

**MILENA GALDINO TEIXEIRA**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES INSETICIDA E HERBICIDA  
DE DERIVADOS DA FURAN-2(5H)-ONA**

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

**VIÇOSA  
MINAS GERAIS-BRASIL  
2015**

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade  
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

T266s  
2015  
Teixeira, Milena Galdino, 1985-  
Síntese e avaliação das atividades inseticida e herbicida de  
derivados da furan-2(5*H*)-ona / Milena Galdino Teixeira. –  
Viçosa, MG, 2015.  
xii, 262f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Produtos químicos agrícolas - Análise. 2. Toxicologia.  
3. Inseticida. 4. Herbicida. I. Universidade Federal de Viçosa.  
Departamento de Química. Programa de Pós-graduação em  
Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 668.6

**MILENA GALDINO TEIXEIRA**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES INSETICIDA E HERBICIDA  
DE DERIVADOS DA FURAN-2(5H)-ONA**

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

APROVADA: 4 de setembro de 2015.

---

Giovanni Wilson Amarante

---

Eder do Couto Tavares

---

Marcelo Coutinho Picanço

---

José Roberto da Silveira Maia

---

Elson Santiago de Alvarenga  
(Orientador)

Dedico este trabalho à minha família, meus pais, Antonio e Maria, a minha irmã Lorena e ao João Francisco, pelo carinho, pela paciência, pelo incentivo e apoio durante o período de doutorado.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser o meu melhor amigo, nunca me deixando sozinha e sempre iluminando-me e mostrando-me o melhor caminho a ser seguido.

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

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

Ao professor Elson Santiago de Alvarenga, pelo incentivo e pela dedicação na orientação.

Aos meus queridos pais, pela educação que me foi dada, pelo amor sem limites, por sempre acreditarem nos meus sonhos e pela dedicação incansável.

À minha irmã Lorena, por sempre estar ao meu lado alegrando a minha vida.

Ao meu amado João Francisco, pelos desabafos, pelo incentivo e pela paciência.

Aos amigos do LASA pela convivência agradável e amizade. Em especial, Gabriela (Gabi), Fernanda, Suélen, Dayane, Alex e Cristiane.

Aos amigos e técnicos José Luíz, Cristiane e Onesina, pela amizade e disponibilidade.

Ao técnico Márcio, pela aquisição dos espectros no infravermelho.

E a todos aqueles que, de uma maneira ou de outra, contribuíram para a realização deste trabalho.

# CONTEÚDO

	Página
Lista de abreviaturas.....	VII
Resumo .....	IX
Abstract.....	XI
<b>1. Capítulo 1</b> .....	<b>1</b>
1.1. Introdução.....	1
1.1.1. A agricultura e a importância dos agroquímicos .....	1
1.1.2. $\gamma$ -lactonas.....	2
1.1.3. Ftalidas e derivados.....	4
1.1.4. Reações de Diels-Alder na síntese de ftalidas.....	7
1.1.5. Compostos policíclicos rígidos.....	10
1.1.6. Justificativa do trabalho.....	11
1.2. Material e métodos .....	12
1.2.1. Generalidades metodológicas.....	12
1.2.2. Procedimentos sintéticos .....	14
1.2.2.1. Síntese da furan-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>1</b> ).....	14
1.2.2.2. Procedimento para a síntese dos adutos de Diels-Alder <i>endo</i> - <b>2</b> e <i>exo</i> - <b>3</b> .....	15
1.2.2.3. Síntese da (3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )- e (3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i> )-5,6- epoxihexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-ona ( <b>4</b> ).....	18
1.2.2.4. Síntese da (3 <i>aS</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aS</i> )- e (3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-5,6- epoxihexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-ona ( <b>5</b> ).....	19
1.2.2.5. Síntese da (3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aS</i> )- e (3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )- hexaidro-4,7- metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-ona ( <b>6</b> ).....	21
1.2.2.6. Síntese da (3 <i>aS</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )- e (3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i> )- hexaidro-4,7- metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-ona ( <b>7</b> ).....	22
1.2.2.7. Procedimento para a reação de cloração do aduto <b>2</b> .....	23
1.2.2.8. Procedimento para a reação de cloração do aduto <b>3</b> .....	25
1.2.2.9. Procedimento para a reação de bromação do aduto <b>2</b> .....	27
1.2.2.10. Procedimento para a reação de bromação do aduto <b>3</b> .....	30
1.2.2.11. Procedimento para a reação de abertura do epóxido <b>4</b> .....	33
1.2.2.12. Síntese da (3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )- e (3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i> )-6- acetil-5-metoxihexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-ona ( <b>17</b> ).....	41
1.2.2.13. Síntese da 3,4-diclorofuran-2(5 <i>H</i> )-ona ( <b>18</b> ) .....	43
1.3. Resultados e discussão .....	45

1.3.1. Síntese da lactona furan-2(5 <i>H</i> )-ona (1) .....	45
1.3.2. Reação de Diels-Alder entre a furan-2(5 <i>H</i> )-ona e o ciclopentadieno .....	49
1.3.3. Elucidação estrutural dos adutos de Diels-Alder <i>endo</i> -2 e <i>exo</i> -3 .....	51
1.3.4. Modificações estruturais nos adutos <i>endo</i> -2 e <i>exo</i> -3 .....	73
1.3.4.1. Elucidação estrutural da (3 <i>aS</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aS</i> )- e (3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-5,6-epoxihexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-ona (5) .....	73
1.3.4.2. Elucidação estrutural da (3 <i>aS</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )- e (3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i> )-hexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-ona (7) .....	85
1.3.4.3. Elucidação estrutural dos isômeros <b>9a</b> e <b>9b</b> .....	94
1.3.4.4. Elucidação estrutural dos isômeros <b>11a</b> e <b>11b</b> .....	113
1.3.4.5. Elucidação estrutural da (3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,7 <i>aR</i> )- e (3 <i>aS</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i> )-6-hidroxi-5-metoxihexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-ona (12) .....	131
1.4. Conclusão .....	149
<b>2. Capítulo 2</b> .....	150
2.1. Introdução .....	150
2.2. Experimental .....	152
2.2.1. Síntese das hexaidroisobenzofuran-1(3 <i>H</i> )-onas <b>10a</b> e <b>10b</b> .....	152
2.2.2. Cálculo teórico .....	152
2.3. Resultados e discussão .....	153
2.4. Conclusão .....	171
<b>3. Capítulo 3</b> .....	172
3.1. Introdução .....	172
3.2. Material e métodos .....	178
3.2.1. Obtenção dos insetos .....	178
3.2.2. Bioensaios para <i>D. hyalinata</i> .....	178
3.2.3. Bioensaios de dose-mortalidade para <i>D. hyalinata</i> .....	180
3.2.4. Bioensaios de tempo-mortalidade para <i>D. hyalinata</i> .....	180
3.2.5. Bioensaios de toxicidade aos organismos não-alvos .....	180
3.2.6. Análise estatística .....	181
3.3. Resultados e discussão .....	181
3.4. Conclusão .....	189
<b>4. Capítulo 4</b> .....	190
4.1. Introdução .....	190
4.2. Material e métodos .....	193

4.2.1. Bioensaio com sementes .....	193
4.2.2. Preparo das soluções .....	194
4.2.3. Avaliação da atividade dos compostos <b>1-8, 9a+9b, 11a+11b, 11a, 11b</b> e <b>12-17</b> sobre o crescimento radicular e da parte aérea de plântulas de pepino ( <i>Cucumis sativus</i> ) e sorgo ( <i>Sorghum bicolor</i> ) .....	196
4.2.4. Avaliação da atividade dos compostos <b>1, 3, 6, 7, 8, 9a+9b, 11a+11b, 11a, 11b</b> e <b>17</b> sobre o crescimento radicular e da parte aérea de plântulas de cebola ( <i>Allium cepa</i> ) e picão preto ( <i>Bidens pilosa</i> ) .....	197
4.3. Resultados e discussão .....	197
4.4. Conclusão .....	211
<b>Anexo 1</b> .....	212
<b>Anexo 2</b> .....	220
<b>Anexo 3</b> .....	232

## LISTA DE ABREVIATURAS

$\delta$	deslocamento químico
AMCPB	ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
APTS	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
CCD	cromatografia em camada delgada
CG	cromatografia gasosa
COSY	Correlated Spectroscopy
Hz	hertz
DA	Diels-Alder
d	duplete
dd	duplo duplete
dt	duplo tripleto
ddd	duplo duplo duplete
ddt	duplo duplo tripleto
dm	duplo multiplete
dquint	duplo quinteto
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EM	espectrometria de massas
DL	dose letal
HETCOR	Heteronuclear chemical shift correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
Hz	hertz
IE	impacto eletrônico
IV	infravermelho
IQ	ionização química
<i>J</i>	constante de acoplamento escalar
NOEDIFF	Nuclear Overhauser Effect Difference
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
m	multiplete
<i>m/z</i>	massa/carga
q	quarteto
quint	quinteto

R <sub>f</sub>	fator de retenção
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	simpleto
sext	sexteto
sl	simpleto largo
t	triplete
td	triplete duplo
tdd	Triplo duplo duplete
T <sub>f</sub>	Temperatura de fusão
v/v	volume/volume

## RESUMO

TEIXEIRA, Milena Galdino, D. Sc., Universidade Federal de Viçosa, setembro de 2015. **Síntese e avaliação das atividades inseticida e herbicida de derivados da furan-2(5H)-ona.** Orientador: Elson Santiago de Alvarenga. Coorientadores: Antônio Jacinto Demuner e Róbson Ricardo Teixeira.

As ftalidas ou isobenzofuranonas são  $\gamma$ -lactonas fundidas com um anel aromático. As isobenzofuran-1(3H)-onas, e seus análogos correspondentes tetraidro- e hexaidroisobenzofuran-1(3H)-onas, são produtos naturais e possuem variadas atividades biológicas, como: inseticida, herbicida, anti-inflamatória e antifúngica. O presente trabalho teve por objetivo sintetizar novas ftalidas visando avaliar a atividade inseticida e herbicida desses compostos. A rota sintética escolhida teve como material de partida a lactona furan-2(5H)-ona (**1**). Essa substância foi então submetida à reação de Diels-Alder com o ciclopentadieno, levando a formação dos compostos (3aR,4S,7R,7aS)- e (3aS,4R,7S,7aR)-3a,4,7,7a-tetraidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3H)-ona (**2**) e (3aS,4S,7R,7aR)- e (3aR,4R,7S,7aS)-3a,4,7,7a-tetraidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3H)-ona (**3**) com 66,3% e 17,7% de rendimento, respectivamente. Esses compostos foram submetidos às reações de epoxidação, hidrogenação, cloração e bromação, e foram obtidas onze substâncias com rendimentos que variaram de 59 a 98%. Com o epóxido obtido a partir do composto **2** foi realizada a reação de abertura de epóxido em meio ácido, variando-se o álcool empregado, o que deu origem a cinco substâncias em rendimentos que variaram de 46 a 74%. Os compostos sintetizados foram completamente caracterizados, utilizando-se a espectroscopia no IV, espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , NOEDIFF, técnicas bidimensionais HMBC, HSQC, HETCOR e NOESY, espectrometria de massas, além de em alguns casos cálculos computacionais. As ftalidas sintetizadas tiveram sua atividade inseticida investigada por meio da realização de bioensaios com a lagarta *Diaphania hyalinata*. Dentre as substâncias avaliadas, os compostos **11a+11b**, **11b** e **9a+9b** foram os mais ativos. Considerando-se a dose de 45,2  $\mu\text{mol}$  de substância/g de inseto e um período de 48 horas, estas substâncias causaram, respectivamente, 84,8, 91,3 e 96,3% de mortalidade dos insetos. Esses resultados são melhores que o encontrado para o inseticida padrão utilizado (piperina) que apresentou uma mortalidade de 64,5%. Foi verificada também a seletividade desses inseticidas em favor de

organismos não-alvos: a abelha polinizadora e produtora de mel (*Tetragonisca angustula*) e o inimigo natural (*Solenopsis saevissima*). Os resultados obtidos mostram que as substâncias **11b** e **11a+11b** foram seletivas, uma vez que a mortalidade dos organismos benéficos foi inferior à obtida para a praga *D. hyalinata*. Foi realizada também uma avaliação *in vitro* do efeito fitotóxico dos compostos sintetizados sobre o crescimento radicular e da parte aérea de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*), sorgo (*Sorghum bicolor*), cebola (*Allium cepa*) e picão preto (*Bidens pilosa*). Os resultados mostraram que alguns desses compostos são capazes de influenciar significativamente o crescimento dessas plântulas. As lactonas **8**, **9a+9b**, **11a+11b**, **11a**, **11b** e **18** foram as mais ativas frente a todas as espécies testadas. Esses resultados revelam que as isobenzofuran-1(3*H*)-onas representam uma boa plataforma estrutural para a descoberta de novos compostos com propriedades fitotóxicas e inseticidas.

## ABSTRACT

TEIXEIRA, Milena Galdino, D. Sc., Universidade Federal de Viçosa, September, 2015. **Synthesis and evaluation of insecticide and herbicide activities of furan-2(5H)-one derivatives.** Adviser: Elson Santiago de Alvarenga. Co-Advisers: Antônio Jacinto Demuner and Róbson Ricardo Teixeira.

Phthalides, also known as isobenzofuranones, are characterized by a bicyclic nucleus derived from the fusion of a  $\gamma$ -lactone with a benzene. Isobenzofuran-1(3H)-ones, and their corresponding analogs tetrahydro- and hexahydroisobenzofuran-1(3H)-ones are frequently found in naturally occurring substances, and exhibit a broad spectrum of biological activities, such as insecticide, herbicide, antiinflammatory and antifungal agents. This study aimed to synthesize new phthalides to evaluate the insecticidal and herbicide activity such compounds. The synthetic route chosen had the furan-2(5H)-one (**1**) as the starting material. This substance was then subjected to the Diels-Alder reaction with cyclopentadiene, leading to the formation of compounds (3aR,4S,7R,7aS)- and (3aS,4R,7S,7aR)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoisobenzofuran-1(3H)-one (**2**) and (3aS,4S,7R,7aR)- and (3aR,4R,7S,7aS)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoisobenzofuran-1(3H)-one (**3**) in 66.3% and 17.7 % yield, respectively. These compounds were subjected to epoxidation, hydrogenation, chlorination and bromination reactions and eleven substances were obtained with yields ranging from 59 to 98%. With the epoxide obtained from compound **2** was performed to epoxide opening reaction in the presence of acid, by varying the alcohol employed, which led to the formation of five substances in yields ranging from 46 to 74%. All the compounds prepared were fully characterized by IR spectroscopy,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy, NOEDIFF, two-dimensional techniques HMBC, HSQC, HETCOR and NOESY, mass spectrometry, and in some cases theoretical computation. The synthesized phthalides had their insecticidal activity investigated by performing bioassays with caterpillar *Diaphania hyalinata*. Among the evaluated substances **11a+11b**, **11b** and **9a+9b** were the most active. Considering the dose of 45.2  $\mu\text{mol}$  substance/g of insect and a period of 48 hours, these substances caused 84.8, 91.3 and 96.3% of mortality of insects, respectively. These compounds were more active than the commercial piperine which has presented 64.5% of mortality. It was also verified the

selectivity of these insecticides in favor of non-target organisms: a bee pollinating and producing honey (*Tetragonisca angustula*) and the natural enemy (*Solenopsis saevissima*). The results showed that the substances **11b** and **11a+11b** were selective, since the mortality of beneficial organisms was less than that obtained for the pest *D. hyalinata*. On another bioassay the compounds were evaluated for their capacity to inhibit the radicle and the aerial part growth of *Cucumis sativus*, *Sorghum bicolor*, *Allium cepa*, and *Bidens pilosa* seedlings. The results showed that some of these compounds are capable of influencing significantly the growth of these seedlings. Lactones **8**, **9a+9b**, **11a+11b**, **11a**, **11b**, and **18** were the most active against all species tested. These results show that isobenzofuran-1(3*H*)-ones represent good structural platform for the discovery of new compounds displaying selective insecticide and phytotoxic properties.

# 1. Capítulo 1

## Síntese e caracterização estrutural dos derivados da furan-2(5H)-ona

### 1.1. Introdução

#### 1.1.1. A agricultura e a importância dos agroquímicos

A agricultura desempenha um papel fundamental na economia de vários países, um exemplo é o Brasil. Dados do Ministério da Agricultura mostram que o Brasil é um dos líderes mundiais na produção e exportação de vários produtos agrícolas entre eles o algodão pluma, carne de frango, celulose e papel, açúcar, carne bovina, soja em grão, leite, carne suína e milho. Um destaque é dado para a produção de grãos que deve ficar entre 206,2 milhões e 223,5 milhões de toneladas em 2015/2016. As projeções para 2024/2025 são de uma safra por volta de 259,7 milhões de toneladas, o que corresponde a um acréscimo de 29,4% sobre a atual safra. A área de grãos deve aumentar 14,8% entre 2014/15 e 2024/25, passando de 57,3 milhões em 2014/2015 para 65,8 milhões em 2024/2025, o que corresponde a um acréscimo anual de 1,4%. Essa projeção mostra um típico exemplo de crescimento com base na produtividade<sup>1</sup>.

O sucesso das práticas agrícolas modernas é, em parte, devido à descoberta e o uso de produtos químicos para controle de pragas. Portanto, o aumento na produtividade não teria sido possível sem a contribuição dos agroquímicos. A abundância de alimentos de alta qualidade eliminou as preocupações sobre o acesso a alimentos em países desenvolvidos. No entanto, as preocupações sobre o impacto de pesticidas no meio ambiente tornaram-se mais pronunciadas. E a consequência disso, foi a criação de procedimentos de registo de agroquímicos mais rigoroso, como a Lei de Proteção da Qualidade Alimentar, nos Estados Unidos<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Mapa, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento- Assessoria de Gestão Estratégica. Projeções do Agronegócio Brasil 2014/2015 a 2024/2025. Disponível em <[www.agricultura.gov.br](http://www.agricultura.gov.br)>

<sup>2</sup> Dayan, F. E.; Cantrell, C. L.; Duke, S. O. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4022.

Novos compostos, incluindo agroquímicos baseados em produtos naturais estão sendo desenvolvidos para substituir os compostos banidos devido às novas exigências de registro.

Embora o uso de uma larga variedade de agroquímicos tenha se tornado uma prática aceita e necessária para garantir a integridade da produção, o emprego inadequado e inoportuno dessas substâncias tem como resultado o desenvolvimento de resistência em populações de pragas e de problemas ambientais<sup>3</sup>. Portanto, é altamente desejável o desenvolvimento de novos princípios ativos cada vez mais seletivos, com elevado grau de toxicidade às pragas e menos persistentes no meio ambiente.

Dentro desse contexto, uma atenção especial tem sido dada aos metabólitos secundários de plantas que são o resultado da interação delas com o meio ambiente durante a sua evolução, e desempenham um papel importante na proteção de plantas contra herbívoros. Consequentemente, a descoberta de novos compostos inseticidas e herbicidas baseados nos metabólitos secundários de plantas, tem sido uma alternativa importante e bastante utilizada na investigação e desenvolvimento de novos princípios ativos. Além disso, os metabólitos secundários têm sido utilizados como protótipos para outras modificações estruturais<sup>4</sup>.

Diferentes metabólitos secundários isolados de plantas superiores tais como as piretrinas, as avermectinas, a rotenona e a nicotina vêm sendo utilizados no manejo de pragas agrícolas. Mais de 2.400 espécies de plantas têm sido utilizadas no controle de pragas agrícolas<sup>5</sup>.

### 1.1.2. $\gamma$ -lactonas

Lactonas são ésteres cíclicos de hidroxiácidos e podem ser classificadas em  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  e  $\epsilon$ -lactonas, de acordo com a posição do grupo OH em relação ao grupo carboxila. Os butenólídeos (alternativamente conhecidos como  $\gamma$ -crotonolactona) correspondem às  $\gamma$ -lactonas  $\alpha,\beta$  ou  $\beta,\gamma$ -insaturadas (Figura 1, p. 3). Já as  $\gamma$ -lactonas saturadas são comumente denominadas de butanolídeos ou butirolactonas.

<sup>3</sup> Guo, Y.; Yan, Y.; Yang, C.; Yu, X.; Zhi, X.; Xu, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5384.

<sup>4</sup> Xu, H.; Xiao, X.; Wang, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5009.

<sup>5</sup> Lü, M.; Wu, W.; Liu, H. *Molecules* **2013**, *18*, 2754.

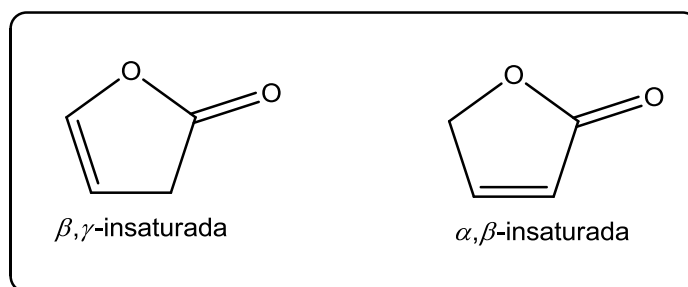


Figura 1: Estrutura geral das lactonas  $\beta,\gamma$  e  $\alpha,\beta$  insaturadas.

As lactonas possuem uma ampla variedade de atividades biológicas que frequentemente dependem dos grupos substituintes que se encontram principalmente ligados ao furano ou pirano. Os representantes com anéis de cinco ou de seis membros são os mais abundantes na natureza devido a estabilidade<sup>6</sup>.

Diversas substâncias sintéticas e naturais possuem uma porção  $\gamma$ -lactônica em suas estruturas e apresentam diferentes atividades biológicas (Figura 2, p. 4): citotóxica<sup>7</sup>, atividade antialimentar contra insetos<sup>8</sup>, antioxidante<sup>6</sup>, atividade contra a doença de Alzheimer<sup>9</sup>, atividade inibitória de germinação de semente<sup>10</sup> e inseticida<sup>11</sup>.

<sup>6</sup> Sardan, M.; Sezer, S.; Gunel, A.; Akkaya, M.; Tanyeli, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5814.

<sup>7</sup> Kim, Y.; Nam, N.; You, Y.; Ahn, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 719.

<sup>8</sup> Szczepanik, M.; Obara, R.; Szumny, A.; Gabrys, B.; Pacan, A.; Nawrot, J.; Wawrzencyk, C. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 5905.

<sup>9</sup> Kuang, X.; Chen, Y.; Wang, L. F.; Li, Y.; Liu, K.; Zhang, M.; Li, L.; Chen, C.; He, Q.; Wang, Y.; Du, J. *Neurobiol. Aging* **2014**, *35*, 169.

<sup>10</sup> Light, M. E.; Burger, B. V.; Staerk, D.; Kohout, L.; Staden, J. V. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 267.

<sup>11</sup> Guo, Y.; Qu, H.; Zhi, X.; Yu, X.; Yang, C.; Xu, H. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 11937.

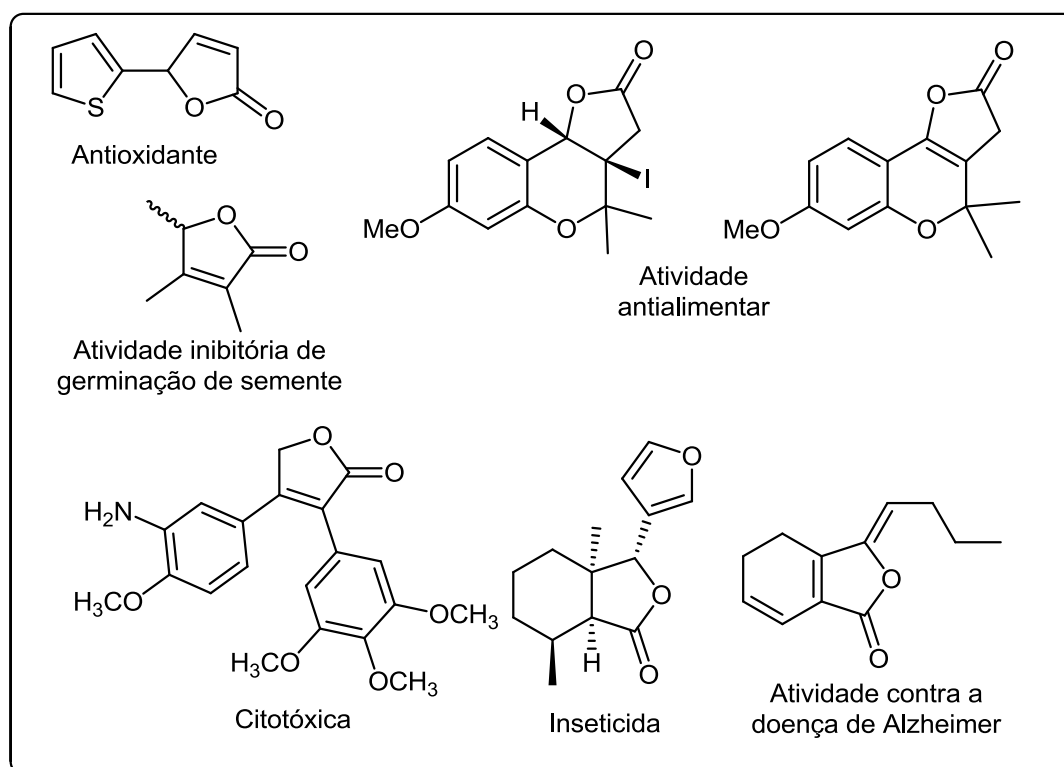


Figura 2: Estruturas químicas de diversas  $\gamma$ -lactona bioativas.

### 1.1.3. Ftalidas e derivados

As ftalidas ou isobenzofuranonas, são  $\gamma$ -lactonas fundidas com um anel aromático que têm atraído a atenção de vários grupos de pesquisa, em relação à seu isolamento, elucidação estrutural, biogênese, atividade biológica e síntese<sup>12</sup>. As isobenzofuran-1(3*H*)-onas **I**, e seus análogos correspondentes tetraidro- **II** e hexaidroisobenzofuran-1(3*H*)-onas **III**, são produtos naturais bioativos e ocorrem amplamente em plantas da família Umbelliferae<sup>13</sup> (Figura 3, p. 5).

<sup>12</sup> Logrado, L. P. L.; Santos, C. O.; Romeiro, L. A. S.; Costa, A. M.; Ferreira, J. R.O.; Cavalcanti, B. C.; Moraes, O. M.; Lotufo, L. V. C.; Pessoa, C.; dos Santos, M. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3480.

<sup>13</sup> Momin, R. A.; Nair, M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 142.

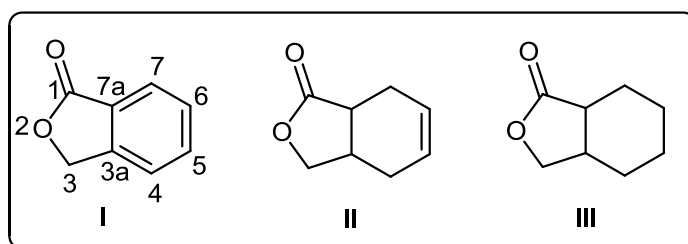


Figura 3: Estruturas da Isobenzofuran-1(3H)-ona **I**, 3a,4,7,7a-tetraidroisobenzofuran-1(3H)-ona **II** e 3a,4,5,6,7,7a-hexaidroisobenzofuran-1(3H)-ona **III**.

As principais fontes de ftalidas naturais são as plantas. De acordo com uma recente revisão, aproximadamente 180 ftalidas já foram isoladas de 137 diferentes espécies de plantas<sup>14</sup>.

Na literatura, já foram descritas inúmeras atividades biológicas apresentadas por ftalidas. Como é o caso das substâncias de **IV** a **X**, isoladas das partes aéreas do *Ligusticum sinense Oliv cv. Chaxiong* (Figura 4). Tais compostos foram investigados quanto a sua atividade protetora contra disfunção neuronal induzida pela privação de oxigênio e glicose em células SK-N-SH. Todas as moléculas estudadas, aumentaram a sobrevivência das células SK-N-SH<sup>15</sup>.

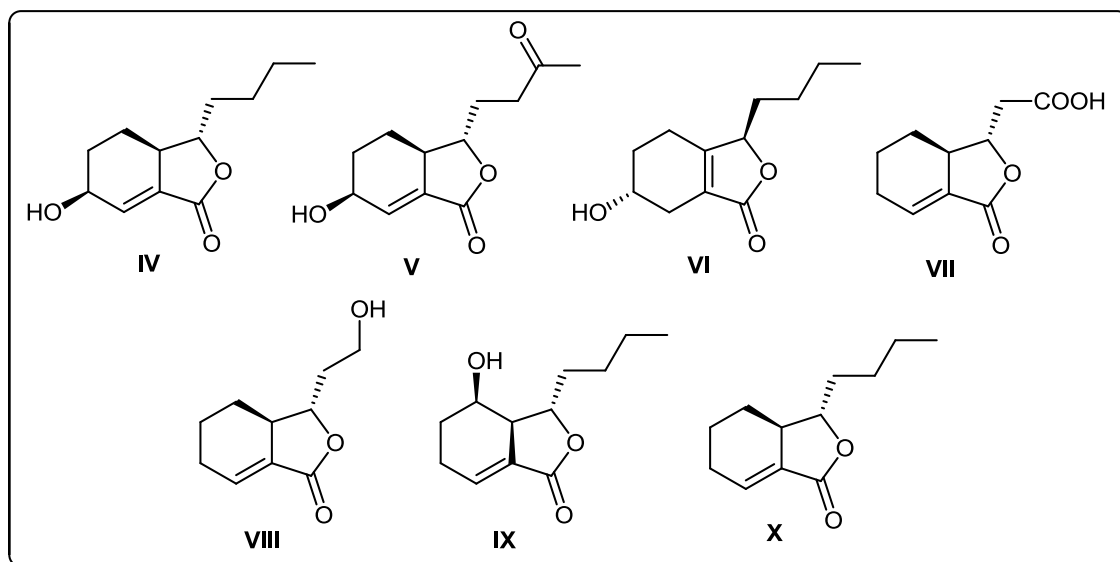


Figura 4: Estrutura química de ftalidas isoladas da planta *L. chaxiong*.

<sup>14</sup> Karmakar, R.; Pahari, P.; Mal, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 6213.

<sup>15</sup> Wei, Q.; Yang, J.; Ren, J.; Wang, A.; Ji, T.; Su, Y. *Fitoterapia* **2014**, *93*, 226.

Na China, o rizoma seco de *Ligusticum chuangxiong* é tradicionalmente utilizado como medicamento para tratar dores de cabeça, anemia, sensação de frio e ciclos menstruais irregulares<sup>16</sup>. A eficácia clínica de *L. chuangxiong* está diretamente relacionada com a sua constituição química, que é rica em ftalidas, além de alcalóides e ácidos fenólicos. No trabalho publicado por Huang e colaboradores, foram isoladas diversas ftalidas da *L. chuangxiong*, representadas pelas estruturas de **XI** a **XVII** (Figura 5). A atividade anti-inflamatória dos compostos foi investigada por meio de ensaios com macrófagos RAW264.7 tratados com lipopolissacarídeo (LPS). A indometacina foi utilizada como controle positivo. A substância **XI**, apresentou expressiva atividade anti-inflamatória, com 67,32% de inibição da produção de NO, resultado próximo ao encontrado para a indometacina que foi de 68,62%<sup>17</sup>.

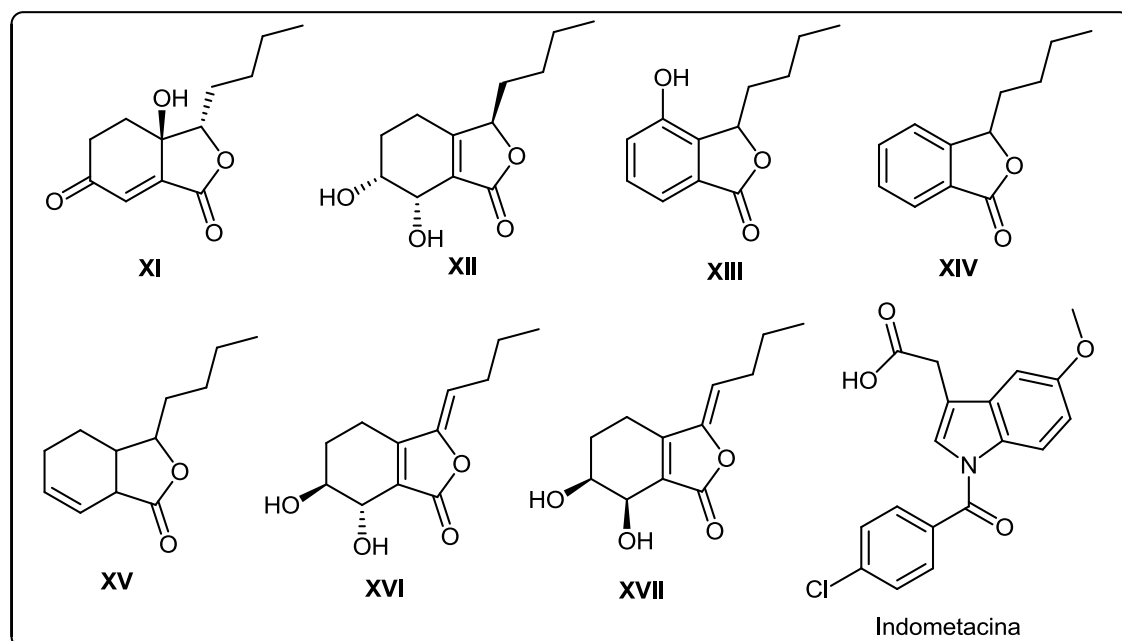


Figura 5: Estrutura química de ftalidas naturais.

As ftalidas de **XVIII** a **XX** foram isoladas da planta *Cnidium officinale* e apresentaram atividade inseticida<sup>18</sup> (Figura 6, p. 7). A substância **XX** ainda apresentou atividade antifúngica<sup>19</sup>. Os compostos **XXI** e **XXII** obtidos a partir das sementes de *Apium graveolens* Linn. são inibidores da atividade da

<sup>16</sup> Naito, T.; Niitsu, K.; Ikeya, Y.; Okada, M.; Mitsuhashi, H. *Phytochemistry* **1992**, 31, 5, 1787

<sup>17</sup> Huang, J.; Lu, X.; Zhang, C.; Lu, J.; Li, G.; Lin, R.; Wang, J. *Fitoterapia* **2013**, 91, 21.

<sup>18</sup> Tsukamoto, T.; Ishikawa, Y.; Miyazawa, M. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, 53, 14, 5549.

<sup>19</sup> Suzuki, H.; Tanaka, A.; Yamashita, K. *Agric. Biol. Chem.* **1987**, 51, 12, 3369.

topoisomerase I e II<sup>20</sup>. Já a substância **XXIII** isolada do rizoma de *Ligusticum wallichii* apresentou aumento no fluxo sanguíneo coronariano quando testada em cães<sup>21</sup> (Figura 6).

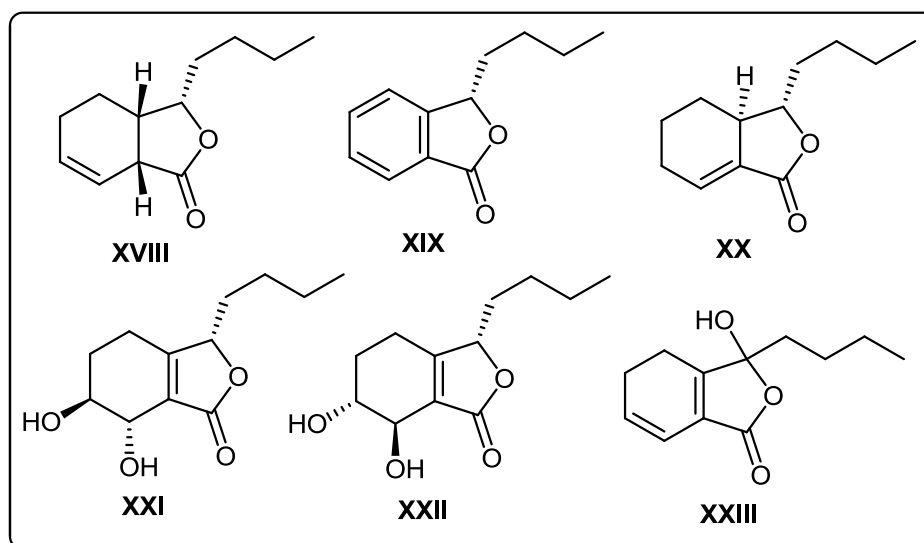


Figura 6: Estrutura química de ftalidas naturais bioativas.

#### 1.1.4. Reações de Diels-Alder na síntese de ftalidas

Devido a grande variedade de atividades biológica e por serem consideradas importantes intermediários, muitos métodos têm sido desenvolvidos para a síntese de ftalidas<sup>22</sup>. Do ponto de vista sintético, as ftalidas têm sido estudadas em detalhes, desde 1980. De acordo com Karmakar<sup>14</sup> e colaboradores, existem nove tipos de reações-chave que levam a formação do esqueleto das ftalidas. E essas são: (i) lactonização, (ii) redução de anidridos ftálicos e ácidos ftalaldeídicos, (iii) oxidação, (iv) adição nucleofílica, (v) condensação, (vi) substituição aromática eletrofílica e nucleofílica, (vii) ciclocarbonilação, (viii) benzanulação/cicloadição e (ix) rearranjos térmicos e fotoquímicos.

Dentre as reações supracitadas, no presente estudo iremos abordar em maior detalhe a cicloadição, mais precisamente a reação de Diels-Alder (DA)

<sup>20</sup> Momin, R. A.; Nair, M. G. *Phytomedicine* **2002**, 9, 312.

<sup>21</sup> Pushan, W., Xuanliang, G.; Yixiong, A.; Ukuyama, Y.; Miura, W.; Sugawar M. *Phytochemistry* **1984**, 23, 9, 2033.

<sup>22</sup> Yasmin, N.; Ray, J. K. *RSC Adv.* **2013**, 3, 25631.

que desde a publicação do famoso artigo de Otto P.H. Diels e Kurt Alder em 1928, é uma das mais estudadas em síntese orgânica<sup>23</sup>.

A reação de DA é amplamente utilizada como ferramenta para a formação de ligações carbono-carbono e consiste em uma cicloadição entre um dieno conjugado e um dienófilo (molécula com pelo menos uma ligação  $\pi$ ) dando origem a um cicloaduto contendo, no mínimo, um anel de seis membros insaturado. Essa cicloadição é classificada como [4+2], onde 4 e 2 representam o número de elétrons  $\pi$  envolvidos no rearranjo eletrônico<sup>24</sup>.

A elevada aplicabilidade da cicloadição de Diels Alder em síntese orgânica é devido às seguintes características: 1) aumento da complexidade estrutural em razão da construção de até quatro centros estereogênicos em uma única etapa, 2) altamente regioseletiva e estereoespecífica quando dienos e dienófilos assimétricos estão envolvidos, 3) os regioisômeros formados são predominantemente os produtos *orto* e *para* em detrimento aos produtos *meta*, 4) a estereoquímica dos reagentes se conserva, 5) o produto predominante é o cicloaduto *endo* e 6) utilizando-se catalisadores quirais a cicloadição pode ser enantiosseletiva<sup>25</sup>.

Dentre as singularidades da reação de DA, pode-se destacar a possibilidade de produzir moléculas orgânicas complexas com eventual interesse farmacológico e industrial. Dentro desse contexto, as  $\gamma$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas podem atuar como excelentes dienófilos em reações de cicloadição com um dieno<sup>26</sup>. A utilização de butenolídeos em reações de DA tem sido investigada nas últimas décadas<sup>27</sup>.

Saito e colaboradores<sup>28</sup>, sintetizaram as ftalidas **2** e **3** utilizando como material de partida a furan-2(5H)-ona (dienófilo) e como ferramenta principal a reação de DA. O dieno empregado foi o ciclopentadieno. O rendimento da reação variou de 92 a 97% de acordo com o ácido de Lewis utilizado. Além

---

<sup>23</sup> Merino, P.; López, E. M.; Tejero, T.; Herrera, R. P. *Synthesis* **2010**, 1, 01.

<sup>24</sup> Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*, Wiley: Chichester, **2002**.

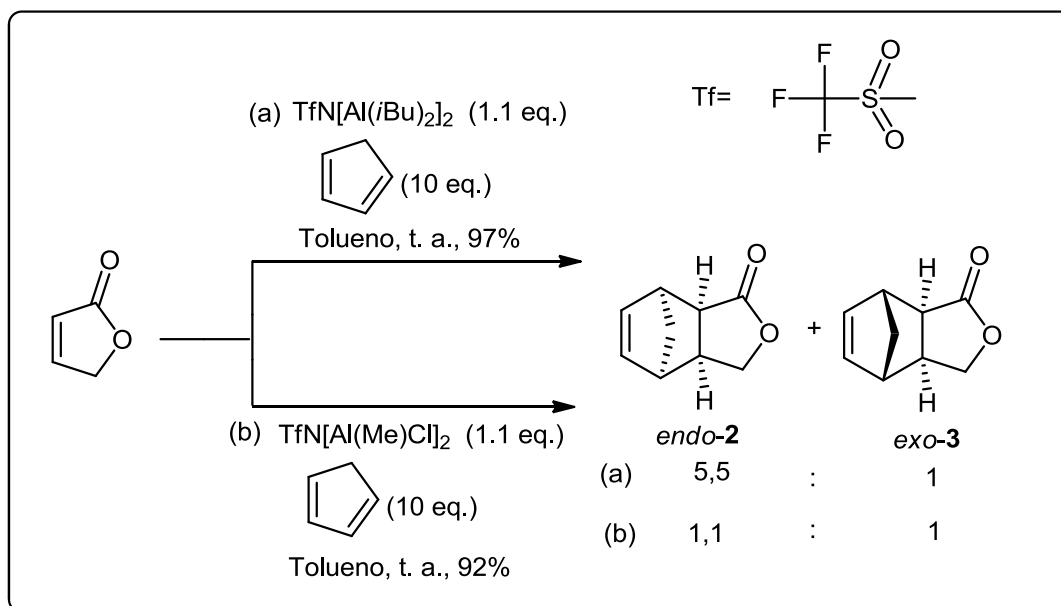
<sup>25</sup> Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier:London, **2005**.

<sup>26</sup> Benmeddah, A.; Mekelleche, S. M.; Benchouk, W.; Mostefa-Kara, B.; Villemin, D. *J. Mol. Struc.-THEOCHEM* **2007**, 821, 42.

<sup>27</sup> (a) Boeckman, R. K.; Kao, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7149; (b) Hashimoto, S.; Sakata, S.; Sonogawa, M.; Ikegami, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 11, 3671.

<sup>28</sup> Saito, A.; Yanai, H.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9439.

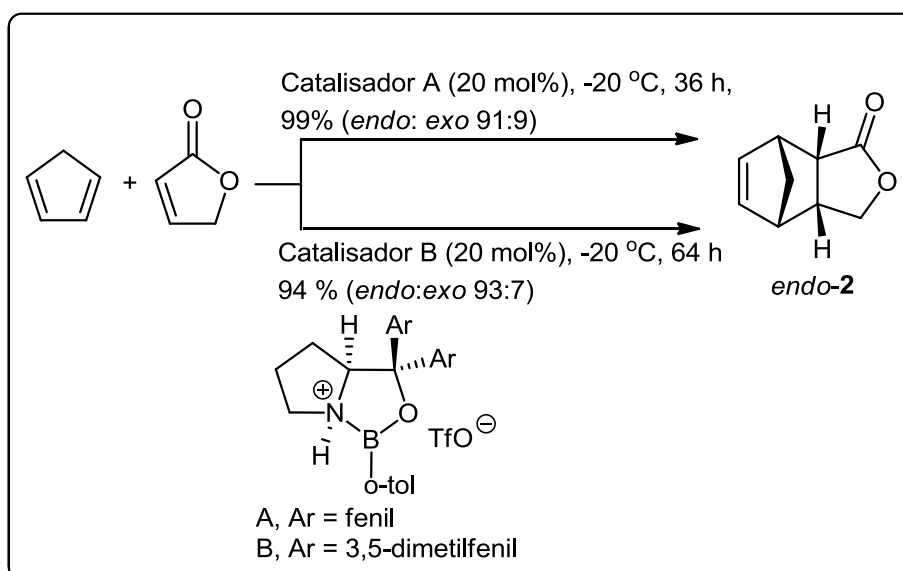
disso, a proporção obtida entre os adutos *endo:exo* foi de 5,5:1 e 1,1:1, utilizando as condições reacionais (a) e (b), respectivamente (Esquema 1).



Esquema 1: Síntese das ftalidas **2** e **3**.

Ryu e colaboradores<sup>29</sup>, descreveram a síntese da ftalida **2** também utilizando como ferramenta a reação de DA. Além disso, eles investigaram o uso de catalisadores quirais na reação entre a furan-2(5*H*)-ona e o ciclopentadieno, e obtiveram excelentes rendimentos que variaram de 99 a 94%. Vale a pena destacar que os pesquisadores obtiveram também uma ótima diastereosseletividade (proporção *endo:exo*) como mostrado no Esquema 2 (p. 10).

<sup>29</sup> Ryu, D. H.; Lee, T. W.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9992.



Esquema 2: Síntese da substância 2.

### 1.1.5. Compostos policíclicos rígidos

Na atualidade, existe um interesse considerável em estudar a atividade biológica de moléculas policíclicas rígidas em forma de gaiola, devido à sua estrutura e peculiaridades. Esses compostos podem interagir de forma específica com receptores biológicos e/ou podem servir de armadilha para espécies química menores em seu interior. Sabe-se, por exemplo, que a incorporação de uma estrutura carbogênica rígida em compostos biologicamente ativos, muitas vezes pode acarretar num incremento na sua atividade fisiológica<sup>30</sup>. Uma das vantagens relacionada com a incorporação de estruturas policíclicas na molécula é a de proporcionar maior estabilidade metabólica, desse modo prolongando o efeito farmacológico da droga e levando a uma redução da frequência de administração e dosagem do fármaco<sup>31</sup>.

Ito e colaboradores<sup>32</sup> descreveram a síntese de compostos policíclicos rígidos oxigenados, utilizando um aduto de Diels-Alder **XXIV** como protótipo para modificações estruturais (Figura 7, p. 11). Foi avaliada a atividade

<sup>30</sup> Salles, R. C.; Lacerda Jr, V.; Barbosa, L. R.; Ito, F. M.; de Lima, D. P.; dos Santos, R. B.; Greco, S. J.; Neto, Á. C.; a,1, de Castro, E. V. R.; Beatriz, A. *J. Mol. Struc.* **2012**, *1007*, 191.

<sup>31</sup> Geldenhuys, W. J.; Malan, S. F.; Bloomquist, J. R.; Marchand, A. P.; Schyf, C. J. V. *Med. Res. Rev.* **2005**, *25*, 1, 21.

<sup>32</sup> Ito, F. M.; Petroni, J. M.; de Lima, D. P.; Beatriz, A.; Marques, M. R.; Moraes, M. O.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; Magalhães, H. I. F.; Pessoa, C. *Molecules* **2007**, *12*, 271.

citotóxica dos compostos representados na Figura 7, e o melhor resultado foi obtido para a substância **XXV**, que apresentou atividade contra as linhagens celulares HL-60, HCT-8 e MDA-MB 435, com IC<sub>50</sub> de 6,68, 7,58 e 13,51 µg/mL, respectivamente. Por outro lado, a substância **XXVI** não apresentou efeitos citotóxicos no crescimento das células testadas, sugerindo que a estrutura de gaiola presente em **XXV**, pode desempenhar um importante papel no aumento de atividade.

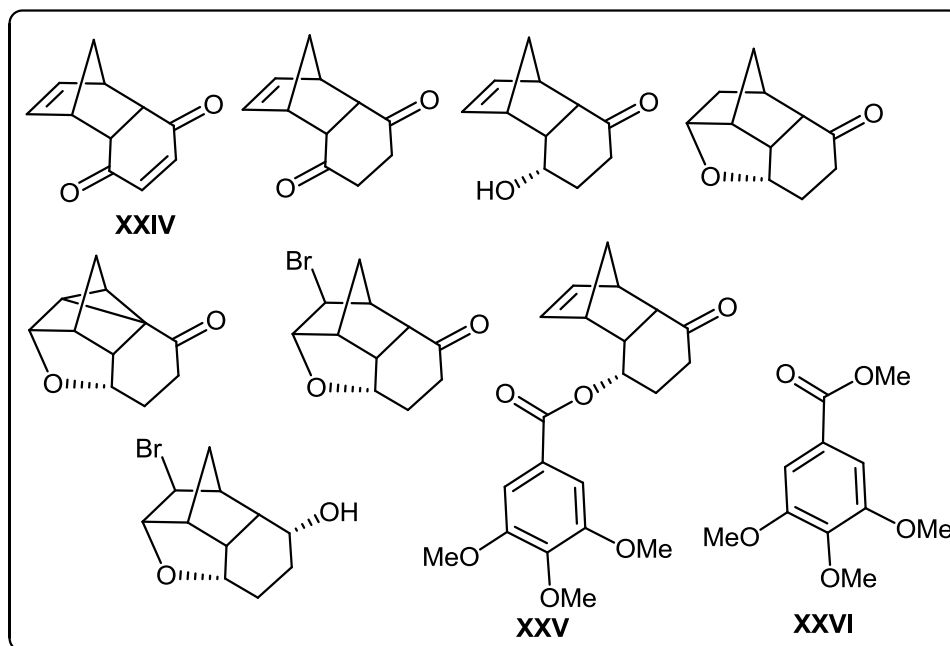


Figura 7: Estruturas químicas dos compostos policíclicos oxigenados.

### 1.1.6. Justificativa do trabalho

De acordo com o que foi destacado anteriormente, a descoberta de novos compostos inseticidas e herbicidas baseados nos metabólitos secundários de plantas, tem sido uma alternativa importante e bastante utilizada na investigação e desenvolvimento de novos princípios ativos.

Diante das diversas atividades biológicas observadas em compostos contendo o anel  $\gamma$ -lactônico e o fato de não ter relatos na literatura de trabalhos extensivos cujo objetivo fosse o preparo de análogos e o estudo da atividade inseticida da ftalida representada de forma genérica na Figura 8 (p. 12), objetivou-se utilizar esse composto como modelo para o desenvolvimento de novos inseticidas e herbicidas sintéticos.

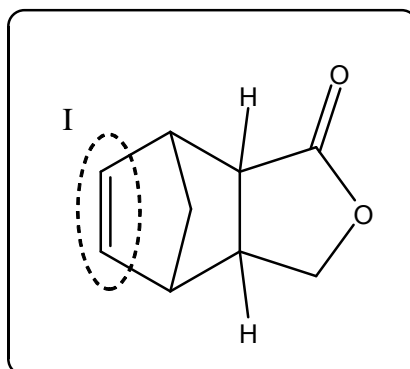


Figura 8: Estrutura química do composto modelo utilizado nesse trabalho e a região I que foi quimicamente modificada para gerar os análogos.

No presente trabalho, lactonas análogas à representada na Figura 8 – realizando-se modificações estruturais na região insaturada I - foram sintetizadas e caracterizadas e, subsequentemente, avaliadas com respeito a sua atividade inseticida e fitotóxica.

## 1.2. Material e métodos

### 1.2.1. Generalidades metodológicas

Na síntese dos compostos foram utilizados reagentes de grau P.A.

A secagem do solvente metanol foi realizada em um balão de 500 mL onde foram adicionados 2,5 g de magnésio, 0,25 g de iodo molecular e 50 mL de metanol. O sistema foi mantido sob refluxo durante uma hora. Após esse período, adicionou-se 250 mL de metanol, e a mistura permaneceu em refluxo por mais duas horas. Posteriormente, o metanol anidro foi destilado e devidamente armazenado em um frasco de vidro âmbar na presença de peneira molecular de 4 Å e sob atmosfera de nitrogênio<sup>33</sup>.

O furfural foi purificado por meio da adição de carbonato de sódio (7% m/m), em seguida a mistura foi aquecida até a temperatura de ebulição do aldeído possibilitando sua destilação. Ao destilado adicionou-se novamente carbonato de sódio (2% m/m), sendo a mistura submetida a um novo processo

<sup>33</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals*, Oxford: Pergamon Press, 1998.

de destilação. O material obtido após os procedimentos descritos acima foi submetido a uma última destilação a vácuo. O furfural foi então estocado em um frasco de vidro âmbar<sup>33</sup>.

O ciclopentadieno também foi submetido a um processo de destilação antes de ser utilizado nas reações de Diels-Alder.

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas empregando-se placas cromatográficas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio (espessura de 250 µm). As separações cromatográficas em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel (70-230 mesh), como fase estacionária.

As placas de CCD, depois de observadas em uma câmara de luz ultravioleta, foram reveladas com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico, solução aquosa de permanganato de potássio ou solução alcoólica de vanilina.

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

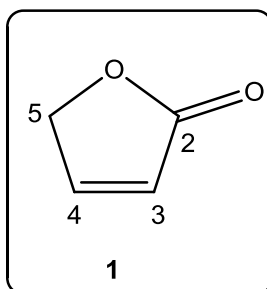
Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos por meio de filme fino em disco de NaCl, em espectrômetro PERKIN ELMER SPECTRUM 1000 (Departamento de Química – UFV).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de <sup>1</sup>H, 300 MHz) de carbono (RMN de <sup>13</sup>C 75 MHz) e os experimentos de COSY, HETCOR, HSQC, HMBC, NOEDIFF e NOESY foram obtidos no espectrômetro VARIAN MERCURY 300 (Departamento de Química - UFV).

Os espectros de massas por impacto eletrônico (IE) foram obtidos em um equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A, do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV. Os espectros de massa por ionização química (IQ) foram obtidos em um equipamento GCMS-QP2010 Ultra SHIMADZU, utilizando como gás ionizante o metano.

## 1.2.2. Procedimentos sintéticos

### 1.2.2.1. Síntese da furan-2(5H)-ona (1)



O procedimento descrito a seguir foi baseado no trabalho publicado por Näsman<sup>34</sup>.

A um balão tritubulado de 500 mL, acoplado a dois condensadores e um funil de adição, foram adicionados 24 g (0,25 mol) de 2-furfuraldeído (furfural) e 100 mL de DCM. Em seguida, foram adicionados 10,7 g (0,075 mol) de sulfato de sódio e 7,5 g (0,074 mol) de *N,N*-dietiletanolamina que foi adicionada de uma só vez. Ainda foram adicionados cuidadosamente à mistura, 23 g (0,5 mol) de ácido fórmico, durante um período de aproximadamente dois minutos. Após essa adição, 5 mL de peróxido de hidrogênio 30% foram completamente incorporados à mistura. A mistura reacional foi mantida sob agitação vigorosa. Após cinco minutos, ela foi refluxada e 40 mL de peróxido de hidrogênio 30% foram adicionados gota a gota por um período de cinco horas. Ao término da adição, a mistura foi vigorosamente agitada enquanto estava sendo refluxada. Após esse procedimento, a mistura foi suavemente agitada e refluxada por cerca de 18 horas. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa extraída com DCM (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de tiosulfato de sódio (3 x 10 mL). Em seguida, retirou-se a água residual presente na fase orgânica pela adição de MgSO<sub>4</sub> e depois realizou-se uma filtração. A fase orgânica resultante foi submetida a um teste para avaliação da presença de peróxido. Para tanto, foram utilizados dois tubos de ensaio, onde foram adicionados 5 mL de solução de sulfato ferroso amoniacal (1% m/v), 0,5 mL de solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,5 mol/L)

<sup>34</sup> Näsman, J. H. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 162.

e 0,5 mL de uma solução aquosa 0,1 mol L<sup>-1</sup> de tiocianato de potássio. A um dos tubos adicionou-se 5 mL da fase orgânica e agitou-se vigorosamente. A ausência de peróxido foi evidenciada pelo não aparecimento de uma coloração marrom avermelhada. Após a realização do teste, a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o líquido amarelado resultante foi purificado em coluna de sílica gel eluída com hexano:acetato de etila 1:1 (v/v). Por meio desse procedimento foi possível a obtenção de 9,75 g (0,12 mol) da lactona **1**, em 46% de rendimento.

### Dados experimentais referentes ao composto **1**:

**Característica:** líquido amarelado.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,40 (hexano:acetato de etila 1:1 v/v).

**IV** (Filme, NaCl, cm<sup>-1</sup>)  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3099, 2934, 1775, 1741, 1599, 1446, 883, 811.

**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição): 4,88 (2H, dd, J=2,2 e 1,8 Hz; H5); 6,12 (1H, dt, J=5,8 e 2,2 Hz; H3); 7,59 (1H, dt, J=5,8 e 1,8 Hz; H4).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 72,1 (C5); 121,2 (C3); 153,1 (C4); 173,7 (C2).

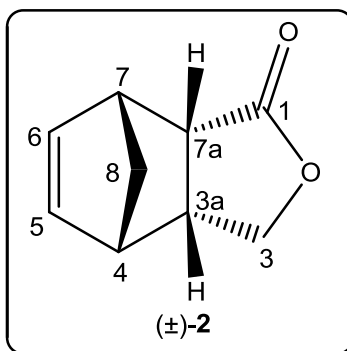
**EM m/z** (%): 84 ([M]<sup>+</sup>, C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 32); 55 (100); 54 (29).

### 1.2.2.2. Procedimento para a síntese dos adutos de Diels-Alder *endo-2* e *exo-3*

Em um tubo selado adicionaram-se a lactona **1** (1,00 g, 11,9 mmol), o ciclopentadieno (8,10 g, 0,12 mol) e o tolueno (10 mL). A mistura reacional foi mantida a um temperatura de 100 °C e sob agitação magnética por 72 horas. Após esse período, o excesso de ciclopentadieno e o tolueno foram removidos sob pressão reduzida. O material bruto resultante foi purificado por

cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano:acetato de etila 2:1 (v/v). Por meio desse procedimento foi obtido 1,14 g (7,59 mmol) do composto **2** em rendimento de 66% e 0,363 g (2,42 mmol) da substância **3** em 18% de rendimento, totalizando um rendimento global de 84%.±

- **Dados referentes ao composto (3aR,4S,7R,7aS)- e (3aS,4R,7S,7aR)-3a,4,7,7a-tetraidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3H)-ona (2)\***



**Característica:** sólido branco.

**Tf:** 119,8-120,6 °C. (Literatura<sup>35</sup> 120-122 °C).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,44 (hexano:acetato de etila 2:1 v/v).

**IV** (Filme, NaCl, cm<sup>-1</sup>)  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3065, 2977, 2873, 1765, 1481, 1381, 1345, 1185, 1001.

**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 1,46 (1H, d, J= 8,6, H8); 1,64 (1H, d, J= 8,6, H8'); 3,04-3,15 (2H, m, H3a e H4); 3,25 (1H, dd, J= 9,2 e J= 4,6, H7a); 3,30-3,36 (1H, m, H7); 3,76 (1H, dd, J= 9,6 e J= 3,1, H3'); 4,28 (1H, dd, J= 9,6 e J= 8,3, H3); 6,25-6,33 (2H, m, H5 e H6).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 40,1 (C3a); 45,6 (C7); 46,0 (C4); 47,4 (C7a); 51,7 (C8); 70,2 (C3); 134,3 (C6); 136,7 (C5); 178,0 (C1).

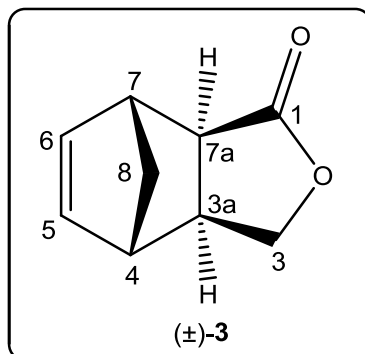
<sup>35</sup> Lok, K. P.; Jakovac, I. J.; Jones, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8, 2521.

\* As sínteses descritas a partir deste ponto foram todas racêmicas, para facilitar a estrutura química de apenas um enantiômero foi representada.

**EM (IE)  $m/z$  (%)**: 91 (7); 85 (11); 66 (100).

**EM (IQ)  $m/z$  (%)**: 151 ( $[M+H]^+$ ,  $C_9H_{11}O_2$ , 5); 85 (23); 66 (100).

- Dados referentes ao composto **(3a*S*,4*S*,7*R*,7a*R*)-** e **(3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-**  
**3a,4,7,7a-tetraidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (3)**



**Característica:** óleo amarelado.

**CCD:**  $R_f$  = 0,56 (hexano:acetato 2:1 v/v).

**IV** (Filme, NaCl,  $cm^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{max}$ : 3061, 2974, 2909, 1761, 1485, 1381, 1185, 1005.

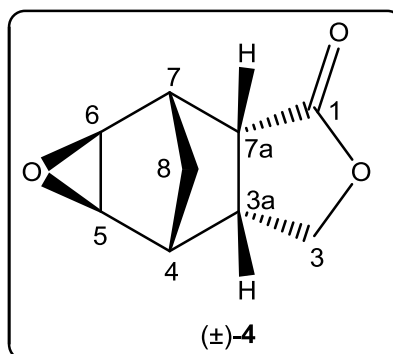
**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta_{CHCl_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 1,47 (1H, dt,  $J= 9,8$  e  $J= 1,7$ , H8); 1,55 (1H, dq,  $J= 9,8$  e  $J= 1,7$ , H8'); 2,51-2,60 (1H, m, H3a); 2,65 (1H, dt,  $J= 8,5$  e  $J= 1,7$ , H7a); 2,90 (1H, sl, H4); 3,27 (1H, sl, H7); 3,96 (1H, dd,  $J= 9,8$  e  $J= 3,5$ , H3'); 4,48 (1H, dd,  $J= 9,8$  e  $J= 8,7$ , H3); 6,18 (1H, dd,  $J= 5,7$  e  $J= 3,0$ , H5); 6,23 (1H, dd,  $J= 5,7$  e  $J= 3,0$ , H6).

**RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta_{CDCl_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 41,7 (C3a); 43,1 (C8); 46,2 (C7); 47,8 (C7a); 48,0 (C4); 71,7 (C3); 137,3 (C6); 137,6 (C5); 177,6 (C1).

**EM (IE)  $m/z$  (%)**: 150 ( $[M]^+$ ,  $C_9H_{10}O_2$ , 1); 91 (7); 85 (10); 66 (100).

**EM (IQ)  $m/z$  (%)**: 151 ( $[M+H]^+$ ,  $C_9H_{11}O_2$ , 23); 85 (24); 67 (9); 66 (100); 65 (10).

**1.2.2.3. Síntese da (3aR,4R,5R,6S,7S,7aR)- e (3aS,4S,5S,6R,7R,7aS)-5,6-epoxihexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3H)-ona (4)**



Em um balão de fundo redondo (250 mL) a substância **2** (1,14 g, 7,59 mmol) foi solubilizada em 100 mL de diclorometano. A seguir, foi adicionado o ácido *meta*-cloroperbenzóico (AMCPB) 77% (2,64 g, 15,2 mmol) em pequenas porções. A mistura foi mantida sob agitação magnética por um período de 15 horas. Decorrido esse período, a mistura reacional foi lavada com solução aquosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20% m/v, 100 mL). A mistura resultante foi transferida para um funil de separação e a fase orgânica foi então separada e reservada. A fase aquosa foi submetida a extração com éter etílico (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, e a fase orgânica lavada com solução aquosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20% m/v, 15 mL). A água residual presente na fase orgânica foi retirada adicionando-se MgSO<sub>4</sub>, em seguida realizou-se uma filtração e o filtrado foi removido sob pressão reduzida. O resíduo, foi purificado em coluna de sílica gel eluída com hexano:acetato de etila 1:1 v/v. Esse procedimento permitiu a obtenção do epóxido **4** (1,2377 g, 7,45 mmol) em 98% de rendimento.

**Dados experimentais referentes ao composto 4:**

**Característica:** sólido branco.

**Tf:** 120,9-121,7 °C.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,36 (hexano:acetato de etila 1:1 v/v).

**IV** (Filme, NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 2997, 2961, 1761, 1377, 1186, 996, 846.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 0,96 (1H, d,  $J= 10,2$ , H8); 1,56 (1H, d,  $J= 10,2$ , H8'); 2,70-2,174 (1H, m, H4); 2,95-2,99 (1H, m, H7); 2,99-3,06 (1H, m, H3a); 3,11 (1H, dd,  $J= 10,3$  e  $J= 5,0$ , H7a); 3,32-3,36 (2H, m, H5 e H6); 4,26-4,41 (2H, m, H3 e H3').

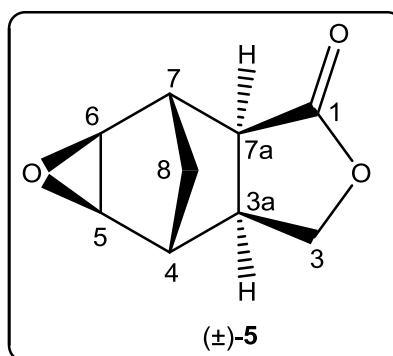
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 29,3 (C8); 39,2 (C7); 39,9 (C4); 41,3 (C3a); 45,5 (C7a); 47,3 (C5)\*; 48,5 (C6)\*; 67,6 (C3); 176,7 (C1).

\*Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM (IE)  $m/z$  (%)**: 138 (11); 110 (13); 109 (20); 92 (17); 91 (25); 82 (42); 81 (100); 80 (11); 79 (49); 78 (19); 77 (45); 70 (27); 69 (57); 66 (17); 65 (14); 55 (17); 54 (27); 53 (29); 51 (21); 41 (22); 40 (12).

**EM (IQ)  $m/z$  (%)**: 167 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3$ , 100); 121 (36); 110 (27); 109 (43); 105 (12); 93 (34); 92 (16); 91 (25); 82 (38); 81 (83); 80 (14); 79 (56); 78 (24); 77 (45); 70 (33); 69 (70); 68 (11); 67 (15); 66 (14); 65 (13); 55 (10); 54 (12); 53 (15).

#### 1.2.2.4. Síntese da (3a*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*S*)- e (3a*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*R*)-5,6-epoxihexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (5)



O procedimento empregado para a síntese do composto **5** foi o mesmo descrito para a substância **4** (p. 18).

**Rendimento:** 83% (0,14 g; 0,83 mmol) a partir de 1,0 mmol do composto **3** (p. 17).

**Dados experimentais referentes ao composto 5:**

**Característica:** sólido branco.

**Tf:** 112,9-113,4 °C.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,30 (hexano:acetato de etila 1:1 v/v).

**IV** (Filme, NaCl, cm<sup>-1</sup>)  $\bar{\nu}_{\max}$ : 2969, 1769, 1385, 1189, 1001, 853.

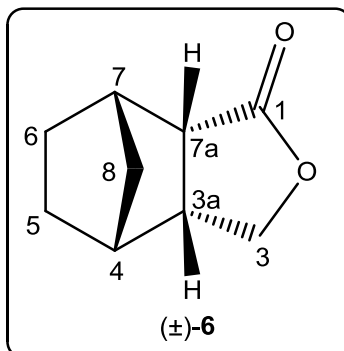
**RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 0,87 (1H, dm,  $J$ = 11,2, H8); 1,42 (1H, dqint,  $J$ = 11,2 e  $J$ = 1,9, H8'); 2,57 (H, sl, H4); 2,61 (1H, ddd,  $J$ = 8,9,  $J$ = 3,6 e  $J$ = 1,9, H3a); 2,65-2,70 (1H, m, H7a), 2,94 (1H, sl, H7); 3,16 (1H, d,  $J$ = 4,4, H5); 3,26 (1H, d,  $J$ = 4,4, H6); 3,97 (1H, dd,  $J$ = 9,7 e  $J$ = 3,6, H3'); 4,49 (1H, dd,  $J$ = 9,7 e  $J$ = 8,9, H3).

**RMN de <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 21,3 (C8); 39,1 (C3a); 41,6 (C7); 43,2 (C4); 45,6 (C7a); 50,5 (C5); 50,9 (C6); 71,4 (C3); 177,3 (C1).

**EM (IE) m/z (%)**: 93 (21); 91 (27); 82 (92); 81 (100); 79 (34); 77 (43); 66 (12); 65 (11); 54 (22); 53 (21); 51 (18); 41 (15); 40 (9).

**EM (IQ) m/z (%)**: 167 ([M+H]<sup>+</sup>, C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>, 92); 121 (36); 105 (19); 103 (15); 93 (36); 91 (25); 82 (100); 81 (85); 79 (46); 78 (14); 77 (48); 66 (15); 65 (13); 54 (11); 53 (12).

### 1.2.2.5. Síntese da (3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)- e (3a*S*,4*S*,7*R*,7a*R*)-hexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (**6**)



A um balão bitubulado de 25 mL, sob atmosfera de hidrogênio, adicionaram-se a substância **2** (0,1024 g; 0,68 mmol), 7 mg de Pd/C (10%) e 10 mL de etanol. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. Em seguida, realizou-se uma filtração para a remoção do material particulado (Pd/C) presente na mistura reacional. Depois, o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O material resultante, foi fracionado em coluna de sílica gel eluída com hexano:acetato de etila 1:1 v/v. Esse procedimento resultou na obtenção da substância **6** (0,0731 g; 0,48 mmol) em 70% de rendimento.

#### Dados experimentais referentes ao composto **6**:

**Característica:** sólido branco.

**Tf:** 64,8-65,6 °C.

**CCD:**  $R_f = 0,63$  (hexano:acetato de etila 1:1 v/v).

**IV** (Filme, NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 2961, 2881, 1761, 1485, 1381, 1172, 1069, 997.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 1,50-1,63 (6H, m, H**5**, H**6**, H**8** e H**8'**); 2,34-2,40 (1H, m, H**4**); 2,64-2,69 (1H, m, H**7**); 2,80-2,92 (1H, m, H**3a**); 2,98 (1H, dd,  $J = 11,2$  e  $J = 5,7$ , H**7a**); 4,21-4,34 (1H, m, H**3** e H**3'**).

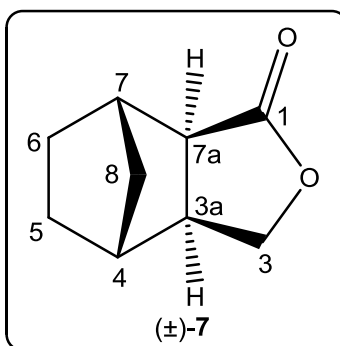
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 21,5 (C5)\*; 25,4 (C6)\*; 39,8 (C7); 40,3 (C4); 41,87 (C8); 41,91 (C3a); 46,7 (C7a); 68,4 (C3); 178,8 (C1).

\*Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM (IE)  $m/z$**  (%): 93 (13); 91 (12); 85 (40); 80 (33); 79 (31); 77 (15); 68 (12); 67 (32); 66 (100); 65 (10); 53 (9); 41 (19).

**EM (IQ)  $m/z$**  (%): 153 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2$ , 100); 107 (54); 93 (10); 85 (14); 81 (25); 80 (38); 79 (48); 77 (15); 68 (12); 67 (32); 66 (89); 65 (12).

#### 1.2.2.6. Síntese da (3a*S*,4*R*,7*S*,7a*R*)- e (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-hexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (7)



O procedimento empregado para a síntese do composto **7** foi o mesmo descrito para a substância **6** (p. 21).

**Rendimento:** 92% (0,1978 g; 1,30 mmol) a partir de 1,42 mmol do composto **3** (p. 17).

**Dados experimentais referentes ao composto 7:**

**Característica:** óleo amarelado.

**CCD:**  $R_f = 0,66$  (hexano:acetato de etila 1:1 v/v).

**IV** (Filme,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 2995, 2875, 1764, 1481, 1381, 1185, 1053, 1005.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 1,15-1,38 (4H, m, H5,H6,H8 e H8'); 1,45-1,67 (2H, m, H5' e H6'); 2,24-2,28 (1H, m, H4); 2,42 (1H, tdd,  $J= 8,7$ ,  $J= 3,6$  e  $J= 1,3$ , H3a); 2,51 (1H, dt,  $J= 8,7$  e  $J= 1,3$ , H7a); 2,65-2,69 (1H, m, H7); 3,89 (1H, dd,  $J= 9,5$  e  $J= 3,8$ , H3'); 4,43 (1H, dd,  $J= 9,5$  e  $J= 9,0$ , H3).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 27,1 (C5)\*; 27,8 (C6)\*; 33,4 (C8); 40,5 (C7); 41,7 (C3a); 42,6 (C4); 48,0 (C7a); 72,9 (C3); 179,6 (C1).

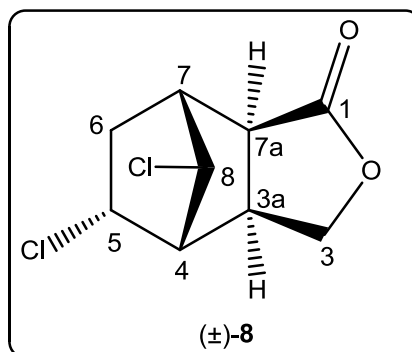
\*Essas atribuições podem estar invertidas.

**EM  $m/z$**  (%): 152 ( $[\text{M}]^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ , 14); 93 (19); 91 (11); 85 (10); 81 (10); 80 (100); 79 (72); 78 (11); 77 (20); 68 (17); 67 (39); 66 (86); 64 (15); 54 (14); 53 (13); 51 (10); 41 (27); 40 (10).

### 1.2.2.7. Procedimento para a reação de cloração do aduto 2

Na reação de cloração, o gás  $\text{Cl}_2$  foi produzido no laboratório. Para tanto, adicionou-se lentamente  $\text{HCl}$  concentrado a um balão de duas vias de 500 mL que continha  $\text{MnO}_2$  (10,0 g, 0,11 mol), sob agitação vigorosa. O gás formado  $\text{Cl}_2$  foi borbulhado com o auxílio de uma pipeta de Pasteur, em uma solução contendo o aduto (2) (0,102 g, 0,68 mmol) em diclorometano (10 mL), por cerca de dez minutos. Após esse período, o excesso de solvente e  $\text{Cl}_2$  foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano:acetato de etila:diclorometano 3:1:1 (v/v/v). Por meio desse procedimento obtivemos 0,0897 g (0,41 mmol) da substância 8 com um rendimento de 59%.

- Dados referentes ao composto (3*a*R,4*R*,5*R*,7*R*,7*a*S,8*R*)- e (3*a*S,4*S*,5*S*,7*S*,7*a*R,8*S*)-5,8-diclorohexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (8)



**Característica:** sólido branco.

**Tf:** 94,2-95,3 °C.

**CCD:**  $R_f = 0,63$  (hexano:acetato de etila:diclorometano 3:1:1 v/v/v).

**IV** (Filme, NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 2989, 2917, 1777, 1381, 1193, 1009, 900, 833.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 1,46-1,56 (1H, m, H6); 2,55 (1H, d,  $J = 3,8$ , H4); 2,73-2,87 (3H, m, H7, H7a e H6'); 3,43 (1H, td,  $J = 9,7$  e  $J = 3,8$ , H3a); 4,04-4,12 (2H, m, H3' e H8); 4,60 (1H, t,  $J = 9,7$ , H3); 4,67-4,76 (1H, m, H5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 34,0 (C3a); 36,5 (C6); 45,8 (C7a); 46,3 (C7); 54,0 (C4); 56,0 (C5); 61,1 (C8); 71,4 (C3); 177,0 (C1).

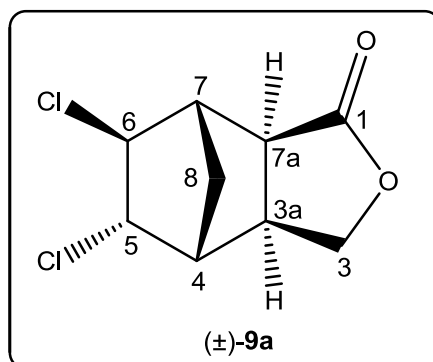
**EM (IE)  $m/z$**  (%): 224 ( $[\text{M}+4]^+$ , 0,33); 222 ( $[\text{M}+2]^+$ , 1,83); 220 ( $[\text{M}]^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$ , 2,87); 141 (13); 105 (51); 91 (40); 80 (100); 79 (72); 78 (16); 77 (32); 75 (13); 66 (66); 65 (66); 63 (32); 62 (11); 61 (11); 53 (25); 52 (22); 51 (76); 50 (27); 49 (20); 41 (23); 40 (24).

**EM (IQ)  $m/z$  (%)**: 225 ( $[M+4+H]^+$ , 3); 223 ( $[M+2+H]^+$ , 15); 221 ( $[M+H]^+$ ,  $C_9H_{11}Cl_2O_2$ , 23); 185 (13); 149 (10); 116 (32); 115 (14); 114 (100); 105 (74); 100 (24); 93 (11); 91 (16); 85 (11); 79 (61); 78 (18); 77 (23); 65 (31).

### 1.2.2.8. Procedimento para a reação de cloração do aduto 3

O procedimento empregado para a cloração do aduto **3** foi o mesmo descrito para o aduto **2** (p. 23), porém a elaboração foi realizada com algumas alterações, de acordo com o que está descrito a seguir. O material bruto resultante foi inicialmente purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano:acetato de etila:diclorometano 3:1:1 (v/v/v). Por meio desse procedimento obtivemos 0,5801 g (2,62 mmol) da mistura das substâncias **9a** e **9b** com um rendimento de 73%. Para a separação dos isômeros **9a** e **9b**, foi realizada uma segunda coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano:éter etílico 1:1 (v/v). Por meio desse procedimento obtivemos 0,2761 g (1,24 mmol) da substância **9a** em um rendimento de 35% e 0,0575 g (0,26 mmol) da substância **9b** em um rendimento de 7%.

- **Dados referentes ao composto (3aR,4R,5S,6S,7S,7aS)- e (3aS,4S,5R,6R,7R,7aR)-5,6-diclorohexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3H)-ona (9a)**



**Característica:** óleo incolor.

**CCD:**  $R_f = 0,37$  (hexano:éter etílico 1:1 v/v).

**IV** (Filme, NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 2981, 2913, 1769, 1485, 1385, 1273, 1189, 1052, 1009, 812, 945, 776, 689, 641, 480.

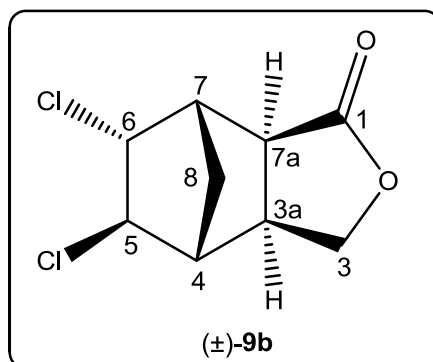
**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/ Hz, atribuição): 1,55-1,64 (1H, m, H8); 2,00 (1H, dq,  $J= 12,1$  e  $J= 1,6$ , H8'); 2,53-2,58 (1H, m, H4); 2,70 (1H, d,  $J= 8,9$ , H7a); 2,86 (1H, sl, H7); 3,20 (1H, tdd,  $J= 8,9$ ,  $J= 3,7$  e  $J= 1,6$ , H3a); 3,74 (1H, t,  $J= 3,0$ , H6); 3,97 (1H, dd,  $J= 9,7$  e  $3,7$ , H3'); 4,24 (1H, dd,  $J= 4,0$  e  $J= 3,0$ , H5); 4,56 (1H, t,  $J= 9,7$ , H3).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 30,4 (C8); 33,6 (C3a); 45,6 (C7a); 49,3 (C4); 49,6 (C7); 66,5 (C6); 67,4 (C5); 71,6 (C3); 177,3 (C1).

**EM (IE)  $m/z$  (%)**: 224 ( $[\text{M}+4]^{++}$ , 0,22); 222 ( $[\text{M}+2]^{++}$ , 1,21); 220 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$ , 1,70); 141 (12); 105 (29); 91 (25); 80 (100); 79 (52); 78 (11); 77 (23); 66 (38); 65 (42); 63 (19); 53 (17); 52 (15); 51 (44); 50 (15); 49 (10); 41 (15); 40 (13).

**EM (IQ)  $m/z$  (%)**: 225 ( $[\text{M}+4+\text{H}]^+$ , 1,78); 223 ( $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ , 9,63); 221 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{O}_2$ , 14,34); 185 (11); 105 (29); 80 (100); 79 (36); 77 (11); 66 (27); 65 (16).

- Dados referentes ao composto (3aR,4R,5R,6R,7S,7aS)- e (3aS,4S,5S,6S,7R,7aR)-5,6-diclorohexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-(3H)-ona (9b)



**Característica:** óleo incolor.

**CCD:**  $R_f = 0,31$  (hexano:éter etílico 1:1 v/v).

**IV** (Filme, NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 2975, 2911, 1769, 1485, 1385, 1189, 1048, 1009, 821, 785, 653, 493.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/ Hz, atribuição): 1,57-1,66 (1H, m, H8); 2,03 (1H, dq,  $J = 12,1$  e  $J = 1,7$ , H8'); 2,49 (1H, sl, H4); 2,61 (1H, tdd,  $J = 9,0$ ,  $J = 3,7$  e  $J = 1,7$ , H3a); 2,93-2,97 (1H, m, H7); 3,27 (1H, dt,  $J = 9,0$  e  $J = 1,7$ , H7a); 3,70 (1H, t,  $J = 2,7$ , H5), 3,97 (1H, dd,  $J = 9,9$  e  $J = 3,7$ , H3'); 4,30 (1H, dd,  $J = 4,1$  e  $J = 2,7$ , H6), 4,54 (1H, dd,  $J = 9,9$  e  $J = 9,2$ , H3).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 30,5 (C8); 39,3 (C3a); 47,5 (C7a); 47,6 (C7); 52,1 (C4); 66,3 (C5); 67,2 (C6); 71,5 (C3); 178,6 (C1).

**EM (IE)  $m/z$  (%)**: 224 ( $[\text{M}+4]^{++}$ , 0,31); 222 ( $[\text{M}+2]^{++}$ , 1,88); 220 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$ , 2,87); 141 (13); 105 (50); 91 (40); 80 (100); 79 (72); 78 (16); 77 (31); 75 (12); 66 (66); 65 (65); 63 (31); 53 (25); 52 (22); 51 (74); 50 (27); 49 (20); 41 (23); 40 (24).

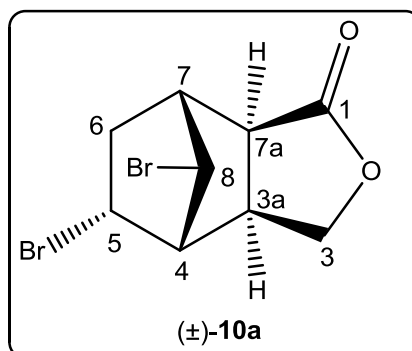
**EM (IQ)  $m/z$  (%)**: 225 ( $[\text{M}+4+\text{H}]^+$ , 3,13); 223 ( $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ , 16,75); 221 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{O}_2$ , 24,74); 185 (10); 141 (11); 113 (11); 105 (39); 91 (12); 80 (100); 79 (54); 78 (10); 77 (14); 66 (44); 65 (22).

### 1.2.2.9. Procedimento para a reação de bromação do aduto 2

Em um balão de fundo redondo (50 mL) a substância **2** (0,5054 g, 3,37 mmol) foi solubilizada em 15 mL de diclorometano. Em seguida, uma solução de bromo em diclorometano foi adicionada gota a gota usando uma pipeta de Pasteur. O progresso da reação foi avaliado por CCD e o substrato foi completamente consumido após 1 hora. Após esse período, o excesso de solvente e  $\text{Br}_2$  foram evaporados sob pressão reduzida. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, eluída com hexano:acetato de etila 3:1 (v/v). Por meio desse procedimento obtivemos

0,2792 g (0,9 mmol) do composto **10a** em um rendimento de 27% e 0,5021 g (1,62 mmol) da substância **10b** em um rendimento de 48%.

- **Dados referentes ao composto (3aR,4R,5R,7R,7aS,8R)- e (3aS,4S,5S,7S,7aR,8S)-5,8-dibromohexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-(3H)-ona (10a)**



**Característica:** sólido branco.

**Tf:** 115,7-116,6 °C.

**CCD:**  $R_f = 0,5$  (hexano:acetato de etila 3:1 v/v).

**IV** (Filme, NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 2999, 1754, 1365, 1220, 1163, 1016, 980.

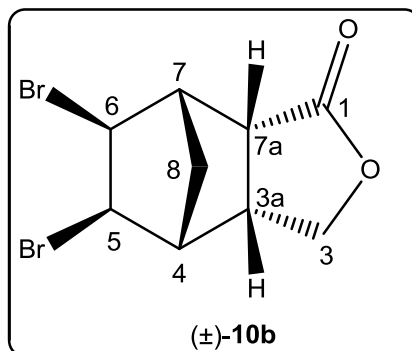
**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/ Hz, atribuição): 1,59-1,63 (1H, m, **H6**); 2,57 (1H, dl,  $J = 3,8$ , **H4**); 2,72-2,91 (3H, m, **H6'**, **H7** e **H7a**); 3,44 (1H, td,  $J = 9,6$  e  $J = 3,8$ , **H3a**); 4,01 (1H, d,  $J = 1,7$ , **H8**); 4,05 (1H, dd,  $J = 10,1$  e  $J = 3,8$ , **H3'**); 4,59 (1H, t,  $J = 10,1$ , **H3**); 4,74 (1H, dt,  $J = 10,7$  e  $J = 4,2$ , **H5**).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 36,2 (**C3a**); 37,3 (**C6**); 45,7 (**C7a**); 46,5 (**C7**); 47,4 (**C5**); 50,2 (**C8**); 54,3 (**C4**); 71,5 (**C3**); 177,4 (**C1**).

**EM (IE)  $m/z$  (%)**: 231 (8); 229 (8); 146 (27); 144 (27); 106 (21); 105 (100); 91 (61); 85 (15); 79 (45); 78 (26); 77 (51); 66 (40); 65 (93); 53 (28); 52 (20); 51 (78); 50 (31); 41 (25); 40 (25).

**EM (IQ)  $m/z$  (%)**: 313 ( $[M+4+H]^+$ , 11); 311 ( $[M+2+H]^+$ , 22); 309 ( $[M+H]^+$ ,  $C_9H_{11}Br_2O_2$ , 11); 231 (27); 229 (27); 160 (12); 158 (12); 149 (21); 146 (25); 144 (25); 106 (39); 105 (100); 103 (11); 93 (12); 91 (26); 85 (20); 79 (38); 78 (12); 77 (20); 66 (23); 65 (46).

- Dados referentes ao composto (3a*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*R*)- e (3a*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-5,6-dibromohexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (10b)



**Característica:** sólido branco.

**Tf:** 119,7-120,6 °C.

**CCD:**  $R_f = 0,31$  (hexano:éter etílico 1:1 v/v).

**IV** (Filme, NaCl,  $cm^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{max}$ : 2993, 2929, 1757, 1377, 1217, 1193, 1009, 993.

**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta_{CHCl_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/ Hz, atribuição): 1,71 (1H, dm,  $J = 11,0$ , H8); 2,54 (1H, dt,  $J = 11,0$  e  $J = 1,9$ , H8'); 2,77-2,81 (1H, m, H4); 2,92-3,03 (1H, m, H3a); 3,07 (1H, dd,  $J = 5,8$  e  $J = 1,9$ , H7); 3,15 (1H, dd,  $J = 11,2$  e  $J = 5,8$ , H7a); 4,28-4,39 (2H, m, H3 e H3'); 4,43 (2H, dl,  $J = 2,2$ , H5 e H6).

**RMN de  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ ;  $\delta_{CDCl_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 37,6 (C8); 41,6 (C3a); 46,0 (C7a); 49,9 (C5)\*; 51,7 (C7); 52,3 (C4); 53,2 (C6)\*; 67,5 (C3); 176,0 (C1).

\*Essas atribuições podem estar invertidas.

Foram observados sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  correspondentes a um produto minoritário, que possivelmente se trata de outro isômero presente na amostra. Porém, devido à pequena quantidade desse subproduto não foi possível realizar sua atribuição.

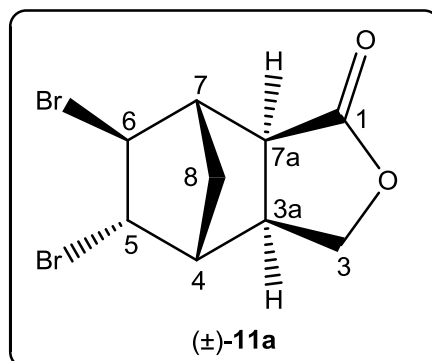
**EM (IE)  $m/z$  (%)**: 231 (44); 229 (46); 147 (10); 145 (10); 106 (12); 105 (30); 93 (12); 91 (39); 85 (100); 79 (29); 77 (20); 66 (58); 65 (45); 51 (20); 41 (9); 40 (13).

**EM (IQ)  $m/z$  (%)**: 313 ( $[\text{M}+4+\text{H}]^+$ , 16); 311 ( $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ , 32); 309 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{O}_2$ , 16); 231 (80); 229 (80); 149 (20); 147 (13); 145 (13); 121 (18); 106 (41); 105 (100); 104 (12); 103 (17); 93 (16); 91 (36); 85 (90); 79 (34); 78 (11); 77 (19); 67 (11); 66 (87); 65 (56).

### **1.2.2.10. Procedimento para a reação de bromação do aduto 3**

O procedimento empregado para a bromação do aduto **3** foi o mesmo descrito para o aduto **2** (p. 27), porém a elaboração foi realizada com algumas alterações, de acordo com o que está descrito a seguir. O material bruto resultante foi inicialmente purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano:acetato de etila:diclorometano 3:1:1 (v/v/v). Por meio desse procedimento obtivemos 0,6045 g (1,95 mmol) da mistura de ftalidas **11a** e **11b** com um rendimento de 70%. Para o isolamento dos compostos **11a** e **11b**, foi realizada uma segunda coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano:éter etílico 1:1 (v/v). Por meio desse procedimento obtivemos 0,1952 g (0,63 mmol) da substância **11a** com um rendimento de 23% e 0,1858 g (0,60 mmol) da substância **11b** com um rendimento de 21%.

- Dados referentes ao composto (3aR,4R,5S,6S,7S,7aS)- e (3aS,4S,5R,6R,7R,7aR)-5,6-dibromohexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3H)-ona (11a)



**Característica:** óleo incolor.

**CCD:**  $R_f = 0,31$  (hexano:éter etílico 1:1 v/v).

**IV** (Filme, NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 2976, 2917, 1761, 1475, 1457, 1371, 1180, 1052, 996, 754, 677, 605, 543, 466.

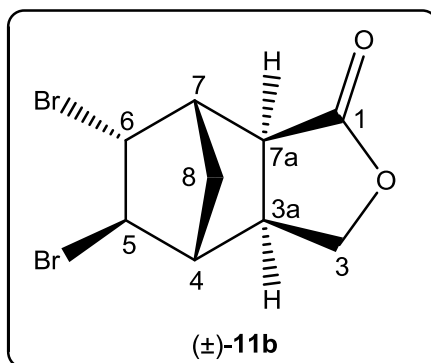
**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 1,56-1,64 (1H, m, H8); 2,08 (1H, d,  $J = 12,1$ , H8'); 2,55 (1H, d,  $J = 3,7$ , H4); 2,72 (1H, d,  $J = 8,9$ , H7a); 2,92 (1H, s, H7); 3,22 (1H, tdd,  $J = 8,9$ ,  $J = 3,6$  e  $J = 1,9$ , H3a); 3,88 (1H, t,  $J = 3,0$ , H6); 3,96 (1H, dd,  $J = 9,9$  e  $J = 3,6$ , H3'); 4,43 (1H, t,  $J = 3,7$ , H5); 4,56 (1H, t,  $J = 9,6$ , H3).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 30,6 (C8); 35,7 (C3a); 46,2 (C7a); 50,0 (C4 e C7); 56,0 (C6); 58,0 (C5); 71,7 (C3); 177,0 (C1).

**EM (IE)  $m/z$  (%)**: 231 (33); 229 (35); 106 (31); 105 (100); 92 (11); 91 (60); 80 (19); 79 (48); 78 (22); 77 (40); 66 (86); 65 (85); 63 (36); 53 (28); 52 (32); 51 (78); 50 (34); 41 (26); 40 (33).

**EM (IQ)  $m/z$  (%)**: 313 ( $[\text{M}+4+\text{H}]^+$ , 14); 311 ( $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ , 28); 309 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{O}_2$ , 15); 231 (86); 229 (86); 185 (10); 149 (19); 121 (10); 106 (53); 105 (100); 103 (11); 91 (25); 85 (12); 80 (14); 79 (28); 77 (15); 66 (54); 65 (35).

- Dados referentes ao composto (3aR,4R,5R,6R,7S,7aS)- e (3aS,4S,5S,6S,7R,7aR)-5,6-dibromohexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3H)-ona (11b)



**Característica:** óleo incolor.

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

**IV** (Filme, NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 2977, 2911, 1761, 1478, 1380, 1180, 1053, 1009, 757, 613, 485.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/ Hz, atribuição): 1,60-1,66 (1H, m, H8); 2,13 (1H, dq,  $J = 12,1$  e  $J = 1,8$ , H8'); 2,55 (1H, sl, H4); 2,63 (1H, tdd,  $J = 8,7$ ,  $J = 3,6$  e  $J = 1,8$ , H3a); 2,92-2,96 (1H, m, H7); 3,31 (1H, ddd,  $J = 8,7$ ,  $J = 1,8$  e  $J = 1,2$ , H7a); 3,85 (1H, t,  $J = 2,9$ , H5); 3,97 (1H, dd,  $J = 10,0$  e  $J = 3,6$ , H3'); 4,47-4,56 (2H, m, H3 e H6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 30,8 (C8); 40,0 (C3a); 43,0 (C7a); 48,3 (C7); 52,6 (C4); 55,9 (C5); 57,6 (C6); 71,6 (C3); 178,6 (C1).

**EM (IE)  $m/z$**  (%): 231 (40); 229 (43); 106 (29); 105 (100); 91 (60); 80 (16); 79 (45); 78 (21); 77 (34); 66 (79); 65 (73); 63 (31); 55 (14); 53 (23); 52 (24); 51 (68); 50 (28); 41 (26); 40 (30).

**EM (IQ) *m/z* (%)**: 313 ( $[M+4+H]^+$ , 19); 311 ( $[M+2+H]^+$ , 37); 309 ( $[M+H]^+$ ,  $C_9H_{11}Br_2O_2$ , 20); 231 (85); 229 (85); 149 (23); 121 (12); 106 (49); 105 (100); 103 (14); 91 (29); 85 (13); 80 (10); 79 (30); 77 (15); 66 (61); 65 (38).

#### **1.2.2.11. Procedimento para a reação de abertura do epóxido 4**

A um balão bitubulado de 50 mL, sob atmosfera de nitrogênio, adicionaram-se o epóxido **4**, ácido *p*-toluenossulfônico, diclorometano anidro e os álcoois correspondentes. A mistura resultante foi agitada sob refluxo por um período de 12 horas. A Tabela 1 (p. 34) apresenta as quantidades de reagentes e solventes utilizadas nessas reações.

O excesso de álcool e o diclorometano foram evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi solubilizado em 40 mL de diclorometano e transferido para um funil de separação. Em seguida a fase orgânica foi lavada com 20 mL de solução saturada de  $NaHCO_3$  e com solução saturada de  $NaCl$  (20 mL). Após esse procedimento, a fase orgânica foi seca com  $MgSO_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Desse modo, obtivemos o material bruto da reação, que foi posteriormente purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

Tabela 1: Condições reacionais para o preparo das ftalidas de **12 a 16**

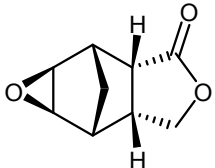
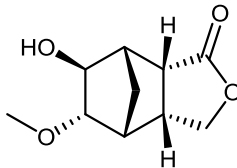
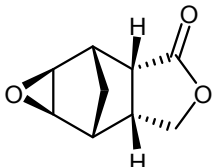
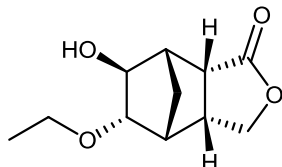
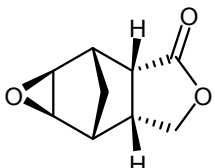
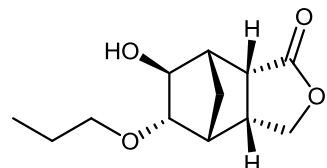
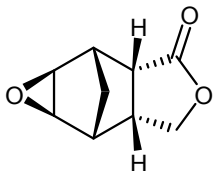
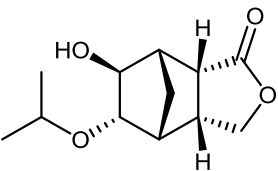
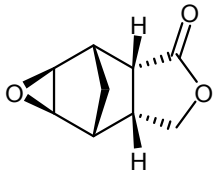
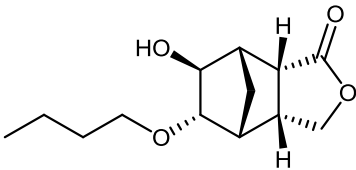
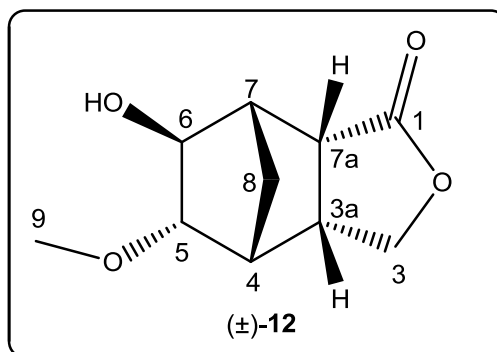
Aduto (g; mmol)	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico (g; mmol)	DCM anidro (mL)	Álcool Anidro (mL)	Produto	Rendimento (g; %)
 (0,3027; 1,82)	(0,2003; 1,16)	5	Metanol (15 mL)	 (±)-12	(0,2634; 73)
 (0,2004; 1,21)	(0,1703; 0,99)	3	Etanol (10 mL)	 (±)-13	(0,1904; 74)
 (0,2001; 1,20)	(0,1320; 0,77)	3	Propanol (10 mL)	 (±)-14	(0,1390; 51)

Tabela 1: Continuação

Aduto (g; mmol)	Ácido p-toluenossulfônico (g; mmol)	DCM anidro (mL)	Álcool Anidro (mL)	Produto	Rendimento (g; %)
 (0,2004; 1,21)	(0,1350; 0,78)	3	Isopropanol (10 mL)	 (±)-15	(0,1267; 46)
 (0,1009; 0,61)	(0,0641; 0,37)	3	Butanol (10 mL)	 (±)-16	(0,0752; 51)

- Dados referentes ao composto (3aR,4R,5S,6S,7S,7aR)- e (3aS,4S,5R,6R,7R,7aS)-6-hidroxi-5-metoxihexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3H)-ona (12)



**Característica:** sólido branco.

**Tf:** 56,7-57,2 °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente diclorometano:acetato de etila 2:1 v/v).

**CCD:**  $R_f = 0,34$  (diclorometano:acetato de etila 2:1 v/v).

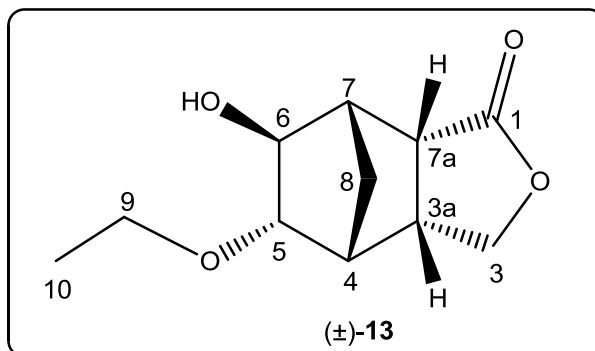
**IV** (Filme, NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3413, 2957, 2885, 1733, 1441, 1357, 1201, 1057, 1033, 901.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 1,46 (1H, d,  $J = 10,8$ , H8); 2,03 (1H, d,  $J = 10,8$ , H8'); 2,38 (1H, sl, H7); 2,60-2,69 (2H, m, H3a e OH); 2,71-2,77 (1H, m, H4); 2,87 (1H, dd,  $J = 10,8$  e  $J = 3,6$ , H7a); 3,67 (3H, s, H9); 3,73-3,76 (2H, m, H3 e H3'); 4,00-4,05 (2H, m, H5 e H6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 32,4 (C8); 39,4 (C3a); 43,0 (C7); 45,8 (C4); 46,7 (C7a); 51,5 (C9); 70,3 (C3); 77,1 (C6); 87,6 (C5); 178,6 (C1).

**EM** *m/z* (%): 198 ( $[M]^{+}$ ,  $C_{10}H_{14}O_4$ , 1); 167 (20); 166 (22); 138 (14); 121 (16); 120 (10); 107 (14); 100 (17); 99 (100); 98 (9); 97 (11); 93 (13); 91 (15); 83 (14); 82 (43); 81 (31); 79 (36); 70 (14); 69 (35); 59 (13); 55 (29); 53 (25); 41 (51); 39 (43); 31 (20).

- Dados referentes ao composto (3*aR*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*,7*aR*)- e (3*aS*,4*S*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aS*)-5-etoxi-6-hidroxi-hexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (13)



**Característica:** óleo incolor.

**CCD:**  $R_f = 0,34$  (diclorometano:acetato de etila 2:1 v/v).

Purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente diclorometano:acetato de etila 2:1 v/v.

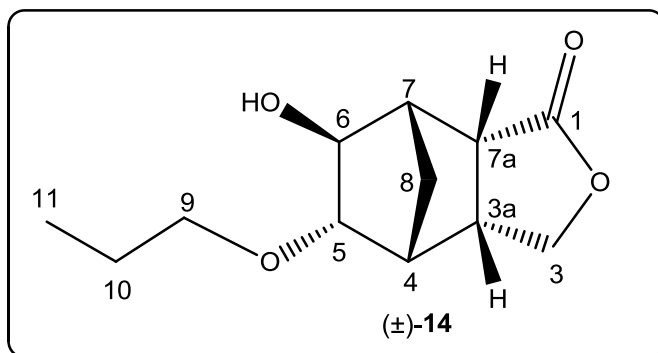
**IV** (Filme, NaCl,  $cm^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{max}$ : 3421, 2973, 2885, 1725, 1465, 1193, 1053, 1029, 905.

**RMN de  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta_{CHCl_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 1,25 (3H, t,  $J = 7,1$ , H10); 1,45 (1H, dd,  $J = 10,8$  e  $J = 1,5$ , H8); 2,03 (1H, d,  $J = 10,8$ , H8'); 2,34-2,40 (1H, m, H7); 2,47-2,60 (1H, m, OH); 2,64 (1H, dt,  $J = 10,8$  e  $J = 4,4$ , H3a); 2,74 (1H, ddt,  $J = 6,4$ ,  $J = 4,4$  e  $J = 1,5$ , H4); 2,85 (1H, dd,  $J = 10,8$  e  $J = 3,6$ , H7a); 3,71-3,82 (2H, m, H3 e H3'); 4,01-4,05 (2H, m, H5 e H6); 4,14 (2H, q,  $J = 7,1$ , H9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 13,8 (C10); 32,1 (C8); 39,2 (C3a); 42,9 (C7); 45,7 (C4); 46,6 (C7a); 60,2 (C9); 70,2 (C3); 77,1 (C6); 87,6 (C5); 172,7 (C1).

**EM  $m/z$**  (%): 212 ( $[\text{M}]^{+}$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$ , 1); 194 (17); 168 (13); 167 (40); 166 (31); 148 (12); 138 (24); 131 (9); 121 (33); 120 (14); 114 (13); 113 (62); 110 (11); 109 (16); 107 (19); 97 (17); 95 (12); 93 (21); 91 (26); 86 (19); 85 (100); 83 (21); 82 (68); 81 (63); 80 (15); 79 (81); 77 (39); 70 (28); 69 (58); 68 (18); 67 (19); 66 (20); 65 (15); 57 (21); 55 (36); 54 (12); 53 (30); 43 (21); 41 (52).

- Dados referentes ao composto (3aR,4R,5S,6S,7S,7aR)- e (3aS,4S,5R,6R,7R,7aS)-6-hidroxi-5-propoxihexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3H)-ona (14)



**Característica:** sólido branco.

**Tf:** 65,7-66,3 °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente diclorometano:acetato de etila 2:1 v/v).

**CCD:**  $R_f = 0,25$  (diclorometano:acetato de etila 2:1 v/v).

**IV** (Filme,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3421, 2969, 2885, 1729, 1469, 1353, 1189, 1057, 1037, 905.

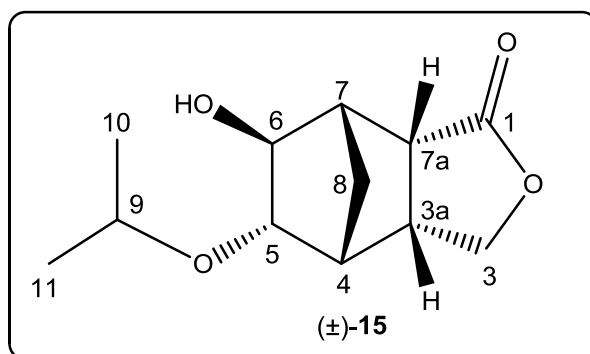
**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 0,94 (3H, t,  $J = 7,2$ , H11); 1,47 (1H, d,  $J = 10,8$ , H8); 1,65 (2H, sext,  $J = 7,2$ , H10); 2,04 (1H, d,  $J = 10,8$ , H8'); 2,30-

2,42 (2H, m, H7 e OH); 2,62-2,71 (1H, m, H3a); 2,72-2,79 (1H, m, H4); 2,88 (1H, dd,  $J= 10,8$  e  $J= 3,6$ , H7a); 3,72-3,83 (2H, m, H3 e H3'); 3,98-4,12 (4H, m, H5, H6 e H9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 10,4 (C11); 21,9 (C10); 32,4 (C8); 39,4 (C3a); 43,1 (C7); 45,9 (C4); 46,8 (C7a); 60,0 (C9); 70,3 (C3); 77,3 (C6); 87,6 (C5); 172,2 (C1).

**EM  $m/z$**  (%): 226 ( $[\text{M}]^+$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$ , 2); 208 (12); 167 (45); 166 (28); 148 (12); 138 (23); 127 (29); 122 (12); 121 (28); 120 (11); 110 (10); 109 (13); 107 (17); 95 (15); 94 (10); 93 (20); 92 (12); 91 (22); 86 (21); 85 (100); 83 (15); 82 (59); 81 (55); 80 (12); 79 (71); 77 (30); 70 (22); 69 (45); 68 (15); 67 (14); 66 (16); 65 (11); 57 (16); 55 (24); 53 (21); 43 (47); 42 (13); 41 (74).

- **Dados referentes ao composto (3aR,4R,5S,6S,7S,7aR)- e (3aS,4S,5R,6R,7R,7aS)-6-hidroxi-5-isopropoxihexaidro -4,7-metano isobenzofuran-1(3H)-ona (15)**



**Característica:** sólido branco.

**Tf:** 46,6-47,7 °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente diclorometano:Acetato de etila 2:1 v/v).

**CCD:**  $R_f = 0,50$  (diclorometano:Acetato de etila 2:1 v/v).

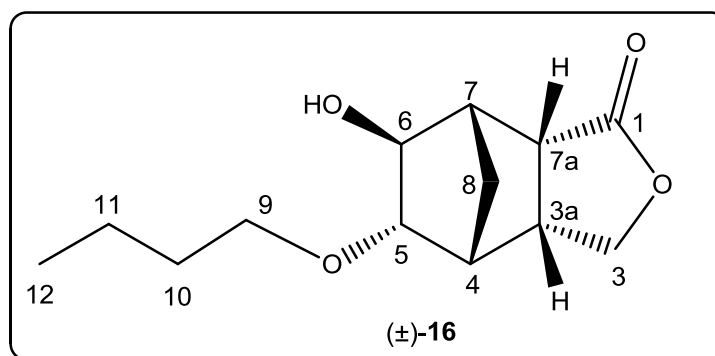
**IV** (Filme,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3421, 2977, 2881, 1729, 1465, 1377, 1193, 1109, 1057, 1037.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 1,24 (6H, d,  $J= 6,3$ , H10 e H11); 1,47 (1H, dd,  $J= 10,8$  e  $J= 1,2$ , H8); 1,96-2,07 (2H, m, H8' e OH); 2,36-2,41 (1H, m, H7); 2,66 (1H, dt,  $J= 10,4$  e  $J= 4,4$ , H3a); 2,76 (1H, td,  $J= 4,6$  e  $J= 1,2$ , H4); 2,85 (1H, dd,  $J= 10,8$  e  $J= 3,6$ , H7a); 3,73-3,85 (2H, m, H3 e H3'); 4,04 (1H, d,  $J= 4,9$ , H5); 4,08 (1H, sl, H6); 5,05 (1H, hept,  $J= 6,3$ , H9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 21,85 (C10); 21,90 (C11); 32,3 (C8); 39,4 (C3a); 43,1 (C7); 46,0 (C4); 46,8 (C7a); 67,8 (C9); 70,2 (C3); 77,3 (C6); 87,6 (C5); 171,6 (C1).

**EM  $m/z$**  (%): 226 ( $[\text{M}]^+$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$ , 2); 208 (12); 167 (45); 166 (28); 148 (12); 138 (23); 127 (29); 122 (12); 121 (28); 120 (11); 110 (10); 109 (14); 107 (17); 95 (10); 92 (12); 91 (22); 86 (21); 85 (100); 83 (15); 82 (59); 81 (55); 80 (12); 79 (71); 78 (12); 77 (30); 70 (22); 69 (45); 68 (15); 67 (14); 66 (16); 65 (11); 57 (16); 55 (24); 53 (21); 43 (48); 41 (74).

- Dados referentes ao composto (3aR,4R,5S,6S,7S,7aR)- e (3aS,4S,5R,6R,7R,7aS)-5-butoxi-6-hidroxi-hexaidro-4,7-metano isobenzofuran-1(3H)-ona (16)



**Característica:** sólido branco.

**Tf:** 53,2-54,0 °C (purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, empregando-se como eluente diclorometano:acetato de etila 2:1 v/v).

**CCD:**  $R_f = 0,41$  (diclorometano:acetato de etila 2:1 v/v).

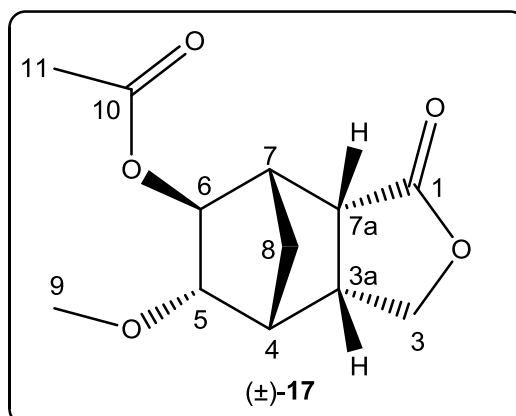
**IV** (Filme, NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 3429, 2961, 2877, 1729, 1465, 1349, 1185, 1057, 1033, 905.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 0,92 (3H, t,  $J=7,3$ , H12); 1,36 (2H, sext,  $J=7,3$ , H11); 1,46 (1H, d,  $J=10,8$ , H8); 1,60 (2H, quint,  $J=7,3$ , H10); 2,03 (1H, d,  $J=10,8$ , H8'); 2,34-2,48 (2H, m, H7 e OH); 2,60-2,70 (1H, m, H3a); 2,69-2,79 (1H, m, H4); 2,87 (1H, dd,  $J=10,7$  e  $J=3,4$ , H7a); 3,70-3,83 (2H, m, H3 e H3'); 4,00-4,15 (4H, m, H5, H6 e H9).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 13,7 (C12); 19,1 (C11); 30,6 (C10); 32,4 (C8); 39,4 (C3a); 43,0 (C7); 45,9 (C4); 46,8 (C7a); 64,3 (C9); 70,3 (C3); 77,2 (C6); 87,6 (C5); 172,2 (C1).

**EM  $m/z$**  (%): 240 ( $[\text{M}]^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ , 2); 222 (11); 167 (47); 166 (41); 159 (10); 148 (13); 141 (23); 138 (25); 122 (15); 121 (34); 120 (12); 109 (12); 107 (20); 97 (15); 93 (19); 91 (16); 86 (18); 85 (100); 83 (12); 82 (57); 81 (44); 79 (51); 77 (19); 70 (17); 69 (34); 68 (12); 66 (12); 57 (30); 56 (12); 55 (23); 53 (16); 43 (17); 41 (72).

### 1.2.2.12. Síntese da (3aR,4R,5S,6S,7S,7aR)- e (3aS,4S,5R,6R,7R,7aS)-6-acetil-5-metoxihexaidro-4,7-metano isobenzofuran-1(3H)-ona (17)



A um balão de fundo redondo (25 mL), adicionaram-se a substância **12** (0,0514g, 0,26 mmol), DMAP (0,0201g, 0,16 mmol), anidrido acético (0,0734g, 0,72 mmol) e diclorometano (15 mL). A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por duas horas. A seguir adicionou-se diclorometano (15 mL) e fez-se uma extração com água (15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante, foi fracionado em coluna de sílica gel eluída com diclorometano:acetato de etila 10:1 v/v. Esse procedimento resultou na obtenção da substância **17** (0,0613 g; 0,26 mmol) em 98% de rendimento.

#### **Dados experimentais referentes ao composto (17):**

**Característica:** óleo incolor.

**CCD:**  $R_f = 0,41$  (diclorometano:acetato de etila 10:1 v/v).

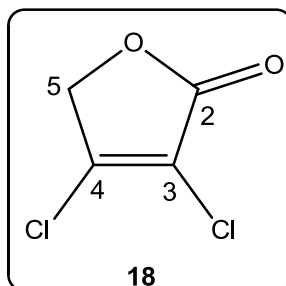
**IV** (Filme, NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 2973, 2889, 1781, 1735, 1441, 1373, 1245, 1037.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 1,51 (1H, d,  $J = 11,0$ , H8); 1,99 (1H, d,  $J = 11,0$ , H8'); 2,47 (1H, sl, H7); 2,62-2,71 (1H, m, H3a); 2,72-2,78 (1H, m, H4); 2,89 (1H, dd,  $J = 10,8$  e  $J = 3,7$ , H7a); 3,67 (3H, s, H9); 3,70-3,82 (2H, m, H3 e H3'); 4,07 (1H, dl,  $J = 4,9$ , H5); 4,87 (1H, sl, H6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 21,0 (C11); 32,7 (C8); 39,4 (C3a); 40,5 (C7); 45,9 (C4); 46,6 (C7a); 51,5 (C9); 70,3 (C3); 79,6 (C6); 85,3 (C5); 169,8 (C10); 171,8 (C1).

**EM  $m/z$**  (%): 212 (21); 209 (13); 197 (18); 180 (48); 152 (12); 148 (12); 139 (13); 137 (15); 121 (17); 120 (16); 109 (11); 107 (15); 99 (34); 93 (17); 91 (15); 82 (14); 81 (28); 79 (73); 69 (18); 59 (12); 55 (11); 53 (13); 45 (19); 43 (100); 41 (21).

### 1.2.2.13. Síntese da 3,4-diclorofuran-2(5H)-ona (18)



O procedimento descrito a seguir foi baseado no trabalho publicado por Bellina<sup>36</sup>.

Em um balão bitubulado de fundo redondo (100 mL), contendo uma solução do ácido mucoclórico (10,287 g; 83,42 mmol) em metanol (60 mL), foi adicionado NaBH<sub>4</sub> (3,456 g; 125,13 mmol) em pequenas porções, sob agitação magnética e a 0 °C. A mistura resultante foi mantida sob agitação por 15 minutos a 0 °C. A seguir, adicionou-se uma solução de ácido sulfúrico concentrado (3,3 mL) em metanol (25 mL) previamente resfriada a 0 °C, mantendo-se a mistura resultante sob agitação por 15 minutos. Decorrido esse período, a mistura foi diluída em éter dietílico (600 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (4 x 100 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida. O sólido formado foi recristalizado em uma mistura de hexano:éter dietílico 1:1 (v/v), levando à formação da lactona **18** (4,443 g, 48% de rendimento).

#### Dados experimentais referentes ao composto **18**:

**Característica:** agulhas incolores.

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,34 (Hexano:acetato de etila 9:1 v/v).

**IV** (Filme, NaCl, cm<sup>-1</sup>)  $\bar{\nu}_{\max}$ : 2979, 2940, 1773, 1633, 1442, 1350, 1243, 1034, 1016, 915, 748, 724, 600, 489.

<sup>36</sup> Bellina, F.; Rossi, R. *Synthesis* **2007**, 12, 1887.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27);  $\delta$  (integração, multiplicidade, constante de acoplamento/Hz, atribuição): 4,89 (2H, s, H5).

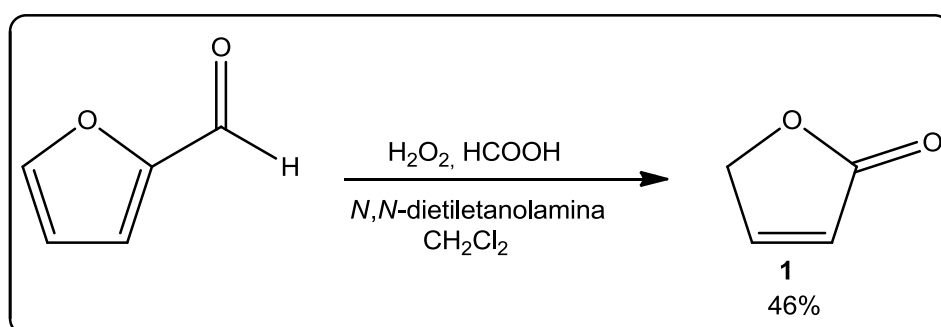
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0);  $\delta$  (atribuição): 70,9 (C5); 121,0 (C3); 149,0 (C4); 165,8 (C2).

**EM m/z** (%): 154 ( $[\text{M}+2]^+$ , 25); 152 ( $[\text{M}]^+$ ,  $\text{C}_4\text{H}_2\text{Cl}_2\text{O}_2$ , 42); 127 (10); 125 (68); 123 (100); 119 (19); 117 (55); 97 (20); 96 (11); 95 (33); 94 (16); 89 (14); 87 (27); 75 (15); 73 (50); 61 (20); 60 (22); 59 (12); 53 (11); 47 (18).

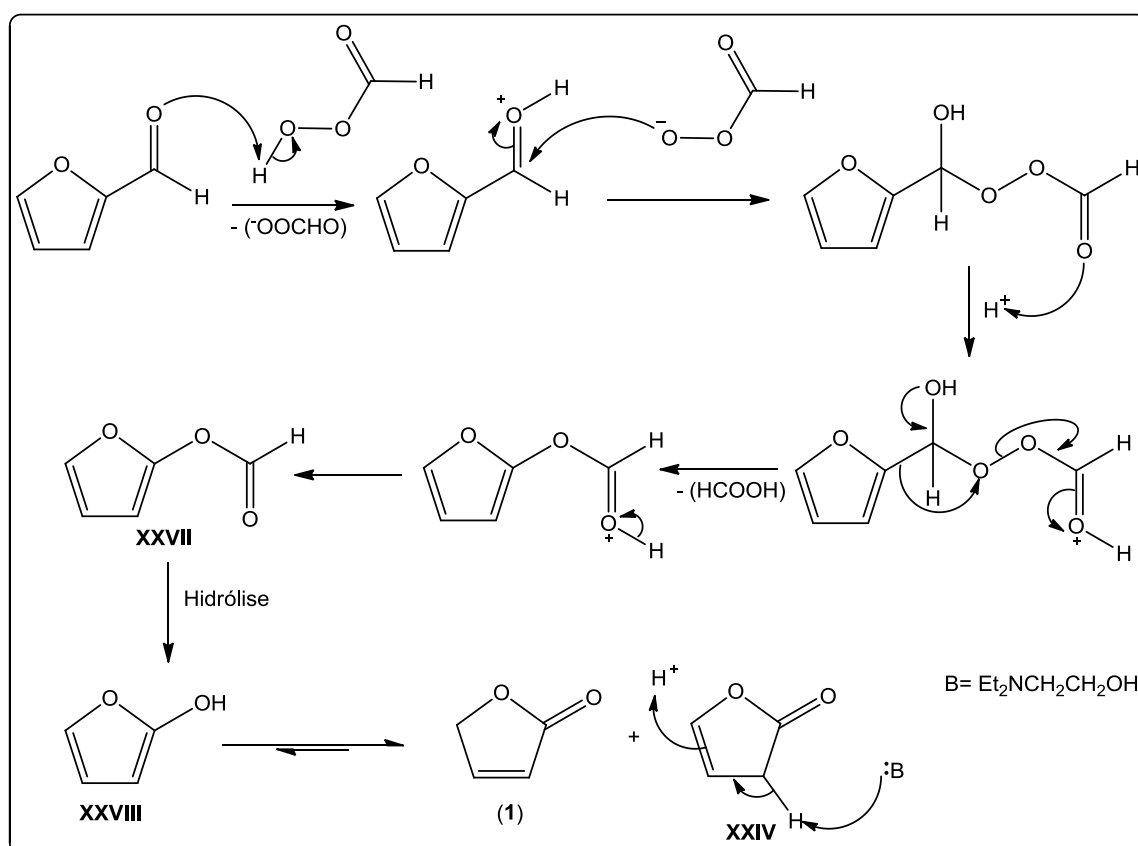
### 1.3. Resultados e discussão

#### 1.3.1. Síntese da lactona furan-2(5H)-ona (1)

A primeira etapa do desenvolvimento deste trabalho consistiu na síntese da lactona **1**, empregando-se como material de partida o 2-furfuraldeído (furfural) e as condições apresentadas no Esquema 3.



Esquema 3: Síntese da lactona furan-2(5H)-ona **1** a partir do furfural.



Esquema 4: Mecanismo proposto para a formação da lactona **1**.

De acordo com a proposta mecanística apresentada no Esquema 4 (p. 45) o ácido perfórmico, que foi gerado *in situ* pela reação do peróxido de hidrogênio com ácido fórmico, reage com o furfural por meio de uma reação de oxidação de Bayer-Villiger, originando o éster **XXVII**. As condições de reação utilizadas possibilitaram à hidrólise desse éster e a formação do enol **XXVIII**, que, por sua vez, sofreu tautomerização dando origem ao composto **1** e, possivelmente, **XXIV**. Embora a substância **XXIV** não tenha sido isolada, sua formação não pode ser desconsiderada<sup>37</sup>. Devido às condições do meio, a lactona **XXIV** pode sofrer isomerização, uma vez que a base *N,N*-dietiletanolamina está presente, originando a lactona furan-2(5*H*)-ona **1**. A utilização desse procedimento resultou na obtenção da lactona **1** em rendimento de 46%, similar àquele documentado na literatura<sup>34</sup>.

Embora o composto **1** possua somente um grupo carbonila, no espectro no infravermelho desta substância (Figura 9, p. 47) foram observadas duas bandas ( $1775\text{ cm}^{-1}$  e  $1741\text{ cm}^{-1}$ ) correspondentes ao estiramento da ligação C=O. De acordo com Barbosa<sup>38</sup>, essa observação é comum para o caso de lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas que apresentem a posição  $\alpha$  não substituída, sendo resultante da ressonância de Fermi.

O pico observado em  $m/z$  84 no espectro de massas (IE) da substância **1** (Figura 10, p. 47) corresponde ao pico do íon molecular. Os processos de fragmentação apresentados a seguir visam explicar os principais picos observados no espectro de massas de **1** (Esquema 5, p. 48).

Os sinais observados nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  (Figura 11, p. 48 e Figura 12, p. 49) estão em acordo com aqueles publicados na literatura<sup>34</sup>.

---

<sup>37</sup> de Souza, M. V. N. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, 2, 546.

<sup>38</sup> Barbosa, L. C. A. *Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*. Viçosa, MG. Editora UFV, 189 p, **2007**.

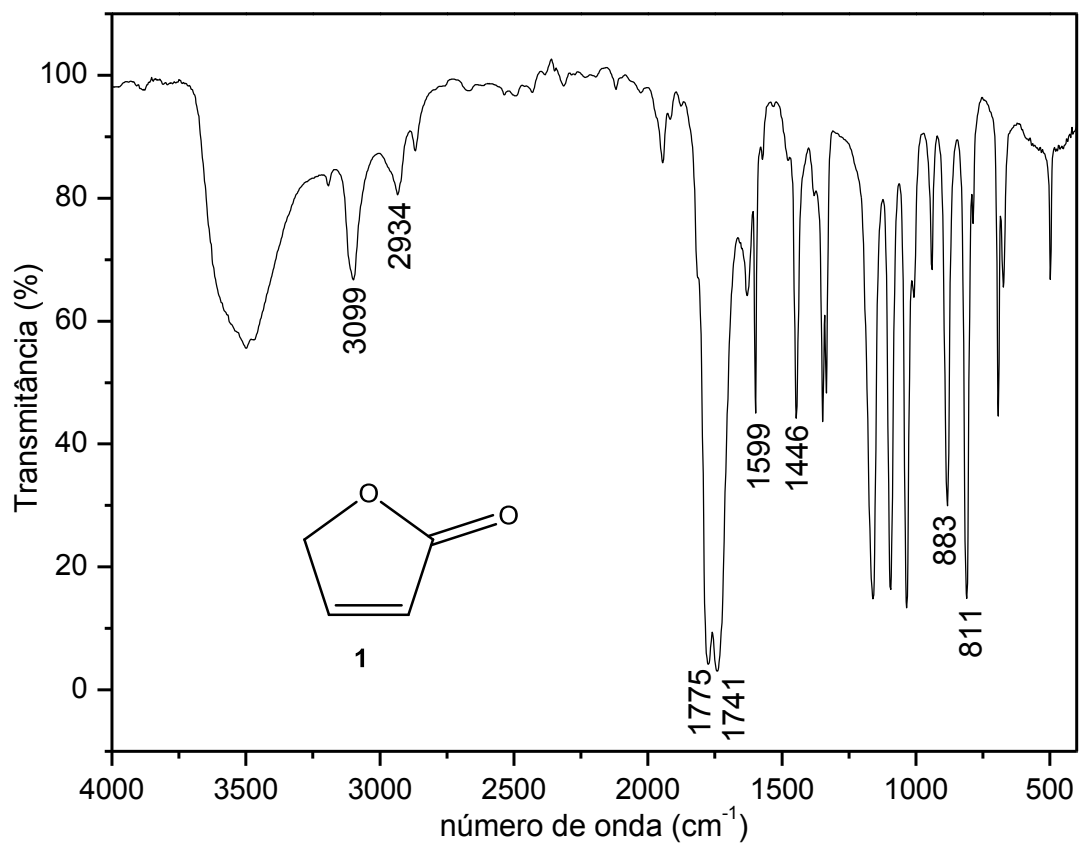


Figura 9: Espectro no infravermelho do composto 1.

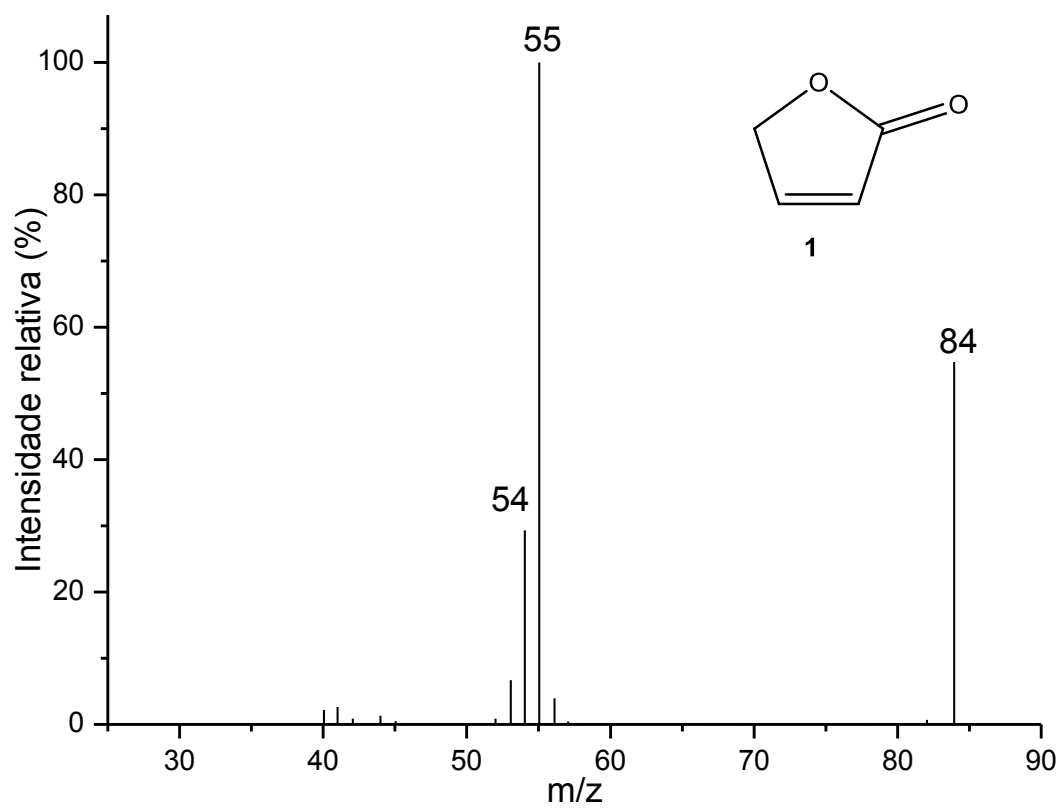
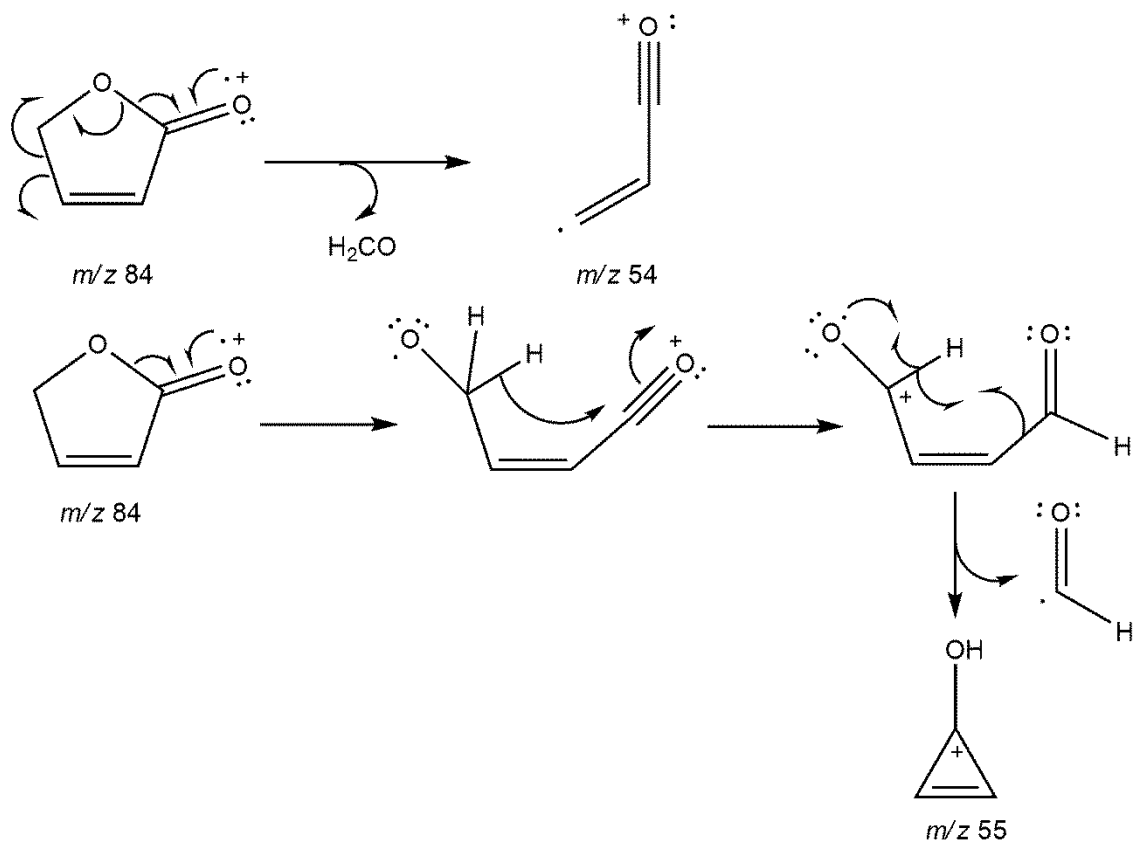


Figura 10: Espectro de massas (IE) do composto 1.



Esquema 5: Principais processos de fragmentação da lactona **1**.

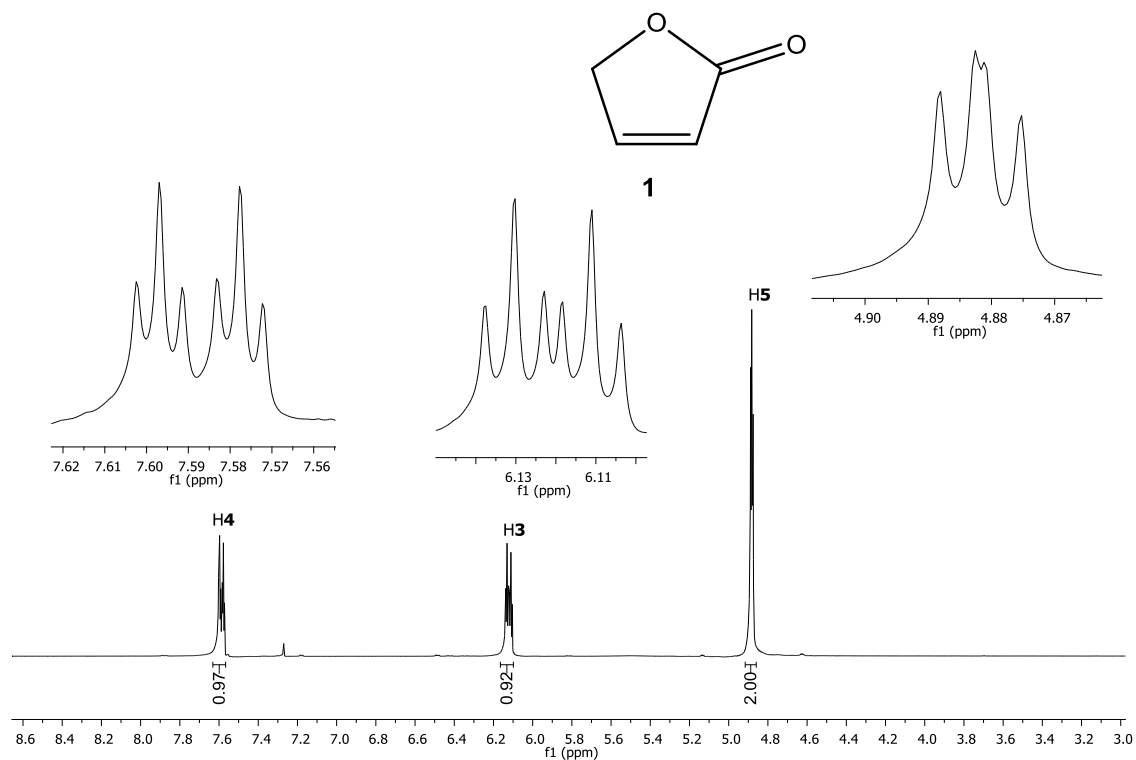


Figura 11: Espectro de RMN de  $^1H$  (300 MHz;  $CDCl_3$ ;  $\delta_{CHCl_3}$  7,27; 25 °C) do composto **1**.

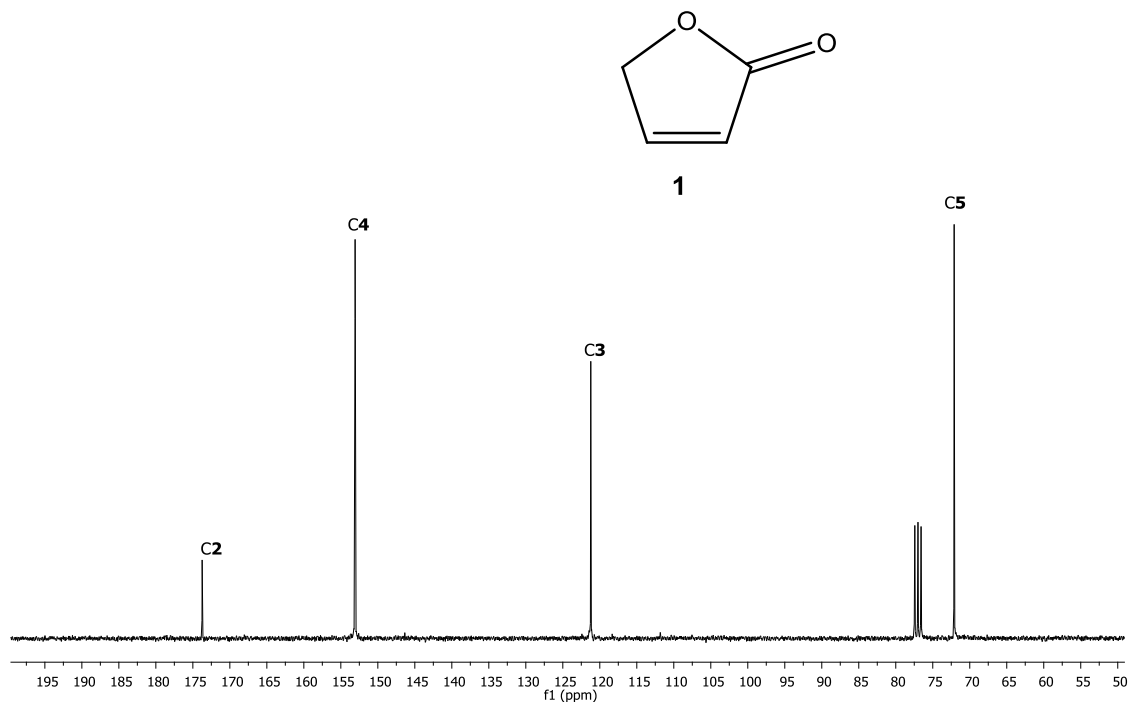


Figura 12: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0; 25 °C) do composto 1.

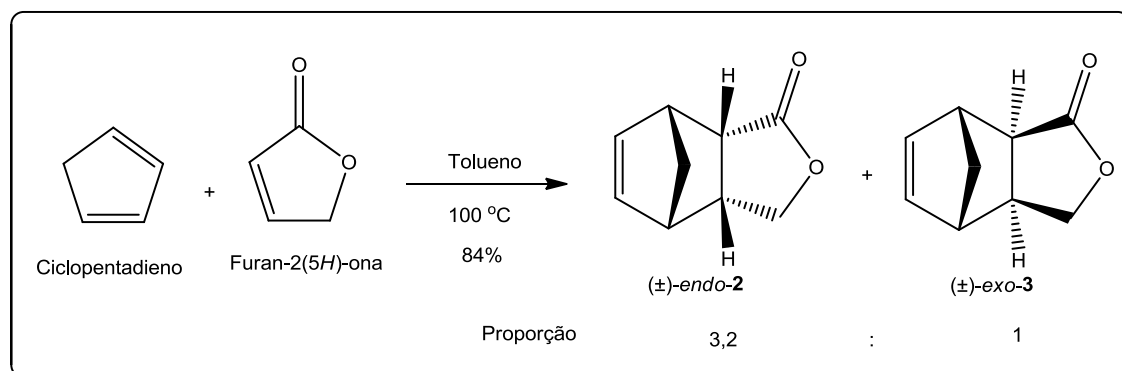
### 1.3.2. Reação de Diels-Alder entre a furan-2(5H)-ona e o ciclopentadieno

As lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas são dienófilos de grande interesse, visto que suas reações de cicloadição são boas ferramentas para a síntese de lactonas olefínicas policíclicas<sup>39</sup>.

Normalmente, em reações de Diels-Alder os dienos são ativados por grupos doadores de elétrons, enquanto que os dienófilos são ativados por grupos retiradores de elétrons, o que deixa sua dupla ligação deficiente de elétrons e com maior caráter eletrofílico. No caso da furan-2(5H)-ona (lactona utilizada como dienófilo neste trabalho), o efeito retirador de elétron do oxigênio e da carbonila, não foi suficiente para deixar a lactona ativada para agir como dienófilo na reação com o ciclopentadieno à temperatura ambiente. As metodologias encontradas na literatura para essa reação fazem uso de

<sup>39</sup> Batllori, R.; Font, J.; Monsalvatje, M.; Ortunoo, R. M.; Sanchez-Ferrando, F. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6, 1833.

catalisadores <sup>40</sup>. Porém, em nosso trabalho optamos por utilizar uma temperatura mais elevada e dessa maneira obtivemos um bom rendimento (84%) na reação processada a 100 °C. Além disso, utilizou-se um excesso de ciclopentadieno (10 eq.), uma vez que parte do dieno polimeriza (Esquema 6).



Esquema 6: Reação de Diels-Alder entre a furan-2(5H)-ona e o ciclopentadieno.

Na reação de Diels-Alder, o dieno e o dienófilo podem interagir em duas orientações diferentes, levando a formação dos adutos *endo* e *exo*. Frequentemente o aduto *endo* é favorecido, por causa da redução da energia do estado de transição *endo* devido à ocorrência de interações secundárias dos orbitais  $\pi$  (representada em vermelho) como ilustrado na Figura 13 (p. 51). Neste trabalho, a proporção obtida entre o aduto *endo-2* e o *exo-3* foi de 3,2:1, respectivamente.

<sup>40</sup> a) Yanai, H.; Takahashi, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 63, 12149; b) Yanai, H.; Takahashi, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **2007**, 48, 2293.

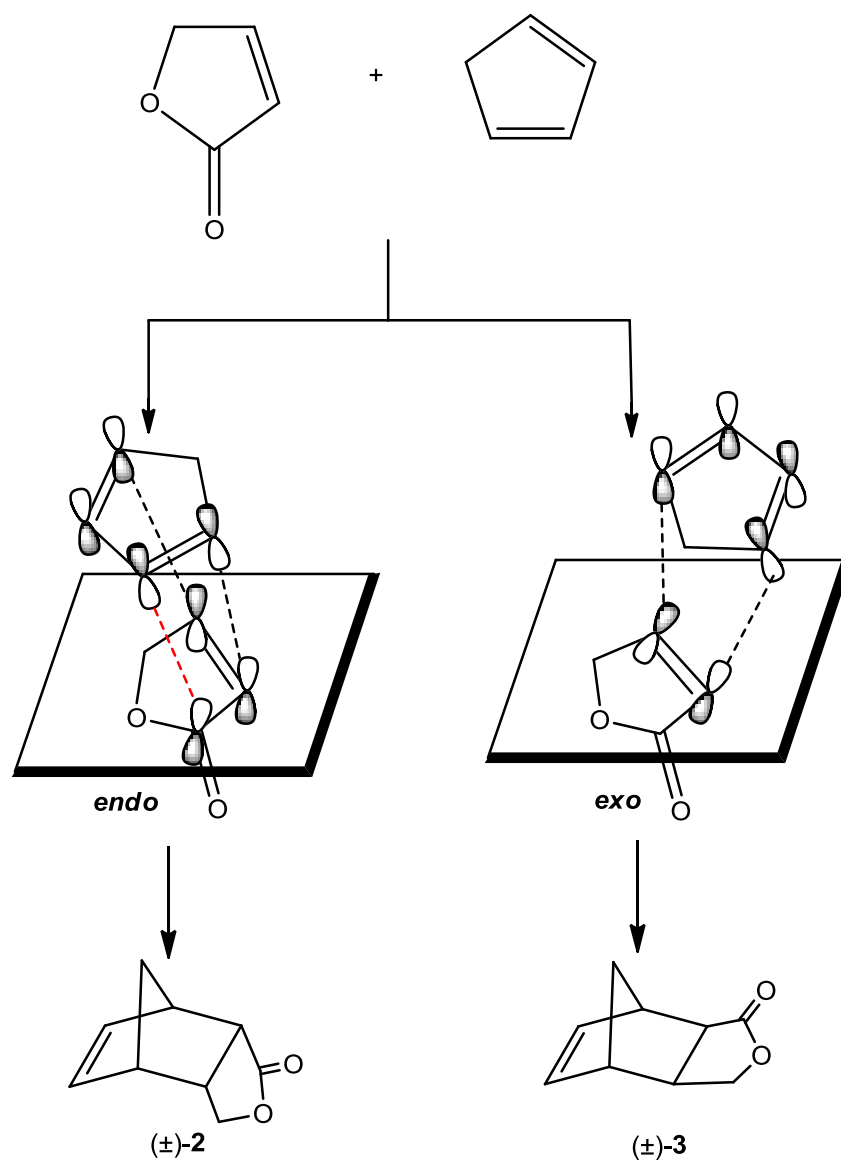


Figura 13: Proposta mecanística para a formação dos adutos *endo-2* e *exo-3*.

### 1.3.3. Elucidação estrutural dos adutos de Diels-Alder *endo-2* e *exo-3*

Como parte dos nossos estudos sobre as reações de Diels-Alder decidimos realizar a elucidação estrutural completa dos adutos *endo-2* e *exo-3*, obtidos por meio da reação entre a furan-2(5*H*)-ona **1** e o ciclopentadieno (Esquema 6, p. 50).

Para alcançarmos o objetivo dessa parte do trabalho que foi a obtenção de uma inequívoca elucidação estrutural das substâncias **2** e **3**, foram utilizadas diversas técnicas tais como RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , COSY, HETCOR, HMBC e NOEDIFF. Por meio destas técnicas foi possível realizar a atribuição

de todos os deslocamentos químicos correspondentes aos referidos compostos.

A realização desse estudo foi impulsionada pelo fato de que na literatura as atribuições dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  dos compostos **2** e **3** não estão completamente resolvidas<sup>40, 41</sup>. Além disso, não há relatos sobre experimentos que avaliam a proximidade dos átomos no espaço tais como: NOESY e NOEDIFF. Tais experimentos proporcionam uma definição mais confiável das estereoquímicas relativas dessas substâncias.

A confirmação estrutural do composto **2** iniciou-se pela análise de seu espectro no infravermelho (Figura 14, p. 53), onde foi possível observar a presença de uma banda em  $1765\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=O de uma lactona saturada com anel de cinco membros. Para os compostos carbonílicos que possuem anel de seis membros a absorção da ligação C=O ocorre aproximadamente na mesma região que correspondentes de cadeia aberta (éster alifático saturado, estiramento da ligação C=O ocorre na faixa de  $1750\text{-}1725\text{ cm}^{-1}$ ). Todavia, nos demais, quanto mais tensionado for o anel, maior será a frequência de absorção da ligação C=O. Uma explicação para essa tendência é o maior caráter *p* da ligação C-O quanto menor for o anel. Com isso, ocorre uma redução no caráter *p* da ligação sigma, que constitui a ligação dupla, desse modo aumentando seu caráter *s* e, conseqüentemente, a força da ligação dupla<sup>38</sup>.

---

<sup>41</sup> a) Lok, K. P.; Jakovac, I. J.; Jones, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8, 2521; b) Metz, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7311; c) Janssen, A. J. M.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7219; d) Janssen, A. J. M.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1991**, *41*, 29, 5513; e) Suzuki, K.; Inomata, K. *Synthesis* **2002**, 13, 1819; f) Fujioka, H.; Fujita, T.; Kotoku, N.; Ohba, Y.; Nagatomi, Y.; Hiramatsu, A.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5386; g) Citron, C. A.; Wickel, S. M.; Schulz, B.; Draeger, S.; Dickschat, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6636.

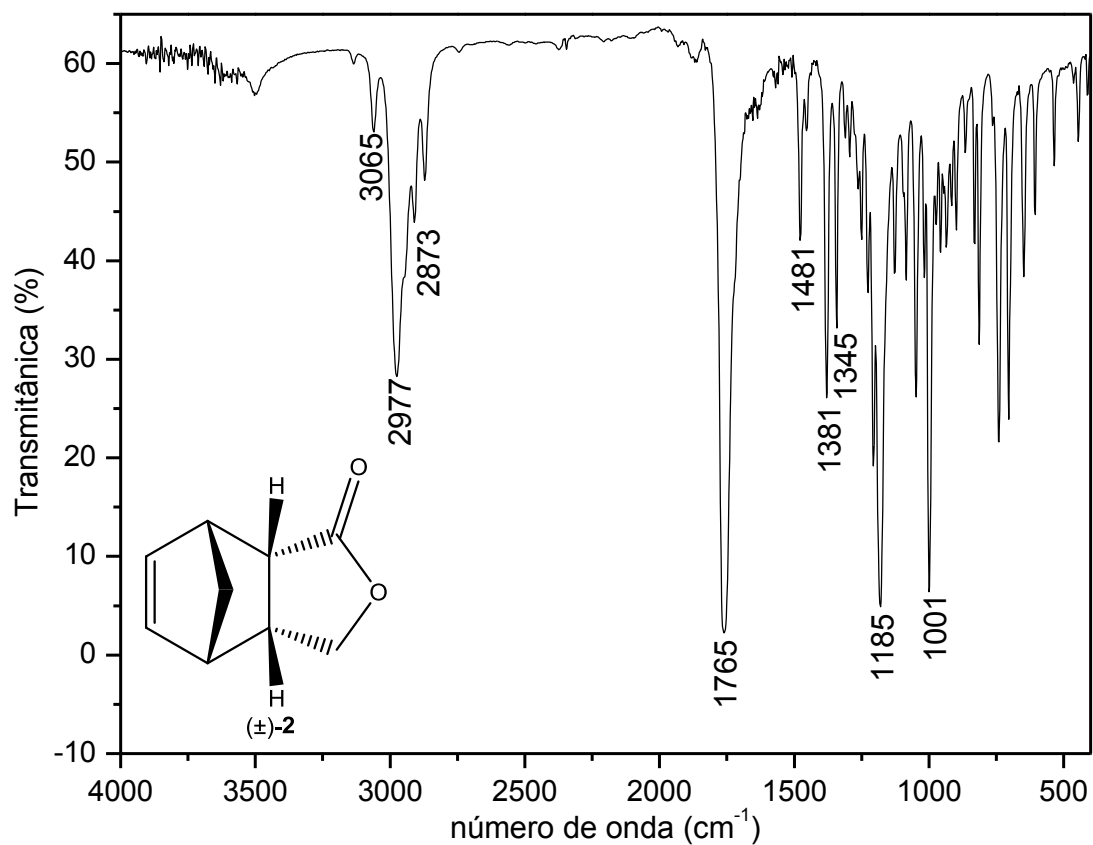
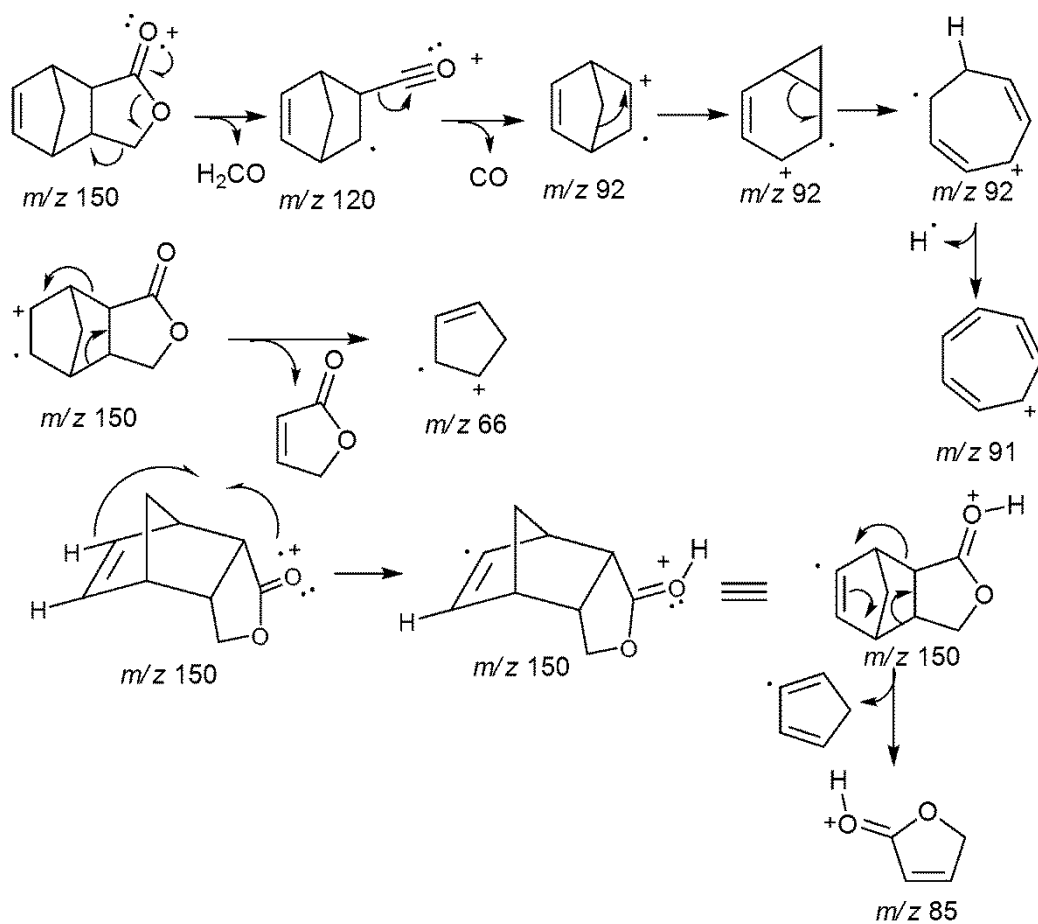
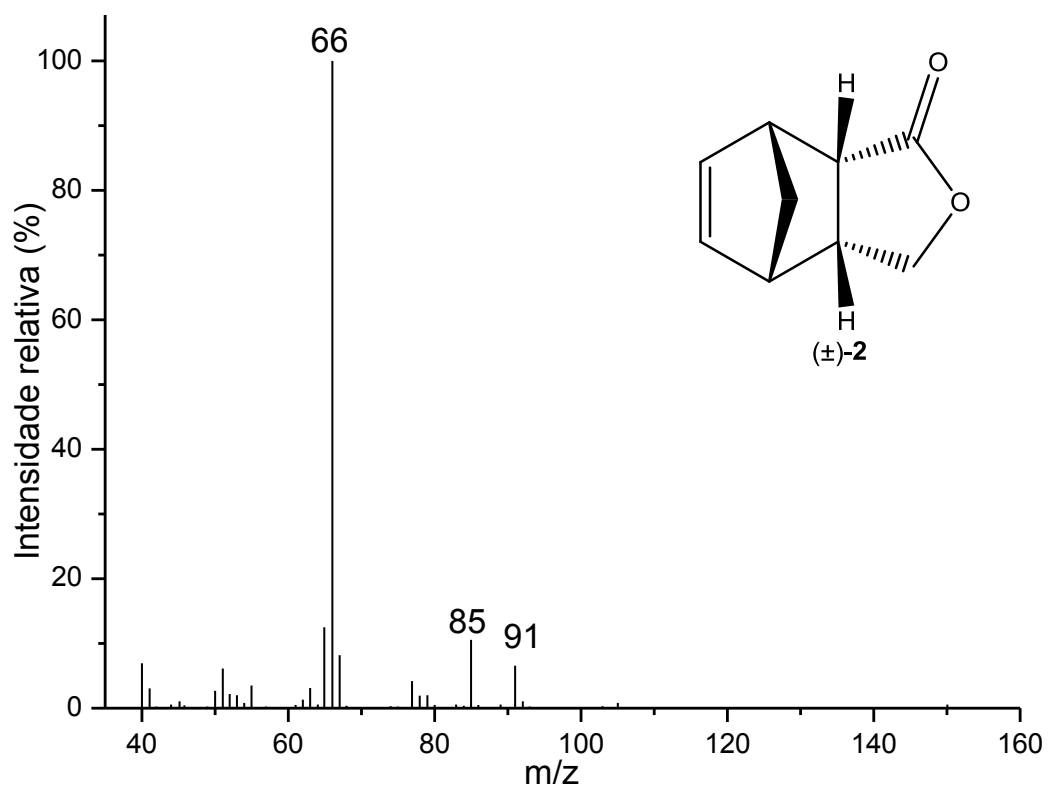


Figura 14: Espectro no infravermelho do composto **2**.

No espectro de massas (IE) do composto **2** (Esquema 7, p. 54) não foi observado o pico corresponde ao íon molecular. Os processos de fragmentação apresentados a seguir procuram explicar os principais picos observados no espectro de massas de **2**. A massa molecular do composto **2** foi obtida por meio da espectrometria de massas com ionização química e o espectro encontra-se no Anexo 2, p. 220.



Esquema 7: Espectro de massas (IE) e proposta mecânica de fragmentação para o composto **2**.

A interpretação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **2** (Figura 16, p. 57) foi iniciada pelas atribuições dos sinais referentes aos hidrogênios **H3'** e **H3**, que são diastereotópicos e estão presentes como duplo dupletos em  $\delta$  3,76 ( $J= 9,6$  Hz e  $J= 3,1$  Hz) e  $\delta$  4,28 ( $J= 9,6$  Hz e  $J= 8,3$  Hz), respectivamente. O valor da constante de acoplamento entre **H3** e **H3'** é igual a 9,6 Hz e está de acordo com o esperado para hidrogênios geminais. Porém, o acoplamento de **H3** com **H3a** e de **H3'** com **H3a**, possuem constantes de acoplamento distintas, visto que os ângulos diedros entre esses hidrogênios são diferentes. Com base em um modelo molecular para o composto **2**, podemos explicar o fato da constante de acoplamento entre **H3** e **H3a** ser de 8,3 Hz, uma vez que o ângulo diedro formado está próximo de  $0^\circ$ . Já o ângulo diedro entre **H3'** e **H3a** é próximo a  $90^\circ$ , o que está coerente com um menor valor para a constante de acoplamento de 3,1 Hz.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **2**, observou-se ainda um sinal em  $\delta$  6,25-6,33 integrado para dois hidrogênios referente aos hidrogênios olefínicos **H5** e **H6**.

No mapa de contornos COSY de **2** (Figura 18, p. 59), é possível observar o acoplamento entre os hidrogênios **H3** e **H3a** e entre **H3'** e **H3a**, o que contribuiu para a atribuição do sinal em  $\delta$  3,04-3,15 que corresponde ao hidrogênio **H3a**. Como o hidrogênio **H4** apresenta o mesmo deslocamento químico que o hidrogênio **H3a**, o sinal em  $\delta$  3,04-3,15 encontra-se integrado para dois hidrogênios.

A correlação entre os hidrogênios que acoplam entre si, **H7a** e **H7** também foi visualizada no mapa de contornos COSY (Figura 18, p. 59) para o composto **2**. Portanto, o sinal em  $\delta$  3,25, um duplo duplete ( $J= 9,2$  Hz e  $J= 4,6$  Hz) foi atribuído ao hidrogênio **H7a** e o sinal em  $\delta$  3,30-3,36 foi atribuído ao hidrogênio **H7**.

Por fim, os hidrogênios metilênicos da ponte foram atribuídos aos sinais em  $\delta$  1,46 (duplete,  $J= 8,6$  Hz, **H8**) e  $\delta$  1,64 (duplete,  $J=8,6$  Hz, **H8'**). Esses hidrogênios puderam ser inequivocamente atribuídos devido ao experimento de NOEDIFF (Figura 21, p. 62). Em nossas análises observamos o efeito nuclear Overhauser (nOe) entre o hidrogênio do grupo metilênico da ponte **H8** do composto **2** e os hidrogênios **H3a** e **H7a**, representado pelas setas em vermelho na Figura 15 (p. 56). Essa observação confirma a estereoquímica

*endo* proposta para o composto **2**. Outras correlações não citadas anteriormente entre hidrogênios que acoplam entre si também foram visualizadas no mapa de contornos COSY para o mesmo composto, como ilustrado na Figura 15.

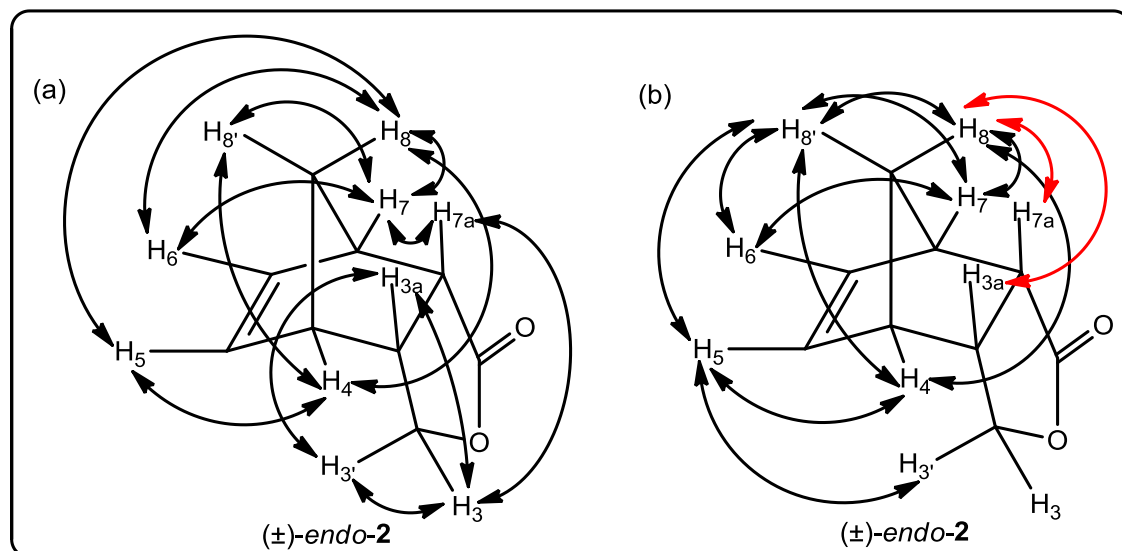


Figura 15: (a) Principais correlações visualizadas no mapa de contornos COSY para o composto **2**; (b) Efeito nOe observado nos experimentos de NOEDIFF do composto **2**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **2** (Figura 17, p. 58), o sinal em  $\delta$  178,0 foi inequivocamente atribuído ao grupo carbonila (C1). Na região de carbonos olefínicos foram observados dois sinais em  $\delta$  134,3 e  $\delta$  136,7, correspondentes aos carbonos C6 e C5, respectivamente. A atribuição correta do C5 e C6 foi obtida devido às correlações C-H de longo alcance observadas no espectro de HMBC para **2**, como pode ser visto na Figura 20 (p. 61). As correlações  $^3J_{\text{H7-C5}}$ ,  $^3J_{\text{H3a-C5}}$ ,  $^3J_{\text{H7a-C6}}$ , and  $^3J_{\text{H4-C6}}$ , foram imprescindíveis para a atribuição completa dos sinais do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **2**. Para os carbonos  $sp^3$  presentes na molécula, o mais desblindado é o C3 ( $\delta$  70,2), uma vez que o mesmo se encontra diretamente ligado ao oxigênio. O carbono da ponte foi observado em  $\delta$  51,7 (C8), esse sinal foi atribuído pela análise do mapa de contornos HETCOR para a substância **2** (Figura 19, p. 60). Assim como os demais carbonos presentes em  $\delta$  47,4,  $\delta$  46,0,  $\delta$  45,7 e  $\delta$  40,1, que correspondem aos carbonos C7a, C4, C7 e C3a, respectivamente.

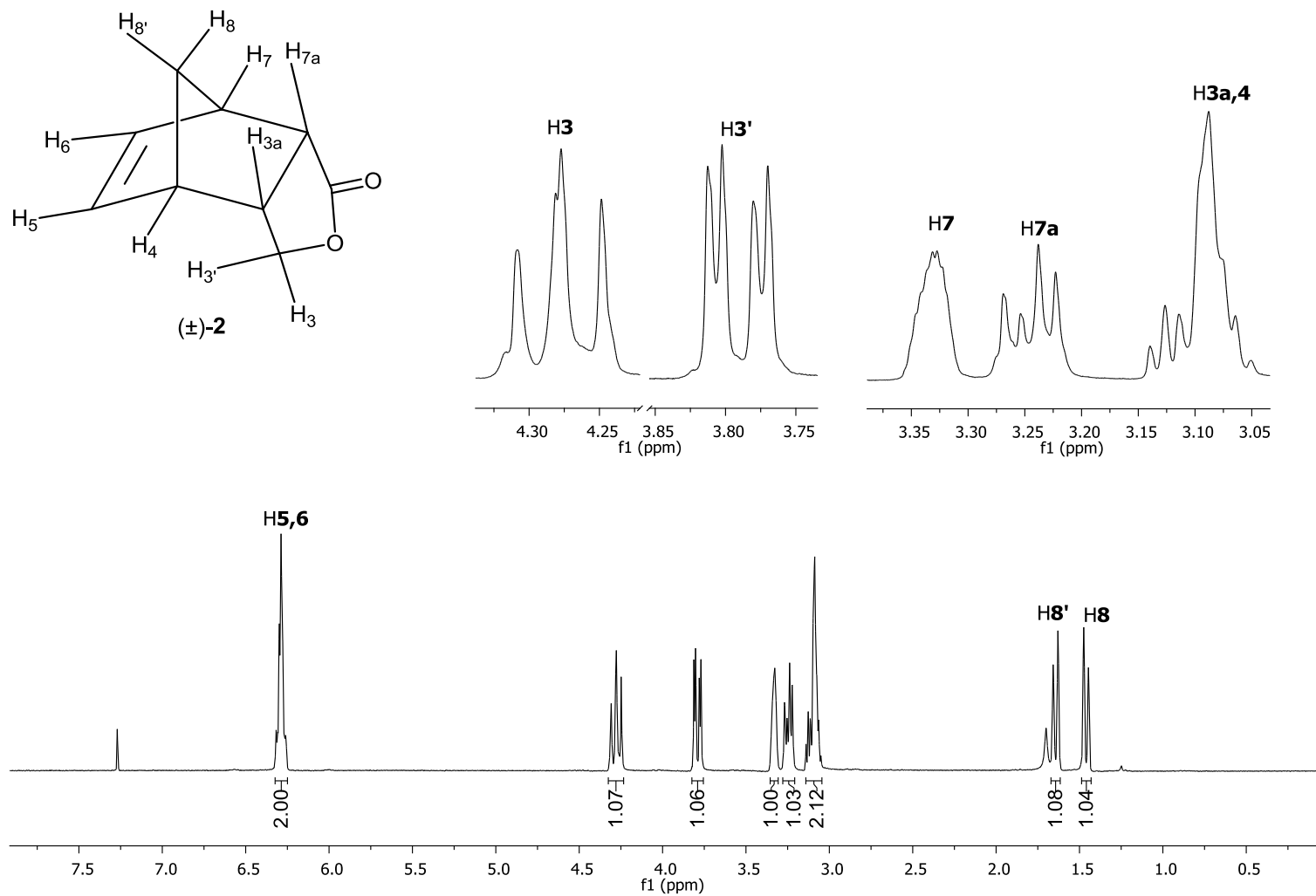


Figura 16: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> 7,27; 25 °C) do composto **2**.

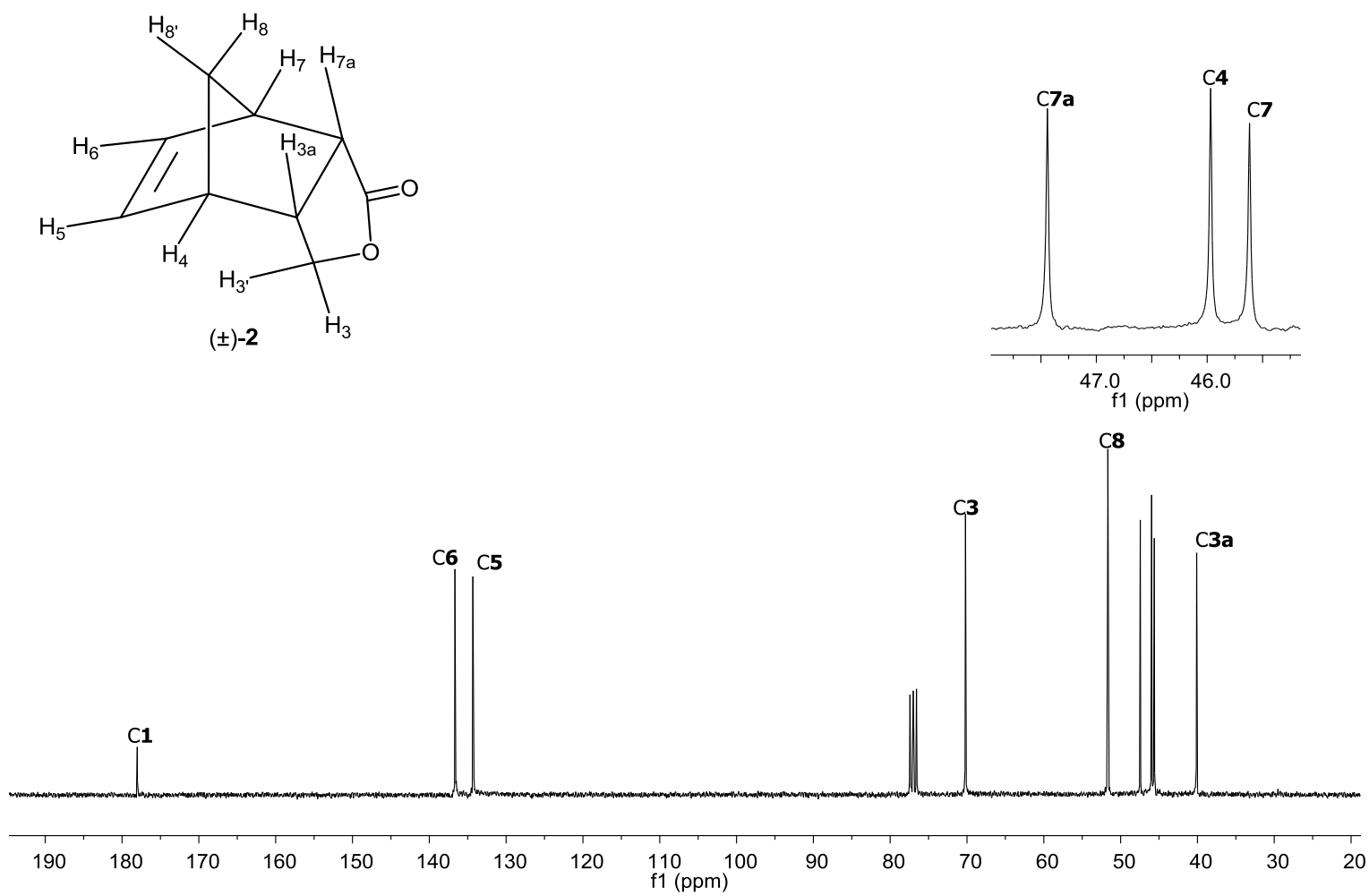


Figura 17: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0; 25 °C) do composto **2**.

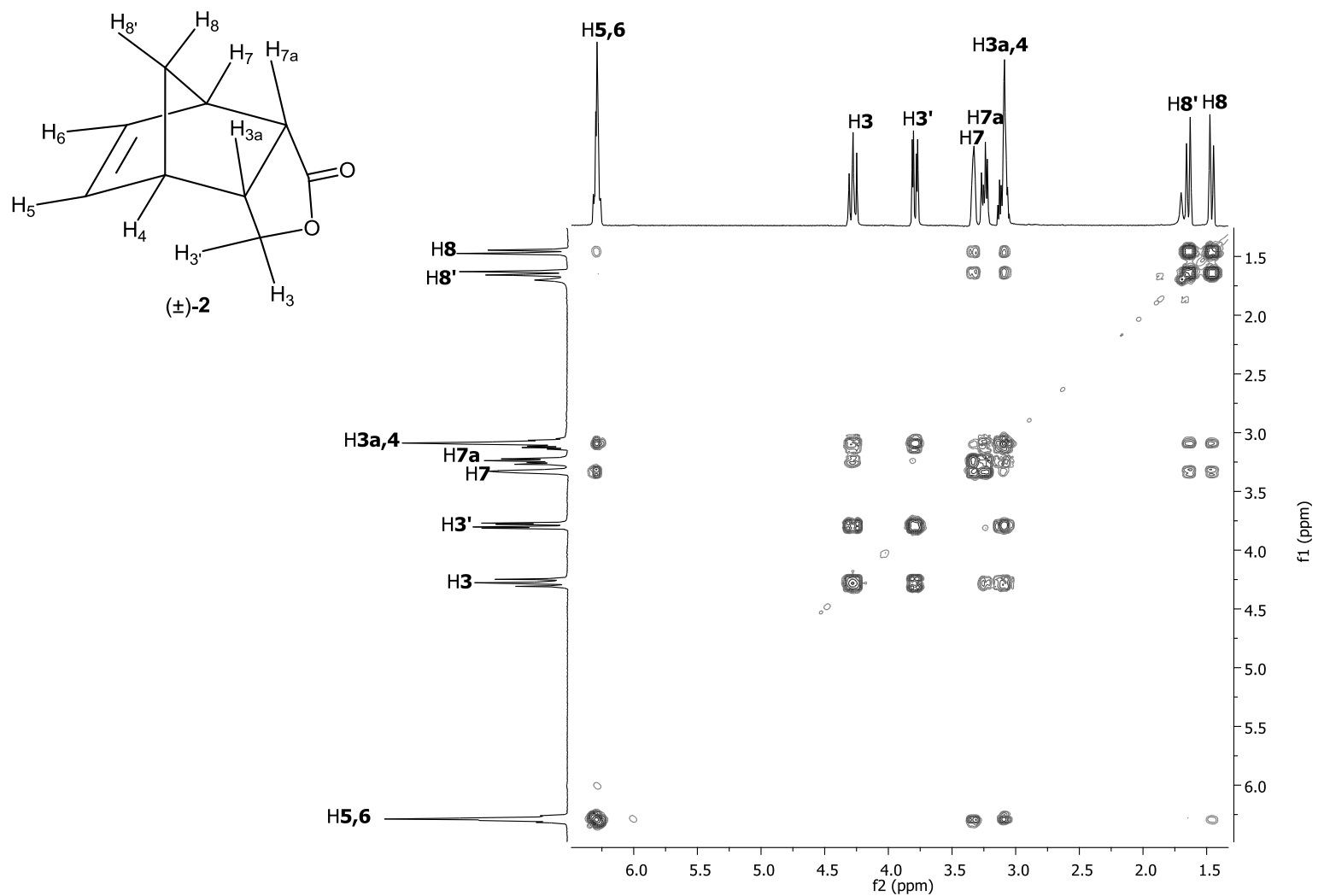


Figura 18: Mapa de contornos COSY do composto 2.

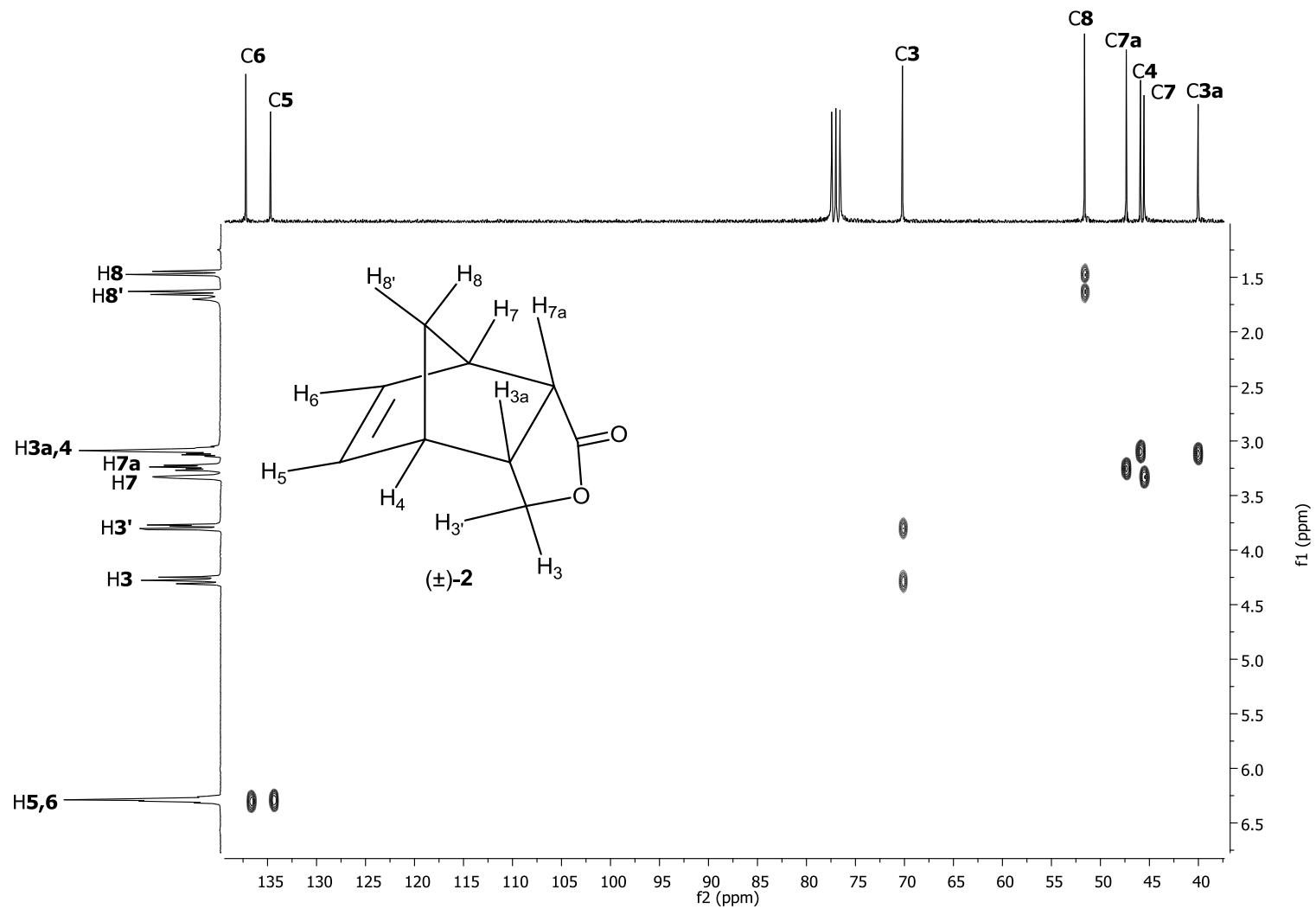


Figura 19: Mapa de contornos HETCOR do composto 2.

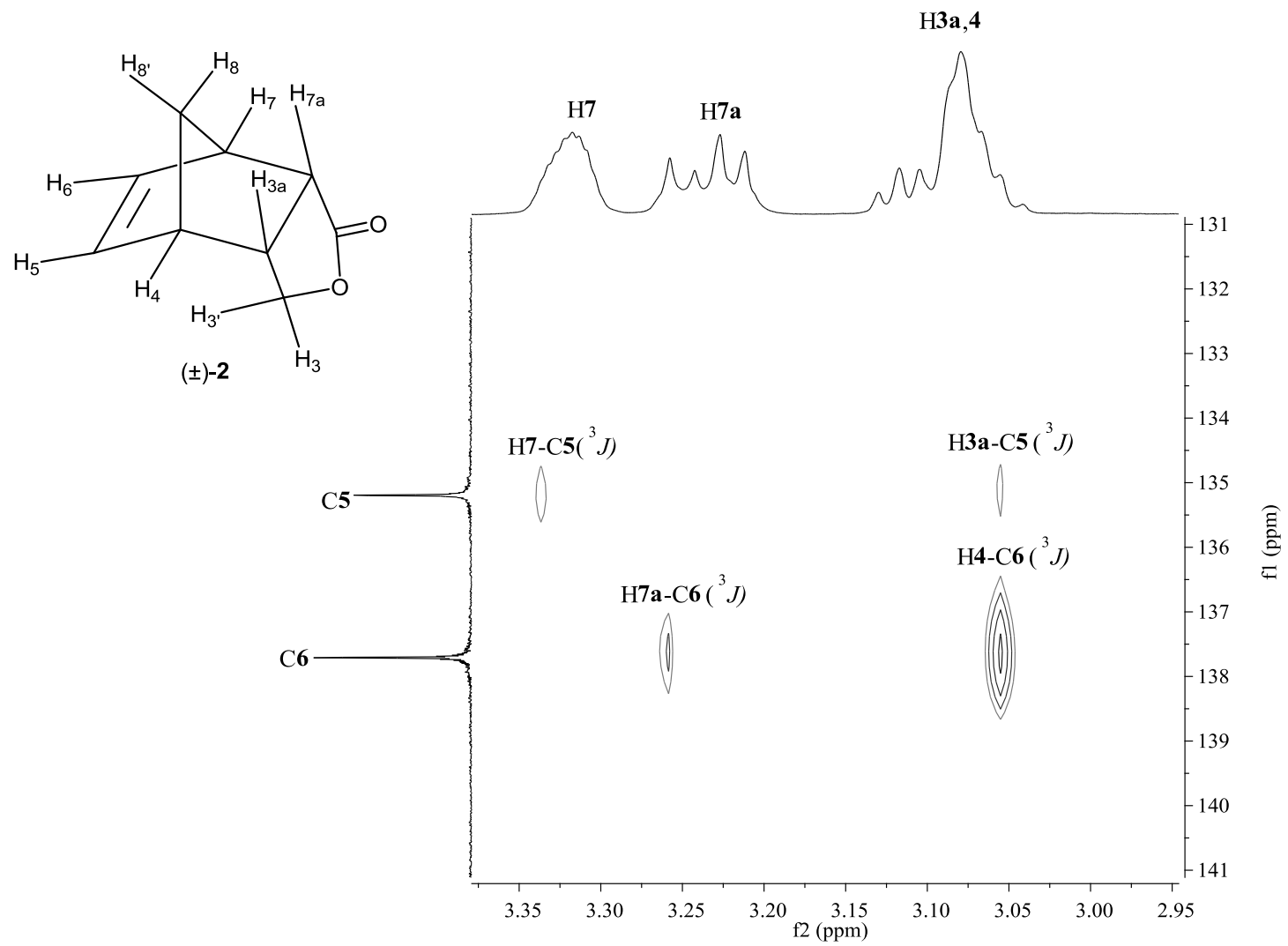


Figura 20: Expansão do mapa de contornos HMBC do composto **2**.

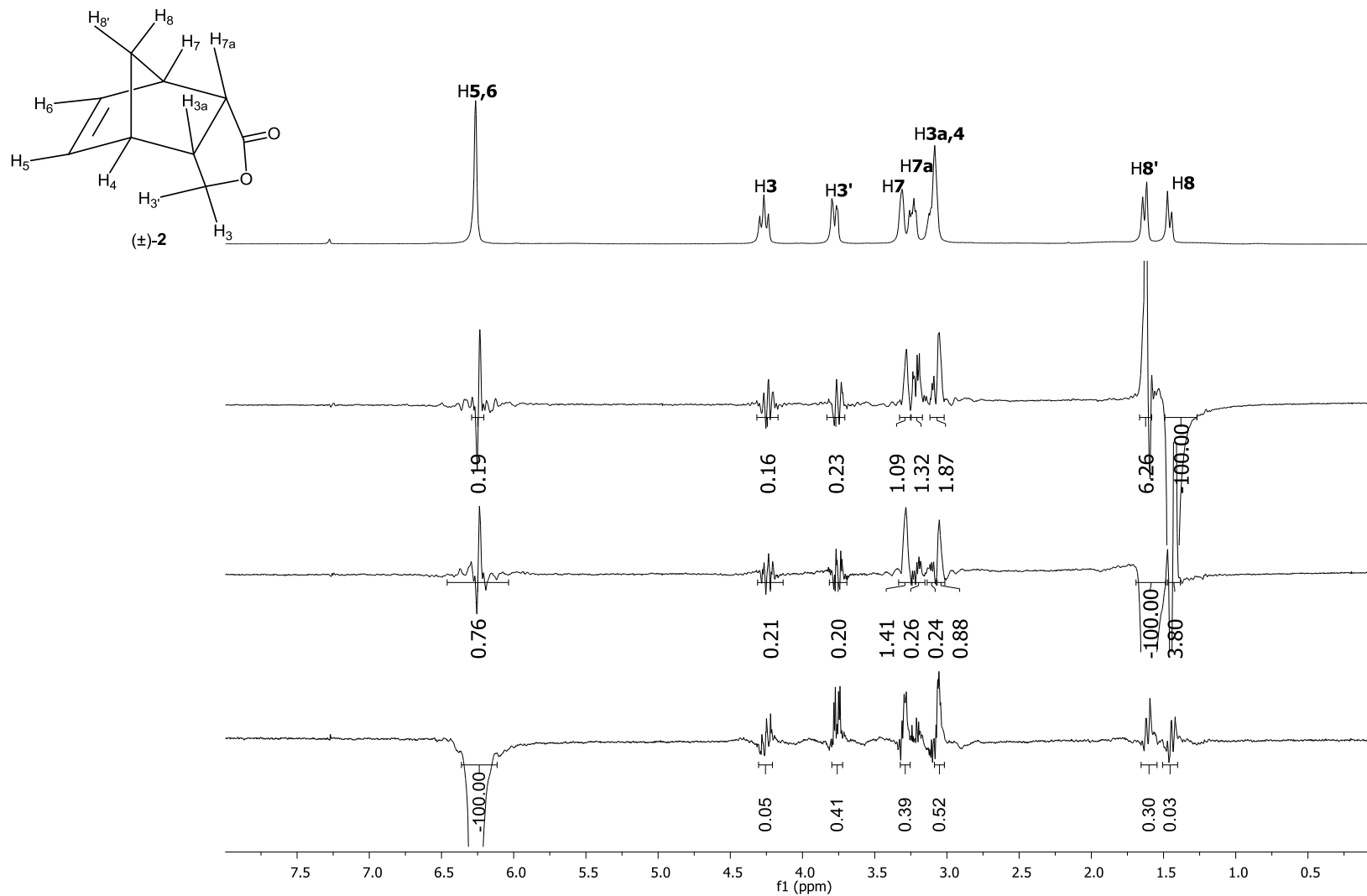


Figura 21: Espectros de NOEDIFF (CDCl<sub>3</sub>) do composto **2**.

A elucidação estrutural do composto **3** iniciou-se pela análise de seu espectro no infravermelho (Figura 22), onde foi possível observar a presença de uma banda em  $1761\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=O de uma lactona saturada com anel de cinco membros.

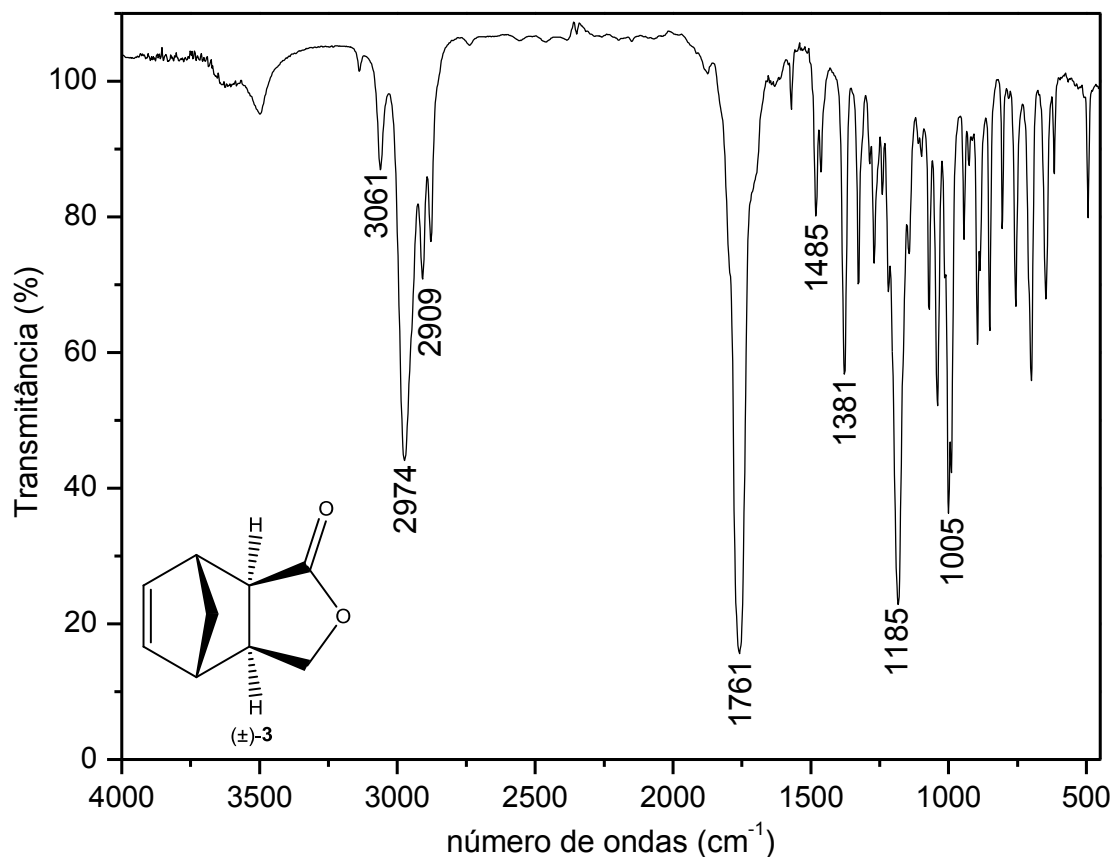
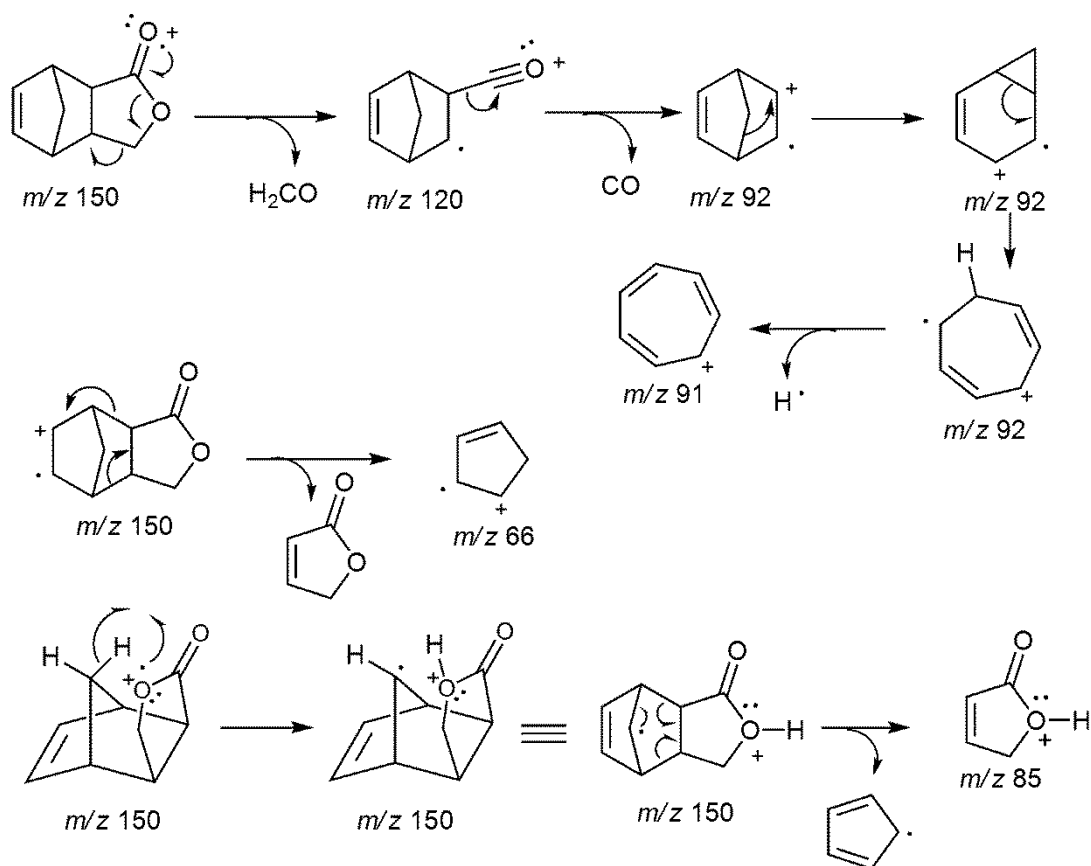
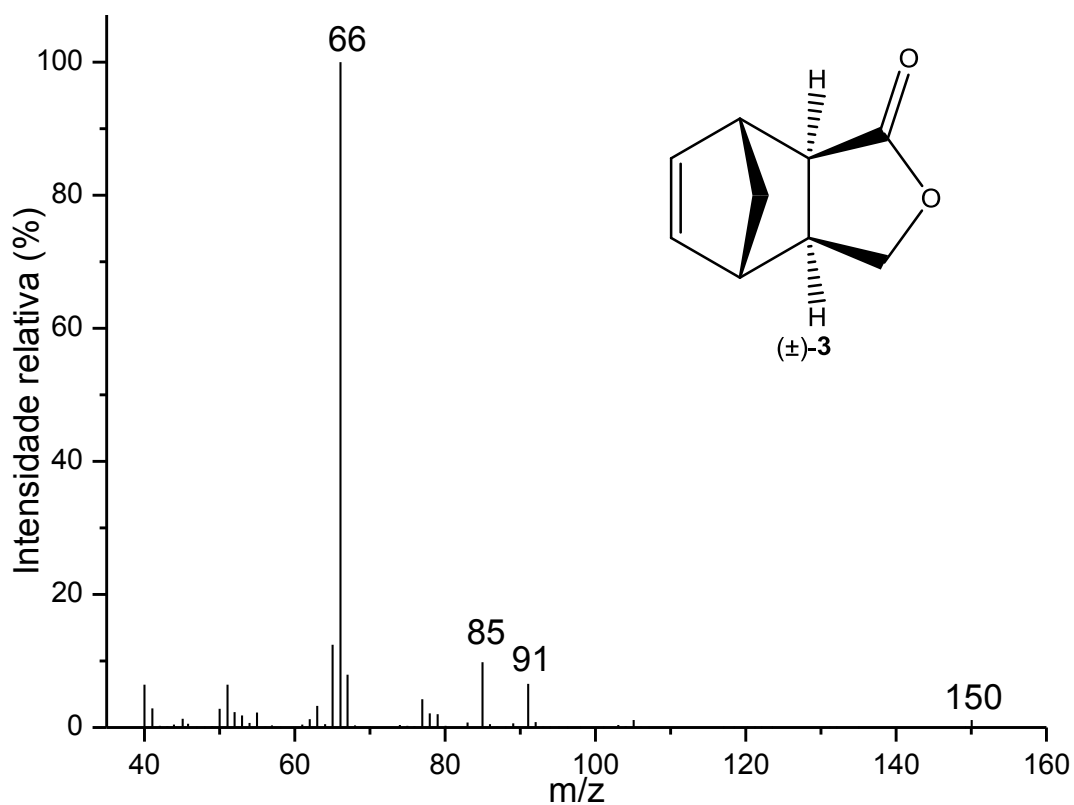


Figura 22: Espectro no infravermelho do composto **3**.

O pico observado em  $m/z$  150 no espectro de massas (IE) da substância **3** (Esquema 8, p. 64) corresponde ao pico do íon molecular. Os processos de fragmentação apresentados no Esquema 8 (p. 64) visam explicar os principais picos observados no espectro de massas de **3**. Como a intensidade do pico do íon molecular foi muito baixa, foi realizado também a espectrometria de massas com ionização química, que possibilitou confirmar a massa molecular do composto **3**. O espectro correspondente a esse experimento encontra-se no Anexo 2, p. 220.



Esquema 8: Espectro de massas (IE) e proposta mecânica de fragmentação para o composto **3**.

A interpretação do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **3** (Figura 24, p. 68) foi iniciada pelas atribuições dos sinais referentes aos hidrogênios diastereotópicos **H3'** e **H3**, e estão presentes em  $\delta$  3,96 (duplo duplete,  $J= 9,8$  Hz e  $J= 3,5$  Hz) e  $\delta$  4,48 (duplo duplete,  $J= 9,8$  Hz e  $J= 8,7$  Hz), respectivamente.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **3**, observou-se ainda dois sinais em  $\delta$  6,18 (duplo duplete,  $J= 5,7$  Hz e  $J= 3,0$  Hz) e  $\delta$  6,25 (duplo duplete,  $J= 5,7$  Hz e  $J= 3,0$  Hz) referentes aos hidrogênios olefínicos **H5** e **H6**, respectivamente. No mapa de contornos COSY para este composto (Figura 26, p. 70), é possível observar o acoplamento entre os hidrogênios **H5** e **H6**, além disso, foi observado o acoplamento de **H5** com **H4** e de **H6** com **H7**. Tal observação contribuiu para a atribuição dos hidrogênios **H7** ( $\delta$  3,27, simpleto largo) e **H4** ( $\delta$  2,90, simpleto largo).

Ainda a respeito do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **3**, o sinal em  $\delta$  2,51-2,60 foi atribuído ao hidrogênio **H3a**. Já o sinal em  $\delta$  2,65 (duplo tripleto,  $J= 8,5$  Hz e  $J= 1,7$  Hz) foi atribuído ao hidrogênio **H7a**. A multiplicidade desse último sinal está de acordo com o esperado para o aduto *exo-3*, uma vez que **H7a** acopla com **H8'**, por meio de um acoplamento em *W* com  $J= 1,7$  Hz e também realiza um acoplamento vicinal com **H7** com o mesmo valor de  $J$ . O hidrogênio **H7a** acopla ainda com **H3a** com uma constante de acoplamento de 8,5 Hz.

No mapa de contornos COSY para **3** (Figura 26, p. 70), é possível observar o acoplamento em *W* de **H7a** e **H8'** e também de **H3a** e **H8'**. Nesse ponto é importante ressaltar que no aduto *endo-2* (p. 55) não é possível o acoplamento em *W* de **H7a** com **H8'** e **H3a** com **H8'**, devido a sua conformação. Por outro lado, verificou-se o acoplamento em *W* entre os hidrogênios **H4** e **H7**, entre os hidrogênios **H8** e **H5** e entre os hidrogênios **H8** e **H6** para os dois isômeros.

De acordo com Constatino<sup>42</sup> e colaboradores, o acoplamento em *W* tem sido uma ferramenta muito utilizada na elucidação da estrutura molecular desde os primórdios da espectroscopia de RMN e muitas configurações e conformações foram decididas com base nesse acoplamento. Portanto, esses resultados corroboram com a estereoquímica proposta para os adutos *endo-2* e *exo-3*. Mas certamente, o alto valor informativo dos experimentos NOEDIFF é

<sup>42</sup> Constantino, M. G.; Jr. Lacerda, V.; da Silva, G. V. J.; Tasic, L.; Rittner, R. *J. Mol. Struct.* **2001**, 597, 129.

indispensável para a comprovação incontestável da estereoquímica relativa desses isômeros.

Por fim, os hidrogênios metilênicos da ponte foram atribuídos aos sinais em  $\delta$  1,47 (duplo triplete,  $J= 9,8$  Hz e  $J= 1,7$  Hz, H8) e  $\delta$  1,55 (duplo quinteto,  $J= 9,8$  Hz e  $J= 1,7$  Hz, H8'). Esses hidrogênios puderam ser inequivocamente atribuídos devido ao experimento de NOEDIFF para o composto **3** (Figura 28, p. 72). Em nossas análises observamos o efeito nuclear Overhauser (nOe) entre o hidrogênio do grupo metilênico da ponte H8 e o hidrogênio H3', representado pela seta em vermelho na Figura 23. Essa observação confirma a estereoquímica *exo* proposta para o composto **3**. Outras correlações não citadas anteriormente entre hidrogênios que acoplam entre si também foram visualizadas pelo mapa de contornos COSY para o mesmo composto, como ilustrado na Figura 23.

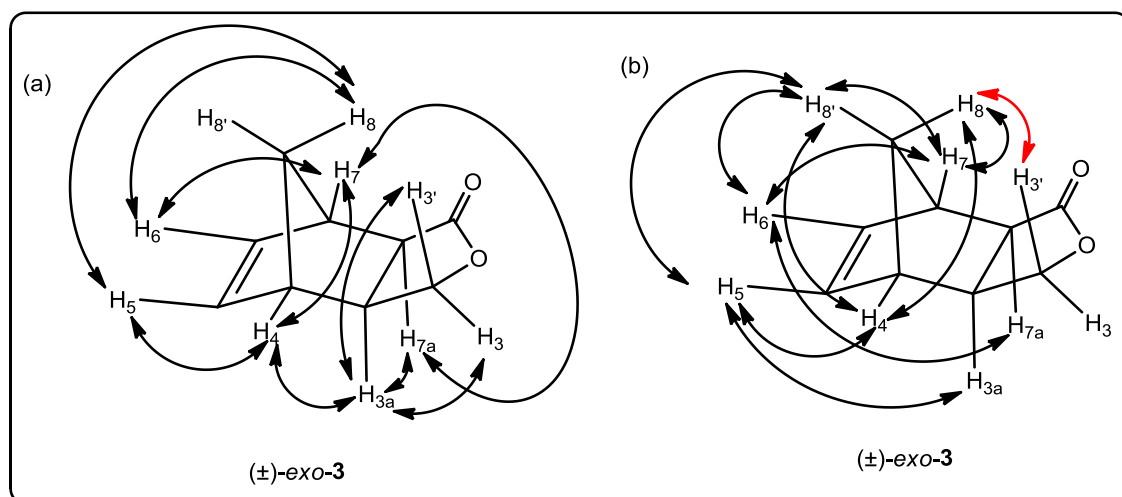


Figura 23: (a) Principais correlações visualizadas no mapa de contornos COSY para o composto **3**; (b) Efeito nOe observado nos experimentos de NOEDIFF do composto **3**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **3** (Figura 25, p. 69), o sinal em  $\delta$  177,6 foi inequivocamente atribuído ao grupo carbonila (C1). Na região de carbonos olefínicos foram observados dois sinais em  $\delta$  137,3 e  $\delta$  137,6, correspondentes aos carbonos C6 e C5, respectivamente. Para os carbonos  $\text{sp}^3$  presentes na molécula, o mais desblindado é o C3 ( $\delta$  70,2), uma vez que o mesmo se encontra diretamente ligado ao oxigênio. O carbono da ponte metilênica foi observado em  $\delta$  43,1 (C8), esse sinal foi atribuído pela análise do

mapa de contornos HETCOR para a substância **3** (Figura 27, p. 71). Assim como os demais carbonos presentes em  $\delta$  48,0,  $\delta$  47,8,  $\delta$  46,2 e  $\delta$  41,7, que correspondem aos carbonos **C4**, **C7a**, **C7** e **C3a**, respectivamente.

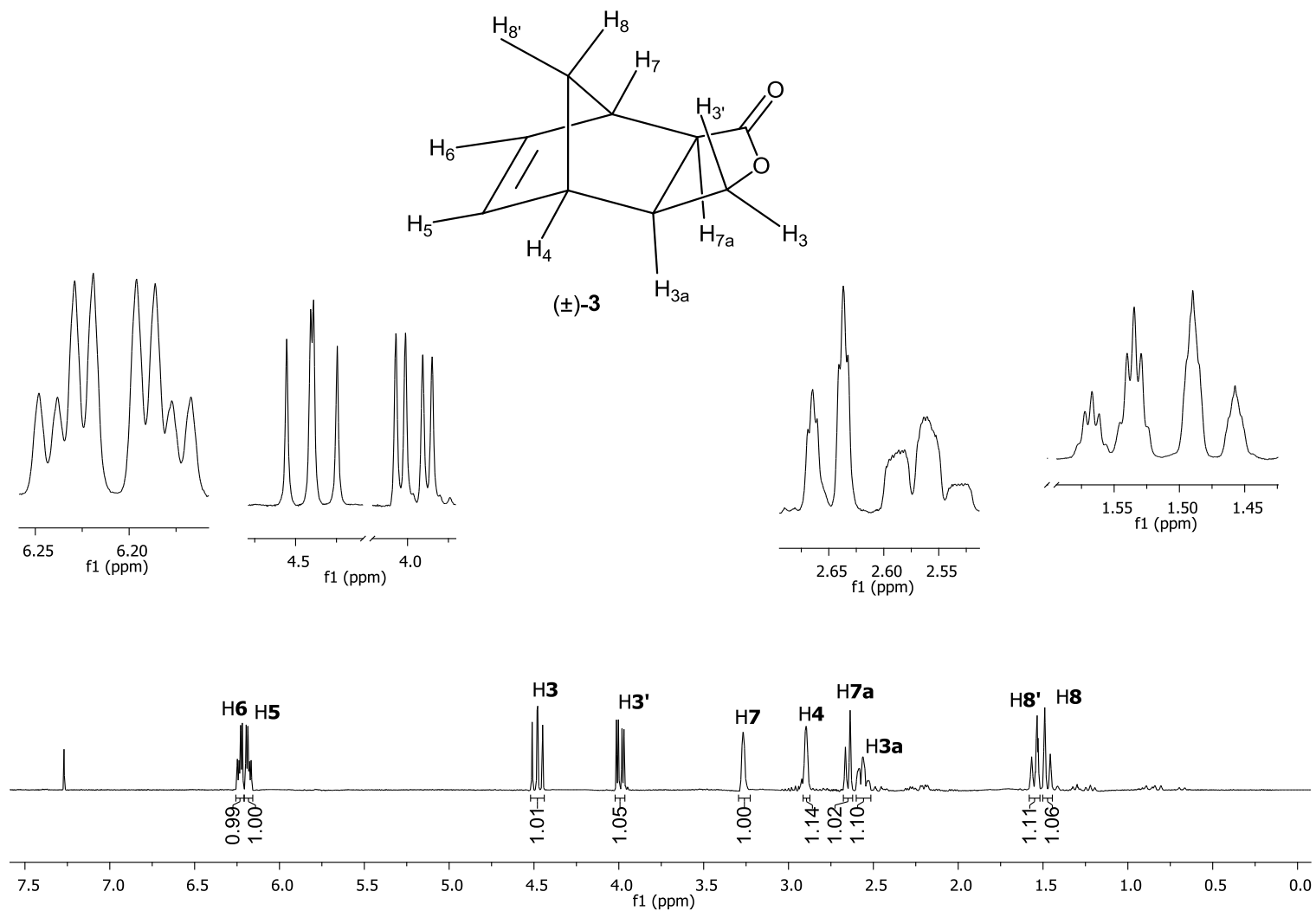


Figura 24: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> 7,27; 25 °C) do composto **3**.

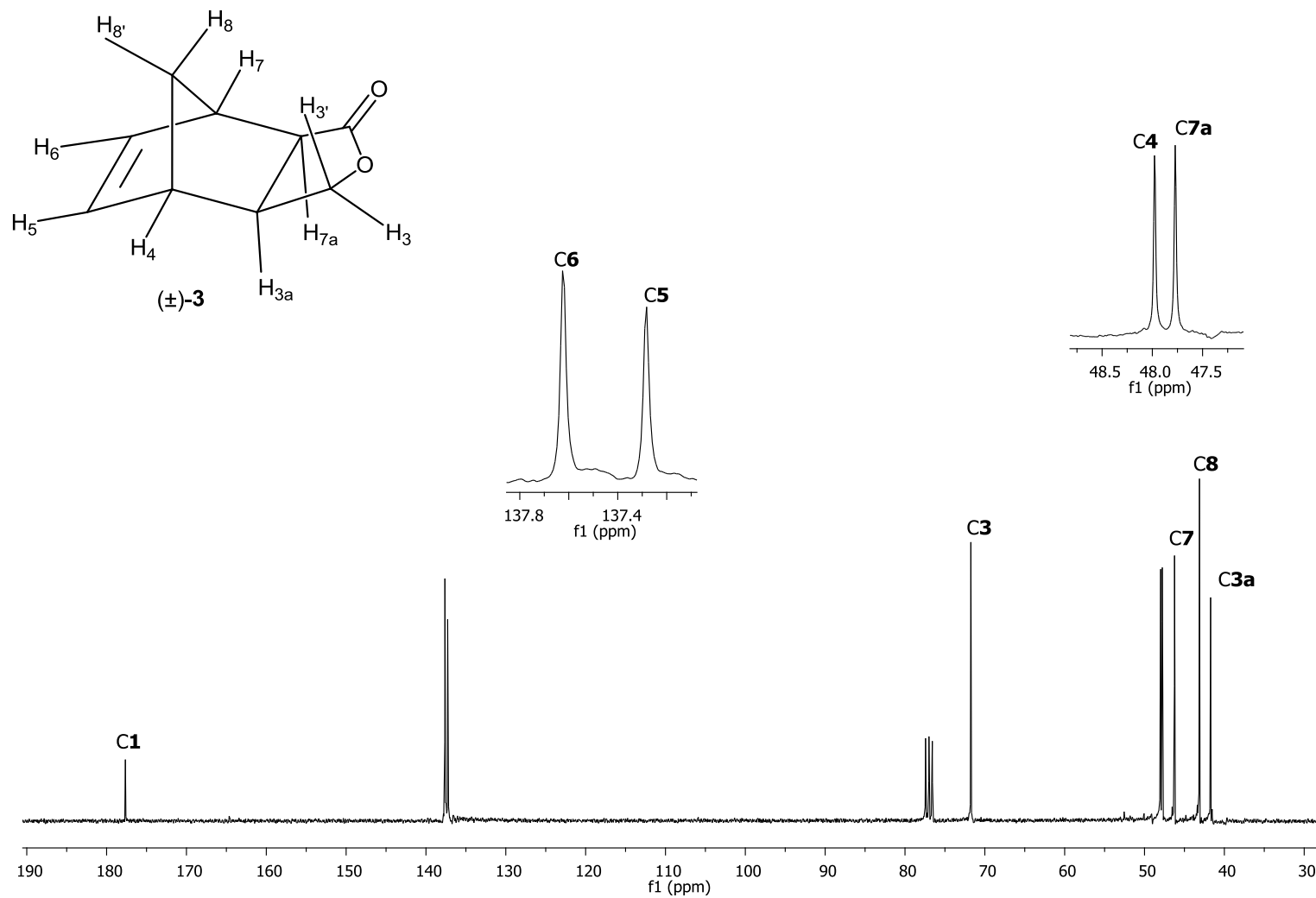


Figura 25: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 77,0; 25 °C) do composto **3**.

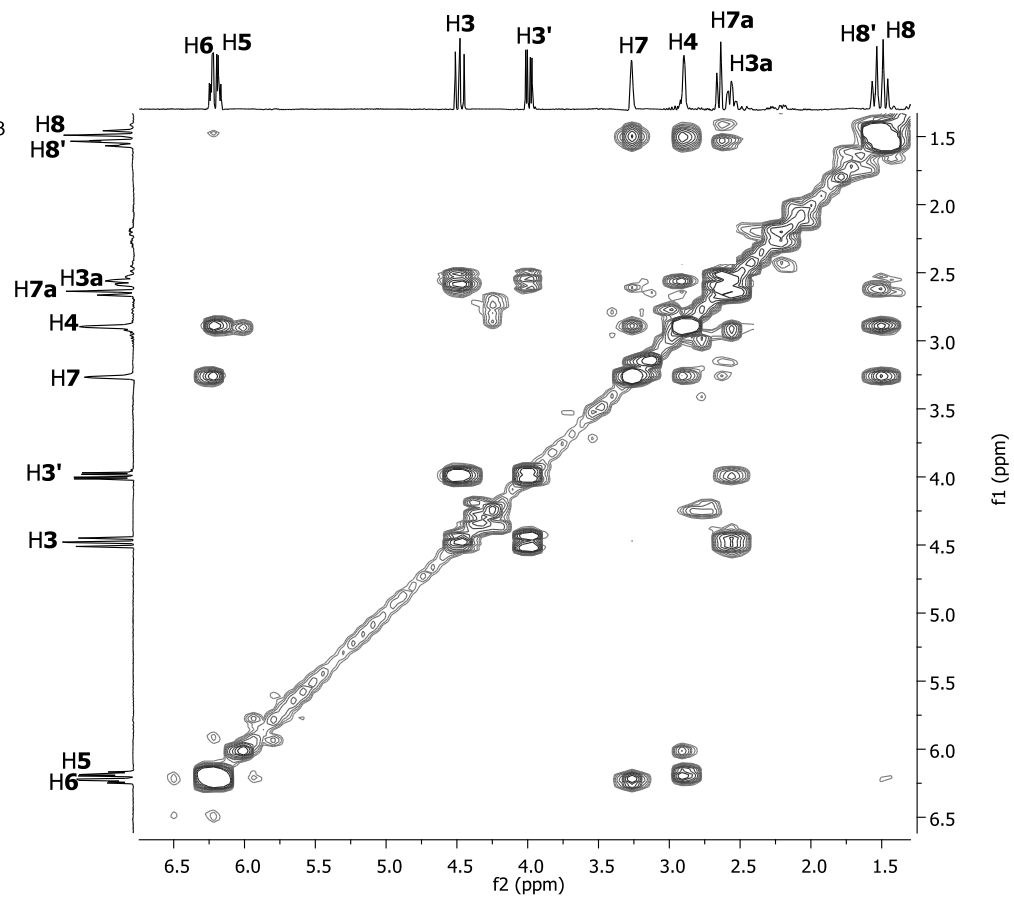
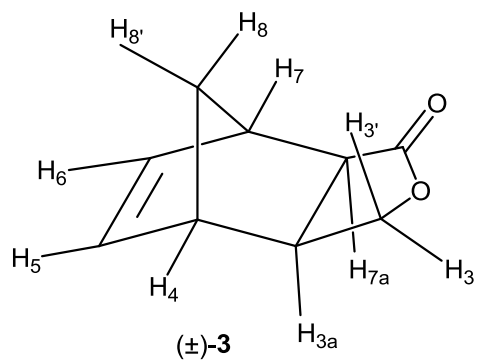


Figura 26: Mapa de contornos COSY do composto **3**.

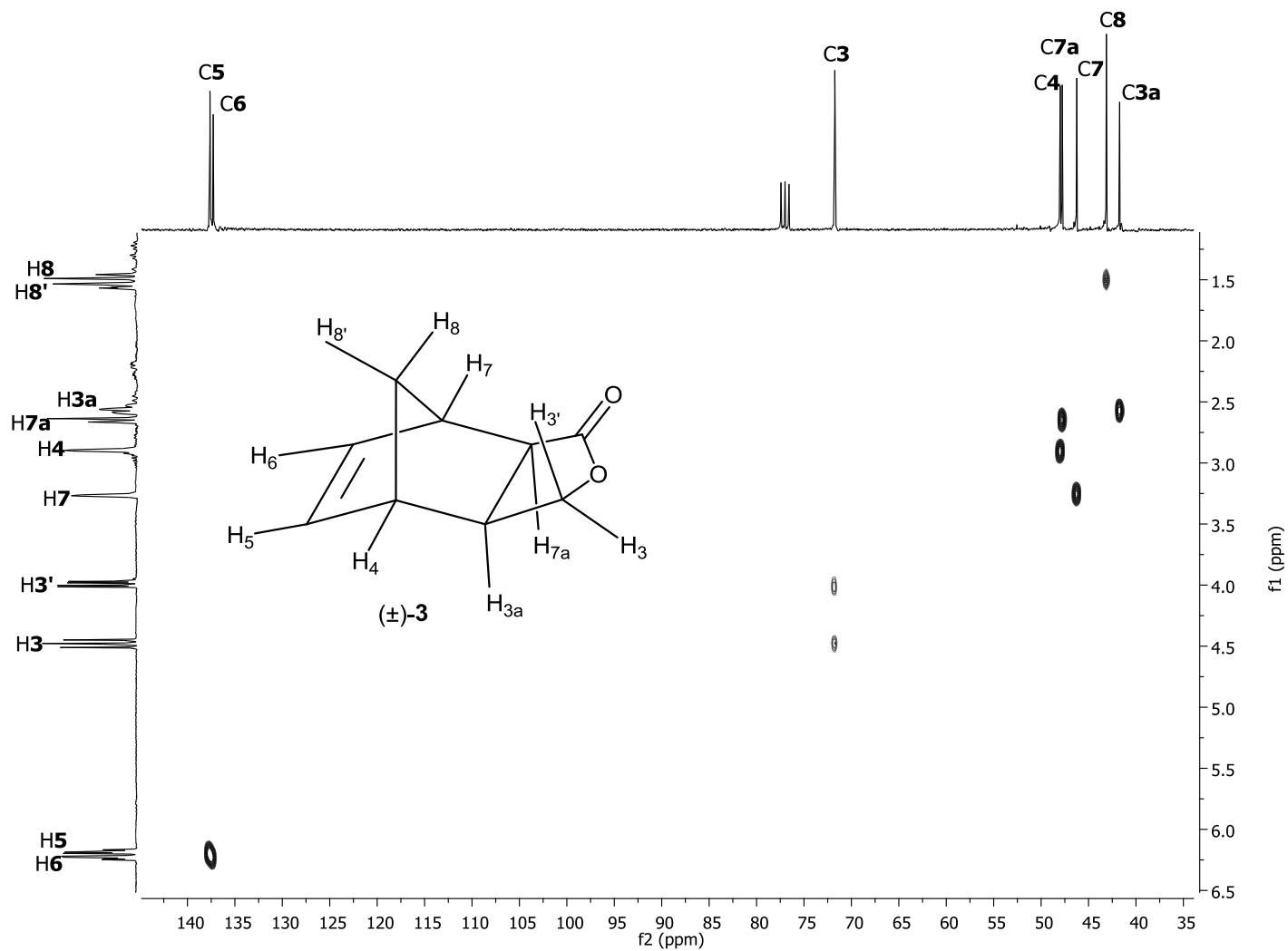


Figura 27: Mapa de contornos HETCOR do composto **3**.

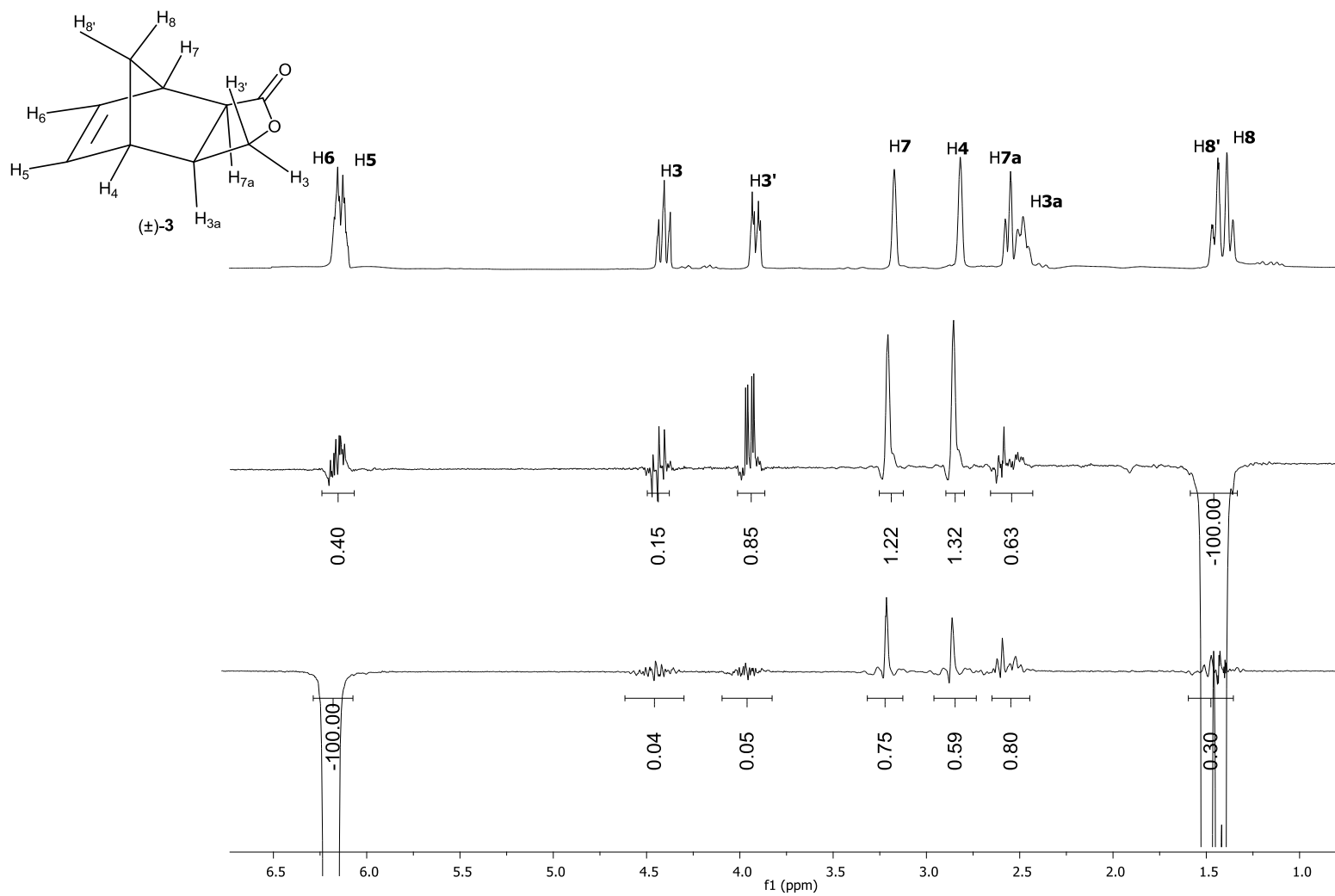


Figura 28: Espectros de NOEDIFF (CDCl<sub>3</sub>) do composto **3**.

### 1.3.4. Modificações estruturais nos adutos *endo-2* e *exo-3*

Tendo assegurada a síntese dos adutos **2** e **3**, a próxima etapa do trabalho concentrou esforços na funcionalização dos mesmos. Para tanto, foram realizadas modificações na ligação dupla presente nos adutos. Dentre as transformações possíveis foram realizadas as reações de epoxidação, hidrogenação, bromação e cloração para os dois isômeros. A seguir, será apresentada apenas a discussão a cerca dos produtos obtidos a partir do aduto *exo-3* devido à alta similaridade das moléculas obtidas.

#### 1.3.4.1. Elucidação estrutural da (3a*S*,4*R*,5*R*,6*S*,7*S*,7a*S*)- e (3a*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*R*)-5,6-epoxihexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (**5**)

Epóxidos são constituintes da estrutura de vários produtos naturais<sup>43</sup> como pode ser observado na Figura 29 (p. 74). Alguns desses compostos possuem propriedades medicinais conhecidas, como por exemplo, a 2,3-epoxisesamona e a frenolicina apresentam atividades antibacterianas, antifúngicas e antiproliferativas. Segundo Dharmaraja<sup>42a</sup>, a atividade biológica desses compostos é, em parte, atribuída à reatividade do epóxido, uma vez que esse é susceptível ao ataque de nucleófilos, tais como tióis. Um exemplo desse tipo de nucleófilo é a glutatona (GSH), que é essencial para a manutenção da homeostase redox e o seu esgotamento poderia induzir estresse celular levando a morte da célula.

---

<sup>43</sup> a) Dharmaraja, A. T.; Dash, T. K.; Konkimalla, V. B.; Chakrapani, H. *Med. Chem. Commun.* **2012**, 3, 219-224; b) Marco-Contelles, J.; Molina, M. T.; Anjum, S. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2857.

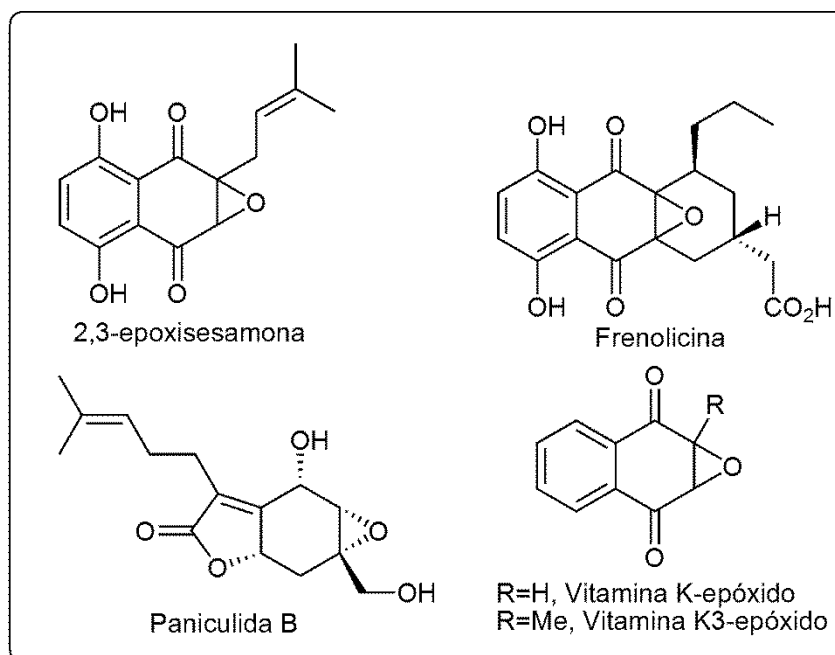


Figura 29: Estrutura química de epóxidos naturais.

Diversas substâncias sintéticas e naturais possuem um grupo epóxido em suas estruturas e apresentam diferentes atividades biológicas: citotóxica (contra células MCF-7<sup>44</sup> e HCT116<sup>45</sup>), atividade inibitória de V-ATPase<sup>46</sup> e atividade antifúngica<sup>47</sup> (Figura 30, p. 75).

<sup>44</sup> Elmegeed, G. A.; Khalil, W. K.B.; Mohareb, R. M.; Ahmed, H. H.; Abd-Elhalim, M. M.; Elsayed, G. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6860–6872.

<sup>45</sup> Shiragami, R.; Murata, S.; Kosugi, C.; Tezuka, T.; Yamazaki, M.; Hirano, A.; Yoshimura, Y.; Suzuki, M.; Shuto, K.; Koda, K. *Int. J. Onc.* **2013**, *43*, 431–438.

<sup>46</sup> Yoshida, M.; Sato, H.; Ishida, Y.; Nakagawa, H.; Doi, T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 296–306.

<sup>47</sup> Olejniczak, T.; Boratynski, F.; Biazonska, A. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 6071.

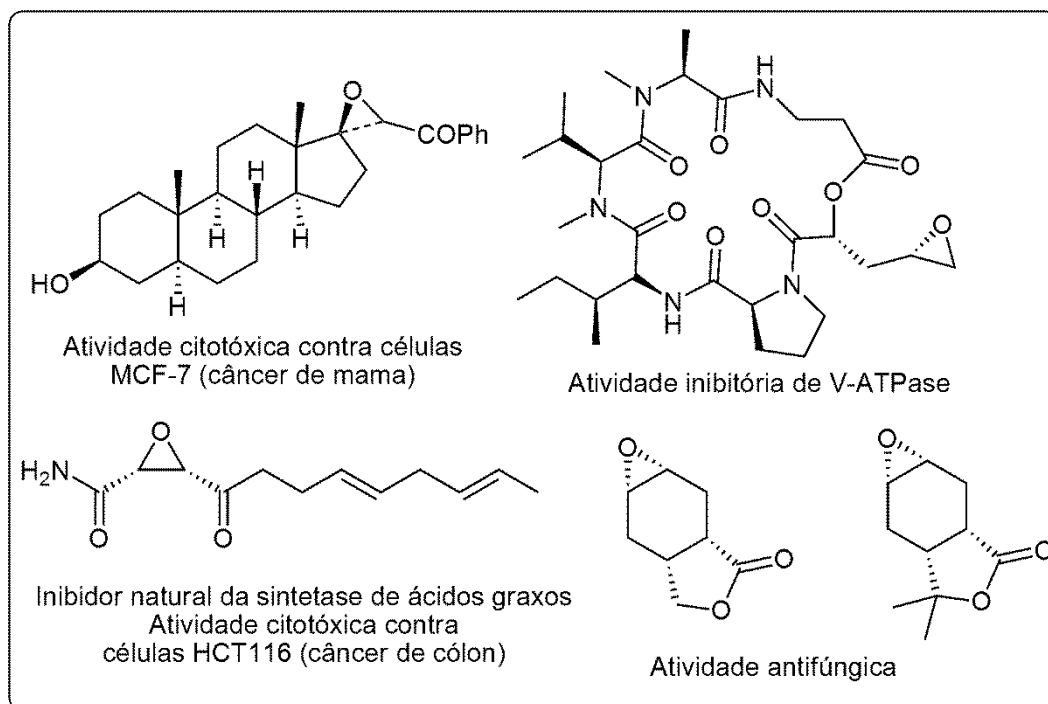
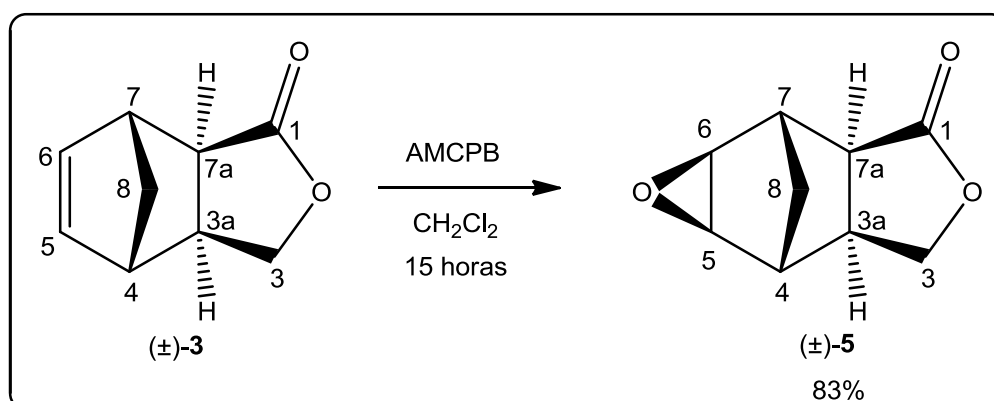


Figura 30: Estrutura química de epóxidos naturais e sintéticos com atividades biológicas.

Devido às atividades biológicas apresentadas por compostos que possuem em sua estrutura um epóxido, objetivou-se a síntese da substância **5**. Para tanto, utilizou-se a metodologia descrita por Olejniczak<sup>47</sup> e empregou-se como reagente epoxidante o ácido *m*-cloroperbenzóico (AMCPB), o qual é utilizado na epoxidação de olefinas não funcionalizadas<sup>48</sup>. O material de partida utilizado foi a substância **3**, como mostrado no Esquema 9.



Esquema 9: Síntese do epóxido **5**

<sup>48</sup> Holleben, M. L. A.; Schuch, C. M. *Quím. Nova* **1997**, *20*, 1, 58.

A caracterização do composto **5** foi iniciada pela análise do seu espectro no infravermelho (Figura 31), onde foi possível observar uma banda em  $1769\text{ cm}^{-1}$ , característica do estiramento da ligação C=O de uma lactona saturada de cinco membros. Além disso, estão presentes as bandas em  $1189\text{ cm}^{-1}$  e  $853\text{ cm}^{-1}$  correspondentes ao estiramento simétrico e assimétrico da ligação C-O-C do anel epóxido, respectivamente.

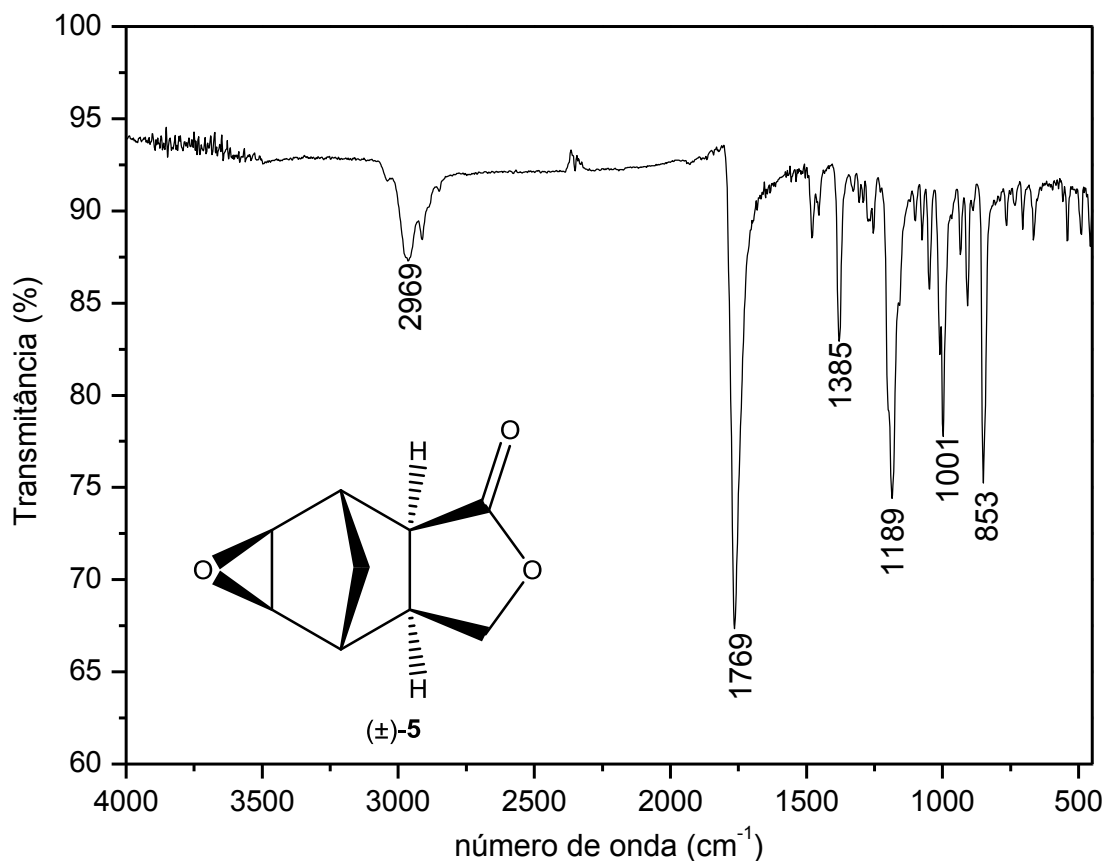
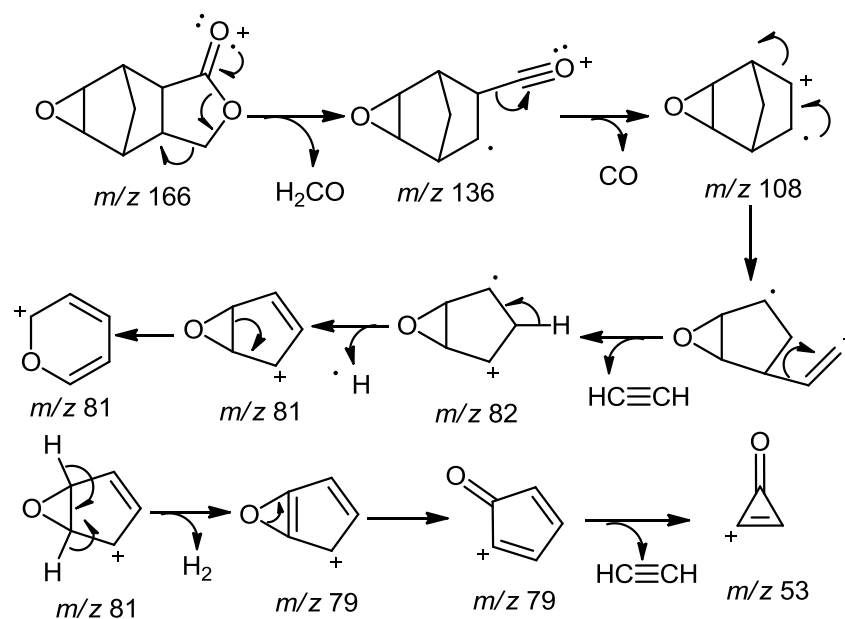
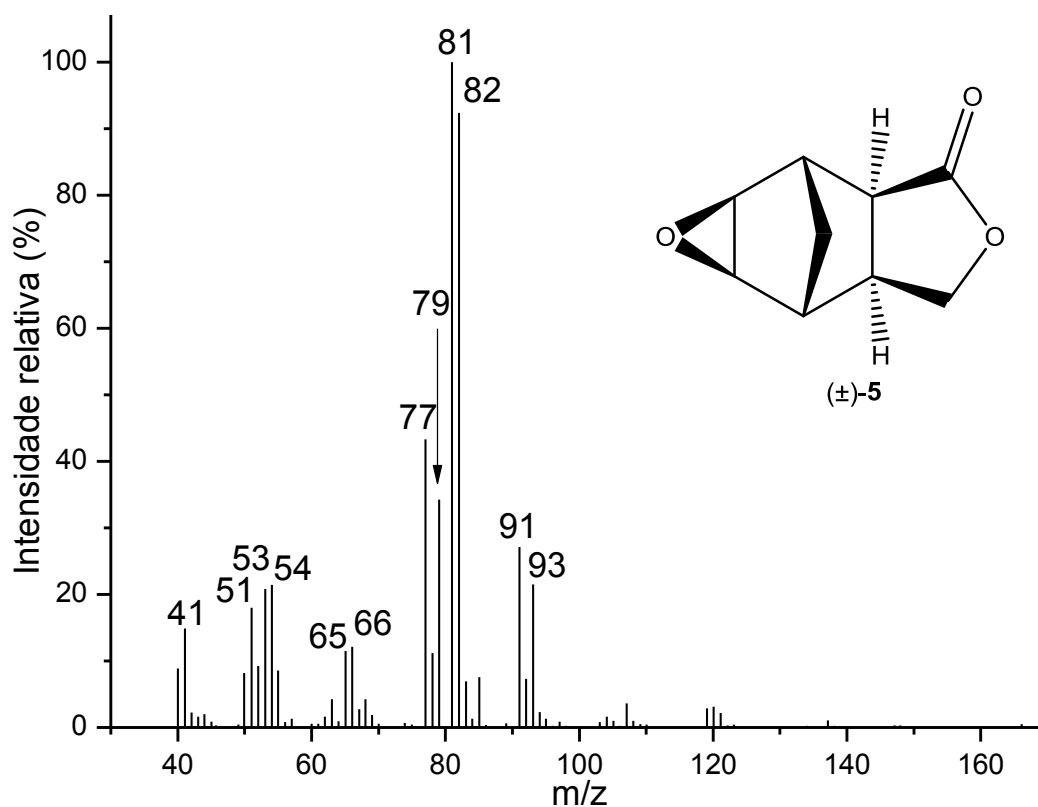


Figura 31: Espectro no infravermelho do composto **5**.

No espectro de massas (IE) do composto **5** (Esquema 10, p. 77) não foi visualizado o pico corresponde ao íon molecular. Os processos de fragmentação apresentados a seguir procuram explicar os principais picos observados no espectro de massas de **5**. A massa molecular do composto **5** foi obtida por meio da espectrometria de massas com ionização química e o espectro encontra-se no Anexo 2, p. 220.



Esquema 10: Espectro de massas (IE) e proposta mecanística de fragmentação para o composto **5**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **5** (Figura 33, p. 80) podemos observar os sinais referentes aos hidrogênios **H3'** e **H3**, que estão presentes como duplos dupletos em  $\delta$  3,97 ( $J= 9,7$  Hz e  $J= 3,6$  Hz) e  $\delta$  4,49 ( $J= 9,7$  Hz e  $J= 8,9$  Hz), respectivamente.

Ainda no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **5**, observou-se dois sinais em  $\delta$  3,16 (duplete,  $J= 4,4$  Hz) e  $\delta$  3,26 (duplete,  $J= 4,4$  Hz) referentes aos hidrogênios **H5** e **H6**, respectivamente. A presença desses sinais é uma evidência da formação do epóxido, visto que no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do material de partida **3** (Figura 24, p. 68), esses sinais foram observados na região de hidrogênios olefínicos.

O sinal em  $\delta$  2,65-2,70 foi atribuído ao hidrogênio **H7a**. Já o sinal em  $\delta$  2,61, um duplo duplo duplete ( $J= 8,5$  Hz,  $J= 3,7$  Hz e  $J= 1,7$  Hz) foi atribuído ao hidrogênio **H3a**. Os hidrogênios **H7** e **H4** estão presentes em  $\delta$  2,94 (simpleto largo) e em  $\delta$  2,57 (simpleto largo), respectivamente. Os hidrogênios metilênicos da ponte foram atribuídos aos sinais em  $\delta$  0,87 (duplo multiplete,  $J= 11,2$  Hz, **H8**) e  $\delta$  1,42 (duplo quinteto,  $J= 11,2$  Hz e  $J= 1,9$  Hz, **H8'**).

A orientação do anel epóxido foi definida pelo experimento de NOEDIFF para **5** (Figura 37, p. 84). A irradiação do hidrogênio **H6** produziu uma intensificação dos sinais para os hidrogênios **H5**, **H7** e **H7a**. Já quando irradiamos seletivamente o hidrogênio **H5**, observamos incrementos de  $n\text{Oe}$  para os hidrogênios **H6**, **H4** e **H3a**. Dentre esses resultados podemos destacar os incrementos de  $n\text{Oe}$  entre **H6** e **H7a** e entre **H5** e **H3a**, que comprovam a estereoquímica proposta para a molécula **5** e estão em destaque (setas vermelhas) na Figura 32 (p. 79).

No mapa de contornos COSY para o composto **5** (Figura 35, p. 82), é possível visualizar o acoplamento em  $W$  de **H5** com **H8** e de **H6** com **H8**, tal resultado está coerente com a formação do anel epóxido *cis* em relação à ponte metilênica.

Outras correlações importantes não citadas anteriormente entre hidrogênios que acoplam entre si também foram visualizadas no mapa de contornos COSY para o composto **5** (Figura 35, p. 82), como ilustrado na Figura 32 (p. 79).

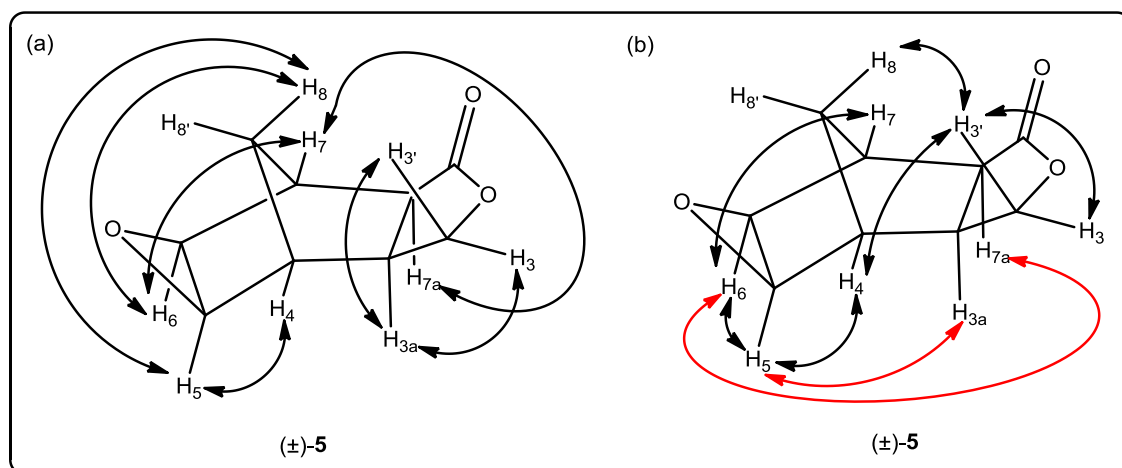


Figura 32: (a) Algumas correlações visualizadas no mapa de contornos COSY para o composto **5**; (b) Efeito nOe observado nos experimentos de NOEDIFF do composto **5**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **5** (Figura 34, p. 81), o sinal em  $\delta$  177,3 foi atribuído ao grupo carbonila (C1). Os sinais em  $\delta$  50,5 e  $\delta$  50,9 são correspondentes aos carbonos C5 e C6, respectivamente. Esses mesmos carbonos no material de partida **3** (Figura 25, p. 69), estão presente em  $\delta$  137,3 (C6) e em  $\delta$  137,6 (C5) na região de carbonos olefínicos o que confirma a adição de oxigênio à ligação dupla.

Para os carbonos  $sp^3$  presentes na molécula, o mais desblindado é o C3 ( $\delta$  71,4), uma vez que o mesmo se encontra diretamente ligado ao oxigênio vizinho à carbonila. O carbono da ponte foi observado em  $\delta$  21,3 (C8). Os demais sinais presentes em  $\delta$  45,6,  $\delta$  43,2,  $\delta$  41,7 e  $\delta$  39,1 foram atribuídos aos carbonos C7a, C4, C7 e C3a, respectivamente. Todos esses sinais foram atribuídos pela análise do mapa de contornos HETCOR para a substância **5** (Figura 36, p. 83).

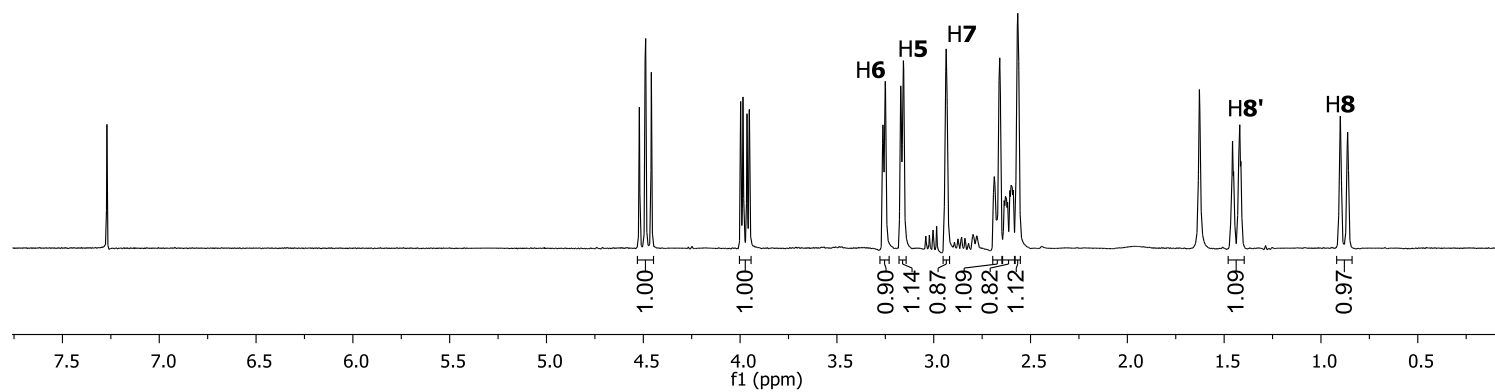
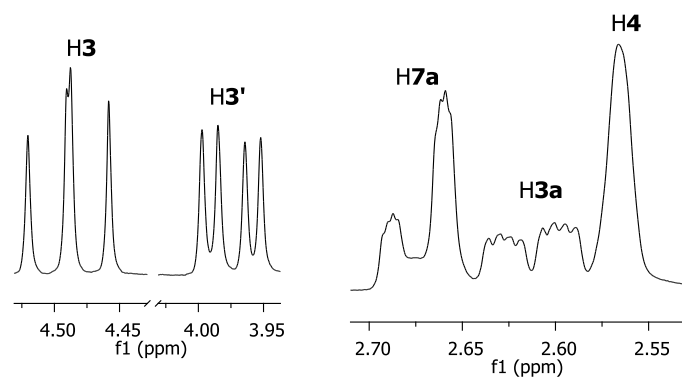
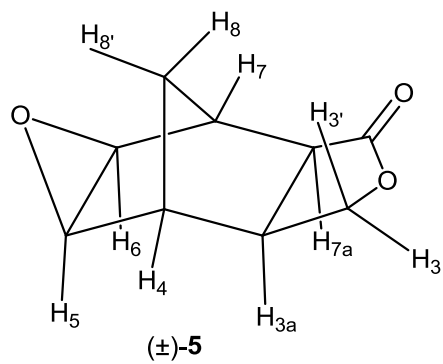


Figura 33: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27; 25 °C) do composto **5**.

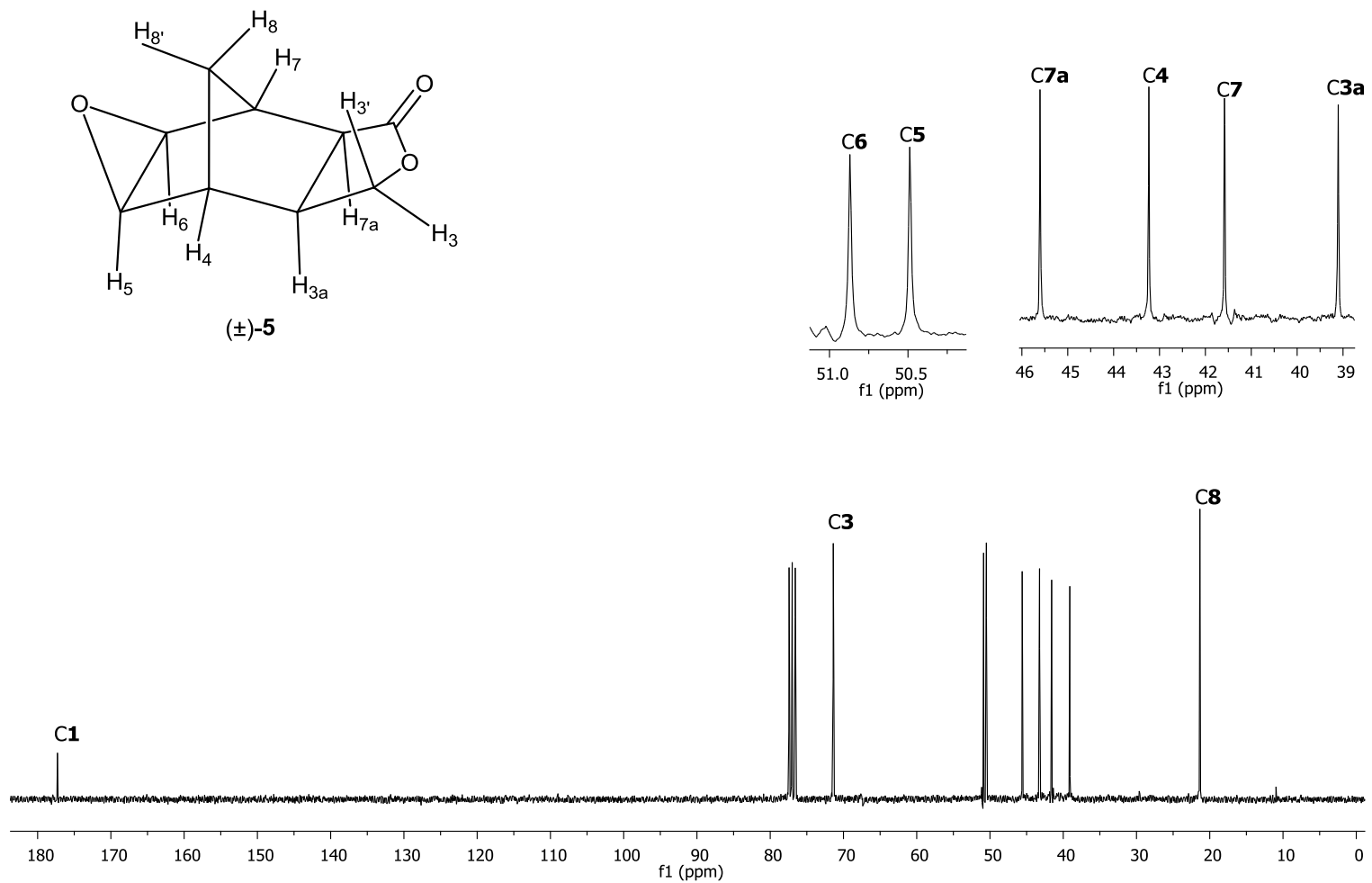


Figura 34: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 77,0; 25 °C) do composto **5**.

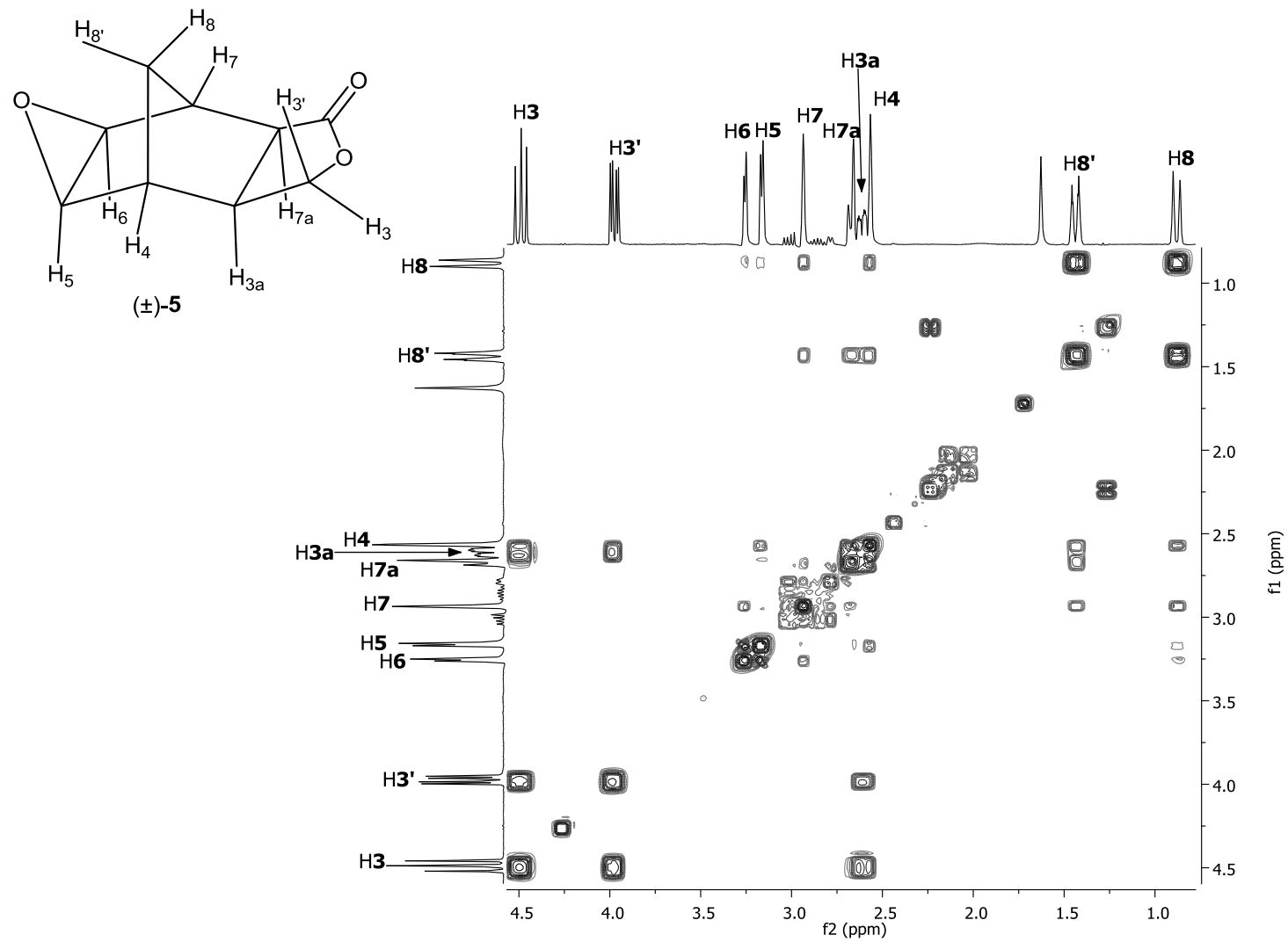


Figura 35: Mapa de contornos COSY do composto 5.

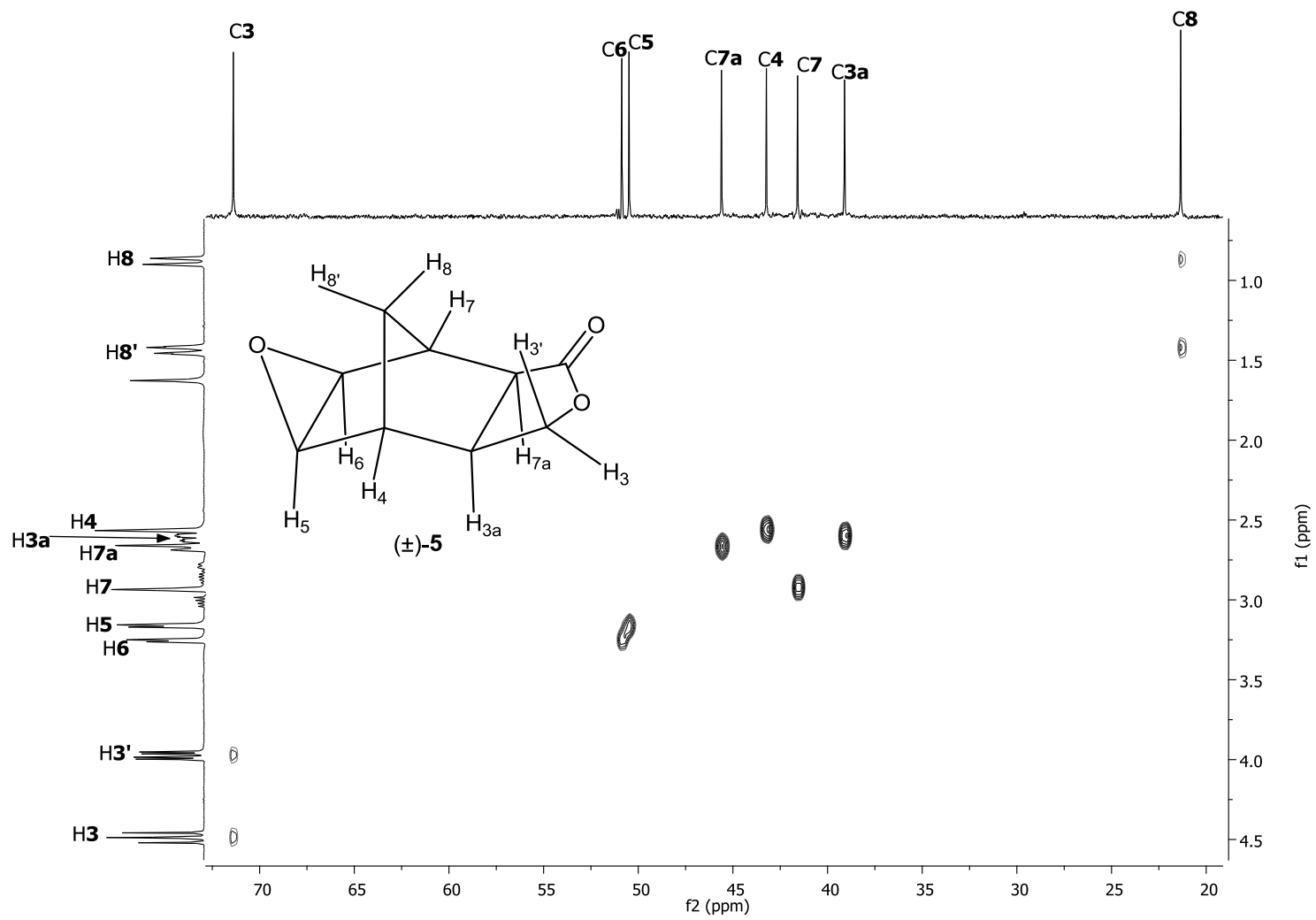


Figura 36: Mapa de contornos HETCOR do composto **5**.

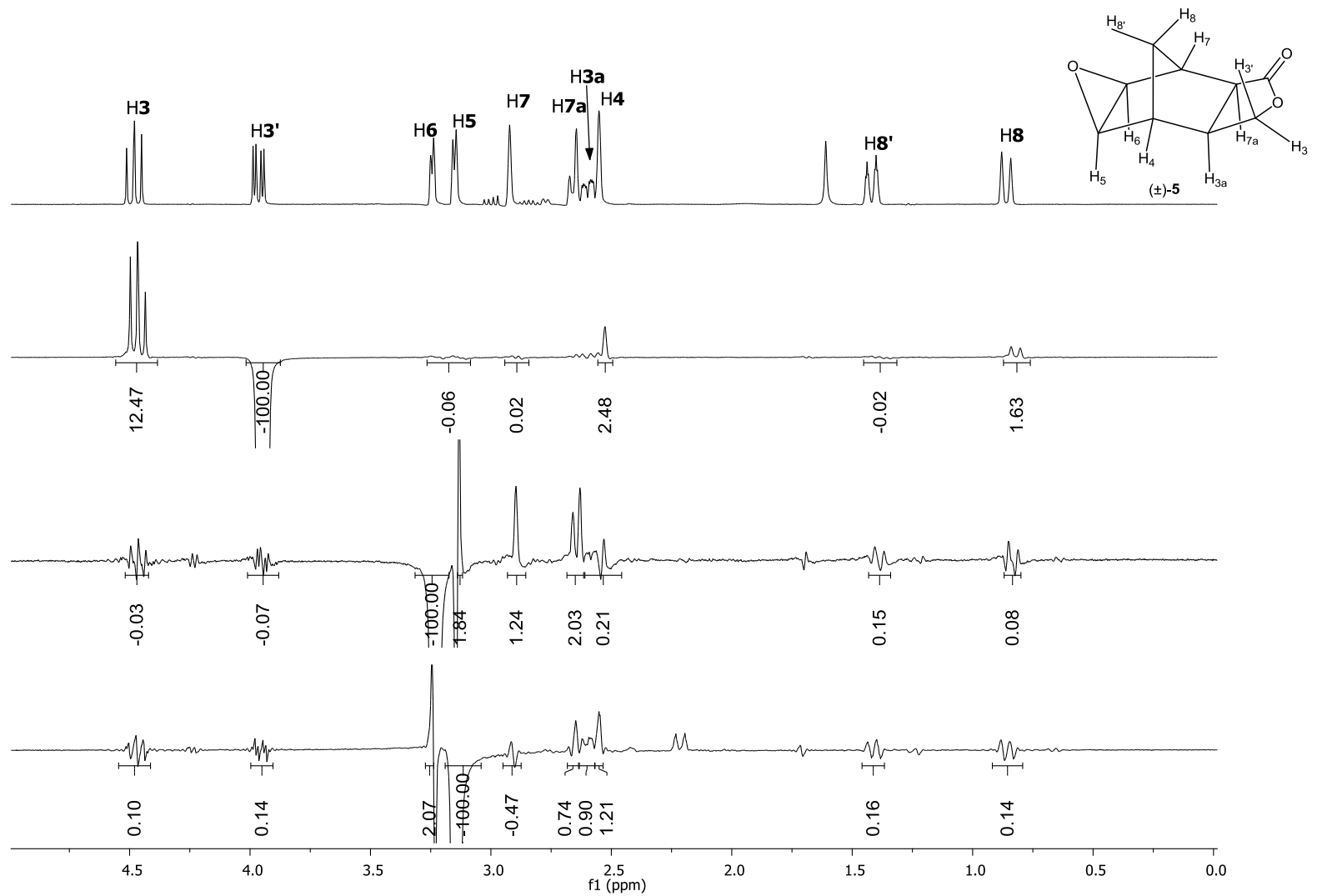
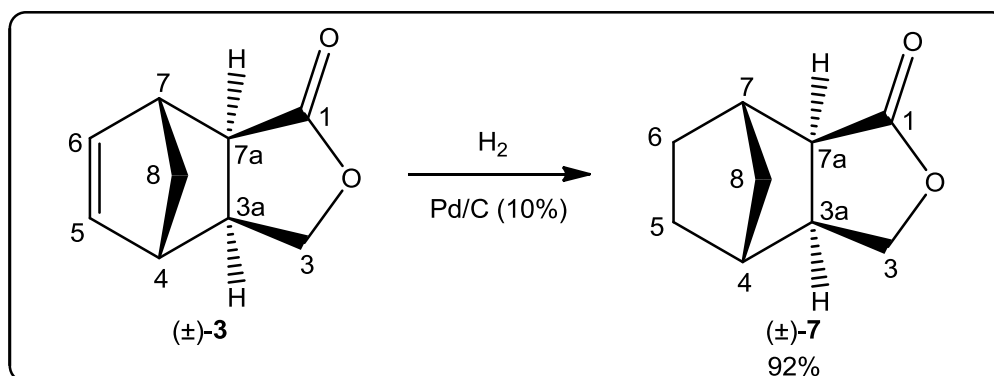


Figura 37: Espectros de NOEDIFF (CDCl<sub>3</sub>) do composto **5**.

### 1.3.4.2. Elucidação estrutural da (3a*S*,4*R*,7*S*,7a*R*)- e (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)- hexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (7)

Para a síntese da substância **7** utilizou-se como material de partida o composto **3**, além de H<sub>2</sub> e etanol como solvente. Como catalisador empregou-se o Pd/C (10%) (Esquema 11).



Esquema 11: Síntese da substância **7**.

A caracterização do composto **7** foi iniciada pela análise do seu espectro no infravermelho (Figura 38, p. 86), onde foi possível observar uma banda em 1764 cm<sup>-1</sup>, característica do estiramento da ligação C=O de uma lactona. Além disso, não estão presentes bandas acima de 3000 cm<sup>-1</sup> características do estiramento da ligação C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H, o que é um indício da obtenção do composto **7**.

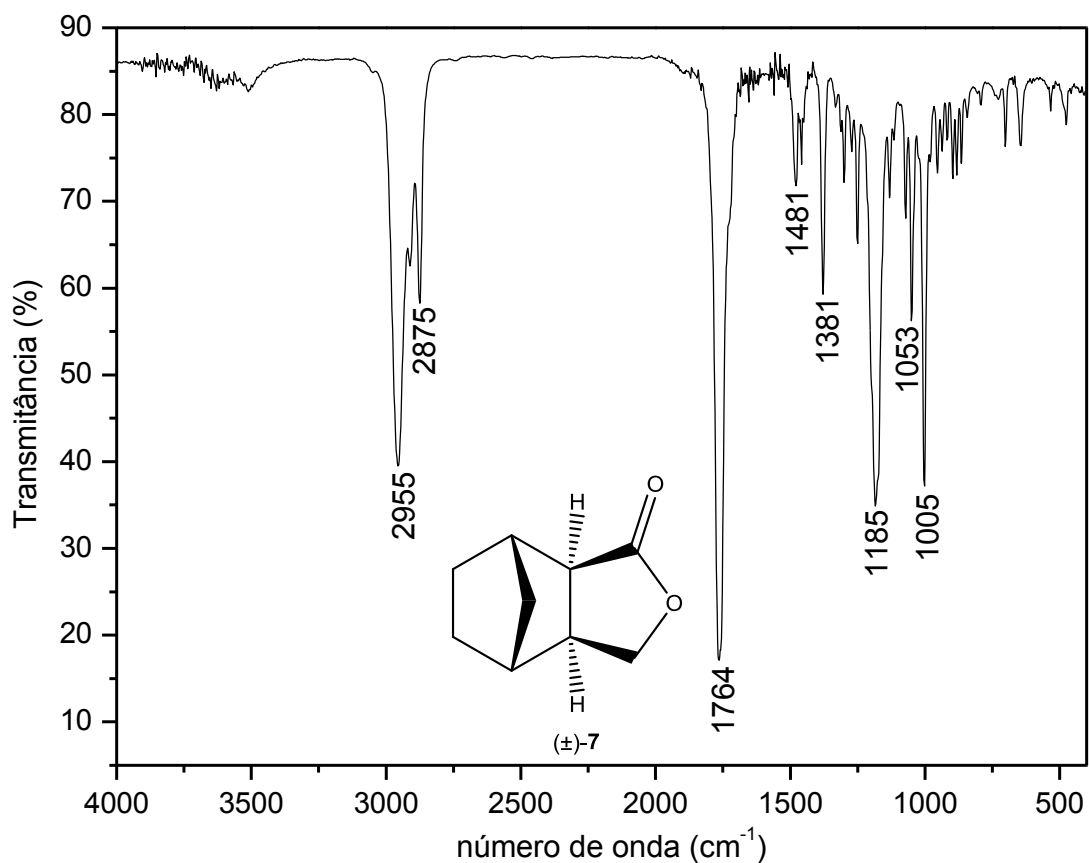
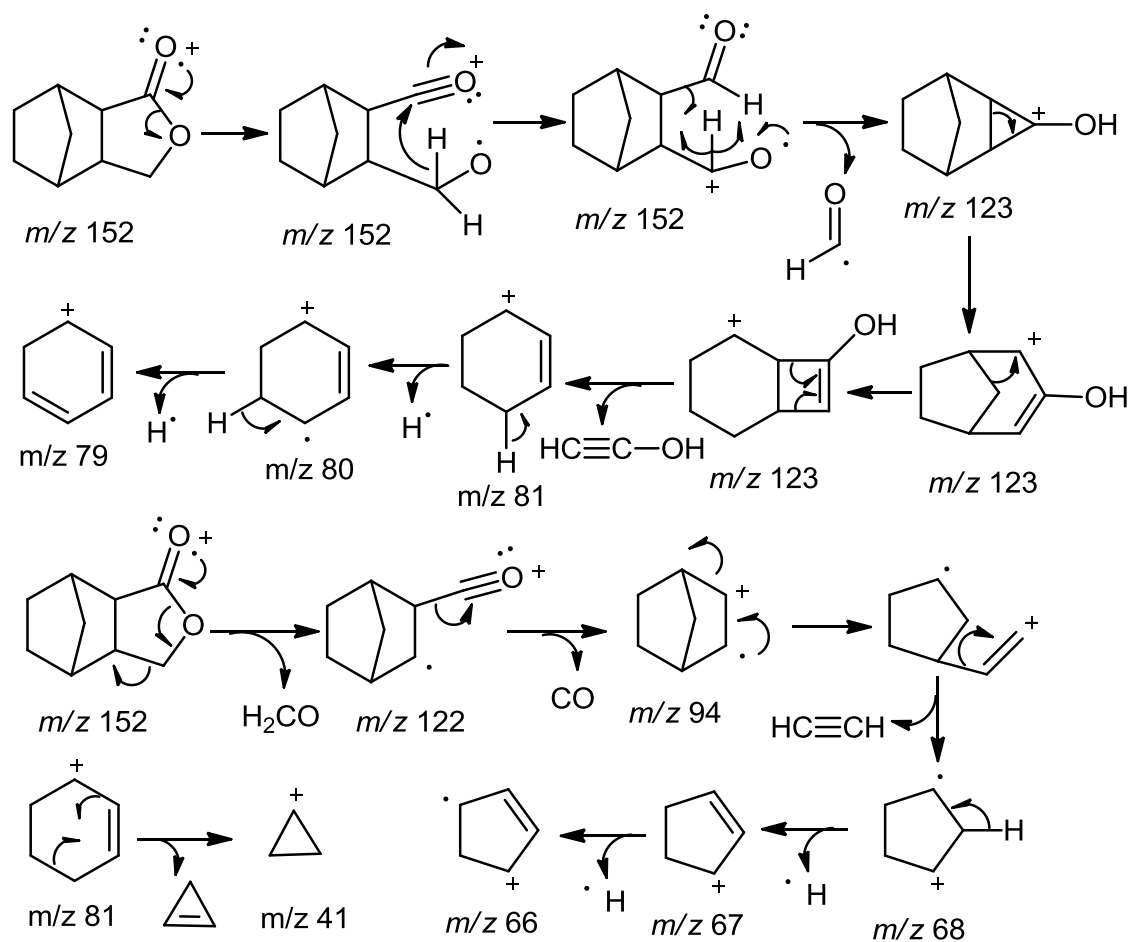
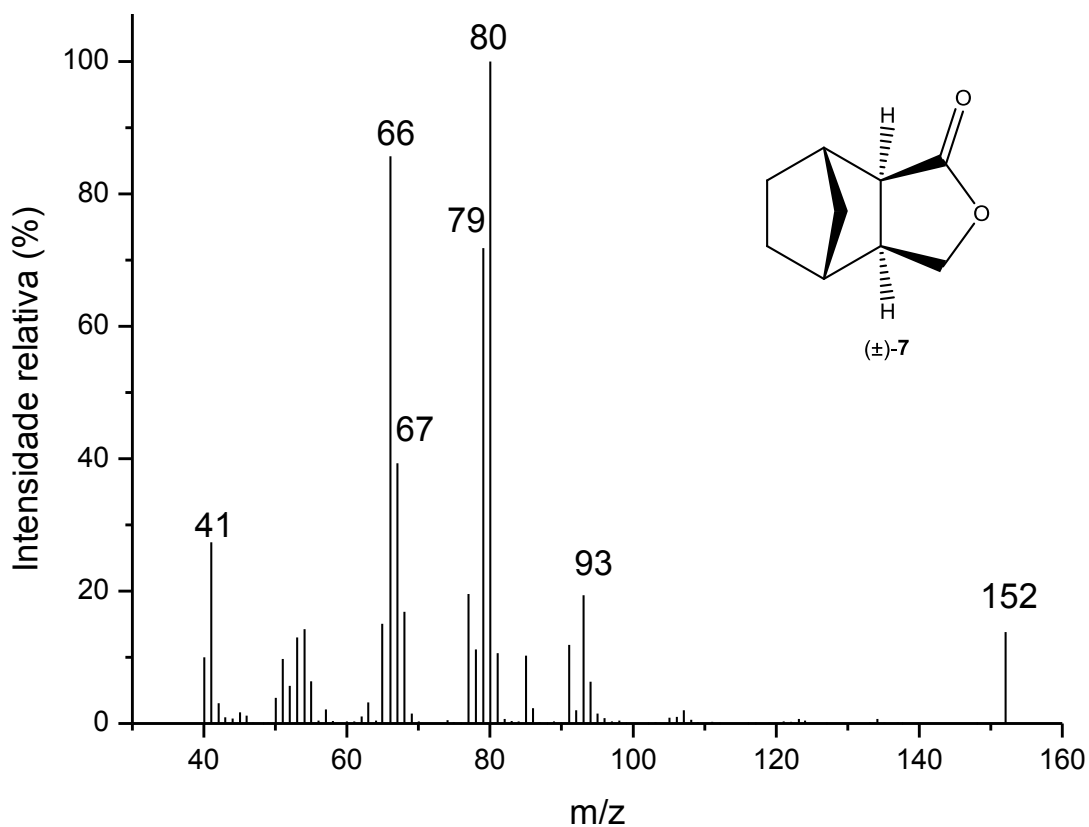


Figura 38: Espectro no infravermelho do composto 7.

No espectro de massas de 7 (Esquema 12, p. 87) foi observado o pico referente ao íon molecular em  $m/z$  152. O pico base foi observado em  $m/z$  80 e outros fragmentos estáveis foram visualizados em  $m/z$  79, 80, 67, 66 e 41. As propostas mecanísticas para a fragmentação de todos os íons anteriormente citados são apresentadas no Esquema 12 (p. 87).



Esquema 12: Espectro de massas (IE) e proposta mecanística de fragmentação para o composto 7.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **7** (Figura 39, p. 89) os hidrogênios **H3'** e **H3** foram atribuídos aos duplos dupletos em  $\delta$  3,89 ( $J= 9,7$  Hz e  $J= 3,6$  Hz) e  $\delta$  4,43 ( $J= 9,7$  Hz e  $J= 8,9$  Hz), respectivamente.

O sinal em  $\delta$  2,51 (duplo tripleto,  $J= 8,7$  Hz e  $J= 1,3$  Hz) foi atribuído ao hidrogênio **H7a**. Já o sinal em  $\delta$  2,42, um triplo duplo duplete ( $J= 8,7$  Hz,  $J= 3,6$  Hz e  $J= 1,3$  Hz) corresponde ao hidrogênio **H3a**. Os hidrogênios **H7** e **H4** estão presentes em  $\delta$  2,65-2,69 e  $\delta$  2,24-2,28, respectivamente.

Ainda a respeito do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **7**, observamos o multipletto em  $\delta$  1,15-1,38 que corresponde aos hidrogênios **H5**, **H6**, **H8** e **H8'**. Os hidrogênios **H5** e **H6** foram atribuídos após a análise do experimento de NOESY para **7** (Figura 43, p. 93), onde foi constatado incrementos de nOe entre os pares de hidrogênios **H5/H6** e **H3a/H7a**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **7** (Figura 40, p. 90), o sinal em  $\delta$  179,6 foi atribuído ao grupo carbonila (**C1**). Os sinais em  $\delta$  27,1 e  $\delta$  27,8 são correspondentes aos carbonos **C5** e **C6**, respectivamente. Esses mesmos carbonos no material de partida **3** (Figura 25, p. 69), estão presente em  $\delta$  137,3 (**C6**) e em  $\delta$  137,6 (**C5**), o que confirma a hidrogenação da dupla ligação.

Para os carbonos  $\text{sp}^3$  presentes na molécula, o mais desblindado é o **C3** ( $\delta$  72,9), uma vez que o mesmo se encontra diretamente ligado ao oxigênio. O carbono da ponte metilênica foi observado em  $\delta$  33,4 (**C8**). Os demais sinais presentes em  $\delta$  48,0,  $\delta$  42,6,  $\delta$  41,7 e  $\delta$  40,5 foram atribuídos aos carbonos **C7a**, **C4**, **C3a** e **C7**, respectivamente. Todos esses sinais foram atribuídos pela análise do mapa de contornos HETCOR para a substância **7** (Figura 42, p. 92).

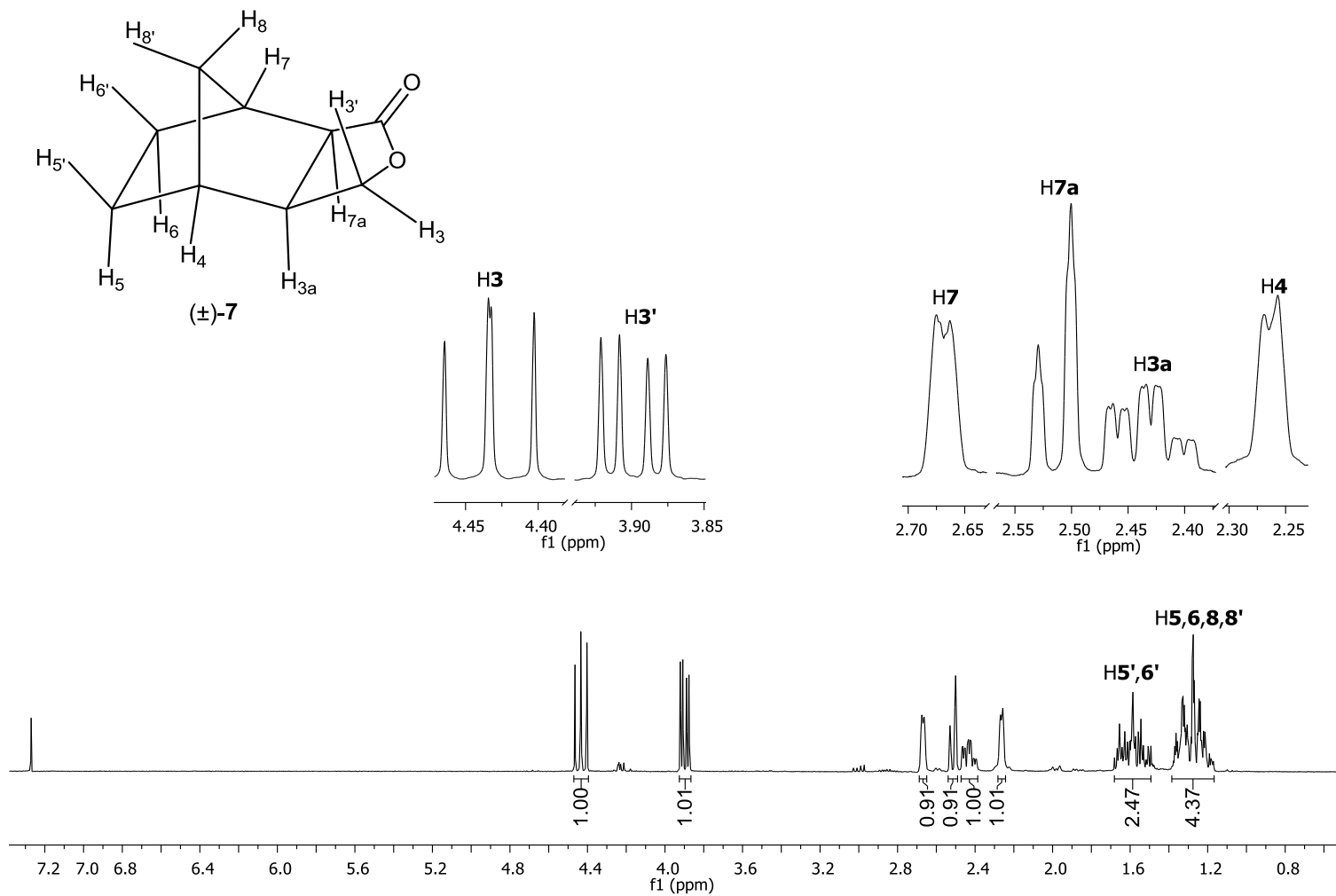


Figura 39: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> 7,27; 25 °C) do composto **7**.

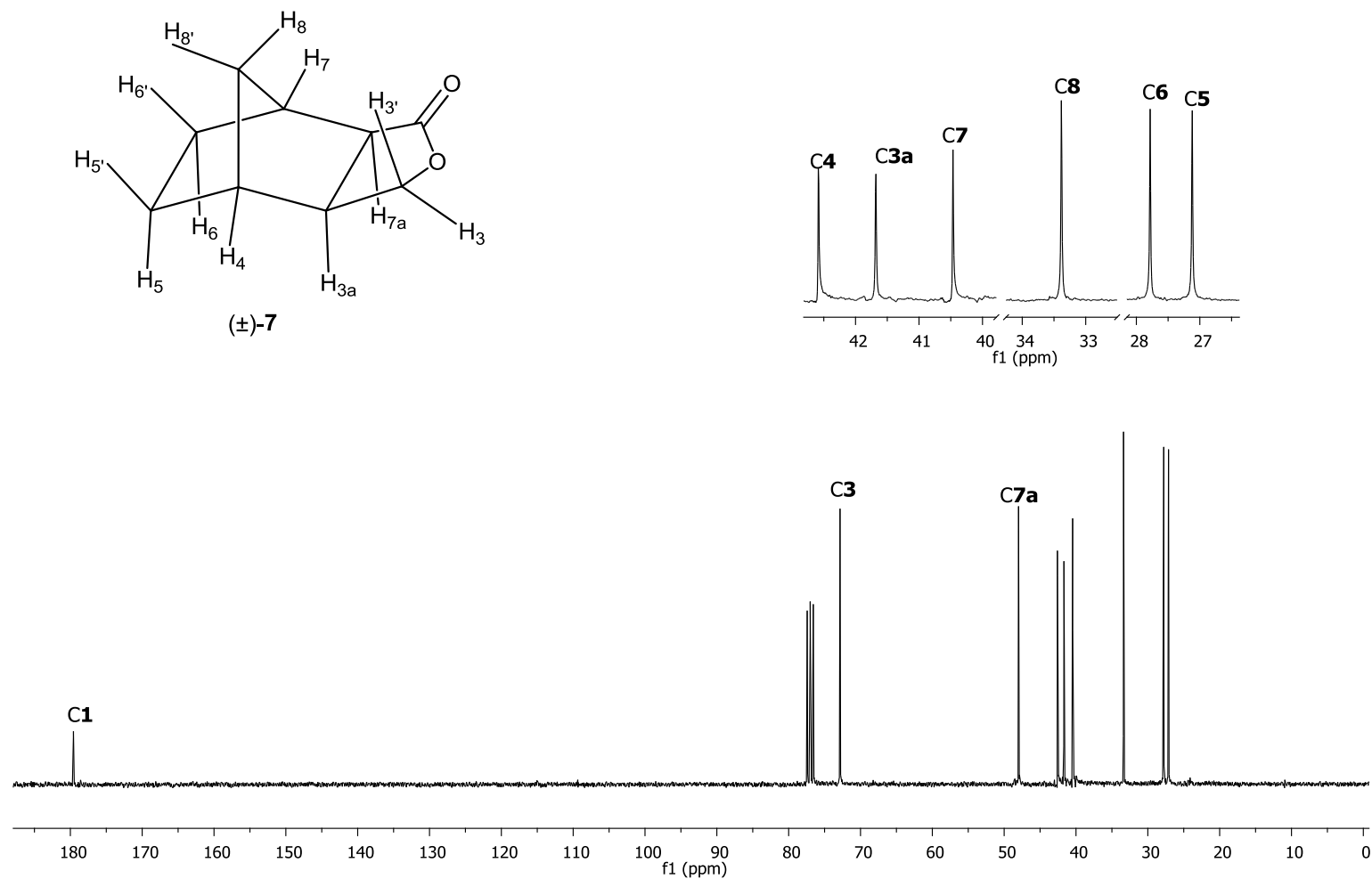


Figura 40: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0; 25 °C) do composto 7.

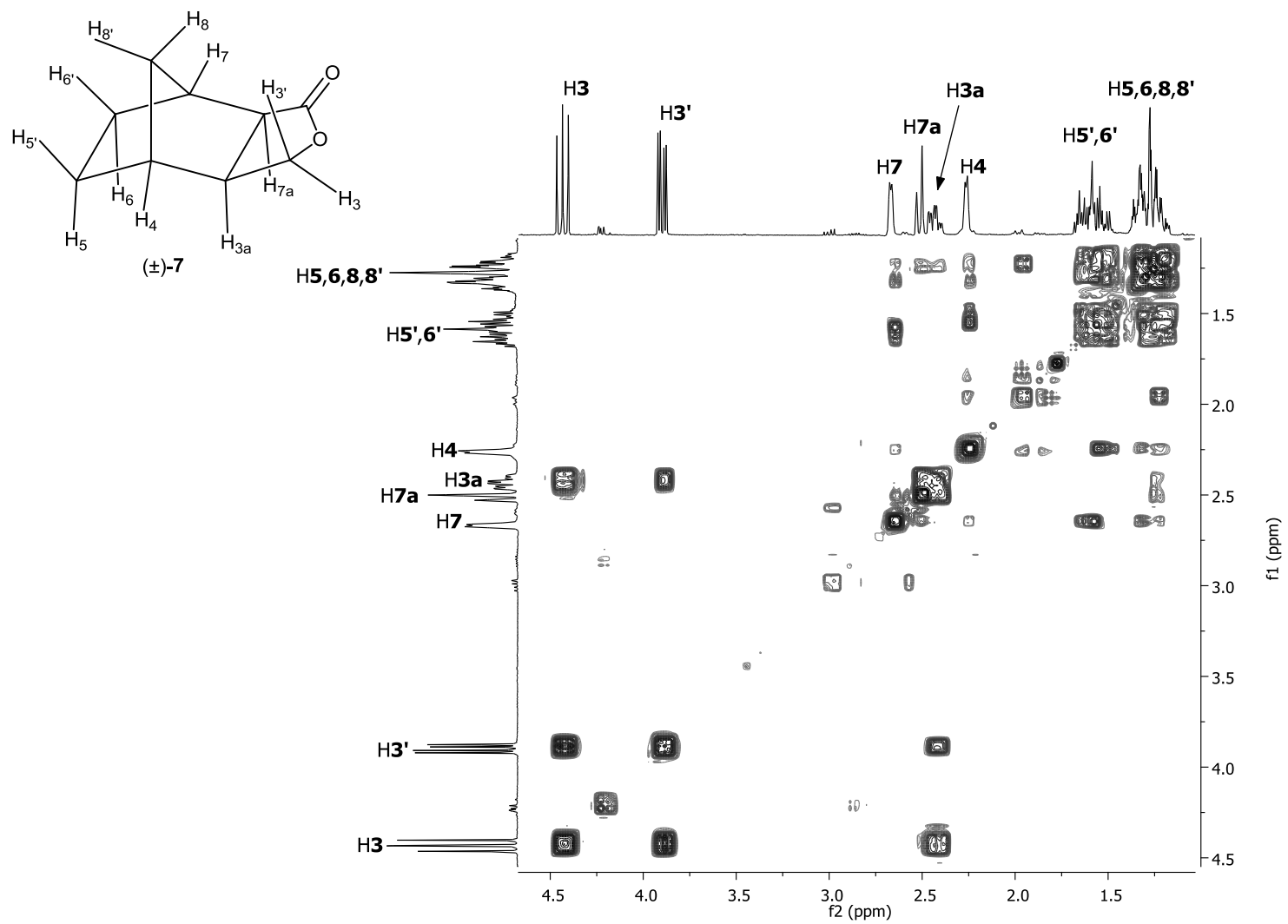


Figura 41: Mapa de contornos COSY o composto 7.

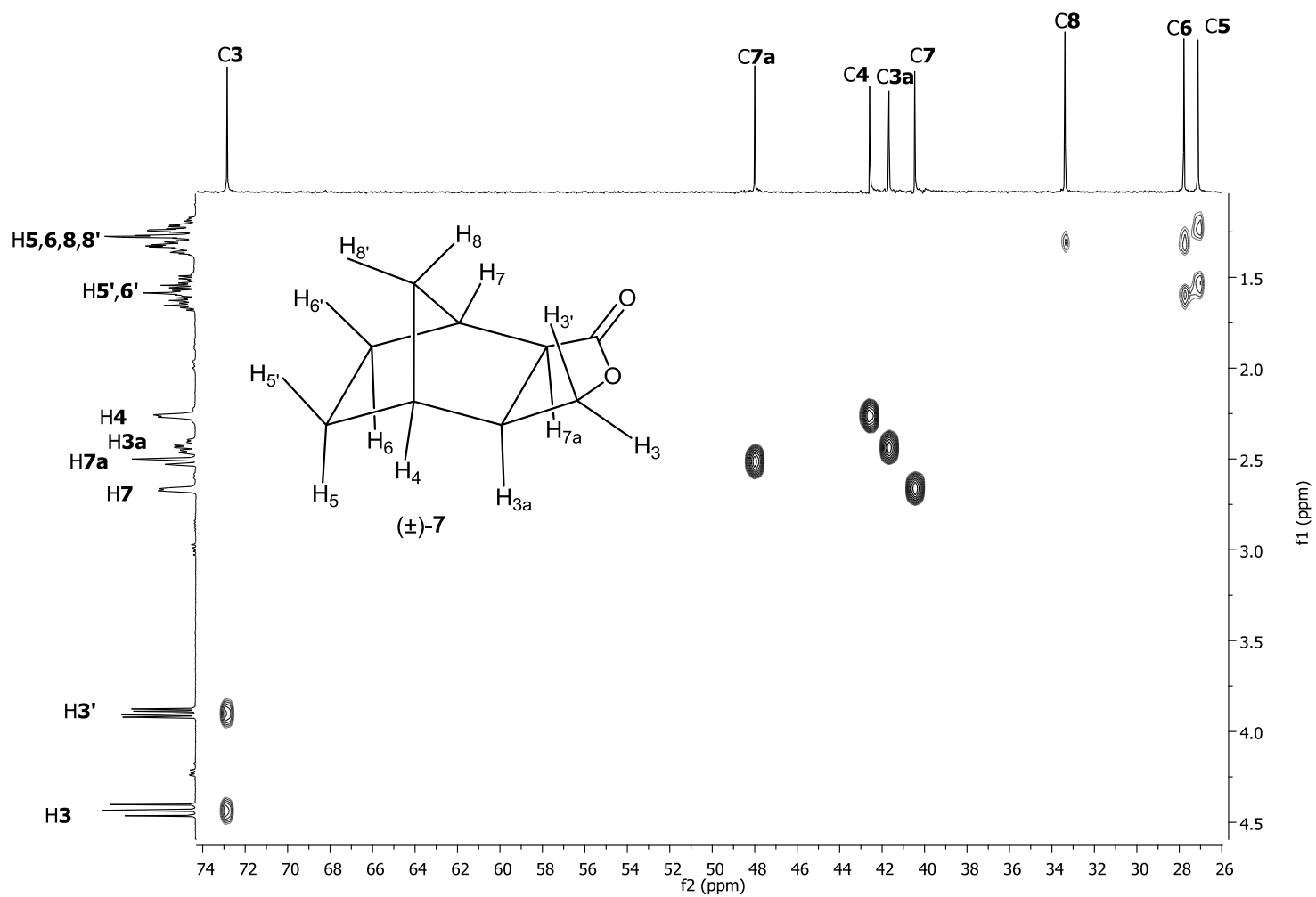


Figura 42: Mapa de contornos HETCOR do composto 7.

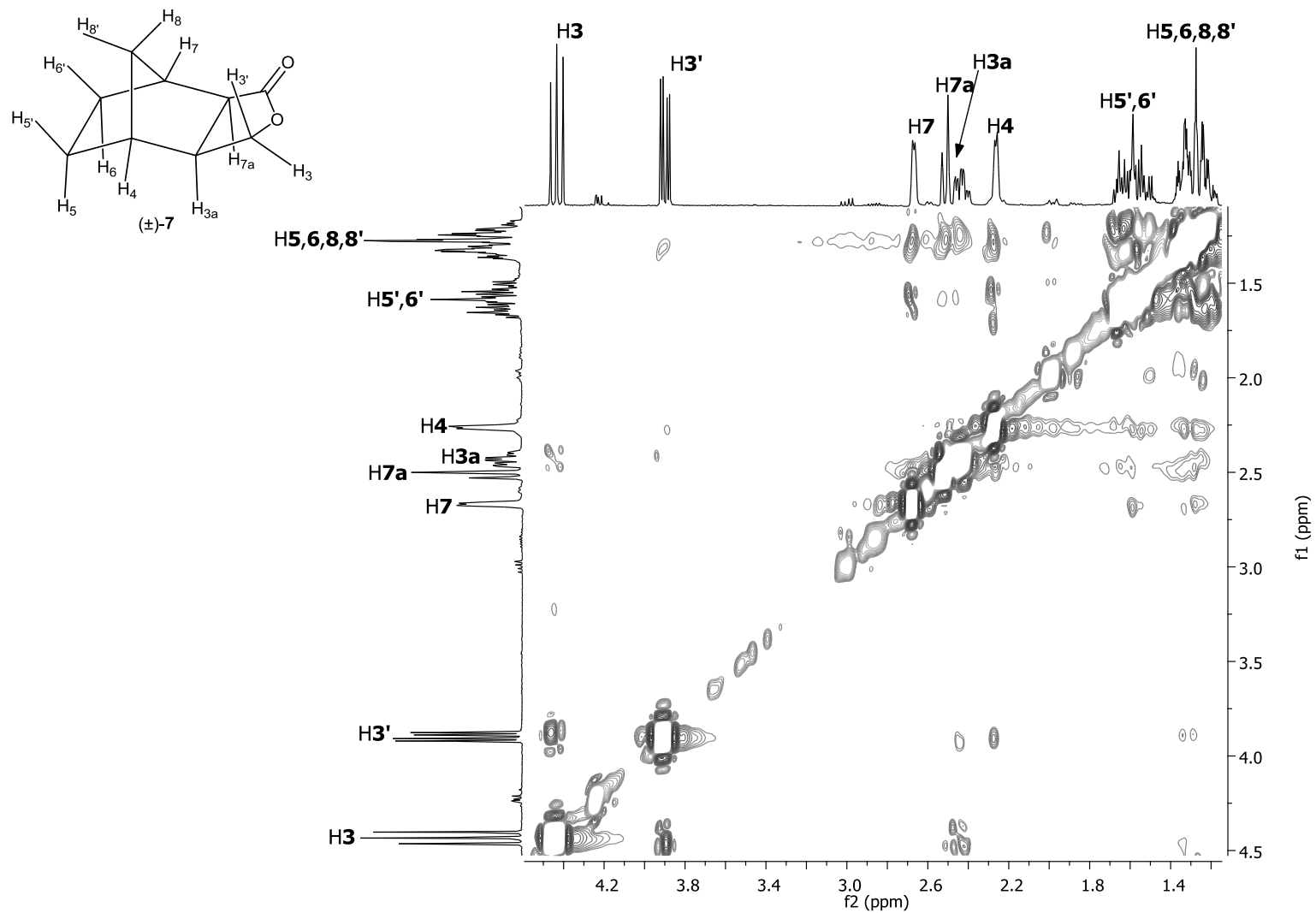


Figura 43: Mapa de contornos NOESY do composto 7.

### 1.3.4.3. Elucidação estrutural dos isômeros 9a e 9b

De acordo com uma recente revisão, uma grande e variada série de produtos naturais halogenados têm sido descritas (Figura 44) e em 2010 atingiu um número de 4.700 compostos conhecidos. Essas substâncias, tem atraído considerável atenção devido as suas estruturas, biogênese e atividade biológica. Em muitos destes compostos o halogênio é importante para a sua atividade biológica e biodisponibilidade<sup>49</sup>. Segundo Engvild<sup>50</sup>, compostos contendo o átomo de cloro ou outros halogênios apresentam muitas atividades biológicas, entre elas, fungicida, herbicida, antibiótica e pesticida.

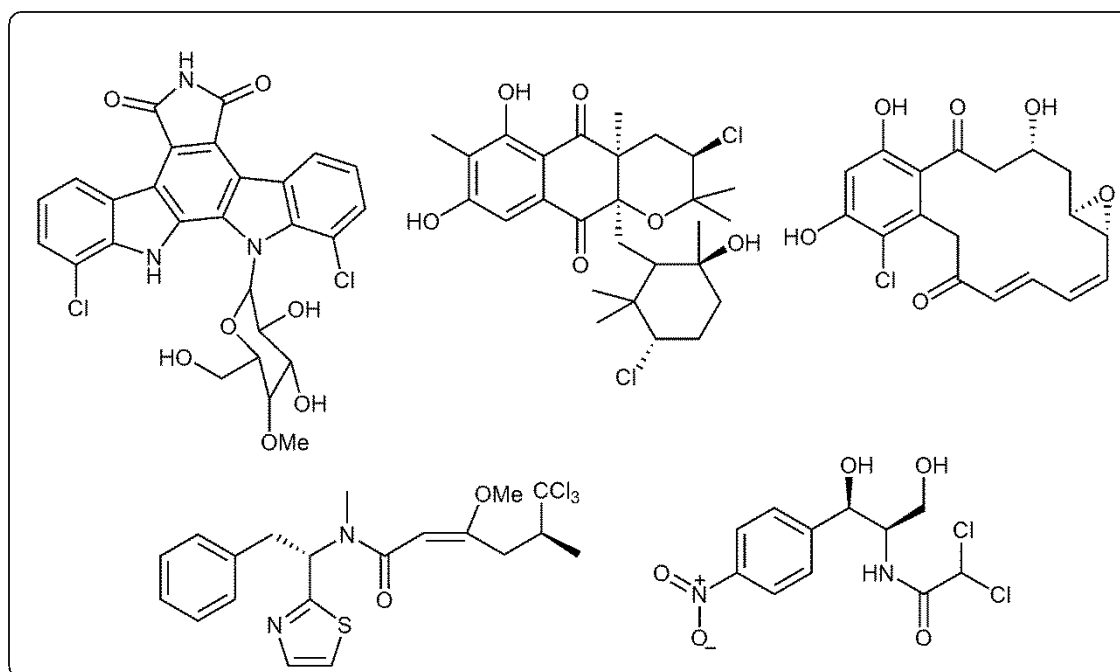


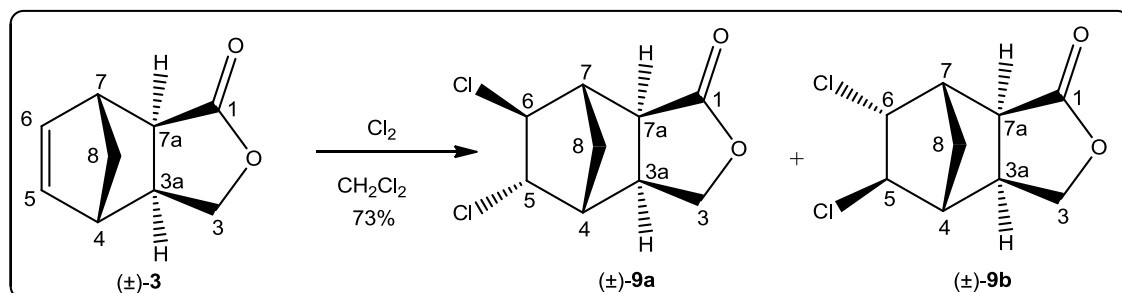
Figura 44: Exemplos de produtos naturais contendo o átomo de cloro.

Para investigar a possibilidade de um incremento na atividade biológica das ftalidas sintetizadas nesse trabalho devido a incorporação de halogênios em suas estruturas químicas, decidimos realizar a reação de adição de cloro e de bromo à dupla ligação.

<sup>49</sup> Smith, D. R. M.; Gruschow, S.; Goss, R. J. M. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2013**, *17*, 276.

<sup>50</sup> Engvild, K. C. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 4, 781.

Para a síntese dos compostos **9a** e **9b** utilizou-se como material de partida o composto **3**. O reagente empregado foi o gás  $\text{Cl}_2$  (Esquema 13).



Esquema 13: Síntese dos compostos **9a** e **9b**.

A obtenção do composto **9a** foi inicialmente investigada pela análise do seu espectro no infravermelho (Figura 45, p. 96), onde foi possível observar uma banda em  $1769\text{ cm}^{-1}$ , característica do estiramento da ligação  $\text{C}=\text{O}$  de uma lactona. As absorções devidas ao estiramento da ligação  $\text{C}-\text{Cl}$  estão presentes em  $689$  e  $641\text{ cm}^{-1}$ . Já a banda correspondente à deformação angular da ligação  $\text{C}-\text{Cl}$  foi visualizada em  $480\text{ cm}^{-1}$ .

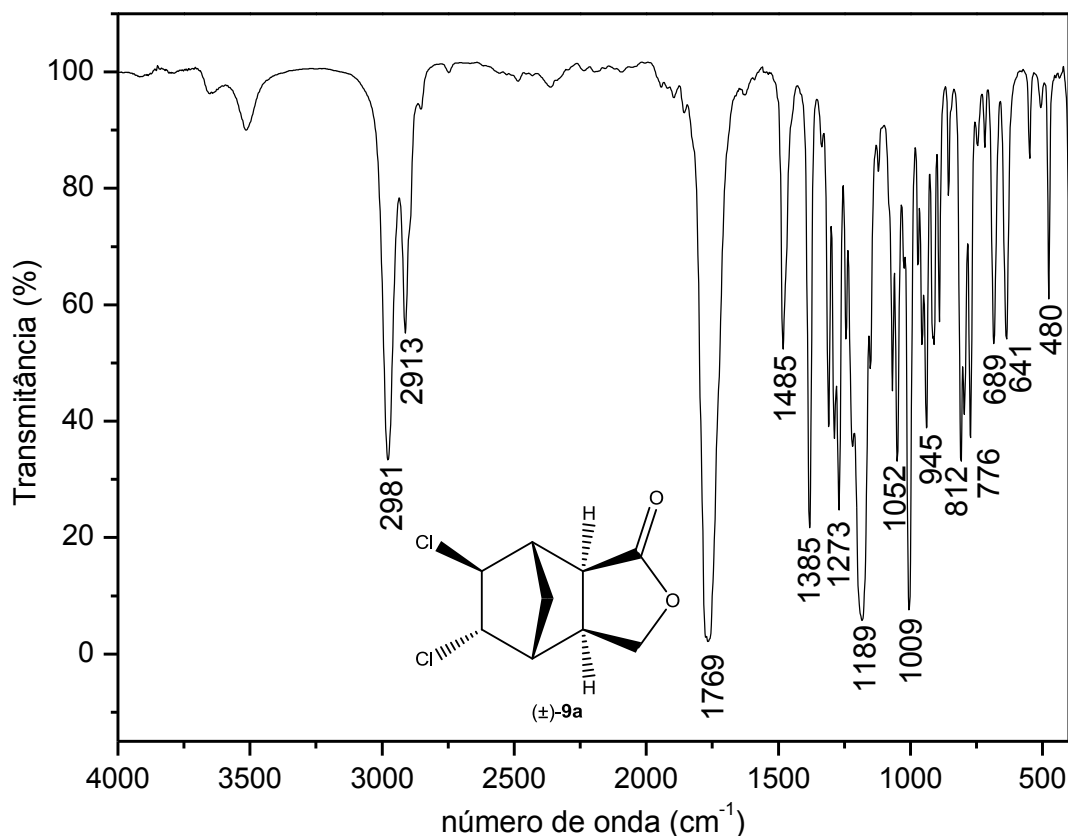
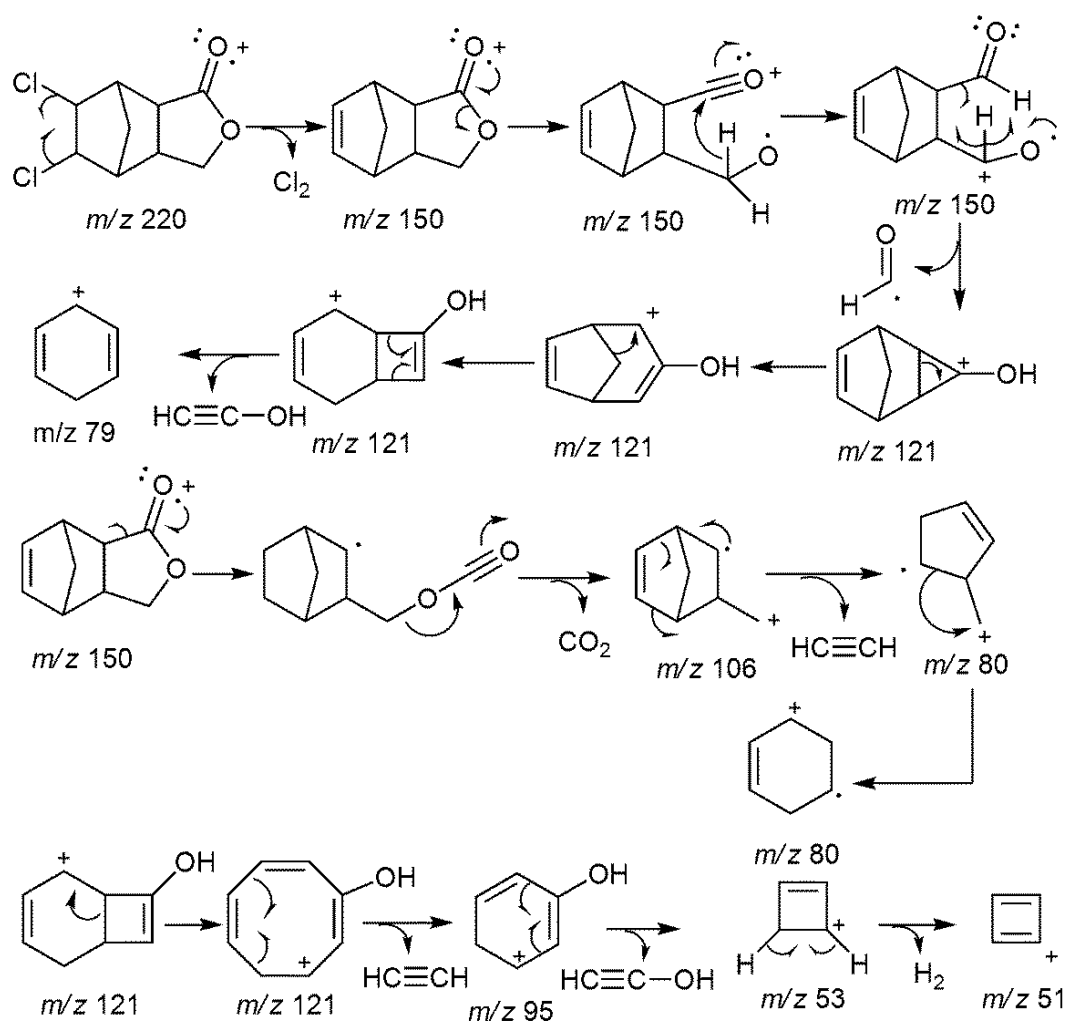
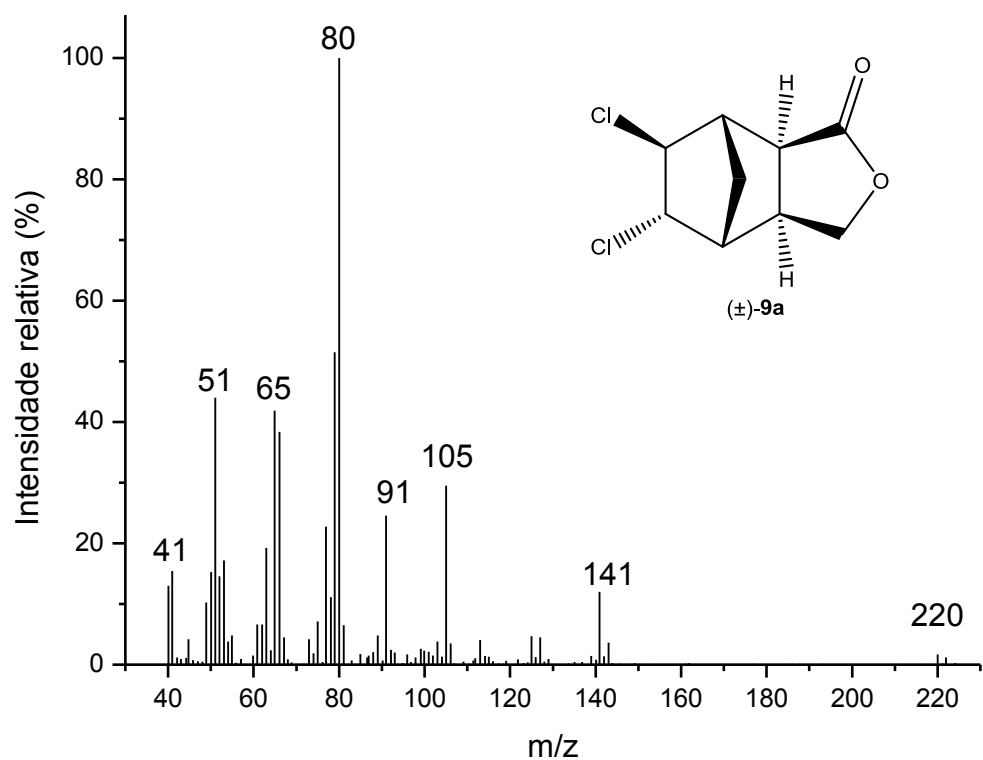


Figura 45: Espectro no infravermelho do composto **9a**.

No espectro de massas (IE) de **9a** (Esquema 14, p. 97) os picos observados em  $m/z$  224  $[M+4]^+$ , 222  $[M+2]^+$  e 220  $[M]^+$  com intensidades relativas de 0,22, 1,21 e 1,70, confirmam a presença de dois átomos de cloro na molécula<sup>51</sup>. Os processos de fragmentação apresentados a seguir procuram explicar os principais picos observados no espectro de massas de **9a**. Como a intensidade do pico do íon molecular foi muito baixa, foi realizado também a espectrometria de massas com ionização química, que possibilitou confirmar a massa molecular do composto **9a**. O espectro correspondente a esse experimento encontra-se no Anexo 2, p. 220.

<sup>51</sup> McLafferty, F. W.; Turecek, F. *Interpretation of mass spectra*. 4 ed. Califórnia: University Science Books, **1993**.



Esquema 14: Espectro de massas (IE) e proposta mecanística de fragmentação para o composto **9a**.

Pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **9a** (Figura 47, p. 100), foi possível confirmar a sua estrutura. Destacando-se os sinais em  $\delta$  4,24 (duplo duplete,  $J= 4,0$  Hz e  $J= 3,3$  Hz) e em  $\delta$  3,74 (triplete,  $J= 3,3$  Hz) que foram atribuídos aos hidrogênios **H5** e **H6**, respectivamente. Esses sinais se encontram desblindados indicando a presença dos átomos de cloro ligados aos carbonos **C5** e **C6**. A atribuição dos hidrogênios **H5** e **H6** foi realizada por meio da análise do mapa de contornos COSY para **9a** (Figura 49, p. 102), onde foi possível visualizar o acoplamento de **H4** com **H5** e de **H6** com **H7**.

Ainda a respeito do mapa de contornos COSY de **9a** (Figura 49, p. 102) foi possível observar o acoplamento em W de **H6** com **H8**, tal resultado está coerente com a estereoquímica proposta para o isômero **9a**.

Para uma inequívoca determinação da estereoquímica do isômero **9a**, foi realizado um experimento de NOESY (Figura 51, p. 104), onde os principais incrementos de nOe, que foram entre os hidrogênios **H5** e **H8'**, entre **H5** e **H4** e entre **H6** e **H7a**, estão representados pela setas vermelhas na Figura 46. De acordo com essas informações retiradas do mapa de contornos NOESY para o composto **9a** fica comprovada a estereoquímica proposta.

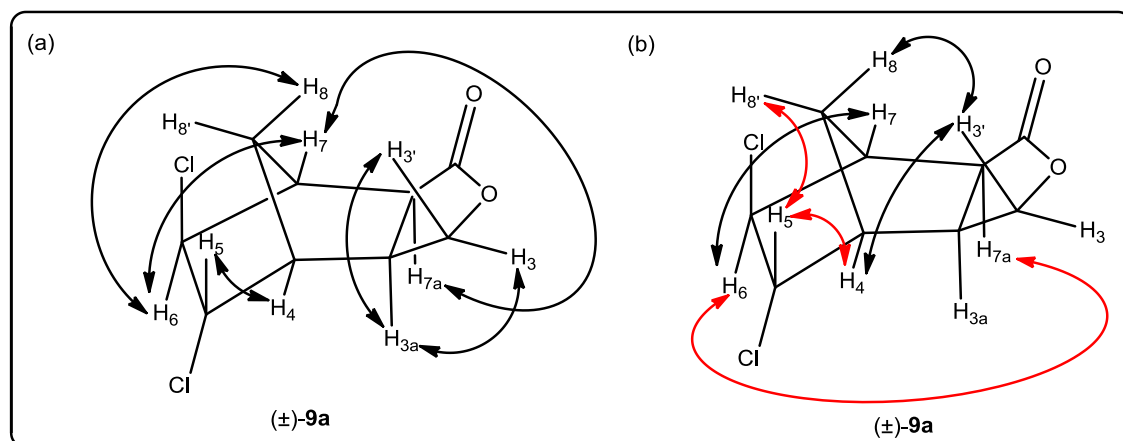


Figura 46: (a) Algumas correlações visualizadas no mapa de contornos COSY para o composto **9a**; (b) Alguns incrementos de nOe observados no experimento de NOESY do composto **9a**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **9a** (Figura 48, p. 101), os sinais em  $\delta$  67,4 e  $\delta$  66,5 são correspondentes aos carbonos **C5** e **C6**, respectivamente. Esses mesmos carbonos no material de partida **3** (Figura 25, p. 69), estão presentes em  $\delta$  137,3 (**C6**) e em  $\delta$  137,6 (**C5**), o que é uma

evidência da adição de cloro a dupla ligação. Correlações entre todos os carbonos ligados a hidrogênio(s) puderam ser visualizadas no mapa de contornos HSQC (Figura 50, p. 103).

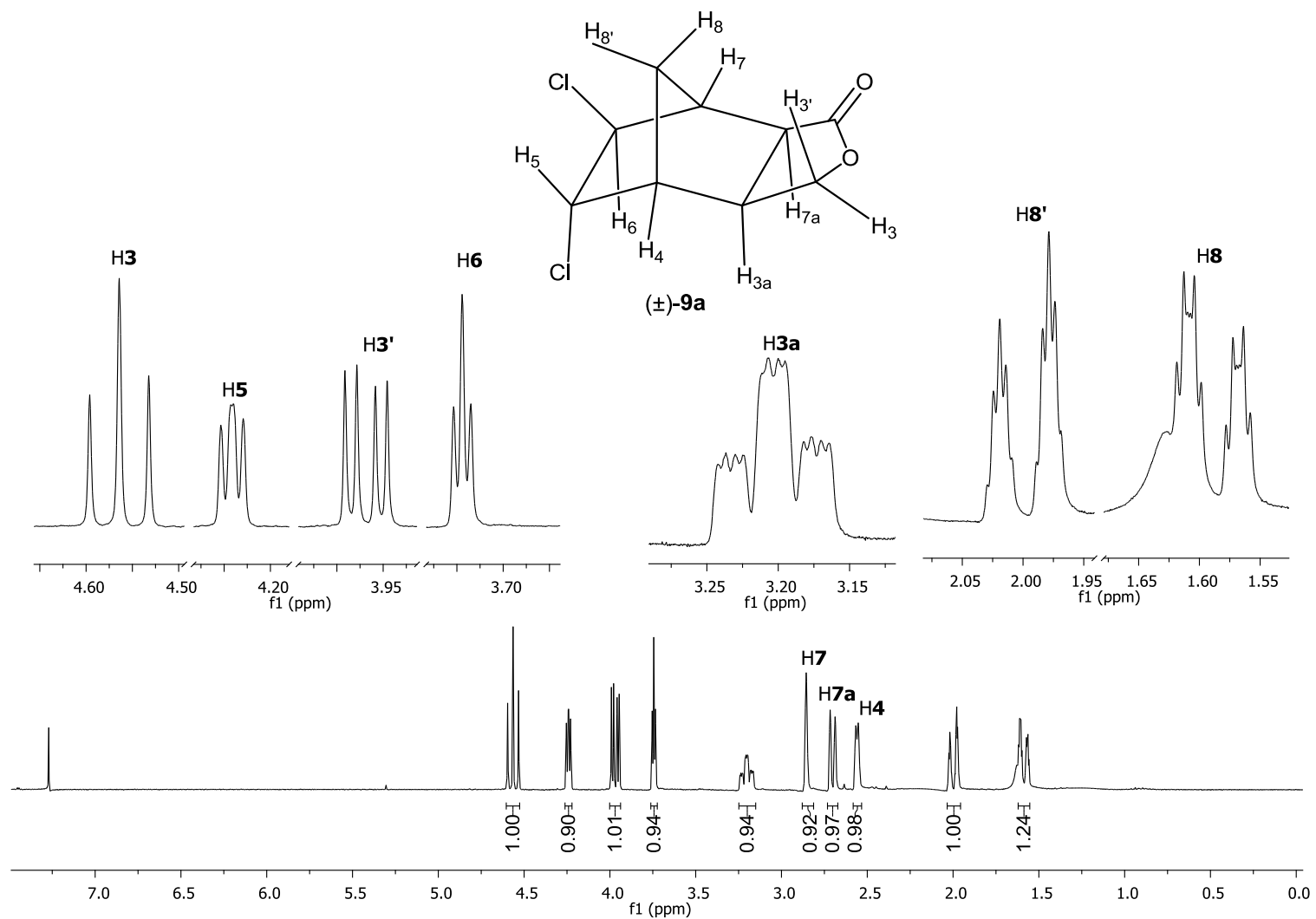


Figura 47: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> 7,27; 25 °C) do composto **9a**.

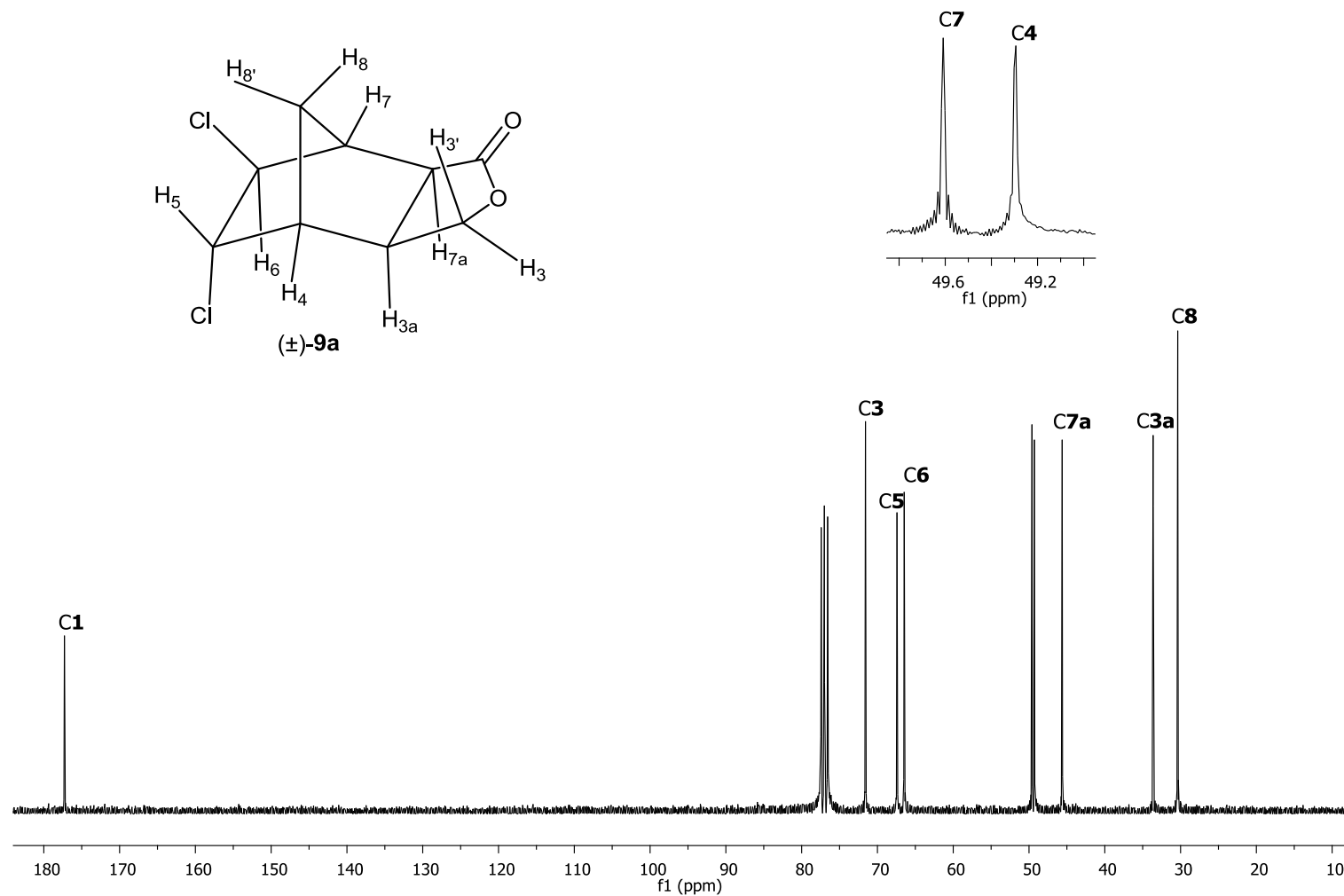


Figura 48: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0; 25 °C) do composto **9a**.

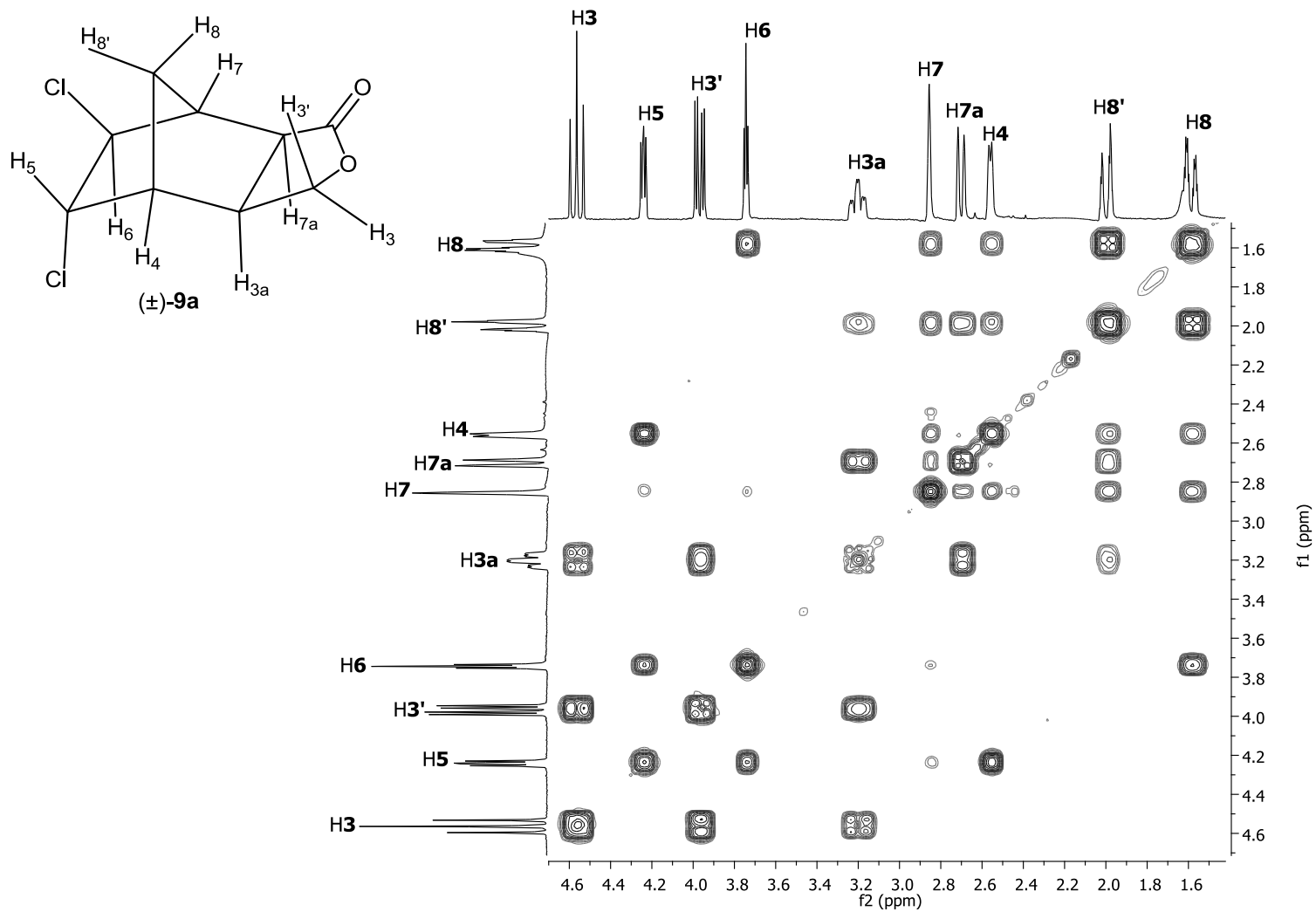


Figura 49: Mapa de contornos COSY o composto **9a**.

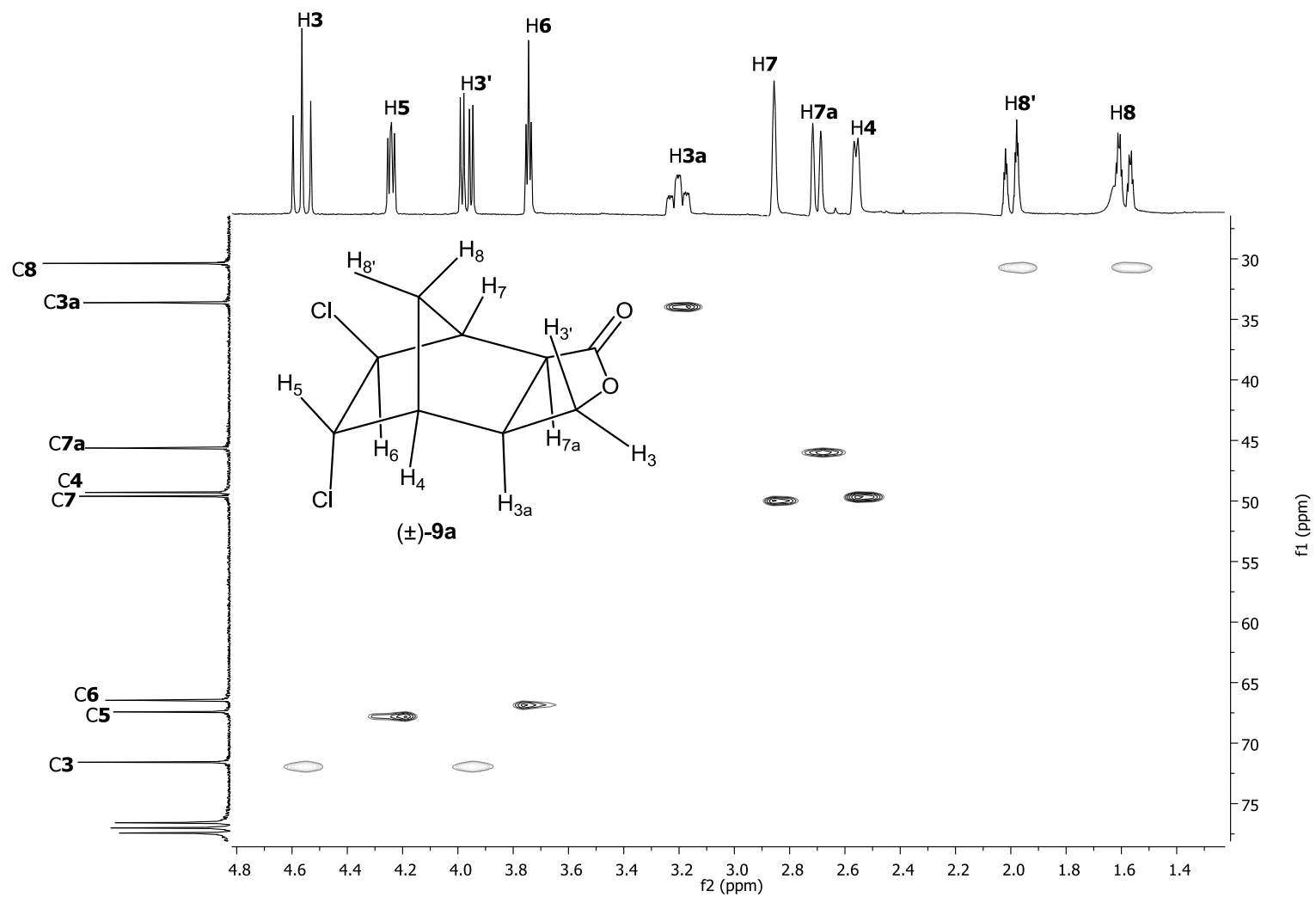


Figura 50: Mapa de contornos HSQC do composto **9a**.



Para a elucidação estrutural do isômero **9b** foram realizadas as mesmas análises descritas para o isômero **9a** (p. 95). O espectro de massas (IE) e o espectro no IV para **9b** se encontram na página 107. A proposta mecanística de fragmentação apresentada para **9a** (Esquema 14, p. 97) se estende para o isômero **9b**.

Os sinais de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 55, p. 108) e de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 56, p. 109) para **9b** foram atribuídos com o auxílio das técnicas bidimensionais COSY (Figura 57, p. 110) e HSQC (Figura 58, p. 111).

No mapa de contornos COSY de **9b** foi possível observar a correlação entre H5 e H8 devido ao acoplamento em W, o que está de acordo com a estereoquímica proposta (Figura 52).

Para uma inequívoca determinação da estereoquímica do isômero **9b**, foi realizado um experimento de NOESY (Figura 59, p. 112), onde os principais incrementos de nOe, que são entre os hidrogênios H6 e H8', entre H6 e H7 e entre H5 e H3a, estão representados pela setas vermelhas na Figura 52. De acordo com as informações retiradas do mapa de contornos NOESY para o composto **9b** fica comprovada a estereoquímica proposta.

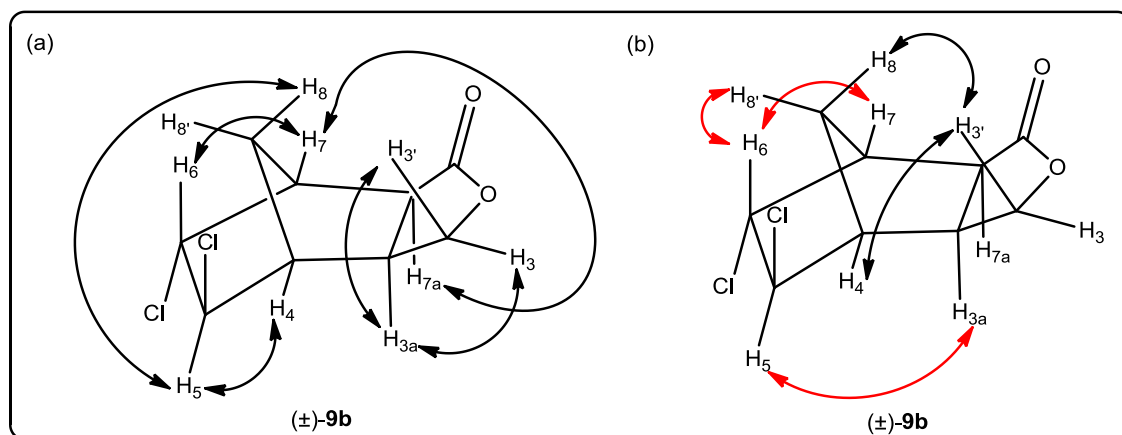
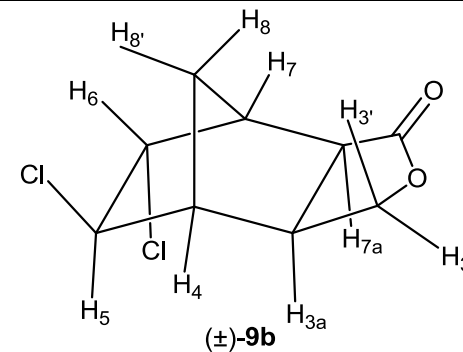
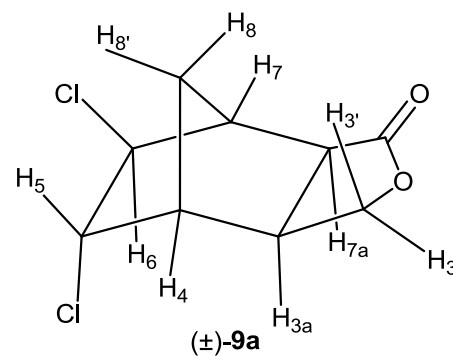


Figura 52: (a) Algumas correlações visualizadas no mapa de contornos COSY para o composto **9b**; (b) Alguns incrementos de nOe observados no experimento de NOESY do composto **9b**.

A seguir é apresentada a Tabela 2 (p. 106), onde é possível comparar os dados de Ressonância Magnética Nuclear obtidos para os isômeros **9a** e **9b**.

Tabela 2: Dados de RMN para os isômeros **9a** e **9b**



H	$\delta$ H de <b>9a</b>	$\delta$ H de <b>9b</b>	COSY de <b>9a</b>	COSY de <b>9b</b>	NOESY de <b>9a</b>	NOESY de <b>9b</b>
<b>3</b>	4,56	4,54	<b>H3', H3a</b>	<b>H3', H3a</b>	<b>H3', H3a</b>	<b>H3a, H3'</b>
<b>3'</b>	3,97	3,97	<b>H3, H3a</b>	<b>H3, H3a</b>	<b>H3, H3a, H4, H8</b>	<b>H3, H4, H8</b>
<b>3a</b>	3,20	2,61	<b>H3, H3', H7a, H8'</b>	<b>H3, H3', H7a, H8'</b>	<b>H3, H3', H4, H7a</b>	<b>H3, H5</b>
<b>4</b>	2,53-2,58	2,49	<b>H5, H7, H8, H8'</b>	<b>H5, H6, H7, H8, H8'</b>	<b>H3', H3a, H5, H8, H8'</b>	<b>H3', H8, H8'</b>
<b>5</b>	4,24	3,70	<b>H4, H6, H7</b>	<b>H4, H6, H8</b>	<b>H4, H6, H8'</b>	<b>H6, H3a</b>
<b>6</b>	3,74	4,30	<b>H5, H7, H8</b>	<b>H5, H7, H8'</b>	<b>H5, H7, H7a</b>	<b>H7, H8'</b>
<b>7</b>	2,86	2,93-2,97	<b>H4, H5, H6, H7a, H8, H8'</b>	<b>H4, H6, H7a, H8, H8'</b>	<b>H4, H6, H7a, H8, H8'</b>	<b>H6, H8, H8'</b>
<b>7a</b>	2,70	3,27	<b>H3a, H7, H8'</b>	<b>H3a, H7, H8'</b>	<b>H4, H6, H3a</b>	<b>H3a, H7</b>
<b>8</b>	1,55-1,64	1,57-1,66	<b>H4, H6, H7, H8'</b>	<b>H4, H5, H7, H8'</b>	<b>H3', H4, H7, H8'</b>	<b>H3', H8'</b>
<b>8'</b>	2,00	2,03	<b>H3a, H4, H7, H7a, H8</b>	<b>H3a, H4, H6, H7, H7a, H8</b>	<b>H4, H5, H7, H8</b>	<b>H6, H8</b>

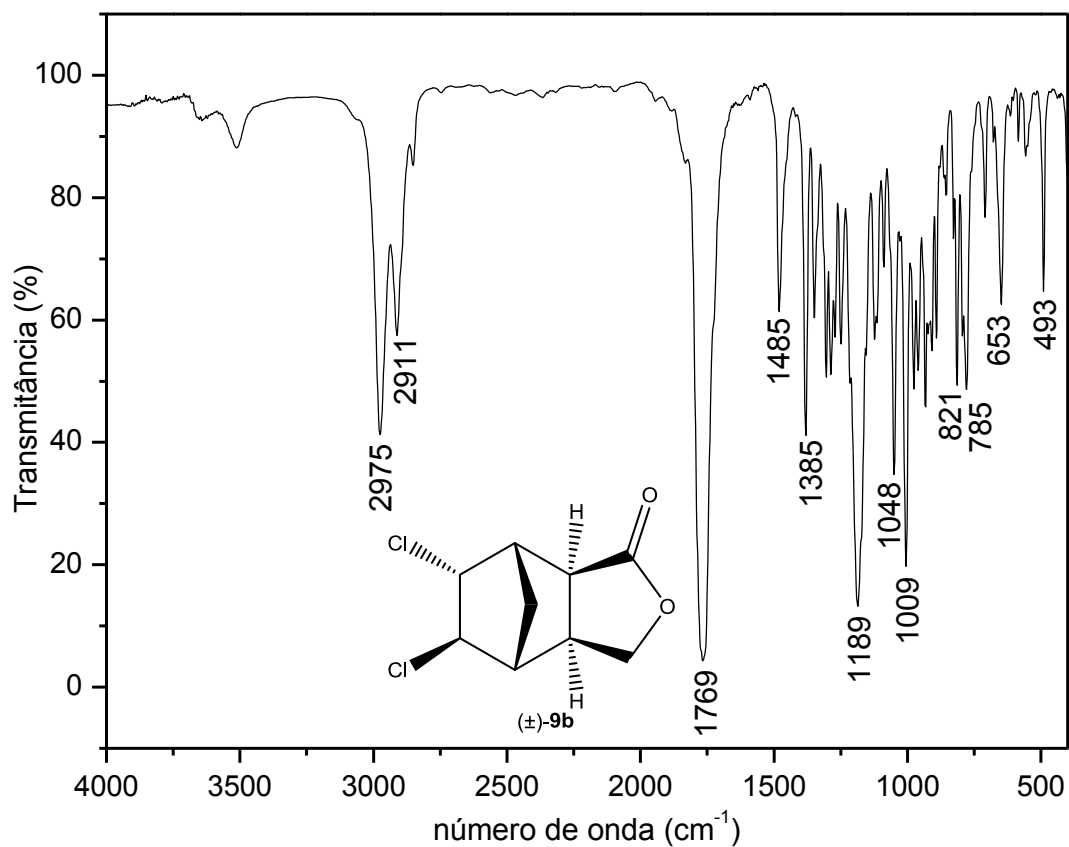


Figura 53: Espectro no infravermelho do composto **9b**.

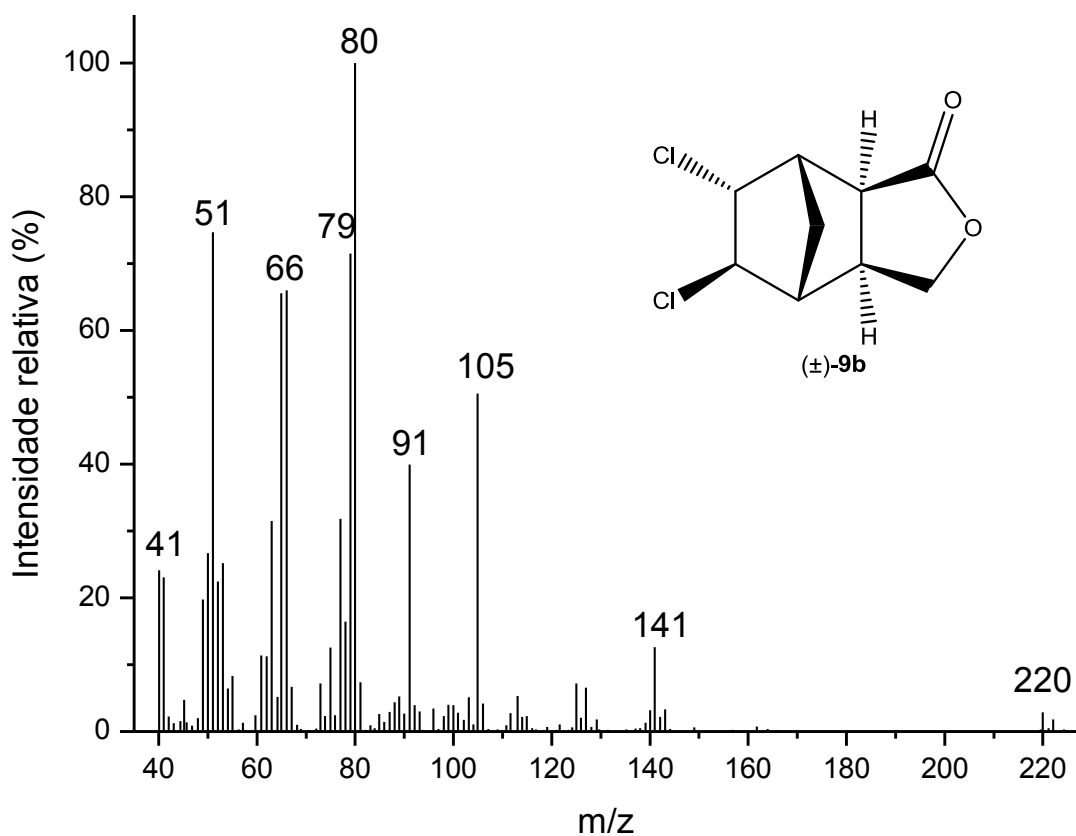


Figura 54: Espectro de massas (IE) do composto **9b**.

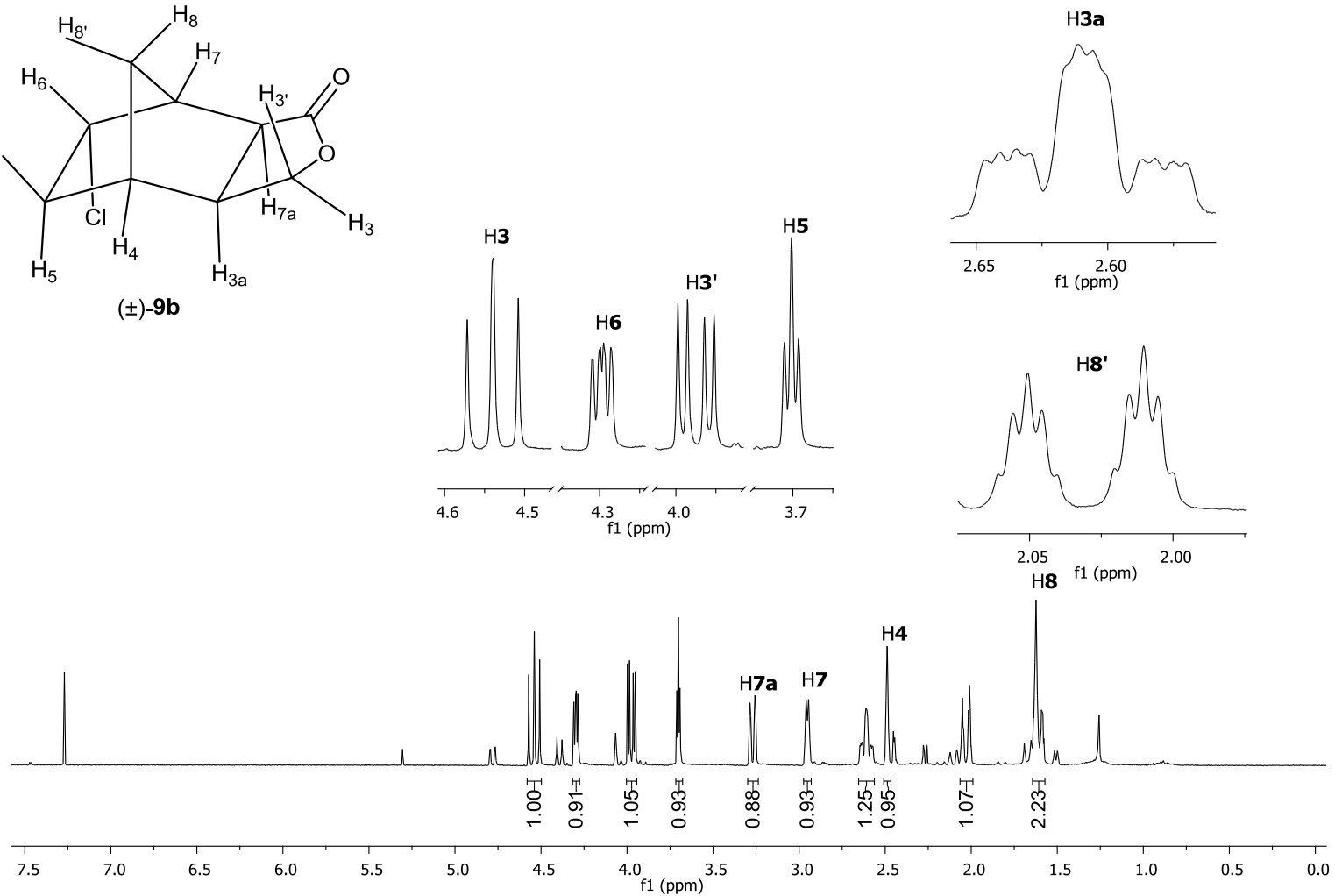
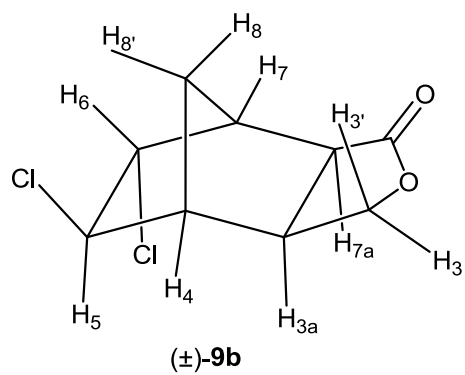


Figura 55: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27; 25 °C) do composto **9b**.

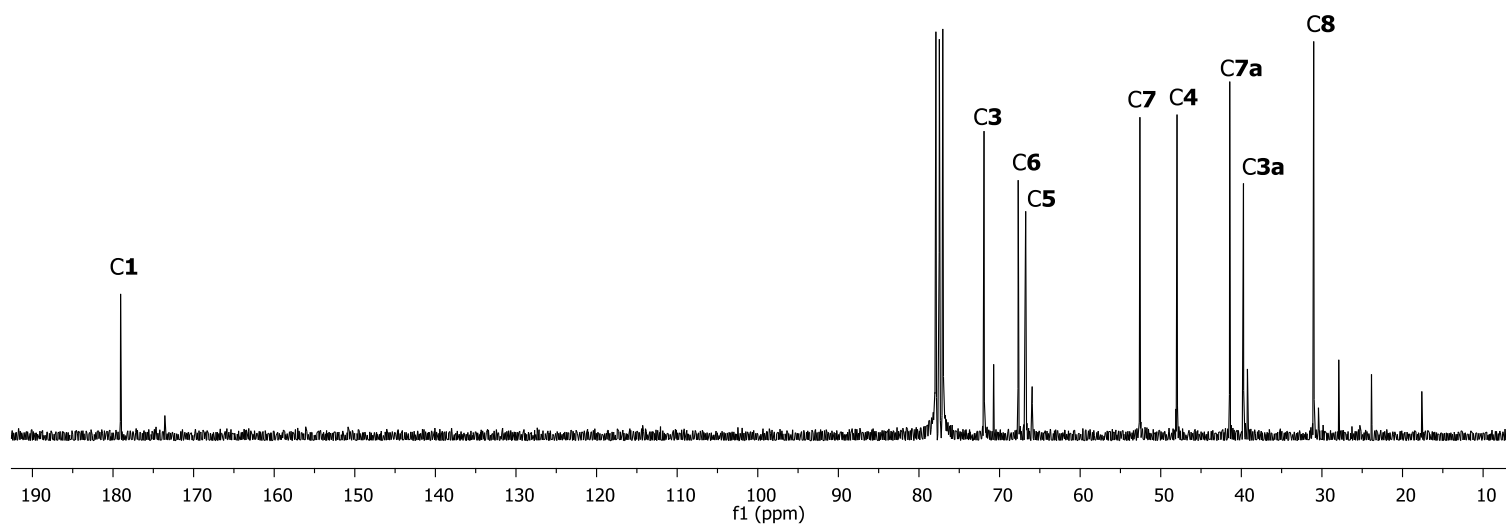
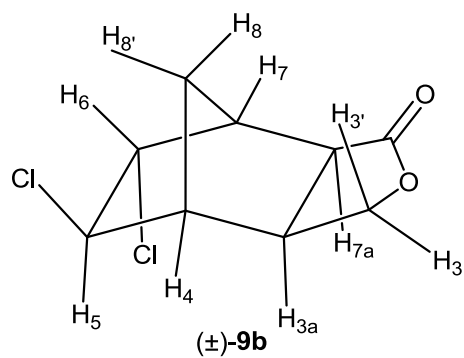


Figura 56: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,459 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0; 25 °C) do composto **9b**.

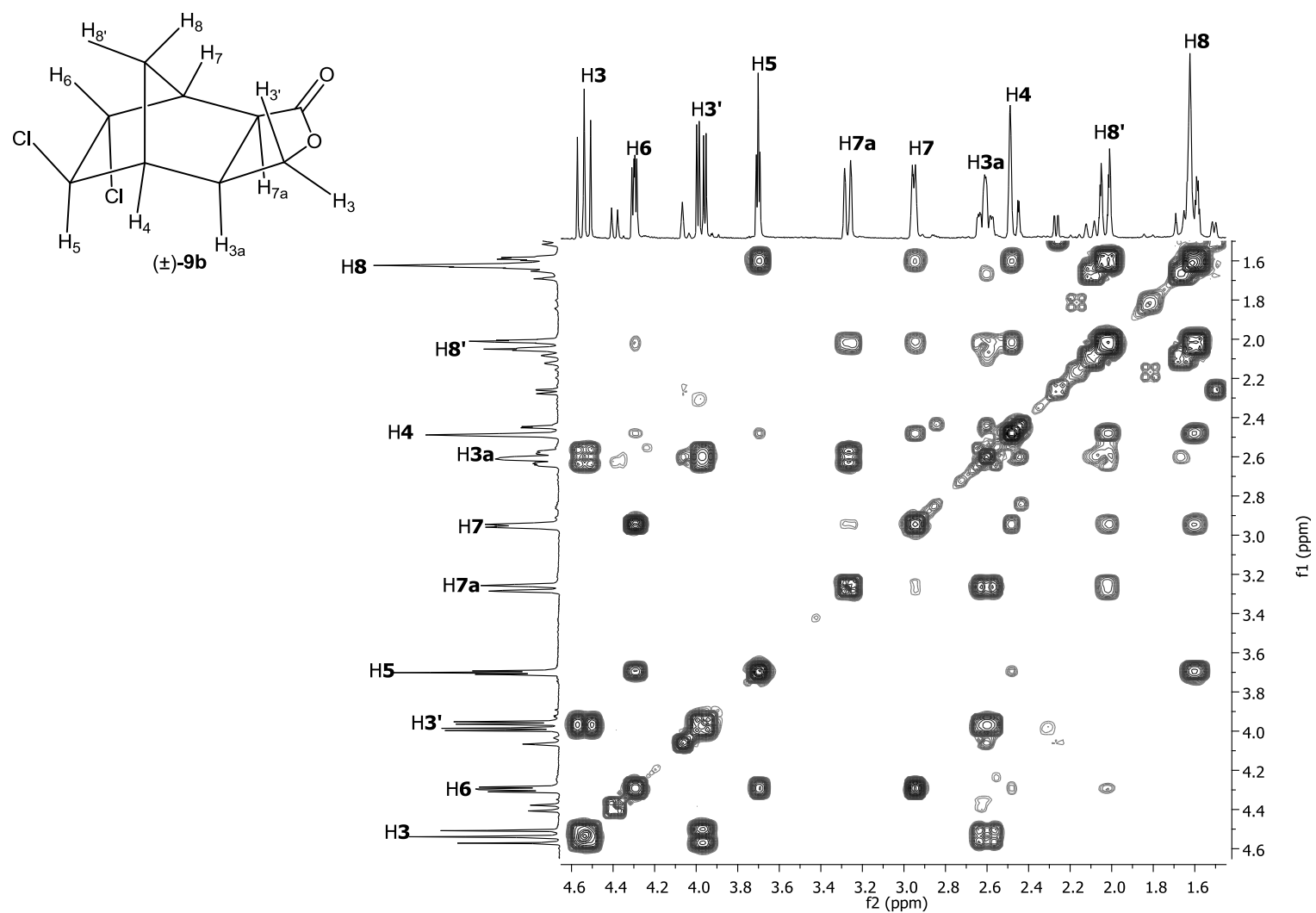


Figura 57: Mapa de contornos COSY o composto **9b**.

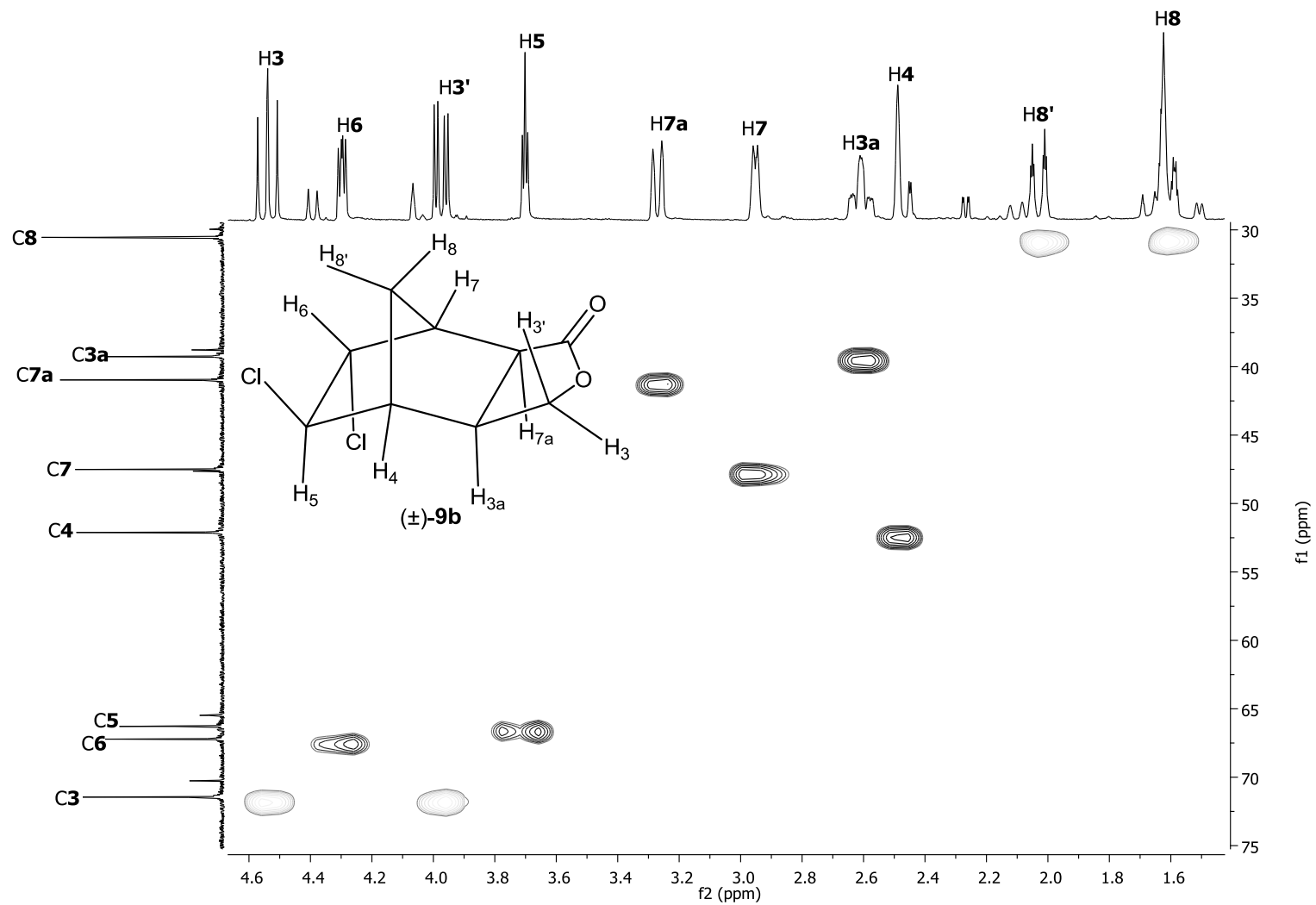


Figura 58: Mapa de contornos HSQC do composto **9b**.

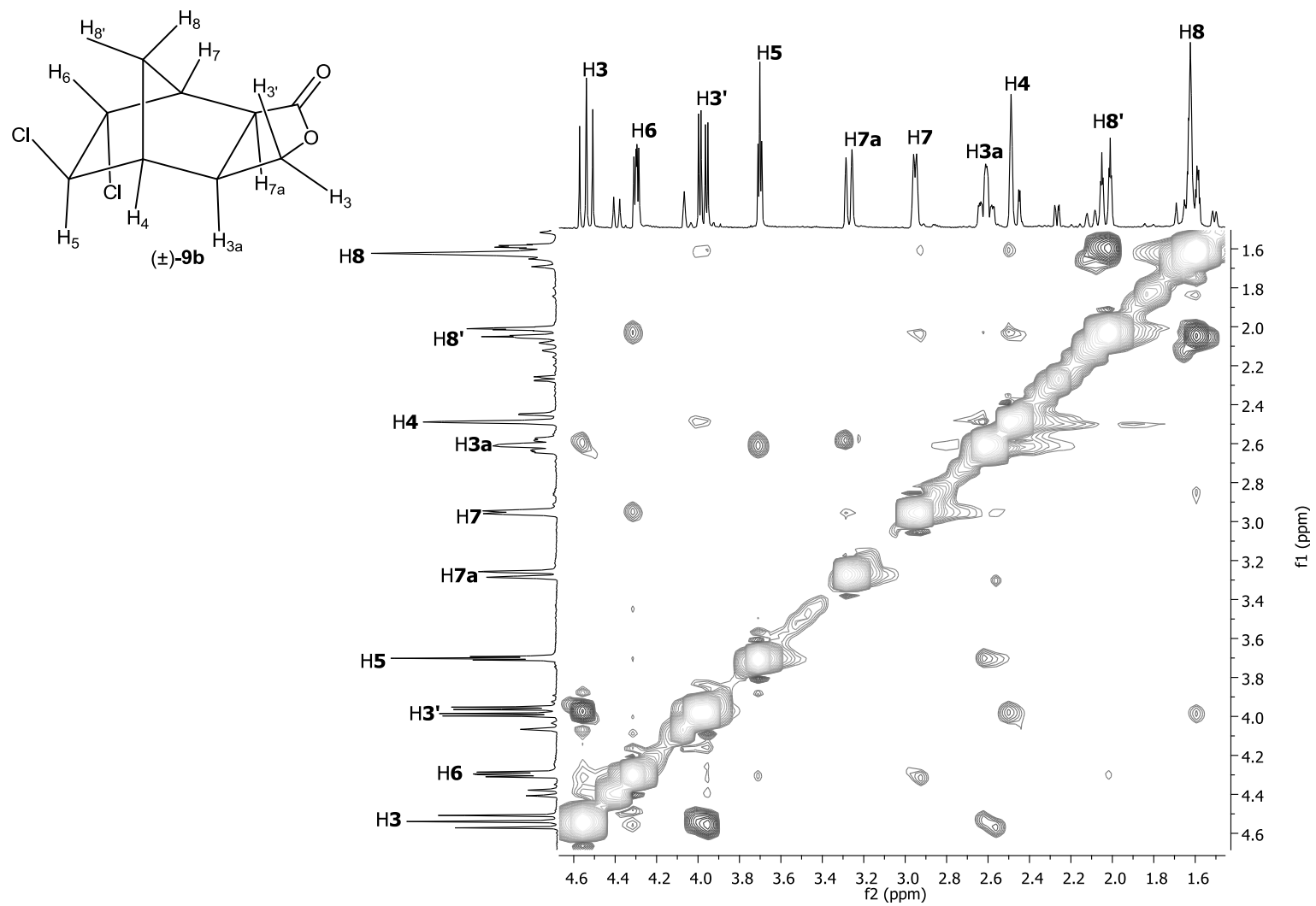
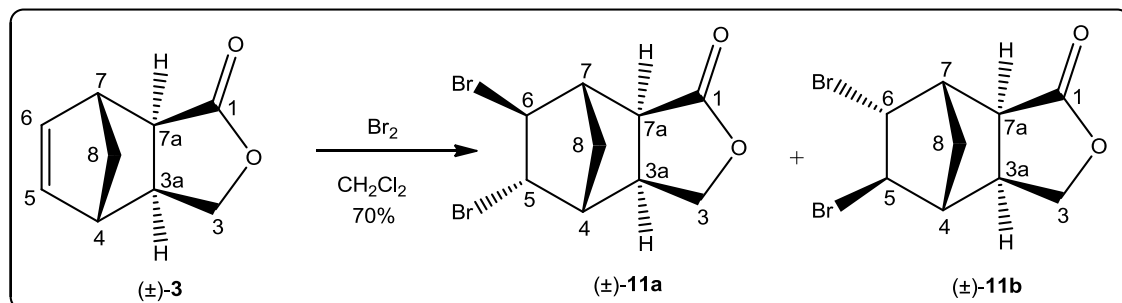


Figura 59: Mapa de contornos NOESY do composto **9b**.

### 1.3.4.4. Elucidação estrutural dos isômeros **11a** e **11b**

Para a síntese das substâncias **11a** e **11b** utilizou-se como material de partida o composto **3**. O reagente empregado foi Br<sub>2</sub> (Esquema 15).



Esquema 15: Síntese das substâncias **11a** e **11b**.

No espectro no infravermelho do composto **11a** (Figura 60), destacam-se a banda em 1761 cm<sup>-1</sup> característica do estiramento da ligação C=O e as bandas de estiramento da ligação C-Br em 605 e 543 cm<sup>-1</sup>.

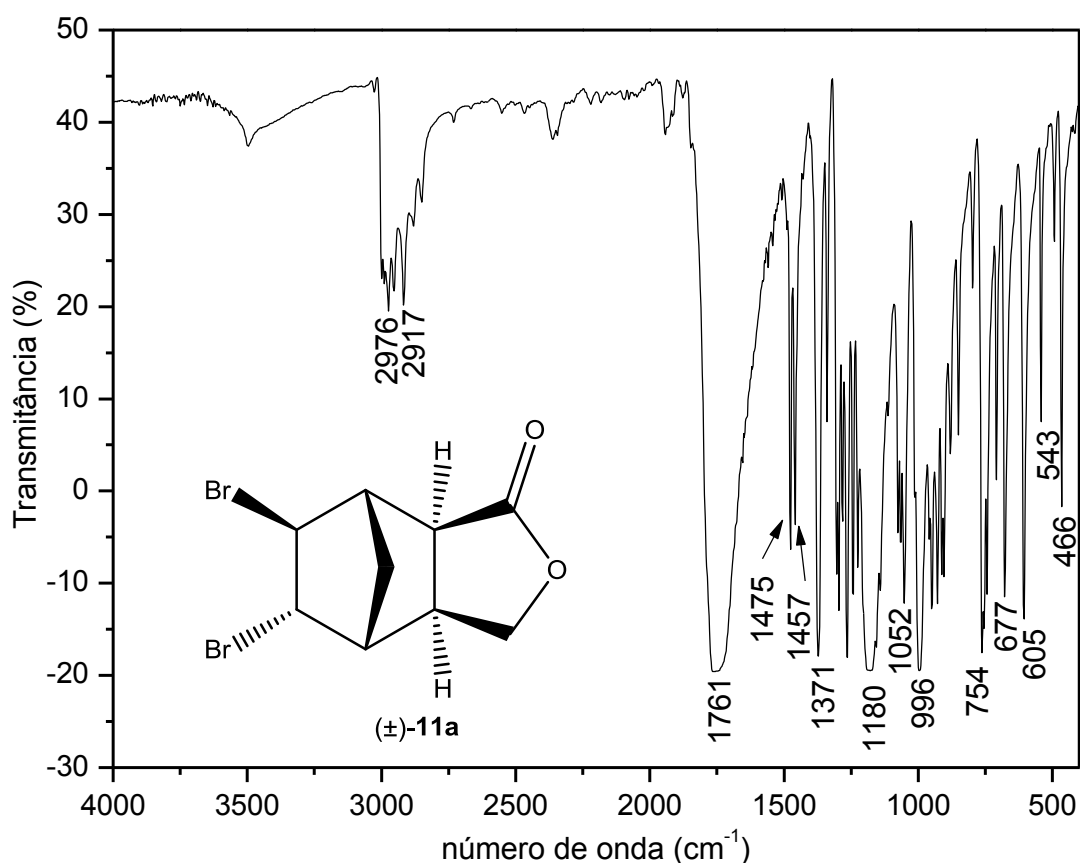
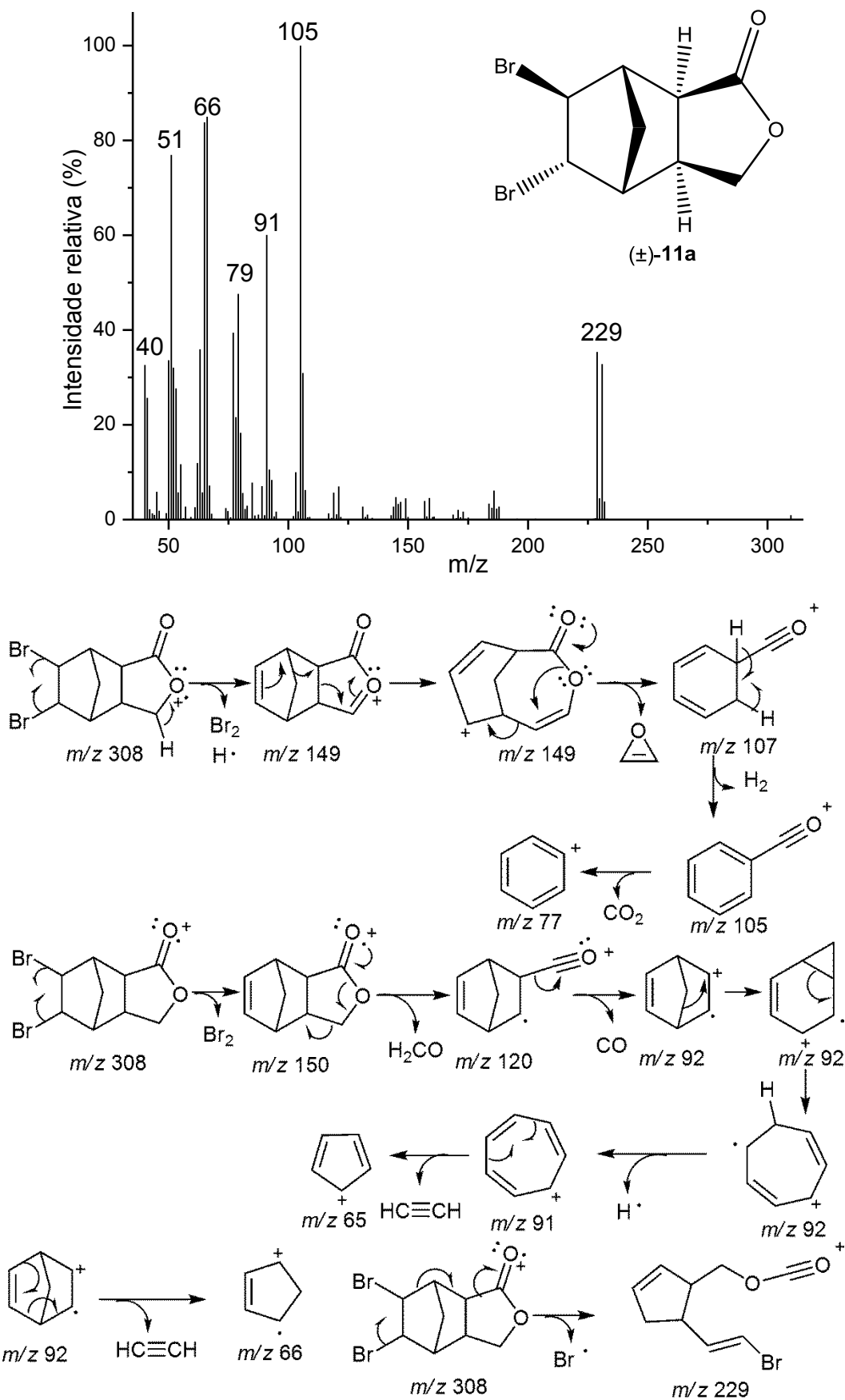


Figura 60: Espectro no infravermelho do composto **11a**.

No espectro de massas do composto **11a** (Esquema 16, p. 115) não foi possível à visualização do pico do íon molecular. Porém, a perda de um radical  $\text{Br}^\bullet$  deu origem aos picos em  $m/z$  231 e 229, o que está coerente com a presença de um átomo de bromo na estrutura dos fragmentos que deram origem a esses picos. As propostas mecanísticas para a fragmentação dos íons anteriormente citados, assim como a proposta para a formação de outros fragmentos incluindo o pico base em  $m/z$  105 são apresentadas no Esquema 16 (p. 115). A massa molecular do composto **11a** foi obtida por meio da espectrometria de massas com ionização química e o espectro encontra-se no Anexo 2, p. 220.



Esquema 16: Espectro de massas (IE) e proposta mecanística de fragmentação para o composto **11a**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **11a** (Figura 62, p. 118), os sinais que evidenciam a formação do produto desejado são observados em  $\delta$  4,43 (triplete,  $J= 3,7$  Hz) e  $\delta$  3,88 (triplete,  $J= 3,0$  Hz) e foram atribuídos aos hidrogênios **H5** e **H6**, respectivamente. Esses sinais se encontram desblindados indicando a presença dos átomos de bromo ligados aos carbonos **C5** e **C6**. As atribuições dos hidrogênios **H5** e **H6** foram realizadas por meio da análise do mapa de contornos COSY para **11a** (Figura 64, p. 120), onde foi possível visualizar uma forte correlação entre **H4** e **H5** (ângulo diedro próximo de  $0^\circ$ ) e uma fraca correlação entre **H6** e **H7** (ângulo diedro próximo de  $90^\circ$ ).

Ainda a respeito do mapa de contornos COSY de **11a** foi possível observar o acoplamento em W de **H6** com **H8**, tal resultado está coerente com a estereoquímica proposta (Figura 61).

As correlações observadas no mapa de contornos NOESY para **11a** (Figura 66, p. 122) foram conclusivas em relação à estereoquímica desse composto. Destacando-se o acoplamento no espaço entre os hidrogênios **H5** e **H8'**, entre **H5** e **H4** e entre **H6** e **H7a**, que estão representados pelas setas vermelhas na Figura 61. Desse modo, as interpretações das correlações no mapa de contornos NOESY comprovam que a estereoquímica para o composto **11a** é a representada na Figura 61.

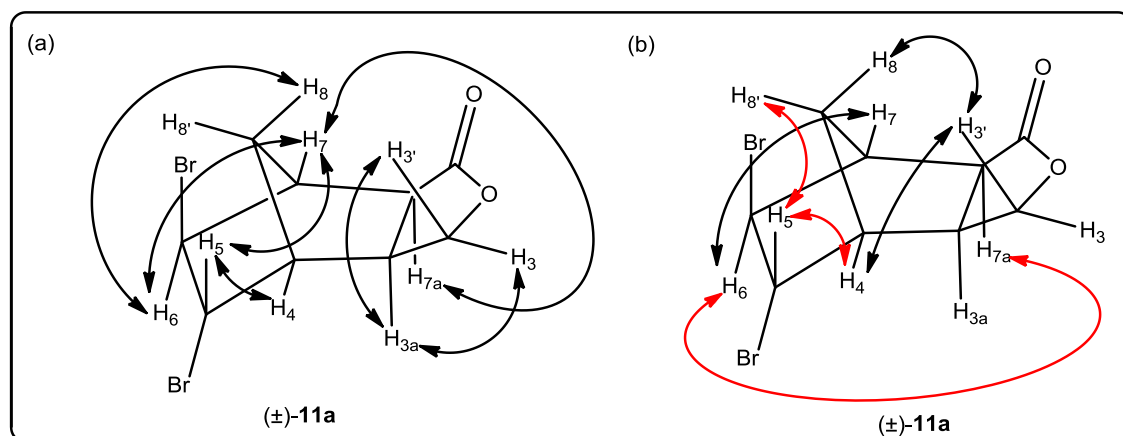


Figura 61: (a) Algumas correlações visualizadas no mapa de contornos COSY para o composto **11a**; (b) Alguns incrementos de nOe observados no experimento de NOESY do composto **11a**.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **11a** (Figura 63, p. 119), os sinais em  $\delta$  58,0 e  $\delta$  56,0 são correspondentes aos carbonos **C5** e **C6**,

respectivamente. Esses mesmos carbonos no material de partida **3** (Figura 25, p. 69), estão presentes em  $\delta$  137,3 (C**6**) e em  $\delta$  137,6 (C**5**), o que confirma a adição de bromo a dupla ligação. Correlações entre todos os carbonos ligados a hidrogênio(s) puderam ser visualizadas no mapa de contornos HSQC (Figura 65, p. 121).

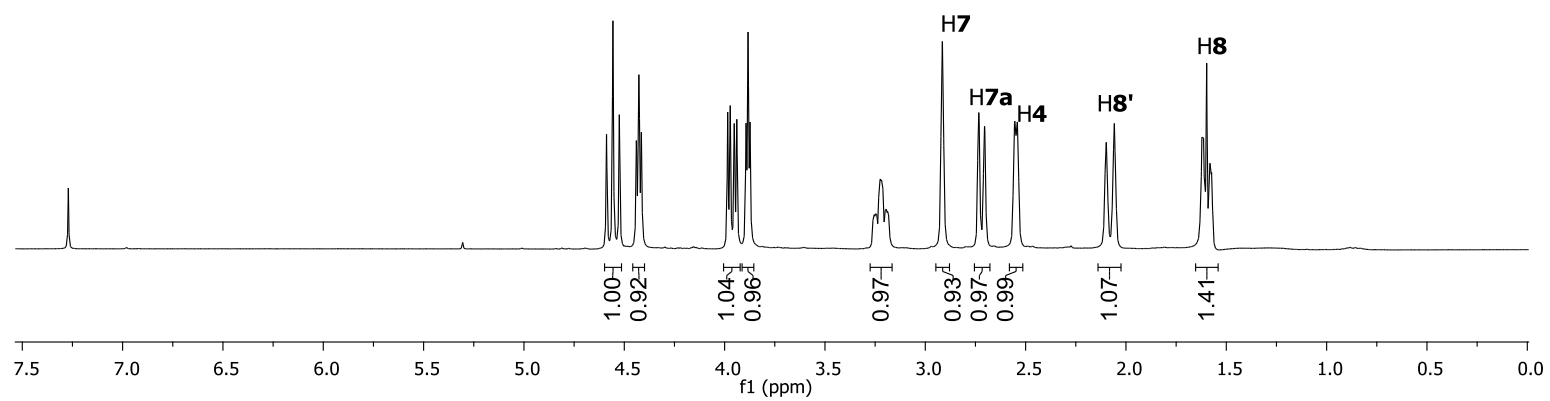
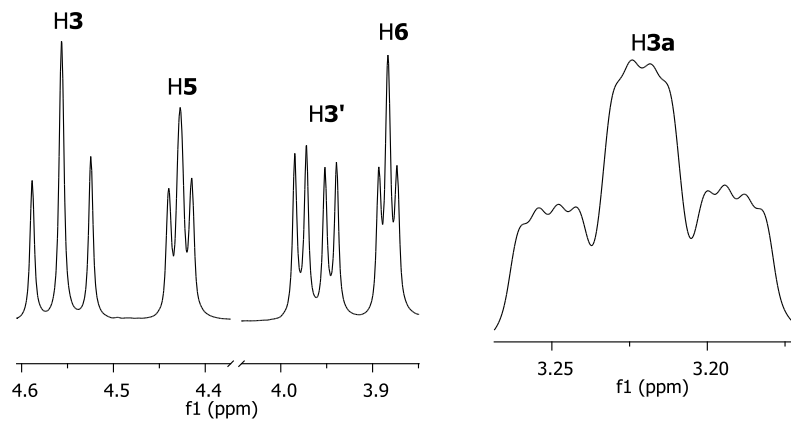
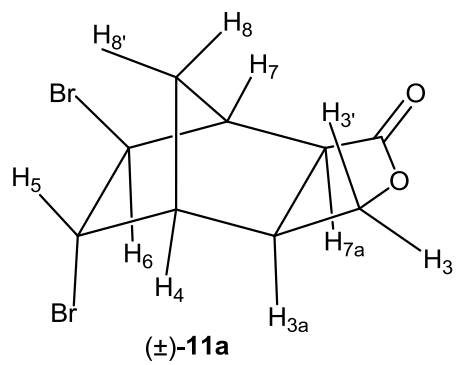


Figura 62: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27; 25 °C) do composto **11a**.

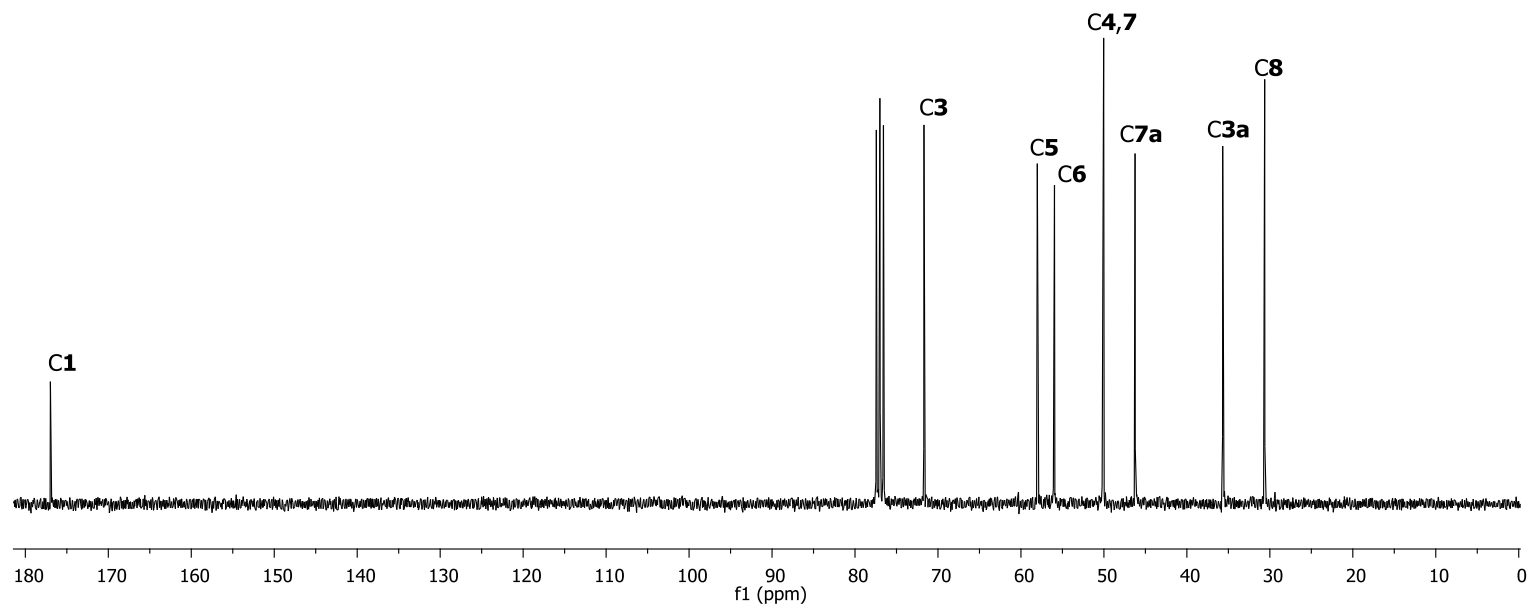
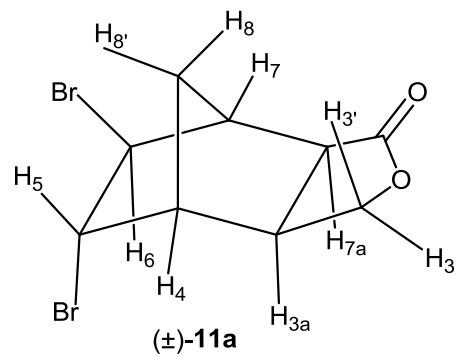


Figura 63: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0; 25 °C) do composto **11a**.

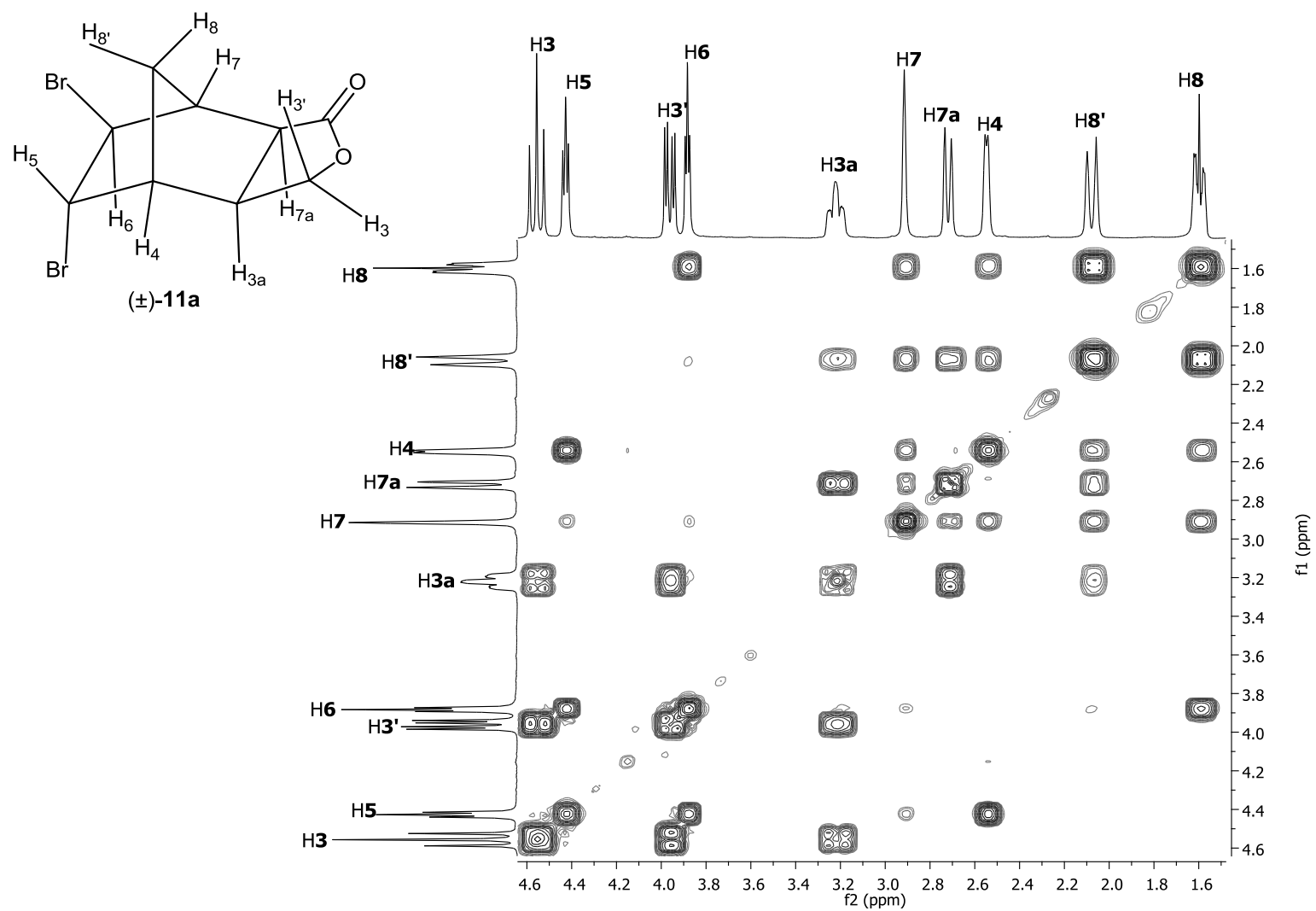


Figura 64: Mapa de contornos COSY o composto **11a**.

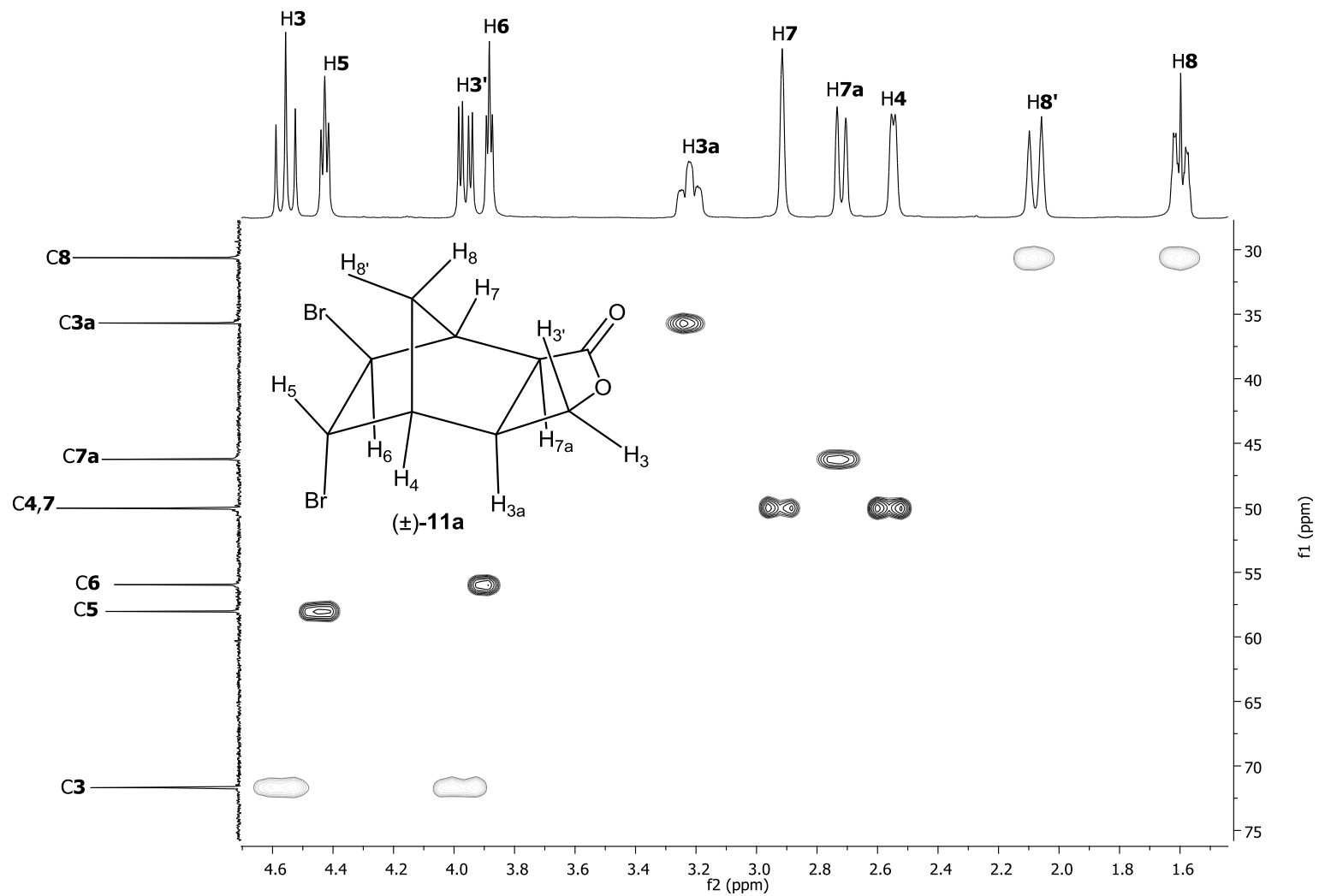


Figura 65: Mapa de contornos HSQC do composto **11a**.

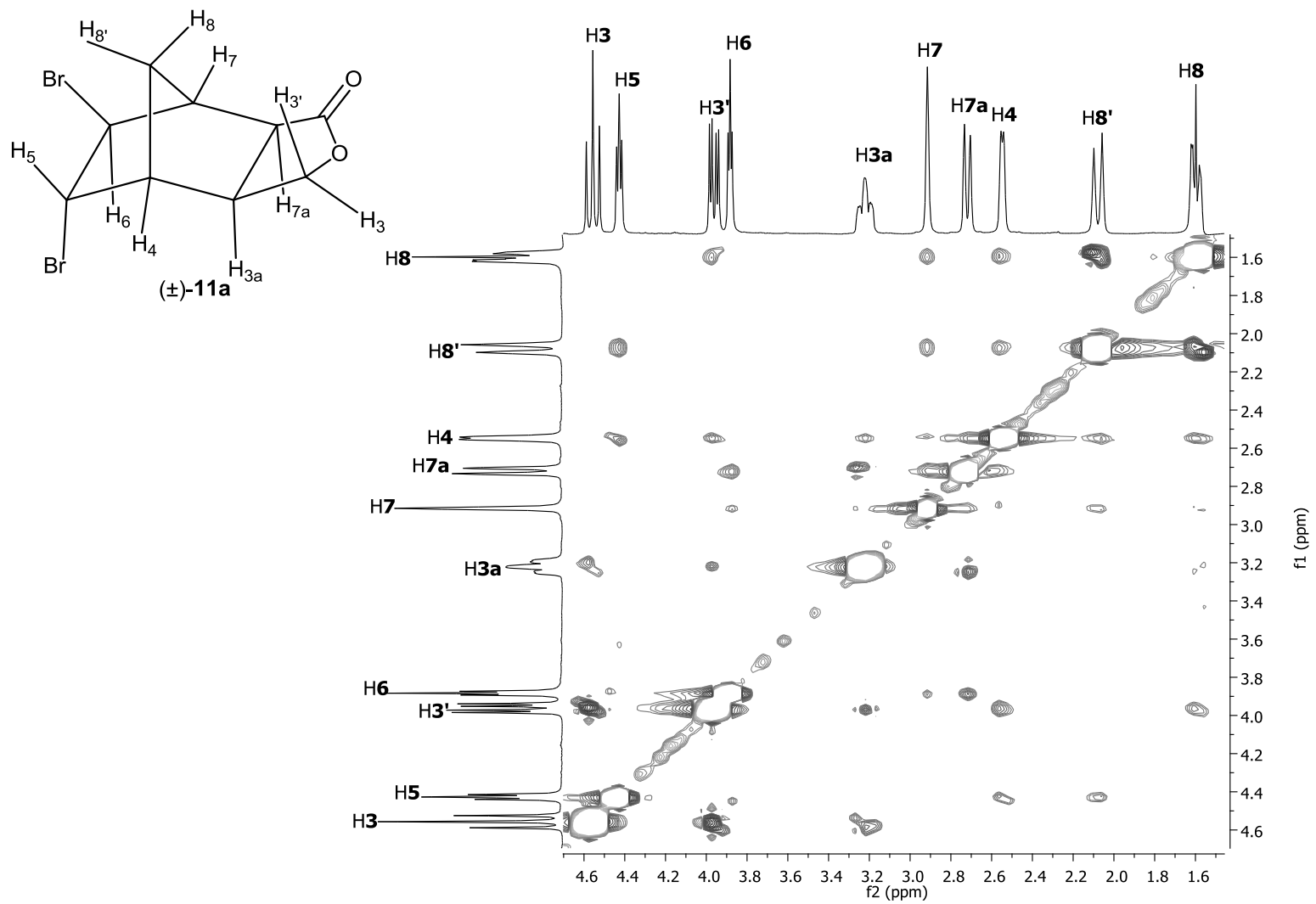


Figura 66: Mapa de contornos NOESY do composto **11a**.

Para a determinação estrutural do isômero **11b** foram realizadas as mesmas análises feitas para o isômero **11a** (p. 113). O espectro de massas e o espectro no IV para **11b** se encontram na página 125. A proposta mecanística de fragmentação apresentada para o isômero **11a** (Esquema 16, p. 115) se estende para o isômero **11b**.

Os sinais de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 70, p. 126) e de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 71, p. 127) para **11b** foram atribuídos com o auxílio das técnicas bidimensionais COSY (Figura 72, p. 128) e HSQC (Figura 73, p. 129).

No mapa de contornos COSY de **11b** foi possível observar a correlação entre H5 e H8 devido ao acoplamento em W, o que está indo de encontro com a estereoquímica proposta (Figura 67).

Para uma inequívoca determinação da estereoquímica do isômero **11b**, analisou-se o seu mapa de contornos NOESY (Figura 74, p. 130), onde os principais acoplamentos no espaço foram visualizados para os pares de hidrogênios H6/H8', H6/H7 e H5/H3a. Esses acoplamentos estão representados pelas setas vermelhas na Figura 67. De acordo com as informações retiradas do mapa de contornos NOESY para o composto **11b** podemos concluir que a estereoquímica para esse composto é a representada na Figura 67. A seguir é apresentada a Tabela 3 (p. 124), onde é possível comparar os dados de Ressonância Magnética Nuclear obtidos para os isômeros **11a** e **11b**.

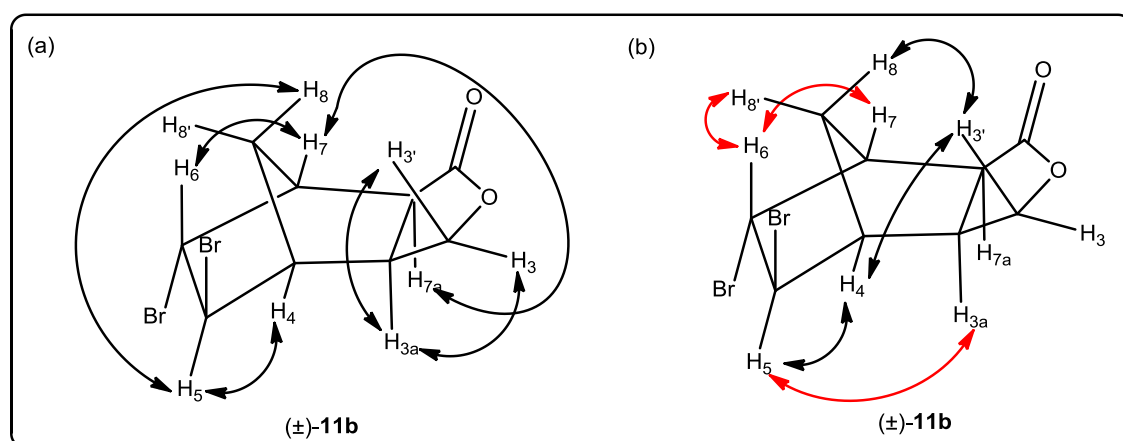
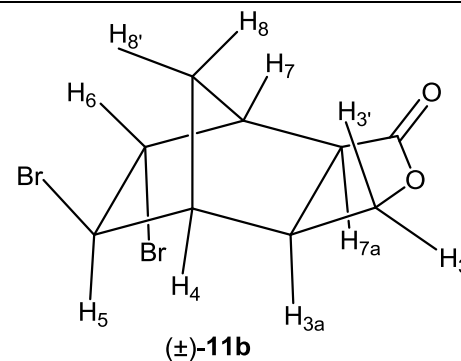
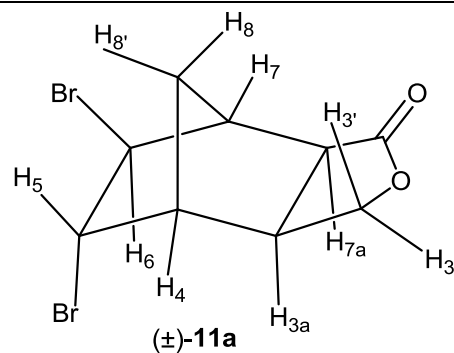


Figura 67: (a) Algumas correlações visualizadas no mapa de contornos COSY para o composto **11b**; (b) Alguns incrementos de nOe observados no experimento de NOESY do composto **11b**.

Tabela 3: Dados de RMN  $^1\text{H}$ , COSY e NOESY para os isômeros **11a** e **11b**



H	$\delta$ H de <b>11a</b>	$\delta$ H de <b>11b</b>	COSY de <b>11a</b>	COSY de <b>11b</b>	NOESY de <b>11a</b>	NOESY de <b>11b</b>
<b>3</b>	4,56	4,47-4,56	<b>H3', H3a</b>	<b>H3', H3a</b>	<b>H3', H3a</b>	<b>H3a, H3'</b>
<b>3'</b>	3,96	3,97	<b>H3, H3a</b>	<b>H3, H3a</b>	<b>H3, H3a, H4, H8</b>	<b>H3, H3a, H4, H8</b>
<b>3a</b>	3,22	2,63	<b>H3, H3', H7a, H8'</b>	<b>H3, H3', H7a, H8'</b>	<b>H3, H3', H4, H7a</b>	<b>H3, H3', H5, H7a</b>
<b>4</b>	2,55	2,55	<b>H5, H7, H8, H8'</b>	<b>H7, H8, H8'</b>	<b>H3', H5, H8, H8'</b>	<b>H3', H5, H8, H8'</b>
<b>5</b>	4,43	3,85	<b>H4, H6, H7</b>	<b>H4, H6, H8</b>	<b>H4, H8'</b>	<b>H4, H3a</b>
<b>6</b>	3,88	4,47-4,56	<b>H5, H7, H8</b>	<b>H5, H7</b>	<b>H7, H7a</b>	<b>H7, H8'</b>
<b>7</b>	2,92	2,92-2,96	<b>H4, H5, H6, H7a, H8, H8'</b>	<b>H4, H6, H7a, H8, H8'</b>	<b>H6, H8, H8'</b>	<b>H6, H7a, H8, H8'</b>
<b>7a</b>	2,72	3,31	<b>H3a, H7, H8'</b>	<b>H3a, H7, H8'</b>	<b>H6, H3a</b>	<b>H3a, H7</b>
<b>8</b>	1,56-1,64	1,60-1,66	<b>H4, H6, H7, H8'</b>	<b>H4, H5, H7, H8'</b>	<b>H3', H4, H8'</b>	<b>H3', H4, H7, H8'</b>
<b>8'</b>	2,08	2,13	<b>H3a, H4, H7, H7a, H8</b>	<b>H3a, H4, H7, H7a, H8</b>	<b>H4, H5, H7, H8</b>	<b>H4, H6, H7, H8</b>

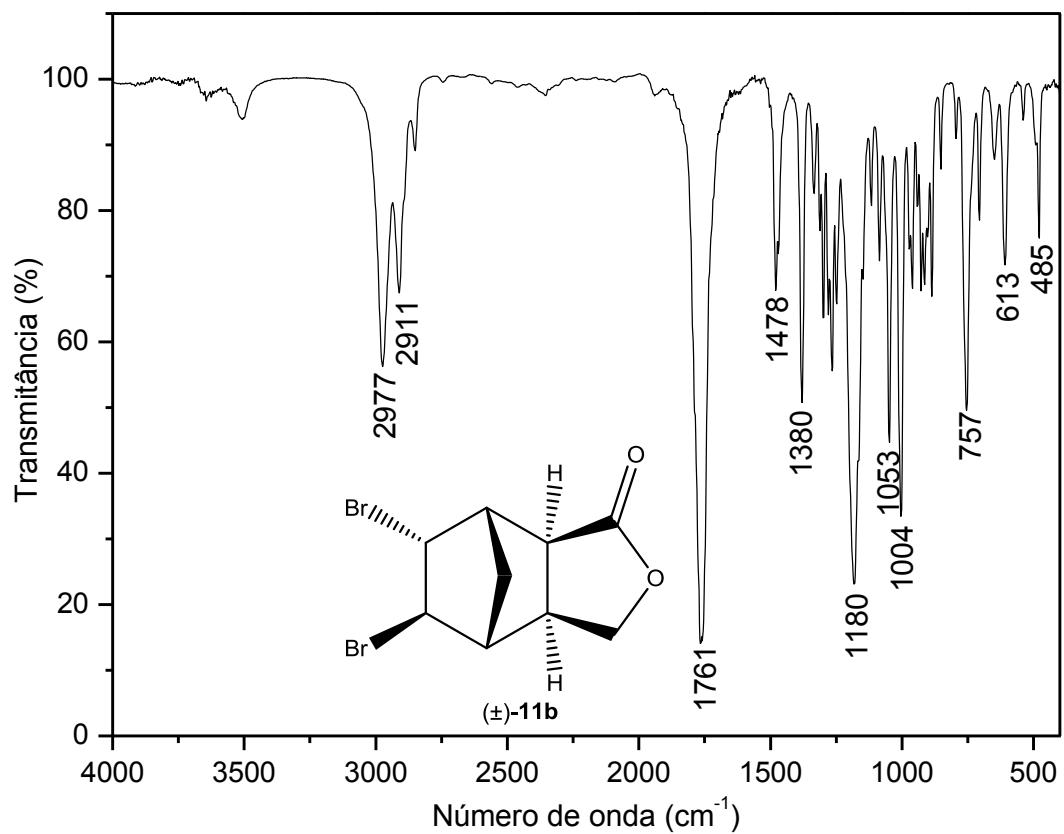


Figura 68: Espectro no infravermelho do composto **11b**.

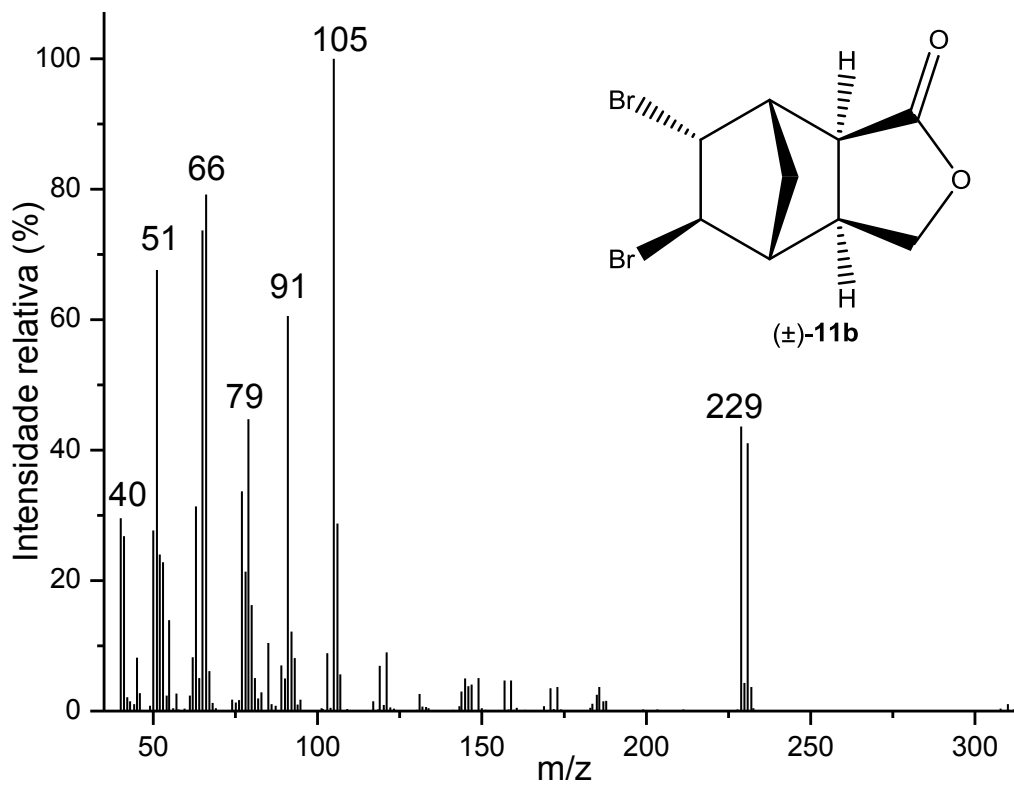


Figura 69: Espectro de massas (IE) do composto **11b**.

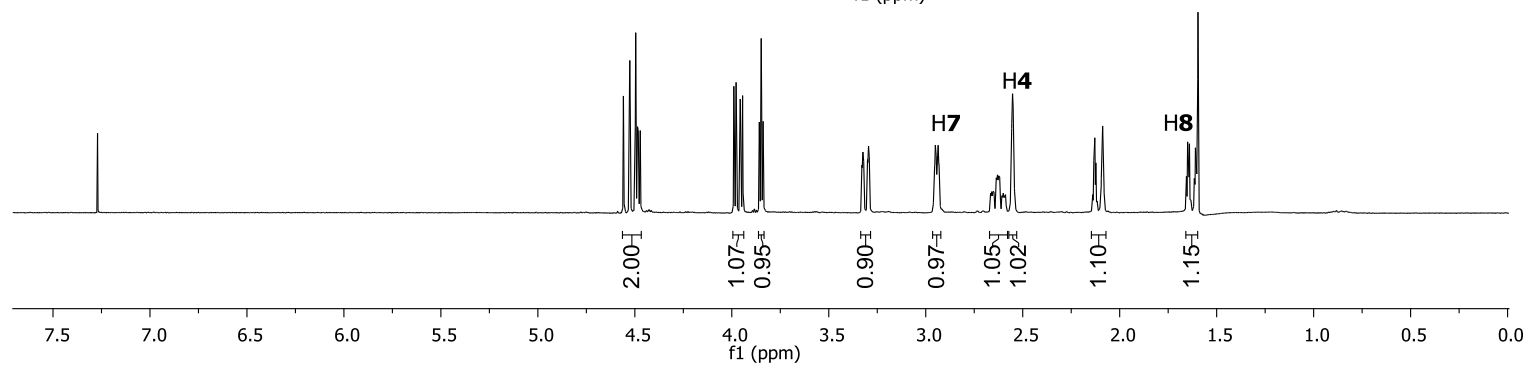
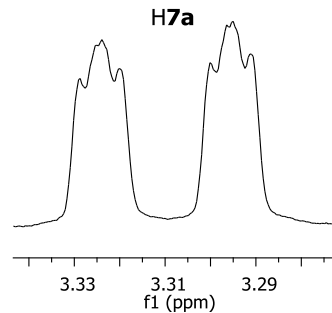
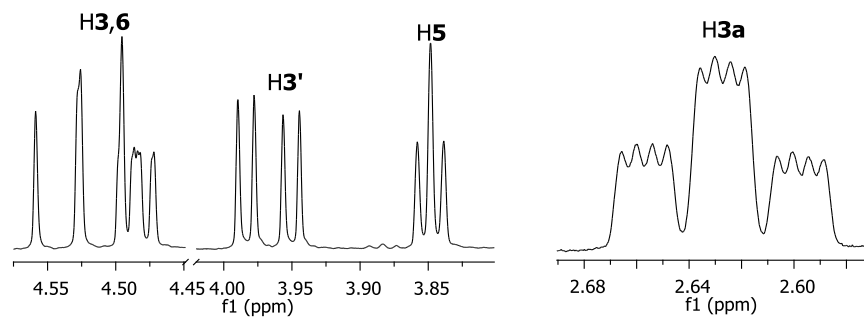
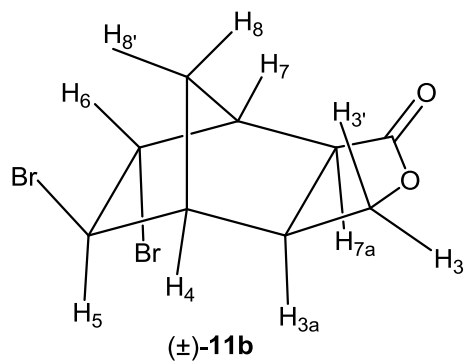


Figura 70: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27; 25 °C) do composto **11b**.

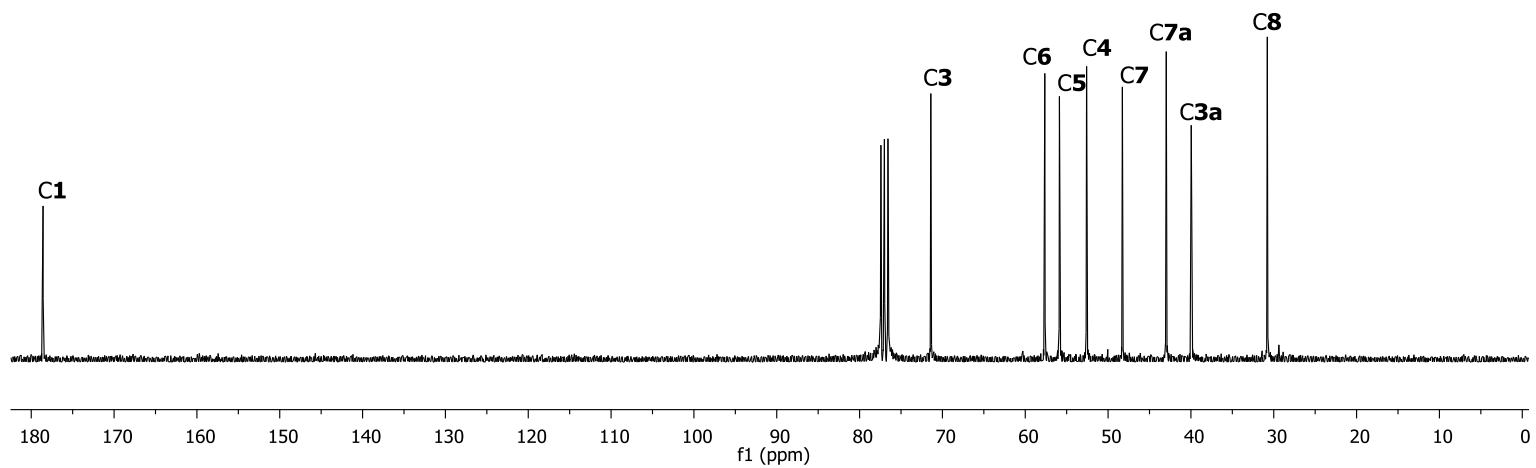
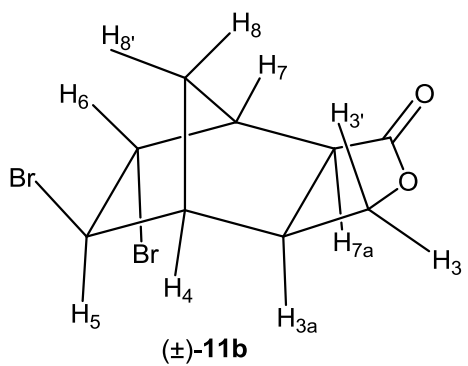


Figura 71: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0; 25 °C) do composto **11b**.

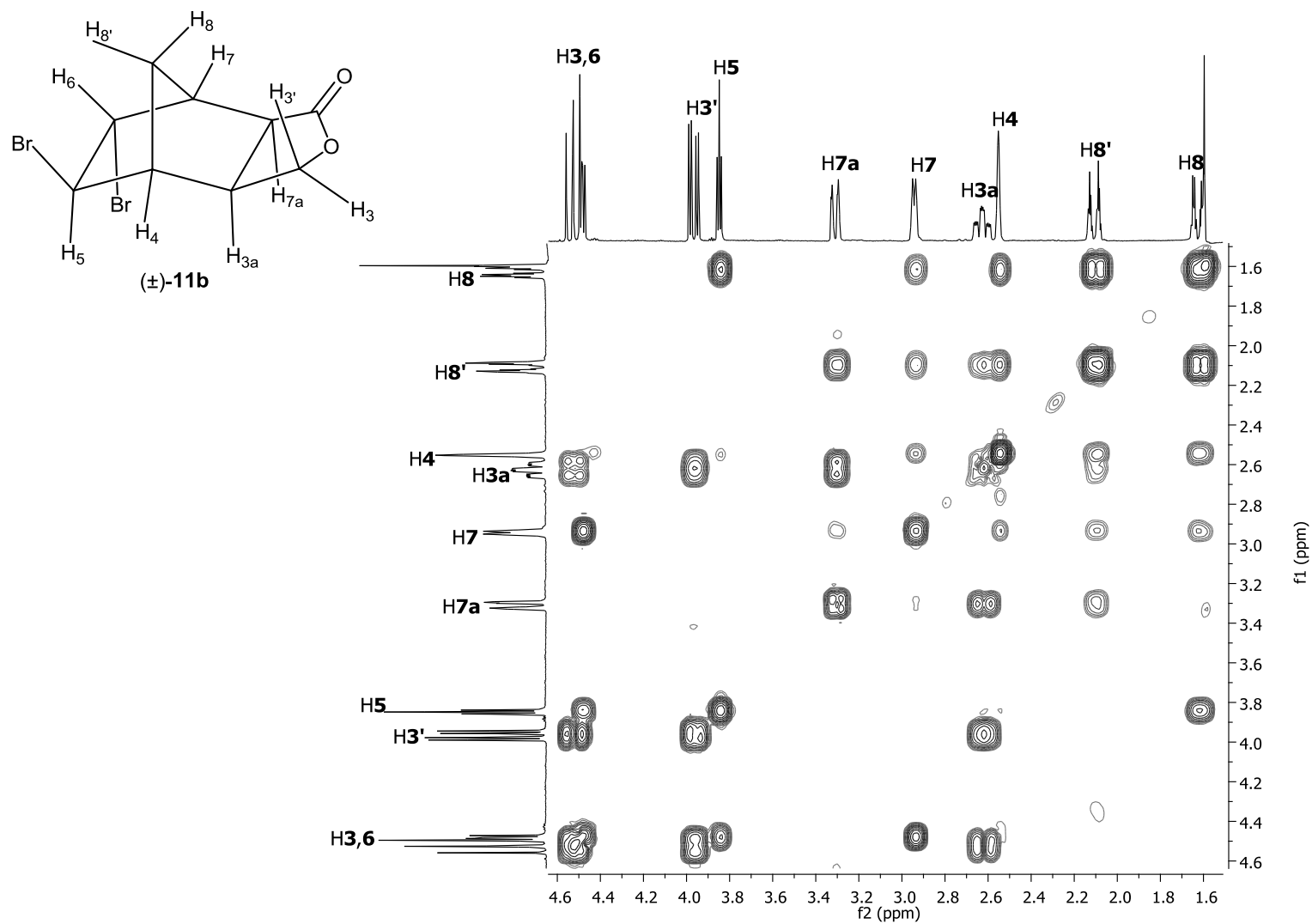


Figura 72: Mapa de contornos COSY do composto **11b**.

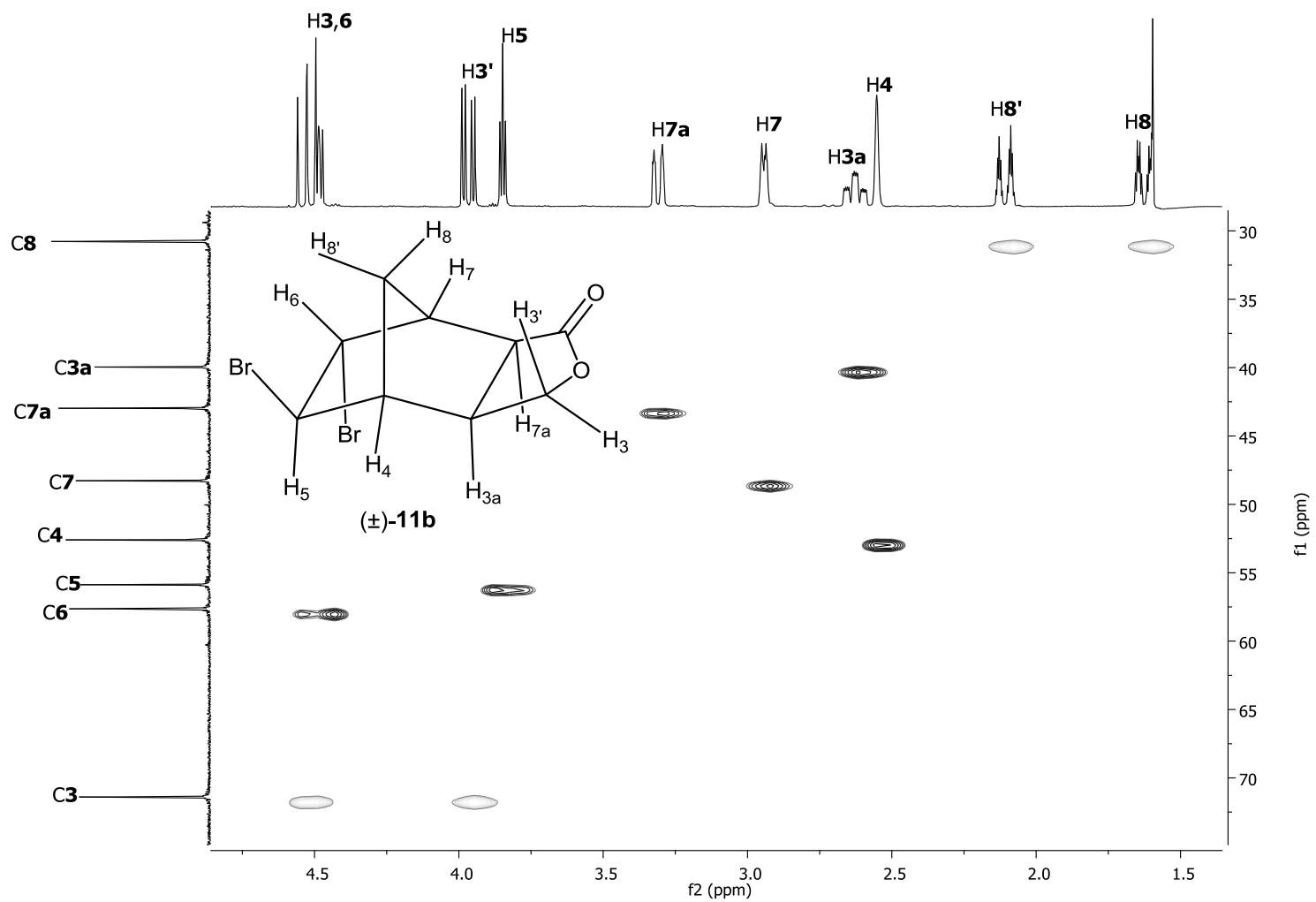


Figura 73: Mapa de contornos HSQC do composto **11b**.

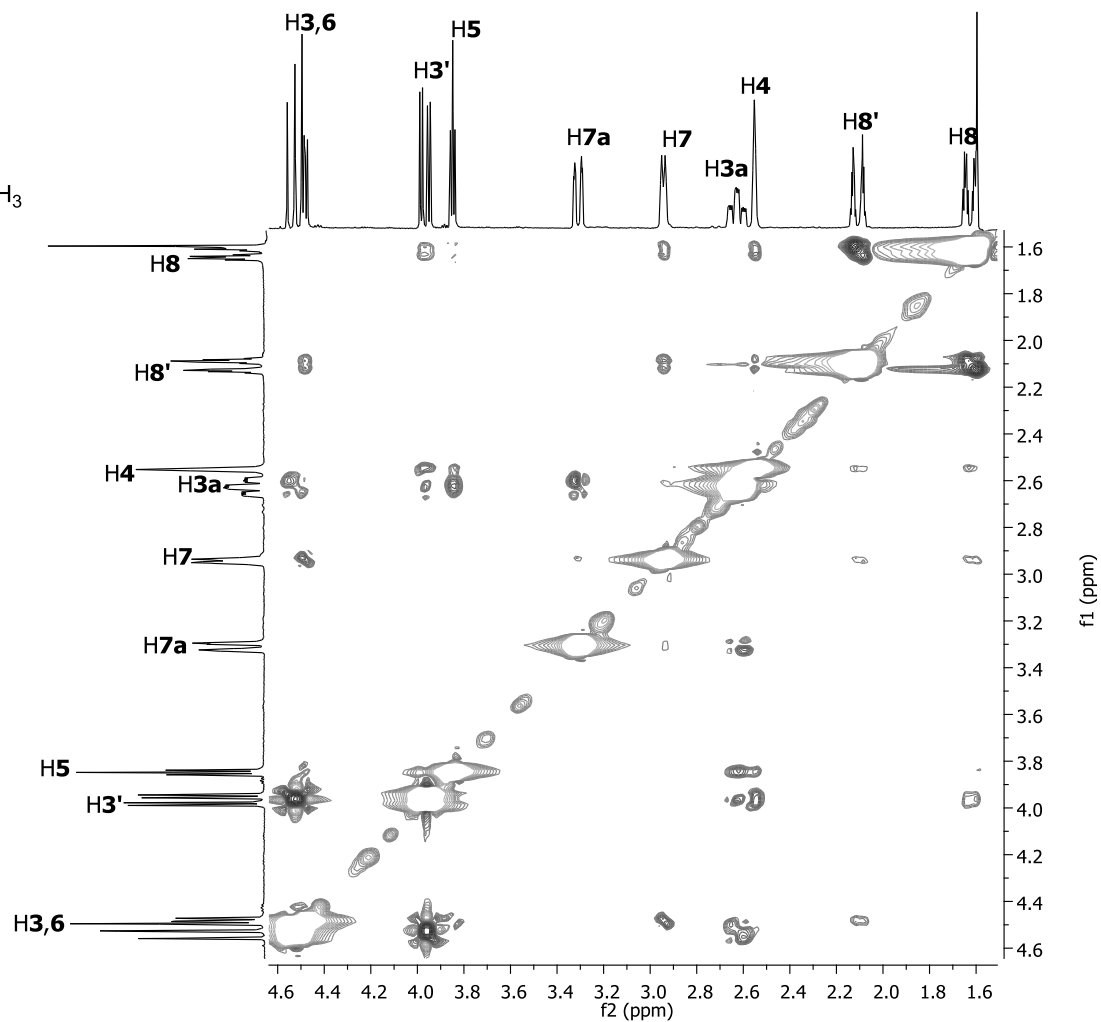
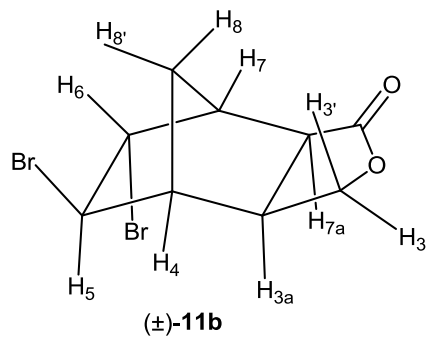


Figura 74: Mapa de contornos NOESY do composto **11b**.

### 1.3.4.5. Elucidação estrutural da (3aR,4R,5S,6S,7S,7aR)- e (3aS,4S,5R,6R,7R,7aS)-6-hidroxi-5-metoxihexaidro-4,7-metano isobenzo furan-1(3H)-ona (12)

Nesta etapa do trabalho, foram realizadas reações de abertura de epóxido, porém, nesse caso as reações apenas foram realizadas com o epóxido **4** oriundo do aduto **2**, visto que esse isômero foi obtido em maior quantidade.

Ftalidas, e seus correspondentes diidro, tetraidro, hexaidro e dímeros são encontrados como constituintes de vários gêneros dentro da família Apiaceae. Dentre as substâncias que já foram isoladas, muitas possuem o grupo hidroxila em sua estrutura química<sup>52</sup> (Figura 75). A substância NG-072 foi isolada da planta *Apium graveolens* em 1991 e foi patenteada para o tratamento da doença de Alzheimer<sup>53</sup> (Figura 75).

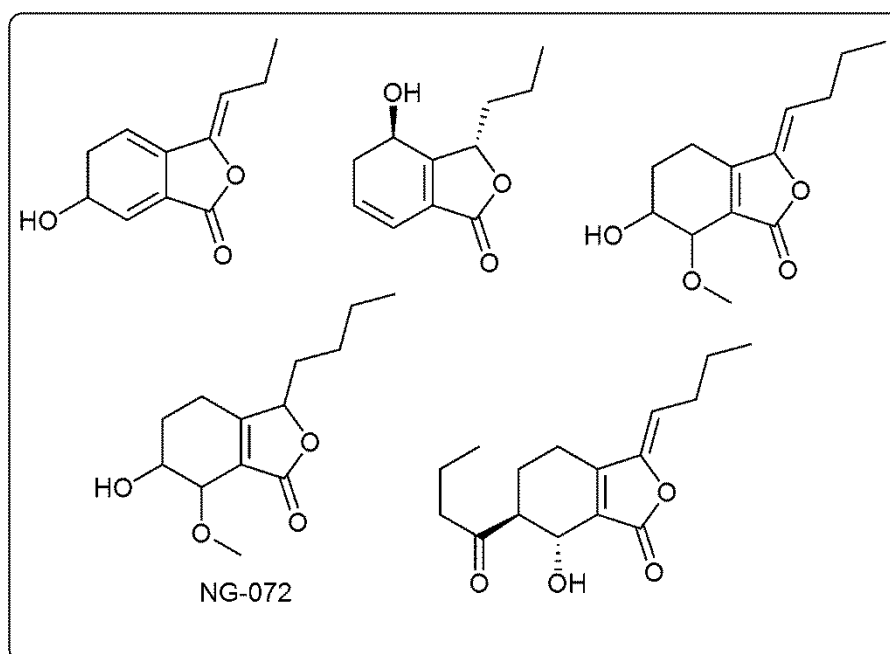


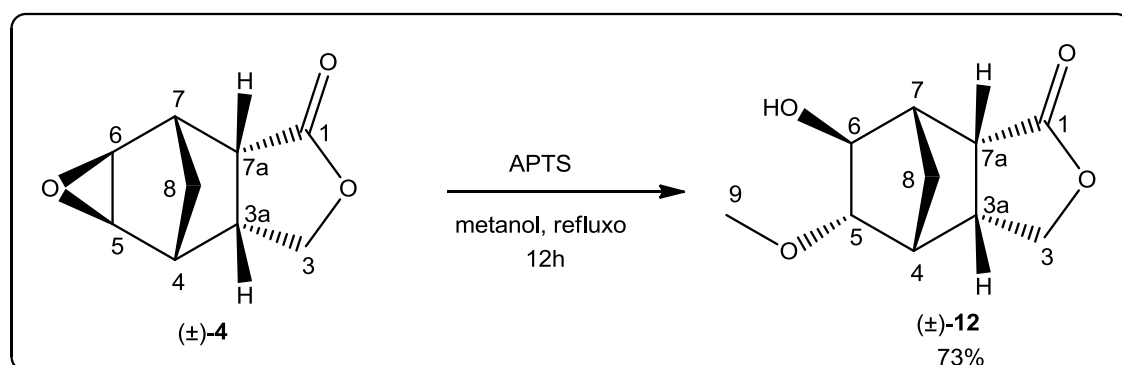
Figura 75: Estrutura química de ftalidas isoladas de plantas da família Apiaceae.

<sup>52</sup> Beck, J. J.; Chou, S. C. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 891.

<sup>53</sup> Maruhashi, M.; Hanada, K.; Mizogami, K.; Nagakura, A. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 04,334,378, **1992**.

Diante do exposto, decidimos realizar a reação de abertura de epóxido, utilizando como material de partida a substância **4**. Com o intuito de obter moléculas com o grupo hidroxila em suas estruturas para uma posterior investigação da atividade biológica das mesmas.

Para a síntese da substância **12**, realizou-se a reação de abertura de epóxido em meio ácido, empregando-se 0,6 mol de ácido *p*-toluenossulfônico (APTS) a cada 1mol de substrato, em uma reação solvolítica utilizando o metanol (Esquema 17). A reação foi estereosseletiva onde apenas o composto **12** foi obtido.



Esquema 17: Síntese da substância **12**.

A obtenção do composto **12** foi inicialmente investigada pela análise do seu espectro no infravermelho (Figura 76, p. 133), onde foi possível observar uma banda em  $3413\text{ cm}^{-1}$ , característica do estiramento da ligação O-H. A banda em  $1733\text{ cm}^{-1}$  corresponde ao estiramento da ligação C=O da lactona.

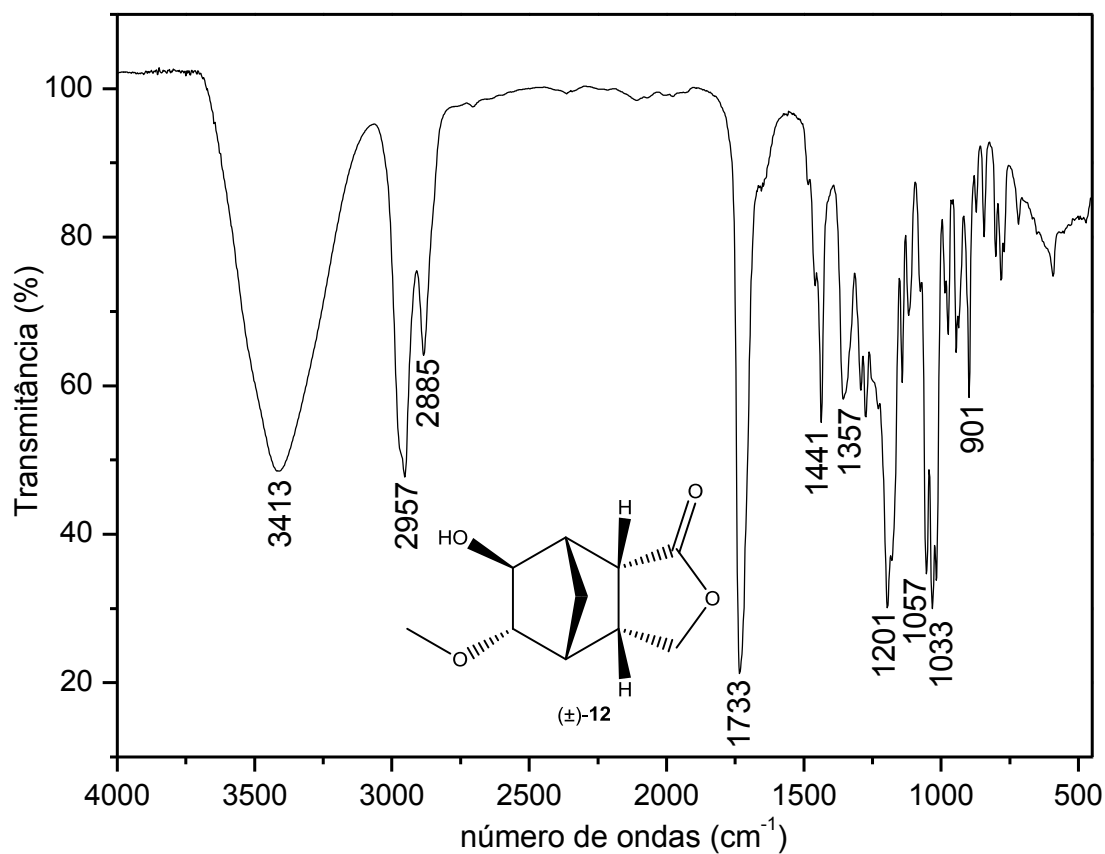
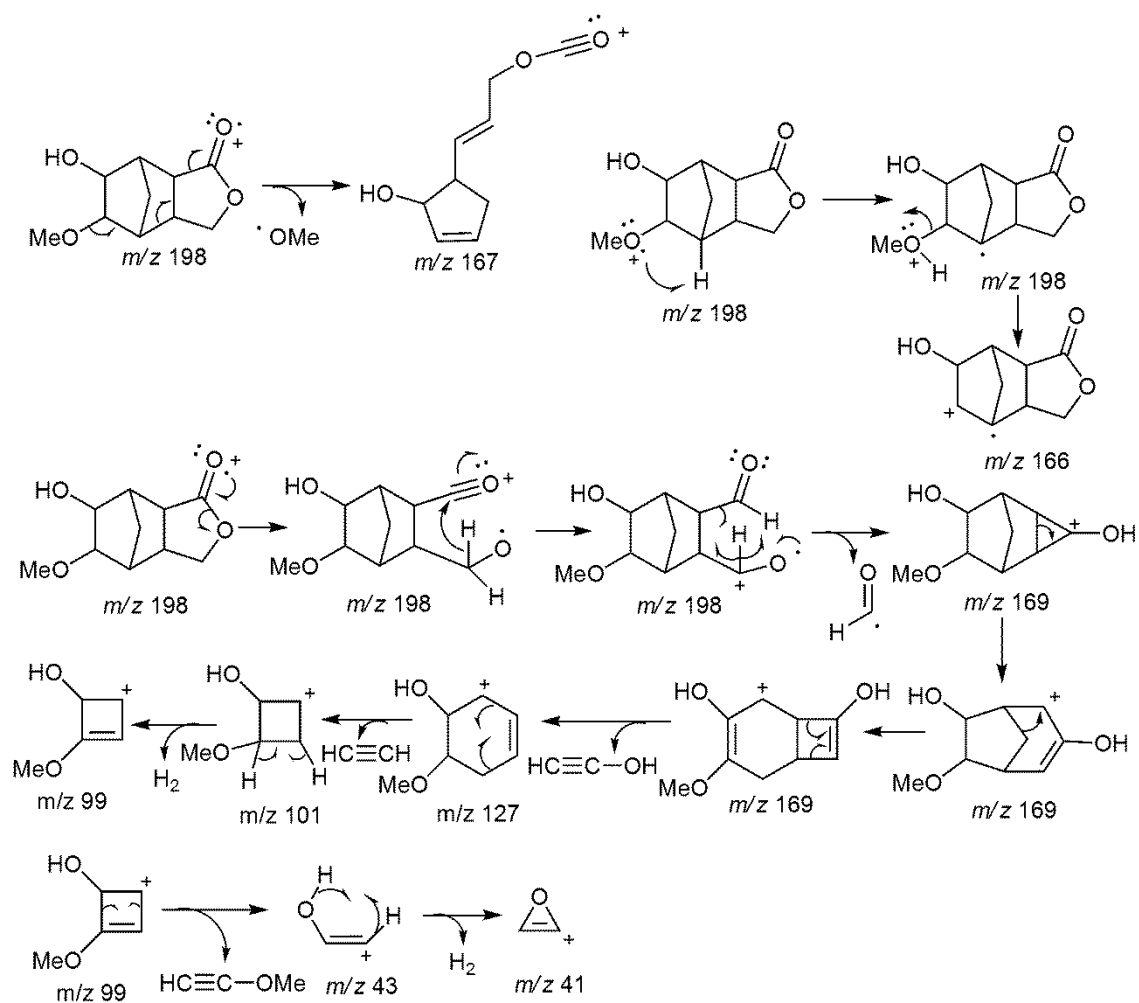
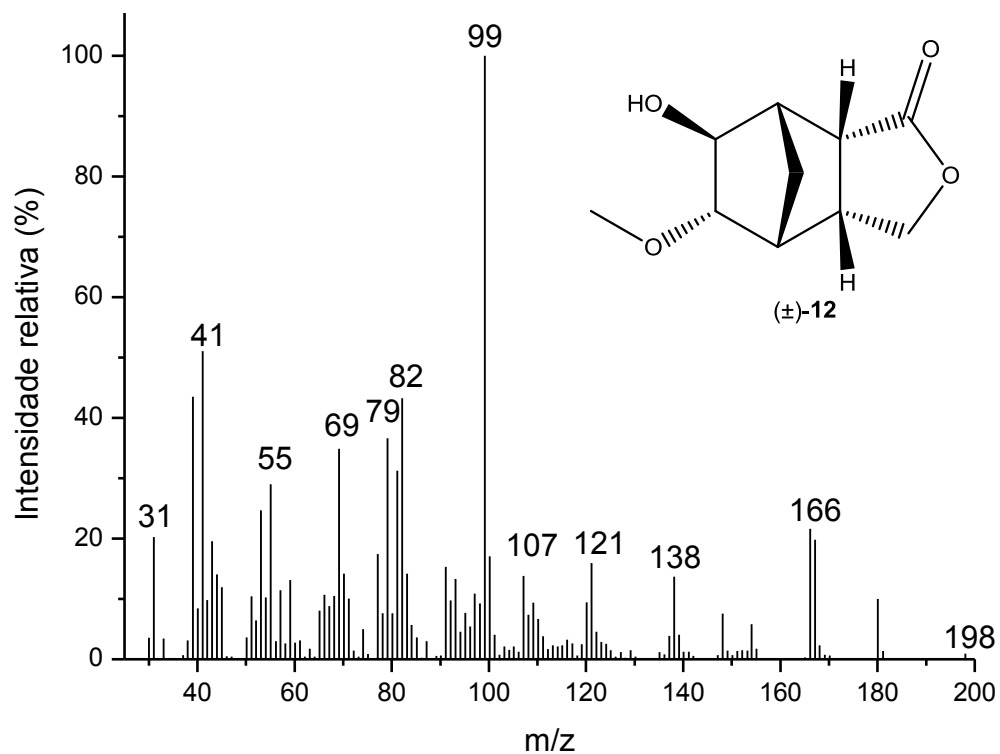


Figura 76: Espectro no infravermelho do composto **12**.

O pico observado em  $m/z$  198 no espectro de massas da substância **12** (Esquema 18, p. 134) corresponde ao pico do íon molecular. Os processos de fragmentação apresentados no Esquema 18 visam explicar os principais picos observados no espectro de massas de **12**.



Esquema 18: Espectro de massas (IE) e proposta mecanística de fragmentação para o composto **12**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **12** (Figura 77, p. 136), o simpleto integrado para três hidrogênios em  $\delta$  3,67 foi atribuído aos hidrogênios da metoxila. O sinal em  $\delta$  4,00-4,05 corresponde aos hidrogênios H5 e H6. Esse deslocamento químico é diagnóstico para a caracterização da substância **12**, visto que no material de partida **4** o sinal correspondente a esses hidrogênios foi observado em  $\delta$  3,32-3,36 (p. 233).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **12** (Figura 78, p. 137), os sinais em  $\delta$  87,6 e  $\delta$  71,5 são correspondentes aos carbonos C6 e C5, respectivamente. Esses mesmos carbonos no material de partida **4** (p. 234), estão presente em  $\delta$  48,5 (C6) e em  $\delta$  47,3 (C5), o que é uma evidência da abertura do anel epóxido que possibilitou a presença dos grupos metoxila e hidroxila na estrutura química da substância **12**.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram atribuídos com auxílio das técnicas bidimensionais COSY (Figura 79, p. 138) e HETCOR (Figura 80, p. 139). As correlações observadas no mapa de contornos COSY que foram imprescindíveis para a caracterização da substância **12** são: entre os hidrogênios H3 e H3a, H3' e H3a, H3a e H7a, H7a e H7, H8 e H5 e entre H8 e H6. Correlações entre todos os carbonos ligados a hidrogênio(s) puderam ser visualizadas no mapa de contornos HETCOR (Figura 80, p. 139).

Como pode ser observado no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **12** (Figura 77, p. 136), os hidrogênios H5 e H6, estão sobrepostos no sinal em  $\delta$  4,00-4,05. Portanto mesmo realizando um experimento que avaliasse a proximidade dos hidrogênios no espaço (nOe) não seria conclusivo quanto à estereoquímica dos hidrogênios ligados aos carbonos C5 e C6. Na tentativa de solucionarmos esse impasse, decidimos realizar a acetilação da substância **12**, buscando uma melhor resolução para os sinais de H5 e H6 no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

A discussão realizada sobre os dados espectroscópicos obtidos para o composto **12** pode ser estendida aos demais compostos sintetizados de **13** a **16**, devido à alta similaridade dessas moléculas. As únicas variações observadas referem-se aos grupos alquilas ligados ao oxigênio da função éter.

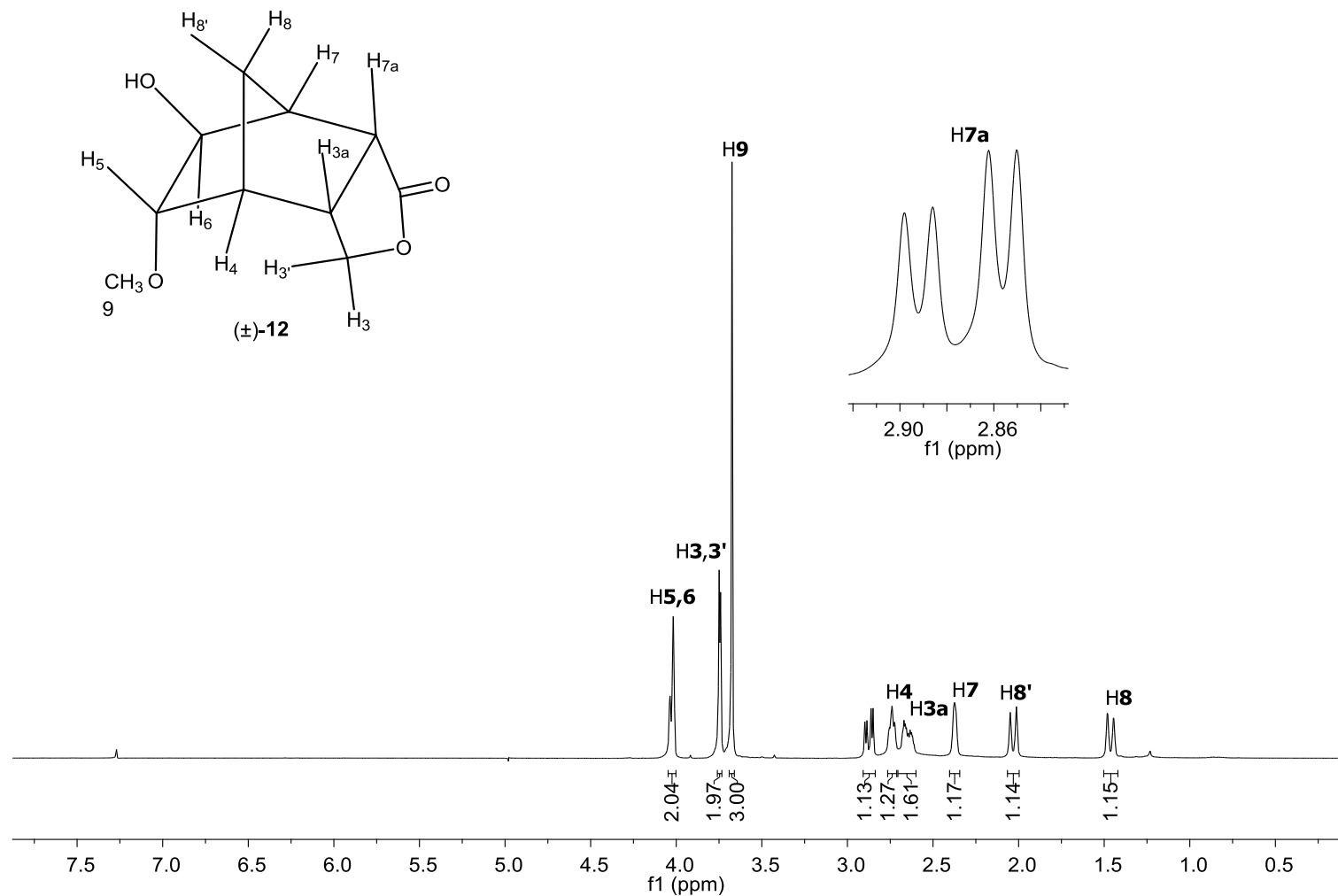


Figura 77: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27; 25 °C) do composto **12**.

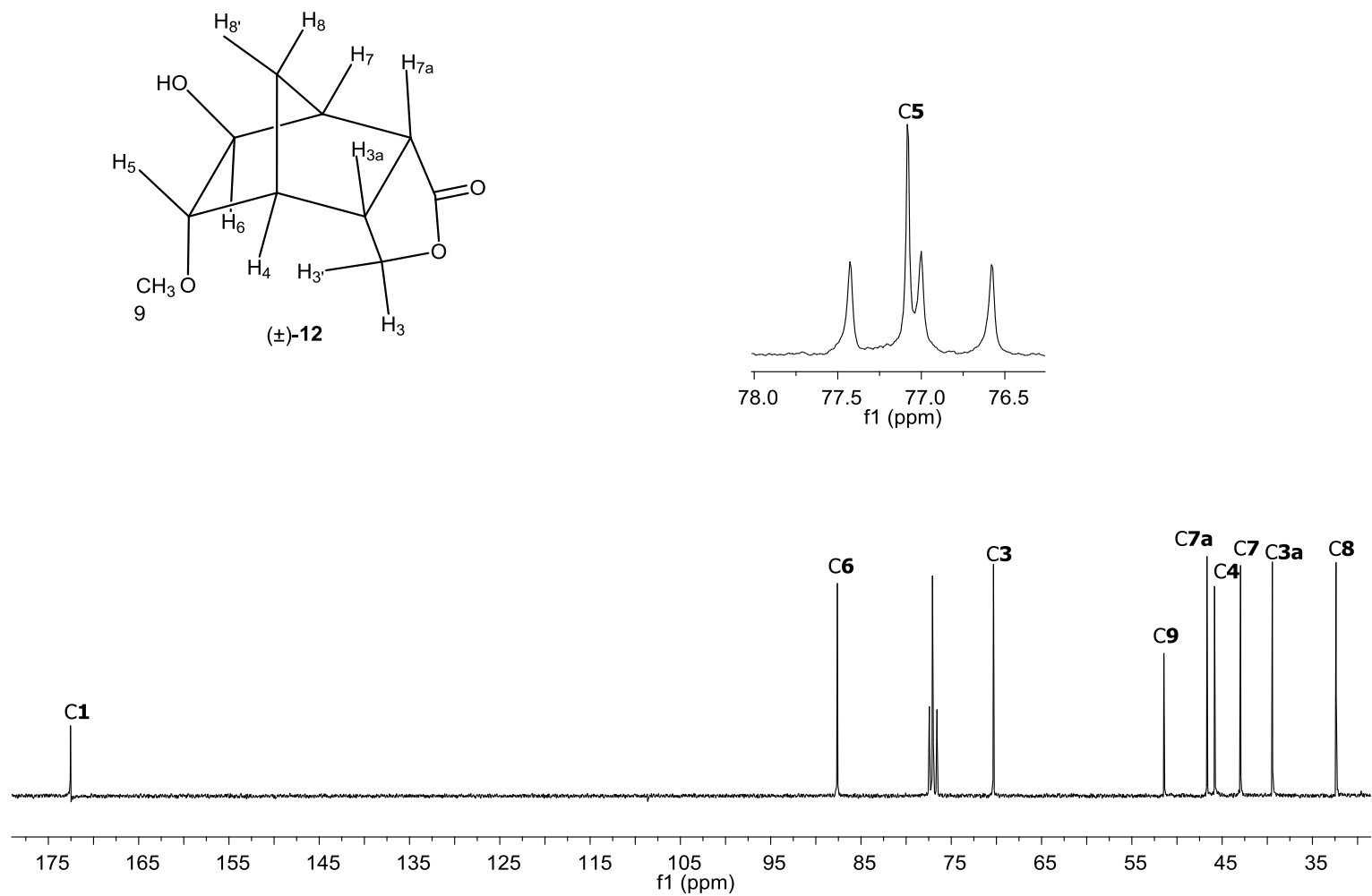


Figura 78: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0; 25 °C) do composto **12**.

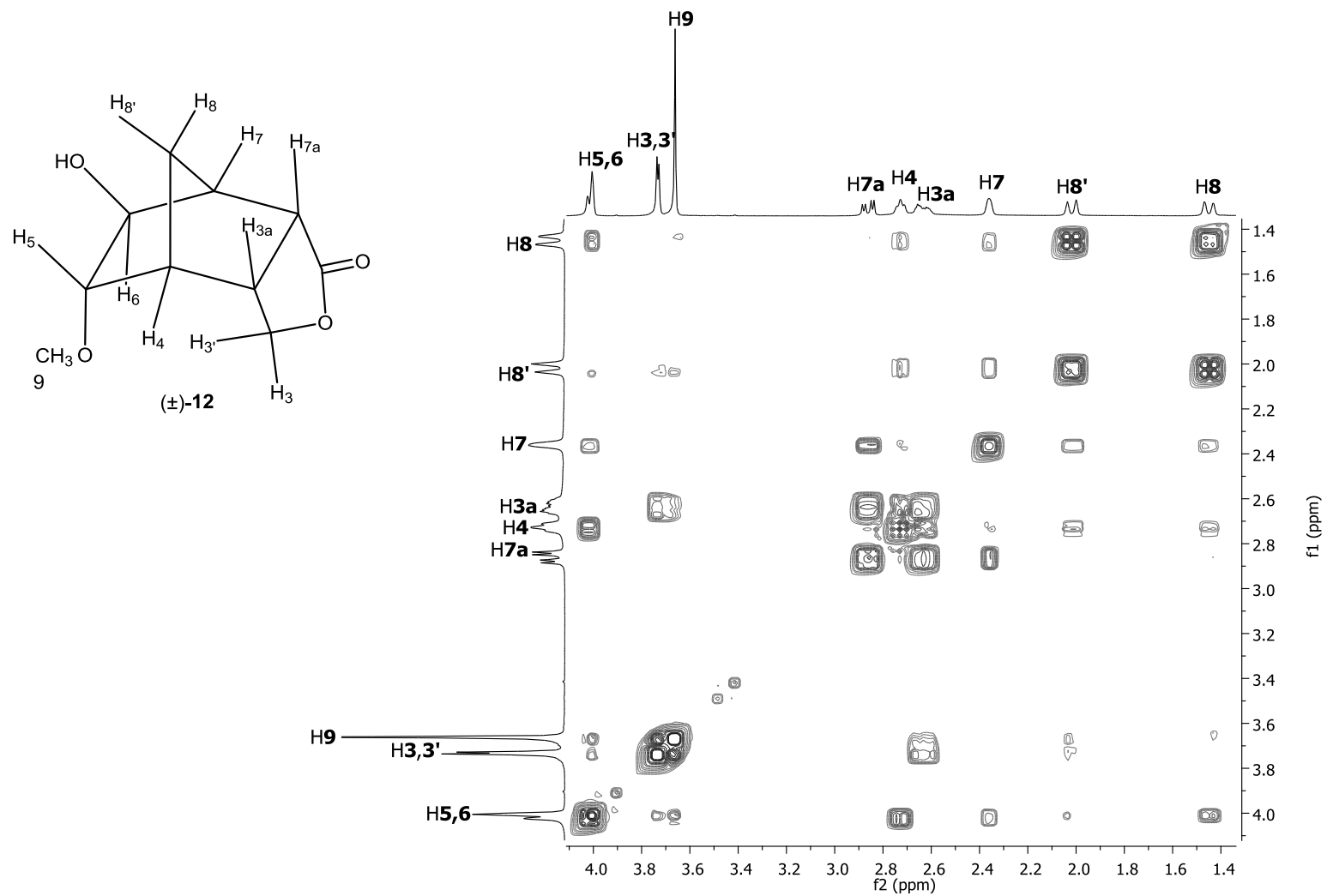


Figura 79: Mapa de contornos COSY do composto **12**.

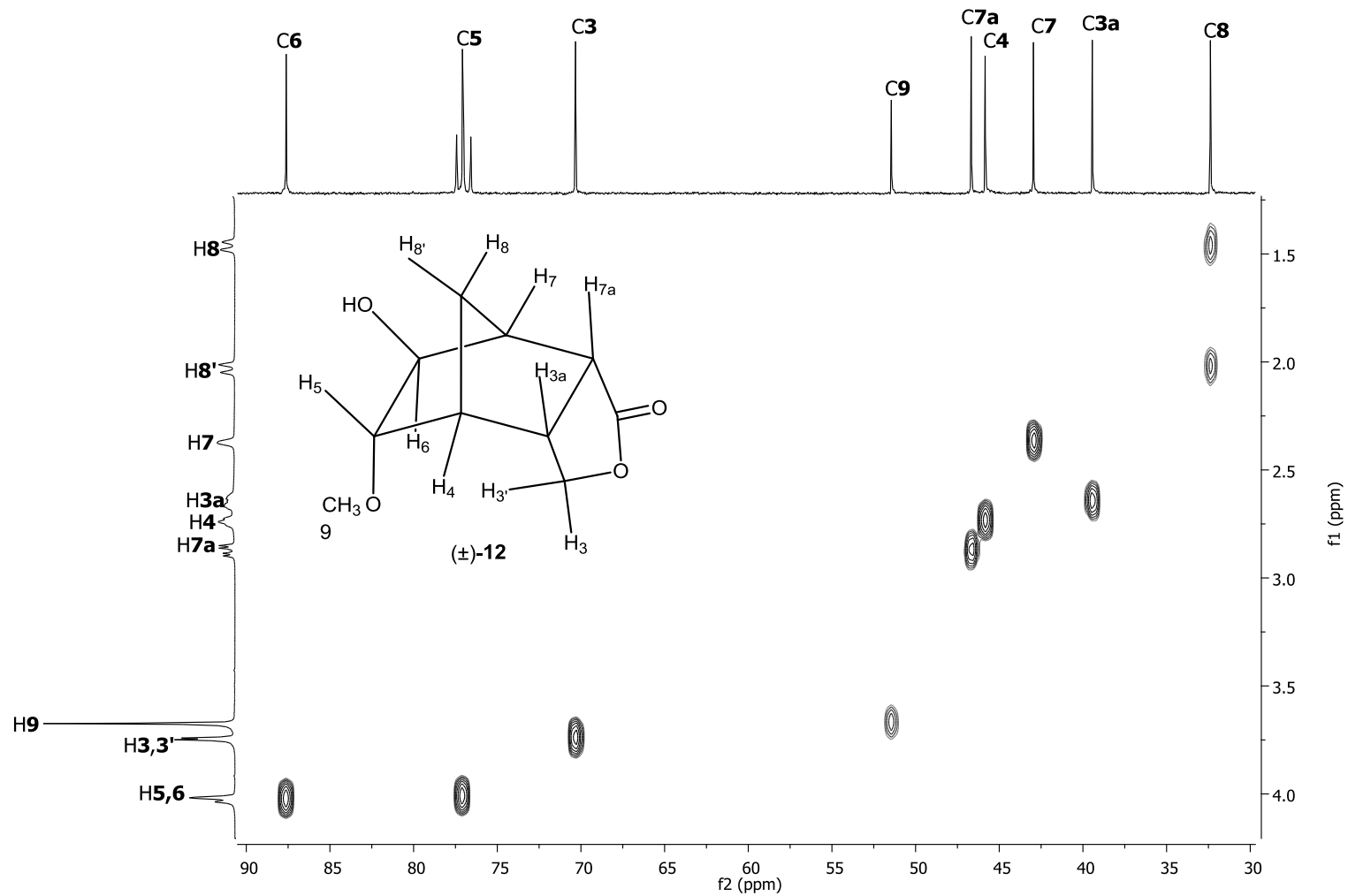
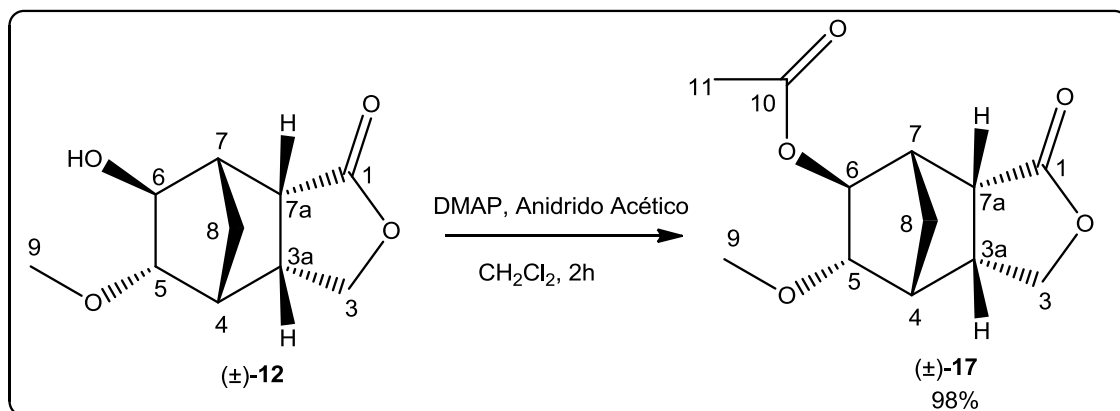


Figura 80: Mapa de contornos HETCOR do composto **12**.

A síntese do composto **17** foi realizada utilizando-se como material de partida a substância **12**, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), anidrido acético e diclorometano (Esquema 19).



Esquema 19: Síntese da substância **17**.

A obtenção do composto **17** foi inicialmente investigada pela análise do seu espectro no infravermelho (Figura 81, p. 141). As bandas de absorção em  $1781$  e  $1735\text{ cm}^{-1}$  são referentes ao estiramento da ligação C=O da carbonila da lactona e do éster, respectivamente.

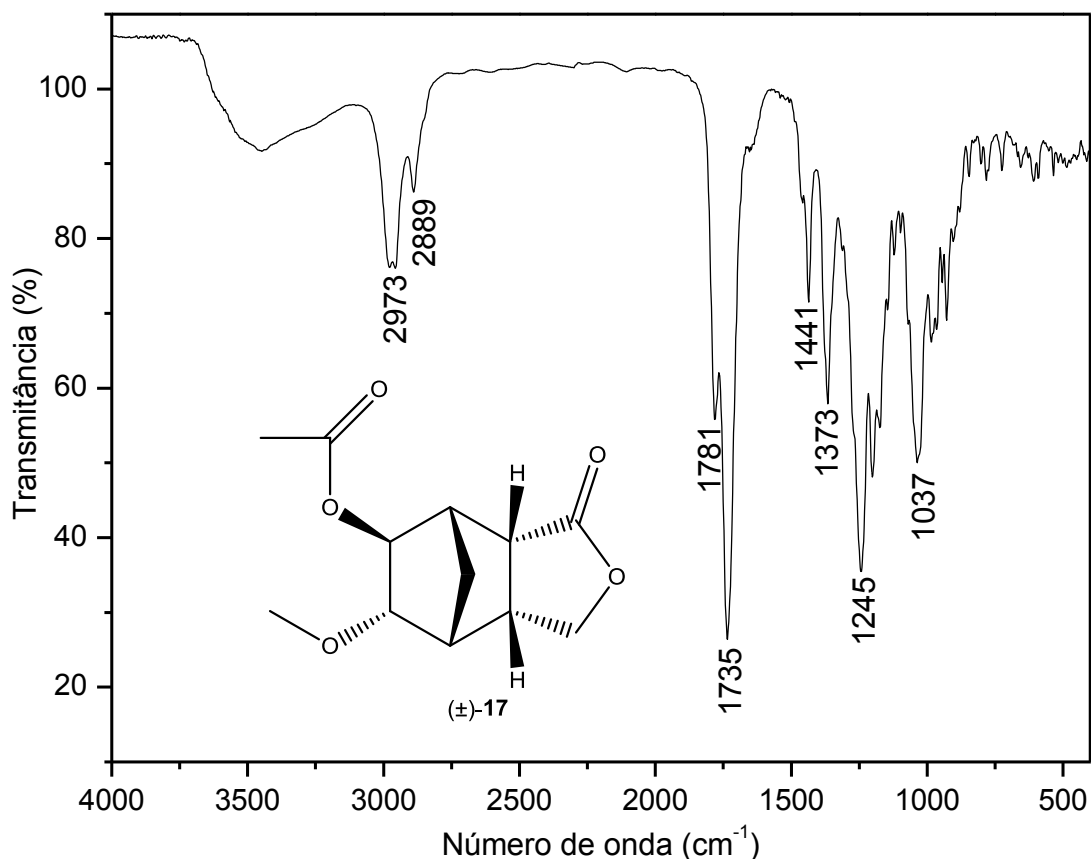
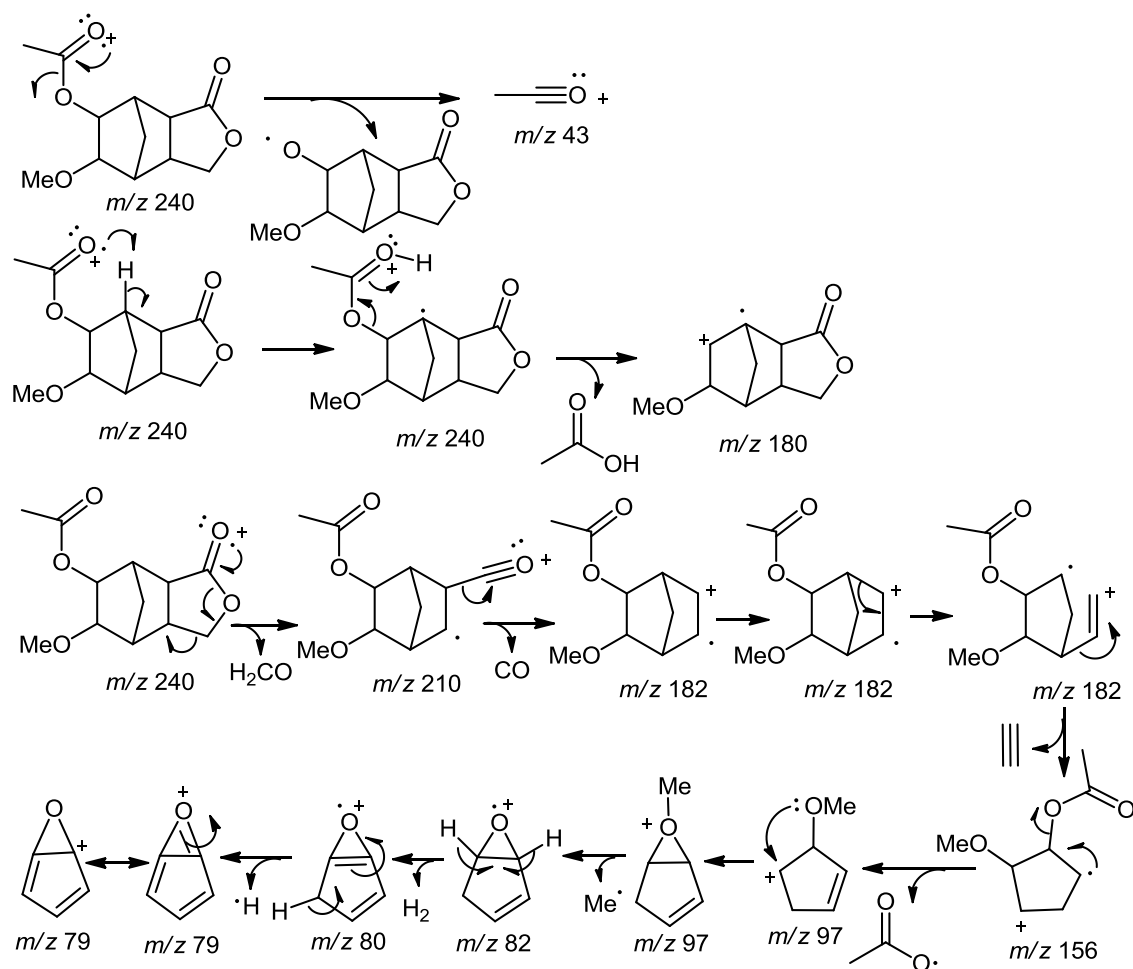
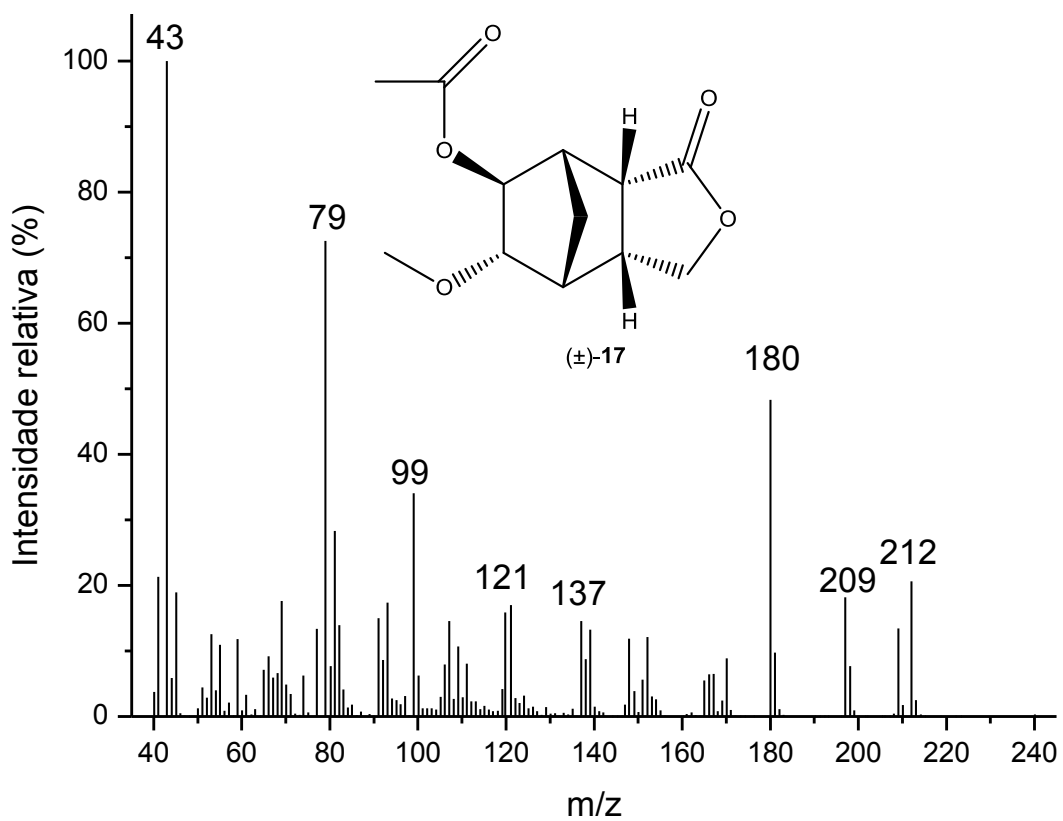


Figura 81: Espectro no infravermelho do composto **17**.

No espectro de massas (IE) do composto **17** (Esquema 20, p. 142), não foi visualizado o pico do íon molecular. Os processos de fragmentação apresentados no Esquema 20 (p. 142) visam explicar os principais picos observados no espectro de massas de **17**.



Esquema 20: Espectro de massas (IE) e proposta mecânica de fragmentação para o composto **17**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **17** (Figura 83, p. 144), os sinais que evidenciam a formação do produto desejado são observados em  $\delta$  4,87 (simpleto largo) e em  $\delta$  3,88 (duplete largo,  $J = 4,9$  Hz) que foram atribuídos aos hidrogênios **H6** e **H5**, respectivamente. As atribuições dos hidrogênios **H5** e **H6** foram realizadas por meio da análise do mapa de contornos COSY para **17** (Figura 85, p. 146), onde foi possível visualizar uma forte correlação entre **H4** e **H5** (ângulo diedro próximo de  $0^\circ$ ) e uma fraca correlação entre **H6** e **H7** (ângulo diedro próximo de  $90^\circ$ ).

Ainda a respeito do mapa de contornos COSY de **17** foi possível observar o acoplamento em W de **H6** com **H8**, tal resultado está coerente com a estereoquímica proposta (Figura 82).

A estereoquímica do composto **17** foi inequivocamente definida devido aos experimentos de NOEDIFF (Figura 87, p. 148). Em nossas análises observamos incrementos de nOe entre o hidrogênio do grupo metilênico da ponte **H8'** e o hidrogênio **H5**, representado pela seta em vermelho na Figura 82. Outras correlações não citadas anteriormente entre hidrogênios que acoplam entre si também foram visualizadas pelo mapa de contornos COSY para o mesmo composto, como ilustrado na Figura 82.

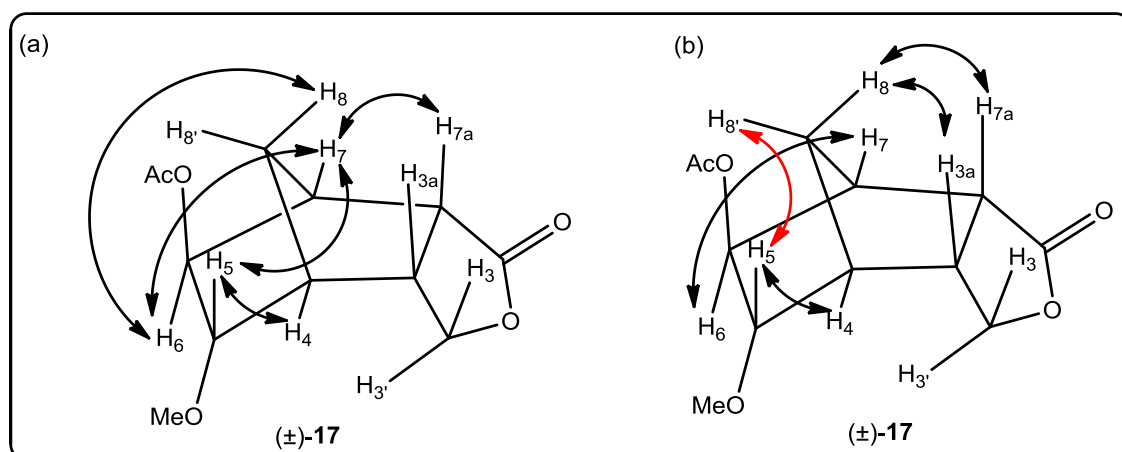


Figura 82: (a) Algumas correlações visualizadas no mapa de contornos COSY para o composto **17**; (b) Alguns incrementos de nOe observados nos experimentos de NOEDIFF do composto **17**.

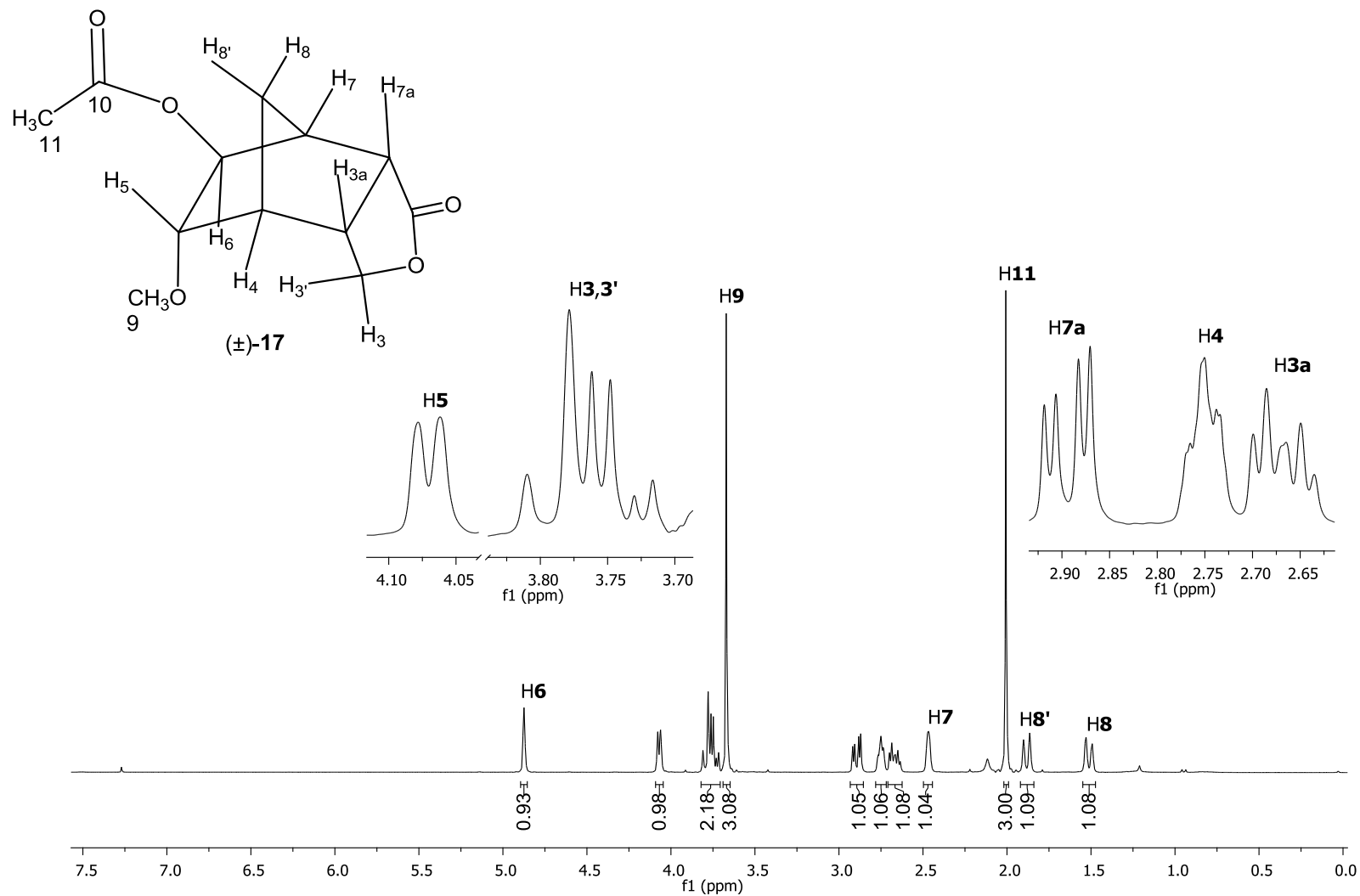


Figura 83: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> 7,27; 25 °C) do composto **17**.

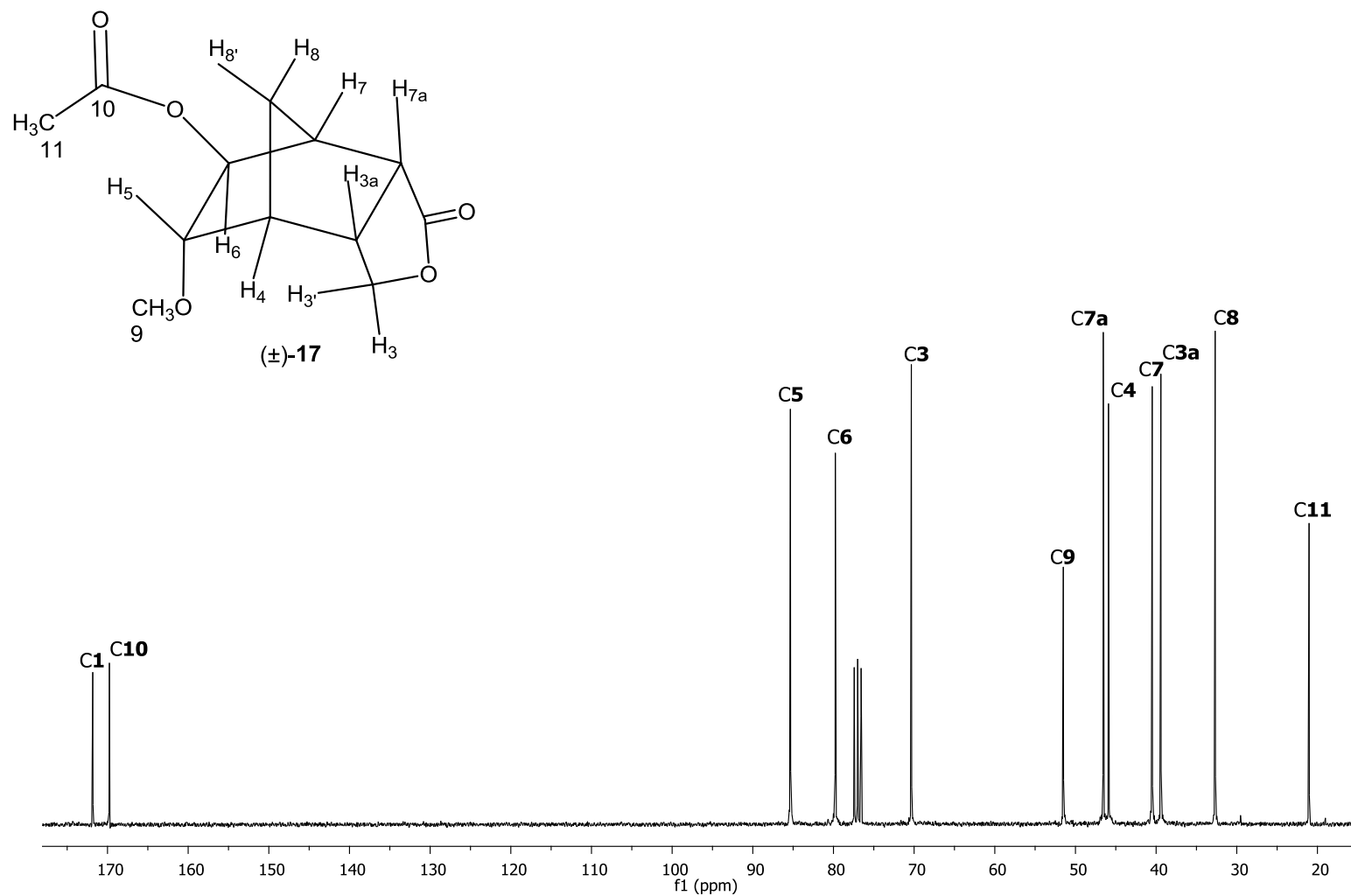


Figura 84: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,0; 25 °C) do composto **17**.

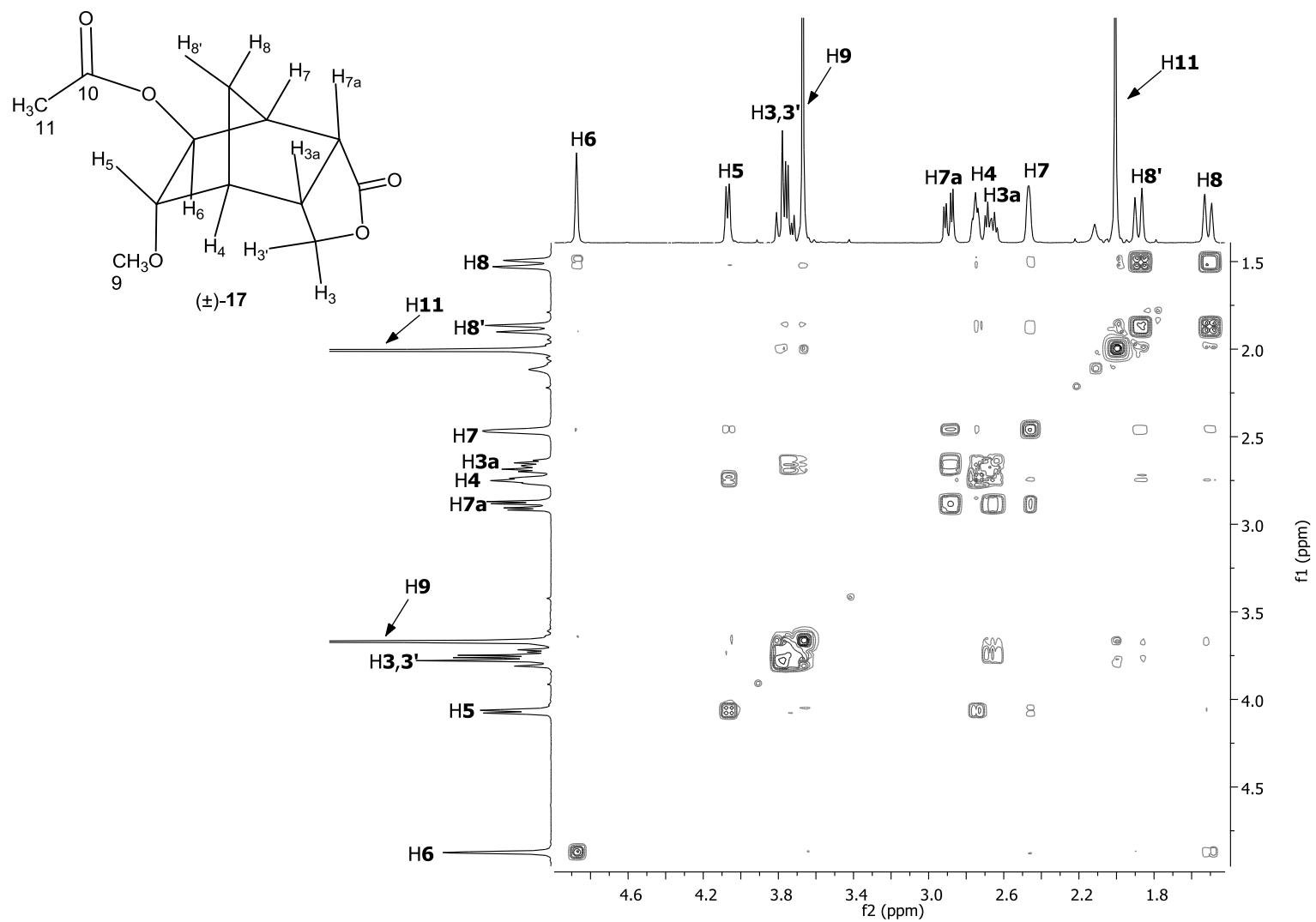


Figura 85: Mapa de contornos COSY do composto **17**.

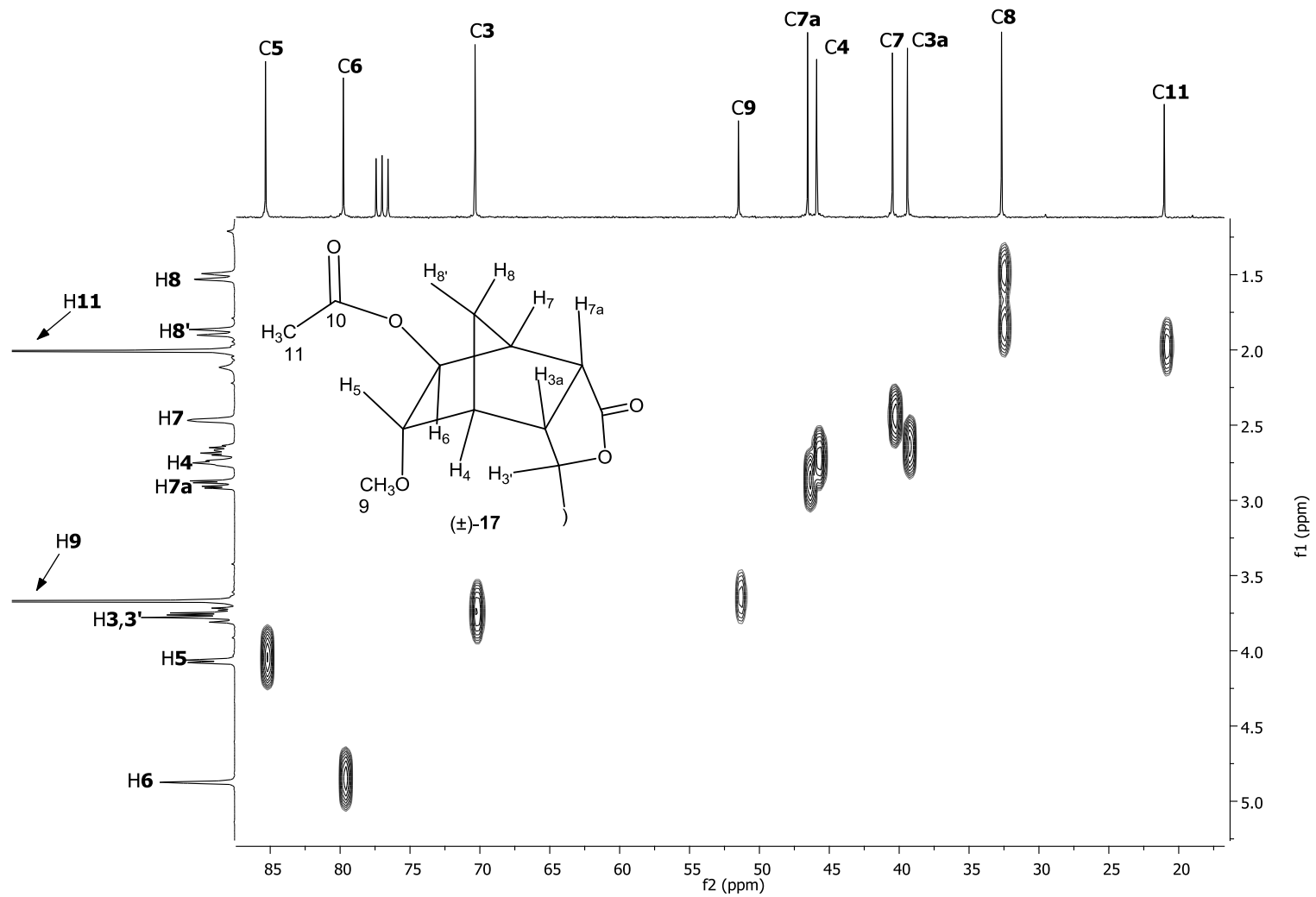


Figura 86: Mapa de contornos HETCOR do composto 17.

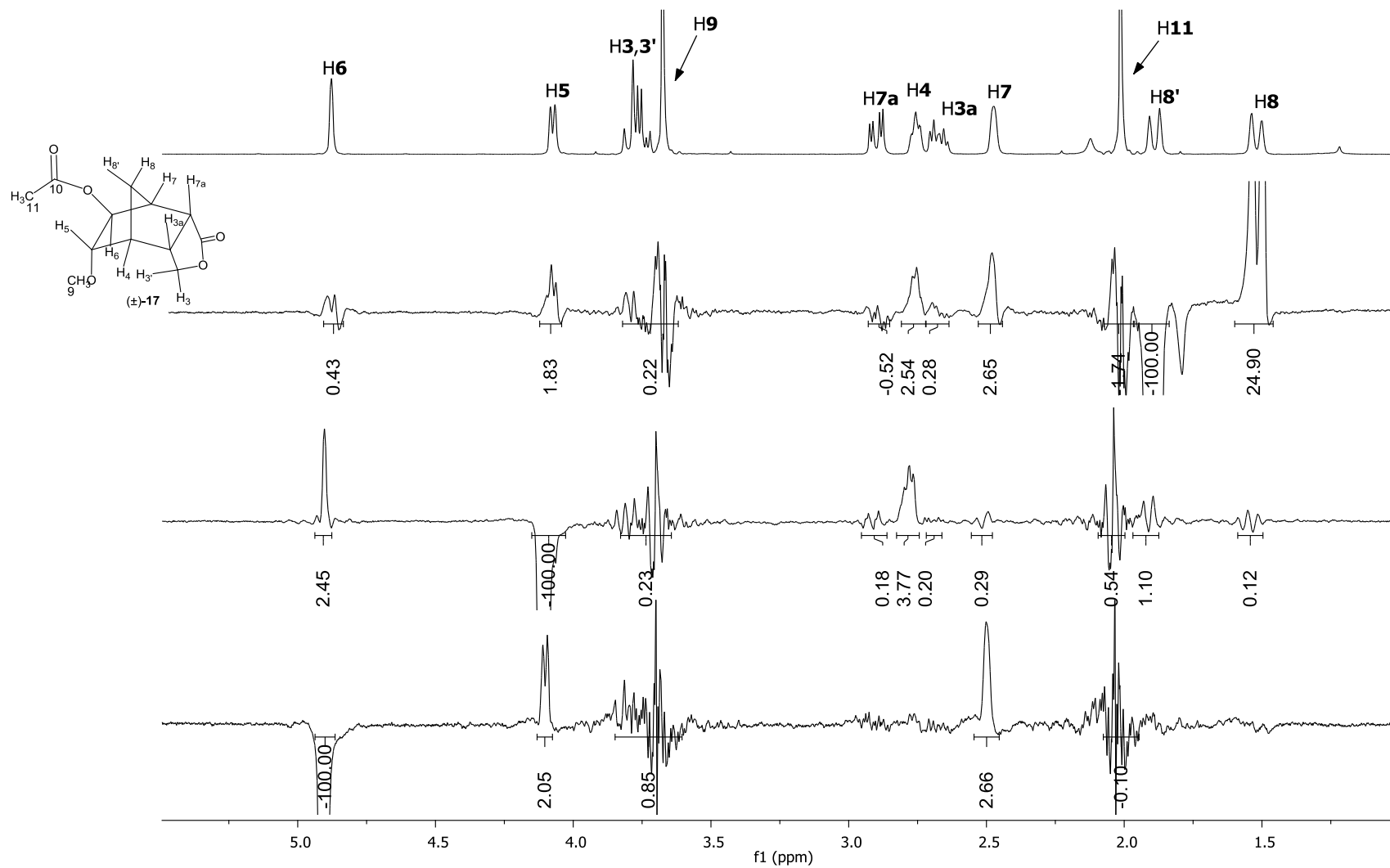


Figura 87: Experimentos de NOEDIFF para o composto 17.

## 1.4. Conclusão

Descreveram-se neste capítulo as etapas envolvidas na preparação de dezenove 4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-onas. Como etapa chave envolvida na preparação, empregou-se a reação de Diels-Alder entre a lactona furan-2(5*H*)-ona **1** e o ciclopentadieno. Dentre as substâncias sintetizadas, treze são inéditas (**8**, **9a**, **9b**, **10a**, **10b**, **11a**, **11b** e de **12-17**), e os rendimentos obtidos variaram de 46 a 98%.

As dezenove lactonas sintetizadas foram completamente caracterizadas via espectroscopia no IV e de RMN, bem como espectrometria de massas. Técnicas bidimensionais (COSY, HETCOR, HSQC e HMBC) auxiliaram na atribuição dos sinais dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . Experimentos de NOESY e NOEDIFF determinaram as estereoquímicas relativas das substâncias sintetizadas.

## 2. Capítulo 2

### Investigação estrutural de algumas lactonas hexaidroisobenzofuran-1(3*H*)-onas sintetizadas

#### 2.1. Introdução

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma das ferramentas mais úteis para a determinação estrutural de novos compostos<sup>54</sup>. No entanto, mesmo com o auxílio de técnicas de RMN bidimensionais, não é raro encontrar na literatura casos em que as conclusões sobre elucidações moleculares estejam erradas ou incompletas<sup>55</sup>. Buscando uma alternativa, muitos pesquisadores simulam os deslocamentos químicos de RMN de <sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H, utilizando cálculos de química quântica<sup>56</sup>.

A técnica foi desenvolvida pioneiramente por Bifulco<sup>57</sup> e tem sido empregada com sucesso em numerosos trabalhos<sup>58</sup>. A boa correspondência entre os deslocamentos químicos calculados para uma das estruturas potenciais com os valores experimentais constitui uma excelente ferramenta para apoiar a análise estrutural em química orgânica<sup>59</sup>.

O método GIAO (gauge including atomic orbitals) é o método mais utilizado para a realização dos cálculos teóricos de deslocamentos químicos de RMN. Isso porque ele pode fornecer uma melhor concordância com os resultados experimentais quando comparado com outros métodos que utilizam o mesmo conjunto de base<sup>60</sup>.

<sup>54</sup> a) Nicholson, J. K.; Connelly, J.; Lindon, J. C.; Holmes, E. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 153; b) Taggi, A. E.; Meinwald, J.; Schroeder, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10364; c) Lenz, E. M.; Wilson, I. D. *J. Proteome Res.* **2007**, *6*, 443.

<sup>55</sup> Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012.

<sup>56</sup> a) Helgaker, T.; Jaszunski, M.; Ruud, K. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 293; b) Tahtinen, P.; Bagno, A.; Klika, K. D.; Pihlaja, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4609; c) Bifulco, G.; Dambruoso, P.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3744.

<sup>57</sup> a) Barone, G.; Gomez-Paloma, L.; Duca, D.; Silvestri, A.; Riccio, R.; Bifulco, G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3233; b) Barone, G.; Duca, D.; Silvestri, A.; Gomez-Paloma, L.; Riccio, R.; Bifulco, G. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3240.

<sup>58</sup> a) Wang, B.; Dossey, A. T.; Walse, S. S.; Edison, A. S.; Merz, K. M. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 709; b) Smith, S. G.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4597; c) Zhang, L.; Wang, S. Q.; Li, X. J.; Zhang, A. L.; Zhang, Q.; Gao, J. M. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1016*, 72; d) Li, Z.; Zhang, J.; Li, Y.; Gao, H. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1035*, 69; e) Tai, C. K.; Yeh, P. L.; Wu, Y. S.; Shih, T. L.; Wang, B. C. *J. Mol. Struct.* **2014**, *1068*, 84.

<sup>59</sup> Sarotti, A. M.; Pellegrinet, S. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7254.

<sup>60</sup> a) Wolinski, K.; Hinton, J. F.; Pulay, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8251; b) Cheeseman, J. R.; Trucks, G. W.; Keith, T. A.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 5497.

Cálculos para a obtenção de deslocamentos químicos de RMN foram usados para determinar ou confirmar a estereoquímica e/ou estrutura de diversos produtos sintetizados e produtos naturais tais como: peróxidos bicíclicos<sup>61</sup>, epóxidos<sup>62</sup>, alcalóides<sup>63</sup>, rufoolivacinas A e B<sup>64</sup>, gloriosaols A e B<sup>65</sup> e obtusalenos V, VI e VII<sup>66</sup>.

Nas análises da discrepância entre os deslocamentos químicos de <sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H calculados e experimentais, a média do erro absoluto (MEA), raiz quadrada da média (RQM), e os métodos de regressão linear são frequentemente descritos na literatura<sup>67</sup>.

Cálculos computacionais foram realizados com o objetivo de auxiliar na racionalização de observações experimentais realizadas para os compostos (3aR,4R,5R,7R,7aS,8R)- e (3aS,4S,5S,7S,7aR,8S)-5,8-dibromohexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3H)-ona (**10a**) e (3aS,4R,5R,6S,7S,7aR)- e (3aR,4S,5S,6R,7R,7aS)-5,6-dibromohexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3H)-ona (**10b**). Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos a partir dessas investigações.

---

<sup>61</sup> Griesbeck, A. G.; Blunk, D.; El-Idreesy, T. T.; Raabe, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8883.

<sup>62</sup> Koskovich, S. M.; Johnson, W. C.; Paley, R. S.; Rablen, P. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3492.

<sup>63</sup> Nielsen, D. K.; Nielsen, L. L.; Jones, S. B.; Toll, L.; Asplund, M. C.; Castle, S. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1187.

<sup>64</sup> Gao, J. M.; Qin, J. C.; Pescitelli, G.; Pietro, S. D.; Ma, Y. T.; Zhang, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3543.

<sup>65</sup> Braddock, D. C.; Rzepa, H. S. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 728.

<sup>66</sup> Bassarello, C.; Bifulco, G.; Montoro, P.; Skhirtladze, A.; Kemertelidze, E.; Pizza, C.; Piacente, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 148.

<sup>67</sup> a) Migda, W.; Rys, B. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 459; b) Saielli, G.; Nicolaou, K. C.; Ortiz, A.; Zhang, H.; Bagno, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6072; c) Tai, C. K.; Yeh, P. L.; Wu, Y. S.; Shih, T. L.; Wang, B. C. *J. Mol. Struct.* **2014**, *1068*, 84.

## 2.2. Experimental

### 2.2.1. Síntese das hexaidroisobenzofuran-1(3H)-onas 10a e 10b

A síntese dos compostos **10a** e **10b**, está descrita na seção 1.2.2.9 do Capítulo 1 (p. 27), assim como os seus dados experimentais.

### 2.2.2. Cálculo teórico

Otimizações da geometria e buscas conformacionais foram realizadas por meio de mecânica molecular usando o programa MacroModel<sup>68</sup>. A geometria inicial foi submetida a um cálculo da energia mecânica molecular atual para determinar o campo de força com os melhores parâmetros para a confôrmero. Cada um desses confôrmeros foi então submetido à otimização da geometria e cálculo da frequência utilizando DFT (density functional theory) com nível de teoria B3LYP/6-31G (d,p), onde B3LYP é um dos três parâmetros híbridos funcionais de Becker utilizando a correlação funcional Lee-Yang-Parr<sup>69</sup>. Os desvios químicos foram obtidos a partir dos valores do tensor de blindagem de RMN que foram calculadas para cada confôrmero no nível B3LYP/6-311+G(2d,p) no Gaussian 09<sup>70</sup>. Os confôrmeros foram submetidos a ponderação de Boltzmann e, em seguida, convertido em valores dos desvios químicos empiricamente dimensionados para cada núcleo da estrutura candidata. Parâmetros de análise de regressão de acordo com Lodewyk<sup>71</sup> foram utilizados para obter a escala e referência dos deslocamentos químicos de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Estas operações foram repetidas para cada um dos diastereoisômeros. Os dados de RMN foram obtidos usando o script Python criado por Willoughby<sup>72</sup>. O conjunto de dados experimentais foi comparado com os dados calculados e os valores médios do erro absoluto foram determinados.

A probabilidade para a estrutura que melhor se ajusta aos dados de RMN experimentais foi determinada utilizando o método estatístico descrito por

---

<sup>68</sup> Schrödinger Release 2015-1: MacroModel, version 10.7, Schrödinger, LLC, New York, NY, **2015**.

<sup>69</sup> Becker, D. A. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

<sup>70</sup> Frisch, M. J.; et. al. Gaussian '09, Revision A.1, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

<sup>71</sup> Lodewyk, M. W.; Siebert, M. R.; Tantillo, D. J. *Chem. Rev.* **2011**, *112*, 1839.

<sup>72</sup> Willoughby, P. H.; Jansma, M. J.; Hoye, T. R. *Nat. Protoc.* **2014**, *9*, 643.

Goodman (DP4)<sup>73</sup>. Especificamente, uma pesquisa conformacional foi realizada utilizando o método de Mínimo Múltiplo de Monte Carlo (MMMC) e o campo de força MMFF. As buscas foram feitas na fase gasosa com o número de passos grandes o suficiente para encontrar todos os confôrmeros de baixa energia, pelo menos, 10 vezes. Os confôrmeros resultantes foram submetidos a cálculos *ab initio* DFT de energia de ponto único e tensores de blindagem GIAO no nível B3LYP/6-31G (d,p) na fase gasosa. Os tensores de blindagem foram convertidos em deslocamentos químicos referenciados subtraindo os tensores de blindagem computadorizada do tetrametilsilano<sup>73</sup>. Os valores dos desvios químicos resultantes foram médias de Boltzmann usando a energia do ponto único obtido a partir do cálculo *ab initio*. A temperatura utilizada foi de 298 K. A análise DP4 foi realizada por meio da introdução dos deslocamentos químicos calculados e experimentais na ferramenta de análise de DP4 (disponibilizada em: <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/DP4/>).

### 2.3. Resultados e discussão

De acordo com Jeschke<sup>74</sup>, o número de agroquímicos comercializados contendo átomos de halogênios aumentou durante as últimas décadas. Principalmente nos últimos 30 anos têm-se observado um período de expansão significativa no uso de compostos halogenados na investigação e desenvolvimento de novos agroquímicos.

Inspirado na atividade inseticida apresentada pelos compostos halogenados, decidimos realizar a reação de bromação do aduto *endo-2* (Esquema 21, p. 154). As reações de halogenação são normalmente estereosseletivas e os produtos obtidos na grande maioria são 1,2-*trans*-dissubstituídos<sup>75</sup>.

---

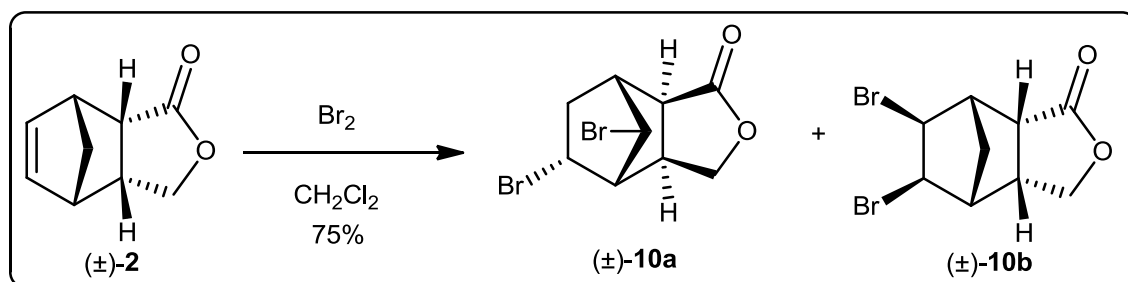
<sup>73</sup> Smith, S. G.; Channon, J. A.; Paterson, I.; Goodman, J. M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6437.

<sup>74</sup> Jeschke, P. *Pest. Manag. Sci.* **2010**, *66*, 10.

<sup>75</sup> a) Slebocka-Tilk, H.; Ball, R. G.; Brown, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4504; b) Ruasse, M. F. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1993**, *28*, 207; c) Rathore, R.; Lindeman, S. V.; Zhu, C. J.; Mori, T.; Schleyer, P. V. R.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5106; d) Lenoir, D.; Chiappe, C. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1037; e) Gultekin, D. D.; Taskesenligil, Y. T.; Dasxtan, A.; Balci, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4377.

A bromação da dupla ligação de sistemas bicíclicos, dependendo das condições de reação, pode fornecer uma mistura complexa de produtos substituídos e rearranjados<sup>76</sup>.

A bromação do aduto *endo-2*, como mostrado no Esquema 21, proporcionou a obtenção de dois produtos principais **10a** e **10b** que foram separados e purificados por cromatografia em coluna utilizando sílica gel.



Esquema 21: Reação de bromação do aduto *endo-2*.

A ausência de sinais correspondentes aos hidrogênios vinílicos (**H5** e **H6**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de ambos os produtos é uma indicação clara do progresso da reação (Figura 88, p. 155).

<sup>76</sup> a) Dastan, A.; Balci, M.; Hokelek, T.; Ulku, D.; Buyukgungor, O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10555; b) Dastan, A.; Demir, U.; Balci, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6534; c) Sengul, M. E.; Gultekin, D. D.; Essiz, S.; Dastan, A. *Turk J Chem* **2009**, *33*, 79.

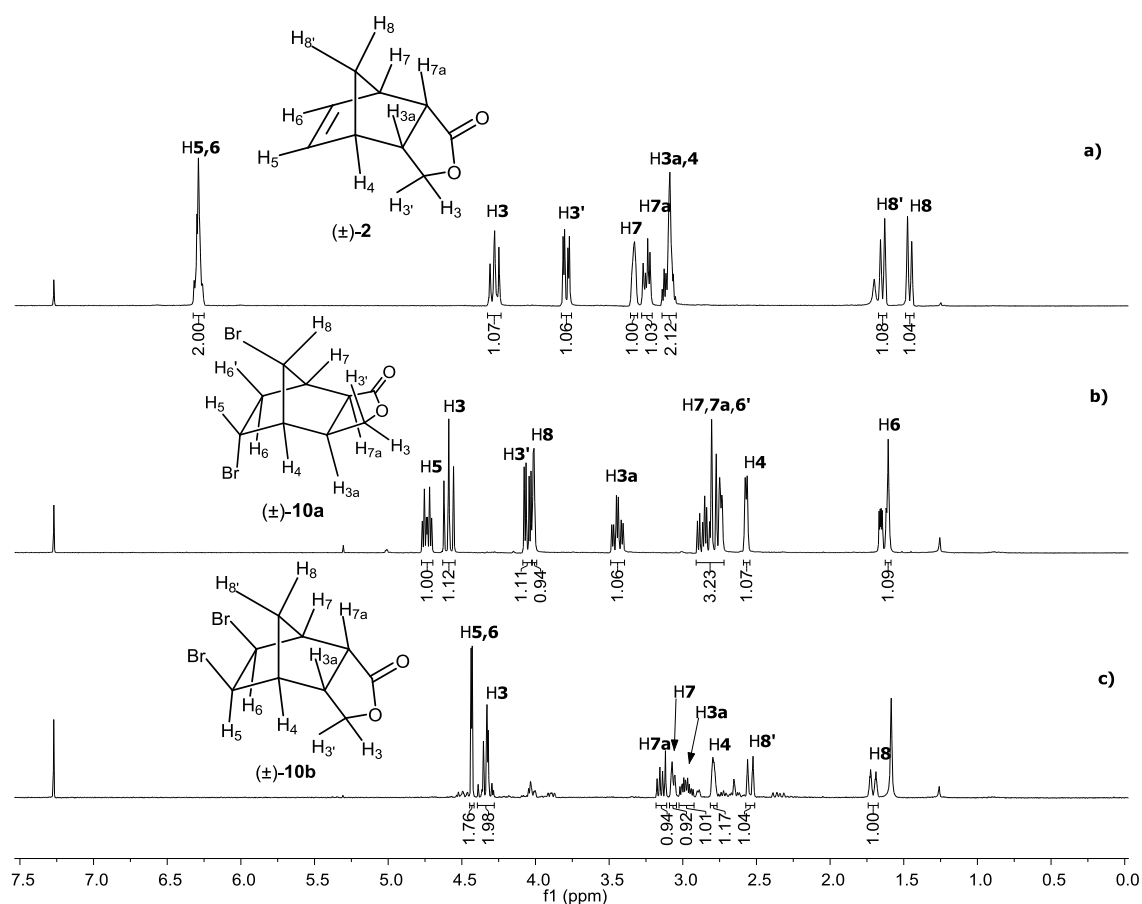
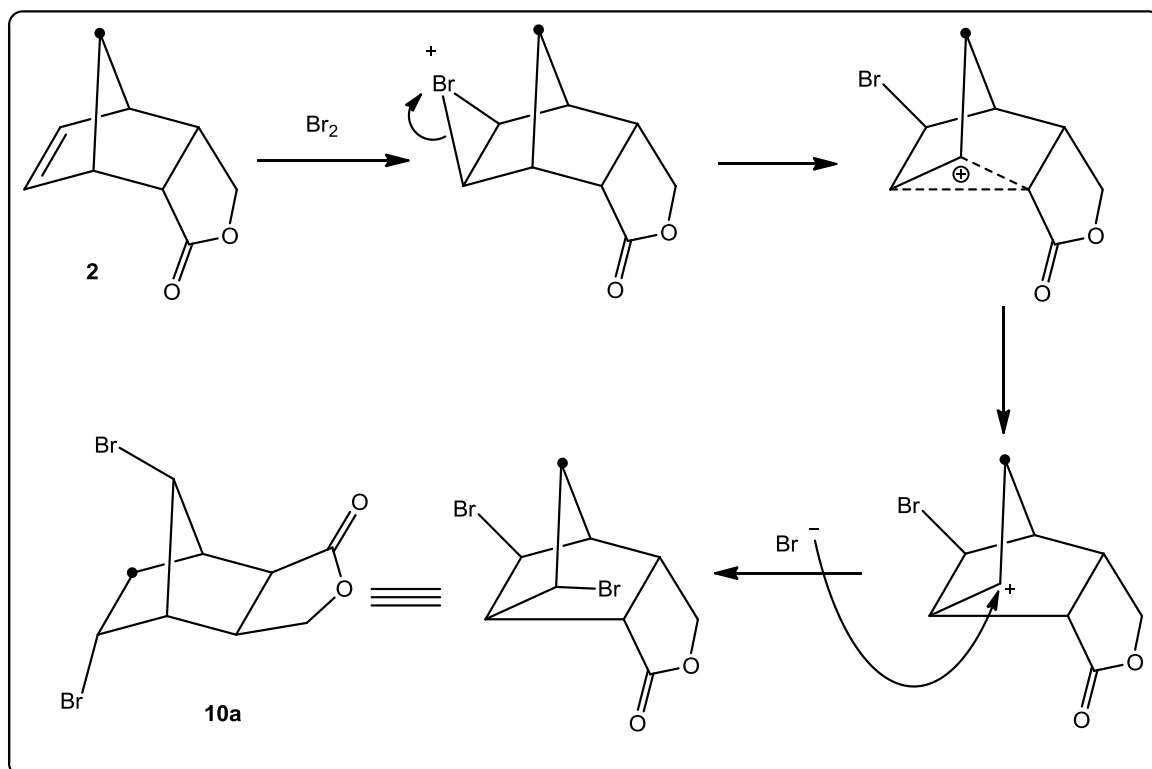


Figura 88: a) Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27; 25 °C) do composto **2**; b) Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27; 25 °C) do composto **10a**; c) Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27; 25 °C) do composto **10b**.

O próton mais desblindado do composto **10a** foi atribuído ao H5 ( $\delta$  4,74) devido ao carácter eletrofílico do átomo de bromo. Esta atribuição foi confirmada após a análise do COSY (Figura 89, p. 157) e HSQC (Figura 90, p. 158). No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância **10a**, o hidrogênio H5 está presente como um duplo tripleto com constantes de acoplamento de 10,7 e 4,2 Hz. A formação do produto 5,6-*trans*-dissubstituído foi questionada porque a constante de acoplamento *trans*-vicinal é de cerca de 3 Hz. A inspeção cuidadosa dos experimentos de RMN bidimensionais sugeriu que o átomo de carbono C6 está ligado a dois átomos de hidrogênio. Portanto, a formação do produto 5,6-*cis*-dissubstituído também foi desacreditada. Em linha com esta observação (C6 com dois hidrogênios) propusemos que a adição de bromo à

dupla ligação ocorreu segundo o rearranjo Wagner-Meerwein<sup>77</sup> para fornecer o composto **10a** como apresentado no Esquema 22.



Esquema 22: Proposta mecanística para a formação do composto **10a**.

<sup>77</sup> a) Cristol, S. J.; Nachtigall, G. W. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3727; b) Smith, W. B.; Saint, C.; Johnson, L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3771; c) Coxon, J. M.; Steel, P. J.; Burritt, A.; Whittington, B. I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8057; d) Dastan, A. *Turk J. Chem.* **2002**, *26*, 535.

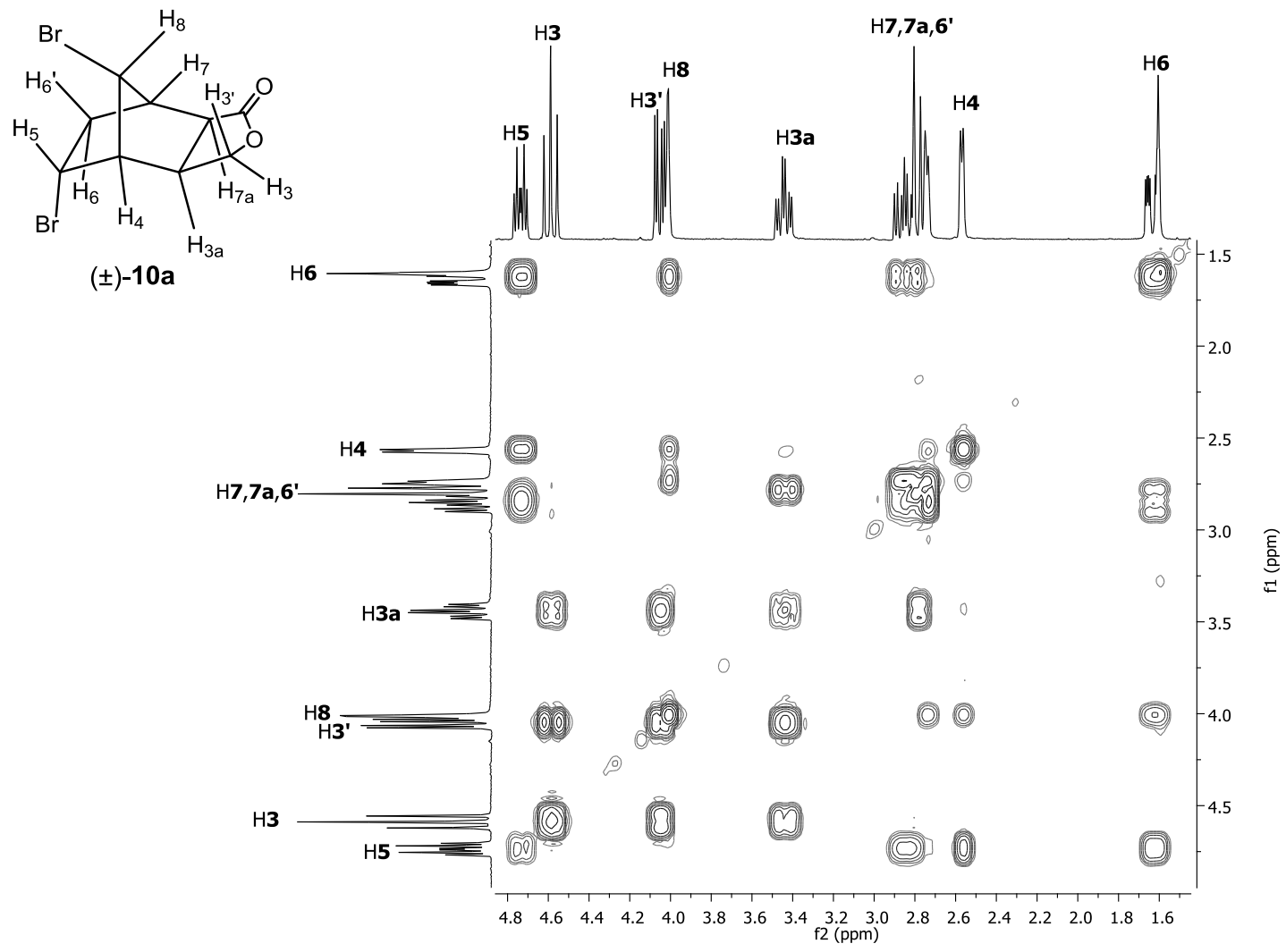


Figura 89: Mapa de contornos COSY do composto **10a**.

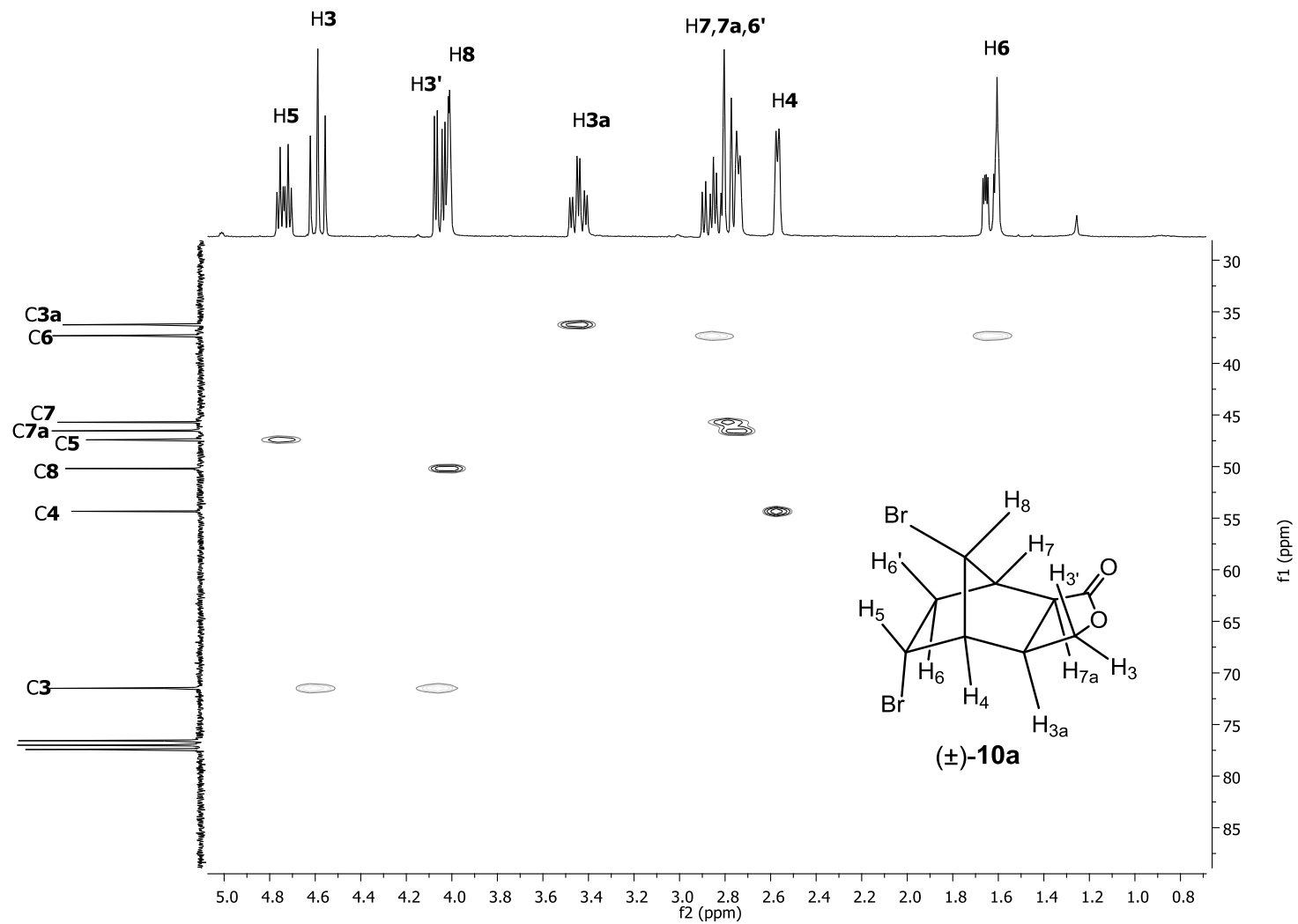


Figura 90: Mapa de contornos HETCOR do composto **10a**.

Neste ponto iremos começar a analisar o produto principal **10b** da reação de bromação (Esquema 21, p. 154). Uma característica importante observada no RMN de  $^1\text{H}$  de **10b** (Figura 88, p. 157) é o sinal largo integrado para dois hidrogênios em  $\delta$  4,43 que foi atribuído aos hidrogênios **H5** e **H6**. Esses prótons são os mais desblindados devido ao efeito retirador de elétrons dos átomos de bromo ligados ao **C5** e **C6**. Esta é a primeira evidência para a formação de um composto *cis*-5,6-dissubstituído, cuja ocorrência é inesperada. Os deslocamentos químicos para os hidrogênios **H5** e **H6** deveriam ser diferentes se o produto formado fosse o composto esperado *trans*-5,6-dissubstituído porque os seus ambientes químicos seriam diferentes. Desse modo, o produto *trans*, após esta análise preliminar, foi considerado menos provável. Embora a adição eletrofílica de bromo à ligação dupla tenha como característica principal a formação de produtos *trans*-dibromados, produtos *cis*-dibromados já foram descritos para os norbonanos<sup>77a,c,d,78</sup>.

Após a análise inicial dos espectros de RMN e a proposta dos produtos **10a** e **10b** decidimos caracterizar completamente esses compostos com a ajuda de cálculos computacionais. Os deslocamentos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  foram simulados para todas as possíveis estruturas: para os produtos clássicos *trans*-dibromados (**10b2** e **10b4**), os *cis*-dibromados (**10b1** e **10b3**) e as estruturas rearranjadas (**10a1-8**) (Figura 91, p. 160).

---

<sup>78</sup> a) Marshall, D. R.; Reynolds-Warnhoff, P.; Warnhoff, E. W.; Robinson, J. R. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 885; b) Balci, M.; Dastan, A. *Jordan J. Chem.* **2006**, *1*, 25.

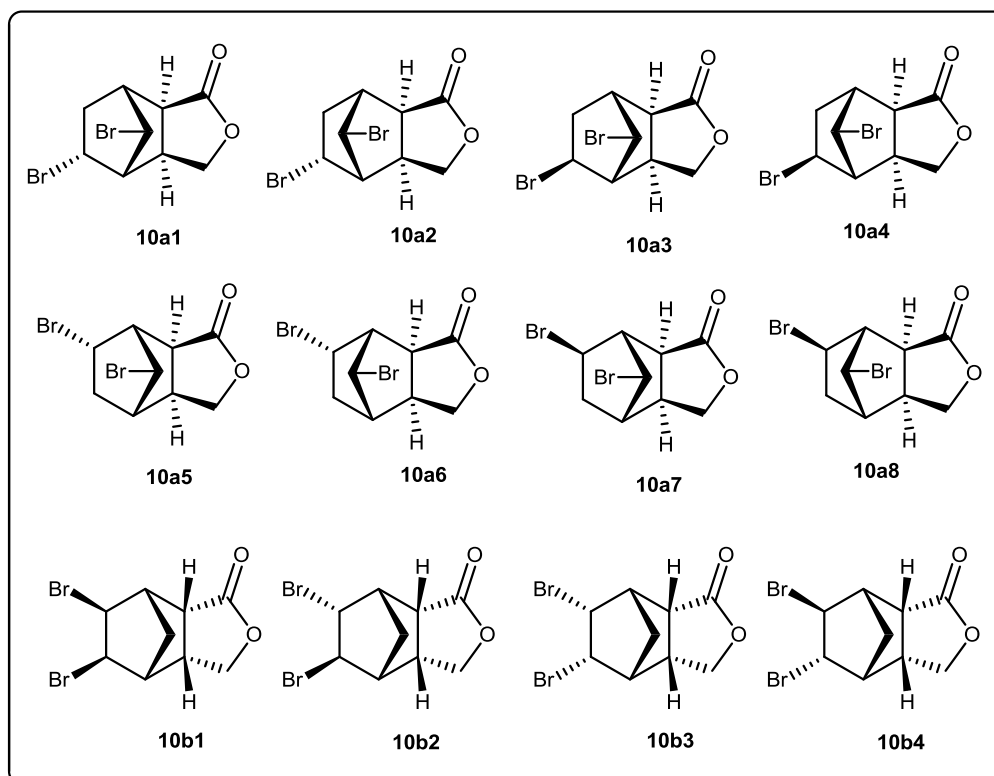


Figura 91: Estruturas potenciais para os compostos **10a** e **10b**.

No início, o método DP4 foi aplicado sem a atribuição dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Desse modo, foi obtida a probabilidade resultante da combinação de um conjunto de deslocamentos químicos experimentais com os valores calculados para cada estrutura proposta<sup>79</sup>. Ou seja, esta metodologia é conveniente porque pode ser utilizada sem a atribuição completa dos dados experimentais. A estrutura candidata **10a2** apresentou 86,3% de probabilidade de ser o composto **10a** por meio da comparação dos dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  experimentais e calculados (Tabela 4, p. 161).

No caso da estrutura candidata **10b1** a análise por DP4 sem a atribuição dos sinais apresentou 66,0% de probabilidade de ser o composto **10b**, comparando os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  experimentais e calculados (Tabela 4, p. 161). Porém, antes de chegarmos a uma decisão final, realizou-se a análise dos valores da MEA depois da atribuição dos sinais para todas as estruturas provisórias.

<sup>79</sup> Smith, S. G.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12946.

Table 4: Análise por DP4 dos dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  experimentais e calculados para os produtos **10a** e **10b** antes da atribuição dos sinais

Estruturas candidatas	DP4 <sup>a</sup> probabilidade (%) /		
	Dados de RMN		
	$^{13}\text{C}$ e $^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$
<b>10a1</b>	2,5	0,1	35,0
<b>10a2</b>	86,3	2,1	61,6
<b>10a3</b>	0,0	9,3	0,0
<b>10a4</b>	0,0	1,9	0,0
<b>10a5</b>	0,2	0,2	1,6
<b>10a6</b>	11,0	9,0	1,8
<b>10a7</b>	0,0	75,2	0,0
<b>10a8</b>	0,0	2,3	0,0
<b>10b1</b>	66,0	0,1	72,1
<b>10b2</b>	31,8	0,1	27,9
<b>10b3</b>	2,1	99,7	0,0
<b>10b4</b>	0,0	0,1	0,0

<sup>a</sup> Os cálculos foram realizados usando a base B3LYP/6-31G(d,p)//nível de mecânica molecular da teoria.

Depois dessa análise inicial dos dados computacionais, a atribuição dos sinais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foi realizada, e posteriormente encontraram-se os valores da MEA para todas as estruturas candidatas.

As estruturas candidatas **10a1-4** apresentaram os melhores valores de MEA comparando-se os dados de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  experimentais e calculados (Tabela 5, p. 162). Os valores da MEA observados para os deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  são inerentemente menores do que para  $^{13}\text{C}$  e são geralmente considerados para proporcionar uma melhor distinção entre isômeros<sup>80</sup>. Após as análises dos valores da MEA as estruturas provisórias **10a5-8** foram descartadas, porque seus valores da MEA foram superiores aos obtidos pelas estruturas potenciais **10a1-4** (Tabela 5, p. 162 e Tabela 6, p. 163).

<sup>80</sup> Brown, S. G.; Jansma, M. J.; Hoye, T. R. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1326.

Table 5: Dados de RMN experimentais e calculados para as estruturas candidatas **10a1-4**

Posição	Expt.		Calc. $\delta_H$				Calc. $\delta_C$				$ \Delta\delta_H $				$ \Delta\delta_C $			
	$\delta_H$	$\delta_C$	<b>10a1</b>	<b>10a2</b>	<b>10a3</b>	<b>10a4</b>	<b>10a1</b>	<b>10a2</b>	<b>10a3</b>	<b>10a4</b>	<b>10a1</b>	<b>10a2</b>	<b>10a3</b>	<b>10a4</b>	<b>10a1</b>	<b>10a2</b>	<b>10a3</b>	<b>10a4</b>
1		177,4					176,7	177,4	176,3	176,9					0,7	0,0	1,1	0,5
3'	4,05		3,87	4,48	3,84	4,46					0,18	0,43	0,21	0,41				
3	4,59	71,5	4,37	4,44	4,28	4,37	70,1	69	69,7	68,8	0,22	0,15	0,31	0,22	1,4	2,5	1,8	2,7
3a	3,44	36,2	3,35	3,39	2,49	2,50	37,5	37,8	43,6	43,0	0,09	0,05	0,95	0,94	1,3	1,6	7,4	6,8
4	2,57	54,3	2,31	2,47	2,43	2,47	56,7	54,9	58,2	57,4	0,26	0,10	0,14	0,10	2,4	0,6	3,9	3,1
5	4,74	47,4	4,65	4,07	3,77	3,77	58,7	57,6	57,9	59,4	0,09	0,67	0,97	0,97	11,3	10,2	10,5	12
6'	2,82		2,82	2,4	2,61	2,00					0,00	0,42	0,21	0,82				
6	1,61	37,3	1,48	1,37	2,25	2,07	38,2	40,5	40,6	42,5	0,13	0,24	0,64	0,46	0,9	3,2	3,3	5,2
7	2,82	46,5	2,53	2,74	2,63	2,83	49,3	49,5	50,7	49,1	0,29	0,08	0,19	0,01	2,8	3,0	4,2	2,6
7a	2,82	45,7	2,72	2,69	2,56	2,55	47,2	48,5	46,2	48,1	0,10	0,13	0,26	0,27	1,5	2,8	0,5	2,4
8	4,01	50,2	4,13	3,85	4,05	4,46	63,4	62,0	60,4	62,4	0,12	0,16	0,04	0,45	13,2	11,8	10,2	12,2
MEA* <sup>a</sup>											<b>0,15</b>	0,24	0,39	0,47	<b>3,9</b>	4,0	4,8	5,3

\* MEA (média do erro absoluto).

<sup>a</sup> Os cálculos foram efetuados utilizando a base B3LYP/6-311+G(2d,p)//M06-2X/6-31+G(d,p).

Tabela 6: Dados de RMN experimentais e calculados para as estruturas candidatas **10a5-8**

Posição	Expt.		Calc. $\delta_H$				Calc. $\delta_C$				$ \Delta\delta_H $				$ \Delta\delta_C $			
	$\delta_H$	$\delta_C$	<b>10a5</b>	<b>10a6</b>	<b>10a7</b>	<b>10a8</b>	<b>10a5</b>	<b>10a6</b>	<b>10a7</b>	<b>10a8</b>	<b>10a5</b>	<b>10a6</b>	<b>10a7</b>	<b>10a8</b>	<b>10a5</b>	<b>10a6</b>	<b>10a7</b>	<b>10a8</b>
1		177,4					177,3	178,0	175,1	176,0					0,1	0,6	2,3	1,4
3'	4,05		3,88	4,43	3,88	4,47					0,17	0,38	0,17	0,42				
3	4,59	71,5	4,34	4,41	4,28	4,34	70,8	69,6	70,7	69,3	0,25	0,18	0,31	0,25	0,7	1,9	0,8	2,2
3a	3,44	36,3	2,63	2,65	2,44	2,46	42,4	43,5	41,2	43,7	0,81	0,79	1,00	0,98	6,2	7,2	5,0	7,4
4	2,82	46,5	2,18	2,33	2,28	2,41	52,0	49,5	53,2	48,8	0,64	0,49	0,54	0,41	5,5	2,9	6,6	2,3
5'	2,82		2,77	2,33	2,54	1,92					0,05	0,49	0,28	0,90				
5	1,61	37,3	1,39	1,34	2,15	2,01	38,3	41,4	40,4	43,3	0,22	0,27	0,54	0,40	1,0	4,1	3,1	6,0
6	4,74	47,4	4,67	4,1	3,85	3,81	58,6	57,0	58,4	59,2	0,07	0,64	0,89	0,93	11,2	9,6	11,0	11,8
7	2,57	54,3	2,71	2,92	2,79	2,87	54,7	55,5	55,4	57,5	0,14	0,35	0,22	0,30	0,4	1,1	1,0	3,1
7a	2,82	45,7	3,44	3,44	2,6	2,61	43,4	44,0	48,0	47,4	0,62	0,62	0,22	0,21	2,3	1,7	2,3	1,7
8	4,01	50,2	4,12	3,83	4,01	4,42	63,5	61,9	60,8	62,0	0,11	0,18	0,00	0,41	13,3	11,7	10,6	11,8
MEA* <sup>a</sup>											<b>0,31</b>	0,44	0,42	0,52	4,5	4,5	4,8	5,3

\* MEA (média do erro absoluto).

<sup>a</sup> Os cálculos foram efetuados utilizando a base B3LYP/6-311+G(2d,p)//M06-2X/6-31+G(d,p).

De acordo com o que foi discutido anteriormente, para as próximas análises por DP4 não serão consideradas as estruturas candidatas **10a5-8**. Portanto, somente as estruturas potenciais **10a1-4** fizeram parte das análises seguintes por DP4 (Tabela 7). Nesse caso, a análise por DP4 mostrou que os dados calculados para **10a1** foram intimamente combinados com os dados experimentais com uma probabilidade de 99,3%, considerando os deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Tabela 7). Vale ressaltar que tanto a análise por DP4 (Tabela 7) quanto à análise dos valores das MEA (Tabela 5, p. 162) das estruturas candidatas levaram a uma mesma conclusão.

Tabela 7: Análise por DP4 dos dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para as estruturas **10a1-4**

Estruturas candidatas	DP4 probabilidade (%) <sup>a</sup>		
	$^{13}\text{C}$ e $^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$
<b>10a1</b>	<b>99,3</b>	1,4	<b>100,0</b>
<b>10a2</b>	0,7	28,1	0,0
<b>10a3</b>	0,0	57,3	0,0
<b>10a4</b>	0,0	13,2	0,0

<sup>a</sup> Os cálculos foram efetuados utilizando a base B3LYP/6-31G(d,p).

Seguindo com a caracterização do composto **10a**, os espectros de RMN foram avaliados com mais profundidade. A atribuição de **H6** foi estabelecida por meio da detecção do acoplamento a longa distância em "W" com **H8** no mapa de contornos COSY (Figura 89, p. 157). Ao utilizar esse experimento de RMN, fomos capazes também de atribuir **H6'**. Por meio de um experimento de NOESY para **10a** (Figura 92, p. 165) foi possível confirmar as identidades dos hidrogênios **H6** e **H6'** porque o contorno da correlação cruzada entre **H5/H6'** é mais forte do que para **H5/H6**. Esse resultado pode ser explicado devido à maior proximidade de **H5** com **H6'**. A análise mais profunda da RMN corrobora com os resultados obtidos com os cálculos usando ambos os métodos MEA e DP4 confirmando a estrutura candidata **10a1** para o composto **10a**.

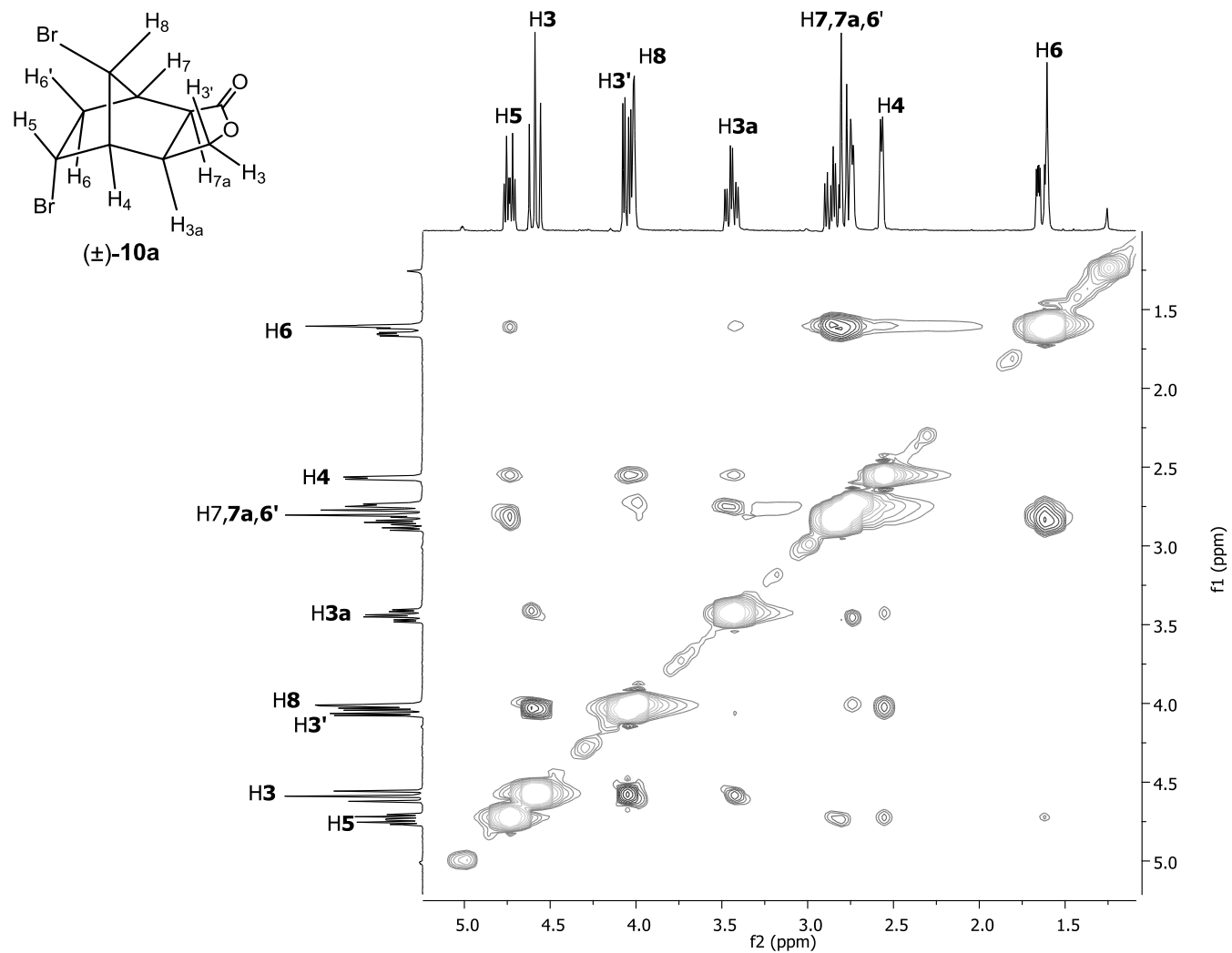


Figura 92: Mapa de contornos NOESY do composto **10a**.

As mesmas análises de MEA realizadas para o composto **10a** foram estabelecidas para o composto **10b**, considerando a estruturas provisórias **10b1-4** (Tabela 8, p. 167). Entre todas as possíveis estruturas candidatas, **10b1** apresentou a melhor correspondência considerando o método da MEA (0,16 para  $^1\text{H}$  e 4,1 para  $^{13}\text{C}$ ). O resultado da MEA está em linha com as análises de RMN feitas anteriormente, onde as estruturas candidatas **10b2** e **10b4** (5,6-*trans*-dissubstituídas) foram descartadas.

A metodologia DP4 também foi utilizada para o composto **10b**, considerando as estruturas potenciais **10b1-4** (Figura 91, p. 160) após a atribuição dos sinais de RMN (Tabela 9, p. 168). De acordo com os cálculos da MEA e análises por DP4 considerando os dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  o melhor ajuste de probabilidade obtido foi para a estrutura **10b1** (99,4%).

Tabela 8: Dados de RMN experimentais e calculados para as estruturas candidatas **10b1-4**

Posição	Expt.		Calc. $\delta_H$				Calc. $\delta_C$				$ \Delta\delta_H $				$ \Delta\delta_C $			
	$\delta_H$	$\delta_C$	<b>10b1</b>	<b>10b2</b>	<b>10b3</b>	<b>10b4</b>	<b>10b1</b>	<b>10b2</b>	<b>10b3</b>	<b>10b4</b>	<b>10b1</b>	<b>10b2</b>	<b>10b3</b>	<b>10b4</b>	<b>10b1</b>	<b>10b2</b>	<b>10b3</b>	<b>10b4</b>
1		176,0					176,1	175,8	176,4	176,0					0,1	0,2	0,4	0,0
3'	4,34		4,13	4,17	4,04	4,07					0,21	0,17	0,30	0,27				
3	4,34	67,5	4,12	4,22	5,50	5,17	66,4	65,2	64,9	65,6	0,22	0,12	1,16	0,83	1,1	2,3	2,6	1,9
3a	2,97	41,6	2,78	2,96	2,94	2,84	43,9	44,2	44,2	43,6	0,19	0,01	0,03	0,13	2,3	2,6	2,6	2,0
4	2,80	52,3	2,44	2,45	2,58	2,48	54,2	52,5	47,6	48,6	0,36	0,35	0,22	0,32	1,9	0,2	4,7	3,7
5	4,43	49,9	4,36	4,02	4,72	4,32	62,8	65,6	64,7	70,0	0,07	0,41	0,29	0,11	12,9	15,7	14,8	20,1
6	4,43	53,2	4,39	4,18	4,54	3,96	66,6	70,3	62,9	67,5	0,04	0,25	0,11	0,47	13,4	17,1	9,7	14,3
7	3,07	51,1	2,79	2,84	2,95	2,72	53,2	51,1	50,0	51,1	0,28	0,23	0,12	0,35	2,1	0,0	1,1	0,0
7a	3,15	46,0	3,03	2,85	2,97	3,23	47,4	43,9	45,2	48,3	0,12	0,30	0,18	0,08	1,4	2,1	0,8	2,3
8'	2,54		2,50	2,15	1,67	2,21					0,04	0,39	0,87	0,33				
8	1,71	37,6	1,60	1,71	1,73	1,71	36,0	39,6	42,5	39,8	0,11	0,00	0,02	0,00	1,6	2,0	4,9	2,2
MEA* <sup>a</sup>											<b>0,16</b>	0,22	0,33	0,29	<b>4,1</b>	4,7	4,6	5,2

\* MEA (média do erro absoluto).

<sup>a</sup> Os cálculos foram efetuados utilizando a base B3LYP/6-311+G(2d,p)//M06-2X/6-31+G(d,p).

Tabela 9: Análise por DP4 dos dados de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para as estruturas **10b1-4**

Estruturas candidatas	DP4 probabilidade (%) <sup>a</sup>		
	$^{13}\text{C}$ e $^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$
<b>10b1</b>	<b>99,4</b>	31,0	24,2
<b>10b2</b>	0,6	0,1	75,8
<b>10b3</b>	0,0	68,9	0,0
<b>10b4</b>	0,0	0,0	0,0

<sup>a</sup> Os cálculos foram efetuados utilizando a base B3LYP/6-31G(d,p).

Os hidrogênios da ponte metilênica **H8** e **H8'** ( $\delta_{\text{H8}}$  1,71 e  $\delta_{\text{H8}'}$  2,54) foram facilmente identificados por meio da análise do mapa de contornos HETCOR para **10b** (Figura 94, p. 170), porque eles são mais blindados do que os prótons ligados ao **C3** (o qual é o grupo metilênico do anel lactônico). No mapa de contornos COSY para **10b** (Figura 93, p. 169) foram observadas correlações entre **H8/H5** e **H8/H6**. Essas correlações são devidas aos acoplamentos a longa distância em "W", que são possíveis apenas se os prótons **H5** e **H6** estiverem na posição *endo*. De acordo com as informações retiradas dos experimentos de RMN e após a análise dos valores das MEA e do DP4, somos capazes de caracterizarmos o composto **10b** como a estrutura **10b1**.

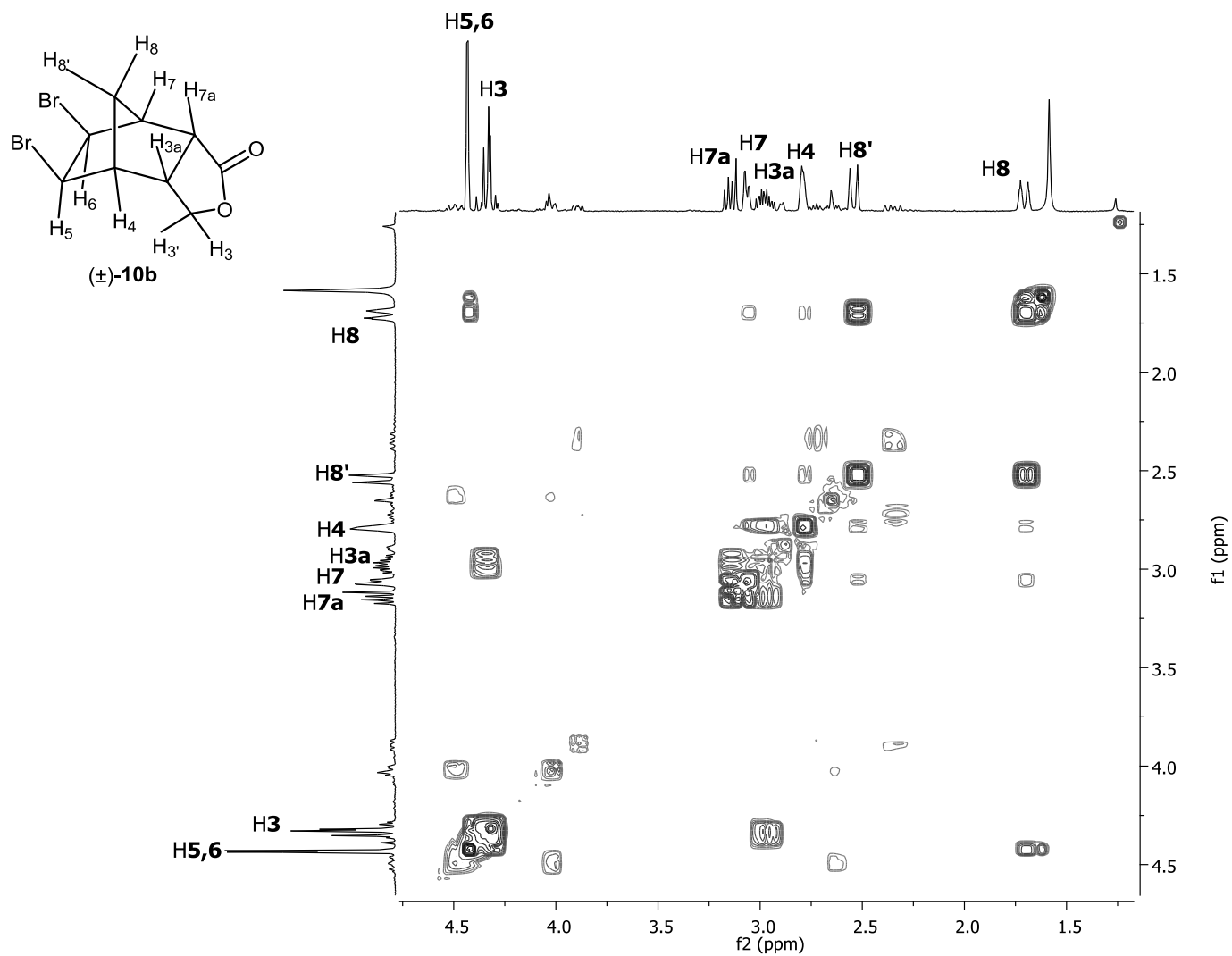


Figura 93: Mapa de contornos COSY do composto **10b**.

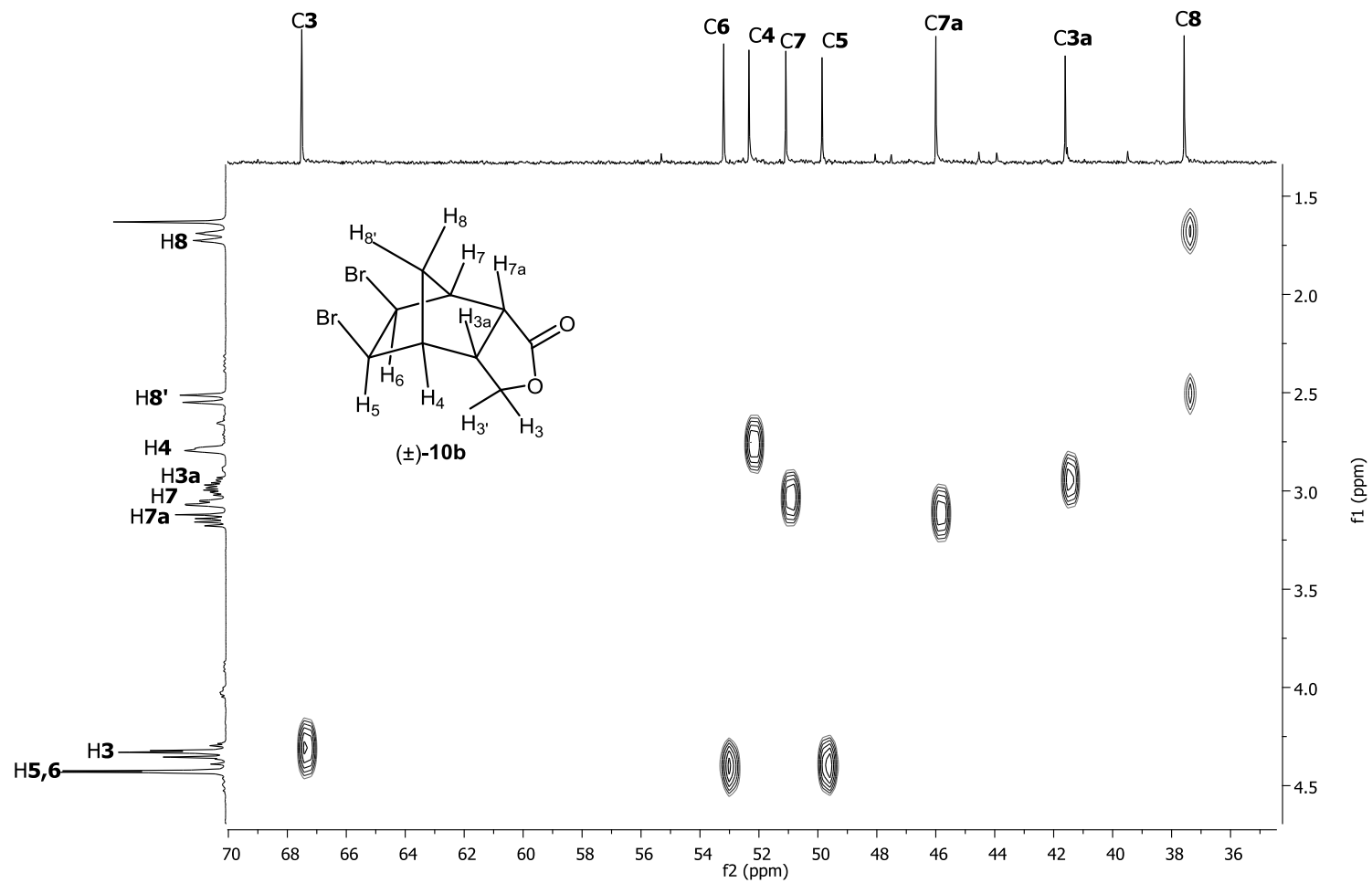


Figura 94: Mapa de contornos HETCOR do composto **10b**.

## 2.4. Conclusão

A combinação de dados da espectroscopia de RMN com cálculos computacionais foram de fundamental importância para a elucidação estrutural dos produtos da reação de bromação (**10a** e **10b**) do aduto *endo-2*.

### 3.Capítulo 3

## Avaliação da atividade inseticida dos derivados da furan-2(5H)-ona

### 3.1. Introdução

As plantas pertencentes à família Cucurbitaceae são hospedeiras das brocas *Diaphania spp.* (Lepidoptera:Crambidae), e essas pragas atacam as plantas em praticamente todas as suas fases fenológicas<sup>81</sup>. Entre as culturas afetadas, podemos destacar o pepino que se encontra entre as dez hortaliças de maior interesse comercial no Brasil<sup>82</sup>.

O pepineiro é frequentemente danificado por insetos como: *Diaphania nitidalis* e *Diaphania hyalinata* que são consideradas pragas-chave na cultura do pepino. Esses insetos podem comprometer toda a parte aérea das plantas da família Cucurbitaceae, tornando-se assim, um dos principais responsáveis pela limitação à produção, quando os frutos são atacados eles se tornam impróprios para o consumo humano<sup>83</sup>.

As lagartas de *D. hyalinata* (Figura 95, p. 173) alimentam-se principalmente das folhas, o que ocasiona uma perda de área fotossintética da planta podendo acarretar desfolha total quando em elevadas populações<sup>84</sup>.

---

<sup>81</sup> Broglio, S. M. F. ; Ferreira, P. V.; da Silva, J. P.; de Souza, L. A.; Valente, E. C. N. *Magistra* **2010**, 22, 202.

<sup>82</sup> Oliveira, E. C.; Carvalho, J. A.; da Silva, W. G.; Rezende, F. C.; Gomes, L. A. A.; de Jesus, M. C. N. *Rev. Bras. Eng. Agríc. Amb.* **2011**, 15, 7, 702.

<sup>83</sup> Bavaresco, A. *Acta. Sci. Agron.* **2007**, 29, 3, 309.

<sup>84</sup> Picanço, M.; Marquini, F. *Inf. Agropecu.* **1999**, Belo Horizonte, 20, 200/201, 126.



Figura 95: Lagartas de *D. hyalinata*.

Tradicionalmente, as brocas são controladas por meio do uso de inseticidas sintéticos no início do ciclo vegetativo até o final da colheita. Porém, com a crescente aplicação de produtos químicos ao longo dos anos, o cenário atual é marcado pelo desenvolvimento de resistência em populações de pragas de insetos e o agravamento de problemas ambientais<sup>85</sup>.

Por outro lado, as plantas são capazes de produzir compostos que afetam direta ou indiretamente o ambiente biológico em que elas estão inseridas. Essas substâncias são conhecidas como aleloquímicos e possuem um papel importante no crescimento, saúde e comportamento de outros organismos como, por exemplo, herbívoros. Uma das razões para o interesse em aleloquímicos está no potencial dessas substâncias em serem utilizadas no manejo de pragas<sup>86</sup>. Muitos estudos científicos têm relatado dados sobre a atividade biológica de metabólitos secundários de plantas contra insetos<sup>87</sup>.

Dentro desse contexto, podemos citar as ftalidas como promissores inseticidas. Um exemplo é o composto **XXX** (Figura 96, 174), um produto

---

<sup>85</sup> Guo, Y.; Yan, Y.; Yu, X.; Wang, Y.; Zhi, X.; Hu, Y.; Xu, H. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 7016.

<sup>86</sup> Aissani, N.; Tedeschi, P.; Maietti, A.; Brandolini, V.; Luigi, V. G.; Caboni, P. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 4723.

<sup>87</sup> (a) Sreelatha, T.; Hymavathi, A.; Rao, V. R. S.; Devanand, P.; Rani, P. U.; Rao, J. M.; Babu, K. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 549; (b) Jang, J. Y.; Yang, S. Y.; Kim, Y. C.; Lee, C. W.; Park, M. S.; Kim, J. C.; Kim, I. S. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 6786; (c) Sousa, R. M. O. F.; Rosa, J. S.; Oliveira, L.; Cunha, A.; Ferreira, M. F. *J. Agric. Food Chem.* **2013**, *61*, 766.

natural encontrado na *Apium graveolens* L., planta conhecida como aipo. Tal composto é o responsável pelo sabor desse alimento e foi isolado pela primeira vez em 1950, a partir do óleo da semente de aipo<sup>88</sup>. Desde então, várias ftalidas foram isoladas dessa planta, tais como as substâncias **XXXI** e **XXXII**. Os compostos supracitados foram testados como inseticidas frente ao mosquito *Aedes aegyptii*. O composto **XXXI** apresentou 100% de mortalidade a 50 µg mL<sup>-1</sup> quando testado nas larvas do *A. aegyptii* em seu quarto ínstar<sup>89</sup>.

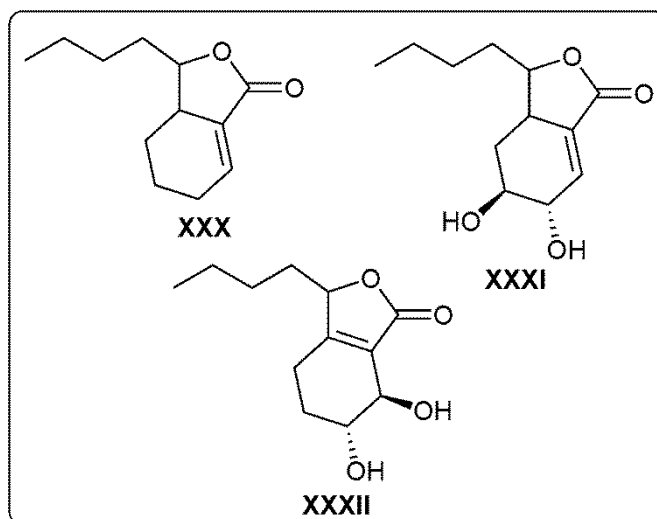


Figura 96: Ftalidas isoladas da planta *Apium graveolens* L..

Miyazawa<sup>90</sup> e colaboradores isolaram duas ftalidas a partir das raízes da planta *Angelica acutiloba* (Figura 97, p. 175). Essas substâncias foram investigadas como potenciais inseticidas naturais por meio de bioensaios contra larvas e adultos de *Drosophila melanogaster*. O melhor resultado obtido foi para o composto **XXXIII** em bioensaios com adultos de *D. melanogaster*. Essa substância apresentou 100% de mortalidade na dose de 5,0 µg/adulto e uma DL<sub>50</sub> = 0,84 µg/adulto. Além disso, o composto **XXXIII** foi mais ativo que a rotenona (DL<sub>50</sub> = 3,68 µg/adulto), um inseticida comercial.

<sup>88</sup> Guenther, E. *The Essential Oils*; Van Nostrand: New York, **1950**; 4, 591.

<sup>89</sup> Momin, R. A.; Nair, M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2001**, 49, 142.

<sup>90</sup> Miyazawa, M.; Tsukamoto, T.; Anzai, J., Ishikawa, Y. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 4401.

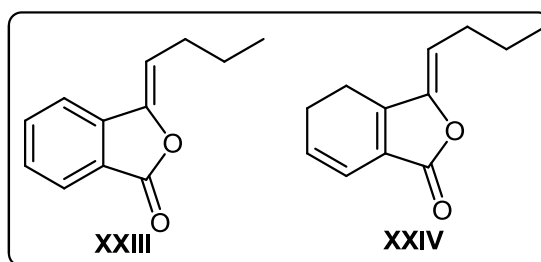


Figura 97: Estrutura química da ftalidas isoladas da *A. acutiloba*.

Lactonas sintéticas estão descritas na literatura e também possuem atividade inseticida. Paruch descreveu a síntese de oito lactonas derivadas do limoneno (Figura 98). Os compostos obtidos foram testados frente a inibição da alimentação dos insetos *Sitophilus granarius* (besouros), *Tribolium confusum* (besouros e larvas) e *Trogoderma granarium* (larvas), que são conhecidos como pragas de armazenamento. As melhores propriedades antialimentares foram observadas para a lactona **XXXVa**. A atividade desse composto para todas as pragas testadas é comparável à de deterrentes alimentares conhecidos como azadiractina e bisabolangelona. O seu enantiômero **XXXVb**, também é muito ativo contra besouros (*T. confusum*, *S. granarius*), mas menos ativo contra larvas (*T. confusum*, *T. granarium*). A iodolactona **XXXVIa** é um forte deterrente contra *S. granarius*, enquanto **XXXVIb** é relativamente ativa contra besouros de *S. granarius* e *T. confusum*<sup>91</sup>.

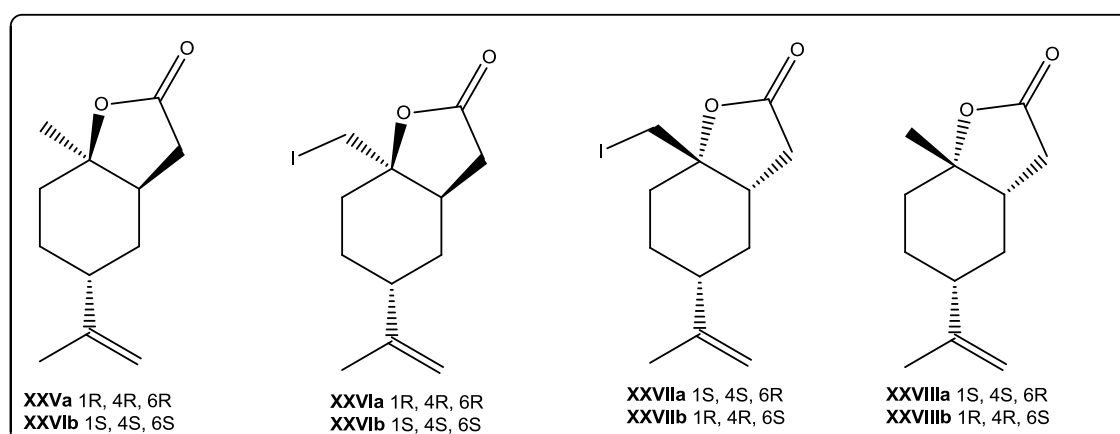


Figura 98: Lactonas sintéticas com atividade inseticida

Os resultados descritos até o momento suportam a ideia de que as ftalidas são biologicamente ativas. Zheng e colaboradores relataram que o anel

<sup>91</sup> Paruch, E.; Ciunik, Z.; Nawrot, J.; Wawrzenczyk, C. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 4973.

de cinco membros da lactona presente na estrutura química das ftalidas é importante para a alta atividade da enzima glutationa S-transferase<sup>92</sup>.

Nos últimos anos, várias espécies estão rapidamente caminhando para a extinção<sup>93</sup>. Os inseticidas, por exemplo, têm sido planejados para serem muito eficazes contra as pragas, mas com grande potencial para afetar também os organismos benéficos. Portanto, têm sido levantadas muitas preocupações sobre as conseqüências ecológicas da perda de biodiversidade, levando a uma enxurrada de estudos que examinam como as mudanças na diversidade afetam os ecossistemas, particularmente aqueles que fornecem produtos e serviços que os seres humanos dependem<sup>94</sup>.

O controle de pragas deve ser baseado em um equilíbrio entre a utilização de agentes químicos e sobrevivência dos inimigos naturais. Portanto, para evitar a possível interrupção do controle natural de pragas é importante avaliar os efeitos dos pesticidas sobre os organismos benéficos.

A ideia de que organismos benéficos e inseticidas são incompatíveis foi modificada nos últimos anos. Os inseticidas com largo espectro de ação foram substituídos por agroquímicos mais modernos, como spinosads<sup>95</sup> e novos piretróides<sup>96</sup> que apresentam seletividade em favor dos organismos benéficos e uma ecotoxicidade desejável. Novos piretróides foram avaliados quanto ao seu efeito toxicológico contra os insetos-alvo e sua atividade sobre inimigos naturais<sup>97</sup>.

*Solenopsis saevissima*, uma formiga amplamente distribuída na América do Sul, está entre os inimigos naturais da *D. hyalinata*. Indivíduos trabalhadores dessa espécie são agressivos e têm uma picada dolorosa<sup>98</sup>. A predação por *S. saevissima* contribui significativamente para o controle biológico de culturas

---

<sup>92</sup> Zheng, G. Q.; Zhang, J.; Kenney, P. M.; Lam, L. K. T. *Nutr. Cancer* **1993**, *19*, 77.

<sup>93</sup> Thomas, J. A.; Telfer, M. G.; Roy, D. B.; Preston, C. D.; Greenwood, J. J. D.; Asher, J.; Fox, R.; Clarke, R. T.; Lawton, J. H.; *Science* **2004**, *303*, 1879.

<sup>94</sup> a) Hooper, D. U.; Chapin, F. S.; Ewel, J. J.; Hector, A.; Inchausti, P.; Lavorel, S.; Lawton, J. H.; Lodge, D. M.; Loreau, M.; Naeem, S.; Schmid, B.; Setälä, H.; Symstad, A. J.; Vandermeer, J.; Wardle, D. A. *Ecol. Monogr.* **2005**, *75*, 3; b) Desneux, N.; Decourtye, A.; Delpuech, J. M. *Ann. Rev. Entomol.* **2007**, *52*, 81.

<sup>95</sup> Gentz, M. C.; Murdoch, G.; King, G. F. *Biol. Control* **2010**, *52*, 208.

<sup>96</sup> Preetha, G.; Stanley, J.; Suresh, S.; Samiyappan, R. *Chemosphere* **2010**, *80*, 498.

<sup>97</sup> a) Alvarenga, E. S.; Silvério, F. O.; Picanço, M. C.; Moreno, S. C.; *BR PI 0705674-5A2* 2009; b) Silvério, F. O.; Alvarenga, E. S.; Moreno, S. C.; Picanço, M. C. *Pest Manag. Sci.* **2009**, *65*, 900.

<sup>98</sup> Pesquero, M. A.; Vaz, A. P. A.; Arruda, F. V. *Sociobiology* **2013**, *60*, 484.

agrícolas<sup>99</sup>. Espécies do gênero *Solenopsis* são consideradas predadores importantes que contribuem na redução de insetos-pragas<sup>100</sup>.

As abelhas são outro importante grupo de organismos não-alvos que contribuem para a biodiversidade dos ecossistemas. No entanto, um fato alarmante é que nas últimas décadas ocorreram perdas consideráveis no número de colônias em locais ao redor do mundo<sup>101</sup>. Múltiplos fatores ambientais potencialmente podem contribuir para essas perdas, incluindo os bióticos como: agentes patogênicos, parasitas, disponibilidade de recursos devido à fragmentação e perda do habitat; e os abióticos como mudanças climáticas e poluentes<sup>102</sup>. Embora as causas da perda de polinizadores estejam ainda em estudo e atualmente passam por um processo de triagem, o uso extensivo de pesticidas químicos contra insetos-pragas para a proteção das culturas pode ter contribuído para o declínio dos polinizadores<sup>103</sup>. Uma hipótese para o desaparecimento de abelhas está relacionada com a utilização de inseticidas neonicotinóides<sup>104</sup>.

A preocupação com as abelhas é justificada pelo fato de que eles desempenham um papel vital na agricultura<sup>105</sup>. Quase 35% das colheitas de alimentos do mundo dependem da polinização, principalmente por insetos<sup>106</sup> e especialmente abelhas e borboletas. Os insetos polinizadores podem aumentar a biodiversidade genética das espécies cultivadas por meio da polinização cruzada levando a melhores frutos, sementes e plantas<sup>107</sup>.

Diante do exposto, foi o objetivo desta parte do trabalho avaliar a atividade inseticida das ftalidas sintetizadas, particularmente, no combate ao

---

<sup>99</sup> Moreno, S. C.; Carvalho, G. A.; Picanço, M. C.; Morais, E. G. F.; Pereira, R. M. *Pest Manag. Sci.* **2011**, *68*, 386.

<sup>100</sup> Way, M. J.; Khoo, K. C. *Annu. Rev. Entomol.* **1992**, *37*, 479.

<sup>101</sup> Ratnieks, F. L. W.; Carreck, N. L. *Science* **2010**, *327*, 152.

<sup>102</sup> a) Decourtye, A.; Mader, E.; Desneux, N. *Apidologie* **2010**, *41*, 264; b) Neumann, P.; Carreck, N. L. *J. Apic. Res.* **2010**, *49*, 1; c) Johnson, R. M.; Ellis, M. D.; Mullin, C. A.; Frazier, M. *Apidologie* **2010**, *41*, 312.

<sup>103</sup> Blacquiere, T.; Smaghe, G.; van Gestel, C. A. M.; Mommaerts, V. *Ecotoxicology* **2012**, *21*, 973.

<sup>104</sup> a) Laycock, I.; Lenthall, K. M.; Barratt, A. T.; Cresswell, J. E. *Ecotoxicology* **2012**, *21*, 1937; b) Whitehorn, P. R.; O' Connor, S.; Wackers, F. L.; Goulson, D. *Science* **2012**, *336*, 351; c) Gill, R. J.; Ramos-Rodriguez, O.; Raine, N. E. *Nature* **2012**, *491*, 105; d) Goulson, D. *J. Appl. Ecol.* **2013**, *50*, 977; e) Feltham, H.; Park, K.; Goulson, D. *Ecotoxicology* **2014**, *23*, 317; f) Gill, R. J.; Raine, N. E. *Funct. Ecol.* **2014**, *28*, 1459.

<sup>105</sup> Breeze, T. D.; Bailey, A. P.; Balcombe, K. G.; Potts, S. G. *Agric. Ecosyst. Environ.* **2011**, *142*, 137.

<sup>106</sup> Klein, A. M.; Vaissiere, B. E.; Cane, J. H.; Steffan, D. I.; Cunningham, S. A.; Kremen, C.; Tscharntke, T. *P. Roy. Soc. Lond. B Bio.* **2007**, *274*, 303.

<sup>107</sup> Hajjar, R.; Jarvis, D. I.; Gemmill, H. B. *Agric. Ecosyst. Environ.* **2008**, *123*, 261.

inseto-praga de grande interesse econômico *D. hyalinata*. Além disso, buscou-se ainda investigar a seletividade dessas substâncias em favor de organismos não-alvos: a abelha polinizadora e produtora de mel *Tetragonisca angustula* e o inimigo natural *S. saevissima*.

## 3.2. Material e métodos

### 3.2.1. Obtenção dos insetos

Para a realização dos bioensaios, as lagartas de *D. hyalinata* foram obtidas da criação do laboratório de Manejo Integrado de Pragas localizado no Departamento de Entomologia da Universidade Federal de Viçosa (UFV), e foram utilizadas em seu segundo ínstar de desenvolvimento. Já os adultos das formigas *S. saevissima* (lava pé) e das abelhas polinizadoras e produtora de mel *T. angustula* foram coletados em ninhos localizados dentro do campus da UFV.

### 3.2.2. Bioensaios para *D. hyalinata*

Os bioensaios de avaliação da atividade inseticida das ftalidas derivadas da furan-2(5*H*)-ona foram realizados no Laboratório de Manejo Integrado de Pragas, localizado no Departamento de Entomologia da Universidade Federal de Viçosa.

Nos ensaios biológicos para avaliação da atividade inseticida foram utilizadas larvas de segundo ínstar da espécie *D. hyalinata*. Como controle positivo, avaliou-se a atividade inseticida da piperina contra a espécie mencionada anteriormente.

Para a realização dos testes, inicialmente foi determinada a massa média de um total de 10 insetos. Em seguida, eles foram tratados com soluções contendo as ftalidas diluídas em acetona, na concentração de 45,2  $\mu\text{mol}$  de substância/g de inseto. Os compostos utilizados foram: **1-8**, **10b**, **11a**, **11b** e **12-16**, além da mistura de **9a+9b** e de **11a+11b**, na proporção de 2:1 e 1:1, respectivamente (Figura 99, p.179).

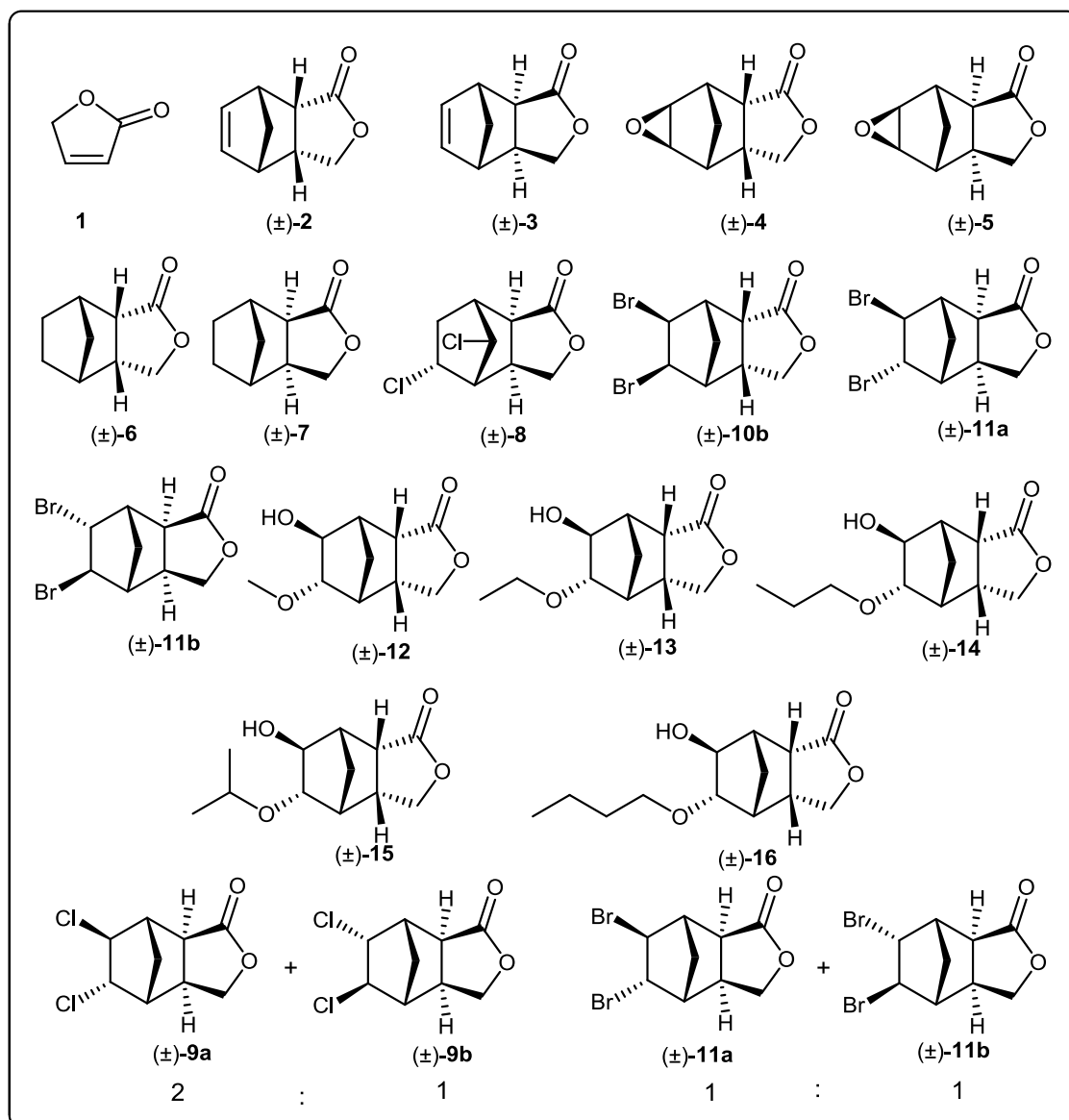


Figura 99: Estrutura química dos compostos avaliados no ensaio inseticida.

No dorso de cada inseto foi aplicado 0,5 µL da solução com o auxílio de uma microsseringa de 10 µL. Para a testemunha (controle negativo), os insetos foram tratados com 0,5 µL de acetona. Após a aplicação dos tratamentos os insetos foram mantidos em potes de plástico (25 mL) com tampa. Foi feito um orifício nas tampas para possibilitar as trocas gasosas e para impedir a fuga dos insetos utilizou-se um retalho de organza. O alimento fornecido foi um disco de folha de chuchu para cada repetição. Todos os experimentos e os respectivos controles foram realizados com no mínimo seis replicatas. A mortalidade de *D. hyalinata* foi avaliada com 48 horas após a aplicação dos tratamentos.

### **3.2.3. Bioensaios de dose-mortalidade para *D. hyalinata***

As ftalidas mais ativas contra *D. hyalinata* foram submetidas a experimentos que possibilitaram a obtenção de curvas de dose-mortalidade. O delineamento experimental foi inteiramente realizado com no mínimo seis repetições. Cada unidade experimental constou de um pote de plástico (25 mL) contendo dez insetos. Inicialmente, quatro doses de cada composto foram testadas para identificar a gama de concentrações que proporcionassem mortalidade superior a zero e inferior a 100%. Uma vez que as gamas de concentrações foram definidas, foram testadas outras doses para cada composto. O número de doses utilizadas para se obter as curvas de dose-mortalidade variou de cinco a sete. Os bioensaios foram realizados por aplicação tópica usando o mesmo processo descrito na seção 3.2.2 (p. 178).

### **3.2.4. Bioensaios de tempo-mortalidade para *D. hyalinata***

As ftalidas mais ativas foram submetidas a experimentos que possibilitaram a obtenção de curvas de sobrevivência. O delineamento experimental foi realizado com um total de doze repetições. Cada unidade experimental constou de dez insetos mantidos em potes de plásticos (25 mL). Os bioensaios foram realizados através do mesmo procedimento que o descrito na seção 3.2.2 (p. 178). A dose utilizada foi equivalente a  $DL_{90}$  obtida para as três ftalidas com maiores atividades inseticidas. A mortalidade dos insetos foi observada a cada 30 minutos durante a exposição inicial de 12 horas seguido por intervalos de 5 horas até a morte de aproximadamente 90% das populações dos insetos.

### **3.2.5. Bioensaios de toxicidade aos organismos não-alvos**

Para determinar a magnitude da seletividade dos compostos, a  $DL_{90}$  para as ftalidas mais ativas contra a *D. hyalinata* foram aplicadas nos insetos benéficos (*T. angustula* e *S. saevissima*). O experimento como um todo consistiu em seis repetições para cada espécie. Os bioensaios foram realizados usando o mesmo procedimento que o descrito na seção 3.2.2 (p.

178). *T. angustula* foi submetida a um fotoperíodo de 12 horas, enquanto *S. saevissima* foi mantida no escuro durante o experimento. Após a aplicação, os insetos foram mantidos em placas de Petri individuais, contendo uma mistura de açúcar (85%), o mel (15%) e água como alimento.

### 3.2.6. Análise estatística

Os dados de mortalidade foram submetidos à análise de variância e as médias comparadas pelo teste de análise de agrupamento de Scott-Knott ( $p < 0,05$ ). Dados de dose-mortalidade dos compostos ativos foram corrigidos pela fórmula de Abbott<sup>108</sup>, em seguida, submetido à análise de Probit<sup>109</sup> usando o procedimento PROC PROBIT do programa de Statistical Analysis System (SAS)<sup>110</sup> para estimar curvas de dose-mortalidade. As curvas que apresentaram probabilidades superiores a 0,05 pelo teste  $\chi^2$  foram aceitas<sup>111</sup>. Estas curvas foram utilizadas para estimar a dose letal (DL) que causam 50, 80 e 90% da mortalidade.

As curvas de sobrevivência foram construídas a partir da DL<sub>90</sub> utilizando-se o método do produto-limite de Kaplan-Meier<sup>112</sup>. As curvas de sobrevivência foram calculadas por comparação usando o teste log-rank ( $p < 0,05$ ) e os tempos médios de sobrevivência (TL<sub>50</sub>) das larvas foram estimados. Para avaliar a seletividade, a mortalidade das espécies não-alvos foi comparada com a mortalidade das pragas pelo teste  $-t$  para amostras independentes ( $p < 0,05$ ).

### 3.3. Resultados e discussão

Dentre as substâncias avaliadas apresentadas na Figura 100 (p. 182), os compostos **11a+11b**, **11b** e **9a+9b** foram os mais ativos contra *D. hyalinata*. Considerando-se a dose de 45,2  $\mu\text{mol}$  de substância/g de inseto e um período de 48 horas, estas substâncias causaram, respectivamente, 84,8, 91,3 e 96,3%

<sup>108</sup> Abbott, W. S. *J. Econ. Entomol.* **1925**, *18*, 265.

<sup>109</sup> Finney, D. J.; *Probit analysis*, Cambridge University, London, 1971.

<sup>110</sup> SAS Institute, *SAS/STAT User's manual version 9.4*. SAS Institute, USA, 2013.

<sup>111</sup> Young, L. J.; Young, J. H.; *Statistical ecology: a population perspective*; Kluwer Academic, Boston, 1998.

<sup>112</sup> Kaplan, E. L.; Meier, P. *J. Am. Stat. Assoc.* **1958**, *53*,457.

de mortalidade dos insetos. Esses resultados são superiores aquele encontrado para o inseticida padrão utilizado (piperina) que apresentou uma mortalidade de 64,5%. As substâncias **8**, **11a** e **1** foram responsáveis pela morte de 58,3, 40,0 e 23,1% dos insetos, respectivamente. Já as demais substâncias testadas apresentaram porcentagem de mortalidade que variaram de 0,0 a 18,3% (Figura 100).

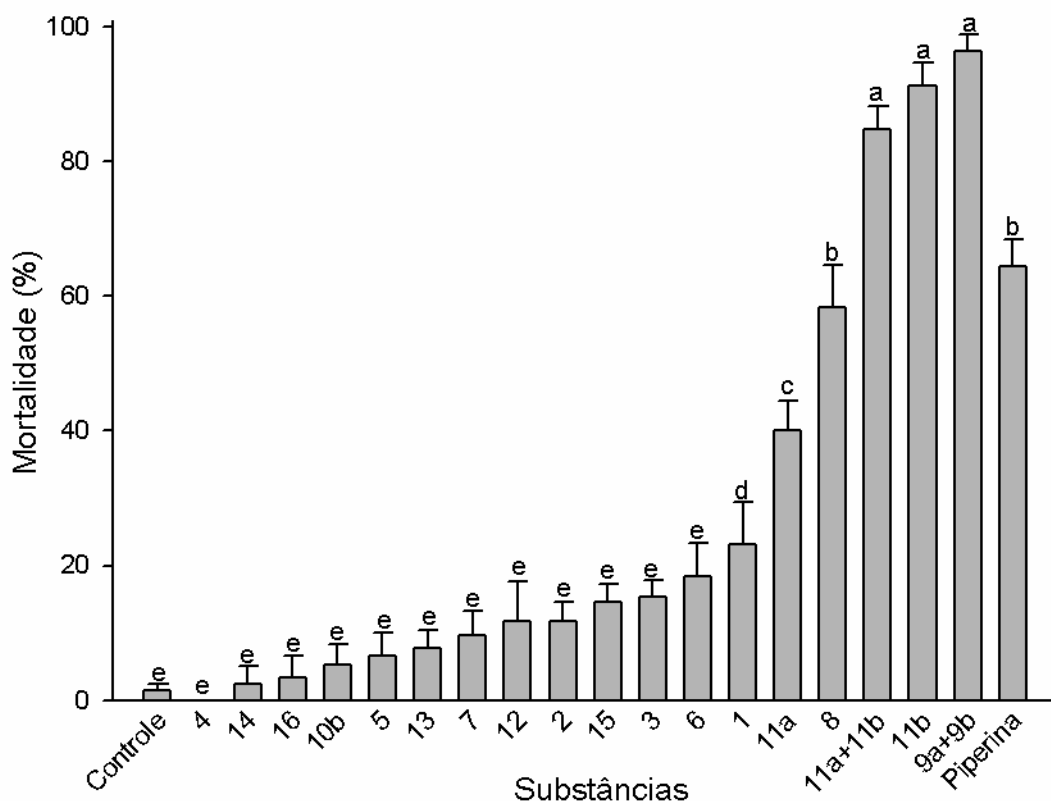


Figura 100: Mortalidade (média  $\pm$  erro padrão) de lagartas de segundo ínstar de *D. hyalinata*. Os histogramas seguidos pela mesma letra possuem médias que não diferem, entre si, pelo teste Scott-Knott ( $p < 0,05$ ).

A piperina foi utilizada como controle positivo porque a atividade inseticida dessa substância tem sido extensivamente descrita na literatura<sup>113</sup>. Além disso, os extratos de pimenta preta *Piper nigrum* L. (Piperaceae), cujo principal constituinte é a piperina, são tóxicos para os insetos da ordem Lepidoptera,

<sup>113</sup> a) Park, I. K.; Lee, S. G.; Shin, S. C.; Park, J. D.; Ahn, Y. J. *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 1866; b) Scott, I. M.; Gagnon, N.; Lesage, L.; Philogene, B. J.; Arnason, J. T. *J. Econ. Entomol.* **2005**, *98*, 845; c) Krchnak, V.; Waring, K. R.; Noll, B. C.; Moellmann, U.; Dahse, H. M.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4559; d) Tavares, W. S.; Cruz, I.; Petacci, F.; Freitas, S. S.; Serrao, J. E.; Zanuncio, J. C. *J. Med. Plant Res.* **2011**, *5*, 5301; e) Qu, H.; Yu, X.; Zhi, X.; Lv, M.; Xu, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5552.

incluindo *Ascia monuste orseis* Latreile (Lepidoptera: Pieridae)<sup>114</sup> e *Spodoptera frugiperda* Smith (Lepidoptera: Noctuidae)<sup>115</sup>.

Após a avaliação da mortalidade, os compostos mais ativos **11a+11b**, **11b** e **9a+9b** foram selecionados para uma investigação mais criteriosa. Essa seleção está de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária para testes de eficácia de produtos de controle de pragas, que recomenda que apenas valores de mortalidades entre  $90 \pm 10\%$  devem ser considerados satisfatórios<sup>116</sup>.

Prosseguindo com a avaliação dos potenciais inseticidas foram realizados experimentos para a obtenção de curvas dose-mortalidade (Figura 101) estimando-se os valores das doses letais (DL's) que causam 50, 80 e 90% de mortalidade (Tabela 10, p.184).

De acordo com a Tabela 10 (p. 184), é possível observar que a amostra que apresentou melhor atividade inseticida foi a mistura **9a+9b**, uma vez que foram obtidos os menores valores de DL<sub>50</sub>, DL<sub>80</sub> e DL<sub>90</sub>, 20,58, 32,03 e 40,37  $\mu\text{mol}$  de substância/g de inseto, respectivamente.

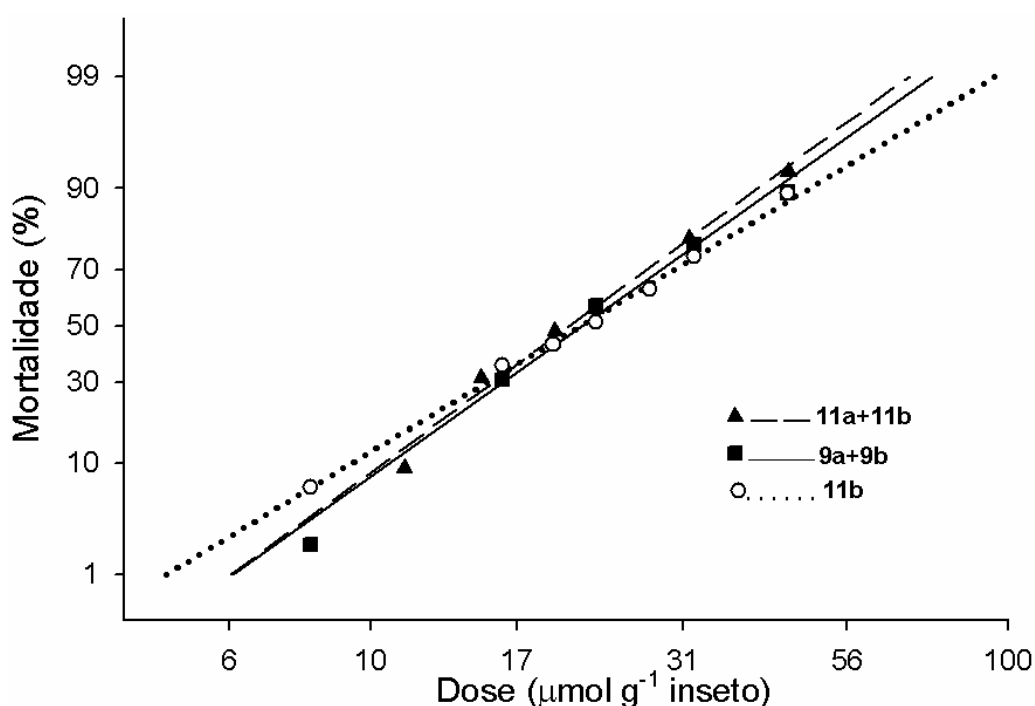


Figura 101: Curva dose-mortalidade das substâncias **9a+9b**, **11a+11b** e **11b** para lagartas de segundo instar da *D. hyalinata*.

<sup>114</sup> Paula, V. F.; Barbosa, L. C. A.; Demuner, A. J.; Pilo-Veloso, D.; Picanço, M. C. *Pest Manag. Sci.* **2000**, *56*, 168.

<sup>115</sup> Batista-Pereira, L. G.; Castral, T. C.; Silva, M. T. M.; Amaral, B. R.; Fernandes, J. B.; Vieira, P. C.; Silva, M. F. G. F.; Corrêa, A. G. Z. *Naturforsch. C.* **2006**, *61*, 196.

<sup>116</sup> ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de protocolo para testes de eficácia de produtos desinfestantes, Anvisa, Brasília, 2004.

Tabela 10: Toxicidade dos compostos **9a+9b**, **11a+11b** e **11b** contra lagartas do segundo ínstar de *D. hyalinata* após 48 h de aplicação,  $\chi^2$  = teste qui-quadrado; *gl* = grau de liberdade; os números entre parêntesis são os intervalos de confiança; *p* = probabilidade; *y* (equação da curva)

Ftalidas	DL <sub>50</sub> $\mu\text{mol g}^{-1}$ inseto	DL <sub>80</sub> $\mu\text{mol g}^{-1}$ inseto	DL <sub>90</sub> $\mu\text{mol g}^{-1}$ inseto	<i>y</i>	$\chi^2$	<i>gl</i>	<i>p</i>
<b>9a+9b</b>	20,58 (19,37-21,86)	32,03 (29,57-35,39)	40,37 (36,40-46,17)	-0,75 + 4,38x	2,39	4	0,67
<b>11a+11b</b>	21,49 (19,95-23,08)	33,90 (31,10-37,67)	43,03 (38,61-49,47)	-0,66 + 4,25x	1,88	3	0,60
<b>11b</b>	21,40 (19,97-22,86)	36,73 (33,55-41,21)	48,74 (43,17-57,22)	0,24 + 3,58 x	0,72	5	0,98

Outro resultado interessante está relacionado com as substâncias **11a** e **11b** que constituem um par de estereoisômeros. Na literatura, já está bem documentado que um par de estereoisômeros podem diferir com relação a suas atividades biológicas. Isso porque, as diferenças nas formas tridimensionais podem originar interações diferenciadas com outras moléculas. Em alguns casos, os isômeros individuais têm bioatividades idênticas, mas em outras situações diferentes isômeros podem variar drasticamente em relação à suas atividades biológicas<sup>117</sup>.

Considerando-se a dose de 45,2 µmol de substância/g de inseto e um período de 48 horas, os isômeros **11a** e **11b** causaram, respectivamente, 40,0 e 91,3% de mortalidade dos insetos (Figura 100, p. 182). Porém, a mistura de **11a+11b** na proporção de 1:1, proporcionou uma mortalidade de 84,8%, indicando um sinergismo entre essas moléculas, já que o resultado encontrado é comparável ao obtido para o isômero **11b**. Isso fica mais evidente quando analisamos as DL<sub>50</sub>, DL<sub>80</sub> e DL<sub>90</sub>, os menores resultados foram apresentados pela mistura de **11a+11b**. Para a DL<sub>50</sub>, os valores obtidos não variaram muito, sendo de 21,40 e 21,49 µmol de substância/g de inseto para **11b** e **11a+11b**, respectivamente. Já para as DL<sub>80</sub> e DL<sub>90</sub>, os menores valores foram obtidos para a mistura **11a+11b**, sendo eles de 33,90 e 43,03 µmol de substância/g de inseto, respectivamente. Os valores de DL<sub>80</sub> e DL<sub>90</sub> apresentados pelo isômero **11b** foram de 36,73 e 48,74 µmol de substância/g de inseto, respectivamente (Tabela 10, p.184).

Diante do exposto, podemos inferir que o processo de separação dos isômeros **11a** e **11b** não se faz necessário. Já que a mistura **11a+11b** apresentou atividade inseticida similar ao isômero **11b**.

As curvas de sobrevivência para as ftalidas mais promissoras foram construídas utilizando-se como concentração a DL<sub>90</sub> obtida para *D. hyalinata* e são apresentadas na Figura 102 (p. 186). A análise de sobrevivência das larvas de *D. hyalinata* expostas as ftalidas indicou diferenças significativas entre os tratamentos (teste Log-rank,  $\chi^2 = 190,28$ ,  $gl = 3$ ,  $p < 0,001$ ). Os produtos químicos **9a+9b**, **11a+11b** e **11b** mataram 50% da população da praga em intervalos de 2, 4 e 3 horas, respectivamente. A taxa de atividade do inseticida é muito importante para controlar o surto de pragas na agricultura. O rápido

---

<sup>117</sup> Ahern, J. R.; Whitney, K. D. *Ann. Bot.* **2014**, *113*, 731.

crescimento da população de pragas deve ser controlado para evitar grandes danos para as culturas. A formulação **9a+9b** apresentou os melhores resultados de mortalidade, portanto é a mais adequada para controlar o surto das pragas porque matou 50% da população de *D. hyalinata* no período mais curto (2 horas).

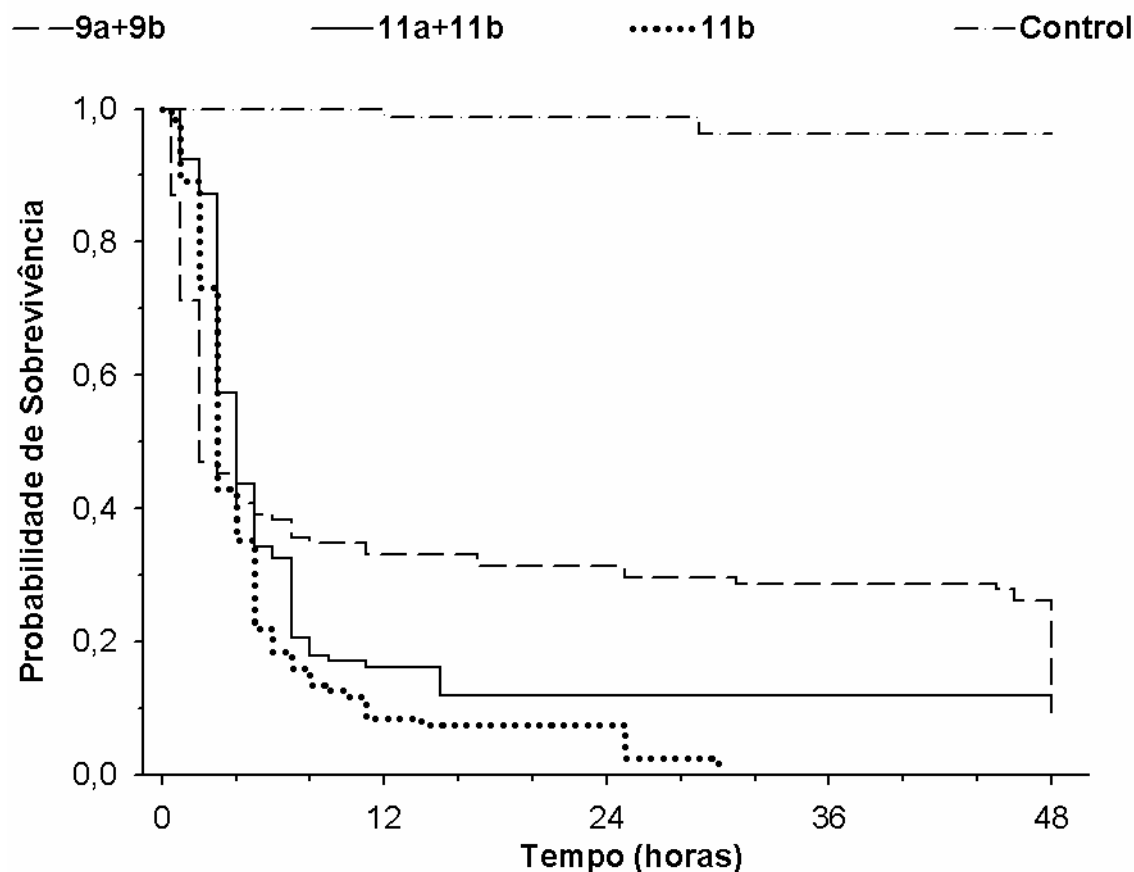


Figura 102: Curvas de sobrevivência de *D. hyalinata* submetido à aplicação das ftalidas **9a+9b**, **11a+11b** e **11b** na concentração da DL<sub>90</sub>.

A próxima etapa do trabalho consistiu na investigação da seletividade das substâncias **11a+11b**, **11b** e **9a+9b** frente aos organismos benéficos.

Além da eficiência contra os insetos pragas, novos agentes agroquímicos devem de preferência fornecer seletividade para as espécies não alvos, especialmente predadores e polinizadores. Isto é importante porque predadores naturais podem ajudar no controle da população de pragas em culturas agrícolas<sup>118</sup>. No entanto, sozinhos eles não são capazes de impedir

<sup>118</sup> Mills, N. J.; Beers, E. H.; Shearer, P. W.; Unruh, T. R.; Amarasekare, K. G. *Biol. Control* **2015**, *in press*.

todos os danos causados pelas pragas<sup>119</sup>. Portanto, encontrar um equilíbrio entre a utilização de inseticidas químicos e a sobrevivência dos inimigos naturais é uma das principais prioridades do manejo integrado de pragas<sup>120</sup>. Para atingir esse efeito benéfico os inseticidas químicos devem apresentar baixos impactos negativos sobre os predadores naturais. Portanto, torna-se de extrema importância conhecer a seletividade do composto e desse modo ajustar a escolha do inseticida a ser empregado, com base na presença de espécies benéficas no momento da aplicação<sup>119</sup>. A conservação e valorização da atividade dos inimigos naturais em sistemas agroecológicos constitui um dos elementos chave da produção agrícola sustentável<sup>121</sup>.

Além disso, outra preocupação é com a preservação dos polinizadores que são essenciais para garantir a reprodução da maioria das plantas<sup>122</sup>. Assim, polinizadores também devem ser mantidos, de modo que a biodiversidade do ecossistema seja conservada<sup>123</sup>.

A Organização Internacional de Controle Biológico (IOBC) usa uma classificação padronizada para o impacto dos pesticidas sobre os inimigos naturais para experimentos em laboratório, que consiste em quatro categorias: inócuo (<30% de efeito), levemente nocivo (30-79% efeito), moderadamente nocivo (efeito 80-99%) e nocivo (> 99% efeito)<sup>124</sup>. A formulação **11a+11b** matou 31,25 e 68,30% de *S. saevissima* e *T. angustula*, respectivamente (Tabela 11, p. 188). No entanto, o composto isolado **11b** matou 46,99 e 65,33% de *S. saevissima* e *T. angustula*, respectivamente (Tabela 11, p. 188). A seletividade fornecida pelas lactonas **11a+11b** e **11b** para *S. saevissima* e *T. angustula* sugere que o uso desses compostos para controlar *D. hyalinata* apresenta um risco baixo para os insetos não-alvos de acordo com a classificação do IOBC.

---

<sup>119</sup> Stara, J.; Ourednickova, J.; Kocourek, F. *J. Pest Sci.* **2011**, *84*, 25.

<sup>120</sup> Bengochea, P.; Amor, F.; Saelices, R.; Hernando, S.; Budia, F.; Adán, A.; Medina, P. *Chemosphere* **2013**, *91*, 1189.

<sup>121</sup> a) Symondson, W. O. C.; Sunderland, K. D.; Greenstone, M. H. *Annu. Rev. Entomol.* **2002**, *47*, 561; b) Pretty, J. *Phil. Trans. R. Soc. B* **2008**, *363*, 447; c) Shennan, C. *Phil. Trans. R. Soc. B* **2008**, *363*, 717; d) Biondi, A.; Desneux, N.; Siscaro, G.; Zappalà, L. *Chemosphere* **2012**, *87*, 803; e) Jones, V. P.; Horton, D. R.; Mills, N. J.; Unruh, T. R.; Baker, C. C.; Melton, T. D.; Milickzy, E.; Steffan, S. A.; Shearer, P. W.; Amarasekare, K. G. *Biol. Control* **2015**, *in press*.

<sup>122</sup> Garibaldi, L. A.; et. al. *Science* **2013**, *339*, 1608.

<sup>123</sup> a) Larsen, T. H.; Williams, N. M.; Kremen, C. *Ecol. Lett.* **2005**, *8*, 538; b) Ollerton, J.; Winfree, R.; Tarrant, S. *Oikos* **2011**, *120*, 321.

<sup>124</sup> Sterk, G.; et. al. *Biocontrol* **1999**, *44*, 99.

Tabela 11: Mortalidade (média  $\pm$  erro padrão) dos organismos não-alvos 48 horas após a aplicação da DL<sub>90</sub> das três ftalidas para *D. hyalinata*

Ftalidas	Mortalidade média (%) $\pm$ erro padrão	
	<i>Solenopsis saevissima</i>	<i>Tetragonisca angustula</i>
<b>9a+9b</b>	91,37 $\pm$ 4,24	82,61 $\pm$ 5,74
<b>11a+11b</b>	31,25 $\pm$ 12,81*	68,30 $\pm$ 7,03*
<b>11b</b>	46,99 $\pm$ 6,79 *	65,22 $\pm$ 6,59*

\*Mortalidades significativamente diferentes das mortalidades causadas por essas substâncias a *D. hyalinata* pelo teste *-t* a  $p < 0,05$ .

Os resultados obtidos são inéditos e demonstram que algumas das ftalidas sintetizadas apresentam grande potencial no controle de pragas agrícolas e preservação dos organismos benéficos.

Por fim, verificou-se que algumas características estruturais influenciaram na atividade inseticida, particularmente a presença de halogêneos e a relação *cis* entre o anel lactônico e a ponte metilênica. Os compostos mais ativos foram os obtidos a partir do aduto *exo* e os que contêm átomos de halogêneos em sua estrutura. Esse último resultado está de acordo com trabalhos descritos na literatura onde vários compostos halogenados com atividades biológicas, tais como fungicida, herbicida, antibiótico, e inseticida têm sido descritos<sup>125</sup>.

<sup>125</sup> a) Gribble, G. W.; *Naturally Occurring Organohalogen Compounds - A Comprehensive Update*, Wien: Springer, **2010**; b) Jeschke, P. *Pest Manag. Sci.* **2010**, *66*, 10; c) Smith, D. R. M.; Gruschow, S.; Goss, R. J. M.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2013**, *17*, 276.

### 3.4. Conclusão

Várias 4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-onas foram avaliadas com respeito à sua atividade inseticida. Enquanto algumas substâncias tiveram baixa porcentagem de mortalidade da praga *D. hyalinata*, outras lactonas, apresentaram promissora atividade inseticida. Dentre as substâncias avaliadas, os compostos **11a+11b**, **11b** e **9a+9b** foram os mais ativos. Os resultados obtidos para essas substâncias foram melhores do que o apresentado pelo inseticida padrão, a piperina. De modo geral, a presença de átomos de bromo ou cloro na estrutura químicas das ftalidas resulta em um incremento da atividade biológica. A substância que apresentou melhor atividade inseticida foi a **9a+9b**, uma vez que foram obtidos os menores valores de DL<sub>50</sub>, DL<sub>80</sub> e DL<sub>90</sub>, 20,58, 32,03 e 40,37 µmol de substância/g de inseto, respectivamente. As ftalidas **11a+11b** e **11b** foram seletivas em favor dos organismos não alvos. Portanto, essas ftalidas são promissoras para serem utilizadas como novos agroquímicos para o manejo integrado de pragas.

## 4. Capítulo 4

### Avaliação da atividade fitotóxica dos derivados da furan-2(5H)-ona

#### 4.1. Introdução

As plantas daninhas são as principais concorrentes das plantas cultivadas no que diz respeito à busca por recursos como: água, luz, nutriente e espaço<sup>126</sup>. A consequência dessa concorrência é a significativa redução do rendimento das culturas. Zimdahl<sup>127</sup> e Oerke<sup>128</sup> estimam que a perda de 10% da produção agrícola poderia ser atribuída ao efeito competitivo das ervas daninhas, apesar de ervas daninhas serem intensivamente controladas na maioria das culturas agrícolas.

O manejo de plantas daninhas em fazendas convencionais é realizado principalmente por meio da utilização de herbicidas<sup>129</sup>. Contudo, o uso de herbicidas vem sendo questionado pelos agricultores por causa dos altos custos e problemas técnicos relacionados com a resistência de populações de plantas daninhas a um ou vários herbicidas<sup>130</sup>. A resistência a herbicidas tem sido relatada ao longo dos últimos 40 anos, e até 2002 havia cerca de 200 espécies conhecidas exibindo resistência simples ou mesmo resistência cruzada contra herbicidas de diferentes classes químicas<sup>131</sup>. Resistência a herbicidas é, portanto, uma ameaça crescente para a segurança alimentar global<sup>132</sup>.

De acordo com Duke<sup>133</sup>, desde a sua introdução há aproximadamente 75 anos, a área de controle químico de ervas daninhas têm sido um campo de pesquisa dinâmico com constante inovação. A necessidade de melhores

---

<sup>126</sup> a) Bastiaans, L.; Kropff, M. J.; Goudriaan, J.; van Laar, H. H. *Field Crops Res.* **2000**, 67, 161; b) Wang, S.; Duan, L.; Li, J.; Tian, X.; Li, Z. *Weed Res.* **2007**, 47, 122.

<sup>127</sup> Zimdahl, R. L. *Weed–Crop Competition: A Review*. International Plant Protection Center, Oregon State University, Corvallis, OR, **1980**.

<sup>128</sup> Oerke, E. C.; Dehne, H. W.; SchoËnbeck, F.; Weber, A.. *Crop Production and Crop Protection. Estimated Losses in Major Food and Cash Crops*. Elsevier, Amsterdam, **1994**.

<sup>129</sup> Macias, F. A.; Galindo, J. C. G.; Molinillo, J. A. M. G.; Castellano, D. *Phytochemistry* **2000**, 54, 165.

<sup>130</sup> a) Richeter, O.; Zwerger, P.; Bottcher, U. *Weed Res.* **2002**, 42, 52; b) Mace, K.; Morlon, P.; Munier-Jolain, N. M.; Quere, L. *Agric. Syst.* **2007**, 93, 115.

<sup>131</sup> Richter, O.; Zwerger, P.; Bottcher, U. *Weed Res.* **2002**, 42, 52.

<sup>132</sup> Scarabel, L.; Pernin, F.; Délye, C. *Plant Science* **2015**, 238, 158.

<sup>133</sup> Duke, S. O.; Romagnì, J. G.; Dayan, F. E. *Crop Protection* **2000**, 19, 583.

ferramentas, tais como: herbicidas com amplo espectro de ação e um efeito ecotoxicológico adequado, entrelaçada com um crescente esforço para combater a resistência de plantas daninhas a herbicidas, tem alavancado estudos de química sintética para a geração de inúmeros compostos com potencial herbicida.

O desenvolvimento de compostos potencialmente fitotóxicos tem se baseado em metabólitos secundários de plantas e micro-organismos<sup>134</sup>. As fitotoxinas naturais são moléculas com alto potencial agrícola, que podem contribuir para a descoberta de novos herbicidas com sítios de ação ainda não explorados por produtos sintéticos<sup>135</sup>. Muitos trabalhos descritos na literatura atestam a viabilidade dessa metodologia<sup>136</sup>.

Conforme descrito no Capítulo 1, já foram isoladas diversas ftalidas naturais, sendo as plantas a principal fonte desses compostos. A ftalida **XXIV** foi obtida a partir de extratos da parte aérea da planta *Chrysanthemum coronarium* e apresentou atividade fitotóxica contra sementes de alface (*Lactuca sativa*)<sup>137</sup> (Figura 103, p. 192). Os compostos **XXXa**, **XXXb** e **XXXI** foram isolados do micro-organismo *Penicillium rubrun*. As substâncias **XXXa** e **XXXI** na concentração de 100 mgL<sup>-1</sup> em ensaios com semente de alface inibiram o alongamento do hipocótilo em 46% e 55%<sup>138</sup>, respectivamente (Figura 103, p. 192). Já a ftalida **XXXII** foi isolada do micro-organismo *Cryphonectria parasítica* e testada em ensaios com mudas de tomateiro e apresentou fitotoxicidade<sup>139</sup> (Figura 103, p. 192).

---

<sup>134</sup> Walter, M. W. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 278.

<sup>135</sup> a) Duke, S. O.; Dayan, F. E.; Rimando, A. M.; Scharader, K. K.; Aliotta, G.; Oliva, A.; Romagni, J. G. *Weed Sci.* **2002**, *50*, 138; b) Dayan, F. E.; Cantrell, C. L.; Duke, S. O. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4022.

<sup>136</sup> a) Moraes, F. C.; Alvarenga, E. S.; Amorim, K. B.; Demuner, A. J.; Pereira-Flores, M. E. *Pest Manag. Sci.* **2015**, *in press*, doi: 10.1002/ps.4028; b) Alvarenga, E. S.; Barbosa, L. C. A.; Saliba, W. A.; Arantes, F. F. P.; Demuner, A. J. *Quim. Nova* **2009**, *32*, 401; c) Teixeira, R. R.; Pereira, J. L.; da Silva, S. F.; Guilardi, S.; Paixão, D. A.; Anconi, C. P. A.; de Almeida W. B.; Ellena, J.; Forlani, G. *J. Mol. Struc.* **2014**, *1061*, 61.

<sup>137</sup> Tada, M.; Chiba, K. *Agric. Biol. Chem.* **1984**, *48*, 1367.

<sup>138</sup> Kimura, Y.; Yoshinari, T.; Koshino, H.; Fujioka, S.; Okada, K.; Shimada, A. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *8*, 1896.

<sup>139</sup> Arnone, A.; Assante, G.; Nasini, G.; Strada, S.; Vercesi, A. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 48.

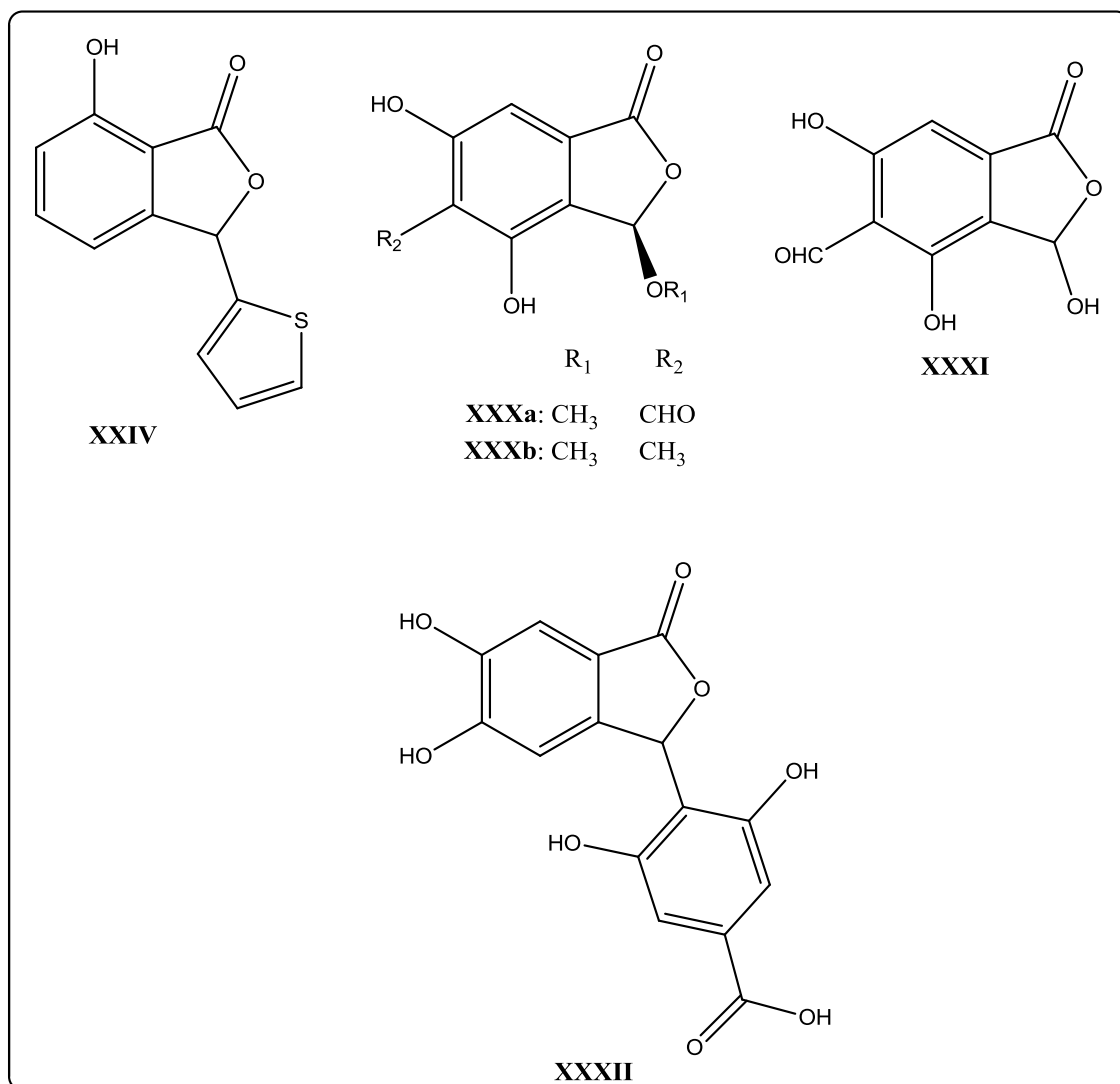


Figura 103: Ftalidas naturais com atividade fitotóxica.

Após a identificação da estrutura química das fitotoxinas naturais, o próximo passo se baseia em modificações estruturais para aperfeiçoar a estrutura e entender seu mecanismo de ação. Dependendo da natureza dos grupos funcionais presentes na molécula, diferentes transformações químicas podem ser realizadas. Essas transformações visam melhorar o comportamento da substância em estudo, como por exemplo, alterar a lipofilia que é um fator chave na absorção de qualquer composto bioativo, uma vez que determina a sua biodisponibilidade na célula<sup>140</sup>. Por outro lado, para um transporte eficiente de xenobióticos no floema, a substância deve ser solúvel em água. Consequentemente, compostos altamente lipofílicos terão praticamente

<sup>140</sup> Macías, F. A.; Velasco, R. F.; Castellano, D.; Galindo, J. C. G. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 3530.

nenhuma chance de transporte sistêmico. Porém, também devemos considerar que substâncias ativas com uma lipofilicidade muito baixa não serão capazes de atravessar as membranas e isso exigirá outras rotas de entrada e/ou aditivos especiais em suas formulações<sup>141</sup>.

Descreve-se neste capítulo os resultados referentes à avaliação da fitotoxicidade das lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (**1** e **18**), das tetraidroisobenzofuran-1(3*H*)-onas (**2** e **3**) e das hexaidroisobenzofuran-1(3*H*)-onas (**4-8**, **9a+9b**, **11a+11b**, **11a**, **11b** e **12-17**). De acordo com o que foi descrito anteriormente, esse estudo foi motivado pela atividade fitotóxica descrita na literatura para ftalidas naturais. Além disso, os compostos sintetizados foram planejados de modo a propiciar uma avaliação de diferentes grupos funcionais visando novas substâncias que poderiam desempenhar um papel importante no que diz respeito à atividade biológica.

## **4.2. Material e métodos**

### **4.2.1. Bioensaio com sementes**

Com o objetivo de avaliar a atividade herbicida das tetraidro- e hexaidroisobenzofuran-1(3*H*)-onas sintetizadas (Figura 104, p. 194), foram realizados experimentos no Departamento de Química da UFV. Verificaram-se os efeitos das substâncias sobre o crescimento radicular e da parte aérea de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*), sorgo (*Sorghum bicolor*), cebola (*Allium cepa*) e picão (*Bidens pilosa*).

---

<sup>141</sup> Baker, E. A.; Hayes, A. L.; Butler, R. C. *Pestic. Sci.* **1992**, *34*, 167.

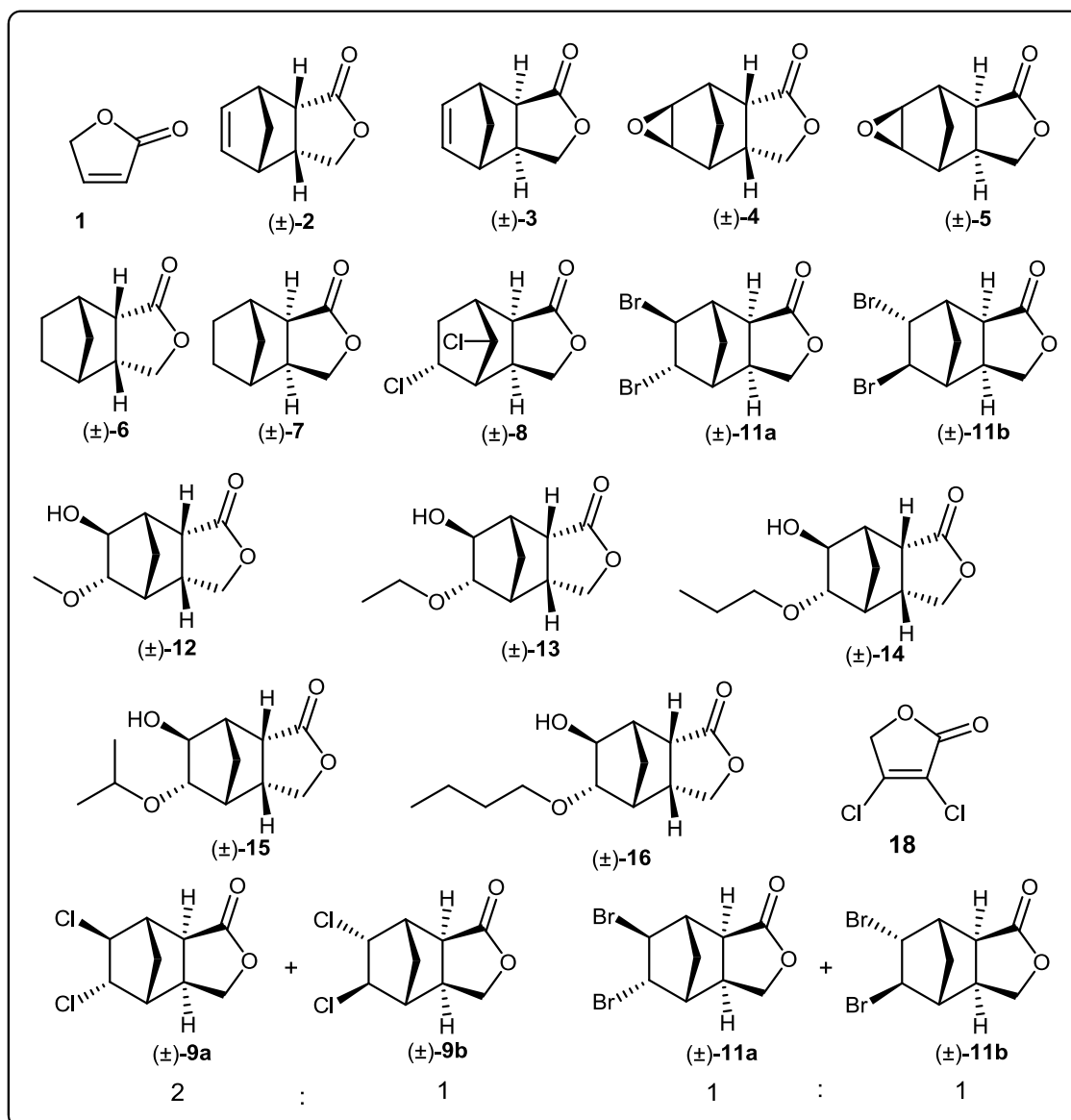


Figura 104: Estruturas químicas das fthalidas sintetizadas.

#### 4.2.2. Preparo das soluções

As soluções estoque (1000  $\mu\text{M}$ ) para cada substância testada foram preparadas em solução aquosa de DMSO 0,3% v/v (bioensaios com pepino, sorgo e cebola) ou DMSO 0,2% v/v (bioensaios com picão preto). A massa de cada composto foi calculada para o preparo de 50 mL de cada solução estoque (1000  $\mu\text{M}$ ), sendo 25 mL utilizados para o teste de maior concentração e o restante usado na diluição para a obtenção das outras concentrações (500  $\mu\text{M}$ , 250  $\mu\text{M}$ , 125  $\mu\text{M}$  e 50  $\mu\text{M}$ ). Os cálculos das massas a serem medidas foram realizados de acordo com a fórmula a seguir:

$$M = m \text{ (g)} / MM * V \text{ (L)}$$

$$m \text{ (g)} = M * MM * V \text{ (L)}$$

$$m \text{ (g)} = 1,0 \times 10^{-3} * 84,07 * 0,05$$

$$m \text{ (g)} = 0,0074 \text{ g}$$

O cálculo representado acima é referente ao composto **1** cuja massa molar é de 84,07 g mol<sup>-1</sup>. Os cálculos para as demais substâncias foram realizados de maneira análoga e as quantidades utilizadas estão na Tabela 12.

Tabela 12: Massa molar e massas utilizadas para o preparo das soluções estoque de 1000 µM das substâncias testadas

Substâncias	Massa Molar (g mol <sup>-1</sup> )	Massa (g)
<b>1</b>	84,07	0,0042
<b>2</b>	150,17	0,0075
<b>3</b>	150,17	0,0075
<b>4</b>	166,17	0,0083
<b>5</b>	166,17	0,0083
<b>6</b>	152,19	0,0076
<b>7</b>	152,19	0,0076
<b>8</b>	221,08	0,0110
<b>9a+9b</b>	221,08	0,0110
<b>11a+11b</b>	309,98	0,0155
<b>11a</b>	309,98	0,0155
<b>11b</b>	309,98	0,0155
<b>12</b>	198,22	0,0099
<b>13</b>	212,24	0,0106
<b>14</b>	226,27	0,0113
<b>15</b>	226,27	0,0113
<b>16</b>	240,30	0,0120
<b>18</b>	152,96	0,0076
<b>Dual</b>	283,5	0,0142

#### **4.2.3. Avaliação da atividade dos compostos 1-8, 9a+9b, 11a+11b, 11a, 11b e 12-17 sobre o crescimento radicular e da parte aérea de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*) e sorgo (*Sorghum bicolor*)**

As substâncias (1-8, 9a+9b, 11a+11b, 11a, 11b e 12-17) foram testadas em cinco concentrações (1000 µM, 500 µM, 250 µM, 125 µM e 50 µM) e para cada concentração foram realizadas três repetições.

Para cada tratamento, utilizaram-se três placas de Petri (9 cm) recobertas com papel germitex. Em seguida, 20 sementes de pepino (*C. sativus*) ou sorgo (*S. bicolor*) foram uniformemente distribuídas sobre cada placa de Petri e umedecidas com 5,0 mL de solução contendo as substâncias sintetizadas em concentrações que variam de 50 a 1000 µM. As placas foram seladas com plástico filme e incubadas em câmara de germinação a 25 °C em ausência de luz por 5 dias.

Decorrido o período de crescimento, as placas foram armazenadas a -10 °C durante 24 horas para cessar o crescimento das plântulas. O congelamento favoreceu a manipulação das plântulas, evitando torções tanto nas radículas como na parte aérea, além disso, permitiu que as medições pudessem ser realizadas em dias distintos. Uma vez descongeladas e esticadas, as plântulas de todas as repetições de cada concentração foram fotografadas. Utilizou-se o programa PHOTOMED<sup>®</sup> para realizar as medições dos parâmetros de longitude da raiz e da parte aérea que foram medidos em milímetros. A porcentagem de inibição do crescimento ou estimulação da radícula e da parte aérea foi calculada em relação ao comprimento da raiz e do caule do controle negativo.

Neste bioensaio utilizou-se como controle positivo o herbicida comercial com atividade conhecida DUAL<sup>®</sup>. Os valores obtidos para cada um dos parâmetros considerados (comprimento da raiz e parte aérea) foram comparados com o controle negativo que continha somente a solução com dimetilssulfóxido (0,3% v/v). O nível de atividade foi expresso em porcentagem de inibição segundo a fórmula a seguir:

$$\% \text{inibição} = \left( \frac{\bar{Y}_T - \bar{Y}_C}{\bar{Y}_C} \right) \times 100\%$$

Onde  $\bar{Y}_T$  é a média de alongamento dos tratamentos e  $\bar{Y}_C$  a média de alongamento do controle. Os parâmetros avaliados foram o comprimento da raiz e da parte aérea. Os valores positivos indicam estímulo do crescimento e os valores negativos inibição.

#### **4.2.4. Avaliação da atividade dos compostos 1, 3, 6, 7, 8, 9a+9b, 11a+11b, 11a, 11b e 17 sobre o crescimento radicular e da parte aérea de plântulas de cebola (*Allium cepa*) e picão preto (*Bidens pilosa*)**

As lactonas (1, 3, 6, 7, 8, 9a+9b, 11a+11b, 11a, 11b e 18) que apresentaram maior atividade herbicida contra pepino (*C. sativus*) e sorgo (*S. bicolor*) foram selecionadas para experimentos com cebola (*A. cepa*) e a planta daninha picão preto (*B. pilosa*).

Os bioensaios com semente de cebola (*A. cepa*) foram realizados de acordo com o procedimento descrito na seção 4.2.3.

Para o picão preto (*B. pilosa*), adotou-se um procedimento modificado em relação ao descrito na seção 4.2.3 (p. 196). As alterações foram as seguintes: o tratamento para o controle negativo correspondeu à solução contendo apenas água e dimetilssulfóxido 0,2% (v/v); e as sementes de picão preto foram submersas em água por 12 horas antes de serem utilizadas. Devido à baixa porcentagem de germinação das sementes (30%), para o picão preto foram utilizadas 50 sementes em cada tratamento.

### **4.3. Resultados e Discussão**

Os compostos sintetizados que foram descritos no Capítulo 1, tiveram sua atividade fitotóxica avaliada inicialmente frente a espécies mais sensíveis. Nesse caso, foram utilizadas sementes de *Cucumis sativus* (pepino) e *Sorghum bicolor* (sorgo). Essas plantas foram escolhidas uma vez que, em curto prazo apresentam boa resposta, mesmo em baixas concentrações dos

princípios ativos<sup>142</sup>. Além disso, o uso de sementes de ervas daninhas em bioensaios implica na avaliação dos compostos apenas como herbicidas. No entanto, a utilização de sementes de culturas comerciais dá origem a um modelo mais geral, especialmente no que diz respeito aos efeitos estimuladores. As sementes de culturas comerciais ainda possuem as vantagens de serem mais geneticamente homogêneas, germinando de maneira mais uniforme, e de serem prontamente disponíveis<sup>143</sup>.

A escolha das espécies supracitadas também foi impulsionada por outro fator que foi possibilidade de uma avaliação seletiva das substâncias sintetizadas frente a uma planta monocotiledônea (sorgo) e uma dicotiledônea (pepino).

Os efeitos dos compostos (**1-8**, **9a+9b**, **11a+11b**, **11a**, **11b**, **12-16** e **18**) sobre o crescimento radicular e da parte aérea de pepino (*C. sativus*) e sorgo (*S. bicolor*) são apresentados na Tabela 13 (p. 200), Tabela 14 (p. 204), Figura 105 (p. 201), Figura 106 (p. 202), Figura 107 (p. 205) e Figura 108 (p. 206). As fitatidas **10a** e **10b** não tiveram seu potencial fitotóxico avaliado contra *C. sativus* e *S. bicolor* por não terem sido solúveis na formulação empregada nos bioensaios. Os valores positivos indicam um efeito estimulador do crescimento já os valores negativos significam um efeito inibidor, causados pelas substâncias testadas<sup>144</sup>. Para efeito de comparação, é apresentada ainda a atividade fitotóxica do herbicida comercial DUAL<sup>®</sup> sobre as espécies testadas (controle positivo).

O herbicida comercial DUAL<sup>®</sup> quando empregado na maior concentração proporcionou uma inibição de 71,7% no crescimento da raiz e 52,4% de inibição do crescimento do caule no ensaio de germinação com o pepino (Tabela 13, p. 200). Considerando os efeitos inibitórios causados sobre a raiz e o caule, excelentes resultados foram obtidos para as substâncias **11a+11b**, **11a** e **11b**. Esses compostos inibiram de 73,1 a 76,3% o crescimento da raiz e de 60,3 a 68,3% o crescimento do caule nos bioensaios com pepino. Tais resultados são similares ao obtido para o herbicida comercial. Um resultado que merece destaque é referente ao composto **18**, que inibiu 100% o crescimento da raiz e 91,9% do crescimento do caule das plântulas de pepino.

---

<sup>142</sup> Baruah, N. C.; Sarma, J. C.; Sarma S.; Sarma R. P. *J. Chem. Ecol.* **1994**, *20*, 1885.

<sup>143</sup> Macías, F. A.; Castellano, D.; Molinillo, J. M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 2512.

<sup>144</sup> Macías, F. A.; Fernández, A.; Varela, R. M.; Molinillo, J. M. G.; Torres, A.; Alves, P. L. C. A. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 795.

A inibição apresentada pela substância **18** na concentração de 1000  $\mu\text{M}$  foi superior à alcançada pelo herbicida DUAL<sup>®</sup>.

Já as substâncias **6**, **8** e **9a+9b** apresentaram boa atividade fitotóxica, inibindo de 54,5 a 59,5% do crescimento da raiz e de 39,0 a 43,4% do crescimento do caule no ensaio de germinação com pepino, na concentração de 1000  $\mu\text{M}$  (Tabela 13, p. 200).

Cabe salientar que a inibição do crescimento do sistema radicular das plântulas de pepino proporcionada pela utilização do herbicida comercial, se mostrou bastante homogênea. À medida que a concentração do princípio ativo do herbicida diminuiu descrece também a sua atividade, o que indica que os experimentos foram conduzidos satisfatoriamente. Porém, a atividade do herbicida não se altera muito com a variação da concentração. Isso fica bastante evidente no gráfico da Figura 105 (p. 201). Esse comportamento não foi observado para as demais substâncias testadas.

No quesito indução de crescimento das plântulas de pepino, a substância **1** apresentou os melhores resultados com valores positivos de porcentagem de crescimento. Porém, não foi um resultado muito expressivo, visto que se observou uma estimulação máxima de aproximadamente 27% para a raiz na concentração de 500  $\mu\text{M}$  e 23% para o caule na mesma concentração (Figura 105, p. 201 e Figura 106, p. 202).

Tabela 13: Efeito dos compostos **1-8**, **9a+9b**, **11a+11b**, **11a**, **11b**, **12-16** e **18** sobre o crescimento radicular e da parte aérea de plântulas de pepino

Compostos	% de Crescimento									
	Raiz					Caule				
	1000 $\mu$ M	500 $\mu$ M	250 $\mu$ M	125 $\mu$ M	50 $\mu$ M	1000 $\mu$ M	500 $\mu$ M	250 $\mu$ M	125 $\mu$ M	50 $\mu$ M
<b>1</b>	-2,3	27,1	19,3	10,8	-5,3	16,2	23,3	13,9	7,3	-0,9
<b>2</b>	-25,8	-12,7	-10,3	-22,0	-16,4	-10,2	-10,4	-22,7	-12,9	-10,6
<b>3</b>	-39,6	-26,6	3,7	3,7	2,3	-28,2	-9,6	16,3	9,4	-4,9
<b>4</b>	-14,8	-20,4	-24,9	-12,3	-13,5	1,1	-4,2	-27,8	-18,5	-19,3
<b>5</b>	-22,8	-29,0	-10,6	-13,8	-12,6	-15,8	-18,0	-0,8	-8,7	-11,8
<b>6</b>	-54,5	-36,4	-37,3	-26,0	-35,0	-42,7	-18,5	-32,9	-27,1	-19,3
<b>7</b>	-41,7	-26,0	-23,0	-11,8	-1,5	-15,8	-1,1	-8,1	-1,5	-1,8
<b>8</b>	-58,8	-39,7	-27,0	-30,6	-32,8	-43,4	-24,8	-2,6	-11,8	-29,6
<b>9a+9b</b>	-59,5	-34,3	-26,7	6,9	-6,9	-39,0	-21,0	-26,4	8,5	10,7
<b>11a+11b</b>	-73,1	-61,2	-10,0	-2,1	10,6	-67,1	-52,4	0,7	9,7	5,1
<b>11a</b>	-74,5	-37,6	-11,2	7,8	7,8	-68,3	-27,5	-2,3	6,9	13,6
<b>11b</b>	-76,3	-54,4	-29,9	2,7	10,1	-60,3	-25,2	-8,8	-1,2	19,8
<b>12</b>	-21,2	-13,3	-18,5	-18,4	-13,5	2,5	1,4	-2,9	-4,3	10,4
<b>13</b>	-13,9	-27,3	-26,9	-24,2	-17,5	-2,4	-9,4	-15,2	-14,7	9,9
<b>14</b>	-24,7	-27,3	-14,6	-12,0	-12,4	-9,3	-14,5	5,2	-18,7	-10,8
<b>15</b>	-30,1	-19,5	-2,7	-10,1	-18,1	-13,2	-6,1	8,2	2,4	-11,3
<b>16</b>	-27,1	-19,8	-27,6	-23,7	-5,2	13,9	6,8	-7,5	-16,8	-0,1
<b>18</b>	-100,0	-100,0	-87,4	-29,9	-18,9	-91,9	-66,1	-21,8	2,6	-17,6
<b>Dual</b>	-71,7	-70,8	-67,8	-62,0	-61,5	-52,4	-53,5	-42,4	-28,7	-32,3

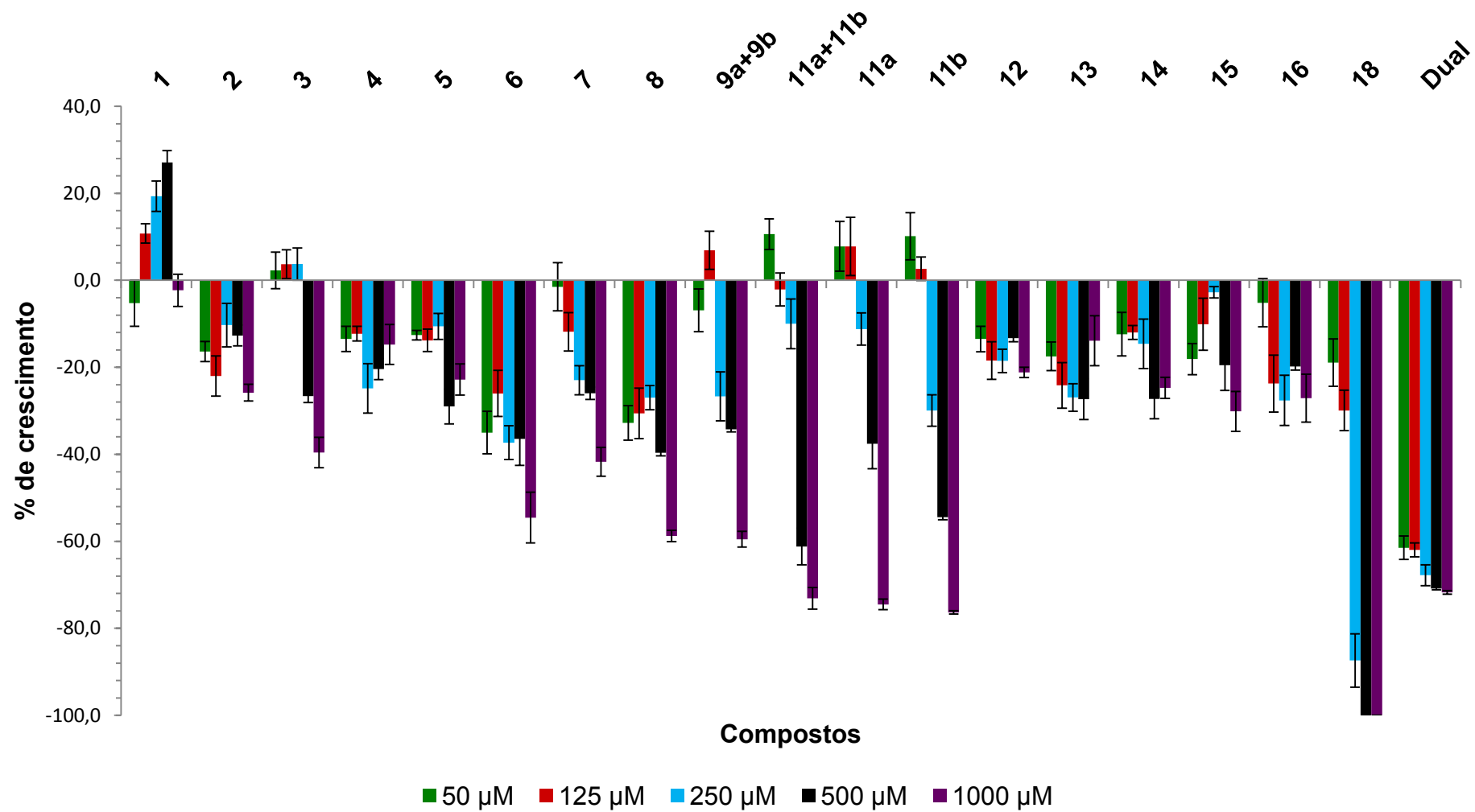


Figura 105: % de crescimento (média  $\pm$  desvio padrão) do sistema radicular das plântulas de pepino (*C. Sativus*).

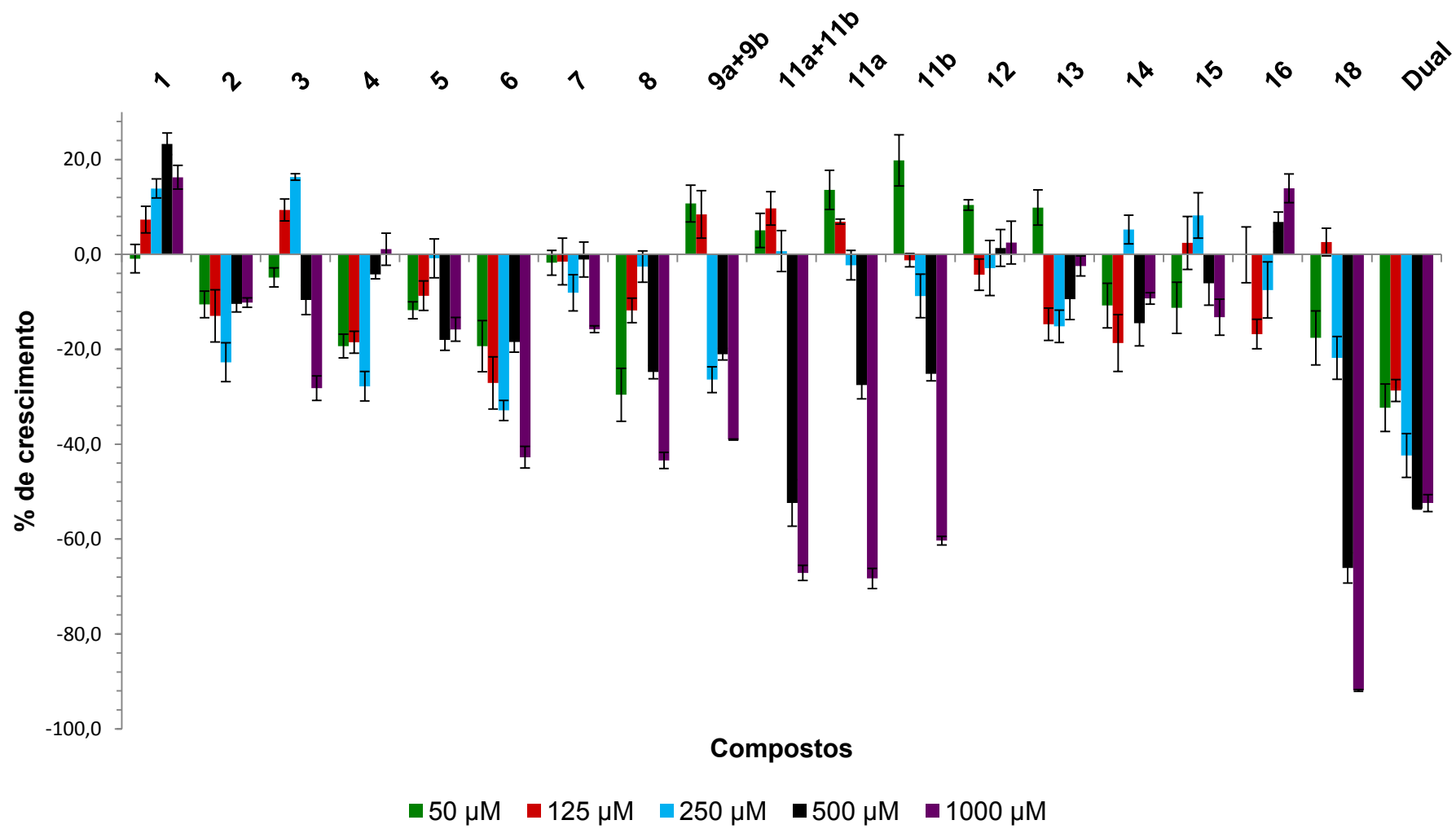


Figura 106: % de crescimento (média ± desvio padrão) da parte aérea das plântulas de pepino (*C. Sativus*).

No ensaio de germinação com o sorgo, o herbicida comercial DUAL<sup>®</sup> quando empregado na maior concentração proporcionou uma inibição de 85% no crescimento da raiz e 54,1% de inibição do crescimento do caule (Tabela 14, p. 204). Bons resultados de fitotoxicidade foram obtidos para as substâncias **1**, **3**, **7**, **8**, **9a+9b**, **11a+11b**, **11a** e **11b**. Considerando os efeitos inibitórios causados sobre a raiz e o caule, esses compostos inibiram de 53,1 a 79,4% o crescimento da raiz e de 21,3 a 49% o crescimento do caule nos ensaios com sorgo (Tabela 14, p. 204).

Assim como observado no ensaio com pepino, o composto **18** também foi bastante ativo contra plântulas de sorgo inibindo 100% o crescimento da raiz e do caule, na maior concentração utilizada nos ensaios. Tal resultado supera o obtido para o herbicida comercial (Figura 107, p. 205 e Figura 108, p. 206).

Uma boa seletividade contra as espécies testadas foi obtida para a substância **1**, que exibiu efeitos estimulatórios do crescimento da raiz e do caule para plântulas de pepino (Figura 105, p. 201 e Figura 106, p. 202); e um efeito inibitório do crescimento da raiz e do caule nos ensaios de germinação com sorgo (Figura 107, p. 205 e Figura 108, p. 206).

Tabela 14: Efeito dos compostos **1-8**, **9a+9b**, **11a+11b**, **11a**, **11b**, **12-16** e **18** sobre o crescimento radicular e da parte aérea de plântulas de sorgo

Compostos	% de Crescimento									
	Raiz					Caule				
	1000 $\mu$ M	500 $\mu$ M	250 $\mu$ M	125 $\mu$ M	50 $\mu$ M	1000 $\mu$ M	500 $\mu$ M	250 $\mu$ M	125 $\mu$ M	50 $\mu$ M
<b>1</b>	-63,8	-54,8	-18,7	3,3	-0,4	-33,7	-36,9	-12,0	-28,4	-3,1
<b>2</b>	-36,8	4,2	-1,8	-2,1	-9,4	-25,7	-9,0	-24,8	-3,1	-12,4
<b>3</b>	-57,8	-25,6	-15,4	-7,7	-16,6	-40,7	-18,8	-8,3	6,6	-4,5
<b>4</b>	-14,7	10,1	26,5	33,0	21,5	-30,5	-19,6	39,5	-2,7	-10,3
<b>5</b>	-11,9	-16,6	25,2	6,4	5,8	-25,9	-43,8	-2,6	-35,0	-6,9
<b>6</b>	-29,6	1,8	13,3	6,3	17,8	-32,9	-12,1	-28,5	-14,1	-26,8
<b>7</b>	-53,1	-21,9	-10,0	-14,7	-5,9	-21,3	-23,5	-5,8	-19,5	1,8
<b>8</b>	-59,7	-40,9	-32,6	-27,3	-3,8	-30,3	-17,8	-17,0	-16,4	-17,4
<b>9a+9b</b>	-68,8	-45,5	-19,4	-23,3	-4,5	-34,1	-29,0	-22,6	-25,8	-20,9
<b>11a+11b</b>	-79,1	-65,2	-47,0	-42,2	-26,4	-47,9	-36,8	-24,3	-22,9	15,0
<b>11a</b>	-72,2	-52,8	-17,0	-24,8	22,4	-30,2	-35,2	-14,0	-19,1	11,9
<b>11b</b>	-79,4	-66,2	-56,3	-45,0	-19,6	-49,0	-34,9	-31,5	-23,8	13,7
<b>12</b>	9,5	0,1	-9,7	10,6	-6,8	-32,2	-22,6	-31,5	-32,3	-36,8
<b>13</b>	-7,7	8,9	2,7	1,8	38,8	-25,6	-20,4	-30,0	-26,3	2,9
<b>14</b>	-29,1	7,5	1,4	9,7	1,1	-17,9	7,0	-13,7	1,8	-0,3
<b>15</b>	-38,4	3,3	5,7	-5,9	14,1	-18,7	12,1	16,2	9,4	1,2
<b>16</b>	-14,6	3,6	-2,0	7,7	11,2	18,0	5,9	3,3	20,8	5,7
<b>18</b>	-100,0	-88,9	-39,2	-26,3	-17,4	-100,0	-70,6	-57,9	-45,6	-29,9
<b>Dual</b>	-85,0	-75,3	-69,3	-63,8	-53,0	-64,1	-41,9	-43,7	-19,9	-14,6

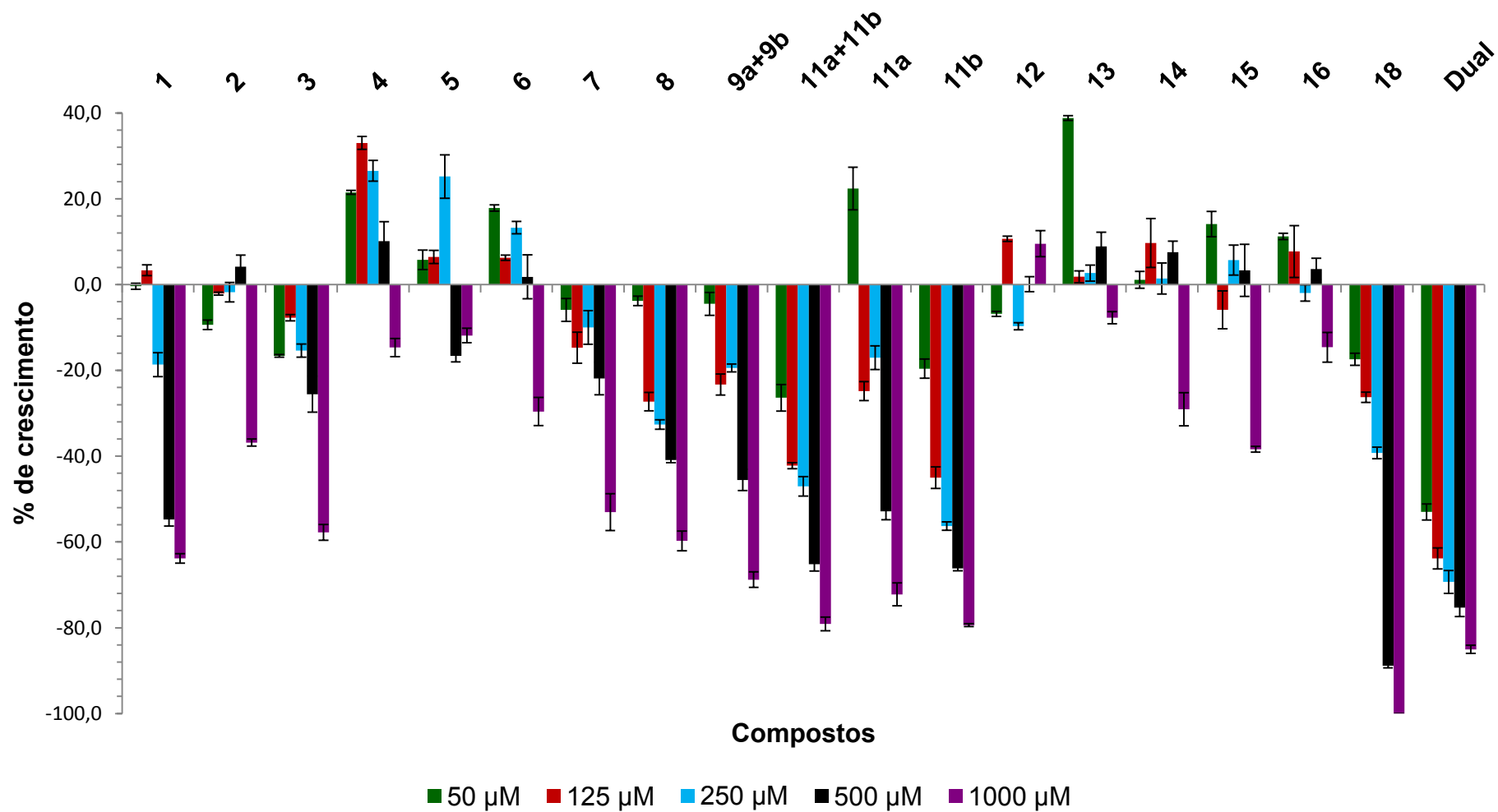


Figura 107: % de crescimento (média  $\pm$  desvio padrão) do sistema radicular das plântulas de sorgo (*S. bicolor*).

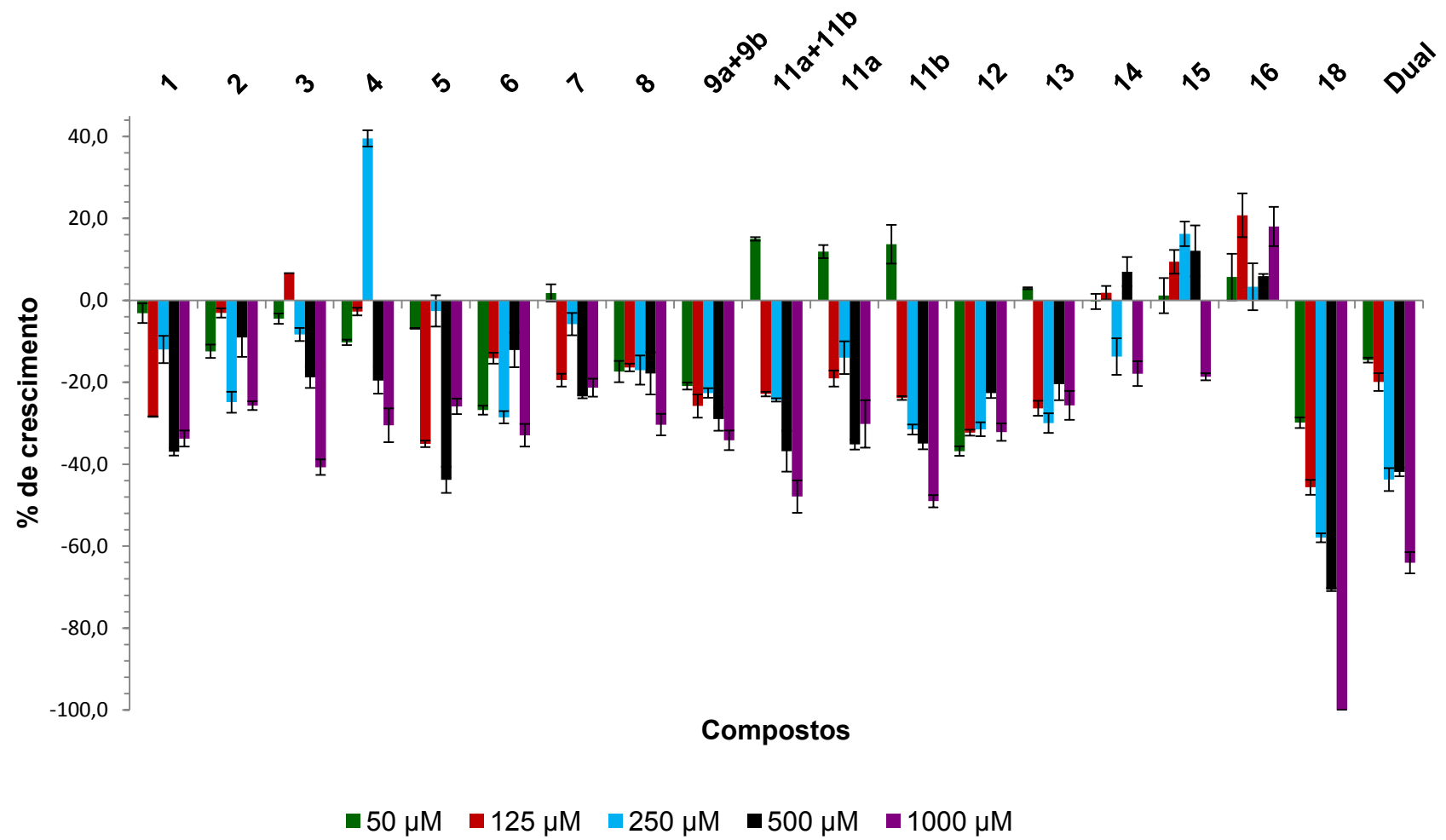


Figura 108: % de crescimento (média ± desvio padrão) da parte aérea das plântulas de sorgo (*S. bicolor*).

Considerando que as melhores atividades fitotóxicas sobre o crescimento radicular e da parte aérea de *S. bicolor* e *C. sativus* foram obtidas para as lactonas **1**, **3**, **6**, **7**, **8**, **9a+9b**, **11a+11b**, **11a**, **11b** e **18** esses compostos foram selecionados para experimentos com outras espécies. Nesses bioensaios posteriores, foram utilizadas sementes de cebola (*A. cepa*) a qual é monocotiledônea e representante da família de plantas invasoras de culturas de interesse agrícola<sup>145</sup>, e sementes da planta daninha picão preto (*B. pilosa*) que é dicotiledônea.

O picão preto é encontrado em praticamente todo o território brasileiro, com maior concentração nas áreas agrícolas da região Centro-Sul, onde se constitui numa das mais importantes plantas infestantes, tanto de culturas anuais como de perenes<sup>146</sup>.

O herbicida comercial DUAL<sup>®</sup> quando empregado na maior concentração proporcionou uma inibição de 57% no crescimento da raiz no ensaio de germinação com a cebola (Tabela 15, p. 208). Resultado similar ao obtido para o herbicida comercial foi o apresentado pelos compostos **9a+9b** e **11a** que inibiram o crescimento da raiz de plântulas de cebola em 56,9 e 55,2%, respectivamente. Já a mistura **11a+11b** apresentou excelente atividade fitotóxica com 76,9% de inibição do crescimento da raiz (Tabela 15, p. 208).

Em relação ao crescimento da parte aérea das plântulas de cebola o melhor efeito foi observado para a mistura de **11a+11b**, que proporcionou uma inibição de 34,4%, resultado similar ao obtido para o herbicida comercial (32,8% de inibição) (Figura 109, p. 209).

Novamente, um resultado que merece destaque é referente ao composto **18**, que inibiu 100% o crescimento da raiz e 91,9% do crescimento do caule das plântulas de cebola na maior concentração (Figura 109 e Figura 110, p. 209). A inibição apresentada pela substância **18** na concentração de 1000 µM foi superior à obtida pelo herbicida DUAL<sup>®</sup>.

---

<sup>145</sup> Oliveira, S. C. C.; Gualtieri, S. C. J.; Dominguez, F. A. M.; Molinillo, J. M. G.; Montoya, R. V. *Acta Bot. Bras.* **2012**, 26, 607.

<sup>146</sup> Kissmann, C. G.; Groth, D. *Plantas infestantes e nocivas*, São Paulo: BASF Brasileira, 798 p., **1992**.

Tabela 15: Efeito dos compostos **1, 3, 6, 7, 8, 9a+9b, 11a+11b, 11a, 11b** e **18** sobre o crescimento radicular e da parte aérea de plântulas de cebola

Compostos	% de Crescimento									
	Raiz					Caule				
	1000 $\mu$ M	500 $\mu$ M	250 $\mu$ M	125 $\mu$ M	50 $\mu$ M	1000 $\mu$ M	500 $\mu$ M	250 $\mu$ M	125 $\mu$ M	50 $\mu$ M
<b>1</b>	-34,2	-30,5	-0,4	-22,1	-8,8	-13,5	3,3	20,1	-9,6	-17,3
<b>3</b>	-39,4	-22,9	6,3	-6,0	-16,3	32,1	-16,9	-4,2	16,7	-14,4
<b>6</b>	-35,7	-18,4	0,3	-14,6	-10	-17,0	-20,9	-16,2	-14,2	-6,7
<b>7</b>	-11,1	-30,8	-17,3	1,4	10,4	-13,4	40,6	0,4	1,6	2,7
<b>8</b>	-32,5	-6,6	1,2	11,9	30,2	-17,1	10,6	-12,8	4,3	10,9
<b>9a+9b</b>	-56,9	-13,7	-26,5	-9,9	27,3	-6,6	2,0	-21,1	-8,2	26,7
<b>11a+11b</b>	-76,9	-39,9	-44,6	-39,8	-12,3	-34,4	-22,2	-4,9	-13,9	-9,9
<b>11a</b>	-55,2	-37,8	-38,3	4,1	36	-24,5	-26,0	-8,4	16,5	39,5
<b>11b</b>	-36,8	-47,6	-26,9	-1,2	-8,1	-20,6	-29,3	-14,5	3,4	-14,4
<b>18</b>	-100,0	-100,0	-100,0	-86,1	-35,6	-100	-83,2	-32,6	-20,0	-19,2
<b>DUAL</b>	-57,0	-66,0	-54,6	-25,6	-32,3	-32,8	-33,4	-17,5	-37,5	-21,0

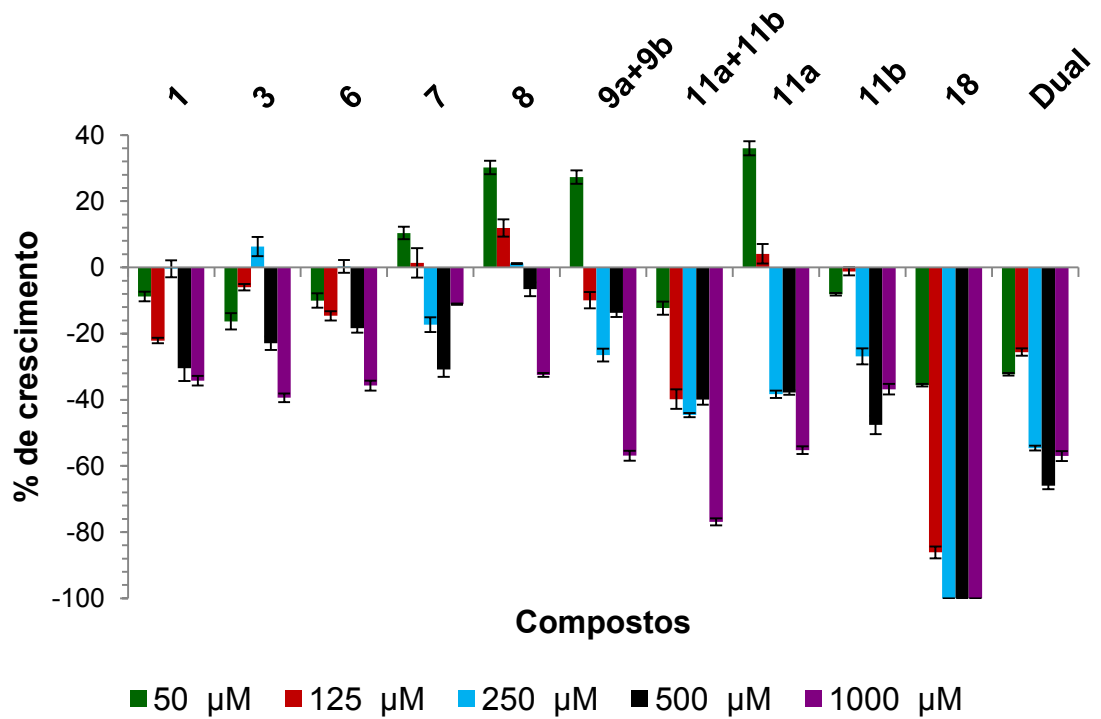


Figura 109: % de crescimento (média ± desvio padrão) do sistema radicular das plântulas de cebola (*A. cepa*).

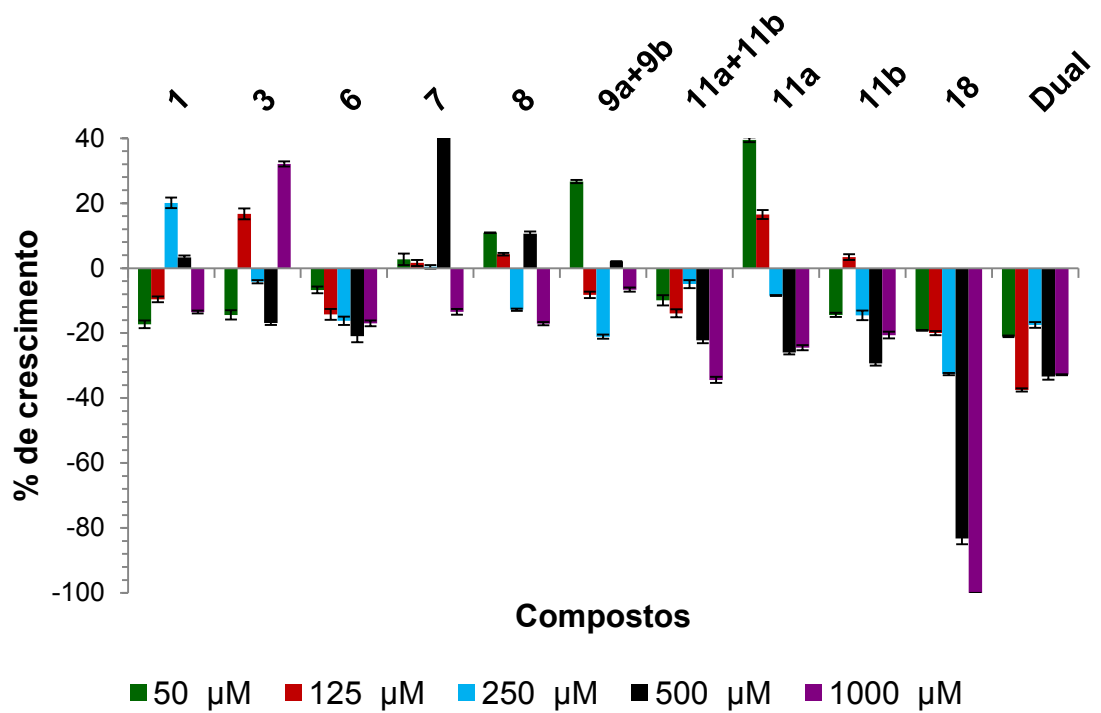


Figura 110: % de crescimento (média ± desvio padrão) da parte aérea das plântulas de cebola (*A. cepa*).

Nos ensaios de germinação para o picão preto (*B. pilosa*), as substâncias **3**, **6**, **7**, **8**, **9a+9b**, **11a+11b**, **11a**, **11b** e **18**, foram extremamente ativas inibindo 100% do crescimento da raiz e da parte aérea na grande maioria das concentrações (Figura 111 e Figura 112, p. 211). Já a substância **1**, estimulou o crescimento da raiz das plântulas de picão preto obtendo-se uma estimulação máxima de aproximadamente 29,3% na concentração de 500  $\mu\text{M}$  (Figura 111).

De maneira geral as lactonas **8**, **9a+9b**, **11a+11b**, **11a**, **11b** e **18** foram as mais ativas, porém não apresentaram seletividade visto que foram fitotóxicas frente a todas as espécies testadas.

As lactonas **3**, **6** e **7**, foram as mais seletivas visto que esses compostos foram menos ativos nos ensaios com as sementes de culturas comerciais (11,1 a 57,8% de inibição do crescimento da raiz e 13,4 a 42,7% de inibição do crescimento do caule, na maior concentração), comparado com os resultados obtidos para o picão preto na concentração de 1000  $\mu\text{M}$  (100% de inibição).

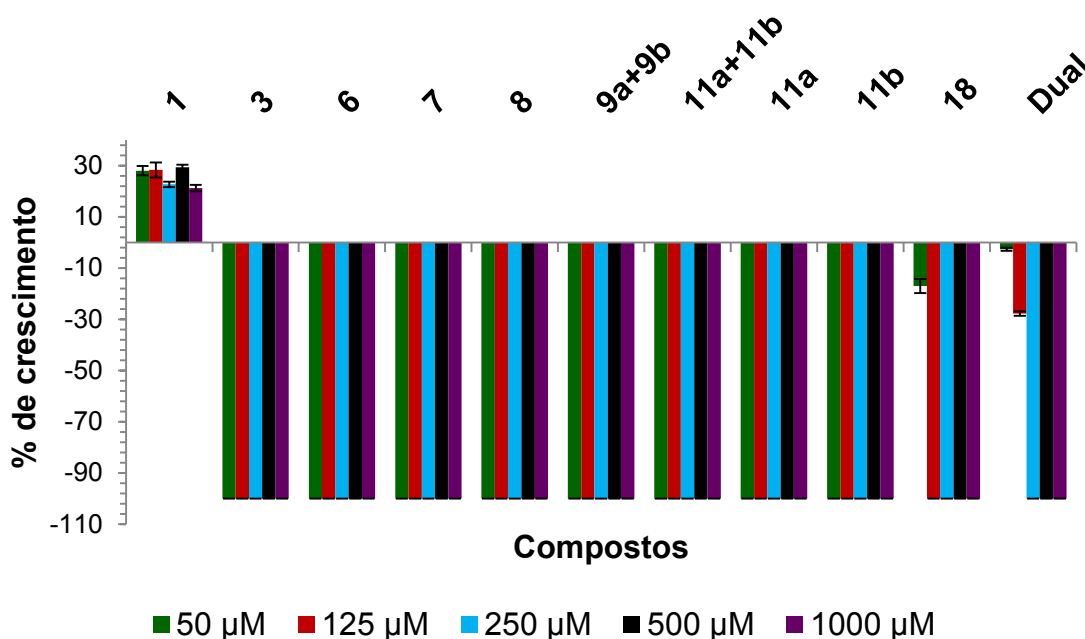


Figura 111: % de crescimento (média  $\pm$  desvio padrão) do sistema radicular das plântulas de picão preto (*B. pilosa*).

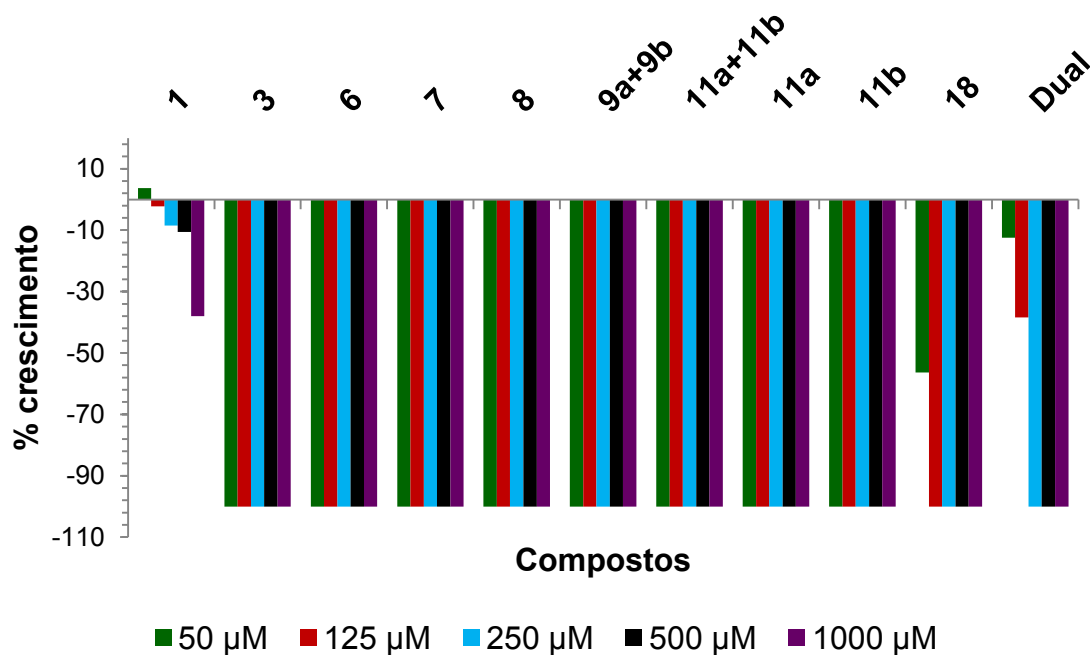


Figura 112: % de crescimento (média  $\pm$  desvio padrão) da parte aérea das plântulas de picão preto (*B. pilosa*).

#### 4.4. Conclusão

A avaliação *in vitro* do efeito dos compostos **1-8**, **9a+9b**, **11a+11b**, **11a**, **11b**, **12-16** e **18** sobre o crescimento radicular e da parte aérea de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*) e sorgo (*Sorghum bicolor*) mostrou que alguns desses compostos são capazes de influenciar significativamente o crescimento dessas plântulas. Como foi o caso das substâncias **3**, **6**, **7**, **8**, **9a+9b**, **11a+11b**, **11a**, **11b** e **18**, que foram as mais ativas e por isso foram selecionadas para os bioensaios com sementes de cebola (*Allium cepa*) e picão preto (*Bidens pilosa*). As lactonas **8**, **9a+9b**, **11a+11b**, **11a**, **11b** e **18** foram as mais ativas frente a todas as espécies testadas. Esses resultados revelam que as ftalidas representam uma boa plataforma estrutural para a descoberta de novos compostos com propriedades fitotóxicas.

**Anexo 1**  
**Espectros no Infravermelho**

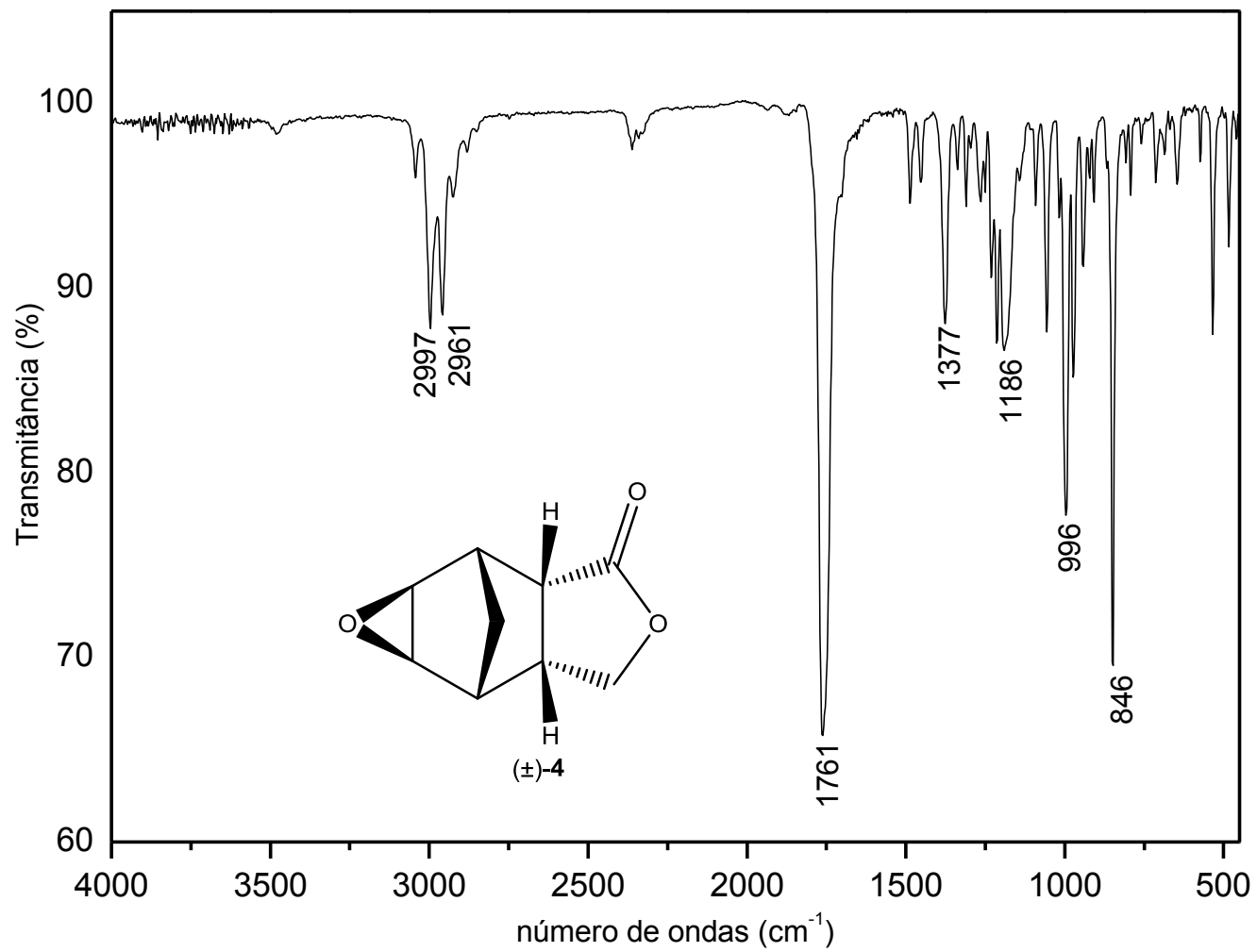


Figura 113: Espectro no infravermelho do composto 4.

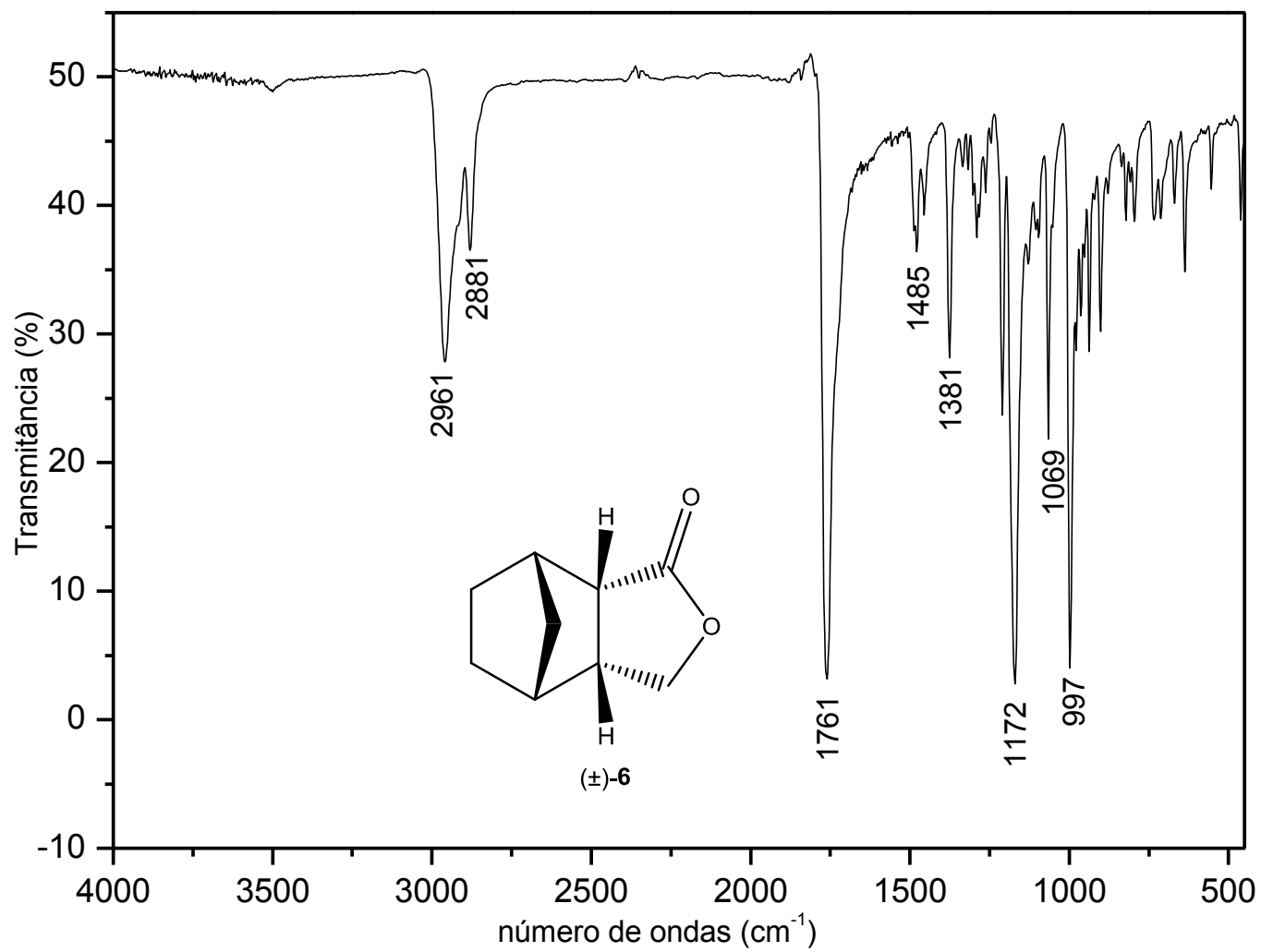


Figura 114: Espectro no infravermelho do composto **6**.

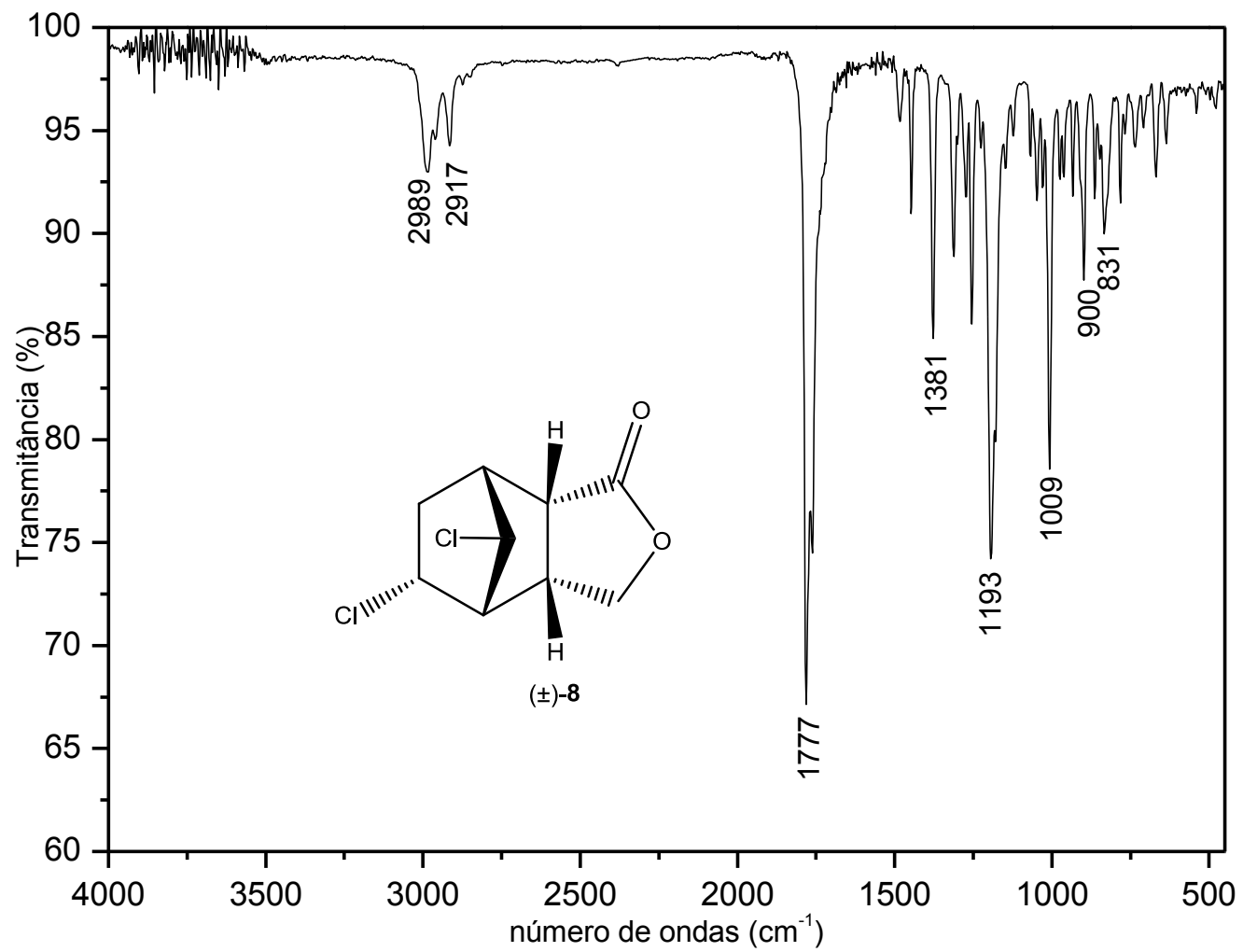


Figura 115: Espectro no infravermelho do composto **8**.

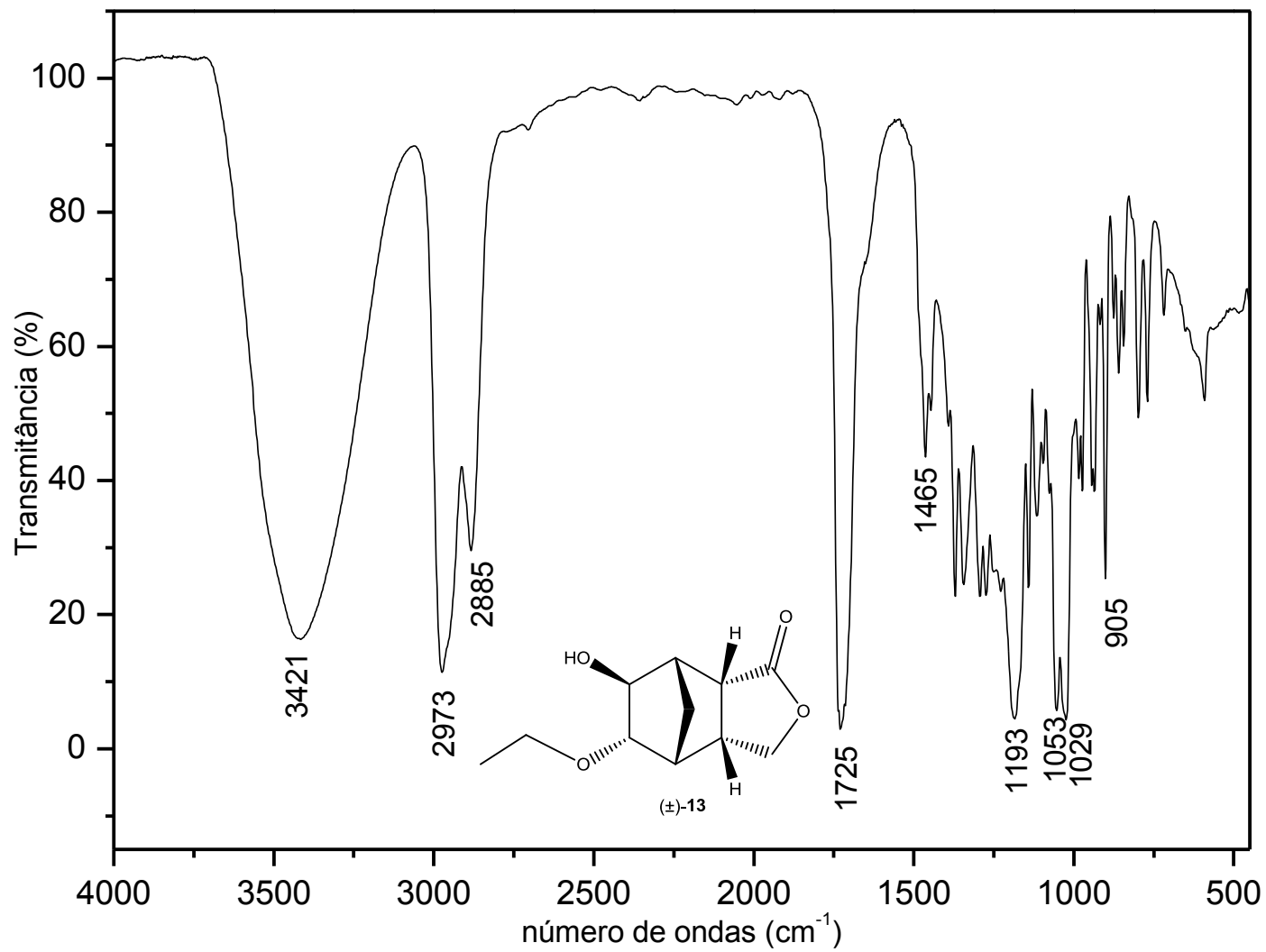


Figura 116: Espectro no infravermelho do composto **13**.

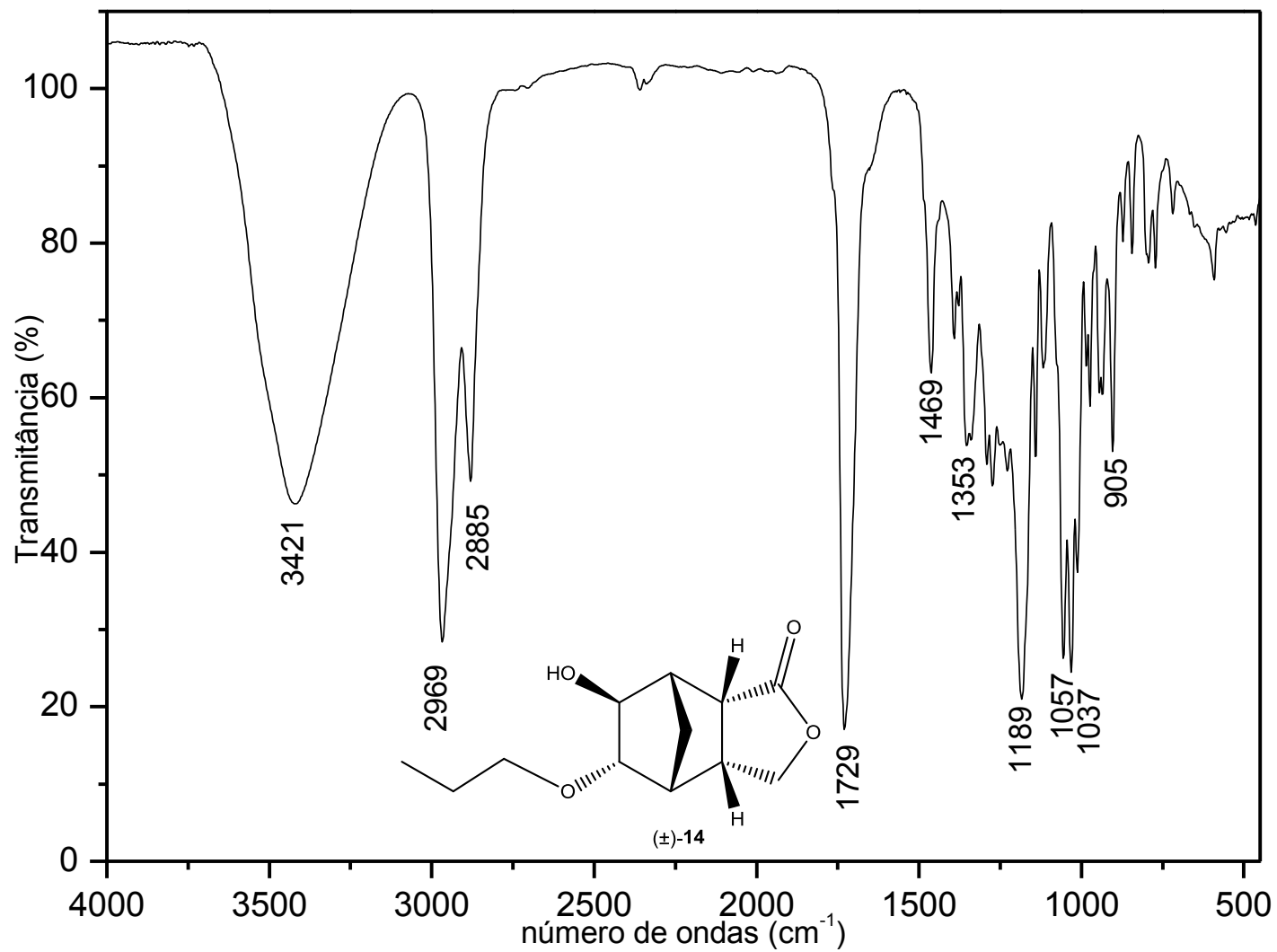


Figura117: Espectro no infravermelho do composto **14**.

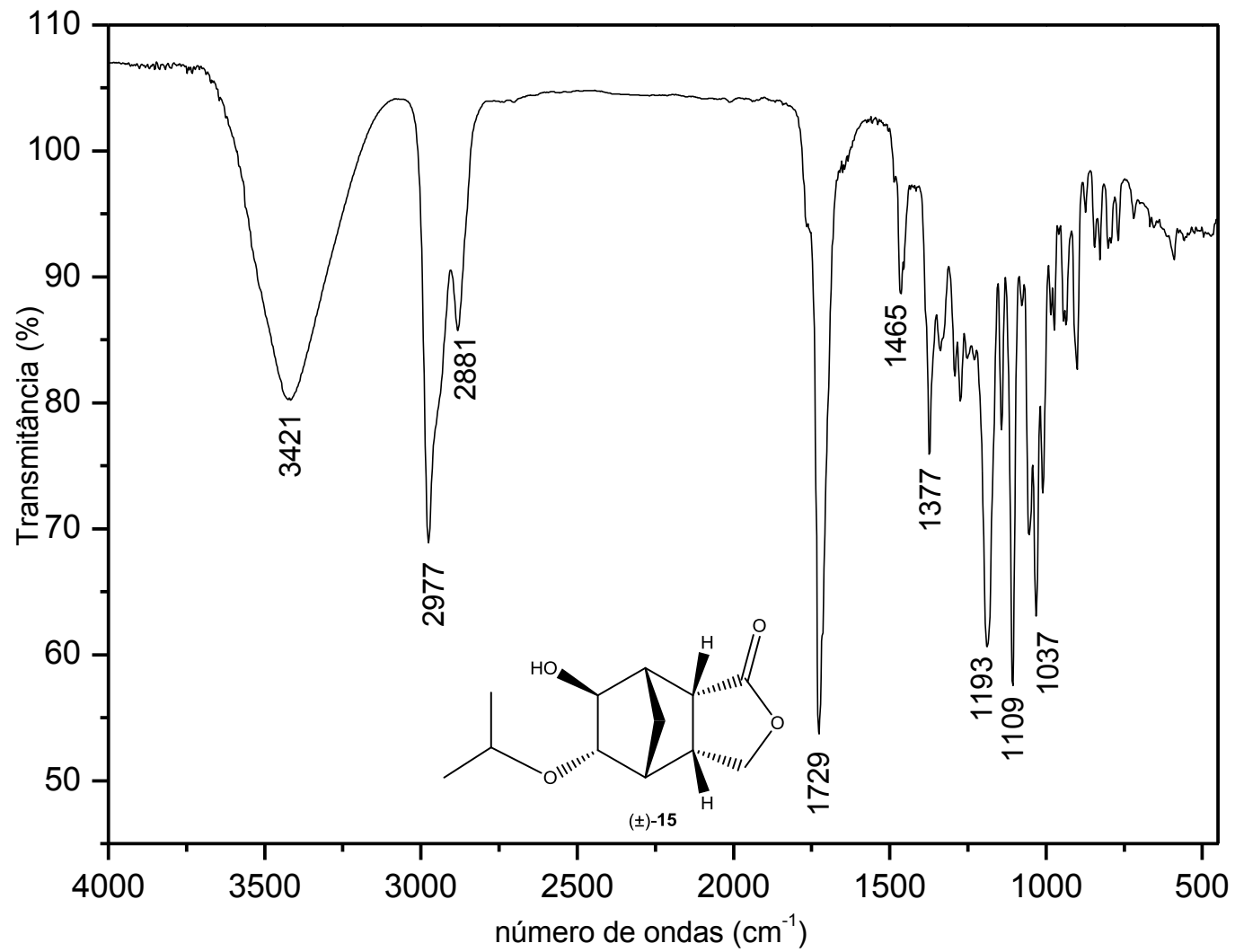


Figura118: Espectro no infravermelho do composto **15**.

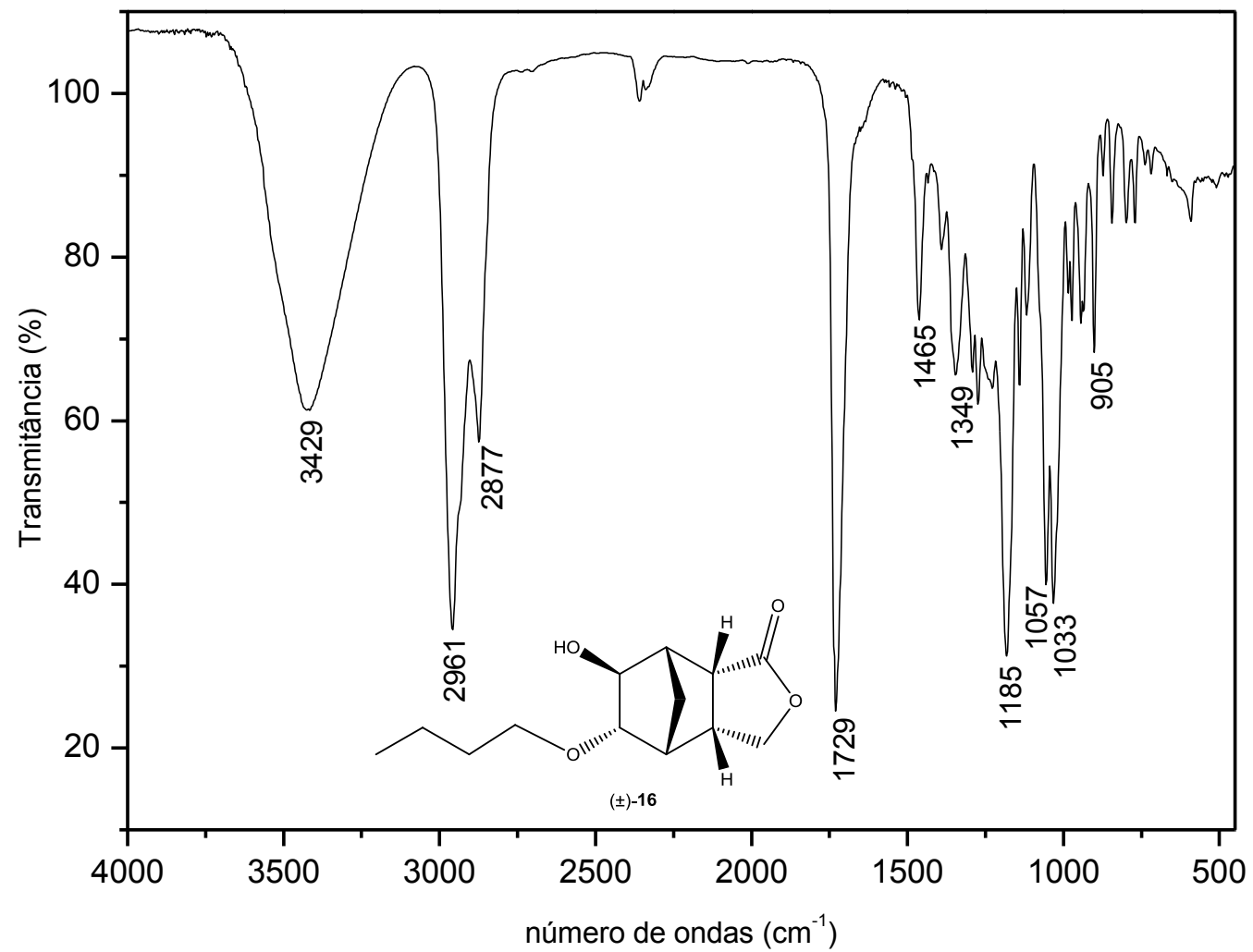


Figura 119: Espectro no infravermelho do composto **16**.

**Anexos 2**  
**Espectros de Massas**

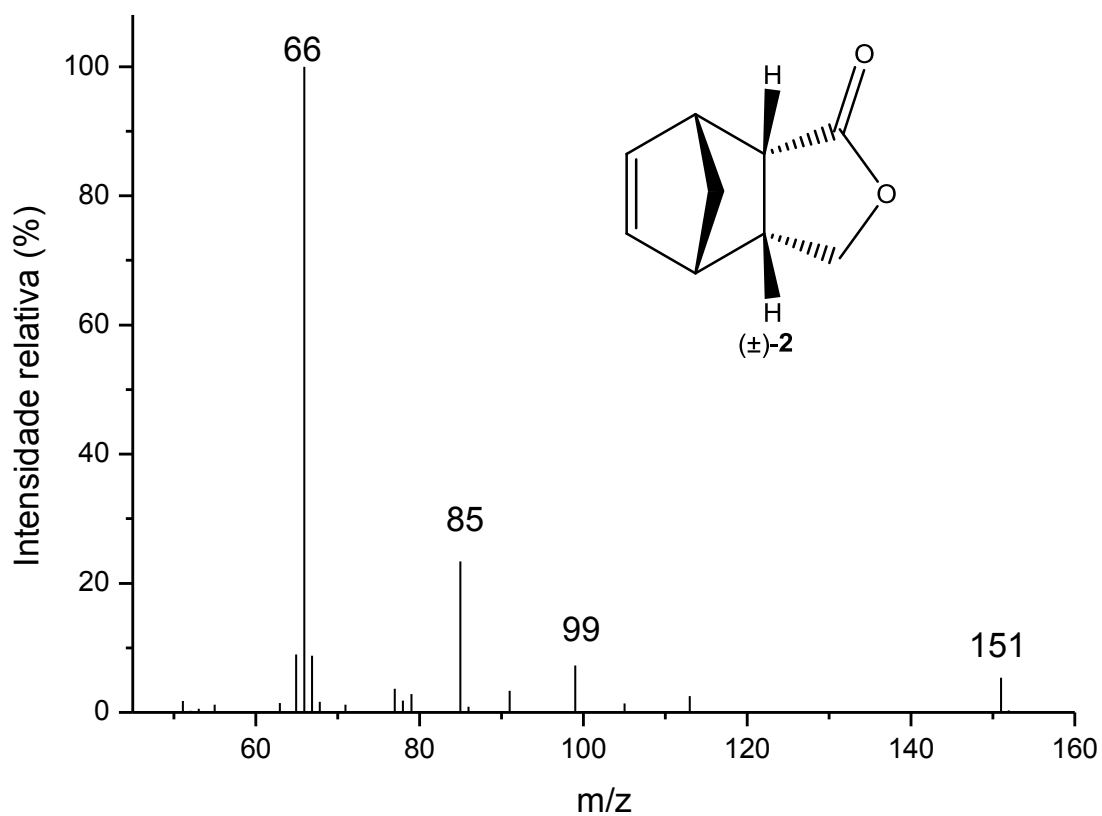


Figura 120: Espectro de massas (IQ) do composto 2.

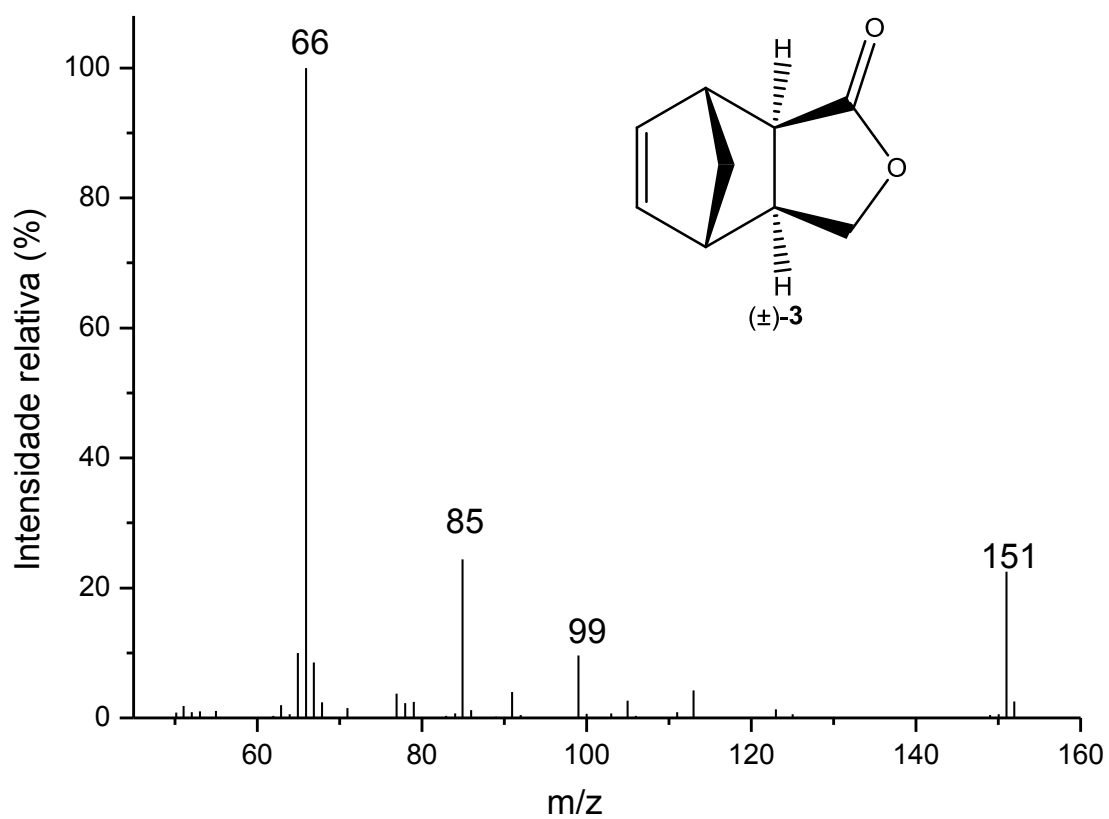


Figura 121: Espectro de massas (IQ) do composto 3.

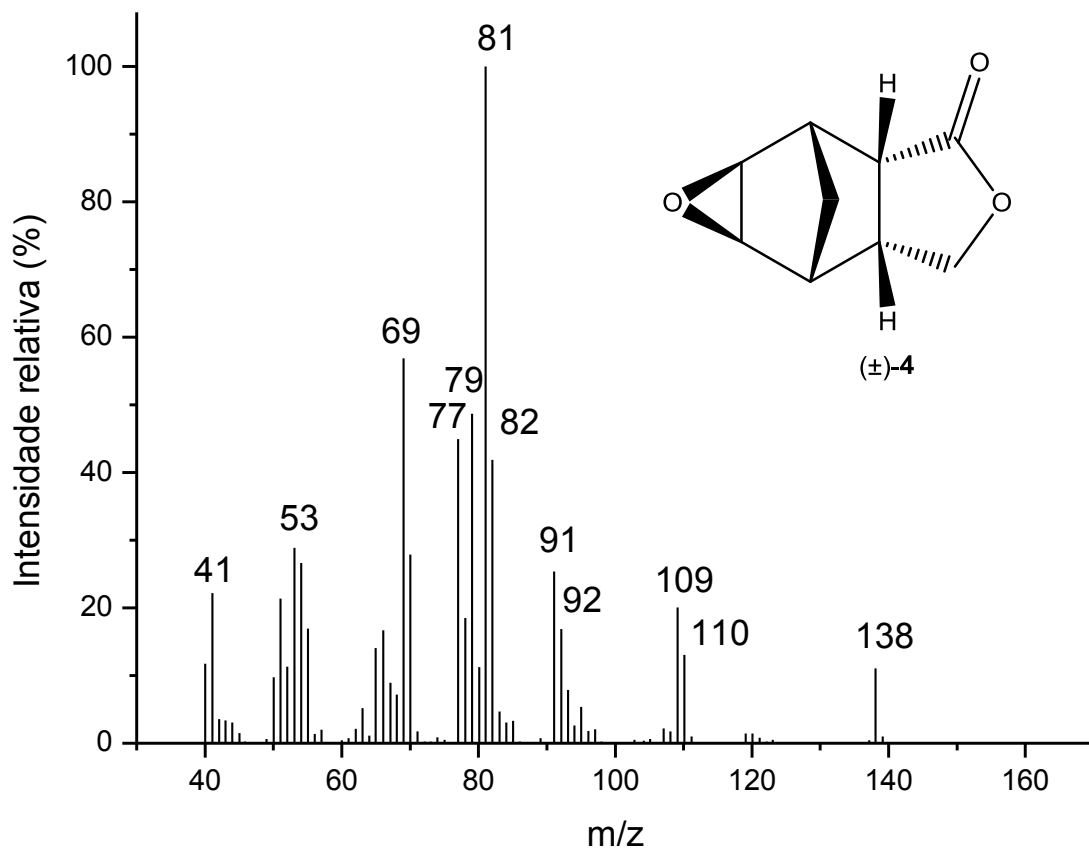


Figura 122: Espectro de massas (IE) do composto 4.

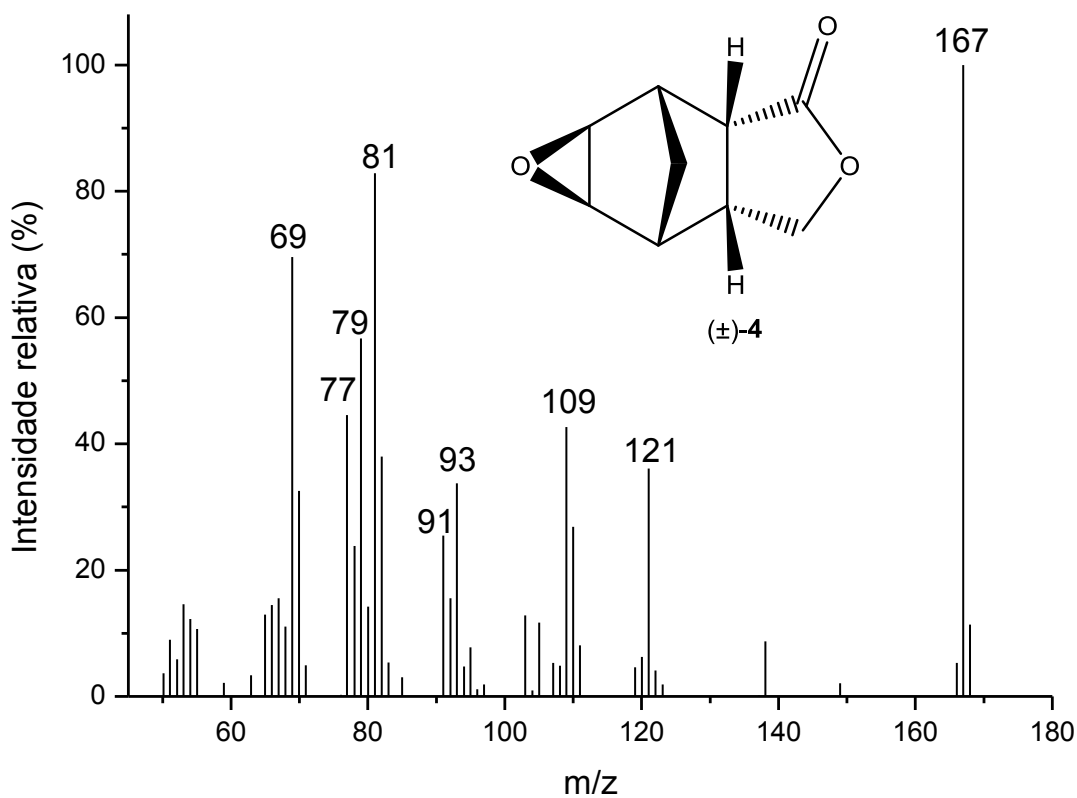


Figura 123: Espectro de massas (IQ) do composto 4.

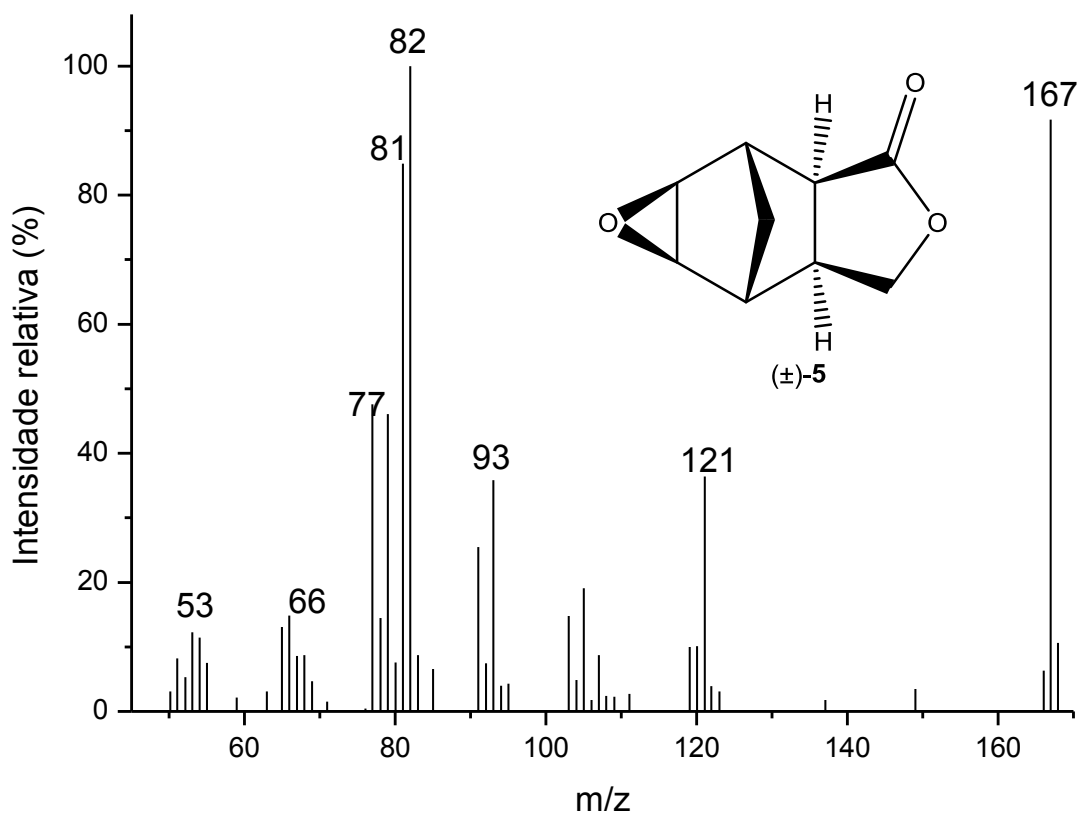


Figura 124: Espectro de massas (IQ) do composto **5**.

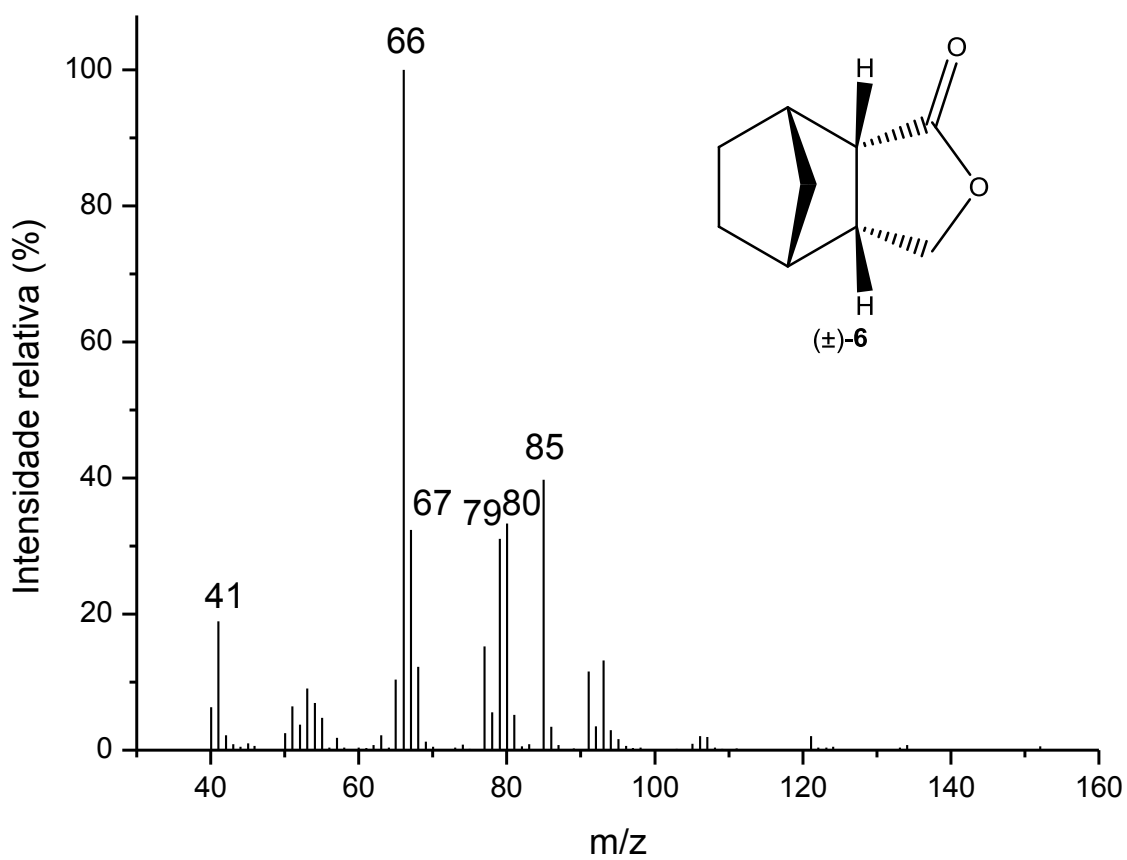


Figura 125: Espectro de massas (IE) do composto **6**.

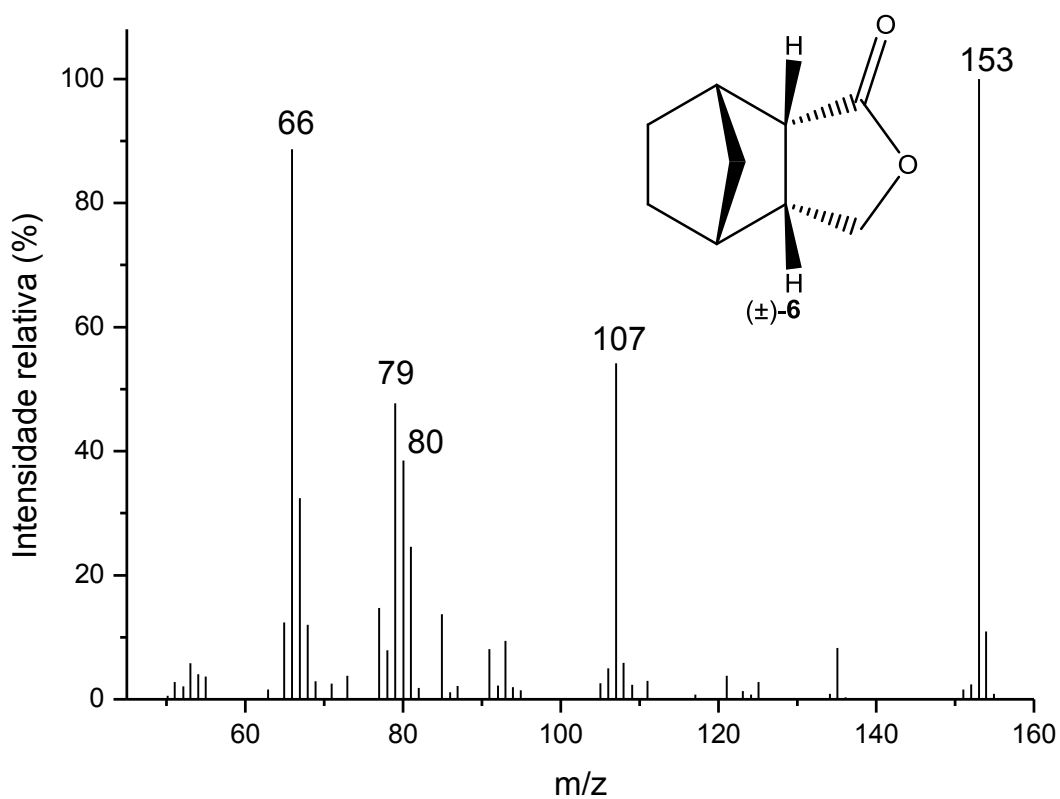


Figura 126: Espectro de massas (IQ) do composto 6.

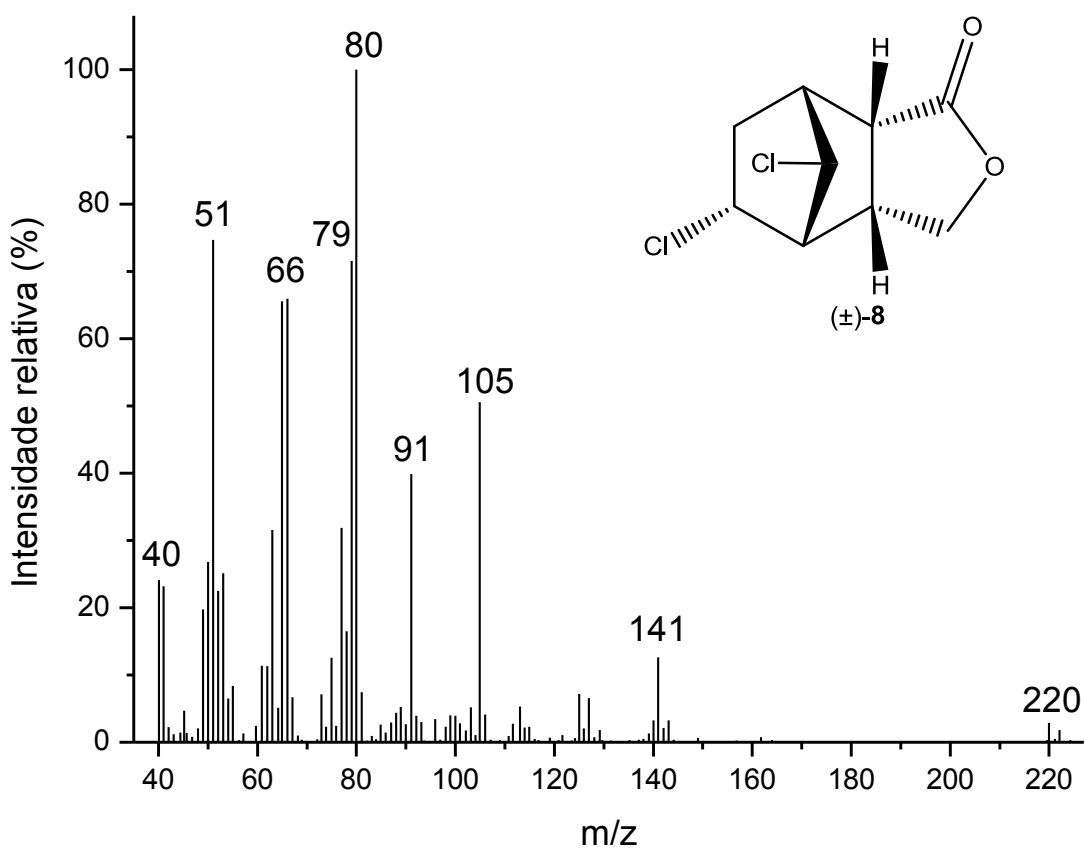


Figura 127: Espectro de massas (IE) do composto 8.

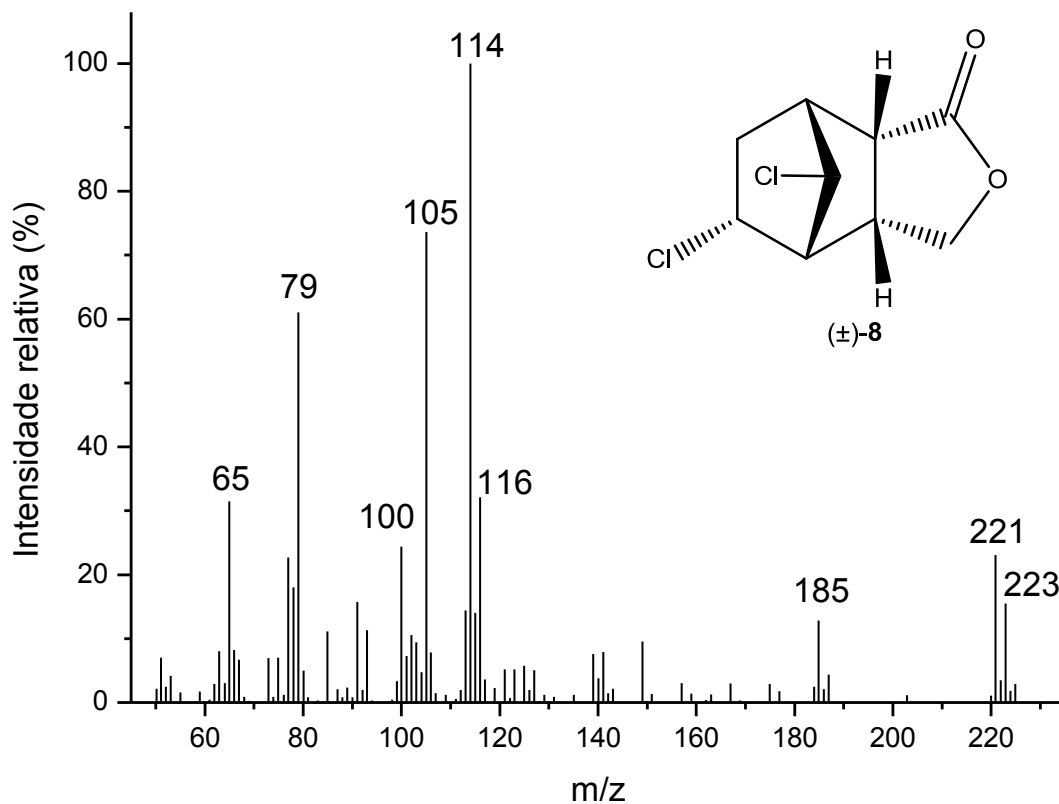


Figura 128: Espectro de massas (IQ) do composto **8**.

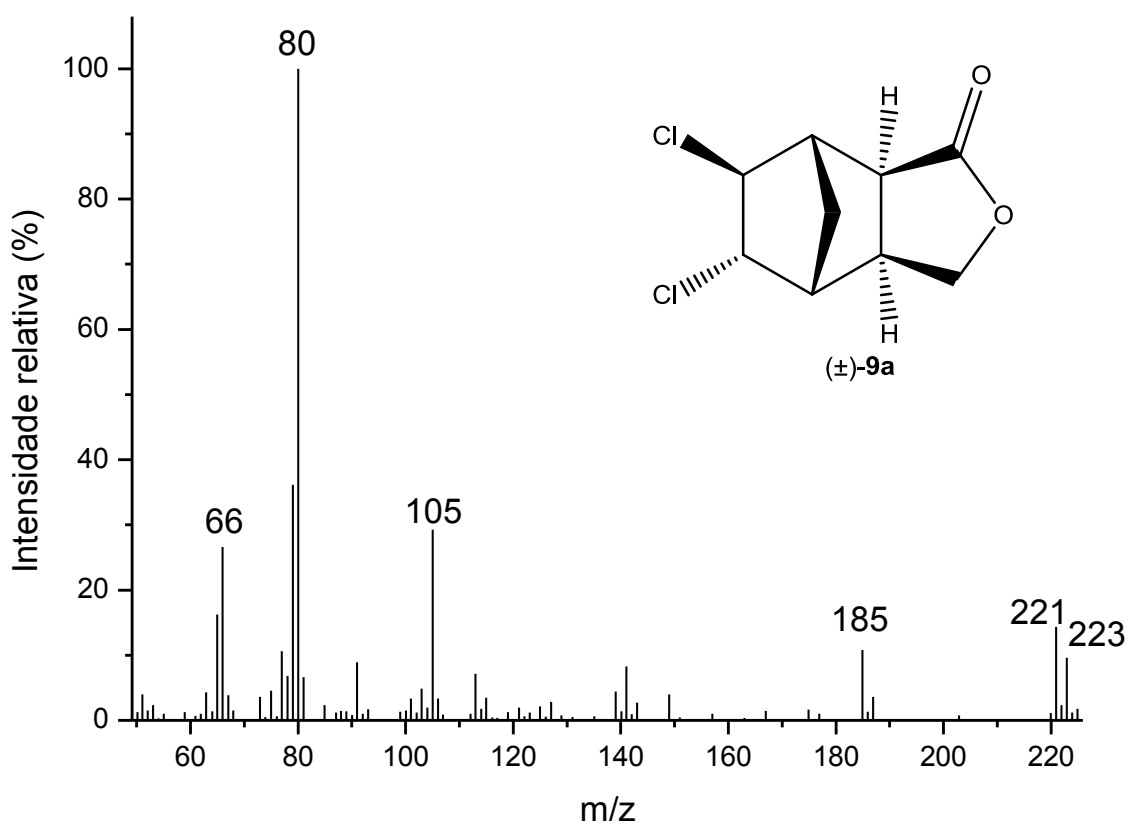


Figura 129: Espectro de massas (IQ) do composto **9a**.

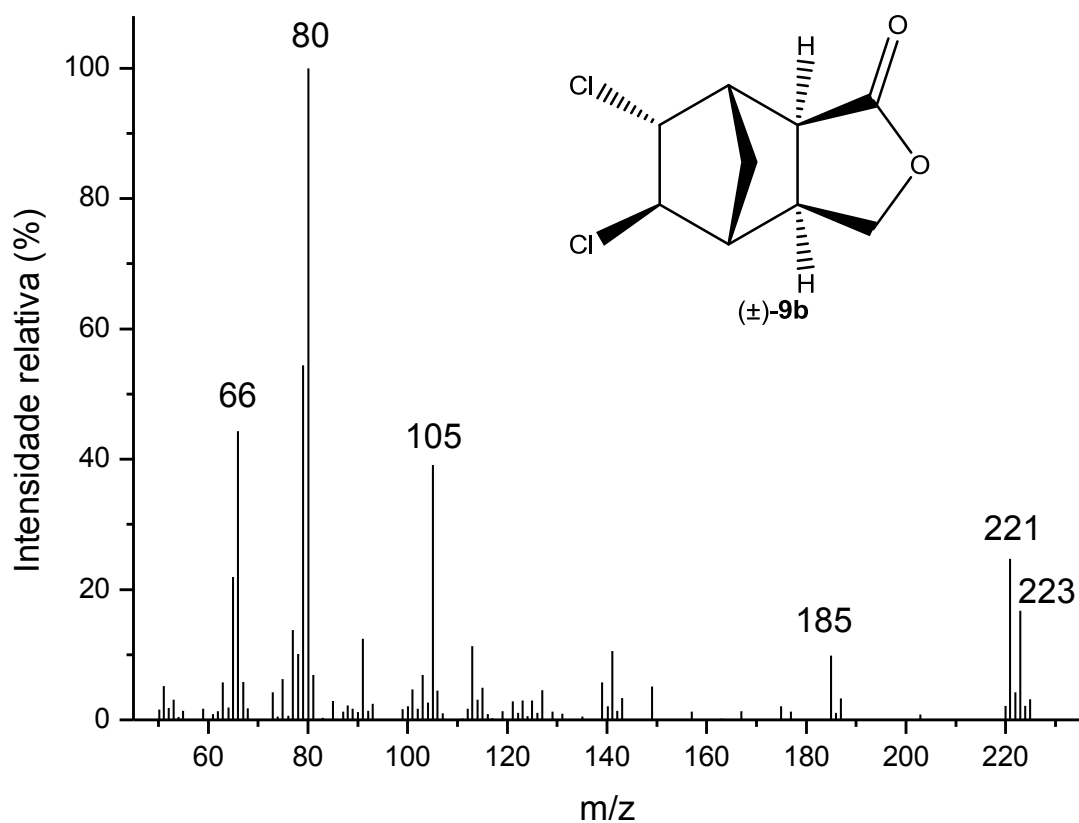


Figura 130: Espectro de massas (IQ) do composto **9b**.

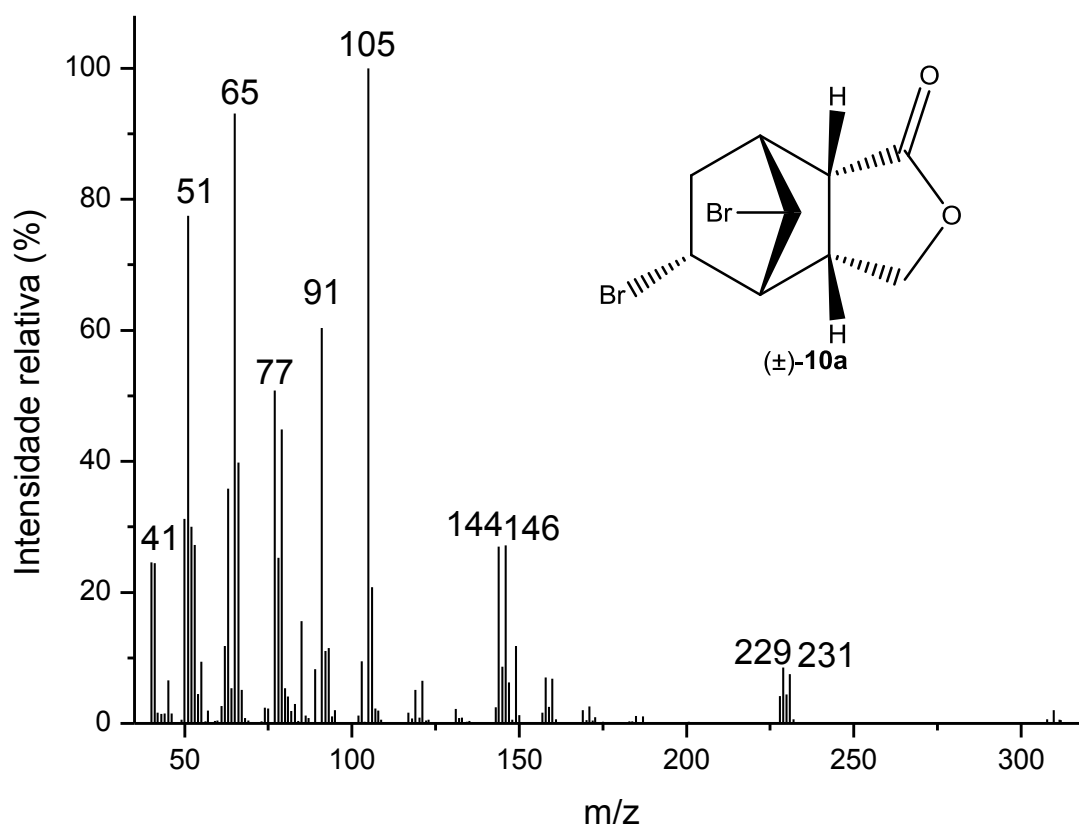


Figura 131: Espectro de massas (IE) do composto **10a**.

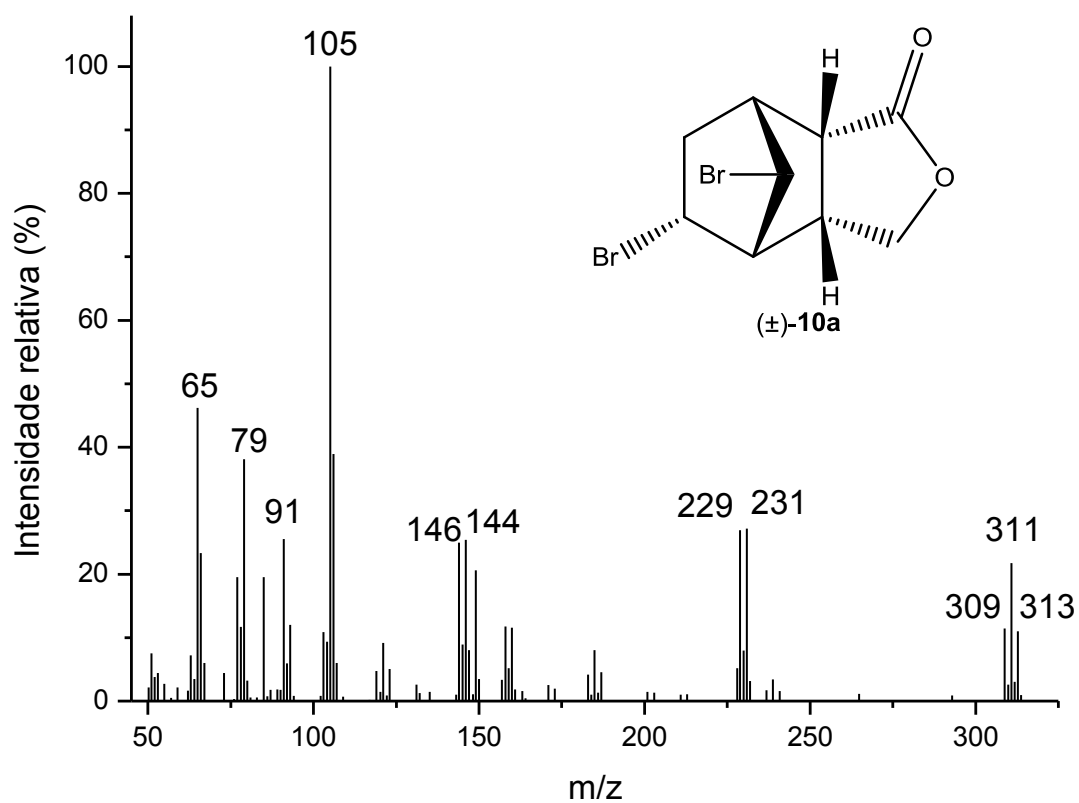


Figura 132: Espectro de massas (IQ) do composto **10a**.

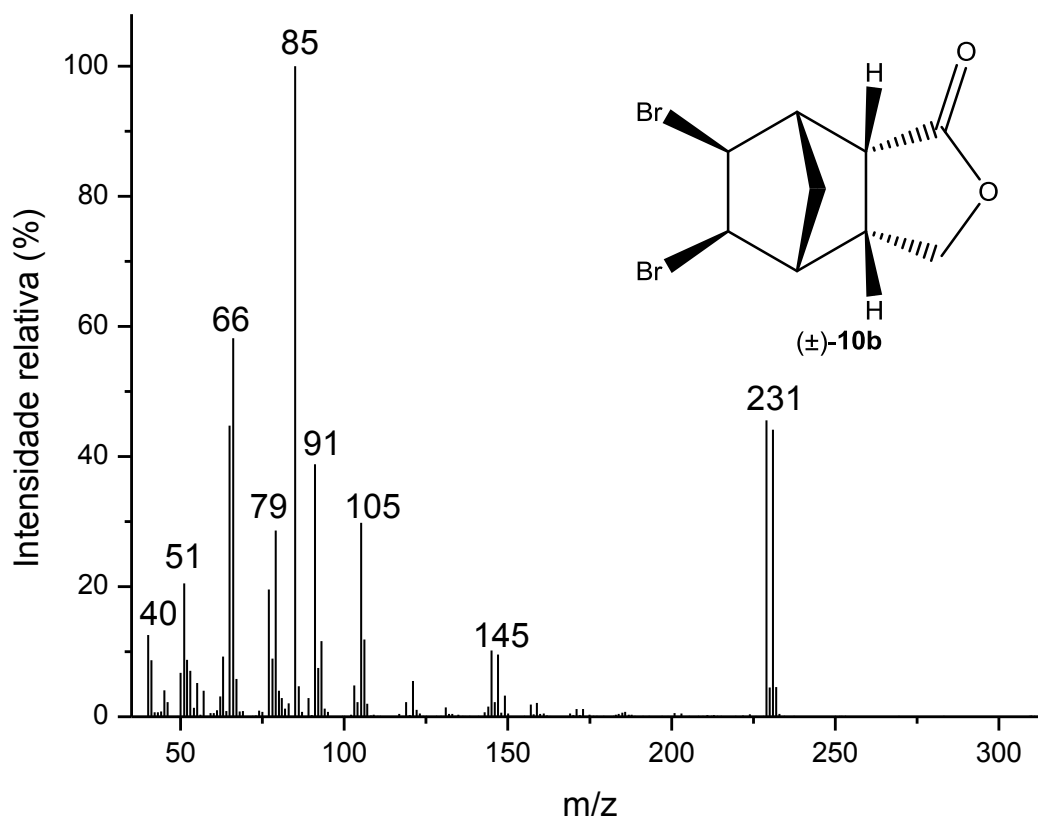


Figura 133: Espectro de massas (IE) do composto **10b**.

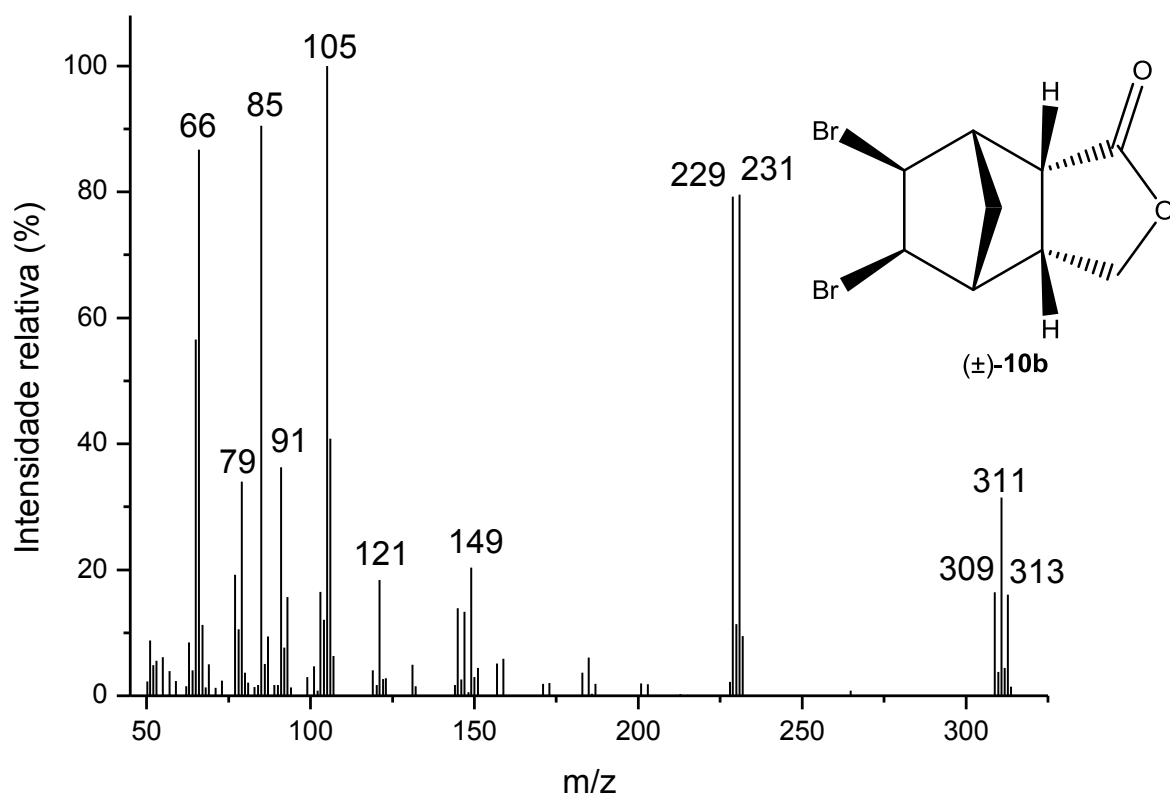


Figura 134: Espectro de massas (IQ) do composto **10b**.

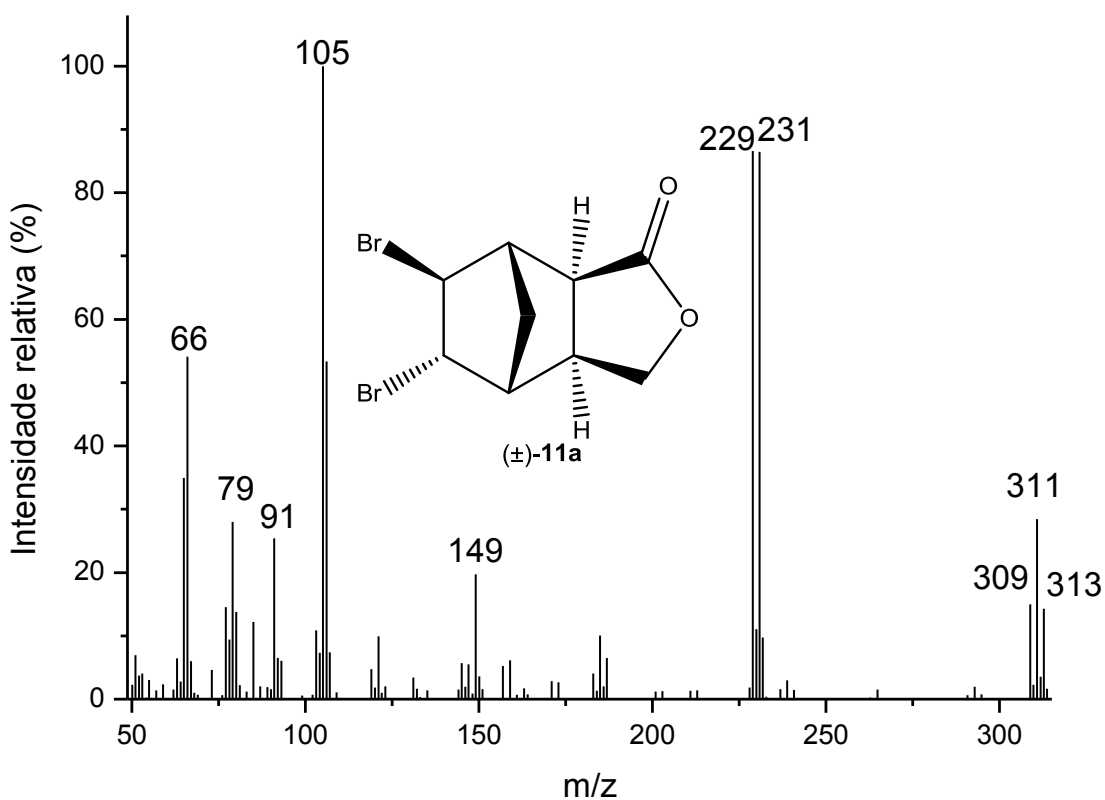


Figura 135: Espectro de massas (IQ) do composto **11a**.

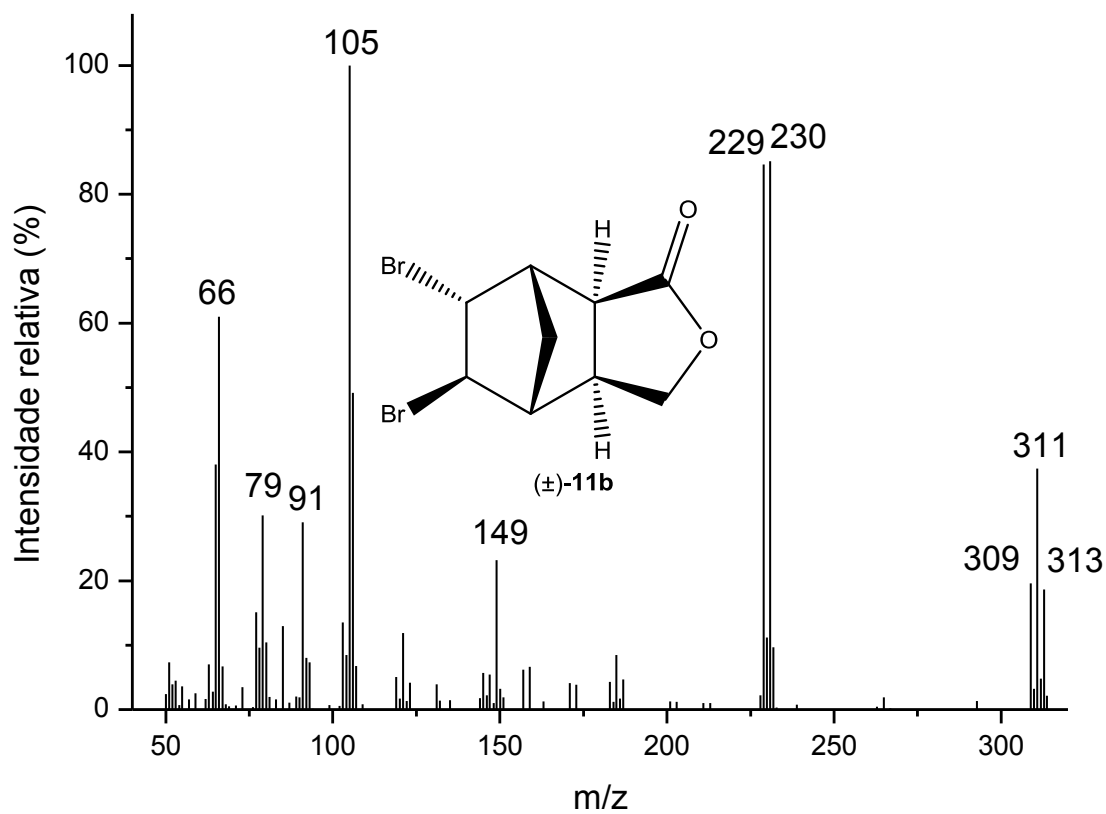


Figura 136: Espectro de massas (IQ) do composto **11b**.

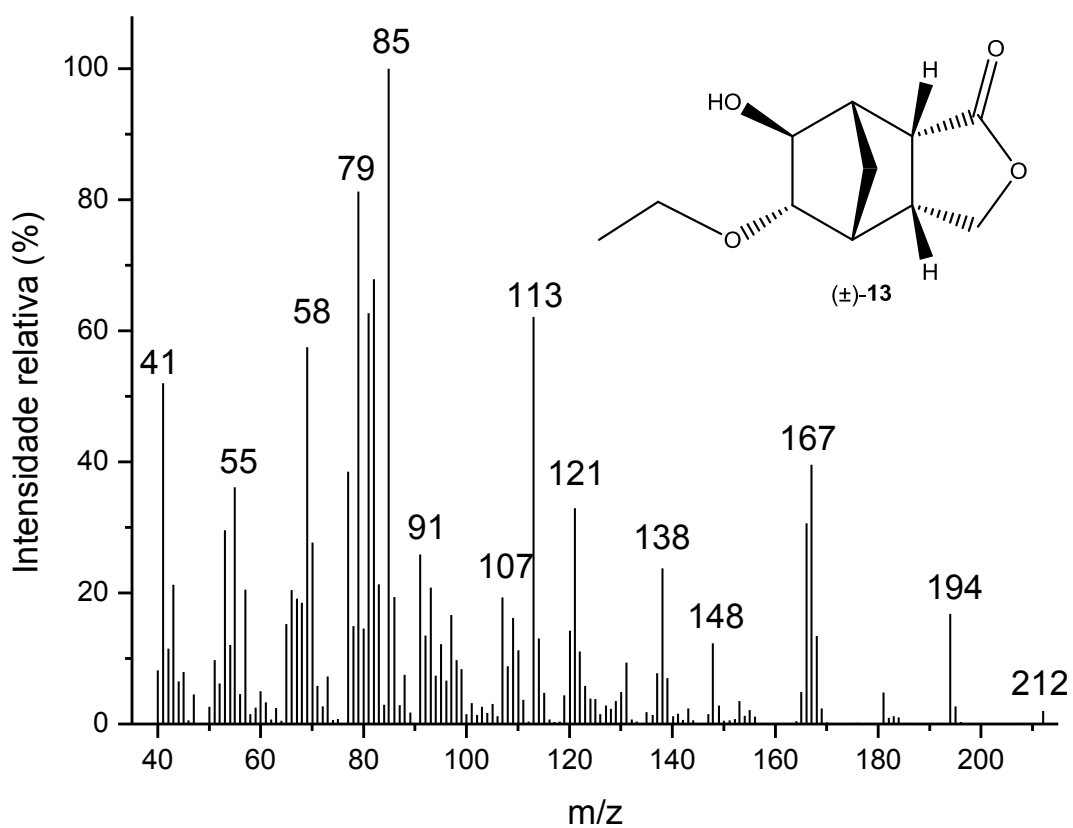


Figura 137: Espectro de massas (IE) do composto **13**.

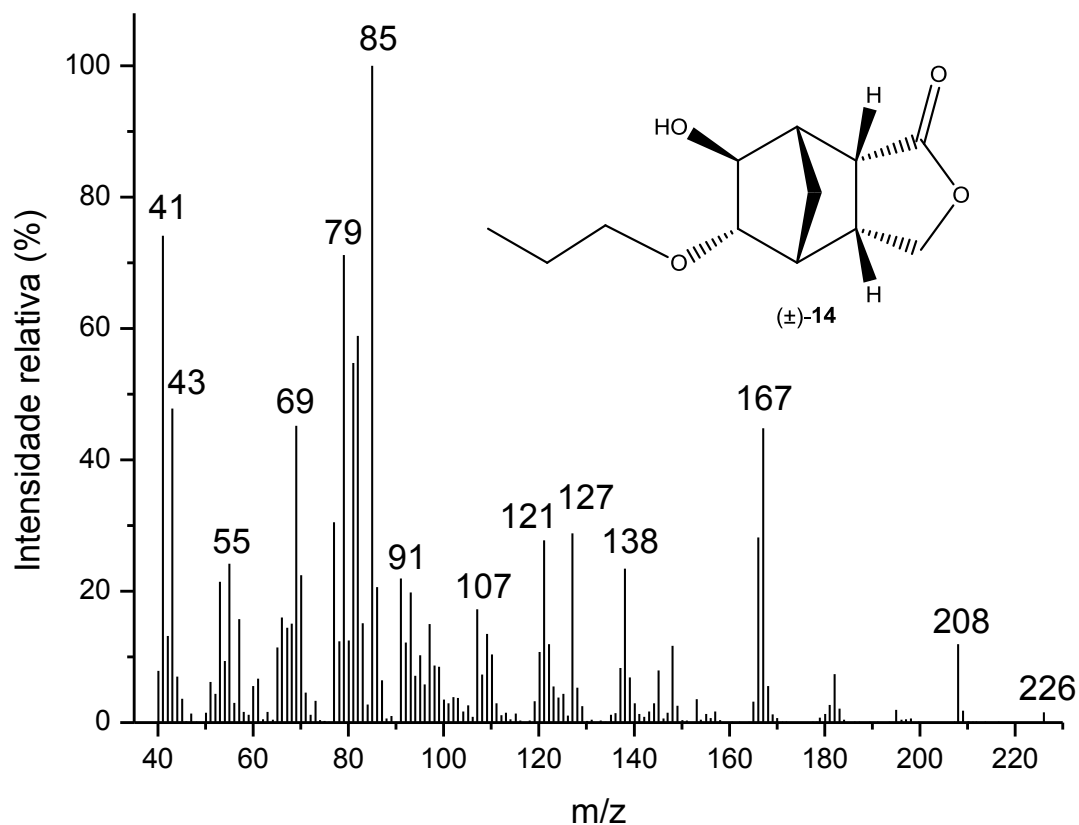


Figura 138: Espectro de massas (IE) do composto **14**.

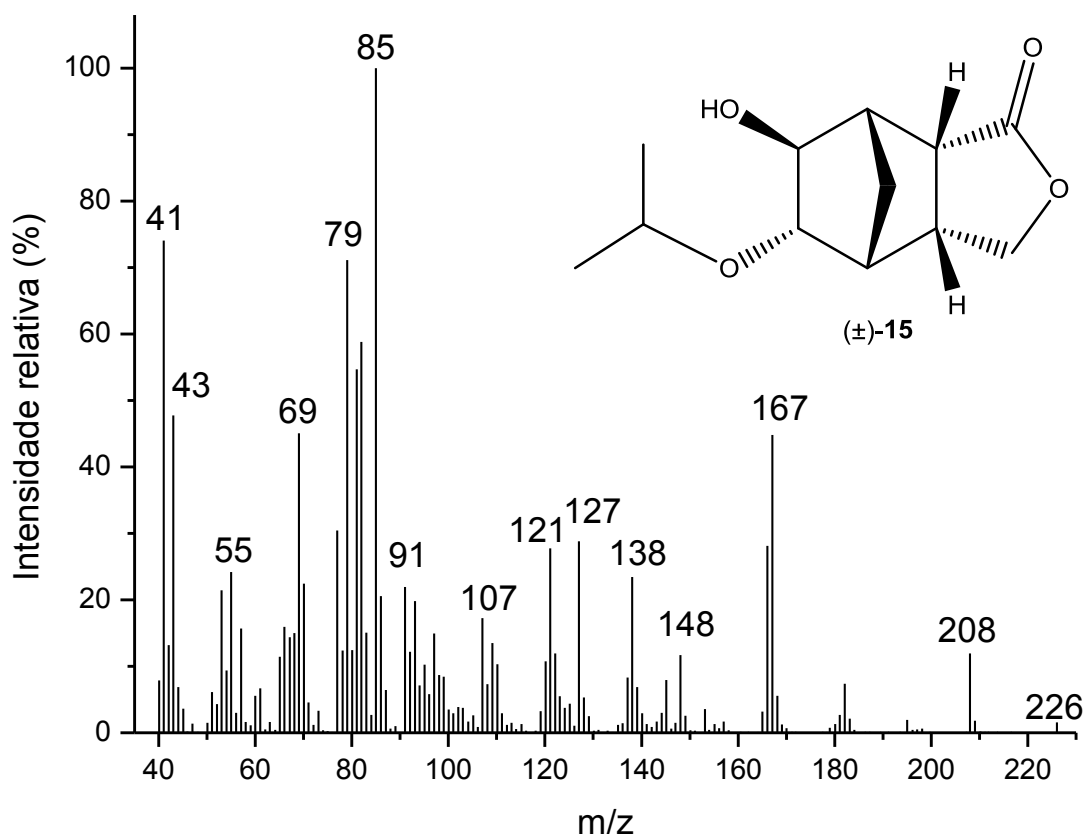


Figura 139: Espectro de massas (IE) do composto **15**.

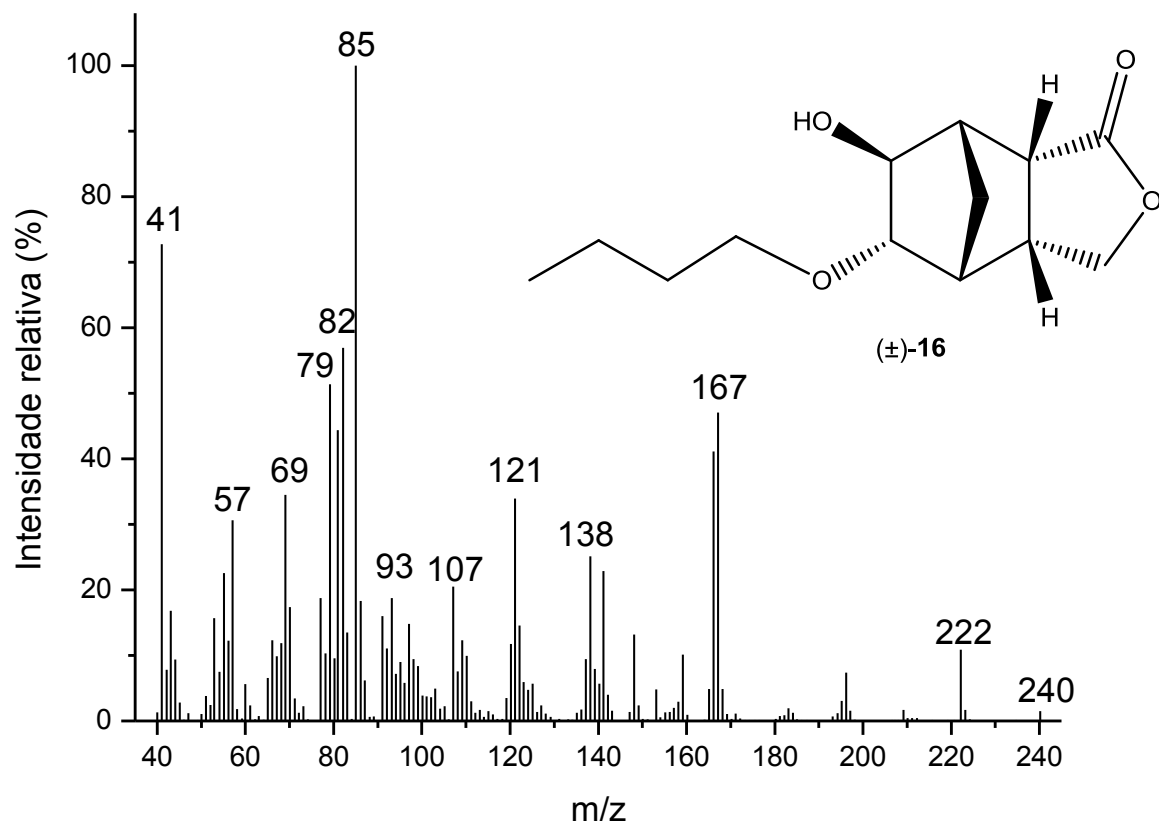


Figura 140: Espectro de massas (IE) do composto **16**.

**Anexos 3**  
**Espectros de RMN**

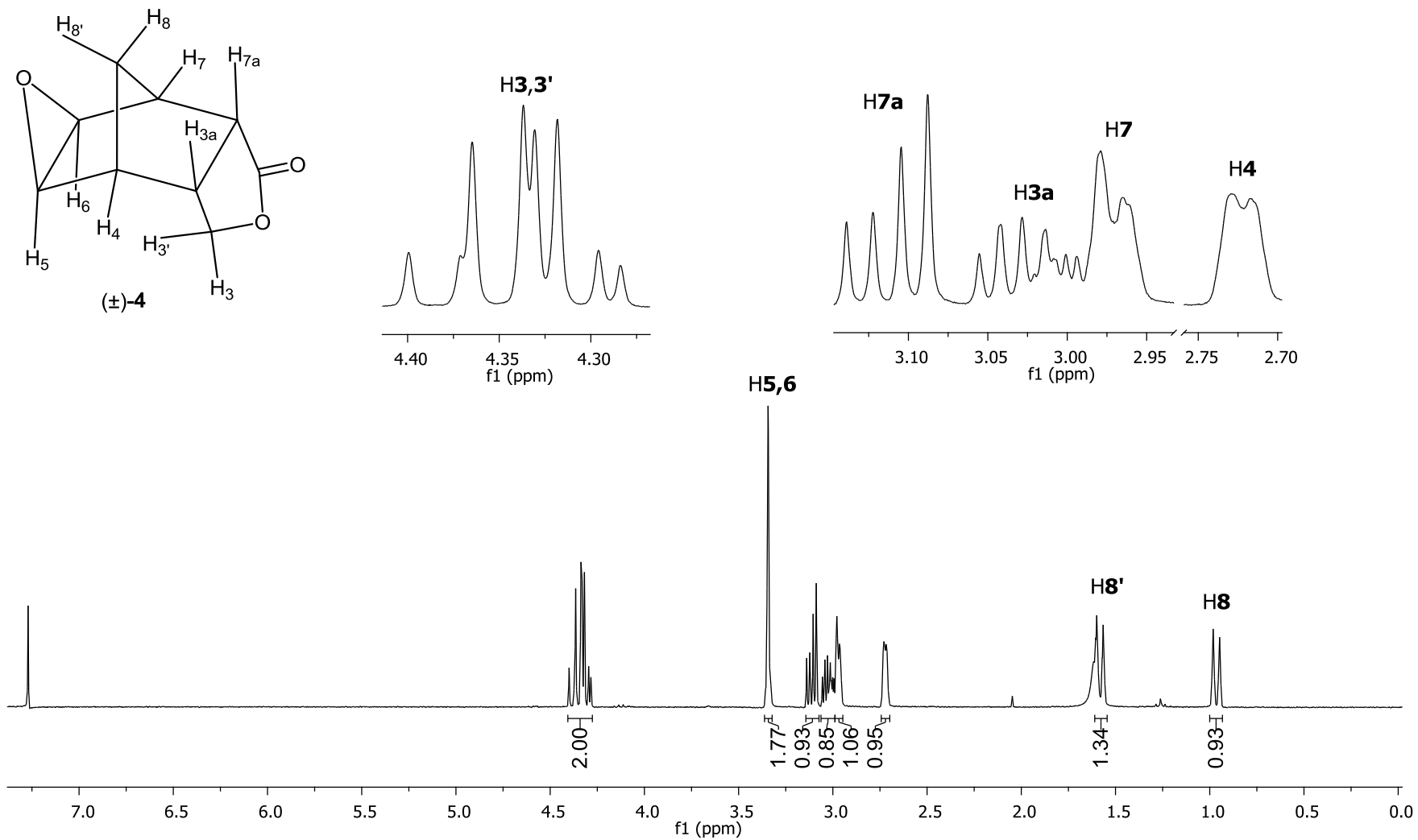


Figura 141: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300,069 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> 7,27; 25 °C) do composto **4**.

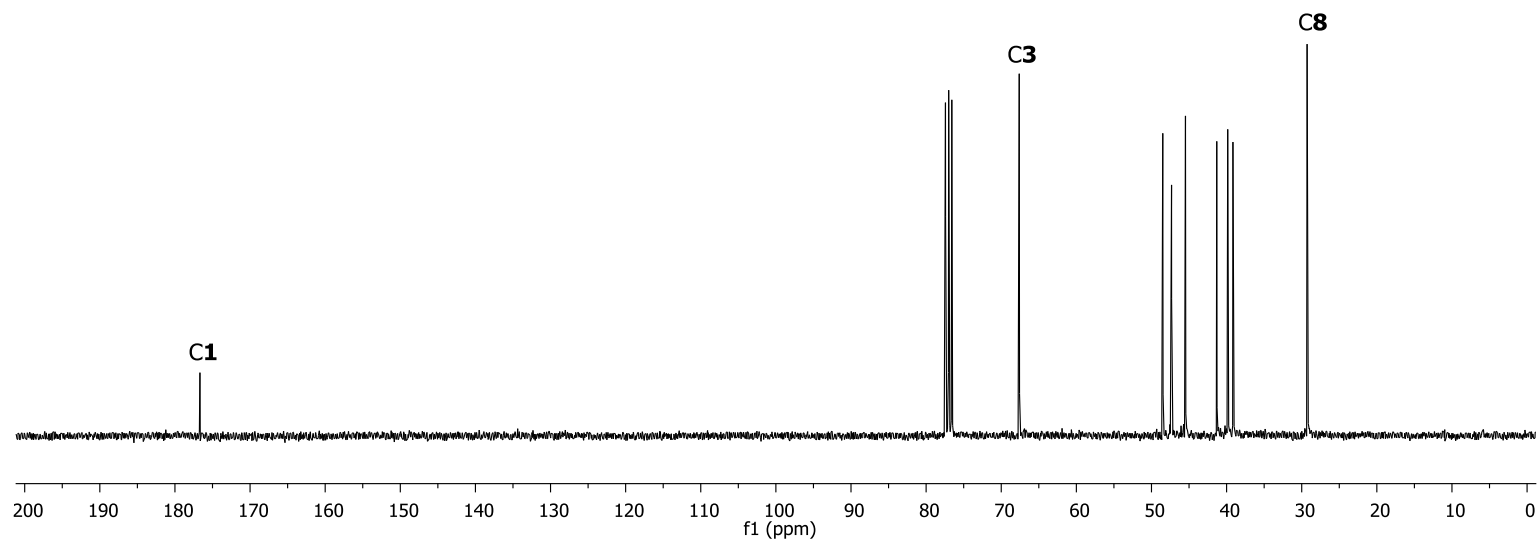
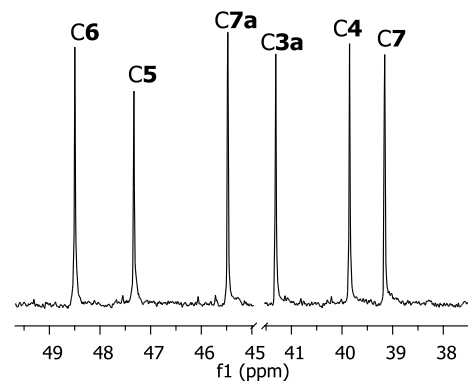
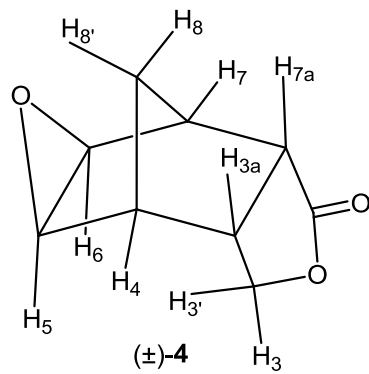


Figura 142: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,459 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00; 25 °C) do composto **4**.

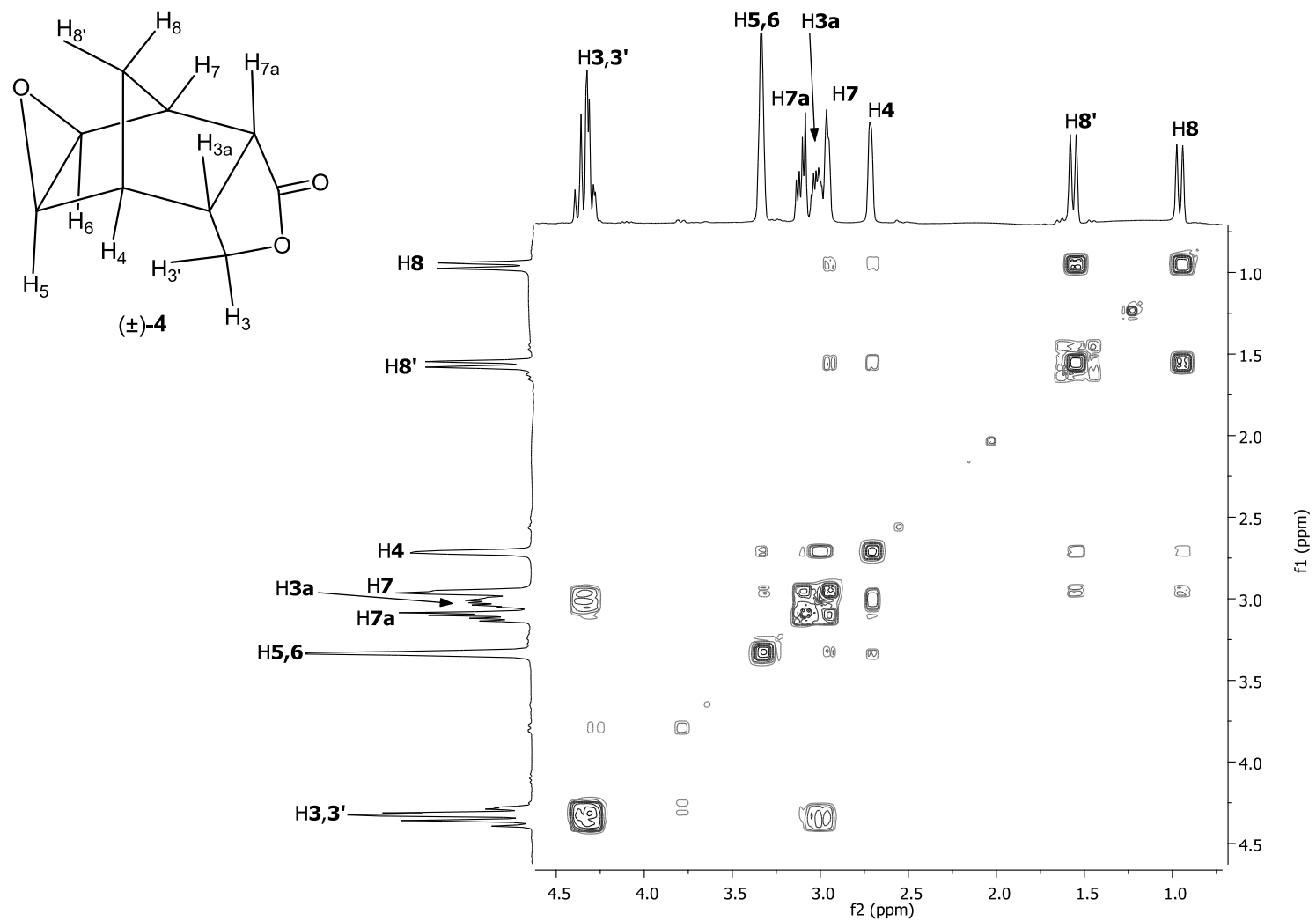


Figura 143: Mapa de contornos COSY do composto 4.

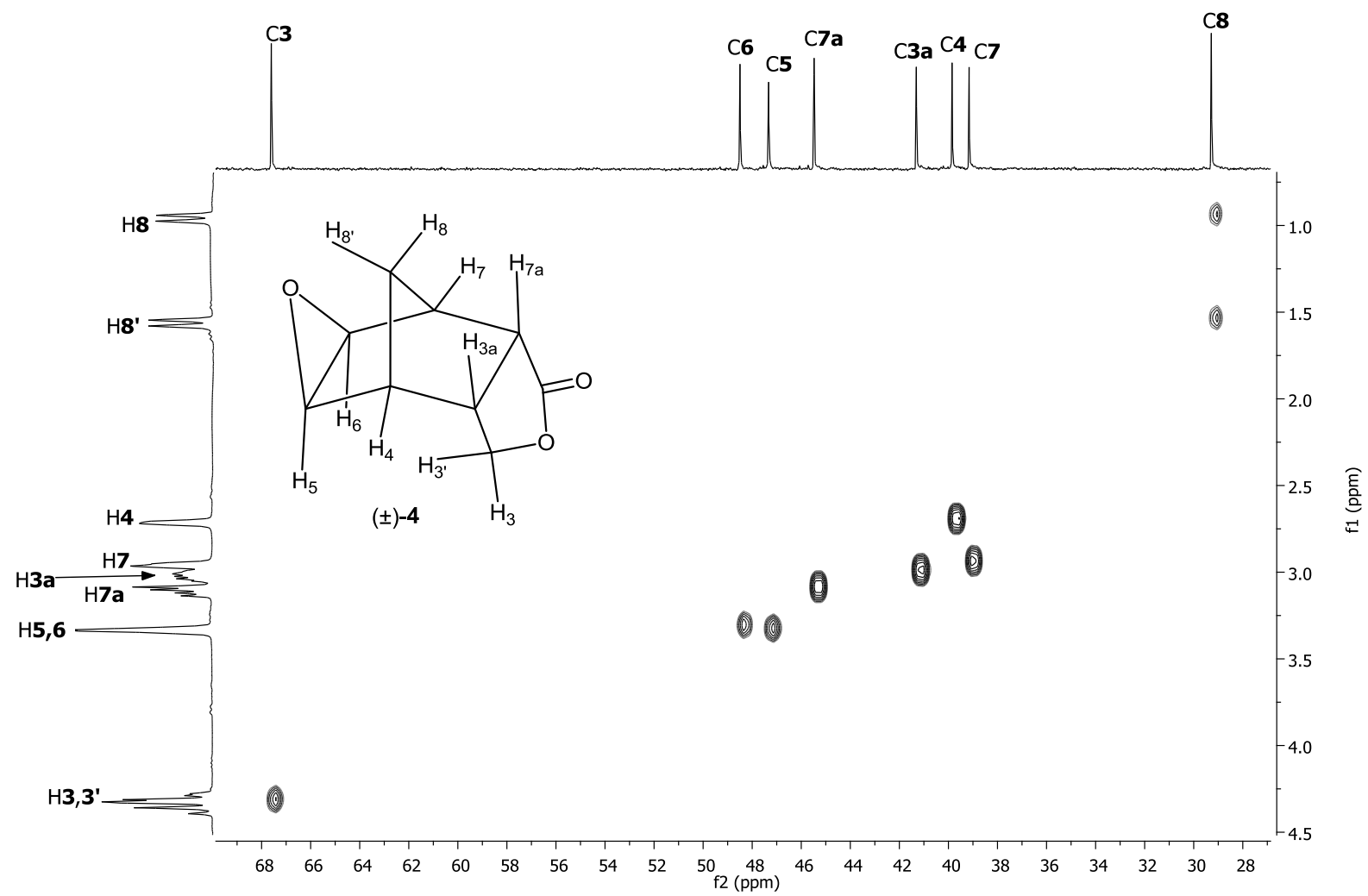


Figura 144: Mapa de contornos HETCOR do composto **4**.

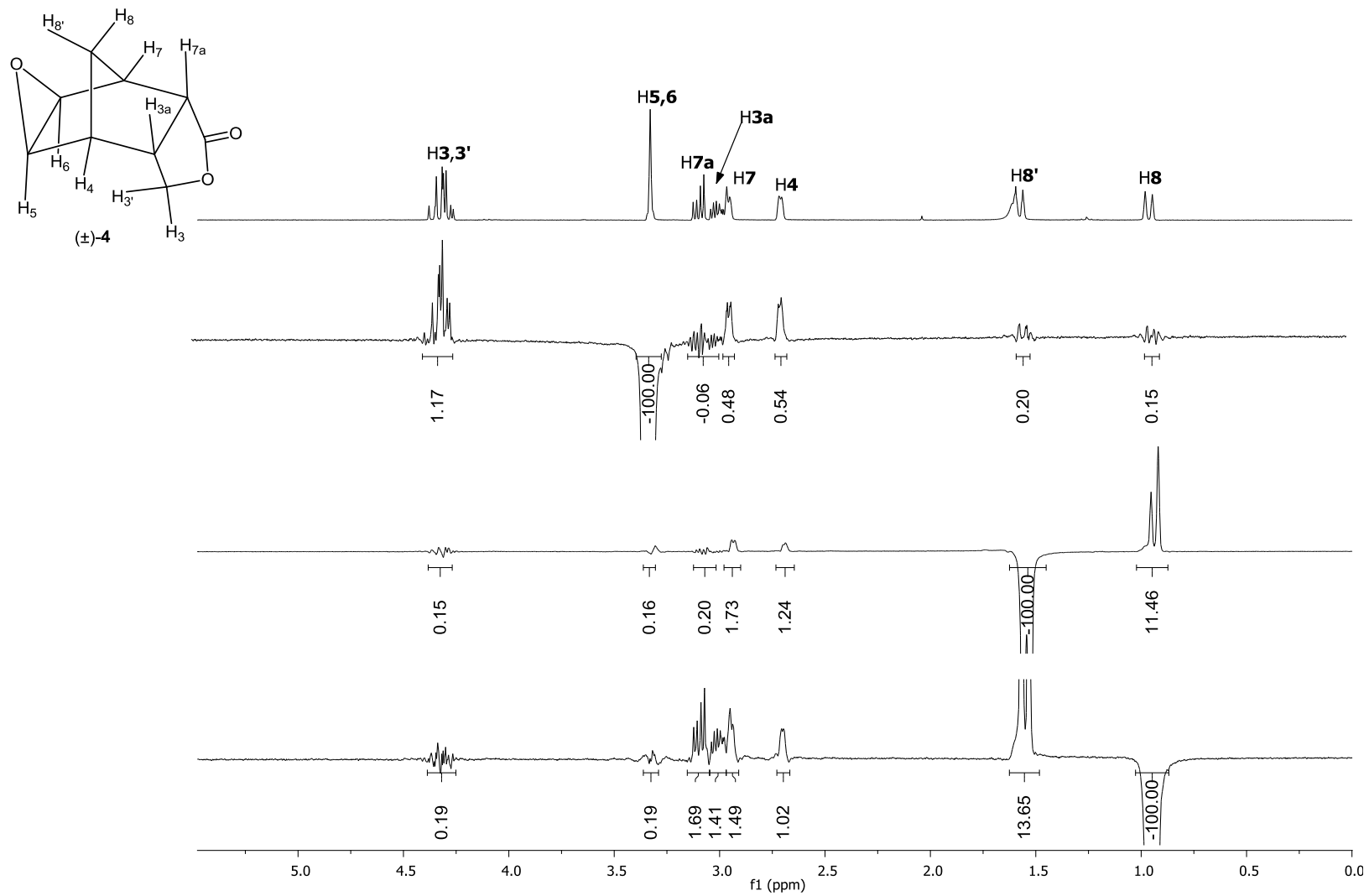


Figura 145: Espectros de NOEDIFF (CDCl<sub>3</sub>) para o composto 4.

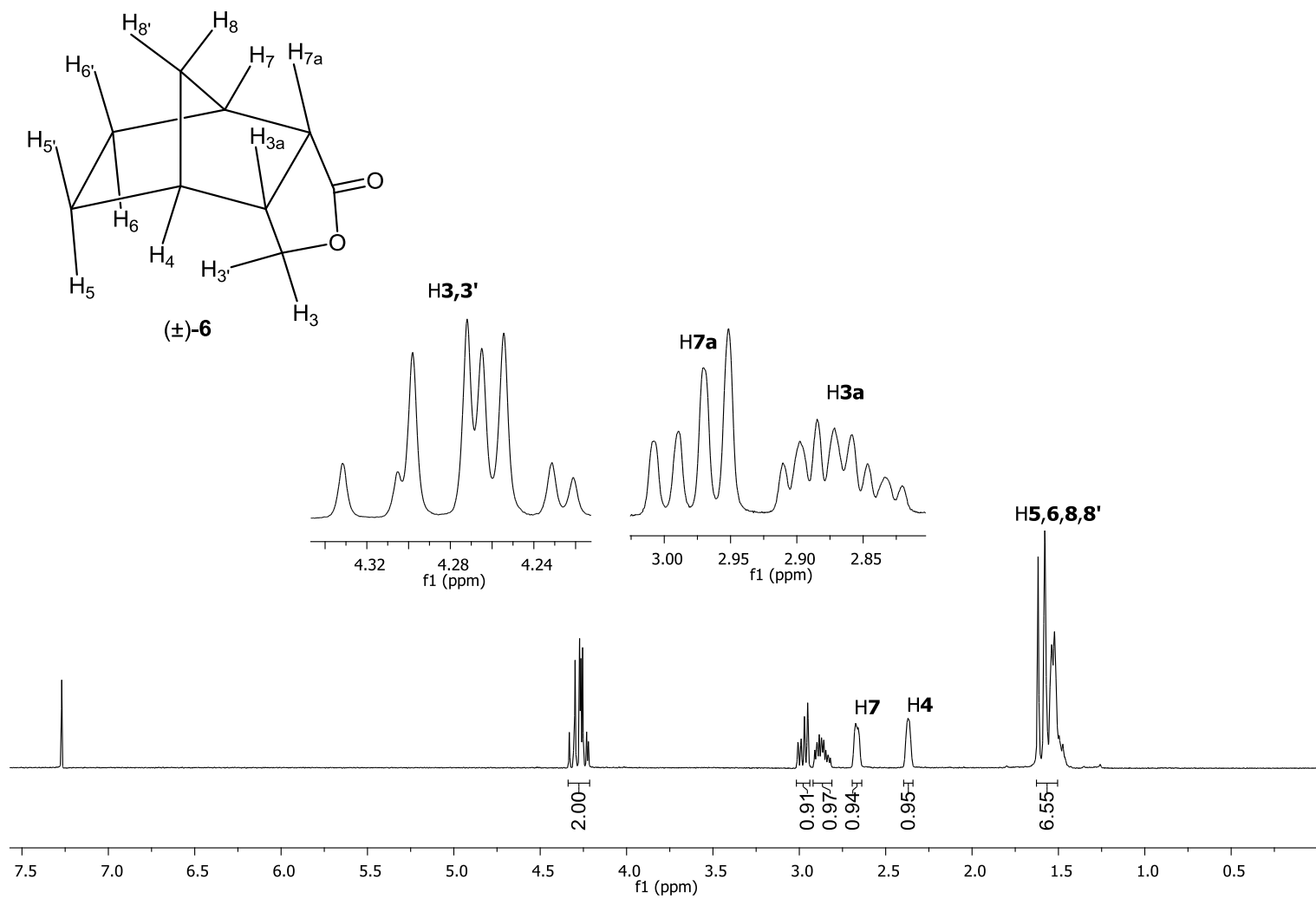


Figura 146: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300,069 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CHCl<sub>3</sub></sub> 7,27; 25 °C) do composto **6**.

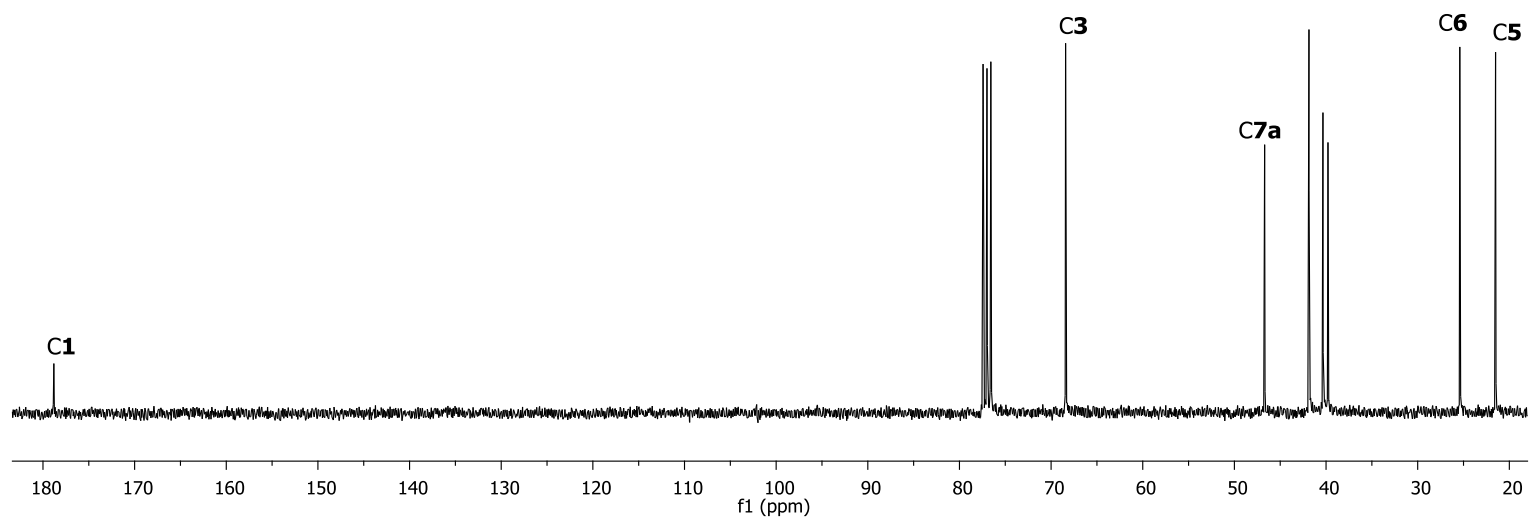
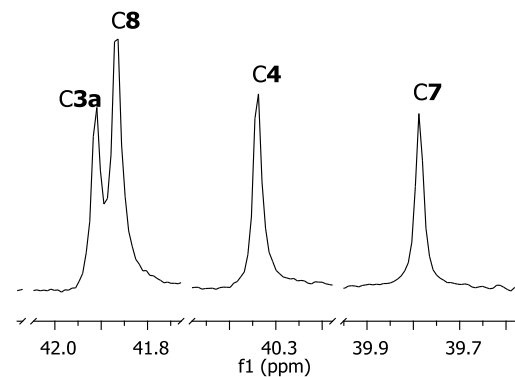
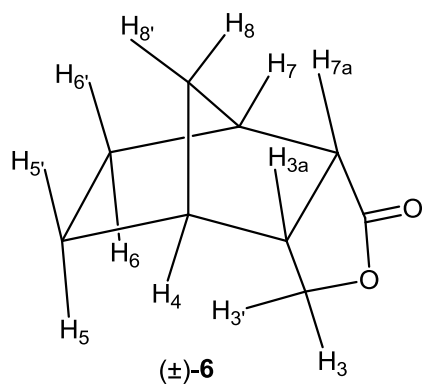


Figura 147: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75,459 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 77,00; 25 °C) do composto **6**.

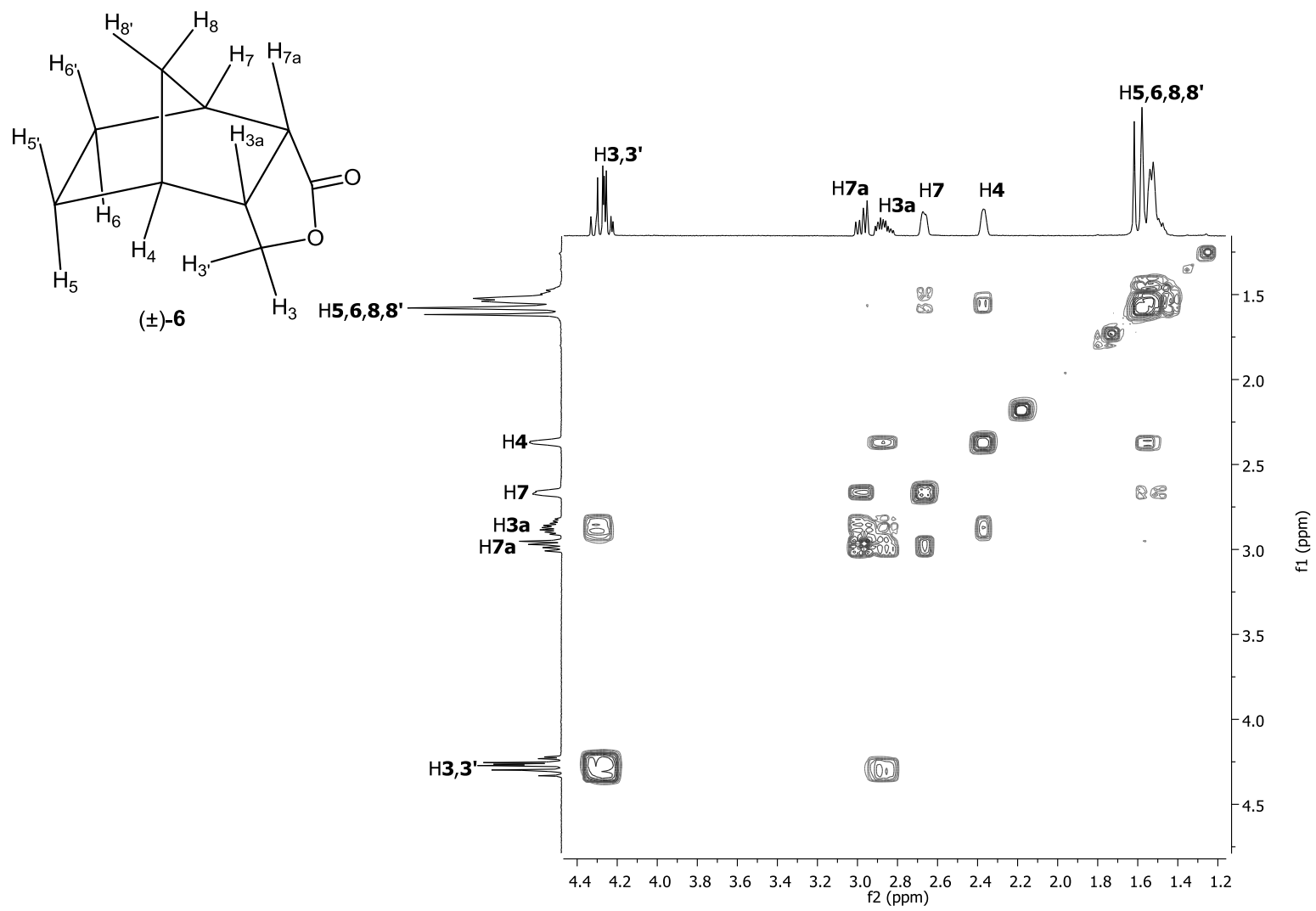


Figura 148: Mapa de contornos COSY do composto **6**.

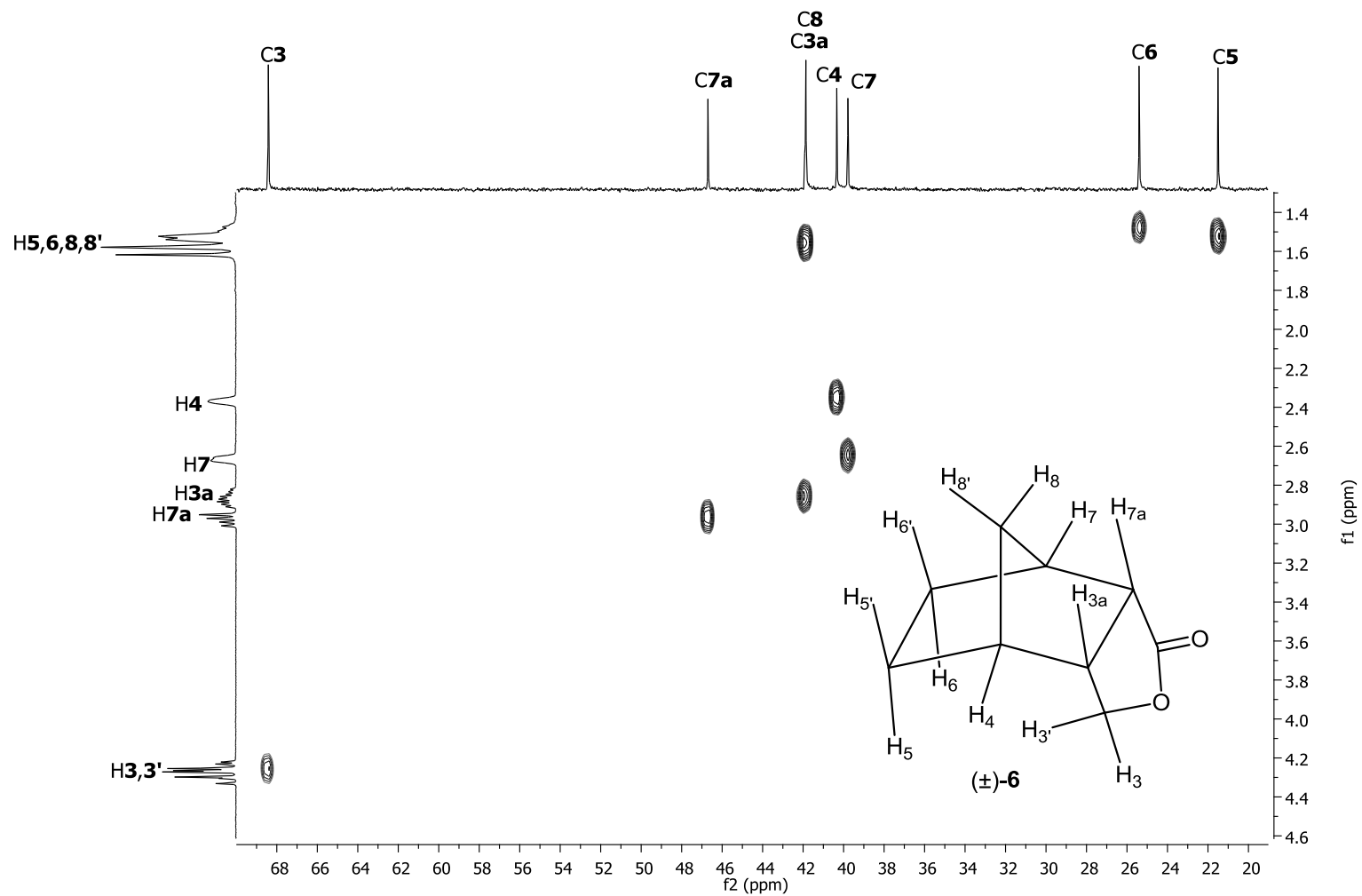


Figura 149: Mapa de contornos HETCOR do composto **6**.

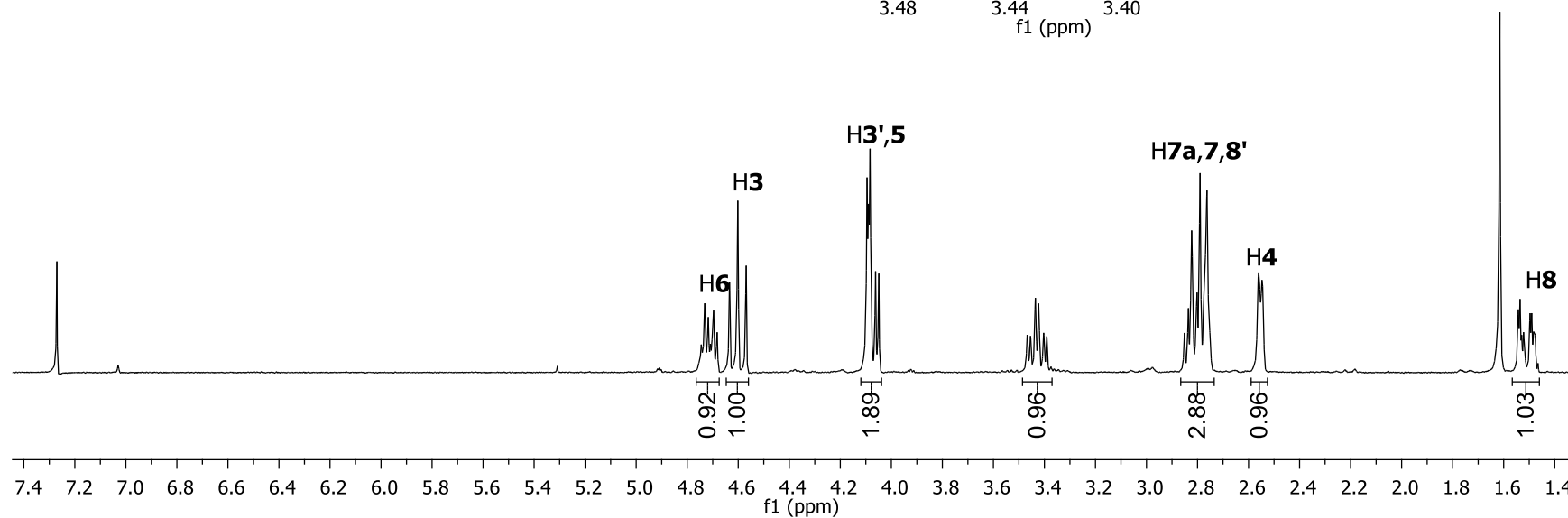
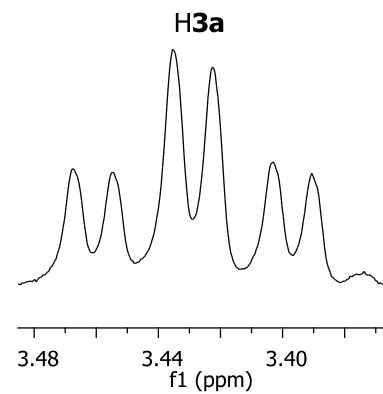
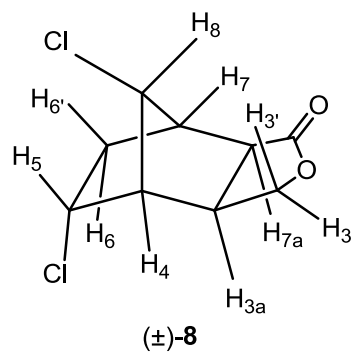


Figura 150: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,069 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27; 25 °C) do composto **8**.

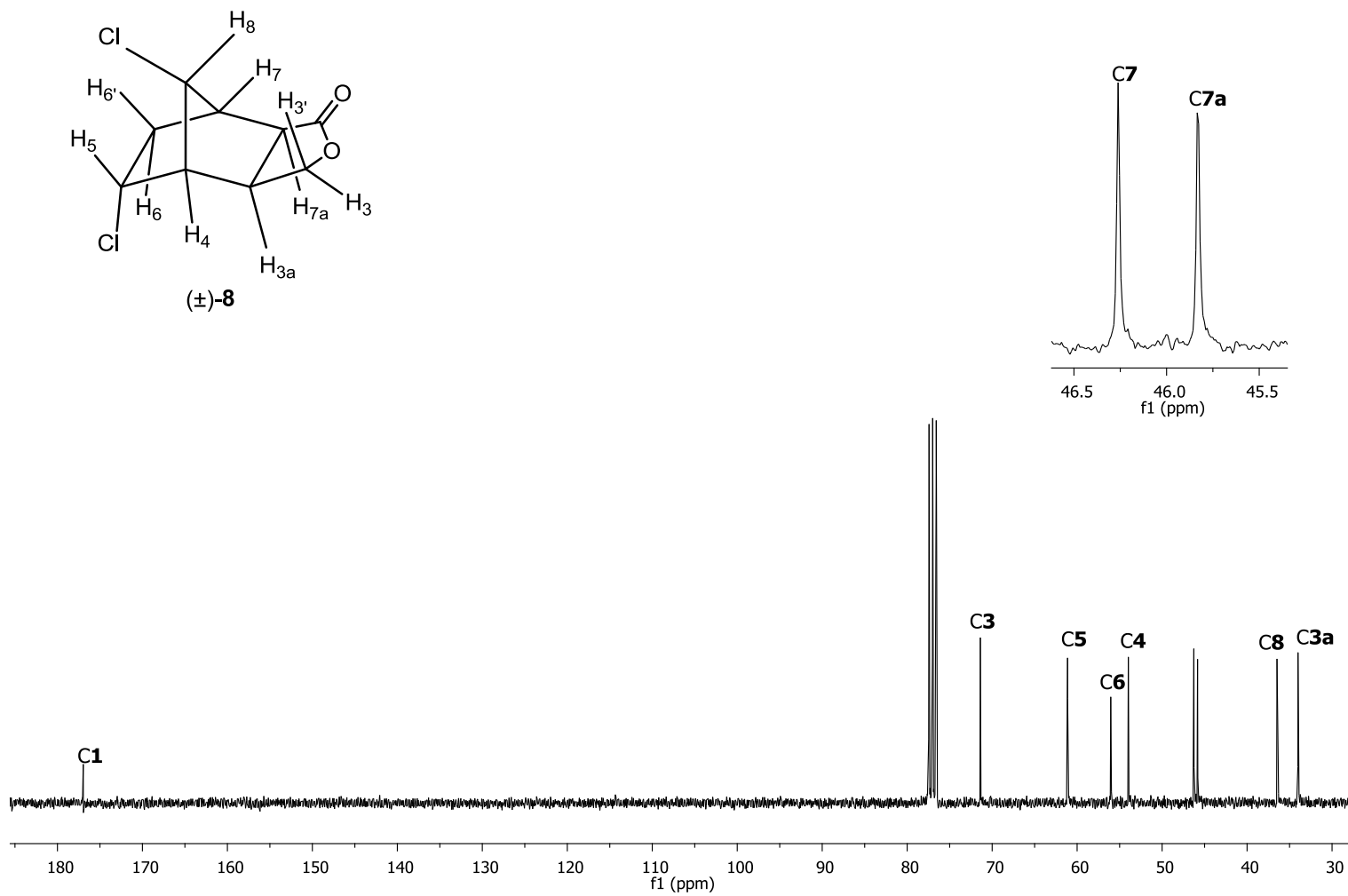
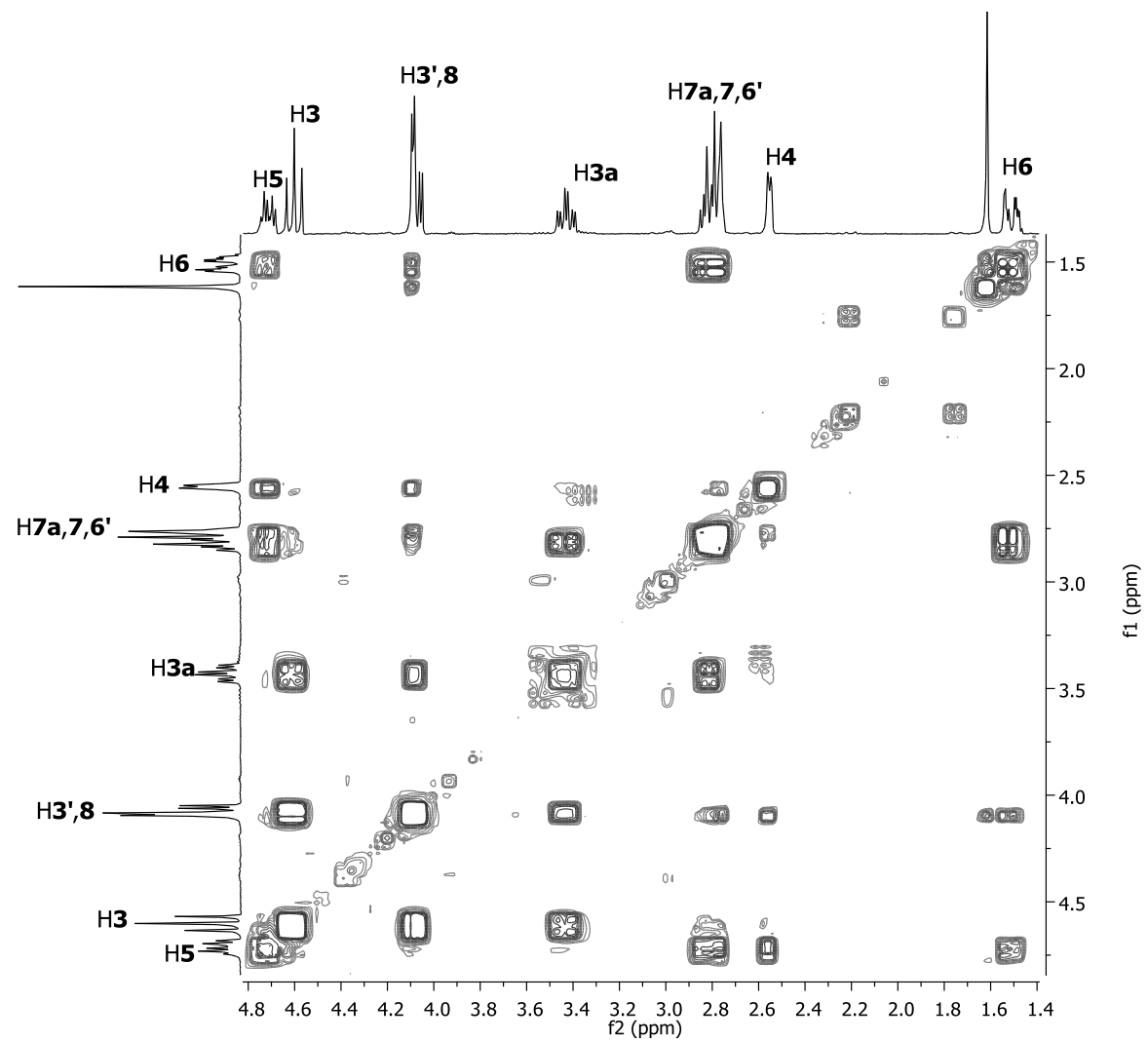
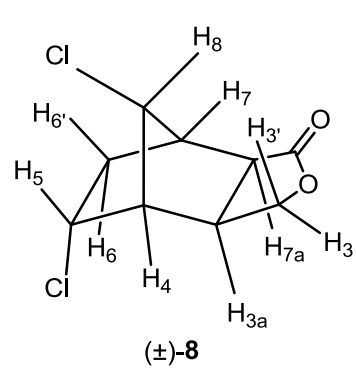


Figura 151: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75,459 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 77,00; 25 °C) do composto **8**.



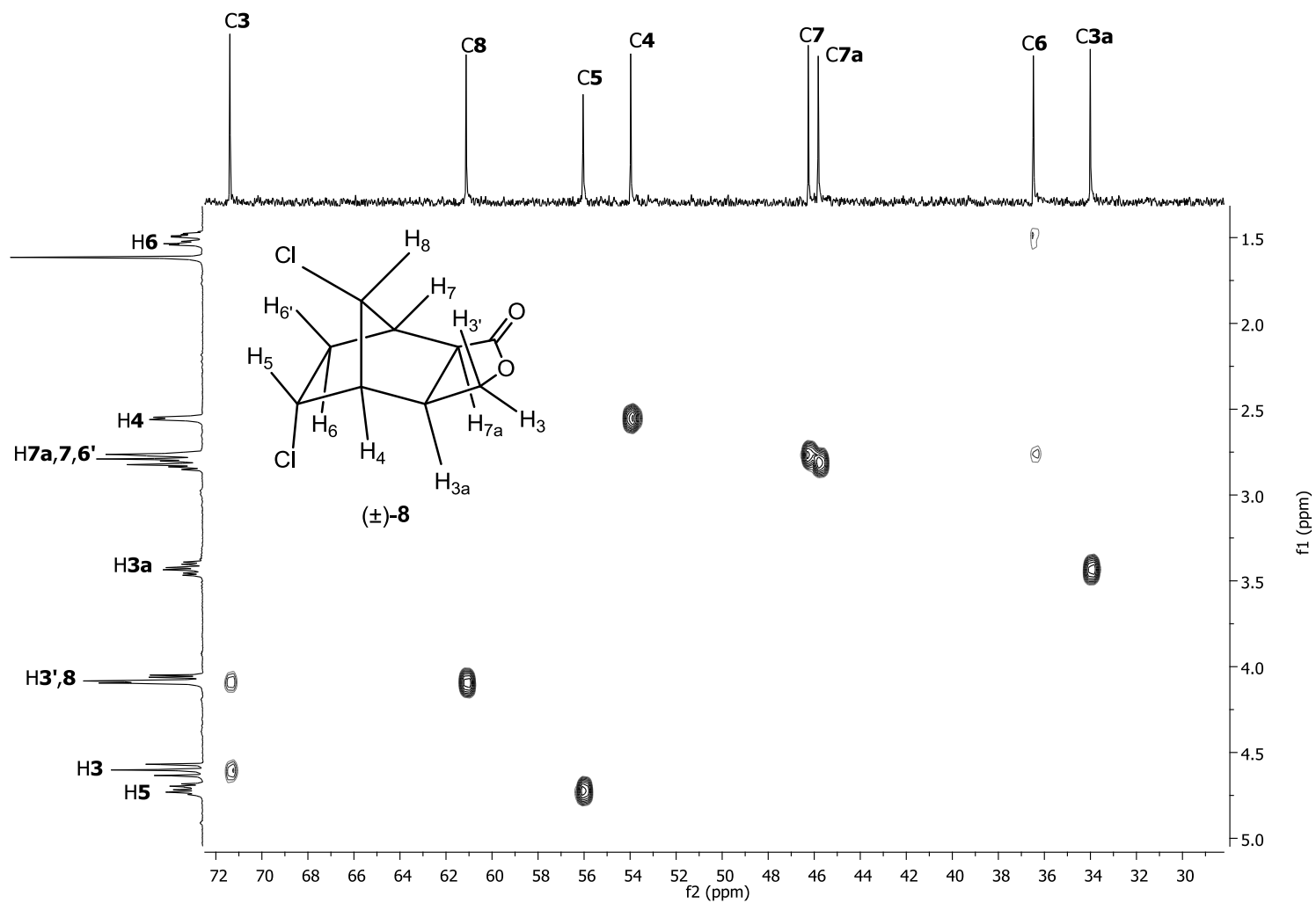


Figura 153: Mapa de contornos HETCOR do composto **8**.

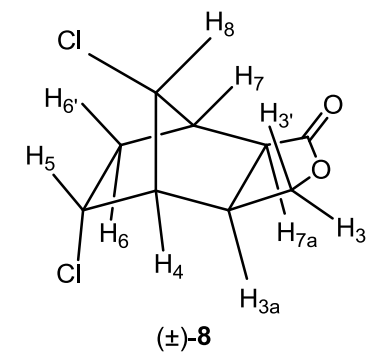
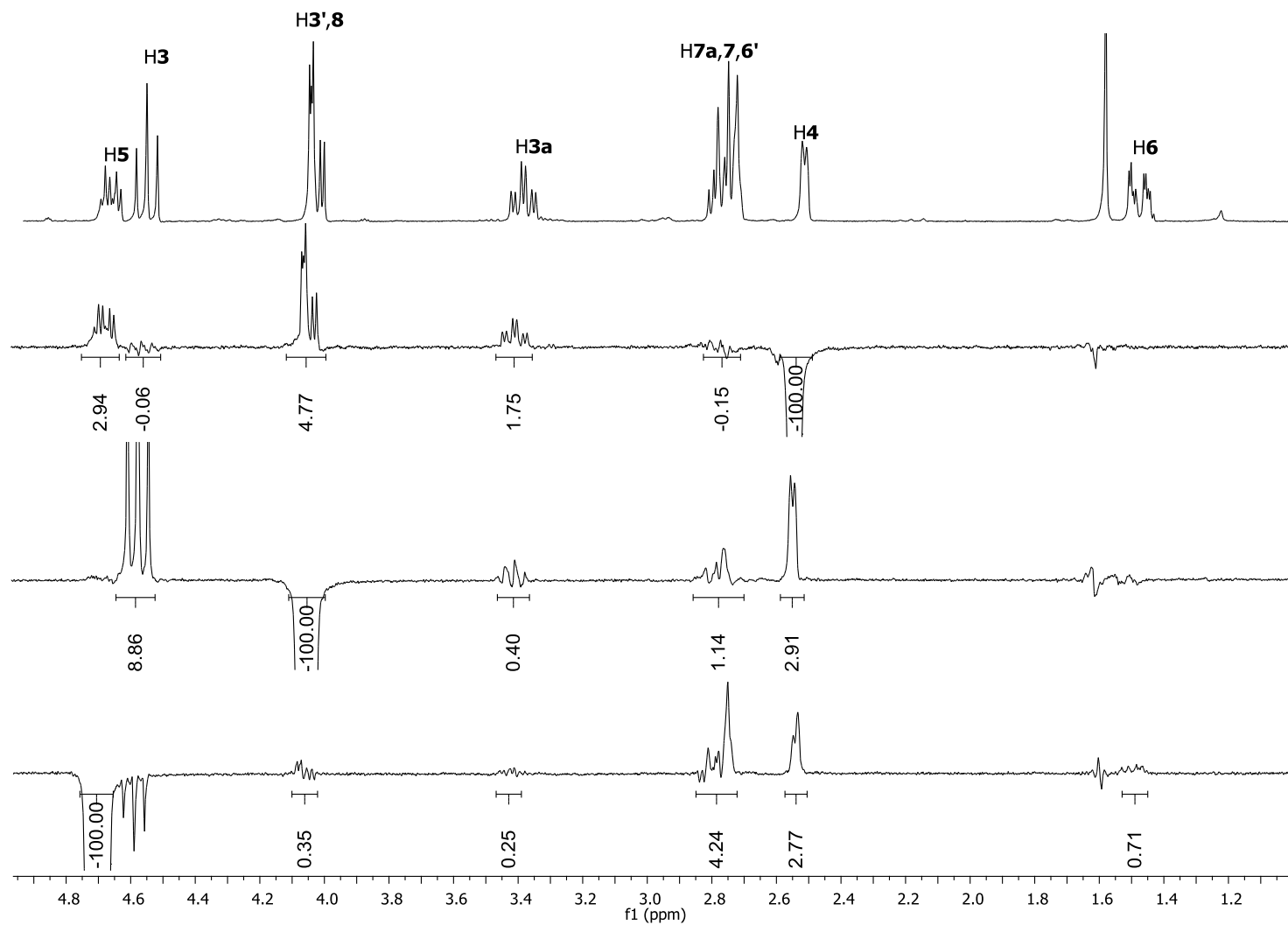


Figura 154: Espectros de NOEDIFF (CDCl<sub>3</sub>) para o composto **8**.

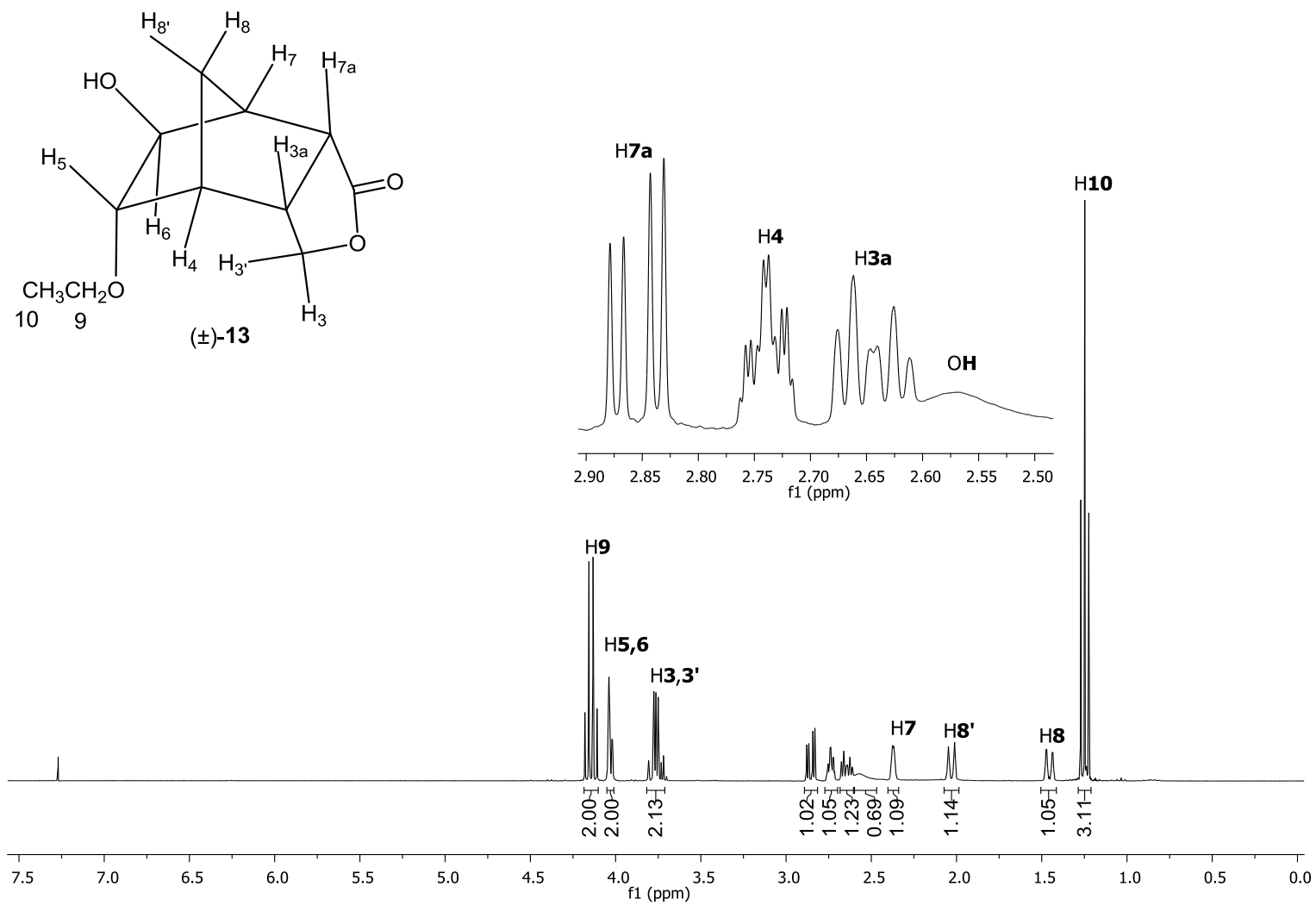


Figura 155: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,069 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27; 25 °C) do composto **13**.

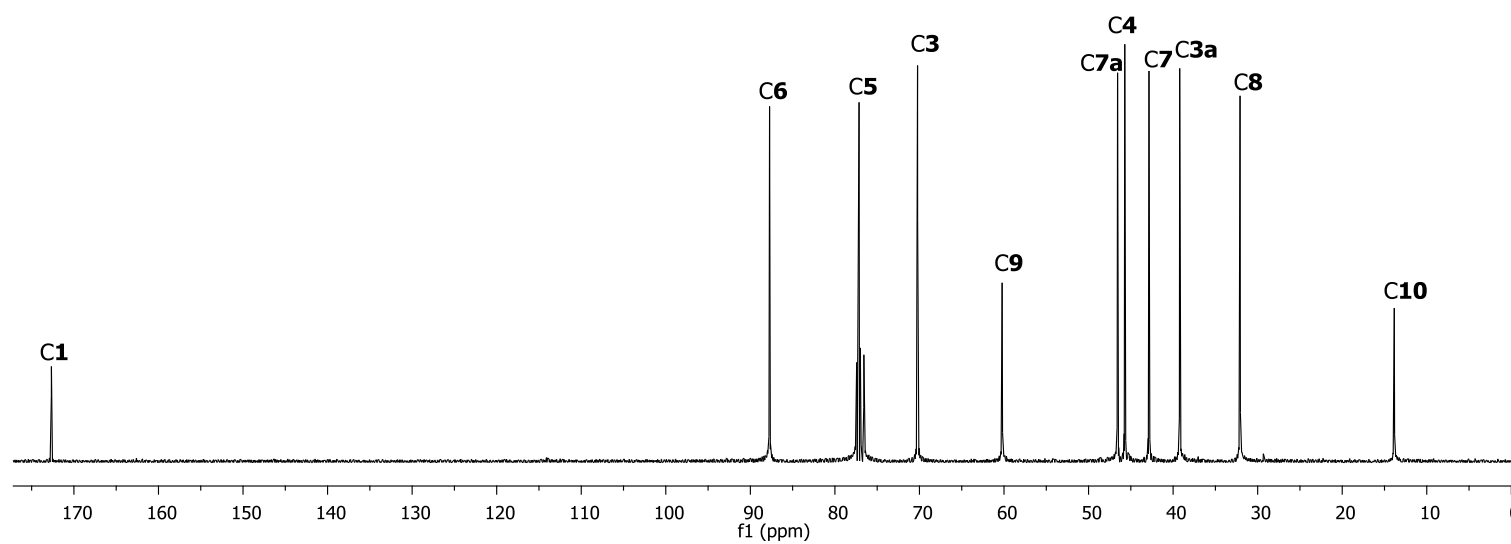
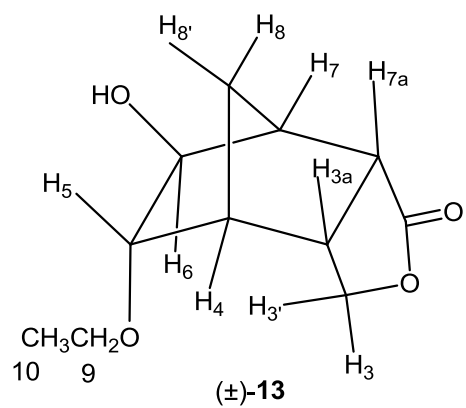


Figura 156: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,459 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00; 25 °C) do composto **13**.

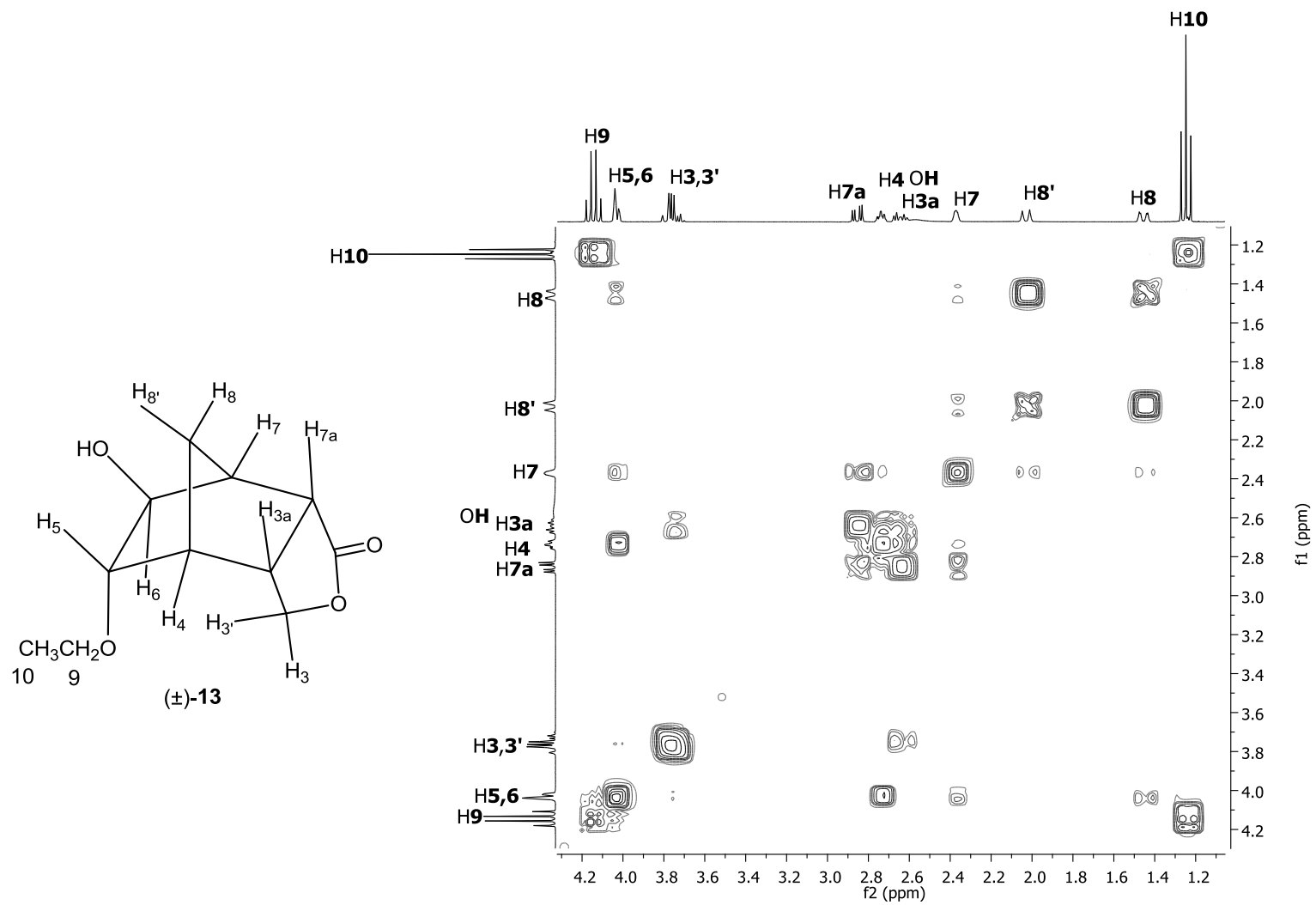


Figura 157: Mapa de contornos COSY do composto **13**.

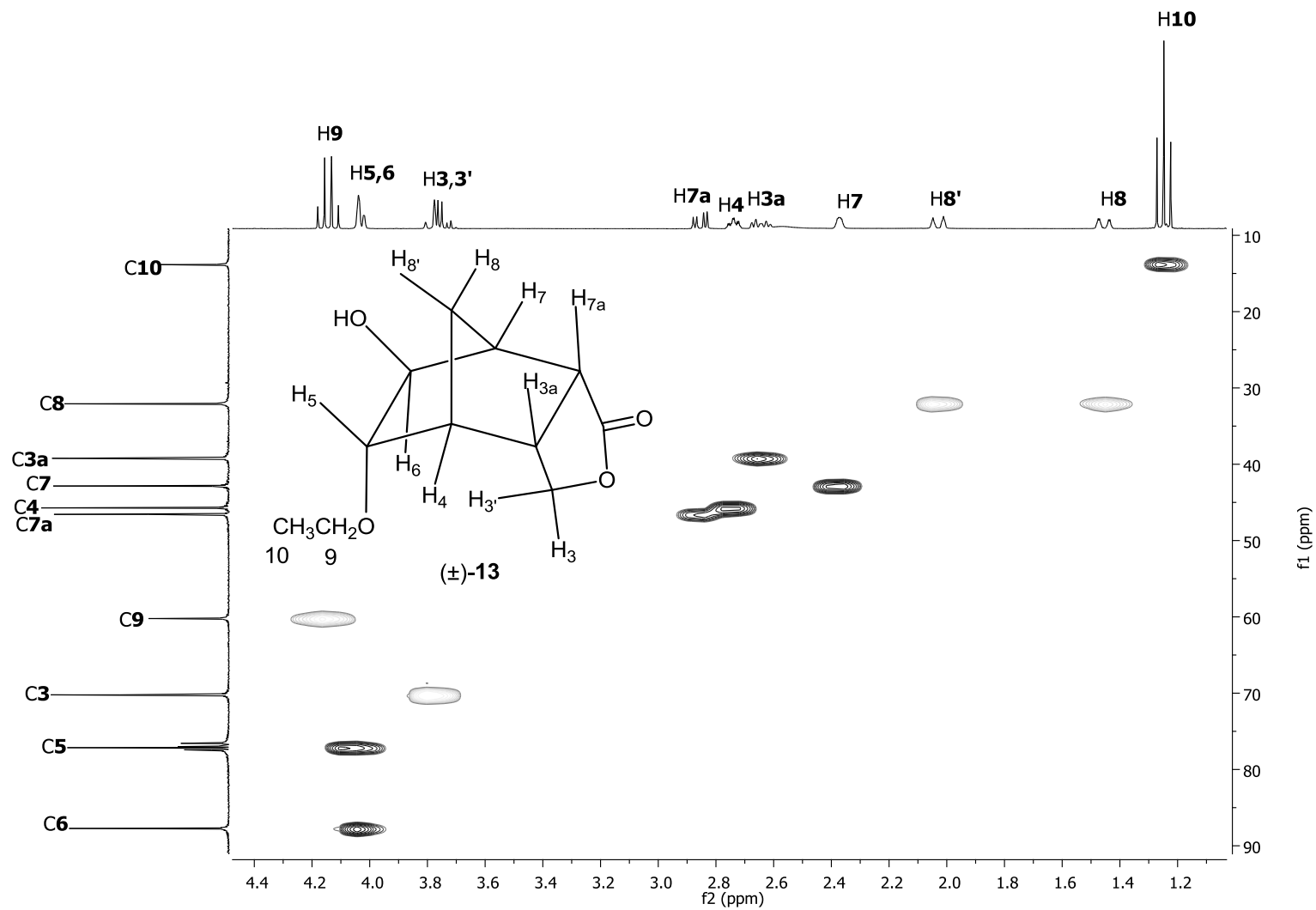


Figura 158: Mapa de contornos HETCOR do composto **13**.

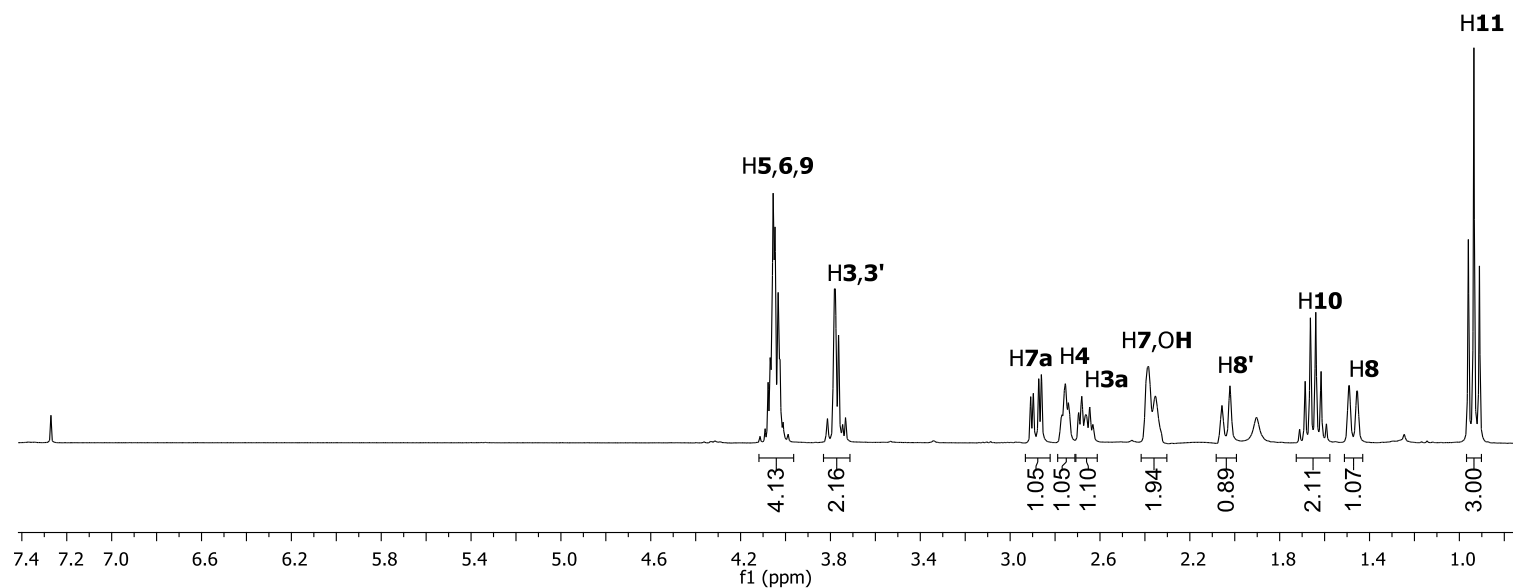
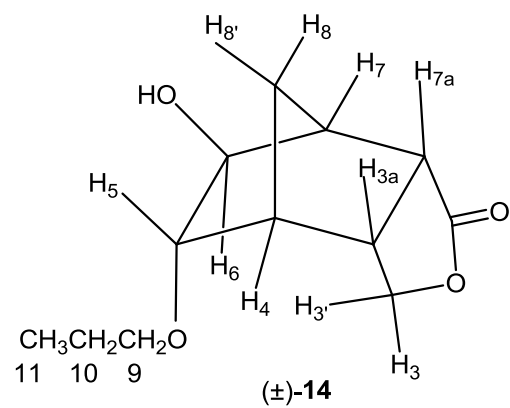


Figura 159: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,069 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27; 25 °C) do composto **14**.

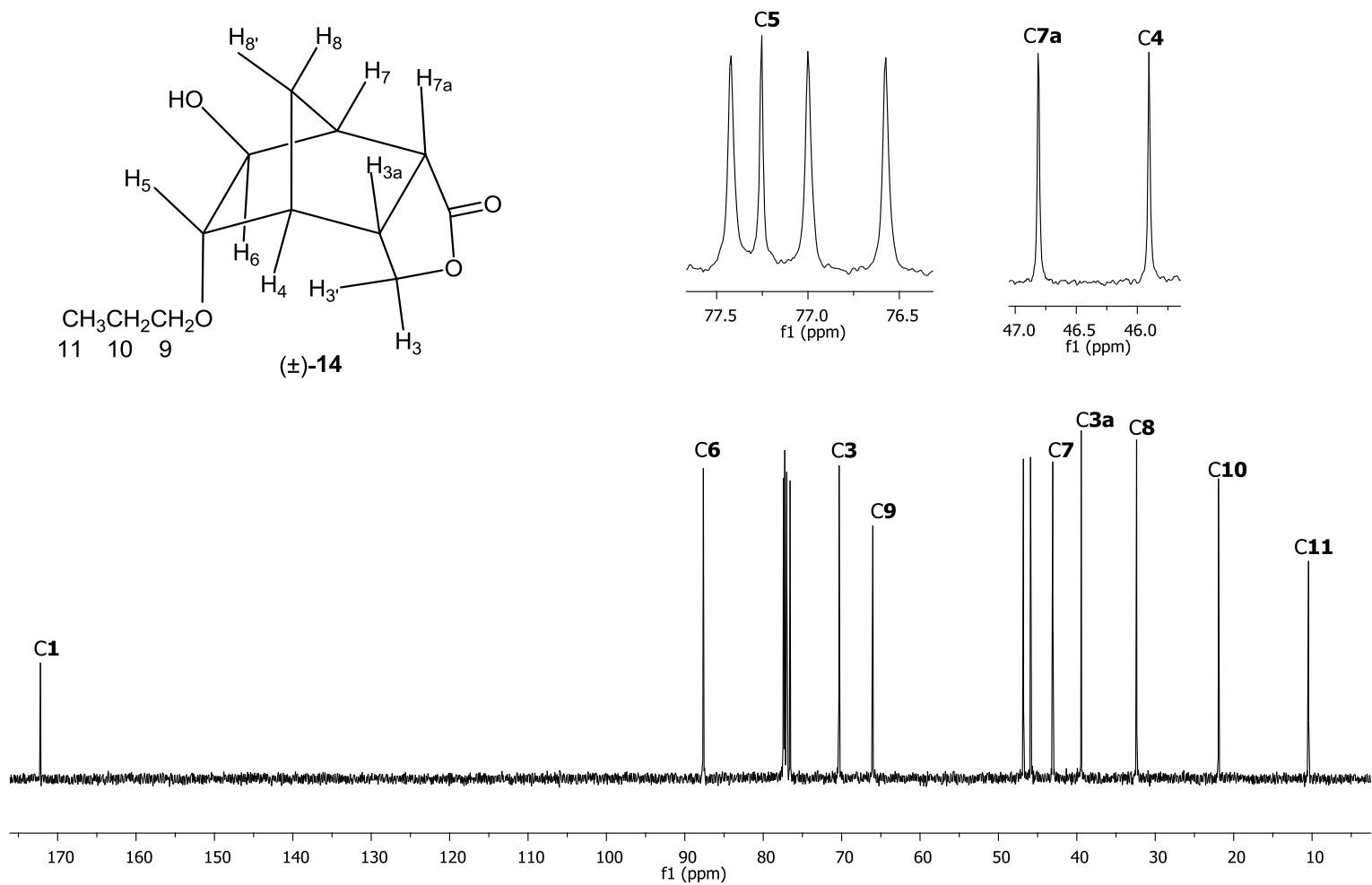


Figura 160: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,459 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CDCl}_3}$  77,00; 25 °C) do composto **14**.

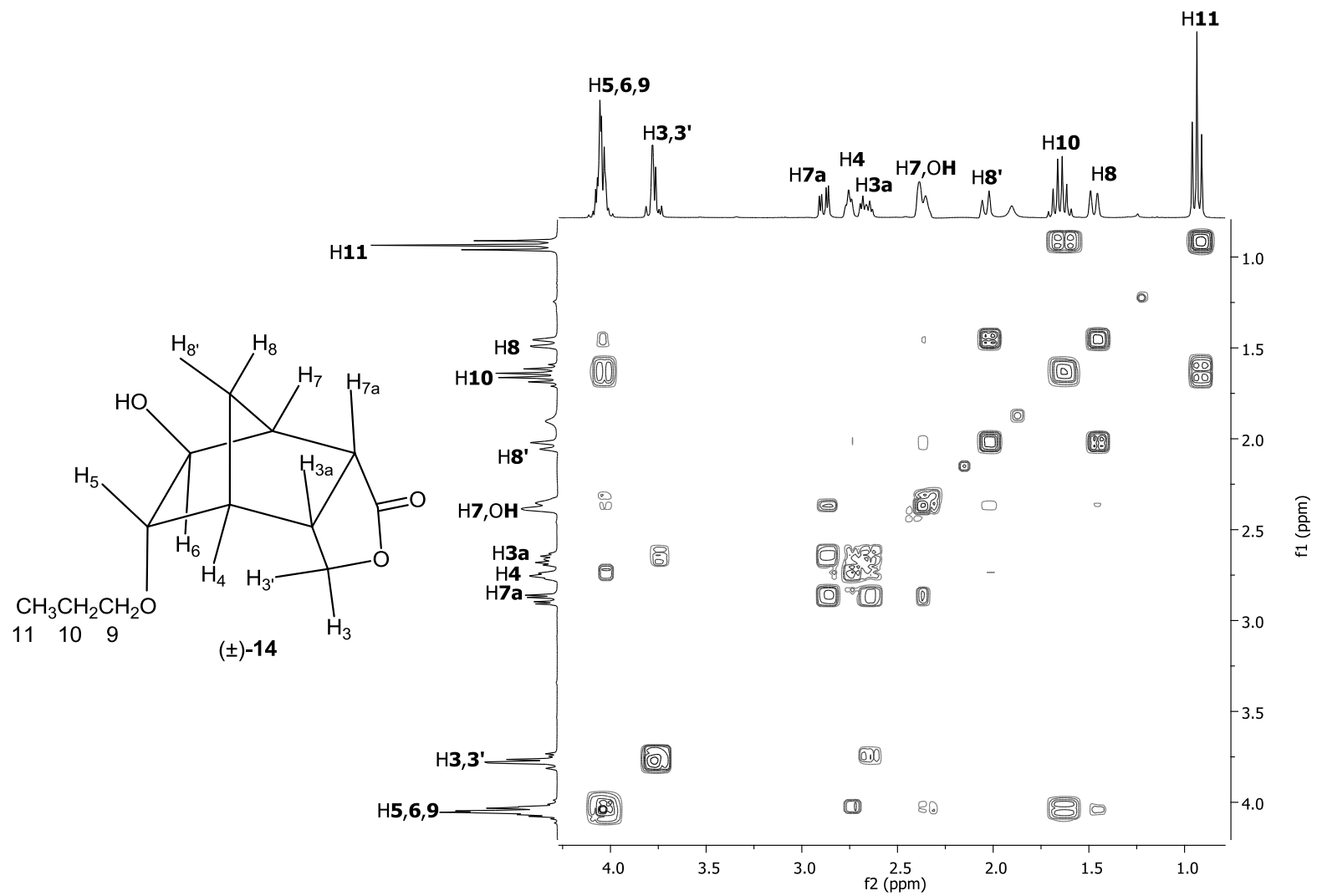


Figura 161: Mapa de contornos COSY do composto **14**.

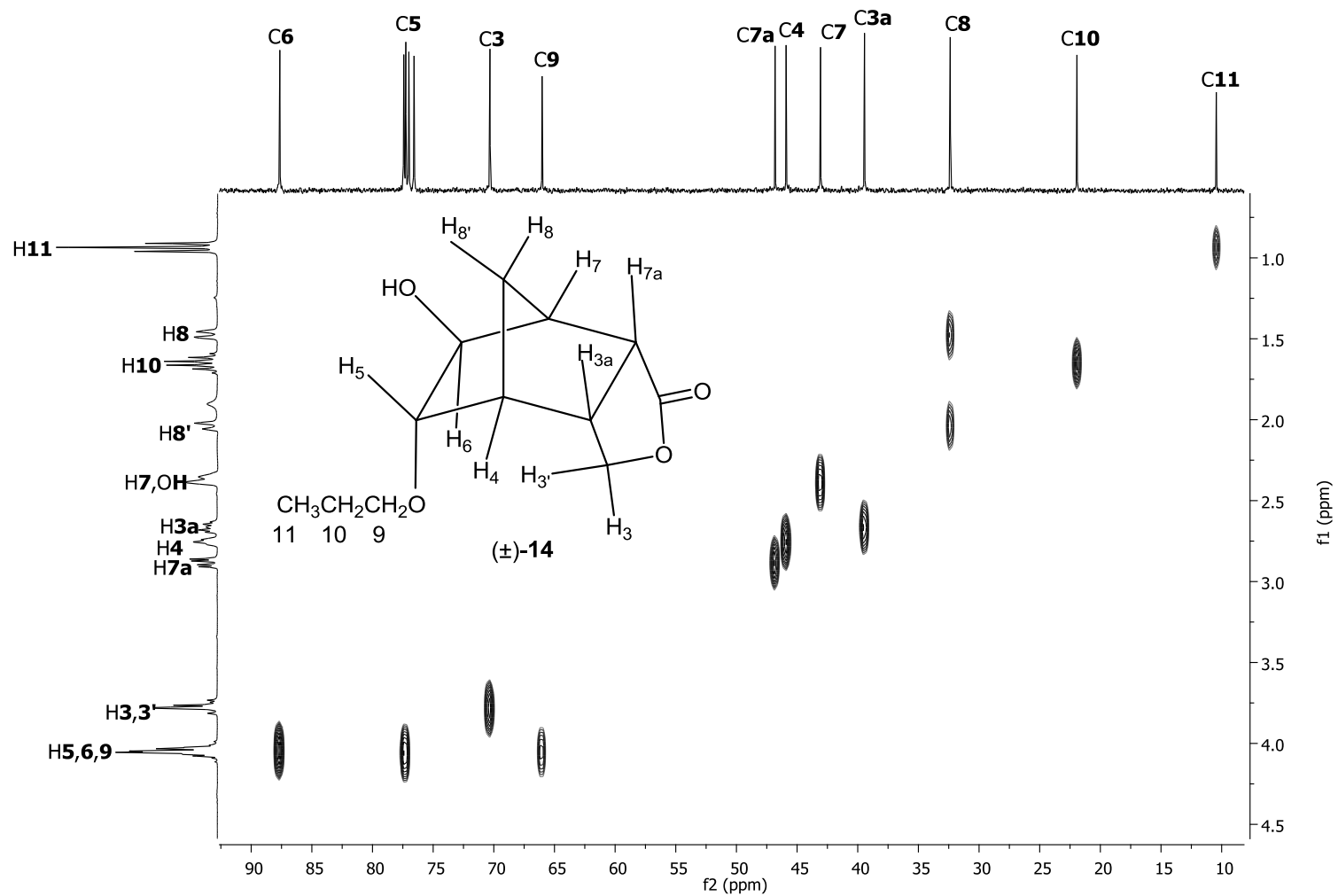


Figura 162: Mapa de contornos HETCOR do composto **14**.

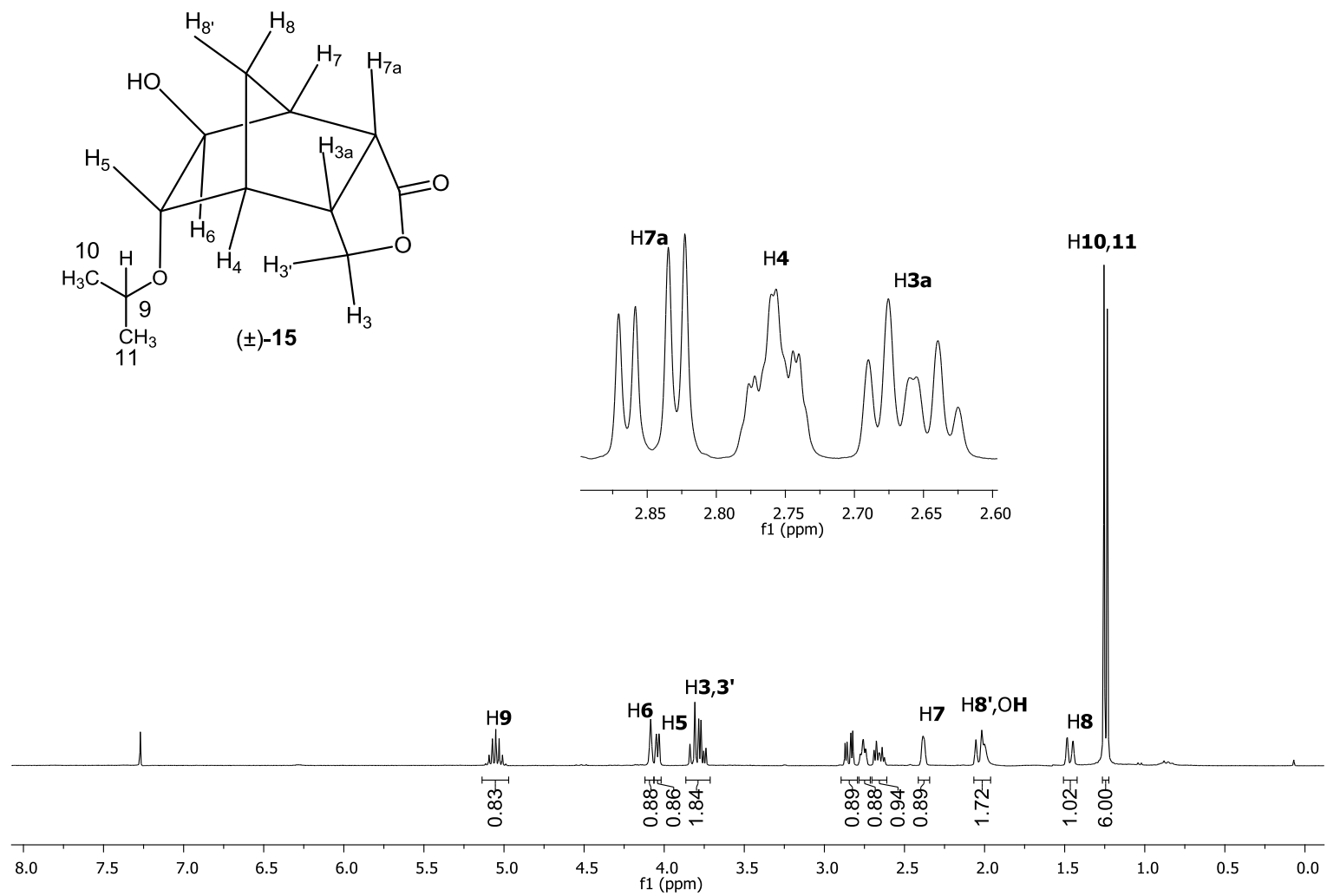


Figura 163: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,069 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27; 25 °C) do composto **15**.

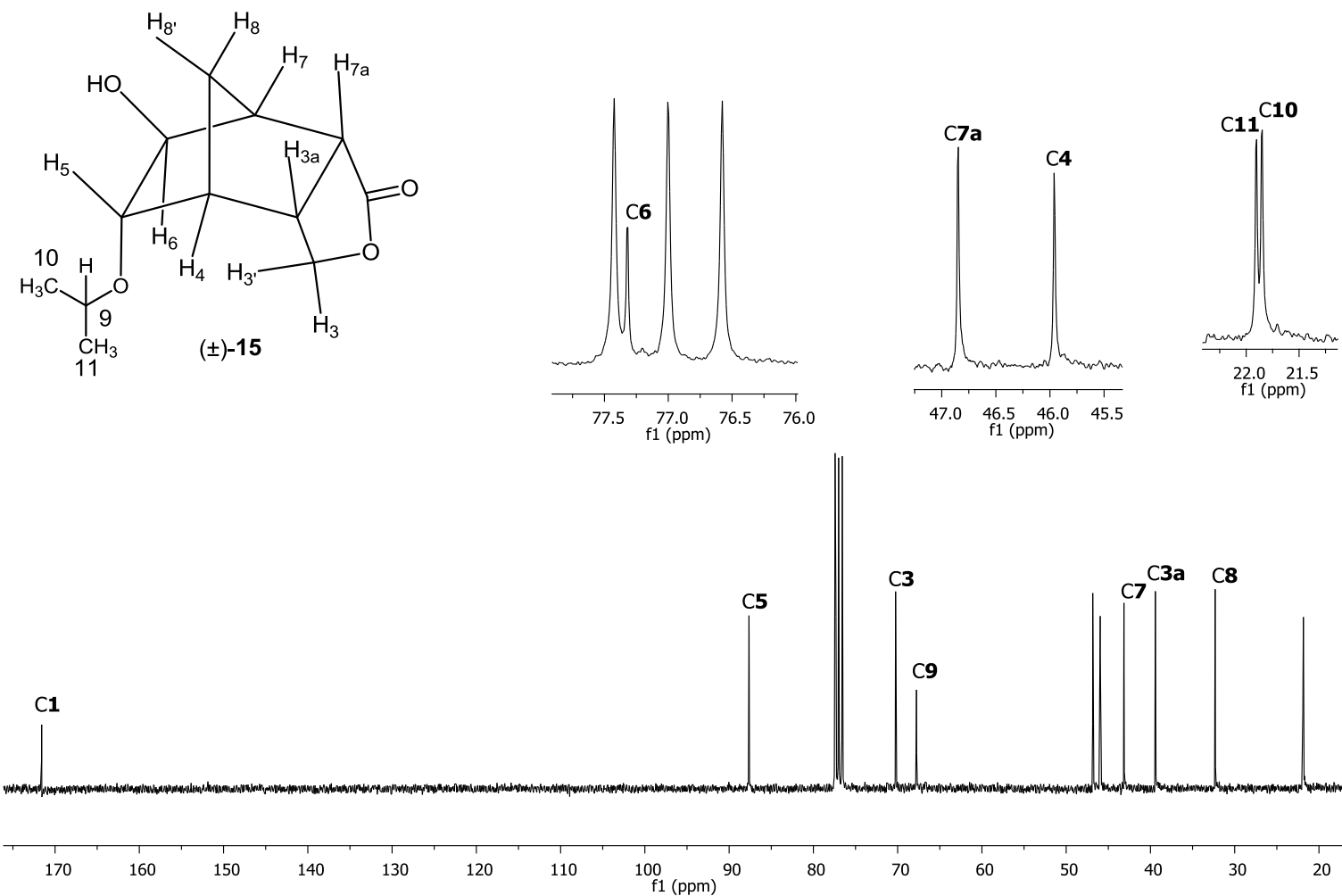
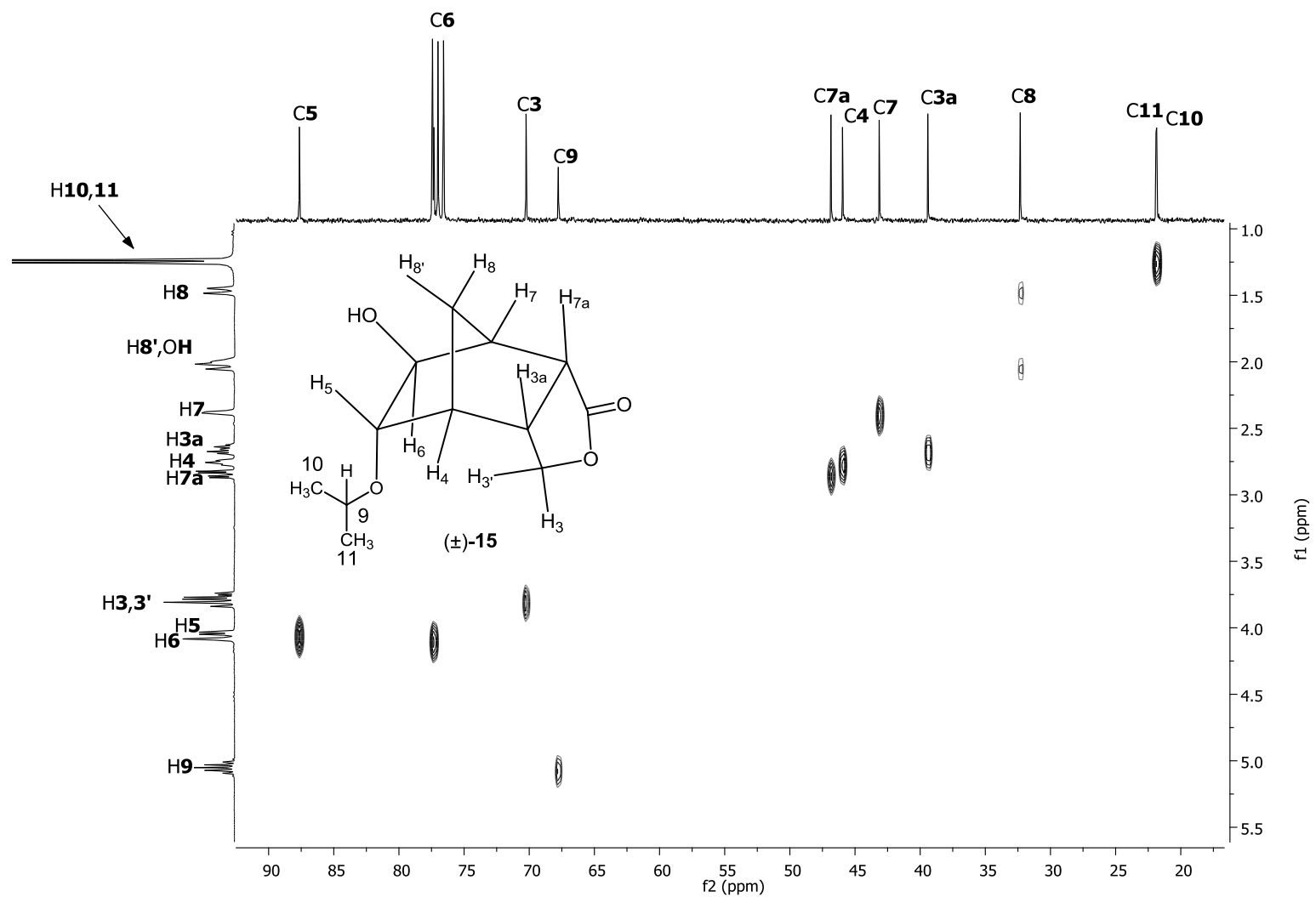


Figura 164: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75,459 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 77,00; 25 °C) do composto **15**.





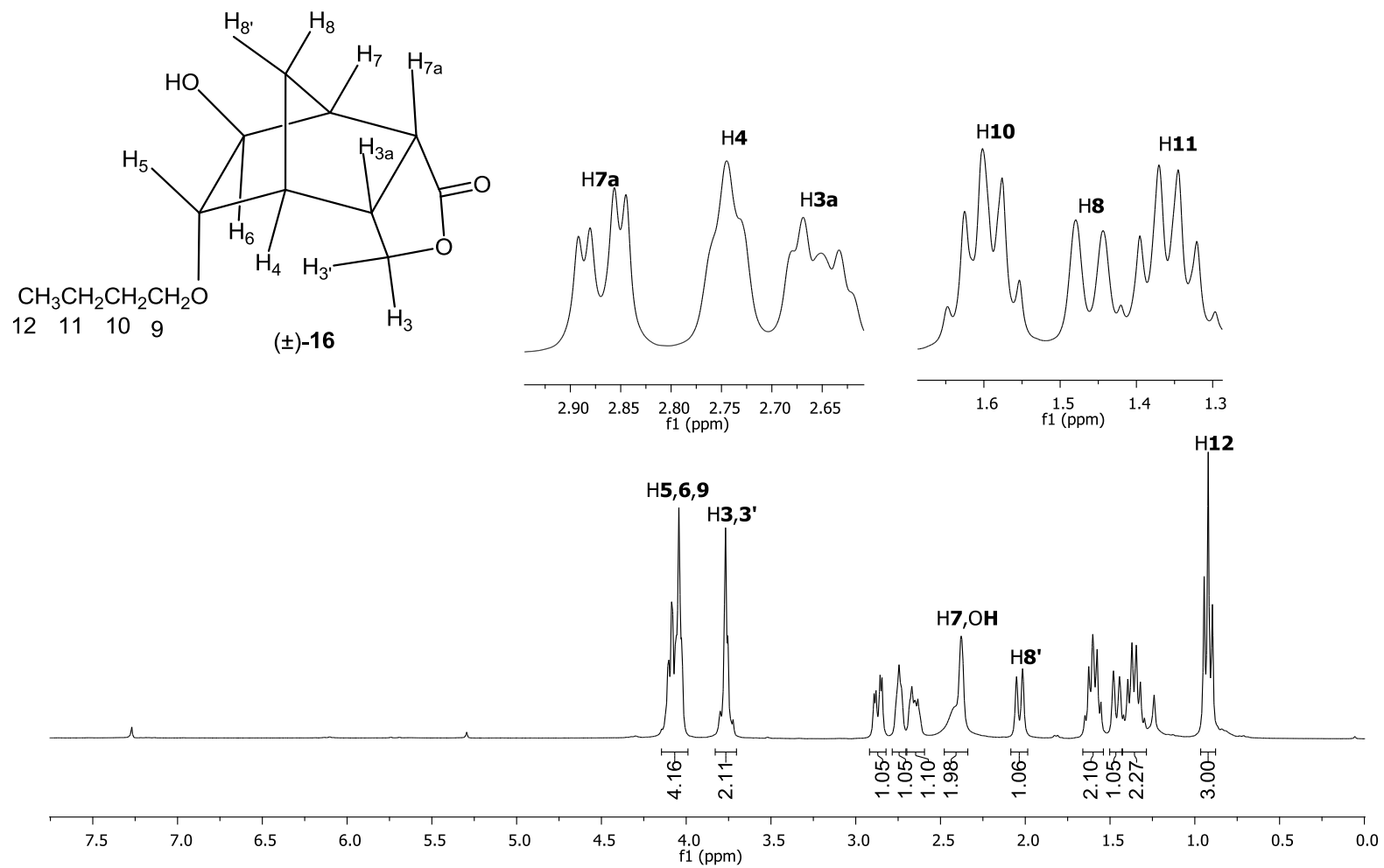


Figura 167: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300,069 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{CHCl}_3}$  7,27; 25 °C) do composto **16**.

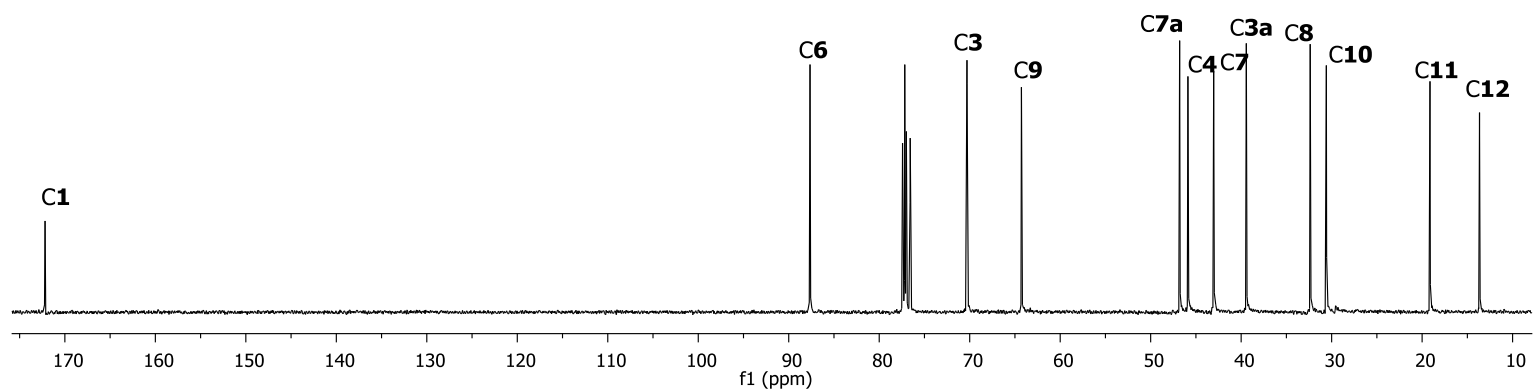
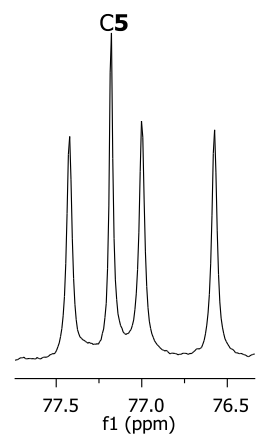
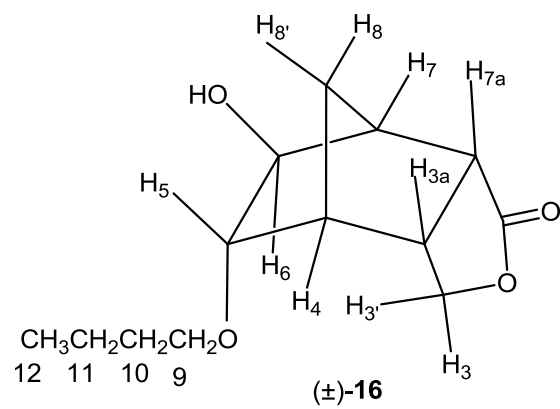


Figura 168: Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75,459 MHz; CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>CDCl<sub>3</sub></sub> 77,00; 25 °C) do composto **16**.

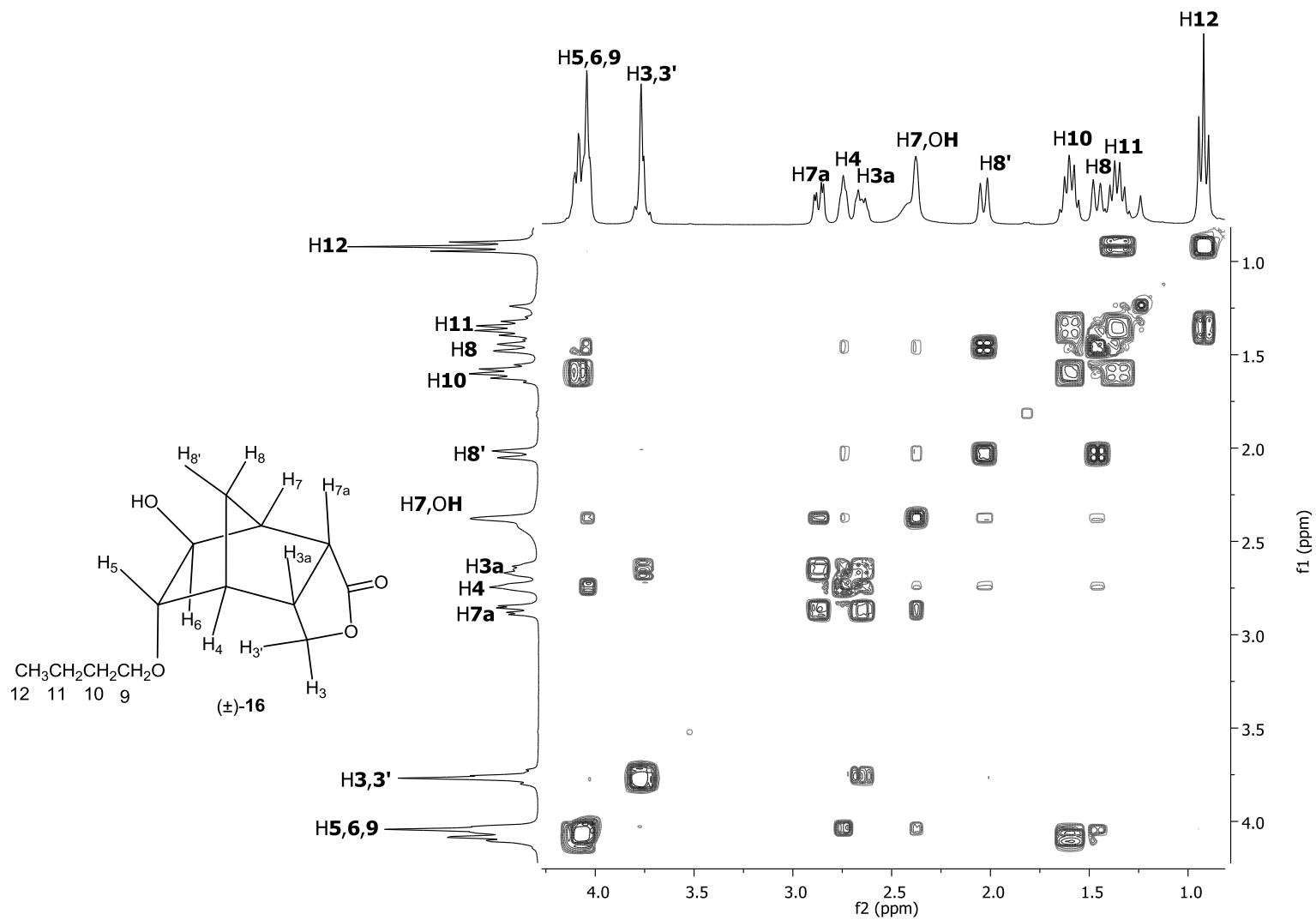


Figura 169: Mapa de contornos COSY do composto **16**.

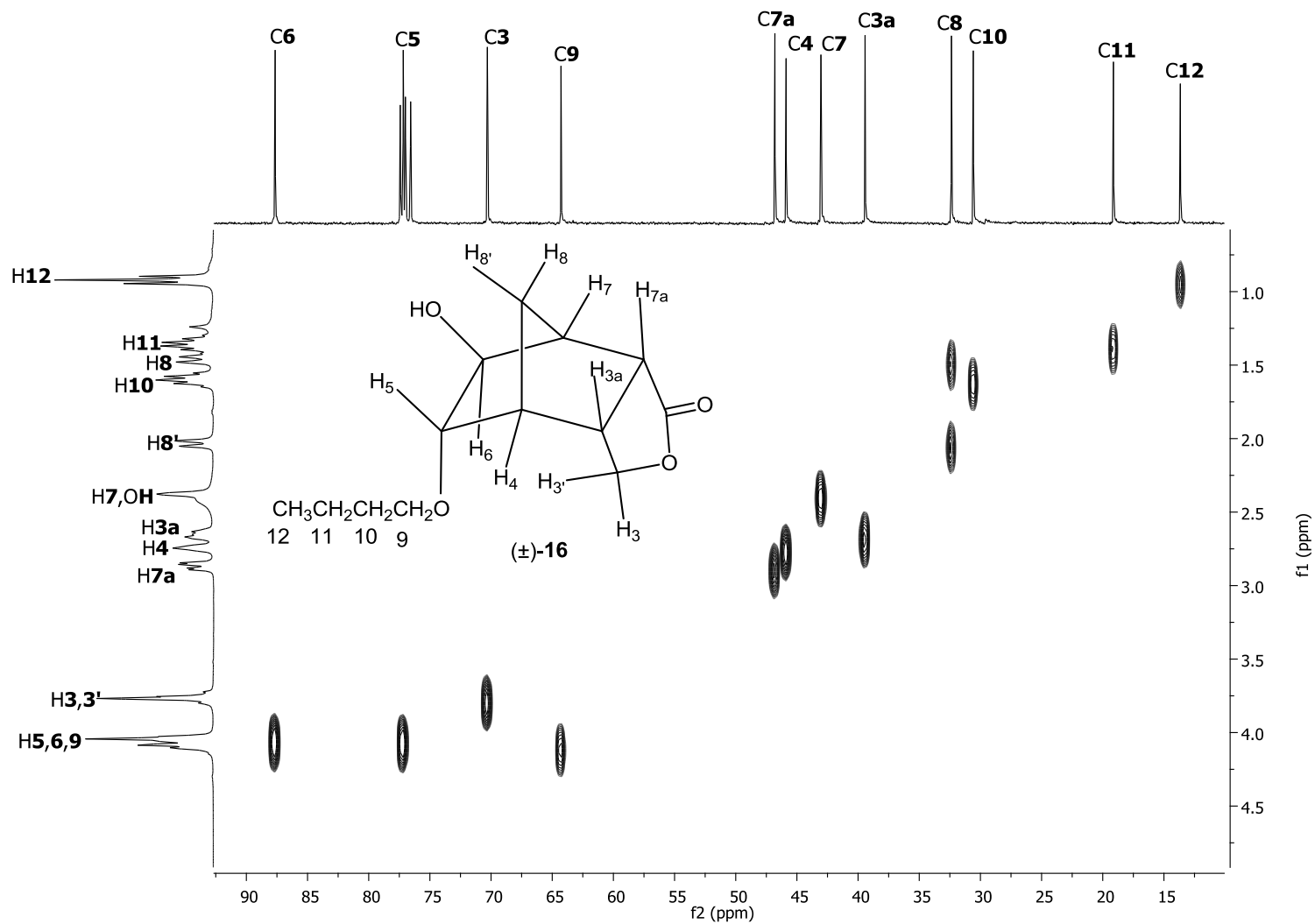


Figura 170: Mapa de contornos HETCOR do composto **16**.