

ALBERTO DE OLIVEIRA

**SÍNTESE E ATIVIDADE FITOTÓXICA DE COMPOSTOS
ANÁLOGOS AO NOSTOCLÍDEO**

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

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2003**

ALBERTO DE OLIVEIRA

**SÍNTESE E ATIVIDADE FITOTÓXICA DE COMPOSTOS
ANÁLOGOS AO NOSTOCLÍDEO**

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

APROVADA: 21 de julho de 2003.

Prof. Blas Lotina Hennsen

Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa
(Conselheiro)

Prof^a. Célia Regina Álvares Maltha

Prof. Valdenir José Belinelo

Prof. Antônio Jacinto Demuner
(Orientador)

A Deus.
Aos meus pais, Luiz e Conceição.
À minha irmã, Roberta.
À Denise.
Ao meu colega, Claudinei.

AGRADECIMENTO

À Universidade Federal de Viçosa, pela oportunidade de realização deste trabalho de pesquisa.

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

À FAPEMIG, pelos recursos financeiros.

Ao professor Antônio Jacinto Demuner, pela oportunidade de realização deste trabalho, pela orientação segura, pelo incentivo constante e pela amizade.

Aos professores Luiz Cláudio de Almeida Barbosa e Célia Regina A. Maltha, pela cooperação, pela amizade e pelo estímulo permanente.

Ao professor Blas Lotina Henksen e a M.S. Beatriz King Dias pela realização dos ensaios biológicos.

Ao professor Élson Santiago de Alvarenga e a técnica Lucinha pela realização dos espectros de ressonância magnética nuclear.

Aos professores Antônio Alberto da Silva e Valdenir José Belinelo pela atenção e sugestões.

Aos técnicos Antônio Carlos, Ricardo, Eduardo, Onesina e Márcio pela cooperação e amizade.

Aos amigos Claudinei, Luiz Silvino, Anízio, Moisés, Fábio, Andréia, Lucimar, Pedro, Adalberto, Thiago, Eloísio e colegas do LASA pelo incentivo e pelos ótimos momentos durante o trabalho.

A Denise, Francisco e Juraci, pelo apoio constante, pela dedicação, pela força e amizade.

À secretária Marisa, pela atenção e amizade em todo o processo.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

BIOGRAFIA

ALBERTO DE OLIVEIRA, filho de Luiz Berto de Oliveira e Conceição de Lourdes de Oliveira, nasceu em 02 de junho de 1979, em Ubá, Minas Gerais.

Em agosto de 2001, recebeu o título de Bacharel e Licenciado em Química, pela Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais.

Em agosto de 2001, iniciou os estudos no Curso de Mestrado em Agroquímica, área de concentração em Química de Produtos Naturais e Síntese de Agroquímicos, na Universidade Federal de Viçosa.

Em julho de 2003 concluiu os requisitos para obtenção do título de “Magister Scientiae” com defesa de tese.

CONTEÚDO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
RESUMO	ix
ABSTRACT	xi
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Análogos ao nostoclídeo	2
2. MATERIAL E MÉTODOS	8
2.1. Generalidades metodológicas	8
2.2. Procedimentos sintéticos	9
2.3. Ensaio biológico	28
2.3.1. Isolamento dos cloroplastos e determinação da concentração da clorofila	28
2.3.2. Medida da síntese de ATP	29
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
3.1. Síntese dos aldeídos	30
3.2. Síntese dos compostos análogos ao nostoclídeo	41
3.2.1. Síntese da 3-benzilfuran-2(5H)-ona	41
3.2.2. Síntese dos γ -arilidenobutenolídeos.....	54
3.3. Ensaio biológico	95
4. RESUMO E CONCLUSÕES	99
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt	acetato de etila
BuLi	butilítio
CCD	cromatografia em camada delgada
CG-EM	cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas
Chl	clorofila
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	diclorometano
DMSO	dimetilsulfóxido
Et ₂ O	éter dietílico
K ⁺ -tricina	sal de potássio do N-[tris(hidroximetil)metil]glicina
R _f	fator de retenção
T _f	temperatura de fusão
TBDMSOTf	<i>tert</i> -Butildimetilsililtrifluorometanossulfonato
TEA	triethylamina
THF	tetraidrofurano
TMDAF	N,N,N',N'-tetrametildiamidofosfato
EM	espectro de massas
<i>m/z</i>	razão entre a massa do fragmento e sua carga elétrica
IV	infravermelho
UV	ultravioleta
RMN de ¹ H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN de ^{13}C	ressonância magnética nuclear de carbono 13
DEPT	“distortionless enhancement by polarization transfer”
nOe	“nuclear Overhauser enhancement”
COSY	correlation spectroscopy
HETCOR	heteronuclear chemical shift correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum coherence
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
J	constante de acoplamento em Hertz
δ	deslocamento químico
s	simpleto
d	duplete
t	triplete
q	quarteto
quint	quinteto
sl	simpleto largo
dt	duplo triplete
td	triplete duplo
m	multiplete

RESUMO

OLIVEIRA, Alberto, M.S., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2003. **Síntese e atividade fitotóxica de compostos análogos ao nostoclídeo**. Orientador: Antônio Jacinto Demuner. Conselheiros: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa e Antônio Alberto da Silva.

Dois compostos contendo cloro, nostoclídeos I e II foram isolados da alga verde-azul *Nostoc* sp., a partir do líquem *Peltigera canina*. Estes compostos possuem estruturas semelhantes à cianobacterina, a qual é altamente tóxica para outras bactérias e algas verdes. Considerando que poucos trabalhos visando o preparo de análogos dos nostoclídeos foram realizados, este trabalho teve como objetivos sintetizar uma série de análogos e avaliar sua atividade herbicida. Para investigar a fitotoxicidade dessa classe de compostos, foram preparados análogos a partir do 2-furil-N,N,N',N'-tetrametildiamidofosfato [26], obtido comercialmente, que ao reagir com o butillítio resultou na litiação seletiva do carbono 3. A reação deste intermediário com brometo de benzila e posterior tratamento com o ácido fórmico levou à obtenção da 3-benzilfuran-2(5H)-ona [17] com 52% de rendimento. A reação de [17] com o *tert*-butildimetilsililtrifluorometanossulfonato (TBDMSOTf) e trietilamina na presença de aldeídos aromáticos, seguido do tratamento com 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) resultou na formação dos γ -arilidenobutenolídeos (5E)-3-benzil-5-(2,4,6-trimetoxibenzilideno)furan-2(5H)-ona [18] (52% de rendimento), (5Z)-3-benzil-5-benzilidenofuran-2(5H)-ona [20] (42% de rendimento), (5Z)-3-benzil-5-(3-bromobenzilideno)furan-2(5H)-ona

[21] (31% de rendimento), (5Z,5E)-3-benzil-5-[4-(dimetilamino)benzilideno]]furan-2(5H)-ona [22] (71% de rendimento) e o (5Z)-3-benzil-5-(2,5-dimetoxibenzilideno)-furan-2(5H)-ona [23a] (43% de rendimento), e dos butenolídeos 3-benzil-5-(*tert*-butildimetilsiloxi-2,4,6-trimetoxifenilmetil)furan-2(5H)-ona [19] (51% de rendimento), 3-benzil-5-(*tert*-butildimetilsiloxi-2,5-trimetoxifenilmetil)furan-2(5H)-ona [23b] (5% de rendimento), 3-benzil-5-(*tert*-butildimetilsiloxi-2,6-diclorofenilmetil)furan-2(5H)-ona [24] (6% de rendimento) e o (5Z)-3-benzil-5-(2,5-dimetoxibenzilideno)furan-2(5H)-ona [25]. Os composto [19] e [24] foram isolados como uma mistura de diastereoisômeros. Os compostos [18], [20], [21], [22], [23] e [25] foram submetidos a testes para avaliação da atividade sobre a síntese de ATP em cloroplastos de espinafre, nas concentrações de 100, 200 e 300 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Os resultados demonstraram inibição da síntese de ATP para todos os compostos, sendo os compostos [25], [20], [23] os mais ativos. Para estes compostos os valores de I_{50} calculados foram 85, 146 e 226 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente.

ABSTRACT

OLIVEIRA, Alberto, M.S., Universidade Federal de Viçosa, July 2003. **Synthesis and phytotoxic activity of analogues compounds to the nostoclídeo.**
Adviser: Antônio Jacinto Demuner. Committee members: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa and Antônio Alberto da Silva.

Two chlorine-containing compounds, nostoclídeo I e II have been isolated from the blue-green alga *Nostoc* sp., from the lichen *Peltigera canina*. These compounds possess structures similar to the cyanobacterin, which is highly toxic for other bacteria and green algae. Considering that few works aiming the preparation of nostoclídeos analogues have been done, this work had as objectives to synthesize a series of analogues and evaluate its herbicidal activity. To investigate the phytotoxicity of this compounds class, had been prepared analogues from 2-furyl-N,N,N',N'-tetramethyldiamidophosphate [26], commercially available, that when reacting with butyllithium resulted in the selective lithiation of carbon 3. The reaction of this intermediate with benzyl bromide and subsequent treatment with formic acid took to the attainment of 3-benzylfuran-2(5H)-one [17] with 52% of yield. The reaction of [17] with *tert*-butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonate (TBDMSOTf) and triethylamine in the presence of aromatic aldehydes, followed by the treatment with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) resulted in the formation of γ -arylidenebutenolides (5*E*)-3-benzyl-5-(2,4,6-trimethoxybenzylidene)furan-2(5H)-one [18] (52% yield), (5*Z*)-3-benzyl-5-benzylidenefuran-2(5H)-one [20] (42% yield), (5*Z*)-3-benzyl-5-(3-bromobenzylidene)furan-2(5H)-one

[21] (31% yield), (5Z,5E)-3-benzyl-5-[4-(dimethylamino)benzilidene]furan-2(5H)-one [22] (71% yield) and the (5Z)-3-benzyl-5-(2,5-dimethoxybenzylidene)furan-2(5H)-one [23a] (43% yield), and of butenolides 3-benzyl-5-(*tert*-butyldimethylsiloxy-2,4,6-trimethoxyphenylmethyl)furan-2(5H)-one [19] (51% yield), 3-benzyl-5-(*tert*-butyldimethylsiloxy-2,5-trimethoxyphenylmethyl)furan-2(5H)-one [23b] (5% yield), 3-benzyl-5-(*tert*-butyldimethylsiloxy-2,6-dichlorophenylmethyl)furan-2(5H)-one [24] (6% yield) and (5Z)-3-benzyl-5-(2,5-dimethoxybenzylidene)furan-2(5H)-one [25]. The compounds [19] and [24] had been isolated as a mixture of diastereomers. The compounds [18], [20], [21], [22], [23] and [25] had been submitted to tests for evaluation of the activity on the synthesis of ATP in chloroplasts of spinach, in the concentrations of 100, 200 and 300 $\mu\text{mol L}^{-1}$. The results show inhibition of synthesis of ATP all of compounds, [25], [20], [23] being compounds the most active. For these compounds the values of I_{50} calculated were 85, 146 and 226 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectively.

1. INTRODUÇÃO

A máxima eficiência da agricultura no mundo depende do controle de doenças, pragas e plantas daninhas. Próximo de 7000 espécies de plantas daninhas foram identificadas, sendo que 200 ou 300 espécies são as mais importantes e afligem os fazendeiros de todas as partes do mundo (PATTERSON, 1985 citado por VYVYAN, 2002). O não controle das plantas daninhas além de reduzir a produtividade e a qualidade dos produtos colhidos, pode inviabilizar a colheita das culturas. Estima-se que aproximadamente 70% das vendas totais de agroquímicos são apenas de herbicidas (ROGERS, 1999).

Definir planta daninha nem sempre é fácil, devido à evolução e complexidade que atualmente atingiu a Ciência das Plantas daninhas. Entretanto, todos os conceitos baseiam-se na sua indesejabilidade em relação a uma atividade humana (SILVA *et al.*, 1999). As plantas daninhas interferem sobre as plantas cultivadas por competição, alelopatia, parasitismo e como hospedeiros de pragas e doenças. Além disso as plantas daninhas podem causar danos ao homem por intoxicação, obstrução de mananciais, caminhos, ferimentos, etc.

Com a descoberta em 1946 do ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) e do ácido 4-cloro-2-metilfenoxiacético (MCPA) surgiram os primeiros herbicidas no mercado mundial. A grande aceitação por parte dos produtores destes produtos (auxinas sintéticas) levou as companhias agroquímicas a investirem pesado em pesquisas para descobrir novos herbicidas para diferentes culturas e plantas daninhas. A eficiência dos herbicidas disponíveis atualmente tornou possível aos

produtores cultivar repetidamente na mesma terra e otimizar seu ganho. Um dos pontos negativos desta tática, no entanto, é o risco da evolução de populações de plantas daninhas resistentes (VALVERDE *et al.*, 2002). O primeiro herbicida registrado no Brasil foi o 2,4-D em janeiro de 1948 (DEUBER, 1992).

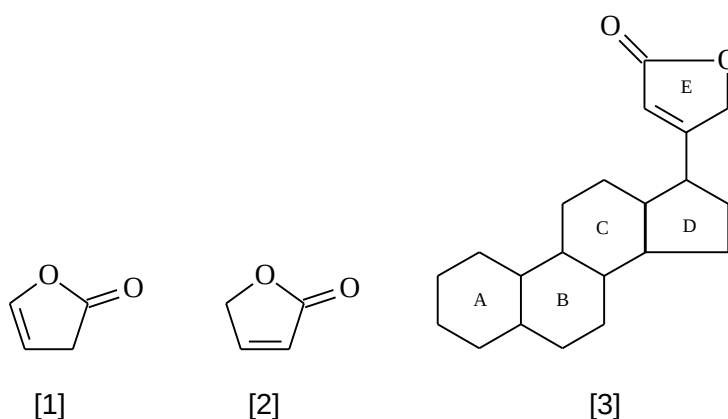
A necessidade de novos produtos, com diferentes mecanismos de ação, possuindo espectro mais amplo para controle de plantas daninhas com menor impacto ambiental é um fato real. Isto porque a cada dia novas espécies de plantas daninhas tolerantes ou resistentes aos herbicidas atuais surgem em nossos campos (DUKE *et al.*, 2000). No desenvolvimento de um novo herbicida pode-se partir de um composto biologicamente ativo, realizando modificação molecular, também chamada de variação molecular ou manipulação molecular, que constitui, certamente, o método mais usado e recompensador para otimizar essa atividade (KOROLKOVAS e FERREIRA, 1988). Muitas mudanças podem ser introduzidas numa molécula, dependendo de seus grupos reativos. Inicialmente, procurando introduzir grupos que conferem ao composto em estudo maior ou menor hidrofobicidade ou grupos doadores e/ou aceptores de elétrons, permitindo posteriormente a aplicação de algum método de correlação entre a estrutura química e a atividade biológica, que pode ser qualitativa como quantitativa (SAR e QSAR) (CECHINEL FILHO e YUNES, 1998).

Herbicidas comerciais podem ter um ou mais locais alvos. O uso de produtos naturais como herbicidas ou como estruturas para conduzir programas de descoberta de herbicidas é uma alternativa que não tem sido explorada tão completamente quanto foi para inseticidas e fungicidas. Produtos naturais fitotóxicos são em geral estruturalmente mais complexos que herbicidas sintéticos e não são obtidos por metodologias sintéticas tradicionais. Por este motivo a diversidade encontrada em produtos naturais para gerar novas classes de compostos em programas sintéticos tradicionais está sendo explorada lentamente (DUKE *et al.*, 2000).

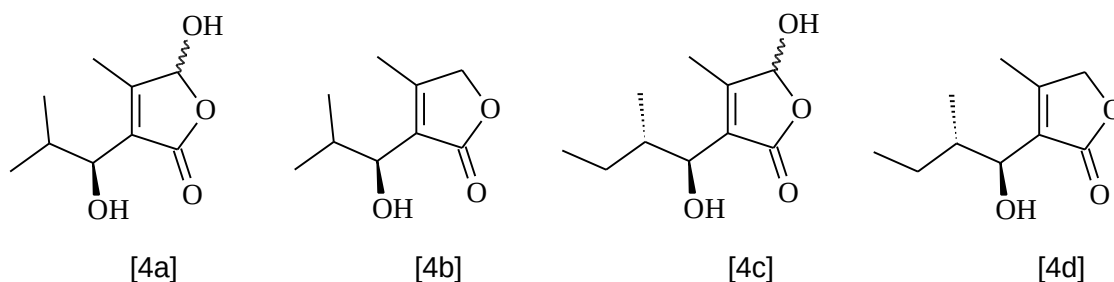
1.1. Análogos ao nostoclídeo

Butenolídeos são γ -lactonas insaturadas que também podem ser consideradas como derivados furânicos: 2,3- e 2,5-diidrofuran-2-onas [1 e 2]. Compostos deste tipo também são conhecidos como crotonolactonas. Uma

classe interessante de butenolídeos é a que constitui o anel “E” dos esteróides de ocorrência natural [3]. Muitas destas lactonas esteroidais também existem em plantas na forma de glicosídeos. Estes compostos mostram ação específica e poderosa no músculo cardíaco de humanos e animais e, portanto, são conhecidos como cardenolídeos. Muito do conhecimento atual sobre os butenolídeos foi obtido de estudos com moléculas complexas como os cardenolídeos e outras γ -lactonas de ocorrência natural (RAO, 1964).

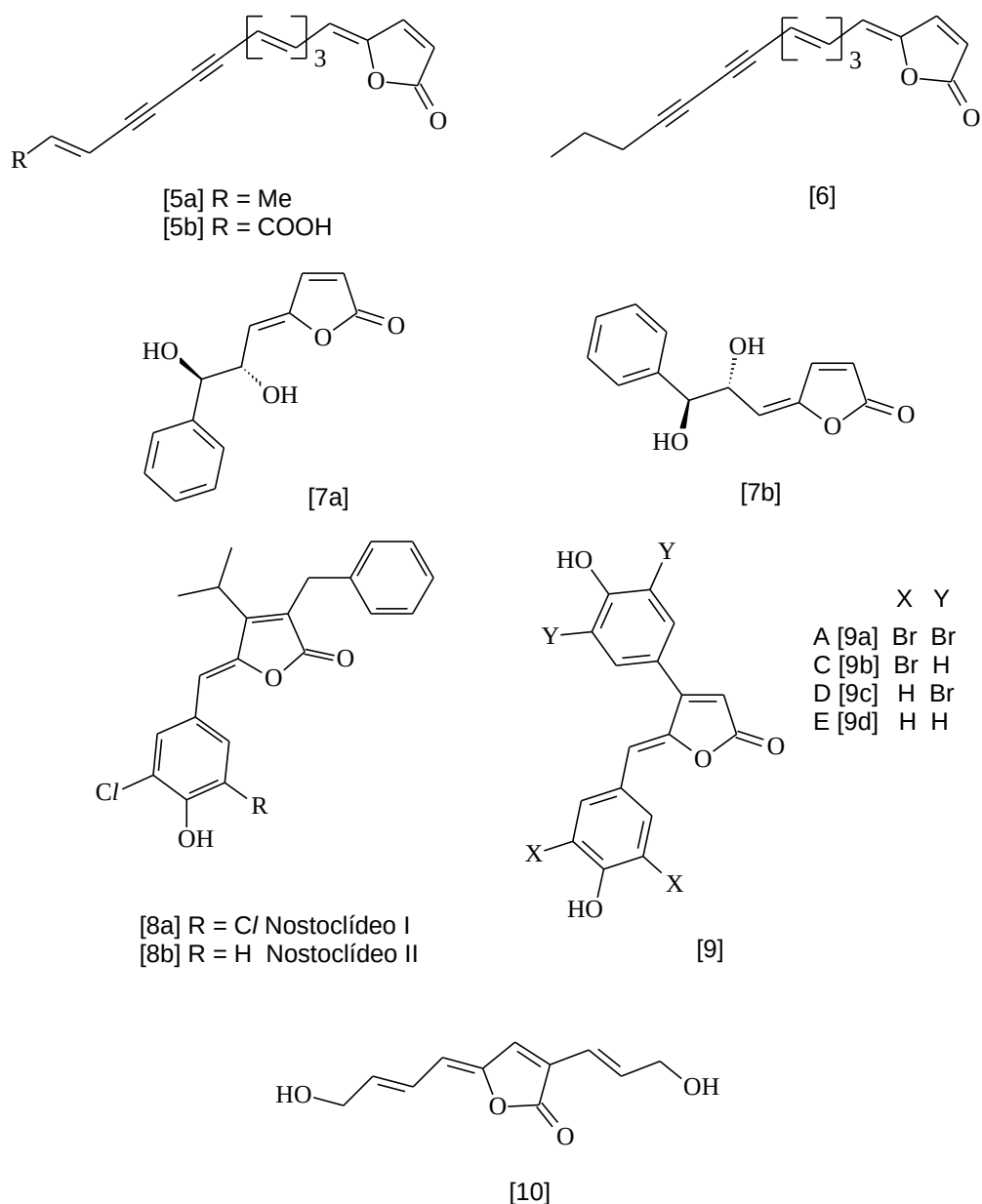


BRAUN *et al.* (1995) isolaram quatro novos metabólitos a partir do caldo fermentado de *Streptomyces antibioticus*, as γ -lactonas (butenolídeos) substituídas [4a-d]. Estes compostos mostraram em testes preliminares atividade antibiótica contra *Pseudomonas*. As configurações absolutas destes compostos foram determinadas por GROSSMANN *et al.* (2003).



Durante as últimas décadas, número crescente de γ -alquilideno-butenolídeos têm sido isolados de fontes naturais, e muito desses compostos apresentam atividades biológicas (NEGISHI e KOTORA, 1997), como inibição da biossíntese do colesterol observado com a xerulina [5a], o ácido xerulínico [5b], e

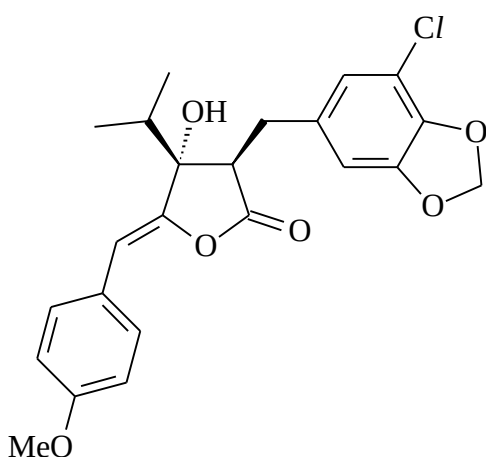
a diidroxerulina [6] (KUHNT *et al.*, 1990), citotoxicidade observada com goniobutenolídeos A [7a] e B [7b] (FANG *et al.*, 1991; SHING *et al.*, 1995; KO e LERPINIÈRE, 1995; MUKAI *et al.*, 1996; SURIVET e VATELE, 1996; KOTORA e NEGISHI, 1996) e nostoclídeos [8] (YANG *et al.*, 1993; BOUKOVALAS *et al.*, 1994; BELLINA e ROSSI, 2002), atividade antibiótica observada com rubrolídeos [9] (MIAO e ANDERSEN, 1991; BOUKOVALAS *et al.*, 1998) e tetrenolina [10] (GALLO *et al.*, 1969).



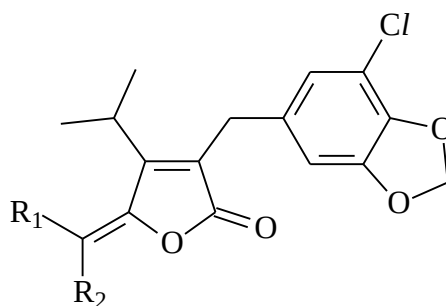
MASON *et al.* (1982) relataram a ocorrência de um antibiótico na cianobactéria de água doce (alga verde-azul) *Scytonema hofmanni*. Isolou-se um

composto puro que teve sua estrutura química e atividade biológica parcialmente caracterizada.

As propriedades antimicrobianas da alga *Scytonema hofmanni* foram inicialmente observadas em culturas de laboratório, durante tentativas de crescimento deste organismo com outras espécies de algas. *Scytonema hofmanni* produz metabólitos secundários os quais inibem o crescimento de outras cianobactérias e algas verdes, mas possuem efeito limitado sobre bactérias não fotossintetizantes e protozoários. Um ensaio qualitativo rápido para esta inibição foi desenvolvido com *Synechococcus* como organismo de teste, conduzindo ao isolamento e caracterização do composto responsável por estas atividades, uma γ -lactona contendo um núcleo aromático clorado denominada cianobacterina [11] (MASON *et al.*, 1982).



[11] Cianobacterina



[12a] $R_1 = H$, $R_2 = p$ -metoxifenil

[12b] $R_1 = p$ -metoxifenil, $R_2 = H$

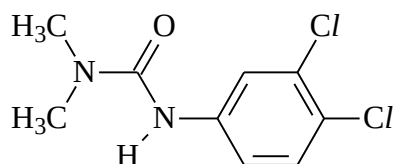
GLEASON e BAXA (1986) demonstraram que o algicida natural, cianobacterina [11], é tóxico para microorganismos eucariotos fotossintéticos como é para os procariotos. Microorganismos não-fotossintéticos não são afetados pelo algicida.

PIGNATELLO *et al.* (1983) determinaram a estereoquímica relativa e a geometria das duplas ligações exocíclicas na cianobacterina [11] e nos alquenos [12], os quais não possuem atividades biológicas (GLEASON e PAULSON, 1984).

A cianobacterina foi o primeiro antibiótico clorado encontrado em água doce e representou um esqueleto de produto natural novo (JONG *et al.*, 1984).

JONG *et al.* (1984) relataram a primeira síntese total e a determinação da estrutura cristalina por raios-X da cianobacterina racêmica. Usando bioensaios, GLEASON e PORWOLL (1986) descobriram que o material sintético possuía aproximadamente metade da eficiência do produto natural [11], indicando que somente o isômero de ocorrência natural possui atividade biológica significativa.

Investigação do mecanismo de ação da cianobacterina mostrou que o composto inibe o transporte de elétrons no fotossistema II (PS II) na cianobactéria unicelular, *Scynechococcus* sp. (GLEASON e PAULSON, 1984). A cianobacterina também mostrou ser inibidor a reação de Hill em cloroplastos de ervilha, confirmando assim sua atividade herbicida geral. A concentração necessária para inibir a reação de Hill no PSII foi menor que a concentração do conhecido inibidor do PSII 3-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetiluréia (DCMU) (GLEASON e CASE, 1986). Segundo GLEASON (1990), ao contrário de muitos herbicidas sintéticos, como DCMU, o produto natural é altamente específico e atua somente destruindo a membrana dos tilacóides. A cianobacterina foi patenteada em 1986, sendo efetivo contra monocotiledôneas e dicotiledôneas (GLEASON, 1986).



DCMU

Dois novos metabólitos clorados, nostoclídeos I [8a] e II [8b] foram isolados de uma cultura simbiótica formada pela alga verde-azul, *Nostoc* sp., em *Peltigera canina*, um líquen comum. Suas estruturas foram determinadas por análises espectroscópicas e difração de raios-X (YANG e SHIMIZU, 1993).

As propriedades biológicas dos nostoclídeos ainda estão sob investigação, mas os autores sugerem que estes compostos apresentam propriedades alelopáticas, pois foi observado que o organismo é capaz de deixar a cultura livre de contaminação. Esta proposta é reforçada pela semelhança estrutural do nostoclídeo a cianobacterina [11].

Os nostoclídeos também possuem estruturas semelhantes aos rubrolídeos [9], potentes antibióticos isolados por Andersen e Miao a partir de uma colônia de tunicados *Ritterella rubra* (BOUKOVALAS, 1998).

Os produtos farmacêuticos juntamente com os agroquímicos são hoje considerados os dois pilares de sustentação da civilização moderna. Produtos naturais isolados de microorganismos, de uma forma geral, têm uma importância sem precedentes não só como medicamentos (exemplo antibióticos), mas, principalmente como agroquímicos menos danosos à saúde humana (PINTO *et al.*, 2002).

Considerando que poucos trabalhos visando o preparo de análogos da cianobacterina e dos nostoclídeos foram ainda realizados, objetivou-se com esta pesquisa sintetizar γ -arilidenobutenolídeos análogos ao nostoclídeo, variando o padrão de substituição de um dos anéis aromáticos, para avaliar a influência destas alterações sobre a atividade herbicida ou fitotóxica. A síntese foi adaptada de uma rota proposta por BOUKOVALAS (1994) como está representada na Figura 1.

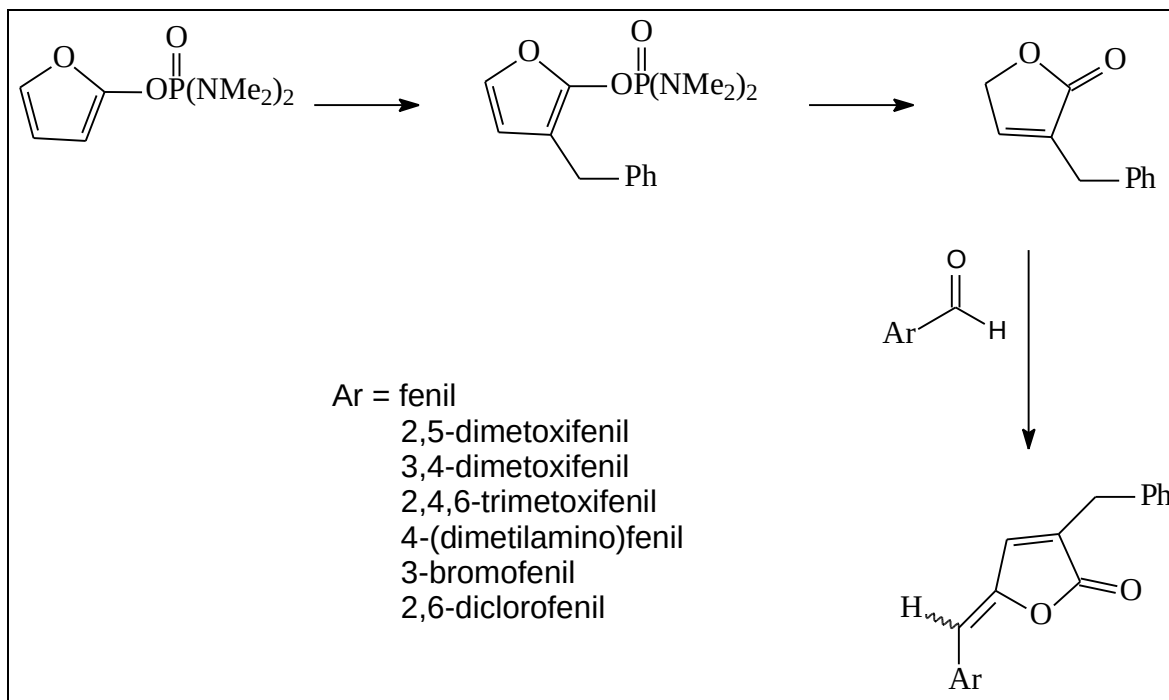


Figura 1 – Proposta de síntese de γ -arilidenobutenolídeos derivados do nostoclídeo.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Generalidades metodológicas

Para a síntese dos compostos foram utilizados reagentes de grau P.A. e os solventes foram devidamente secados por refluxo sobre um agente secante, destilado e armazenado sobre peneira molecular e atmosfera de nitrogênio, de acordo com os procedimentos descritos por PERRIM e ARMAREGO (1998).

Para cromatografia em camada delgada (CCD) analítica, foram preparadas placas de sílica (sílica-gel 60G - F254 com indicador de fluorescência) com 0,25 mm de espessura, por meio de uma mistura na proporção de 1:2 de sílica/água. As separações foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 (70-230 mesh) e sílica gel 60 (230-400 mesh), como fase estacionária.

As placas de CCD foram reveladas com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (12 g de $2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 20\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ em 250 mL de etanol), ou solução aquosa de permanganato de potássio (KMnO_4 (6g) + K_2CO_3 (20g) + 5% $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (5 mL) + água (300 mL)), após terem sido observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ e 365 nm) (CASEY *et al.*, 1990)

A solução de cloreto de sódio-carbonato de sódio foi preparada dissolvendo 185 g de cloreto de sódio e 110 g de carbonato de sódio em água dando um volume total de 1 L.

A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, utilizando-se evaporador rotatório.

As razões e porcentagens dos compostos obtidos como misturas foram calculadas pelos valores das integrais no espectro de RMN de ^1H .

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

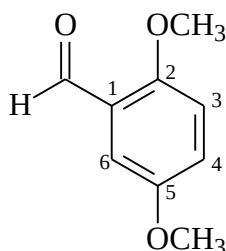
Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos por meio de pastilhas de KBr contendo 1% (m/m) do composto, ou no caso de compostos oleosos, com filme em placa de NaCl, em espectrômetro PERKIN ELMER SPECTRUM 1000, Departamento de Química – UFV.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e de carbono 13 (RMN de ^{13}C , 75 MHz) foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300 (Departamento de Química – UFV). Utilizou-se o clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou tetracloreto de carbono (CCl_4) como solventes e o tetrametilsilano (TMS) como padrão de referência interna ($\delta = 0$). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV, através de injeção direta no espectrômetro de massas. No método utilizado a temperatura do detector foi de 300 °C e a variação de temperatura de 10 °C/min até 30 °C e 80 °C/min até 300 °C.

2.2. Procedimentos sintéticos

2,5-dimetoxibenzaldeído [13]



A um balão bitubulado (100 mL) sob atmosfera inerte foram adicionados DCM anidro (30 mL) e cloreto de oxalila (0,30 mL; 3,27 mmol), deixando sob agitação magnética. Em seguida, resfriou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionou-se lentamente o DMSO (0,50 mL; 2,2 mmol) dissolvido em DCM anidro

(9 mL). Após 45 min adicionou-se lentamente o álcool 2,5-dimetoxibenzílico (500 mg; 2,97 mmol) dissolvido em DCM anidro (9 mL). Manteve-se a temperatura a -78 °C por mais 45 min quando TEA (2,10 mL; 14,85 mmol) foi adicionada, mantendo o sistema resfriado por mais 30 min. Após 16 h, a reação foi elaborada pela adição de água destilada (45 mL) e as fases separadas. A fase aquosa foi extraída com DCM (2x45 mL). A fase orgânica foi combinada e lavada com HCl 1% (v/v) (20 mL), solução aquosa de NaHCO₃ 5% (m/v) (20 mL) e solução saturada de NaCl (30 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida resultando na obtenção de um óleo amarelo. O material foi fracionado em coluna de sílica gel (hexano/Et₂O 2:1), obtendo-se um sólido amarelado que foi recristalizado em hexano fornecendo o aldeído [13], com 65% de rendimento (321 mg; 1,93 mmol).

Dados referentes ao composto [13]:

CCD: R_f = 0,49 (hexano/Et₂O 2:1).

T_f = 47,0-47,3 °C (sólido branco).

IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3100, 3076, 2991, 2971, 2877, 2840, 2773, 1675, 1617, 1501, 1433, 1401, 1288, 1045, 887 e 814.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 3,80 (s, 3H, 2-OCH₃*); 3,88 (s, 3H, 5-OCH₃*); 6,92 (d, 1H, J_{3,4} = 9,0; H3); 7,12 (dd, 1H, J_{4,6} = 3,3 e J_{4,3} = 9,0; H4); 7,30 (d, 1H, J_{6,4} = 3,3; H6) e 10,42 (s, 1H, CHO). * As atribuições podem estar trocadas.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 56,19 (2-OCH₃*); 56,53 (5-OCH₃*); 110,55 (C3); 113,50 (C6); 123,63 (C4); 125,01 (C1); 153,60 (C5); 156,72 (C2) e 189,47 (CHO).

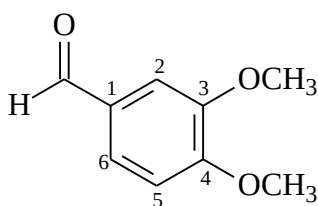
* As atribuições podem estar trocadas.

EM, m/z (%): 166 (C₉H₁₀O₃, [M⁺], 100); 165 (12); 151 (37); 137 (15); 136 (11); 123 (20); 108 (18); 95 (35); 80 (12); 79 (18); 65 (25); 53 (35) e 51 (35).

3,4-dimetoxibenzaldeído [14] e 3-bromobenzaldeído [15]

Os aldeídos [14] e [15] foram preparados utilizando-se o procedimento descrito para a síntese do composto [13]. O composto [14] foi sintetizado utilizando-se os seguintes reagentes: álcool 3,4-dimetoxibenzílico (500 mg; 2,97 mmol), DMSO (0,50 mL; 6,53 mmol), cloreto de oxalila (0,30 mL; 3,27 mmol) e trietilamina (2,10 mL; 14,85 mmol). Para o composto [15] utilizou-se: álcool 3-bromobenzílico (400 mg; 2,14 mmol), DMSO (0,36 mL; 4,71 mmol), cloreto de oxalila (0,22 mL; 2,35 mmol) e trietilamina (1,51 mL; 10,70 mmol). Os compostos [14] (393 mg; 2,36 mmol; 80% de rendimento) e [15] (317 mg; 1,71 mmol; 80% de rendimento) não foram recristalizados.

Dados referentes ao composto [14]:



Característica: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,49$ (hexano/ Et₂O 2:1).

T_f = 40,1-40,7 °C

IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3078, 3018, 2999, 2844, 2764, 1686, 1588, 1513, 1274, 1021, 873 e 803.

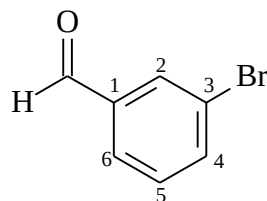
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 3,94 (s, 3H, 3-OCH₃*); 3,96 (s, 3H, 4-OCH₃*); 6,97 (d, 1H, $J_{5,6} = 8,0$; H5); 7,40 (d, 1H, $J_{2,6} = 1,8$; H2); 7,45 (dd, 1H, $J_{6,2} = 1,8$ e $J_{6,5} = 8,0$; H6) e 9,84 (s, 1H, CHO). * As atribuições podem estar trocadas.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 56,41 (3-OCH₃*); 56,59 (4-OCH₃*); 109,04 (C5); 110,54 (C2); 127,07 (C6); 130,23 (C1); 149,64 (C3); 154,49 (C4) e 190,84 (CHO).

* As atribuições podem estar trocadas.

EM, m/z (%): 166 ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$, $[\text{M}^+]$, 100); 165 (64); 151 (11); 137 (8); 123 (5); 107 (4); 95 (44); 77 (40) e 51 (51).

Dados referentes ao composto [15]:



Característica: óleo incolor e sólido branco quando resfriado.

CCD: $R_f = 0,53$ (hexano/ Et_2O 6:1).

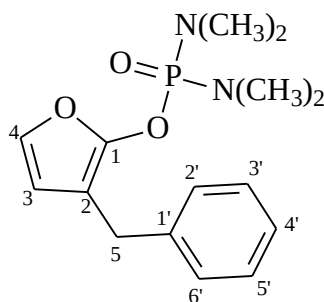
IV (filme, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3086, 2925, 2853, 2663, 2553, 1684, 1567, 1313, 1261, 943, 750, 703 e 670.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) $\delta(J/\text{Hz})$: 7,42 (t, 1H, $J_{5,4} = J_{5,6} = 8,0$; H5); 7,75 (m, 1H, H4); 7,81 (m, 1H, H6); 8,01 (t, 1H, $J_{2,4} = J_{2,6} = 1,8$; H2) e 9,96 (s, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 138,06 (C1); 123,51 (C3); 128,51 (C6); 130,75 (C5); 132,48 (C2); 137,41 (C4); 190,67 (CHO).

EM, m/z (%): 186 ($[\text{M}^+ + 2]$, 29); 185 (40); 184 ($\text{C}_7\text{H}_5\text{BrO}$, $[\text{M}^+]$, 32); 183 (38); 157 (21); 155 (23); 77 (34); 51 (60) e 49 (100).

3-benzil-2-furil-N,N,N',N'-tetrametildiamidofosfato [16]:



A um balão bitubulado (25 mL), sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionou-se 2-furil-N,N,N',N'-tetrametildiamidofosfato [26] (200 mg; 0,92 mmol) e 3 mL THF anidro. Em seguida resfriou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionou-se com uma seringa solução de butillítio 1,6 mol L⁻¹ em hexano (0,65 mL; 1,04 mmol) durante 6-10 min de modo que a temperatura atinja -60 °C, mas não excedesse esta temperatura. A mistura resultante foi esfriada para -75 °C por 10 min, quando brometo de benzila (0,15 mL; 1,25 mmol) em 3 mL de THF anidro foi adicionado com uma seringa durante 8 min, de modo que a temperatura não ultrapassasse -55 °C. A reação foi deixada sob agitação magnética até que a temperatura atingisse 0 °C. Em seguida foram adicionados água (5 mL) e AcOEt (10 mL) à mistura e as fases separadas. A fase aquosa escura foi extraída com duas porções de AcOEt (2x10 mL). A fase orgânica foi combinada e lavada com solução saturada de NaCl (5 mL) e secada com MgSO₄. O extrato foi concentrado sob pressão reduzida resultando na obtenção de um óleo vermelho escuro. O óleo foi cromatografado em coluna de sílica gel (Et₂O/hexano 1,5:1) fornecendo o furano [16] como um óleo amarelo com 38 % de rendimento (99 mg; 0,45 mmol).

Dados referentes ao composto [16]:

CCD: R_f = 0,31 (Et₂O/hexano 1:1).

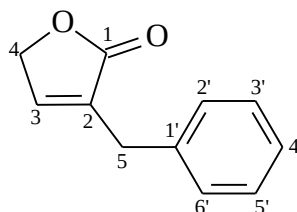
IV (filme, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3112, 3088, 3064, 3028, 3004, 2926, 2852, 2813, 1648, 1514, 1454, 1401, 1307, 1252, 998, 763 e 715.

RMN de ¹H (300 MHz, CCl₄) δ (J/Hz): 2,77 (d, 12H, ³J_{PH} = 10,2; 2xN(CH₃)₂); 3,78 (d, 2H, J_{3,4} = 1,8; H5); 6,12 (d, 1H, J_{3,4} = 2,1; H3), 6,94 (m, 1H, H4) e 7,15-7,29 (m, 5H, H2' a H6').

RMN de ¹³C (75 MHz, CCl₄) δ (J/Hz): 30,52 (C5); 37,57 (d, ²J_{PC} = 3,98; N(CH₃)₂); 103,84 (d, ³J_{PC} = 5,18; C2); 113,72 (d, ⁴J_{PC} = 1,73; C3); 126,49 (C4'); 128,81 (C2' e C6'); 129,32 (C3' e C5'); 134,48 (d, ⁴J_{PC} = 1,73; C4), 140,80 (C1') e 148,24 (d, ²J_{PC} = 7,43; C1).

EM, m/z (%): 308 ($C_{15}H_{21}N_2O_3P$, $[M^+]$, 1); 201 (9); 115 (12); 91 (8); 77 (4) e 65 (4).

3-benzilfuran-2(5H)-ona [17]



A um balão bitubulado (50 mL), sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, adicionou-se 2-furil-N,N,N',N'-tetrametildiamidofosfato [26] (1,0 g; 4,58 mmol) e 5 mL THF anidro. Em seguida resfriou-se a mistura reacional a -78 °C e adicionou-se com uma seringa solução de butillítio $1,6 \text{ mol L}^{-1}$ em hexano (3,3 mL; 5,27 mmol) durante 6-10 min de modo que a temperatura atinja -60 °C, mas não excedesse esta temperatura. A mistura resultante foi esfriada para -75 °C por 10 min, quando brometo de benzila (0,70 mL; 5,85 mmol) em 3 mL de THF anidro foi adicionado com uma seringa durante 7-8 min, de modo que a temperatura não ultrapassasse -55 °C. A reação foi deixada sob agitação magnética até que a temperatura atingisse 0 °C. Em seguida foram adicionados água destilada (10 mL) e AcOEt (20 mL) à mistura e as fases separadas, e a fase aquosa escura foi extraída com duas porções de AcOEt (2x20 mL). A fase orgânica foi combinada e lavada com solução saturada de NaCl (10 mL) e secada com $MgSO_4$. O extrato foi concentrado sob pressão reduzida resultando na obtenção de 1,583 g de um óleo vermelho escuro.

O óleo foi transferido para um balão de fundo redondo de 25 mL e colocado em banho de água a 25 °C. Ácido fórmico foi adicionado (2,5 mL) e após cinco minutos de reação o banho foi retirado. A mistura reacional foi agitada até que a efervescência cessasse (40-50 min). Benzeno (7 mL) foi adicionado e o excesso do ácido fórmico foi removido no evaporador. Para o resíduo foram adicionados AcOEt (25 mL) e uma solução de cloreto de sódio-carbonato de sódio (10 mL). A fase orgânica foi lavada por mais duas vezes com a solução anterior (total de 3x10 mL) e o combinado das fases inorgânicas foi extraído com AcOEt (25 mL). O extrato foi concentrado sob pressão reduzida resultando na obtenção de um óleo marrom. O óleo foi cromatografado em coluna de sílica gel (Et_2O /hexano 1:2)

levando à obtenção da lactona [17] como um óleo amarelo com 52% de rendimento (411 mg; 2,36 mmol).

Dados referentes ao composto [17]:

CCD: $R_f = 0,24$ (Et₂O/hexano 1:2).

IV (filme, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3086, 3062, 3028, 2929, 2869, 1755, 1651, 1602, 1495, 1453, 1334, 749 e 701.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{J/Hz})$: 3,60 (s, 2H, H5); 4,75 (q, 2H, $J_{3,4} \cong J_{3,5} \cong 2,0$; H4); 6,93 (quint, 1H, $J_{3,4} \cong J_{3,5} \cong 2,0$; H3) e 7,22-7,36 (m, 5H, H2' a H6').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 32,32 (C5); 70,63 (C4); 126,98 (C4'); 128,89 (C2' e C6'); 129,06 (C3' e C5'); 134,40 (C2); 137,45 (C1'); 145,65 (C3) e 174,01 (C1).

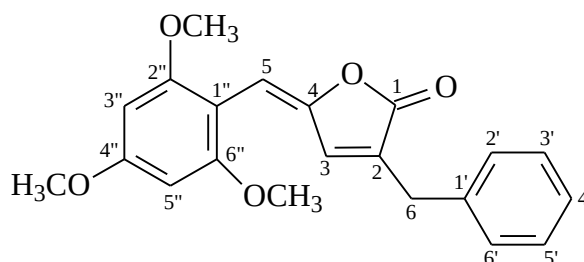
EM, m/z (%): 174 (C₁₁H₁₀O₂, [M⁺], 9); 129 (100); 115 (28); 91 (12); 77 (90); 65 (13) e 51 (20).

(5E)-3-benzil-5-(2,4,6-trimetoxibenzilideno)furan-2(5H)-ona [18] e 3-benzil-5-(tert-butildimetilsiloxi-2,4,6-trimetoxifenilmetil)furan-2(5H)-ona [19]

A um balão bitubulado (25 mL) sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado o composto [17] (182 mg; 1,05 mmol) dissolvido em DCM anidro (4 mL). Em seguida foram adicionados TBDMSOTf (290 μL ; 1,27 mmol), 2,4,6-trimetoxibenzaldeído (249 mg; 1,27 mmol) dissolvido em DCM anidro (3 mL) e TEA (430 μL ; 3,08 mmol). Após agitação durante 1 h à temperatura ambiente, DBU (315 μL ; 2,10 mmol) foi adicionado. Após 3 h, DCM (80 mL) foi adicionado e a mistura foi lavada sucessivamente com solução aquosa de HCl (3 mol L⁻¹, 2x40 mL) e solução saturada de NaCl (4x40 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida resultando na obtenção de um óleo amarelo. O óleo foi fracionado em coluna de sílica gel (hexano/AcOEt 4:1),

levando a obtenção de dois compostos, identificados como [18] (85 mg; 0,24 mmol; 23%), um sólido amarelo que foi recristalizado em hexano/DCM, e a mistura de diastereoisômeros [19a] e [19b] (razão 1:1; 258 mg; 0,53 mmol; 51%), um óleo amarelo.

Dados referentes ao composto [18]:



CCD: $R_f = 0,29$ (hexano/AcOEt 4:1).

$T_f = 106-107\text{ }^{\circ}\text{C}$ (sólido amarelo).

IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3028, 2968, 2844, 1730, 1606, 1456, 1342 e 1047.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) $\delta(J/\text{Hz})$: 3,68 (s, 2H, H6*); 3,72 (s, 6H, 2''-OCH₃ e 6''-OCH₃); 3,82 (s, 3H, 4''-OCH₃); 6,09 (s, 2H, H3'' e H5''); 6,54 (s, 1H, H5**); 7,04 (td, 1H, $J_{3,5} = 0,9$ e $J_{3,6} = 1,5$; H3) e 7,22-7,31 (m, 5H, H2' a H6'). * A irradiação do sinal em δ 3,68; causa o colapso do sinal em δ 7,04 a um duplete. ** A irradiação do sinal em δ 6,54; causa o colapso do sinal em δ 7,04 a um tripleto.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 32,29 (C6); 55,82 (4''-OCH₃); 55,95 (2''-OCH₃ e 6''-OCH₃); 90,87 (C3''* e C5''*); 103,88 (C1''**); 105,89 (C5*); 126,84 (C4'); 128,79 (C2' e C6'); 129,08 (C3' e C5'); 133,01 (C2**); 137,81 (C1'); 137,96 (C3*); 148,70 (C4**); 158,65 (C2''** e C6''**); 161,84 (C4''**) e 170,25 (C1). * Atribuído pelo HMQC.

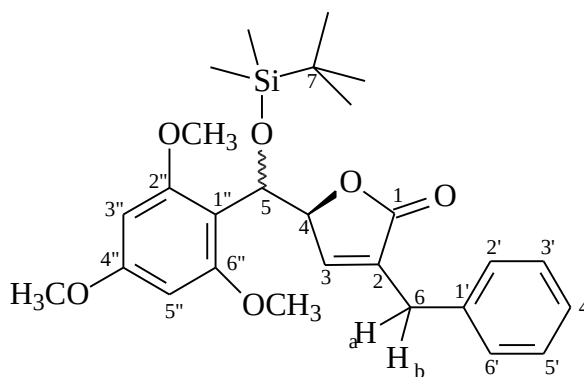
** Atribuído pelo HMBC.

HMQC ($^1J_{\text{CH}}$) δ_{H} 3,68/ δ_{C} 32,29; δ_{H} 3,72/ δ_{C} 55,95; δ_{H} 3,82/ δ_{C} 55,82; δ_{H} 6,09/ δ_{C} 90,87; δ_{H} 6,54/ δ_{C} 105,89; δ_{H} 7,04/ δ_{C} 137,96 e δ_{H} 7,22-7,31/ δ_{C} 126,84; 128,79 e 129,08.

HMBC ($^2J_{CH}$ e $^3J_{CH}$) δ_H 3,68/ δ_C 133,01 e 137,96; δ_H 3,72/ δ_C 158,65; δ_H 3,82/ δ_C 161,84; δ_H 6,09/ δ_C 103,88; 158,65 e 161,84; δ_H 6,54/ δ_C 137,96; 148,70 e 158,65; δ_H 7,04/ δ_C 133,01 e 148,70 e δ_H 7,22-7,31/ δ_C 32,29; 126,84; 128,79; 129,08 e 137,81.

EM, m/z (%): 352 ($C_{11}H_{10}O_2$, $[M^+]$, 100); 309 (2); 236 (4), 208 (10), 193 (14), 165 (11), 167 (7), 116 (14); 115 (42); 105 (15); 91 (30), 77 (29), 65 (18) e 51 (26).

Dados referentes ao composto [19]:



CCD: R_f = 0,29 (hexano/AcOEt 4:1).

IV (filme, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3064, 3027, 3001, 2953, 2930, 2854, 1758, 1607, 1552, 1495, 1458, 1222, 1124, 1058, 833, 777 e 700.

EM, m/z (%): 427 ($[M-57]$, 3); 353 (3); 352 (13); 311 (35); 115 (9); 91 (9); 75 (100); 65 (4); 57 (10) e 51(4).

Razão ([19a]:[19b]): 1:1

Isômero 1 [19a]:

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta(J/\text{Hz})$: -0,29 e -0,12 (s, 6H, $Si(CH_3)_2$); 0,75 (s, 9H, 7-(CH_3)₃); 3,57** (dt, 1H, $J_{6a,6b}$ = 17 e $J_{6a,3} \cong J_{6a,4} \cong 2,0$; H6a*); 3,63** (dt, 1H, $J_{6b,6a}$ = 17 e $J_{6b,3} \cong J_{6b,4} \cong 1,9$; H6b*); 3,72 (s, 3H, 4"-OCH₃); 3,80 (s, 6H, 2"-OCH₃ e 6"-OCH₃); 5,08 (d, 1H, $J_{5,4}$ = 7,3; H5*); 5,40 (m, 1H, H4*); 6,07 (s, 2H, H3" e H5");

7,06 (q, 1H, $J_{3,4} \cong J_{3,6} \cong 1,7$; H3*); 7,12-7,36 (m, 5H, H2' a H6'). * Atribuído pelo COSY. ** As atribuições podem estar trocadas.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : -5,32 e -5,07 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 18,21 (C7); 25,80 (7-(CH_3)₃); 31,86 (C6*); 55,45 (2''-OCH₃* e 6''-OCH₃*); 55,89 (4''-OCH₃**); 68,27 (C5*); 83,14 (C4*); 90,99 (C3''* e C5''*); 108,94 (C1''**); 126,74 (C4'); 128,83 (C2' e C6'); 129,24 (C3' e C5'); 133,94 (C2**); 138,02 (C1'); 150,67 (C3*); 161,47 (C4'', C2'' e C6'') e 174,3 (C1). * Atribuído pelo HETCOR. ** Atribuído por analogia ao composto [18].

COSY (^1H - ^1H) δ_{H} 3,60/ δ_{H} 5,40 e 7,06; δ_{H} 5,08/ δ_{H} 5,40; δ_{H} 5,40/ δ_{H} 3,60 e 5,08 e δ_{H} 7,06/ δ_{H} 3,60.

HETCOR ($^1\text{J}_{\text{CH}}$) δ_{H} -0,29 e -0,12/ δ_{C} -5,32 e -5,07; δ_{H} 0,75/ δ_{C} 25,80; δ_{H} 3,72 e 3,80/ δ_{C} 55,45 e 55,89; δ_{H} 3,58 e 3,61/ δ_{C} 31,86; δ_{H} 5,08/ δ_{C} 68,27; δ_{H} 5,40/ δ_{C} 83,14; δ_{H} 6,07/ δ_{C} 90,99; δ_{H} 7,06/ δ_{C} 150,67 e δ_{H} 7,12-7,36/ δ_{C} 126,83; 128,83 e 129,24.

Isômero 2 [19b]:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): -0,18 e 0,04 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,80 (s, 9H, 7-(CH_3)₃); 3,53 (sl, 2H, H6*); 3,72 (s, 3H, 4''-OCH₃); 3,79 (s, 6H, 2''-OCH₃ e 6''-OCH₃); 4,94 (d, 1H, $J_{5,4} = 8,3$; H5*); 5,61 (m, 1H, H4*); 6,07 (s, 2H, H3'' e H5''); 6,40 (q, 1H, $J_{3,4} \cong J_{3,6} \cong 1,5$; H3*); 7,12-7,36 (m, 5H, H2' a H6'). * Atribuído pelo COSY.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : -5,01 e -4,79 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 18,33 (C7); 25,90 (7-(CH_3)₃); 32,09 (C6*); 55,45 (2''-OCH₃* e 6''-OCH₃*); 55,89 (4''-OCH₃*); 69,69 (C5*); 85,27 (C4*); 91,83 (C3''* e C5''*); 109,18 (C1''); 126,74 (C4'); 128,73 (C2' e C6'); 129,01 (C3' e C5'); 134,62 (C2); 137,99 (C1'); 147,85 (C3*); 161,47 (C4'', C2'' e C6'') e 174,3 (C1). * Atribuído pelo HETCOR.

COSY (^1H - ^1H) δ_{H} 3,53/ δ_{H} 5,61 e 6,40; δ_{H} 4,94/ δ_{H} 5,61; δ_{H} 5,61/ δ_{H} 3,53 e 4,94 e δ_{H} 6,40/ δ_{H} 3,53.

HETCOR ($^1J_{CH}$) δ_H -0,18 e 0,04/ δ_C -5,01 e -4,79; δ_H 0,80/ δ_C 25,90; δ_H 3,72 e 3,80/ δ_C 55,45 e 55,89; δ_H 3,53/ δ_C 32,09; δ_H 4,94/ δ_C 69,69; δ_H 5,61/ δ_C 85,27; δ_H 6,07/ δ_C 90,99; δ_H 6,40/ δ_C 147,85 e δ_H 7,12-7,36/ δ_C 126,75; 128,73 e 129,01.

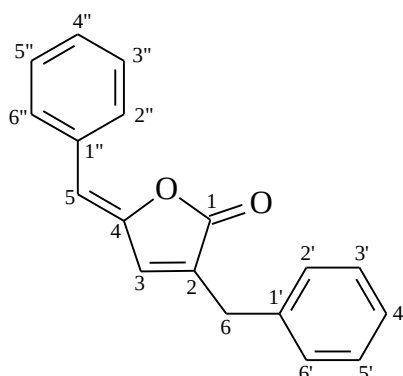
(5Z)-3-benzil-5-benzilidenofuran-2(5H)-ona [20]; **(5Z)-3-benzil-5-(3-bromobenzilideno)furan-2(5H)-ona** [21]; **(5Z)-3-benzil-5-[4-(dimetilamino)benzilideno]]furan-2(5H)-ona** [22a]; **(5E)-3-benzil-5-[4-(dimetilamino)benzilideno]]furan-2(5H)-ona** [22b]; **(5Z)-3-benzil-5-(2,5-dimetoxibenzilideno)furan-2(5H)-ona** [23a]; **3-benzil-5-(tert-butildimetilsiloxi-2,5-trimetoxifenilmetil)furan-2(5H)-ona** [23b]; **3-benzil-5-(tert-butildimetilsiloxi-2,6-diclorofenilmetil)furan-2(5H)-ona** [24].

Os compostos [20], [21], [22a-b], [23a-b] e [24a-b] foram preparados utilizando-se o procedimento descrito para síntese dos composto [18] e [19a-b]. As quantidades dos reagentes e os rendimentos para cada reação são mostrados na Tabela 1. Os compostos [22a] e [22b] apareceram como um único ponto na cromatografia de camada delgada, assim como os compostos [23a] e [23b].

Tabela 1 – Dados referentes ao preparo dos compostos [20]; [21]; [22]; [23] e [24].

Aldeídos (mg; mmol)		[17] (mg; mmol)	TBDMSOTf (mL; mmol)	TEA (mL; mmol)	DBU (mL; mol)	Rendimento (mg; %)
benzaldeído	(72; 0,68)	97; 1,05	155; 0,68	230; 1,65	170; 1,14	[20] (62; 42)
3-bromobenzaldeído	(218; 1,17)	168; 0,96	270; 1,18	400; 2,87	290; 1,93	[21] (102,3; 31)
4-(dimetilamino)benzaldeído	(110; 0,74)	107; 0,61	170; 0,74	250; 1,80	185; 1,25	[22] (133; 71)
2,5-dimetoxibenzaldeído	(130; 0,78)	111; 0,64	180; 0,79	265; 1,90	195; 1,30	[23a] (43; 21) e [23b] (13; 5)
2,6-diclorobenzaldeído	(210; 1,20)	170; 0,98	275; 1,20	405; 2,91	295; 1,97	[24] (25,2; 6)

Dados referentes ao composto [20]:



Característica: sólido branco.

CCD: R_f = 0,47 (hexano/Et₂O 4:1).

T_f = 102,0-103,1 °C.

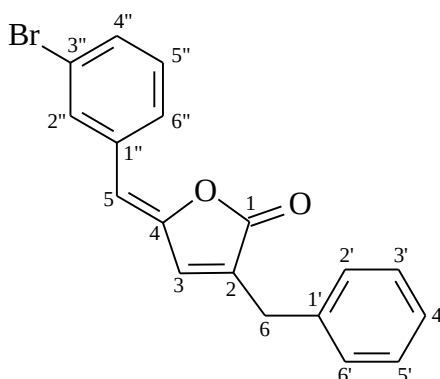
IV (KBr, $\bar{\nu}$ máx/cm⁻¹): 3010, 3058, 3026, 2925, 2854, 1760, 1647, 1612, 1602, 1495, 1450, 1358, 759 e 695.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 3,73 (s, 2H, H6*); 5,87 (s, 1H, H5); 6,95 (t, 1H, J_{3,6} = 1,5; H3); 7,25-7,40 (m, 8H, H2' a H6', H3'', H4'' e H5'') e 7,74 (d, 1H, J_{2''/6'', 3''/5''} = 6,9; H2'' e H6''). * A irradiação do sinal em δ 3,73; causa o colapso do sinal em δ 6,95 a um simpleto.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 32,18 (C6); 112,88 (C5); 127,10 (C4'*); 128,92 (C2'* e C6'*); 128,99 (C3'* e C5'*); 129,04 (C4''); 129,07 (C3''** e C5''**); 130,56 (C2''** e C6''**); 132,62 (C2*); 133,22 (C1''); 137,26 (C1'*), 139,77 (C3*); 147,49 (C4*) e 170,41 (C1). * Atribuído por analogia ao composto [18]. ** As atribuições podem estar trocadas.

EM, m/z (%): 262 (C₁₈H₁₄O₂, [M⁺], 75); 217 (34); 116 (34); 115 (77); 105 (73); 91 (42); 90 (61); 77 (100), 65 (18) e 51 (92).

Dados referentes ao composto [21]



Característica: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,20$ (hexano/DCM 2:1).

$T_f = 136,7\text{-}137,4\text{ }^\circ\text{C}$

IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3086, 3028, 2924, 2850, 1768, 1650, 1555, 1491, 1453, 1350, 1191, 1075, 790, 750 e 670.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{J/Hz})$: 3,73 (s, 2H, H6); 5,78 (s, 1H, H5); 6,93 (t, 1H, $J_{3,6} = 1,5$; H3); 7,20-7,38 (m, 7H, H2' a H6' e H5''); 7,41 (d, 1H, $J_{4''/5''} = 9,0$; H4''); 7,67 (d, 1H, $J_{6'',5''} = 8,1$; H6'') e 7,83 (t, 1H, $J_{2'',4''} \cong J_{2'',6''} \cong 1,8$; H2''). * Atribuído pelo HETCOR.

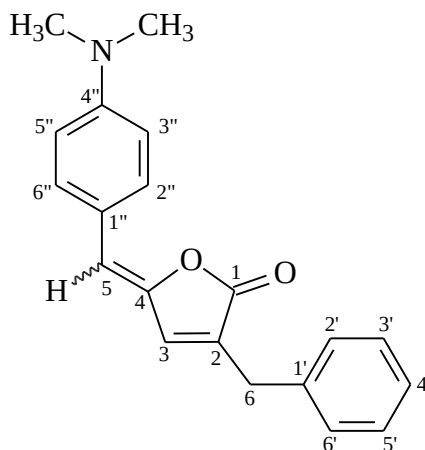
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 32,22 (C6*); 111,00 (C5*); 122,97 (C3''); 127,18 (C4'); 128,95 (C6''*); 129,03 (C2' e C6'); 129,06 (C3' e C5'); 130,36 (C5''*); 131,79 (C4''*); 132,92 (C2''*); 133,52 (C2); 135,19 (C1''); 137,01 (C1'), 139,49 (C3*); 148,22 (C4) e 169,99 (C1). * Atribuído pelo HETCOR.

COSY (^1H - ^1H) δ_{H} 3,73/ δ_{H} 6,93 e δ_{H} 7,38-7,20/ δ_{H} 7,67.

HETCOR ($^1\text{J}_{\text{CH}}$) δ_{H} 3,73/ δ_{C} 32,22; δ_{H} 5,78/ δ_{C} 111,00; δ_{H} 6,93/ δ_{C} 139,49; δ_{H} 7,20-7,38/ δ_{C} 127,18; 129,03; 129,06 e 130,36; δ_{H} 7,41/ δ_{C} 131,79; δ_{H} 7,67/ δ_{C} 128,95; δ_{H} 7,83/ δ_{C} 132,92.

EM, m/z (%): 342 ($[M^+ + 2]$, 39); 340 ($C_{18}H_{13}BrO_2$, $[M^+]$, 37); 295 (4); 196 (8); 198 (8); 116 (36); 115 (61); 105 (14); 91 (35); 89 (100); 77 (27), 65 (22) e 51 (35).

Dados referentes ao composto [22]



Características: sólido alaranjado e vermelho.

CCD: $R_f = 0,47$ (hexano/ Et_2O 4:1).

$T_f = 121-128$ °C (mistura).

IV (KBr, $\bar{\nu}$ máx/ cm^{-1}): 3086, 3026, 2910, 2816, 1730, 1642, 1609, 1589, 1525, 1362, 1189, 1041, 807, 756 e 699.

EM, m/z (%): 305 ($C_{20}H_{19}NO_2$, $[M^+]$, 100); 260 (1); 161 (18); 133 (23); 116 (10); 115 (29); 105 (10); 91 (17); 89 (17); 77 (22), 65 (15) e 51 (23).

Razão (Z:E): 2:1

Isômero Z [22a]:

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta(J/Hz)$: 3,01 (s, 6H, $N(CH_3)_3$); 3,71 (s, 2H, H6); 5,81 (s, 1H, H5); 6,66 (d, 2H, $J_{3''/5'',2''/6''} = 9,0$; H3'' e H5''); 6,91 (t, 1H, $J_{3,6} = 1,5$; H3); 7,26-7,36 (m, 5H, H2' a H6') e 7,65 (d, 1H, $J_{2''/6'',3''/5''} = 9,0$; H2'' e H6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 32,08 (C6); 40,57 ($\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 112,13 (C3'' e C5''); 114,16 (C5); 121,34 (C1''); 126,87 (C4'); 128,87 (C2' e C6'); 129,05 (C3' e C5'); 129,38 (C2); 132,27 (C2'' e C6''); 137,93 (C1'); 139,78 (C3); 144,86 (C4); 150,59 (C4'') e 171,10 (C1).

COSY (^1H - ^1H) δ_{H} 3,71/ δ_{H} 6,91 e δ_{H} 6,66/ δ_{H} 7,65.

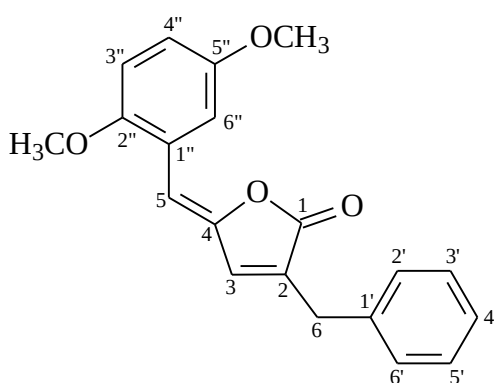
Isômero *E* [22b]:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 2,99 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 3,74 (s, 2H, H6); 6,58 (s, 1H, H5); 6,66 (d, 2H, $J_{3''/5'',2''/6''} = 9,0$; H3'' e H5''); 7,20 (d, 1H, $J_{2''/6'',3''/5''} = 9,0$; H2'' e H6''); 7,26-7,36 (m, 6H, H3* e H2' a H6'). *Atribuído pelo COSY e pela integral.

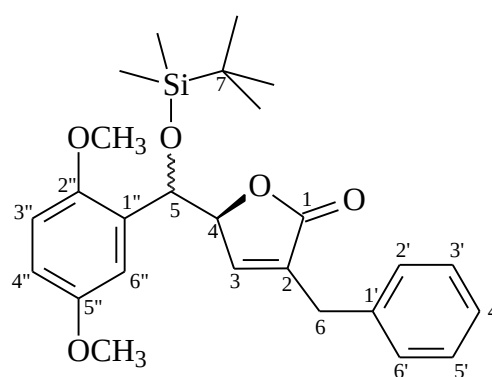
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 32,41 (C6); 40,63 ($\text{N}(\text{CH}_3)_3$); 112,46 (C3'' e C5''); 115,80 (C5); 120,99 (C1''); 126,95 (C4'); 128,94 (C2' e C6'); 129,05 (C3' e C5'); 130,50 (C2'' e C6''); 133,87 (C2); 134,96 (C3); 137,59 (C1'); 144,86 (C4); 146,60 (C4'') e 170,0 (C1).

COSY (^1H - ^1H) δ_{H} 3,74/ δ_{H} 7,26-7,36 e δ_{H} 6,66/ δ_{H} 7,20.

Dados referentes aos compostos [23a] e [23b]



[23a]



[23b]

Característica: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,16$ (hexano/DCM 2:1).

IV (filme, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3062, 3028, 3001, 2927, 2851, 2835, 1763, 1646, 1606, 1495, 1427, 1237, 1237, 1046.

EM, m/z (%): 322 ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4$, $[\text{M}^+]$, 100); 307 (2); 281 (35); 251 (16); 178 (6); 137 (5); 116 (10); 115 (53); 105 (12); 91 (70); 77 (37), 75 (29); 65 (20) e 51 (20).

Razão (23a:23b): 3,5:1

Composto [23a]:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{J/Hz})$: 3,72 (s, 1H, H6); 3,80 (s, 3H, 2''-OCH₃); 3,82 (s, 3H, 5''-OCH₃); 6,39 (s, 1H, H5); 6,77-6,87 (m, 2H, H3'' e H4''); 6,95 (t, 1H, $J_{3,6} = 1,5$; H3); 7,24-7,35 (m, 5H, H2' a H6') e 7,72 (d, 1H, $J_{6'',4''} = 2,7$; H6'').

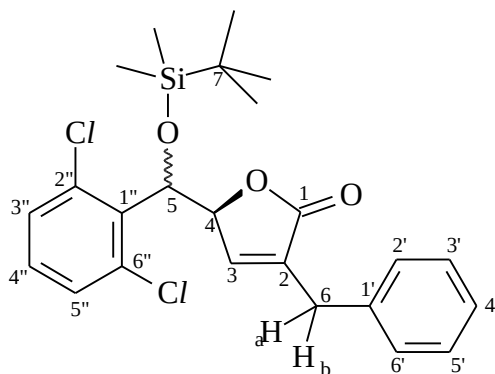
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 32,17 (C6); 56,29 (2''-OCH₃*); 56,59 (5''-OCH₃*); 106,63 (C5**); 111,89 (C3''); 115,82 (C4''); 116,61 (C6''); 122,78 (C1'') 127,03 (C4'); 128,95 (C2' e C6'); 129,06 (C3' e C5'); 132,04 (C2**); 137,40 (C1'); 140,13 (C3**); 153,72 (C2'' e C5''); 152,09 (C4*) e 170,45 (C1). * As atribuições podem estar trocadas. ** Atribuído por analogia ao composto [18].

Composto [23b]:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{J/Hz})$: -0,05 e 0,07 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0,86 (s, 9H, 7-(CH₃)₃); 3,57 (m, 2H, H6); 3,78 (s, 3H, 2''-OCH₃*); 3,79 (s, 3H, 5''-OCH₃*); 5,09 (m, 1H, H4); 5,43 (d, 1H, $J_{5,4} = 2,7$; H5); 6,73-6,87 (m, 3H, H3'', H4'' e H6''); 6,55 (q, 1H, $J_{3,4} \cong J_{3,6} = 1,5$; H3); 7,21-7,37 (m, 5H, H2' a H6'). * As atribuições podem estar trocadas.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : -4,65 e -4,52 (Si(CH₃)₂); 18,67 (C7); 26,21 (7-(CH₃)₃); 32,31 (C6); 56,00 (2''-OCH₃*); 56,05 (5''-OCH₃*); 68,65 (C5**); 83,36 (C4**); 111,26 (C4''); 112,82 (C3''); 113,97 (C6''); 126,73 (C4'); 128,57 (C1''); 128,72 (C2' e C6'); 129,00 (C3' e C5'); 135,39** (C2); 137,80 (C1'); 147,47.(C3** e C2''); 149,69 (C5'') e 173,65 (C1) * As atribuições podem estar trocadas. ** Atribuído por analogia ao composto [19].

Dados referentes aos compostos [24]



Característica: sólido branco.

CCD: $R_f = 0,17$ (hexano/DCM 2:1).

T_f = 70,6-71,5 °C

IV (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3088, 3064, 3028, 2955, 2928, 2856, 1763, 1648, 1579, 1561, 1435, 1252, 1116, 1050, 838, 777 e 699.

Razão ([24a]:[24b]): 1,5:1

Isômero 1 [24a]:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): -0,11 e 0,12 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,86 (s, 9H, 7-(CH_3)₃); 3,54 (dt, 1H, $J_{6a,6b} = 18$; $J_{6a,3} \cong J_{6a,4} \cong 1,8$; H6a*); 3,59 (dt, 1H, $J_{6b,6a} = 18$; $J_{6b,3} \cong J_{6b,4} \cong 1,8$; H6b*); 5,24 (d, 1H, $J_{5,4} = 8,1$; H5); 5,66 (m, 1H, H4); 6,29 (m, 1H, H3); 7,13-7,36 (m, 8H, H3'', H4'', H5'' e H2' a H6'). * As atribuições podem estar trocadas.

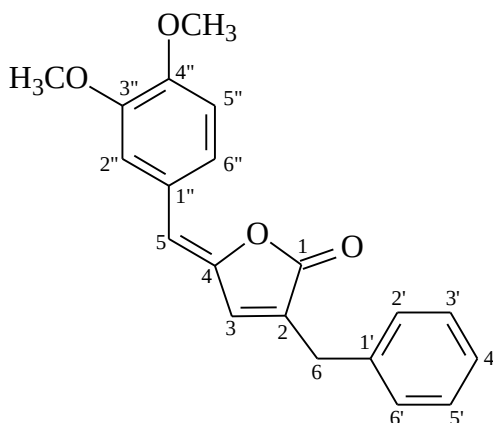
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : -5,07 e -4,85 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 18,32 (C7); 25,80 (7-(CH_3)₃); 32,07 (C6); 74,84 (C5); 83,32 (C4); 126,96 (C4'); 128,85 (C3'' e C5''); 128,98 (C2' e C6'); 129,13 (C3' e C5'); 130,14 (C4''); 131,00 (C2''* e C6''*); 135,86 (C2*); 136,21 (C1''); 137,31 (C1'); 145,56.(C3); e 173,36 (C1). * As atribuições podem estar trocadas.

Isômero 2 [24b]:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): -0,21 e -0,07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 0,80 (s, 9H, $7-(\text{CH}_3)_3$); 3,60 (dt, 1H, $J_{6a,6b} = 17$; $J_{6a,3} \cong J_{6a,4} \cong 1,8$; H6a*); 3,67 (dt, 1H, $J_{6b,6a} = 17$; $J_{6b,3} \cong J_{6b,4} \cong 1,8$; H6b*); 5,24 (d, 1H, $J_{5,4} = 8,1$; H5); 5,51 (m, 1H, H4); 7,06 (m, 1H, H3); 7,13-7,36 (m, 8H, H3'', H4'', H5'' e H2' a H6').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : -5,33 e -4,97 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$); 18,23 (C7); 25,77 ($7-(\text{CH}_3)_3$); 32,15 (C6); 73,70 (C5); 81,44 (C4); 127,08 (C4'); 128,67 (C3'' e C5''); 128,82 (C2' e C6'); 129,18 (C3' e C5'); 130,01 (C4''*); 130,85 (C2''* e C6''*); 134,41 (C2*); 134,69 (C1''*); 137,43 (C1'); 148,80.(C3); e 173,09 (C1). * As atribuições podem estar trocadas.

Tentativa de síntese do (5Z)-3-benzil-5-(3,4-dimetoxibenzilideno)furan-2(5H)-ona [25]



A um balão bitubulado (25 mL) sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionada a 3-benzilfuran-2(5H)-ona [17] (114 mg; 0,65 mmol) dissolvida em DCM anidro (3 mL). Em seguida foram adicionados TBDMSOTf (180 μL ; 0,79 mmol), 3,4-dimetoxibenzaldeído (131 mg; 0,79 mmol) dissolvido em DCM anidro (3 mL) e TEA (270 μL ; 1,94 mmol). Após agitação durante 1,5 h à temperatura ambiente, DBU (195 μL , 1,30 mmol) foi adicionado. Após 3 h, DCM (50 mL) foi adicionado e a mistura foi lavada sucessivamente com solução aquosa de HCl (3 mol L^{-1} , 2x25 mL) e solução saturada de NaCl (3x25 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO_4 e concentrada sob pressão reduzida resultando na obtenção de um óleo amarelo. O óleo foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/DCM 1:4),

não sendo obtidas frações de pureza cromatográfica. O composto [25] foi obtido de acordo como a análise do espectro de RMN de ^1H , porém não foi possível isolá-lo. O espectro também mostrou a formação de intermediário formado pela condensação aldólica entre a furanona [17] e o 3,4-dimetoxibenzaldeído, além da presença de sinais do material de partida.

CCD: R_f (1) = 0,39 (hexano/DCM 4:1)).

R_f (2) = 0,32.

***IV (filme, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$):** 3086, 3062, 3026, 2954, 2923, 2854, 1760, 1682, 1649, 1593, 1514, 1463, 1421, 1264, 1143, 1026, 953, 838 e 753. *Espectro no IV da mistura.

2.3. Ensaio biológico

Os ensaios foram realizados no Departamento de Bioquímica da Universidade Nacional Autônoma do México, utilizando soluções dos butenolídeos [18], [20], [21], [22], [23] e [25] em DMSO, nas concentrações de 100, 200 e 300 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

2.3.1. Isolamento dos cloroplastos e determinação da concentração da clorofila

Os cloroplastos foram isolados de folhas de espinafre (*Spinacea oleracea* L.). Para extração dos cloroplastos as folhas livres da nervura central e das extremidades basal e apical (25 g) foram trituradas em liquidificador e submetidas à extração com 100 mL do seguinte meio: sacarose (400 mmol L^{-1}), MgCl_2 (5 mmol L^{-1}), KCl (10 mmol L^{-1}) e K^+ -tricina (30 mmol L^{-1}) em pH 8,0 (1 mol L^{-1} KOH). O meio foi homogeneizado e filtrado com quatro camadas de gaze. O filtrado foi centrifugado (3500Xg), o sobrenadante eliminado e o sólido contendo os cloroplastos dissolvido em 1 mL de um meio constituído por: sorbitol (100 mmol L^{-1}), KCl (10 mmol L^{-1}), MgCl_2 (5 mmol L^{-1}) e K^+ -tricina (1 mmol L^{-1}) em pH 8,0 (1 mol L^{-1} KOH).

Para determinar a concentração da clorofila foram pipetados 50 µL da solução de cloroplastos para um tubo de centrífuga contendo 3 mL de acetona. A amostra foi mantida no escuro por cinco minutos e depois submetida a uma centrifugação clínica. Foram feitas medidas de absorvâncias do sobrenadante nos comprimentos de onda de 645 e 663 nm (ROMAGNI *et al.*, 2002).

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

2.3.2. Medida da síntese de ATP

A síntese de ATP foi determinada utilizando-se um microeletrodo conectado a um potenciômetro com escala expandida, com pH ajustado em aproximadamente 8,0. Para esta determinação foi utilizado o seguinte meio reacional: clorofila (20 µg mL⁻¹), sacarose (100 mmol L⁻¹), MgCl₂.6H₂O (5 mmol L⁻¹), KCl (10 mmol L⁻¹) e K⁺-tricina (1 mmol L⁻¹), pH 8 (1 mmol L⁻¹ KOH) na presença de ADP (1 mmol L⁻¹) e KH₂PO₄ (3 mmol L⁻¹). Como acceptor de elétrons para a síntese de ATP foi usado 100 µmol L⁻¹ de dicloreto de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridínio (paraquat dicloreto). Para avaliar a ação dos compostos na inibição da síntese de ATP, estes foram adicionados ao meio reacional em concentrações 100, 200 e 300 µmol L⁻¹ e as medidas comparadas com o controle (1200 µmol L⁻¹ ATP mg Chl h⁻¹).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Síntese dos aldeídos

Os aldeídos que não se encontravam disponíveis foram sintetizados com o objetivo de preparar novos análogos ao nostoclídeo, de acordo com a rota sintética descrita na Figura 2. Os aldeídos foram preparados através da oxidação de Swern dos álcoois benzílicos obtidos comercialmente, seguindo metodologia descrita por MANCUSO *et al.* (1978).

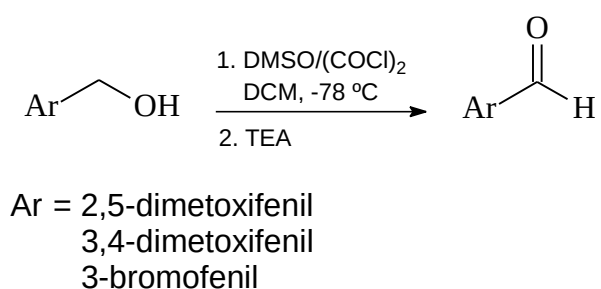


Figura 2 – Reação de obtenção dos aldeídos aromáticos, via oxidação de Swern.

Por meio desta reação o dimetilsulfóxido é “ativado” pelo cloreto de oxalila a baixas temperaturas em diclorometano e reage rapidamente com álcoois levando à formação de sais alcoxissulfônicos, convertidos para compostos carbonílicos com altos rendimentos qualitativos após a adição da trietilamina.

Cloreto de oxalila reage violenta e exotermicamente com dimetilsulfóxido a temperatura ambiente, portanto a “ativação” do dimetilsulfóxido pelo cloreto de oxalila requer o uso de baixas temperaturas (-78 °C). Cloreto de oxalila é o mais eficiente e geralmente o mais usado como “ativador” para dimetilsulfóxido para reações de oxidação (MANCUSO *et al.*; 1978; OMURA e SWERN, 1978 e TIDWELL, 1990).

O primeiro indício de formação dos produtos deu-se pela análise em cromatografia em camada delgada, revelando para cada composto um ponto visível sob luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm), sendo que o composto [13] apareceu também como uma mancha azul em $\lambda = 365$ nm. Em todos os casos houve consumo de todo material de partida pela análise sob luz ultravioleta. O composto [13] foi purificado após elaboração, fracionamento em coluna de sílica-gel e posterior recristalização em hexano, fornecendo um sólido branco com 65% de rendimento. Os aldeídos [14] e [15] foram purificados após elaboração e fracionamento em coluna. O composto [14] foi obtido como um sólido branco e o composto [15] como um óleo incolor, ambos com 80% de rendimento.

A confirmação das estruturas deu-se inicialmente, pela análise de seus espectros no IV (Figuras 3 e 7). As bandas intensas referentes ao estiramento da carbonila de aldeídos derivados do benzaldeído podem ser observadas em 1676, 1686 e 1687 cm^{-1} , referentes aos compostos [13], [14] e [15], respectivamente.

Nos espectros de RMN de ^1H destes compostos (Figuras 4 e 8), observou-se à presença de um simpleto em torno de $\delta = 10$ referente ao hidrogênio do aldeído. Já no espectro de RMN de ^{13}C (Figuras 5 e 9) a formação dos aldeídos é confirmada pela presença dos sinais em $\delta = 189,47$; 190,84 e 190,67; devido ao estiramento C=O de aldeído dos compostos [13], [14] e [15], respectivamente.

Os espectros de massas obtidos para os compostos [13] ($[\text{M}]^+$ em m/z 166), [14] ($[\text{M}]^+$ em m/z 166) e [15] ($[\text{M}]^+$ em m/z 184) estão consistente com suas fórmulas moleculares. Foram observados os sinais em m/z 165 e m/z 183 referentes à eliminação de H ($\text{M} - 1$), e em m/z 137 e m/z 155 referentes à eliminação de H e CO ($\text{M} - 29$), característicos de aldeídos aromáticos (Figuras 6 e 10). A presença do átomo de bromo no composto [15] é confirmada pela intensidade do pico m/z 186 ($[\text{M} + 2]^+$), que é aproximadamente igual à do pico do

íon molecular (Figura 10). Os dados referentes de IV, RMN de ^1H e ^{13}C do aldeído [14] estão de acordo com os apresentados por VIRTUOSO (2002).

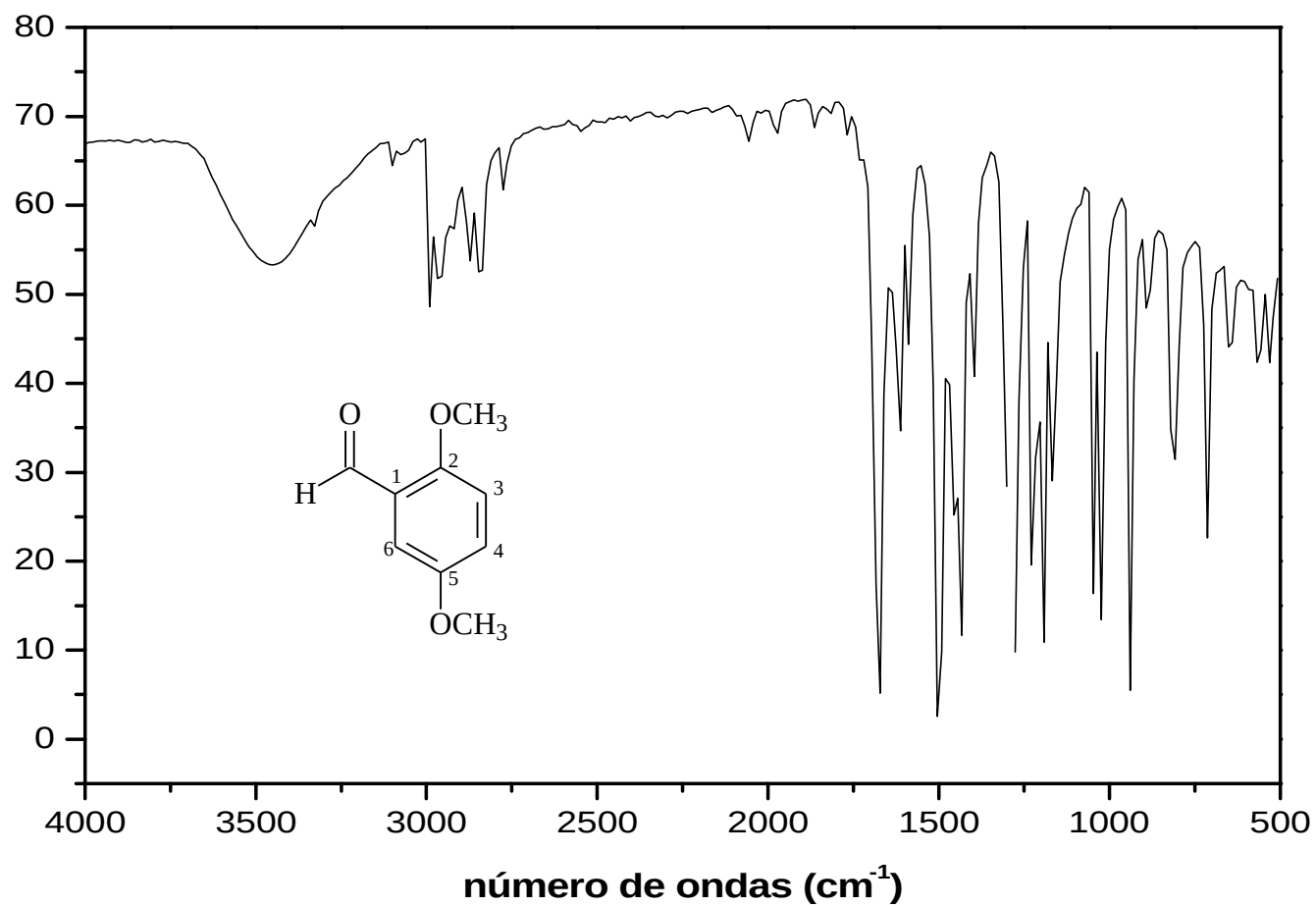


Figura 3 – Espectro no IV (KBr) do aldeído [13].

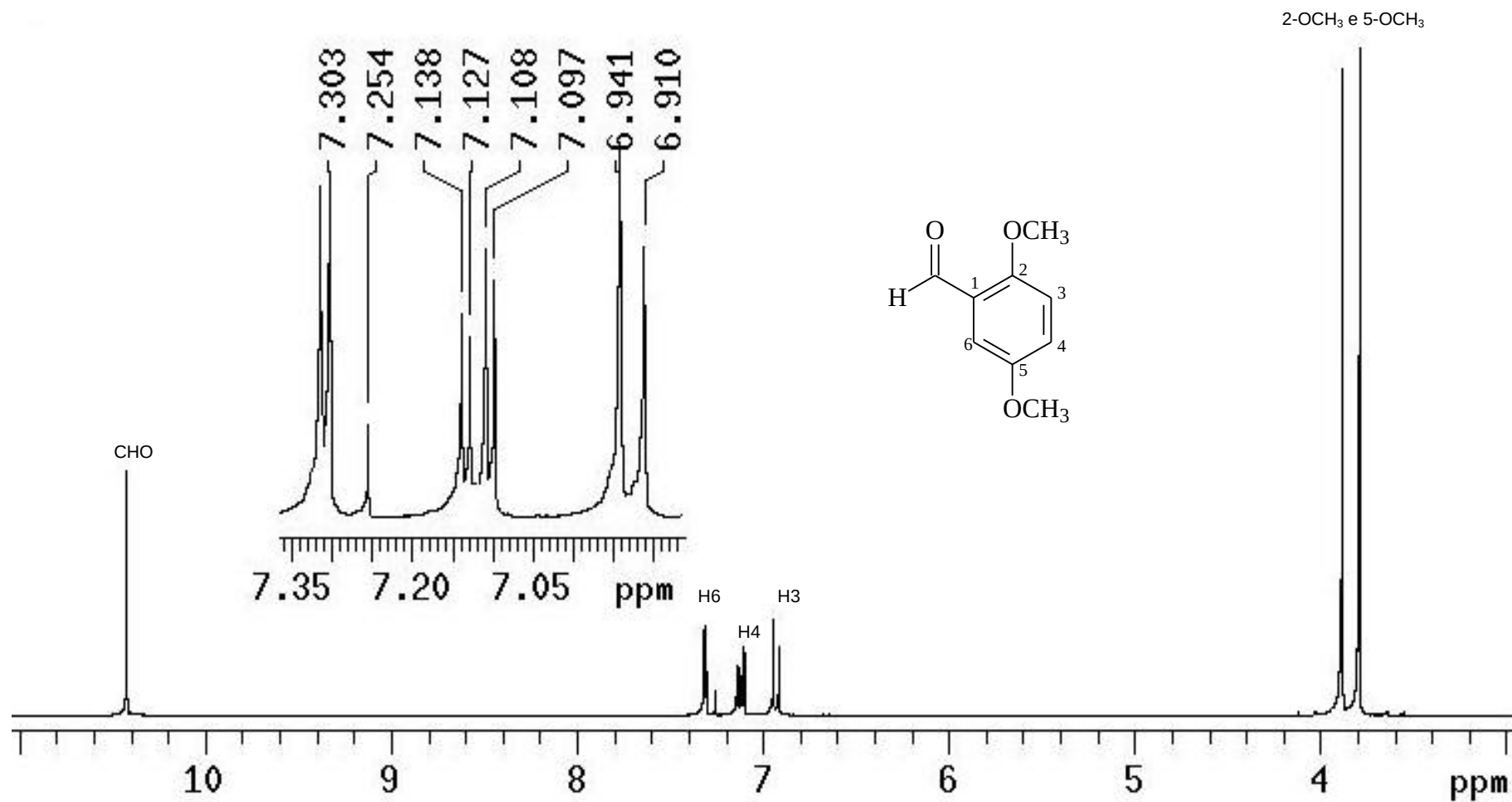


Figura 4 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do aldeído [13].

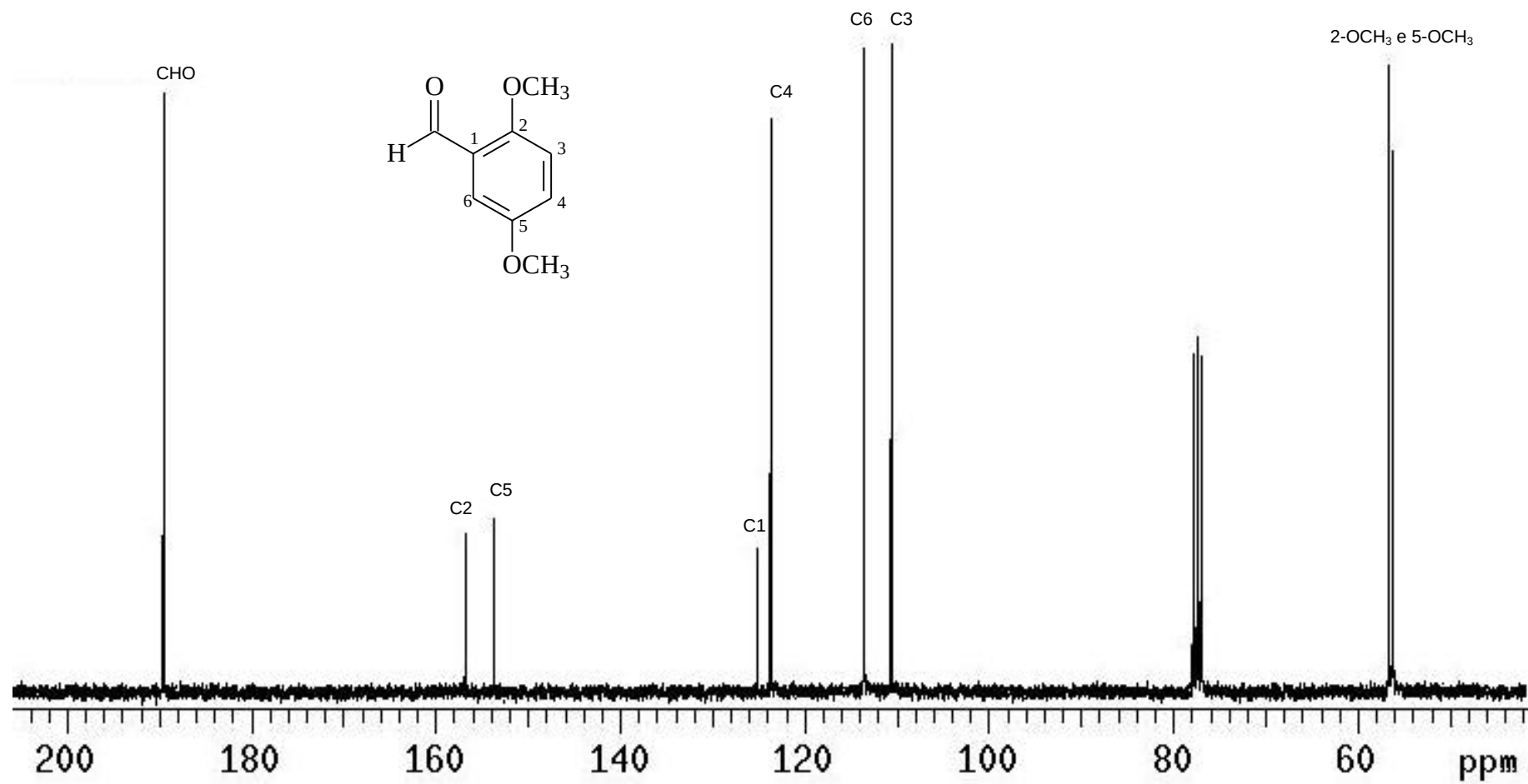


Figura 5 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do aldeído [13].

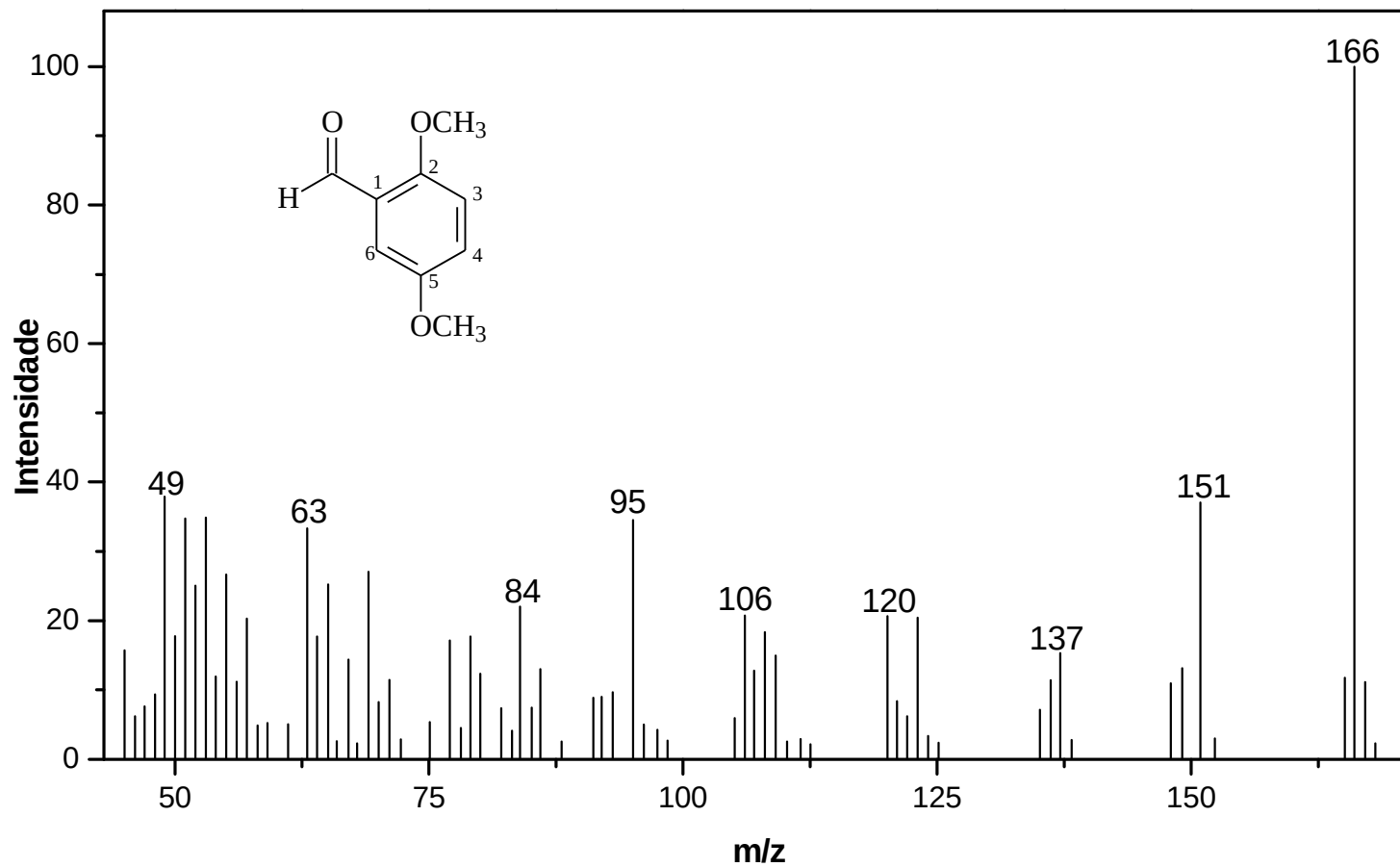


Figura 6 – Espectro de massas do aldeído [13].

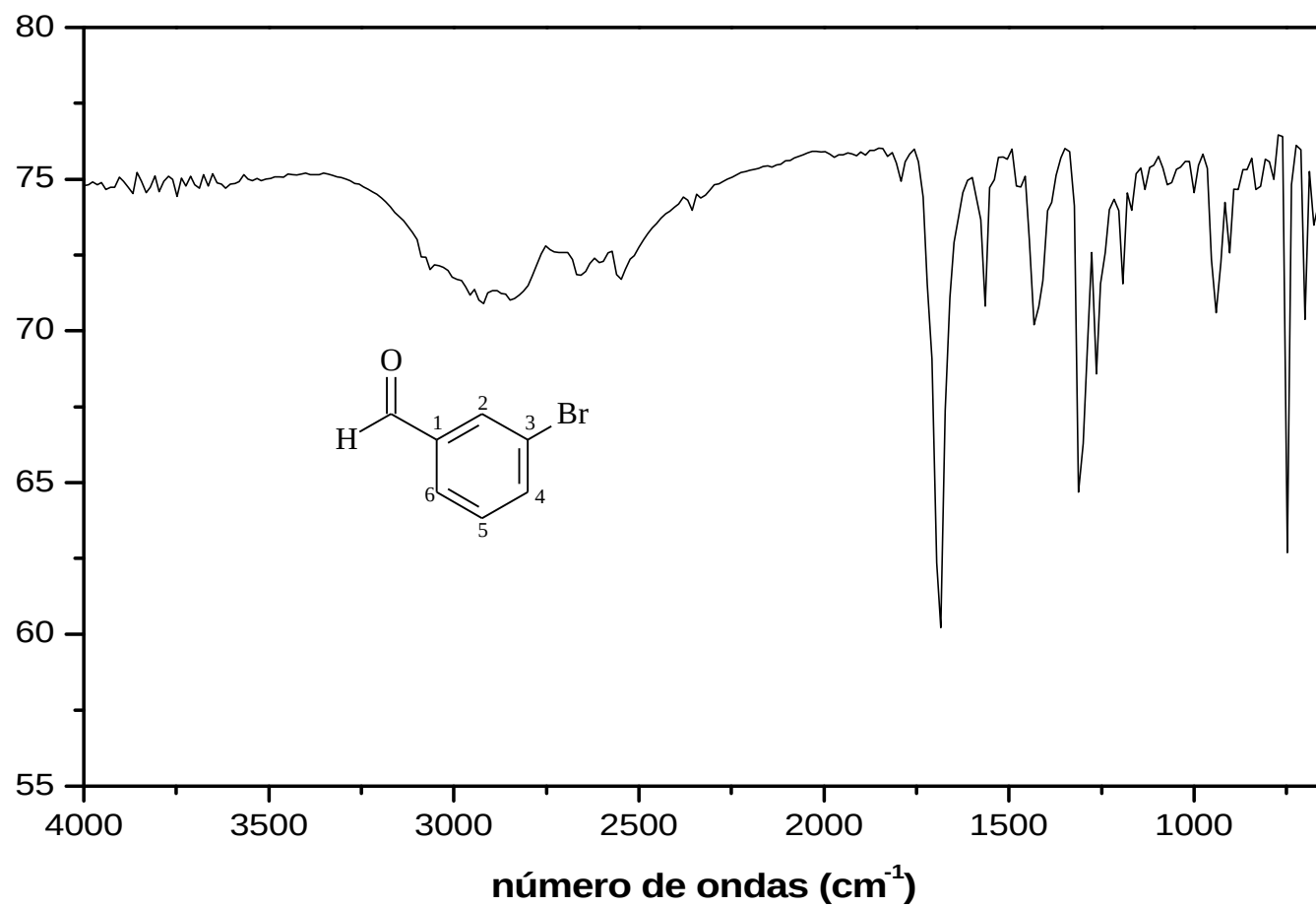


Figura 7 – Espectro no IV (filme) do aldeído [15].

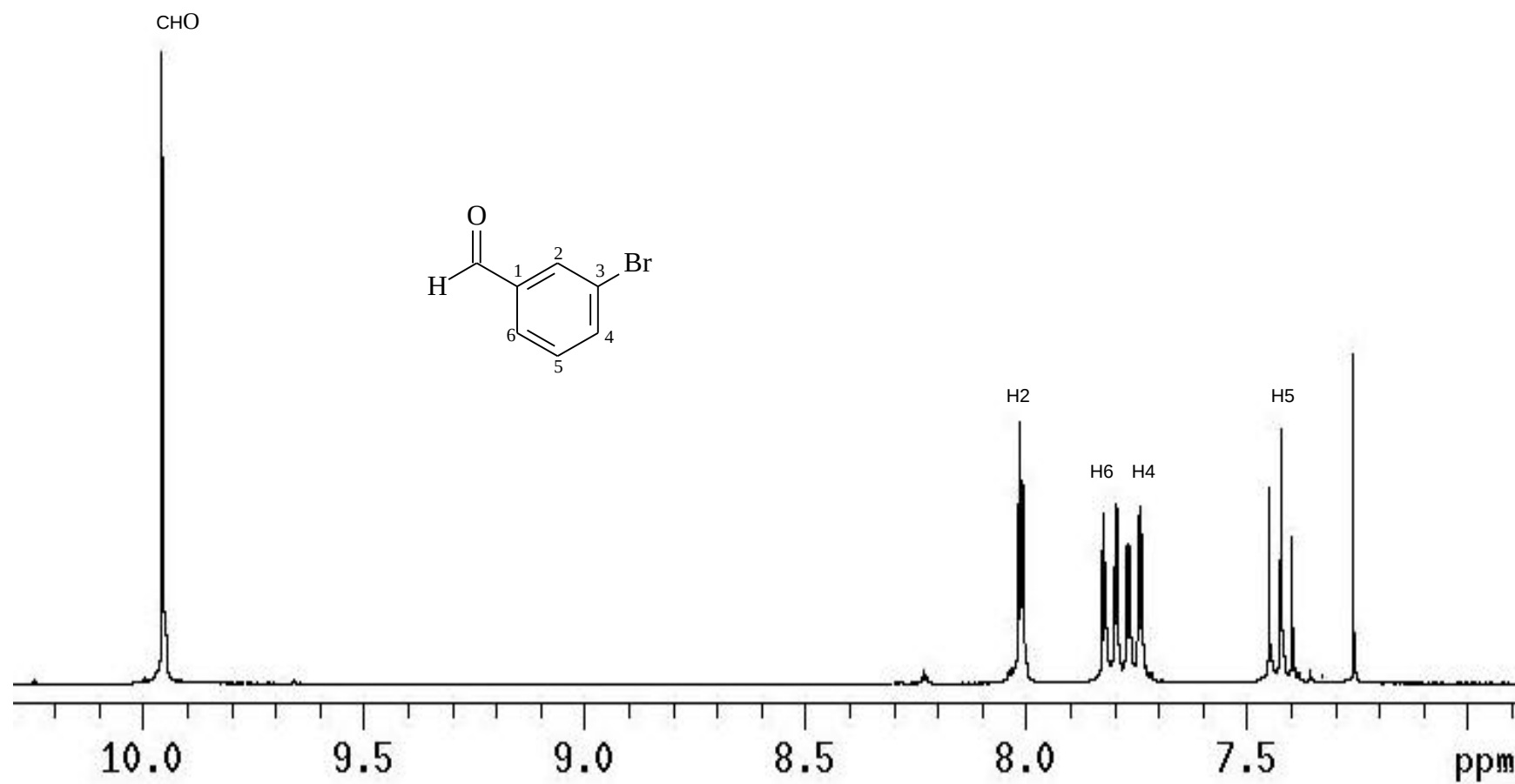


Figura 8 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do aldeído [15].

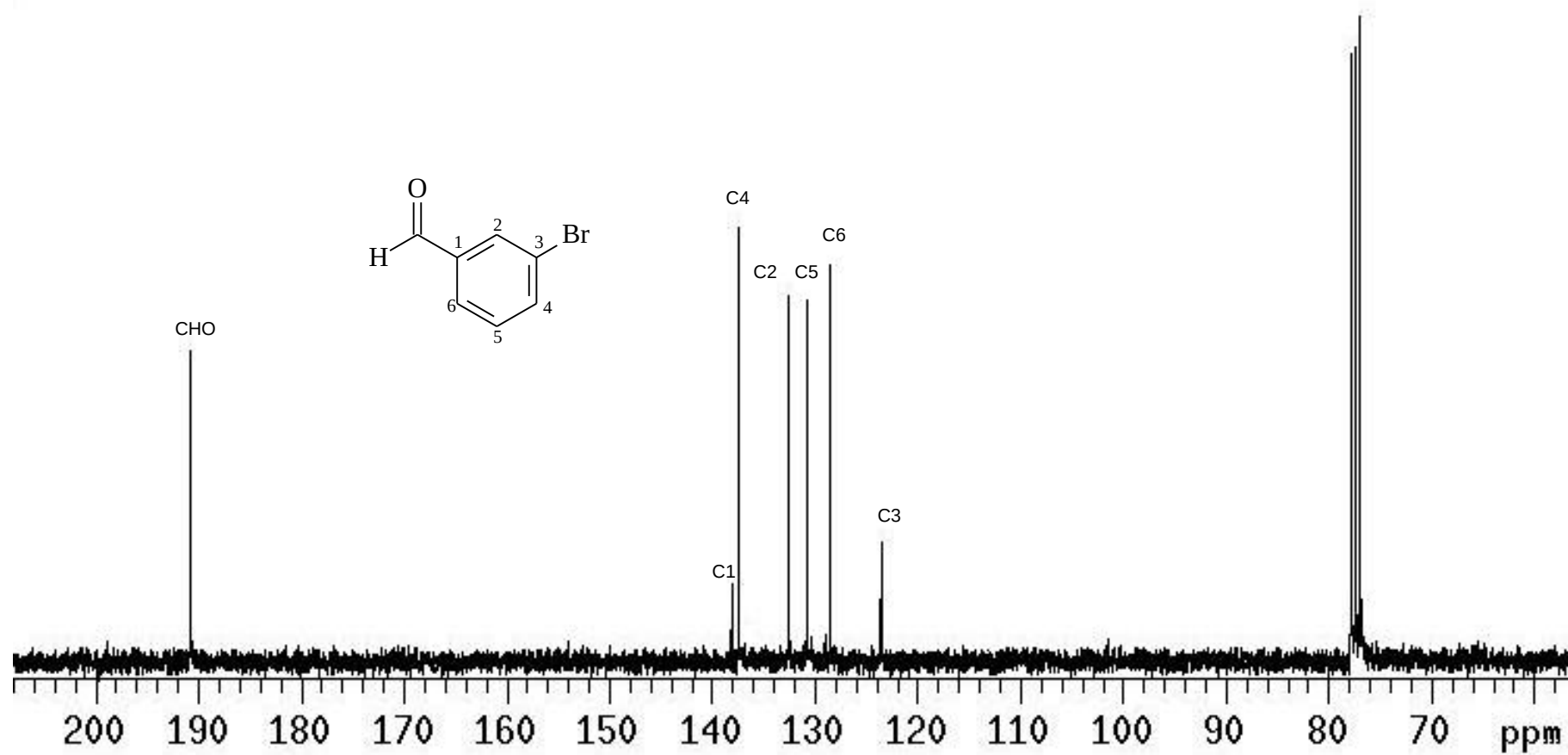


Figura 9 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do aldeído [15].

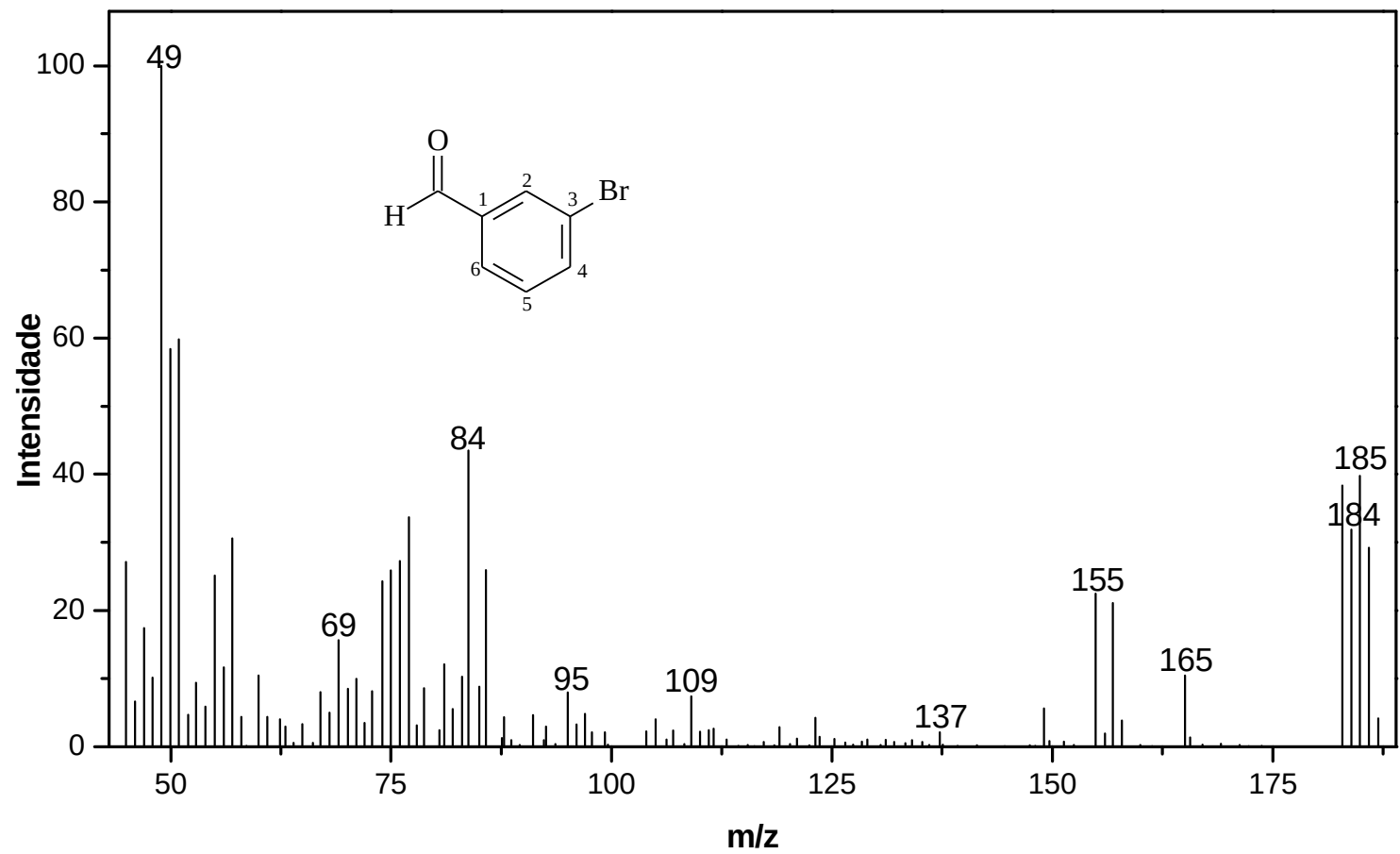


Figura 10 – Espectro de massas do aldeído [15].

3.2. Síntese dos compostos análogos ao nostoclídeo

Para o preparo dos γ -arilidenobutenolídeos derivados do nostoclídeo, potencialmente herbicidas, baseou-se na rota sintética descrita por BOUKOUVALAS *et al.* (1994), partindo-se inicialmente do 2-furil-N,N,N',N'-tetrametildiamidofosfato [26], disponível comercialmente, como ilustrado na Figura 11. O siloxifurano [27a] é um reagente estável para a sintona [27b] e também funciona como um grupo fundamental para a síntese do qual vários γ -arilidenobutenolídeos podem ser derivados através de reação de condensação aldólica com o aldeído aromático apropriado. O composto [27a] é produzido a partir da sililação do butenolídeo [17], produzido por uma substituição no anel furânico. Os compostos [27a] e [27b] não foram isolados.

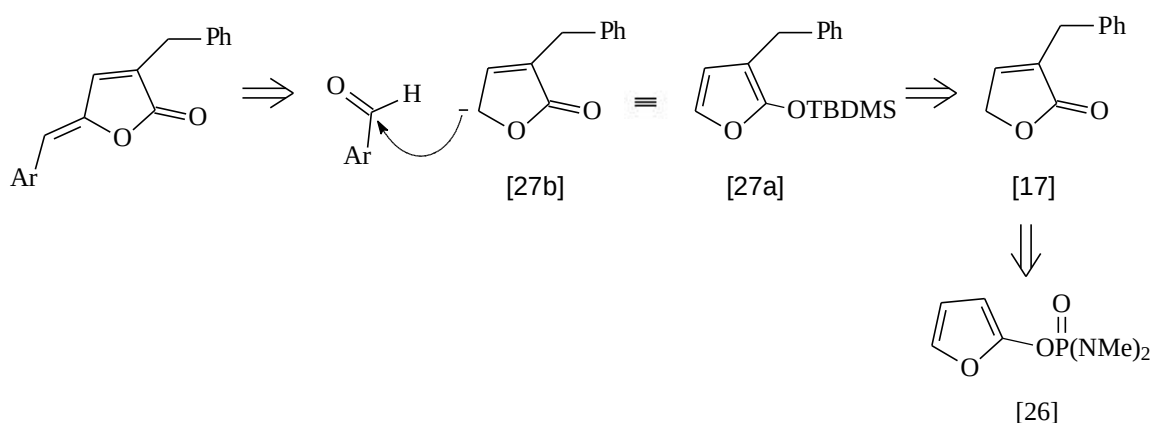


Figura 11 – Análise retrossintética para a síntese de análogos ao nostoclídeo.

3.2.1. Síntese da 3-benzilfuran-2(5H)-ona

Como a síntese dos derivados do nostoclídeo envolve vários intermediários (Figura 11), a rota para a síntese da furanona utilizou-se o procedimento descrito por NÄSMAN (1989), onde o furano [26] foi convertido na 3-benzilfuran-2(5H)-ona [17] (Figura 12). O 2-furil-N,N,N',N'-tetrametildiamidofosfato [26] quando tratado com butillítio resultou na litiação seletiva do carbono 3 formando um precipitado, o 2-(3-lítio)furil-N,N,N',N'-tetrametildiamidofosfato, o qual não foi isolado, sendo submetido à reação com brometo de benzila e posterior tratamento com o ácido fórmico levou a obtenção do produto desejado [17]. O N,N,N',N'-

tetrametildiamidofosfato (TMDAF) é um grupo muito eficiente para direcionar a β -litação de [26] (NÄSMAN *et al.*, 1986). Alquil TMDAF são estáveis para uma variedade de condições reacionais (IRELAND *et al.*, 1972), mas são clivados com excesso de butillítio (NÄSMAN *et al.*, 1986).

O brometo de benzila foi adicionado com cuidado quando a mistura reacional estava na sua maior parte sólida. A alquilação é dificultada a menos que substratos fortemente ativados sejam utilizados. Por exemplo, cloreto de benzila não reage, brometo de benzila reage mas não completamente, e o correspondente iodeto fornece uma mistura complexa (NÄSMAN, 1989).

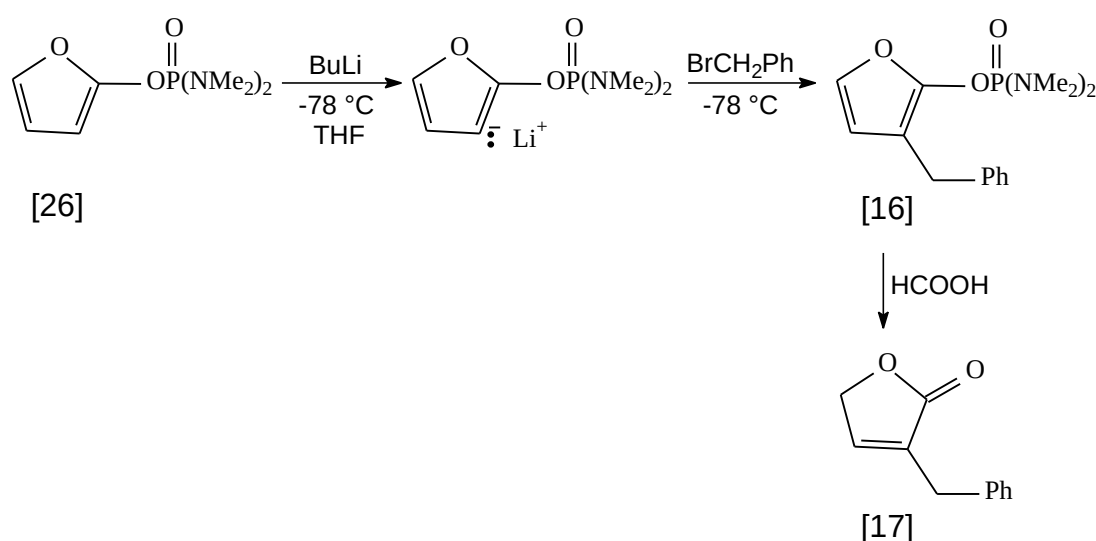


Figura 12 – Reação de obtenção da furanona [17], a partir do furano [26].

O banho de água utilizado durante a adição do ácido fórmico foi para evitar a formação de dimetilformamida, pois a reação é vigorosa e o resfriamento é necessário.

Quando um heteroátomo, como N, O, S, ou um halogênio, está presente em uma molécula contendo um anel aromático ou uma ligação dupla, a litiação é usual e totalmente regiosseletiva. O lítio se liga com o carbono sp^2 próximo ao heteroátomo, provavelmente porque a espécie que ataca coordena com o heteroátomo. No caso de anéis aromáticos, isto significa que o ataque será na posição *orto* (MARCH, 1992).

O composto [16] foi isolado após elaboração e fracionamento em coluna de sílica gel, com 38% de rendimento. O seu isolamento foi para confirmar a

formação do produto, mas este não precisa ser purificado para a próxima reação.

Na análise do espectro no infravermelho do composto [16] verificou-se a presença das bandas referente ao estiramento CH de aromáticos em 3064 a 3004 cm^{-1} (Figura 13). No espectro de RMN de ^1H (Figura 14) os sinais mais importantes são o multiplete em $\delta = 7,15\text{-}7,29$; referente aos cinco hidrogênios do anel aromático adicionado e ao duplete integrado para dois hidrogênios em $\delta = 3,78$ referente ao H5. Na análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15) a formação do produto é confirmada pela presença dos sinais em sinais em $\delta = 126,49$ (C4'); 128,81 (C2' e C6'); 129,32 (C3' e C5') e 140,80 (C1') referentes aos carbonos do anel aromático e o sinal em $\delta = 30,52$ referente ao C5. As constantes de acoplamento referente ao acoplamento C-P; 37,57 (d, $^2J_{\text{PC}} = 3,98$; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 103,84 (d, $^3J_{\text{PC}} = 5,18$; C2), 113,72 (d, $^4J_{\text{PC}} = 1,73$; C3), 134,48 (d, $^4J_{\text{PC}} = 1,73$; C4) e 148,24 (d, $^2J_{\text{PC}} = 7,43$); e ao acoplamento H-P; 2,77 (d, 12H, $^3J_{\text{PH}} = 10,2$; $2\times\text{N}(\text{CH}_3)_2$); estão de acordo com a literatura (NÄSMAN, 1989)

Na análise do espectro de massas (Figura 16) pôde-se observar o sinal referente ao íon molecular em m/z 308. O pico base em m/z 135 refere-se ao fragmento iônico $[\text{OP}(\text{NMe}_2)_2]^+$ ($M - 173$). A presença do grupo benzila na molécula pode ser confirmada pelos fragmentos em m/z 91, 77 e 65; referentes ao íon tropílio, ao cátion fenila e à perda de uma molécula neutra de acetileno do íon tropílio, respectivamente.

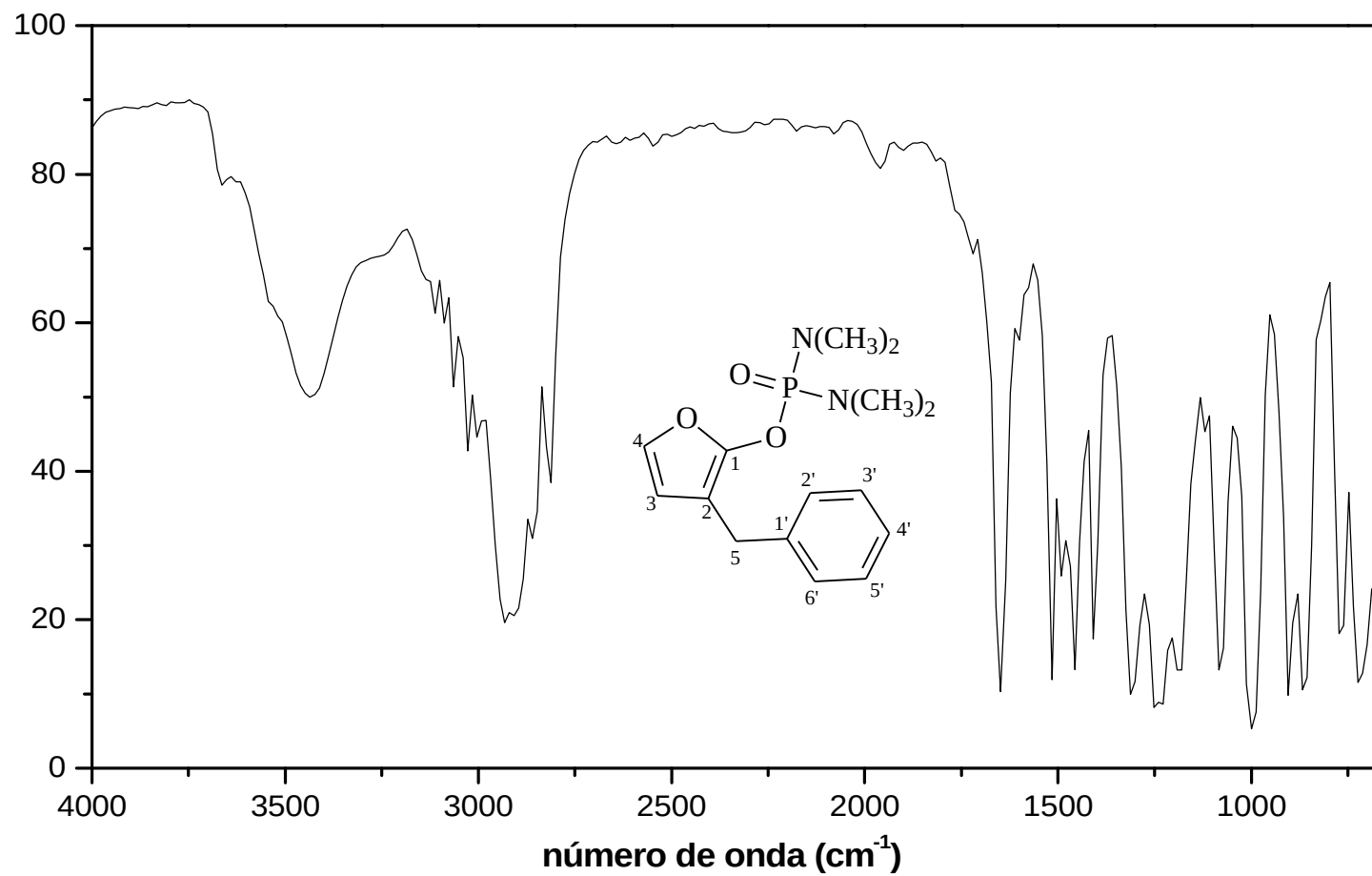


Figura 13 – Espectro no IV (filme) do composto [16].

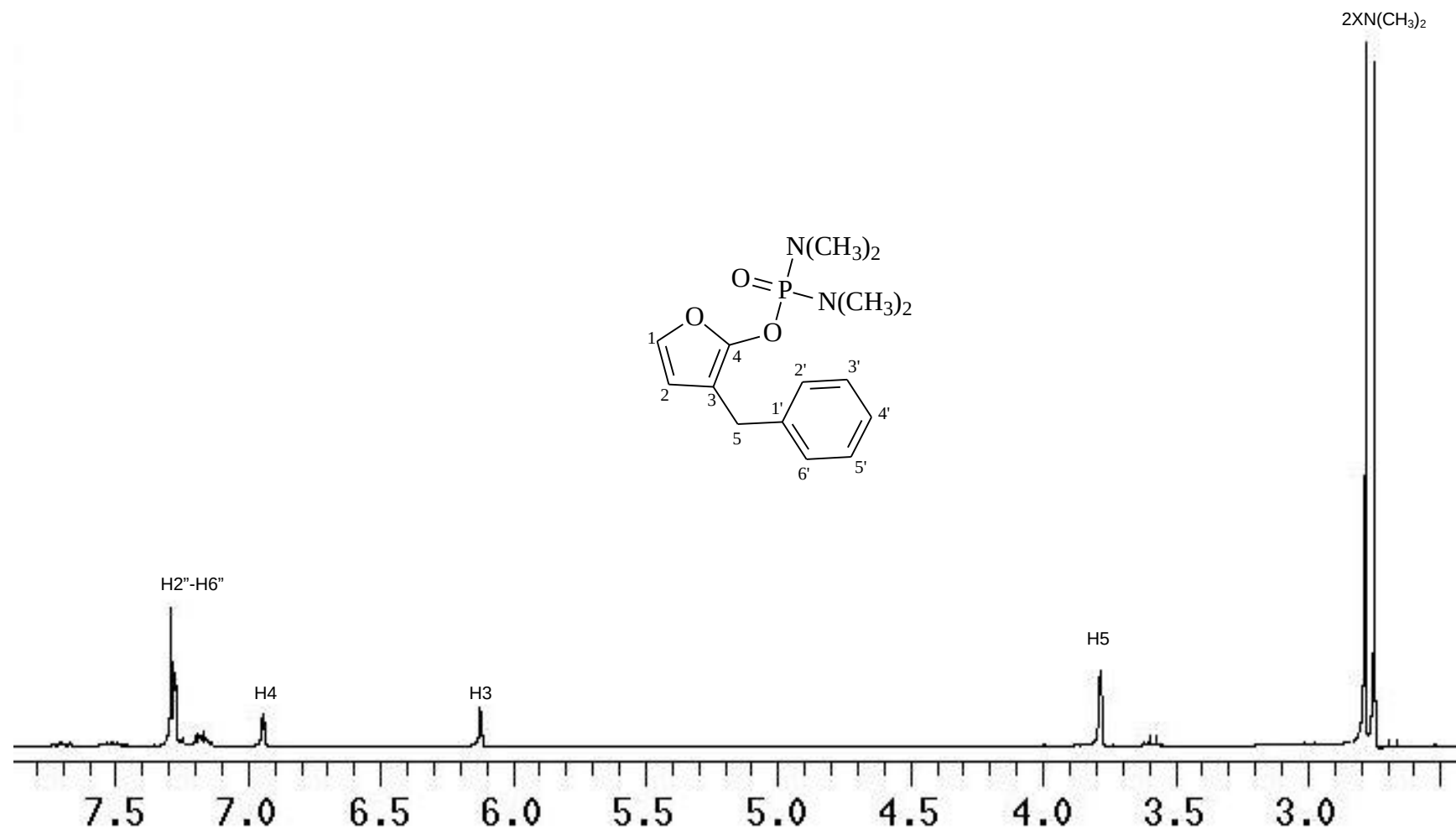


Figura 14 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CCl_4) do composto [16].

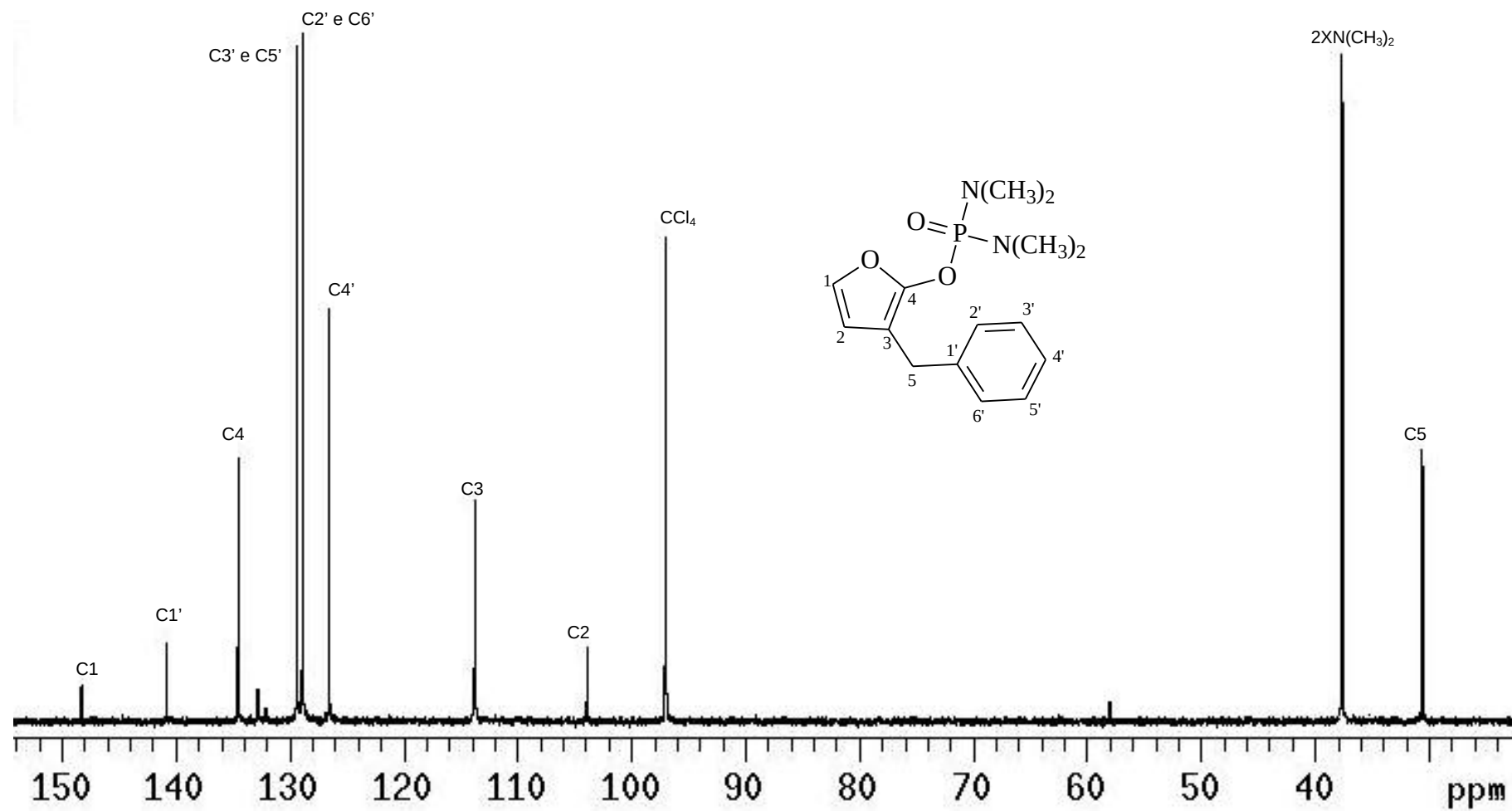


Figura 15 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [16].

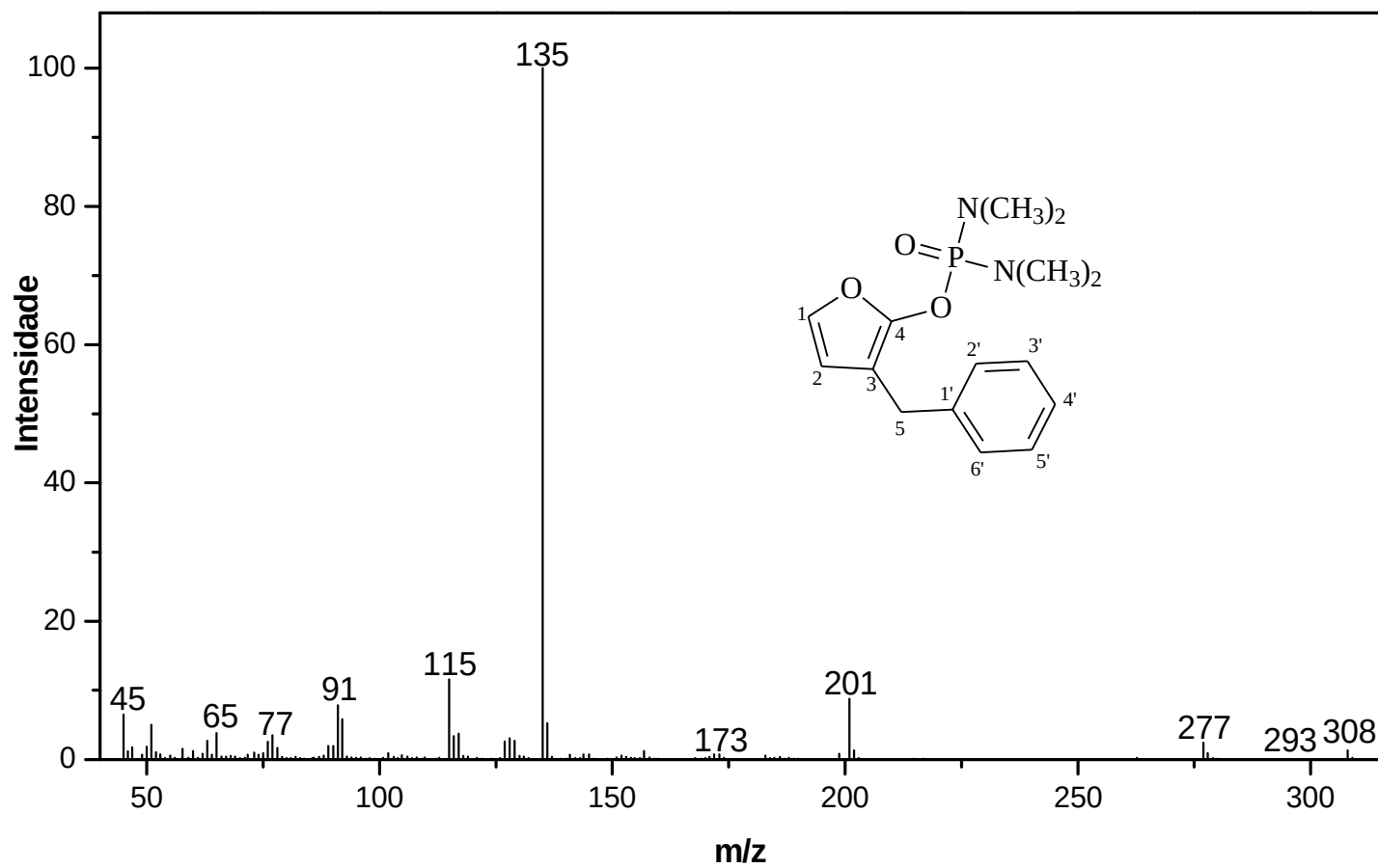


Figura 16 – Espectro de massas do composto [15].

A furanona [17] foi sintetizada a partir do composto [26], sem o isolamento de nenhum intermediário. Após reação com o ácido fórmico, foi feita análise da mistura reacional por cromatografia em camada delgada, revelando a presença de um ponto quando revelado sob luz ultravioleta. Após revelação com ácido fosfomolibdico foi verificada a formação de vários produtos, sendo que o ponto que apareceu sob luz UV se mostrou como uma mancha alaranjada. Após elaboração e purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel, foi obtido um óleo amarelo com 53% de rendimento.

No espectro de massas (Figura 17), uma evidencia de formação da furanona [17] foi o sinal em m/z 174 ($[M]^+$), consistente com a fórmula molecular proposta para este composto. Foram observados ainda os sinais em m/z 91, 77 e 65, característicos de anel benzênico. A formação do fragmento referente ao pico base (m/z 129) está representada na Figura 18.

No espectro de infravermelho (Figura 19), foi observada uma banda referente ao estiramento C=O de γ -lactonas α,β -insaturadas em 1755 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H (Figura 20), a presença de um multiplete em $\delta = 7,22\text{-}7,36$ referente aos cinco hidrogênios do anel aromático e um simpleto em $\delta = 3,60$ atribuído ao H5, evidenciam a formação da lactona. Já no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 21) a formação da lactona é evidenciada pelo aparecimento do sinal de carbonila em $\delta = 174,01$.

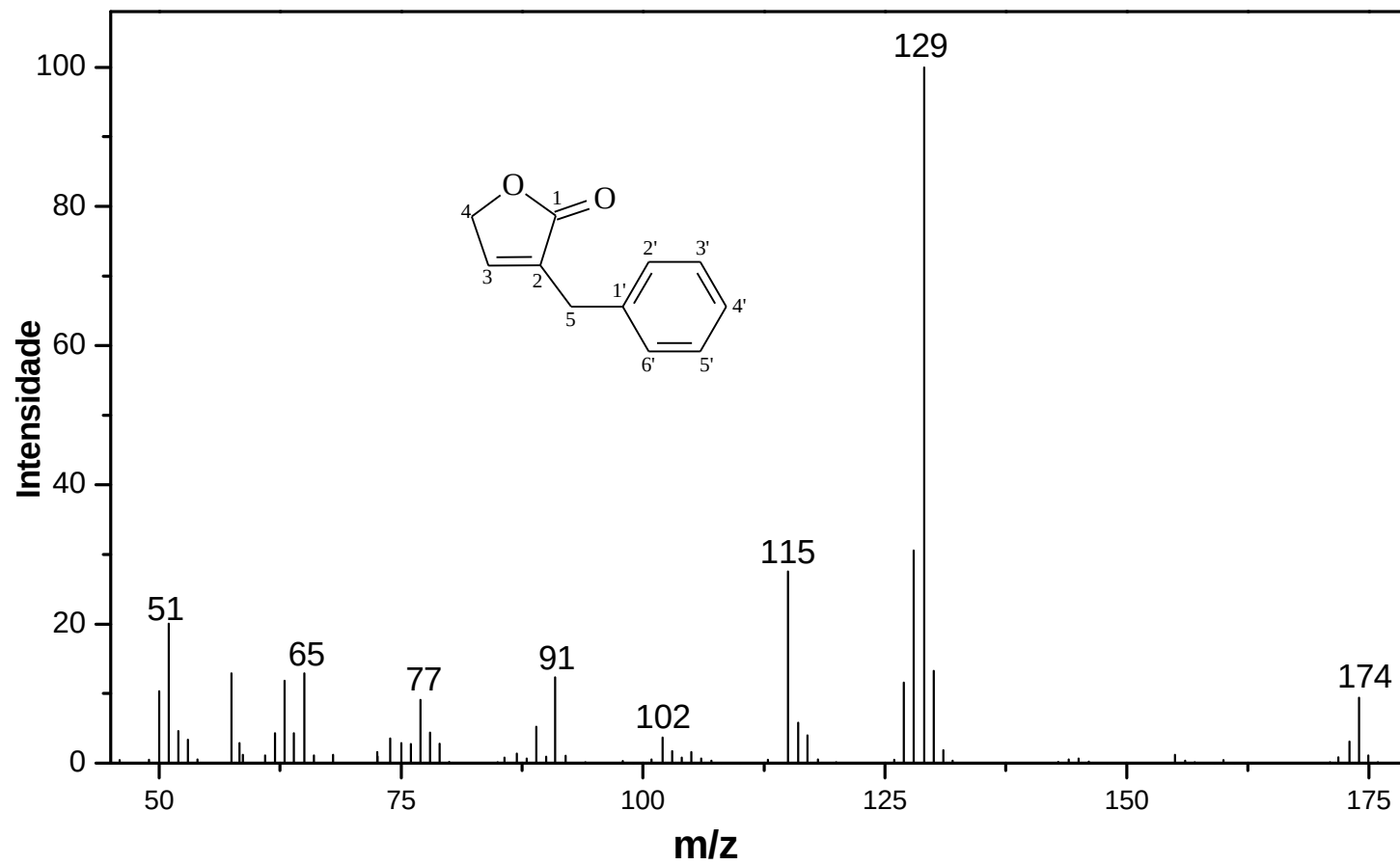


Figura 17 – Espectro de massas do composto [17].

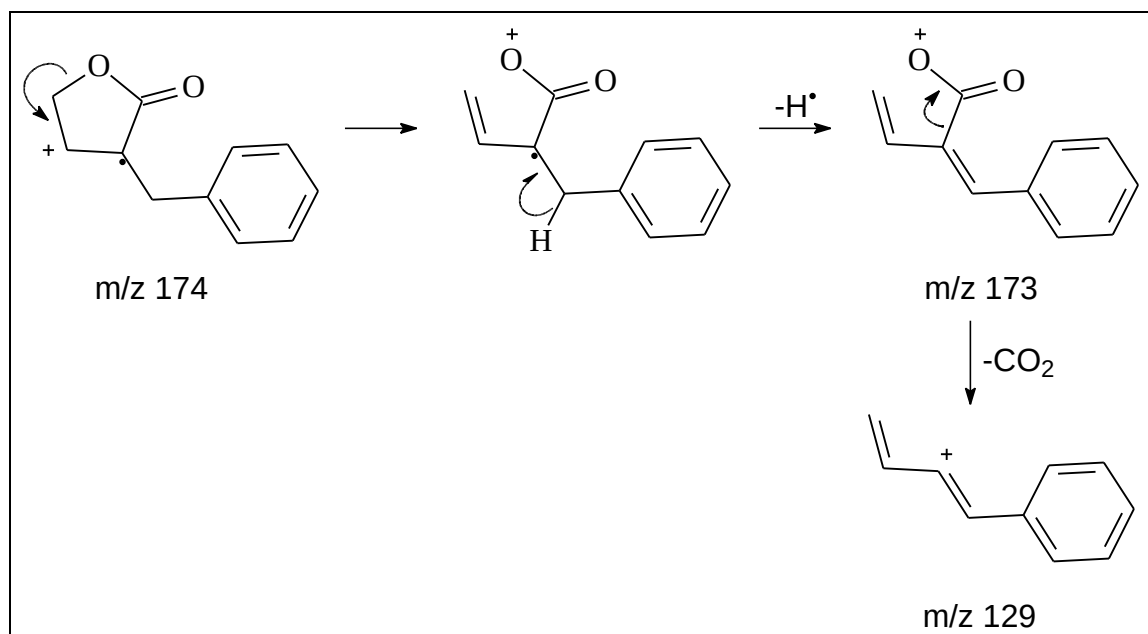


Figura 18 – Fragmentações referentes a formação do pico base (m/z 129) do composto [17].

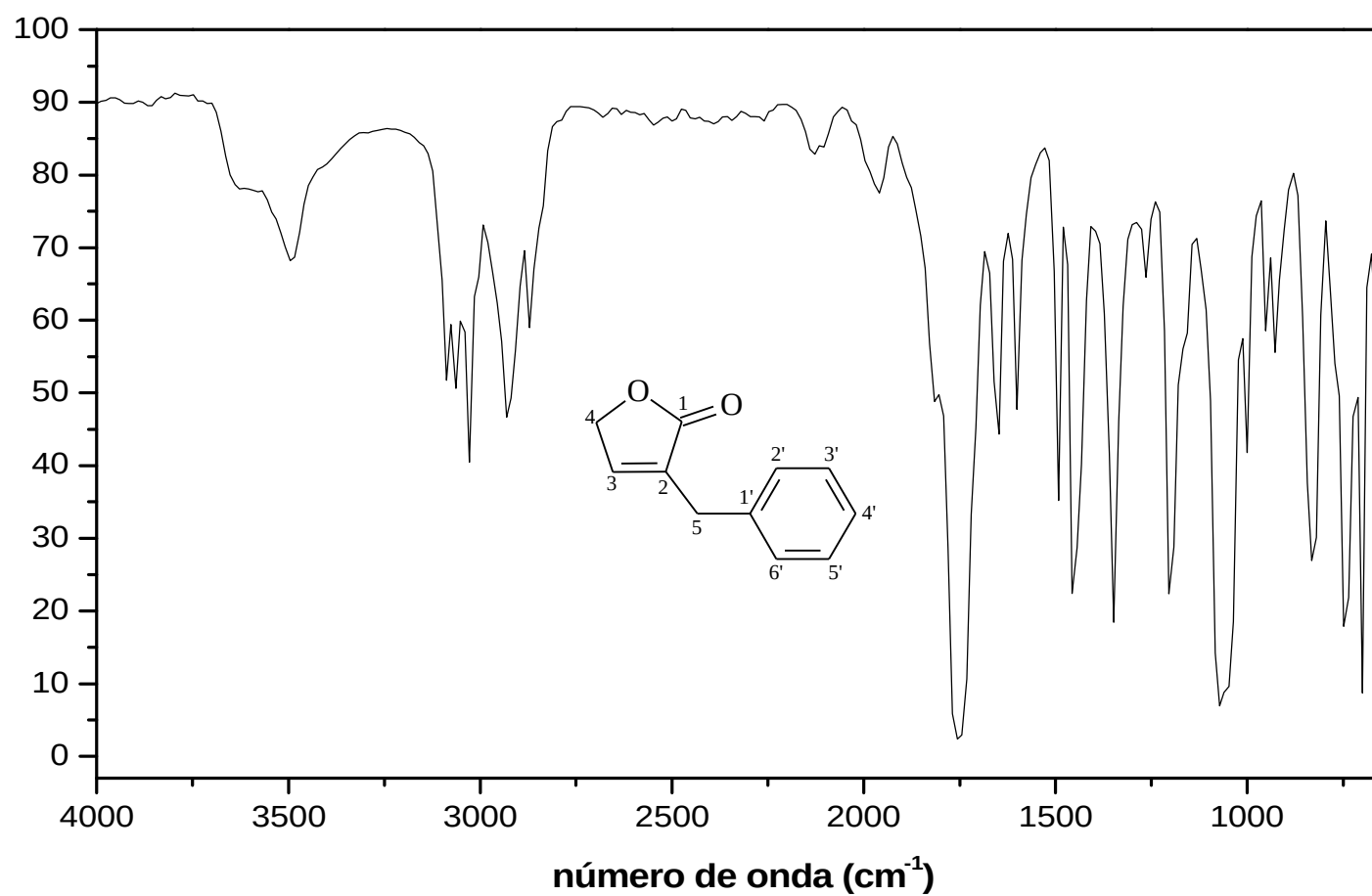


Figura 19 – Espectro no IV (filme) do composto [17].

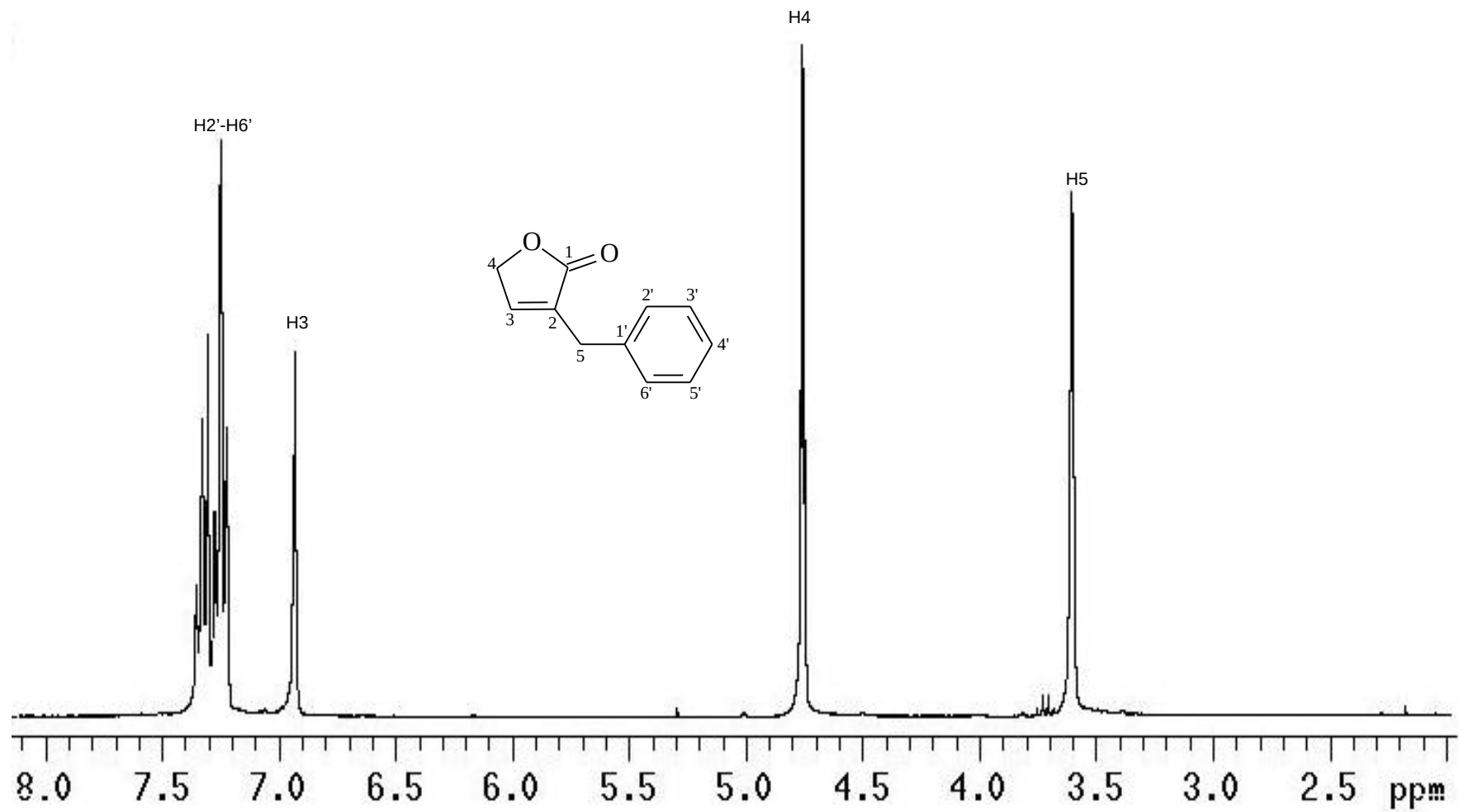


Figura 20– Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [17].

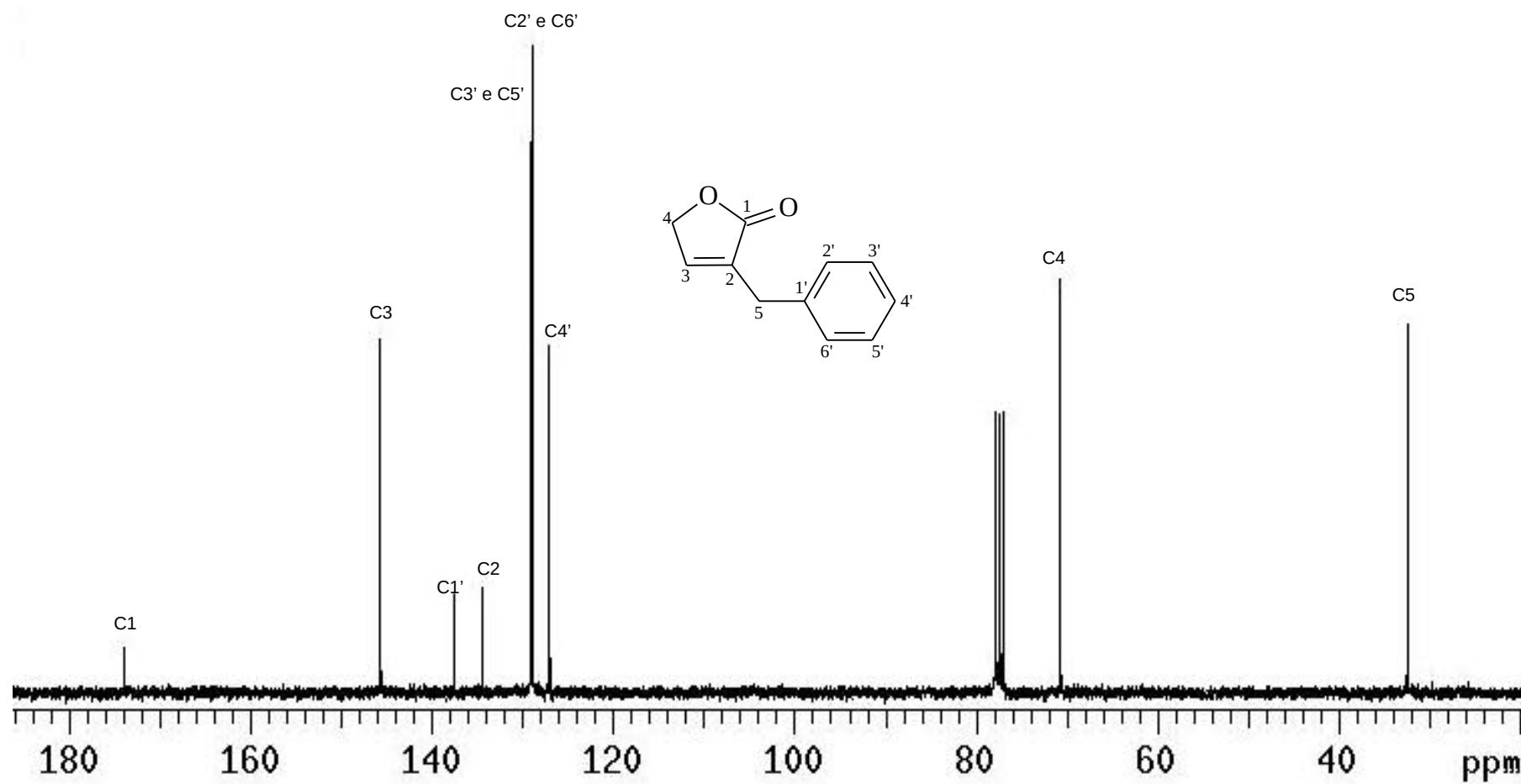


Figura 21 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [17].

3.2.2. Síntese dos γ -arilidenobutenolídeos

Uma das estratégias mais empregadas para a síntese destes compostos é a alquilidenação do pré-formado heterocíclico de cinco membros contendo oxigênio, como os 2-oxifuranos, γ -lactonas (ex: butenolídeos e butanolídeos), e anidridos maléicos. Oxifuranos e γ -lactonas têm sido usados principalmente como nucleófilos, enquanto o anidrido maléico tem servido como um eletrófilo. Um grande número de produtos naturais contendo a parte alquilidênica foram sintetizados utilizando-se esta estratégia sintética.

Assim, a síntese dos butenolídeos foi conduzida utilizando-se a metodologia descrita por BOUKOUVALAS *et al.* (1998) (Figura 22), que substituiu as três etapas da síntese relatada anteriormente (BOUKOUVALAS *et al.*, 1994) por uma etapa apenas. O tratamento da 3-benzilfuran-2(5H)-ona com o aldeído aromático na presença do *tert*-butildimetilsililtrifluorometanossulfonato (TBDMSOTf) e trietilamina em diclorometano, seguida pela β -eliminação mediada pela adição do 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) conduziu a formação dos γ -arilidenobutenolídeos. Uma proposta mecanística para a formação destes compostos está descrita na Figura 23.

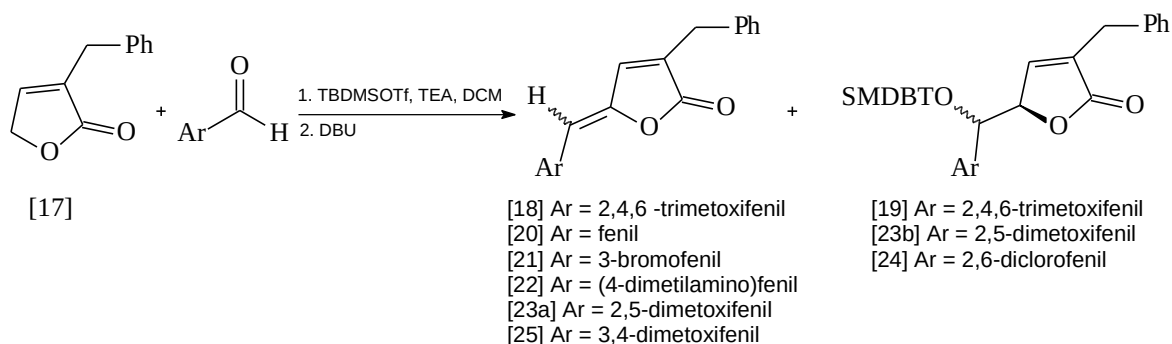


Figura 22 – Reação para obtenção dos butenolídeos.

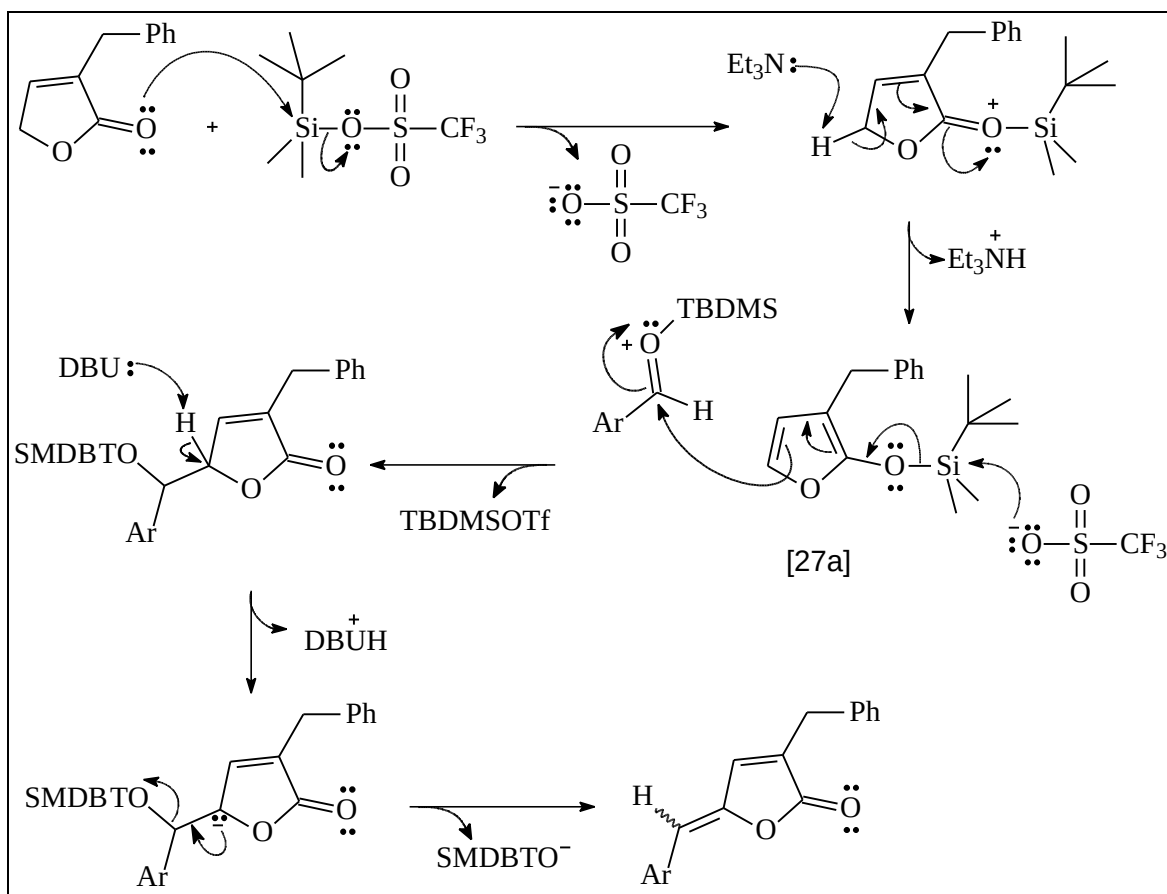


Figura 23 – Proposta de mecanismo para a síntese dos γ -arilidenobutenólídeos.

Os butenólídeos [19], [23b] e [24] são derivados da reação de condensação aldólica entre o furano [27a] e os aldeídos aromáticos por meio dos estados de transições A e B (Figura 24). O estado transição A leva a formação destes compostos com estereoquímica *sin* e o estado de transição B conduz a estereoquímica *anti*. Em ambos estados de transições, o átomo de hidrogênio do anel furânico (menos impedido) está situado na posição com maior impedimento espacial.

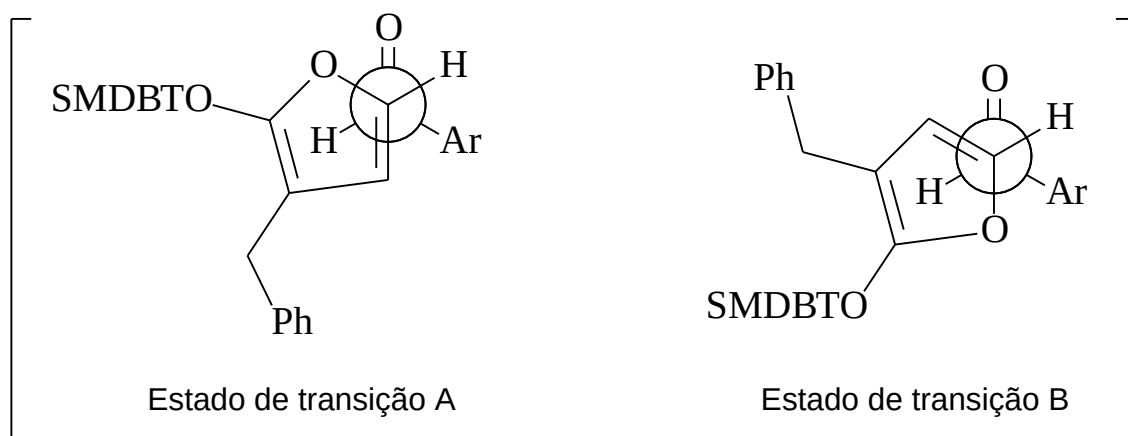


Figura 24 – Proposta de formação dos butenolídeos [19], [23b] e [24].

As reações de alquilidenação não são estereosseletivas, produzindo misturas dos estereoisômeros *E* e *Z* na ausência de qualquer fator que anule a formação de um ou outro. Isto pode severamente limitar os rendimentos dos produtos e apresentar dificuldades na separação. O principal motivo é fato de que a etapa da alquilidenação ocorrer no estágio final da síntese, particularmente na última etapa (NEGISHI e KOTORA, 1997). No caso da síntese dos nostoclídeos e dos rubrolídeos realizada por Boukouvalas e colaboradores, a formação exclusiva do isômero *Z* pode ser atribuída ao impedimento espacial e/ou preferências termodinâmicas para a formação do isômero *Z* devido à presença do grupo isopropil na posição β .

Os compostos [18] e [19] foram isolados após elaboração e fracionamento em coluna de sílica gel, sendo que a purificação do [18] foi realizada por recristalização em hexano/DCM. O composto [18] foi obtido como um sólido amarelo e [19] como um óleo amarelo, com 23% e 51% de rendimento respectivamente.

O composto [22] foi isolado após purificação e recristalização em hexano/DCM, fornecendo um sólido com cristais vermelhos e alaranjados com 71% de rendimento. Não foi possível a separação dos isômeros *Z* [22a] e *E* [22b] (razão 1,86:1).

Os compostos [20], [21], [23] e [24] foram purificados após elaboração e fracionamento em cromatografia em coluna. Os compostos [20], [21] e [24] foram obtidos como um sólido branco em 43%, 31% e 6%, respectivamente. O

butenolídeo [23] apresentou-se como uma mistura de dois compostos com o mesmo R_f , o (5*Z*)-3-benzil-5-(2,5-dimetoxibenzilideno)furan-2(5H)-ona [23a] e o 3-benzil-5-[*tert*-butildimetilsiloxi-2,5-trimetoxifenilmetil]furan-2(5H)ona [23b] na razão 3,5:1.

Os espectros no IV dos compostos obtidos a partir da lactona [17] apresentaram todos um mesmo padrão de sinais. Nos espectros no infravermelho destes compostos, foram observadas bandas intensas referentes ao estiramento da carbonila de γ -lactona α,β -insaturadas em torno de 1750 cm^{-1} , bem como as bandas devido ao estiramento da ligação C-O de éteres na região $1100\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$, quando presentes e o estiramento da ligação C-O de lactonas também na região de $1100\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$, e as bandas referentes ao estiramento C-H de anéis aromáticos na região de $3000\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$. Os espectros no infravermelho dos butenolídeos [18], [19] e [22] são mostrados nas Figuras 27, 40 e 45

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos compostos [18], [20], [21], [22] e [23a] são semelhantes, sendo a discussão feita para o (5*E*)-3-benzil-5-(2,4,6-trimetoxibenzilideno)furan-2(5H)-ona [18]. Na análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 28) foi observada a presença de um simpleto em $\delta = 6,54$ atribuído ao hidrogênio H5 e um simpleto de dois hidrogênios em $\delta = 6,09$ atribuído aos hidrogênios H3" e H5", constituindo forte evidência da formação do produto. A multiplicidade do sinal de ressonância em $\delta = 7,04$ (td, 1H, $J_{3,5} = 0,9$ e $J_{3,6} = 1,5$) referente ao H3 foi importante para a determinação da geometria da ligação dupla do composto, sendo posteriormente confirmada pelo experimento nOe diferencial. No composto [18] H3 se apresentou como um tripleto duplo, pois o acoplamento entre H3 e H5 é tipo *trans*. Como no isômero *Z* os hidrogênios H3 e H5 estão em *cis*, eles não acoplaram entre si, logo os compostos com geometria *Z* o sinal referente a H3 se apresenta como um tripleto. Na Tabela 2 estão representados os sinais mais importantes destes compostos. A irradiação do sinal em $\delta 3,68$ (H6) simplifica o sinal em $\delta 7,04$ (H3) a um duplete e a irradiação do sinal em $\delta = 6,54$ (H5); simplifica o mesmo sinal a um tripleto, confirmando a atribuição feita para o hidrogênio H3 (Figuras 29 e 30).

Tabela 2 – Principais dados do espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para os compostos [18], [20], [21], [22] e [23a].

d RMN de ^1H (mult., J (Hz))		
Compostos	Atribuições	
	H3	H5
[18]	7,04 (td, $J_{3,5} = 0,9$ e $J_{3,6} = 1,5$)	6,54
[20]	6,95 (t, $J_{3,6} = 1,5$)	5,87
[21]	6,93 (t; $J_{3,6} = 1,5$)	5,78
[22a]	6,91 (t, $J_{3,6} = 1,5$)	5,81
[22b]	7,31-7,36 (m)	6,58
[23a]	6,95 (t, $J_{3,6} = 1,5$)	6,39

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 31) a presença dos sinais em $\delta = 103,88$ ($\text{C1}''$); $90,87$ ($\text{C3}''$ e $\text{C5}''$); $158,65$ ($\text{C2}''$ e $\text{C6}''$) e $161,84$ ($\text{C4}''$) atribuídos ao 2,4,6-trimetoxifenil adicionado ao composto [17] e os sinais em $\delta = 105,89$ (C5) e $\delta = 148,70$ (C4) confirmam a formação do composto [18].

As atribuições citadas também são confirmadas pelas análises dos espectros de RMN de duas dimensões, HMQC ^1H - ^{13}C (Figura 32) e HMBC ^1H - ^{13}C (Figura 33 e 34). De posse de todos os resultados fornecidos pelos espectros em duas dimensões ficou bem mais fácil a atribuição inequívoca de cada um dos sinais no espectro de RMN de ^{13}C , sendo que os resultados obtidos podem ser transferidos para os compostos de estrutura análoga. A Figura 25 e Tabela 3, mostram as atribuições feitas a partir dos dados espectroscópicos apresentados nas Figuras 28 a 34.

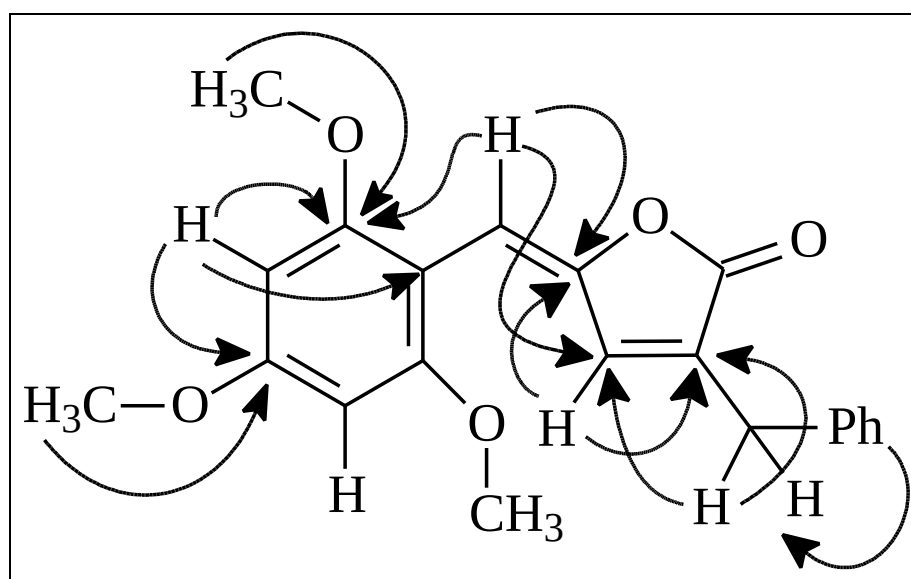


Figura 25 – Correlações ^1H - ^{13}C (J2 e J3) a longa distância (HMBC) para o (5*E*)-3-benzil-5-(2,4,6-trimetoxibenzilideno)furan-2(5H)-ona [18].

Tabela 3 – Dados de RMN de ^1H , HMQC e HMBC (J_2 e J_3) referentes ao composto [18].

d	Int.	Mult.	J (Hz)	Atrib.	HETCOR	HMBC
3,68	2H	s	-	H6	32,29	C2 e C3
3,72	6H	s	-	2''-OCH ₃ e 6''-OCH ₃	55,95	C2''' e C6''
3,82	3H	s	-	4''-OCH ₃	55,82	C4''
6,09	2H	s	-	H3'' e H5''	90,87	C1'', C2'', C4'' e C6''
6,54	1H	s	-	H5	105,89	C3, C4, C2'' e C6''
7,04	1H	td	$J_{3,5} = 0,9$ e $J_{3,6} = 1,5$	H3	137,96	C2 e C4
7,22-7,31	5H	m	-	H2' a H6'	126,84; 128,79 e 129,08.	C6, C1', C2, C3', C4', C5' e C6'

O espectro de massas (Figura 35) do composto [18] apresentou o pico do íon molecular em m/z 352, que é o próprio pico base. Foram observados os sinais em m/z 91, 77, 65 e 51 característicos da parte benzílica da molécula. Na Figura 26 estão representadas as fragmentações mais importantes dos compostos [20], [21], [22] e [23a].

Os sinais em m/z 281 (Figura 36) referente à perda do fragmento $C_{11}H_9O_2$ ($M - 173$), em m/z 251 referente à perda de duas metilas do fragmento anterior e em m/z 75 devido ao grupo $[(CH_3)_2SiOH]^+$ no espectro de massa do composto [23], são atribuídos ao butenolídeo [23b]. Estas fragmentações são iguais às apresentadas para o composto [19] na Figura 44. O sinal em m/z 322 refere-se ao pico do íon molecular do composto [23a].

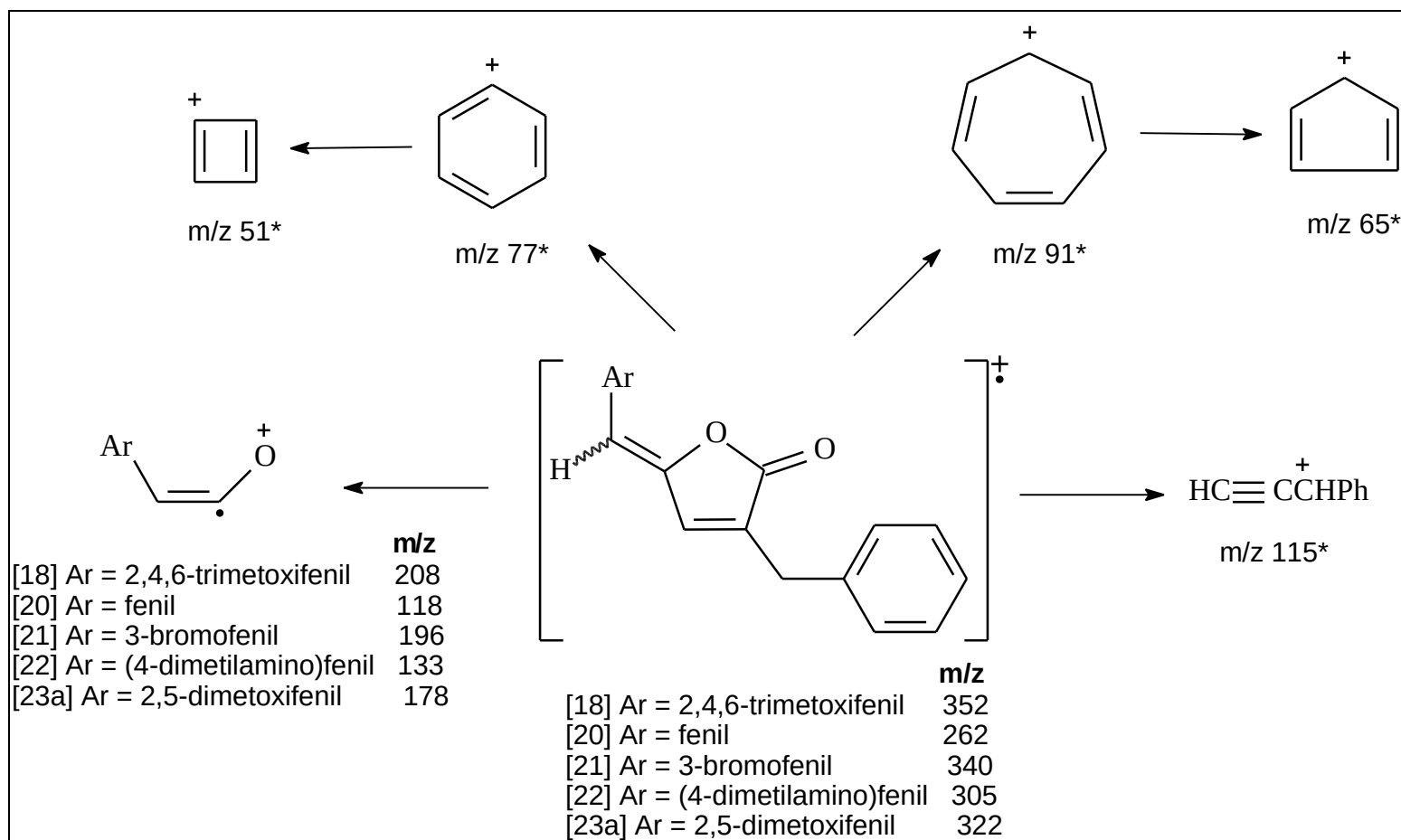


Figura 26 – Principais fragmentos de massas comuns para os butenolídeos [18], [20], [21], [22] e [23a]. * Fragmentos comuns a todos butenolídeos.

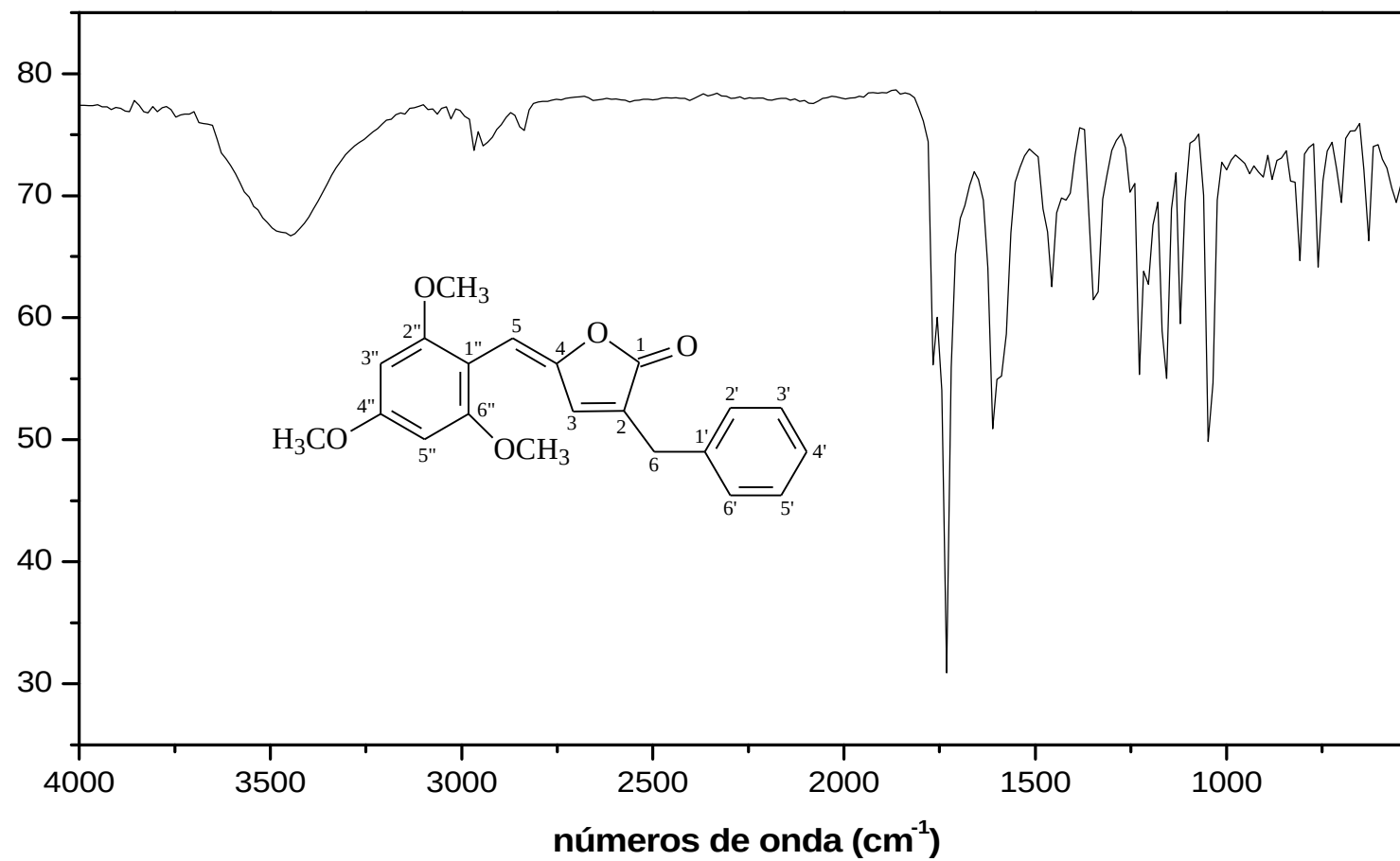


Figura 27 – Espectro no IV (KBr) do butenolídeo [18].

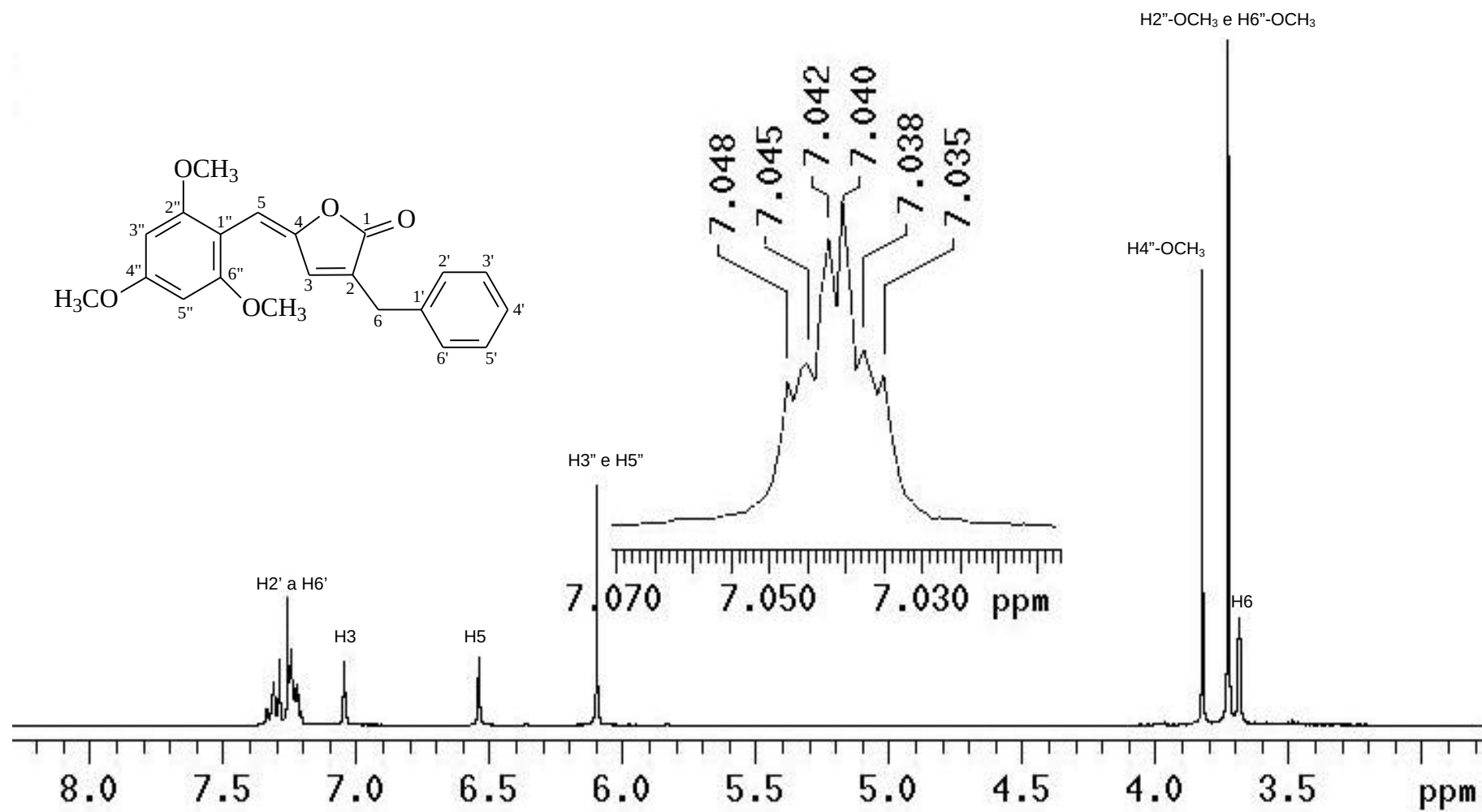


Figura 28 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do butenolídeo [18].

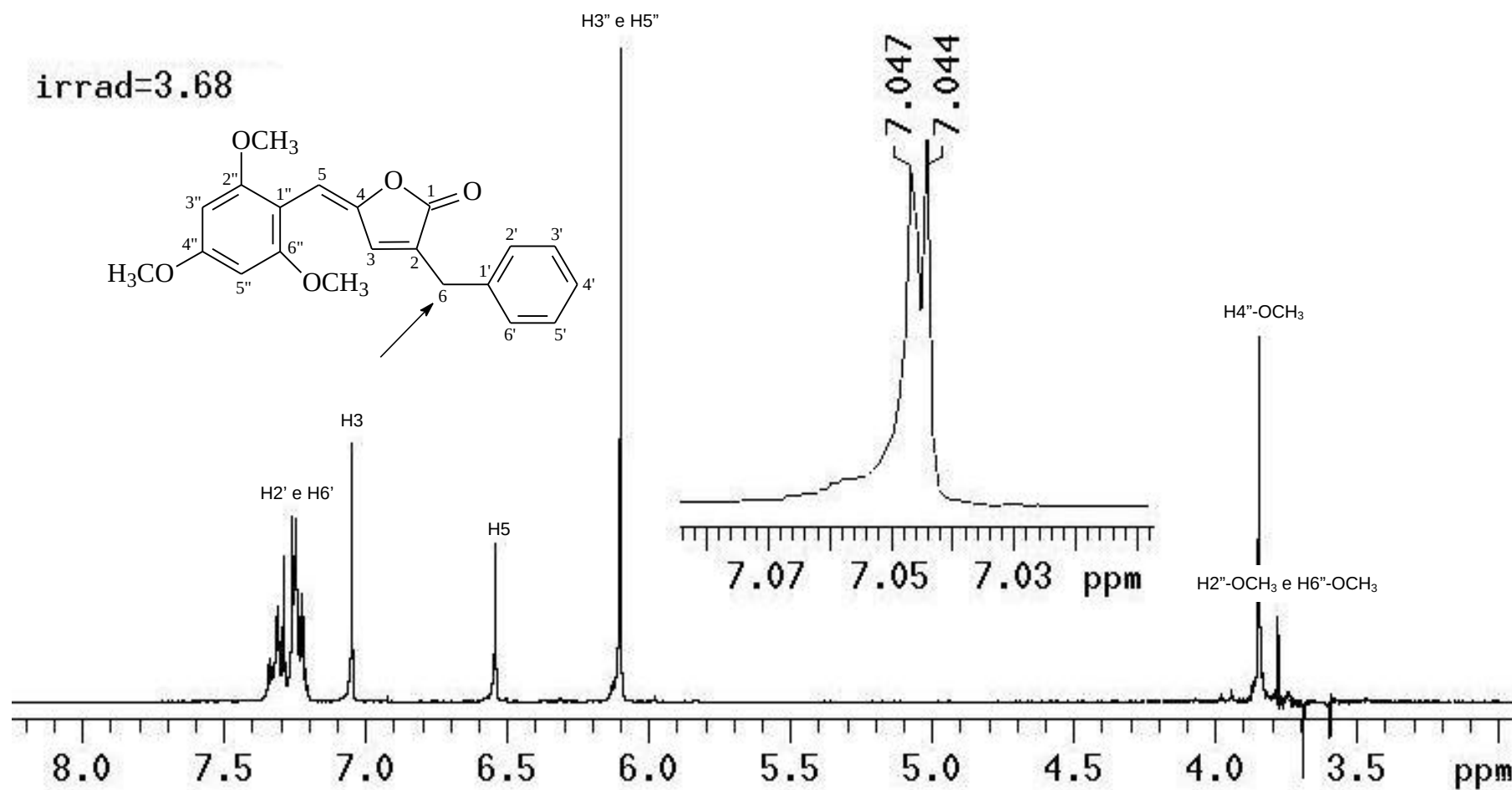


Figura 29 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do butenolídeo [18], com o sinal em δ 3,68 irradiado.

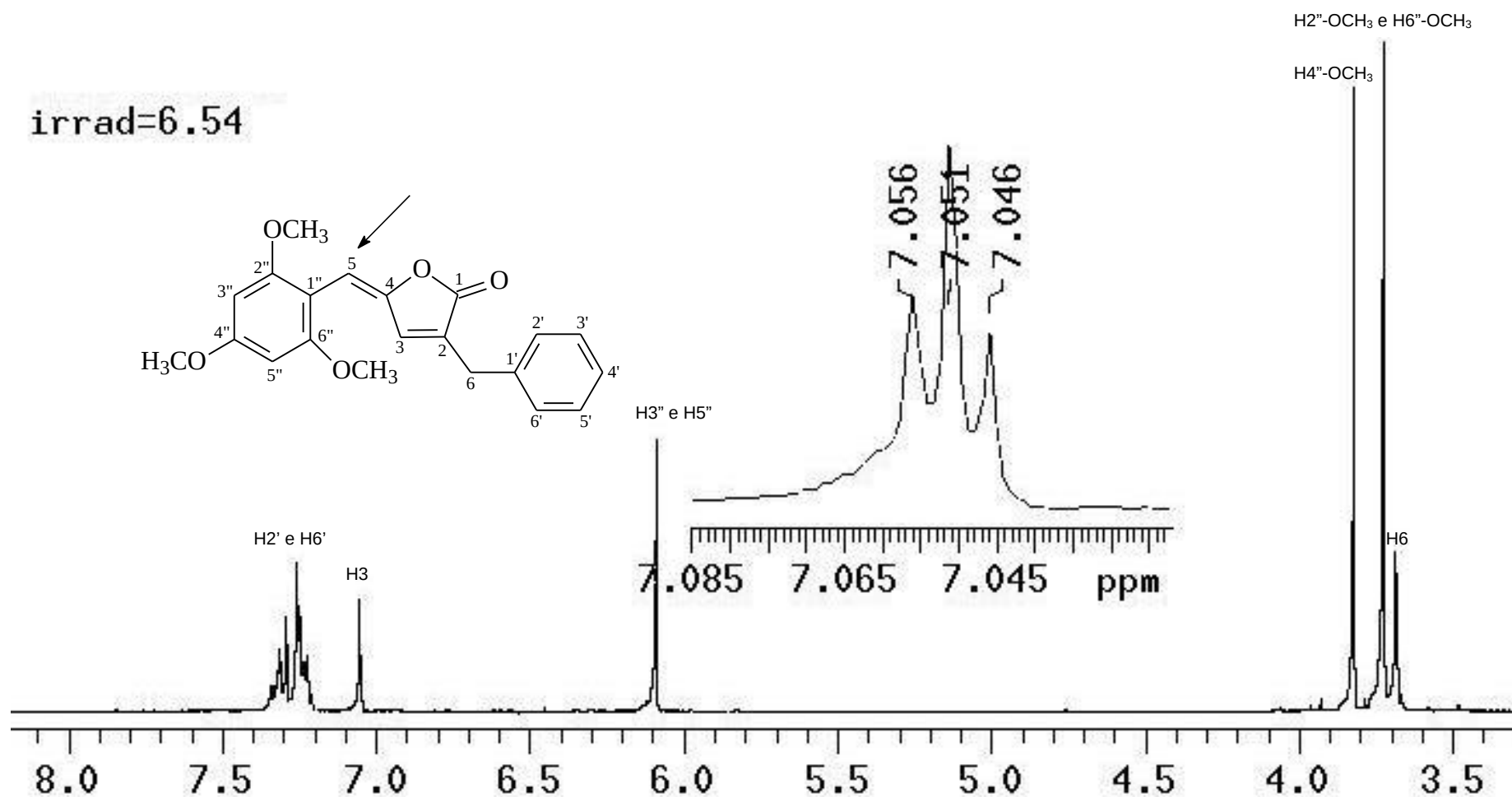


Figura 30 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do butenolídeo [18], com o sinal em δ 6,54 irradiado.

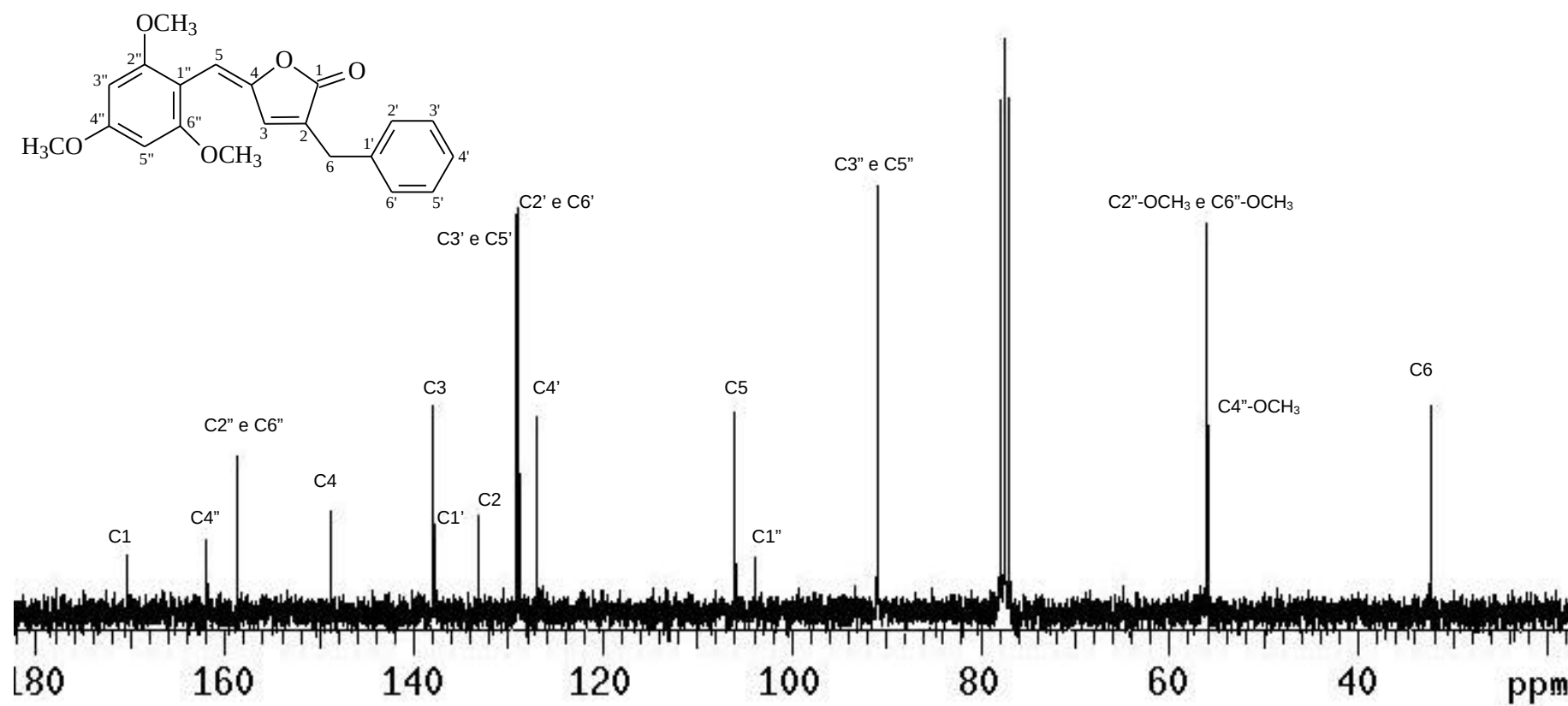


Figura 31 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do butenolídeo [18].

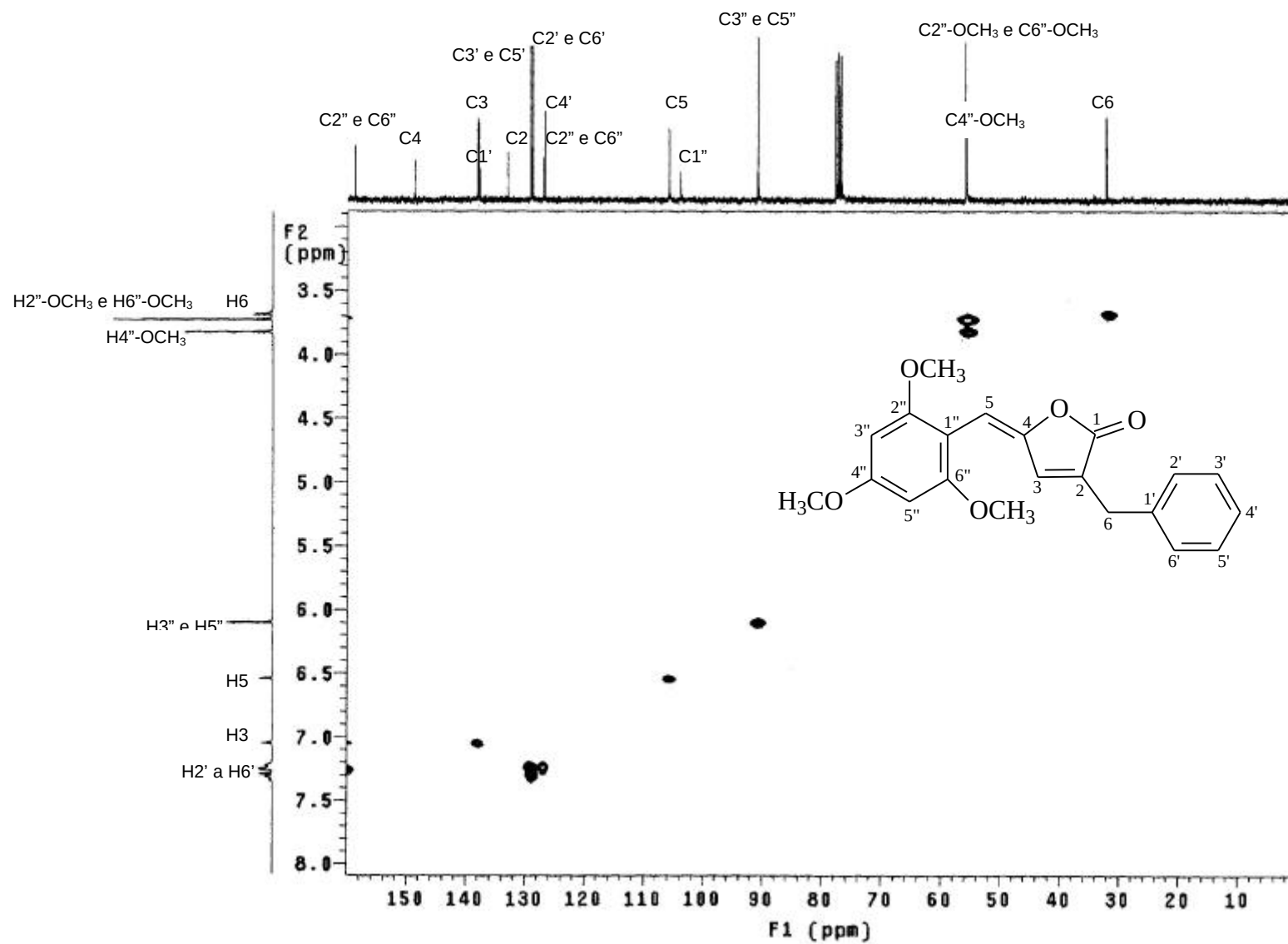


Figura 32– Espectro HMQC do butenolídeo [18] (75 MHz em F1 e 300 MHz em F2).

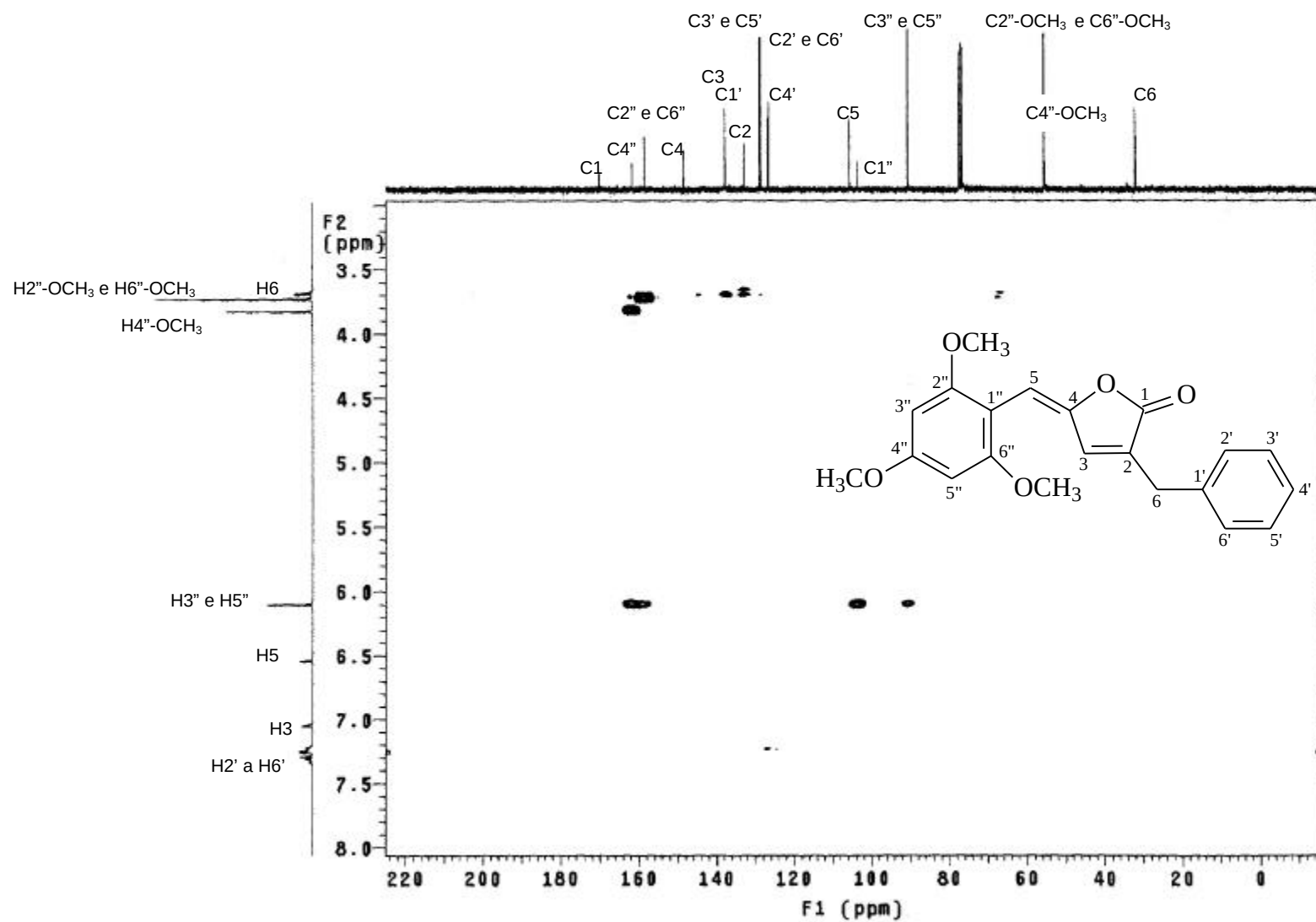


Figura 33 – Espectro HMBC do butenolídeo [18] (75 MHz em F1 e 300 MHz em F2).

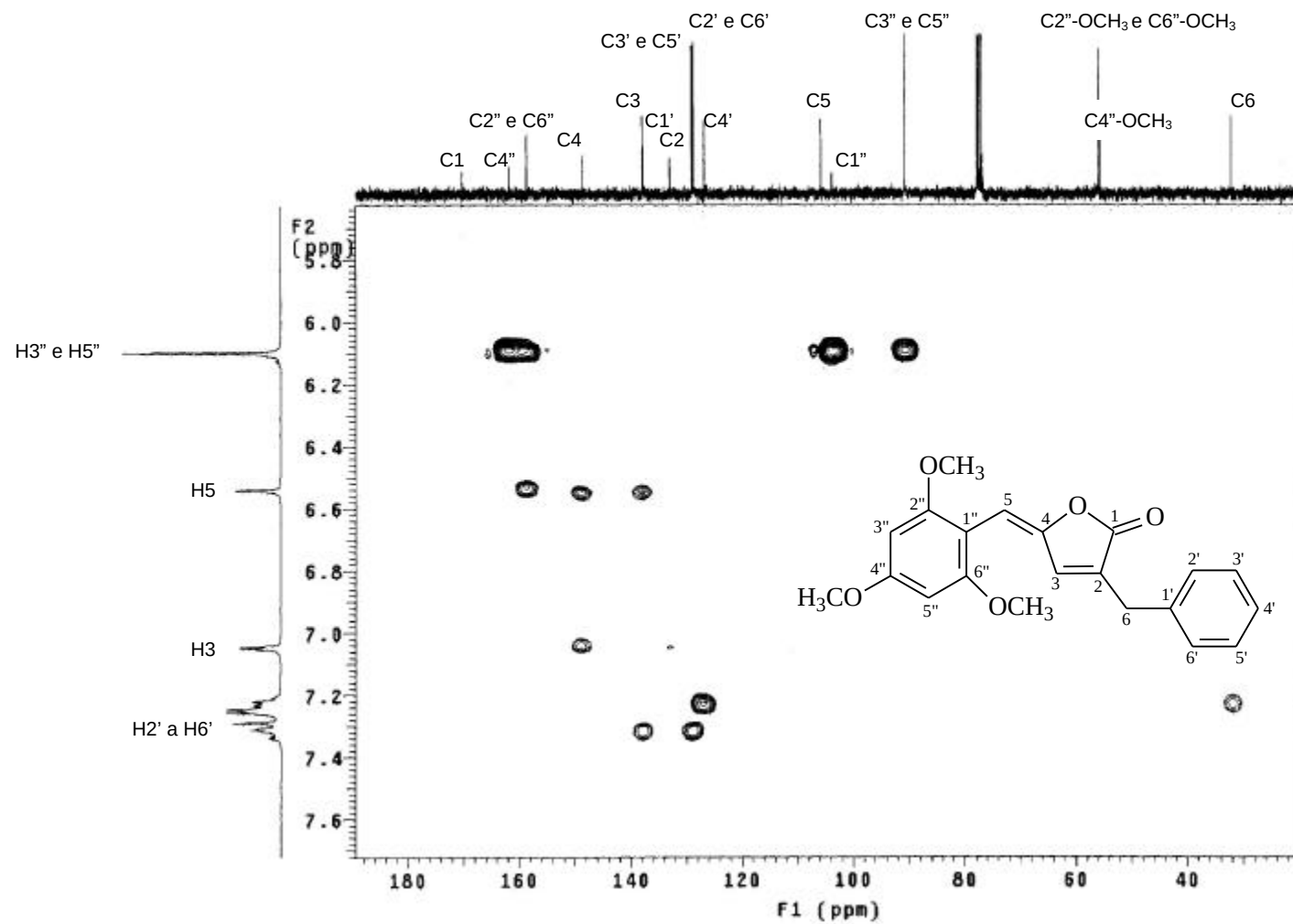


Figura 34 – Expansão do espectro HMBC do butenolídeo [18] na região de 5,8 a 7,6 ppm em F2 (75 MHz em F1 e 300 MHz em F2).

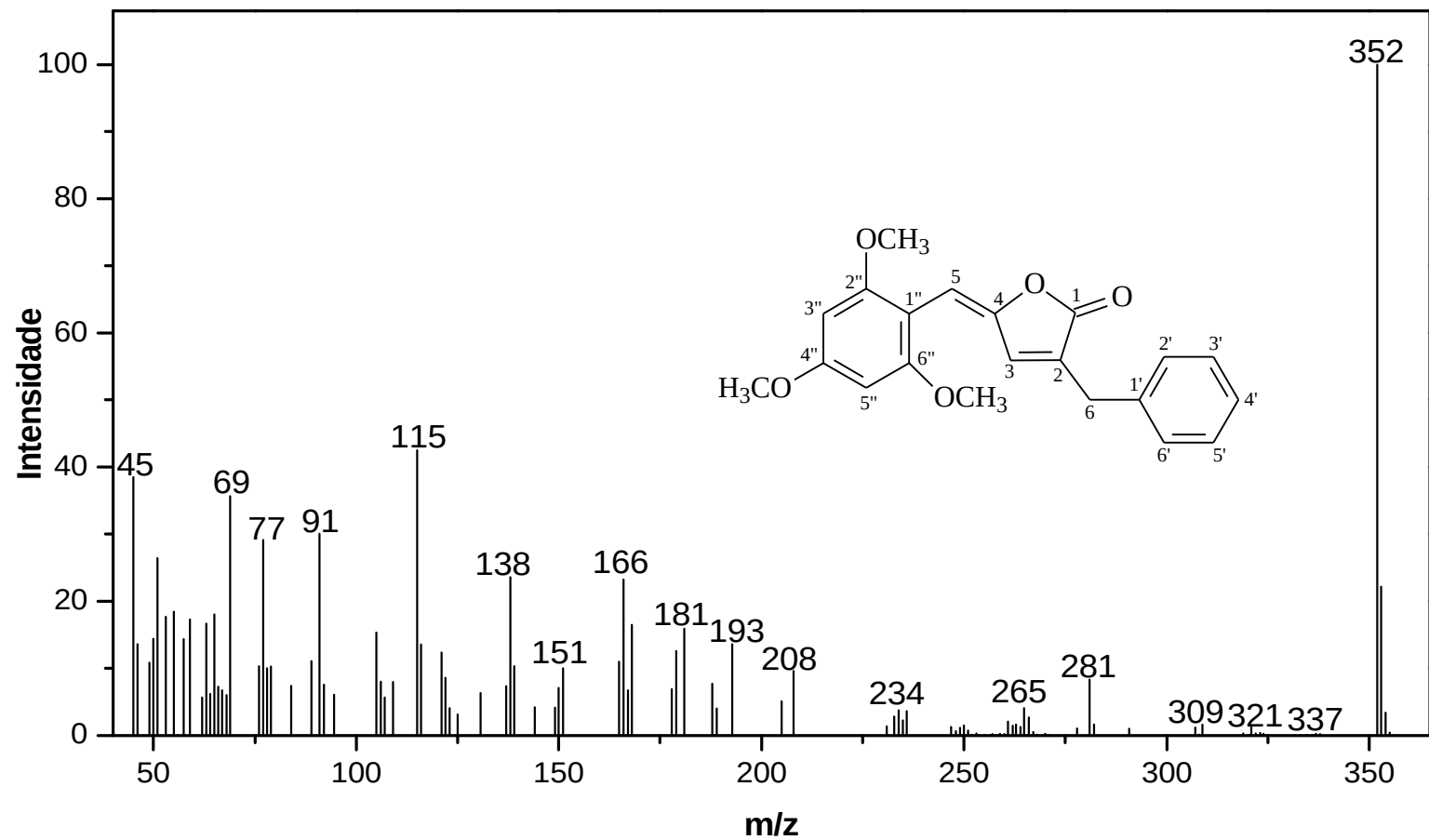


Figura 35 – Espectro de massas do butenolídeo [18].

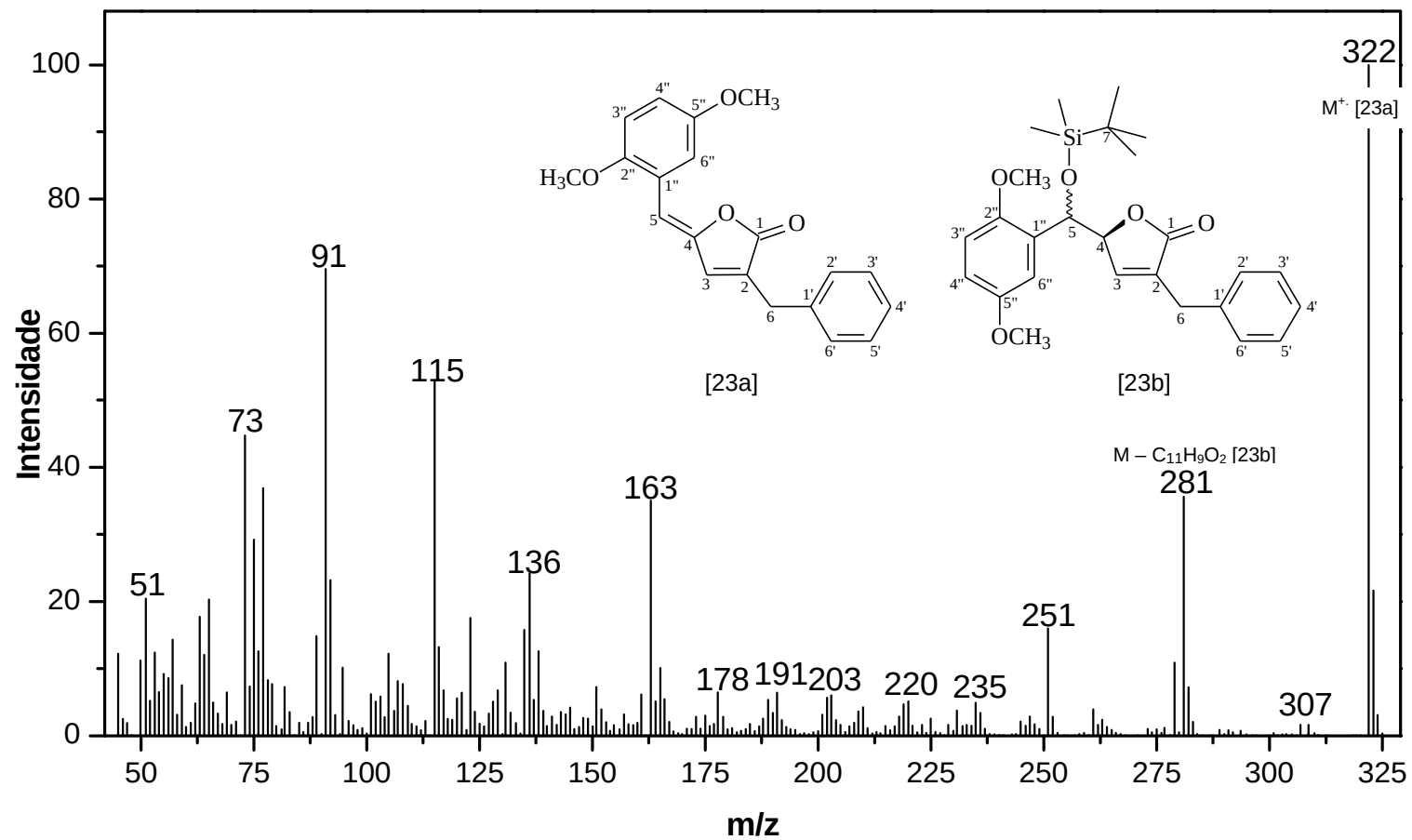


Figura 36 – Espectro de massas da mistura dos butenolídeos [23a] e [23b].

Informações obtidas através de experimentos de nOe diferencial permitiram também a confirmação correta da geometria da ligação dupla proposta para os γ -arilidenobutenolídeos [18], [20], [21], [22a] e [23a]. A geometria da ligação dupla *E* do composto [18] foi demonstrada quando a irradiação do hidrogênio H3 não causou nOe com o H5 (Figura 38) e já irradiação do hidrogênio H5 do composto [22a] causou um nOe de 5,62 % com o H3 e 4,97% com H2", confirmando sua estereoquímica *Z* (Figuras 39). A irradiação dos hidrogênios metílicos 2"-OCH₃ e 6"-OCH₃ do composto [18] causou um nOe de 14,37 % com H3" e H5" (Figura 38). Quando a irradiação foi feita sobre os hidrogênios aromáticos H2" e H6" do composto [22a] causou um nOe de 3,21% com H3" e H5", confirmando a atribuição feita para estes hidrogênio, e um nOe de 4,04 % com H5 (Figura 39). A Figura 37 fornece os dados de nOe para os γ -arilidenobutenolídeos sintetizados.

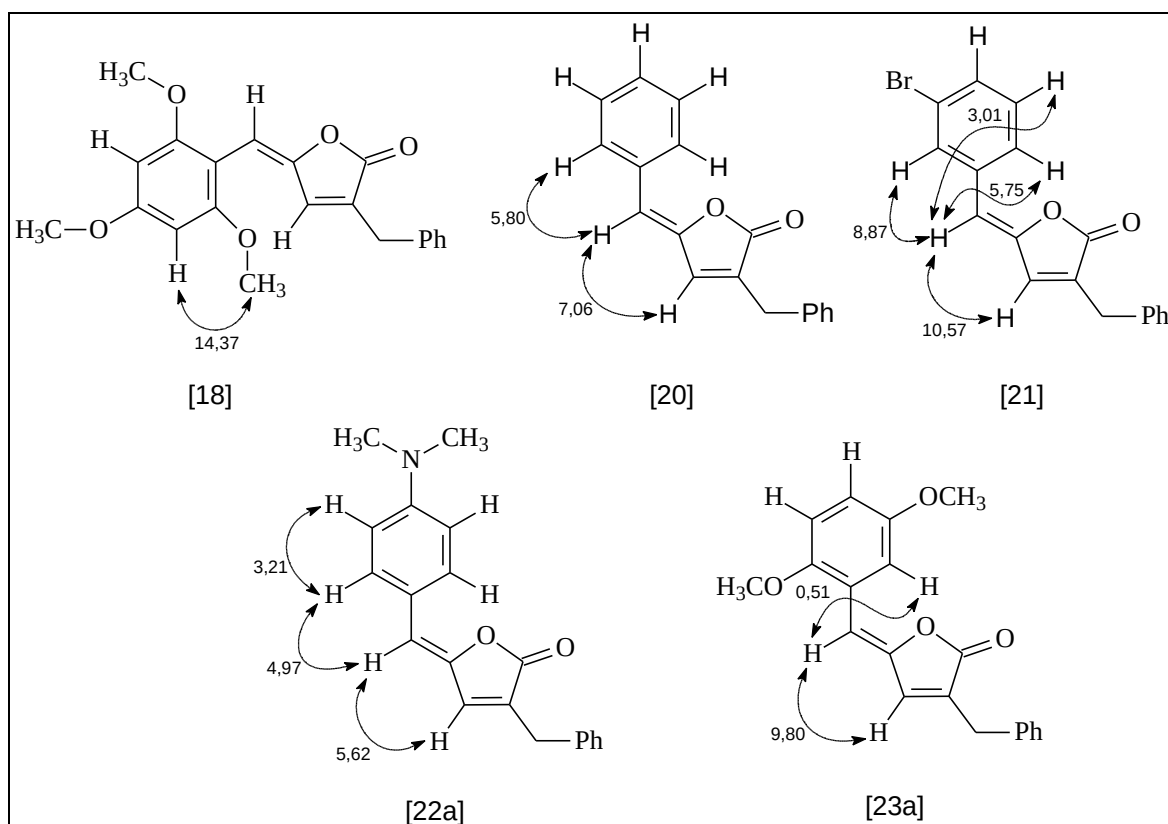


Figura 37 – Correlações espaciais sugeridas para [18], [20], [21], [22a] e [23a] baseadas em experimento nOe (%) diferencial.

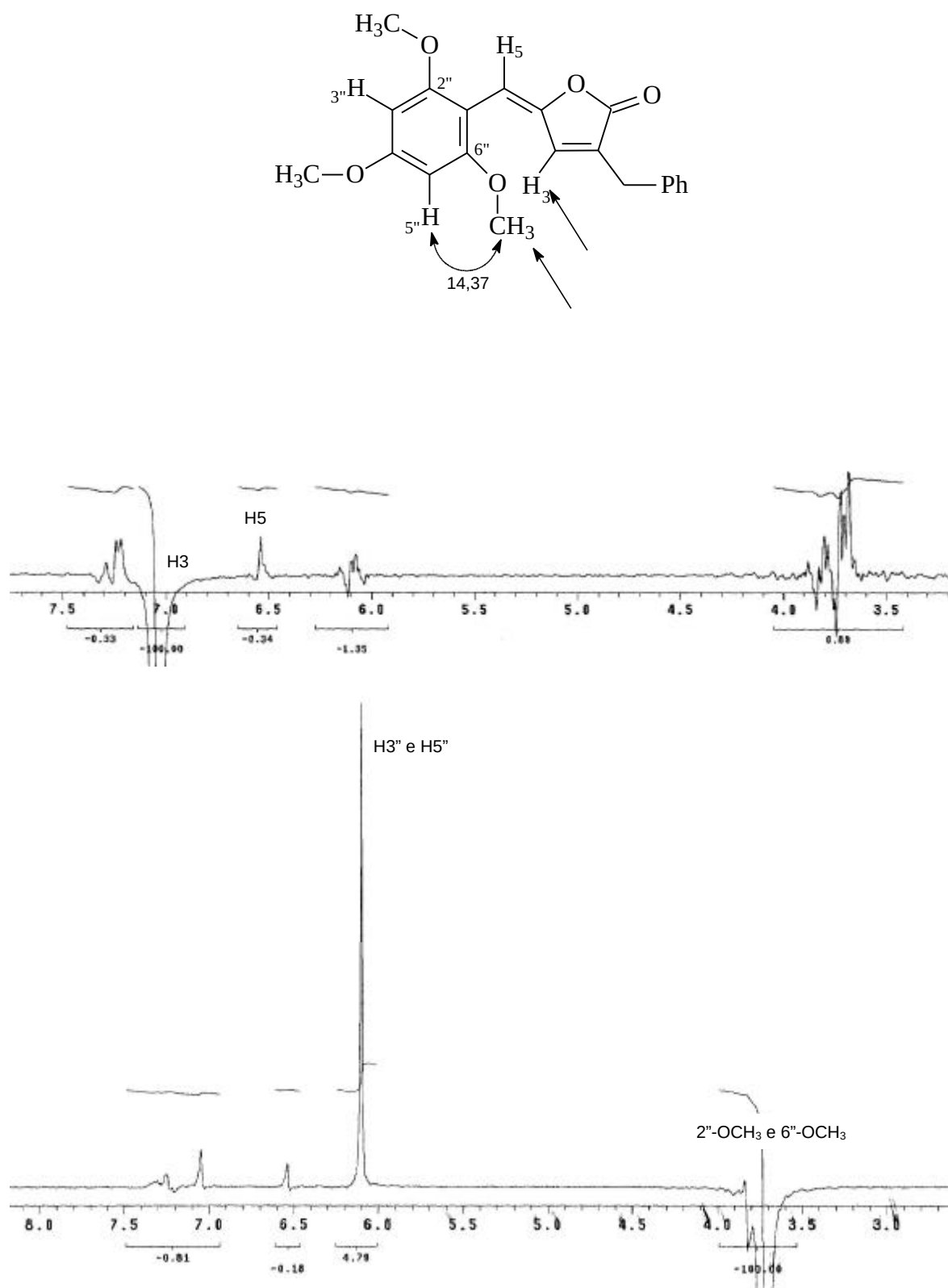


Figura 38 – Espectro de nOe diferencial do butenolídeo [18] com os sinais em $\delta = 7,04$ e $3,72$ irradiados.

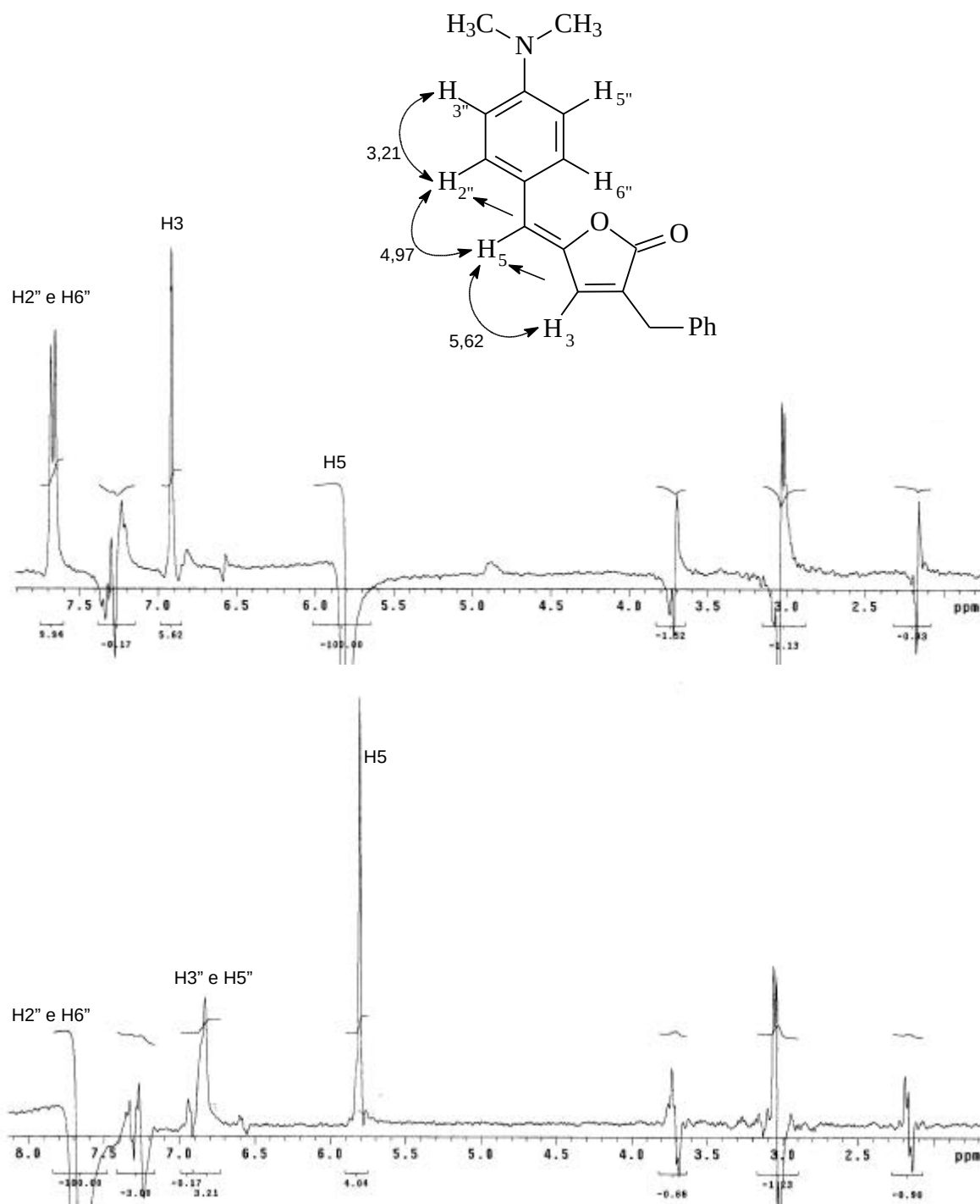


Figura 39 – Espectro de nOe diferencial do butenolídeo [22a], com os sinais em $\delta = 5,81$ e $7,65$ irradiados.

Os dois estereoisômeros [22a] e [22b] obtidos da reação entre a lactona [17] e o 4-(dimetilamino)benzaldeído foram determinados pela análise de seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (Figuras 41 e 42). Eles foram obtidos numa proporção de aproximadamente 2:1, de acordo com a intensidade dos sinais de ressonância do espectro obtido. As correlações entre os sinais para cada composto no espectro de RMN de ^1H foram feitas pela análise do espectro de duas dimensões COSY ^1H - ^1H (Figura 43) e pela intensidade dos sinais. O sinal em $\delta = 3,71$ (H6) do composto [22a] está correlacionado como o sinal em $\delta = 6,91$ (H3) e o sinal em $\delta = 6,66$ (H3" e H5") está correlacionado com o sinal $\delta = 7,65$ (H2" e H6"), sendo estes já confirmados pelo espectro de nOe (Figura 39). Através da análise do espectro de COSY foi possível determinar para o composto [22b] a posição do H3, H2" e H6". Os carbonos de cada estereoisômero foram atribuídos pela diferença de intensidades dos sinais e por comparação com o composto [18].

As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos do composto (5Z)-3-benzil-5-(2,5-dimetoxibenzilideno)furan-2(5H)-ona [23a] foram por comparação ao composto [18] e pela diferença de intensidade dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . A formação do composto foi confirmada principalmente pelo sinal de ressonância em $\delta = 6,39$ atribuído ao hidrogênio H5 ligado ao carbono sp^2 .

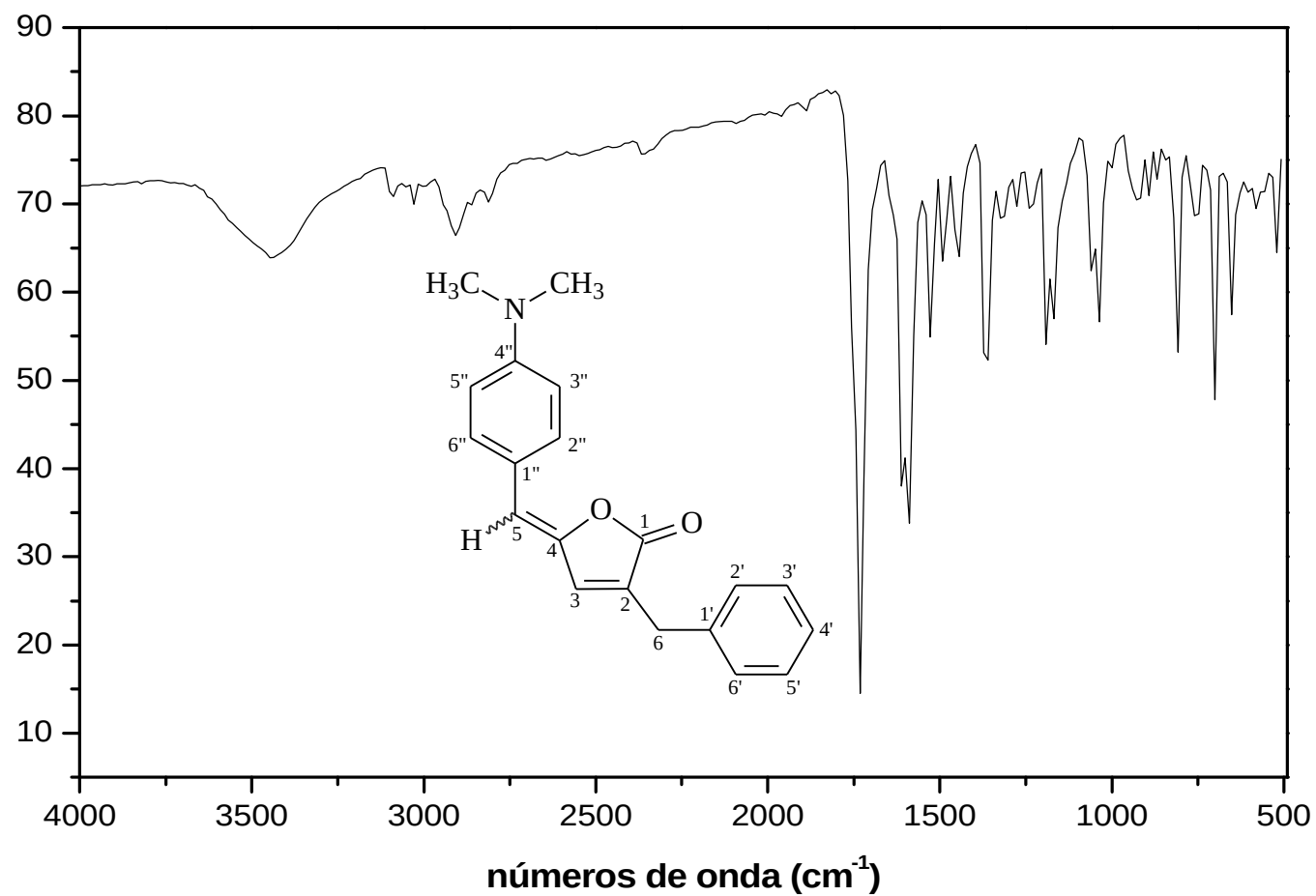


Figura 40 – Espectro no IV (KBr) do butenolídeo [22].

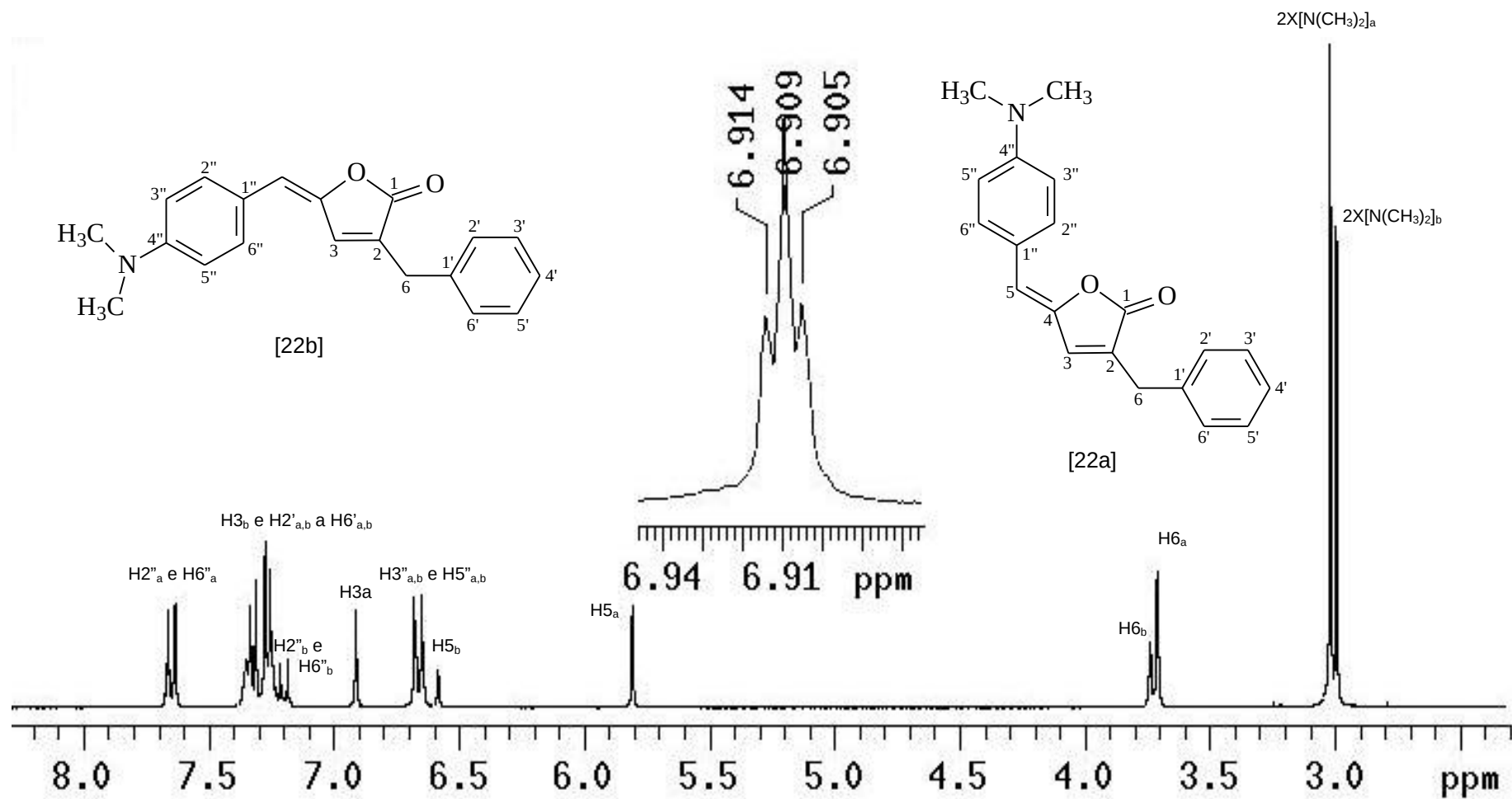


Figura 41 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do butenolídeo [22].

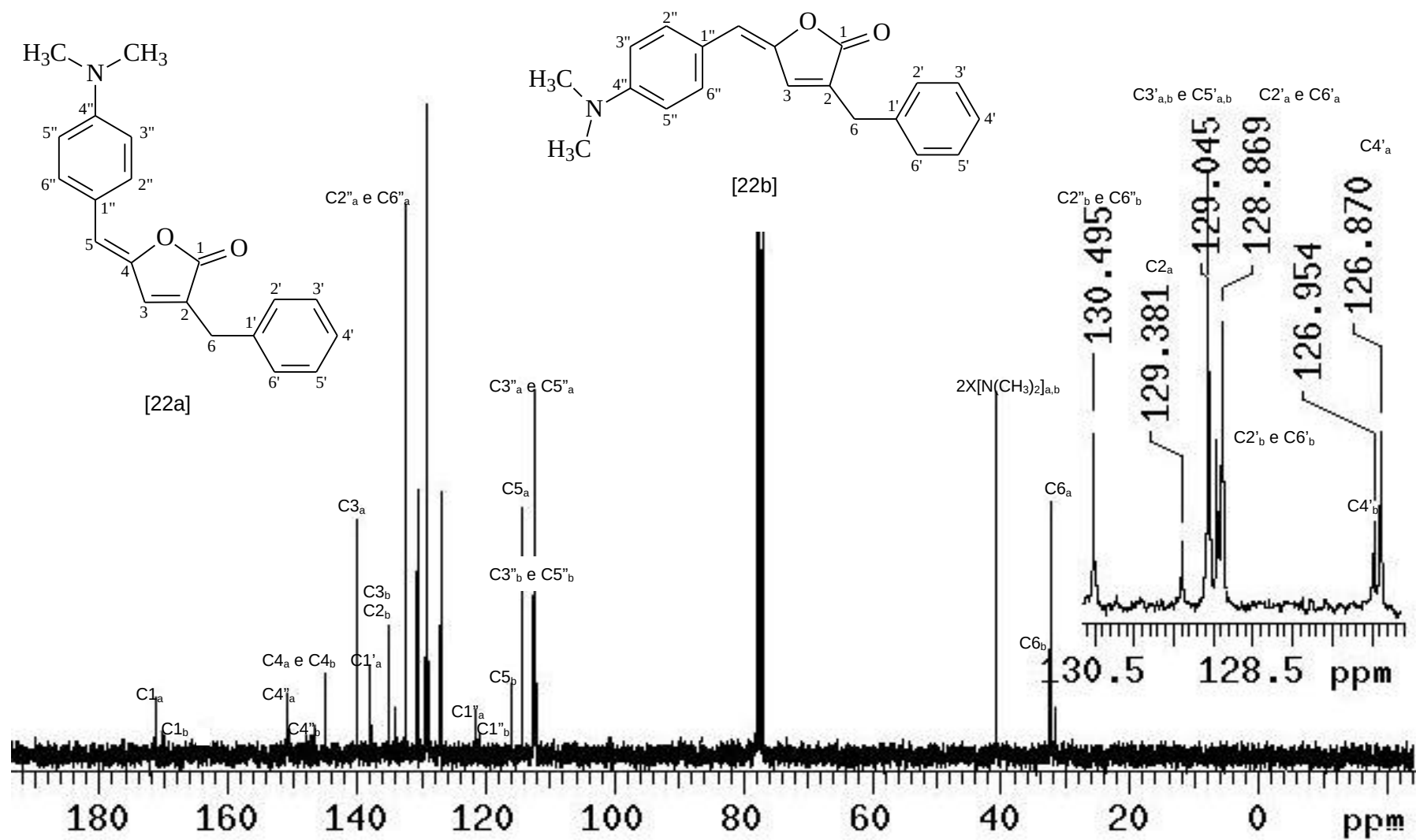


Figura 42 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do butenolídeo [22].

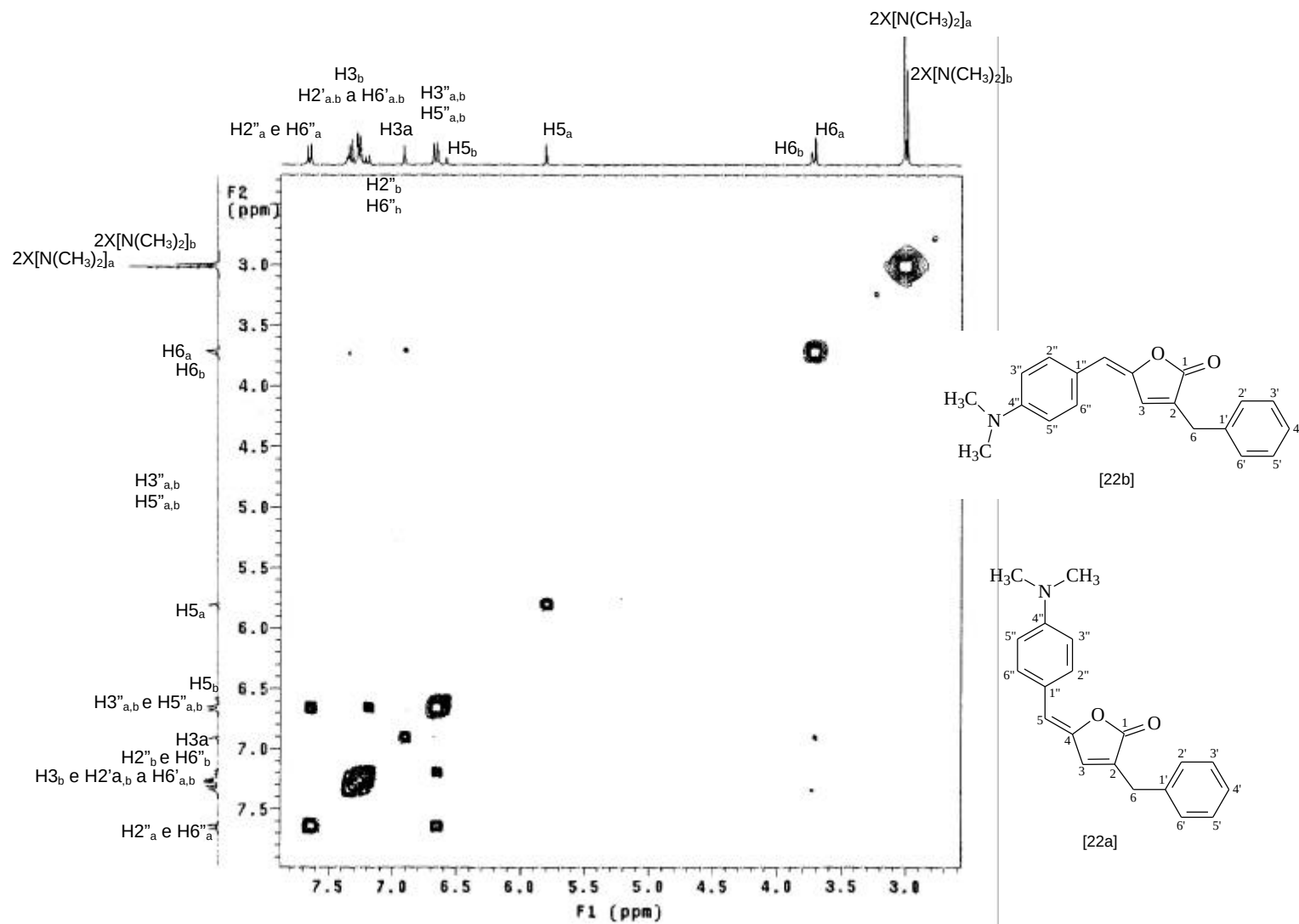


Figura 43 – Espectro COSY do butenolídeo [22] (300 MHz em F1 e F2).

Os butenolídeos [19], [23b] e [24] foram intermediários isolados durante a reação para a obtenção dos análogos ao nostoclídeos. A reação do 2,6-diclorobenzaldeído com a furanona [17] não proporcionou a formação do composto esperado, sendo isolado somente o intermediário [24] constituído por uma mistura dos diastereoisômeros [24a] e [24b]. A formação destes compostos pode ser atribuída ao impedimento espacial dos aldeídos aromáticos, devido aos substituintes em *orto*, usados na reação de condensação aldólica (Figura 22), associado ao DBU ser uma base muito volumosa. Deste modo, a aproximação do DBU para a captura do hidrogênio ligado ao C4 do butenolídeo é dificultada. Devido a este fato, as reações de alquilidenações não ocorreram completamente.

Através dos dados espectroscópicos obtidos para os compostos [19] e [24] foi possível verificar a formação de uma mistura diastereoisomérica, pois a maioria dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C apareceram duplicados. A atribuição dos sinais para cada isômero é explicada para o composto [19], já que o butenolídeo [24] é semelhante. A diferenciação dos sinais de ressonância do composto [23b] da mistura constituída pelos compostos [23a] e [23b] foi feita por comparação com o composto [19]

Através da análise dos dados espectroscópicos obtidos, não foi possível estabelecer a estereoquímica de cada par de diastereoisômero, ou seja, um dos isômeros possui estereoquímica *anti* e outro *sin*. A designação da estereoquímica poderia ser feita pela análise das constantes de acoplamento entre os hidrogênios H4 e H5. Entretanto no caso do composto [19] os valores foram muito próximos e para o composto [24] os valores coincidiram.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 46), a formação dos isômeros [19a] e [19b] pode ser confirmada pelos sinais de ressonância em $\delta = -0,29$; $-0,12$ e $0,75$ referentes ao composto [19a], e os sinais em $\delta = -0,18$; $0,04$ e $0,80$ referentes ao composto [19b], atribuídos ao grupo *tert*-butildimetilsiloxi. Além destes, observou-se o multiplete em $\delta = 5,40$ (H4), o duplete $\delta = 5,08$ ($J_{5,4} = 7,3$; H5) e o quarteto em $\delta = 7,06$ ($J_{3,4} \cong J_{3,6} \cong 1,7$; H3), referentes ao composto [19a], e ainda o multiplete em $\delta = 5,61$ (H4), o duplete em $\delta = 4,94$ ($J_{5,4} = 8,3$; H5) e o quarteto em $\delta = 6,40$ ($J_{3,4} \cong J_{3,6} \cong 1,5$; H3), referentes ao composto [23b]. A diferenciação dos sinais para ambos isômeros foi feita com a ajuda da análise do espectro em duas

dimensões ^1H - ^1H COSY (Figura 49), conforme ilustrado na Tabela 4. Os isômeros [19a] e [19b] foram formados numa razão aproximada de 1:1, de acordo com os valores das integrais dos sinais de ressonância.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 47), os sinais mais importantes são em $\delta = -5,32$ e $-5,07$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), $18,21$ (C7), $25,80$ ($7-(\text{CH}_3)_3$), $68,27$ (C5) e $83,14$ (C4), referentes ao isômero [24a], além dos sinais em $\delta = -5,01$ e $-4,79$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), $18,33$ (C7), $25,90$ ($7-(\text{CH}_3)_3$), $69,69$ (C5) e $85,27$ (C4), referentes ao isômeros [19b]. As atribuições feitas aos carbonos são confirmadas pelos espectros de DEPT (Figura 48) e HETCOR (Tabela 4 e Figura 50).

O espectro de massas do composto [19] (Figura 51) não apresentou o pico do íon molecular, mas através da análise das fragmentações (Figura 44) foi possível confirmar a formação do produto. O pico base refere-se ao fragmento $[(\text{CH}_3)_2\text{SiOH}]^+$ (m/z 75).

Tabela 4 – Dados de RMN de ^1H , COSY e HETCOR referentes ao composto [19].

Átomo	Isômero [19a]			Isômero [19b]		
	d	COSY	HETCOR	d	COSY	HETCOR
Si(CH ₃) ₂	-0,29 e -0,18		-5,32 e -5,07	-0,18 e 0,04		-5,01 e -4,79
7-(CH ₃) ₃	0,75		25,80	0,80		25,90
3	7,06	H6 e H4	150,67	6,40	H6 e H4	147,85
4	5,40	H5 e H6	83,14	5,61	H5 e H6	85,27
5	5,08	H4	68,27	4,94	H4	69,69
6a e 6b	3,57 e 3,63	H4 e H3	31,86	3,53	H4 e H3	32,09
2'-6'	7,12-7,36		126,83; 128,83 e 129,24	7,12-7,36		126,75; 128,73 e 129,01
3"-5"	6,07		90,99	6,07		91,83
2"-OCH ₃ e 6"-OCH ₃	3,79		55,45	3,80		55,45
4"-OCH ₃	3,72		55,89	3,72		55,89

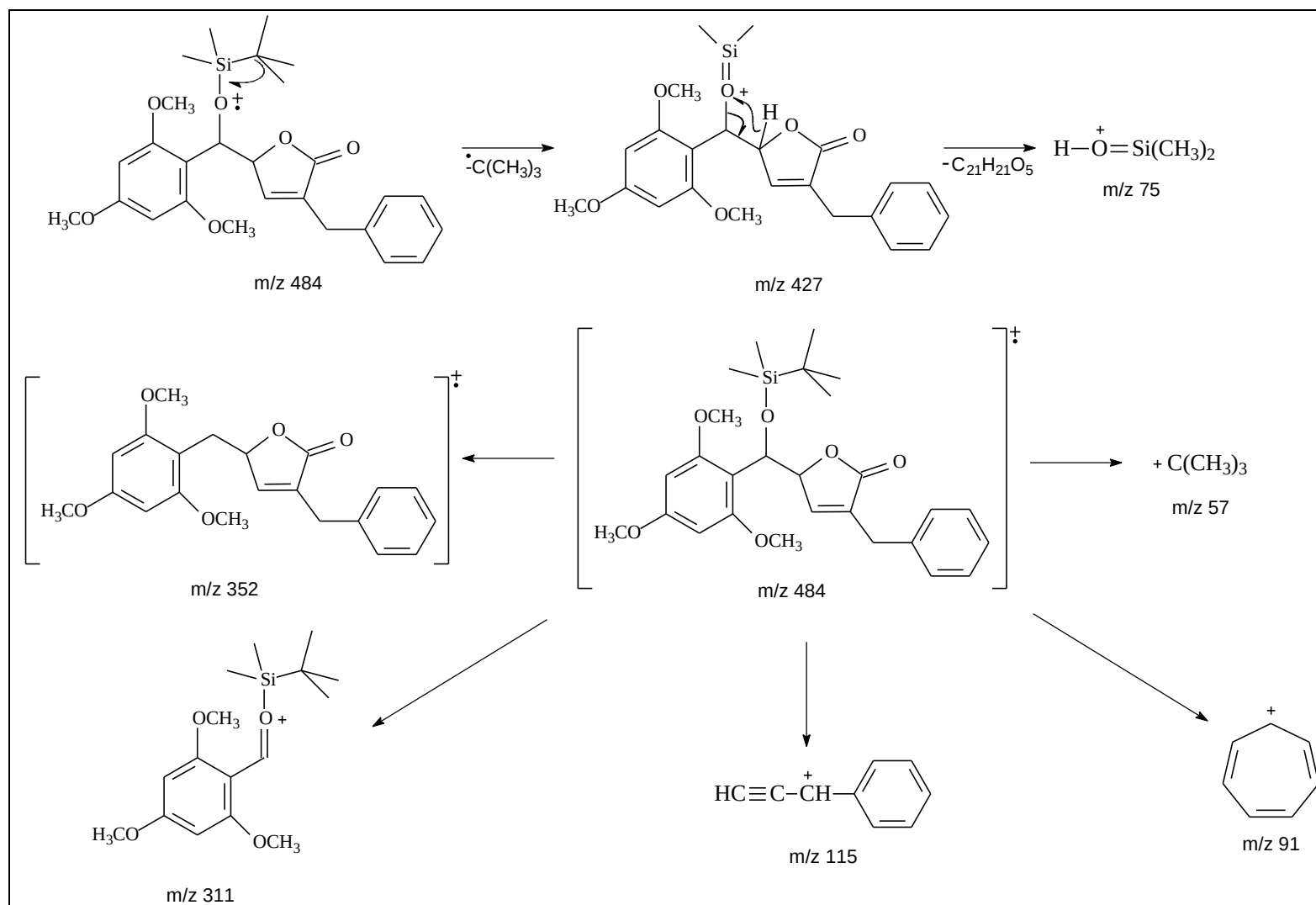


Figura 44 – Principais fragmentações de massas do butenolídeo [19]

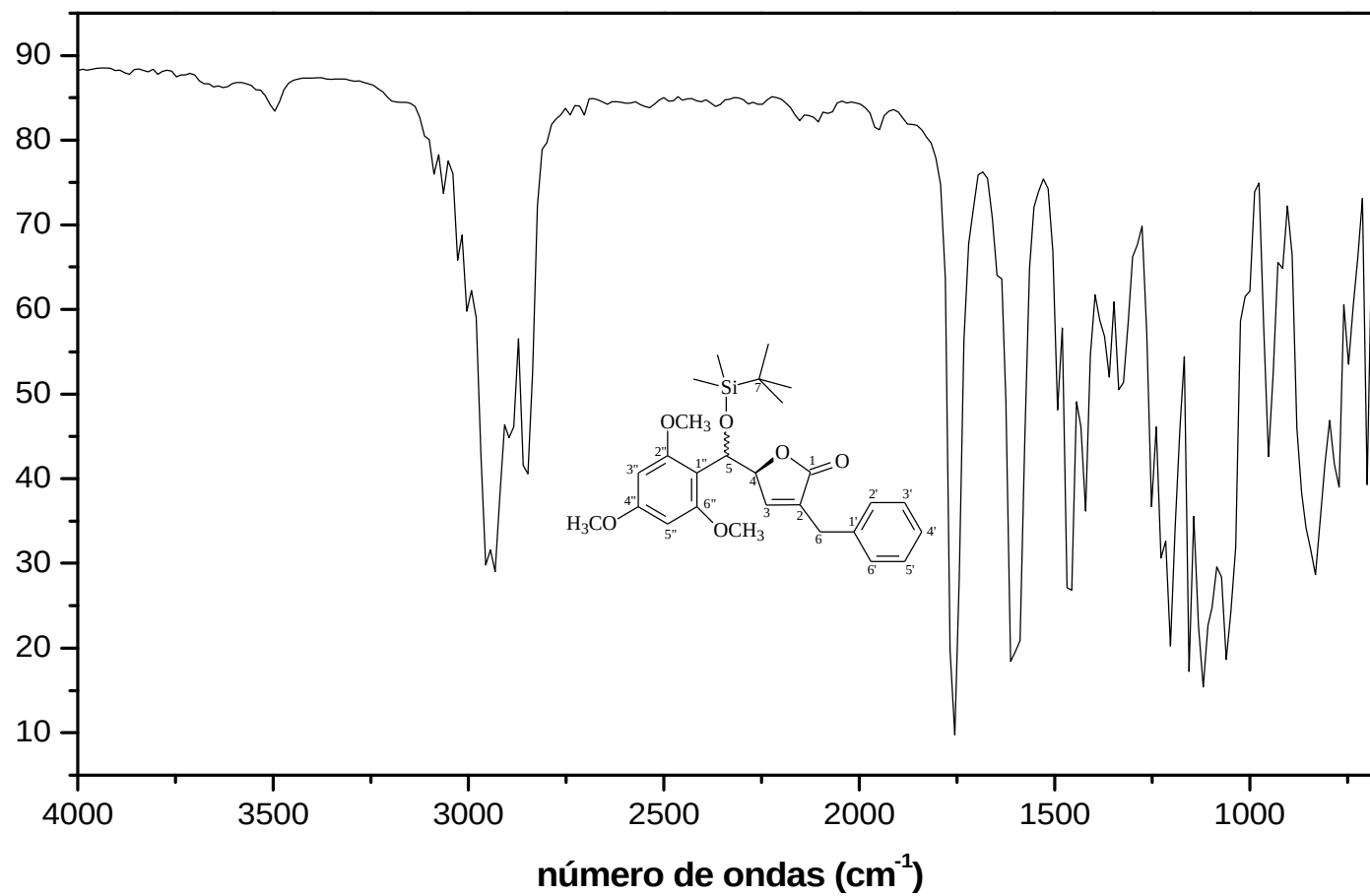


Figura 45 – Espectro no IV (filme) do butenolídeo [19].

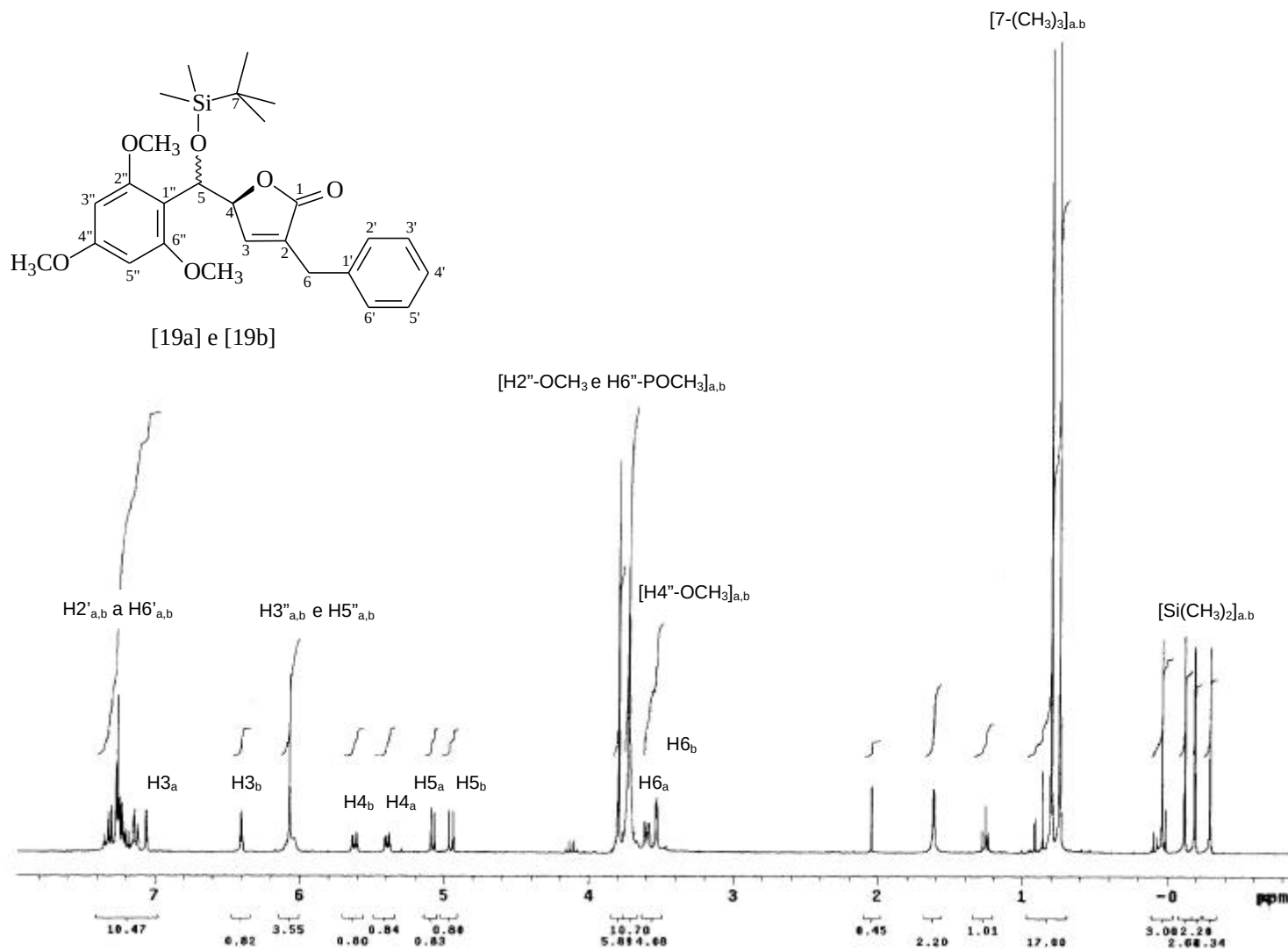


Figura 46 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do butenolídeo [19].

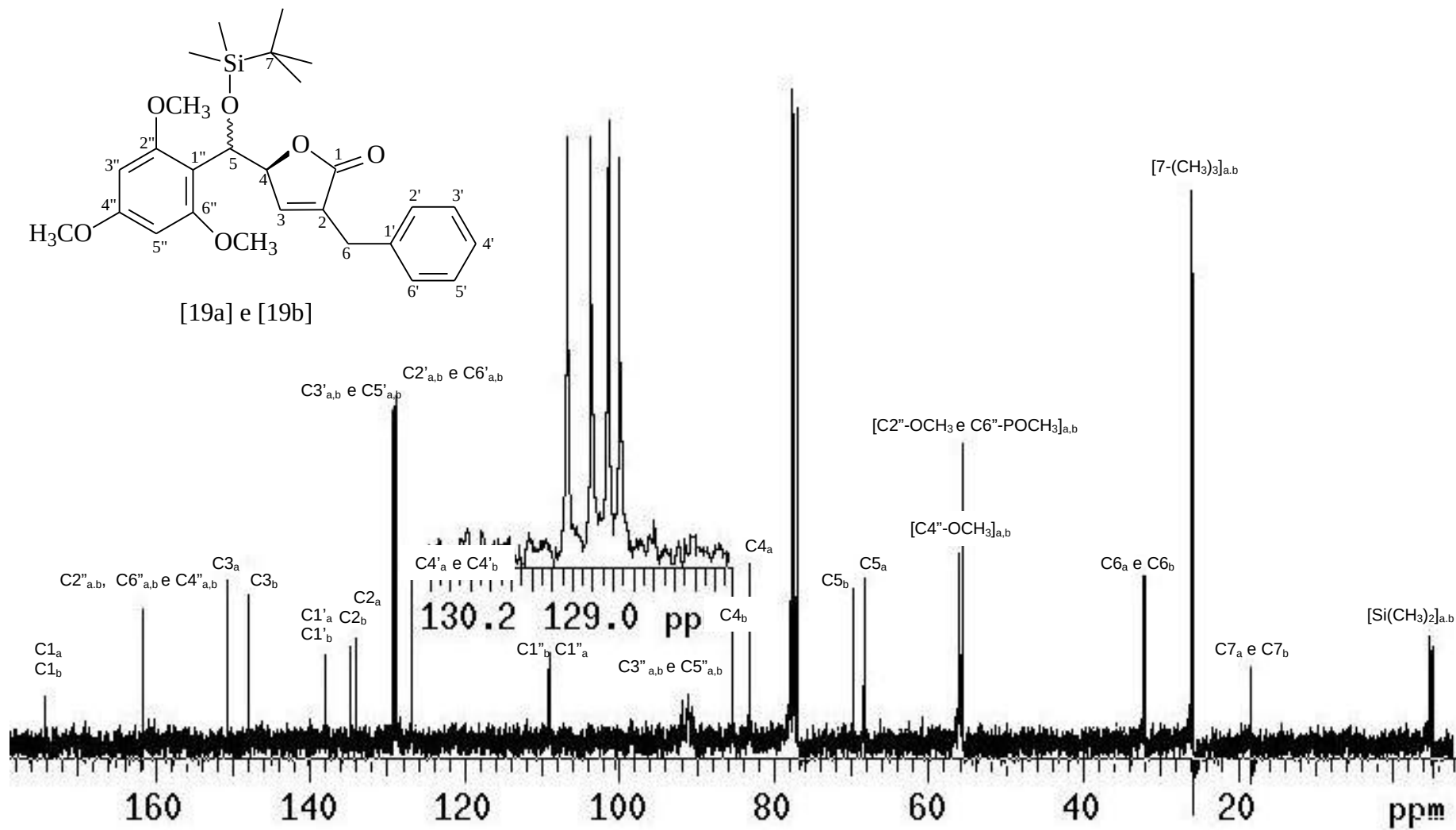


Figura 47 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do butenolídeo [19].

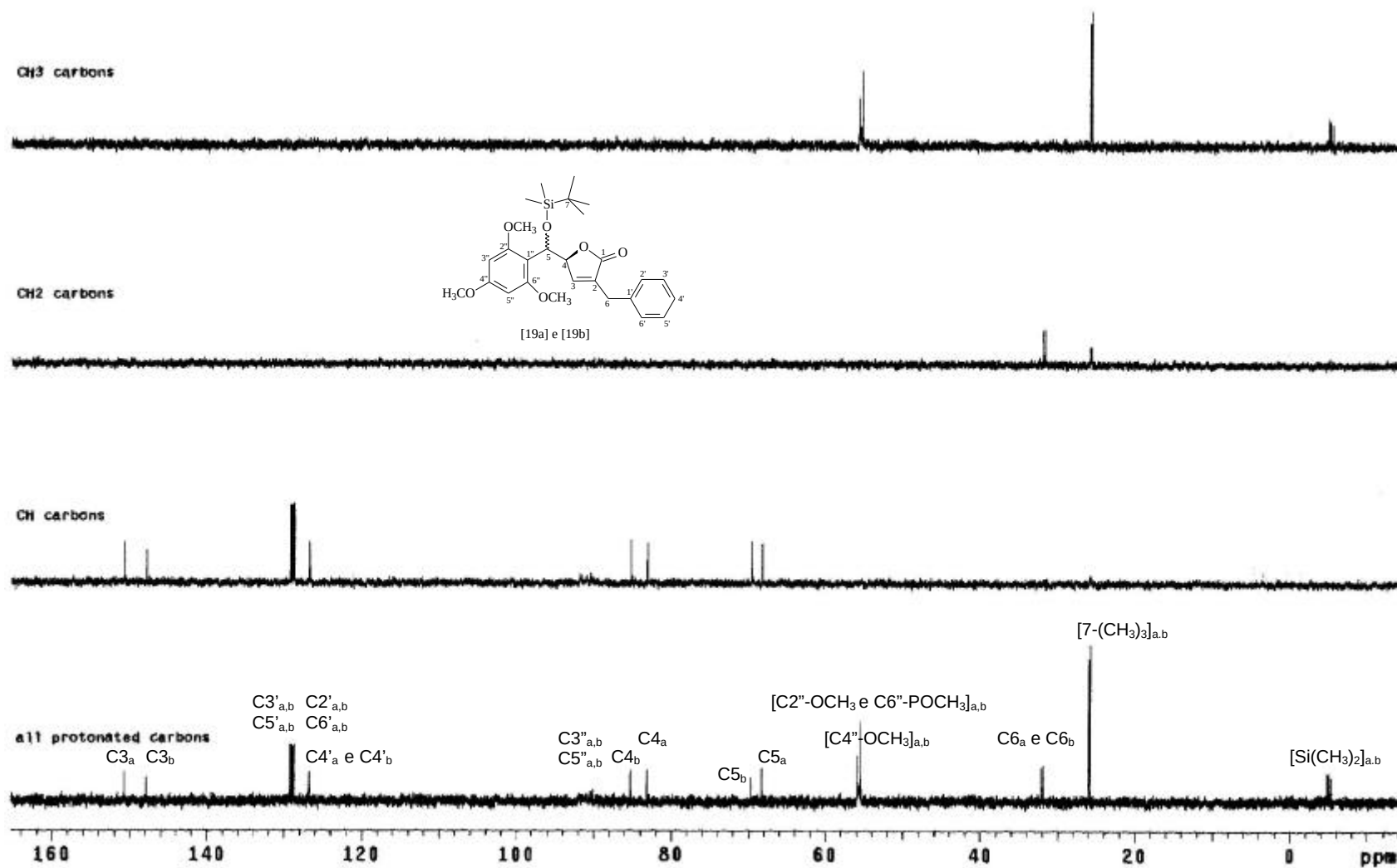


Figura 48 – Espectro de DEPT (75 MHz, $CDCl_3$) do butenolídeo [19].

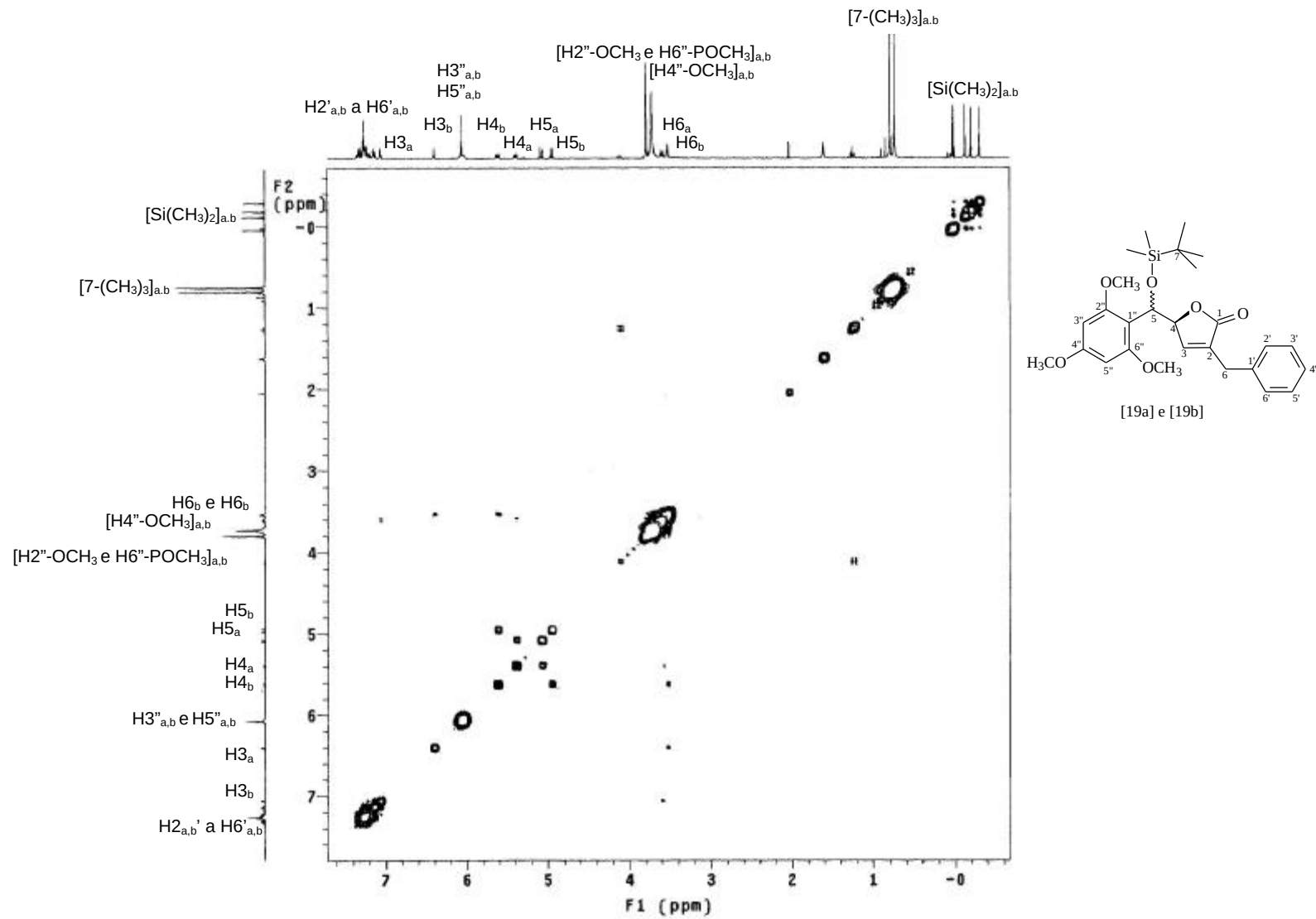


Figura 49 – Espectro COSY (300 MHz em F1 e F2) do butenolídeo [19] (300 MHz em F1 e F2).

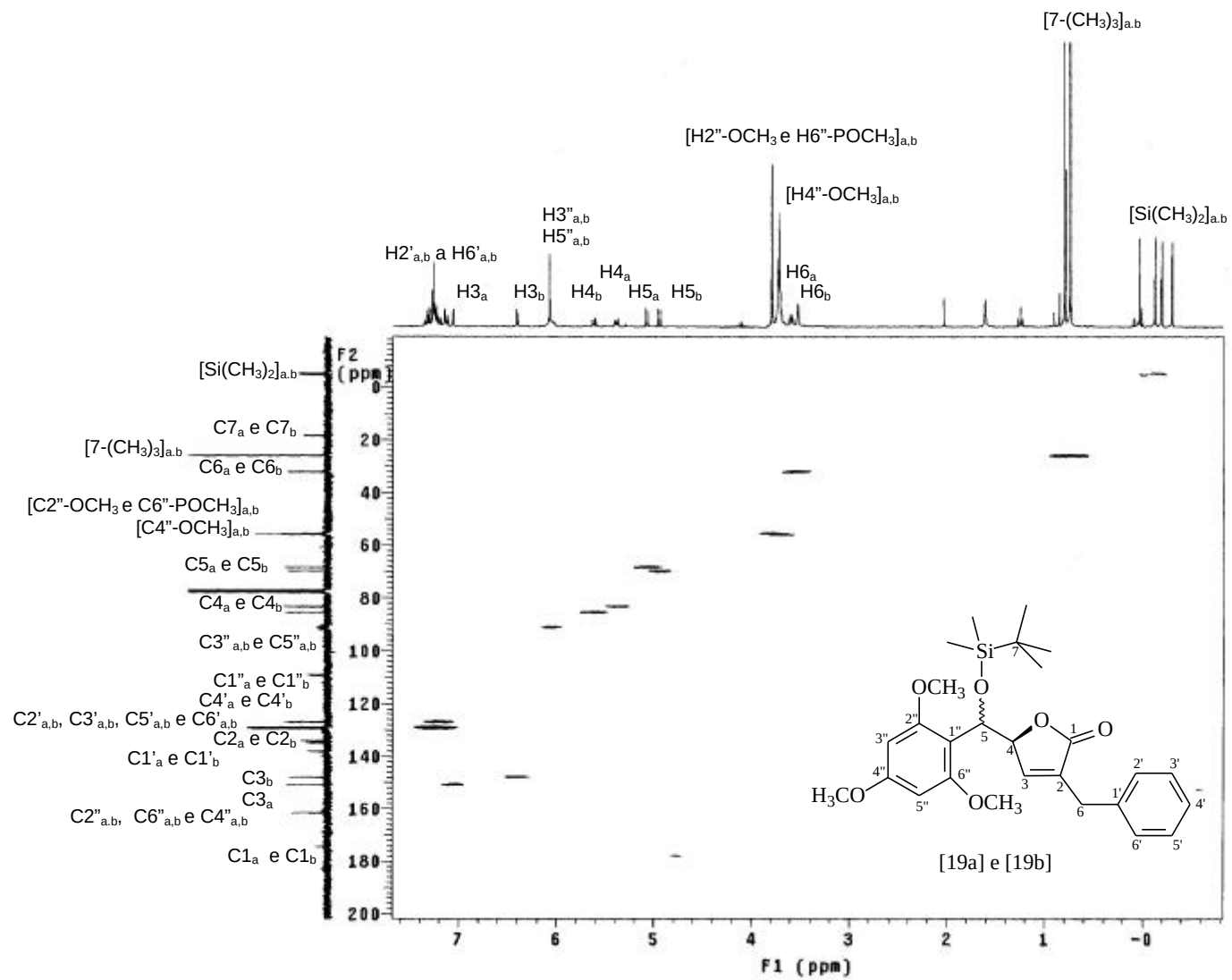


Figura 50 – Espectro HETCOR do butenolídeo [19] (300 MHz em F1 e 75 MHz em F2).

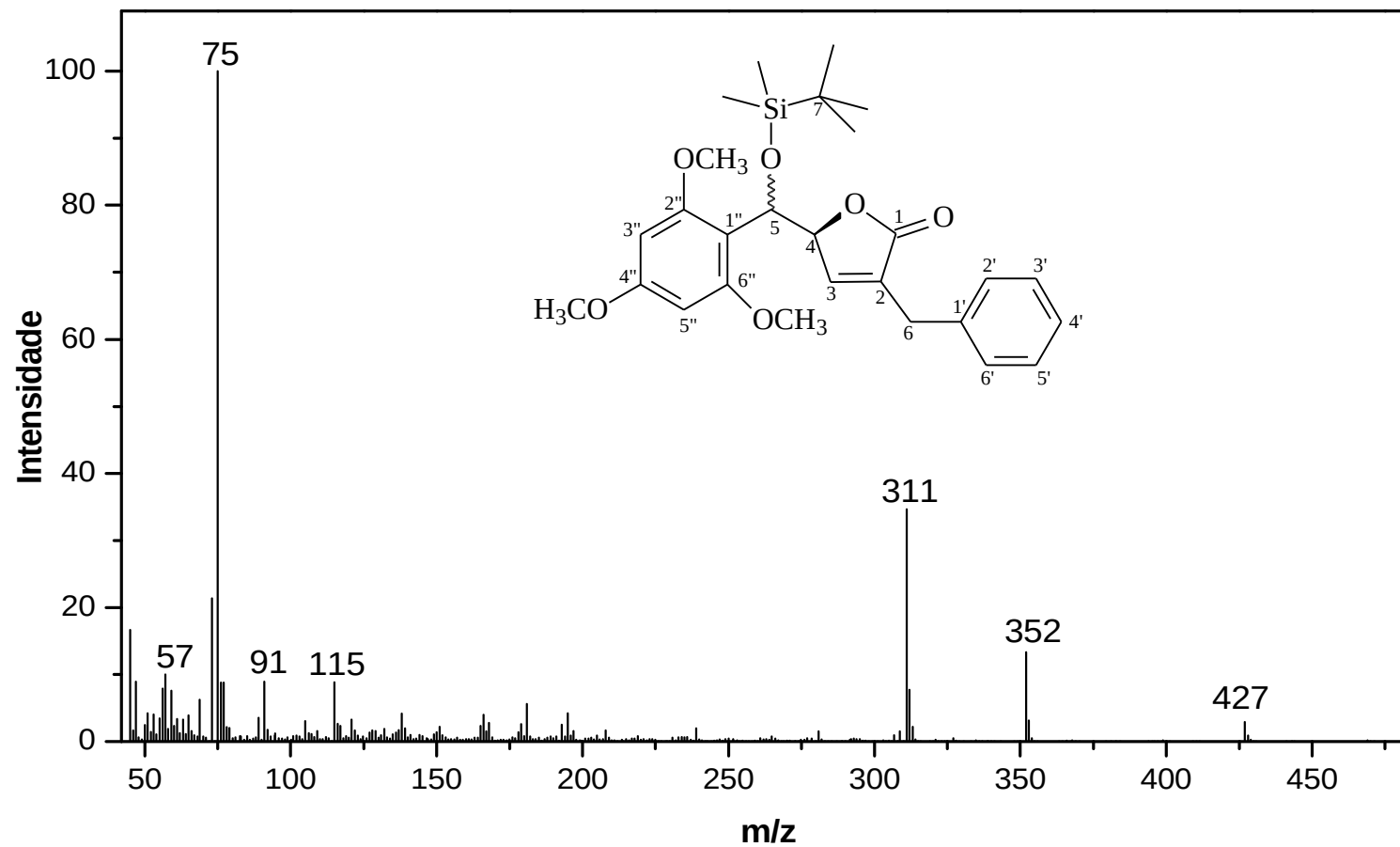


Figura 51 – Espectro de massas do butenolídeo [19].

Durante a reação entre o 3,4-dimetoxibenzaldeído com a lactona [17], o primeiro indício da formação do produto deu-se pela análise em cromatografia de camada delgada, revelando a presença de dois pontos visíveis sob luz ultravioleta e com R_f próximos do aldeído. Após elaboração e fracionamento em cromatografia de camada delgada, não foi possível a purificação do composto. As duas manchas apareceram na placa cromatográfica praticamente sobrepostas.

No espectro de infravermelho (Figura 52), foram observadas as bandas de absorção em 3062, 3026 e 3002 cm^{-1} atribuídas ao estiramento C-H de carbonos sp^2 aromáticos, em 1760 cm^{-1} atribuído ao estiramento C=O de carbonilas e as bandas de absorção na região de 1100 a 1300 cm^{-1} atribuídas ao estiramento C-O de éteres e lactonas..

Na análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 53) da mistura, a formação do butenolídeo [25] é evidenciada pelo simpleto em $\delta = 3,72$ (2H, H6), o simpleto em $\delta = 5,82$ (1H, H5) e o tripleto em $\delta = 6,93$ (1H, $J_{3,6} = 1,5$; H3). Os demais componentes da mistura são o 3,4-dimetoxibenzaldeído e a mistura diastereoisomérica do 3-benzil-5-(*tert*-butildimetilsiloxi-3,4-dimetoximetil)furan-2(5H)-ona.

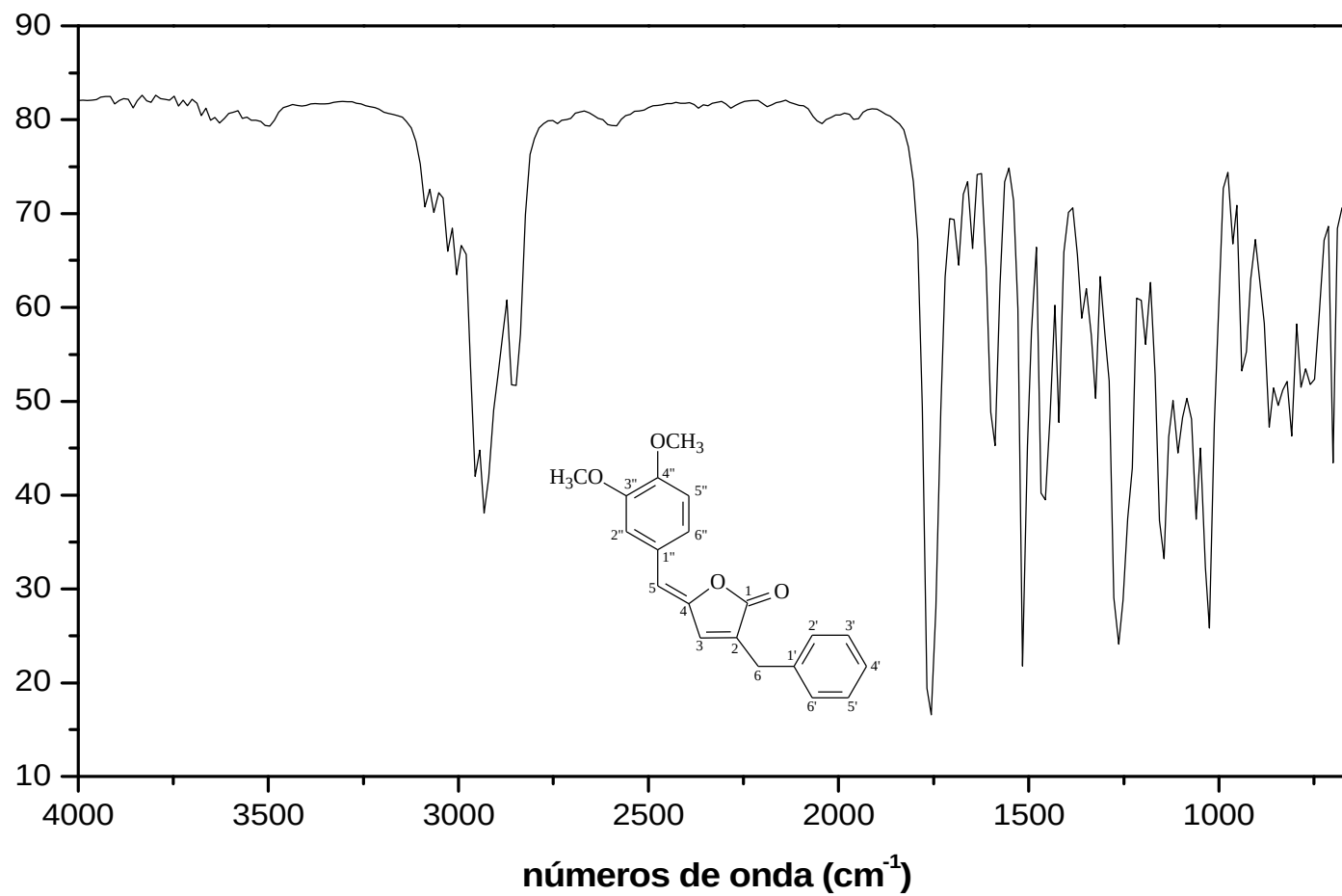


Figura 52 – Espectro no IV (filme) do composto [25].

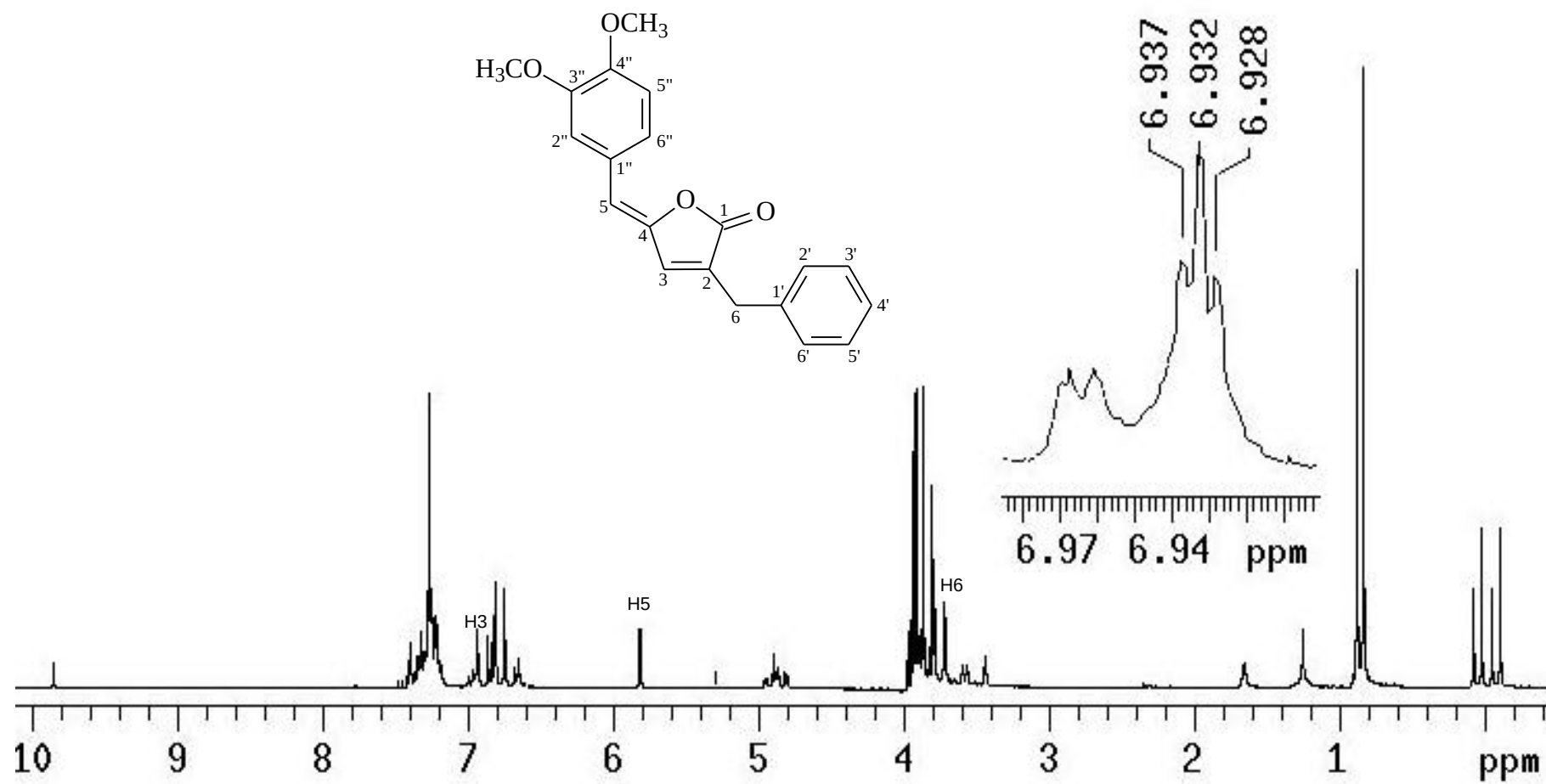


Figura 53 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [25]

3.3. Ensaio biológico

Efeito dos compostos [18], [20], [21], [22], [23] e [25] sobre a síntese de ATP (fotofosforilação) em cloroplastos.

Os butenolídeos [18], [20], [21], [22], [23] e [25] preparados em laboratório por meio de síntese, foram submetidos a ensaios para avaliação da atividade herbicida sobre a síntese de ATP, nas concentrações de 100, 200 e 300 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

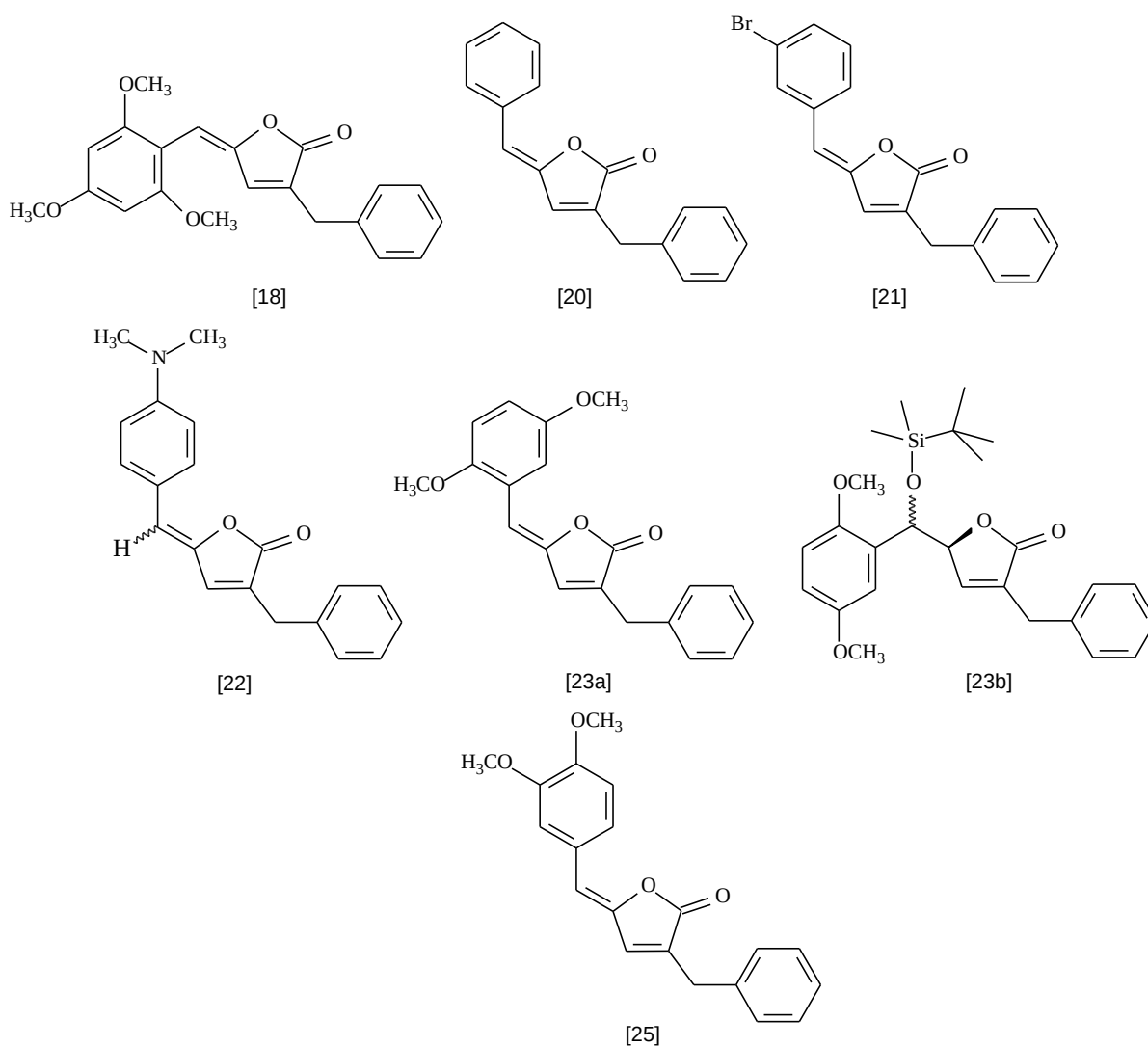


Figura 54 – Estruturas dos butenolídeos submetidos à avaliação da atividade herbicida.

Para a avaliação da atividade herbicida sobre a síntese de ATP destes compostos foram utilizados bioensaios conforme metodologias descritas por CHAVEZ *et al.* (2001) e ROMAGNI *et al.* (2002). Na Figura 55 observa-se que todos os compostos apresentam efeito inibitório sobre a síntese de ATP em cloroplastos isolados de folhas de espinafre, nas concentrações de 100, 200 e 300 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Os valores de I_{50} calculados (concentração requerida para 50% de inibição) para os compostos [20], [23] e [25] foram 146, 226 e 85 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente, sendo os compostos [25] e [20] os mais ativos (Figura 56). Todavia como o composto [25] apresentou-se contaminado com o 3,4-dimetoxi-benzaldeído e a mistura diastereoisomérica do 3-benzil-5-(*tert*-butildimetilsiloxi-3,4-dimetoximetil)furan-2(5H)-ona, e o composto [23] é constituído por 77% do [23a] e 23% do [23b], não foi possível tirar conclusões a respeito da relação atividade e estrutura destes compostos.

A γ -lactona α,β -insaturada é a estrutura comum a todos compostos, variando apenas a substituição de um dos anéis aromáticos entre eles (Figura 54). A inibição é causada pela interação dos compostos com um acceptor existente na cadeia transportadora de elétrons. Um dos possíveis caminhos seria uma ligação química entre a carbonila da lactona e grupos NH_2 e OH do acceptor, formando uma amida ou éster. Outro caminho, seria que os butenolídeos podem sofrer adição de Michael, através de reações com grupos NH_2 e SH do acceptor. Por outro lado a inibição também pode ser causada por interações hidrofóbicas e hidrofílicas entres os butenolídeos e o acceptor da cadeia transportadora de elétrons.

De acordo como os resultados obtidos, os butenolídeos [18] e [22] com substituintes doadores de elétrons em *para* ou *orto* em um dos anéis aromáticos apresentaram menor atividade que o butenolídeo [20] que não possui substituinte no anel aromático. Estes substituintes aumentam o efeito de ressonância do sistema, e como consequência o butenolídeo fica menos reativo. No composto [21] o bromo se encontra em *meta*, não causando aumento do efeito de ressonância no sistema. Considerando apenas essa característica era de se esperar que o composto [21] apresentasse maior inibição que os compostos [18] e [22], o que não ocorreu. Para melhor esclarecimento do efeito dos substituintes em *meta* novos testes devem ser realizados com outros compostos.

A síntese de ATP pode ser inibida em qualquer etapa da cadeia transportadora de elétrons. Deste modo para elucidar o mecanismo de ação dos butenolídeos sobre a fotossíntese, deve-se investigar seus efeitos sobre o transporte de elétrons (basal, fosforilação e desacoplado) (ACHNINE *et al.*, 1999 e CHAVEZ *et al.*, 2001).

Assim sendo considerações mais precisas em relação à atividade e estrutura precisam ser estabelecidas. Para isso novos testes necessitam ser realizados com outros derivados, como a adição de grupos retiradores de elétrons (grupo nitro) em *para* ou *orto*, e/ou hidrogenação das ligações duplas dos compostos para verificar a influencia na atividade.

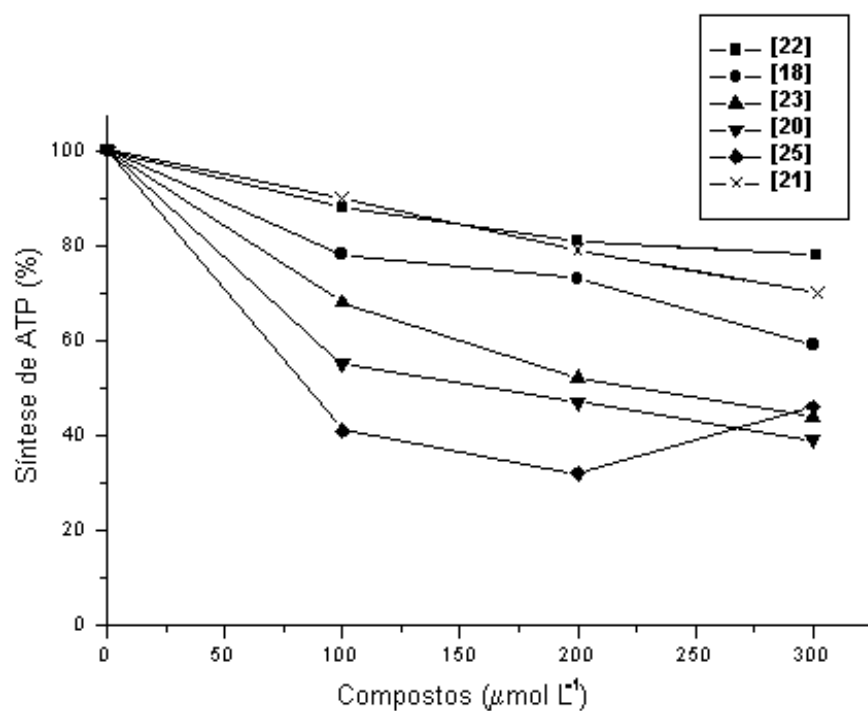


Figura 55 – Efeito dos compostos [18], [20], [21], [22], [23] e [25] em diferentes concentrações sobre a síntese de ATP em cloroplastos de espinafre.

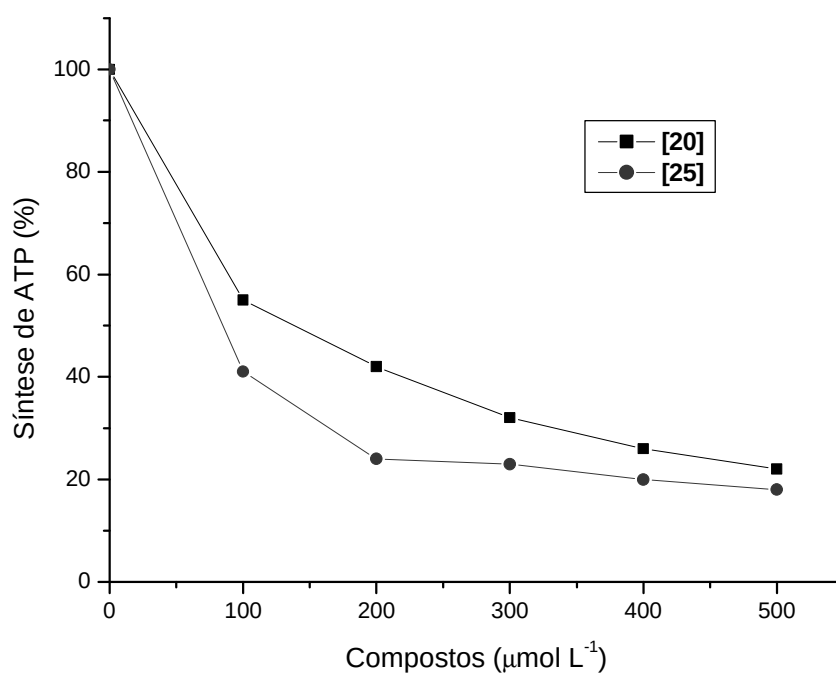


Figura 56 – Efeito dos compostos [20] e [25] em diferentes concentrações sobre a síntese de ATP em cloroplastos de espinafre.

4. RESUMO E CONCLUSÕES

A partir do 2-furil-N,N,N',N'-tetrametildiamidofosfato [26], disponível comercialmente, preparou-se compostos análogos ao nostoclídeo com potencial atividade herbicida. A síntese foi adaptada de uma rota proposta por BOUKOUVALAS (1994). O tratamento de [26] com butilítio resultou na litiação seletiva do carbono 3, que ao ser tratado com brometo de benzila foi convertido no 3-benzil-2-furil-N,N,N',N'-tetrametildiamidofosfato [16]. Posteriormente a reação de [16] com ácido fórmico levou à obtenção da 3-benzilfuran-2(5H)-ona [17], com 52% de rendimento.

Em posterior etapa, a furanona [17] foi tratada com *tert*-butildimetilsililtrifluorometanossulfonato (TBDMSOTf) e trietilamina na presença dos aldeídos aromáticos, seguido do tratamento do produto com DBU resultou na formação dos γ -arilidenobutenolídeos [18], [20], [21], [22] e [23a] com 23, 42, 31, 71 e 43%, respectivamente; e dos butenolídeos [19], [23b] e [24] com 51, 5 e 6% de rendimento, respectivamente. O γ -arilidenobutenolídeos [22] foi isolado como uma mistura de isômeros *Z* e *E* (razão 1,86:1), pois as reações de alquilidenações não são estereosseletivas, produzindo misturas dos estereoisômeros *E* e *Z* na ausência de qualquer fator que anule a formação de um ou outro.

Os compostos [19] e [24] foram obtidos como uma mistura de diastereoisômeros nas razões 1:1 e 1,5:1, respectivamente. A formação dos compostos [19], [23b] e [24] pode ser atribuída à presença de grupos volumosos em *orto* nos aldeídos aromáticos usados na reação de condensação aldólica, associado

ao DBU ser uma base muito volumosa, dificultando a β -eliminação que leva a formação dos γ -arilidenobutenolídeos. A formação do γ -arilidenobutenolídeo [25] foi confirmada pela análise do seu espectro de RMN de ^1H , sendo obtido como mistura constituída pelo 3,4-dimetoxibenzaldeído e pelo 3-benzil-5-(*tert*-butildimetilsiloxi-3,4-dimetoximetil)furan-2(5H)-ona. Apesar de algumas reações terem ocorridas com baixos rendimentos, as sínteses foram realizadas com sucesso.

Os compostos [18], [20], [21], [22], [23] e [25] foram submetidos a testes para avaliação da atividade sobre a síntese de ATP em cloroplastos frescos lisados isolados de folhas de espinafre, nas concentrações de 100, 200 e 300 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Os valores de I_{50} calculados para os compostos [20], [23] e [25] foram 146, 226 e 85 $\mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente. Os compostos submetidos ao ensaio biológico realizado, apresentaram atividades em teste preliminar sobre a síntese de ATP, sendo que outros serão realizados.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHNINE, L.; MATA, R.; HENNSEN, B. L. Interference of the natural product 7-oxo-7-deacetoxygedunin with CF_0 of H^+ -ATPase of spinach chloroplasts. **Pestic. Biochem. Physiol.**, v. 63, p. 139-149, 1999.

BELLINA, F.; ROSSI, R. Synthetic Applications of 3,4-Dihalo-2(5H)-furanones: A Formal Total Synthesis of Nostoclides I and II. **Synthesis**, v. 18, p. 2729-2732. 2002.

BOUKOUVALAS, J.; MALTAIS, F.; LACHANCE, L. Furanolate-Based Strategy for Sequential 2,3,4-Trisubstitution of Butenolide: Total Synthesis of Nostoclides I and II. **Tetrahedron Letters**, v. 35, p. 7897-7900, 1994.

BOUKOUVALAS, J.; LACHANCE, N.; OUELLET, M.; TRUDEU, M. Facile Access 4-Aryl-2(5H)-furanones by Suzuki Cross Coupling: Efficient Synthesis of Rubrolides C and E. **Tetrahedron Letters**, v. 39, p. 7665-7668, 1998.

BRAUN, D.; PAULI, N.; SEQUIN, U.; ZAHNER, H. New butenolides the photoconductivity screening of *Streptomyces antibioticus* (Waksman and Woodruff) Waksman and Henrici 1948. **FEMs Microbiol. Letters**, v. 126, p. 37-42, 1995.

CASEY, M.; LEORNARD, J.; LYGO, B.; PROCTOR, G. **Advanced Practical Organic Chemistry**. New York:Chapman & Hall, 1990, 264p.

CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A. Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química Nova**, v. 21, p. 99-105, 1998.

CHAVEZ, R. M.; PRIETO, R. I.; HENNSEN, B. L. Annonaceous acetogenins: Naturally occurring inhibitors of ATP synthesis and photosystem II in spinach chloroplasts. **Physiol. Plant.**, v. 111, p. 262-268, 2001.

DEUBER, R. **Ciência das Plantas Daninhas: Fundamentos**. Jaboticabal:FUNEP, 1992. 431p.

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

FANG, X.; ANDERSON, J. E.; CHANG, C.; MCLAUGHLIN, J. L. Three New Bioactive Styryllactones from *Goniothalamus giganteus* (Annonaceae). **Tetrahedron**, v. 47, p. 9751-9758, 1991.

GALLO, G. G.; CORONELLI, C.; VIGEVANI, A.; LANCINI, G. C. The structure of tetrenolin: A new antibiotic substance. **Tetrahedron**, v. 25, p. 5677-5680, 1969.

GLEASON, F. K. The natural herbicide, cyanobacterin, specifically disrupts thylakoid membrane structure in *Euglena gracilis* strain Z. **FEMS Microbiol. Letters**, v. 68, p. 77-82, 1990.

GLEASON, F. K. CA 1987: 106: 4573367, 1986.

GLEASON, F. K.; BAXA, C. A. Activity of the natural algicide, cyanobacterin, on eukaryotic microorganisms. **FEMS Microbiol. Letters**, v. 33, p. 85-88, 1986.

GLEASON, F. K., CASE, D. E. Activity of the Natural Algicide, Cyanobacterin, on Angiosperma. **Plant. Physiol.**, v. 80, p. 834-838, 1986.

GLEASON, F. K.; PAULSON, J. L. Site of action of the natural algicide, cyanobacterin in the blue-green alga, *Synechococcus* sp. **Arch. Microbiol.**, v. 138, p. 273-277, 1984.

GLEASON, F. K.; PORWOLL, J. X-ray Structure Determination of the Naturally Occurring Isomer of Cyanobacterin. **J. Org. Chem.**, v. 51, p. 1615-1616, 1986.

GROSSMANN, G.; PONCIONI, M.; BORNAND, M.; JOLIVET, B.; NEUBURGER, M.; SEQUIN, U. Bioactive butenolides from *Streptomyces antibioticus* Tü 99: absolute configurations and synthesis of analogs. **Tetrahedron**, v.59, p. 3237-3251, 2003.

IRELAND, R. E.; MUCHMORE, D. C.; HENGARTNER, U. N,N,N',N'-Tetramethylphosphorodiamidate Group. A Useful Function for the Protection or Reductive Deoxygenation of Alcohols and Ketones. **J. Am. Chem. Soc.**, p. 5098-5100, 1972.

JONG, T.; WILLIARD, P. G.; PORWOLL, J. P. Total Synthesis and X-ray Structure Determination of Cyanobacterin. **J. Org. Chem.**, v. 49, p. 735-736, 1984.

KO, S. Y.; LERPINIÈRE, J. Enantioselective Syntheses of Goniobutenolides A and B. **Tetrahedron Letters**, v. 36, p. 2101-2104, 1995.

KOROLKOVAS, A.; FERREIRA, E. I. Planejamento Racional de Fármacos. **Química Nova**, v. 11, p.320-329, 1988.

KOTORA, M.; NEGISHI, E. Efficient and Diastereoselective Synthesis of (+)-Goniobutenolides A via Palladium-Catalyzed Ene-Yne Cross Coupling-Lactonization Cascade. **Tetrahedron Letters**, v. 37, p. 9041-9042, 1996.

KUHNT, D.; ANKE, T.; BESL, H.; BROSS, M.; HERRMANN, R.; MOCEK, U.; STEFFAN, B.; STEGLICH, W. Antibiotics from Basidiomycetes. **J. Antibiotics**, v. 43, p. 1413-1420, 1990.

MANCUSO, A. J.; HUANG, S-L; SWERN, D. Oxidation of Long-Chain and Related Alcohols to Carbonyls by Dimethyl Sulfoxide "Activated" By Oxalyl Chloride. **J. Org. Chem.**, v. 43, p. 2480-2482, 1978.

MASON, C. P.; EDWARDS, K. R.; CARLSON, R.E.; PIGNATELLO, J.; GLEASON, F. K.; WOOD, J. M. Isolation of Chlorine-Containing Antibiotic from the Freshwater Cyanobacterium *Scytonema hofmanni*. **Science**, v. 215, p. 400-402, 1982.

MARCH, J. **Advanced organic chemistry**. 4.ed. New York:John Wiley e Sons, 1992. 648p.

MIAO, S.; ANDERSEN, R. J. Rubrolides A-H, Metabolites of the Colonial Tunicate *Ritterella rubra*. **J. Org. Chem.**, v. 56, p. 6275-6280, 1991.

MUKAI, C.; HIRAI, S.; KIM, I. J.; KIDO, M.; HANAOKA, M. Studies on Total Synthesis of Antitumor Styryllactones: Stereoselective Total Syntheses of (+)-Goniofufurane, (+)-Goniobutenolide A, and (-)-Goniobutenolide B. **Tetrahedron**, v. 52, p. 6547-6560, 1996.

NÄSMAN, J. H. 3-methyl-2(5H)-furanone. **Org. Synth.**, v. 68, p. 162-174, 1989.

NÄSMAN, J. H.; KOPOLA, N.; PENSAR, G. Tetramethyldiamido Phosphate directed β -Lithiation of a π -Excessive Heterocycle: d^2 -synthon to 2-Substituted Buenolides. **Tetrahedron Letters**, v. 27, p. 1391-1394, 1986.

NEGISHI, E.; KOTORA, M. Regio- and Stereoselective Synthesis of γ -Alkylidenebutenolides and Related Compounds. **Tetrahedron**, v. 53, p. 6707-6738, 1997.

OMURA, K.; SWERN, D. Oxidation of Alcohols by "Activated" Dimethyl Sulfoxide. A Preparative Steric and Mechanistic Study. **Tetrahedron**, v. 34, p. 1651-1660, 1978.

PERRIM, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemical**, 3^a Ed. Oxford:Pergation, 1988. 391p.

PIGNATELLO, J. J.; PORWOOLL, J.; CARLSON, R. E.; XAVIER, A.; GLEASON, F. K. Structure of the Antibiotic Cyanobacterin, a Chlorine-Containing γ -Lactone from the Freshwater Cyanobacterium *Scytonema hofmanni*. **J. Org. Chem.**, v. 48, p. 4035-4038, 1983.

PINTO, A. C.; SILVA, D. H.; BOLZANI, V. S.; LOPES, N. P.; EPIFANO, R. A. Produtos Naturais: Atualidade, Desafios e Perspectivas. **Química Nova**, v.25, p. 45-61, 2002.

RAO, Y. R. Chemistry of butenolides. **Chem. Rev.**, v. 64, p. 353-388, 1964.

ROGERS, R. S. Agrochemicals Uprooted. **Chem. Eng. News.**, v. 77, p. 17-20, 1999.

ROMAGNI, J. G.; NANAYAKKARA, N. P. D.; ROSELL, R.; DAYAN, F. E. Ecophysiological Roles of Selected Lichen Secondary Compounds. p. 113-127. In: REIGOSA, M. J.; PEDROL, N. **Allelopathy from Molecules to Ecosystems**. Enfield:Science Publishers, 2002, 316p.

SHING, T. K. M.; TAI, V. W. F.; ZHOU, Z. H. Enantiospecific Syntheses of (+)-Goniofufurone, (+)-7-epi-Goniofufurone, (+)-Goniobutenolide A, (-)-Goniobutenolide B, (+)-Goniopyrpyrone, (+)-Altholactone, (+)-Goniotriol, and (+) -7-Acetylgoniotriol. **J. Org. Chem.**, v. 60, p. 3121-3130, 1995.

SILVA, A. A.; SILVA, J. F.; FERREIRA, F. A.; FERREIRA, L. R.; SILVA, J. F. **Controle de plantas daninhas**. Brasília:ABEAS, Viçosa:UFV, 1999. 260p.

SURIVET, J. P.; VATELE, J. M. Concise Total Synthesis of (+)-Goniofufurone and Goniobutenolide A and B. **Tetrahedron Letters**, v. 37, p. 4373-4376, 1996.

TIDWELL, T. T. Oxidation of Alcohols by Activated Dimethyl Sulfoxide and Related Reactions: An Update. **Synthesis**, p. 857-870, 1990.

VALVERDE, B. E.; RICHES, C. R.; CASELEY, J. C. **Prevention and management of herbicide resistant weeds in rice: Experiences from Central America with *Echinochloa colona***, 1ª Ed. San José:Câmara de Insumos Agropecuarios, 2000. 123p.

VIRTUOSO, L. S. **Síntese de 1,4-benzoquinonas com atividade herbicida**. 2002. 162p. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – UFV, Viçosa, 2002.

VYVYAN, J. R. Allelochemicals as leads for new herbicides and agrochemicals. **Tetrahedron**, v.58, p.1631-1646, 2002.

YANG, X.; SHIMIZU, Y. Nostoclede I and II, Extracellular Metabolites from a Symbiotic Cyanobacterium, *Nostoc* sp., from the Lichen *Peltigera canina*. **Tetrahedron Letters**, v. 34, p. 761-764, 1993.