitamin C in critical illness: A narrative review, *Nutrition in Clinical Practice* 38:46–54 (2023).

20 Abosaooda M, Majid WJ, Hussein EA, Jalil AT, Kadhim MM, Abdullah MM, *et al.*, Role of vitamin c in the protection of the gum and implants in the human body: Theoretical and experimental studies, *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition* 10:1213–1229 (2021).

21 Daws MI, Davies J, Pritchard HW, Brown NAC, and Van Staden J, Butenolide from plant-derived smoke enhances germination and seedling growth of arable weed species, *Plant Growth Regul* 51:73–82 (2007).

22 Okazawa A, Samejima H, Kitani S, Sugimoto Y, and Ohta D, Germination stimulatory activity of bacterial butenolide hormones from Streptomyces albus J1074 on seeds of the root parasitic weed Orobanche minor, *J Pestic Sci* 46:242–247 (2021).

23 Jeschke P, Nauen R, Gutbrod O, Beck ME, Matthiesen S, Haas M, *et al.*, Flupyradifurone (SivantoTM) and its novel butenolide pharmacophore: Structural considerations, *Pestic Biochem Physiol* 121:31–38 (2015).

24 Design and Synthesis of Novel Butenolide Derivatives and Inducing Apoptosis in Gastric Cancer Cells.pdf.crdownload, .

25 Barbosa LCA, Maltha CRA, Demuner AJ, Pinheiro PF, Varejão JOS, Montanari RM, *et al.*, Síntese e avaliação da atividade antimicrobiana de furanonas halogenadas e de compostos análogos aos nostoclídeos, *Quim Nova* 33:2020–2026 (2010).

26 Zeng Q, Zhong WM, Chen YC, Xiang Y, Chen XY, Tian XP, *et al.*, A new butenolide derivative from the deep-sea fungus Aspergillus terreus SCSIO FZQ028, *Nat Prod Res* 34:1984–1991, Taylor & Francis (2020).

27 Bae J, Chin J, Jeon YH, and Choi H, applied sciences Anti-Inflammatory Butenolides from a Marine-Derived (2022).

28 Kurbangalieva AR, Devyatova NF, Bogdanov A V., Berdnikov EA, Mannafov TG, Krivolapov DB, *et al.*, Synthesis of novel arylthio derivatives of mucochloric acid, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem* 182:607–630 (2007).

29 Cunha S and Oliveira CC, Aplicações sintéticas do ácido mucobrômico e da 3,4-dibromofuran-2(5H)-ONA, *Quim Nova* 34:1425–1438 (2011).

30 Zhang J, Das Sarma K, and Curran TT, Efficient formation of novel and versatile building blocks from mucohalic acids: New substitute for tetronic acid and γ-alkylidenebutenolide, *Tetrahedron Lett* 46:6433–6436 (2005).

31 Khabibrakhmanova AM, Faizova RG, Lodochnikova OA, Zamalieva RR, Latypova LZ, Trizna EY, *et al.*, The Novel Chiral 2(5H)-Furanone Sulfones Possessing Terpene Moiety: Synthesis and Biological Activity, *Molecules* 28 (2023).

32 Alvarenga ES De, Argolo W, and Gonçalves B, Elson Santiago de Alvarenga*, William Argolo Saliba e Benjamin Gonçalves Milagres, *Construction* 28:927–928 (2005).

33 Sherma J and Fried B, Handbook of Thin-Layer Chromatography (3rd Edition, Revised and Expanded) (Sherma, J., and Fried, B. (eds.), Marcel Dekker, New York-Basel, 2003, 1016 p., $250), *Biochemistry (Moscow)* 69 (2004).

34 Ferreira VF, Aspectos sobre a secagem dos principais solventes orgânicos, 1–3 (1992).

35 Armarego WLF and Chai CLL, Purification of Laboratory Chemicals, *Purification of Laboratory Chemicals* (2013).

36 Mo S and Xu J, Mechanistic investigation of the ring opening in the Staudinger cycloaddition involving ketenes with electron-withdrawing substituents, *Helv Chim Acta* 95:1079–1086 (2012).

37 Shono :, Hachihama T;, and Yoshikazu, Et (2760).

38 Zikán V, Semonský M, and Jelínek V, Substances with antineoplastic activity. XXXIII. Some further γ-aryl-α,β-dibromo(dichloro)-Δα,β-crotonolactones, *Collect Czechoslov Chem Commun* 34:2157–2159, Institute of Organic Chemistry & Biochemistry (1969).

39 Smith MB, March´s Advanced Organic Chemistry (2013).

40 Carey FA and Sundberg RJ, Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms, *Advanced Organic Chemistry* (2007).

41 Clayden J, Greeves NJ, Warren S, and Wothers P, Organic chemistry, *Organic Chemistry* 110 (2001).

42 Munawar S, Fawad A, Makhdoom S, Ahmad S, Mansha A, Parveen B, *et al.*, Heliyon Steglich esterification : A versatile synthetic approach toward the synthesis of natural products , their analogues / derivatives, *Heliyon* 10:e23416, Elsevier Ltd (2024).

43 Pavia DL, Lampman GM, and Georg S. Kriz, Pavia - Introduction to Spectroscopy.pdf, 680 (2001).

44 Rodig OR, Spectrometric Identification of Organic Compounds, *J Med Chem* 6:826–827 (1963).

45 Colbach N, Adeux G, Cordeau S, and Moreau D, Weed-induced yield loss through resource competition cannot be sidelined, *Trends Plant Sci* 28:1329–1330 (2023).

46 Haaf K-B, Peters O, Laber B, Lange G, Gatzweiler E, Geibel S, *et al.*, The novel herbicide icafolin-methyl is a plant-specific inhibitor of tubulin polymerization, *Pest Manag Sci* 81:2652–2661 (2025).

47 Kumar Das T, Behera B, Nath CP, Ghosh S, Sen S, Raj R, *et al.*, Herbicides use in crop production: An analysis of cost-benefit, non-target toxicities and environmental risks, *Crop Protection* 181:106691 (2024).

48 Alvarenga ES, Macías FA, Ferreira SS, Galindo JCG, and Molinillo JMG, Exploring Sesquiterpene Lactones from Saussurea lappa: Isolation, Structural Modifications, and Herbicide Bioassay Evaluation, *Plants* 14, Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI) (2025).

49 Costa TS, Araujo AF, Baia VC, Demuner AJ, and Alvarenga ES, Asymmetric synthesis of a chiral cyclic imide: Structure elucidation via spectrometric methods and DFT calculations, and biological assay, *J Mol Struct* 1327:141179 (2025).

50 Gomes SF, Alvarenga ES, Baia VC, and Oliveira DF, N-Phenylnorbornenesuccinimide derivatives, agricultural defensive, and enzymatic target selection, *Pest Manag Sci* 80:3278–3292 (2024).

51 Silvério FO, Alvarenga ES, Moreno SC, and Picanço MC, Synthesis and insecticidal activity of new pyrethroids, *Pest Manag Sci* 65:900–905 (2009).

52 Lopes MC, Alvarenga ES, Aguiar AR, Dos Santos IB, Silva GA, De Paula Arcanjo L, *et al.*, Insecticidal activity of dienamides on cabbage caterpillar and beneficial insects, *Quim Nova* 41:375–379, Sociedade Brasileira de Quimica (2018).

53 Ramos DS, Alvarenga ES, Silva JG, Cerceau CI, Sartori SK, Carneiro VMT, *et al.*, Study of the Interference in Target Seed Germination Caused by Dienamides and Epoxy Derivatives, in the Search for New Herbicides, *J Braz Chem Soc* 35, Sociedade Brasileira de Quimica (2024).

54 Sartori SK, Alvarenga ES, Franco CA, Ramos DS, and Oliveira DF, One-pot synthesis of anilides, herbicidal activity and molecular docking study, *Pest Manag Sci* 74:1637–1645 (2018).

55 Resende GC, Alvarenga ES, Araújo TA de, Campos JND, and Picanço MC, Toxicity to Diaphania hyalinata, selectivity to non-target species and phytotoxicity of furanones and phthalide analogues, *Pest Manag Sci* 72:1772–1777 (2015).

56 De Alvarenga ES, Carneiro VMT, Resende GC, Picanço MC, De Sá Farias E, and Lopes MC, Synthesis and insecticidal activity of an oxabicyclolactone and novel pyrethroids, *Molecules* 17:13989–14001 (2012).

57 de Alvarenga ES, Silva SA, Barosa LCA, Demuner AJ, Parreira AG, Ribeiro RIMA, *et al.*, Synthesis and evaluation of sesquiterpene lactone inhibitors of phospholipase A2 from Bothrops jararacussu, *Toxicon* 57:100–108, Elsevier Ltd (2011).

58 Teixeira MG, Alvarenga ES, Lopes DT, and Oliveira DF, Herbicidal activity of isobenzofuranones and in silico identification of their enzyme target, *Pest Manag Sci* 75:3331–3339 (2019).

59 Teixeira MG and Alvarenga ES, Characterization of novel isobenzofuranones by DFT calculations and 2D NMR analysis, *Magnetic Resonance in Chemistry* 54:623–631 (2016).

60 da Costa Resende G and Alvarenga ES, Structural elucidation of dioxa-cage compounds from tetrahydroisobenzofuran-1(3H)-one: analysis of NMR data and GIAO chemical shifts calculations, *Magnetic Resonance in Chemistry* 54:968–974 (2016).

61 Lopes DT, Hoye TR, and Alvarenga ES, Characterization of stereoisomeric 5-(2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5H)-ones by computation of 1H and 13C NMR chemical shifts and electronic circular dichroism spectra, *Magnetic Resonance in Chemistry* 59:43–51 (2021).

62 Pinto BNS, Teixeira MG, and Alvarenga ES, Synthesis and structural elucidation of a phthalide analog using NMR analysis and DFT calculations, *Magnetic Resonance in Chemistry* 58:559–565 (2020).

63 Carneiro VMT, Aguiar AR, and Alvarenga ES, Assignment of the relative stereochemistry of two novel vicinal dibromo compounds using NMR and DFT-GIAO calculations, *J Mol Struct* 1212:128157 (2020).

64 Baia VC, Oliveira RP, Alvarenga ES, Pinto BNS, and Demuner AJ, Exploring pyrrolizidine alkaloids in Crotalaria paulina: Isolation and identification of a promising compound, *J Mol Struct* 1292:136171 (2023).

65 Pinto BNS, Moura GA, Demuner AJ, and Alvarenga ES, Structural elucidation of a novel pyrrolizidine alkaloid isolated from Crotalaria retusa L., *J Mol Struct* 1254:132394 (2022).

66 Moraes FC, Alvarenga ES, Demuner AJ, and Viana VM, Assignment of the relative and absolute stereochemistry of two novel epoxides using NMR and DFT-GIAO calculations, *J Mol Struct* 1164:109–115 (2018).

67 Alvarenga ES, Teixeira MG, Lopes DT, and Demuner AJ, Computation and structural elucidation of compounds formed via epoxide alcoholysis, *Magnetic Resonance in Chemistry* 57:101–107 (2019).

68 Martins LMOS, Santos JO, Hoye T, and Alvarenga ES, Synthesis of a novel naphthalenone endoperoxide and structural elucidation by nuclear magnetic resonance spectroscopy and theoretical calculation, *Magnetic Resonance in Chemistry* 60:139–147 (2022).

69 Torrent KBA and Alvarenga ES, Synthesis and Identification of Epoxy Derivatives of 5-Methylhexahydroisoindole-1,3-dione and Biological Evaluation, *Molecules* 26:1923 (2021).

70 Resende GC, Alvarenga ES, and Willoughby PH, Isolation and stereochemical assignment of phthalides resulting from the Diels–Alder reaction between 5-isopropoxyfuran-2(5H)-one and cyclopentadiene, *J Mol Struct* 1101:212–218 (2015).

71 Alvarenga ES, Carneiro VMT, Silva SA, Siqueira RP, and Bressan GC, Synthesis of novel amides, characterization by spectrometric methods, cytotoxic activity and theoretical calculations, *J Mol Struct* 1191:6–16 (2019).

72 Oliveira RP, Demuner AJ, Alvarenga ES, Barbosa LCA, and de Melo Silva T, A novel alkaloid isolated from Crotalaria paulina and identified by NMR and DFT calculations, *J Mol Struct* 1152:337–343 (2018).

73 Pinto BNS, Alvarenga ES, Santos AR, Oliveira WF, de Paula VF, Oliveira MN, *et al.*, Structural Elucidation by NMR Analysis Assisted by DFT Calculations of a Novel Natural Product from Conchocarpus mastigophorus (Rutaceae), *Asian J Org Chem* 11:e202200182 (2022).

74 Ermanis K, Parkes KEB, Agback T, and Goodman JM, The optimal DFT approach in DP4 NMR structure analysis – pushing the limits of relative configuration elucidation, *Org Biomol Chem* 17:5886–5890 (2019).

75 Smith SG and Goodman JM, Assigning stereochemistry to single diastereoisomers by GIAO NMR calculation: the DP4 probability, *J Am Chem Soc* 132:12946–12959 (2010).

76 Marcarino MO, Cicetti S, Zanardi MM, and Sarotti AM, A critical review on the use of DP4+ in the structural elucidation of natural products: the good, the bad and the ugly. A practical guide, *Nat Prod Rep* 39:58–76 (2022).

77 Zanardi MM and Sarotti AM, Sensitivity Analysis of DP4+ with the Probability Distribution Terms: Development of a Universal and Customizable Method, *Journal of Organic Chemistry* 86:8544–8548 (2021).

78 Silva JG, de Miranda AS, Ismail FMD, and Barbosa LCA, Synthesis and medicinal chemistry of tetronamides: Promising agrochemicals and antitumoral compounds, *Bioorg Med Chem* 67, Elsevier Ltd (2022).

79 Silva JG, de Miranda AS, Ismail FMD, and Barbosa LCA, Synthesis and medicinal chemistry of tetronamides: Promising agrochemicals and antitumoral compounds, *Bioorg Med Chem* 67:116815 (2022).

80 Cardoso TS, Li J, Pereira UA, Aguilar CM, Pinheiro PF, Dias MCF, *et al.*, Syntheses of Six Tetronamides and Evaluation as Biofilm Inhibitors against the Citrus Canker Bacterial-Pathogen Xanthomonas citri ssp. citri, *ACS Agricultural Science & Technology* 3:1131–1138 (2023).

81 Silva JG, de Miranda AS, Szczerbowski D, de Oliveira AM, Forlani G, and Barbosa LCA, Synthesis and structure-activity relationships of novel biphenyl-containing tetronamides with cyanobactericidal activity, *J Mol Struct* 1321:139848 (2025).

82 Acosta JAM, Muddala R, Barbosa LCA, and Boukouvalas J, Total Synthesis of the Antitumor Antibiotic Basidalin, *Journal of Organic Chemistry* 81:6883–6886 (2016).

83 Silva JG, de Miranda AS, Ismail FMD, and Barbosa LCA, Synthesis and medicinal chemistry of tetronamides: Promising agrochemicals and antitumoral compounds, *Bioorg Med Chem* 67, Elsevier Ltd (2022).

84 Matagawa T, Sasazawa Y, Agui K, Fujimaki M, Kawano S, Ogura A, *et al.*, Antiproliferative activities through accelerating autophagic flux by basidalin and its analogs in human cancer cells, *Bioorg Med Chem Lett* 104, Elsevier Ltd (2024).

85 Góngora-Gamboa C, Ruiz-Sánchez E, Zamora-Bustillos R, Hernández-Núñez E, and Ballina-Gómez H, Lethal and sublethal effects of flupyradifurone and cyantraniliprole on two neotropical stingless bee species, *Ecotoxicology* 34:456–466 (2025).

86 Harwood GP, Prayugo V, and Dolezal AG, Butenolide Insecticide Flupyradifurone Affects Honey Bee Worker Antiviral Immunity and Survival, *Frontiers in Insect Science* 2, Frontiers Media SA (2022).

87 Silva JG, Miranda AS de, Szczerbowski D, Oliveira AM de, Forlani G, and Barbosa LCA, Synthesis and structure-activity relationships of novel biphenyl containing tetronamides with cyanobactericidal activity, *JournalofMolecularStructure* 1321 (2025).

88 Scifinder, (2024).

89 Silverstein RM, Webster FX, and Kieber DJ, Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos., 7th ed., RiodeJaneiro (2007).

90 Grimblat N, Zanardi MM, and Sarotti AM, Beyond DP4: An Improved Probability for the Stereochemical Assignment of Isomeric Compounds using Quantum Chemical Calculations of NMR Shifts, *Journal of Organic Chemistry* 80:12526–12534, American Chemical Society (2015).

91 Cimino P, Gomez-Paloma L, Duca D, Riccio R, and Bifulco G, Comparison of different theory models and basis sets in the calculation of 13C NMR chemical shifts of natural products, *Magnetic Resonance in Chemistry* 42, John Wiley and Sons Ltd (2004).

92 Tassia S. Costa, André F. Araujo, Vitor C. Baia, Antonio J. Demuner, and Elson S. Alvarenga, Asymmetric synthesis of a chiral cyclic imide: Structure elucidation via spectrometric methods and DFT calculations, and biological assay, *J Mol Struct* 1327 (2025).

93 Haidar Martorano L, Vingre da Silva Mota G, Ferreira de Albuquerque AC, Alves da Silva C, da Silva AM, de Jesus Chaves Neto AM, *et al.*, Aplicação das metodologias DP4+ e ANN-PRA para determinar a estrutura tridimensional de moléculas orgânicas., *Revista Virtual de Química* (2022).

94 Colasurdo DD, Arancibia LA, Naspi ML, and Laurella SL, Using DP4+ probability for structure elucidation of sesquiterpenic lactones: The case of (−)-Istanbulin A, *J Phys Org Chem* 35, John Wiley and Sons Ltd (2022).

95 Chen SP, Hu K, Li XR, Zhang L, Sun HD, and Puno PT, Scopariusicide C, a novel cyclobutene-containing meroditerpenoid from artificially cultivated Isodon scoparius, *Tetrahedron Lett* 73, Elsevier Ltd (2021).

96 Becke AD, Density-functional theory vs density-functional fits, *J Chem Phys* 156:214101 (2022).

97 Stephens PJ, Devlin FJ, Chabalowski CF, and Frisch MJ, Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields, *J Phys Chem* 98:11623–11627 (1994).

98 Ermanis K, Parkes KEB, Agback T, and Goodman JM, The optimal DFT approach in DP4 NMR structure analysis-pushing the limits of relative configuration elucidation, *Org Biomol Chem* 17:5886–5890 (2019).

99 Gaines TA, Duke SO, Morran S, Rigon CAG, Tranel PJ, Küpper A, *et al.*, Mechanisms of evolved herbicide resistance, *Journal of Biological Chemistry* 295:10307–10330, © 2020 ASBMB. Currently published by Elsevier Inc; originally published by American Society for Biochemistry and Molecular Biology (2020).

100 Oršolić D, Pehar V, Šmuc T, and Stepanić V, Comprehensive machine learning based study of the chemical space of herbicides, *Sci Rep* 11:1–12, Nature Publishing Group UK (2021).

101 Perotti VE, Larran AS, Palmieri VE, Martinatto AK, and Permingeat HR, Herbicide resistant weeds: A call to integrate conventional agricultural practices, molecular biology knowledge and new technologies, *Plant Science* 290:110255, Elsevier (2020).

102 Ding G, Tang J, Zhang W, Li Y, Niu J, Wang W, *et al.*, Synthesized dimers increased herbicidal activity with lowered volatility, *Crop Protection* 132 (2020).

103 Karimi-Maleh H, Karimi F, Fu L, Sanati AL, Alizadeh M, Karaman C, *et al.*, Cyanazine herbicide monitoring as a hazardous substance by a DNA nanostructure biosensor, *J Hazard Mater* 423 (2022).

104 Liao H, Li X, Yang Q, Bai Y, Cui P, Wen C, *et al.*, Herbicide Selection Promotes Antibiotic Resistance in Soil Microbiomes, *Mol Biol Evol* 38:2337–2350 (2021).

105 Vargas L, Onas ; [, Henckes-: R, Fernando Schmitz M, Piaseckl-: C, Cechlnê J, *et al.*, .

106 Daba A, Berecha G, Tadesse M, and Belay A, Evaluation of the herbicidal potential of some fungal species against Bidens pilosa, the coffee farming weeds, *Saudi J Biol Sci* 28:6408–6416, The Author(s) (2021).

107 Storniolo F, Dionísio A, Pisa L, João G, Bonani C, Vinícius C, *et al.*, COMUNICADO TÉCNICO 107 Londrina, PR Agosto, 2023.

108 Pereira LS, Jakelaitis A, Oliveira GS de, Sousa GD de, Silva JN, and Costa EM, Interferência de plantas daninhas em pastagem de Urochloa brizantha cv. Marandu, *Cultura Agronômica: Revista de Ciências Agronômicas* 28:29–41, Revista Cultura Agronomica (2019).

109 Brighenti AM, (2010).

110 Ribeiro HL, Sousa De Brito E, and Azeredo HMC, .

111 Schneider CA, Rasband WS, and Eliceiri KW, NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis, *Nat Methods* 9:671–675 (2012).

112 Douglas C. Montgomery e George C. Runger, Applied Statistics and Probability for Engineers, 7th ed. (2018).

113 Google, Google Colaboratory, Google (2025).

114 Lima SF De, Carolina V, Alves D, Contardi LM, Aparecida M, Cordeiro S, *et al.*, SOYBEAN POPULATION MANAGEMENT SEEKING GREATER GRAIN PRODUCTIVITY Alef Hiago Marchi Menegon 1 1 INTRODUCTION Brazil is the world ' s largest producer of soybeans , reaching 154 . 6 million tons in the 2022 / 23 crop , with an average productivity of 3 , 50, 1–12 (2024).

115 Figueiredo Moura da Silva EH, Silva Antolin LA, Zanon AJ, Soares Andrade A, Antunes de Souza H, dos Santos Carvalho K, *et al.*, Impact assessment of soybean yield and water productivity in Brazil due to climate change, *European Journal of Agronomy* 129:126329, Elsevier B.V. (2021).

116 Hou J, Wang C, Hong X, Zhao J, Xue C, Guo N, *et al.*, Association analysis of vegetable soybean quality traits with SSR markers, *Plant Breeding* 130:444–449 (2011).

117 Pachkin A, Kremneva O, Leptyagin D, Ponomarev A, and Danilov R, Light Traps to Study Insect Species Diversity in Soybean Crops, *Agronomy* 12 (2022).

118 Tetila EC, Machado BB, Astolfi G, Belete NA de S, Amorim WP, Roel AR, *et al.*, Detection and classification of soybean pests using deep learning with UAV images, *Comput Electron Agric* 179 (2020).

119 SISMEIRO MNS, MONTENEGRO ACC, MAZIERO EC, BROCCO LF, PASINI A, and ROGGIA S, MANEJO DO PERCEVEJO-MARROM Euschistus heros EM SOJA BT RESISTENTE A LAGARTAS, *Resumos da XXXIII Reunião de Pesquisa de Soja da Região Central do Brasil* -:68–71 (2013).

120 Victor VS, Dias W, Santos TLB, Monteiro GC, Sartori MMP, Lourenção AL, *et al.*, Tolerance of soybean genotypes to Euschistus heros (Fabricius) (Hemiptera: Pentatomidae), *Phytoparasitica* 50:1011–1023, Springer Netherlands (2022).

121 Costa MLM, Borges M, and Vilela EF, Biologia reprodutiva de Euschistus heros (F.) (Heteroptera: Pentatomidae), *Anais da Sociedade Entomológica do Brasil* 27:559–568 (1998).

122 Características SE and Da A, Efeito De Populações De Percevejos Na Produtividade, Qualidade Da Semente E Características Agronômicas Da Soja 1 Décio Luiz Gazzoni 2, 1–10 (1995).

123 Ávila J, Fernandes PHR, and Silva IF da, Ações de controle do percevejo-marrom na soja, *Revista Cultivar*:1–7 (2020).

124 Roggia S, Utiamada CM, Hirose E, Tomquelski G V, Jakoby GL, Guedes JVC, *et al.*, percevejo-marrom, 2176–2864 (2019).

125 Parra LM, Carvalho JR d., Hoback WW, and Oliveira RC d., Optimizing mass rearing of the egg parasitoid, Telenomus podisi, for control of the brown stink bug, Euschistus heros., *Insects* 14:435 (2023).

ANEXO A - Espectros de IV, RMN, 2D e massas dos butenolídeos sintetizados (1-10).

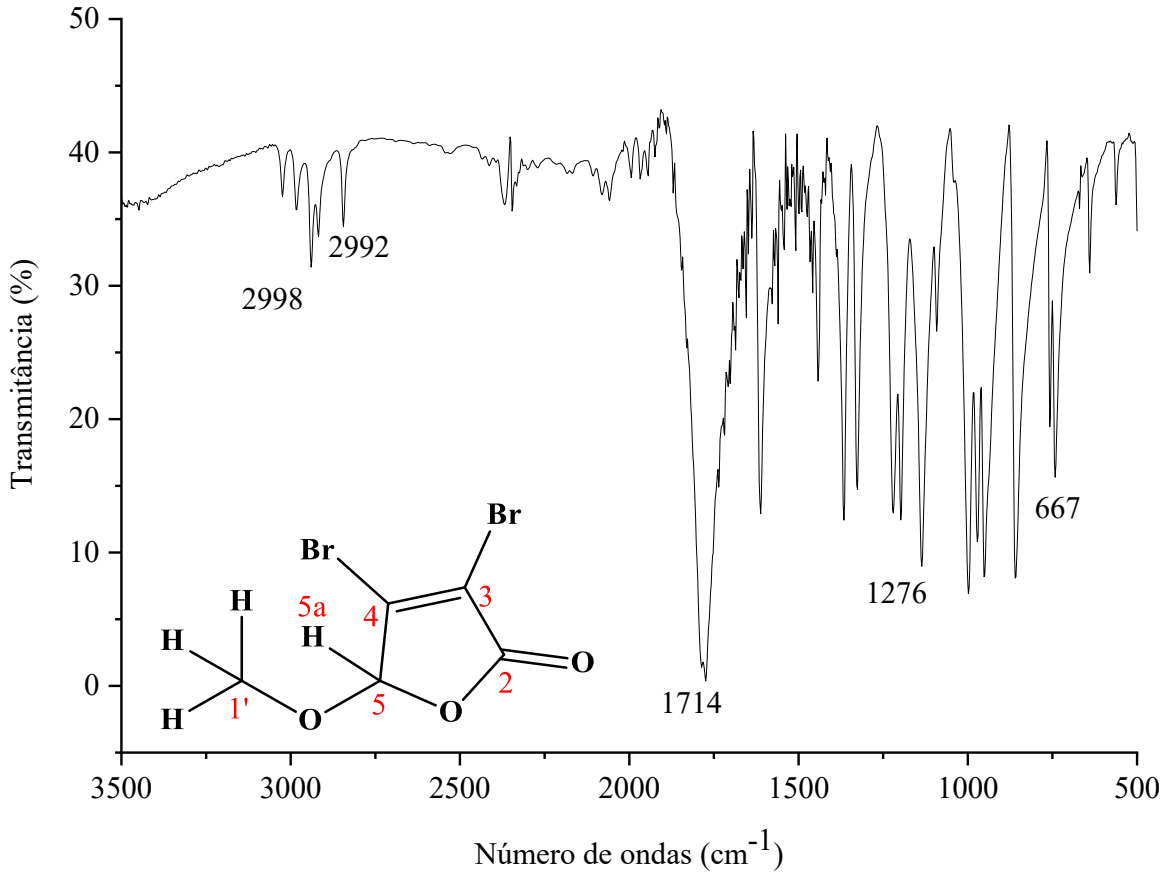


Figura A62. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **1**.

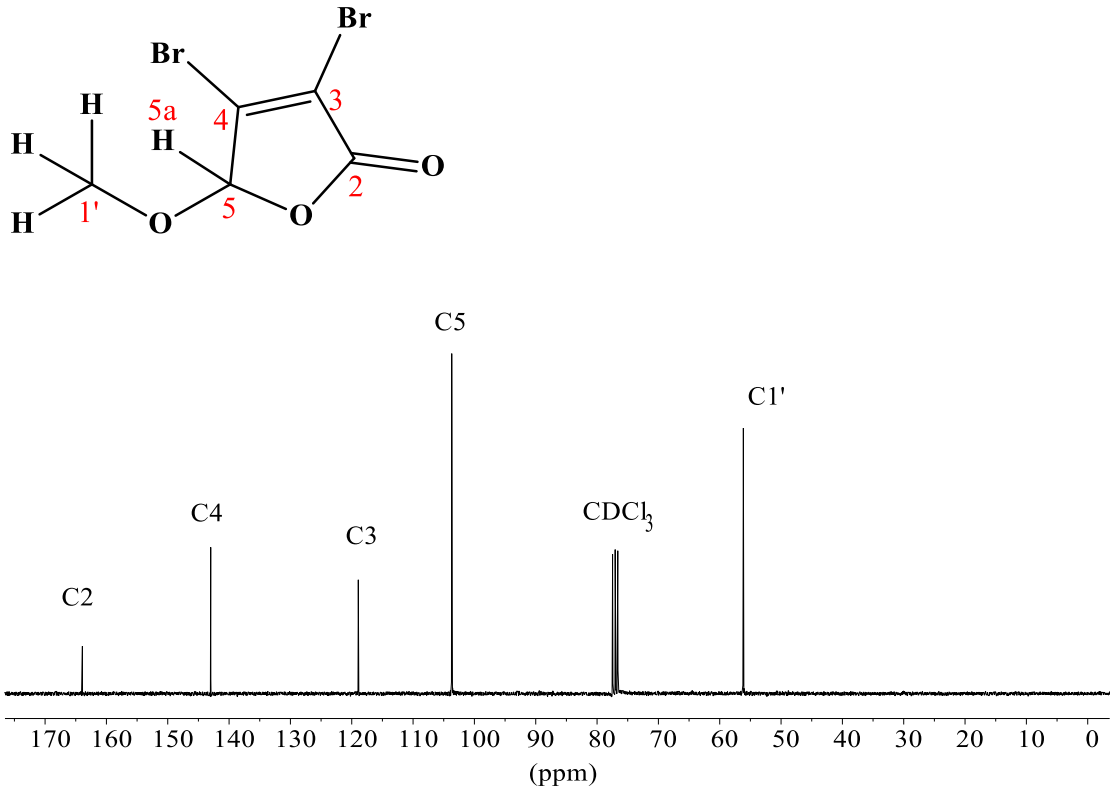


Figura A63. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **1**.

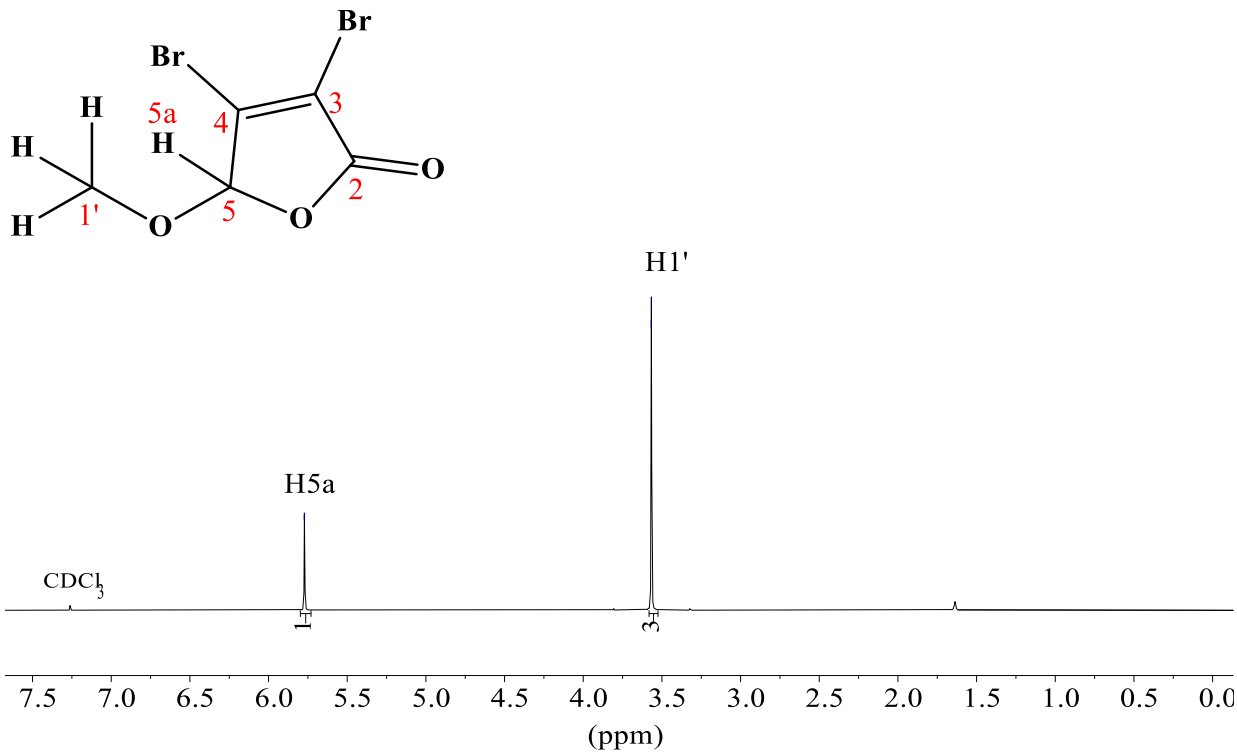


Figura A64. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **1**.

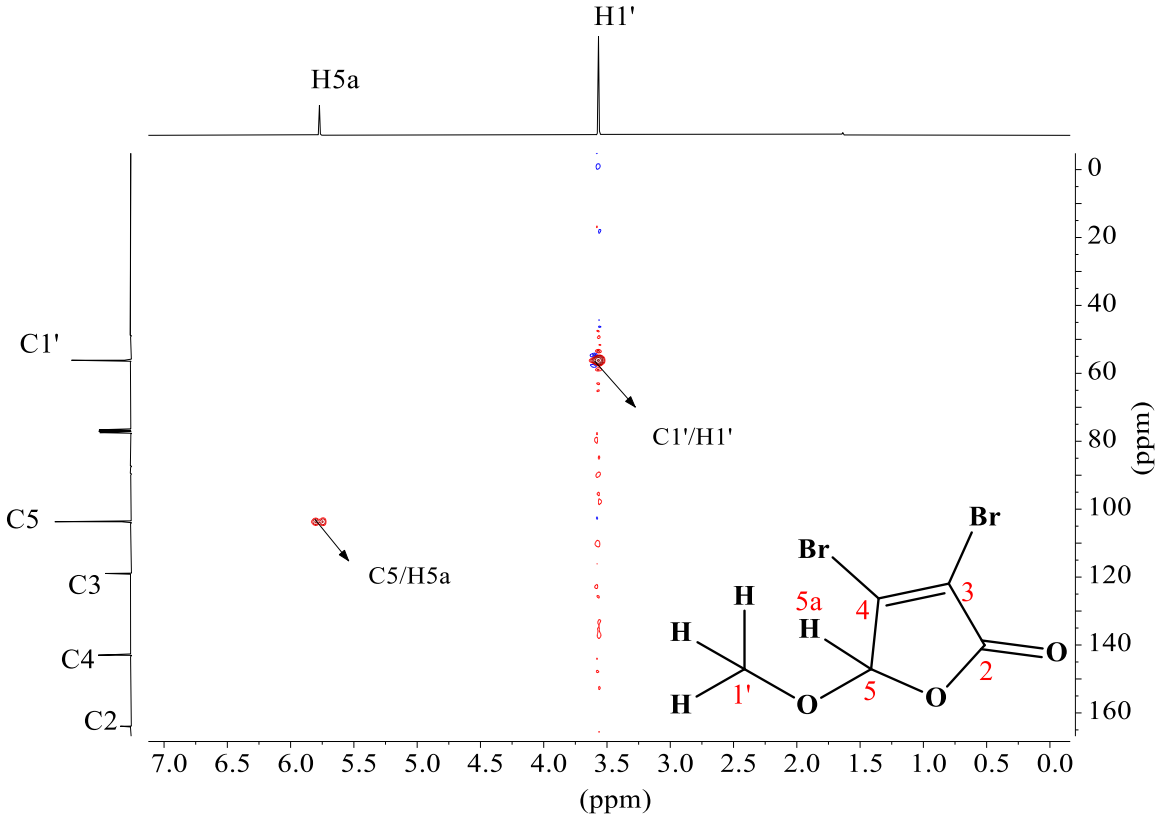


Figura A65. Mapa de contorno HSQC do composto **1**.

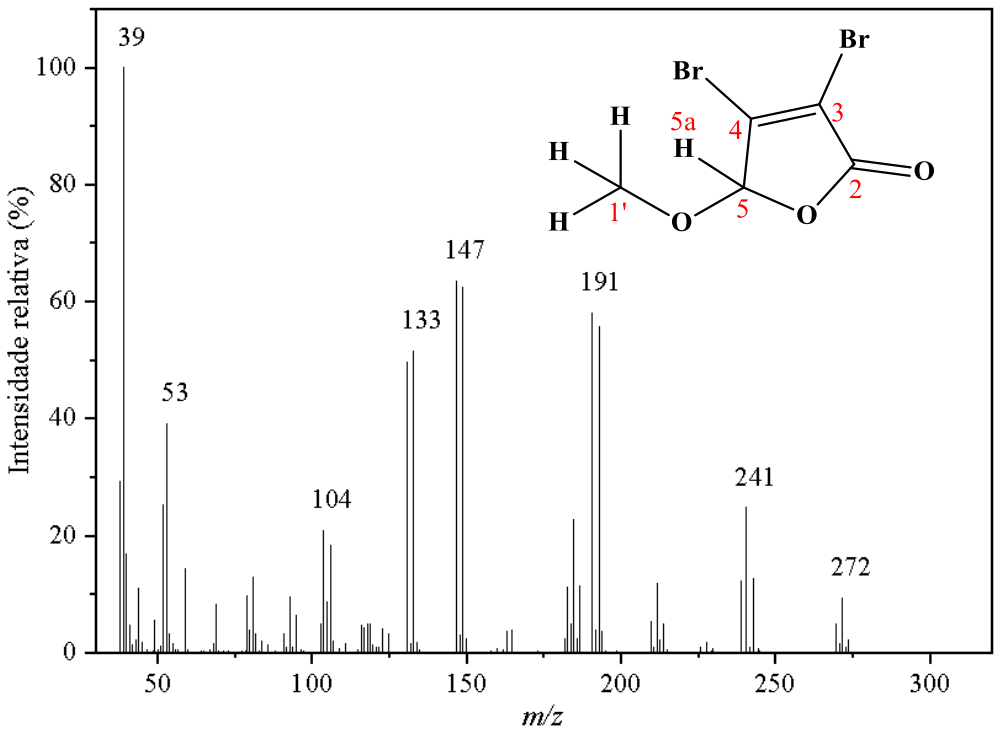


Figura A66. Espectro de massas do composto **1**.

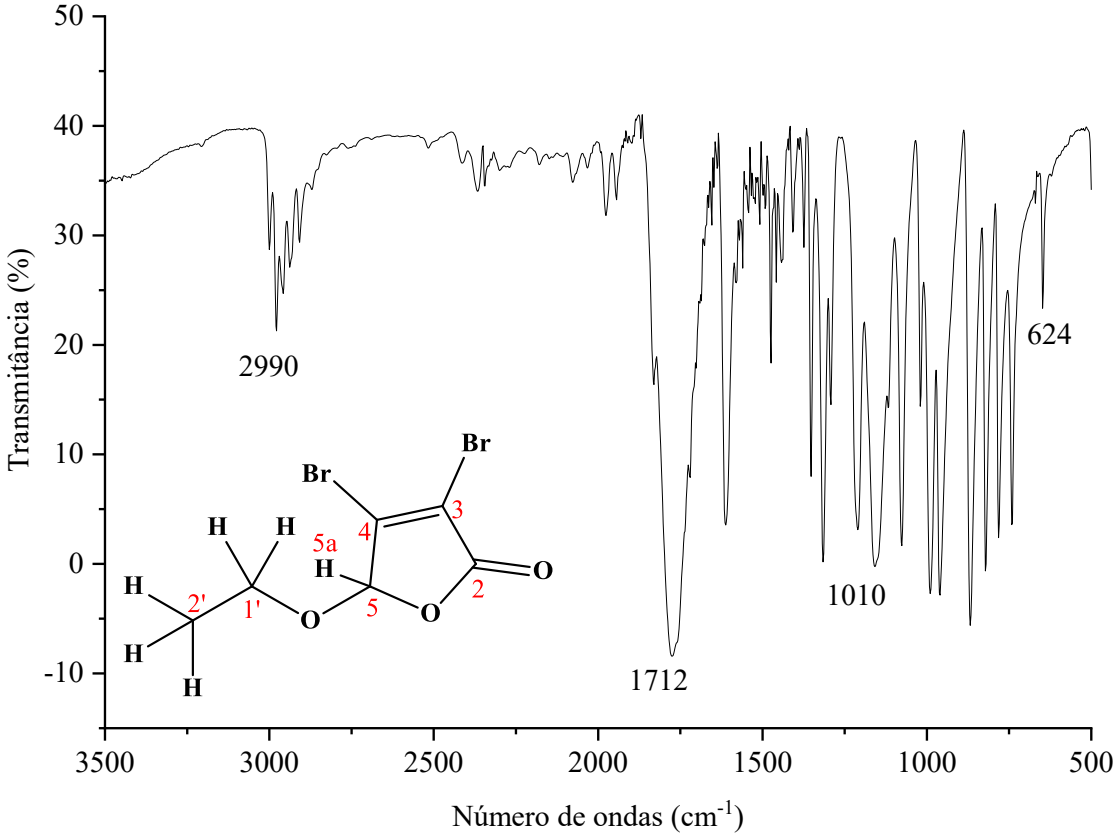


Figura A67. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **2**.

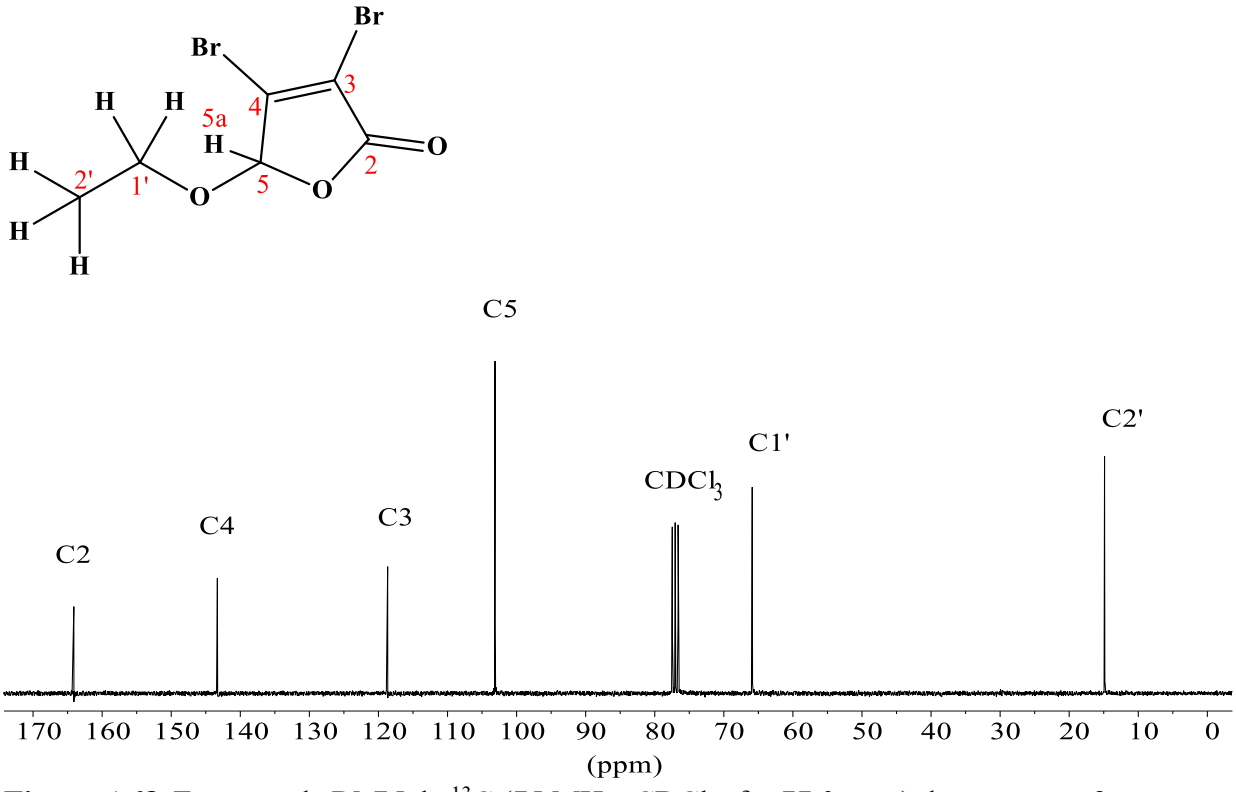


Figura A68. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **2**.

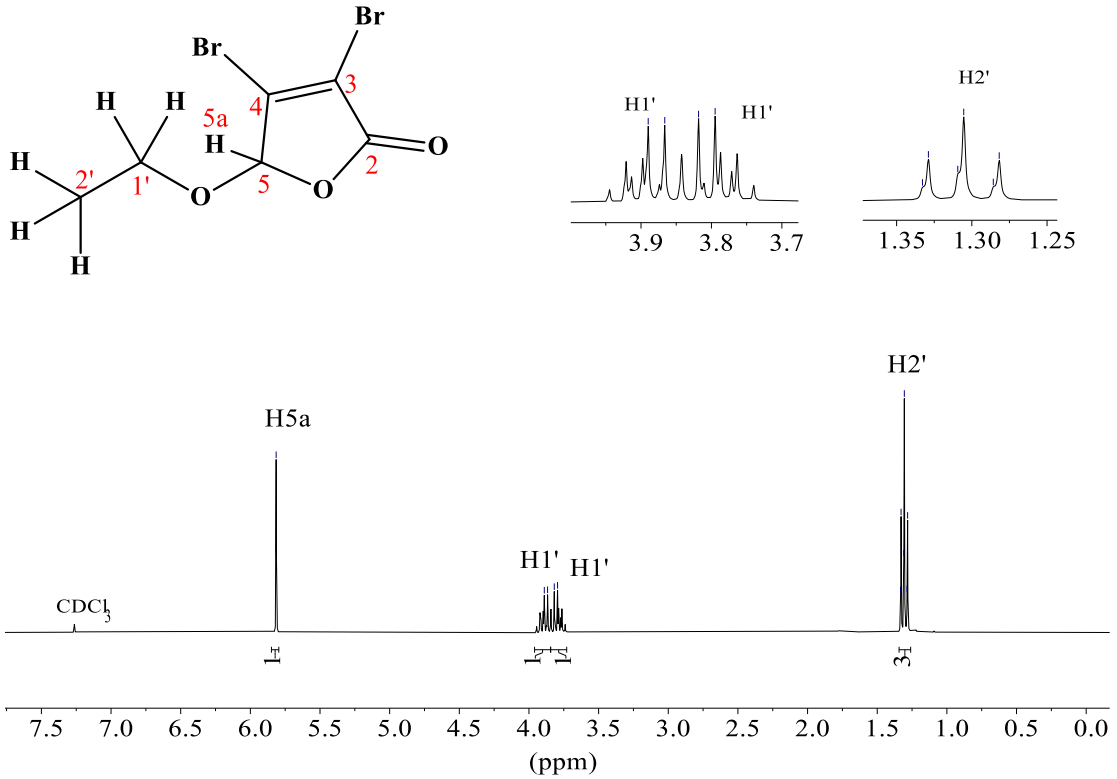


Figura A69. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **2**.

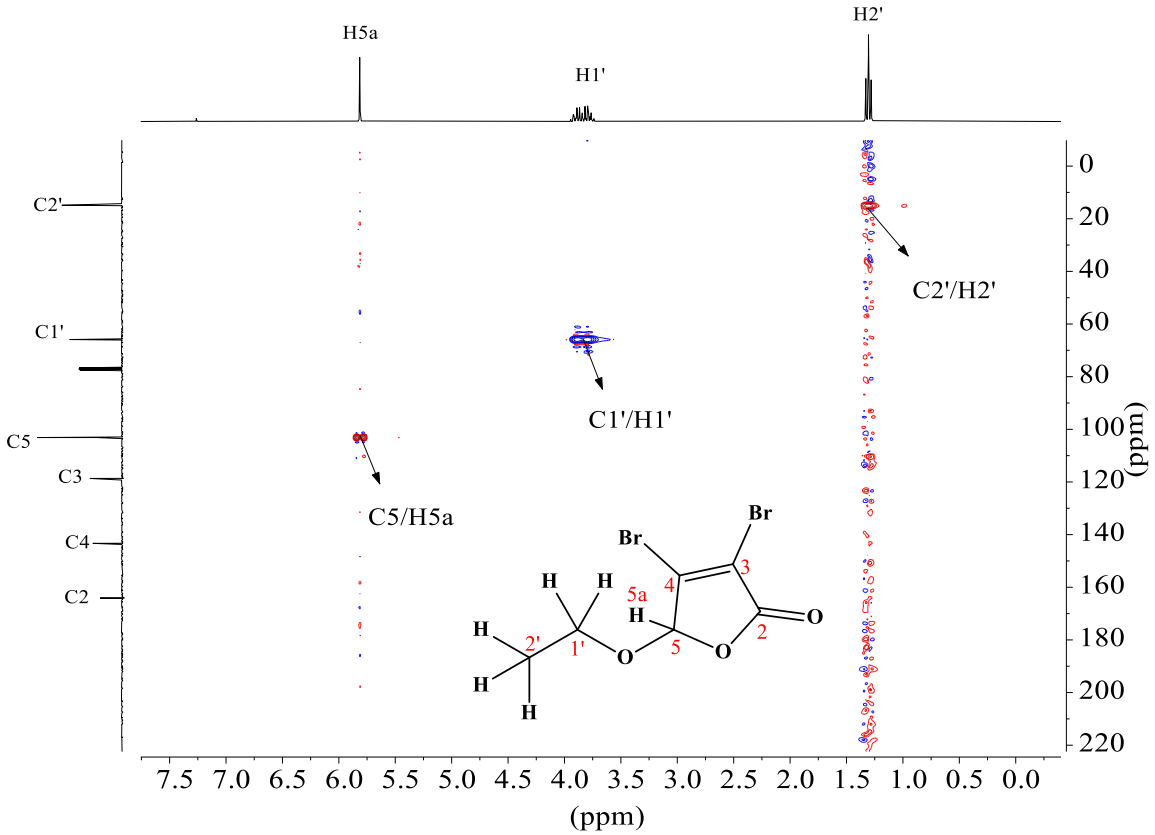


Figura A70. Mapa de contorno HSQC do composto **2**.

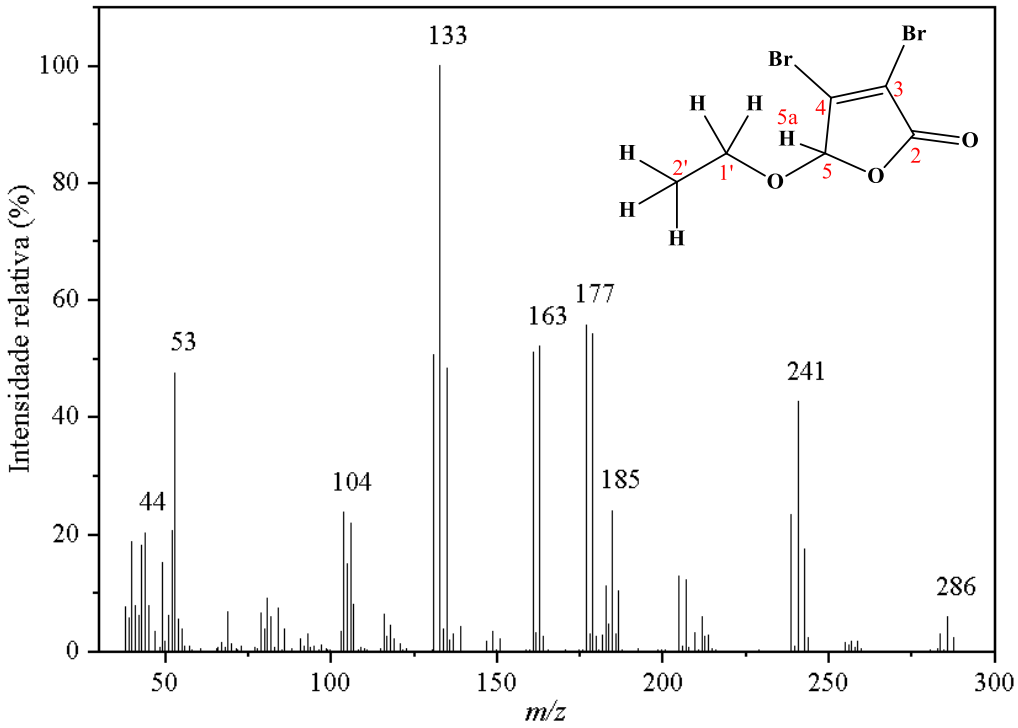


Figura A71. Espectro de massas do composto **2**.

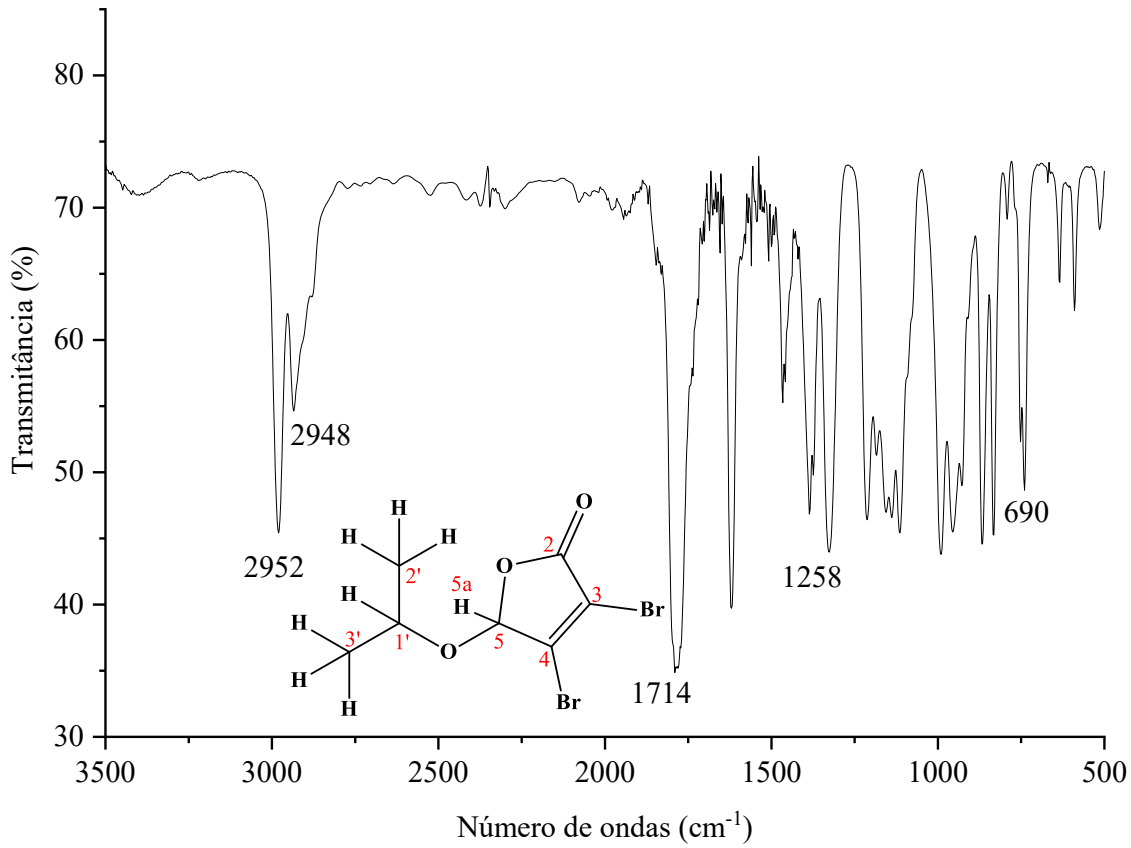


Figura A72. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **3**.

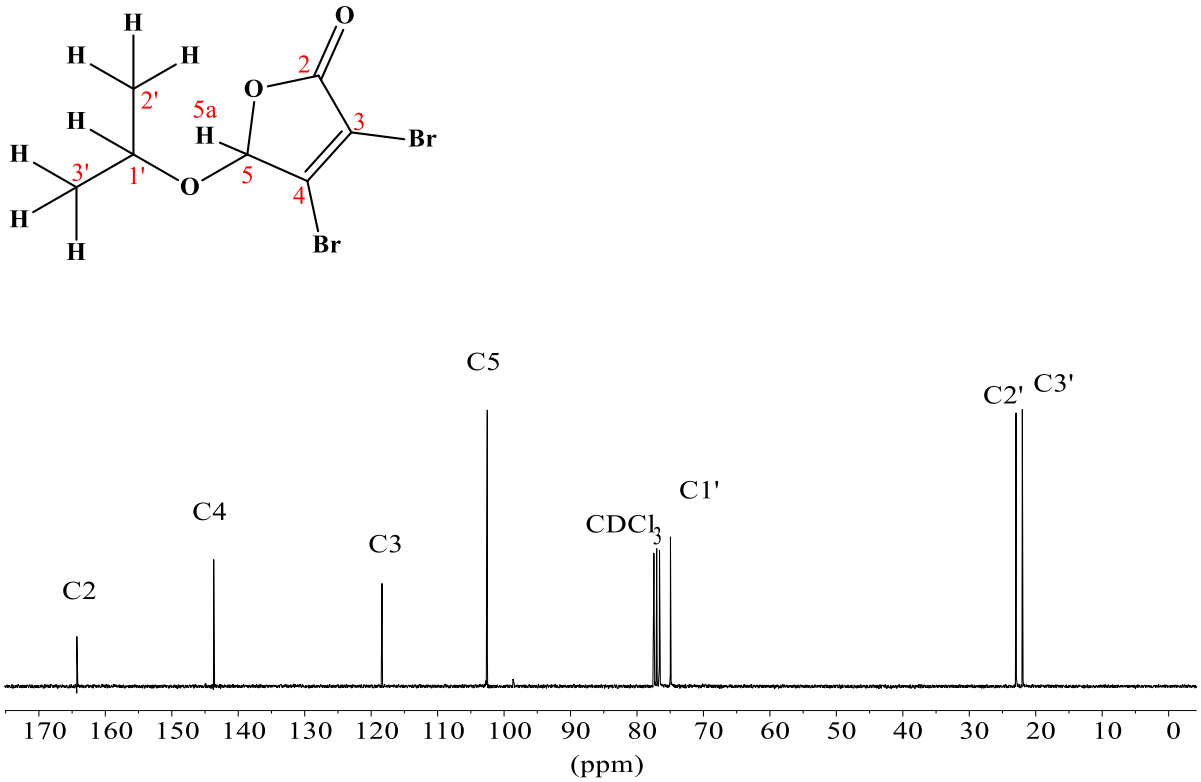


Figura A73. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **3**.

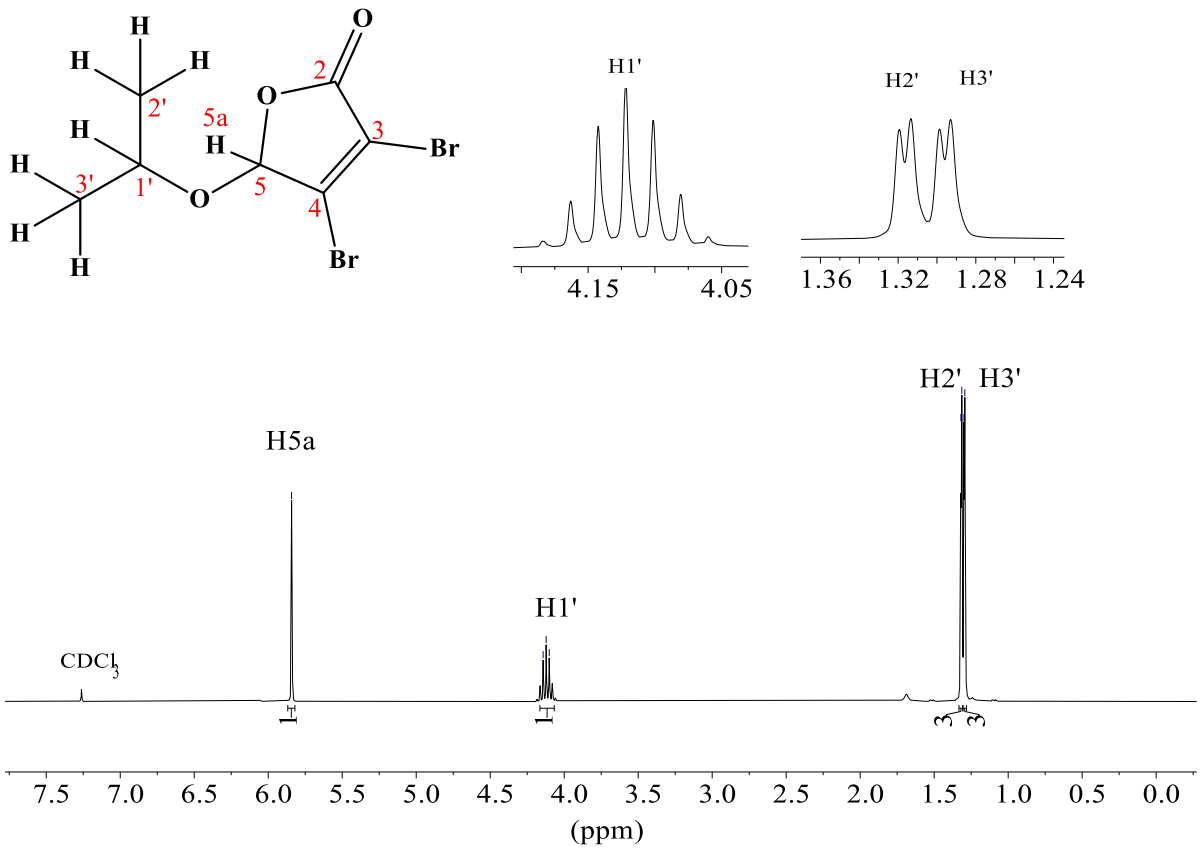


Figura A74. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **3**.

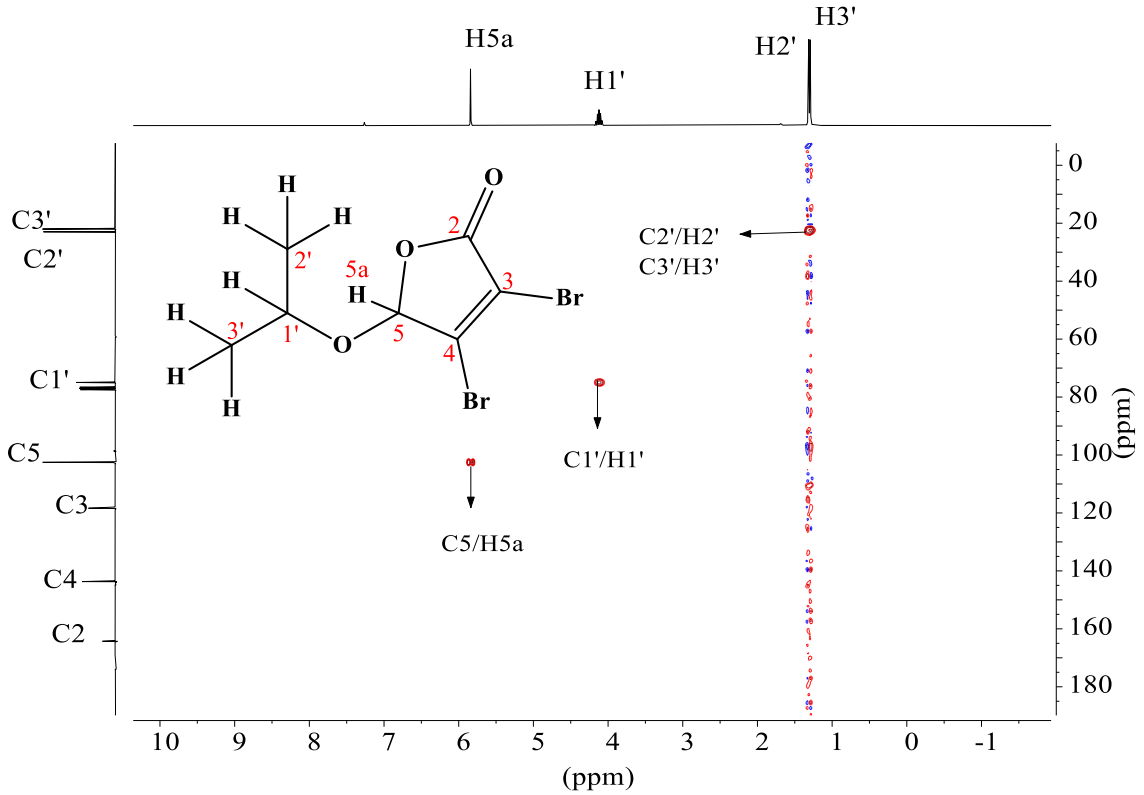


Figura A75. Mapa de contorno HSQC do composto **3**.

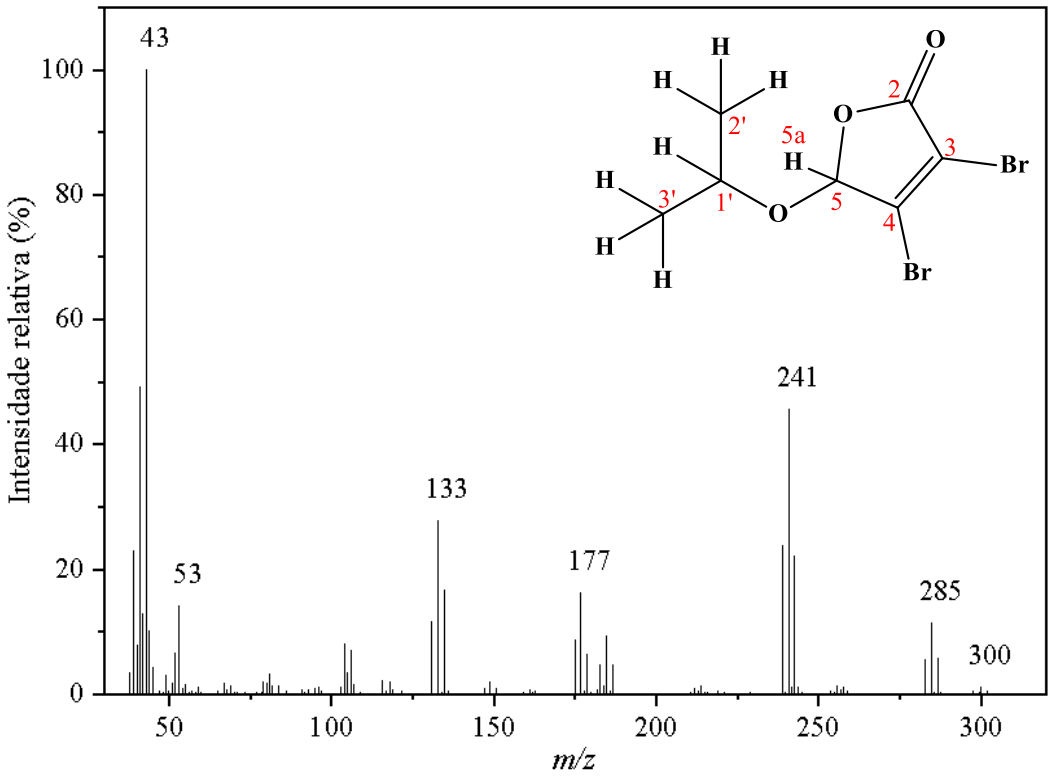


Figura A76. Espectro de massas do composto **3**.

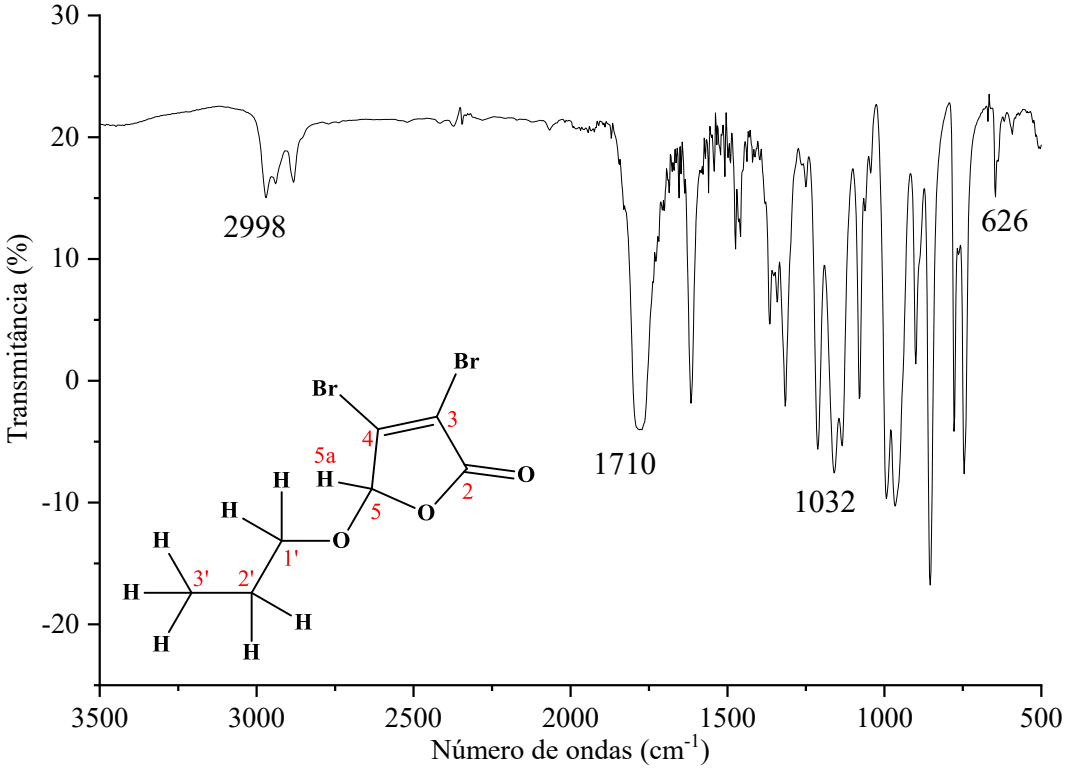


Figura A77. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **4**.

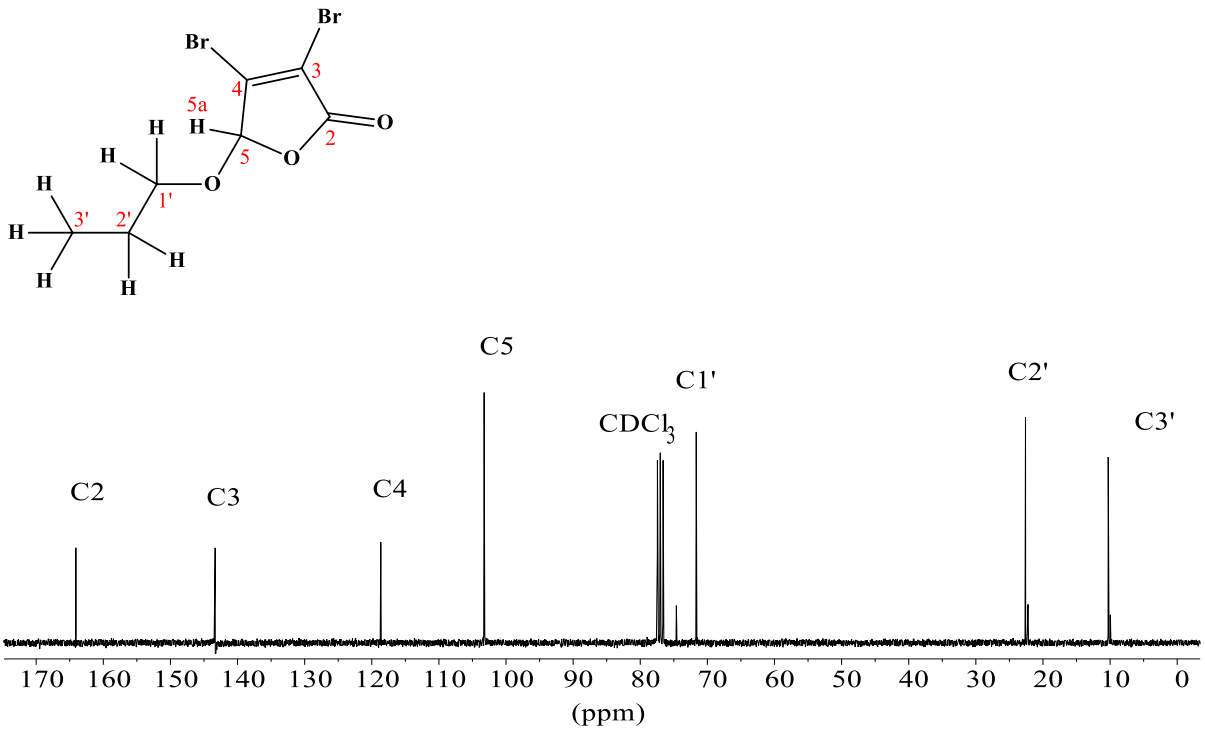


Figura A78. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **4**.

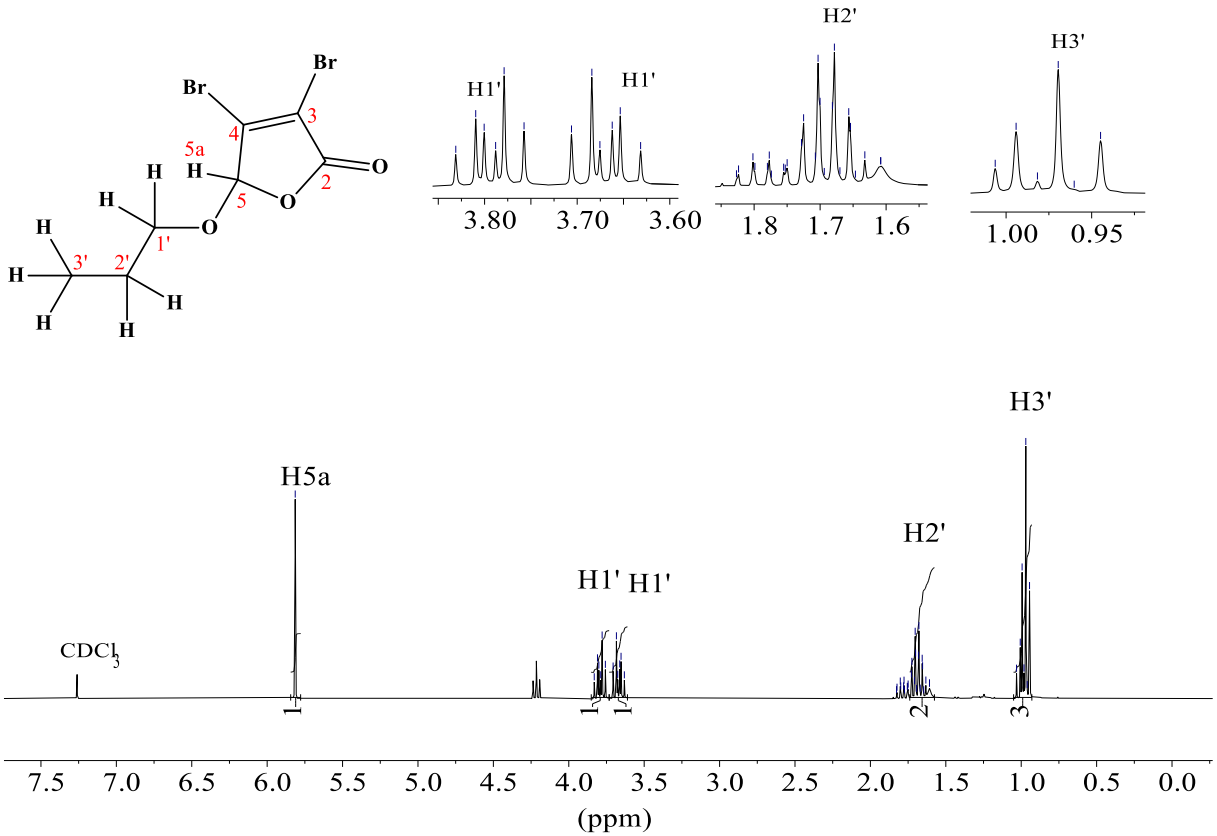


Figura A79. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **4**.

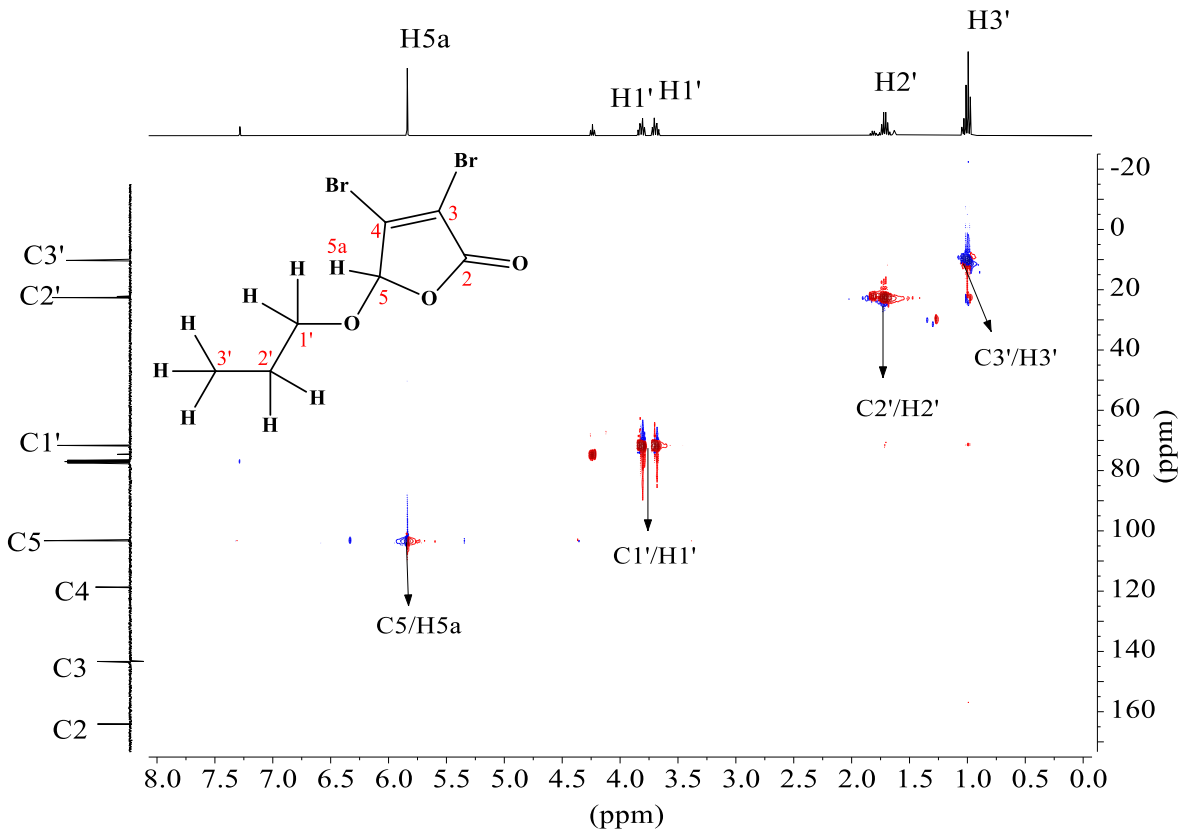


Figura A80. Mapa de contorno HSQC do composto **4**.

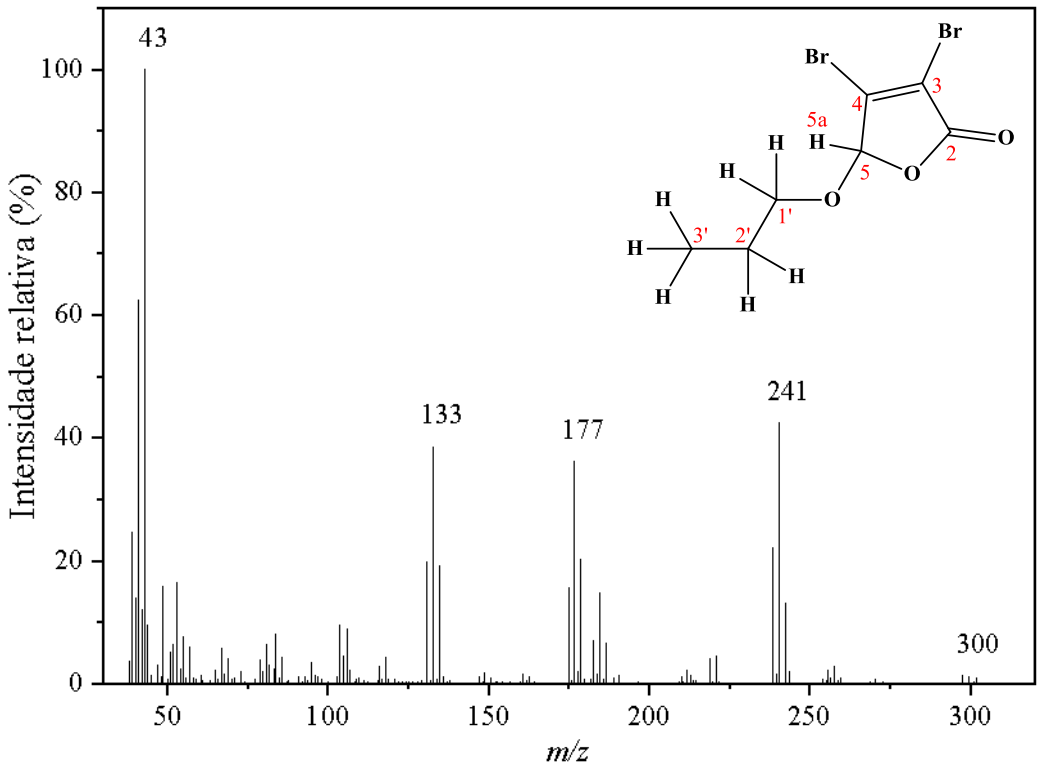


Figura A81. Espectro de massas do composto **4**.

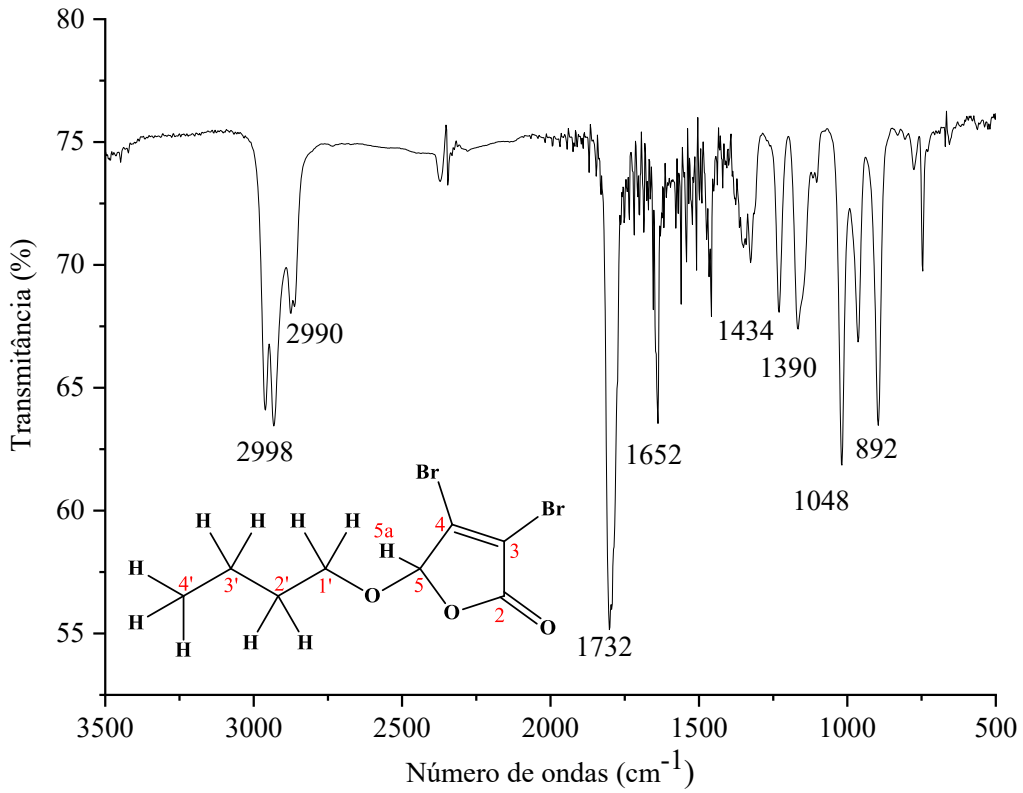
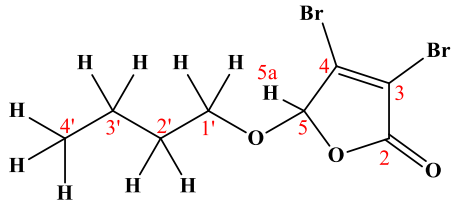


Figura A82. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **5**.



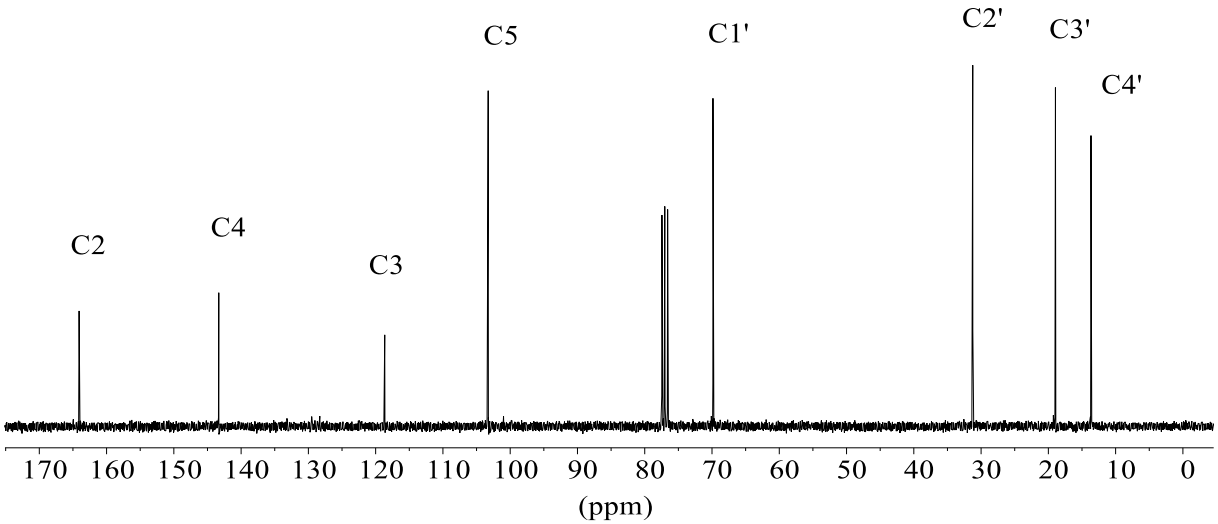
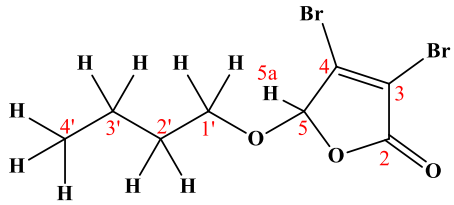
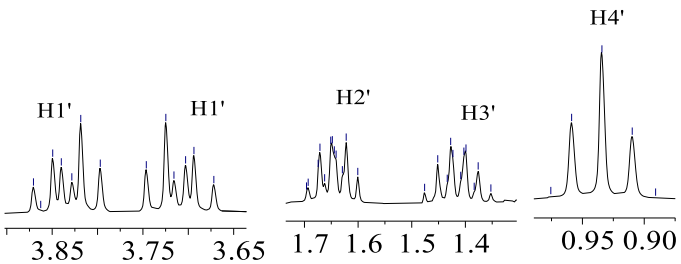


Figura A83. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **5**.





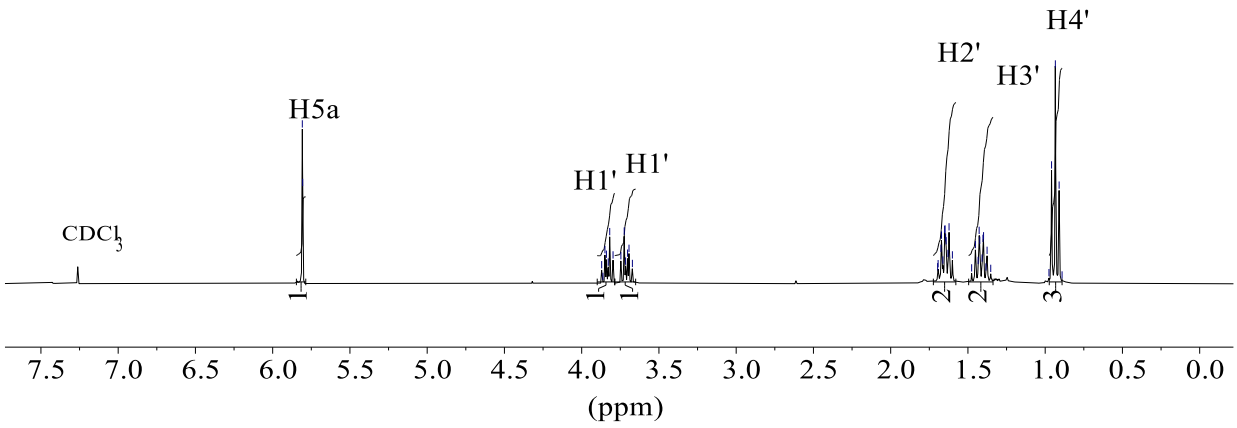


Figura A84. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27) do composto **5**.

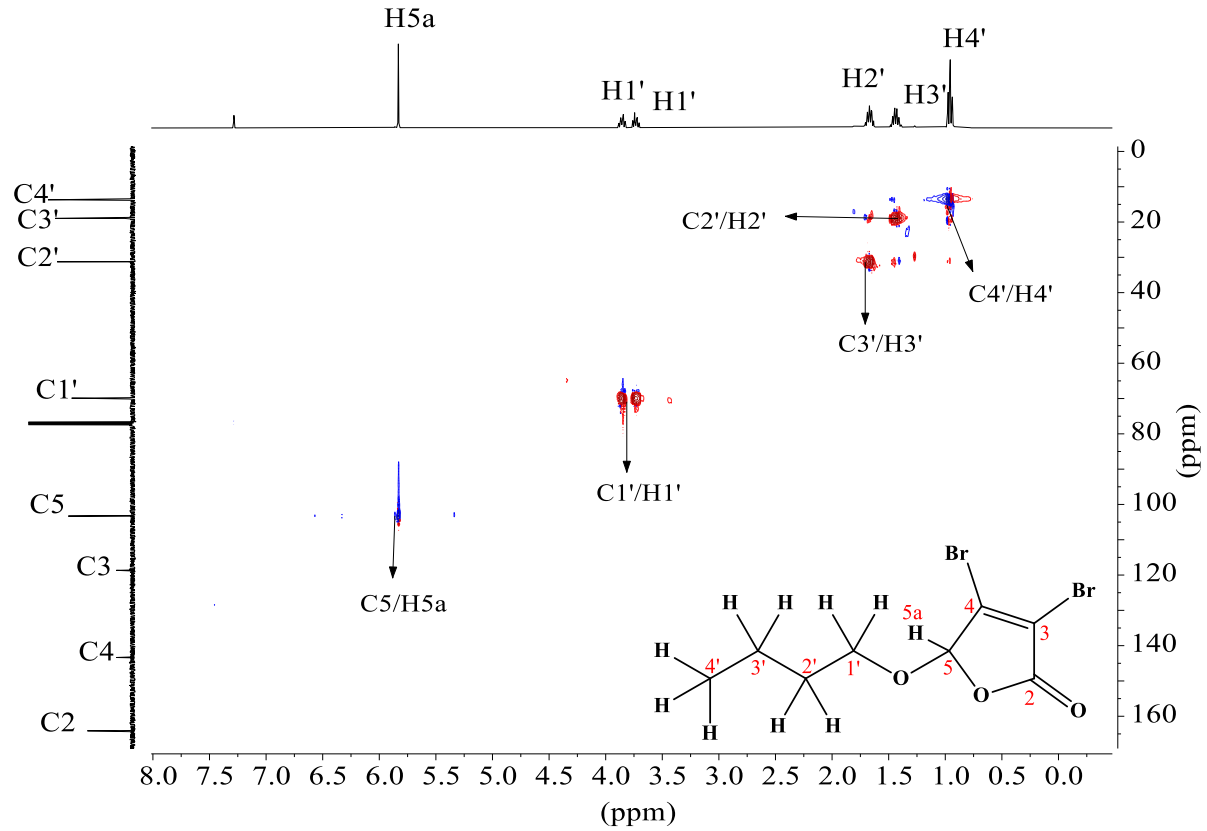


Figura A85. Mapa de contorno HSQC do composto **5**.

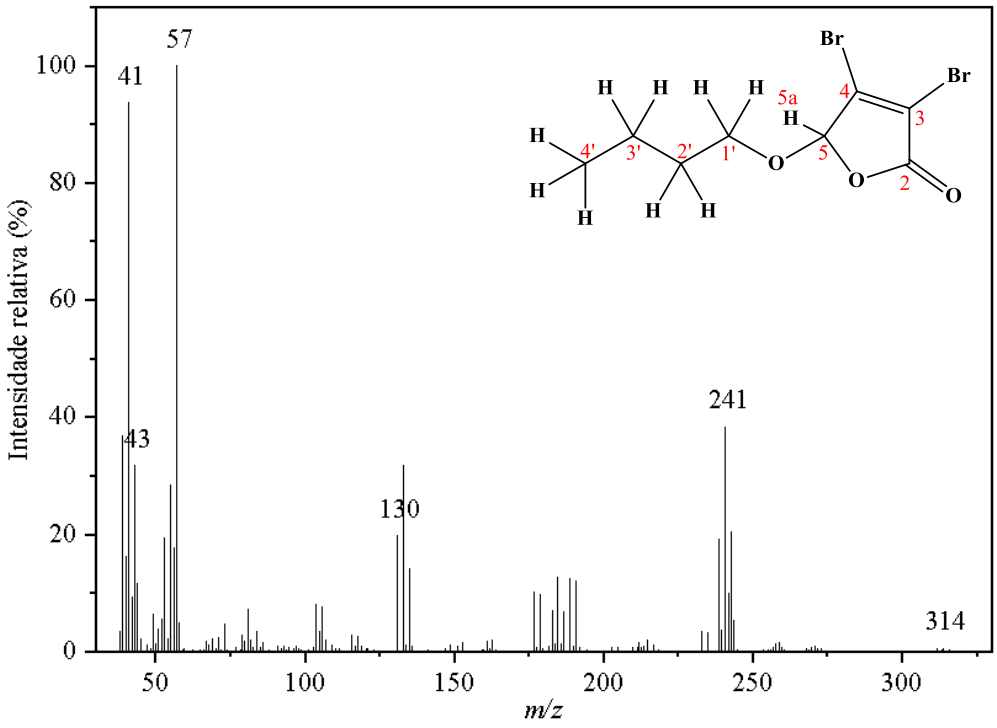


Figura A86. Espectro de massas do composto **5**.

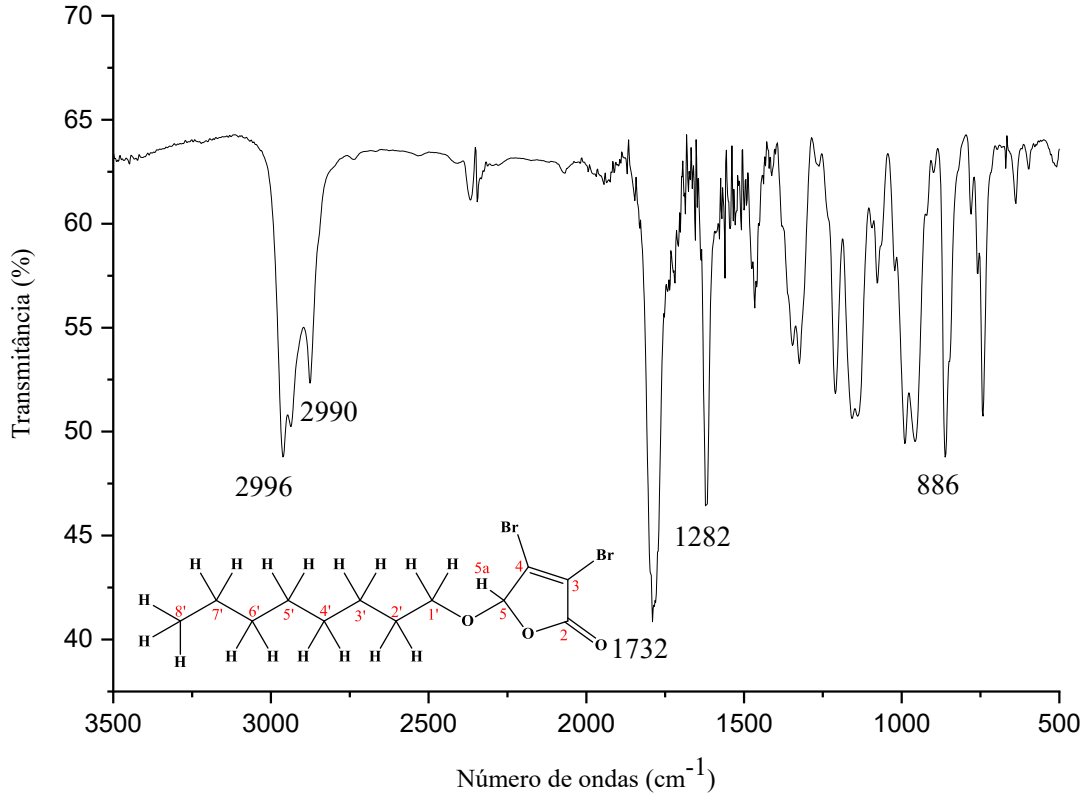
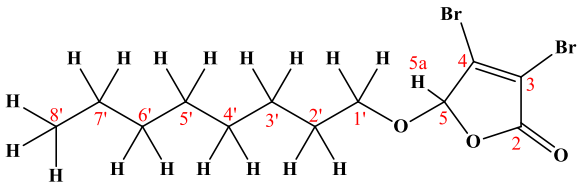


Figura A87. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **6**.



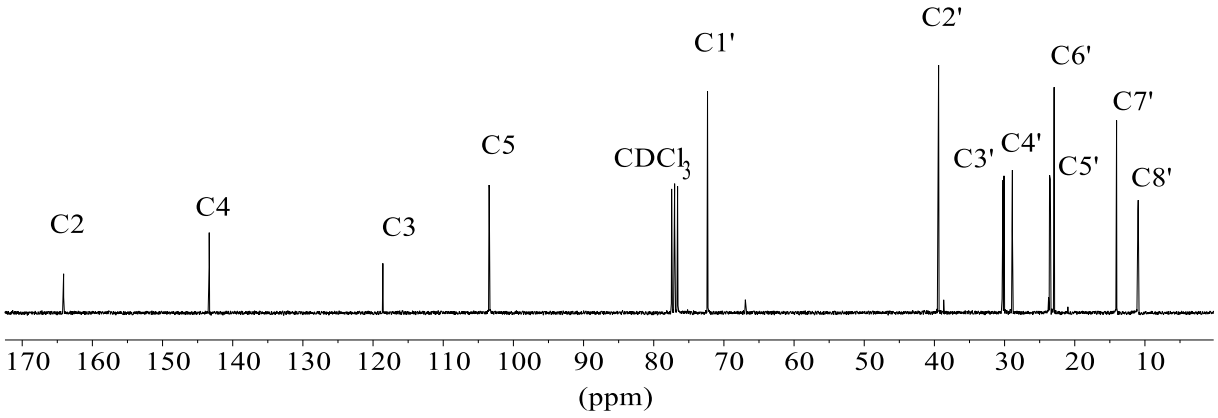


Figura A88. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **6**.

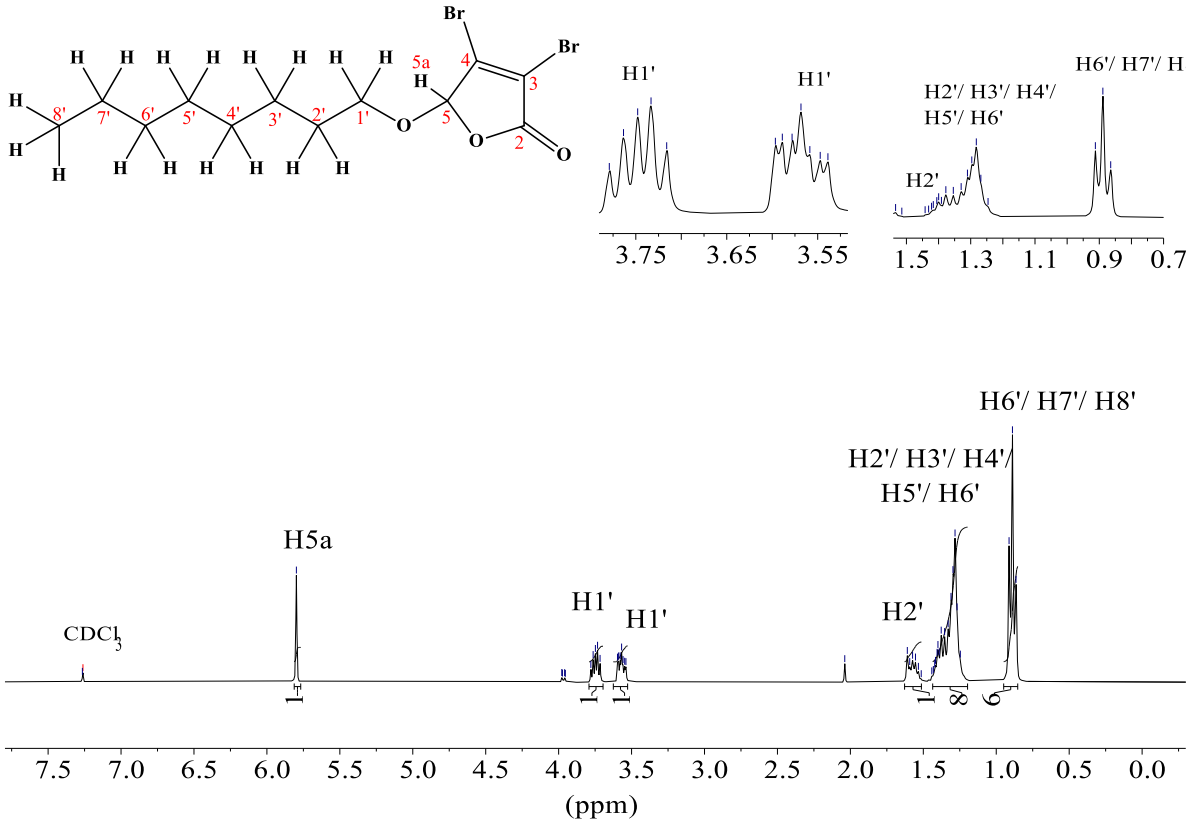


Figura A89. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **6**.

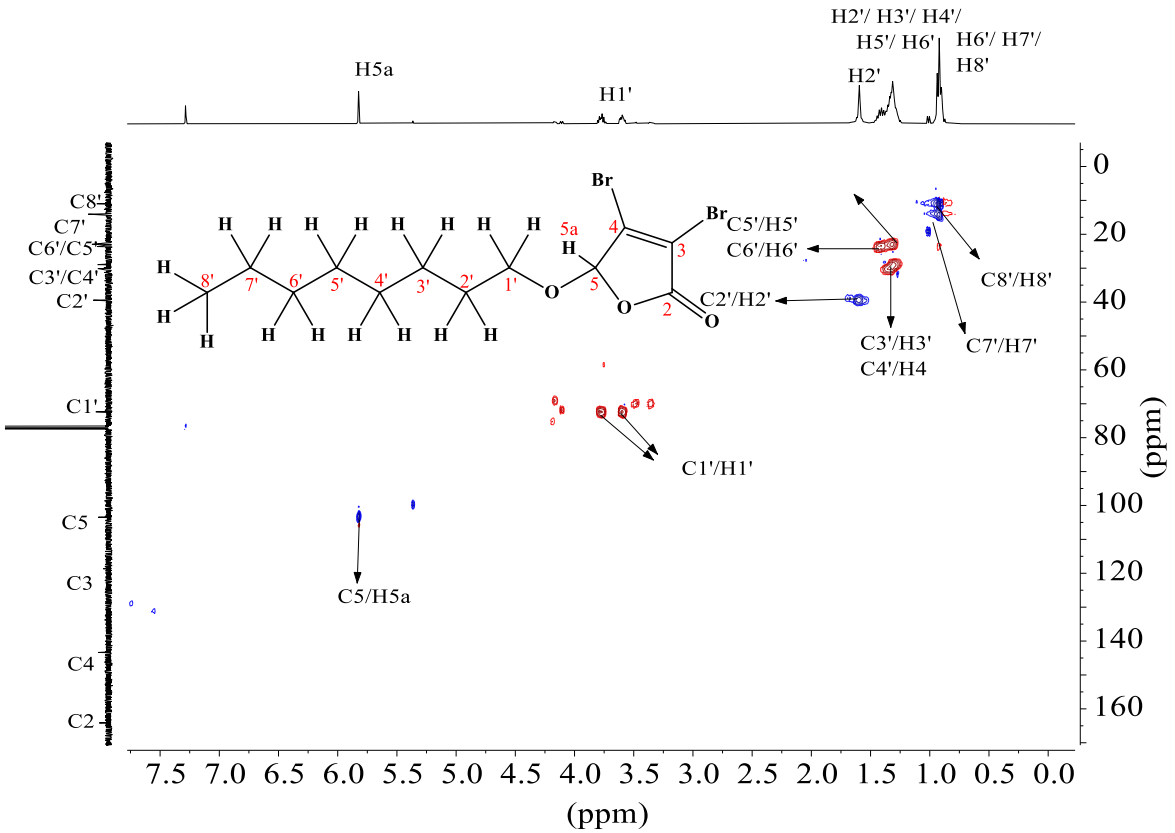


Figura A90. Mapa de contorno HSQC do composto **6**.

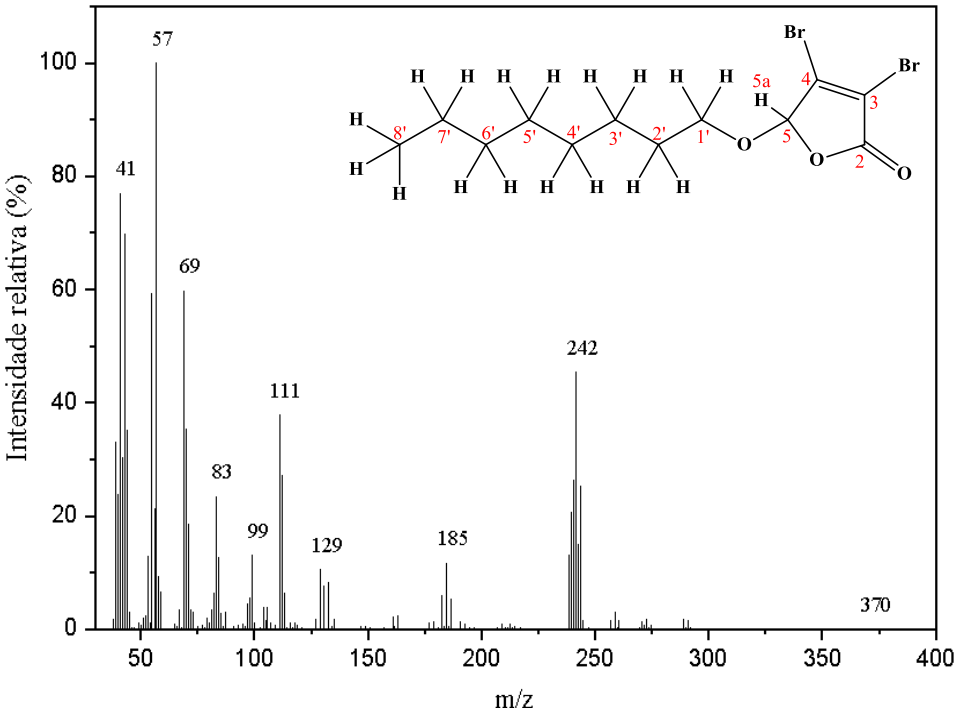


Figura A91. Espectro de massas do composto **6**.

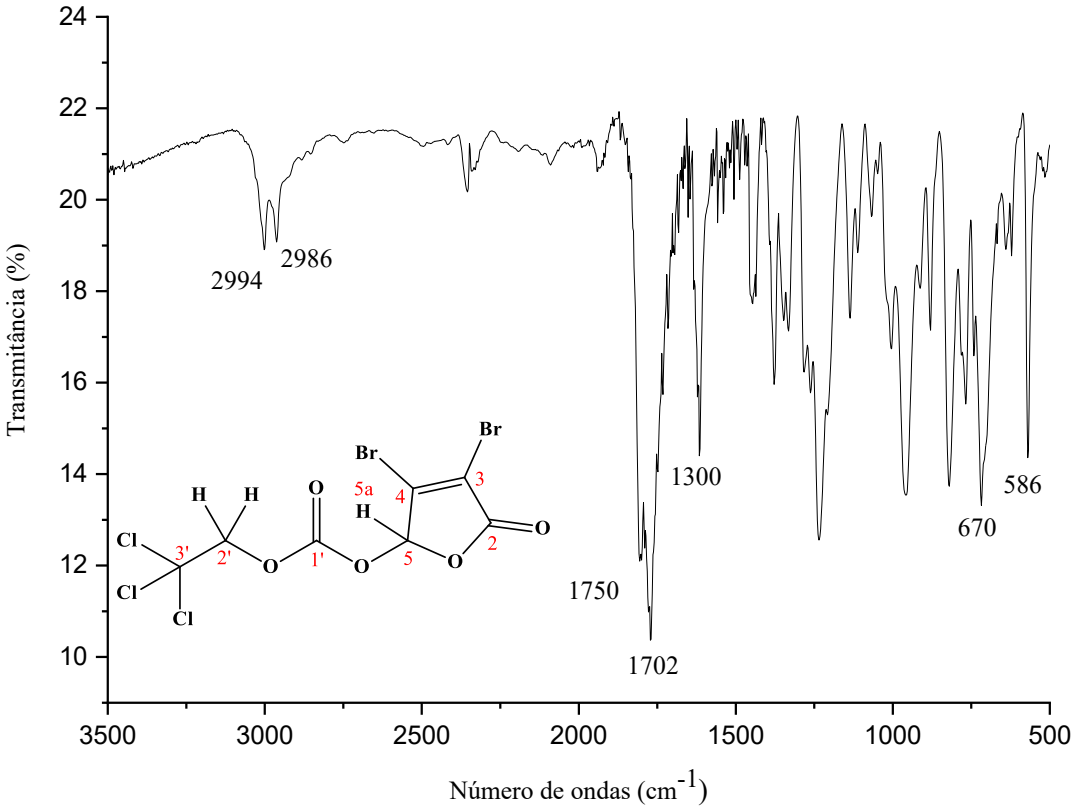


Figura A92. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **7**.

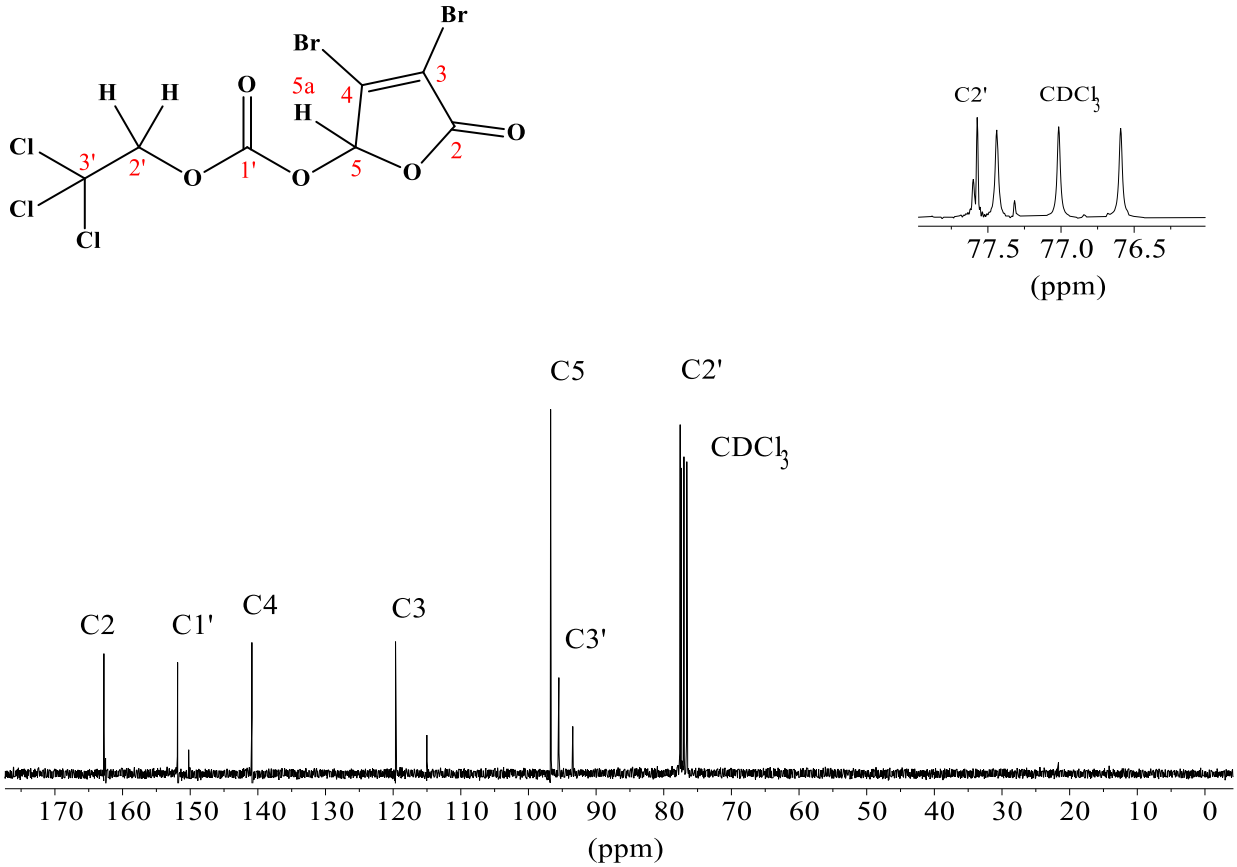


Figura A93. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **7**.

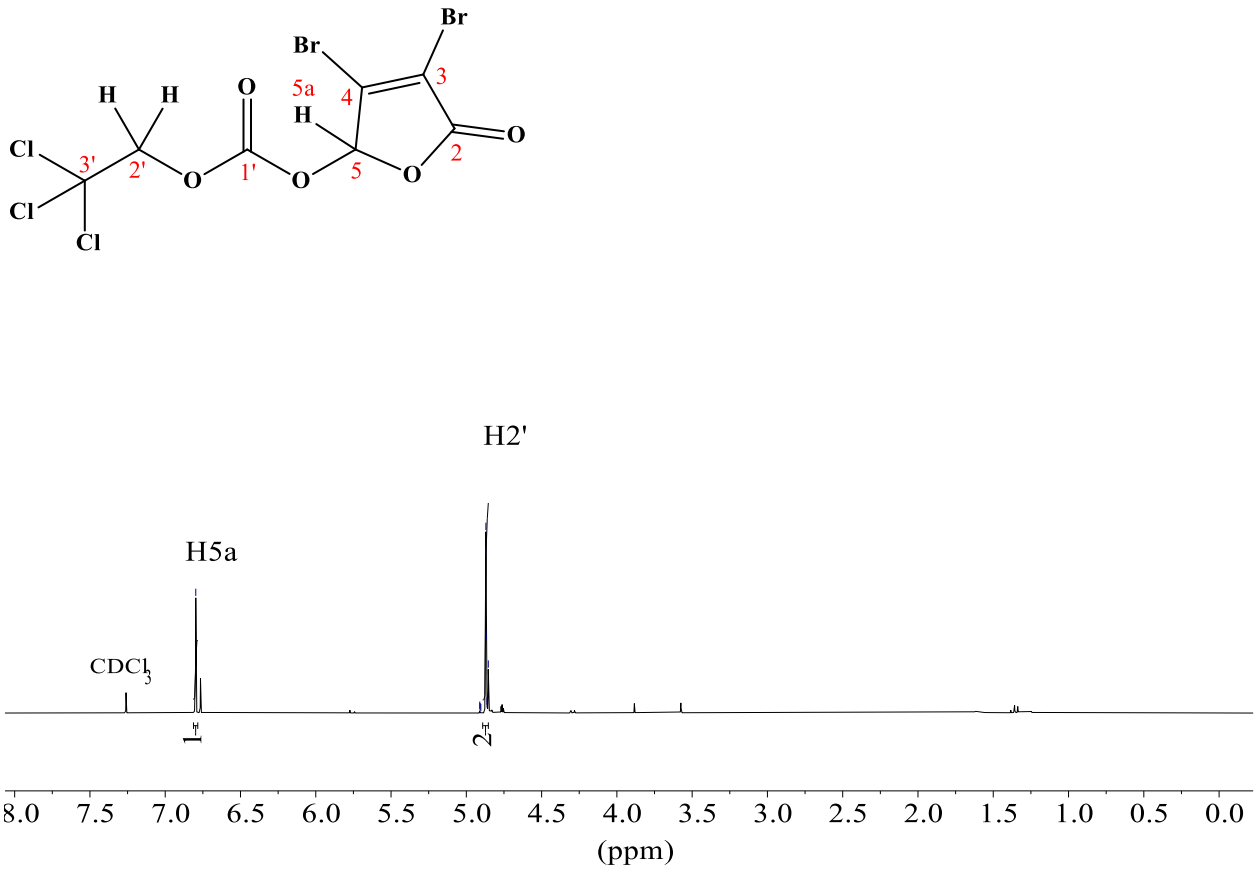


Figura A94. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **7**.

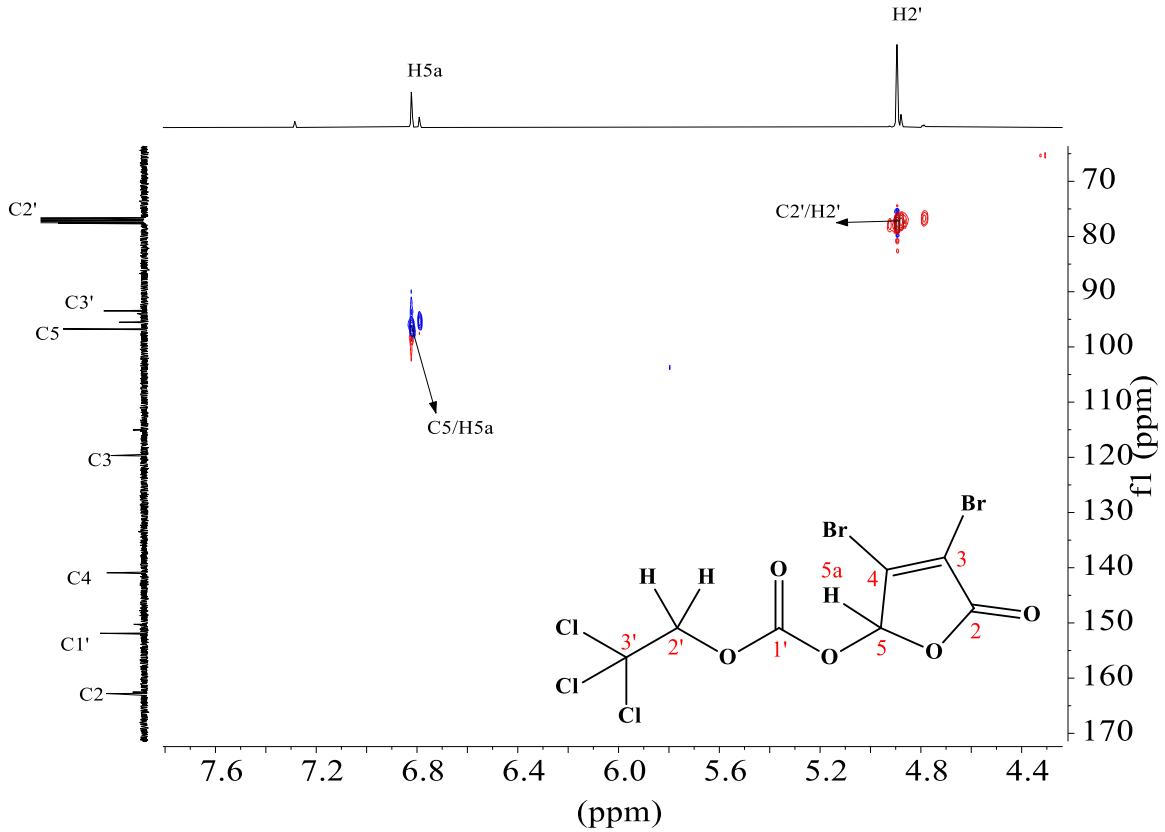


Figura A95. Mapa de contorno HSQC do composto **7**.

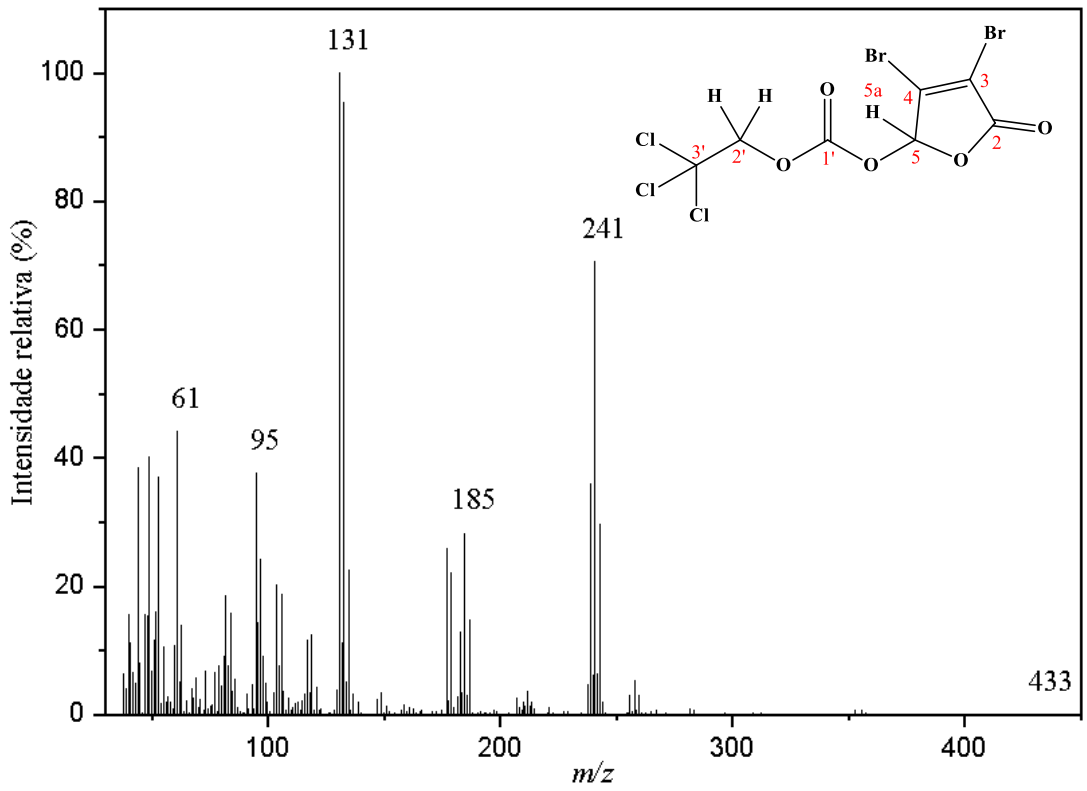


Figura A96. Espectro de massas do composto **7**.

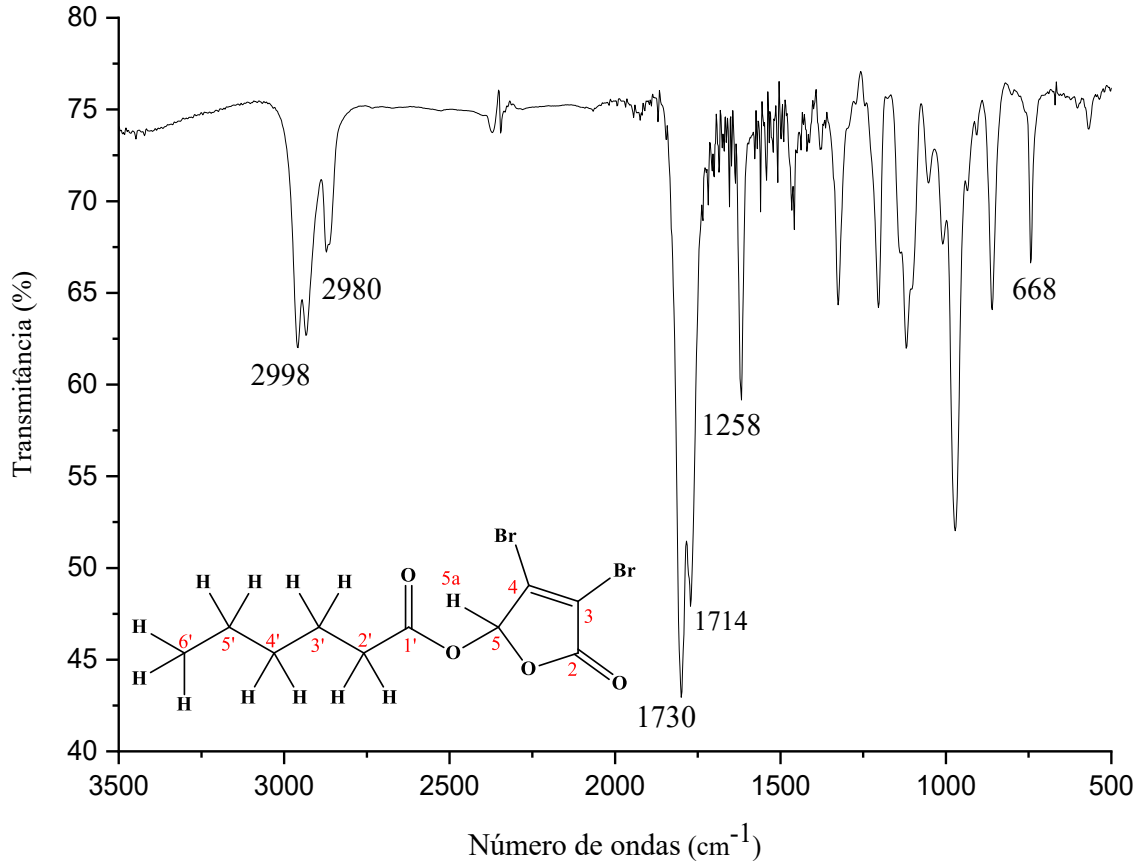
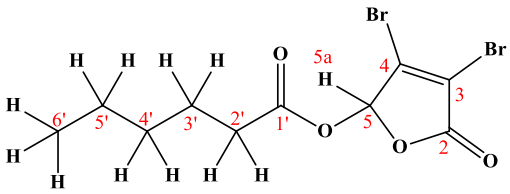


Figura A97. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **8**.



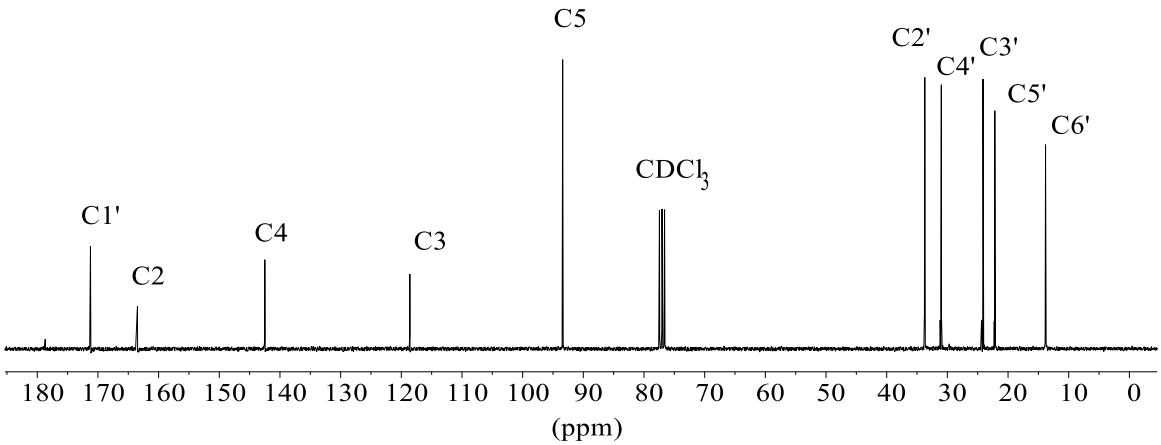


Figura A98. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **8**.

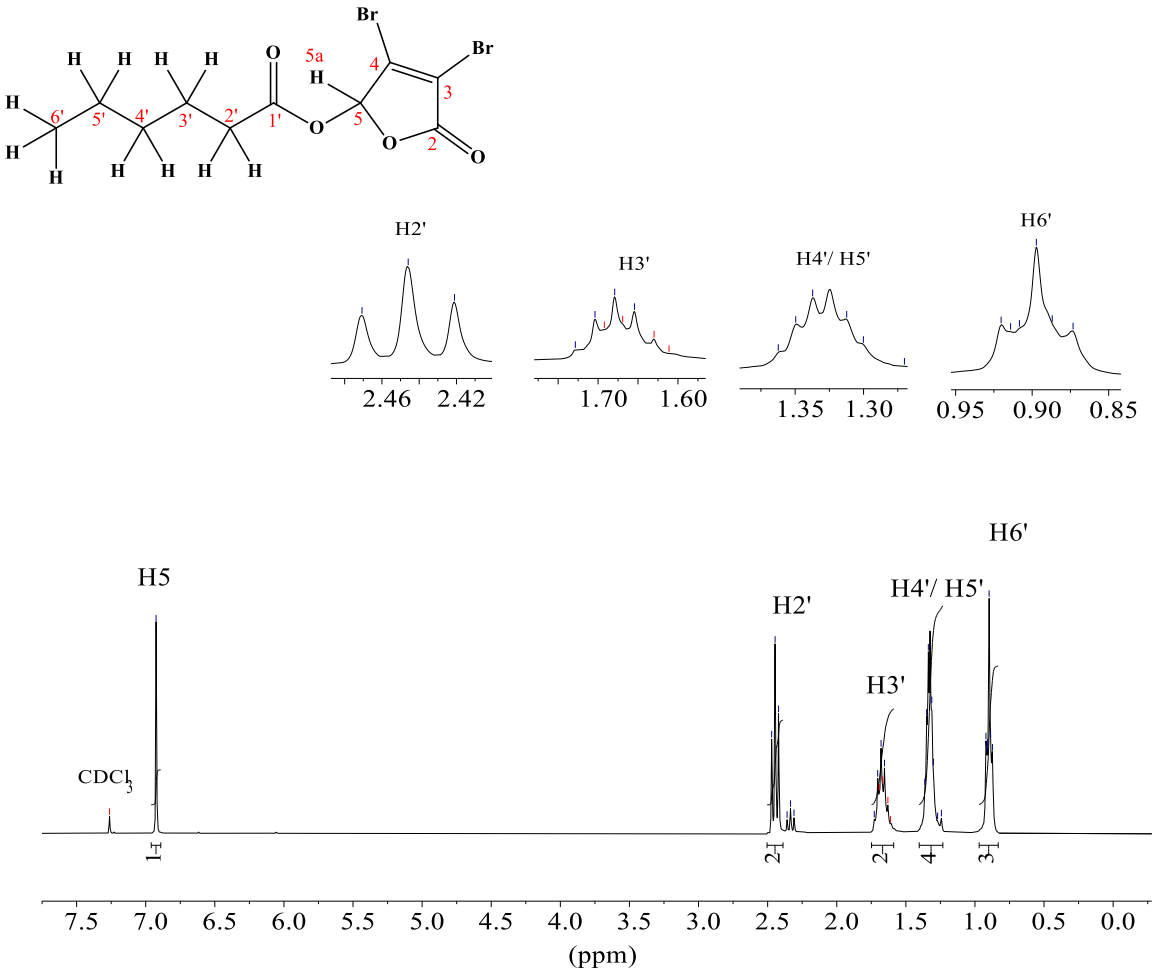


Figura A99. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **8**.

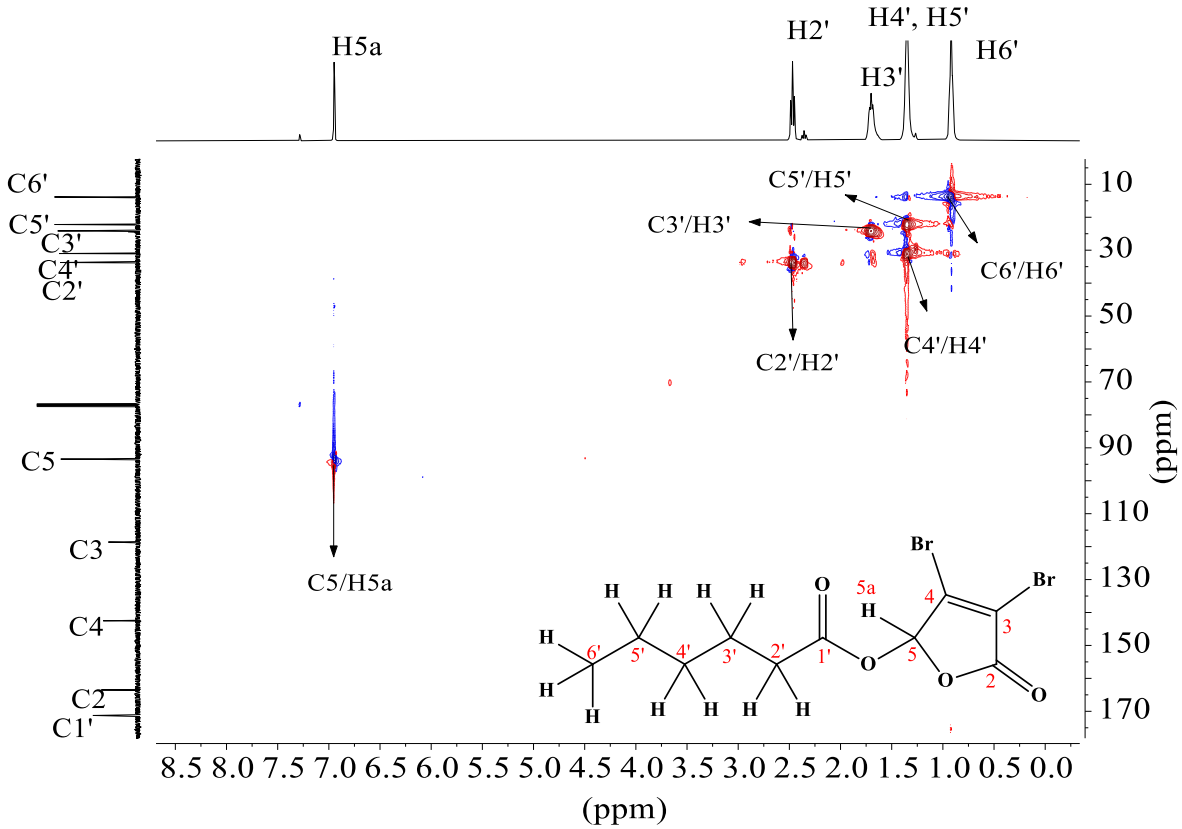


Figura A100. Mapa de contorno HSQC do composto **8**.

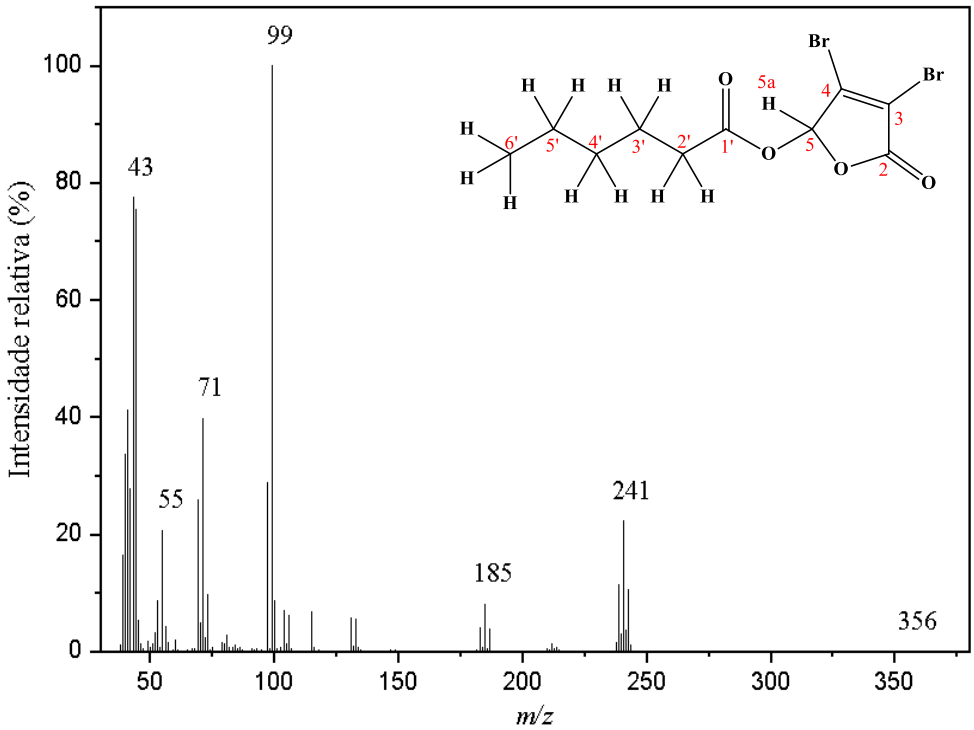


Figura A101. Espectro de massas do composto **8**.

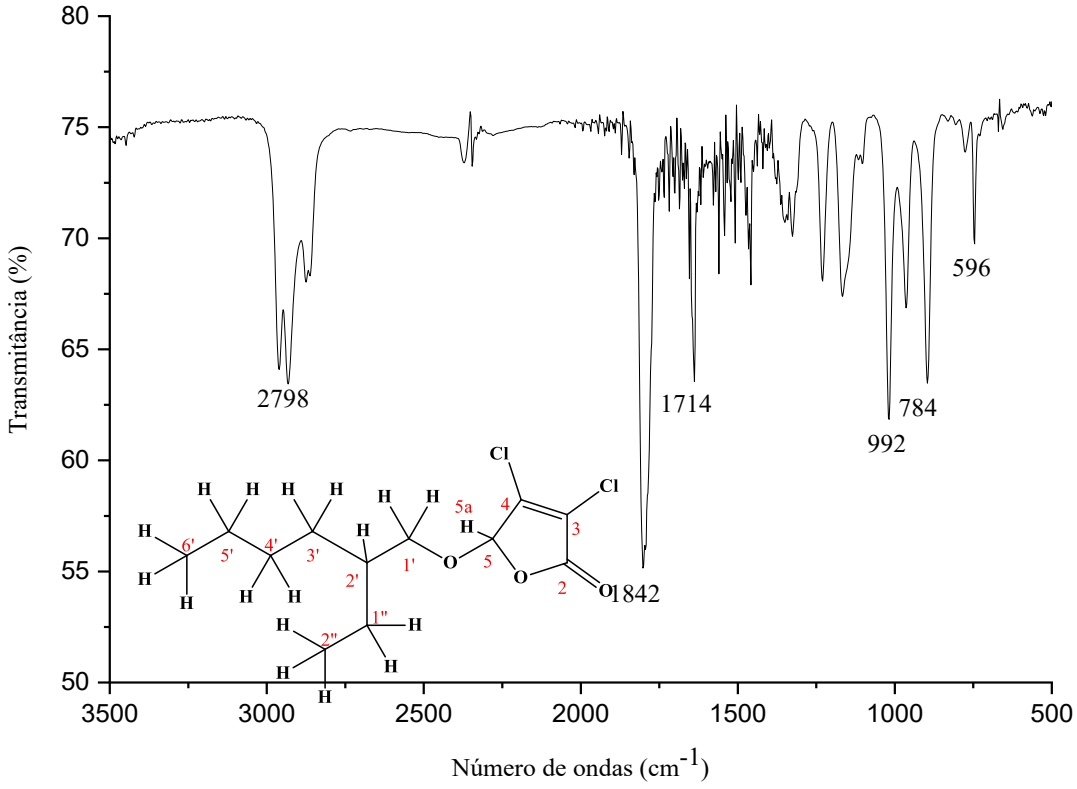


Figura A102. Espectro no IV (pastilha de KBr) do composto **10**.

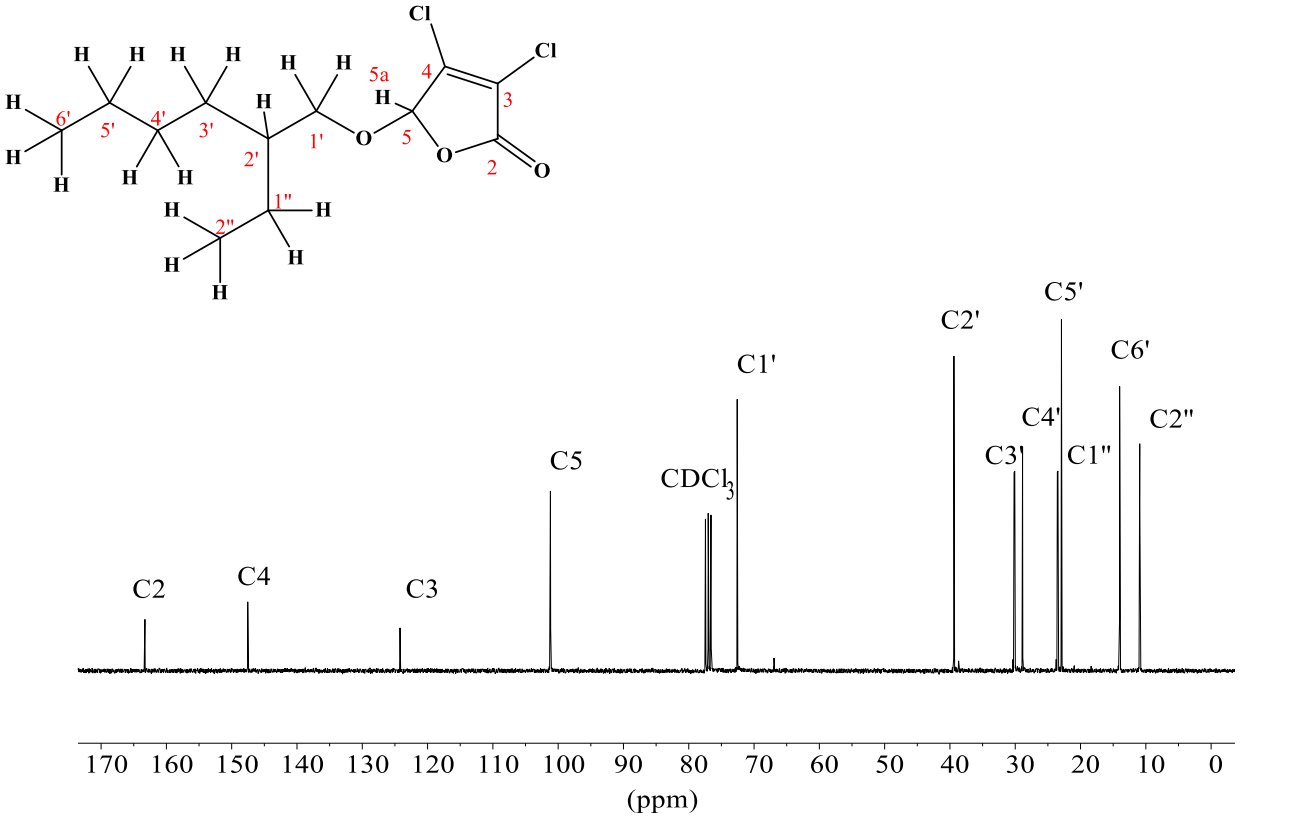


Figura A103. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **10**.

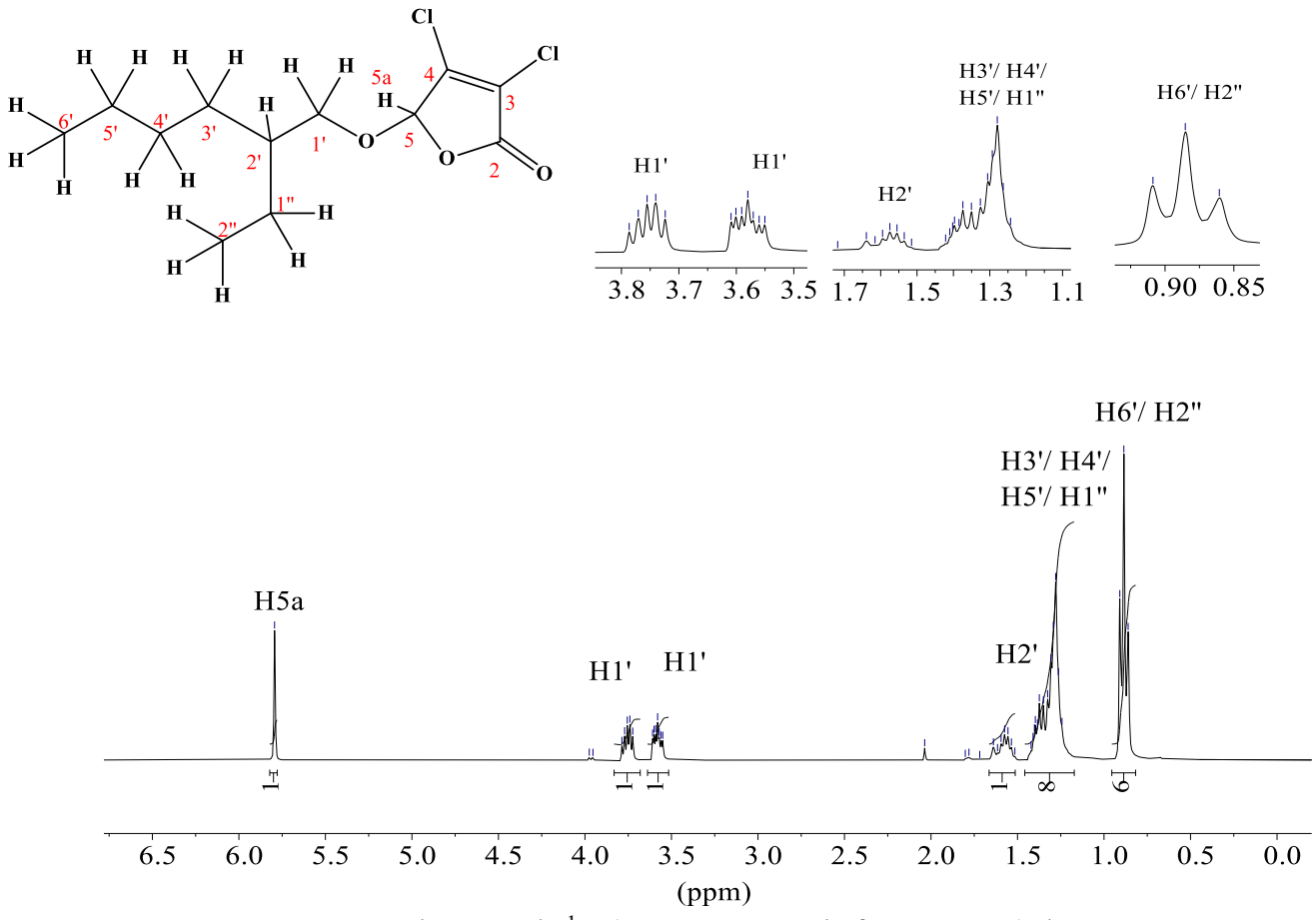


Figura A104. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **10**.

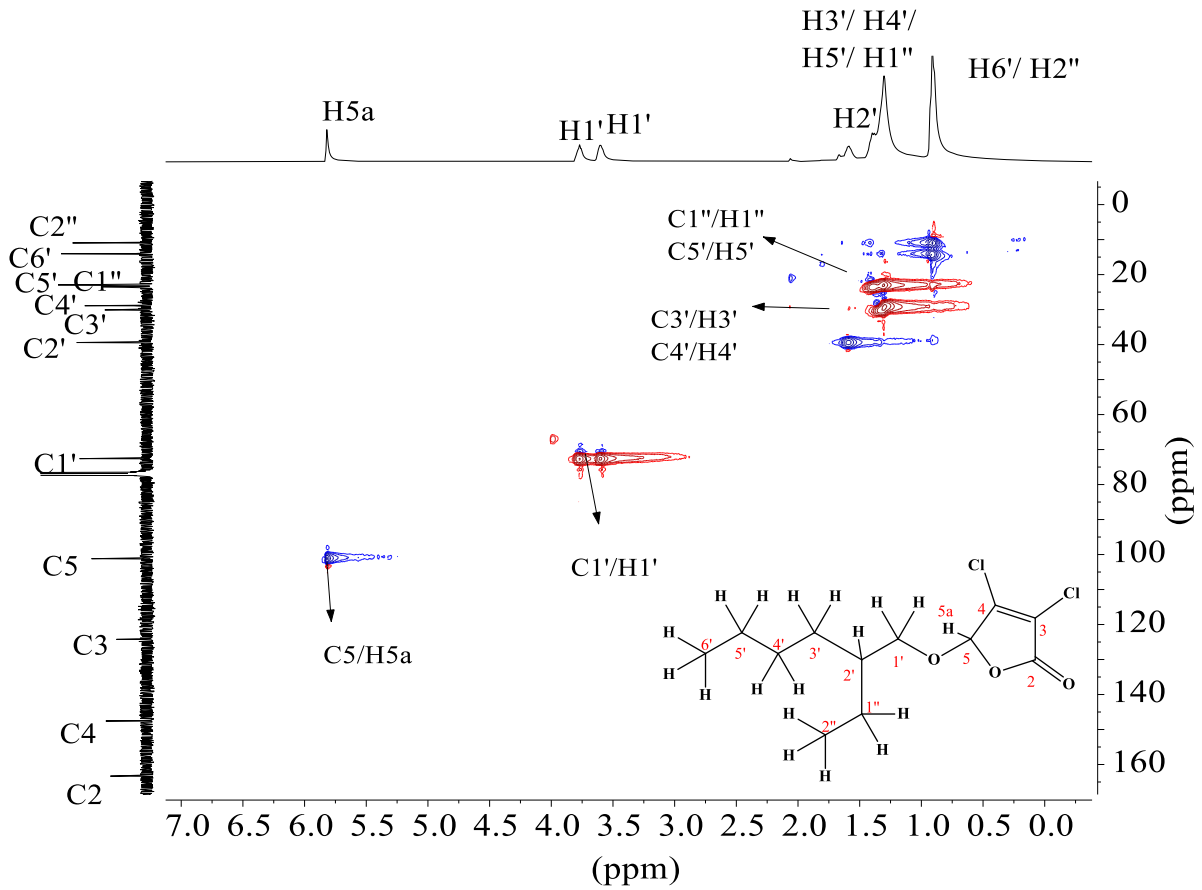


Figura A105. Mapa de contorno HSQC do composto **10**.

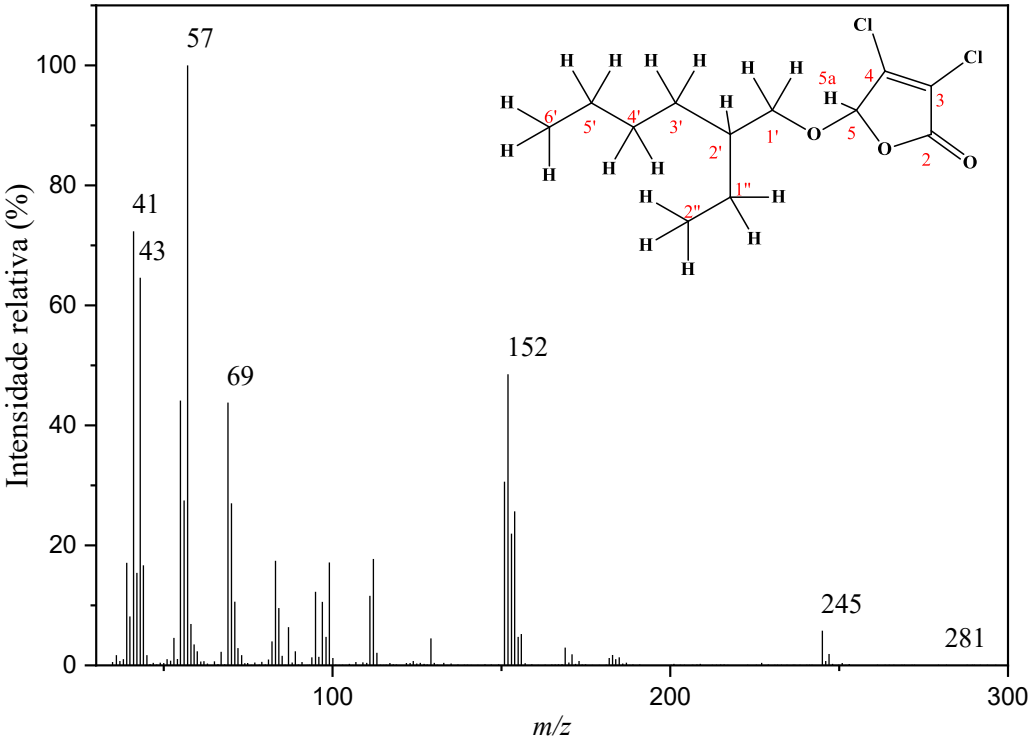


Figura A106. Espectro de massas do composto **10**

ANEXO B – Espectros de IV, RMN, DEPT, 2D e massas do butenolídeo (11) e das novas tetronamidas (12-17).

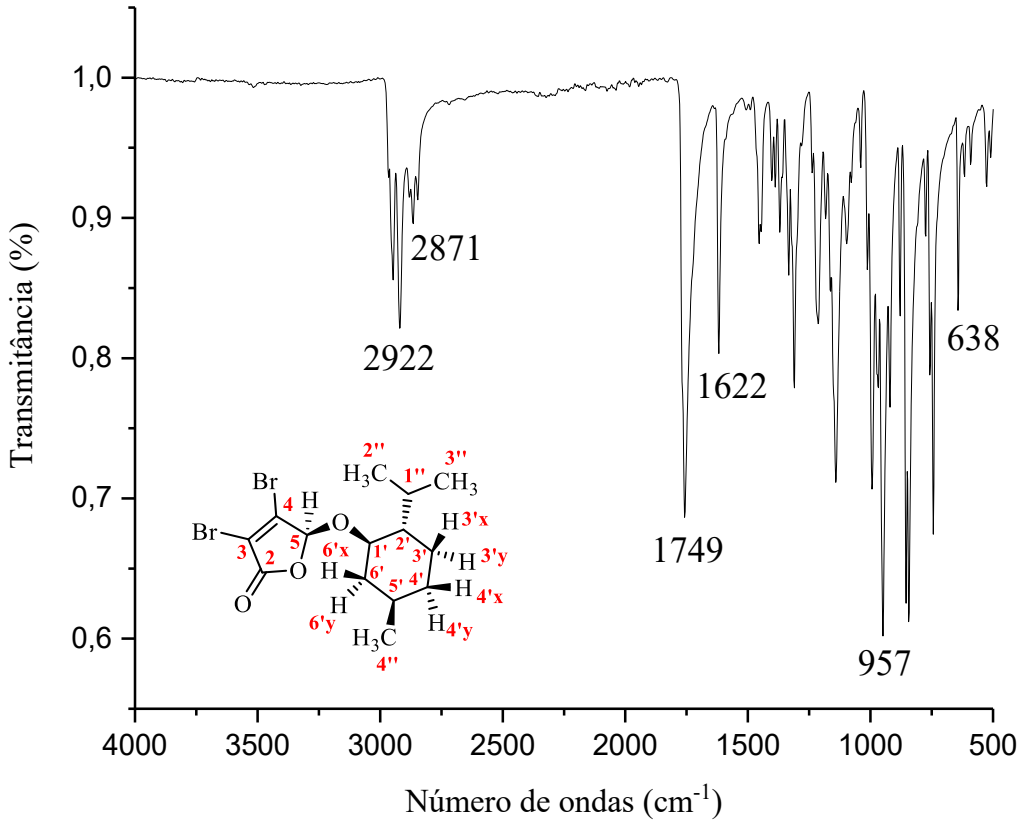


Figura A107. Espectro no IV do composto **11** por espectrofotômetro *Agilent Cary 600-ATR FT-IR.*

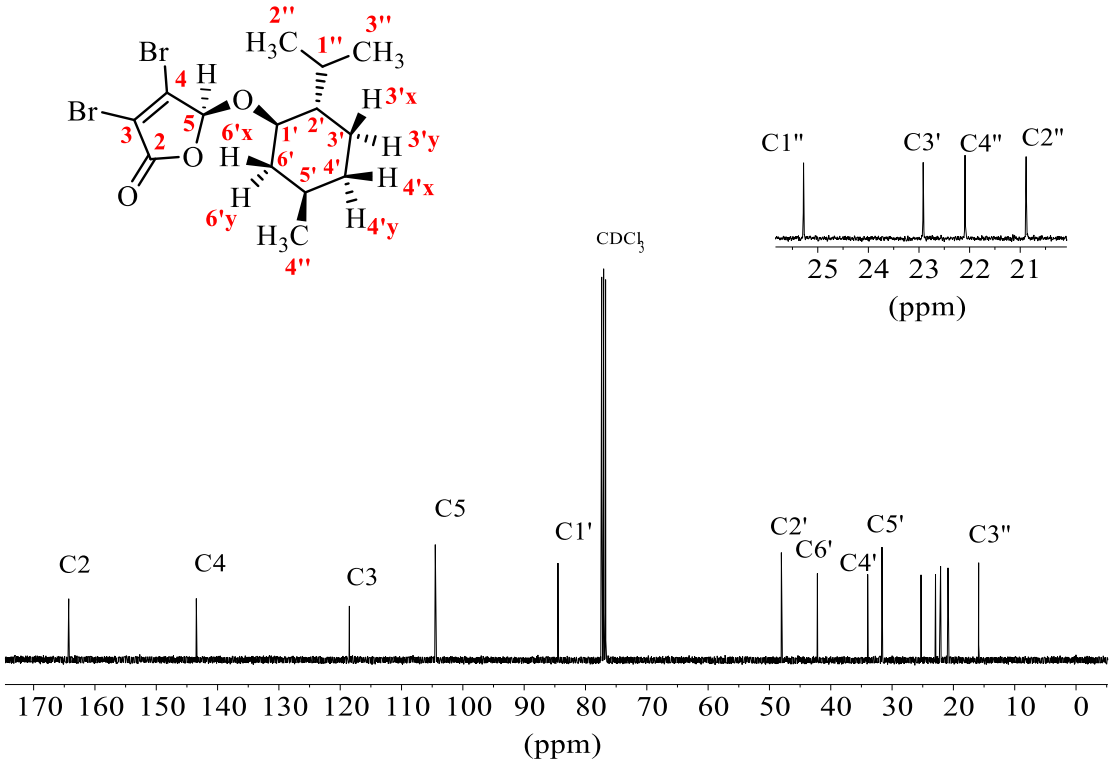


Figura A108. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **11**.

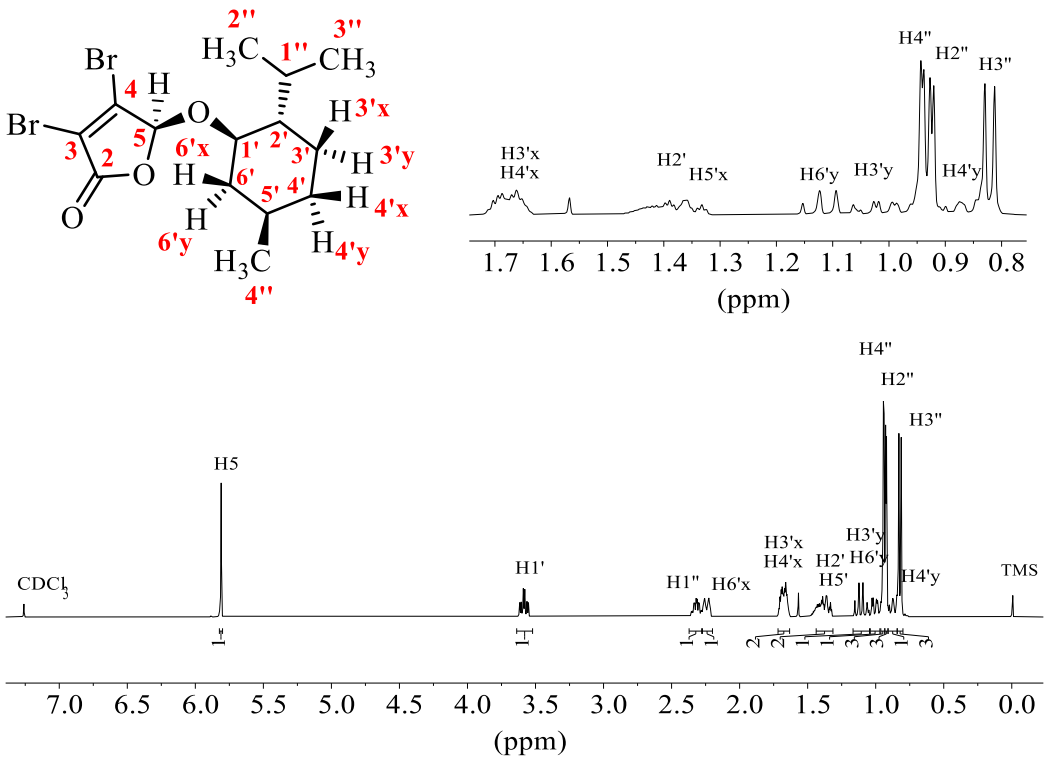


Figura A109. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **11**.

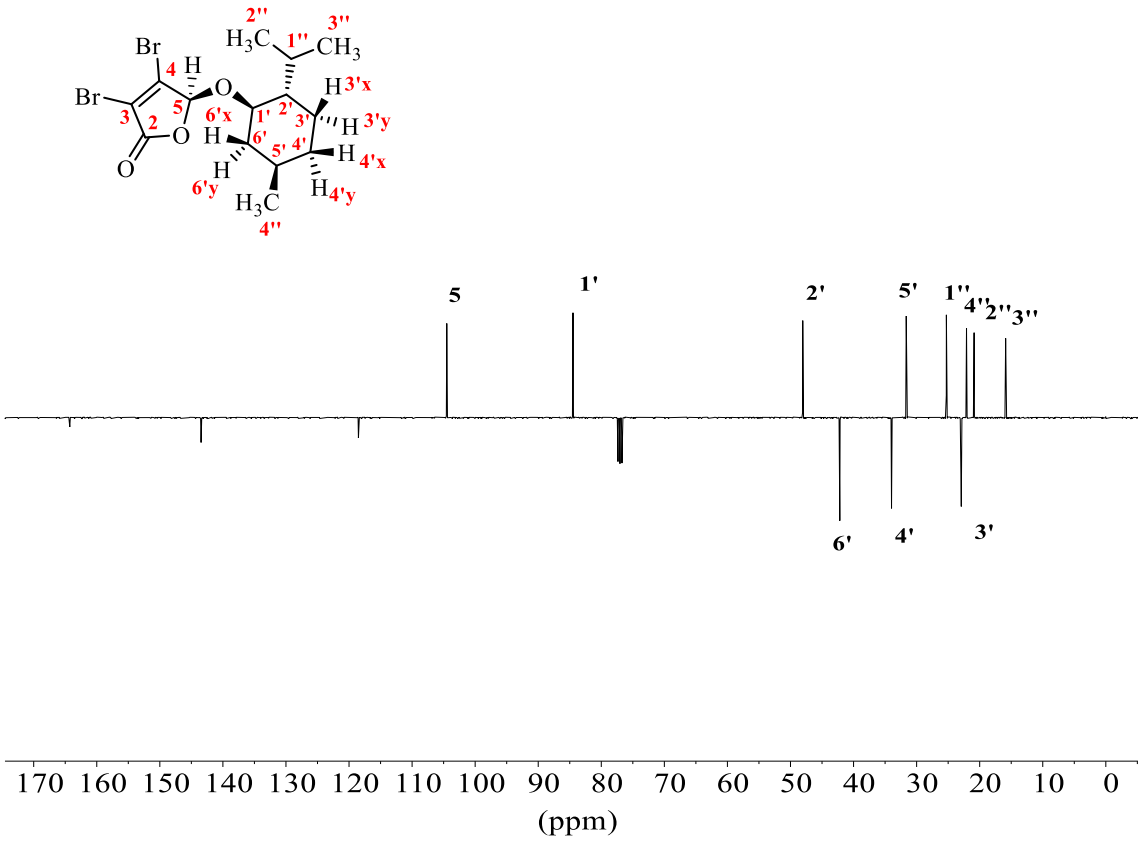


Figura A110. Espectro DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$ δ= 77,0 ppm) do composto **11**.

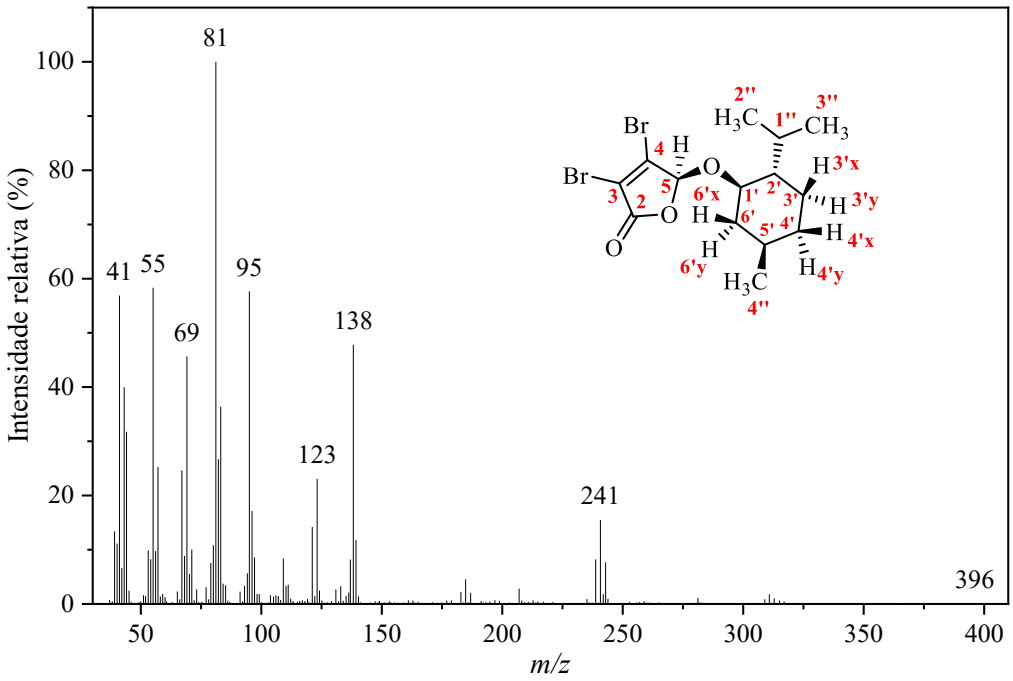


Figura A111. Espectro de massas do composto **11**.

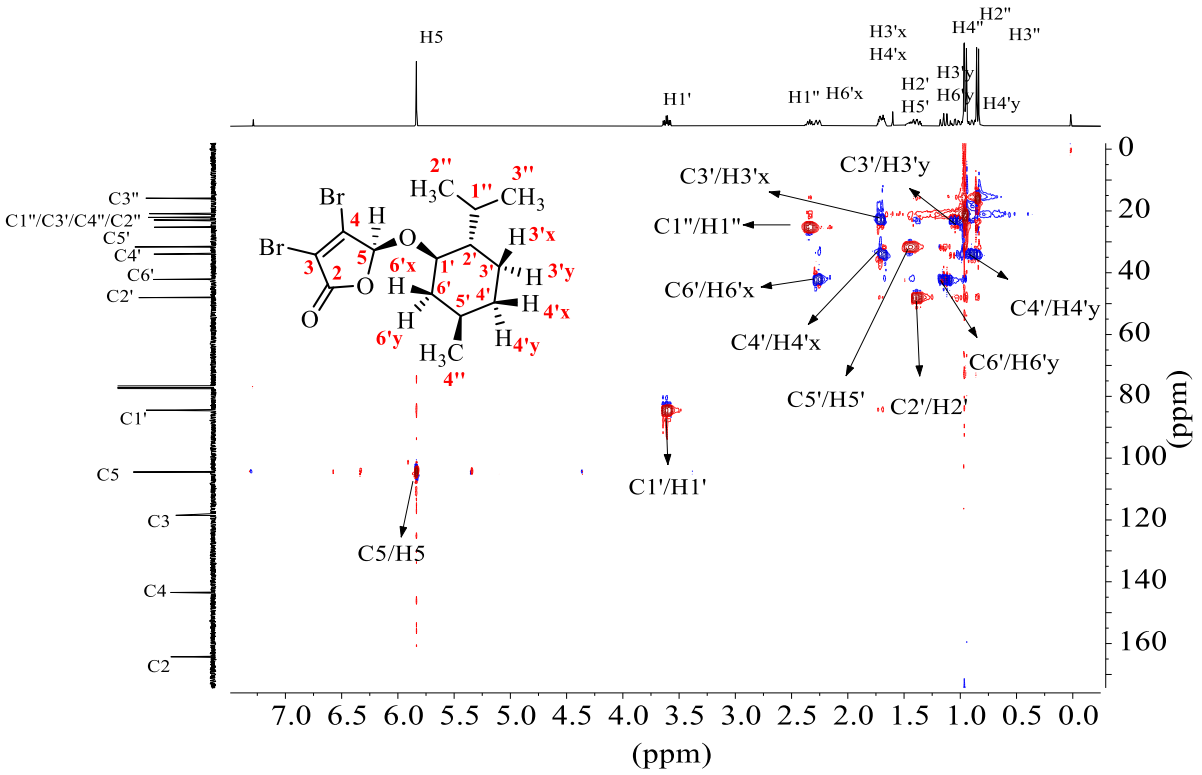


Figura A112. Mapa de contorno HSQC do composto **11**.

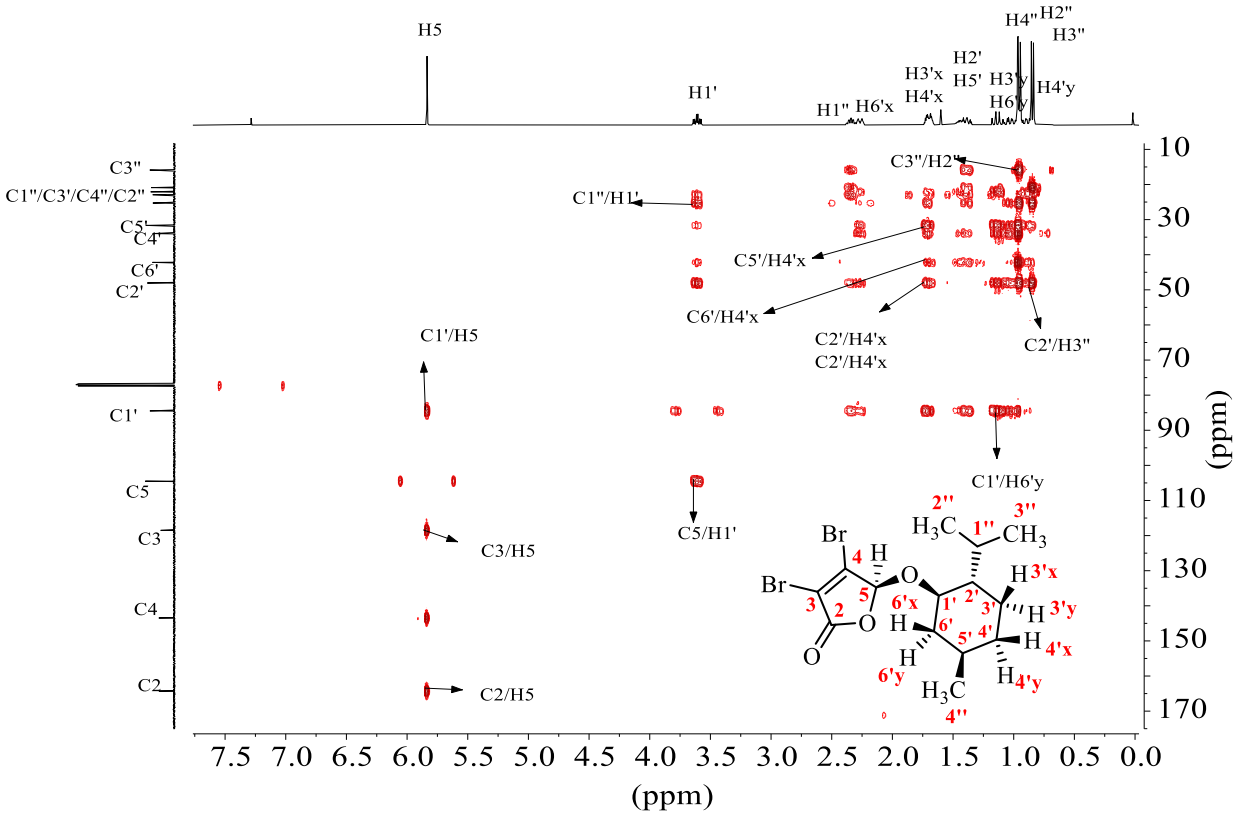


Figura A113. Mapa de contorno HMBC do composto **11**.

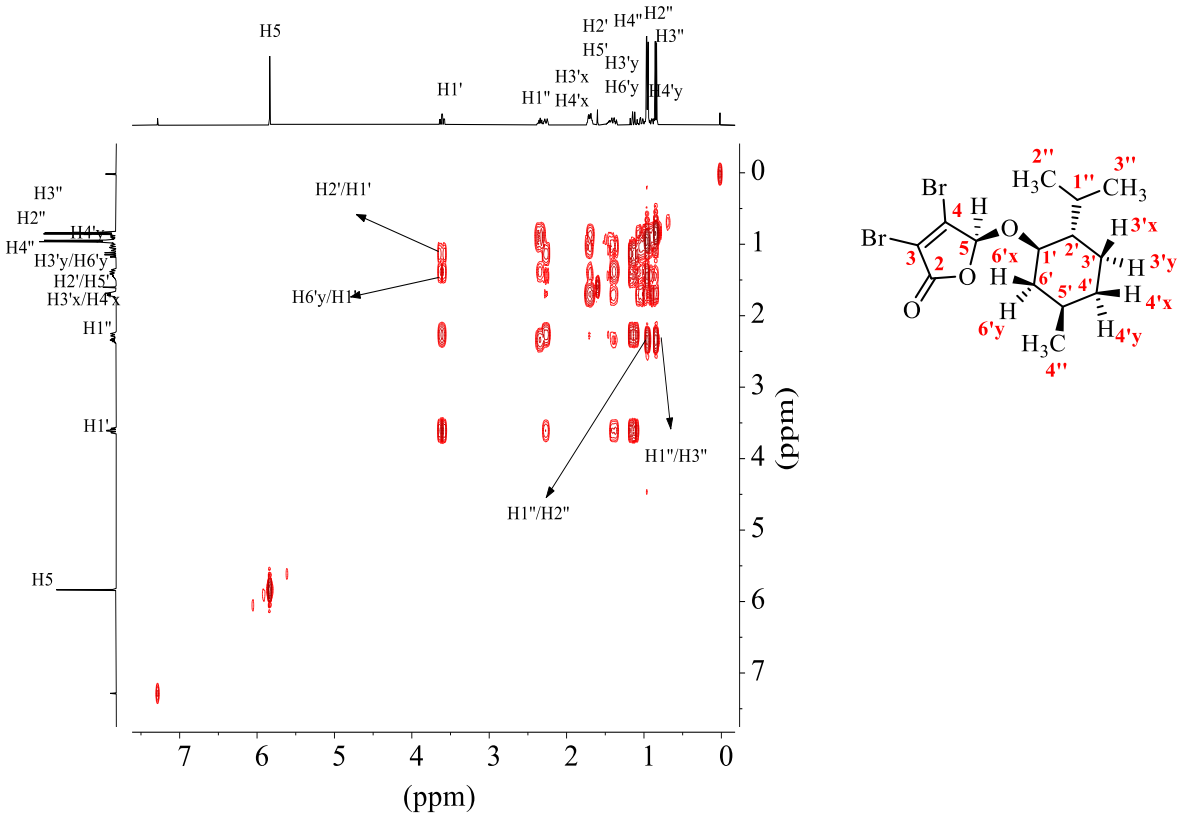


Figura A114. Mapa de contorno COSY do composto **11**.

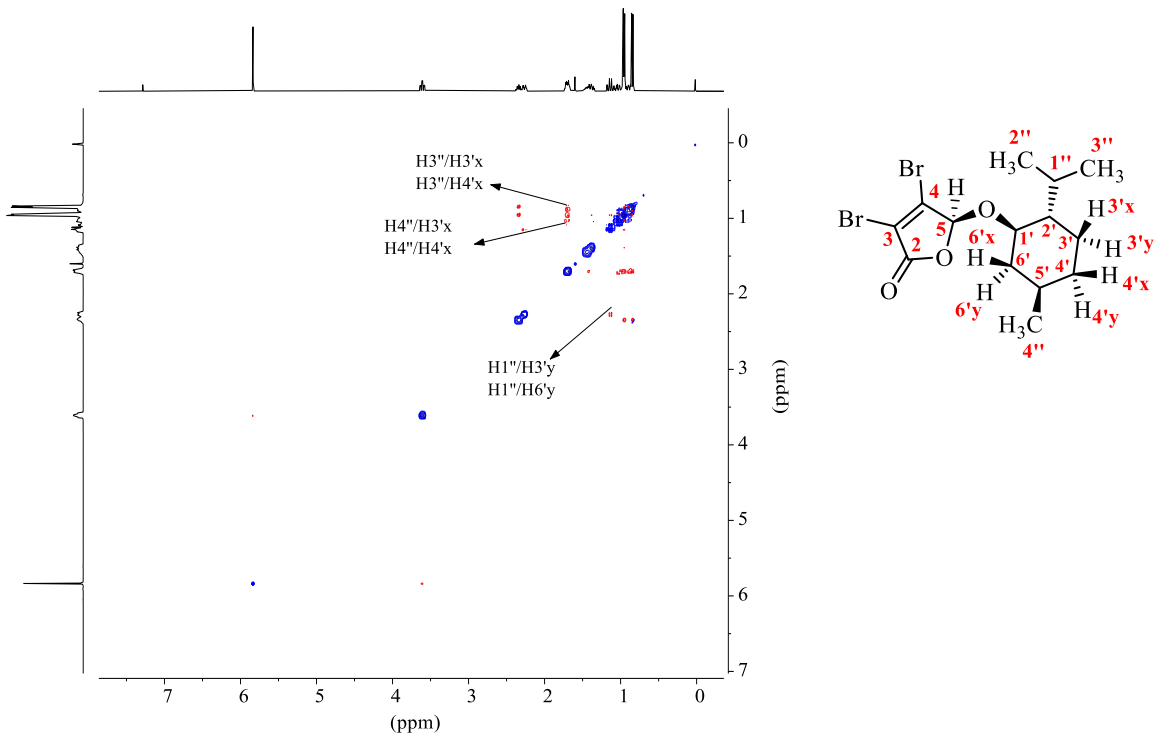


Figura A115. Mapa de contorno NOESY do composto **11**.

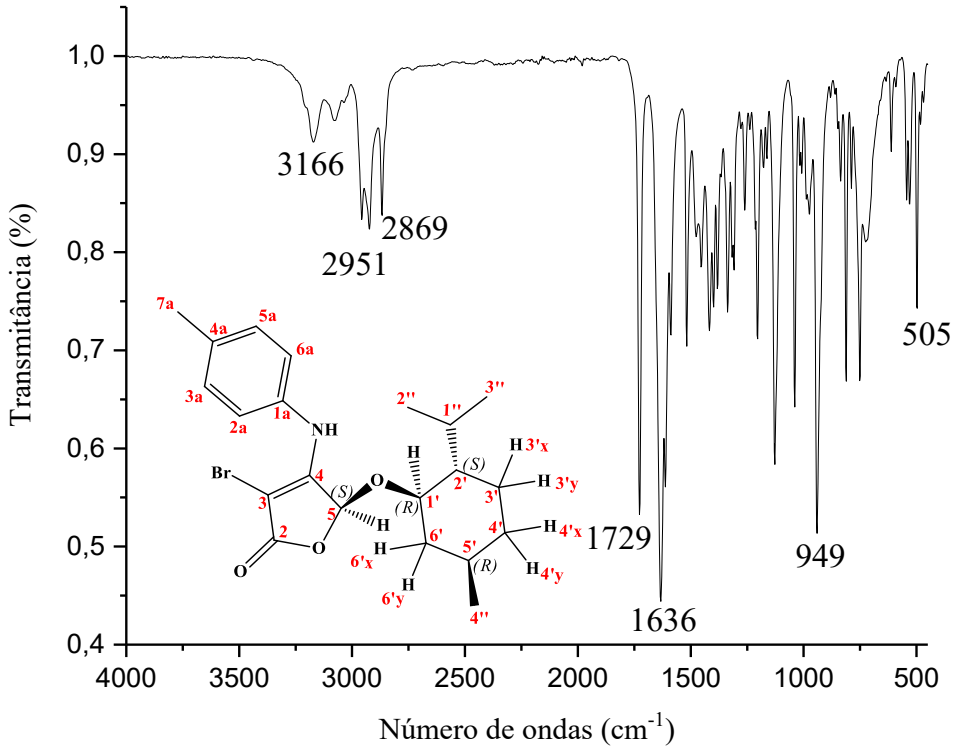


Figura A116. Espectro no IV do composto **13** por espectrofotômetro *Agilent Cary 600-ATR FT-IR*.

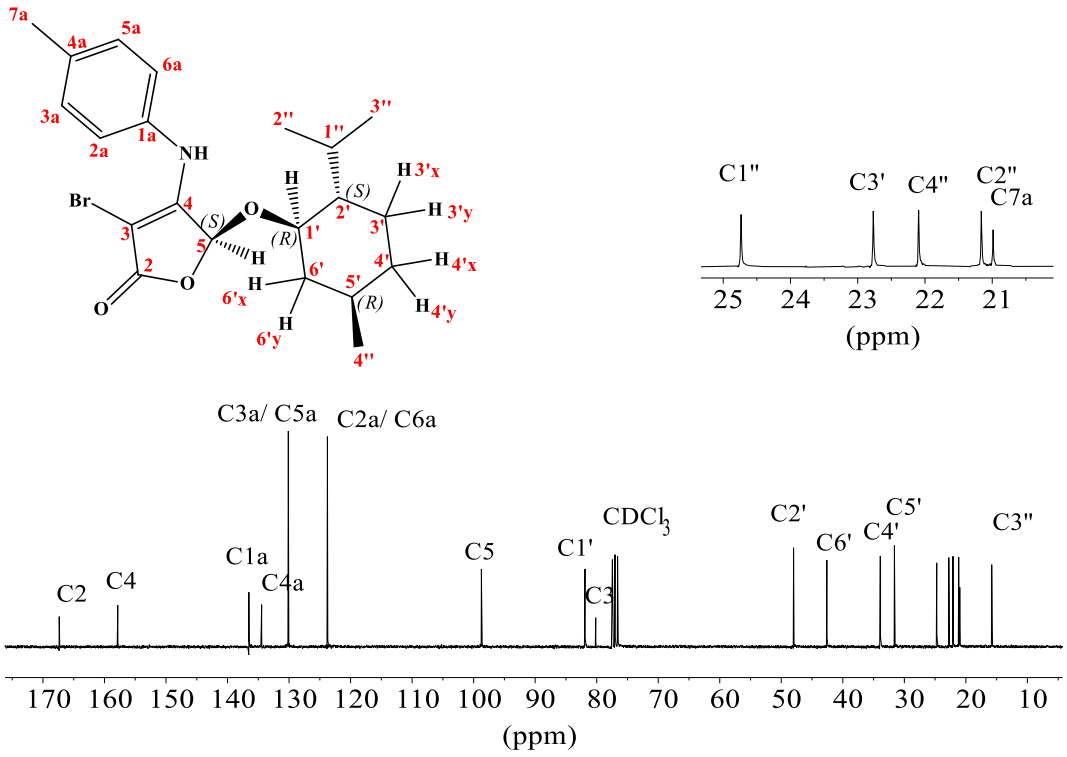


Figura A117. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **13**.

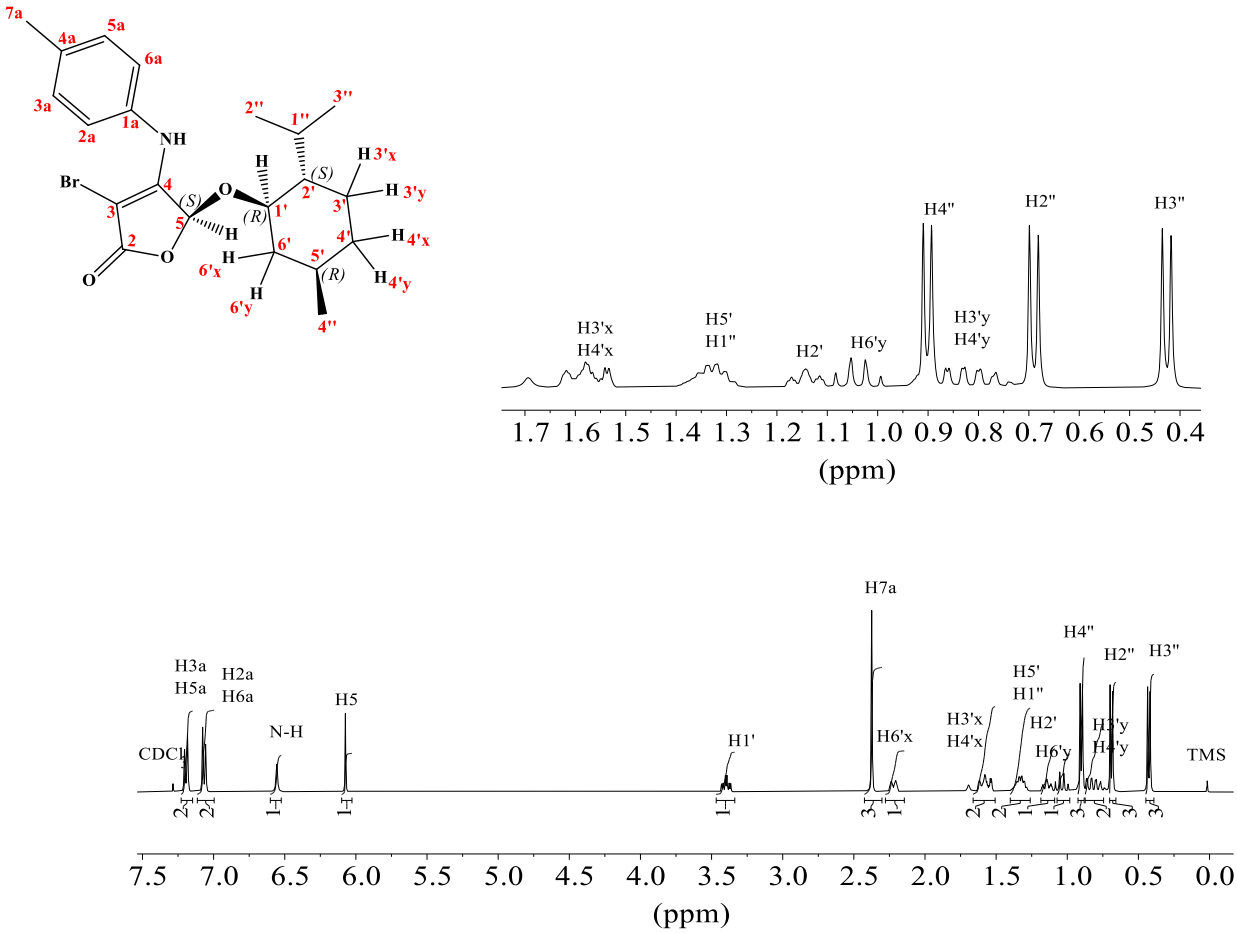


Figura A118. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **13**.

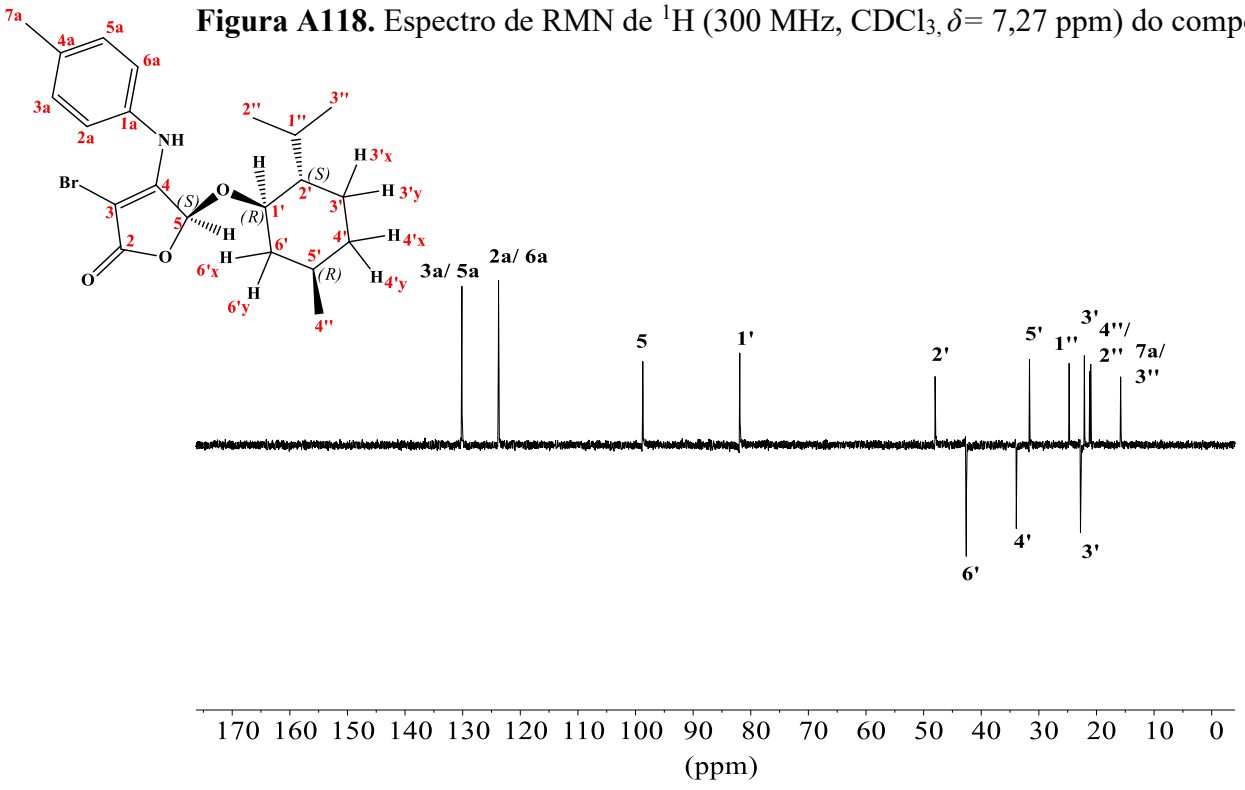


Figura A119. Espectro DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$ δ= 77,0 ppm) do composto **13**.

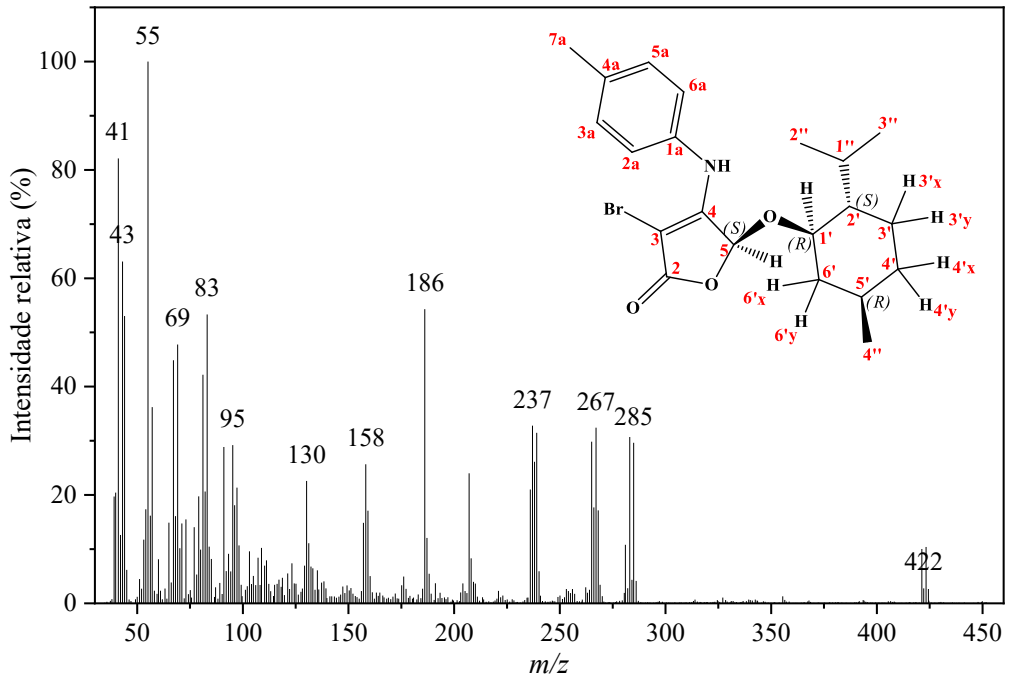


Figura A120. Espectro de massas do composto **13**.

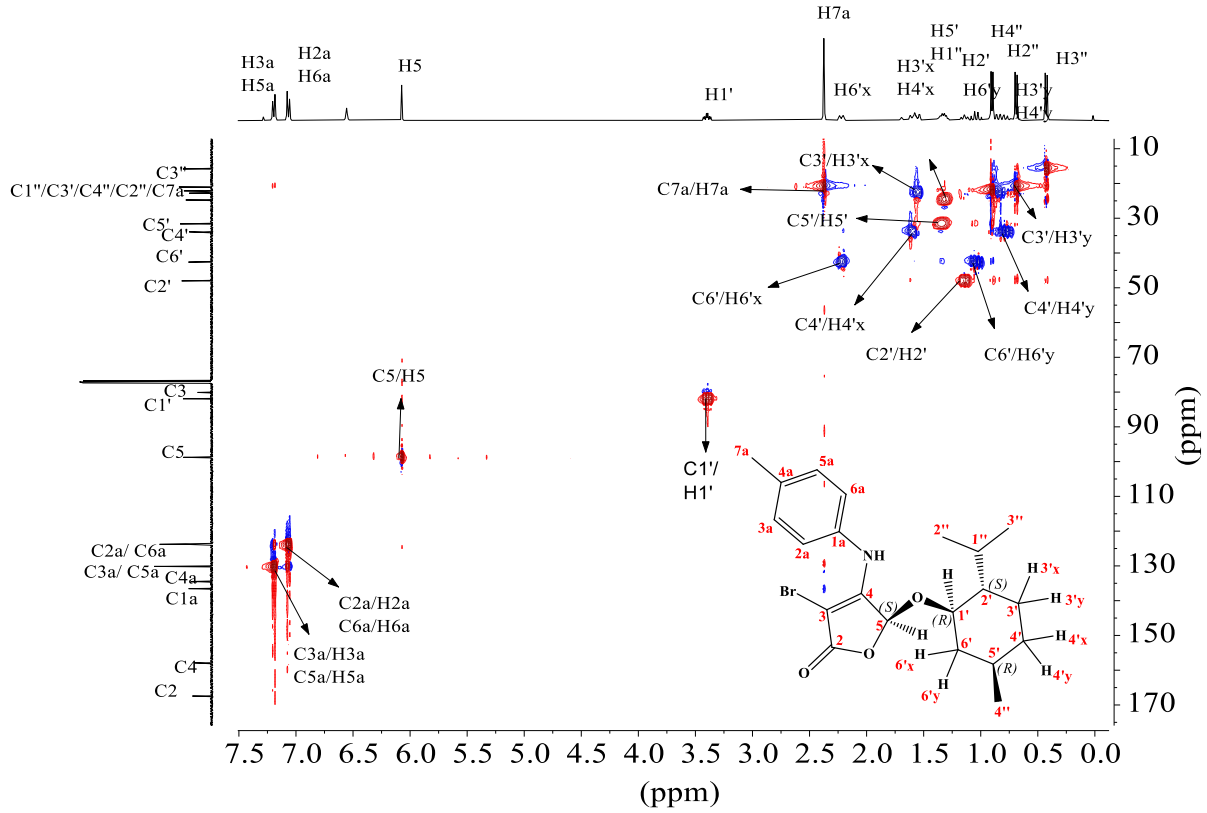


Figura A121. Mapa de contorno HSQC do composto **13**.

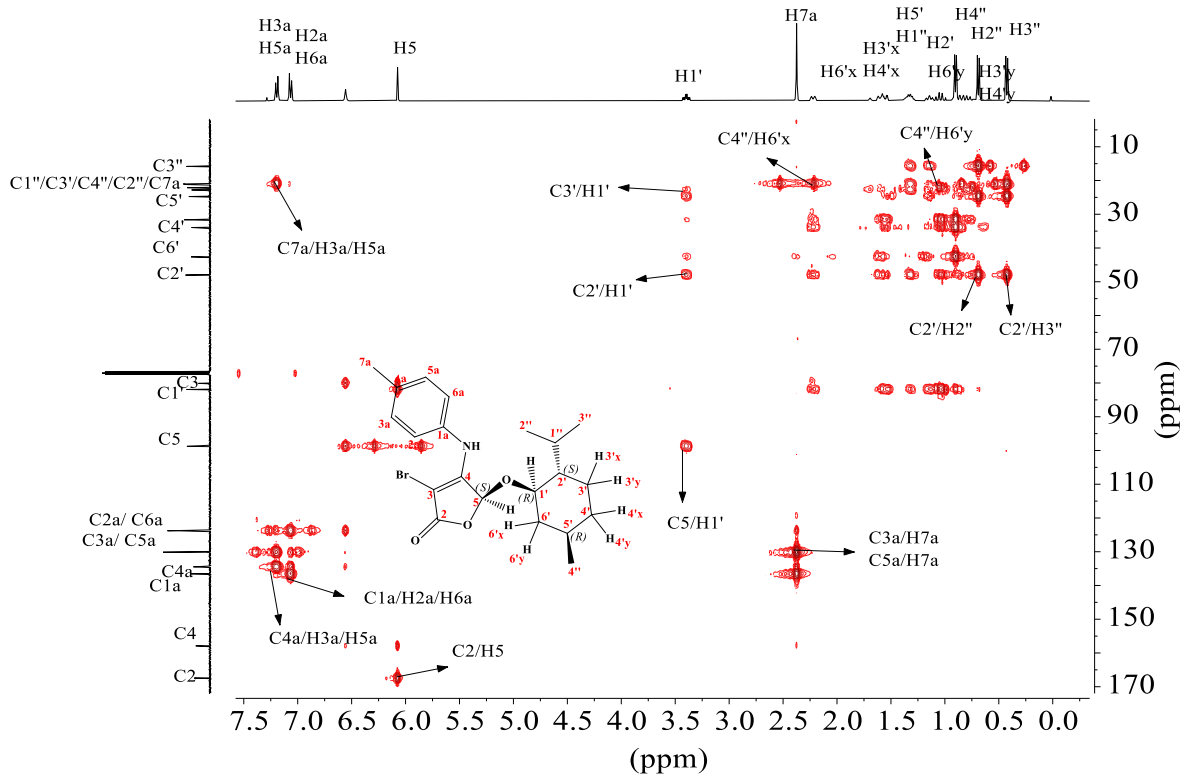


Figura A122. Mapa de contorno HMBC do composto **13**.

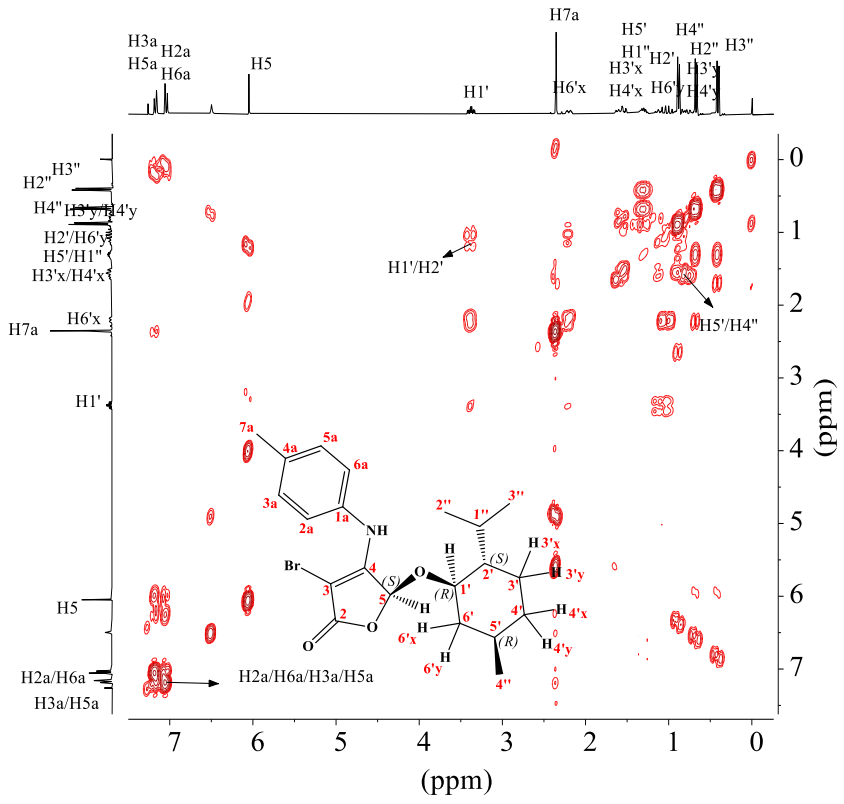


Figura A123. Mapa de contorno COSY do composto **13**.

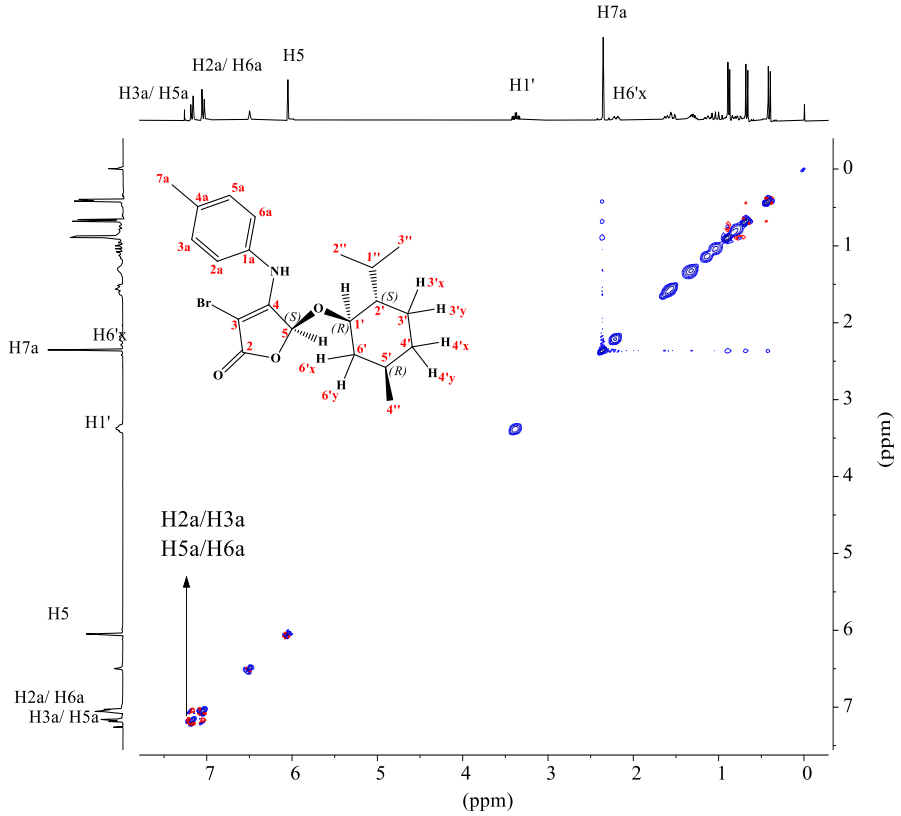


Figura A124. Mapa de contorno NOESY do composto **13**.

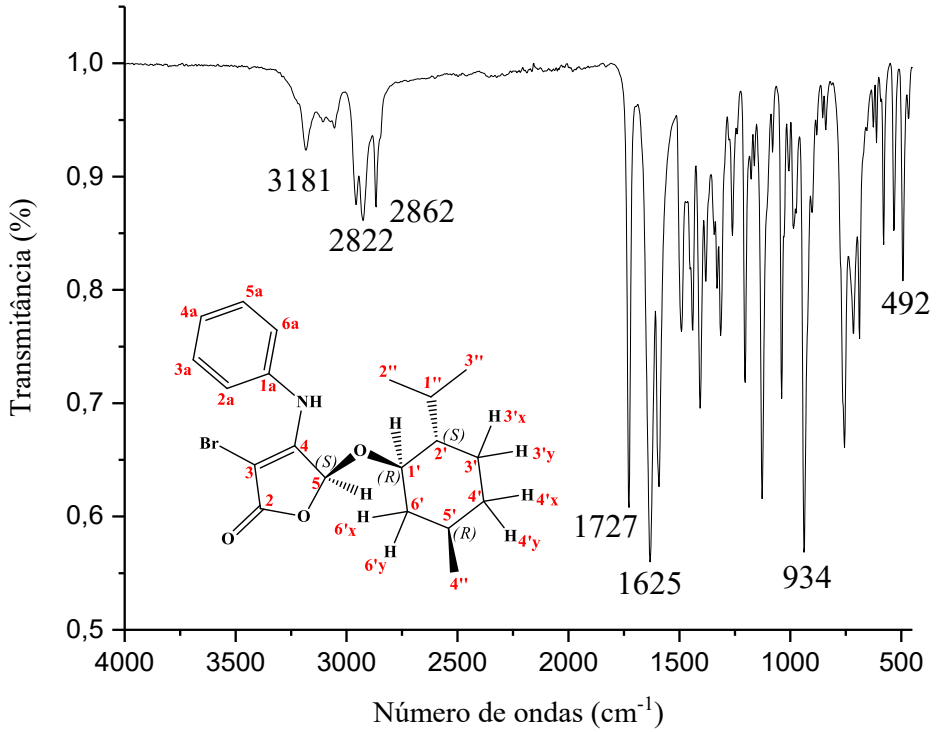


Figura A125. Espectro no IV do composto **14** por espectrofotômetro *Agilent Cary 600-ATR FT-IR.*

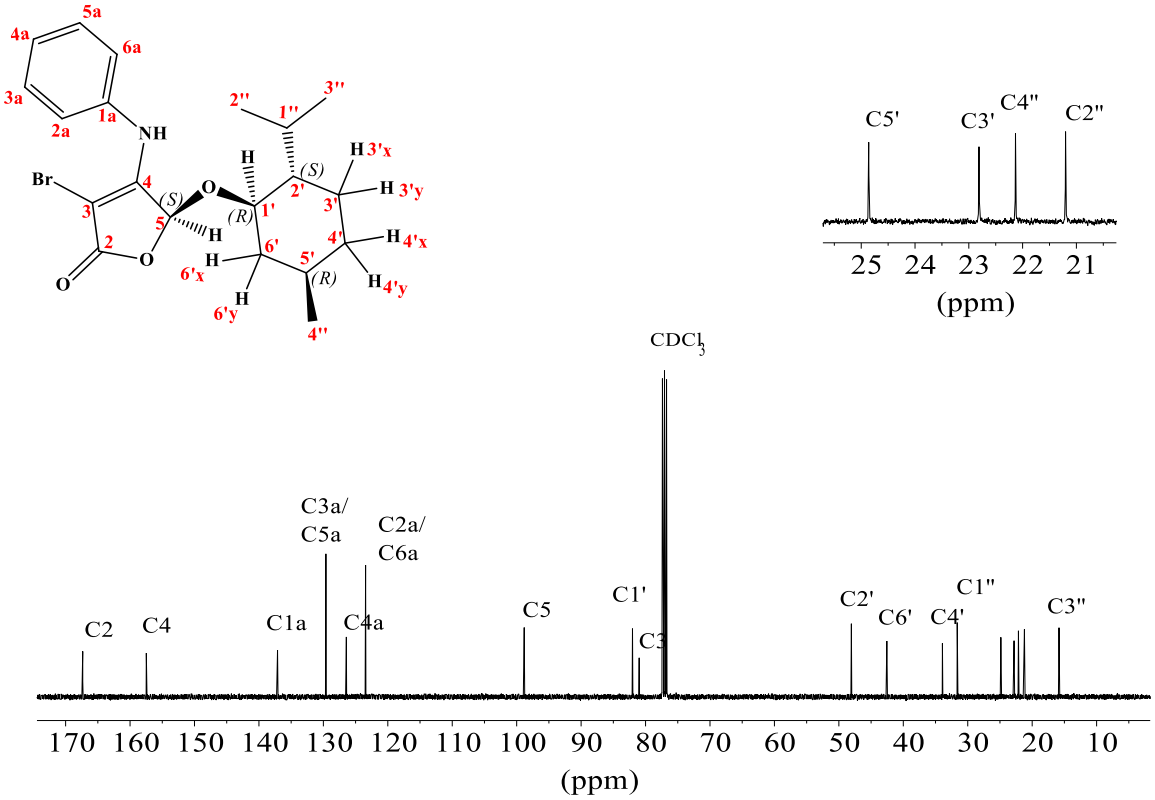


Figura A126. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **14**.

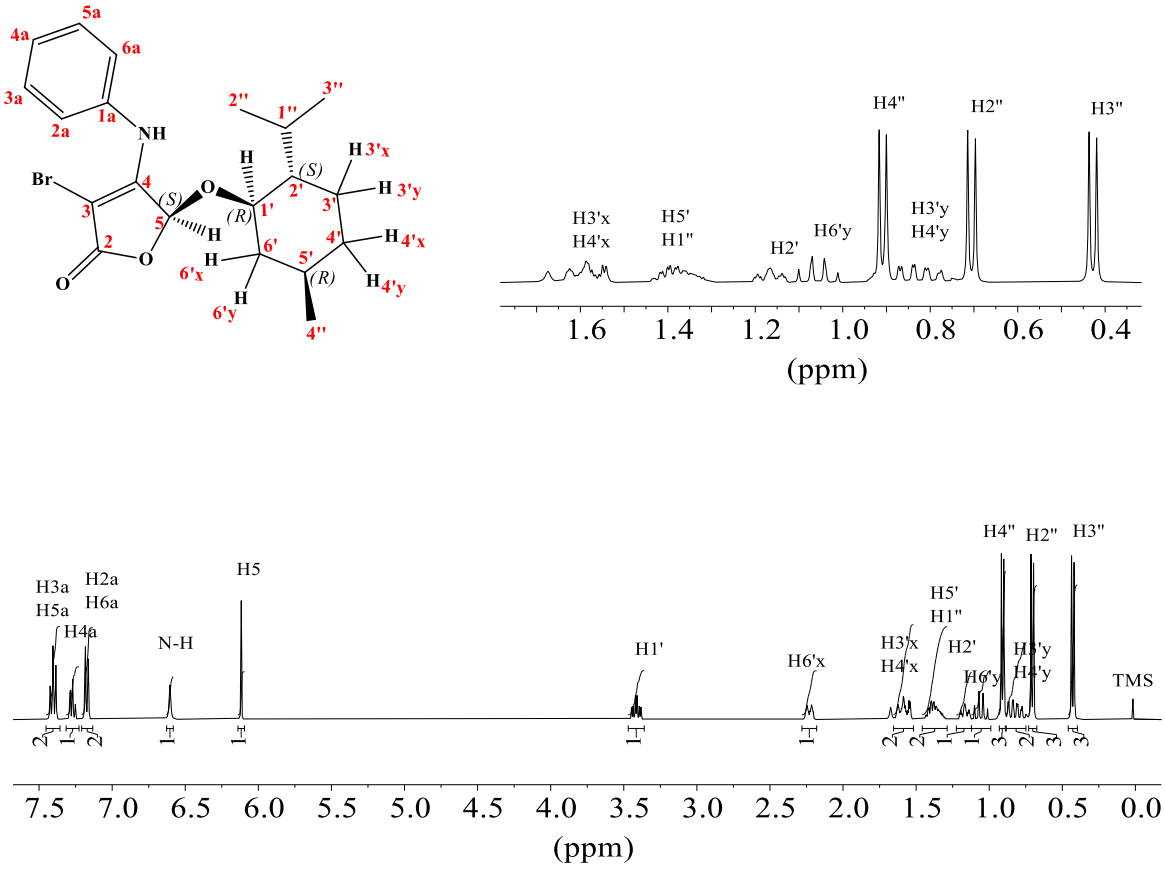


Figura A127. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **14**.

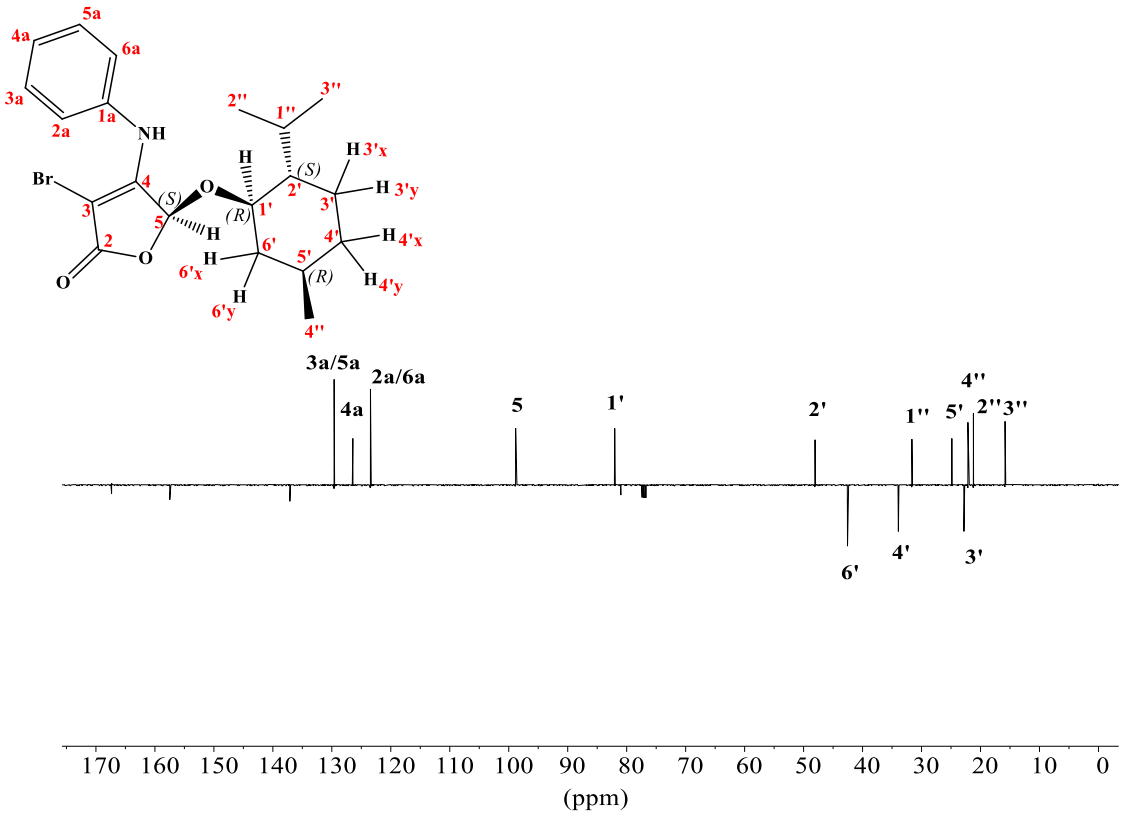


Figura A128. Espectro DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$ δ= 77,0 ppm) do composto **14**.

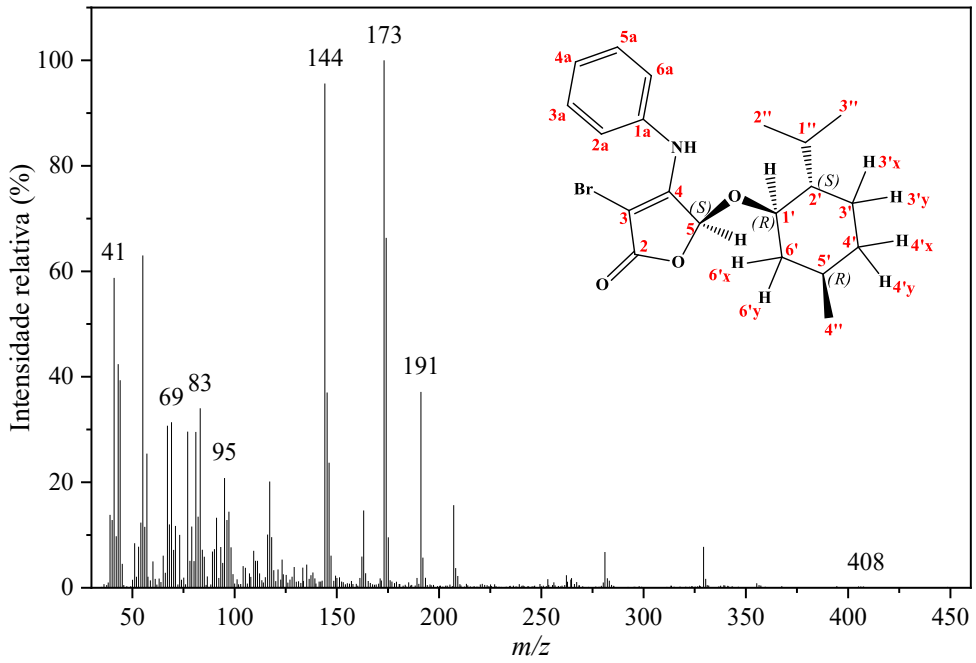


Figura A129. Espectro de massas do composto **14**.

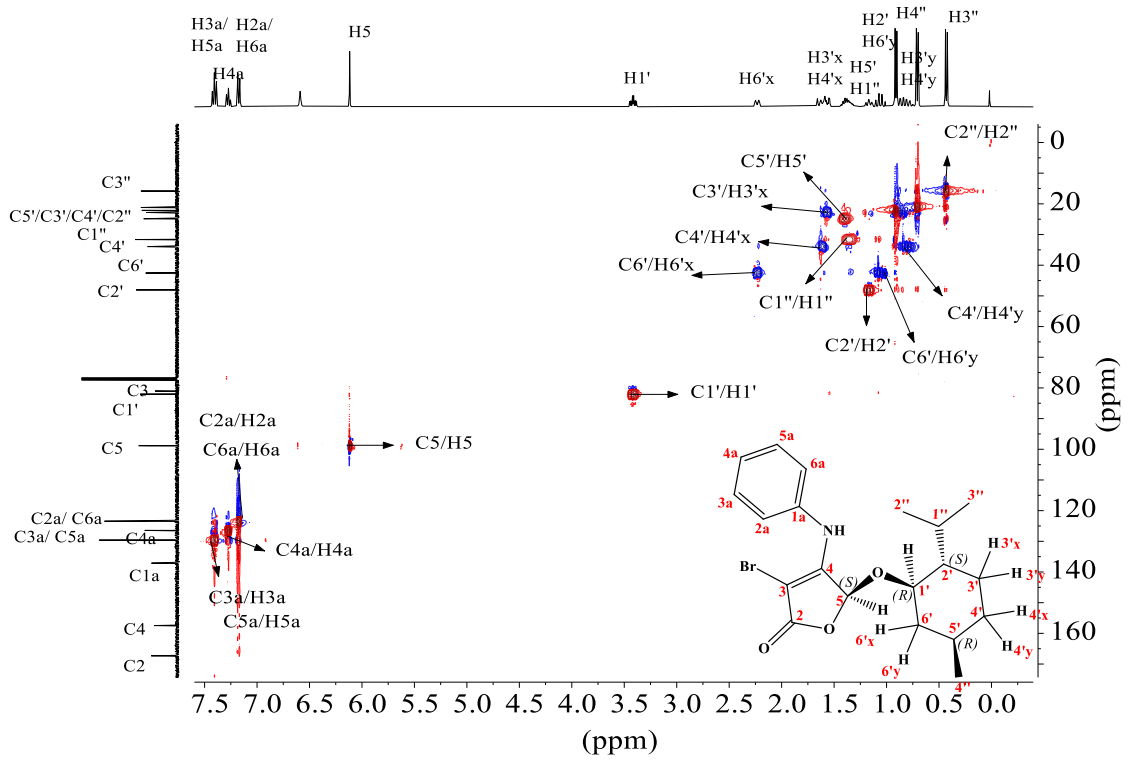


Figura A130. Mapa de contorno HSQC do composto **14**.

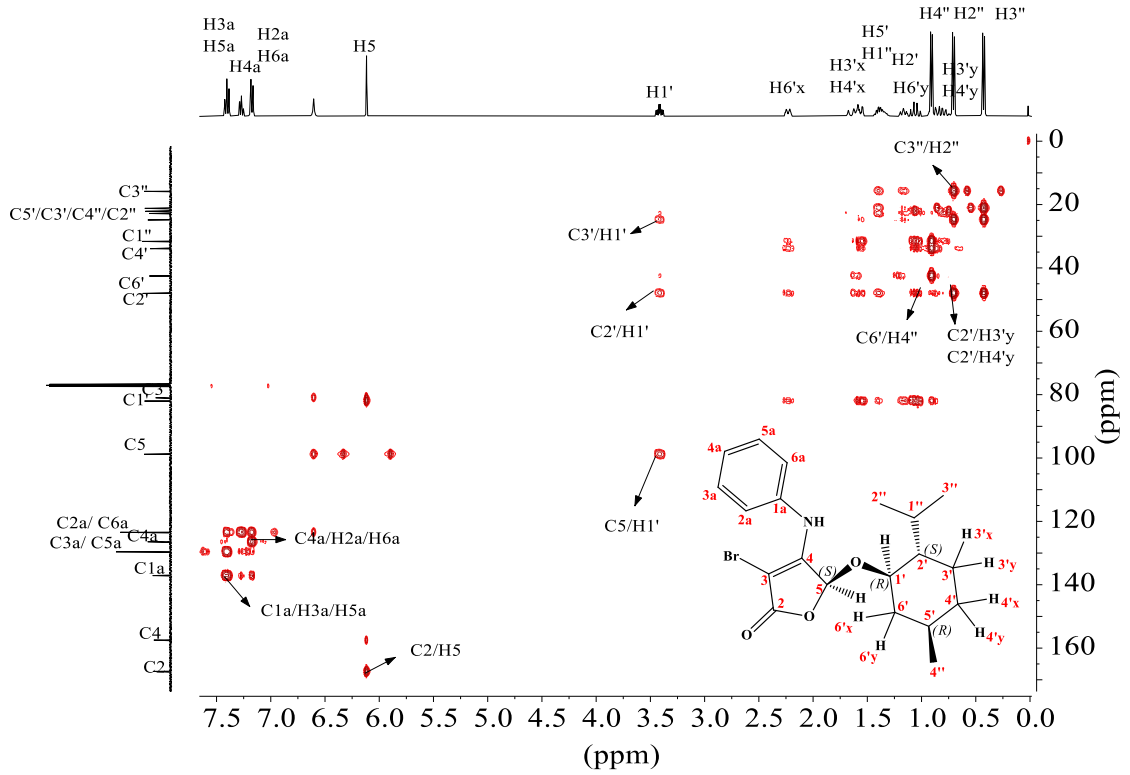


Figura A131. Mapa de contorno HMBC do composto **14**.

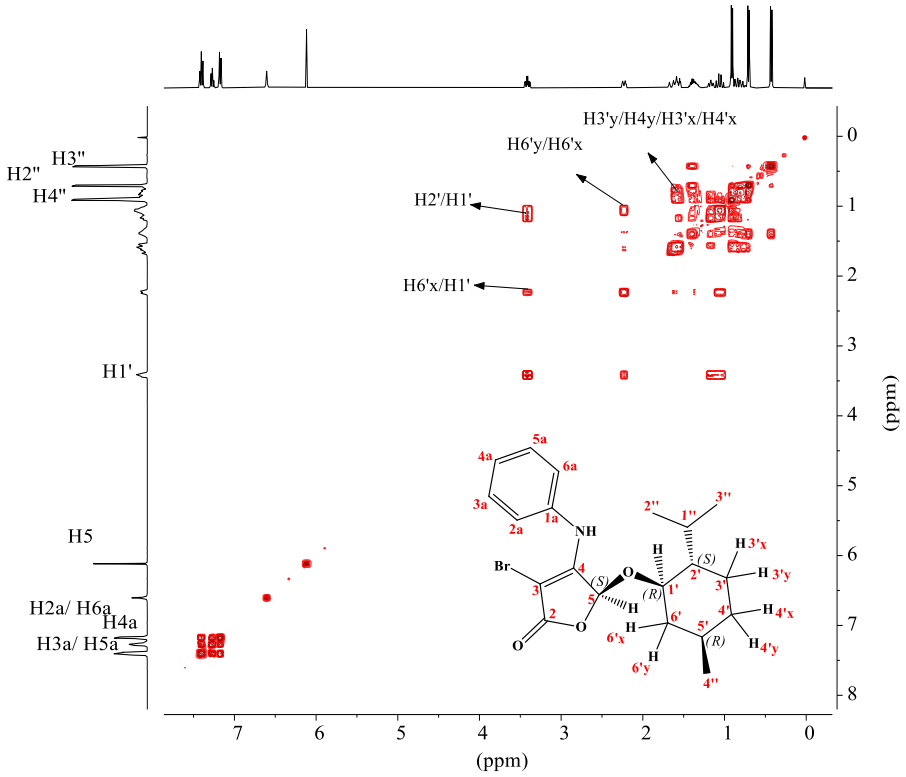


Figura A132. Mapa de contorno COSY do composto **14**.

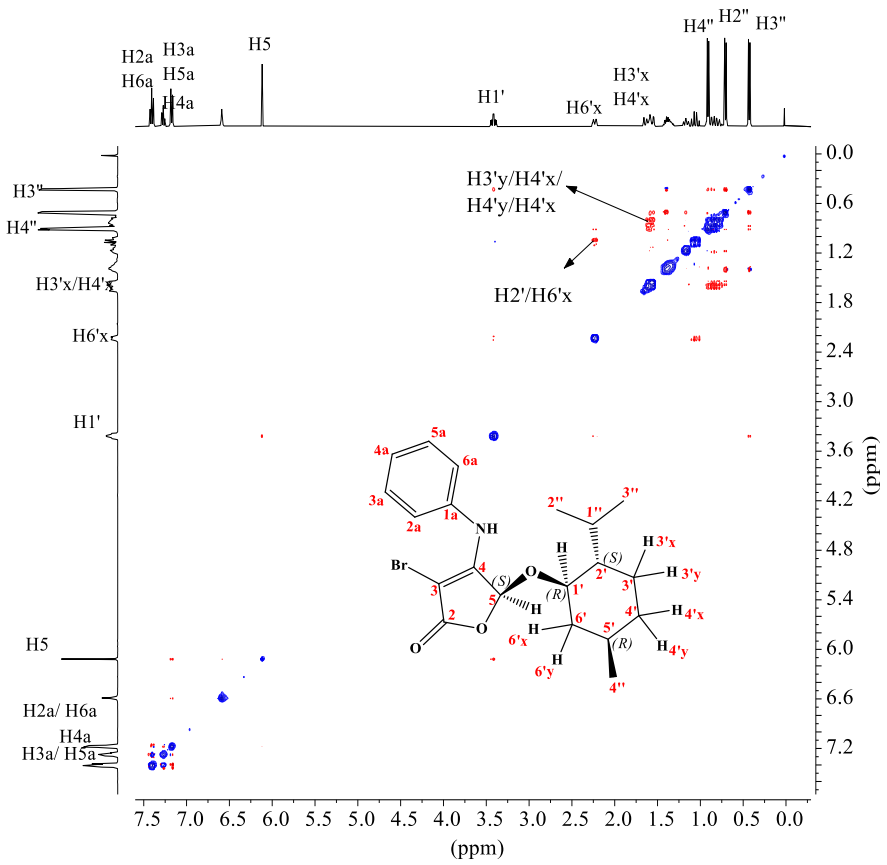


Figura A133. Mapa de contorno NOESY do composto **14**.

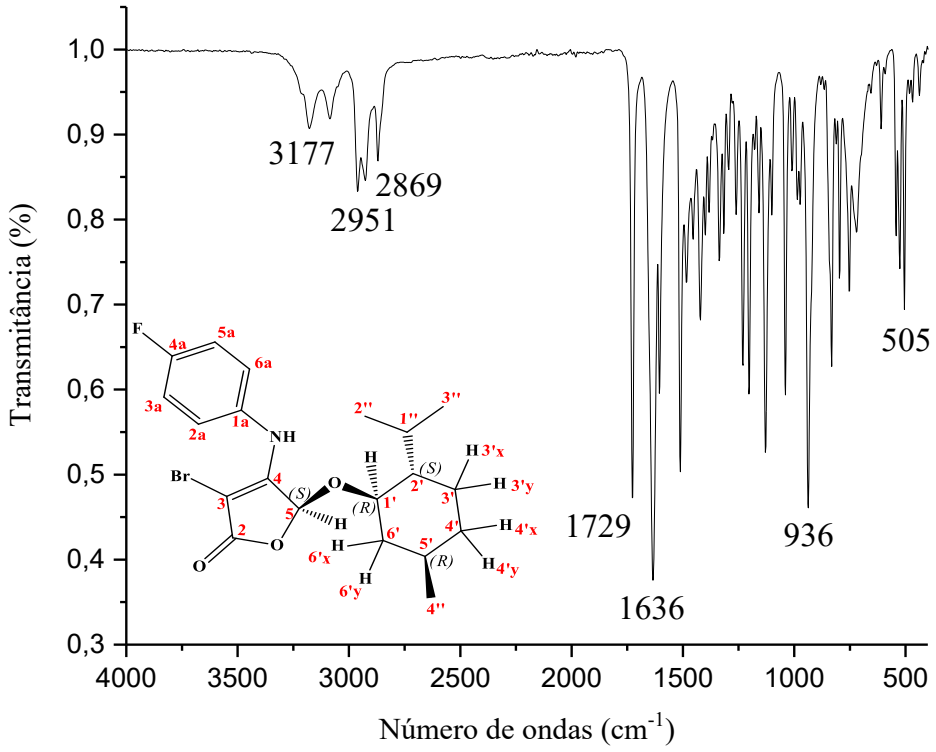


Figura A134. Espectro no IV do composto **15** por espectrofotômetro *Agilent Cary 600-ATR FT-IR*.

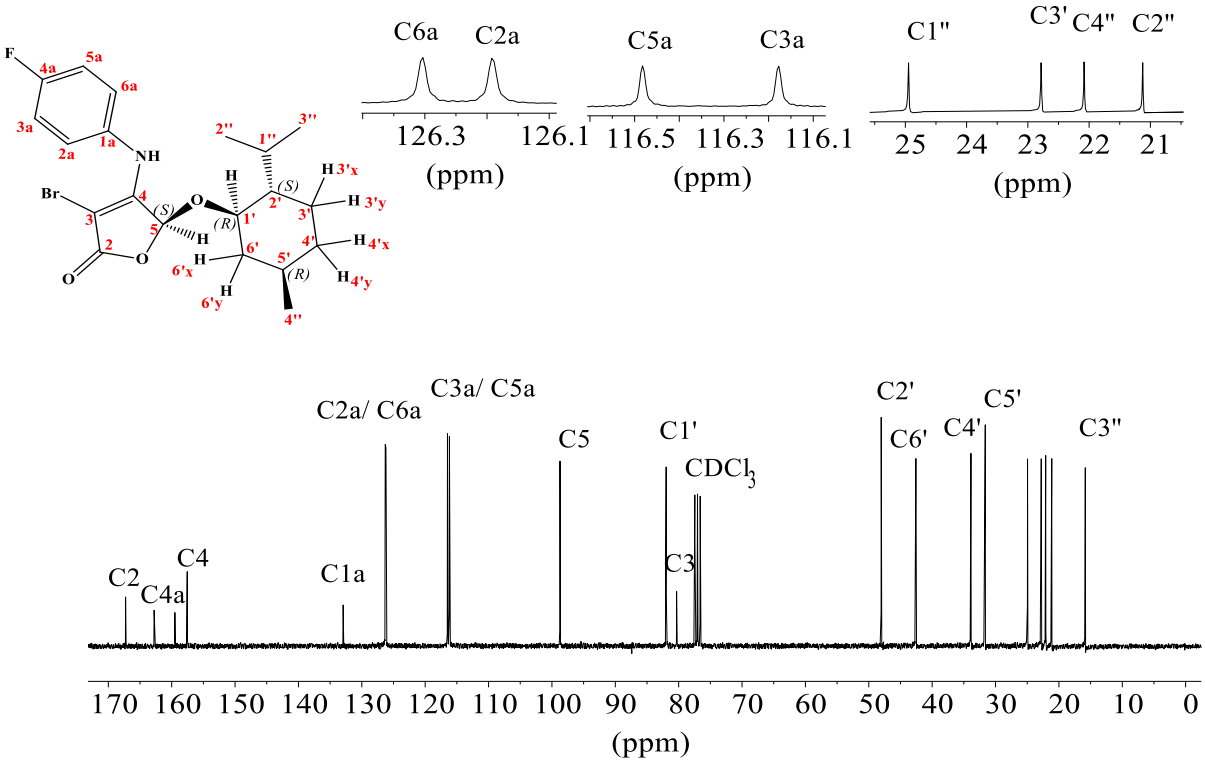


Figura A135. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **15**.

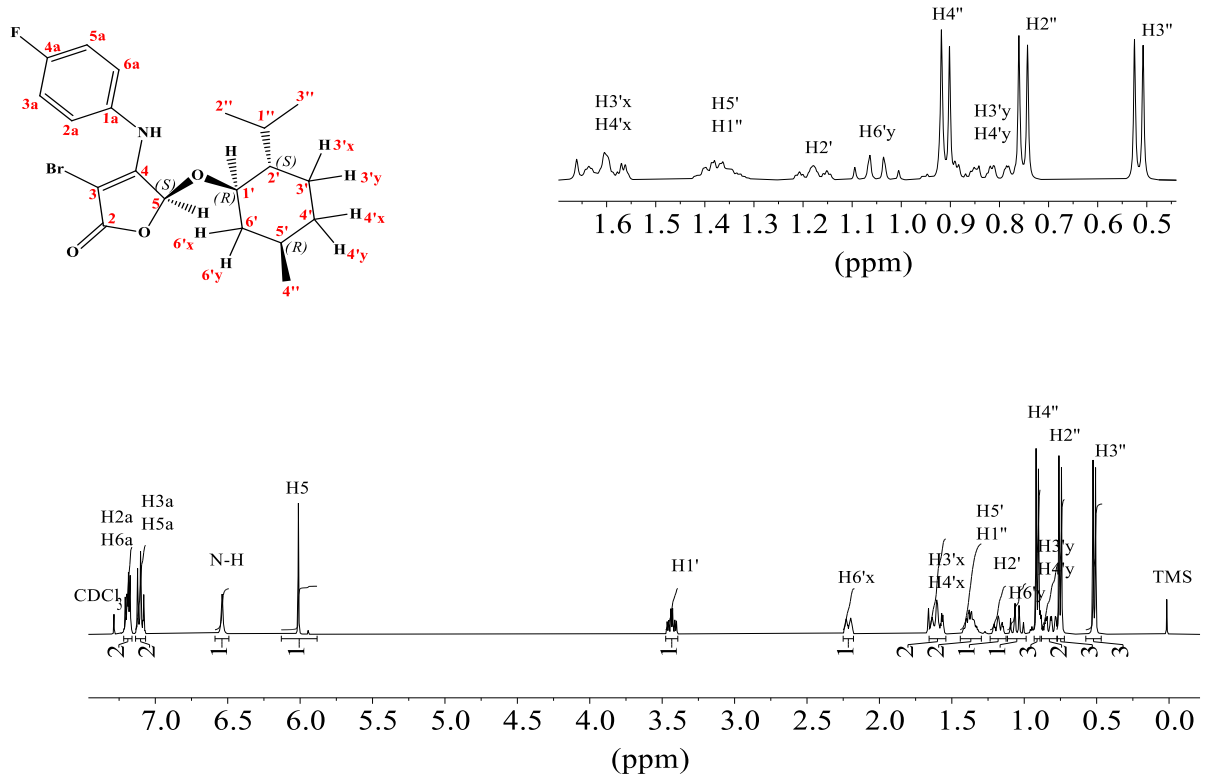


Figura A136. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **15**.

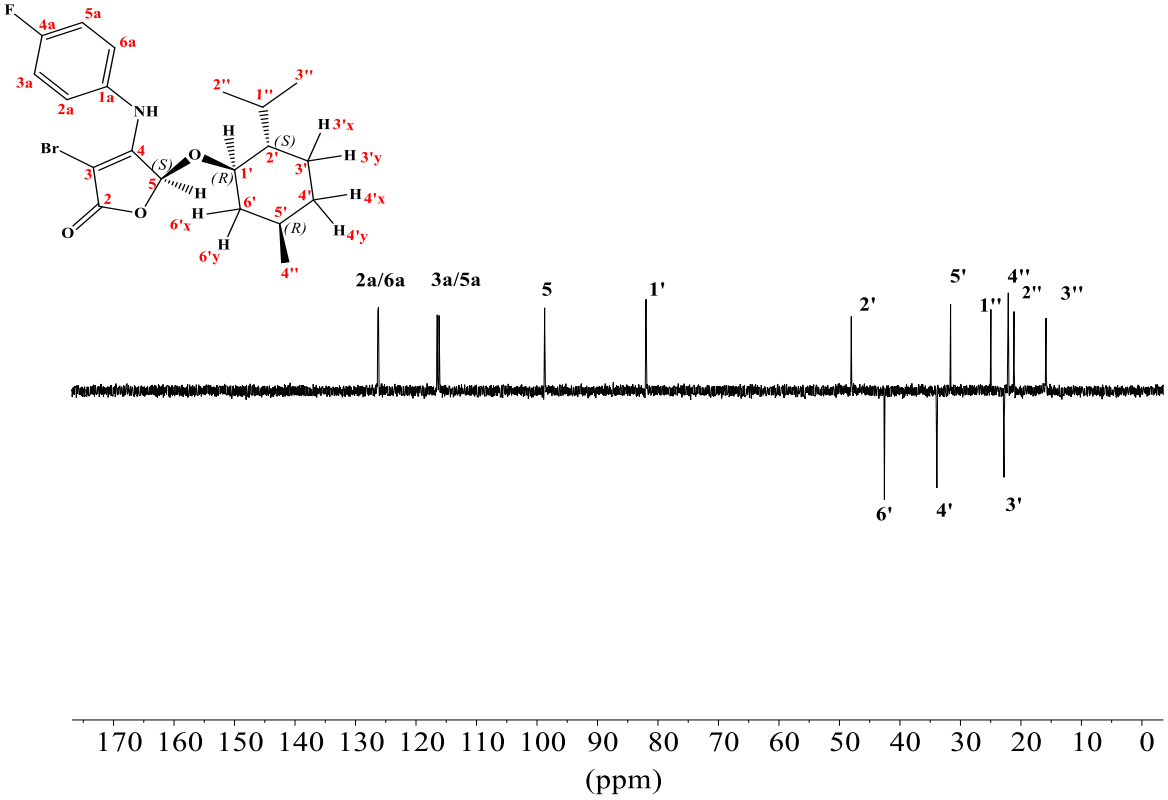


Figura A137. Espectro DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$ δ= 77,0 ppm) do composto **15**.

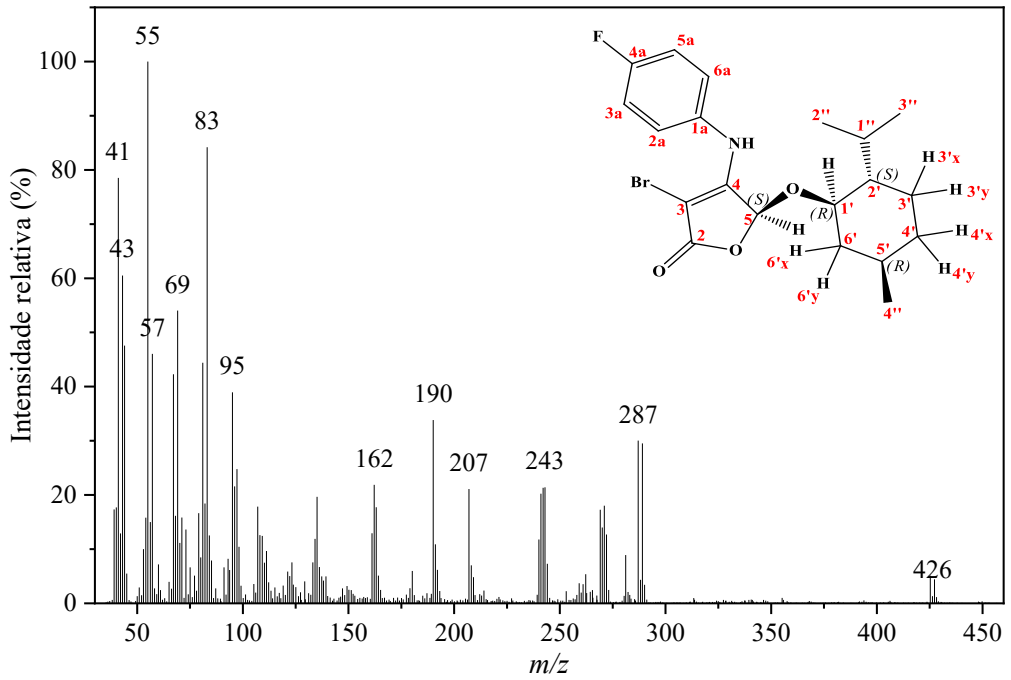


Figura A138. Espectro de massas do composto **15**.

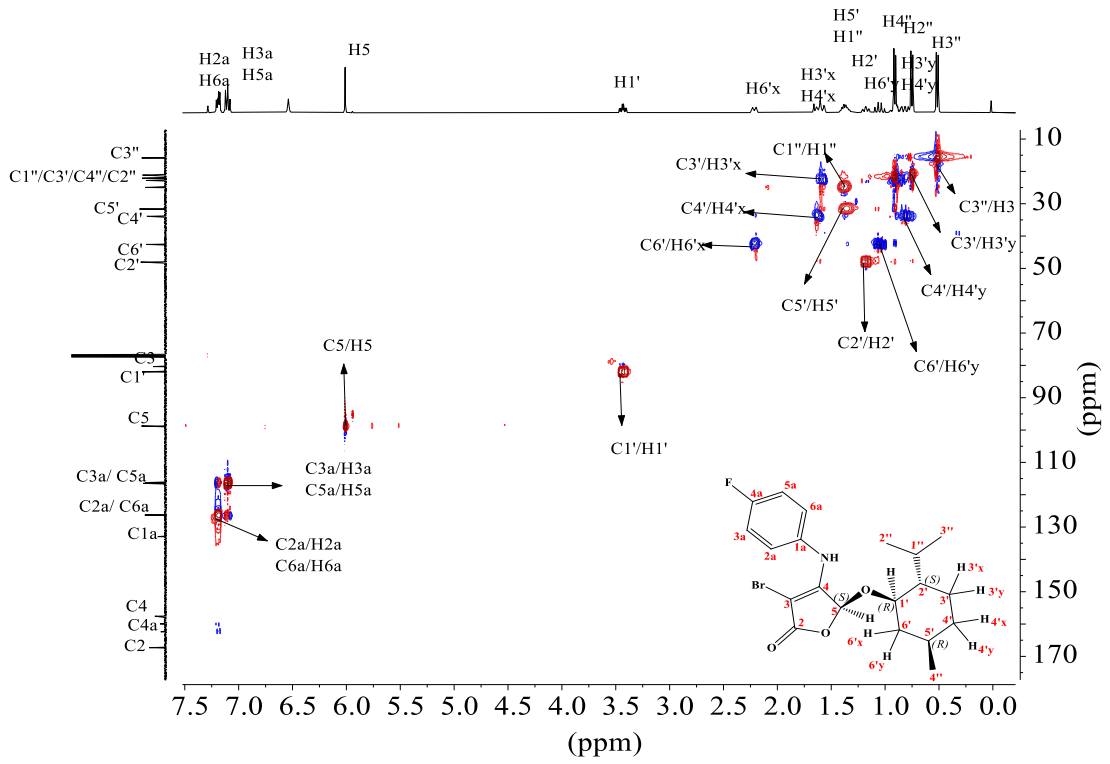


Figura A139. Mapa de contorno HSQC do composto **15**.

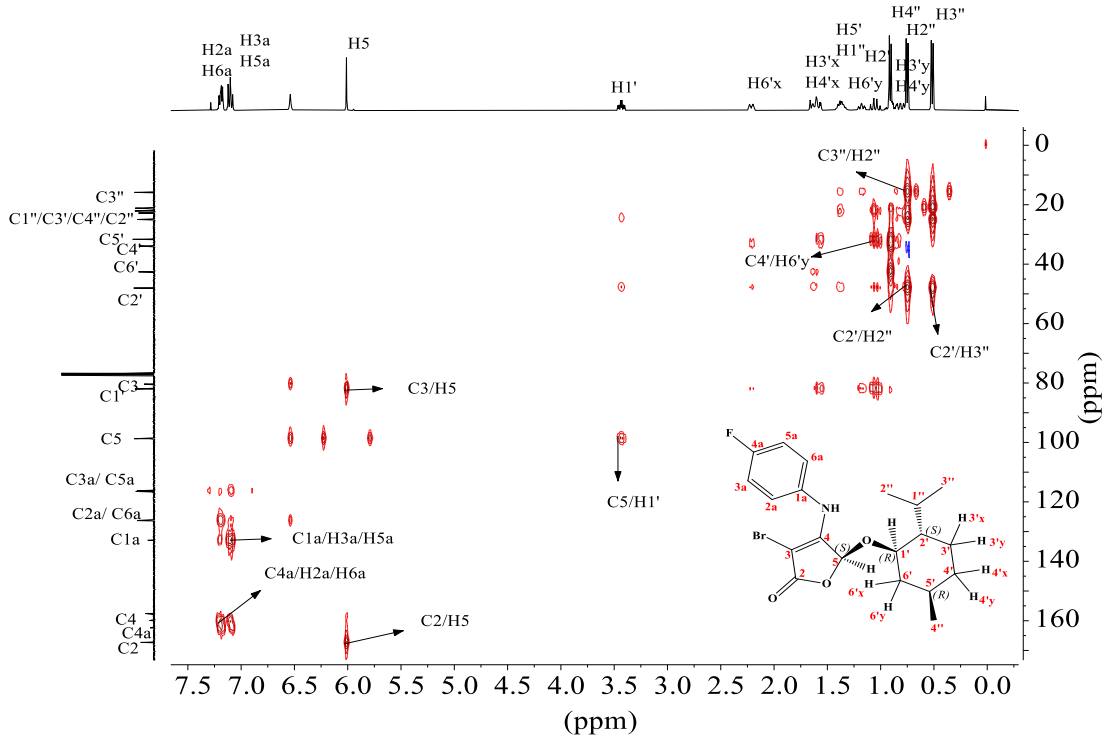


Figura A140. Mapa de contorno HMBC do composto **15**.

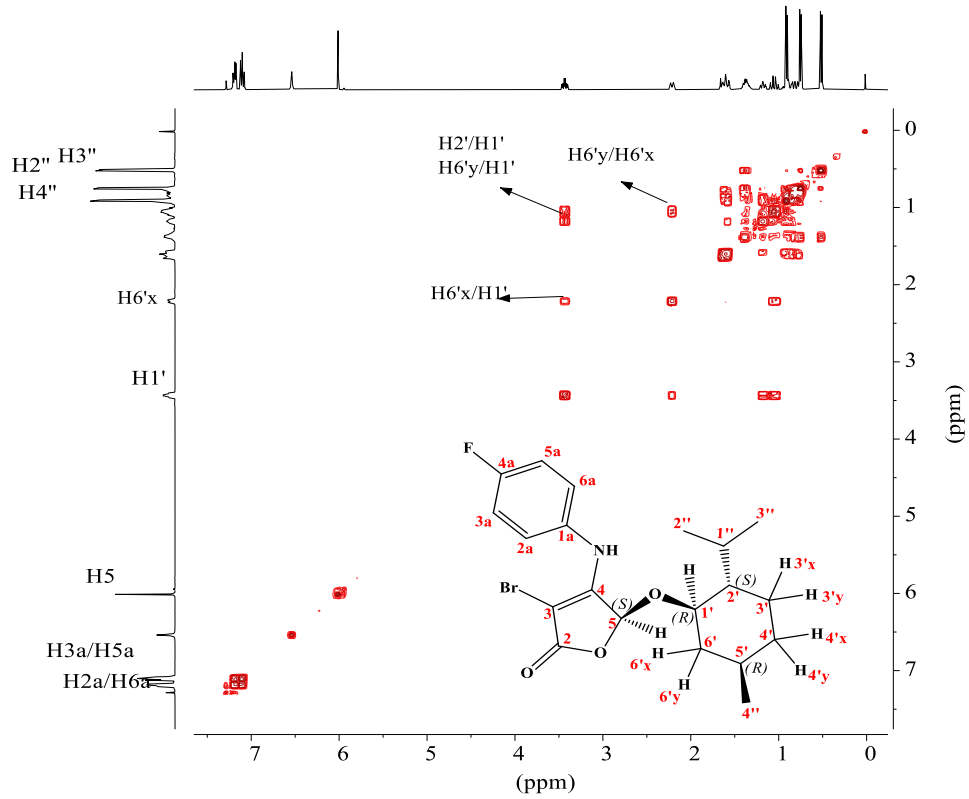


Figura A141. Mapa de contorno COSY do composto **15**.

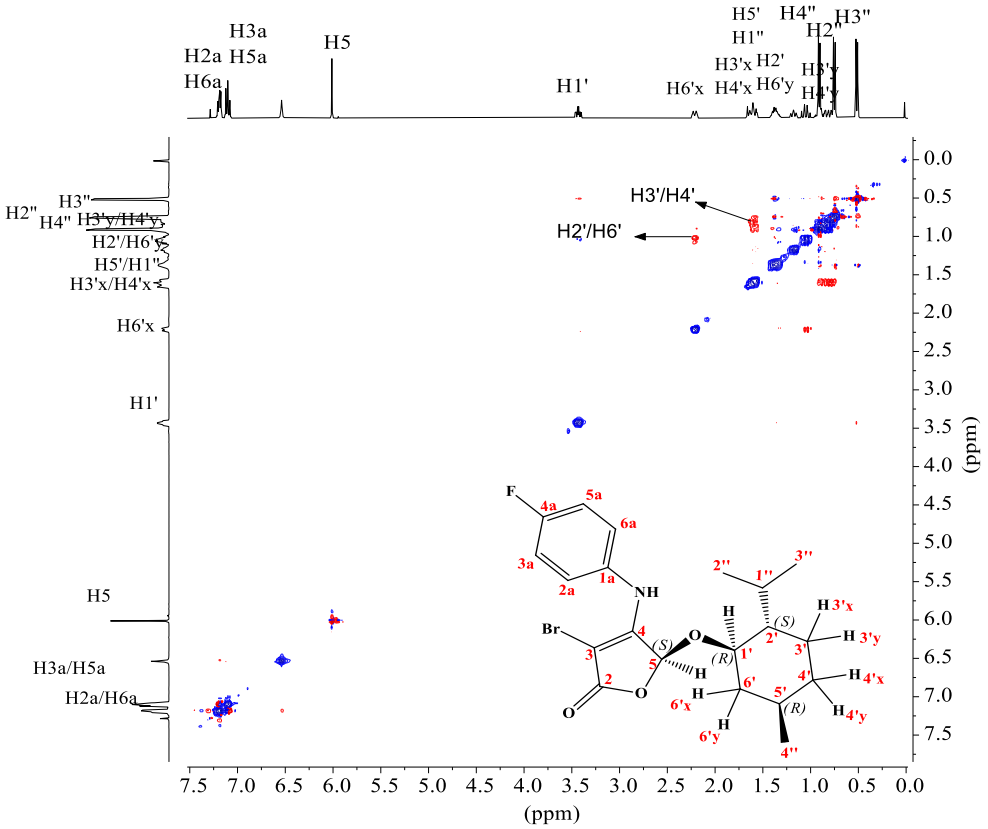


Figura A142. Mapa de contorno NOESY do composto **15**.

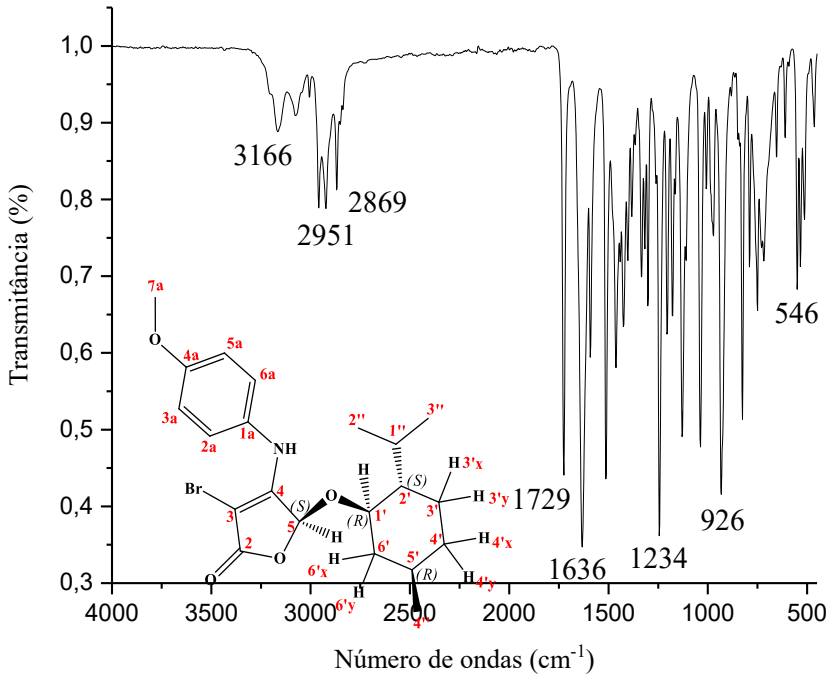


Figura A143. Espectro no IV do composto **16** por espectrofotômetro *Agilent Cary 600-ATR FT-IR*.

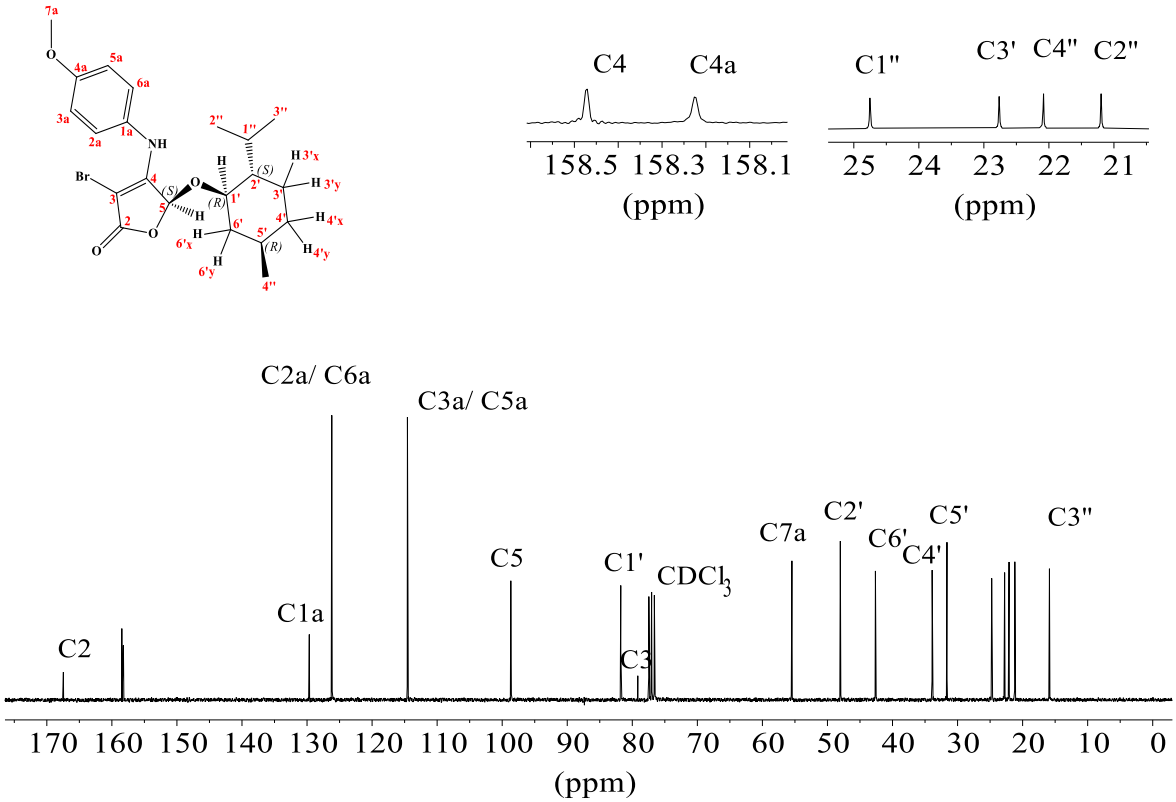


Figura A144. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$, δ= 77,0 ppm) do composto **16**.

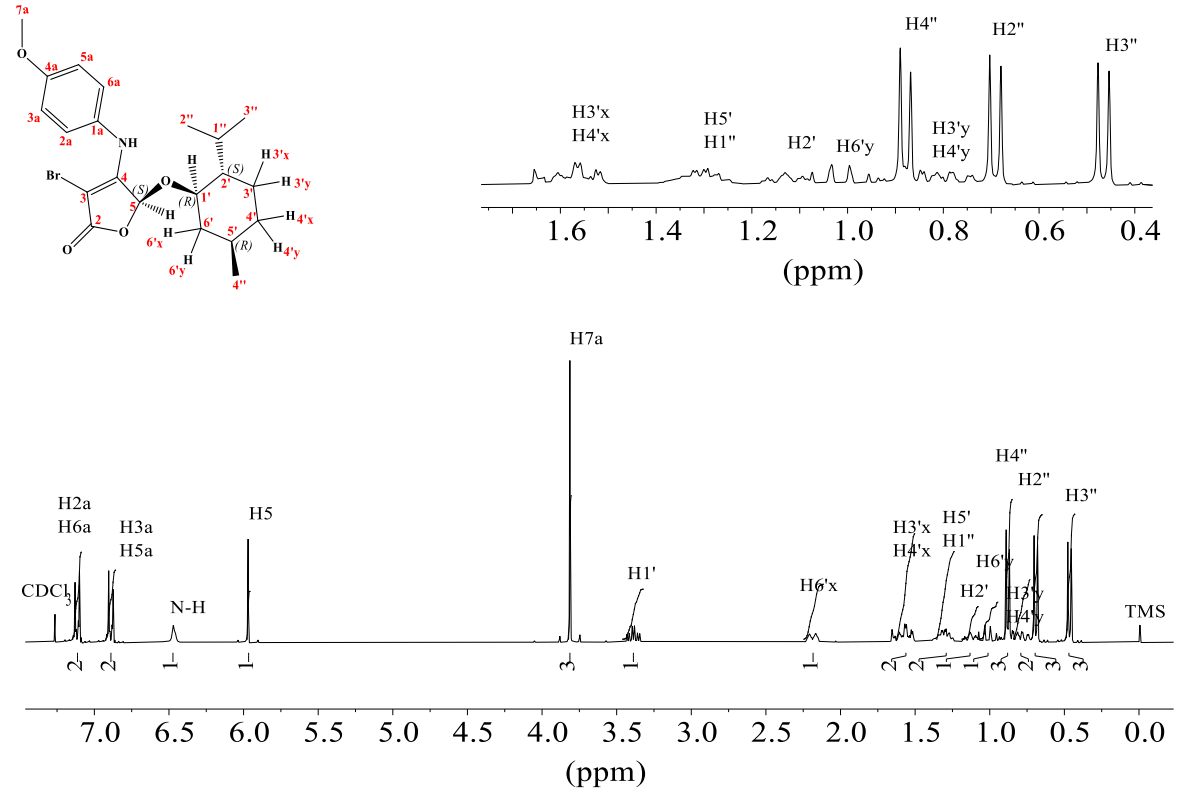


Figura A145. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ= 7,27 ppm) do composto **16**.

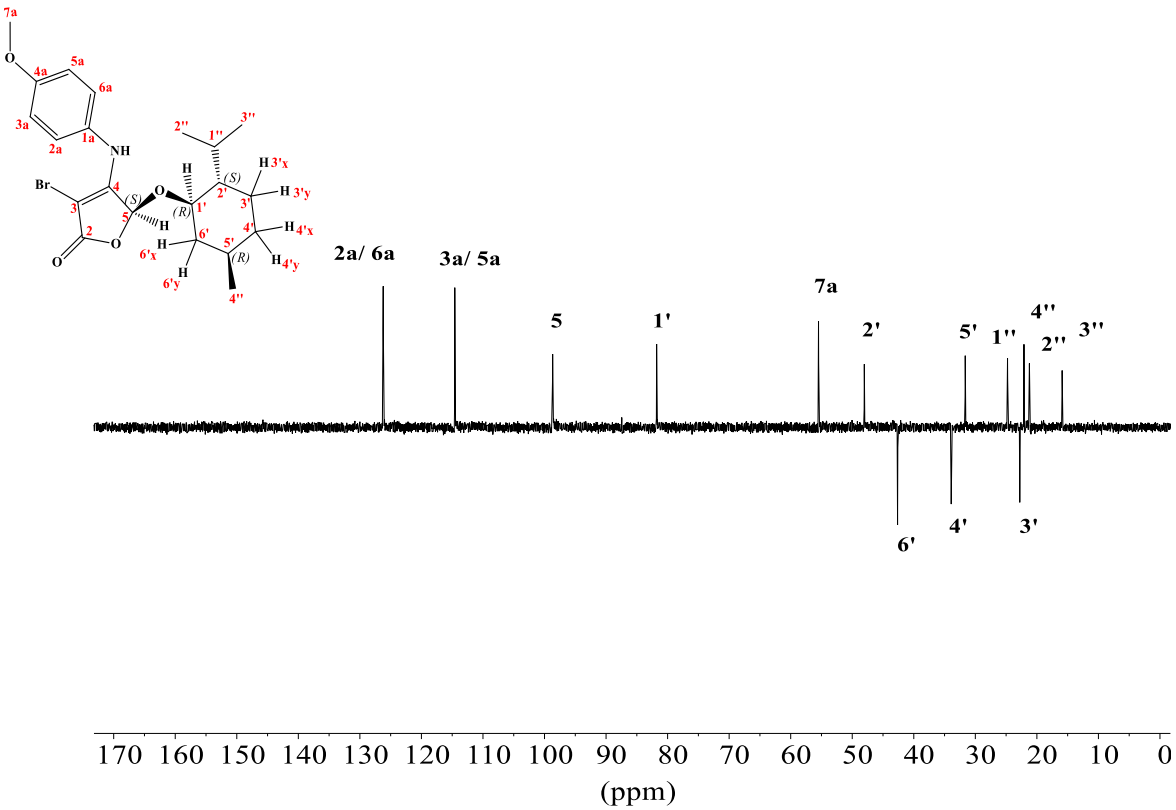


Figura A146. Espectro DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$ δ= 77,0 ppm) do composto **16**.

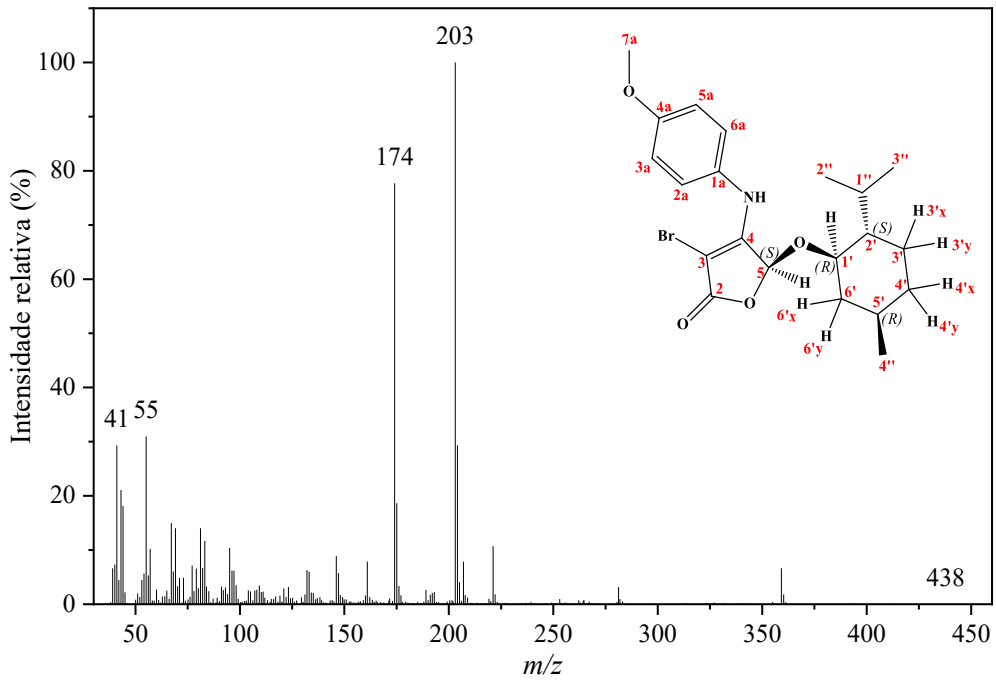


Figura A147. Espectro de massas do composto **16**.

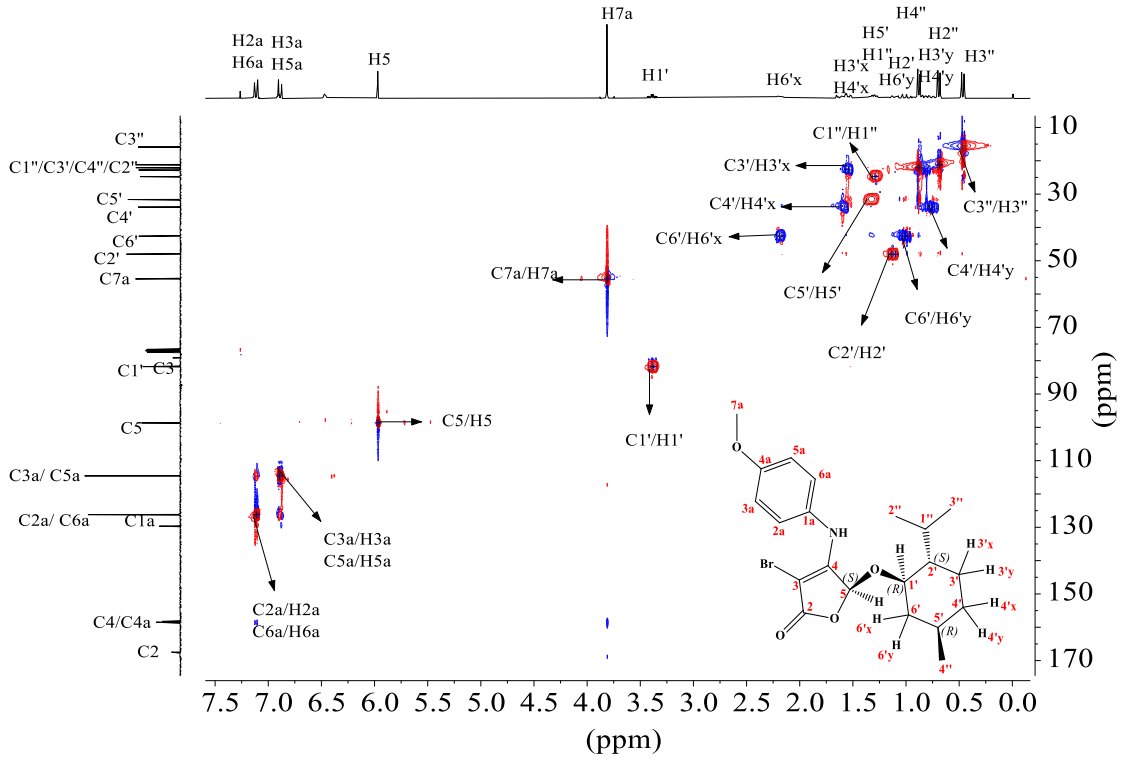


Figura A148. Mapa de contorno HSQC do composto **16**.

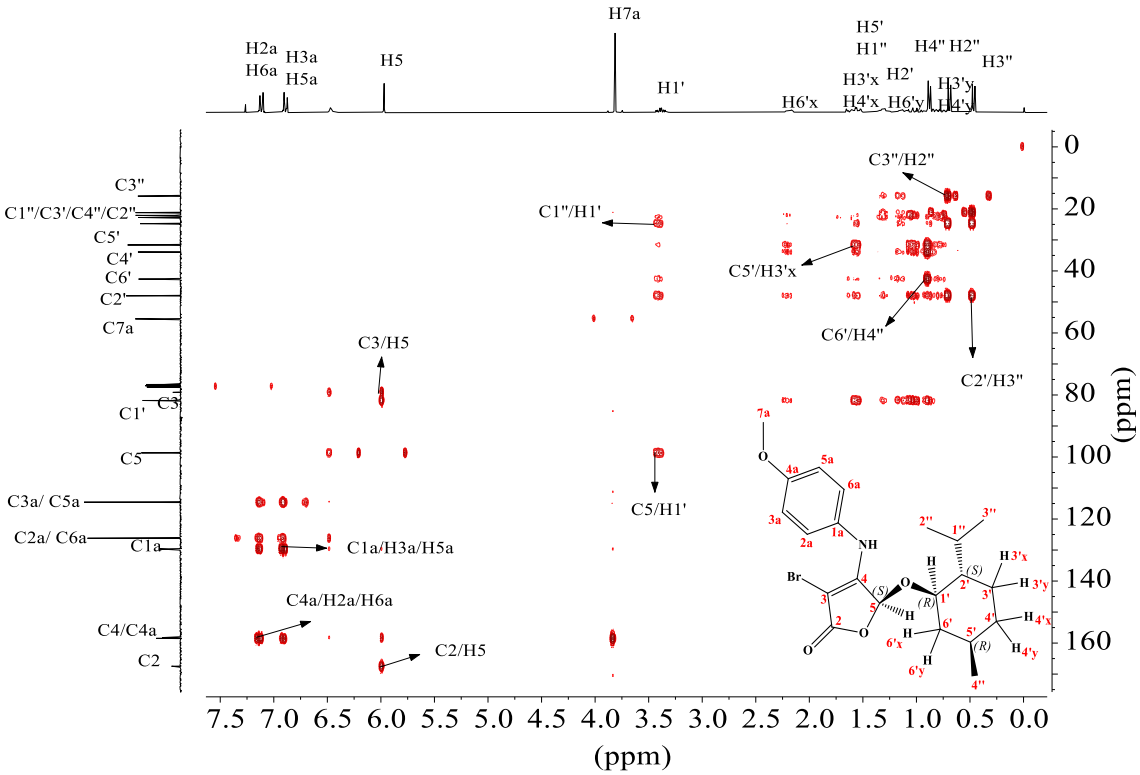


Figura A149. Mapa de contorno HMBC do composto **16**.

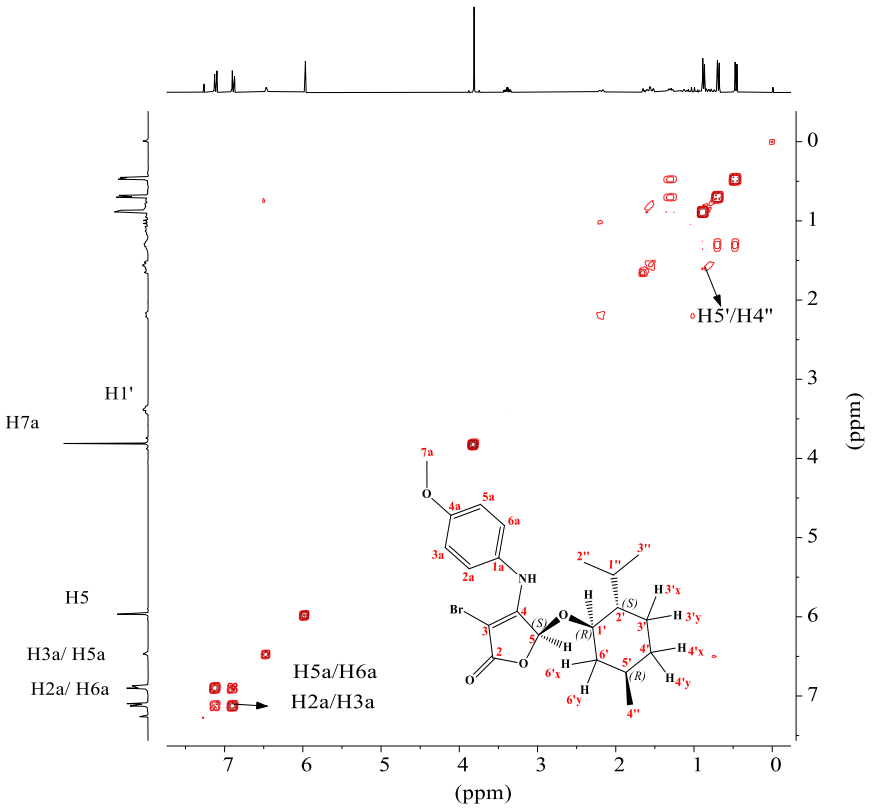


Figura A150. Mapa de contorno COSY do composto **16**.

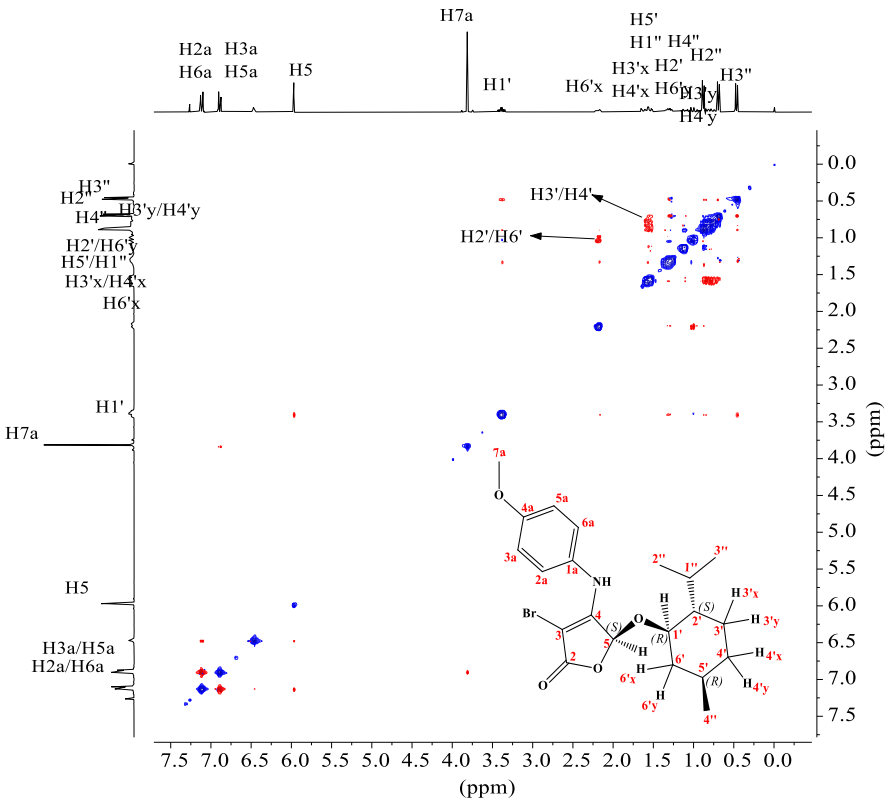


Figura A151. Mapa de contorno NOESY do composto **16**.

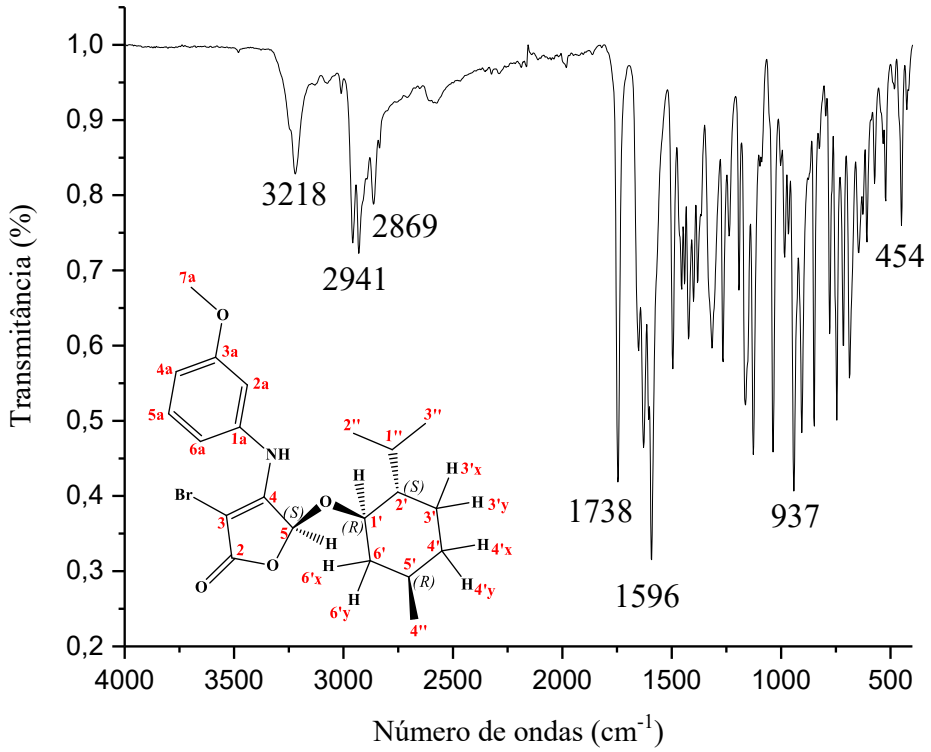


Figura A152. Espectro no IV do composto **17** por espectrofotômetro *Agilent Cary 600-ATR FT-IR*.

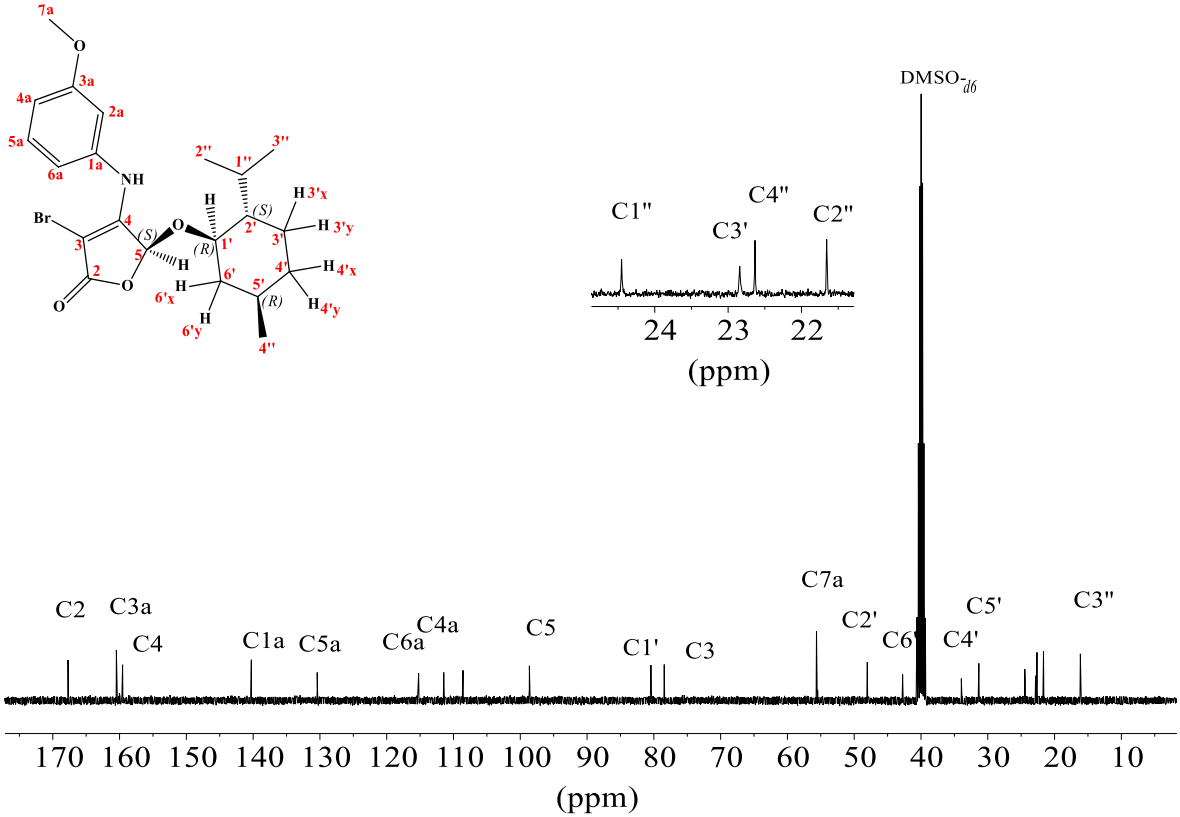


Figura A153. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; DMSO-d_6; δ= 40,0 ppm) do composto **17**.

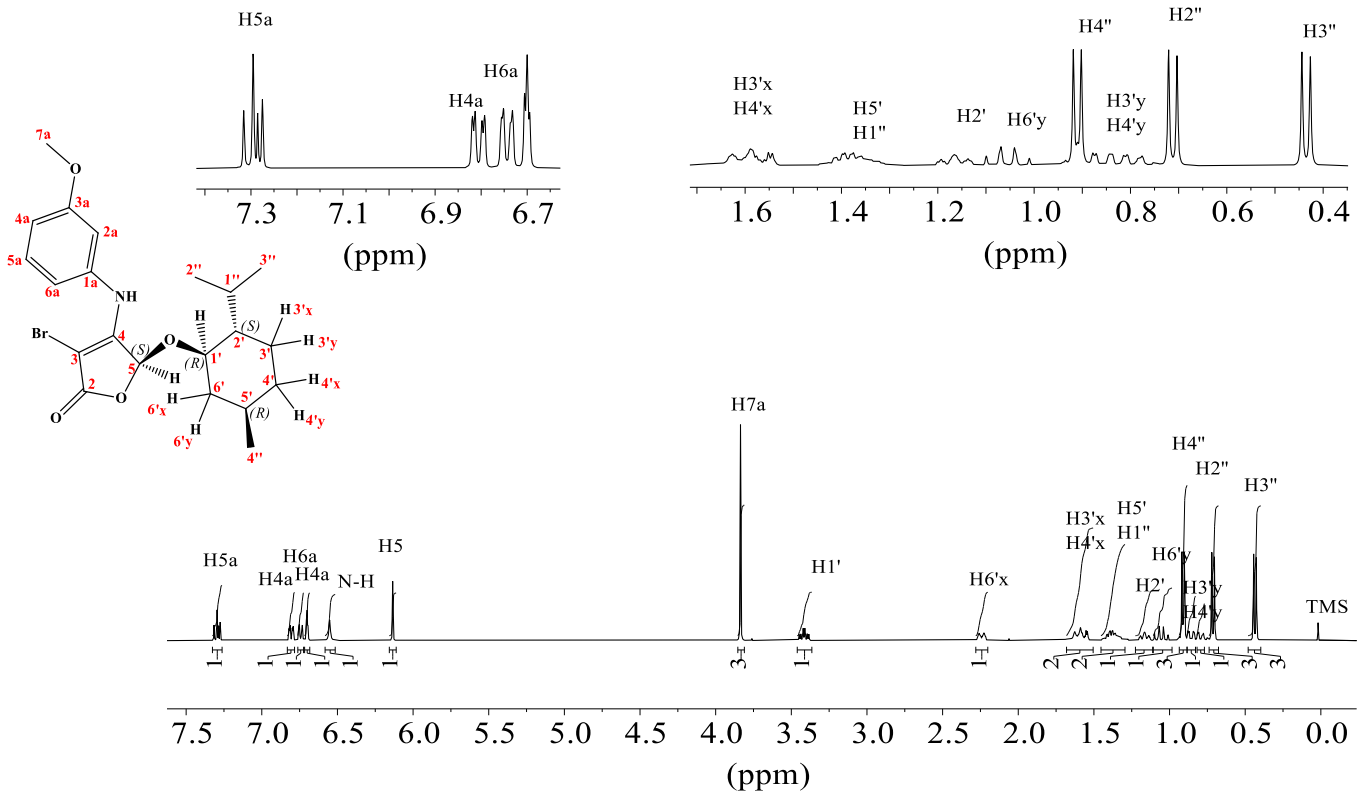


Figura A154. Espectro de RMN de ^{1}H (300 MHz; DMSO-d_6; δ= 3,3 ppm) do composto **17**.

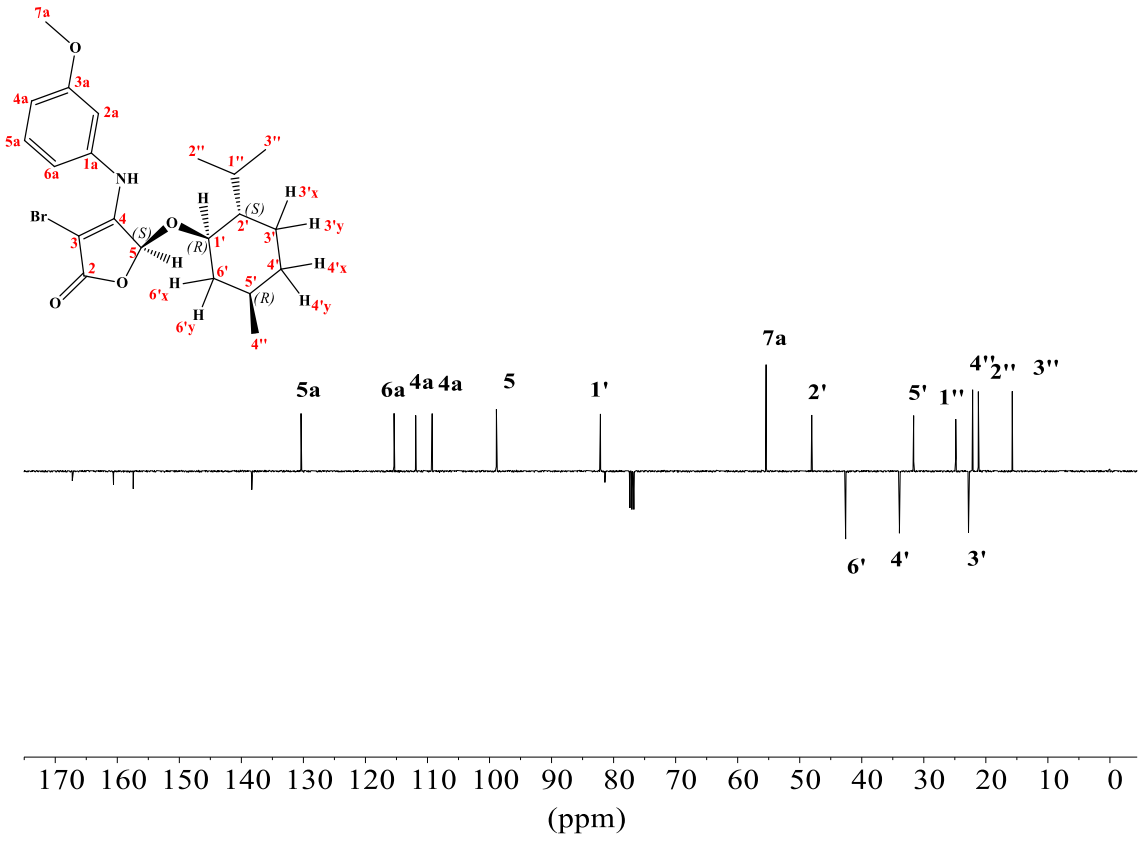


Figura A155. Espectro DEPT-135 (100 MHz, $CDCl_3$ δ= 40,0 ppm) do composto **17**.

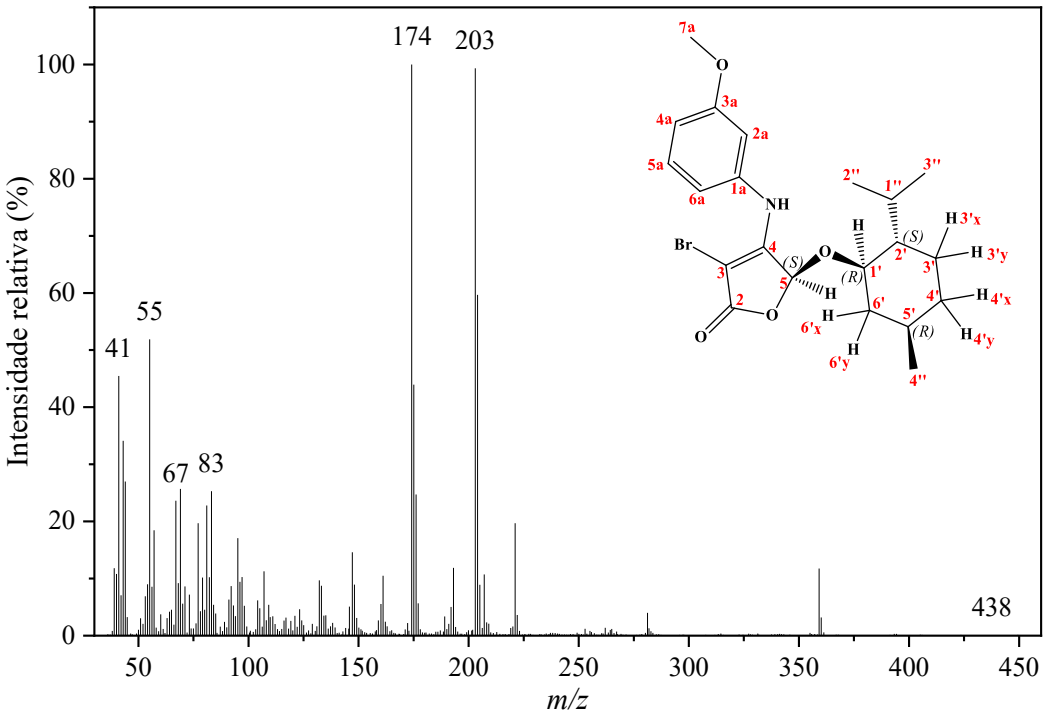


Figura A156. Espectro de massas do composto **17**.

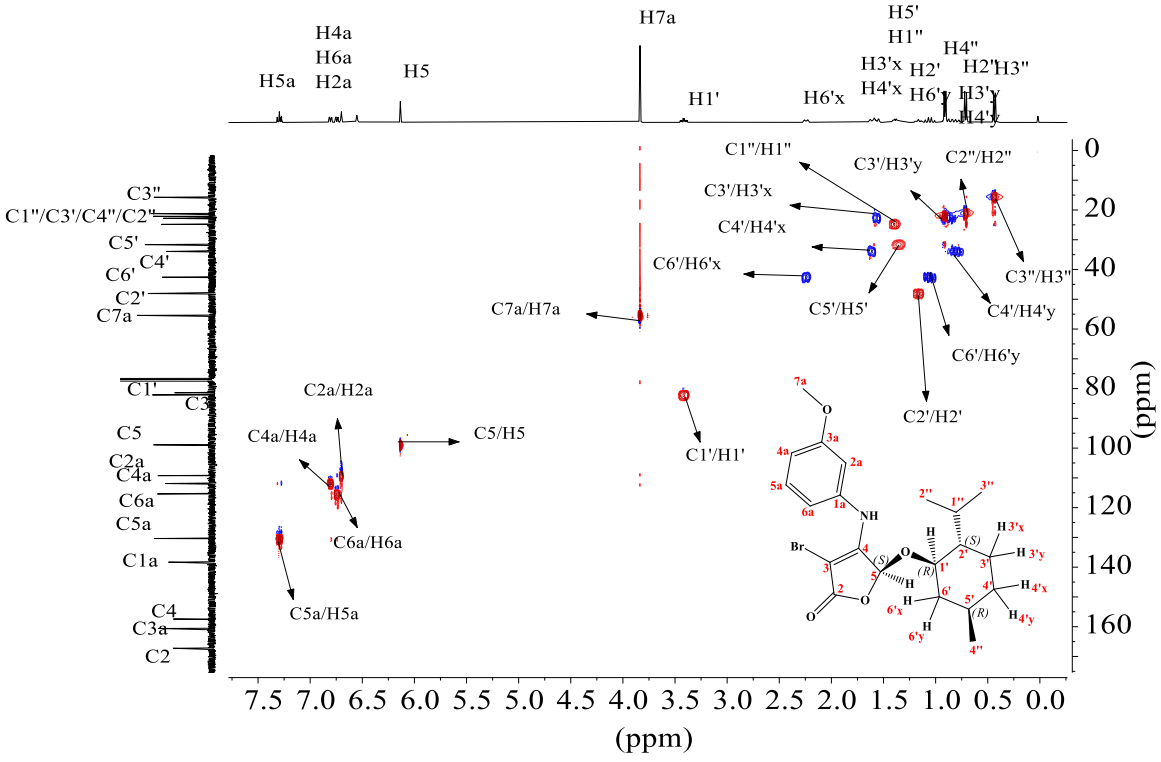


Figura A157. Mapa de contorno HSQC do composto **17**.

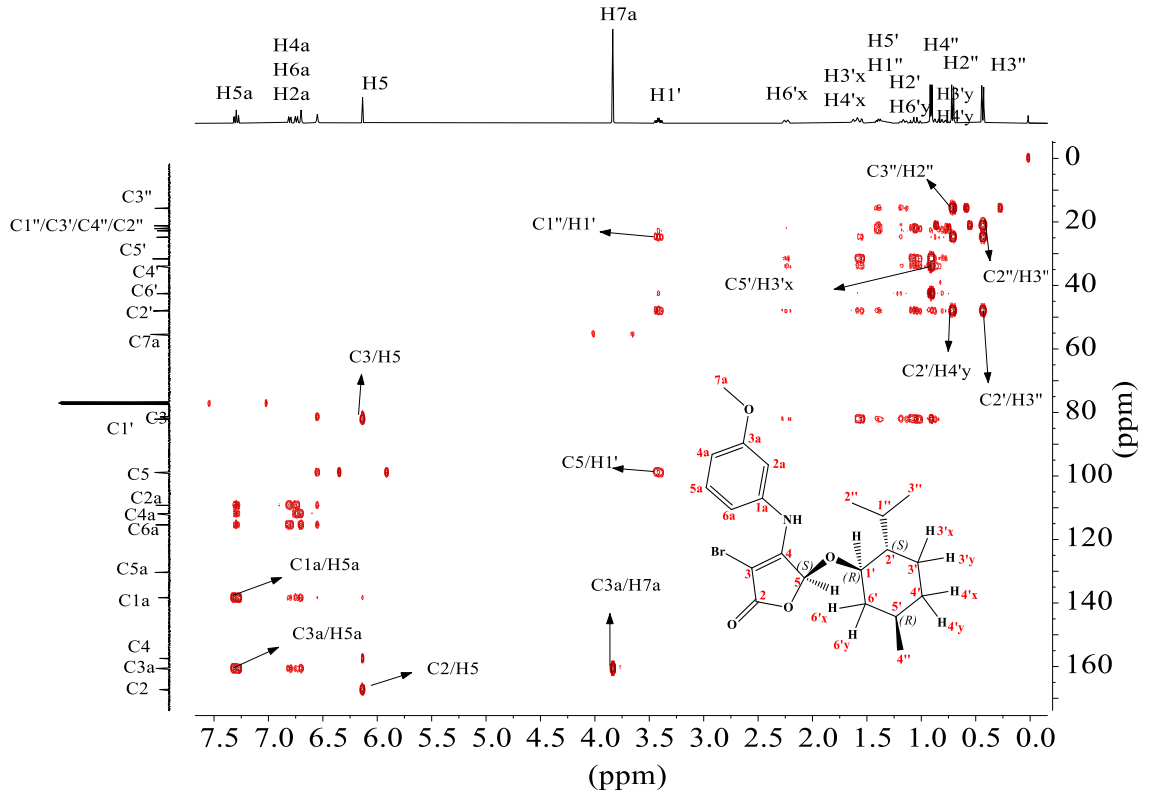


Figura A158. Mapa de contorno HMBC do composto **17**.

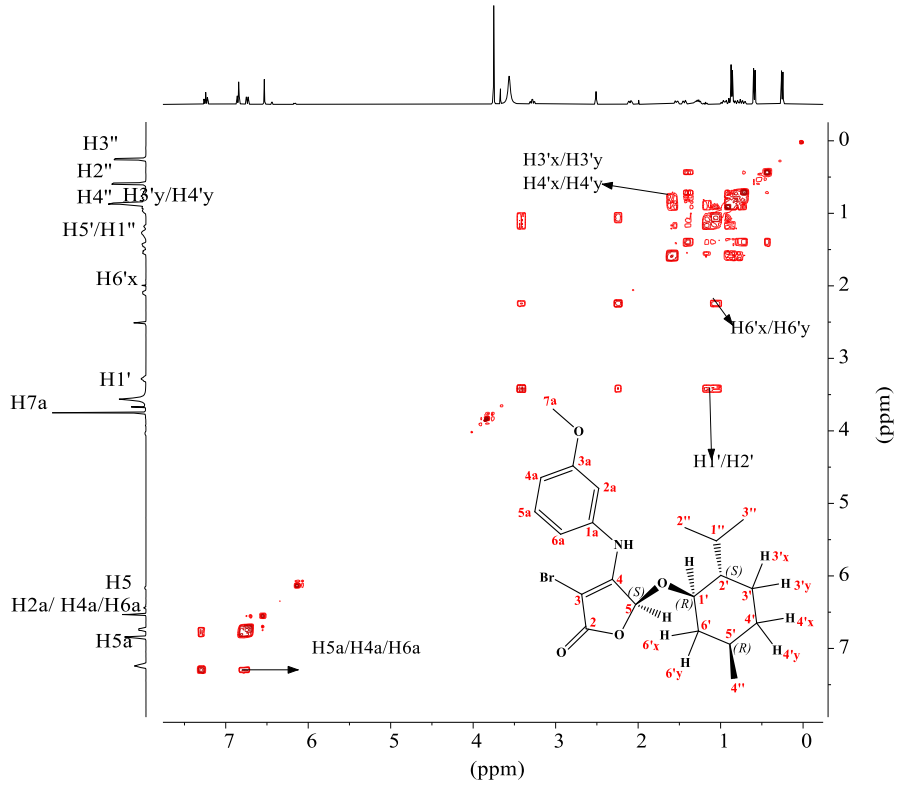


Figura A159. Mapa de contorno COSY do composto **17**.

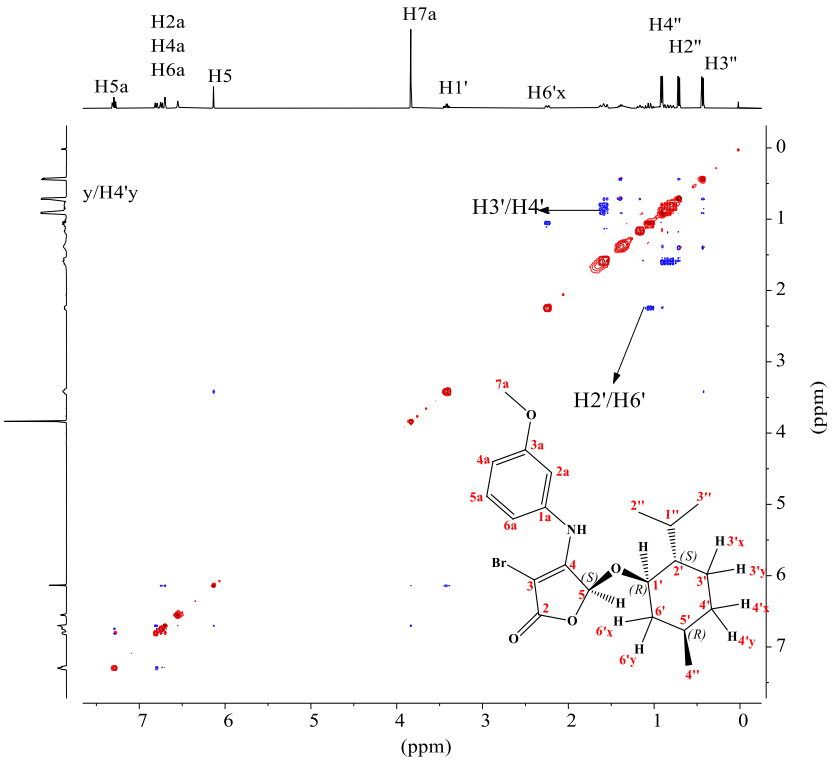


Figura A160. Mapa de contorno NOESY do composto **17**.

ANEXO C – PATENTE 1

Título: Compostos derivados de ácidos mucohálicos, composições agrícolas e usos

Número de depósito: BR 10 2024 021397 1

Data de depósito: 15/10/2024

Inventores: Kamylla C Ferreira; Elson S Alvarenga

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

870240088250
15/10/2024 11:53
29409162322259485

Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2024 021397 1

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica
CPF/CNPJ: 25944455000196
Nacionalidade: Brasileira
Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa
Endereço: Campus UFV, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação, sala 104.
Cidade: Vicosa
Estado: MG
CEP: 36570-900
País: Brasil
Telefone: (31) 3612 2334
Fax:
Email: nit.coordena@ufv.br

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): COMPOSTOS DERIVADOS DE ÁCIDOS MUCOHÁLICOS, COMPOSIÇÕES AGRÍCOLAS E USOS

Resumo: A presente invenção refere-se a compostos derivados de ácidos mucohálicos, mais especificamente o ácido mucobrômico e ácido mucoclórico. A invenção refere-se também às composições agrícolas que compreendam pelo menos uma das moléculas sintetizadas, bem como uso das mesmas para a produção de agentes herbicidas para controle de ervas daninhas. A avaliação da atividade herbicida dos compostos sintetizados (1-10) foi realizada por meio de testes de germinação com sementes de pepino (Cucumis sativus), alface (Lactuca sativa), trigo (Triticum), azevém (Lolium multiflorum) e picão-preto (Bidens pilosa). Todos os compostos testados (1-10) interferiram no desenvolvimento das plântulas. Assim, a presente invenção apresenta composições agrícolas herbicidas que compreendem pelo menos um dos compostos sintetizados, bem como o uso dos compostos e composições para produção de agentes herbicidas para o controle de plantas daninhas. O setor técnico de aplicação está focado na área de defensivos agrícolas, especialmente herbicidas.

Figura a publicar: 1

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 2

Nome: ELSON SANTIAGO DE ALVARENGA

CPF: 57544123634

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: Av Peter Henry Rolfs, 265

Cidade: Viçosa

Estado: MG

CEP: 36570-087

País: BRASIL

Telefone: (31) 996 734967

Fax:

Email: elson@ufv.br

Inventor 2 de 2

Nome: KAMYLLA CALZOLARI FERREIRA

CPF: 11287475701

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Estudante de Pós Graduação

Endereço: Avenida Santa Rita, 132

Cidade: Viçosa

Estado: MG

CEP: 36570-099

País: BRASIL

Telefone: (31) 993 906654

Fax:

Email: kamyllacalzolariferreira@gmail.com

ANEXO C – PATENTE 2

Título: Compostos derivados do (*R*)-3,4-dibromo-5-(((*1R,2S,5R*)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(*5H*)-ona, processo de obtenção, composições e usos
Número de depósito: BR 10 2025 009961 6
Data de depósito: 19/05/2025
Inventores: Kamylla C Ferreira; Elson S Alvarenga

INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

870250040547
19/05/2025 08:32
29409162336247476

Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 10 2025 009961 6

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 1

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica
CPF/CNPJ: 25944455000196
Nacionalidade: Brasileira
Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa
Endereço: Campus UFV, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós Graduação, sala 104.
Cidade: Vicosa
Estado: MG
CEP: 36570-900
País: Brasil
Telefone: (31) 3612 2334
Fax:
Email: nit.coordena@ufv.br

Dados do Pedido

Natureza Patente: 10 - Patente de Invenção (PI)

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): Compostos derivados do (R)-3,4-dibromo-5-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(5H)-ona, processo de obtenção, composições e usos

Resumo: A presente invenção refere-se à síntese de seis compostos inéditos, enantiomericamente puros, derivados do (R)-3,4-dibromo-5-(((1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metilcicloexil)oxi)furan-2(5H)-ona, além de composições agrícolas que compreendem tais compostos e seu uso como agentes herbicidas. A invenção apresenta uma rota sintética inovadora, baseada na utilização do álcool quiral L-mentol, que atua como auxiliar quiral na indução de seletividade enantiomérica, promovendo a obtenção de produtos com elevada pureza. Os compostos sintetizados foram avaliados quanto à sua atividade herbicida por meio de bioensaios, demonstrando eficiência na inibição do crescimento de plântulas de diversas espécies vegetais, incluindo plantas daninhas de interesse agrícola como Bidens pilosa. Dessa forma, a presente invenção contribui para o desenvolvimento de novas estratégias de manejo de plantas daninhas, atendendo às demandas da agricultura moderna por alternativas químicas mais eficazes e ambientalmente responsáveis.

Figura a publicar: 1

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 2

Nome: ELSON SANTIAGO DE ALVARENGA
CPF: 57544123634
Nacionalidade: Brasileira
Qualificação Física: Professor do ensino superior
Endereço: Avenida Peter Henry Rolfs, 265, apto 201
Cidade: Viçosa
Estado: MG
CEP: 36570-087
País: BRASIL
Telefone: (31) 996 734967
Fax:
Email: elson@ufv.br

Inventor 2 de 2

Nome: KAMYLLA CALZOLARI FERREIRA
CPF: 11287475701
Nacionalidade: Brasileira
Qualificação Física: Estudante de Pós Graduação
Endereço: Avenida Santa Rita Centro, 132, ap 811
Cidade: Viçosa
Estado: MG
CEP: 36570-099
País: BRASIL
Telefone: (31) 993 906654
Fax:
Email: kamyllacalzolariferreira@gmail.com

ANEXO D – Artigo submetido

Título: Novel Tetronamides Derived from Mucobromic Acid: Synthesis, Structural Elucidation, DFT calculations and Phytotoxic Activity.

Revista: PMS
Autores: Kamylla C. F. Faria, Vitor C. Baia, Elson S. Alvarenga

Novel Tetronamides Derived from Mucobromic Acid: Synthesis, Structural Elucidation, DFT calculations and Phytotoxic Activity

Kamylla C. F. Faria, Vitor C. Baia, Elson S. Alvarenga*

Department of Chemistry, Universidade Federal de Viçosa, 36570-900, Viçosa, MG, Brazil

*Corresponding author: elson@ufv.br

ABSTRACT

BACKGROUND:

Motivated by the growing demand for increased food production and the need to identify new, more selective and effective herbicides in view of the resistance developed by plants to traditional herbicides, we synthesized six novel tetronamides derived from mucobromic acid and menthol. The structures of these compounds were characterized by spectroscopic techniques, complemented by theoretical calculations based on Density Functional Theory (DFT). In addition, we evaluated the phytotoxic activity of these substances in species such as *Cucumis sativus*, *Solanum lycopersicum*, *Sorghum bicolor* L. Moench, *Urochloa brizantha* and *Bidens pilosa*.

RESULTS:

The acyclic form of mucobromic acid was activated by (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (CSA) for the enantioselective synthesis of compound **1b**, which served as a starting point for the aza-Michael addition/elimination reaction on the butenolide ring. In this reaction, the carbon at the C4 position was activated, allowing the nucleophilic attack by different substituted anilines, giving rise to the new tetronamides **2b-7b**. The relative configuration of the chiral centers of these substances was defined as *SRSR* based on spectroscopic analysis, theoretical calculations and the probabilistic methods DP4, DP4+, Linear Regression (R^2), and Corrected Mean Absolute Error (CMAE). The bioassays performed indicated significant inhibition of the growth of roots and shoots of *U. brizantha*.

CONCLUSION:

These results confirm the potential of these tetronamides as selective phytotoxic agents and pave the way for the future development of more effective and sustainable herbicides, contributing to intelligent weed management and increased agricultural productivity.

Keywords: Tetronamides; mucobromic acid; menthol; herbicide; theoretical calculations.