

JULIANA DE OLIVEIRA SANTOS

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE
LACTONAS SESQUITERPÊNICAS**

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

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2009**

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

T

S237s
2009

Santos, Juliana de Oliveira, 1984-
Síntese e avaliação da atividade herbicida de lactonas
sesquiterpênicas / Juliana de Oliveira Santos. – Viçosa, MG,
2009.
ix, 127f. : il. (algumas col.) ; 29cm.

Orientador: Élon Santiago de Alvarenga.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.
Referência bibliográficas: f. 121-127.

1. Síntese orgânica. 2. Compostos orgânicos.
3. Herbicidas. 4. Lactonas - Síntese. 5. Fotoquímica.
I. Universidade Federal de Viçosa. II. Título.

CDD 22. ed. 547.5

JULIANA DE OLIVEIRA SANTOS

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE
LACTONAS SESQUITERPÊNICAS**

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

APROVADA: 08 de maio de 2009.

Prof. Antônio Alberto da Silva
(Coorientador)

Prof^a. Célia Regina Álvares Maltha

Prof. Sergio Antonio Fernandes

Prof^a. Rossimiriam Pereira de Freitas

Prof. Elson Santiago de Alvarenga
(Orientador)

***Dedico este trabalho à minha
querida mãe, meu exemplo de vida, pelo
incentivo e apoio incondicional***

"A civilização tem isto de terrível: o poder indiscriminado do homem abafando os valores da Natureza. Se antes recorriamos a esta para dar uma base estável ao Direito (e, no fundo, essa é a razão do Direito Natural), assistimos, hoje, a uma trágica inversão, sendo o homem obrigado a recorrer ao Direito para salvar a natureza que morre".

Miguel Reale

AGRADECIMENTOS

À Deus em primeiro lugar, por ter sempre me iluminado, me guiado e principalmente por ter me dado tanta força e determinação.

À minha querida mãe, pelo apoio incondicional, sem ela eu não estaria realizando mais essa conquista.

À minha família por estar sempre torcendo por mim, principalmente meu irmão Rodrigo e o grande amigo Adelandes.

Ao meu namorado Thiago, pela paciência, compreensão, amor e carinho.

Ao meu orientador Elson pelo incentivo e pelos ensinamentos durante todo o mestrado.

Aos Professores Antônio Alberto, Célia, Rossimiriam e Sergio pela participação da banca examinadora.

Ao meu grande amigo Eder, pela ajuda incondicional, parceria, disposição em sempre me ajudar, sem ele essa dissertação não sairia.

Ao meu outro grande amigo Marcelo Montanha que me acompanhou, me ajudou em tudo que precisava do início ao fim.

Aos meus eternos amigos de laboratório, Simone, Junior, Tiago Paschoal, Thayane, Nath, Formigão, Gabi, Elba pela ótima convivência, tornando o nosso ambiente de trabalho muito agradável.

À minha amiga, irmã, minha mãe de Viçosa, Katalin, obrigada minha querida pela sua parceria e cumplicidade.

Aos meus amigos de grande convivência, que acabaram se tornando uma segunda família, Flaviane, Vânia, Cassiano, Roberta, Elisângela, Tiago Lage, Anna Isabel, Emanuel e Elenice. Obrigada por tudo, adoro vocês!

Ao Zé Luis, grande Zé, obrigada pelas caronas e principalmente pelas longas conversas. Ao Montanari, pela grande receptividade e amizade. Ao Flaviano pela enorme amizade. À Dona Onezina pela enorme boa vontade e por estar sempre com aquele sorriso ao me receber. E ao Raphael pelo apoio.

Enfim, obrigada a todos que direta ou indiretamente contribuíram para realização desse trabalho, obrigada mesmo!

BIOGRAFIA

Juliana de Oliveira Santos, filha de Geraldo Luiz dos Santos e Sônia de Oliveira, nasceu na cidade de Caratinga, Minas Gerais, em 18 de fevereiro de 1984.

Em 2002, ingressou no curso de Licenciatura Plena em Química no Centro Universitário de Caratinga – UNEC, concluindo em 2005.

Em agosto de 2005, iniciou especialização em Ensino de Química. E em 2006 concluiu o curso de Bacharelado em Química também pelo Centro Universitário de Caratinga – UNEC.

Em março de 2007, iniciou o curso no Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, em nível de Mestrado, na Universidade Federal de Viçosa, submetendo-se à defesa de dissertação em maio de 2009.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	vii
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
1. Introdução	1
1.1. Herbicidas – Generalidades	1
1.2. Lactonas sesquiterpênicas	3
1.3. Objetivos	9
2. Material e métodos	10
2.1. Técnicas experimentais	10
2.2. Técnicas espectroscópicas e espectrométricas	11
2.3. Tratamento e preparo de reagentes e solventes	11
2.3.1. Secagem da acetonitrila	11
2.3.2. Secagem do metanol	12
2.3.3. Secagem do éter dietílico	12
2.3.5. Secagem do acetato de etila	12
2.3.6. Obtenção do ácido <i>p</i> -sulfônico calix[6]areno e β -ciclodextrina	12
2.4. Procedimentos sintéticos	13
2.5. Ensaio biológico	28
3. Resultados e discussão	32
3.1. Síntese fotoquímica de derivados da α -santonina	32
3.2. Síntese de derivados da lumissantonina	56
3.3. Síntese de derivados da mazdassantonina	73
3.6. Ensaio biológico	107
4. Conclusões	120
5. Referências bibliográficas	121

LISTA DE ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/EM	Cromatografia gasosa/Espectrometria de massas
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dupleto
HETCOR	Heteronuclear Correlation
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento escalar
M	Multipeto
m/z	Relação massa/carga dos fragmentos do EM
Q	Quarteto
Qd	Quarteto duplo
Quint	Quinteto
R_f	Fator de retenção
RMN de ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13
RMN de ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Tripleto
T_f	Temperatura de fusão
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento químico

RESUMO

SANTOS, Juliana de Oliveira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, maio de 2009. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de lactonas sesquiterpênicas**. Orientador: Elson Santiago de Alvarenga. Coorientadores: Antônio Alberto da Silva e Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.

As lactonas sesquiterpênicas pertencem a um grande grupo de produtos naturais principalmente encontradas em plantas de vários gêneros da família Asteraceae. Essas substâncias têm recebido atenção considerável devido suas atividades biológicas apresentadas, destacando-se a atividade herbicida. Portanto, a síntese, em laboratório, de derivados das lactonas sesquiterpênicas, tais como lumissantonina e mazdassantonina, tem como objetivo a descoberta de novos compostos com potencial atividade herbicida. Foram obtidos onze compostos **[22-32]**, dentre os quais seis são inéditos. Esses compostos foram preparados através de reação fotoquímica, halogenação, e redução. Os compostos **[22]** e **[25-32]** foram submetidos a ensaios biológicos para avaliar suas atividades sobre a germinação e o crescimento radicular de pepino (*Cucumis sativus*) e sorgo (*Sorghum bicolor*) na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. Entre os compostos avaliados o que apresentou maior fitotoxicidade sobre plântulas de sorgo foi o composto **[28]**, inibindo o crescimento radicular em 57%. Em plântulas de pepino o composto **[32]** apresentou maior fitotoxicidade com 58% de inibição sobre o crescimento radicular. O composto **[28]** quando encapsulado com o ácido *p*-sulfônico calix[6]areno apresentou inibição de 81% sobre o crescimento radicular de pepino e 62% de inibição sobre o crescimento radicular de sorgo.

ABSTRACT

SANTOS, Juliana de Oliveira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, may 2009.
Synthesis and evaluation of herbicide activity of sesquiterpenics lactones.
Adviser: Elson Santiago de Alvarenga. Co-Advisers: Antônio Alberto da Silva and Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.

The sesquiterpenes lactones belongs to a large group of natural products mainly founded in plants of several species of *Asteraceae*. That substances have been receiving considerable attention due to their biological activities presented, emphasizing the herbicide activity. Thus, the synthesis, in laboratory, of sesquiterpenes derivatives, such as lumissantonine and mazdassantonine, has the objective of a discovery of new compounds with potential herbicide activity. Was obtained eleven compounds [22-32], among with six are unpublished. This compounds was prepared through the photochemistry reaction, halogenation and reduction. The compounds [22] e [25-32] they were submitted to biological assay to evaluate their activities on the germination and the root growth of cucumber (*Cucumis sativus*) and sorghum (*Sorghum bicolor*) in the concentration of $5,0 \times 10^{-4}$ mol.L⁻¹. Among the evaluated compounds the compound [28] was presented larger phytotoxic on sorghum plantules, inhibiting the root growth in 58%. In cucumber plantules the compound [32] presented larger phytotoxic activity with 58% of inhibition on the root growth. The compound [28] when encapsulated with acid sulphonic calix[6]arene presents a inhibition of 81% on the growth cucumber root and 62% of inhibition on the growth sorghum root.

1. Introdução

1.1. Herbicidas - Generalidades

A demanda por alimentos, resultante do crescente aumento da população mundial, requer uma agricultura que produza grande quantidade por área cultivada. Com isso é necessário o uso de boas práticas agrícolas para combater as perdas causadas nas colheitas. O problema é conseguir fazer isto sem afetar o meio ambiente e os recursos naturais para as gerações futuras de agricultores e de consumidores. Sendo assim é de suma importância o desenvolvimento de técnicas que possibilitem melhor produtividade por área plantada.

A perda da produtividade no setor agrícola está relacionada com a existência de agentes patogênicos às plantas, tais como insetos, bactérias, fungos e pela interferência das plantas daninhas, que estão entre os principais fatores responsáveis por essa perda. As plantas daninhas competem com plantas cultivadas por fatores imprescindíveis à expressão de seu potencial produtivo, como água, luz e nutrientes. Além disso, dificultam e inviabilizam a colheita, causando enormes prejuízos (FERRI & VIDAL, 2003). De modo geral, cerca de 20 a 30% do custo da produção de uma lavoura se deve aos gastos no controle de plantas daninhas (SILVA & SILVA, 2007).

Na produção agrícola, o método químico de controle de plantas daninhas, pelo emprego de herbicidas, é o mais utilizado, pois na maioria das vezes é o mais eficaz e de menor custo. Por esse motivo, a demanda por herbicidas eficientes e de baixo impacto ambiental é muito grande; sendo esta a razão das indústrias agroquímicas desenvolverem, nos últimos 50 anos, uma grande variedade de herbicidas seletivos (FEEMARK & BOUTIN, 1995; HEAP, 1997).

Como exemplo de herbicidas, comumente comercializados, pode-se citar o diclofop e o sethoxydim (Figura 1), que por serem tão eficientes, foram aplicados nas mesmas áreas, ano após ano. Com o decorrer do tempo, outros

produtos foram lançados no mercado. Por exemplo, os graminicidas, utilizados em soja, que pertencem basicamente a dois grupos químicos: ciclohexanodionas (CHD ou DIMS) e ariloxifenoxipropionatos (AFP ou FOP). Esses compostos atuam na síntese de lipídios, sendo o mecanismo de ação definido como inibidores da acetil coenzima A carboxilase (AVILA *et al.*, 2007; SBCPD, 2000).

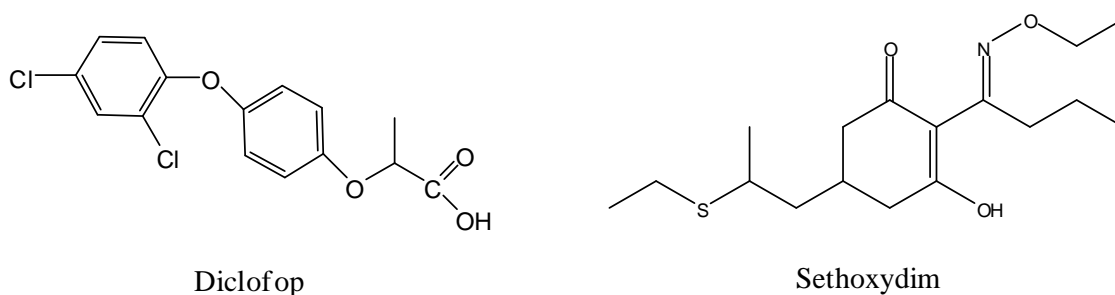


Figura 1: Exemplos de substâncias utilizadas como herbicidas.

No Brasil, segundo dados da Associação Nacional da Defesa Vegetal os valores das vendas de agrotóxicos encontram-se, anualmente, na ordem de 7 bilhões de dólares (ANDEF, 2009). Dentre os agrotóxicos utilizados no Brasil, os herbicidas são os mais consumidos, representando mais de 50% desse total. O elevado consumo de herbicidas tem sido associado ao modelo de *plantio direto* (sem revolver a terra), que favorece o crescimento de ervas daninhas na área de plantio; como também da ampla diversidade biológica, predominante na maior parte do seu território, que favorece a incidência de pragas e moléstias (MORAGAS & SCHNEIDER, 2003; JARDIM & ANDRADE, 2009).

No entanto, alguns problemas são observados com o uso de herbicidas devido a sua utilização inadequada, podendo causar impactos ao meio ambiente e até mesmo o aparecimento de plantas resistentes. A pressão imposta quanto à seletividade dos herbicidas fez com que as plantas daninhas passassem a ser resistentes aos diversos compostos, anteriormente ativos, dificultando assim o controle das mesmas (BARBOSA *et al.*, 2004). Os herbicidas podem contaminar o solo para novas culturas, além de gerar sérios

problemas de qualidades das águas superficiais e subterrâneas. Ainda podem apresentar toxicidade e serem carcinogênicos (PRIMEL *et al.*, 2005).

1.2. Lactonas Sesquiterpênicas

As lactonas sesquiterpênicas pertencem a um grande grupo de produtos naturais principalmente encontradas em plantas de vários gêneros da família Asteraceae. Essas substâncias são também encontradas em espécies das famílias Umbelliferae, Acanthaceae, Amaranthaceae, Apiaceae e Magnoliaceae (ROBBERS *et al.*, 1996). São formadas pela condensação de três unidades isoprênicas e, subseqüentemente, por ciclizações mediadas por enzimas e transformações oxidativas, produzindo lactonas *cis* ou *trans*. A presença do anel α -metileno- γ -lactona (Figura 2) é geralmente uma característica comum entre as lactonas sesquiterpênicas (DUKE *et al.*, 2000; NEERMAN, 2003).

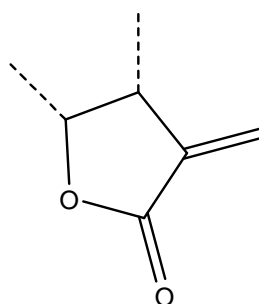


Figura 2: Característica comum entre as lactonas sesquiterpênicas.

As lactonas sesquiterpênicas têm recebido atenção considerável devido as suas funções ecológicas, atividades biológicas e significância taxonômica (STANEVA *et al.*, 2008). Dentre as diferentes e diversas atividades biológicas, destacam-se sua atividade antiinflamatória, antimicrobiana, antitumoral, antimalárica, inseticida, herbicida e citotóxica (TELLEZ *et al.*, 2002). Algumas destas ações são mediadas, quimicamente, por estruturas carbonílicas α,β insaturadas; α -metileno lactona; ciclopentenona ou por um éster conjugado.

Estes grupos funcionais reagem especialmente com grupos sulfídricos cisteínicos por uma adição tipo Michael (MATTOS & MARZORATI, 1999).

As lactonas sesquiterpênicas Cinaropicrina [1], Desidrozaluzanina C [2], (Figura 3) isoladas do extrato clorofórmico de *Moquinia kingi* e de *Munnozia maronii* (Asteraceae), respectivamente, apresentaram atividades contra o *Trypanossoma cruzi* (SCHINOR *et al.*, 2004; FOURNET *et al.*, 1993).

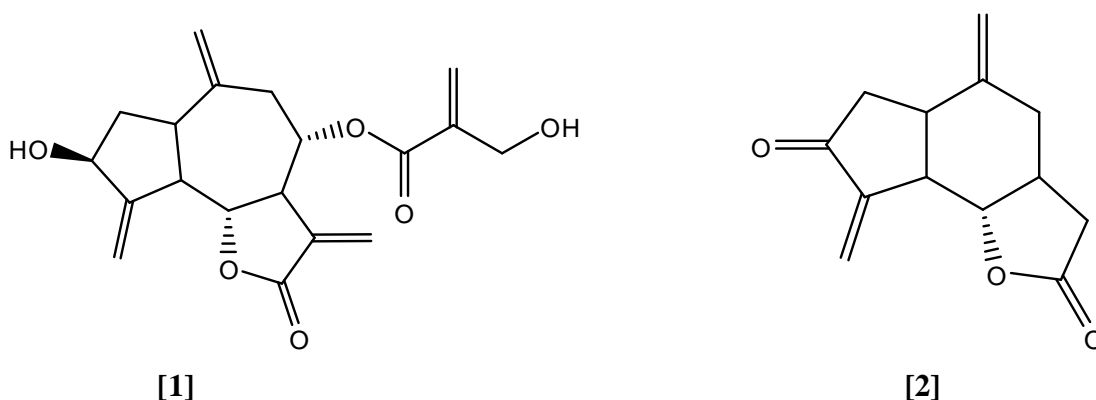


Figura 3: Lactonas sesquiterpênicas com atividade tripanossomicida.

A análise fitoquímica do extrato metanólico das folhas da planta *Vernonia amygdalina* indicou a presença de três lactonas sesquiterpênicas que foram identificadas como Vernodalina [3], Vernodalol [4] e 11,3-diidrovernodalina [5] mostradas na Figura 4. O composto [5] apresentou atividade inibitória/repelente de insetos e, juntamente com [3], *in vitro*, citotoxicidade (GANJIAN *et al.*, 1983).

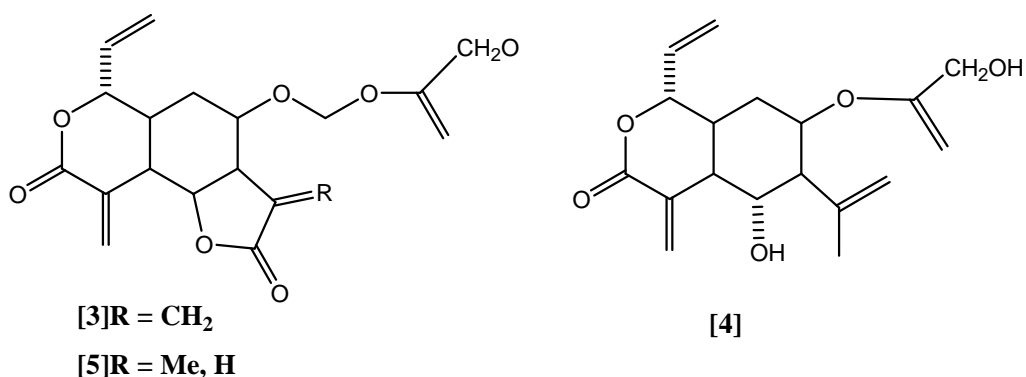


Figura 4: Lactonas sesquiterpênicas com atividade inibitória e citotóxica.

A lactonas sesquiterpênicas são geralmente classificadas baseando-se em seus esqueletos carbônicos. As classes mais encontradas são as de esqueleto germacranolídeo, eudesmanolídeo e guaianolídeo (Figura 5).

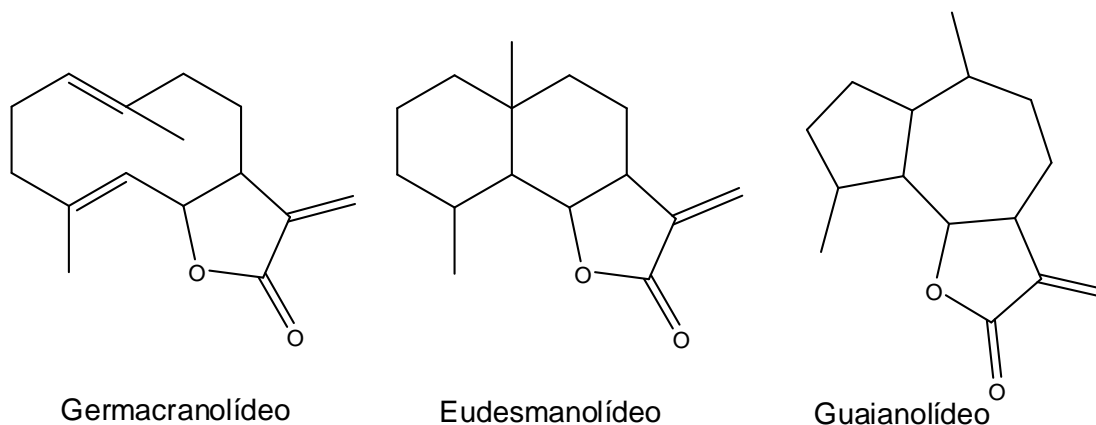


Figura 5: Principais classes de lactonas sesquiterpênicas.

A maioria dos guaianolídeos possuem um anel *trans*- γ butirolactona. Na Figura 6 são mostrados alguns guaianolídeos, tais como o chinesiolideo [6], o cinaropikrin [7] e o estafiatin [8] (ZHANG *et al.*, 2002; SAMEK *et al.*, 1971; SANCHEZ & ROMO, 1963). Esses compostos apresentam atividade esquistossomicida e, ainda, auxiliam no crescimento regular de vegetais (OMURA & SWERN, 1978).

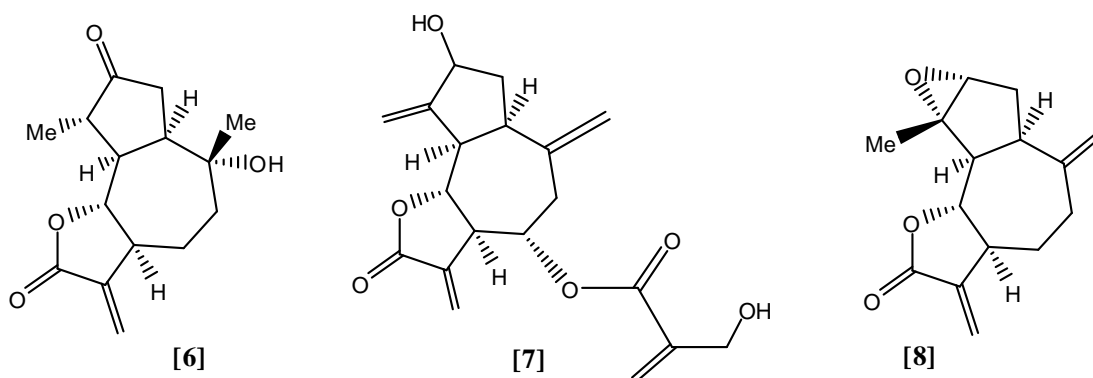


Figura 6: Exemplos de lactonas sesquiterpênicas de esqueleto guaianolídeo.

A lactona sesquiterpênica Cnicin [9] de esqueleto germacranolídeo é um potente e irreversível inibidor da enzima bacteriana MurA (ESCHENBURG, *et al.*, 2005). Outra lactona do tipo germacranolídeo é a (-)-Diversifolin [10], isolada da *Tithonia diversifolia* e *Viguiera dentatai*. Esta substância possui um alto potencial no combate a doenças inflamatórias (Figura 7) (NAKAMURA *et al.*, 2009).

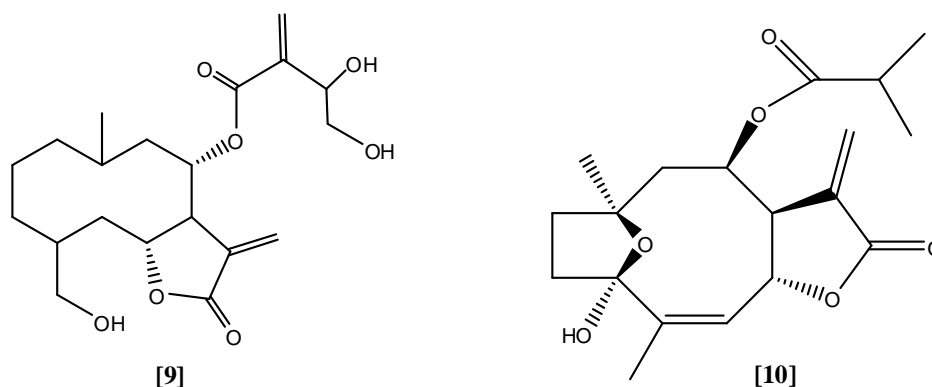


Figura 7: Lactonas sesquiterpênicas do tipo germacranolídeo.

Compostos originados da halogenação de produtos naturais têm atraído a atenção e uma evolução no ramo da química dos produtos naturais. Embora a sua importância na química orgânica sintética seja bem conhecida, a presença de halogênios em produtos naturais não é muito comum. Compostos halogenados são encontrados principalmente em produtos naturais marinhos (MOORE, 1978). Alguns compostos acetilênicos foram isolados de *Laurencia glandulifera* (alga marinha) mostrando estruturas com um ou dois átomos de bromo (KLADI *et al.*, 2008). Sims *et al.* (1976), citados por DEMBITSKY & TOLSTIKOV (2003), identificaram em *Delisea fimbriata* (espécie de alga vermelha da Antártica) uma série de cetonas contendo átomos de bromo, cloro e iodo, cujas estruturas foram confirmadas por estudos espectroscópicos. Por esse motivo, metodologias sintéticas simples e interessantes, como a adição de halocarbenos, têm sido empregadas na obtenção desses compostos (Figura 8) (CORONA *et al.*, 2005).

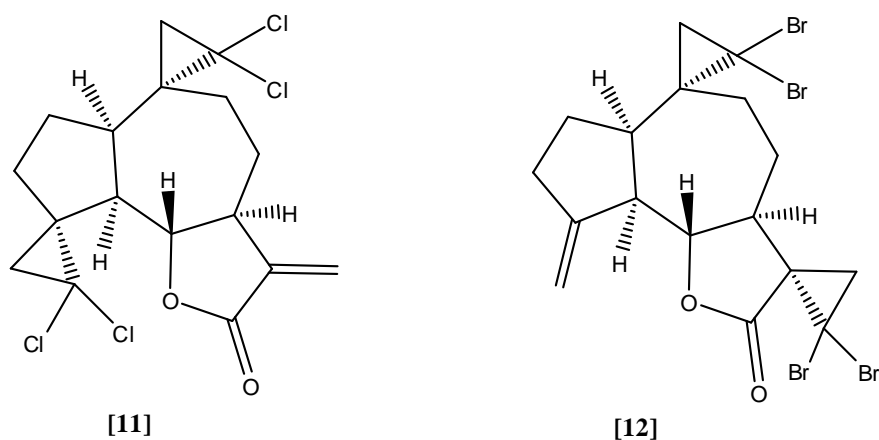


Figura 8: Exemplos de lactonas halogenadas.

A isoalantolactona [13] (Figura 9), isolada das raízes de *Inula racemosa* Hook. f. (Asteraceae), uma erva medicinal chinesa tradicional, mostrou grande efeito fitotóxico sobre a germinação e crescimento das plântulas de trigo dessa espécie vegetal (LIU *et al.*, 2006).

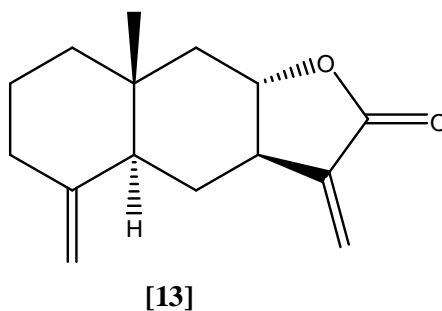


Figura 9: Estrutura da isoalantolactona.

MACIAS *et al.* (2006) relataram o isolamento de seis novas lactonas sesquiterpênicas, denominadas de annulídeo H [14], helivipolídeos F, H-J [15-18] e helieudesmanolídeo A [19], a partir do extrato das folhas de *Helianthus annuus* L. (Asteraceae) das cultivares SH-222 e Stella. Além disso, vários outros compostos conhecidos, como o 15-hidroxi-3-desidrodexoxifruticina [20],

também foram isolados dessa planta (Figura 10). As atividades biológicas de todos os metabólitos isolados foram avaliadas, observou-se que as substâncias helivipolídeo F [15] e 15-hidroxi-3-desidrodexofruticina [20] foram as que apresentaram maior fitotoxicidade. Foi ainda verificado que esses compostos, os quais apresentaram maior efeito fitotóxico, têm como característica comum a presença de um grupo carbonílico conjugado com duas ligações duplas.

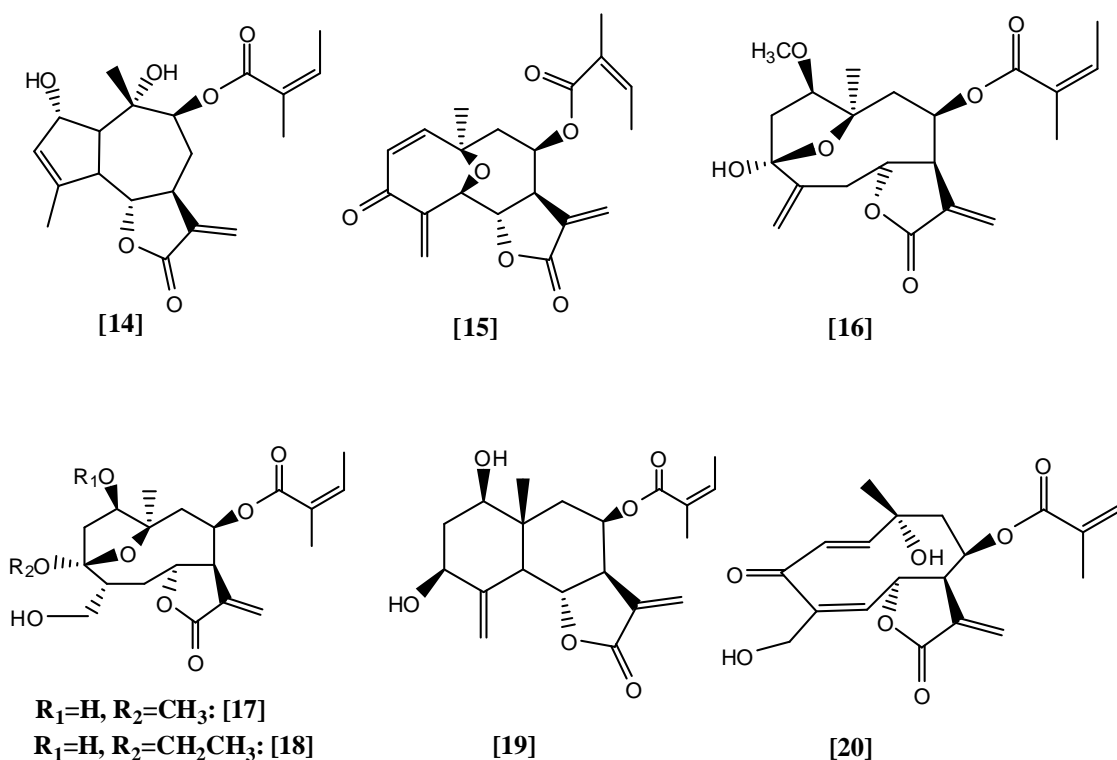
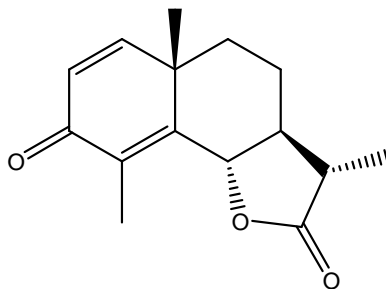


Figura 10: Lactonas sesquiterpênicas isoladas de *Helianthus annuus* L., cultivares SH-222 e Stella.

A α -santonina [21] (Figura 11) é uma lactona sesquiterpênica do tipo eudesmanolídeo e é geralmente encontrada em plantas do gênero *Artemisia* (BANERJEE *et al.*, 1993). Foi isolada pela primeira vez por Kahler em 1830, a partir da *Artemisia santonica*, e é muito conhecida por séculos devido a sua eficiência no tratamento das debilitações causadas por nematóides (BIRLADEANU, 2003). Essa lactona inibe a germinação de sementes de

Sinapis juncea (Brassicaceae). Em contrapartida, o tratamento de sementes e mudas de arroz com solução dessa lactona proporciona maior crescimento dessa cultura (PICMAN, 1986).



[21]

Figura 11: Estrutura da α -santonina.

1.3. Objetivos

Como foi relatado anteriormente, existe uma necessidade continuada de síntese de novos herbicidas que sejam seletivos, eficientes e que não causem danos ao meio ambiente. Substâncias derivadas de produtos naturais, com atividade herbicida, podem ser uma alternativa. Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivos:

- Sintetizar novas lactonas sesquiterpênicas derivadas da α -santonina.
- Avaliar a atividade herbicida das lactonas obtidas sobre plantas de sorgo e pepino.

2. Material e Métodos

2.1. Técnicas experimentais

- **Cromatografia em camada delgada**

Para a cromatografia em camada delgada (CCD) foram utilizadas placas POLYGRAM SIL G/UV₂₅₄ 0,25mm MACHEREY – NAGEL (MN). Após a eluição, as placas foram observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254\text{nm}$) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3g de KMnO_4 , 20g de K_2CO_3 e 5mL de KOH 5% em 300 mL de água) ou solução de ácido fosfomolibdico (12g de $2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 2\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ em 250 mL de etanol) (CASEY *et al*, 1990).

- **Separações cromatográficas em coluna**

As separações foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 (70-230 mesh) e sílica gel 60 (230-400 mesh), como fase estacionária.

- **Temperatura de fusão**

As temperaturas de fusão (não corrigidas) foram determinadas em aparelho MQAPF-301.

- **Análise Elementar**

Os experimentos de análise elementar das substâncias obtidas foram realizados em um aparelho PERKIN ELMER 2400, no Departamento de Solos da UFV.

2.2. Técnicas espectroscópicas e espectrométricas

- **Infravermelho**

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetro PERKIN ELMER SPECTRUM 1000 (Departamento de Química – UFV). As amostras foram analisadas em forma de filme vítreo, depositado entre placas de cloreto de sódio, sendo utilizado diclorometano para dissolução das amostras.

- **Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY de 300 MHz no Departamento de Química da UFV. Utilizou-se clorofórmio deuterado como solvente. TMS foi utilizado como padrão interno de referência ($\delta=0$) nos espectros obtidos para as amostras solubilizadas em clorofórmio. As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

- **Espectrometria de massas**

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

2.3. Tratamento e preparo de reagentes e solventes

2.3.1. Secagem da acetonitrila

A um balão de 1 L foram adicionados 3 g de NaCO_3 anidro e 500 mL de acetonitrila. Deixou-se o sistema sob refluxo durante 3 horas. Em seguida, a acetonitrila foi destilada e armazenada em um frasco devidamente vedado, contendo peneira molecular 3A.

2.3.2 Secagem do metanol

A um balão de 1 L foram adicionados 2,5 g de magnésio, 0,25 g de iodo molecular e 50 mL de metanol. Deixou-se o sistema sob refluxo durante 30 minutos. Após esse tempo, foram adicionados 250 mL de metanol ao balão. Em seguida, o sistema foi deixado sob refluxo durante 2 horas. Logo, o metanol foi destilado e armazenado em um frasco devidamente vedado (PERRIN & AMAREGO, 1994).

2.3.3. Secagem do éter dietílico

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

2.3.4. Secagem do acetato de etila

O acetato de etila foi previamente seco com Na_2SO_4 anidro. O solvente foi filtrado e adicionado a um balão de 1 L contendo hidreto de cálcio. A solução foi mantida sob refluxo durante 2 horas, em seguida, o acetato de etila foi destilado e armazenado em um frasco de vidro âmbar devidamente vedado.

2.3.5. Obtenção do ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno e β -ciclodextrina

O ácido *p*-sulfônicocalix[6]areno e a β -ciclodextrina necessários para o encapsulamento dos compostos [25] e [28] foram obtidos previamente com o Professor Coordenador do Grupo de Química Supramolecular e Biomimética do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa.

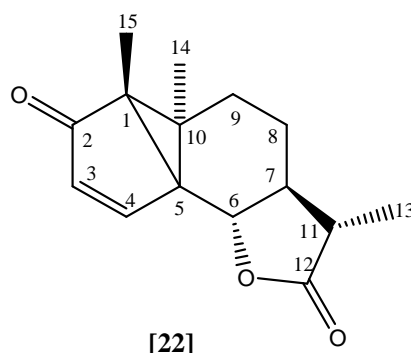
O *p*-*tert*-butilcalix[6]areno foi sintetizado através da condensação do *p*-*tert*-butilfenol com formaldeído em meio básico. Para realizar a retirada do grupo *tert*-butil, o mesmo é tratado com fenol e AlCl₃ em tolueno seco, resultando no calix[6]areno. Este então é submetido a uma reação de sulfonação, utilizando-se ácido sulfúrico concentrado, obtendo assim o ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno (GUTSCHE, 1998)

A β -ciclodextrina foi adquirida da Sigma Aldrich.

2.4. Procedimentos sintéticos

2.4.1. Síntese fotoquímica de derivados da α -santonina [21]

2.4.1.1. Síntese da lumissantonina [22]



A um tubo de quartzo adicionou-se α -santonina [21] (500 mg, 2,0 mmol) e acetonitrila anidra (300 mL). Borbulhou-se a solução com um fluxo contínuo de nitrogênio durante 30 minutos. Em seguida a solução foi irradiada por 4 horas, utilizando-se seis lâmpadas de vapor de mercúrio de baixa pressão (6 x 15W). Após o término da reação, o solvente foi removido em evaporador rotatório sob vácuo (40°C), obtendo-se um sólido amarelado que foi submetido à recristalização. Na recristalização foi utilizado uma mistura de solventes hexano

e acetona à quente, fornecendo um sólido branco do composto **[22]**, (445 mg; 1,8 mmol) com 89% de rendimento.

Dados obtidos referentes ao composto **[22]**:

FM: C₁₅H₁₈O₃

M: 246 g.mol⁻¹

T_f: 142,4 – 143,4 °C

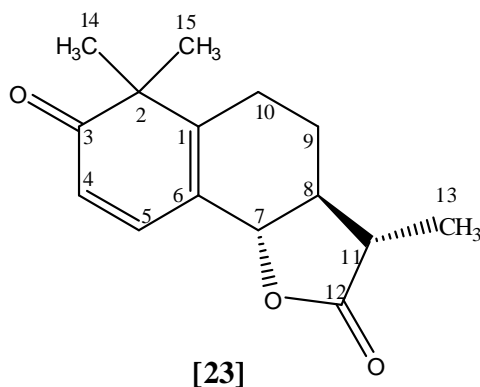
CCD: R_f = 0,41 (Hexano/Acetato de etila 3:2)

IV (Diclorometano, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2932; 2875; 1782; 1698; 1570; 1454; 1251; 1027; 997; 836.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (J/Hz): 1,13 (s, 3H, H14); 1,12-1,21 (m, 1H, H8); 1,24 (s, 3H, H15); 1,28 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,9$, H13); 1,59 – 1,69 (m, 1H, H7); 1,79-1,98 (m, 3H, H8', H9, H9'); 2,30 (dq, 1H, $J_{11,7} = 12,3$, $J_{11,13} = 6,9$, H11); 3,83 (d, 1H, $J_{6,7} = 10,8$, H6); 6,04 (d, 1H, $J_{3,4} = 5,7$, H3); 7,62 (d, 1H, $J_{4,3} = 5,7$, H4).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 7,6 (C15); 12,77 (C13); 17,4 (C14); 22,7 (C8); 29,8 (C9); 40,6 (C5); 41,4 (C11); 42,9 (C1); 48,9 (C7); 50,3 (C10); 76,8 (C6); 131,6 (C3); 157,9 (C4); 178,8 (C12); 206,9 (C2).

2.4.1.2. Síntese da mazdassantonina [23]



A um tubo de quartzo adicionou-se α -santonina [21] (500 mg, 2,0 mmol) e acetonitrila anidra (300 mL). Borbulhou-se a solução com um fluxo contínuo de nitrogênio durante 30 minutos. Em seguida a solução foi irradiada por 23 horas, utilizando-se seis lâmpadas de vapor de mercúrio de baixa pressão (6 x 15W) e um reator de quartzo. Após o término da reação, o solvente foi removido em evaporador rotatório sob vácuo (40°C), obtendo-se um óleo amarelo (500 mg; 2 mmol) com 100% de rendimento.

Dados obtidos referentes ao composto [23]:

FM: C₁₅H₁₈O₃

M: 246 g.mol⁻¹

CCD: R_f = 0,41 (Hexano/Acetato de etila 3:2)

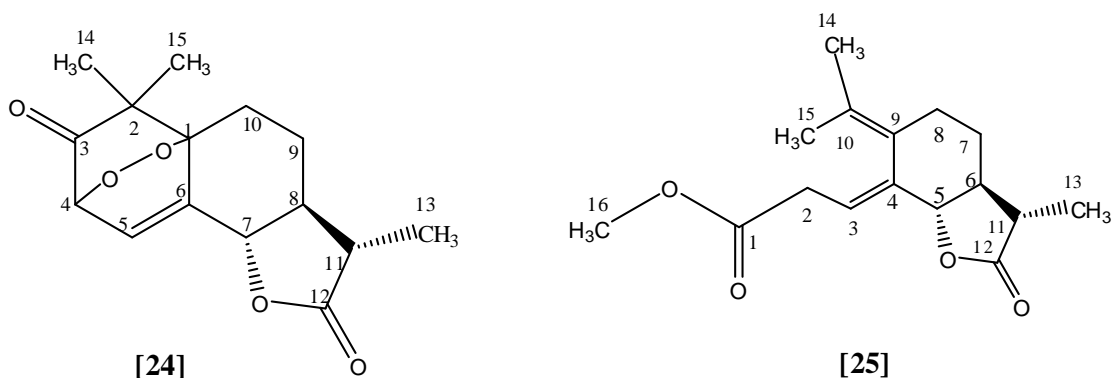
IV (Diclorometano, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2971, 2934, 2875, 1782, 1698, 1661, 1626, 1561, 1459.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (J/Hz): 1,17 (s, 3H, CH₃), 1,20 (s, 3H, CH₃), 1,30 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,9$, H13), 1,50 – 2,00 (m, 2H, H8, H10) 2,10 – 2,20 (m, 1H,

H9), 2,30 – 2,60 (m, 2H, H10, H11), 3,80 (d, 1H, $J_{7,8} = 10,6$, H7), 6,00 (d, 1H, $J_{4,5} = 9,6$, H4), 7,15 (d, 1H, $J_{5,4} = 9,9$, H5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 12,7 (C13), 22,6 (C9), 24,7 (C14), 25,6 (C15), 26,2 (C10), 41,9 (C11), 48,7 (C8), 50,2 (C2), 79,6 (C7), 123,5 (C4), 125,3 (C6), 138,7 (C5), 152,3 (C1), 179,3 (C12), 206,0 (C3).

2.4.1.3. Síntese fotoquímica do 3-oxo-1, 4-peroxi-7 β H, 8 α H, 11 β H-eudesm-5-en-7,12-olídeo ou 1,4-peroximazdassantonina [24] e do fotossantonato de metila [25]



A um reator de borossilicato foram adicionados a mazdassantonina [23], (1g, 4 mmol), 200 mL de metanol anidro e 10 mg de rosa de bengala. Borbulhou-se oxigênio no meio reagente durante 30 minutos, e em seguida a solução foi irradiada por 6 horas, utilizando-se uma lâmpada de mercúrio de alta pressão contendo o bulbo de proteção (250 W, luz visível, de 400 a 700 nm). Após o término da reação o metanol foi removido em evaporador rotatório sob vácuo (40°C), obtendo-se um óleo amarelo. O óleo foi então purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 3:2), obtendo-se o composto [24] como um sólido branco (290 mg; 1,04 mmol) com rendimento de 3% e o composto [25] também como um sólido branco (21 mg; 0,075 mmol) com rendimento de 36%.

Dados obtidos referentes ao composto [24]:

FM: C₁₅H₁₈O₅

M: 278 g.mol⁻¹

T_f: 156,9 – 159,2 °C

CCD: R_f = 0,38 (Hexano/Acetato de etila 3:2)

Análise Elementar: calculado: 64,7% C e 6,4% H; experimental: 63,8% C e 6,4% H.

IV (Diclorometano, $\bar{\nu}_{\max}/cm^{-1}$): 3449; 3000; 2970; 2936; 2876; 1790; 1774; 1736; 1474; 1457; 1382

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (J/Hz): 1,14 (s, 3H, H15); 1,27 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,9$, H13); 1,30 (s, 3H, H14); 1,65 – 1,76 (m, 2H, H8 e H9); 1,80 – 1,90 (m, 1H, H10); 2,04 – 2,16 (m, 2H, H9' e H10'); 2,33 – 2,42 (m, 1H, H11); 4,68 (dd, 1H, $J_{7,8} = 12$, $J_{7,5} = 2,7$, H7); 4,71 (d, 1H, $J_{4,5} = 6,6$, H4); 6,67 (dd, 1H, $J_{5,4} = 6,6$, $J_{5,7} = 2,7$, H5).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 12,5 (C13); 19,54 (C14); 21,9 (C9); 22,9 (C10); 23,7 (C15); 42,1 (C11); 45,5 (C8); 46,2 (C2); 76,5 (C7); 85,1 (C4); 104,7 (C1); 120,4 (C5); 146,1 (C6); 177,6 (C12); 204,5 (C3).

EM, m/z (%): 278 (M⁺, C₁₅H₁₈O₅, 0,4); 262 (0,3); 249 (2,1); 235 (3,5); 219 (6,9); 84 (14); 70 (100).

Dados obtidos referentes ao composto [25]:

FM: C₁₆H₂₂O₄

M: 278 g.mol⁻¹

T_f: 50,2 – 53 °C

CCD: R_f = 0,65 (Hexano/Acetato de etila 3:2)

Análise Elementar: calculado: 69,0% C e 7,9% H; experimental: 70,1% C e 7,9% H.

$[\alpha]_D^{25} = -157,5^\circ$ (c=0,8, CH₂Cl₂).

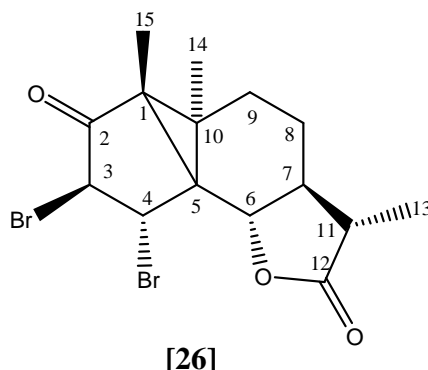
IV (Diclorometano, $\bar{\nu}_{\max}/cm^{-1}$): 2970; 2930; 2861; 1784; 1738; 1453; 1436; 1328.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (J/Hz): 1,22 (d, 3H, J_{13,11} = 6,9, H13); 1,35 (td, 2H, H7 e H7`); 1,75 (s, 6H, H14 e H15); 1,75 – 1,90 (m, 1H, H6); 1,94 – 2,05 (m, 1H, H8 ou H8`); 2,30 (sexteto, 1H, J_{11,13} = J_{11,6} = J_{11,5} = 6,9, H11); 2,83 (qd, 1H, J_{8 ou 8',7} = J_{8 ou 8',7} = J_{8,8} = 3,9, J_{8 ou 8',6} = 2,4, H8 ou H8`); 2,95 (dd, 2H, J_{2,3} = 8,7, J_{2,5} = 1,8, H2); 3,66 (s, 3H, OCH₃); 4,10 (dd, 1H, J_{5,6} = 10,8, J_{5,2} = 1,8, H5); 5,67 (tc, 1H, J_{3,2} = 8,7, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 12,6 (C13); 20,1 (C14); 22,3 (C15); 27,6 (C7); 30,6 (C8); 34,2 (C2); 42,4 (C11); 52,0 (OCH₃); 54,4 (C6); 83,6 (C5); 111,2 (C3); 127,8 (C10); 131,0 (C9); 139,8 (C4); 172,3 (C12); 178,8 (C1).

EM, m/z (%): 278 (M⁺, C₁₆H₂₂O₄, 19,2); 247 (8,13); 218 (14,8); 205 (100).

2.4.2. Síntese da (3R, 4S)-3,4-dibromolumissantonina [26]



A um balão de fundo redondo (250 mL), contendo uma solução formada por 40 mL de éter dietílico anidro e lumissantonina [22] (200 mg, 0,81 mmol), adicionou-se Br₂ gota a gota, observando-se a mudança de coloração instantânea do meio reagente amarelado para alaranjado. Em seguida, lavou-se a solução em éter dietílico com solução aquosa saturada de NaHCO₃, descartou-se a fase aquosa e adicionou-se sulfato de magnésio na fase orgânica para retirar a água do meio. Filtrou-se a solução para obter após a purificação o composto [26] como um sólido branco (148 mg; 0,36 mmol) em 45% de rendimento.

Dados obtidos referentes ao composto [26]:

FM: C₁₅H₁₈O₃Br₂

M: 404 g.mol⁻¹

T_f: 118,4 – 119,7 °C

CCD: R_f = 0,42 (Hexano/Acetato de etila 3:2)

Análise Elementar: calculado: 44,5% C e 4,4% H, experimental: 44,1% C e 4,3% H.

$$[\alpha]_D^{25} = +73,21^\circ (c=1,13, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

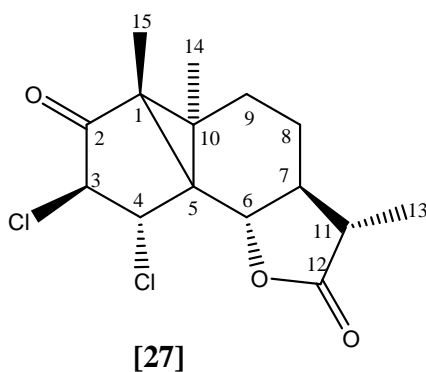
IV (Diclorometano, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2971; 2932; 2877; 1781; 1732; 1456; 1377; 1022; 1003; 740; 587.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,27 (s, 3H, H14); 1,28 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,6$, H13); 1,42 (s, 3H, H15); 1,84 – 1,94 (m, 3H, H9 ou H9', H8 e H8'); 2,02 – 2,12 (m, 2H, H9 ou H9' e H7); 2,20 – 2,30 (m, 1H, H11); 3,56 (d, 1H, $J_{6,7} = 10,8$, H6); 4,5 (d, 1H, $J_{4,3} = 6$, H4); 5,20 (d, 1H, $J_{3,4} = 6$, H3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 8,3 (C13); 12,9 (C14); 21,0 (C15); 22,9 (C8); 29,1 (C9); 31,8 (C10); 41,9 (C11); 43,3 (C5); 47,2 (C7); 47,3 (C1); 51,6 (C3); 53,6 (C4); 76,1 (C6); 177,9 (C12); 204,3 (C2).

EM, m/z (%): 404 (M^+ , $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Br}_2$, 0,01); 327 (5,3); 245 (51,6); 217 (44,4); 189 (28,4); 161 (33,4); 105 (23,7); 91 (54,9); 77 (32,4); 55 (100).

2.4.2.1. Síntese da (3R, 4S)-3,4-diclorolumissantonina [27]



A um balão de fundo redondo (250 mL) contendo solução de lumissantonina [22] (500 mg, 2 mmol) em éter etílico anidro foi borbulhado cloro gasoso até a solução se tornar amarelada. Em seguida o solvente foi removido em evaporador rotatório obtendo-se como um sólido branco o composto [27] (173 mg; 0,54 mmol) com 27% de rendimento.

Dados obtidos referentes ao composto [27]:

FM: C₁₅H₁₈O₃Cl₂

M: 316 g.mol⁻¹

T_f: 179,1 – 180 °C

CCD: R_f = 0,33 (Hexano/Acetato de etila 3:2)

Análise Elementar: calculado: 56,9% C e 5,6% H, experimental: 56,4% C e 5,6% H.

$[\alpha]_D^{25} = -29,78^\circ$ (c=1,88, CH₂Cl₂)

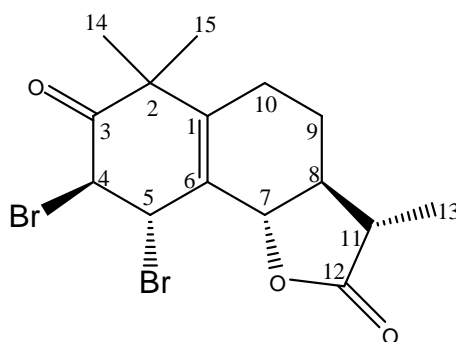
IV (Diclorometano, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/cm^{-1}$): 2967; 2916; 2848; 1790; 1777; 1731; 1693; 1460; 1305; 1269; 1252; 1166; 1141; 1005; 780; 669; 550.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1,26 (d, 3H, $J_{13,11} = 2,7$, H13); 1,29 (s, 3H, H14); 1,44 (s, 3H, H15); 1,7 – 1,9 (m, 3H, H9 ou H9', H8 e H8'); 2,00 – 2,10 (m, 2H, H9 ou H9' e H7); 2,20 – 2,30 (m, 1H, H11); 3,57 (d, 1H, $J_{6,7} = 10,8$, H6); 4,36 (d, 1H, $J_{4,3} = 6,0$, H4); 5,10 (d, 1H, $J_{3,4} = 6,0$, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 8,1 (C13); 12,9 (C14); 21,7 (C15); 22,7 (C8); 29,2 (C9); 31,3 (C10); 42,0 (C11); 43,4 (C5); 47,3 (C7); 47,4 (C1), 62,6 (C3); 64,9 (C4); 76,8 (C6); 178,0 (C12); 203,6 (C2).

EM, m/z (%): 316 (M⁺: C₁₅H₁₈O₃Cl₂, 1,6); 281 (24,2); 245 (10,4); 217 (12,8); 189 (12,6); 161 (21,9); 105 (16,5); 91 (42,5); 55 (100).

2.4.2.2. Síntese do (4R,5S)-4,5-dibromo-3-oxo-7βH, 8αH, 11βH-eudesm-6-en-7,12-olídeo ou (4R, 5S)-4,5-dibromomazdassantonina [28]



[28]

A um balão de fundo redondo (250 mL), contendo uma solução formada por 40 mL de éter etílico anidro e mazdassantonina **[23]** (500 mg, 2 mmol), adicionou-se Br₂ gota a gota, observando-se a mudança de coloração instantânea do meio reagente amarelado para alaranjado. Em seguida, lavou-se a solução com solução aquosa saturada de NaHCO₃, descartou-se a fase aquosa e adicionou sulfato de magnésio na fase orgânica para retirar a água do meio. Filtrou-se a solução para obter após a purificação o composto **[28]** (289,5 mg; 0,71 mmol) em 35% de rendimento como um sólido branco.

Dados obtidos referentes ao composto **[28]**:

FM: C₁₅H₁₈O₃Br₂

M: 404 g.mol⁻¹

T_f: 114,2 – 116,7 °C

CCD: R_f = 0,60 (Hexano/Acetato de etila 3:2)

Análise Elementar: calculado: 44,5% C e 4,4% H, experimental: 44,7% C e 4,4% H.

$$[\alpha]_D^{25} = -54,28^\circ (c=2,1, \text{CH}_2\text{Cl}_2)$$

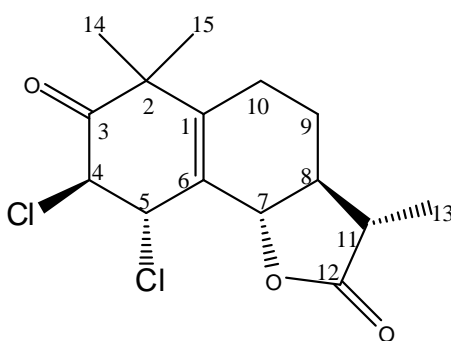
IV (Diclorometano, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2988; 2937; 2874; 1782; 1711; 1640; 1142; 1020; 982; 736; 566; 530.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,30 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,9$, H13); 1,35 (s, 3H, H14); 1,47 (s, 3H, H15); 1,61 - 1,77 (m, 1H, H9); 1,95 - 2,1 (m, 1H, H8); 2,12 - 2,20 (m, 1H, H9'); 2,39 - 2,48 (m, 3H, H11, H10 e H10'); 4,60 - 4,65 (m, 2H, H4 e H7); 5,17 (dd, 1H, $J_{5,4} = 2,7$, $J_{5,7} = 1,2$, H5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 12,6 (C13); 22,9 (C9); 25,1 (C14); 25,9 (C10); 27,9 (C15); 42,3 (C11); 42,8 (C5); 45,1 (C4); 46,9 (C2); 47,8 (C8); 78,0 (C7); 125,9 (C6); 143,1 (C1); 178,7 (C12); 204,4 (C3).

EM, m/z (%): 404 (M^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Br}_2$, 0,2); 327 (3,1); 245 (36,3); 217 (100)

2.4.2.3. Síntese do (4R,5S)-4,5-dicloro-3-oxo-7 β H, 8 α H, 11 β H-eudesm-6-en-7,12-olídeo ou (4R, 5S)-4,5-dicloromazdassantonina [29]



[29]

A um balão de fundo redondo (250 mL) contendo solução de mazdassantonina [23] (500 mg, 2 mmol) em éter etílico anidro foi borbulhado cloro gasoso até a solução se tornar amarelada. Em seguida o solvente foi removido em evaporador rotatório obtendo-se como um sólido branco o composto [29] (296,5 mg; 0,93 mmol) com 46% de rendimento.

Dados obtidos referentes ao composto [29]:

FM: C₁₅H₁₈O₃Cl₂

M: 316 g.mol⁻¹

T_f: 159,2 – 164,2 °C

CCD: R_f = 0,56 (Hexano/Acetato de etila 3:2)

Análise Elementar: calculado: 56,9% C e 5,6% H, experimental: 57,0% C e 5,7% H.

$[\alpha]_D^{25} = -100^\circ$ (c=0,81, CH₂Cl₂)

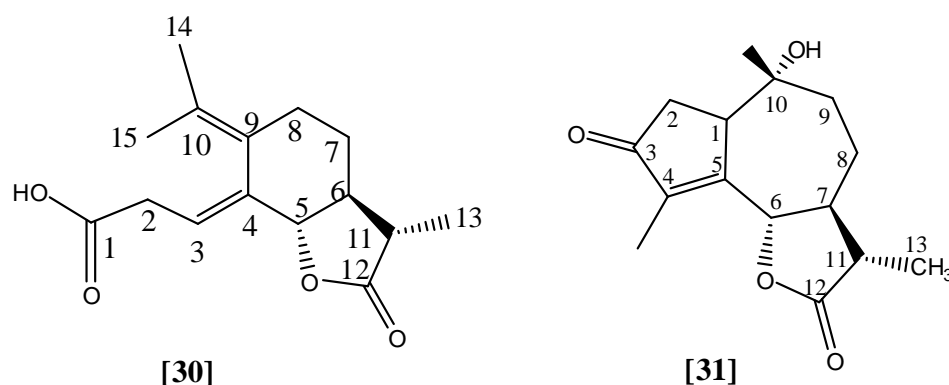
IV (Diclorometano, $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$): 2981; 2934; 2876; 1781; 1721; 1643; 1462; 1020; 981; 749; 593.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (J/Hz): 1,30 (d, 3H, J_{13,11} = 6,9, H13); 1,33 (s, 3H, H14); 1,40 (s, 3H, H15); 1,55 - 1,76 (m, 1H, H9); 1,90 – 2,03 (m, 1H, H8); 2,12 -2,20 (m, 1H, H9'); 2,33 - 2,51 (m, 3H, H10, H10' e H11); 4,39 - 4,40 (d, 1H, J_{5,4} = 3, H4); 4,56 – 4,62 (dt, 1H, H7); 5,01 (dd, 1H, J_{4,5} = 3, H5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 12,6 (C13); 22,8 (C9); 25,7 (C14); 25,8 (C10); 26,7 (C15); 42,2 (C11); 46,8 (C2); 48,1 (C8); 53,8 (C5); 56,5 (C4); 78,1 (C7); 125, 1 (C6); 142,9 (C1); 178,6 (C12); 204,1 (C3).

EM, m/z (%): 316 (M^+ $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Cl}_2$, 7,6); 327 (3,1); 281 (56,5); 253 (23,8); 245 (19,8); 211 (68); 91 (73,5); 77 (41,9); 55 (100).

2.4.3. Síntese do ácido fotossantônico [30] e do 10 α -hidroxi-3-oxo-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo [31]



A um reator de borossilicato resfriado com água corrente, adicionou-se α -santonina [21] (500 mg; 2,0 mmol), 100 mL de água e 100 mL de ácido acético. À mistura reagente foi borbulhado com nitrogênio durante 30 minutos. Em seguida, a solução foi irradiada com lâmpada de vapor de mercúrio de alta pressão (125 W) por 6 horas. Ao término da reação, concentrou-se a amostra em evaporador rotatório sob vácuo (60°C), obtendo-se um óleo amarelo. O óleo foi submetido à cromatografia em coluna de sílica-gel eluída com a mistura de solventes hexano/acetato de etila 1:2, obtendo-se o composto [30] como um sólido branco (212 mg; 0,8 mmol), em rendimento de 40% e o composto [31], também como um sólido branco (169,6 mg; 0,64 mmol), em rendimento de 32%.

Dados obtidos referentes ao composto [30]:

FM: C₁₅H₂₀O₄

M: 264 g.mol⁻¹

T_f: 145,8 – 147,0 °C

CCD: R_f = 0,50 (Hexano/Acetato de etila 1:1)

IV (Diclorometano, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/cm^{-1}$): 2979; 2931; 2600 - 3400; 1782; 1709; 1654; 1455; 1373; 1240; 1182; 1137; 1007; 875; 743; 622.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (J/Hz): 1,22 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,9$, H13); 1,36 (m, 1H, H7'); 1,63 (d, 3H, $J_{14,8} = 6,9$, H14); 1,76 (s, 3H, H15); 1,77 - 1,82 (m, 2H, H6 e H8'); 1,97 – 2,05 (m, 1H, H7); 2,32 (sexteto, 1H, $J_{11,6} = 6,9$, $J_{11,13} = 6,9$, $J_{11,5} = 6,9$; H11); 2,85 (dq, 1H, $J_{8,7} = J_{8,7} = J_{8,8} = 3,9$; $J_{8,6} = 2,4$; H8); 2,97-3,00 (m, 2H, H2 e H2'); 4,12 (dd, 1H, $J_{5,6} = 10,5$, $J_{5,3} = 1,8$, H5); 5,67 (td, 1H, $J_{3,2} = 6,6$, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 12,4 (C13); 19,9 (C15); 22,1 (C14); 27,4 (C7); 30,3 (C8); 33,7 (C2); 42,2 (C11); 54,2 (C6); 83,3 (C5); 110,4 (C3); 127,5 (C9); 130,8 (C10); 140,2 (C4); 177,5 (C1); 178,6 (C12).

Dados obtidos referentes ao composto **[31]**:

FM: C₁₅H₂₀O₄

M: 264 g.mol⁻¹

T_f: 162,4 – 163,2 °C

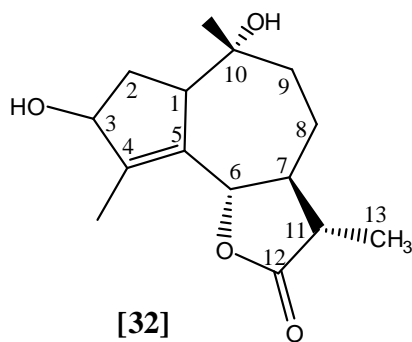
CCD: $R_f = 0,28$ (Hexano/Acetato de etila 1:3)

IV (Diclorometano, $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$): 3449; 3062; 2971; 2928; 2857; 1777; 1699; 1641; 1458; 1311; 1209; 1177; 1100; 1055; 991; 735; 707; 629.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (J/Hz): 0,97 (s, 3H, H14); 1,29 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,9$, H13); 1,42-1,47 (m, 1H, H8'); 1,75-1,85 (m, 1H, H9'); 1,90 (s, 3H, H15); 2,00-2,25 (m, 3H, H7, H8, H9); 2,32 (sexteto, 1H, $J_{11,7} = J_{11,13} = J_{11,6} = 6,6$, H11); 2,47 - 2,64 (m, 2H, H2 e H2'); 3,21-3,23 (m, 1H, H1); 4,82 (d, 1H, $J_{6,7} = 10,8$, H6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 9,4 (C15); 12,5 (C13); 21,3 (C14); 25,8 (C8); 37,1 (C2); 41,4 (C11); 45,3 (C9); 48,5 (C7); 50,5 (C1); 74,4 (C10); 81,4 (C6); 143,1 (C4); 161,3 (C5); 177,1 (C12);. 207,7 (C3).

2.4.3.1. Síntese do 3 β ,10 α -hidroxi-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo [32]



A um balão bitubulado (100 mL), contendo boroidreto de sódio (70 mg; 1,84 mmol) sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se o composto [31] (120 mg; 0,45 mmol) dissolvido em metanol anidro (20 mL). A mistura reagente ficou sob agitação durante 2 horas sob uma temperatura de 0°C. Após esse período, adicionou-se solução aquosa saturada de cloreto de amônio (20 mL) ao meio reagente. Filtrou-se a mistura para retirar o cloreto de amônio precipitado. Logo

em seguida, o metanol foi removido em evaporador rotatório sob pressão reduzida (40°C). A fase aquosa foi submetida à extração com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (2 x 20 mL) e secada com sulfato de magnésio anidro, para posterior filtração. O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório (35°C), fornecendo o composto [32] como um óleo transparente. Este óleo foi submetido ao processo de recristalização, adicionou-se éter dietílico obtendo-se, então, o composto [32] como um sólido branco (129 mg; 0,48 mmol) com rendimento de 85%.

2.5. Ensaio Biológicos

2.5.1. Avaliação da atividade herbicida dos compostos [22-32], sobre o crescimento radicular e da parte aérea de plântulas de pepino e de sorgo

Os experimentos visando avaliar a atividade herbicida dos compostos [22-32] sobre o crescimento radicular e da parte aérea de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*), foram realizados no Laboratório de Herbicida na Planta do Departamento de Fitotecnia da UFV. Todos os compostos sintetizados, com exceção dos compostos [23] e [24], foram avaliados nas concentrações de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. Os compostos [23] e [24] não foram avaliados devido à pequena quantidade de material obtida na reação de preparo desses compostos. Os compostos [25] e [28] foram avaliados também na sua fórmula encapsulada com o ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno e com a β -ciclodextrina.

Recentemente, alguns trabalhos têm reportado o estudo do encapsulamento de moléculas bioativas com calixarenos e ciclodextrinas com o intuito de melhorar a biodisponibilidade no meio biológico destes compostos. Sendo assim, resolveu-se testar neste trabalho o encapsulamento de duas moléculas com o ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno e com a β -ciclodextrina sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de sorgo e de pepino, comparando com a atividade apresentada pelos mesmos compostos não-

encapsulados (DE FÁTIMA *et al.*, 2009; ARANTES *et al.*, 2009; FERNANDES *et al.*, 2008).

Calixarenos são macromoléculas formadas pela condensação de fenóis *para* substituídos com formaldeído em meio básico, enquanto as ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos naturais, compostos por unidades de glicose unidas através de ligações do tipo α (1 \rightarrow 4), originados da degradação do amido pelas enzimas ciclodextrinaglicosiltransferases, sintetizadas por alguns microorganismos (UEKAMA, 2004). As três ciclodextrinas naturais são a alfa (α -CD), a beta (β -CD) e a gama (γ -CD), compostas de 6, 7 e 8 unidades de D-(+)-glicopiranoose, respectivamente. Na ciclodextrina, grupos hidroxila primários e secundários estão orientados para o exterior do anel formado pelas unidades de glicose, conferindo-lhe um exterior hidrofílico e uma cavidade interna hidrofóbica. Tal cavidade permite a formação de complexos de inclusão entre as ciclodextrinas e moléculas que apresentem dimensões compatíveis com esta cavidade interna (UEKAMA, 2004; MATIOLI, 2000).

2.5.1.1. Preparo das soluções utilizadas nos ensaios biológicos

Em um balão volumétrico de 200 mL, cada composto foi dissolvido em pentan-3-ona (84 μ L). A essa solução foi adicionado xilol (168 μ L), o surfactante Tween 80 (254 μ L) e água destilada (175 mL). A suspensão resultante foi sonicada em aparelho de ultra-som por 5 minutos e o volume foi completado com água. Uma solução com a mesma composição descrita anteriormente, mas sem o composto a ser testado foi usada como controle, além de uma contendo apenas água destilada (BARBOSA *et al.*, 2008).

As soluções utilizadas no ensaio biológico para os compostos encapsulados foram preparadas também em um balão volumétrico de 200 mL. Quando os compostos foram encapsulados com ácido *p*-sulfônico calix[6]areno foram pesados 108,6 mg deste e dissolvido juntamente com o composto. A essa solução foi adicionado DMSO (5 mL) e água destilada (175 mL). Esse mesmo procedimento foi feito para o encapsulamento com a β -ciclodextrina,

porém foram pesados 85 mg de β -ciclodextrina. Os compostos encapsulados foram o fotossantonato de metila [25] e o (4R,5S)-4,5-dicloro-3-oxo-7 β H, 8 α H, 11 β H-eudesm-6-en-7,12-olídeo [28]. Os compostos [25] e [28] que foram encapsulados com o ácido *p*-sulfônico calix[6]areno e com a β -ciclodextrina foram denominados por [25-E] e [28-E].

2.5.1.2. Avaliação da atividade herbicida dos compostos [22], [25–32], [25-E1, 25-E2, 28-E1 e 28-E2] sobre o crescimento radicular de plântulas pepino

Neste experimento foram avaliados 17 tratamentos (compostos [22], [25–32], [25-E1, 25-E2, 28-E1 e 28-E2], 3 controles e um branco (água) com quatro repetições em delineamento estatístico inteiramente casualizado. As características avaliadas foram o crescimento radicular das plântulas de sorgo e percentagem de inibição destas plantas em relação ao tratamento branco. Cada tratamento foi composto por uma placa de Petri (9 cm de diâmetro por 3 cm de altura) preenchidas com substrato inerte, ou seja, areia tratada com HCl, para destruição de possíveis colóides orgânicos e lavadas com água várias vezes até seu pH ficar próximo de 7,0. Antes do substrato inerte (areia) ser colocado nas placas de Petri este foi tratado com os tratamentos (produtos, controle e branco) a serem avaliados. Todos os produtos foram avaliados na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$. Após o preparo das placas de Petri em cada uma dessas colocou-se oito sementes pré-germinadas de pepino (*Cucumis sativus*). Estas placas foram vedadas com papel filme e incubadas de forma inclinada em 45 graus em câmara de germinação mantendo-se a temperatura desta a 28 °C.

Após 48 horas foi medido o comprimento das raízes e foi calculada a média do crescimento radicular e a porcentagem de inibição do crescimento das raízes em relação ao tratamento controle (água). Para interpretação dos resultados utilizou-se o teste de Tukey a 5% de probabilidade para comparar as médias dos tratamentos avaliados e também gráficos ilustrativos.

2.5.1.3. Avaliação da atividade herbicida dos compostos [22], [25- 32], [25-E1, 25-E2, 28-E1 e 28-E2] sobre o crescimento radicular de plântulas sorgo

Para avaliar a atividade herbicida dos compostos [22], [25- 32], [25-E1, 25-E2, 28-E1 e 28-E2] sobre o crescimento radicular de sorgo (*Sorghum bicolor*), utilizou-se a mesma metodologia do ensaio anterior.

2.5.1.4. Avaliação da atividade herbicida dos compostos [22] e [25- 32] sobre o crescimento radicular e parte aérea de plântulas de pepino e de sorgo

Os substratos de cada tratamento avaliados em placas de Petri no experimento anterior foram transferidos para potes plásticos de 120 mL. Após isto nestes potes foram semeadas quatro sementes de pepino ou de sorgo. Estes potes foram levados para casa de vegetação, sendo irrigados regularmente para manter o teor de água do substrato em nível adequado para o bom desenvolvimento das plântulas de sorgo ou de pepino. Além disso, três vezes por semana estes potes foram irrigados com uma solução contendo os nutrientes requeridos para os crescimentos das plantas. Quinze dias após o semeio do sorgo e do pepino fez-se a colheita das plantas. Estas foram secadas em estufa de ventilação forçada à 60 °C até atingir peso constante sendo então separadas em parte aérea e raiz e pesadas em balança de precisão.

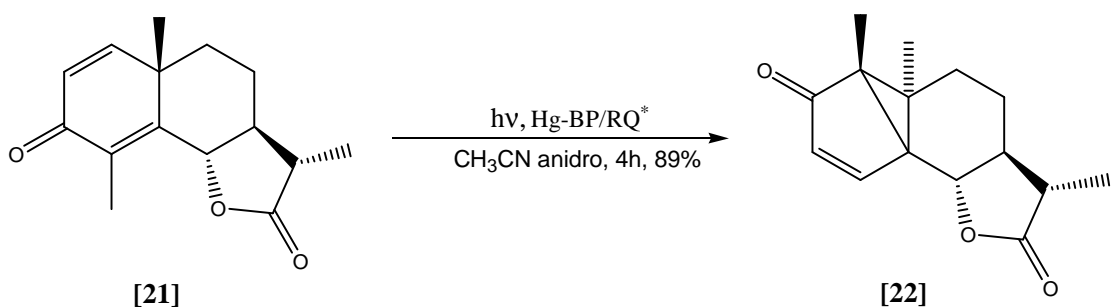
A porcentagem de inibição do crescimento da raiz foi calculada em relação à massa do controle, assim como a da parte aérea de cada planta. Para interpretação dos resultados comparou-se médias dos tratamentos pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade e, também utilizou-se gráficos ilustrativos.

3. Resultados e discussão

3.1. Síntese fotoquímica de derivados da α -santonina

BARTON *et al.* (1958a) sintetizaram pela primeira vez a lactona sesquiterpênica denominada lumissantonina [22], através da foto conversão da α -santonina, quando esta era irradiada com luz UV em etanol absoluto sob refluxo, utilizando-se uma lâmpada de vapor de mercúrio. Nesse trabalho a síntese da lumissantonina [22] também foi realizada através da reação fotoquímica da α -santonina [21], porém foi utilizado acetonitrila anidra como solvente e a irradiação foi realizada por 4 horas utilizando-se seis lâmpadas de vapor de mercúrio e um reator de quartzo (Esquema 1). As reações fotoquímicas são realizadas em atmosfera inerte, quando não se deseja a participação do oxigênio, visto que este pode gerar produtos indesejados, provenientes da foto oxidação do substrato. O oxigênio, então, é removido, borbulhando-se nitrogênio ou argônio no meio reagente. Sendo assim, foi borbulhado nitrogênio no meio reacional por 30 minutos.

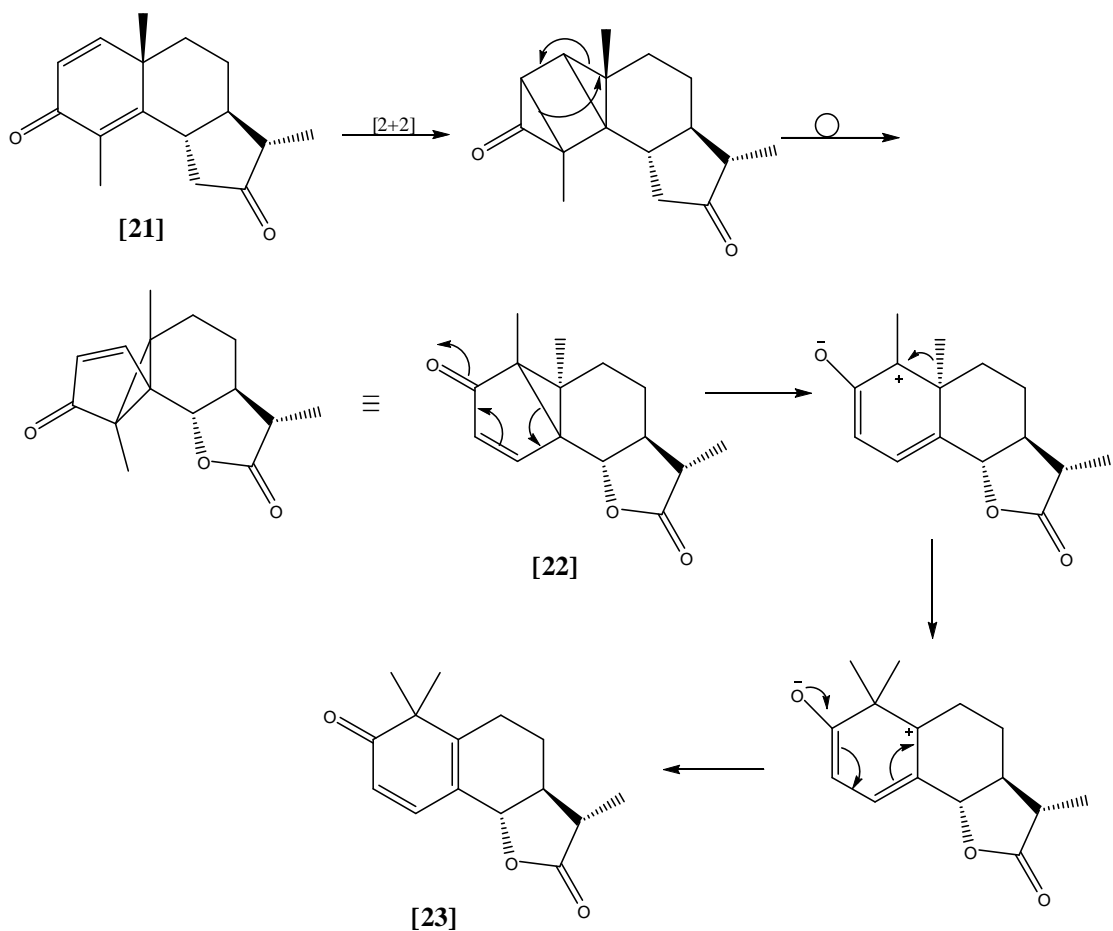
O composto [22] foi obtido como um sólido branco em 89% de rendimento. O esquema geral da reação está apresentado abaixo.



* BP = Baixa pressão; RQ = Reator de quartzo

Esquema 1: Síntese da lumissantonina [22].

CHAPMAN & ENGLERT (1963) propuseram um mecanismo para explicar a formação da lumissantonina **[22]** e da mazdassantonina **[23]** a partir da α -santonina. Eles propuseram que inicialmente ocorre a formação de um intermediário por meio de uma reação de cicloadição [2+2] promovida pela irradiação UV. Em reações de cicloadição [2+2] exigem apenas luz para iniciarem-se. Sob essas condições a lactona sesquiterpênicas absorve um fóton de luz de comprimento de onda apropriado promovendo um elétron do orbital π para o orbital π^* . Neste estado excitado ocorre interações ligantes, isto é, os lobos de mesmo sinal se superpõem nos dois conjuntos de átomos de carbono. Neste caso a reação fotoquímica é de simetria permitida, e passa com facilidade, através de um processo combinado. Esse intermediário então se rearranja dando origem a lumissantonina. Ao irradiar por mais algumas horas, a lumissantonina **[22]** então se converte na mazdassantonina **[23]**, conforme o mecanismo mostrado abaixo (Esquema 2).



Esquema 2: Mecanismo proposto por CHAPMAN & ENGLERT (1963) para a formação da lumissantonina [22] e mazdassantonina [23].

Para que o composto [22] pudesse ser formado, o tempo mínimo de reação foi controlado. Como a mazdasantonina [23] e a lumissantonina [22] apresentam fatores de retenção iguais não foi possível utilizar a CCD como controle da reação. Assim utilizou-se o RMN de ^1H , feito imediatamente após o término de cada reação, uma vez que o composto [23] apresenta deslocamentos químicos de hidrogênio diferentes do composto [22].

Os compostos obtidos nesse trabalho foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C , e alguns compostos também foram caracterizados pelos experimentos em

duas dimensões HETCOR, COSY e NOESY e por meio da espectrometria de massas.

No espectro no infravermelho (Figura 12a, p.36) da lumissantonina [22] observaram-se bandas muito intensas em 1782 e 1698 cm^{-1} correspondentes aos estiramentos das carbonilas da lactona e do grupo cetona, respectivamente. Além disso, observou-se também uma banda de baixa intensidade em 1570 cm^{-1} referente à ligação C=C.

O espectro de RMN de ^1H (Figura 12b, p.37) apresentou simpletos em $\delta=1,13$ e 1,24, referentes aos hidrogênios metílicos H14 e H15, respectivamente. Apresentou também um duplete ($J_{6,7} = 6,9$ Hz) em $\delta = 3,83$ atribuído ao H6 devido ao acoplamento com H7. Por fim observaram-se dupletos ($J_{3,4} = 5,7$ Hz) em $\delta = 6,04$ e 7,62 correspondentes aos hidrogênios da dupla ligação H3 e H4, respectivamente, devido ao acoplamento entre eles.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 12c, p.38) observaram-se dois sinais em $\delta = 206,9$ e 178,8 referentes às carbonilas do grupo cetona e da lactona, respectivamente, e um sinal em $\delta = 76,8$ correspondente ao C6. Os sinais dos carbonos da dupla ligação (C3 e C4) aparecem em $\delta = 131,6$ e 157,9, respectivamente.

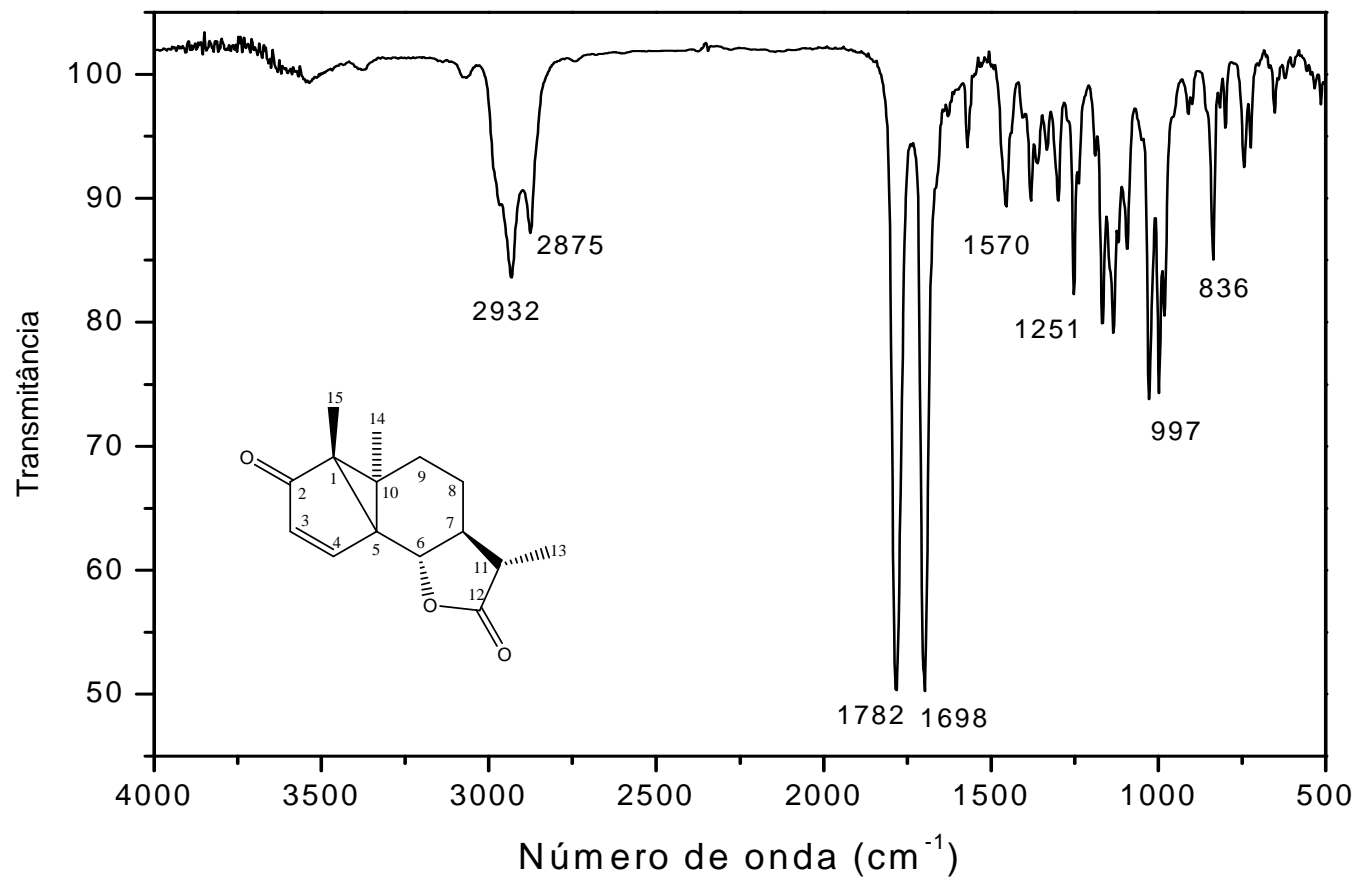


Figura 12a: Espectro no infravermelho (diclorometano, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$) do composto [22]

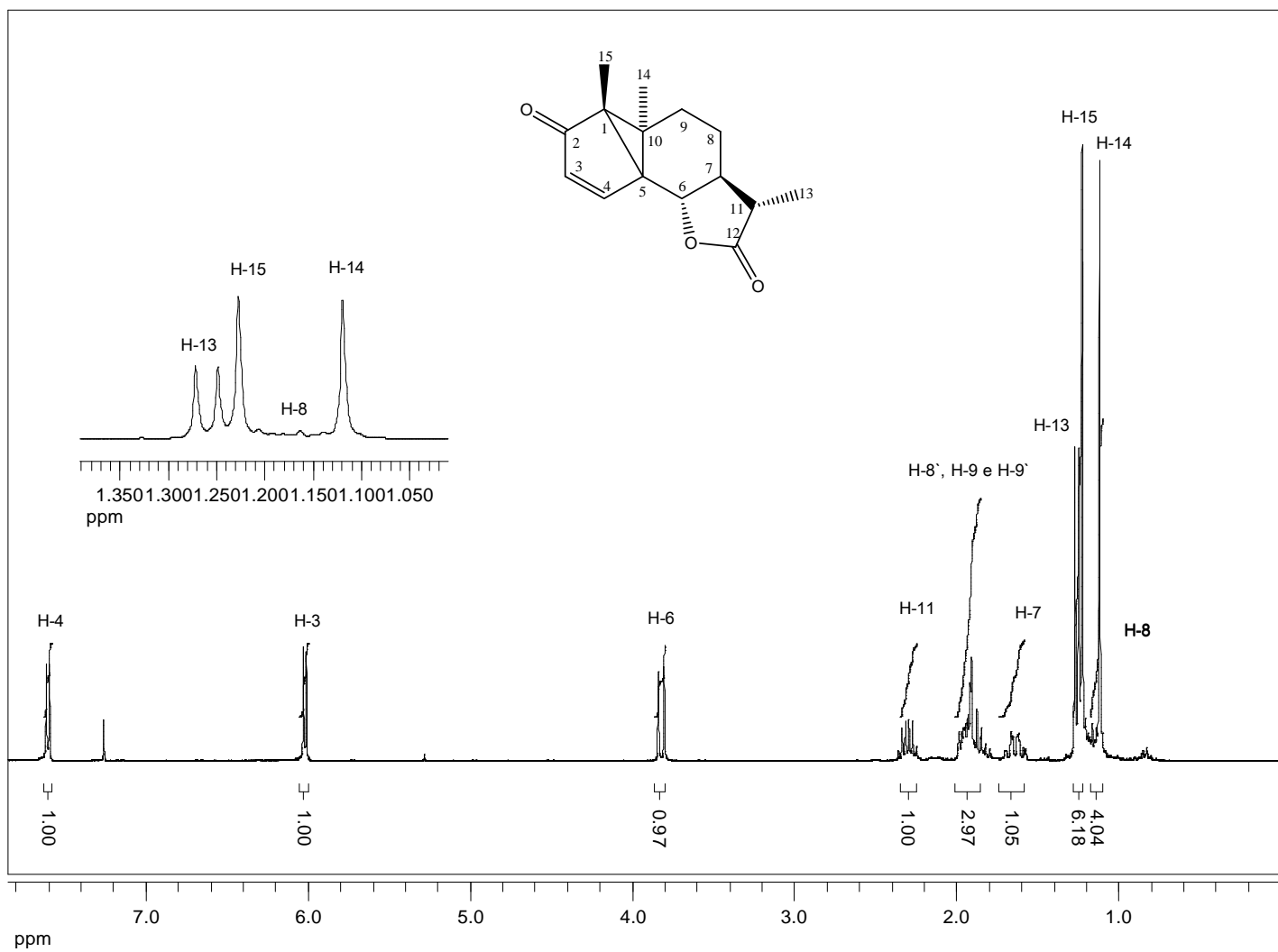


Figura 12b: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto [22]

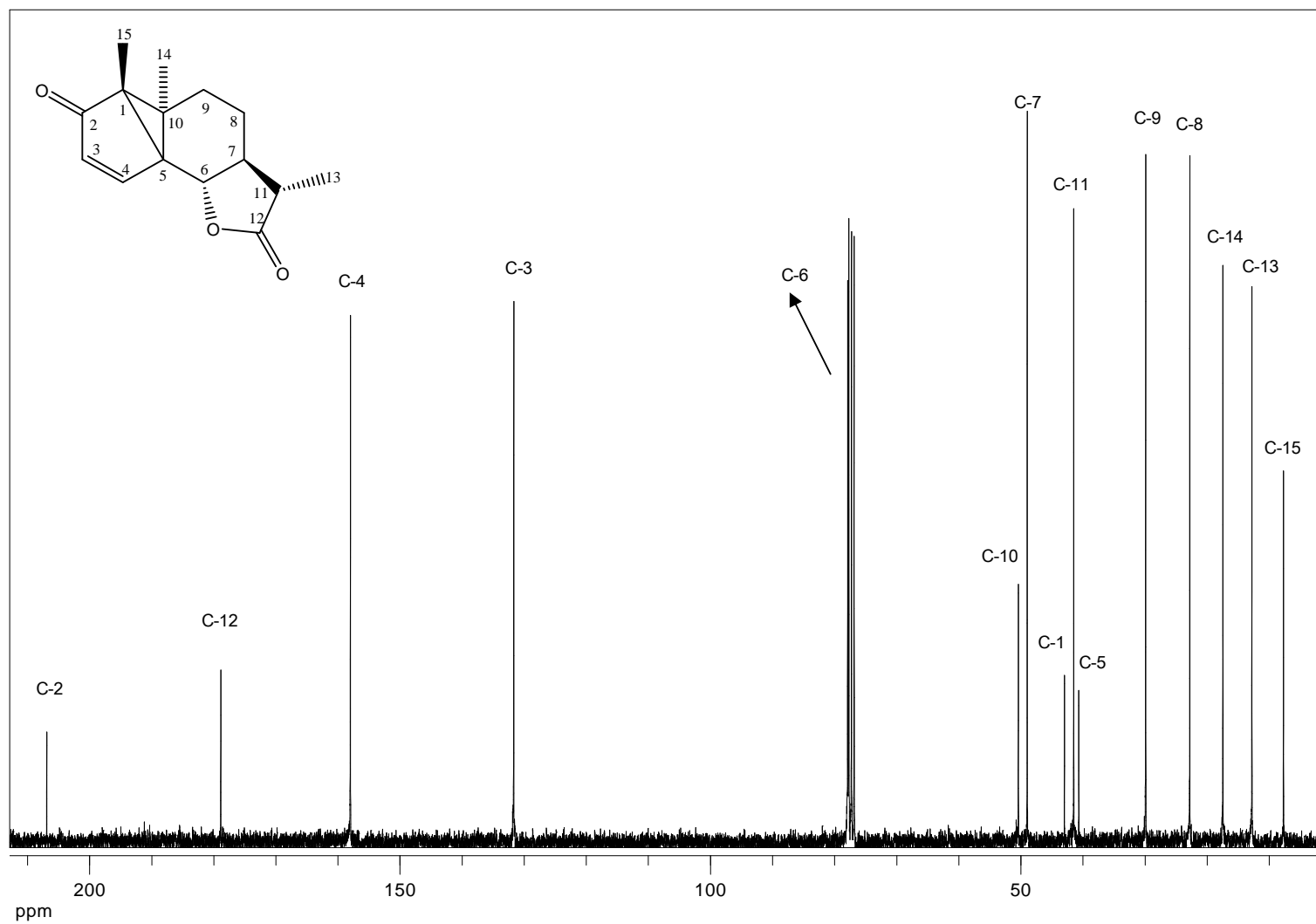
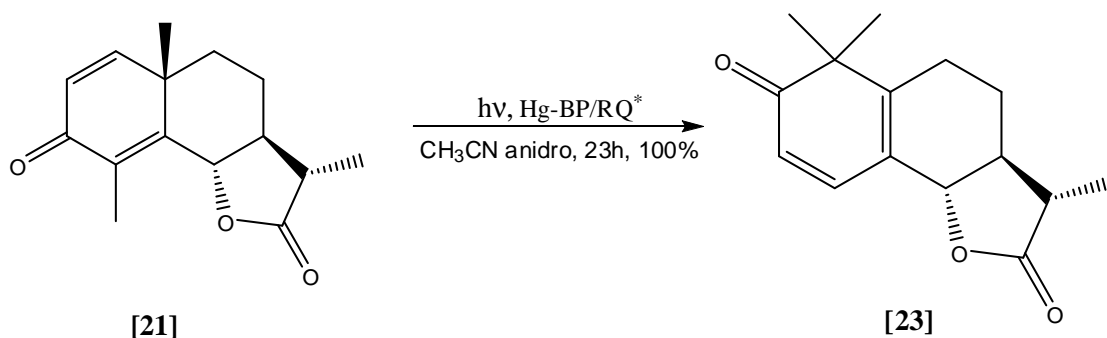


Figura 12c. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [22]

Na obtenção da lactona **[23]** irradiou-se a α -santonina seguindo o mesmo procedimento de formação do composto **[22]**, entretanto o tempo de irradiação foi superior ao utilizado para a formação da lumissantonina **[22]**. A mazdassantonina **[23]** foi obtida como um óleo amarelo em 100% de rendimento. Abaixo apresentamos o esquema geral dessa reação.



* BP = Baixa pressão; RQ = Reator de quartzo

Esquema 3: Síntese da mazdassantonina **[23]**.

No espectro no infravermelho da lactona **[23]** (Figura 13a, p.41) observamos bandas em 1782 e 1661 cm^{-1} referentes ao estiramento das carbonilas da lactona e do grupo cetona, respectivamente, e uma banda em 1626 cm^{-1} relativa ao estiramento da ligação C=C. Ao compararmos o espectro no infravermelho do composto **[22]** com o do composto **[23]**, vemos que a banda referente ao estiramento da ligação C=O do grupo cetona sofre uma redução, passando de 1698 cm^{-1} para 1661 cm^{-1} . Isto ocorre pelo fato de que o grupo cetona de **[23]** se encontra num sistema mais conjugado do que o do composto **[22]**, nos confirmando a formação dessa estrutura.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 13b, p.42) observaram-se um duplete em $\delta = 3,80$ referente ao H7 com uma constante de acoplamento $J_{7,8} = 10,6$ Hz. Outros sinais importantes para a confirmação da estrutura foi o aparecimento de dupletos em $\delta = 6,04$ e 7,16 correspondentes aos hidrogênios envolvidos na dupla ligação, H4 e H5, respectivamente.

Ao analisarmos o espectro de RMN ^{13}C (Figura 13c, p.43) do composto obtido observaram-se quatro sinais na região de carbonos olefínicos, o que nos confirma que o composto obtido é realmente a mazdassantonina **[23]** e não a lumissantonina **[22]**, já que esta apresenta apenas dois sinais nessa região.

O mecanismo de formação desse composto está apresentado no Esquema 2 (p. 34).

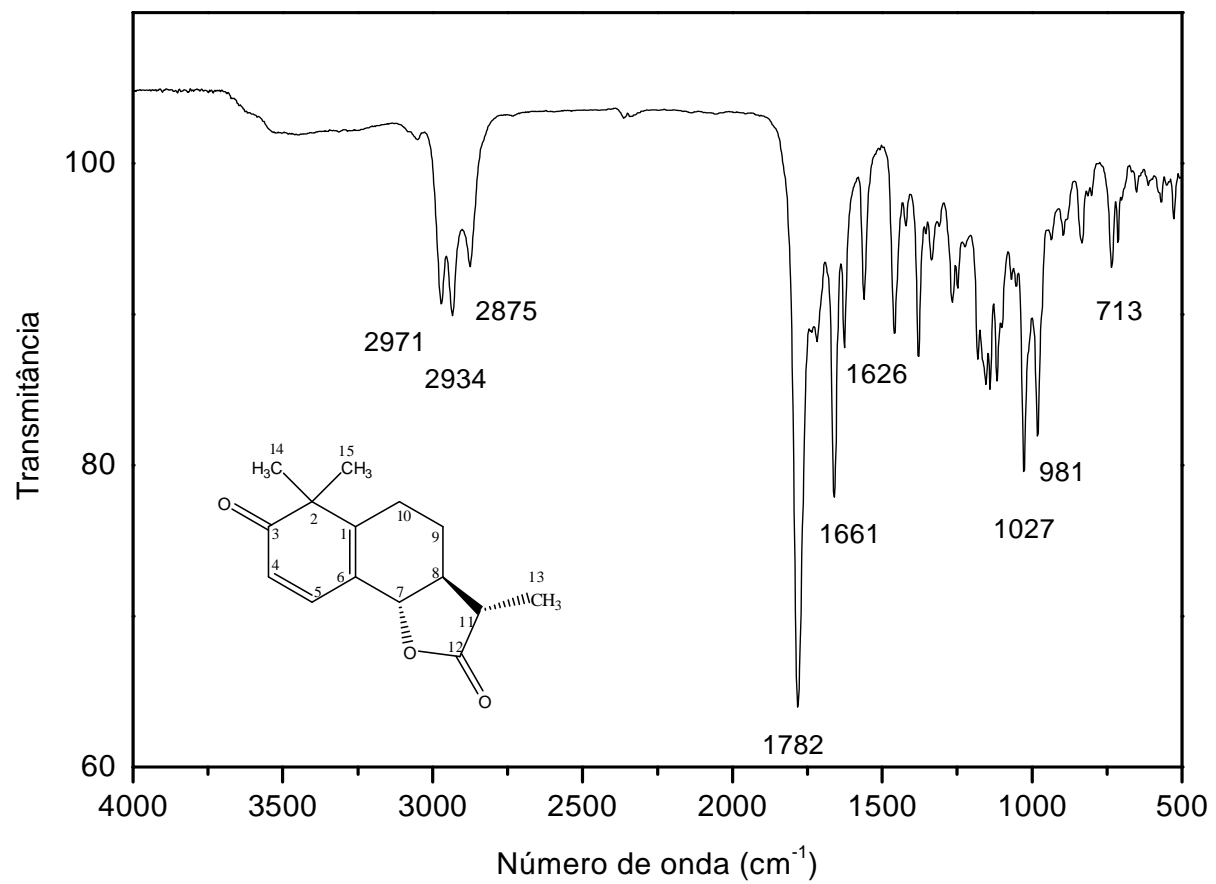


Figura 13a: Espectro no infravermelho (diclorometano, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$) do composto [23].

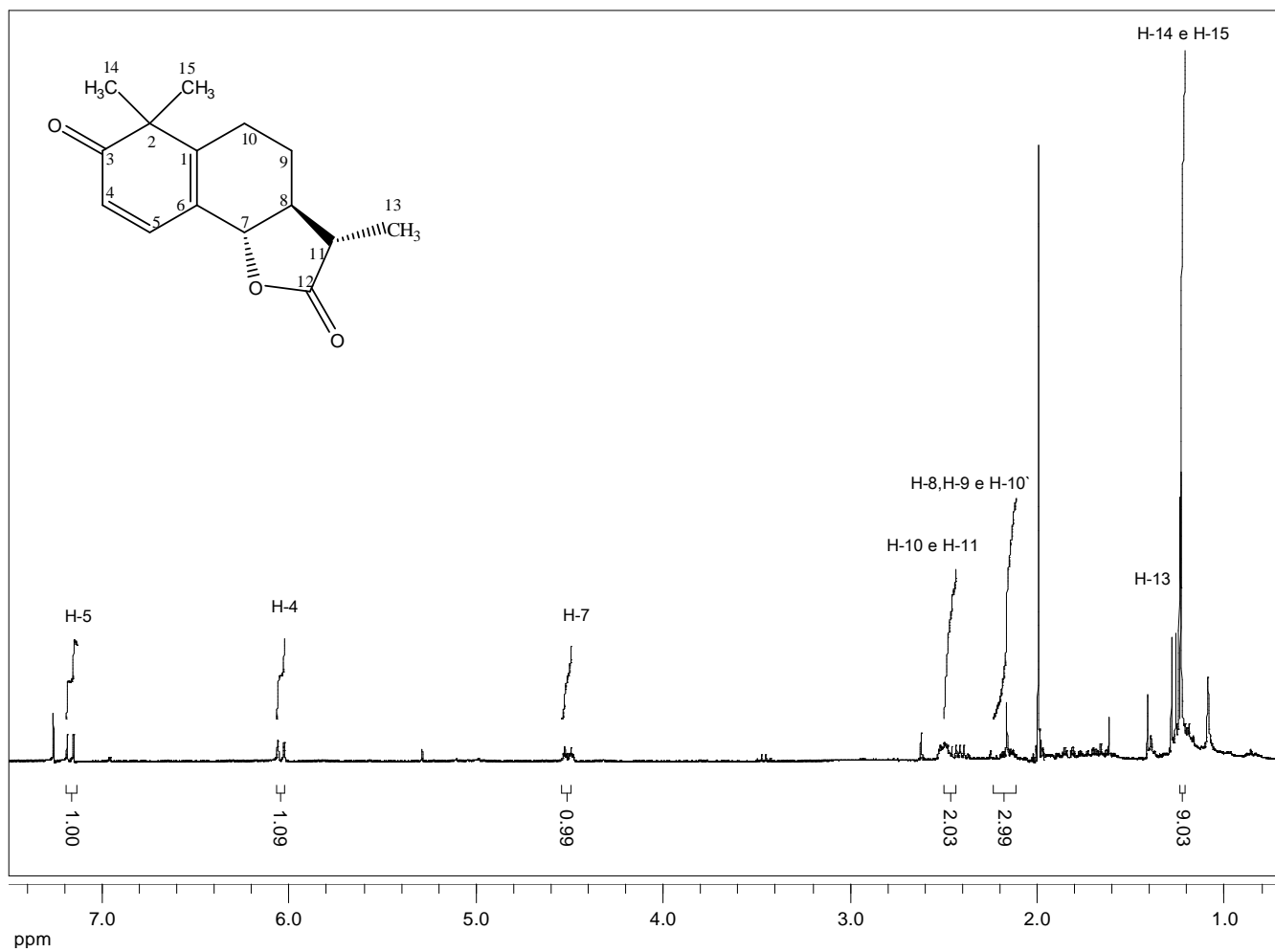


Figura 13b: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [23].

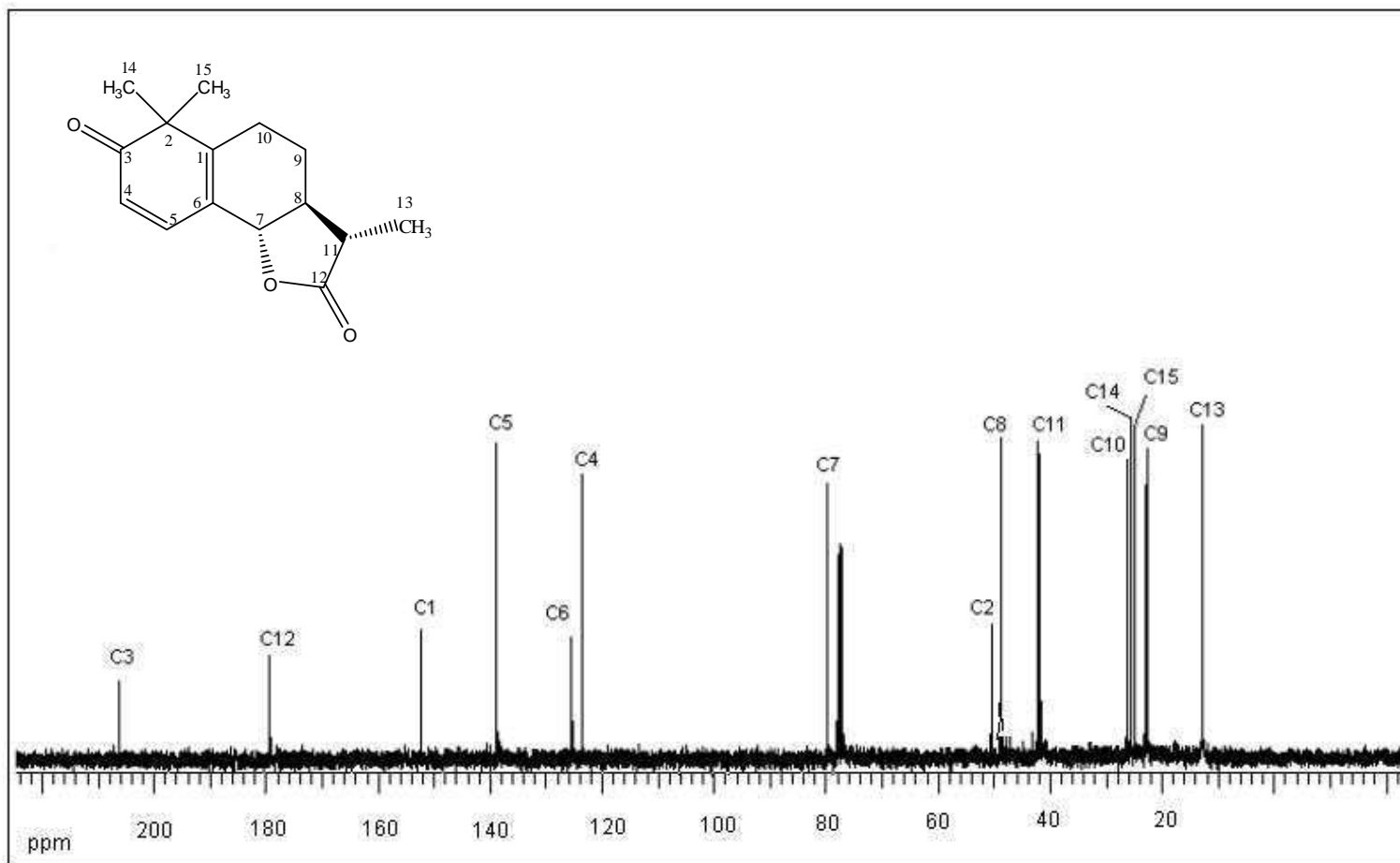
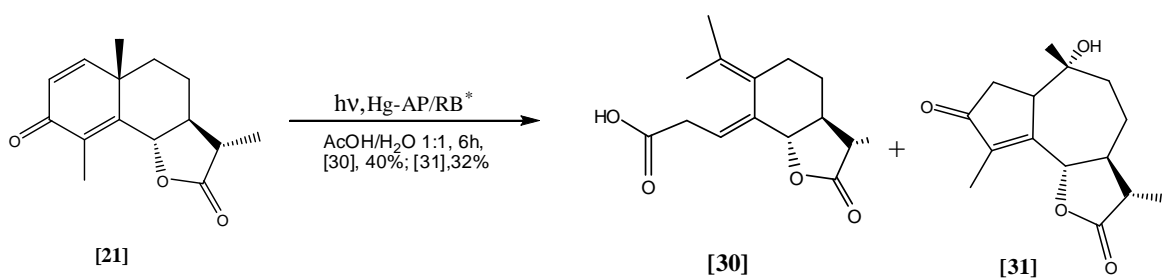


Figura 13c: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto [23].

Nesse trabalho ainda foram obtidos dois compostos provenientes da irradiação fotoquímica da α -santonina, o ácido fotossantônico [30] e o 10 α -hidroxi-3-oxo-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo [31], porém as condições da reação variaram em relação ao solvente, ao reator e ao tipo de lâmpada utilizada. Na obtenção desses compostos foi utilizado um reator de borossilicato, devidamente resfriado com água corrente, já que esse material absorve parte da irradiação UV, uma mistura de água e ácido acético como solvente na proporção de 1:1 e uma lâmpada de vapor de mercúrio de alta pressão, a temperatura foi mantida à 25 °C. Os compostos foram isolados por coluna cromatográfica e obtidos como sólidos branco. Abaixo podemos observar o esquema geral dessa reação.



* AP = Alta pressão; RB = Reator de borossilicato

Esquema 4: Síntese do ácido fotossantônico [30] e do 10 α -hidroxi-3-oxo-1,7 α H,6,11 β H-guaia-4-en-6,12-olídeo [31].

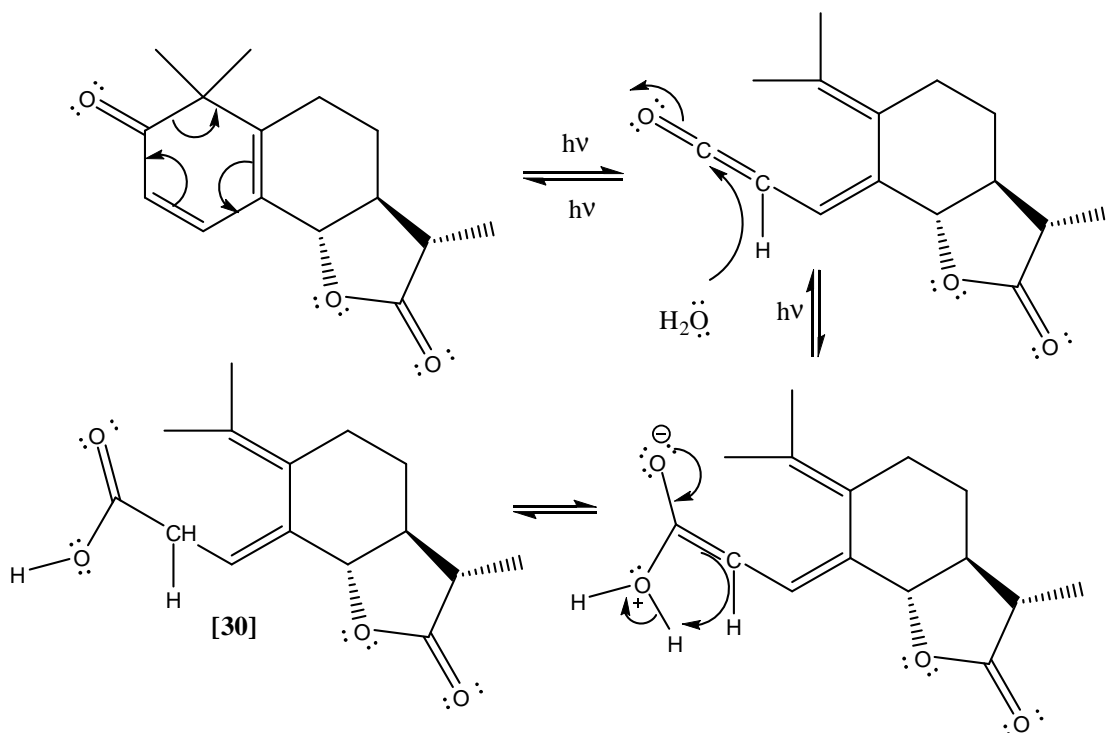
De acordo com a literatura o composto [30] foi obtido em 16% de rendimento e o composto [31] obtido em 18% de rendimento (BARTON *et al.*, 1958). Nesse trabalho os rendimentos aumentaram consideravelmente, passando para 40 e 32% de rendimento, respectivamente.

No espectro no infravermelho do composto [30] (Figura 14a, p.47) observaram-se bandas em 1782 e 1709 cm^{-1} referentes ao estiramento da carbonila da lactona e do ácido carboxílico, além da banda em 1654 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação C=C do dieno conjugado.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 14b, p.48) observaram-se alguns sinais importantes na confirmação dessa estrutura como, por exemplo, um duplete ($J_{13,11} = 6,9$) em $\delta = 1,23$ referente ao hidrogênio metílico H13. Verificaram-se também um multiplete na região entre $\delta = 2,97\text{--}3,00$, correspondente aos hidrogênios diastereotópicos H2 e H2'. Além disso, verificou-se a presença de um dd referente ao hidrogênio H5 em $\delta = 4,12$ devido ao acoplamento J^3 com H6 e um acoplamento J^4 com H3. Por fim observaram-se um triplete duplo em $\delta = 5,67$ atribuído ao hidrogênio mais desblindado da molécula, já que este se encontra ligado a um carbono sp^2 . Ele acopla vicinalmente com H2 ($J = 6,6$) e a longa distância com H5 ($J = 1,8$).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 14c, p.49) observaram-se sinais em $\delta = 178,6$ e $177,5$ referentes às carbonilas da lactona e do ácido carboxílico, respectivamente. Além disso, o espectro apresentou quatro sinais na região entre $\delta = 100$ a 150 , região típica de carbonos olefínicos, referentes a C4, C10, C9 e C3.

No esquema 5 está representado um mecanismo de formação do ácido fotossantônico. Sobre condições fotoquímicas, o dieno conjugado sofre uma isomerização levando a formação de uma enona. Esta então reage com uma molécula de água, que promove a reibridização do átomo de carbono do ceteno, levando ao ácido fotossantônico (BARTON & QUINKERT, 1960).



Esquema 5: Mecanismo proposto por BARTON & QUINKERT (1960) de formação do ácido fotossantônico.

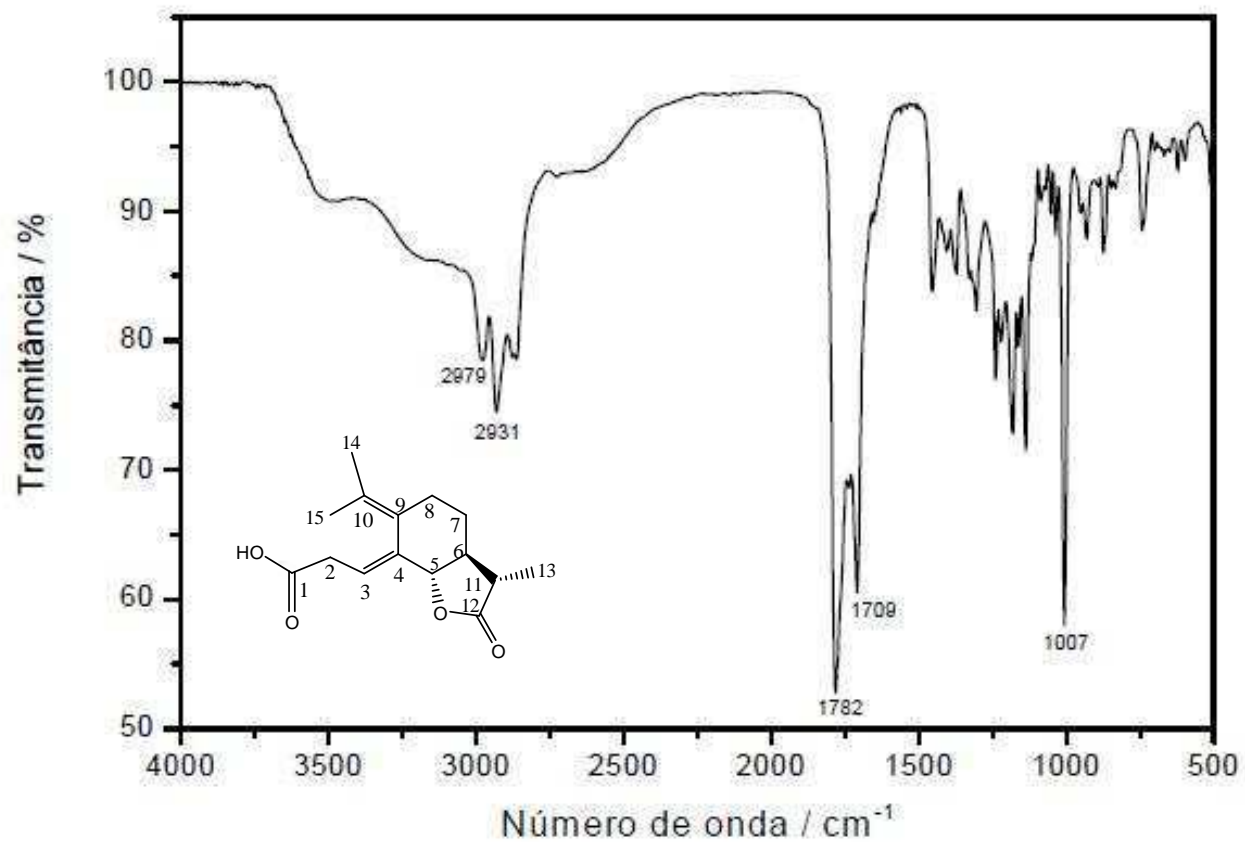


Figura 14a: Espectro no infravermelho (diclorometano, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$) do composto [30].

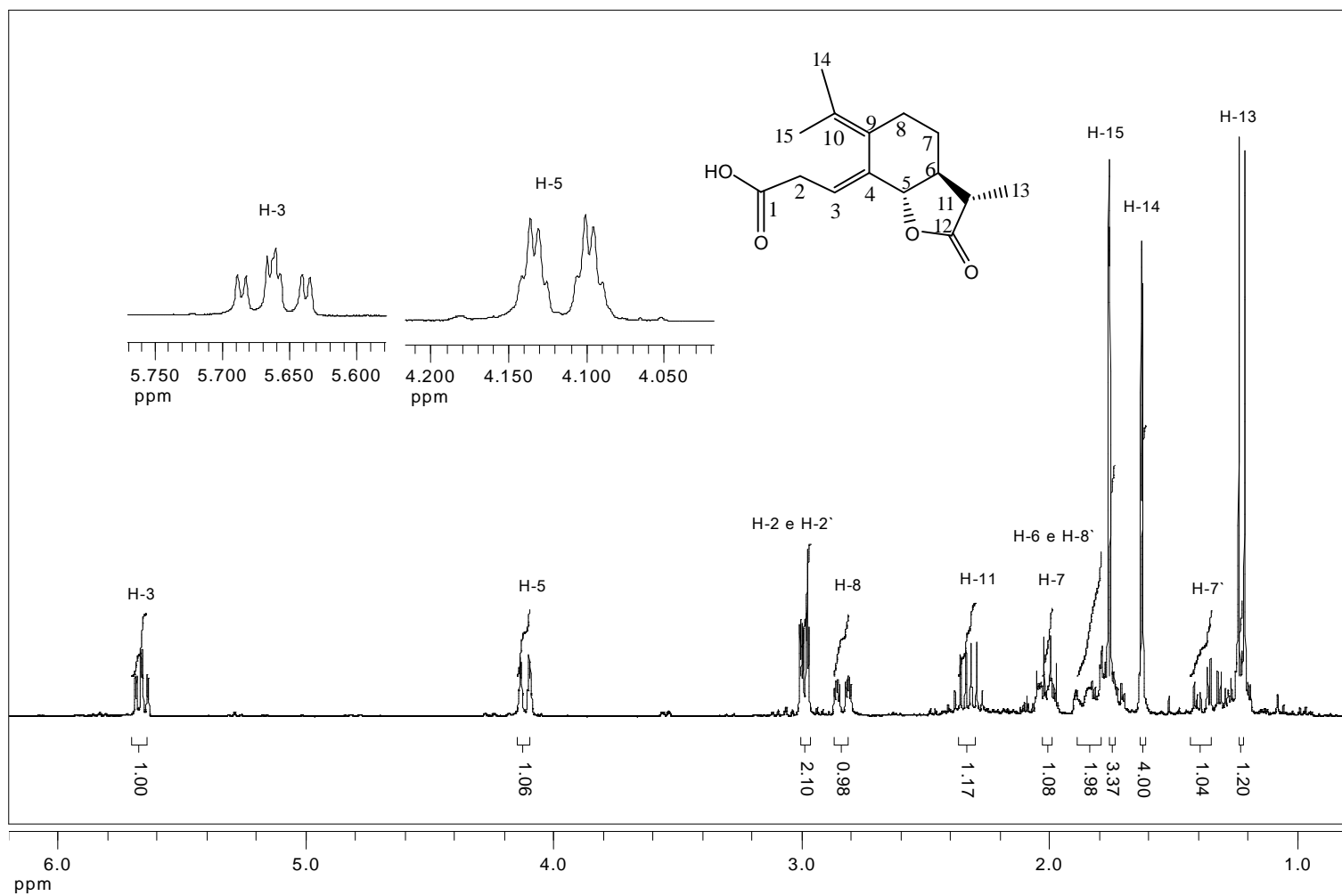


Figura 14b: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto [30].

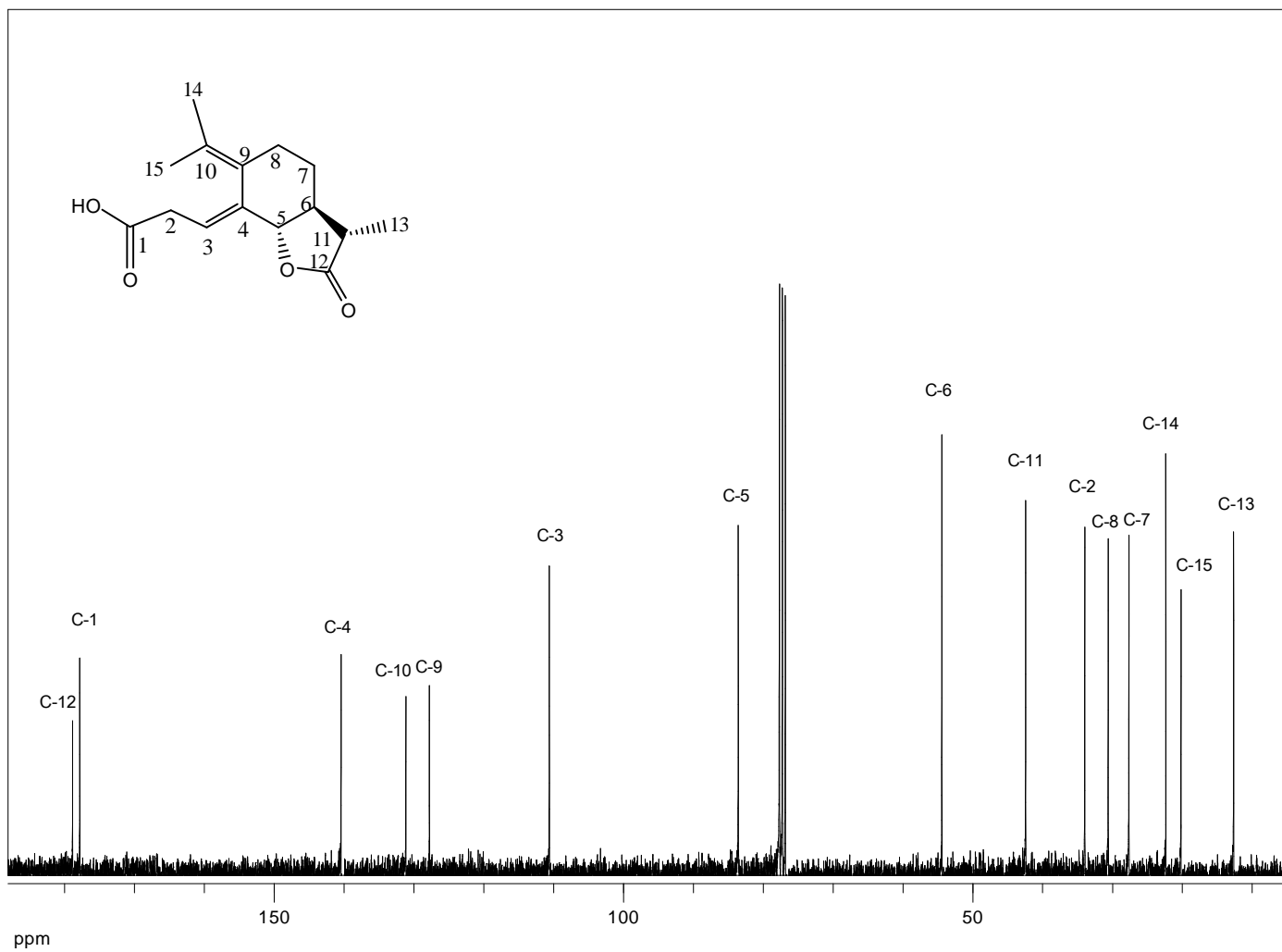


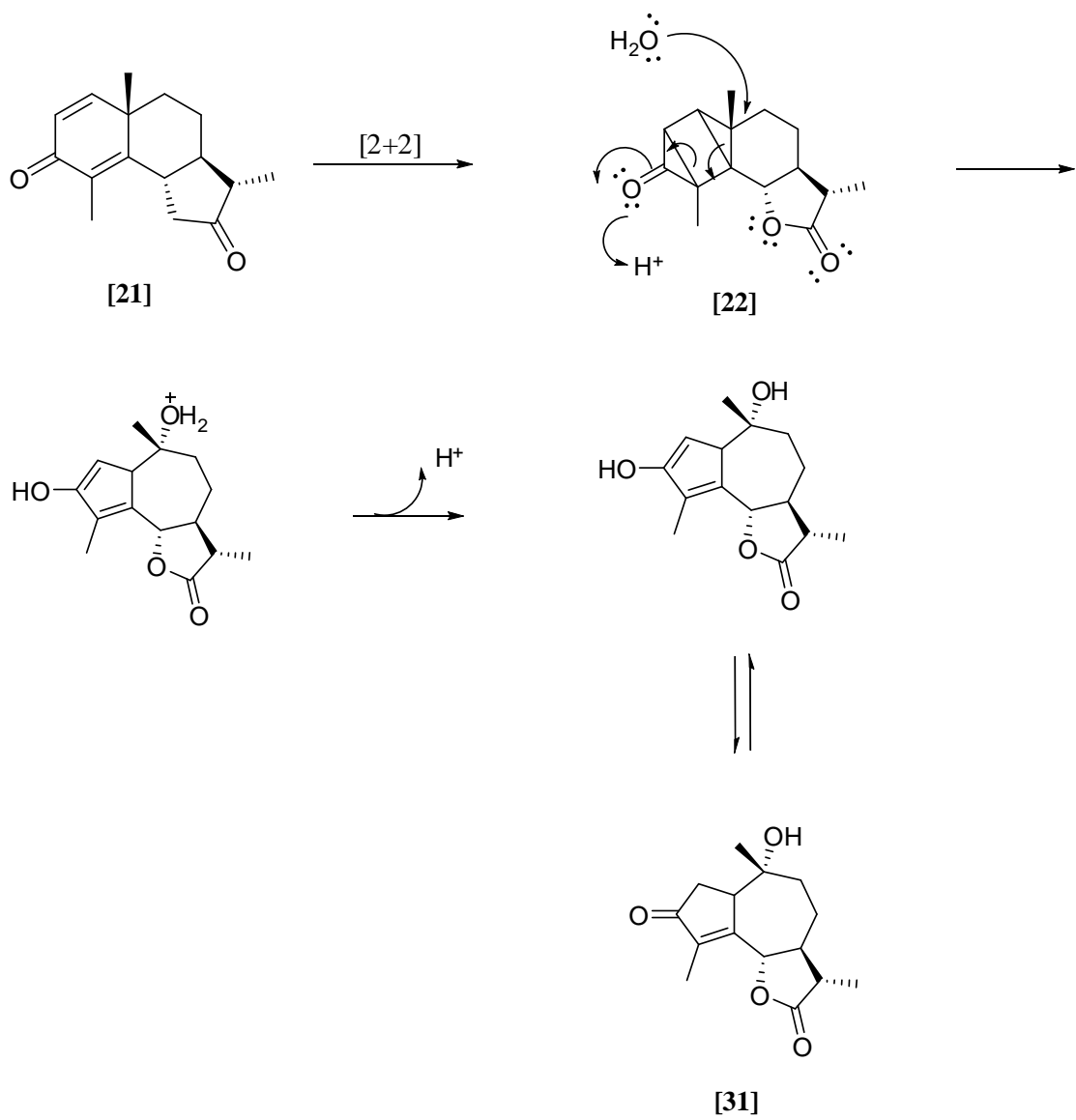
Figura 14c: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto [30].

O composto **[31]** foi caracterizado pela espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C . Analisando o espectro no infravermelho (Figura 15a, p.52), observaram-se bandas referentes ao estiramento do grupo hidroxila em 3449 cm^{-1} , uma banda em 1777 cm^{-1} referente ao estiramento da carbonila da lactona e outra banda em 1699 cm^{-1} atribuída a $\text{C}=\text{O}$ da cetona α, β -insaturada.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 15b, p.53) verificaram-se simpletos em $\delta = 0,97$ e $1,90$ referentes às metilas H14 e H15, respectivamente. Observou-se também um multipeto em $\delta = 2,47\text{-}2,64$ atribuído aos hidrogênios H2 e H2' e um dupeto em $4,82$ ($J_{6,7} = 10,8$) correspondente ao hidrogênio mais desblindado da molécula (H6).

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15c, p.53), observaram-se sinais em $\delta = 207,7$ e $177,1$ que foram atribuídos às carbonilas da cetona e da lactona, respectivamente. Este espectro ainda apresentou sinais em $\delta = 143,12$ (C3) e $161,30$ (C5) referentes aos carbonos da dupla ligação.

No esquema 6 está representado o mecanismo de formação do composto **[31]**.



Esquema 6: Mecanismo de formação do composto [31].

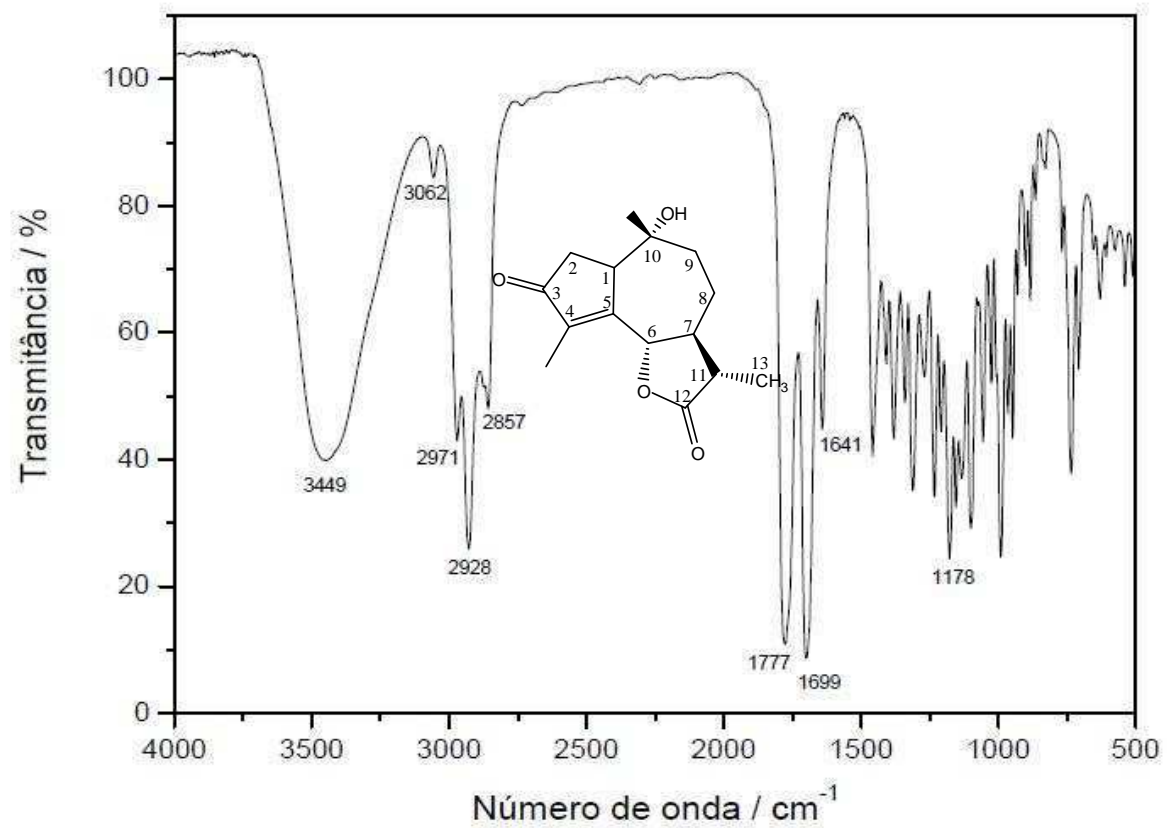


Figura 15a: Espectro no infravermelho (diclorometano, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$) do composto [31].

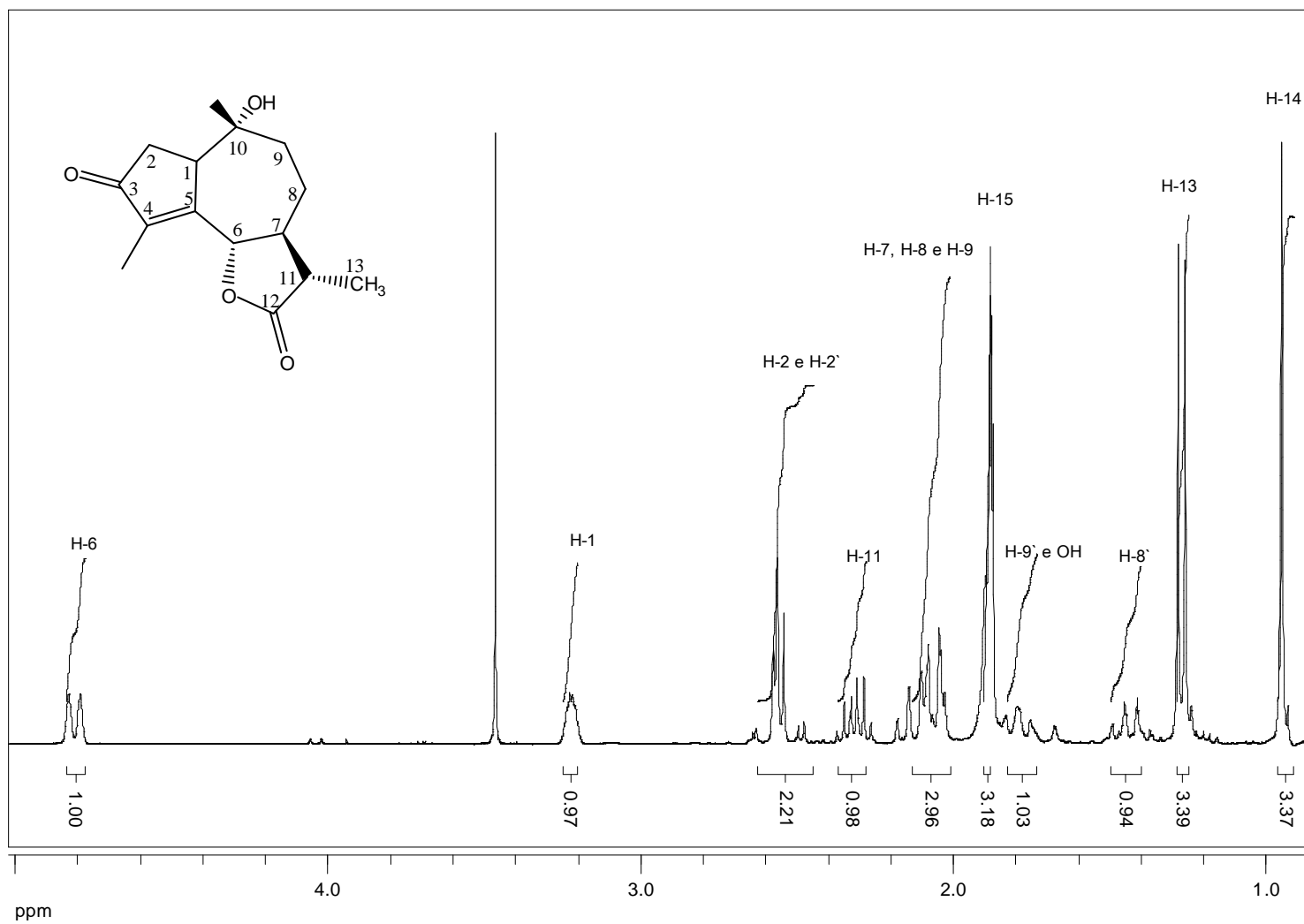


Figura 15b Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto [31].

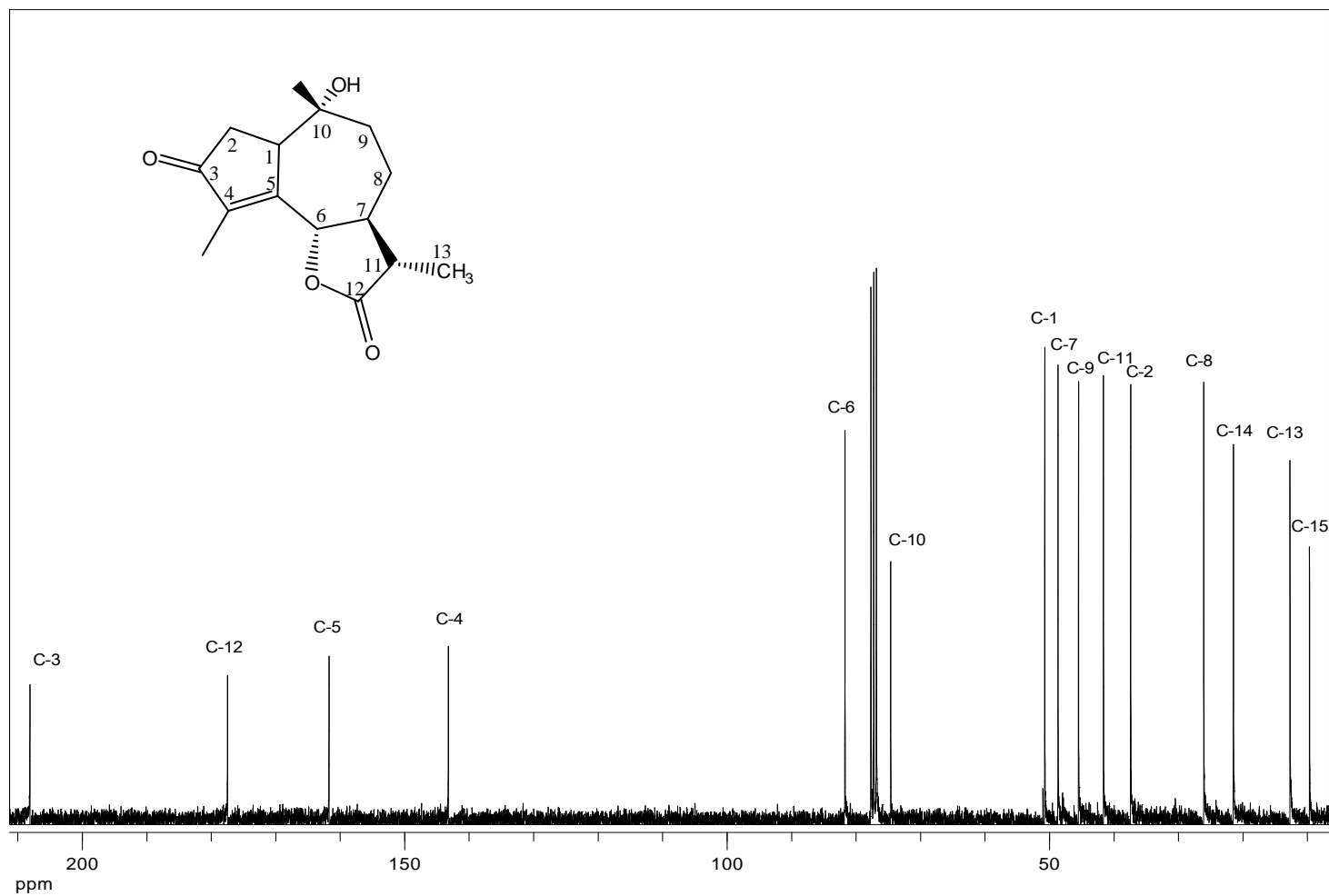


Figura 15c: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [31].

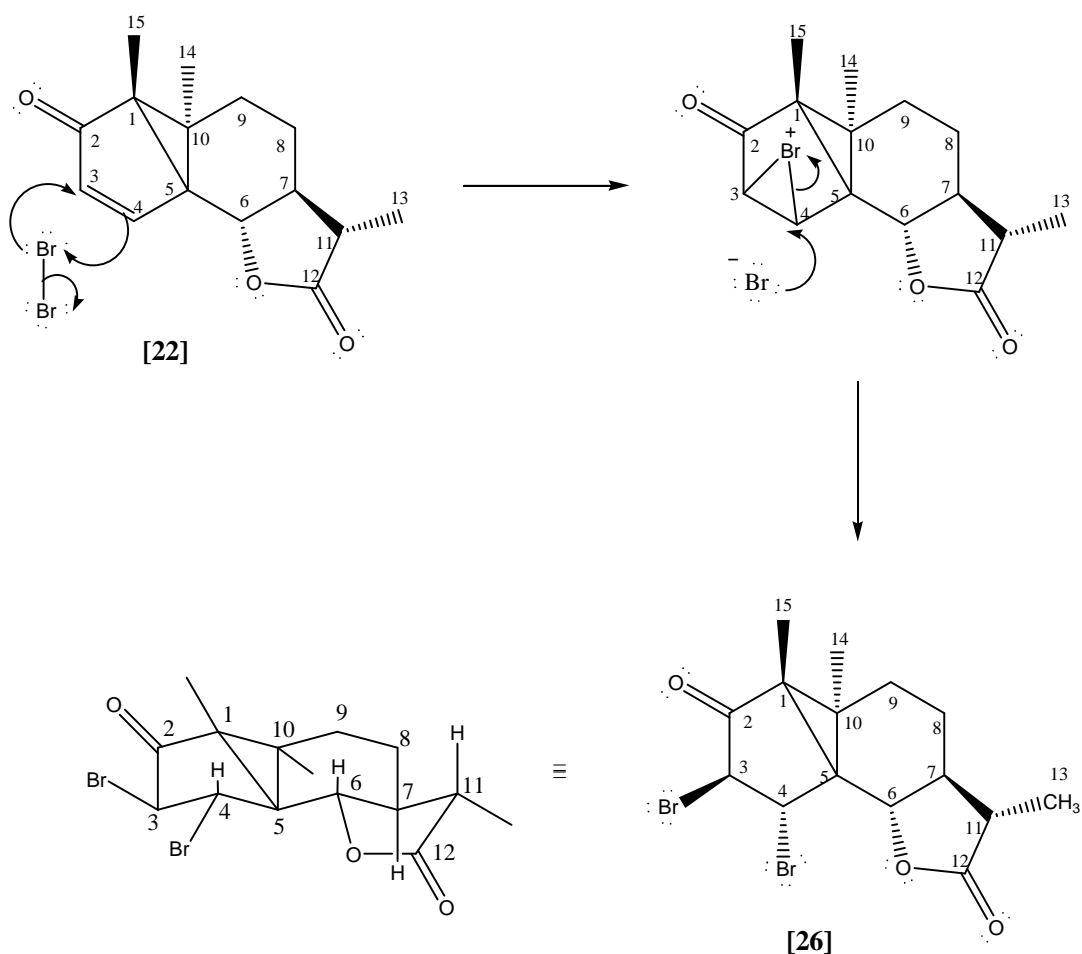
Visando a síntese do composto **[32]**, submetemos o composto **[31]** a uma reação de redução utilizando como agente redutor o boroidreto de sódio, uma vez que é um reagente seletivo que reduz apenas o grupo carbonílico da cetona, não promovendo a redução de outros grupos funcionais presente na molécula. A lactona **[32]** foi obtida primeiramente como um óleo incolor, após ser submetido ao processo de cristalização foi obtido como um sólido branco com um rendimento de 85%. O produto da reação foi confirmado após análise do espectro de RMN de ^{13}C , que não apresentou um sinal na região de 200 ppm, região típica de cetonas, sinal este que aparecia nitidamente no espectro do composto de partida **[31]**.

3.2. Síntese de derivados da Lumissantonina [22]

3.2.1. Síntese da (3R, 4S)-3,4-dibromolumissantonina [26]

A síntese do composto [26] foi realizada por meio de uma reação de halogenação. Foi adicionada uma molécula de bromo à lumissantonina [22] obtendo como produto final o composto [26] como um sólido branco em 45% de rendimento.

Quando um nucleófilo reage com um íon bromônio, a adição ocorre com a regioquímica Markovnikov, ou seja, o íon brometo ataca o respectivo átomo de carbono que detém a maior carga positiva. Ao analisarmos a estrutura do íon bromônio gerado pelo ataque de uma molécula de bromo sobre uma molécula de lumissantonina, observamos que C4 pode acomodar substancial deficiência de elétrons, já que não se encontra vizinho a um grupo retirador de elétrons, diferentemente de C3 que é vizinho à carbonila. Portanto C4 concentra a maior parte da carga positiva, conseqüentemente, necessita de menos estabilização por parte da densidade eletrônica do bromo. Baseado nisso, segue abaixo no esquema 7 uma proposta mecanística para a formação do composto [26].



Esquema 7: Mecanismo proposto de formação do composto [26].

O espectro no infravermelho do composto [26] (Figura 16a, p.59) apresentou bandas de absorção em 1781 e 1732 cm^{-1} , relativas ao estiramento da carbonila da lactona e da cetona, respectivamente.

O espectro de RMN de ^1H (Figura 16b, p.60) apresentou um simpleto (s) em $\delta = 1,27$, referente ao hidrogênio H14; um duplete ($J_{13,11} = 6,6$ Hz) em $\delta = 1,28$, correspondente ao hidrogênio H13 e um simpleto em $\delta = 1,42$ que foi atribuído ao hidrogênio H15. Outros sinais importantes para a confirmação da estrutura de [26] são o duplete que aparece em $\delta = 3,56$ referente ao H6 que acopla com H7 ($J_{6,7} = 10,8$ Hz), um outro duplete em $\delta = 4,5$ atribuído ao H4

devido ao acoplamento com H3 ($J_{4,3} = 6$ Hz) e por fim um duplete ($J_{4,3} = 6$ Hz) em $\delta = 5,2$ correspondente ao H3 mais desblindado da molécula.

Os espectros de COSY e NOESY juntamente com os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C ajudaram na caracterização do composto **[26]**. O espectro de COSY (Figura 16c, p.61) apresentou correlações, por exemplo, entre H3 e H4; H6 e H7; H11 e H13. O fato do NOESY do composto **[28]** confirmar a estereoquímica dos átomos de bromo na molécula acredita-se que esta seja a mesma para o composto **[26]**, uma vez que eles apresentam o mesmo mecanismo de formação.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 16e, p.63) observaram-se sinais em $\delta = 204,3$ e $177,9$ que foram atribuídos às carbonilas do grupo cetona e da lactona, respectivamente, e sinais em $\delta = 53,6$ e $76,1$ referentes aos carbonos C4 e C3, que antes de sofrerem a halogenação aparecem em regiões típicas de carbonos olefínicos (entre 100 e 150 ppm). Isso confirma que a adição do bromo realmente ocorreu em C4 e C3, que agora aparecem numa região típica de C-sp^3 . Além do COSY e do NOESY analisamos também o espectro bidimensional HETCOR, que fornece correlações entre hidrogênios e carbonos ligados entre si. No HETCOR desse composto (Figura 16f, p.64) observaram-se correlações entre C3 e H3; C4 e H4; C6 e H6, além de várias outras correlações importantes.

A massa molecular do composto **[26]** foi confirmada pelo espectro de massas (figura 16g, p.65) onde observaram-se a presença dos íons $[\text{M}^+]$, $[\text{M}+2]$ e $[\text{M}+4]$, com intensidades relativas de 0,015, 0,03 e 0,015%, respectivamente, onde o pico do íon molecular é igual a $m/z = 404$. Esses sinais estão de acordo com a presença de dois átomos de bromo na molécula, devido às abundâncias relativas dos isótopos ^{79}Br e ^{81}Br .

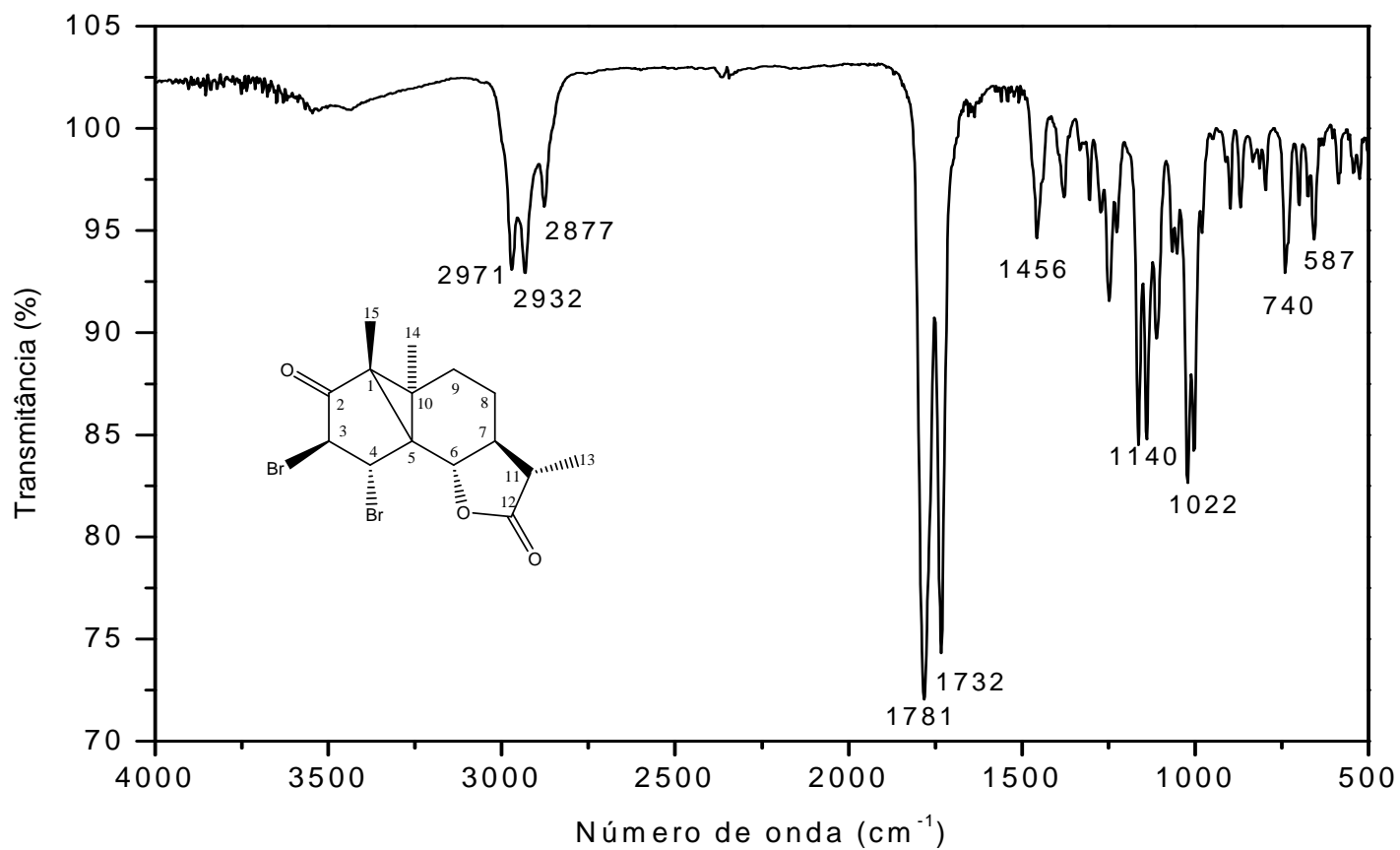


Figura 16a: Espectro no infravermelho (IV) do composto [26].

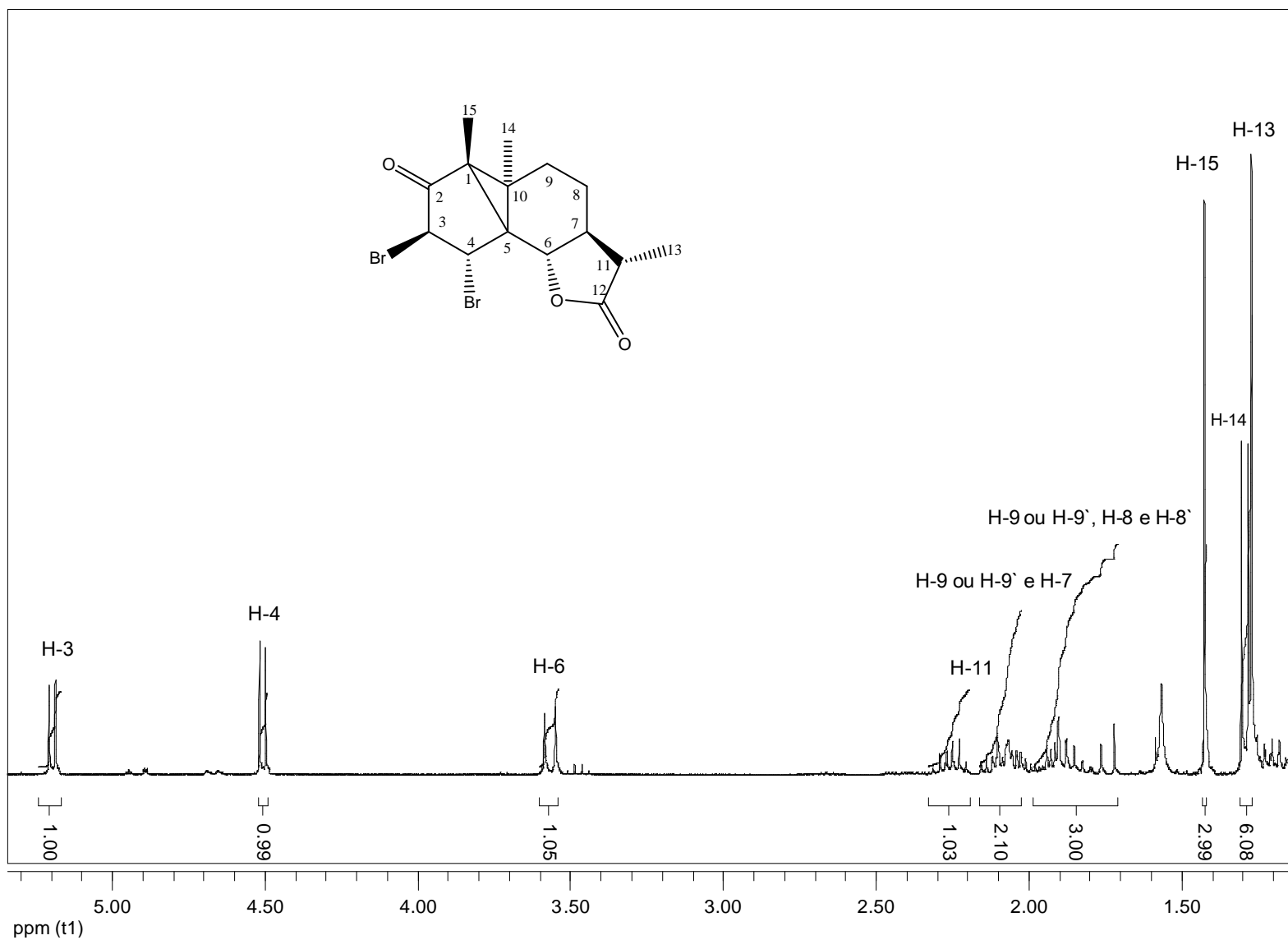


Figura 16b: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto [26].

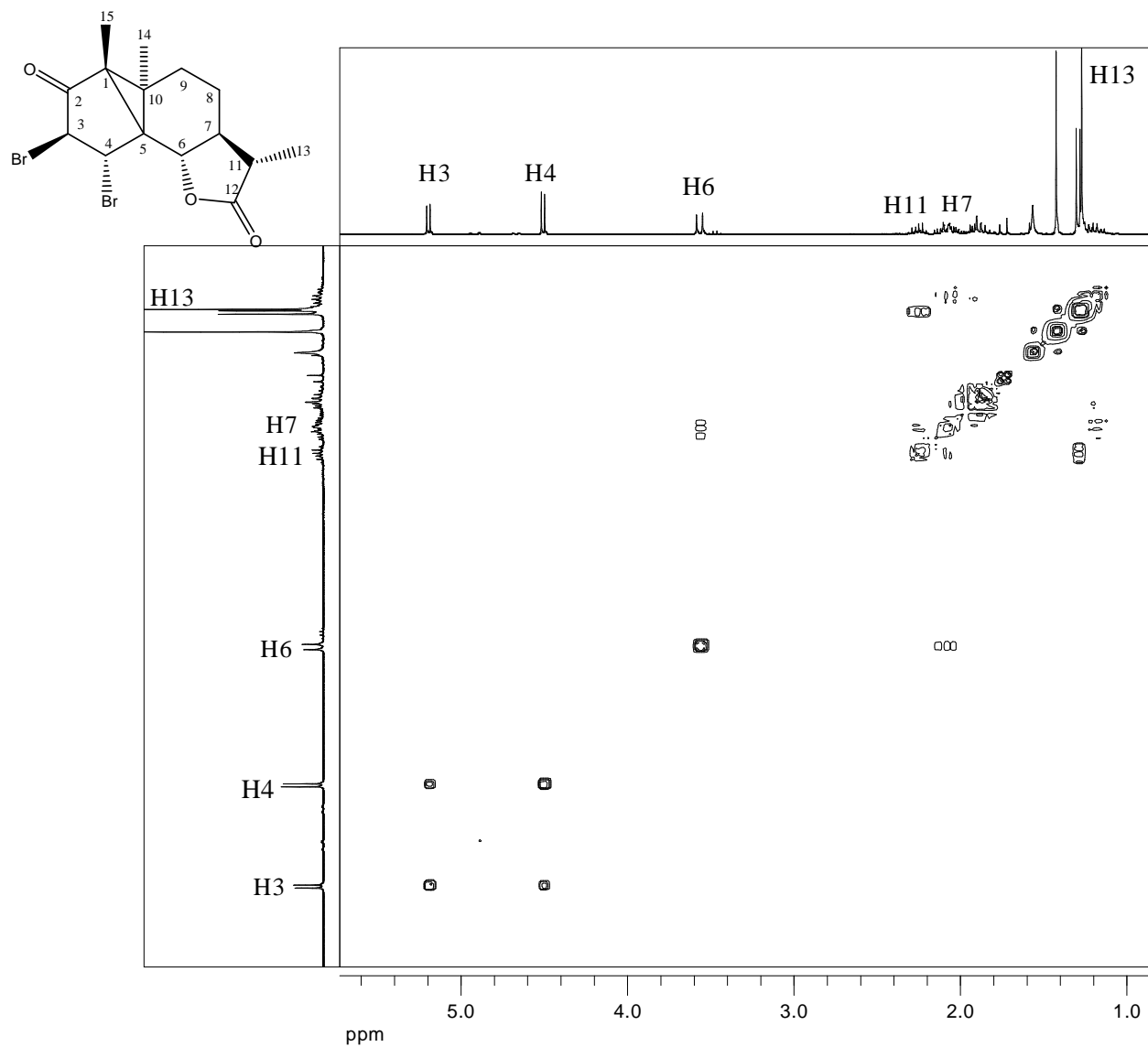


Figura 16c: Mapa de contornos COSY do composto [26].

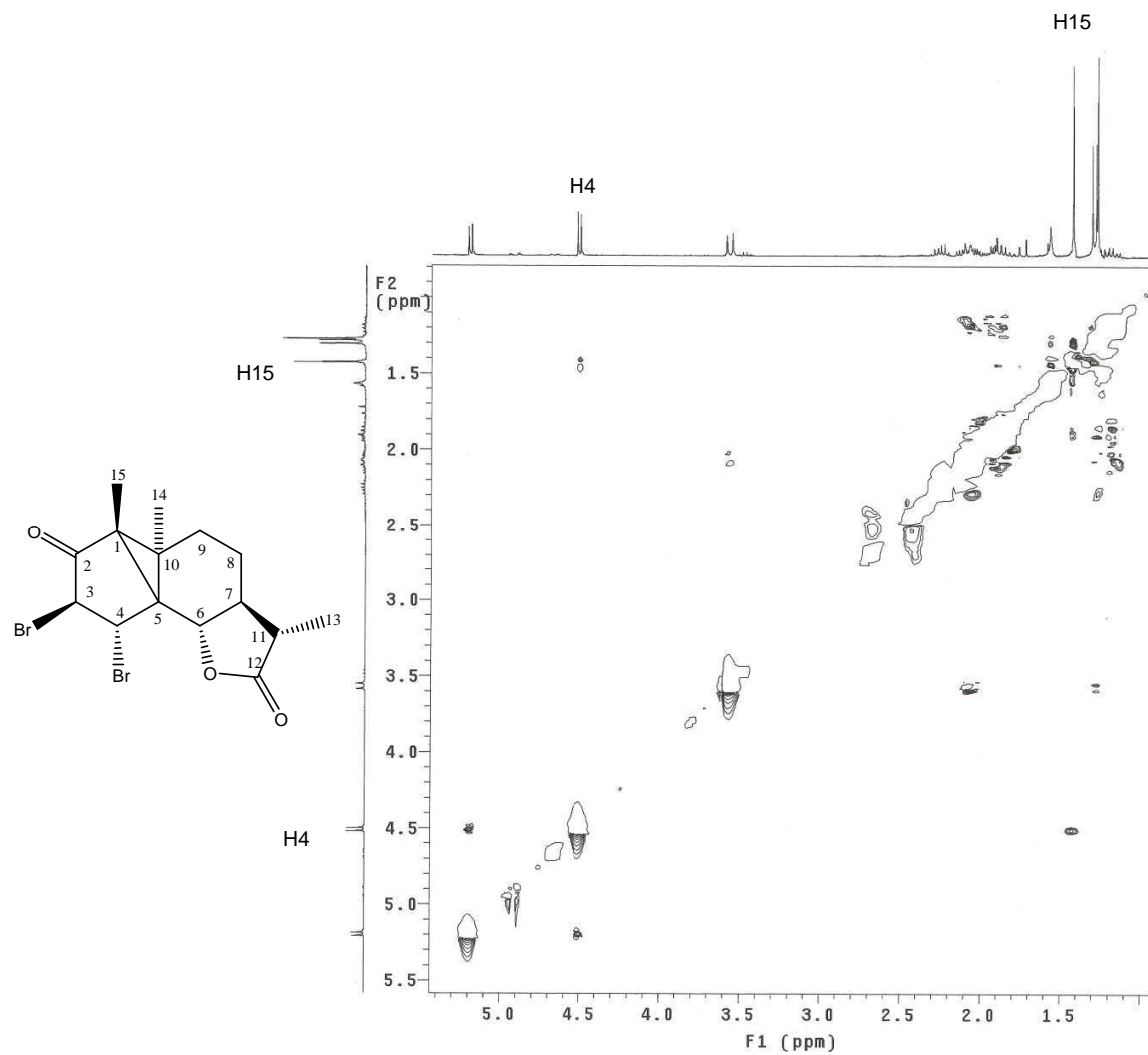


Figura 16d: Mapa de Contornos NOESY do composto [26].

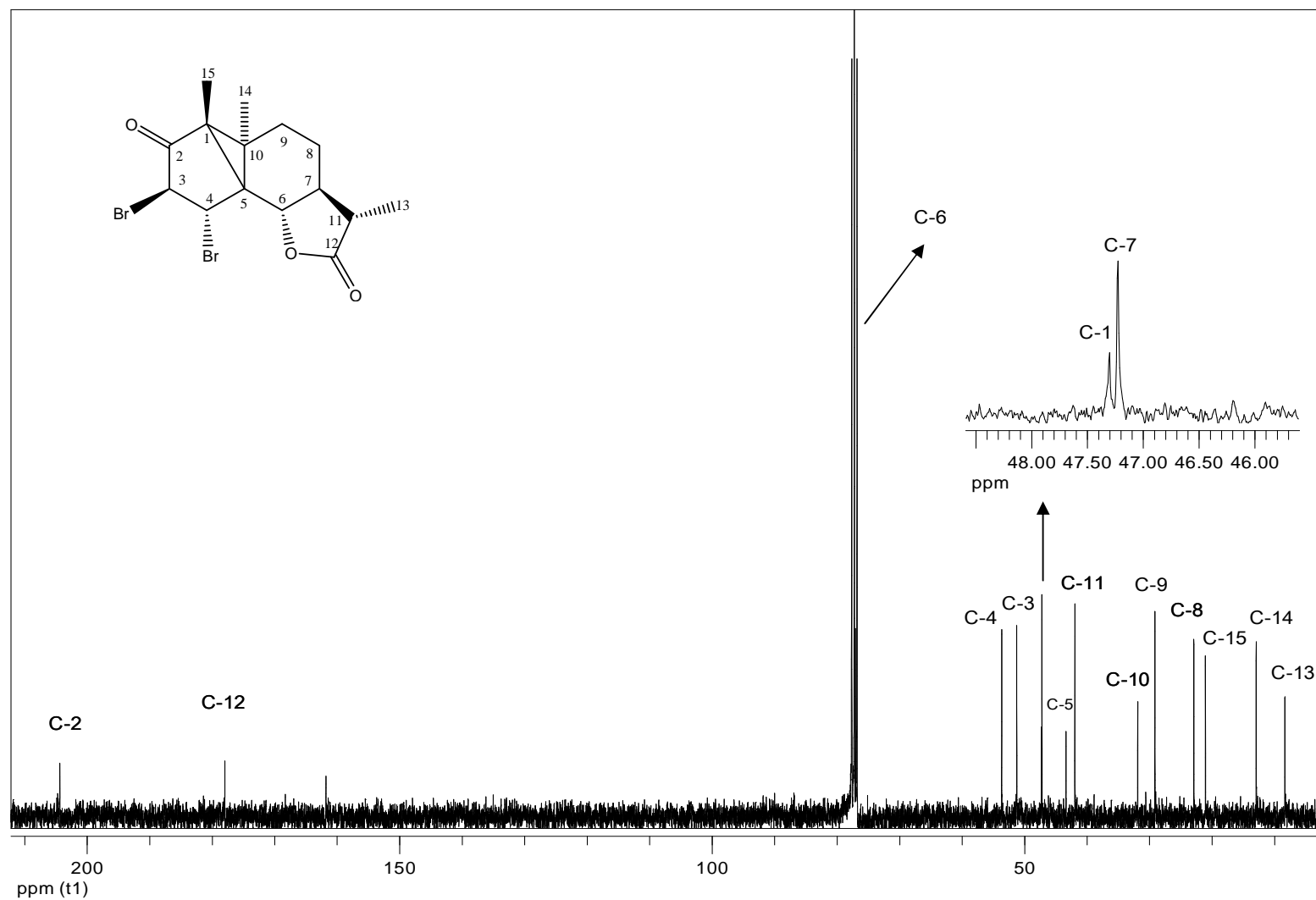


Figura 16e. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [26].

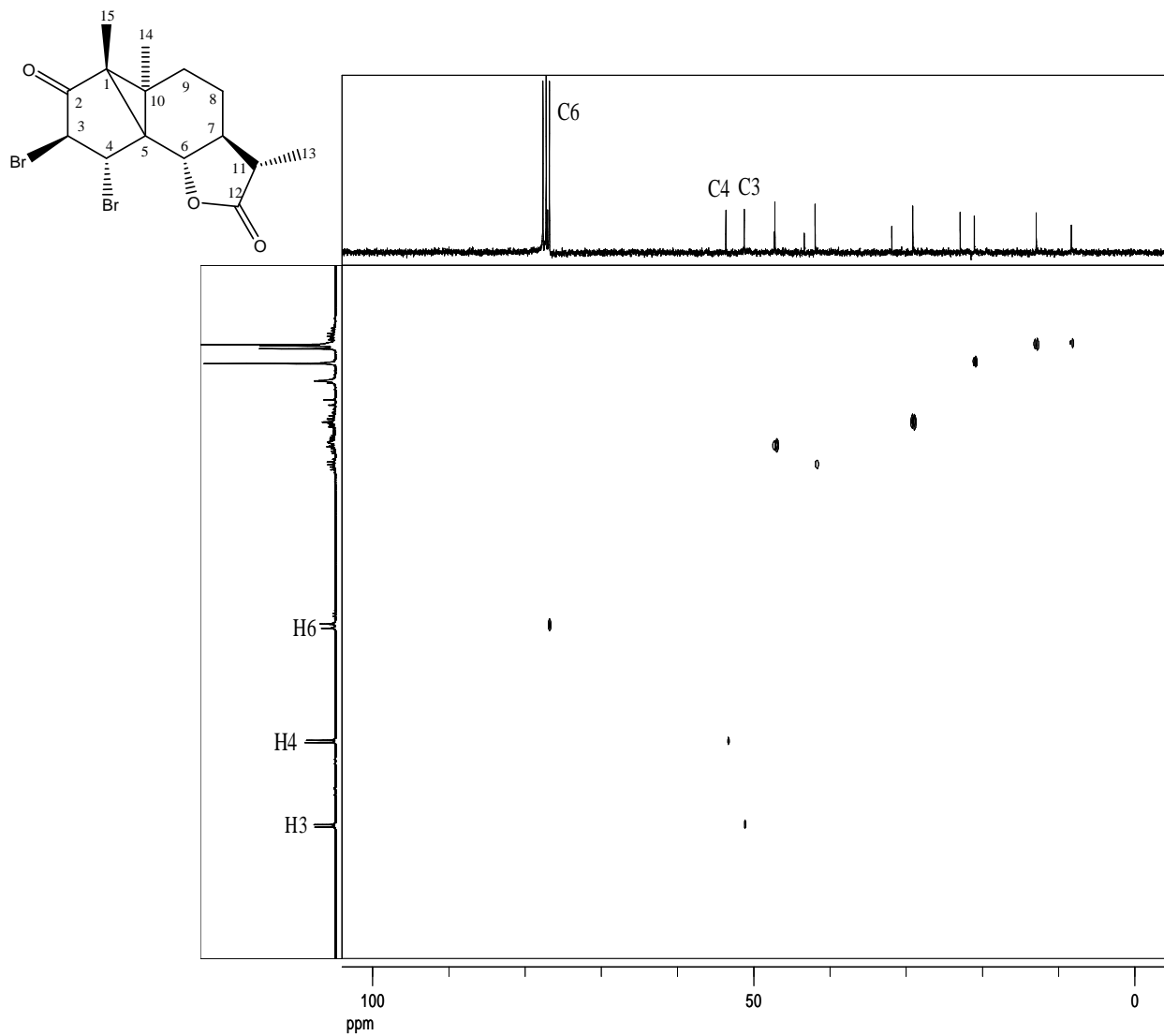


Figura 16f: Espectro bidimensional HETCOR do composto [26]

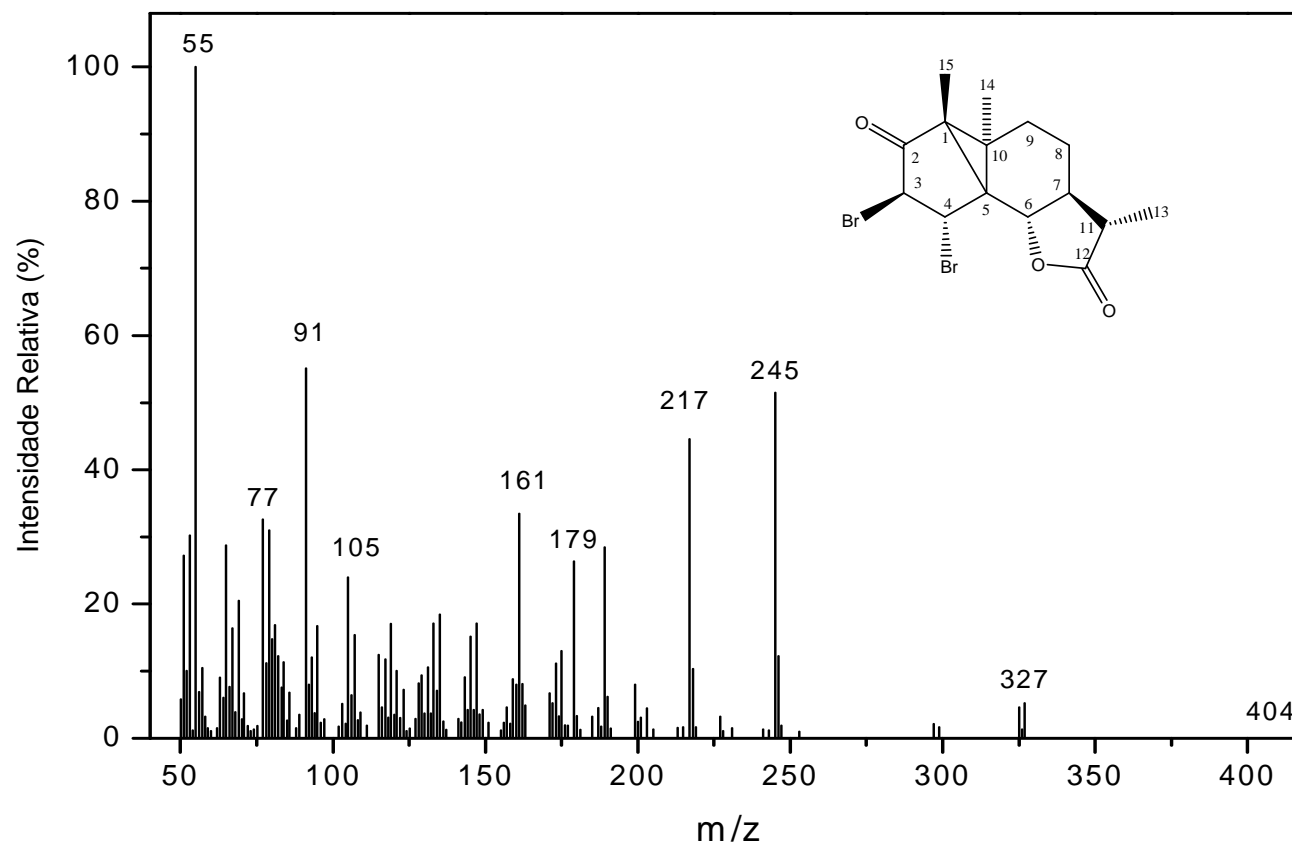


Figura 16g: Espectro de massas do composto [26].

3.2.2. Síntese da (3R, 4S)-3,4-diclorolumissantonina [27]

Foi realizada a síntese da lumissantonina clorada. Cloro gasoso foi borbulhado na solução da lumissantonina em éter dietílico por 10 minutos sendo formado o produto clorado [27] em 27% de rendimento.

O composto [27] foi caracterizado pela espectroscopia no infravermelho (IV), RMN de ^1H e de ^{13}C , COSY e por meio da espectrometria de massas. O espectro no infravermelho (Figura 17a, p.68) apresentou bandas de absorção em 1790 e 1731 cm^{-1} relativas ao estiramento da carbonila da lactona e da cetona, respectivamente.

O espectro de RMN de ^1H (Figura 17b, p.69) apresentou um duplete ($J_{13,11} = 2,7$) em $\delta = 1,26$, referente ao hidrogênio H13 e dois simpletos em $\delta = 1,29$ e $1,44$, correspondente aos hidrogênios metílicos H14 e H15, respectivamente. Os hidrogênios H3 e H4 que antes de sofrerem a cloração aparecem numa região típica de carbono sp^2 (C=C) em torno de 6 e 7 ppm, agora com a adição dos dois cloros aparecem numa região em torno de 4 e 5 ppm como dupletos devido ao acoplamento entre eles ($J_{3,4} = 6$ Hz).

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 17c, p.70) apresentou dois sinais em $\delta = 178,0$ e $203,6$ que correspondem às carbonilas da lactona e da cetona, respectivamente. Na região de carbono sp^2 (C=C) não se observa mais os sinais do C3 e C4, sendo que agora eles aparecem em $\delta = 76,8$ e $64,9$, respectivamente, por não fazerem mais parte da dupla ligação.

A análise segura dos átomos de hidrogênio do composto [27] foi realizada por meio da análise do espectro bidimensional COSY. O COSY (Figura 17d, p.71) de [27] apresenta, por exemplo, correlação entre H3 e H4 e H11 e H13.

A confirmação da massa molecular do composto [27] foi feita com base na análise do espectro de massas (Figura 17e, p.72), onde foi observado o pico do íon molecular com intensidade de 1,05% em $m/z = 316$ e os picos dos íons [M+2] e [M+4] com intensidades relativas de 0,7 e 0,03, respectivamente, lembrando que compostos que contém dois átomos de cloro também

apresentam picos M+2 e M+4 devido à presença de íons moleculares contendo dois isótopos mais pesados.

A proposta mecanística de formação dessa molécula é análoga a apresentada para o composto **[26]** (Esquema 7), uma vez que só houve troca do halogênio.

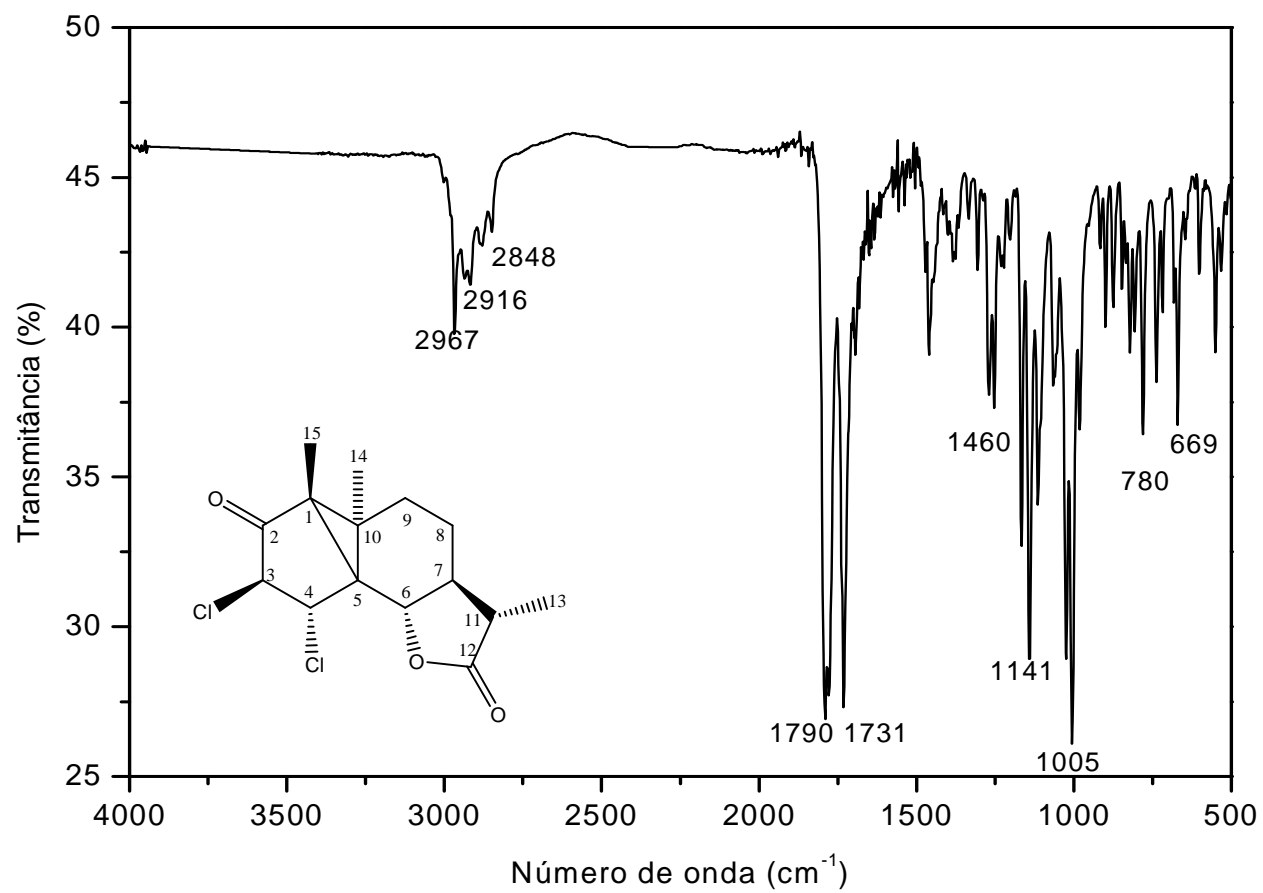


Figura 17a: Espectro no infravermelho (IV) do composto [27].

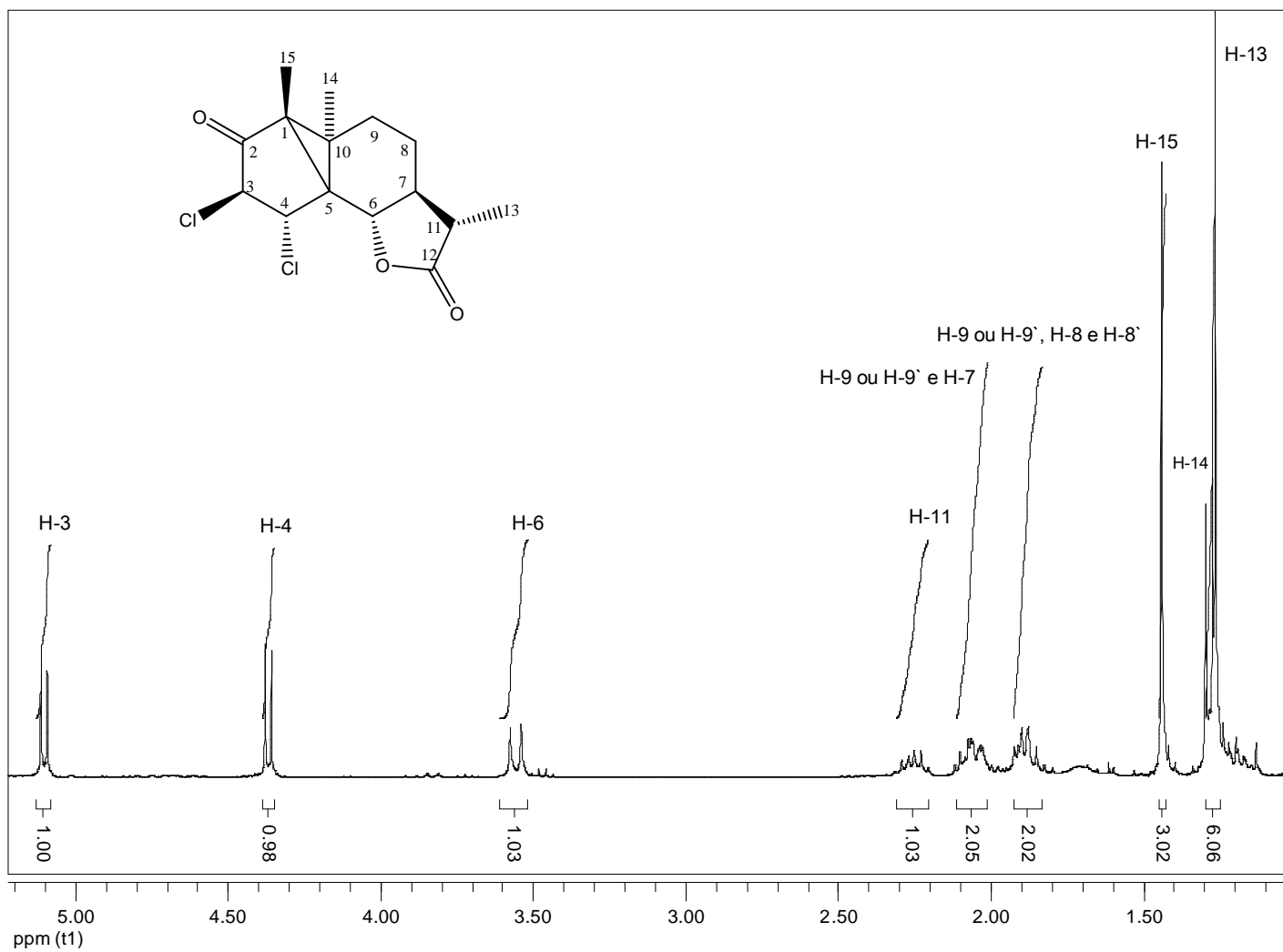


Figura 17b: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto [27].

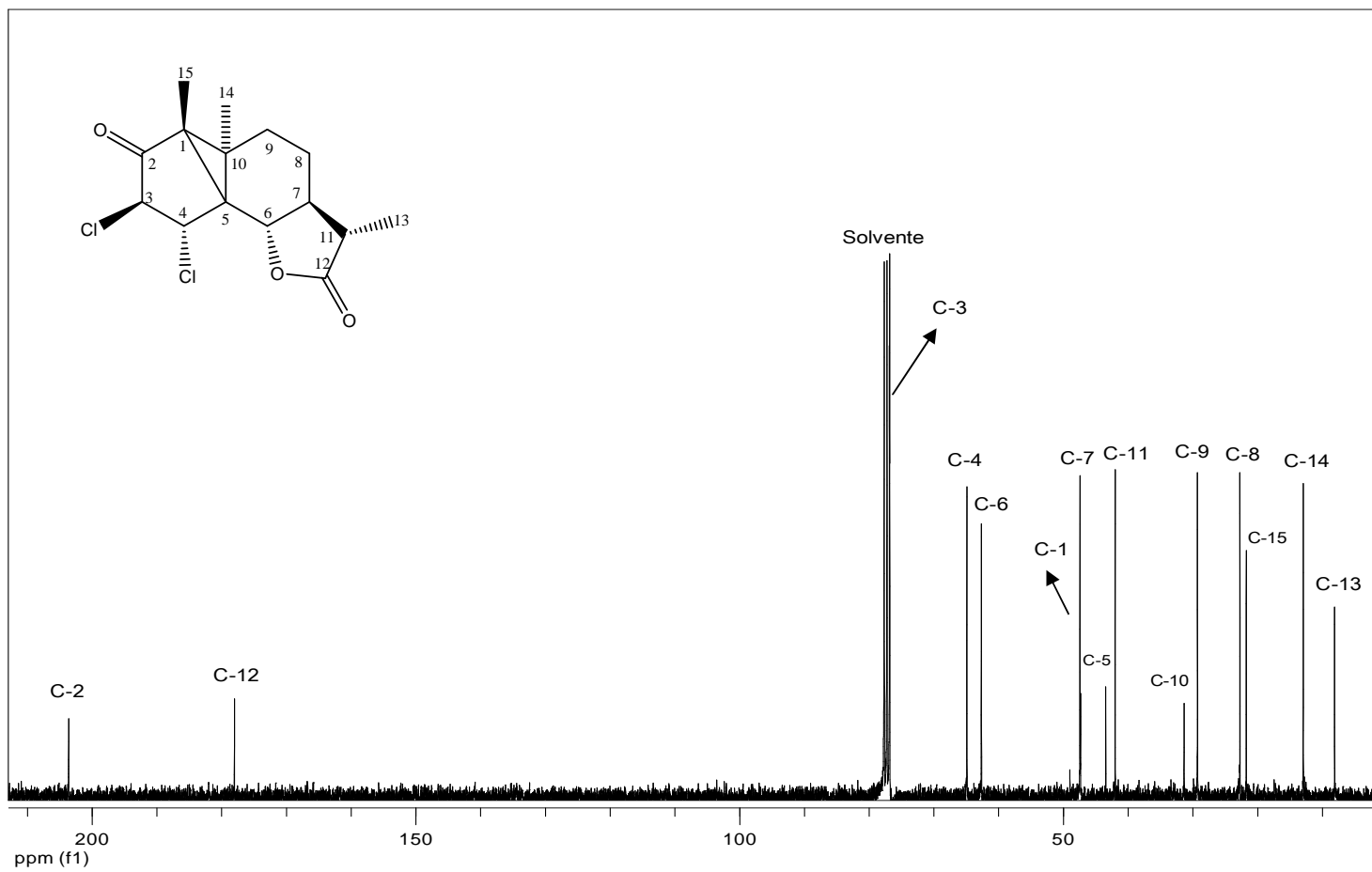


Figura 17c: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [27].

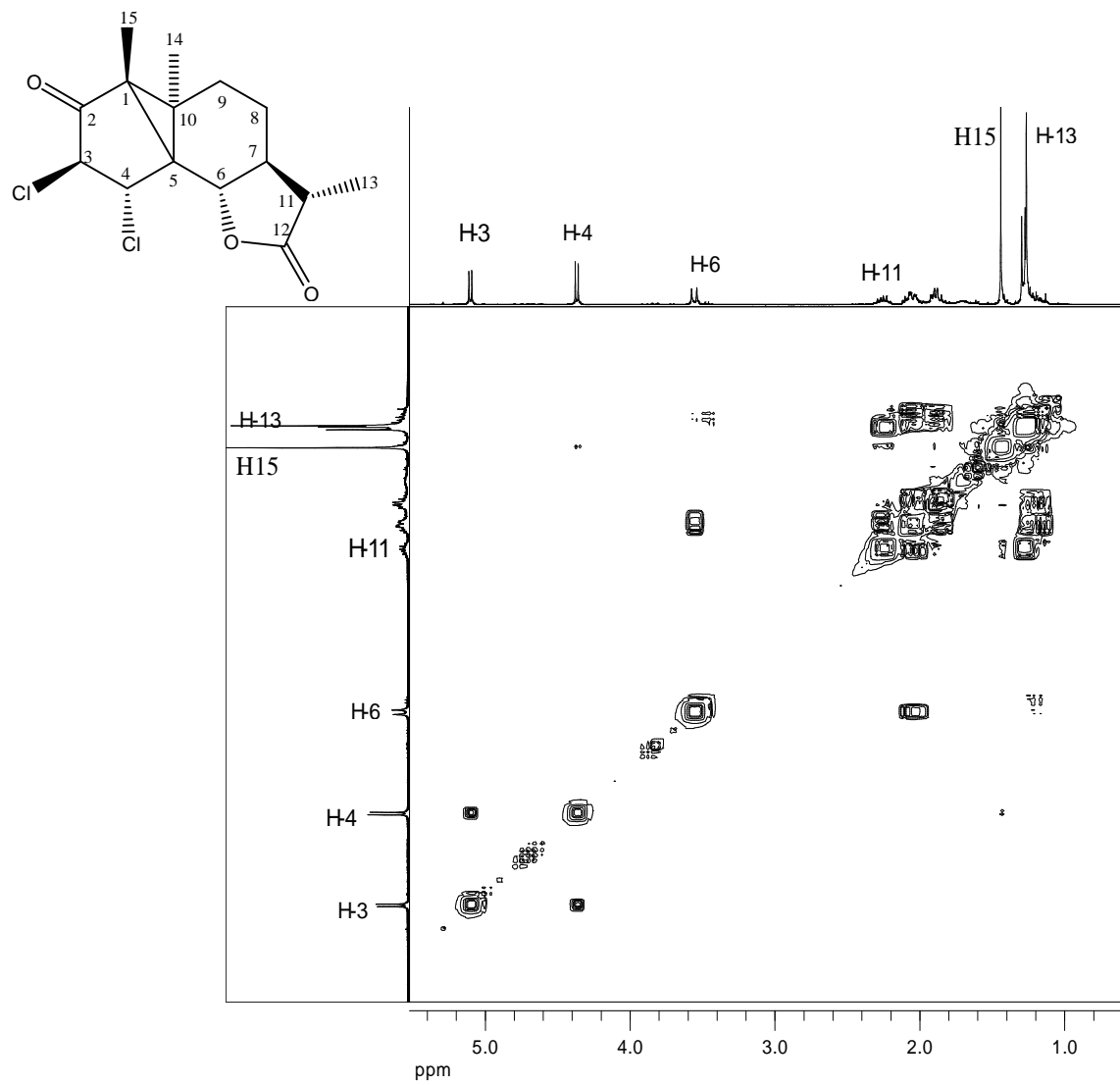


Figura 17d: Mapa de contornos COSY do composto [27].

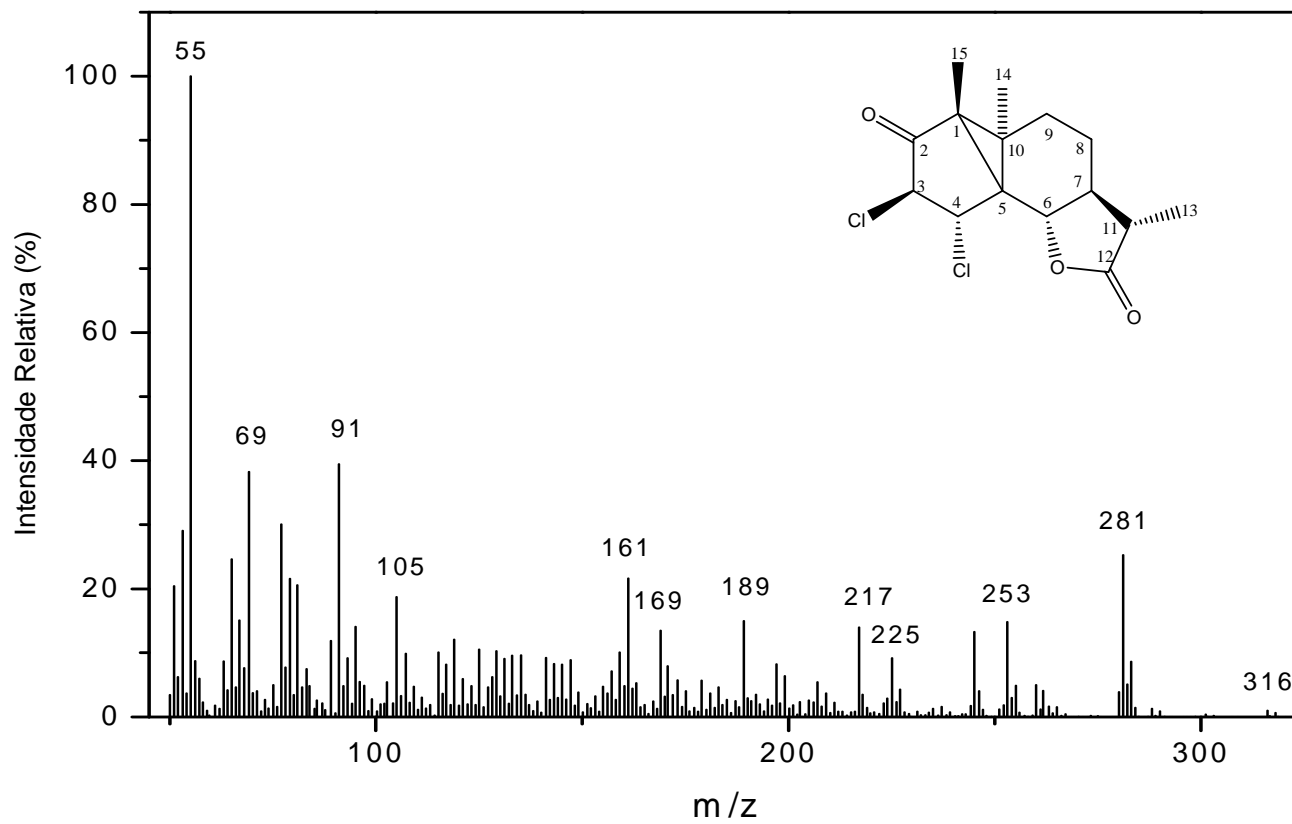


Figura 17e: Espectro de massas do composto [27].

3.3. Síntese de derivados da mazdassantonina [23]

3.3.1. Síntese do (4R,5S)-4,5-dibromo-3-oxo-7 β H, 8 α H, 11 β H-eudesm-6-en-7,12-olídeo ou (4R, 5S)-4,5-dibromomazdassantonina [28]

O composto [28] foi obtido como um sólido branco em 35% de rendimento. Sua síntese também ocorreu por meio de uma reação de halogenação, utilizou-se o mesmo procedimento de síntese do composto [26]. Foram adicionados dois átomos de bromo à mazdassantonina [23] com o objetivo de preparar compostos halogenados com maior atividade herbicida.

O espectro no infravermelho do composto [28] (Figura 18a, p.76) apresentou bandas de absorção em 1782 e 1711 cm^{-1} relativas ao estiramento C=O da lactona e da cetona, respectivamente. O sinal referente ao estiramento da ligação C=C aparece em 1640 cm^{-1} . Esse espectro apresentou também bandas de absorção em 566 e 530 cm^{-1} correspondentes ao estiramento de ligação C-Br.

O espectro de RMN de ^1H (Figura 18b, p.77) apresentou um duplete ($J_{13,11} = 6,9$ Hz) em $\delta = 1,30$ que foi atribuído ao hidrogênio H13, dois simpletos em $\delta = 1,35$ e 1.47 referente ao hidrogênio H14 e H15. Outros sinais importantes para a confirmação da estrutura de [28] é o duplo duplete (dd) que aparece em $\delta = 5,17$ referente ao H-5, que acopla vicinalmente com H4 ($J_{5,4} = 2,7$ Hz) e à longa distância com H-7 ($J_{5,7} = 1,2$ Hz).

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 18c, p.78) observamos sinais em $\delta = 204,4$ e 178,7 que foram atribuídos às carbonilas da cetona e da lactona, respectivamente, e sinais em $\delta = 45,1$ e 42,8 referentes aos carbonos C4 e C5 que antes de sofrerem a halogenação aparecem em regiões típicas de carbonos olefínicos (entre 100 e 150 ppm) o que confirma a adição dos bromos nos carbonos C4 e C5.

Os espectros de COSY e HETCOR juntamente com os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C ajudaram na caracterização do composto [28]. O COSY (Figura 18d, p.79) apresentou correlações de H5 com H4 e H7, além de outras

e [M+4], com intensidades relativas de 0,19, 0,42 e 0,19%, respectivamente, onde o pico do íon molecular é igual a $m/z = 404$. Esses sinais estão de acordo com a presença de dois átomos de bromo na molécula, devido às abundâncias relativas dos isótopos ^{79}Br e ^{81}Br .

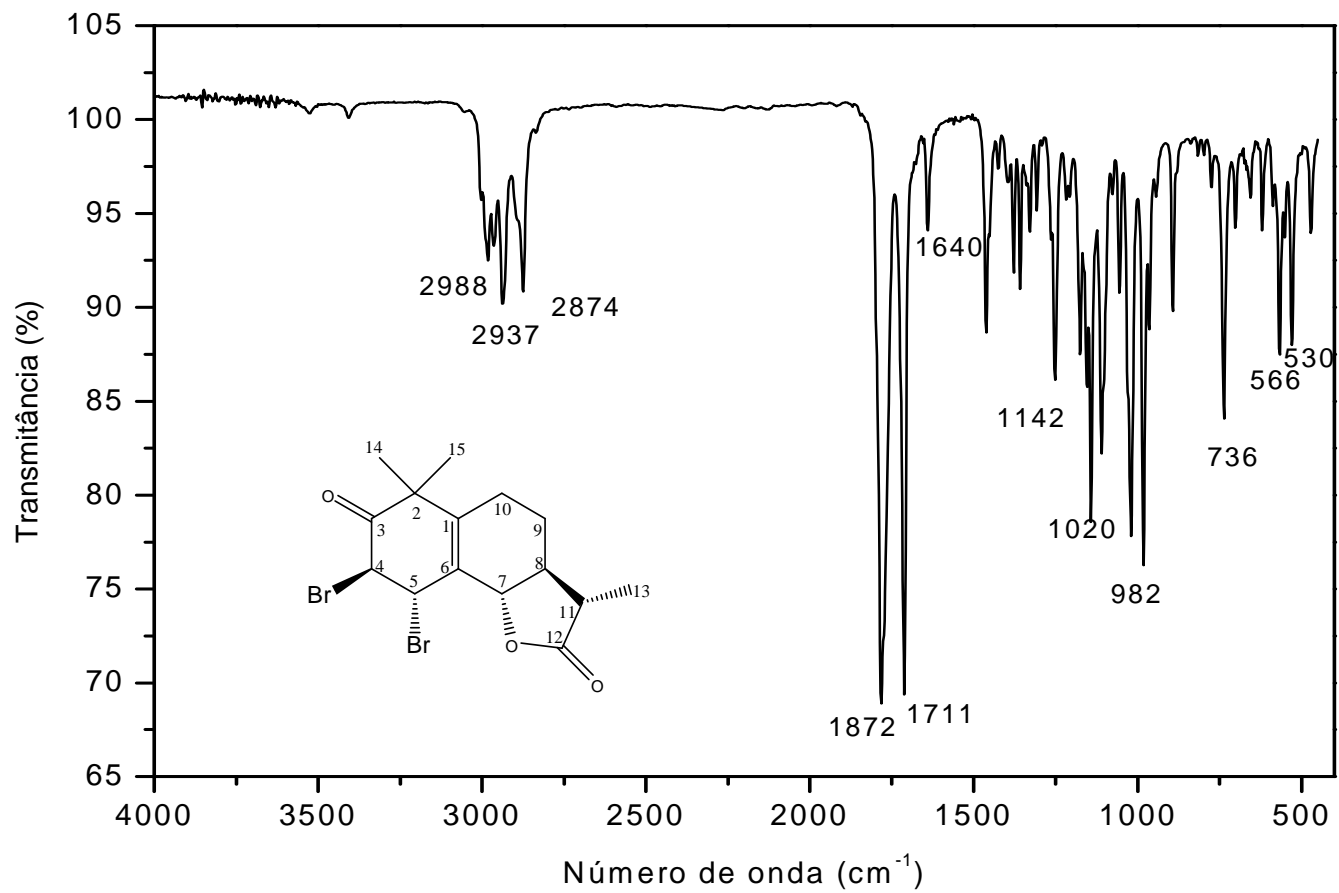


Figura 18a: Espectro no infravermelho (IV) do composto [28].

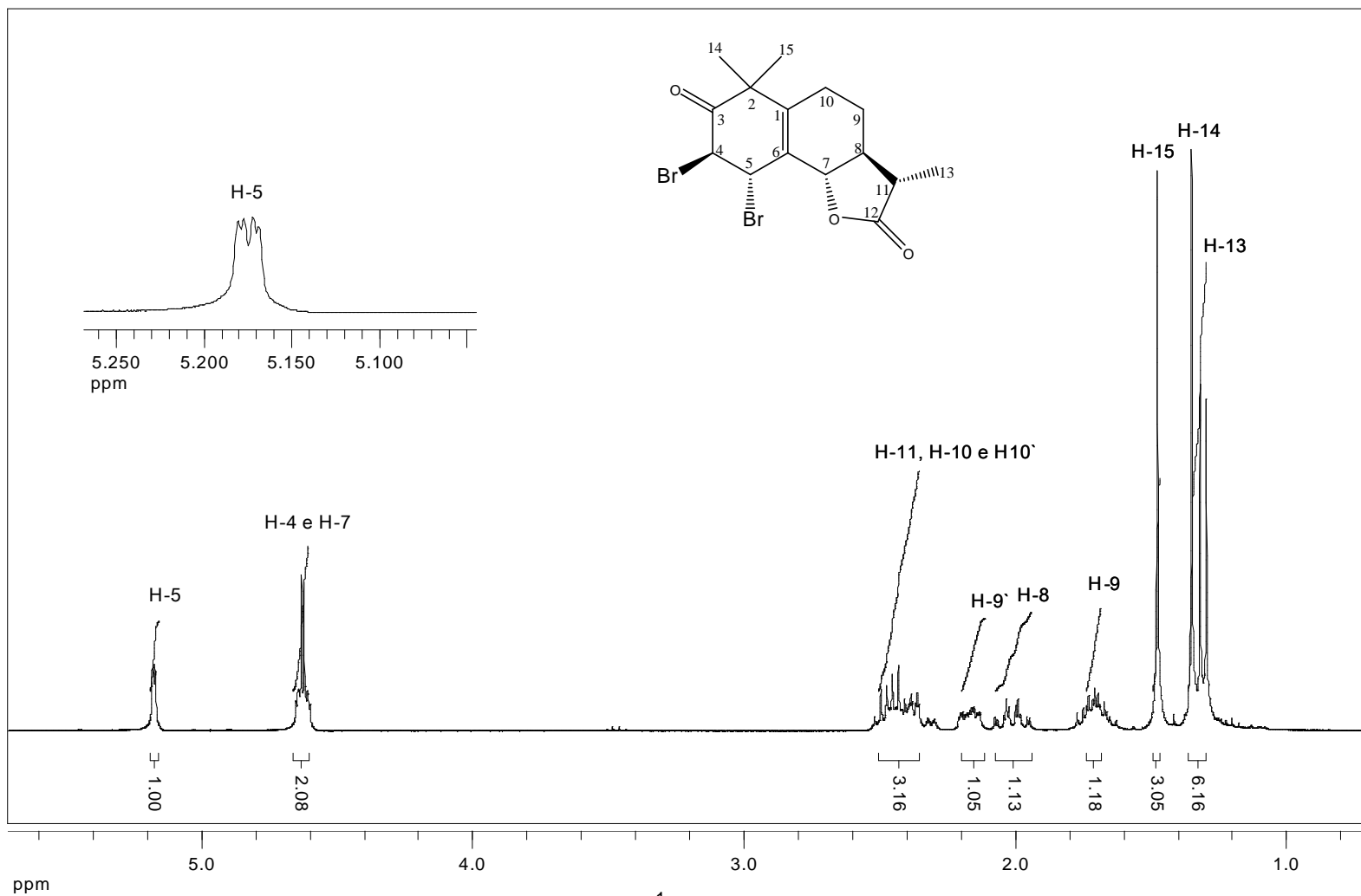


Figura 18b: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto [28].

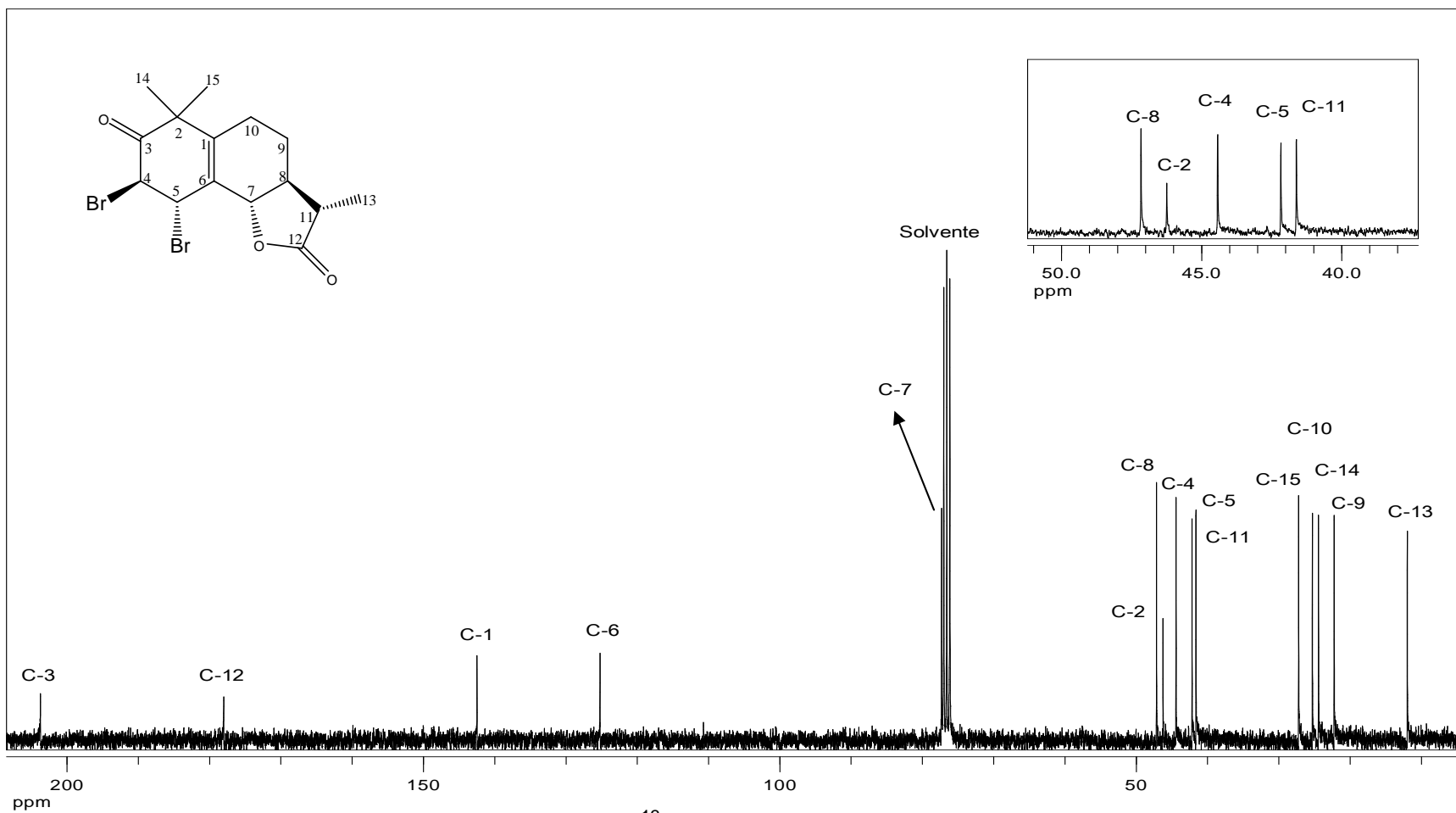


Figura 18c: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto [28].

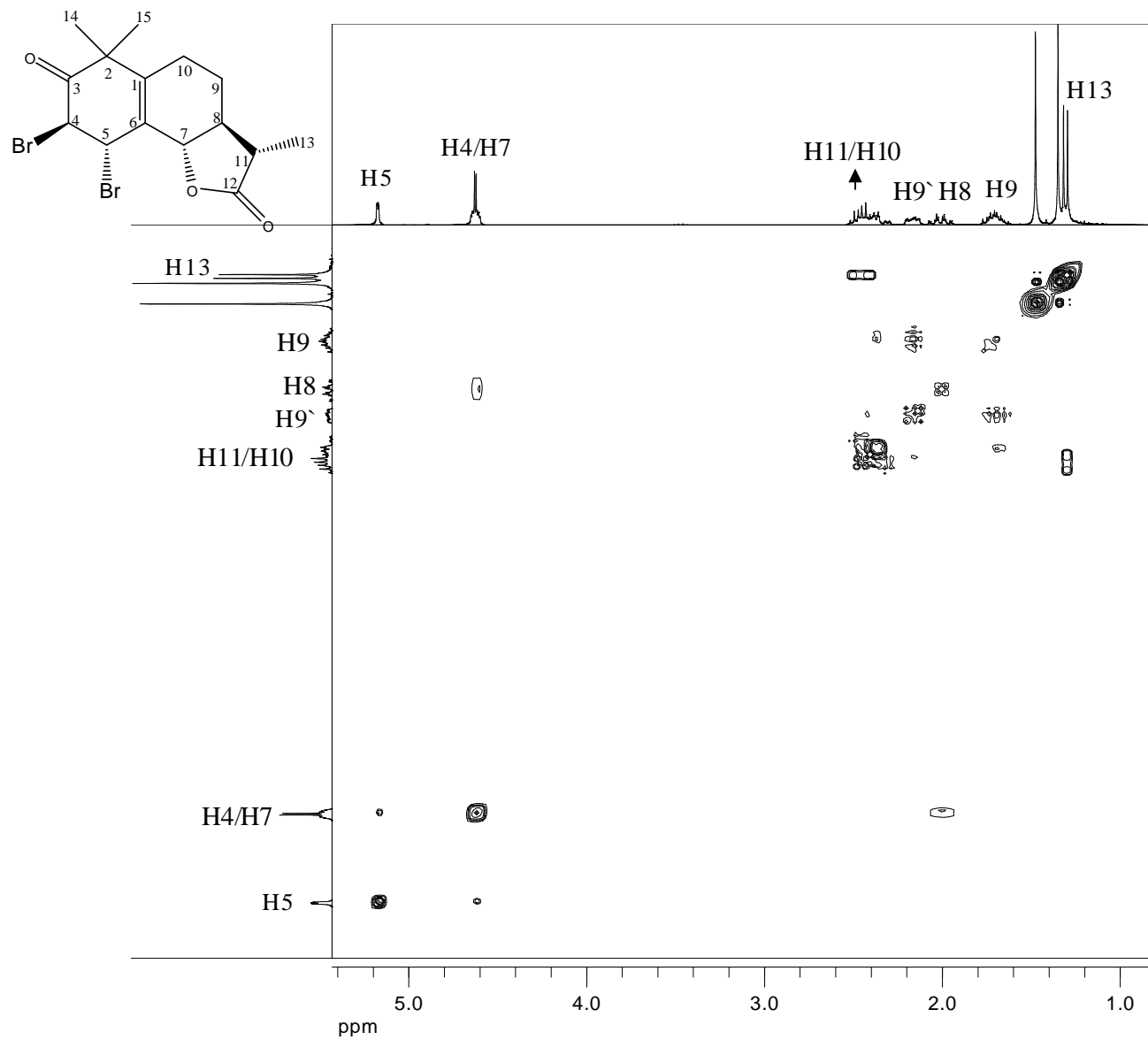


Figura 18d: Mapa de contornos COSY do composto [28].

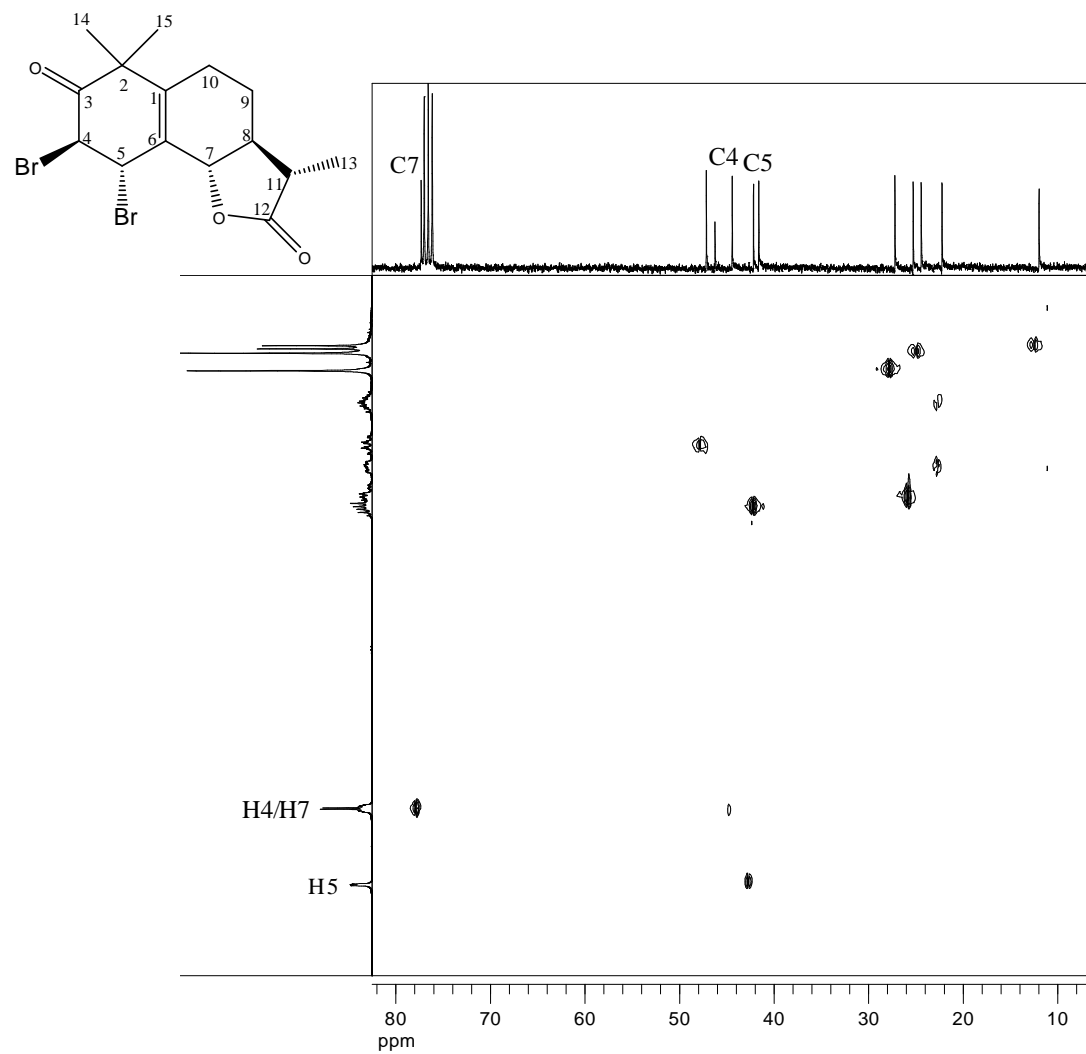


Figura 18e: Mapa de Contornos HETCOR do composto [28].

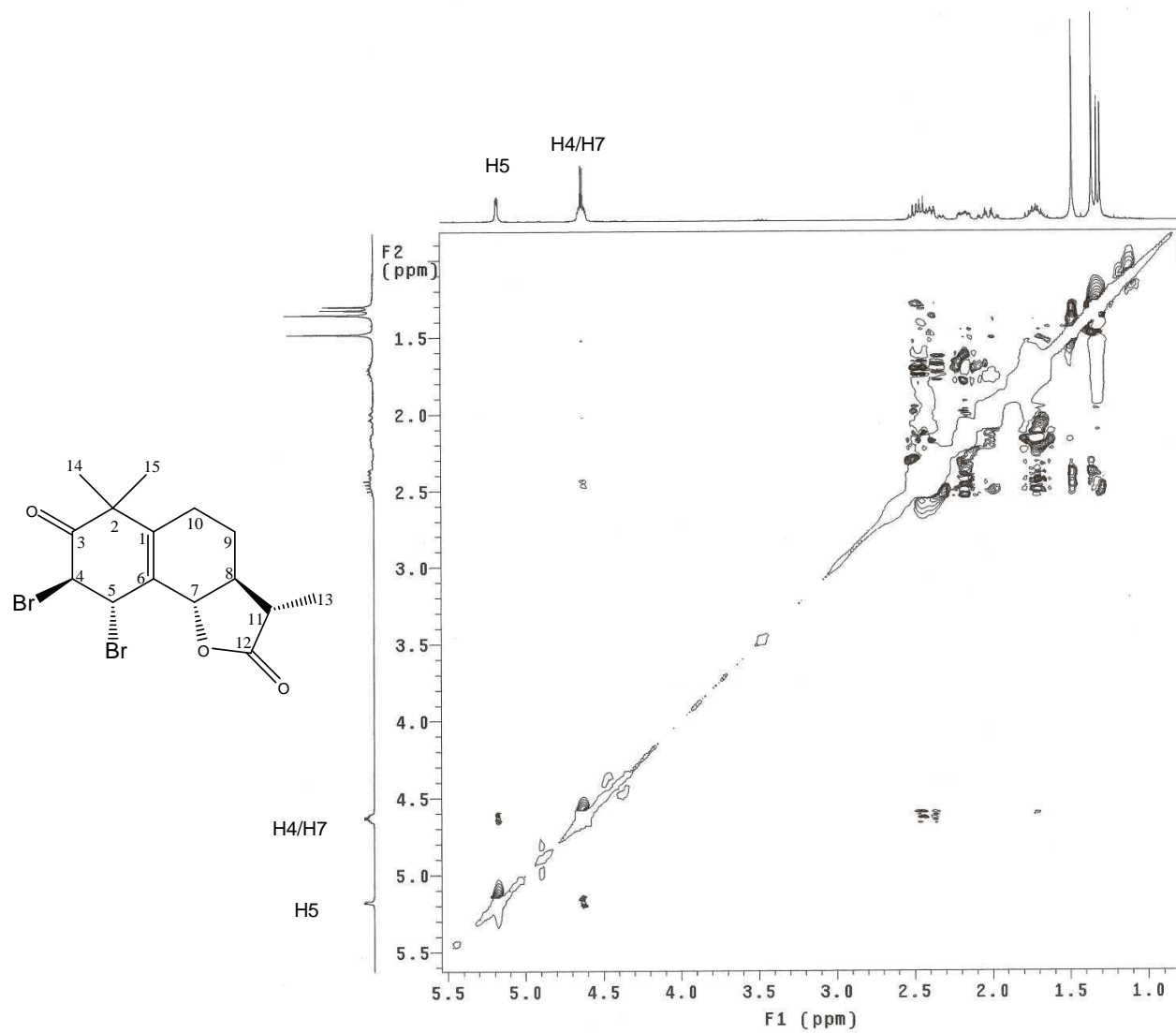


Figura 18f: Mapa de Contornos NOESY do composto [28].

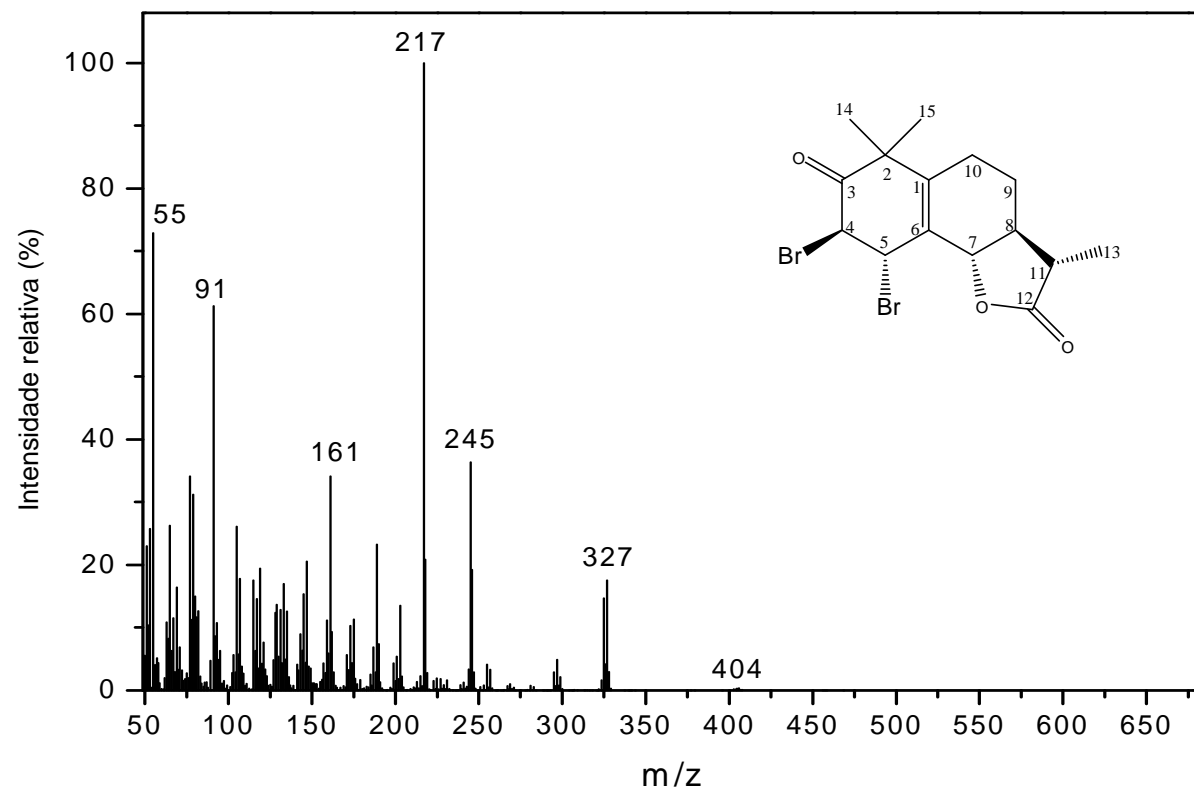


Figura 18g: Espectro de massas do composto [28].

3.3.2. Síntese do ((4R,5S)-4,5-dicloro-3-oxo-7βH, 8αH, 11βH-eudesm-6-en-7,12-olídeo ou (4R, 5S)-4,5-dicloromazdassantonina [29]

A síntese do composto [29] foi realizada seguindo o mesmo procedimento para a síntese do composto [27], uma vez que foram adicionados dois átomos de cloro à mazdassantonina [23]. O composto [29] foi obtido como um sólido branco em 46% de rendimento.

O espectro no infravermelho para o composto obtido (Figura 19a, p.85) apresentou bandas de absorção em 2981 e 2876 cm^{-1} , provenientes de estiramentos das ligações C-H de carbono sp^3 , e duas bandas de absorção em 1782 e 1720 cm^{-1} , proveniente do estiramento da ligação C=O do grupo da lactona e da cetona, respectivamente.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 19b, p.86) observaram-se um duplete em $\delta = 1,30$ ($J_{13,11} = 6,9$ Hz) correspondente ao H13, dois simpletos em $\delta = 1,33$ e 1,40 referente aos hidrogênios H14 e H15. Outros sinais importantes para a caracterização do composto [29] é o duplete que aparece em $\delta = 4,39$ ($J_{5,4} = 3$ Hz) referente ao H5 e o tripleto duplo em $\delta = 4,56 - 4,62$ correspondente ao H7. Pelo espectro de COSY (Figura 19c, p.87) observaram-se correlações entre H4 e H5; H7 e H5 e entre H7 e H8, além de outras correlações importantes para atribuição dos hidrogênios na molécula. O NOESY dessa molécula (Figura 19d, p.88) não forneceu informações relevantes a respeito da estereoquímica dos carbonos com os átomos de cloro na molécula. Pelo fato do composto [29] apresentar o mesmo mecanismo de formação de [28], infere-se que a estereoquímica dos carbonos com os átomos de cloro deve ser a mesma que a dos carbonos com os átomos de bromo em [28].

Em relação ao espectro de RMN de ^{13}C do composto [29] (Figura 19e, p.89), observaram-se sinais em $\delta = 204,2$ e 178,7 que foram atribuídos às carbonilas da cetona e da lactona, respectivamente, e sinais em $\delta = 53,8$ e 56,5 referentes aos carbonos C4 e C5 que antes de sofrerem a halogenação aparecem em regiões típicas de carbonos olefínicos (entre 100 e 150 ppm) nos

indicando então que a adição dos cloros realmente ocorreu nos carbonos C4 e C5.

A confirmação da massa molecular do composto **[29]** foi feita com base na análise do espectro de massas (Figura 19f, p.90), onde observamos o pico do íon molecular com intensidade de 5,68% em $m/z = 316$ e os picos dos íons $[M+2] = 318$ e $[M+4] = 320$ com intensidades relativas de 3,78 e 0,68, respectivamente.

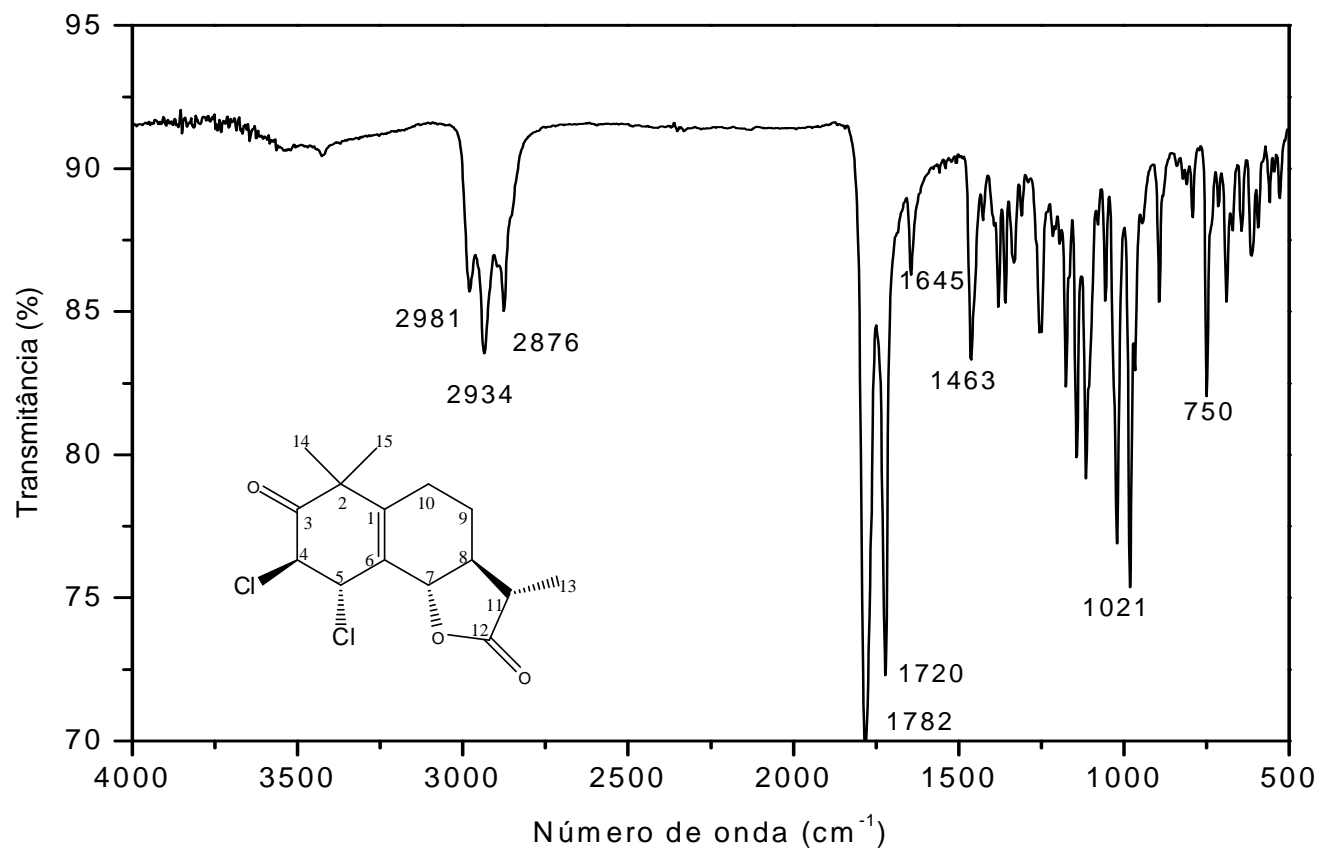


Figura 19a: Espectro no infravermelho (IV) do composto [29].

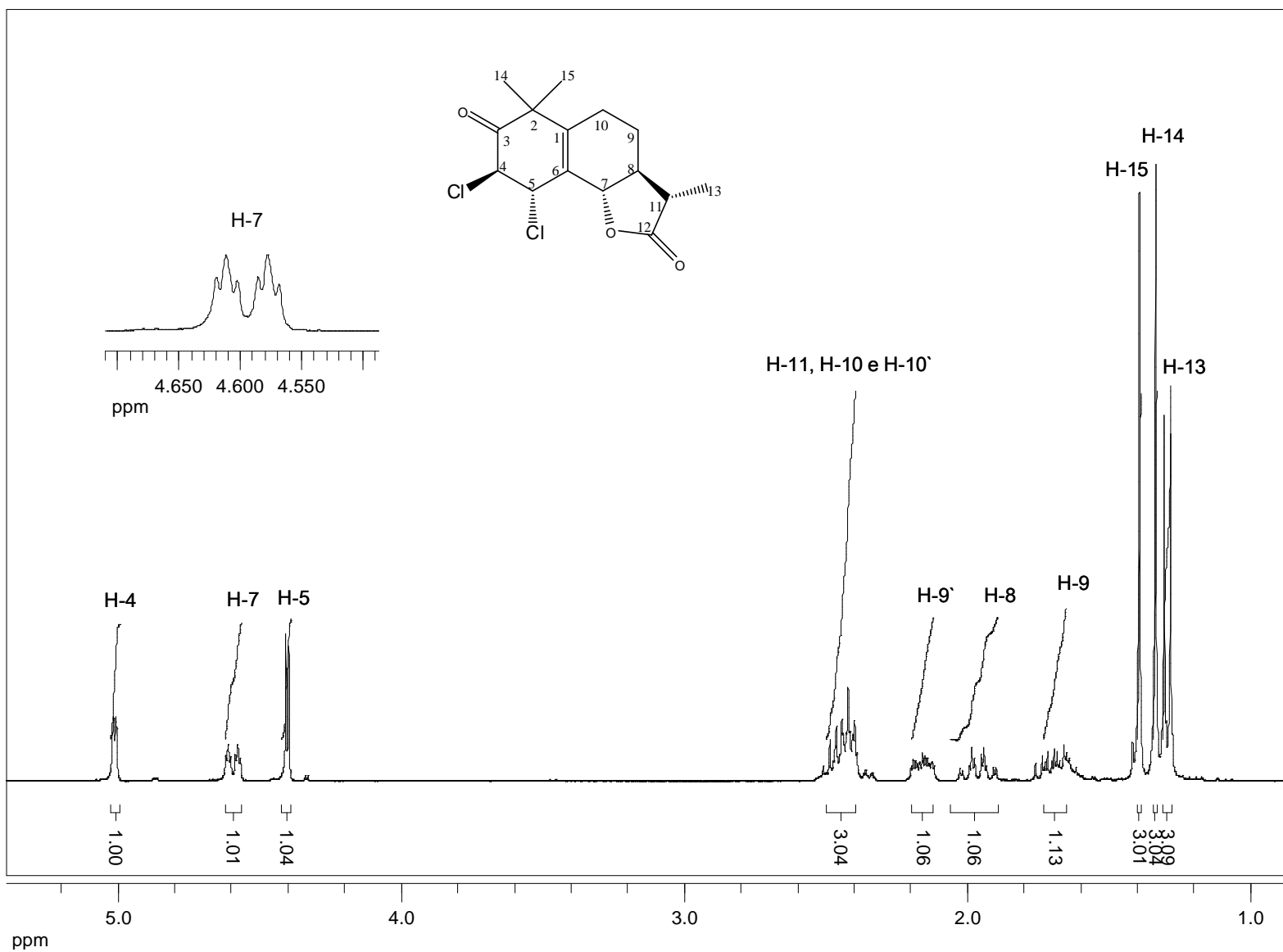


Figura 19b: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [29].

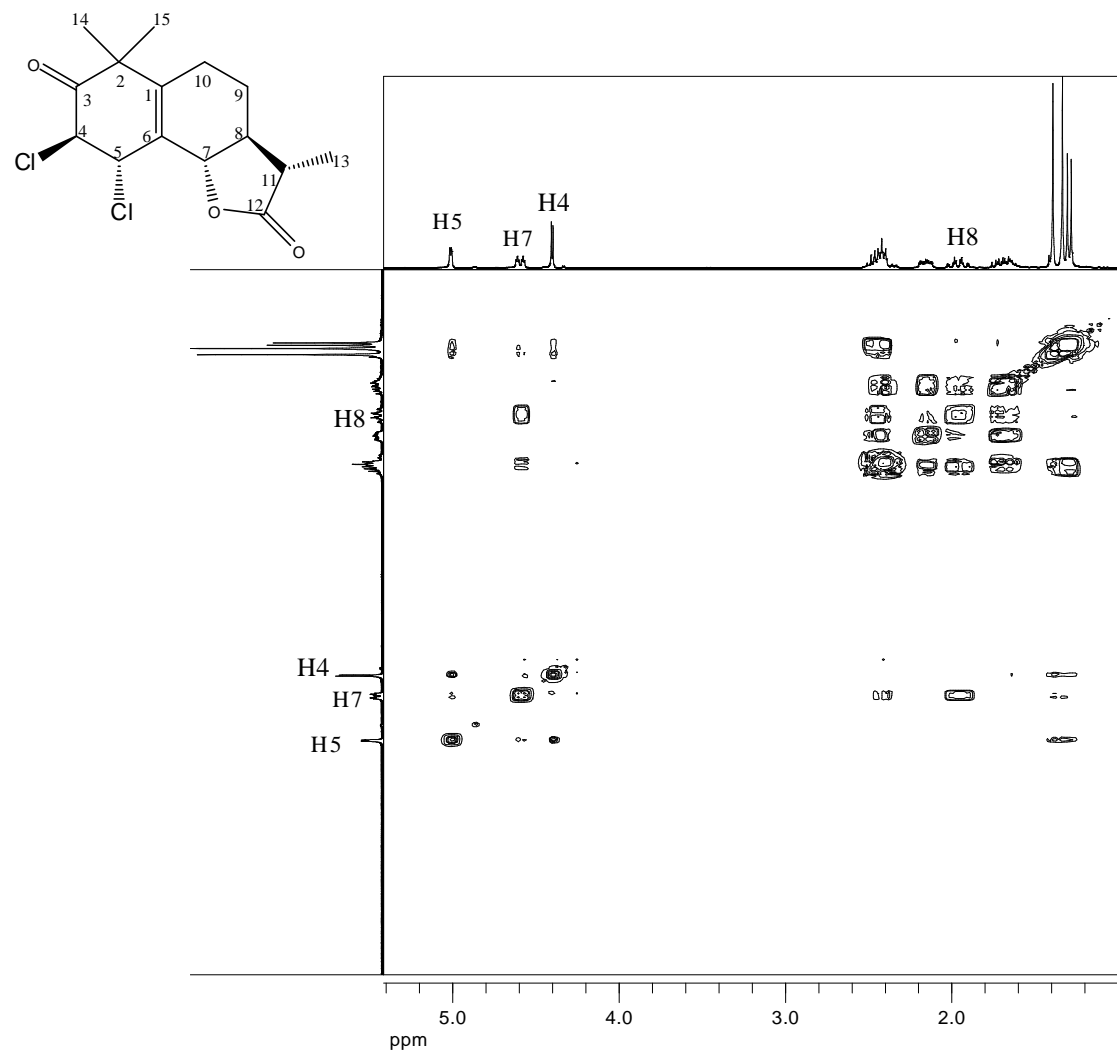


Figura 19c: Mapa de contornos COSY do composto [29].

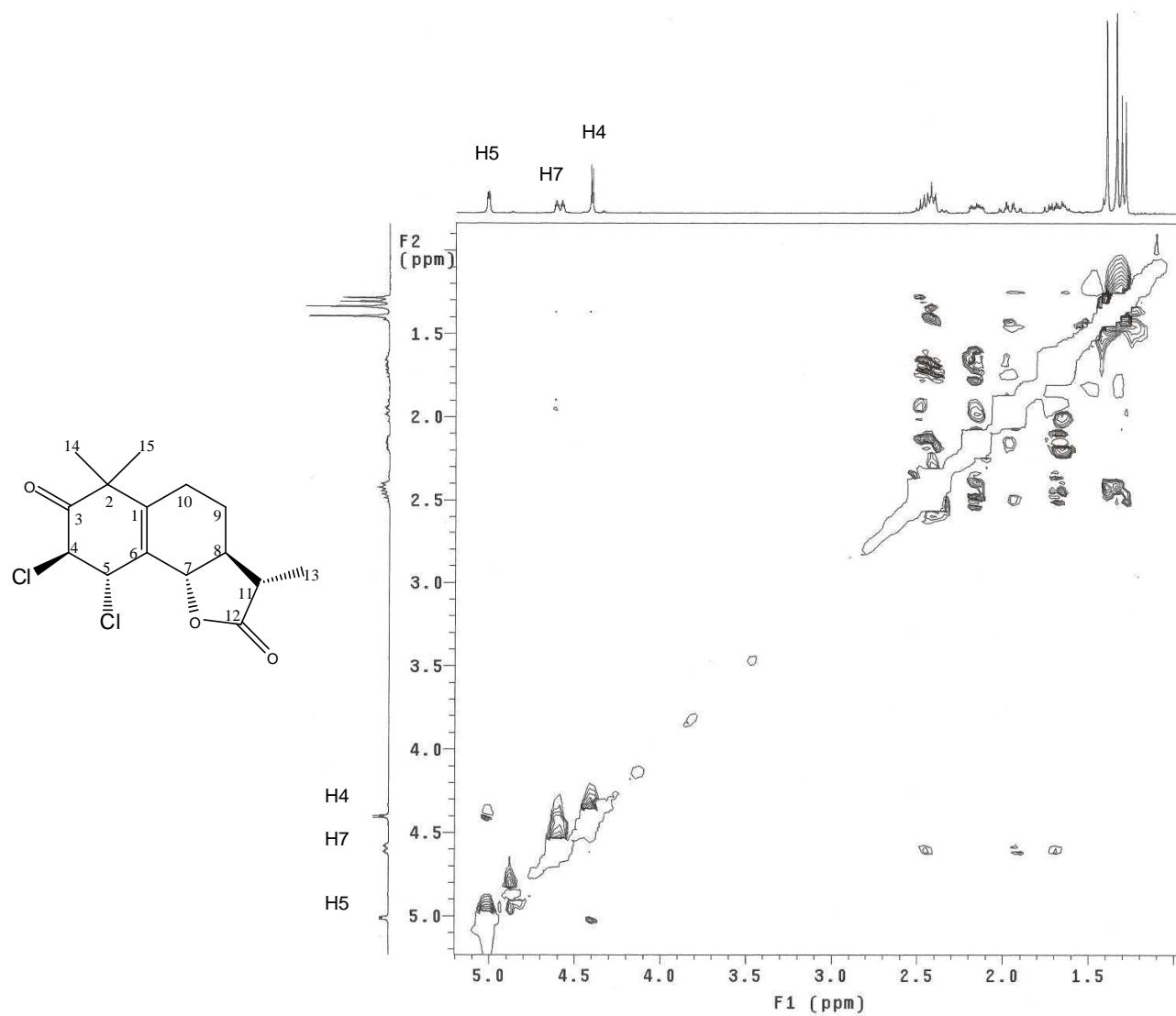


Figura 19d: Mapa de Contornos NOESY do composto [29].

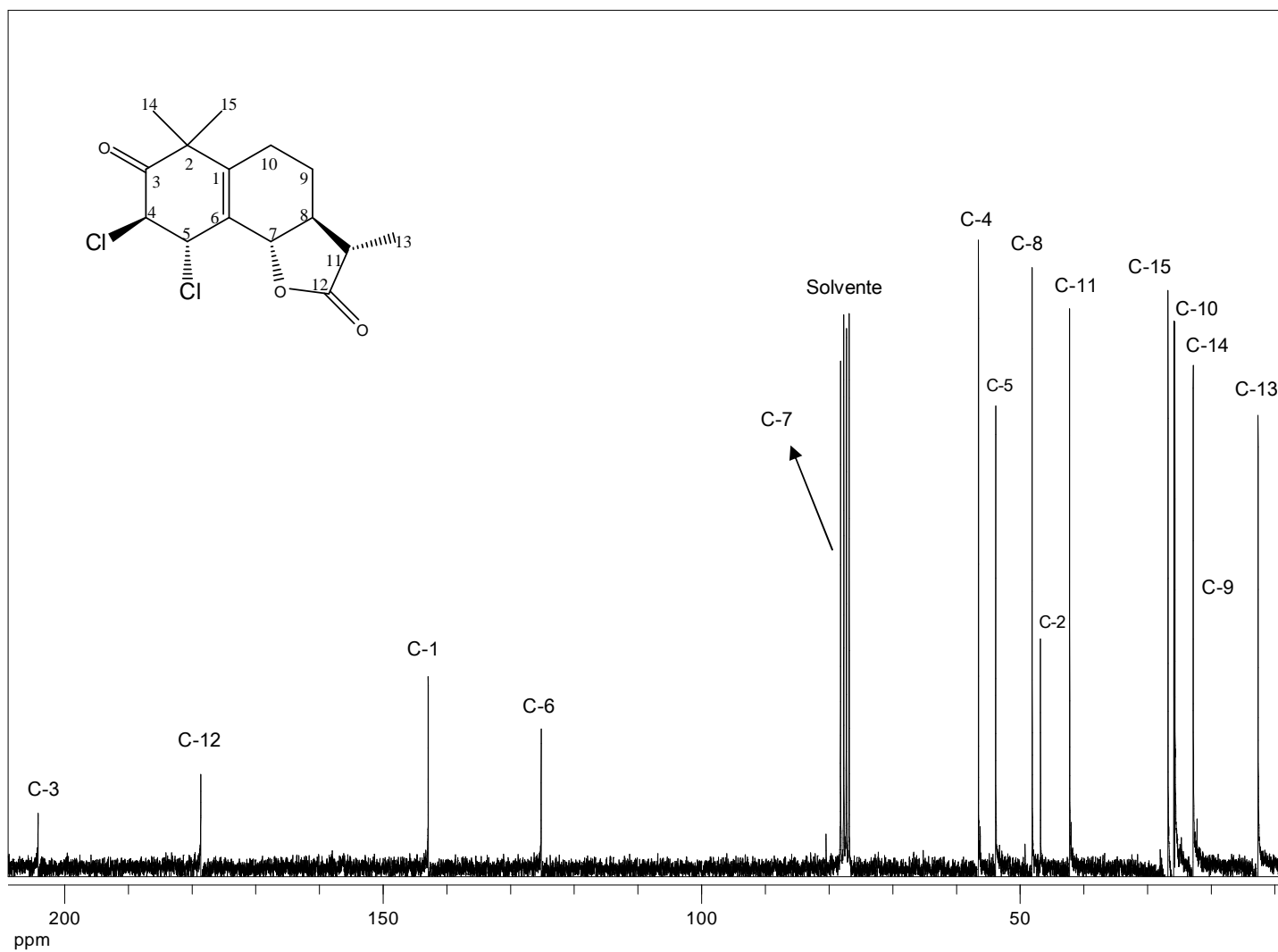


Figura 19e: Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto [29].

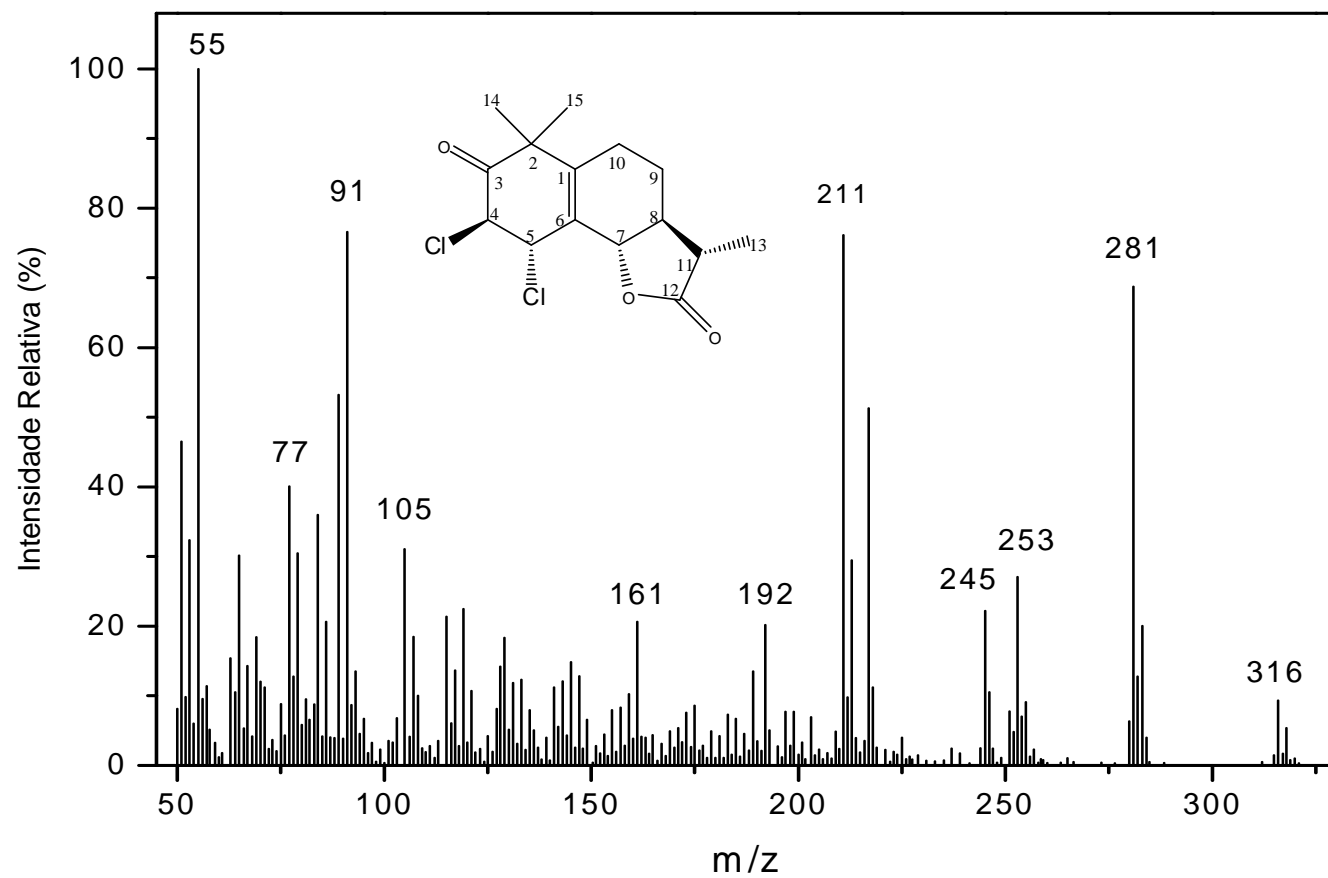
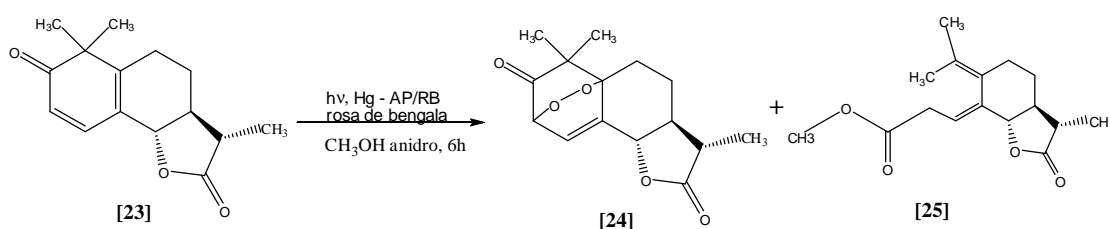


Figura 19f: Espectro de massas do composto [29].

3.3.3. Síntese fotoquímica do 3-oxo-1, 4-peroxi-7 β H, 8 α H, 11 β H-eudesm-5-en-7,12-olídeo ou 1,4-peroximazdassantonina [24] e do fotossantonato de metila [25]

Visando a síntese das lactonas [24] e [25] que são derivadas da mazdassantonina [23] foi realizada uma reação fotoquímica utilizando-se um reator de borossilicato e uma lâmpada de mercúrio de alta pressão. Nessa reação utilizou-se rosa de bengala, que sendo o sensibilizador, transfere parte da radiação UV absorvida para a molécula de mazdassantonina. Foi borbulhado oxigênio por 30 minutos no meio reagente que juntamente com o metanol participou da reação. O esquema geral da reação está representado abaixo.



Esquema 9: Síntese do 1,4-peroximazdassantonina [24] e do fotossantonato de metila [25].

Os compostos [24] e [25] foram isolados como sólidos brancos cristalinos com rendimentos de 3 e 36%, respectivamente. Houve a formação de uma grande quantidade de subprodutos o que pode explicar os baixos rendimentos.

No espectro no infravermelho do composto [24] (Figura 20a, p.93) apareceram como bandas principais bandas em 1790 e 1736 cm^{-1} referentes aos estiramentos da carbonila da lactona e da cetona, respectivamente. Comparando-se os espectros no infravermelho do composto [23] com o do composto [24] vimos que a banda referente ao estiramento da carbonila da cetona que antes aparecia em torno de 1660 cm^{-1} agora apareceu em torno de 1736 cm^{-1} devido à perda da conjugação.

No espectro de RMN de ^1H de **[24]** (Figura 20b, p.94), observaram-se dois simpletos em $\delta = 1,14$ e $1,30$ atribuídos aos hidrogênios metílicos H15 e H14 e um duplete em $\delta = 1,27$ ($J_{13,11} = 6,9$ Hz) referente ao hidrogênio metílico H13. O hidrogênio da dupla ligação (H-5) apareceu como um duplo duplete em $\delta = 6,6$ pois acopla vicinalmente com H-4 ($J_{5,4} = 6,6$) e à longa distância com H7 ($J_{5,7} = 2,7$) por meio de um acoplamento J_4 . Outro sinal importante para a confirmação da estrutura de **[24]** é o duplete ($J_{4,5} = 6,6$ Hz), relativo ao hidrogênio H4 que antes aparecia numa região típica de C-sp² (deslocamento químico em torno de 6 e 7 ppm) agora se encontra mais blindado, em $\delta = 4,71$.

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 20c, p.95) apresentou sinais em $\delta = 204,5$, $177,6$ que foram atribuídos às carbonilas da cetona e da lactona, respectivamente, e sinais em $\delta = 85,1$ e $78,8$ referentes aos carbonos C1 e C4 que se encontram mais blindados por deixarem de fazer parte do sistema conjugado da molécula.

Os espectros de COSY e HETCOR nos ajudaram na caracterização da molécula, juntamente com os espectros de RMN de ^{13}C e ^1H . No espectro de COSY (Figura 20d, p.96) foi observado, por exemplo, correlações entre H5, H4 e H7. O mapa de contornos HETCOR (Figura 20e, p.97) nos mostrou correlações entre H5 e C5; H4 e C4 e H7 e C7, além de outras correlações significativas para a elucidação dessa molécula.

A massa molecular do composto **[24]** foi confirmada por meio do espectro de massas (Figura 20f, p.98), que apresentou o pico do íon molecular com intensidade de 0,5% em $m/z = 278$.

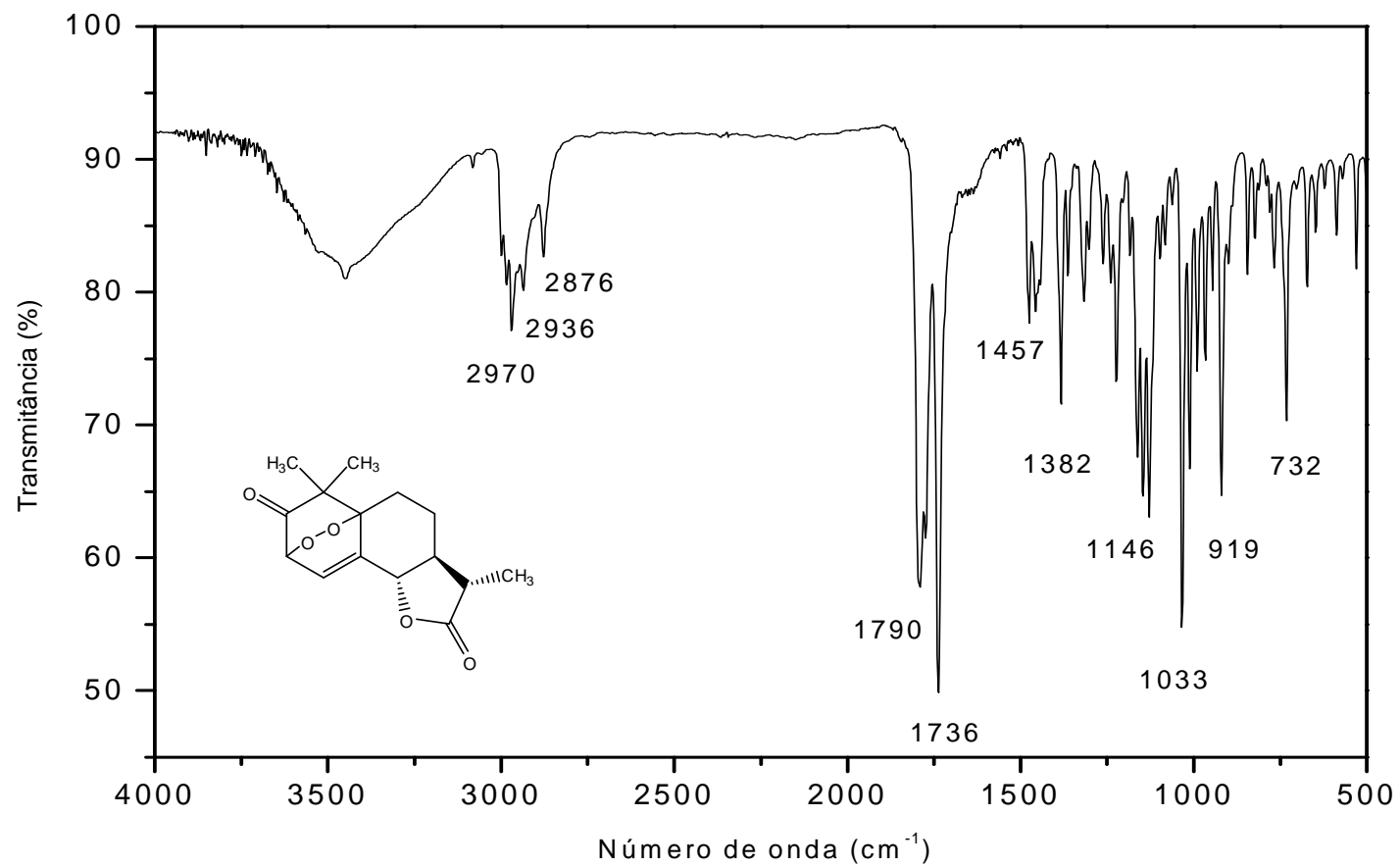


Figura 20a: Espectro no infravermelho (diclorometano, ν/cm^{-1}) do composto [24].

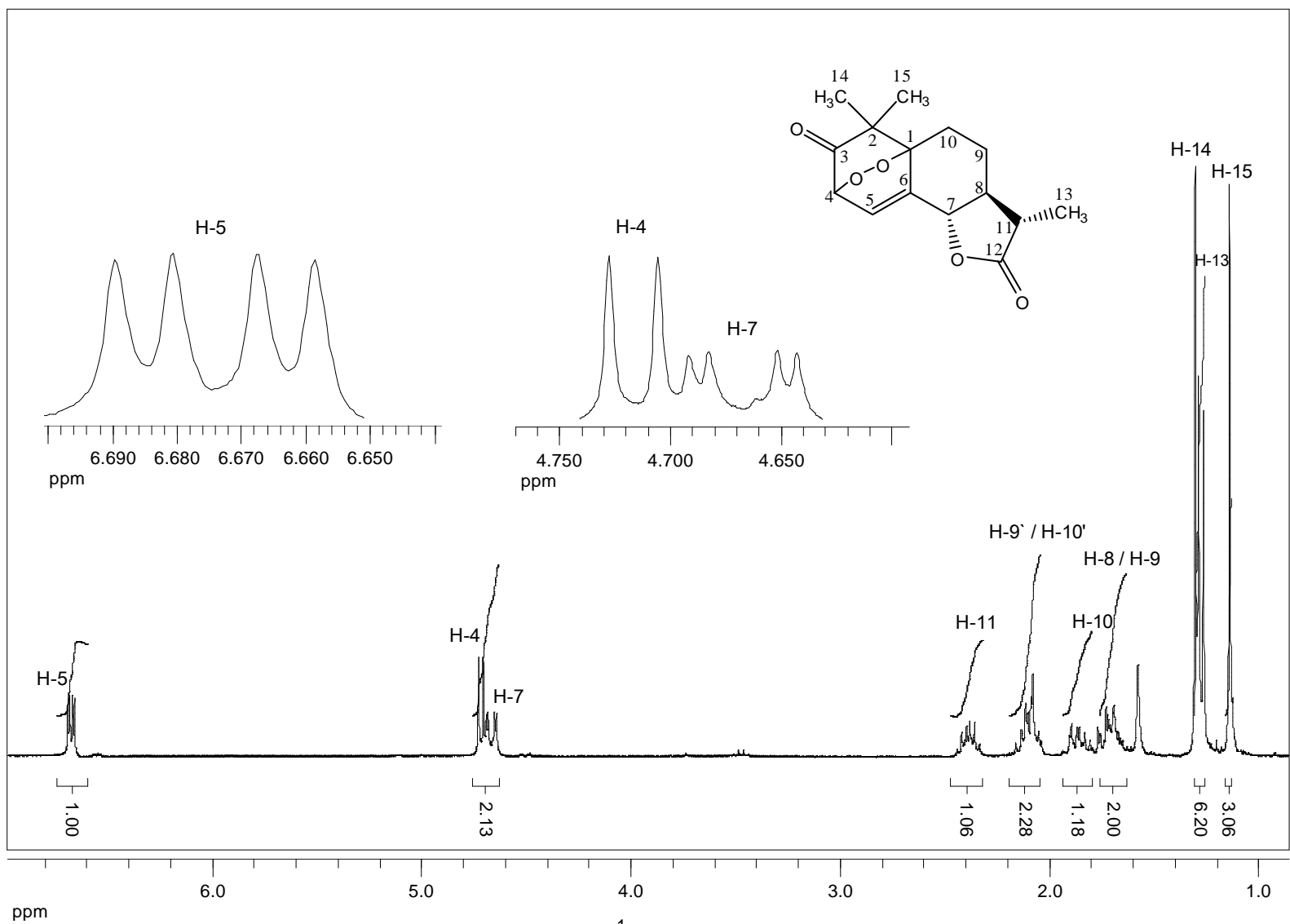


Figura 20b: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto [24].

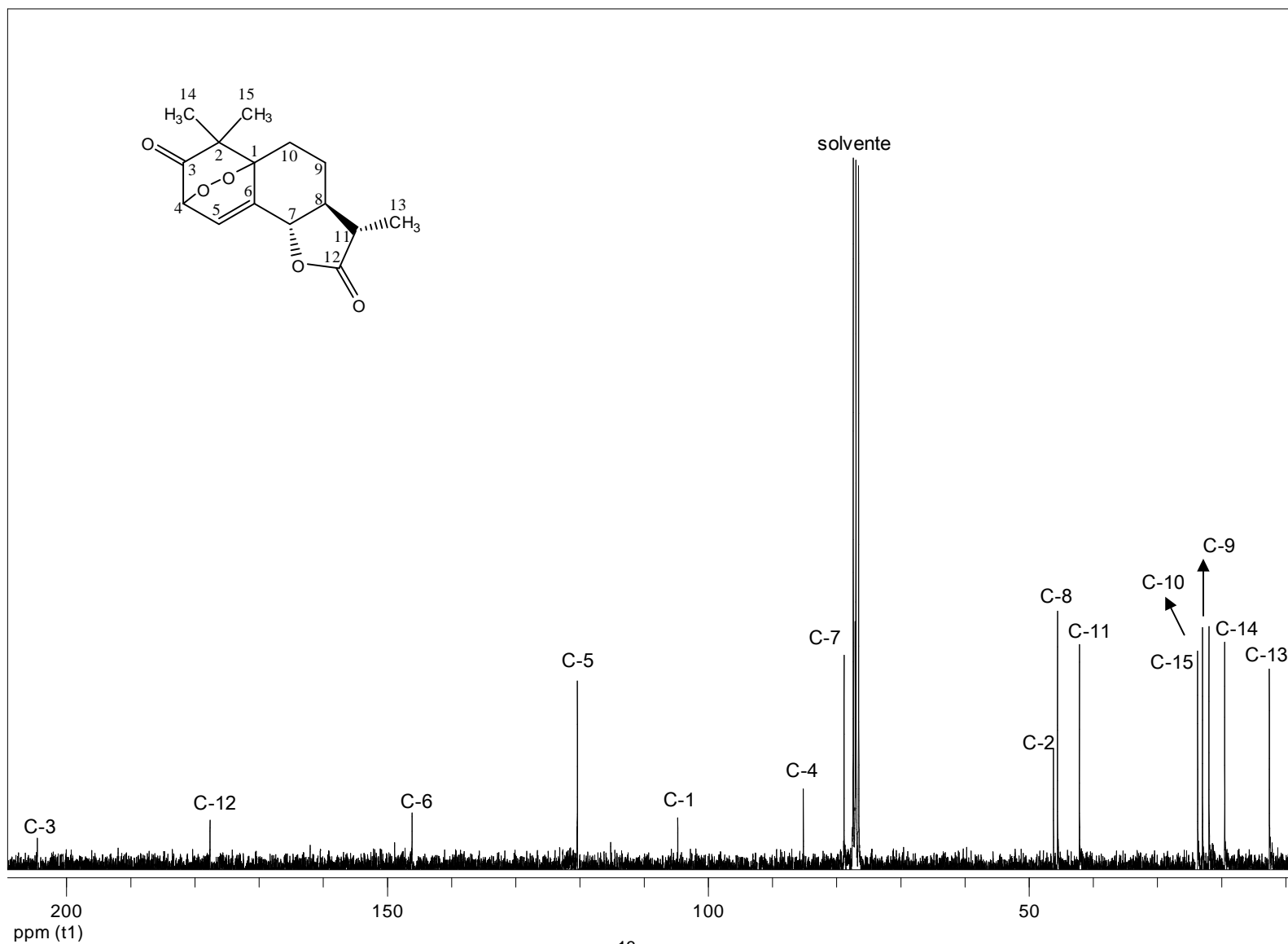


Figura 20c: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [24].

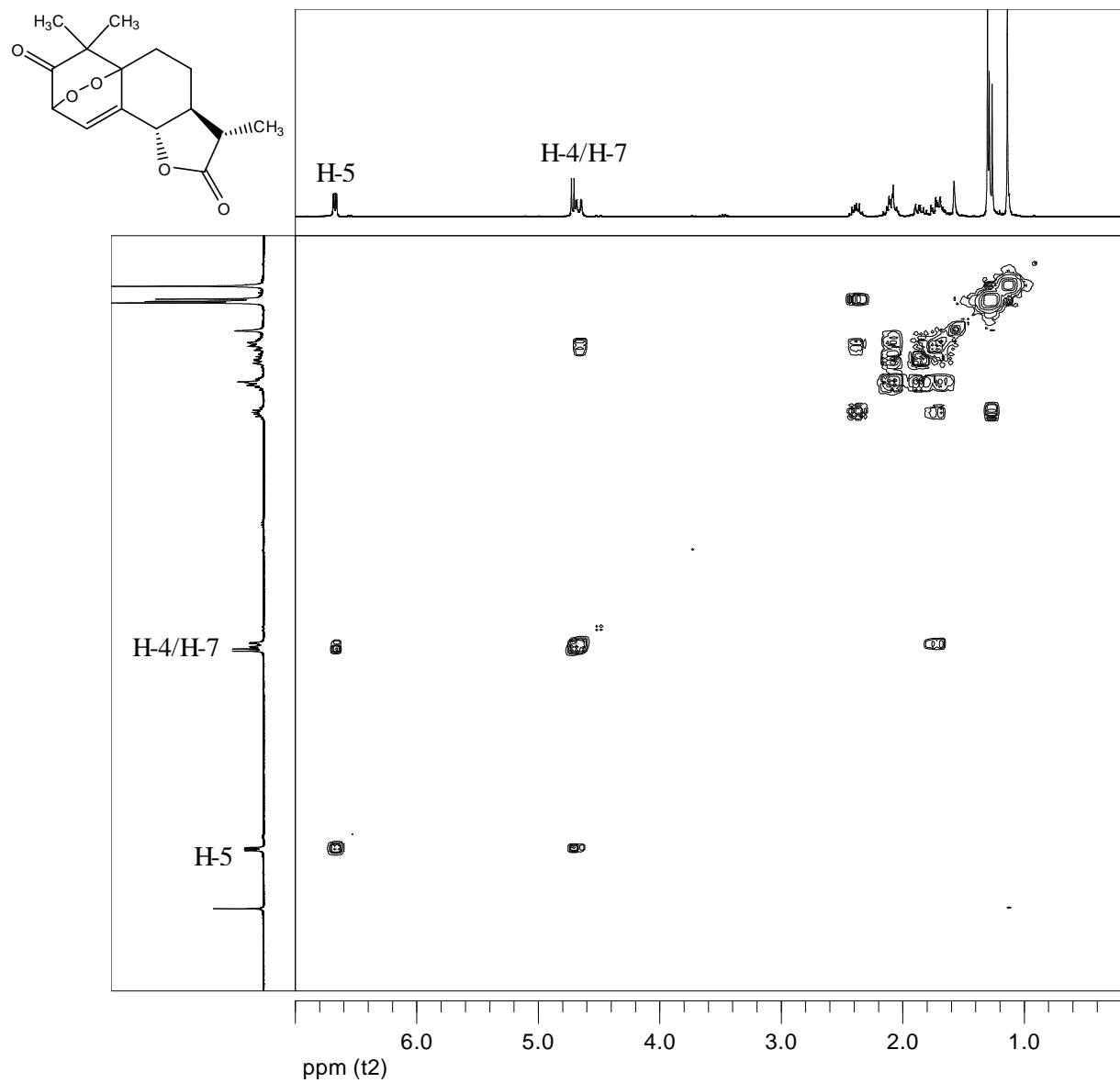


Figura 20d: Mapa de contornos COSY do composto [24] (correlações entre os hidrogênios).

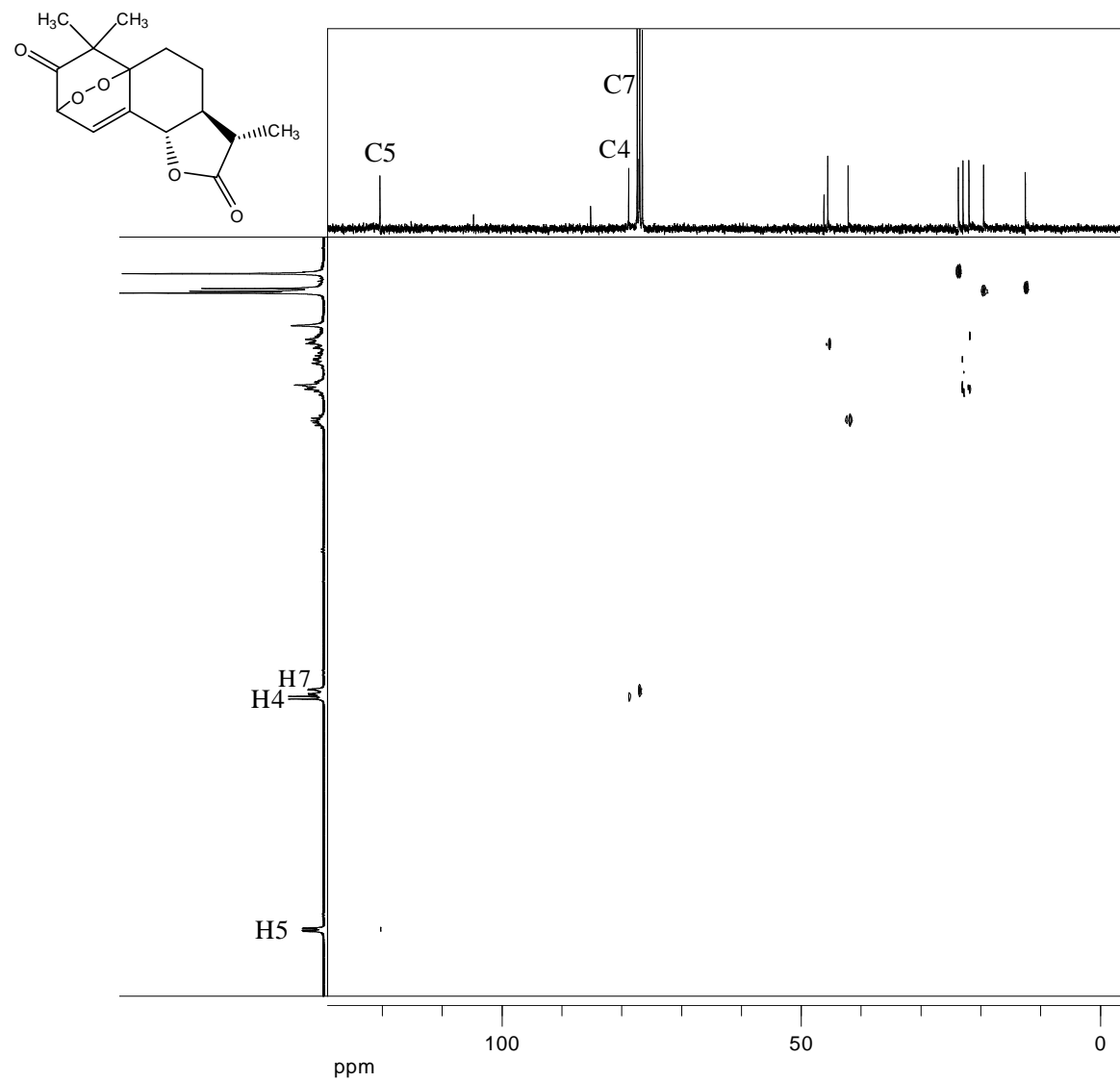


Figura 20e: Mapa de Contornos HETCOR do composto [24].

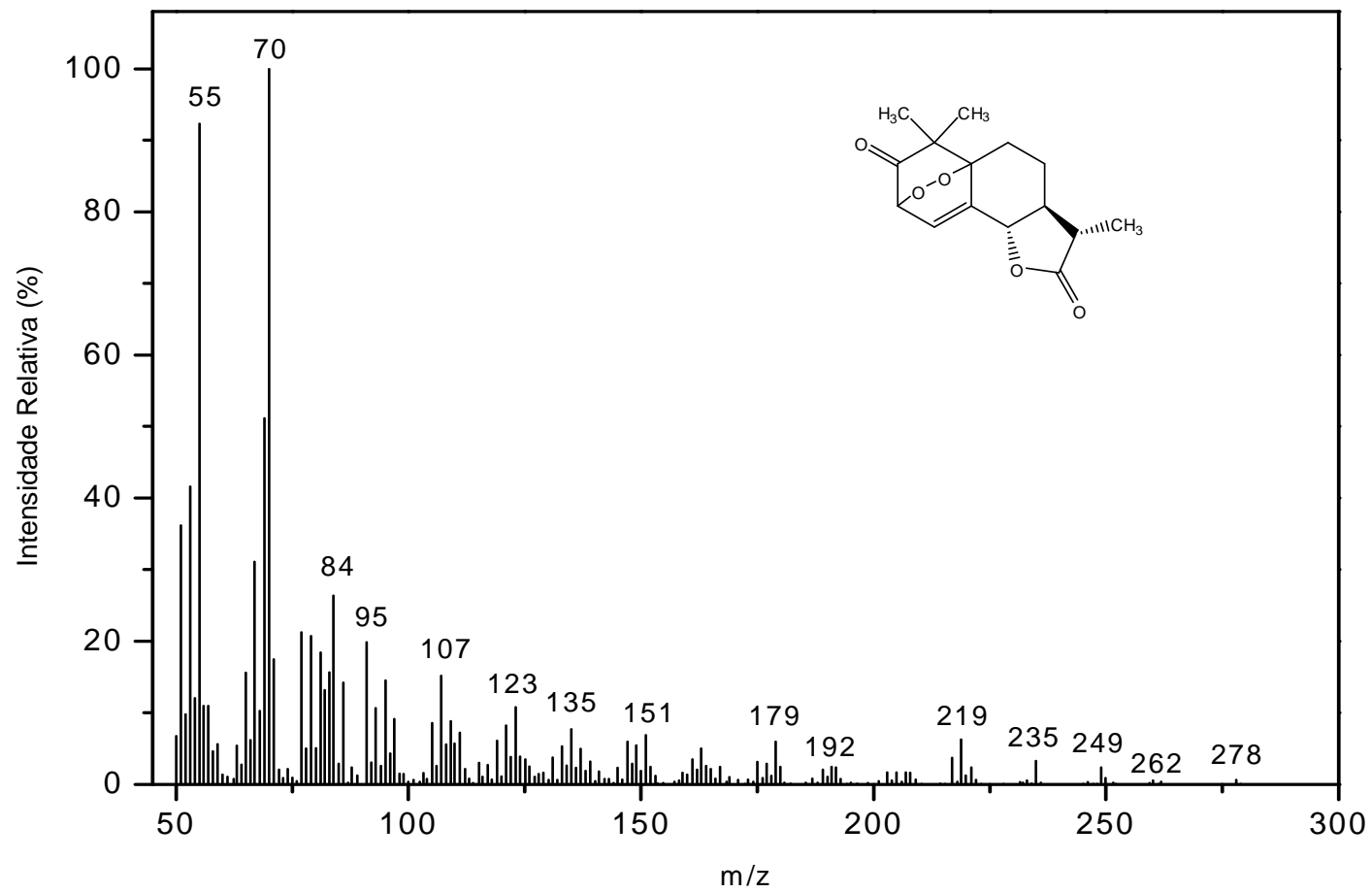
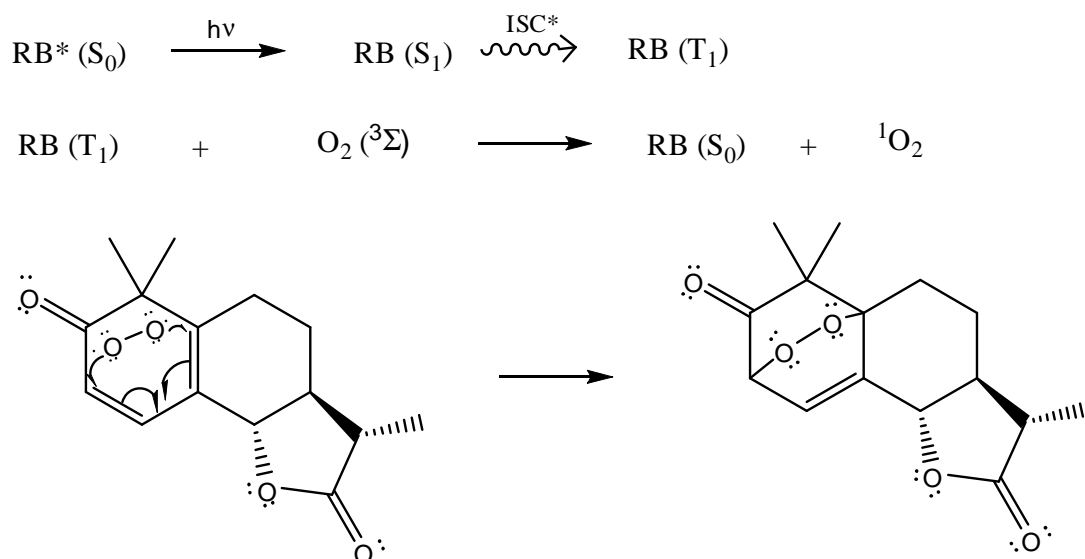


Figura 20f: Espectro de massas do composto [24].

Endoperóxidos podem ser produzidos pela reação de cicloadição $2\pi + 4\pi$ com oxigênio no estado singleto. O oxigênio no estado singleto é facilmente produzido pela transferência de energia de vários corantes no estado tripleto, cujo mecanismo está representado no esquema 10.



*ISC: Cruzamento entre sistemas
 *RB: Rosa de Bengala

Esquema 10: Proposta para o mecanismo de formação do composto **[24]**.

O composto **[25]** foi caracterizado por meio da espectroscopia no infravermelho (IV), RMN de ^1H e de ^{13}C , COSY e espectrometria de massas. O espectro no infravermelho da lactona **[25]** (Figura 21a, p.101) apresentou duas bandas intensas em 1784 e 1738 cm^{-1} referente ao estiramento da carbonila da lactona e do éster, respectivamente.

O espectro de RMN de ^1H (Figura 21b, p.102) apresentou simpleto em $\delta = 1,75$ correspondente às metilas H14 e H15, um duplete em $\delta = 1,22$ ($J_{13,11} = 6,6\text{ Hz}$) referente à metila H13; um duplete em $\delta = 2,95$ ($J_{2,3} = 7,5\text{ Hz}$), que foi atribuído ao hidrogênio H2, onde ocorreu a abertura do anel. Outros sinais importantes para a confirmação da estrutura de **[25]** é o simpleto em $\delta = 3,66$

referente aos hidrogênios do grupo éster formado e o tripleto complexo (tc) em $\delta = 5,67$ que se acopla com H2 ($J_{3,2} = 8,7$ Hz) que foi atribuído ao hidrogênio H3, mais desblindado da molécula.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 21c, p.103) observaram-se sinais em $\delta = 178,8$ e $172,3$ correspondentes às carbonilas da lactona e do éster, respectivamente. O sinal do carbono C2 do composto **[23]** que apareceu em $\delta = 50$ ppm agora aparece no espectro do composto **[25]** em $\delta = 127,8$ já que ao observarmos a estrutura do composto vemos que este carbono sofre uma mudança de hibridização deixando de ser um carbono do tipo sp^3 para se tornar um carbono do tipo sp^2 .

O espectro de COSY juntamente com os espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C ajudou na caracterização do composto **[25]**. Pelo espectro de COSY (Figura 21d, p.104), observamos uma correlação entre os hidrogênios H2 e H5. Além disso, observamos correlações entre os hidrogênios H11 com H13, H5 e H6, justificando o aparecimento de um sexteto no espectro de ^1H .

A confirmação da massa molecular do composto **[25]** foi feita com base na análise do espectro de massas (Figura 21e, p.105), onde observaram-se o pico do íon molecular em $m/z = 278$ com intensidade de 19,8%.

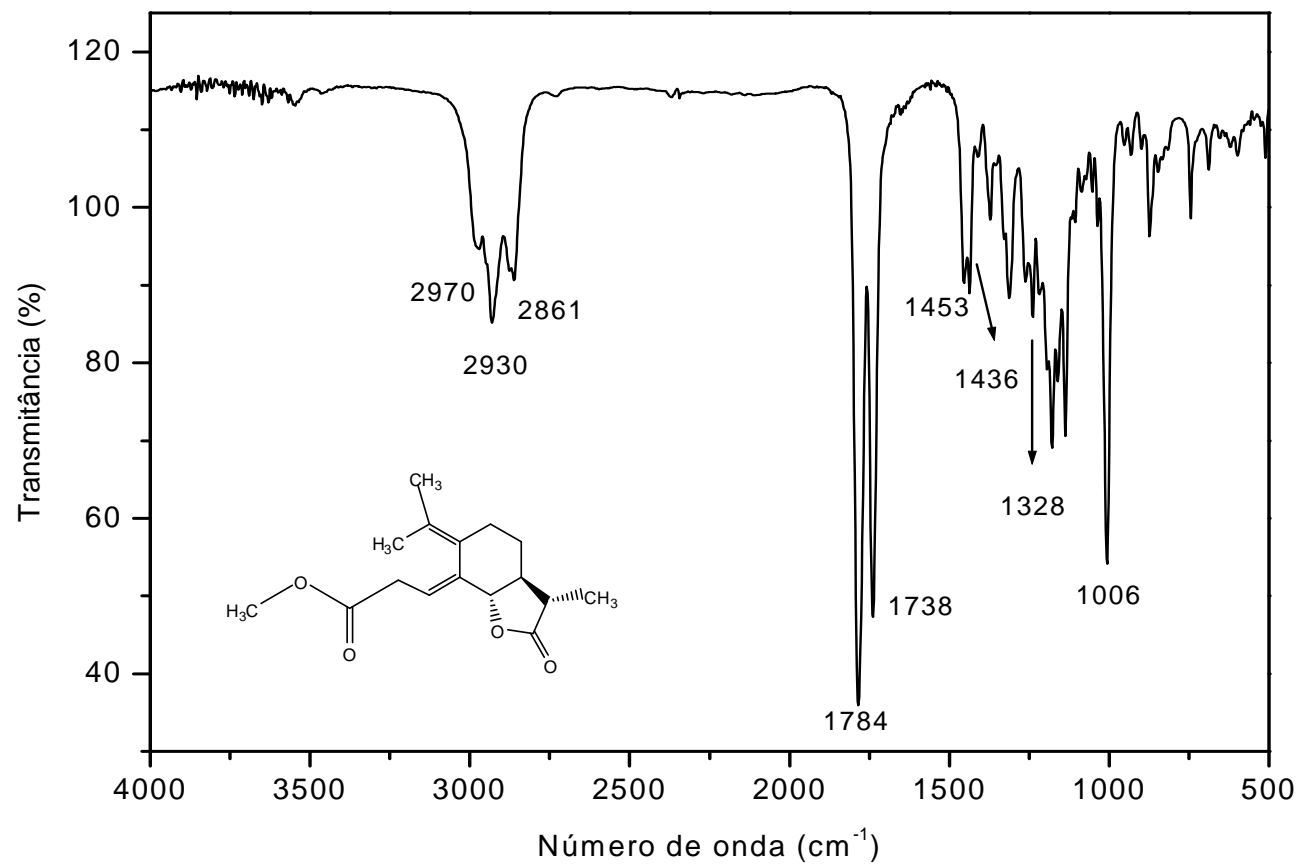


Figura 21a: Espectro no infravermelho (diclorometano, ν/cm^{-1}) do composto [25].

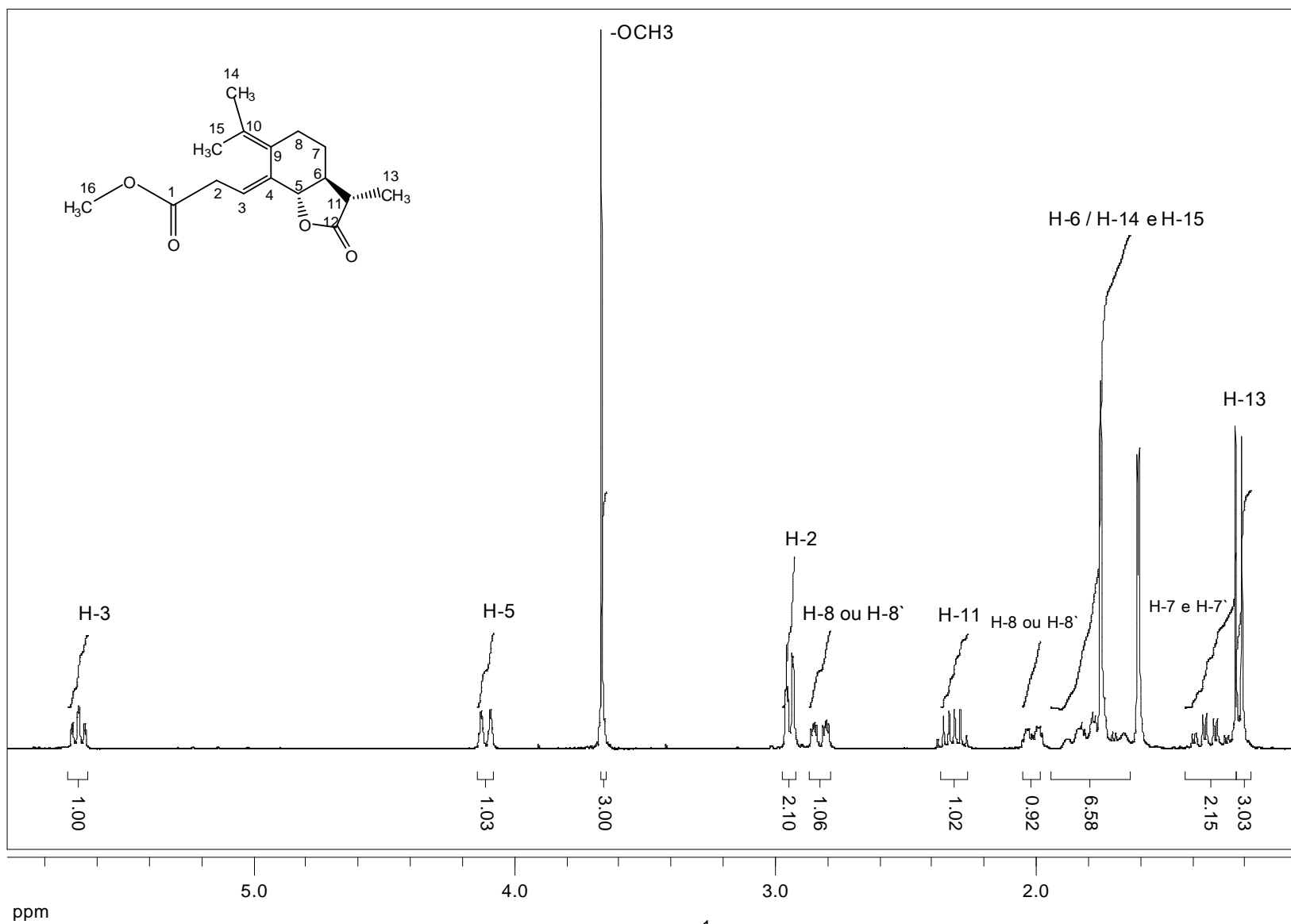


Figura 21b: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto [25]

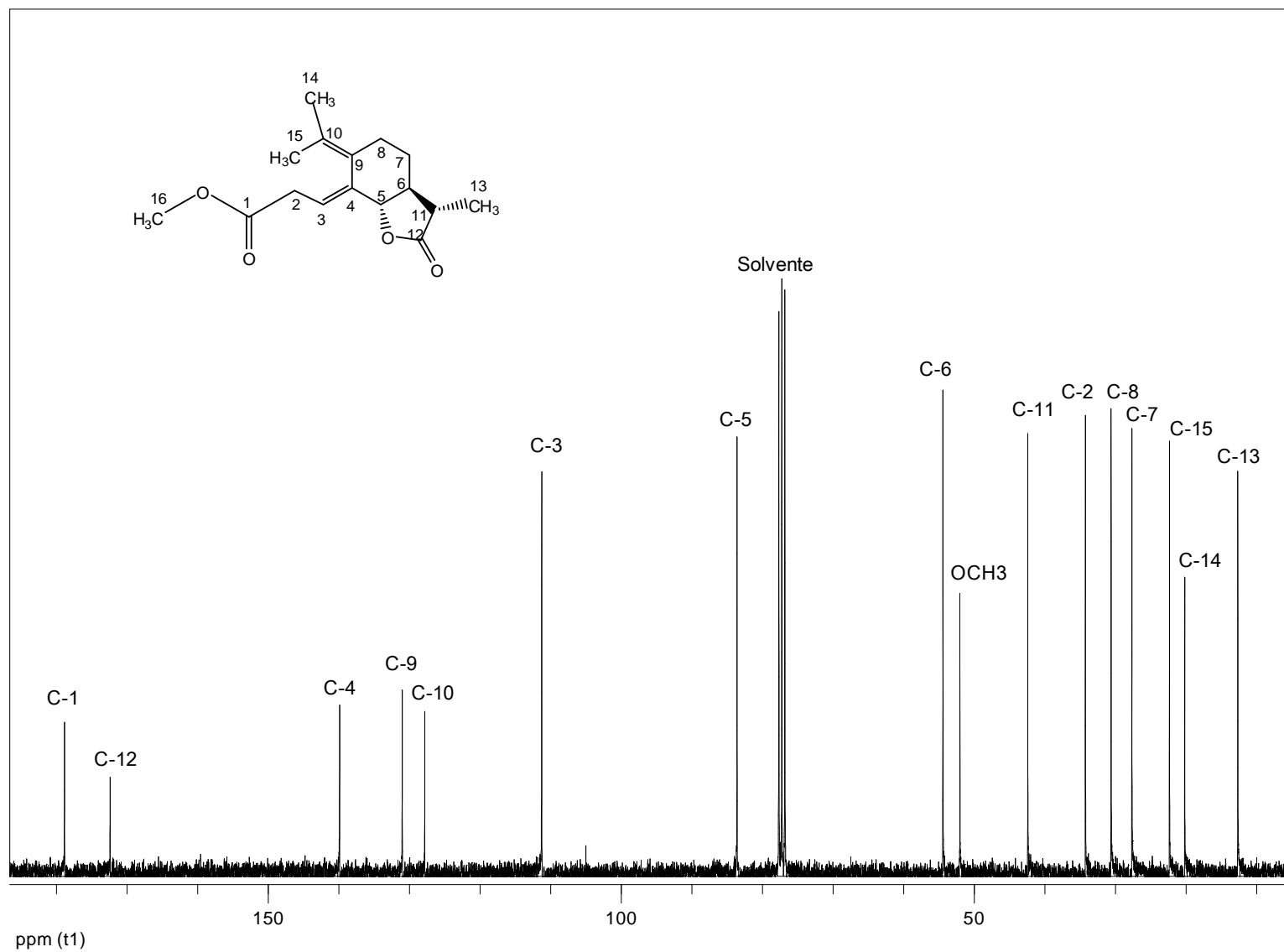


Figura 21c: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl₃) do composto [25].

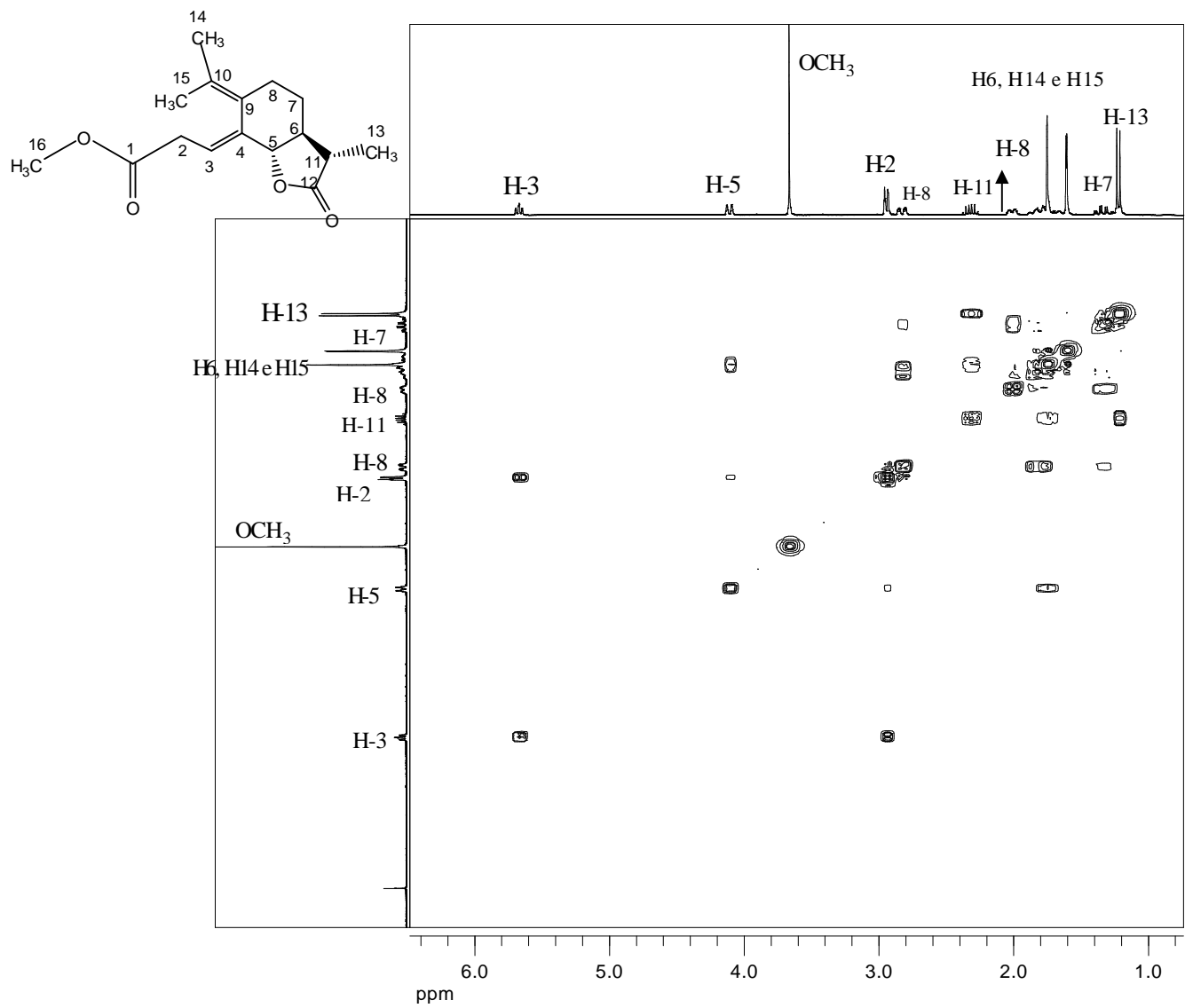


Figura 21d: Mapa de contornos COSY do composto [25] (correlações entre os hidrogênios).

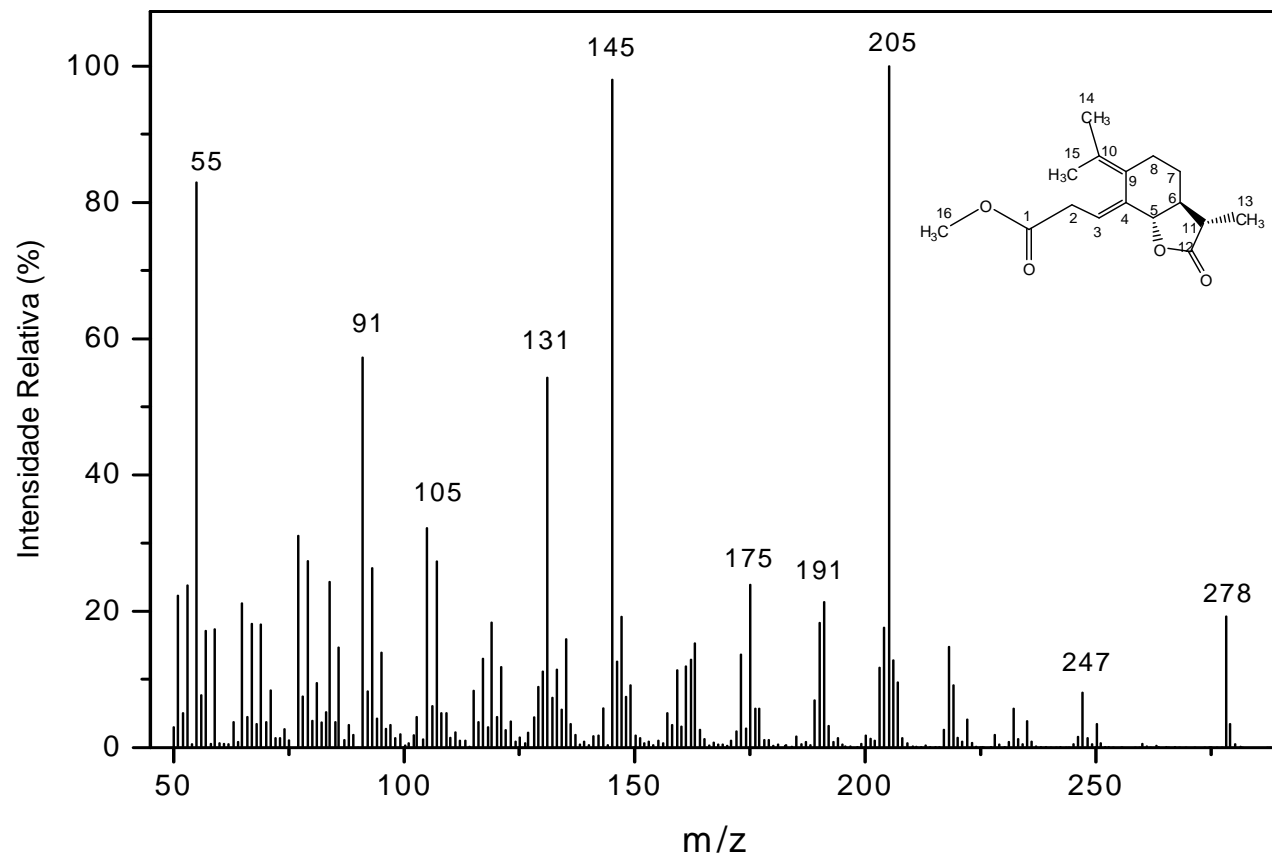
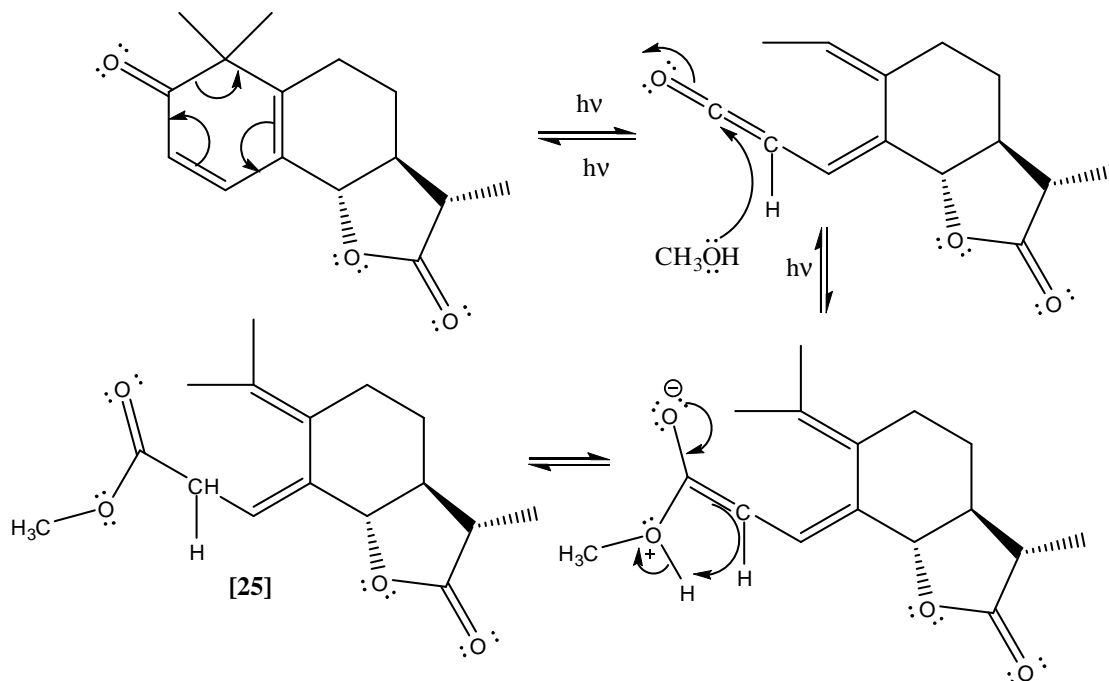


Figura 21e: Espectro de massas do composto [25].

O mecanismo para a formação do composto **[25]** está apresentado no esquema 11.



Esquema 11: Proposta para o mecanismo de formação do composto **[25]**.

3.4. Ensaio biológicos

3.4.1. Avaliação da atividade dos compostos [22] e [25-32], sobre o crescimento radicular de plântulas de pepino e de sorgo

A atividade herbicida dos compostos [22] e [25-32] (Figura 22) foi avaliada sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de sorgo e de pepino. Para isso foram utilizadas placas de Petri preenchidas com areia lavada, tratada com soluções dos compostos na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ para a realização dos bioensaios. Os resultados estão apresentados nas Tabelas 1 e 2 e na Figura 30. Os compostos [23] e [24] não foram avaliados nesse bioensaio, pois o composto [23] é altamente instável e o composto [24] foi obtido em pequena quantidade. Todavia, os compostos [25] e [28] foram avaliados também na sua fórmula encapsulada com o ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno e com a β -ciclodextrina.

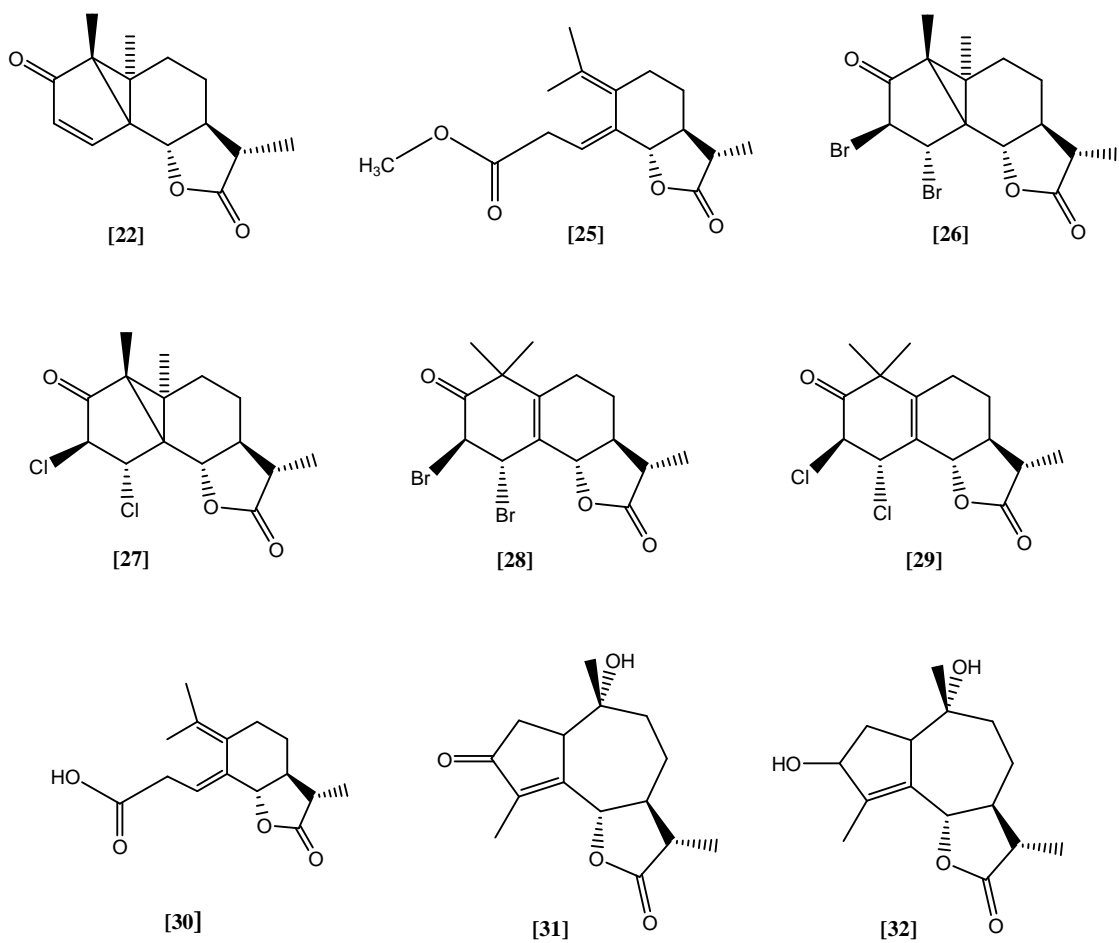


Figura 22: Lactonas avaliadas nos bioensaios no laboratório e em casa de vegetação.

Tabela 1 - Efeito dos compostos [22], [25-32], na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de sorgo e pepino, 48 horas após aplicação dos tratamentos

Tratamentos	<i>Sorghum bicolor</i>		<i>Cucumis sativus</i>	
	48 horas		48 horas	
	Comprimento das raízes/cm ¹	% Inibição ²	Comprimento das raízes/cm ¹	% Inibição ²
Controle 1 ³	3,6 a	0,0	3,5 a	0,0
Controle 2 ⁴	1,6 ab	0,0	0,8 de	0,0
Controle 3 ⁵	1,1 b	0,0	0,8 e	0,0
[22]	1,5 ab	57,2	2,3 bcde	32,4
[25]	2,7 ab	24,7	3,4 abc	-17,3
[25-E1] ⁶	0,6 b	62,2	0,1 e	78,4
[25-E2] ⁷	1,7 ab	-63,4	1,6 cde	-79,0
[26]	2,4 ab	32,3	2,3 bcde	41,4
[27]	2,5 ab	-4,1	2,5 bcd	27,9
[28]	1,5 ab	57,8	4,5 ab	-29,1
[28-E1] ⁸	0,8 b	51,0	0,2 e	81,3
[28-E2] ⁹	1,9 ab	-63,2	1,9 cde	-118,7
[29]	2,2 ab	39	3,4 abc	3,0
[30]	2,3 ab	36,1	2,3 bcde	32,7
[31]	2,5 ab	31,3	4,7 a	-36,5
[32]	2,4 ab	33,5	1,4 cde	58
C.V. (%)	37,6		32,7	

¹ Médias seguidas por uma mesma letra não diferem entre si pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade. ² % de inibição do crescimento das raízes em relação ao tratamento controle. ³ Controle 1: solução de tween. ⁴ Controle 2: solução de SO₃Hcx6 com 5mL de DMSO. ⁵ Controle 3: solução de β-Ciclodextrina com 5mL de DMSO. ⁶ [25-E1]: produto [25] encapsulado com a SO₃Hcx6. ⁷ [25-E2]: produto [25] encapsulado com a β-Ciclodextrina. ⁸ [28-E1]: produto [28] encapsulado com a SO₃Hcx6. ⁹ [28-E2]: produto [28] encapsulado com a β-ciclodextrina.

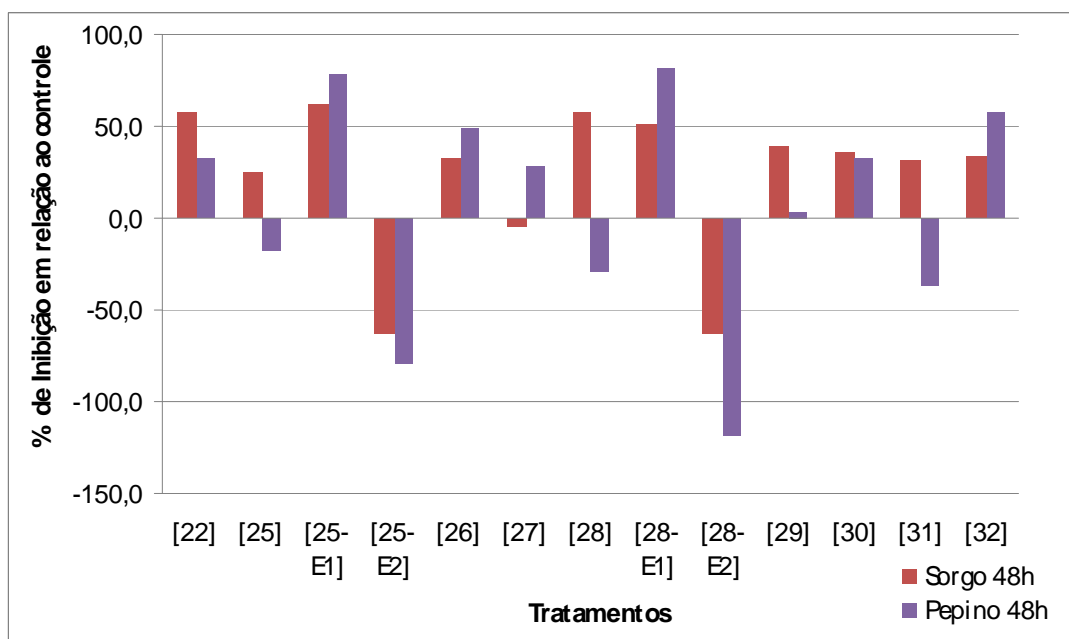


Figura 23: Efeito dos compostos [22], [25-32], na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de *Sorghum bicolor* e *Cucumis sativus*, 48 horas após a germinação.

Observa-se na Figura 23 que os compostos [22] e [28] na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ proporcionaram maior inibição do crescimento radicular de plântulas de sorgo, podendo considerá-los os mais ativos, pois inibiram o crescimento radicular desta espécie em 57,2 e 57,8%, respectivamente após 48 horas da aplicação dos tratamentos. Sobre plântulas de pepino, os compostos [32] e [26] foram os mais ativos inibindo em 58 e 41,4%, respectivamente, o crescimento das raízes. A atividade herbicida dos compostos mais ativos sobre o sistema radicular de sorgo e pepino pode também ser visualizada na Figura 24.

É interessante ressaltar que os compostos [25], [28] e [31] mostraram-se altamente seletivos, uma vez que proporcionaram inibição do crescimento radicular de plântulas de sorgo, 24,7; 57,8 e 31,3%, respectivamente e estimularam o crescimento de pepino em 17,3; 29,1 e 36,5 %, respectivamente.

A atividade do composto [31] sobre sistema radicular de sorgo e pepino pode também ser visualizada na Figura 25.

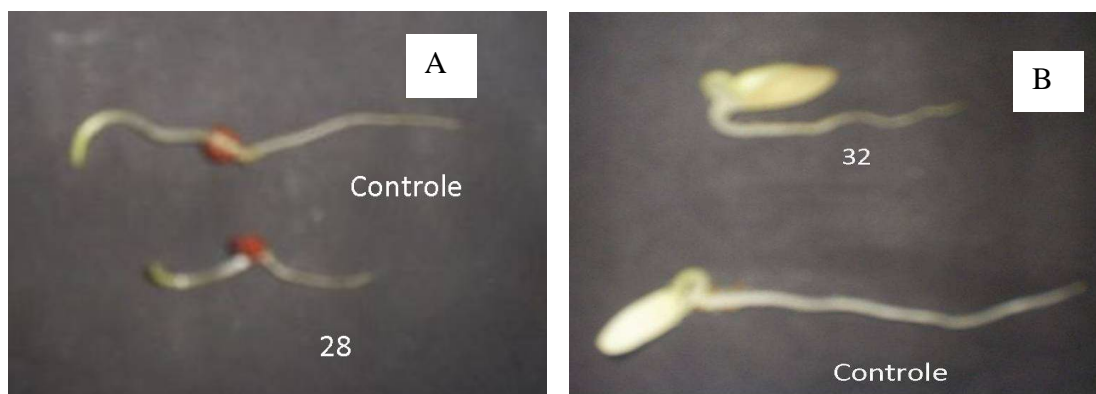


Figura 24: Efeito do composto [28] na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ sobre o crescimento radicular de plântulas de sorgo (A). Efeito do composto [32] na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ sobre o crescimento radicular de pepino (B).



Figura 25: Efeito do composto [31] na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ sobre o crescimento radicular de plântulas de sorgo (A) e de pepino (B).

Os resultados obtidos dos compostos encapsulados com o SO₃Hcx6 e β -ciclodextrina para sorgo e pepino mostraram que as moléculas hospedeiras são altamente seletivas, uma vez que os compostos encapsulados com o SO₃Hcx6 apresentaram altas taxas de inibição tanto em plântulas de sorgo, quanto em plântulas de pepino, como por exemplo, o composto **[25-E1]** apresentou taxa de inibição de 62,2% (sorgo) e 78,4% (pepino) (Figura 26). Já os compostos encapsulados com a β -ciclodextrina foram estimulantes para o crescimento radicular de ambas as plântulas, o composto **[25-E2]**, por exemplo, estimulou em 63,4% o crescimento de plântulas de sorgo e 79,0 o crescimento de plântulas de pepino (Figura 27).

Ao compararmos a atividade herbicida destes compostos com os respectivos não-encapsulados observa-se aumento ou algumas vezes, uma mudança do tipo de atividade. Como exemplo, destaca-se o composto **[28]**, que sozinho estimulou o crescimento radicular de plântulas de pepino. O mesmo composto, agora encapsulado com SO₃Hcx6 inibiu em 81,3% o crescimento radicular de plântulas de pepino. Uma possível explicação para esse fato pode estar relacionada com o aumento de solubilidade do composto, proporcionada pelo encapsulamento. Contrastando a esse fato, observa-se um estímulo ao crescimento das plântulas de pepino quando o mesmo se encontra encapsulado com a β -ciclodextrina.

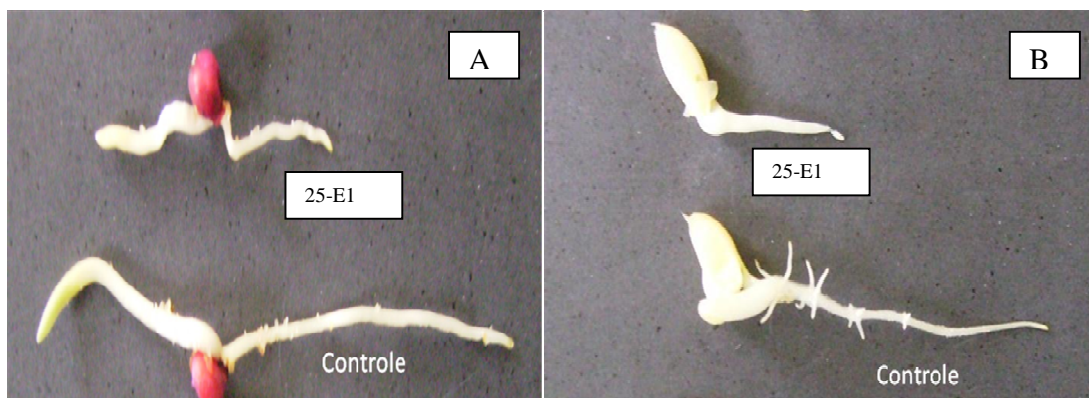


Figura 26: Efeito do composto [25-E1] na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ sobre o crescimento radicular de sorgo (A) e de pepino (B).

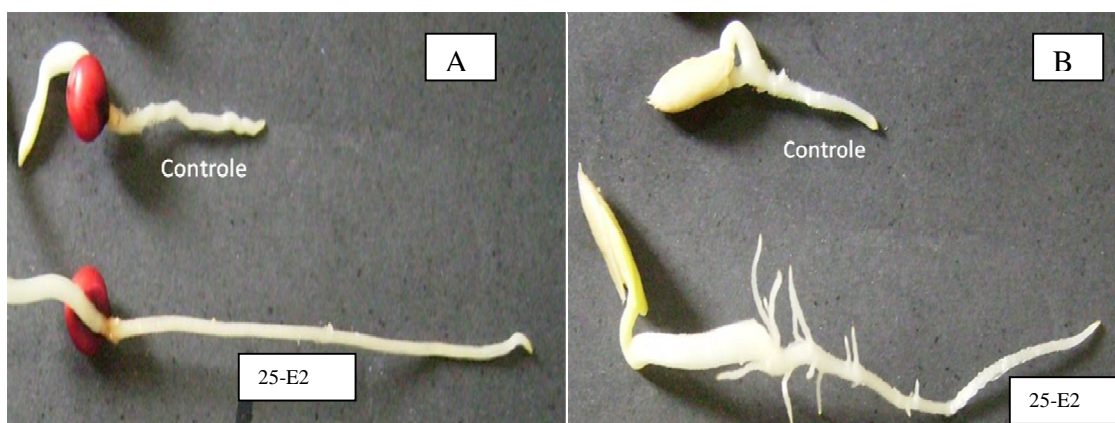


Figura 27: Efeito do composto [25-E2] na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ sobre o crescimento radicular de sorgo (A) e de pepino (B).

3.4.3. Avaliação da atividade dos compostos 22 e 25-32 sobre o crescimento radicular e desenvolvimento da parte aérea de plântulas de pepino e de sorgo.

Para a realização deste ensaio utilizou-se a areia embebida na solução teste (que se encontrava nas placas de Petri), a qual foi transferida para potes plásticos de 100 mL, onde cultivou a planta indicadora por 15 dias. Após este período as plantas foram colhidas sendo separadas as raízes e a parte aérea de cada planta. Estas plantas a seguir foram secadas em estufa de ventilação forçada à temperatura de 70 °C até atingir peso constante e depois pesadas em balança de precisão, estando a média dos dados observados apresentados nas Tabelas 2 e 3 e na Figuras 28.

Tabela 2 - Efeito dos compostos [22], [25-32], na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre o crescimento do sistema radicular e da parte aérea plântulas de *Sorghum bicolor*, 15 dias após a semeadura.

Tratamentos	<i>Sorghum bicolor</i>			
	Sistema Radicular		Parte Aérea	
	Massa/planta (g) ¹	% Inibição ²	Massa/planta (g) ¹	% Inibição ²
Controle	0,0165 a	0,0	0,0201 ab	0,0
[22]	0,0023 b	81,8	0,0163 abc	-16,5
[25]	0,0018 b	85,9	0,0060 c	57,1
[26]	0,0094 ab	27,6	0,0165 abc	-8,5
[27]	0,0100 ab	23,1	0,0231 a	-64,9
[28]	0,0014 b	89,2	0,0083 bc	40,8
[29]	0,0048 ab	63,1	0,0213 ab	-54
[30]	0,0011 b	91,4	0,0066 c	52,7
[31]	0,0019 b	85,4	0,0067 c	51,9
[32]	0,0049 ab	62,1	0,0098 abc	29,8
C.V. (%)	85,5		34,2	

¹ Médias seguidas por uma mesma letra não diferem entre si pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

² % de inibição do crescimento das raízes e da parte aérea em relação ao tratamento controle.

Tabela 3 - Efeito dos compostos [22], [25-32], na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre o crescimento do sistema radicular e da parte aérea de plântulas de *Cucumis sativus*, 15 dias após a semeadura.

Tratamentos	<i>Cucumis sativus</i>			
	Sistema Radicular		Parte Aérea	
	Massa/planta (g) ¹	% Inibição ²	Massa/planta (g) ¹	% Inibição ²
Controle	0,0122 a	0,0	0,0267 a	0,0
[22]	0,0106 ab	11,3	0,0284 a	-5,3
[25]	0,0078 ab	35,0	0,0202 a	25,1
[26]	0,0097 ab	59,4	0,0186 ab	31,2
[27]	0,0037 ab	69,4	0,0268 ab	12,2
[28]	0,0011 ab	90,6	0,0140 ab	48,1
[29]	0,0066 ab	45,3	0,0145 ab	46,3
[30]	0,0006 b	-	0,0150 ab	44,4
[31]	0,0038 ab	5,0	0,0220 ab	18,5
[32]	0,0010 b	-	0,0010	-
C.V. (%)	72,3		37,7	

¹ Médias seguidas por uma mesma letra não diferem entre si pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

² % de inibição do crescimento das raízes e da parte aérea em relação ao tratamento controle.

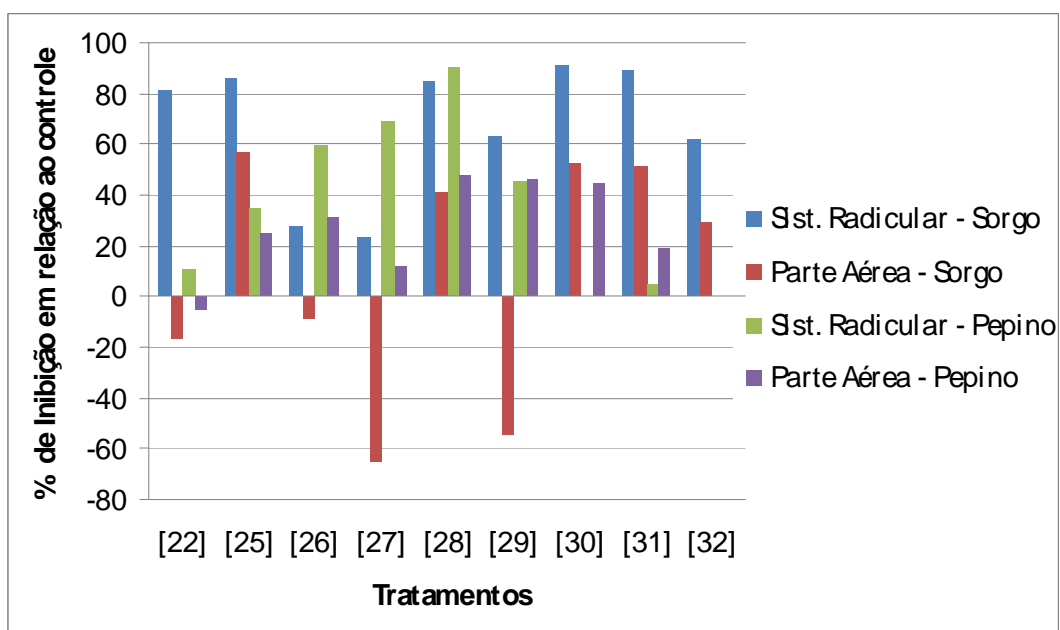


Figura 28: Efeito dos compostos [22], [25-32], na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre o crescimento do sistema radicular e da parte aérea de *Sorghum bicolor* e *Cucumis sativus*, 15 dias após a semeadura.

Observa-se (Tabelas 2 e 3) e (Figura 28) que de um modo geral os compostos foram mais ativos em plântulas de sorgo, em relação ao sistema radicular, em relação à parte aérea os compostos foram mais ativos em plântulas de pepino. Dentre os compostos com maior atividade, destacou-se o composto [30], inibindo em 91,4% o sistema radicular de sorgo, seguido pelo composto [28] que inibiu em 89,2%. Outros compostos apresentaram inibições acima de 80%, como é o caso dos compostos [22], [25] e [31]. A Figura 29 mostra a inibição do sistema radicular de sorgo devido à ação do composto [30] comparativamente ao controle.

Em relação à inibição do crescimento da parte aérea, o composto [28] foi o mais ativo com 48,1% e o [29] com 46,3% de inibição. A Figura 30 mostra a inibição da parte aérea de pepino devido à ação do composto [28] em relação ao controle.



Figura 29: Efeito do composto [30] na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ sobre o crescimento radicular de plântulas de sorgo.

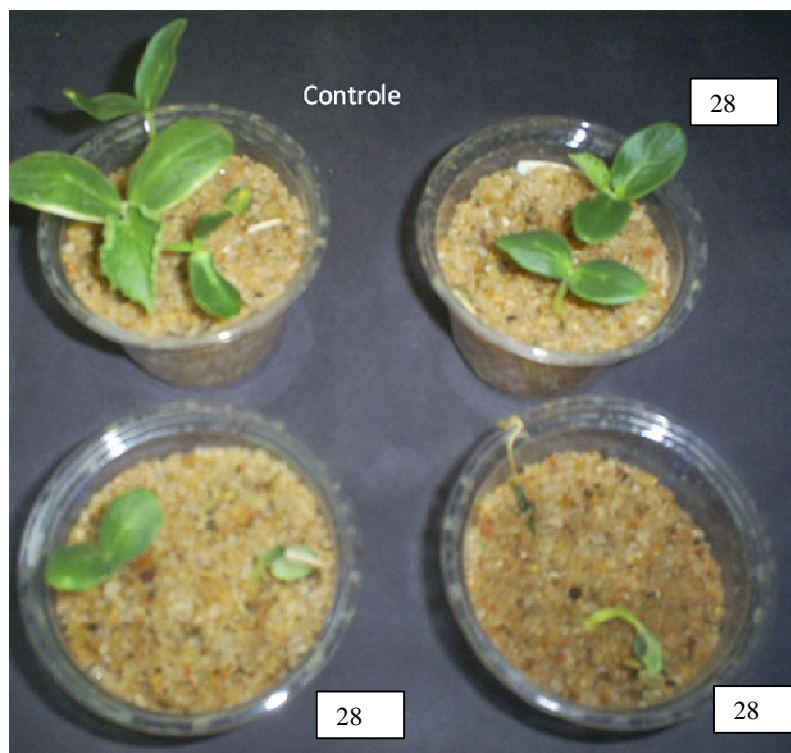


Figura 30: Efeito do composto [28] na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ sobre o desenvolvimento da parte aérea de plântulas de pepino.

Os altos valores obtidos dos coeficientes de variação podem ser atribuídos a grande variação de temperatura que ocorreu no período que foi conduzido a pesquisa na casa de vegetação. Este fato impossibilitou o crescimento normal das plantas além de ter dificultado o controle do teor de água nos potes.

4. Conclusões

Neste trabalho, foram sintetizados onze compostos, dos quais seis foram inéditos. Acredita-se que devido ao grande impedimento espacial dos materiais de partida, houve grande dificuldade na halogenação desses compostos, o que pode explicar também os baixos rendimentos alcançados. Em trabalhos posteriores pretende-se confirmar através de difração de raios-x juntamente com os dados de NOESY a estereoquímica dos halogênios nas moléculas.

Os compostos sintetizados foram submetidos a ensaios biológicos, para avaliar a inibição do crescimento radicular de plântulas de sorgo (*Sorghum bicolor*) e pepino (*Cucumis sativus*). Os resultados mostraram que o composto **[28]** foi o mais ativo inibindo em 57,8% o crescimento radicular de plântulas de sorgo, e o composto **[32]** foi o mais ativo em relação a plântulas de pepino inibindo o crescimento radicular em 58%. Além disso, em relação aos compostos encapsulados com SO₃Hcx6 e β -ciclodextrina, os resultados mostraram que em alguns casos, como o do composto **[25-E1]**, a inibição teve um aumento, passando de 24,7% para 62,2%.

Em contrapartida, o composto **[25-E2]** apresentou baixa ou nenhuma atividade inibitória sobre o crescimento radicular de plântulas de sorgo e pepino.

Quanto aos efeitos dos compostos no crescimento do sistema radicular e da parte aérea de plântulas de sorgo e de pepino verificou-se que o composto **[30]** foi o mais ativo, inibindo em 91,4% o sistema radicular de sorgo, seguido pelo composto **[28]** que inibiu em 89,2%.

5. Referências Bibliográficas

ARANTES, L. M.; SCARELLI, C.; MARSAIOLI, A. J.; DE PAULA, E.; FERNANDES, S. A. Proparacaine complexation with β -cyclodextrin and *p*-sulfonic acid calix[6]arene, as evaluated by varied $^1\text{H-NMR}$ approaches. **Magnetic Resonance in Chemistry**. v. 46, 2009.

ARMAREGO, W. L. F. & PERRIN, D. D. **Purification of Laboratory Chemicals**. 4th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996. 529 p.

AVILA, W.; BOLAÑOS, A.; VALVERDE, B. E. Characterization of the cross-resistance mechanism to herbicides inhibiting acetyl coenzyme-A carboxylase in itchgrass (*Rottboellia cochinchinensis*) biotypes from Bolivia. **Crop Protection**. v. 26, p. 342–348, 2007.

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

BARBOSA, L. C. A. **Os Pesticidas o Homem e o Meio Ambiente**. Viçosa: Editora UFV, 2004. 215p.

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

BARBOSA, L. C. A.; PEREIRA, U. A.; TEIXEIRA, R. R.; MALTHA, C. R. A.; FERNANDES, S. A.; FORLANI, G. Synthesis and Phytotoxic Activity of Ozonides. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 56, p. 9434-9440, 2008.

BARTON, D. H. R.; MAYO, P.; SHAFIQ, M. Photochemical Transformations. Part II. The Constitution of Lumisantonin. **Journal of the Chemical Society**. v. 140, p. 140-145, 1958.

BARTON, D. H. R.; MAYO, P.; SHAFIQ, M. Photochemical Transformations. Part V. The Constitutions of Photosantonin Acid and Derivatives. **Journal of the Chemical Society**. p. 3314-3319, 1958.

BARTON, D. H. R. & QUINKERT, G. Photochemical Transformations. Part VI. Photochemical Cleavage of Cyclohexadienones. **Journal of the Chemical Society**, 1960.

BIRLADEANU, L. The Stories of Santonin and Santonic Acid. **Essays**. v. 42, p. 1202-1208, 2003.

CASEY, M.; LEONARD, J.; LYGO, B.; PROCTER, G. **Advanced Practical Organic Chemistry**. New York: Chapman and Hall, 1990.

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

CORONA, D.; DÍAZ E.; NAVA, J. L.; GUZMÁN, A.; BARRIOS, H.; FUENTES. A.; HERNANDEZ-PLATA, S. A.; ALLARD, J.; JANKOWSKI, C. K. ^1H , ^{13}C NMR and X-ray crystallographic studies of highly polyhalogenated derivatives of costunolide lactone. **Spectrochimica Acta Part A**. v.62, p. 604-613, 2005.

DE FATIMA, A.; FERNANDES, S. A.; SABINO, A. A. Calixarenes as New Platforms for Drug Design. **Current Drug Discovery Technologies**. v. 6, p. 151-170, 2009.

DEMBITSKY, V. M. & TOLSTIKOV, G. A. Natural Halogenated Furanones, Higher Terpenes and Steroids. **Chemistry for Sustainable Development**. v.11, p. 697–703, 2003.

DUKE, S. O.; ROMAGNI, J. A. G.; DAYAN, F. E. Natural products as sources for new mechanisms of herbicidal action. **Crop Protection**. v. 19, p. 583-589, 2000.

ESCHENBURG, S.; PRIESTMAN, M. A.; ABDUL-LATIF, F. A.; DELACHAUME, C.; FASSY, F.; SCHONBRUNN, E. Sesquiterpene lactones are potent and irreversible inhibitors of the antibacterial target enzyme MurA. **Journal of Biological Chemistry**. v. 280, p. 14070-14073, 2005.

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

FOURNET, A.; MUÑOZ, V.; ROBLOT, F.; HOCQUEMILLER, R.; CAVE, A.; GANTIER, J. C. Antiprotozoal activity of dehydrozalanin C, a sesquiterpene lactone isolated, from *Munnozia maronii* (Asteraceae). **Phytotherapy Research**. v. 7, p. 111-115, 1993.

FERNANDES, S. A.; DE PAULA, E.; MARSAIOLI, A. J. Topology of a ternary complex (proparacaine- β -cyclodextrin-liposome) by STD NMR. **Magnetic Resonance in Chemistry**. v. 46, p. 832-837, 2008.

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

GANJIAN, I.; KUBO, I.; FLUDZINSKI, P. Insect antifeedant elemanolide lactones from *Vernonia amygdalina*. **Phytochemistry**. v. 22, n. 11, p. 2525-2526, 1983.

GILBERT, A. & BAGGOTT, J. **Essentials of Molecular Photochemistry**, London: Blackwell Scientific Publications, 1991.

GUTSCHE, C. D. **Calixarenes Revisited**. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 1998.

HEAP, I. M. The occurrence of herbicide – resistant weeds worldwide. **Pesticide Science**. v. 51, p. 235-243, 1997.

JARDIM, I. C. S. F. & ANDRADE, J. A. Resíduos de agrotóxicos em alimentos: uma preocupação ambiental global – um enfoque às maçãs. **Química Nova**. v. 32, n. 4, p. 996-1012, 2009.

KLADI, M.; VAGIAS, C.; STAVRI, M.; RAHMAN, M. M.; GIBBONS, S.; ROUSSIS, V. C₁₅ acetogenins with antistaphylococcal activity from the red alga *Laurencia glandulifera*. **Phytochemistry Letters**. v. 1, p. 31-36, 2008.

LEIN, W.; BORNKE, F.; REINDL, A.; EHRHARDT, T.; STITT, M.; SONNEWALD, U. Target-based discovery of novel herbicides. **Current Opinion in Plant Biology**. v. 7, p. 219-225, 2004.

LIU, C. H.; MISHARA, A. K.; TAN, R. X. Repellent, insecticidal and phytotoxic activities of isoalantolactone from *Inula racemosa*. **Crop Protection**. v. 25, p. 508-511, 2006.

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

MATIOLI, G. **Ciclodextrinas e suas aplicações em:** alimentos, fármacos, cosméticos, agricultura, biotecnologia, química analítica e produtos gerais. Maringá: Eduem, 2000. 124 p.

MATTOS, M. C. & MARZORATI, L. Aspectos mecanísticos da adição de Michael. **Química Nova**. v. 22, n. 5, 1999.

MORAGAS, W. M. & SCHNEIDER, M. O. Biocidas: suas propriedades e seu histórico no Brasil. **Caminhos da Geografia**. v. 3, n. 10, p 26-40, 2003.

SCHEUER, P. J. **Marine Natural Products: Chemical and Biological Perspectives**, v. 1. New York: Academic Press, 1978.

NEERMAN, M. F. Sesquiterpene lactones: a diverse class of compounds found in essential oils possessing antibacterial and antifungal properties. **The International Journal of Aromatherapy**. V. 13, n. 2/3, p. 114-120, 2003.

NAKAMURA, T.; TSUBOI, K.; OSHIDA, M.; NOMURA, T.; NAKAZAKI, A.; KOBAYASHI, S. Total Synthesis of (–)-Diversifolin. **Tetrahedron Letters**. v. 50, p. 2835-2839, 2009.

OMURA, K. & SWERN, D. Oxidation of alcohols by “activated” dimethyl sulfoxide: a preparative, steric and mechanistic study. **Tetrahedron**. v. 34, p. 1651–1660, 1978.

PICMAN, A. K. Biological Activities of Sesquiterpene Lactones. **Biochemical Systematic and Ecology**. v.14, n. 3, p. 255-281, 1986.

PRIMEL, E. G.; ZANELLA, R.; KURZ, M. H. S.; GONÇALVES, F. F.; MACHADO, S. O.; MARCHEZAN, E. Poluição das águas por herbicidas utilizados no cultivo do arroz irrigado na Região Central do Estado do Rio Grande do Sul, Brasil: predição teórica e monitoramento. **Química Nova**. v. 28, p. 605-609, 2005.

ROBBERS, J. E.; SPEEDIE, M. K.; TYLER, V. E. **Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology**. New York: Williams & Wilkins, 1996. 337 p.

SAMEK, Z.; HOLUB, M.; DROZDZ, B.; IOMMI, G.; CARBELLA, A.; GARIBOLDI, P. **Tetrahedron Lett**. p. 4475 - 4478, 1971.

SANCHEZ-VIESCA & F.; ROMO, J. Estafiatin, a new sesquiterpene lactone isolated from *Artemisia mexicana*. **Tetrahedron**. v. 19, p. 1285–1291, 1963.

SCHINOR E. C.; SALVADOR M. J.; ITO I. Y.; ALBUQUERQUE S.; DIAS D. A. Trypanocidal and antimicrobial activities of *Moquinia kingii*. **Phytomedicine**. v. 11, p. 224-229, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DA CIÊNCIA DAS PLANTAS DANINHAS – SBCPD. COMITÊ BRASILEIRO DE RESISTÊNCIA DE PLANTAS AOS HERBICIDAS. **Identificação e manejo de plantas daninhas resistentes aos herbicidas**. Londrina: 2000. 32 p.

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

SILVERSTEIN, R. M. & WEBSTER, F. X. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7. ed., Rio de Janeiro: LTC, 2006. 508p.

STANEVA, J. D.; TODOROVA, M. N.; EVSTATIEVA, L. N. Sesquiterpene lactones as chemotaxonomic markers in genus *Anthemis*. **Phytochemistry**. v. 69, p. 607–618, 2008.

TELLEZ, M. R.; DUKE, S. O.; DAYAN, F.E.; ROMAGNI, J.G.; SCHRADER, K.E. Terpenoid-based defense in plants and other organisms in plant lipids. In: KUO, T. M. & GARDNER, H. W. **Lipid Biotechnology**. New York: Marcel Dekker, Inc., 2002. 728p.

UEKAMA, K. Design and Evaluation of Cyclodextrin-Based Drug Formulation **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**. v. 52, p. 900–915, 2004.

ZHANG, S.; WANG, J.; XUE, H.; DENG, Q.; XING, F.; ANDO, M. Three New Guaianolides from Siyekucai (*Ixeris chinenseis*). **Journal of Natural Products**. v. 65, p. 1927–1929, 2002.