

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA

ANNI CRISTINI SILVESTRI GOMES

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE DERIVADOS DO
NORBORNADIENO**

VIÇOSA – MINAS GERAIS

2020

ANNI CRISTINI SILVESTRI GOMES

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE DERIVADOS DO
NORBORNADIENO**

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

Orientador: Antonio Jacinto Demuner

Coorientador: Elson Santiago de Alvarenga

VIÇOSA - MINAS GERAIS

2020

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

T

G633s
2020 Silvestri Gomes, Anni Cristini, 1993-
Síntese e avaliação da atividade biológica de derivados do norbornadieno / Anni Cristini Silvestri Gomes. - Viçosa, MG, 2020.
268 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui apêndices.

Orientador: Antonio Jacinto Demuner.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. *Meloidogyne javanica*. 2. Compostos bicíclicos. I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em Agroquímica. II. Título.

CDD 22 ed. 632.6257

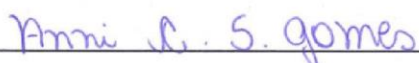
ANNI CRISTINI SILVESTRI GOMES

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE DERIVADOS DO
NORBORNADIENO**

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

APROVADA: 18 de fevereiro de 2020.

Assentimento:



Anni Cristini Silvestri Gomes

Autora



Antonio Jacinto Demuner

Orientador

A Deus, que me concedeu a vida, que me colocou em seus braços quando desanimei e chorei, pegou na minha mão quando encontrei algumas pedras no caminho, sempre presente em toda a estrada que percorri até aqui, e sei que sempre estará com o seu olhar de pai sobre mim.

Aos meus pais, Luis Carlos e Alessandra, os amo incondicionalmente.

Meus avós Arthur, Vicentina e Waldumiro, Severina pelo apoio sem medida.

A todos que me ajudaram a finalização desta grande e importante conquista.

DEDICO

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus que por intermédio de Nossa Senhora Aparecida sempre me iluminou e guiou nesta árdua caminhada, que foi meu sustento nos momentos difíceis sendo Ele o grande responsável pelo êxito desta jornada.

Aos meus irmãos Carlos e Rafael e principalmente aos meus pais, Alessandra e Luis Carlos que sempre me motivaram, sendo o meu alicerce mesmo com a distância de 1.500 Km, eles me mostraram o quanto era importante estudar, mesmo não tendo eles a mesma oportunidade no passado. Ao meu namorado Breno Coura que esteve o tempo todo ao meu lado, incondicionalmente. Nos momentos mais difíceis que não foram raros neste último ano sempre me fazendo acreditar que chegaria ao final desta difícil, porém, gratificante etapa.

A toda minha família que me ajudou nesta caminhada principalmente aos meus avós maternos Waldumiro, Severina que de longe, me incentivaram e estimularam a seguir em frente e os avós paternos Artur, Vicentina mais próximos fisicamente que souberam entenderam as minhas faltas e os momentos de afastamento e reclusão.

Ao meu orientador Antonio Jacinto Demuner pela oportunidade oferecida acreditando que eu era capaz, por sua orientação sendo a base fundamental e primordial para o início e término deste trabalho, serei eternamente grata.

Ao meu coorientador Elson Santiago de Alvarenga por seus conhecimentos repassados e auxílio fundamental concedido na reta final deste trabalho.

A professora Dalila Seni e seus alunos Andressa Rodrigues e João Pedro que se dispuseram a me ajudar na execução dos experimentos nematocidas oferecendo os seus conhecimentos para a melhoria deste trabalho.

Aos técnicos da UFV José Luiz, Cristiane Isaac e Márcio que se dispuseram a realizar as análises de identificação dos compostos cada um em sua especialização. E em especial a técnica da UFMG Ivana Lula sempre disposta e prestativa para as análises por RMN que foram essenciais ao trabalho.

A família LASA que tão bem me acolheu. Este lugar passamos muitas dificuldades, mas temos o apoio um do outro que nos ajuda a superar e enfrentar os problemas de uma forma mais leve agradeço imensamente aos amigos Bianca Lana, Bruna Tolentino, Dayane Lopes, Dayana Rodrigues, Gabriela Moura, Jilma Batalha, Kariny Bragato e Vínicius Viana.

Agradeço a Natalia Barbosa e Alice Marsala por seu companheirismo e amizade neste tempo de convivência diária foram essenciais, pois entre sorrisos e lágrimas, a amizade que tivemos e teremos sempre foi imprescindível, levarei para sempre comigo. A Suelem Kluonski e a Vanessa Winievisk que mesmo de longe estiveram comigo em todos os momentos. A distância não foi um empecilho, pelo contrário veio para mostrar como nossa amizade é sólida e como posso contar com vocês em todos os momentos. A Sara Sousa que foi aquela pessoa desesperada que entrou da forma mais inesperada na minha vida eu só tenho a agradecer a paciência os conselhos que você tem comigo e que tudo que passamos mostrou que temos uma amizade consolidada.

Agradecimento a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), pela concessão de bolsa Código de Financiamento 001.

E a todos que de alguma forma contribuíram para mais esta conquista em minha vida, com certeza estes anos vividos em Viçosa-MG foram essenciais para o meu crescimento tanto pessoal como profissional, e serão inesquecíveis, enfim levarei para sempre em minha vida os ensinamentos, histórias e amizades.

*“O sucesso nasce do querer da determinação
e persistência em chegar em um objetivo.
Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e
vence obstáculos no mínimo fará coisas
admiráveis.”*

José de Alencar.

RESUMO

GOMES, Anni Cristini Silvestri, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2020. **Síntese e avaliação da atividade biológica de derivados do norbornadieno.** Orientador: Antonio Jacinto Demuner. Coorientador: Elson Santiago de Alvarenga.

Norbornadieno (NBD) é uma molécula de sistema dieno homoalílico descoberta nos anos 50 e utilizada desde então nos mais diversos segmentos da química, porém a sua atividade agroquímica ainda não é descrita na literatura. O objetivo deste trabalho foi sintetizar novos derivados do norbornadieno e realizar ensaios de atividade herbicida e nematicida além de atividade antioxidante e obtenção dos máximos de absorção. Inicialmente foi obtido o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (**3**), através da reação de Diels-Alder entre o sal monopotássio de acetileno diácido carboxílico e o ciclopentadieno. Este ácido **3** foi então submetido à reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2) na presença de brometos de alquila e benzila proporcionando a formação de 22 ésteres (**4b-4v**), com rendimentos que variaram de 22 a 98%. Nesta série tem-se um caso especial que é a substância biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dimetila (**4a**) o que foi obtida através da esterificação de Fisher, tendo como reagentes o composto **3** na presença de metanol catalisada por ácido sulfúrico com 98% de rendimento. Dos 22 compostos sintetizados 20 são inéditos. A atividade nematicida destes compostos foi testada *in vitro* com juvenis de segundo estágio (J_2) de *Meloidogyne javanica*. Os resultados desta avaliação durante 24, 48 e 72 horas mostraram que os compostos de um modo geral apresentaram o mesmo comportamento, com uma atividade média de 50% de mortalidade em todos os ensaios realizados. Os compostos mais ativos se apresentaram estatisticamente iguais ao controle positivo carbofuran. Os compostos mais promissores foram o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (**3**) e o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dimetila (**4a**), apresentando mortalidades no tempo de 48 horas de 96% e 93%, respectivamente. As doses letais para 50% de mortalidade (DL_{50}) foram de 11,8 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para **3** e 99,4 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para **4a**. A segunda série de compostos sintetizados apresentam o grupamento amida e o ácido carboxílico em suas estruturas. Para obtenção desta série foi sintetizado *in situ* o anidrido cíclico derivado do composto **3** e o mesmo foi aberto na presença de uma amina formando os compostos desejados (**5a-5p**) com rendimentos que variaram de 45 a 80%. Dos 16 compostos sintetizados 14 são inéditos. Estes compostos foram submetidos ao teste herbicida *in vitro* sobre o desenvolvimento do sorgo e pepino onde os compostos apresentaram um efeito estimulador do crescimento para as duas culturas testadas. Foram verificados indícios de seletividade dos compostos pois o efeito sobre

as plantas de pepino foi mais evidente quando comparado com as de sorgo nas concentrações testadas. Foi realizada a atividade antioxidante pelo método DPPH de todos os compostos sintetizados e foi observado que as moléculas apresentam baixa poder antioxidante. Quando comparados os resultados entre os ésteres e as amidas verificou-se que os compostos com a função amida tiveram maior potencial antioxidante que os ésteres. Devido aos compostos derivados de NBD apresentarem potencial fotoquímico foi determinado o comprimento de onda de máxima absorção dos compostos sintetizados. Verificou-se que o material de partida (**3**) apresenta uma máxima absorção no comprimento de onda de 280 nm e seus derivados de um modo geral encontram-se nesta mesma faixa para ambas as séries sintetizadas. Porém, merece destaque o composto **5p** que apresentou a maior absorção de todos os compostos com absorção máxima de 365 nm. Os resultados encontrados indicam que os derivados de NBD são unidades estruturais promissoras para descoberta de novos compostos com atividade agroquímica especialmente nematicida e herbicida.

Palavras-chave: Norbornadieno. Diels-Alder. Herbicida. Nematicida. Ésteres. Amidas.

ABSTRACT

GOMES, Anni Cristini Silvestri, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2020. **Synthesis and evaluation of biological activity of norbornadiene derivatives.** Adviser: Antonio Jacinto Demuner. Co-adviser: Elson Santiago de Alvarenga.

Norbornadiene (NBD) is a homoallyl diene system molecule discovered in the 1950s and has been used ever since in various segments of chemistry, but its agrochemical activity is not yet described in the literature. The objective of this work was to synthesize new norbornadiene derivatives and submit them to herbicide and nematicide activities. Further obtain additional data such as antioxidant activity and the maximum absorption wavelength of the compounds. Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-carboxylic acid (**3**) was initially obtained by a Diels-Alder reaction, which was the starting material for all compounds obtained in this work. This substance was then subjected to a bimolecular nucleophilic substitution reaction (S_N2) in the presence of alkyl and benzyl bromides, thus obtaining the first series of compounds named esters **4b-4v**, with yields ranging from 22 to 98%. In this series there is a special case of substance **4a** which was obtained by a Fisher esterification, having as reactants compound **3** in the presence of sulfuric acid catalyzed methanol, yielding substance **4a** in 98% yield. Of the 22 synthesized compounds 20 are unpublished. The nematicidal activity was tested *in vitro* in the presence of second stage juveniles (J2) from *Meloidogyne javanica* at 24, 48 and 72h. The compounds in general showed the same behavior with an average activity of 50% mortality in all three. times tested. The most active compounds were statistically equal to the carbofuran positive control, the promising compounds were bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-carboxylic acid (**3**) and dimethyl bicyclo[2.2.1]heptadimethyl-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (**4a**), with mortality rates of 96% and 93%, respectively, within 48h. The lethal doses for 50% mortality (LD_{50}) are $11.8 \mu\text{g mL}^{-1}$ for **3** and $99.4 \mu\text{g mL}^{-1}$ for **4a**. The second series of synthesized compounds present the amide group and carboxylic acid in their structure. To obtain this series the anhydride derived from compound **3** was synthesized in situ and subsequently opened in the presence of an amine forming the desired compounds (**5a-5p**) with yields ranging 45 from 80%. Of the 16 synthesized compounds 14 are unpublished. These compounds were subjected to *in vitro* herbicide testing with sorghum and cucumber cultures. The compounds had a stimulating effect (hormone). There was evidence of selectivity of the compounds because the effect on the cucumber seed was more evident when compared to the sorghum seed but further testing is necessary to confirm this effect. Antioxidant activity was performed by DPPH method

of all synthesized compounds, it was observed that the molecules have low percentage of antioxidant, but the amide series have a higher potential when compared to the esters due to the hydrogen acid present in this series. Because NBD-derived compounds have photochemical potential, the maximum absorption wavelength of the synthesized compounds was determined. The starting material (**3**) has been found to have a maximum wavelength absorption of 280 nm and its derivatives are generally in the same range for both synthesized series. However, it is noteworthy that the compound **5p** that presented the highest absorption of all compounds being 360 nm, it was also found that the position of substitution of the aromatic ring has influence. The results indicate that NBD derivatives are promising structural units for the discovery of new compounds with especially nematicidal and herbicidal agrochemical activity.

Keywords: Norbornadiene. Herbicide. Nematicide. Ester. Amide.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

δ	Deslocamento químico
λ	Comprimento de onda
AIBN	Azobisisobutironitrila
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
CP	Ciclopentadieno
DCC	<i>N,N</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DET	1,2,4,5-tetrazina-3,6-dicarboxílico
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMDO	Dimetildioxano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPH	2,2-difenil-1-picril-hidrazil
dq	Duplo quarteto
dt	Duplo tripleto
ESI-HRMS	Ionização de eletrospray-espectrometria de alta resolução
HCTD	Heptaciclo[6.6.0.0 ^{2,6} .0 ^{3,13} .0 ^{4,11} .0 ^{5,9} .0 ^{10,14}]tetradecano
Hz	Hertz
ID	Ignition delay
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
kJ Kg^{-1}	Kilo joule por kilograma
m	Multiplete
m/z	Razão massa carga
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
MHz	Megahertz
MOST	Molecular solar termal
NBD	Norbornadieno
P.T	Prototropismo
QLC	Quadriciclano
qt	Quarteto triplo
R _f	Fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN de ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Tripleto
t.a	Temperatura ambiente
TEMPO	<i>N</i> -oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
T_f	Temperatura de fusão
THF	Tetrahidrofurano
UV	Luz ultra violeta

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO GERAL	16
REFERÊNCIAS	20

CAPÍTULO 1

NORBORNADIENO: UMA MOLÉCULA VERSÁTIL APLICADA EM VÁRIOS SEGMENTOS

ABSTRACT	21
1.1 INTRODUÇÃO	22
1.2 APLICAÇÕES DO NORBORNADIENO	23
1.2.1 Reações fotoquímicas	23
1.2.2 Química teórica.....	33
1.2.3 Precursor de novos compostos	34
1.2.4 Polímeros	45
1.3 Particularidades do quadriciclano (QLC)	46
1.3.1 Líquidos hipergólicos	46
1.4 CONCLUSÃO	48
1.5 REFERÊNCIAS.....	48

CAPÍTULO 2

SÍNTESE DE NOVOS ÉSTERES DERIVADOS DO NORBORNADIENO

2.1 INTRODUÇÃO	52
2.2 MATERIAL E MÉTODOS	55
2.2.1 Generalidades Metodológicas.....	55
2.2.2 Procedimentos sintéticos	56
2.2.3 Procedimento geral para obtenção dos ésteres derivados do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (4b-4v)	57
2.2.4 Caracterização dos compostos sintetizados	58
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	77
2.3.1 Obtenção e caracterização do material de partida o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (3)	77

2.3.2	Síntese dos ésteres derivados do norbornadieno (3).....	81
2.3.3	Caracterização química dos ésteres derivados do composto 3	85
2.4	CONCLUSÃO	91
2.5	REFERÊNCIAS.....	92

CAPÍTULO 3

SÍNTESE DE COMPOSTOS BIFUNCIONAIS: AMIDA E ÁCIDO CARBOXÍLICO DERIVADOS DO NORBORNADIENO

3.1	INTRODUÇÃO	93
3.2	MATERIAL E MÉTODOS	96
3.2.1	Síntese do material de partida o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (3).....	96
3.2.2	Procedimento geral para obtenção das amidas ácidas derivadas do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (5a-5p).....	96
3.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	109
3.3.1	Formação de compostos bifuncionais amida e ácido carboxílico a partir do composto 3	109
3.4	CONCLUSÃO	121
3.5	REFERÊNCIAS.....	121

CAPÍTULO 4

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DOS DERIVADOS DO NORBORNADIENO

4.1	INTRODUÇÃO	124
4.2	MATERIAIS E MÉTODOS	125
4.2.1	Ensaio de atividade fitotóxica das amidas ácidas derivadas do norbornadieno..	125
4.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	126
4.3.1	Efeito das substâncias sobre as sementes de pepino.....	127
4.3.2	Efeito fitotóxico das amidas ácidas sobre o desenvolvimento de sorgo.....	130
4.4	CONCLUSÃO	133
4.5	REFERÊNCIAS.....	133

CAPÍTULO 5

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE E OBTENÇÃO DOS MÁXIMOS DE ABSORÇÃO DOS COMPOSTOS DERIVADOS DO NORBORNADIENO

5.1	INTRODUÇÃO	135
5.2	MATERIAL E MÉTODOS	137
5.2.1	Teste antioxidante.....	137
5.2.2	Determinação do comprimento de onda máximo de absorção dos compostos...137	
5.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	138
5.3.1	Teste antioxidante com o DPPH.....	138
5.3.2	Comprimento máximo de absorção dos derivados do norbornadieno	143
5.4	CONCLUSÃO	146
5.5	REFERÊNCIAS.....	147
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	148
	APÊNDICE A - Synthesis and evaluation of nematocidal activity of compounds derived from norbornadiene.....	150
	APÊNDICE B – Espectros de RMN ¹ H, ¹³ C, infravermelho e massas dos ésteres derivados do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3- diácido carboxílico sintetizados no Capítulo 2.....	168
	APÊNDICE C – Espectros de RMN ¹ H, ¹³ C, infravermelho e massas dos derivados bifuncionais amida e ácido carboxílico do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3- diácido carboxílico sintetizados no Capítulo 3.....	213
	APÊNDICE D – Dados numéricos do efeito das substancias (5a-5p) nas partes aéreas e radiculares das plantas de sorgo e pepino.....	246
	APÊNDICE E – Gráficos de absorção máxima dos ésteres derivados do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (4a-4v).....	250
	APÊNDICE F – Gráficos de absorção máxima dos compostos bifuncionais amida e ácido carboxílicos derivados do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (5a-5p)....	261

INTRODUÇÃO GERAL

Atualmente, a população mundial corresponde a cerca de 7,6 bilhões de pessoas, podendo chegar a 9,8 bilhões em 2050. Para suprir a demanda da população por alimentos a principal estratégia adotada é o aumento da produtividade das áreas cultiváveis. Diante dessa situação, o controle das perdas de produtividade por ataque de insetos, plantas daninhas e doenças mostra-se com um aspecto importante para atender a estratégias (UND, 2017).

O uso de agroquímicos é ainda o modo mais efetivo de controle de pragas agrícolas. O Brasil, país de tradição agrária, é o maior consumidor de agroquímicos do mundo, respondendo pelo uso de 84% dos produtos em toda América Latina. A utilização em grande escala de agroquímicos, no entanto, tem trazido uma série de problemas ambientais com impacto significativo na biota (GERWICK & SPARKS, 2014; SWALE, 2019). Para evitar esses efeitos danosos na busca por agroquímicos mais seletivos é de fundamental importância.

Diante desses desafios, os químicos orgânicos sintéticos têm buscado novas substâncias que apresentem não só atividade biológica efetiva, mas também sejam menos tóxicas ao homem e ao meio ambiente (GERRY & SCHREIBER, 2020; VAIDYA, 2019). Dentre as diversas estratégias de síntese, a cicloadição [4+2], comumente conhecida como reação de Diels-Alder, vem ganhando cada vez mais destaque (NICOLAOU *et al.*, 2002; HASHIMOTO; KUZUYAMA, 2016; ANDRUS; SAVEDRA, 2019). Desde sua descoberta em 1928, essa reação tem sido muito útil em síntese orgânica, funcionando como um bloco construtor para formação de ligações carbono-carbono.

Simplificadamente, a reação de Diels-Alder pode ser descrita como uma reação pericíclica (no estado de transição não há formação de cargas), na qual duas ligações π são quebradas concomitante com a formação de duas ligações sigma. O produto resultante é um ciclo denominado de cicloaduto (NICOLAOU *et al.*, 2002; DYAN *et al.*, 2019).

Ao analisar os agroquímicos disponíveis no mercado, nota-se que a grande maioria apresenta ciclos em sua estrutura base. Um composto que vem se destacando nos últimos anos é o norbornadieno (NBD) (Figura 1).

Figura 1 - Estrutura do norbornadieno.



Seus derivados apresentam atividade relacionadas a agricultura podendo citar a raticida (JAY-SMITH *et al.*, 2017). Outra atividade que pode ser mencionada é a sua utilização como

sensibilizador em processos de produção de energia (SPIVACK *et al.*, 2017). Porém atividades agroquímicas ainda não há relato, sendo assim este trabalho pioneiro neste assunto.

Neste contexto, o objetivo principal deste estudo foi realizar a síntese de derivados do norbornadieno e suas implicações biológicas.

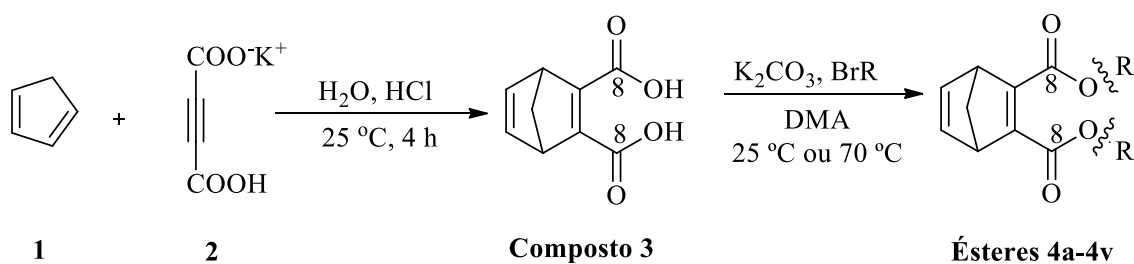
Assim, os objetivos específicos são:

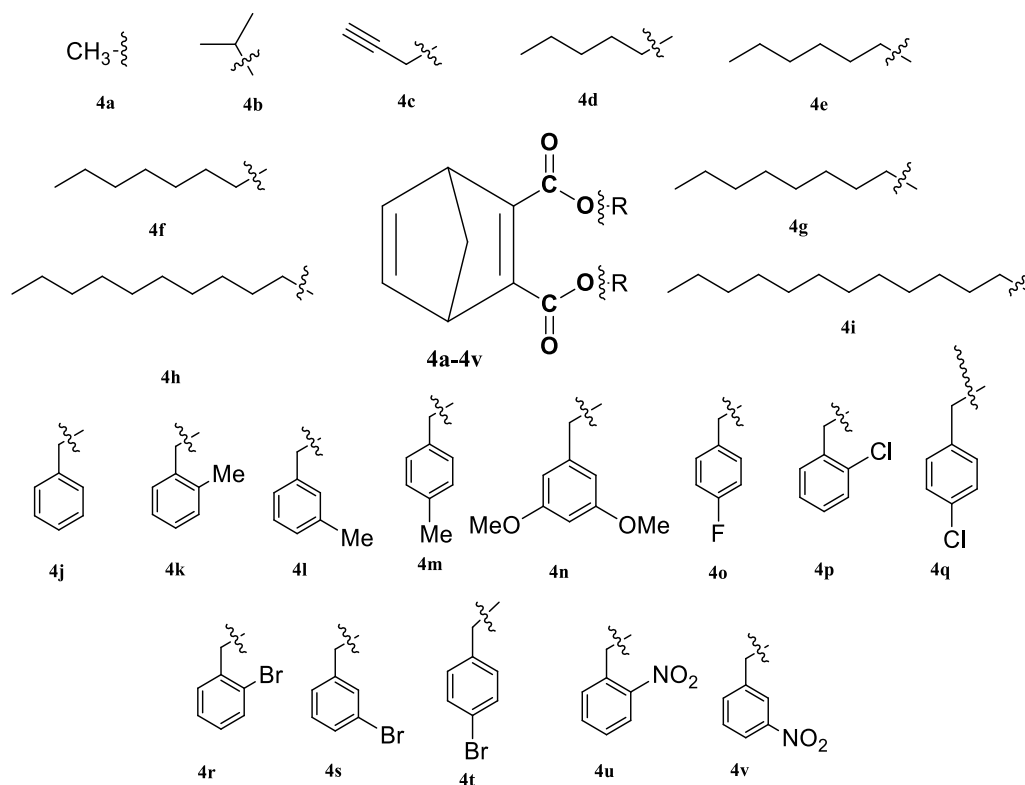
1. Realizar uma revisão literária a respeito do norbornadieno e seus derivados obtendo suas principais aplicações;
2. Sintetizar ésteres derivados do norbornadieno;
3. Sintetizar análogos bifuncionais do norbornadieno contendo os grupamentos amida e ácido carboxílico;
4. Testar o potencial biológico como herbicida e nematicida;
5. Avaliar a capacidade antioxidante dos compostos sintetizados;
6. Avaliar a influência das modificações estruturais no comprimento máximo de absorção ($\lambda_{\text{máx}}$) dos compostos sintetizados;

O **Capítulo 1** descreve uma revisão bibliográfica sobre a síntese e aplicações do norbornadieno e seus derivados desde a sua descoberta. Este trabalho será submetido à publicação na Revista Química Nova.

O **Capítulo 2** descreve a obtenção do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (**3**), um derivado do norbornadieno que foi utilizado como material de partida para obtenção de todos os compostos sintetizados no presente trabalho. Após a obtenção do material de partida foram sintetizados 22 ésteres (**4a-4v**), onde 20 deles são inéditos (Esquema 1). Todos os derivados foram caracterizados por técnicas espectroscópicas e espectrométrica (RMN de ^1H e de ^{13}C , IV, MS, ESI-HRMS).

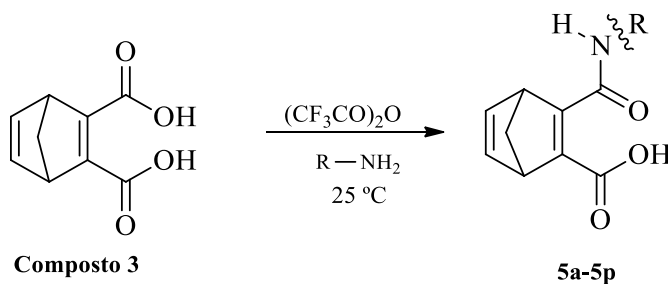
Esquema 1 - Esquema reacional de obtenção do ácido e dos ésteres derivados do norbornadieno

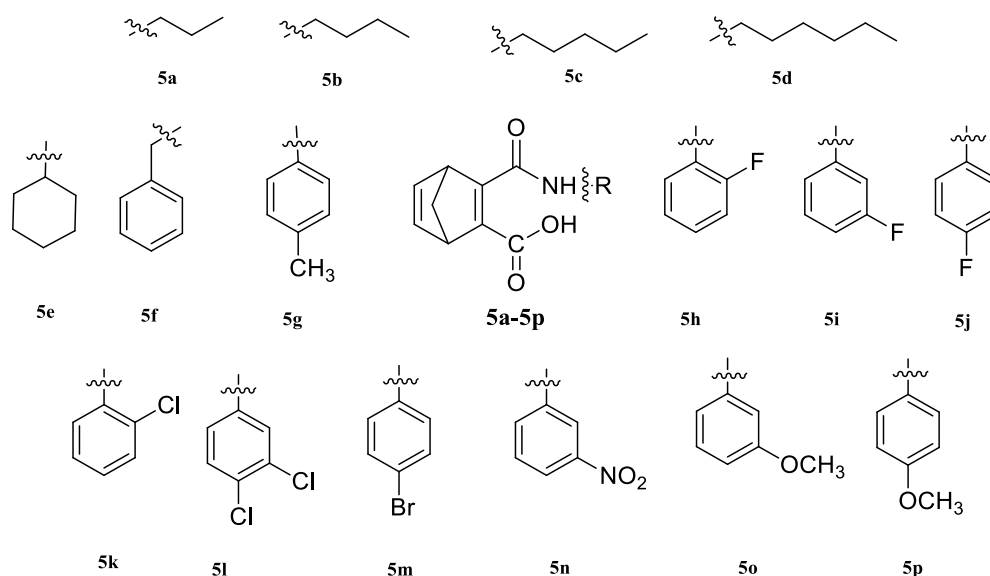




O **Capítulo 3** descreve a obtenção de compostos bifuncionais derivados do norbornadieno, contendo amida e ácido carboxílico em sua estrutura. Nesta série foram sintetizados 16 compostos (**5a-5p**) sendo 14 inéditos (Esquema 2). Todos os derivados foram caracterizados por técnicas espectroscópicas e espectrométrica (RMN de ^1H e de ^{13}C , IV, MS, ESI-HRMS).

Esquema 2 - Esquema reacional de obtenção de ácido e amidas derivados do norbornadieno.





O **Capítulo 4** descreve o ensaio de atividade herbicida sobre sorgo e pepino realizado com os compostos sintetizadas e descritos no capítulo 2.

O **Capítulo 5** apresenta o ensaio de potencial atividade antioxidante das substâncias obtidas nos capítulos 2 e 3. Descreve também os dados de absorção de máxima dos compostos, verificando como a adição de novos grupos interferem no $\lambda_{\text{máx}}$ visando o uso como protetor solar.

Este trabalho é composto de apêndices divididos da seguinte maneira:

Apêndice A descreve o ensaio de atividade nematocida realizado com as substâncias sintetizadas no Capítulo 2. Este capítulo está escrito sob a **forma de artigo** que foi publicado ao periódico Journal of the Brazilian Chemical Society. Devido a alguns bons resultados obtidos com este mesmo teste foi depositada **uma patente** referente aos melhores resultados obtidos.

Os **apêndices B e C** contém os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , IV e massas dos compostos sintetizados nos capítulos 2 e 3 respectivamente. Nos **apêndices D e E** estão os gráficos de absorção máximo das séries de compostos sintetizadas, ésteres e amidas com grupamento ácido carboxílico, respectivamente.

REFERÊNCIAS

1. ANDRUS, M. B.; SAAVEDRA, D. I. The vinylarene Diels-Alder reaction, development and potential. **Tetrahedron**, v. 75, p. 2129-2142, 2019.
2. DYAN, O. T.; BORODKIN, G. I.; ZAIKIN, P. A. The Diels-Alder reaction for the synthesis of polycyclic aromatic compounds. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 30, p. 7271-7306, 2019.
3. GERRY, C. J.; SCHREIBER, S. L. Recent achievements and current trajectories of diversity-oriented synthesis. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 56, p. 1-9, 2020.
4. GERWICK, B. C.; SPARKS, T. C. Natural products for pest control: an analysis of their role, value and future. **Pest Management Science**, v. 70, p. 1169-1185, 2014.
5. HASHIMOTO, T.; KUZUYAMA, T. Mechanistic insights into Diels-Alder reactions in natural product biosynthesis. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 35, p. 117-123, 2016.
6. JAY-SMITH, M.; MURPHY, E. C.; SHAPIRO, L.; EASON, C. T.; BRIMBLE, M. A.; RENNISON, D. Stereoselective synthesis of the rat selective toxicant norbormide. **Tetrahedron**, v. 72, p. 5331-5342, 2016.
7. NICOLAOU, K. C.; SNYDER, S. A.; MONTAGNON, T.; VASSILIKOGIANNAKIS, G. The Diels-Alder Reaction in total synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, p. 1668-1698, 2002.
8. SPIVACK, K. J.; WALKER, J. V.; SANFORD, M. J.; RUPERT, B. R.; EHLE, A. R.; TOCYLOSKI, J. M.; JAHN, A. N.; SHAAK, L. M.; OBIANYO, O.; USHER, K. M.; GOODSON, F. E. Substituted diarylnorbornadienes and quadricyclanes, Synthesis, Photochemical properties and effect of substituent on the kinetic stability of quadricyclanes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 82, p. 1301-1315, 2017.
9. SWALE, D. L. Perspectives on new strategies for the identification and development of insecticide targets. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 161, p. 23-32, 2019.
10. UNITED NATIONS DEPARTMENT OF ECONOMIC AND SOCIAL AFFAIRS, Disponível em: <<https://www.un.org/development/desa/en/news/population/world-population-prospects-2017.html>>. Acesso em: 15 jan, 2018.
11. VAIDYA, N. Toxicity focus is essential for Green Chemistry Adoption and sustainable product development. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 11, p. 12-16, 2019.

CAPÍTULO 1

NORBORNADIENO: UMA MOLÉCULA VERSÁTIL APLICADA EM VÁRIOS SEGMENTOS

ABSTRACT

Norbornadiene (NBD) is a molecule synthesized since 1950's that has been widely used since then in various fields of chemistry. It is capable of interconverting into its quadricycle number (QLC), increasing the applications of this system, such as use as a rocket fuel laboratory reagent. Data on the isomerization of the validity of the normative and its quadricycles derivatives published between 1950 and 2020 are considered and reported in this review, related to the application of this reaction to the storage of solar energy. In addition, this review described other applications of this system.

Artigo em preparação para a *Revista Química Nova*

1.1 INTRODUÇÃO

O biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno é um alceno de sistema dieno homoalílico^{1,2} (**Figura 1**), reportado pela primeira vez na literatura na década de 1950³ como composto químico sintético obtido por reação de Diels-Alder entre ciclopentadieno e acetileno.⁴ A semelhança estrutural com o borneol, produto naturalmente encontrado em plantas na ilha de Bornéu, no sudeste da Ásia³, tornou esse biciclo conhecido como norbornadieno (NBD).

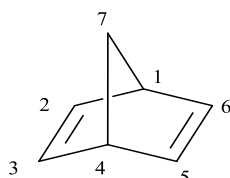


Figura 1. Estrutura química do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (norbornadieno)

Um dos primeiros relatos da utilização do NBD ocorreu na década de 1950 como precursor na síntese dos agroquímicos Aldrin, inseticida pertencente ao grupo dos organoclorados, muito utilizado na década de 1950 para controle de insetos do solo, principalmente cupins.^{5,6} A síntese deste pesticida foi realizada através de duas reações de Diels-Alder subsequentes. A primeira etapa consistiu na formação do norbornadieno, seguida da obtenção do inseticida Aldrin. O mecanismo de ação do aldrin consiste na sua oxidação, quando em contato com os insetos, formando o composto tóxico dieldrin (**Figura 2**).⁵

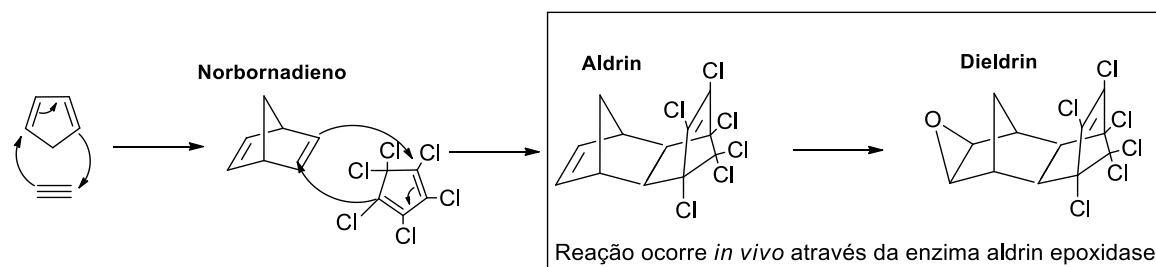


Figura 2. Síntese do aldrin e a oxidação para o dieldrin⁵

Apesar da utilização de aldrin e, conseqüentemente, dieldrin como inseticidas, alguns estudiosos verificaram mecanismos de degradação destas substâncias devido aos grandes problemas colaterais associados a elas.⁷⁻⁹ Somado a isso, a alta capacidade de persistir no ambiente permite que ainda seja possível verificar resquícios destes pesticidas mesmo após 60 anos de sua proibição no mercado.⁷ Neste âmbito, Mackie *et al.*,⁷ realizaram estudo teórico de decomposição de dieldrin e verificaram que inicialmente ocorre uma retro Diels-Alder com formação do hexaclorociclopentadieno e óxido de norbornadieno. Essa etapa é limitante do processo, necessitando de alta energia para ocorrer, contribuindo para a persistência deste

composto no meio ambiente. A etapa subsequente corresponde à decomposição do óxido de NBD, que ocorre a baixas temperaturas.

Como se pode verificar o NBD é utilizado desde a sua descoberta, evidenciando sua versatilidade e potencial. Portanto, o norbornadieno tem-se tornado uma molécula de grande interesse científico, principalmente devido à alta simetria, estrutura pouco comum e alta reatividade.^{1,10} Essas características tornam este sistema amplamente estudado, apresentando aplicações nos mais variados segmentos. Assim, este trabalho tem como objetivo abordar as principais aplicações deste biciclo e seus derivados.

1.2 APLICAÇÕES DO NORBORNADIENO

1.2.1 Reações fotoquímicas

Uma das principais aplicabilidades do NBD envolve sua capacidade de armazenar energia. Sob a influência da luz, NBD é interconvertido no seu isômero quadriciclano (QLC) através de reação de cicloadição [2+2].¹¹⁻¹⁵ Nessa reação fotoquímica, a energia liberada pode ser captada, permitindo a utilização do norbornadieno como célula voltaica. Porém, a descoberta deste fato não foi simples. Inicialmente, os cientistas associavam erroneamente o potencial de armazenamento de energia ao QLC, embora não soubessem sua rota sintética. Após anos de estudo, Cristol e Snell¹⁶ verificaram pela primeira vez que a obtenção do QLC ocorria pela interconversão do 2,3-diácido-carboxiliconorbornadieno na presença de luz ultravioleta (UV). Nestas condições, foi observada a produção do 2,3-diácido-carboxílicoquadriciclano, o QLC (**Figura 3**).¹⁵

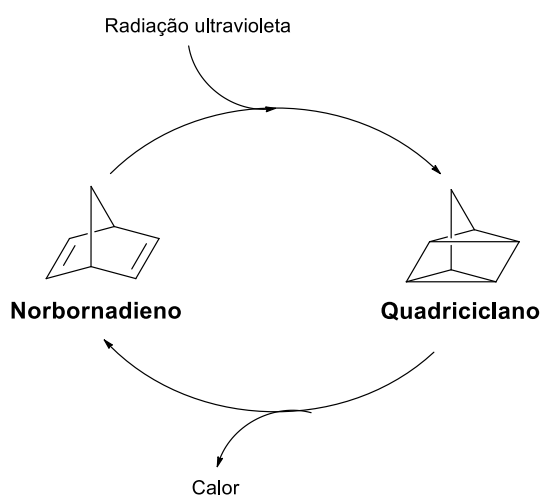


Figura 3. Transformação do norbornadieno (NBD) em quadriciclano (QLC) na presença de luz ultravioleta

A conversão de NBD à QLC é cineticamente estável, embora termodinamicamente instável. Isso ocorre pois o quadriciclano é altamente tensionado (78,7 Kcal/mol) devido à presença do ciclobutano e fragmentos do ciclopropano. O alívio desta tensão anelar culmina na liberação de energia, na forma de calor ou de formas controladas, para obter o norbornadieno.^{17,18} Este é o processo chave para a utilização do norbornadieno como célula voltaica.^{13,19,20} Portanto, enquanto a reação de produção do QLC, isto é, reação de conversão, é endotérmica, o processo inverso libera 89,3 KJ/mol.^{21,22} Quando esta energia é liberada, produzindo novamente o NBD, ela pode ser captada para convertê-la em energia química.^{18,19,23,24}

A principal vantagem da utilização do norbornadieno como uma célula voltaica é evitar reações adversas. A grande parte dos combustíveis químicos utilizados para este fim são submetidos a uma série de reações químicas, envolvendo várias etapas, contendo uma variedade de espécies moleculares, como rearranjos e/ou transferências de elétrons. Conseqüentemente, as reações colaterais, indesejáveis e de difícil controle são comumente formadas. Assim, como alternativa a este problema, a busca de sistemas de armazenamento de energia, que apresentam valência de isomerização, permitindo a conversão de energia armazenada em uma única molécula, é desejável.²⁵

Entretanto, apenas a luz solar não é suficiente para a captação de energia, que também necessita da presença de fótons na região ultravioleta. Como a interconversão do norbornadieno ocorre somente nessa região, o uso deste composto não substituído é limitado. Assim, vários trabalhos tem focado em reações entre o norbornadieno e grupos cromóforos, objetivando que a interconversão fotoquímica ocorra na região do visível.^{12,18}

Geralmente, a adição de grupos cromóforos na ligação dupla do NBD é utilizada para este fim. Grupos variados são adicionados a fim de tornar um sistema ideal para conversão e armazenamento de energia na formação do sistema de armazenamento de Energia Térmica Molecular (do inglês, *Molecular Solar Thermal* - MOST). As principais características deste sistema abrangem: (I) absorção das moléculas no espectro solar, com sobreposição espectral satisfatória; (II) alto rendimento quântico para a fotoisomerização; (III) alta densidade de armazenamento de energia; (IV) alta estabilidade cinética do fotoisômero metaestável e (VI) alta ciclabilidade.^{13,26}

A busca de compostos orgânicos que apresentam os requisitos para um sistema MOST é uma área de pesquisa que tem ganhado destaque.^{20,27-29} Chen *et al.*,³⁰ sintetizaram uma série de dendrímeros de benzofenona e NBD 1,4-substituídos. O aumento da extensão da conjugação objetivava elevar o comprimento de onda máximo de absorção ($\lambda_{\text{máx}}$) dos compostos. Neste

trabalho, cinco derivados foram produzidos (**Figura 4**), cujo sistema de conjugação foi aumentado gradativamente. As propriedades fotofísicas e fotoquímicas dos compostos foram analisadas.

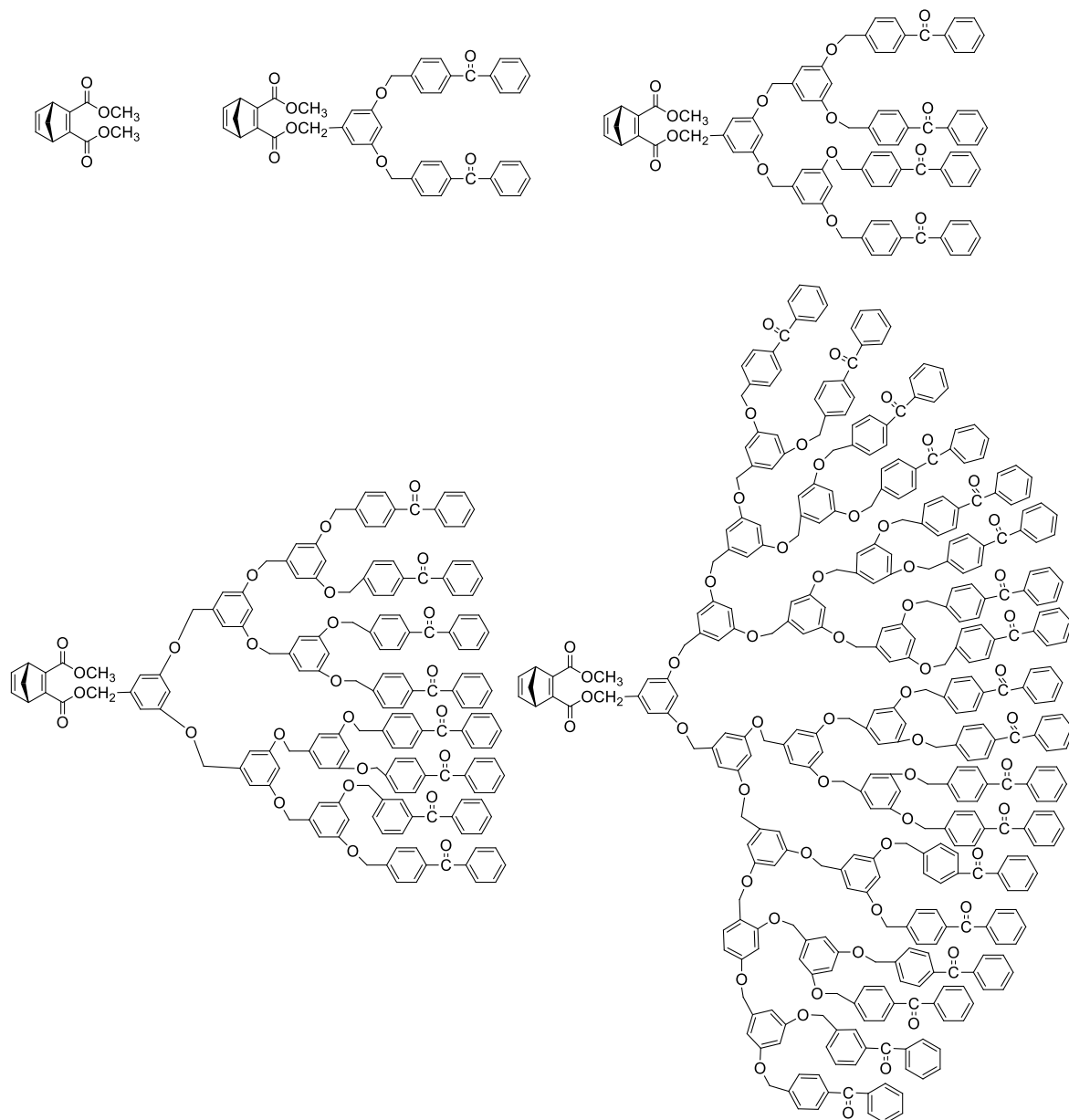


Figura 4. Derivados do norbornadieno (NBD) contendo grupos cromóforos

A hipótese de Chen *et al.*,³⁰ não foi confirmada, pois o aumento do $\lambda_{\text{máx}}$ não foi diretamente proporcional ao aumento do número de grupos cromóforos, sendo verificado somente elevação da intensidade de absorção. Os compostos obtidos³⁰ tiveram seus $\lambda_{\text{máx}}$ próximos de 360 nm, não sendo ideais para um sistema MOST. Além dos baixos máximos de absorção, os rendimentos quânticos de conversão para estes compostos foram extremamente baixos. Posteriormente, Chen *et al.*³¹ utilizaram a mesma estratégia e obtiveram resultados

similares ao anterior. Miladi *et al.*³² adicionaram porções triazólicas ao norbornadieno e também não obtiveram alteração nos máximos de absorção.

Na busca do sistema MOST, todas as posições possíveis de substituição são estudadas. Alguns trabalhos indicam que a ponte influencia na máxima absorção dos compostos, além de ter uma relação direta com o tempo de meia vida do isômero QLC.^{28,33} Dreos *et al.*³³ realizaram uma gama de substituições na ponte (posição 7, **Figura 1**) e concluíram que a adição de grupos alquílicos pequenos está associada à melhora, embora pouco significativa, do $\lambda_{\text{máx}}$ e aumento da estabilidade térmica do QLC. Entretanto, a adição de grupos volumosos para formar, por exemplo os compostos **1e** e **1f** (**Figura 5**), melhora os resultados de máxima absorção. Como desvantagem, grupamentos volumosos facilitam a degradação destes compostos em temperaturas superiores a ambiente, inviabilizando suas aplicações. Em suma, pode ser observado que a medida que a substância atinge maiores máximos de absorções o tempo de meia vida diminui.²⁸

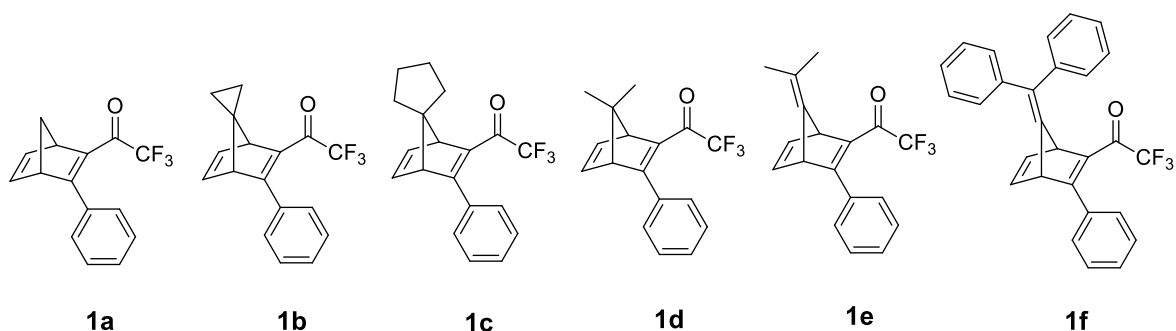


Figura 5. Variação na substituição da posição C7 de derivados de norbornadieno

A síntese de dímeros ou trímeros de NBD é outra possibilidade para obtenção de moléculas que podem absorver na região do visível. A síntese deste tipo de composto é visada devido à maior quantidade de NBD presente nas estruturas.³⁴ A busca por estes sistemas ideais rendeu a Manso *et al.*³⁵ um trabalho publicado na revista Nature, periódico de renome internacional e muito respeitado, ressaltando a importância do assunto. Naquele trabalho, os autores realizaram a síntese de dímeros e trímeros de NBD (**Figura 6**) inspirados nas moléculas sintetizadas por Quant *et al.*¹³

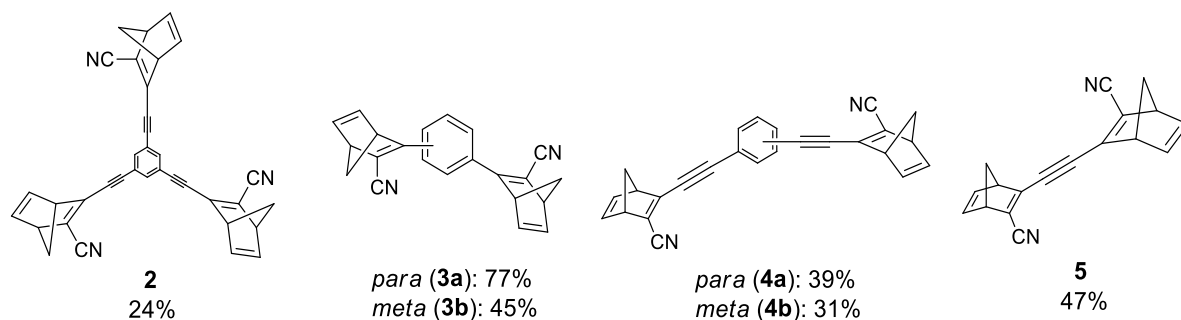


Figura 6. Dímeros e trímeros derivados do norbornadieno

Manso *et al.*,³⁵ verificaram que substituições em *para* fornecem valores de absorvância maiores devido à conjugação linear entre o cromóforo e o NBD, proporcionando um extenso sistema de conjugação quando comparado com compostos *meta*-substituídos.³⁰ Os dímeros e o trímero apresentaram absorções semelhantes, porém o trímero proporcionou maior absorvidade molar. Os autores realizaram teste de ciclabilidade dos compostos **3a** e **4a** em seus máximos de absorção. Foram obtidos 71 ciclos para o composto **4a** com taxa de decomposição de 0,16%/ciclo a 50 °C. Já para o derivado **3a** foram obtidos 12 ciclos com decomposição de 0,11% por ciclo a 70 °C. Portanto, os resultados daquele trabalho mostraram que a decomposição de ambas moléculas é muito baixa, como almejado. Outro fato interessante ressaltado pelos autores refere-se às densidades de energia calculadas para os compostos terem excedido o valor calculado para o precursor (300 kJ Kg⁻¹), destacando o potencial de aplicação molecular futura. A critério de comparação, o sistema trímero (**7**) apresentou 927 kJ Kg⁻¹, enquanto os demais apresentaram 559 kJ Kg⁻¹ em média.

Compostos heterocíclicos catiônicos também são utilizados em associação ao NBD, uma vez que apresentam valores de absorção superiores aos hidrocarbonetos. Como exemplo, podemos citar alguns derivados sintetizados por Bren *et al.* (1991) (**Figura 7**) que apresentam absorção máxima em 580 nm, valor próximo ao desejável para um sistema MOST. Entretanto, estes sistemas catiônicos não se adequam como candidatos para absorção de energia solar, uma vez que são degradados até mesmo em resquícios de umidade (**Figura 7**).¹⁵

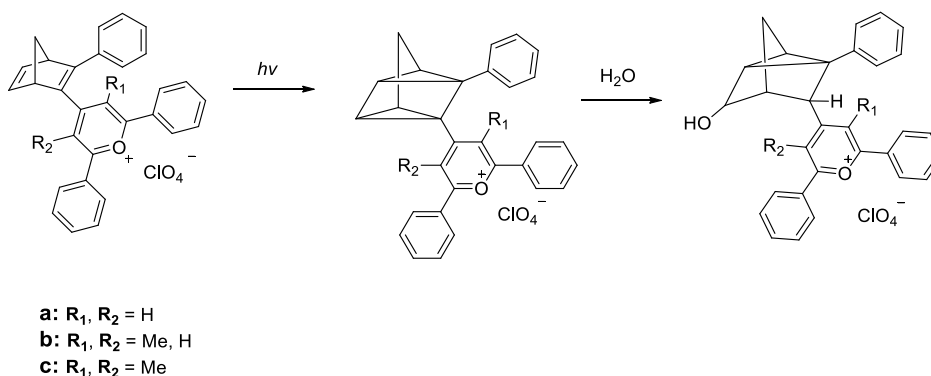


Figura 7. Degradação de compostos catiônicos

Em 1996, Lainé e colaboradores³⁶ conseguiram sintetizar um derivado de NBD com absorção máxima de 700 nm. O composto constitui um complexo de rutênio (II) e o 2,3-dicianonornbornadieno (**6**) (**Figura 8**). Apesar da sua absorção máxima desejada, o composto apresentou baixo rendimento quântico, além de complexidade sintética.

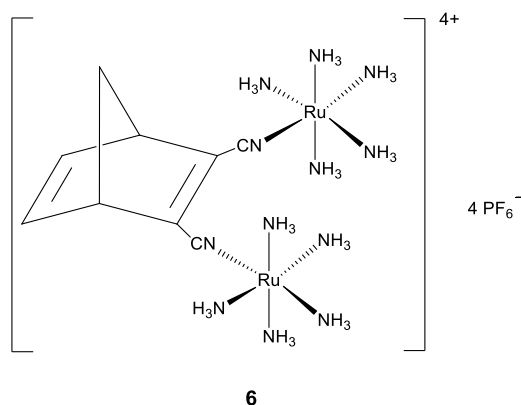
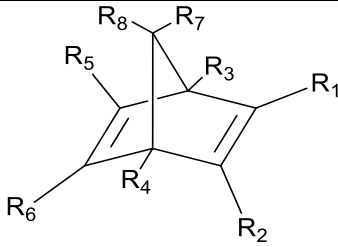
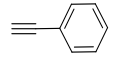
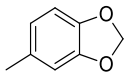

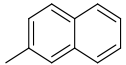
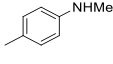
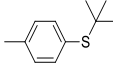



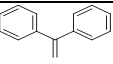


Figura 8. Complexo de 2,3-dicianonornbornadieno Rutênio(II)

Alguns derivados de NBD encontrados na literatura estão expostos na **Tabela 1**, juntamente com seus máximos de absorção, rendimento quântico e tempo de meia vida.

Tabela 1. Derivados de norbornadieno com suas principais propriedades fotoquímicas. R = substituinte; $\lambda_{\text{máx}}$ = Comprimento de onda de absorção máxima; ϕ = Rendimento quântico; $T_{1/2}$ = Tempo de meia-vida

												
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	$\lambda_{\text{máx}}$	ϕ	$T_{1/2}$	Referência	
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	H	H	H	H	H	308	60	42,9 d	13,29	
CN								398	28	5,05 h	13,29	
C ₆ H ₅	4-MeOC ₆ H ₄							309	72	31,3 d	13,29	
4-CF ₃ C ₆ H ₄								318	75	2,9 d	13,29	
4-CNC ₆ H ₄								350	62	8,7 h	13,29	
4-CF ₃ C ₆ H ₄								4-NMe ₂ C ₆ H ₄	365	46	1,9 h	13,29
4-NO ₂ C ₆ H ₄								CN	337	20	7,74 d	27
3-NO ₂ C ₆ H ₄	302								19	108,7 d	27	
4-FC ₆ H ₄	308								49	89,8	27	
2-FC ₆ H ₄	301								50	2680 d	27	
4-MeO-3-F-C ₆ H ₂	325								40	33,3	27	
3-MeOC ₆ H ₄	322								70	2273	27	
3,4-MeOC ₆ H ₂	315								60	78	27	
2,4-MeOC ₆ H ₂	H								H	H	H	H

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	λ _{máx}	φ	T _{1/2}	Referência
2,3,4-MeOC ₆ H ₁								330	73	2971	²⁷
								338	82	1,95	²⁷
								321	59	6729	²⁷
								326	60	212	²⁷
								374	73	7,04	²⁷
								324	55	28,5	²⁷
COCF ₃	C ₆ H ₄							323	53	72 h	¹⁹
								341	45	128 h	¹⁹
								326	51	48 h	¹⁹
		CH ₃	CH ₃	323	55	84 h	¹⁹				
				305	45	-	¹⁹				
		309	34	-	¹⁹						
CO ₂ Me	CO ₂ Me			CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	441	0,66	estável	³⁷
			Ph		474			0,71	³⁷		

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	λ _{máx}	φ	T _{1/2}	Referência
CO ₂ Me	CO ₂ Me	H	H	CH ₃	Ar	CH ₃	CH ₃	526	0,26	estável	37
				Ar				554	0,08	7,3	37
				CH ₃				528	0,28	100	37
								559	0,05	13	37
CONHPh	CONHPh	H	H	Ar	Ar	CH ₃	CH ₃	527	-	-	37
COPh	H			581				-	-	37	
Ar	Ar										
CO ₂ Me	CO ₂ Me	CH ₃	CH ₃	Ph	Ph	H	H	487	0,56	Estável	37
	CO ₂ Et							558	0,75		37
CONH ₂	CO ₂ H	H	H	H	H	H	H	365	0,59	-	38
CONHCH ₃								365	0,52	-	38
CONHCH ₂ C ₆ H ₅								370	0,59	-	38
CONHC(CH ₃) ₃								370	0,54	-	38
CONCH ₃ CH ₃								335	0,45	-	38
CONHC ₆ H ₅								430	0,09	-	38
CONCH ₃ C ₆ H ₅								360	0,31	-	38
CONC ₆ H ₅ C ₆ H ₅								405	-	-	38
CONHCH ₂ COOH								365	0,57	-	38

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	λ _{máx}	φ	T _{1/2}	Referência
CF ₃	CF ₃			4-MeOC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	346		Estável	³⁹
				4-Me ₂ NC ₆ H ₄	4-Me ₂ NC ₆ H ₄			390		1 ano	³⁹
					4-MeOC ₆ H ₄			374		Estável	³⁹
					2-Tiofenil			385		500 h	³⁹
				CF ₃	CF ₃			H	H	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	2-benzofenil
2-benzofenil	414		71 h			³⁹					

1.2.2 Química teórica

Como já mencionado, o norbornadieno tem sua principal aplicação na produção de células fotovoltaicas. Dessa forma, muitos artigos na área computacional são com este foco principal.^{12,14,26,40} O estudo teórico deste sistema é uma maneira “simplificada” de se encontrar o sistema MOST mais próximo ao ideal e aplicá-lo, posteriormente, à síntese real destes compostos. Existe uma grande quantidade de estudos teóricos em torno do sistema de isomerização. Estes elucidam a rota de transformação fotoquímica, objetivando encontrar análogos deste sistema com grande potencial de energia.^{12,14,17,19,26}

Dentro deste contexto, Edjai *et al.*¹¹ investigaram os parâmetros de absorção de energia teóricos referentes a diferentes substituições do NBD. Naquele trabalho foram investigadas as posições de substituição nos carbonos C1, C2 e C7 (**Figura 1**), com a adição de grupos doadores ou retiradores de elétrons. Os parâmetros avaliados foram a energia e os máximos de absorção dos compostos. Os resultados deste estudo¹¹ permitiram aos autores concluir que C2 foi a posição de substituição que apresentou maior efeito. Derivados apresentando grupos retiradores de elétrons em C2 mostraram-se os mais promissores para aplicações futuras na obtenção de células fotovoltaicas.

Sabirov *et al.*⁴¹ realizaram um estudo teórico de encapsulamento do NBD com fulereno, resultando em compostos endofulerenos. Essa nova classe de compostos é importante pois apresenta aplicações como radiofármacos ou dispositivos fotossensíveis. Este estudo de encapsulamento foi realizado através de cálculos da teoria do funcional de densidade (DFT) nos quais dois aspectos foram levados em consideração: o tamanho da gaiola de encapsulamento (C₇₀, C₈₀, C₉₀, C₁₀₀, C₁₂₀) e a interferência termodinâmica da reação de isomerização. Os autores verificaram que, quando encapsulado, o isômero QLC torna-se mais estável do que o NBD. Entretanto, estudos práticos são necessários para comprovar os dados obtidos teoricamente. Os autores ressaltaram, ainda, a dificuldade para a síntese de compostos orgânicos encapsulados, uma vez que não há relatos na literatura sobre obtenção de endofulerenos em ausência de íon ou metal.

Além dos trabalhos referentes à utilização dos derivados de norbornadieno como energia renovável, podemos citar o estudo teórico de análise e estrutura de ligações, apesar de ainda ser pouco explorado.^{1,41-45}

1.2.3 Precursor de novos compostos

Devido à sua estrutura e alta reatividade o NBD é utilizado, desde a sua descoberta, como um bloco construtor para síntese de novos compostos.^{10,46,47} Este composto apresenta um comportamento único com a finalidade de rearranjo fotoquímico di- π -metano.⁴⁸ Essa característica permite que o NBD se associe a outras moléculas orgânicas para formar ciclopentadienos, 2,2-bipiridinas, compostos cíclicos, polímeros e indólicos, dentre outros.

Como já mencionado, a síntese do norbornadieno e seus derivados ocorre através de uma reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno (CP) e alquinos. A reação contrária, conhecida como retro Diels-Alder, é considerada um método de síntese para a obtenção do CP, útil na área de síntese orgânica, como intermediário de reações e na química organometálica.^{49,50} No ramo das reações retro Diels-Alder, a utilização de norbornadienos substituídos na presença de 1,2,4,5-tetrazina-3,6-dicarboxílico (DET) é um método conhecido para a obtenção de CP.^{46,51} Nessa síntese, pode haver a formação dos isômeros 1,5-H e/ou 1,3-H substituído (**Figura 9**).

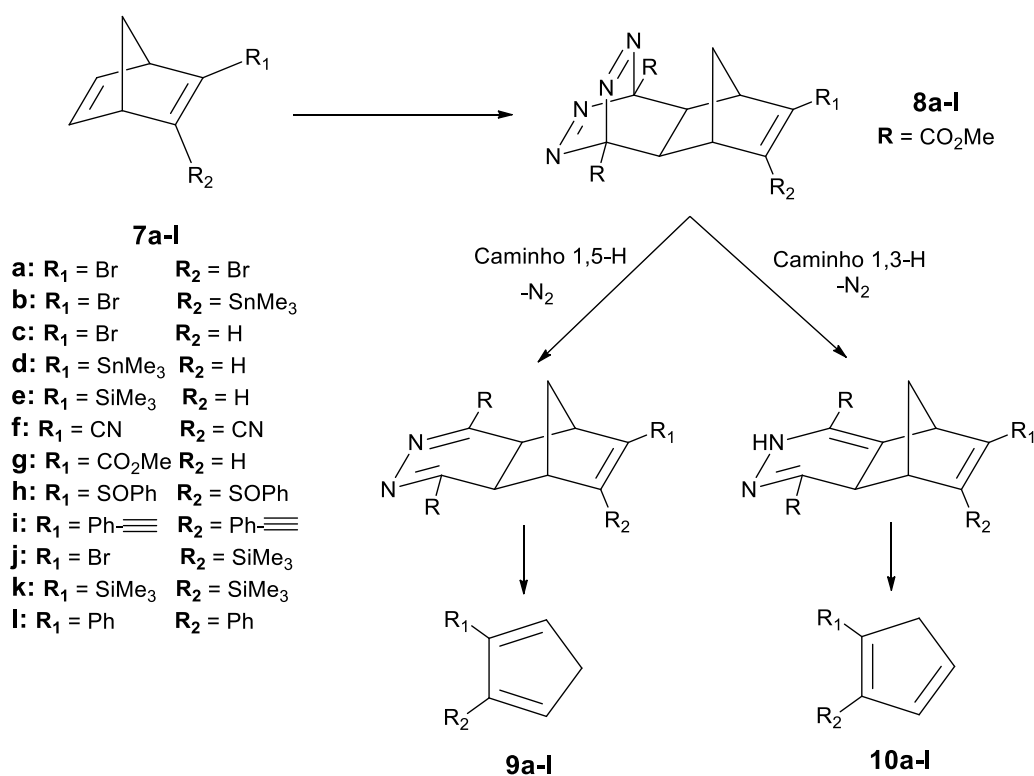


Figura 9. Métodos de obtenção de ciclopentadieno

Dalkılıç e Daştan (2015)⁴⁶ investigaram os fatores que influenciavam as reações de obtenção de CP e verificaram que a regioseletividade está diretamente associada à substituição

do NBD. Naquele trabalho os autores verificaram que a substituição com grupos doadores de elétrons necessita de baixas temperatura e, nessas condições, apenas o produto 1,5-H substituído é obtido. Eles ainda comprovaram que condições mais drásticas são necessárias para a obtenção de ciclopentadienos substituídos provenientes de NBD substituídos com grupos retiradores de elétrons. Nesse caso, uma mistura de isômeros de ciclopentadienos é obtida.

Outro fato importante neste tipo de reação é que o norbornadieno pode ser usado como intermediário de reação na síntese de biperidinas.⁵²⁻⁵⁴ Biperidinas são utilizadas como ligantes de coordenação^{55,56} e na química supramolecular,⁵⁷ materiais sensores de luminescência⁵⁸ e materiais ópticos não-linear.⁵⁹ A síntese destes dímeros de piridina é realizada usando-se 1,2,4-triazinas, juntamente com um aza-dienófilo, como o NBD, fornecendo altos rendimentos em baixo tempo reacional.

Reações de cicloadição são amplamente usadas para a obtenção de compostos orgânicos covalentes, em especial a formação de compostos cíclicos. Tais compostos, comumente encontrados em produtos naturais, são fisiologicamente ativos, a exemplo dos anéis com quatro membros.⁶⁰ Por apresentarem diversas características físico-químicas, substâncias cíclicas são modelos para a descoberta de novas drogas, destacando-se os compostos que apresentam ciclobutano. No ramo da síntese orgânica estes compostos são importantes intermediários reacionais para clivagem ou expansão do anel. A síntese de compostos que apresentam anel de quatro membros geralmente são difíceis, necessitando de irradiação de luz⁶¹ ou ácidos de Lewis.⁶² Um método para a síntese destes compostos foi desenvolvido por Kyokane e colaboradores,⁶³ utilizando o organocatalisador *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina, também conhecido como TEMPO. Naquele trabalho, a associação do catalisador com a molécula de NBD foram formados compostos tricíclicos que apresentam o ciclobutano funcionalizados em sua estrutura. Kyokane *et al.*⁶³ verificaram as condições reacionais deste tipo de sistema e concluíram que a utilização de NBD substituído com grupos muito volumosos diminui o rendimento reacional. Ainda naquele trabalho os autores demonstraram que a adição do co-catalisador azabisisobutironitrila (AIBN) elevam os rendimentos reacionais. A reação estudada juntamente com o mecanismo proposto pelos autores está representada na **Figura 10**.

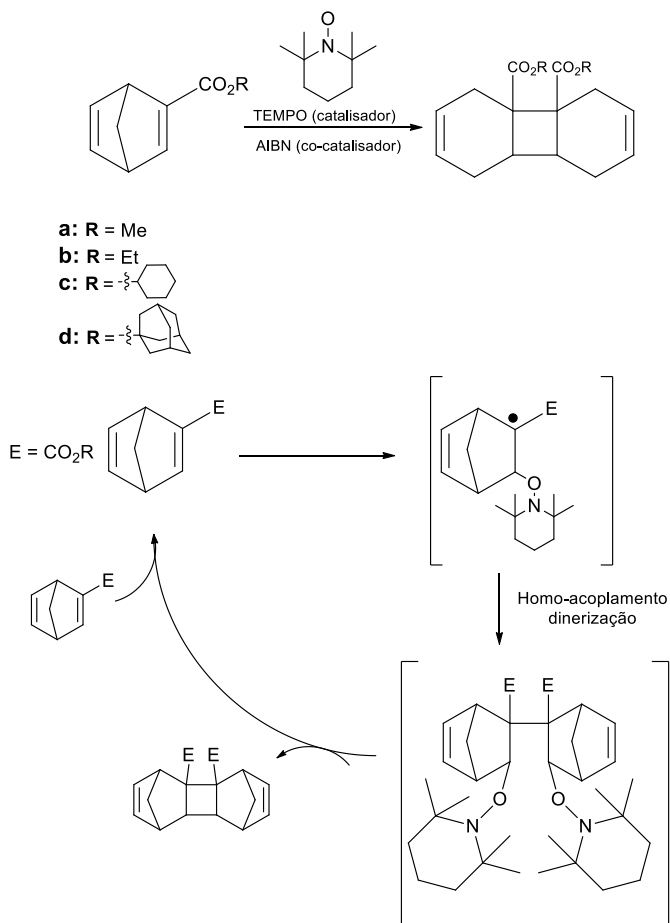


Figura 10. Cicloadição intermolecular organocatalítica [2+2] de norbornadieno utilizando TEMPO (catalisador) e azabisobutironitrila (AIBN) como co-catalisador

Compostos fluorênicos despertam interesse por apresentarem aplicações práticas e promissoras, como no uso de semicondutores em sistemas orgânicos solares, assim como o NBD.^{41,64} Diante destes fatos, Tuktarov *et al.*⁶⁴ realizaram a síntese de moléculas híbridas entre fenoleno e NBD, como em um sistema efetivo de aplicação prática. Inicialmente, a síntese dispõe de uma reação de Diels-Alder para a formação do NBD substituído com grupo aldeído (**Figura 11**). Em seguida, o grupo de interesse é reduzido e esterificado. A última etapa envolve a adição do fulereno pela reação de Bingel-Hirsch (**Figura 11**). Os derivados sintetizados são híbridos do NBD, fulereno e ácido malônico, com extensa conjugação. Porém, neste trabalho os autores não investigaram os parâmetros de absorção dos compostos obtidos nem seus rendimentos quânticos.

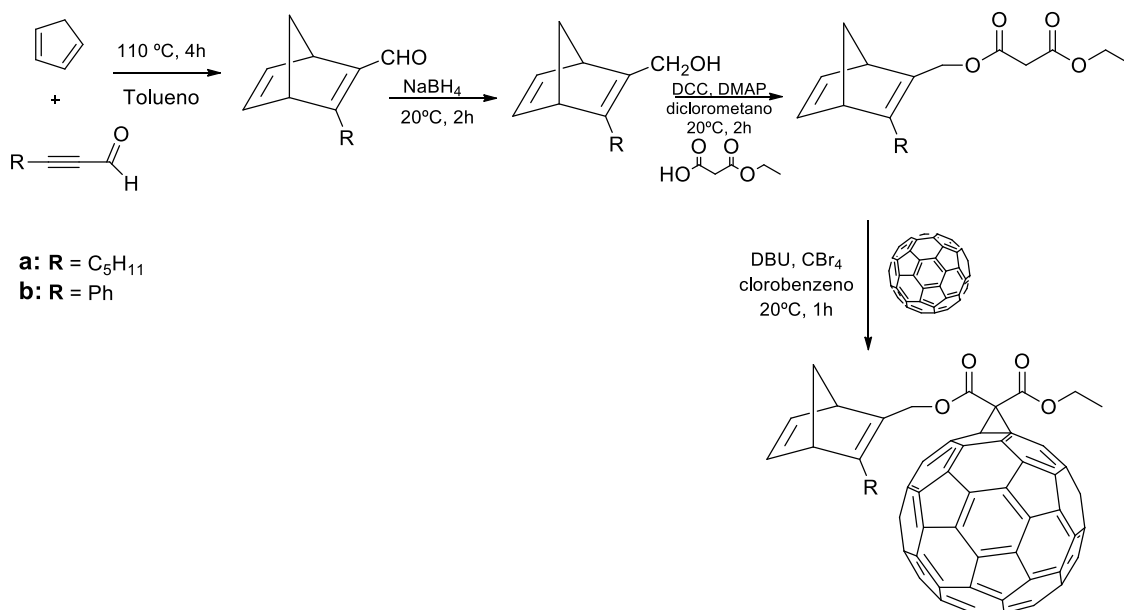


Figura 11. Etapas envolvidas na síntese híbridos entre compostos fenóereno e norbornadieno

Os HCTD (heptaciclo-[6.6.0.0^{2,6}.0^{3,13}.0^{4,11}.0^{5,9}.0^{10,14}]tetradecano) são compostos cíclicos de gaiola que apresentam estrutura interessante, além de possuírem diversas atividades biológicas.⁶⁵ Por apresentarem complexidade estrutural sua síntese é desafiadora. Geralmente, o NBD é o material de partida utilizado na síntese dos HCTD. Entretanto, os rendimentos reacionais relatados são inferiores a 5%.⁶⁶ O surgimento de novos catalisadores permitiu que esta reação fosse aperfeiçoada, verificando que os baixos rendimentos reacionais são devido à formação majoritária de compostos de meia gaiola, designados PCTD. Além disso, o solvente utilizado apresenta grande influência na proporção de obtenção destes produtos (**Figura**). A substituição de tetraidrofurano (THF)/dimetilformamida (DMF) por dimetilsulfóxido (DMSO) resultou no HCTD como majoritário.⁶⁷

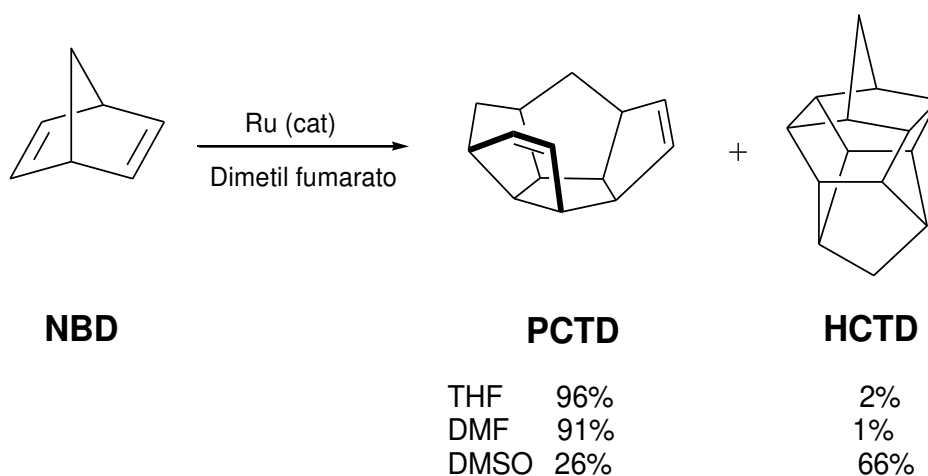


Figura 12. Influência dos solventes tetraidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) e dimetilsulfóxido (DMSO) na síntese dos carbocíclicos de gaiola, PCTD e HCTD, a partir do

norbonadieno. PCTD = compostos de meia gaiola; HCTD = heptaciclo-[6.6.0.0^{2,6}.0^{3,13}.0^{4,11}.0^{5,9}.0^{10,14}]tetradecano

Inspirados no trabalho de Mitsudo⁵⁸, Lim e Dong⁶⁸ avaliaram a influência de catalisadores e da substituição da ponte metilênica nas reações de obtenção de HCTD. A estratégia adotada a formação de HCTD substituídos podem ser facilmente derivatizados para a obtenção de novos derivados de HCTD (**Figura 13**). Os autores relatam que a substituição da ponte influencia diretamente o rendimento reacional e a adição de grupos muito volumosos afeta negativamente o rendimento. O acréscimo de grupos pequenos, como o grupo *O-t-Bu*, não altera significativamente o mesmo.

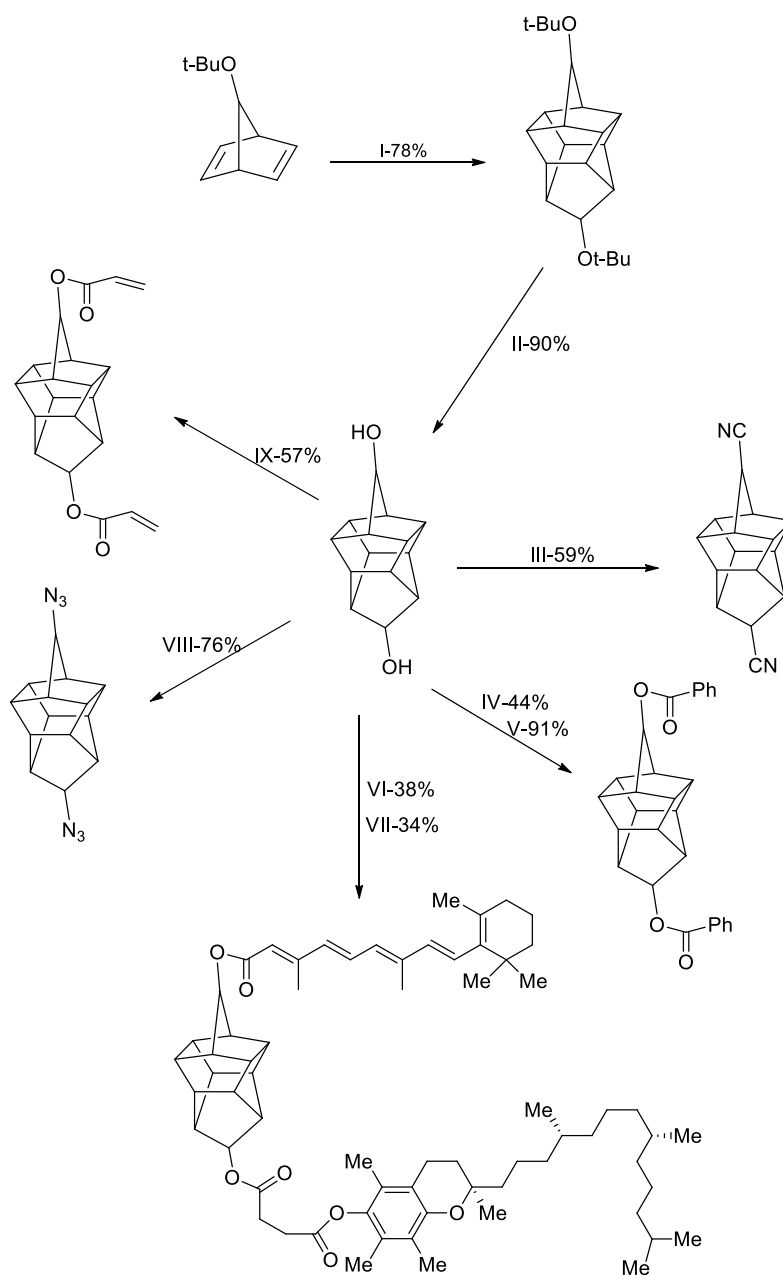


Figura 13. Formação de HCTD substituídos

Como mencionado anteriormente, o NBD pode ser utilizado como etapa chave na construção de uma grande quantidade de compostos cíclicos. Neste intuito, Vázquez-Romero *et al.*⁶⁹ utilizaram o NBD na síntese dos produtos naturais (-)-Carbovir e (-)-Abacavir. O uso do NBD foi essencial na etapa enantioselectiva de obtenção dos produtos desejados (**Figura 14**).

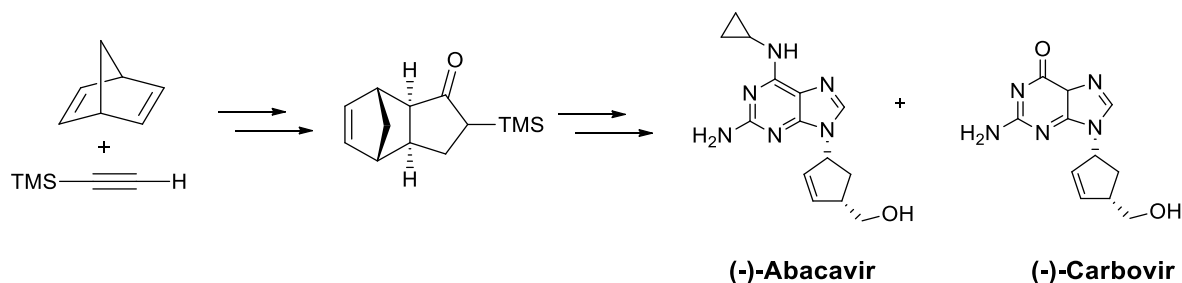
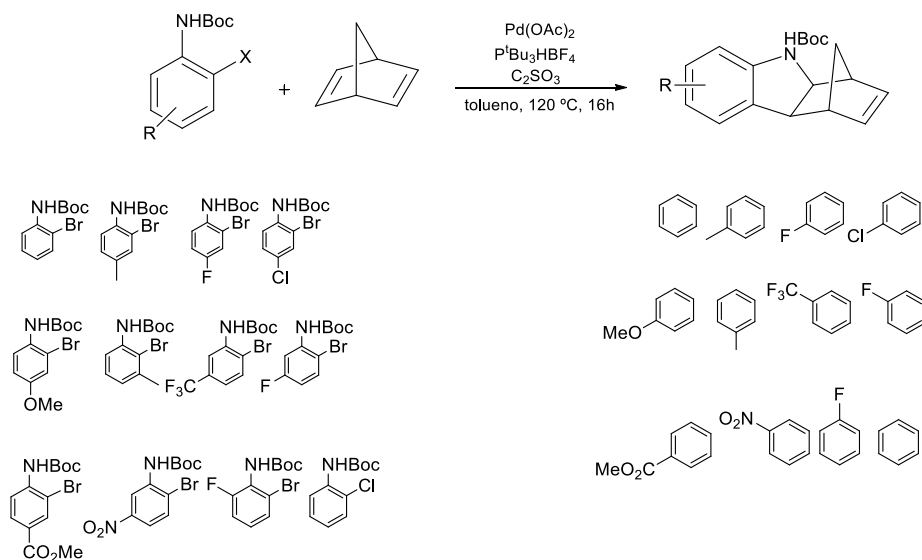


Figura 14. Síntese dos compostos enantioselectivos (-)-carbovir e do (-)-abacavir a partir do norbornadieno

Diversos produtos farmacêuticos e produtos naturais contêm grupos indólicos.^{52,70} Devido ao grande interesse neste grupo de moléculas, Thansandote *et al.*⁷¹ propuseram a síntese de derivados indólicos do NBD utilizando complexo de paládio como catalisador. Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 51 a 98%. O método de síntese proposto pelos autores fornece uma rota nova e altamente eficiente para sintetizar indóis ou isoquinolinonas substituídos que apresenta vários segmentos na área de química (**Figura 15**).



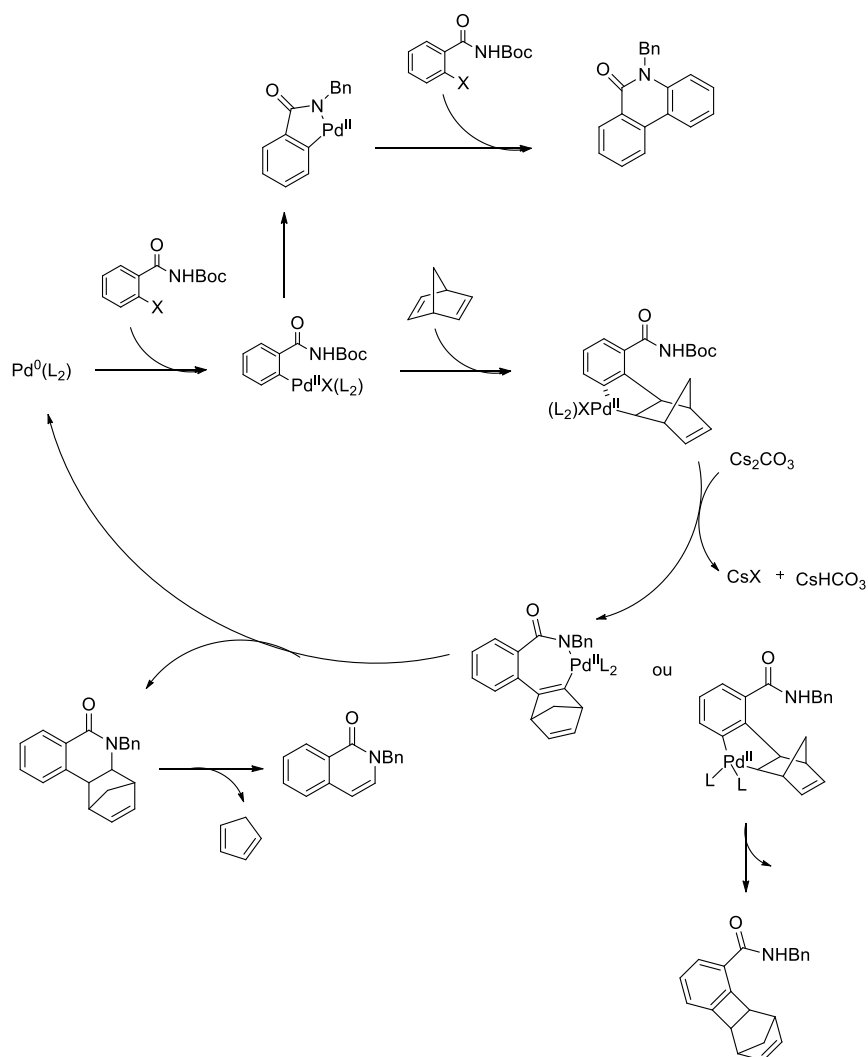


Figura 15. Reação de formação derivados indólicos e proposta de seu ciclo catalítico

A expansão do anel de NBD é uma proposta utilizada para a formação de 2-azabicyclo[3.2.1]octadienos, frequentemente encontrados em alcaloides.⁴⁷ A metodologia utilizando NBD é recorrente na literatura devido à facilidade de obtenção de NBD funcionalizados e, conseqüentemente, os 2-azabicyclo[3.2.1]octano. Porém, a regioseletividade da reação ainda não é bem definida, sendo possível a formação de até quatro produtos diferentes (Figura 16).

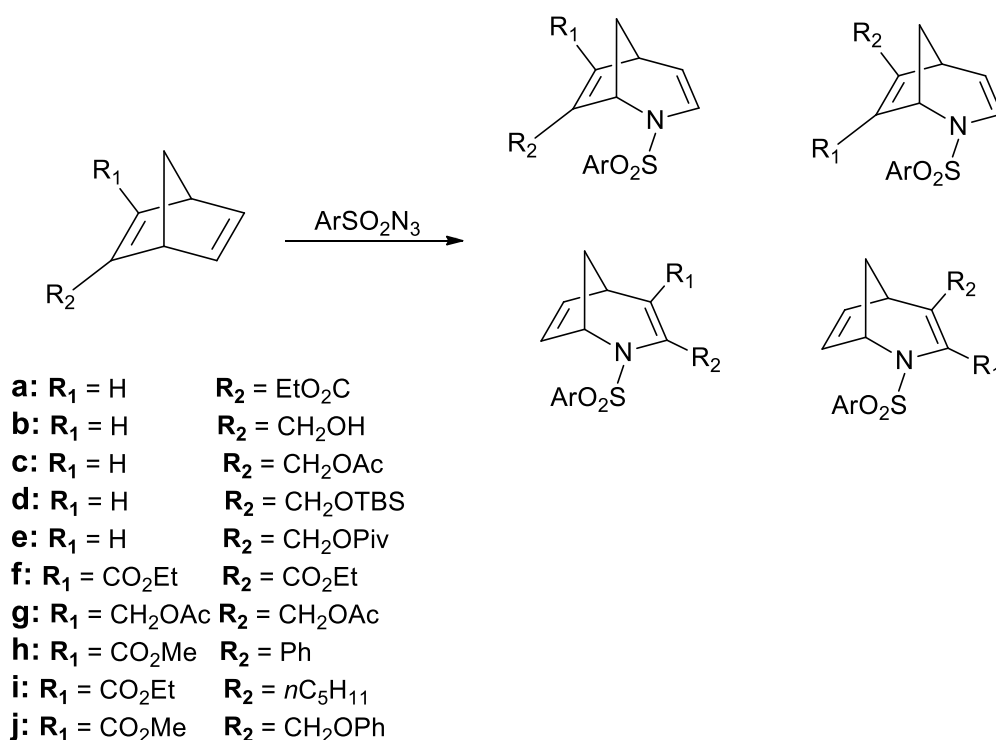


Figura 16. Utilização do NBD para obtenção de compostos com anéis de sete membros.

Emelda e Bergmeier⁴⁷ descreveram diferentes condições reacionais para entender a regioseletividade da reação de formação de 2-azabicyclo[3.2.1]octadienos. Os autores investigaram diferentes substituições no anel de NBD envolvendo grupos doadores e retiradores de elétrons. Naquele trabalho foi constatado que a produção de compostos monosubstituídos com grupos doadores de elétrons gera apenas um regioisômero, com rendimento de 50%. Quando a substituição ocorre com grupos retiradores de elétrons uma mistura é obtida e os rendimentos reacionais diminuem drasticamente. Já compostos dissubstituídos apresentam uma melhor regioseletividade e rendimentos de 33 a 98%, dependendo da substituição do anel. Portanto, os autores concluíram que a regioseletividade está diretamente relacionada ao tipo de substituição do NBD.

Quijano-Quiñones *et al.*⁷² realizaram um estudo teórico da síntese de policiclos rígidos, verificando que a etapa chave para obtenção destes compostos seria a reação entre o NBD e benzoquinonas. O estudo da reação de bromação de alcenos é um assunto muito recorrente em química orgânica devido à capacidade do bromo formar produtos *trans*. Porém, a bromação de sistemas rígidos como o norbornadieno e o benzonorbornadieno apresenta particularidades e os rendimentos dos compostos formados tem influência direta da temperatura (**Figura 17**).

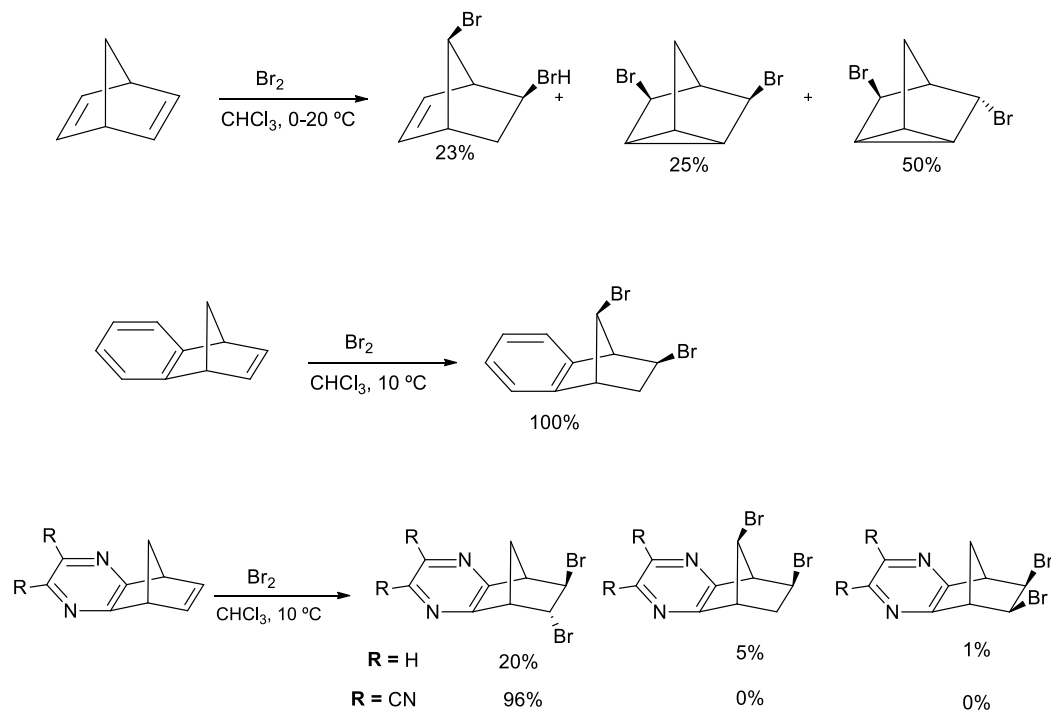


Figura 17. Influência da temperatura em reações de bromação do NBD e benzonorbordienos

Desta forma, estudar compostos rígidos que contenham ligações duplas é de grande interesse. Dentro desse contexto, Essiz *et al.*⁷³ estudaram a reação de bromação e epoxidação de NBD fundido com a benzoquinona. A bromação foi avaliada em diferentes temperaturas (-78, -50, 0, 25, 77 °C) enquanto a epoxidação foi conduzida apenas nas condições ambientais. Como a reação de bromação do NBD conectado à benzoquinona pode formar até 6 produtos, neste estudo foi verificada a regioseletividade reacional e os resultados sustentados por cálculos teóricos. Os autores verificaram que a temperatura tem grande influência na regioseletividade da reação, obtendo diferentes proporções dos produtos. Também foi avaliada a epoxidação à temperatura ambiente, condição que permitiu a maior mistura de produtos na reação de bromação. Para isso, foram utilizados os agentes epoxidantes como o ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) ou dimetildioxano (DMDO). Estudo teórico permitiu aos autores concluir que apenas os produtos *endo* e *exo* eram produzidos, nas condições testadas. Além disso, apenas a dupla pertencente ao NBD sofre epoxidação devido à barreira de energia destes compostos ser 14,0 e 15,9 kcal mol⁻¹, respectivamente. A epoxidação das outras ligações apresenta energias muito superiores, variando de 22,1 a 26,5 kcal mol⁻¹, impossibilitando a formação dos demais. Todos os possíveis produtos que podem ser formados na reação estão representados na **Figura 18**, juntamente com seus rendimentos reacionais e energia de formação.

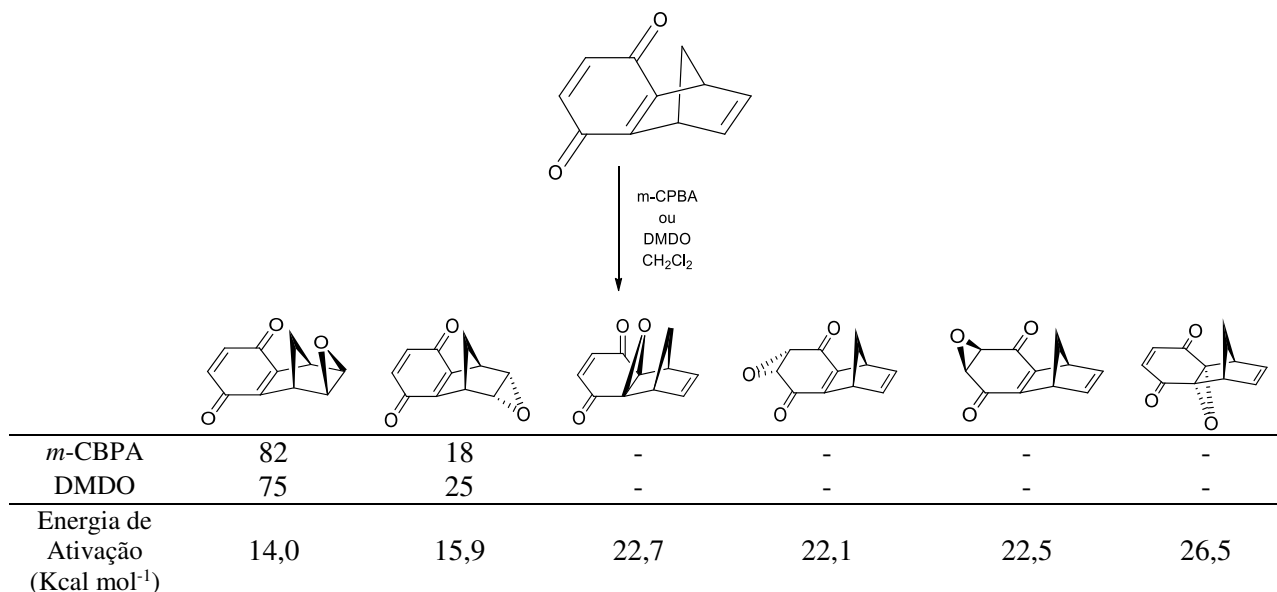


Figura 18. Produtos obtidos pela reação de epoxidação do benzonorbornadieno, bem como suas respectivas energias de ativação. Os rendimentos reacionais são demonstrados, utilizando ácido meta-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) ou o dimetildioxano (DMDO)

O NBD também foi utilizado para a melhor compreensão da reação de hidroformilação,^{2,74} que apresenta grande importância prática para a indústria. Os produtos desta reação são utilizados na síntese de plásticos e como intermediários de fármacos, além de serem úteis na indústria de química fina.⁷⁵ A estrutura do NBD permitiu a formação de produtos mono e diformilas (**Figura 19**), cuja proposta mecanística foi descrita por Yang *et al.*²

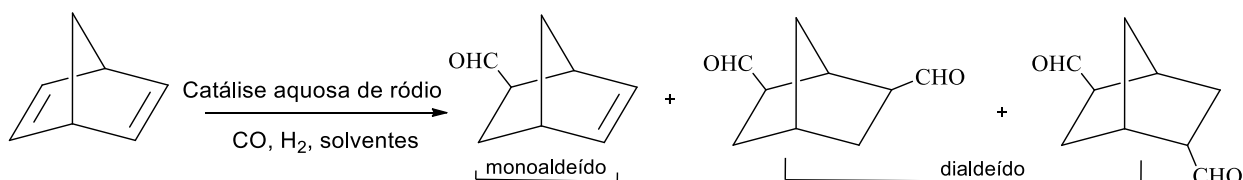


Figura 19. Reação de hidroformilação do NBD

Esse mecanismo foi realizado utilizando-se $\text{HRh}(\text{CO})(\text{TPPTS})_3$ (TPPTS: sal trissódico de tri(*m*-sulfonilfenil)fosfina), como catalisador (**Figura 20**). Os autores testaram diferentes condições reacionais, na presença e ausência de surfactantes, além de verificar a reciclagem da solução aquosa utilizada para reação. Os resultados indicaram uma alta seletividade na formação do dialdeído em condições brandas e baixos tempos reacionais. A presença de surfactantes de cadeia longa exerce um pequeno efeito sobre a reação e a fase aquosa pode ser reutilizada até seis vezes sem a perda de eficiência do catalisador.²

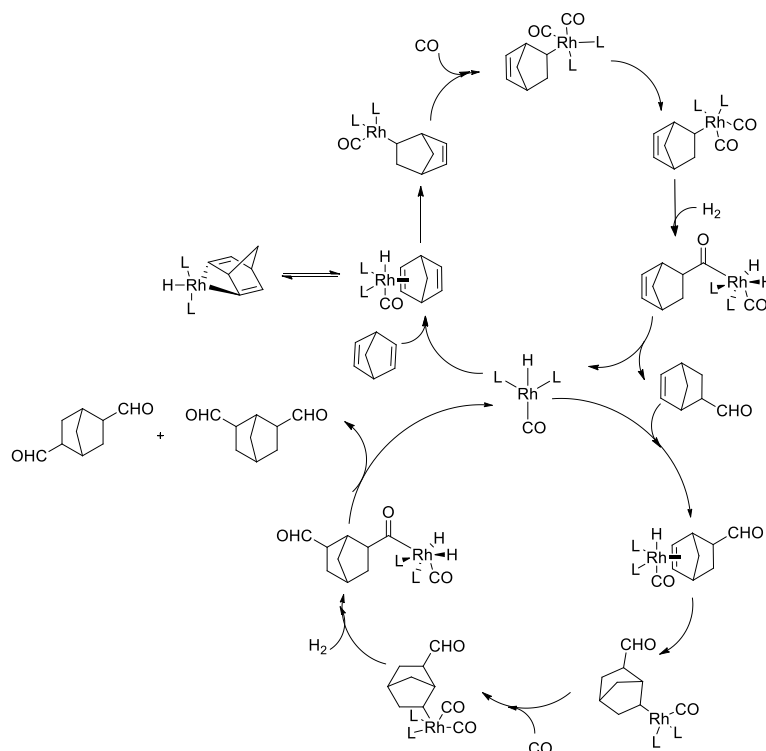


Figura 20. Ciclo catalítico da reação de hidroformilação, onde $L =$ ligante.

Além das várias aplicações já mencionadas para derivados de NBD, um trabalho recente descreveu a utilização de derivados triazólicos de NBD como receptores aniônicos.⁷⁶ Esta aplicação vem se destacando nos últimos anos e as unidades aromáticas e compostos rígidos vem sendo amplamente utilizadas na síntese de hospedeiros aniônicos. Assim, compostos como o NBD e norborneno (NBE) são candidatos em potencial para este estudo. Haridas *et al.*⁷⁶ sintetizaram uma série de compostos (**Figura 21**) contendo unidades de amida-triazol de NBD e NBE e obtiveram respostas colorimétricas sobre alguns íons. Os autores verificaram que a planaridade e rigidez do norbornadieno o tornam incapaz de gerar estrutura capturadora de alguns ânions. Os autores sugeriram que derivados de NBE, por serem menos maleáveis, são mais adequados para este fim, corroborados por estudos de modelagem. Além disso, esses receptores híbridos peptídeo-triazol são excelentes sensores colorimétricos para a detecção de ânions a olho nu.

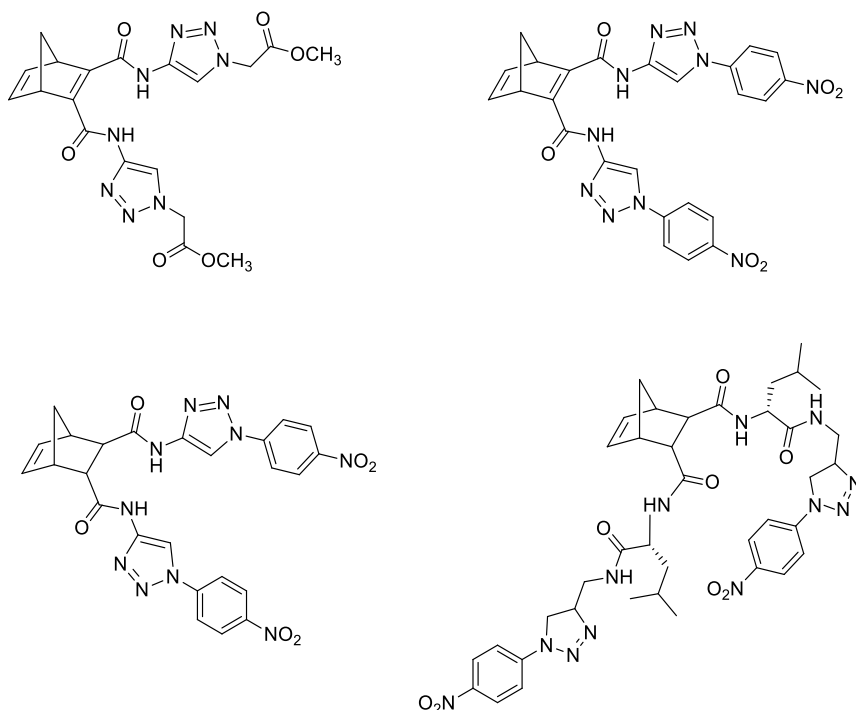


Figura 21. Compostos sintetizados testados como receptores aniônicos

1.2.4 Polímeros

Os polímeros de NBD apresentam uma gama de aplicações fotoquímicas.^{22,77-79} A polimerização de olefinas cíclicas por metátase por abertura de anel (ROMP) é um método eficiente para a síntese de polímeros e copolímeros, além da obtenção de materiais poliméricos com estruturas complexas e funcionalizadas.^{78,80} O ROMP é uma polimerização de coordenação, na qual ocorre deformação anelar na olefina polimerizada, com liberação de energia, que é a força motriz da reação. De modo geral, as poliolefinas apresentam alto peso molecular, além de ser uma classe importante de termoplásticos sintéticos.

Nos últimos anos, NBD e NBE são olefinas que vem se destacando para a síntese de polímeros via ROMP. A presença do NBD como um agente reticulante altera as propriedades físicas do plástico, tais como estabilidade térmica, morfologia e fragilidade. Os polímeros de NBE são termoplásticos, amorfos e dispostos de uma forma caótica.^{77,78,80} A síntese via ROMP (**Figura 22**) de NBD é menos favorável termodinamicamente quando comparada com a do NBE. Em muitos casos dessa síntese pode ocorrer a formação de uma ligação dupla de coordenação que envenena o complexo inicial ou as espécies catalisadoras da reação, impedindo a sua propagação.

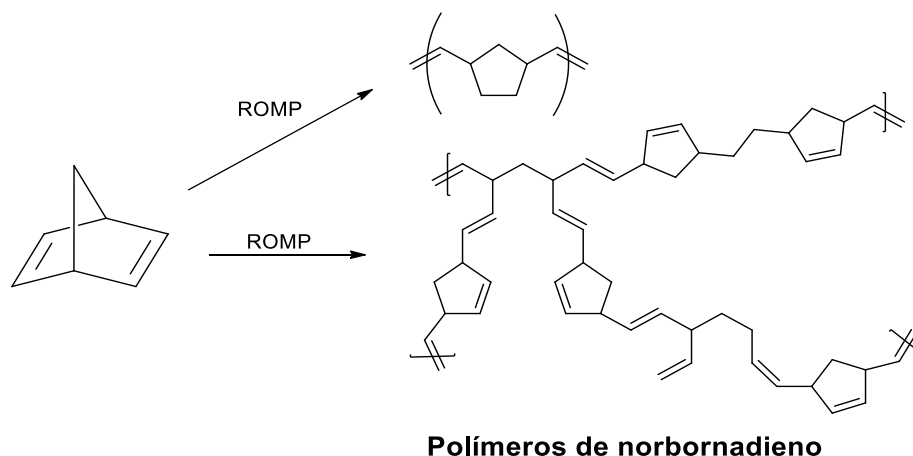


Figura 22. Formação de polímeros a partir do norbornadieno via polimerização de olefinas cíclicas por metátase por abertura de anel ROMP.

Tendo conhecimento que NBD e NBE, isolados, não são materiais poliméricos eficazes, a investigação da síntese destes polímeros é de suma importância, bem como a verificação da proporção dos precursores. Os catalisadores mais comuns neste tipo de reação são complexos baseados em Rutênio-aminas. No entanto, estes complexos apresentam elevado impedimento estéreo espacial, além de impedir a dupla coordenação do NBD, afetando negativamente o rendimento dos polímeros. Objetivando contornar este problema Ferraz *et al.*⁷⁷ realizaram a polimerização do sistema NBD/NBE, catalisada por complexos do tipo $[\text{RuCl}_2(=\text{CHPh})(\text{PCy}_3)_2]$. Naquele trabalho, os autores verificaram que a reatividade das espécies de Ru(I) ocorrem devido ao efeito eletrônico doador- σ e ao impedimento estéreo espacial do PCy_3 como ligante auxiliar. Este fato também poderia justificar a melhor reatividade do NBD em comparação com o NBE, que tem ligação direta com a morfologia que estes polímeros apresentam. Materiais poliméricos à base de NBD apresentam poros muito pequenos. Em contrapartida, o tamanho dos poros aumenta quando NBE é utilizado.^{77,78}

1.3 Particularidades do quadriciclano (QLC)

1.3.1 Líquidos hipergólicos

Outro fato interessante associado ao NBD está relacionado ao desenvolvimento de propulsores líquidos hipergólicos, que podem ser utilizados como combustível em foguetes, satélites e espaçonaves.²¹ Atualmente, a hidrazina e seus derivados metilados são utilizadas para este fim.⁸¹ Entretanto, estes compostos apresentam dificuldade de manuseio, já que são extremamente tóxicos e tem alto risco de explosão.⁸¹ Na busca de combustíveis hipergólicos verificou-se que o QLC apresenta alta densidade $0,982 \text{ g mL}^{-1}$, sendo um líquido incolor, inflamável, com temperatura de ebulição igual a $108 \text{ }^\circ\text{C}$ e temperatura de fusão inferior a 40

°C.²¹ Analisando a estrutura química do QLC verifica-se que devido a alta tensão, a mesma possui energia de 44,35 MJ Kg⁻¹. Esse valor energético supera as estimadas para combustíveis para jatos, que atualmente utilizam exo-triciclo[5.2.1.0]decano, usualmente chamado de JP-10, com energia de 42,10 MJ Kg⁻¹.²¹

Pan *et al.*²¹ foram os primeiros pesquisadores a relatarem QLC como excelente combustível hipergólicos apresentando pequeno tempo de atraso na ignição (do inglês, *ignition delay* - ID) e alto impulso, ideal para realização de aplicações práticas. Os autores testaram combinações de oxidante e partículas coloidais energéticas, objetivando aumentar a energia de combustão. Naquele trabalho, o tempo de ID do QLC e o oxidante N₂O₄ foi de 29 ms. A adição de partículas coloidais de boro reduziu o ID para 18 ms. Os resultados obtidos foram satisfatórios, pois para aplicações práticas de combustíveis hipergólicos deseja-se que o tempo ID não ultrapasse 50 ms. Além disso, os autores testaram a toxicidade do QLC por ingestão oral em coelhos. Satisfatoriamente, este composto não ocasionou a morte de coelhos mesmo após 24 horas de exposição. Como desvantagem, os autores relataram que atualmente o preço de obtenção deste combustível é duas vezes maior do que os convencionais. Em contrapartida, QLC apresenta melhor propulsão e segurança em relação aos demais.

Devido a esta atividade potencial do QLC, pesquisadores buscam desvendar quais são os fatores associados à pirólise deste composto.⁸²⁻⁸⁴ Neste sentido, Wang *et al.*⁸⁵ realizaram estudo referente à pirólise do QLC, incluindo um experimento a diferentes pressões, para agregar informações sobre a isomerização e pirólise do QLC sob alta pressão. Este estudo permitiu o entendimento completo referente à cinética química e ao mecanismo da pirólise, acrescentando informações sobre o potencial de aplicação do QLC como combustível de alta densidade. Os autores verificaram que a cinética envolvida é de primeira ordem e com base nos cálculos teóricos e nos resultados da pirólise, propuseram um mecanismo de decomposição do QLC. A primeira etapa envolve a isomerização do QLC para o 2,5-norbornadieno (NBD). Esta reação ocorre de maneira rápida, sendo identificada antes de 598 K sob 1,0 Mpa, apresentando energia de ativação igual a 68,50 ± 5,95 kJ mol⁻¹. Subsequentemente, ocorre a decomposição do NBD por três vias principais:

- (I) Retro-Diels-Alder: Reação de formação do acetileno (C₂H₂) e do ciclopentadieno (CP);
- (II) Isomerização em 1,3,5-cicloheptatrieno (CHT);
- (III) Isomerização em tolueno (TOL), ocorrendo sob a pressão de 1,0-2,0 MPa.

Os autores relataram através de cálculos das energias de ativação a influência da pressão nas reações. A pressão foi diretamente proporcional à inibição da isomerização do QLC em

NBD. Em contrapartida, as reações de isomerização do NBD em CHT e TOL são estimuladas com o aumento da pressão.

1.4 CONCLUSÃO

Este trabalho apresentou as principais aplicações do norbornadieno como candidatos em potencial no ramo de células fotovoltaicas até a utilização em reações anabólicas. Intermediário-chave na obtenção de diversas moléculas e macromoléculas, o norbornadieno é capaz de formar compostos com maiores espectros de ação e/ou com atividades superiores aos seus precursores. Norbornadieno é uma molécula versátil, com diversas aplicações industriais, e a cada dia desperta interesse dos pesquisadores para novas descobertas.

1.5 REFERÊNCIAS

1. Jensen, J. O.; *J. Mol. Struct.* 2005, 715, 7.
2. Yang, X.; Liang, H.; Fu, H.; Zheng, X.; Yuan, M.; Li, R.; Chen, H.; *Appl. Organomet. Chem.* **2016**, 30, 335.
3. Lennartson, A.; Roffey, A.; Moth-Poulsen, K.; *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1457.
4. Gültekin, D. D.; Taşkesenligil, Y.; Daştan, A.; Balci, M.; *Tetrahedron* **2008**, 64, 4377.
5. Motolcsy, G.; Nádasz, M.; Andriská, V.; *Pesticide Chemistry* **1988**, 53.
6. Dinda, M.; Chakraborty, S.; Kanti, S. M.; Samanta, S.; Ganguly, B.; Maiti, S.; Ghosh, P. K.; *RSC Adv.* **2014**, 4, 54558.
7. Mackie, J. C.; Dharmarathne, W. N. K.; Kennedy, E. M.; Stockenhuber, M.; *Asia-Pacific Conf. Combust. ASPACC.* **2017**.
8. Nestorovska-Krsteska, A.; Zdravkovski, Z.; *Int. J. Mol. Sci.* **2006**, 7, 35.
9. Geldenhuys, W. J.; Malan, S. F.; Bloomquist, J. R.; Marchand, A. P.; Van Der Schyf, C. J.; *Med. Res. Rev.* **2005**, 25, 21.
10. Nişancı, B.; Dalkiliç, E.; Güney, M.; Dastan, A.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, 5, 4.
11. Edjlali, L.; Vessally, E.; Abbasian, M.; *Russian J. Phys. Chem. A* **2011**, 85, 816.
12. Brummel, O.; Waidhas, F.; Bauer, U.; Wu, Y.; Bochmann, S.; Steinrück, H. P.; Papp, C.; Bachmann, J.; Libuda, J.; *J. Phys. Chem. Lett.* **2017**, 8, 2819.
13. Quant, M.; Lennartson, A.; Dreos, A.; Kuisma, M.; Erhart, P.; Börjesson, K.; Moth-Poulsen, K.; *Chemistry - A Eur. J.* **2016**, 22, 13265.
14. Brummel, O.; Besold, D.; Döpfer, T.; Wu, Y.; Bochmann, S.; Lazzari, F.; Waidhas, F.; Bauer, U.; Bachmann, P.; Papp, C.; Steinrück, H. P.; Görling, A.; Libuda, J.; Bachmann, J.; *ChemSusChem.* **2016**, 9, 1424.
15. Bren, V. A.; Dubonosov, A. D.; Minkin, V. I.; Chernov, V. A.; *Russian Chem. Rev.* **1991**, 60, 451.
16. Cristol, S. J.; Snell, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1950.
17. Bauer, U.; Mohr, S.; Döpfer, T.; Bachmann, P.; Späth, F.; Düll, F.; Schwarz, M.; Brummel, O.; Fromm, L.; Pinkert, U.; Görling, A.; Hirsch, A.; Bachmann, J.; Steinrück, H. P.; Libuda, J.; Papp, C.; *Chemistry - A Eur. J.* **2017**, 23, 1613.
18. Spivack, K. J.; Walker, J. V.; Sanford, M. J.; Rupert, B. R.; Ehle, A. R.; Tocyloski, J. M.; Jahn, A. N.; Shaak, L. M.; Obianyo, O.; Usher, K. M.; Goodson, F. E.; *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1301.

19. Dreos, A.; Wang, Z.; Udmark, J.; Ström, A.; Erhart, P.; Börjesson, K.; Nielsen, M. B.; Moth-Poulsen, K.; *Adv. Energy Mat.* **2018**, *8*, 1.
20. Dreos, A.; Börjesson, K.; Wang, Z.; Roffey, A.; Norwood, Z.; Kushnir, D.; Moth-Poulsen, K.; *Energy Environ. Sci.* **2017**, *10*, 728.
21. Pan, L.; Feng, R.; Peng, H.; Xiu-Tian-Feng, E.; Zou, J. J.; Wang, L.; Zhang, X.; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 50998.
22. Oueslati, A.; Abdelhedi, I.; Mercier, R.; Drockenmuller, E.; Ben Romdhane, H.; *J. Polymer Sci. Part A Polymer Chem.* **2013**, *51*, 4650.
23. Fang, J.; Liu, Q.; Guo, S.; Lei, J.; *Energy Procedia* **2018**, *152*, 1063.
24. Petersen, A. U.; Jevric, M.; Moth-Poulsen, K.; *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *32*, 4465.
25. Vessally, E.; Aryana, S.; *Russian J. Phys. Chem. A* **2016**, *90*, 136.
26. Kuisma, M.; Lundin, A.; Moth-Poulsen, K.; Hyldgaard, P.; Erhart, P.; *ChemSusChem.* **2016**, *9*, 1786.
27. Jevric, M.; Petersen, A. U.; Mansø, M.; Singh, S. K.; Wang, Z.; Dreos, A.; Sumbly, C.; Nielsen, M. B.; Börjesson, K.; Erhart, P.; Moth-Poulsen, K.; *Chemistry - A Eur. J.* **2018**, *24*, 12767.
28. Jorner, K.; Dreos, A.; Emanuelsson, R.; Bakouri, O. E.; Galván, I. F.; Börjesson, K.; Feixas, F.; Lindh, R.; Zietz, B.; Moth-Poulsen, K.; Ottosson, H.; *J. Mat. Chem. A* **2017**, *5*, 12369.
29. Gray, V.; Lennartson, A.; Ratanalert, P.; Börjesson, K.; Moth-Poulsen, K.; *Chem. Commun.* **2010**, *4*, 5330.
30. Chen, J.; Li, S.; Zhang, L.; Liu, B.; Han, Y.; Yang, G.; Li, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2165.
31. Chen, J.; Li, S.; Zhang, L.; Yang, G.; Li, Y.; *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 4663.
32. Miladi, I. A.; Mudraboyina, B. P.; Oueslati, A.; Drockenmuller, E.; Romdhane, H. B. *J. Polymer Sci. Part A Polymer Chem.* **2014**, *52*, 223.
33. Dreos, A.; Wang, Z.; Tebikachew, B. E.; Moth-Poulsen, K.; Andréasson, J.; *J. Phys. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 6174.
34. Manso, M.; Tebikachew, B. E.; Moth-Poulsen, K.; Nielsen, M. B.; *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5585.
35. Manso, M.; Petersen, A. U.; Wang, Z.; Erhart, P.; Nielsen, M. B.; Moth-Poulsen, K.; *Nature Commun.* **2018**, *9*, 1945.
36. Lainé, P.; Marvaud, V.; Gourdon, A.; Launay, J. P.; Argazzi, R.; Bignozzi, C. A.; *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 711.
37. Hirao, K. I.; Ando, A.; Hamada, T.; Yonemitsu, O.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, *5*, 300.
38. Maruyama, K.; Tamiaki, H.; Kawabata, S.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4742.
39. Nagai, T.; Fujii, K.; Takahashi, I.; Shimada, M.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1673.
40. Mu, W. H.; Fang, D. C.; Xia, S. Y.; Cheng, R. J.; Chass, G. A.; *Chemistry - A Eur. J.* **2016**, *22*, 15396.
41. Sabirov, D. S.; Terentyev, A. O.; Shepelevich, I. S.; Bulgakov, R. G.; *Comput. Theor. Chem.* **2014**, *1045*, 86.
42. Norberg, D.; Larsson, P. E.; Salhi-Benachenhou, N.; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4241.
43. Khoury, P. R.; Goddard, J. D.; Tam, W.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8103.
44. Serhan, Z.; Aroulanda, C.; Lesot, P.; *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 6076.
45. Tebikachew, B. E.; Li, H. B.; Pirrotta, A.; Börjesson, K.; Solomon, G. C.; Hihath, J.; Moth-Poulsen, K.; *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*, 7094.
46. Dalkılıç, E.; Daştan, A.; *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1966.
47. Emelda, N.; Bergmeier, S. C.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5363.
48. Altundas, R.; Dastan, A.; Ünaldi, N. S.; Güven, K.; Uzun, O.; Balci, M.; *Eur. J. Org. Chem.*

- 2002, 3, 526.
49. Betoré, M. P.; Casado, M. A.; García-Orduña, P.; Lahoz, F. J.; Polo, V.; Oro, L. A.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 21, 3489.
 50. Almenara, N.; Ibarlucea, L.; Mendicute-Fierro, C.; Seco, J. M.; Rodríguez-Diéguez, A.; Garralda, M. A.; Huertos, M. A.; *Dalton Trans.* **2016**, 45, 18502.
 51. Warrener, R. N.; Harrison, P. A.; *Molecules* **2001**, 6, 353.
 52. Altuna-Urquijo, M.; Gehre, A.; Stanforth, S. P.; Tarbit, B.; *Tetrahedron* **2009**, 65, 975.
 53. Savchuk, M. I.; Starnovskaya, E. S.; Shtaitz, Y. K.; Kopchuk, D. S.; Nosova, E. V.; Zyryanov, G. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; *Russian J. Gen. Chem.* **2018**, 88, 2213.
 54. Kozhevnikov, V. N.; Shabunina, O. V.; Kopchuk, D. S.; Ustinova, M. M.; König, B.; Kozhevnikov, D. N.; *Tetrahedron* **2008**, 64, 8963.
 55. Constable, E. C.; J. Steel, P.; *Coord. Chem. Rev.* **1989**, 93, 205.
 56. Kaes, C.; Katz, A.; Hosseini, M. W.; *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3553.
 57. Mamula, O.; Von Zelewsky, A.; *Coord. Chem. Rev.* **2003**, 242, 87.
 58. Keefe, M. H.; Benkstein, K. D.; Hupp, J. T.; *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 205, 201.
 59. Maury, O.; Guégan, J. P.; Renouard, T.; Hilton, A.; Dupau, P.; Sandon, N.; Toupet, L.; Bozec, H. L.; *New J. Chem.* **2001**, 25, 1553.
 60. Fan, Y. Y.; Gao, X. H.; Yue, J. M.; *Sci. China Chem.* **2016**, 59, 1126.
 61. Xu, Y.; Smith, M. D.; Krause, J. A.; Shimizu, L. S.; Carolina, S.; Carolina, S.; *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4874.
 62. Hashimoto, T.; Kuzuyama, T.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2016**, 35, 117.
 63. Kyokane, S.; Tanaka, Y.; Sei, Y.; Shiotsuki, M.; *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4755.
 64. Tuktarov, A. R.; Akhmetov, A. R.; Khuzin, A. A.; Dzhemilev, U. M.; *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4160.
 65. Chiou, N.; Chow, T. J.; Chen, C. Y.; Hsu, M.; Chen, H.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 29.
 66. Bird, C. W.; Colinese, D. L.; Cookson, R. C.; Hudec, J.; Williams, R. O.; *Tetrahedron Lett.* **1961**, 2, 373.
 67. Mitsudo, T. A.; Suzuki, T.; Zhang, S. W.; Imai, D.; Fujita, K. I.; Manabe, T.; Shiotsuki, M.; Watanabe, Y.; Wada, K.; Kondo, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1839.
 68. Lim, H. N.; Dong, G.; *Org. Lett.* **2016**, 18, 1104.
 69. Vázquez-Romero, A.; Rodríguez, J.; Lledó, A.; Verdaguer, X.; Riera, A.; *Org. Lett.* **2008**, 10, 4509.
 70. Gupta, L.; Talwar, A.; Chauhan, P. M. S.; *Cur. Med. Chem.* **2007**, 14, 1789.
 71. Thansandote, P.; Hulcoop, D. G.; Langer, M.; Lautens, M.; *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1673.
 72. Quijano-Quiñones, R. F.; Quesadas-Rojas, M.; Cuevas, G.; Mena-Rejón, G. J.; *IOP Conference Ser. Mat. Sci. Eng.* **2013**, 45, 12029.
 73. Essiz, S.; Dalkilic, E.; Sari, O.; Dastan, A.; Balci, M.; *Tetrahedron* **2017**, 73, 1640.
 74. Dong, C.; Ji, M.; Yang, X.; Yao, J.; Chen, H.; *J. Organomet. Chem.* **2017**, 833, 71.
 75. Franke, R.; Selent, D.; Börner, A.; *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5675.
 76. Haridas, V.; Bijesh, M. B.; Dhawan, S.; Shandilya, A.; *Sensors Actuators, B Chem.* **2017**, 245, 903.
 77. Ferraz, C. P.; Fonseca, L. R.; Tomazetti, V.; Silva, F. C. S.; Lima-Neto, B. S.; Carvalho, V. P.; *New J. Chem.* **2016**, 40, 9424.
 78. Fonseca, L. R.; Sá, J. L. S.; Carvalho, V. P.; Lima-Neto, B. S.; *Polymer Bull.* **2018**, 75, 3705.
 79. Oueslati, A.; Ben, H. R.; Martin, V.; Schiets, F.; Mercier, R.; Chaïbouni, R.; *J. Polymer Sci. Part A Polymer Chem.* **2011**, 49, 1988.
 80. Raptopoulos, G.; Kyriakou, K.; Mali, G.; Scarpellini, A.; Anyfantis, G. C.; Mavromoustakos, T.; Pitsikalis, M.; Paraskevopoulou, P.; *Polymers* **2017**, 9, 1.
 81. Zhang, Y.; Gao, H.; Joo, Y. H.; Shreeve, J. M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9554.

82. Hammond, G. S.; Turro, N. J.; Fischer, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4674.
83. Striebich, R. C.; Lawrence, J.; *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2003**, *70*, 339.
84. Wohlwend, K.; Maurice, L. Q.; Edwards, T.; *J. Propul. Power* **2001**, *17*, 6.
85. Wang, H.; Gong, S.; Wang, L.; Zhang, X.; Liu, G.; *Fuel* **2019**, *239*, 935.

CAPÍTULO 2

SÍNTESE DE NOVOS ÉSTERES DERIVADOS DO NORBORNADIENO

2.1 INTRODUÇÃO

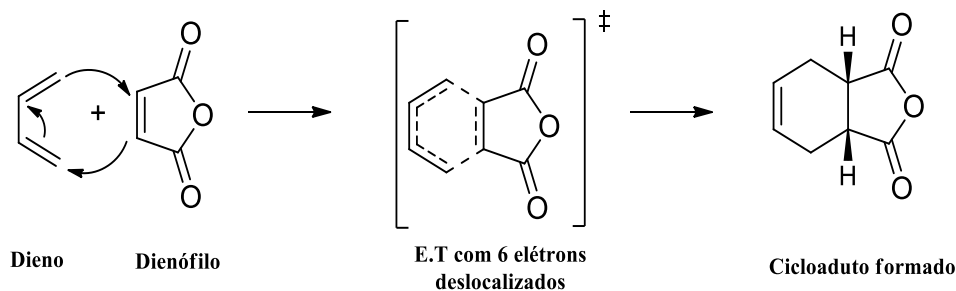
A reação de Diels-Alder é uma reação importante, talvez a mais importante transformação pericíclica, em química orgânica. Também conhecida como reação de cicloadição [4+2] é uma ferramenta poderosa e simples utilizada pelos químicos orgânicos para formação de novas ligações C-C (DYAN *et al.*, 2019). O principal produto formado é derivado do cicloexano que pode ser altamente funcionalizado. Esta reação compete com as reações de metátese e acoplamento cruzado que são etapas-chave na síntese total de substâncias ativas (MERLO, 2012; KAUALUOMA, 2001; NICOLAOU *et al.*, 2002).

As vantagens da utilização desta reação em síntese orgânica são: (I) a não utilização de grupos protetores para sua execução; (II) ocorre com economia total de átomos; (III) aumento considerável da complexidade estrutural dos compostos sintetizados; (IV) formação de novos centros estereogênicos a partir de um rígido controle diastereosseletivo e regioquímico, que ocorre em uma única etapa; (V) estereoquímica dos reagentes é mantida; (VI) utilização de catalizadores quirais pode ser enantiosseletiva; (VII) altamente regioseletiva e estereoespecífica quando dienos e dienófilos assimétricos são utilizados (MERLO, 2012; KAUALUOMA, 2001; NICOLAOU *et al.*, 2002).

A reação de Diels-Alder é considerada uma reação pericíclica de cicloadição [4+2] entre um dieno conjugado com quatro elétrons π e um segundo componente com dois elétrons π , chamado de dienófilo. Esta união resulta na formação de um cicloaduto como produto final. O dieno é um alqueno conjugado que deve ser capaz de alcançar a conformação *s-cis*, podendo ser cíclico ou acíclico. Geralmente para facilitar a reação de Diels-Alder os substituintes ligados ao dieno devem conter grupos doadores de elétrons e os substituintes ligados ao dienófilos devem conter grupos retiradores de elétrons (KAUALUOMA, 2001; NICOLAOU *et al.*, 2002).

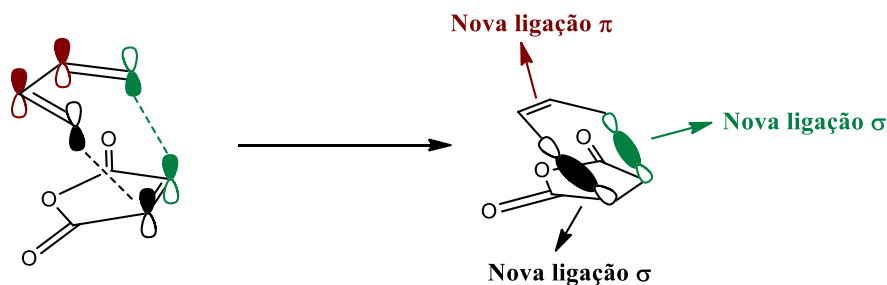
A cicloadição ocorre em uma única etapa, sem intermediários, por um único estado de transição (E.T), podendo haver, no entanto, diferença temporal na formação das ligações σ (Esquema 2.1).

Esquema 2.1- Reação de Diels-Alder, seu estado de transição e o cicloaduto formado



Ao analisar de uma forma mais detalhada os reagentes (Esquema 2.1), verifica-se que o dieno se apresenta na conformação *s-cis*, é acíclico e não apresenta substituintes. O dienófilo apresenta ligação π , é cíclico com a presença da função orgânica anidrido, grupo orgânico retirador de elétrons, fazendo com que o dienófilo se torne mais propício para reação. Como os reagentes estão na conformação ideal para reação ocorre a interação entre os mesmos havendo a formação de um estado de transição contendo 6 elétrons deslocalizados para a formação das duas novas ligações σ C-C e a formação da ligação π , dando origem ao cicloaduto. Sendo assim, quando se observa esta reação na forma de orbitais (Esquema 2.2) pode-se visualizar mais detalhadamente a interação entre os orbitais e a formação das novas ligações.

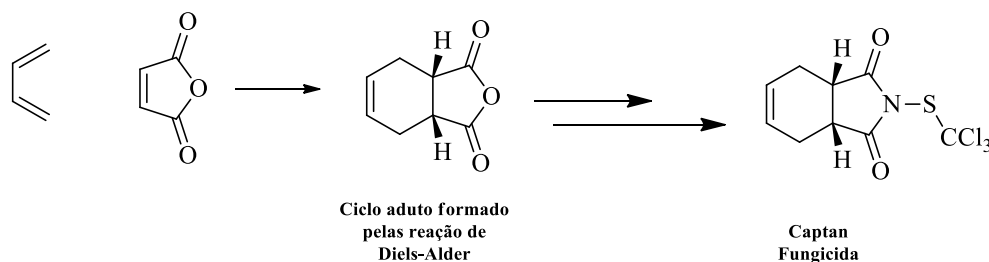
Esquema 2.2 - Modo de aproximação dos orbitais para formação das novas ligações.



Pode-se citar como uma aplicação industrial da reação de Diels-Alder a síntese do fungicida Captan, que tem como etapa chave sintética a utilização desta reação (Esquema 2.3). Após a formação do intermediário ele sofre reações subsequentes para obtenção do agroquímico (

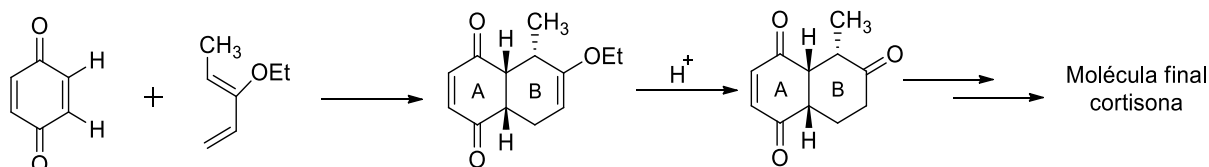
Esquema 2.3), que possui valiosas propriedades antifúngicas e sua descoberta se deu em 1952 como fungicida na agricultura, podendo ser aplicado sozinho ou adicionado a misturas de outros pesticidas (BRIDGES, 1975).

Esquema 2.3 - Síntese do agroquímico Captan



Outro exemplo prático aplicado à indústria é a síntese da cortisona, um esteroide que apresenta efeito anti-inflamatório que é um medicamento muito utilizado até os dias atuais. Sua produção teve início na metade do século XX, sendo um marco histórico na reação de Diels-Alder que nesta época estava recém descoberta (SARRET *et al.*, 1952). A reação de formação da cortisona está representada no Esquema 2.4.

Esquema 2.4 – Etapas onde ocorre a reação de Diels-Alder na síntese da cortisona.



Outra vantagem de se utilizar esta reação na síntese deste composto está relacionada com a escolha do dieno. A presença de um grupo polar no dieno possibilita sua remoção e consequente transformação em outros grupos funcionais. A realização desta modificação química não altera a estereoquímica dos centros gerados durante a reação de cicloadição.

Existe interesse considerável em estudar a atividade biológica de moléculas policíclicas rígidas devido a sua estrutura química e as peculiaridades que a mesma oferece. Devido a seu arranjo químico os mesmos podem interagir de forma específica com receptores biológicos. Existem relatos que a incorporação de uma estrutura carbônica rígida em compostos biologicamente ativos pode acarretar em um incremento na atividade fisiológica das mesmas. Outro ponto positivo descrito é na incorporação de moléculas rígidas proporcionando uma maior estabilidade metabólica que pode prolongar o efeito farmacológico da droga e levar uma redução da frequência de ingestão e dosagem do fármaco (GELDENUYS *et al.*, 2005).

Existem mais de 400 compostos com a estrutura transanelar rígida que foram identificados através do metabolismo primário e secundário de algumas plantas (LAMBERTH, 2019). Grande parte destes compostos são obtidos através de reações de Diels-Alder na natureza

(LIU *et al.*, 2020). Alguns pesquisadores relatam que existem evidências que algumas enzimas são capazes de catalisar este tipo de reação na biossíntese de alguns compostos (HASHIMOTO & KUZUYAMA, 2016). Desta forma, fica evidente a importância desta reação tanto na área de química orgânica sintética como na formação de alguns produtos naturais.

Assim, neste capítulo, será descrita a síntese e caracterização espectroscópica do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (**3**), obtido por uma reação de Diels-Alder e a derivatização do mesmo para obtenção de 22 ésteres (**4a-4v**) derivados do norbornadieno.

2.2 MATERIAL E MÉTODOS

2.2.1 Generalidades Metodológicas

Dos reagentes empregados nas sínteses o único que houve a necessidade de purificação foi o ciclopentadieno. Os demais foram de grau analítico e foram utilizados sem purificação prévia. Para a purificação do ciclopentadieno foi empregado o processo de destilação antes de ser utilizado nas reações de Diels-Alder. Os espectros no infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro FT-IR VARIAN 660 equipado com GladiATR (Departamento de Química - UFV), sendo realizados por Reflectância Total Atenuada (ATR).

Os espectros de massas foram obtidos em equipamento CG-SHIMADZU GCMS-QP5050A. As moléculas foram ionizadas por impacto de elétrons (IE) a 70 eV. As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-302 MICROQUÍMICA e não foram corrigidas. As análises de massa de alta resolução foram realizadas em equipamento ESI-QTOF, maXisETD, Bruker.

Os espectros de ressonância magnética nuclear RMN foram obtidos por meio de dois equipamentos distintos. Um espectrômetro Varian Mercury ($B_0 = 7,05$ T), operando a 300 MHz para ^1H e a 75 MHz para ^{13}C . O espectrômetro é equipado com sondas de 5 mm para detecção direta. E outro Bruker, operando a 200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C . Para realização dos espectros as amostras foram dissolvidas em solventes deuterados adequados para cada tipo de amostra. Os espectros foram referenciados de acordo com o solvente utilizado. Para o clorofórmio deuterado (CDCl_3) $\delta = 7,26$ para ^1H e $\delta = 77,2$ para ^{13}C , para o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6) $\delta = 2,50$ para ^1H e $\delta = 39,5$ para ^{13}C e para o metanol deuterado (CD_3OD) $\delta = 3,31$ para ^1H e $\delta = 49,0$ para ^{13}C . As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

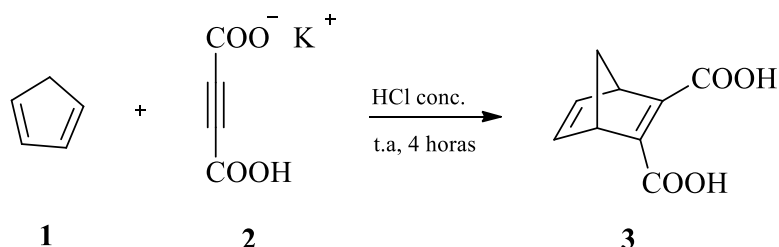
Para determinação dos máximos de absorção uma solução metanólica de $62,5 \mu\text{g mL}^{-1}$ foi preparada para todos os compostos. Em seguida $200 \mu\text{L}$ de cada solução foi adicionado a uma placa de microdiluição contendo 96 micropoços (TPP, Trasadingen Suíça). Uma varredura espectrofotométrica de 250 a 700 nm (THERMO SCIENTIFIC, Vantaa, Finland) foi realizada. Para determinação do $\lambda_{\text{máx}}$ foi plotado um gráfico absorção normalizada *versus* comprimento de onda, onde o pico máximo de absorção foi determinado.

2.2.2 Procedimentos sintéticos

2.2.2.1 Síntese do material de partida o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (3)

Em um balão de fundo redondo foi adicionado o sal monopotássio de acetileno monoácido carboxílico (2) (2,00 g) juntamente com ácido clorídrico concentrado (2 mL), ciclopentadieno (1) (4 mL) e água (10 mL). A mistura foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por um período de 4 horas. Após esse tempo a mistura foi extraída com clorofórmio (3 x 15 mL) e o solvente foi removido fornecendo um sólido amarelo. O sólido obtido foi lavado com hexano (30 mL), resultando na formação do produto desejado biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (3) (CARMAN *et al.*, 2001). A representação esquemática de formação do composto 3 está no Esquema 2.5.

Esquema 2.5 - Condições reacionais de formação do composto 3



O composto 3 foi caracterizado por métodos espectroscópicos: RMN de ^1H , de ^{13}C e infravermelho, sendo o material de partida usado para todas as reações de formação dos ésteres e amidas derivados do norbornadieno.

2.2.2.2 Síntese do éster metílico (4a)

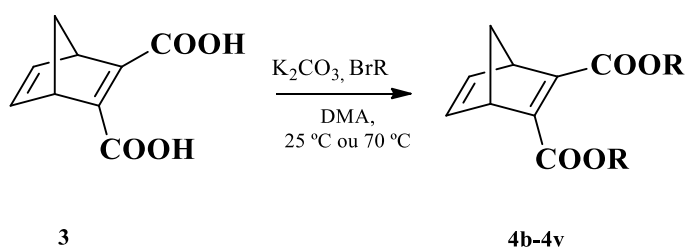
O composto de partida (3) (1,00 mmol) foi adicionado em um balão de fundo redondo, juntamente com metanol (35,0 mL) e ácido sulfúrico concentrado (0,60 mL). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por um período de 24 horas. Após este período o

metanol foi removido sob pressão reduzida. Em seguida foi adicionado diclorometano (30 mL) e a mistura foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (3x15 mL). A solução orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e o diclorometano foi removido obtendo um óleo amarelo com rendimento de 98%.

2.2.3 Procedimento geral para obtenção dos ésteres derivados do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (4b-4v)

Para obtenção dos ésteres foram utilizados brometos de benzila e de alquila. O procedimento geral de obtenção destes compostos está representado no Esquema 2.6.

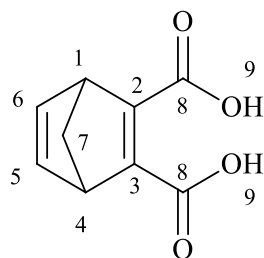
Esquema 2.6 - Preparação dos ésteres 4b-4v



Em um balão de fundo de redondo foram adicionados o composto de partida (3) (180 mg, 1,00 mmol), DMA (5,00 mL) e K_2CO_3 (690 mg, 5,00 mmol). O sistema foi colocado sob agitação à temperatura ambiente por 1 hora. Completado esse período foi adicionado o brometo de benzila substituído ou brometo de alquila (2,00 mmol). A mistura foi agitada por um período de 18 horas à temperatura ambiente quando foram usados brometos de benzila e 24 horas à temperatura de 70 °C para os brometos de alquila. Ao final do tempo de reação, foram adicionados 30 mL de solução aquosa de HCl 5% (v/v). A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a mistura foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os ésteres foram purificados em coluna cromatográfica de silicagel, com o eluente adequado para cada éster. Os rendimentos das reações variaram de 22 a 98%.

2.2.4 Caracterização dos compostos sintetizados

2.2.4.1 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (3)



Fórmula Molecular: C₉H₈O₄

Aspecto físico: sólido amarelo.

Temperatura de fusão: 160-161 °C; 165-167 (CARMAN *et al.*, 2001).

Rendimento: 79%

CCD: 0,15 (hexano/acetato de etila 1:1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm.

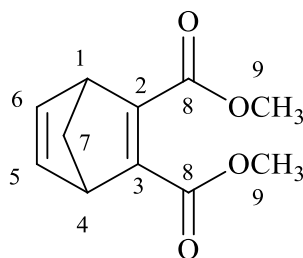
IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3370-2710, 2983, 2952, 2877, 1693, 1619, 1577, 1442, 1220, 696.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 2,12-2,19 (m, 1H, H7a); 2,28-2,31 (m, 1H, H7b); 4,20-4,21 (m, 2H, H1, H4); 6,93-6,94 (m, 2H, H5, H6); 11,86 (s, 1H, H9).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ : 54,3 (C1, C4); 73,2 (C7); 142,3 (C5, C6); 158,1 (C2, C3); 167,4 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₉H₈NaO₄ [M+Na]⁺ m/z = 203,0315, encontrado m/z = 203,0312.

2.2.4.2 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dimetila (4a)



Fórmula Molecular: C₁₁H₁₂O₄

Aspecto físico: óleo amarelo.

Rendimento: 98%

CCD: 0,76 (hexano/acetato de etila 1,5:0,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm.

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3007, 2954, 1704, 1628, 1437, 1324, 1326, 707.

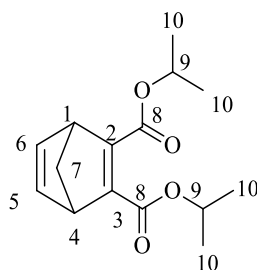
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,09 (dt, 1H, $J = 6,8$; 1,5 Hz, H7a); 2,27 (dt, 1H $J = 6,8$; 1,6 Hz, H7b); 3,77 (s, 6H, 2 x CH_3); 3,92-3,94 (m, 2H, H1, H4); 6,90-6,91 (m, 2H, H5, H6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 52,1 (C1, C4); 53,6 (C9); 73,0 (C7); 142,4 (C5, C6); 152,5 (C2, C3); 165,3 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 231,0628$; encontrado $m/z = 231,0628$.

EM, m/z (%): 208 ($[\text{M}^+]$ $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$, 15); 59 (59); 66 (100); 77 (38); 90 (49); 91 (46); 105 (22); 118 (30); 133 (10); 149 (48); 161 (18); 177 (27); 193 (12).

2.2.4.3 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de diisopropila (4b)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$

Aspecto físico: óleo amarelo.

Rendimento: 74%

CCD: 0,47 (hexano/acetato de etila 3,5:0,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm.

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2977, 2937, 1699, 1624, 1261, 1093, 705.

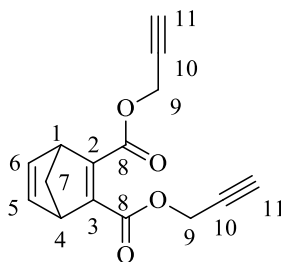
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,29 (d, 12 H, $J = 6,3$ Hz, 4 CH_3); 2,04-2,09 (m, 1H, H7a); 2,25-2,30 (m, 1H, H7b); 3,88-3,92 (m, 2H, H1, H4); 5,00-5,19 (m, 2H, H9); 6,90-6,92 (m, 2H, H5, H6).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 21,8 (4 CH_3); 53,4 (C1, C4); 68,6 (C9); 72,6 (C7); 142,4 (C5, C6); 152,0 (C2, C3); 164,9 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 287,1254$; encontrado $m/z = 287,1251$.

EM, m/z (%): 264 ($[\text{M}^+]$ $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 2); 53 (22); 66 (71); 77 (40); 89 (59); 90 (53); 91 (49); 105 (19); 118 (36); 136 (52); 163 (100); 181 (65); 205 (20); 223 (6).

2.2.4.4 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dipropargila (4c)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₂O₄

Aspecto físico: óleo amarelo.

Rendimento: 65%.

CCD: 0,38 (hexano/acetato de etila 3,0:1,0 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm.

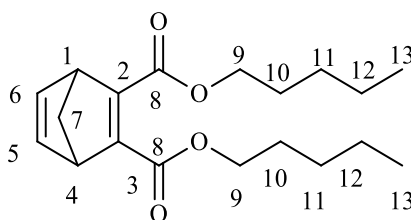
IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3294, 2951, 2883, 1707, 1618, 1232, 714.

RMN de ¹H (200 MHz, CD₃Cl₃) δ : 2,08-2,13 (m, 1H, H7a); 2,27-2,32 (m, 1H, H7b); 2,50 (t, 2H, *J* = 2,5 Hz, H11); 3,95-3,99 (m, 2H, H1, H4); 4,77 (d, 4H, *J* = 2,5 Hz, H9); 6,90-6,93 (m, 2H, H5, H6).

RMN de ¹³C (50 MHz, CD₃Cl₃) δ : 52,6 (C1, C4); 53,7 (C9); 73,3 (C7); 75,4 (C11); 77,4 (C10); 142,5 (C5, C6); 152,7 (C2, C3); 164,1 (C8).

EM, *m/z* (%): 256 ([M⁺] C₁₅H₁₂O₄, 7) 39 (100); 51 (31); 66 (20); 77 (22); 89 (15); 90 (3); 91 (18); 105 (5); 115 (92); 128 (62); 145 (46); 172 (12); 189 (18); 200 (80); 228 (13).

2.2.4.5 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dipentila (4d)



Fórmula Molecular: C₁₉H₂₈O₄

Aspecto físico: óleo amarelo claro.

Rendimento: 50%

CCD: 0,48 (hexano/acetato de etila 3,9:0,1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm.

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2958, 2862, 1708, 1630, 1461, 1228, 1099, 708.

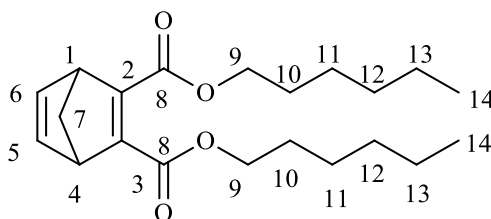
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 0,86-0,92 (m, 6H, CH_3); 1,28-1,35 (m, 8H, 4 CH_2); 1,58-1,68 (m, 4H, H10); 2,04-2,08 (m, 1H, H7a); 2,25-2,29 (m, 1H, H7b); 3,89-3,91 (m, 2H, H1, H4); 4,10-4,14, (m, 4H, H9); 6,88-6,90 (m, 2H, H5, H6).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 13,9 (C13); 22,3 (C12); 28,0 (C11); 28,2 (C10); 53,4 (C1, C4); 65,1 (C9); 72,7 (C7); 142,4 (C5, C6); 152,1 (C2, C3); 165,3 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 343,1880$; encontrado $m/z = 343,1868$.

EM, m/z (%): 320 ($[\text{M}^+]$ $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$, 1) 41 (41); 43 (100); 66 (38); 77 (7); 89 (10); 90 (12); 91 (13); 118 (11); 135 (18); 161 (60); 181 (23); 206 (3); 233 (7); 249 (4).

2.2.4.6 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de diexila (4e)



Fórmula molecular: $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$

Aspecto físico: óleo incolor.

Rendimento: 55%

CCD: 0,52 (hexano/acetato de etila 3,9:0,1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm.

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2937, 2854, 1710, 1630, 1460, 1253, 1228, 712.

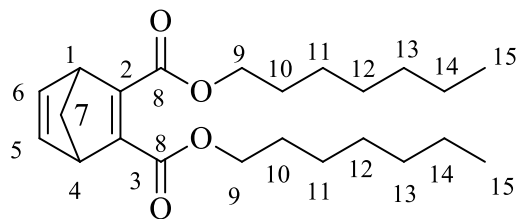
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,86-0,90 (m, 6H, 2 CH_3); 1,27-1,39 (m, 12H, 6 CH_2); 1,60-1,69 (m, 4H, H10); 2,07 (dt, 1H, $J = 6,7$; 1,4 Hz, H7a); 2,27 (dt, 1H, $J = 6,7$; 1,5 Hz, H7b); 3,85-3,94 (m, 2H, H1, H4); 4,12-4,17 (m, 4H, H9); 6,89-6,91 (m, 2H, H5, H6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,0 (C14); 22,5 (C13); 25,5 (C12); 28,5 (C11); 31,4 (C10); 53,4 (C1, C4); 65,2 (C9); 72,7 (C7); 142,4 (C5, C6); 152,1 (C2, C3); 165,2 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 371,2193$; encontrado $m/z = 371,2190$.

EM, m/z (%): 348 ($[\text{M}^+]$ $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_4$, 1); 55 (51); 66 (79); 77 (10); 89 (14); 90 (18); 91 (18); 118 (17); 136 (35); 162 (95); 163 (100); 181 (47); 247 (10); 263 (6).

2.2.4.7 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dieptila (4f)



Fórmula Molecular: C₂₃H₃₆O₄

Aspecto físico: óleo amarelo claro.

Rendimento: 56%

CCD: 0,48 (hexano/acetato de etila 3,5:0,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2923, 2960, 1712, 1630, 1248, 1009, 712.

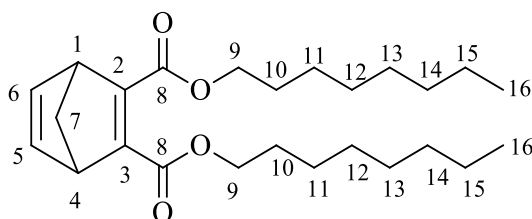
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,85-0,90 (m, 6H, CH₃); 1,27-1,31 (m, 16H, 8 CH₂); 1,60-1,70 (m, 4H, H10); 2,06 (dt, 1H, *J* = 6,7; 1,5 Hz, H7a); 2,28 (dt, 1H, *J* = 6,7; 1,5 Hz, H7b); 3,90-3,92 (m, H1, H4); 4,12-4,17 (m, 4H, H9); 6,90-6,91 (m, 2H, H5, H6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 14,0 (C15); 22,5 (C14); 25,8 (C11); 28,5 (C12); 28,9 (C10); 31,8 (C13); 53,4 (C1, C4); 65,1 (C9); 72,8 (C7); 142,4 (C5, C6); 152,0 (C2, C3); 165,3 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₂₃H₃₆NaO₄ [M+Na]⁺ *m/z* = 399,2506; encontrado *m/z* = 399,2495.

EM, *m/z* (%): 376 ([M]⁺ C₂₃H₃₆O₄, 0,14); 55 (74); 57 (100); 66 (70); 77 (22); 89 (32); 90 (39); 91 (38); 105 (12); 118 (26); 136 (41); 163 (69); 181 (40); 264 (4); 277 (2).

2.2.4.8 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dioctila (4g)



Fórmula molecular: C₂₅H₄₀O₄

Aspecto físico: óleo incolor.

Rendimento: 58%

CCD: 0,41 (hexano/acetato de etila 3,9:0,1 v/v).

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2929, 2858, 1712, 1630, 1228, 712.

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm

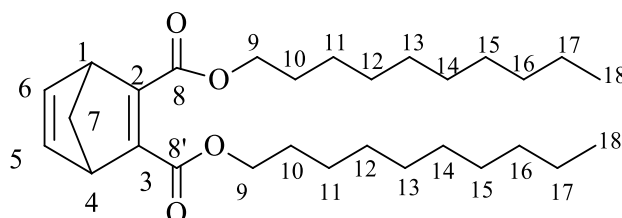
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,85-0,89 (m, 6H, 2 CH_3); 1,25-1,27 (m, 20H, 5 CH_2); 1,60-1,69 (m, 4H, H10); 2,07 (dt, 1H, $J = 6,8$; 1,5 Hz, H7a); 2,27 (dt, 1H, $J = 6,8$; 1,6 Hz, H7b); 3,90-3,92 (m, 2H, H1, H4); 4,12-4,17 (m, 4H, H9); 6,90-6,91 (m, 2H, H5, H6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,2 (C16); 22,8 (C15); 26,0 (C13); 28,7 (C12); 29,3 (C11); 29,4 (C10); 31,9 (C14); 53,6 (C1, C4); 65,3 (C9); 72,9 (C7); 142,5 (C5, C6); 152,2 (C2, C3); 165,4 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 427,2819$; encontrado $m/z = 427,2812$.

EM, m/z (%): 404 ($[\text{M}^+]$ $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4$, 0,13); 55 (89); 57 (100); 66 (84); 77 (20); 89 (29); 90 (41); 91 (41); 105 (13); 118 (34); 136 (54); 163(97); 181 (57); 293 (1).

2.2.4.9 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de didecila (4h)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_4$

Aspecto físico: óleo incolor.

Rendimento: 59%

CCD: 0,82 (hexano/acetato de etila 3,9:0,1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2918, 2856, 1712, 1624, 1248, 1234, 712.

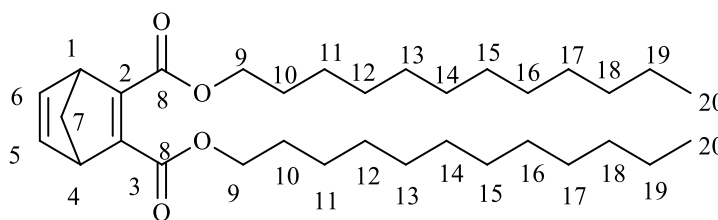
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,85-0,89 (m, 6H, 2 CH_3); 1,26-1,37 (m, 28H, 14 CH_2); 1,60-1,67 (m, 4H, H10); 2,07 (dt, 1H, $J = 6,8$; 1,5 Hz, H7a); 2,27 (dt, 1H, $J = 6,8$; 1,6 Hz, H7b); 3,90-3,91 (m, 2H, H1, H4); 4,12-4,16 (m, 4H, H9); 6,89-6,91 (m, 2H, H5, H6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 14,1 (C18); 22,6 (C17); 25,9 (C11); 28,5 (C12); 29,3 (C13, C14); 29,5 (C15, C10); 31,9 (C16); 53,4 (C1, C4); 65,2 (C9); 72,7 (C7); 142,4 (C5, C6); 152,1 (C2, C3); 165,3 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 483,3445$; encontrado $m/z = 483,3438$.

EM, m/z (%): 460 ($[\text{M}^+]$ $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_4$, 0,06); 55 (75); 57 (100); 66 (43); 77 (4); 89 (5); 90 (10); 91 (10); 105 (3); 135 (21); 163 (70); 181 (40); 217 (1); 321 (1).

2.2.4.10 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de didodecila (4i)



Fórmula Molecular: C₃₃H₅₆O₄

Aspecto físico: óleo amarelo claro.

Rendimento: 59%

CCD: 0,46 (hexano/acetato de etila 3,9:0,1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2923, 2854, 1707, 1624, 1234, 708.

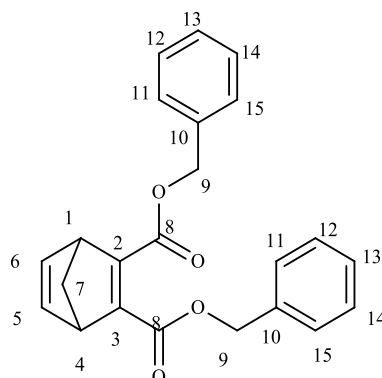
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,85-0,90 (m, 6H, 2 CH_3); 1,26-1,34 (m, 36H, 18 CH_2); 1,60-1,70 (m, 4H, H10); 2,07 (dt, 1H, $J = 6,8; 1,6$ Hz, H7a); 2,27 (dt, 1H, $J = 6,8; 1,7$ Hz, H7b); 3,90-3,92 (m, 2H, H1, H4); 4,12-4,17 (m, 2H, H9); 6,90-6,91 (m, 2H, H5, H6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 14,1 (C20); 22,7 (C19); 25,9 (C11); 28,5 (C12); 29,3 (C13, C14); 29,5 (C15); 29,6 (C10, C16, C17); 31,9 (C18); 53,5 (C1, C4); 65,2 (C9); 72,8 (C7); 142,4 (C5, C6); 152,1 (C2, C3); 165,3 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₃₃H₅₆NaO₄ [M+Na]⁺ m/z = 539,4071; encontrado m/z = 539,4066.

EM, m/z (%): 516 ([M⁺] C₃₃H₅₆O₄, 1); 55 (66); 57 (100); 66 (29); 90 (10); 91 (10); 118 (8); 136 (17); 163 (76); 181 (60); 302 (1).

2.2.4.11 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dibenzila (4j)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₀O₄

Aspecto físico: óleo amarelo.

Rendimento: 60%

CCD: 0,38 (hexano:acetato de etila, 2,9:0,1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3035, 2950, 2870, 1709, 1626, 1224, 696.

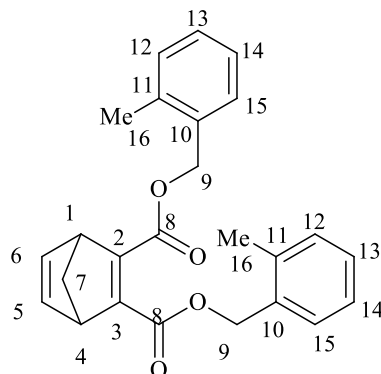
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,10 (dt, 1H, $J = 6,8; 1,5$ Hz, H7a); 2,30 (dt, 1H, $J = 6,8; 1,6$ Hz, H7b); 3,95-3,98 (m, 2H, H1, H4); 5,06-5,15 (m, 4H, H9); 6,92-6,93 (m, 2H, H5, H6); 7,31-7,34 (m, 10H, CH).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 53,7 (C1, C4); 66,7 (C9); 73,0 (C7); 128,2 (C13); 128,3 (C12, C14); 128,5 (C11, C15); 135,6 (C10); 142,4 (C5, C6); 152,3 (C2, C3); 165,0 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₂₃H₂₀NaO₄ [M+Na]⁺ $m/z = 383,1254$; encontrado $m/z = 383,1246$.

EM, m/z (%): 360 ([M⁺] C₂₃H₂₀O₄ 0,03); 66 (27); 91 (100); 135 (37); 163 (37); 209 (5); 254 (5).

2.2.4.12 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de bis(2-metilbenzila) (4k)



Fórmula Molecular: C₂₅ H₂₄ O₄

Aspecto físico: óleo amarelo.

Rendimento: 79%

CCD: 0,22 (hexano/acetato de etila 3,9:0,1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2940; 1704; 1621; 1463; 1224; 744.

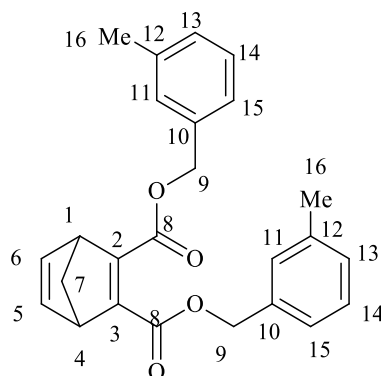
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 2,08-2,13 (m, 1H, H7a); 2,31-2,38 (m, 7H, H7b, H16); 3,95-3,98 (m, 2H, H1, H4), 5,03-5,17 (m, 4H, H9); 6,92-6,94 (m, 2H, H5, H6); 7,17-7,28 (m, 8H, H12, H13, H14, H15).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ : 18,9 (C16); 53,5 (C1, C4); 65,1 (C9); 72,9 (C7); 126,0 (C14); 128,5 (C13); 129,2 (C12); 130,3 (C15); 133,5 (C11); 137,0 (C10); 142,4 (C5, C6); 152,3 (C2, C3); 165,0 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₂₅ H₂₄ NaO₄ [M+Na]⁺ m/z = 411,1567; encontrado m/z = 411,1569.

EM, m/z (%): 388 ([M⁺] C₂₅ H₂₄ O₄, 0,02) 66 (7); 77 (19); 91 (9); 104 (100); 105 (90); 135 (12); 163 (25); 193 (4); 208 (3); 223 (1); 265 (3); 283 (3).

2.2.4.13 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de bis(3-metilbenzila) (4I)



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₄O₄

Aspecto físico: óleo azul.

Rendimento: 50%

CCD: 0,22 (hexano/acetato de etila 3,9:0,1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2951, 2877, 1710, 1626, 1255, 1232, 781, 692.

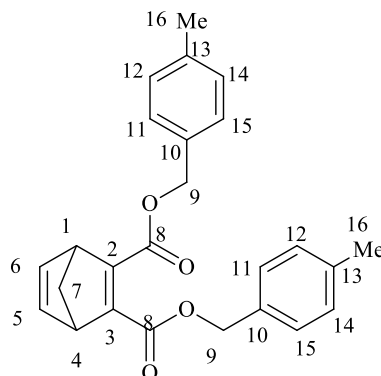
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,09 (dt, 1H, $J = 6,8$; 1,6 Hz, H7a); 2,30 (dt, 1H, $J = 6,8$; 1,7 Hz, H7b); 2,34 (s, 6H, H16); 3,95-3,97 (m, 2H, H1, H4); 5,02-5,12 (m, 4H, H9); 6,92-6,93 (m, 2H, H5, H6); 7,09-7,23 (m, 8H, H11, H13, H14, H15).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 21,3 (C16); 53,5 (C1, C4); 66,9 (C9); 73,0 (C7); 125,4 (C15); 128,4 (C14); 129,0 (C11, C13); 135,4 (C10); 138,1 (C12); 142,4 (C5, C6); 152,4 (C2, C3); 165,0 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₂₅H₂₄NaO₄ [M+Na]⁺ $m/z = 411,1567$; encontrado $m/z = 411,1562$.

EM, m/z (%): 388 ([M⁺] C₂₅H₂₄O₄); 66 (11); 77 (20); 91 (10); 105 (100); 135 (17); 163 (39); 223 (7); 268 (6).

2.2.4.14 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de bis(4-metilbenzila) (4m)



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₄O₄

Aspecto físico: sólido branco

Temperatura de fusão: 75,0-75,8 °C

Rendimento: 49%

CCD: 0,22 (hexano/acetato de etila 3,9:0,1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2981, 2953, 1702, 1612, 1269, 1051, 804, 727, 472.

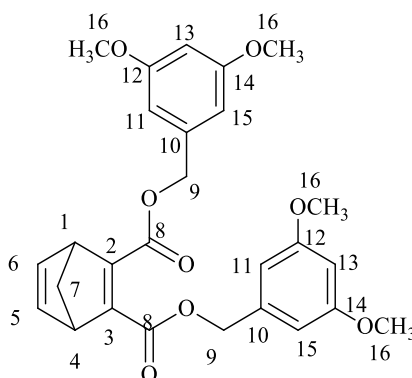
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 2,06-2,09 (m, 1H, H7a), 2,26-2,35 (m, 7H, H7b, H16); 3,93-3,95 (m, 2H, H1, H4); 5,00-5,13 (m, 4H, H9); 6,90-6,92 (m, 2H, H5, H6); 7,12-7,23 (m, 8H, H11, H12, H14, H15).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ : 21,2 (C16); 53,5 (C1, C4); 66,7 (C9); 72,9 (C7); 128,5 (C13); 129,2 (C12, C14); 132,6 (C11, C15); 138,1 (C10); 142,4 (C5, C6); 152,2 (C2, C3); 165,0 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₂₅H₂₄NaO₄ [M+Na]⁺ m/z = 411,1567; encontrado m/z = 411,1569.

EM, m/z (%): 388 ([M⁺] C₂₅H₂₄O₄, 0,11); 45 (20); 66 (8); 77 (18); 89 (4); 90 (14); 105 (100); 121 (17); 135 (15); 163 (30); 207 (12); 268 (7).

2.2.4.15 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato bis(3,5-dimetoxibenzila) (4n)



Fórmula Molecular: $C_{27}H_{28}O_8$

Aspecto físico: óleo amarelo escuro.

Rendimento: 22%

CCD: 0,48 (hexano/acetato de etila 3,9:0,1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2935, 2835, 1712, 1597, 1462, 1149, 835, 688.

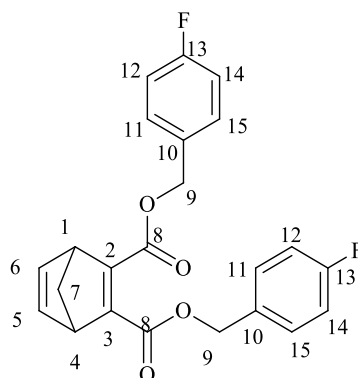
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2,08-2,12 (m, 1H, H7a); 2,28-2,32 (m, 1H, H7b); 3,76 (s, 12H, 4 CH_3); 3,95-3,98 (m, 2H, H1, H4); 5,05 (s, 4H, H9); 6,37-6,39 (m, 2H, H5, H6); 6,45-6,46 (m, 4H, H11, H15); 6,91-6,93 (m, 2H, H13).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 53,7 (C1, C4); 55,4 (4 CH_3); 66,7 (C9); 73,1 (C7); 100,3 (C13); 106,0 (C11, C15); 137,9 (C10); 142,5 (C5, C6); 152,5 (C2, C3); 161,0 (C12, C14); 165,0 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $C_{27}H_{28}NaO_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 503,1676$; encontrado $m/z = 503,1676$.

EM, m/z (%): 480 ($[\text{M}^+]$ $C_{27}H_{28}O_8$, 2); 66 (28); 77 (33); 90 (31); 91 (21); 105 (6); 121 (13); 139 (25); 150 (100); 163 (15); 201 (2); 267 (6); 284 (3).

2.2.4.16 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de bis(4-fluorobenzila) (4o)



Fórmula Molecular: $C_{23}H_{18}F_2O_4$

Aspecto físico: sólido branco.

Rendimento: 51%

Temperatura de fusão: 70,3-71,7 °C

CCD: 0,40 (hexano/acetato de etila 3,5:0,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2998, 2950, 1702, 1600, 1512, 1272, 1220, 823.

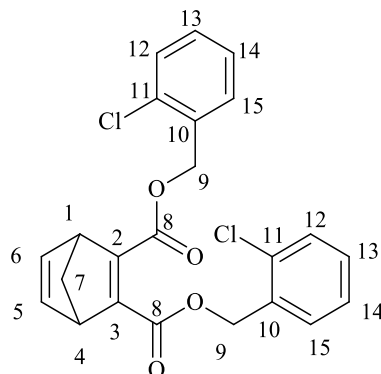
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,09 (dt, 1H, $J = 6,8; 1,5$ Hz, H7a); 2,28 (dt, 1H, $J = 6,8; 1,6$ Hz, H7b); 3,93-3,95 (m, 2H, H1, H4); 5,02-5,11 (m, 4H, H9); 6,90-6,91 (m, 2H, H5, H6), 6,97-7,03 (m, 4H, H11, H15); 7,24-7,29 (m, 4H, H12, H14).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,7 (C1, C4); 66,1 (C9); 73,1 (C7); 115,5 (C12, C14); 130,3 (C11, C15); 131,5 (C10); 142,5 (C5, C6); 152,5 (C2, C3); 162,7 (C13); 164,9 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $C_{23}H_{18}NaF_2O_4$ $[M+Na]^+$ $m/z = 419,1065$; encontrado $m/z = 419,1065$.

EM, m/z (%): 396 ($[M^+]$ $C_{23}H_{18}F_2O_4$, 0,01); 51 (5); 66 (7); 77(5); 90 (4); 91 (3); 109 (100); 123 (3); 135 (6); 163 (12).

2.2.4.17 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de bis(2-clorobenzila) (4p)



Fórmula Molecular: $C_{23}H_{18}Cl_2O_4$

Aspecto físico: óleo amarelo.

Rendimento: 73%

CCD: 0,48 (hexano/acetato de etila 3,9:0,1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3064, 2941, 2869, 1712, 1620, 1250, 1224, 744, 707, 683.

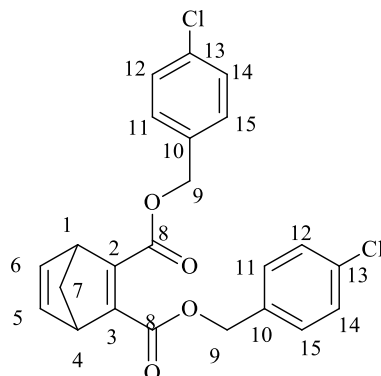
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,12 (dt, 1H, $J = 6,9$; 1,5 Hz, H7a), 2,33 (dt, 1H, $J = 6,9$; 1,7 Hz, H7b), 3,98-4,00 (m, 2H, H1, H4), 5,18-5,28 (m, 4H, H9), 6,93-6,94 (m, 2H, H5, H6); 6,91-6,96 (m, 4H, H14, H15), 7,18-7,27 (m, 4H, H12, H13).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,7 (C1, C4); 64,1 (C9); 72,9 (C7); 126,8 (C14); 129,4 (C13); 129,6 (C12); 133,2 (C11); 133,4 (C10); 142,5 (C5, C6); 152,4 (C2, C3); 164,6 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $C_{23}H_{18}NaCl_2O_4$ $[M+Na]^+$ $m/z = 451,0474$; encontrado $m/z = 451,0472$.

EM, m/z (%): 428($[M^+]$ $C_{23}H_{18}Cl_2O_4$, 0,01); 66 (22); 77 (9); 89 (22); 90 (9); 91(5); 125 (100); 127 (32); 135 (12); 163 (36); 288 (2).

2.2.4.18 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de bis(4-clorobenzila) (4q)



Fórmula Molecular: C₂₃ H₁₈ Cl₂ O₄

Aspecto físico: sólido amarelo.

Temperatura de fusão: 66,5-67,7 °C

Rendimento: 56%

CCD: 0,48 (hexano/acetato de etila 3,9:0,1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2999; 2944; 1700; 1616; 1491; 1267; 1093; 808; 721; 517.

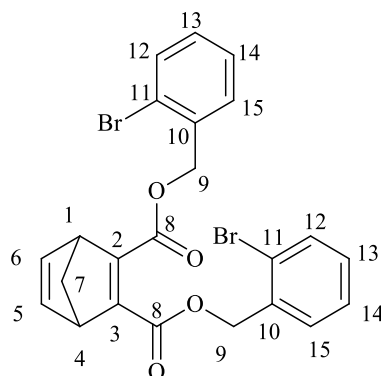
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 2,09-2,13 (m, 1H, H7a); 2,28-2,32 (m, 1H, H7b); 3,91-4,01 (m, 2H, H1, H4); 5,08-5,13 (m, 4H, H9); 6,91-6,94 (m, 2H, H5, H6); 7,20-7,33 (m, 8H, H11, H12, H14, H15).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ : 53,7 (C1, C4); 66,0 (C9); 73,1 (C7); 128,8 (C12, C14); 129,7 (C11, C15); 134,1 (C13); 134,3 (C10); 142,5 (C5, C6); 152,5 (C2, C3); 164,9 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₂₃ H₁₈ NaCl₂ O₄ [M+Na]⁺ m/z = 451,0474; encontrado m/z = 451,0483.

EM, m/z (%): 428 ([M⁺] C₂₃ H₁₈ Cl₂ O₄, 0,01) 66 (14); 77 (8); 89 (29); 90 (13); 91 (8); 105 (4); 125 (100); 127 (31); 135 (27); 163 (95) 289 (8).

2.2.4.19 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de bis(2-bromobenzila) (4r)



Fórmula Molecular: $C_{23}H_{18}Br_2O_4$

Aspecto físico: óleo incolor.

Rendimento: 49%

CCD: 0,5 (hexano/acetato de etila 3,9:0,1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3072, 2949, 2868, 1714, 1628, 1234, 1222, 744, 713, 657.

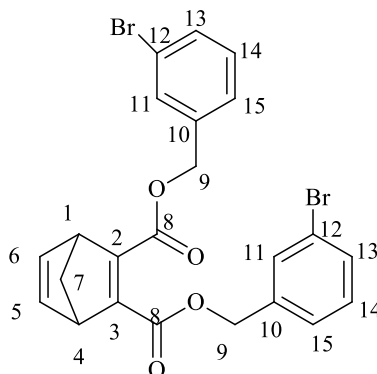
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,13 (dt, 1H, $J = 6,8$; 1,5 Hz, H7a), 2,34 (dt, 1H $J = 6,8$; 1,5 Hz, H7b), 4,00-4,02 (m, 2H, H1, H4), 5,16-5,26 (m, 4H, H9), 6,94-6,95 (m, 2H, H5, H6), 7,15 (td, 2H, $J = 7,5$; 1,9 Hz, H14), 7,25 (td, 2H, $J = 7,5$; 1,3 Hz, H13, H13'), 7,34 (dd, 2H, $J = 7,5$; 1,8 Hz, H15); 7,53 (dd, 2H, $J = 7,9$; 1,3 Hz, H12).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 53,7 (C1, C4), 66,2 (C9); 72,9 (C7), 123,3 (C11), 127,4 (C14), 129,6 (C12), 129,7 (C13), 132,7 (C15), 134,9 (C10), 142,4 (C5, C6), 152,3 (C2, C3), 164,6 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $C_{23}H_{18}NaBr_2O_4$ $[M+Na]^+$ $m/z = 540,9445$; encontrado $m/z = 540,9432$.

EM, m/z (%): 516 ($[M^+]$ $C_{23}H_{18}Br_2O_4$, 1); 51 (18); 66 (50); 77 (16); 89 (66); 90 (83); 118 (8); 135 (28); 163 (82); 169 (100); 171 (40); 253 (1); 437 (1).

2.2.4.20 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de bis(3-bromobenzila) (4s)



Fórmula Molecular: C₂₃ H₁₈ Br₂ O₄

Aspecto físico: sólido branco.

Temperatura de fusão: 40,4-41,9 °C

Rendimento: 70%

CCD: 0,50 (hexano/acetato de etila 3,9:0,1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2996, 2943, 1704, 1612, 1571, 1263, 1049, 629.

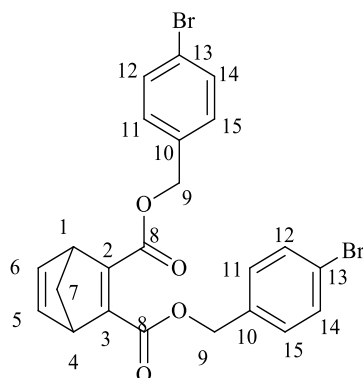
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 2,10-2,12 (m, 1H, H7a), 2,30-2,32 (m, 1H, H7b), 3,96-3,98 (m, 2H, H1, H4), 5,05-5,12 (m, 4H, H9), 6,93-6,94 (m, 2H, H5, H6), 7,14-7,23 (m, 4H, H14, H15), 7,41-7,46 (m, 4H, H11, H13).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ : 53,6 (C1, C4); 65,8 (C9); 73,0 (C7); 122,5 (C12); 126,6 (C15); 130,1 (C14); 131,1 (C13); 131,3 (C11); 137,7 (C10); 142,4 (C5, C6); 152,4 (C2, C3); 164,7 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₂₃ H₁₈ NaBr₂ O₄ [M+Na]⁺ m/z = 540,9445; encontrado m/z = 540,9442.

EM, m/z (%): 516 ([M⁺] C₂₃ H₁₈ O₄ Br₂, ausente); 66 (22); 77 (8); 89 (33); 90 (44); 91 (13); 135 (24); 163 (100); 168 (41); 171 (38); 178 (3); 289 (4).

2.2.4.21 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de bis(4-bromobenzila) (4t)



Fórmula Molecular: $C_{23}H_{18}Br_2O_4$

Aspecto físico: sólido amarelo

Temperatura de fusão: 92,7-94,0 °C

Rendimento: 68%

CCD: 0,50 (hexano/acetato de etila 3,9:0,1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 285 nm

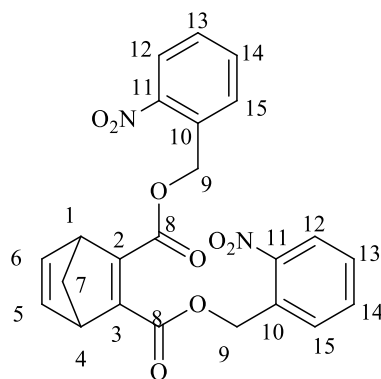
IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2948, 2877, 1693, 1608, 1518, 1050, 725.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2,07-2,12 (m, 1H, H7a); 2,26-2,31 (m, 1H, H7b); 3,93-3,97 (m, 2H, H1, H4); 4,98-5,11 (m, 4H, H9); 6,90-6,92 (m, 2H, H5, H6); 7,13-7,17 (m, 4H, H11, H12); 7,41-7,48 (m, 4H, H13, H14).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 53,6 (C1, C4); 65,9 (C9); 73,0 (C7); 122,3 (C12, C14); 129,8 (C11, C15), 131,7 (C13), 134,5 (C10), 142,4 (C5, C6), 152,4 (C2, C3), 164,7 (C8).

EM, m/z (%): 516 ($[\text{M}^+]$ $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Br}_2$, ausente); 51 (10); 66 (27); 77 (16); 78 (85); 89 (17); 90 (10); 91 (7); 105 (8); 118 (8); 135 (100); 137 (9); 179 (13); 269 (3); 284 (1).

2.2.4.22 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de bis(2-nitrobenzila) (4u)



Fórmula Molecular: C₂₃H₁₈N₂O₈

Aspecto físico: sólido branco.

Temperatura de fusão: 57,3-58,0 °C

Rendimento: 89%

CCD: 0,34 (hexano/acetato de etila 3,9:0,1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2979, 2946, 2877, 1700, 1616, 1488, 1272, 1056, 802, 507.

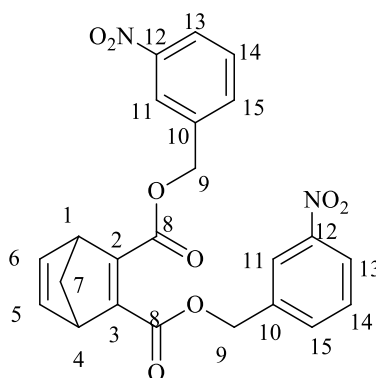
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 2,07-2,17 (m, 1H, H7a); 2,33-2,35 (m, 1H, H7b); 4,02 (s, 2H, H1, H4); 5,54-5,63 (m, 2H, H9); 6,96-6,97 (m, 2H, H5, H6); 7,40-7,62 (m, 6H, H13, H14, H15); 8,03-8,10 (m, 2H, H12).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ : 53,8 (C1, C4); 63,5 (C9); 73,1 (C7); 125,0 (C12); 128,8 (C13); 129,1 (C14); 131,6 (C15); 133,7 (C10); 142,5 (C5, C6); 147,4 (C11); 152,6 (C2, C3); 164,3 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₂₃H₁₈NaN₂O₈ [M+Na]⁺ m/z = 473,0955; encontrado m/z = 473,0959.

EM, m/z (%): 450 ([M⁺] C₂₃H₁₈N₂O₈, ausente); 66 (12); 77 (6); 89 (29); 90 (37); 91 (10); 135 (25); 163 (100); 167 (40); 170 (39); 287 (2); 314 (2); 332 (5); 334 (5).

2.2.4.23 Dados referente ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de bis(3-nitrobenzila) (4v)



Fórmula Molecular: C₂₃H₁₈N₂O₈

Aspecto físico: sólido amarelo.

Temperatura de fusão: 53,7-54,5 °C

Rendimento: 80%

CCD: 0,34 (hexano/acetato de etila 3,9:0,1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 280 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3088, 2939, 2870, 1704, 1618, 1524, 1220, 1232, 1070, 727.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2,09-2,17 (m, 1H, H7a); 2,33-2,37 (m, 1H, H7b); 4,01-4,03 (m, 2H, H1, H4); 5,27 (s, 4H, H9); 6,95-6,97 (m, 2H, H5, H6); 7,47-7,68 (m, 4H, H11, H13); 8,12-8,20 (m, 4H, H14, H15).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 53,8 (C1, C4); 65,3 (C9); 73,1 (C7); 122,7 (C13); 123,2 (C11); 129,5 (C14); 133,7 (C15); 137,6 (C10); 142,4,3 (C5, C6); 148,3 (C12); 152,8 (C2, C3); 164,3 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NaN}_2\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 473,0955$; encontrado $m/z = 473,0952$.

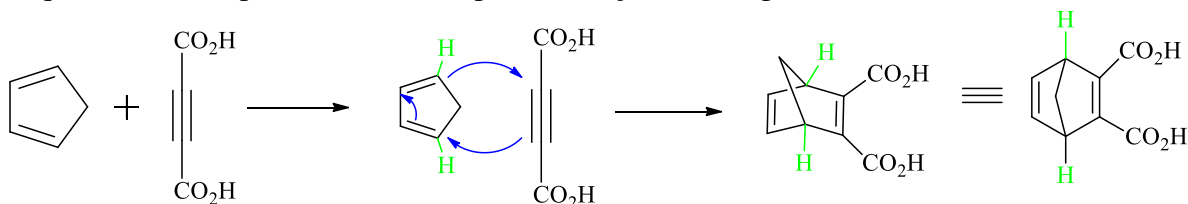
EM, m/z (%): 450 ($[\text{M}^+]$ $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_8$, ausente); 39 (22); 66 (32); 77 (23); 89 (100); 90 (75); 91 (15); 118 (5); 135 (70); 162 (15); 207 (2); 269 (1); 280 (1); 431 (1).

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.3.1 Obtenção e caracterização do material de partida o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (3)

A primeira etapa consistiu na síntese do material de partida o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (**3**). O composto **3** foi obtido por meio de uma reação de Diels-Alder, entre o sal de monopotássio de monoácido acetileno carboxílico e o ciclopentadieno (Esquema 2.7). Analisando a estrutura química deste composto tem-se o grupo funcional ácido carboxílico que é bastante reativo e susceptível a várias reações.

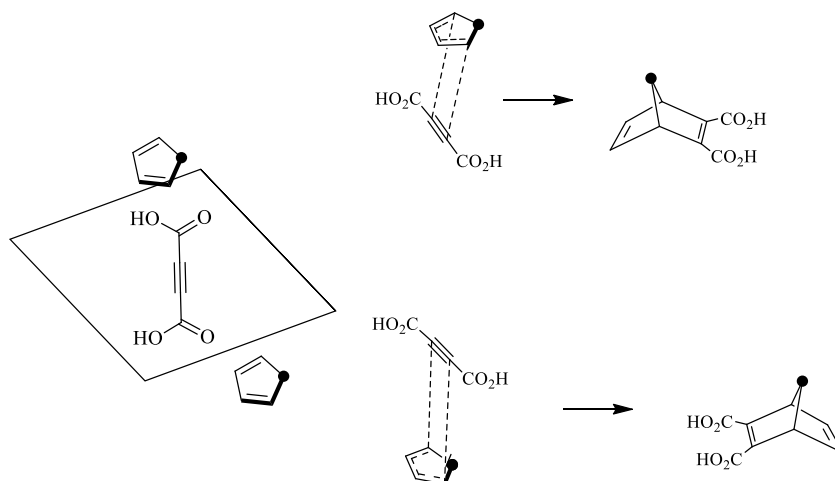
Como descrito anteriormente a reação de Diels-Alder ocorre entre um dieno e um dienófilo, onde o dieno deve ser capaz de atingir a conformação *s-cis*, enquanto o dienófilo é ativado por grupos retiradores de elétrons. Isso faz com que a ligação se torne deficiente de elétrons apresentando um maior caráter eletrofílico, para ocorrência da reação. No caso deste trabalho teve como precursores o ciclopentadieno como o dieno e o sal de monopotássio de acetileno monoácido carboxílico como dienófilo. O dieno encontra-se somente em sua conformação *s-cis*, pois, apresenta a sua estrutura rígida por estar na forma de um ciclo, impossibilitando a isomerização da forma *s-cis* para *s-trans*, enquanto o dienófilo apresenta dois grupos fortemente retiradores de elétrons. Devido a estas características a reação acontece em condições brandas, temperatura ambiente, ausência de catalisadores e com baixo tempo reacional, proporcionando a obtenção do produto desejado com rendimento de 79%. A formação do produto ocorre por um mecanismo concertado. Isso significa que acontece em uma única etapa, simultaneamente ocorre a ruptura e formação de ligações com uma pequena diferença de tempo.

Esquema 2.7 - Proposta mecanística para formação do composto **3**

Um detalhe interessante desta reação é referente à estereoquímica. Segundo Clayden a estereoquímica do dieno é mantida no produto. Analisando a reação (Esquema 2.7) verifica-se que os hidrogênios do ciclopentadieno (em verde) estão na configuração *cis* e assim são mantidos no produto final.

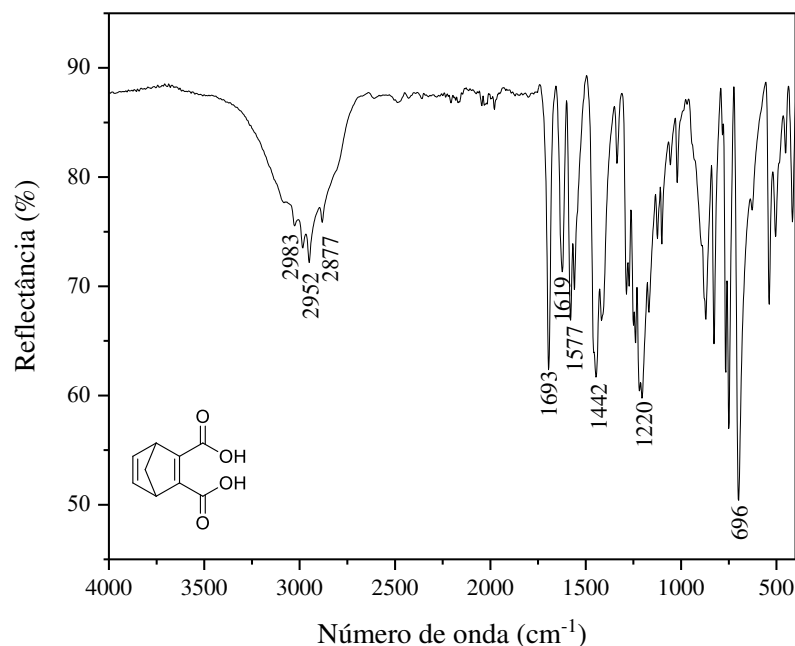
Analisando a conformação do produto final (Figura 2.1) pode-se verificar que independentemente do modo de aproximação do dieno ao dienófilo o mesmo produto é obtido. Este fato ocorre devido a simetria dos reagentes com o produto formado.

Figura 2.1 - Formas de aproximação do dieno ao dienófilo

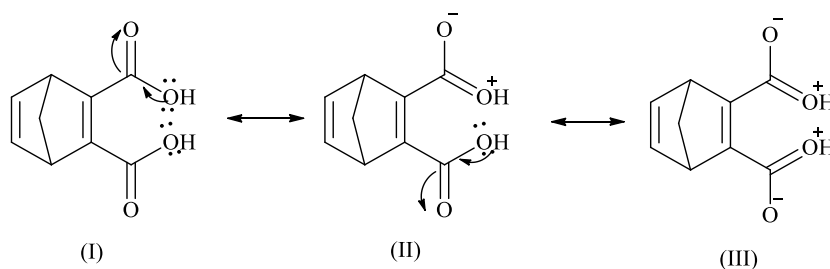


Para caracterização do composto **3** foram utilizadas técnicas espectroscópicas de infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C . Por meio destas técnicas foi possível a elucidação inequívoca da estrutura, confirmando assim a formação do produto de partida para a produção dos demais compostos.

Inicialmente a confirmação estrutural do composto se deu por meio da análise do seu espectro no infravermelho (Figura 2.2) onde foi possível observar bandas características para os grupos funcionais presentes neste composto.

Figura 2.2 - Espectro no infravermelho do composto **3**

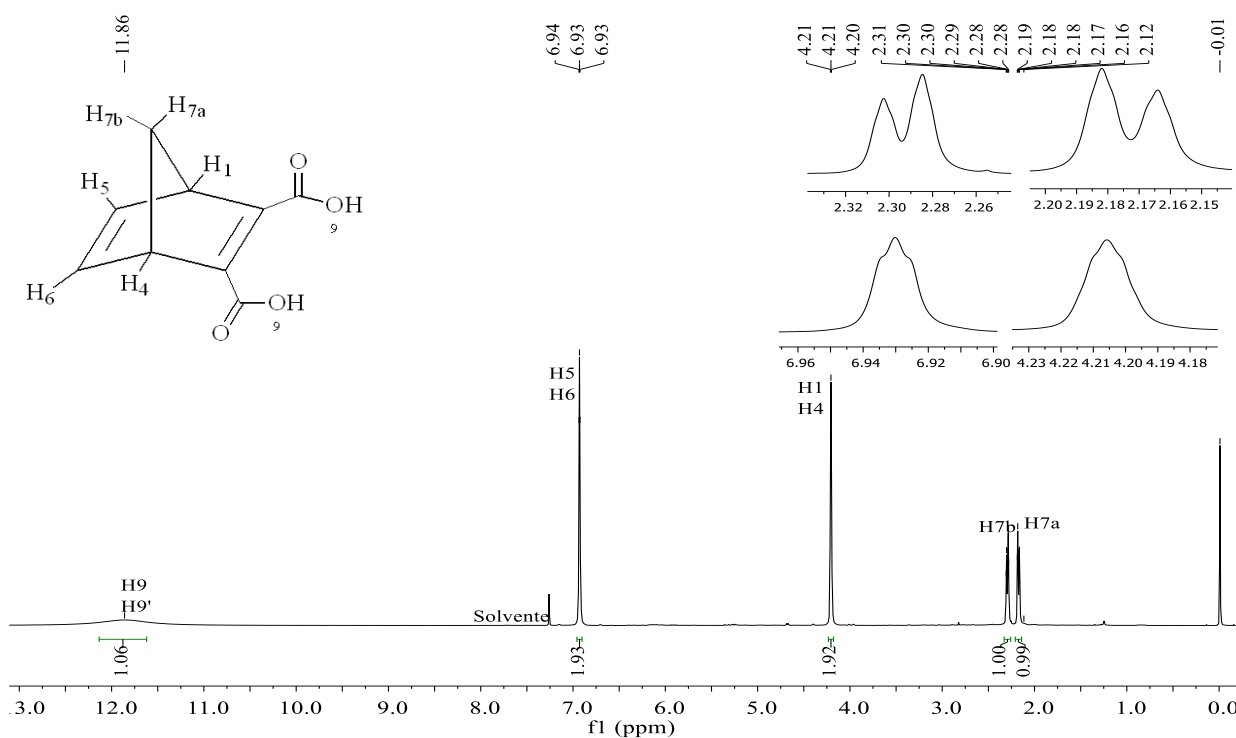
Por este espectro pode-se observar uma banda larga referente ao estiramento da ligação O-H de ácido carboxílico na faixa de 3370 a 2710 cm⁻¹. Esta banda apresenta este formato devido as ligações de hidrogênio intra e intermoleculares que podem ocorrer no composto obtido. Devido à grande amplitude da banda a mesma encobriu parcialmente os estiramentos simétricos e assimétricos das ligações C-H dos carbonos sp² e sp³. A banda em 1693 cm⁻¹ é referente ao estiramento da ligação C=O de ácido carboxílico que aparece em frequências mais baixas devido a deslocalização de elétrons que ocorre com os grupos carboxílicos conjugados com a dupla ligação (Figura 2.3). A banda em 1619 cm⁻¹ é referente ao estiramento da ligação C=C. Em 1442 cm⁻¹ tem-se a banda de combinação do estiramento C-O e de deformação angular do OH. Em 1220 cm⁻¹ aparece a banda de estiramento da ligação C-O. Em 696 cm⁻¹ tem-se o estiramento da ligação C-H.

Figura 2.3 - Deslocalização de elétrons no composto **3**

Antes da interpretação dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **3** é necessário observar que o material de partida é simétrico. Esta informação é de grande importância para interpretação dos espectros.

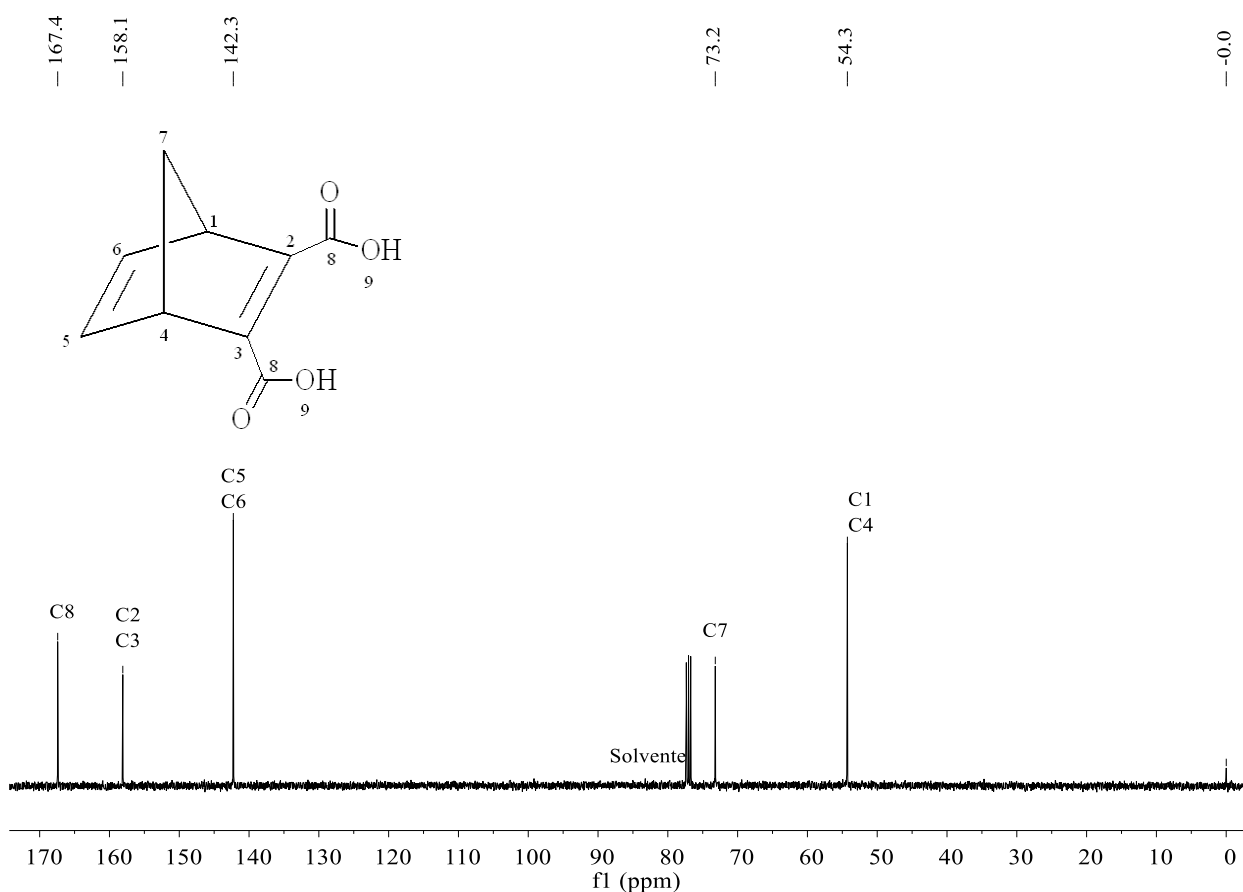
Pelo espectro de RMN de ^1H do composto **3** (Figura 2.4) tem-se como primeira atribuição o sinal referente ao hidrogênio ligado ao grupo O-H do ácido carboxílico em $\delta = 11,86$. Este hidrogênio é bastante desblindado por estar ligado ao oxigênio sendo considerado altamente ácido e se apresenta como um simpleto alargado, característica do sinal de hidrogênio de ácido carboxílico. Seguindo a análise tem-se dois multipletos referentes aos hidrogênios vinílicos H5/H6 e H1/H4 em $\delta = 6,92-6,93$ e $\delta = 4,20-4,21$, respectivamente. São hidrogênios desblindados pela anisotropia da ligação dupla adjacente. Os hidrogênios H5/H6 e H1/H4 encontram-se em ambientes químicos idênticos no composto **3** exibindo o mesmo deslocamento por serem quimicamente equivalentes. Por fim, tem-se os hidrogênios 7 que são diastereotópicos e se apresentam na forma de multipletos H7a com $\delta = 2,12-2,19$ e H7b em $\delta = 2,28-2,31$. O hidrogênio H7a é o mais blindado por estar mais próximo aos grupos carboxílicos, quando comparado com os hidrogênios H7b.

Figura 2.4 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (**3**).



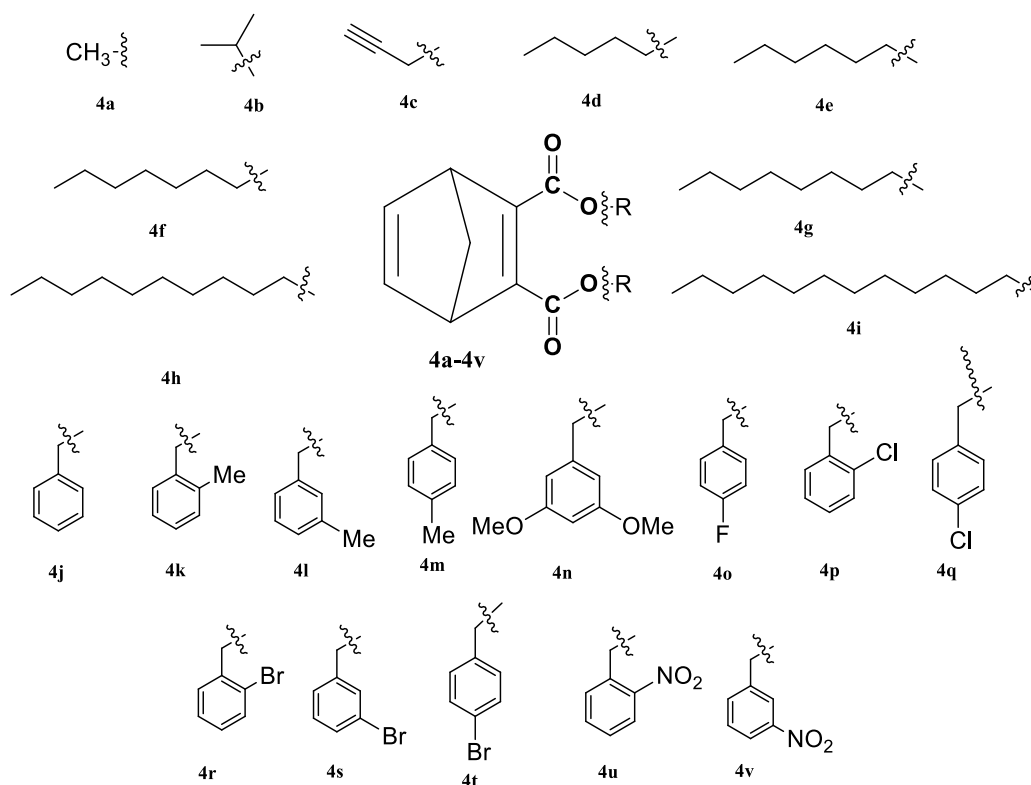
Analisando o espectro de RMN de ^{13}C (Figura 2.5) verifica-se que o carbono mais desblindado é o da carbonila (C8) que ocorre em $\delta = 167,4$. Na região de carbonos olefínicos foram observados dois sinais $\delta = 158,1$ e $\delta = 142,3$ que correspondem aos carbonos C2/C3 e C5/C6, respectivamente. Os carbonos C2/C3 são mais desblindados quando comparados com C5/C6 devido à proximidade com as carbonilas de ácido carboxílico, causando um efeito anisotrópico a estes carbonos. Seguindo para os carbonos sp^3 observam-se deslocamentos químicos em $\delta = 73,0$ e $\delta = 53,7$ que são referentes aos carbonos C7 e C1/C4, respectivamente. Lembrando que a molécula analisada é simétrica e alguns carbonos se apresentam com o mesmo deslocamento químico como em C1 e C4, C5 e C6, C2 e C3.

Figura 2.5 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (**3**)



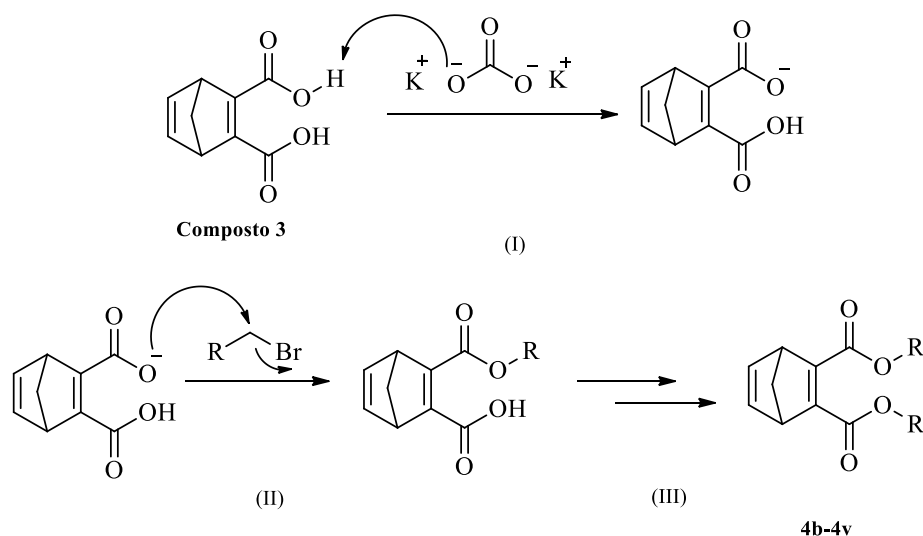
2.3.2 Síntese dos ésteres derivados do norbornadieno (**3**)

Com o objetivo de sintetizar os ésteres derivados do norbornadieno (**3**) foram utilizados 9 haletos de alquila e 13 haletos de arila proporcionando a formação dos ésteres **4a-4i** e **4j-4v**, respectivamente (Figura 2.6).

Figura 2.6 - Derivados ésteres derivados do NBD (**4a-4v**).

A síntese dos ésteres derivados do norbornadieno foi realizada via reação de substituição nucleofílica bimolecular S_N2 com diferentes brometos de cadeia alifática e benzílica. O composto **3** foi modificado no carbono 8 para a formação dos ésteres. Os compostos foram purificados por cromatografia em coluna obtendo 21 ésteres em aspectos físicos variados.

A proposta mecanística para obtenção dos compostos **4b-4v** está representado no (**Erro! fonte de referência não encontrada.**). Inicialmente a base (K_2CO_3) abstrai o hidrogênio ácido presente no ácido carboxílico (I), formando um melhor nucleófilo. Em seguida, o nucleófilo formado ataca o centro eletrofílico do haleto de alquila seguido da substituição do brometo formando o éster desejado. A mesma reação ocorre na outra carbonila (III) obtendo-se assim, os produtos desejados (**4b-4v**).

Esquema 2.8 - Proposta mecanística na formação dos ésteres derivados do norbornadieno (**4b-4v**)

Os ésteres sintetizados juntamente com seus rendimentos, eluente da coluna e temperatura de fusão estão relacionados na Tabela 2.1.

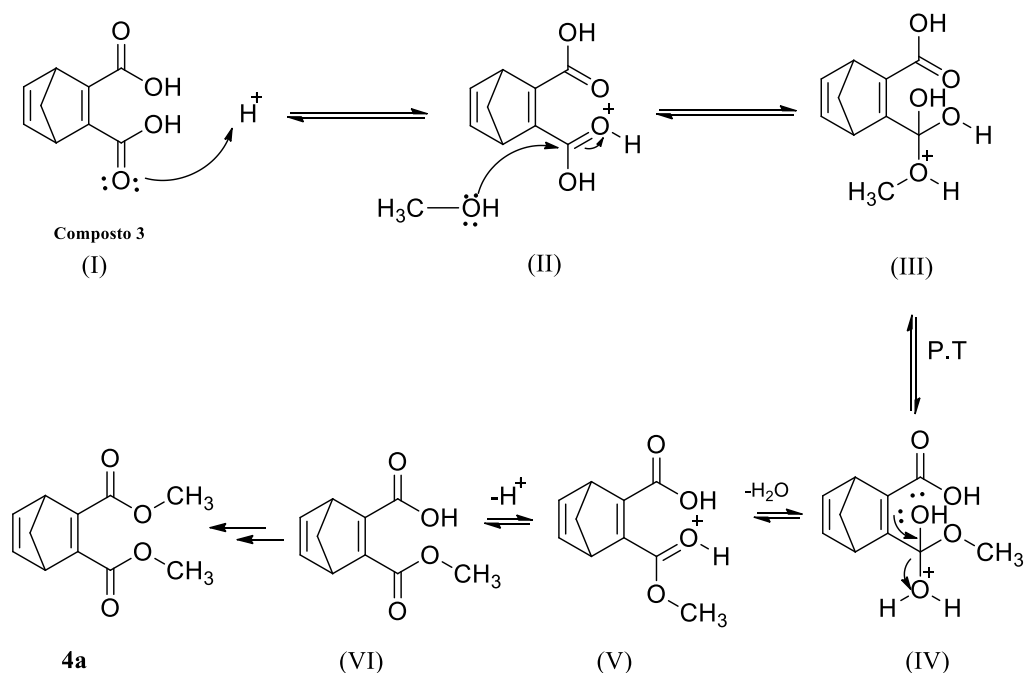
Tabela 2.1 - Ésteres derivados do norbornadieno

Substância	R	Eluente Coluna (Hex:Act)	Rendimento (%)
4a	metil	-	98
4b	isopropil	3,8:0,2	74
4c	propinil	3,3:0,7	69
4d	pentil	3,8:0,2	50
4e	hexil	3,8:0,2	55
4f	heptil	3,8:0,2	56
4g	octil	3,8:0,2	58
4h	decil	3,8:0,2	60
4i	dodecil	3,7:0,3	67
4j	benzil	3,9:0,1	60
4k	2-metilbenzil	3,9:0,1	78
4l	3-metilbenzil	3,9:0,1	50
4m	4-metilbenzil	3,9:0,1	48
4n	3,5-dimetoxibenzil	3,9:0,1	22
4o	4-fluorobenzil	3,9:0,1	51
4p	2-clorobenzil	3,9:0,1	73
4q	4-clorobenzil	3,9:0,1	56
4r	2-bromobenzil	3,8:0,2	47
4s	3-bromobenzil	3,8:0,2	70
4t	4-bromobenzil	3,8:0,2	68
4u	2-nitrobenzil	3,8:0,2	89
4v	3-nitrobenzil	3,8:0,2	80

Dentre os derivados sintetizados tem-se um caso especial que é o éster metílico. Neste caso foi utilizado o álcool metílico e a obtenção de ésteres com álcoois é conhecida como esterificação de Fisher. O produto ocorre com substituição nucleofílica acídica (Esquema 2.9).

A reação é iniciada pelo meio ácido que provoca a protonação da carbonila, presente no ácido carboxílico (I), tornando-a mais reativa (eletrofílica). Em seguida ocorre o ataque nucleofílico do álcool à carbonila (II), havendo a deslocalização de elétrons na mesma, formando assim o intermediário tetraédrico. Na etapa III ocorre um prototropismo (P.T), formando uma molécula de água sendo um ótimo grupo de saída. Em IV ocorre a regeneração do par de elétrons da carbonila com eliminação de água, formando o intermediário V com regeneração do catalisador ácido dando origem ao produto VI. Este sofre a mesma sequência de reações na outra carbonila de ácido carboxílico formando o derivado metílico do norbornadieno (**4a**).

Esquema 2.9 - Proposta mecanística na formação do éster metílico (**4a**) do norbornadieno



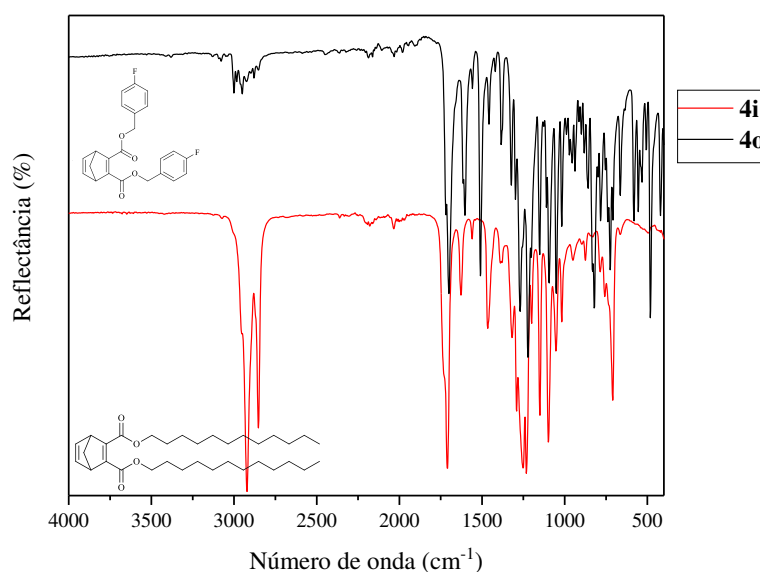
Dos 22 ésteres sintetizados 20 são inéditos. Todos os compostos foram caracterizados pela análise de seus espectros no infravermelho, RMN de 1H e de ^{13}C , espectrometria de massas e massa exata.

2.3.3 Caracterização química dos ésteres derivados do composto 3

Os ésteres sintetizados são divididos em alifáticos (**4a-4i**) e aromáticos (**4j-4v**). A elucidação estrutural inicia-se com a análise dos espectros no infravermelho. De uma forma geral verifica-se grande semelhança nos estiramentos das substâncias sintetizadas. Assim os valores de comprimento de onda são colocados na forma de faixa representando a variação dos estiramentos de todos os ésteres sintetizados (**4a-4v**), quando a banda é correspondente para ambos as classes (alifático e aromático).

Devido à grande semelhança dos espectros no infravermelho para os compostos em estudo fez-se uma comparação entre um éster alifático (**4i**) e um aromático (**4o**) (Figura 2.7). Pode-se observar que os estiramentos se assemelham. A primeira banda no espectro é referente ao estiramento C-H de alcanos que variou de $3000-2850\text{ cm}^{-1}$. Outro fato a se ressaltar é a intensidade desta mesma banda nos ésteres alifáticos com alta intensidade devido aos estiramentos simétricos e assimétricos das ligações C-H da cadeia carbônica saturada ligada ao grupo éster. A banda entre $1702-1715\text{ cm}^{-1}$ é referente ao estiramento da ligação C=O. Quando é realizada a comparação destes valores de absorção com os encontrados na literatura (Barbosa, 2007) referente ao mesmo estiramento, os valores $1750-1725\text{ cm}^{-1}$ obtidos nos espectros das moléculas sintetizadas diminuíram. Este fato pode ser explicado pelo efeito de deslocalização de elétrons que resulta num enfraquecimento da ligação C=O. Com isso observa-se a diminuição no número de onda na absorção da ligação. O próximo estiramento é referente a ligação C=C, que se apresentou em uma faixa de absorção de $1600-1630\text{ cm}^{-1}$. Na faixa de 1280 a 1220 cm^{-1} tem-se a banda referente ao estiramento da ligação de C-O de ésteres.

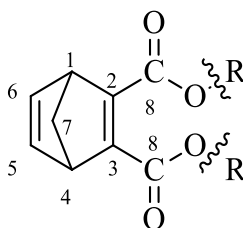
Figura 2.7 - Comparação dos espectros de infravermelho do éster alifático **4i** e do éster aromático **4o**



A algumas particularidades de cada segmento de éster foram observadas. Os ésteres alifáticos saturados apresentam uma banda que absorve em 708-712 cm^{-1} referente a deformação angular de cadeias lineares. Já para os ésteres aromáticos verifica-se que a deformação angular do anel aromático varia de 900 a 690 cm^{-1} . Esta variação se dá de acordo com a substituição do anel aromático. E para os ésteres que apresentam substituições de halogênios no anel aromáticos tem-se estiramento característico para cada halogênio.

Após a análise dos espectros no infravermelho foi realizada a interpretação dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C . Porém, antes de iniciar a análise deve-se notar que existe um núcleo reacional que não foi modificado na obtenção dos ésteres derivados do norbornadieno (**3**). O núcleo base da molécula que envolve os carbonos de 1 a 7 (Figura 2.8) teve sua interpretação dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C na seção 2.3.1 (p. 83-84). Desta forma, serão explanadas somente as modificações obtidas nos derivados.

Figura 2.8 - Estrutura básica de derivados de ésteres sintetizados.



Pela análise do espectro de RMN de ^1H do composto **4f** (Figura 2.9) verifica-se que o sinal mais desblindado na cadeia alquílica se referem aos hidrogênios H9. Tal fato é explicado pela eletronegatividade do oxigênio que é vizinho a estes hidrogênios. Este sinal se apresenta na forma de um tripleto com $\delta = 4,14$ pois o mesmo acopla com seus hidrogênios vizinhos (H10), com um $J = 6,8$ Hz. Prosseguindo a análise dos hidrogênios da cadeia alquílica tem-se H10 na forma de um quinteto centrado em $\delta = 1,65$. Esta multiplicidade é obtida pois H10 acopla com os hidrogênios vizinhos H9 e H11, com $J = 7,1$ Hz. O próximo sinal obtido refere-se aos hidrogênios H11, H12, H13 e H14 que se sobrepõem devido à sua grande semelhança química formando um multiplete em $\delta = 1,20-1,40$. Por fim, verifica-se os hidrogênios H15, terminais a cadeia alquílica, fornecendo a multiplicidade de um tripleto pois os mesmos acoplam com seu vizinho H14 em $\delta = 0,88$.

Para a interpretação do RMN de ^{13}C é necessária uma análise crítica devido à grande semelhança dos carbonos que apresentam sinais em deslocamentos químicos muito próximos. Analisando o espectro (

), verifica-se que os carbonos mais desblindados são referentes aos carbonos C8, C2/C3, C5/C6, C7 e C1/C4. Na cadeia carbônica saturada tem-se o carbono mais desblindado C9 com $\delta = 65,1$ pois está ligado diretamente ao oxigênio que é um elemento eletronegativo. Para atribuição dos outros carbonos da cadeia alquílica foi realizada uma previsão do deslocamento químico de cada átomo de ^{13}C , com o auxílio da equação 1 e com dados tabelados em livros de espectroscopia de RMN (SILVERSTEIN *et al.*, 2006).

$$\delta = -2,5 + \sum nA \quad (1)$$

Onde δ é o deslocamento químico previsto para um determinado átomo de carbono, A é o parâmetro de deslocamento aditivo (parâmetro tabelado encontrado em livros de espectroscopia de RMN) e n é o número de carbonos que causa determinado efeito.

Figura 2.9 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4f**

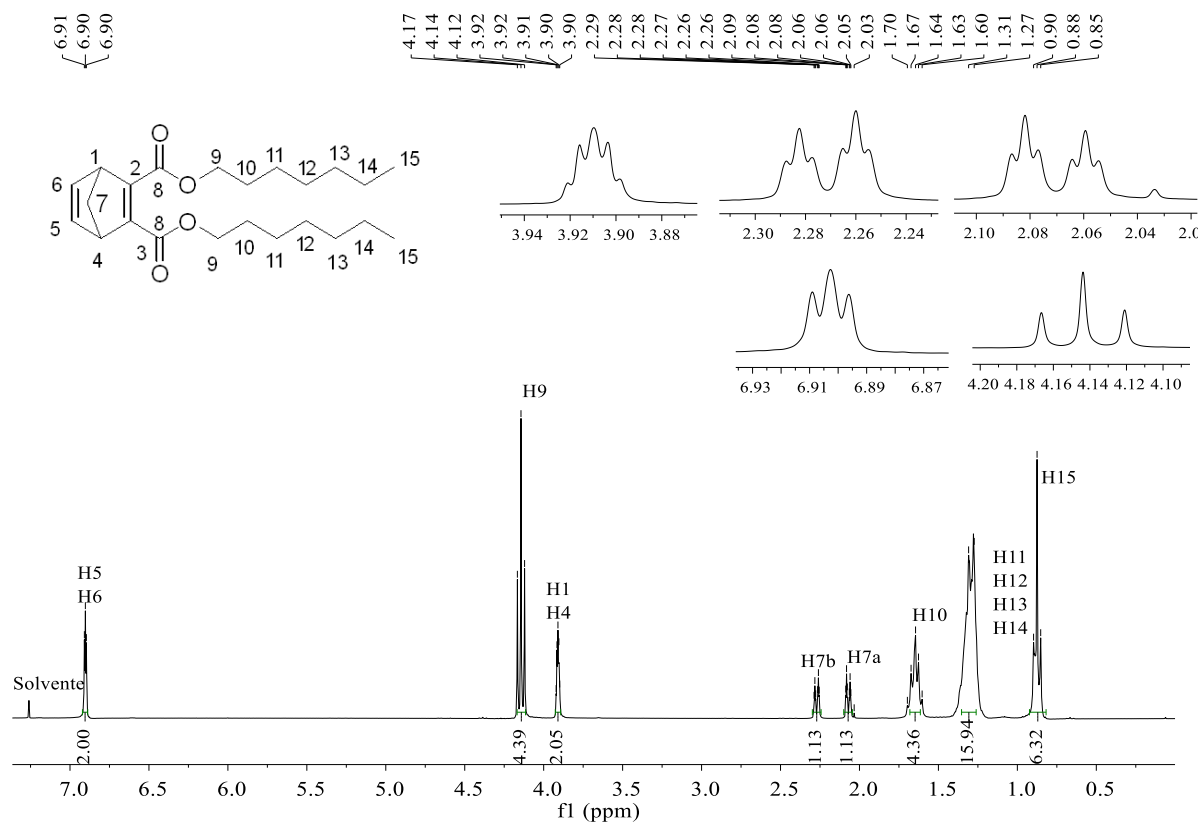
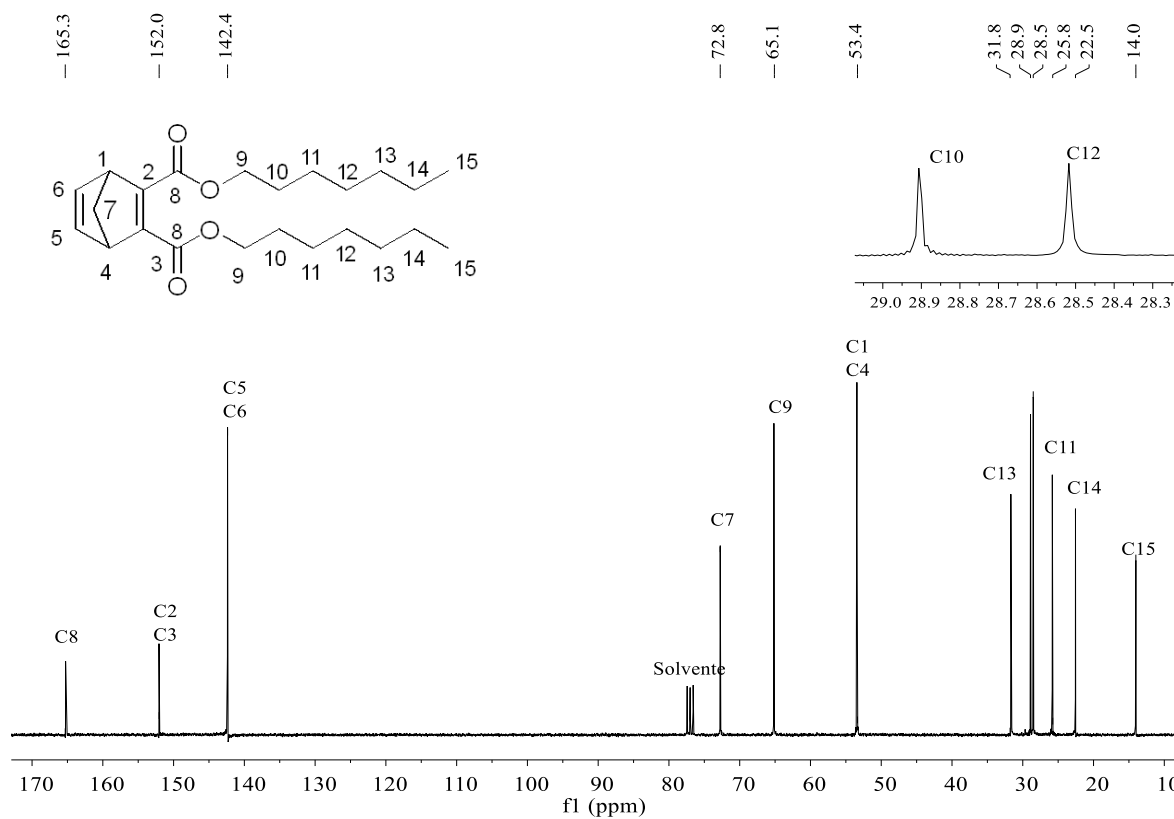


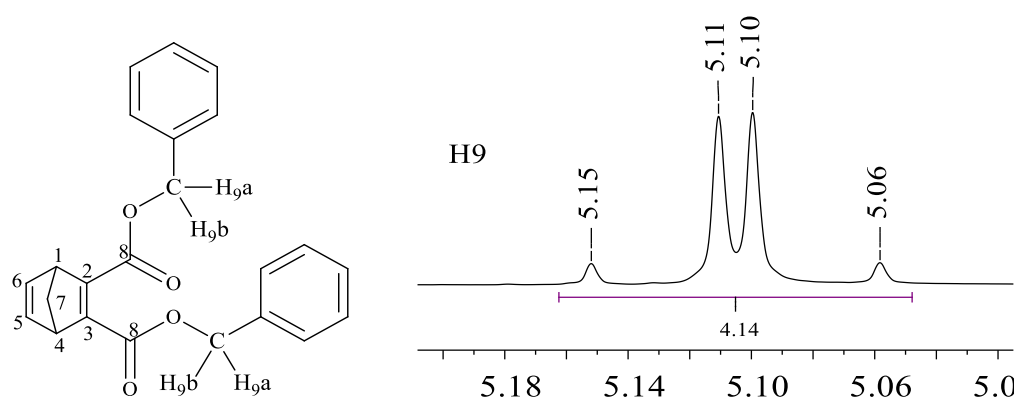
Figura 2.10 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4f**



Nos espectros de RMN de ^1H dos ésteres benzílicos (**4j-4v**) verifica-se duas regiões de sinais característicos para esta série de derivados. Para os hidrogênios benzílicos H9 esperava-se que se apresentassem como um simpleto por não possuir hidrogênios vizinhos para a realização do acoplamento direto. No entanto, foi observado um quarteto do tipo AB, devido ao $J < 4 \text{ Hz}$ (

Figura 2.11). Este tipo de sinal é observado por se tratar de um acoplamento de segunda ordem de um sistema AB. Assim, os dois hidrogênios (H9a e H9b) apresentam deslocamentos químicos praticamente equivalentes na forma de um duplo duplete.

Figura 2.11 - Multiplicidade e desdobramentos dos hidrogênios benzílicos, presentes nos ésteres benzílicos (**4j-4v**). Ampliação de parte do espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto **4j**

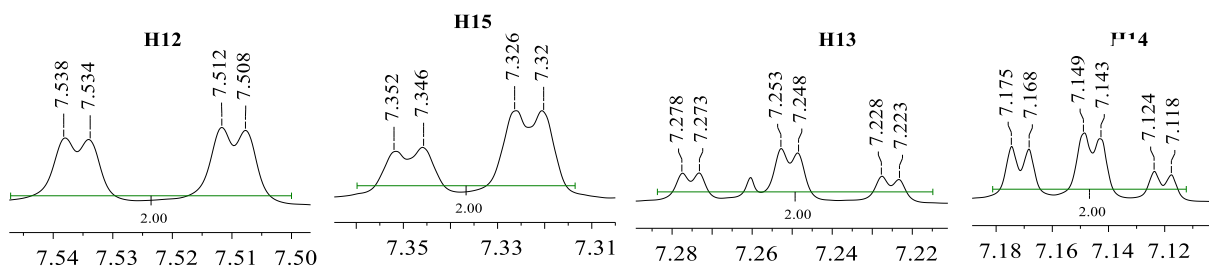


Outro sinal característico desta série de compostos (**4j-4v**) refere-se aos hidrogênios ligados ao anel aromático. Estes podem ser facilmente identificados por encontrar-se em uma região característica entre $\delta = 6,50-8,00$. A intensidade de interação dos hidrogênios do anel depende do número de ligações que os separam ou da distância em que se encontram.

O padrão de substituição do anel pode ser determinado pelos padrões de separação observados nestes hidrogênios. Pode-se verificar esta separação pela análise da região aromática do composto **4r**, onde existe uma substituição do anel benzênico na posição *orto*. Devido a esta substituição os quatro hidrogênios presentes no anel são diferentes entre si e acoplam com seus vizinhos fornecendo as multiplicidades e deslocamentos químicos que estão apresentados na Figura 2.12. Pode-se perceber que os sinais dos hidrogênios H12 aparecem como duplo duplete em $\delta = 7,53$ devido ao acoplamento com H13. O H14 fornece outro duplo

duplete em $\delta = 7,34$ pois acopla com seu vizinho H14 e H13. Para os hidrogênios H14 e H13 observam-se dois tripletos duplo pois estes acoplam com seus vizinhos H13, H15 e H12, H14, respectivamente. São os hidrogênios mais blindados da região aromática em $\delta = 7,15$ para H14 e $\delta = 7,25$ para H13 (Figura 2.12).

Figura 2.12 - Região aromática expandida do composto **4r**



Pela análise dos espectros de massas pode-se verificar que a grande parte dos ésteres sintetizados (Apêndice B) apresentam o íon molecular com baixa intensidade e em alguns casos estão ausentes. Com o aumento do tamanho da porção alquila a intensidade do pico do íon molecular diminui rapidamente tornando-se praticamente nula acima de 5 carbonos (SILVERSTEIN *et al.*, 2006). Outro fato que contribui para o íon molecular não se apresentar estável é que o aparelho realizado nas análises tem como método de ionização com impacto de elétrons, ocorrendo a fragmentação da molécula antes da detecção de sua massa molecular.

Analisando os espectros verifica-se uma tendência de alguns fragmentos comuns para a grande maioria dos ésteres sintetizados. Ésteres alquílicos e benzílicos seguem a mesma tendência, salvo com algumas particularidades da própria molécula. Alguns fragmentos são comuns devido à grande similaridade das moléculas. Para exemplificação foi realizada a fragmentação da molécula **4a** (Figura 2.13 e Figura 2.14).

Figura 2.13 - Espectro de massas do composto **4a**

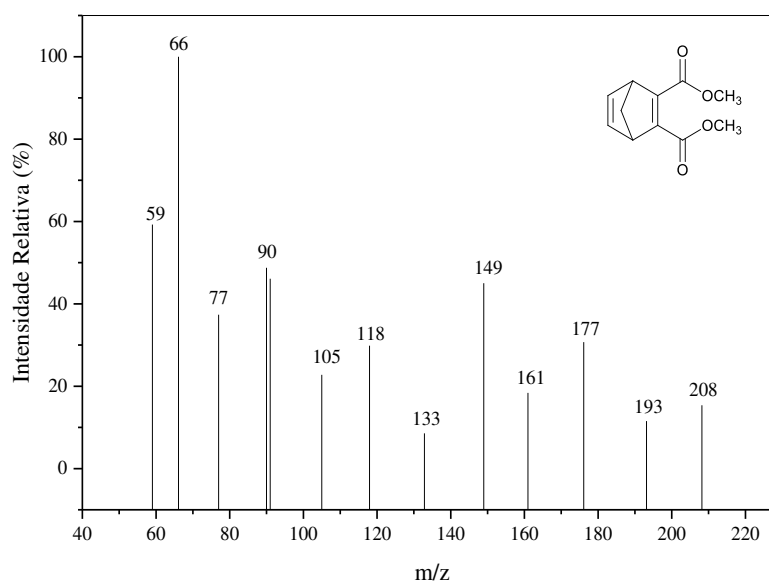
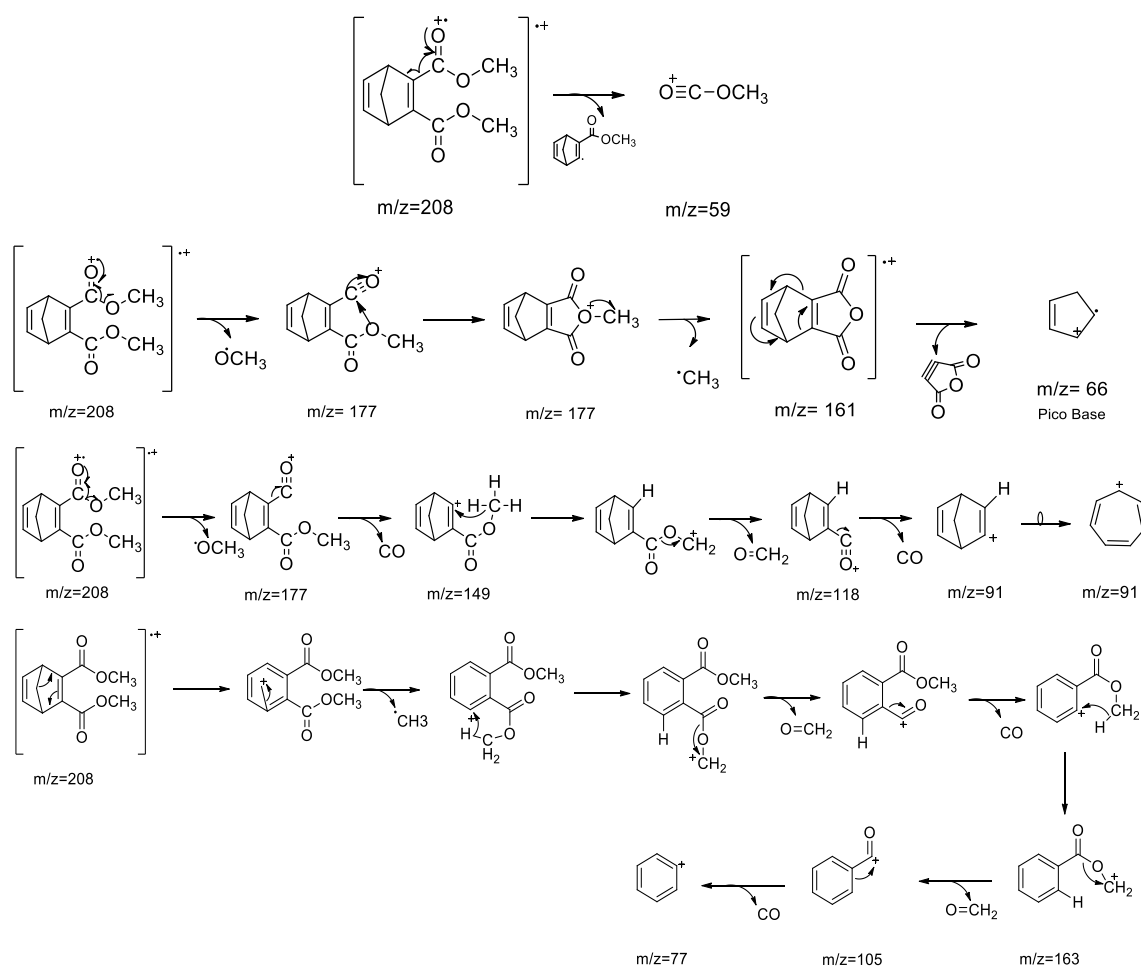


Figura 2.144 – Proposta de fragmentação do composto **4a**



2.4 CONCLUSÃO

O derivado do norbornadieno (**3**) foi sintetizado a partir do sal de monopotássio acetileno monoácido e o ciclopentadieno através de uma reação de Diels-Alder, empregando uma metodologia com condições brandas, temperatura ambiente, ausência de catalisador e

baixo tempo reacional (4 horas) com rendimento de 79%. Em seguida foram sintetizados 22 compostos (**4a-4v**) a partir do composto **3** com rendimentos que variaram de 22 a 98%. Dos compostos sintetizados 20 são inéditos.

2.5 REFERÊNCIAS

1. BARBOSA, L. C. A. Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos, **Viçosa, Editora: UFV**, 2007.
2. CARMAN, R. M.; DERBYSHIRE, R. P. C.; HANSFORD, K. A.; KADIRVELRAJ, R.; ROBINSON, W. T. Towards the *cis*-Bromination of double bonds. **Australian Journal of Chemistry**, v. 54, p. 117-126, 2001.
3. CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. 2ª edição. Oxford University Press, New York, 2001.
4. DYAN, O. T.; BORODKIN, G. I.; ZAIKIN, P. A. The Diels-Alder reaction for the synthesis of polycyclic aromatic compounds. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 44, p. 7271-7306, 2019.
5. GELDENHUYS, W. J.; MALAN, S. F.; BLOOMQUIST, J. R.; MARCHAND, A. P.; VAN DER SCHYF, C. J. Pharmacology and structure-activity relationships of bioactive polycyclic cage compounds: a focus on pentacycloundecane derivatives. **Medicinal Research Reviews**, v. 25, p. 21-48, 2005.
6. HASHIMOTO, T.; KUZUYAMA, T. Mechanistic insights into Diels-Alder reactions in natural product biosynthesis. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 35, p. 117-123, 2016.
7. KAUALUOMA, J. Y. Diels-Alder reactions on solid supports. **Tetrahedron**, v. 57, p. 7053-7071, 2001.
8. LAMBERTH, C. Small ring chemistry in crop protection. **Tetrahedron**, v. 75, p. 4365-4383, 2019.
9. LIU, J.; LIU, X.; WU, J.; LI, C. C. Total synthesis of natural products containing a bridgehead double bond. **Chem**, v. 6, p. 579-615, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2019.12.027>.
10. MERLO, A. A. Reações pericíclicas uma sinfonia de moléculas e elétrons. **Porto Alegre: Editora UFRGS**, 2012.
11. NICOLAOU, K. C.; SNYDER, S. A.; MONTAGNON, T.; VASSILIKOGIANNAKIS, G. The Diels-Alder Reaction in total synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, p. 1668-1698, 2002.
12. SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos, **LTC-Livros Técnicos e Científicos**, 7ª edição, 2006.

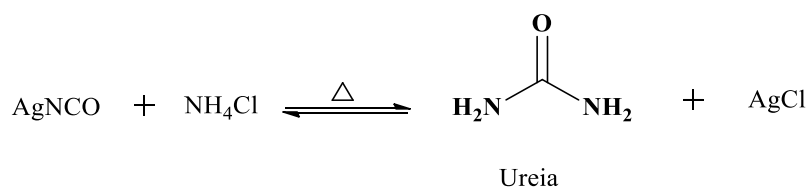
CAPÍTULO 3

SÍNTESE DE COMPOSTOS BIFUNCIONAIS: AMIDA E ÁCIDO CARBOXÍLICO DERIVADOS DO NORBORNADIENO

3.1 INTRODUÇÃO

Amidas são compostos orgânicos polares e com caráter básico que lhes confere uma vasta gama de aplicações biológicas principalmente no campo da agricultura e da medicina (PITZER & STEINER, 2016; NETO & ZENI, 2020). Dentre as amidas já relatadas na literatura a mais conhecida e empregada até os dias atuais é a diaminometanal também conhecida como ureia. Foi descoberta em 1773 por Hilaire Rouelle, mas somente em 1828 ocorreu sua síntese por Friedrich Woehler como sendo o primeiro composto orgânico a ser sintetizado em laboratório a partir de substâncias inorgânicas (MEESSEN, 2014; KORRAPATI & MEHENDALE, 2014) (Esquema 3.1).

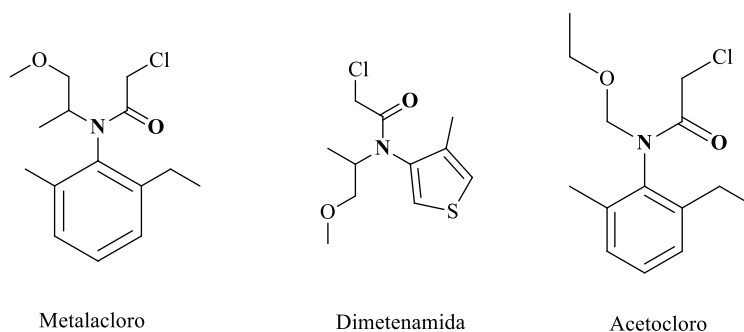
Esquema 3.1- Reação de formação da ureia



A ureia é um sólido branco cristalino e solúvel em água, que apresenta diversas aplicações em cosmetologia e agricultura (KORRAPATI & MEHENDALE, 2014). Usada largamente na indústria química como fertilizante nitrogenado para o solo (AZEEM *et al.*, 2014; NAZ & SULAIMAN, 2016), na alimentação de ruminantes (PATRA & ASCHENBACH, 2018), como estabilizador de explosivos de nitrocelulose (KORRAPATI & MEHENDALE, 2014) e catalisador em processos químicos (ATASHKARA *et al.*, 2018). É o produto final do metabolismo dos animais cuja eliminação se dá pela urina (PATRA & ASCHENBACH, 2018).

Outros exemplos desta classe de compostos são os agroquímicos difundidos no mercado como: metalacloro, dimetenamida e o acetocloro que apresentam atividade herbicida (MOHANTY & JENA, 2019) (Figura 3.1).

Figura 3.1 - Estrutura química dos herbicidas metalacloro, dimetenamida e acetocloro



A atividade biológica das amidas é um campo vasto encontrado na literatura (GAIKWAD *et al.*, 2019; SUN *et al.*, 2019; ABDUELKAREM *et al.*, 2020; LENG *et al.*, 2020). A síntese de onze Sulfamoilbenz(sulfona)amidas e de dez pirazol-1*H*-4-il-benzamidas foi realizada de forma detalhada com atividade biológica frente três linhagens de câncer (mama, medula óssea e colo do útero). Todas as substâncias submetidas aos ensaios apresentaram citotoxicidade seletiva para células cancerígenas e citotoxicidade insignificante contra linhagem de célula normal, indicando que os compostos podem ser bons candidatos a serem desenvolvidos como medicamentos anticâncer (IQBAL *et al.*, 2018).

As amidas extraídas de plantas também apresentam atividade como mostra YAN *et al.* (2018), que isolaram 7 amidas da *Clausena lansium* (Lour.) (Rutaceae) uma planta utilizada como medicamento fitoterápico. Os autores testaram a atividade antifúngica das amidas isoladas e verificaram que duas substâncias mereceram destaque: a lansiumamida B e a lansiumamida C que apresentaram maior atividade contra *Sclerotinia sclerotiorum* com IC₅₀ de 4,95 µg mL⁻¹ e 13,24 µg mL⁻¹, respectivamente.

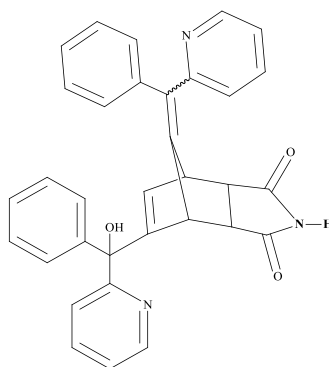
QUIN *et al.* (2017) isolaram 16 compostos das sementes de cardo mariano (*Silybum marianum*) sendo que dois eram amidas ainda não relatadas na literatura. As mesmas apresentaram atividade moderada no teste antioxidante pelo método DPPH, além de apresentar atividade inibitória da α-glicosidase apresentando-se promissores para as atividades antioxidante e antidiabético.

Além das atividades descritas acima as amidas apresentam outras atividades como: anticâncer (PRADIDPHOL *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2014; SMIT & N'DA, 2014; WIEMANN *et al.*, 2018), antifúngica (HUO *et al.*, 2016; WEN *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2017; YAN *et al.*, 2018), antimicrobiana (NAYAK *et al.*, 2016; WEI *et al.*, 2018), antituberculose (D'OCA *et al.*, 2010), anti-inflamatória (WANG *et al.*, 2017), herbicida (HUO

et al., 2016), inseticida (TSIKOLIA *et al.*, 2013, TSIKOLIA *et al.*, 2018), larvicida (MATA-SANTOS *et al.*, 2016) e neuroprotetora (LUO *et al.*, 2018).

Compostos cíclicos rígidos que apresentam a função amida em sua estrutura com semelhança química aos relacionados com norbornadienos são bioativos. Como exemplo, tem-se a norbormida também conhecida como norbormida[5-(α -hidroxi- α -2-piridilbenzil)-7-(α -2-piridilbenzilideno)-5-norborneno-2,3-dicarboximida] (NBR) (Figura 3.). A NBR apresenta atividade raticida seletiva sendo inofensiva a outros roedores e mamíferos. Esta substância exibe vários mecanismos de ação sobre ratos, porém atua como vasocondutora e bloqueio dos canais de cálcio. Este composto apresenta uma alta seletividade devido a facilidade da espécie em abrir os poros de transição da permeabilidade em mitocôndria de ratos (WEBER, 2014).

Figura 3.2 - Fórmula estrutural da Norbormida (NBR)



Uma grande desvantagem da NBR como um raticida viável refere-se à aversão evolutiva desenvolvida pelo seu sabor desagradável e início quase imediato dos efeitos causados levando a morte (WEBER, 2014). Desta forma, busca-se alternativas para contornar estas desvantagens através de modificações estruturais (RENNISON *et al.*, 2007), sendo a principal alteração no grupo amida (RENNISON *et al.*, 2013; JAY-SMITH *et al.*, 2016).

Um derivado se mostrou promissor em relação a um atraso no início dos sintomas e posteriormente demonstrou ser significativamente mais palatável para ratos. Além disso, os autores obtiveram outro pró-fármaco que foi amplamente aceito por ratos em um julgamento de escolha resultando em alta mortalidade (RENNISON *et al.*, 2013).

Diante da comprovada atividade biológica das amidas em diversos segmentos, o presente trabalho visa a síntese de amidas derivadas do norbornadieno, tendo como material de partida o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (**3**) obtido pela reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e o sal de monopotássio de acetileno monoácido carboxílico (descrito no capítulo 2).

3.2 MATERIAL E MÉTODOS

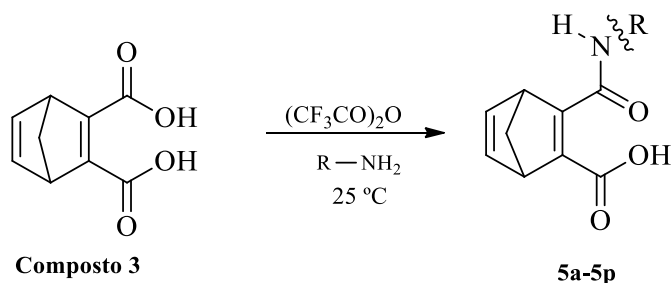
3.2.1 Síntese do material de partida o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (3)

A obtenção e caracterização estão descritas no capítulo 2.

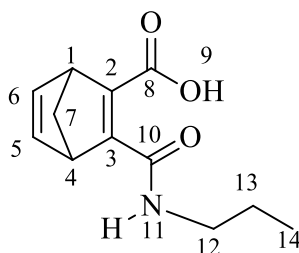
3.2.2 Procedimento geral para obtenção das amidas ácidas derivadas do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (5a-5p)

Em um balão de fundo de redondo (10 mL) foram adicionados o composto de partida (3) (180 mg, 1 mmol) e anidrido trifluoroacético (500 μ L, 3,5 mmol). O sistema foi colocado sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos. Completado o tempo de reação o excesso de anidrido trifluoroacético foi removido com fluxo de nitrogênio. Ao balão foi adicionada as aminas alifáticas ou aromáticas (1,3 mmol) dissolvidas em 5 mL de éter dietílico. A mistura foi agitada por um período de 1 hora à temperatura ambiente. Ao final desse tempo, a mistura foi transferida para um béquer e foram adicionados éter dietílico (10 mL) juntamente com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) e agitada por 10 minutos. A fase aquosa foi separada da fase orgânica com adição de solução aquosa de bicarbonato de sódio (3x20 mL). A fase aquosa foi reservada e a orgânica descartada. Na fase aquosa foi adicionado lentamente gota a gota ácido clorídrico concentrado até que o pH 1 fosse atingido. O precipitado formado foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada. O sólido obtido foi colocado em dessecador para eliminação total da água. As amidas ácidas que não precipitaram foram extraídas com acetato de etila (3x20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e a amida foi levada ao dessecador para eliminação total do solvente. Os rendimentos das reações variaram de 45 a 80% (Esquema 3.2).

Esquema 3.2 - Reação para a formação dos derivados **5a-5p**



3.2.2.1 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico-3-(propilcarbomoil) (5a)



Fórmula Molecular: C₁₂H₁₅NO₃

Aspecto físico: sólido branco.

Rendimento: 55%

Temperatura de fusão: 156,7-157,9 °C

CCD: 0,25 (hexano/acetato de etila 1:1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 290 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3246, 2964, 1691, 1602, 1502, 1305, 1014, 713, 536.

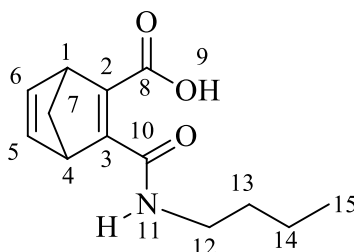
RMN de ¹H (200 MHz, CD₃OD): 0,85-0,92 (m, 2H, H14); 1,46-1,54 (m, 2H, H13); 1,99-2,03 (m, 1H, H7a); 2,10-2,15 (m, 1H, H7b); 3,35-3,38 (m, 2H, H1, H4); 4,14-4,15 (m, 2H, H12); 6,98-7,01 (m, 2H, H5, H6).

RMN de ¹³C (50 MHz, CD₃OD): 11,7 (C14); 23,3 (C13); 42,8 (C12); 54,7 (C4); 55,4 (C1); 72,7 (C7); 142,6 (C5); 144,0 (C6); 155,8 (C3); 157,6 (C2); 166,6 (C10); 167,1 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₁₂H₁₅NO₃ [M+Na]⁺ m/z = 222,1125; encontrado m/z = 222,1114.

EM, m/z (%): 221 ([M⁺] C₁₂H₁₅NO₃, 8); 56 (57); 66 (100); 77 (26); 90 (24); 91 (73); 105 (34); 119 (34); 135 (15); 163 (20); 174 (19); 203 (14).

3.2.2.2 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico-3-(butilcarbomoil) (5b)



Fórmula Molecular: C₁₃H₁₇NO₃

Aspecto físico: sólido branco.

Rendimento: 52%

Temperatura de fusão: 138,1-139 °C

CCD: 0,32 (hexano/acetato de etila 1:1 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 290 nm

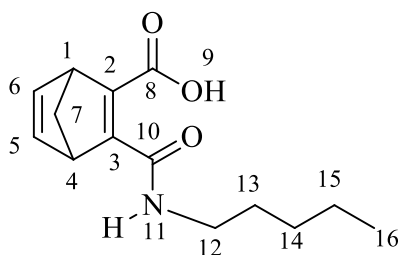
IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3226, 2939, 2866, 1687, 1599, 1502, 1301, 1215, 1016, 715, 540.

RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD): 0,85-0,92 (m, 3H, H15); 1,26-1,33 (m, 2H, H14); 1,37-1,58 (m, 2H, H13); 1,98-2,03 (m, 1H, H7a); 2,09-2,14 (m, 1H, H7b); 3,24-3,37 (m, 2H, H1, H4); 4,02-4,04 (m, 2H, H12); 6,87-6,90 (m, 2H, H5, H6).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD): 14,0 (C15); 21,1 (C14); 32,1 (C13); 40,9 (C12); 54,7 (C4); 55,4 (C1); 72,7 (C7); 142,6 (C5); 144,0 (C6); 155,8 (C3); 157,6 (C2); 166,6 (C10); 167,1 (C8).

EM, m/z (%): 235 ($[\text{M}^+]$ $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, 25); 57 (29); 66 (86); 73 (88); 77 (58); 90 (56); 91 (100); 105 (22); 119 (35); 120 (33); 135 (49); 163 (75); 193 (73); 217 (23).

3.2.2.3 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico-3-(pentilcarbomoi) (5c)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

Aspecto físico: sólido branco.

Rendimento: 56%

Temperatura de fusão: 99,2-100,0 °C

CCD: 0,59 (hexano/acetato de etila 1,0:1,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 290 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3240, 2929, 2860, 1687, 1604, 1504, 1301, 1010, 696, 536.

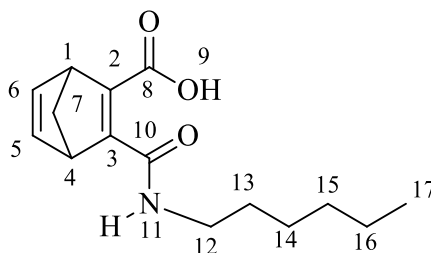
RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD): 0,85-0,91 (m, 3H, H16); 1,26-1,33 (m, 4H, H14, H15); 1,51-1,58 (m, 2H, H13); 2,00-2,04 (m, 1H, H7a); 2,12-2,16 (m, 1H, H7b); 3,24-3,27 (m, 2H, H1, H4); 4,04-4,05 (m, 2H, H12); 6,86-6,93 (m, 2H, H5, H6).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD): 12,9 (C16); 22,0 (C15); 28,3 (C14); 28,8 (C13); 39,7 (C12); 53,3 (C4); 54,0 (C1); 71,3 (C7); 141,2 (C5); 142,6 (C6); 154,4 (C3); 156,2 (C2); 165,2 (C10); 165,8 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $C_{14}H_{19}NaNO_3$ $[M+Na]^+$ $m/z = 250,1438$; encontrado $m/z = 250,1444$.

EM, m/z (%): 249 ($[M^+]$ $C_{14}H_{19}NO_3$, 2); 55 (44); 66 (100); 77 (11); 90 (15); 91 (48); 118 (11); 119 (39); 134 (14); 163 (12); 176 (12); 231 (5).

3.2.2.4 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico-3-(hexilcarbomoi) (5d)



Fórmula Molecular: $C_{15}H_{21}NO_3$

Aspecto físico: sólido branco

Rendimento: 53%

Temperatura de fusão: 81,6-82,8 °C

CCD: 0,59 (hexano/acetato de etila 1,0:1,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 290 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3303, 2923, 2856, 1684, 1602, 1506, 1305, 1051, 695, 542.

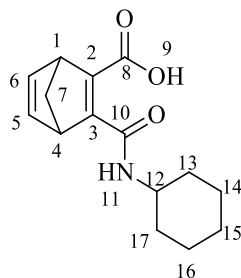
RMN de 1H (200 MHz, CD_3OD): 0,83-0,89 (m, 3H, H17); 1,28-1,34 (m, 6H, H14, H15, H16); 1,48-1,57 (m, 2H, H13); 1,99-2,05 (m, 1H, H7a); 2,11-2,16 (m, 1H, H7b); 3,24-3,31 (m, 2H, H1, H4); 4,03-4,05 (m, 2H, H12); 6,87-6,91 (m, 2H, H5, H6).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD): 14,3 (C17); 23,6 (C16); 27,7 (C15); 30,0 (C14); 32,6 (C13); 41,2 (C12); 54,7 (C1); 55,4 (C4); 72,7 (C7); 142,6 (C6); 144,0 (C5); 155,8 (C2); 157,6 (C3); 166,6 (C8); 167,1 (C10).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $C_{15}H_{21}NaNO_3$ $[M+Na]^+$ $m/z = 264,1594$; encontrado $m/z = 264,1586$.

EM, m/z (%): 263 ($[M^+]$ $C_{15}H_{21}NO_3$, 3); 56 (61); 66 (100); 77 (18); 90 (18); 91 (53); 105 (20); 118 (12); 119 (21); 135 (12); 163 (20); 193 (19); 220 (9); 245 (7).

3.2.2.5 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico-3-(ciclohexilcarbomoi) (5e)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₉NO₃

Aspecto físico: sólido branco

Rendimento: 57%

Temperatura de fusão: 146,8-147,9 °C

CCD: 0,48 (hexano/acetato de etila 1,0:1,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 285 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3263, 2931, 2852, 1687, 1594, 1506, 1311, 1089, 696, 536.

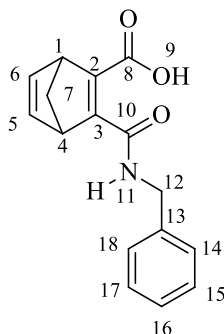
RMN de ¹H (200 MHz, CD₃OD): 1,16-1,36 (m, 4H, H14, H16); 1,56-1,85 (m, 6H, H13, H15, H17); 1,95-1,99 (m, 1H, H7a); 2,06-2,12 (m, 1H, H7b); 3,67-3,78 (m, 2H, H12); 3,98-4,06 (m, 2H, H1, H4); 6,82-6,87 (m, 2H, H5, H6).

RMN de ¹³C (50 MHz, CD₃OD): 26,1 (C14, C16); 26,5 (C15); 33,2 (C13, C17); 50,7 (C12); 54,8 (C4); 55,4 (C1); 72,6 (C7); 142,8 (C5); 143,8 (C6); 154,9 (C3); 158,4 (C2); 165,5 (C10); 167,4 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₁₅H₁₉NaNO₃ [M+Na]⁺ m/z = 262,1438; encontrado m/z = 262,1430.

EM, m/z (%): 261 ([M⁺] C₁₅H₁₉NO₃, 5); 56 (67); 66 (100); 77 (15); 89 (10); 91 (43); 105 (15); 118 (8); 119 (20); 134 (17); 163 (13); 180 (10); 243 (7).

3.2.2.6 3.2.2.6 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico-3-(benzilcarbomoil) (5f)



Fórmula Molecular: C₁₆H₁₅NO₃

Aspecto físico: sólido branco

Rendimento: 51%

Temperatura de fusão: 161,6-162,6 °C

CCD: 0,48 (hexano/acetato de etila 1,0:1,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 290 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3303, 3026, 2958, 1685, 1599, 1525, 1305, 1024, 694, 486.

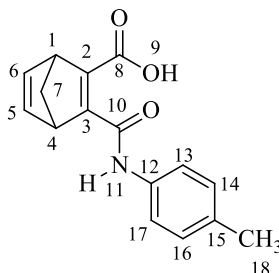
RMN de ¹H (200 MHz, CD₃OD): 1,95-1,98 (m, 1H, H7a); 2,08-2,11 (m, 1H, H7b); 4,00-4,01 (m, 2H, H1, H4); 4,42 (s, 2H, H12); 6,84 (s, 2H, H5, H6); 7,15-7,24 (m, 5H, H14, H15, H16, H17, H18).

RMN de ¹³C (50 MHz, CD₃OD): 43,3 (C12); 53,4 (C4); 54,0 (C1); 71,3 (C7); 127,1 (C15, C17); 127,4 (C16); 128,2 (C14, C18); 137,7 (C13); 141,3 (C5); 142,6 (C6); 154,5 (C3); 156,2 (C2); 165,3 (C10); 165,8 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₁₆H₁₅NaNO₃ [M+Na]⁺ m/z = 270,1125; encontrado m/z = 270,1124.

EM, m/z (%): 269 ([M⁺] C₁₆H₁₅NO₃, 1); 51 (49); 66 (100); 77 (46); 91 (73); 105 (53); 133 (32); 180 (1); 208 (1); 251 (6).

3.2.2.7 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico-3-(*p*-toluylcarbomoil) (5g)



Fórmula Molecular: C₁₆H₁₅NO₃

Aspecto físico: sólido amarelo

Rendimento: 45%

Temperatura de fusão: 186,6-187,7 °C

CCD: 0,14 (hexano/acetato de etila 1,0:1,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 320 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3271, 2943, 1684, 1608, 1495, 1323, 995, 821, 497.

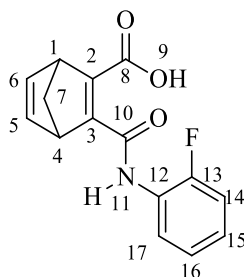
RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆): 1,94-1,98 (m, 1H, H7a); 2,16-2,20 (m, 1H, H7b); 2,26 (s, 3H, H18); 3,99-4,01 (m, 1H, H1); 4,10-4,11 (m, 1H, H4); 6,95-6,97 (m, 2H, H5, H6); 7,04-7,17 (m, 2H, H13, H17); 7,49-7,54 (m, 2H, H14, H16); 10,80 (s, 1H, H11).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆): 20,5 (C18); 53,2 (C4); 54,0 (C1); 71,3 (C7); 120,1 (C13, C17); 129,2 (C14, C16); 133,3 (C12); 135,7 (C15); 142,2 (C5); 142,5 (C6); 149,0 (C3); 158,8 (C2); 162,5 (C10); 165,9 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₁₆H₁₅NaNO₃ [M+Na]⁺ m/z = 270,1125; encontrado m/z = 270,1118.

EM, m/z (%): 269 ([M⁺] C₁₆H₁₅NO₃, 1); 57 (95); 66 (100); 90 (58); 105 (48); 119 (11); 133 (52); 149 (16); 251 (2).

3.2.2.8 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico-3-((2-fluorofenil)carbomoil) (5h)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₂FNO₃

Aspecto físico: sólido amarelo

Rendimento: 55%

Temperatura de fusão: 155,6-156,5 °C

CCD: 0,18 (hexano/acetato de etila 1,0:1,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 310 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3367-2690, 2964, 2937, 1693, 1639, 1554, 1203, 756, 700.

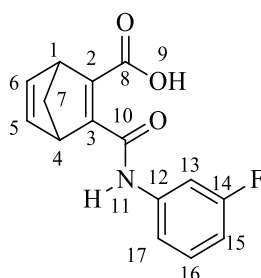
RMN de ¹H (200 MHz, CD₃OD): 1,95-2,00 (m, 1H, H7a); 2,10-2,15 (m, 1H, H7b); 4,05-4,06 (m, 1H, H1); 4,15-4,16 (m, 1H, H4); 6,89-6,90 (m, 2H, H5, H6); 7,03-7,10 (m, 3H, H14, H15, H16); 8,02-8,12 (m, 1H, H17).

RMN de ¹³C (50 MHz, CD₃OD): 55,7 (C4); 55,8 (C1); 72,2 (C7); 116,1 (C12); 124,6 (C16); 125,3 (C15); 126,7 (C14, C17); 143,3 (C5); 143,6 (C6); 152,0 (C3); 152,9 (C2); 161,1 (C13); 163,8 (C10); 168,4 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₁₅H₁₂NaFNO₃ [M+Na]⁺ m/z = 274,0874; encontrado m/z = 274,0870.

EM, m/z (%): 273 ([M⁺] C₁₅H₁₂FNO₃, 2); 66 (100); 82 (33); 89 (7); 91 (34); 105 (53); 109 (54); 119 (29); 137 (90); 188 (2); 201 (4); 229 (5); 255 (3).

3.2.2.9 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico-3-((3-fluorofenil)carbomoil) (5i)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₂FNO₃

Aspecto físico: sólido amarelo claro

Rendimento: 60%

Temperatura de fusão: 164,7-166,2 °C

CCD: 0,11 (hexano/acetato de etila 1,0:1,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 315 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3226-2683, 2945, 2866, 1689, 1616, 1552, 1443, 1282, 1222, 759, 704, 577.

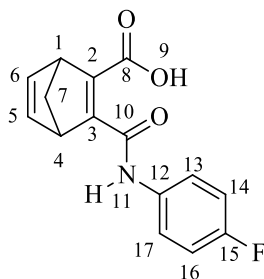
RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD): 1,93-1,99 (m, 1H, H7a); 2,07-2,14 (m, 1H, H7b); 4,02-4,03 (m, 1H, H1); 4,10-4,11 (m, 1H, H4); 6,70-6,80 (m, 1H, H13); 6,87-6,88 (m, 2H, H5, H6); 7,19-7,24 (m, 2H, H15, H16); 7,48-7,55 (m, 1H, H17).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD): 54,2 (C4); 54,3 (C1); 70,9 (C7); 107 (C13); 110,6 (C15); 115,4 (16); 129,9 (C17); 139,7 (C12); 141,9 (C5); 142,2 (C6); 150,4 (C3); 160,1 (C2); 161,6 (C14); 165,3 (C10); 167,2 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NaFNO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 274,0874$; encontrado $m/z = 274,0871$.

EM, m/z (%): 273 ($[\text{M}^+]$ $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$, 7); 66 (100); 77 (15); 89 (15); 90 (27); 109 (43); 111 (84); 119 (58); 137 (80); 163 (9); 188 (5); 201 (21); 227 (20); 255 (12).

3.2.2.10 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico-3-((4-fluorofenil)carbomoil) (5j)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FNO}_3$

Aspecto físico: sólido branco

Rendimento: 69%

Temperatura de fusão: 169,1-170,7 °C

CCD: 0,14 (hexano/acetato de etila 1,0:1,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 315 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3280, 2944, 1682, 1616, 1508, 1240, 835, 495.

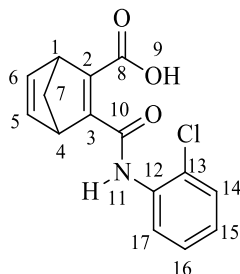
RMN de ^1H (200 MHz, DMSO-d_6): 1,95-1,98 (m, 1H, H7a); 2,17-2,27 (m, 1H, H7b); 3,99-4,06 (m, 2H, H1, H4); 6,96-6,97 (m, 2H, H5, H6); 7,14-7,22 (m, 2H, H14, H16); 7,62-7,69 (m, 2H, H13, H17); 10,82 (s, 1H, H11).

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO-d_6): 53,4 (C4); 54,6 (C1); 71,9 (C7); 116,0 (C14, C16); 122,3 (C13, C17); 135,2 (C12); 142,6 (C5); 143,0 (C6); 149,1 (C2); 156,5 (C3); 160,3 (C15); 163,3 (C10); 166,2 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NaFNO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 274,0874$; encontrado $m/z = 274,0883$.

EM, m/z (%): 273 ($[M^+]$ $C_{15}H_{12}FNO_3$, 1); 66 (100); 82 (29); 91 (18); 109 (52); 111 (42); 119 (12); 137 (76); 201 (2); 228 (2); 255 (3).

3.2.2.11 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico-3-((2-clorofenil)carbomoil) (5k)



Fórmula Molecular: $C_{15}H_{12}ClNO_3$

Aspecto físico: sólido branco

Rendimento: 80%

Temperatura de fusão: 122,2-123,4 °C

CCD: 0,39 (hexano/acetato de etila 1,0:1,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 310 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3330-2661, 2947, 1699, 1626, 1439, 1282, 748, 696.

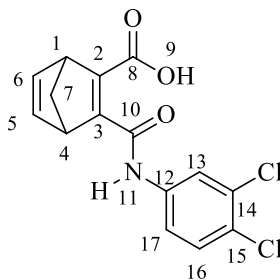
RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD): 1,95-1,98 (m, 1H, H7a); 2,11-2,14 (m, 1H, H7b); 4,03-4,04 (m, 1H, H1); 4,14-4,15 (m, 1H, H4); 6,88-6,90 (m, 2H, H5, H6); 7,03-7,11 (m, 1H, H14); 7,17-7,26 (m, 1H, H15); 7,33-7,38 (m, 1H, H16); 7,91-7,95 (m, 1H, H17).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD): 54,4 (C1, C4); 70,7 (C7); 134,4 (C12); 141,9 (C5); 142,1 (C6); 151,0 (C3); 159,1 (C2); 162,8 (C10); 166,6 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $C_{15}H_{12}NaClNO_3$ $[M+Na]^+$ $m/z = 290,0578$; encontrado $m/z = 290,0568$.

EM, m/z (%): 289 ($[M^+]$ $C_{15}H_{12}ClNO_3$, 1); 66 (100); 77 (19); 89 (21); 91 (39); 105 (19); 118 (23); 126 (45); 153 (27); 180 (5); 208 (10); 261 (10); 271 (1).

3.2.2.12 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico-3-((3,4-diclorofenil)carbomoil) (5l)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₁Cl₂NO₃

Aspecto físico: sólido branco

Rendimento: 63%

Temperatura de fusão: 123-124,4 °C

CCD: 0,11 (hexano/acetato de etila 1,0:1,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 310 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3678-2886, 2941, 2848, 1691, 1631, 1546, 1479, 1223, 1028, 755, 706.

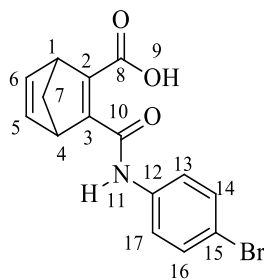
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 1,96-1,98 (m, 1H, H7a); 2,18-2,20 (m, 1H, H7b); 3,98-4,00 (m, 2H, H1, H4); 6,95-6,99 (m, 2H, H5, H6); 7,52-7,53 (m, 1H, H17); 7,54-7,60 (m, 1H, H16); 8,02 (m, 1H, H13); 10,96 (s, 1H, H11).

RMN de ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): 53,4 (C4); 54,4 (C1); 55,2 (C18); 71,8 (C7); 120,1 (C16); 121,2 (C17); 125,8 (C15); 131,3 (C13); 131,5 (C14); 139,1 (C12); 142,6 (C5); 143,0 (C6); 148,6 (C3); 159,1 (C2); 164,0 (C10); 166,3 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₁₅H₁₁NaCl₂NO₃ [M+Na]⁺ m/z = 324,0189; encontrado m/z = 324,0189.

EM, m/z (%): 324 ([M⁺] C₁₅H₁₁Cl₂NO₃, 1,23); 66 (100); 77 (15); 89 (20); 91 (65); 119 (65); 105 (19); 119 (65); 124 (18); 160 (40); 187 (36); 213 (2); 251 (5); 279 (6); 305 (5).

3.2.2.13 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico-3-((4-bromofenil)carbomoil) (5m)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₂BrNO₃

Aspecto físico: sólido amarelo

Rendimento: 58%

Temperatura de fusão: 188,4-189,3 °C

CCD: 0,11 (hexano/acetato de etila 1,0:1,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 285 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3112-2721, 2931, 2858, 1683, 1618, 1552, 1487, 1220, 1074, 825, 760, 708, 492.

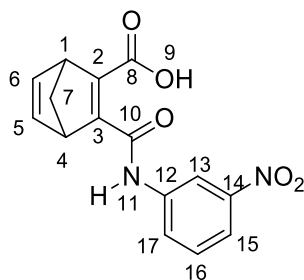
RMN de ¹H (200 MHz, CD₃OD): 2,04-2,08 (m, 1H, H7a); 2,19-2,24 (m, 1H, H7b); 4,12 (s, 1H, H1); 4,20 (s, 1H, H4); 6,97 (m, 2H, H5, H6); 7,44-7,49 (m, 2H, H13, H17); 7,56-7,61 (m, 2H, H14, H16).

RMN de ¹³C (50 MHz, CD₃OD): 54,2 (C4); 54,3 (C1); 71,0 (C7); 116,8 (C15); 121,8 (C13, C17); 131,5 (C14, C16); 137,2 (C12); 141,8 (C5); 142,2 (C6); 150,6 (C3); 160,0 (C2); 162,6 (C10); 167,1 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₁₅H₁₂NaBrNO₃ [M+Na]⁺ m/z = 334,0073; encontrado m/z = 334,0066.

EM, m/z (%): 333 ([M⁺] C₁₅H₁₂BrNO₃, 1); 66 (100); 89 (28); 91 (35); 105 (8); 111 (10); 119 (40); 171 (18); 199 (27); 227 (2); 263 (2); 289 (4); 315 (1).

3.2.2.14 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico-3-((3-nitrofenil)carbomoil) (5n)



Fórmula Molecular: C₁₅H₁₂N₂O₅

Aspecto físico: sólido alaranjado

Rendimento: 56%

Temperatura de fusão: 238,1-238,9 °C

CCD: 0,11 (hexano/acetato de etila 1,0:1,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 320 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3208-2663, 2943, 2856, 1680, 1630, 1517, 1344, 1199, 700, 586.

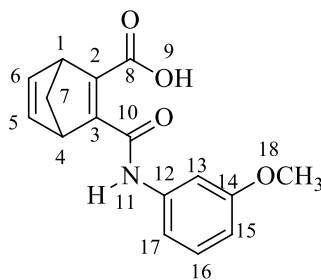
RMN de ^1H (200 MHz, DMSO- d_6): 1,96-2,00 (m, 1H, H7a); 2,19-2,23 (m, 1H, H7b); 4,01 (Saparente, 2H, H1, H4); 6,98 (Saparente, 2H, H5, H6); 7,58-7,66 (m, 1H, H16); 7,92-7,96 (m, 2H, H15, H17); 8,65 (s, 1H, H13); 11,11 (s, 1H, H11).

RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6): 53,2 (C4); 54,7 (C1); 72,2 (C7); 114,2 (C13); 118,7 (C15); 126,0 (C17); 130,7 (C16); 140,1 (C12); 142,6 (C5); 143,0 (C6); 148,4 (C14); 148,7 (C3); 159,0 (C2); 164,2 (C10); 166,2 (C8).

HRMS (ESI TOF-MS): calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NaN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $m/z = 301,0819$; encontrado $m/z = 301,0808$.

EM, m/z (%): 300 ($[\text{M}^+]$ $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$, 11); 57 (45); 66 (100); 77 (35); 89 (20); 91 (77); 105 (48); 119 (43); 138 (82); 163 (30); 209 (2); 237 (5); 254 (6); 282 (2).

3.2.2.15 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico-3-((3-metoxifenil)carbomoi) (5o)



Fórmula Molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$

Aspecto físico: sólido marrom claro

Rendimento: 48%

Temperatura de fusão: 137,5-138,5 °C

CCD: 0,11 (hexano/acetato de etila 1,0:1,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 325 nm

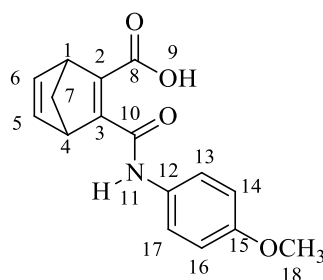
IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3311, 2939, 1689, 1610, 1153, 866, 698, 538.

RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD): 1,95-2,00 (m, 1H, H7a); 2,10-2,15 (m, 1H, H7b); 3,70 (s, 3H, H18); 4,03-4,04 (m, 1H, H1); 4,12-4,13 (m, 1H, H4); 6,59-6,64 (m, 1H, H15); 6,88-6,89 (m, 2H, H5, H6); 7,01-7,05 (m, 1H, H17); 7,10-7,18 (m, 1H, H16); 7,26-7,28 (m, 1H, H13).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD): 54,2 (C18); 54,3 (C1, C4); 70,9 (C7); 106,1 (C13); 110,0 (C17); 112,5 (C15); 129,2 (C16); 138,9 (C12); 141,8 (C5); 142,2 (C6); 150,6 (C3); 160,0 (C2); 160,2 (C14); 162,6 (C10); 167,1 (C8).

EM, m/z (%): 285 ($[\text{M}^+]$ $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$, 3); 51 (34); 66 (100); 77 (25); 89 (18); 91 (68); 105 (29); 119 (41); 149 (54); 175 (7); 213 (13); 239 (12); 267 (17).

3.2.2.16 Dados referentes ao biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxílico-3-((4-metoxifenil)carbomoil) (5p)



Fórmula Molecular: C₁₆H₁₅NO₄

Aspecto físico: sólido verde

Rendimento: 60%

Temperatura de fusão: 165,2-166,4 °C

CCD: 0,15 (hexano/acetato de etila 1,0:1,5 v/v).

Comprimento de onda de máxima absorção: 360 nm

IV (ATR, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3272, 2945, 1677, 1604, 1496, 1251, 1035, 833, 696, 514.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-d₆): 1,95-1,98 (m, 1H, H7a); 2,17-2,20 (m, 1H, H7b); 3,73 (s, 3H, H18); 4,01 (s_{parente}, 1H, H1); 4,14 (s_{parente}, 1H, H4); 6,88-7,01 (m, 4H, H5, H6, H14, H16); 7,53-7,57 (m, 2H, H13, H17); 10,72 (s, 1H, H11).

RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆): 53,7 (C1); 54,4 (C4); 55,7 (C18); 71,8 (C7); 114,4 (C14, C16); 122,3 (C13, C17); 131,5 (C12); 142,7 (C6); 143,0 (C5); 150,1 (C3); 156,5 (C15); 158,9 (C2); 162,9 (C10); 166,1 (C8).

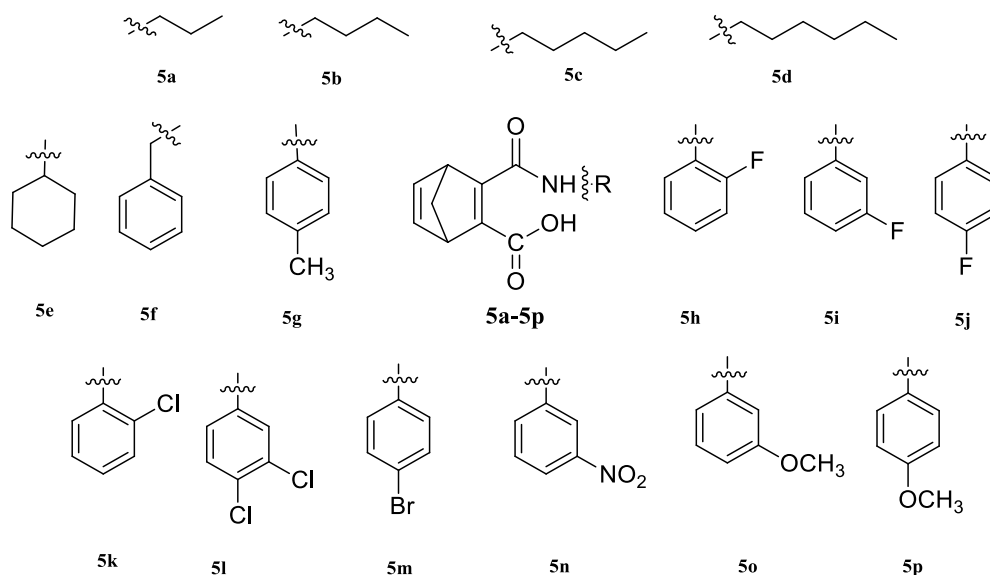
HRMS (ESI TOF-MS): calculado para C₁₆H₁₅NaNO₄ [M+Na]⁺ m/z = 270,1125; encontrado m/z = 270,1118.

EM, m/z (%): 285 ([M⁺] C₁₆H₁₅NO₄, 15); 53 (34); 66 (100); 77 (17); 89 (16); 91 (68); 105 (35); 108 (45); 119 (59); 124 (50); 134 (55); 149 (82); 174 (10); 241 (30); 267 (6).

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3.1 Formação de compostos bifuncionais amida e ácido carboxílico a partir do composto 3

Foram sintetizados derivados bifuncionais que apresentam em sua estrutura os grupos amida e ácido carboxílico. Para a simplificação durante o texto referiu-se a estes derivados como amidas ácidas. As moléculas sintetizadas foram divididas em dois grupos principais: amidas alquílicas (**5a-5e**) e amidas aromáticas (**5g-5p**) (Figura 3.1).

Figura 3.1 - Amidas ácidas derivadas do norbornadieno **3**

Para a síntese das amidas ácidas, derivadas do norbornadieno, duas reações subsequentes de substituição nucleofílica ao grupo carbonila foram empregadas utilizando diferentes aminas alifáticas e aromáticas resultando na síntese de 16 derivados.

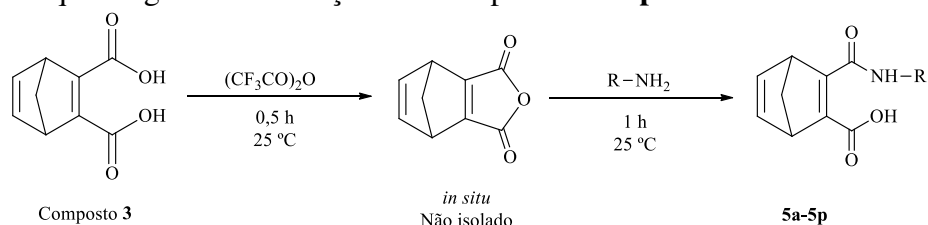
O norbornadieno foi modificado no carbono 8 (carbono que contém as carbonilas de ácido carboxílico) para a formação dos compostos bifuncionais com os grupamentos amidas e ácido carboxílico. Na primeira etapa da reação o composto **3** (material de partida) sofreu uma reação intermolecular na presença de anidrido trifluoroacético formando o anidrido correspondente. Em seguida foram adicionadas diferentes aminas e mantidas à temperatura ambiente. Após o tempo completo de reação que foi acompanhado por CCD foi possível verificar o consumo dos reagentes de partida e a formação do produto desejado. Os compostos foram purificados por reações ácido-base fornecendo 16 compostos bifuncionais sólidos com cores variadas (Tabela 3.1).

Tabela 3.1 - Amidas ácidas derivadas do norbornadieno

Composto 3 5a-5p

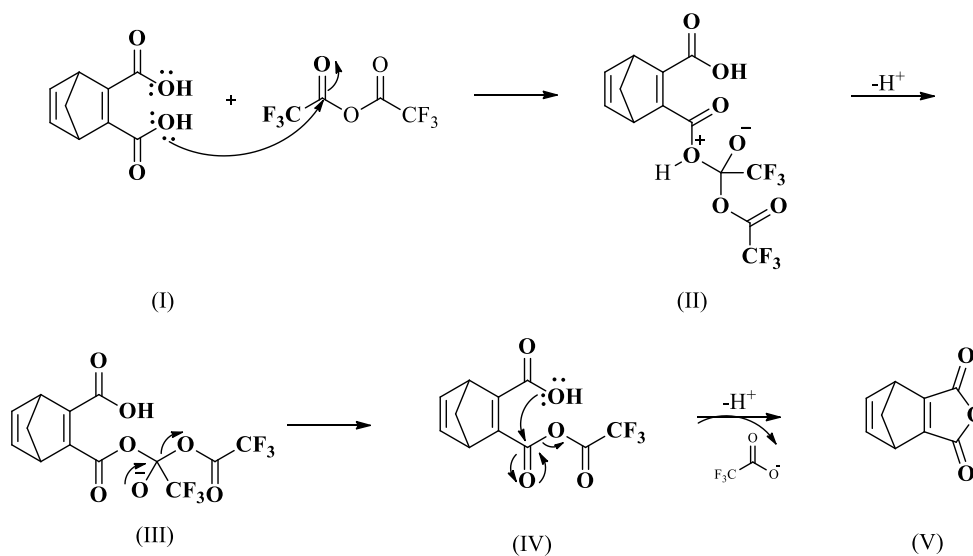
Composto	R	Rendimento (%)	Temperatura de Fusão (°C)
5a	propil	55	156,7-157,9
5b	butil	52	138,1-139,0
5c	pentil	56	99,2-100,0
5d	hexil	53	81,6-82,8
5e	ciclohexil	57	146,8-147,9
5f	benzil	51	161,6-162,6
5g	4-metilfenil	45	189,6-187,7
5h	2-fluorofenil	55	155,6-156,5
5i	3-fluorofenil	60	164,7-166,2
5j	4-fluorofenil	69	169,1-170,7
5k	2-clorofenil	80	122,2-123,4
5l	3,4-diclorofenil	63	123,0-124,4
5m	4-bromofenil	58	188,4-189,3
5n	3-nitrofenil	56	238,1-238,9
5o	3-metoxifenil	48	137,5-138,5
5p	4-metoxifenil	60	165,2-166,4

A reação de formação das amidas ácidas ocorre em duas etapas (Esquema 3.3). A primeira etapa ocorre com a formação do anidrido intermediário derivado do diácido que não é isolado devido a sua alta instabilidade e reversibilidade da reação. Na segunda etapa e com adição de aminas primárias e secundárias ocorre a formação das amidas ácidas desejadas (**5a-5p**).

Esquema 3.3 - Esquema geral de formação dos compostos **5a-5p**

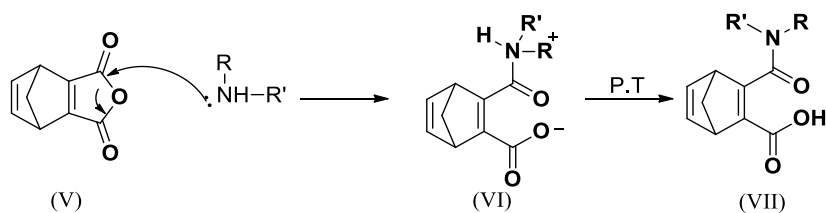
As duas etapas de reação ocorrem por um mecanismo de substituição nucleofílica ao grupo carbonila (Esquema 3.4). Inicialmente o par de elétrons do oxigênio do grupo hidroxila do ácido carboxílico ataca o grupo carbonila do anidrido trifluoroacético formando um intermediário tetraédrico (I). Essa reação é favorável devido ao caráter eletrofílico da carbonila presente no anidrido trifluoroacético. Este fato é favorecido pois os átomos de flúor retiram densidade eletrônica do carbono vizinho à carbonila deixando-a deficiente de elétrons o que favorece a reação. Na etapa seguinte (II) tem-se a desprotonação da hidroxila do ácido carboxílico pela própria base gerada *in situ* (trifluoroacetato). O par de elétrons da carbonila (III) é restituído liberando o trifluoroacetato que é uma base fraca do ácido trifluoroacético ($pK_a = 0,95$) (ácido forte). Na última etapa de formação do anidrido derivado do diácido tem-se uma reação intermolecular, onde o par de elétrons do grupo hidroxila do ácido carboxílico ataca a carbonila do anidrido formado na etapa anterior (III) formando o produto desejado (V) (Esquema 3.4).

Esquema 3.4 - Proposta mecanística para reação de formação do anidrido derivado do norbornadieno



Na segunda etapa da reação o mecanismo que ocorre é uma substituição nucleofílica ao grupo carbonila. O anidrido derivado do norbornadieno (V), na presença de diferentes aminas, sofre um ataque nucleofílico do par de elétrons livre do nitrogênio, ocorrendo a abertura do anel do anidrido. Na etapa seguinte (VI) ocorre um prototropismo (P.T), para a neutralidade da molécula e formação das amidas ácidas desejadas (VII) (Esquema 3.5).

Esquema 3.5 - Proposta mecanística para a reação de formação das amidas ácidas derivadas do norbornadieno

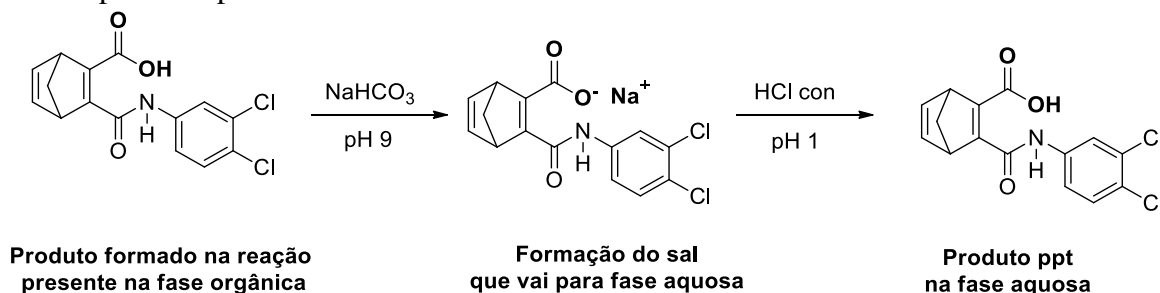


A purificação das amidas ácidas foi dificultada pois a utilização da coluna cromatográfica tornou-se inviável devido ao grupo ácido carboxílico que não era possível a separação, o que impossibilitou a sua utilização. Uma alternativa foi a retirada do excesso de amina com a utilização de ácido, fazendo com que a amina fosse protonada tornando-se um sal solúvel na fase aquosa e deixando o composto desejado na fase orgânica. Porém este método não foi eficaz, pois as aminas utilizadas no presente trabalho apresentam uma baixa basicidade. Assim foi necessário um pH muito baixo para sua protonação e nestas condições poderia ocorrer a clivagem de alguma ligação do produto sintetizado que seria capaz de alterar o rendimento real ou até mesmo não formar o produto desejado.

Devido às dificuldades descritas acima optou-se pela purificação através de extração líquido-líquido com solventes quimicamente ativos. Neste caso foi utilizada solução aquosa de bicarbonato de sódio concentrada. Esta etapa foi necessária para a desprotonação do hidrogênio ácido, havendo a formação do sal e com isso a fase orgânica continha o excesso de amina utilizada enquanto que produto na forma de sal encontrava-se na fase aquosa.

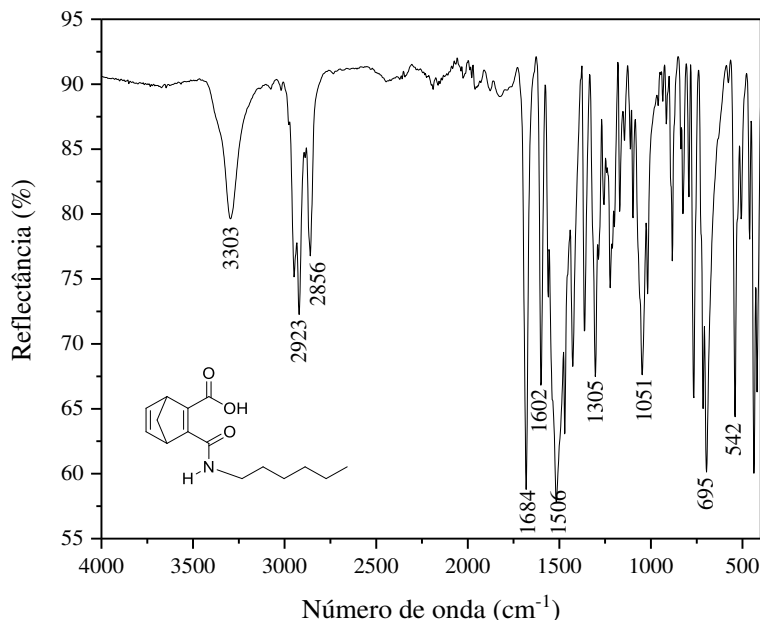
Para a obtenção do produto foi adicionado HCl concentrado lentamente até pH 1. O produto foi filtrado e lavado com água destilada e levado ao dessecador para eliminação total dos resquícios de água. O produto seco foi pesado para posterior cálculo de rendimento. Como exemplo das reações ácido-base que ocorreram para a purificação dos compostos foi resumido no Esquema 3.6 para o composto **51**.

Esquema 3.6 - Reações ácido-base que ocorrem durante a purificação dos compostos **5a-5p**, exemplificada pelo composto **5l**

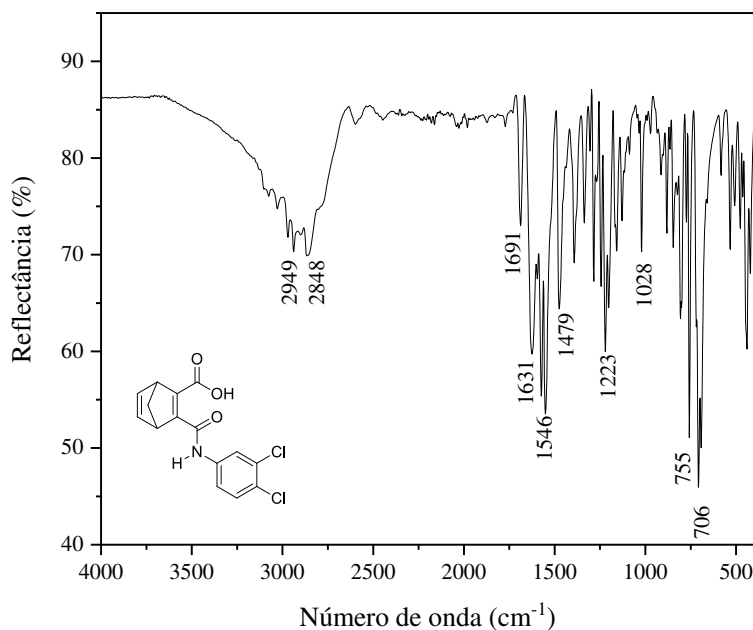


Das 16 amidas ácidas sintetizadas 14 são inéditas. Todas as substâncias foram caracterizadas por meio da análise de seus espectros no infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C além das técnicas de espectrometria de massas e espectrometria de massas de alta resolução. Para detalhamento da elucidação estrutural desta série de compostos foram escolhidos dois derivados: um com amina alifática (**5d**) e outra com amina aromática (**5l**).

No espectro de IV do composto **5d** (Figura 3.4) observa-se a presença de uma banda em 3303 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N-H. Os estiramentos simétricos e assimétricos de carbono sp^3 se apresentam no espectro como bandas bem intensas devido a cadeia carbônica presente na amida. Em 1684 cm^{-1} e 1602 cm^{-1} aparecem os estiramentos das carbonilas de ácido carboxílico e de amida, respectivamente. Nota-se que os valores obtidos para ambas estão abaixo das faixas encontradas na literatura. Este fato é explicado pela deslocalização de elétrons, fazendo com que as bandas carbonilas tenham valores de frequência menores. Em 1506 cm^{-1} tem-se a deformação angular da ligação N-H e em 1305 cm^{-1} o estiramento da ligação C-O. Por fim em 695 cm^{-1} observa-se uma banda referente a deformação angular de cadeias lineares $(\text{CH}_2)_n$ onde $n > 4$.

Figura 3.2 - Espectro no infravermelho do composto **5d**

No espectro no infravermelho (Figura 3.3) da amida ácida aromática (**5l**) aparece uma banda larga entre 3878 e 2868 cm⁻¹, atribuída ao estiramento de O-H de ácido carboxílico. Esta banda geralmente é larga devido a formação de ligações de hidrogênio inter e intramoleculares. Sobreposta à banda de O-H tem-se os estiramentos das ligações dos hidrogênios ligados a carbono sp³ e sp², referente ao núcleo básico da molécula. Os estiramentos da carbonila em 1691 cm⁻¹ estão um pouco abaixo dos tabelados devido à deslocalização de elétrons. Em seguida aparece a banda da carbonila de amida em 1631 cm⁻¹. O estiramento da ligação N-H aparece em 1546 cm⁻¹. Verifica-se também em 1479 cm⁻¹ uma banda aguda associada ao estiramento da ligação C=C de aromáticos. Bandas em 1223 e 1028 cm⁻¹ foram atribuídas aos estiramentos das ligações C-O e C-N, respectivamente. Por fim tem-se as bandas em 755 e 706 cm⁻¹ referente ao estiramento C-Cl.

Figura 3.3 - Espectro no infravermelho do composto **5I**

Comparando os dois espectros (Figuras 3.4 e 3.5) com os espectros dos outros compostos sintetizados, observa-se a presença das mesmas bandas com pequenas modificações que são particulares de cada composto. Vale ressaltar que não se sabe ao certo o motivo da banda referente ao estiramento O-H não ser observada na grande maioria das amidas alifáticas e em algumas aromáticas. Porém uma explicação para este fato se deve à existência de interações inter e intramoleculares muito fortes entre o H da hidroxila e a carbonila. Outro ponto importante é sobre a banda referente ao estiramento da ligação C=O da amida. Quando se comparam os dois valores obtidos (compostos discutidos) em 1598 e 1631 cm⁻¹, para alifáticos e aromáticos, respectivamente, observa-se uma discrepância. Porém, este resultado pode ser explicado pelo fato da banda da amida alifática ser deslocada para valores de frequência menores devido à deslocalização de elétrons enfraquecendo a ligação C=O e reduzindo o número de onda de absorção. As amidas aromáticas apresentam este efeito da deslocalização de elétrons, porém as mesmas apresentam um fator mais influente que eleva os valores de

frequência devido a presença de grupos insaturados ligados diretamente ao nitrogênio ocorrendo o fortalecimento da ligação C=O (BARBOSA, 2007).

Após a análise dos espectros no infravermelho foi realizada a interpretação dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C . Por estes espectros não existem alterações significativas quando se trata de amidas aromáticas ou alifáticas e os mesmos deslocamentos químicos são encontrados. As mudanças nos espectros se referem à cadeia lateral ligada à amida. Desta maneira será explanado somente um espectro da substância **51**.

Pelo espectro de RMN de ^1H de **51** (Figura 3.4), verifica-se que o H mais desblindado é o H11 da amida que aparece com um simpleto. A região aromática, com três hidrogênios, tem o H13 mais desblindado na forma de duplete com H17 com $^4J = 2$ Hz em $\delta = 8,02$. O H16 em $\delta = 7,60$ também está na forma de um duplete, pois acopla com seu vizinho H17 com um $J = 8,8$ Hz. O H17 forma um duplo duplete com acoplamento com H16 com um $J = 8,8$ Hz e com H13 com $J = 2,4$ Hz. O sinal em $\delta = 6,97$ aparece como quinteto aparente e foi atribuído aos hidrogênios H5 e H6 que são quimicamente iguais, porém, magneticamente diferentes. O acoplamento entre os H5 e H6, acoplamento de hidrogênio *cis*, apresenta um $J_{5,6} = 11,9$ Hz e com H1/H4 fornecendo um $J_{5,6} = J_{1,4} = 7,9$ Hz. Em $\delta = 3,99$ aparece um duplete aparente referente aos hidrogênios H1 e H4. Este sinal é de acoplamento de H1 com H6 e H4 com H5 fornecendo um $J = 8,0$ Hz. Os hidrogênios diastereotópicos H7b em $\delta = 2,19$ e H7a em $\delta = 1,97$ aparecem como duplo triplete onde o hidrogênio H7b apresenta constantes de acoplamento $J_{7b,7a} = 6,8$ Hz e $J_{7b,1/4} = 1,7$ Hz e H7a fornecendo $J_{7a,7b} = 6,8$, $J_{7a,1/4} = 1,6$ Hz. O hidrogênio presente no ácido carboxílico não foi observado devido às ligações de hidrogênio e sua alta acidez foi trocado com deutério do solvente.

Para a interpretação do RMN de ^{13}C inicia-se com os carbonos mais desblindados que referem às carbonilas de ácido carboxílico (C8) e amida (C10), encontrando-os em $\delta = 166,3$ e $\delta = 164,0$, respectivamente. Prosseguindo a análise tem-se a região de carbonos olefínicos. Os carbonos C2 e C3 são mais desblindados devido a sua grande proximidade à carbonila aparecendo em $\delta = 159,1$ para C2 e em $\delta = 148,6$ para C3. Os carbonos C6 e C5 aparecem em $\delta = 143,0$ e $\delta = 142,6$, respectivamente. Por se tratar de uma amina aromática a próxima região do espectro apresenta os carbonos do anel aromático C12 em $\delta = 139,1$; C14 em $\delta = 131,5$; C13 em $\delta = 131,3$; C15 em $\delta = 125,8$; C17 em $\delta = 121,2$ e C16 em $\delta = 120,2$. Por fim temos os carbonos C7, C1 e C4 que se encontram na região de carbono sp^3 com $\delta = 72,2$, $\delta = 54,7$ e $\delta = 53,1$.

Figura 3.4 - Espectro de RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) do composto **51**

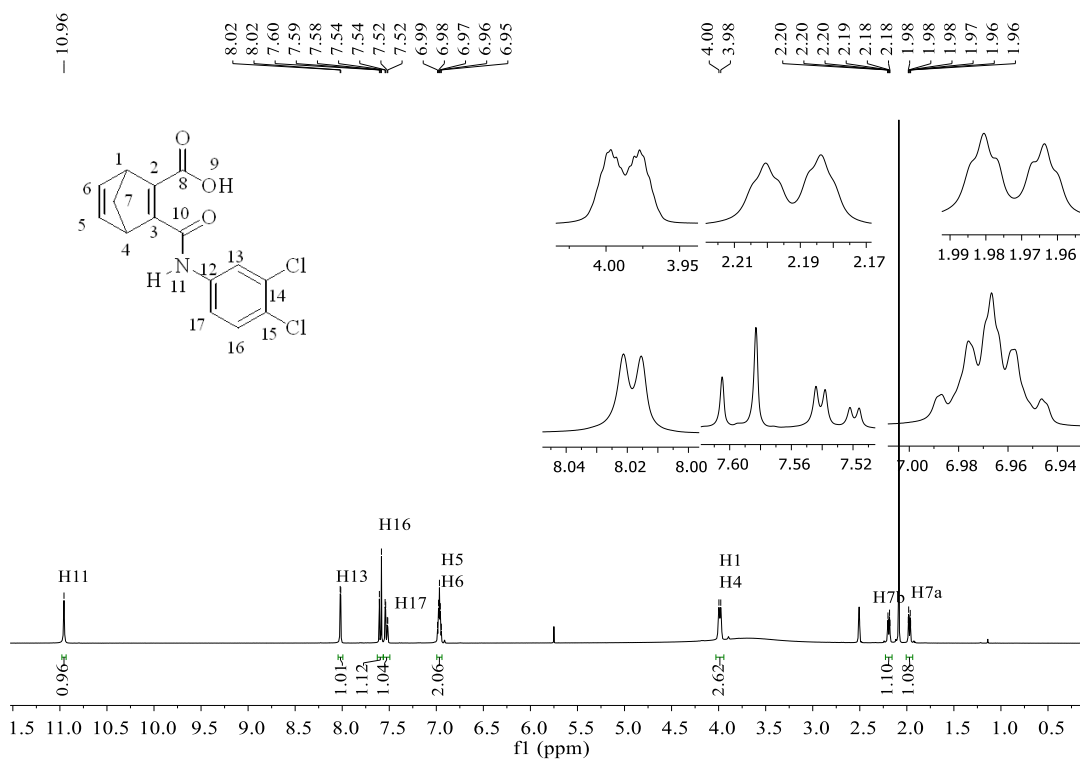
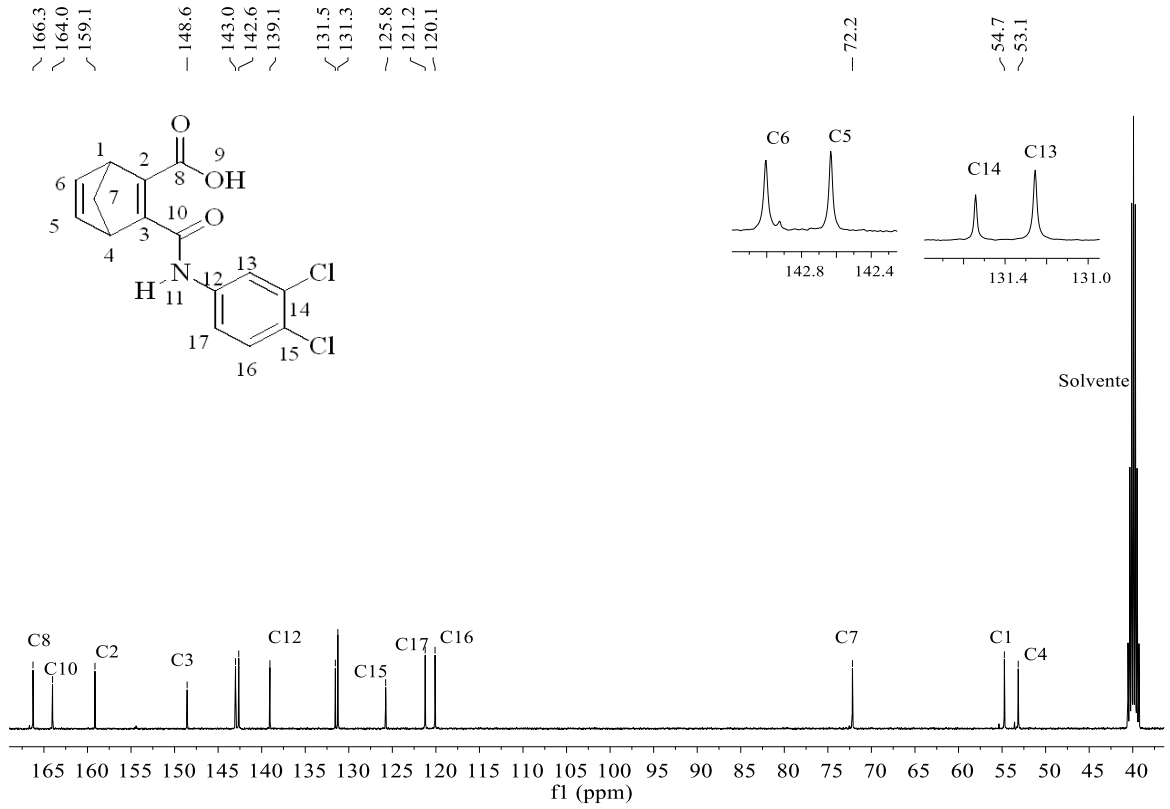


Figura 3.5 - Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz) do composto **51**



Pela análise dos espectros de massas (Figura 3.8) pode-se observar grande semelhança nos fragmentos obtidos para todos os compostos. A proposta de fragmentação para a substância **5d**, estão expressas na Figura 3.9.

Figura 3.8 – Espectro de massa do composto **5d**

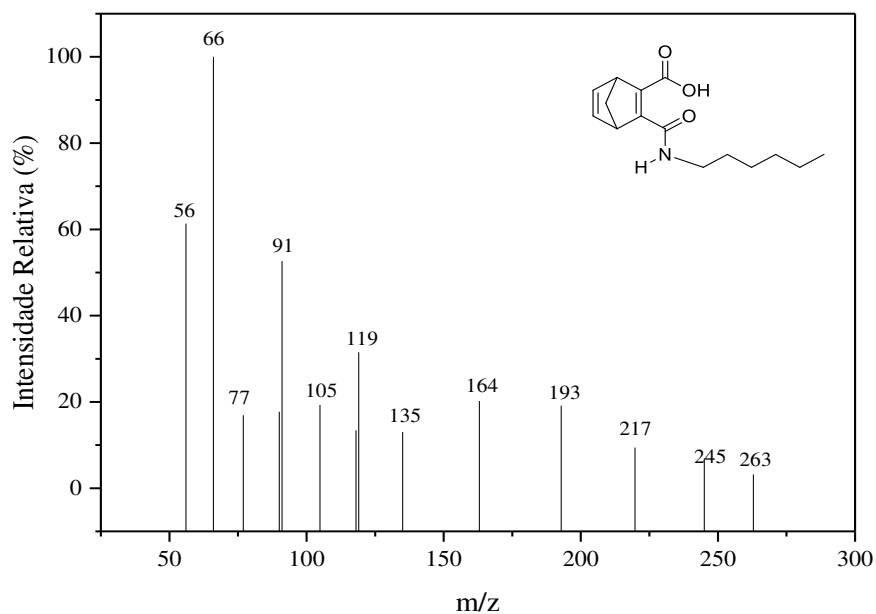
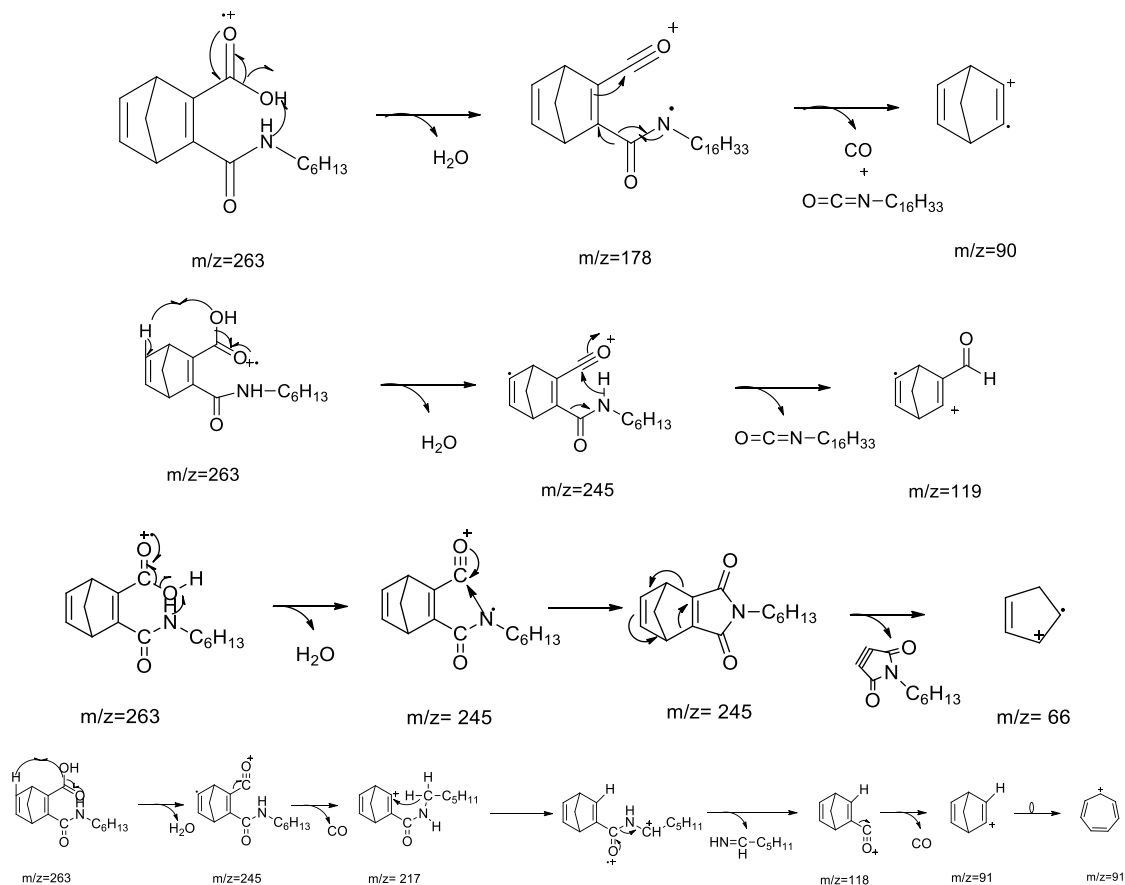


Figura 3.9 – Principais fragmentações do composto **5d**



3.4 CONCLUSÃO

Foram sintetizados 16 compostos bifuncionais contendo os grupamentos amida e ácido carboxílico. Os compostos foram funcionalizados através de uma reação entre o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (**3**) e o anidrido trifluoroacético obtendo a formação do anidrido da própria molécula, que foi clivado em reação com diferentes animas formando os compostos desejados (**5a-5p**). Para a síntese destes compostos foi desenvolvida uma metodologia nova que não havia sido descrita ainda na literatura. Com esta metodologia foi possível obter os compostos desejados com bons rendimentos reacionais que variaram de 45 a 80%. Dos 16 compostos sintetizados, 14 são inéditos.

3.5 REFERÊNCIAS

1. ABDUELKAREM, A. R.; ANBAR, H. S.; ZARAEI, S. O.; ALFAR, A. A.; AL-ZOUBI, O. S.; ABDELKAREM, E. G.; EL-GAMAL, M. I. Diaryl amides in anticancer drug discovery: A review of pre-clinical and clinical investigations. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 188, p. 112029, 2020. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.112029.
2. ATASHKARA, B.; ZOLFIGOLA, M. A.; MALLAKPOUR, S. Applications of biological urea-based catalysts in chemical processes. **Molecular Catalysis**, v. 452, p. 192-246, 2018.
3. AZEEM, B.; KUSHAARI, K.; MAN, Z. B.; BASIT, A.; THANH, T. H. Review on materials and methods to produce controlled release coated urea fertilizer. **Journal of Controlled Release**, v. 181, p. 11-21, 2014.
4. BARBOSA, L. C. A. Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos, **Viçosa, Editora: UFV**, 2007.
5. D'OCA, C. R. M.; COELHO, T.; MARINHO, T. G.; HACK, C. R. L.; DUARTE, R. C.; SILVA, P. A.; D'OCA, M. G. M. Synthesis and antituberculosis activity of new fatty acid amides. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, p. 5255-5257, 2010.
6. GAIKWAD, N.; NANDURI, S.; MADHAVI, Y. V. Cinnamamide: An insight into the pharmacological advances and structure-activity relationships. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 181, p. 111561, 2019.
7. HUO, J.; MA, L.; ZHANG, Z.; FAN, Z.; ZHANG, J.; BERYOZKINA, T. V.; BAKULEV, V. A. Synthesis and biological activity of novel N-(3-furan-2-yl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl) amides derivatives. **Chinese Chemical Letters**, v. 27, p. 1547-1550, 2016.
8. IQBAL, J.; EJAZ, S. A.; SAEED, A.; RASHIDA, M. Detailed investigation of anticancer activity of sulfamoylbenz(sulfon)amides and 1H-pyrazol-4-ylbenzamides: An experimental and computational study. **European Journal of Pharmacology**, v. 832, p. 11-24, 2018.
9. JAY-SMITH, M.; MURPHY, E. C.; SHAPIRO, L.; EASON, C. T.; BRIMBLE, M. A.; RENNISON, D. Stereoselective synthesis of the rat selective toxicant norbormide. **Tetrahedron**, v. 72, p. 5331-5342, 2016.
10. KORRAPATI, M. C.; MEHENDALE, H. M. Urea. **Encyclopedia of Toxicology**, v. 3, p. 885-888, 2014.
11. LENG, L.; XU, S.; LIU, R.; YIU, T.; ZHUO, X.; LENG, S.; XIONG, Q.; HUANG, H. Nitrogen containing functional groups of biochar: an overview. **Bioresource Technology**, v. 298, p. 122286, 2020.

12. LUO, W.; TWEEDIE, D.; BEEDIE, S. L.; VARGESSON, N.; FIGG, W. D.; GREIG, N. H.; SCERBA, M. T. Design, synthesis and biological assessment of *N*-adamantyl, substituted adamantyl and noradamantyl phthalimidines for nitrite, TNF- α and angiogenesis inhibitory activities. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v. 26, p. 1547-1559, 2018.
13. MATA-SANTOS, T.; D'OCA, C. R. M.; MATA-SANTOS, H. A.; FENALTI, J.; PINTO, N.; COELHO, T.; BERNE, M. E.; SILVA, P. E. A.; D'OCA, M. G. M.; SCAINI, C. J. *Toxocara canis*: Larvicidal activity of fatty acid amides. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, p. 739-741, 2016.
14. MEESEN, J. Urea synthesis. **Chemie Ingenieur Technik**, v. 86, p. 2180-2189, 2014.
15. MOHANTY, S. S.; JENA, H. M. A systemic assessment of the environmental impacts and remediation strategies for chloroacetanilide herbicides. **Journal of Water Process Engineering**, v. 31, p. 100860, 2019.
16. NAYAK, N.; RAMPRASAD, J.; DALIMBA, U.; YOGESHWARI, P.; SRIRAM, D. Synthesis and antimycobacterial screening of new *N*-(4-(5-aryl-3-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)phenyl)-4-amide derivatives. **Chinese Chemical Letters**, v. 27, p. 365-369, 2016.
17. NAZ, M. Y.; SULAIMAN, S. A. Slow release coating remedy for nitrogen loss from conventional urea: a review. **Journal of Controlled Release**, v. 225, p. 109-120, 2016.
18. NETO, J. S. S.; ZENI, G. Ten years of progress in the synthesis of six-membered *N*-heterocycles from alkynes and nitrogen sources. **Tetrahedron**, v. 76, p. 130876, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.130876>.
19. PATRA, A. K.; ASCHENBACH, J. R. Ureases in the gastrointestinal tracts of ruminant and monogastric animals and their implication in urea-N/ammonia metabolism: A review. **Journal of Advanced Research**, v. 13, p. 39-50, 2018.
20. PITZER, J.; STEINER, K. Amides in nature and biocatalysis. **Journal of Biotechnology**, v. 235, p. 32-46, 2016.
21. PRADIDPHOL, N.; KONGKATHIP, N.; SITTIKUL, P.; BOONYALAI, N.; KONGKATHIP, B. First synthesis and anticancer activity of novel naphthoquinone amides. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, p. 253-270, 2012.
22. QIN, N.; JIA, C.; XU, J.; LI, D.; XU, F.; BAI, J.; LI, Z.; HUA, H. New amides from seeds of *Silybum marianum* with potential antioxidant and antidiabetic activities. **Fitoterapia**, v. 119, p. 83-89, 2017.
23. RENNISON, D.; LAITA, O.; CONOLE, D.; JAY-SMITH, M.; KNAUF, J.; BOVA, S.; CAVALLI, M.; HOPKINS, B.; LINTHICUM, D. S.; BRIMBLE, M. A. Prodrugs of *N*-dicarboximide derivatives of the rat selective toxicant norbormide. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 21, p. 5886-5899, 2013.
24. RENNISON, D.; BOVA, S.; CAVALLI, M.; RICCHELLI, F.; ZULIAN, A.; HOPKINS, B.; BRIMBLE, M. A. Synthesis and activity studies of analogues of the rat selective toxicant norbormide. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 15, p. 2963-2974, 2007.
25. SANTOS, D. S.; PIOVESAN, L. A.; D'OCA, C. R. M.; HACK, C. R. L.; TREPTOW, T. G. M.; RODRIGUES, M. O.; VENDRAMINI-COSTA, D. B.; RUIZ, A. L. T. G.; CARVALHO, J. E.; D'OCA, M. G. M. Antiproliferative activity of synthetic fatty acid amides from renewable resources. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v. 23, p. 340-347, 2014.
26. SMIT, F. J.; N'DA, D. D. Synthesis, *in vitro* antimalarial activity and cytotoxicity of novel 4-aminoquinolinyl-chalcone amides. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, v. 22, p. 1128-1138, 2014.
27. SUN, S.; JIA, Q.; ZHANG, Z. Applications of amide isosteres in medicinal chemistry. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, p. 2535-2550, 2019.

28. TSIKOLIA, M.; BERNIER, U. R.; AGRAMONTE, N. M.; ESTEP, A. S.; BECNEL, J. J.; TABANCA, N.; LINTHICUM, K. J.; GROSS, A.D.; GUERIN, P. M.; KRÖBER, T.; BLOOMQUIST, J. Insecticidal and repellent properties of novel trifluoromethylphenyl amides II. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 151, p. 40-46, 2018.
29. TSIKOLIA, M.; BERNIER, U. R.; COY, M. R.; CHALAIRE, K. C.; BECNEL, J. J.; AGRAMONTE, N. M.; TABANCA, N.; WEDGE, D. E.; CLARK, G. G.; LINTHICUM, K. J.; SWALE, D. R.; BLOOMQUIST, J. R. Insecticidal, repellent and fungicidal properties of novel trifluoromethylphenyl amides. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 107, p. 138-147, 2013.
30. WANG, H.; GAO, X.; ZHANG, X.; JIN, H.; TAO, K.; HOU, T. Design, synthesis and antifungal activity of novel fenfuram-diarylamine hybrids. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, p. 90-93, 2017.
31. WANG, S.; SUH, J. H.; HUNG, H.; ZHENG, X.; WANG, Y.; HO, C. Use of UHPLC-TripleQ with synthetic standards to profile anti-inflammatory hydroxycinnamic acid amides in root barks and leaves of *Lycium barbarum*. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 26, p. 572-582, 2017.
32. WEBER, L. P. Norbormide. **Encyclopedia of Toxicology**, v. 3, p. 617-618, 2014.
33. WEI, Q.; WANG, X.; JUN-HU CHENG, J.; ZENG, G.; SUN, D. Synthesis and antimicrobial activities of novel sorbic and benzoic acid amide derivatives. **Food Chemistry**, v. 268, p. 220-232, 2018.
34. WEN, F.; JIN, H.; TAO, K.; HOU, T. Design, synthesis and antifungal activity of novel furancarboxamide derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 120, p. 244-251, 2016.
35. WIEMANN, J.; FISCHER, L.; ROHMER, M.; CSUK, R. Syntheses of C-ring modified dehydroabietyl amides and their cytotoxic activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 156, p. 861-870, 2018.
36. YAN, H.; XIONGA, Z.; XIE, N.; LIU, S.; ZHANG, L.; XU, F.; GUO, W.; FENG, J. Bioassay-guided isolation of antifungal amides against *Sclerotinia sclerotiorum* from the seeds of *Clausena lansium*. **Industrial Crops Products**, v. 121, p. 352-359, 2018.

CAPÍTULO 4

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DOS DERIVADOS DO NORBORNADIENO

4.1 INTRODUÇÃO

Os agroquímicos, também denominados defensivos agrícolas, praguicidas, pesticidas ou agrotóxicos, são substâncias naturais ou sintéticas que têm por finalidade defender as culturas de algum agente nocivo como plantas daninhas, insetos, fungos e bactérias, que afetam diretamente a produção agrícola (MANCINI *et al.*, 2019).

O mercado mundial de defensivos agrícolas é muito grande e no ano de 2017 movimentou cerca de US\$ 50 bilhões de dólares. O Brasil foi responsável, no mesmo ano, pela venda de US\$ 10 milhões, sendo responsável por 20% do consumo do mercado mundial (FAO, 2020).

O consumo de agroquímicos é dividido por suas classes de aplicação, sendo definido pelo poder de ação do ingrediente ativo, de uma maneira mais específica pela sua finalidade de uso. São classificados em 4 categorias principais: acaricidas, fungicidas, herbicidas e inseticidas. No Brasil a classe dos herbicidas é responsável por 56% do consumo total dos defensivos agrícolas, seguida dos inseticidas (19%), fungicidas (15%) e acaricidas (2%) (Sindiveg, 2016).

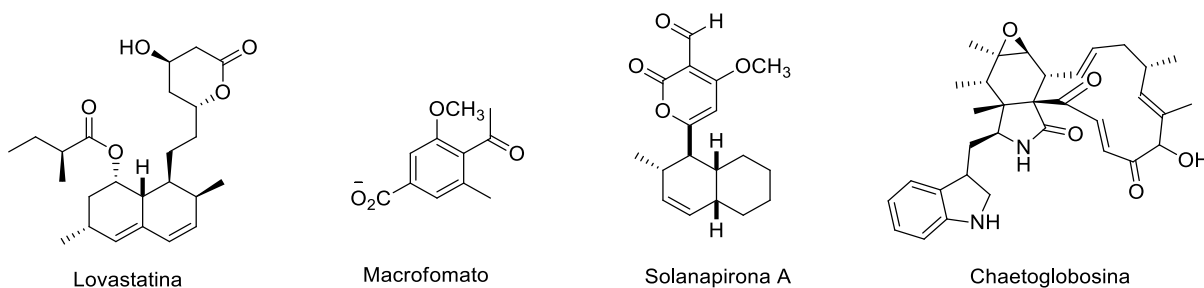
Este grande consumo de agroquímicos se deve ao combate das pragas agrícolas que acarreta como principal vantagem para o agricultor o aumento da produtividade, em alguns casos a elevação da produção chega a 30%, pois as perdas agrícolas por pragas são minimizadas. Porém pode-se citar como desvantagem a alta toxicidade para os humanos e meio ambiente (SINGH *et al.*, 2020). Outro ponto negativo é o uso indiscriminado acarretando problemas de resistência do organismo a ser controlado em que os produtos eficientes se tornam ineficazes (GRESSEL *et al.*, 2017; VAIDYA, 2019; MOHANTY & JENA, 2019).

Analisando a estrutura dos agroquímicos presentes no mercado, verifica-se que em sua grande maioria são compostos bicíclicos, sendo este um dos principais motivos de se ter interesse em estudar a atividade biológica de moléculas obtidas facilmente através da reação de Diels-Alder, devido a sua estrutura química e as peculiaridades que a mesma oferece. Devido a seu arranjo químico estes compostos podem interagir de forma específica com receptores biológicos.

A incorporação de uma estrutura carbônica rígida em compostos biologicamente ativos, pode acarretar em um incremento na atividade fisiológica das mesmas (LAMBERTH, 2019). Outra vantagem das moléculas rígidas é que proporcionam uma maior estabilidade metabólica e podem prolongar o efeito farmacológico da droga e levar uma redução da frequência de ingestão e dosagem do fármaco (GELDENHUYS *et al.*, 2005; SALLES *et al.*, 2012).

Existem mais de 400 compostos com a estrutura cíclica rígida que foram identificados a partir de substâncias do metabolismo primário e secundário de algumas plantas (SANDARGO *et al.*, 2019). Grande parte destes compostos são obtidos através de reações de Diels-Alder na natureza. Alguns pesquisadores relatam evidências que algumas enzimas são capazes de catalisar este tipo de reação na biossíntese de alguns compostos (HASHIMOTO & KUZUYAMA, 2016). Desta forma, fica evidente a importância desta reação tanto na área de química orgânica sintética como na formação de alguns produtos naturais. Na Figura 4.1 podem ser observados alguns compostos produzidos pelo metabolismo secundário das plantas que em sua biossíntese dependem da reação de cicloadição [4+2] (STOCKING & WILLIAMS, 2003; OIKAWA & TOKIWANO, 2004; KELLY, 2008; BROCKSON *et al.*, 2010).

Figura 4.1 - Moléculas obtidas no metabolismo secundário das plantas através da reação de Diels-Alder



Diante deste contexto verifica-se a importância de se estudar a atividade biológica de estruturas rígidas, como é o caso do norbornadieno e seus derivados. O presente Capítulo teve como objetivo avaliar a atividade herbicida dos compostos bifuncionais derivados do norbornadieno, obtidos no Capítulo 3.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1 Ensaio de atividade fitotóxica das amidas ácidas derivadas do norbornadieno

A atividade fitotóxica dos compostos derivados de norbornadieno contendo a função amida (**5a-5p**) juntamente com o material de partida (**3**) foi avaliada empregando sementes de pepino (*Cucumis sativus*) e sorgo (*Sorghum bicolor*) sobre a sua germinação e seu

desenvolvimento. Os experimentos foram realizados no Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa.

As substâncias (**3**, **5a-5p**) foram testadas nas concentrações de 500, 250, 100 e 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ preparados e diluídos em uma solução aquosa de DMSO 0,3% (v/v). Os testes foram realizados em triplicata.

Para cada tratamento utilizou-se três placas de Petri (9 cm) contendo no seu interior uma camada de papel germitex. Em cada placa foram adicionadas uniformemente 20 sementes de pepino (*C. sativus*) ou de sorgo (*S. bicolor*). Em cada placa foram adicionados com 5,0 mL de solução contendo as substâncias sintetizadas nas respectivas concentrações testadas. As placas foram seladas com filme plástico e incubadas em câmara de germinação com temperatura controlada a 25 °C na ausência de luz por um período de 120 horas.

Decorrido o tempo de crescimento, as placas foram retiradas da câmara de germinação e armazenadas em um freezer à temperatura de -10 °C, por um período de 24 horas para cessar o crescimento das plântulas e favorecer a manipulação das plântulas no processo de medição das radículas e das partes aéreas. As medidas dos parâmetros de longitude da raiz e da parte aérea foram realizadas em milímetros. A porcentagem de inibição do crescimento ou estimulação da radícula e da parte aérea foi calculada em relação ao comprimento da raiz e do caule em relação ao controle negativo.

Neste bioensaio utilizou-se como controle positivo o herbicida comercial com atividade conhecida Glifosato®. Os valores obtidos para cada um dos parâmetros considerados (comprimento da raiz e parte aérea) foram comparados com o controle negativo que continha somente a solução aquosa de dimetilsulfóxido (0,3% v/v). Os valores da atividade foram expressos em porcentagem de inibição. Os valores positivos indicam estímulo do crescimento e os valores negativos inibição.

4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos sintetizados no Capítulo 3 tiveram a sua atividade fitotóxica avaliada frente as espécies de pepino e sorgo. Estas culturas foram escolhidas devido ao rápido desenvolvimento, boa resposta em curto prazo além de necessitar de uma pequena concentração de produto para verificar uma possível atividade. Também possui alta sensibilidade aos herbicidas e compostos ensaiados respondendo muito bem ao tratamento com substâncias fitotóxicas. Outro fator que contribuiu com a escolha foi a avaliação seletiva das substâncias sintetizadas visto que o sorgo é uma monocotiledônea e o pepino é dicotiledônea.

4.3.1 Efeito das substâncias sobre as sementes de pepino

Os efeitos dos compostos testados (**5a-5p**) e o material de partida (**3**), sobre o desenvolvimento radicular e da parte aérea de pepino (*C. sativus*) são apresentados nas Figuras 4.2 e 4.3. Os valores positivos indicam um efeito estimulador do crescimento e os valores negativos significam um efeito inibidor causados pelas substâncias testadas. Para efeito de comparação é apresentada ainda a atividade fitotóxica do herbicida comercial Glifosato® sobre as espécies testadas como controle positivo.

O potencial fitotóxico do material de partida o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (**3**) pode ser observado pela inibição radicular de 68%. Este valor foi a melhor inibição da série de compostos testados e bem próximo do herbicida glifosato® (Tabela 5.1). A substância **3** apresentou uma melhor inibição nas maiores concentrações. Nas menores concentrações ocorreu um estímulo do crescimento. A inibição não foi tão efetiva quanto o herbicida utilizado no controle.

Avaliando os resultados obtidos observa-se que a série de compostos alifáticos (**5a-5e**) não apresentou efeito inibitório sobre as raízes de pepino (Figura 3). No entanto, os compostos aromáticos (**5f-5p**) apresentaram um potencial de inibição maior que os derivados alifáticos. Vale ressaltar que este efeito inibitório das sementes com os compostos aromáticos testados foi pequeno e se deu somente em alguns casos na concentração de 500 µg mL⁻¹.

Com relação a parte área das plantas de pepino foi verificado a mesma tendência dos resultados obtidos para os compostos aromáticos. A série alifática apresentou-se diferente pois nas concentrações testadas onde foi verificado um potencial inibitório da raiz, efeito contrário ao que foi observado na parte aérea. Com estes resultados verifica-se que o grupamento ligado ao anel norbornadieno apresenta influência no potencial fitotóxico para este tipo de planta.

O herbicida glifosato® quando empregado na maior concentração (500 µg mL⁻¹) proporcionou uma inibição de 72% no crescimento da raiz e 37% de inibição do crescimento do caule no ensaio de germinação com o pepino (Apêndice D, Tabela D.1). Nas concentrações de 500 e 250 µg mL⁻¹ houve uma tendência geral de inibição do pepino, porém com valores abaixo da testemunha positiva glifosato® que é o herbicida comercial. O composto com maior potencial inibitório foi o **5m** com inibição de 48% no desenvolvimento radicular e 33% do desenvolvimento da parte aérea. Tais resultados são os que merecem destaque da série de compostos testada em pepino. Cabe salientar que a inibição do desenvolvimento do sistema radicular das plântulas de pepino proporcionada pela utilização do herbicida comercial se mostrou bastante homogênea. Para as concentrações houve decréscimo na sua atividade das substâncias, o que indica que os experimentos foram conduzidos satisfatoriamente.

Figura 4.2 - Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de pepino em relação ao controle para os compostos testados (5a-5p)

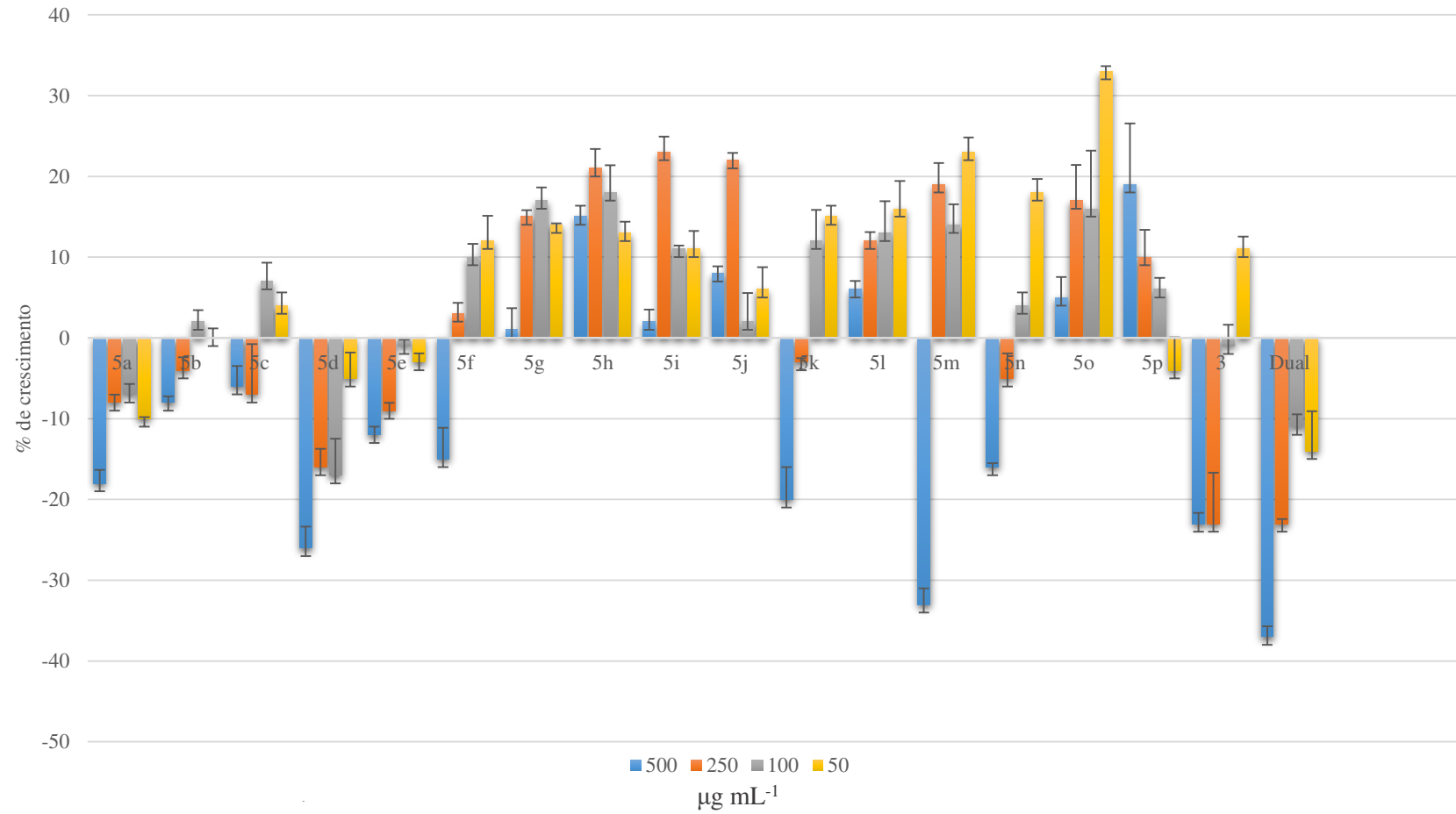


Figura 4.3 - Desenvolvimento do sistema radicular das plântulas de pepino em relação ao controle das substâncias testadas (5a-5p)



4.3.2 Efeito fitotóxico das amidas ácidas sobre o desenvolvimento de sorgo

O efeito fitotóxico dos compostos testados (**5a-5p**) e do material de partida (**3**) sobre o desenvolvimento radicular e da parte aérea de sorgo (*Sorghum bicolor*) são apresentados nas Figuras 4.4 e 4.5. Os valores positivos indicam um efeito estimulador do crescimento e os valores negativos significam um efeito inibidor causados pelas substâncias testadas.

O material de partida (**3**) se comportou de maneira distinta quando comparado com seu perfil nas plântulas de pepino. Para o sorgo esta molécula apresentou valores altos de inibição nas maiores concentrações e estimulante nas menores para a parte radicular. No ensaio com a parte aérea foi observado que o desenvolvimento se sobressaiu em todas as concentrações.

No ensaio de germinação com o sorgo o herbicida comercial glifosato®, quando empregado na maior concentração, proporcionou uma inibição de 61% no crescimento da raiz e 47% de inibição do crescimento do caule (Apêndice D, Tabela D.2). Para as plântulas de sorgo a substância que apresentou maior efeito fitotóxico foi a **5a** com uma inibição de 53% do sistema radicular e 10% da parte aérea.

De um modo geral verifica-se uma tendência de estímulo do crescimento do sorgo quando foram tratadas com as substâncias derivadas do norbornadieno em relação ao controle. O efeito estimulante tanto nas raízes como na parte aérea foi observado na maioria das substâncias testadas, porém no caso do sorgo o maior potencial foi observado na parte aérea. Pode-se observar que poucas substâncias apresentam efeito inibitório da parte aérea e quando este efeito foi observado ele se apresentou com potencial baixo.

Alguns compostos podem agir como indutor do crescimento em baixas concentrações, mas em maiores concentrações podem atuar como potencial efeito fitotóxico. Este efeito é visto claramente nos compostos testados, mas de maneira mais pronunciada nas plântulas de pepino. As monocotiledôneas (sorgo) são menos sensíveis a substâncias que apresentam comportamento como o da auxina, pois apresentam menor quantidade de receptores hormonais em suas membranas. Em função disso, os efeitos nestas plantas são menos intensos do que em dicotiledôneas.

Figura 5.4 - Efeito no desenvolvimento da parte aérea das plântulas de sorgo das substâncias (**5a-5p**) em relação ao controle

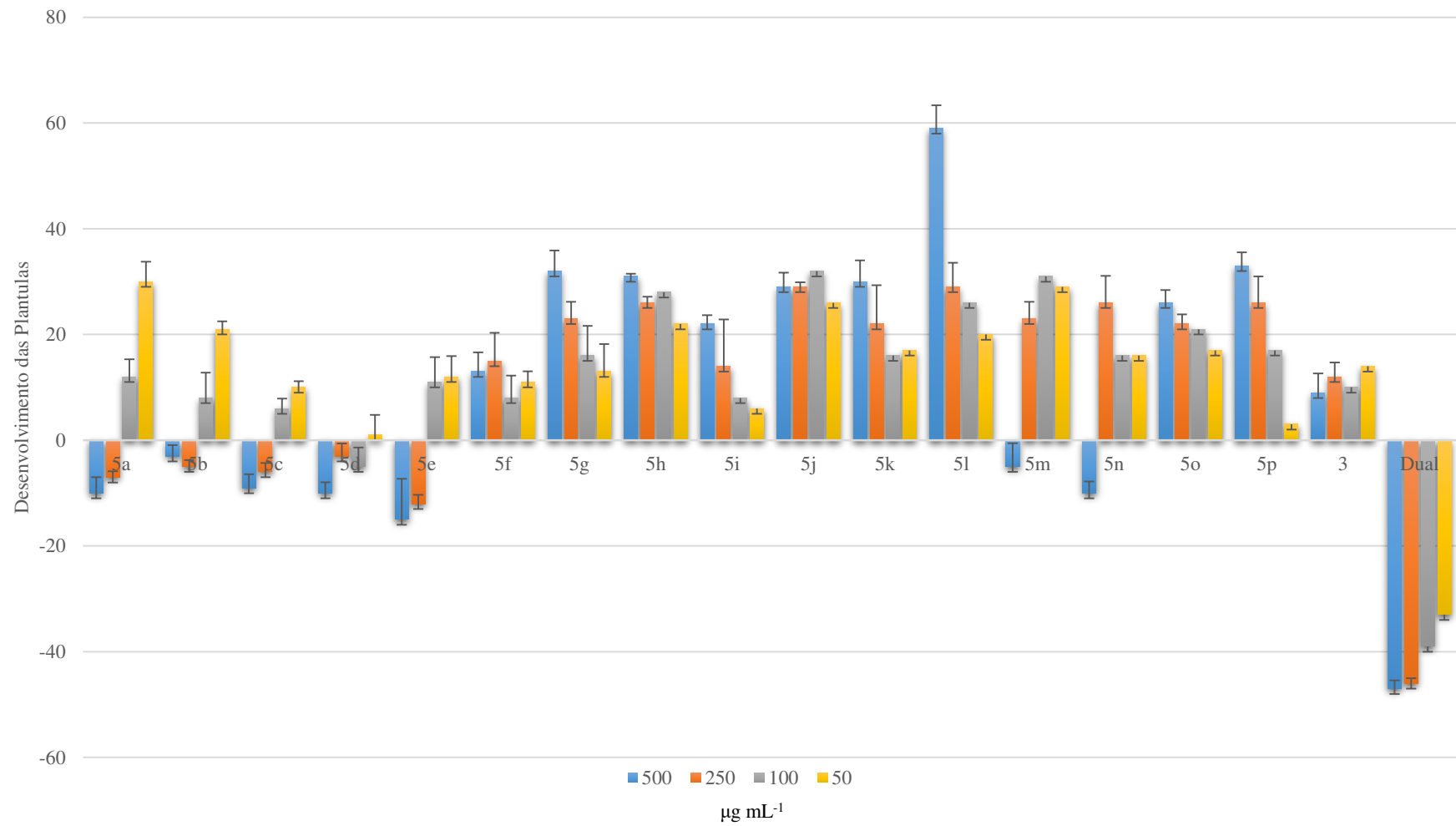
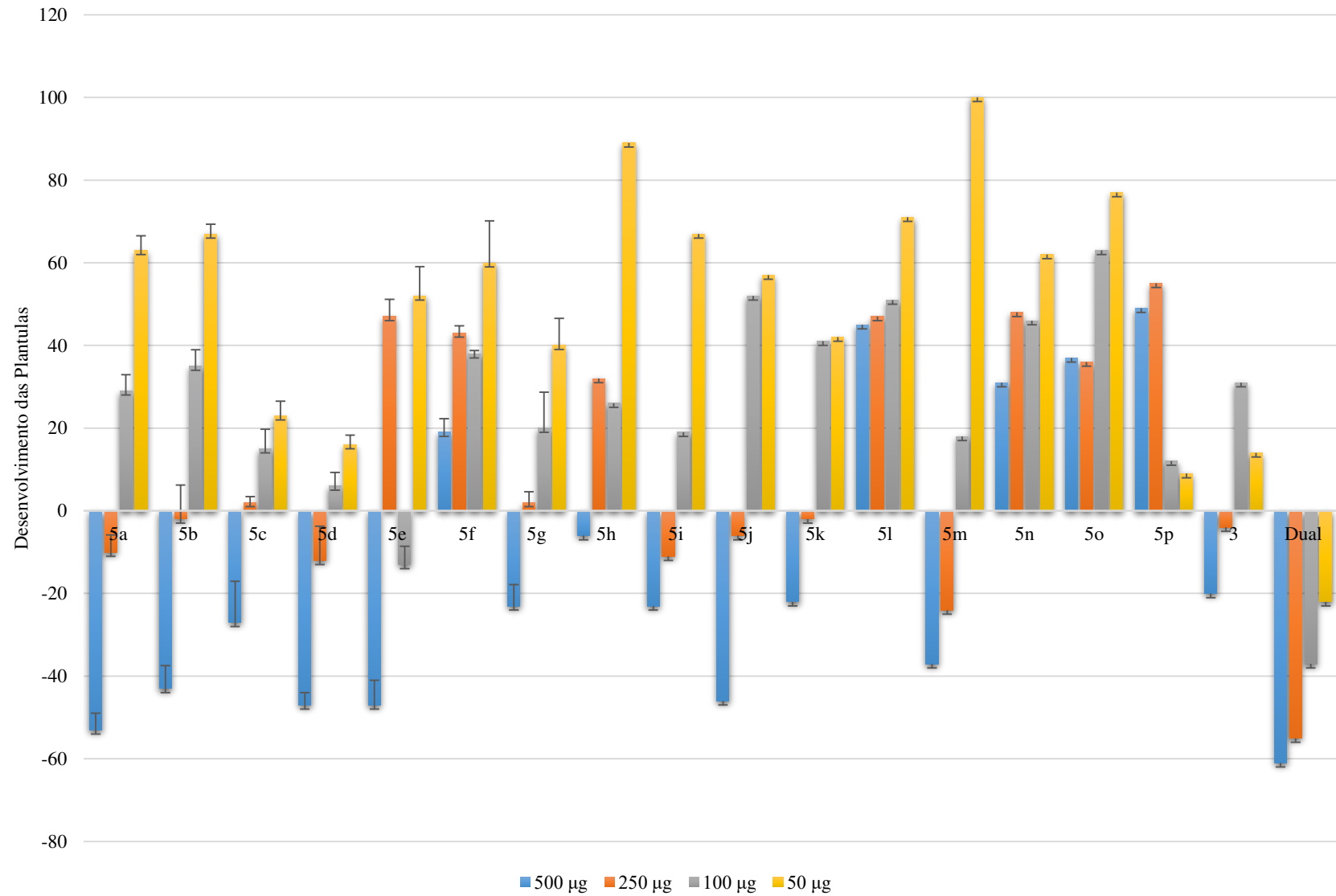


Figura 5.5 - Efeito no desenvolvimento da parte radicular das plântulas de sorgo das substâncias (5a-5p) em relação ao controle



4.4 CONCLUSÃO

O efeito das amidas ácidas derivadas do norbornadieno (**5a-5p**) e do material de partida (**3**) sobre o desenvolvimento radicular e da parte aérea de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*) e sorgo (*Sorghum bicolor*) foi relatado pela primeira vez. A avaliação *in vitro* indica que alguns desses compostos são capazes de influenciar significativamente no desenvolvimento dessas plântulas como foi o caso da substância **5m** para as plântulas de pepino e **5a** para as plantas de sorgo. Verificou-se também indícios de seletividade dos compostos, pois o efeito na dicotiledônea foi mais evidente quando comparado com a monocotiledônea nas concentrações testadas. Esses resultados revelam que os derivados de norbornadieno representam uma boa plataforma estrutural para a descoberta de novos compostos com propriedades fitotóxicas.

4.5 REFERÊNCIAS

1. KELLY, W. L. Intramolecular cyclizations of polyketide biosynthesis: mining for a “Diels-Alderase”? **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 6, p. 4483-4493, 2008.
2. BROCKSOM, T. J.; DONATONI, M. C.; ULIANA, M. P.; VIEIRA, Y. W. A reação de Diels-Alder no início do século vinte um. **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2211-2218, 2010.
3. BRUMMEL, O.; WAIDHAS, F.; WU, Y.; BOCHMANN, S.; STEINRUCK, H. P.; PAPP, C.; BACHMANN, J.; LILUDA, J. Photochemical energy storage and electrochemically triggered energy release in the norbornadiene-quadracyclane system: UV photochemistry and IR spectroelectrochemistry in a combined experiment. **Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 8, n. 13, p. 2819-2825, 2017.
4. CARMAN, R. M.; DERBYSHIRE, R. P. C.; HANSFORD, K. A.; KADIRVELRAJ, R.; ROBINSON, W. T. Towards the cis-bromination of double bonds. **Australian Journal of Chemistry**, v. 54, n. 2, p. 117-126, 2001.
5. **FAO, Food and Agriculture Organization of the United Nations**, Pesticides indicators. Disponível em: <http://www.fao.org/faostat/en/#data/EP/visualize>. Acesso em 21/04/2020.
6. GELDENHUYS, W. J.; MALAN, S. F.; BLOOMQUIST, J. R.; MARCHAND, A. P.; VAN DER SCHYF, C. J. Pharmacology and structure-activity relationships of bioactive polycyclic cage compounds: A focus on pentacycloundecane derivatives. **Medicinal Research Reviews**, v. 25, n. 1, p. 21-48, 2005.
7. GRESSEL, J.; GASSMANN, A. J.; OWEN, M. D. How well will stacked transgenic pest/herbicide resistances delay pests from evolving resistance? **Pest Management Science**, v. 73, n. 1, p. 22-34, 2017.
8. HASHIMOTO, T.; KUZUYAMA, T. Mechanistic insights into Diels-Alder reactions in natural product biosynthesis. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 35, p. 117-123, 2016.
9. LAMBERTH, C. Small ring chemistry in crop protection. **Tetrahedron**, v. 75, p. 4365-4383, 2019.
10. MANCINI, F.; WOODCOCK, B. A.; ISAAC, N. J. B. Agrochemicals in the wild: Identifying links between pesticide use and declines of nontarget organisms. **Current Opinion in Environmental Science & Health**, v. 11, p. 53-58, 2019.
11. MOHANTY, S. S.; JENA, H. M. A systemic assessment of the environmental impacts and remediation strategies for chloroacetanilide herbicides. **Journal of Water Process Engineering**, v. 31, p. 100860, 2019.

12. SALLES, R. C.; LACERDA, V.; BARBOSA, L. R.; ITO, F. M.; LIMA, D. P.; SANTOS, R. B.; CASTRO, E. V. R.; BEATRIZ, A. GIAO chemical shifts calculations of some polycyclic cage compounds: Unambiguous assignment of NMR signals and stereoisomers. **Journal of Molecular Structure**, v. 1007, p. 191-195, 2012.
13. SANDARGO, B.; CHEPKIRUI, C.; CHENG, T.; CHAVERRA-MUÑOZ, L.; THONGBAI, B.; STADLER, M.; HÜTTERL, S. Biological and chemical diversity go hand in hand: Basidiomycota as source of new pharmaceuticals and agrochemicals. **Biotechnology Advances**, v. 37, p. 107344, 2019.
14. SINGH, A.; DHIMAN, N.; KAR, A. K.; SINGH, D.; PUROHIT, M. P.; GHOSH, D.; PATNAIK, S. Advances in controlled release pesticide formulations: Prospects to safer integrated pest management and sustainable agriculture. **Journal of Hazardous Materials**, v. 385, p. 121525, 2020.
15. SPIVACK, K. J.; WALKER, J. V.; SANDFORD, M. J.; RUPERT, B. R.; TOCYLOSKI, J. M.; JAHN, A. N.; SHAAK, L. M.; OBIANYO, O.; USLER, K. M.; GOODSON, F. E. Substituted diarylnorbornadienes and quadricyclanes: Synthesis, photochemical properties, and effect of substituent on the kinetic stability of quadricyclanes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 3, p. 1301-1315, 2017.
16. VAIDYA, N. Toxicity focus is essential for green chemistry adoption and sustainable product development. **Sustainable Chemistry and Pharmacy**, v. 11, p. 12-16, 2019.
17. VESSALLY, E.; ARYANA, S. Maximizing the solar energy storage of the four substituted norbornadiene-quadricyclane system: DFT calculations. **Russian Journal of Physical Chemistry A**, v. 90, n. 1, p. 136-143, 2016.

CAPÍTULO 5

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE E OBTENÇÃO DOS MÁXIMOS DE ABSORÇÃO DOS COMPOSTOS DERIVADOS DO NORBORNADIENO

5.1 INTRODUÇÃO

A busca por compostos antioxidantes é de extrema importância devido à preocupação para a utilização de produtos que apresentem esta capacidade. A geração de radicais livres é resultado de processos naturais dos compostos para a produção de energia, porém os mesmos causam prejuízos à saúde humana (FUERTES *et al.*, 2020). Sendo assim aumenta ainda mais a importância de compostos que sejam capazes de combater este tipo de intermediários (BARREIROS *et al.*, 2006).

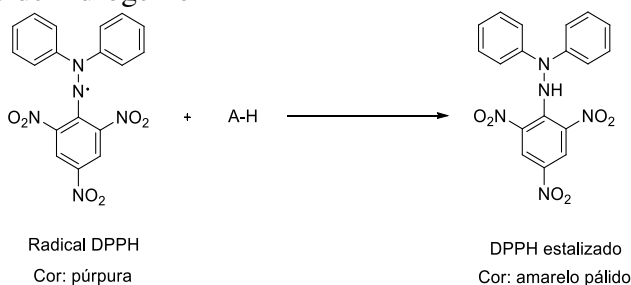
As substâncias que apresentam atividade antioxidante são aquelas em que inibem ou diminuem os efeitos desencadeados pelos radicais livres e compostos oxidantes em substratos oxidáveis. Esses processos podem ser enzimáticos onde atuam enzimas como superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase (CHANDRA *et al.*, 2020). Mas também podem ser as não enzimáticas como o α -tocoferol (vitamina E), β -caroteno, ácido ascórbico (vitamina C) e os compostos fenólicos (DUARTE-ALMEIDA *et al.*, 2006). Existem algumas substâncias antioxidantes que são comumente usadas na indústria de alimentos e muito deles são sintéticos como os utilizados no controle da oxidação lipídica como o butil-hidroxianisol (BHA), 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (BHT) e galato de propila (PG) (KAHL e KAPPUS, 1993; RAMALHO e JORGE, 2006).

No organismo humano os radicais livres são responsáveis pelos danos oxidativos nas células e tecidos que estão relacionados com a citologia de diversas doenças sendo algumas degenerativas como o câncer, aterosclerose e cardiopatas. Quando ocorre um desequilíbrio entre as moléculas oxidantes e antioxidantes resulta em danos celulares conhecidos como o estresse oxidativo (BIANCHI e ANTUNES, 1999; QUAN *et al.*, 2019; AHANGARPOUR *et al.*, 2019).

Geralmente os compostos que apresentam atividade antioxidante são aqueles que contém um ou mais grupos hidroxilas (OH) ou metoxilas (CH₃O) ligados ao anel aromático, insaturações e elétrons disponíveis para serem compartilhados.

Existem diferentes métodos para determinação da atividade antioxidante variando apenas o princípio químico. Existem os que estão baseados na captura de radicais e estabilização dos mesmos e neste tipo de determinação encontra-se o ensaio com DPPH. O mecanismo de formação da reação antioxidante está mostrado na Figura 5.1 (OLIVEIRA, 2015).

Figura 5.1 - Mecanismo de reação entre o radical DPPH• e um antioxidante (AH) através da transferência de um átomo de hidrogênio



Outra atividade de importância é a obtenção dos comprimentos de onda máximos das substâncias. Esta informação aplicada ao sistema NBD pode fornecer um protótipo de célula fotovoltaica ou de protetor solar. Derivados de NBD são descritos na literatura como potencial emprego em células fotovoltaicas. A vantagem é que o mesmo apresenta um sistema de armazenamento de energia que permite a conversão de energia armazenada em uma única molécula evitando reações indesejáveis (VESSALLY; ARYANA, 2016).

Para a realização desta reação é necessário a presença de fótons na região do ultravioleta, fato que limita o uso deste composto não-substituído como célula fotoquímica. Assim vários trabalhos tem sido realizados pela substituição no norbornadieno com grupos cromóforos para reação de interconversão fotoquímica ocorrer na região do visível (BRUMMEL *et al.*, 2017; SPIVACK *et al.*, 2017).

Alguns ensaios podem ser realizados para se obter informações sobre aspectos importantes das substâncias. Analisando as moléculas obtidas no presente trabalho percebe-se um sistema de conjugação que pode lhes conferir uma atividade antioxidante. Outro fato atribuído a este sistema de moléculas é a sua capacidade de armazenamento de energia. Para isso é de grande importância ter conhecimento do comprimento de onda que os compostos derivados de NBD absorvem.

Diante do exposto neste capítulo foram realizados ensaios de atividade antioxidante pelo método DPPH e a obtenção dos comprimentos de onda máximo para os compostos sintetizados nos Capítulos 2 e 3.

5.2 MATERIAL E MÉTODOS

5.2.1 Teste antioxidante

A atividade antioxidante foi determinada pelo ensaio da captura do radical orgânico DPPH, segundo metodologia descrita por RUFINO e colaboradores (2007). O teste foi realizado em placas de microdiluição contendo 96 micropoços (TPP, Trasadingen Suíça). As leituras espectrofotométricas foram realizadas a 517 nm em leitor de placas de microdiluição (THERMO SCIENTIFIC, Vantaa, Finland). Uma solução 0,1 mmol L⁻¹ do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) em metanol foi preparada.

Foram realizados ensaios para atividade antioxidante com os ésteres (**4a-4v**) e as amidas ácidas (**5a-5p**) juntamente com o material de partida (**3**).

Para este teste foram pesados 1 mg de cada composto (a massa exata foi considerada para os cálculos das concentrações) e diluída com 1 mL de metanol. A partir dessa solução, foram preparadas as outras concentrações de 1000 µg mL⁻¹, 500 µg mL⁻¹, 250 µg mL⁻¹, 125 µg mL⁻¹ e 62,5 µg mL⁻¹. Um volume 25 µL de cada solução foi adicionado a 175 µL da solução metanólica do radical DPPH (0,1 mmol L⁻¹). A reação foi mantida ao abrigo da luz e realizada a leitura da absorbância após 1 hora de reação. As análises foram realizadas em triplicata. Metanol foi utilizado como controle negativo.

A atividade antioxidante (AA%) foi calculada utilizando a seguinte equação:

$$AA\% = \left(\frac{A_{CN} - A_{AM}}{A_{CN}} \right) \times 100$$

Onde A_{CN} é absorbância do controle negativo (metanol), A_{AM} é absorbância da amostra. Os resultados da atividade antioxidante estão relacionados na Tabela 1.

5.2.2 Determinação do comprimento de onda máximo de absorção dos compostos

Uma solução metanólica de 62,5 µg mL⁻¹ foi preparada para todos os compostos. Em seguida 200 µL de cada solução foi adicionado a uma placa de microdiluição contendo 96 micropoços (TPP, Trasadingen Suíça). Uma varredura espectrofotométrica de 250 a 700 nm (THERMO SCIENTIFIC, Vantaa, Finland) foi realizada. Para determinação do λ_{máx} foi plotado um gráfico absorção normalizada *versus* comprimento de onda, onde o pico máximo de absorção foi determinado.

5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.3.1 Teste antioxidante com o DPPH

Os valores de atividade antioxidante das séries de compostos sintetizados (**4a-4v**, **5a-5p**) e do composto **3** estão apresentados nas Figuras 5.2 e 5.3 e nas Tabelas 5.1 e 5.2). Observe-se que a série das amidas apresenta um potencial antioxidante maior quando comparado com a série de ésteres.

Tabela 5.1 - Atividade antioxidante (%) dos ésteres derivados do norbornadieno

Substâncias	Atividade antioxidante (%)		
	Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		
	1000	500	250
4a	2,84	1,67	0,5
4b	3,35	2,02	1,07
4c	3,60	2,59	2,43
4d	3,02	1,85	0,97
4e	3,74	2,47	1,97
4f	3,00	1,36	1,27
4g	3,30	1,36	1,27
4h	3,04	1,24	0,18
4i	2,46	1,21	0,68
4j	1,71	1,44	0,30
4k	3,87	1,62	1,04
4l	3,95	3,75	2,50
4m	5,05	3,65	2,57
4n	6,79	4,43	2,90
4o	3,86	2,03	1,61
4p	9,68	7,08	5,14
4q	1,65	1,56	1,49
4r	2,63	0,84	0,82
4s	2,98	0,92	0,67
4t	2,22	0,54	0,30
4u	2,03	-	-
4v	2,29	0,71	0,22

Figura 5.2 - Atividade antioxidante dos ésteres (4a-4v) derivados do norbornadieno, pelo método DPPH

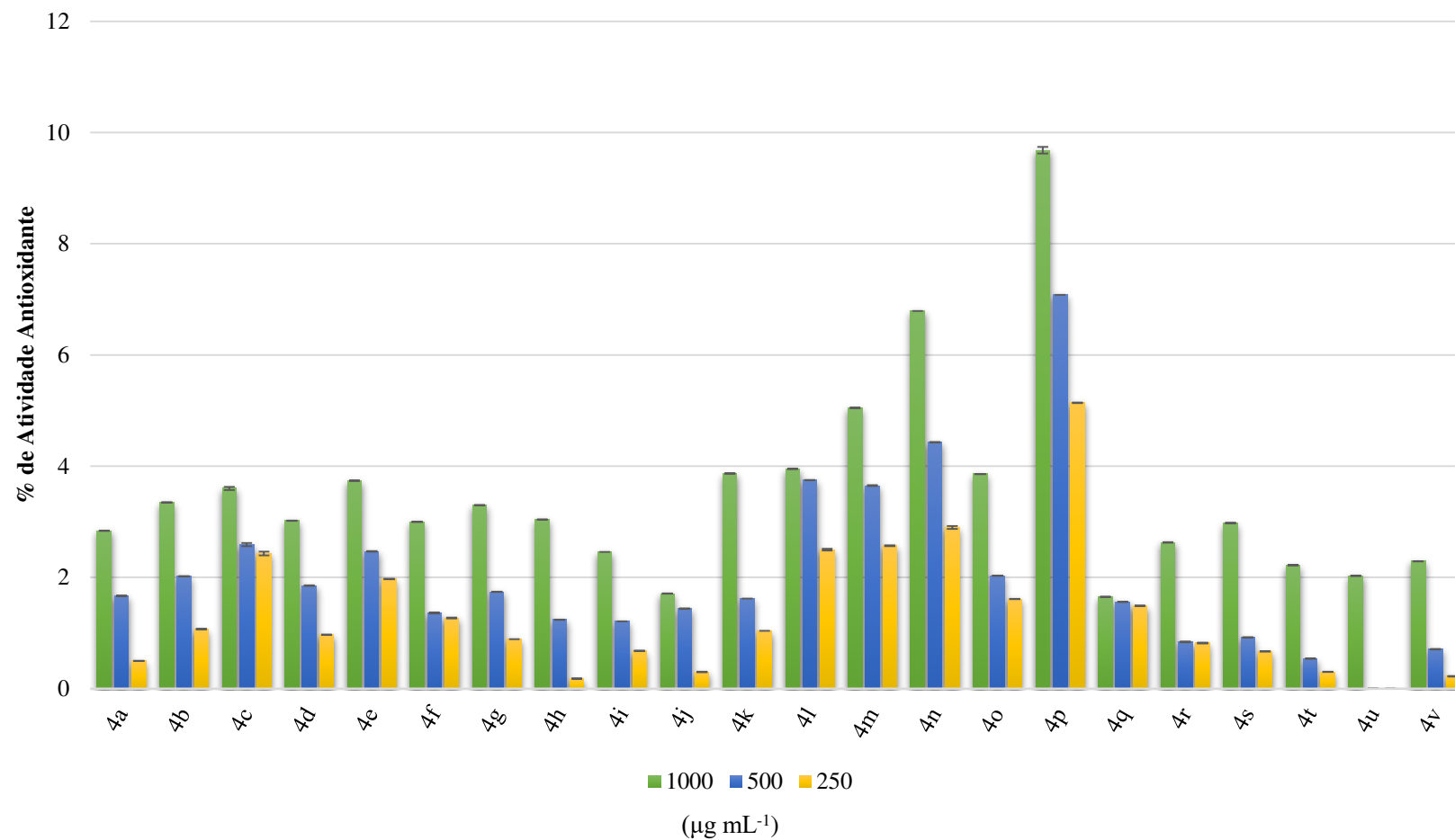
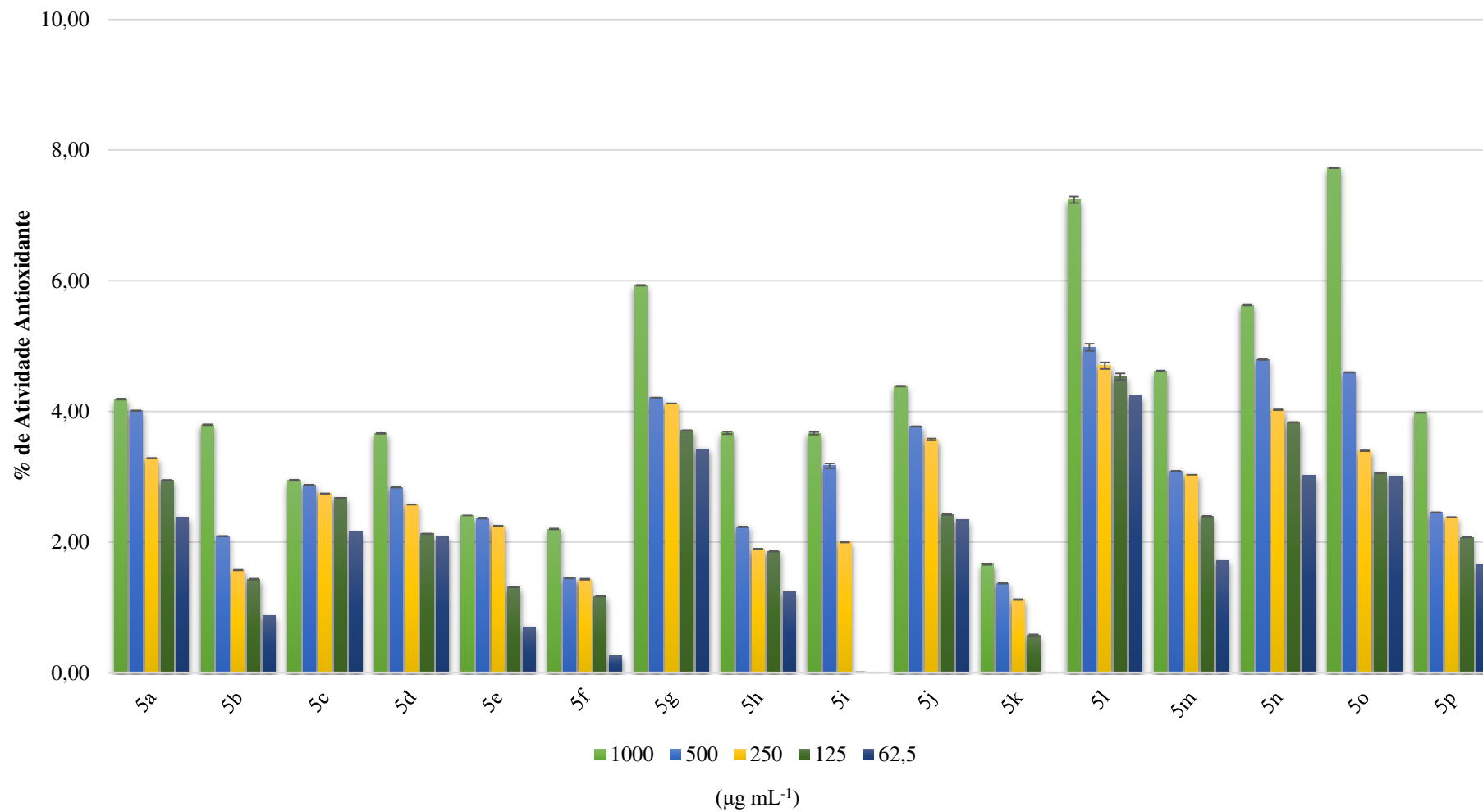


Tabela 5.2 - Atividade antioxidante (%) das amidas derivadas do norbornadieno

Substâncias	Atividade antioxidante (%)				
	Concentração ($\mu\text{g mL}^{-1}$)				
	1000	500	250	125	62,5
5a	4,19	4,01	3,28	2,95	2,38
5b	3,80	2,09	1,57	1,43	0,88
5c	2,95	2,87	2,74	2,67	2,15
5d	3,66	2,84	2,57	2,13	2,08
5e	2,41	2,37	2,25	1,31	0,70
5f	2,20	1,45	1,43	1,17	0,26
5g	5,93	4,21	4,12	3,71	3,43
5h	3,67	2,23	1,89	1,86	1,24
5i	3,67	3,17	2,00	-	-
5j	4,38	3,77	3,57	2,42	2,34
5k	1,66	1,37	1,12	0,57	-
5l	7,24	4,98	4,70	4,53	4,24
5m	4,62	3,09	3,03	2,40	1,72
5n	5,63	4,79	4,02	3,83	3,02
5o	7,73	4,60	3,40	3,05	3,01
5p	3,98	2,45	2,38	2,07	1,65

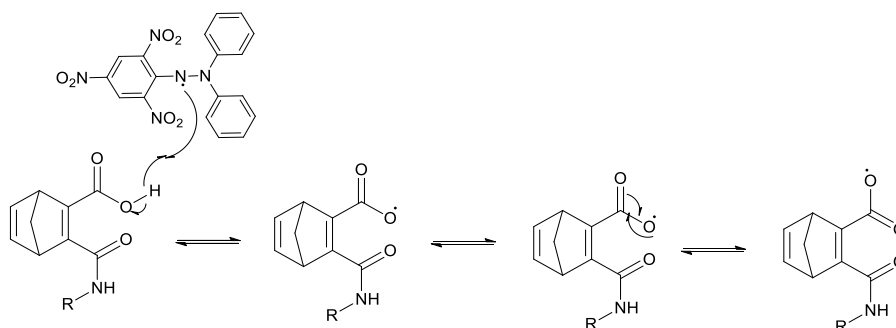
Figura 5.3 - Atividade antioxidante ($\mu\text{g mL}^{-1}$) das amidas derivadas do norbornadieno (**5a-5p**)

Pelos dados obtidos pode-se verificar que a série de ésteres apresenta um potencial antioxidante menor que das amidas ácidas na mesma concentração. Nas menores concentrações (125 e 62,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$) não apresentaram nenhuma atividade para a série de ésteres e por este motivo não estão expressas graficamente e nem na tabela dos resultados.

A baixa atividade dos ésteres quando comparado com as amidas está provavelmente relacionada à estrutura dos compostos. O teste antioxidante DPPH é baseado no mecanismo de transferência de elétrons. Neste método o radical cromógeno, coloração púrpura, é reduzido por compostos antioxidantes (quando o composto apresenta atividade), para o seu correspondente hidrazina de cor amarelo claro e é este grau de descoloração que é medido espectrofotometricamente após uma hora de reação.

Devido ao mecanismo de ação do teste DPPH a maior atividade da série de amidas está correlacionada com a presença do ácido carboxílico, que apresenta um hidrogênio ácido que pode ser capturado e o restante da estrutura propicia uma estabilização por deslocalização de elétrons no sistema (Figura 5.4). Este fato não é observado na estrutura dos ésteres pois não apresentam hidrogênios livres para serem doados e não apresenta um sistema de estabilização do radical.

Figura 5.4 - Estabilização do radical DPPH pelas amidas ácidas (**5a-5p**)

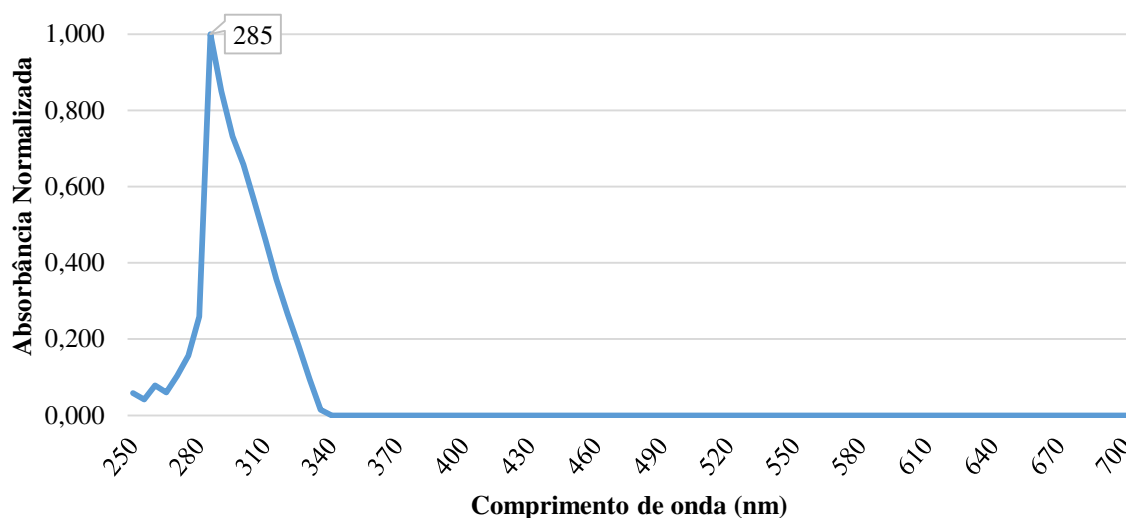


Analisando a substituição dos derivados pode-se dizer que existe diferença na atividade dos compostos substituídos por cadeias alifáticas e aromáticas para ambos os grupos de derivados (ésteres e amidas ácidas). Esta diferença deve estar intimamente relacionada com a estabilização do radical formado. Quando a substituição se dá por cadeias aromáticas ocorre uma maior estabilização quando se compara com os compostos que apresentam cadeias alifáticas. Porém um ponto importante a se ressaltar é que o tamanho da cadeia alifática, o substituinte do anel aromático e sua posição não apresentaram influência nos resultados.

5.3.2 Comprimento máximo de absorção dos derivados do norbornadieno

Todos os compostos sintetizados (ésteres e amidas) juntamente com o material de partida o biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (**3**) foram submetidos à determinação do comprimento de onda máximo de absorção. O gráfico que representa o perfil do composto (**3**) juntamente com seu máximo de absorção obtido foi 285 nm (Figura 5.5). A substância (**3**) apresenta somente um máximo de absorção.

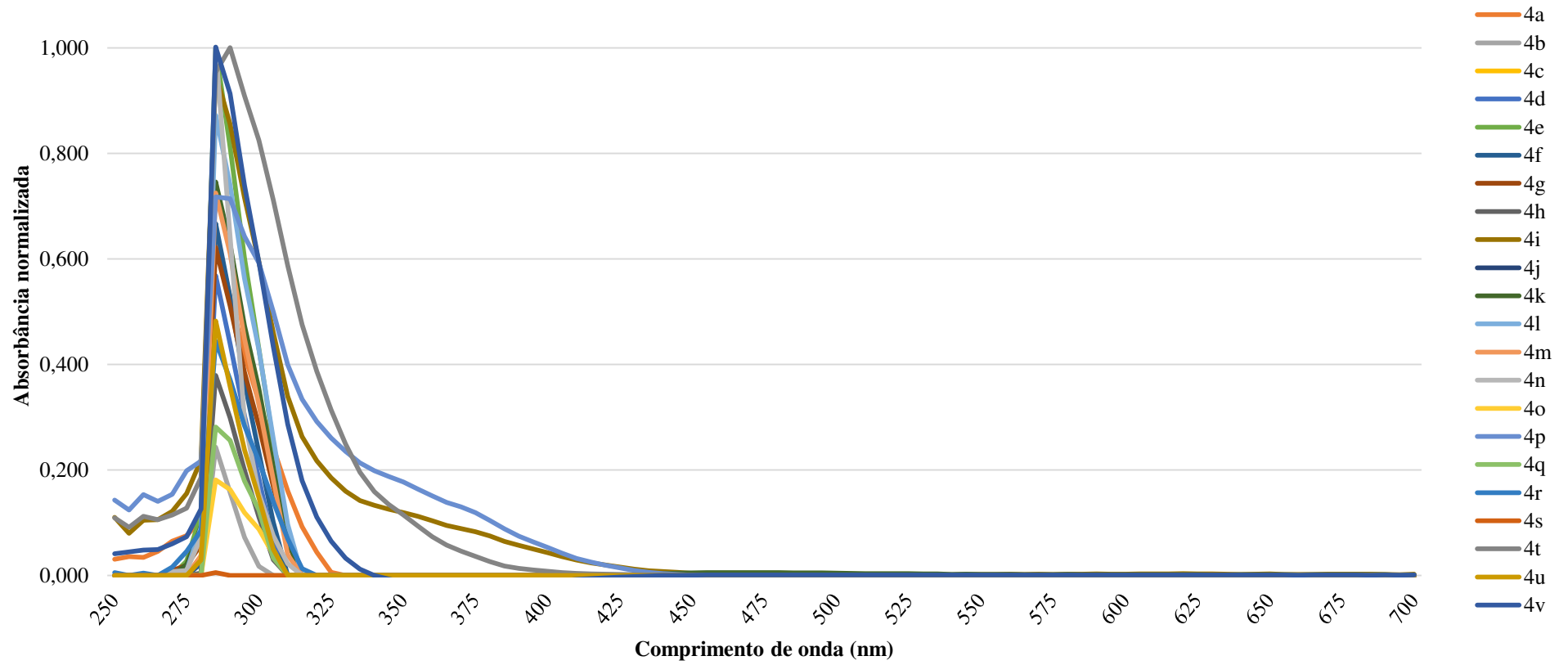
Figura 5.5 - Absorção máxima para o composto **3**



Ao se adicionar grupos ao composto **3** na formação dos derivados observa-se que na série de ésteres não causaram interferência substancial nos comprimentos de onda máximo cujos valores variaram de 280 a 290 nm (Apêndice E, pg. 250).

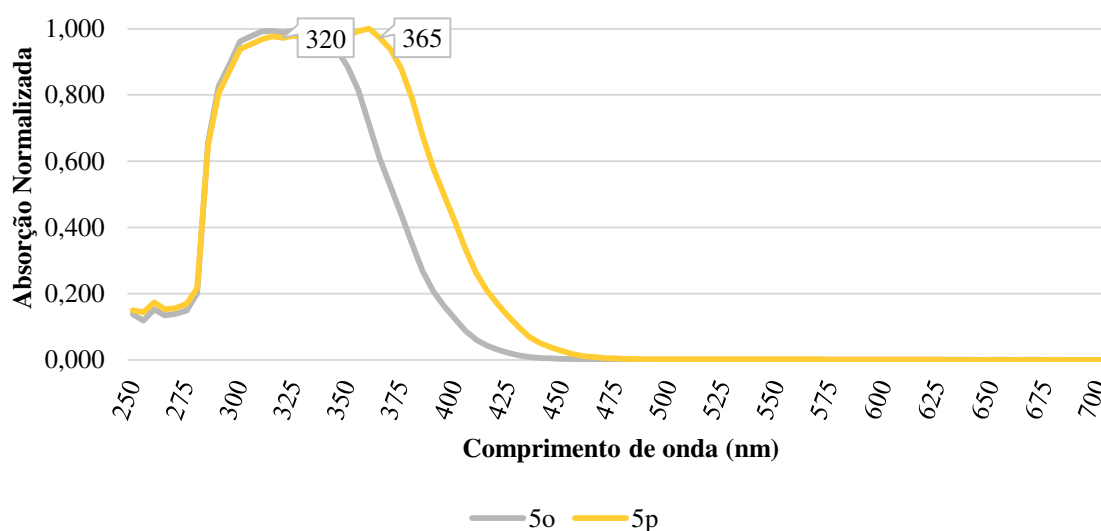
O perfil de cada conjunto de compostos pode ser visto nas Figuras 5.6 e 5.7. Por estes dados observa-se que na série de ésteres (**4a-4v**) não há diferença substancial entre os compostos independente do grupo substituinte. Um fato interessante a ser ressaltado é que não houve diferença no comprimento de onda entre a série dos compostos alifáticos com os da série aromática.

Figura 5.6 - Comparação do comprimento de onda da série dos ésteres derivados do norbornadieno (4a-4v)



Passando para a análise dos resultados obtidos para as amidas (Figuras 5.7 e 5.8) verifica-se que neste conjunto de moléculas houve influência no comprimento de onda de absorção com relação aos substituintes e a posição onde se encontra. Pode-se citar como exemplo os compostos **5o** e **5p**, ambos com o mesmo grupo cromóforo (metoxifenil). No composto **5o** o grupo metoxi encontra-se na posição 3 resultando em um $\lambda_{\text{máx}}$ 325 enquanto que no **5p** o mesmo grupo está na posição 4 o $\lambda_{\text{máx}}$ foi de 360 nm (Figura 5.8). Este fato é uma tendência geral observada por diversos pesquisadores da área que atribuem que na substituição-1,4 ocorre uma extensão da conjugação o que conseqüentemente aumenta o $\lambda_{\text{máx}}$ dos compostos.

Figura 5.8 - Comparação do perfil de absorção máxima dos compostos **5o** e **5p**



5.4 CONCLUSÃO

Os ésteres e amidas ácidas foram submetidos ao teste antioxidante pelo método DPPH e verificou-se que as amidas ácidas apresentaram melhor atividade quando comparados com os ésteres derivados. As mesmas substâncias também foram submetidas a verificação da absorção do comprimento de onda máximo onde se verificou que nos derivados de ésteres não se observa nenhuma diferença no comprimento de onda máximo entre as moléculas e também com o material de partida (**3**). No entanto, as amidas ácidas apresentaram maiores valores de comprimento de onda. Porém, não há grande diferença quando comparadas com o material de partida.

5.5 REFERÊNCIAS

1. AHANGARPOUR, A.; SAYAHI, M.; SAYAHI, M. The antidiabetic and antioxidant properties of some phenolic phytochemicals: A review study. **Diabetes Metabolic Syndrome: Clinical Research Reviews**, v. 13, p. 854-857, 2019.
2. BARREIROS, A.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.
3. BIANCHI, M. L. P.; ANTUNES, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**, v. 12, n. 2, p. 123-130, 1999.
4. BRUMMEL, O.; WAIDHAS, F.; WU, Y.; BOCHMANN, S.; STEINRUCK, H. P.; PAPP, C.; BACHMANN, J.; LILUDA, J. Photochemical energy storage and electrochemically triggered energy release in the norbornadiene-quadracyclane system: UV photochemistry and IR spectroelectrochemistry in a combined experiment. **Journal of Physical Chemistry Letters**, v. 8, n. 13, p. 2819-2825, 2017.
5. CARMAN, R. M.; DERBYSHIRE, R. P. C.; HANSFORD, K. A.; KADIRVELRAJ, R.; ROBINSON, W. T. Towards the cis-bromination of double bonds. **Australian Journal of Chemistry**, v. 54, n. 2, p. 117-126, 2001.
6. CHANDRA, P.; SHARMA, R. K.; ARORA, D. S. Antioxidant compounds from microbial sources: a review. **Food Research International**, v. 129, p. 108849, 2020.
7. DUARTE-ALMEIDA, J. M.; SANTOS, R. J.; GENOVESE, M. I.; LAJOLO, F. M. Avaliação da atividade antioxidante utilizando o sistema β -caroteno/ácido linoleico e método de sequestro de radicais DPPH. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 26, n. 2, p. 446-452, 2006.
8. FUERTES, E.; Van der PLAAT, D. A.; MINELLI, C. Antioxidant genes and susceptibility to air pollution for respiratory and cardiovascular health. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 152, 2020 (in press). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.01.181>.
9. QUAN, T. H.; BENJAKUL, S.; SAE-LEAW, T.; BALANGE, A. K.; MAQSOOD, S. Protein-polyphenol conjugates: Antioxidant property, functionalities and their applications. **Trends in Food Science Technology**, v. 91, p. 507-517, 2019.
10. SPIVACK, K. J.; WALKER, J. V.; SANDFORD, M. J.; RUPERT, B. R.; TOCYLOSKI, J. M.; JAHN, A. N.; SHAAK, L. M.; OBIANYO, O.; USLER, K. M. GOODSON, F. E. Substituted diarylnorbornadienes and quadracyclanes: Synthesis, photochemical properties, and effect of substituent on the kinetic stability of quadracyclanes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, n. 3, p. 1301-1315, 2017.
11. OLIVEIRA, G. L. S. Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais *in vitro* pelo método do DPPH: estudo de revisão. **Revista Brasileira Plantas Mediciniais**, v. 17, p. 36-44, 2015.
12. RAMALHO, V. C.; JORGE, N. Antioxidants used in oils, fats and fatty foods. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 755-760, 2006.
13. VESSALLY, E.; ARYANA, S. Maximizing the solar energy storage of the four substituted norbornadiene-quadracyclane system: DFT calculations. **Russian Journal of Physical Chemistry A**, v. 90, n. 1, p. 136-143, 2016.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho foi estruturado em 5 capítulos para melhor apresentação dos resultados.

No Capítulo 1 foi feita uma revisão bibliográfica referente aos compostos sintetizados já descritos sobre o norbornadieno e suas principais aplicações como candidatos em potencial no ramo de células fotovoltaicas. Um apanhado referente ao que existe na literatura sobre as reações em que esta molécula e seus derivados são utilizados. Pelo descrito neste capítulo foi possível observar que o norbornadieno é uma molécula versátil, com diversas aplicações industriais, e a cada dia desperta interesse dos pesquisadores para novas descobertas. Vale ressaltar que não há relatos desta classe de compostos e atividade agroquímica sendo o presente trabalho o pioneiro neste campo de estudo.

O Capítulo 2 relata a síntese do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-carboxílico diácido (**3**). Este composto foi obtido a partir do sal de monopotássio acetileno monoácido e o ciclopentadieno, em meio ácido, por meio de uma reação de Diels-Alder. A reação ocorreu com o emprego de condições brandas como temperatura ambiente, ausência de catalisador e pouco tempo reacional proporcionando alto rendimento (79%). A partir do composto **3** foram sintetizados 22 ésteres (**4a-4v**) com rendimentos que variam de 22 a 98%. Destes 22 compostos obtidos, 20 são inéditos.

No Capítulo 3 está descrita a síntese de derivados bifuncionais contendo os grupamentos amida e ácido carboxílico obtidos através de reação de substituição nucleofílica a partir do composto **3**. Por este método foram obtidos 16 compostos (**5a-5p**) com rendimentos que variaram de 45 a 80%. Dos 16 compostos obtidos, 14 não se encontram descritos na literatura.

O Capítulo 4 teve como foco o teste da atividade herbicida dos derivados bifuncionais (amidas e ácidos carboxílicos) derivados do norbornadieno. Os 16 compostos sintetizados (**5a-5p**) juntamente com o material de partida (**3**), tiveram seu efeito testado sobre o desenvolvimento radicular e da parte aérea de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*). A avaliação *in vitro* indicou que alguns desses compostos são capazes de influenciar significativamente o desenvolvimento dessas plântulas como foi o caso da substância **5m** para as plântulas de pepino e **5a** para as plantas de sorgo. Verificou-se também indícios de seletividade dos compostos, pois o efeito sobre a dicotiledônea foi mais evidente quando comparado com a monocotiledônea nas concentrações testadas. Esses resultados

revelam que os derivados de norbornadieno representam uma boa plataforma estrutural para a descoberta de novos compostos com propriedades fitotóxicas.

O Capítulo 5 traz informações complementares aos compostos sintetizados no presente trabalho como atividade antioxidante juntamente com o comprimento de onda de máxima absorção. O teste antioxidante pelo método DPPH foi realizado para todas as substâncias e foi verificado que as amidas ácidas apresentaram melhor atividade quando comparados com os ésteres derivados do norbornadieno. As mesmas substâncias também foram submetidas a verificação da absorção do comprimento de onda máximo onde se verificou que nos derivados de ésteres não se observa nenhuma diferença no comprimento de onda máximo entre as moléculas e também com o material de partida (**3**). No entanto, as amidas ácidas apresentaram maiores valores de comprimento de onda. Porém, não há grande diferença quando comparadas com o material de partida.

No Apêndice A estão relatadas as obtenções de 22 ésteres derivados do norbornadieno que foram testados sobre o nematoide *Meloidogyne javanica* com mortalidade superior a 90% nas concentrações testadas. Dois destes compostos (**3** e **4a**) foram os mais ativos. As maiores atividades nematocidas destes compostos sugerem que a polaridade dos compostos é uma característica fundamental.

Resumindo, o trabalho foi de grande valia tendo em vista que mostrou atividade fitotóxica, antioxidante e sobre a mortalidade de nematoides do gênero *M. javanica*. No entanto são necessários novos ensaios de atividade biológica para um melhor direcionamento de sua aplicação. Assim, espera-se que a médio ou longo prazo possa ser desenvolvido um produto comercial de compostos derivados do norbornadieno para uso no controle de nematoides ou de plantas daninhas.

APÊNDICE A - SYNTHESIS AND EVALUATION OF NEMATICIDAL ACTIVITY OF COMPOUNDS DERIVED FROM NORBORNADIENE

Artigo publicado no *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 31, 2020 (In press).

DOI: <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20200067>

ABSTRACT

Nematode is a major problem in agriculture, the effective way to control this pest is through chemical control, but the efficient molecules present in the market have great toxicity. Thus, there is a constant demand for the development of new nematicide molecules. This study describes the synthesis of 21 novel esters derived from norbornadiene and evaluation of their potential activity against *Meloidogyne javanica*. The esters **5-25** presented 50% mortality of the nematodes. The acid **3** and the ester **4** caused 96% and 93% mortality of the nematodes, respectively. The lethal concentration to kill 50% of the nematodes (LD₅₀) were determined as being 11.8 µg mL⁻¹ for the acid **3** and 99.4 µg mL⁻¹ for the ester **4**. According to the results obtained it is believed that polarity seems to be a key factor for the higher activity of compound **3** compared to structurally similar ester derivatives.

Keywords: *Meloidogyne javanica*; Diels-Alder; bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylic acid; but-2-ynedioic acid

Introduction

Synthetic organic chemists are always involved in the production of new substances that have effective biological activity and are less toxic to humans and the environment.

Among the different synthetic strategies, the [4+2] cycloaddition, commonly known as Diels-Alder reaction, is gaining more and more prominence.¹⁻³ Several products synthesized by this reaction have effective application in our daily lives, and we can mention the case of the agrochemical Captan, which presents as key step the Diels-Alder reaction. With this reaction it is possible to obtain bicycles that are very active in the control of different biological agents.⁴⁻⁹

A bicyclic compound that has been excelling in recent years is the norbornadiene, a homoalkyl diene system compound,¹⁰ of great scientific interest in chemistry due to its high symmetry, unusual structure besides a high reactivity.^{11,12} An area that can be mentioned is its use as a sensitizer in energy production processes.¹³⁻¹⁶ In addition, several reports involving theoretical chemistry for the analysis of the structure and bonds of this kind of compounds are described in literature.¹⁷⁻¹⁹ However, there aren't reports of norbornadiene and its derivatives as an agrochemical yet.

A problem in agriculture that has high economic impact are the nematodes known as an economically harmful group of parasites.²⁰ The main species that causes damage is the *Meloidogyne*, which causes root damage that directly affects the water and nutrients absorption necessary for the good development of the plants.²¹ Nematodes are estimated to generate a projected annual loss of 12.3% (\$ 157 billion) worldwide.²² Among the main procedures for accomplishing the management of cultures against attack by nematodes, chemical control is the most efficient and fast method.²³ Due to restrictions of some nematicides it is necessary to search for new molecules to supply the demand in this segment.

As part of a program directed towards the synthesis of bioactive compounds,²⁴⁻²⁸ we were interested in preparing substances with potential agrochemical activities. Lactone and amides were shown to present diverse biological activities. Therefore, a study was conducted to verify the potential of bicyclic dicarboxylic acid and bicyclic dialkyl dicarboxylate derivatives as nematicides.

For this purpose, 21 bicyclic esters were synthesized from a norbornadiene dicarboxylic acid (**3**) via reaction with alkyl and benzyl bromides (**5-25**). The methyl ester (**4**) was

synthesized by reaction of the norbornadiene dicarboxylic acid with methanol catalyzed by sulfuric acid. The compounds synthesized were evaluated against *Meloidogyne javanica*.

Materials and methods

Chemicals

General

Acetylenedicarboxylic acid monopotassium salt (potassium 3-carboxypropionate) and dicyclopentadiene (454338-1KG) were acquired from Sigma-Aldrich (A15401). Infrared spectra were performed on a FT-IR Varian 660 equipped with GladiATR (Varian, Palo Alto, CA, USA). NMR spectra were recorded on a Varian Mercury spectrometer (300 MHz) and Bruker DPX 200-Avance spectrometer (200 MHz). The solvent employed was deuterated chloroform, and the signal of the hydrogen of CHCl_3 was used as the reference ($\delta=7.22$) in the ^1H NMR. The signal of the carbon of CDCl_3 was used as the reference ($\delta=77$) in the ^{13}C NMR. High resolution mass spectra were recorded on a Bruker Micro TOF (resolution 10,000 FWHM) under electrospray ionization (ESI) and the results were reported with four decimal places. The quality (purity) of the compounds was assessed by the ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy and their identity confirmed by the combined interpretation of NMR, Infrared (IR), and mass spectrometry (MS).

Synthesis of bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylic acid (3)

Acetylenedicarboxylic acid monopotassium salt (2.00 g), concentrated hydrochloric acid (2.00 mL), cyclopentadiene (4.00 mL, freshly distilled) and water (10.00 mL) in a round bottomed flask was stirred at 25 °C for 4 hours. The reaction mixture was extracted with chloroform (3 x 15 mL) and the organic solvent was removed under vacuum. The yellow residue was washed with hexane (30 mL) to afford the desired product bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylic acid (**3**).²⁹ This bicycle was used as a starting material for the synthesis of all esters derivatives.

Bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylic acid (3): Yellow solid; yield: 79%; mp: 160-161 °C; R_f : 0.15 (hexane/ethyl acetate 1:1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3370-2710, 2983, 2952, 2877, 1693, 1619, 1577, 1442, 1220, 696; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.12-2.19 (m, 1H, H7a), 2.28-2.31 (m, 1H, H7b), 4.20-4.21 (m, 2H, H1, H4), 6.93-6.94 (m, 2H, H5, H6), 11.86 (s, 1H, H9); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 54.3 (C1, C4), 73.2 (C7), 142.3 (C5, C6), 158.1

(C2, C3), 167.4 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $C_9H_8NaO_4$ $[M+Na]^+$ 203.0315; found 203.0312.

General procedure for syntheses of the esters derived from bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylic acid (5-25)

A mixture of compound **3** (0.180 g, 1.00 mmol), *N,N*-dimethylacetamide (DMA, 5.00 mL), and K_2CO_3 (0.690 g, 6.00 mmol) in a round bottomed flask was stirred at room temperature for 1 hour. Benzyl bromide (2.20 mmol) was added to the reaction mixture and stirred for 18 hours at 25 °C. When alkyl bromide (instead of benzyl bromide) was used, the reaction mixture was heated at 70 °C for 24 hours. The reaction was quenched with 0.630 mol L^{-1} hydrochloric acid (30 mL) and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic phases was dried with anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica-gel column chromatography using mixtures of hexane/ethyl acetate as described below.

Diisopropyl bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (5): Yellow oil; yield: 74%; R_f = 0.47 (hexane/ethyl acetate 4:1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$): 2977, 2937, 1699, 1624, 1261, 1093, 705; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.28-1.31 (m, 12 H, 4 x \underline{CH}_3), 2.04-2.09 (m, 1H, H7a), 2.25-2.30 (m, 1H, H7b), 3.88-3.92 (m, 2H, H1, H4), 5.00-5.19 (m, 2H, H9), 6.90-6.92 (m, 2H, H5, H6), ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ : 21.8 (4 x \underline{CH}_3), 53.4 (C1, C4); 68.6 (C9), 72.6 (C7), 142.4 (C5, C6), 152.0 (C2, C3); 164.9 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $C_{15}H_{20}NaO_4$ $[M+Na]^+$ 287.1254; found 287.1251.

Di(prop-2-yn-1-yl) bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (6): Yellow oil; yield 65%; R_f = 0.38 (hexane/ethyl acetate 3:1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$): 3294, 2951, 2883, 1707, 1618, 1232, 714; 1H NMR (200 MHz, CD_3Cl_3) δ : 2.08-2.13 (m, 1H, H7a), 2.27-2.32 (m, 1H, H7b), 2.50 (t, 2H, J 2.5 Hz, H11), 3.95-3.99 (m, 2H, H1, H4), 4.77 (d, 4H, J 2.5 Hz, H9), 6.90-6.93 (m, 2H, H5, H6); ^{13}C NMR (50 MHz, CD_3Cl_3) δ : 52.6 (C1, C4), 53.7(C9), 73.3 (C7); 75.4 (C11), 77.4 (C10), 142.5 (C5, C6), 152.7 (C2, C3), 164.1 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $C_9H_8NaO_4$ $[M+Na]^+$ 203.0315; found 203.0312.

Dipentyl bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (7): Yellow oil; yield 50%; $R_f = 0.48$ (hexane/ethyl acetate 3.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2958, 2862, 1708, 1630, 1461, 1228, 1099, 708; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.86-0.92 (m, 6H, 2 x CH_3), 1.28-1.35 (m, 8H, H11, H12), 1.58-1.68 (m, 4H, H10), 2.04-2.08 (m, 1H, H7a), 2.25-2.29 (m, 1H, H7b), 3.89-3.91 (m, 2H, H1, H4), 4.14-4.17 (m, 4H, H9), 6.88-6.90 (m, 2H, H5, H6); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 13.9 (C13), 22.3 (C12), 28.0 (C11), 28.2 (C10), 53.4 (C1, C4), 65.1 (C9), 72.7 (C7), 142.4 (C5, C6), 152.1 (C2, C3), 165.3 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 343.1868; found 343.1880.

Dihexyl bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (8): Colorless oil; yield 55%; $R_f = 0.52$ (hexane/ethyl acetate 3.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2937, 2854, 1710, 1630, 1460, 1253, 1228, 712; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.86-0.90 (m, 6H, 2 x CH_3), 1.27-1.39 (m, 12H, 3 x CH_2), 1.60-1.69 (m, 4H, H10), 2.07 (dt, 1H, J 6.8; 1.4 Hz, H7a), 2.27 (dt, 1H, J 6.7; 1.5 Hz, H7b), 3.90-3.92 (m, 2H, H1, H4), 4.12-4.17 (m, 4H, H9), 6.89-6.91 (m, 2H, H5, H6); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 14.0 (C14), 22.5 (C13), 25.5 (C12), 28.5 (C11), 31.4 (C10), 53.4 (C1, C4), 65.2 (C9), 72.7 (C7), 142.4 (C5, C6), 152.1 (C2, C3), 165.2 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 371.2193; found 371.2190.

Diheptyl bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (9): Light yellow oil; yield 56%; $R_f = 0.48$ (hexane/ethyl acetate 3.5:0.5 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2923, 2960, 1712, 1630, 1248, 1009, 712; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.85-0.90 (m, 6H, 2 x CH_3), 1.27-1.31 (m, 16H, 8 x CH_2), 1.60-1.70 (m, 4H, H10), 2.06 (dt, 1H, J 6.7; 1.5 Hz, H7a), 2.28 (dt, 1H, J 6.7; 1.5 Hz, H7b), 3.90-3.92 (m, 2H, H1, H4), 4.12-4.17 (m, 4H, H9), 6.90-6.91 (m, 2H, H5, H6); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 14.0 (C15), 22.5 (C14), 25.8 (C11), 28.5 (C12), 28.9 (C10), 31.8 (C13), 53.4 (C1, C4), 65.1 (C9), 72.8 (C7), 142.4 (C5, C6), 152.0 (C2, C3), 165.3 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 399.2506; found 399.2495.

Diocetyl bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (10): Colorless oil; yield: 58%; $R_f = 0.41$ (hexane/ethyl acetate 3.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2929, 2858, 1712, 1630, 1228, 712; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.85-0.89 (m, 6H, 2 x CH_3), 1.25-1.27 (m, 20H, 10 x CH_2), 1.60-1.69 (m, 4H, H10), 2.07 (dt, 1H, J 6.8; 1.5 Hz, H7a), 2.27 (dt, 1H, J 6.7; 1.6 Hz, H7b), 3.90-3.92 (m, 2H, H1, H4), 4.12-4.17 (m, 4H, H9), 6.90-6.91 (m, 2H, H5, H6); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 14.2 (C16), 22.8 (C15), 26.0 (C13), 28.7 (C12), 29.3 (C11), 29.4 (C10), 31.9

(C14), 53.6 (C1, C4), 65.3 (C9), 72.9 (C7), 142.5 (C5, C6), 152.2 (C2, C3), 165.4 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $C_{25}H_{40}NaO_4$ $[M+Na]^+$ 427.2819; found 427.2819.

Didecyl bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (11): Colorless oil; yield: 59%; R_f = 0.82 (hexane/ethyl acetate 3.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$): 2918, 2856, 1712, 1624, 1248, 1234, 712; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.85-0.89 (m, 6H, 2 x CH_3), 1.26-1.36 (m, 28H, 14 x CH_2), 1.60-1.67 (m, 4H, H10), 2.07 (dt, 1H, J 6.8, 1.5 Hz, H7a), 2.27 (dt, 1H, J 6.8, 1.6 Hz, H7b), 3.90-3.92 (m, 2H, H1, H4), 4.12-4.14 (m, 4H, H9), 6.89-6.91 (m, 2H, H5, H6); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.1 (C18), 22.6 (C17), 25.9 (C11), 28.5 (C12), 29.3 (C13, C14), 29.5 (C15, C10), 31.9 (C16), 53.4 (C1, C4), 65.2 (C9), 72.7 (C7), 142.4 (C5, C6), 152.1 (C2, C3), 165.3 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $C_{29}H_{48}NaO_4$ $[M+Na]^+$ 483.3445; found 483.3438.

Didodecyl bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (12): Yellow oil; yield: 59%; R_f = 0.46 (hexane/ethyl acetate 3.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$): 2923, 2854, 1707, 1624, 1234, 708; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0.85-0.90 (m, 6H, 2 x CH_3), 1.26-1.34 (m, 36H, 18 x CH_2), 1.60-1.70 (m, 4H, H10), 2.07 (dt, 1H, J 6.8, 1.6 Hz, H7a), 2.27 (dt, 1H, J 6.8, 1.7 Hz, H7b), 3.90-3.92 (m, 2H, H1, H4), 4.12-4.17 (m, 4H, H9), 6.90-6.91 (m, 2H, H5, H6); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 14.1 (C20), 22.7 (C19), 25.9 (C11), 28.5 (C12), 29.3 (C13, C14), 29.5 (C15), 29.6 (C10, C16, C17), 31.9 (C18), 53.5 (C1, C4), 65.2 (C9), 72.8 (C7), 142.4 (C5, C6), 152.1 (C2, C3), 165.3 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $C_{33}H_{56}NaO_4$ $[M+Na]^+$ 539.4071; found 539.4066.

Dibenzyl bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (13): Yellow oil; yield 60%; R_f = 0.38 (hexane/ethyl acetate, 2.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$): 3035, 2950, 2870, 1709, 1626, 1224, 696; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.10 (dt, 1H, J 6.8, 1.5 Hz, H7a), 2.30 (dt, 1H, J 6.8, 1.6 Hz, H7b), 3.95-3.98 (m, 2H, H1, H4), 5.06-5.15 (m, 4H, H9), 6.92-6.93 (m, 2H, H5, H6), 7.31-7.34 (m, 10H, 10 x CH); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 53.7 (C1, C4); 66.7 (C9), 73.0 (C7), 128.2 (C13), 128.3 (C12, C14), 128.5 (C11, C15), 135.6 (C10), 142.4 (C5, C6), 152.3 (C2, C3), 165.0 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $C_{23}H_{20}NaO_4$ $[M+Na]^+$ 383.1254; found 383.1246.

Bis(2-methylbenzyl) bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (14): Yellow oil; yield 79%; R_f = 0.22 (hexane/ethyl acetate 3.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$): 2940, 1704, 1621, 1463, 1224, 744; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.08-2.13 (m, 1H, H7a); 2.31-2.38 (m, 7H, H7b,

H16), 3.95-3.98 (m, 2H, H1, H4), 5.03-5.17 (m, 4H, H9); 6.92-6.94 (m, 2H, H5, H6); 7.17-7.28 (m, 8H, H12, H13, H14, H15); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 18.9 (C16); 53.5 (C1, C4); 65.1 (C9); 72.9 (C7); 126.0 (C14); 128.5 (C13); 129.2 (C12); 130.3 (C15); 133.5 (C11); 137.0 (C10); 142.4 (C5, C6); 152.3 (C2, C3); 165.0 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 411.1567; found 411.1569.

Bis(3-methylbenzyl) bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (15): Blue oil; yield: 50%; R_f = 0.22 (hexane/ethyl acetate 3.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2951, 2877, 1710, 1626, 1255, 1232, 781, 692; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.10 (dt, 1H, J 6.8, 1.6 Hz, H7a), 2.30 (dt, 1H, J 6.8, 1.7 Hz, H7b), 2.34 (s, 6H, 2 x CH_3), 3.95-3.97 (m, 2H, H1, H4), 5.02-5.12 (m, 4H, H9), 6.92-6.93 (m, 2H, H5, H6), 7.09-7.23 (m, 8H, 8 x CH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 21.3 (C16), 53.5 (C1, C4), 66.9 (C9), 73.0 (C7), 125.4 (C15), 128.4 (C14), 129.0 (C11, C13), 129.0 (C11), 135.4 (C10), 138.1 (C12), 142.4 (C5, C6), 152.4 (C2, C3), 165.0 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 411.1567; found 411.1562.

Bis(4-methylbenzyl) bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (16): White solid; yield: 49%; mp: 75.0-75.8 °C; R_f = 0.22 (hexane/ethyl acetate 3.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2981, 2953, 1702, 1612, 1269, 1051, 804, 727, 472; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.06-2.09 (m, 1H, H7a), 2.26-2.35 (m, 7H, H7b, H16), 3.93-3.95 (m, 2H, H1, H4), 5.00-5.13 (m, 4H, H9), 6.90-6.92 (m, 2H, H5, H6), 7.12-7.23 (m, 8H, 8 x CH); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 21.2 (C16), 53.5 (C1, C4), 66.7 (C9), 72.9 (C7), 128.5 (C13), 129.2 (C12, C14), 132.6 (C11, C15), 138.1 (C10), 142.4 (C5, C6), 152.2 (C2, C3), 165.0 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 411.1567; found 411.1569.

Bis(3,5-dimethoxybenzyl) bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (17): Yellow oil; yield 22%; R_f = 0.48 (hexane/ethyl acetate 3.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2935, 2835, 1712, 1597, 1462, 1149, 835, 688; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.08-2.12 (m, 1H, H7a), 2.28-2.32 (m, 1H, H7b), 3.76 (s, 12H, 4 x CH_3), 3.95-3.98 (m, 2H, H1, H4), 5.05 (s, 4H, H9), 6.37-6.39 (m, 2H, H5, H6), 6.45-6.46 (m, 4H, H11, H15), 6.91-6.93 (m, 2H, H13); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 53.7 (C1, C4), 55.4 (C16), 66.7 (C9), 73.1 (C7), 100.3 (C13), 106.0 (C11, C15), 137.9 (C10), 142.5 (C5, C6), 152.5 (C2, C3), 161.0 (C12, C14), 165.0 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NaO}_8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 503.1676; found 503.1676.

Bis(4-fluorobenzyl) bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (18): White solid; yield 51%; mp: 70.3-71.7 °C; R_f = 0.40 (hexane/ethyl acetate 3.5:0.5 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2998,

2950, 1702, 1600, 1512, 1272, 1220, 823; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.09 (dt, 1H, J 6.8, 1.5 Hz, H7a), 2.28 (dt, 1H, J 6.8, 1.5 Hz, H7b), 3.93-3.95 (m, 2H, H1, H4), 5.02-5.11 (m, 4H, H9), 6.90-6.91 (m, 2H, H5, H6), 6.97-7.03 (m, 4H, H11, H15), 7.24-7.29 (m, 4H, H12, H14); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 53.7 (C1, C4), 66.1 (C9), 73.1 (C7), 115.6 (C12, C14), , 130.4 (C11, C15), 131.5 (C10), 142.5 (C5, C6), 152.5 (C2, C3), 162.8 (C13), 164.9 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 419.1065; found 419.1065.

Bis(2-chlorobenzyl) bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (19): Yellow oil; yield 73%; R_f = 0.48 (hexane/ethyl acetate 3.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3064, 2941, 2869, 1712, 1620, 1250, 1224, 744, 707, 683; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.12 (dt, 1H, J 6.9, 1.5 Hz, H7a), 2.33 (dt, 1H, J 6.9, 1.7 Hz, H7b), 3.98-4.01 (m, 2H, H1, H4), 5.18-5.28 (m, 4H, H9), 6.93-6.94 (m, 2H, H5, H6), 7.19-7.26 (m, 4H, H15, H14), 7.30-7.36 (m, 4H, H12, H13); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 53.7 (C1, C4), 64.1 (C9), 72.9 (C7), 126.8 (C14), 129.4 (C13), 129.6 (C12), 133.2 (C11), 133.4 (C10), 142.5 (C5, C6), 152.4 (C2, C3), 164.6 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 451.0474; found 451.0472.

Bis(4-chlorobenzyl) bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (20): Yellow solid; yield 56%; mp: 66.5-67.7 °C; R_f = 0.48 (hexane/ethyl acetate 3.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2999, 2944, 1700, 1616, 1491, 1267, 1093, 808, 721, 517; ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.09-2.13 (m, 1H, H7a), 2.28-2.32 (m, 1H, H7b), 3.97 (s, 2H, H1, H4), 5.08-5.13 (m, 4H, H9), 6.91-6.94 (m, 2H, H5, H6), 7.15-7.33 (m, 8H, 8 x CH); ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ : 53.7 (C1, C4), 66.0 (C9), 73.1 (C7), 128.8 (C12, C14), 129.7 (C11, C15), 134.1 (C13), 134.3 (C10), 142.5 (C5, C6), 152.5 (C2, C3), 164.9 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 451.0474; found 451.0483.

Bis(2-bromobenzyl) bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (21): Colorless oil; yield 49%; R_f = 0.50 (hexane/ethyl acetate 3.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3072, 2949, 2868, 1714, 1628, 1234, 1222, 744, 713, 657; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.13 (dt, 1H, J 6.8, 1.5 Hz, H7a), 2.34 (dt, 1H, J 6.8, 1.5 Hz, H7b), 4.00-4.02 (m, 2H, H1, H4), 5.16-5.26 (m, 4H, H9), 6.94-6.95 (m, 2H, H5, H6), 7.15 (td, 2H, J 7.6, 1.9 Hz, H14), 7.25 (td, 2H, J 7.6, 1.3 Hz, H13), 7.34 (dd, 2H, J 7.6, 1.8 Hz, H15), 7.52 (dd, 2H, J 7.9, 1.3 Hz, H12); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 53.7 (C1, C4), 66.2 (C9), 72.9 (C7), 123.3 (C11), 127.4 (C14), 129.6 (C12), 129.7 (C13), 132.7

(C15), 134.9 (C10), 142.4 (C5, C6), 152.3 (C2, C3), 164.6 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $C_{23}H_{18}Br_2NaO_4 [M+Na]^+$ 540.9445; found 540.9432.

Bis(3-bromobenzyl) bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (22): White solid; yield 70%; mp: 40.4-41.9 °C; R_f = 0.5 (hexane/ethyl acetate 3.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$): 2996, 2943, 1704, 1612, 1571, 1263, 1049, 692; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.10-2.12 (m, 1H, H7a), 2.30-2.32 (m, 1H, H7b), 3.96-3.98 (m, 2H, H1, H4), 5.05-5.12 (m, 4H, H9), 6.93-6.94 (m, 2H, H5, H6), 7.17-7.23 (m, 4H, H14, H15), 7.41-7.46 (m, 4H, H11, H13); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ : 53.6 (C1, C4), 65.8 (C9), 73.0 (C7), 122.5 (C12), 126.6 (C15), 130.1 (C14), 131.1 (C13), 131.3 (C11), 137.7 (C10), 142.4 (C5, C6), 152.4 (C2, C3), 164.7 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $C_{23}H_{18}Br_2NaO_4 [M+Na]^+$ 540.9445; found 540.9442.

Bis(4-bromobenzyl) bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (23): Yellow solid; yield 68%; mp: 92.7-94.0 °C; R_f = 0.50 (hexane/ethyl acetate 3.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$): 2948, 2877, 1693, 1608, 1518, 1050, 725; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.07-2.12 (m, 1H, H7a), 2.26-2.31 (m, 1H, H7b), 3.93-3.97 (m, 2H, H1, H4), 4.98-5.11 (m, 4H, H9), 6.90-6.92 (m, 2H, H5, H6), 7.13-7.17 (m, 4H, H11, H12), 7.41-7.48 (m, 4H, H13, H14); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ : 53.6 (C1, C4), 65.9 (C9), 73.0 (C7), 122.3 (C12, C14), 129.8 (C11, C15), 131.7 (C13), 134.5 (C10), 142.4 (C5, C6), 152.4 (C2, C3), 164.7 (C8).

Bis(2-nitrobenzyl) bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (24): White solid; yield 89%; mp: 57.3-58.0 °C; R_f = 0.34 (hexane/ethyl acetate 3.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$): 2979, 2946, 2877, 1700, 1616, 1488, 1272, 1051, 802, 507; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.07-2.17 (m, 1H, H7a), 2.33-2.36 (m, 1H, H7b), 4.02 (s, 2H, H1, H4), 5.54-5.63 (m, 4H, H9), 6.96-6.97 (m, 2H, H5, H6), 7.40-7.62 (m, 6H, H13, H14, H15), 8.03-8.10 (m, 2H, H12); ^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ : 53.8 (C1, C4), 63.5 (C9), 73.1 (C7), 125.0 (C12), 128.8 (C13), 129.1 (C14), 131.6 (C15), 133.7 (C10), 142.5 (C5, C6), 147.4 (C11), 152.6 (C2, C3), 164.3 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for $C_{23}H_{18}N_2NaO_5 [M+Na]^+$ 473.0955; found 473.0959.

Bis(3-nitrobenzyl) bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (25): Yellow solid; yield 80%; mp: 53.7-54.5 °C; R_f = 0.34 (hexane/ethyl acetate 3.9:0.1 v/v); IR (ATR, $\bar{\nu}_{max}/cm^{-1}$): 3088, 2939, 2870, 1704, 1618, 1524, 1520, 1232, 1070, 727; 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.09-2.17 (m, 1H, H7a), 2.33-2.37 (m, 1H, H7b), 4.01-4.03 (m, 2H, H1, H4), 5.27 (s, 4H, H9), 6.95-6.97 (m, 2H, H5, H6), 7.47-7.68 (m, 4H, H11, H13), 8.12-8.20 (m, 4H, H14, H15); ^{13}C NMR

(50 MHz, CDCl₃) δ : 53.8 (C1, C4), 65.3 (C9), 73.1 (C7), 122.7 (C13), 123.2 (C11), 129.5 (C14), 133.7 (C15), 137.6 (C10), 142.4 (C5, C6), 148.3 (C12), 152.8 (C2, C3), 164.3 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for C₂₃H₁₈N₂NaO₈ [M+Na]⁺ 473.0955; found 473.0952.

Synthesis of methyl ester 4.

To a methanol (35.0 mL) solution of compound (**3**) (0.180 g, 1.00 mmol) in a round bottomed flask was added concentrated sulfuric acid (0.60 mL) and the mixture was stirred at 25°C for a period of 24 hours. The methanol was removed under reduced pressure and aqueous sodium bicarbonate (45 mL) was slowly added to neutralize the acidic residue. The aqueous mixture was transferred to a separating funnel and extracted with dichloromethane (2 x 30 mL). The combined organic phases was dried with anhydrous magnesium sulfate, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure to afford the desired compound (**4**) as a yellow oil in 98% yield.

Dimethyl bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylate (4): Yellow oil; yield 98%; R_f = 0.76 (hexane/ethyl acetate 1.5:0.5 v/v); IR (ATR $\bar{\nu}_{\max}$ cm⁻¹): 3007, 2954, 1704, 1628, 1437, 1324, 1326, 707; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.09 (dt, 1H, J 6.8, 1.5 Hz, H7a), 2.27 (dt, 1H J 6.8, 1.6 Hz, H7b), 3.77 (s, 6H, 2 x CH₃), 3.92-3.94 (m, 2H, H1, H4), 6.90-6.91 (m, 2H, H5, H6); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 52.1 (C1, C4), 53.5 (C9), 73.0 (C7), 142.4 (C5, C6), 152.5 (C2, C3), 165.3 (C8); HR-MS (ESI): m/z calcd for C₁₁H₁₂NaO₄ [M+Na]⁺ 231.0628; found 231.0628.

Evaluation of nematocidal activity

Solanum lycopersicum (tomato cultivar Santa clara) plants were used to obtain phytonematoids *Meloidogyne javanica* via plant infestation. After 60 days of infestation, the plants were submitted to *M. javanica* eggs extraction. The eggs retained in a 500 mesh strainer were moved to a Baermann funnel, where it was incubated for 48 hours to afford second stage *M. javanica* (J2) juveniles for use in the experiments.

The nematocidal activity of norbornadiene-derivatives was evaluated in 96-well flat bottomed plates (capacity of each well: 300 μ L, Elisa-type plates). Each well represented an experimental plot and received 100 μ L of aqueous suspension, containing approximately 50

second stage (J2) juveniles and 100 μL of each compound solution at the desired concentration. The nematicide tests were mounted on Elisa plates in a vertical laminar flow chamber to minimize possible sample contamination. After mounting, the plates were sealed with PVC film and stored in a B.O.D. at 25 °C in the absence of light.

The emulsifying agent Tween 80 aqueous solution (10% m/v) was used to prepare the solutions of the synthesized compounds (**3-25**). The formulation of the synthesized compounds in Tween 80 was prepared at the concentration of 500 $\mu\text{g mL}^{-1}$. The solution of each compound was transferred with the aid of a micropipette (100 μL) to five wells in the Elisa-type plates. To each of these wells was added aqueous solution (100 μL) containing approximately 50 nematodes. After these two steps the final concentration of each of the compounds was 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Distilled water and Tween 80 were kept in autoclave for 15 min. Aqueous Tween 80 (10%) and distilled water were used as negative controls. Aqueous solution of carbofuran (2,3-dihydro-2,2-dimethyl-1-benzofuran-7-yl-N-methylcarbamate, 98%, Sigma-Aldrich) at concentration of 17.5 mg mL^{-1} was used as positive control.

The mortality was evaluated at 24, 48 and 72 h after treatment application, using an Elisa plate for each day of the evaluation. For the evaluation, 5 μL of a freshly prepared aqueous NaOH solution (1.0 mol L^{-1}) was added to each well and then the number of live and dead nematodes was counted. Nematodes that changed their body shape within 1 minute were considered alive, while nematodes that did not react to the addition of NaOH were considered dead. The values were transformed in percentage before the statistical analysis. This experiment was performed in a random design with five replications for each treatment. The test was performed twice to confirm the results.

The compounds **3** and **4** that presented nematicidal potential, were used to determine the lethal concentration that kills 50% (LD_{50}) of the nematodes. Compounds **3** and **4** at the concentration of 15.6, 31.2, 62.5, 125 and 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$ were evaluated against *Meloidogyne javanica*. At this experiment the mortality of the nematodes was visualized at 48 h of incubation (period in which the substances presented the best mortality results), following the mounting and evaluation methodology described above. An Elisa plate was used for each compound with its appropriate concentration. Each bioassay was replicated five times in a completely randomized design. With the mortality results, a MortalityXConcentration graph was plotted, where the curve that best represents the results was obtained for each compound. After obtaining them, the interpolation was performed obtaining the LD_{50} for substances **3** and **4**.

Statistical analysis.

Initially, data normality and homogeneity were evaluated by the Shapiro-Wilk and Bartlett tests, showing positive results for both homogeneity and normality, indicating that the data are parametric. The values were subjected to variance analysis and means were compared by the Scott-Knott test at probability of $\alpha = 0.05$ level. Statistical analysis together with mortality values is shown in Table S1 of the supplementary material.

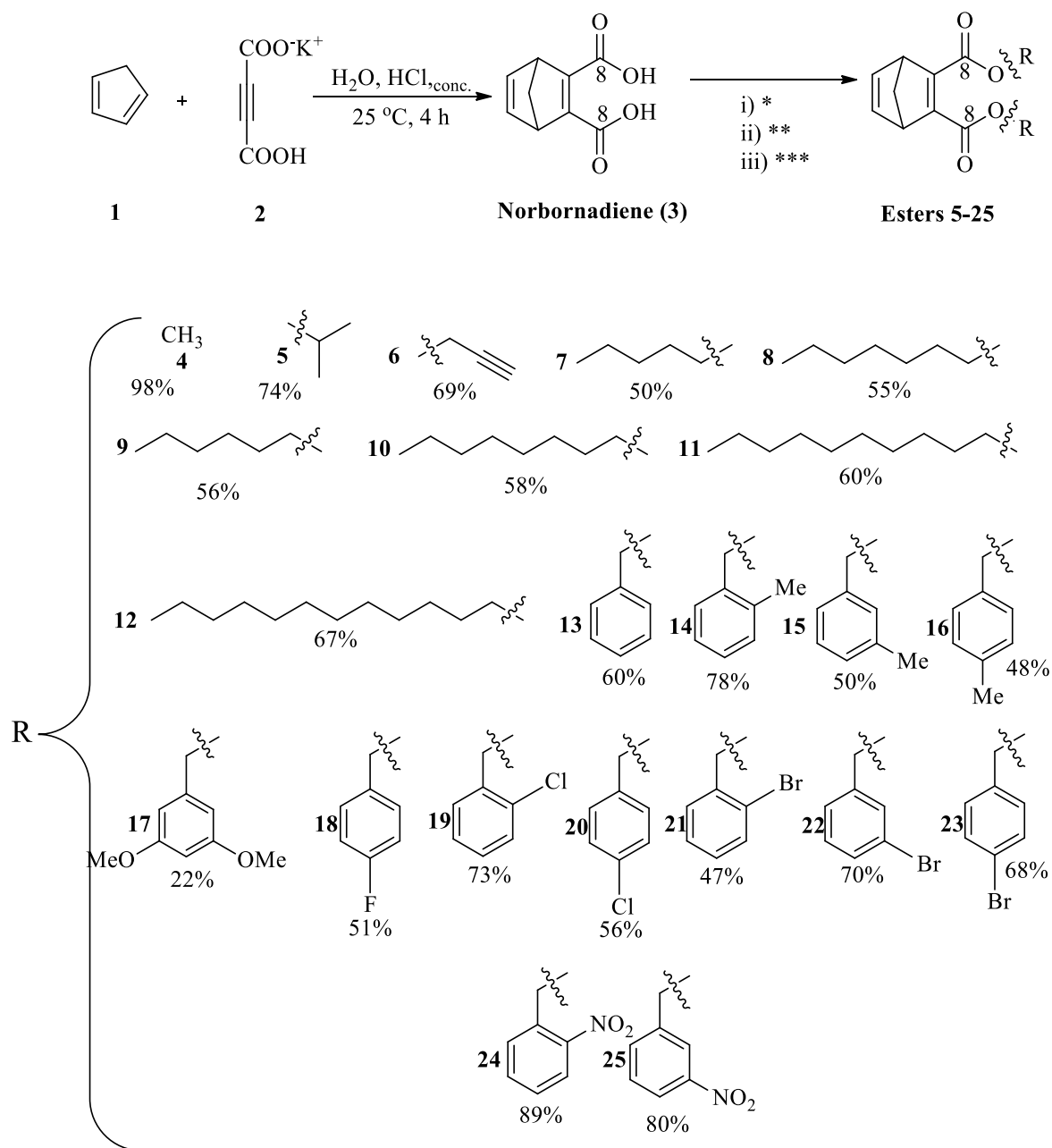
Results and Discussion

Synthesis

Diels-Alder reaction of acetylenedicarboxylic acid monopotassium salt (potassium 3-carboxypropionate) with cyclopentadiene afforded bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylic acid (**3**).²⁹

Bimolecular nucleophilic substitution reactions (S_N2) of alkyl and benzyl bromides with the dicarboxylate derived from compound (**3**) provided 20 esters (**5-25**) in yields that varied from 22 to 89% after silica-gel column chromatography (**Scheme 1**). The dimethyl ester (**4**) was obtained by esterification with methanol catalyzed by concentrated sulfuric acid. The reaction mixture was neutralized with potassium carbonate and extracted with dichloromethane to provide the dimethyl ester in 98% yield. All compounds were fully characterized by extensive spectrometric analyses.

The infrared spectrum of the dicarboxylic acid (**3**) presented a characteristic band of carbonyl stretching at 1693 cm^{-1} and the diester derivatives (**4-25**) presented this band at $\sim 1700\text{ cm}^{-1}$. The diastereotopic bridge head hydrogens H7a and H7b of the diesters were shown as doublet of triplets in the ^1H NMR. The multiplet at $\delta = \sim 0.9$ ppm was assigned to the methyl groups (diesters **7-12**). This multiplicity is explained by the virtual coupling to the methylene groups (more than four CH_2 groups) at $\delta = \sim 1.3$ ppm. The signals at $\delta = 165, 152,$ and 142 ppm in the ^{13}C NMR were assigned to the carbonyl groups, alkene carbons C2/C3 (non-hydrogenated) and C5/C6 ($=\text{CH}$), respectively. The electron withdrawing effect of the carbonyl groups deshields carbons C2/C3 compared to C5/C6, which are more shielded and larger than C2/C3 because of the NOE effect. Electron spray high resolution mass spectra of these compounds confirmed the proposed structures. The spectra of the synthesized compounds can be found in the supplementary material associated with this manuscript.



Scheme 1: Synthesis of the esters **4-25** via Diels-Alder reaction. * CH_3OH , H_2SO_4 , 24 h; ** DMA, K_2CO_3 , 70 °C, alkyl bromide, 18 h (esters **5-12**); *** DMA, K_2CO_3 , 25 °C, benzyl bromide, 18 h (esters **13-25**).

Biological Assay

Compounds (**3-25**) at the concentration of $250\ \mu\text{g mL}^{-1}$ were submitted to biological evaluation against *M. javanica*, the mortality was verified at 24, 48, and 72 h after contact of the nematodes with the aqueous solution of the compounds. The results of the were plotted as

a bar graph to visualizing the potential of the compounds evaluated to kill nematodes (**Figure 1**).

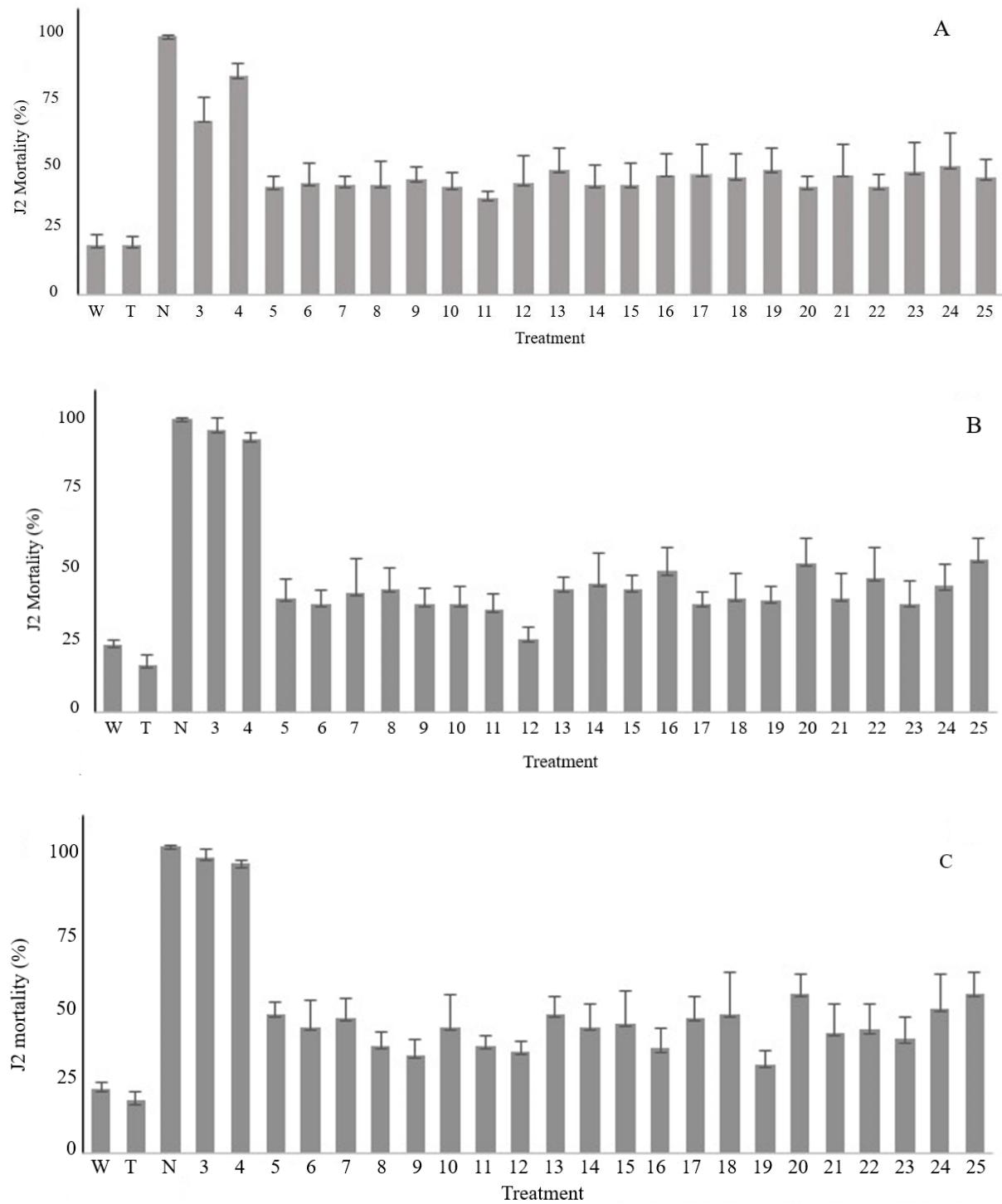


Figure 1: Mortality of second stage juveniles (J2) (%) versus norbornadiene derived compounds. A) percentage of mortality assessed at 24 h; B) percentage of mortality assessed at 48 h ; C) percentage of mortality assessed at 72 h. W = water; T = tween 80 (10%); N= nematicide carbofuran

The nematocidal potential was observed 24 hours after nematode contact with the aqueous solution of the compounds under study. A higher potential was observed at 48 h and no activity increase was observed after a longer period of nematode contact with the aqueous solution of the compounds.

Compounds **3** and **4** caused more than 90% mortality of the nematodes at 48 h, and compounds **5-25** caused approximately 50% mortality at this same time period. Nematode mortality was not increased at 72 h. Therefore, maximum of mortality was reached with 48 h. Thus, a shorter period of action of the compounds can be considered a positive feature, especially for controlling nematode infestation to prepare the soil to grow a crop.

Dicarboxylic acid **3** caused 96% mortality of nematodes and the dimethyl ester **4** killed 93% at 48 h. The more lipophilic dialkyl and dibenzyl esters (**5-25**) have killed between 30 and 52% of nematodes. The overall nematicide activities of these compounds may be related to their relative polarities, because the most polar dicarboxylic acid **3** and dimethyl ester **4** presented the best results compared to the most lipophilic esters (**5-25**).^{23,30}

Lethal concentration to kill 50% of the nematodes (LD₅₀) was determined for the most active compounds **3** and **4** (final concentration in the well: 250, 125, 62, 31, 16 µg mL⁻¹). This experiment was carried out as described for the assay at the concentration of 250 µg mL⁻¹.

The LD₅₀ determined for compound **3** was 11.8 µg mL⁻¹ and for compound **4** was 99.4 µg mL⁻¹. The nematocidal potential of compound **3** is greater than that of compound **4** as the LD₅₀ for compound **3** is 9 times smaller.

Compound **3** was obtained in high yields in one step from readily available starting materials, namely cyclopentadiene and acetylenedicarboxylic acid monopotassium salt. The reaction was carried out in aqueous medium and the product was isolated by solvent extraction and purified by hexane washings. Considering the *in vitro* nematocidal results so far obtained, and the easy synthetic access, it is clear that the dicarboxylic acid **3** presents potential to be used in the development of new products to control *M. javanica*. Although the mechanism of action for this series of compounds against *M. javanica* has not been under scrutiny, the *in vitro* results presented in this work suggest that polarity of the compounds is an important feature.

Conclusions

In this work, bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,3-dicarboxylic acid (**3**) and alkyl and aryl esters were synthesized in moderate to high overall yields. After evaluation of the nematocidal activity against *M. javanica*, we observed that the dicarboxylic acid (**3**) and the dimethyl ester (**4**) derivatives exhibited better activities than the dialkyl and diaryl esters (**5-25**). The greater

nematocidal activities of compounds **3** and **4** than the more lipophilic dialkyl and diaryl esters suggest that the polarity of the compounds is a key feature. Considering the easy synthetic access for these compounds, *in vivo* bioassays are under consideration as a next step, to further evaluate the potential nematocidal activity of these compounds in tomato crops.

Acknowledgements

We thank the following for grant and scholarship financial support: the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG and the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq (AJD, ESA) and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Finance Code 001) and fellowship (ACSG, ARF, PEG).

Supporting information

Supplementary information (^1H , ^{13}C and IR spectra, and Table S1) is available free of charge at PDF file in the online version of this article.

Reference

1. Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.
2. Hashimoto, T.; Kuzuyama, T.; *Curr. Op. Chem. Biol.* **2016**, *35*, 117.
3. Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brocksom, U.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 597.
4. Salles, R. C.; Lacerda, V.; Barbosa, L. R.; Ito, F. M.; Lima, D. P.; Santos, R. B.; Greco, S. J.; Neto, A. C.; Castro, E. V. R.; Beatriz, A.; *J. Mol. Struct.* **2012**, *1007*, 191.
5. Geldenhuys, W. J.; Malan, S. F.; Bloomquist, J. R.; Marchand, A. P.; Van Der Schyf, C. J.; *Med. Res. Rev.* **2005**, *25*, 21.
6. Kucharski, T. J.; Tian, Y.; Akbulatov, S.; Boulatov, R.; *Energy Environ. Sci.* **2011**, *4*, 4449.
7. Abraham, I.; Joshi, R.; Pardasani, P.; Pardasani, R. T.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1.
8. Silva, F. C.; Ferreira, S. B.; Kaiser, C. R.; Pinto, A. C.; Ferreira, V. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1478.
9. Gültekin, D. D.; Taşkesenligil, Y.; Daştan, A.; Balci, M.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4377.
10. Jensen, J. O.; *J. Mol. Struct.* **2005**, *715*, 7.
11. Nişancı, B.; Dalkılıç, E.; Güney, M.; Dastan, A.; *J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 4.
12. Spivack, K. J.; Walker, J. V.; Sanford, M. J.; Rupert, B. R.; Ehle, A. R.; Tocyloski, J. M.; Jahn, A. N.; Shaak, L. M.; Obiany, O.; Usher, K. M.; Goodson, F. E.; *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1301.
13. Brummel, O.; Waidhas, F.; Bauer, U.; Wu, Y.; Bochmann, S.; Steinrück, H. P.; Papp, C.; Bachmann, J.; Libuda, J.; *J. Phys. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 2819.
14. Quant, M.; Lennartson, A.; Dreos, A.; Kuisma, M.; Erhart, P.; Börjesson, K.; Moth-Poulsen, K.; *Chem. A Eur. J.* **2016**, *22*, 13265.
15. Mansø, M.; Petersen, A. U.; Wang, Z.; Erhart, P.; Nielsen, M. B.; Moth-Poulsen, K.; *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1.
16. Sabirov, D. S.; Terentyev, A. O.; Shepelevich, I. S.; Bulgakov, R. G.; *Comput. Theor. Chem.* **2014**, *1045*, 86.
17. Serhan, Z.; Aroulanda, C.; Lesot, P.; *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120*, 6076.
18. Tebikachew, B. E.; Li, H. B.; Pirrotta, A.; Börjesson, K.; Solomon, G. C.; Hihath, J.; Moth-Poulsen, K.; *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*, 7094.
19. Eves-van den Akker, S.; Laetsch, D. R.; Thorpe, P.; Lilley, C. J.; Danchin, E. G. J.; Rocha, M.; Rancurel, C.; Holroyd, N. E.; Cotton, J. A.; Szitenberg, A.; Grenier, E.; Montarry, J.; Mimee, B.; Duceppe, M. O.; Boyes, I.; Marvin, J. M. C.; Jones, L. M.; Yusup, H. B.; Lafond-Lapalme, J.; Esquibet, M.; Sabeh, M.; Rott, M.; Overmars, H.; Finkers-Tomczak, A.; Smant, G.; Koutsovoulos, G.; Blok, V.; Mantelin, S.; Cock, P. J. A.; Phillips, W.; Henrissat, B.; Urwin, P. E.; Blaxter, M.; Jones, J. T.; *Genome Biol.* **2016**, *17*, 1.
20. Ibrahim, H. M. M.; Ahmad, E. M.; Martínez-Medina, A.; Aly, M. A. M.; *Plant Physiol. Biochem.* **2019**, *141*, 332.
21. Talwana, H.; Sibanda, Z.; Wanjohi, W.; Kimenju, W.; Luambano-Nyoni, N.; Massawe, C.; Manzanilla-López, R. H.; Davies, K. G.; Hunt, D. J.; Sikora, R. A.; Coyne, D. L.; Gowen, S. R.; Kerry, B. R.; *Pest Manag. Sci.* **2016**, *72*, 226.
22. Ebone, L. A.; Kovalski, M.; Cardoso Deuner, C.; *Plant Sci Today* **2019**, *6*, 91.
23. Moreno, S. C.; Silvério, F. O.; Picanço, M. C.; Alvarenga, E. S.; Pereira, R. R.; Santana Júnior, P. A.; Silva, G. A.; *J. Insect Sci.* **2017**, *17*, 6.
24. Teixeira, M. G.; Alvarenga, E. S.; Lopes, D. T.; Oliveira, D. F.; *Pest Manag. Sci.* **2019**, *75*, 3331.
25. Lopes, M.; Alvarenga, E.; Aguiar, A.; Santos, I.; Silva, G.; Arcanjo, L.; Picanço, M.; *Quim. Nova* **2018**, *41*, 375.
26. Sartori, S. K.; Alvarenga, E. S.; Franco, C. A.; Ramos, D. S.; Oliveira, D. F.; *Pest Manag. Sci.* **2018**, *74*, 1637.
27. Farias, E. S.; Silva, E. M. P.; Teixeira, M. G.; Ferreira, J. S.; Alvarenga, E. S.; Picanço, M. C.;

- J. Environ. Sci. Heal Part B* **2018**, *53*, 49.
28. Carman, R. M.; Derbyshire, R. P. C.; Hansford, K. A.; Kadirvelraj, R.; Robinson, W. T.; *Aust. J. Chem.* **2001**, *54*, 117.
29. Oliveira, D. F.; Costa, V. A.; Terra, W. C.; Campos, V. P.; Paula, P. M.; Martins, S. J.; *Exp. Parasitol.* **2019**, *199*, 17.

APÊNDICE B – Espectros de RMN ^1H , ^{13}C , infravermelho e massas dos ésteres derivados do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3- diácido carboxílico sintetizados no Capítulo 2

Figura B.1 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4a**

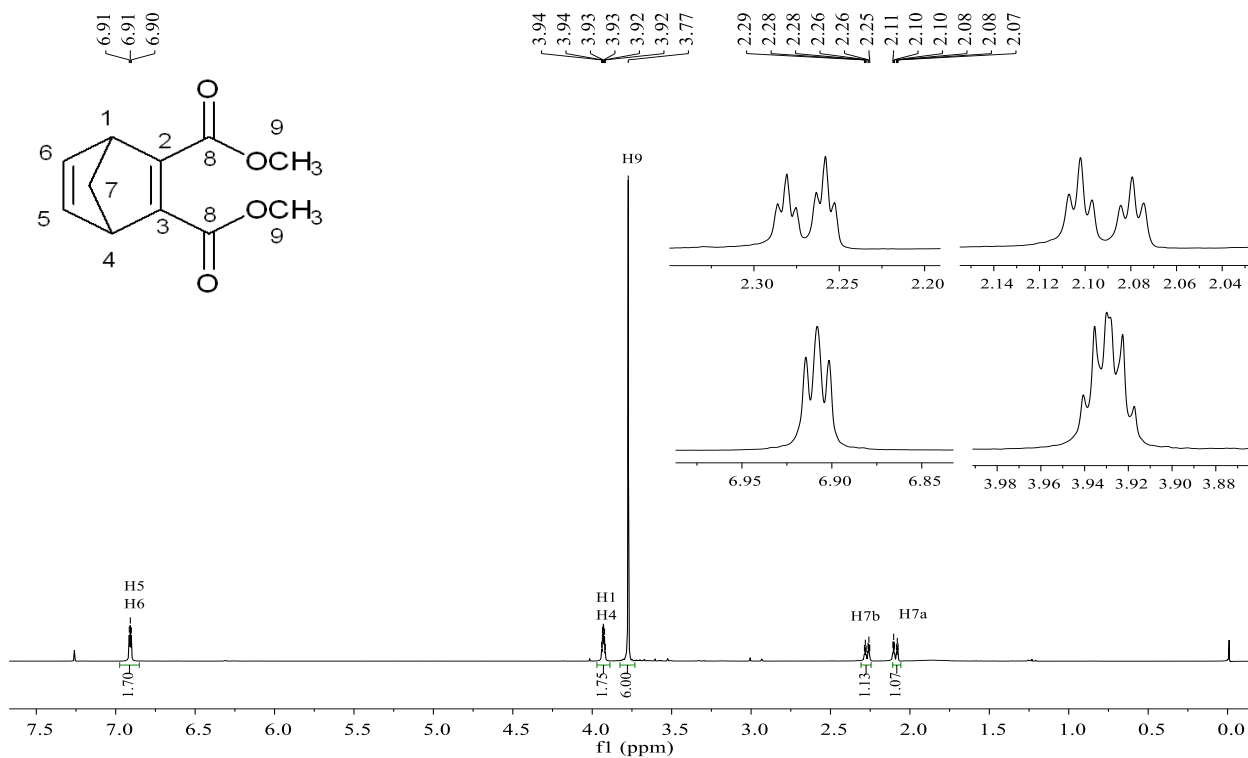


Figura B.2 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4a**

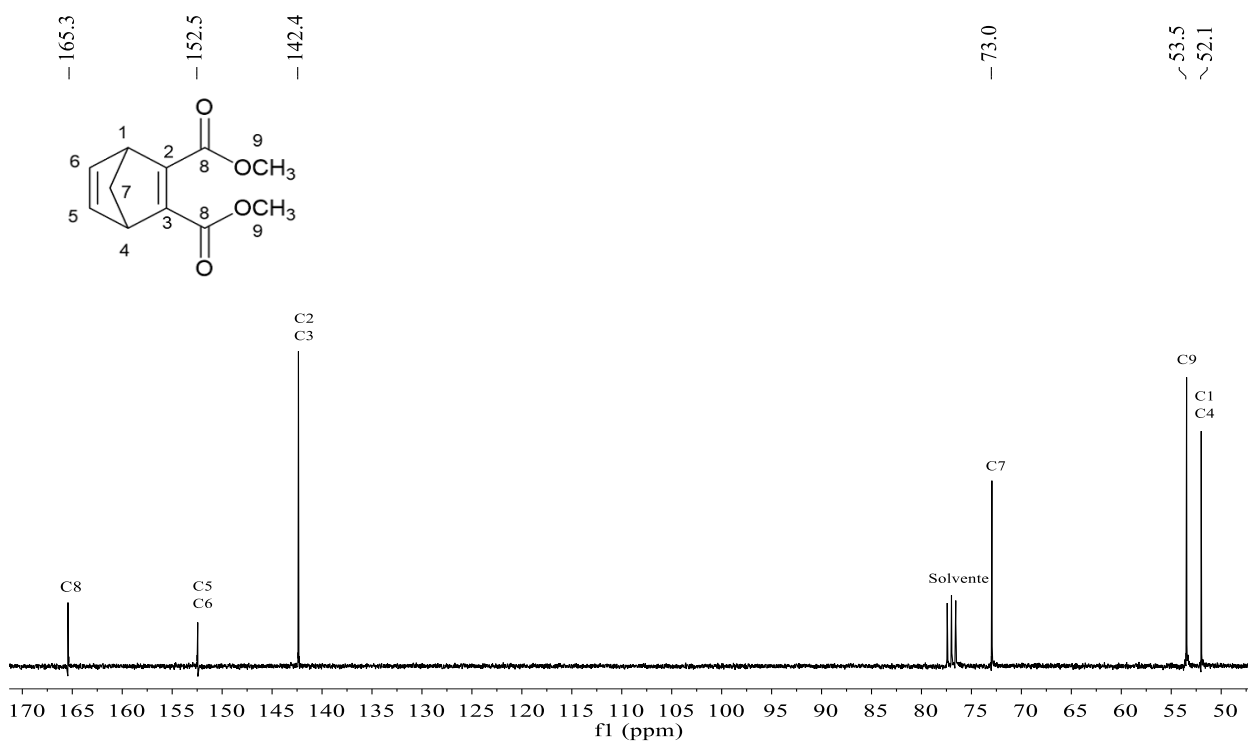


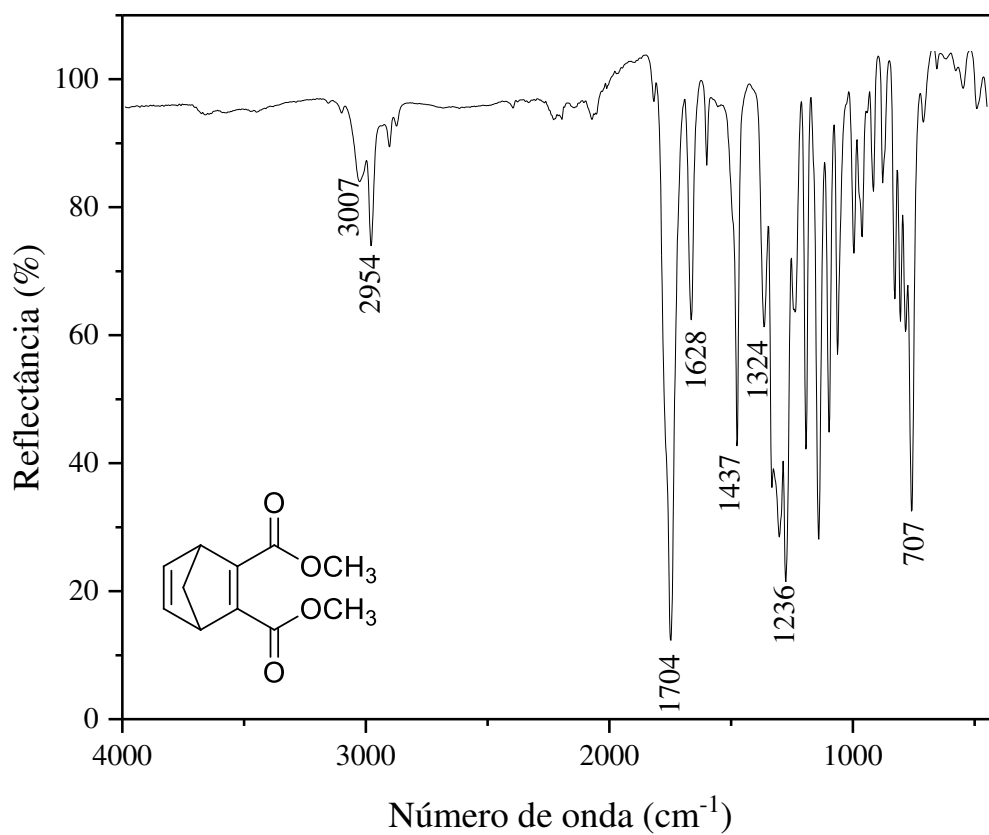
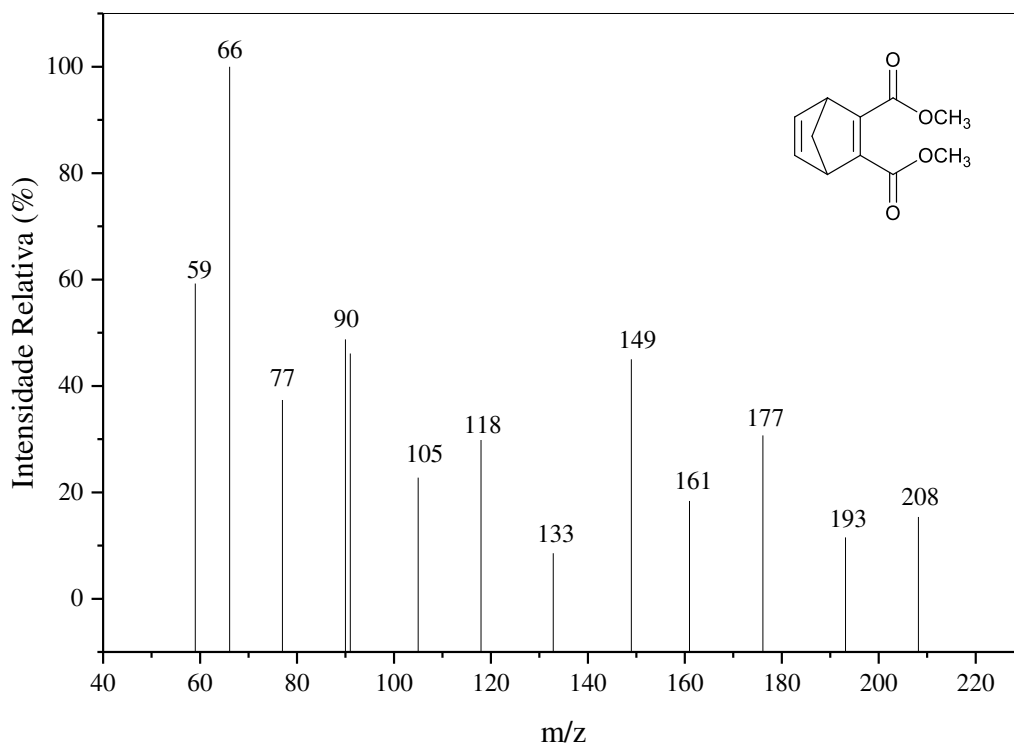
Figura B.3 - Espectro no infravermelho do composto **4a**Figura B.4 - Espectro de massas do composto **4a**

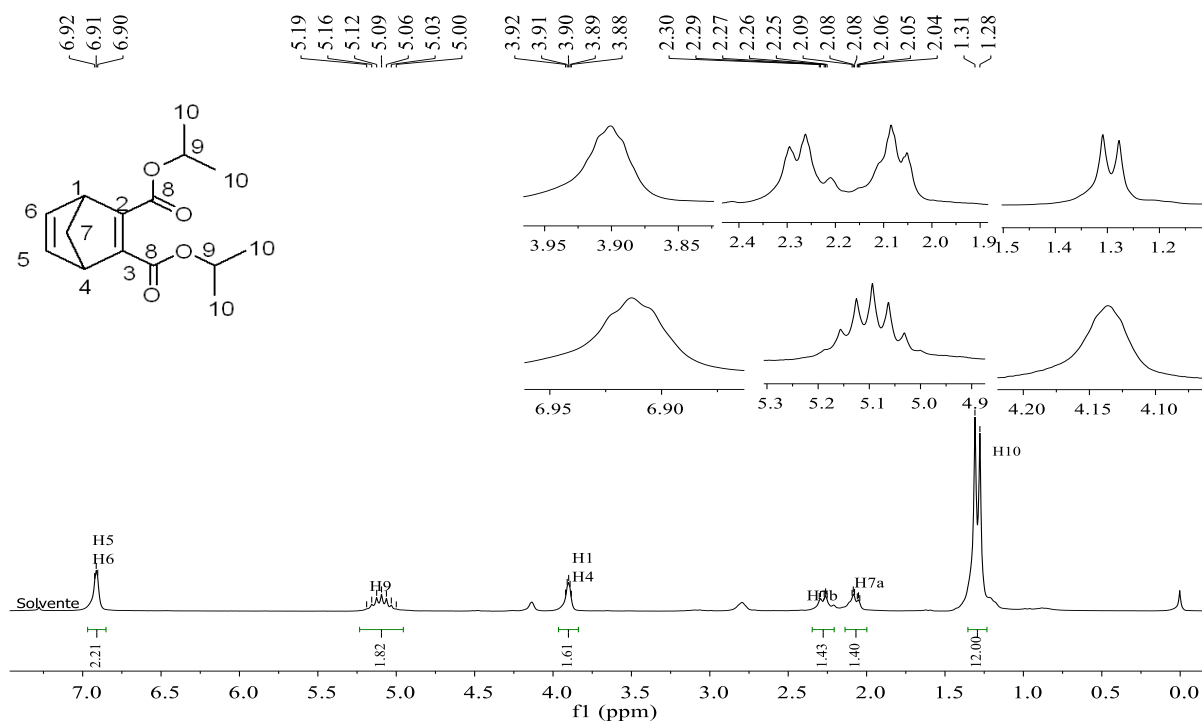
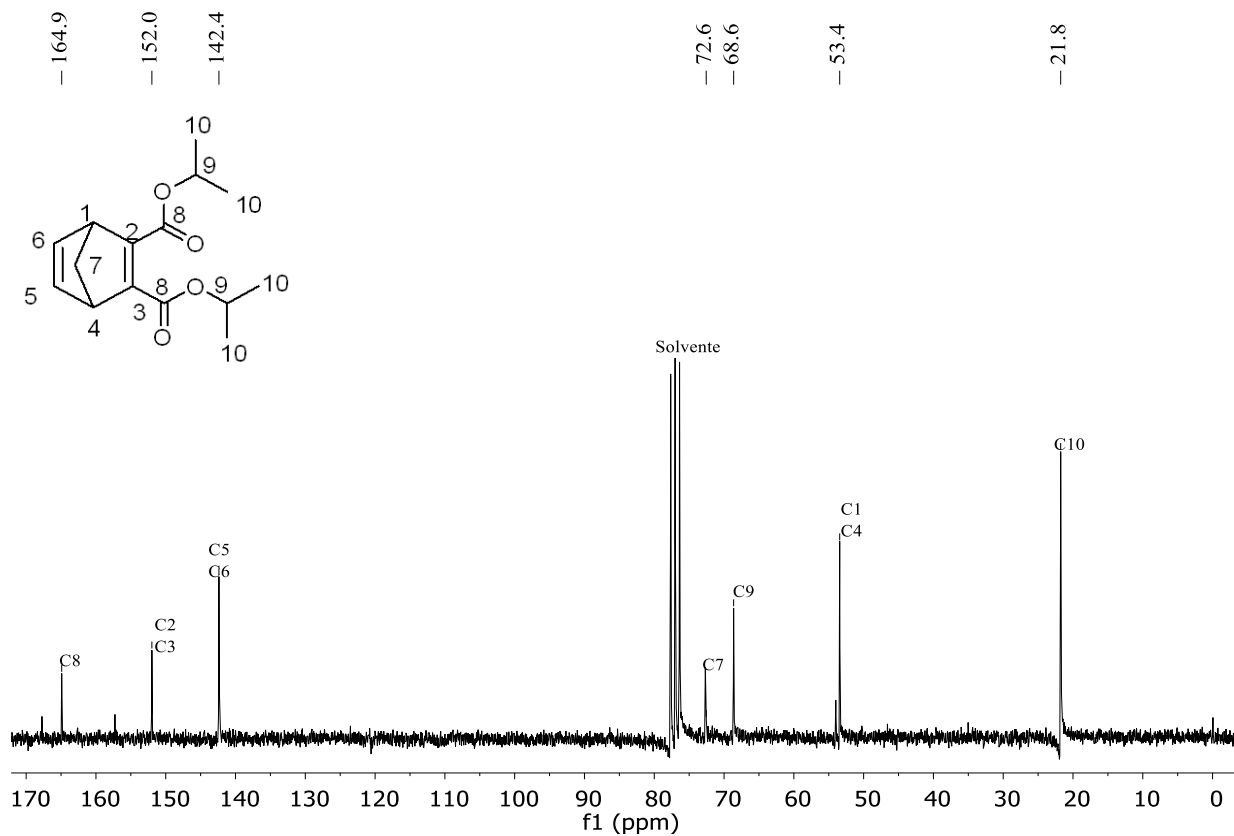
Figura B.5 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) composto **4b**Figura B.6 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **4b**

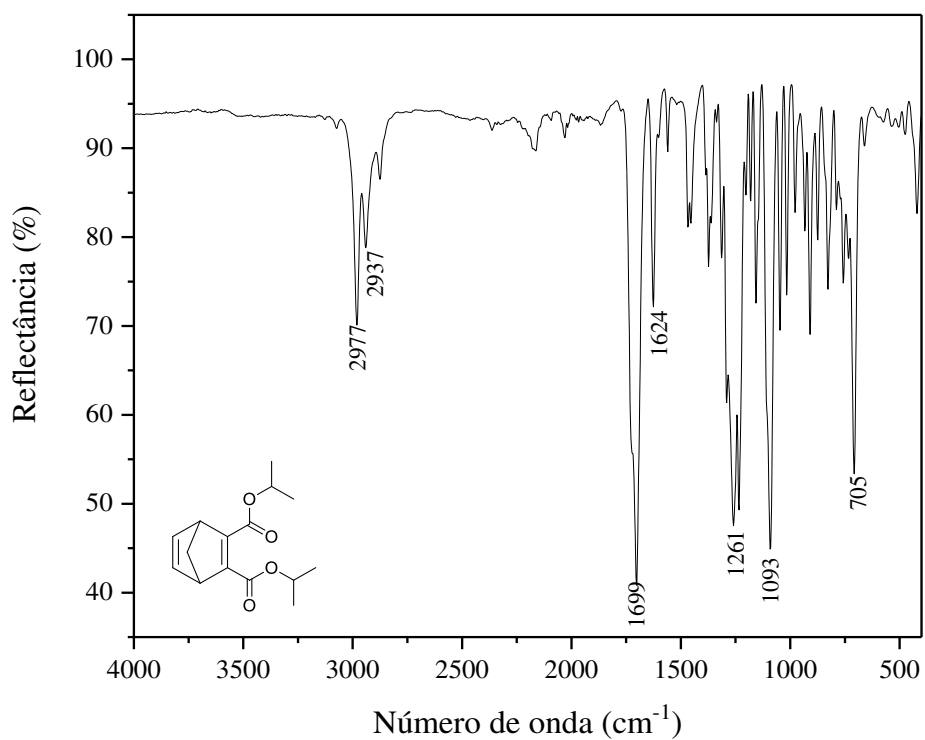
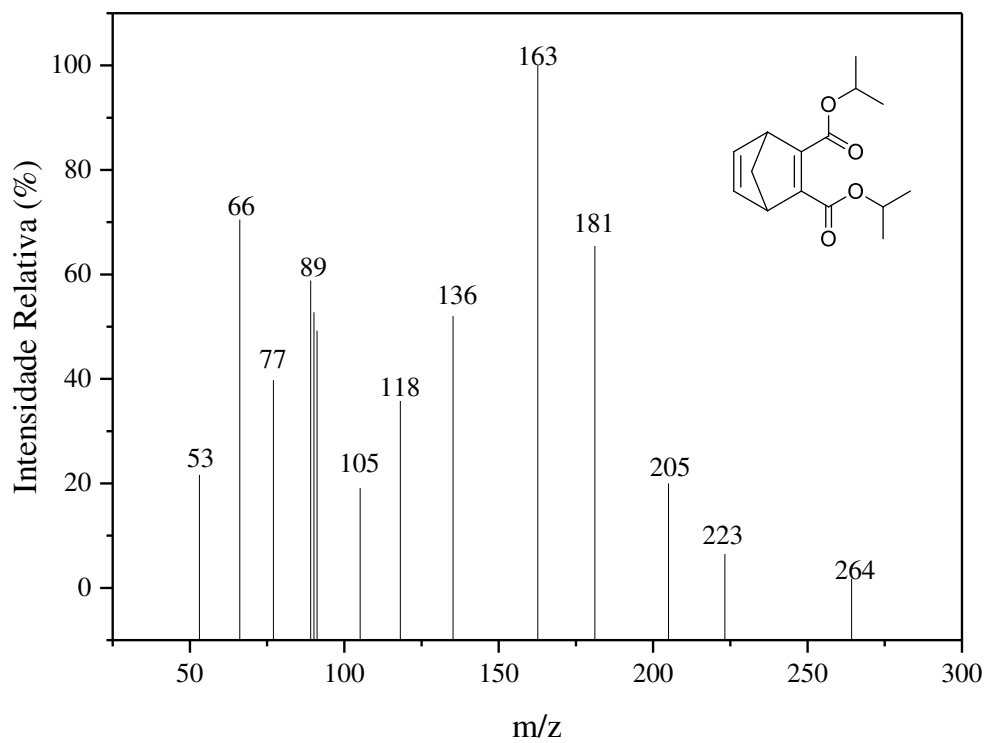
Figura B.7 - Espectro no infravermelho do composto **4b**Figura B.8 - Espectro de massas do composto **4b**

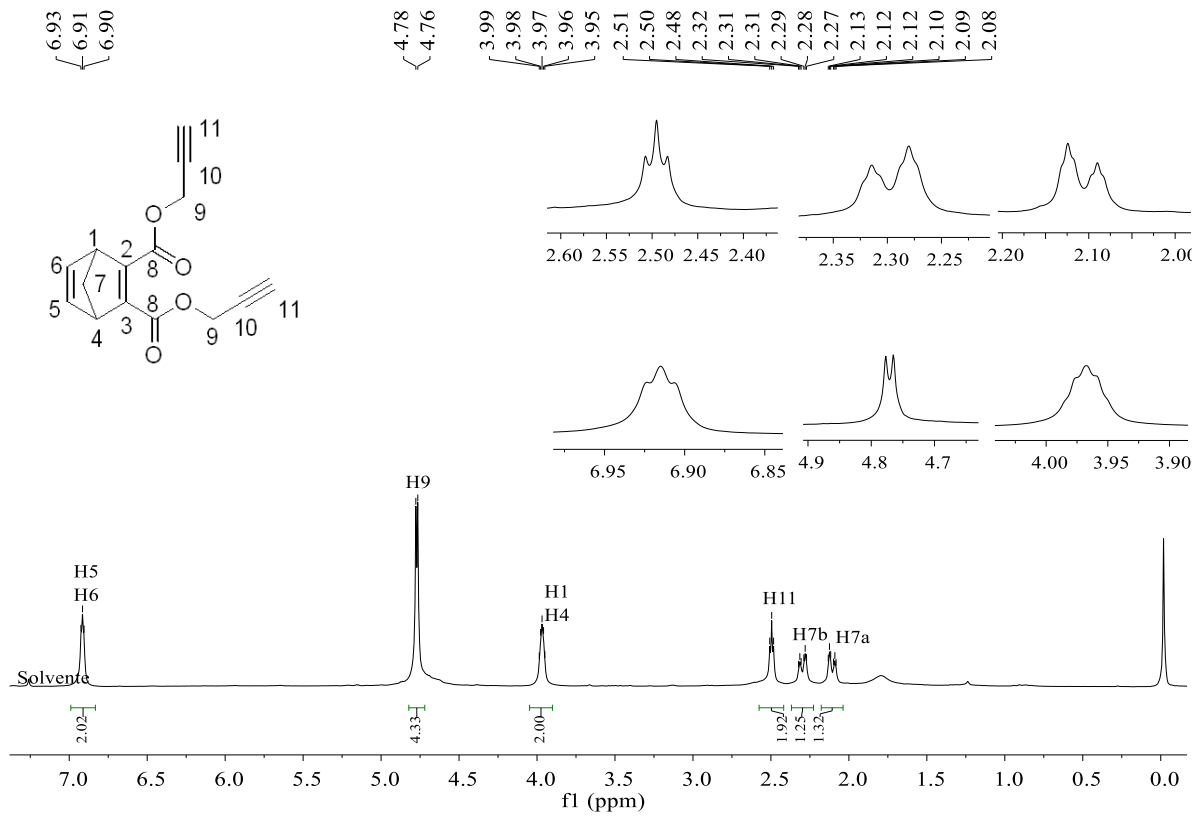
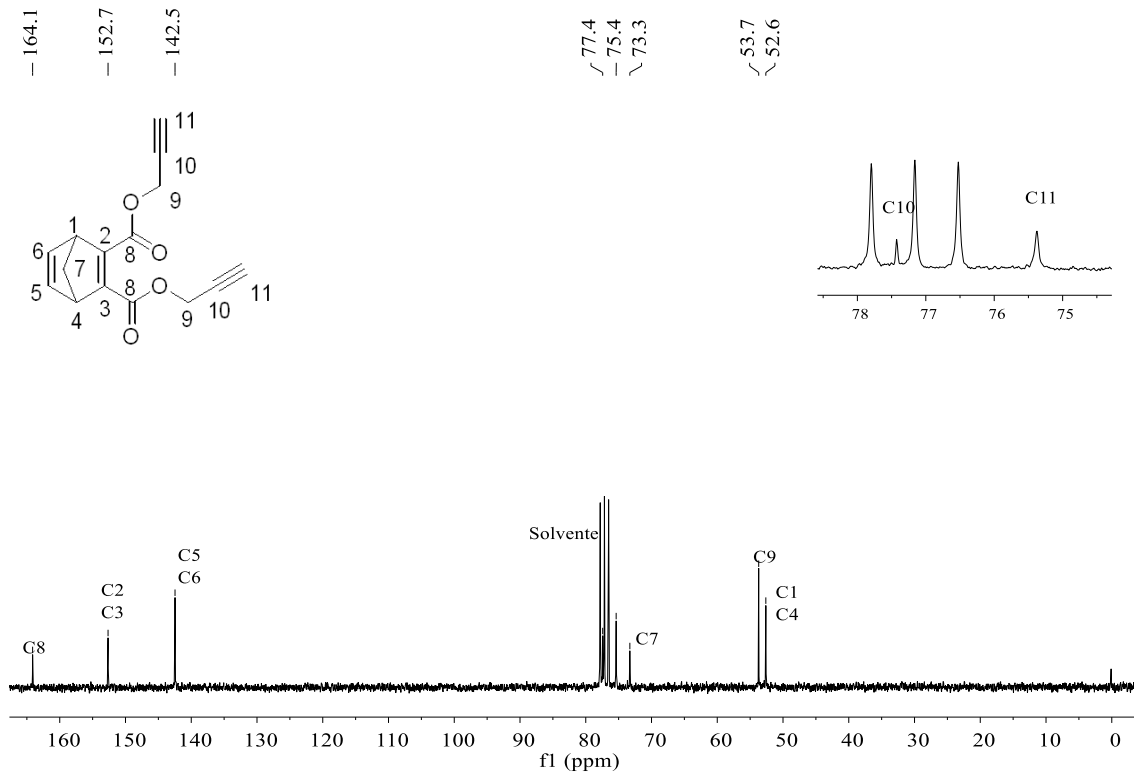
Figura B.9 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **4c**Figura B.10 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) composto **4c**

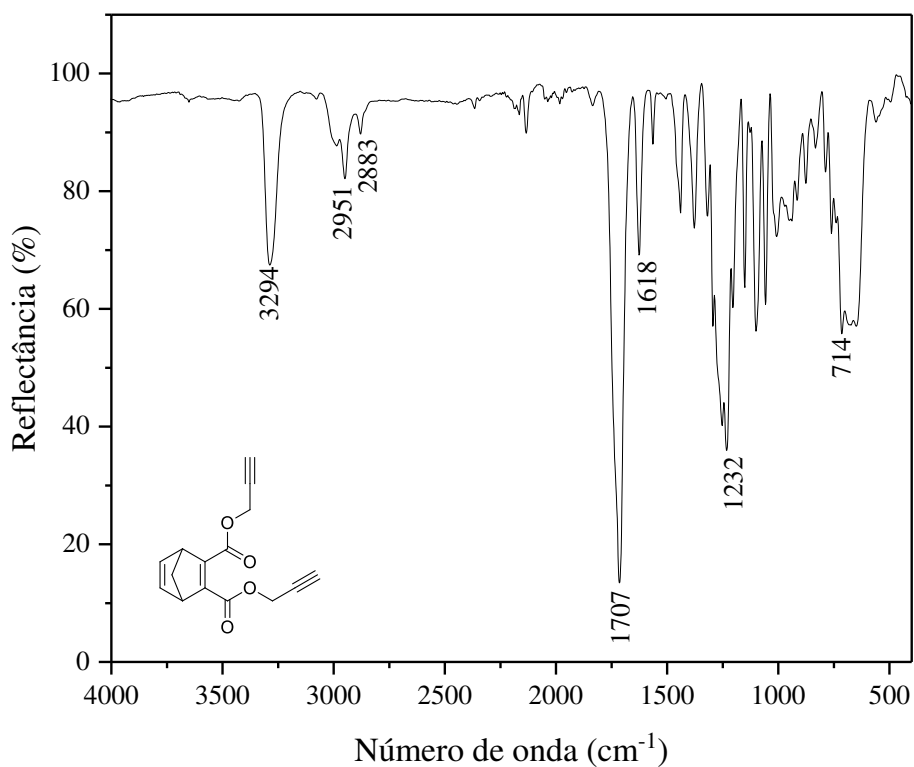
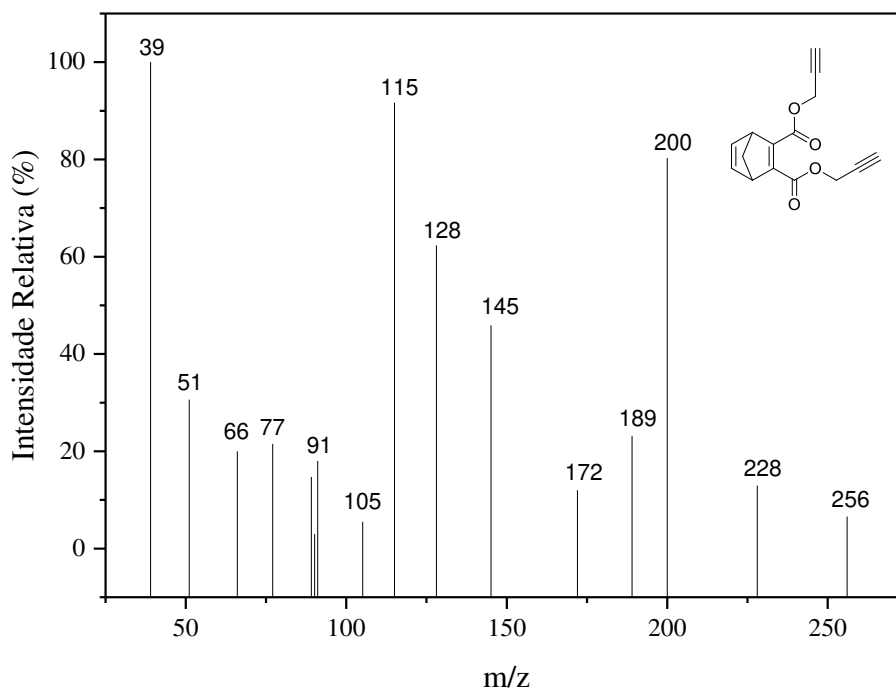
Figura B.11 - Espectro no infravermelho do composto **4c**Figura B.12 - Espectro de massas do composto **4c**

Figura B.13 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **4d**

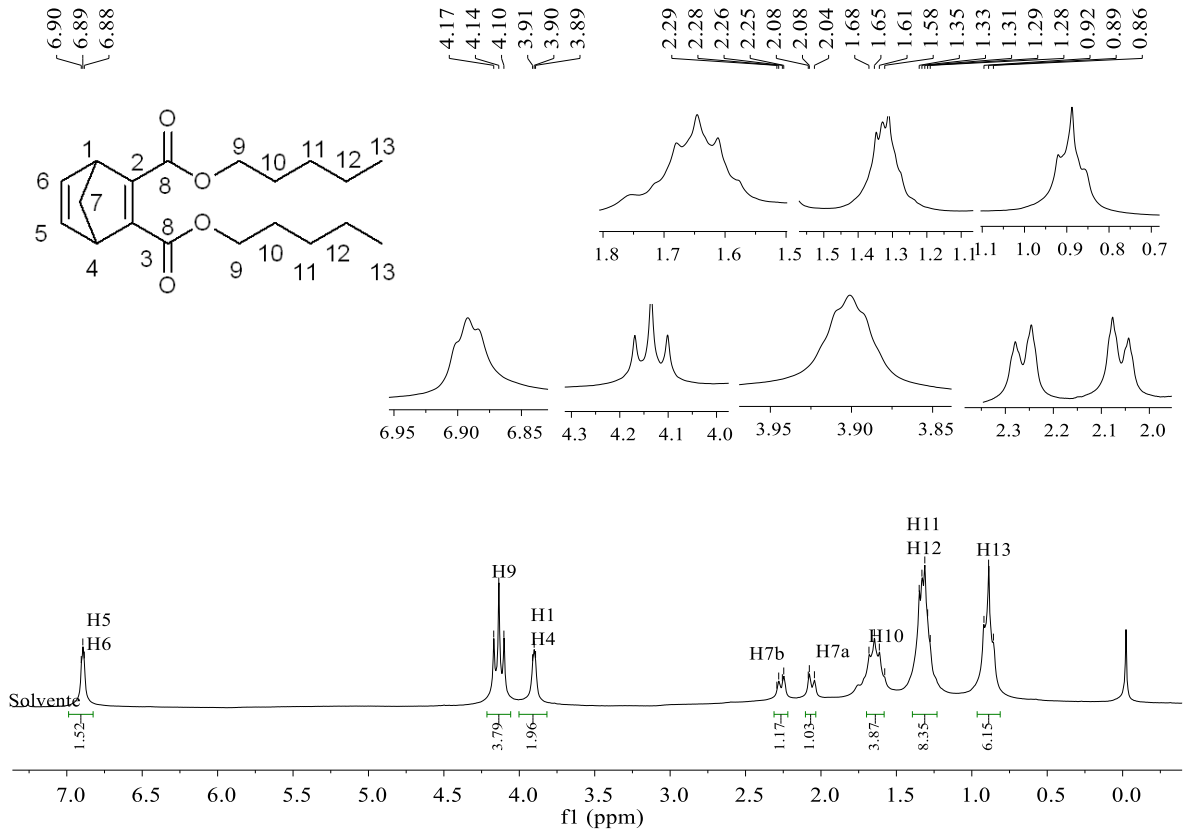


Figura B.14 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **4d**.

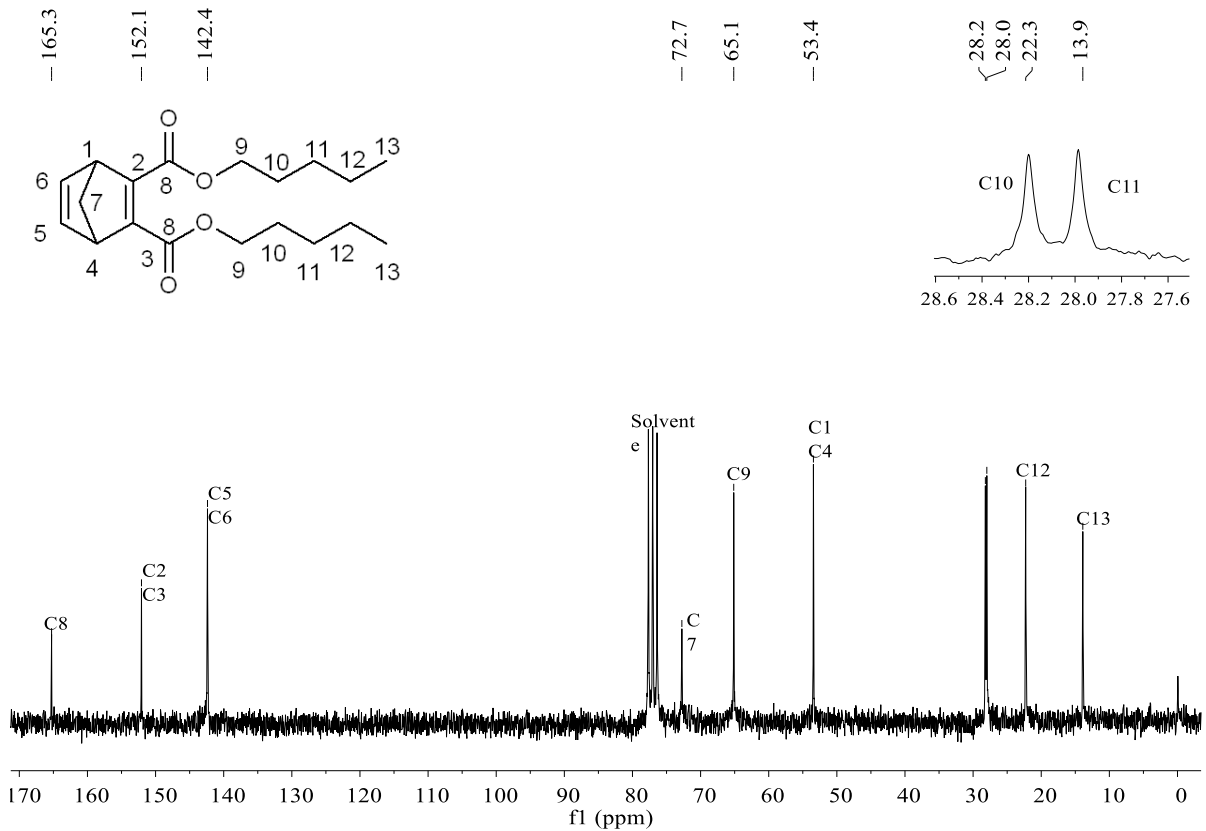


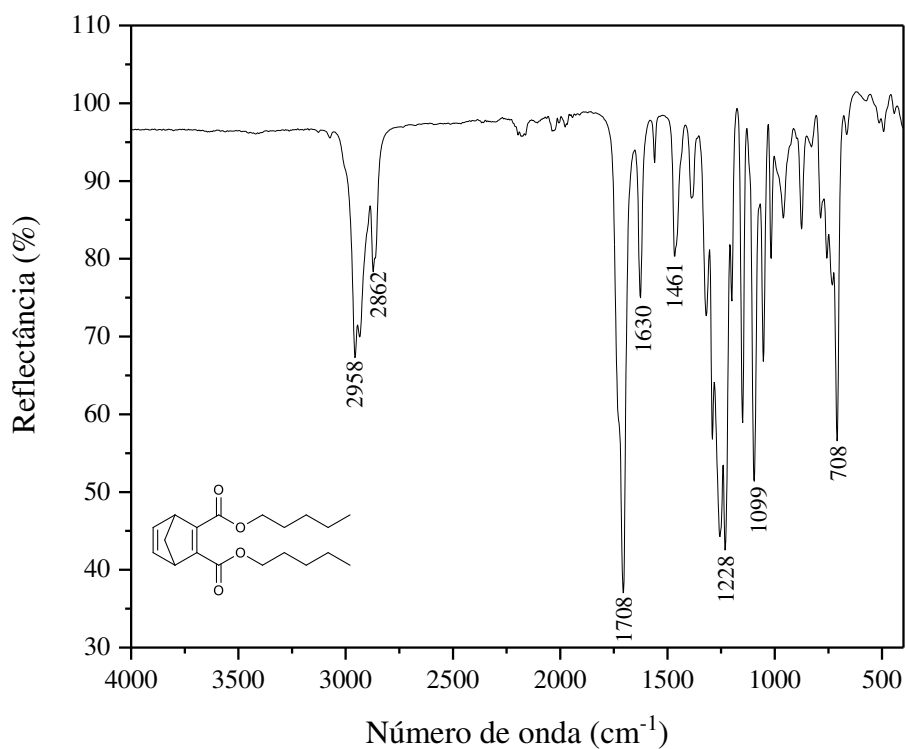
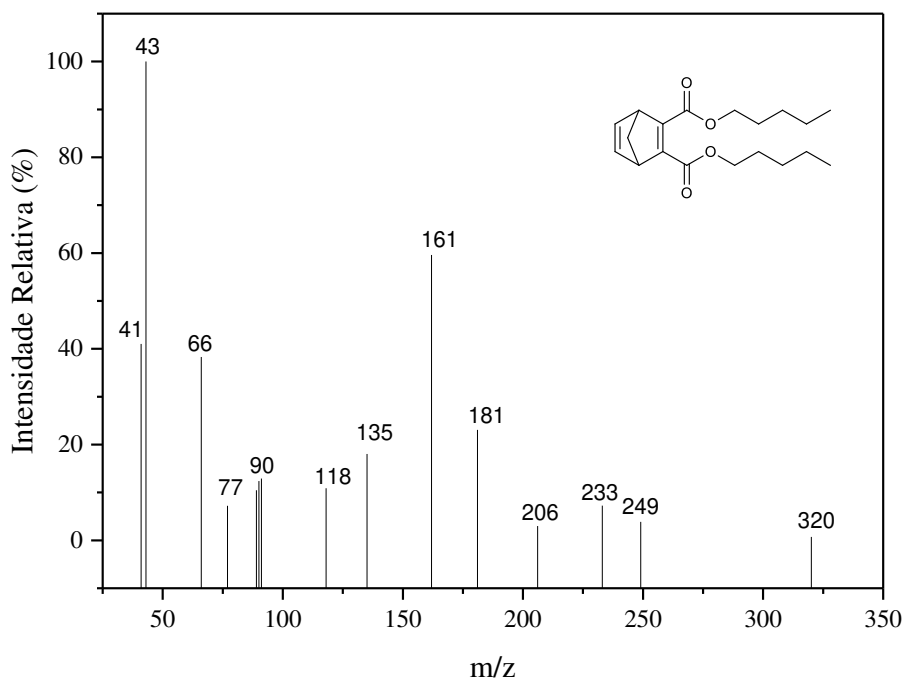
Figura B.15 - Espectro no infravermelho do composto **4d**Figura B.16 - Espectro de massas do composto **4d**

Figura B.17 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4e**.

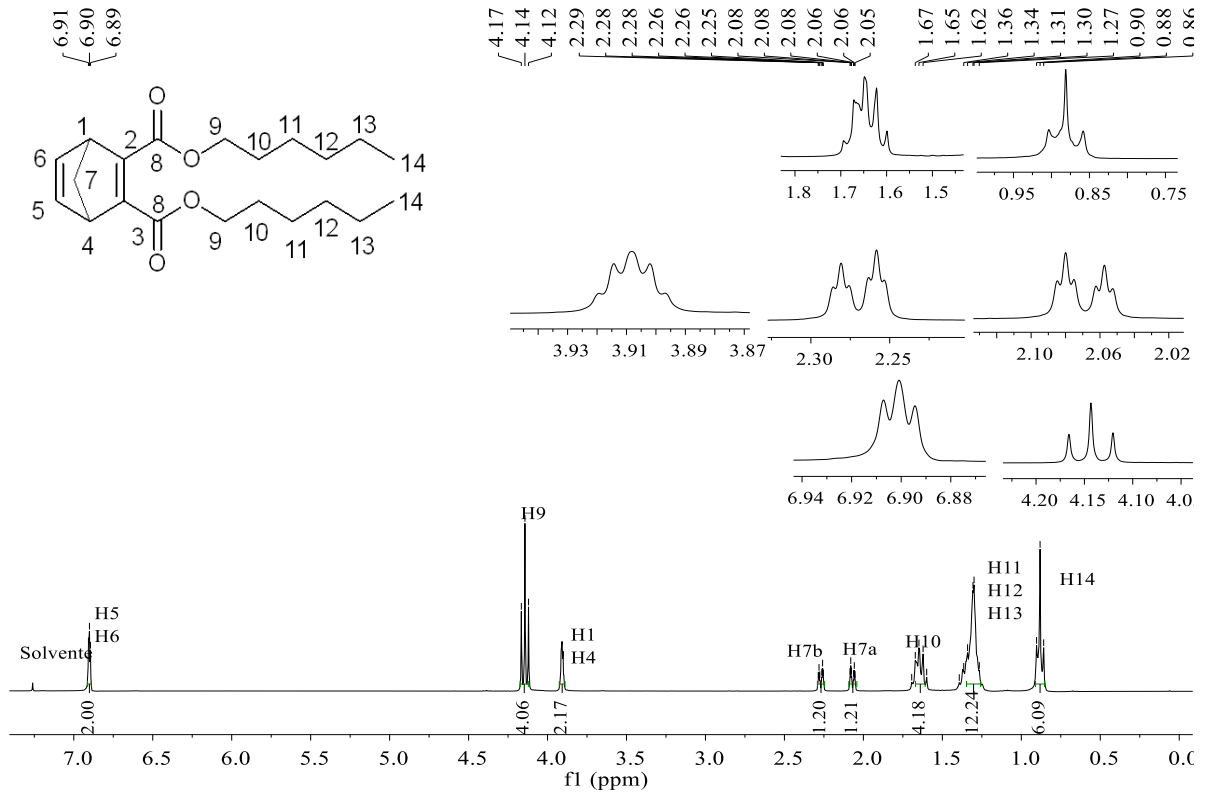


Figura B.18 - Espectro de RMN de ^{13}C do (75 MHz, CDCl_3) do composto **4e**.

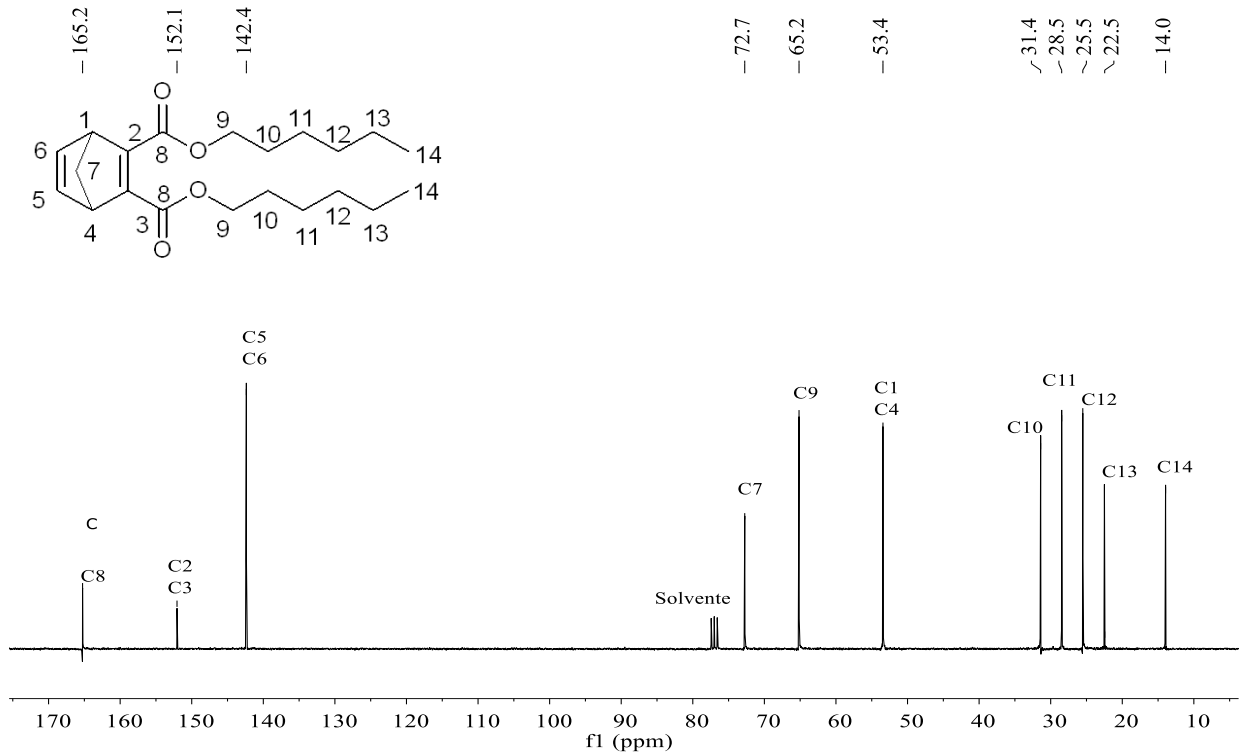


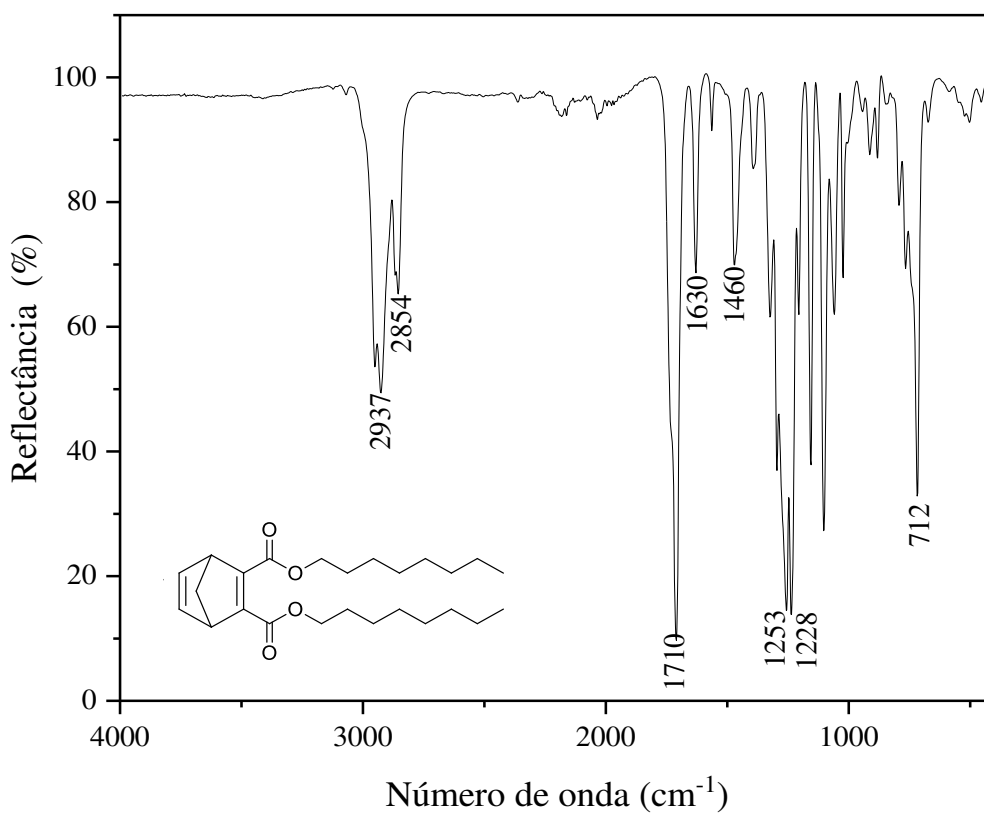
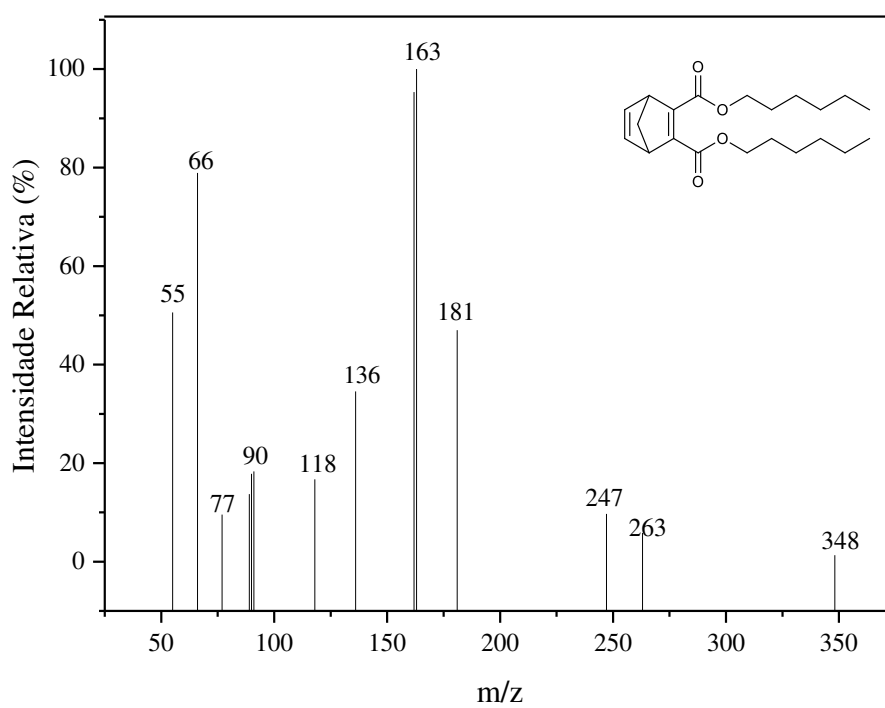
Figura B.19 - Espectro no infravermelho do composto **4e**Figura B.20 - Espectro de massas do composto **4e**

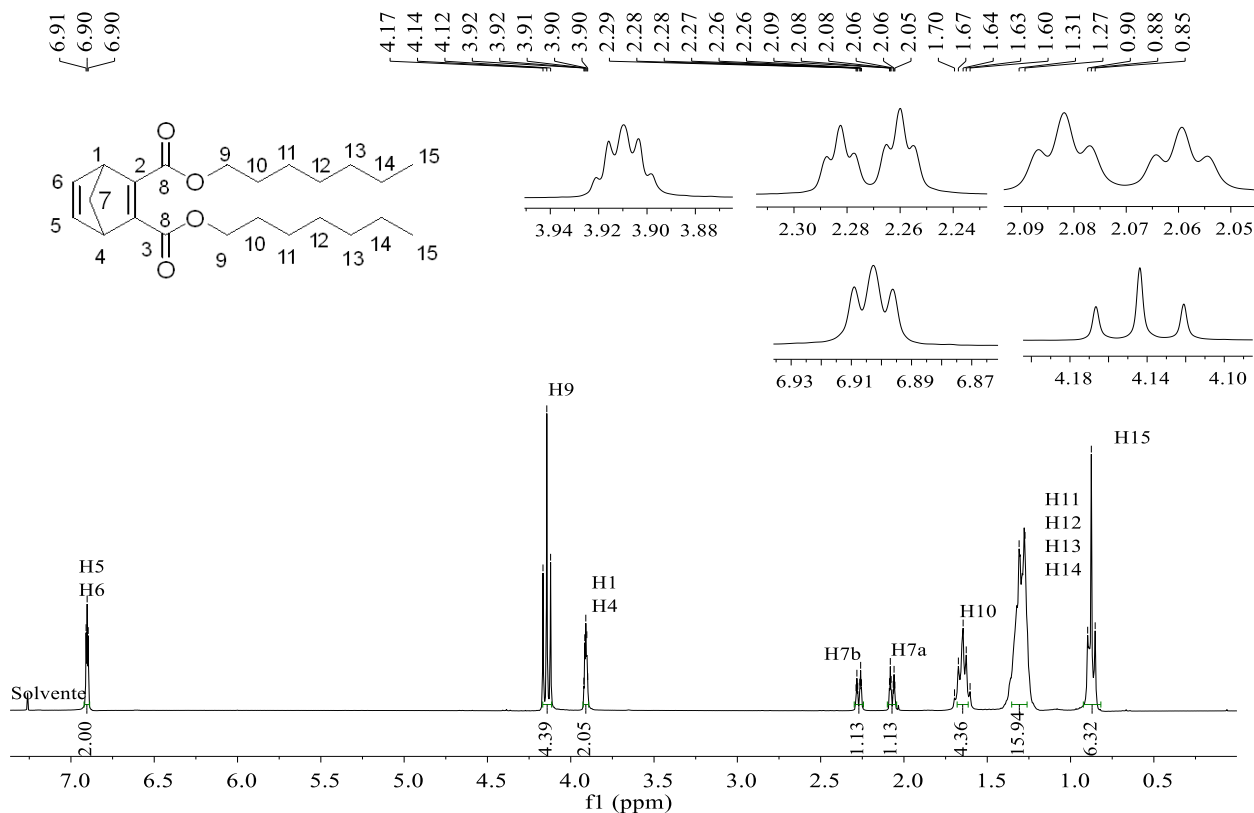
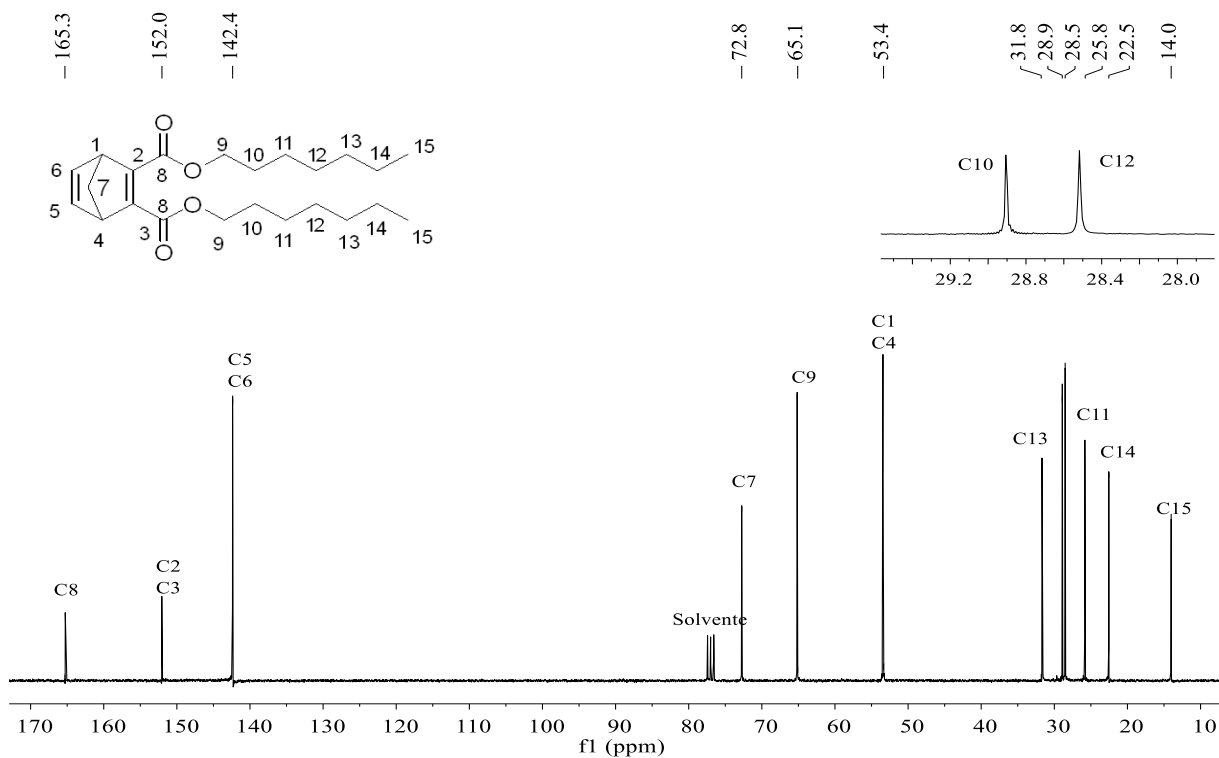
Figura B.21 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4f**Figura B.22 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4f**.

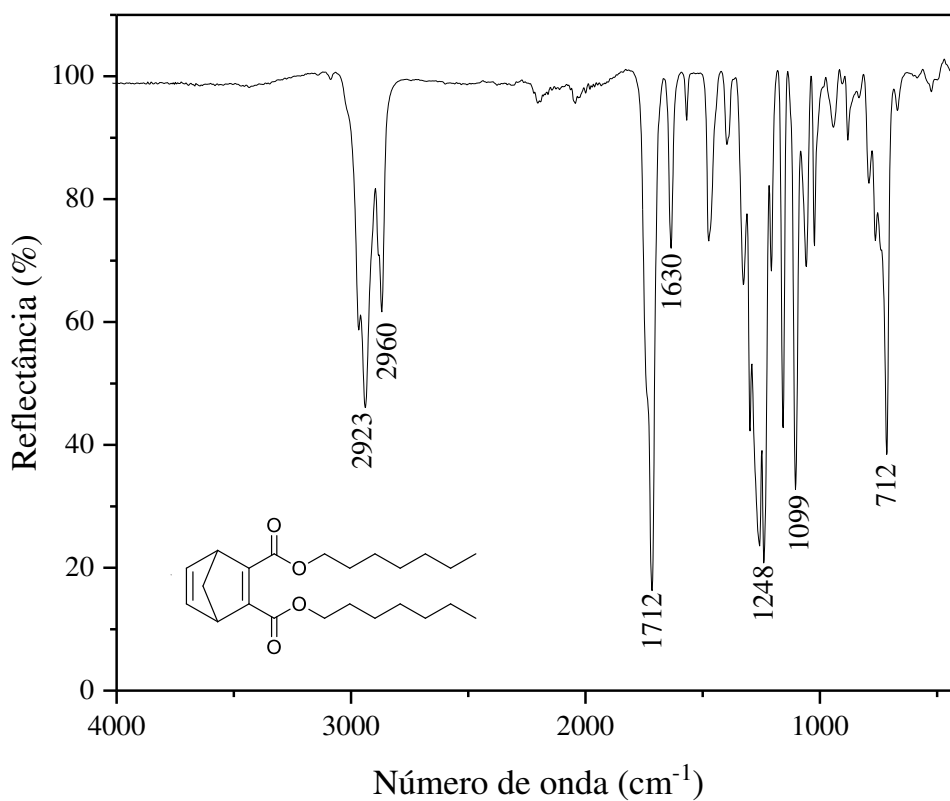
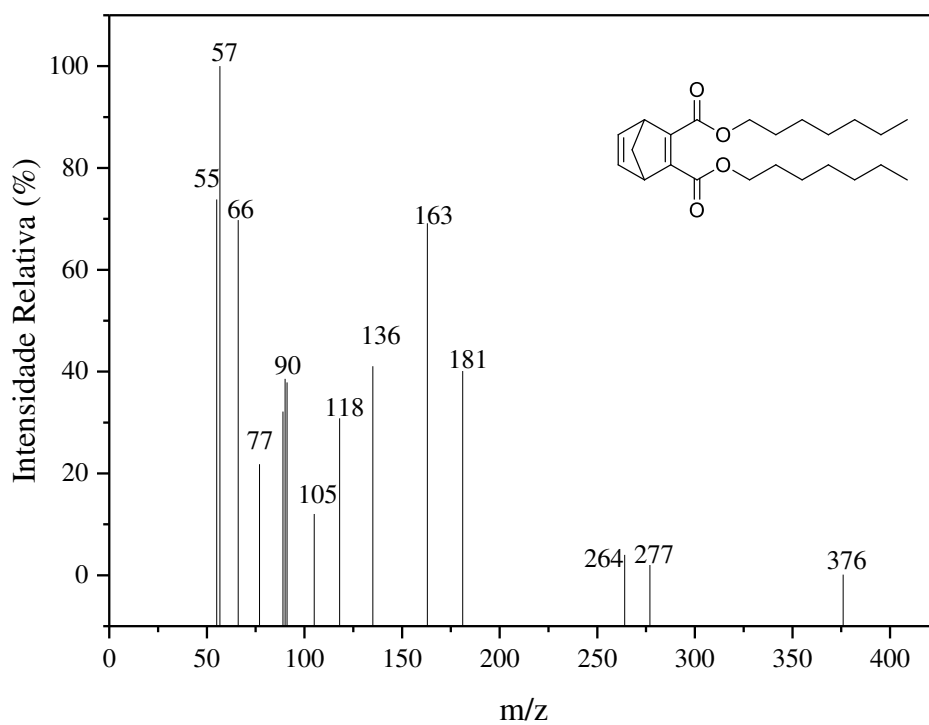
Figura B.23 - Espectro no infravermelho do composto **4f**Figura B.24 - Espectro de massas do composto **4f**

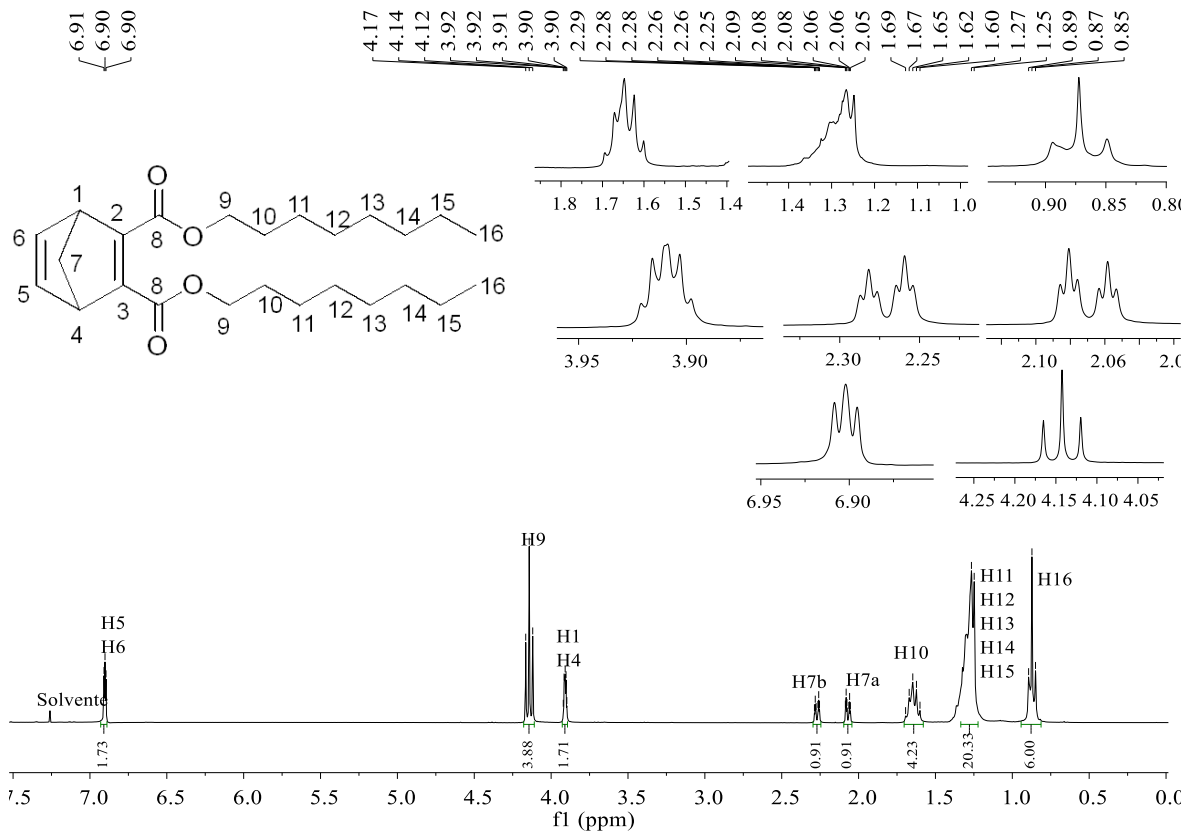
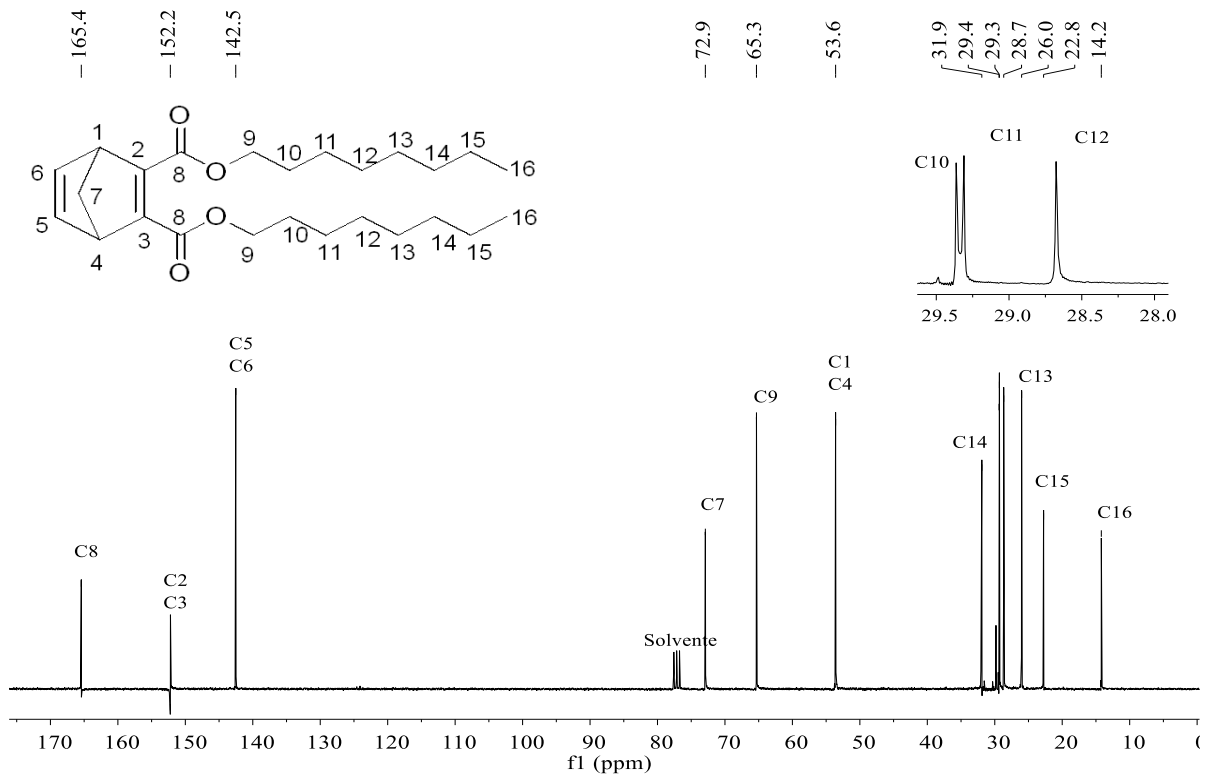
Figura B.25 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4g**Figura B.26 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4g**

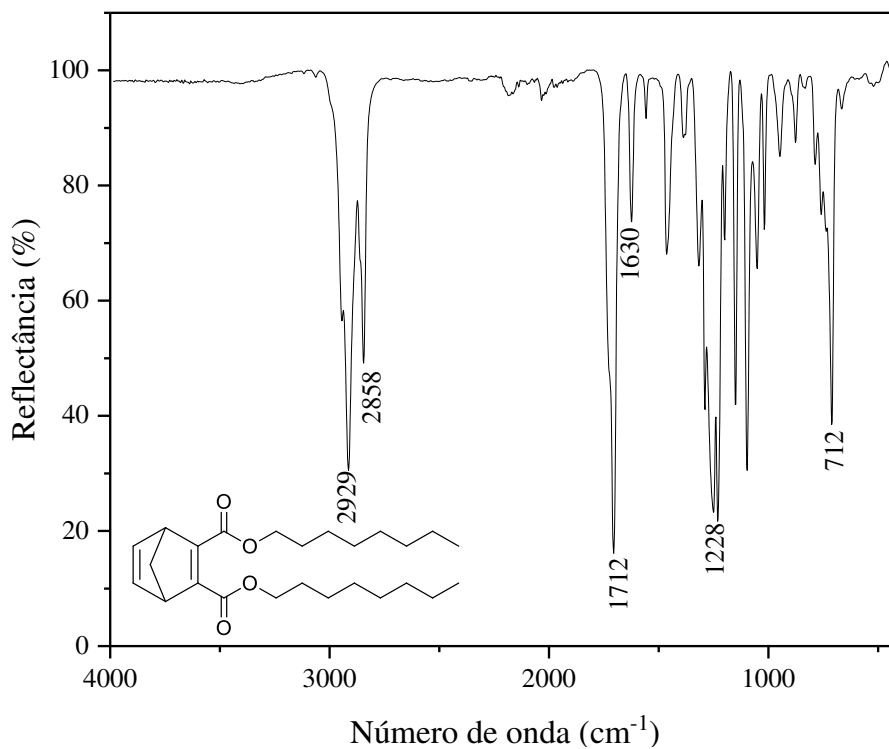
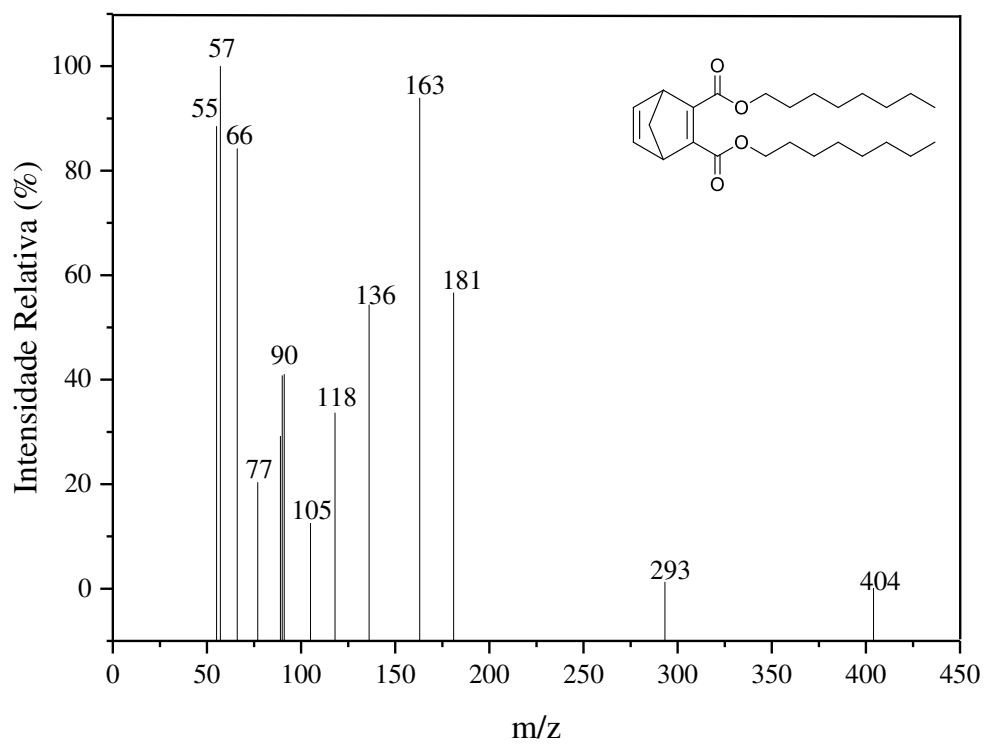
Figura B.27 - Espectro no infravermelho do composto **4g**Figura B.28 - Espectro de massas do composto **4g**

Figura B.29 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **4h**

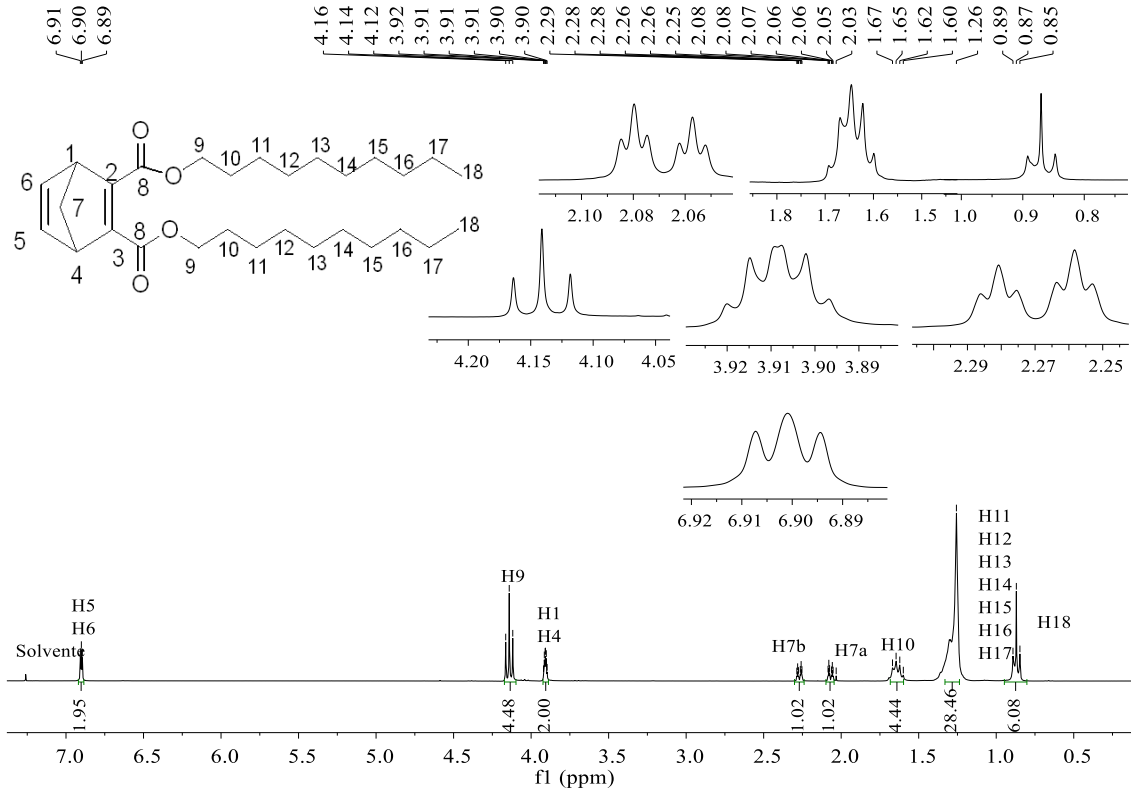


Figura B.30 - Espectro de RMN de ¹³C (300 MHz, CDCl₃) do composto **4h**

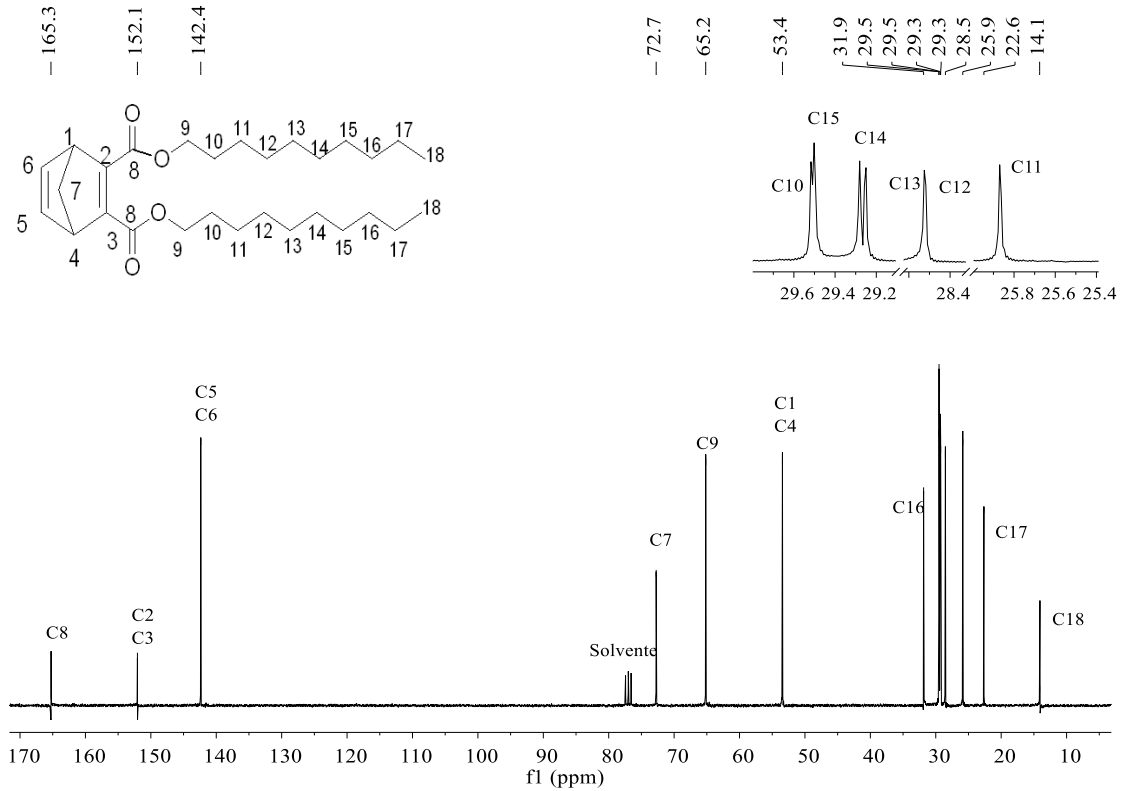


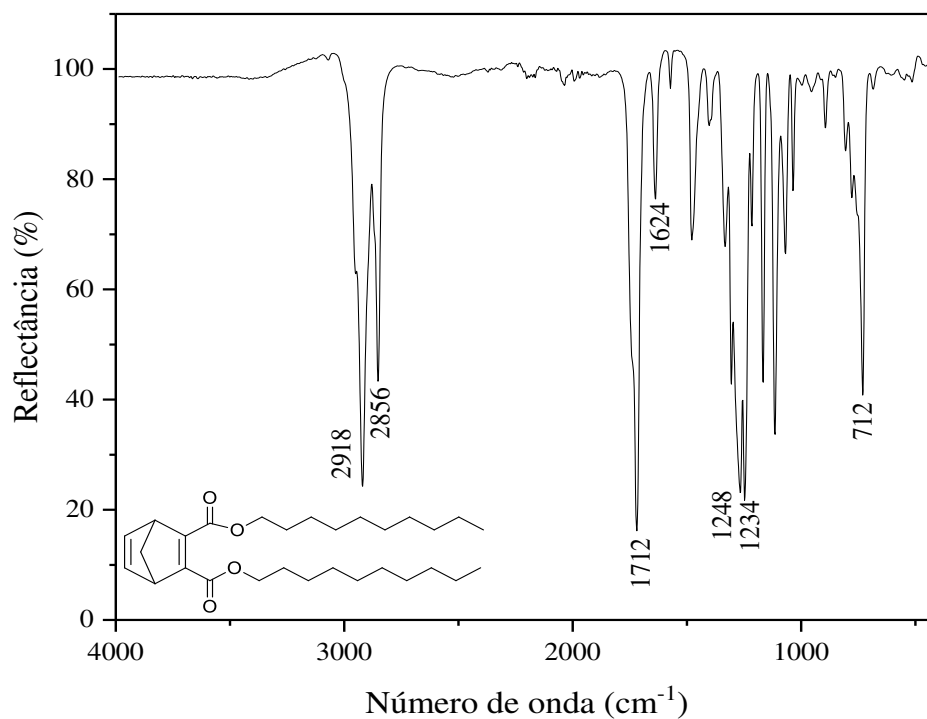
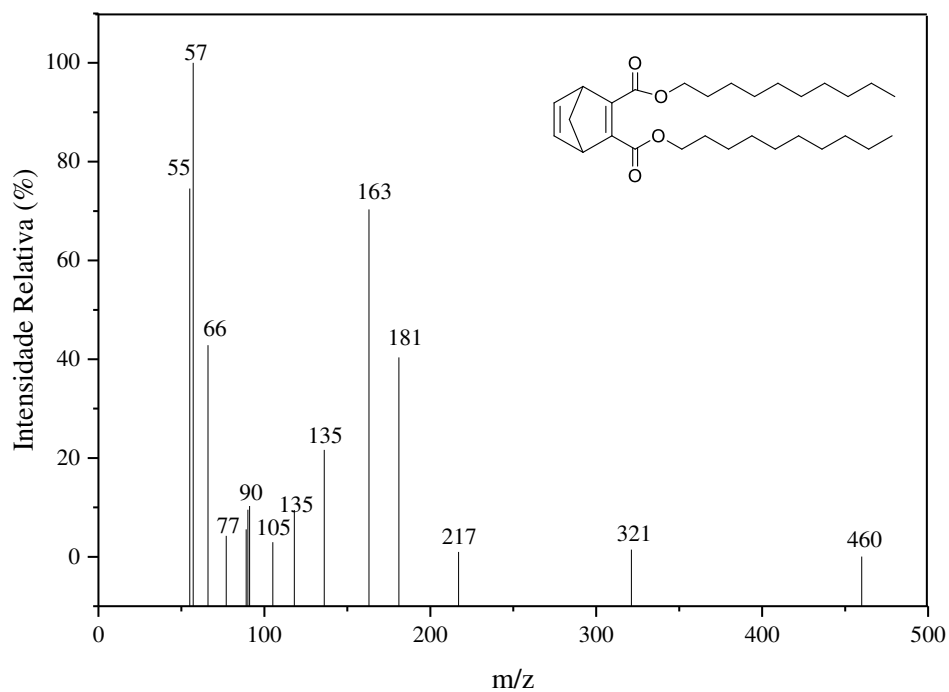
Figura B.31 - Espectro no infravermelho do composto **4h**Figura B.32 - Espectro de massas do composto **4h**

Figura B.33 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **4i**

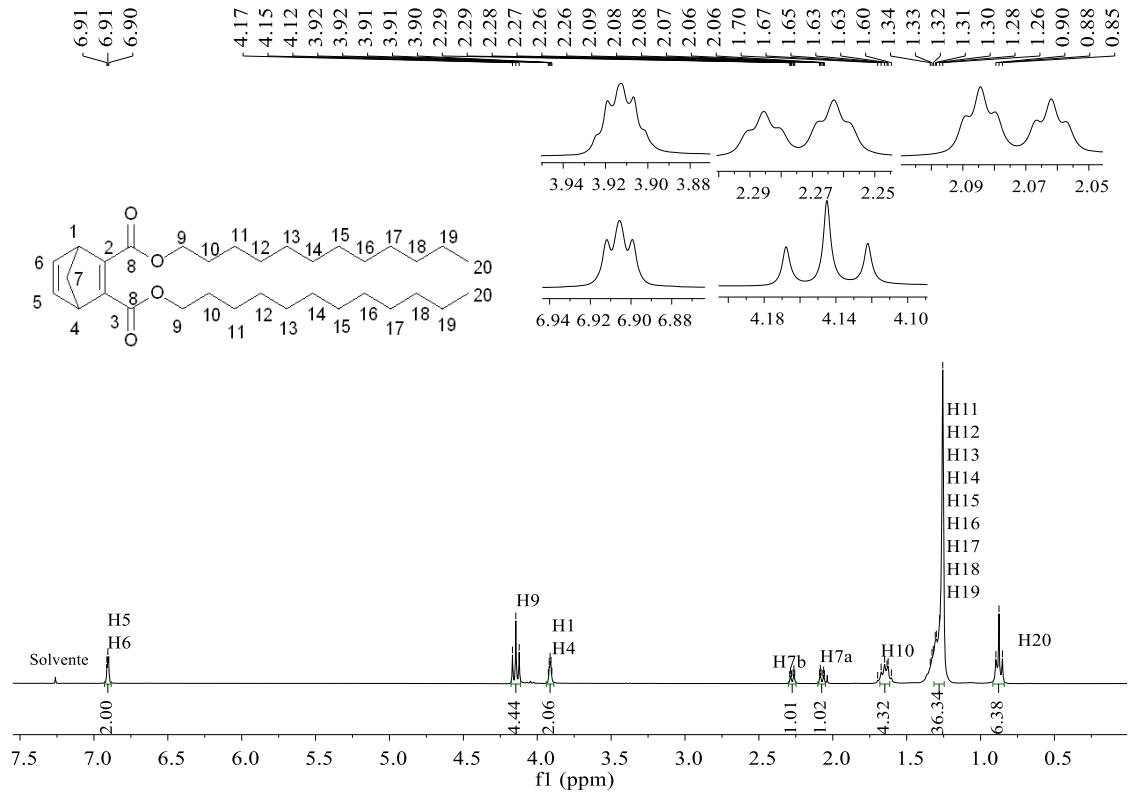


Figura B.34 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **4i**

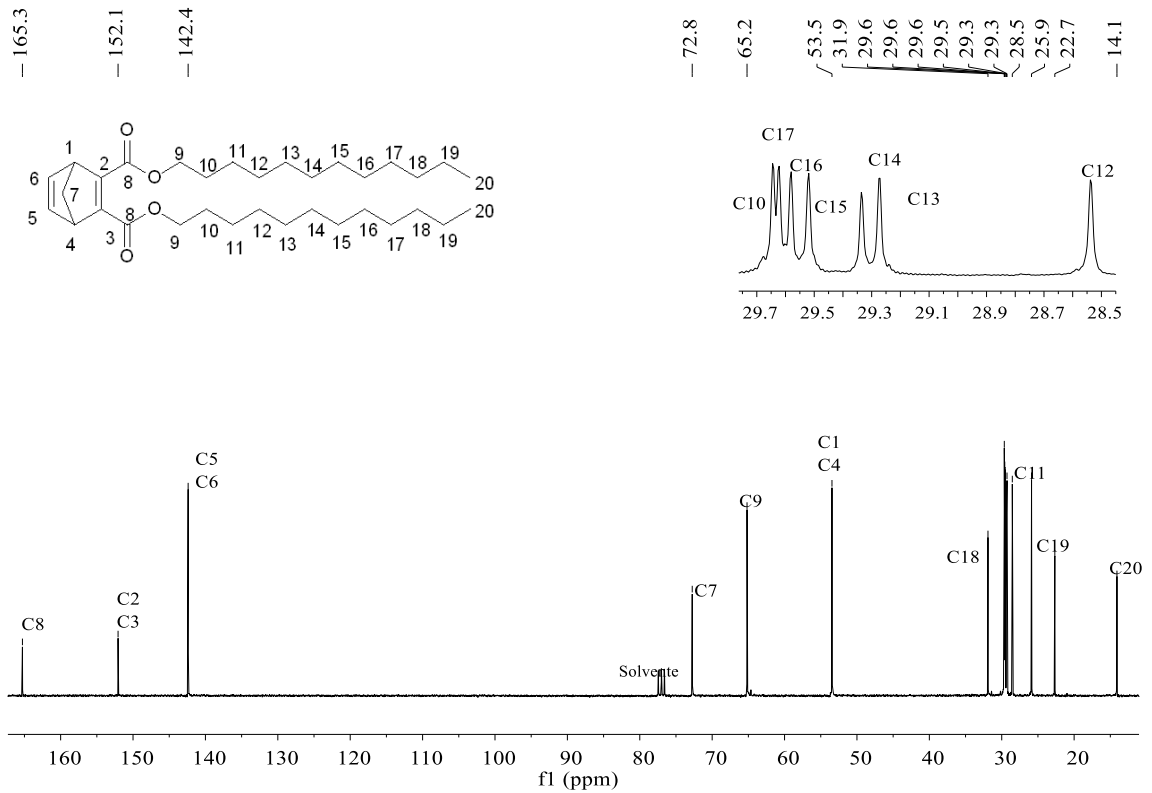


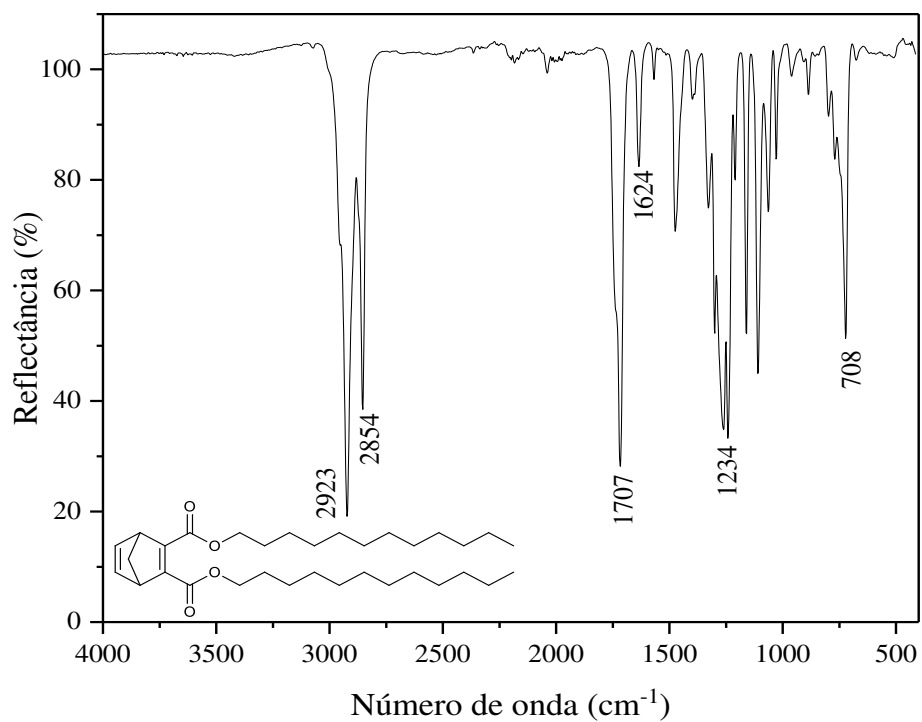
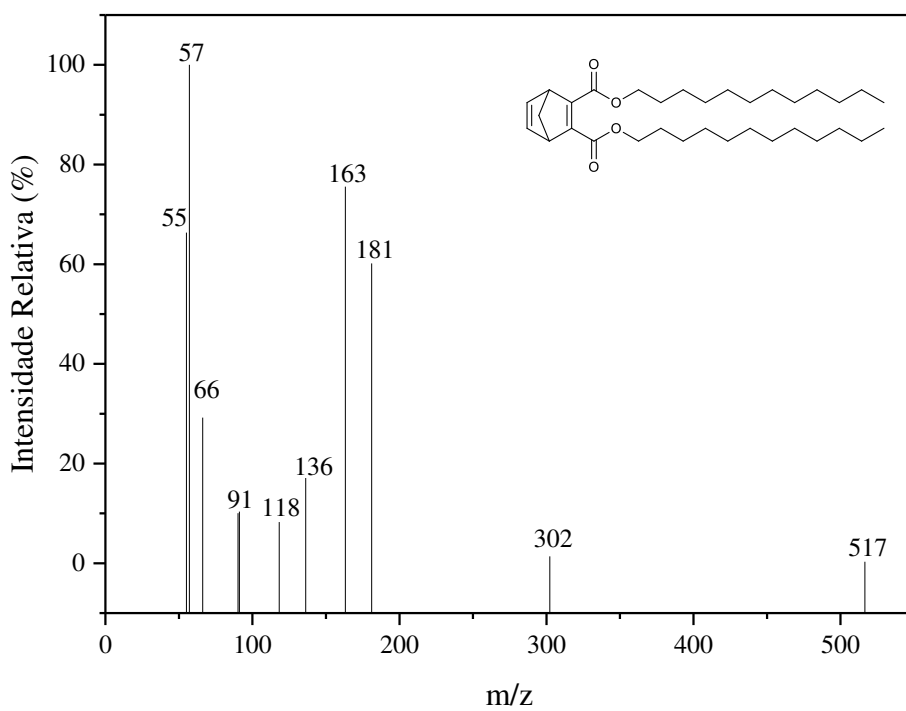
Figura B.35 - Espectro no infravermelho do composto **4i**Figura B.36 - Espectro de massas do composto **4i**

Figura B.37 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4j**

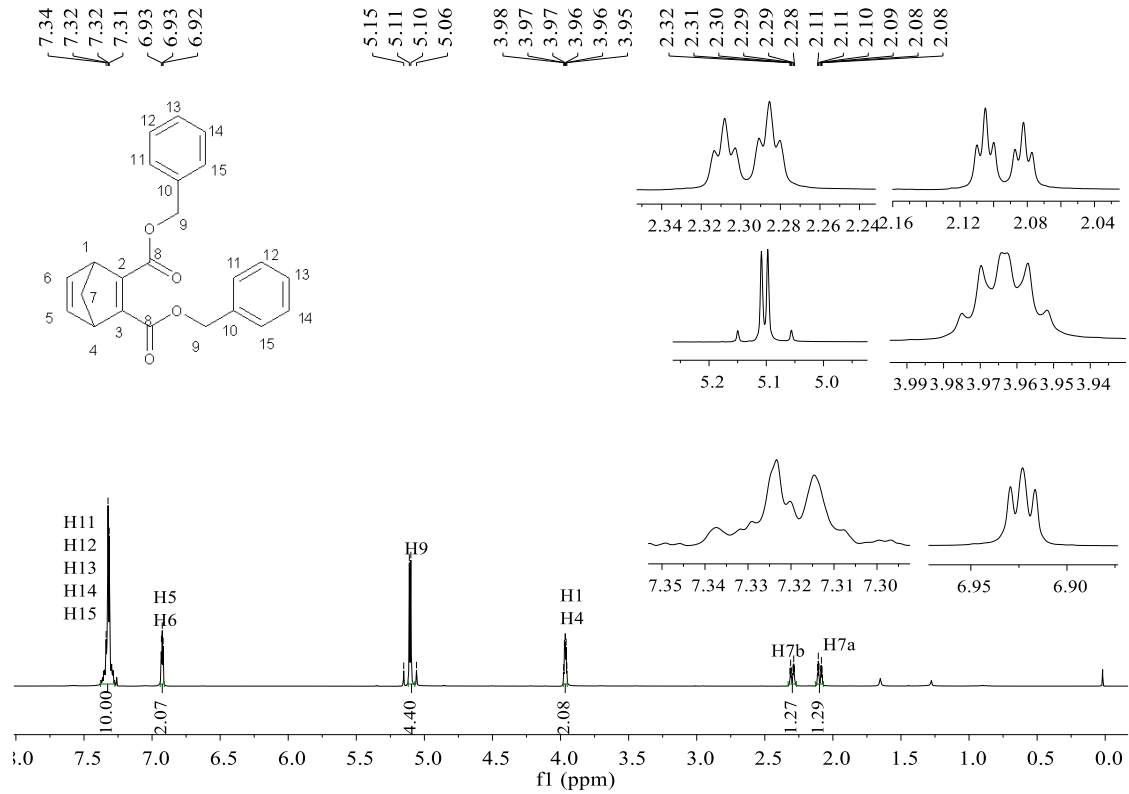


Figura B.38 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4j**

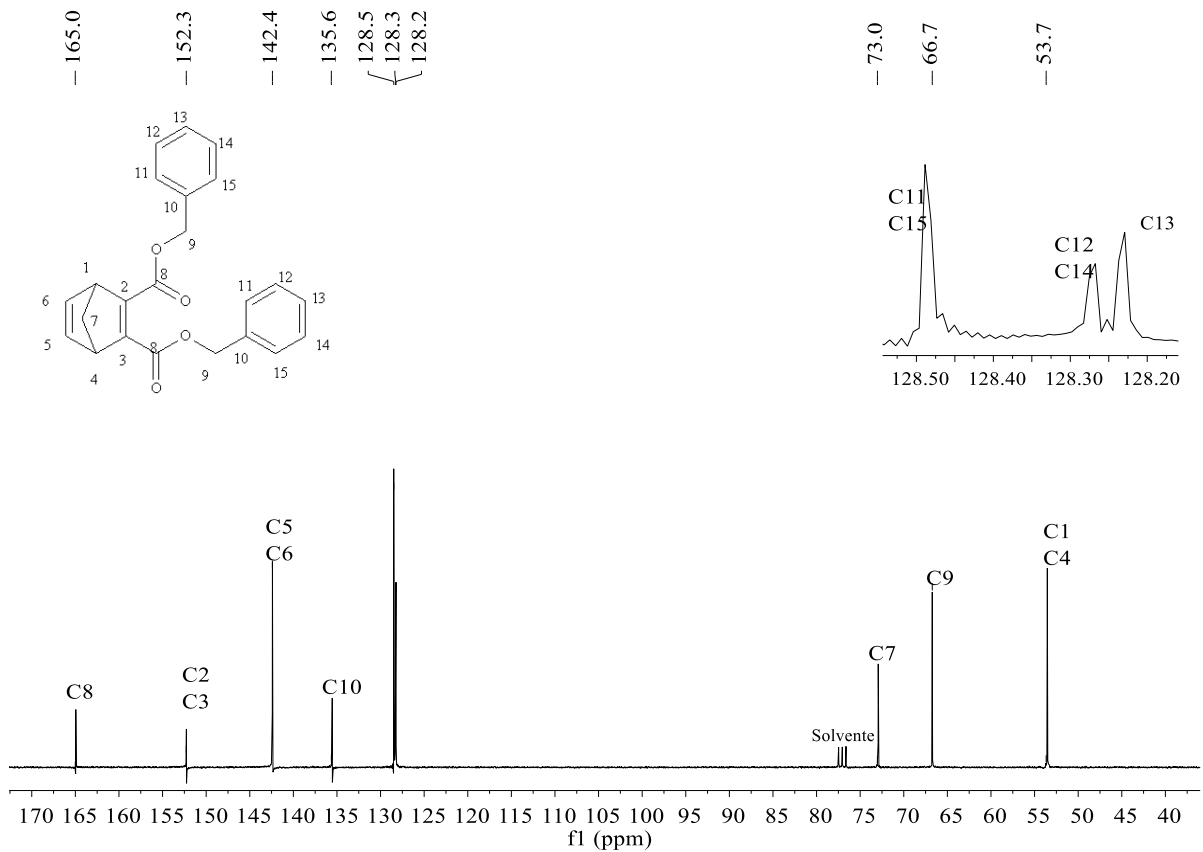


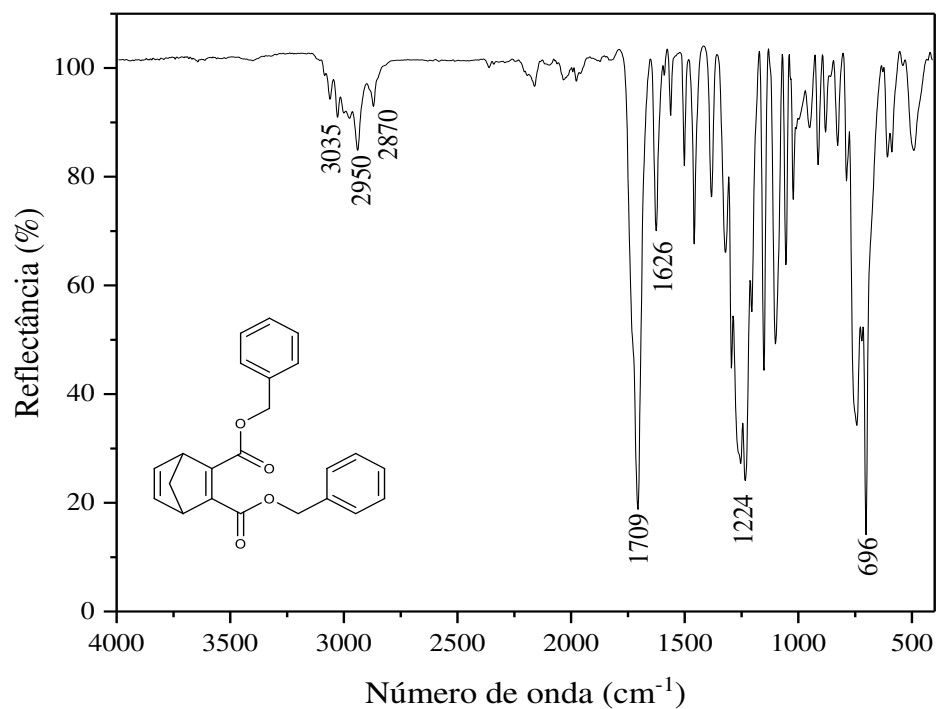
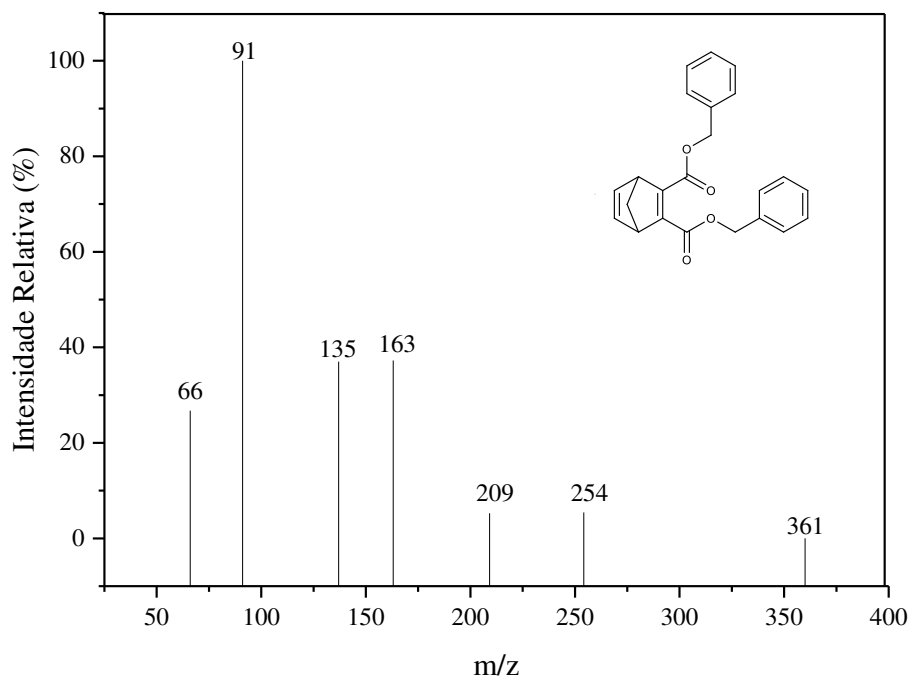
Figura B.39 - Espectro no infravermelho do composto **4j**Figura B.40 - Espectro de massas do composto **4j**

Figura B.41 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **4k**

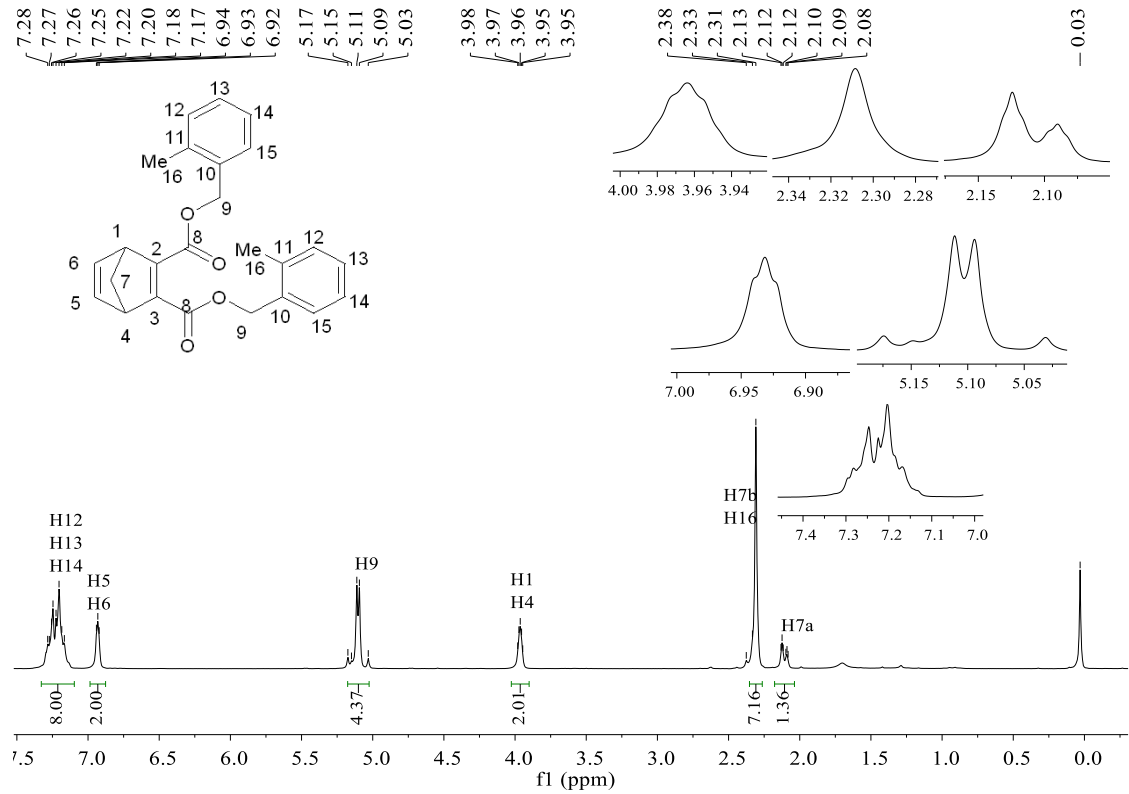


Figura B.42 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **4k**

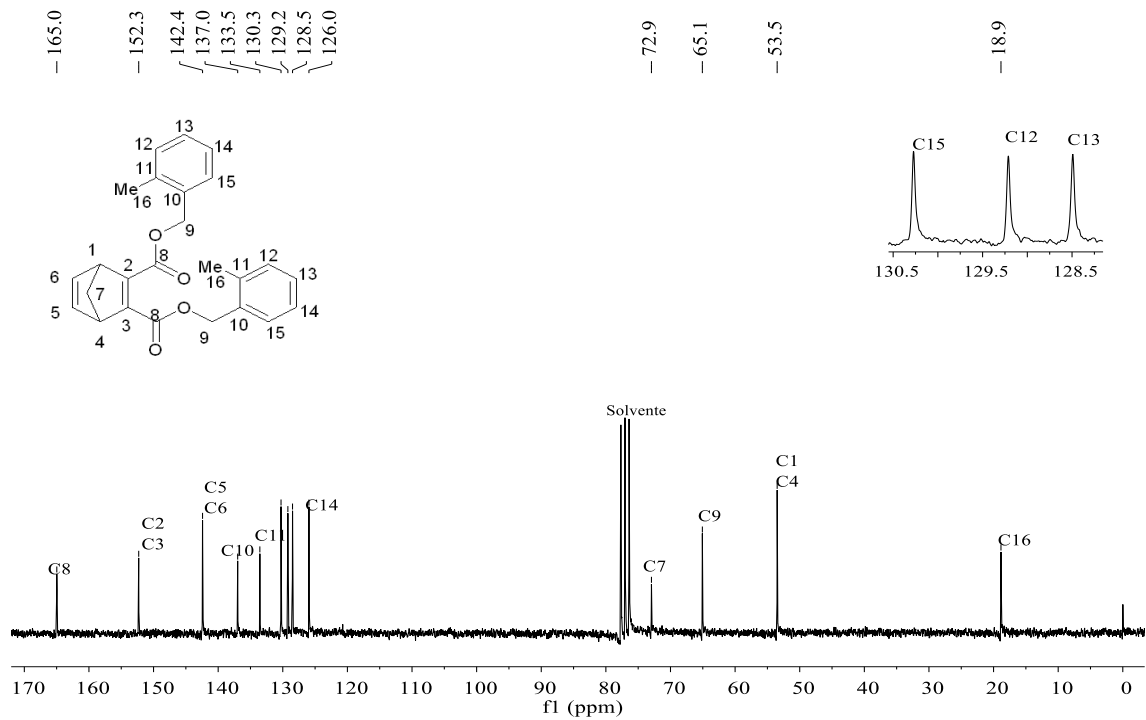


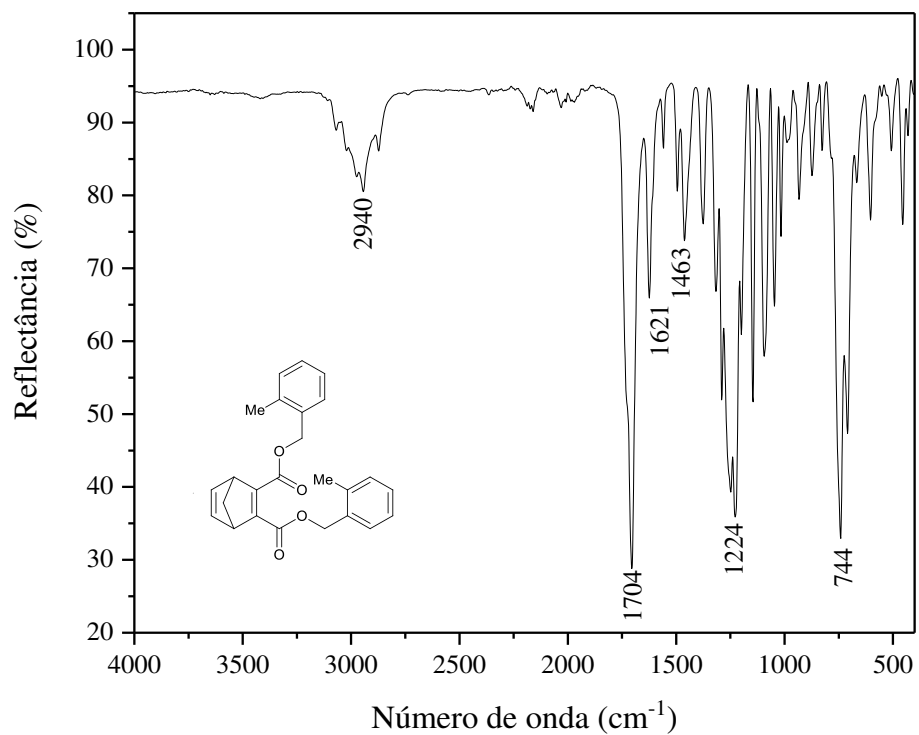
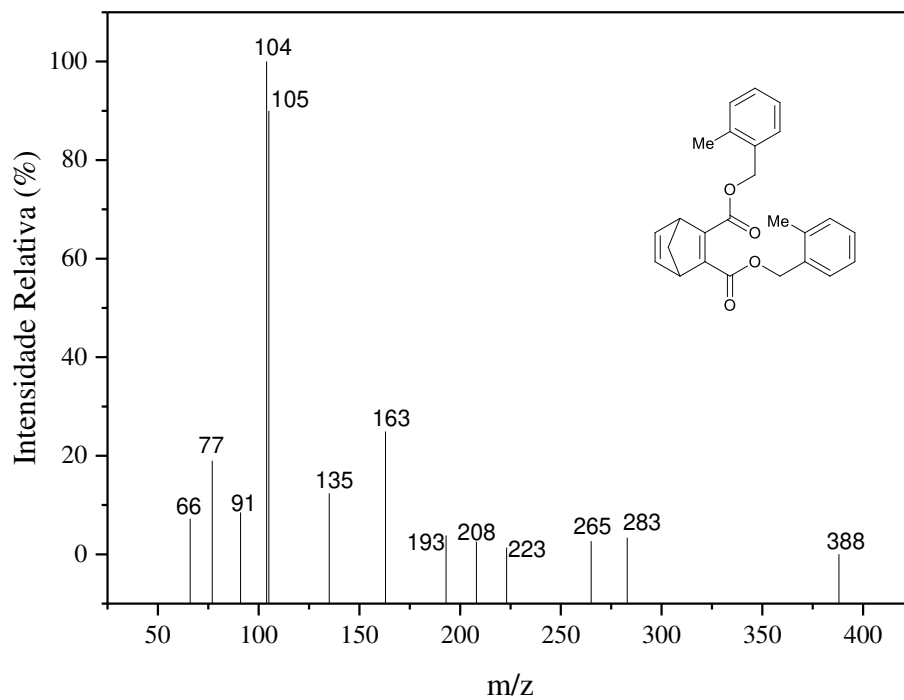
Figura B.43 - Espectro no infravermelho do composto **4k**Figura B.44 - Espectro de massas do composto **4k**

Figura B.45 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **41**

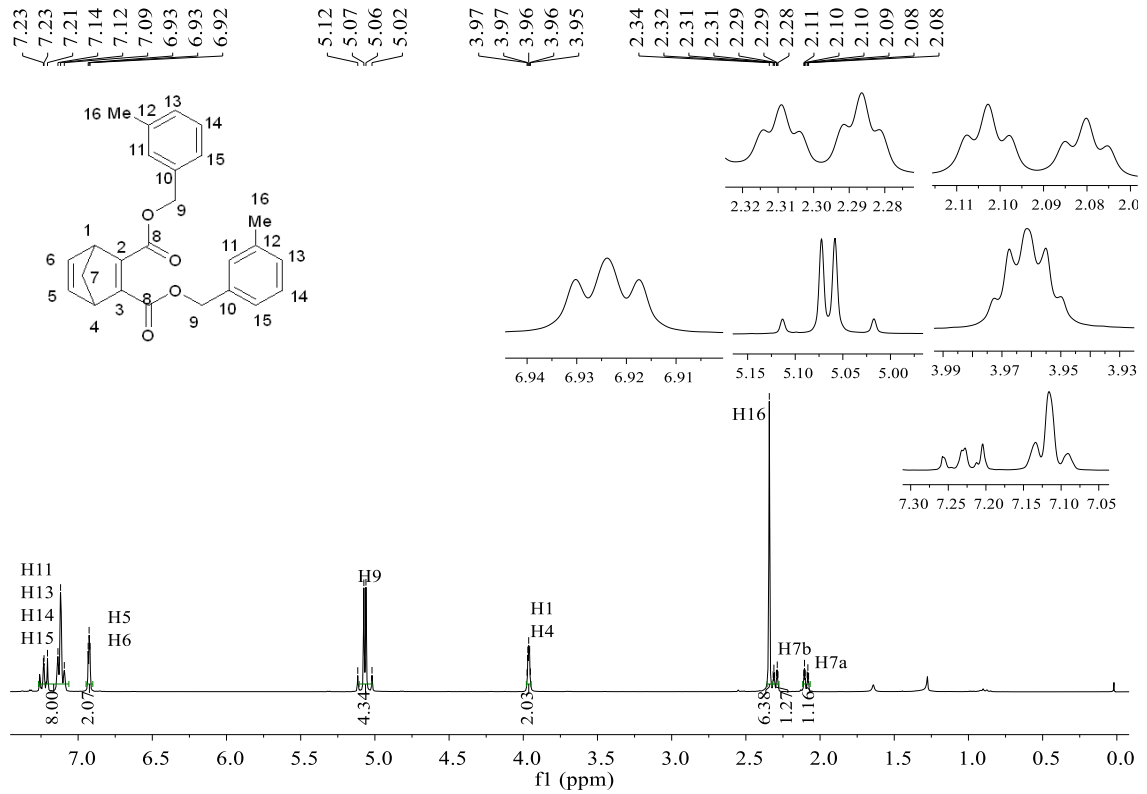


Figura B.46 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **41**

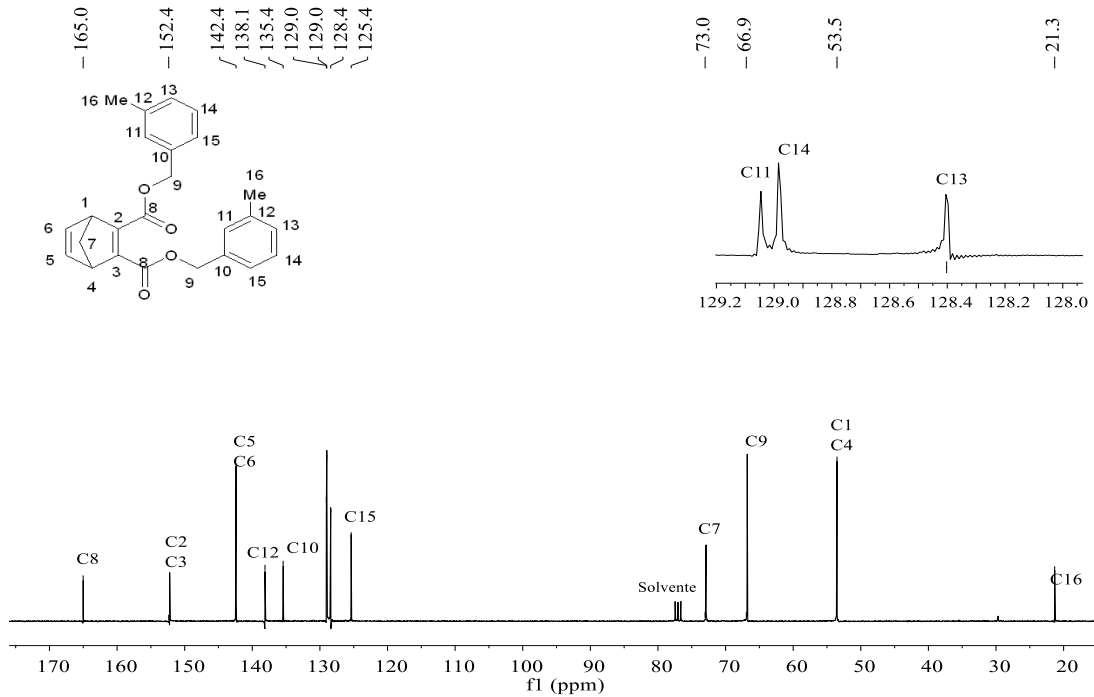


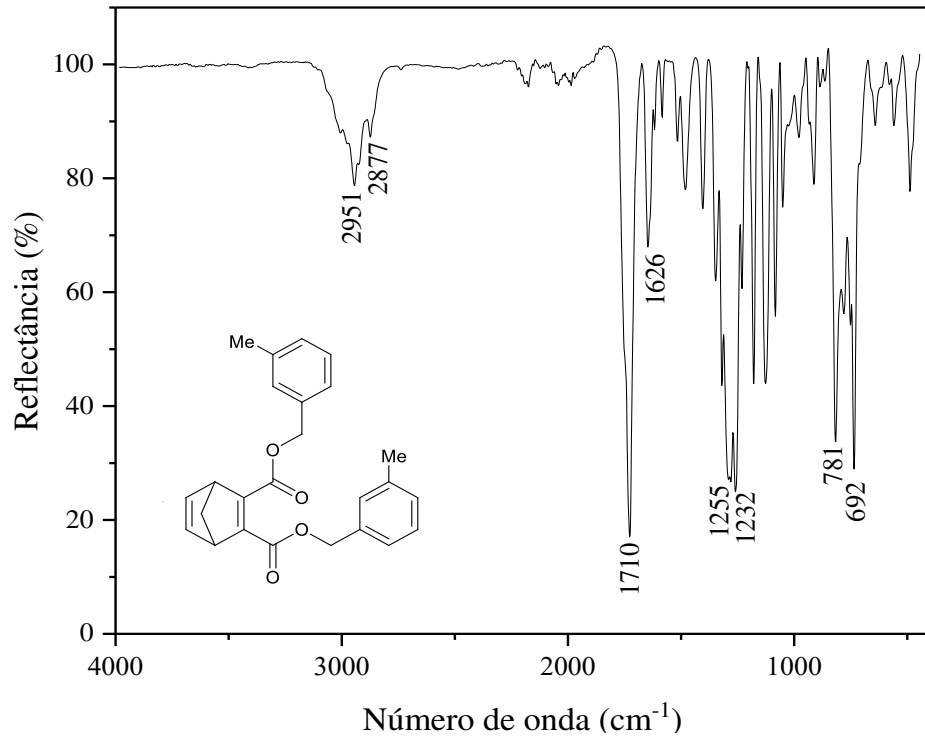
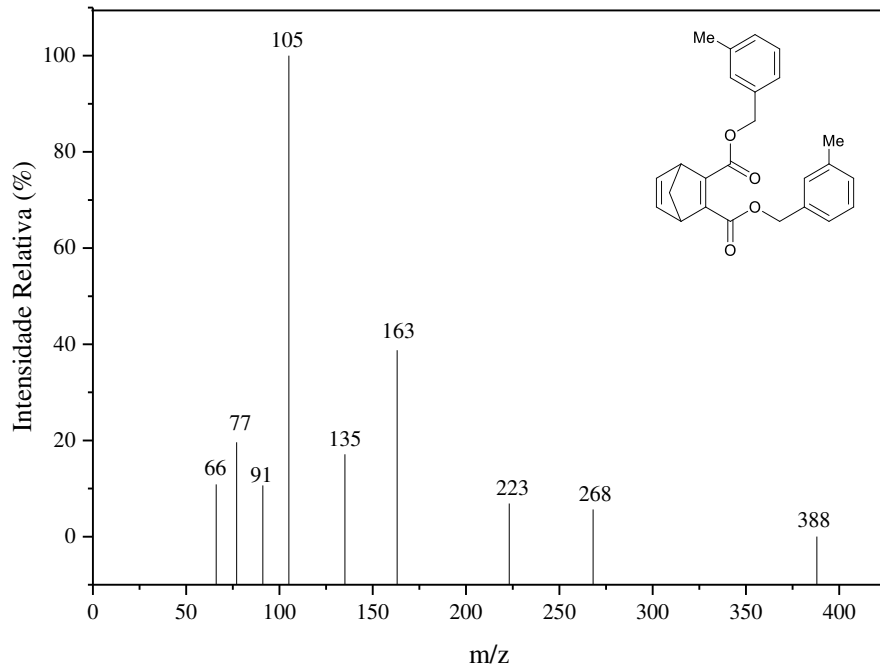
Figura B.47 - Espectro no infravermelho do composto **41**Figura B.48 - Espectro de massas do composto **41**

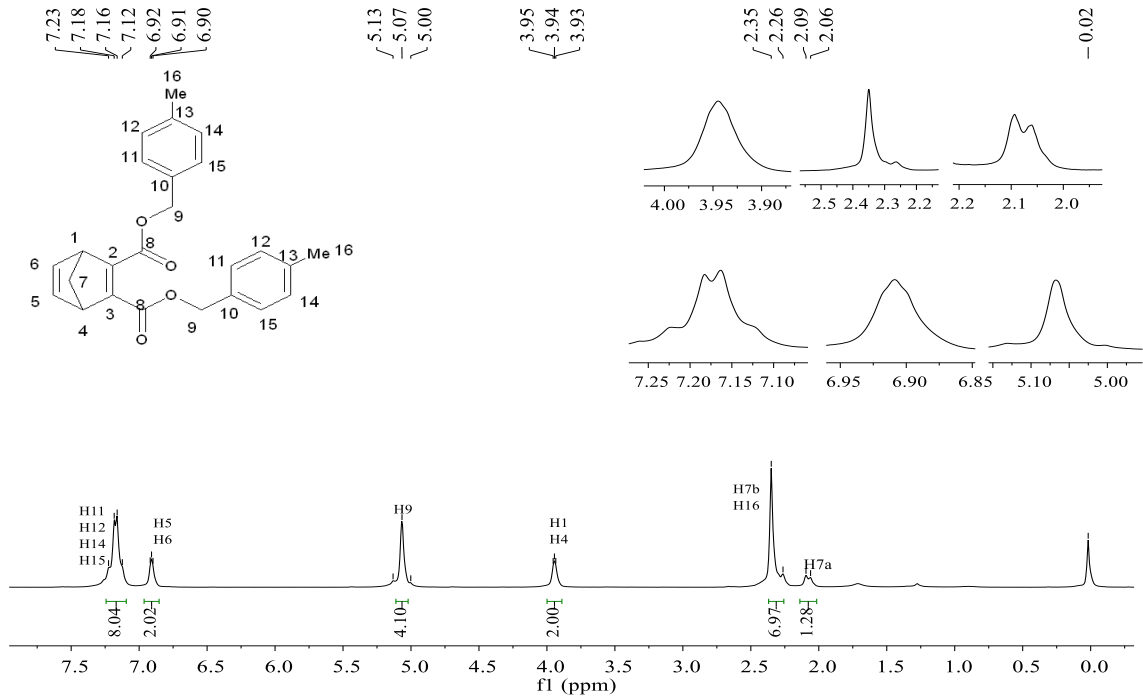
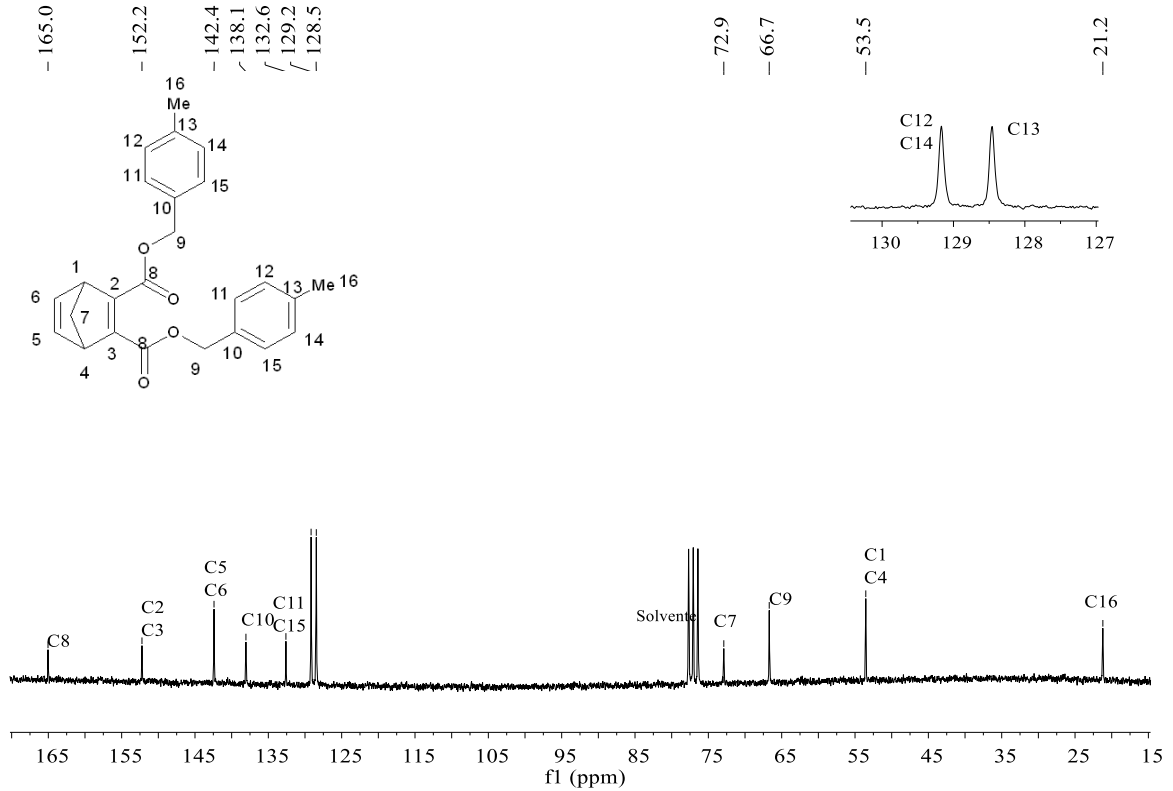
Figura B.49 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **4m**Figura B.50 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **4m**

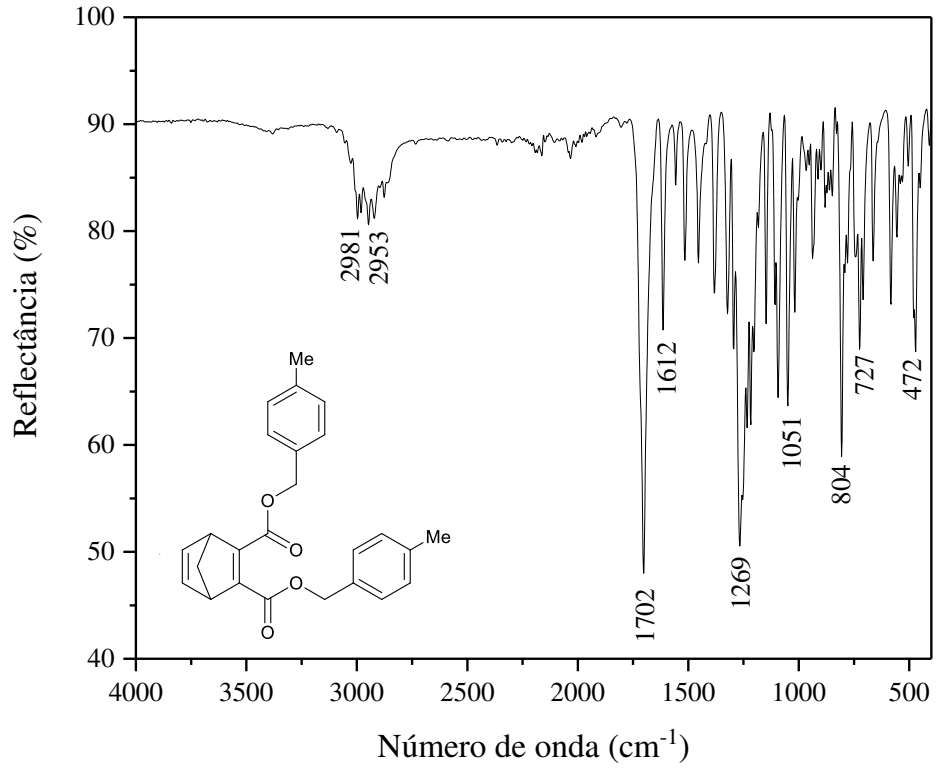
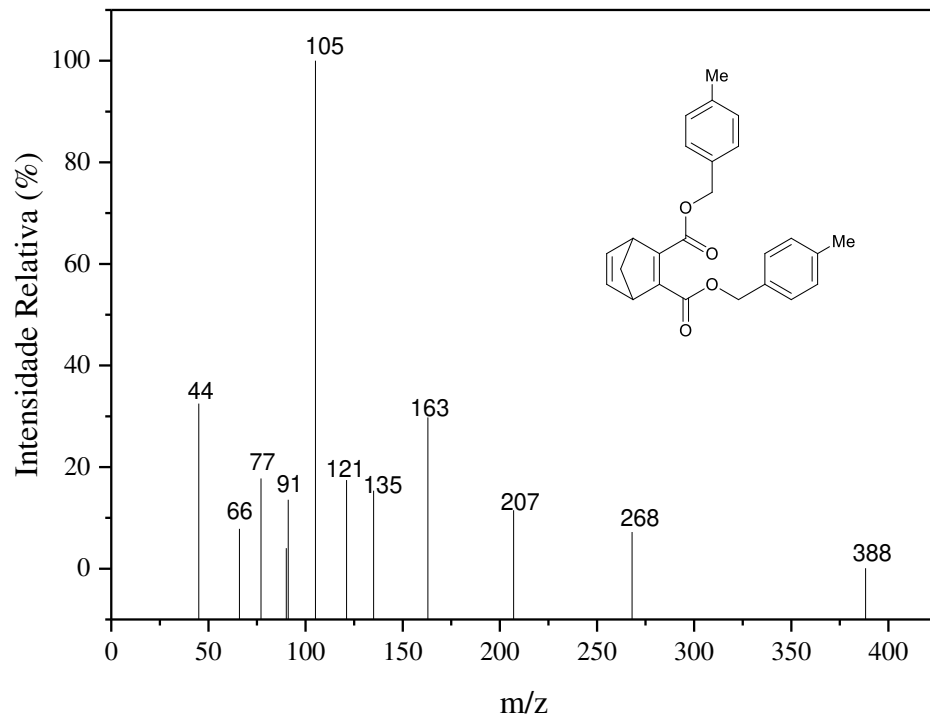
Figura B.51 - Espectro no infravermelho do composto **4m**Figura B.52 - Espectro no infravermelho do composto **4m**

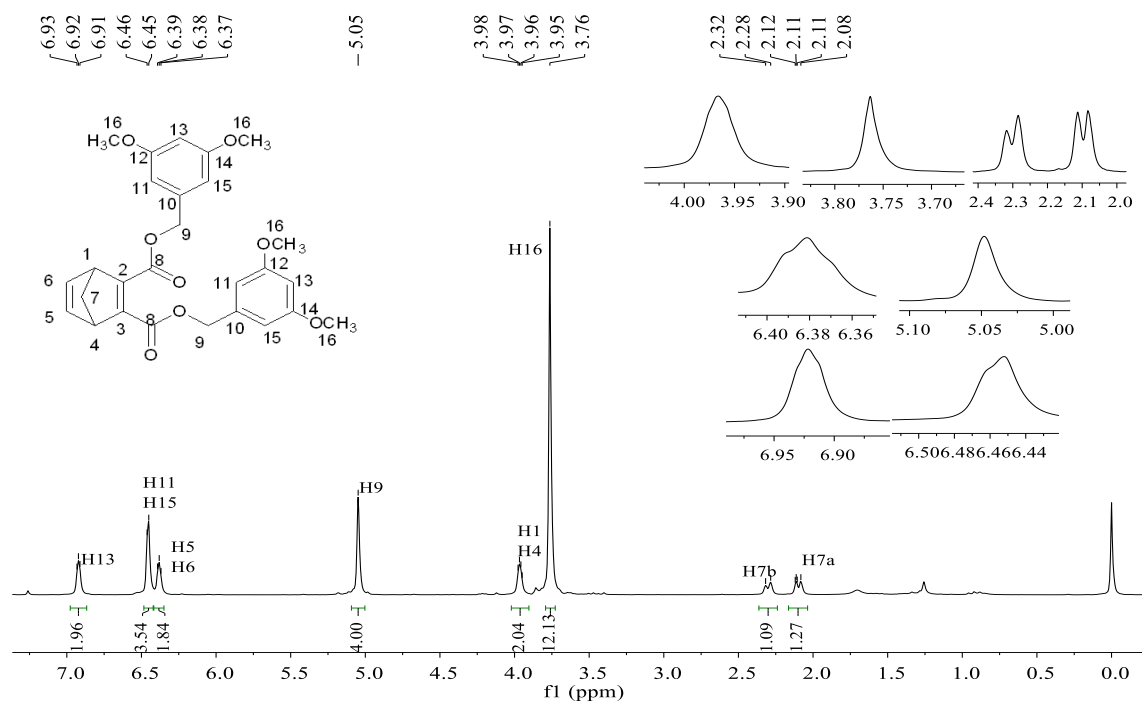
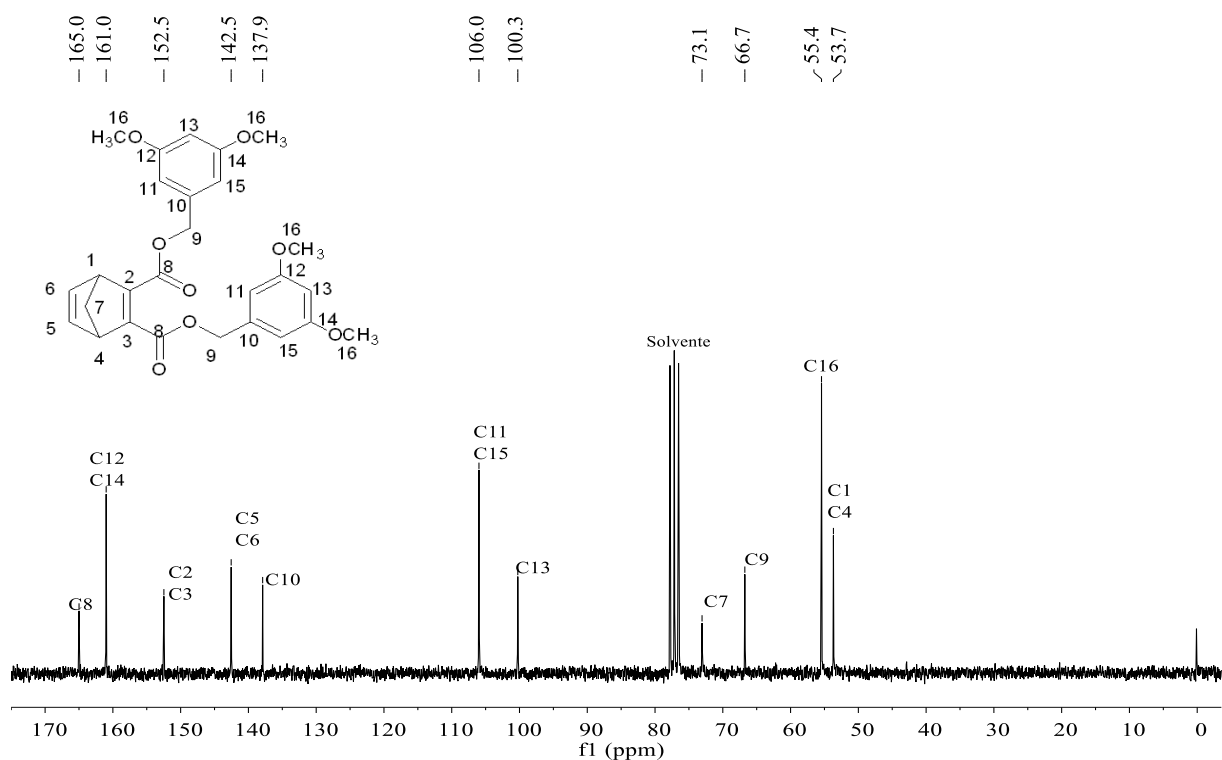
Figura B. 53 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **4n**Figura B. 54 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4n**

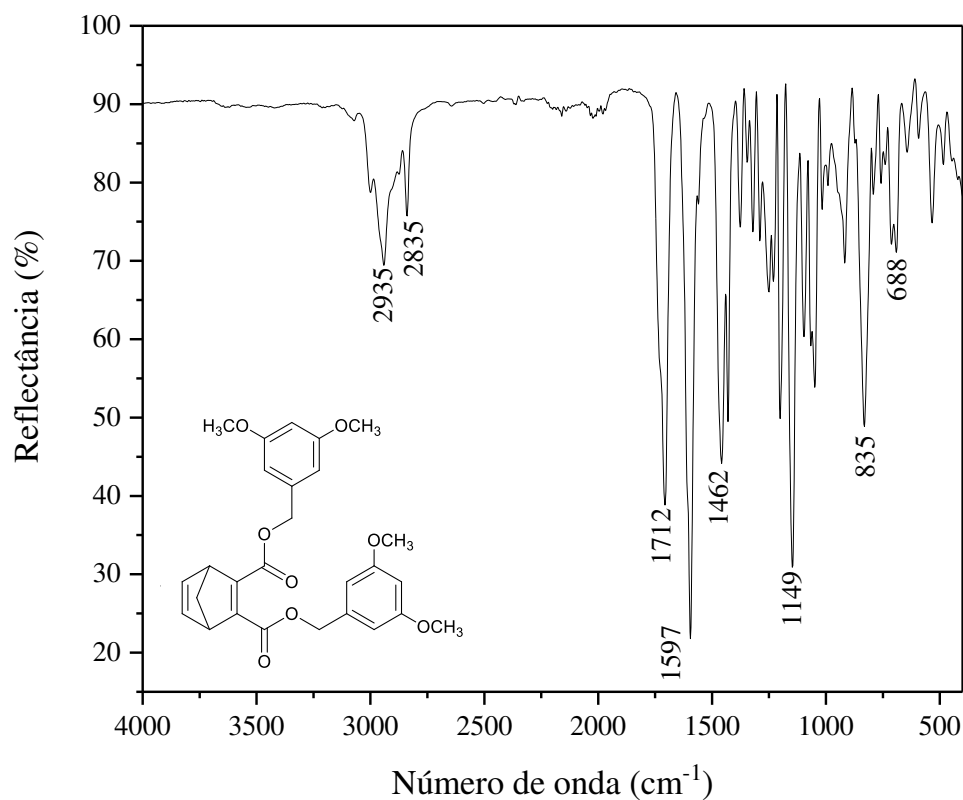
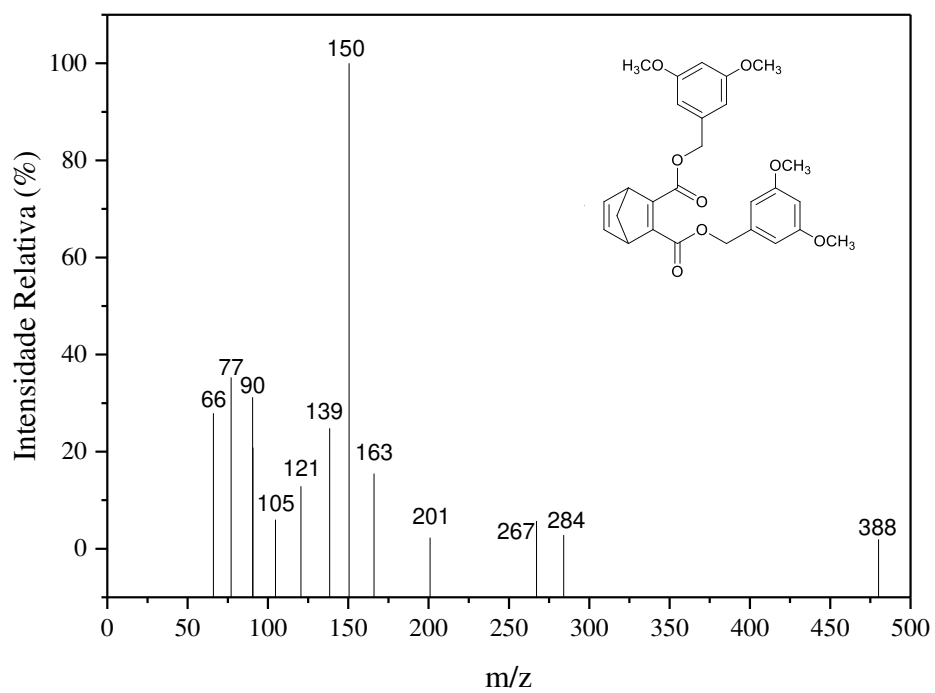
Figura B.55 - Espectro no infravermelho do composto **4n**Figura B.56 - Espectro de massas do composto **4n**

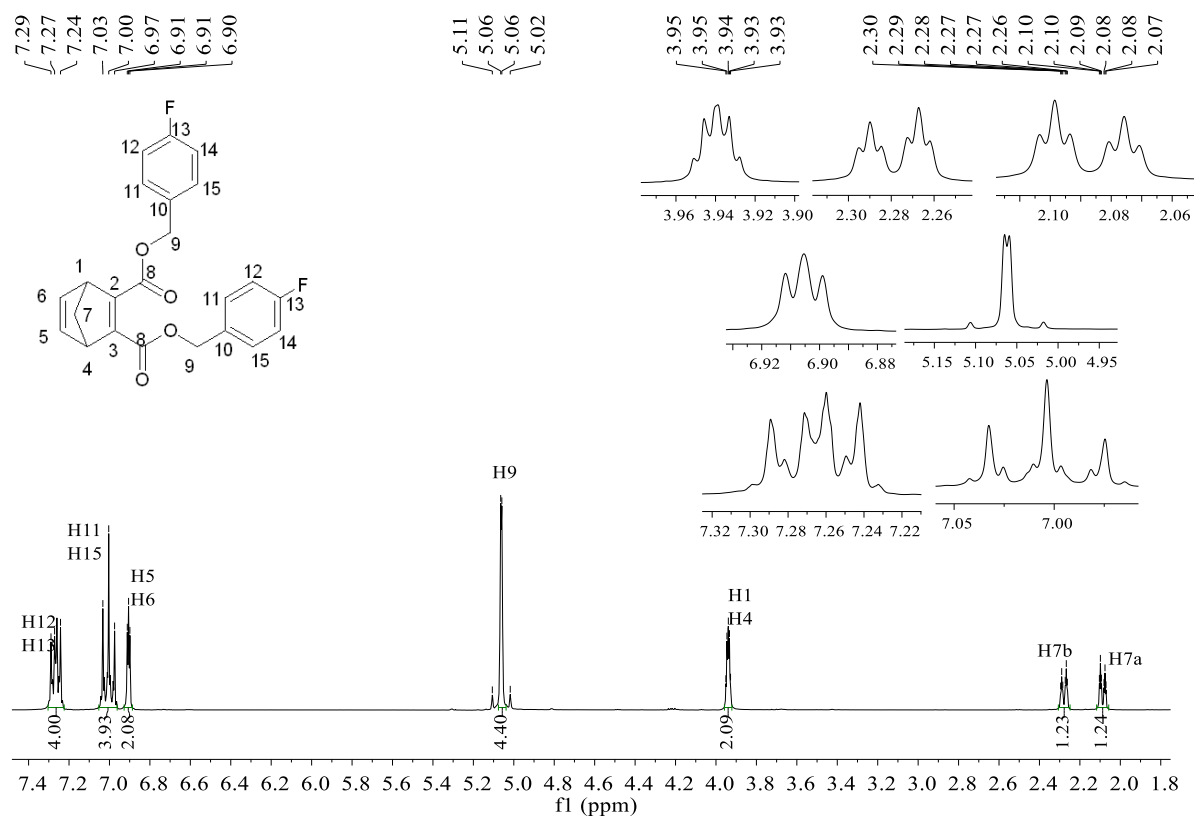
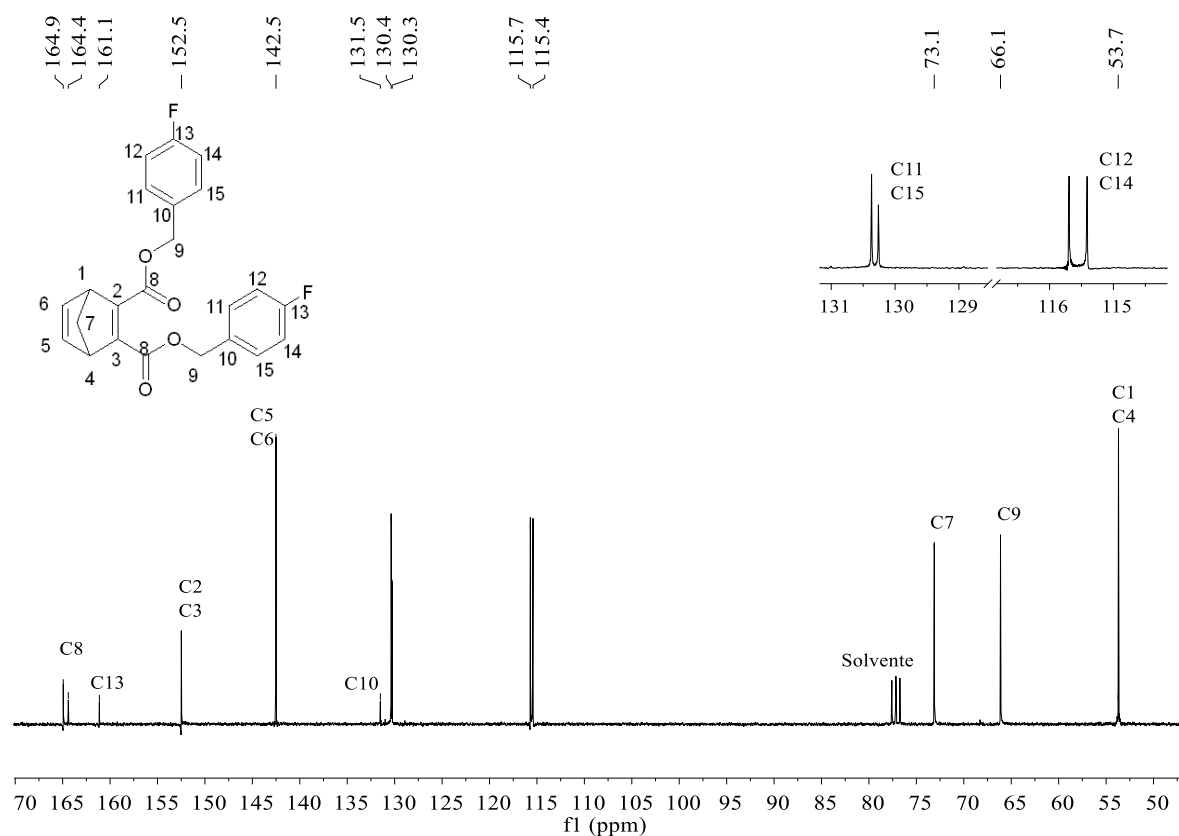
Figura B.57 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4o**Figura B.58 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4o**.

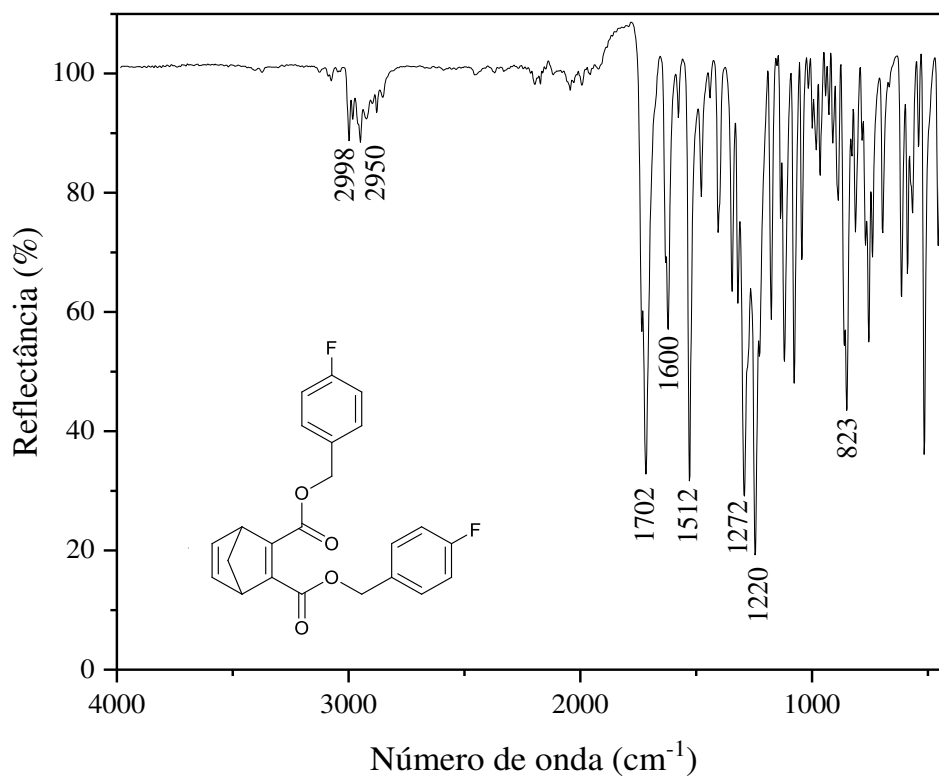
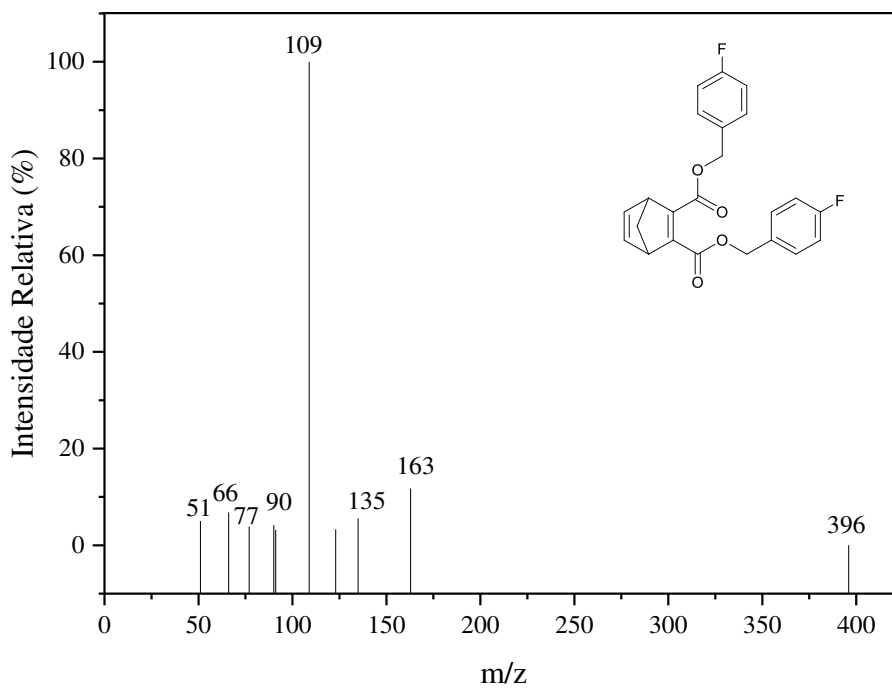
Figura B.59 - Espectro no infravermelho (IV) do composto **4o**Figura B.60 - Espectro de massas do composto **4o**

Figura B.61 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4p**

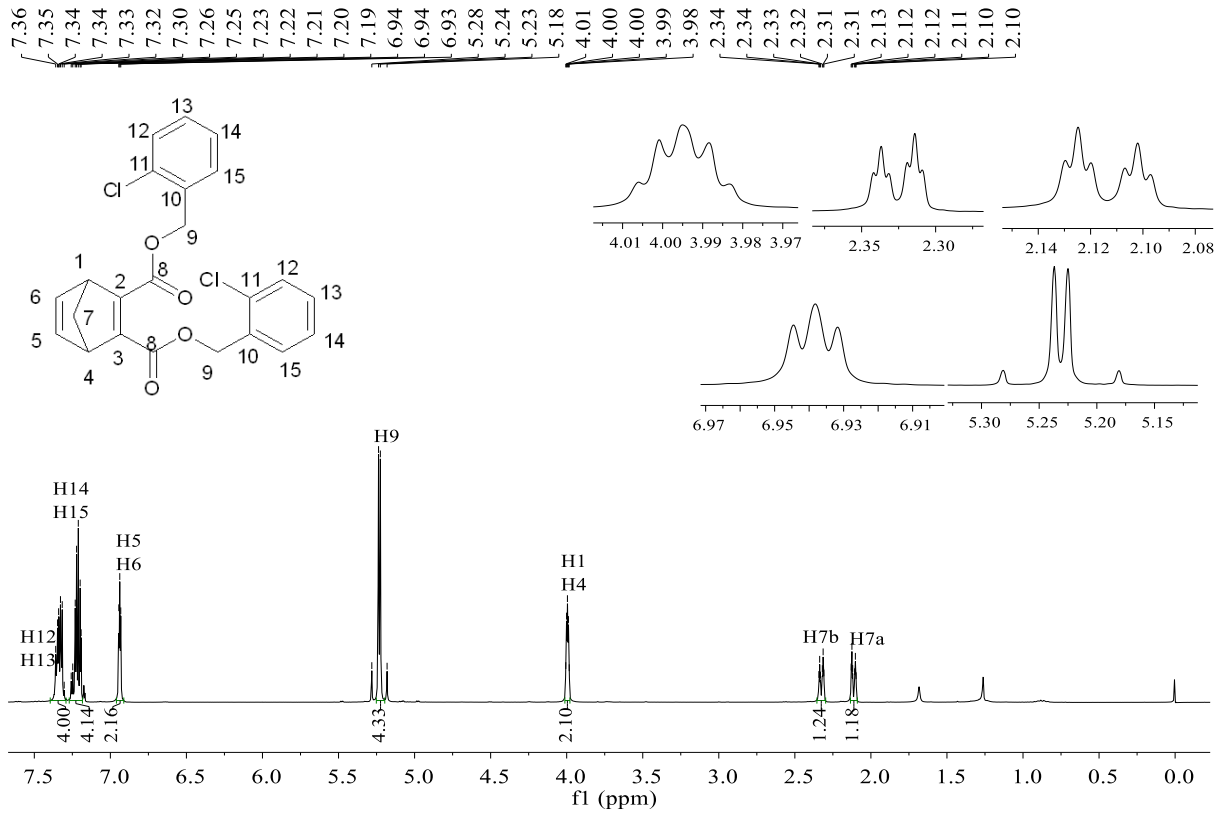


Figura B.62 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4p**

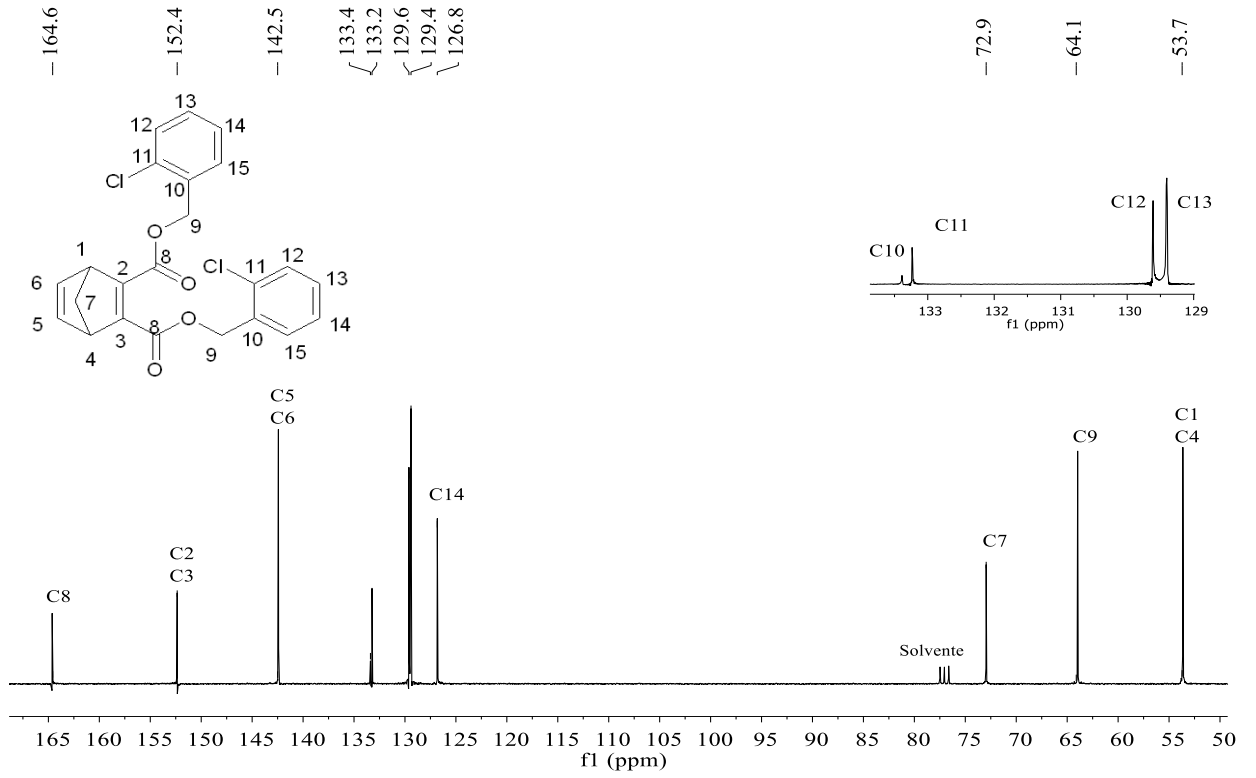


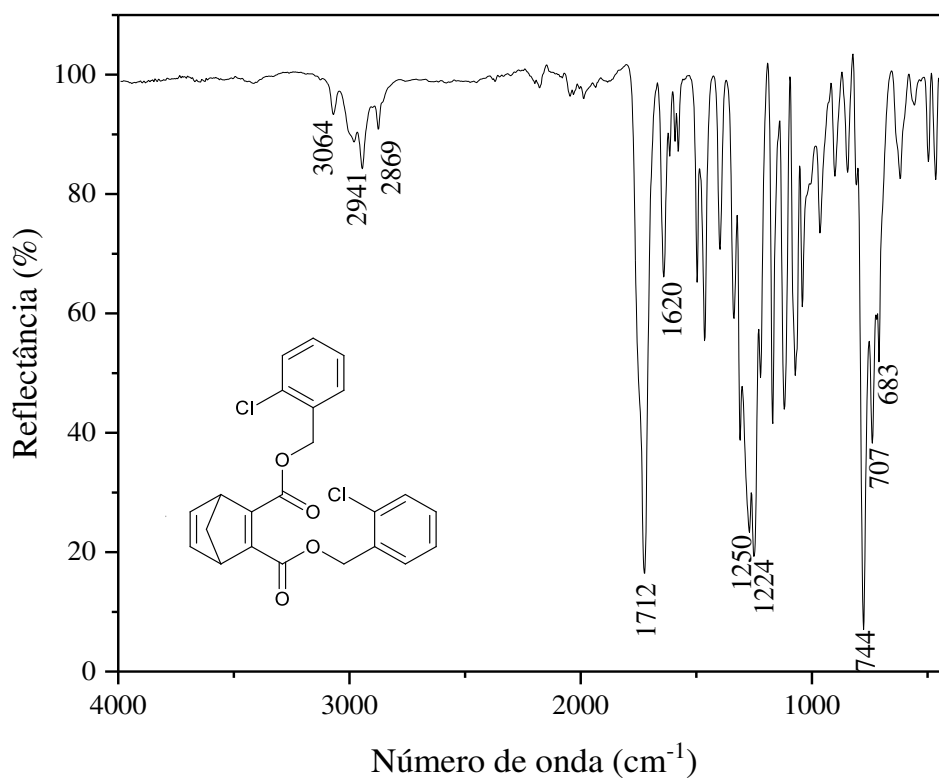
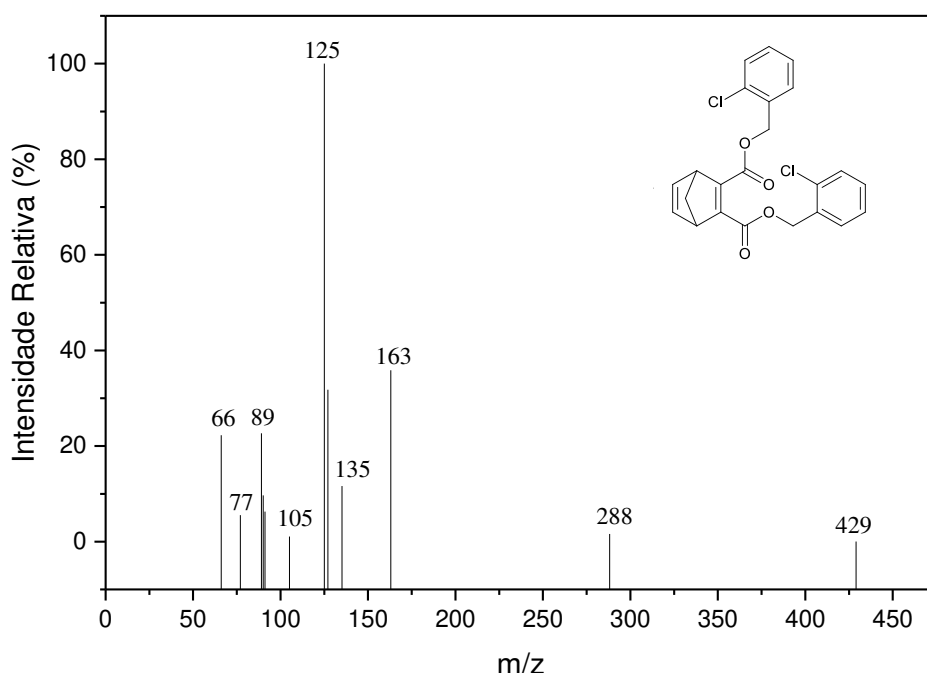
Figura B.63 - Espectro no infravermelho do composto **4p**Figura B.64 - Espectro de massas do composto **4p**

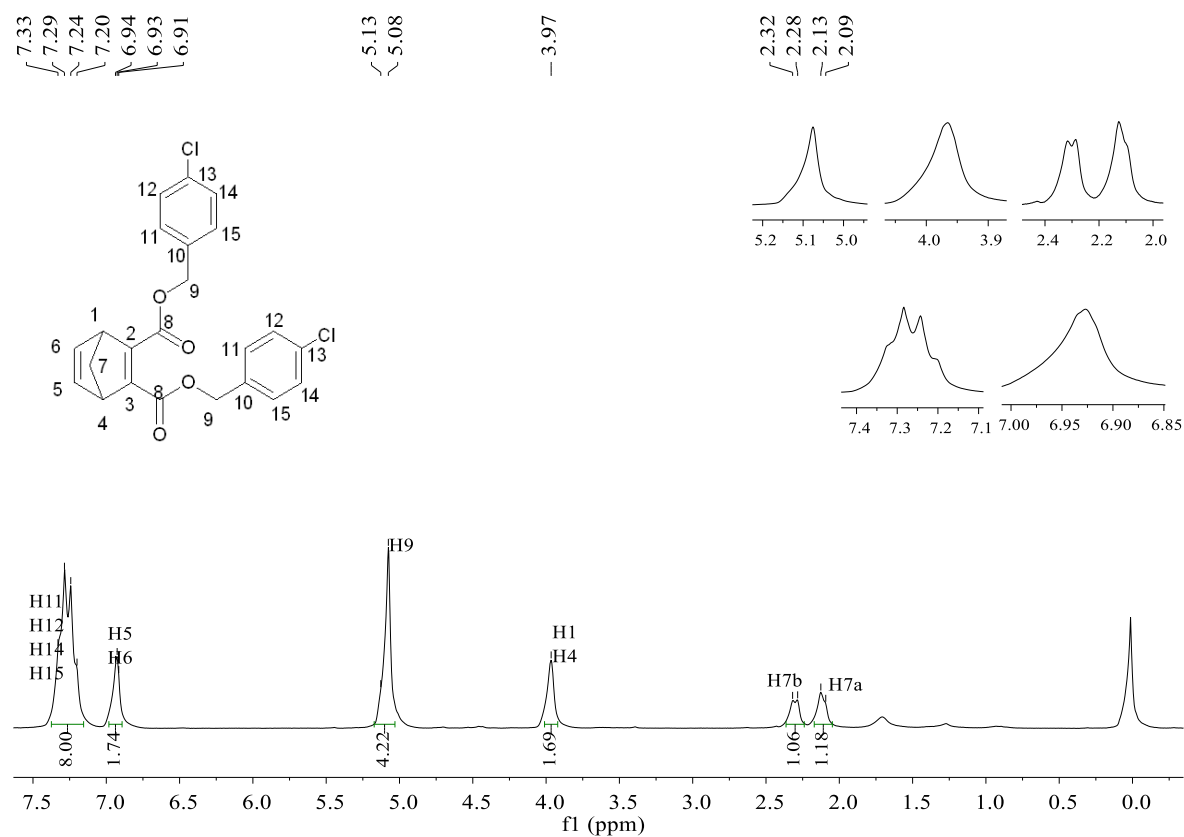
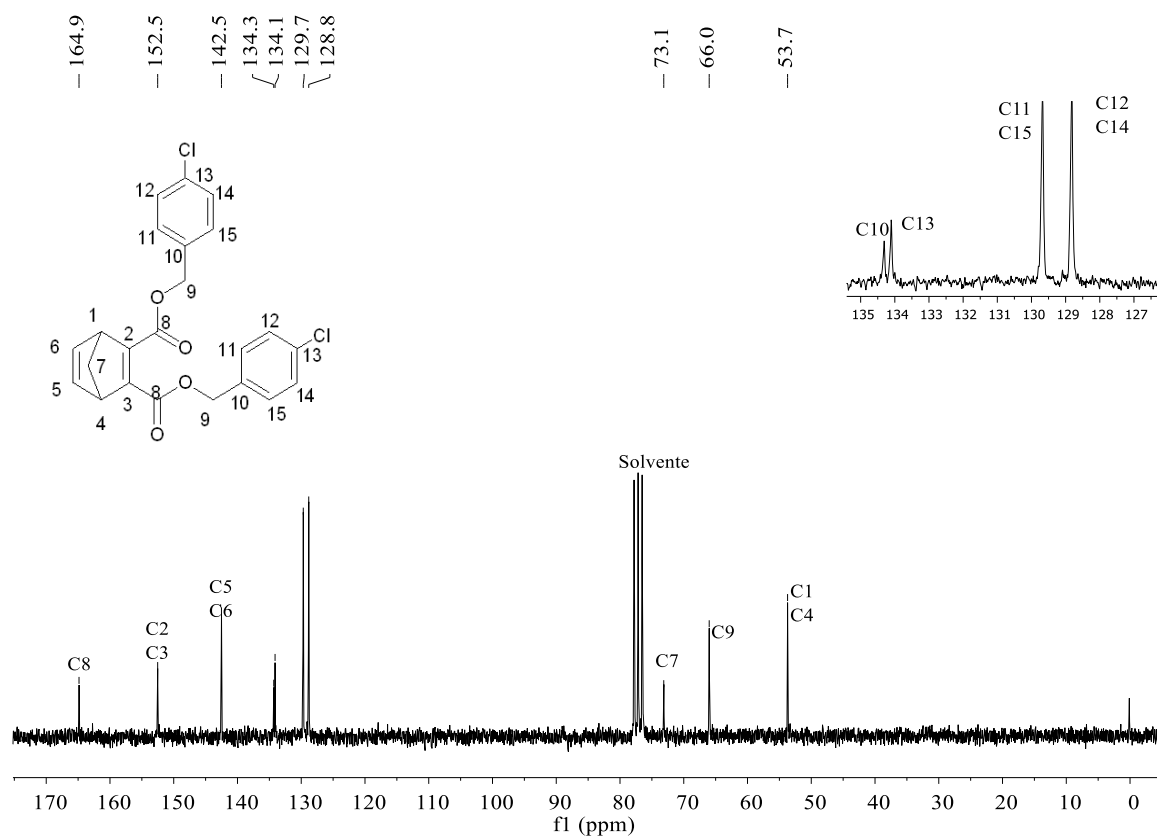
Figura B.65 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **4q**Figura B.66 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **4q**

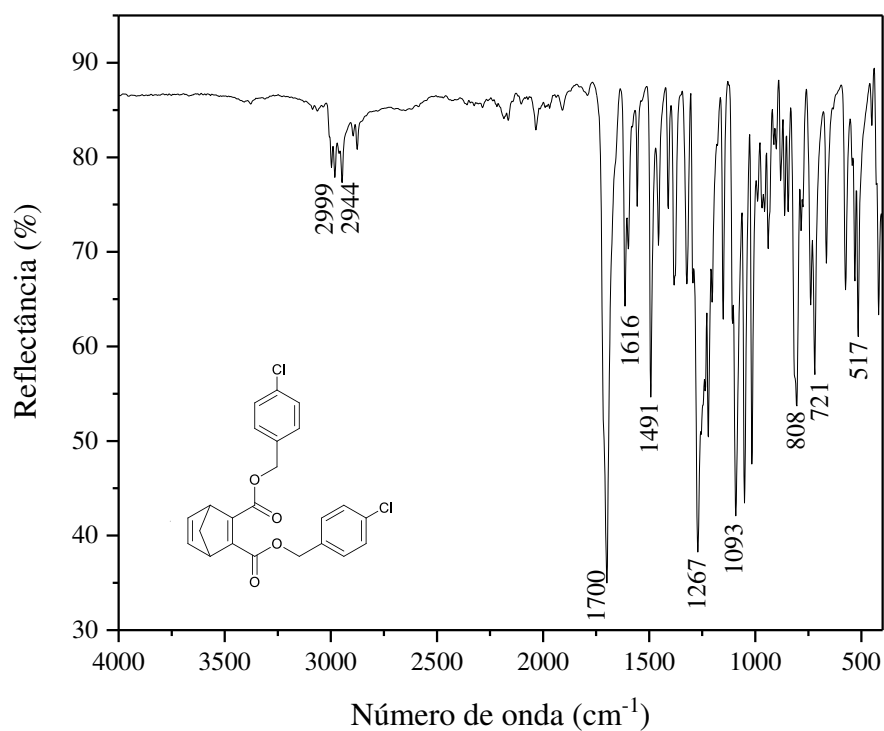
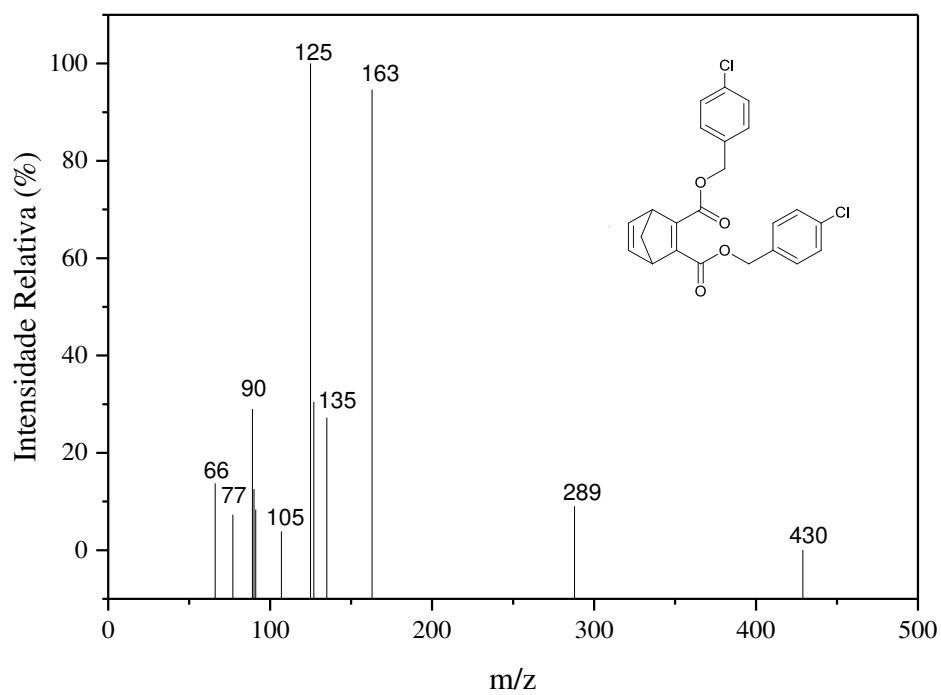
Figura B.67 - Espectro no infravermelho do composto **4q**Figura B.68 - Espectro de massas do composto **4q**

Figura B.69 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **4r**

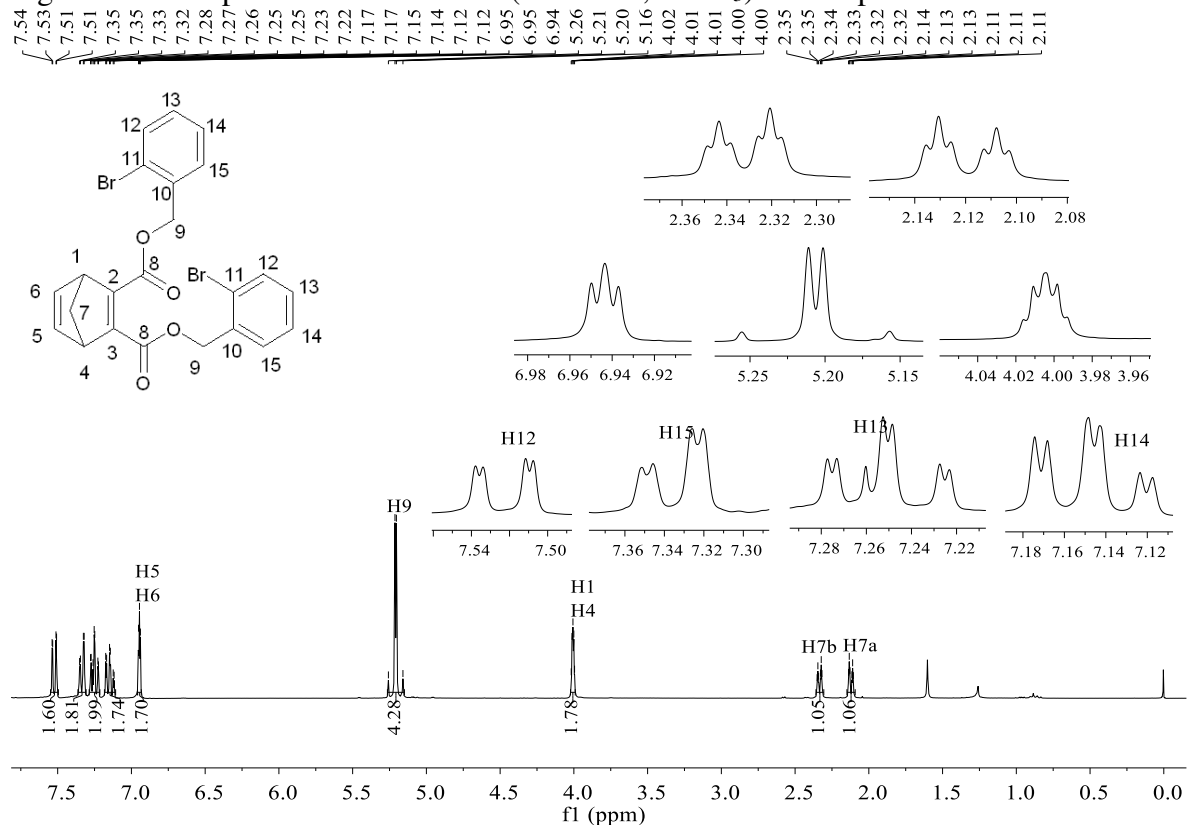


Figura B.70 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **4r**

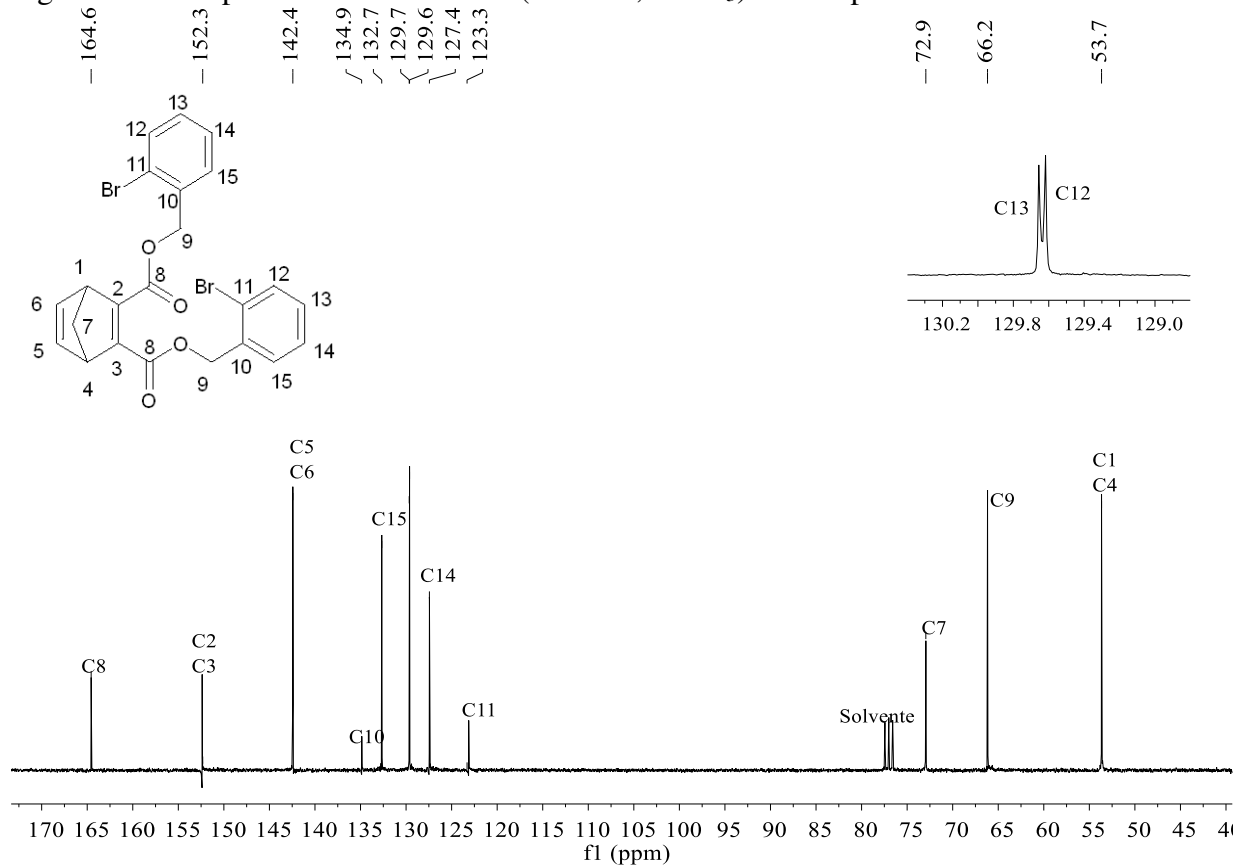


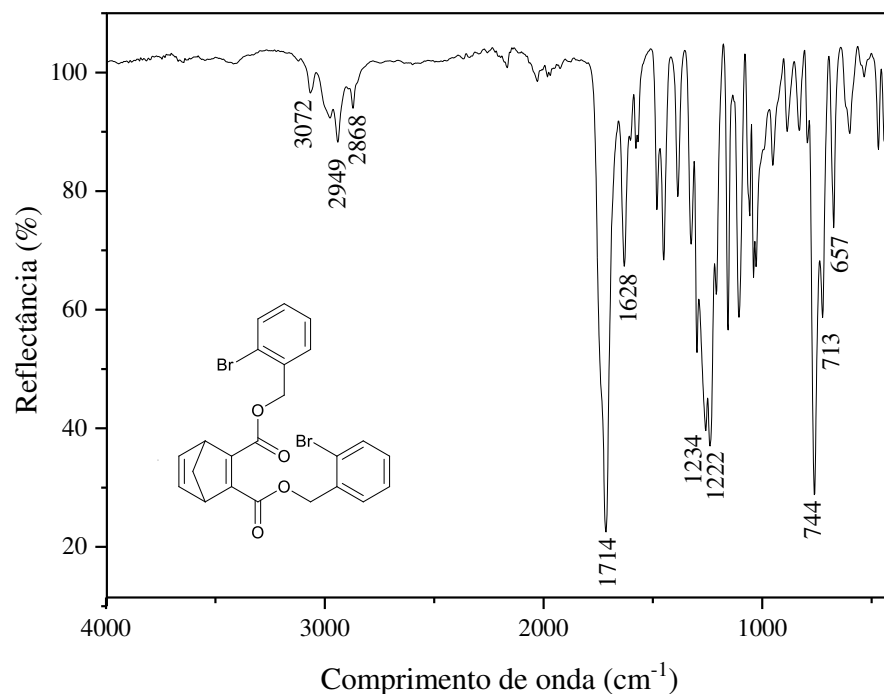
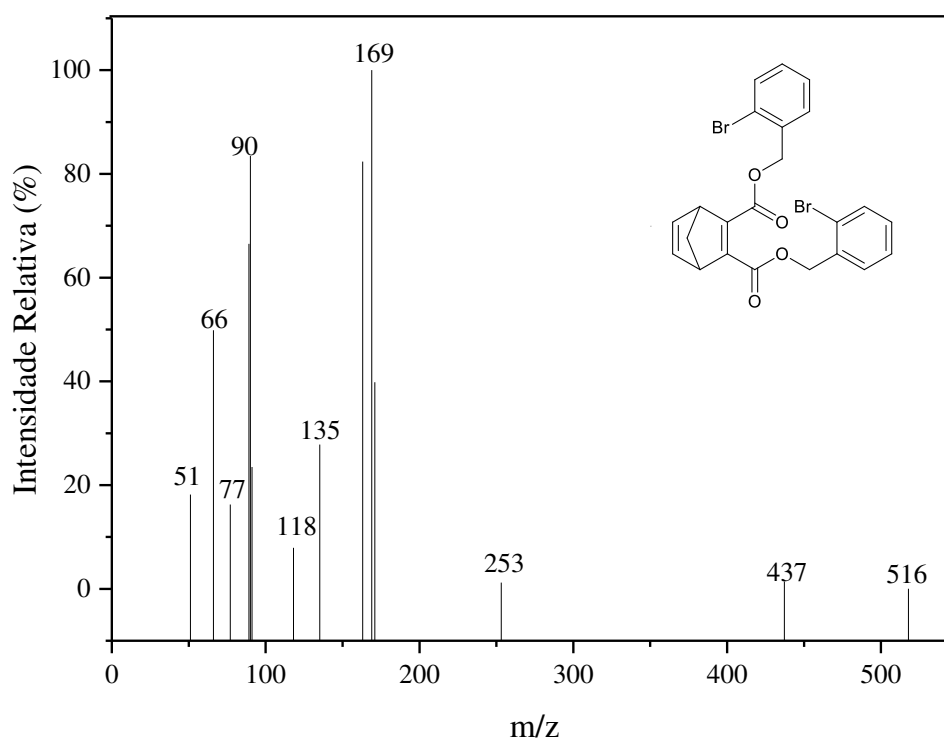
Figura B.71 - Espectro no infravermelho do composto **4r**Figura B.72 - Espectro de massas do composto **4r**

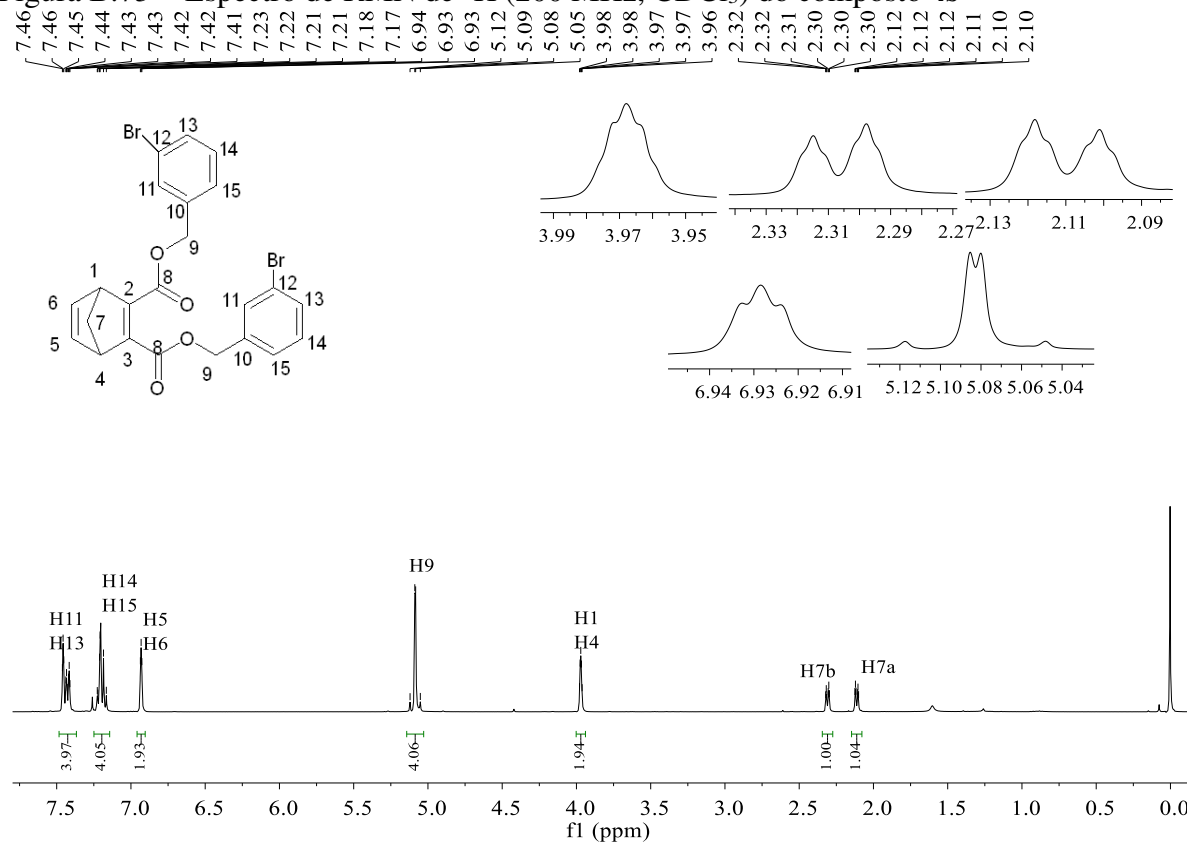
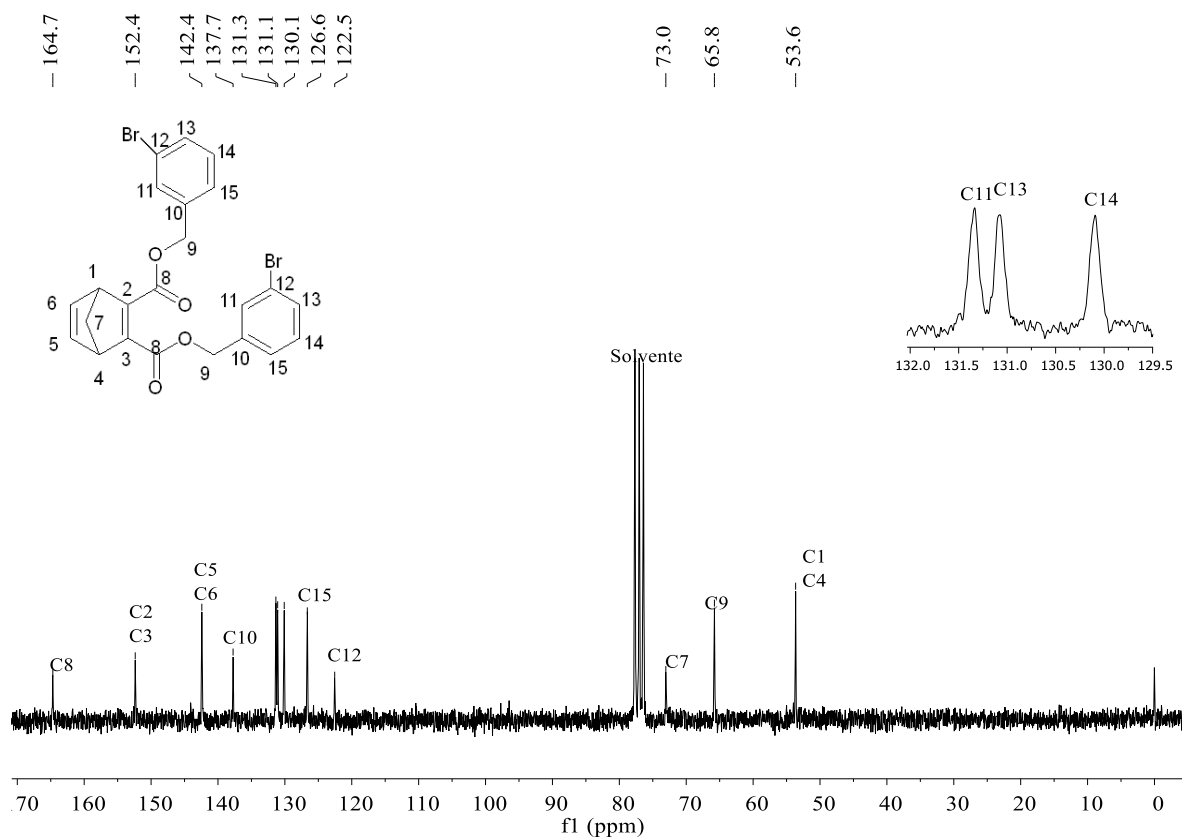
Figura B.73 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **4s**Figura B.74 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **4s**

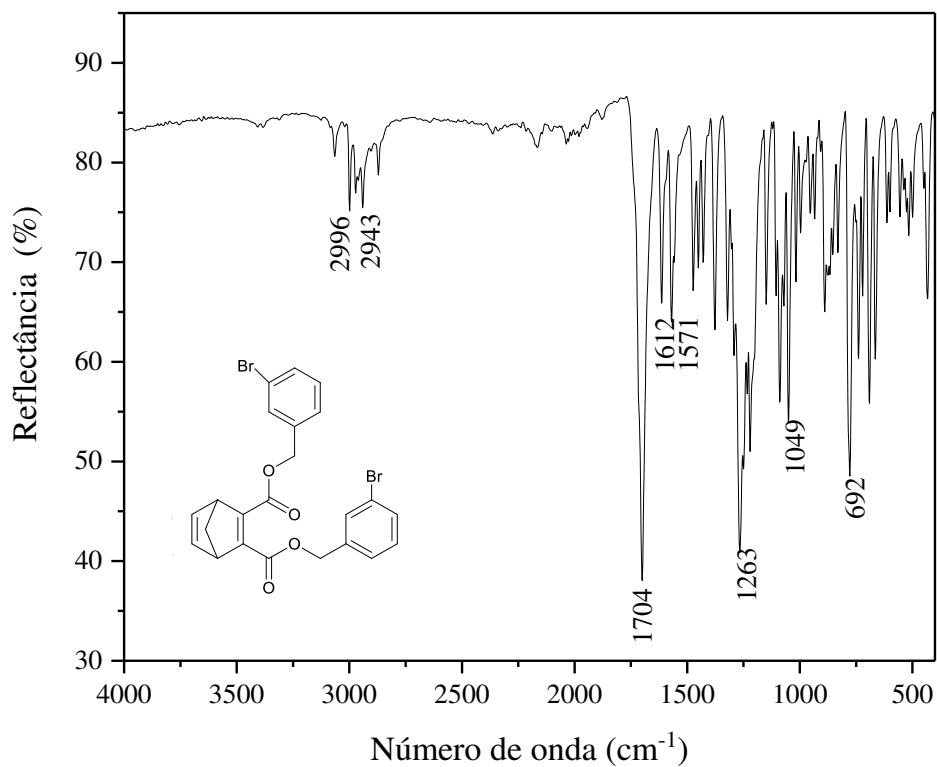
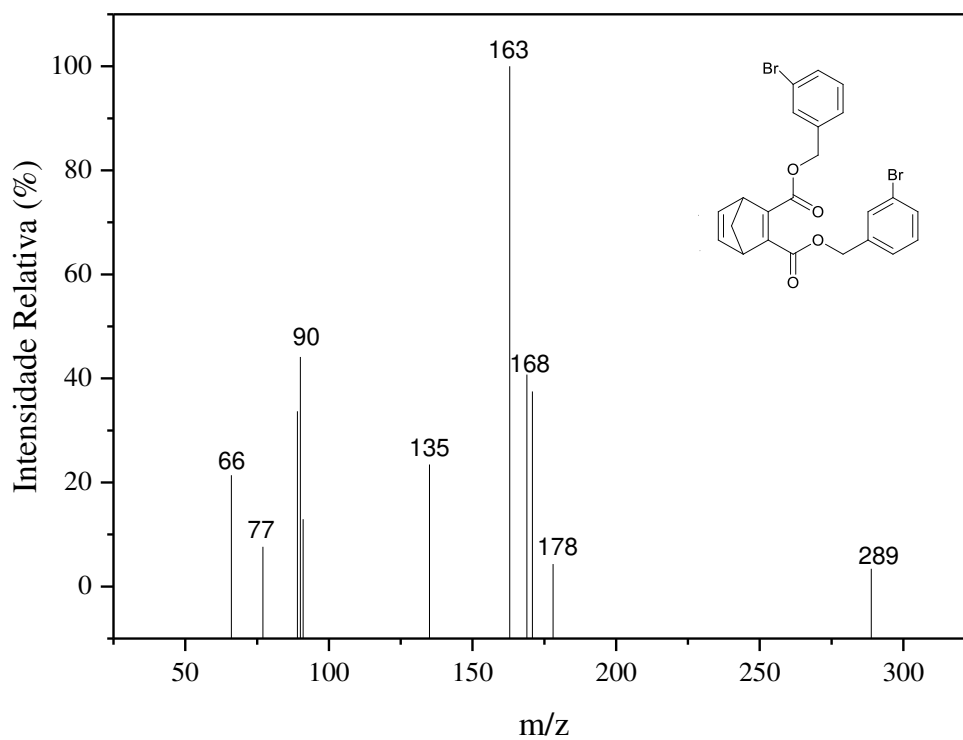
Figura B.75 - Espectros no infravermelho do composto **4s**Figura B.76 - Espectro de massas do composto **4s**

Figura B.77 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **4t**

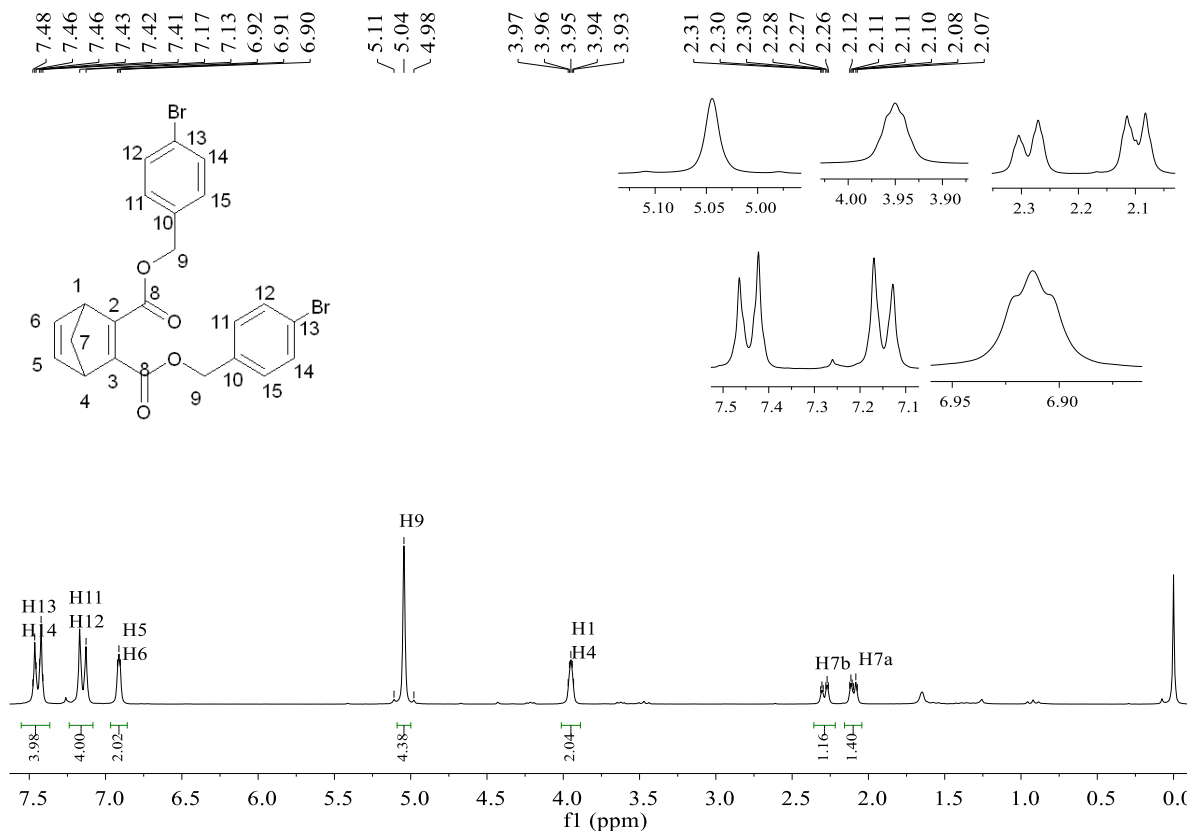


Figura B.78 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **4t**

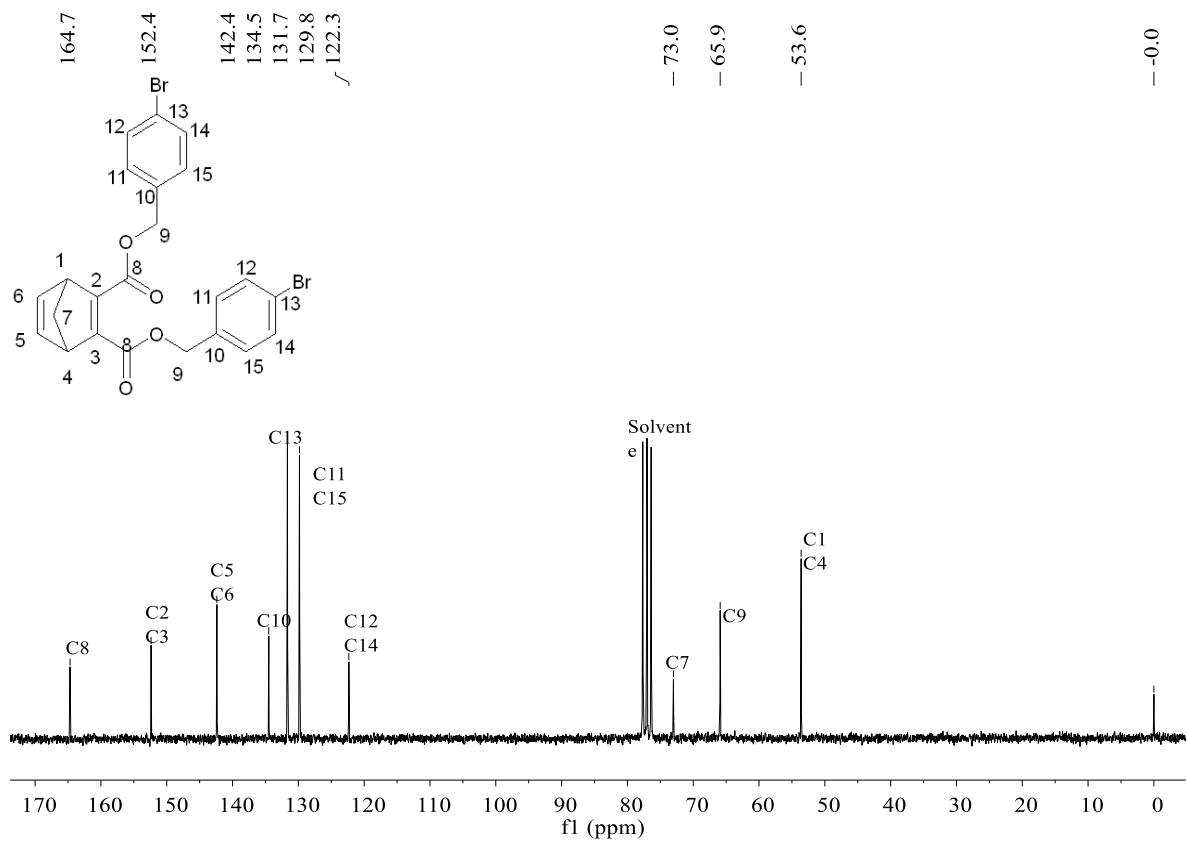


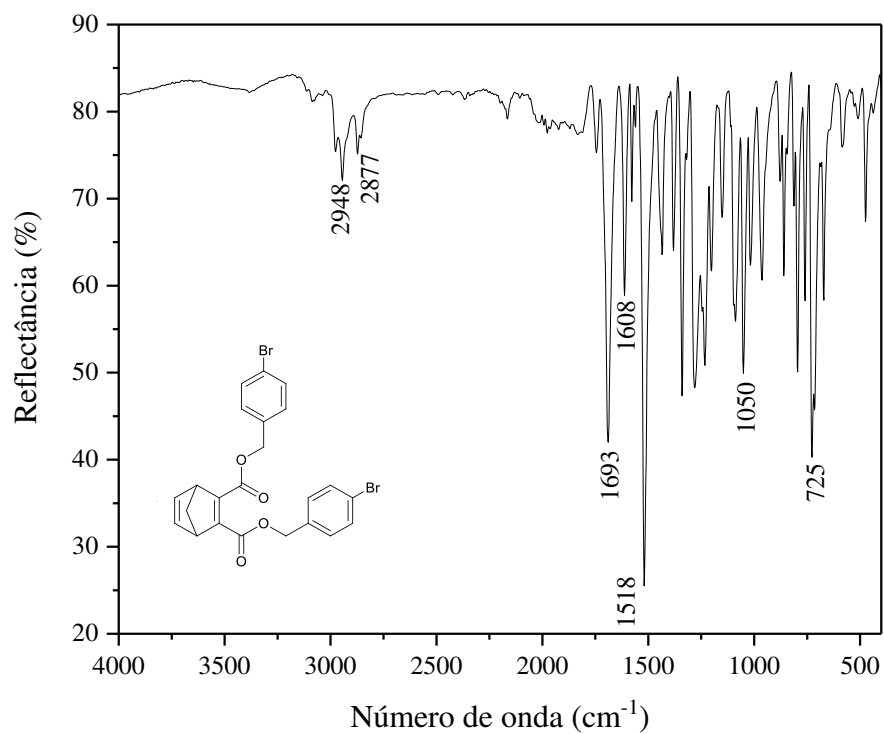
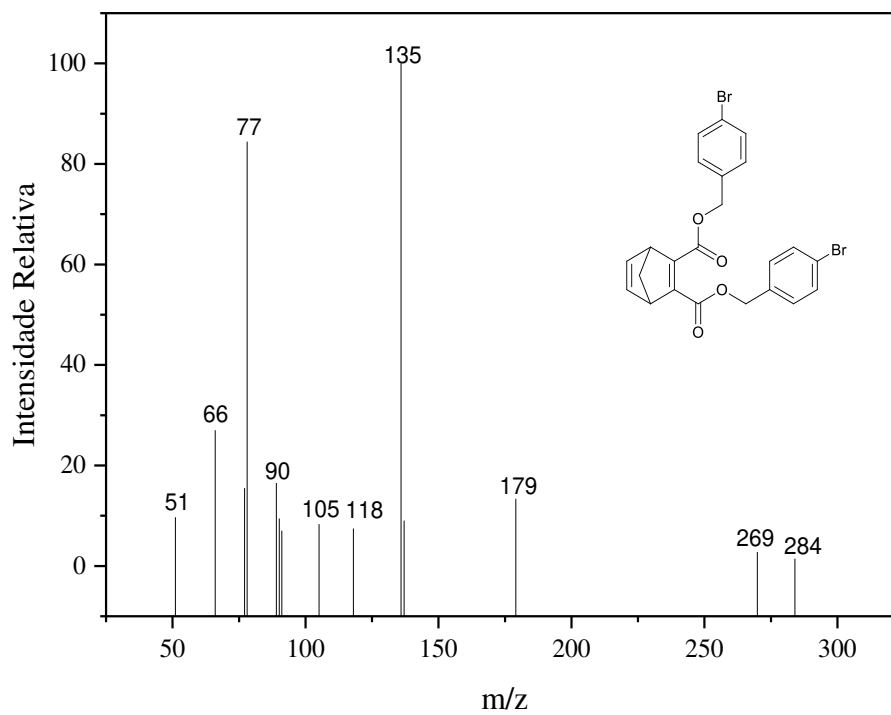
Figura B.79 - Espectros no infravermelho do composto **4t**Figura B.80 - Espectros de massas do composto **4t**

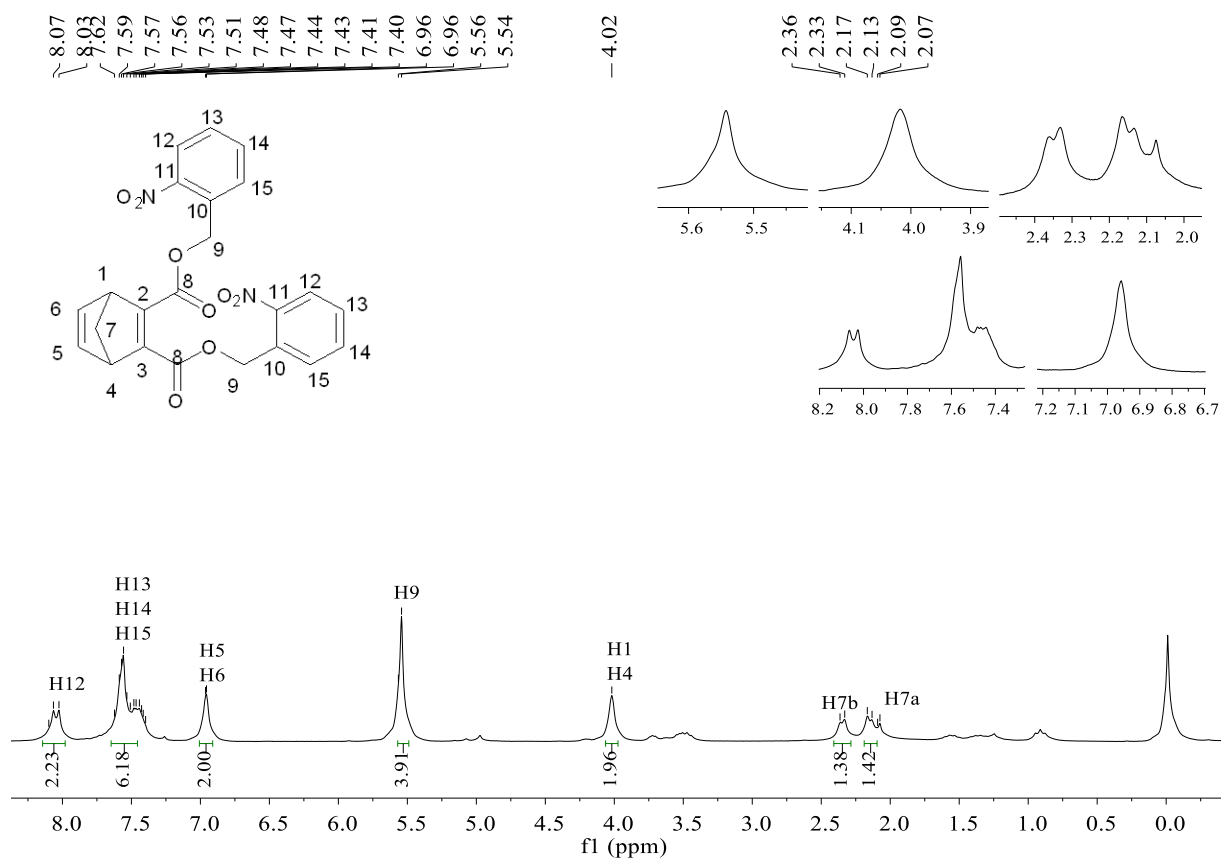
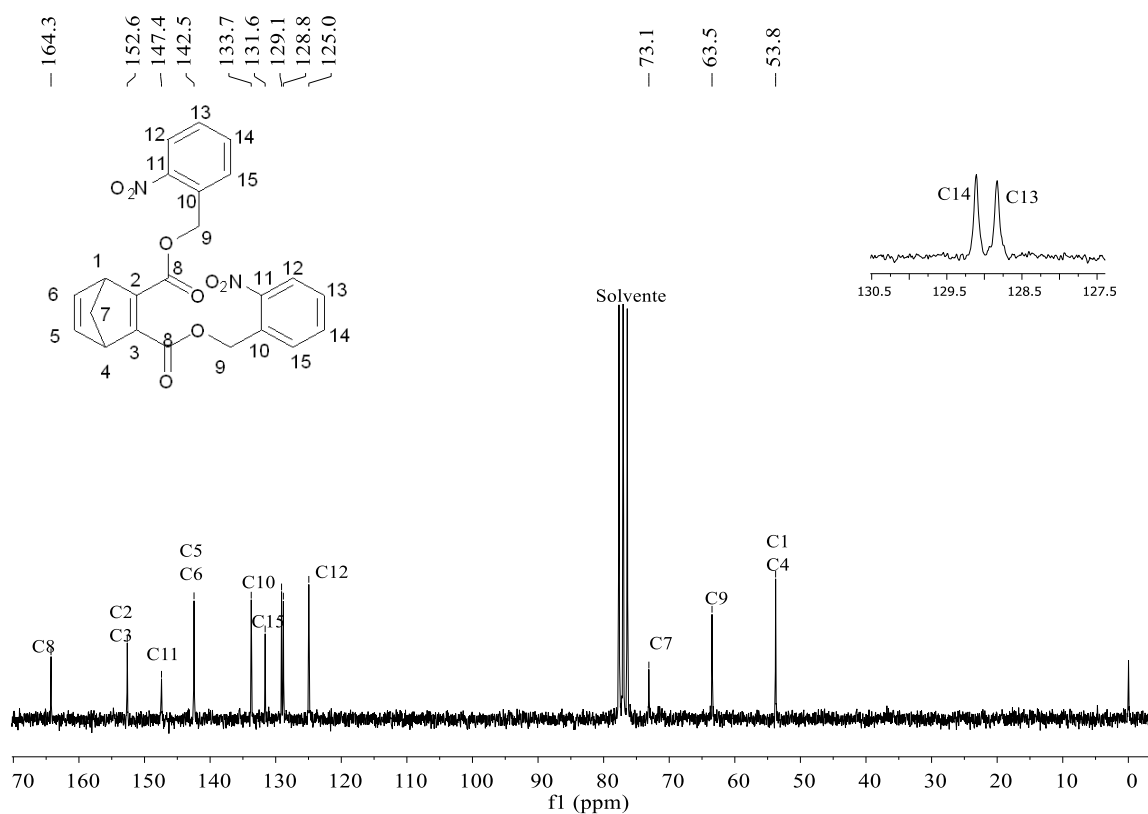
Figura B.81 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **4u**Figura B.82 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **4u**

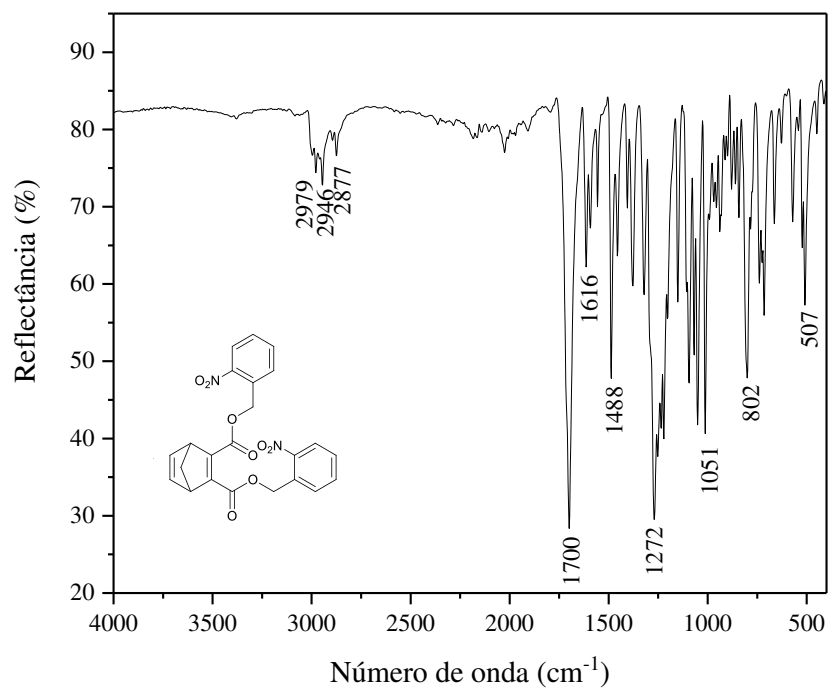
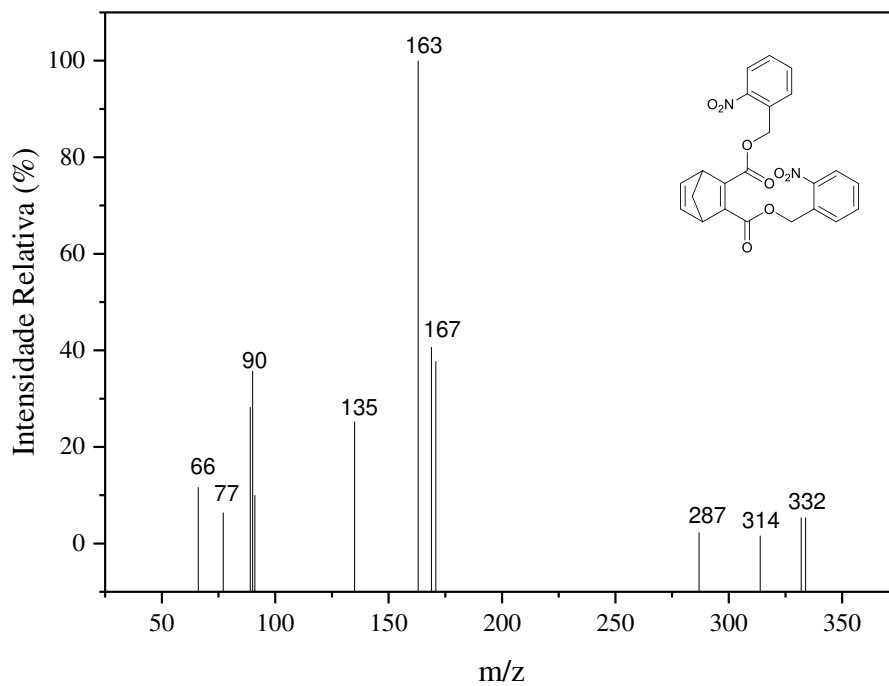
Figura B.83 - Espectro no infravermelho (IV) do composto **4u**Figura B.84 - Espectro de massas do composto **4u**

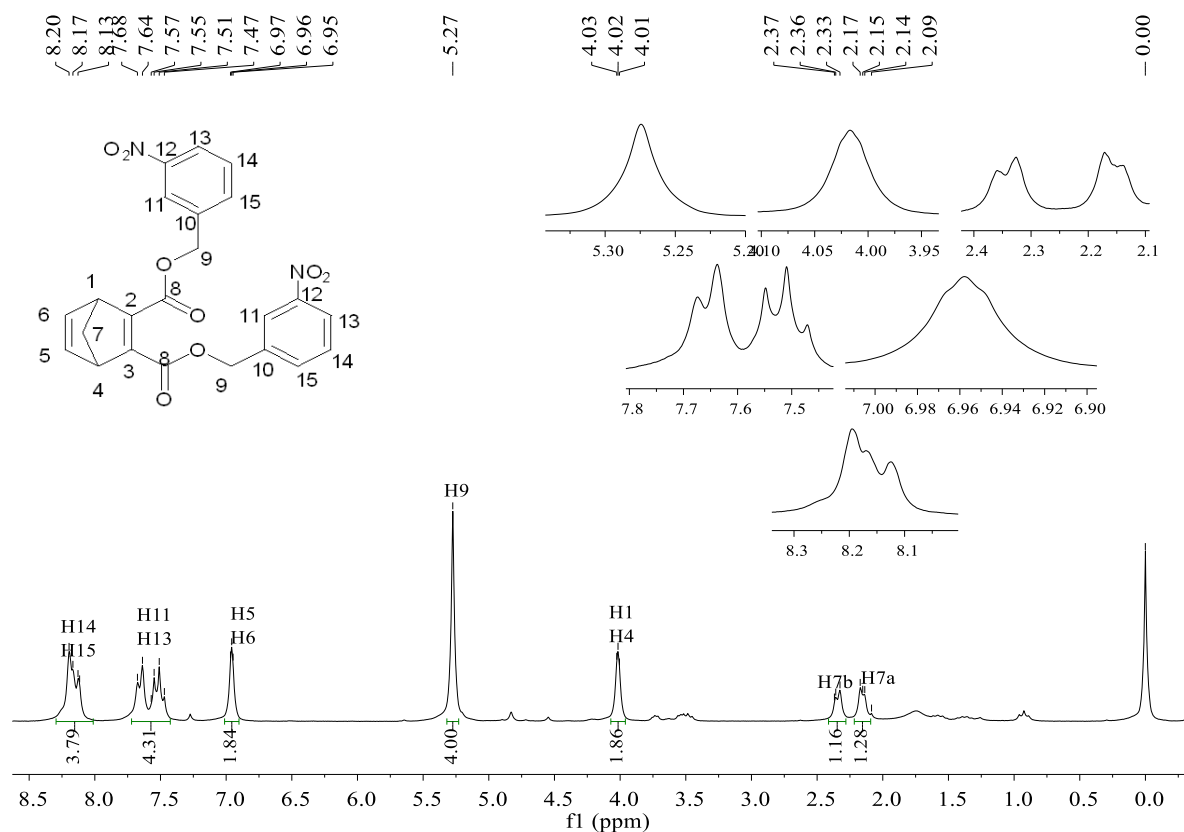
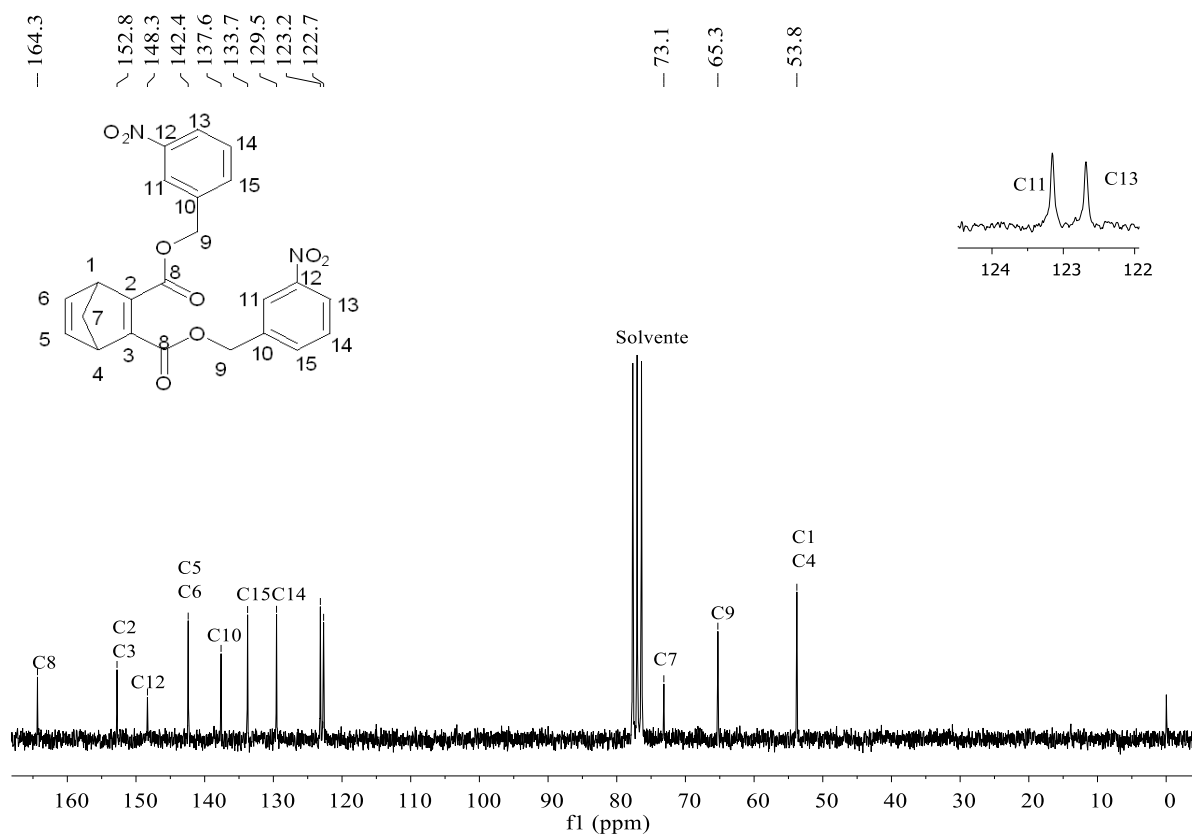
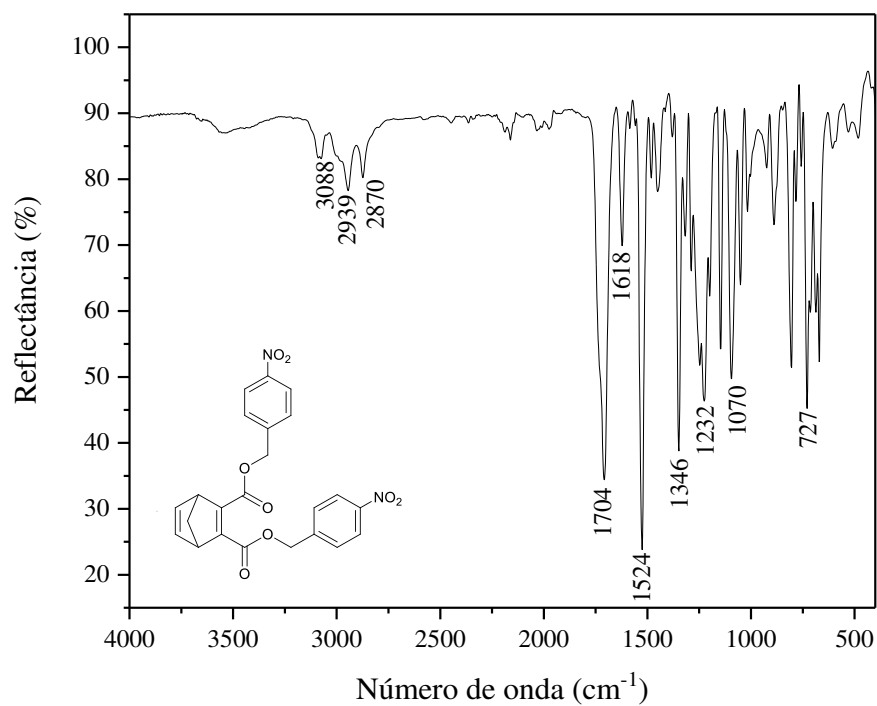
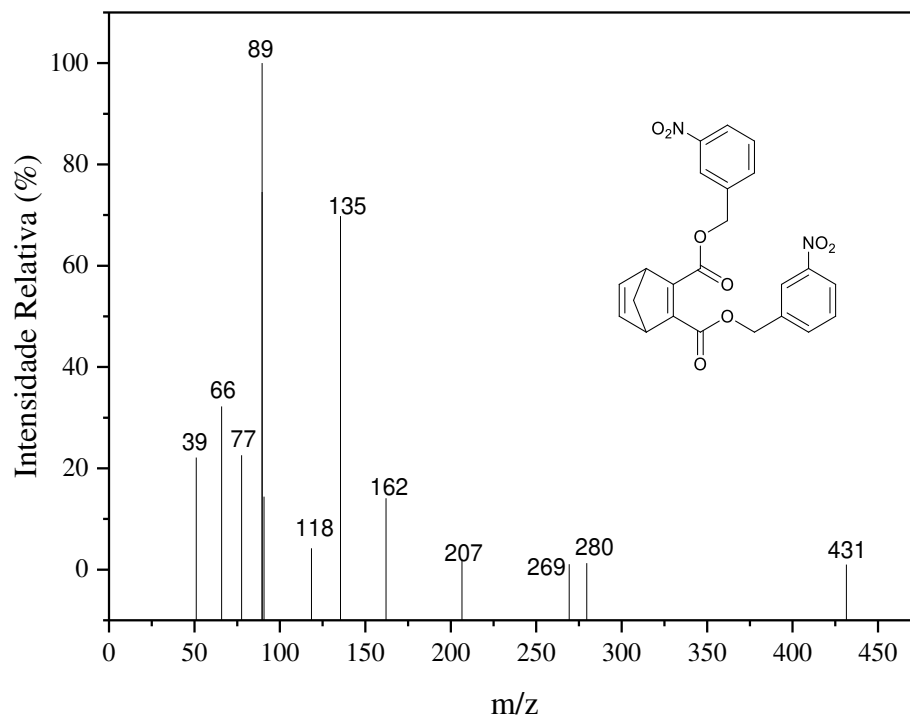
Figura B.85 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto **4v**Figura B.86 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto **4v**

Figura B.87 - Espectro no infravermelho do composto **4v**Figura B.88 - Espectro de massas do composto **4v**

APÊNDICE C – Espectros de RMN ^1H , ^{13}C , infravermelho e massas dos derivados bifuncionais amida e ácido carboxílico do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3- diácido carboxílico sintetizados no Capítulo 3

Figura C.1 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) do composto **5a**

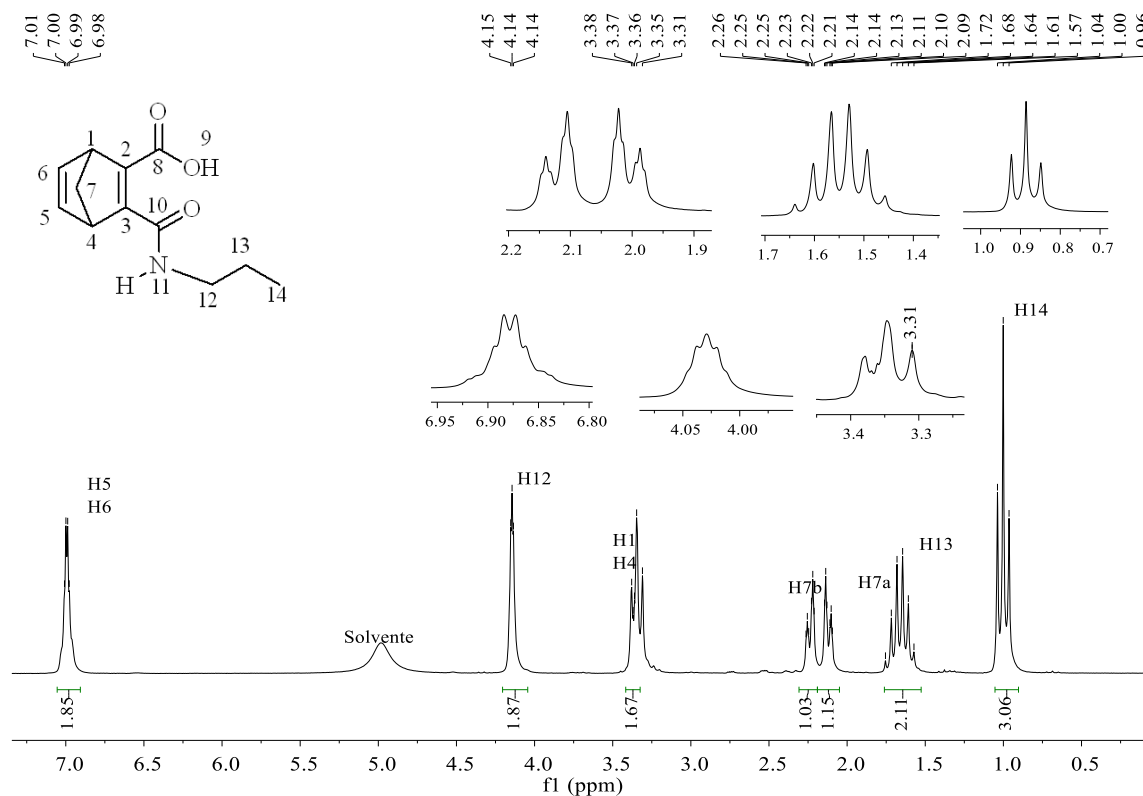


Figura C.2 – Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) do composto **5a**

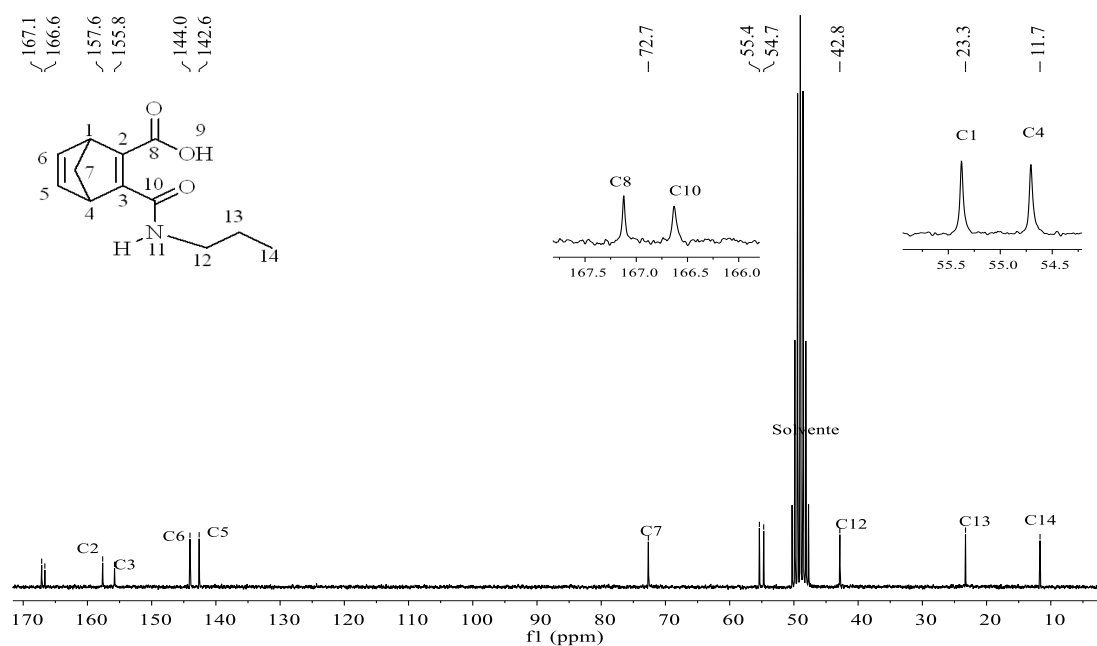


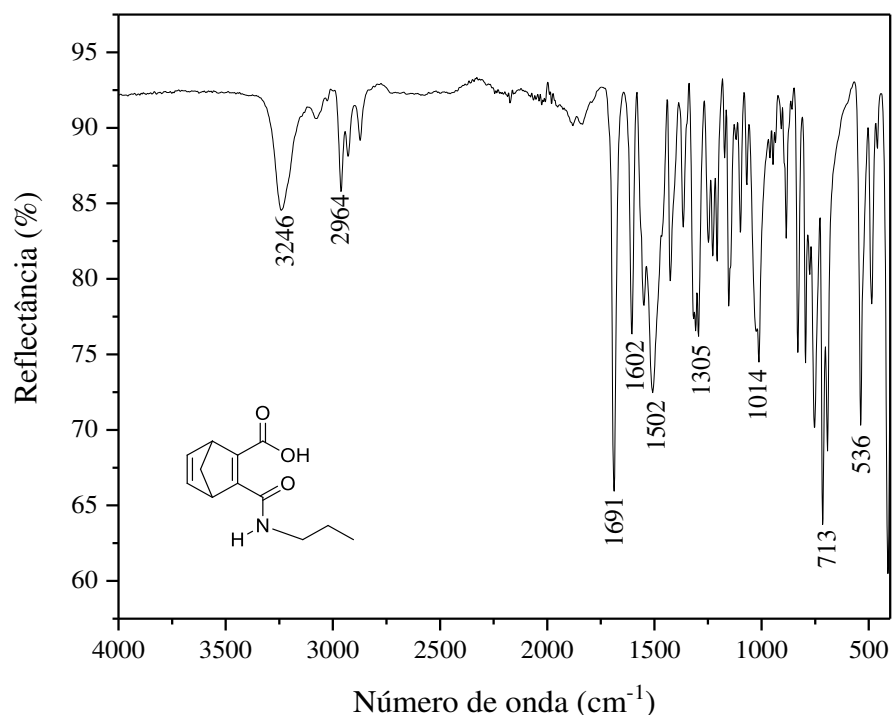
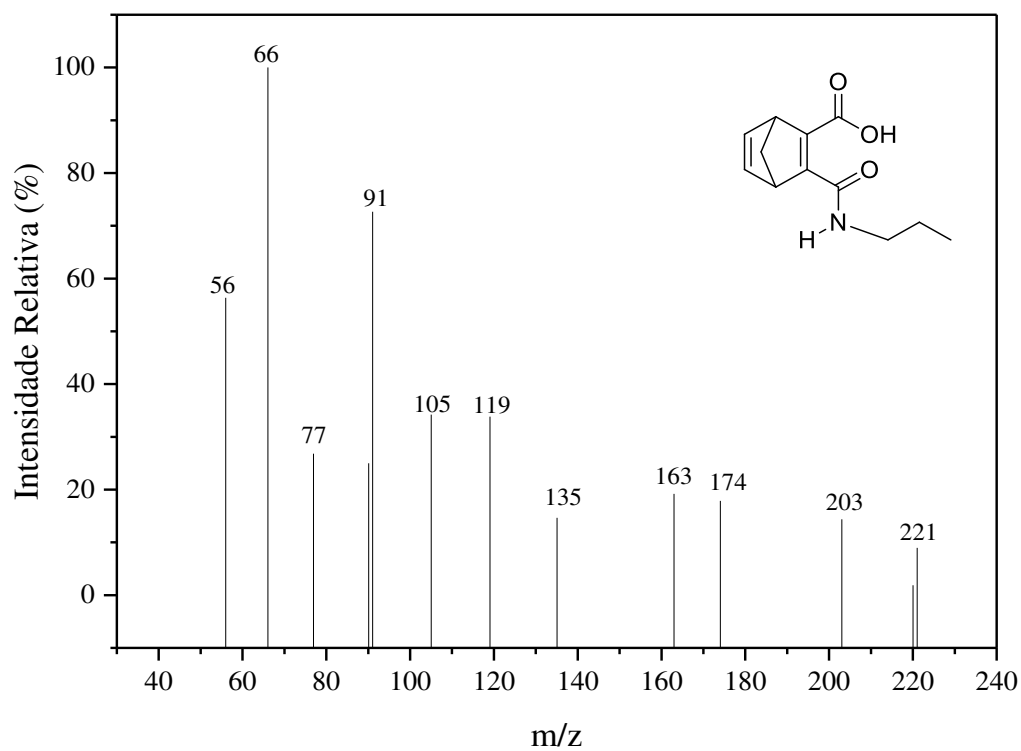
Figura C.3 - Espectro no infravermelho do composto **5a**.Figura C.4 - Espectro de massas do composto **5a**.

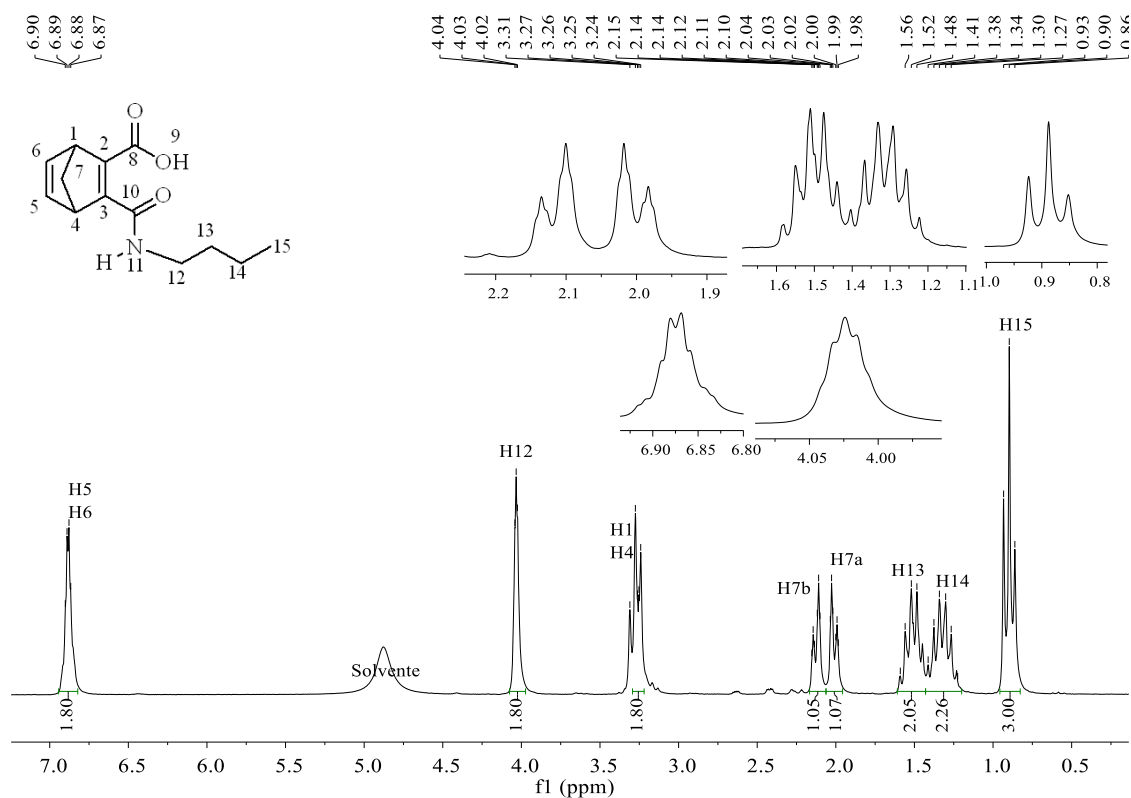
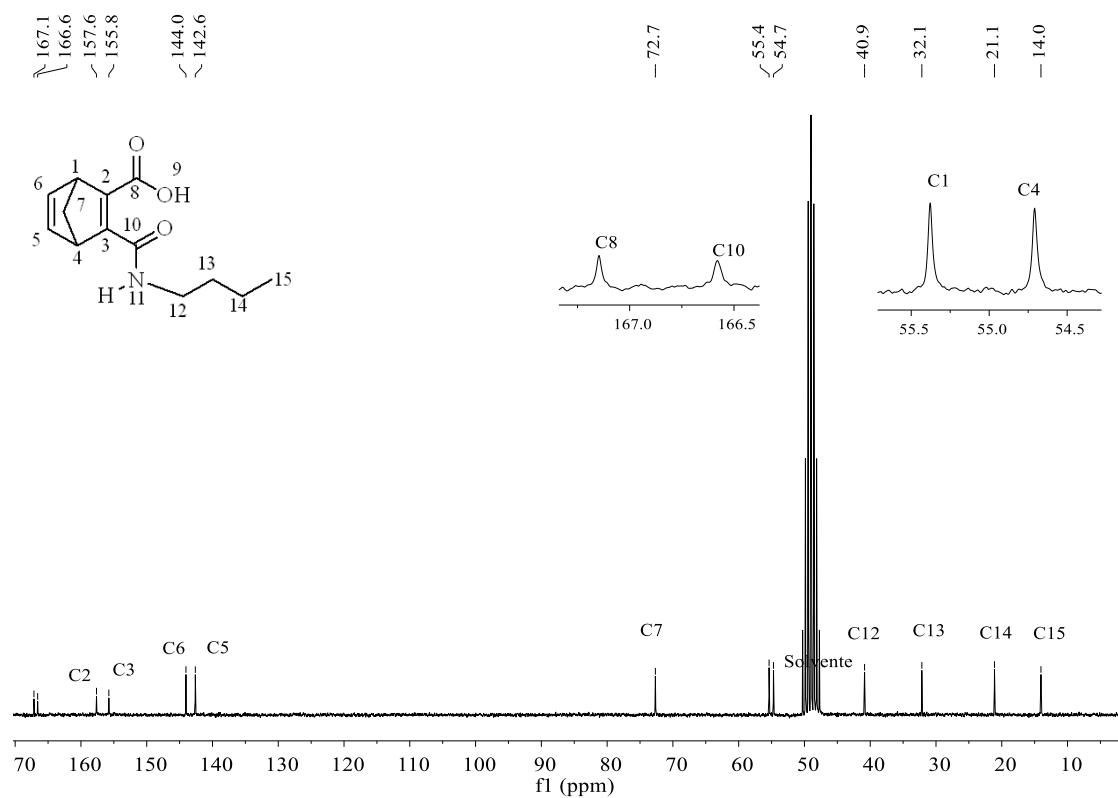
Figura C.5 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) do composto **5b**Figura C.6 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) do composto **5b**

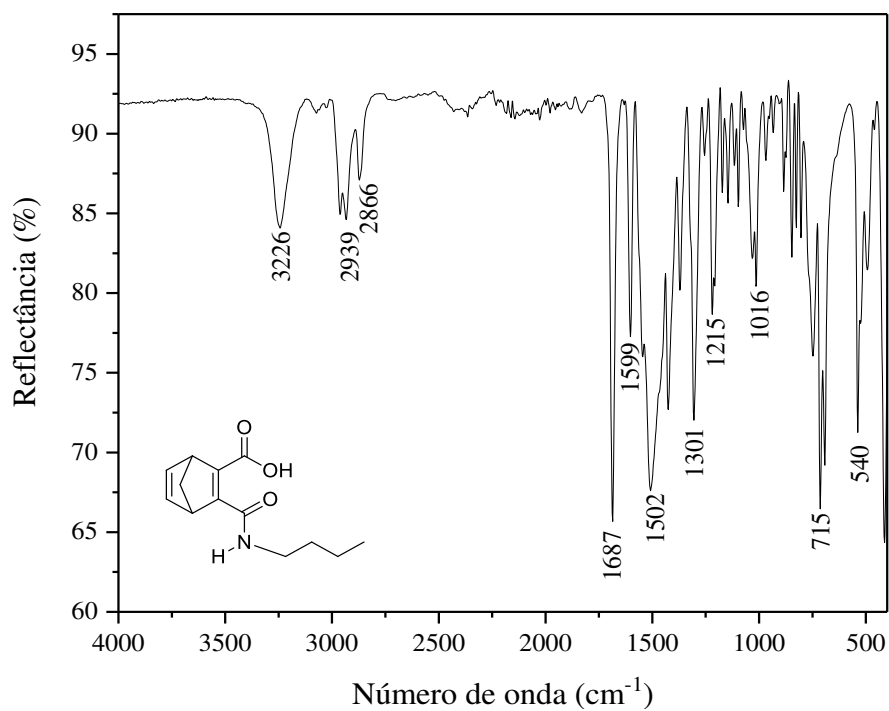
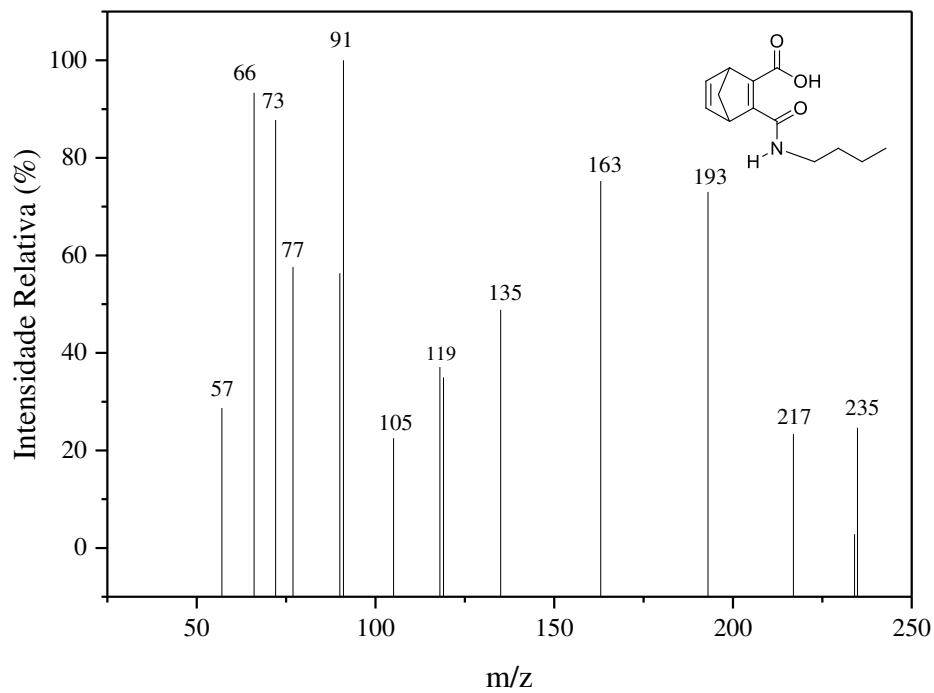
Figura C.7 - Espectro no infravermelho do composto **5b**Figura C.8 - Espectro de massas do composto **5b**

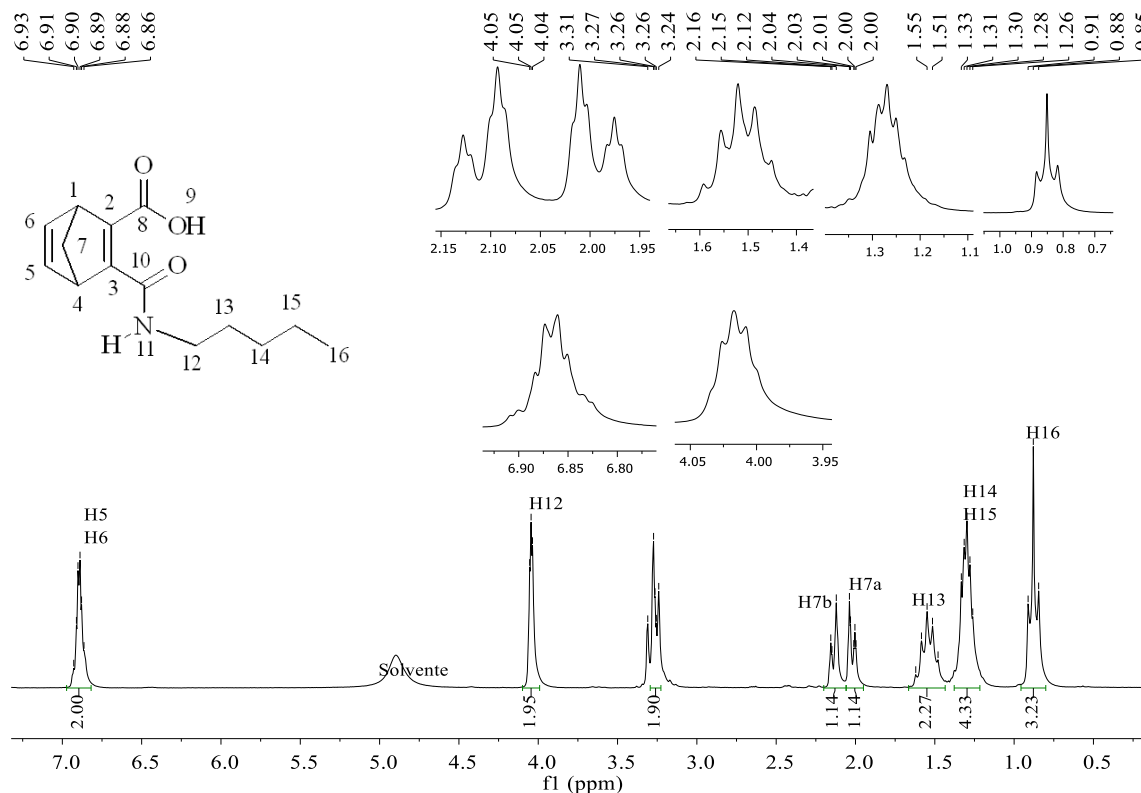
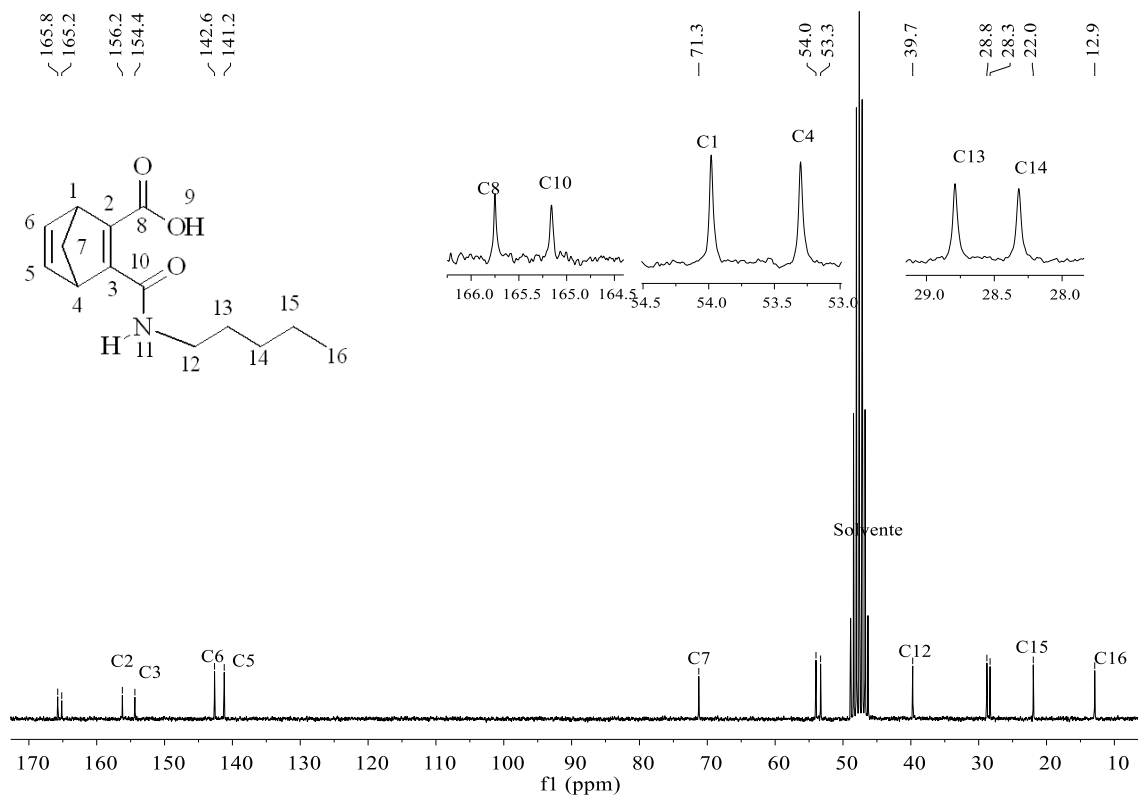
Figura C.9 – Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) do composto **5c**Figura C.10 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) do composto **5c**

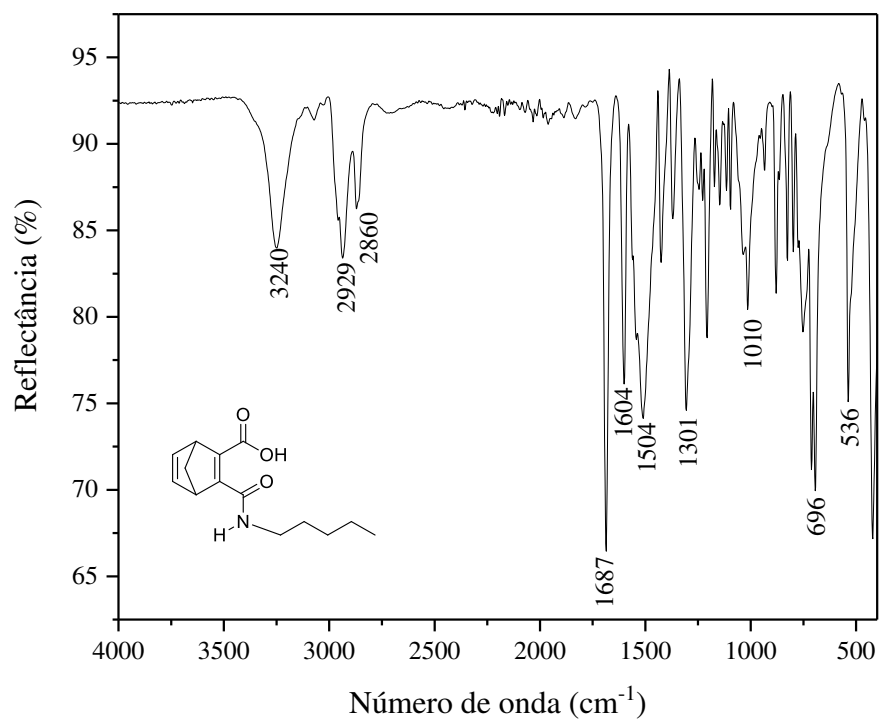
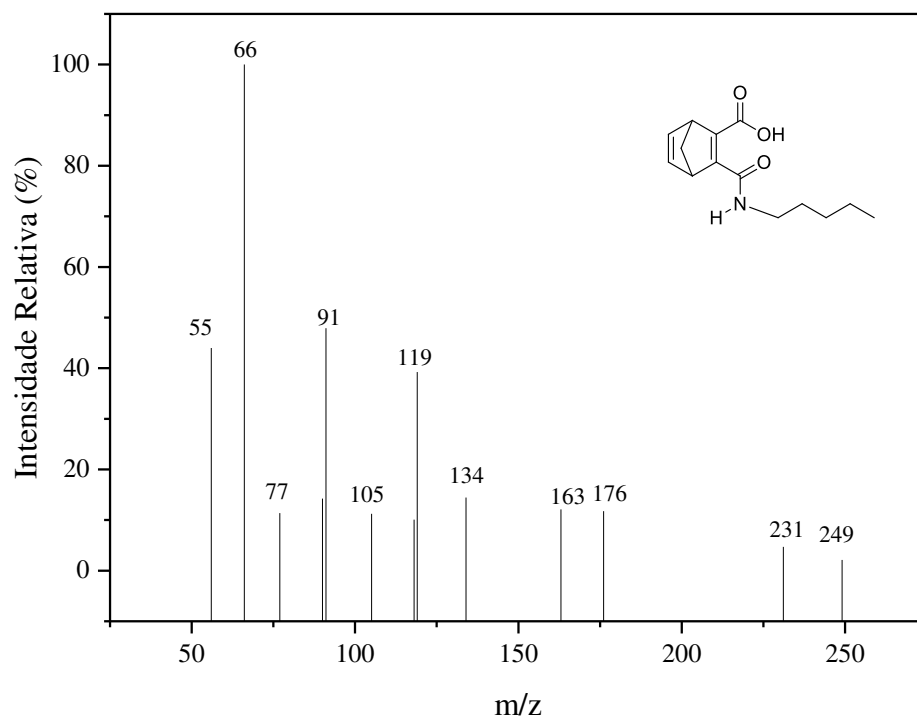
Figura C.11 - Espectro no infravermelho do composto **5c**Figura C.12 - Espectro de massas do composto **5c**

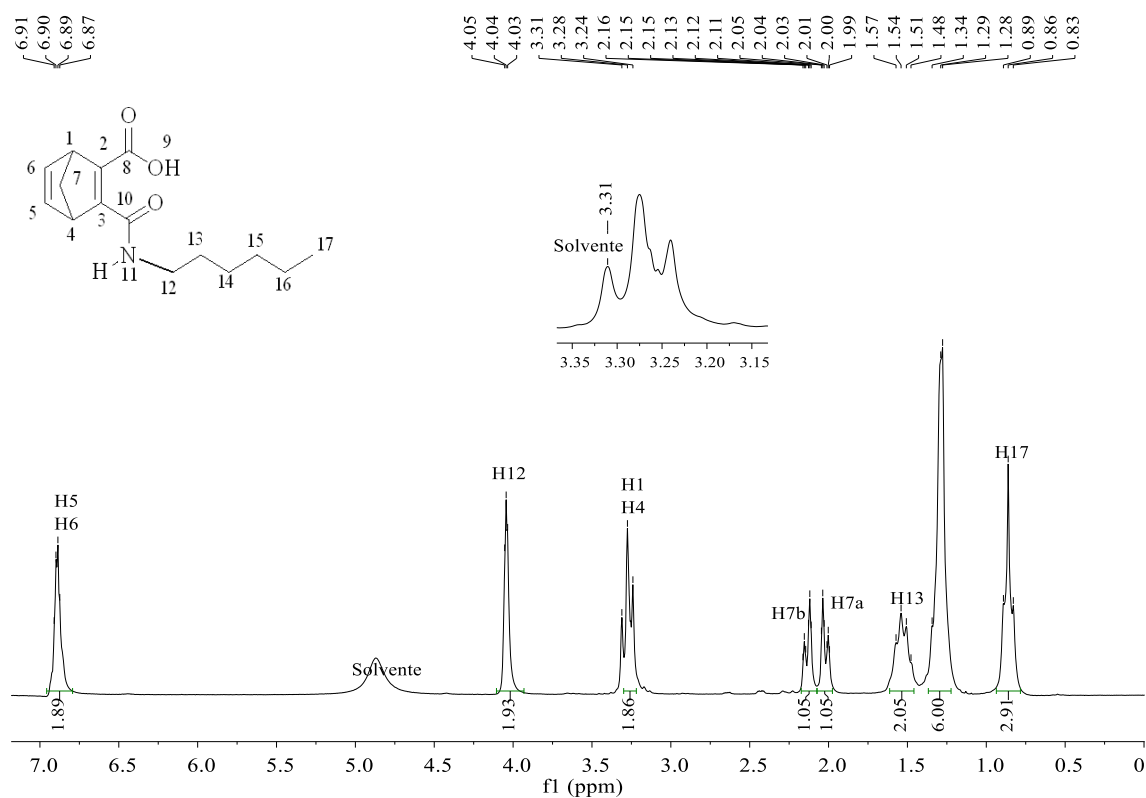
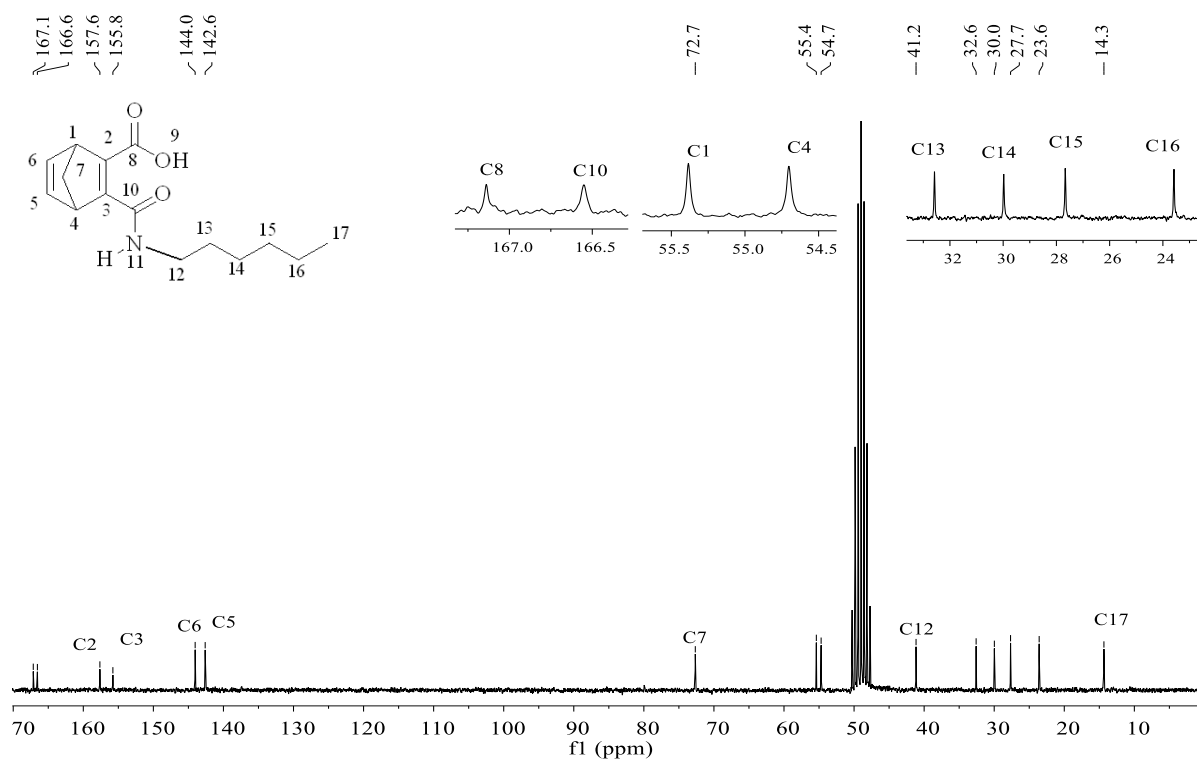
Figura C.13 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) do composto **5d**Figura C.14 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) do composto **5d**

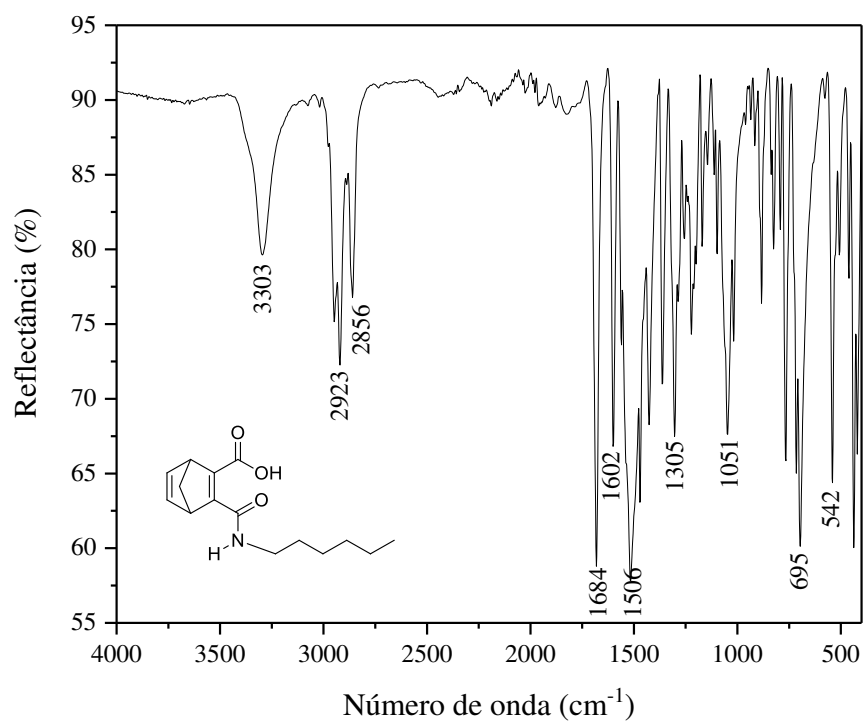
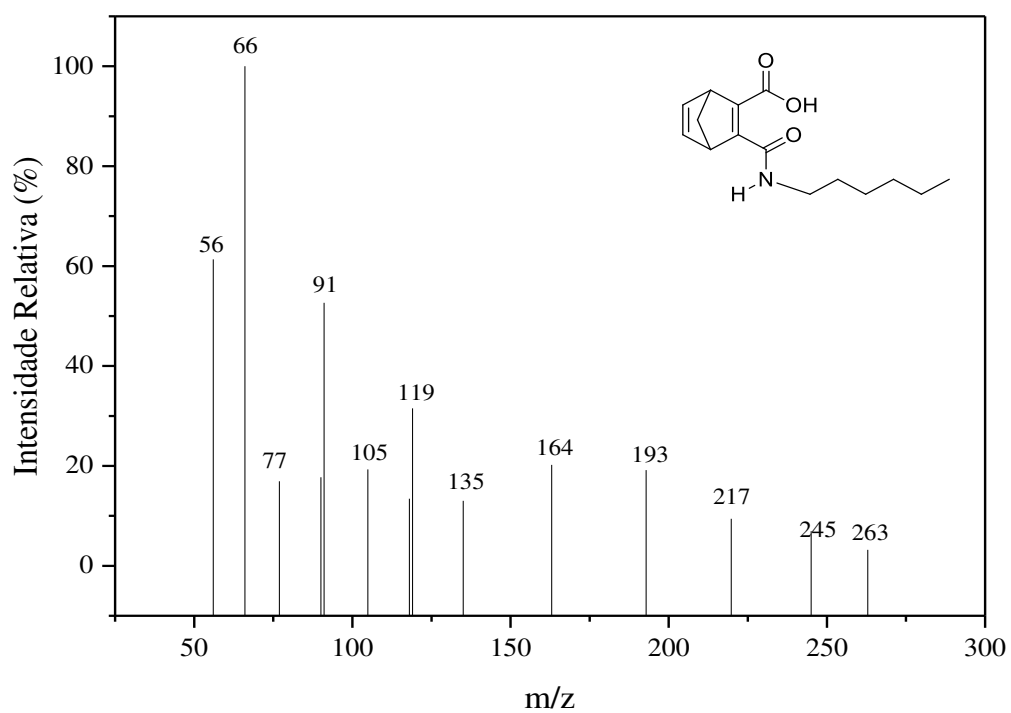
Figura C.15 - Espectro no infravermelho do composto **5d**Figura C.16 - Espectro de massas do composto **5d**

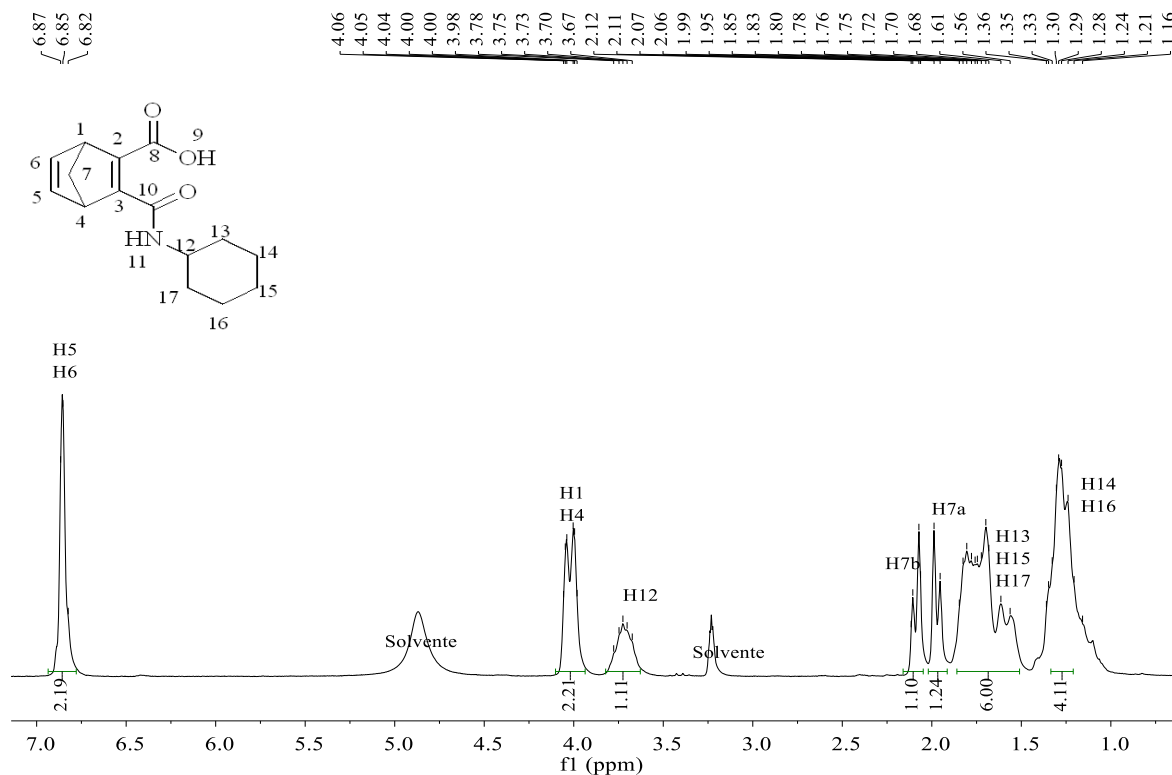
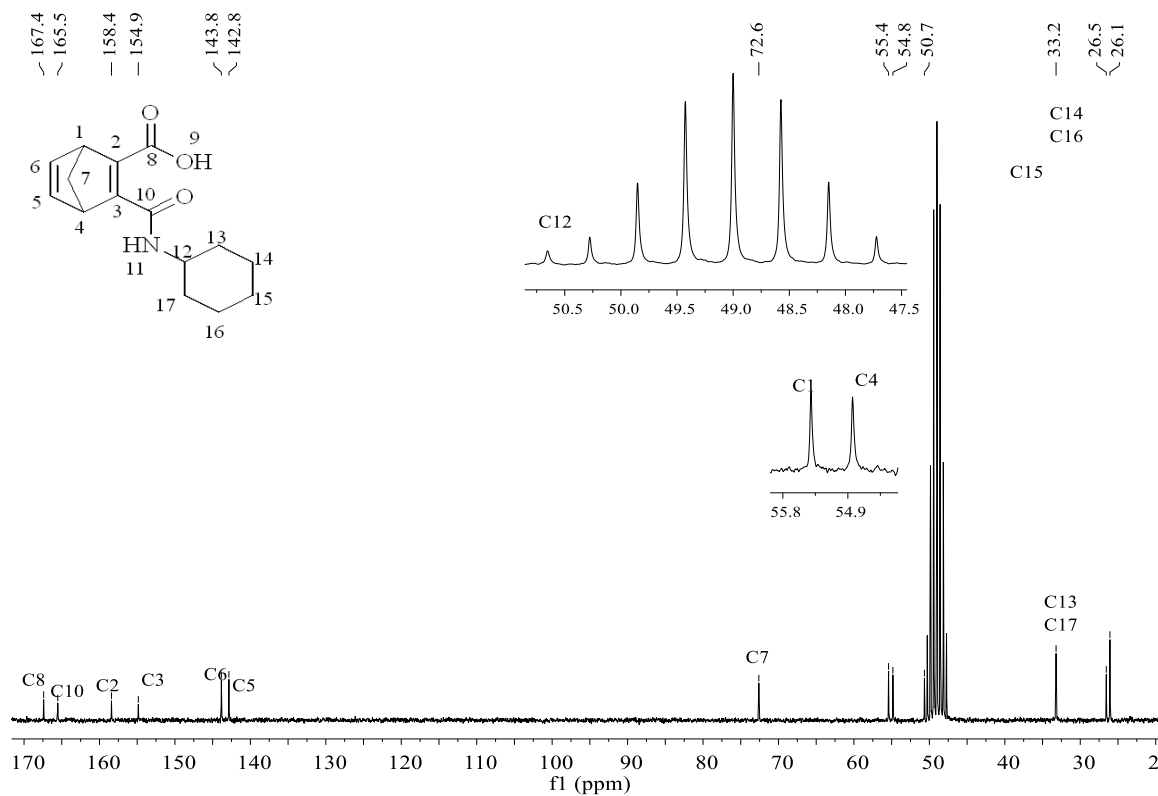
Figura C.17 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) do composto **5e**Figura C.18 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) do composto **5e**

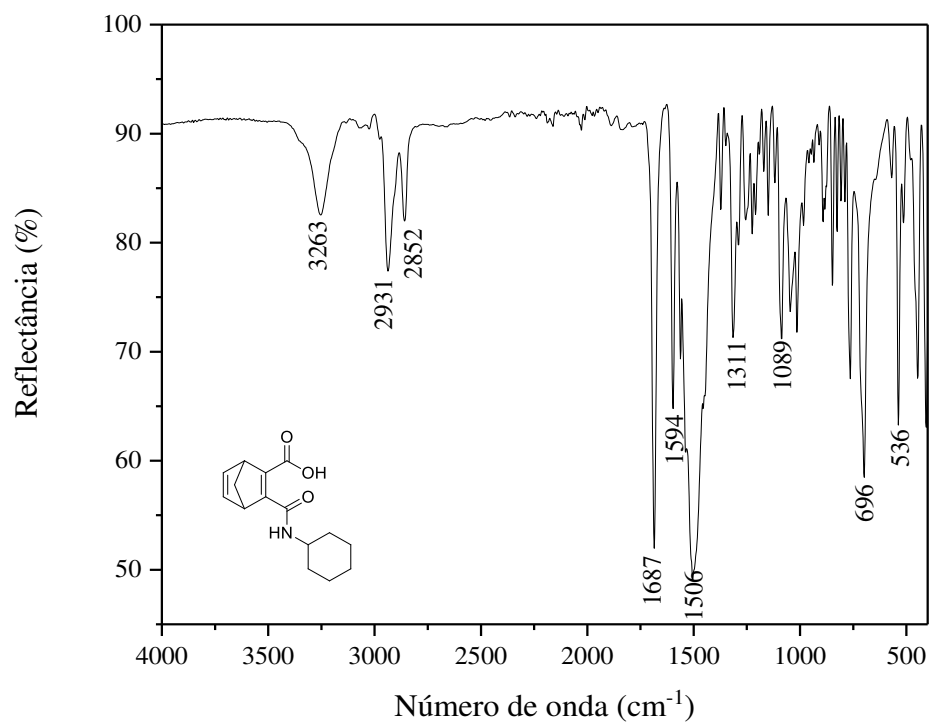
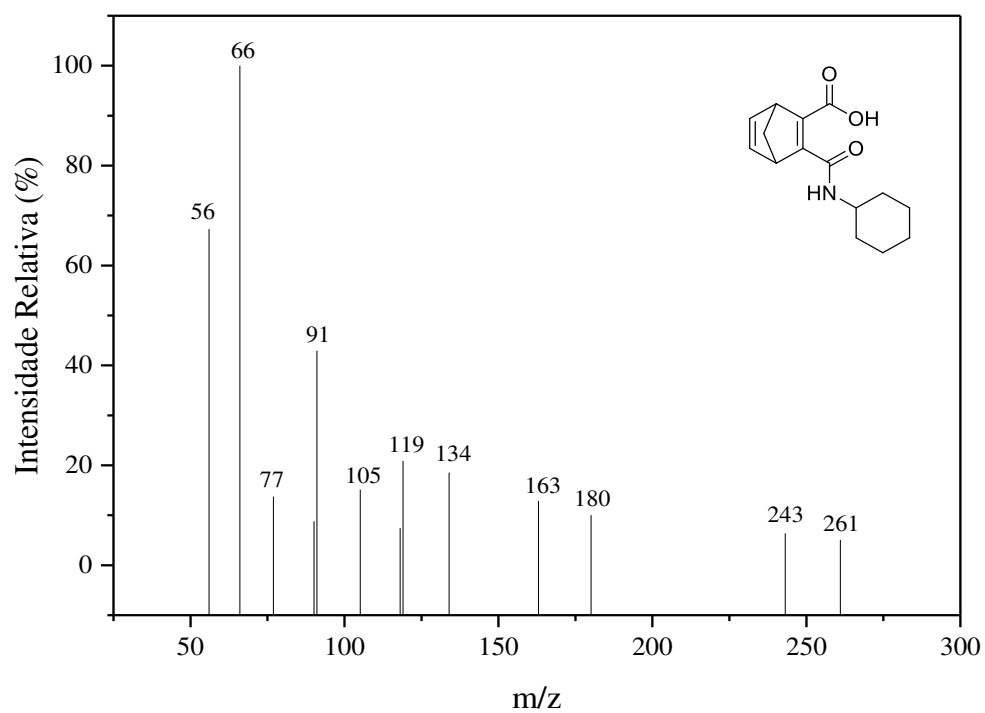
Figura C.19 - Espectro no infravermelho do composto **5e**Figura C.20 - Espectro de massas do composto **5e**

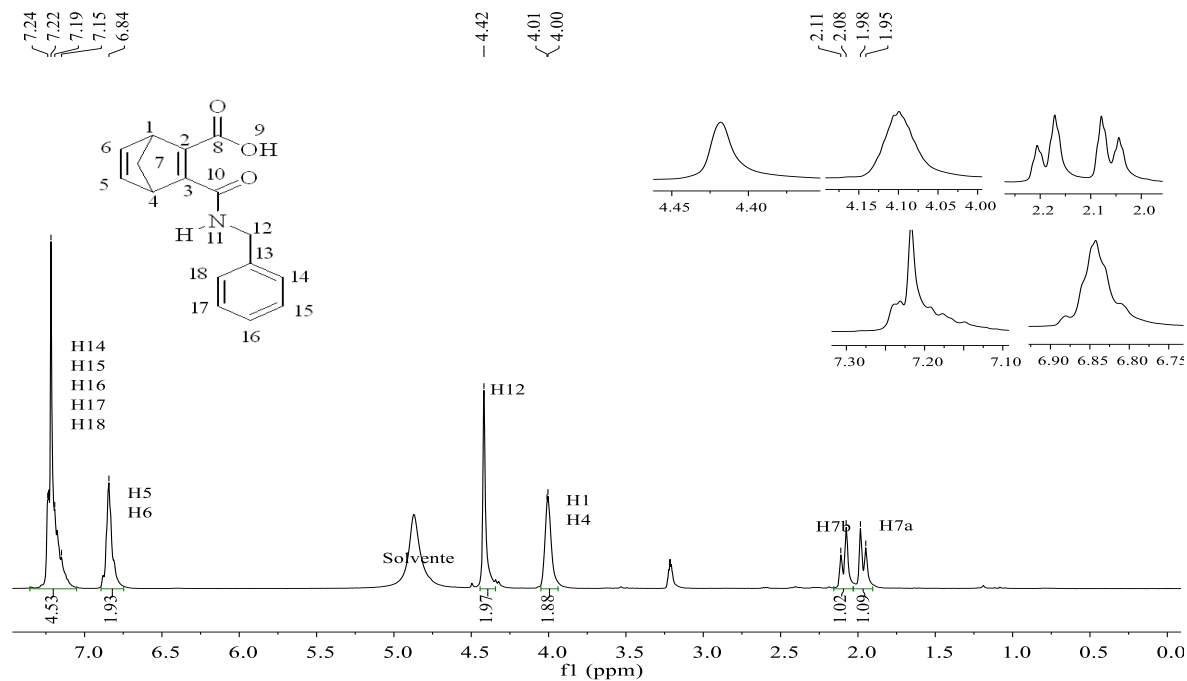
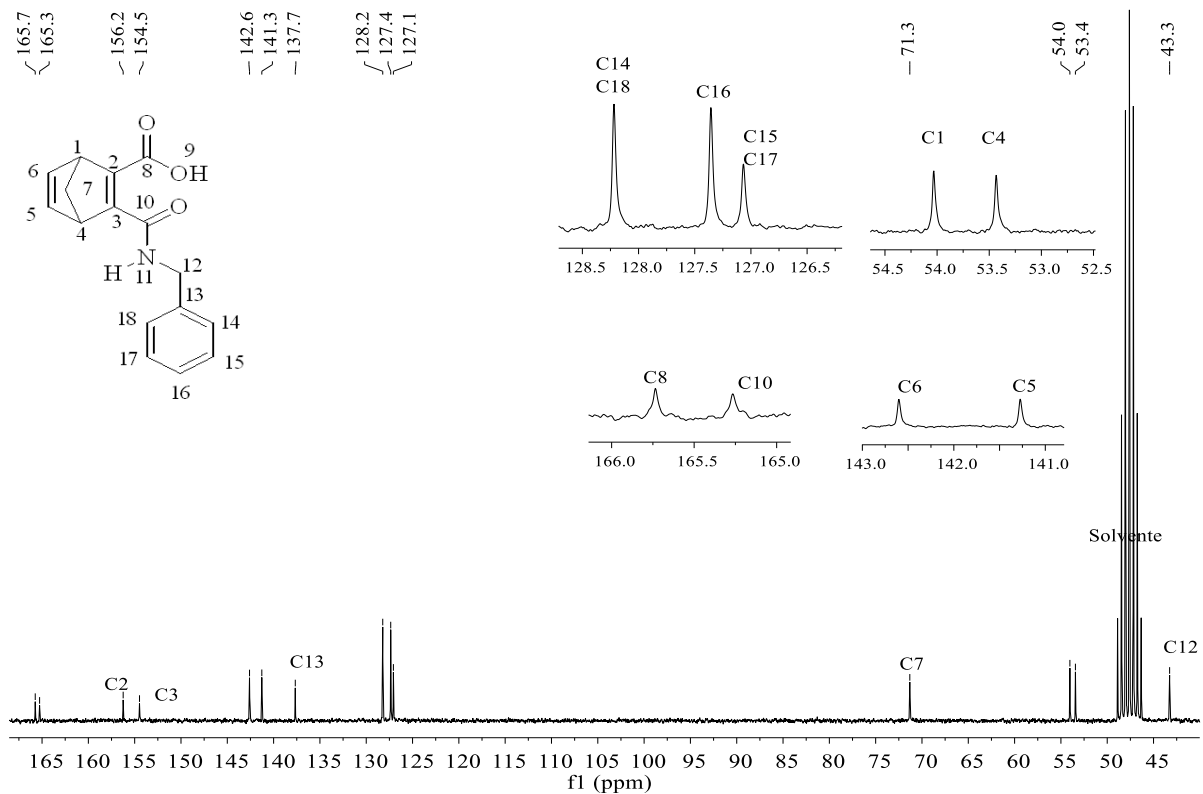
Figura C.21 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) do composto **5f**Figura C.22 - Espectro de RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) do composto **5f**

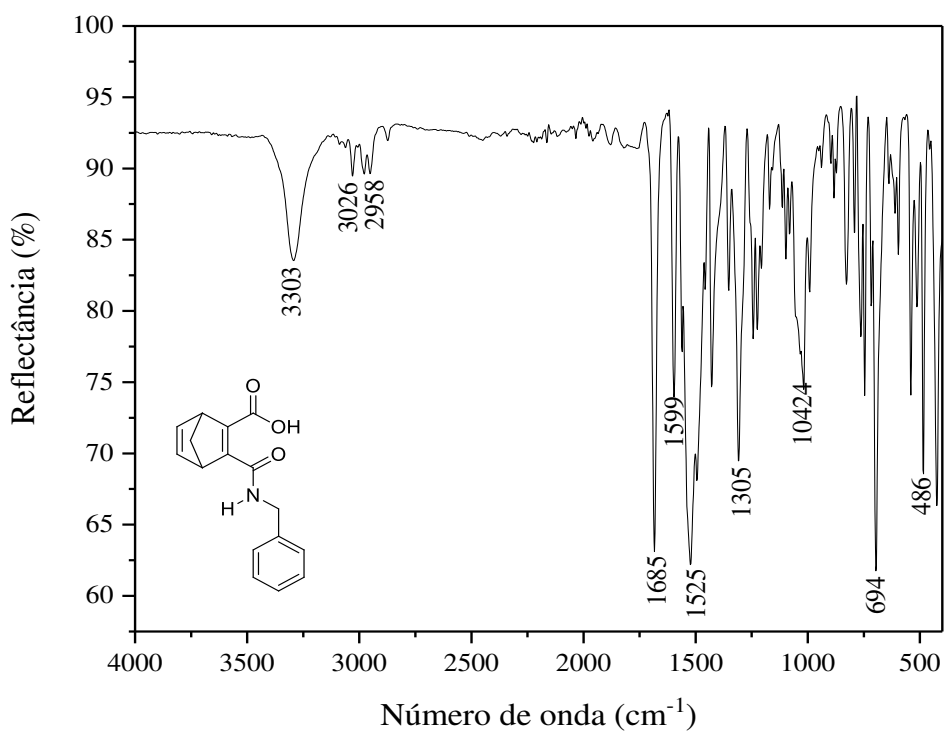
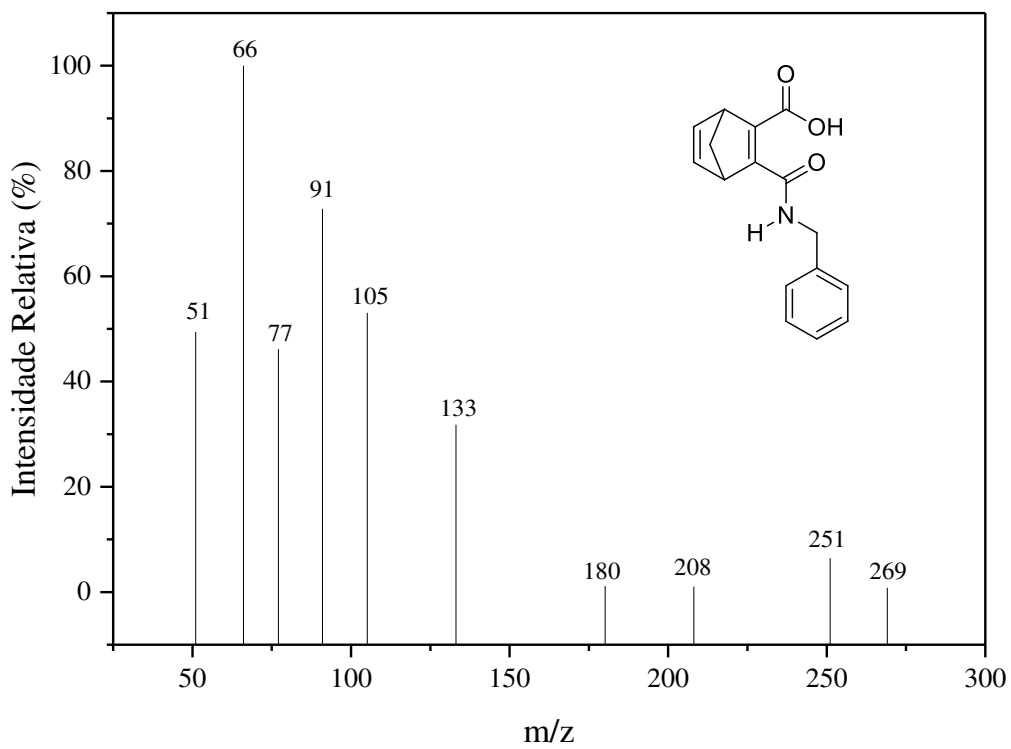
Figura C.23 - Espectro no infravermelho do composto **5f**Figura C.24 - Espectro de massas do composto **5f**

Figura C.25 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO), do composto **5g**

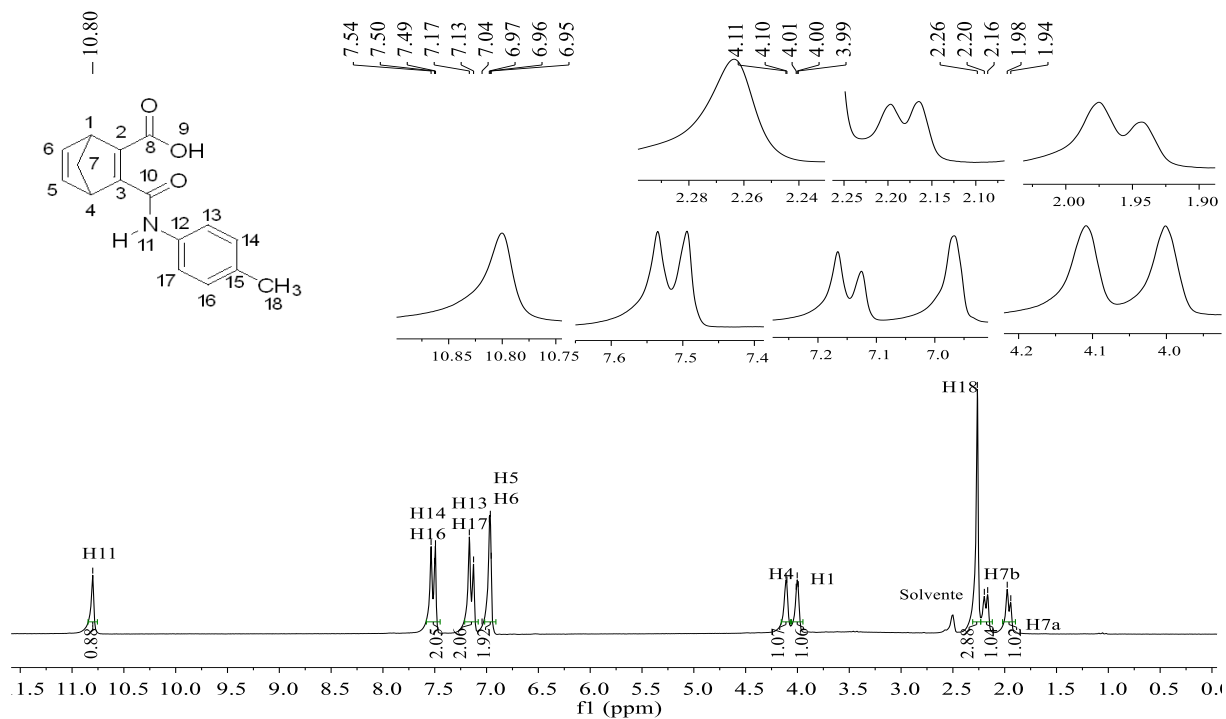


Figura C.26 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO), do composto **5g**

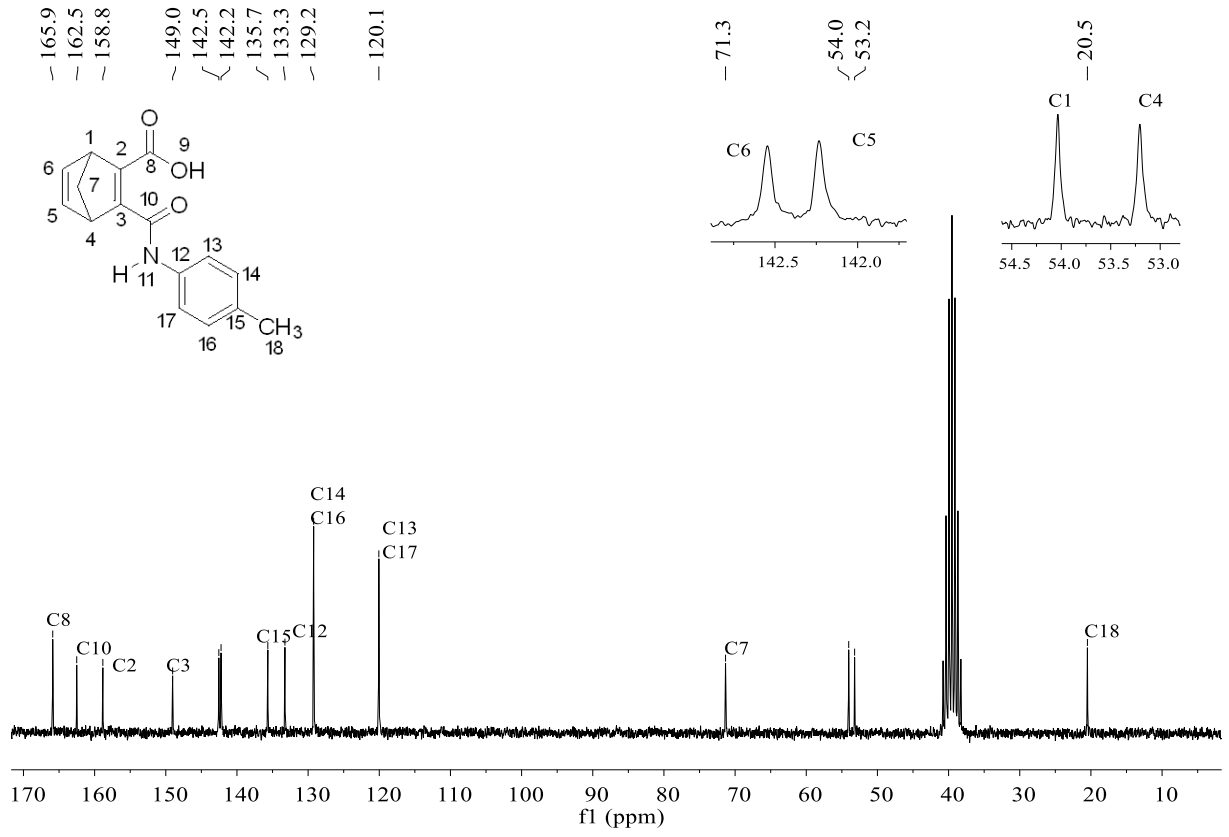


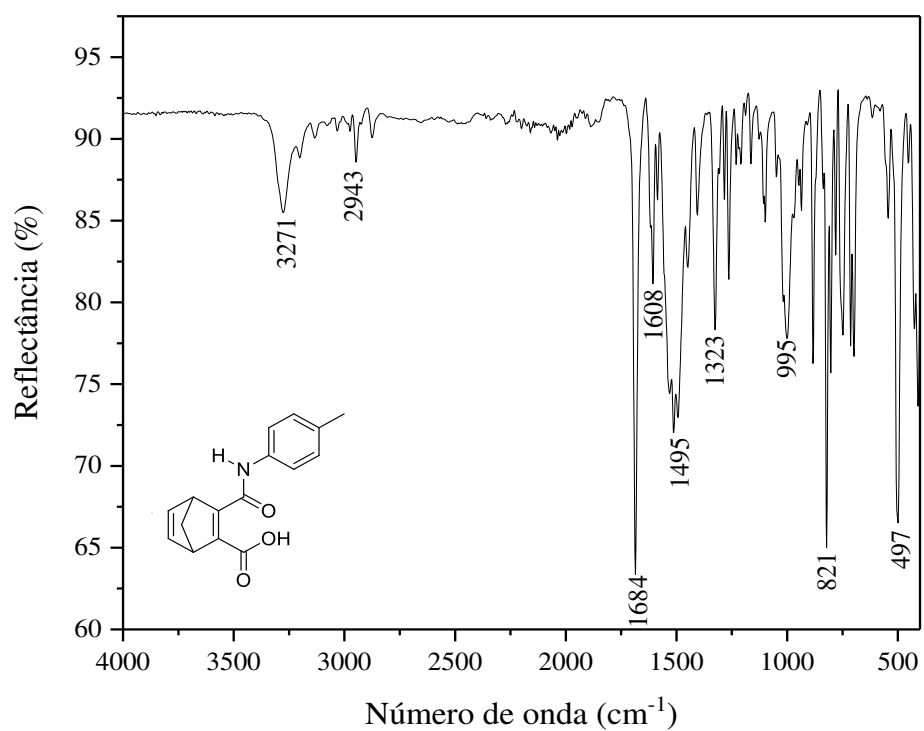
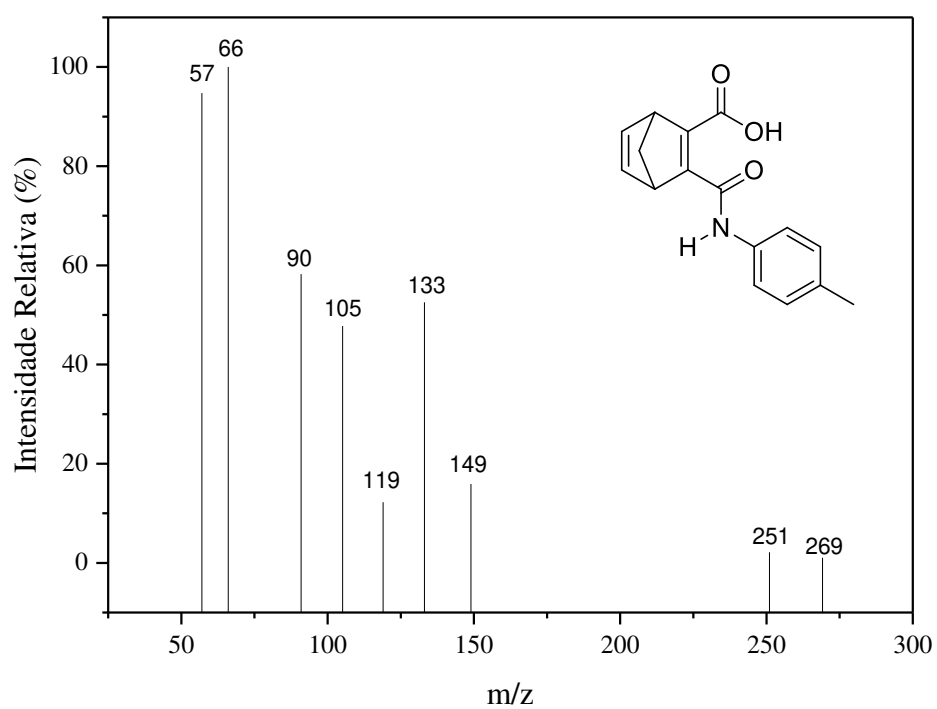
Figura C.27 - Espectro no infravermelho do composto **5g**Figura C.28 - Espectro de massas do composto **5g**

Figura C.29 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD), do composto **5h**

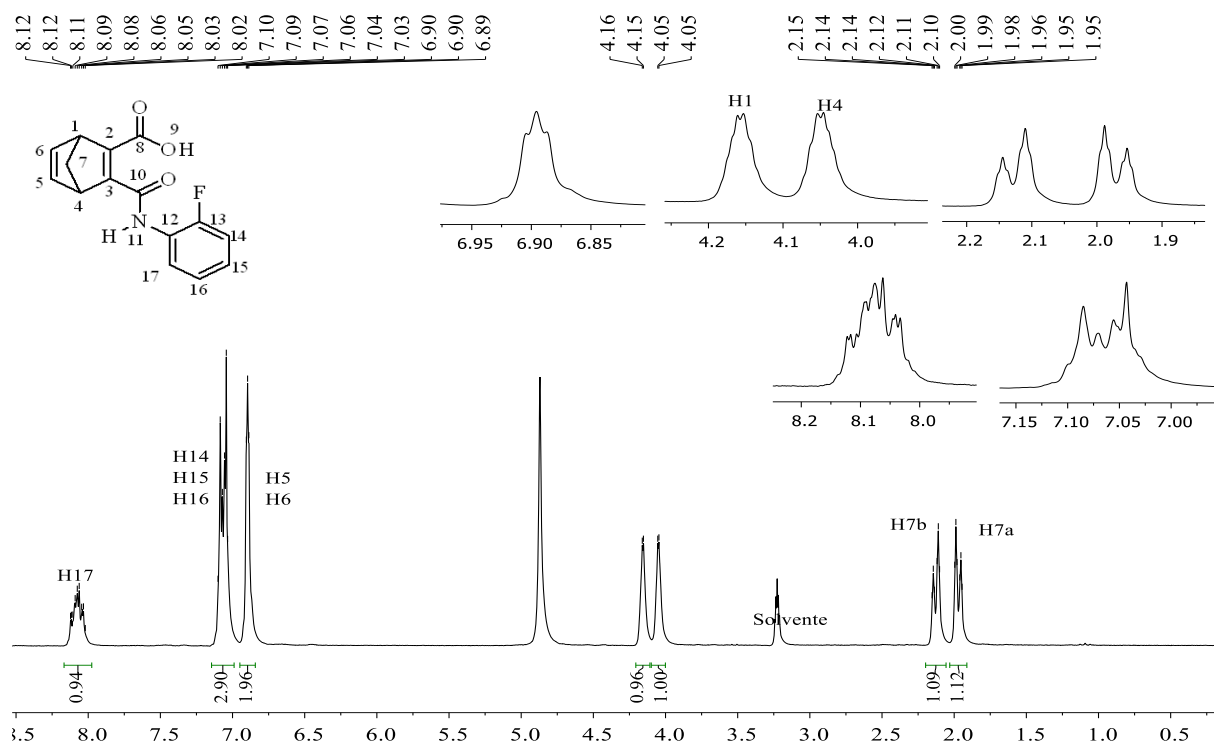


Figura C.30 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD), do composto **5h**

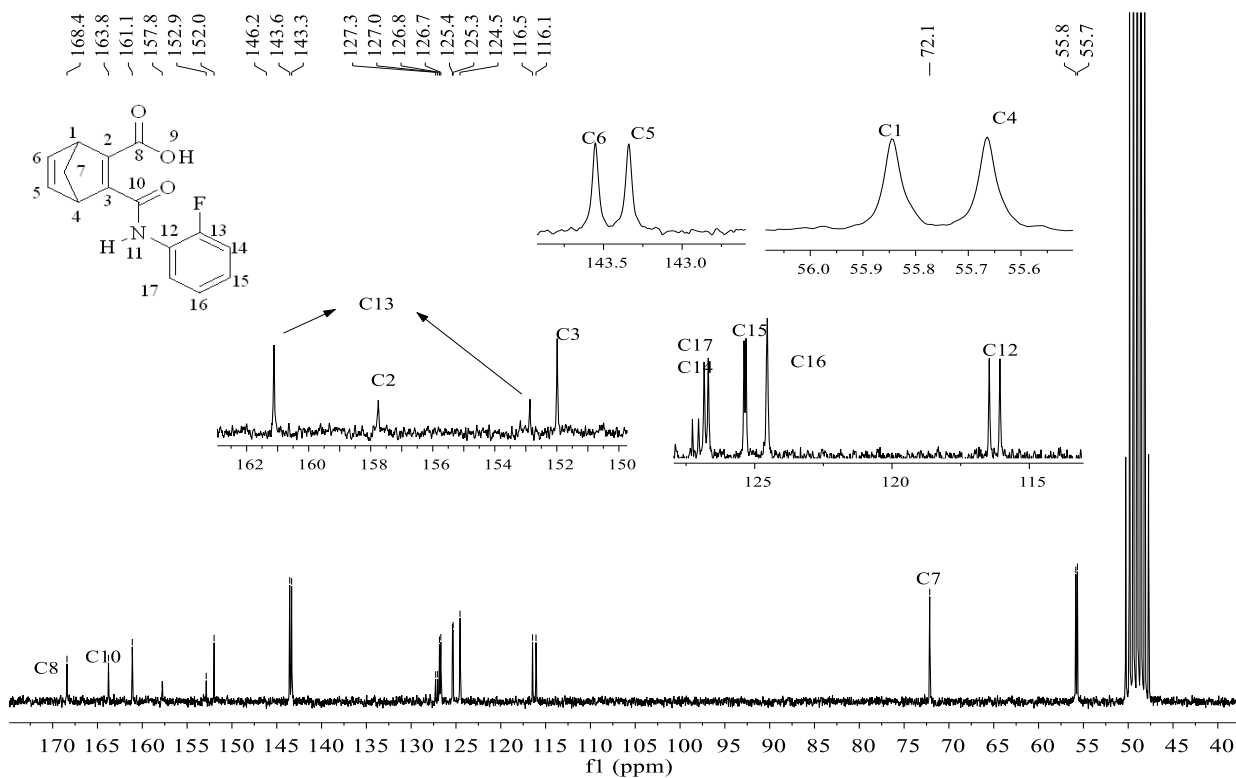


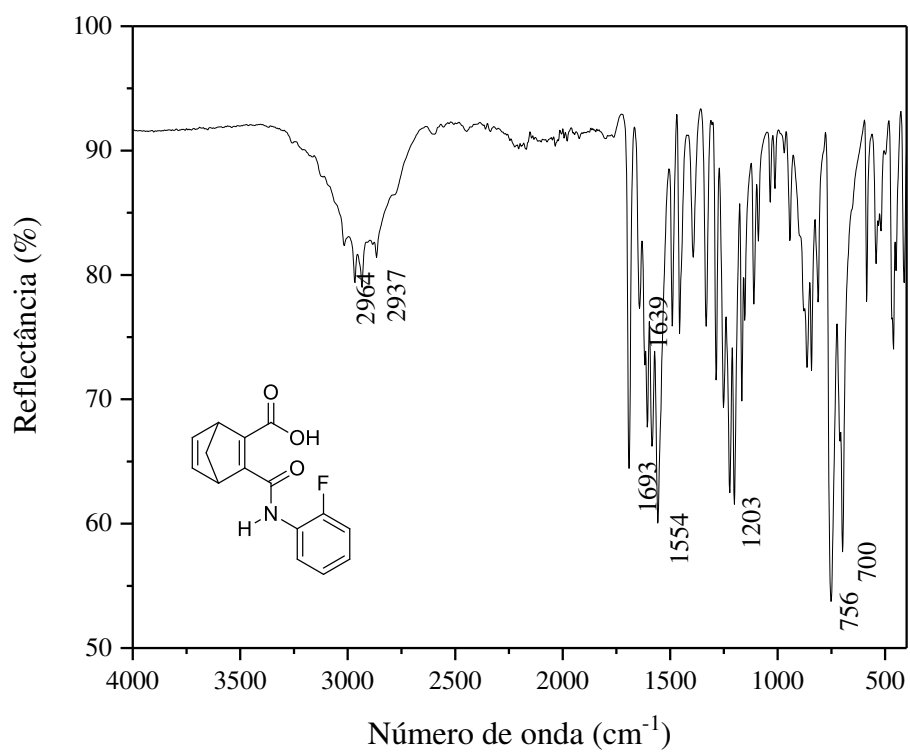
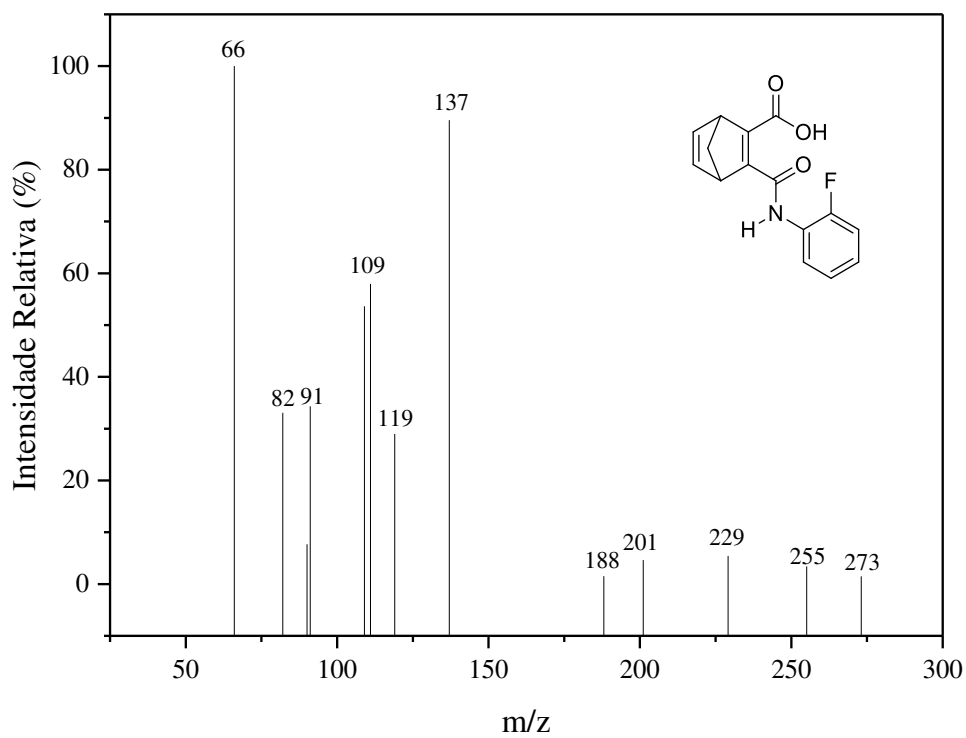
Figura C.31 - Espectro no infravermelho do composto **5h**Figura C.32 - Espectro de massas do composto **5h**

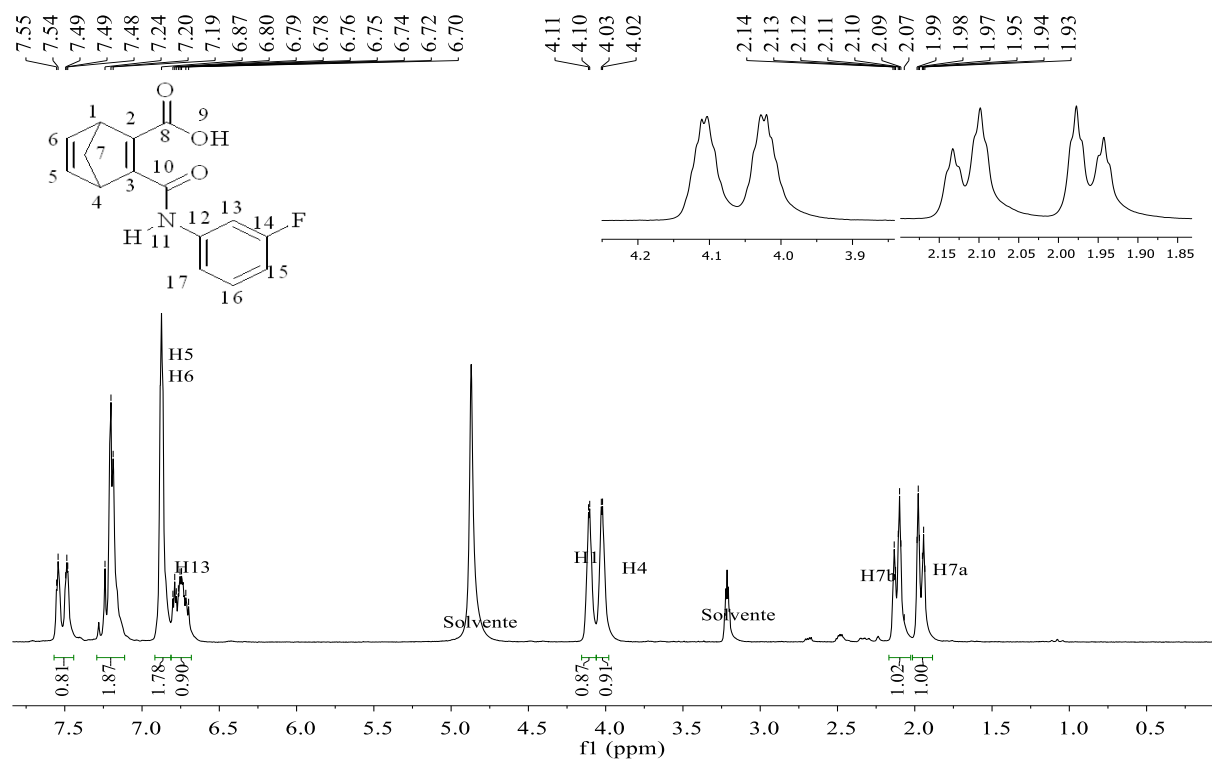
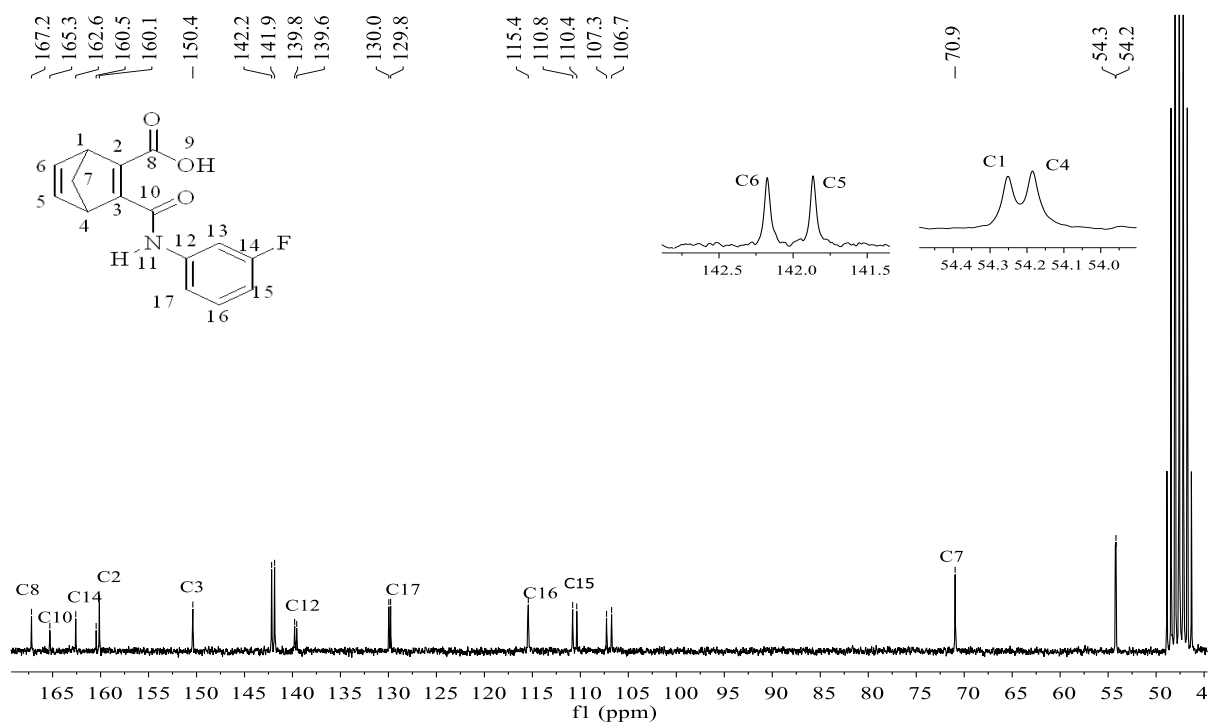
Figura C.33 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD), do composto **5i**Figura C.34 – Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CD_3OD), do composto **5i**

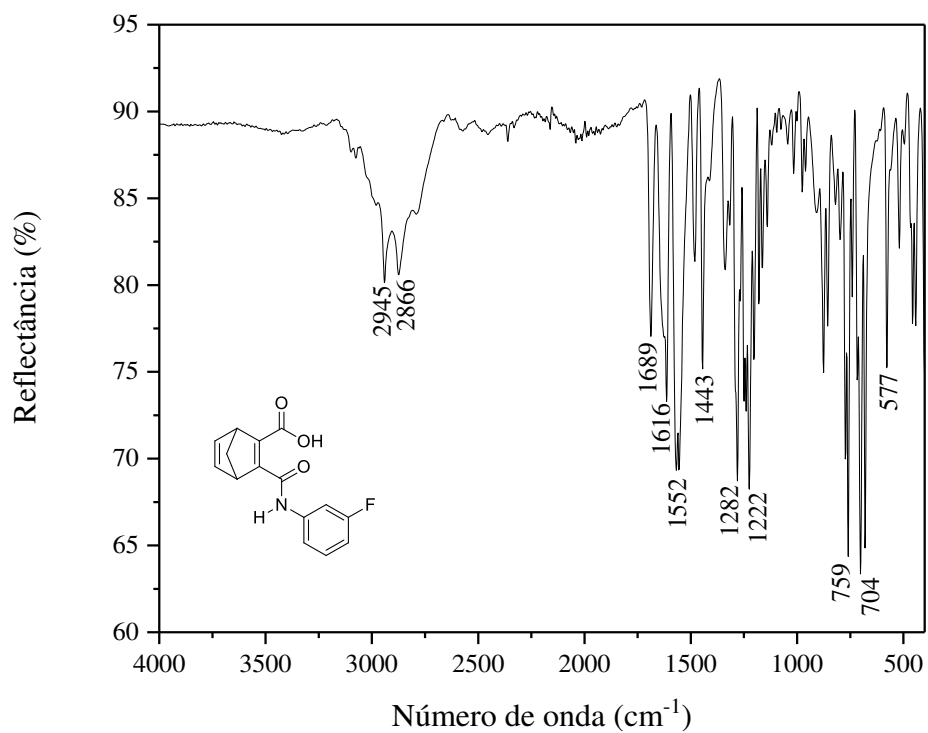
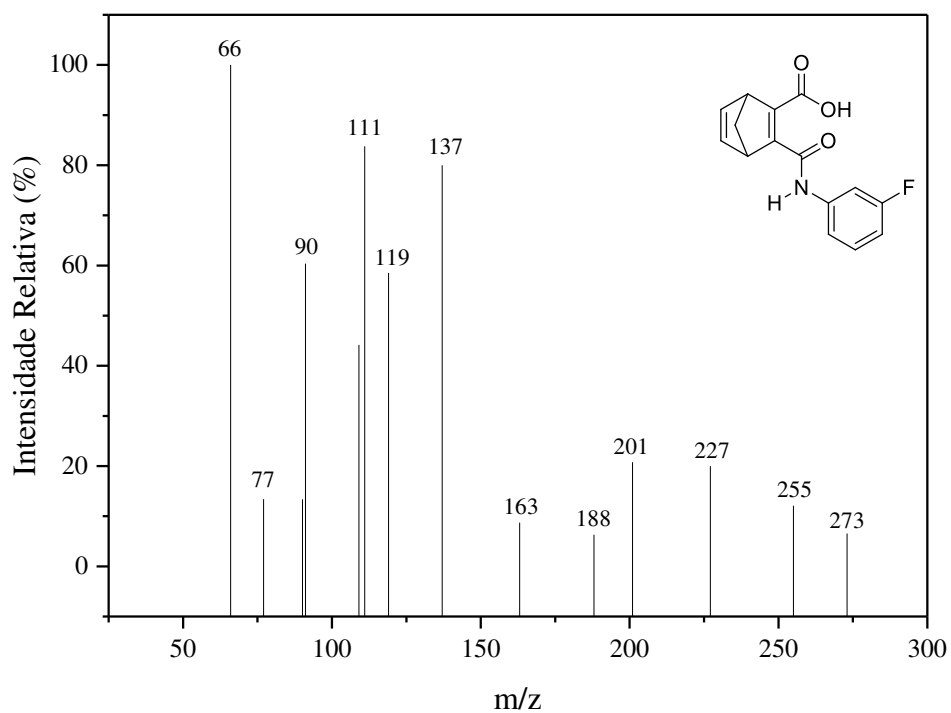
Figura C.35 - Espectro no infravermelho do composto **5i**Figura C.36 - Espectro de massas do composto **5i**

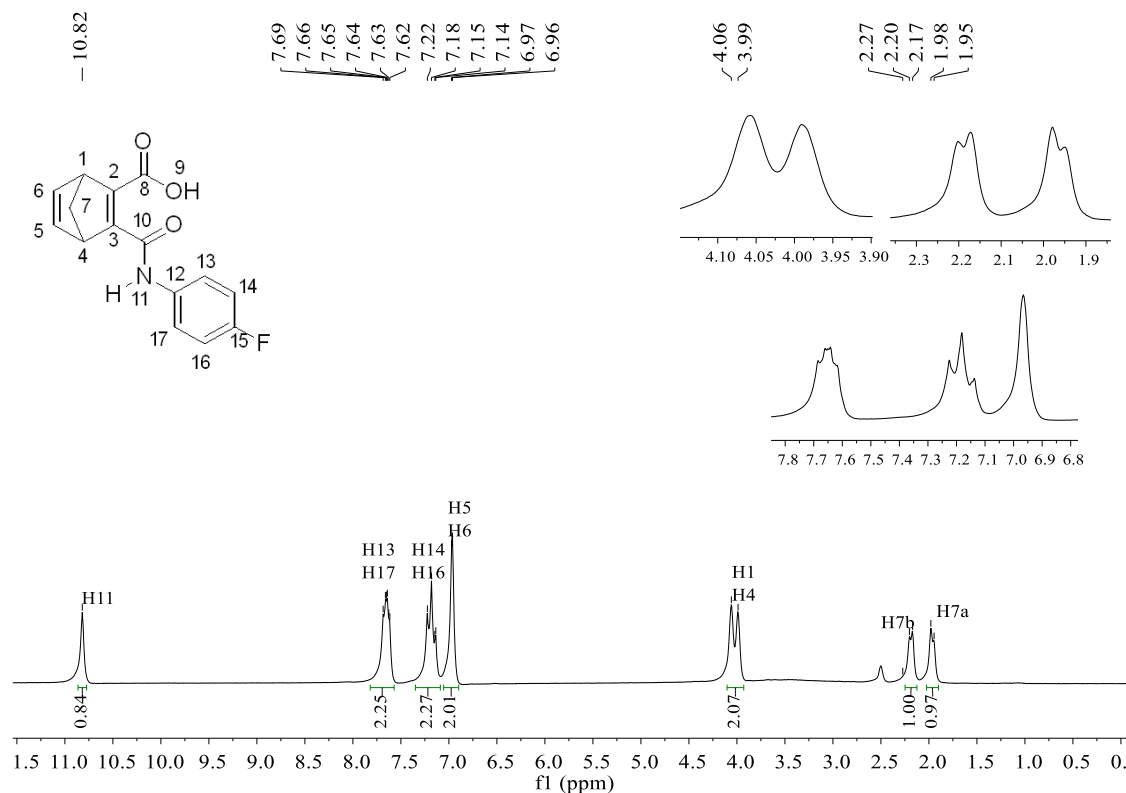
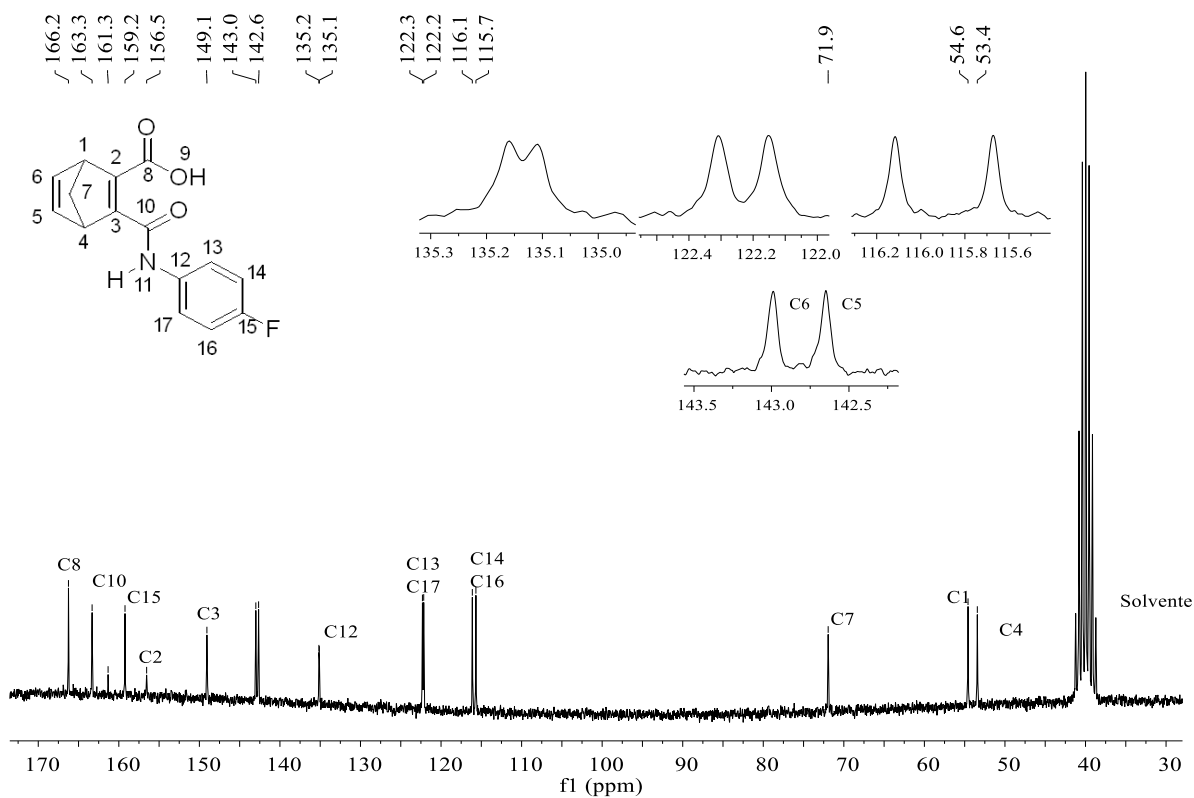
Figura C.37 - Espectro de RMN de ^1H (200MHz, DMSO) do composto **5j**Figura C.38 - Espectro de RMN de ^{13}C (50MHz, DMSO) do composto **5j**

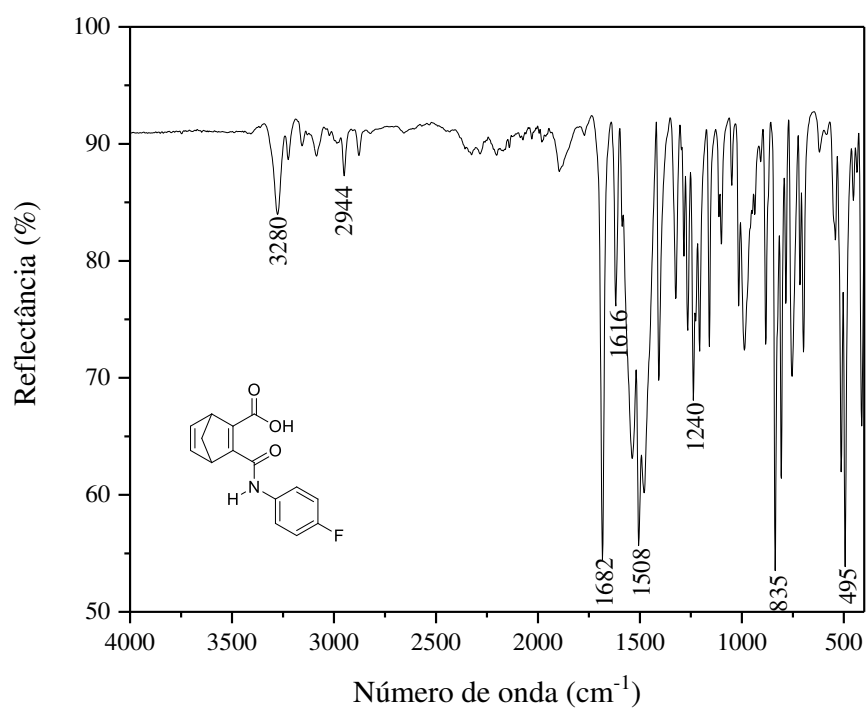
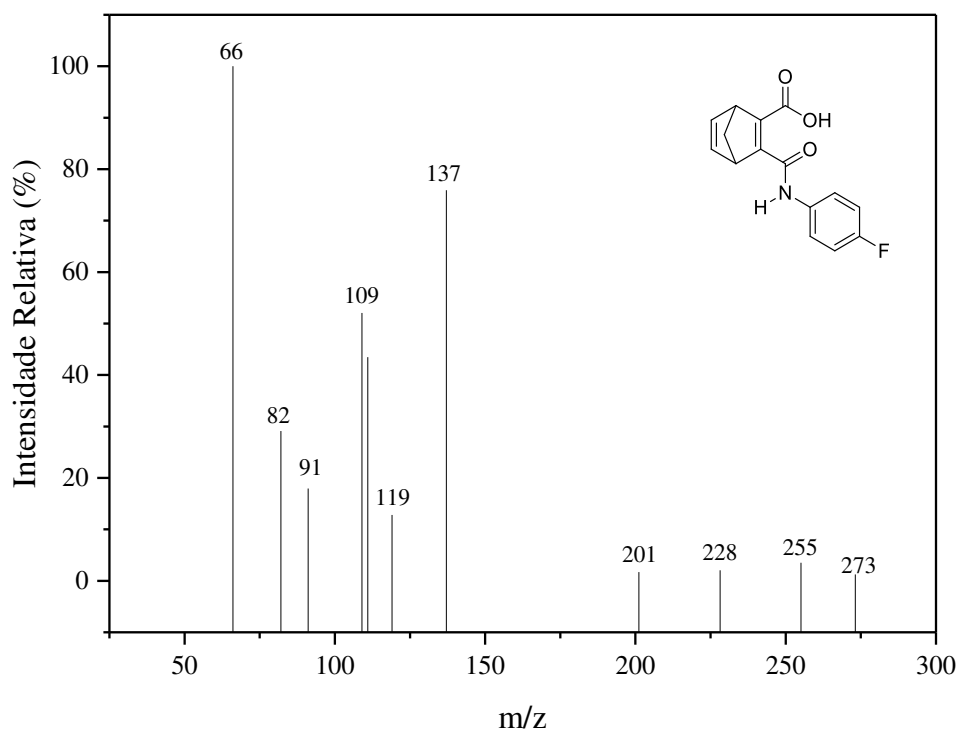
Figura C.39 - Espectro no infravermelho do composto **5j**Figura C.40 - Espectro de massas do composto **5j**

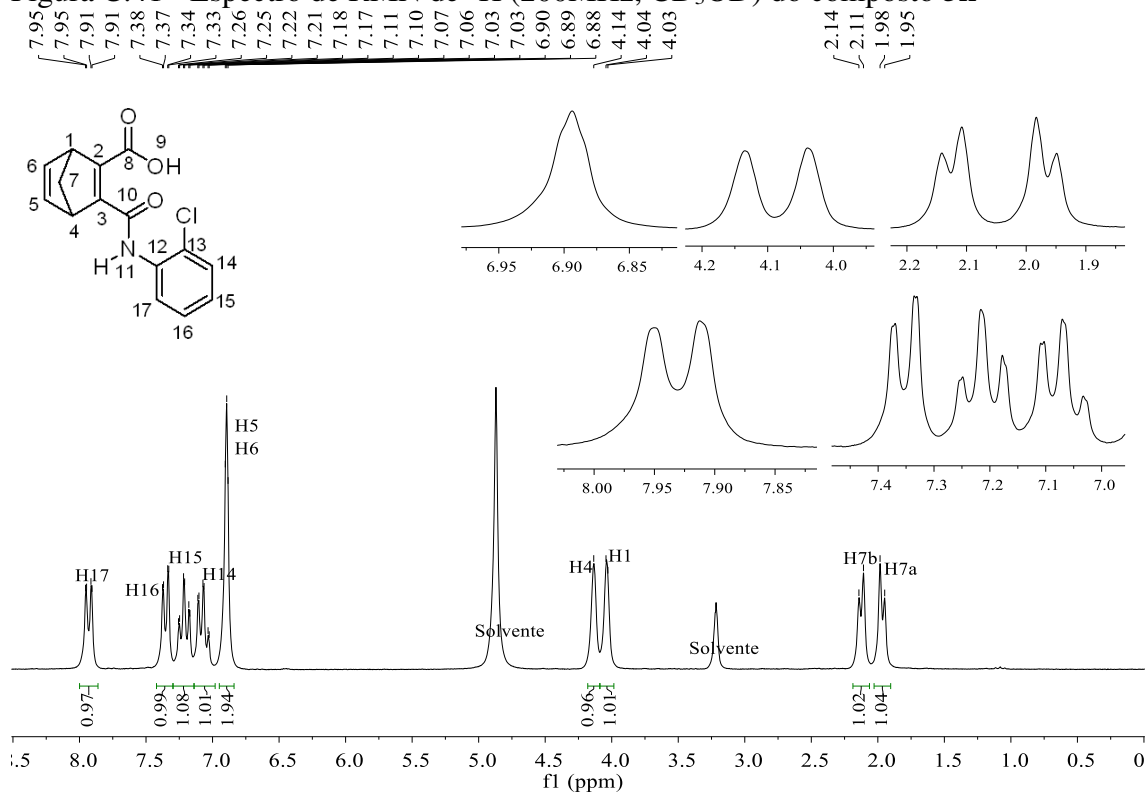
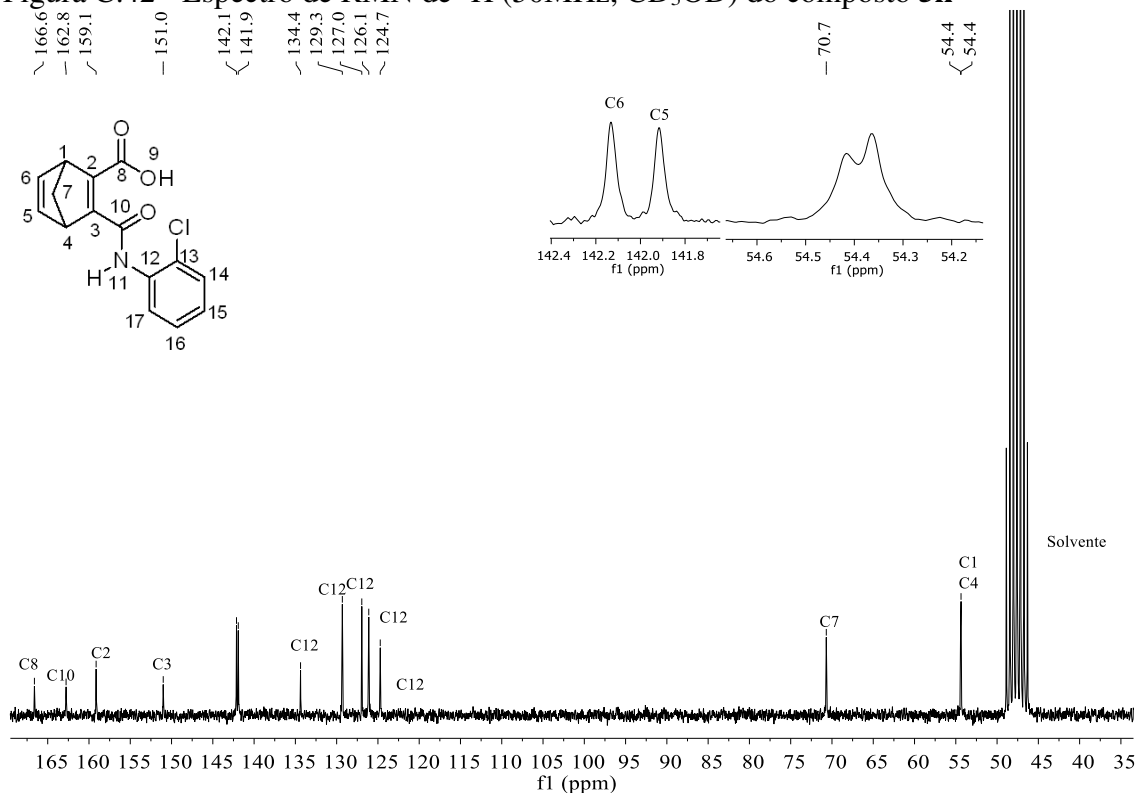
Figura C.41 - Espectro de RMN de ^1H (200MHz, CD_3OD) do composto **5k**Figura C.42 - Espectro de RMN de ^{13}C (50MHz, CD_3OD) do composto **5k**

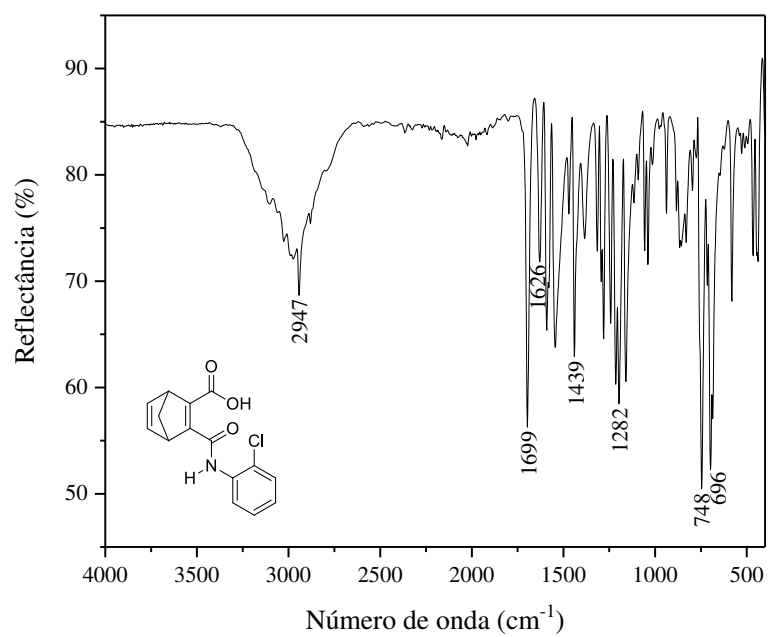
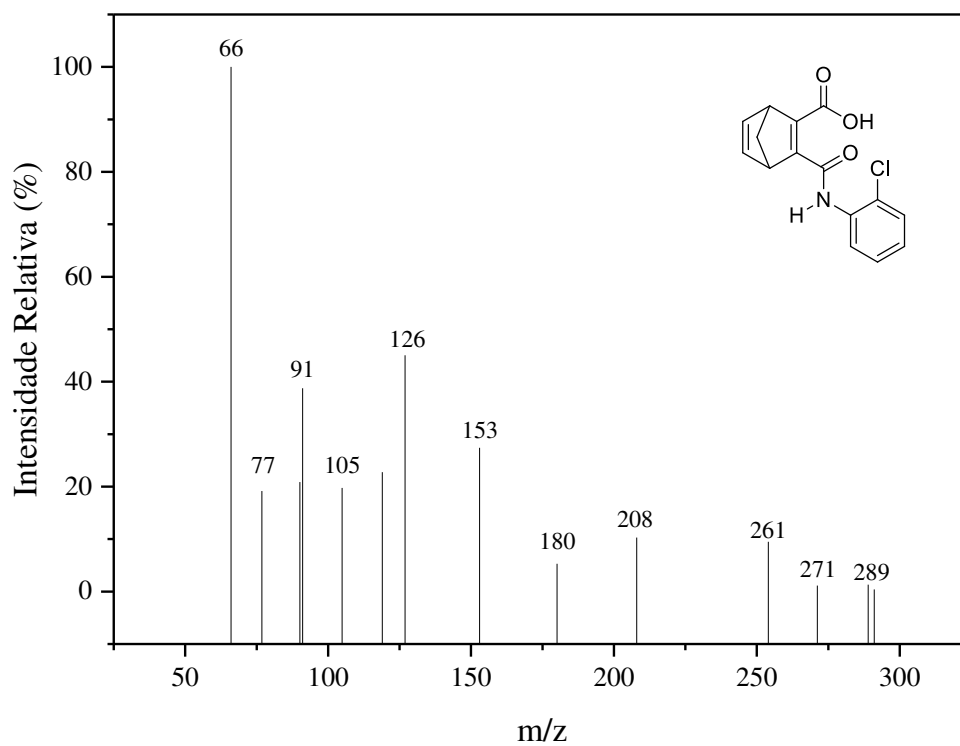
Figura C.43 - Espectro de infravermelho do composto **5k**Figura C.44 - Espectro de massas do composto **5k**

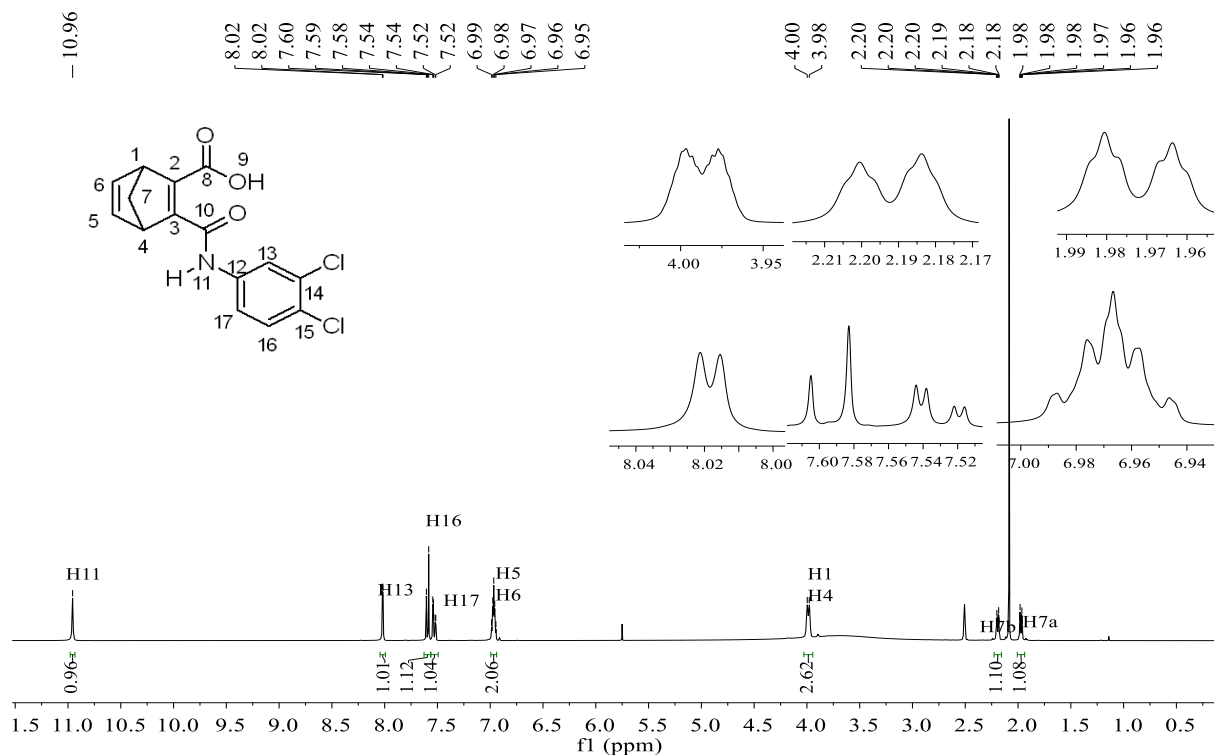
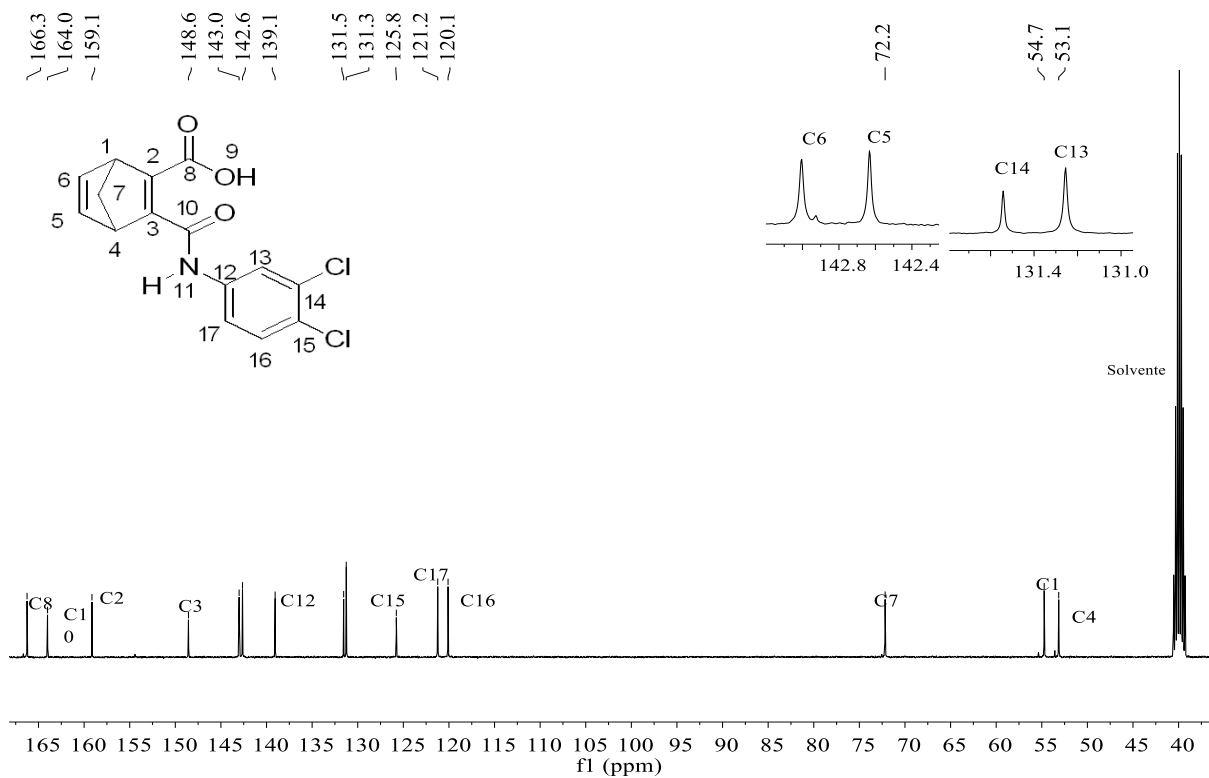
Figura C.45 - Espectro de RMN de ^1H (400MHz, DMSO) do composto **51**Figura C.46 - Espectro de RMN de ^{13}C (100MHz, DMSO) do composto **51**

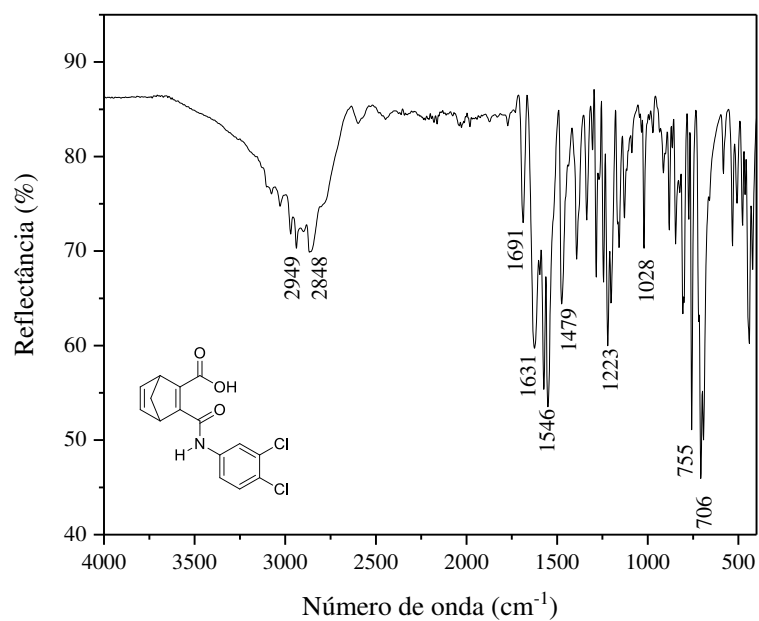
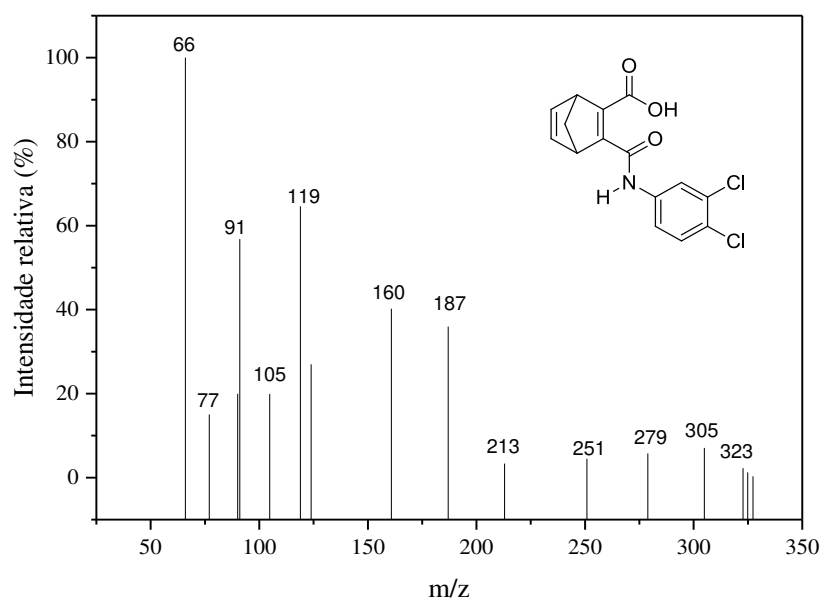
Figura C.47 - Espectro no infravermelho do composto **51**Figura C.48 - Espectro de massas do composto **51**

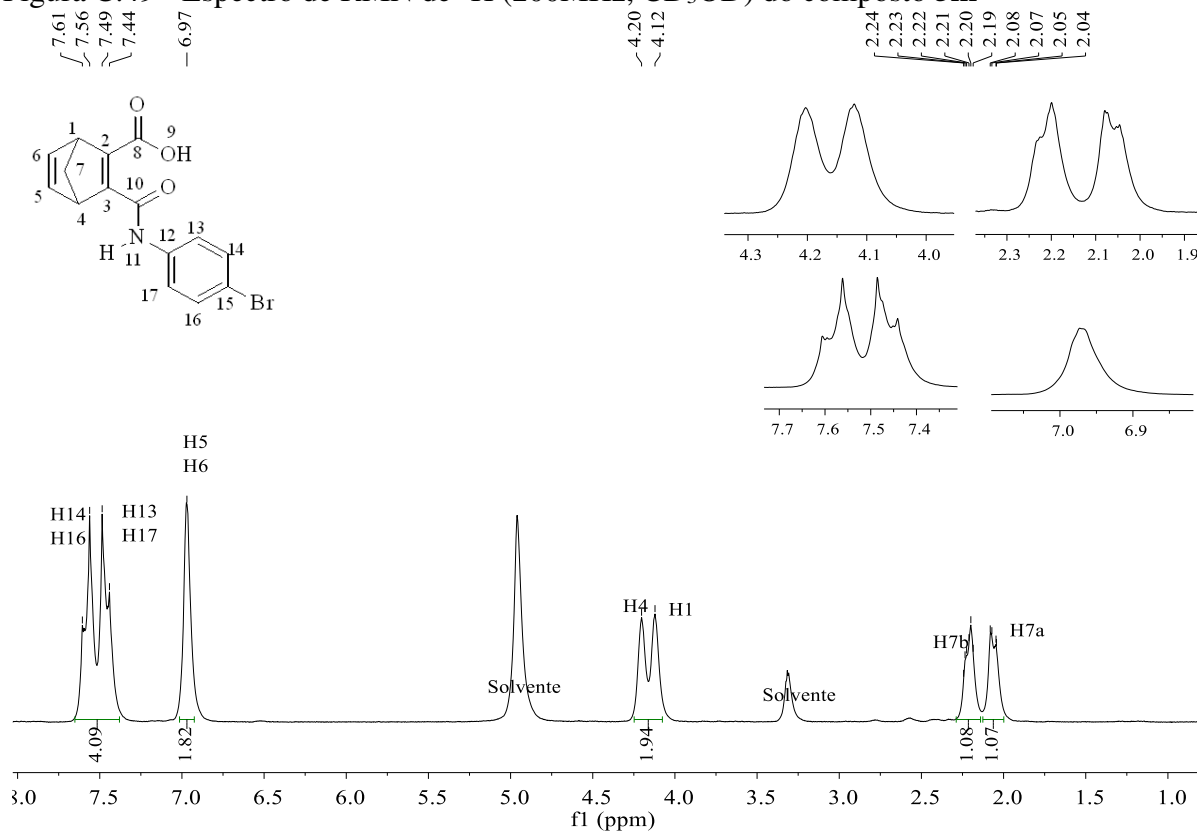
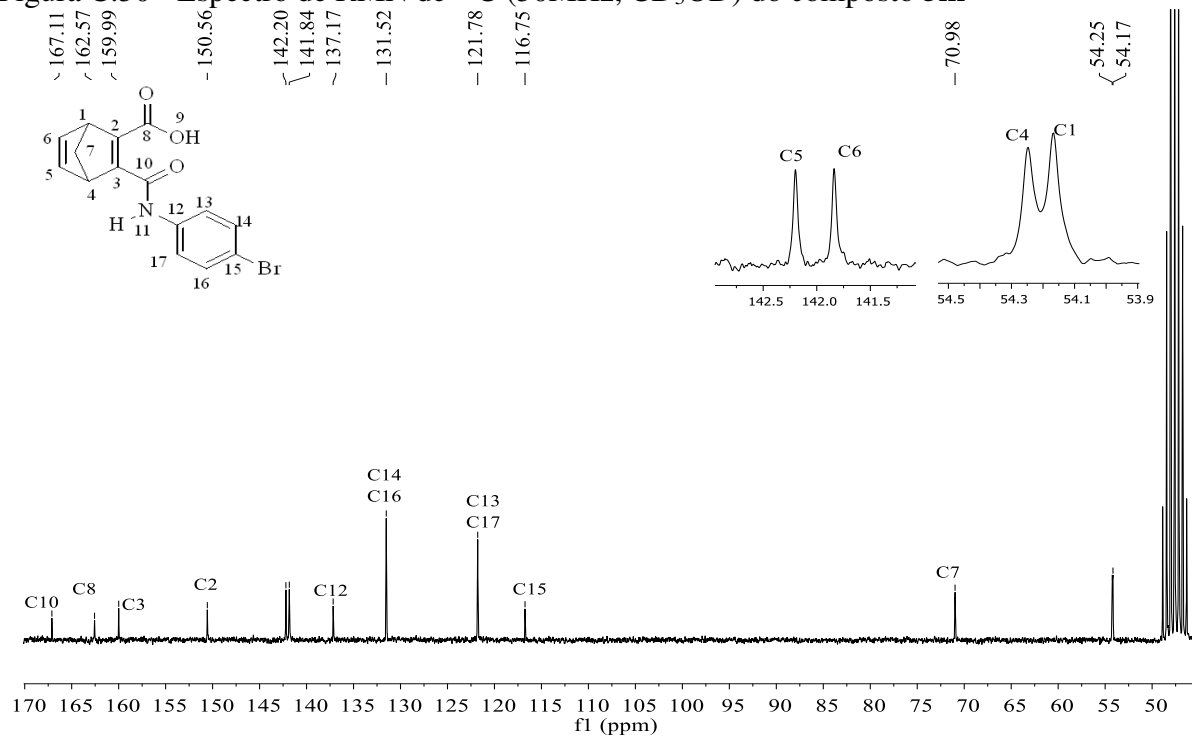
Figura C.49 - Espectro de RMN de ^1H (200MHz, CD_3OD) do composto **5m**Figura C.50 - Espectro de RMN de ^{13}C (50MHz, CD_3OD) do composto **5m**

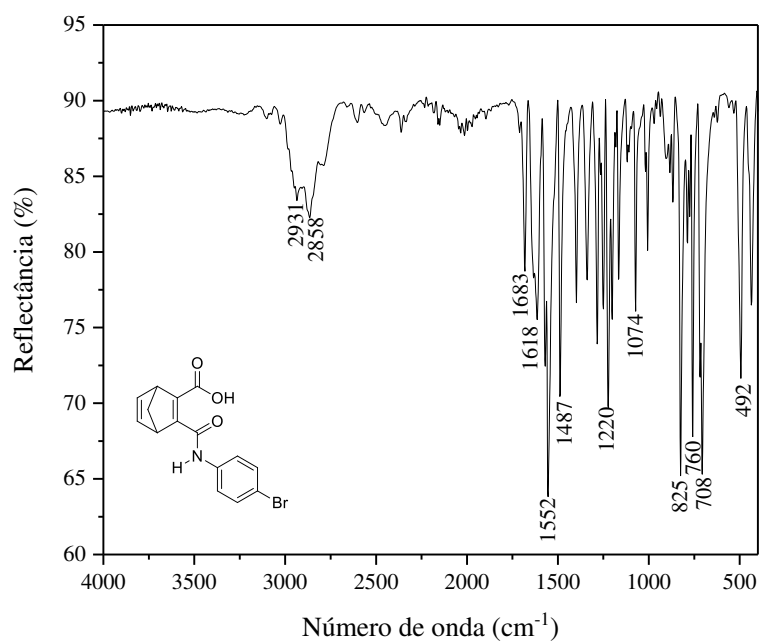
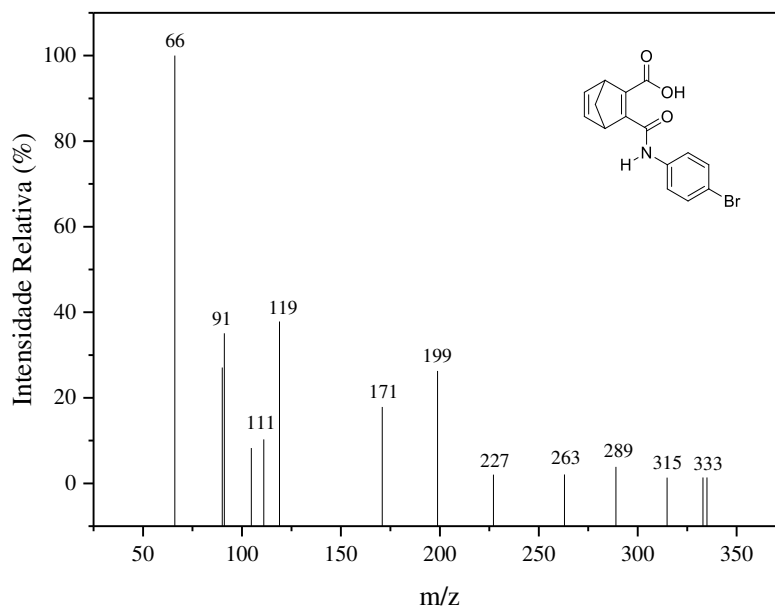
Figura C.51 - Espectro no infravermelho do composto **5m**Figura C.52 - Espectro de massas do composto **5m**

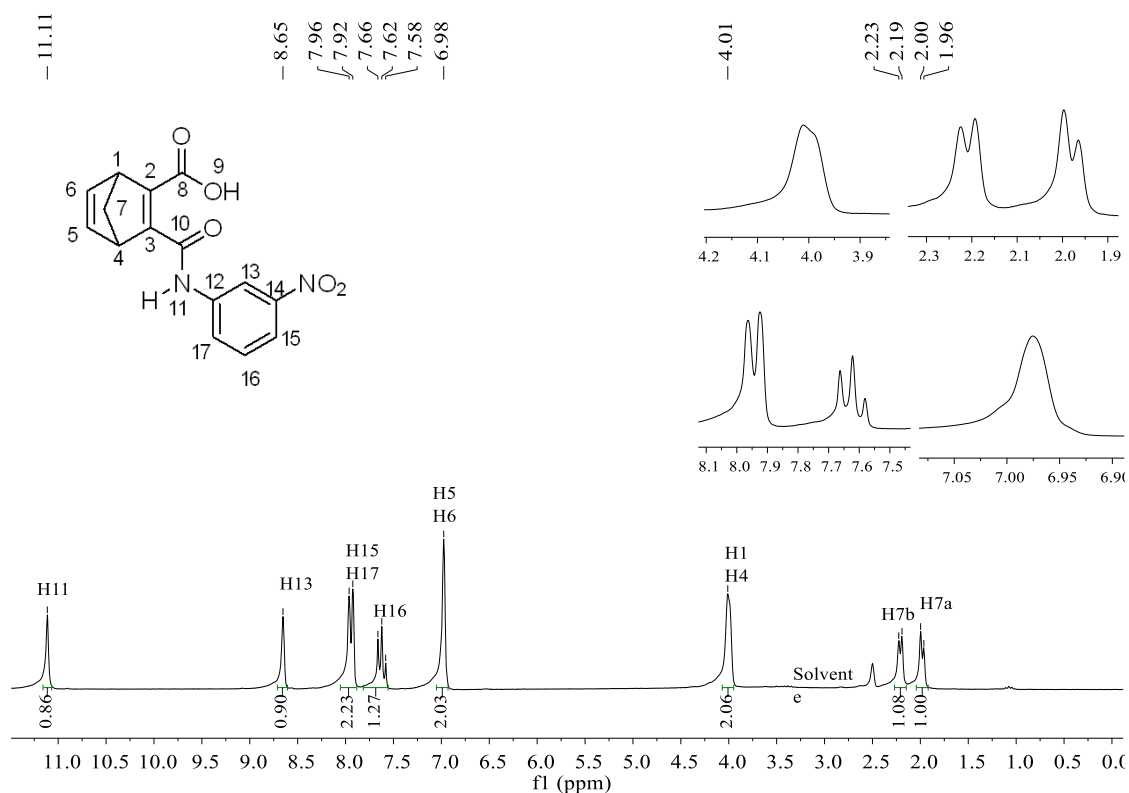
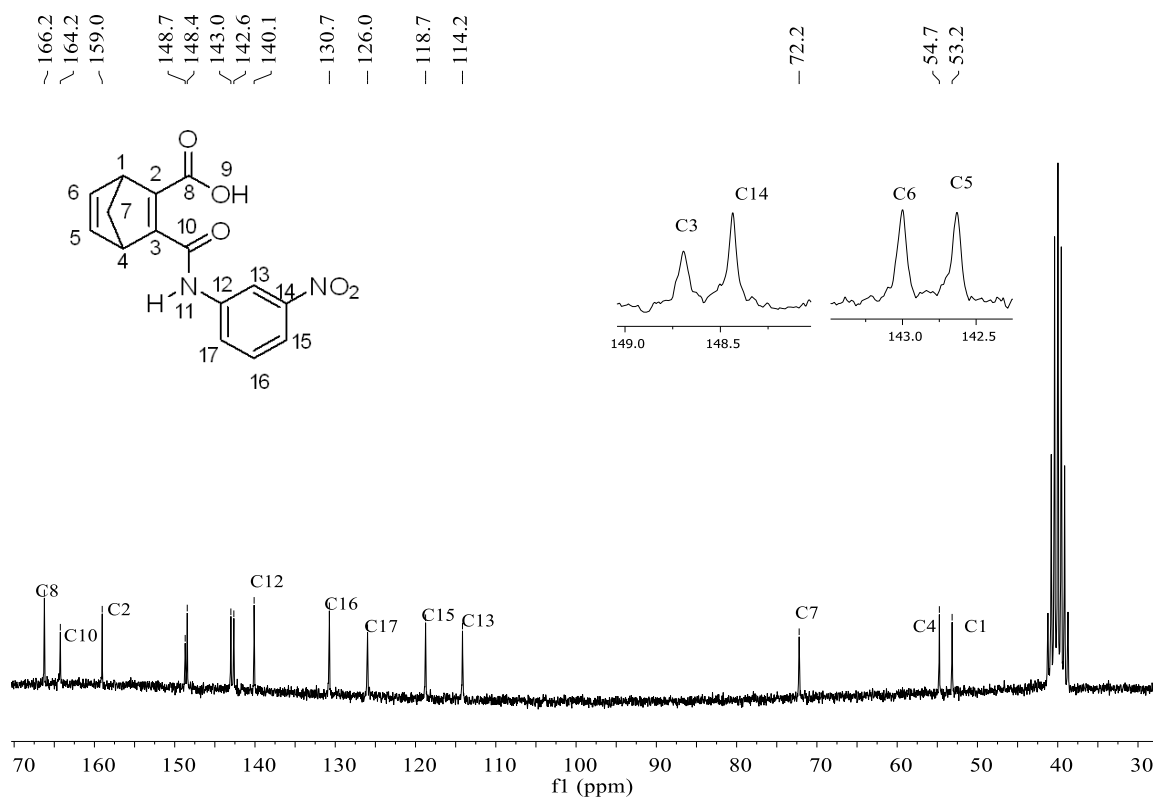
Figura C.53 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO) do composto **5n**Figura C.54 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, DMSO) do composto **5n**

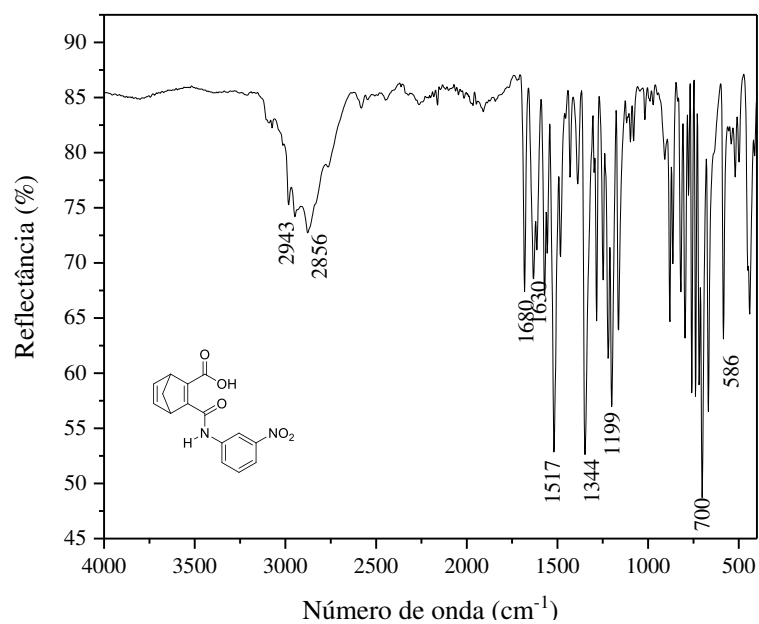
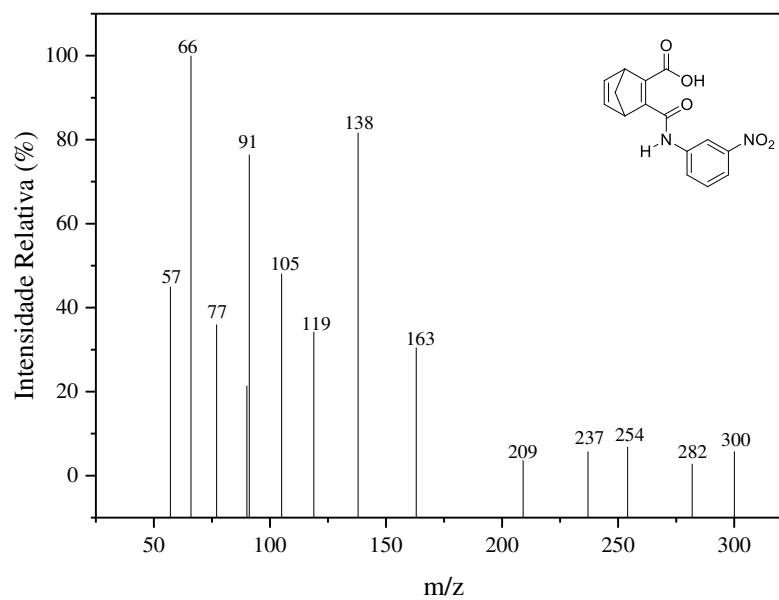
Figura C.55 - Espectro no infravermelho do composto **5n**Figura C.56 - Espectro de massas do composto **5n**

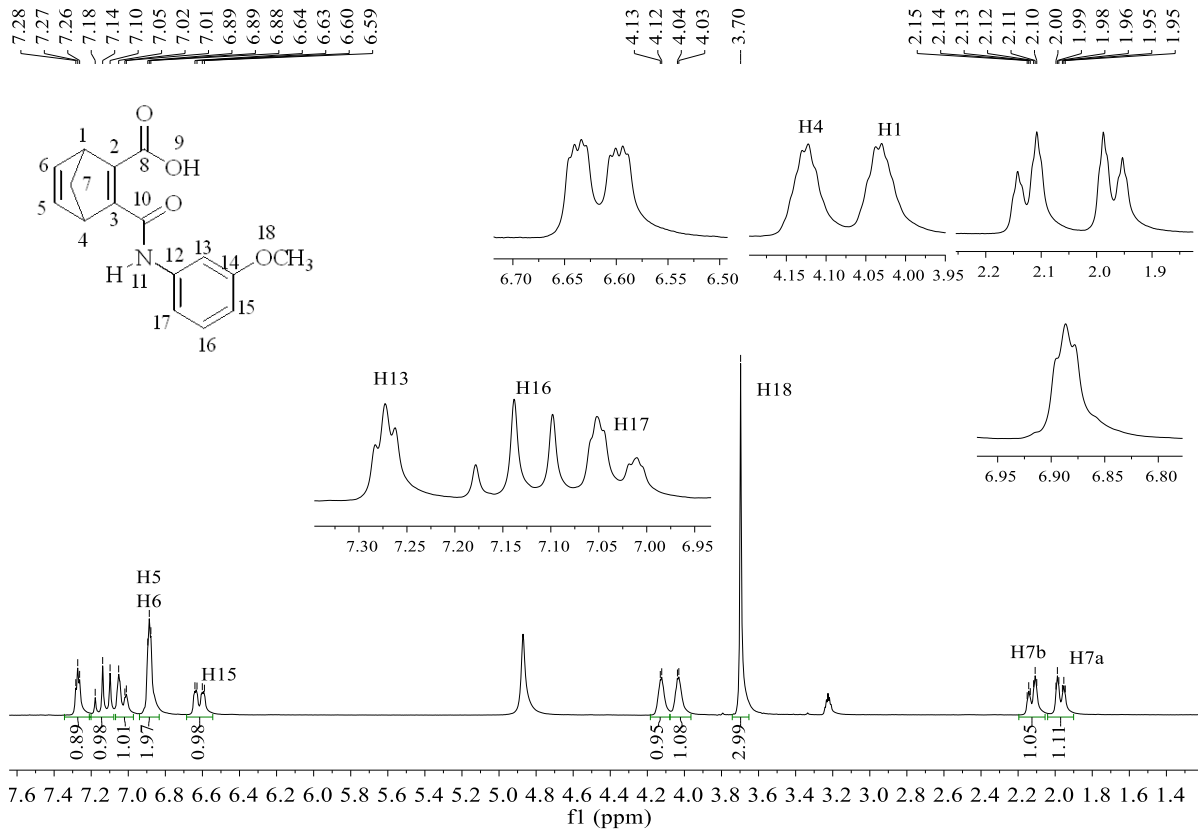
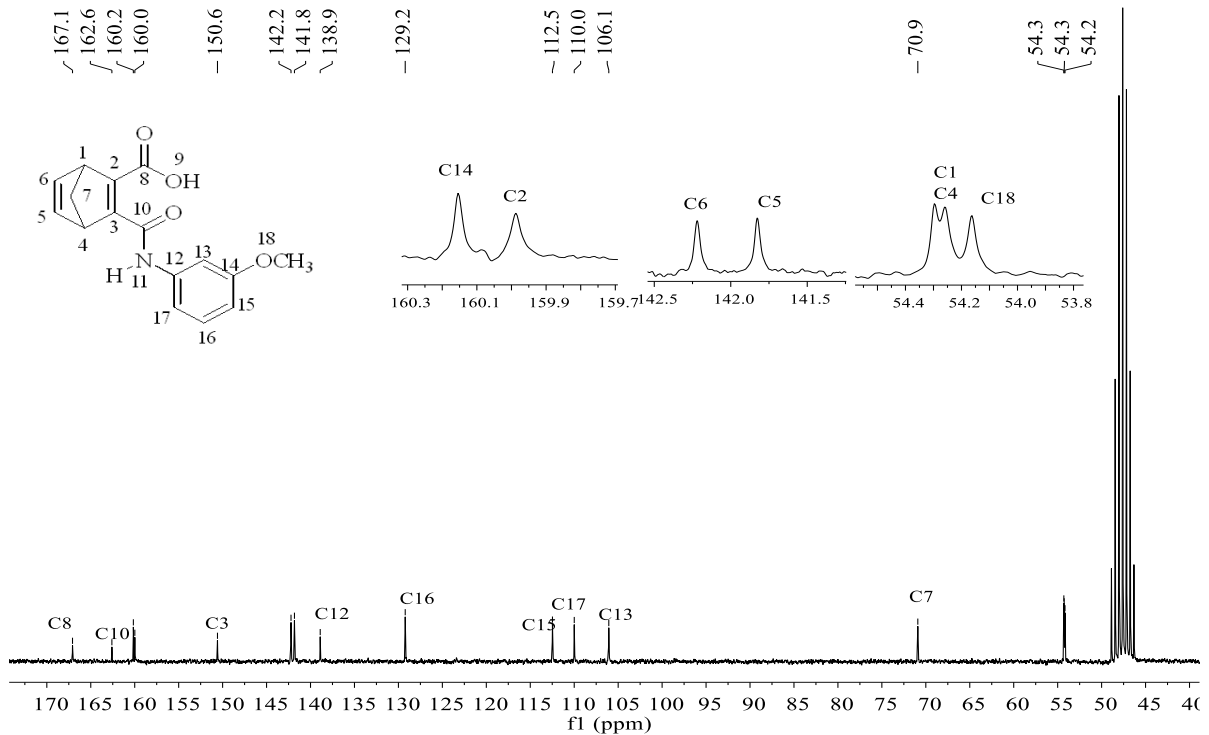
Figura C.57 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CD_3OD) do composto **50**Figura C.58 - Espectro de RMN de ^1H (50 MHz, CD_3OD) do composto **50**

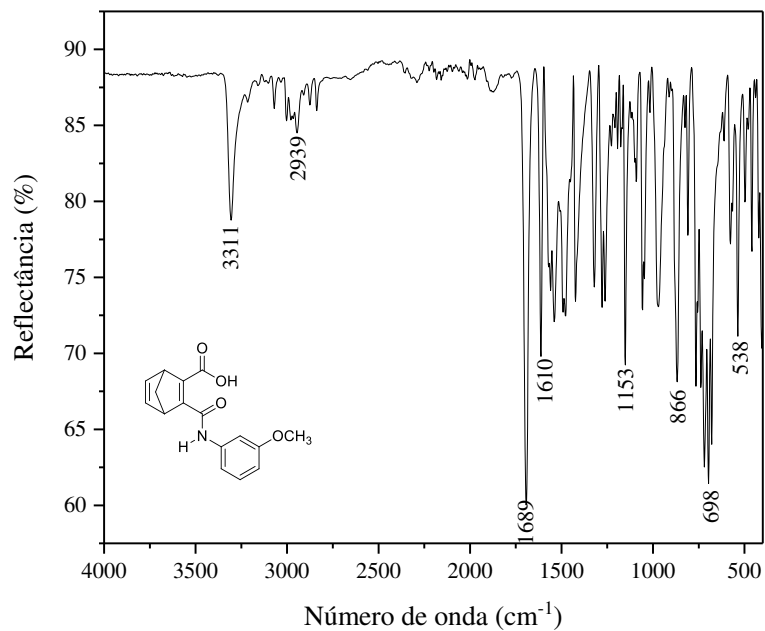
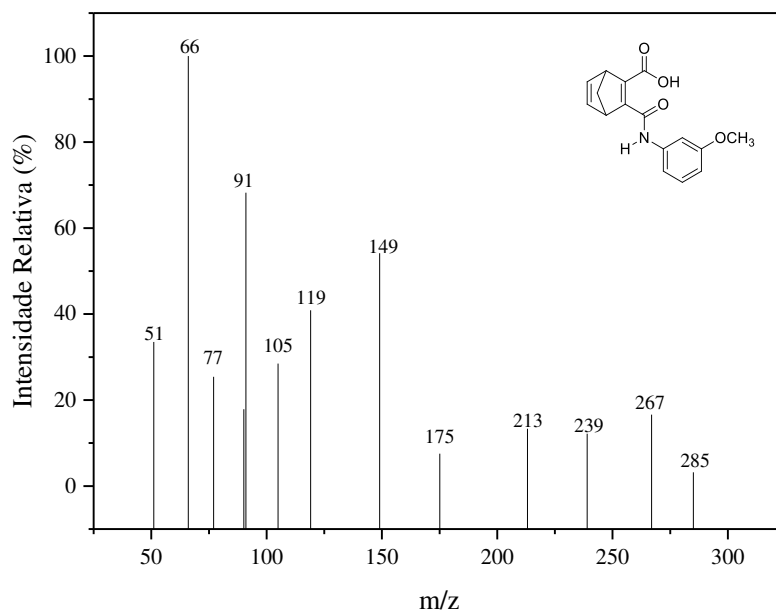
Figura C.59 - Espectro no infravermelho do composto **50**Figura C.60 - Espectro de massas do composto **50**

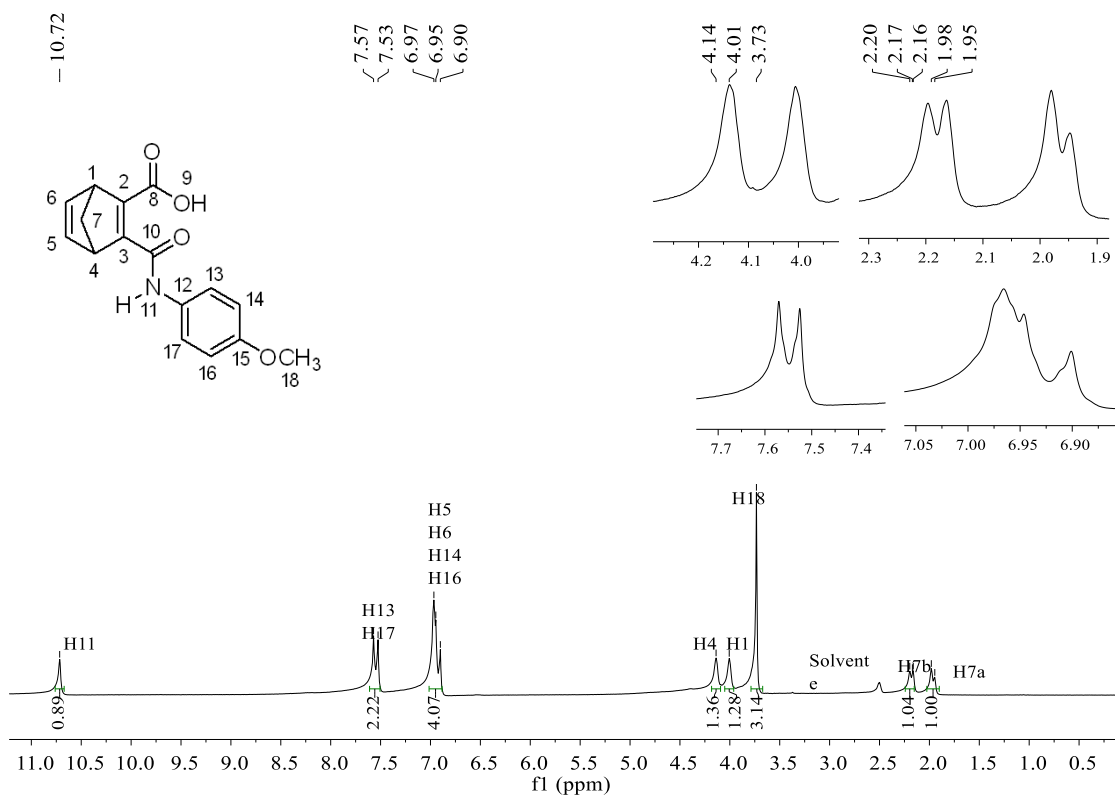
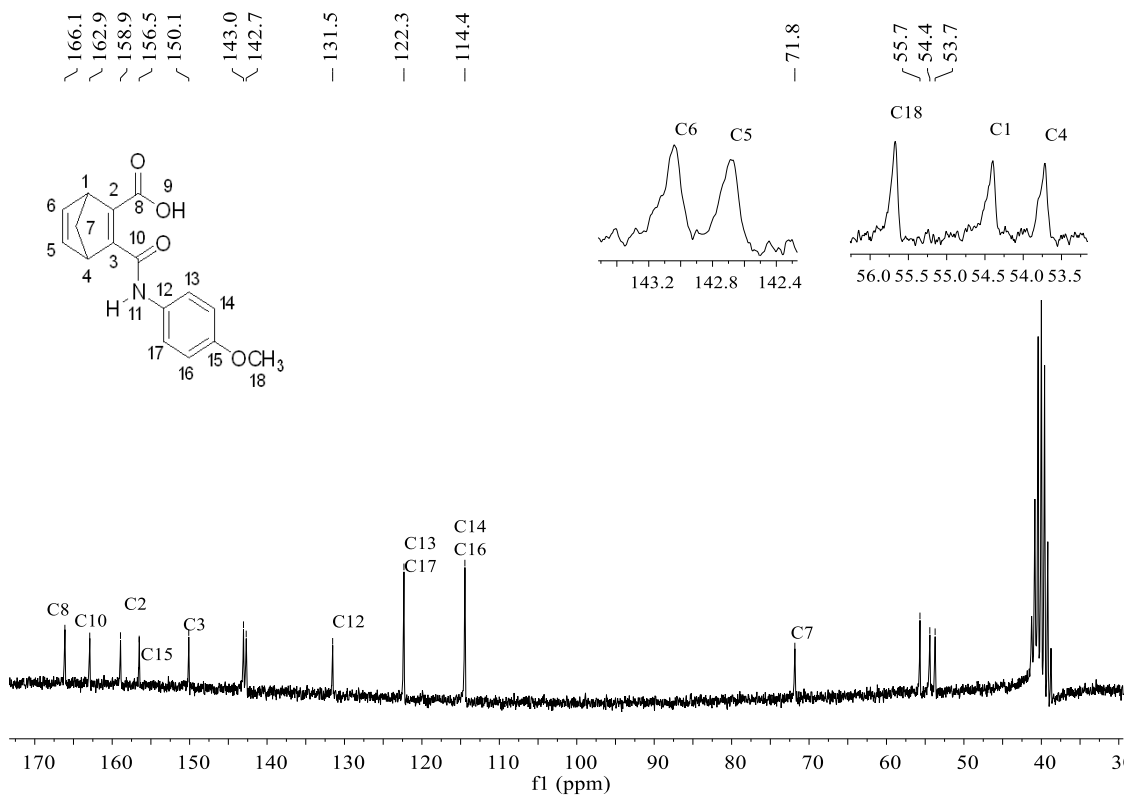
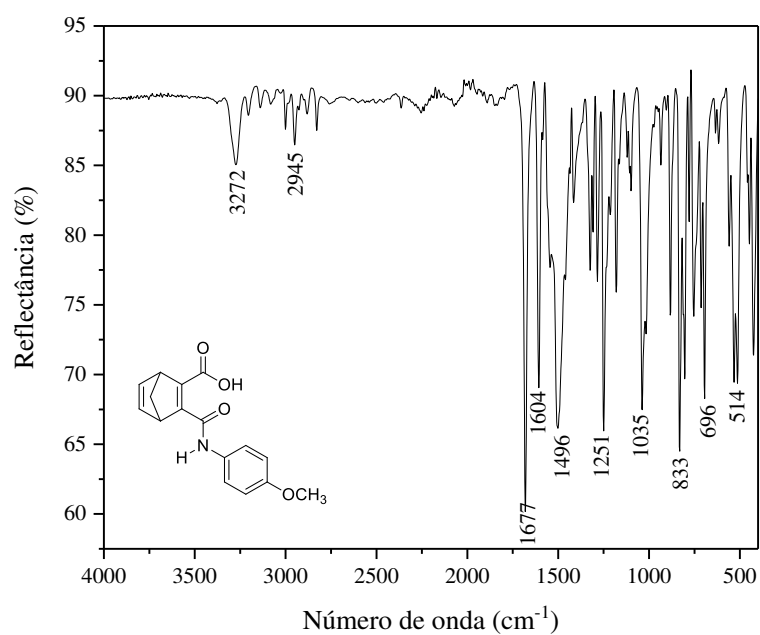
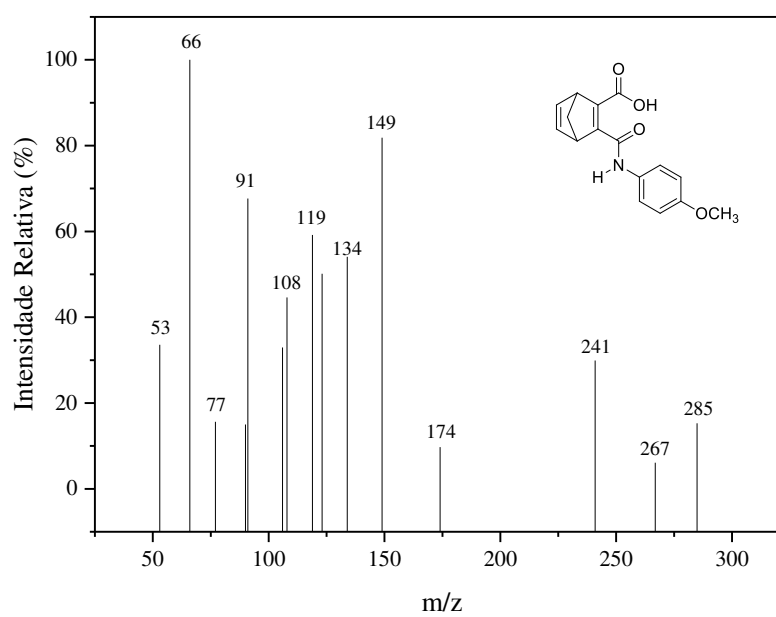
Figura C.61 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, DMSO) do composto **5p**Figura C.62 - Espectro de RMN de ^{13}C (200 MHz, DMSO) do composto **5p**

Figura C.63 - Espectro no infravermelho do composto **5p**Figura C.64 - Espectro de massas do composto **5p**

APÊNDICE D – Dados numéricos do efeito das substâncias (5a-5p) nas partes aéreas e radiculares das plantas de sorgo e pepino

Tabela D.1 - Efeito dos compostos testados (5a-5p e 3) sobre a parte aérea e radicular de plântulas de pepino

Efeito fitotóxico sobre pepino (% do controle)								
Substâncias Testadas	Caule ($\mu\text{g mL}^{-1}$)				Raiz ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			
	500	250	100	50	500	250	100	50
3	-23	-23	1	11	-68	-54	-35	-28
5a	-18	-8	-7	-10	21	35	32	35
5b	-8	-4	2	0	-5	43	41	48
5c	-6	-7	7	4	12	35	43	41
5d	-26	-16	-17	-5	3	37	37	41
5e	-12	-9	-1	-3	16	26	22	36
5f	-15	3	10	12	1	33	45	47
5g	1	15	17	14	-6	-7	15	13
5h	15	21	18	13	-6	24	27	34
5i	2	23	11	11	7	24	24	22
5j	8	22	2	6	-25	25	43	55
5k	-20	-3	12	15	-47	15	32	47
5l	6	12	13	16	20	28	25	27
5m	-33	19	14	23	-48	-4	23	20
5n	-16	-5	4	18	30	32	36	35
5o	5	17	16	33	6	11	12	26
5p	19	10	6	-4	5	4	9	15
Dual	-37	-23	-11	-14	-72	-68	-60	-21

Tabela D.2 - Efeito (%) dos compostos testados (**5a-5p** e **3**) na parte aérea e radicular de plântulas de sorgo

Desenvolvimento do Sorgo (% do controle)								
Substâncias Testadas	Caule ($\mu\text{g mL}^{-1}$)				Raiz ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			
	500	250	100	50	500	250	100	50
3	9	12	10	14	-20	-4	31	14
5a	-10	-7	12	30	-53	-10	29	63
5b	-3	-5	8	21	-43	-2	35	67
5c	-9	-6	6	10	-27	2	15	23
5d	-10	-3	-5	1	-47	-12	6	16
5e	-15	-12	11	12	-47	47	-13	52
5f	13	15	8	11	19	43	38	60
5g	32	23	16	13	-23	2	20	40
5h	31	26	28	22	-6	32	26	89
5i	22	14	8	6	-23	-11	19	67
5j	29	29	32	26	-46	-6	52	57
5k	30	22	16	17	-22	-2	41	42
5l	59	29	26	20	45	47	51	71
5m	-5	23	31	29	-37	-24	18	100
5n	-10	26	16	16	31	48	46	62
5o	26	22	21	17	37	36	63	77
5p	33	26	17	3	49	55	12	9
Glifosato	-47	-46	-39	-33	-61	-55	-37	-22

APÊNDICE D – Dados numéricos do efeito das substâncias (5a-5p) nas partes aéreas e radiculares das plantas de sorgo e pepino

Tabela D.1 - Efeito dos compostos testados (5a-5p e 3) sobre a parte aérea e radicular de plântulas de pepino

Efeito fitotóxico sobre pepino (% do controle)								
Substâncias Testadas	Caule ($\mu\text{g mL}^{-1}$)				Raiz ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			
	500	250	100	50	500	250	100	50
3	-23	-23	1	11	-68	-54	-35	-28
5a	-18	-8	-7	-10	21	35	32	35
5b	-8	-4	2	0	-5	43	41	48
5c	-6	-7	7	4	12	35	43	41
5d	-26	-16	-17	-5	3	37	37	41
5e	-12	-9	-1	-3	16	26	22	36
5f	-15	3	10	12	1	33	45	47
5g	1	15	17	14	-6	-7	15	13
5h	15	21	18	13	-6	24	27	34
5i	2	23	11	11	7	24	24	22
5j	8	22	2	6	-25	25	43	55
5k	-20	-3	12	15	-47	15	32	47
5l	6	12	13	16	20	28	25	27
5m	-33	19	14	23	-48	-4	23	20
5n	-16	-5	4	18	30	32	36	35
5o	5	17	16	33	6	11	12	26
5p	19	10	6	-4	5	4	9	15
Dual	-37	-23	-11	-14	-72	-68	-60	-21

Tabela D.2 - Efeito (%) dos compostos testados (**5a-5p** e **3**) na parte aérea e radicular de plântulas de sorgo

Desenvolvimento do Sorgo (% do controle)								
Substâncias Testadas	Caule ($\mu\text{g mL}^{-1}$)				Raiz ($\mu\text{g mL}^{-1}$)			
	500	250	100	50	500	250	100	50
3	9	12	10	14	-20	-4	31	14
5a	-10	-7	12	30	-53	-10	29	63
5b	-3	-5	8	21	-43	-2	35	67
5c	-9	-6	6	10	-27	2	15	23
5d	-10	-3	-5	1	-47	-12	6	16
5e	-15	-12	11	12	-47	47	-13	52
5f	13	15	8	11	19	43	38	60
5g	32	23	16	13	-23	2	20	40
5h	31	26	28	22	-6	32	26	89
5i	22	14	8	6	-23	-11	19	67
5j	29	29	32	26	-46	-6	52	57
5k	30	22	16	17	-22	-2	41	42
5l	59	29	26	20	45	47	51	71
5m	-5	23	31	29	-37	-24	18	100
5n	-10	26	16	16	31	48	46	62
5o	26	22	21	17	37	36	63	77
5p	33	26	17	3	49	55	12	9
Glifosato	-47	-46	-39	-33	-61	-55	-37	-22

APÊNDICE E – Gráficos de absorção máxima dos ésteres derivados do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (4a-4v)

Figura E.1 - Absorção máxima do composto **4a**

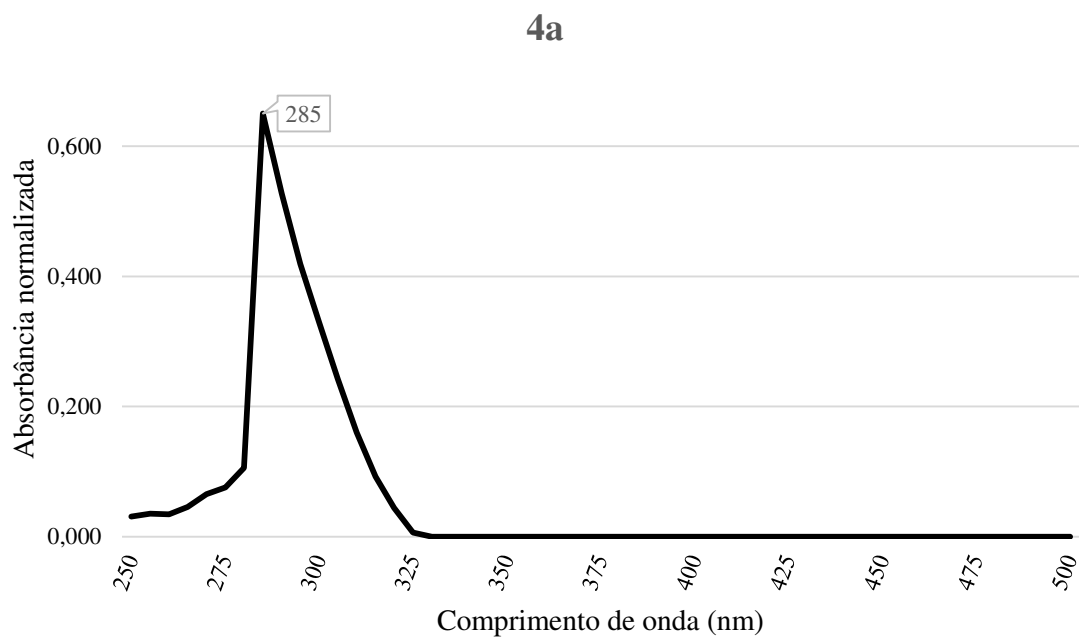


Figura E.2 - Absorção máxima do composto **4b**

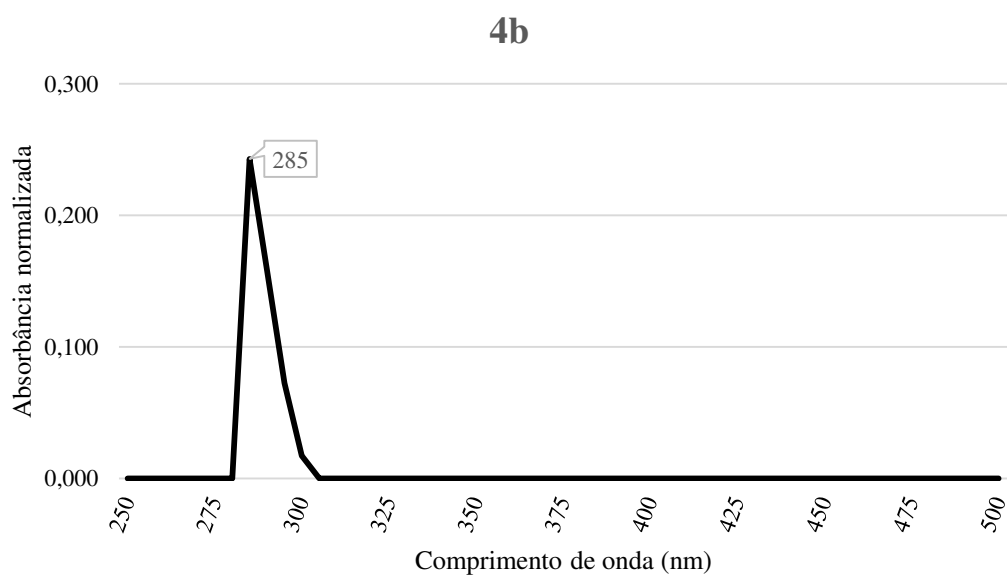


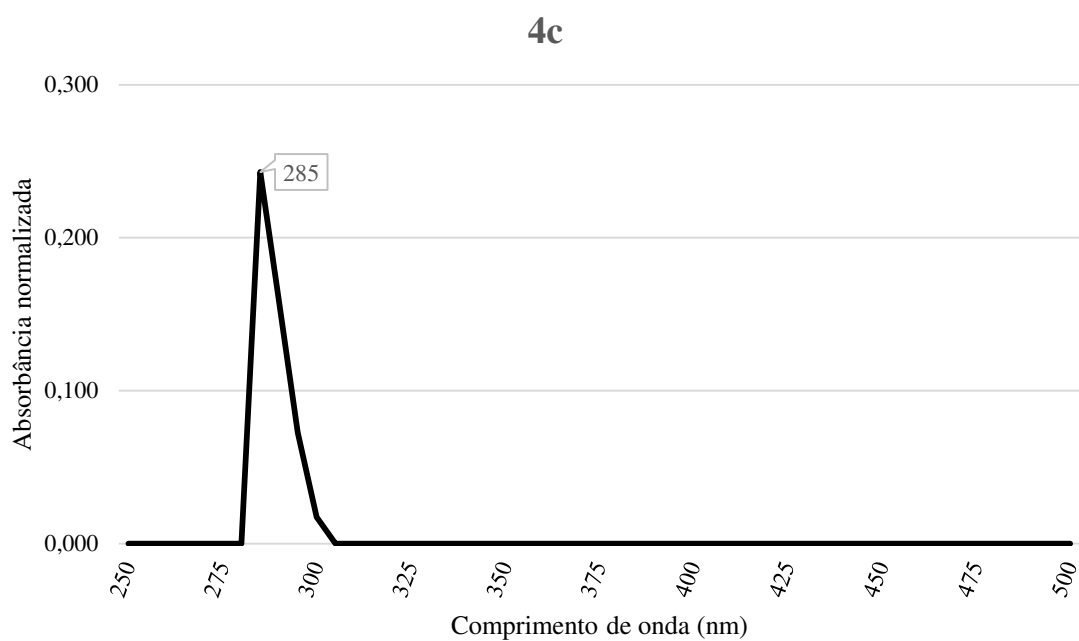
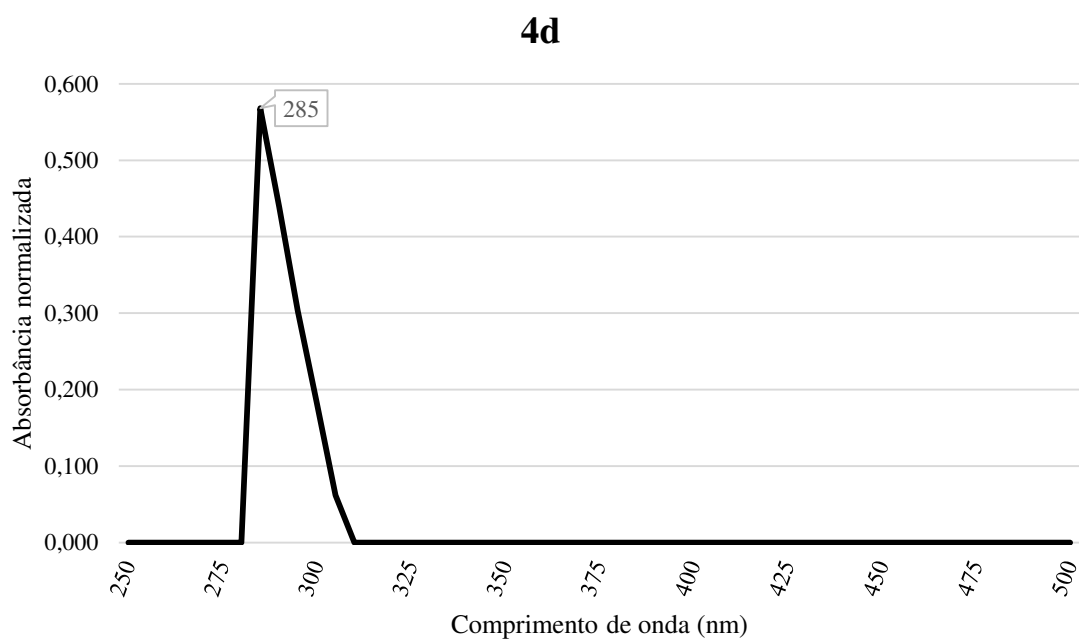
Figura E.3 - Absorção máxima do composto **4c**Figura E.4 - Absorção máxima do composto **4d**

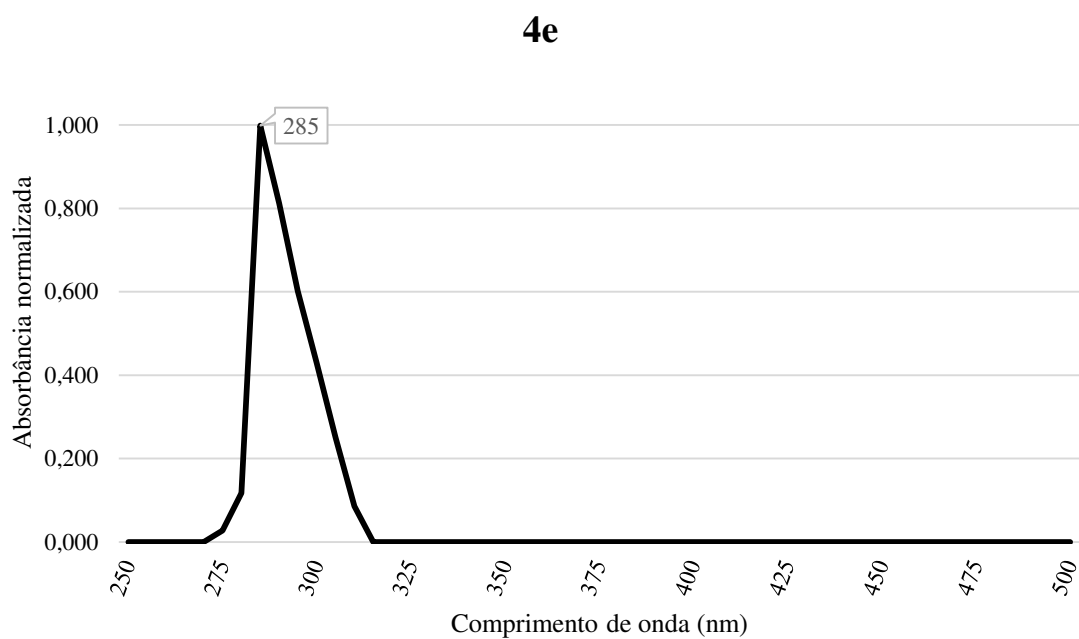
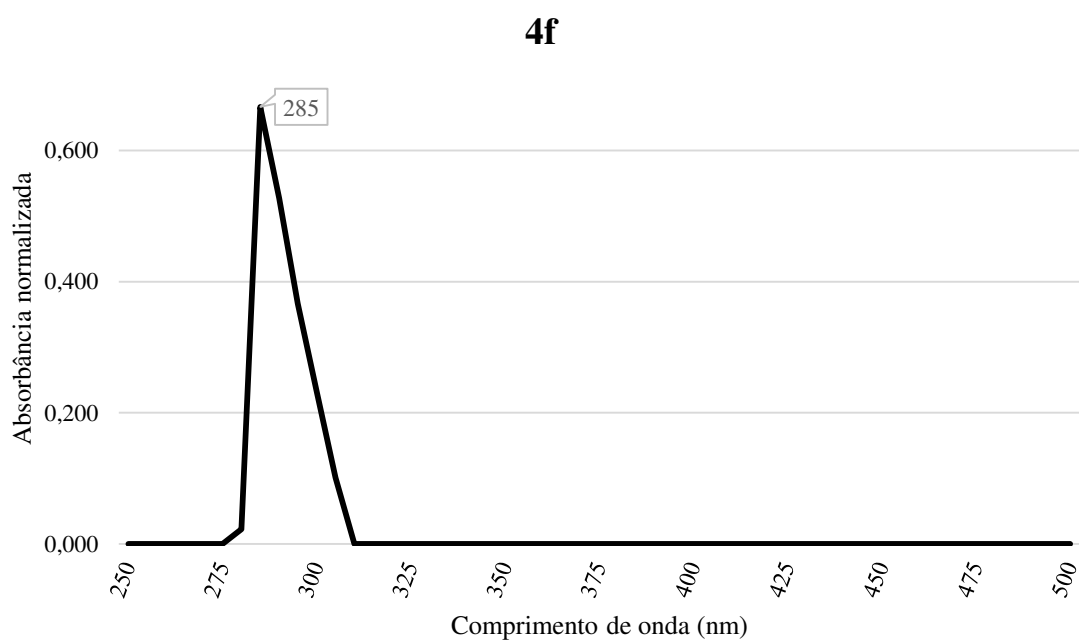
Figura E.5 - Absorção máxima do composto **4e**Figura E.6 - Absorção máxima do composto **4f**

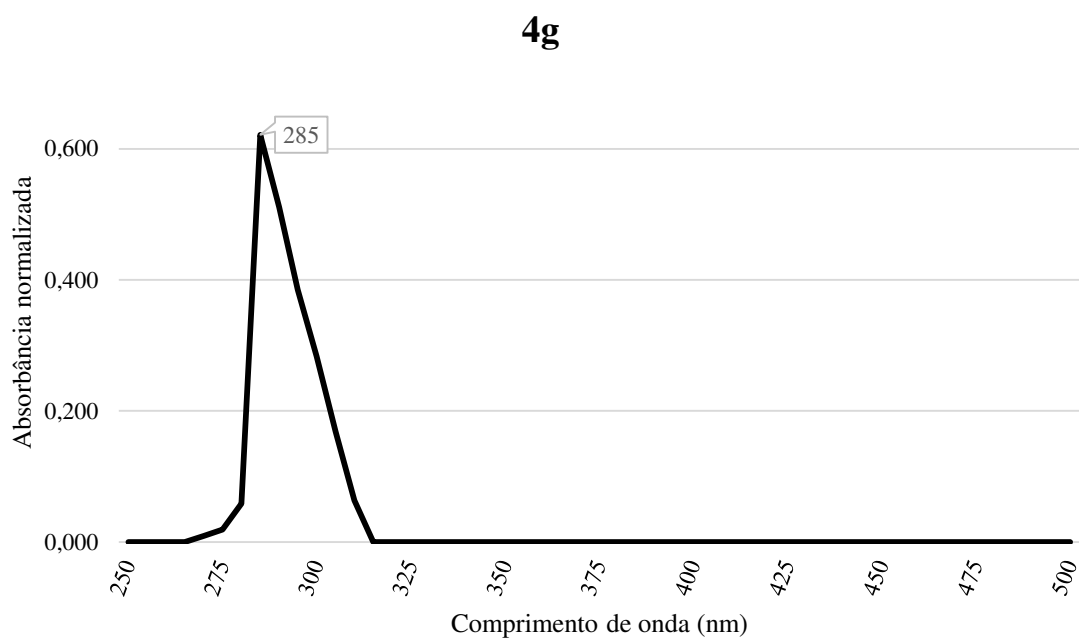
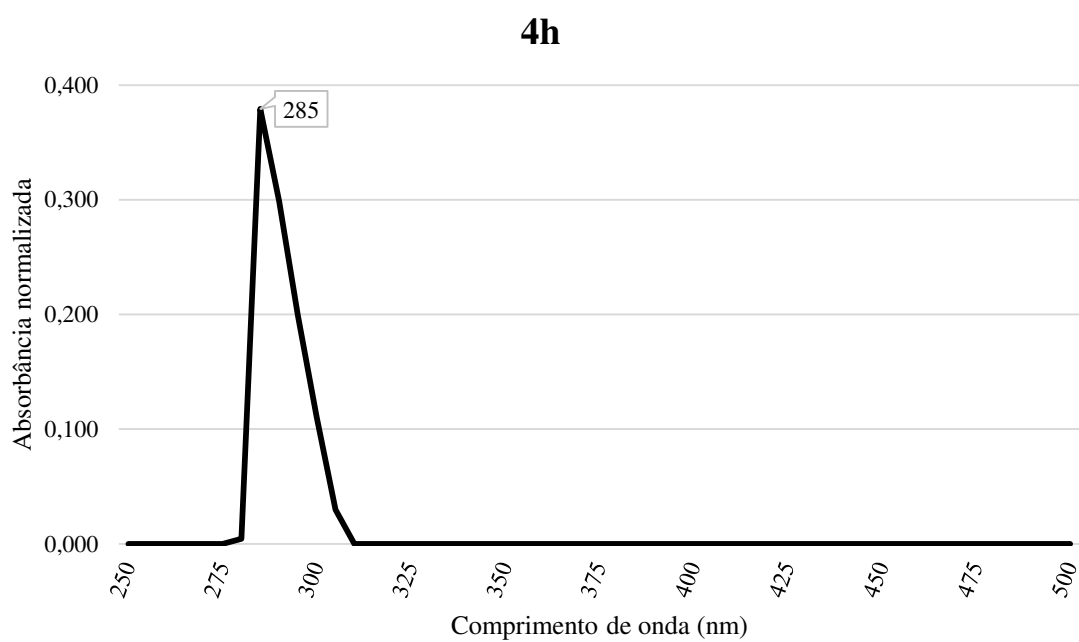
Figura E.7 - Absorção máxima do composto **4g**Figura E.8 - Absorção máxima do composto **4h**

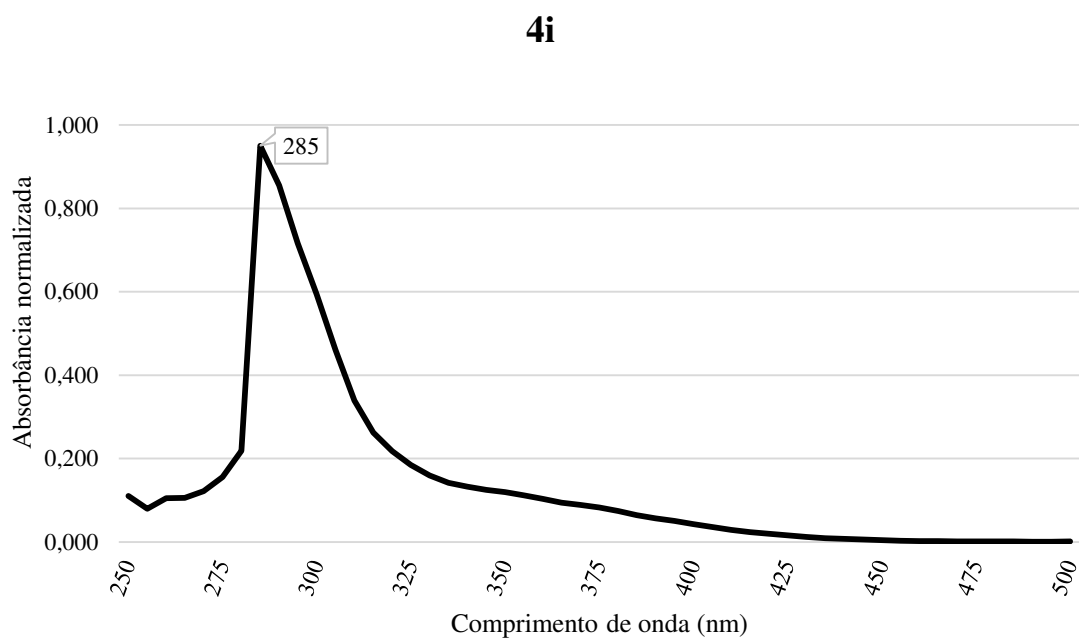
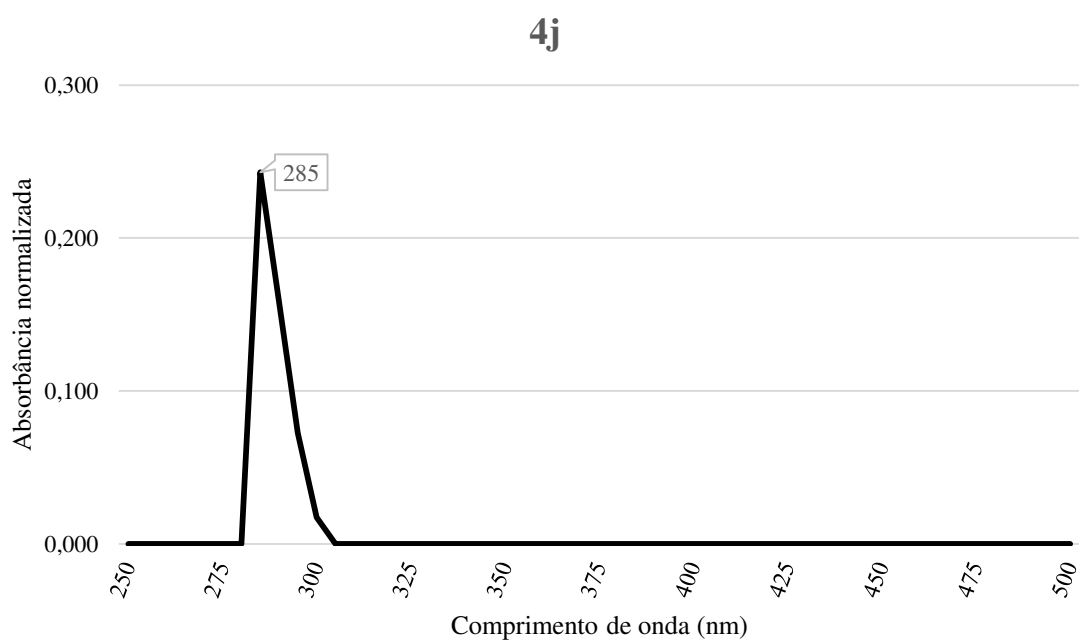
Figura E.9 - Absorção máxima do composto **4i**Figura E.10 - Absorção máxima do composto **4j**

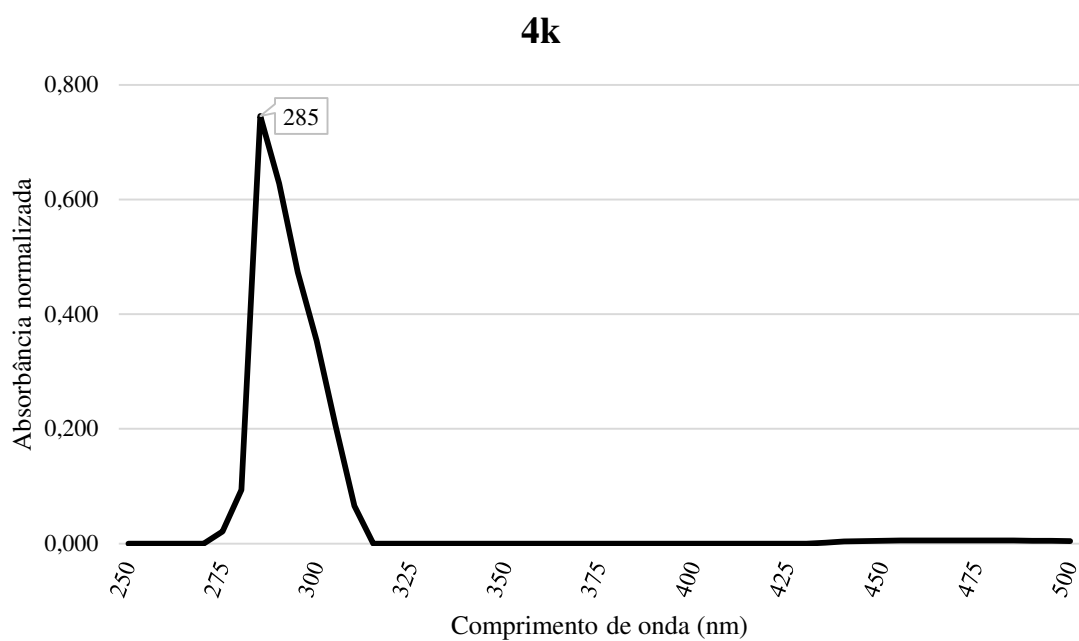
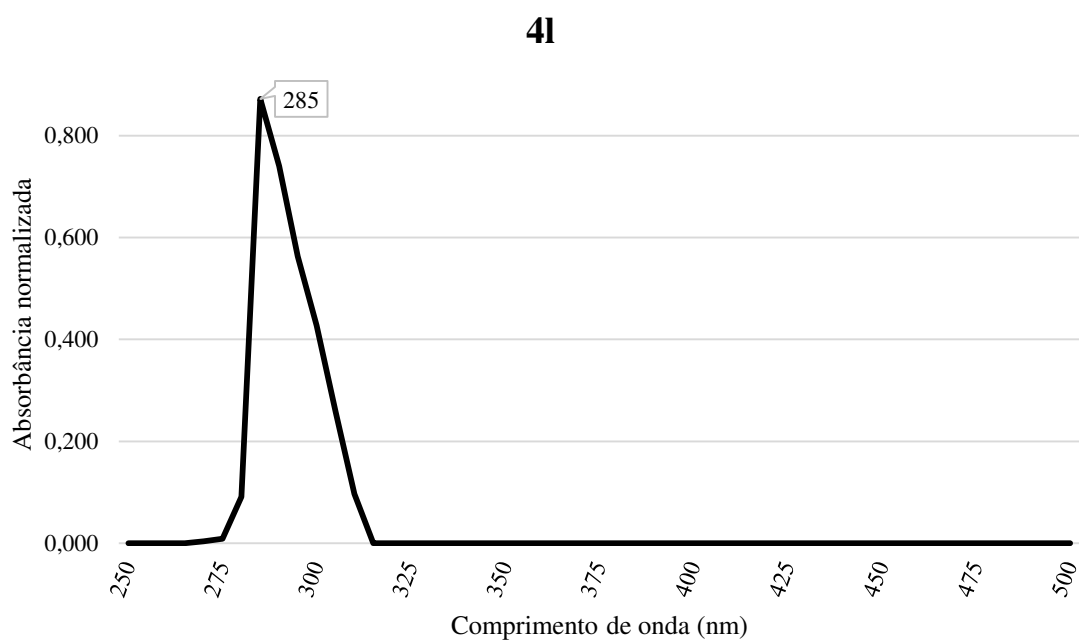
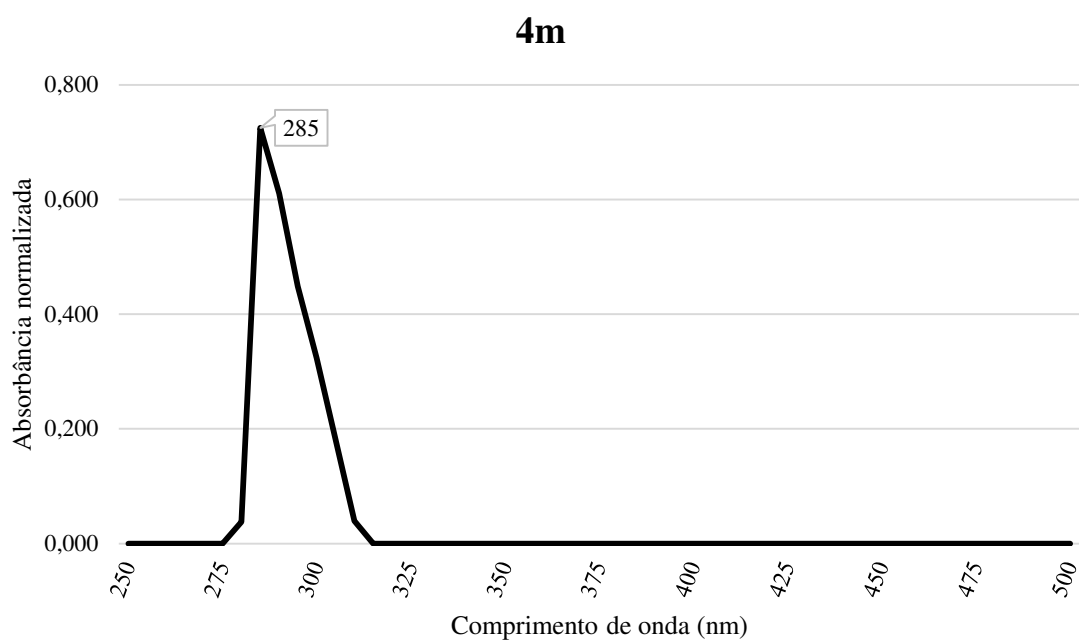
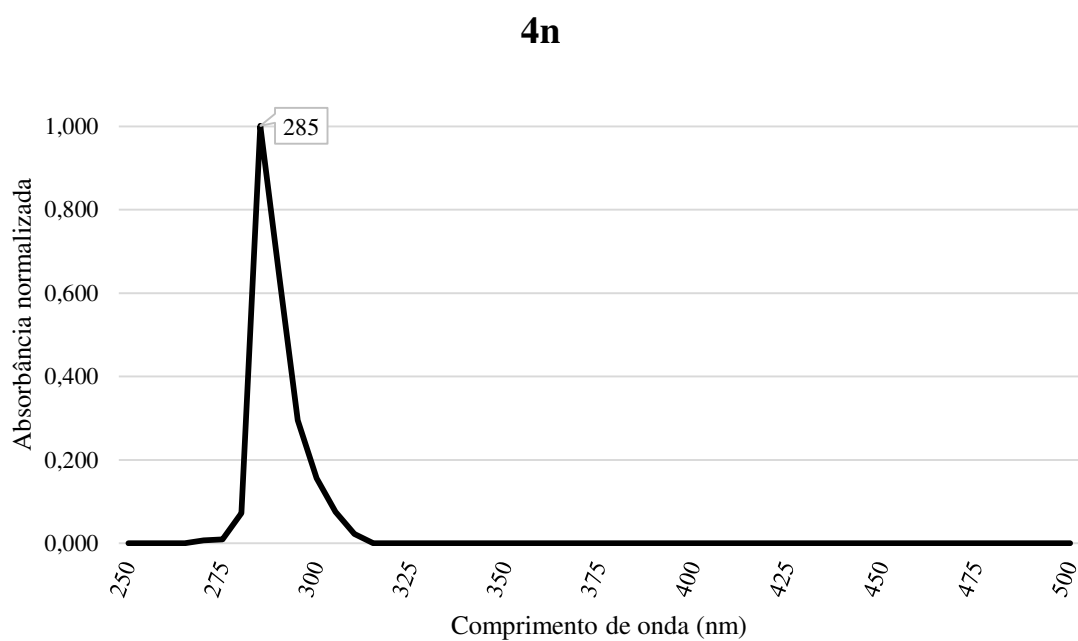
Figura E.11 - Absorção máxima do composto **4k**Figura E.12 - Absorção máxima do composto **4l**

Figura E.13 - Absorção máxima do composto **4m**Figura E.14 - Absorção máxima do composto **4n**

b

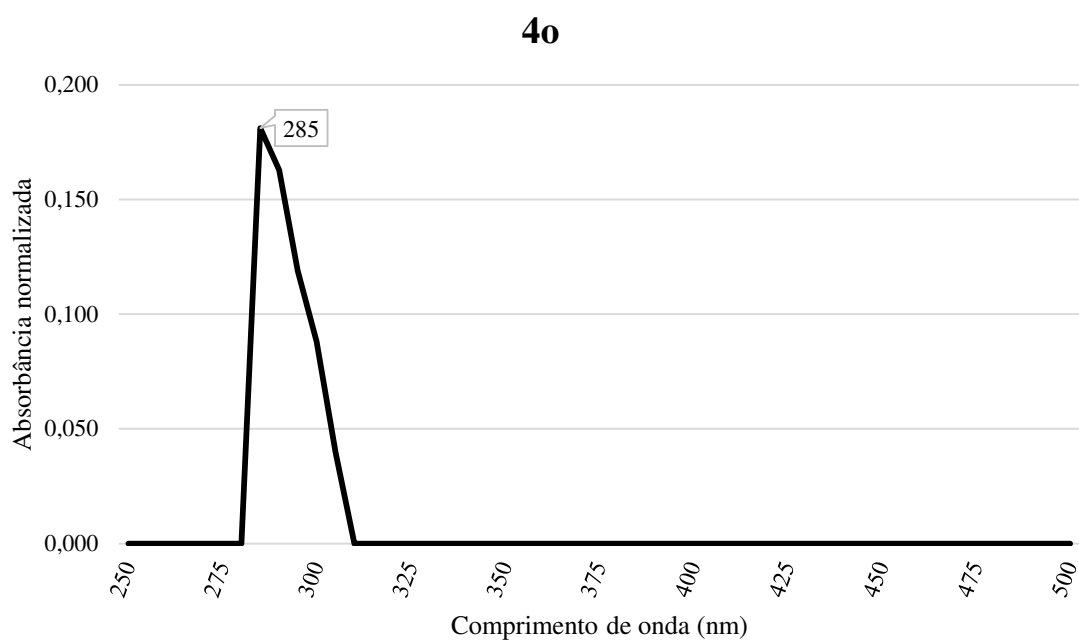
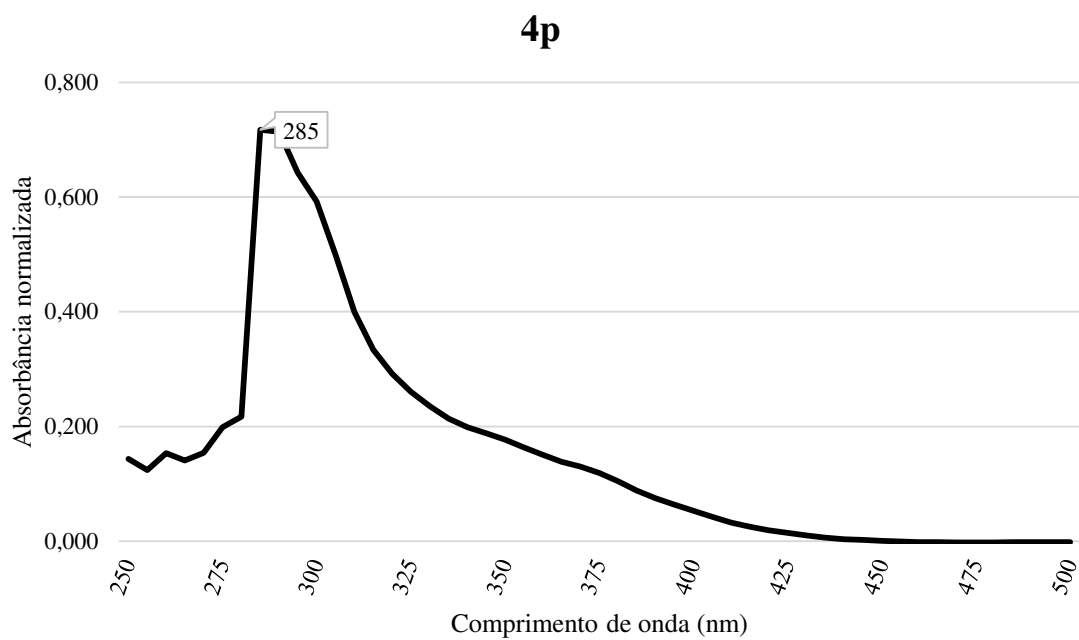
Figura E.15 - Absorção máxima do composto **4o**Figura E.164 - Absorção máxima do composto **4p**

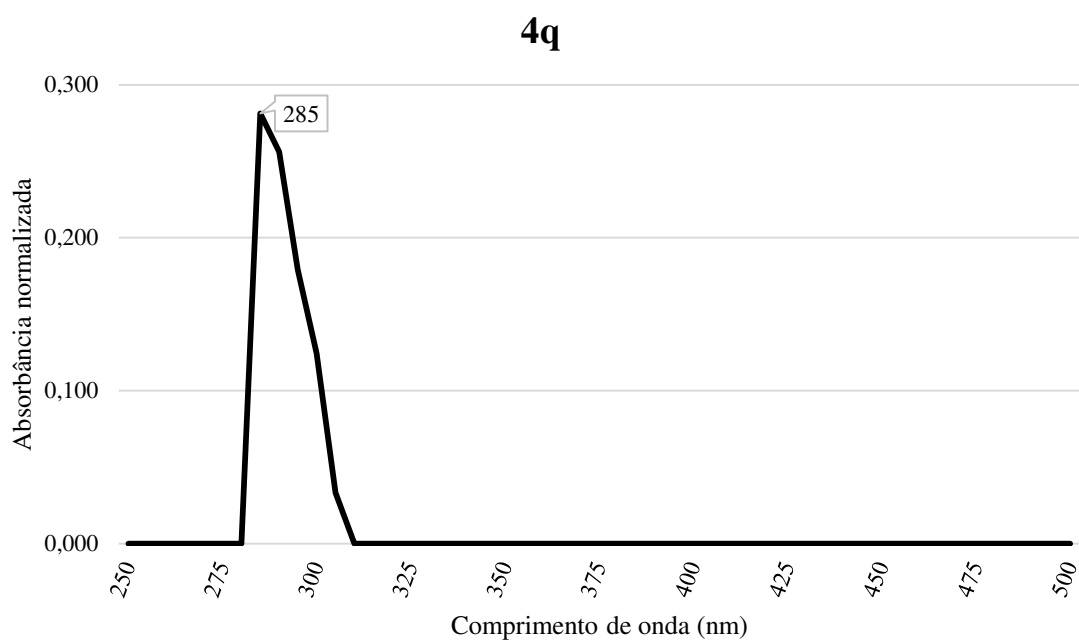
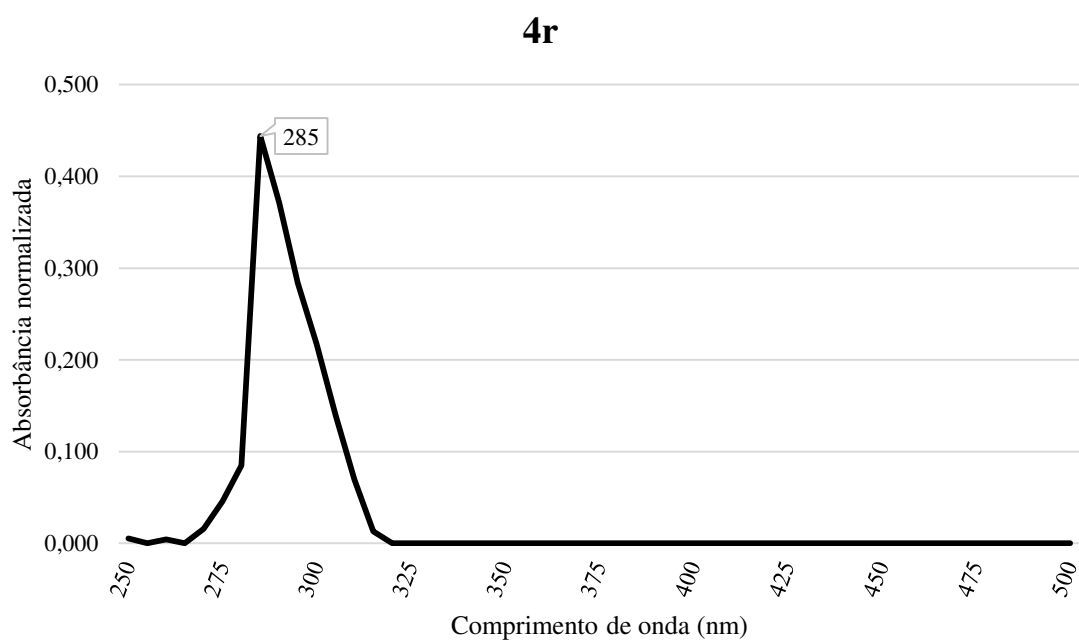
Figura E.17 - Absorção máxima do composto **4q**Figura E.18 - Absorção máxima do composto **4r**

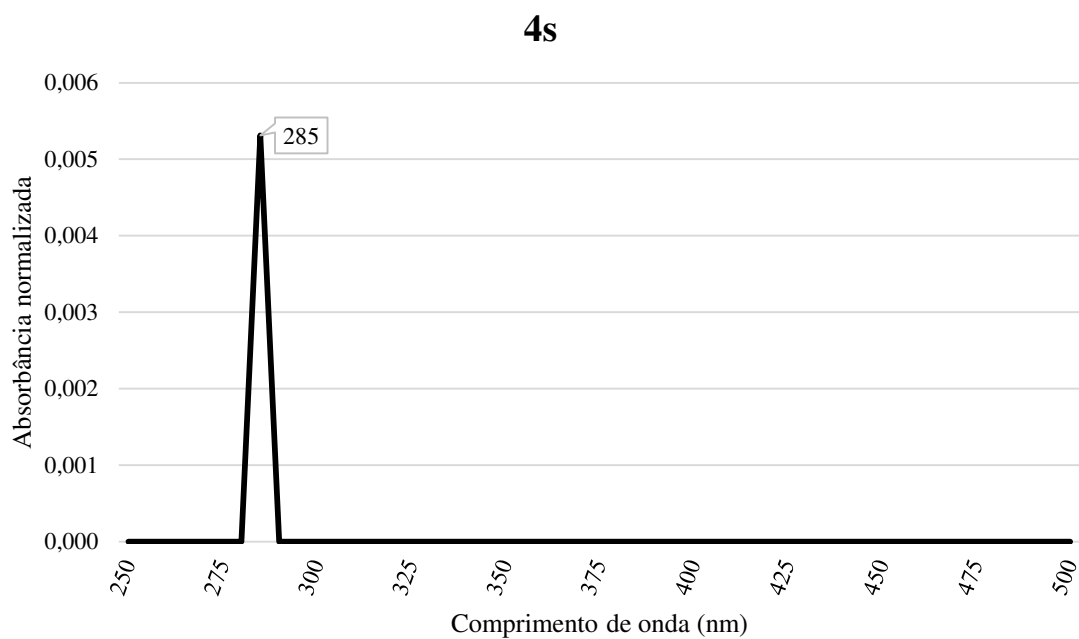
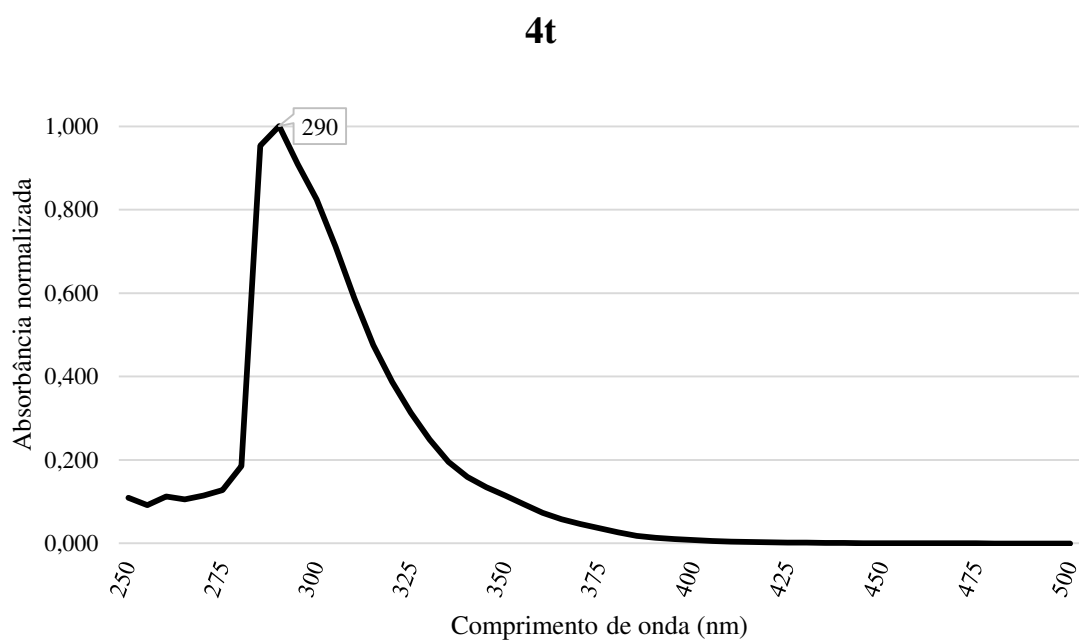
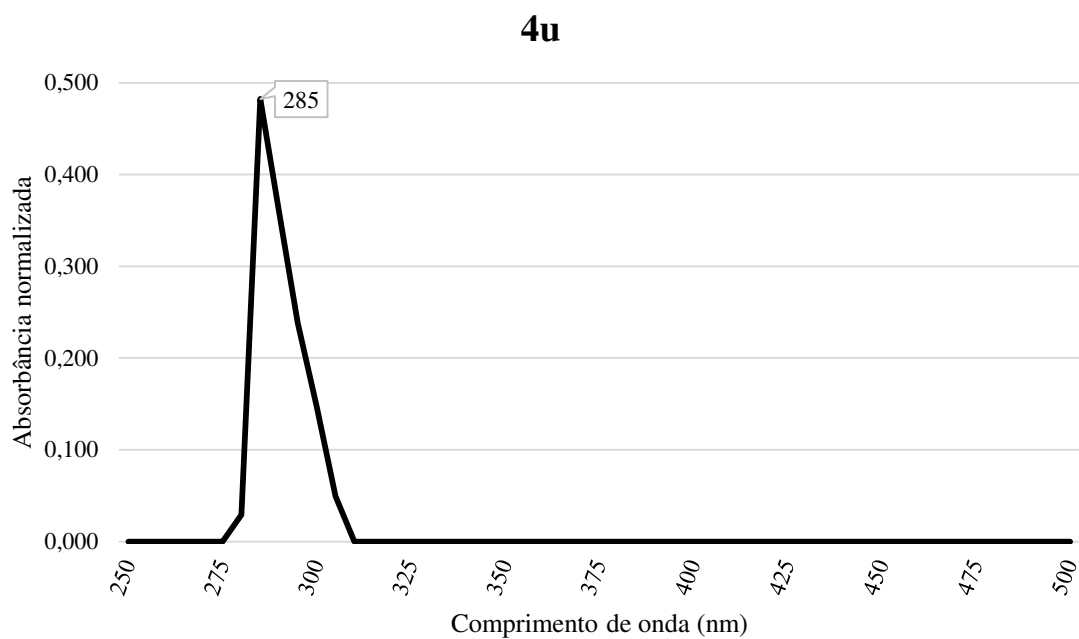
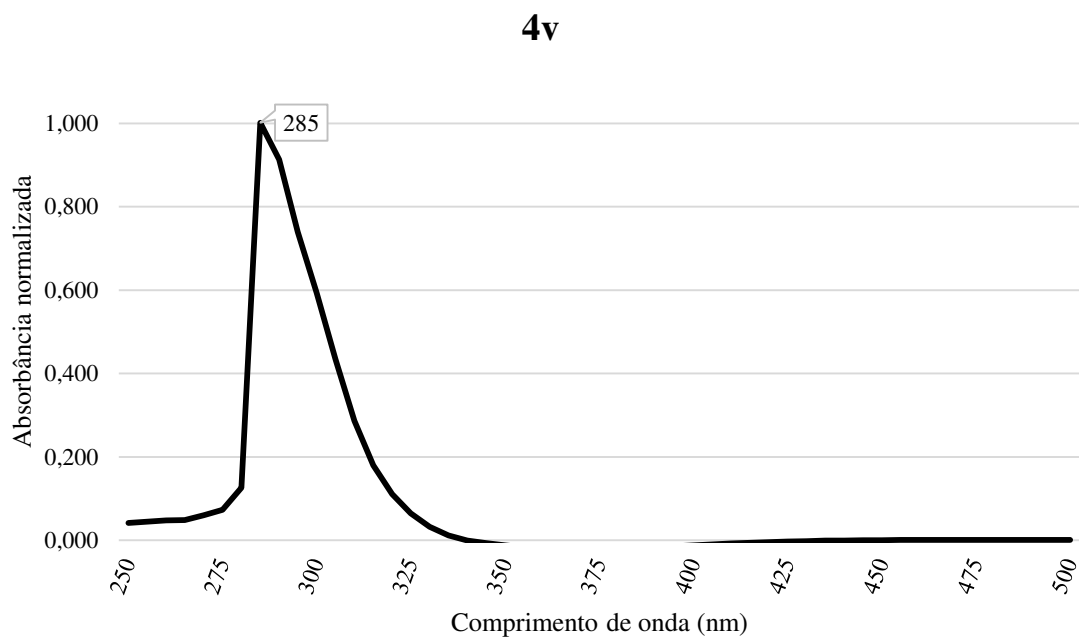
Figura E.19 - Absorção máxima do composto **4s**Figura E.20 - Absorção máxima do composto **4t**

Figura E.21 - Absorção máxima do composto **4u**Figura E.22 - Absorção máxima do composto **4v**

APÊNDICE F – Gráficos de absorção máxima dos compostos bifuncionais amida e ácido carboxílicos derivados do biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-diácido carboxílico (5a-5p)

Figura F.1 - Absorção máxima do composto **5a**

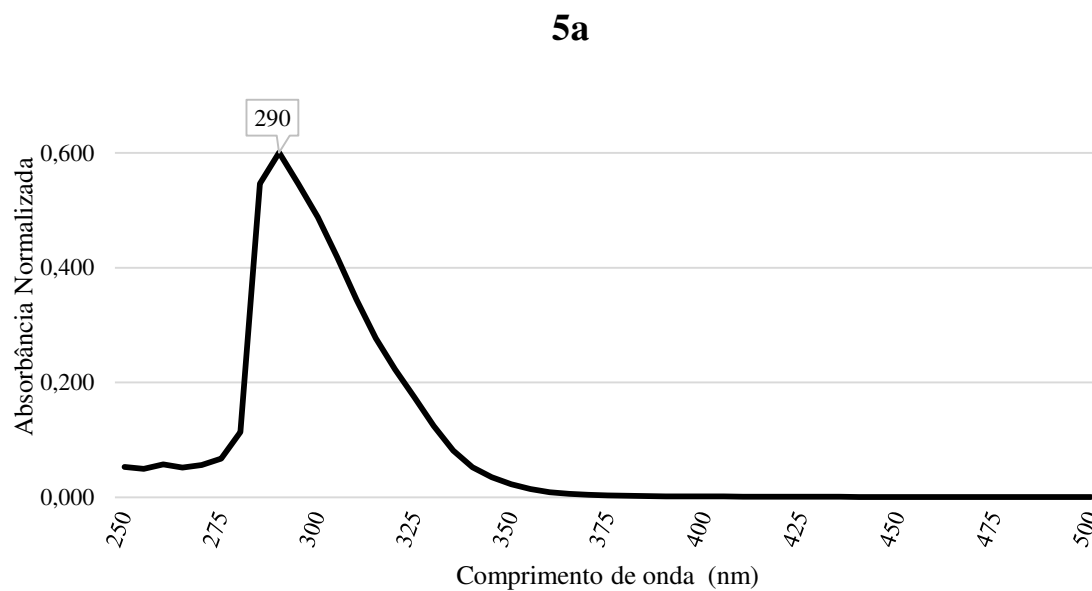


Figura F.2 - Absorção máxima do composto **5b**

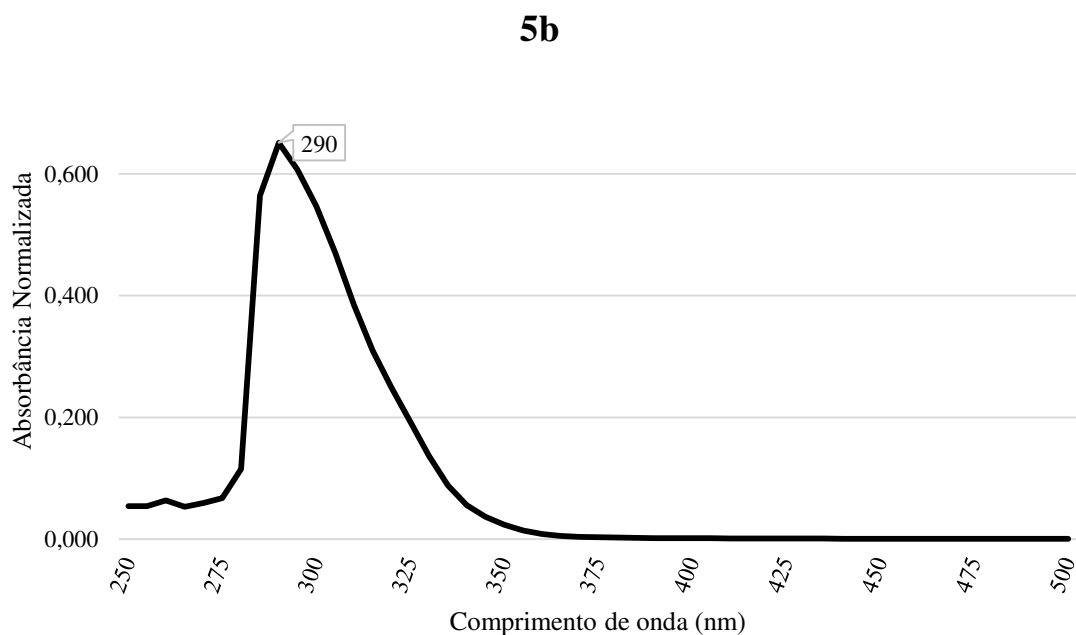


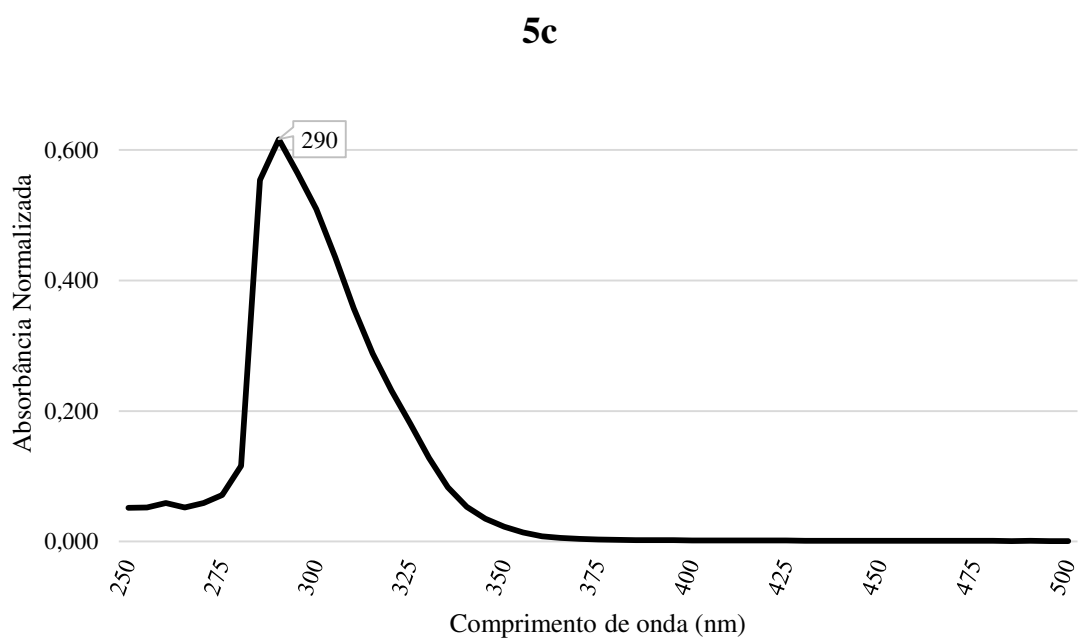
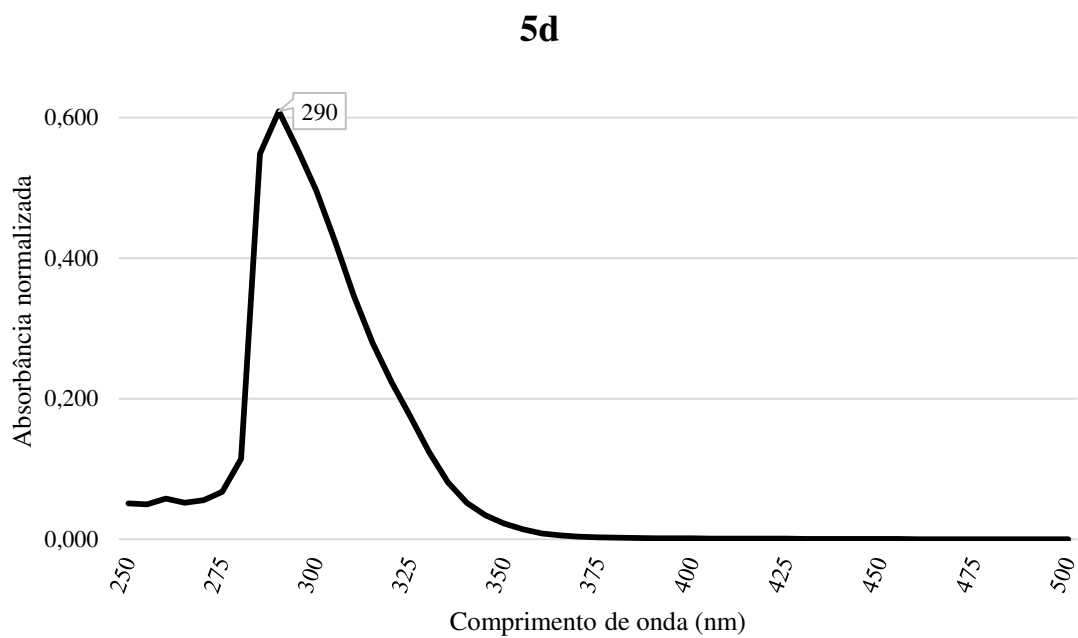
Figura F.3 - Absorção máxima do composto **5c**Figura F.4 - Absorção máxima do composto **5d**

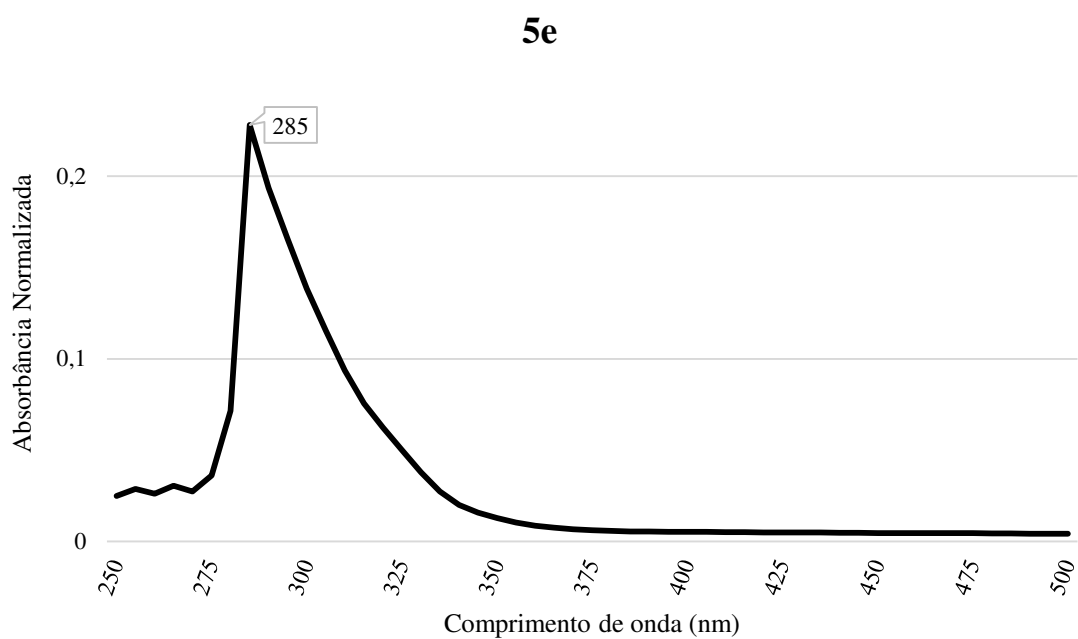
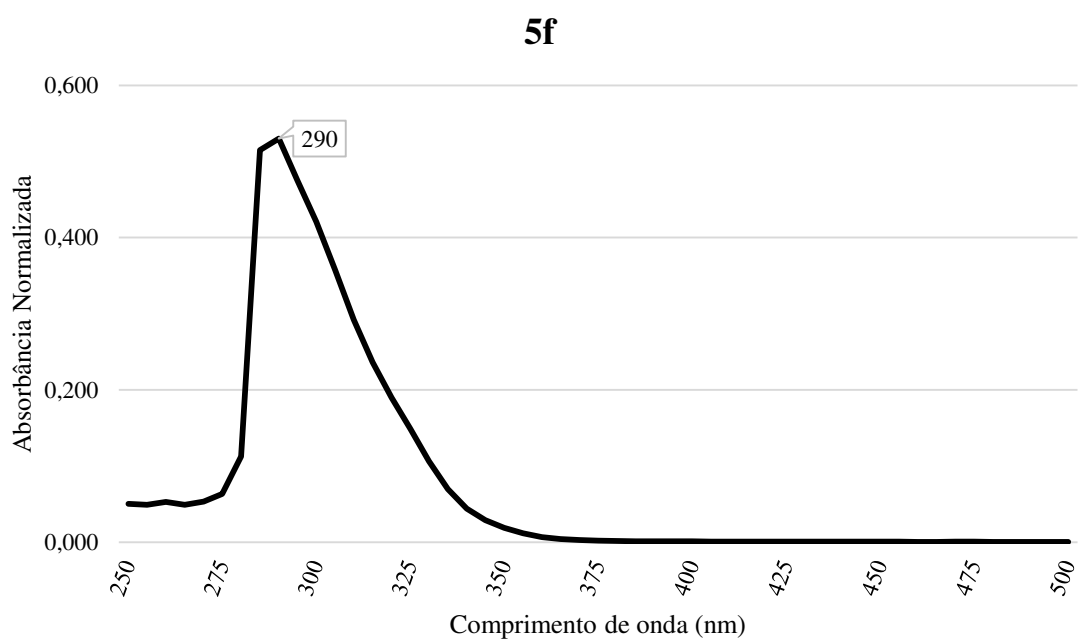
Figura F.5 - Absorção máxima do composto **5e**Figura F.6 - Absorção máxima do composto **5f**

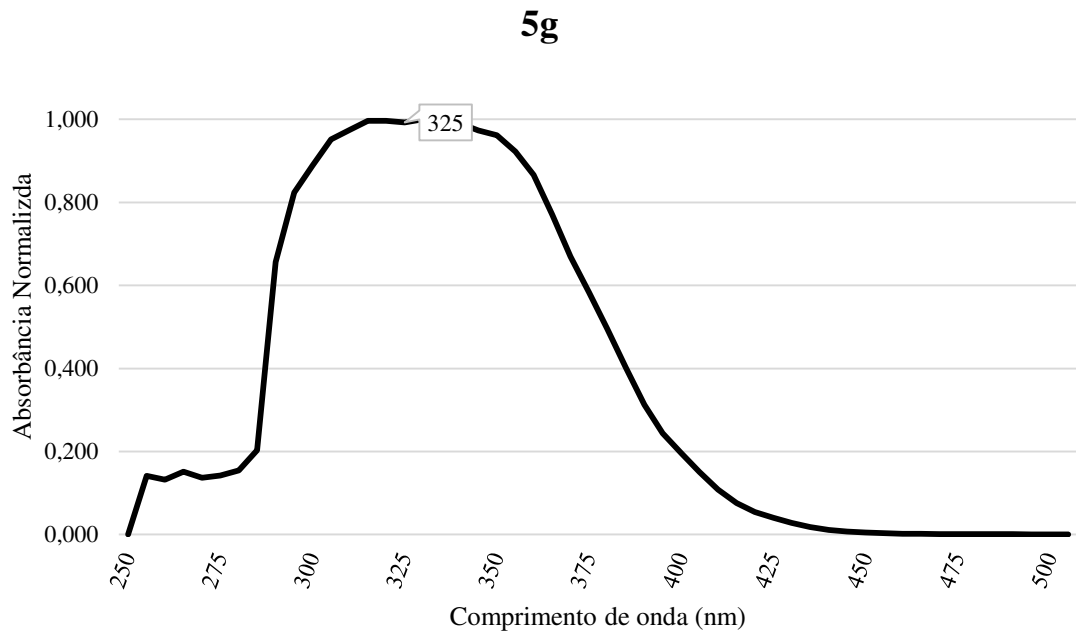
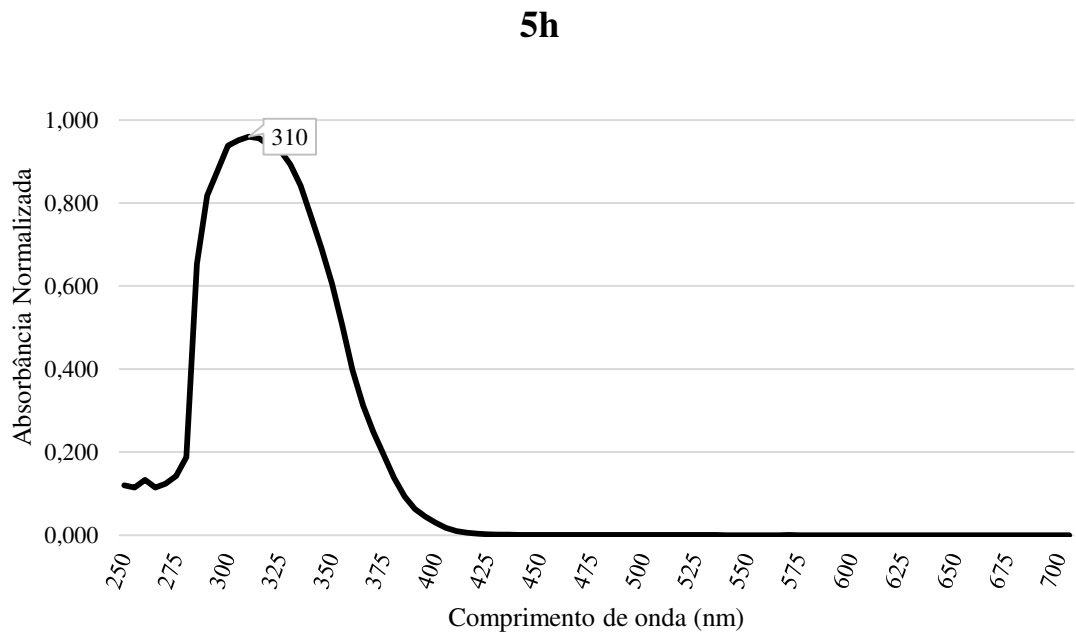
Figura F.7 - Absorção máxima do composto **5g**Figura F.8 - Absorção máxima do composto **5h**

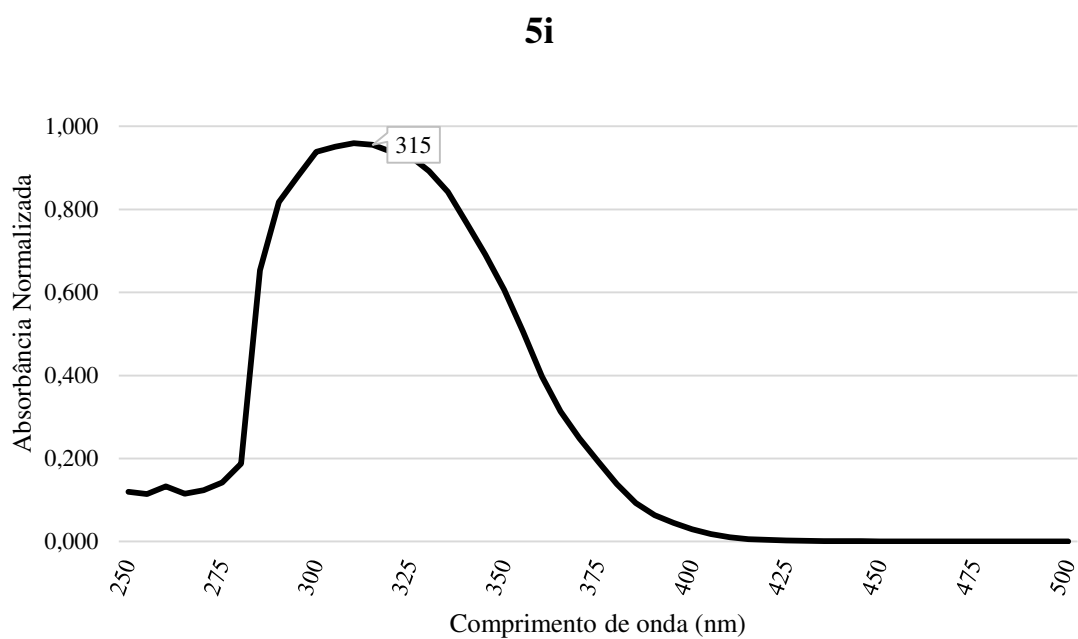
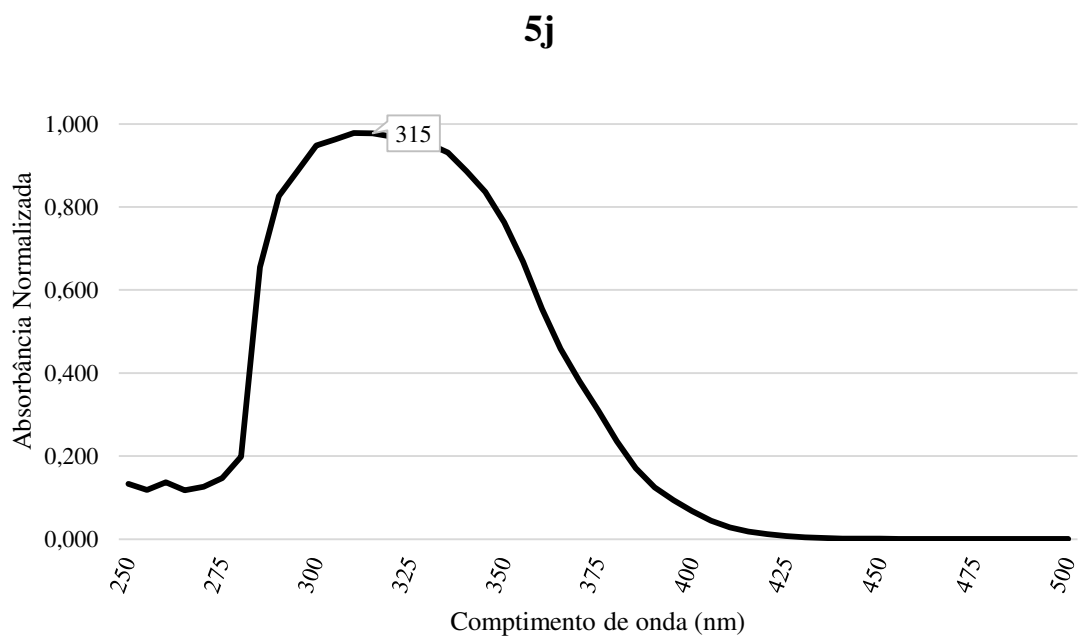
Figura F.9 - Absorção máxima do composto **5i**Figura F.10 - Absorção máxima do composto **5j**

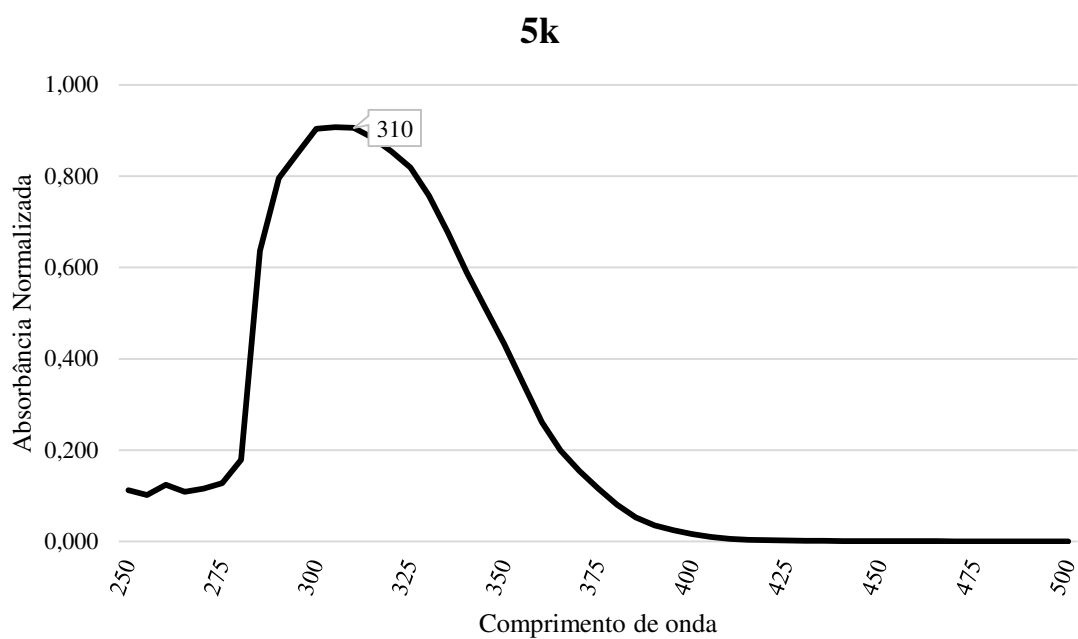
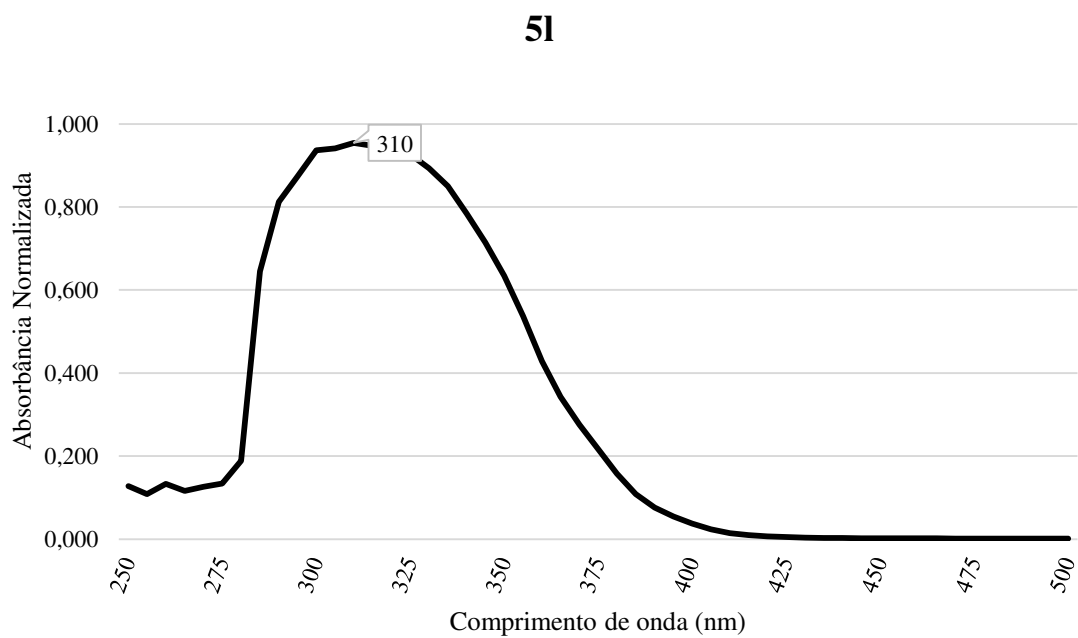
Figura F.11 - Absorção máxima do composto **5k**Figura F.12 - Absorção máxima do composto **5l**

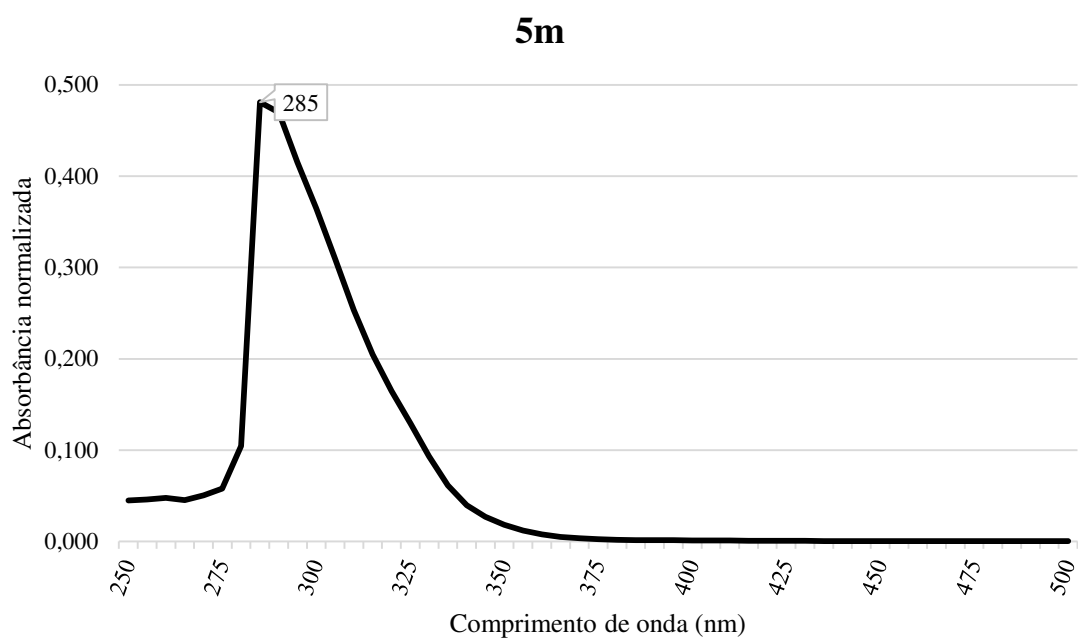
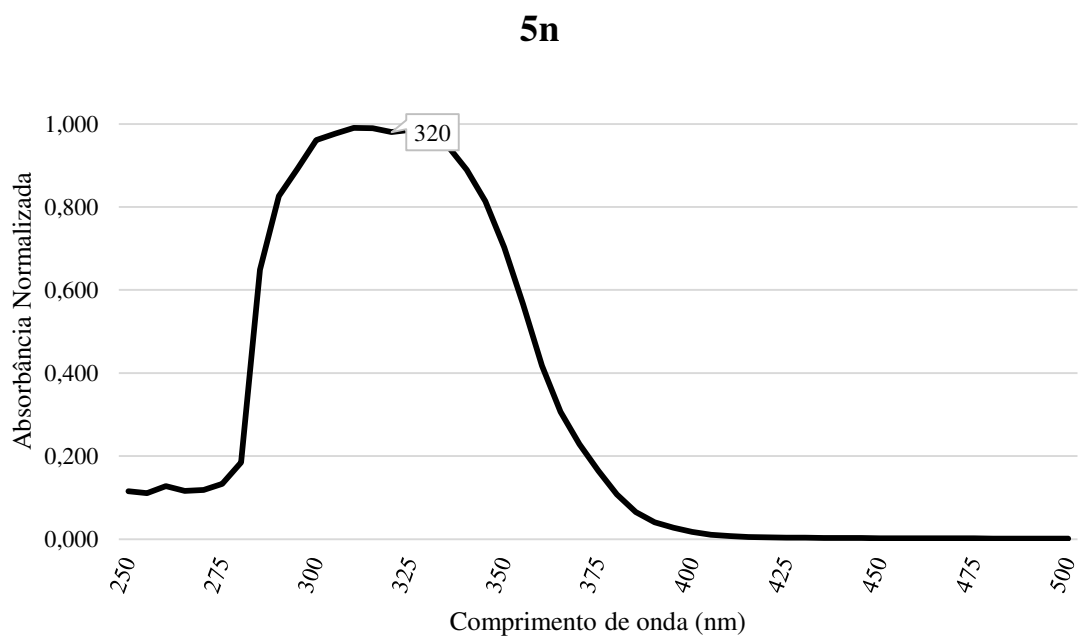
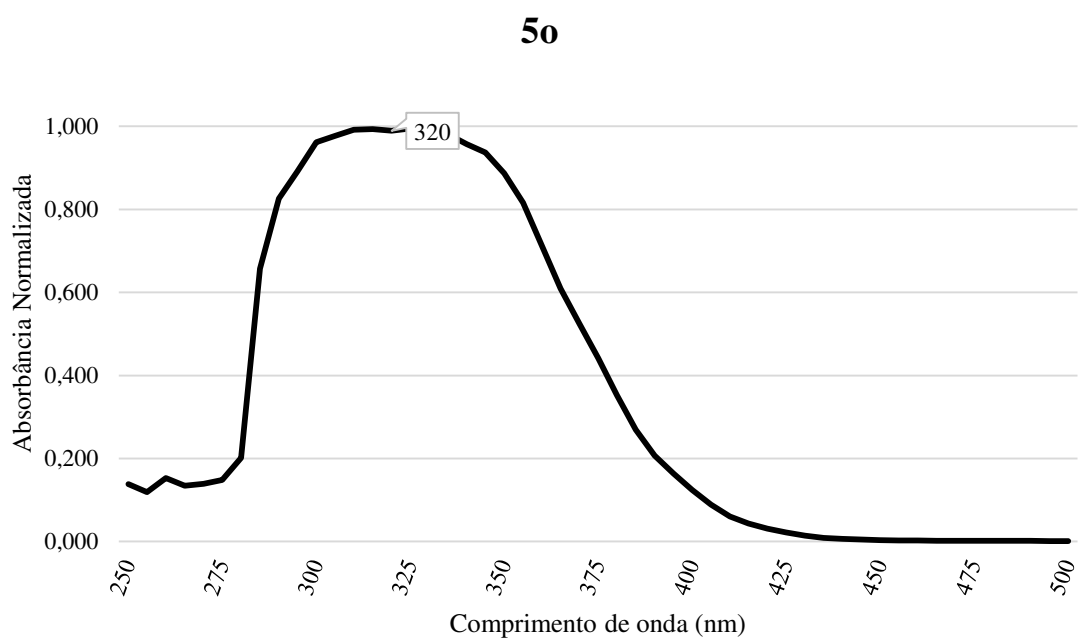
Figura F.13 - Absorção máxima do composto **5m**Figura F.14 - Absorção máxima do composto **5n**

Figura F.15 - Absorção máxima do composto **5o**Figura F.16 - Absorção máxima do composto **5p**