

KARINY BRAGATO DE AMORIM TORRENT

**SÍNTESE E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE EPÓXIDOS DERIVADOS DE
TETRAHIDROFTALIMIDAS E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA**

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

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga

Coorientadores: Antônio Jacinto Demuner
Vânia Maria Teixeira Carneiro

**VIÇOSA - MINAS GERAIS
2021**

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

T

Torrent, Kariny Bragato de Amorim, 1990-
T692s Síntese e elucidação estrutural de epóxidos derivados de
2021 tetrahidroftalimidas e avaliação da atividade fitotóxica / Kariny
Bragato de Amorim Torrent. – Viçosa, MG, 2021.
1 tese eletrônica (183 f.): il. (algumas color.).

Inclui apêndice.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Química, 2021.

Referências bibliográficas: f. 130-134.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2021.180>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Imidas. 2. Teoria funcional da densidade. 3. Herbicidas.
I. Alvarenga, Elson Santiago de, 1967-. II. Universidade Federal
de Viçosa. Departamento de Química. Programa de
Pós-Graduação em Agroquímica. III. Título.

CDD 22. ed. 632.954

Bibliotecário(a) responsável: Renata de Fátima Alves CRB6/2578

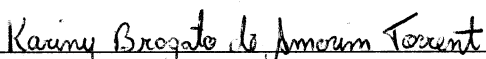
KARINY BRAGATO DE AMORIM TORRENT


**SÍNTESE E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE EPÓXIDOS DERIVADOS DE
TETRAHIDROFTALIMIDAS E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA**

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

APROVADA: 31 de agosto de 2021

Assentimento:


Kariny Bragato de Amorim Torrent
Autora


Elson Santiago de Alvarenga
Orientador

Dedico esse trabalho a minha filha Maria Cecília, ao meu esposo Guilherme e aos meus pais, Jaqueline e Vander por todo amor, apoio, paciência e incentivo recebido.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus e Nossa Senhora das Graças, por me iluminar e guiar meu caminho, me dando força e sabedoria para conclusão deste trabalho.

À minha filha Maria Cecília, que chegou recentemente me trazendo mais amor e alegria, e me tornando a mulher mais realizada desse mundo.

Ao meu esposo Guilherme, pelo amor, companheirismo, paciência e amizade, estando sempre comigo, até mesmo nas horas difíceis, nunca deixando de me incentivar.

Agradeço a meus Pais, Vander e Jaqueline, por todo amor, carinho, dedicação, apoio e incentivos em todas as etapas de minha vida, sempre acreditando em mim, e às horas dedicadas a Maria para que eu pudesse terminar meu trabalho.

À minha avó Maria Imaculada por todo amor, carinho e orações.

A toda minha família, que sempre esteve torcendo por mim.

À Taciane e Larissa pela amizade de longa data, por sempre torcerem por mim.

Aos amigos Nívea e Cocão, por todos bons momentos compartilhados, a amizade de vocês imprescindível.

Ao professor Elson pela orientação, amizade, paciência e por confiar em meu trabalho.

Ao professor Demuner e à professora Vânia, pela amizade, conselhos na realização deste trabalho e por aceitar participar da banca examinadora.

À Milena e Alex, pelos anos de companheirismo no início de trabalho no LASA e agora por aceitarem participar da banca examinadora.

A todos os professores que contribuíram para a minha formação.

À minha amiga Suelen por toda amizade e incentivo, e obtenção dos espectros de RMN, sempre disposta a me ajudar quando preciso.

As minhas amigas Laisa e Heloisa, por toda amizade e ajuda na realização deste trabalho, principalmente nos ensaios biológicos.

A todos amigos do LASA.

As amigas que a Química me deu, Thais e Ana Paula.

Aos técnicos do Departamento de Química, em especial a Cristiane e José Luiz, pela amizade, conversas, e realização dos espectros de RMN e de massas.

A CAPES pela concessão da bolsa de estudos.

Enfim, agradeço a todos que diretamente ou indiretamente, contribuíram na realização deste trabalho.

RESUMO

TORRENT, Kariny Bragato de Amorim, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, agosto de 2021. **Síntese e elucidação estrutural de epóxidos derivados de tetrahidroftalimidas e avaliação da atividade fitotóxica.** Orientador: Elson Santiago de Alvarenga. Coorientadores: Antônio Jacinto Demuner e Vânia Maria Teixeira Carneiro.

Imidas cíclicas são uma classe de compostos químicos subdividida nas subclasses succinimidas, maleimidas, glutarimidas, ftalimidas e naftalimidas. Por serem compostos eletricamente neutros e de natureza hidrofóbica são capazes de atravessar as membranas biológicas resultando em alto potencial biológico, tornando-os importante classe de compostos orgânicos. Diversas atividades biológicas, como fitotóxica e citotóxica, já foram relatadas na literatura desta classe de compostos. Assim este trabalho mostra a síntese de seis pares de diastereoisômeros de imidas cíclicas epoxidadas derivadas do anidrido maleico e sua avaliação fitotóxica. Inicialmente é relatada a síntese das amidas (**3-8**), que são obtidas a partir de reação de Diels-Alder entre o isopreno e o anidrido maleico, seguido de reação de adição-eliminação com diferentes aminas. Na próxima etapa é feita esterificação no grupo ácido carboxílico presente nas amidas (**3-8**), que em seguida sofre ciclização formando o anel imídico. Na última etapa é utilizado o ácido *meta*-cloroperbenzóico para síntese das imidas cíclicas epoxidadas, formando os seguintes pares de diastereoisômeros: (1*aS*,2*aS*,5*aR*,6*aR*)-4-(3-metoxifenil)-1*a*-metiltetrahidro-1*aH*-oxirene[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-diona (**15a**), (1*aS*,2*aR*,5*aS*,6*aR*)-4-(3-metoxifenil)-1*a*-metiltetrahidro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-diona (**15b**), (1*aS*,2*aS*,5*aR*,6*aR*)-1*a*-metil-4-(*p*-toluil)tetrahidro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-diona (**16a**), (1*aS*,2*aR*,5*aS*,6*aR*)-1*a*-metil-4-(*p*-toluil)tetrahidro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-diona (**16b**), (1*aS*,2*aS*,5*aR*,6*aR*)-4-(4-clorofenil)-1*a*-metiltetrahidro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-diona (**17a**), (1*aS*,2*aR*,5*aS*,6*aR*)-4-(4-clorofenil)-1*a*-metiltetrahidro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-diona (**17b**), (1*aS*,2*aS*,5*aR*,6*aR*)-4-(4-bromofenil)-1*a*-metiltetrahidro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-diona (**18a**), (1*aS*,2*aR*,5*aS*,6*aR*)-4-(4-bromofenil)-1*a*-metiltetrahidro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-diona (**18b**), (1*aS*,2*aS*,5*aR*,6*aR*)-4-(4-fluorofenil)-1*a*-metiltetrahidro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-diona (**19a**), (1*aS*,2*aR*,5*aS*,6*aR*)-4-(4-fluorofenil)-1*a*-metiltetrahidro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-diona (**19b**), (1*aS*,2*aS*,5*aR*,6*aR*)-4-(3-fluorofenil)-1*a*-metiltetrahidro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-diona (**20a**), (1*aS*,2*aR*,5*aS*,6*aR*)-4-(3-fluorofenil)-1*a*-metiltetrahidro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-diona (**20b**). Todos os compostos sintetizados foram purificados a partir de colunas cromatográficas e

recristalização em éter dietílico e foram caracterizados a partir de seus dados espectroscópicos (IV, RMN de ^1H e ^{13}C , DEPT, COSY e HMQC) e espectrométricos (massas). Em seguida foi realizada uma avaliação através de cálculos computacionais usando a teoria funcional da densidade (DFT) associados aos cálculos do MAE, CP3 e DP4 para confirmação da identificação dos diastereoisômeros. Por fim, a avaliação da atividade fitotóxica dos compostos foi realizada através de testes de germinação com sementes de alface (*Lactuca sativa*), pepino (*Cucumis sativus*), sorgo (*Sorghum bicolor*), picão-preto (*Bidens pilosa*), cebola (*Allium cepa*) e braquiária (*Brachiaria decumbens*). Todas as substâncias testadas interferiram no desenvolvimento das sementes, algumas demonstraram maior inibição do crescimento que o herbicida comercial Dual, usado como controle positivo. Com destaque para a substância **18b** que inibiu 100% o crescimento da raiz e do caule das sementes de alface na concentração de $500\ \mu\text{M}$. Na avaliação das sementes de cebola observe-se uma inibição de 100% da raiz e do caule com a substância **20b** na concentração de $400\ \mu\text{M}$ e 100% de inibição da raiz com a substância **15a** na concentração de $1000\ \mu\text{M}$. Na avaliação do desenvolvimento do caule da semente de sorgo, a substância **16a** na concentração de $500\ \mu\text{M}$ e na avaliação desenvolvimento da raiz da semente de picão-preto, a substância **18b** na concentração de $150\ \mu\text{M}$, obtiveram resultado de inibição melhores que o alcançado pelo Dual. Na avaliação do desenvolvimento do caule e raiz das sementes de braquiárias, as substâncias **19a**, **15a**, **16b** e **20a**, em determinadas concentrações, obtiveram resultados superiores aos observados para o herbicida comercial. Ao final, os compostos sintetizados mostraram um alto potencial para uma nova classe de defensivos agrícolas.

Palavras-chave: Imida cíclicas. Tetrahidroftalimidias. Cálculo teórico. Herbicida

ABSTRACT

TORRENT, Kariny Bragato de Amorim, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, August 2021. **Synthesis and structural elucidation of epoxides derived from tetrahydrophthalimides and evaluation of phytotoxic activity.** Advisor: Elson Santiago de Alvarenga. Co-advisors: Antônio Jacinto Demuner and Vânia Maria Teixeira Carneiro.

Cyclic imides are a class of chemical compounds subdivided into the subclasses succinimides, maleimides, glutarimides, phthalimides and naphthalimides. Because they are electrically neutral compounds of a hydrophobic nature they are able to cross biological membranes resulting in a high biological potential, thus becoming an important class of organic compounds. Several biological activities, such as phytotoxic and cytotoxic, have already been reported in the literature of this class of compound. Thus, this work shows the synthesis of 6 pairs of diastereomers of cyclic imides derived from maleic anhydride and their phytotoxic and cytotoxic evaluation. Initially the synthesis amides (**3-8**) is relatada which are obtained from a Diels-Alder reaction between isoprene and maleic anhydride followed by an elimination-addition reaction with different amines. In the next step an esterification is performed on the carboxylic acid present in the amides (**3-8**), which then undergoes a cyclization forming the imidic ring. In a final step, metachloroperbenzoic acid is used for the synthesis of cyclic epoxid imides, forming the following pairs of diastereoisomers: (1*aS*,2*aS*,5*aR*,6*aR*)-4-(3-methoxyphenyl)-1*a*-methyltetrahydro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-dione (**15a**) and (1*aS*,2*aR*,5*aS*,6*aR*)-4-(3-methoxyphenyl)-1*a*-methyltetrahydro-1*aH*-oxireno [2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-dione (**15b**), (1*aS*,2*aS*,5*aR*,6*aR*)-1*a*-methyl-4-(*p*-toluoyl) tetrahydro-1*aH*-oxireno [2,3-*f*] isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-dione (**16a**) and (1*aS*,2*aR*,5*aR*, 6*aR*)-1*a*-methyl-4-(*p*-toluoyl)tetrahydro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-dione (**16b**), (1*aS*,2*aS*,5*aR*,6*aR*)-4-(4-chlorophenyl)-1*a*-methyltetrahydro-1*aH*-oxireno [2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-dione (**17a**) and (1*aS*,2*aR*,5*aS*,6*aR*)-4-(4-chlorophenyl)-1*a*-methyltetrahydro-1*aH*-oxireno [2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-dione (**17b**), (1*aS*,2*aS*,5*aR*,6*aR*)-4-(4-bromophenyl)-1*a*-methyltetrahydro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*] isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-dione (**18a**) and (1*aS*,2*aR*,5*aS*,6*aR*)-4-(4-bromophenyl)-1*a*-methyltetrahydro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-dione (**18b**), (1*aS*,2*aS*,5*aR*, 6*aR*)-4-(4-fluorophenyl)-1*a*-methyltetrahydro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*) -dione (**19a**) and (1*aS*,2*aR*,5*aS*,6*aR*)-4-(4-fluorophenyl)-1*a*-methyltetrahydro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*, 5*aH*)-dione (**19b**), (1*aS*,2*aS*,5*aR*,6*aR*)-4-(3-fluorophenyl)-1*a*-methyltetrahydro-1*aH*-oxireno[2,3-*f*] isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-dione (**20a**) and (1*aS*,2*aR*,5*aS*,6*aR*)-4-(3-fluorophenyl)-1*a*-methyltetrahydro-

1a*H*-oxireno [2,3- f] isoindole-3,5(4*H*,5a*H*)-dione (**20b**). All the synthesized compounds were purified from chromatographic columns and recrystallized from diethyl ether and characterized from their spectroscopic (IR, ¹H and ¹³C - NMR, DEPT, COSY and HMQC) and spectrometric (mass). Then an evaluation was carried out through computational calculations using the functional theory of density (DFT) associated with the calculations of MAE, CP3 and DP4 to confirm the identification of diastereoisomers. Finally, the evaluation of the phytotoxic activity of the compounds was carried out through germination tests with seeds lettuce (*Lactuca sativa*), cucumber (*Cucumis sativus*), sorghum (*Sorghum bicolor*), beggartick (*Bidens pilosa*), onion (*Allium cepa*), brachiaria (*Brachiaria decumbens*). All the tested substances interfered in seed development, some had better growth inhibition results than the commercial herbicide Dual, which was used as a positive control. Highlighting the substance **18b** which inhibited 100% root and stem growth of lettuce seeds at a concentration of 500μM. In the evaluation of onion seeds, 100% inhibition of the root and stem was observed with substance **20b** at a concentration of 400μM and 100% inhibition of the root with substance **15a** at a concentration of 1000μM. In the evaluation of sorghum seed stem development, substance **16a** at a concentration of 500μM and in the evaluation of beggartick seed root development, substance **18b** at a concentration of 150μM, obtained better inhibition results than that achieved by Dual. In evaluating the development of stem and root of brachiaria seeds, substances **19a**, **15a**, **16b** and **20a**, in certain concentrations, obtained results superior to those observed for the commercial herbicide. In the end, the synthesized compounds showed a high potential for a new class of pesticides.

Keywords: Cyclic imide. Tetrahydrophthalimide. Theoretical calculation. Herbicide.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas moleculares do anidrido succinico(a) e succinimida (b).....	22
Figura 2: Subclasses das imidas cíclicas - succinimidas (a), maleimidas (b), glutarimidas (c), ftalimidas (d) e naftalimidas (e).	23
Figura 3: Estrutura molecular da (a) Filantimida e (b) Nong-Kang 101-G.	24
Figura 4: Fármacos (a) talidomida, (b) fensuximida, (c) buspirona e (d) lurasidona.....	25
Figura 5: Estrutura das imidas cíclicas de hidrazida sintetizadas por Abdel-Aziz e colaboradores.....	26
Figura 6: Estrutura molecular da MPMPH-1.	26
Figura 7: Imida cíclica com atividade antipsicótica.....	27
Figura 8: Estruturas das imidas cíclicas comercializadas como herbicidas (a) clorfitalim, (b) pentoxazone, (c) flumioxazin, (d) flumiclorac-pentil e (e) cinidon-etil.....	28
Figura 9: Imida cíclica com potencial atividade herbicida.	28
Figura 10: Estrutura do TMPID.	29
Figura 11: Ângulos diédricos para os compostos 15a e 15b e constantes de acoplamento correspondentes de acordo com a equação de Karplus.	57
Figura 12: Equação de Karplus.	58
Figura 13: Espectro no IV do composto (15b).....	59
Figura 14: Espectro de massas do composto (15b).....	60
Figura 15: Proposta mecanística de fragmentação para o composto (15b).....	61
Figura 16: Sinal ampliado referente aos hidrogênios H2y e H6y , do espectro de RMN de ¹ H do composto (15b).....	63
Figura 17: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ δ _{CDCl₃} = 7,27 ppm) do composto (15b).	66
Figura 18: Mapa de contorno COSY do composto (15b).	67
Figura 19: Mapa de contorno NOESY do composto (15b).	68
Figura 20: Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃ δ _{CDCl₃} = 77,0 ppm) do composto (15b).	69
Figura 21: Espectro DEPT (100 MHz, CDCl ₃ δ _{CDCl₃} = 77,0 ppm) do composto (15b).....	70
Figura 22: Mapa de contorno HMQC do composto (15b).....	71
Figura 23: Mapa de contorno HMBC do composto (15b).....	72
Figura 24: Espectro no IV do composto (15a).....	73
Figura 25: Espectro de massas do composto (15a).....	74

Figura 26: Proposta mecanística de fragmentação para o composto (15a).....	75
Figura 27: Sinal ampliado referente aos hidrogênios H2y e H6y , do espectro de RMN de ¹ H do composto (15a).....	77
Figura 28: Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ δ _{CDCl₃} = 7,27 ppm) do composto (15a).	80
Figura 29: Mapa de contorno COSY do composto (15a).	81
Figura 30: Mapa de contorno COSY do composto (15a).	82
Figura 31: Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃ δ _{CDCl₃} = 77,0 ppm) do composto (15a).	83
Figura 32: Espectro DEPT (100 MHz) do composto (15a).	84
Figura 33: Mapa de contorno HMQC do composto (15a).	85
Figura 34: Mapa de contorno HMBC do composto (15a).	86
Figura 35: Interação entre MCPBA e grupo 4-nitrofenil no estado de transição. a) Momento dipolar da parte do perácido [-C(O)OOH], b) momento de dipolo da parte imida (O=C-N-C=O), e c) interação polar / π entre os fenil.	87
Figura 36: Compostos cuja elucidação estrutural foi realizada através de cálculos teóricos..	90
Figura 37: Herbicidas comerciais Flumioxazin (a) e Flumiclorac-pentil (b).	102
Figura 38: Composto derivado da 4-nitroftalimida sintetizado por Shijun e colaboradores.	102
Figura 39: Foto das plântulas de braquiária obtidas para o composto (15b) na concentração de 500 μM. Os caules estão direcionados para cima e as raízes para baixo.	105
Figura 40: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de alface em relação ao controle.	108
Figura 41: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de alface em relação ao controle.	109
Figura 42: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de pepino em relação ao controle.	111
Figura 43: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de pepino em relação ao controle.	112
Figura 44: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de sorgo em relação ao controle.	114
Figura 45: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de sorgo em relação ao controle.	115
Figura 46: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de picão-preto em relação ao controle.	117

Figura 47: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de picão-preto em relação ao controle.	119
Figura 48: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de cebola em relação ao controle.	121
Figura 49: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de cebola em relação ao controle.	123
Figura 50: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de braquiária em relação ao controle.	125
Figura 51: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de braquiária em relação ao controle.	127
Figura 52: Cromatograma da mistura tetrahydroftalimida (15) e seus respectivos ésteres (9).	136
Figura 53: Cromatograma da mistura tetrahydroftalimida (16) e seus respectivos ésteres (10).	136
Figura 54: Cromatograma da mistura tetrahydroftalimida (17) e seus respectivos ésteres (11).	136
Figura 55: Cromatograma da mistura tetrahydroftalimida (18) e seus respectivos ésteres (12).	137
Figura 56: Cromatograma da mistura tetrahydroftalimida (19) e seus respectivos ésteres (13).	137
Figura 57: Cromatograma da mistura tetrahydroftalimida (20) e seus respectivos ésteres (14).	137
Figura 58: Espectro no IV do composto (16a).	138
Figura 59: Espectro de massas do composto (16a).	139
Figura 60: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (16a).	140
Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (16a).	141
Figura 62: Espectro DEPT (100 MHz) do composto (16a).	142
Figura 63: Espectro no IV do composto (16b).	143
Figura 64: Espectro de massas do composto (16b).	144
Figura 65: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (16b).	145

Figura 66: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (16b).	146
Figura 67: Espectro DEPT (100 MHz) do composto (16b).	147
Figura 68: Espectro no IV do composto (17a).	148
Figura 69: Espectro de massas do composto (17a).	149
Figura 70: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (17a).	150
Figura 71: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (17a).	151
Figura 72: Espectro no IV do composto (17b).	152
Figura 73: Espectro de massas do composto (17b).	153
Figura 74: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (17b).	154
Figura 75: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (17b).	155
Figura 76: Espectro no IV do composto (18a).	156
Figura 77: Espectro de massas do composto (18a).	157
Figura 78: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (18a).	158
Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (18a).	159
Figura 80: Espectro no IV do composto (18b).	160
Figura 81: Espectro de massas do composto (18b).	161
Figura 82: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (18b).	162
Figura 83: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (18b).	163
Figura 84: Espectro no IV do composto (19a).	164
Figura 85: Espectro de massas do composto (19a).	165
Figura 86: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (19a).	166
Figura 87: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (19a).	167
Figura 88: Espectro DEPT (100 MHz) do composto (19a).	168

Figura 89: Espectro no IV do composto (19b)	169
Figura 90: Espectro de massas do composto (19b)	170
Figura 91: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (19b)	171
Figura 92: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (19b)	172
Figura 93: Espectro DEPT (100 MHz) do composto (19b)	173
Figura 94: Espectro no IV do composto (20a)	174
Figura 95: Espectro de massas do composto (20a)	175
Figura 96: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (20a)	176
Figura 97: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (20a)	177
Figura 98: Espectro no IV do composto (20b)	178
Figura 99: Espectro de massas do composto (20b)	179
Figura 100: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (20b)	180
Figura 101: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (20b)	181
Figura 102: Artigo Synthesis and Identification of Epoxy Derivatives of 5-Methylhexahydroisindole-1,3-dione and Biological Evaluation, publicado na revista Molecules.	182
Figura 103: Artigo Synthesis of epoxy tetrahydrophthalimides and evaluation of the phytotoxic activity submetido na revista Pest Management Science.	183

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese das amidas (3-8).....	31
Esquema 2: Esterificação das amidas (3-8), para obtenção das tetrahydroftalimidias (15-20).....	33
Esquema 3: Síntese das imidas cíclicas (15a-20a e 15b-20b).....	35
Esquema 4: Rota sintética para síntese das imidas cíclicas (15a-20a e 15b-20b).....	52
Esquema 5: Mecanismo clássico de esterificação catalisada por ácido.....	53
Esquema 6: Mecanismo proposto para formação das tetrahydroftalimidias (15-20).....	54
Esquema 7: Proposta mecanística para formação do epóxido.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados das amidas (3-8).	32
Tabela 2: Dados das tetrahidroftalimidias (15-20).	34
Tabela 3: Dados das tetrahidroftalimida epoxidadas (15a-20a e 15b-20b).	36
Tabela 4: Dados obtidos através dos cromatogramas (Figuras 50 a 55).	55
Tabela 5: Análise do MAE calculado após regressão linear dos deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados.	94
Tabela 6: Análise do MAE calculado após regressão linear dos deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados.	95
Tabela 7: Análise do MAE calculado após regressão linear dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H calculados.	96
Tabela 8: Análise do MAE calculado após regressão linear dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H calculados.	97
Tabela 9: Métodos usados para comparar os dados de deslocamentos químicos experimentais e calculados ^{a, b} .	99
Tabela 10: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de alface em relação controle. ...	108
Tabela 11: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de alface em relação controle.	110
Tabela 12: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de pepino em relação controle. ...	111
Tabela 13: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de pepino em relação controle.	113
Tabela 14: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de sorgo em relação controle.	114
Tabela 15: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de sorgo em relação controle.	116
Tabela 16: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de picão-preto em relação controle.	117
Tabela 17: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de picão-preto em relação controle.	119
Tabela 18: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de cebola em relação controle. ...	121
Tabela 19: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de cebola em relação controle.	123
Tabela 20: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de braquiária em relação controle.	125

Tabela 21: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de braquiária em relação controle.
..... 127

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

LASA	Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos
B.O.D.	Biological oxygen demand
CCD	Cromatografia em camada delgada
MM	Massa molar
DCM	Diclorometano
CG	Cromatografia gasosa
ATR	Attenuated Total Reflectance
IE	Impacto eletrônico
MCPBA	Ácido <i>meta</i> cloroperbenzóico
MW	Microondas
ent	Enantiômero
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometria de massas
[M] ⁺	Íon molecular
Hz	Hertz, unidade de frequência
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
TMS	Tetrametilsilano
ppm	Unidade de deslocamento químico nos espectros de RMN
R _f	Fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
COSY	Homonuclear Correlation Spectroscopy
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear MultipleBond Coherence
HMQC	Heteronuclear MultipleQuantum Coherence
s	Simpleto
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto

ddd	Duplo-duplo duplete
m	multiplete
t	tripleto
q	quinteto
T_f	Temperatura de fusão
UV	Ultravioleta
λ	Comprimento de onda
δ	Deslocamento químico
$\bar{\nu}$	Número de onda
v/v	Razão volume por volume
DFT	Teoria da densidade funcional
MAE	Erro absoluto médio

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	22
SÍNTESE DE EPÓXIDOS DERIVADOS DE TETRAHIDROFTALIMIDAS	22
1.1 INTRODUÇÃO.....	22
1.1.1 Imidas cíclicas como fármacos.	24
1.1.2 Imidas cíclicas na indústria agroquímica de herbicidas.....	27
1.1.3 Outras utilizações de imidas cíclicas na indústria.....	29
1.2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
1.2.1 Técnicas Experimentais	30
1.2.1.1 Cromatografia em Camada Delgada.....	30
1.2.2 Caracterização das substâncias	30
1.2.2.1 Espectroscopia no Infravermelho (IV).....	30
1.2.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	30
1.2.2.3 Espectrometria de massas	31
1.2.2.4 Temperatura de fusão.....	31
1.2.3 Procedimentos sintéticos.....	31
1.2.3.1 Síntese das amidas (3-8).....	31
1.2.3.2. Síntese das tetrahydroftalimidias (15-20)	33
1.2.3.3. Síntese das imidas cíclicas epoxidadas (15a-20a e 15b-20b).....	35
1.2.3.3.1 Dados referentes aos compostos (15a-20a e 15b-20b)	37
1.2.3.3.1.1 (1a <i>S</i> ,2a <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-4-(3-metoxifenil)-1a-metiltetrahidro-1a <i>H</i> -oxirene [2,3- f]isoindole-3,5(4 <i>H</i> ,5a <i>H</i>)-diona (15a)	37
1.2.3.3.1.2 (1a <i>S</i> ,2a <i>R</i> ,5a <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-4-(3-metoxifenil)-1a-metiltetrahidro-1a <i>H</i> -oxireno [2,3- f]isoindole-3,5(4 <i>H</i> ,5a <i>H</i>)-diona (15b).....	38
1.2.3.3.1.3 (1a <i>S</i> ,2a <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-1a-metil-4-(<i>p</i> -toluil)tetrahidro-1a <i>H</i> -oxireno[2,3-f] isoindole-3,5(4 <i>H</i> ,5a <i>H</i>)-diona (16a).....	39
1.2.3.3.1.4 (1a <i>S</i> ,2a <i>R</i> ,5a <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-1a-metil-4-(<i>p</i> -toluil)tetrahidro-1a <i>H</i> -oxireno[2,3-f] isoindole-3,5(4 <i>H</i> ,5a <i>H</i>)-diona (16b)	40
1.2.3.3.1.5 (1a <i>S</i> ,2a <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-4-(4-clorofenil)-1a-metiltetrahidro-1a <i>H</i> -oxireno[2,3- f]isoindole-3,5(4 <i>H</i> ,5a <i>H</i>)-diona (17a)	41
1.2.3.3.1.6 (1a <i>S</i> ,2a <i>R</i> ,5a <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-4-(4-clorofenil)-1a-metiltetrahidro-1a <i>H</i> -oxireno[2,3- f]isoindole-3,5(4 <i>H</i> ,5a <i>H</i>)-diona (17b).....	42

1.2.3.3.1.7 (1a <i>S</i> ,2a <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-4-(4-bromofenil)-1a-metiltetrahidro-1a <i>H</i> -oxireno [2,3-f]isoindole-3,5(4 <i>H</i> ,5a <i>H</i>)-diona (18a)	43
1.2.3.3.1.8 (1a <i>S</i> ,2a <i>R</i> ,5a <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-4-(4-bromofenil)-1a-metiltetrahidro-1a <i>H</i> -oxireno [2,3-f]isoindole-3,5(4 <i>H</i> ,5a <i>H</i>)-diona (18b)	44
1.2.3.3.1.9 (1a <i>S</i> ,2a <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)-1a-metiltetrahidro-1a <i>H</i> -oxireno[2,3-f]isoindole-3,5(4 <i>H</i> ,5a <i>H</i>)-diona (19a)	45
1.2.3.3.1.10 (1a <i>S</i> ,2a <i>R</i> ,5a <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-4-(4-fluorofenil)-1a-metiltetrahidro-1a <i>H</i> -oxireno [2,3-f]isoindole-3,5(4 <i>H</i> ,5a <i>H</i>)-diona (19b)	47
1.2.3.3.1.11 (1a <i>S</i> ,2a <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-4-(3-fluorofenil)-1a-metiltetrahidro-1a <i>H</i> -oxireno [2,3-f]isoindole-3,5(4 <i>H</i> ,5a <i>H</i>)-diona (20a)	48
1.2.3.3.1.12 (1a <i>S</i> ,2a <i>R</i> ,5a <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-4-(3-fluorofenil)-1a-metiltetrahidro-1a <i>H</i> -oxireno [2,3-f]isoindole-3,5(4 <i>H</i> ,5a <i>H</i>)-diona (20b)	49
1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
1.3.1 Síntese das amidas (3-8)	51
1.3.2 Síntese das tetrahydroftalimidas (15-20)	52
1.3.3 Síntese das imidas cíclicas epoxidadas (15a-20a e 15b-20b)	55
1.3.3.1 Elucidação estrutura do composto (1a <i>S</i> ,2a <i>R</i> ,5a <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-4-(3-metoxifenil)-1a-metiltetrahidro-1a <i>H</i> -oxireno[2,3-f]isoindole-3,5(4 <i>H</i> ,5a <i>H</i>)-diona (15b)	58
1.3.3.2 Elucidação estrutural do composto (1a <i>S</i> ,2a <i>S</i> ,5a <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-4-(3-metoxifenil)-1a-metiltetrahidro-1a <i>H</i> -oxireno[2,3-f]isoindole-3,5(4 <i>H</i> ,5a <i>H</i>)-diona (15a)	73
1.4 CONCLUSÃO	88
CAPÍTULO 2	89
CONFIRMAÇÃO DA ESTRUTURA DOS DIASTEREISÔMEROS SINTETIZADOS ATRAVÉS DE CÁLCULOS TEÓRICOS	89
2.1 INTRODUÇÃO	89
2.2 MATERIAIS E MÉTODOS	91
2.2.1 Síntese dos diastereoisômeros (a) e (b)	91
2.2.2 Cálculo teórico	91
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	93
2.4. CONCLUSÃO	100
CAPÍTULO 3	101
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.101	
3.1 INTRODUÇÃO	101
3.2 MATERIAIS E MÉTODOS	104

3.2.1 Ensaio fitotóxico	104
3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	107
3.3.1 Ensaio Fitotóxico	107
3.3.1.1 Efeitos das substâncias sobre as sementes de alface.....	107
3.3.1.2 Efeitos das substâncias sobre as sementes de pepino.....	110
3.3.1.3 Efeitos das substâncias sobre as sementes de sorgo.....	113
3.3.1.4 Efeitos das substâncias sobre as sementes de picão-preto.	116
3.3.1.5 Efeitos das substâncias sobre as sementes de cebola.	120
3.3.1.6 Efeitos das substâncias sobre as sementes de braquiária	124
3.4 CONCLUSÃO.....	128
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	130
APÊNDICE	135

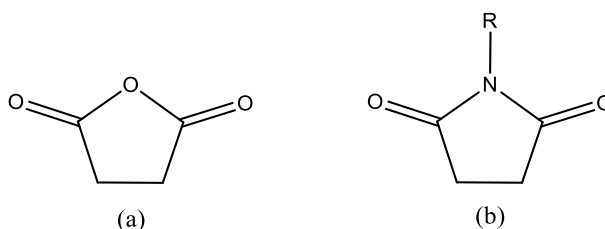
CAPÍTULO 1

SÍNTESE DE EPÓXIDOS DERIVADOS DE TETRAHIDROFTALIMIDAS

1.1 INTRODUÇÃO

Imidas cíclicas são uma importante classe de compostos orgânicos, com elevada importância na química sintética, na biologia e na indústria. Elas possuem estrutura muito semelhante a anidridos cíclicos, porém são compostos que contêm em sua estrutura o grupo –CO-N(R)-CO-, onde o R pode ser um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou um grupo arila. Na **Figura 1** podemos observar o anidrido e a imida cíclica de estrutura simples, formados por anéis de 5 membros.¹⁻⁷

Figura 1: Estruturas moleculares do anidrido succinico**(a)** e succinimida **(b)**.

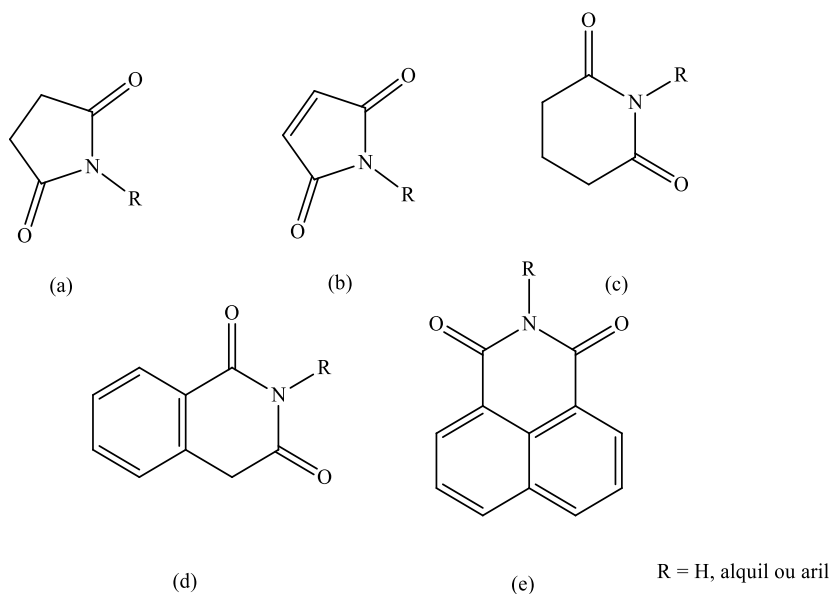


Fonte: A autora.

Devido aos diferentes tipos de estruturas de imidas cíclicas conhecidas, estas foram separadas em subclasses, são elas: succinimidas, maleimidas, glutarimidas, ftalimidas e naftalimidas (**Figura 2**).^{3,5,8,9}

Seus derivados têm chamado a atenção de pesquisadores por serem compostos eletricamente neutros, de natureza hidrofóbica, capazes de atravessar as membranas biológicas, resultando em um alto potencial biológico. Além disso, estes compostos são utilizados como blocos de construção na química sintética podendo sofrer vários tipos de reações, sendo muito útil na síntese de produtos naturais, fármacos, agroquímicos, materiais avançados e polímeros.^{5,7,8,10,11}

Figura 2: Subclasses das imidas cíclicas - succinimidas **(a)**, maleimidas **(b)**, glutarimidas **(c)**, ftalimidas **(d)** e naftalimidas **(e)**.

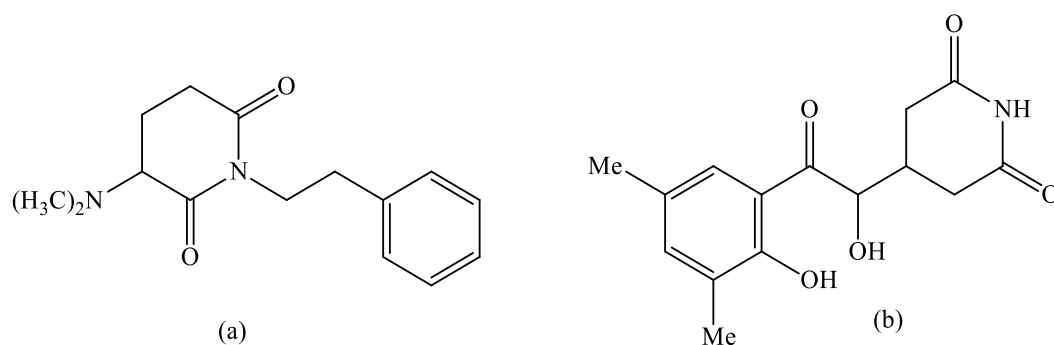


Fonte: Perillo, 2011, p. 319.

Compostos com imidas cíclicas em sua estrutura possuem grande potencial biológico devido suas propriedades estruturais como descrito anteriormente. Atualmente podemos encontrar na literatura muitos relatos das atividades biológicas destes compostos, sendo estas: herbicida, fungicida, inseticida, bactericida, antiviral, antimalárica, anti-inflamatórias, antihipertensiva, antiespasmódicas, antitumoral, anticonvulsivo, antituberculoso, analgésicas, antimitóticas, sedativa, diurética, relaxante muscular, ansiolíticos dentre outros.^{1,2,3,5-16}

Estas substâncias podem ser sintetizadas em laboratório ou podem ser encontradas na natureza, sendo isoladas de fontes naturais como metabólitos primário ou secundário. Um exemplo o alcaloide isolado da *Phyllanthus sellowianus*, que possui atividade antibactericida, antifúngica e analgésica (**Figura 3-a**). A **Figura 3-b**, também apresenta a estrutura da Nong-Kang 101-G, que possui atividade antitumoral e também pode ser obtida através de fontes naturais.^{1,2,7}

Figura 3: Estrutura molecular da (a) Filantimida e (b) Nong-Kang 101-G.

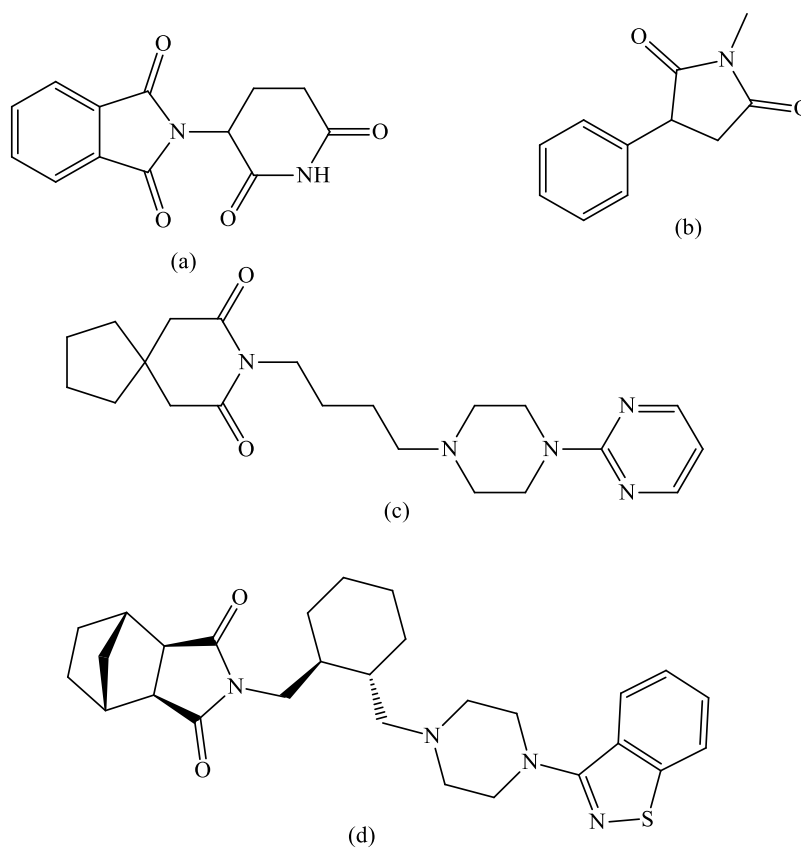


Fonte: Kavithaa, 2016.

1.1.1 Imidas cíclicas como fármacos.

Devido à sua vasta gama de atividades biológicas conhecidas, o interesse por compostos, que apresentem imidas cíclicas em sua estrutura, vem aumentando nos últimos anos, principalmente na indústria farmacêutica.^{1,11} Atualmente, muitas substâncias ativas de fármacos já comercializados apresentam uma imida cíclica em sua estrutura, como é o caso da talidomida, da fensuximida, da buspirona, e da lurasidona (**Figura 4**). Além disso, esta subunidade estrutural também pode ser encontrada em muitas outras substâncias que ainda se encontram em fase de estudo, mas que demonstram grande potencial para novos fármacos.^{6,17}

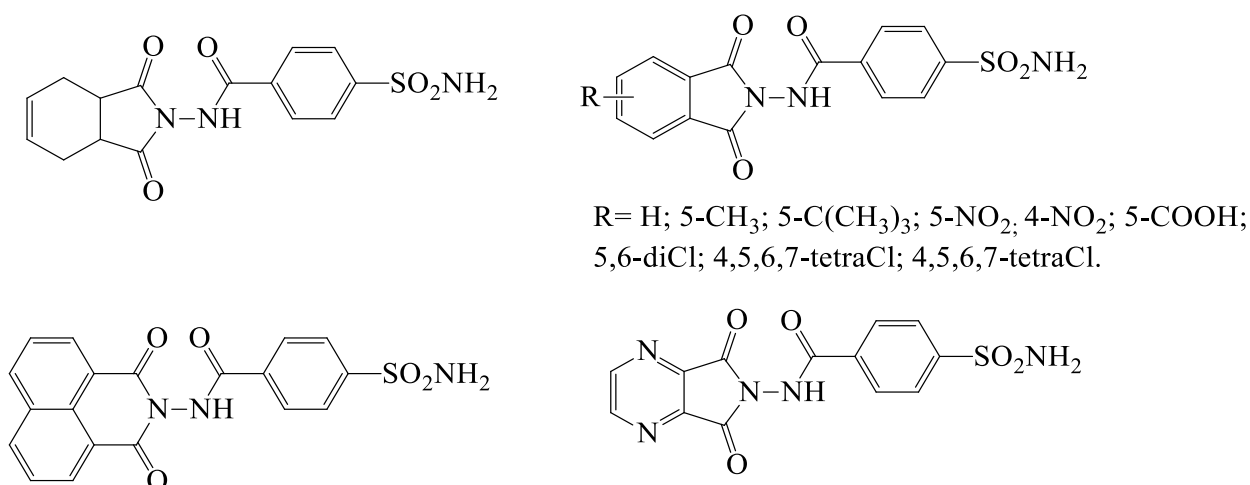
Figura 4: Fármacos (a) talidomida, (b) fensuximida, (c) buspirona e (d) lurasidona.



Fonte: Espinosa-jalapa, 2017, p. 11722.

Abdel-Aziz e colaboradores relataram a síntese de uma série de imidas cíclicas de hidrazida benzenossulfonamidas em um de seus trabalhos publicados em 2019, (**Figura 5**). Os compostos sintetizados foram testados como inibidores de anidrases carbônicas, um grupo de enzimas presente na maioria dos organismos vivos. A maioria dos compostos sintetizados mostraram alta inibição dessas enzimas, indicando serem candidatos promissores para aplicações farmacológicas antitumorais e para patologias oculares.¹⁸

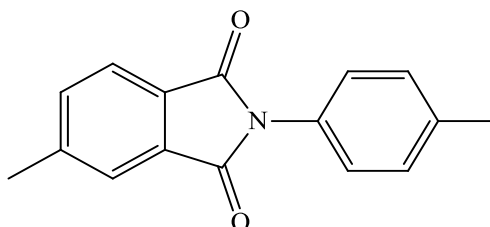
Figura 5: Estrutura das imidas cíclicas de hidrazida sintetizadas por Abdel-Aziz e colaboradores.



Fonte: Abdel-Aziz, 2019, p. 198.

Um estudo da atividade biológica da *N*-(4-metilfenil)-4-metilftalimida (MPMPH-1), foi realizado por Silva e colaboradores, indicando essa substância como uma promissora ferramenta farmacológica para o tratamento da dor aguda e crônica (Figura 6).⁵

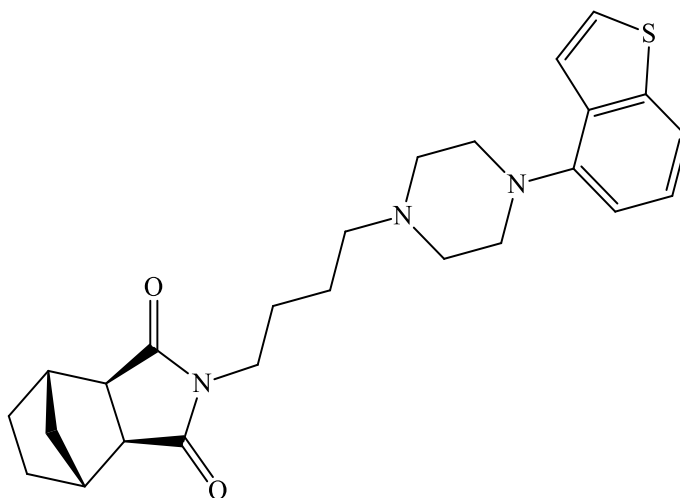
Figura 6: Estrutura molecular da MPMPH-1.



Fonte: Espinosa-jalapa, 2017, p. 11722.

Uma série de derivados de imida cíclica *N*-substituídas foram sintetizados e avaliados frente a suas atividades antipsicótica, por Xu e colaboradores. Um dos compostos sintetizados, apresentado na Figura 7, mostrou excelente eficácia em estudos de comportamento animal da esquizofrenia, mostrando ter um alto potencial para um novo medicamento antipsicótico multi-alvo.¹⁹

Figura 7: Imida cíclica com atividade antipsicótica.

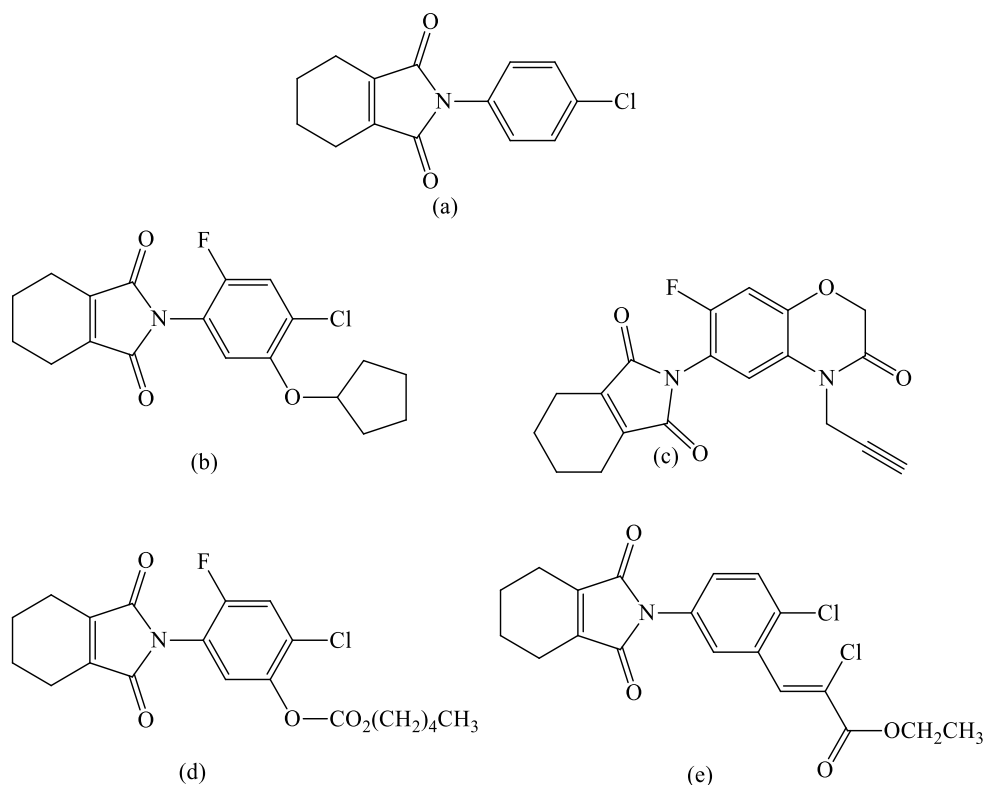


Fonte: Xu, 2018, p. 74.

1.1.2 Imidas cíclicas na indústria agroquímica de herbicidas

Como citado anteriormente, imidas cíclicas possuem diversas atividades biológicas, incluindo atividade herbicida. Na **Figura 8**, mostramos algumas imidas cíclicas comercializadas como herbicidas por indústrias agroquímicas. Estas substâncias atuam como inibidores da enzima protoporfirinogênio-IX oxidase (protop), que atua na síntese da clorofila, podendo controlar plantas daninhas de folhas longas com uma pequena dosagem.²⁰ Em trabalhos recentes Kawamura e colaboradores vem estudando a toxicidade da flumioxazina (**Figura 8c**) e de alguns de seus derivados em mamíferos.²¹

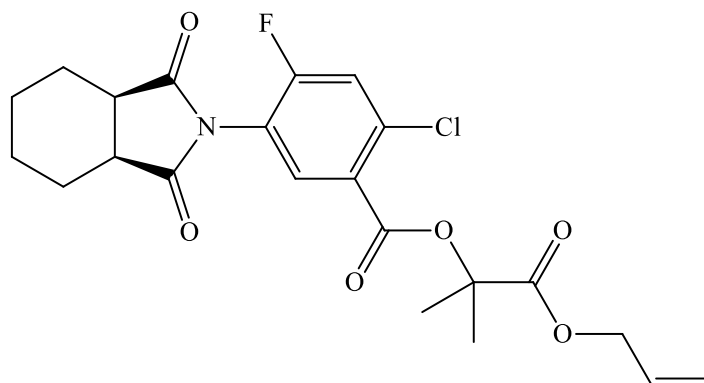
Figura 8: Estruturas das imidas cíclicas comercializadas como herbicidas (a) clorfitalim, (b) pentoxazone, (c) flumioxazin, (d) flumiclorac-pentil e (e) cinidon-etil.



Fonte: Meazza, 2004, p. 1178.

Um trabalho publicado em 2017 por Chen e colaboradores, mostra a síntese e avaliação da atividade herbicida de novos derivados do tetrahydroftalimidobenzoato. Muitos deles apresentaram boa atividade no controle de ervas daninhas de folhas largas, porém o composto mostrado na **Figura 9** foi o que apresentou maior atividade herbicida com seletividade para o milho, e, também, uma baixa toxicidade em mamíferos.²²

Figura 9: Imida cíclica com potencial atividade herbicida.

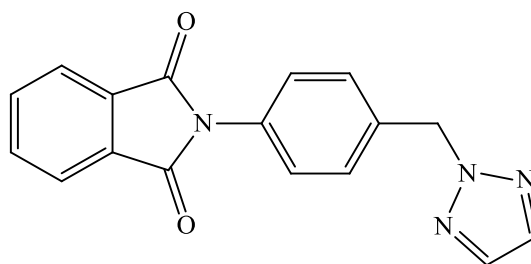


Fonte: Chen, 2017, p. 40.

1.1.3 Outras utilizações de imidas cíclicas na indústria

Compostos contendo uma imida cíclica em sua estrutura também podem ser empregados na indústria como polímeros sintéticos, ativadores e estabilizadores, como agentes vulcanizadores, como aditivos para lubrificantes, corantes e agentes de branqueamento óptico, e como auxiliares de fotografia e impressão, além de sua utilização na indústria eletrônica, de naves espaciais e como luminóforos.^{13,23} Akshaya e colaboradores publicaram a síntese e estudo das propriedades fotofísicas de um novo derivado de ftalimida, o TMPID (**Figura 10**). Ao final, concluíram que o TMPID é forte candidato para projetar materiais de luminescência, sondas fluorescentes e materiais ópticos não lineares.¹⁵

Figura 10: Estrutura do TMPID.



Fonte: Akshaya, 2016, p. 247.

Xu e colaboradores relatam a síntese de polímeros que possuem em sua estrutura a porção imida cíclica, e suas propriedades eletroquímicas como cátodos de baterias de íons de lítio foram investigadas. Estes estudos levaram a descoberta de dois polímeros sintéticos que podem ser empregados como materiais de cátodo orgânico de alta capacidade.²⁴

Diante do atual cenário da produção agrícola brasileira e da necessidade de utilizar princípios ativos que associem eficiência no controle de pragas a um menor impacto ambiental, justifica-se a busca de novas substâncias com atividade herbicida.

O Desenvolvimento de um produto nacional possibilitaria a diminuição de custos. Portanto, é mais rentável para o país que se invista em produtos nacionais.

Tendo como fundamento a importância e o grande potencial biológico de imidas cíclicas, este trabalho tem como objetivo a síntese de novas imidas cíclicas epoxidadas derivadas de tetrahydroftalimidas com possível atividade biológica, através de uma sequência de 5 etapas a partir do anidrido maleico, isopreno e variadas aminas aromáticas monosubstituídas.

1.2 MATERIAIS E MÉTODOS

1.2.1 Técnicas Experimentais

1.2.1.1 Cromatografia em Camada Delgada

Para a realização de cromatografia em camada delgada (CCD) foram empregadas placas WHATMAN AL/SIL G/UV254. Após a eluição das mesmas, elas foram observadas em câmara sob luz ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$)²⁵ e foram reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 e 5 mL de KOH 5 % em 300 mL de água) e vanilina (500mg de Vanilina, 2 mL de H_2SO_4 e 50mL de etanol).³³

1.2.2 Caracterização das substâncias

Os compostos foram caracterizados através de técnicas espectrométricas e espectroscópicas.

1.2.2.1 Espectroscopia no Infravermelho (IV)

Os espectros no IV foram obtidos em espectrofotômetro FT-IR VARIAN 660 equipado com GladiATR (Departamento de Química – UFV), sendo realizados por Reflectância Total Atenuada, usualmente referida por sua sigla em inglês ATR (Attenuated Total Reflectance).

1.2.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 400 MHz) e de carbono (RMN de ^{13}C , 100 MHz) foram obtidos em equipamento BRUKER 400 MHz (Departamento de Química – UFMG). Como solvente utilizou-se clorofórmio deuterado (CDCl_3), sendo empregados como padrão de referência interna $\delta\text{TMS} = 0,00 \text{ ppm}$ nos espectros de RMN de ^1H e $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,00 \text{ ppm}$ nos espectros de RMN de ^{13}C . As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

1.2.2.3 Espectrometria de massas

Os espectros de massas por impacto eletrônico (IE) foram obtidos em equipamento CG-SHIMADZU GCMS-QP5050A do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV.

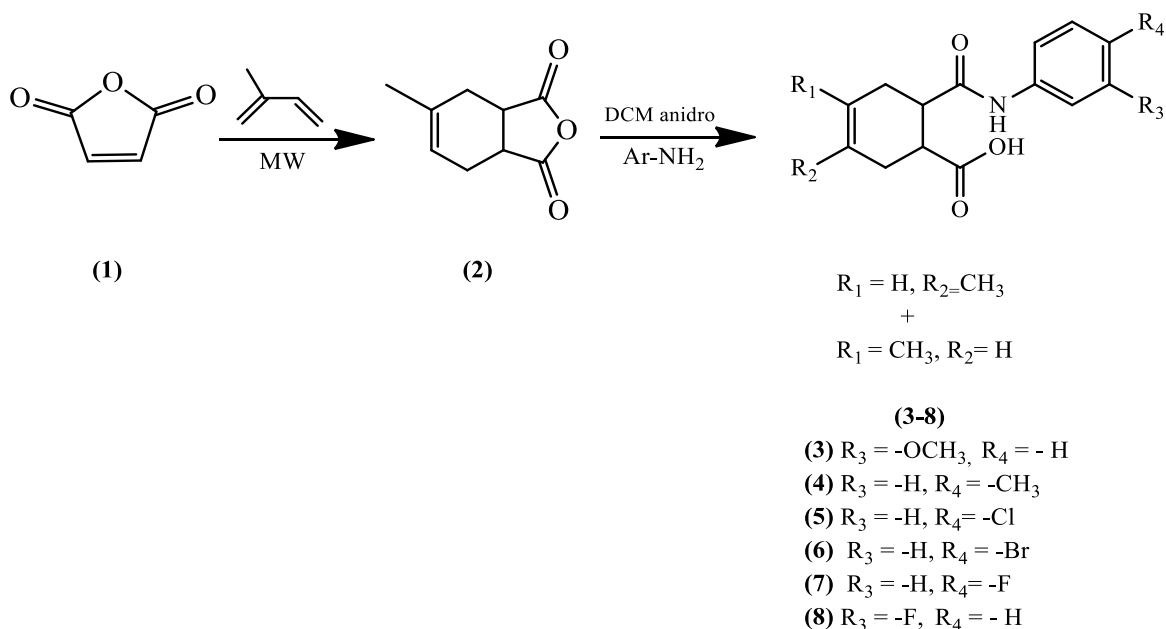
1.2.2.4 Temperatura de fusão

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-302 MICROQUÍMICA, do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV e não foram corrigidas.

1.2.3 Procedimentos sintéticos

1.2.3.1 Síntese das amidas (3-8)

Esquema 1: Síntese das amidas (3-8).



Fonte: A autora.

As amidas (3-8), foram sintetizadas de acordo com trabalhos realizados anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa.³⁴

No béquer de 500 mL foram adicionados anidrido maleico (34,0 g; 0,5 mol) e diclorometano (DCM) (100 mL). Após dois minutos de agitação magnética, a mistura foi filtrada, o ácido maleico insolúvel, foi descartado e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório sob vácuo, obtendo assim, o anidrido maleico puro como um sólido branco. No tubo selado foram adicionados anidrido maleico (**1**) (9,8 g; 0,1 mol) e isopreno (6,8 g; 0,1 mol). A reação foi realizada em aparelho de micro-ondas doméstico por 5 minutos. Após esse período, o tubo selado foi resfriado à temperatura ambiente fornecendo um sólido branco que foi lavado com hexano para obtenção do 5-metil-3a,4,7,7a-tetrahidroisobenzofuran-1,3-diona (**2**), com 99 % de rendimento.

No balão de 50 mL, o anidrido (**2**) (500 mg; 3,0 mmol) foi dissolvido em 3 mL de DCM anidro. A mistura ficou sob agitação magnética para a sua completa solubilização. Posteriormente, foi adicionado 3 mmol da amina correspondente à solução e a mesma permaneceu sob agitação magnética. As reações foram instantâneas e seu término foi confirmado através de CCD. O produto foi purificado por recristalização, utilizando como solvente a mistura de hexano e diclorometano, fornecendo as amidas (**3-8**) com rendimentos variados que podem ser observados na **Tabela 1**.

Os dados espectroscópicos das amidas obtidas estão de acordo com os dados obtidos em trabalhos anteriores.³⁴

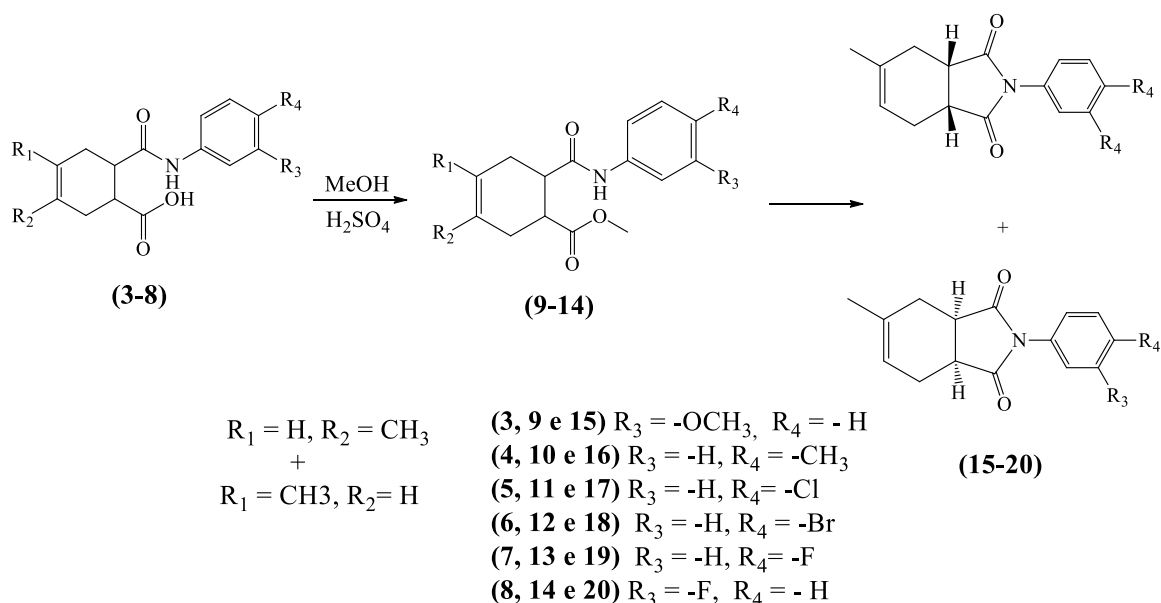
Tabela 1: Dados das amidas (**3-8**).

Amidas	Temperatura de fusão (Tf) (°C)	Rendimento ^a (%)
(3)	138,0 - 139,0	65
(4)	143,7- 144,4	94
(5)	152,7 - 153,6	92
(6)	157,1 - 158,3	95
(7)	114,7 - 115,3	99
(8)	142,2 - 142,8	91

^a Rendimento isolado

1.2.3.2. Síntese das tetrahydroftalimididas (15-20)

Esquema 2: Esterificação das amidas (3-8), para obtenção das tetrahydroftalimididas (15-20).



Fonte: A autora.

No balão de fundo redondo de 100 mL, foi adicionado 500 mg das amidas (3-8) e 30 mL de metanol. A mistura foi deixada sob agitação magnética até a completa dissolução das amidas, e, em seguida, foi adicionado lentamente 2 mL de H_2SO_4 concentrado. A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 1 hora. O término da reação foi verificado através de CCD.

Em seguida, foi realizado uma extração para isolar o produto obtido. O meio reacional foi transferido para o funil de separação, e nele foram adicionados 30 mL de DCM e 30 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. Após a extração, a fase orgânica obtida foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida em evaporador rotatório, levando a mistura dos ésteres (9-14) e das imidas (15-20). A mistura foi injetada no cromatógrafo a gás e a partir das áreas dos picos do cromatograma foi calculada a porcentagem do éster e das imidas presente na mistura.

Tabela 2: Dados das tetrahidroftalimidas (15-20).

Substância	Rf (hexano/ acetato 1:1)	Rendimento total (mistura éster + imida)^a (%)	Proporção (imida: ésteres) (%)^b	Rendimento tetrahidroftali- mida^c (%)
(15)	0,6	95	63:37	60
(16)	0,7	98	74:26	76
(17)	0,8	99	65:35	66
(18)	0,7	91	70:30	66
(19)	0,7	99	69:31	70
(20)	0,6	99	62:38	63

^a Rendimentos isolados.

^b As proporções foram calculadas com base nas áreas dos picos obtidos pelos cromatogramas das misturas reacionais.

^c Os rendimentos foram calculados relativos às áreas dos picos (**Apêndice páginas 136 e 137, Figura 52-57**).

foi possível obter separadamente os pares de diastereoisômeros (**15a-20a + 15a-20a ent**) e (**15b-20b + 15b-20b ent**), a seguir as misturas enantioméricas serão chamadas apenas de (**15a-20a**) e (**15b-20b**). Cada um dos produtos foi recristalizado em éter para sua completa purificação. A **Tabela 3** apresenta o resumo dos dados obtidos.

Tabela 3: Dados das tetrahidroftalimida epoxidadas (**15a-20a e 15b-20b**).

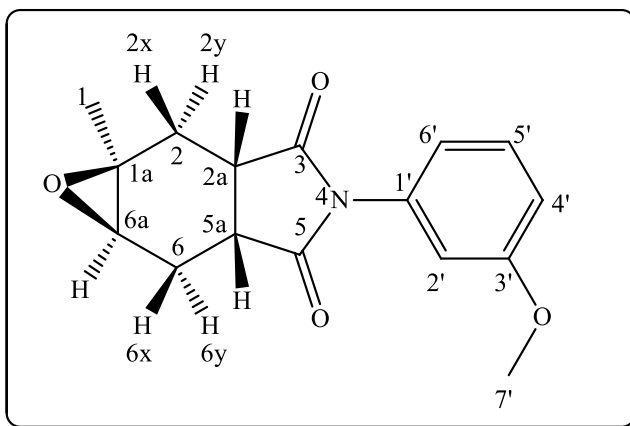
Substância	Rf (hexano/acetato 1:1)	Temperatura de fusão (Tf) (°C)	Rendimento Total ^a (%)	Rendimento ^b (%)
(15a)	0,5	124,7 - 125,7	85	19
(15b)	0,2	126,2 - 127,4		66
(16a)	0,6	149,5 - 150,5	83	28
(16b)	0,3	193,5 - 194,2		55
(17a)	0,7	197,5 - 198,0	81	18
(17b)	0,4	206,9 - 207,4		63
(18a)	0,7	207,5 - 208,9	64	15
(18b)	0,4	225,6 - 226,9		49
(19a)	0,7	157,2 - 158,9	91	18
(19b)	0,4	153,4 - 154,1		73
(20a)	0,6	124,1 - 125,0	81	17
(20b)	0,4	128,0 - 129,1		64

^a O rendimento total foi a soma dos rendimentos isolados de cada diastereoisômero.

^b Rendimento isolado.

1.2.3.3.1 Dados referentes aos compostos (15a-20a e 15b-20b)

1.2.3.3.1.1 (1*aS*,2*aS*,5*aR*,6*aR*)-4-(3-metoxifenil)-1*a*-metiltetrahidro-1*aH*-oxirene [2,3-f]isoindole-3,5(4*H*,5*aH*)-diona (15a)



Fórmula molecular: C₁₆H₁₇NO₄ (MM = 287,31 g mol⁻¹)

Aspecto: Sólido branco cristalino

Temperatura de fusão: 124,7 - 125,7 °C

R_f (hexano/acetato 1:1): 0,5

Rendimento: 19 %

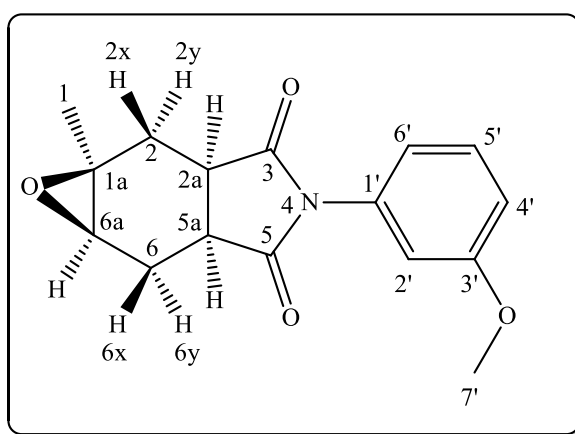
IV (ATR, ν /cm⁻¹): 3088, 2931, 1776, 1700, 1599, 1258, 1185, 790.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ δ_{CDCl₃} = 7,27 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição), 1,40 (3H, s, H1), 2,01 (1H, dd, *J* = 15 e 10 Hz, H2y), 2,08 (1H, dd, *J* = 15 e 10 Hz, H6y) 2,50 (1H, dd, *J* = 15 e 8 Hz, H2x), 2,68 (1H, ddd, *J* = 15, 8 e 4 Hz, H6x), 2,98 – 3,20 (3H, m, H2a, H5a e H6a), 3,80 (3H, s, H7'), 6,79 (1H, t, *J* = 2 Hz, H2'), 6,84 (1H, ddd, *J* = 8, 2 e 1 Hz, H6'), 6,93 (1H, ddd, *J* = 8, 2 e 1 Hz, H4'), 7,36 (1H, t, *J* = 8 Hz, H5').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm): δ (atribuição), 21,8 (C1), 23,8 (C6), 28,8(C2), 35,3 (C2a), 36,9 (C5a), 55,0 (C1a), 55,4 (C7'), 56,1 (C6a), 112,2 (C2'), 114,5 (C4'), 118,6 (C6'), 129,9 (C5'), 132,7 (C1'), 160,1 (C3'), 178,5 (C3), 178,6 (C5).

EM (IE, 70 eV), m/z (%):287 ($[\text{M}^+]$, 90), 244 (40), 149 (44), 123 (32), 81 (38), 53 (41), 43 (100).

1.2.3.3.1.2 (1a*S*,2a*R*,5a*S*,6a*R*)-4-(3-metoxifenil)-1a-metiltetrahidro-1a*H*-oxireno [2,3-f]isoindole-3,5(4*H*,5a*H*)-diona (15b)



Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (MM = 287,31 g mol $^{-1}$)

Aspecto: Sólido branco cristalino

Temperatura de fusão: 126,2 - 127,4 °C

R_f (hexano/acetato 1:1): 0,2

Rendimento: 66 %

IV (ATR, ν /cm $^{-1}$): 3077, 2990, 2927, 1780, 1705, 1591, 1258, 1188, 849.

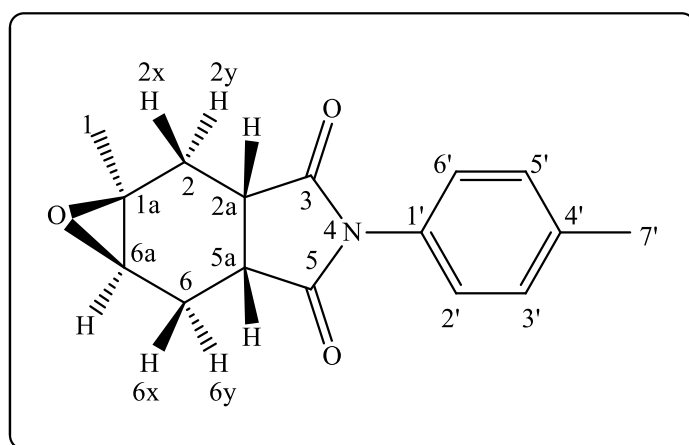
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição), 1,32 (3H, s, H1), 2,18 (1H, dd, $J = 15$ e 7 Hz, H2y), 2,22 (1H, dd, $J = 15$ e 7 Hz, H6y), 2,59 (1H, d, $J = 15$ Hz, H2x), 2,77 (1H, dd, $J = 15$ e 4 Hz, H6x), 2,89 (2H,

q, $J = 7$ Hz, H2a e H5a), 3,04 (1H, d, $J = 4$ Hz, H6a), 3,80 (3H, s, H7'), 6,84 (1H, t, $J = 2$ Hz, H2'), 6,89 (1H, ddd, $J = 8, 2$ e 1 Hz, H6'), 6,92 (1H, ddd, $J = 8, 2$ e 1 Hz, H4'), 7,36 (1H, d, $J = 8$ Hz, H5').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm): δ (atribuição), 21,9 (C1), 23,6 (C6), 28,0 (C2), 35,3 (C2a), 36,7 (C5a), 55,4 (C7'), 56,7 (C1a), 57,6 (C6a), 112,4 (C2'), 114,6 (C4'), 119,0 (C6'), 129,8 (C5'), 133,8 (C1'), 160,1 (C3'), 179,6 (C3), 179,7 (C5).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 287 ($[\text{M}^+]$, 100), 244 (22), 204 (50), 149 (50), 93 (56), 43 (78).

1.2.3.3.1.3 (1a*S*,2a*S*,5a*R*,6a*R*)-1a-metil-4-(*p*-toluil)tetrahidro-1a*H*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5a*H*)-diona (16a)



Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (MM = 271,31 g mol $^{-1}$)

Aspecto: Sólido branco cristalino

Temperatura de fusão: 149,5 - 150,5 °C

R_f (hexano/acetato 1:1): 0,6

Rendimento: 28%

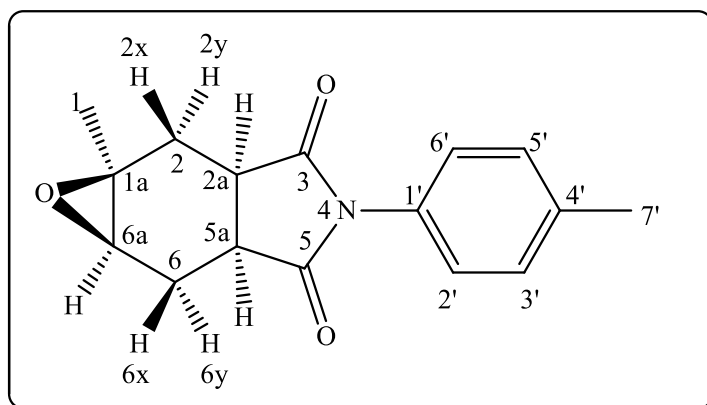
IV (ATR, ν /cm $^{-1}$): 2935, 2845, 1769, 1696, 1510, 1186, 808.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição), 1,39 (3H, s, H1), 2,00 (1H, dd, $J = 15$ e 10 Hz, H2y), 2,07 (1H, dd, $J = 15$ e 10 Hz, H6y), 2,37 (3H, s, H7'), 2,50 (1H, dd, $J = 15$ e 8 Hz, H2x), 2,67 (1H, ddd, $J = 15, 8$ e 4 Hz, H6x), 2,98 – 3,19 (3H, m, H2a, H5a e H6a), 7,13 (2H, d, $J = 8$ Hz, H3' e H5'), 7,27 (2H, d, $J = 8$ Hz, H2' e H6').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm): δ (atribuição), 21,1 (C1), 21,7 (C7'), 23,8 (C6), 28,7 (C2), 35,2 (C2a), 36,8 (C5a), 55,0 (C1a), 56,0 (C6a), 126,1 (C3' e C5'), 129,0 (C4'), 129,8 (C2' e C6'), 138,6 (C1'), 178,7 (C3), 178,8 (C5).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 271 ($[\text{M}^+]$, 81), 228 (64), 133 (41), 81 (35), 53 (42), 43 (100).

1.2.3.3.1.4 (1a*S*,2a*R*,5a*S*,6a*R*)-1a-metil-4-(*p*-toluil)tetrahidro-1a*H*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5a*H*)-diona (16b)



Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (MM = 271,31 g mol $^{-1}$)

Aspecto: Sólido branco cristalino

Temperatura de fusão: 193,5 - 194,2 °C

Rf (hexano/acetato 1:1): 0,3

Rendimento: 55%

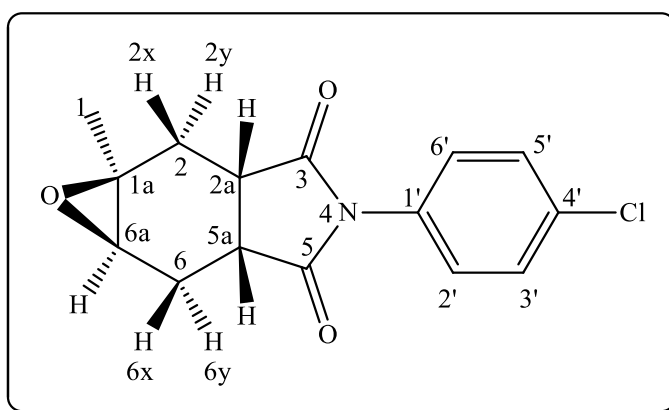
IV (ATR, ν / cm^{-1}): 2983, 2918, 2859, 1777, 1696, 1518, 1194, 821.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 δ_{CDCl_3} = 7,27 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição), 1,32 (3H, s, H1), 2,16 (1H, dd, J = 15 e 7 Hz, H2y), 2,22 (1H, dd, J = 15 e 7 Hz, H6y), 2,37 (3H, s, H7'), 2,59 (d, J = 15 Hz, 1H, H2x), 2,75 (1H, dd, J = 15 e 4 Hz, H6x), 2,89 (2H, q, J = 7 Hz, H2a e H5a), 3,04 (1H, d, J = 4 Hz, H6a), 7,17 (2H, d, J = 8 Hz, H3' e H5'), 7,25 (2H, d, J = 8 Hz, H2' e H6').

RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3 δ_{CDCl_3} = 77,0 ppm): δ (atribuição), 21,2 (C1), 21,9 (C7'), 23,5 (C6), 27,9 (C2), 35,2 (C2a), 36,6 (C5a), 56,6 (C1a), 57,6 (C6a), 126,5 (C3' e C5'), 129,7 (C2' e C6'), 130,0 (C4'), 138,4 (C1'), 179,8 (C3), 179,9 (C5).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 271 ($[\text{M}^+]$, 100), 228 (28), 188 (48), 133 (57), 93 (87), 43 (91).

1.2.3.3.1.5 (1a*S*,2a*S*,5a*R*,6a*R*)-4-(4-clorofenil)-1a-metiltetrahidro-1a*H*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5a*H*)-diona (17a)



Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ (MM = 291,73 g mol^{-1})

Aspecto: Sólido branco cristalino

Temperatura de fusão: 197,5 – 198,0 $^{\circ}\text{C}$

Rf (hexano/acetato 1:1): 0,7

Rendimento: 18%

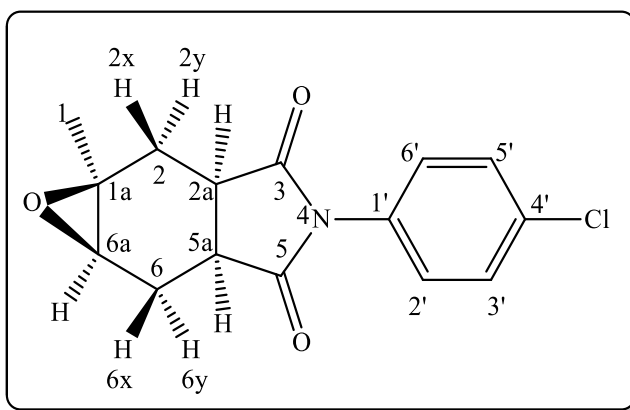
IV (ATR, ν / cm^{-1}): 2928, 1775, 1702, 1491, 1189, 840.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição), 1,40 (3H, s, H1), 2,00 (1H, dd, $J = 15$ e 10 Hz, H2y), 2,17 (1H, dd, $J = 15$ e 10 Hz, H6y), 2,51 (1H, dd, $J = 15$ e 8 Hz, H2x), 2,69 (1H, ddd, $J = 15, 8$ e 4 Hz, H6x), 3,03 – 3,21 (3H, m, H2a, H5a e H6a), 7,24 (2H, d, $J = 8$ Hz H3' e H5'), 7,44 (2H, d, $J = 8$ Hz, H2' e H6').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm): δ (atribuição), 21,9 (C1), 24,0 (C6), 28,9 (C2), 35,4 (C2a), 37,0 (C5a), 55,1 (C1a), 56,2 (C6a), 127,7 (C3' e C5'), 129,5 (C2' e C6'), 130,3 (C1'), 134,5 (C4'), 178,5 (C3), 178,6 (C5).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 291 ($[\text{M}^+]$, 36), 248 (48), 207 (30), 127 (25), 93 (26), 43 (100).

1.2.3.3.1.6 (1a*S*,2a*R*,5a*S*,6a*R*)-4-(4-clorofenil)-1a-metiltetrahidro-1a*H*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5a*H*)-diona (17b)



Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$ (MM = 291,73 g mol $^{-1}$)

Aspecto: Sólido branco cristalino

Temperatura de fusão: 206,9 – 207,4 °C

R_f (hexano/acetato 1:1): 0,4

Rendimento: 63%

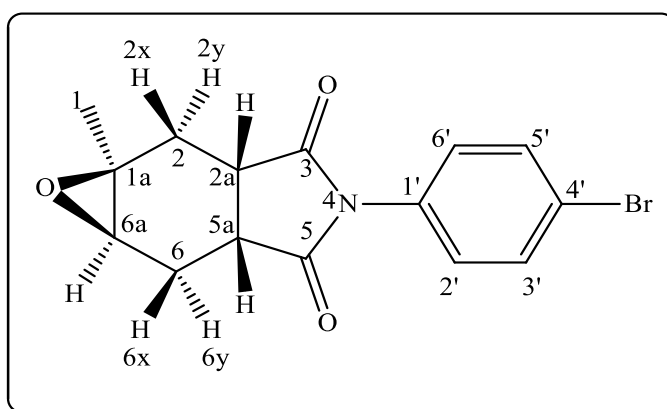
IV (ATR, ν / cm^{-1}): 3089, 2962, 1776, 1699, 1493, 1194, 830.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 δ_{CDCl_3} = 7,27 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição), 1,33 (3H, s, H1), 2,20 (1H, dd, J = 15 e 7 Hz, H2y), 2,25 (1H, dd, J = 15 e 7 Hz, H6y), 2,60 (1H, d, J = 15 Hz, H2x), 2,78 (1H, dd, J = 15 e 4 Hz, Hx), 2,91 (2H, q, J = 7 Hz, H2a e H5a), 3,06 (1H, d, J = 4 Hz, H6a), 7,24 (2H, d, J = 8 Hz, H3' e H5'), 7,43 (2H, d, J = 8 Hz, H2' e H6').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 δ_{CDCl_3} = 77,0 ppm): δ (atribuição), 21,8 (C1), 23,6 (C6), 28,0 (C2), 35,3 (C2a), 36,7 (C5a), 56,7 (C1a), 57,6 (C6a), 128,0 (C3' e C5'), 129,3 (C2' e C6'), 131,2 (C1'), 134,2 (C4'), 179,3 (C3), 179,4 (C5).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 291 ($[\text{M}^+]$, 15), 248 (5), 208 (30), 93 (100), 79 (36), 43(74).

1.2.3.3.1.7 (1a*S*,2a*S*,5a*R*,6a*R*)-4-(4-bromofenil)-1a-metiltetrahidro-1a*H*-oxireno [2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5a*H*)-diona (18a)



Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$ (MM = 336,18 g mol^{-1})

Aspecto: Sólido branco cristalino

Temperatura de fusão: 207,5 – 208,9 °C

R_f (hexano/acetato 1:1): 0,7

Rendimento: 15%

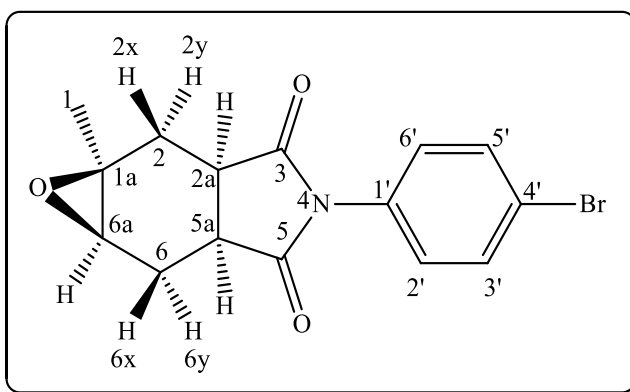
IV (ATR, ν /cm⁻¹): 3096, 2929, 1771, 1701, 1486, 1190, 840, 803.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ δ_{CDCl_3} = 7,27 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição), 1,33 (3H, s, H1), 1,93 (1H, dd, J = 15 e 10 Hz, H2y), 2,00 (1H, dd, J = 15 e 10 Hz, H6y), 2,44 (1H, dd, J = 15 e 8 Hz, H2x), 2,62 (1H, ddd, J = 15, 8 e 4 Hz, H6x), 2,96 – 3,12 (3H, m, H2a, H5a e H6a), 7,11 (2H, dd, J = 8 Hz, H3' e H5'), 7,52 (2H, dd, J = 8 Hz, H2' e H6').

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃ δ_{CDCl_3} = 77,0 ppm): δ (atribuição), 21,9 (C1), 24,0 (C6), 28,9 (C2), 35,4 (C2a), 37,0 (C5a), 55,1 (C1a), 56,1 (C6a), 122,5 (C1'), 128,0 (C3' e C5'), 130,8 (C4'), 132,5 (C2' e C6'), 178,4 (C3), 178,5 (C5).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 335 ([M⁺], 33), 337(33), 292 (28), 43 (100).

1.2.3.3.1.8 (1a*S*,2a*R*,5a*S*,6a*R*)-4-(4-bromofenil)-1a-metiltetrahidro-1a*H*-oxireno [2,3-f]isoindole-3,5(4*H*,5a*H*)-diona (18b)



Fórmula molecular: C₁₅H₁₄BrNO₃ (MM = 336,18 g mol⁻¹)

Aspecto: Sólido branco cristalino

Temperatura de fusão: 225,6 – 226,9 °C

R_f (hexano/acetato 1:1): 0,4

Rendimento: 49%

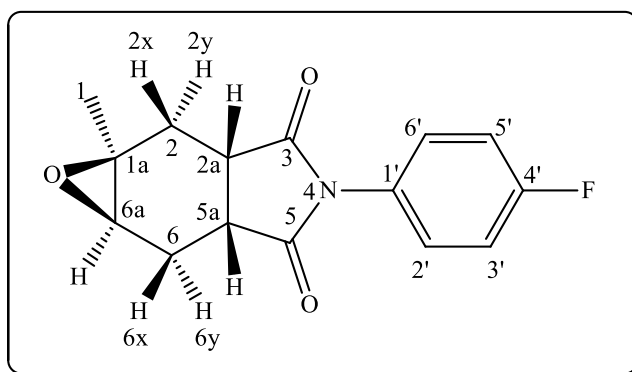
IV (ATR, ν /cm⁻¹): 3087, 2993, 2923, 1775, 1700, 1489, 1193, 826.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ δ_{CDCl_3} = 7,27 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição), 1,34 (3H, s, H1), 2,20 (1H, dd, J = 15 e 7 Hz, H2y), 2,25 (1H, dd, J = 15 e 7 Hz, H6y), 2,61 (1H, d, J = 15 Hz, H2x), 2,79 (1H, dd, J = 15 e 4 Hz, H6x), 2,93 (2H, q, J = 7 Hz, H2a e H5a), 3,07 (1H, d, J = 4 Hz, H6a), 7,21 (2H, d, J = 8 Hz, H3' e H5'), 7,59 (2H, d, J = 8 Hz, H2' e H6').

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃ δ_{CDCl_3} = 77,0 ppm): δ (atribuição), 22,0 (C1), 23,7 (C6), 28,1 (C2), 35,5 (C2a), 36,9 (C5a), 56,9 (C1a), 57,8 (C6a), 122,5 (C1'), 128,5 (C3' e C5'), 131,8 (C4'), 132,4 (C2' e C6'), 179,5 (C3), 179,6 (C5).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 335 ([M⁺], 10), 337 (10), 252 (13), 93 (100), 79 (37), 43 (67).

1.2.3.3.1.9 (1a*S*,2a*S*,5a*R*,6a*R*)-4-(4-fluorofenil)-1a-metiltetrahidro-1a*H*-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4*H*,5a*H*)-diona (19a)



Fórmula molecular: $C_{15}H_{14}FNO_3$ (MM = 275,27 g mol⁻¹)

Aspecto: Sólido branco cristalino

Temperatura de fusão: 157,2 – 158,9 °C

Rf (hexano/acetato 1:1): 0,7

Rendimento: 18%

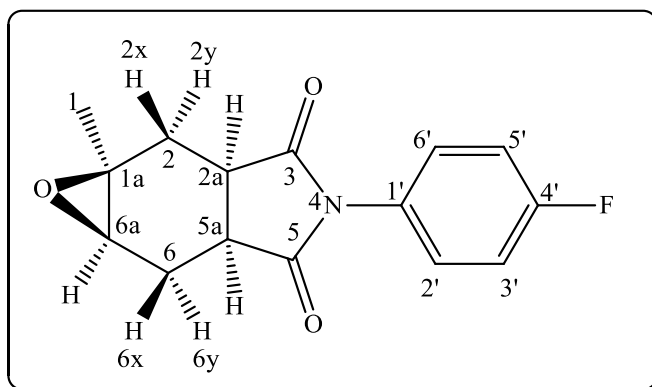
IV (ATR, ν /cm⁻¹): 3083, 2927, 1775, 1700, 1505, 1181, 843.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ δ_{CDCl_3} = 7,27 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição), 1,40 (3H, s, H1), 2,00 (1H, dd, J = 15 e 10 Hz, H2y), 2,13 (1H, dd, J = 15 e 10 Hz, H6y), 2,52 (1H, dd, J = 15 e 8 Hz, H2x), 2,70 (1H, ddd, J = 15, 8 e 4 Hz, H6x), 3,05 – 3,19 (3H, m, H2a, H5a e H6a), 7,12 – 7,18 (2H, m, H3' e H5') 7,23 – 7,29 (2H, m, H2' e H6').

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃ δ_{CDCl_3} = 77,0 ppm): δ (atribuição), 21,7 (C1), 23,8 (C6), 28,7 (C2), 35,2 (C2a), 36,8 (C5a), 55,0 (C1a), 56,0 (C6a), 116,1 (C3' e C5', d, J = 23 Hz), 127,6 (C1'), 128,1 (C2' e C6', d, J = 9 Hz), 162,1 (C4', d, J = 249 Hz), 178,5 (C3), 178,6 (C5).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 275 ([M⁺], 31), 232 (54), 137 (19), 81 (28), 53 (30), 43 (100).

1.2.3.3.1.10 (1a*S*,2a*R*,5a*S*,6a*R*)-4-(4-fluorofenil)-1a-metiltetrahidro-1a*H*-oxireno [2,3-f]isoindole-3,5(4*H*,5a*H*)-diona (19b)



Fórmula molecular: C₁₅H₁₄FNO₃ (MM = 275,27 g mol⁻¹)

Aspecto: Sólido branco cristalino

Temperatura de fusão: 153,4 – 154,1 °C

Rendimento: 73%

R_f (hexano/acetato 1:1): 0,4

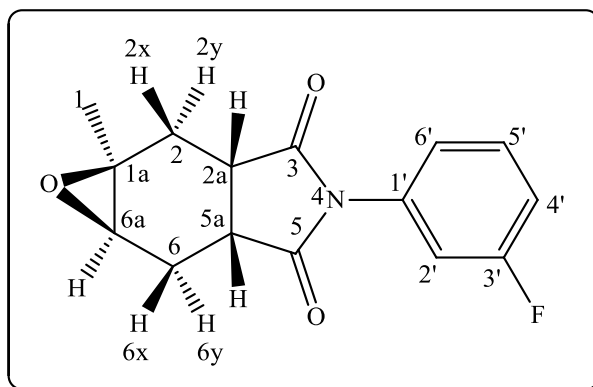
IV (ATR, ν /cm⁻¹): 3069, 2928, 1777, 1698, 1508, 1193, 833.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ δ_{CDCl₃} = 7,27 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição), 1,33 (3H, s, H1), 2,19 (1H, dd, *J* = 15 e 7 Hz, H2y), 2,23 (1H, dd, *J* = 15 e 7 Hz, H6y), 2,59 (1H, d, *J* = 15 Hz, H2x), 2,77 (1H, dd, *J* = 15 e 4 Hz, H6x), 2,91 (2H, q, *J* = 7 Hz, H2a e H5a), 3,06 (1H, d, *J* = 4 Hz, H6a), 7,08 – 7,18 (2H, m, H3' e H5'), 7,26 – 7,31 (2H, m, H2' e H6').

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃ δ_{CDCl₃} = 77,0 ppm): δ (atribuição), 21,8 (C1), 23,5 (C6), 27,9 (C2), 35,3 (C2a), 36,6 (C5a), 56,7 (C1a), 57,6 (C6a), 116,0 (C3' e C5', d, *J* = 23 Hz), 128,0 (C2' e C6', d, *J* = 10 Hz) 128,6 (C1'), 162,2 (C4', d, *J* = 248 Hz), 179,6 (C3), 179,7 (C5).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 275 ([M⁺], 38), 232 (14), 192 (46), 93 (100), 81 (47), 43 (83).

1.2.3.3.1.11 (1a*S*,2a*S*,5a*R*,6a*R*)-4-(3-fluorofenil)-1a-metiltetrahidro-1a*H*-oxireno [2,3-f]isoindole-3,5(4*H*,5a*H*)-diona (20a)



Fórmula molecular: C₁₅H₁₄FNO₃ (MM = 275,27 g mol⁻¹)

Aspecto: Sólido branco cristalino

Temperatura de fusão: 124,1 – 125,0 °C

R_f (hexano/acetato 1:1): 0,6

Rendimento: 17%

IV (ATR, ν /cm⁻¹): 2955, 1779, 1702, 1592, 1375, 1173, 821.

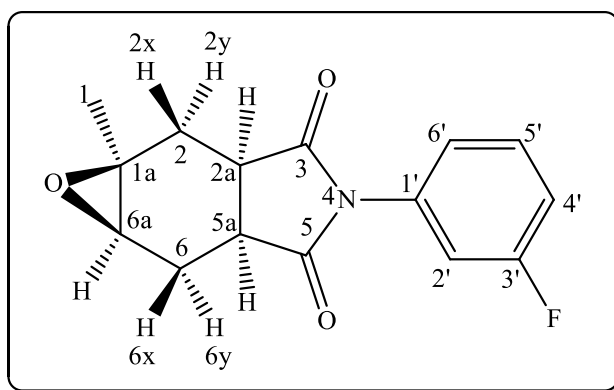
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ δ_{CDCl₃} = 7,27 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição), 1,41 (3H, s, H1), 2,02 (1H, dd, *J* = 15 e 10 Hz, H2y), 2,16 (1H, dd, *J* = 15 e 10 Hz, H6y), 2,52 (1H, dd, *J* = 15 e 8 Hz, H2x), 2,70 (1H, ddd, *J* = 15, 8 e 4 Hz, H6x), 2,98 – 3,25 (3H, m, H2a, H5a e H6a), 6,98 – 7,13 (3H, m, H2', H4' e H6'), 7,43 – 7,37 (1H, m, H5').

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃ δ_{CDCl₃} = 77,0 ppm): δ (atribuição), 21,7 (C1), 23,8 (C6), 28,7 (C2), 35,26 (C2a), 36,8 (C5a), 55,0 (C1a), 56,0 (C6a), 113,9 (C4', d, *J* = 24 Hz), 115,6 (C2', d,

$J = 21$ Hz), 121,9 (C6', d, $J = 3$ Hz), 130,2 (C5', d, $J = 9$ Hz), 133,0 (C1', d, $J = 10$ Hz), 162,6 (C3', d, $J = 248$ Hz), 178,2 (C3), 178,31 (C5).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 275 ([M⁺], 22), 232 (50), 81 (25), 55 (31), 43 (100).

1.2.3.3.1.12 (1a*S*,2a*R*,5a*S*,6a*R*)-4-(3-fluorofenil)-1a-metiltetrahidro-1a*H*-oxireno [2,3-f]isoindole-3,5(4*H*,5a*H*)-diona (20b)



Fórmula molecular: C₁₅H₁₄FNO₃ (MM = 275,27 g mol⁻¹)

Aspecto: Sólido branco cristalino

Temperatura de fusão: 128,0 – 129,1 °C

R_f (hexano/acetato 1:1): 0,4

Rendimento: 64%

IV (ATR, ν /cm⁻¹): 3067, 2922, 1777, 1697, 1597, 1390, 1182, 849.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃ δ_{CDCl₃} = 7,27 ppm): δ (integração, multiplicidade, constante de acoplamento, atribuição), 1,34 (3H, s, H1), 2,20 (1H, dd, $J = 15$ e 7 Hz, H2y), 2,25 (1H, dd, $J = 15$ e 7 Hz, H6y), 2,61 (1H, d, $J = 15$ Hz, H2x), 2,79 (1H, dd, $J = 15$ e 4 Hz, H6x), 2,93 (2H, q, $J = 7$ Hz, H2a e H5a), 3,07 (1H, d, $J = 4$ Hz, H6a), 7,04 – 7,17 (3H, m, H2', H4' e H6'), 7,35 – 7,51 (1H, m, H5').

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm): δ (atribuição), 21,8 (C1), 23,6 (C6), 28,0 (C2), 35,3 (C2a), 36,7 (C5a), 56,7 (C1a), 57,6 (C6a), 114,3 (C4', d, $J = 23$ Hz), 115,5 (C2', d, $J = 23$ Hz), 122,4 (C6', d, $J = 3$ Hz), 130,2 (C5', d, $J = 9$ Hz), 134,0 (C1', d, $J = 10$ Hz), 162,6 (C3', d, $J = 247$ Hz), 179,2 (C3), 179,3 (C5).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 275 ($[\text{M}^+]$), 232, 192, 93, 81, 43.

1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.3.1 Síntese das amidas (3-8)

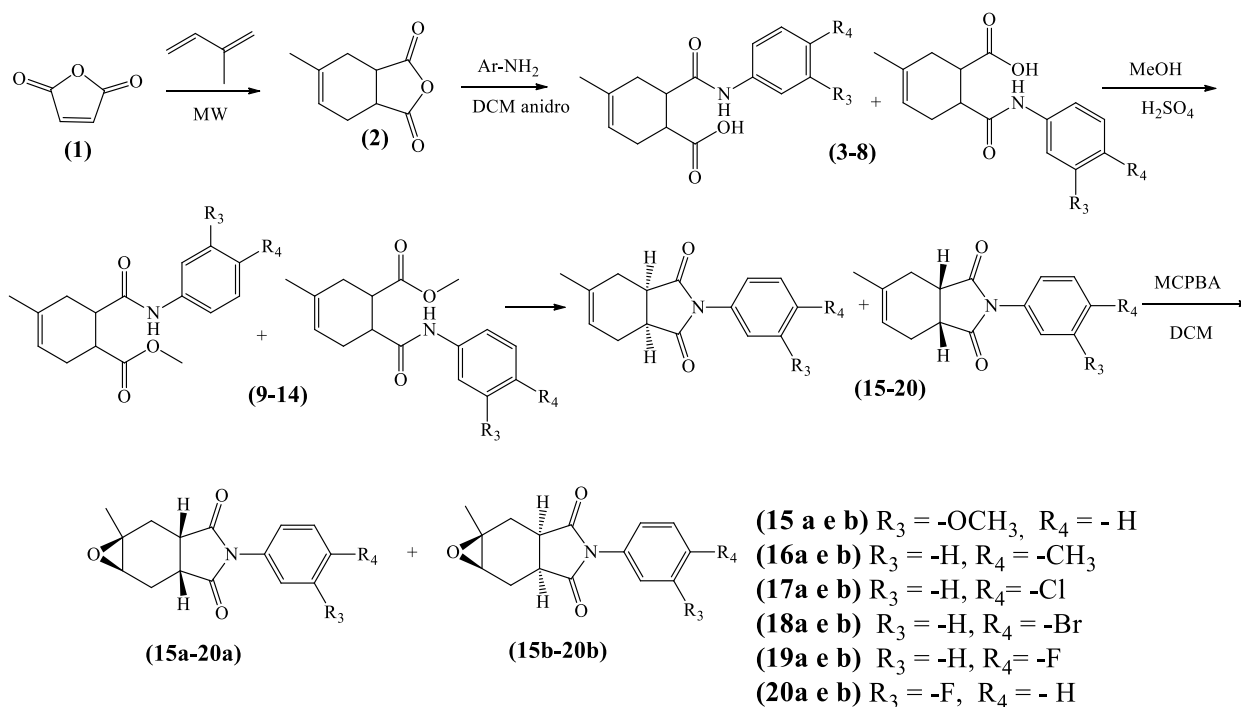
O anidrido (**2**) foi sintetizado por meio de reação de Diels-Alder entre o isopreno (dieno) e o anidrido maleico (dienófilo). O sólido obtido foi lavado com hexano obtendo o anidrido (**2**) com rendimento de 99%. Esta reação consiste em uma cicloadição [4+2] onde 4 representa os quatro elétrons π do isopreno e 2 representa os dois eletros π do anidrido maleico envolvidos no rearranjo eletrônico. Por ocorrer em uma única etapa reacional sem a formação de intermediários com carga e pelo seu estado de transição cíclico, a reação Diels-Alder também é conhecida como reação pericíclica.

Em seguida foi realizada uma reação de adição/eliminação nucleofílica entre o anidrido (**2**) e diferentes aminas aromáticas, obtendo os compostos (**3-8**), que foram purificados através de recristalização na mistura de DCM e hexano, obtendo rendimentos que variam de 65 % a 99 %. As reações entre as respectivas aminas aromáticas e o anidrido (**2**), ocorre por meio de ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio das aminas a um dos carbonos eletrofílico (carbonos das carbonilas) do anidrido, levando à formação das amidas correspondentes.

Os dados espectroscópicos (IV, RMN de ^1H e ^{13}C) e espectrométricos (massas) e a caracterização de todos estes compostos (**2-8**) encontram-se em trabalho publicado recentemente.³⁴

A rota sintética realizada no presente trabalho está mostrada no **Esquema 4**.

Esquema 4: Rota sintética para síntese das imidas cíclicas (15a-20a e 15b-20b).



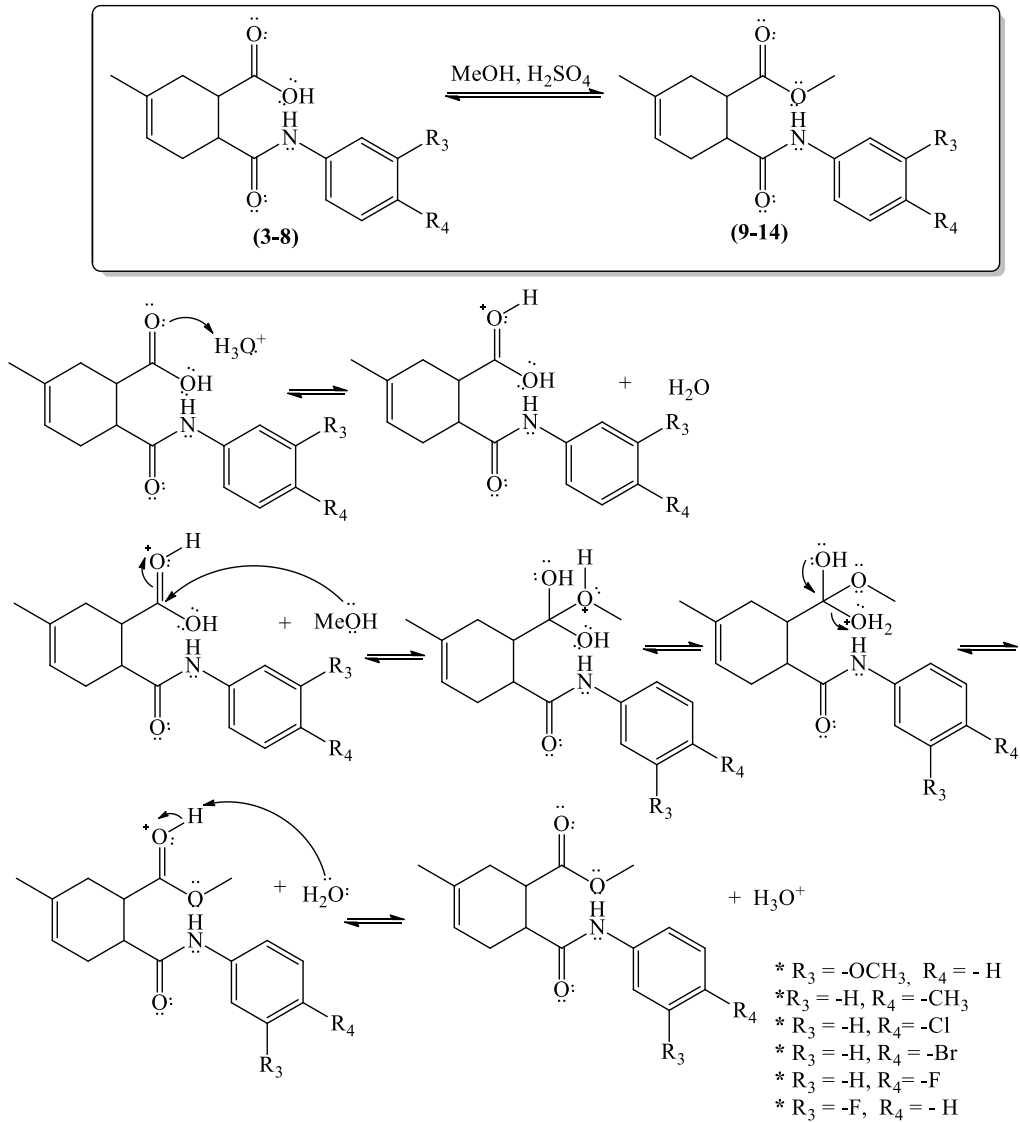
Fonte: A autora.

1.3.2 Síntese das tetrahydroftalimidias (15-20)

Inicialmente foi realizada uma esterificação das amidas (3-8) de forma a transformar a hidroxila presente no ácido carboxílico em melhor grupo de saída, o grupo metoxila (-OCH₃).

Foi realizada uma esterificação clássica catalisada por ácido usando apenas metanol e H₂SO₄. O ácido sulfúrico protona a carbonila do ácido carboxílico presente na molécula, tornando-a assim mais eletrofílica. O metanol atua como nucleófilo, atacando a carbonila formando o intermediário tetraédrico. Por fim acontece a restituição da carbonila e liberação de uma molécula de água, formando os ésteres (9-14). Como a reação é reversível, é necessário assegurar que o equilíbrio seja deslocado para a formação do éster, utilizando assim excesso do álcool, neste caso foi realizado a solvólise onde o metanol atuava como solvente e reagente.³⁵ O mecanismo clássico da reação de esterificação catalisada por ácido está ilustrado no Esquema 5.

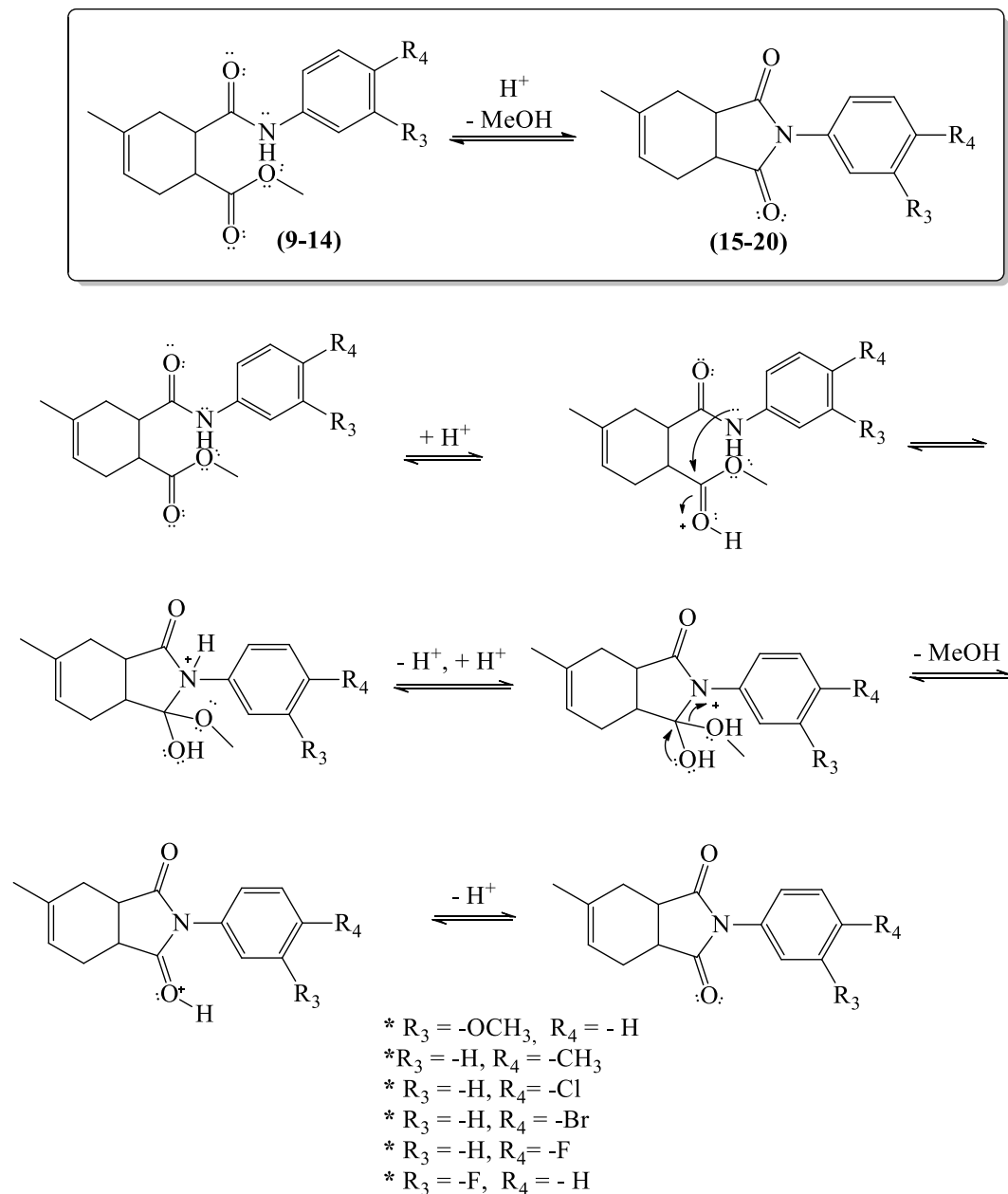
Esquema 5: Mecanismo clássico de esterificação catalisada por ácido.



Fonte: A autora.

Após a reação de esterificação, o ácido sulfúrico presente no meio reacional, ativa a carbonila do éster, tornando-a mais eletrofílica, e susceptível ao ataque do par de elétrons no nitrogênio da função amida presente na molécula. Em seguida há restituição da carbonila e liberação de uma molécula de metanol obtendo as tetrahydroftalimididas (**15-20**).

Esquema 6: Mecanismo proposto para formação das tetrahydroftalimidias (**15-20**).



Fonte: A autora.

Não foi possível deslocar totalmente a reação no sentido de formação das tetrahydroftalimidias, tendo no meio reacional a mistura destas imidas (**15-20**) e dos ésteres (**9-14**). Devido à dificuldade de separação destes dois compostos, a mistura foi injetada em um cromatógrafo a gás para que através dos cromatogramas obtidos fosse possível calcular a porcentagem do éster e das imidas presente na mistura a partir das áreas dos picos do cromatograma.

Os cromatogramas obtidos encontram-se no Apêndice (**Figuras 52 a 57, Páginas 136 e 137**), e na **Tabela 4** é mostrado os valores de áreas dos picos do cromatograma, e a proporção da mistura tetrahidroftalimidas/ésteres.

Tabela 4: Dados obtidos através dos cromatogramas (**Figuras 52 a 57**).

Mistura (ésteres e tetrahidroftalidas)	Proporção (imida:éster) (%) ^a
(9) e (15)	63:37
(10) e (16)	74:26
(11) e (17)	65:35
(12) e (18)	70:30
(13) e (19)	69:31
(14) e (20)	62:38

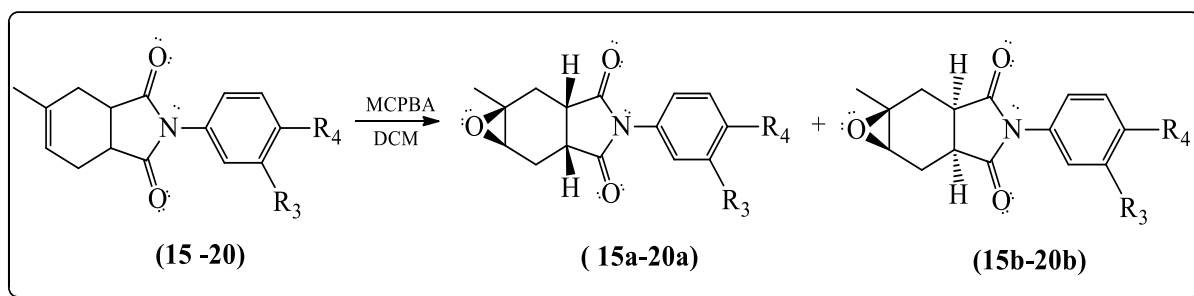
^aAs proporções foram calculadas com base nas áreas dos picos obtidos pelos cromatogramas das misturas reacionais.

1.3.3 Síntese das imidas cíclicas epoxidadas (15a-20a e 15b-20b)

O ácido *meta*-cloroperbenzóico (MCPBA) é um reagente muito conhecido na literatura para a formação de epóxidos, sendo estes últimos amplamente utilizados como intermediários sintéticos úteis na formação de novos compostos, principalmente pela estereoespecificidade da reação.

O mecanismo para a formação dos epóxidos, já conhecido na literatura, é mostrado no **Esquema 7**. A reação realizada, além de ocorrer de maneira estereoespecífica, pode ocorrer também de forma estereosseletiva, favorecendo a formação do anel epóxido na face menos impedida da tetrahidroftalimida.³⁵

Esquema 7: Proposta mecânica para formação do epóxido.



* $R_3 = -OCH_3$, $R_4 = -H$

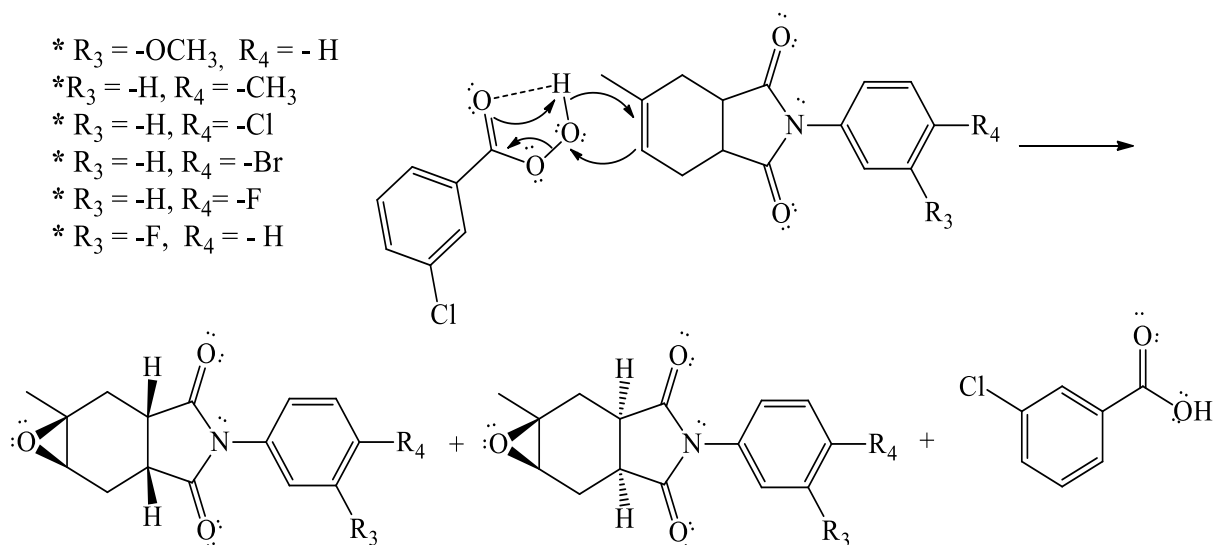
* $R_3 = -H$, $R_4 = -CH_3$

* $R_3 = -H$, $R_4 = -Cl$

* $R_3 = -H$, $R_4 = -Br$

* $R_3 = -H$, $R_4 = -F$

* $R_3 = -F$, $R_4 = -H$



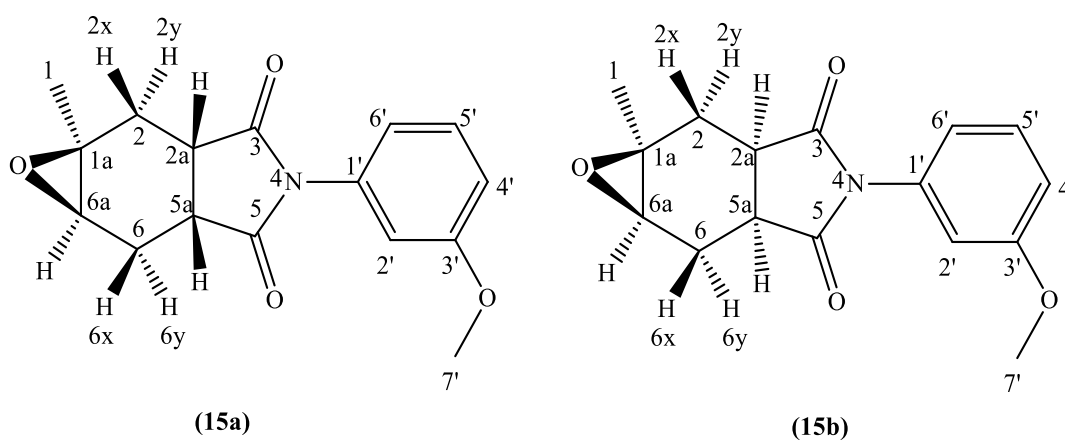
Fonte: A autora.

A partir de cada tetrahydroftalimida foi obtido um par de diastereoisômeros de imidas cíclicas epoxidadas (**15a-20a** e **15b-20b**), que foram purificados a partir de colunas cromatográficas e recristalização em éter dietílico. Todos os compostos obtidos foram caracterizados a partir de seus dados espectroscópicos (IV, RMN de 1H e ^{13}C , DEPT, COSY e HMQC) e espectrométricos (EM). Porém como são compostos muito semelhantes, serão discutidos apenas os espectros dos diastereoisômeros (**15a**) e (**15b**), confirmando suas sínteses. Os espectros no IV, EM, RMN de 1H e ^{13}C dos demais compostos (**16a-20a** e **16b-20b**) encontram-se no Apêndice (**página 135**).

A seguir discutiremos a interpretação dos dados espectroscópicos e espectrométricos dos dois produtos obtidos, majoritário e minoritário e sua atribuição aos diastereoisômeros (**15b**) e (**15a**) respectivamente. Esta atribuição foi concluída a partir da análise do ângulo diedro entre alguns hidrogênios, a constante de acoplamento segundo a curva Karplus e os acoplamentos observados nos espectros de RMN de 1H .

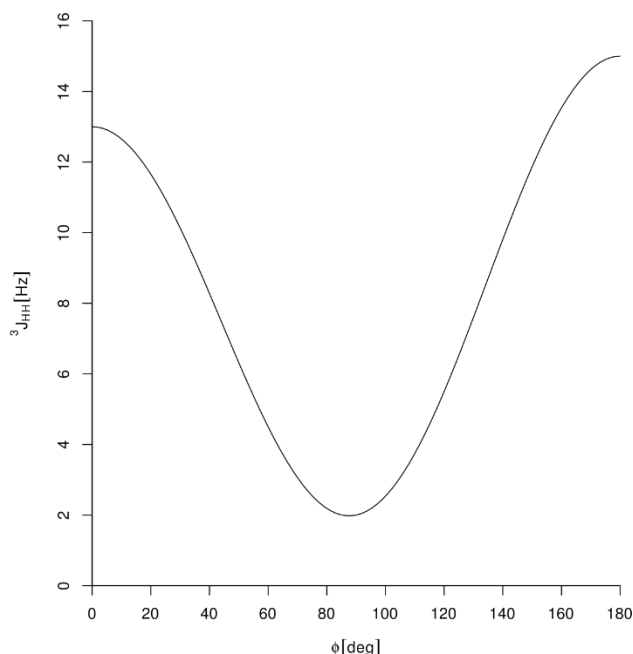
A **Figura 11**, mostra as estruturas candidatas para os dois diastereoisômeros e a tabela onde apresenta os ângulos diédricos entre os hidrogênios e as constantes de acoplamento previstas pela equação de Karplus, **Figura 12**.²⁶ para as estruturas candidatas para **(15a)** e **(15b)**. Os ângulos diédricos foram visualizados no GaussView 6.0 para as conformações mais estáveis após a otimização da estrutura usando Gaussian 16, através da metodologia descrita no Capítulo 2. Assim, as constantes de acoplamento junto com os dados de NOESY foram usados para definir as estereoquímicas relativas dos compostos **(15a)** e **(15b)**.

Figura 11: Ângulos diédricos para os compostos **15a** e **15b** e constantes de acoplamento correspondentes de acordo com a equação de Karplus.



Posição	Estrutura candidata (15a)		Estrutura candidata (15b)	
	Ângulos entre hidrogênios (°)	<i>J</i> (Hz)	Ângulos entre hidrogênios (°)	<i>J</i> (Hz)
2y-2a	160	8-10	44	4-8
2x-2a	42	4-8	70	0-1
6y-5a	160	8-10	44	4-8
6x-5a	41	4-8	73	0-1
6y-6a	75	0-1	75	0-1
6x-6a	42	4-8	44	4-8

Fonte: A autora

Figura 12: Equação de Karplus.

Fonte: Pavia, 2012.

Iniciaremos a interpretação dos dados do composto obtido majoritariamente.

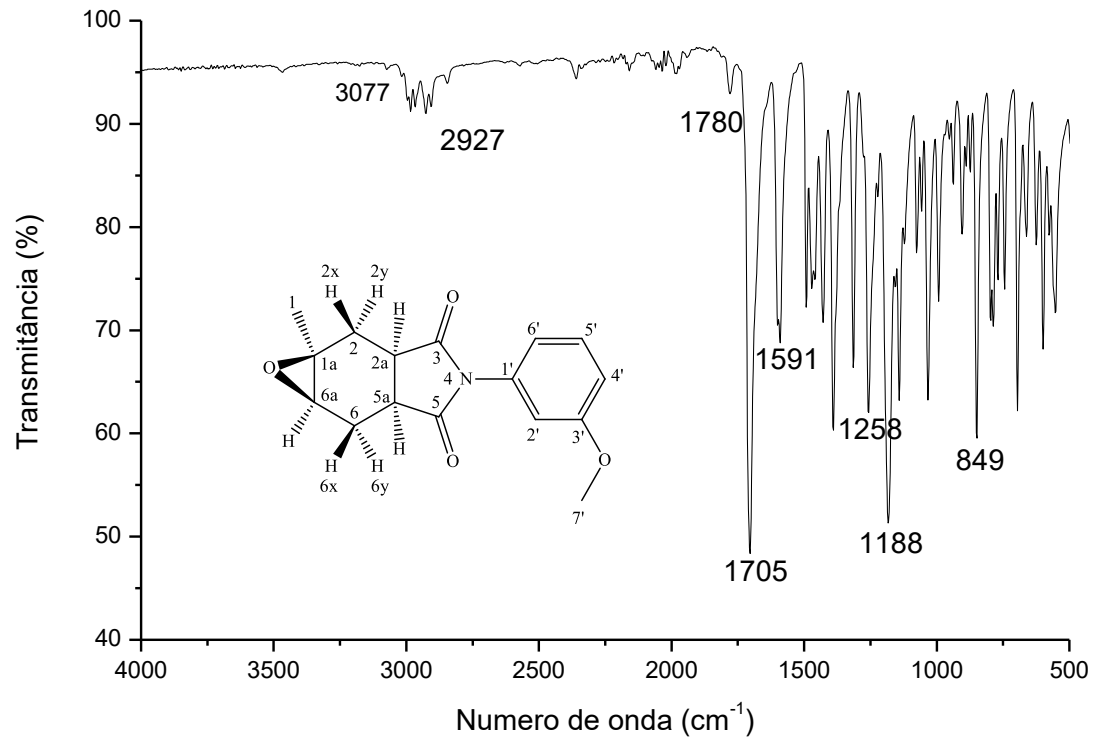
1.3.3.1 Elucidação estrutura do composto (1a*S*,2a*R*,5a*S*,6a*R*)-4-(3-metoxifenil)-1a-metiltetrahydro-1aH-oxireno[2,3-f]isoindole-3,5(4H,5aH)-diona (15b)

Analisando o espectro no IV do composto (15b) (Figura 13), observamos a banda em 3077 cm^{-1} referente ao estiramento de ligações C-H de carbonos com hibridização sp^2 presentes em anéis aromáticos. Próximo a 2927 cm^{-1} observamos bandas referentes a ligação C-H de carbonos com hibridização sp^3 . Essa diferença no número de onda se deve ao maior caráter *s* da ligação, quanto maior o caráter *s* da ligação C-H, mais forte será a ligação, resultando em uma absorção em maior número de onda. Na região entre 2500 e 2000 cm^{-1} pode ser observado bandas harmônicas características de compostos aromáticos.

Observamos duas bandas referentes a ligação C=O, em 1780 e 1705 cm^{-1} , estas foram atribuídas as carbonilas da imida. Esse número de onda é observado em imidas cíclicas com anel de cinco membros. Também é possível observar que uma das bandas é bem mais intensa que a outra, sendo característico de imidas cíclicas assimétricas. Em relação a função imida, também podemos observar uma banda em 1188 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-N-C.

Também pode ser observada a banda em 1591 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=C presente em anéis aromáticos.

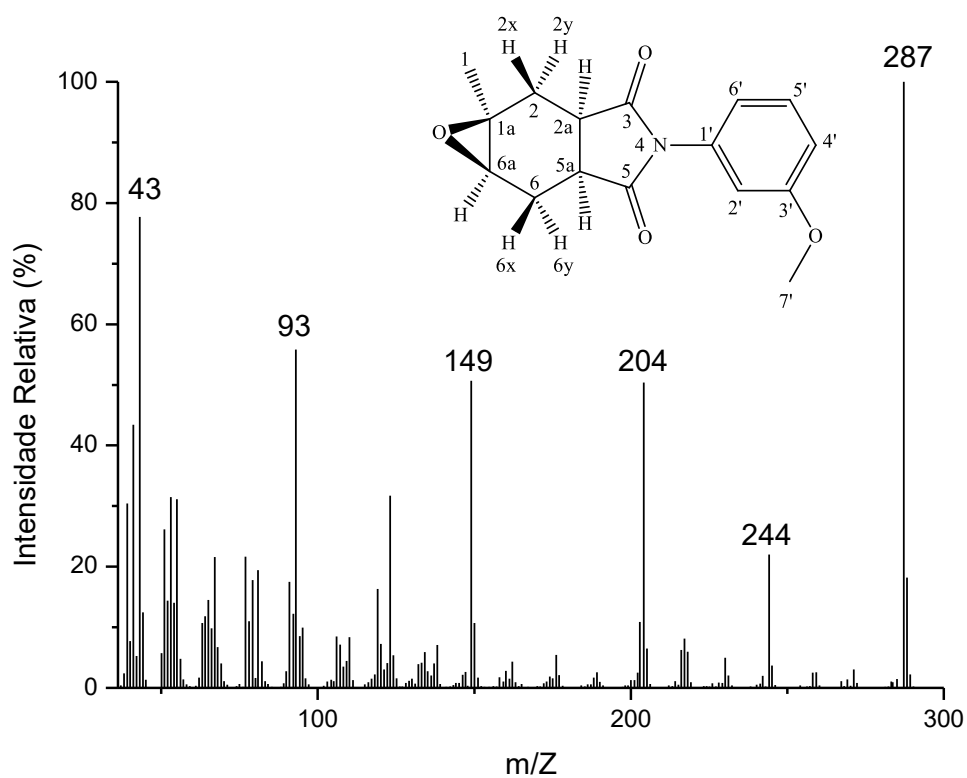
Figura 13: Espectro no IV do composto (15b).



Fonte: A autora.

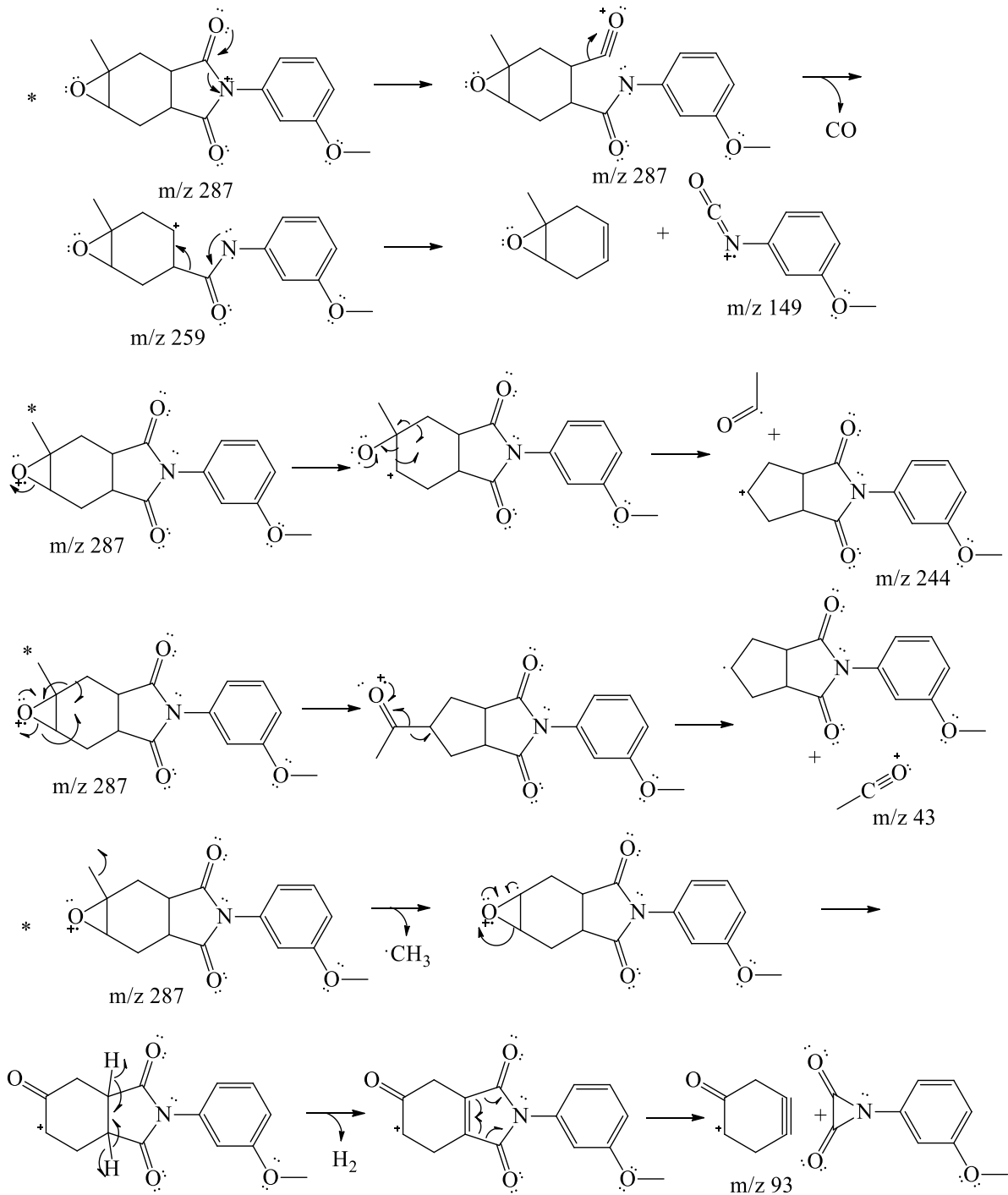
Ao analisarmos o espectro de massas do composto **(15b)** (**Figura 14**), podemos observar a presença do pico do íon molecular ($[M]^+$), que neste caso também é o pico base com $m/z = 287$. As fragmentações dos principais picos observadas no espectro de massas estão representadas na **Figura 15**.

Figura 14: Espectro de massas do composto **(15b)**.



Fonte: A autora.

Figura 15: Proposta mecânica de fragmentação para o composto (**15b**).



Fonte: A autora.

Para elucidação da configuração do composto (**15b**), foi realizada uma interpretação cuidadosa dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C associados aos espectros de DEPT e aos mapas de contorno COSY, NOESY, HMQC e HMBC.

No espectro de RMN de ^1H do composto (**15b**) (**Figura 17**), podemos observar dois simples em 1,32 e 3,80 ppm referente, respectivamente, aos grupos metila e metoxila presentes na molécula. Os átomos de hidrogênio do grupo metoxila encontram-se mais desblindados devido ao efeito atrator de elétrons do átomo de oxigênio que é altamente eletronegativo.

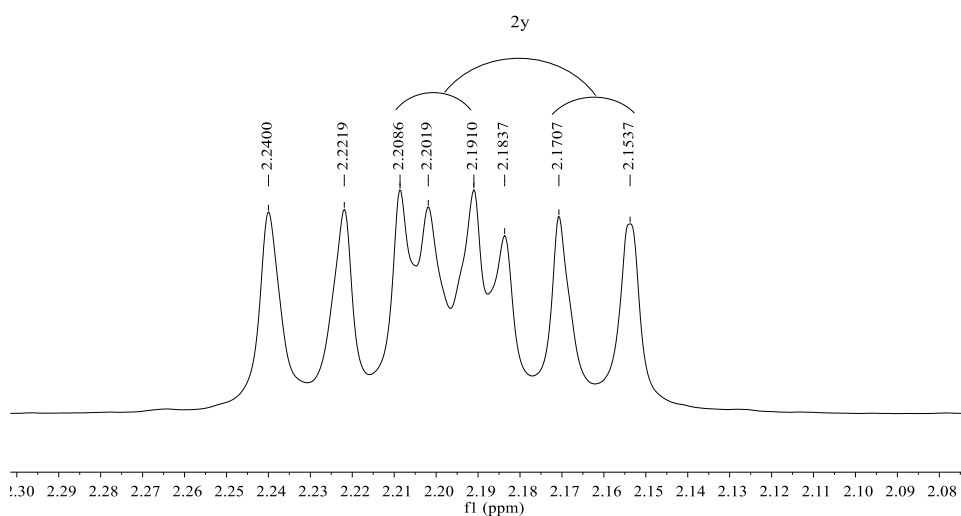
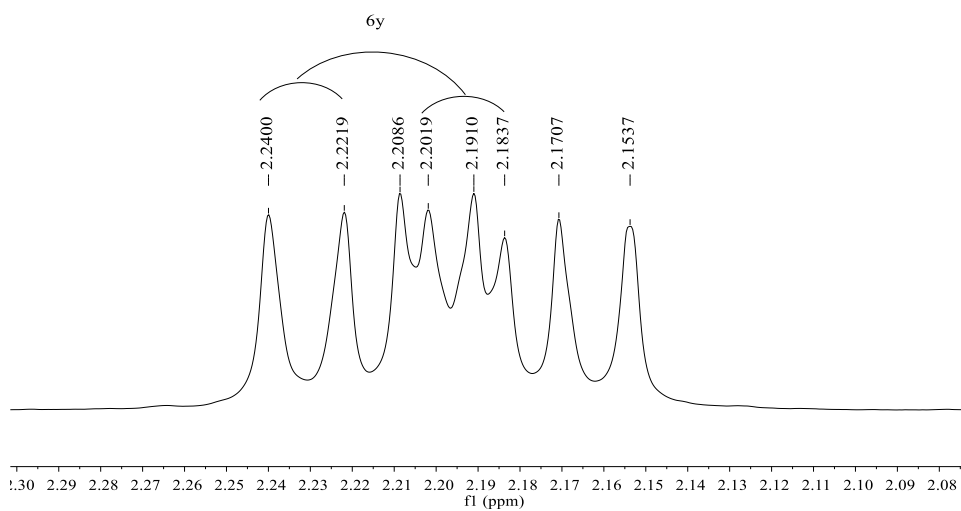
Em 3,04 ppm no espectro de RMN de ^1H (**Figura 17**), observamos um duplete com $J=4$ Hz referente ao hidrogênio **H6a** que encontra-se acoplado com **H6x**, este acoplamento pode ser observado no mapa de contorno COSY (**Figura 18**). Esta atribuição também pode ser confirmada pela integração para 1 hidrogênio e pela análise do mapa de contorno HMQC (**Figura 22**), onde o sinal atribuído ao **H6a** correlaciona com um sinal de carbono (**C6a**) presente em uma região característica de carbonos ligadas a átomos eletronegativos. O não acoplamento entre **H6a** e **H6y** pode ser explicado pelo ângulo diédrico entre eles, 75° , que segundo a equação de Karplus resultaria em uma constante de acoplamento próxima a zero (**Figuras 11 e 12**).

Ainda analisando o espectro de RMN de ^1H (**Figura 17**), observamos o quinteto em 2,89 ppm com $J=7\text{Hz}$ referente aos hidrogênios **H2a** e **H5a**. Estes por serem quimicamente equivalentes não acoplam entre si, a multiplicidade do sinal observada é referente ao acoplamento de primeira ordem desses hidrogênios com **H6y** e **H2y**, esses acoplamentos podem ser observados no mapa de contorno COSY (**Figura 18**) e pelo mapa de contorno no HMQC (**Figura 22**) onde este sinal correlaciona-se com os dois carbonos diferentes. Novamente o não acoplamento entre **H2a** e **H2x**, **H5a** e **H6x**, pode ser explicado pelo ângulo diédrico entre eles, 70° e 73° respectivamente, que segundo a equação de Karplus resultaria em uma constante de acoplamento próxima a zero (**Figuras 11 e 12**).

O composto (**15b**) apresenta dois pares de hidrogênios diastereotópicos (**H2x-H2y** e **H6x-H6y**). No espectro de RMN de ^1H do composto (**15b**) (**Figura 17**) na região de 2,06 – 2,29 ppm, podemos observar dois duplo dupletos em 2,21 e 2,18 ppm que podem ser melhor observados na **Figura 16**. O duplo duplete em 2,21 ppm com $J=15$ e 7 Hz, foi atribuído ao hidrogênio **H6y**, as constantes de acoplamento observadas são devido ao acoplamento geminal entre **H6y** e **H6x** ($J=15$ Hz) e ao acoplamento vicinal entre **H6y** e **H5a** ($J=7$ Hz). Estes acoplamentos podem ser observados no mapa de contorno COSY (**Figura 18**). O duplo duplete em 2,18 ppm com $J=15$ e 7 Hz, foi atribuído ao hidrogênio **H2y**, as constantes de acoplamento observadas são devido ao acoplamento geminal entre **H2y** e **H2x** ($J=15$ Hz), e ao acoplamento vicinal entre **H2y** e **H2a** ($J=7$ Hz). Novamente estes acoplamentos podem ser observados no mapa de contorno COSY (**Figura 18**). As atribuições de **H6y** e **H2y** também podem ser

confirmadas pelo NOESY (**Figura 19**) onde observamos a correlação entre os dois dupletos referentes a H6y e H2y e o multipletto referente a H2a e H5a; e pelo HMQC (**Figura 22**) onde observamos a correlação de **H6y** com **C6** e **H2y** com **C2**, as atribuições destes carbonos serão discutidas posteriormente.

Figura 16: Sinal ampliado referente aos hidrogênios **H2y** e **H6y**, do espectro de RMN de ^1H do composto (**15b**).



Fonte: A autora.

Ainda discutindo sobre os hidrogênios diastereotópicos, no espectro de RMN de ^1H do composto (**15b**) (**Figura 17**), podemos observar em 2,59 ppm, o duplete com $J=15$ Hz atribuído ao hidrogênio **H2x**. A constante de acoplamento observada é devido ao acoplamento geminal entre **H2x** e **H2y**. Esta atribuição pode ser confirmada pelo mapa de contorno COSY (**Figura 18**), onde podemos observar que **H2x** só acopla com **H2y** e pelo HMQC (**Figura 22**) onde observamos a correlação **H2x** com **C2**. O duplo-duplete observado em 2,77 ppm com $J=15$ e 4 Hz, foi atribuído ao hidrogênio **H6x**, no mapa de contorno COSY (**Figura 18**), podemos observar o acoplamento geminal entre **H6y** e **H6x** ($J=15$ Hz) e acoplamento vicinal entre **H6x** e **H6a** ($J=4$ Hz). A atribuição de **H6x** também pode ser confirmada pelo HMQC (**Figura 22**) onde observamos a correlação de **H6x** com **C6**. Todos os valores das constantes de acoplamentos observados para os hidrogênios diastereotópicos estão de acordo com os valores previstos pela equação de Karplus (**Figuras 11 e 12**)

Os sinais referentes aos hidrogênios do anel aromático, **H2'**, **H4'**, **H6'** e **H5'**, podem ser observados na parte mais desblindada do espectro de RMN de ^1H (**Figura 17**). Essa desblindagem ocorre devido ao efeito anisotrópico causado pelo anel aromático. O tripleto em 6,84 ppm com $J=2$ Hz foi atribuído ao hidrogênio **H2'** devido seu acoplamento com os hidrogênios **H4'** e **H6'**. Os duplo-dupletos em 6,89 e 6,92 ppm com os respectivos $J=8$, 2 e 1 Hz foram atribuídos aos hidrogênios **H6'** e **H4'**. Em 7,35 ppm pode ser observado um tripleto com $J=8$ Hz referente ao hidrogênio **H5'**, devido a seu acoplamento com **H4'** e **H6'**. Todos esses acoplamentos podem ser observados no mapa de contorno COSY (**Figura 18**). Analisando o padrão destes sinais podemos concluir que trata-se de uma substituição na posição *meta* no benzeno.

Analisando o espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 20**), o sinal mais blindado, em 21,8 ppm, foi atribuído ao carbono metílico **C1**. Esta atribuição pode ser confirmada pelo HMQC (**Figura 22**), onde observamos a correlação deste sinal com o simpleto referente a **H1**. Os sinais em 23,5 e 27,9 ppm foram atribuídos aos carbonos **C2** e **C6** respectivamente. Confirmamos esta atribuição analisando o mapa de contorno HMQC (**Figura 22**), onde o sinal referente a **C6** correlaciona com os sinais referente aos hidrogênios **H6x** e **H6y**, e o sinal referente a **C2** correlaciona com os sinais referentes aos hidrogênios **H2x** e **H2y**. Além disso, observando o espectro DEPT (**Figura 21**), estes dois sinais são os únicos que se encontram opostos ao restante, indicando que possuem 2 hidrogênios ligados a eles. Em 35,3 e 36,6 ppm do RMN de ^{13}C (**Figura 20**), foram observados dois sinais que foram atribuídos aos carbonos **C2a** e **C5a**, estes dois sinais correlacionam-se com o quinteto referente aos hidrogênios **H2a** e **H5a** como pode ser observado no HMQC (**Figura 22**), confirmando suas atribuições.

Na região entre 50 e 60 ppm do espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 20**), podemos observar a presença de três sinais, 55,4, 56,6 e 57,6 ppm, referentes aos carbonos **C7'**, **C1a** e **C6a**, estes sinais encontram-se mais desblindados em relação aos já discutidos anteriormente, porque todos encontram-se ligados a um átomo eletronegativo, nesse caso o oxigênio. O sinal em 56,6 ppm foi atribuído ao **C1a** já que ele não está presente quando analisamos o espectro DEPT (**Figura 21**), onde o sinal de carbonos que não possuem hidrogênios ligados a ele, não estão presentes no espectro. Já a atribuição de **C6a** e **C7'** foi realizada através da análise do mapa de contorno HMQC (**Figura 22**), onde o sinal atribuído a **C6a** correlaciona com **H6a** e o sinal atribuído a **C7'** correlaciona com o simpleto referente ao **H7'**.

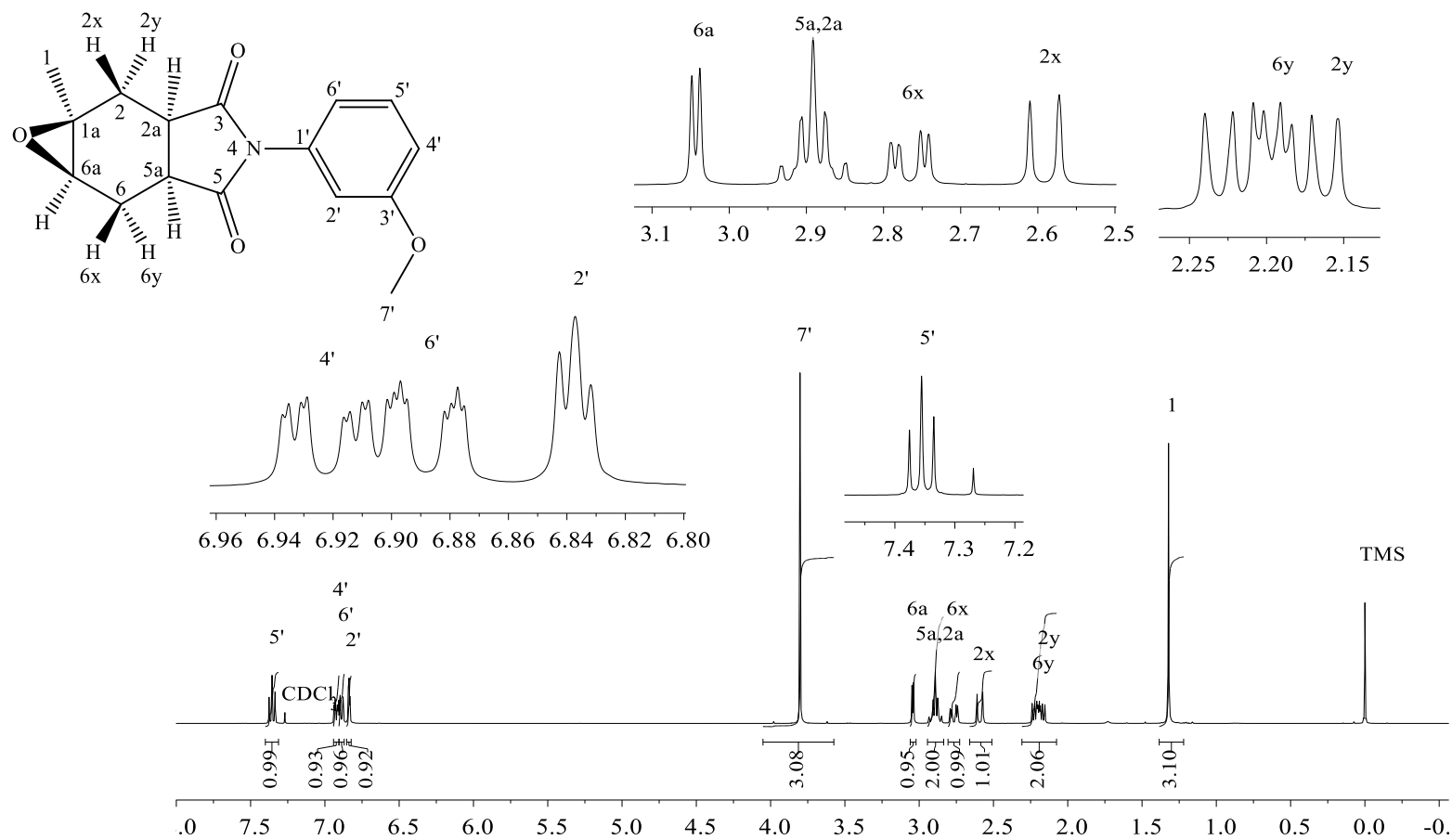
Os carbonos aromáticos **C2'**, **C4'**, **C6'**, **C5'**, **C1'** e **C3'** foram atribuídos respectivamente aos sinais em 112,4, 114,5, 119,0, 129,7, 133,7 e 160,0 ppm no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 20**). Ao analisarmos o espectro de DEPT (**Figura 21**), observamos que os sinais em 160,0 e 133,7 ppm não estão presente, indicando que estes carbonos não possuem hidrogênios ligados a ele, assim estes foram atribuídos respectivamente aos carbonos **C3'** e **C1'**. **C3'** encontra-se mais desblindado que **C1'** porque está ligado a um átomo mais eletronegativo (oxigênio). As atribuições dos carbonos **C2'**, **C4'**, **C6'** e **C5'** foram feitas através do mapa de contorno HMQC (**Figura 22**), onde o sinal que correlaciona com **H2'** foi atribuído ao **C2'**, o sinal que correlaciona com **H6'** foi atribuído ao **C6'**, o sinal que correlaciona com **H4'** foi atribuído ao **C4'** e o sinal que correlaciona com **H5'** foi atribuído ao **C5'**. Também no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 20**), podemos observar o padrão dos sinais referentes aos carbonos aromáticos, como sendo característicos de substituição *meta*.

Os sinais mais desblindados do espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 20**), com deslocamento químico em 179,6 e 179,7 ppm, foram atribuídos aos carbonos carbonílicos **C3** e **C5**. Esta atribuição pode ser confirmada pelo DEPT (**Figura 21**), onde observamos que estes sinais não estão presentes no espectro.

Através do mapa de contorno HMBC do composto de (**15b**) (**Figura 23**), podemos observar a correlação entre hidrogênio e carbono com J^2 , **H2y** com **C2a**, **H6y** com **C5a**, **H2x** com **C2a** e **C1a**, **H6x** com **C5a** e **C6a**, e **H6a** com **C1a**.

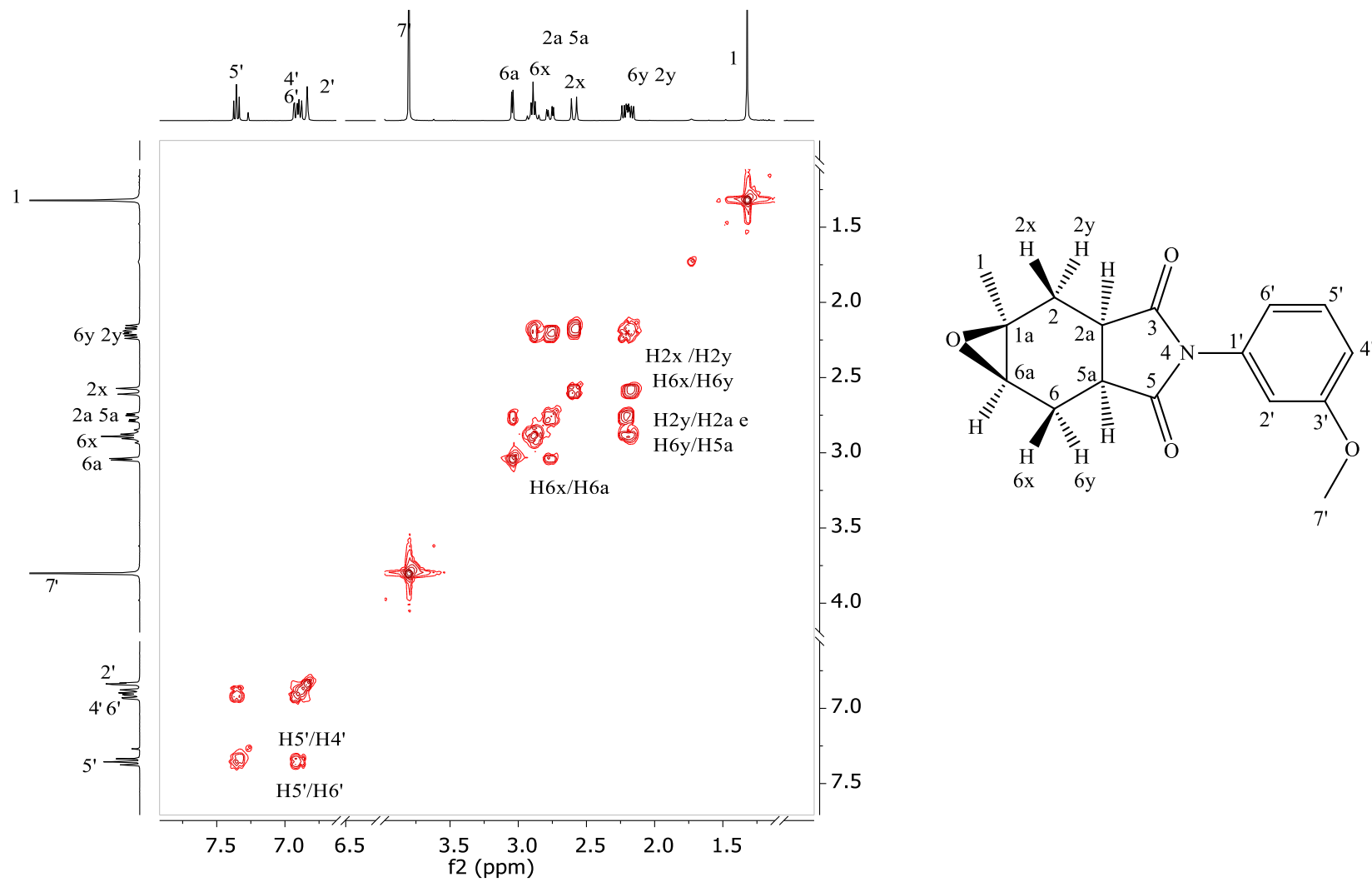
Por último, ao analisar o mapa de contorno NOESY (**Figura 19**) do composto (**15b**) podemos observar a correlação entre os duplo-dupletos referentes a **H2y** e **H6y** e o multipletto referente a **H2a** e **H5a**, e a correlação entre o dupletto referente a **H6a** e o multipletto referente a **H2a** e **H5a**, confirmando assim a configuração do composto (**15b**) onde o anel imídico e o epóxido encontram-se na mesma face da molécula.

Figura 17: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (**15b**).



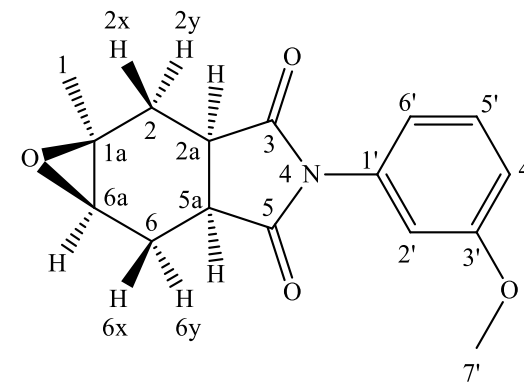
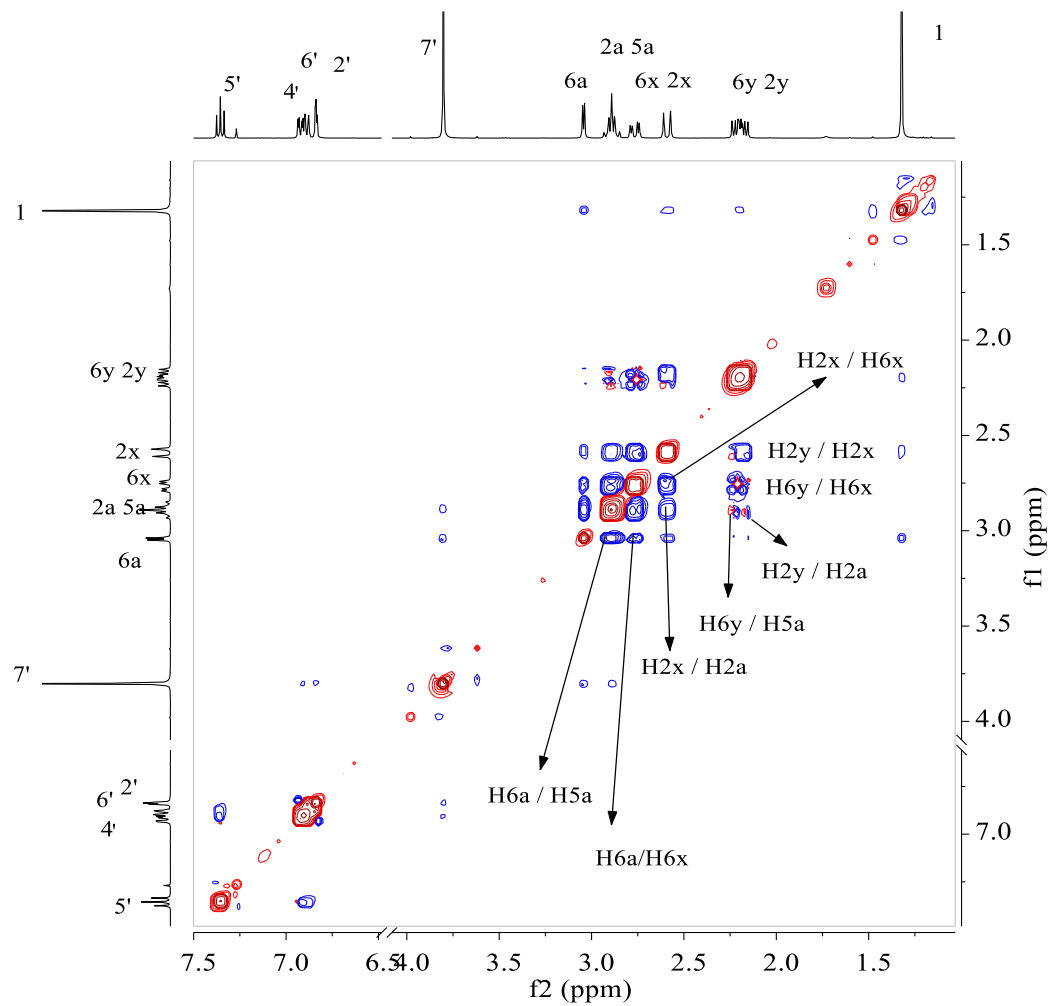
Fonte: A autora.

Figura 18: Mapa de contorno COSY do composto (**15b**).



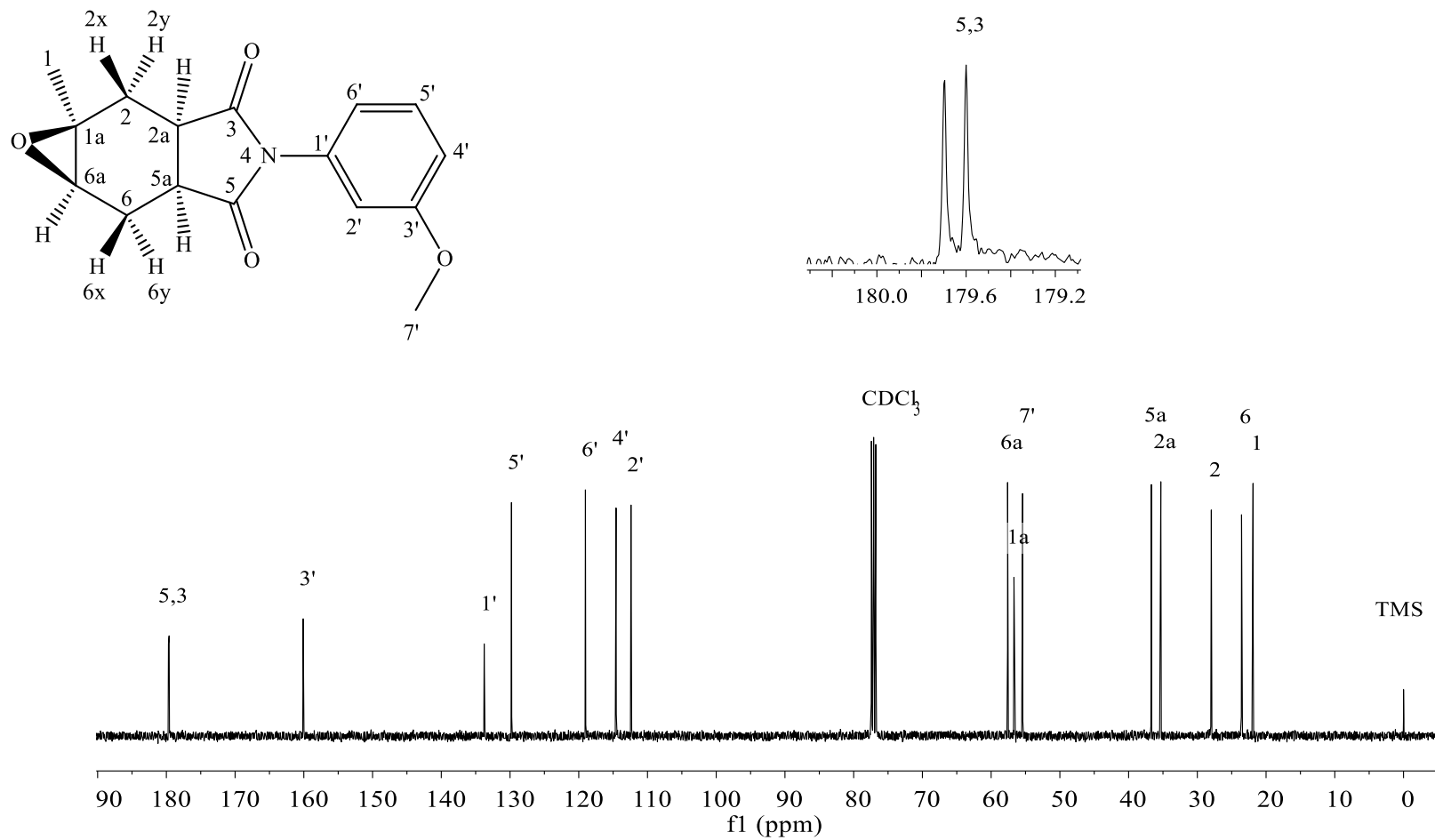
Fonte: A autora.

Figura 19: Mapa de contorno NOESY do composto (**15b**).



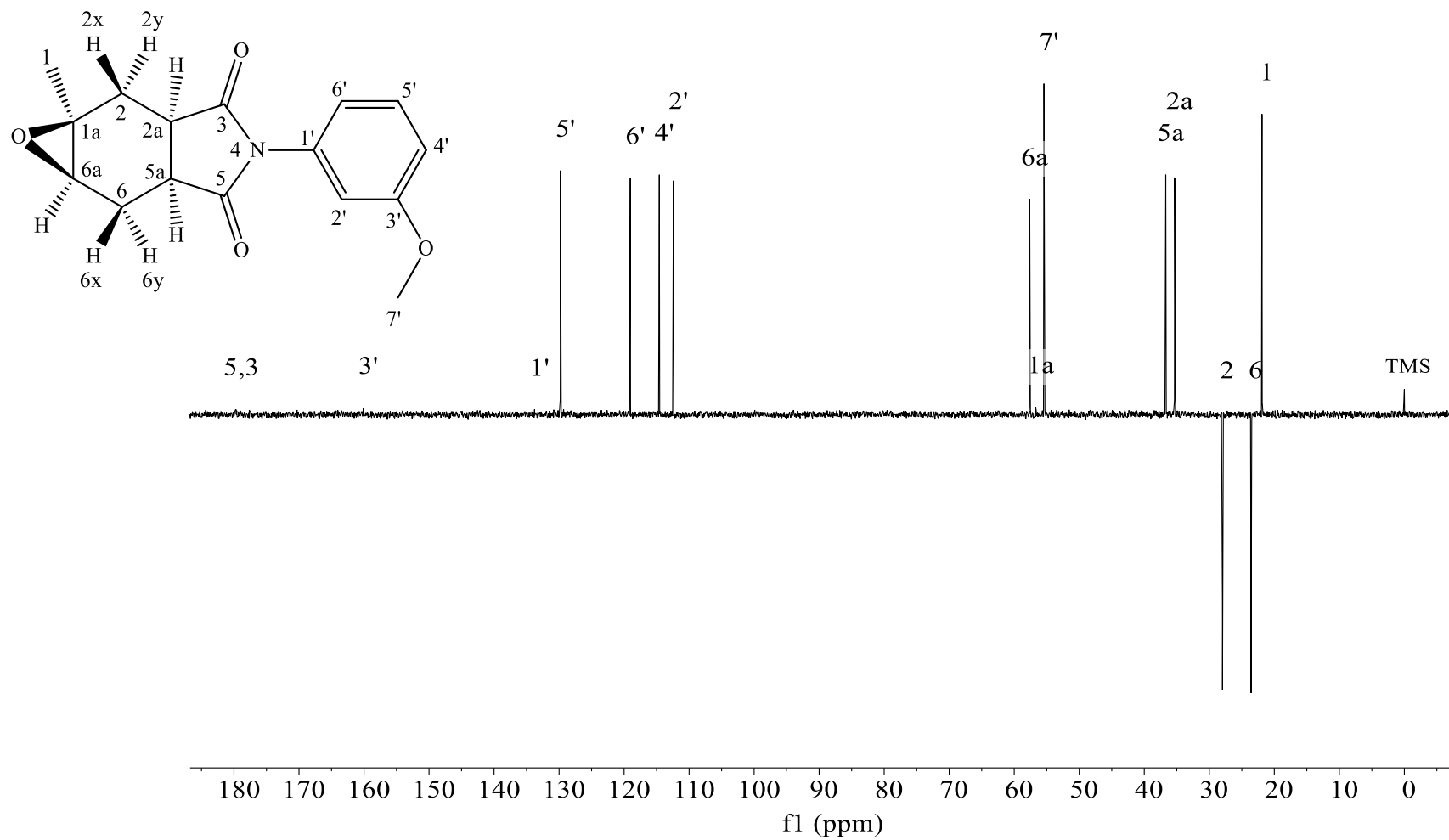
Fonte: A autora.

Figura 20: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (**15b**).



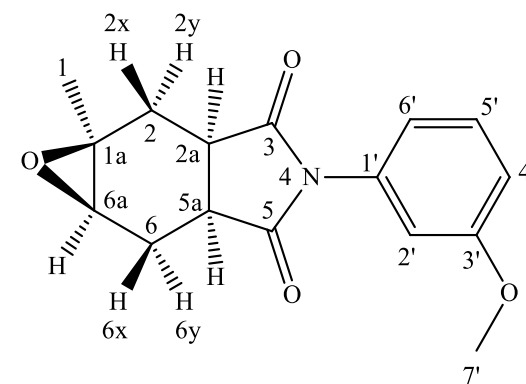
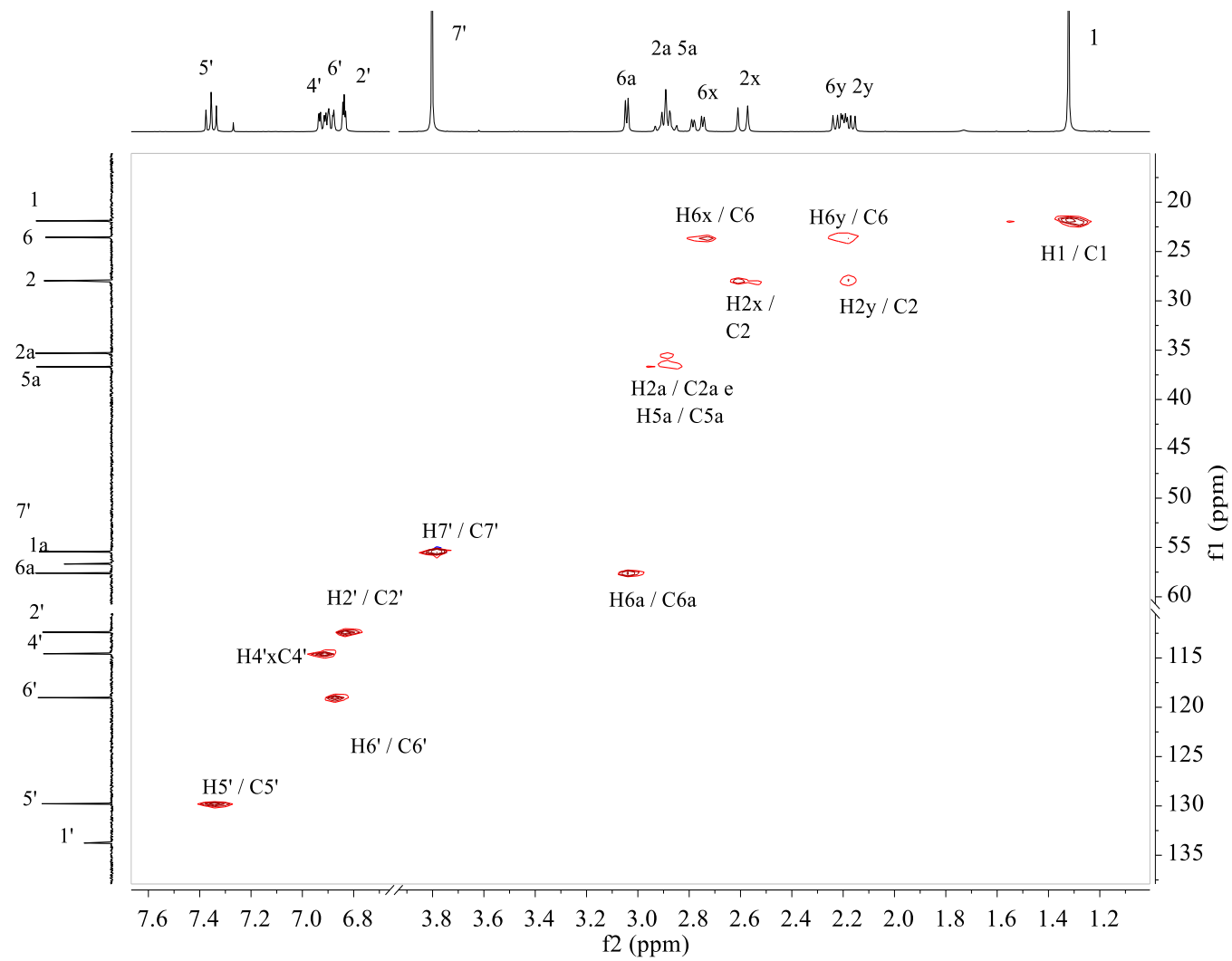
Fonte: A autora.

Figura 21: Espectro DEPT (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (**15b**).



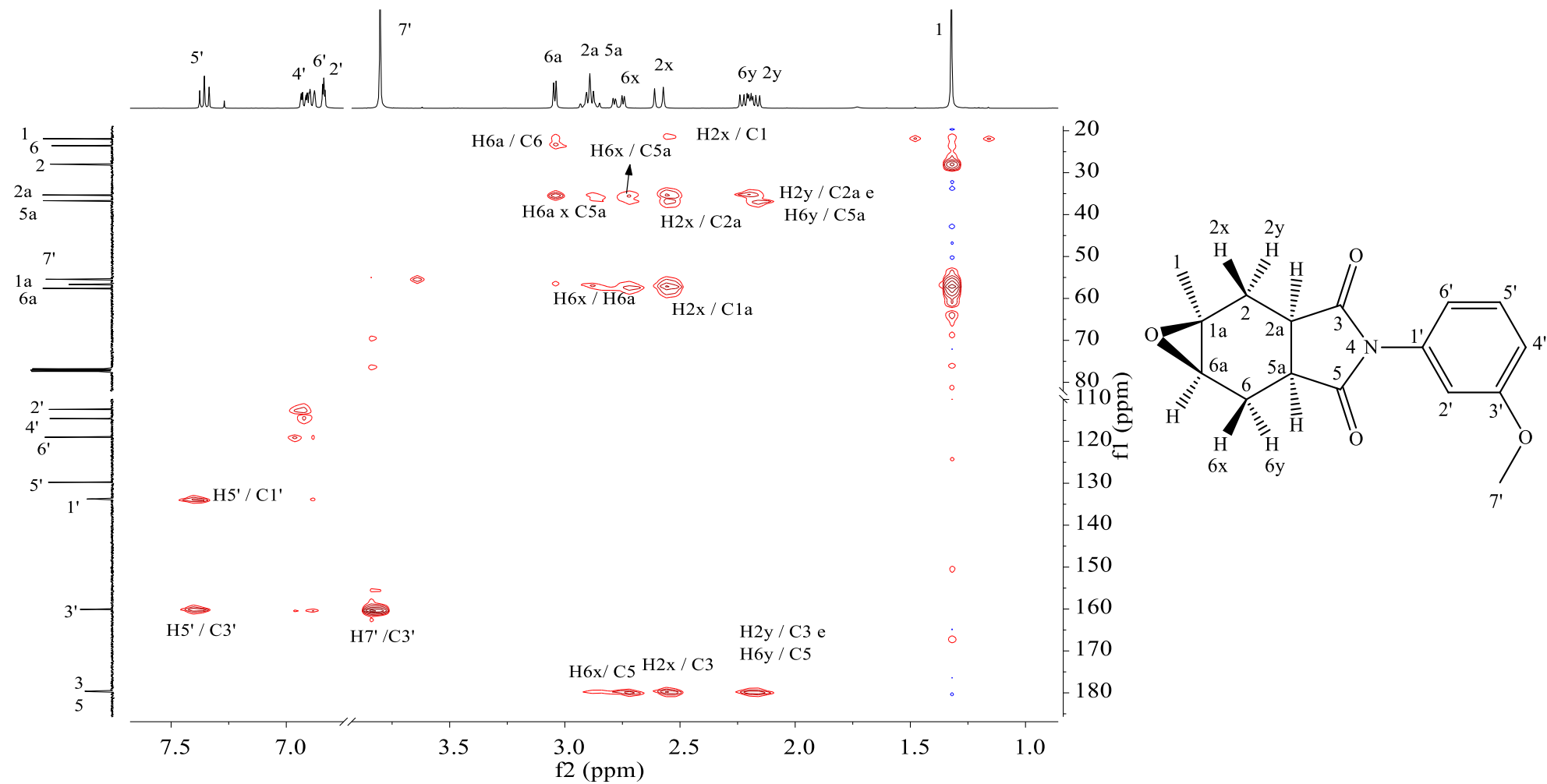
Fonte: A autora.

Figura 22: Mapa de contorno HMQC do composto (**15b**).



Fonte: A autora.

Figura 23: Mapa de contorno HMBC do composto (**15b**).



Fonte: a autor

1.3.3.2 Elucidação estrutural do composto (1a*S*,2a*S*,5a*R*,6a*R*)-4-(3-metoxifenil)-1a-metiltetrahidro-1aH-oxireno[2,3-*f*]isoindole-3,5(4H,5aH)-diona (15a)

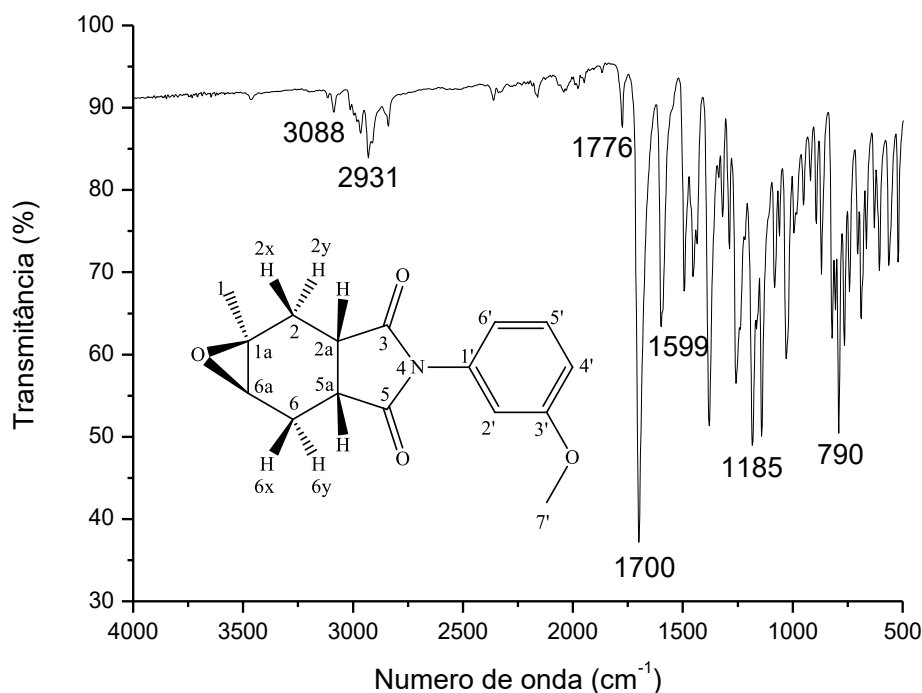
Analisando o espectro no IV podemos observar que o espectro referente ao composto (15a) (Figura 24) é muito semelhante ao espectro do composto (15b) (Figura 13) já discutido anteriormente.

Analisando o espectro no infravermelho da substância (15a), Figura 24, observamos bandas em 3088 e 2931 cm^{-1} referente a ligações C-H de carbonos com hibridização sp^2 e sp^3 respectivamente; e na região entre 2500 e 2000 cm^{-1} bandas harmônicas características de compostos aromáticos.

Observamos duas bandas referentes ao estiramento de ligação C=O, uma em 1776 e 1700 cm^{-1} , estas foram atribuídas as carbonilas da imida. Em relação a função imida, podemos observar uma banda em 1185 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-N-C.

Também pode ser observado uma banda em 1599 cm^{-1} referente ao estiramento de ligação C=C presente em anéis aromáticos.

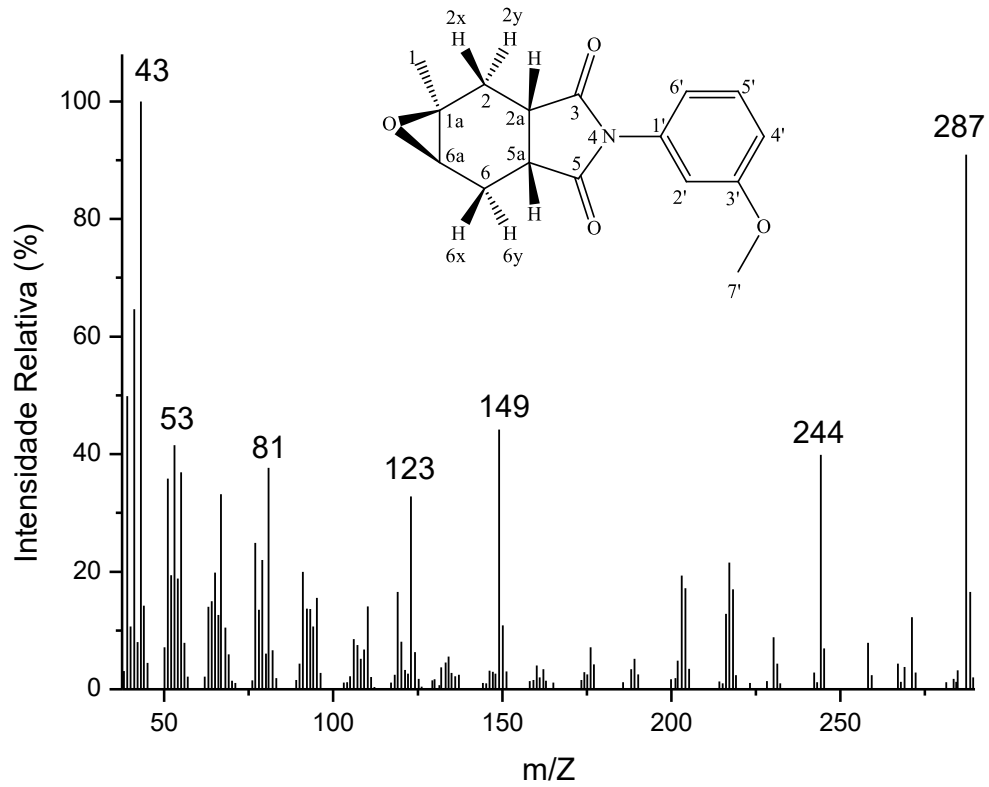
Figura 24: Espectro no IV do composto (15a).



Fonte: A autora

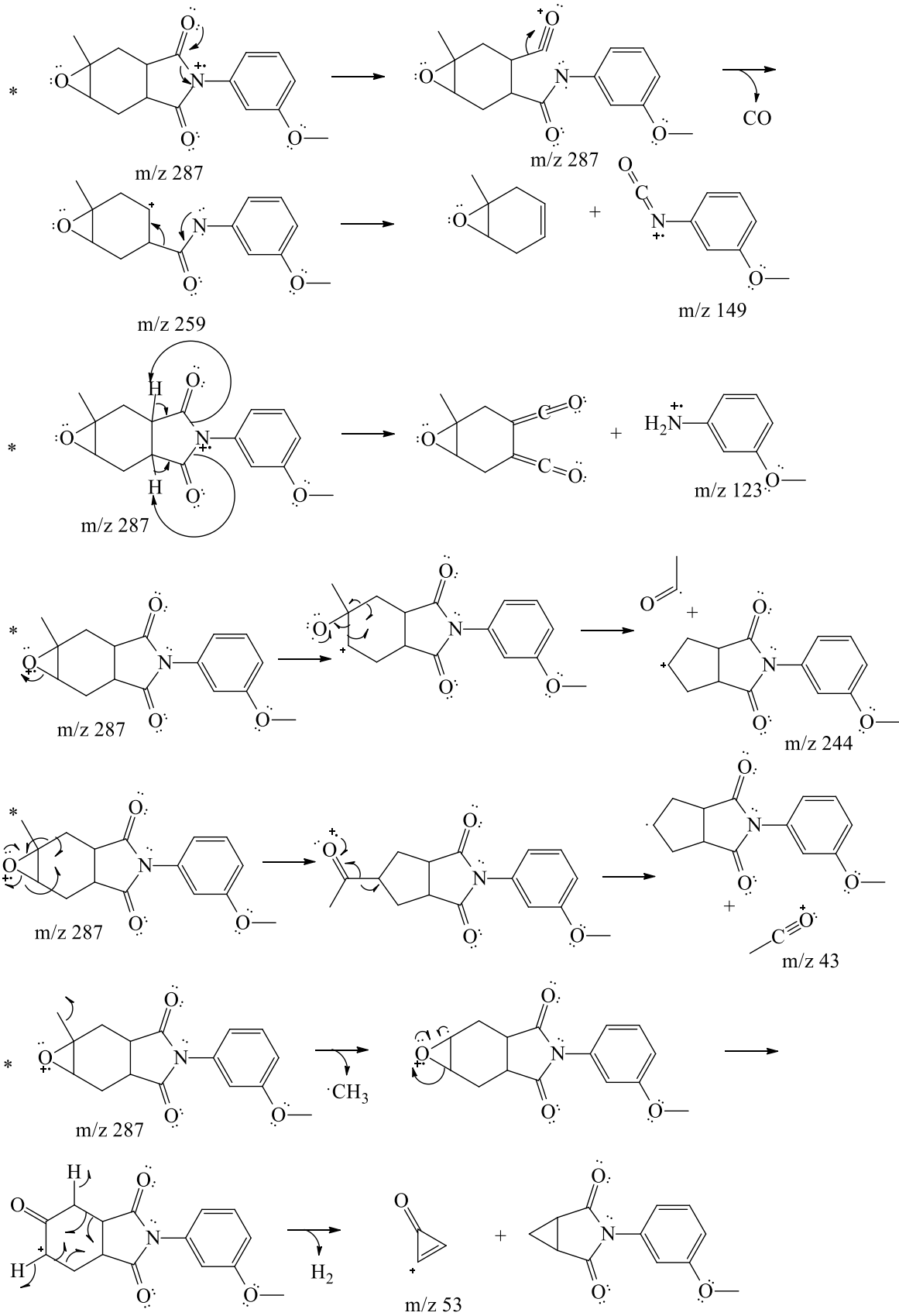
Ao analisarmos o espectro de massas (**Figura 25**), podemos observar o pico do íon molecular (M^+) bem intenso com $m/z = 287$ e o pico base em $m/z = 43$. As fragmentações dos principais picos observados no espectro de massas estão representadas na **Figura 26**.

Figura 25: Espectro de massas do composto (**15a**).



Fonte: A autora.

Figura 26: Proposta mecânica de fragmentação para o composto (15a).



Fonte: A autora.

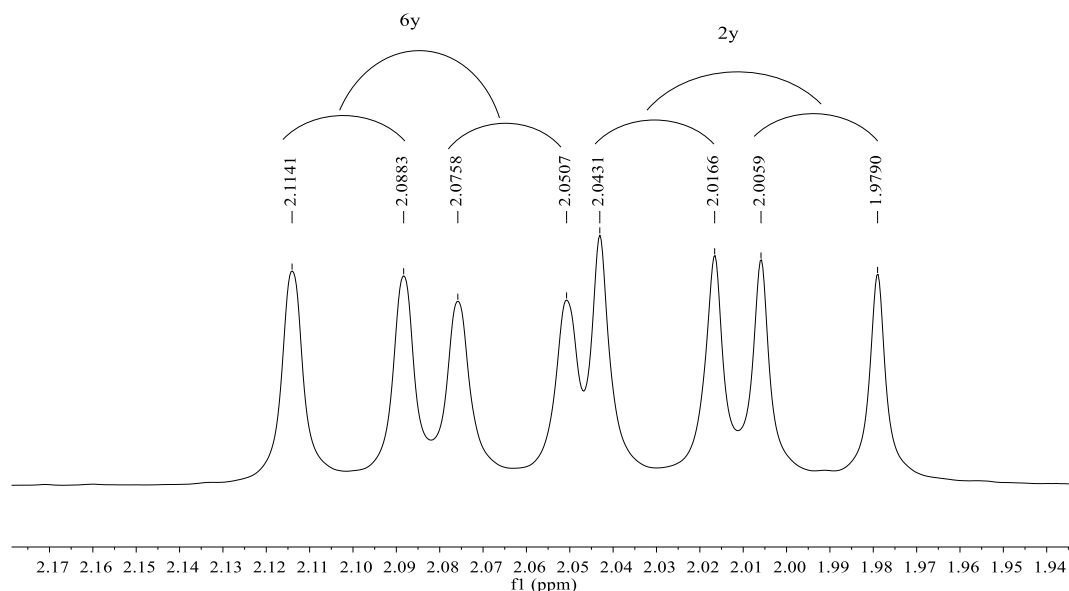
Para elucidação da configuração do composto (**15a**) foi realizada uma interpretação cuidadosa dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , associados aos espectros de DEPT e aos mapas de contorno COSY, NOESY, HMQC e HMBC. Como composto (**15b**) foi identificado com a configuração onde os anéis imídico e epóxido encontram-se na mesma face, o composto (**15a**) foi identificado com uma configuração onde os anéis encontram-se na face oposta da molécula.

No espectro de RMN de ^1H (**Figura 28**), podemos observar os dois simpletos referente aos grupos metila e metila presentes na estrutura, com deslocamento químicos de 1,40 e 3,80 ppm, respectivamente. Os átomos de hidrogênio do grupo metoxila encontram-se mais desblindados devido ao efeito atrator de elétrons do átomo de oxigênio que é altamente eletronegativo.

O multiplete no espectro de RMN de ^1H (**Figura 28**), com deslocamento químico 2,98 – 3,20 ppm, foi atribuído aos hidrogênios **H2a**, **H5a** e **H6a**. Esta atribuição pode ser confirmada a partir do HMQC (**Figura 33**), onde é possível ver o acoplamento deste multiplete com três diferentes carbonos, **C2a**, **C5a** e **C6a**, cuja atribuição destes será discutida posteriormente.

O composto (**15a**) apresenta dois pares de hidrogênios diastereotópicos, **H2x-H2y** e **H6x-H6y**. No espectro de RMN de ^1H do composto (**15a**) (**Figura 28**) na região de 1,86 – 2,16 ppm, podemos observar dois duplo dupletos em 2,08 e 2,01 ppm que podem ser melhor observados na **Figura 27**. O duplo duplete em 2,08 ppm com $J=15$ e 10 Hz, foi atribuído ao hidrogênio **H6y**, as constante de acoplamento observadas é devido ao acoplamento geminal entre **H6y** e **H6x** ($J=15$ Hz), e ao acoplamento vicinal entre **H6y** e **H5a** ($J=10$ Hz). Estes acoplamentos podem ser observados no mapa de contorno COSY (**Figura 29**). O não acoplamento entre **H6y** e **H6a** pode ser explicado pelo ângulo diédrico entre eles, 75° , que segundo a equação de Karplus resultaria em uma constante de acoplamento próxima a zero (**Figuras 11 e 12**). O duplo duplete em 2,01 ppm com $J=15$ e 10 Hz, foi atribuído ao hidrogênio **H2y**, as constantes de acoplamento observadas é devido ao acoplamento geminal entre **H2y** e **H2x** ($J=15$ Hz), e ao acoplamento vicinal entre **H2y** e **H2a** ($J=10$ Hz), novamente estes acoplamentos podem ser observados no mapa de contorno COSY (**Figura 29**). As atribuições de **H6y** e **H2y** também podem ser confirmadas pelo HMQC (**Figura 33**) onde observamos a correlação de **H6y** com **C6** e **H2y** com **C2**, as atribuições destes carbonos serão discutidas posteriormente.

Figura 27: Sinal ampliado referente aos hidrogênios **H2y** e **H6y**, do espectro de RMN de ^1H do composto (**15a**).



Fonte: A autora.

O duplo duplete no espectro de RMN de ^1H (**Figura 28**), com $J=15$ e 8 Hz, observado em $2,51$ ppm, é referente ao **H2x**, esta multiplicidade é explicada pelo acoplamento geminal de **H2x** com **H2y** ($J=15$ Hz) e o acoplamento vicinal de **H2x** com **H2a** ($J = 8$ Hz), estes acoplamentos podem ser vistos no mapa de contorno COSY (**Figura 29**).

O duplo-duplo duplete em $2,68$ ppm com $J=15$, 8 e 4 Hz, foi atribuído ao **H6x**, este encontra-se acoplado com **H6y** (acoplamento geminal $J=15$ Hz), com **H5a** (acoplamento vicinal $J=8$ Hz) e com **H6a** (acoplamento vicinal $J=4$ Hz), todos esses acoplamentos podem ser observados no mapa de contorno COSY (**Figura 29**). Estas atribuições também podem ser confirmadas pelo HMQC (**Figura 33**) onde observamos a correlação de **H2x** com **C2** e **H6x** com **C6**.

Na região do espectro de RMN de ^1H (**Figura 28**) mais desblindada, pode-se observar quatro sinais, referentes aos hidrogênios **H2'**, **H4'**, **H6'** e **H5'**, característicos de substituição *meta* em anéis aromáticos. Estes sinais encontram-se mais desblindados que os demais devido ao efeito anisotrópico causado pelo anel benzênico. O tripleto em $6,79$ ppm com $J=2$ Hz, foi atribuído ao **H2'**, já que este encontra-se acoplado com **H6'** e **H4'** apresentando um acoplamento de ordem 4 (4J). Em $6,84$ e $6,93$ ppm observamos dois duplo-duplo dupletos (ddd)

referentes a **H6'** e **H4'**. **H4'** encontra-se acoplado aos hidrogênios **H5'**, **H2'** e **H6'** com $J=8$, 2 e 1 Hz. **H6'** encontra-se acoplado aos hidrogênios **H5'**, **H2'** e **H6'** com $J=8$, 2 e 1 Hz. Todos os acoplamentos citados podem ser vistos no mapa de contorno COSY (**Figura 29**).

No espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 31**) podemos observar dois sinais mais desblindados, um em 178,6 e 178,5 ppm referente as duas carbonilas **C3** e **C5**. Estes carbonos encontram-se mais desblindados que os outros devido a eletronegatividade do oxigênio ligado a eles. A atribuição destes sinais também pode ser confirmada pelo DEPT (**Figura 32**), onde não observamos sinais referentes a carbonos que não possuem hidrogênios ligados a eles.

O sinal mais blindado no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 31**), 21,8 ppm, foi atribuído ao carbono metílico **C1**. Esta atribuição pode ser confirmada analisando a correlação no HMQC (**Figura 33**) deste sinal com o simpleto em 1,40 ppm no RMN de ^1H (**Figura 28**) referente ao **H1**. Em 23,8 e 28,7 ppm são sinais referentes a carbono **C2** e **C6**, respectivamente. Esta atribuição pode ser confirmada pelo DEPT (**Figura 32**) onde os sinais de carbono que possuem dois hidrogênios ligados a eles encontram-se invertidos em relação aos outros sinais. Além do mais no HMQC (**Figura 33**), podemos observar correlações dos sinais **C6** com **H6x** e **C2** com **H2x**. Os sinais em 33,2 e 38,8 ppm foram atribuídos aos carbonos **C2a** e **C5a**, visto que, no HMQC (**Figura 33**) podem ser observadas correlações destes com o multipeto referente aos hidrogênios **H2a** e **H5a**.

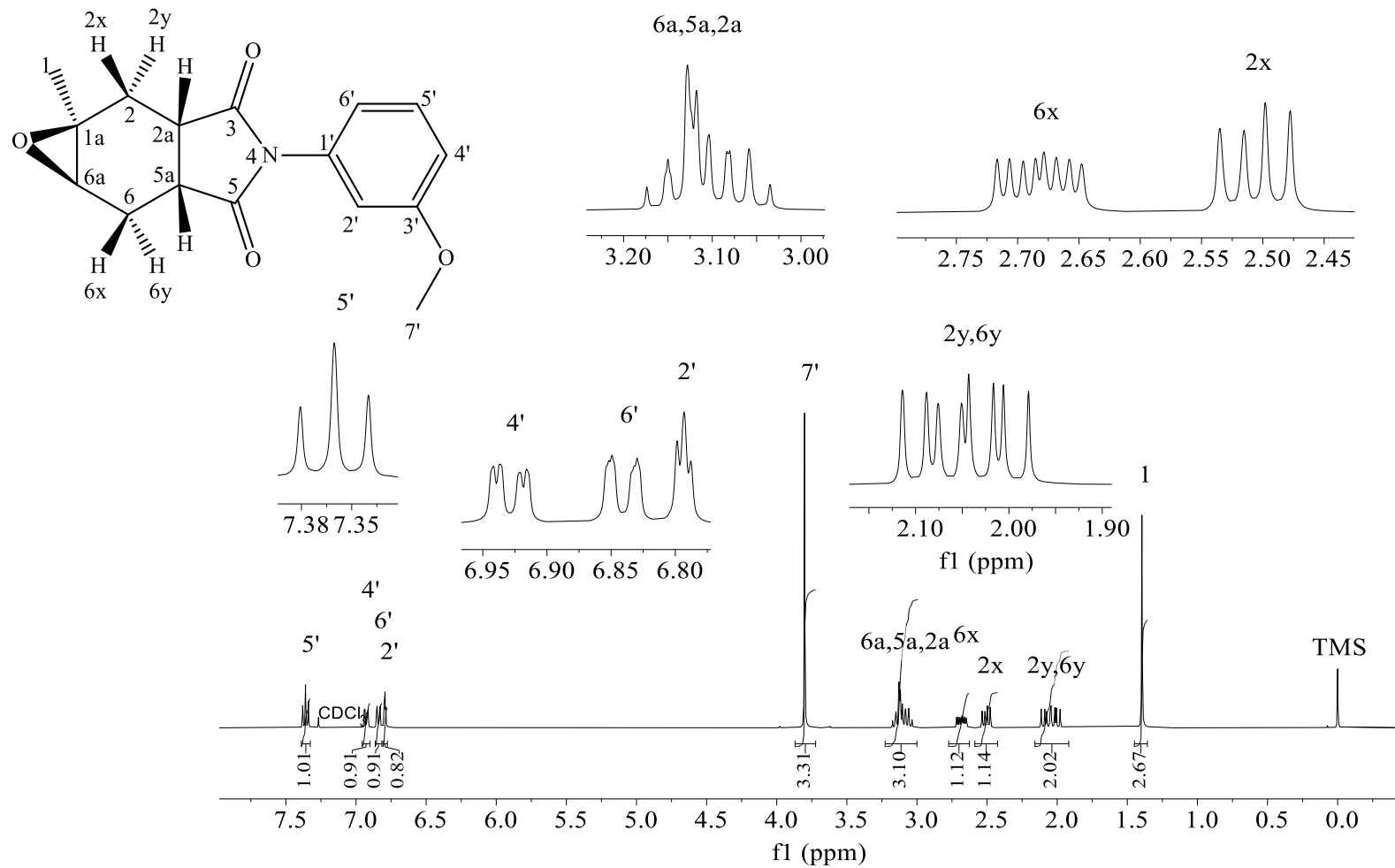
Os sinais em 55,0, 55,4 e 56,0 ppm no espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 31**), foram atribuídos aos carbonos **C1a**, **C7'** e **C6a** respectivamente. No DEPT (**Figura 32**) não observamos o sinal em 55,0 ppm, já que o **C1a** não é hidrogenado. Observamos no HMQC (**Figura 33**) a correlação entre **C6a** e **H6a** e a correlação de **C7'** com **H7'**, confirmando assim a atribuição destes sinais.

Os carbonos aromáticos **C2'**, **C6'**, **C4'**, **C5'**, **C1'** e **C3'** foram atribuídos aos sinais em 111,2, 114,5, 118,6, 129,8, 132,7 e 160,0 ppm, respectivamente. Estes carbonos encontram-se desblindados devido a anisotropia causada pelo anel aromático. Analisando o espectro DEPT (**Figura 32**) podemos observar o desaparecimento dos sinais referente aos carbonos **C3'** e **C1'**, já que estes são carbonos não hidrogenados. Além do mais **C3'** encontra-se mais desblindado que **C1'**, porque está ligado a um átomo mais eletronegativo (o oxigênio). No HMQC (**Figura 33**) podemos observar as seguintes interações: **C5'** com o tripleto referente ao **H5'**, **C4'** com **H4'**, **C6'** com **H6'** e **C2'** com o tripleto referente a **H2'**.

Através do mapa de contorno HMBC do composto de (**15a**) (**Figura 34**), podemos observar o acoplamento entre hidrogênio e carbono com J^2 , **H2x** com **C2a**, **H6x** com **C5a**, **H2y** com **C2a** e **C1a**, **H6y** com **C5a** e **C6a**, e **H6a** com **C1a**.

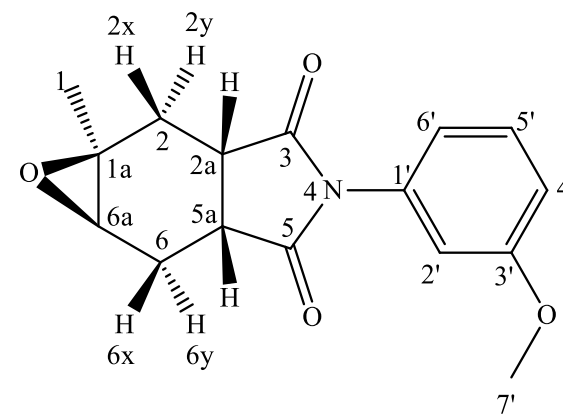
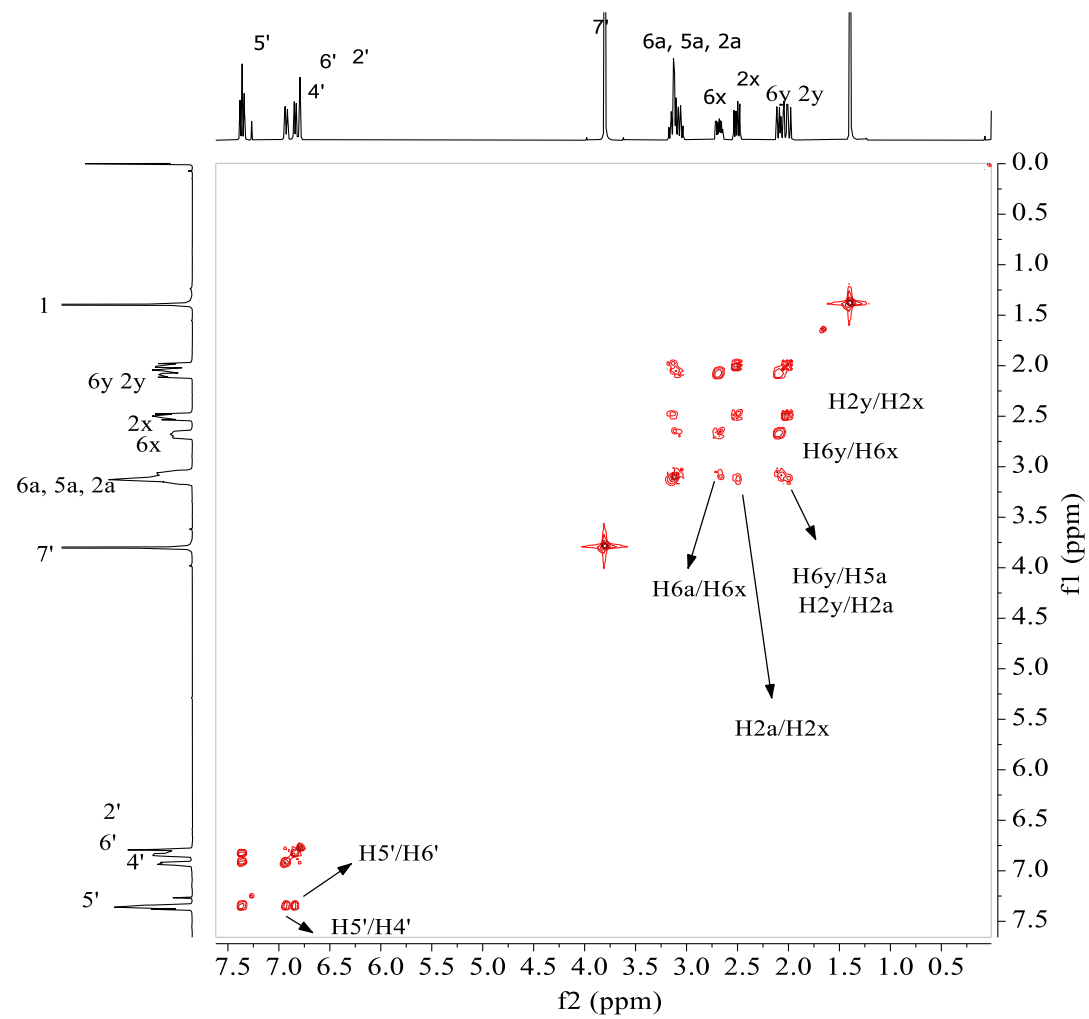
Analisando o mapa de contorno NOESY (**Figura 30**), podemos observar a correlação entre os hidrogênios **H5a/H6x**, **H2a/H2x** e **H6y/H6a**, confirmando a configuração do composto com os anéis imídico e epóxido na face oposta da molécula. Concluimos assim a elucidação do composto (**15a**).

Figura 28: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (**15a**).



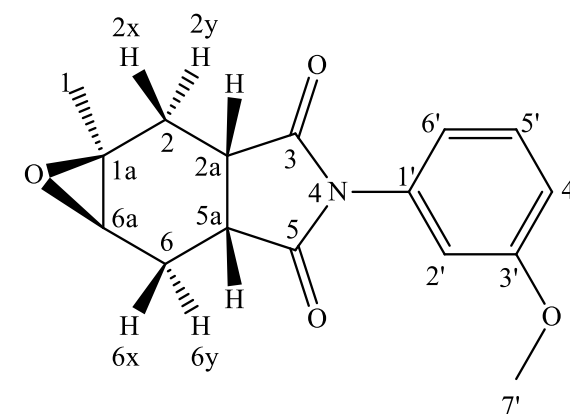
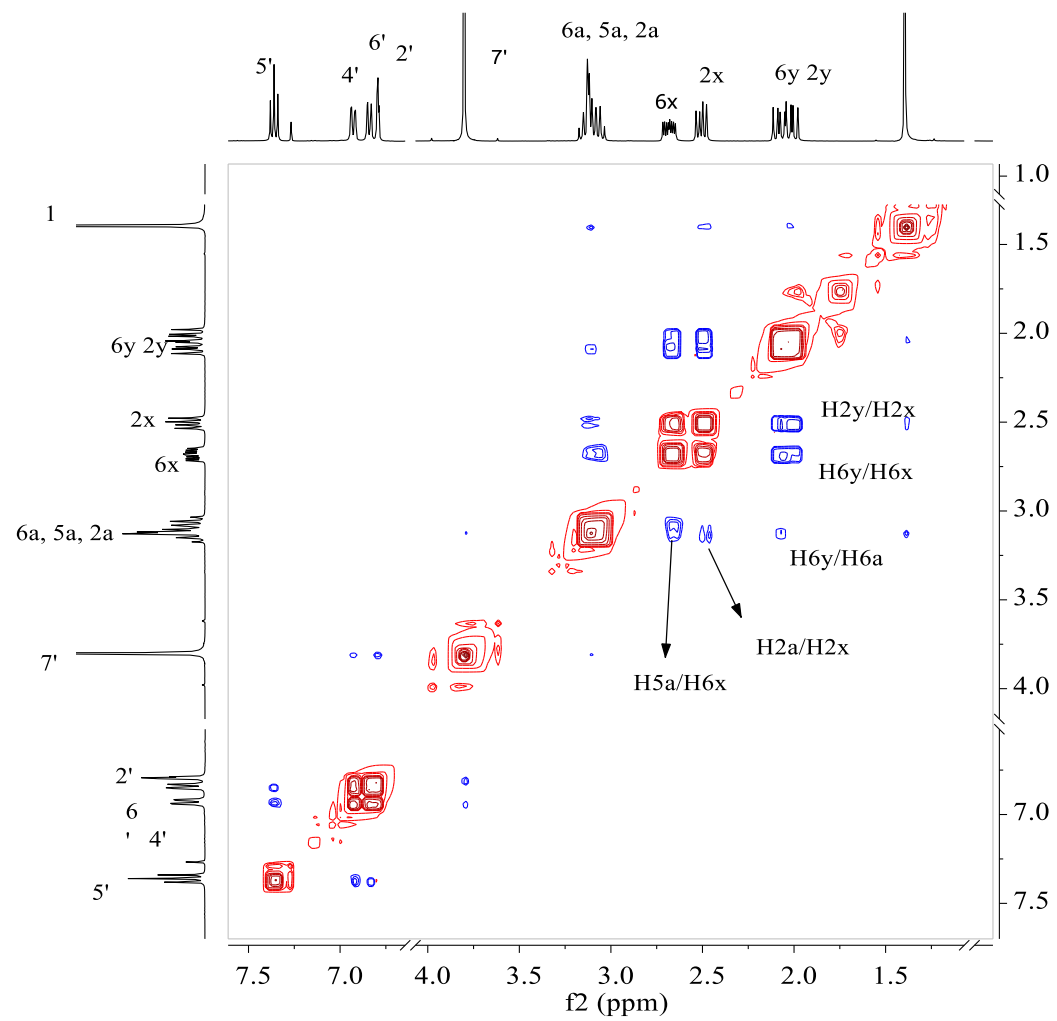
Fonte: A autora.

Figura 29: Mapa de contorno COSY do composto (**15a**).



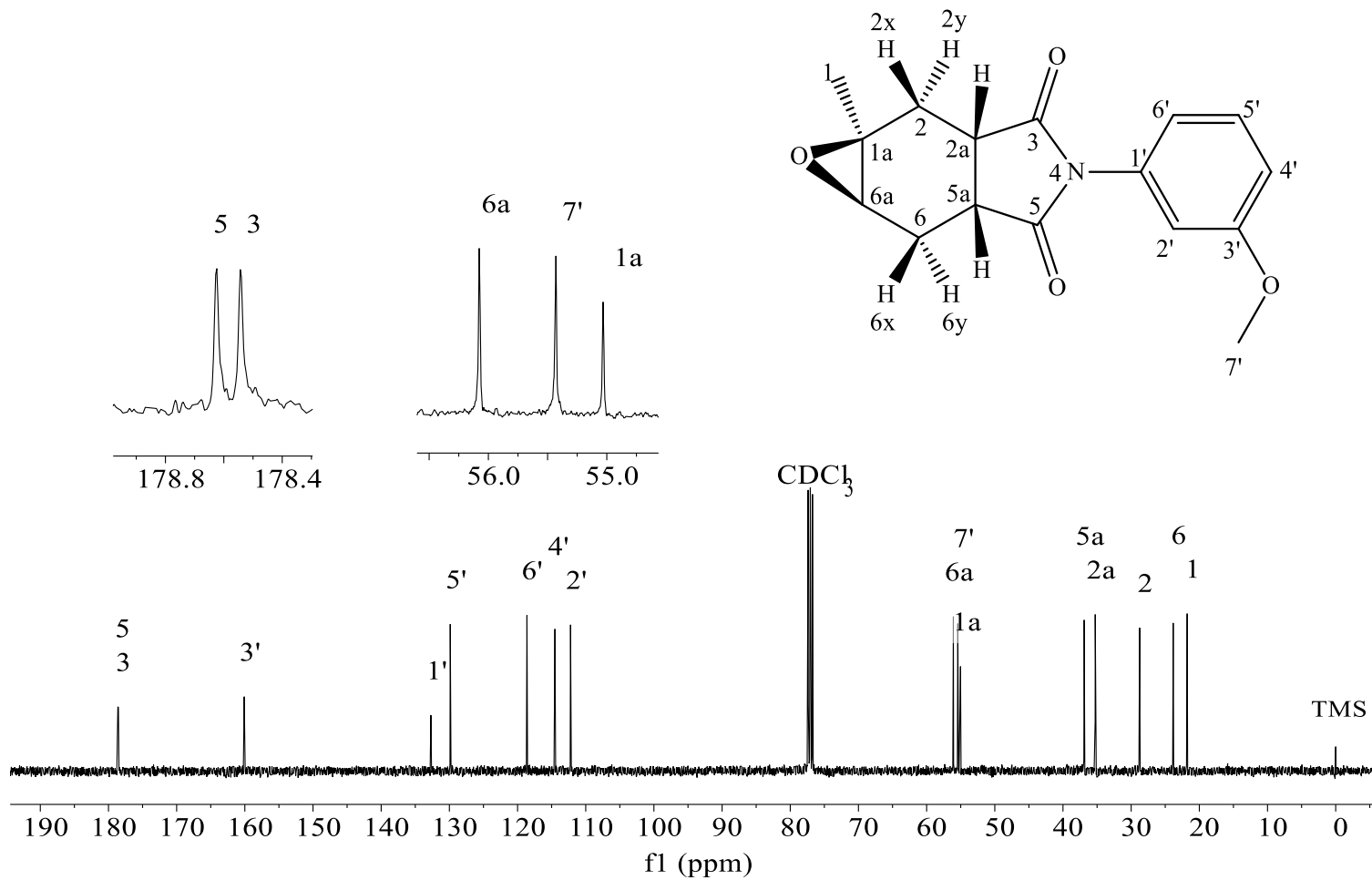
Fonte: A autora.

Figura 30: Mapa de contorno COSY do composto (**15a**).



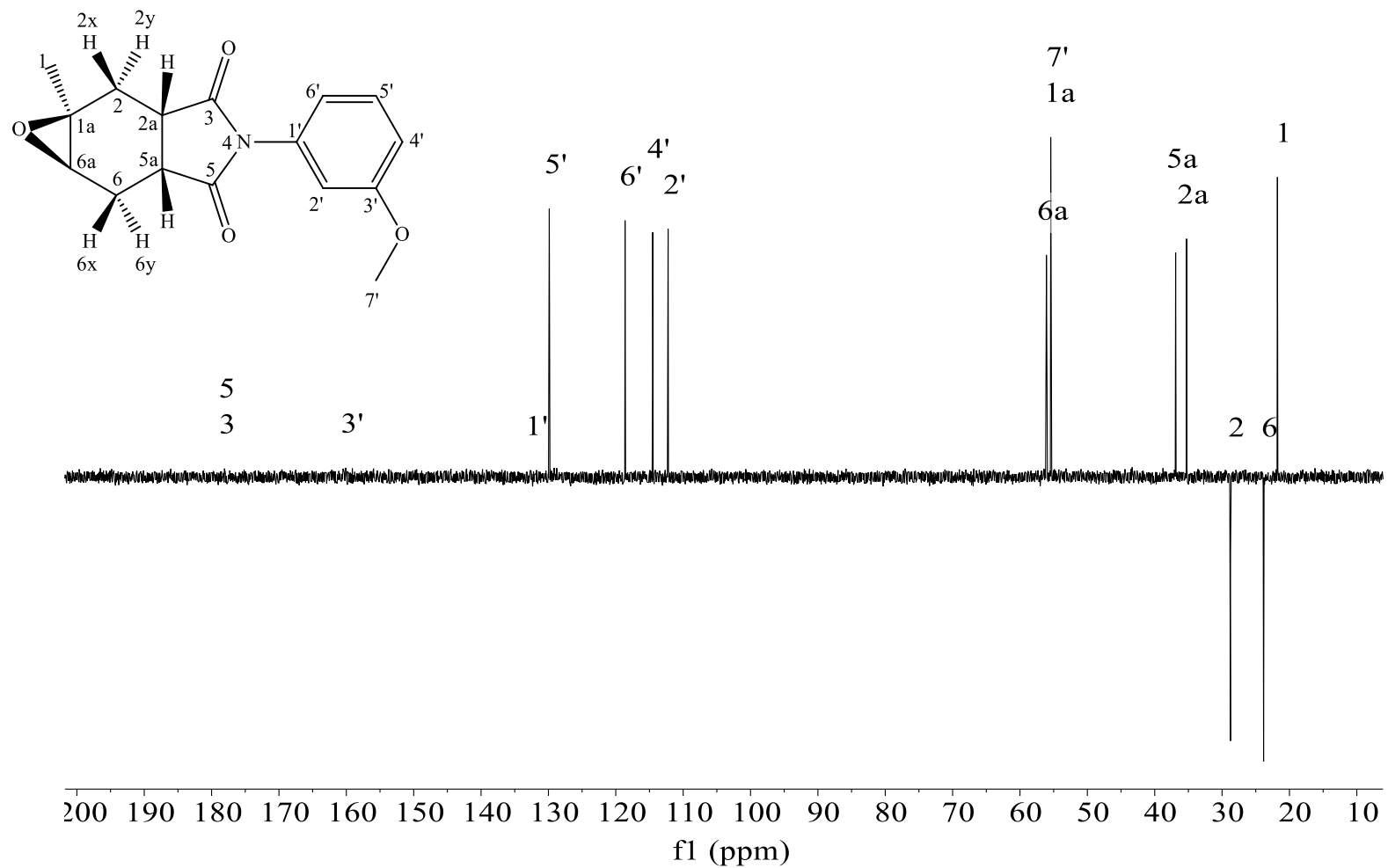
Fonte: A autora.

Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (**15a**).



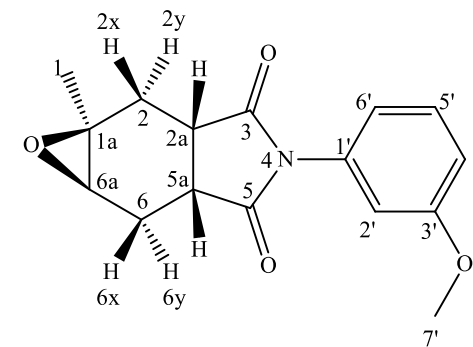
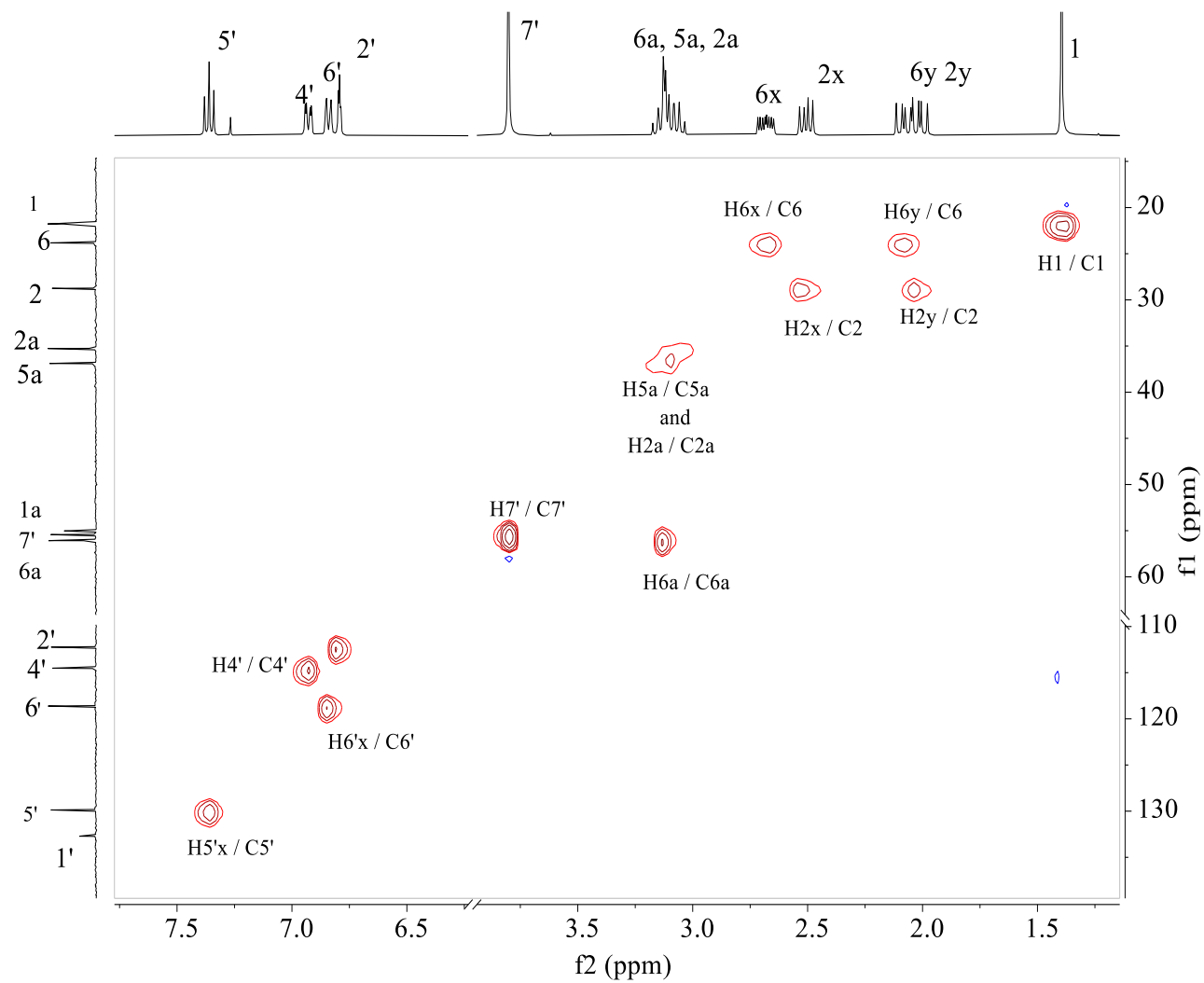
Fonte: A autora.

Figura 32: Espectro DEPT (100 MHz) do composto (15a).



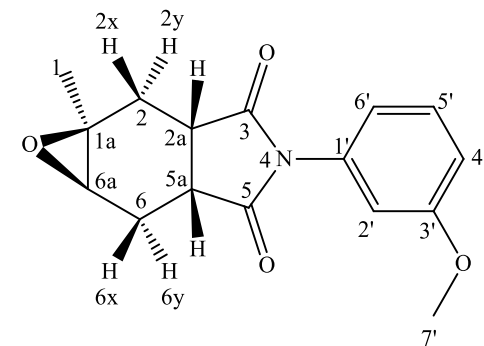
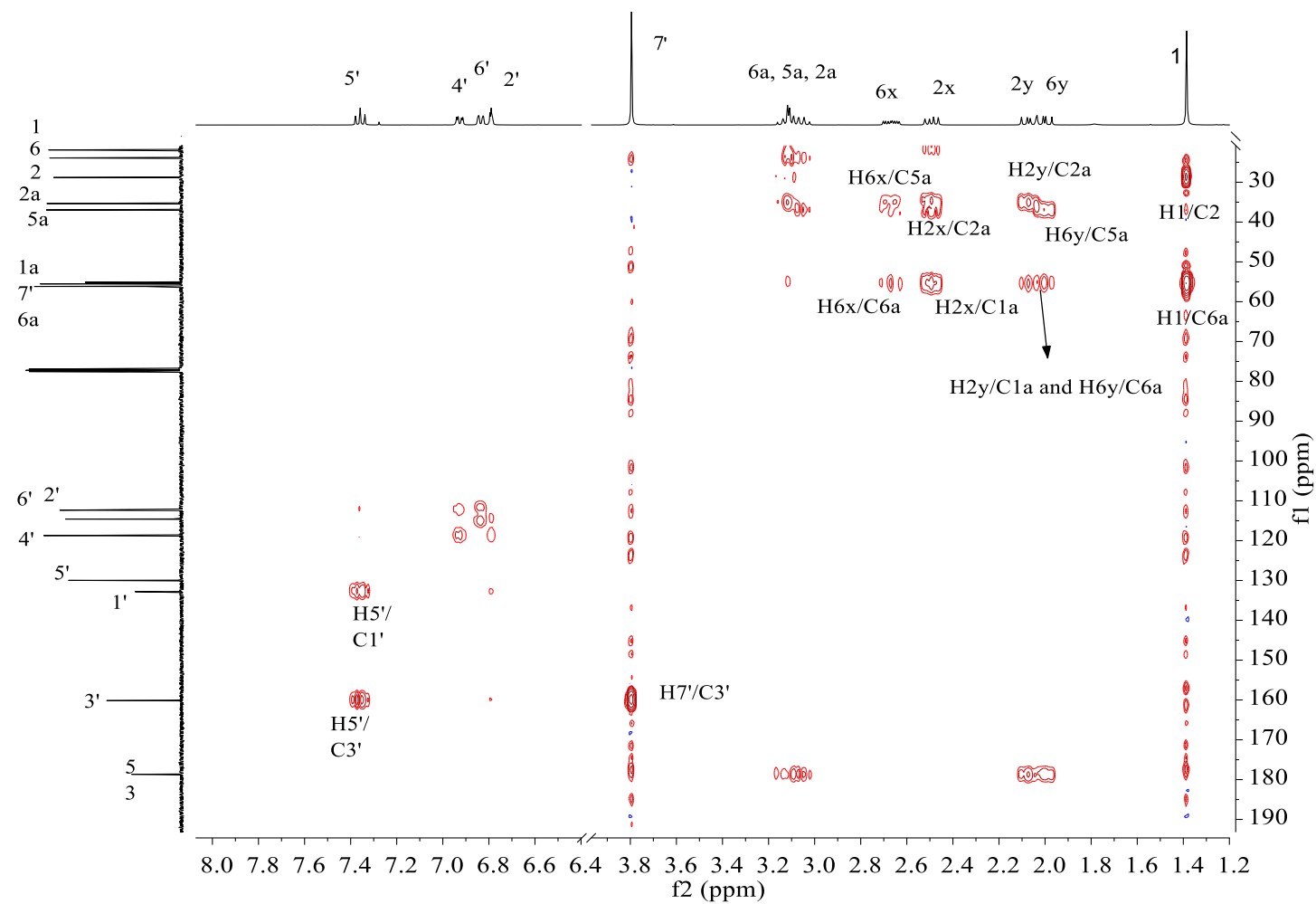
Fonte: A autora.

Figura 33: Mapa de contorno HMQC do composto (**15a**).



Fonte: A autora.

Figura 34: Mapa de contorno HMBC do composto (15a).

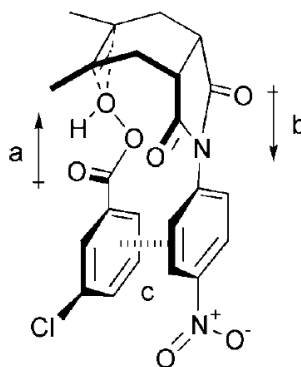


Fonte: A autora.

Como visto, a reação de epoxidação além de estereoespecífica é também estereoseletiva. Assim, seria esperado que o produto formado majoritariamente seria o composto que apresenta o anel do epóxido e o anel imídico em faces opostas (**15a**), porém o contrário foi observado, tendo como produto majoritário o composto que apresenta os dois anéis na mesma face (**15b**), sugerindo que os efeitos estéricos possuem efeitos menores do que os eletrônicos na determinação do resultado dessa reação.

Keiki Kishikawa e colaboradores em um trabalho publicado mostrou a importância da interação fenil-fenil como elemento de controle para a síntese estereoseletiva. Eles observaram que a epoxidação de moléculas resultou em diastereoisômeros onde a proporção *endo* foi maior observada em relação ao produto *exo*, o que vai contrário a estereoseletividade da reação de epoxidação com MCPBA, essa proporção pode ainda ser maior quando é observado um grupo retirador de elétrons ligado ao grupo fenil da molécula. Esta estereoseletividade pode ser explicada a partir de um equilíbrio das interações fenil-fenil e dipolo-dipolo entre os grupos fenila da molécula e do MCPBA, **Figura 35**. Ao final concluíram que estas interações podem ser utilizadas como um elemento de controle da epoxidação estereoseletiva.²⁷

Figura 35: Interação entre MCPBA e grupo 4-nitrofenil no estado de transição. **a)** Momento dipolar da parte do perácido [-C(O)OOH], **b)** momento de dipolo da parte imida (O=C-N-C=O), e **c)** interação polar / π entre os fenil.



Fonte: Kishikawa, 2001, 9.462.

Assim podemos concluir que os momentos de dipolo do MCPBA e do grupo fenila da ftalimida, junto com a interação dos grupos fenila no estado de transição da reação de epoxidação, são os responsáveis pela obtenção majoritária do produto onde os anéis imídicos e epóxidos se encontrem na mesma face da molécula.

1.4 CONCLUSÃO

As amidas (**3-8**) foram obtidas a partir da reação de Diels-Alder entre o anidrido maleico e o isopreno, seguida da adição-eliminação com diferentes aminas aromáticas. Estas amidas foram esterificadas pela metodologia simples já conhecida na literatura, em seguida sofreram ciclização obtendo as tetrahydroftalimidas (**15-20**). Por último foram sintetizados e caracterizados através dos espectros de massas, IV, RMN de ^1H e ^{13}C , COSY, NOESY, DEPT, HMQC e HMBC, 6 pares de diastereoisômeros de imidas cíclicas epoxidadas (**15a-20a e 15b-20b**) inéditas, utilizando como reagente o MCPBA. Ao final foi observado que estereoseletividade da reação de epoxidação não foi a esperada, formando majoritariamente o produto em que os anéis imídicos e epóxido apresentam-se na mesma face da molécula, sugerindo que as interações fenil-fenil entre os dois grupos fenila no estado de transição da reação de epoxidação são determinantes para a estereoseletividade da reação.

CAPÍTULO 2

CONFIRMAÇÃO DA ESTRUTURA DOS DIASTEREISÔMEROS SINTETIZADOS ATRAVÉS DE CÁLCULOS TEÓRICOS.

2.1 INTRODUÇÃO

A elucidação estrutural de novas substâncias é realizada através técnicas espectroscópicas e espectrométricas, principalmente a espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Porém, em algumas situações, os dados obtidos por essas técnicas não são suficientes para elucidação estrutural de compostos orgânicos com estruturas complexas, ou mesmo devido à sobreposição de sinais nos espectros de RMN de ^1H , exigindo o uso de outras ferramentas como a química computacional. Além da identificação estrutural de novas moléculas, a moderna química computacional auxilia na confirmação da estereoquímica de substância e auxilia a identificação de pares de diastereoisômeros.^{28–31}

Na elucidação estrutural de moléculas usando química computacional, os deslocamentos químicos e os acoplamentos spin-spin são calculados usando a teoria da densidade funcional (DFT), considerando os efeitos de solvatação e os efeitos relativísticos. Os dados calculados são comparados aos obtidos experimentalmente por meio de métodos estatísticos para estabelecer a estrutura da molécula.^{32–34}

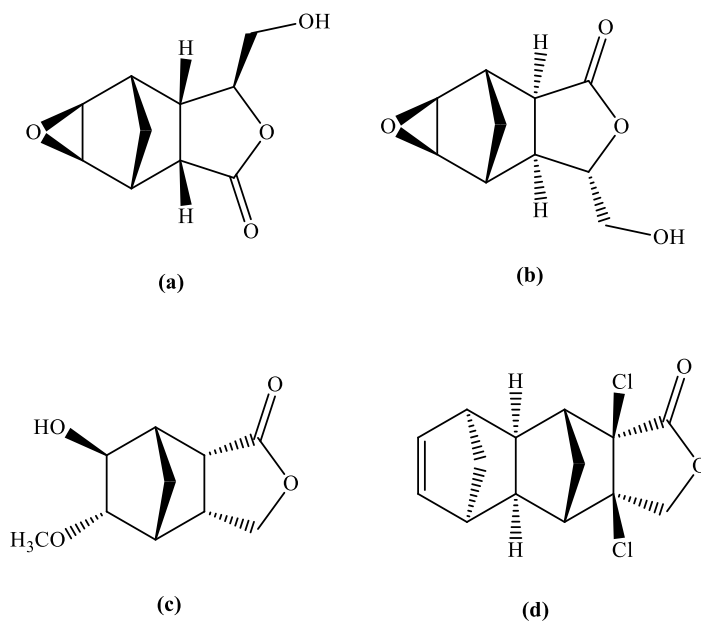
Os métodos estatísticos comumente usados na determinação da estrutura de compostos orgânicos são o erro absoluto médio (MAE), que consiste em uma correlação linear entre os dados calculados e experimentais, e os modelos de probabilidade CP3 e DP4 criados por Smith e Goodman. A ferramenta DP4 é aplicada quando se dispõe apenas de um conjunto de dados experimental e duas ou mais estruturas candidatas, enquanto o CP3 é usado quando se dispões de dois conjuntos de dados experimentais e duas ou mais estruturas candidatas, como por exemplo a distinção entre um par de diastereoisômeros. O cálculo de DP4 pode ser feito em <http://www.jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/DP4> para atribuir um conjunto de dados experimentais a uma das muitas estruturas candidatas. O cálculo do CP3 pode ser feito em <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/CP3.html> para atribuir dois ou mais conjuntos de dados experimentais a uma das muitas estruturas potenciais. A probabilidade de que a combinação de atribuição está correta ($15a_{\text{exp}}=15a_{\text{calc}}$, $15b_{\text{exp}}=15b_{\text{calc}}$) é calculada pelo teorema de Bayes, **Equação 1.**^{35–38}

$$P(A_1|B) = \frac{P(A_1) \times P(B|A_1)}{P(A_1) P(B|A_1) + P(A_2) P(B|A_2)} \quad (1)$$

Onde $P(A1 | B)$ é a probabilidade, sem interpretação de RMN, de que a combinação de atribuição proposta ($15a_{exp}=15a_{calc}$, $15b_{exp}=15b_{calc}$) esteja correta.

Recentemente, em nosso grupo de pesquisa, vários trabalhos foram publicados utilizando cálculos teóricos empregando a Teoria funcional da densidade e métodos estatísticos, para confirmação da estrutura de diversas substâncias. Moraes e colaboradores sintetizaram e atribuíram a estereoquímica relativa e absoluta de epóxidos derivados do D-manitol (**Figura 36 a e b**).³⁴ Teixeira e colaboradores identificaram a estereoquímica relativa de diversas novas isobenzofuranonas.³⁵ Alvarenga e colaboradores relataram a abertura estereoespecífica e estereoseletiva de epóxido derivados de isobenzofuranonas utilizando o cálculo teórico como ferramenta primordial para a elucidação da estrutura do composto (**Figura 36 – c**).³⁹ Pinto e colaboradores relataram a síntese de uma nova lactona pentacíclica (**Figura 37 – d**) e sua configuração relativa foi determinada através de cálculos teóricos.³²

Figura 36: Compostos cuja elucidação estrutural foi realizada através de cálculos teóricos.



Fonte: A autora.

Assim este capítulo mostra a utilização de cálculos computacionais utilizando DFT associados aos cálculos do MAE, CP3 e DP4 para confirmação na identificação dos diastereoisômeros sintetizados e isolados discutidos no **Capítulo 1**.

2.2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.2.1 Síntese dos diastereoisômeros (a) e (b)

A síntese dos compostos **15a** e **15b**, está descrita na seção **1.2.3.3** do **Capítulo 1**, assim como os seus dados experimentais. Os compostos foram caracterizados através de técnicas espectrométricas e espectroscópicas.

2.2.2 Cálculo teórico

As pesquisas conformacionais foram realizadas para as estruturas candidatas **15a** e **15b** (**Figura 11**) usando o Maestro 2018-1 (Maestro versão 11.5.011). Oito conformeros foram encontrados para a estrutura (**15a**) e quatro conformeros para a estrutura (**15b**). Os conformeros foram submetidos à otimização da geometria e cálculo de frequência usando DFT no nível de teoria M06-2X / 6-31 + G (d, p). Os deslocamentos químicos foram obtidos a partir dos valores do tensor de proteção de RMN, que foram calculados para cada estrutura candidata no nível B3LYP / 6-311 + G (2d, p) em Gaussiano 16. O tensor de blindagem de todos os núcleos foi convertido em deslocamentos químicos referenciados subtraindo os tensores de blindagem computados de TMS calculados no mesmo nível da teoria ($^1\text{H} = 31,8360$; $^{13}\text{C} = 183,8702$). Estas operações foram repetidas para cada estrutura candidata **15a** e **15b**. A solução foi abordada com o modelo de solvatação universal (msu)⁴⁰ durante otimizações/frequências e cálculos de tensores de blindagem.

A regressão linear dos deslocamentos químicos de RMN de (**15a_{exp}**+**15b_{exp}**) vs. (**15a_{calc}**+**15b_{calc}**) e (**15a_{exp}**+**15b_{exp}**) vs. (**15b_{calc}**+**15a_{calc}**) foi realizada em MS Excel (**Tabelas 5-8**). Com os valores de interceptação e inclinação, foi obtido o deslocamento químico corrigido ($\delta_{\text{corrigido}}$) para cada estrutura candidata. O conjunto de dados experimentais foi comparado com os dados calculados após a correção linear para determinar os valores MAE, que estão resumidos na **Tabela 9**.³¹

Finalmente, o MAE foi calculado pela soma do valor absoluto de $\Delta\delta$ ($\Delta\delta = \delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$) de todos os núcleos N e dividido pelo número total de núcleos N. Os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C foram calculados usando o nível da teoria B3LYP / 6-311 + G (2d, p) // M06-2X / 6-31 + G (d, p).

A análise do DP4 foi realizada inserindo as alterações químicas experimentais e computadas na ferramenta de análise do DP4 (localizada em: <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/DP4/>)

A análise do CP3 foi realizada inserindo as alterações químicas experimentais e computadas na ferramenta de análise do CP3 (localizada em: <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/CP3.html>).

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os sinais de RMN de ^1H e ^{13}C foram atribuídos às estruturas candidatas **15a** e **15b** por interpretação dos espectros de RMN. Os diastereômeros foram posteriormente analisados comparando os desvios químicos calculados para cada estrutura candidata com seus dados experimentais.

As geometrias dos conformeros, identificados por uma pesquisa conformacional de mecânica molecular inicial,⁴¹ para cada um dos **15a** e **15b** foram otimizados no nível da teoria M06-2X / 6-31 + G (d, p) e então submetidos para cálculo de deslocamento químico de RMN usando o conjunto funcional B3LYP (Becke, 3 parâmetros, Lee – Yang – Parr) e 6-311 + G (2d, p). Os deslocamentos químicos para cada diastereoisômero foram calculadas pela média de Boltzmann de acordo com as energias M06-2X do conjunto completo de conformeros. Os deslocamentos químicos experimentais de ^1H e ^{13}C RMN para **15a** e **15b** e os deslocamentos calculados corrigidos linearmente são mostrados nas **Tabelas 5-8**.

Tabela 5: Análise do MAE calculado após regressão linear dos deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados.

15a+15a 15b+15b	δC Calc 15a+15b	δC Expt 15a+15b	δC Calc 15a+15b corrigido	$ \Delta\delta $
1	23.15	21.79	18.99	2.80
6	29.82	23.83	25.52	1.69
2	34.41	28.75	30.03	1.28
2a	42.48	35.27	37.92	2.65
5a	43.82	36.89	39.24	2.35
7'	57.21	55.03	52.34	2.69
1A	59.02	55.43	54.12	1.31
6a	60.28	56.08	55.35	0.73
2'	117.97	112.23	111.85	0.38
4'	118.53	114.52	112.40	2.12
6'	124.17	118.62	117.92	0.70
5'	135.64	129.87	129.15	0.72
1'	141.10	132.71	134.49	1.78
3'	168.40	160.09	161.23	1.14
C=O	189.79	178.54	182.18	3.64
C=O	189.88	178.62	182.26	3.64
1	23.32	21.89	19.17	2.72
6	28.85	23.56	24.58	1.02
2	32.85	27.96	28.49	0.53
2a	42.71	35.31	38.15	2.84
5a	43.98	36.68	39.39	2.71
7'	57.16	55.42	52.30	3.12
1A	61.50	56.68	56.55	0.13
6a	62.56	57.61	57.59	0.02
2'	118.07	112.40	111.95	0.45
4'	118.50	114.57	112.36	2.21
6'	124.77	119.03	118.50	0.53
5'	135.67	129.78	129.18	0.60
1'	142.37	133.76	135.74	1.98
3'	168.52	160.09	161.35	1.26
C=O	190.75	179.60	183.12	3.52
C=O	190.78	179.70	183.15	3.45
r	0.999	Interceptação	-3.139	
r ²	0.999	Inclinação	0.971	MAE ^a 1.66

^a A regressão linear foi feita utilizando os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C de **15a+15b**.

O MAE foi calculado usando **(15a+15b)calc** vs. **(15a+15b)exp**.

Tabela 6: Análise do MAE calculado após regressão linear dos deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C calculados.

15a+15b 15b+15a	δc Calc 15b+15a	δc Expt 15a+15b	δc Calc 15b+15a corrigido	$ \Delta\delta $
1	23.32	21.79	19.18	2.61
6	28.85	23.83	24.59	0.76
2	32.85	28.75	28.50	0.25
2a	42.71	35.27	38.16	2.89
5a	43.98	36.89	39.40	2.51
7'	57.16	55.03	52.30	2.73
1A	61.50	55.43	56.55	1.12
6a	62.56	56.08	57.59	1.51
2'	118.07	112.23	111.94	0.29
4'	118.50	114.52	112.36	2.16
6'	124.77	118.62	118.50	0.12
5'	135.67	129.87	129.17	0.70
1'	142.37	132.71	135.73	3.02
3'	168.52	160.09	161.34	1.25
C=O	190.75	178.54	183.10	4.56
C=O	190.78	178.62	183.13	4.51
1	23.15	21.89	19.00	2.89
6	29.82	23.56	25.53	1.97
2	34.41	27.96	30.03	2.07
2a	42.48	35.31	37.93	2.62
5a	43.82	36.68	39.25	2.57
7'	57.21	55.42	52.35	3.07
1A	59.02	56.68	54.13	2.55
6a	60.28	57.61	55.36	2.25
2'	117.97	112.40	111.84	0.56
4'	118.53	114.57	112.39	2.18
6'	124.17	119.03	117.91	1.12
5'	135.64	129.78	129.14	0.64
1'	141.10	133.76	134.49	0.73
3'	168.40	160.09	161.22	1.13
C=O	189.79	179.60	182.16	2.56
C=O	189.88	179.70	182.25	2.55
r	0.999	Interceptação	-2.991	
r ²	0.998	Inclinação	0.968	CMAE ^a 1.91

^a A regressão linear foi feita usando os deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C de **15a+15b**.

O MAE foi calculado usando **(15b+15a)calc** vs. **(15a+15b)exp**.

Tabela 7: Análise do MAE calculado após regressão linear dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H calculados.

15a+15a 15b+15b	δ_{H} Calc 15a+15b	δ_{H} Expt 15a+15b	δ_{H} Calc 15a+15b corrigido	$ \Delta\delta $
1	1.26	1.40	1.40	0.00
2y	2.02	2.01	2.11	0.10
6y	2.13	2.08	2.21	0.13
2x	2.22	2.50	2.28	0.22
6x	2.52	2.68	2.57	0.11
2a	3.00	3.06	3.01	0.05
5a	3.10	3.13	3.10	0.03
6a	3.12	3.14	3.12	0.02
7'	3.88	3.80	3.82	0.02
2'	7.14	6.79	6.84	0.05
6'	7.15	6.84	6.84	0.00
4'	7.25	6.93	6.93	0.00
5'	7.70	7.36	7.35	0.01
1	1.20	1.32	1.35	0.03
2y	2.17	2.18	2.25	0.07
6y	2.19	2.22	2.26	0.04
2x	2.58	2.59	2.62	0.03
6x	2.79	2.77	2.81	0.04
2a	2.85	2.89	2.87	0.02
5a	2.89	2.89	2.91	0.02
6a	2.95	3.04	2.96	0.08
7'	3.88	3.80	3.82	0.02
2'	7.11	6.84	6.81	0.03
6'	7.21	6.89	6.90	0.01
4'	7.24	6.92	6.93	0.01
5'	7.70	7.36	7.35	0.01
r	1.000	Interceptação	0.237	
r ²	0.999	Inclinação	0.924	CMAE ^a 0.04

^a A regressão linear foi feita usando os deslocamentos químicos de RMN de ^1H de **15a+15b**. O MAE foi calculado usando (**15a+15b**)calc vs. (**15a+15b**)exp.

Tabela 8: Análise do MAE calculado após regressão linear dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H calculados.

15a+15b		δ_{H} Calc 15b+15a	δ_{H} Expt 15a+15b	δ_{H} Calc 15b+15a corrigido	$ \Delta\delta $
15b+15a					
1		1.20	1.40	1.35	0.05
6		2.17	2.01	2.25	0.24
2		2.19	2.08	2.26	0.18
2a		2.58	2.50	2.63	0.13
5a		2.79	2.68	2.81	0.13
7'		2.85	3.06	2.87	0.19
1A		2.89	3.13	2.91	0.22
6a		2.95	3.14	2.96	0.18
2'		3.88	3.80	3.83	0.03
4'		7.11	6.79	6.80	0.01
6'		7.21	6.84	6.90	0.06
5'		7.24	6.93	6.92	0.01
1'		7.70	7.36	7.35	0.01
1		1.26	1.32	1.41	0.09
6		2.02	2.18	2.11	0.07
2		2.13	2.22	2.21	0.01
2a		2.22	2.59	2.29	0.30
5a		2.52	2.77	2.57	0.20
7'		3.00	2.89	3.01	0.12
1A		3.10	2.89	3.10	0.21
6a		3.12	3.04	3.12	0.08
2'		3.88	3.80	3.82	0.02
4'		7.14	6.84	6.83	0.01
6'		7.15	6.89	6.84	0.05
5'		7.25	6.92	6.93	0.01
1'		7.70	7.36	7.35	0.01
r	0.998	Interceptação	0.242		
r ²	0.996	Inclinação	0.923	CMAE ^a	0.10

^a A regressão linear foi feita usando os deslocamentos químicos de RMN de ^1H de **15a+15b**. O MAE foi calculado usando (**15b+15a**)calc vs. (**15a+15b**)exp.

O erro médio absoluto corrigido (MAE) e as análises estatísticas CP3 e DP4 foram então usadas para identificar a melhor correspondência entre os conjuntos de dados experimentais e computados.

As regressões lineares dos deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C de (**15a_{exp}+15b_{exp}**) vs. (**15a_{calc}+15b_{calc}**) e (**15a_{exp}+15b_{exp}**) vs. (**15b_{calc}+15a_{calc}**) foram realizadas, conforme mostrado nas **Tabelas 5-8**. Os deslocamentos químicos após a regressão linear foram comparados com os dados experimentais para calcular o MAE.

A correspondência incorreta de $15b_{\text{exp}} \neq 15a_{\text{calc}}$ para os desvios químicos de RMN de ^1H apresentou MAE maior (0,10 ppm) do que as correspondências corretas $15a_{\text{exp}} = 15a_{\text{calc}}$ e $15b_{\text{exp}} = 15b_{\text{calc}}$ (0,04 ppm). A correspondência correta para os deslocamentos químicos ^{13}C RMN $15a_{\text{exp}} = 15a_{\text{calc}}$ e $15b_{\text{exp}} = 15b_{\text{calc}}$ apresentou um valor de MAE menor do que a correspondência incorreta (1,66 vs. 1,91). As correspondências corretas são destacadas em rosa na **Tabela 9**.

A abordagem estatística CP3^{31,36} sem regressão linear e atribuição dos sinais forneceu 100% de probabilidade para correspondência $15a_{\text{exp}} = 15a_{\text{calc}}$ e $15b_{\text{exp}} = 15b_{\text{calc}}$ usando desvios químicos ^{13}C RMN. Os resultados relatados pelo CP3 foram obtidos comparando as diferenças nos dados calculados com as diferenças nos deslocamentos químicos experimentais para núcleos equivalentes. Os cálculos de CP3 foram realizados transferindo os dados de RMN para o URL localizado em <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/CP3.html>. A atribuição da estrutura foi feita usando deslocamentos químicos obtidos em cálculos de ponto único em geometrias otimizadas no nível de teoria M06-2X / 6-31 + G (d, p). A vantagem do CP3 sobre o CMAE é que ele não precisa de regressão linear e correção dos deslocamentos químicos. Outra grande vantagem do CP3 é que ele pode ser realizado sem atribuição dos sinais de RMN, ao contrário do MAE, que precisa da interpretação de RMN por especialistas para a atribuição dos sinais.

O método DP4^{31,35,37} é aplicado quando apenas um conjunto de deslocamentos químicos experimentais está disponível, ao contrário de CP3, que se aplica à situação de atribuição de um par de diastereoisômeros quando mais de um conjunto de dados experimentais está disponível. Portanto, DP4 complementa as probabilidades obtidas pelo CP3.

Os deslocamentos químicos calculados para as estruturas candidatas **15a** e **15b** foram comparados com os dados experimentais para o composto denominado **15a** usando o método de probabilidade DP4. Esses valores foram transferidos para a web em <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/DP4/>, e o valor de probabilidade DP4 foi calculado automaticamente. A análise DP4 sem correção linear e sem atribuição dos sinais forneceu 100% de probabilidade para $15a_{\text{exp}} = 15a_{\text{calc}}$ e 93,9% de correspondência para $15b_{\text{exp}} = 15b_{\text{calc}}$ usando deslocamentos químicos de RMN de ^1H e ^{13}C . As probabilidades estatísticas DP4 e CP3 são mostradas na **Tabela 9**.

Tabela 9: Métodos usados para comparar os dados de deslocamentos químicos experimentais e calculados ^{a, b}.

Comparações por pares	^d CMAE _{próton}	^e CMAE _{carbono}	CP3 _{próton}	CP3 _{carbono}	CP3 ¹³ C e ¹ H ^c	DP4 ¹³ C e ¹ H ^f
5a_{exp} vs. 5a_{calc}	0.04 ppm	1.66 ppm	88.1%	100%	100%	100%
5a_{exp} vs. 5b_{calc}	0.10 ppm	1.91 ppm	11.9%	0%	0	0%
5b_{exp} vs. 5b_{calc}	0.04 ppm	1.66 ppm	88.1%	100%	100%	93.9%
5b_{exp} vs. 5a_{calc}	0.10 ppm	1.91 ppm	11.9%	0%	0	6.1%

^a Os deslocamentos químicos usados nas análises CP3 não foram corrigidos por regressão linear.

^b Os cálculos foram realizados usando o nível da teoria B3LYP / 6-311 + G (2d, p) // M06-2X / 6-31 + G (d, p). As análises do CP3 foram realizadas antes e depois da atribuição dos sinais, as probabilidades eram idênticas em ambas as situações.

^c A análise CP3 foi realizada com dados de próton e carbono.

^d Após regressão linear dos deslocamentos químicos de RMN ¹H calculados (**Tabelas 7 e 8**).

^e Após regressão linear dos deslocamentos químicos de RMN de ¹³C calculados (**Tabelas 5 e 6**).

^f A análise DP4 foi realizada com dados de prótons e carbono.

2.4. CONCLUSÃO

Os diastereoisômeros obtidos foram isolados e caracterizado através de RMN, tendo como produto majoritário o composto (**15b**) e o minoritário (**15a**), resultado este que contraria a estereoseletividade esperada pela reação de epoxidação. Por fim, através de cálculos computacionais seguidos de análises de probabilidade MAE, CP3 e DP4 foi confirmado a atribuição realizada através da interpretação dos RMNs obtidos, sugerindo que os efeitos estéricos possuem efeitos menores do que os eletrônicos na determinação do resultado dessa reação.

CAPÍTULO 3

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS.

3.1 INTRODUÇÃO

Em 2050, estima-se que a população mundial atingirá a marca de 9,1 bilhões de pessoas. Como resultado, a produção mundial de alimentos precisará aumentar em 70% a 100%. Inseticidas, herbicidas, acaricidas e fungicidas, são os agroquímicos mais utilizados na produção agrícola para diminuir suas perdas causadas por pragas, melhorando assim o rendimento e qualidade dos produtos, além de melhorar seus valores nutricionais.^{42,43}

A introdução de agroquímicos sintéticos no mundo teve início nos anos de 1940-1950, proporcionando um novo nível de eficácia do controle de pragas agrícolas melhorando a produção de alimentos. Assim o manejo de pragas de culturas que era realizado através de práticas culturais e mecânicas, passou a ser quase que exclusivamente através de práticas químicas, movimentando o mercado de agroquímicos em US\$ 85 bilhões atualmente.^{44,45}

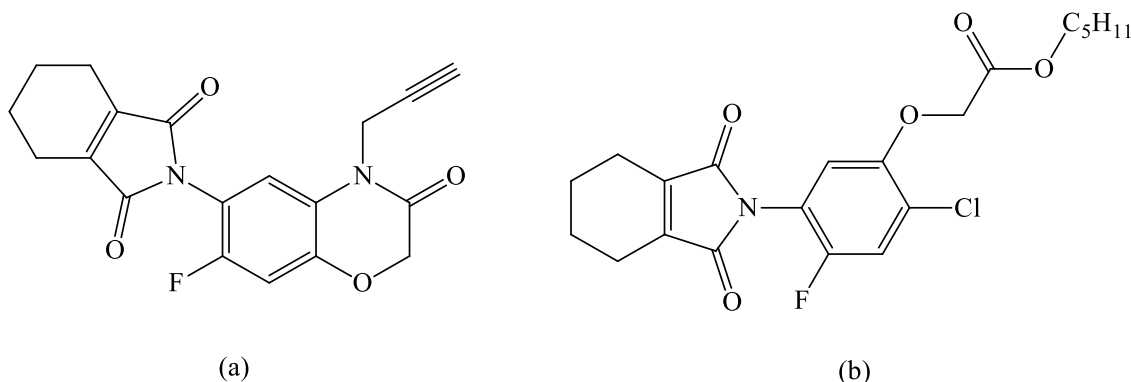
As ervas daninhas são pragas agrícolas e causam a maior porcentagem de perda de receita com a produção de alimentos. Eles competem com as plantações por luz solar, água e nutrientes, abrigam insetos e patógenos (fungos, bactérias e vírus), promovendo perdas na produção. Além disso, as ervas daninhas destroem os habitats nativos, ameaçando plantas e animais no ecossistema local.⁴¹

Nos últimos 70 anos os herbicidas se tornaram os agroquímicos mais utilizados no mundo, movimentando anualmente um mercado de 17 bilhões. Estes proporcionam um controle eficaz e econômico de plantas daninhas, aumentando a produtividade das culturas. Os herbicidas possuem diversos tipos de mecanismo de atuação, tais como, inibição da biossíntese de aminoácidos ou ácidos graxos, interferência na formação de microtúbulos ou nas reações fotossintéticas dependentes de luz e transporte de elétrons. Porém, com o uso excessivo de certos herbicidas ao longo dos anos, as plantas daninhas evoluíram e desenvolveram certa resistência a estas substâncias bioativas. Apenas na América do Sul foram relatados 126 casos de resistência, sendo 49 deles no Brasil. Assim, a busca por novas substâncias bioativas vem aumentando e se tornando necessária a cada dia.^{45,47-52}

Os herbicidas inibidores de protoporfirinogênio oxidase (PPO), atuam acumulando grande quantidade de fotossensibilizante inibindo assim a biossíntese da clorofila resultando na morte da planta. Estes herbicidas são conhecidos por apresentarem ação rápida utilizando baixas concentrações tornando-os uma classe de herbicida seguros para o meio ambiente. As

tetrahydroftalimidas mostradas na **Figura 37**, são herbicidas disponíveis comercialmente pertencentes a esta classe.⁵³

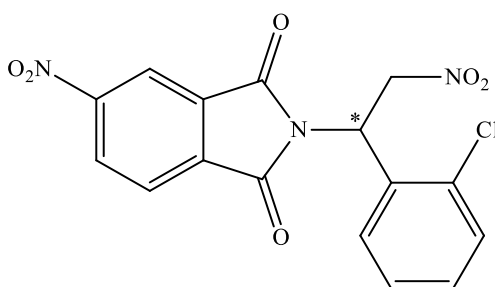
Figura 37: Herbicidas comerciais Flumioxazin (a) e Flumiclorac-pentil (b).



Fonte: Lee, 2021.

Sabendo que a classe de ftalimidas é um importante intermediário utilizado na química de fármacos e agroquímicos, Shijun Ma e colaboradores, através de uma adição de aza-Michael organocatalítica assimétrica, usando 4-nitroftalimida como novo nucleófilo de nitrogênio para nitroalcenos, relataram a síntese de diversos compostos que obtiveram boa atividade herbicida contra a planta daninha capim-arroz (*Echinochloa crus-pavonis*). O derivado da ftalimida sintetizado mostrado abaixo (**Figura 38**) foi o que obteve maior atividade.⁵⁴

Figura 38: Composto derivado da 4-nitroftalimida sintetizado por Shijun e colaboradores.



Fonte: Ma, 2013, p. 2613.

Vassouras são plantas daninhas conhecidas por causarem graves perdas de produção em culturas na região do Mediterrâneo, Europa Central e Oriental e Ásia. Sabendo do problema enfrentado pelas plantas daninhas e a vasta atividade biológica das ftalimidas, Antônio Cala e colaboradores relatam a síntese de diversas ftalimidas N-substituídas contendo um anel butenolídeo e diferentes substituintes no anel aromático, e suas atividades biológicas foram

testadas. Todos compostos sintetizados mostraram-se ativos contra plantas daninhas, mostrando um alto potencial para novos herbicidas ecológicos específicos para vassouras.⁵⁵

Com a necessidade de novas substâncias bioativas que atuem como herbicida, este trabalho mostra a síntese de novas tetrahydroftalimidas epoxidadas derivadas do anidrido maleico (**Capítulo 1**) e sua avaliação fitotóxica realizada através de dois testes de germinação, primeiro utilizando sementes de alface (*Lactuca sativa*), pepino (*Cucumis sativus*), sorgo (*Sorghum bicolor*) e picão-preto (*Bidens pilosa*), e o segundo teste utilizando sementes de cebola (*Allium cepa*) e braquiária (*Brachiaria decumbens*).

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

3.2.1 Ensaio fitotóxico

Os bioensaios foram realizados com todas as imidas cíclicas sintetizadas.

Sementes de alface (*Lactuca sativa*) foram colocadas em papel de germinação em placa de Petri (5,5 cm de diâmetro). A solução contendo o composto dissolvido (2,5 mL) foi adicionada à placa de Petri que foi identificada, lacrada com filme plástico e transferida para a câmara de germinação (Incubadora BOD - Incubadora de Demanda Biológica de Oxigênio). A câmara foi mantida a 25°C na ausência de luz por 120 horas (5 dias). Os experimentos foram realizados em triplicata com 15 sementes de cada espécie. O experimento foi conduzido também com sementes de pepino (*Cucumis sativus*), sorgo (*Sorghum bicolor*) e picão-preto (*Bidens pilosa*).

As soluções de cada substância testada foram preparadas em cinco concentrações distintas (500 μM , 300 μM , 150 μM , 100 μM e 50 μM). Os compostos foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) e diluídos com água destilada para preparar a solução mais concentrada (500 μM) contendo 0,3% de DMSO. As soluções restantes foram preparadas a partir da solução de 500 μM pela diluição correspondente com DMSO aquoso a 0,3%.⁵⁶⁻⁵⁸

Para o preparo das soluções de 500 μM de uma determinada substância, inicialmente pesou-se a massa necessária do composto, calculada a partir da equação (1).

$$m = C.MM.V \quad (2)$$

onde C é a concentração da solução (mol.L^{-1}), MM é a massa molar do composto e V é o volume da solução.

Foram preparados 50mL de solução 500 μM de cada uma das substâncias. A massa de cada uma das substâncias pesadas, é dissolvida em 150 μL de DMSO, sendo em seguida transferida para um balão de 50 mL e seu volume final completado com água destilada.

As demais soluções com concentrações de 300 μM , 150 μM , 100 μM e 50 μM , foram preparadas a partir da diluição das soluções de 500 μM empregando:

$$C_i V_i = C_f V_f \quad (3)$$

Onde C_i é a concentração da solução de $500 \mu\text{M}$, V_i é o volume da solução de $500 \mu\text{M}$ necessária para o preparo das outras concentrações, C_f é a concentração da nova solução ($300 \mu\text{M}$, $150 \mu\text{M}$, $100 \mu\text{M}$ e $50 \mu\text{M}$) e V_f é o volume da solução de C_f que será preparada.

Após o período de 5 dias, as placas foram congeladas a 0°C por 24 h para facilitar o manuseio das mudas na etapa seguinte. Em seguida, foram colocados em um quadro escuro e fotografados (**Figura 39**). Os comprimentos da parte aérea e da raiz das mudas foram medidos digitalmente utilizando programa PHOTOMED 1.0.

Figura 39: Foto das plântulas de braquiária obtidas para o composto (**15b**) na concentração de $500 \mu\text{M}$. Os caules estão direcionados para cima e as raízes para baixo.



Fonte: A autora.

A porcentagem de crescimento da parte aérea e radicular, calculada em relação ao crescimento dos mesmos em água (controle negativo), foi obtida empregando a seguinte equação:

$$G (\%) = \frac{(S-C)}{C} \cdot 100 \quad (4)$$

onde S corresponde ao valor médio do comprimento da germinação da parte aérea ou da parte radicular das plântulas e C corresponde ao crescimento médio do controle negativo (H_2O).

O herbicida comercial Dual (Dual Gold Syngenta® Company, São Paulo, Brasil; S-metolacoloro) foi usado como controle positivo, usando solução aquosa de DMSO a 0,3% com a concentração de $500 \mu\text{M}$, $300 \mu\text{M}$, $150 \mu\text{M}$, $100 \mu\text{M}$ e $50 \mu\text{M}$. As sementes das plantas foram obtidas comercialmente, exceto sementes de picão-preto que foram coletadas no campus da

Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil (Altitude: 648,74 m; Latitude: 20° 45 '14 "S; Longitude: 42° 52 '53 "W).

O mesmo procedimento citado acima foi utilizado para avaliar a atividade fitotóxica dos compostos (**15a**, **15b**, **16a**, **16b**, **19a**, **19b**, **20a** e **20b**), frente a sementes de cebola (*Allium cepa*) e braquiária (*Brachiaria decumbens*), porém as concentrações utilizadas no bioensaio foram 1000 μM , 500 μM , 400 μM , 200 μM e 100 μM . As substâncias **17a**, **17b**, **18a** e **18b** não foram utilizadas neste segundo teste pois, estas não foram solúveis na solução de maior concentração preparada, 1000 μM .

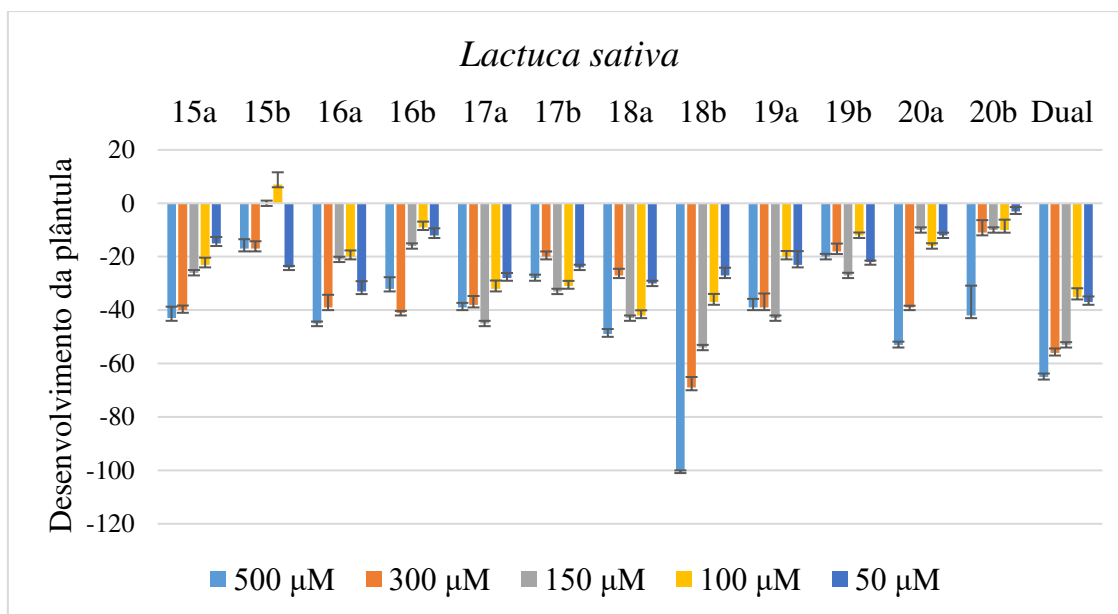
3.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3.1 Ensaio Fitotóxico

Os resultados dos bioensaios foram apresentados em gráficos de barras com seus respectivos valores de desvio padrão. Os valores de inibição e estímulo das substâncias foram avaliados de acordo com o crescimento (valores positivos) ou inibição (valores negativos) da raiz e caule das sementes testadas. Esses valores podem ser encontrados nas **Figuras 40 a 51 Tabelas 10 a 21** referentes aos resultados obtidos para as sementes de alface, pepino, sorgo, picão-preto, cebola e braquiaria. Dual foi usado como controle positivo e uma solução aquosa de DMSO 0,3% (v/v) como controle negativo.

3.3.1.1 Efeitos das substâncias sobre as sementes de alface.

Analisando o gráfico (**Figura 40**) e a **Tabela 10**, podemos observar que todas as substâncias testadas interferiram no desenvolvimento da parte aérea da semente de alface em diversas concentrações diferentes, algumas alcançando resultados de inibição semelhantes ou até maiores ao observado para o herbicida comercial Dual. A substância **15b** nas concentrações 500 μM , 300 μM , 150 μM e 100 μM obteve uma porcentagem de inibição de 100%, 69%, 54% e 37% respectivamente, resultado este maior que o observado para o Dual com uma porcentagem de inibição de 65%, 56%, 53% e 35% nas respectivas concentrações. Na concentração de 500 μM , as substâncias **16a**, **18a** e **20a** obtiveram resultados próximos a 50% de inibição do crescimento da parte aérea das sementes de alface. Na concentração de 100 μM , obtiveram porcentagem de inibição semelhante ao herbicida dual as substâncias **17a** e **17b**, já as substâncias **18a** e **18b** obtiveram porcentagem de inibição de 42% e 37% respectivamente, resultado este superior ao observado pelo Dual nessa concentração.

Figura 40: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de alface em relação ao controle.

Fonte: A autora.

Tabela 10: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de alface em relação controle.

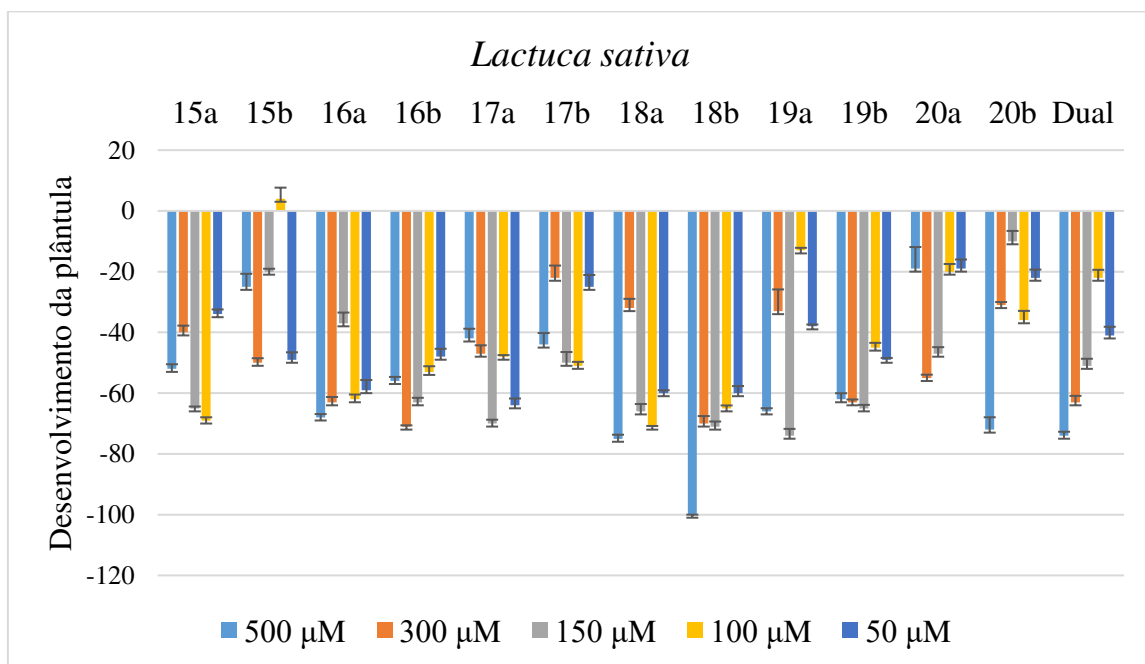
Crescimento da semente (% do controle)

Substância	500 µM	300 µM	150 µM	100 µM	50 µM
15a	-43	-40	-26	-23	-15
15b	-17	-17	0	7	-24
16a	-45	-39	-21	-20	-33
16b	-32	-41	-16	-9	-12
17a	-39	-38	-45	-32	-28
17b	-28	-20	-33	-31	-24
18a	-49	-27	-43	-42	-30
18b	-100	-69	-54	-37	-27
19a	-39	-39	-43	-20	-23
19b	-20	-18	-27	-12	-22
20a	-53	-39	-10	-16	-12
20b	-42	-11	-10	-10	-3
Dual	-65	-56	-53	-35	-37

Analisando o gráfico de desenvolvimento da parte radicular das sementes de alface (**Figura 41**) e a **Tabela 11**, podemos observar que todas as substâncias interferiram no

desenvolvimento das sementes. A substância **18b**, foi a única que apresentou 100% de inibição da raiz resultado este observado na concentração de 500 μM . As substâncias **15a**, **16a**, **16b**, **18a**, **19a**, **19b** e **20a** na concentração de 500 μM obtiveram resultado semelhante ao observado pelo herbicida comercial na concentração de 500 μM com porcentagem de inibição de 74%. Na concentração de 300 μM , as substâncias **15b**, **16a**, **16b**, **18b**, **19b** e **20a** obtiveram porcentagem de inibição semelhante ao observado pelo Dual (63%), sendo as substâncias **16b** e **18b** com resultados superiores, 71% e 70% respectivamente. As substâncias **15a**, **16b**, **17a**, **18a**, **18b**, **19a** e **19b** obtiveram os respectivos valores de inibição 65%, 63%, 70%, 66%, 71%, 74% e 65%, resultados estes superior ao observado para o Dual, 51%, na concentração de 150 μM . Na concentração de 100 μM apenas as substâncias **15b**, **19a** e **20a** não obtiveram resultados de inibição melhores que o observado para o Dual. Para as substâncias **15b**, **16a**, **16b**, **17a**, **18a**, **18b** e **19b** na concentração de 50 μM foi observado uma porcentagem de inibição da raiz de 49%, 59%, 48%, 64%, 60%, 60% e 49% respectivamente, resultados este superior ao 41% observado para o Dual.

Figura 41: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de alface em relação ao controle.



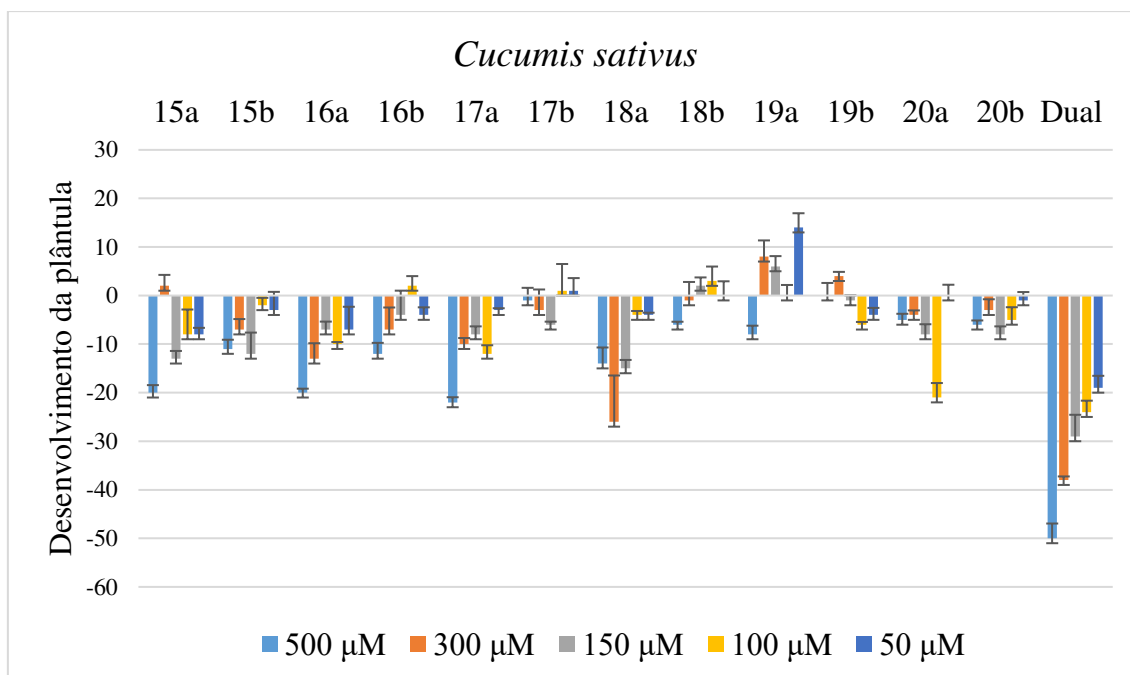
Fonte: A autora.

Tabela 11: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de alface em relação controle.

Substância	Crescimento da semente (% do controle)				
	500 μ M	300 μ M	150 μ M	100 μ M	50 μ M
15a	-52	-40	-65	-69	-34
15b	-25	-50	-20	4	-49
16a	-68	-63	-37	-62	-59
16b	-56	-71	-63	-53	-48
17a	-42	-47	-70	-48	-64
17b	-44	-22	-50	-51	-25
18a	-75	-32	-66	-71	-60
18b	-100	-70	-71	-65	-60
19a	-66	-33	-74	-13	-38
19b	-62	-63	-65	-45	-49
20a	-19	-55	-47	-20	-19
20b	-72	-31	-10	-36	-22
Dual	-74	-63	-51	-22	-41

3.3.1.2 Efeitos das substâncias sobre as sementes de pepino.

Avaliando os resultados obtidos para o desenvolvimento da parte aérea das sementes de pepino (**Figura 42**) e a **Tabela 12**, observamos que todas as substâncias interferiram no desenvolvimento do caule das sementes, porém nenhum das substâncias obtiveram resultados de inibição significativos, sendo todos resultados inferiores ao observado para o herbicida comercial.

Figura 42: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de pepino em relação ao controle.

Fonte: A autora.

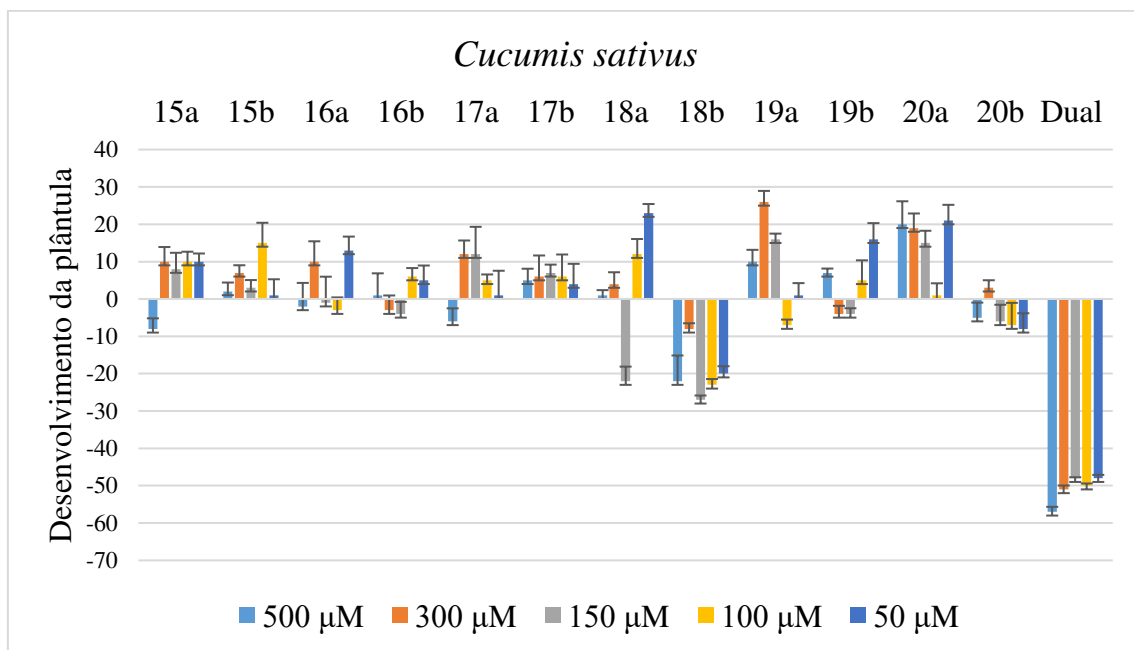
Tabela 12: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de pepino em relação controle.

Crescimento da semente (% do controle)

Substância	500 μM	300 μM	150 μM	100 μM	50 μM
15a	-20	2	-13	-8	-8
15b	-11	-7	-12	-2	-3
16a	-20	-13	-7	-10	-7
16b	-12	-7	-4	2	-4
17a	-22	-10	-8	-12	-3
17b	-1	-3	-6	1	1
18a	-14	-26	-15	-4	-4
18b	-6	-1	2	3	0
19a	-8	8	6	0	14
19b	0	4	-1	-6	-4
20a	-5	-4	-8	-21	0
20b	-6	-3	-8	-5	-1
Dual	-50	-38	-29	-24	-19

Analisando os resultados obtidos para o desenvolvimento da parte radicular das sementes de pepino (**Figura 43**) e a **Tabela 13**, podemos notar que todas as substâncias apresentaram alguma interferência no desenvolvimento das sementes. Com exceção da substância **18b**, todas as outras substâncias em alguma concentração mostraram algum estímulo no crescimento da raiz de pepino, porém nem um resultado com valores significativos. A substância **18b** foi a única que inibiu o crescimento da raiz das sementes, porém nenhum dos valores mostrou-se significativo em comparação aos resultados obtidos para o Dual.

Figura 43: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de pepino em relação ao controle.



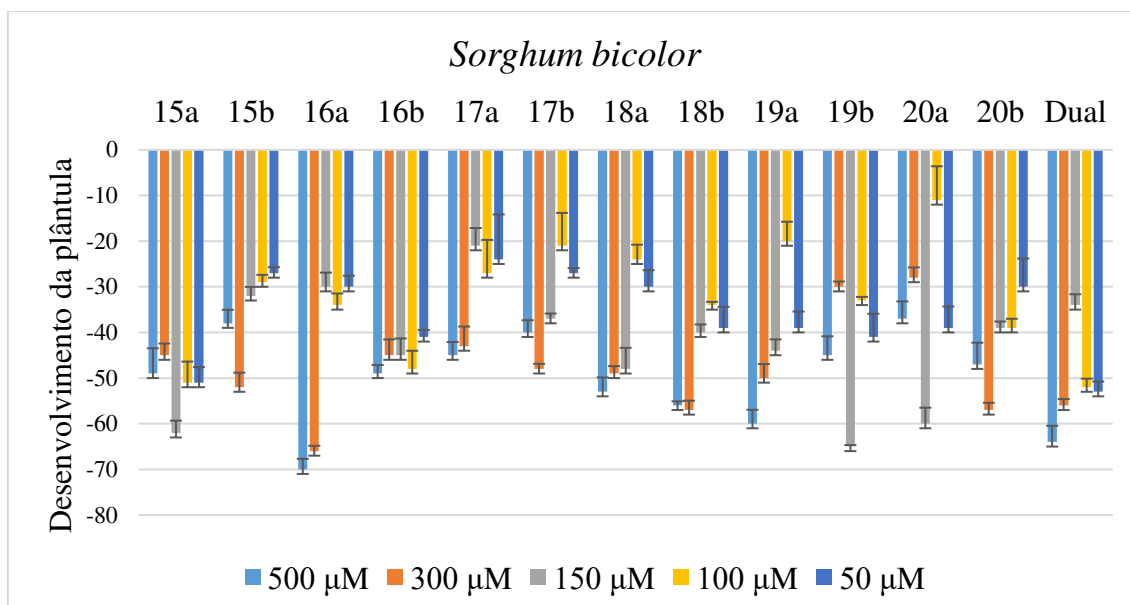
Fonte: A autora.

Tabela 13: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de pepino em relação controle.

Substância	Crescimento da semente (% do controle)				
	500 μ M	300 μ M	150 μ M	100 μ M	50 μ M
15a	-8	10	8	10	10
15b	2	7	3	15	1
16a	-2	10	-1	-3	13
16b	1	-3	-4	6	5
17a	-6	12	12	5	1
17b	5	6	7	6	4
18a	1	4	-22	12	23
18b	-22	-8	-27	-23	-20
19a	10	26	16	-7	1
19b	7	-4	-4	5	16
20a	20	19	15	1	21
20b	-5	3	-6	-7	-8
Dual	-57	-51	-48	-50	-48

3.3.1.3 Efeitos das substâncias sobre as sementes de sorgo.

Analisando o gráfico (**Figura 44**) e a **Tabela 14**, podemos observar que todas as substâncias testadas mostraram resultados de inibição no desenvolvimento da parte aérea das sementes de sorgo. Na concentração de 500 μ M apenas a substância **16a** obteve um resultado de inibição (71%) superior ao observado para o Dual (64%), porém as substâncias **18a**, **18b** e **19a** mostram resultado semelhantes ao herbicida, 53%, 56% e 60% respectivamente. As substâncias **15b**, **16a**, **18a**, **18b**, **19a** e **20b** na concentração de 300 μ M mostraram resultados de inibição semelhantes aos 56% observados para o herbicida comercial nesta mesma concentração. Na concentração 150 μ M o herbicida comercial mostrou uma porcentagem de inibição do caule de 34%, várias substâncias na mesma concentração mostram resultados superiores a este, são elas **15a**, **16b**, **17b**, **18a**, **18b**, **19a**, **19b**, **20a** e **20b** com as respectivas porcentagens de inibição 62%, 45%, 37%, 48%, 40%, 44%, 65%, 60% e 39%. As substâncias **15a** e **16b** na concentração de 100 μ M mostram uma porcentagem de inibição semelhante a obtida pelo Dual, 52%. Já na concentração 50 μ M apenas a substância **15a** obteve percentual de inibição semelhante ao herbicida dual (53%).

Figura 44: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de sorgo em relação ao controle.

Fonte: A autora.

Tabela 14: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de sorgo em relação controle.

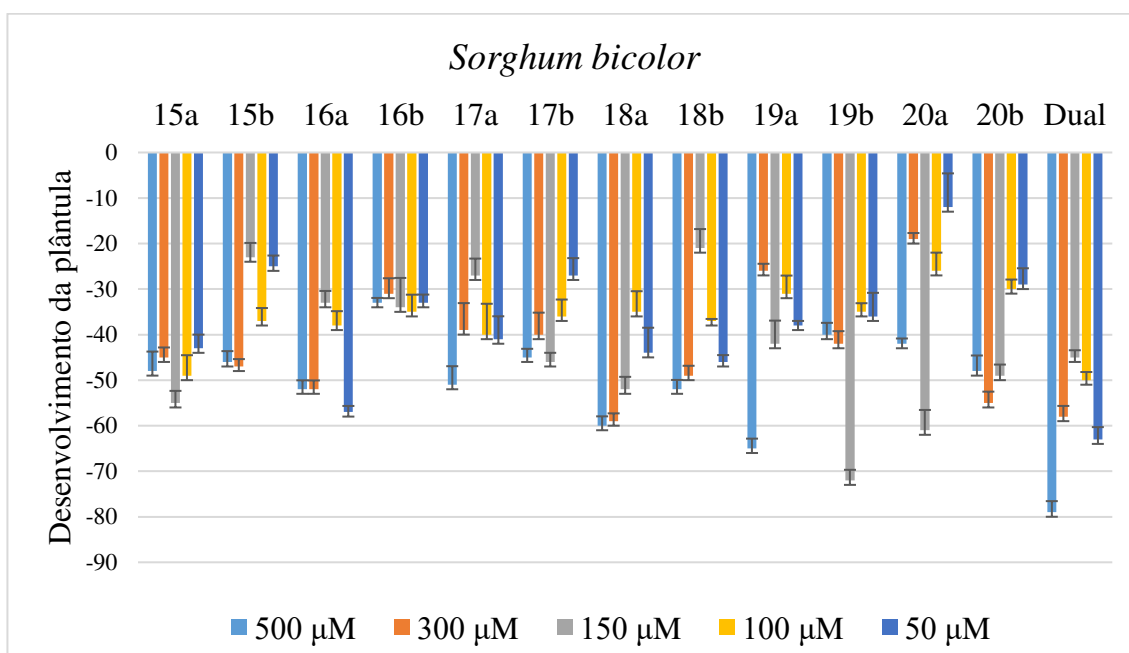
Crescimento da semente (% do controle)

Substância	500 μM	300 μM	150 μM	100 μM	50 μM
15a	-49	-45	-62	-51	-51
15b	-38	-52	-32	-29	-27
16a	-70	-66	-30	-34	-30
16b	-49	-45	-45	-48	-41
17a	-45	-43	-21	-27	-24
17b	-40	-48	-37	-21	-27
18a	-53	-49	-48	-24	-30
18b	-56	-57	-40	-34	-39
19a	-60	-50	-44	-20	-39
19b	-45	-30	-65	-33	-41
20a	-37	-28	-60	-11	-39
20b	-47	-57	-39	-39	-30
Dual	-64	-56	-34	-52	-53

Avaliando o desenvolvimento da parte radicular das sementes de sorgo, **Figura 45)** e a **Tabela 15**, podemos observar que todas as substâncias inibiram seu crescimento. Na

concentração de 500 μM , as substâncias **16a**, **17a**, **18a**, **18b** e **19a** mostram resultados significativos, com porcentagem de inibição superiores a 50%. As substâncias **16a**, **18a**, **18b** e **20b**, obtiveram porcentagem de inibição de 52%, 59%, 49% e 55% respectivamente, na concentração de 300 μM , resultados este bem semelhante ao alcançado pelo Dual com 58% nesta mesma concentração. O herbicida comercial na concentração de 150 μM alcançou 45% de inibição, as substâncias **15a**, **17b**, **18a**, **19b**, **20a** e **20b** obtiveram uma porcentagem de inibição superior nesta mesma concentração, com 55%, 46%, 52%, 72%, 61% e 49% respectivamente. Na concentração 100 μM , apenas a substância **15a** com porcentagem de inibição 49%, obteve um resultado de inibição semelhante ao Dual, com 50%. Na concentração de 50 μM as substâncias **15a**, **16a**, **17a**, **18a** e **18b** obtiveram uma porcentagem de inibição próximo a 50%.

Figura 45: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de sorgo em relação ao controle.



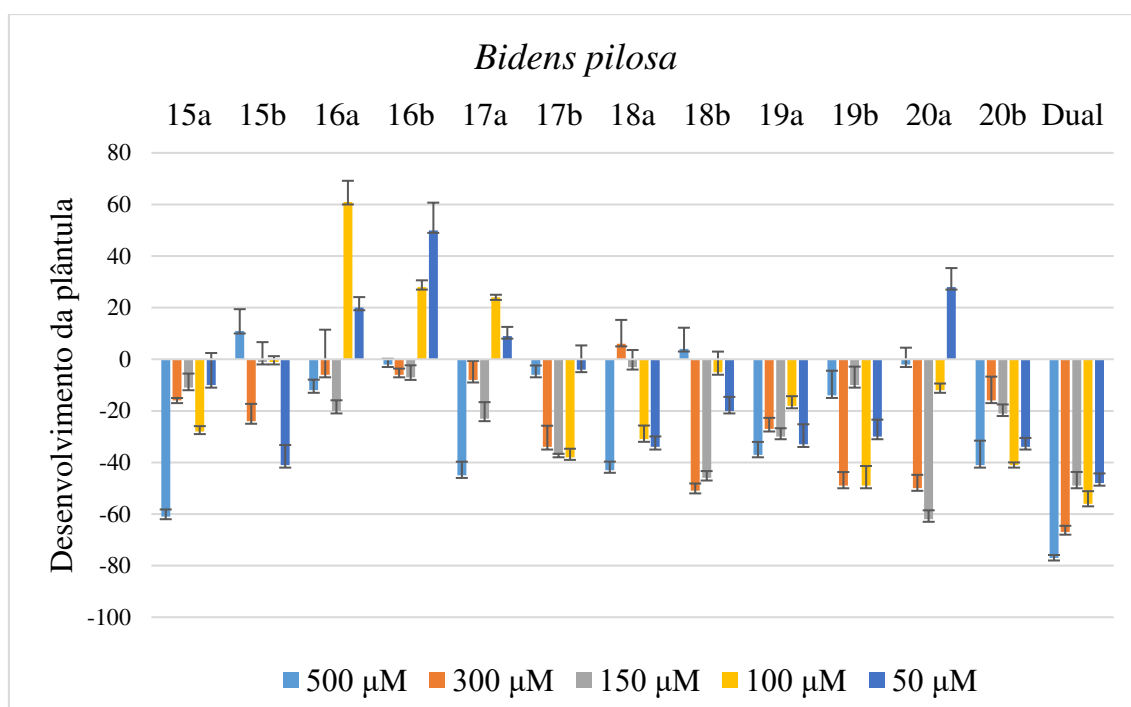
Fonte: A autora.

Tabela 15: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de sorgo em relação controle
Crescimento da semente (% do controle)

Substância	500 μ M	300 μ M	150 μ M	100 μ M	50 μ M
15a	-48	-45	-55	-49	-43
15b	-46	-47	-23	-37	-25
16a	-52	-52	-33	-38	-57
16b	-33	-31	-34	-35	-33
17a	-51	-39	-27	-40	-41
17b	-45	-40	-46	-36	-27
18a	-60	-59	-52	-35	-44
18b	-52	-49	-21	-37	-46
19a	-65	-26	-42	-31	-38
19b	-40	-42	-72	-35	-36
20a	-42	-19	-61	-26	-12
20b	-48	-55	-49	-30	-29
Dual	-79	-58	-45	-50	-63

3.3.1.4 Efeitos das substâncias sobre as sementes de picão-preto.

Analisando a **Figura 46** e a **Tabela 16**, podemos observar que todas as substâncias testadas interferiram no desenvolvimento da parte aérea da semente de picão, algumas delas inibindo, outras estimulando seu crescimento. A substância **16a** na concentração 100 μ M foi a única que mostrou um resultado significativo no estímulo de crescimento da semente. Na concentração 500 μ M, apenas a substância **15a** obteve boa porcentagem de inibição no desenvolvimento da parte aérea da semente, 61%. As substâncias **19b** e **20a** obtiveram uma melhor porcentagem de inibição na concentração de 300 μ M em relação as outras substâncias testadas, 49% e 50% respectivamente. Já na concentração 150 μ M, apenas a substância **18b** obteve resultado semelhante ao herbicida comercial. A substância **19b** na concentração 100 μ M foi a única substância que apresentou porcentagem de inibição próximo a 50%. Na menor concentração testada, 50 μ M, apenas a substância **15b** obteve resultado de inibição próximo a porcentagem obtida pelo Dual, 48%.

Figura 46: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de picão-preto em relação ao controle.

Fonte: A autora.

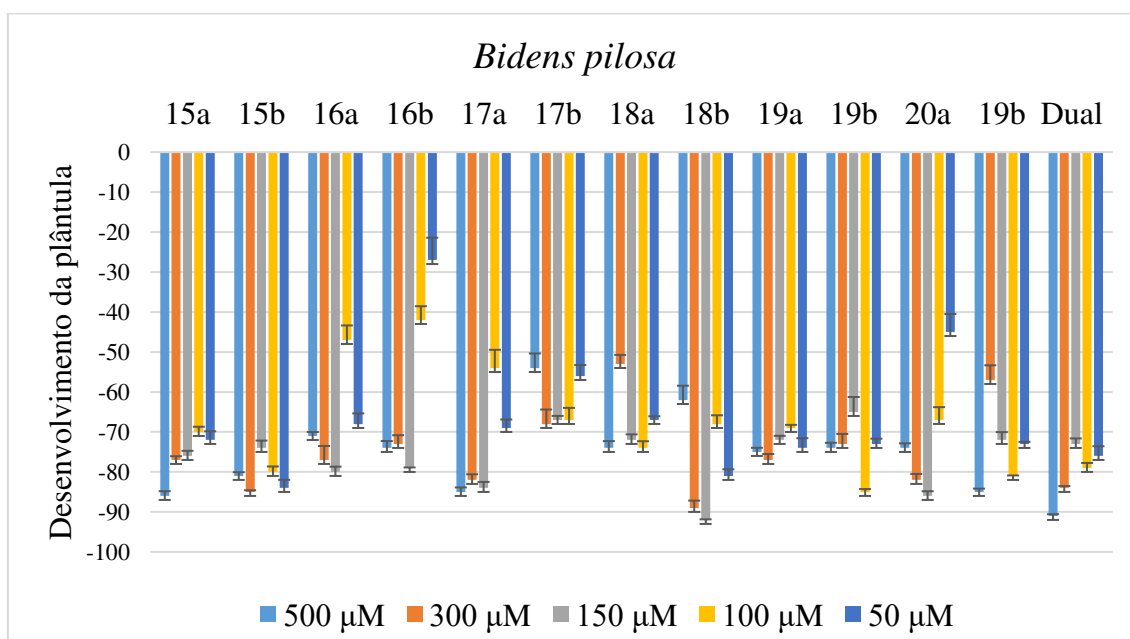
Tabela 16: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de picão-preto em relação controle

Crescimento da semente (% do controle)

Substância	500 μM	300 μM	150 μM	100 μM	50 μM
15a	-61	-16	-11	-28	-10
15b	11	-24	-1	-1	-41
16a	-12	-6	-20	61	20
16b	-2	-6	-7	28	50
17a	-45	-8	-23	24	9
17b	-6	-34	-37	-38	-4
18a	-43	6	-3	-31	-34
18b	4	-51	-46	-5	-20
19a	-37	-27	-30	-18	-33
19b	-14	-49	-10	-49	-30
20a	-2	-50	-62	-12	28
20b	-41	-16	-21	-41	-34
Dual	-77	-67	-49	-56	-48

Ao avaliar o desenvolvimento da parte radicular das sementes de picão, **Figura 47** e a **Tabela 17**, podemos observar que todas as substâncias testadas inibiram seu crescimento. Na concentração de 500 μM todas as substâncias inibiram em uma porcentagem superior a 50% o crescimento das raízes, as substâncias **15a**, **15b**, **17a** e **20b** foram as que apresentaram melhores resultados com 86%, 81%, 85% e 85% de inibição respectivamente, valores próximos ao alcançado pelo Dual. Também na concentração de 300 μM , todas as substâncias inibiram o desenvolvimento da raiz em uma porcentagem superior a 50%, sendo as substâncias **15a**, **15b**, **16a**, **16b**, **17a**, **18b**, **19a**, **19b** e **20a** foram as que apresentaram melhores resultados com as respectivas porcentagens de inibição 77%, 85%, 77%, 73%, 82%, 89%, 77%, 73% e 82%, resultados bem semelhantes ao obtido pelo herbicida comercial, 84%. Todas as substâncias na concentração e 150 μM inibiram o desenvolvimento da raiz em uma porcentagem superior a 60%, algumas apresentaram melhores resultados que o Dual, são elas com suas respectivas porcentagens de inibição, **15a** (76%), **16a** (80%), **16b** (79%), **17a** (84%), **18b** (98%), e **20a** (86%). Na concentração 100 μM as substâncias **15a**, **15b**, **18a**, **19b** e **20b** apresentaram as respectivas porcentagens de inibição de 70%, 80%, 74%, 85% e 81%, valores semelhantes ao observado para o herbicida comercial com 79%. Na menor concentração, 50 μM , o Dual apresentou uma porcentagem de inibição de 76%, as substâncias que apresentaram resultados semelhantes foram as **15a**, **15b**, **18b**, **19a**, **19b** e **20a** com as respectivas porcentagens de inibição 72%, 84%, 81%, 74%, 73% e 73%, com destaque para as substâncias **15b** e **18b** que apresentaram resultados superiores.

Figura 47: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de picão-preto em relação ao controle.



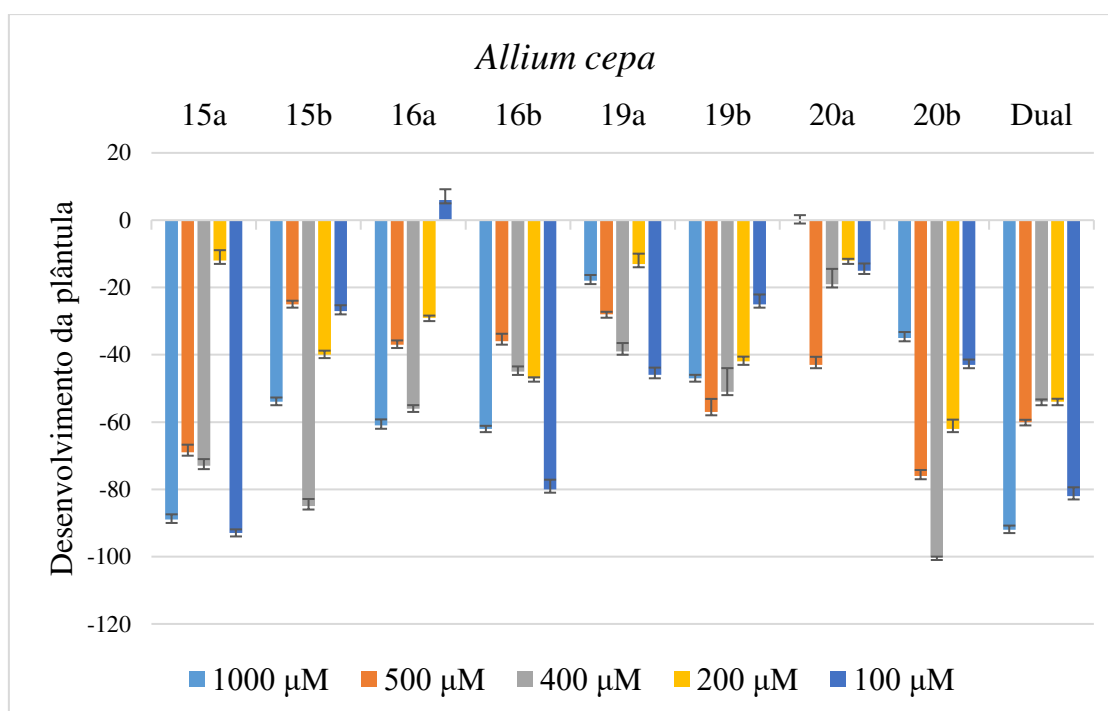
Fonte: A autora.

Tabela 17: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de picão-preto em relação ao controle.

Substância	Crescimento da semente (% do controle)				
	500 µM	300 µM	150 µM	100 µM	50 µM
15a	-86	-77	-76	-70	-72
15b	-81	-85	-74	-80	-84
16a	-71	-77	-80	-47	-68
16b	-74	-73	-79	-42	-27
17a	-85	-82	-84	-54	-69
17b	-54	-68	-67	-67	-56
18a	-74	-53	-72	-74	-67
18b	-62	-89	-92	-68	-81
19a	-75	-77	-72	-69	-74
19b	-74	-73	-65	-85	-73
20a	-74	-82	-86	-67	-45
20b	-85	-57	-72	-81	-73
Dual	-91	-84	-73	-79	-76

3.3.1.5 Efeitos das substâncias sobre as sementes de cebola.

Analisando o gráfico (**Figura 48**) e a **Tabela 18**, podemos observar que todas as substâncias influenciaram no crescimento da parte aérea das plântulas de cebola. Algumas substâncias em determinadas concentrações obtiveram um valor de inibição maior que os valores obtidos pelo herbicida comercial Dual, como é o caso das substâncias **15a** que nas concentrações 500 μM , 400 μM e 100 μM obtiveram um efeito inibitório de 69,73 e 93% contra 60, 54 e 82% do herbicida Dual para as respectivas concentrações. A substância **15a** na concentração de 1000 μM também apresentou alta porcentagem de inibição do caule das plântulas de cebola, 89%, valou bem próximo ao obtido pelo Dual, 92%. Para a substância **15b**, a concentração de 400 μM foi a única que apresentou porcentagem de inibição satisfatória e maior que a obtida pelo Dual, 85%. As substâncias **16a** e **16b** em algumas concentrações, apresentaram valores de porcentagem de inibição semelhante ao Dual, **16a** apresentou melhor resultado na concentração de 1000 μM , com 61% e **16b** na concentração de 100 μM , com 80%. Observamos que as substâncias **19a** e **20a** não apresentaram valores de porcentagem de inibição satisfatórios em comparação com o herbicida. A substância **19b** apresentou alguns valores de porcentagem de inibição muito próximo aos obtidos pelo Dual, como nas concentrações 500 μM , 400 μM e 200 μM , com 57, 51 e 42% respectivamente. Somente a substância **20b** apresentou 100% de inibição no crescimento no caule das sementes de cebola, este valor foi observado na concentração de 400 μM , um valor muito superior ao obtido pelo dual nessa mesma concentração, 54%. Nas concentrações de 500 μM e 200 μM a substância **19a** também apresentou valores de inibição maiores aos observados pelo dual, 76 e 62% contra 60 e 54% do herbicida.

Figura 48: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de cebola em relação ao controle.

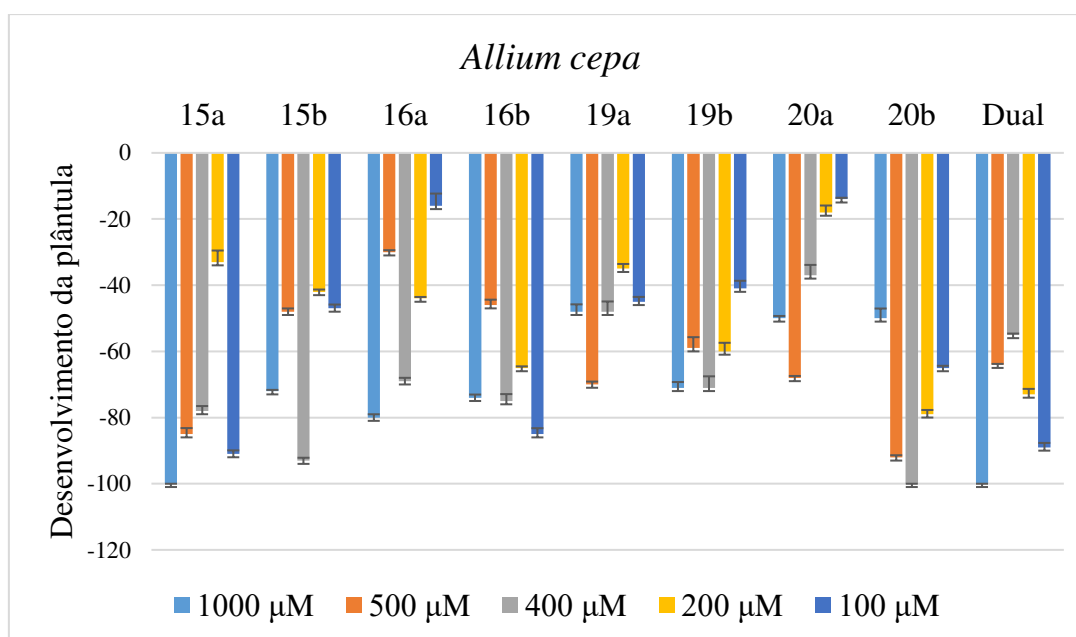
Fonte: a autora.

Tabela 18: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de cebola em relação ao controle.

Crescimento da semente (% do controle)

Substância	1000 μM	500 μM	400 μM	200 μM	100 μM
15a	-89	-69	-73	-12	-93
15b	-54	-25	-85	-40	-27
16a	-61	-37	-56	-29	6
16b	-62	-36	-45	-47	-80
19a	-18	-28	-39	-13	-43
19b	-47	-57	-51	-42	-25
20a	0	-43	-19	-12	-15
20b	-35	-76	-100	-62	-43
Dual	-92	-60	-54	-54	-82

Analisando o gráfico (**Figura 49**) e a **Tabela 19**, podemos observar que todas as substâncias influenciaram no crescimento da parte radicular das plântulas de cebola. As substâncias **15a** e **20b** foram as únicas que apresentaram 100% de inibição no crescimento da raiz das sementes de cebola, nas concentrações de 1000 μM e 400 μM respectivamente. A substância **15a** apresentou valores de inibição superiores aos observados pelo herbicida comercial Dual, em quase todas as concentrações, com exceção da concentração de 200 μM , os valores observados foram 100, 85, 78 e 91% para as concentrações de 1000 μM , 500 μM , 400 μM e 100 μM , e os valores de inibição observados para o dual nestas concentrações foram, 100, 64, 55, e 89%. As substâncias **15b**, **16a**, **16b**, **19b** e **20b** apresentaram resultados melhores para inibição do crescimento da raiz das sementes de cebola em relação ao Dual na concentração de 400 μM , com uma porcentagem de inibição de 93, 69, 75, 71 e 100%, contra 55% do herbicida. Na concentração de 500 μM , as substâncias **19a**, **20a** e **20b** apresentaram melhores resultados que o Dual, com 70, 68 e 92%, enquanto o herbicida apresentou 64% de inibição da raiz. Apenas a substância **20b** apresentou maior atividade inibitória que o dual na concentração de 200 μM , 79% contra 73% do herbicida. Na concentração de 1000 μM , as substâncias **15b**, **16a**, **16b** e **19a** também apresentaram resultado satisfatório, 72, 80, 74 e 71% de inibição respectivamente. A substância **16b** também apresentou resultado satisfatório de inibição do crescimento da raiz na concentração de 100 μM , 85%, um resultado muito próximo ao observado pelo dual, 89%. Para a substância **19b** também foram observados valores de inibição bem próximo aos obtidos pelo Dual, como na concentração de 500 μM com 59%, e na concentração de 200 μM com 60%.

Figura 49: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de cebola em relação ao controle.

Fonte: A autora.

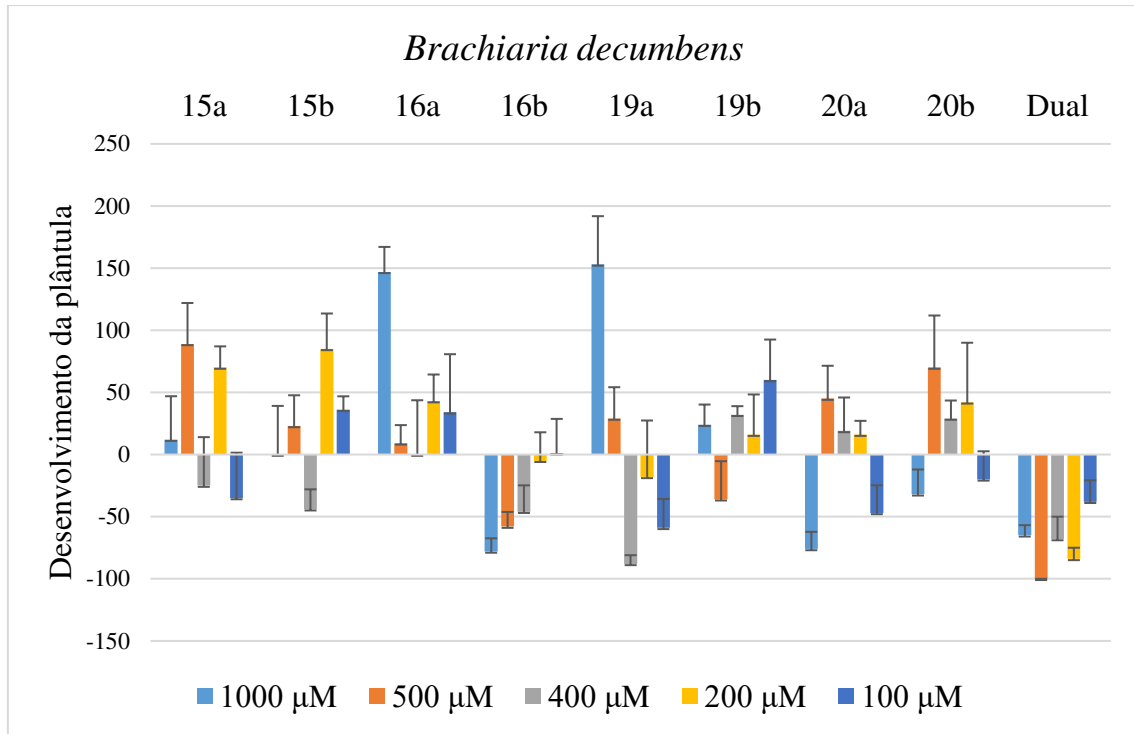
Tabela 19: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de cebola em relação controle.

Crescimento da semente (% do controle)

Substância	1000 μM	500 μM	400 μM	200 μM	100 μM
15a	-100	-85	-78	-33	-91
15b	-72	-48	-93	-42	-47
16a	-80	-30	-69	-44	-16
16b	-74	-46	-75	-65	-85
19a	-48	-70	-48	-35	-45
19b	-71	-59	-71	-60	-41
20a	-50	-68	-37	-18	-14
20b	-50	-92	-100	-79	-65
Dual	-100	-64	-55	-73	-89

3.3.1.6 Efeitos das substâncias sobre as sementes de braquiária

Todas as substâncias apresentaram interferência do crescimento da parte aérea das plântulas de braquiária (**Figura 50** e **Tabela 20**). Algumas substâncias em diversas concentrações, apresentaram atividade inibitória semelhante ou até mesmo maior que o herbicida comercial Dual, como as substâncias **16b**, **19a** e **20a**. As substâncias **15a**, **15b**, **16a**, **19b** e **20b** não apresentaram resultados satisfatórios na inibição do crescimento da parte aérea das sementes de braquiárias. A substância **16b** na concentração de 1000 μM , apresentou uma porcentagem de inibição de 78%, valor maior que o observado para o herbicida Dual. Esta substância também apresentou resultados satisfatórios, com 58 e 46% de inibição, nas concentrações de 500 μM e 400 μM respectivamente. A substância **19a** mostrou resultados de inibição melhores que o dual em duas concentrações, 400 μM e 100 μM , com 88% e 59%, enquanto para o herbicida foram observados 68% e 38% para essas mesmas concentrações. Para a substância **20a** foi observado uma porcentagem de inibição do caule das sementes de braquiárias de 76% e 47% nas concentrações de 1000 μM e 100 μM respectivamente, estes resultados mostram-se melhores que os observados para o dual, com valores de inibição de 65% e 38% nestas mesmas concentrações. Algumas das substâncias, em algumas concentrações, apresentaram valores consideráveis no estímulo do crescimento da parte aérea das plântulas de braquiária, como as substâncias **15a**, **15b**, **16a**, **19a**, **19b**, e **20b**. Na concentração de 1000 μM , as substâncias **16a** e **19a** apresentaram uma porcentagem no estímulo do crescimento do caule maior que 100%, sendo 147% para a substância **16a** e 153% para a substância **19a**. As substâncias **15a** e **20b** apresentaram um estímulo no crescimento do caule de 89% e 70% na concentração de 500 μM . Para as substâncias **15a** e **15b** na concentração de 200 μM , foi observado um estímulo no crescimento do caule de 70% e 85% respectivamente. Na concentração de 100 μM , a substância **19b** apresentou um estímulo de 60% no crescimento do caule das sementes de braquiárias.

Figura 50: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de braquiária em relação ao controle.

Fonte: A autora.

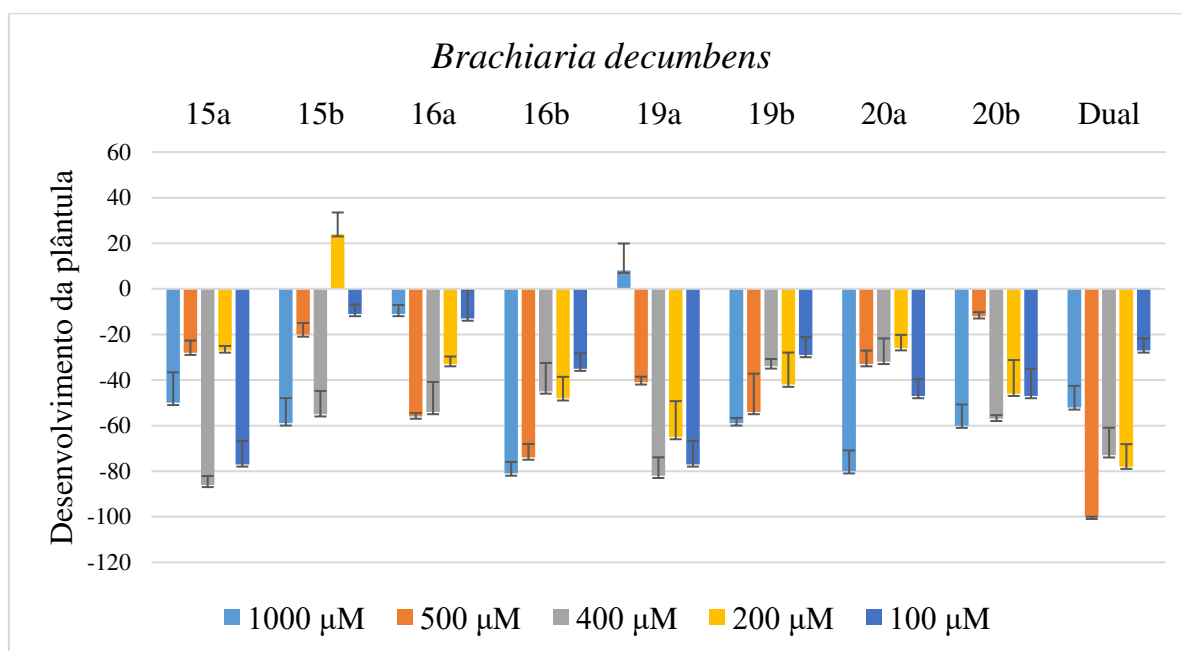
Tabela 20: Desenvolvimento da parte aérea das plântulas de braquiária em relação controle.

Crescimento da semente (% do controle)

Substância	1000 µM	500 µM	400 µM	200 µM	100 µM
15a	12	89	-25	-70	-35
15b	0	23	-44	85	36
16a	147	9	0	43	34
16b	-78	-58	-46	-5	1
19a	153	29	-88	-18	-59
19b	24	-36	32	16	60
20a	-76	45	19	16	-47
20b	-32	70	29	42	-20
Dual	-65	-100	-68	-84	-38

Analisando o gráfico (**Figura 51**), e a **Tabela 21**, notamos que todas as substâncias interferiram no desenvolvimento da raiz nas sementes de braquiária. Porém o Dual, foi o único que apresentou 100% de inibição da germinação da semente, esse resultado pode ser observado na concentração de 500 μM . A substância **15a** em diversas concentrações apresentou inibição, do crescimento da parte radicular, semelhante ou até maior que os resultados obtido pelo Dual. Nas concentrações de 400 μM e 100 μM , esta substância apresentou uma porcentagem de inibição de 86 e 77% respectivamente, resultado este maior que do herbicida, que apresentou 73 e 27% de inibição nestas mesmas concentrações, e na concentração de 1000 μM a substância **15a** apresentou porcentagem de inibição (50%), semelhante a alcançada pelo herbicida (52%). Para a substância **15b** apenas a concentração de 1000 μM mostrou resultado satisfatório na inibição do crescimento da raiz da semente de braquiária, 59%, resultado este um pouco superior ao obtido pelo Dual, 52%. Em todas as concentrações, a substância **16a** mostrou alguma interferência na inibição do crescimento da raiz, porém nenhum dos resultados mostraram-se superior ou semelhante aos alcançados pelo Dual. A substância **16b** mostrou uma porcentagem de inibição superior ao herbicida Dual nas concentrações de 1000 μM e 100 μM , com 81% e 35%, contra 52% e 27% do herbicida nas respectivas concentrações. Na concentração de 500 μM , esta substância também mostrou resultados satisfatórios na inibição do crescimento da raiz, 74%. A substância **19a** mostrou bons resultados na concentração de 200 μM , com uma porcentagem de inibição de 74%, mas nas concentrações de 400 μM e 100 μM , mostrou-se mais eficiente que o Dual, que apresentou uma inibição de 73% e 27%, enquanto a substância **19a** inibiu 82% e 77%. Para as substâncias **19b**, **20a** e **20b** notou-se resultados de inibição melhores que os obtidos pelo Dual nas concentrações de 1000 μM e 100 μM , com porcentagem de inibição 59% e 29% para a substância **19b** e 80% e 47% para a substância **20a** e 60% e 47% para a substância **20b**. Esta última substância também se mostrou satisfatória na inibição da raiz na concentração de 400 μM , com 57% de inibição.

Figura 51: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de braquiária em relação ao controle.



Fonte: A autora.

Tabela 21: Desenvolvimento da parte radicular das plântulas de braquiária em relação ao controle.

Crescimento da semente (% do controle)

Substância	1000 µM	500 µM	400 µM	200 µM	100 µM
15a	-50	-28	-86	-27	-77
15b	-59	-20	-55	24	-11
16a	-11	-56	-54	-33	-13
16b	-81	-74	-45	-48	-35
19a	8	-41	-82	-65	-77
19b	-59	-54	-34	-42	-29
20a	-80	-33	-32	-26	-47
20b	-60	-12	-57	-46	-47
Dual	-52	-100	-73	-78	-27

3.4 CONCLUSÃO

As substâncias sintetizadas (**Capítulo 1**) tiveram sua atividade fitotóxica testada por meio de testes de germinação com sementes de alface, pepino, sorgo, picão-preto, cebola e braquiária. A partir do experimento, foi possível avaliar a interferência dessas substâncias sintetizadas na germinação de todas as sementes utilizadas no ensaio.

No teste realizado com sementes de alface, todas as substâncias inibiram o desenvolvimento tanto da parte aérea quanto da parte radicular da semente, muitas com resultados semelhantes ou até mesmo superiores aos obtidos pelo herbicida comercial Dual. Dentre as substâncias testadas, a **18b**, foi a que proporcionou maior inibição no desenvolvimento da semente, alcançando 100% de inibição na concentração de 500 μM .

No ensaio realizado com sementes de pepino, mesmo todas as substâncias interferindo no desenvolvimento da semente, nenhuma delas apresentou resultado que se aproximasse ao observado pelo Dual.

No ensaio realizado com as sementes de sorgo, todas as substâncias apresentaram boas porcentagens de inibição da parte aérea e radicular das sementes. Muitas das substâncias obtiveram resultado semelhante e superior ao herbicida comercial em diversas concentrações.

No teste realizado com sementes de picão-preto, as substâncias **16a**, **16b**, **17a** e **20a** mostraram algum estímulo no desenvolvimento da parte aérea da semente nas menores concentrações testadas. Todas as outras substâncias inibiram o desenvolvimento da parte aérea da semente em diferentes concentrações. Todas as substâncias inibiram o desenvolvimento da parte radicular da semente de picão-preto, com porcentagens de inibição semelhante e superiores em diversas concentrações em comparação ao Dual.

No teste realizado com sementes de cebola, várias substâncias apresentaram uma porcentagem de inibição do caule maior do que as observados para o Dual em diferentes concentrações, a substância **20b** na concentração de 400 μM foi a que obteve melhor resultado 100% de inibição. Todas as substâncias testadas obtiveram resultados melhores que o herbicida Dual em diversas concentrações. As substâncias **15a** e **20b**, nas concentrações 1000 μM e 400 μM respectivamente, inibiram 100% o crescimento da raiz desta semente.

No experimento realizado com sementes de braquiária, as substâncias **16b**, **19a** e **20a** em diversas concentrações obtiveram uma maior porcentagem de inibição na parte aérea da semente comparada ao herbicida Dual. Porém foi observado que em algumas concentrações, as substâncias **15a**, **15b**, **16a**, **19a**, **19b**, **20a** e **20b** estimularam o crescimento da parte aérea da

semente de braquiária. Todas as substâncias obtiveram uma maior porcentagem de inibição da parte radicular da semente, em diferentes concentrações, do que o Dual.

A notável atividade das epóxi imidas sintetizadas neste trabalho podem estar associadas aos centros eletrofílicos localizados no anel epóxi e nas carbonilas da imida. Esses centros eletrofílicos podem se ligar aos resíduos de aminoácidos das enzimas vegetais. Todas as substâncias interferiram no crescimento das sementes avaliadas, algumas com resultados melhores que o herbicida comercial, indicando um potencial uso desta classe de compostos para o desenvolvimento de novos agentes de proteção agrícola.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andricopulo, A. D., Yunes, R. A. & Nunes, R. J. Síntese e atividade antibacteriana de imidas cíclicas: 3,4-dicloromaleimidias e 3-cloro-4-substituída-maleimidias. *Quim. Nova* **21**, 573–577 (1998).
2. Kavithaa, K., Praveenaa, K. S. S., Ramaraoa, E. V. V. S., Murthyb, N. Y. S. & Pal, S. *Chemistry of Cyclic Imides: An Overview on the Past, Present and Future*. (2016). doi:10.2174/1385272820666160530145.
3. Mello, D., Gomes, R. & Tavares, L. A. Estudo comparativo de métodos e das condições da reação para obtenção de succinimidias. *Brazilian J. Prod. Eng.* **2**, 42–47 (2016).
4. Filho, V. C., Campos, F. De & Yunes, R. A. Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. **26**, 230–241 (2003).
5. Silva, G. F. da *et al.* Anti-hypersensitivity effects of the phthalimide derivative N-(4-methyl-phenyl)-4-methylphthalimide in different pain models in mice. *Biomed. Pharmacother.* **96**, 503–512 (2017).
6. Espinosa-jalapa, N. A., Kumar, A., Leitus, G., Diskin-posner, Y. & Milstein, D. Synthesis of Cyclic Imides by Acceptorless Dehydrogenative Coupling of Diols and Amines Catalyzed by a Manganese Pincer Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **139**, 11722–11725 (2017).
7. Jafari, E. *et al.* Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of cyclic imides derived from phthalic and succinic anhydrides. *Res. Pharm. Sci.* **12**, 526–534 (2017).
8. Perillo, I. A., Shmidt, M. S., Prieto, S. C. & Blanco, M. M. Microwave-promoted synthesis of cyclic imides. *Free Internet J. Org. Chem.* 319–345 (2018).
9. Machado, K. E. *et al.* Evaluation of apoptotic effect of cyclic imide derivatives on murine B16F10 melanoma cells. *Bioorganic Med. Chem.* **19**, 6285–6291 (2011).
10. Al-Azzawi, A. M. & Jassem, E. K. Synthesis and Characterization of Several New Succinimides Linked to Phenyl Azo Benzothiazole or Thiazole Moieties with Expected Biological Activity. *Iraqi J. Sci.* **57**, 534–544 (2016).
11. Sondhi, S. M., Rani, R., Roy, P., Agrawal, S. K. & Saxena, A. K. Microwave-assisted synthesis of N-substituted cyclic imides and their evaluation for anticancer and anti-inflammatory activities. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **19**, 1534–1538 (2009).
12. Fhid, O. N. R., Zeglam, T. H., Saad, S. E. A., Shlaka, M. S. & Dao, M. A. Synthesis, analgesic and antiepileptic properties of some novel n-substituted succinimide.

- WORLD J. Pharm. Pharm. Sci.* **4**, 24–34 (2015).
13. Hargreaves, M. K., Pritchard, J. G. & Dave, H. R. Cyclic carboxylic monoimides. *Chem. Rev.* **70**, 439–469 (1970).
 14. Al-Suwaidan, I. A. *et al.* Molecular design, synthesis and biological evaluation of cyclic imides bearing benzenesulfonamide fragment as potential COX-2 inhibitors. Part 2. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **23**, 2601–2605 (2013).
 15. Akshaya, K. B., Varghese, A., Lourdes, P., Kumari, R. & George, L. Synthesis and photophysical properties of a novel phthalimide derivative using solvatochromic shift method for the estimation of ground and singlet excited state dipole moments. *J. Mol. Liq.* **224**, 247–254 (2016).
 16. Kumar, A., Banerjee, S., Roy, P., Sondhi, S. M. & Sharma, A. Solvent free, catalyst free, microwave or grinding assisted synthesis of bis-cyclic imide derivatives and their evaluation for anticancer activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **27**, 501–504 (2017).
 17. Kim, J. & Hong, S. H. Synthesis of cyclic imides from nitriles and diols using hydrogen transfer as a substrate-activating strategy. *Org. Lett.* **16**, 4404–4407 (2014).
 18. Abdel-Aziz, A. A.-M. *et al.* 4-Substituted benzenesulfonamides featuring cyclic imides moieties exhibit potent and isoform-selective carbonic anhydrase II/IX inhibition. *Bioorg. Chem.* **83**, 198–204 (2019).
 19. Xu, M. *et al.* Synthesis and biological evaluation of a series of multi-target N-substituted cyclic imide derivatives with potential antipsychotic effect. *Eur. J. Med. Chem.* **145**, 74–85 (2018).
 20. Meazza, G. *et al.* Synthesis and herbicidal activity of novel heterocyclic protoporphyrinogen oxidase inhibitors. *Pest Manag. Sci.* **60**, 1178–1188 (2004).
 21. Periodicals, W., Kawamura, S., Kato, T., Kannan, N. & Fantel, A. G. Difference in Developmental Toxicity Among Structurally Similar N-Phenylimide Herbicides in Rats and Rabbits. *Birth Defects Res. (Part B)* **98**, 437–444 (2013).
 22. Chen, L., Zhang, Y., Yu, H., Cui, D. & Li, B. Tetrahydrophthalimidobenzoates as protoporphyrinogen IX oxidase inhibiting herbicides. *Pestic. Biochem. Physiol.* **139**, 40–45 (2017).
 23. Prezhdo, V. V. *et al.* Molecular polarizability anisotropy of some five-membered cyclic imides. *J. Mol. Struct.* **997**, 20–29 (2011).
 24. Xu, F. *et al.* Electrochemical properties of poly (anthraquinonyl imide) s as high-capacity organic cathode materials for Li-ion batteries. *Mater. Chem. Phys.* **214**, 120–125 (2018).

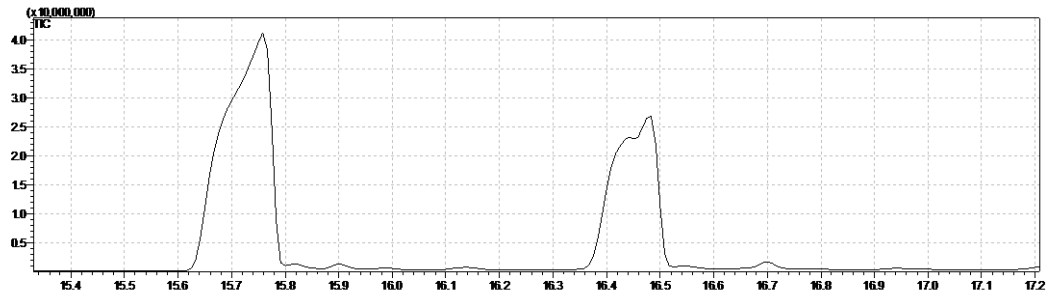
25. Alvarenga, E. S. de, Saliba, W. A. & Milagres, B. G. Montagem de câmara com lâmpada de ultravioleta de baixo custo. *Quim. Nova* **28**, 927–928 (2005).
26. Minch, M. J. Orientational dependence of vicinal proton-proton NMR coupling constants: The Karplus relationship. *Concepts Magn. Reson.* **6**, 41–56 (1994).
27. Kishikawa, K., Naruse, M., Kohmoto, S., Yamamoto, M. & Yamaguchi, K. Investigation of arene-arene interaction in stereoselective MCPBA epoxidation. *J. Chem. Soc. Perkin 1* 462–468 (2001) doi:10.1039/b004098n.
28. Alvarenga, E. S., Santos, J. O., Moraes, F. C. & Carneiro, V. M. T. Quantum mechanical approach for structure elucidation of novel halogenated sesquiterpene lactones. *J. Mol. Struct.* **1180**, 41–47 (2019).
29. Krivdin, L. B. Computational ¹H NMR: Part 1. Theoretical background. *Magn. Reson. Chem.* **57**, 897–914 (2019).
30. Krivdin, L. B. Computational ¹H NMR: Part 2. Chemical applications. *Magn. Reson. Chem.* **58**, 5–14 (2020).
31. Lopes, D. T., Hoyer, T. R. & Alvarenga, E. S. Characterization of stereoisomeric 5-(2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(5H)-ones by computation of ¹H and ¹³C NMR chemical shifts and electronic circular dichroism spectra. *Magn. Reson. Chem.* **n/a**, 1–9 (2020).
32. Pinto, B. N. S., Teixeira, M. G. & Alvarenga, E. S. Synthesis and structural elucidation of a phthalide analog using NMR analysis and DFT calculations. *Magn. Reson. Chem.* 1–7 (2019) doi:10.1002/mrc.4976.
33. Channar, P. A. *et al.* 4-(4-Bromophenyl)thiazol-2-amine: Crystal structure determination, DFT calculations, visualizing intermolecular interactions using Hirshfeld surface analysis, and DNA binding studies. *J. Phys. Org. Chem.* **32**, 1–15 (2019).
34. Moraes, F. C., Alvarenga, E. S., Demuner, A. J. & Viana, V. M. Assignment of the relative and absolute stereochemistry of two novel epoxides using NMR and DFT-GIAO calculations. *J. Mol. Struct.* **1164**, 109–115 (2018).
35. Teixeira, M. G. & Alvarenga, E. S. Characterization of novel isobenzofuranones by DFT calculations and 2D NMR analysis. *Magn. Reson. Chem.* 623–631 (2016) doi:10.1002/mrc.4411.
36. Smith, S. G. & Goodman, J. M. Assigning the stereochemistry of pairs of diastereoisomers using GIAO NMR shift calculation. *J. Org. Chem.* **74**, 4597–4607 (2009).
37. Smith, S. G. & Goodman, J. M. Assigning stereochemistry to single diastereoisomers

- by GIAO NMR calculation: The DP4 probability. *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 12946–12959 (2010).
38. Martínez-Casares, R. M. *et al.* Structural study of 1-(2', 3'-O-isopropylidene-(α -D-allo and - β -l-talofuranosyluron)-5'-cyanohydrin)uracil stereoisomers by NMR spectroscopy and theoretical methods. *Magn. Reson. Chem.* **55**, 766–772 (2017).
 39. Alvarenga, E. S., Teixeira, M. G., Lopes, D. T. & Demuner, A. J. Computation and structural elucidation of compounds formed via epoxide alcoholysis. *Magn. Reson. Chem.* **57**, 101–107 (2019).
 40. Marenich, A. V., Cramer, C. J. & Truhlar, D. G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *J. Phys. Chem. B* **113**, 6378–6396 (2009).
 41. Willoughby, P. H., Jansma, M. J. & Hoye, T. R. Addendum: A guide to small-molecule structure assignment through computation of (^1H and ^{13}C) NMR chemical shifts. *Nat. Protoc.* **03216**, 41596 (2020).
 42. Food and Agricultural Organization of the United Nations. Global agriculture towards 2050. *High Lev. Expert Forum-How to Feed world 2050* 1–4 (2009).
 43. Damalas, C. A. & Eleftherohorinos, I. G. Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **8**, 1402–1419 (2011).
 44. Sparks, T. C. & Bryant, R. J. Crop protection compounds – trends and perspective. *Pest Manag. Sci.* (2021) doi:10.1002/ps.6293.
 45. Green, J. M. Current state of herbicides in herbicide-resistant crops. *Pest Manag. Sci.* **70**, 1351–1357 (2014).
 46. Chauhan, B. S. Grand Challenges in Weed Management. *Front. Agron.* **1**, 1–4 (2020).
 47. Nain-perez, A., Barbosa, L. C. A., Maltha, C. R. A., Giberti, S. & Forlani, G. Tailoring Natural Abenquines To Inhibit the Photosynthetic Electron Transport through Interaction with the D1 Protein in Photosystem II. *J. Agric. Food Chem.* **65**, 11304–11311 (2017).
 48. Duke, S. O. Interaction of Chemical Pesticides and Their Formulation Ingredients with Microbes Associated with Plants and Plant Pests. *J. Agric. Food Chem.* **66**, 7553–7561 (2018).
 49. Heap, I. Global perspective of herbicide-resistant weeds. *Pest Manag. Sci.* (2014) doi:10.1002/ps.3696.
 50. Peterson, M. A., Collavo, A., Ovejero, R., Shivraind, V. & Walsh, M. J. The challenge

- of herbicide resistance around the world : a current summary. *Pest Manag. Sci.* (2018) doi:10.1002/ps.4821.
51. DIAS, L. C. *et al.* Preparation of Achiral and Chiral (E) -Enaminopyran-2 , 4-diones and Their Phytotoxic Activity. *J. Agric. Food Chem.* **57**, 1399–1405 (2009).
 52. Ndikuryayo, F., Moosavi, B., Yang, W. & Yang, G. 4 - Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase Inhibitors: From Chemical Biology to Agrochemicals. *J. Agric. Food Chem.* **65**, 8523–8537 (2017).
 53. Lee, W. H. *et al.* Design and synthesis of acrylate and acrylamide substituted pyrimidinediones as potential PPO herbicides. *Bioorganic Med. Chem.* **31**, 115959 (2021).
 54. Ma, S., Wu, L., Liu, M., Huang, Y. & Wang, Y. Asymmetric aza-Michael additions of 4-nitrophthalimide to nitroalkenes and preliminary study of the products for herbicidal activities. *Tetrahedron* **69**, 2613–2618 (2013).
 55. Cala, A. *et al.* Phthalimide-derived strigolactone mimics as germinating agents for seeds of parasitic weeds. *Pest Manag. Sci.* **72**, 2069–2081 (2016).
 56. Resende, G. C., Alvarenga, E. S., Galindo, J. C. G. & Macias, F. A. Synthesis and phytotoxicity of 4,5 functionalized tetrahydrofuran-2-ones. *J. Braz. Chem. Soc.* **23**, 2266–2270 (2012).
 57. Teixeira, M. G., Alvarenga, E. S., Lopes, D. T. & Oliveira, D. F. Herbicidal activity of isobenzofuranones and in silico identification of their enzyme target. *Pest Manag. Sci.* **75**, 3331–3339 (2019).
 58. Sartori, S. K., Alvarenga, E. S., Franco, C. A., Ramos, D. S. & Oliveira, D. F. One-pot synthesis of anilides, herbicidal activity and molecular docking study. *Pest Manag. Sci.* **74**, 1637–1645 (2018).

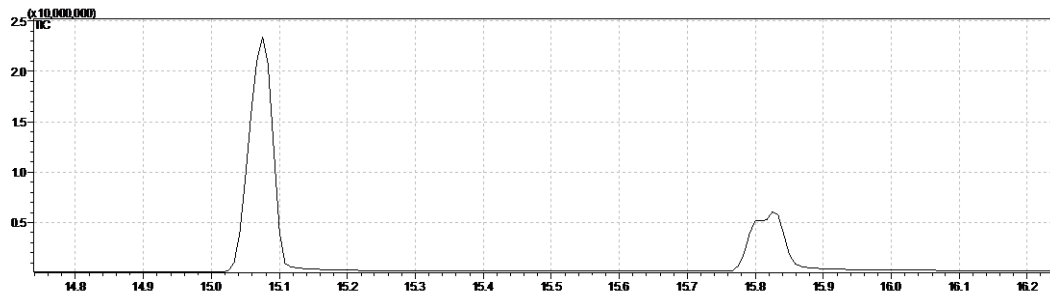
APÊNDICE

Figura 52: Cromatograma da mistura tetrahydroftalimida (**15**) e seus respectivos ésteres (**9**).



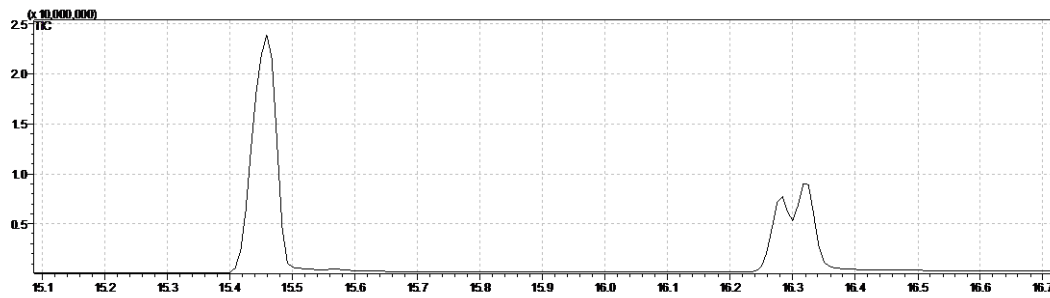
Fonte: A autora.

Figura 53: Cromatograma da mistura tetrahydroftalimida (**16**) e seus respectivos ésteres (**10**).



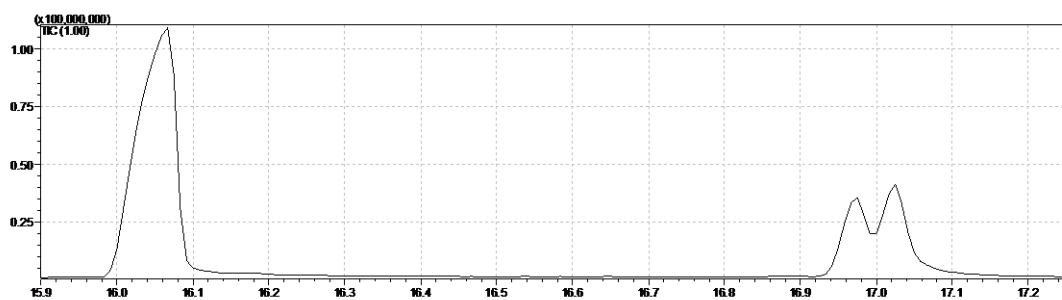
Fonte: A autora.

Figura 54: Cromatograma da mistura tetrahydroftalimida (**17**) e seus respectivos ésteres (**11**).



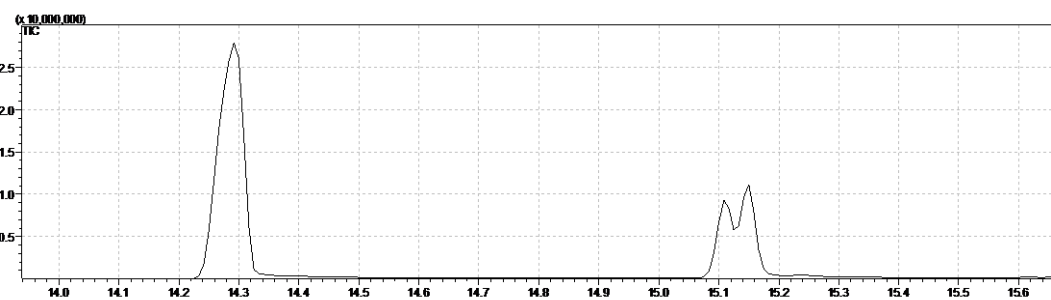
Fonte: A autora.

Figura 55: Cromatograma da mistura tetrahydroftalimida (18) e seus respectivos ésteres (12).



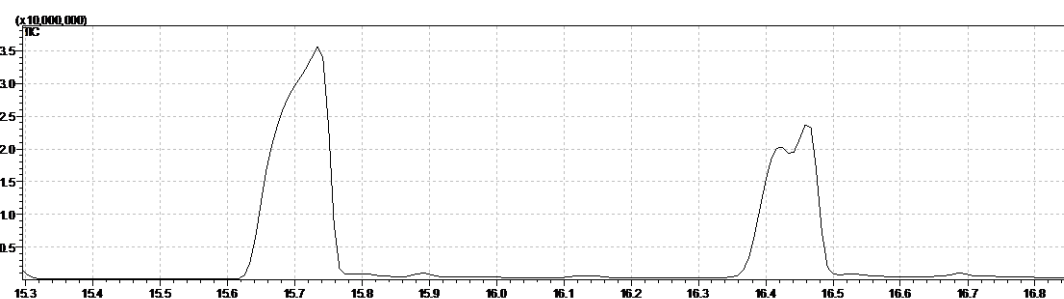
Fonte: A autora.

Figura 56: Cromatograma da mistura tetrahydroftalimida (19) e seus respectivos ésteres (13).



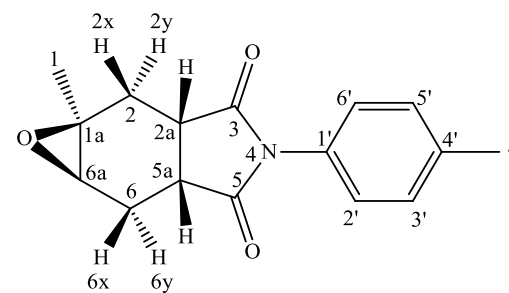
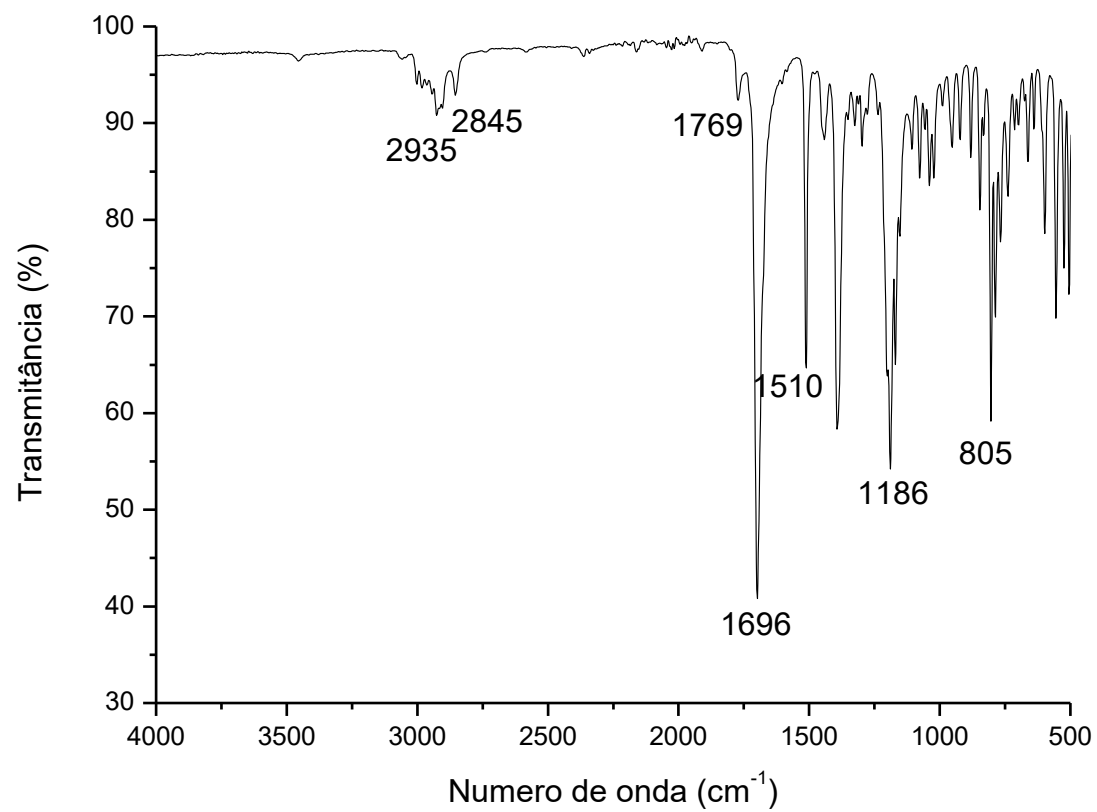
Fonte: A autora.

Figura 57: Cromatograma da mistura tetrahydroftalimida (20) e seus respectivos ésteres (14).



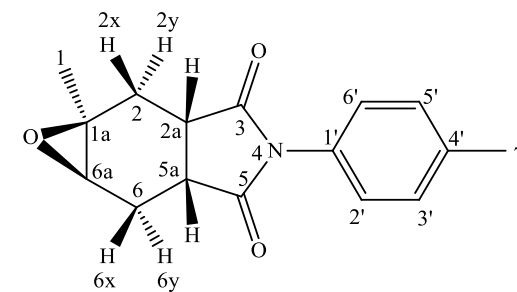
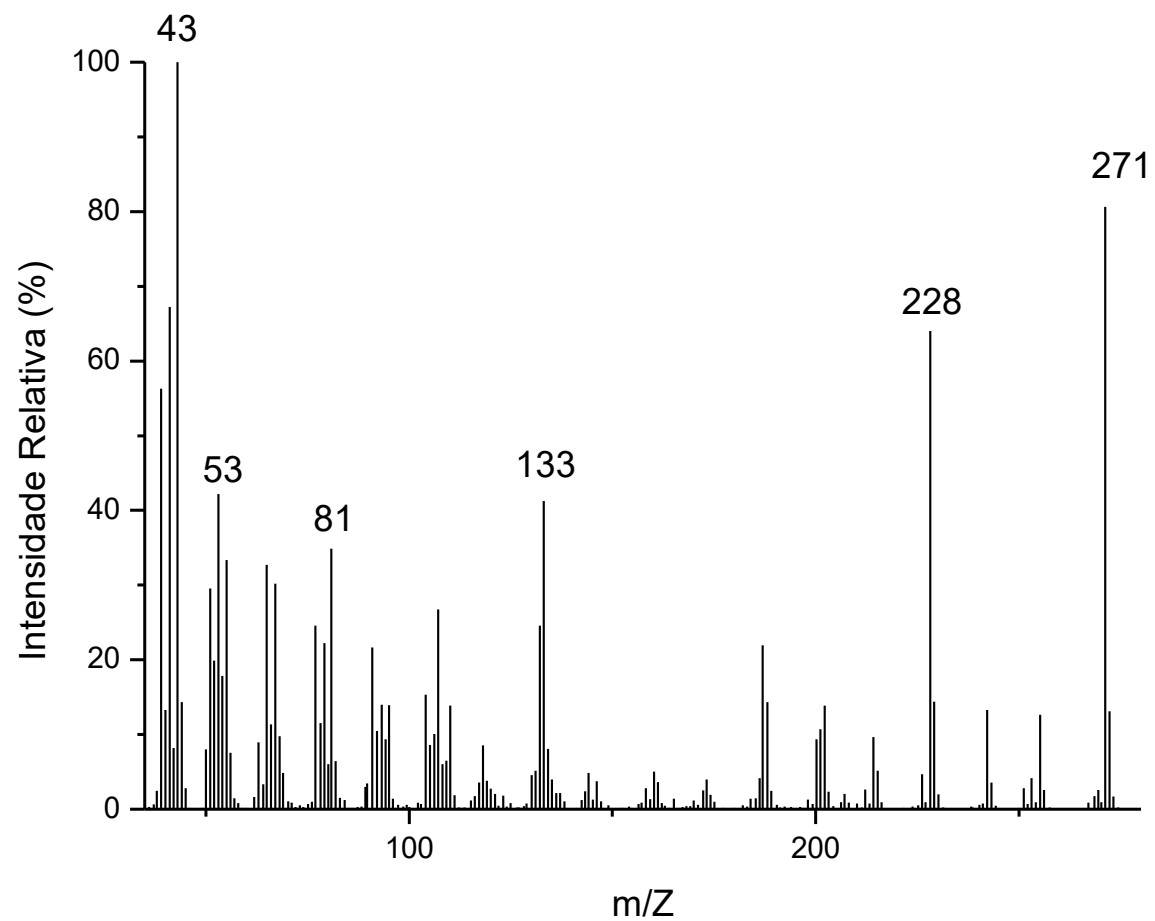
Fonte: A autora.

Figura 58: Espectro no IV do composto (16a).



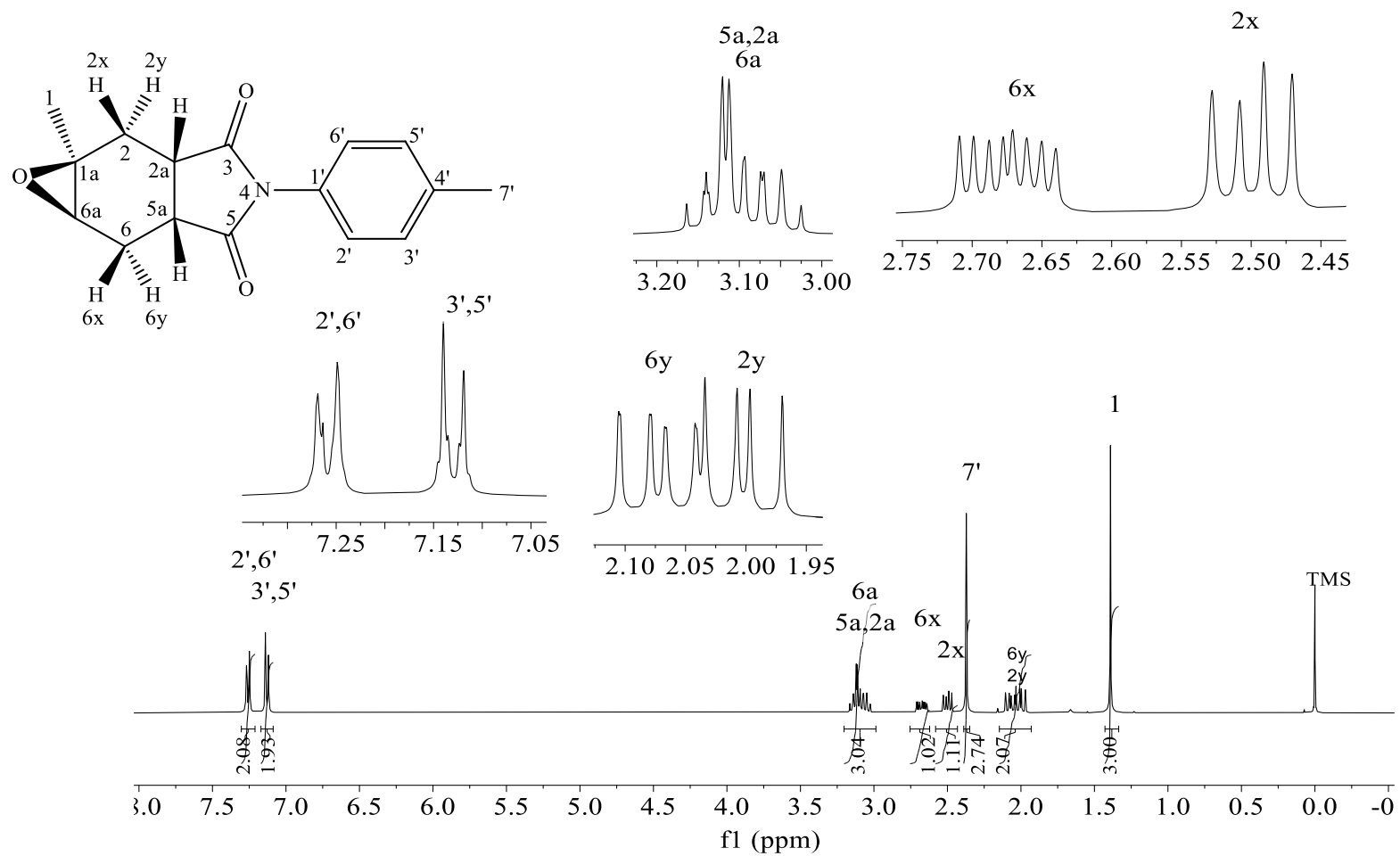
Fonte: A autora.

Figura 59: Espectro de massas do composto (16a).



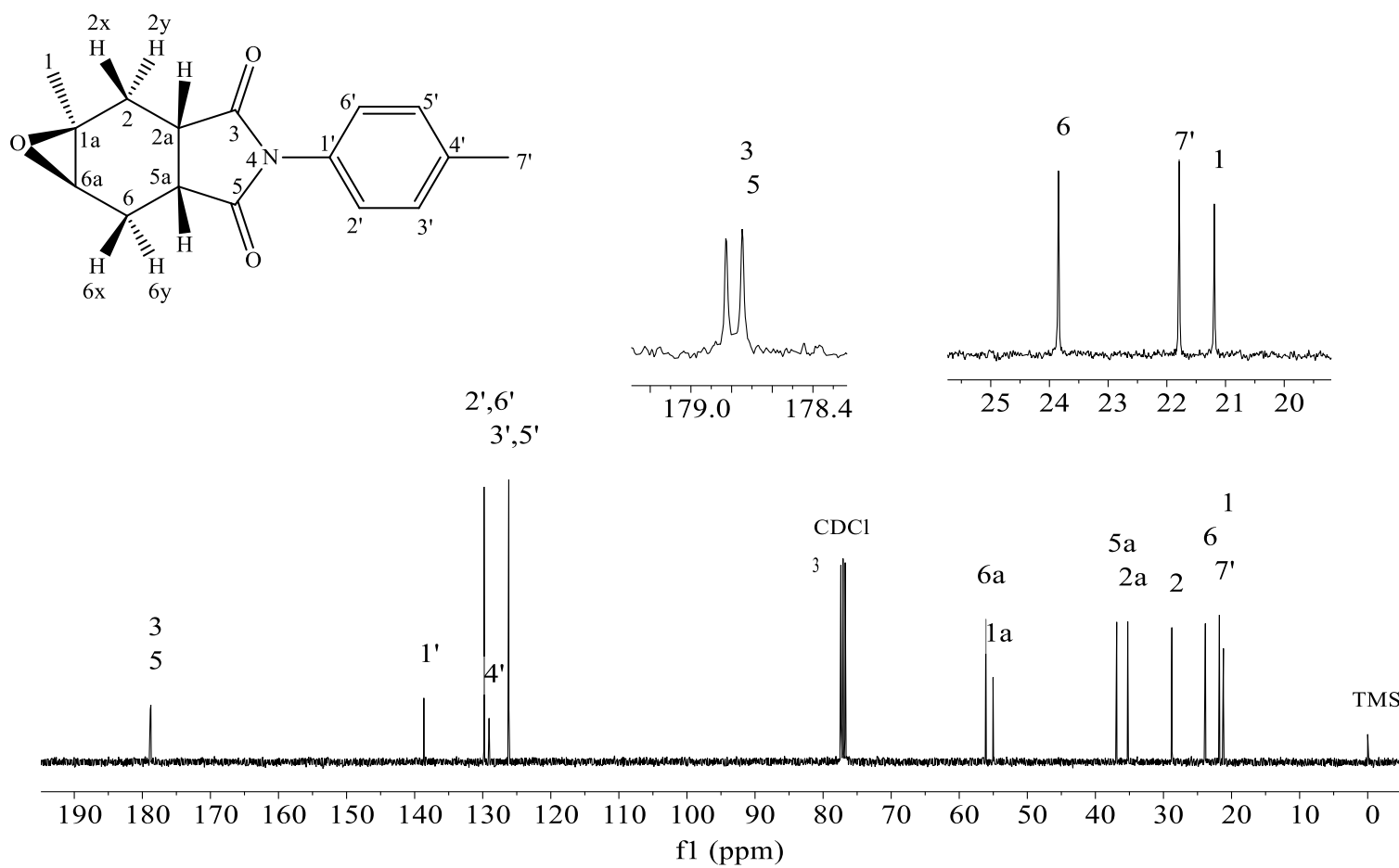
Fonte: A autora.

Figura 60: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (**16a**).



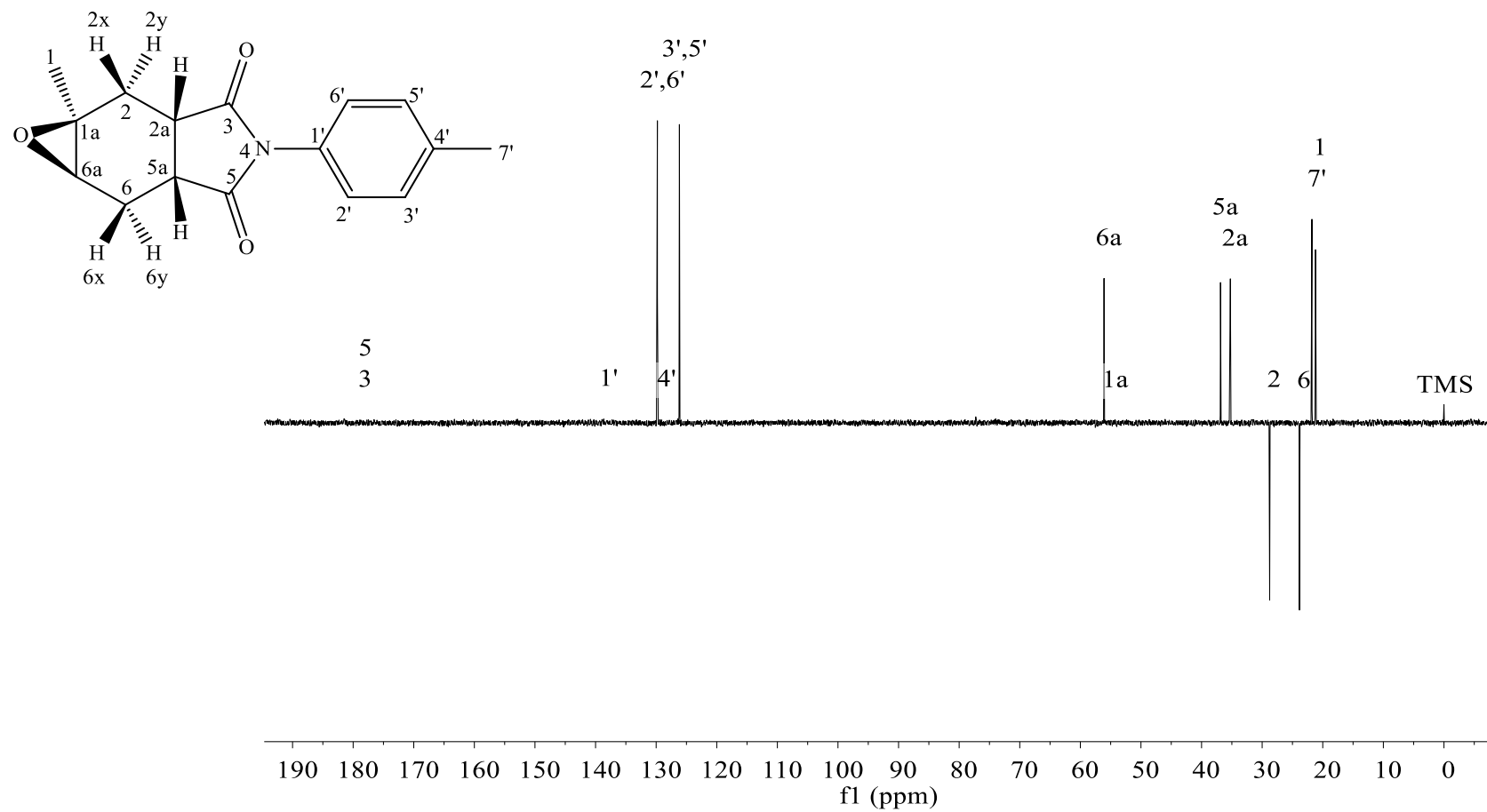
Fonte: A autora.

Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (**16a**).



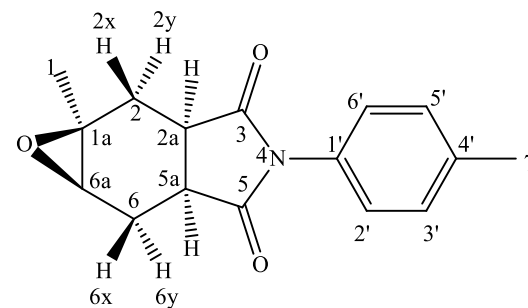
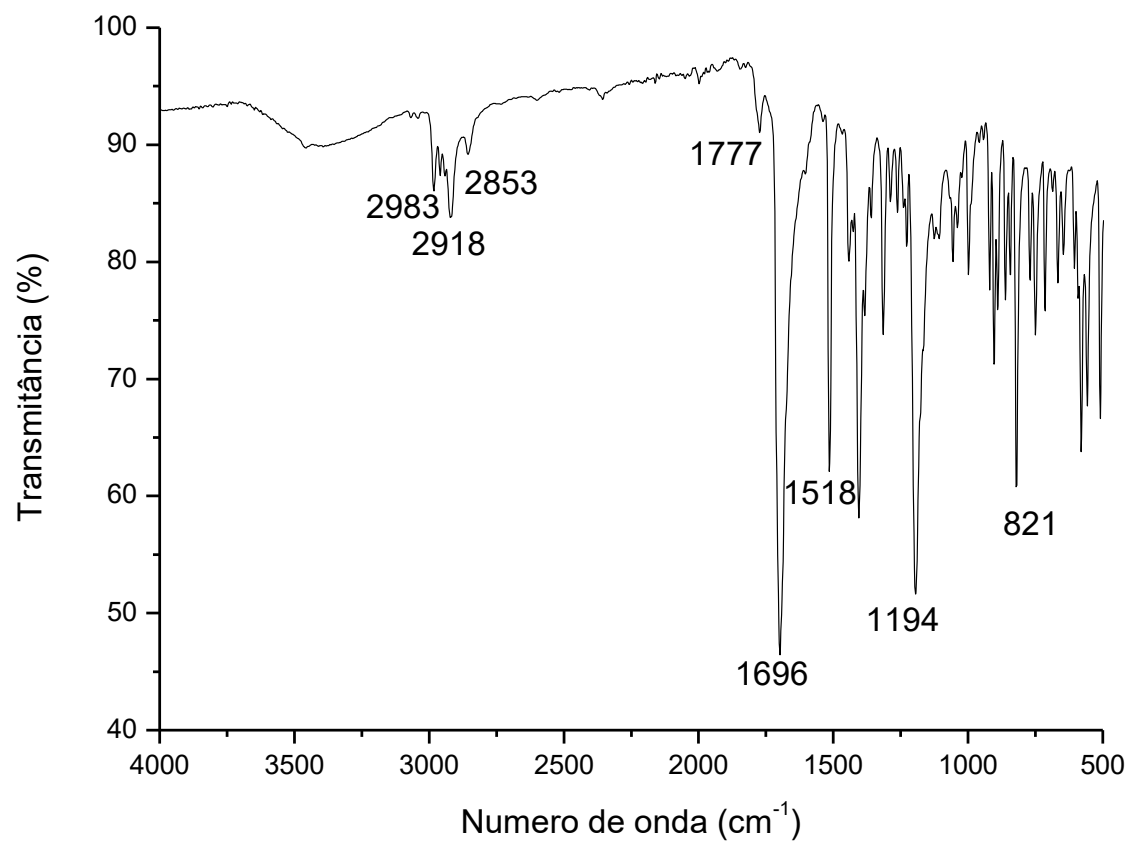
Fonte: A autora.

Figura 62: Espectro DEPT (100 MHz) do composto **(16a)**.



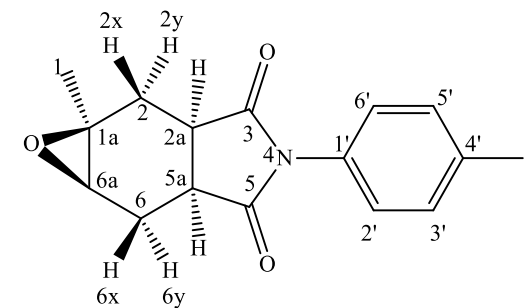
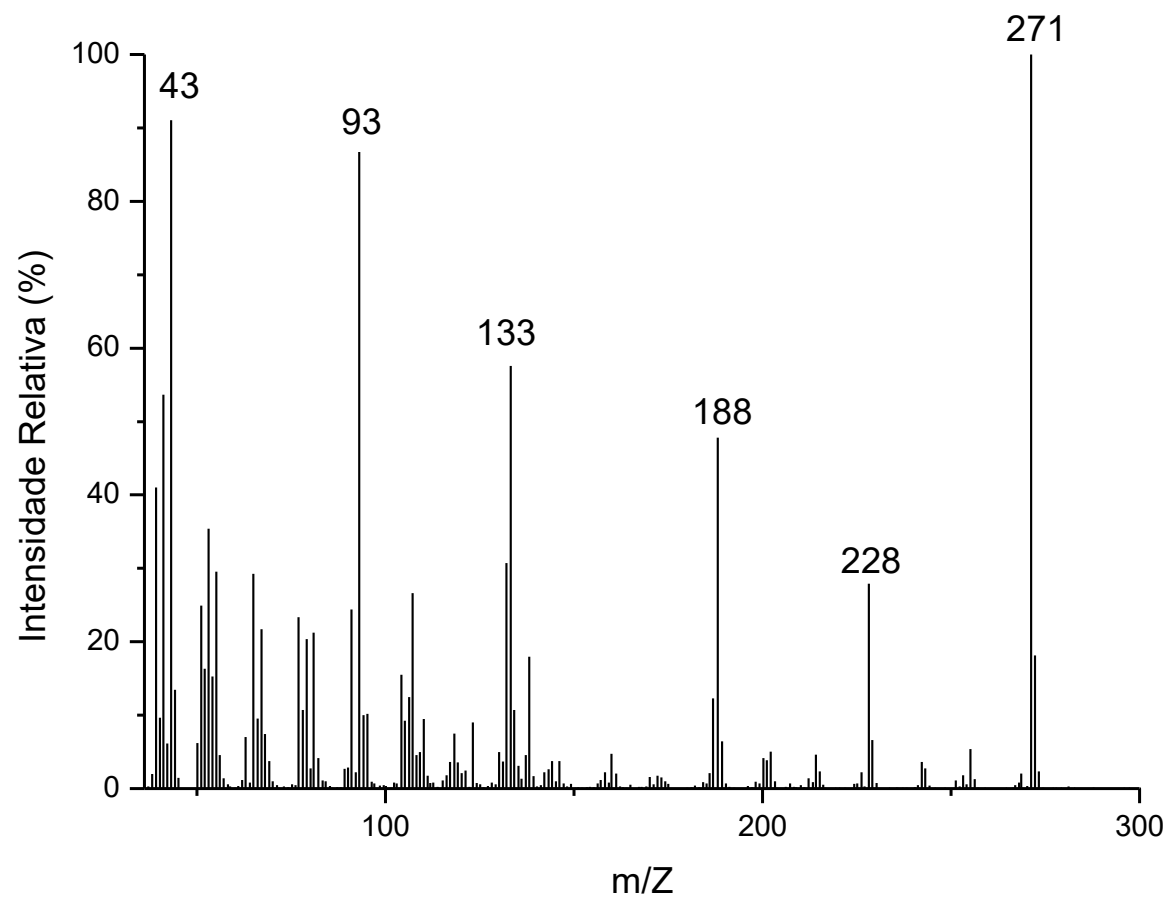
Fonte: A autora.

Figura 63: Espectro no IV do composto (**16b**).



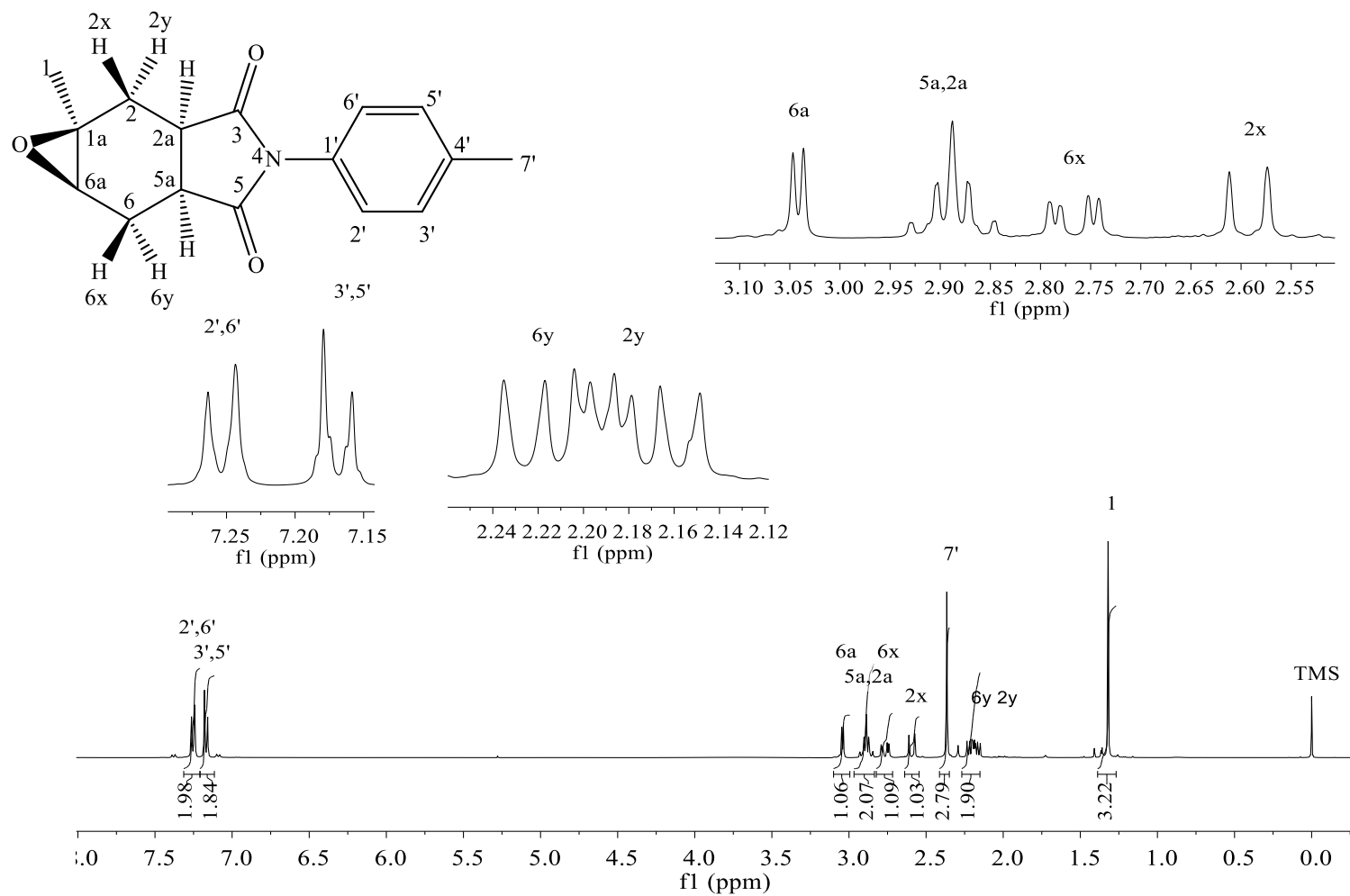
Fonte: A autora.

Figura 64: Espectro de massas do composto (**16b**).



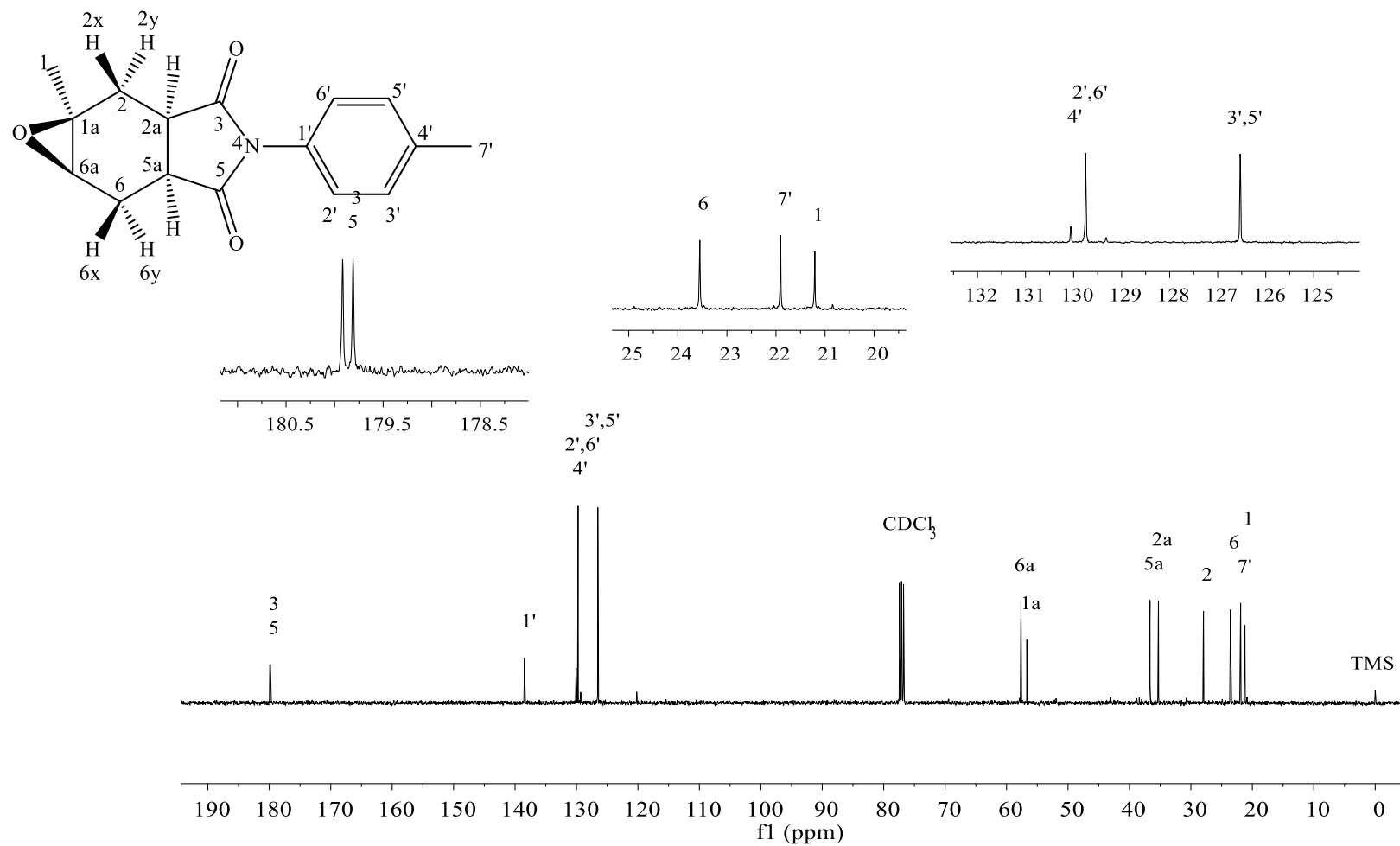
Fonte: A autora.

Figura 65: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (**16b**).

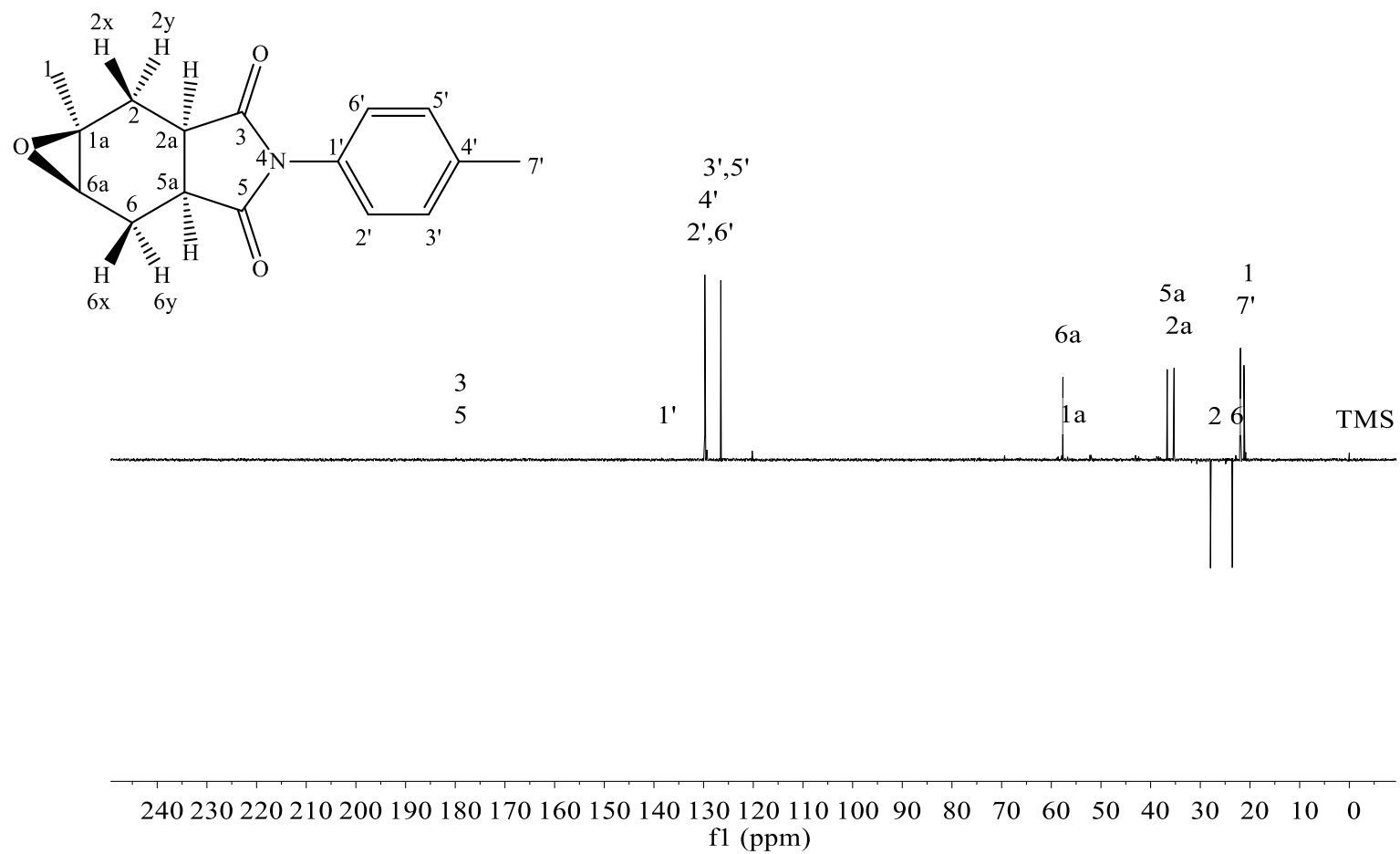


Fonte: A autora.

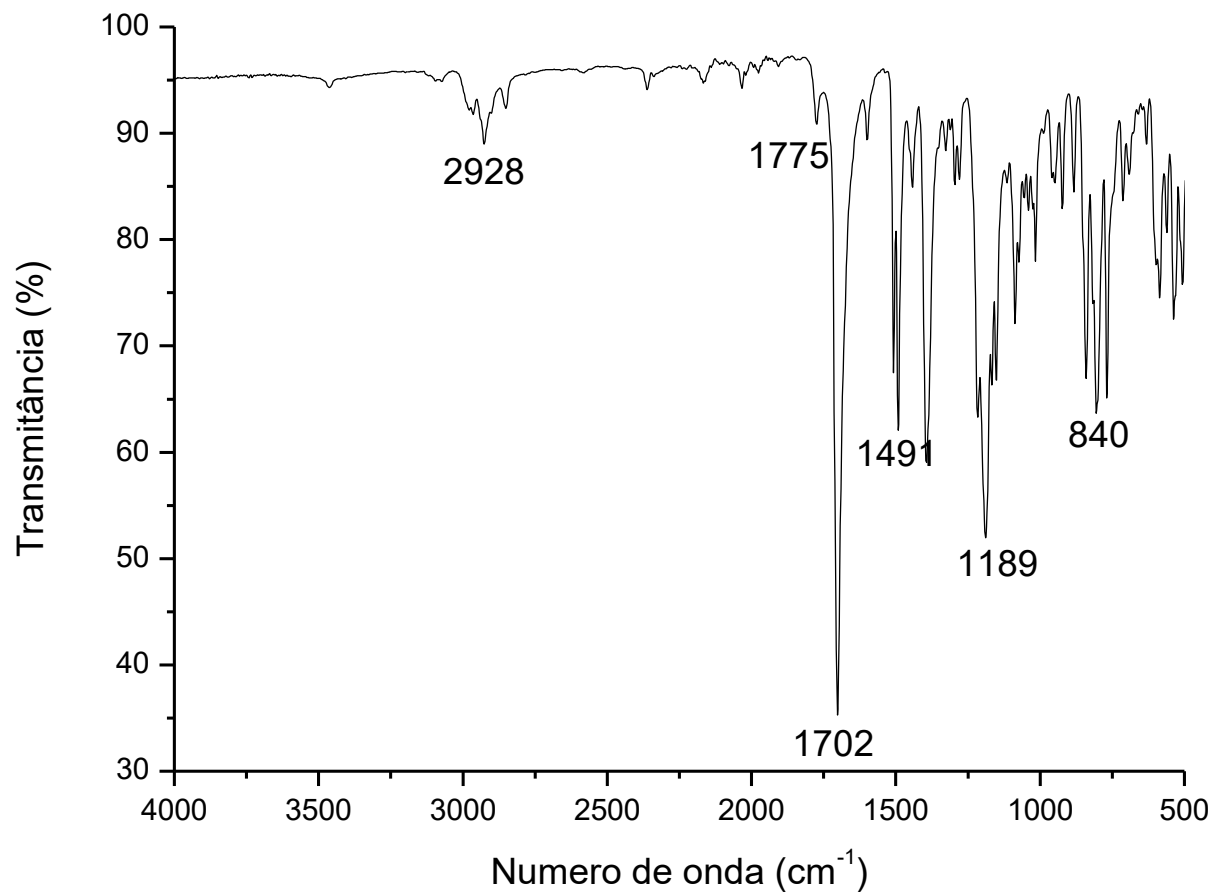
Figura 66: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (**16b**).



Fonte: A autora.

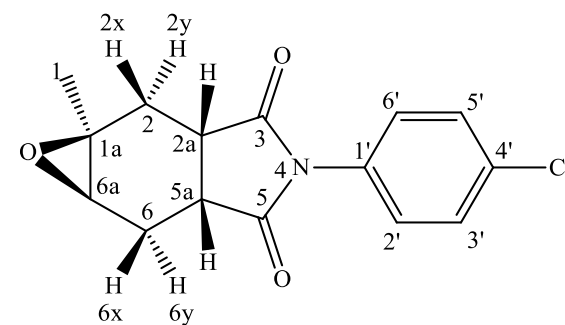
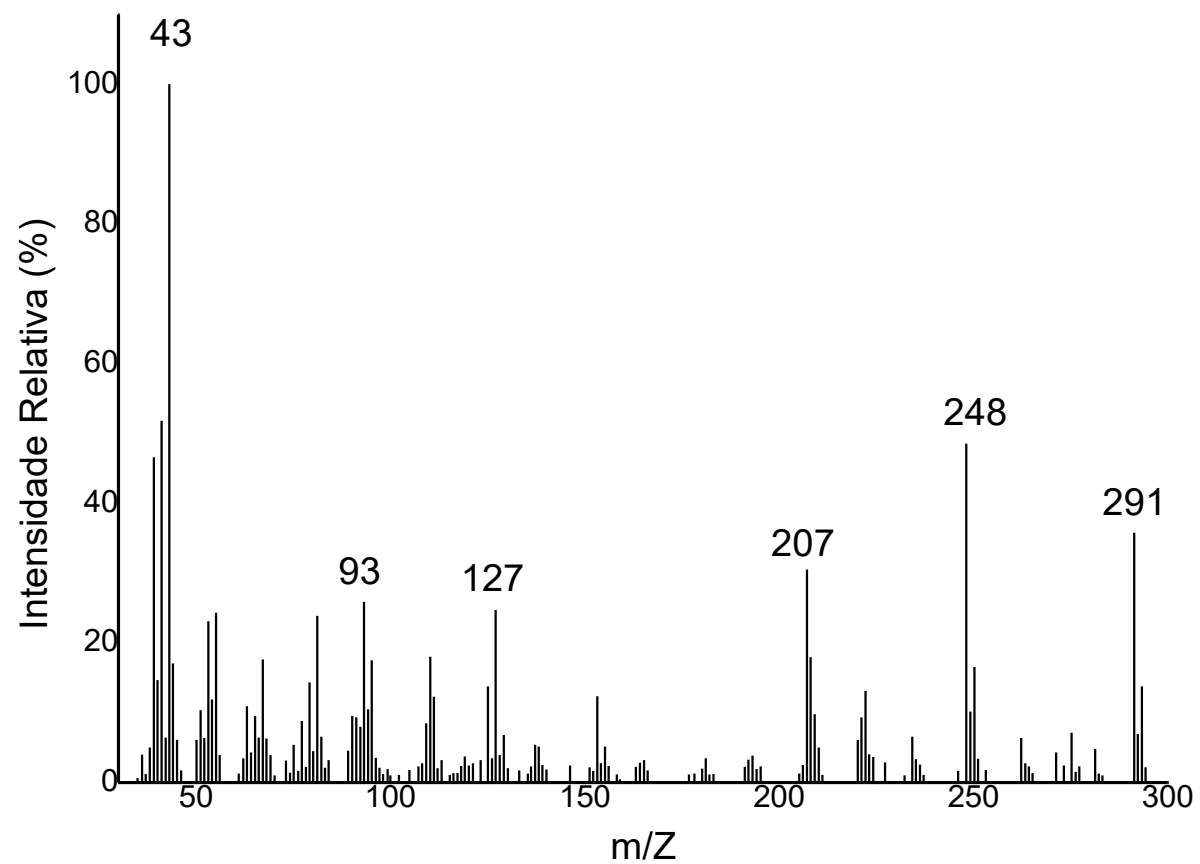
Figura 67: Espectro DEPT (100 MHz) do composto **(16b)**.

Fonte: A autora.

Figura 68: Espectro no IV do composto (17a).

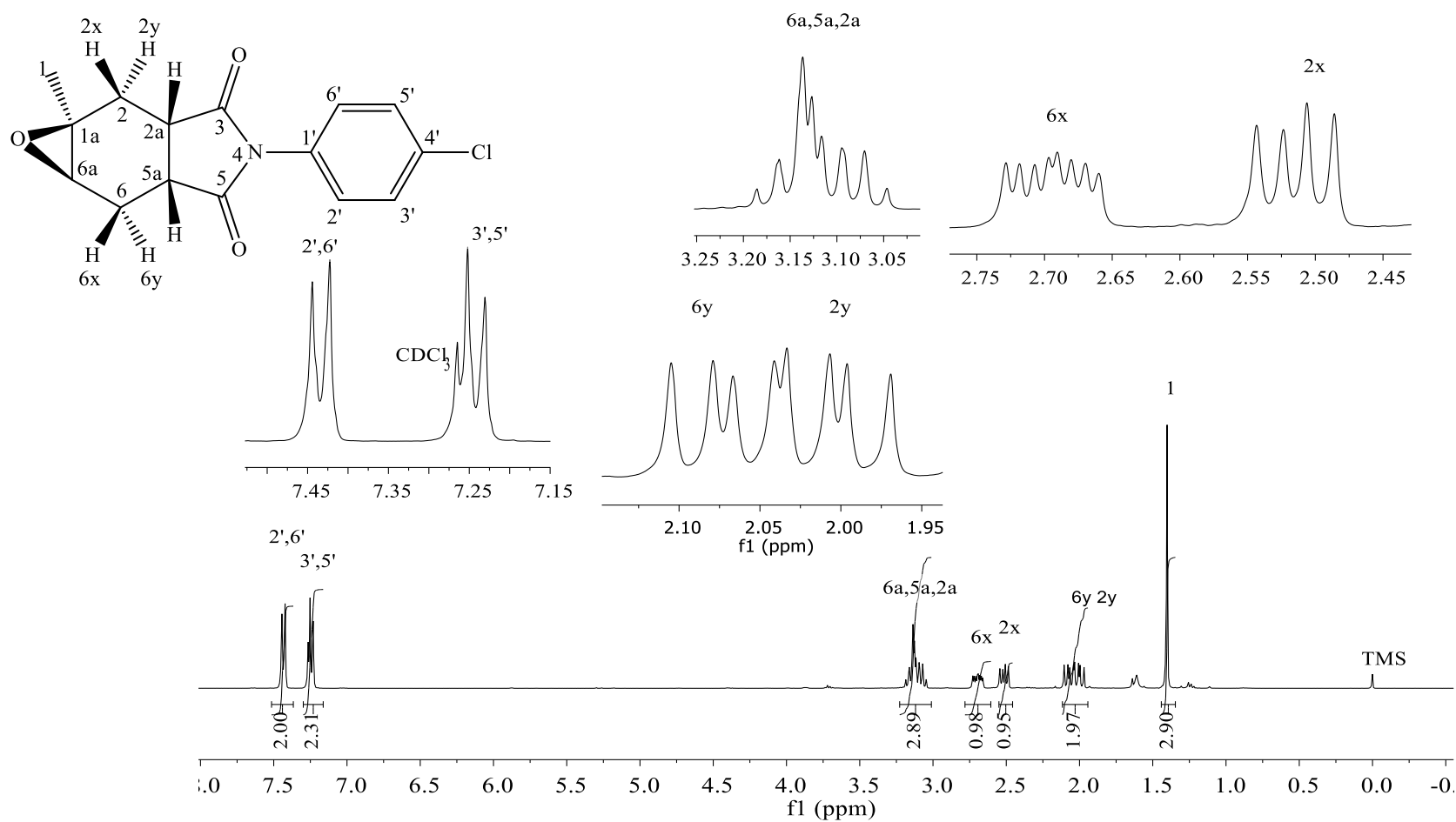
Fonte: A autora.

Figura 69: Espectro de massas do composto (17a).



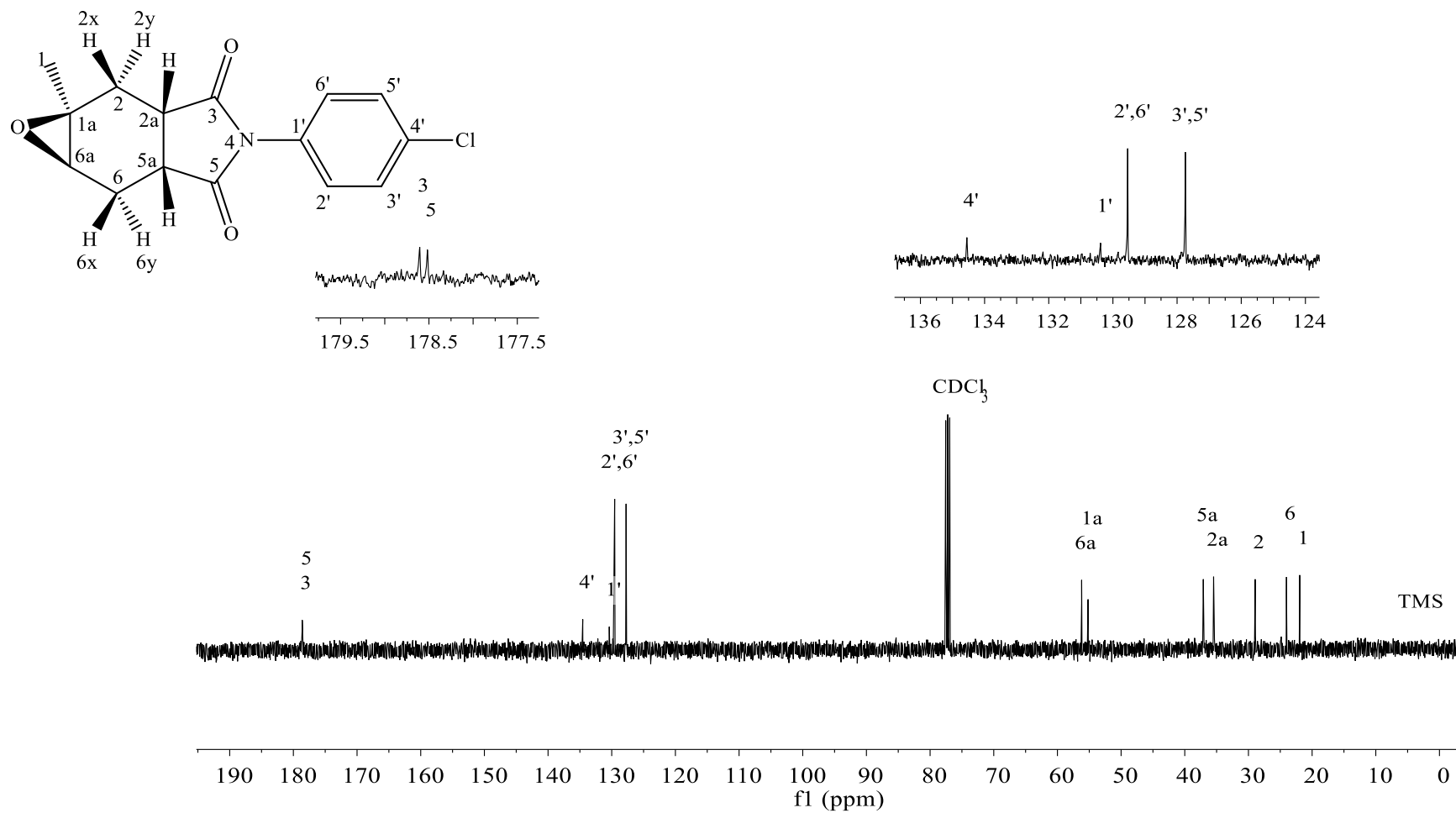
Fonte: A autora.

Figura 70: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (**17a**).



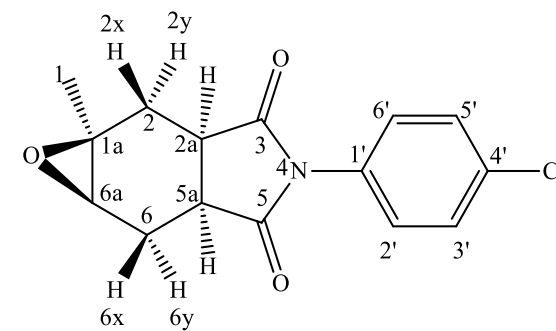
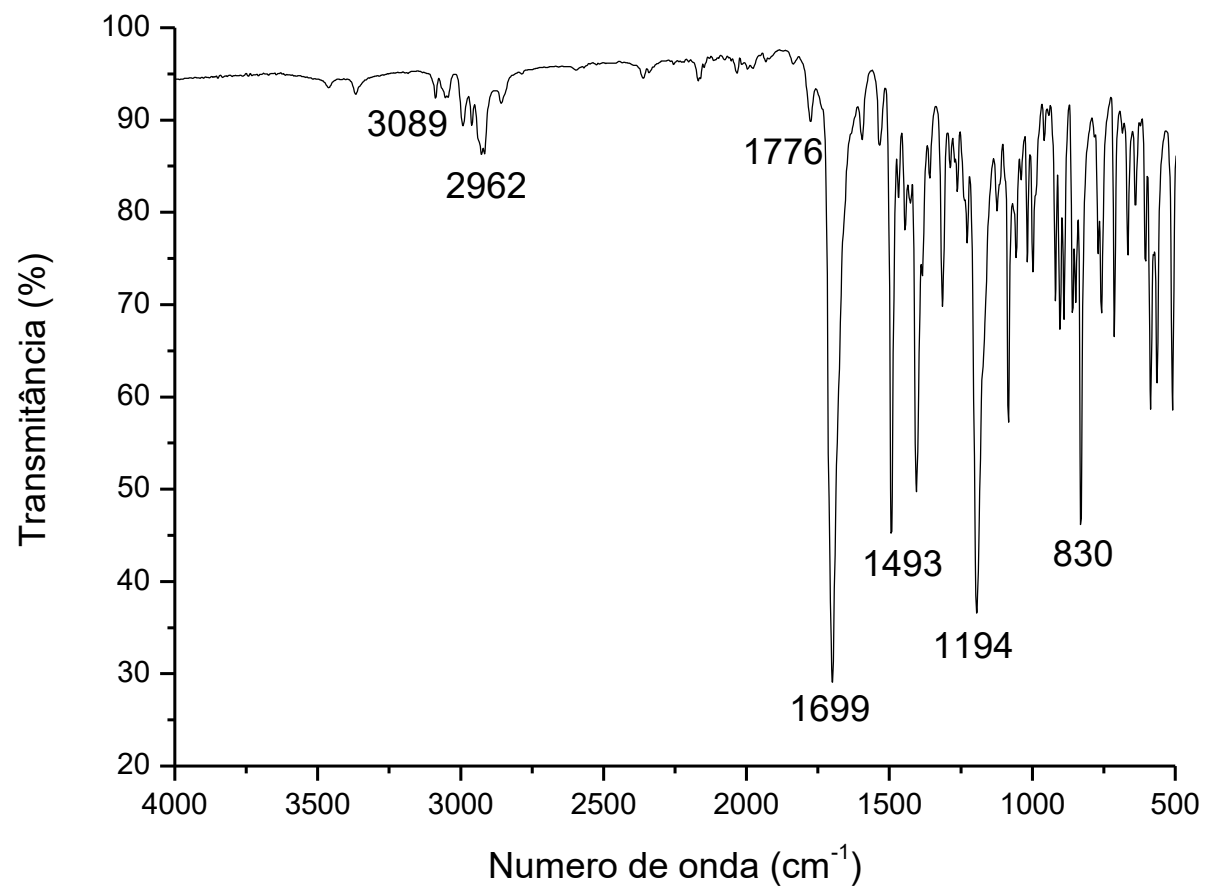
Fonte: A autora.

Figura 71: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (**17a**).

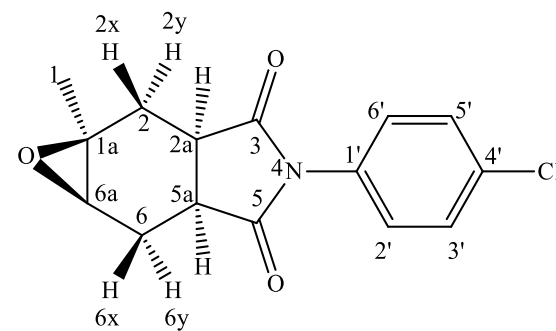
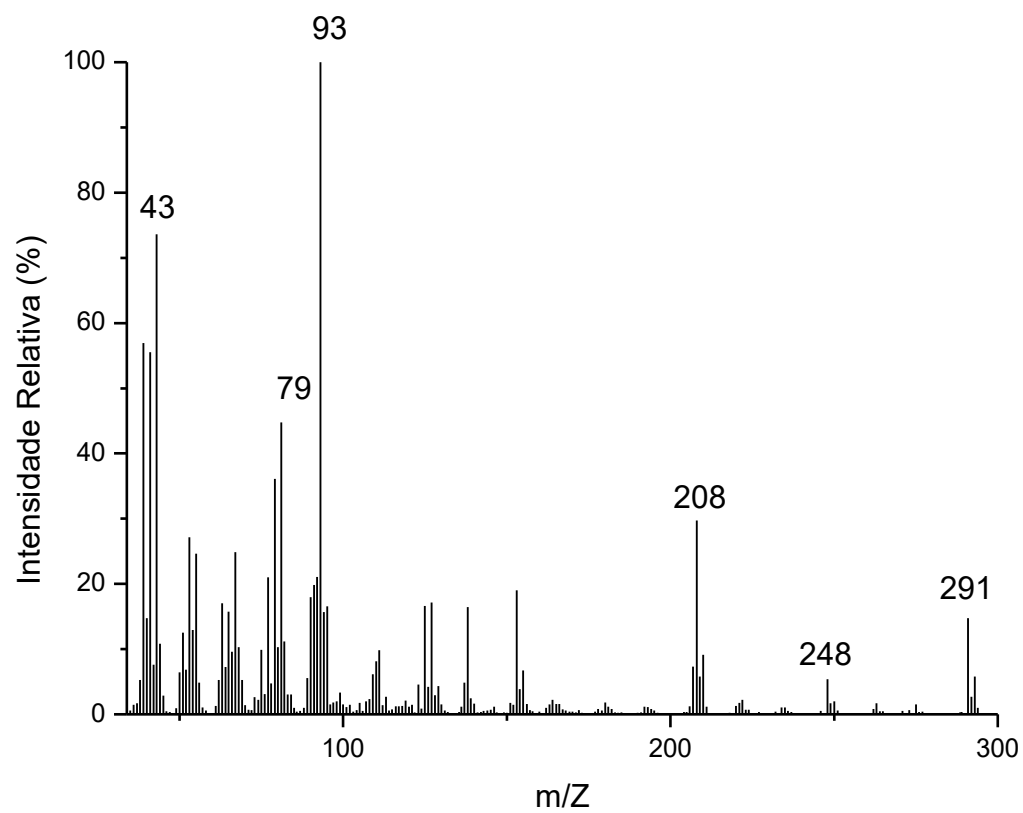


Fonte: A autora.

Figura 72: Espectro no IV do composto (17b).

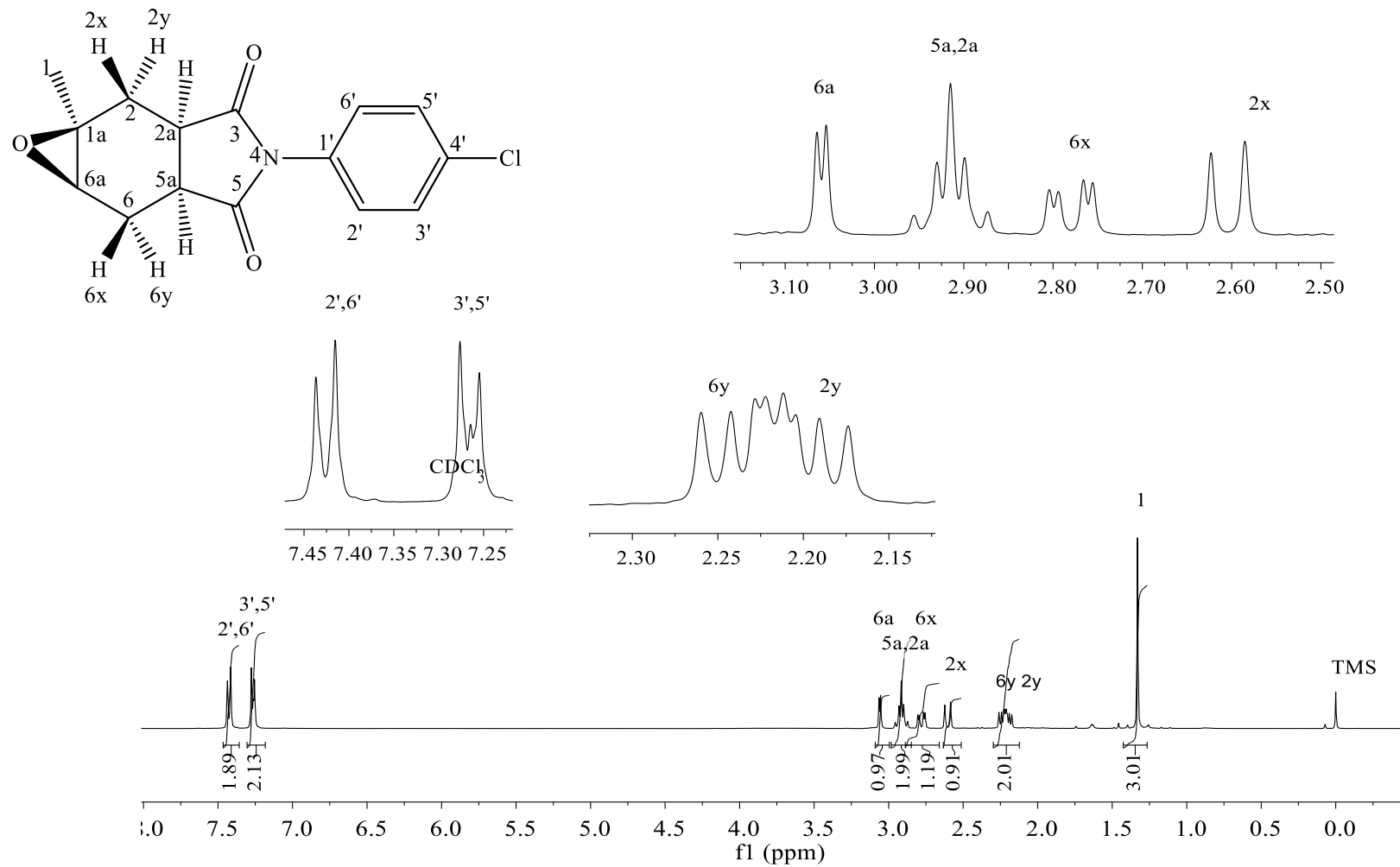


Fonte: A autora.

Figura 73: Espectro de massas do composto (17b).

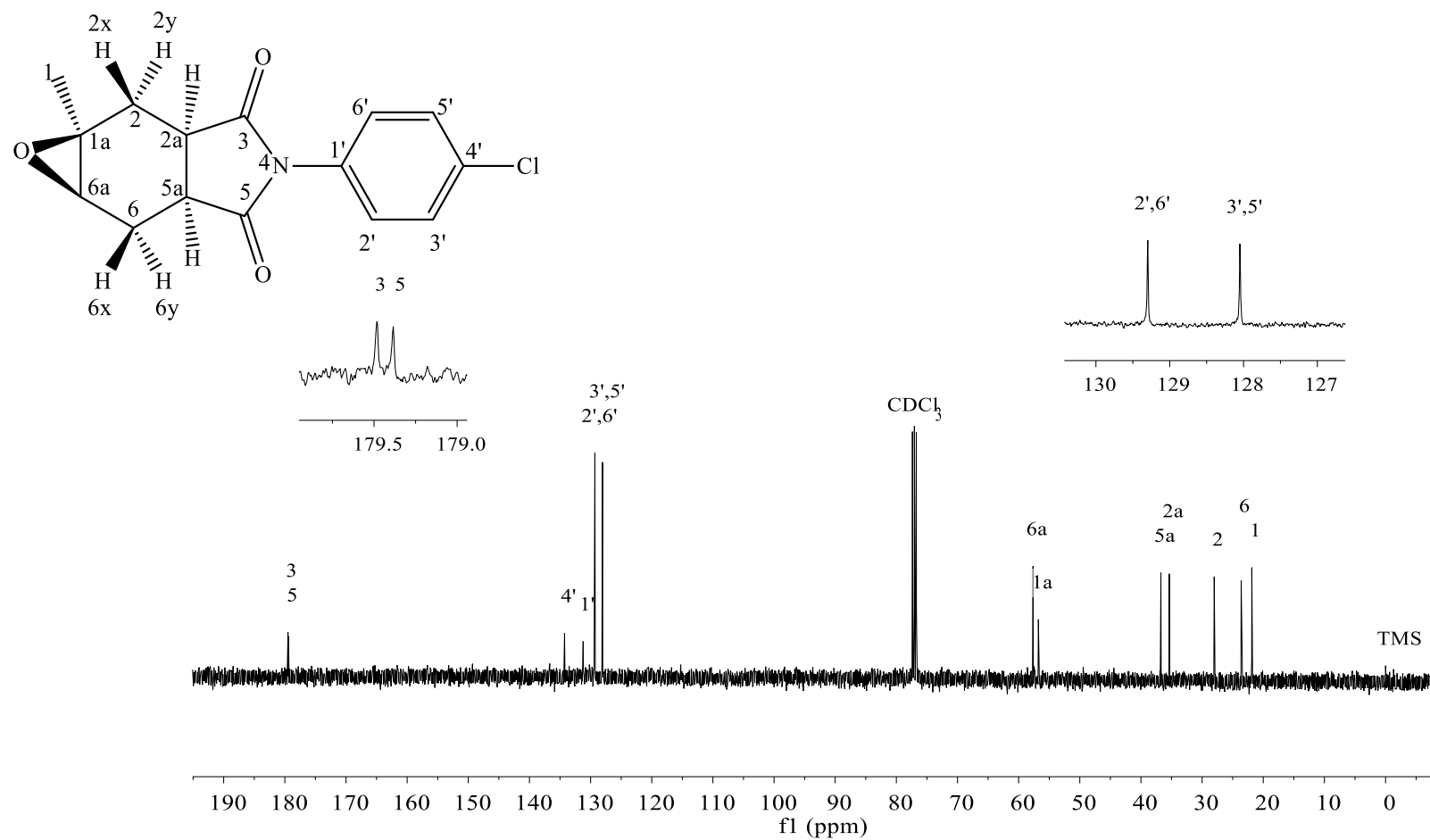
Fonte: A autora.

Figura 74: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (**17b**).



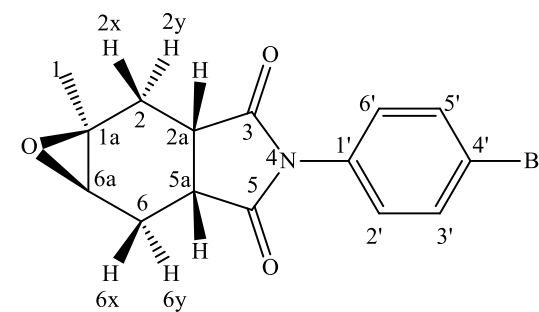
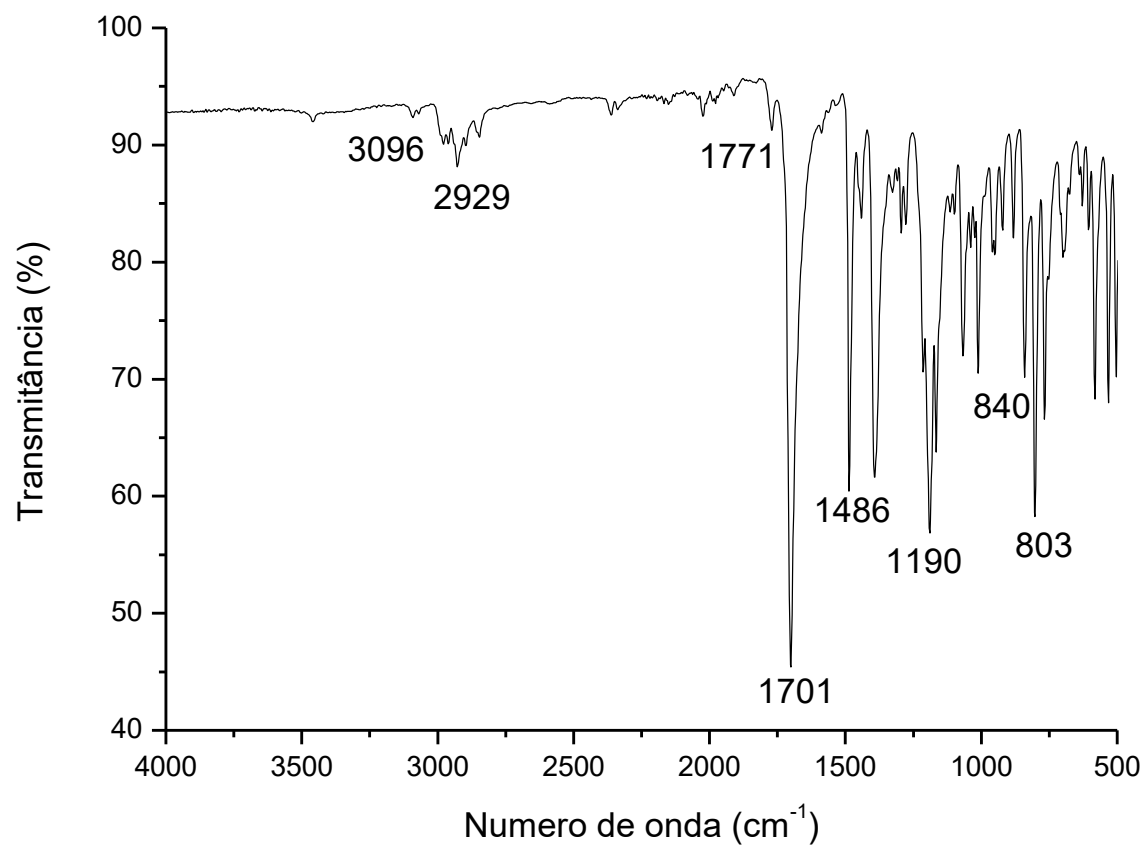
Fonte: A autora.

Figura 75: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (**17b**).



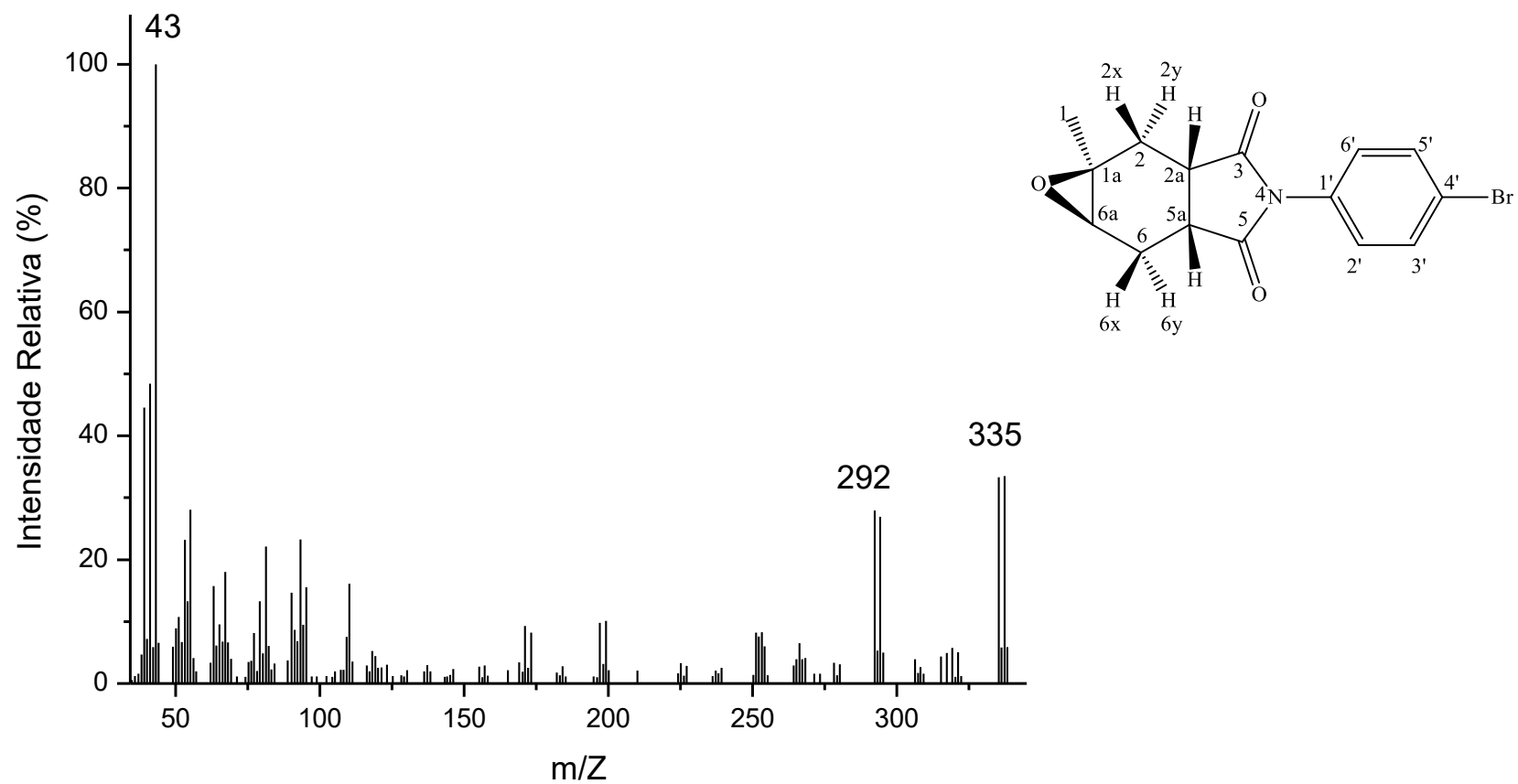
Fonte: A autora.

Figura 76: Espectro no IV do composto (18a).



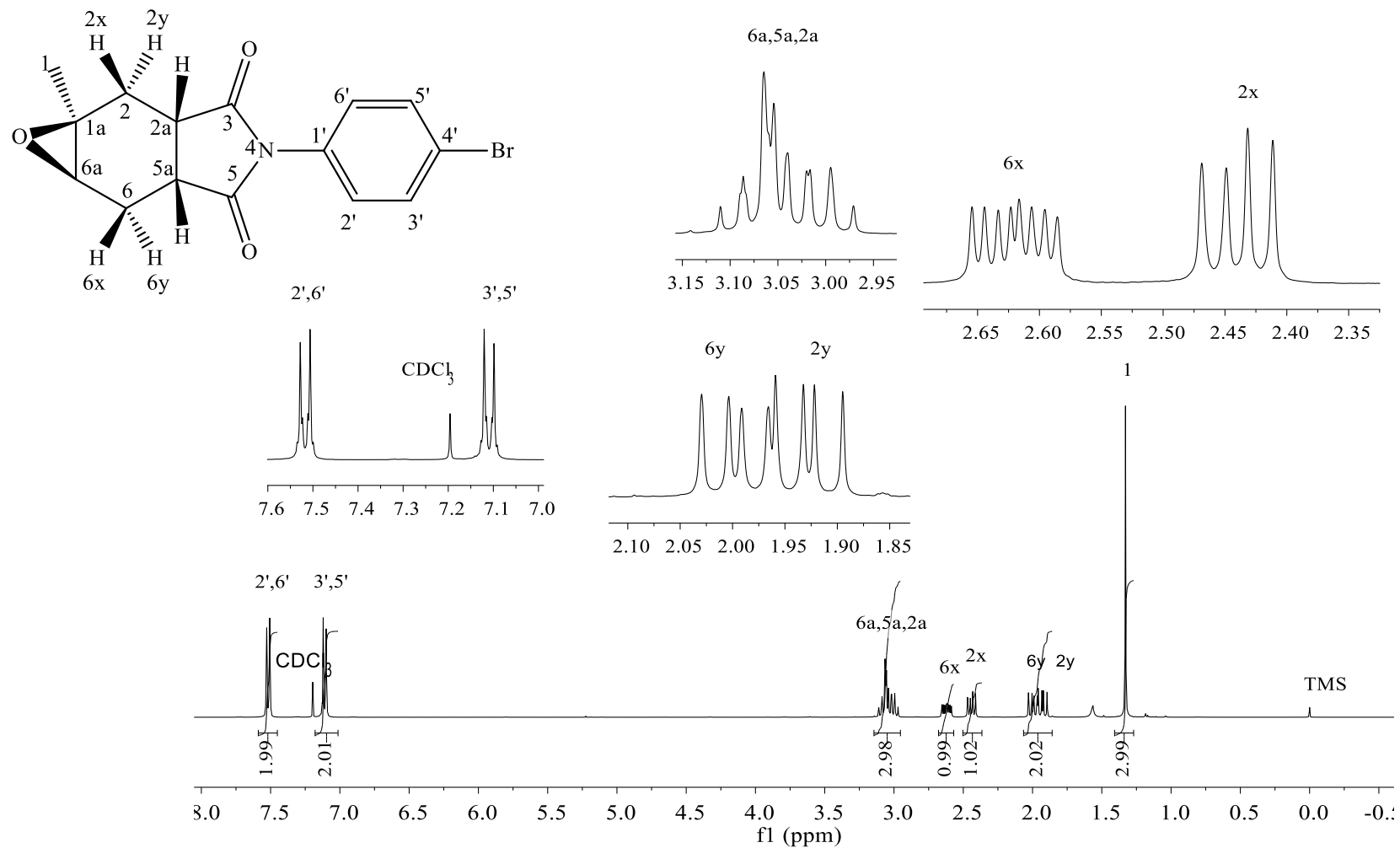
Fonte: A autora.

Figura 77: Espectro de massas do composto (18a).



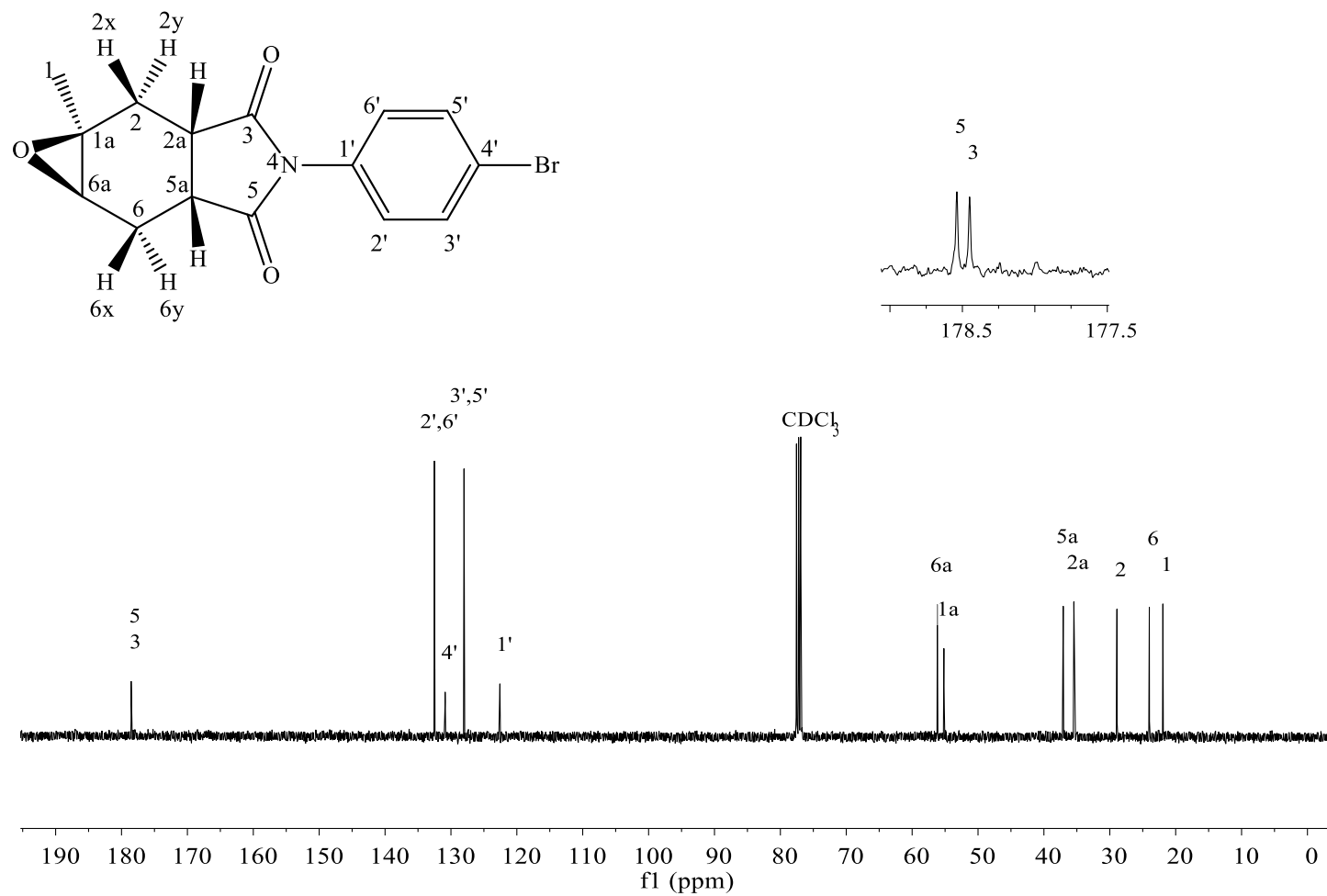
Fonte: A autora

Figura 78: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (**18a**).



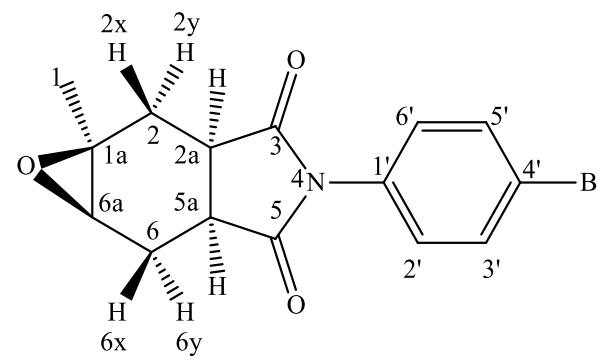
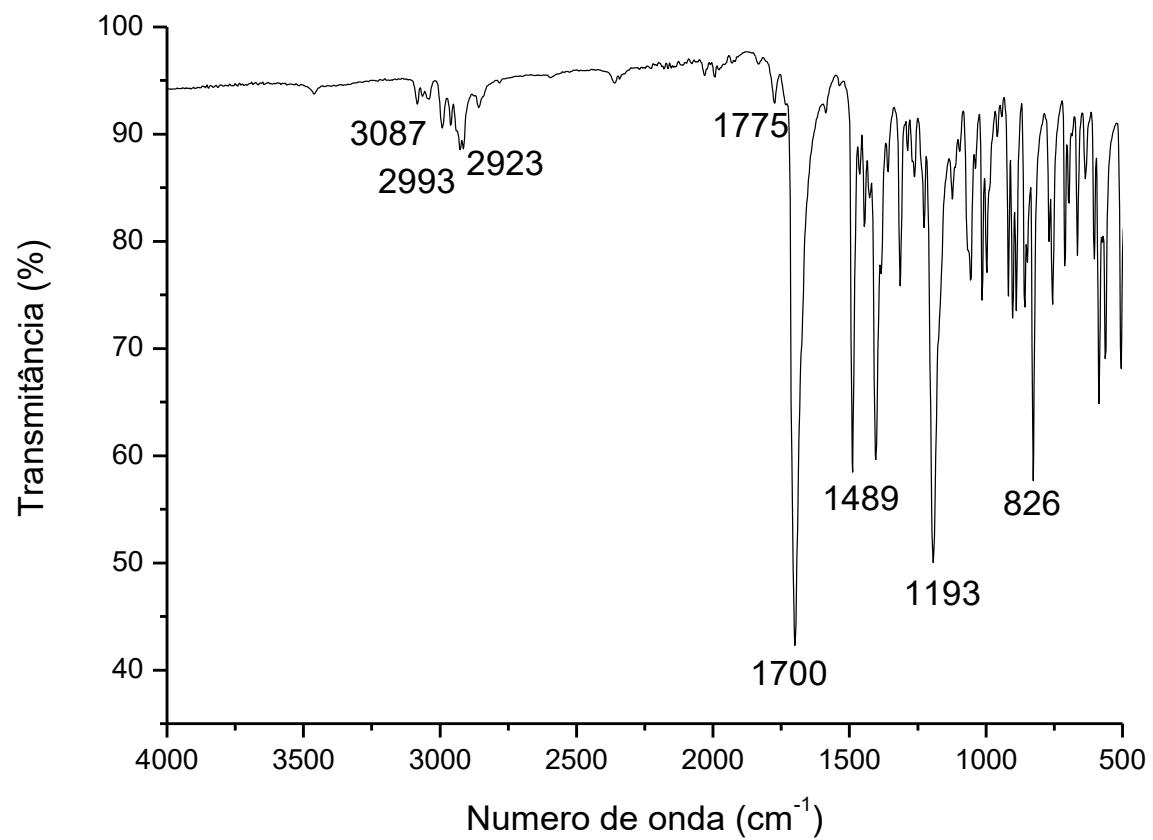
Fonte: A autora.

Figura 79: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (**18a**).

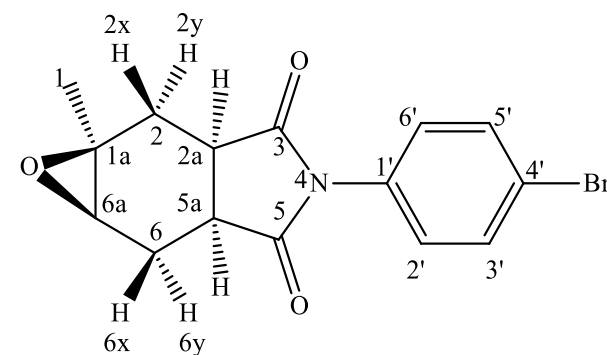
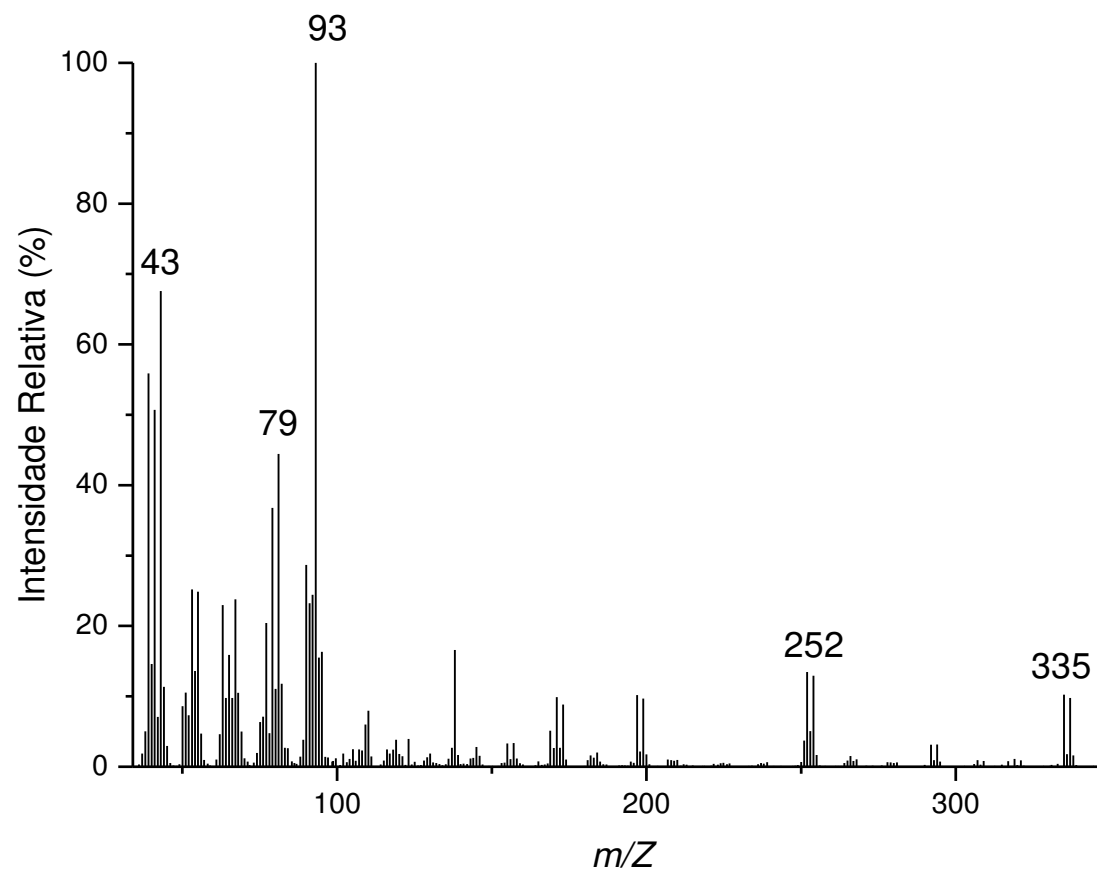


Fonte: A autora.

Figura 80: Espectro no IV do composto (18b).

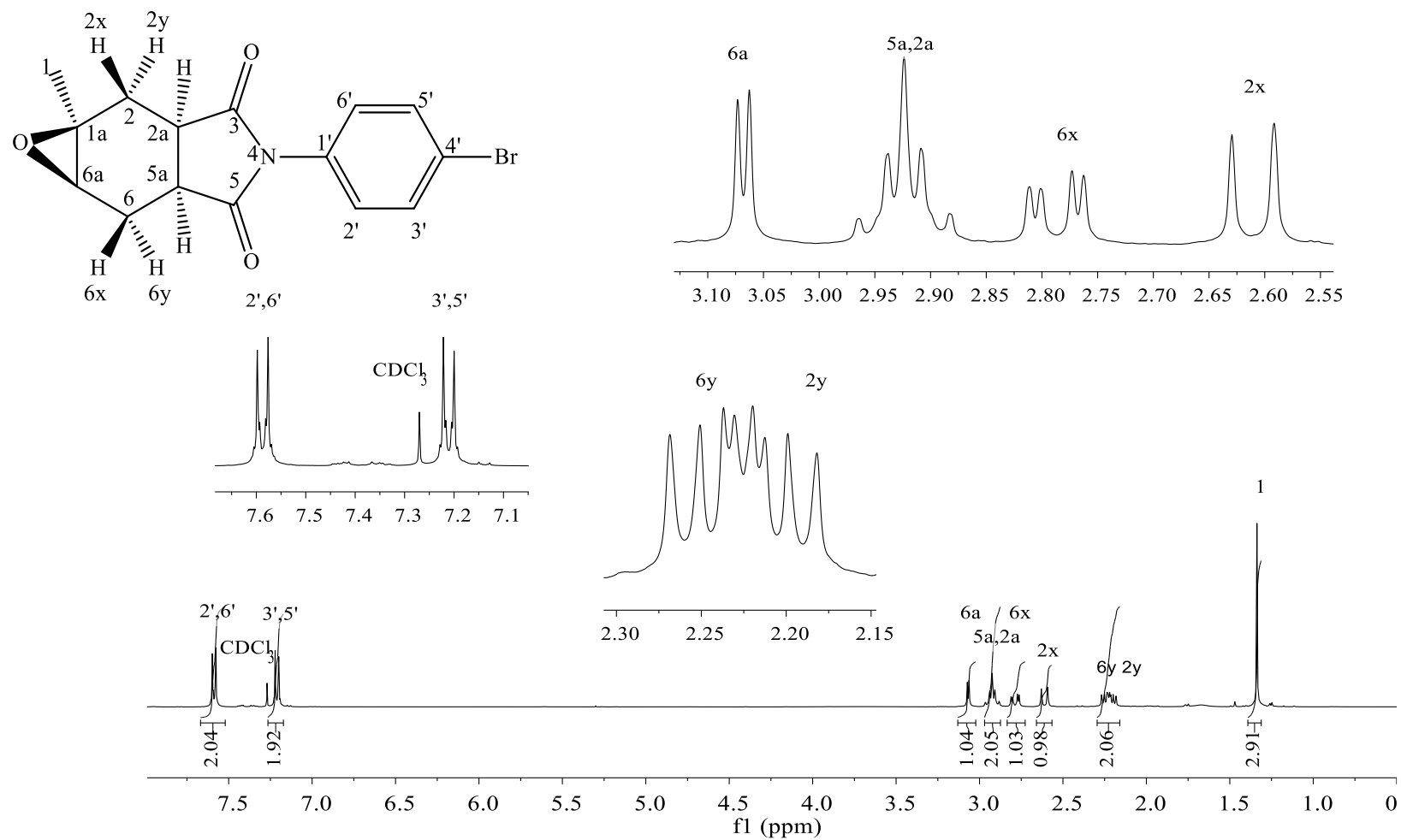


Fonte: A autora.

Figura 81: Espectro de massas do composto (18b).

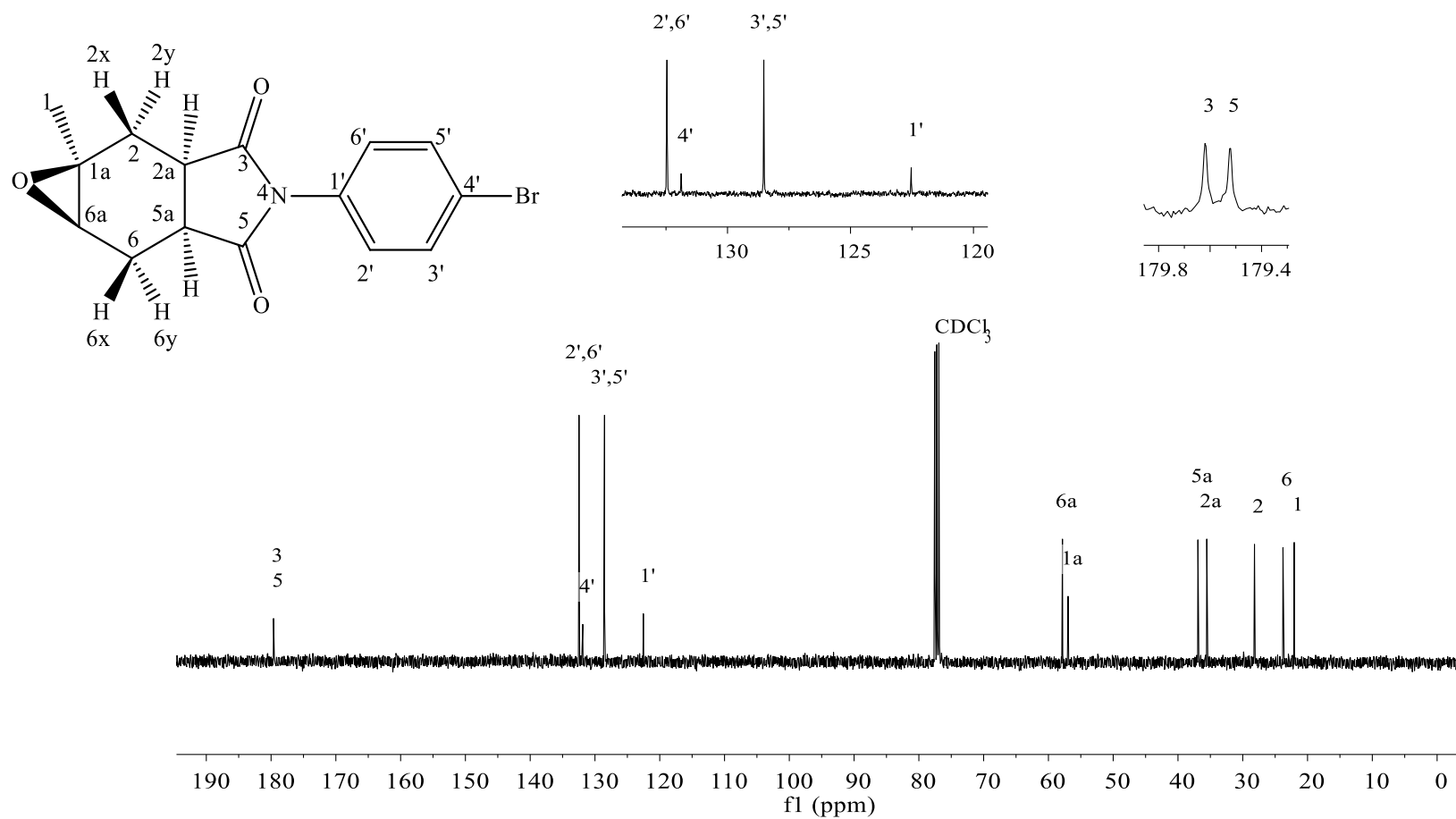
Fonte: a autora.

Figura 82: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (**18b**).



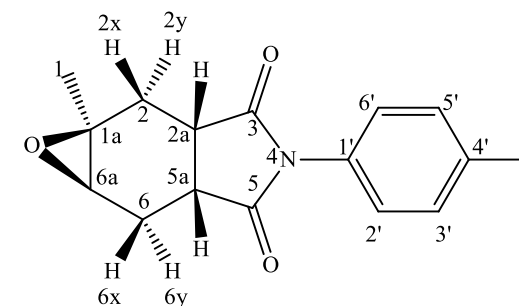
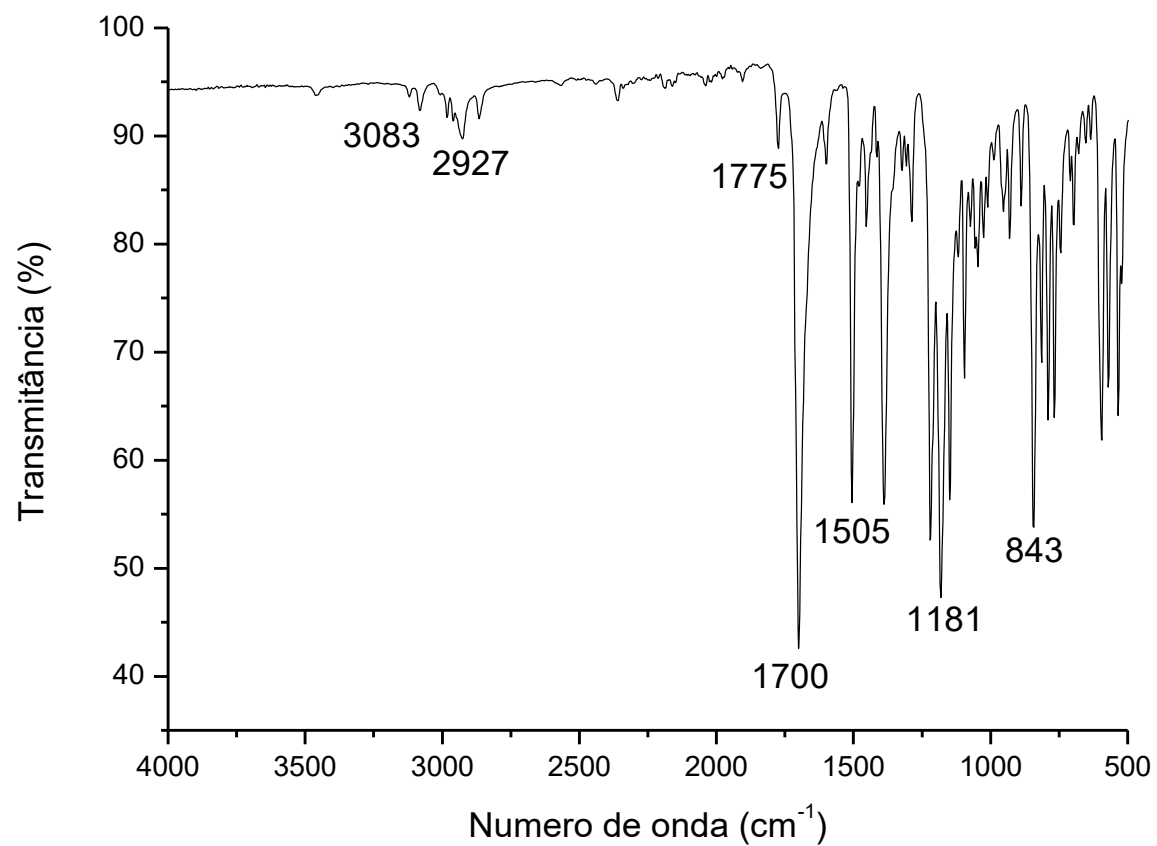
Fonte: A autora.

Figura 83: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (**18b**).



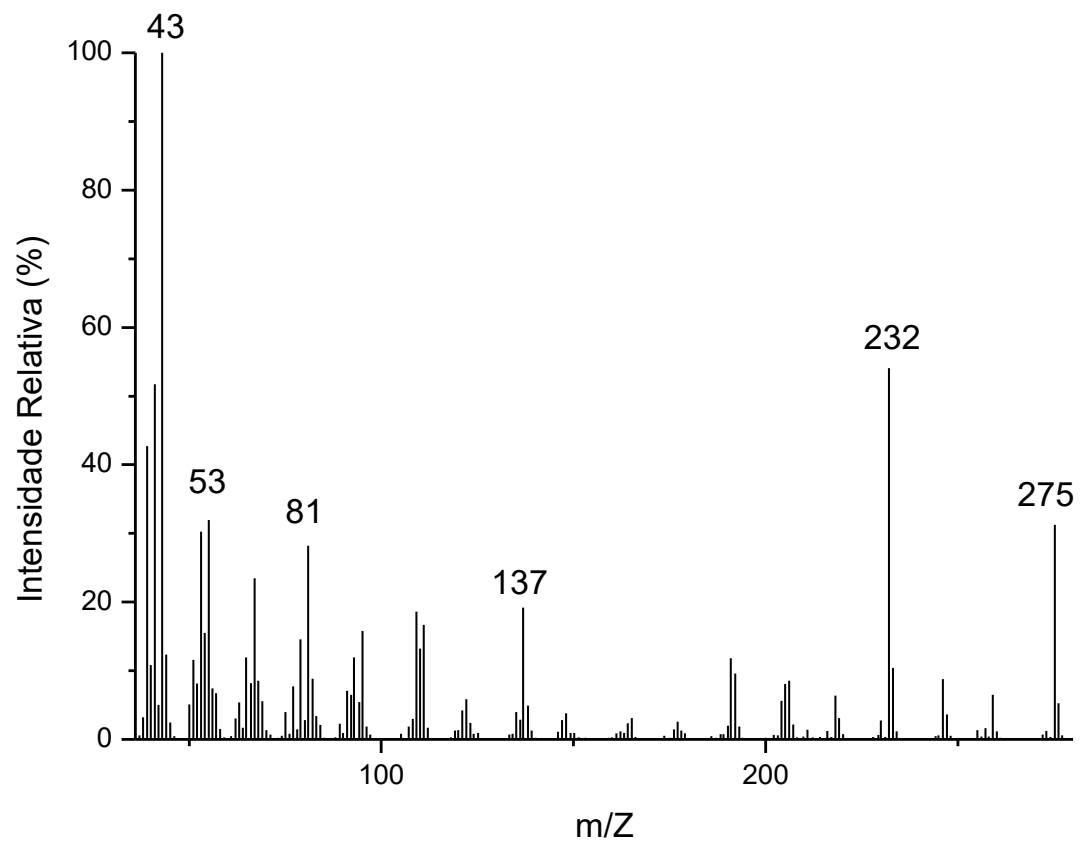
Fonte: A autora.

Figura 84: Espectro no IV do composto (**19a**).



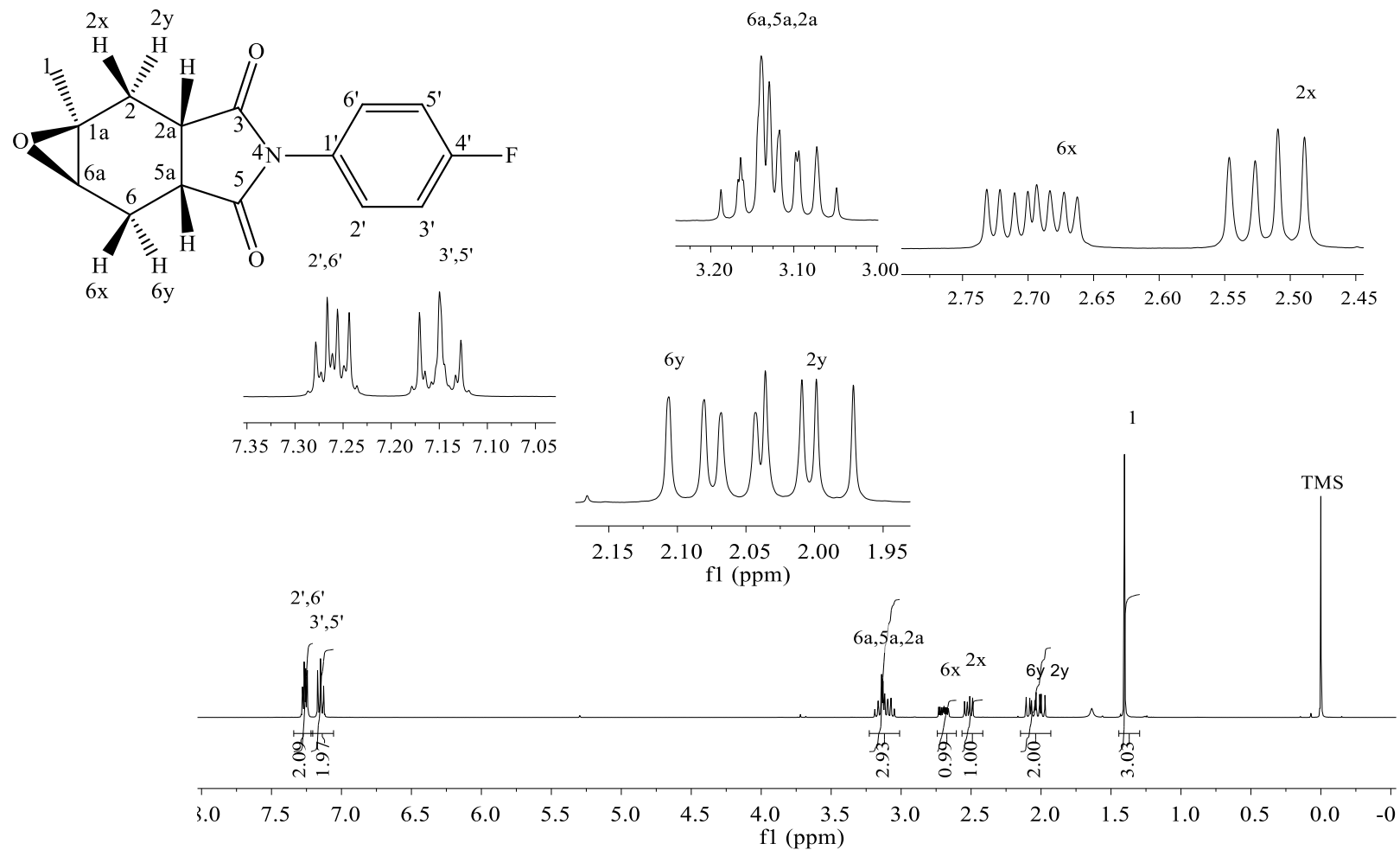
Fonte: A autora.

Figura 85: Espectro de massas do composto (**19a**).



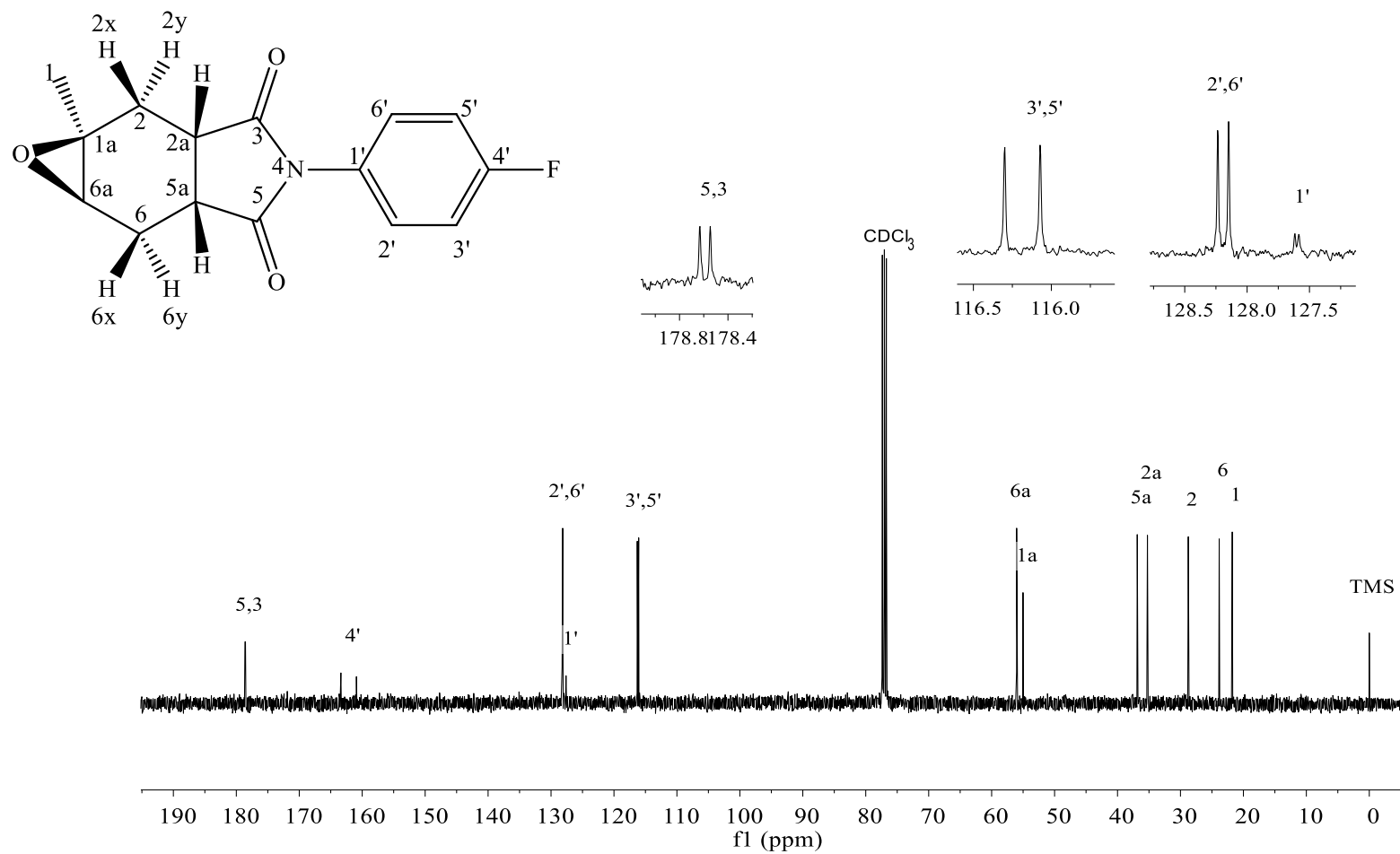
Fonte: A autora.

Figura 86: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (**19a**).



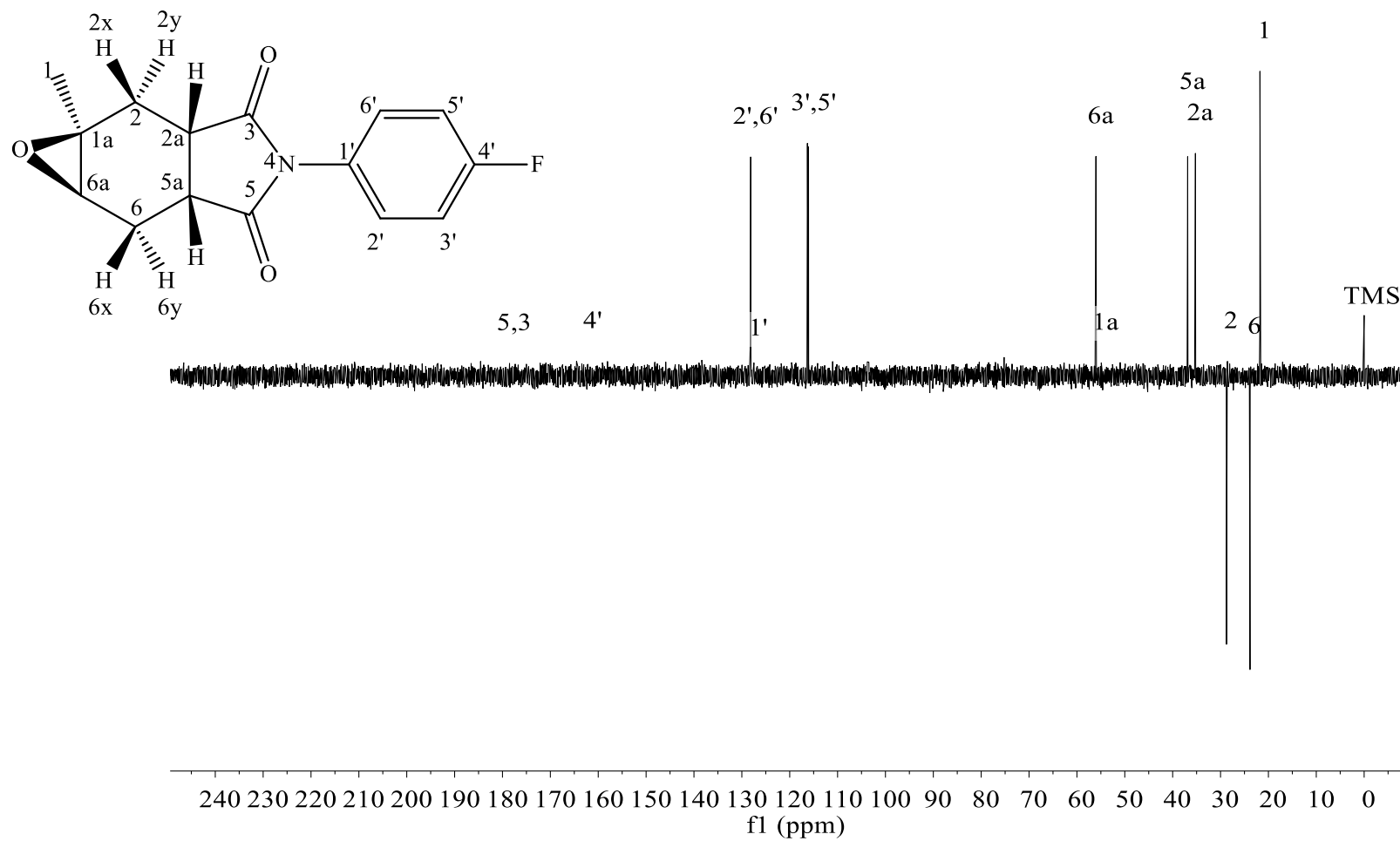
Fonte: A autora.

Figura 87: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (**19a**).



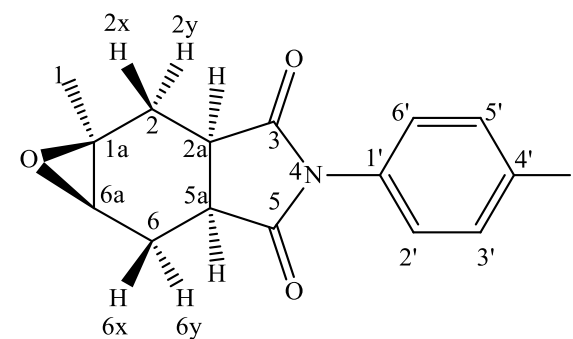
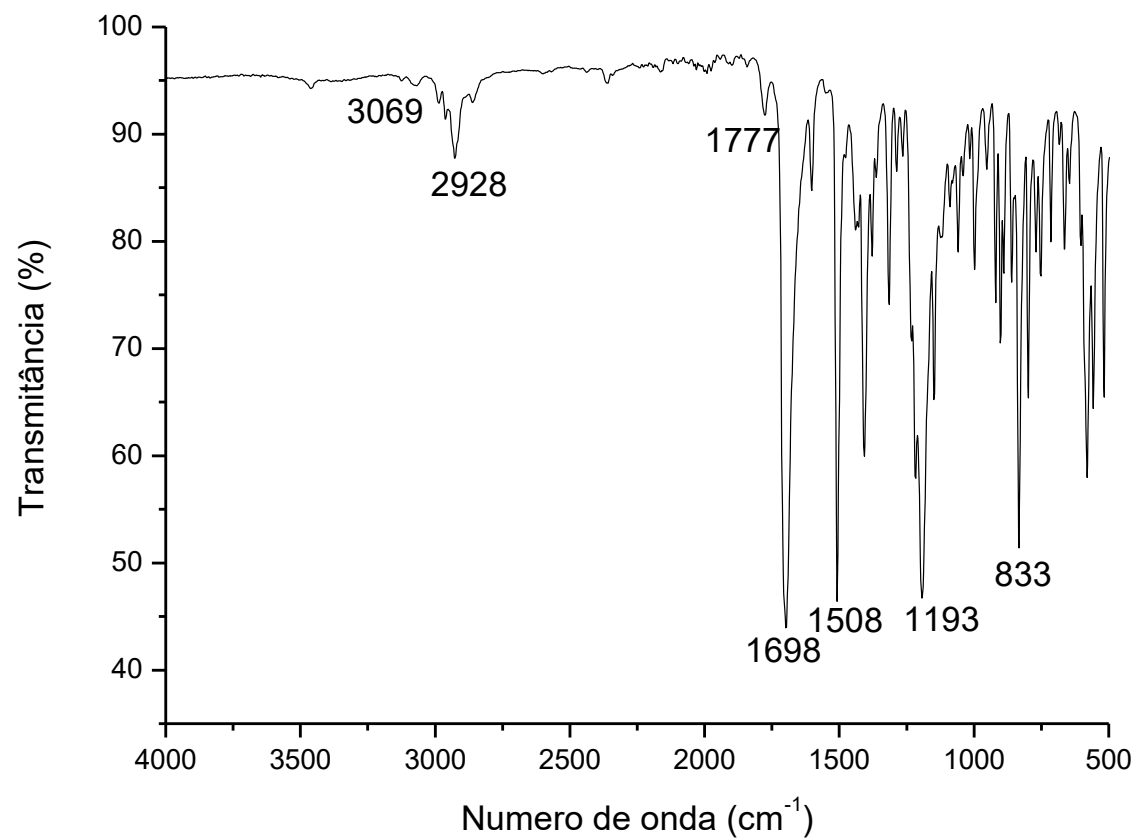
Fonte: A autora.

Figura 88: Espectro DEPT (100 MHz) do composto (19a).



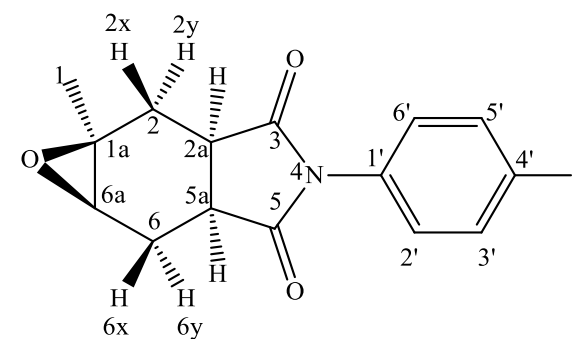
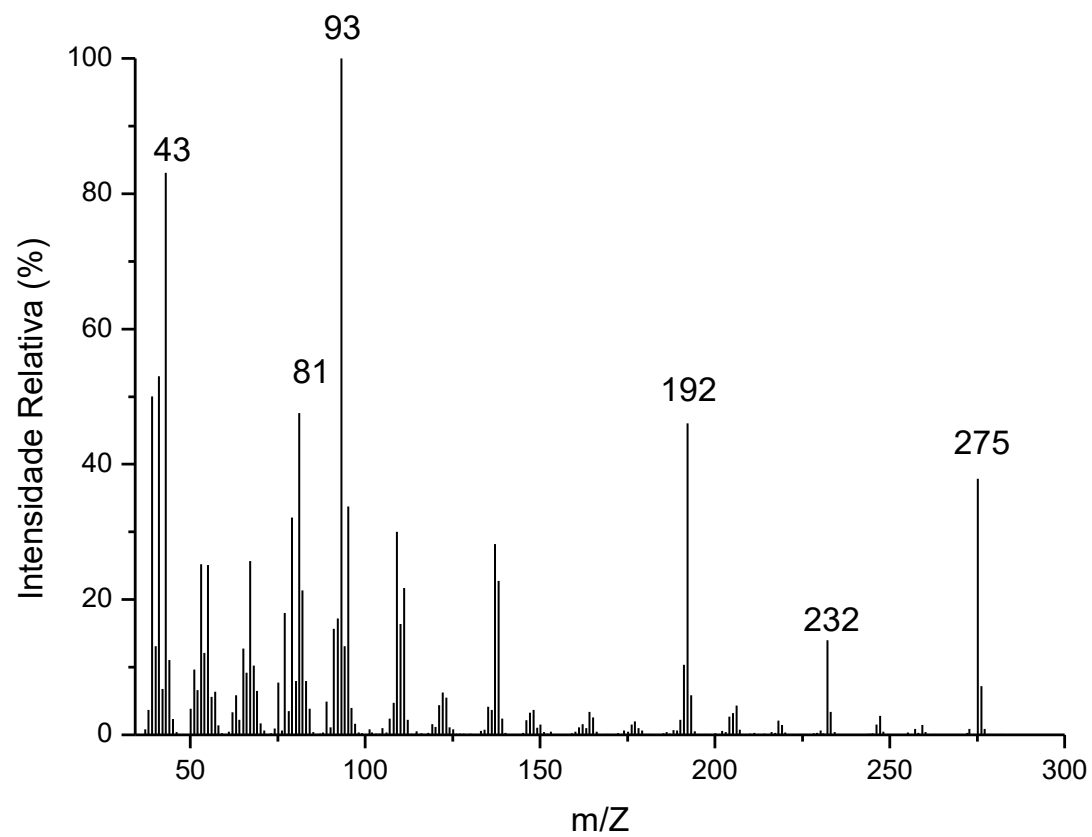
Fonte: A autora.

Figura 89: Espectro no IV do composto (19b).



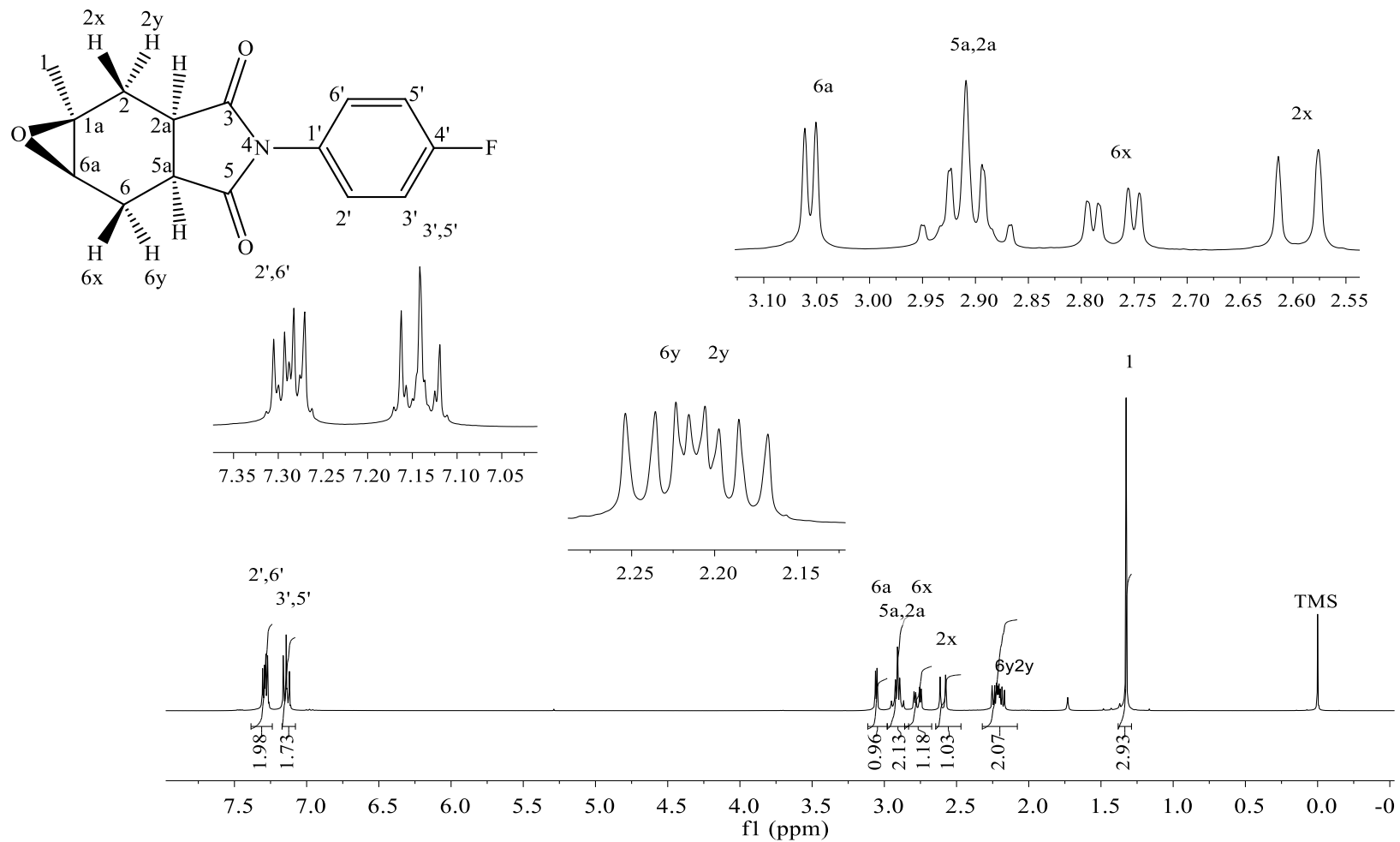
Fonte: A autora.

Figura 90: Espectro de massas do composto (19b).



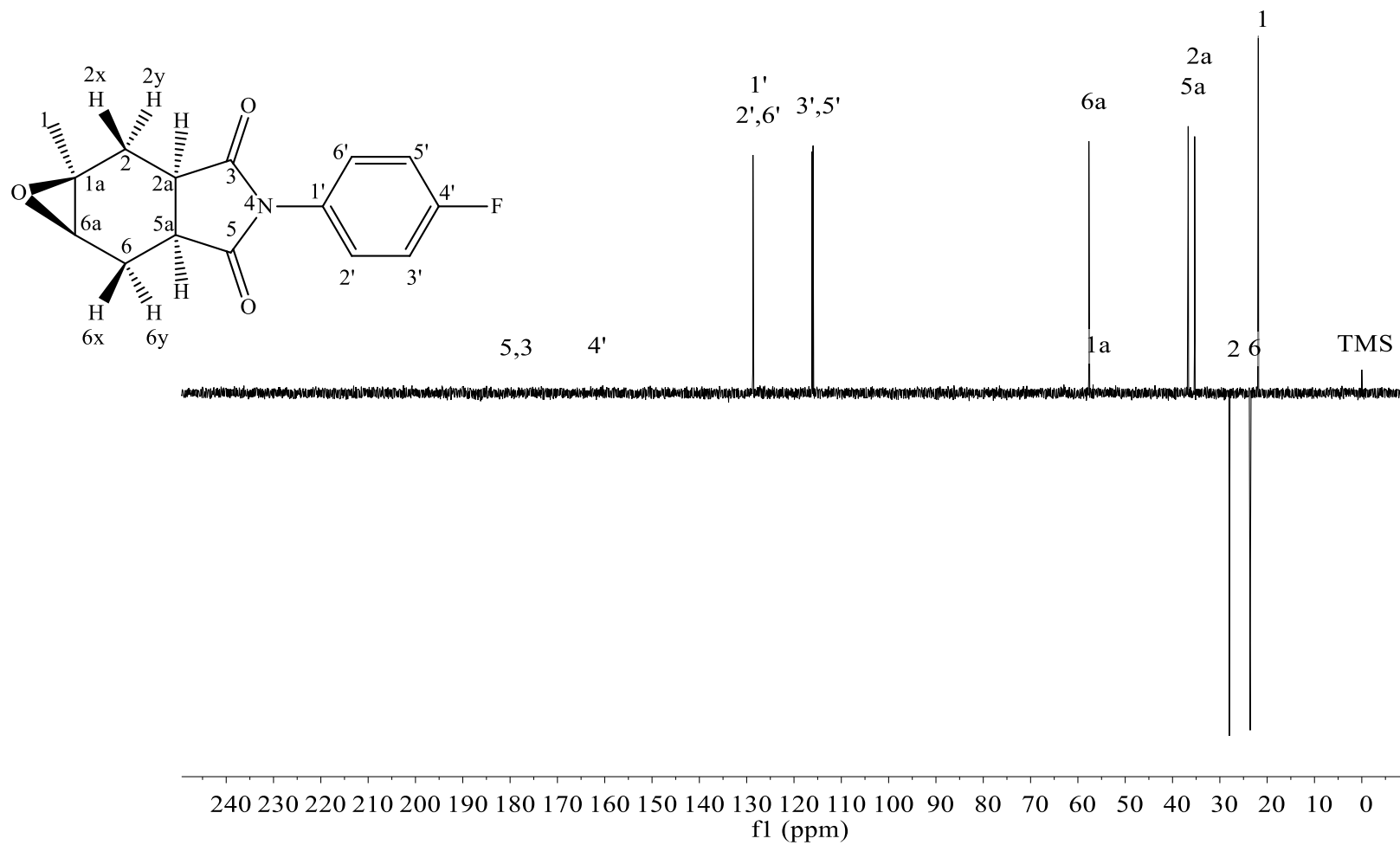
Fonte: A autora.

Figura 91: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (**19b**).



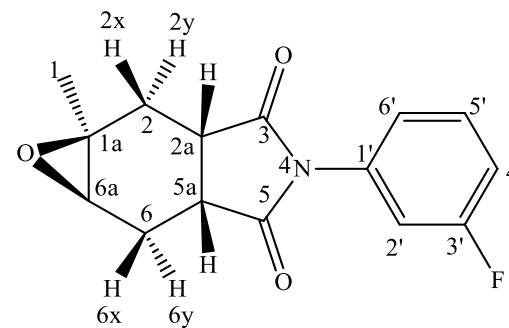
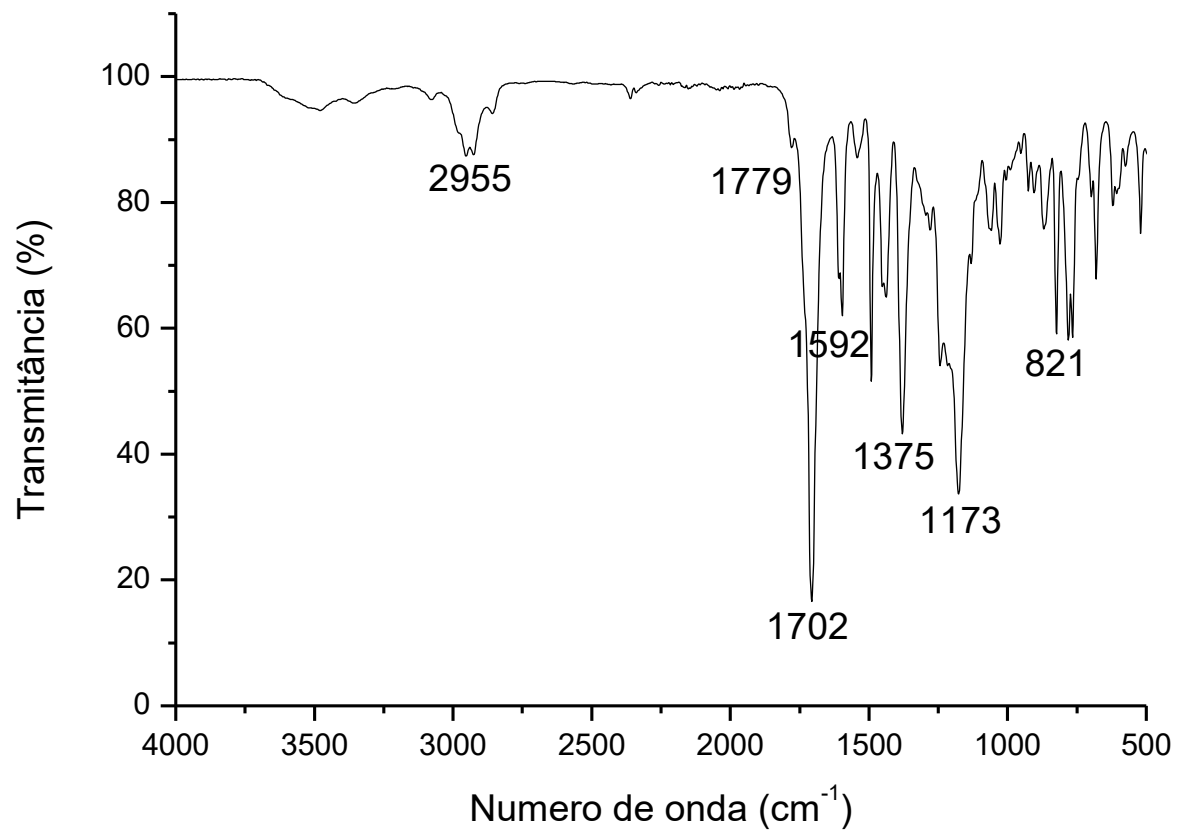
Fonte: A autora.

Figura 93: Espectro DEPT (100 MHz) do composto (19b).



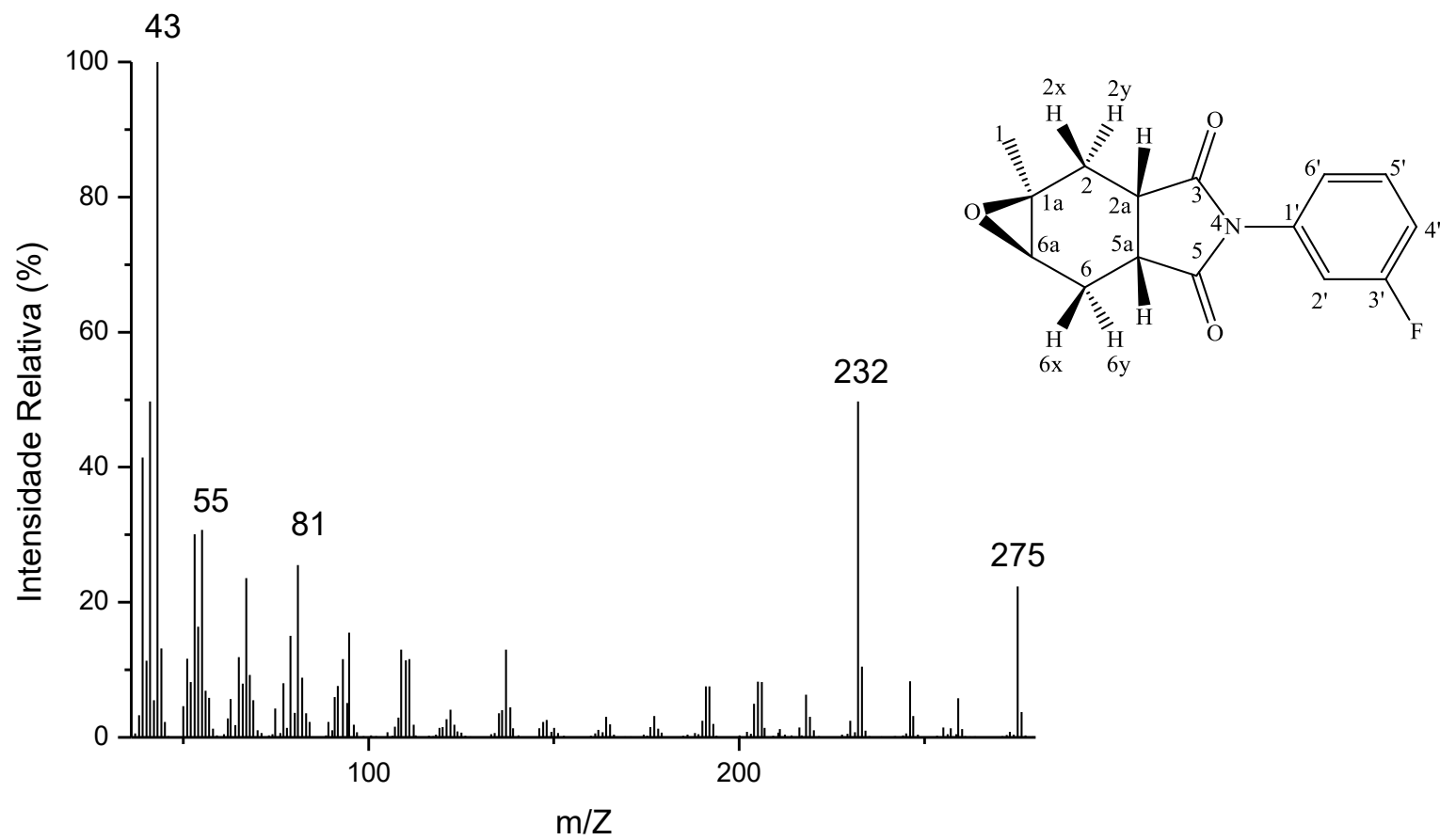
Fonte: A autora.

Figura 94: Espectro no IV do composto (20a).



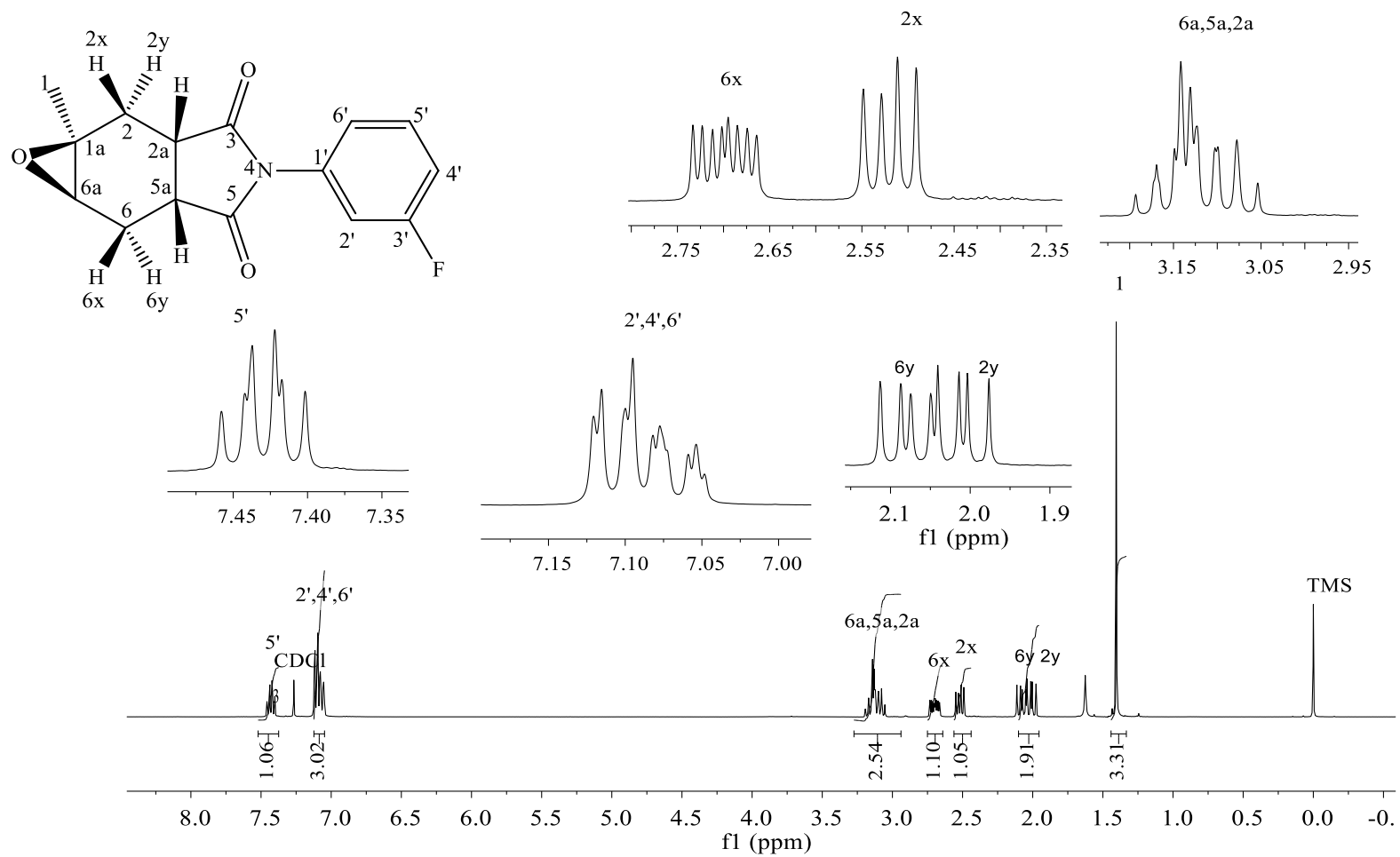
Fonte: A autora.

Figura 95: Espectro de massas do composto (**20a**).



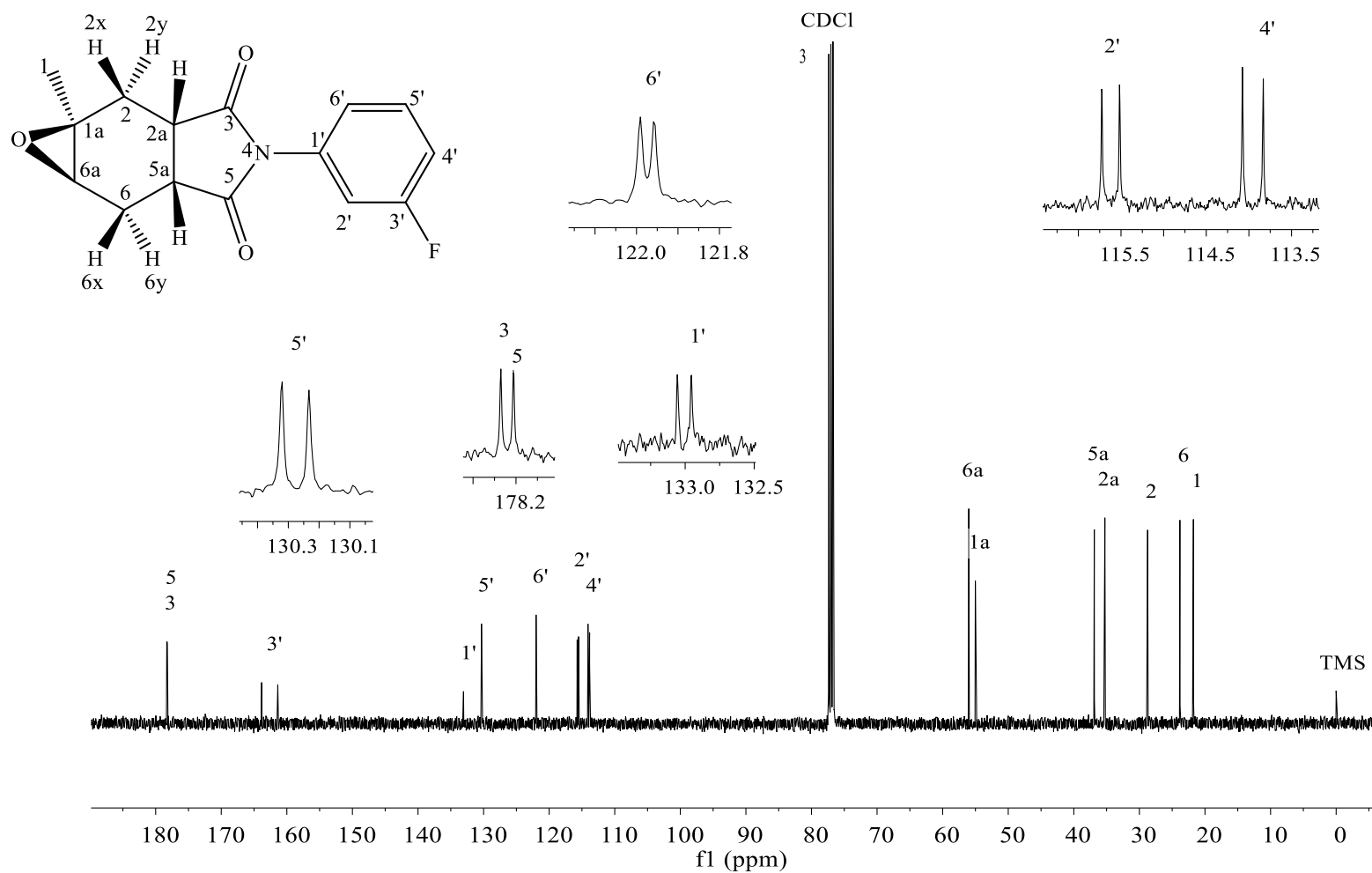
Fonte: A autora.

Figura 96: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (**20a**).



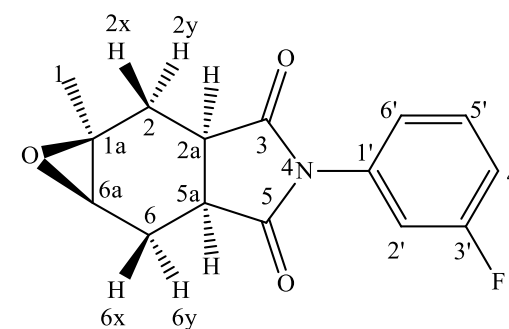
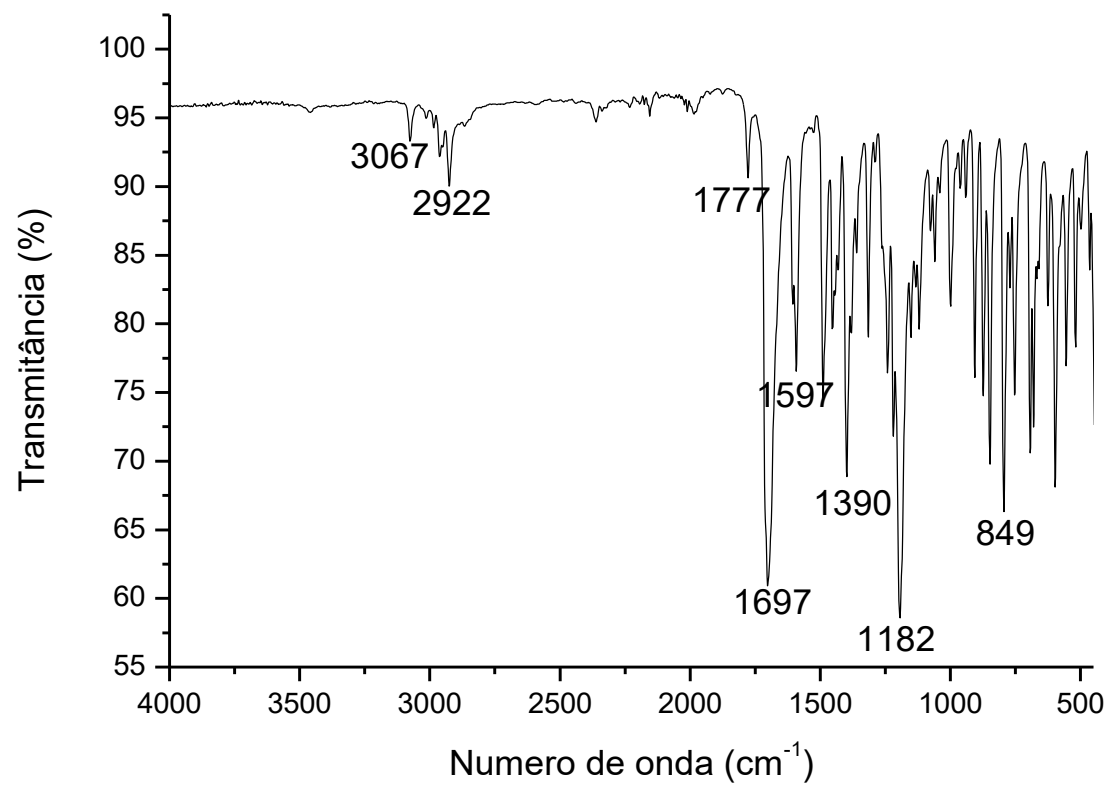
Fonte: A autora.

Figura 97: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (**20a**).



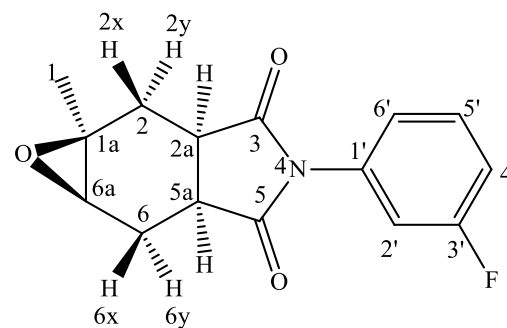
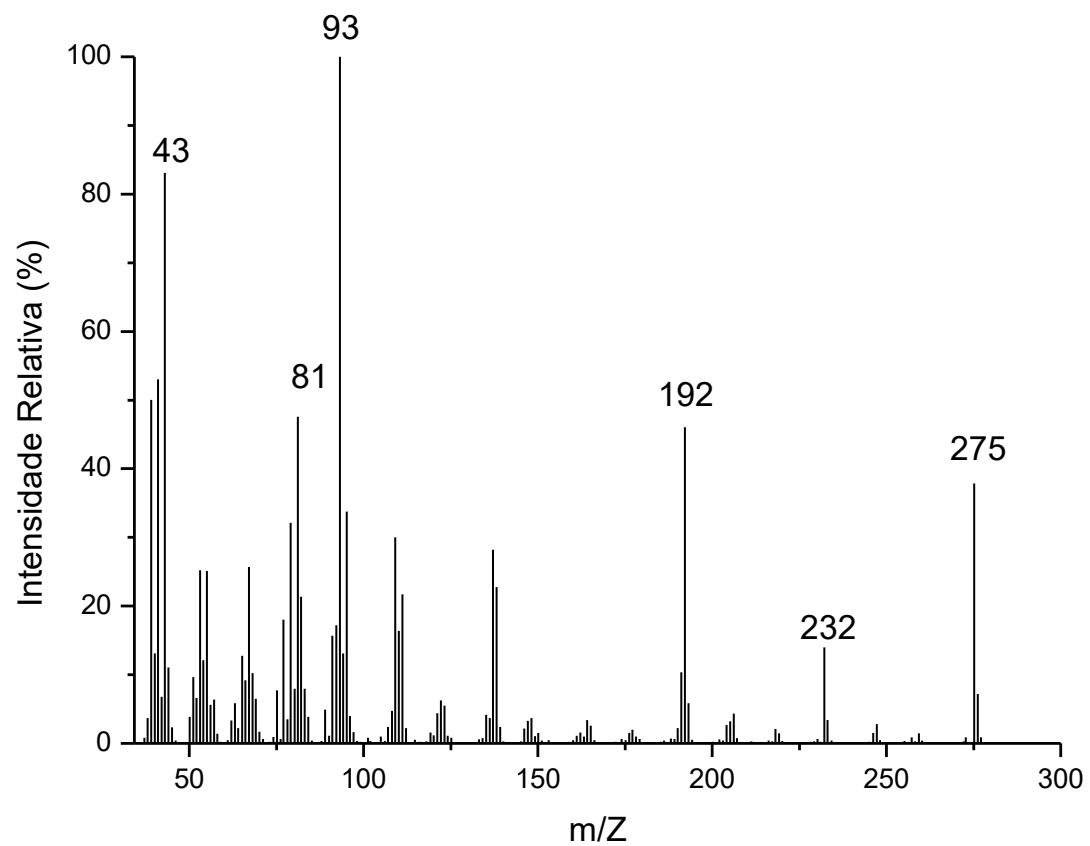
Fonte: A autora.

Figura 98: Espectro no IV do composto (20b).



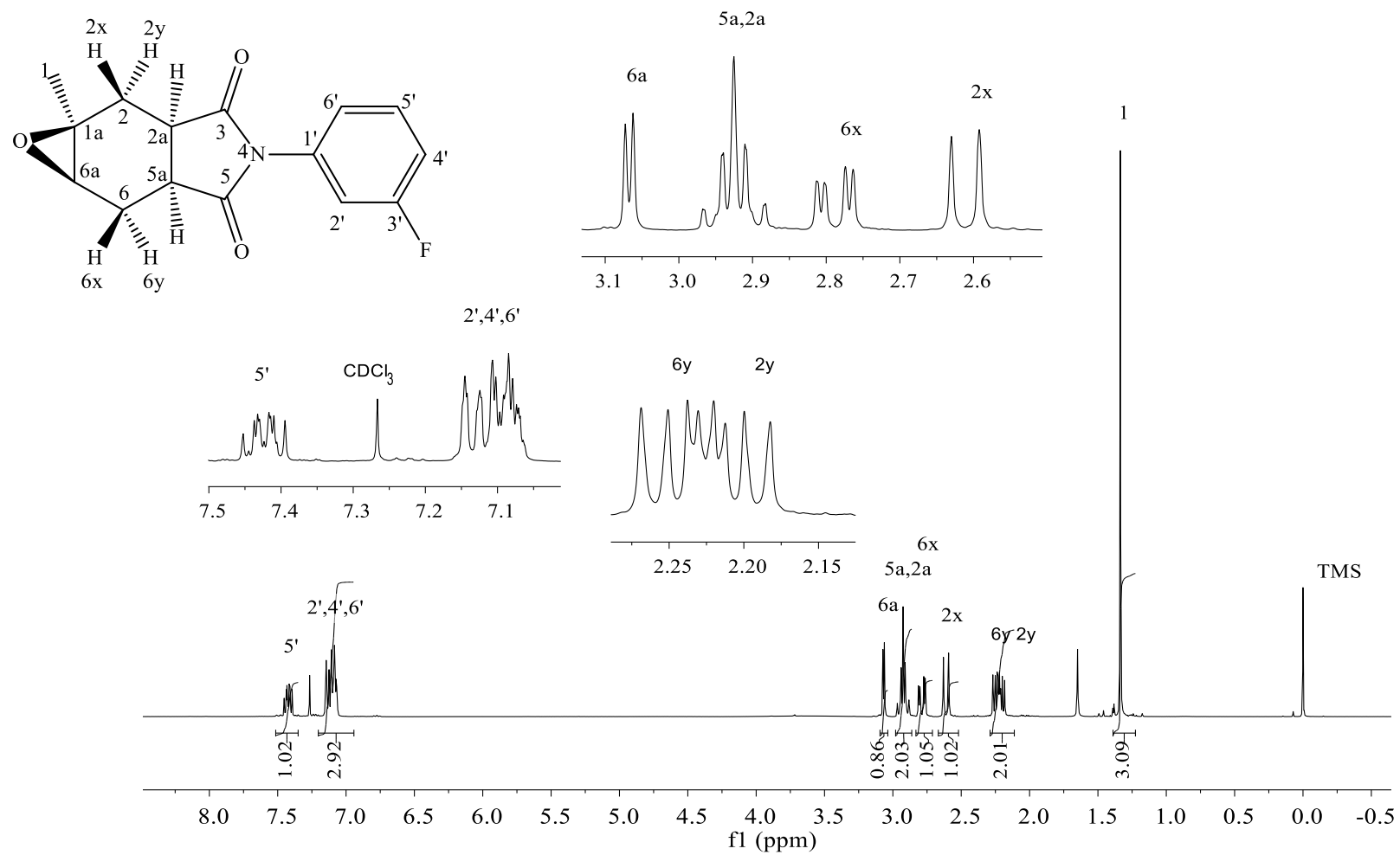
Fonte: A autora.

Figura 99: Espectro de massas do composto (20b).



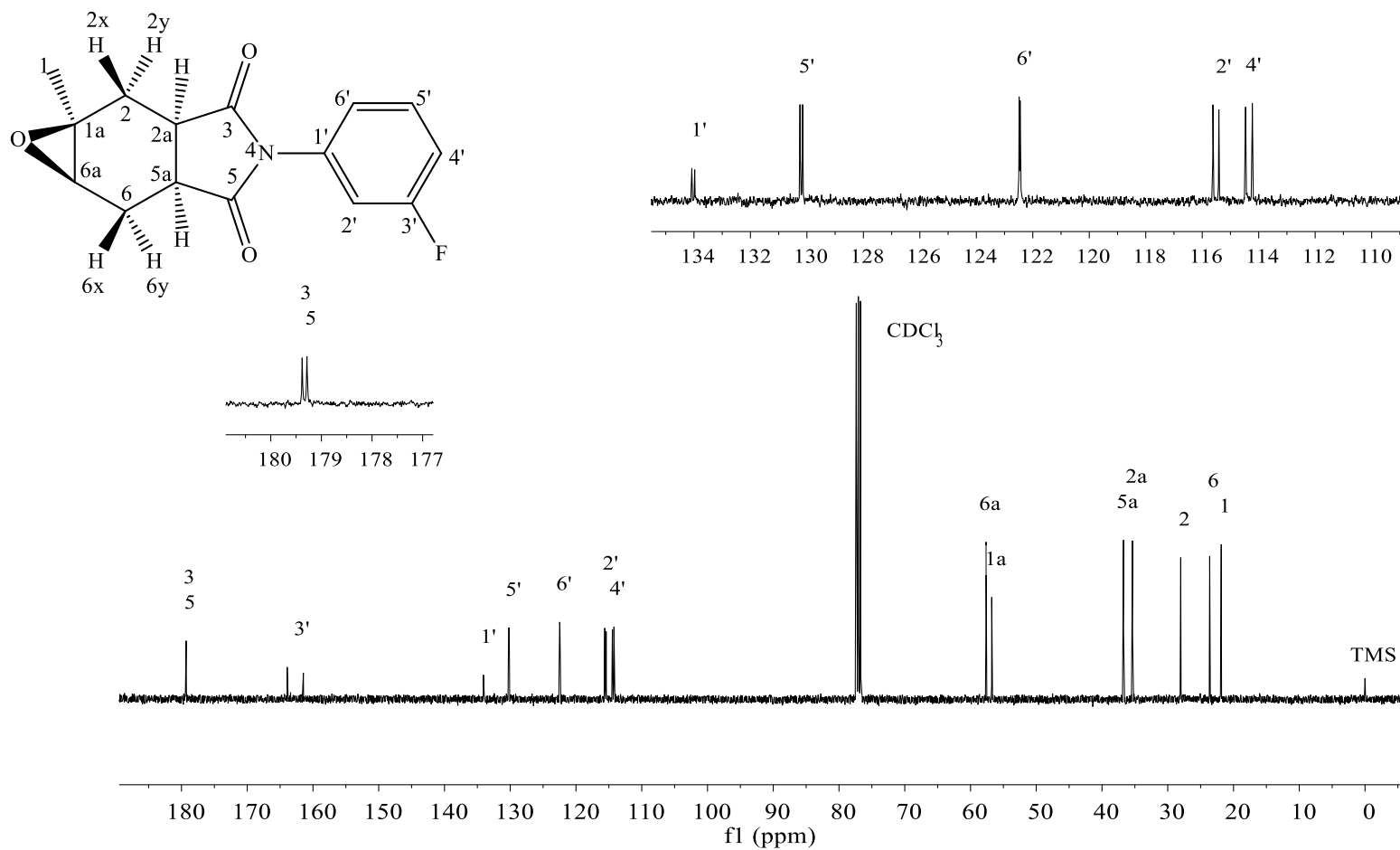
Fonte: A autora.

Figura 100: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 7,27$ ppm) do composto (**20b**).



Fonte: A autora.

Figura 101: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77,0$ ppm) do composto (**20b**).



Fonte: A autora.

Figura 102: Artigo Synthesis and Identification of Epoxy Derivatives of 5-Methylhexahydroisindole-1,3-dione and Biological Evaluation, publicado na revista *Molecules*.



Article

Synthesis and Identification of Epoxy Derivatives of 5-Methylhexahydroisindole-1,3-dione and Biological Evaluation

Kariny B. A. Torrent and Elson S. Alvarenga *

Department of Chemistry, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG 36570-900, Brazil; karinybragatto@gmail.com

* Correspondence: elson@ufv.br



Citation: Torrent, K.B.A.; Alvarenga, E.S. Synthesis and Identification of Epoxy Derivatives of 5-Methylhexahydroisindole-1,3-dione and Biological Evaluation. *Molecules* **2021**, *26*, 1923. <https://doi.org/10.3390/molecules26071923>

Academic Editor: Olaf Schieman

Received: 7 March 2021
Accepted: 25 March 2021
Published: 30 March 2021

Abstract: Cyclic imides belong to a well-known class of organic compounds with various biological activities, promoting a great interest in compounds with this functional group. Due to the structural complexity of some molecules and their spectra, it is necessary to use several spectrometric methods associated with auxiliary tools, such as the theoretical calculation for the structural elucidation of complex structures. In this work, the synthesis of epoxy derivatives of 5-methylhexahydroisindole-1,3-diones was carried out in five steps. Diels–Alder reaction of isoprene and maleic anhydride followed by reaction with *m*-anisidine afforded the amide (2). Esterification of amide (2) with methanol in the presence of sulfuric acid provided the ester (3) that cyclized in situ to give imides 4 and 4-**ent**. Epoxidation of 4 and 4-**ent** with *meta*-chloroperbenzoic acid (MCPBA) afforded 5a and 5b. The diastereomers were separated by silica gel flash column chromatography, and their structures were determined by analyses of the spectrometric methods. Their structures were confirmed by matching the calculated ¹H and ¹³C NMR chemical shifts of (5a and 5b) with the experimental data of the diastereomers using MAE, CP3, and DP4 statistical analyses. Biological assays were carried out to evaluate the potential herbicide activity of the imides. Compounds 5a and 5b inhibited root growth of the weed *Bidens pilosa* by more than 70% at all the concentrations evaluated.

Keywords: cyclic imide; theoretical calculations; DFT; CP3; DP4; herbicide; phytotoxic

1. Introduction

In 2050, it is estimated that the global population will reach the mark of 9.1 billion people. As a result, world food production will need to increase by 70–100%. Weeds are agricultural pests and cause the highest percentage of loss of income from food production. They compete with the plantations for sunlight, water, and nutrients, harbor insects and

Figura 103: Artigo Synthesis of epoxy tetrahydrophthalimides and evaluation of the phytotoxic activity submetido na revista Pest Management Science.

1
2
3 1 Synthesis of epoxy tetrahydrophthalimides and evaluation of the phytotoxic activity
4 2 Kariny B. A. Torrent, Laisa S. Gomes, Eloiza R. Castro, Elson S. Alvarenga*
5
6 3
7
8 4 Department of Chemistry, Universidade Federal de Viçosa, 36570-900, Viçosa, MG, Brazil
9
10 5 *Corresponding author: elson@ufv.br
11 6
12
13 7
14
15 8
16
17 9
18 10
19
20 11
21
22 12
23 13
24
25 14
26
27 15
28
29 16
30
31 17
32 18
33
34 19
35
36 20
37
38 21
39
40 22
41 23

For Peer Review