

EDIPO DA PENHA ZANON

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVAS SULFONAMIDAS DERIVADAS
DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN E SUA ATIVIDADE
ANTIFÚNGICA CONTRA *Colletotrichum acutatum***

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

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2015**

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

T

Z33s
2015
Zanon, Edipo da Penha, 1989-
Síntese e caracterização de novas sulfonamidas
derivadas de adutos de Morita-Baylis-Hillman : atividade
antifúngica contra *Colletotrichum acutatum* / Edipo da
Penha Zanon. - Viçosa, MG, 2015.
xvi, 149f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador : Mayura Marques Magalhães Rubinger.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Viçosa.

Referências bibliográficas: f.144-149.

1. Sulfomamidas - Síntese. 2. Reações químicas.
3. Atividade antifúngica. 4. *Colletotrichum acutatum*.
I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de
Química. Programa de Pós-graduação em Agroquímica.
II. Título.

CDD 22. ed. 547

EDIPO DA PENHA ZANON

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NOVAS SULFONAMIDAS DERIVADAS
DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN E SUA ATIVIDADE
ANTIFÚNGICA CONTRA *Colletotrichum acutatum***

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

APROVADA: 25 de fevereiro de 2015.

Marisa Alves Nogueira Diaz

Robson Ricardo Teixeira

Marcelo Ribeiro Leite de Oliveira
(Coorientador)

Laércio Zambolim
(Coorientador)

Mayura Marques Magalhães Rubinger
(Orientadora)

Este trabalho foi desenvolvido nos laboratórios dos Departamentos de Química e de Fitopatologia na Universidade Federal de Viçosa, com o apoio da Coordenação de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

“Porque Deus amou o mundo de tal maneira que deu o seu Filho unigênito, para que todo aquele que nele crê não pereça, mas tenha a vida eterna.”

(Sagradas Escrituras, João 3:16).

Dedico este trabalho aos meus pais, Carlos e Lourdes, e a todas as pessoas que trabalham para melhorar o mundo em que vivemos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pelo dom da vida, por estar sempre comigo, e ter me concedido a rica oportunidade de produzir este trabalho acadêmico, com o qual eu muito pude aprender e aperfeiçoar as minhas habilidades.

Aos meus pais Carlos Alberto Zanon e Maria de Lourdes da Penha, pelo seu amor, atenção e confiança.

Sou muito grato à professora Mayura Marques por ter aberto as portas de seu grupo de pesquisa para mim, por todo o seu empenho ao me orientar durante as atividades deste trabalho, sugerindo novas ideias, correções, e soluções que muito contribuíram para o meu conhecimento e para a estrutura final que o corpo deste trabalho acabou adquirindo.

Aos professores coorientadores Marcelo Oliveira e Laércio Zambolim pelo apoio e atenção aos meus questionamentos.

Aos professores Éder Tavares da UNIFEI e Elson Santiago da UFV. Ao primeiro, pelos seus esclarecimentos e pelas valiosas orientações que me ajudaram muito no início das minhas atividades laboratoriais, e ao segundo, pelo auxílio na interpretação dos espectros de RMN obtidos.

À mestranda Giovanna Nóbile, pela amizade, dedicação, e paciência ao me ensinar a utilizar os equipamentos e técnicas de laboratório que eu não dominava; e ao doutorando Antônio Vidigal, pela amizade e auxílio durante a realização de alguns experimentos. Aos demais colegas do Laboratório 422: Bárbara, Fernanda, Larissa, Lucius, Nathália, Pedro e Rodrigo pela convivência agradável e pelos vários momentos de distração.

Aos estudantes do Laboratório de Proteção de Plantas do Departamento de Fitopatologia Cindhy e Lucas, por terem me auxiliado durante os ensaios biológicos e pelas boas conversas que tivemos.

Aos amigos de república Marcus Barros, Paulo Júnior, Rafael Vani e Victor Camargo, por todos os momentos que passamos juntos como uma família.

Ao estudante Augusto da UFMG que obteve os espectros de massa exata dos compostos inéditos sintetizados.

À CAPES e à FAPEMIG pelos recursos que financiaram este trabalho.

À Universidade Federal de Viçosa e seu corpo técnico-administrativo
que de alguma forma contribuíram com este trabalho.

A todos, o meu muito obrigado!

BIOGRAFIA

EDIPO DA PENHA ZANON, filho de Carlos Alberto Zanon e Maria de Lourdes da Penha, nasceu no dia 04 de fevereiro de 1989, na cidade de Afonso Cláudio, Espírito Santo.

Em março de 2008, ingressou na Universidade Federal de Viçosa, onde obteve o título de Licenciado em Química em maio de 2013.

Em abril do mesmo ano, iniciou o curso de mestrado em Agroquímica, na Universidade Federal de Viçosa, submetendo-se à defesa de dissertação em fevereiro de 2015.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	x
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xv
INTRODUÇÃO GERAL	1
1. CAPÍTULO 1	4
1.1. INTRODUÇÃO	4
1.1.1. A reação de Morita-Baylis-Hillman	4
1.1.2. Sulfonamidas	7
1.2. Material e Métodos	10
1.2.1. Reagentes e Solventes	10
1.2.2. Tratamento de Reagentes	12
1.2.3. Técnicas de Separação Cromatográfica	12
1.2.4. Caracterização dos Compostos	13
1.3. SÍNTESES	13
1.3.1. Síntese do 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato de metila (2)	15
1.3.2. Síntese do (Z)-2-(bromometil)-3-(fenil)acrilato de metila (3)	16
1.3.3. Síntese das Sulfonamidas (5a , 5c-d , 5h-j)	17
1.3.4. Síntese das Alilsulfonamidas com Dupla Ligação Interna (6a-d , 6f-j)	21
1.3.5. Síntese do (E)-3-fenil-2-((4-nitrofenilsulfonamido)metil)acrilato de metila (6e)	32
1.3.6. Síntese das Alilsulfonamidas com Dupla Ligação Externa (8a-e , 8h-j)	34
1.4. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	43
1.4.1. Síntese do 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato de metila (2)	43
1.4.2. Síntese do (Z)-2-(bromometil)-3-(fenil)acrilato de metila (3)	46
1.4.3. Síntese das Sulfonamidas (5a , 5c-d , 5h-j)	48
1.4.4. Síntese das Alilssulfonamidas com Dupla Ligação Interna (6a-d , 6f-j)	53
1.4.5. Síntese das Alilssulfonamidas com Dupla Ligação Externa (8a-e , 8h-j)	67

1.5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	77
2. CAPÍTULO 2	79
2.1 INTRODUÇÃO	79
2.2 MATERIAL E MÉTODOS	86
2.2.1. Meio de Cultura, Substâncias e Solventes	86
2.2.2. Equipamentos	87
2.2.3. Preparo do Meio de Cultura	87
2.2.4. Repicagem dos Fungos	87
2.2.5. Montagem dos Ensaio Biológicos	88
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	89
2.4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	108
3. ANEXO 1: ESPECTROS	110
Parte a: Espectros Vibracionais	110
Parte b: Espectros de Massa	117
Parte c: Espectros de Ressonância Magnética Nuclear	121
4. ANEXO 2: CURVAS DE CRESCIMENTO FÚNGICO	136
5. ANEXO 3: TABELAS	142
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	144

LISTA DE ABREVIATURAS

- 1 – benzaldeído
- 2 – 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato de metila
- 3 – (Z)-2-(bromometil)-3-(fenil)acrilato de metila
- 5a – 4-fluorobenzenossulfonamida
- 5b' – 4-clorobenzenossulfonamida
- 5c – 4-bromobenzenossulfonamida
- 5d – 4-iodobenzenossulfonamida
- 5e' – 4-nitrobenzenossulfonamida
- 5f' – benzenossulfonamida
- 5g' – metanossulfonamida
- 5h – etanossulfonamida
- 5i – butanossulfonamida
- 5j – octanossulfonamida
- 6a – (E)-3-fenil-2-((4-fluorofenilsulfonamido)metil)acrilato de metila
- 6b – (E)-2-((4-clorofenilsulfonamido)metil)-3-fenilacrilato de metila
- 6c – (E)-2-((4-bromofenilsulfonamido)metil)-3-fenilacrilato de metila
- 6d – (E)-3-fenil-2-((4-iodofenilsulfonamido)metil)acrilato de metila
- 6e – (E)-3-fenil-2-((4-nitrofenilsulfonamido)metil)acrilato de metila
- 6f – (E)-3-fenil-2-(fenilsulfonamidometil)acrilato de metila
- 6g – (E)-3-fenil-2-(metilsulfonamidometil)acrilato de metila
- 6h – (E)-2-(etilsulfonamidometil)-3-fenilacrilato de metila
- 6i – (E)-2-(butilsulfonamidometil)-3-fenilacrilato de metila
- 6j – (E)-3-fenil-2-(octilsulfonamidometil)acrilato de metila
- 7 – brometo de (E)-1-(2-(metóxicarbonil)-3-fenilalil)-1,4-diazobicyclo[2.2.2]oct-1-ônio
- 8a – 2-(fenil(4-fluorofenilsulfonamido)metil)acrilato de metila
- 8b – 2-((4-clorofenilsulfonamido)(fenil)metil)acrilato de metila
- 8c – 2-((4-bromofenilsulfonamido)(fenil)metil)acrilato de metila
- 8d – 2-(fenil(4-iodofenilsulfonamido)metil)acrilato de metila
- 8e – 2-(fenil(4-nitrofenilsulfonamido)metil)acrilato de metila
- 8h – 2-(etilsulfonamido(fenil)metil)acrilato de metila

8i –2-(butilsulfonamido(fenil)metil)acrilato de metila
8j –2-(fenil(octilsulfonamido)metil)acrilato de metila
AS_{de}– alilsulfonamidas com dupla ligação externa
AS_{de}Ar – alilsulfonamidas com dupla ligação externa derivadas de sulfonamidas primárias alifáticas
AS_{de}Ar – alilsulfonamidas com dupla ligação externa derivadas de sulfonamidas primárias aromáticas
AS_{di}– alilsulfonamidas com dupla ligação interna
AS_{di}Ar –alilsulfonamidas com dupla ligação interna derivadas de sulfonamidas primárias alifáticas
AS_{di}Ar – alilsulfonamidas com dupla ligação interna derivadas de sulfonamidas primárias aromáticas
ASSISTAT[®]– Assistência Estatística: programa gratuito para o tratamento estatístico de dados
BDA – batata-dextrose-ágar
Bu – n-butil
CCD – cromatografia em camada delgada
ChemDraw[®] – Programa licenciado para edição de moléculas
d – duplete
DABCO - 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano
dd – duplo duplete
Et – etil
FM – fórmula molecular
HR-ESI-MS – *high resolution electrospray ionization mass spectrometry*
IC₅₀ – Concentração de uma dada substância que promove cinquenta por cento de inibição do crescimento de um determinado microorganismo.
J – constante de acoplamento
m – multiplete
MBC - minimum bacterial concentration
Me – metil
MIC - minimum inhibitory concentration
MM – massa molar
Oc – octil

Ph – fenil
q – quarteto
quint – quinteto
RMN – Ressonância Magnética Nuclear
s – simpleto
sext – sexteto
t – tripleto
TMS – tetrametilsilano
 δ – deformação angular no plano
 δ – deslocamento químico
 λ – comprimento de onda
 ν – estiramento
 ν_{as} – estiramento assimétrico
 ν_s – estiramento simétrico
 $\nu_{m\acute{a}x}$ – número de onda de máxima absorção
 γ – deformação angular fora do plano

RESUMO

ZANON, Edipo da Penha, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2015. **Síntese e caracterização de novas sulfonamidas derivadas de adutos de Morita-Baylis-Hillman e sua atividade antifúngica contra *Colletotrichum acutatum*.** Orientadora: Mayura Marques Magalhães Rubinger. Coorientadores: Marcelo Ribeiro Leite de Oliveira e Laércio Zambolim.

Este trabalho descreve a síntese, caracterização e avaliação da atividade antifúngica de dezoito alilsulfonamidas, seis sulfonamidas primárias e dois intermediários sintéticos. A primeira etapa de síntese ocorreu via reação de Morita-Baylis-Hillman mediante o acoplamento entre benzaldeído e acrilato de metila sob catálise com trimetilamina, utilizando metanol como solvente. O aduto resultante, 2-[hidroxi(fenil)metil]acrilato de metila (**2**) foi desidratado e convertido no (Z)-2-(bromometil)-3-(fenil)acrilato de metila (**3**) através de reação com brometo de lítio e ácido sulfúrico em acetonitrila. Nove alilsulfonamidas com dupla ligação C=C interna foram sintetizadas a partir do brometo **3** em reação com nove diferentes sulfonamidas primárias e carbonato de potássio, utilizando acetona como solvente, sob aquecimento. Uma alilsulfonamida com dupla ligação C=C interna (**6e**) foi sintetizada pela reação entre o aduto **2** e a 4-nitrobenzenossulfonamida em 1,2-dicloroetano, catalisada por ácido sulfúrico, sob aquecimento. Oito alilsulfonamidas com dupla ligação C=C externa à cadeia foram sintetizadas reagindo-se primeiramente o brometo **3** com DABCO em acetonitrila e, em seguida, pela adição de carbonato de potássio e da sulfonamida primária apropriada. As dezoito alilsulfonamidas obtidas são inéditas. Quatro sulfonamidas primárias utilizadas na rota sintética estão disponíveis comercialmente. As demais foram preparadas a partir de seus cloretos de sulfonila, em reação com amônia, sob aquecimento. O aduto **2**, o brometo **3**, e as sulfonamidas primárias sintetizadas foram caracterizados por temperaturas de fusão e espectroscopia vibracional no infravermelho, em comparação com dados da literatura. As alilsulfonamidas inéditas com fórmulas gerais $\text{PhCH}=\text{C}(\text{COOMe})\text{G}$ (onde $\text{G} = -\text{NHSO}_2\text{Me}, -\text{NHSO}_2\text{Et}, -\text{NHSO}_2\text{Bu}, -\text{NHSO}_2\text{Oct}, -\text{NHSO}_2\text{Ph}, -\text{NHSO}_2\text{PhF}, -\text{NHSO}_2\text{PhCl}, -\text{NHSO}_2\text{PhBr}, -\text{NHSO}_2\text{PhI}, -\text{NHSO}_2\text{PhNO}_2$) e $\text{PhCH}(\text{G})\text{C}(\text{COOMe})=\text{CH}_2$ (onde $\text{G} = -\text{NHSO}_2\text{Et}, -\text{NHSO}_2\text{Bu}, -\text{NHSO}_2\text{Oct}, -\text{NHSO}_2\text{PhF}, -\text{NHSO}_2\text{PhCl}, -\text{NHSO}_2\text{PhBr}, -\text{NHSO}_2\text{PhI}, -\text{NHSO}_2\text{PhNO}_2$) foram caracterizadas pelas técnicas já mencionadas, além de

espectrometria de massas de alta resolução (HR-ESI-MS) e ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . Os espectros vibracionais permitiram a identificação de algumas ligações químicas e grupos funcionais dos compostos inéditos. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C apresentaram o número de sinais, multiplicidades e deslocamentos químicos compatíveis com as estruturas propostas. As fórmulas moleculares sugeridas para cada composto foram confirmadas pelos espectros de HR-ESI-MS. Todos os compostos sintetizados tiveram sua atividade antifúngica avaliada frente a *Colletotrichum acutatum*. As alilsulfonamidas mais ativas, (*E*)-2-(butilsulfonamidometil)-3-fenilacrilato de metila e 2-[(4-clorofenil-sulfonamido)(fenil)metil]acrilato de metila, inibiram o crescimento de *C. acutatum* em 54 e 51%, respectivamente, na concentração de 1,5 mmol.L⁻¹. As alilsulfonamidas foram, na maioria dos casos, mais ativas que as respectivas sulfonamidas primárias precursoras, sendo algumas destas inativas. Tais resultados sugerem que o caráter lipofílico associado ao valor de log*P* para cada composto é importante para a atividade antifúngica, visto que para todas as alilsulfonamidas os valores de log*P* foram superiores aos das sulfonamidas precursoras. Foi possível determinar o parâmetro IC₅₀ para o aduto **2** e para o brometo **3**, correspondendo a 2,24 e 0,34 mmol.L⁻¹, respectivamente. O composto **3** apresentou a atividade antifúngica mais promissora de todos os compostos testados, inibindo 100% do crescimento micelial de *C. acutatum* na concentração de 0,45 mmol.L⁻¹, com uma atividade comparável à do fungicida comercial Mancozeb (valores de IC₅₀ próximos), em ensaios biológicos *in vitro*.

ABSTRACT

ZANON, Edipo da Penha, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2015. **Synthesis and characterization of novel sulfonamides derived of Morita-Baylis-Hillman adducts and their antifungal activity against *Colletotrichum acutatum*.** Adviser: Mayura Marques Magalhães Rubinger. Coadvisers: Marcelo Ribeiro Leite de Oliveira and Laércio Zambolim.

This work describes the synthesis, characterization, and evaluation of the antifungal activity of eighteen allyl-sulfonamides, six primary sulfonamides, and two synthetic intermediates. The first step of the synthesis occurred *via* Morita-Baylis-Hillman reaction with the coupling between benzaldehyde and methyl acrylate, under trimethylamine catalysis, using methanol as solvent. The resulting adduct, methyl 2-[hydroxy(phenyl)methyl]acrylate (**2**), was dehydrated and converted into methyl (Z)-2-(bromomethyl)-3-(phenyl)acrylate (**3**) by the reaction with lithium bromide and sulfuric acid in acetonitrile. Nine allyl-sulfonamides with internal C=C double bond were synthesized from the bromide **3** in reaction with nine different primary sulfonamides and potassium carbonate using acetone as a solvent, under heating. One allyl-sulfonamide with internal C=C double bond C = C (**6e**) was synthesized by the reaction between the adduct **2** and 4-nitrobenzenesulfonamide in 1,2-dichloroethane, catalysed by sulfuric acid, under heating. Eight allyl-sulfonamides with internal C=C double bond were synthesized by the reaction of the compound **3** with DABCO in acetonitrile, followed by the addition of potassium carbonate and the appropriate sulfonamide to the reaction mixture. Four primary sulfonamides employed in the synthesis are commercially available. The remaining six sulfonamides were prepared from their respective sulfonyl chlorides in reaction with concentrated ammonia solution, under reflux. The adduct **2**, the bromide **3** and the primary sulfonamides synthesized were characterized by their melting points and by infrared spectroscopy, in comparison with published data. The new allyl-sulfonamides with general formulae $\text{PhCH}=\text{C}(\text{COOMe})\text{G}$ (where G = -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Bu, -NHSO₂Oct, -NHSO₂Ph, -NHSO₂PhF, -NHSO₂PhCl, -NHSO₂PhBr, -NHSO₂PhI, -NHSO₂PhNO₂) and $\text{PhCH}(\text{G})\text{C}(\text{COOMe})=\text{CH}_2$ (where G = -NHSO₂Et, -NHSO₂Bu, -NHSO₂Oct, -NHSO₂PhF, -NHSO₂PhCl, -NHSO₂PhBr, -NHSO₂PhI, -NHSO₂PhNO₂) were characterized by the previously mentioned techniques, and by high-resolution

electrospray ionization mass spectrometry (HR-ESI-MS) and nuclear magnetic resonance (NMR) of ^1H and ^{13}C . The infrared spectra allowed the identification of some chemical bonds and functional groups of the unpublished compounds. The NMR spectra of ^1H and ^{13}C showed the number of signals, multiplicities and chemical shifts compatible with the proposed structures. The molecular formulae suggested for each compound were confirmed by the HR-ESI-MS spectra. All the synthesized compounds had their antifungal activity evaluated against *Colletotrichum acutatum*. The most active allyl-sulfonamides, methyl(*E*)-2-(butylsulfonamidomethyl)-3-phenylacrylate and methyl 2-[(4-chlorophenylsulfonamido)(phenyl)methyl]acrylate, inhibited the growth of *C. acutatum* in 54 and 51%, respectively, at the concentration of $1,5 \text{ mmol.L}^{-1}$. Almost all allyl-sulfonamides were more active than the parent primary sulfonamides, some of which were inactive. As the allyl-sulfonamides presented higher $\log P$ values than their respective precursors, these results suggested that the greater lipophilic character of the allyl-sulfonamides is important for their antifungal activity. It was possible to determine the IC_{50} values for the adduct **2** and the bromide **3**, which corresponded to 2,24 and 0,34 mmol.L^{-1} , respectively. The compound **3** exhibited the most promising antifungal activity of all tested compounds, showing 100% of inhibition of the mycelial growth of *C. acutatum* at $0,45 \text{ mmol.L}^{-1}$, with an *in vitro* IC_{50} value close to the value for the commercial fungicide Mancozeb.

INTRODUÇÃO GERAL

O crescimento e o desenvolvimento da produtividade agrícola dependem em parte do controle de doenças ocasionadas pelo ataque de agentes patogênicos, sobretudo nas grandes extensões de plantio destinadas à prática da monocultura. Os fungos são os principais agentes causadores de doenças em plantas. O emprego de fungicidas no controle desses microorganismos é de fundamental importância para a manutenção do potencial produtivo de determinada cultura.

As vendas de fungicidas representam aproximadamente 17,5% do mercado mundial de agroquímicos, ficando atrás dos herbicidas (47,6%) e inseticidas (29,4%) (BIOVIT, 2012). Apesar de ocupar também o terceiro lugar no ranking de vendas no Brasil, o mercado dos fungicidas está em expansão no país, com crescimento de 27,2% de 2010 para 2011 (SINDAG, 2011), sendo a classe de agroquímicos que movimenta a maior percentagem de vendas relacionadas ao controle de doenças de plantas (LAZNIEWSKA *et al.*, 2012).

De acordo com Zambolim e colaboradores (2008), o controle químico é capaz de inibir infecções de patógenos ou erradicar o agente causal que se desenvolve nos tecidos da planta hospedeira e, ainda, pode reduzir a penetração e o grau de ação infecciosa dos patógenos no interior da planta. Para o estabelecimento de um controle eficiente de uma série de doenças em curto espaço de tempo, o uso de agroquímicos tem-se mostrado como a única alternativa viável.

A pesquisa em prol da descoberta de novos compostos com propriedades antifúngicas se justifica por diversas razões. Primeiramente, muitos patógenos têm se tornado resistentes aos fungicidas sistêmicos atualmente empregados, o que implica em menor produtividade de determinada cultura, mesmo com o emprego do fungicida. Por exemplo, foi relatada a ocorrência de resistência de *Colletotrichum acutatum* ao fungicida Benomyl (Figura 1), utilizado no controle de antracnose em morangos (TANAKA *et al.*, 1997).

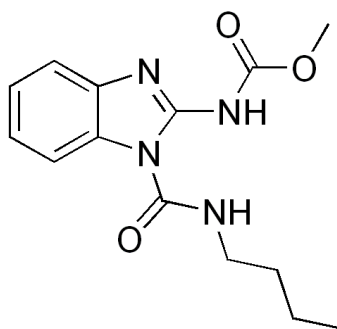


Figura 1: Princípio ativo do fungicida Benomyl

Com a ampliação dos cuidados que visam à preservação do meio ambiente, cada vez mais procura-se por compostos que sejam mais facilmente biodegradados e, simultaneamente, apresentem menor toxicidade para seres humanos e outros organismos não-alvos.

Os compostos pertencentes à classe das sulfonamidas (Figura 2) possuem aplicação relevante em síntese orgânica, sendo utilizados como equivalentes sintéticos de vários síntons para o preparo de diferentes e novas classes de substâncias.

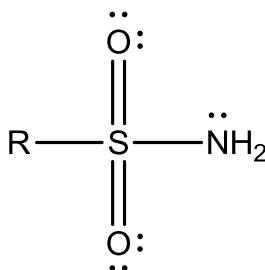


Figura 2: Representação da estrutura geral de uma sulfonamida

Com respeito à atividade biológica, são conhecidas sulfonamidas com ação: bactericida, antiglaucoma, antitumoral e fungicida (ISIK e OZDEMIR-KOCAK, 2009; TAVARESet *al.*, 2014; CHEGAEVet *al.*, 2014). Para esta última, há poucas referências na literatura, onde é possível encontrar relatos de seu uso no controle de doenças de ferrugem em cereais (CREMLYN, 1991).

Tendo em vista a necessidade recorrente de se encontrar novos agroquímicos que proporcionem melhor qualidade e rendimento à produção agrícola, propôs-se neste trabalho a síntese, a caracterização e o estudo da atividade antifúngica de novas sulfonamidas derivadas de adutos de Morita-Baylis-Hillman.

A reação de Morita-Baylis-Hillman é uma estratégia importante de formação de ligações C-C a partir de aldeídos e alcenos.

No primeiro capítulo desta dissertação foi descrita a síntese e a caracterização de dezoito alilsulfonamidas inéditas e de seus precursores sintéticos. No segundo capítulo foram reportados e discutidos os resultados de ensaios biológicos contra *Colletotrichum acutatum*, utilizando o método “Poison Food”, com a finalidade de verificar a possibilidade da aplicação das alilsulfonamidas ou de seus precursores como agroquímicos.

CAPÍTULO 1

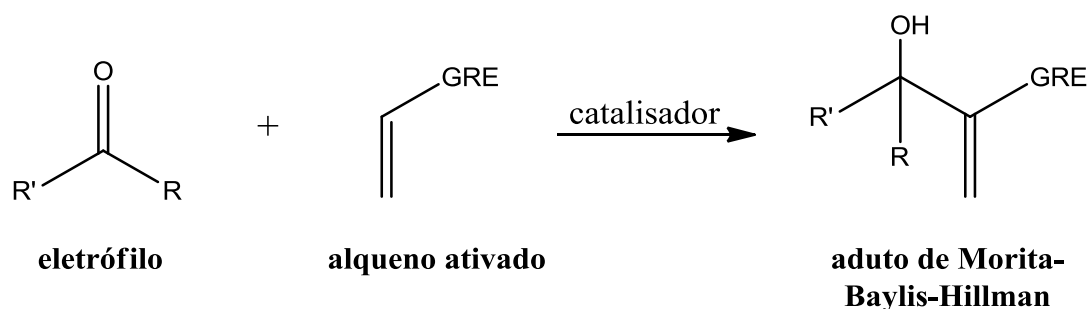
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ALILSULFONAMIDAS DERIVADAS DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

1.1 INTRODUÇÃO

1.1.1. A REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

A pesquisa científica no campo da química realizada pelas academias, institutos de pesquisa e iniciativa privada ao redor do mundo tem contribuído extraordinariamente para melhoria da qualidade de vida das pessoas. Uma vez que a química orgânica está diretamente envolvida com a síntese de compostos como polímeros, fármacos, cosméticos, detergentes e agroquímicos, seu desenvolvimento e aplicação tem acompanhado de forma crucial o avanço tecnológico. Porém, a capacidade de se prever a utilidade de novos compostos antes de eles serem sintetizados é ainda limitada (ZWEIFEL e NANTZ, 2007). Assim, a pesquisa voltada para síntese e avaliação das potencialidades de novos compostos é ainda essencial.

Em síntese orgânica, a formação de ligações C-C constitui uma etapa fundamental para construção do esqueleto carbônico de uma estrutura molecular idealizada. A reação de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 1.1) é uma metodologia sintética para a formação de ligações C-C e consiste no acoplamento entre aldeídos ou cetonas e alquenos ligados a grupos retiradores de elétrons. A reação é feita na presença de um catalisador, geralmente uma amina terciária ou uma fosfina, como o 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano (DABCO) e a trifenilfosfina (SINGH e BATRA, 2008).

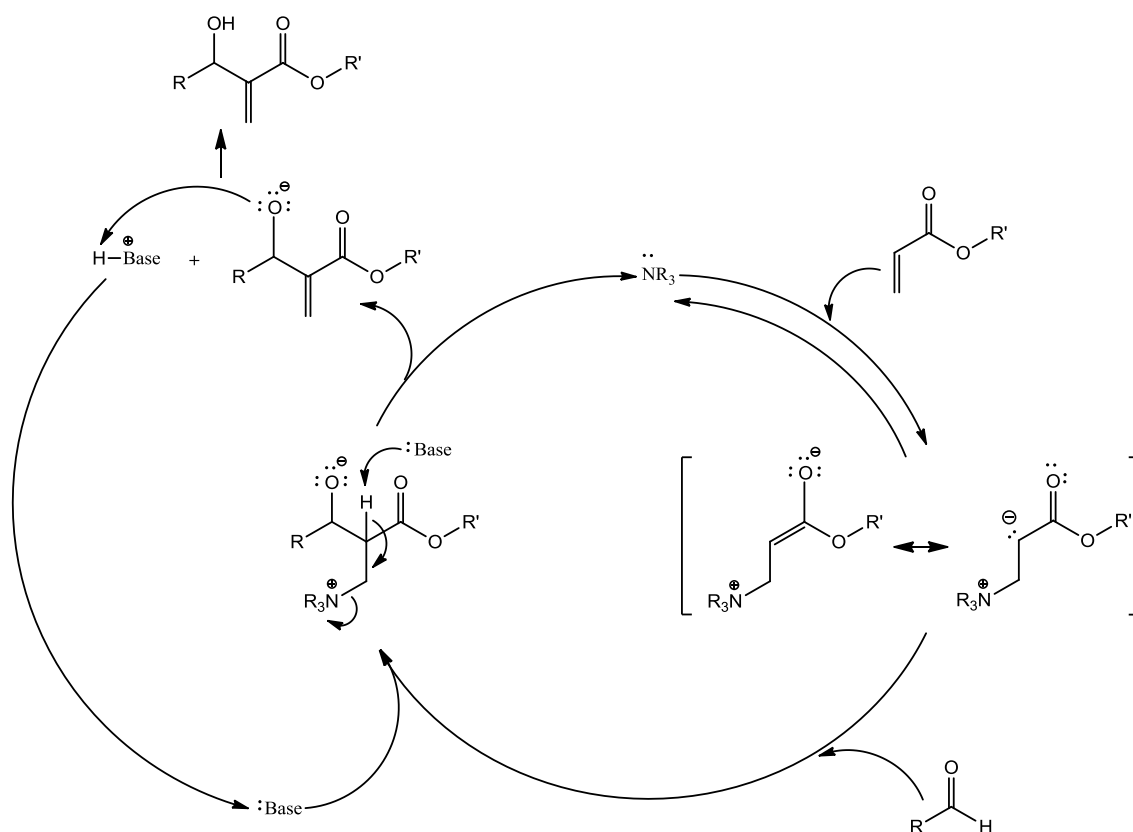


R': Alquila, arila ou heteroarila.
R: Alquila, arila, heteroarila ou hidrogênio.
GRE: Grupo retirador de elétrons.

Esquema 1.1: A reação de Morita-Baylis-Hillman

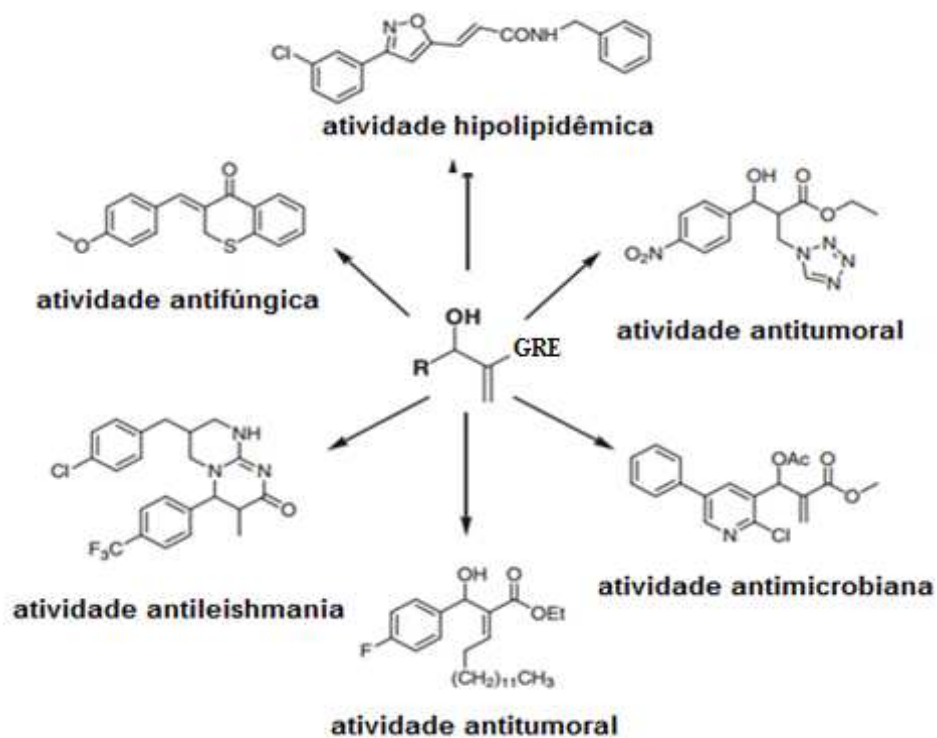
Esta reação proporciona transformações nas versões de mecanismo intramolecular e intermolecular, e apresenta características fundamentais para a eficiência de um método sintético: é regio, quimio e estereosseletiva; é econômica, requer condições brandas, o catalisador é utilizado na proporção de 10 a 30% em mmol em relação ao eletrófilo, os produtos são estáveis frente a técnicas rotineiras de purificação e a reação fornece moléculas multifuncionalizadas que através de sucessivas interconversões de grupos funcionais podem resultar em importantes intermediários sintéticos (BASAVIAH *et al.*, 2003).

Se o grupo retirador de elétrons é um éster, um dos principais mecanismos propostos para a reação de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 1.2) apresenta na sua primeira etapa uma adição de Michael do catalisador à dupla ligação do éster α,β -insaturado (HILL e ISAACS, 1986). Essa é a etapa lenta da reação, devido à elevada energia de ativação para a formação do intermediário zwitteriônico (COELHO e ALMEIDA, 2000). Em seguida, o carbono negativo do enolato age como nucleófilo realizando o ataque ao carbono carbonílico do aldeído. Nesse ponto, ocorre um prototropismo intramolecular ou o solvente (agindo como base) remove o hidrogênio α à carbonila do intermediário formado, gerando uma ligação dupla e regenerando o catalisador. Na última etapa, o próprio solvente protonado transfere o próton para o oxigênio negativo do alcóxido levando ao aduto de Morita-Baylis-Hillman, que é o produto β -hidroxi- α -metileno carbonilado, e completando o ciclo catalítico (SINGH e BATRA, 2008).



Esquema 1.2: Ciclo catalítico para a reação de Morita-Baylis-Hillman(SINGH e BATRA, 2008)

Desde os trabalhos publicados por Drewes e colaboradores (1982) e por Hoffman e Rabe (1983), adutos de Morita-Baylis-Hillman têm sido utilizados como precursores e intermediários na síntese de vários produtos naturais e moléculas de interesse biológico, apresentando uma gama de atividades diferenciadas, tais como: antifúngica, bactericida, antileishmania, antitumoral, etc (LIMA-JÚNIOR *et al.*, 2012). O Esquema 1.3 exhibe, como exemplos, seis compostos sintetizados a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman e suas respectivas atividades biológicas relacionadas.



Esquema 1.3: Exemplos de compostos derivados de adutos de Morita-Baylis-Hillman e suas respectivas atividades biológicas (LIMA-JÚNIOR *et al.*, 2012)

1.1.2. SULFONAMIDAS

As sulfonamidas apresentam a estrutura geral ilustrada na Figura 1.1, onde R pode ser um átomo de hidrogênio ou grupos substituintes que se ligam ao enxofre por meio de um átomo de carbono, podendo ser primárias (R_1 e $R_2=H$), secundárias (R_1 ou $R_2=H$) ou terciárias (R_1 e $R_2 \neq H$).

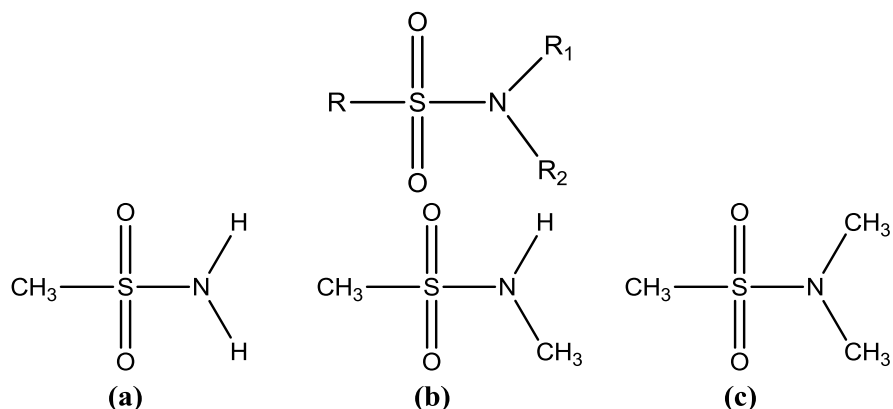


Figura 1.1: Estrutura genérica das sulfonamidas e exemplos de uma sulfonamidaprimary (a), secundária (b) e terciária (c)

As sulfonamidas possuem aplicações relevantes em síntese orgânica, sendo utilizados como equivalentes sintéticos de vários síntons para o preparo de diferentes classes de substâncias com atividades bactericidas, fungicidas, antiglaucomas, antitumorais, dentre outras (ISIK e OZDEMIR-KOCAK, 2009; TAVARES *et al.*, 2014; CHEGAEV *et al.*, 2014). A literatura reporta constantemente novas pesquisas envolvendo substâncias bioativas dessa classe.

Por exemplo, sulfonamidas triazólicas exibem significativa atividade bactericida frente a *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. A atividade bactericida do composto mostrado na Figura 1.2 foi semelhante ou superior à dos antibióticos comerciais Estreptomicina e Ampicilina, em ensaios usando os métodos de microdiluição: MIC e MBC (Tabela 1.1) (ZOUMPOULAKIS *et al.*, 2012).

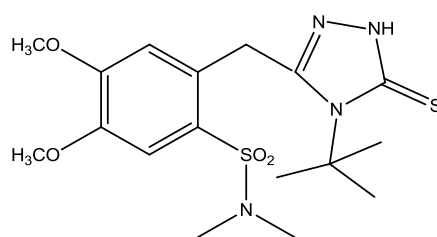


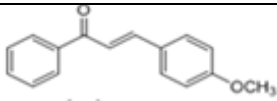
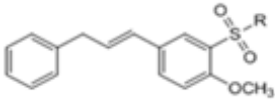
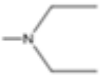
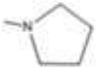
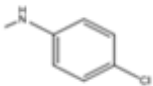
Figura 1.2: Uma sulfonamida terciária triazólica

Tabela 1.1: Atividade antimicrobiana da sulfonamida triazólica mostrada na figura 1.4, em comparação com a estreptomicina e a ampicilina, expressa em concentrações em $\mu\text{mol.L}^{-1}$. **MIC (minimum inhibitory concentration):** concentração mínima para 100% de inibição do crescimento bacteriano a nível microscópico. **MBC (minimum bacterial concentration):** concentração mínima para uma taxa de inibição $\geq 99,9\%$ do inóculo original

Bactéria	Método	Sulfonamida triazólica	Estreptomicina	Ampicilina
<i>P.aeruginosa</i>	MIC	0,24	0,17	0,74
	MBC	0,42	0,34	1,24
<i>E.coli</i>	MIC	0,24	0,26	0,37
	MBC	0,42	0,52	0,74

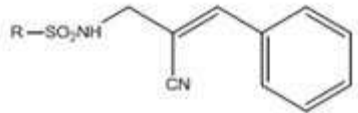

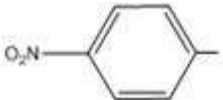
Sulfonamidas derivadas da 4-metoxichalcona (Tabela 1.2) apresentaram atividade antileishmania com valores de IC_{50} (concentração mínima e suficiente para inibir em 50% a colônia do protozoário) menores que o da chalcona precursora. Constatou-se que os compostos mais ativos possuem valores de momento de dipolo superiores ao da chalcona (ANDRIGHETTI-FRÖHNER, 2009).

Tabela 1.2: Comparação entre as atividades antileishmania (IC_{50}) de 4-metoxichalcona e de seus derivados sulfonamídicos (ANDRIGHETTI-FRÖHNER, 2009).

Substâncias	IC_{50} ($\mu\text{mol.L}^{-1}$)	Momento de dipolo (Debye)
 chalcona	16,6	3,39
 Sulfonamidas onde R:		
	5,6	8,95
	13,0	7,23
	4,6	8,20

Alilsulfonamidas derivadas de adutos de Morita-Baylis-Hillman contendo o grupo acrilonitrila em sua estrutura apresentaram atividade antifúngica superior à das respectivas sulfonamidas primárias precursoras contra o fungo *Colletotrichum gloeosporioides*, em ensaios utilizando o método “Poison Food” (TAVARES *et al.*, 2014). A Tabela 1.3 ilustra esses resultados.

Tabela 1.3: Porcentagem de inibição de crescimento micelial de *Colletotrichum gloeosporioides* após nove dias de incubação a 25 °C. Método: “Poison Food”

Sulfonamida primária		Alilssulfonamida	
R—SO ₂ NH ₂			
R	Inibição %	Inibição %	Inibição %
	20	48	
	31	43	

Assim, este capítulo descreve a síntese e a caracterização de novas alilssulfonamidas derivadas de adutos de Morita-Baylis-Hillman, cujas estruturas gerais estão mostradas na Figura 1.3, com diversos grupos R alquila e arila, para posterior estudo comparativo de suas atividades biológicas.

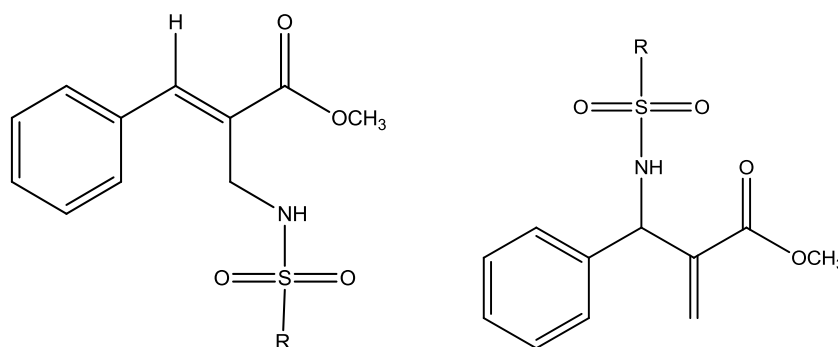


Figura 1.3: Estruturas gerais das alilssulfonamidas sintetizadas neste trabalho

1.2 MATERIAL E MÉTODOS

1.2.1 Reagentes e Solventes

A síntese dos compostos previstos nesse projeto envolveu a utilização dos seguintes reagentes e solventes adquiridos junto às empresas Alfa Aesar, Alphatec, Impex, Prosynth, Sigma-Aldrich e Vetec.

Reagentes:***Alfa Aesar***

- 4-clorobenzenossulfonamida;
- cloreto de butanossulfonila.

Alphatec

- ácido sulfúrico (96,5% m/m).

Impex

- carbonato de potássio.

Prosynth

- benzenossulfonamida.

Sigma-Aldrich

- 1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano;
- 4-nitrobenzenossulfonamida;
- acrilato de metila;
- cloreto de 4-bromobenzenossulfonila;
- cloreto de 4-fluorobenzenossulfonila;
- cloreto de 4-iodobenzenossulfonila;
- cloreto de etanossulfonila;
- cloreto de octanossulfonila;
- solução de trimetilamina (45% m/m).

Vetec

- benzaldeído;
- bicarbonato de sódio;
- brometo de lítio;
- cloreto de sódio;
- solução de amônia (25% m/m);
- sulfato de sódio anidro.

Solventes:***Isofar***

- acetona.

Synth

- acetato de etila;
- hexano.

Vetec

- 1,2-dicloroetano;
- acetonitrila;
- clorofórmio;
- diclorometano;
- éter etílico;
- metanol.

O material supracitado foi empregado em etapas de reação, elaboração e purificação, conforme detalhamento experimental a seguir.

1.2.2 Tratamento de Reagentes

Purificação do Benzaldeído

Para purificar 50 mL de benzaldeído foram realizadas extrações líquido-líquido com solução saturada de bicarbonato de potássio (2x50 mL). Posteriormente, destilou-se a fase orgânica a pressão reduzida, coletando-se as frações intermediárias do destilado.

Secagem do Brometo de Lítio

O brometo de lítio foi secado em cadinho de porcelana em estufa a 120 °C durante 5 horas.

1.2.3 Técnicas de Separação Cromatográfica

Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

Essa técnica foi aplicada para acompanhar o progresso das reações, as separações em coluna cromatográfica, e como indicativo de pureza das amostras. As placas utilizadas eram compostas de sílica gel 60 (espessura de 0,25mm) sobre alumínio. As placas foram analisadas em câmara de luz ultravioleta de $\lambda = 254\text{nm}$ (ESPECTRLINE, modelo CM10) e reveladas com o auxílio de uma solução de permanganato de potássio (3g de KMnO_4 , 20g de K_2CO_3 e 5mL de KOH 5% em 300mL de água destilada).

Cromatografia em Coluna

Os produtos das reações foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando-se sílica gel (70-230 mesh) como fase estacionária. Os eluentes empregados tiveram as proporções relativas de seus componentes definidos de acordo com os fatores de retenção apresentados na CCD.

1.2.4 Caracterização dos Compostos

Temperatura de Fusão

Os valores de temperatura de fusão (faixa) dos compostos sintetizados foram determinados em aparelho MQAPF-301 MICROQUÍMICA, sem correção.

Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros no infravermelho foram obtidos em pastilhas de KBr na região de 4000 a 400 cm^{-1} em um espectrômetro Perkin Elmer FT-IR 1000.

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

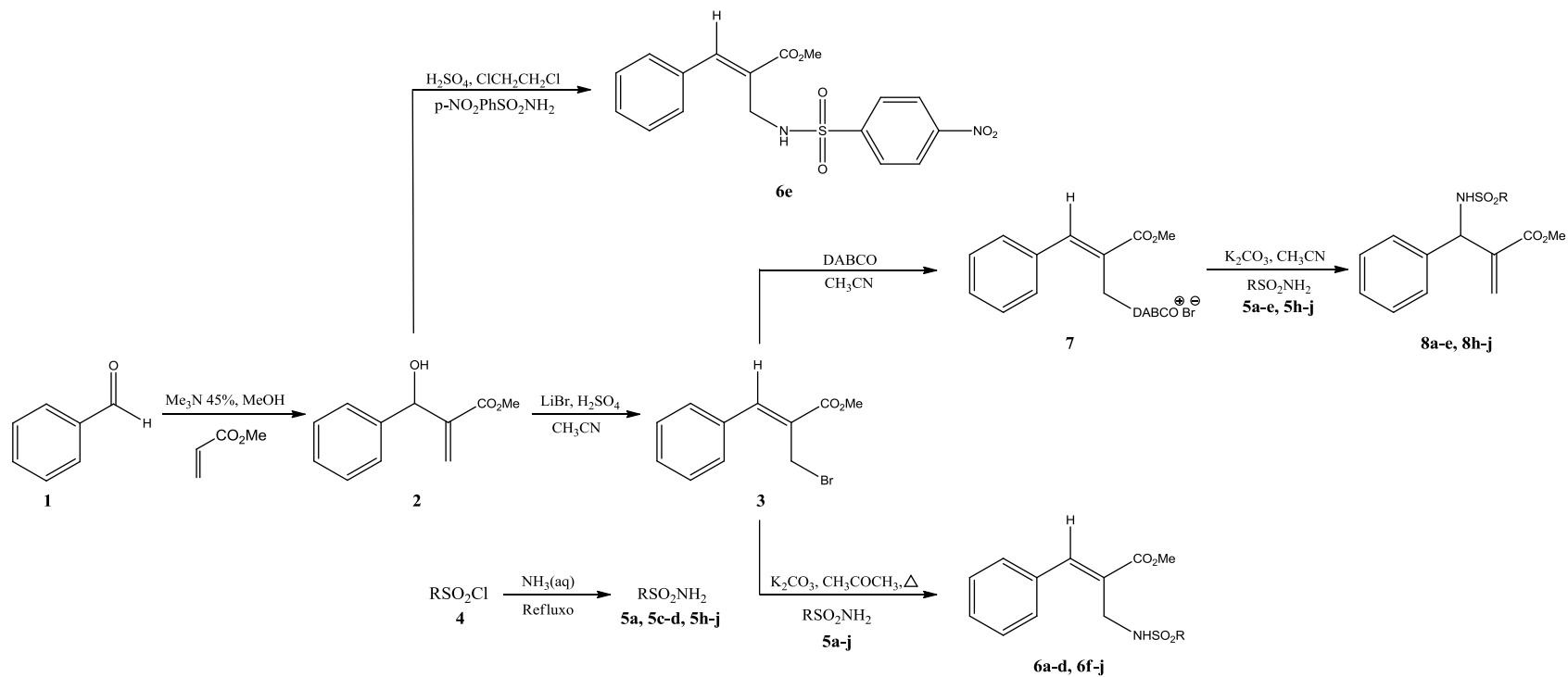
Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram obtidos em aparelho VARIAN MERCURY 300 MHz, utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente e tetrametilsilano como padrão interno de referência. As constantes de acoplamento escalar foram apresentadas com unidades em Hertz

Espectrometria de Massas

Espectros de massas de alta resolução foram obtidos em equipamento Shimadzu LCMS-IT-TOF (Liquid Chromatography Mass Spectrometry) do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais.

1.3 SÍNTESES

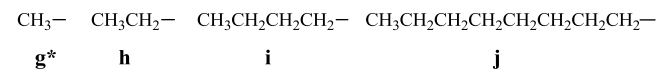
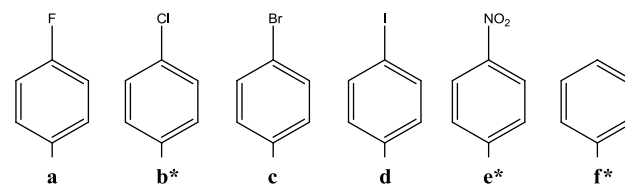
O Esquema 1.4 apresenta a estratégia geral de síntese utilizada para a obtenção das aliilsulfonamidas.



- 1** - Benzaldeído.
2 - Aduto de Morita-Baylis-Hillman.
3 - Brometo alílico de Morita-Baylis-Hillman.
4 - Cloretos de sulfonila.
5 - Sulfonamidas.
6 - Alilssulfonamidas com dupla ligação interna.
7 - Sal de DABCO.
8 - Alilssulfonamidas com dupla ligação externa.

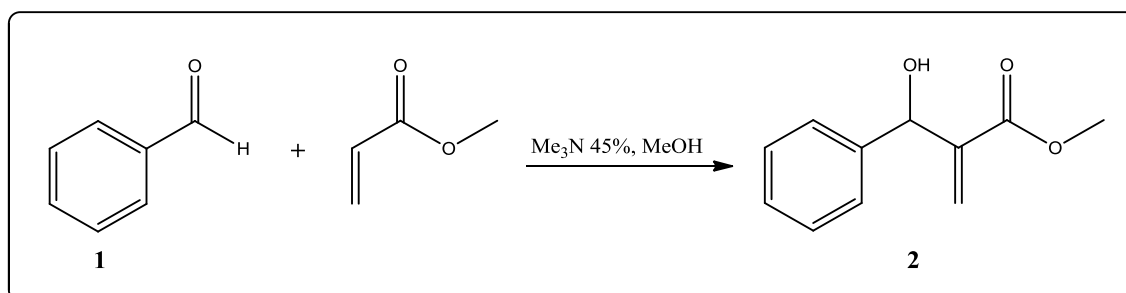
* As sulfonamidas com os grupos **b**, **e**, **f** e **g** foram adquiridas comercialmente.

Grupos R:



Esquema 1.4: Rota sintética

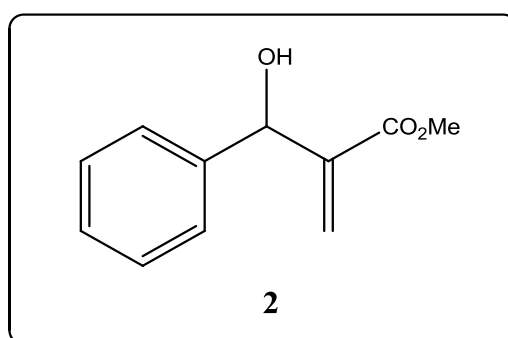
1.3.1 Síntese do 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato de metila (2)



Esquema 1.5: Reação de formação do aduto de Morita-Baylis-Hillman

A um balão de 50 mL adicionaram-se 3,0 mL de benzaldeído recém destilado (30mmol), 12,0 mL de metanol, 4,7 mL de solução aquosa de trimetilamina (45% m/m) (30,0 mmol) e 8,2 mL de acrilato de metila (90,0 mmol) mantendo-se o sistema sob agitação à temperatura ambiente durante 24h. Posteriormente, adicionaram-se 15 mL de água destilada e foram realizadas extrações líquido-líquido com clorofórmio (4x 60 mL). Em seguida, as fases orgânicas foram recolhidas e secas com sulfato de sódio anidro, e a mistura obtida foi filtrada. O filtrado foi concentrado à pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (70-230 mesh) utilizando a mistura Hexano/Acetato de etila (4:1) como eluente, obtendo-se o produto **2**, um óleo incolor, com rendimento de 68%, em relação ao benzaldeído.

A seguir são exibidos os dados obtidos para o composto **2**.



FM: C₁₁H₁₂O₃

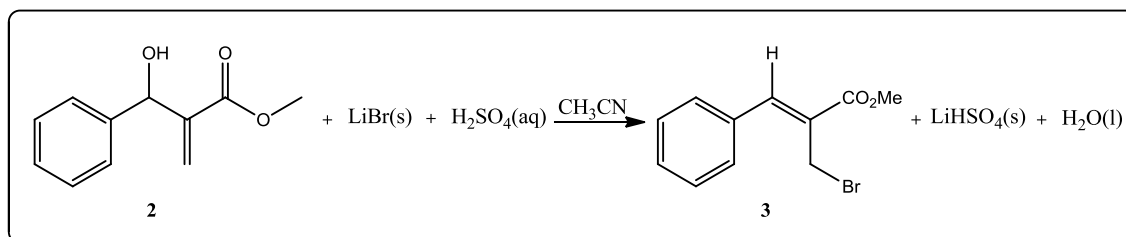
MM: 192,20 g.mol⁻¹

Aspecto: Óleo incolor

CCD: $R_f = 0,30$ (Hexano/Acetato de etila 4:1)

Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3446, 3061, 3030, 2051, 2900, 1955, 1719, 1629, 1439, 1149, 1041, 1026, 765, 701

1.3.2 Síntese do (Z)-2-(bromometil)-3-(fenil)acrilato de metila (**3**)

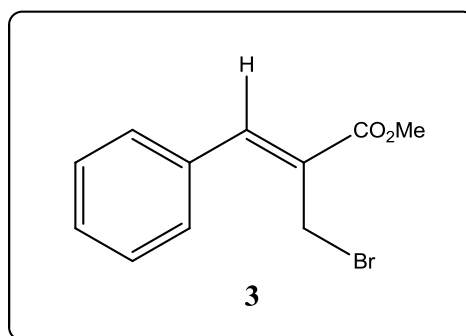


Esquema 1.6: Reação de formação do brometo de Morita-Baylis-Hillman

A um balão de 100 mL em banho de gelo, adicionaram-se 0,960 g do aduto de Morita-Baylis-Hillman (**2**) (5,0 mmol); 12,0 mL de acetonitrila; 1,304 g de brometo de lítio (15,0 mmol) e 1,1 mL de ácido sulfúrico concentrado (96,5% m/m) (20,0 mmol). A mistura foi agitada por 3h à temperatura ambiente. Posteriormente, diluiu-se a mistura reacional com 20,0 mL de diclorometano e lavou-se a mesma com água destilada (2x 20 mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (2x 20 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (2x 20 mL). Em seguida, secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, e a mistura obtida foi filtrada. O filtrado foi concentrado à pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (70-230 mesh) utilizando a mistura hexano/acetato de etila/diclorometano (3:1:3) como eluente, obtendo-se o produto **3**, um óleo amarelo pálido, com rendimento de 84%, em relação ao composto **2**.

A seguir são exibidos os dados obtidos para o composto **3**.

Produto: (Z)-2-(bromometil)-3-(fenil)acrilato de metila (**3**)



FM: C₁₁H₁₁O₂Br

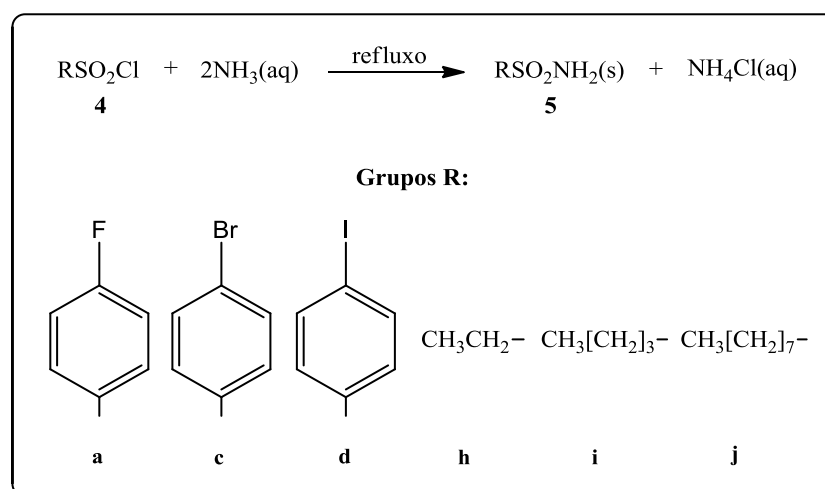
MM: 255,10 g.mol⁻¹

Aspecto: Óleo amarelo pálido

CCD: R_f = 0,85 (Hexano/Acetato de etila/Diclorometano 3:1:3)

Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3060, 3027, 2951, 2926, 2853, 1715, 1436, 1268, 1156, 1081, 774, 702

1.3.3 Síntese das sulfonamidas (5a, 5c-d, 5h-j)



Esquema 1.7: Reação de formação das sulfonamidas

A um balão de duas vias contendo 10,0 mL de solução de amônia (NH₃) concentrada (25% m/m) sob agitação, adicionaram-se 25,0 mmol do cloreto de sulfonila apropriado. Acoplou-se um condensador de refluxo ao balão, e adicionaram-se mais 40,0 mL de solução de amônia concentrada. O sistema foi aquecido em banho de glicerina e mantido sob refluxo durante 30 minutos. Posteriormente, deixou-se o sistema esfriar a temperatura ambiente e adicionaram-se 100 mL de água destilada fria, ocorrendo instantaneamente a precipitação das sulfonamidas **5a**, **5c**, **5d**, e **5j**. O sólido obtido foi filtrado à vácuo e lavado com água destilada fria (5x15 mL).

Durante a síntese das sulfonamidas **5h** e **5i**, desacoplou-se o condensador de refluxo, e evaporou-se cerca de 2/3 da solução aquosa em banho de glicerina. Após o sistema atingir a temperatura ambiente, foram realizadas extrações líquido-líquido com acetato de etila (5x30 mL). As fases

orgânicas foram recolhidas e secas com sulfato de sódio anidro, e posteriormente, concentradas à pressão reduzida.

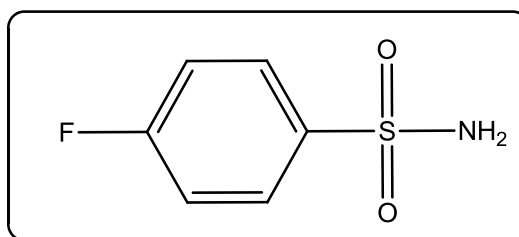
Os rendimentos alcançados para cada reação encontram-se na Tabela 1.4.

Tabela 1.4: Rendimentos das reações de síntese das sulfonamidas em relação aos respectivos cloretos de sulfonila

Sulfonamida	Rendimento (%)
5a	87
5c	73
5d	97
5h	72
5i	67
5j	58

A seguir são exibidos os dados pertinentes a cada composto sintetizado.

Produto: 4-fluorobenzenossulfonamida (**5a**)



FM: C₆H₆O₂NSF

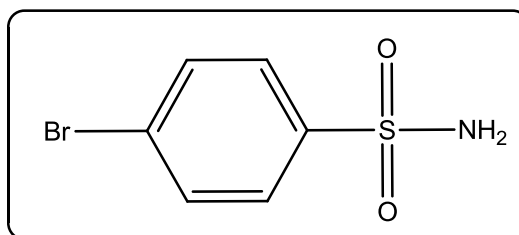
MM: 175,23 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ /cm⁻¹): 3363, 3261, 3112, 1587, 1493, 1337, 1150, 1093, 841, 558, 539

Tf: 119,8-120,5 °C

Produto: 4-bromobenzenossulfonamida (**5c**)



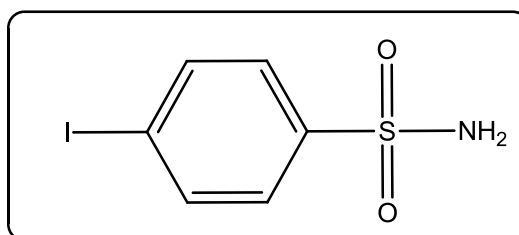
FM: C₆H₆O₂NSBr

MM: 236,13 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3329, 3239, 3120, 1916, 1577, 1147, 819, 743, 528, 421

Produto: 4-iodobenzenossulfonamida (**5d**)



FM: C₆H₆O₂NSI

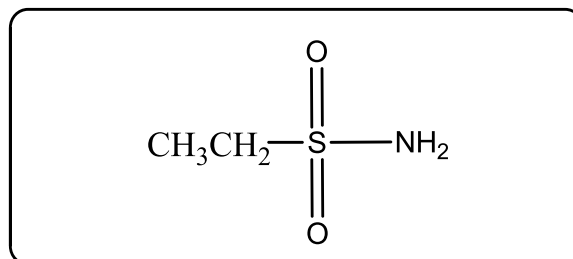
MM: 283,09 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3362, 3257, 3075, 1572, 1515, 1094, 817, 731, 533, 421

Tf: 181,5-182,5 °C

Produto: Etanossulfonamida (**5h**)



FM: C₂H₇O₂NS

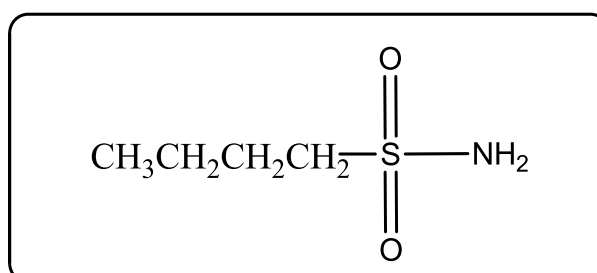
MM: 109,10 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3351, 3264, 2995, 2883, 1561, 1457, 1319, 1143, 1049, 897, 786, 733, 538, 493

Tf: 55,5-56,0 °C

Produto: Butanossulfonamida (5i)



FM: C₄H₁₁O₂NS

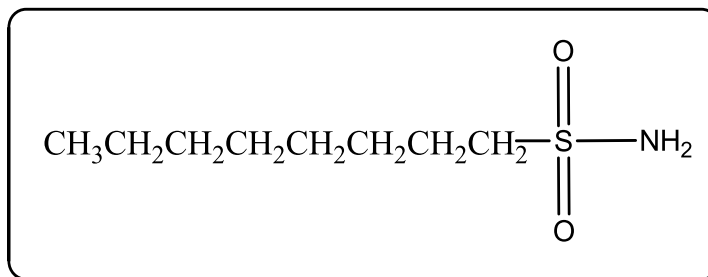
MM: 137,15 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3341, 3254, 2955, 2875, 1299, 1138, 1099, 810, 704

Tf: 37,1-38,0 °C

Produto: Octanossulfonamida (5j)



FM: C₈H₁₉O₂NS

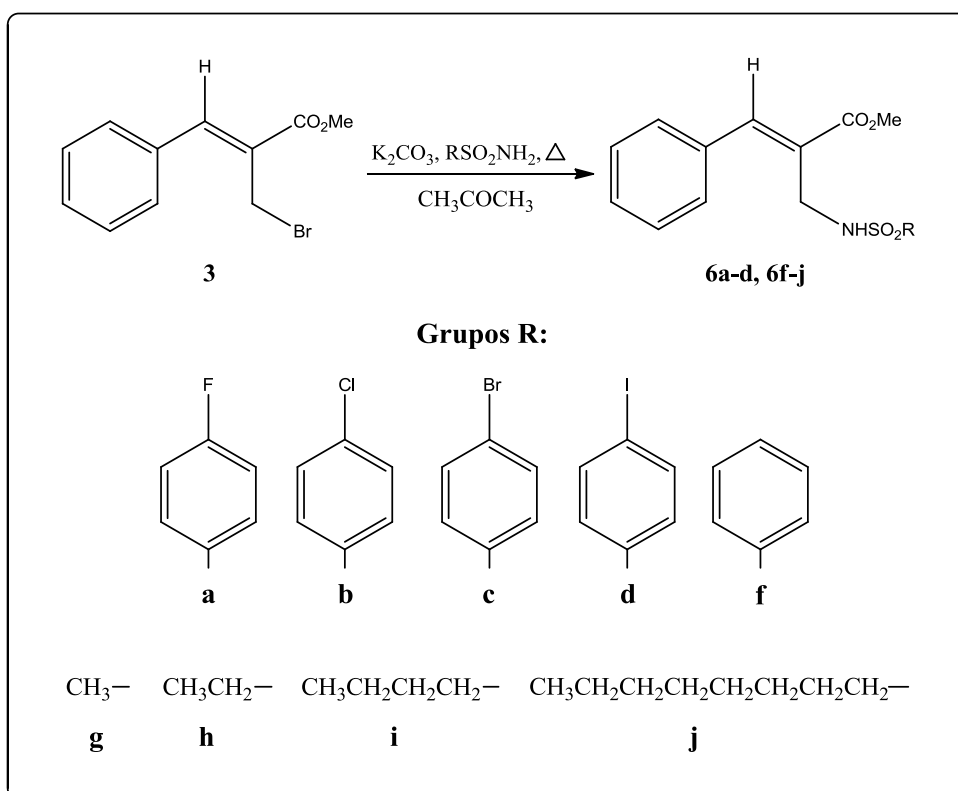
MM: 193,25 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3355, 3249, 2955, 2920, 2847, 1461, 1338, 1139, 792, 513

Tf: 67,0-67,5 °C

1.3.4 Síntese das alilsulfonamidas com dupla ligação interna (6a-d, 6f-j)



Esquema 1.8: Reação de formação das alilsulfonamidas com dupla ligação interna

A um balão de 50 mL contendo 25,0 mL de acetona, adicionaram-se 0,255 g do brometo **3** (1,0 mmol), 1,5 mmol da sulfonamida apropriada e 0,207 g de carbonato de potássio (1,5 mmol). Acoplou-se um condensador de refluxo ao balão e manteve-se o sistema sob aquecimento em banho de glicerina próximo a 70°C, sob agitação. Constatado o término da reação via CCD, diluiu-se a mistura com 30 mL de água destilada, e foram realizadas extrações líquido-líquido com diclorometano (3x60 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de sódio anidro. Após filtração, o filtrado foi concentrado à pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando misturas de solventes de proporções variadas como eluentes para cada produto, de acordo com a melhor fase móvel verificada por CCD. Os produtos obtidos em cada caso foram armazenados em um dessecador para volatilização dos resquícios de solvente.

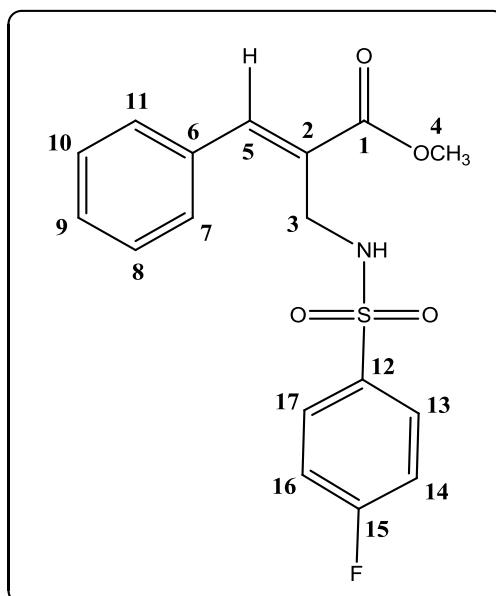
Os rendimentos de cada reação encontram-se na Tabela 1.5.

Tabela 1.5: Rendimentos das reações de formação das aliisulfonamidas com dupla ligação interna em relação ao composto **3**

Aliisulfonamida	Rendimento (%)
6a	89
6b	81
6c	80
6d	72
6f	56
6g	69
6h	55
6i	68
6j	45

A seguir são exibidos os dados pertinentes a cada composto sintetizado.

Produto: (*E*)-3-fenil-2-((4-fluorofenilsulfonamido)metil)acrilato de metila (**6a**)



FM: C₁₇H₁₆O₄NSF

MM: 349,38 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco cristalino

CCD: R_f = 0,68 (Hexano/Acetato de etila/Diclorometano 3:1:3)

Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ /cm⁻¹): 3257, 3066, 3030, 3005, 2950, 2842, 1700, 1440, 1338, 1155, 842, 774

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,77 (s, 3H, H-4), 3,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H, H-3), 5,31 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H, N-H), 7,10-7,16 (m, 2H, H-14/H-16), 7,35-7,43 (m, 5H, H-9, H-7/H-11, H-8/H-10), 7,74 (s, 1H, H-5), 7,75-7,81 (m, 2H, H-13/H-17)

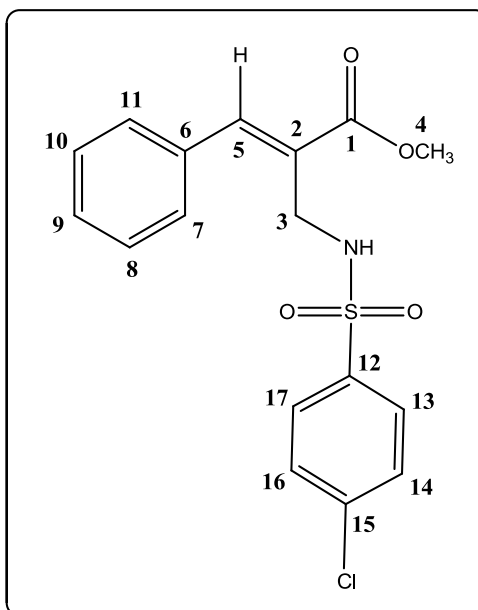
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 40,5 (C-3), 52,3 (C-4), 116,2 (d, *J* = 22,4 Hz, C-14/C-16), 126,3 (C-2), 128,8 (C-7/C-11), 129,4 (C-8/C-10), 129,6 (C-6), 129,9 (d, *J* = 9,2 Hz, C-13/C-17), 133,8 (C-9), 135,6 (d, *J* = 3,2 Hz, C-12), 143,5 (C-5), 165,0 (d, *J* = 253,4 Hz, C-15), 167,6 (C-1)

EM (modo aniônico), *m/z* (%): Calculado para C₁₇H₁₅O₄NSF⁻ = 348,0711

Experimental para C₁₇H₁₅O₄NSF⁻ = 348,0705

Tf: 70,8-71,5 °C

Produto: (*E*)-2-((4-clorofenilsulfonamido)metil)-3-fenilacrilato de metila (**6b**)



FM: C₁₇H₁₆O₄NSCl

MM: 365,83 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido amarelo

CCD: R_f = 0,73 (Hexano/Acetato de etila/Diclorometano 3:1:3)

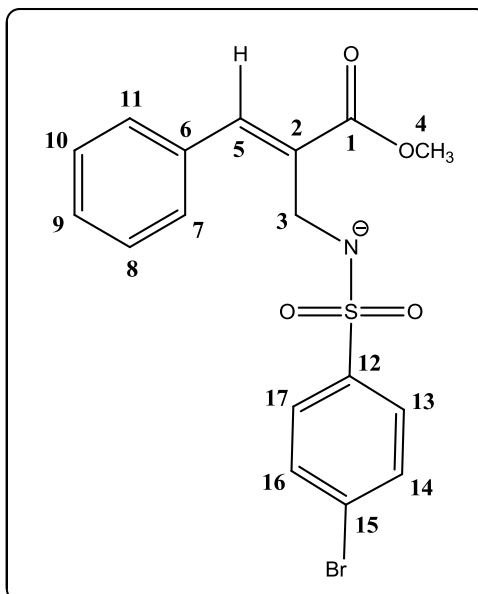
Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3272, 3080, 3058, 3025, 2948, 2846, 1704, 1332, 1160, 1090, 824, 755

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,76 (s, 3H, H-4), 3,99 (d, *J* = 6 Hz, 2H, H-3), 5,41 (t, *J* = 6 Hz, 1H, N-H), 7,33-7,41 (m, 7H, H-9, H-7/H-11, H-8/H-10, H-14/H-16), 7,68 (s, 1H, H-5), 7,71-7,74 (m, 2H, H-13/H-17)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 40,4 (C-3), 52,3 (C-4), 126,3 (C-2), 128,7 (C-13/C-17), 128,8 (C-7/C-11), 129,3 (C-14/C-16), 129,4 (C-8/C-10), 129,6 (C-6), 133,7 (C-9), 138,1 (C-15), 139,1 (C-12), 143,6 (C-5), 167,6 (C-1)

Tf: 64,5-66,0 °C

Produto: (*E*)-2-((4-bromofenilsulfonamido)metil)-3-fenilacrilato de metila (**6c**)



FM: C₁₇H₁₆O₄NSBr

MM: 410,28 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

CCD: R_f = 0,75 (Hexano/Acetato de etila/Diclorometano 3:1:3)

Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3255, 3101, 2991, 2945, 1728, 1638, 1327, 1172, 745, 612, 547

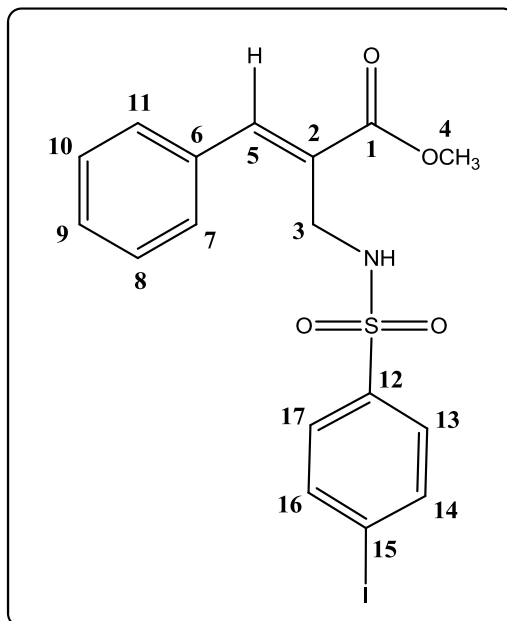
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,74 (s, 3H, H-4), 3,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H, H-3), 5,30 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H, N-H), 7,36-7,41 (m, 4H, H-7/H-11, H-8/H-10), 7,44-7,42 (m, 2H, H-14/H-16), 7,53-7,61 (m, 1H, H-9), 7,73 (s, 1H, H-5), 7,76-7,82 (m, 2H, H-13/H-17)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 40,5 (C-3), 52,3 (C-4), 126,4 (C-2), 127,2 (C-13/C-17), 128,8 (C-7/C-11), 129,0 (C-14/C-16), 129,5 (C-8/C-10), 129,54 (C-6), 132,7 (C-9), 133,8 (C-15), 139,5 (C-12), 143,5 (C-5), 167,6 (C-1)

EM (modo aniônico), *m/z* (%): Calculado para C₁₇H₁₅O₄NSBr⁻ = 409,9890
Experimental para C₁₇H₁₅O₄NSBr⁻ = 409,9880

Tf: 89,6-90,6 °C

Produto: (*E*)-3-fenil-2-((4-iodofenilsufonamido)metil)acrilato de metila (**6d**)



FM: C₁₇H₁₆O₄NSI

MM: 457,28 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

CCD: R_f = 0,76 (Hexano/Acetato de etila/Diclorometano 3:1:3)

Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ /cm⁻¹): 3261, 3080, 3048, 2945, 1724, 1320, 1223, 1203, 1164, 734, 609

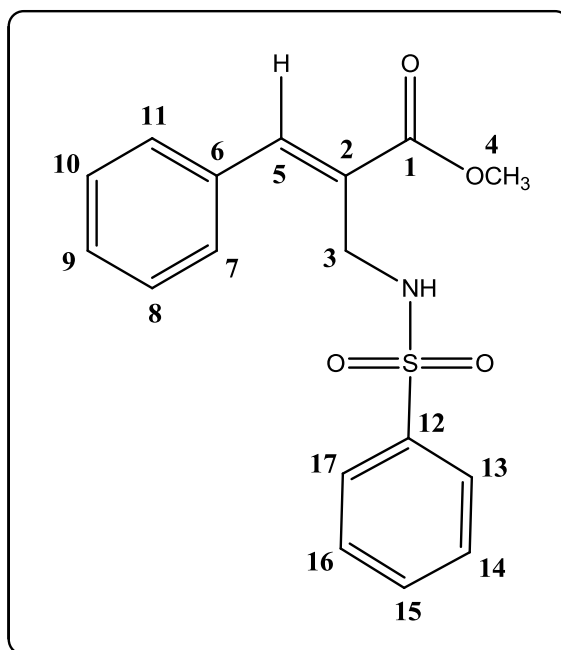
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,76 (s, 3H, H-4), 3,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H, H-3), 5,31 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H, N-H), 7,30-7,44 (m, 5H, H-9, H-7/H-11, H-8/H-10), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H-13/H-17), 7,74 (s, 1H, H-5), 7,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H, H-14/H-16), 7,76-7,82 (m, 2H, H-13/H-17)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 40,4 (C-3), 52,4 (C-4), 100,0 (C-15), 126,2 (C-2), 128,6 (C-13/C-17), 128,8 (C-7/C-11), 129,4 (C-8/C-10), 129,6 (C-6), 133,7 (C-9), 138,2 (C-14/C-16), 139,2 (C-12), 143,6 (C-5), 167,6 (C-1)

EM (modo aniônico), *m/z* (%): Calculado para C₁₇H₁₅O₄NSI⁻ = 455,9772
Experimental para C₁₇H₁₅O₄NSI⁻ = 455,9743

Tf: 103,5-104,4 °C

Produto: (*E*)-3-fenil-2-(fenilsulfonamidometil)acrilato de metila (**6f**)



FM: C₁₇H₁₇O₄NS

MM: 331,09 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

CCD: R_f = 0,60 (Hexano/Acetato de etila/Diclorometano 3:1:3)

Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3442, 3273, 3058, 2944, 2880, 1706, 1325, 1166, 702, 691, 587, 572

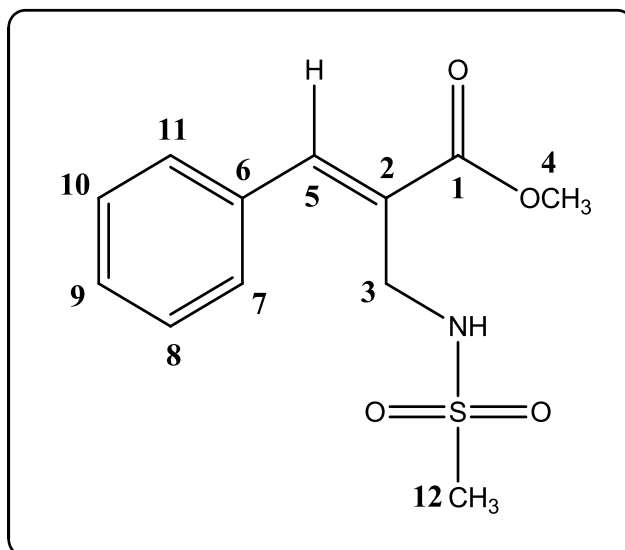
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,75 (s, 3H, H-4), 3,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H, H-3), 5,30 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H, N-H), 7,35-7,41 (m, 5H, H-9, H-7/H-11, H-8/H-10), 7,45-7,50 (m, 2H, H-13/H-17), 7,55-7,59 (m, 1H, H-15), 7,73 (s, 1H, H-5), 7,77-7,80 (m, 2H, H-14/H-16)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 40,5 (C-3), 52,3 (C-4), 126,4 (C-2), 127,2 (C-13/C-17), 128,8 (C-7/C-11), 129,0 (C-14/C-16), 129,5 (C-8/C-10), 129,54 (C-6), 132,7 (C-9), 133,8 (C-15), 139,5 (C-12), 143,5 (C-5), 167,6 (C-1)

EM (modo aniônico), *m/z* (%): Calculado para C₁₇H₁₆O₄NS⁻ = 330,0806
Experimental para C₁₇H₁₆O₄NS⁻ = 330,0750

Tf: 102,2-102,5 °C

Produto: (*E*)-3-fenil-2-(metilsulfonamidometil)acrilato de metila (**6g**)



FM: C₁₂H₁₅O₄NS

MM: 269,07 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido amarelo

CCD: R_f = 0,33 (Hexano/Acetato de etila/Diclorometano 3:1:3)

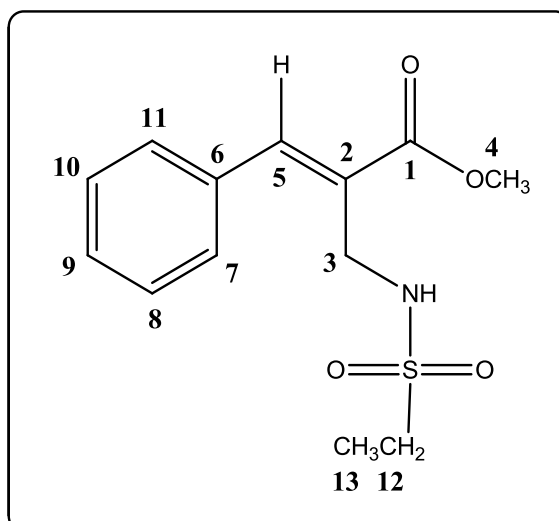
Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3428, 3280, 3013, 2958, 2928, 2851, 1708, 1439, 1309, 1246, 1140, 983, 765

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,94 (s, 3H, H-12), 3,87 (s, 3H, H-4), 4,18 (d, J = 6,3 Hz, 2H, H-3), 4,97 (t, J = 6,0 Hz, 1H, N-H), 7,35-7,47 (m, 5H, H-9, H-8/H-10, H-7/H-11) 7,89 (s, 1H, H-5)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 40,1 (C-12), 40,4 (C-3), 52,5 (C-4), 126,9 (C-2), 128,9 (C-7/C-11), 129,4 (C-8/C-10), 129,7 (C-6), 133,8 (C-9), 143,7 (C-5), 167,7 (C-1)

Tf: 81,9-82,3 °C

Produto: (*E*)-2-(etilsulfonamidometil)-3-fenilacrilato de metila (**6h**)



FM: C₁₃H₁₇O₄NS

MM: 283,09 g.mol⁻¹

Aspecto: Óleo amarelo pálido

CCD: R_f = 0,45 (Hexano/Acetato de etila/Diclorometano 3:1:3)

Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3278, 3062, 3020, 2982, 2949, 2847, 1707, 1434, 1321, 1278, 1230, 1145, 1053, 771, 700

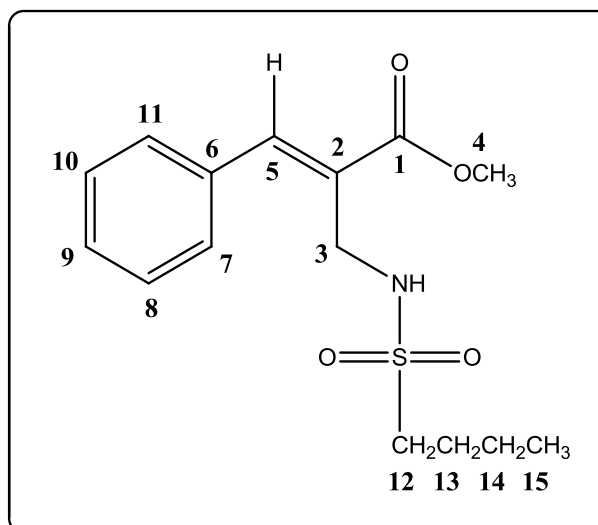
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (t, *J* = 7 Hz, 3H, H-13), 3,02 (q, *J* = 7 Hz, 2H, H-12), 3,87 (s, 3H, H-4), 4,16 (d, *J* = 6 Hz, 2H, H-3), 4,91 (t, *J* = 6 Hz, 1H, N-H), 7,38-7,48 (m, 5H, H-9, H-8/H-10, H-7/H-11) 7,88 (s, 1H, H-5)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 8,2 (C-13), 40,3 (C-3), 46,5 (C-12), 52,4 (C-4), 127,0 (C-2), 128,9 (C-7/C-11), 129,4 (C-8/C-10), 129,7 (C-6), 133,8 (C-9), 143,5 (C-5), 167,8 (C-1)

EM (modo aniônico), *m/z* (%): Calculado para C₁₃H₁₆O₄NS⁻ = 282,0806

Experimental para C₁₃H₁₆O₄NS⁻ = 282,0781

Produto: (*E*)-2-(butilsulfonamidometil)-3-fenilacrilato de metila (**6i**)



FM: C₁₅H₂₁O₄NS

MM: 311,39 g.mol⁻¹

Aspecto: Óleo amarelo pálido

CCD: R_f = 0,67 (Hexano/Acetato de etila/Diclorometano 3:1:3)

Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3281, 3057, 2957, 2872, 1704, 1437, 1323, 1145, 769, 705.

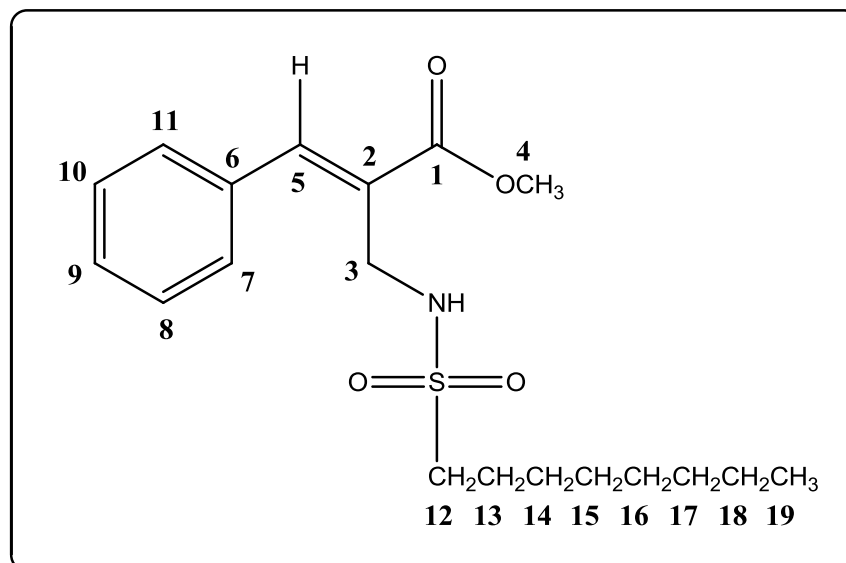
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H-15), 1,41 (sext, *J* = 7,5 Hz, 2H, H-14), 1,69-1,79 (m, 2H, H-13), 2,93-3,01 (m, 2H, H-12), 3,86 (s, 3H, H-4), 4,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, H-3), 4,92 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H, N-H), 7,38-7,48 (m, 5H, H-9, H-8/H-10, H-7/H-11) 7,88 (s, 1H, H-5)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 13,5 (C-15), 21,5 (C-14), 25,5 (C-13), 40,2 (C-3), 52,0 (C-12), 52,4 (C-4), 127,1 (C-2), 128,9 (C-7/C-11), 129,4 (C-8/C-10), 129,6 (C-6), 133,8 (C-9), 143,4 (C-5), 167,8 (C-1)

EM (modo aniônico), *m/z* (%): Calculado para C₁₅H₂₀O₄NS⁻ = 310,1119

Experimental para C₁₅H₂₀O₄NS⁻ = 310,1104

Produto: (*E*)-3-fenil-2-(octilsulfonamidometil)acrilato de metila (**6j**)



FM: C₁₉H₂₉O₄NS

MM: 367,50 g.mol⁻¹

Aspecto: Óleo amarelo pálido

CCD: R_f = 0,81 (Hexano/Acetato de Etila/Diclorometano 3:1:3)

Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3281, 3059, 3025, 2925, 2855, 1712, 1633, 1435, 1323, 1145, 769, 705.

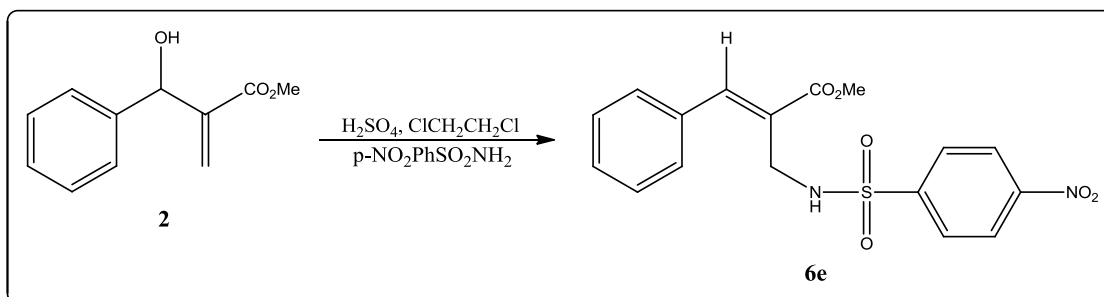
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H, H-19), 1,20-1,45 (m, 10H, H-18, H-17, H-16, H-15, H-14), 1,68-1,82 (m, 2H, H-13), 2,93-3,00 (m, 2H, H-12), 3,86 (s, 3H, H-4), 4,16(d, *J* = 6,3 Hz, 2H, H-3), 4,93 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H, N-H), 7,35-7,48 (m, 5H, H-9, H-8/H-10, H-7/H-11) 7,87 (s, 1H, H-5)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,0 (C-19), 22,6 (C-18), 23,6 (C-13), 28,3 (C-14), 28,93 (C-15), 29,03 (C-16), 31,7 (C-17), 40,2 (C-3), 52,31 (C-12), 52,42 (C-4), 127,1 (C-2), 128,88 (C-7/C-11), 129,37 (C-8/C-10), 129,64 (C-6), 133,8 (C-9), 143,4 (C-5), 167,8 (C-1)

EM (modo aniônico), *m/z* (%): Calculado para C₁₉H₂₈O₄NS⁻ = 366,1745

Experimental para C₁₉H₂₈O₄NS⁻ = 366,1726

1.3.5 Síntese do (*E*)-3-fenil-2-((4-nitrofenilsulfonamido)metil)acrilato de metila

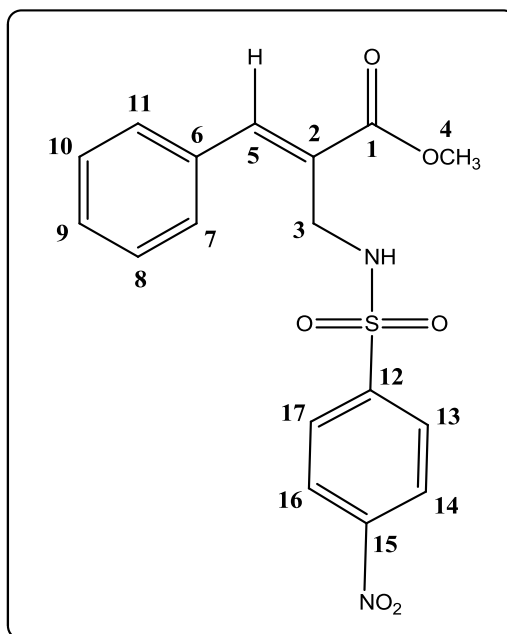


Esquema 1.9: Reação de formação do (*E*)-3-fenil-2-((4-nitrofenilsulfonamido)metil)acrilato de metila

A um balão de 50 mL contendo 15,0 mL de 1,2-dicloroetano, adicionaram-se 0,288 g do aduto **2** (1,5 mmol), 0,455 g de 4-nitrobenzenossulfonamida (2,25 mmol) e 0,08 mL de ácido sulfúrico concentrado (96,5% m/m) (1,5 mmol). Acoplou-se um condensador de refluxo ao balão e manteve-se o sistema sob aquecimento em banho de glicerina próximo a 70°C, sob agitação. Constatado o término da reação via CCD, diluiu-se a mistura com 30 mL de água destilada, e foram realizadas extrações líquido-líquido com clorofórmio (3x60 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de sódio anidro. Após filtração, o filtrado foi concentrado à pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (70-230 mesh) utilizando a mistura hexano/acetato de etila/diclorometano (3:1:3) como eluente, obtendo-se o produto **6e**, um sólido amarelo, com rendimento de 46 %, em relação ao composto **2**.

A seguir são exibidos os dados obtidos para o composto **6e**.

Produto: (*E*)-3-fenil-2-((4-nitrofenilsulfonamido)metil)acrilato de metila (**6e**)



FM: C₁₇H₁₆O₆N₂S

MM: 376,38 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido amarelo

CCD: R_f = 0,55 (Hexano/Acetato de etila/Diclorometano 3:1:3)

Infravermelho (KBr, $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ /cm⁻¹): 3276, 3109, 2950, 2852, 1707, 1530, 1167, 1052, 734, 610

RMN de¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,77 (s, 3H, H-4), 4,08 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H, H-3), 5,51 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H, N-H), 7,32-7,35 (m, 2H, H-7/H-11), 7,42-7,44 (m, 3H, H-9, H-8/H-10), 7,73 (s, 1H, H-5), 7,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-13/H-17), 8,27 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H, H-14/H-16)

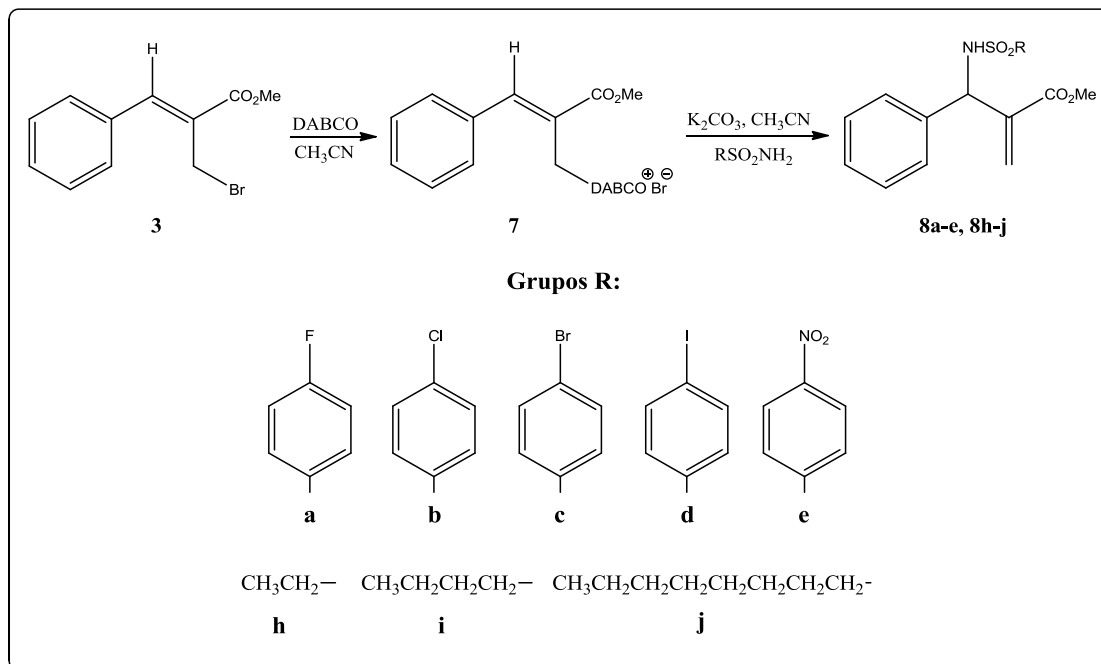
RMN de¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 40,4 (C-3), 52,4 (C-4), 124,2 (C-14/C-16), 126,0 (C-2), 128,4 (C-13/C-17), 128,9 (C-7/C-11), 129,3 (C-8/C-10), 129,8 (C-6), 133,6 (C-9), 143,6 (C-5), 145,5 (C-12), 150,0 (C-15), 167,5 (C-1)

EM (modo aniônico), *m/z* (%): Calculado para C₁₇H₁₅O₆N₂S⁻ = 375,0653

Experimental para C₁₇H₁₅O₆N₂S⁻ = 375,0663

Tf: 139,8-140,6 °C

1.3.6 Síntese das alilsulfonamidas com dupla ligação externa (8a-e, 8h-j)



Esquema 1.10: Síntese das alilsulfonamidas com dupla ligação externa

A um balão de 50 mL adicionaram-se 0,255 g do brometo (**3**) (1,0 mmol) e 0,119 g de DABCO 94% (1,0 mmol) mantendo-se o sistema sob agitação à temperatura ambiente durante 40 minutos. Após verificação via CCD da formação completa do sal de DABCO (**7**), adicionaram-se à mistura reacional 1,5 mmol da sulfonamida apropriada e 1,5 mmol de carbonato de potássio. Constatado o término da reação por CCD, diluiu-se o conteúdo do balão com 5,0 mL de água destilada, e foram realizadas extrações líquido-líquido com clorofórmio (4x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de sódio anidro, resultando numa mistura que foi filtrada. O filtrado foi concentrado à pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando misturas de solventes de variadas proporções como eluentes para cada resíduo, de acordo com a definição da melhor fase móvel a ser empregada na separação dos componentes determinada pela CCD. Os produtos obtidos em cada caso foram armazenados em dessecador sob vácuo para volatilização dos resquícios de solvente.

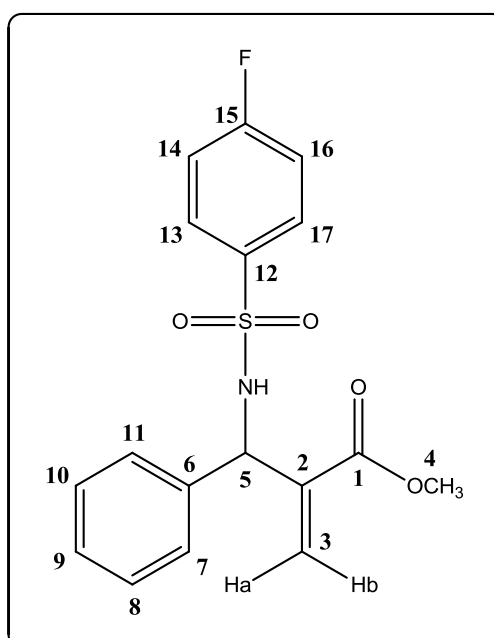
Os rendimentos de cada reação encontram-se na Tabela 1.6.

Tabela 1.6: Rendimentos das reações de formação das aliisulfonamidas com dupla ligação externa em relação ao composto **3**

Aliisulfonamida	Rendimento (%)
8a	29
8b	43
8c	13
8d	28
8e	40
8h	36
8i	48
8j	29

A seguir são exibidos os dados pertinentes a cada composto sintetizado.

Produto: 2-((4-fluorofenilsulfonamido)(fenil)metil)acrilato de metila (**8a**)



FM: C₁₇H₁₆O₄NSF

MM: 349,38 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

CCD: Rf = 0,32 (Hexano/Acetato de etila 4:1)

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3272, 3106, 3064, 2953, 1911, 1717, 1593, 1495, 1451, 1333, 1172, 1154, 1091, 842, 816, 699, 681, 557, 544

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,62 (s, 3H, H-4), 5,33 (d, $J=9,0$ Hz, 1H, H-5), 5,82 (s, 1H, H-3b), 5,85 (d, $J=9,0$ Hz, 1H, N-H), 6,23 (s, 1H, H-3a), 7,05-7,18 (m, 4H, H-7/H-11, H-13/H-17), 7,20-7,30 (m, 3H, H-9, H-8/H-10), 7,75-7,83 (m, 2H, H-14/H-16)

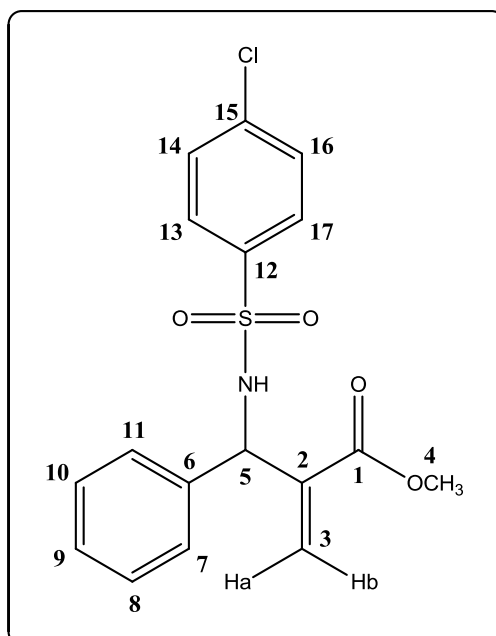
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 52,1 (C-4), 59,2 (C-5), 116,1 (d, $J=22,4$ Hz, C-14/C-16), 126,4 (C-7/C-11), 127,9 (C-9), 128,6 (C-8/C-10), 129,9 (d, $J=9,2$ Hz, C-13/C-17), 136,7 (d, $J=3,2$ Hz, C-12), 138,3 (C-3), 138,5 (C-2), 165,0 (d, $J=253,0$ Hz, C-15), 165,7 (C-1)

EM (modo aniônico), m/z (%): Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NSF}^- = 348,0711$

Experimental para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NSF}^- = 348,0700$

Tf: 84,0-85,0 °C

Produto: 2-((4-clorofenilsulfonamido)(fenil)metil)acrilato de metila (**8b**)



FM: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{NSCl}$

MM: 365,83 g.mol⁻¹

Aspecto: Cristais brancos

CCD: Rf = 0,37 (Hexano/Acetato de etila 4:1)

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3277, 3089, 3065, 2953, 1718, 1449, 1326, 1166, 1093, 1064, 753, 553

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,62 (s, 3H, H-4), 5,33 (dd, $J_{\text{H-5,N-H}} = 9,3$ Hz, $J_{\text{H-5,H-3b}} = 0,6$ Hz, 1H, H-5), 5,82 (dd, $J_{\text{H-3a,H-3b}} = 0,9$ Hz, $J_{\text{H-5,H-3b}} = 0,6$ Hz, 1H, H-3b), 5,87 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, N-H), 6,23 (s, 1H, H-3a), 7,11-7,17 (m, 2H, H-7/H-11), 7,20-7,28 (m, 3H, H-9, H-8/H-10), 7,35-7,43 (m, 2H, H-14/H-16), 7,68-7,74 (m, 2H, H-13/H-17)

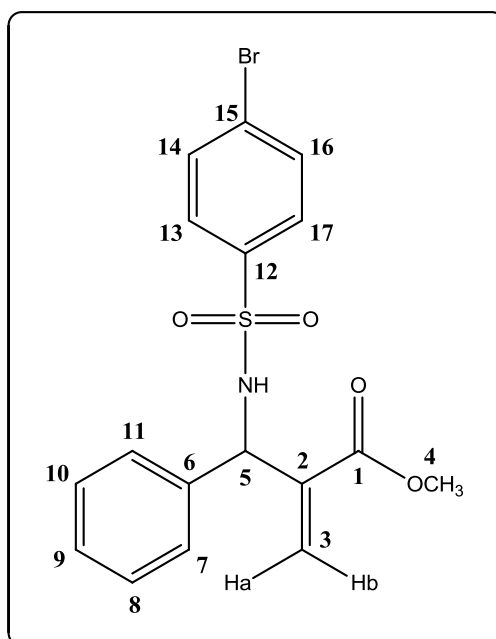
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 52,1 (C-4), 59,3 (C-5), 126,4 (C-7/C-11), 127,9(C-9), 128,0 (C-6), 128,6 (C-13/C-17), 128,62 (C-8/C-10), 129,1 (C-14/C-16), 138,2 (C-3), 138,4 (C-2), 139,0 (C-15), 139,2 (C-15), 165,7 (C-1)

EM (modo aniônico), m/z (%): Calculado para C₁₇H₁₅O₄NSCl⁻ = 364,0416

Experimental para C₁₇H₁₅O₄NSCl⁻ = 364,0381

Tf: 93,1-94,0°C

Produto: 2-((4-bromofenilsulfonamido)(fenil)metil)acrilato de metila (**8c**)



FM: C₁₇H₁₆O₄NSBr

MM: 410,28 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

CCD: Rf = 0,37 (Hexano/Acetato de etila 4:1)

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3277, 3088, 3064, 3009, 2953, 1718, 1449, 1326, 1163, 819, 741, 655

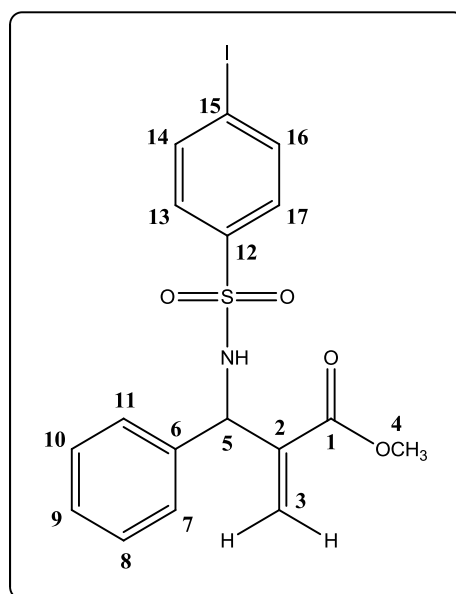
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,62 (s, 3H, H-4), 5,33 (dd, $J_{\text{H-5,N-H}} = 9,0$ Hz, $J_{\text{H-5,H-3b}} = 0,6$ Hz, 1H, H-5), 5,82 (dd, $J_{\text{H-3b,H-5}} = 0,6$ Hz, $J_{\text{H-3b,H-3a}} = 0,9$ Hz, 1H, H-3b), 5,87 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H, N-H), 6,23 (s, 1H, H-3a), 7,12-7,17 (m, 2H, H-7/H-11), 7,20-7,25 (m, 3H, H-9, H-8/H-10), 7,51-7,58 (m, 2H, H-13/H-17), 7,60-7,68 (m, 2H, H-14/H-16)

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 52,1 (C-4), 59,3 (C-5), 126,4 (C-7/C-11), 127,5 (C-15), 127,9 (C-9), 128,0 (C-6), 128,6 (C-13/C-17), 128,7 (C-8/C-10), 132,0 (C-14/C-16), 138,2 (C-3), 138,4 (C-12), 139,7 (C-12), 165,7 (C-1)

EM (modo aniônico), m/z (%): Calculado para C₁₇H₁₅O₄NSBr⁻ = 409,9890
Experimental para C₁₇H₁₅O₄NSBr⁻ = 409,9851

Tf: 91,0-92,0 °C

Produto: 2-((4-iodofenilsulfonamido)(fenil)metil)acrilato de metila (**8d**)



FM: C₁₇H₁₆O₄NSI

MM: 457,28 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

CCD: Rf = 0,37 (Hexano/Acetato de etila 4:1)

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3277, 3089, 3063, 3011, 2954, 1717, 1448, 1326, 1162, 1056, 817, 733, 657

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,62 (s, 3H, H-4), 5,33 (dd, $J_{\text{H-5,N-H}} = 9,3$ Hz, $J_{\text{H-5,H-3b}} = 0,6$ Hz, 1H, H-5), 5,81-5,83 (m, 1H, H-3b), 5,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, N-H), 6,23 (s, 1H, H-3a), 7,11-7,17 (m, 2H, H-7/H-11), 7,20-7,25 (m, 3H, H-9, H-8/H-10), 7,45-7,50 (m, 2H, H-13/H-17), 7,75-7,80 (m, 2H, H-14/H-16)

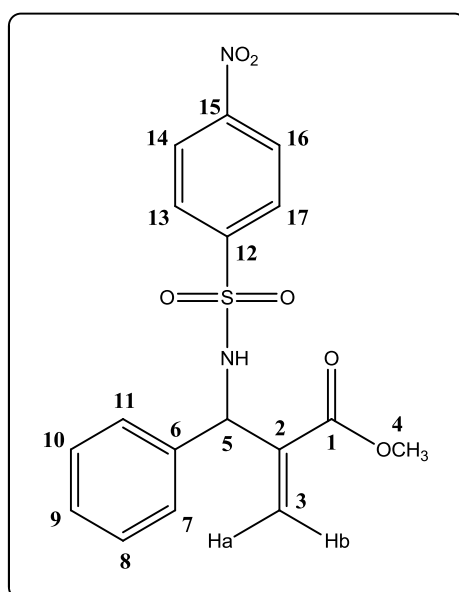
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 52,1 (C-4), 59,3 (C-5), 99,8 (C-15), 126,4 (C-7/C-11), 127,9 (C-9), 128,0 (C-6), 128,5 (C-13/C-17), 128,6 (C-8/C-10), 138,1 (C-14/C-16), 138,2 (C-3), 138,4 (C-2), 140,4 (C-12), 165,7 (C-1)

EM (modo aniônico), m/z (%): Calculado para C₁₇H₁₅O₄NSI⁻ = 455,9772

Experimental para C₁₇H₁₅O₄NSI⁻ = 455,9714

Tf: 104,5-105,4 °C

Produto: 2-((4-nitrofenilsulfonamido)(fenil)metil)acrilato de metila (**8e**)



FM: C₁₇H₁₆O₆N₂S

MM: 376,38 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido verde-claro

CCD: Rf = 0,23 (Hexano/Acetato de etila 4:1)

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3281, 3100, 3063, 3033, 2957, 1727, 1530, 1349, 1314, 1171, 747, 736, 615

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,64 (s, 3H, H-4), 5,33 (dd, $J_{\text{H-5,N-H}} = 9,3$ Hz, $J_{\text{H-5,H-3b}} = 0,6$ Hz, 1H, H-5), 5,82 (pseudo-triplete, $J = 0,6$, 1H, H-3b), 6,15 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H, N-H), 6,23 (s, 1H, H-3a), 7,11-7,17 (m, 2H, H-7/H-11), 7,18-7,25 (m, 3H, H-9, H-8/H-10), 7,88-7,97 (m, 2H, H-13/H-17), 8,20-8,30 (m, 2H, H-14/H-16)

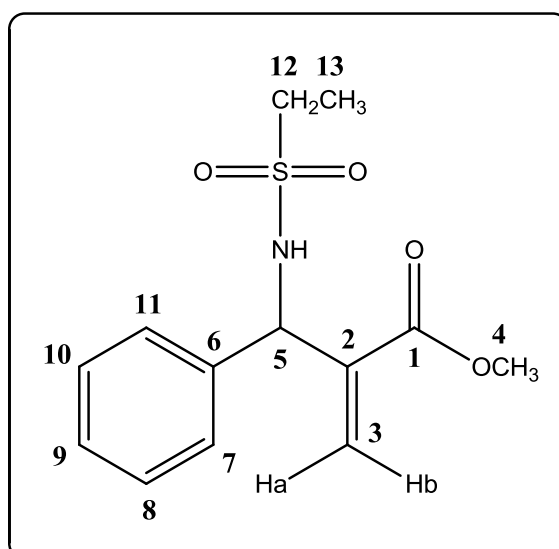
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 52,3 (C-4), 59,6 (C-5), 124,1 (C-14/C-16), 126,4 (C-7/C-11), 128,1 (C-9), 128,2 (C-6), 128,3 (C-13/C-17), 128,7 (C-8/C-10), 137,8 (C-3), 138,3 (C-2), 146,5 (C-12), 139,9 (C-15), 165,7 (C-1)

EM (modo aniônico), m/z (%): Calculado para C₁₇H₁₅O₆N₂S⁻ = 375,0653

Experimental para C₁₇H₁₅O₆N₂S⁻ = 375,0674

Tf: 110,5-111,8 °C

Produto: 2-(etilsulfonamido(fenil)metil)acrilato de metila (**8h**)



FM: C₁₃H₁₇O₄NS

MM: 283,09 g.mol⁻¹

Aspecto: Sólido branco

CCD: Rf = 0,15 (Hexano/Acetato de etila 4:1)

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3287, 3061, 3029, 2991, 2951, 2881, 1721, 1631, 1453, 1319, 1285, 1145, 1067, 955, 729, 703

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H, H-13), 2,95 (q, J = 7,5 Hz, 2H, H-12), 3,69 (s, 3H, H-4), 5,44 (d, J = 9,3 Hz, 1H, H-5), 5,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H, N-H), 5,98 (s, 1H, H-3b), 6,40 (s, 1H, H-3a), 7,25-7,38 (m, 5H, H-9, H-7/H-11, H-8/H-10)

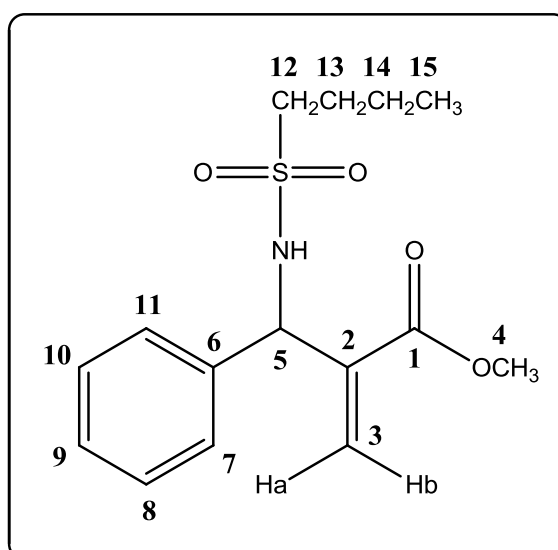
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 8,1 (C-13), 48,2 (C-12), 52,2 (C-4), 58,9 (C-5), 126,5 (C-7/C-11), 127,6 (C-9), 127,9 (C-6), 128,7 (C-8/C-10), 139,1 (C-3), 139,8 (C-2), 165,9 (C-1)

EM (modo aniônico), m/z (%): Calculado para C₁₃H₁₆O₄NS⁻ = 282,0806

Experimental para C₁₃H₁₆O₄NS⁻ = 282,0795

Tf: 68,0-69,6 °C

Produto: 2-(butilsulfonamido(fenil)metil)acrilato de metila (**8i**)



FM: C₁₅H₂₁O₄NS

MM: 311,39 g.mol⁻¹

Aspecto: Óleo incolor

CCD: Rf = 0,30 (Hexano/Acetato de etila 4:1)

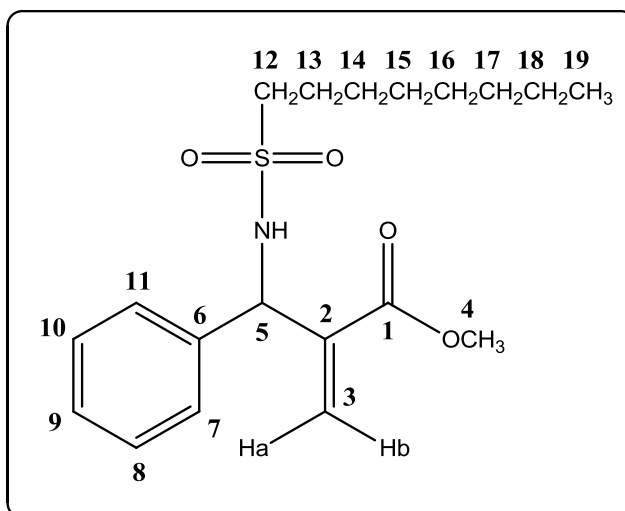
Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3287, 3089, 3062, 3031, 2959, 2935, 2875, 1713, 1630, 1448, 1311, 1286, 1143, 1085, 1067, 953, 705

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H-15), 1,35 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H, H-14), 1,68 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H, H-13), 2,92 (m, 2H, H-12), 3,69 (s, 3H, H-4), 5,45 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H, H-5), 5,63 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H, N-H), 5,99 (s, 1H, H-3b), 6,40 (s, 1H, H-3a), 7,25-7,40 (m, 5H, H-9, H-7/H-11, H-8/H-10)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 13,5 (C-15), 21,4 (C-14), 25,5 (C-13), 52,2 (C-4), 53,7 (C-12), 58,9 (C-5), 126,6 (C-7/C-11), 127,6 (C-9), 127,9 (C-6), 128,7 (C-8/C-10), 139,1 (C-3), 139,8 (C-2), 165,9 (C-1)

EM (modo aniônico), m/z (%): Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{NS}^- = 310,1119$
Experimental para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{NS}^- = 310,1121$

Produto: 2-(octilsulfonamido(fenil)metil)acrilato de metila (**8j**)



FM: $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{NS}$

MM: $367,50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspecto: Óleo amarelo.

CCD: Rf = 0,41 (Hexano/Acetato de etila 4:1)

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3285, 3061, 3029, 2952, 2925, 2855, 1723, 1453, 1439, 1326, 1146, 701

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,88 (t, $J= 6,6$ Hz, 3H, H-19), 1,20-1,40 (m, 10H, H-14, H-15, H-16, H-17, H-18), 1,62-1,76 (m, 2H, H-13), 2,91 (m, 2H, H-12), 3,69 (s, 3H, H-4), 5,43 (d, $J= 9,0$ Hz, 1H, H-5), 5,55 (d, $J= 9,3$ Hz, 1H, N-H), 5,99 (s, 1H, H-3b), 6,40 (s, 1H, H-3a), 7,23-7,3840 (m, 5H, H-9, H-7/H-11, H-8/H-10)

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 14,0 (C-19), 22,6 (C-18), 23,5 (C-13), 28,1 (C-14), 28,9 (C-15), 29,0 (C-16), 31,7 (C-17), 52,1 (C-4), 54,0 (C-12), 59,0 (C-5), 126,5 (C-7/C-11), 127,6 (C-9), 127,9 (C-6), 128,7 (C-8/C-10), 139,1 (C-3), 139,8 (C-2), 165,8 (C-1)

EM (modo aniônico), m/z (%): Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{NS}^- = 366,1745$
Experimental para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{NS}^- = 366,1747$

1.4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

1.4.1 Síntese do 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato de metila (2)

A síntese do composto **2** (Figura 1.4) ocorreu via reação de Morita-Baylis-Hillman através do acoplamento entre os reagentes benzaldeído e acrilato de metila mediante catálise por trimetilamina utilizando-se metanol como solvente, de acordo com o procedimento descrito na literatura (LIMA-JÚNIOR *et al.*, 2010). Para eliminar ácido benzóico presente na amostra de benzaldeído (SANKAR *et al.*, 2014), este foi purificado de acordo com o procedimento descrito no item 1.2.2 antes de ser usado na reação.

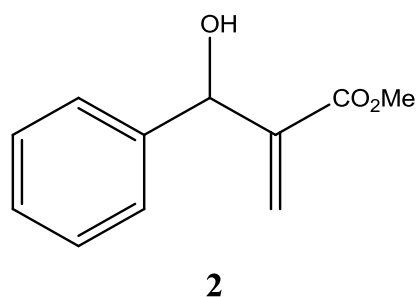
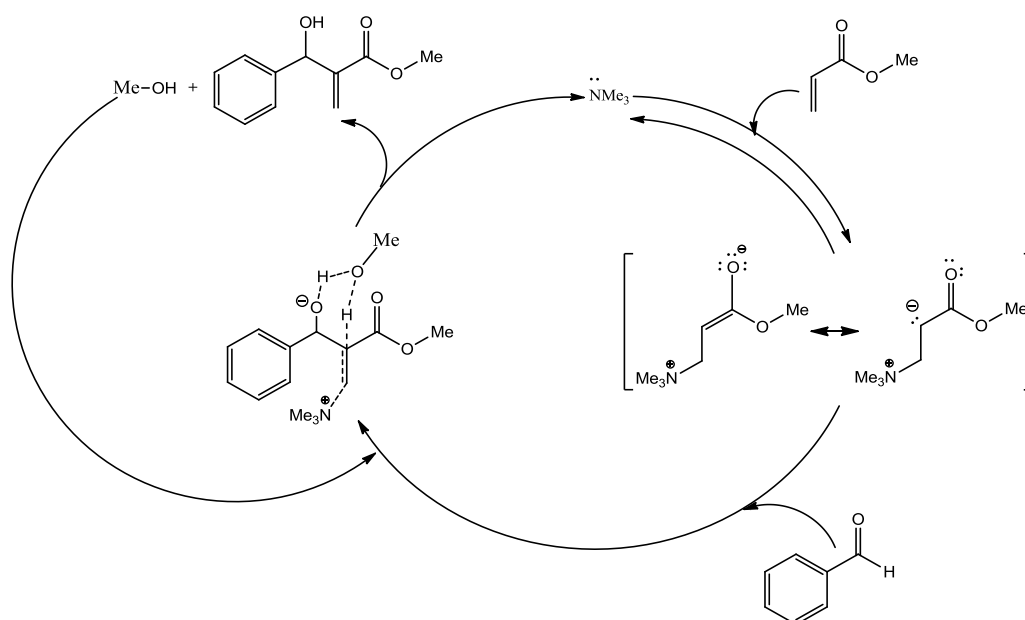


Figura 1.4: Fórmula estrutural do aduto de Morita-Baylis-Hillman **2**

O esquema 1.11 exibe uma proposta de mecanismo para formação do composto **2** em um solvente prótico (Metanol) que atua na etapa de prototropismo em um estado de transição cíclico de seis membros termodinamicamente favorável.



Esquema 1.11: Mecanismo na forma de ciclo catalítico para a reação de Morita-Baylis-Hillman em metanol (Robiette *et al.*, 2007)

Na reação, utilizou-se um excesso de acrilato de metila com o intuito de se obter um melhor rendimento, já que o benzaldeído (reagente limitante) é um eletrófilo fraco devido à conjugação da carbonila com o anel benzênico (Figura 1.5):

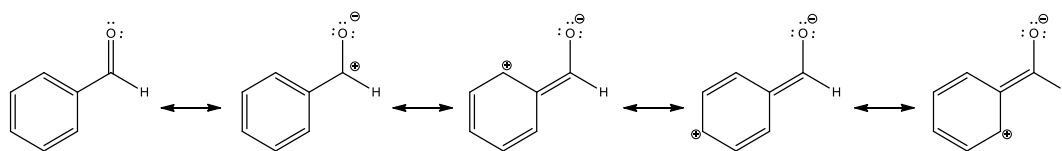


Figura 1.5: Estruturas de ressonância para o benzaldeído

O aduto de Morita-Baylis-Hillman sintetizado não é inédito, e sua obtenção foi comprovada por meio do espectro vibracional de uma amostra do produto, comparado com dados disponíveis na literatura (LIMA JÚNIOR *et al.*, 2010). A Figura 1.6 apresenta o espectro vibracional obtido.

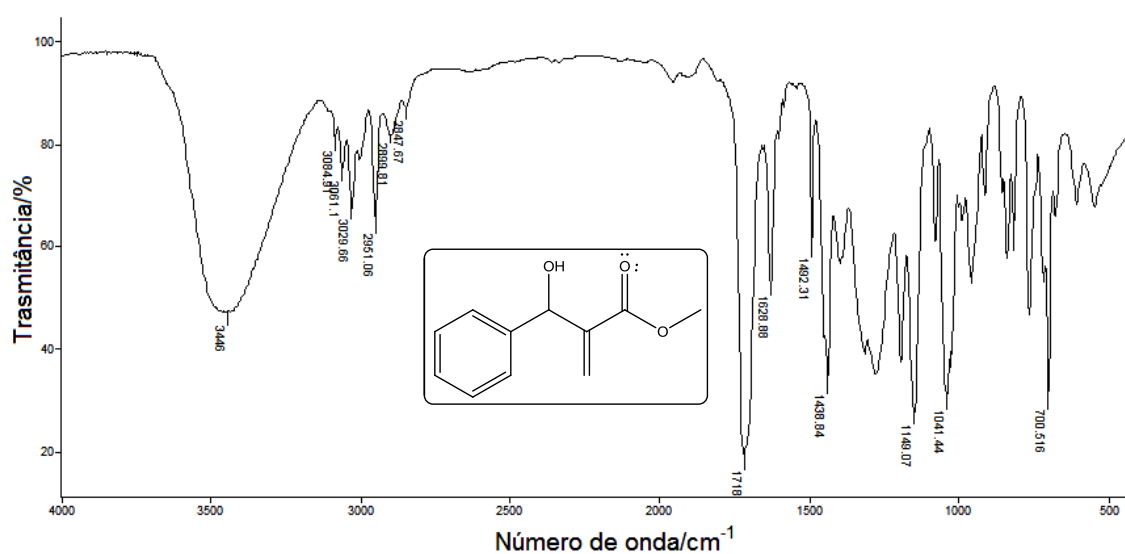
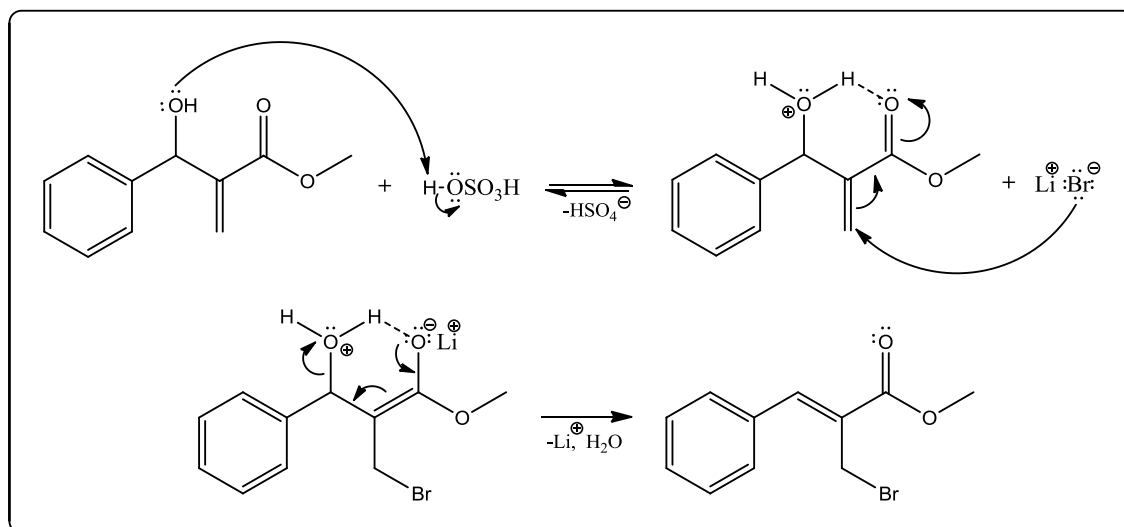


Figura 1.6: Espectro vibracional para o composto 2

Analisando o espectro da Figura 1.6 é possível notar a presença da banda característica do grupo OH em 3446 cm^{-1} . Neste caso, a banda larga deslocada para menor número de onda em relação à faixa usual para o grupo hidroxila (até 3650 cm^{-1}) indica ligações de hidrogênio intermoleculares na amostra pura. A banda forte em 1718 cm^{-1} está relacionada ao estiramento da ligação C=O, de ésteres conjugados a dupla ligação C=C. As bandas em 1149 e 1041 cm^{-1} correspondem ao estiramento C-O das ligações do éster e do álcool secundário, respectivamente. Outra banda forte importante aparece em 700 cm^{-1} e indica a presença de anel aromático monossustituído.

1.4.2 Síntese do (Z)-2-(bromometil)-3-(fenil)acrilato de metila (3)

O aduto de Morita-Baylis-Hillman **2**, em reação com brometo de lítio e ácido sulfúrico em acetonitrila, segundo procedimento desenvolvido por FERREIRA e FERNANDES(2009), forneceu o derivado bromado **3**, como ilustra o mecanismo representado no Esquema 1.12.

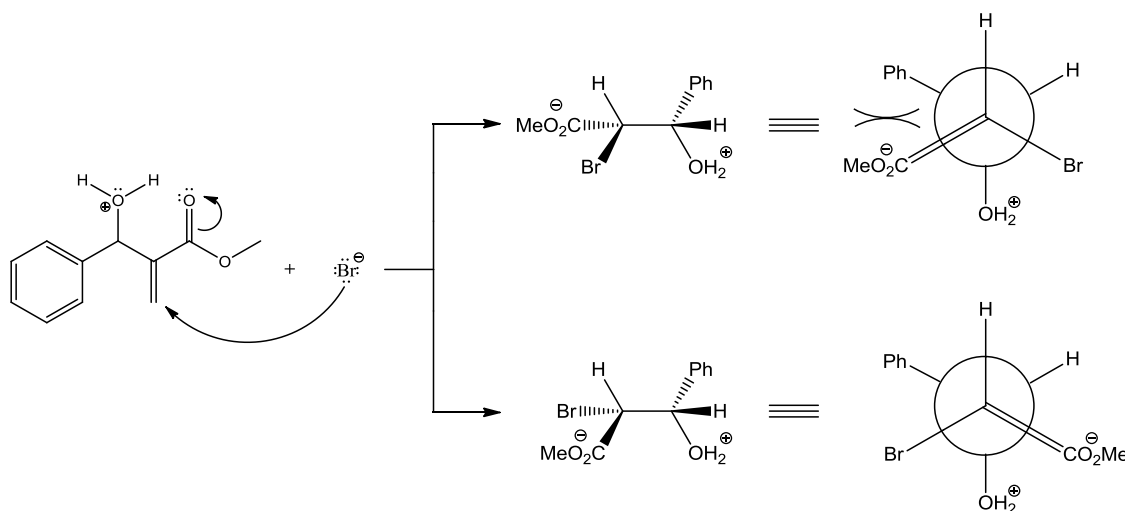


Esquema 1.12: Mecanismo para a reação de formação do brometo **3** a partir do Morita-Baylis-Hillman **2**

Na etapa 1, ocorre uma reação ácido-base com o ataque do par de elétrons não-ligante da hidroxila do aduto **2** a um dos hidrogênios do ácido sulfúrico, resultando num intermediário cationico hábil para realizar um ligação de hidrogênio intramolecular com um arranjo envolvendo um anel de seis membros termodinamicamente favorável. Na etapa 2, o ânion brometo nucleofílico ataca o carbono sp^2 terminal do intermediário deslocando a densidade eletrônica no sentido do oxigênio carbonílico, em uma adição tipo Michael, com o cátion lítio coordenado a este oxigênio. Na última etapa o intermediário coordenado decompõe-se liberando uma molécula de água e formando o produto conjugado **3**, um alqueno trissubstituído com estereoquímica *Z*. A ligação de hidrogênio intramolecular justifica a estereoquímica do produto. No caso de o grupo éster ser substituído por um grupo ciano, a reação é (*E*)-estereosseletiva (COELHO e ALMEIDA, 2000).

De acordo com DAS *et al.* (2006) a estereoquímica do produto **3** pode ser racionalizada analisando as possíveis conformações requeridas para o

estado de transição da reação, em que no arranjo espacial dos grupos no conformero que levaria ao produto com estereoquímica-(*E*) existe considerável interação estérica desestabilizante entre os grupos fenila e éster, enquanto que no conformero que leva à formação do produto com estereoquímica-(*Z*), o arranjo dos grupos confere maior estabilidade ao estado de transição amenizando as interações estéricas (Esquema 1.13).



Esquema 1.13: Representação dos possíveis conformeros para o estado de transição da etapa final da reação onde ocorre desidratação e formação do produto com estereoquímica-(*Z*)

Haleto alílico derivados de adutos de Morita-Baylis-Hillman são importantes intermediários sintéticos utilizados na síntese de várias moléculas biologicamente ativas. Eles apresentam sítios reativos eletrofílicos que proporcionam diferentes opções para reações de substituição levando a produtos isoméricos (DAS, *et al.*, 2006).

O brometo **3** sintetizado não é inédito, e sua obtenção foi confirmada por meio de espectro vibracional de uma amostra do produto comparado com dados disponíveis na literatura (BASAVIAH e RAMESH, 2007). Segue abaixo o espectro vibracional obtido (Figura 1.7):

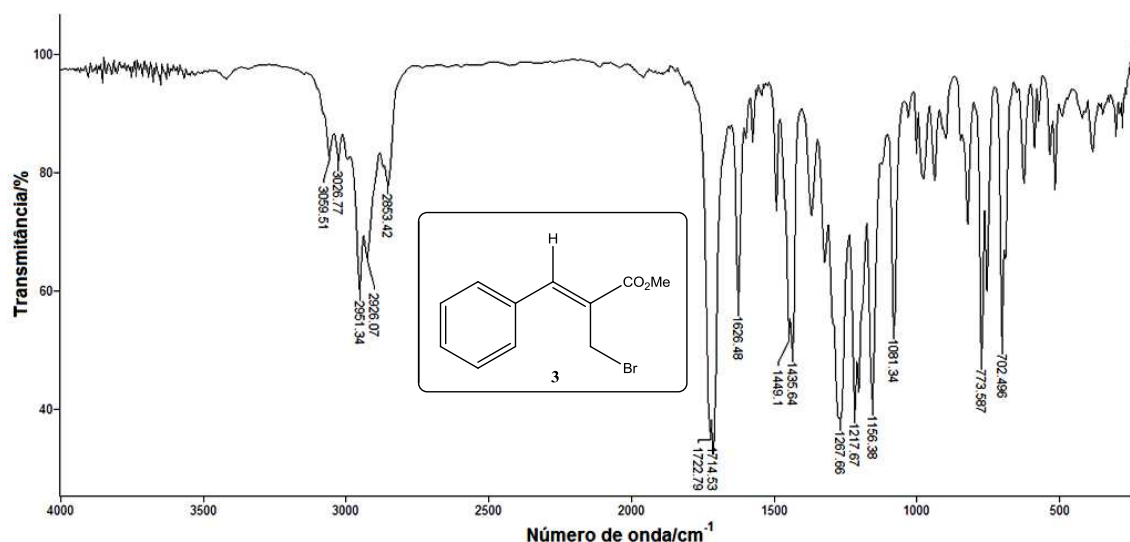
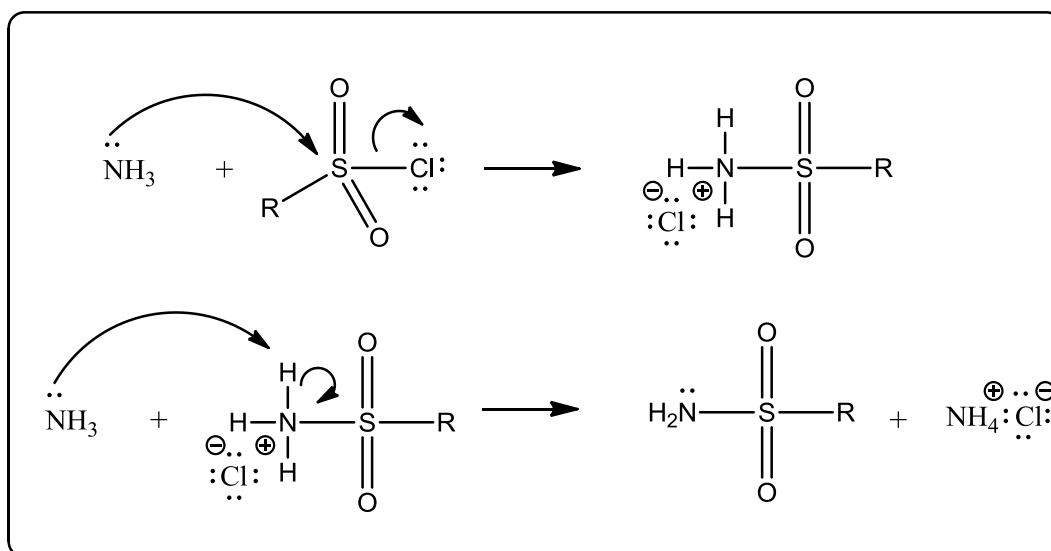


Figura 1.7: Espectro vibracional do composto **3**

A maioria das bandas presentes no espectro acima é equivalente às bandas apresentadas no espectro da Figura 1.6 para o composto **2**. Porém, algumas diferenças importantes permitem identificar a ocorrência da reação: no espectro do composto **3** está ausente a banda correspondente ao estiramento O-H do grupo hidroxila ($3590\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$), e a banda referente ao estiramento C-O (1081 cm^{-1}) está mais estreita (aguda), revelando que houve desidratação a partir do composto **2**.

1.4.3 Síntese das sulfonamidas (5a, 5c-d, 5h-j)

As sulfonamidas foram sintetizadas através da reação entre a amônia (reagente em excesso) e o cloreto de sulfonila apropriado, sob condições de refluxo (VOGEL, 1956). Uma proposta de mecanismo para essa reação é apresentada a seguir (Esquema 1.14):



Esquema 1.14: Mecanismo para a reação de formação das sulfonamidas

Na etapa inicial, ocorre uma reação de substituição nucleofílica bimolecular, com o ataque do par de elétrons não-ligante do átomo de nitrogênio ao átomo de enxofre eletrofílico do cloreto de sulfonila, com o respectivo desprendimento do grupo abandonador cloreto. Em etapa posterior, ocorre uma reação ácido-base com a participação de uma segunda molécula de amônia que atua como base, desprotonando o intermediário formado na etapa anterior, o cloreto de alquilsulfonilamônio, resultando na formação de uma sulfonamida e de cloreto de amônio. Utilizou-se na reação um grande excesso de amônia com o fim de se obter um melhor rendimento.

As sulfonamidas **5a**, **5c**, **5d** e **5j** (Figura 1.8) precipitaram instantaneamente no balão de reação após a adição de água destilada fria.

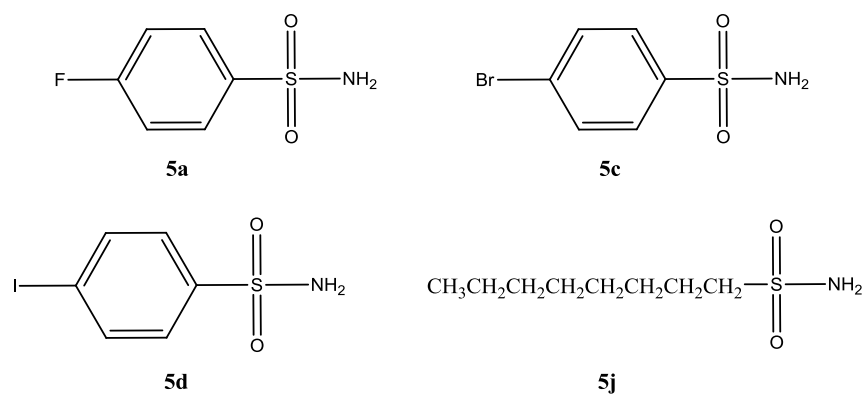


Figura 1.8: Estruturas das sulfonamidas **5a**, **5c**, **5d** e **5j**

As sulfonamidas **5h** e **5i** (Figura 1.9), mais solúveis em água, foram isoladas por extrações líquido-líquido com acetato de etila, após redução do volume de água por evaporação.

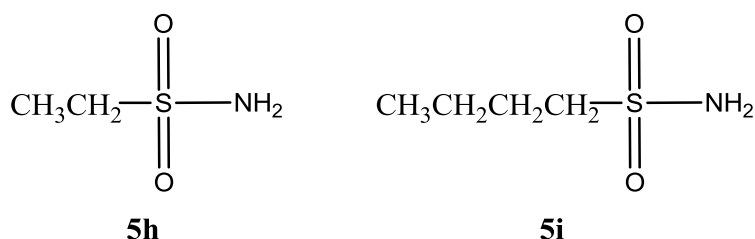


Figura 1.9: Estruturas das sulfonamidas **5h** e **5i**

As sulfonamidas sintetizadas não são inéditas. Assim sendo, foram utilizadas as técnicas de determinação de temperaturas de fusão para estimativa de sua pureza e espectroscopia no infravermelho para confirmação de suas estruturas moleculares. A tabela 1.7 apresenta, para cada composto sintetizado (exceto **5c**, não determinado), os valores para as faixas de fusão obtidos experimentalmente, bem como os respectivos valores das faixas de fusão encontrados na literatura.

Tabela 1.7: Faixas de fusão (sem correção) obtidas e disponíveis na literatura para cada sulfonamida sintetizada

Compostos	Faixa de Fusão Experimental (°C)	Faixa de Fusão descrita na Literatura (°C)
5a	119,8-120,5	122,8-124,1 ⁽ⁱ⁾
5d	181,5-182,5	182,8-184,4 ⁽ⁱⁱ⁾
5h	55,5-56,0	53,5-54,9 ⁽ⁱⁱⁱ⁾
5i	37,1-38,0	35,9-36,5 ⁽ⁱⁱⁱ⁾
5j	67,0-67,5	70,8-71,5 ⁽ⁱⁱⁱ⁾

Dados obtidos de ⁽ⁱ⁾ Alves (2009), ⁽ⁱⁱ⁾ Lindemann (2004) e ⁽ⁱⁱⁱ⁾ Vidigal (2012).

As faixas de temperatura de fusão obtidas variaram entre 0,5 e 1,0 °C, sinalizando para um grau de pureza satisfatório das sulfonamidas. Os valores estão próximos aos encontrados na literatura, e suas diferenças podem ser

explicadas em termos dos diferentes aparelhos utilizados para obtenção das faixas de temperatura, que não foram corrigidas.

Encontram-se dispostos na Tabela 1.8 os valores de números de onda para as principais bandas presentes nos espectros no infravermelho de cada sulfonamida, com as respectivas atribuições.

Tabela 1.8: Atribuição para as principais bandas presentes nos espectros vibracionais na região infravermelha para as sulfonamidas sintetizadas. Os valores apresentados referem-se ao número de onda de máxima absorção, na unidade cm^{-1}

Atribuições	Compostos					
	5a	5c	5d	5h	5i	5j
NH₂						
Estiramento assimétrico (ν_{as})	3363	3329	3362	3351	3341	3355
Estiramento simétrico (ν_s)	3261	3239	3257	3264	3254	3249
SO₂						
Estiramento assimétrico (ν_{as})	1337	1329	1297	1319	1299	1338
Estiramento simétrico (ν_s)	1150	1173	1171	1143	1138	1139
S-N						
Estiramento (ν)	914	911	924	897	898	896
C=C						
Estiramento (ν)	1587 1493	1577 1470	1572 1515	-	-	-
C_{sp²-H}						
Estiramento (ν)	3112	3086	3075	-	-	-
Def. ang. fora do plano (Υ)	841	819	817	-	-	-
C_{sp³-H}						
Estiramento (ν_{as})	-	-	-	2974	2955	2920
Def. ang. no plano (δ)	-	-	-	1457	1467	1461
C-F						
Estiramento (ν)	558 539	-	-	-	-	-
C-Br						
Estiramento (ν)	-	529	-	-	-	-
C-I						
Estiramento (ν)	-	-	421	-	-	-

A Figura 1.10 exibe, como exemplo, o espectro vibracional obtido para o composto **5d**. Ao comparar-se este espectro com o espectro da 4-iodobenzenossulfonamida (Figura 1.11) obtido por Alves *et al.* (2009), verifica-se que trata-se da mesma substância, devido à equivalência entre as bandas, especialmente na região de impressão digital.

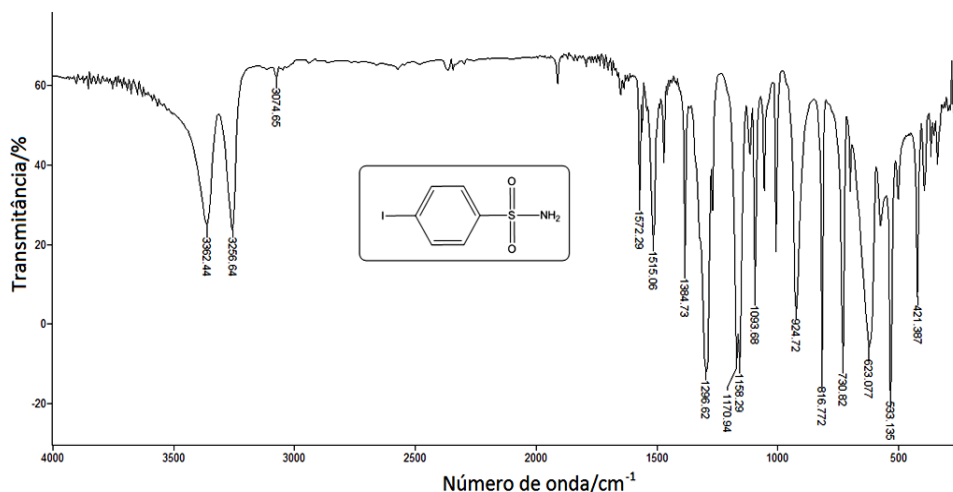


Figura 1.10: Espectro vibracional obtido para o composto **5d**

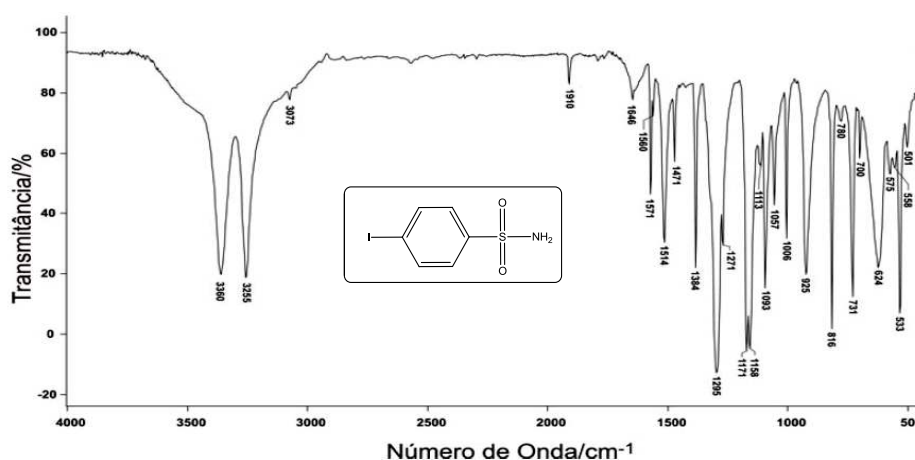


Figura 1.11: Espectro vibracional reportado na literatura para o composto 4-iodobenzenossulfonamida (ALVES *et al.*, 2009)

No espectro do composto **5d** (Figura 1.10) as bandas de intensidade média em 3362 e 3256 cm^{-1} , correspondem aos estiramentos assimétrico e simétrico das ligações N-H do grupo amino, respectivamente. A banda em 3074 cm^{-1} se refere ao estiramento das ligações C-H presentes no anel benzênico, e a banda em 816 cm^{-1} à deformação angular fora do plano dessas mesmas ligações. As bandas agudas de intensidade média em 1572 e 1515

cm^{-1} respondem pelo estiramento das ligações C=C do anel benzênico. As bandas fortes em 1277 e 1171 cm^{-1} correspondem ao estiramento assimétrico e simétrico das ligações do grupo SO_2 , nessa ordem. A banda forte em 924 cm^{-1} representa o estiramento da ligação S-N e, finalmente, a banda forte e aguda em 421 cm^{-1} , refere-se ao estiramento da ligação C-I (SILVERTEIN *et al.*, 2005). Os espectros vibracionais das demais sulfonamidas primárias sintetizadas encontram-se disponíveis no Anexo 1.

É interessante notar que a presença do átomo de flúor como substituinte no anel benzênico aumentou a frequência de absorção das ligações C=C (1587 cm^{-1}) e C-H (3112 cm^{-1}) do composto **5a**, quando comparado aos valores dos demais compostos aromáticos [C=C: 1577 cm^{-1} (**5c**), 1572 cm^{-1} (**5d**), C-H: 3086 cm^{-1} (**5c**), 3075 cm^{-1} (**5d**)]. Isso se deve ao elevado efeito indutivo promovido por esse átomo mais eletronegativo que leva a um aumento da constante de força das ligações.

1.4.4 Síntese das alilsulfonamidas com dupla ligação interna (6a-j)

A reação de formação das alilsulfonamidas inéditas **6a-j** (Figura 1.12) foi realizada sob aquecimento, e envolveu o brometo **3** sintetizado previamente, reagindo com a sulfonamida primária apropriada e com carbonato de potássio, utilizando-se acetona como solvente, de acordo com o procedimento descrito por Kim e colaboradores (2009).

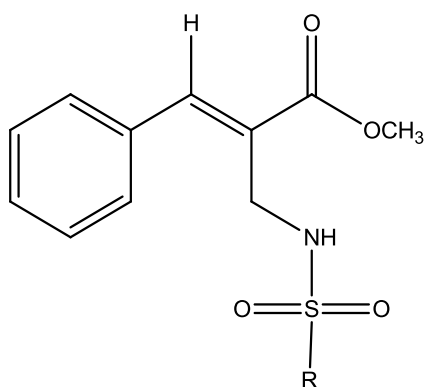
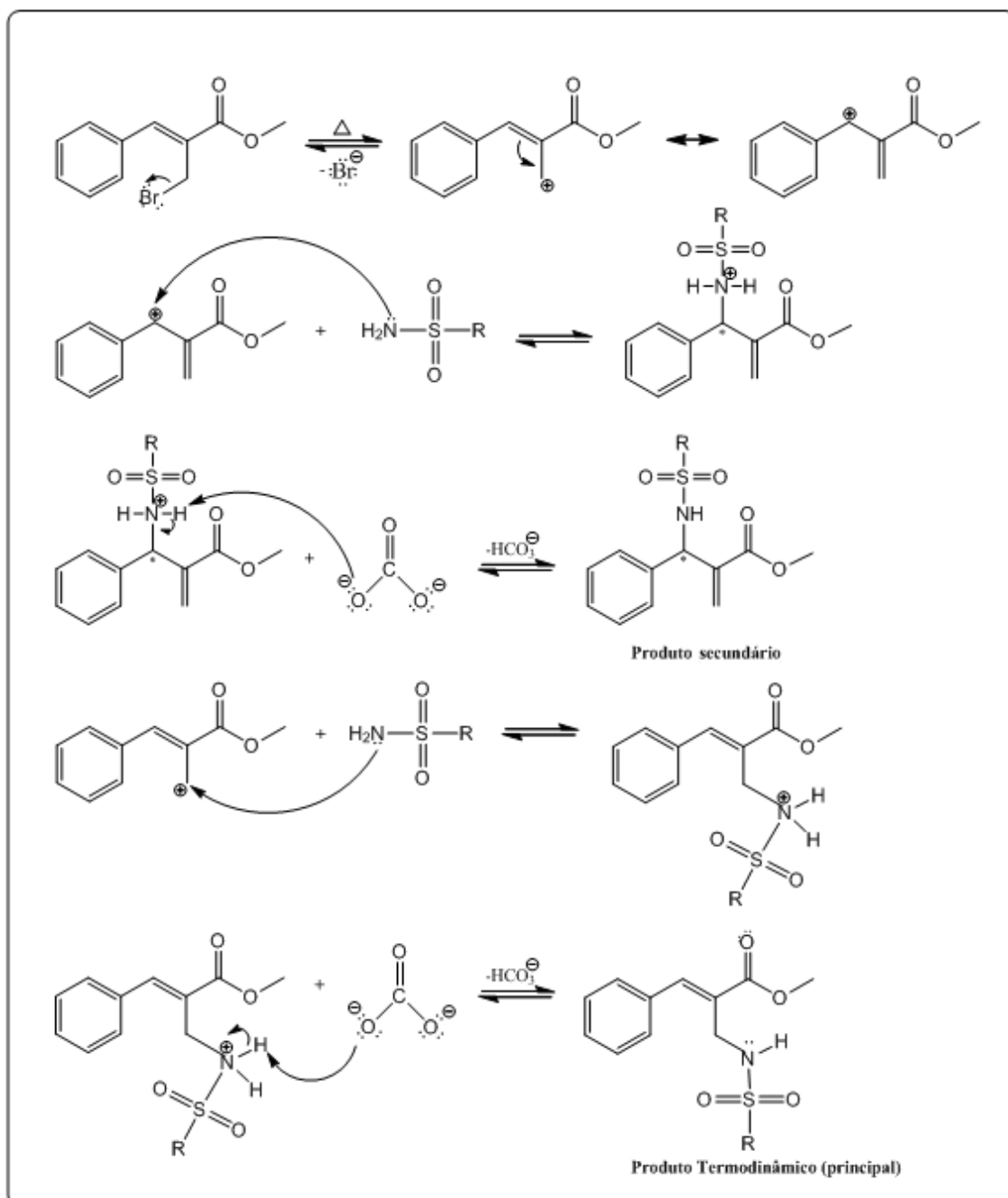


Figura 1.12: Estrutura genérica das alilsulfonamidas com dupla ligação interna

O mecanismo proposto para essa reação é apresentado no Esquema 1.15.



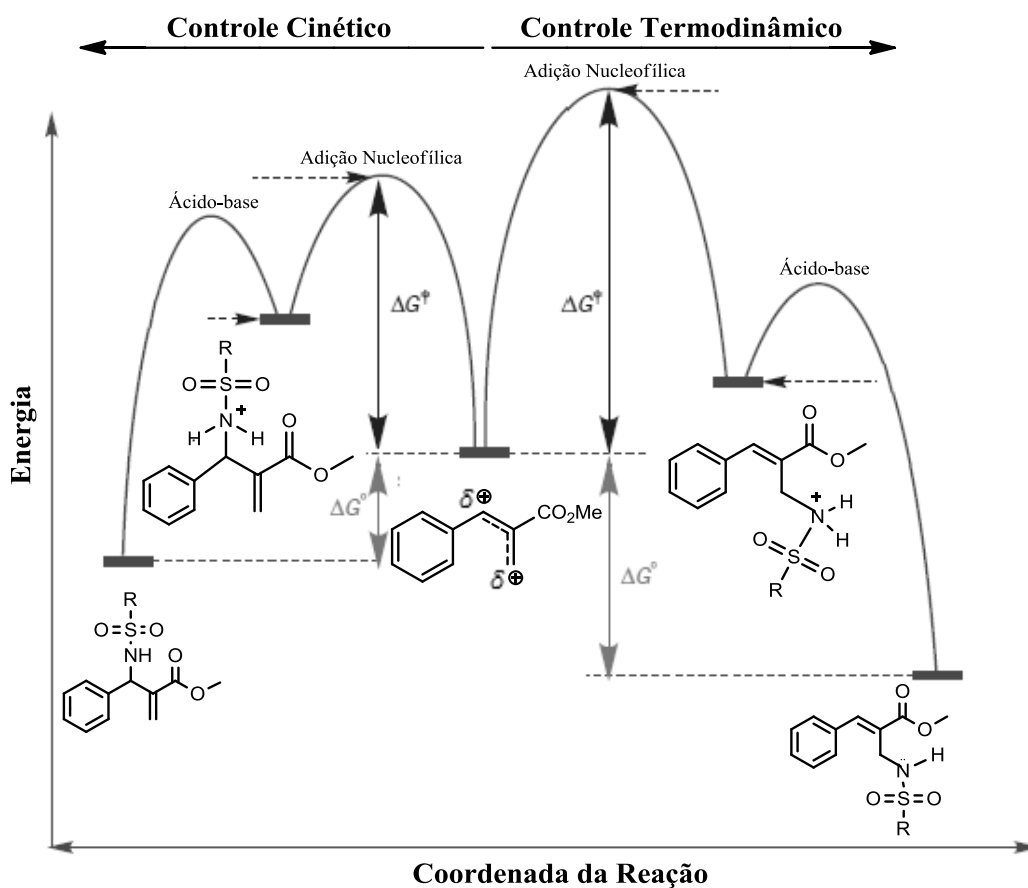
Esquema 1.15: Proposta de mecanismo para a reação de formação das aliilsulfonamidas com dupla ligação interna via carbocátion alílico

Sob condições de aquecimento, é razoável considerar que durante a primeira etapa da reação ocorre heterólise da ligação bromo-carbono através de um mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$, mesmo em um solvente aprótico (CLAYDEN *et al.*, 2001). O intermediário formado é um carbocátion alílico estabilizado por deslocalização da carga positiva. Na segunda etapa, o ataque nucleofílico do par de elétrons não-ligante do nitrogênio da sulfonamida primária pode ocorrer

nos dois sítios eletrofílicos disponíveis, representados por duas estruturas de ressonância no Esquema 1.15.

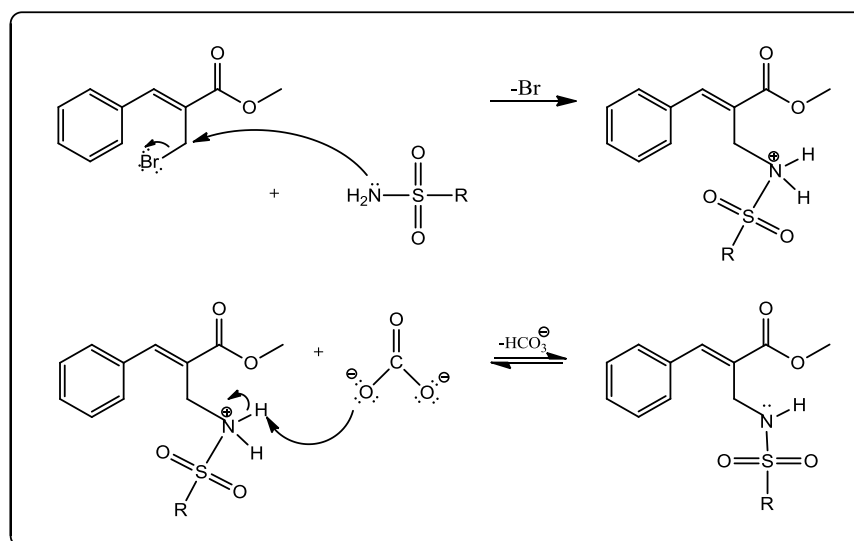
O ataque ao sítio eletrofílico do carbono secundário origina um intermediário catiônico que após ser desprotonado em uma reação ácido-base mediada pelo ânion carbonato, daria origem a uma alilssulfonamida com dupla ligação externa na forma de uma mistura racêmica, um produto secundário. Em contrapartida, o produto principal da reação é formado a partir do ataque nucleofílico da sulfonamida primária ao sítio eletrofílico do carbono primário, originando um intermediário catiônico que após ser desprotonado também pelo ânion carbonato, resulta na formação de uma alilssulfonamida com dupla ligação interna.

O diagrama abaixo é uma proposta que racionaliza a formação dos produtos da reação em termos de energia. Na parte central, encontra-se cátion alílico, que atua como eletrófilo na etapa de adição nucleofílica do grupo sulfonamida formando os dois intermediários apresentados no diagrama. Como a energia de ativação para a formação do intermediário através do ataque nucleofílico ao sítio eletrofílico do carbono secundário do carbocátion alílico é menor, a formação do produto secundário ocorre mais rapidamente. Por outro lado, devido a energia de ativação para a formação do intermediário através do ataque nucleofílico ao sítio eletrofílico do carbono primário do carbocátion alílico ser maior, a formação do produto principal é mais lenta. Entretanto, em uma mistura reacional sob intenso aquecimento, as reações são reversíveis e os produtos decompõe-se para originar novamente os intermediários e reagentes, e o equilíbrio determina o produto principal da reação, o mais estável, mais resistente à decomposição, que vai gradualmente aumentando sua proporção relativa à medida que se diminui a proporção do produto menos estável. Nessas condições, diz-se que a reação está sob controle termodinâmico, sendo que neste caso, o alqueno tri-substituído que é mais estável que o alqueno di-substituído, é o produto termodinâmico que predomina no equilíbrio (CLAYDEN *et al.*, 2001).



Esquema 1.16: Diagrama qualitativo representando as energias relativas de um carbocátion alílico, dois intermediários e dois produtos envolvidos na reação de formação das alilssulfonamidas com dupla ligação interna. À esquerda tem-se o caminho que leva ao produto cinético, e à direita o caminho que resulta no produto termodinâmico

Outra proposta de mecanismo possível é apresentada a seguir (Esquema 1.17):



Esquema 1.17: Mecanismo alternativo para a reação de formação das alilsulfonamidas com dupla ligação interna

Na primeira etapa ocorre uma reação de substituição nucleofílica bimolecular, com o ataque do par de elétrons não-ligante do átomo de nitrogênio ao átomo de carbono eletrofílico saturado do brometo de Morita-Baylis-Hillman (**3**), com a respectiva saída do grupo abandonador brometo. Na sequência, o intermediário catiônico formado é desprotonado pelo ânion carbonato, resultando na formação de uma alilsulfonamida com dupla ligação interna.

Na maioria dos casos, as placas de CCD preparadas e reveladas para o acompanhamento das reações de formação das alilsulfonamidas com dupla ligação interna apresentaram duas manchas além da mancha do produto purificado (Figura 1.13). Em geral, uma mancha próxima à do produto (**2**), e outra mais distante deste, com Rf maior (**3**). A partir dessas observações, o autor deste trabalho considerou ser mais provável o mecanismo proposto no Esquema 1.15, inferindo que a mancha próxima à do produto se refere ao produto secundário (isômero constitucional com dupla ligação externa) e que a mancha mais distante se refere a uma sulfonamida dissubstituída que também pode ser formada durante a reação, como a representada na Figura 1.14.

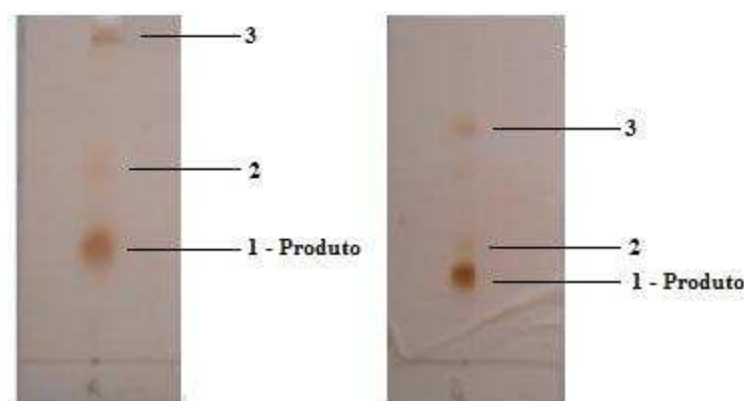


Figura 1.13: Placas de CCD para a reação de formação dos compostos **6g** (esquerda) e **6i** (direita). Eluente: Hexano/Acetato de etila/Diclorometano 3:1:3

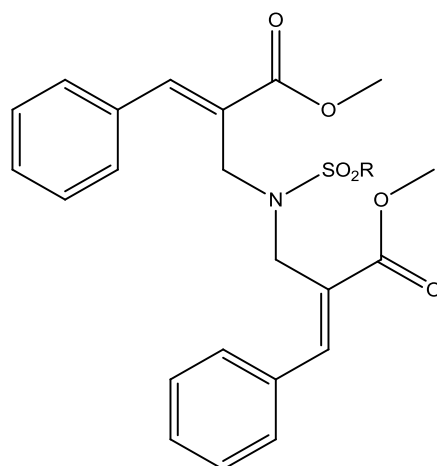


Figura 1.14: Estrutura genérica para um possível produto secundário observado por CCD na mistura de reação de formação das alilsulfonamidas **6a-j**

Considerou-se ser mais adequado escrever a etapa de reação ácido-base após a substituição nucleofílica, e não antes desta, uma vez que os valores de pKa da sulfonamida e do bicarbonato são muito próximos (Figura 1.15):

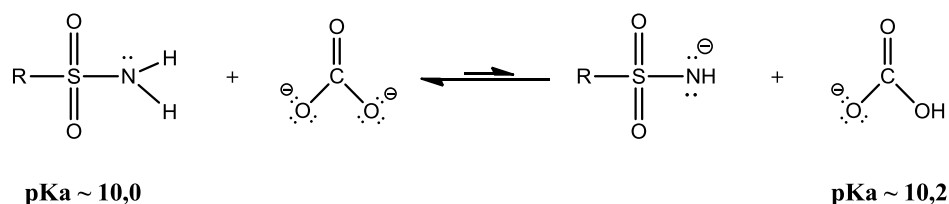
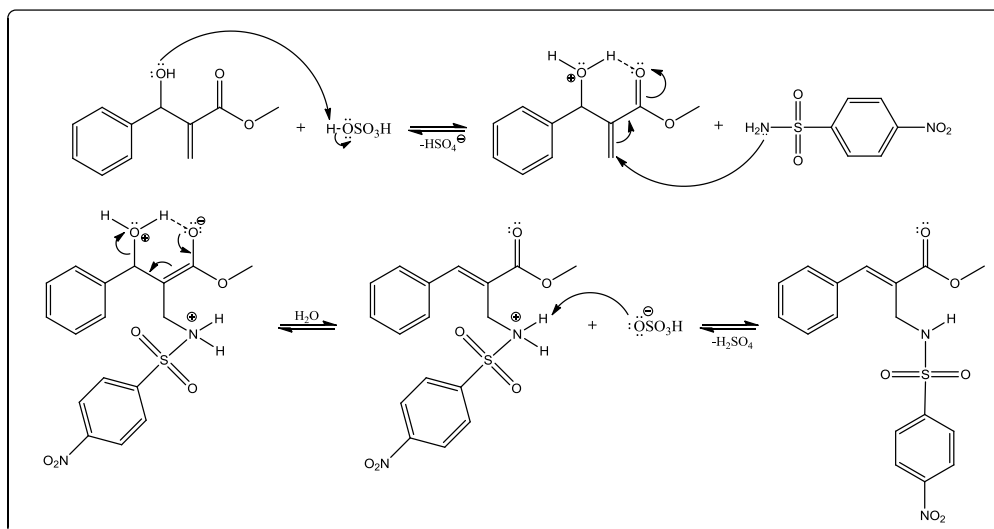


Figura 1.15: Reação ácido-base entre uma sulfonamida e o ânion carbonato. Como tanto o ácido como a base iniciais são fracos, o equilíbrio está bastante deslocado para a esquerda

A síntese do composto **6e** também foi realizada sob aquecimento, reagindo-se o aduto de Morita-Baylis-Hillman **2** com a 4-nitrobenzenossulfonamida, sob catálise de ácido sulfúrico e 1,2-dicloroetano como solvente, de acordo com o procedimento descrito por Kim e colaboradores (2009). Uma proposta de mecanismo para essa reação é apresentado a abaixo:



Esquema 1.16: Mecanismo para a reação de formação da aliilsulfonamida **6e**

Na primeira etapa, ocorre uma reação ácido-base com o ataque do par de elétrons não-ligante da hidroxila do aduto **2** a um dos hidrogênios do ácido sulfúrico, resultando num intermediário catiônico hábil para realizar um ligação de hidrogênio intramolecular. Em seguida, o par de elétrons não-ligante do nitrogênio da sulfonamida ataca o carbono sp^2 terminal do intermediário deslocando a densidade eletrônica no sentido do oxigênio carbonílico, em uma adição tipo Michael. Na sequência, o intermediário catiônico decompõe-se liberando uma molécula de água e o ânion hidrogenossulfato remove um dos prótons acídicos do átomo de nitrogênio, levando à formação do produto **6e**.

A seguir, serão discutidos, como exemplos, os dados utilizados na caracterização de duas aliilsulfonamidas com dupla ligação interna. Os dados das demais aliilsulfonamidas sintetizadas encontram-se no Anexo 1.

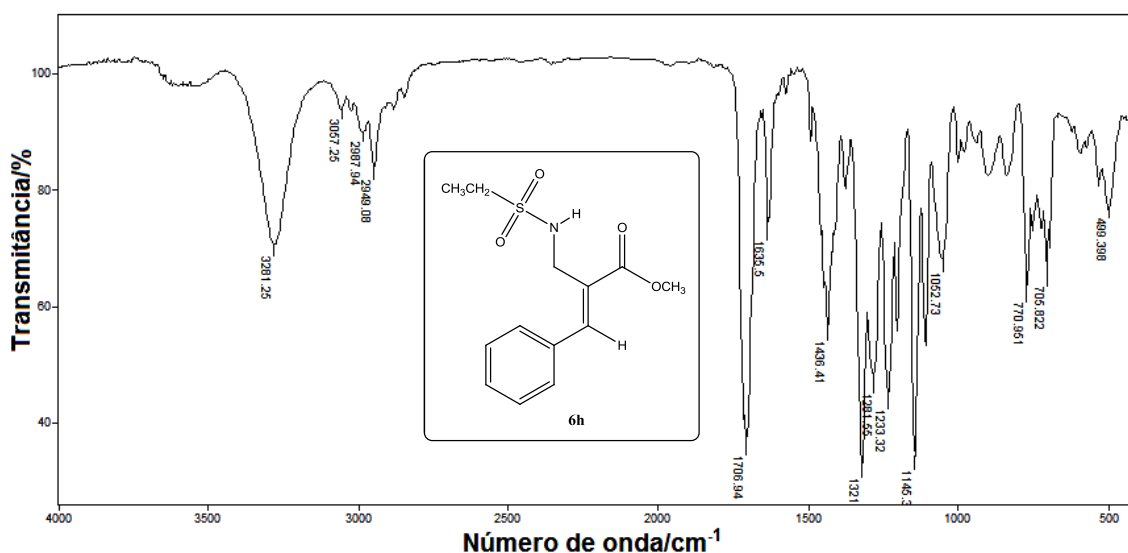


Figura 1.16: Espectro vibracional do composto **6h**

No espectro do composto **6h** no infravermelho (Figura 1.16), a banda larga em 3281 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação N-H. Nota-se que essa banda é mais estreita e aparece em número de onda menor do que a banda devida ao estiramento da ligação O-H (3446 cm^{-1}) presente no espectro do composto precursor (**2**). O aparecimento de uma única banda nessa região, diferentemente das duas bandas (em 3351 e 3264 cm^{-1}) observadas no espectro da sulfonamida primária precursora (**5h**) (Anexo 1), também auxiliou na comprovação da ocorrência da reação.

A banda fraca em 3057 cm^{-1} no espectro da Figura 1.16, deve-se aos estiramentos das ligações $C_{sp^2}\text{-H}$ e, as bandas em 2957 e 2949 cm^{-1} aos estiramentos das ligações $C_{sp^3}\text{-H}$.

A banda relacionada ao estiramento da ligação $C=O$ (1706 cm^{-1}) do grupo éster presente em todos os espectros no infravermelho obtidos para os compostos sintetizados neste trabalho (exceto os espectros das sulfonamidas primárias) aparece em número de onda significativamente menor para maior parte das alilsulfonamidas com dupla ligação interna, devido ao maior sistema conjugado presente nas estruturas desses compostos (Figura 1.17).

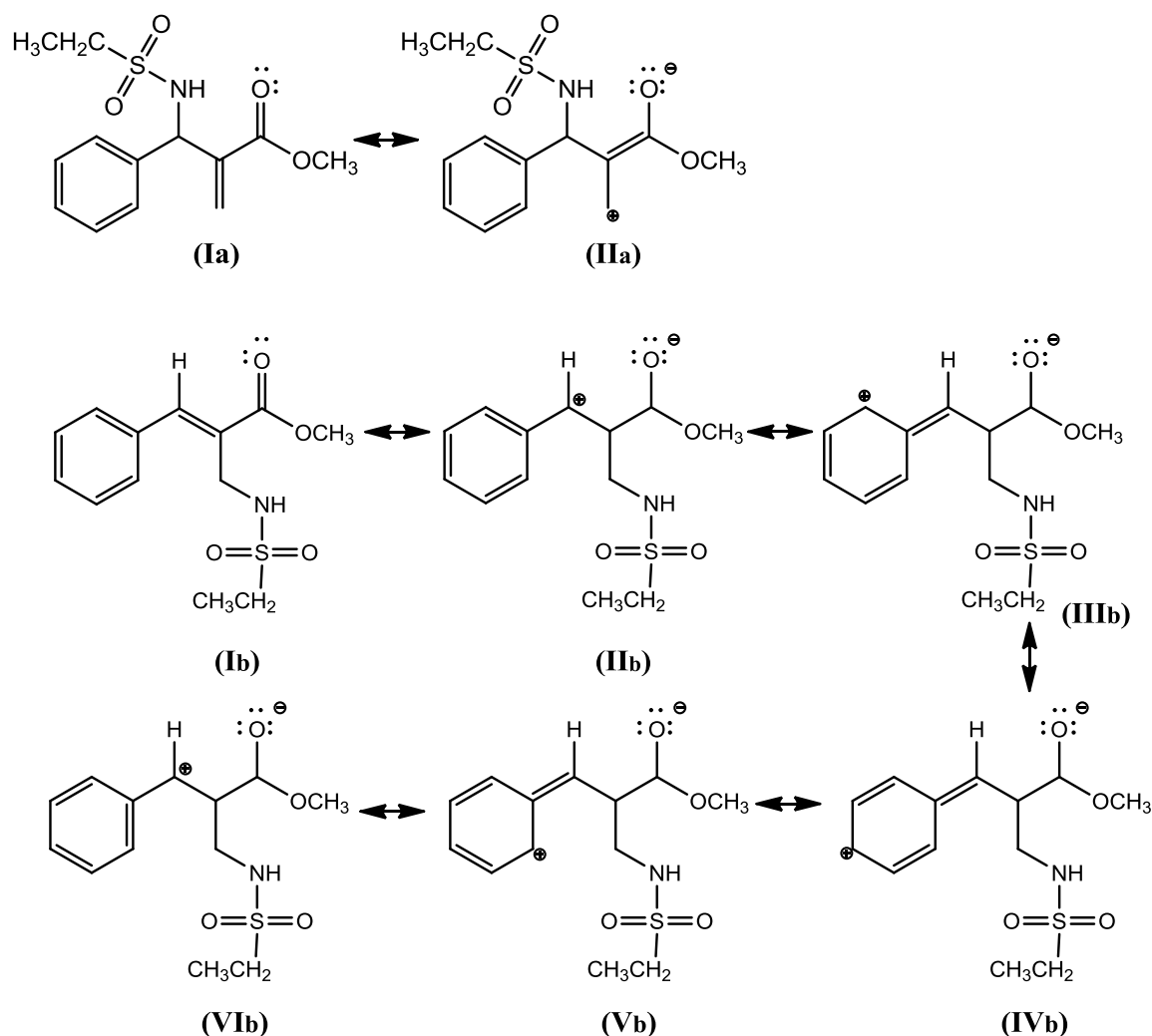


Figura 1.17: Estruturas de ressonância para uma alilsulfonamida com dupla ligação externa (Ia-IIa) e para uma alilsulfonamida com dupla ligação interna (Ib-VIb)

Em 1321 e 1145 cm^{-1} aparecem as bandas devidas aos estiramentos assimétrico e simétrico das ligações $\text{S}=\text{O}$ do grupo sulfona, respectivamente.

O espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C do composto **6h** (Figura 1.18) apresentou onze sinais, que estão de acordo com os onze grupos químicos de carbonos presentes na estrutura do composto. Os quatro primeiros sinais abaixo de $\delta 55,0$ correspondem aos quatro carbonos saturados. C-13 é o carbono mais blindado e aparece com o menor deslocamento químico ($\delta 8,19$), C-12 tem o deslocamento químico aumentado ($\delta 46,48$) por estar diretamente ligado ao grupo sulfona que exerce forte efeito indutivo retirador de elétrons. O sinal da metoxila (C-4) aparece nos espectros de todas as alilssulfonamidas

sintetizadas (δ 52) sofrendo variações muito pequenas de deslocamento químico. O sinal em δ 40,2 pertence, portanto, a C-3.

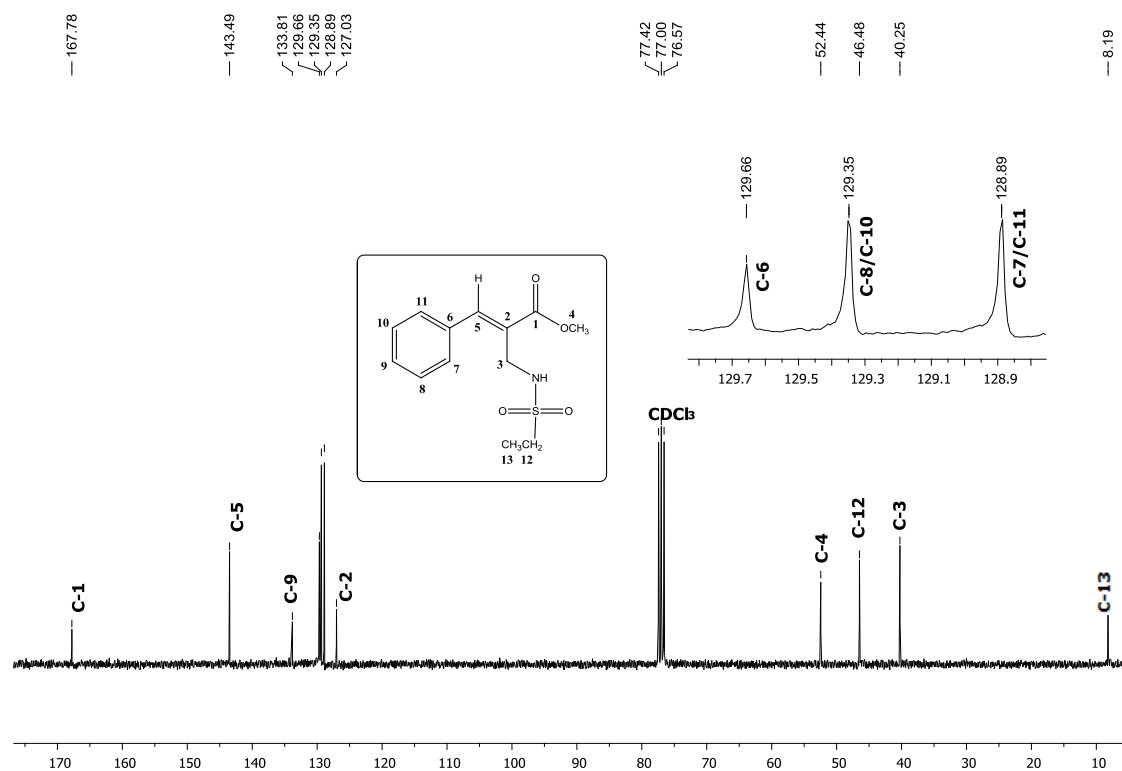


Figura 1.18: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6h**

O sinal de maior deslocamento químico (δ 167,8) no espectro do composto **6h** (Figura 1.18) corresponde ao do carbono carbonílico do grupo éster (C-1), que se encontra dentro da faixa estimada para ésteres (δ 165-175). O sinal do carbono sp^2 C-5, ligado diretamente ao anel aromático, geralmente aparece com deslocamento químico maior que os dos carbonos do anel aromático (SILVERTEIN *et al.*, 2005), e foi observado em δ 145,5. Os dois sinais mais intensos da expansão na Figura 1.18 são referentes aos dois grupos químicos de carbonos equivalentes do anel aromático, C-8/C-10 em δ 129,3 e C-7/C-11 em δ 128,9.

O espectro de RMN de ^1H do composto **6h** (Figura 1.19) apresentou seis sinais isolados e três sinais sobrepostos, que estão em concordância com os nove sinais esperados para os diferentes grupos químicos de hidrogênios equivalentes presentes na estrutura do composto.

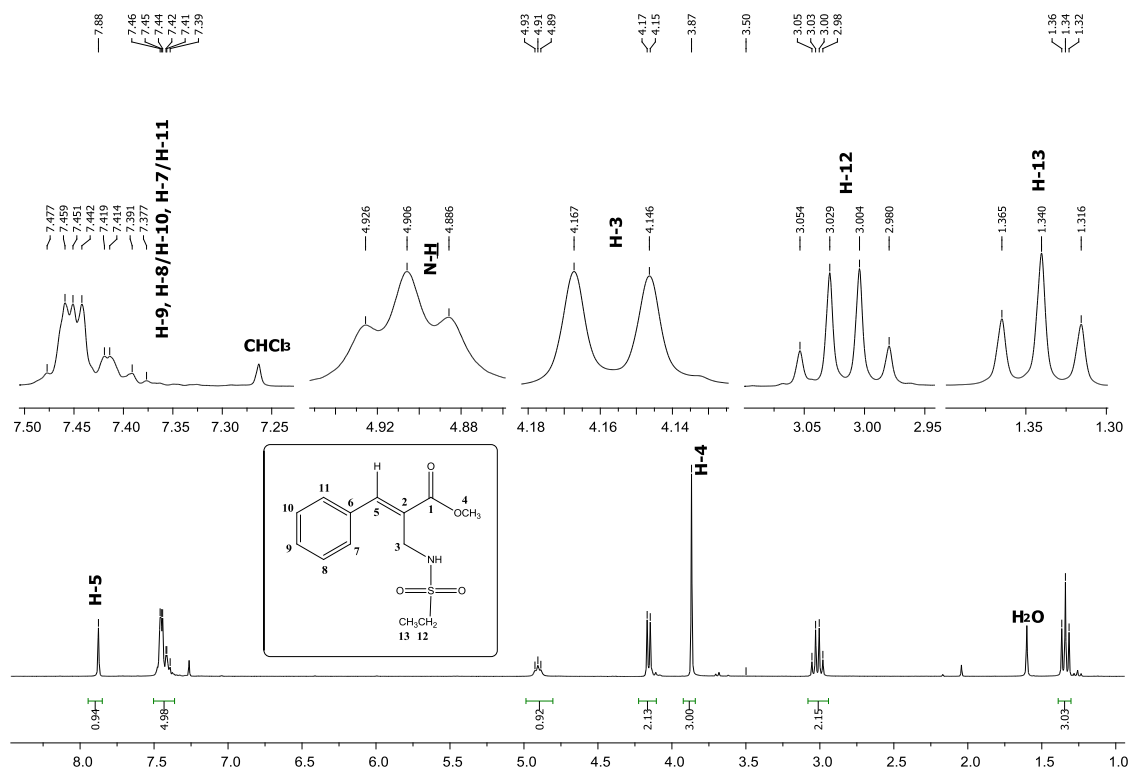


Figura 1.19: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6h**

O tripleto em δ 1,34 ($J = 7$ Hz) observado na Figura 1.19 corresponde ao sinal dos três hidrogênios H-13. O quarteto em δ 3,02 ($J = 7$ Hz) representa o sinal dos três hidrogênios H-12. O simpleto intenso em δ 3,87 é o sinal oriundo dos três hidrogênios da metoxila (H-4). O duplete em δ 4,16 ($J = 6$ Hz) corresponde ao sinal dos dois hidrogênios H-3, e o tripleto em δ 4,89 ($J = 6$ Hz) se refere ao grupo N-H. Os valores das constantes de acoplamento confirmam que os dois grupos químicos de hidrogênios estão acoplados. O multipletto em δ 7,38-7,48 engloba os sinais dos cinco hidrogênios aromáticos confirmados pelo valor da integral, e o simpleto em δ 7,88 representa o sinal do hidrogênio 5, altamente desblindado devido à conjugação da dupla ligação C=C com a carbonila e por sofrer desblindagem sob o efeito do campo magnético do anel aromático.

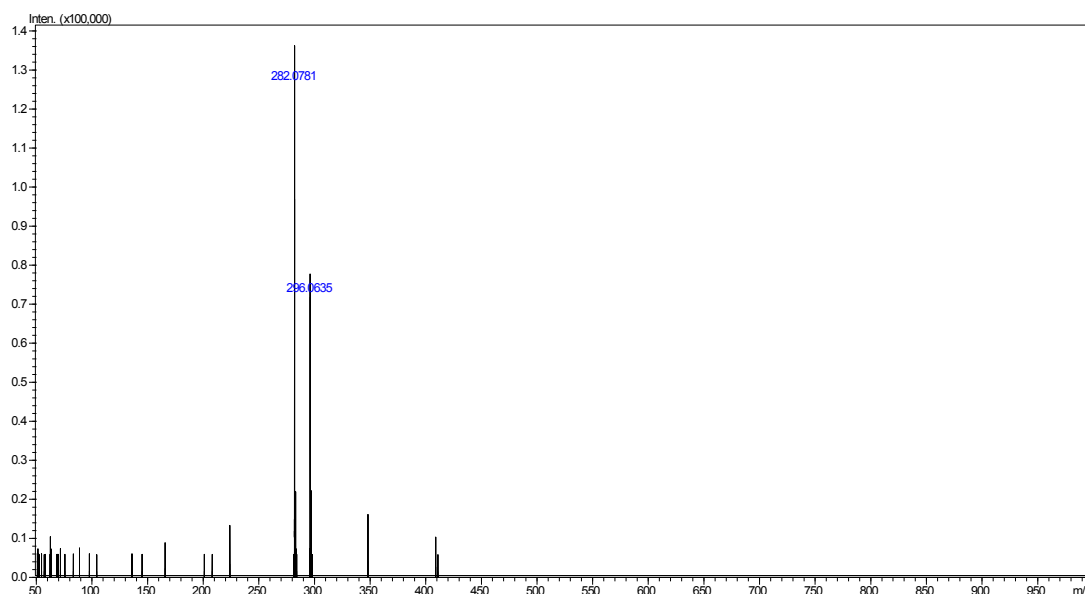


Figura 1.20: Espectro de massas do composto **6h**

A fórmula molecular do composto **6h** foi confirmada através da obtenção do espectro de massas de alta resolução com ionização por electrospray (HR-ESI-MS) apresentado na Figura 1.20. Observa-se no espectro que o pico de maior abundância relativa corresponde à espécie $[M-H]^-$ com massa exata igual a 282,0781 (Figura 1.21) que, ao ser comparada à massa exata teórica para a mesma espécie (282,0806) resulta num erro experimental de apenas 8,86 ppm.

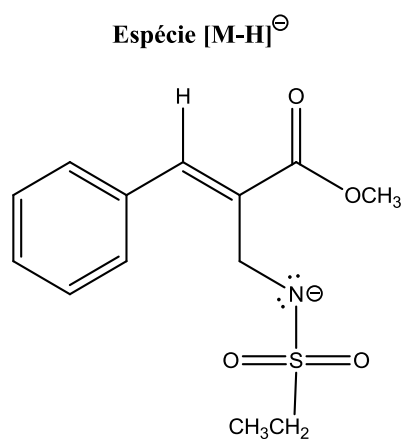


Figura 1.21: Estrutura provável para a espécie $[M-H]^-$ do composto **6h**

Para exemplificar a análise dos dados espectroscópicos das alilsulfonamidas aromáticas, a Figura 1.22 apresenta o espectro no infravermelho do composto **6a**. O espectro é bastante semelhante ao do composto **6h**. Porém, como **6a** apresenta um anel aromático adicional (O grupo

-C₆H₄F), no seu espectro aparece uma banda média e aguda em 847 cm⁻¹ que sinaliza para a presença de um anel aromático 1,4-dissubstituído na amostra. (SILVERTEIN *et al.*, 2005).

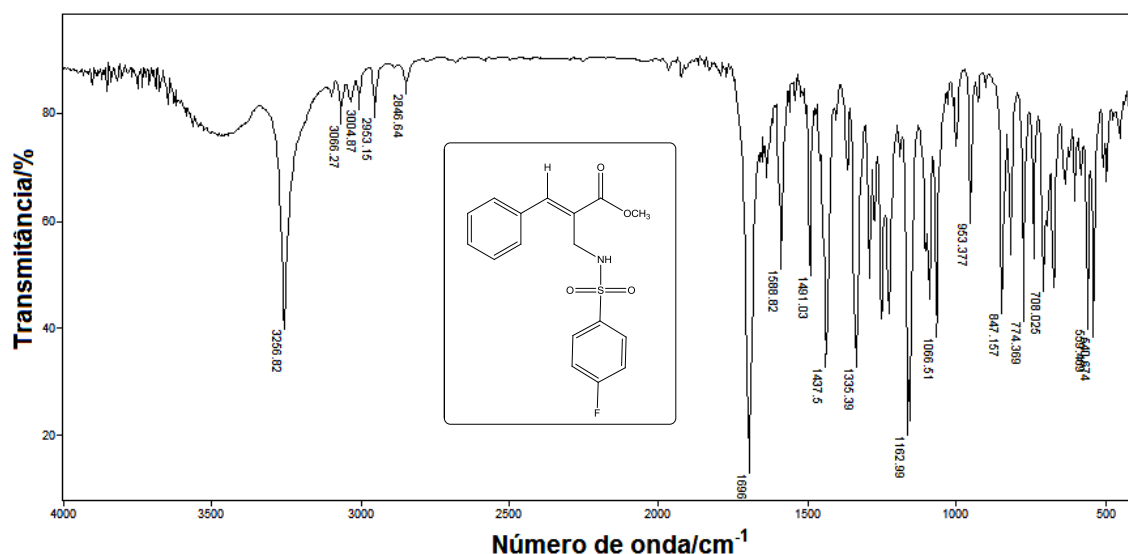


Figura 1.22: Espectro vibracional do composto **6a**

No espectro de ressonância magnética nuclear de ¹³C do composto **6a** (Figura 1.23) nota-se um grande número de sinais acima de 115 ppm. Os simpletos correspondentes aos carbonos C-9, C-7/C-11, C-8/C-10 e C-2 são os mesmos sinais também presentes no RMN de ¹³C do composto **6h**, e caracterizam o anel aromático monossubstituído derivado do aduto de Morita-Baylis-Hillman. Os dupletos intensos em δ 116,05-116,35 e δ 129,86-129,99 representam os dois grupos químicos de carbonos aromáticos equivalentes do anel 1,4-dissubstituído. Todos os sinais de ¹³C deste anel foram desdobrados pelo acoplamento com o átomo de flúor que apresenta número de spin(ℓ) = 1/2. Portanto, de acordo com a regra 2 ℓ +1, o sinal é um duplete. Os outros dois dupletos de menor intensidade se referem aos carbonos aromáticos C-12 (δ 135,60-135,64) e C-15 (δ 163,35-166,73). Este último tem o deslocamento químico mais alto por estar diretamente ligado ao átomo de flúor, que é muito eletronegativo. A Figura 1.24 apresenta o espectro de RMN de ¹H da alilsulfonamida **6a**.

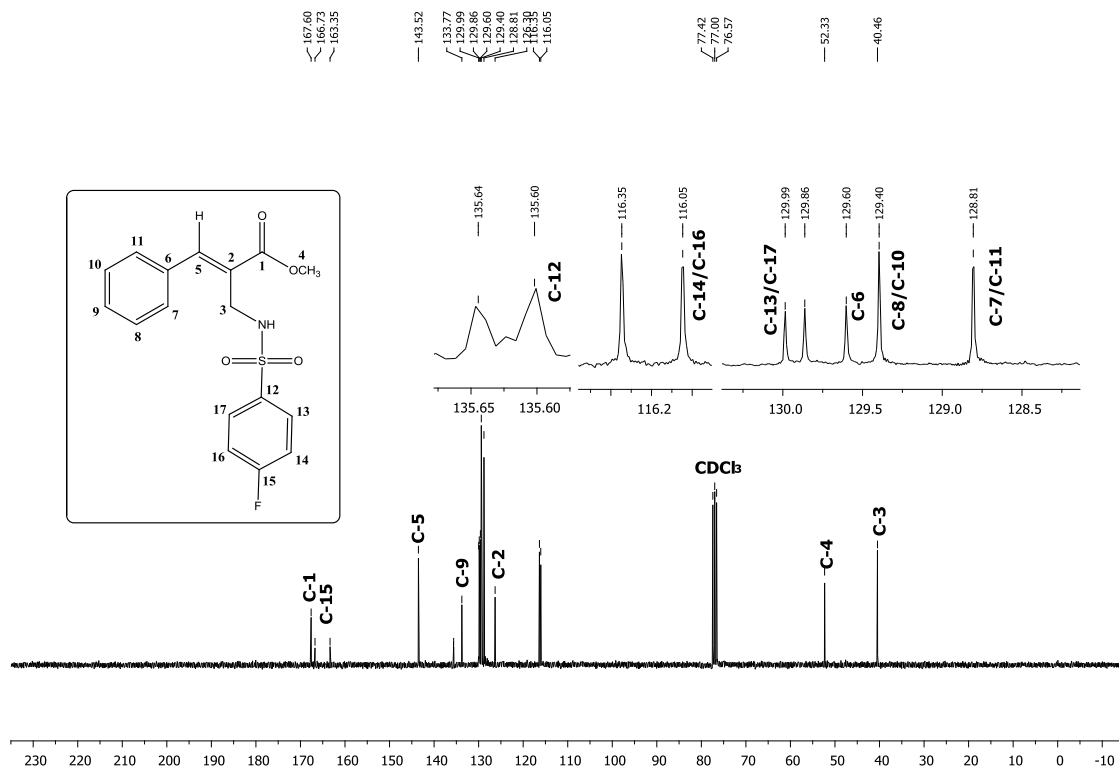


Figura 1.23: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **6a**

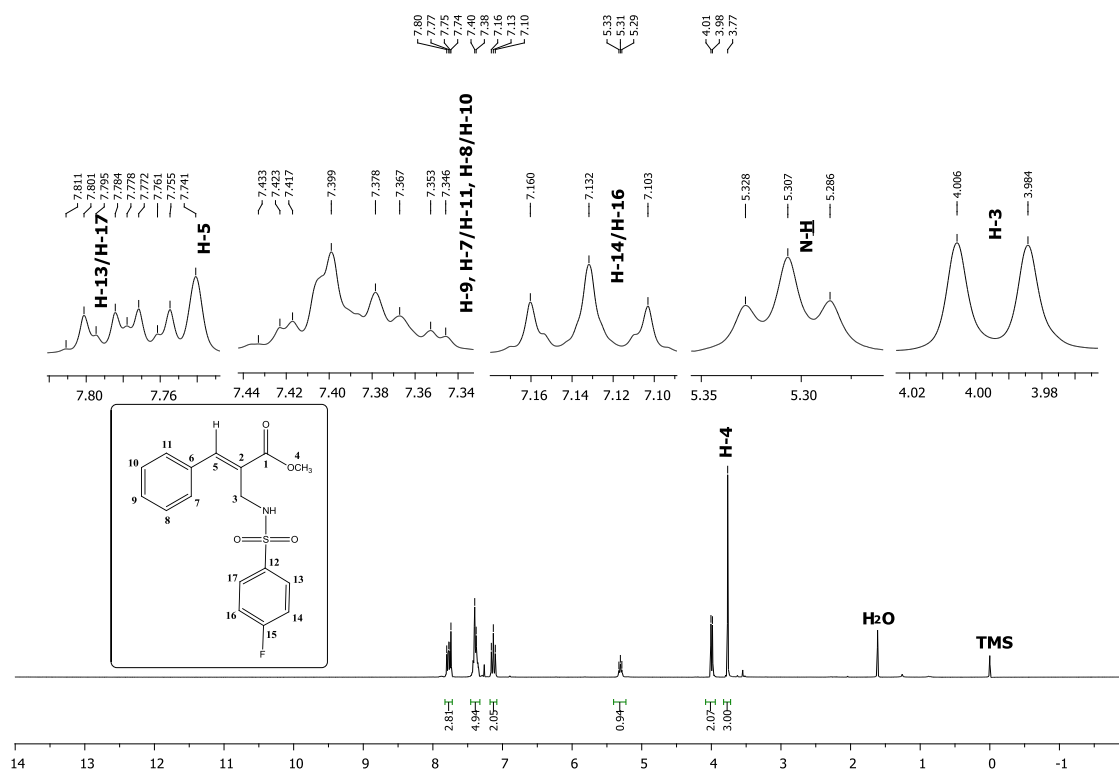


Figura 1.24: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **6a**

No espectro de RMN de ^1H do composto **6a**, o multipletto em δ 7,09-7,17 é o sinal dos hidrogênios H-14 e H-16, que acoplam com o flúor e com os hidrogênios vizinhos H-13 e H-17.

Algumas das atribuições propostas para os sinais dos espectros de RMN de ^{13}C e ^1H das alilsulfonamidas com dupla ligação interna foram confirmados pelos espectros bidimensionais COSY e HETCOR obtidos para o composto **6c** (ANEXO 1).

A fórmula molecular do composto **6a** também foi confirmada através da obtenção de um espectro de massas de alta resolução com ionização por electrospray (HR-ESI-MS), apresentado na Figura 1.25. Observa-se no espectro que praticamente não houve fragmentação. A espécie $[\text{M}-\text{H}]^-$ com massa exata igual a 348,0705, corresponde a um erro experimental de apenas 1,72 ppm.

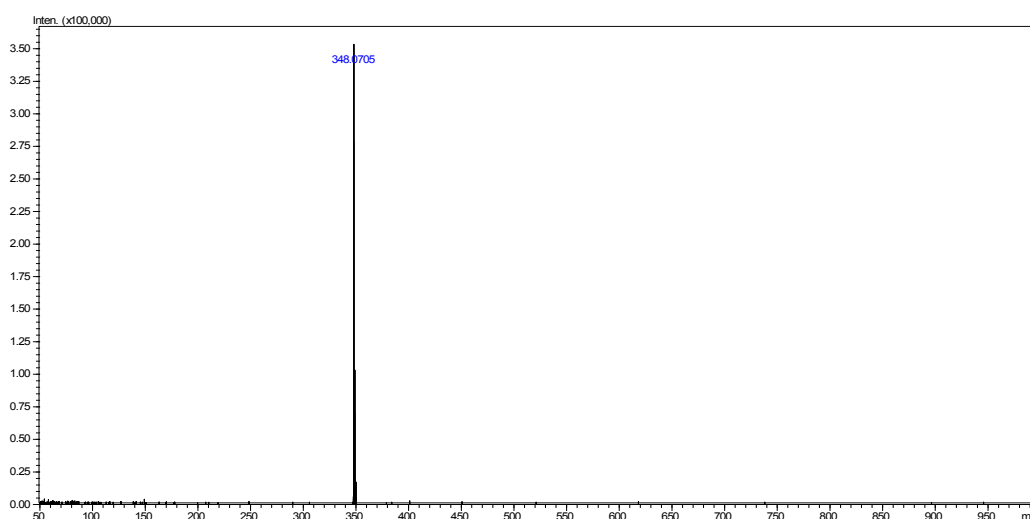
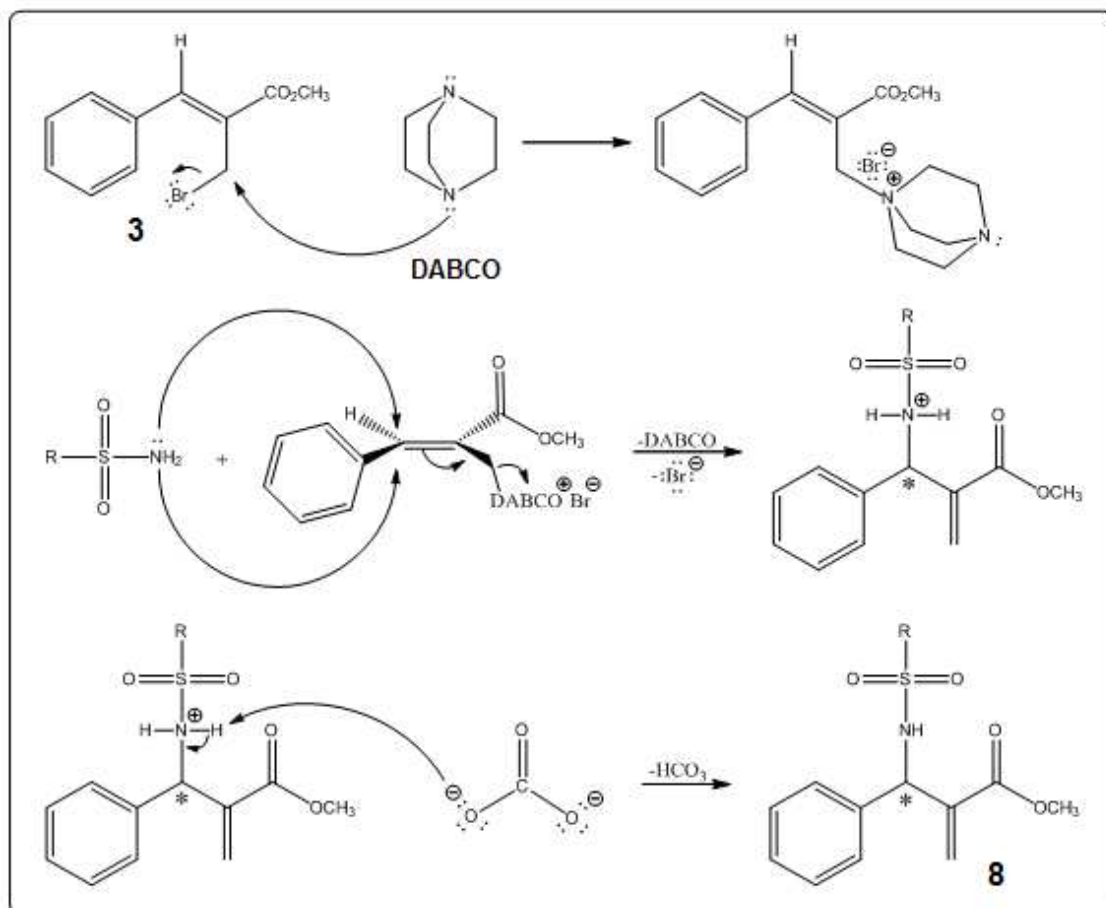


Figura 1.25: Espectro de massas do composto **6a**

1.4.5 Síntese das alilsulfonamidas com dupla ligação externa (8a-e, 8h-j)

A síntese das alilsulfonamidas com dupla ligação externa foi efetuada reagindo-se primeiramente o brometo **3** com DABCO em acetonitrila. Após 40 minutos, adicionaram-se à mistura reacional os reagentes carbonato de potássio e a sulfonamida apropriada, segundo o procedimento descrito por Kim e colaboradores (2012). Um mecanismo proposto para essa reação é apresentado no Esquema 1.17.



Esquema 1.17: Mecanismo proposto para a reação de formação das aliisulfonamidas com dupla ligação externa (**8a-e**, **8h-j**)

Na primeira etapa, tem-se o ataque nucleofílico do DABCO ao carbono sp^3 eletrofílico do brometo **3**, ocorrendo uma reação de substituição nucleofílica bimolecular com o ânion brometo na condição de grupo abandonador. O DABCO é uma amina terciária de elevado poder nucleofílico, graças a sua conformação rígida resultando numa boa disponibilidade do par de elétrons não-ligante de cada átomo de nitrogênio. Essa primeira etapa é crucial para que a reação forneça o produto desejado, pois o DABCO (grupo volumoso) ao mesmo tempo que protege o sítio eletrofílico da molécula correspondente ao carbono sp^3 , ativa o sítio eletrofílico do carbono sp^2 , através do efeito indutivo do nitrogênio positivo. Na segunda etapa, ocorre o ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio da sulfonamida ao carbono sp^2 com concomitante saída do DABCO em uma reação de substituição do tipo adição-eliminação-1,3, por qualquer dos lados do plano da dupla ligação, que são estereoquimicamente equivalentes, resultando em intermediários catiônicos que são uma mistura racêmica. Na última etapa, o ânion carbonato abstrai o próton ácido desses

intermediários, formando como produto final uma alilssulfonamida com dupla ligação externa, na forma de um racemato.

A reação foi realizada à temperatura ambiente com o objetivo de favorecer a formação do produto cinético. Os pares de enantiômeros formados não foram isolados. Assim, os dados de caracterização aqui apresentados referem-se a uma mistura racêmica de enantiômeros.

Ao todo foram sintetizados oito pares de enantiômeros inéditos de alilssulfonamidas com dupla ligação externa. As técnicas de caracterização e estimativa de pureza das amostras foram as mesmas empregadas para a caracterização das alilssulfonamidas com dupla ligação interna.

A seguir, serão discutidos, como exemplo, os dados utilizados na caracterização de duas alilssulfonamidas com dupla ligação externa. Os espectros das demais alilssulfonamidas sintetizadas desta série encontram-se no Anexo 1.

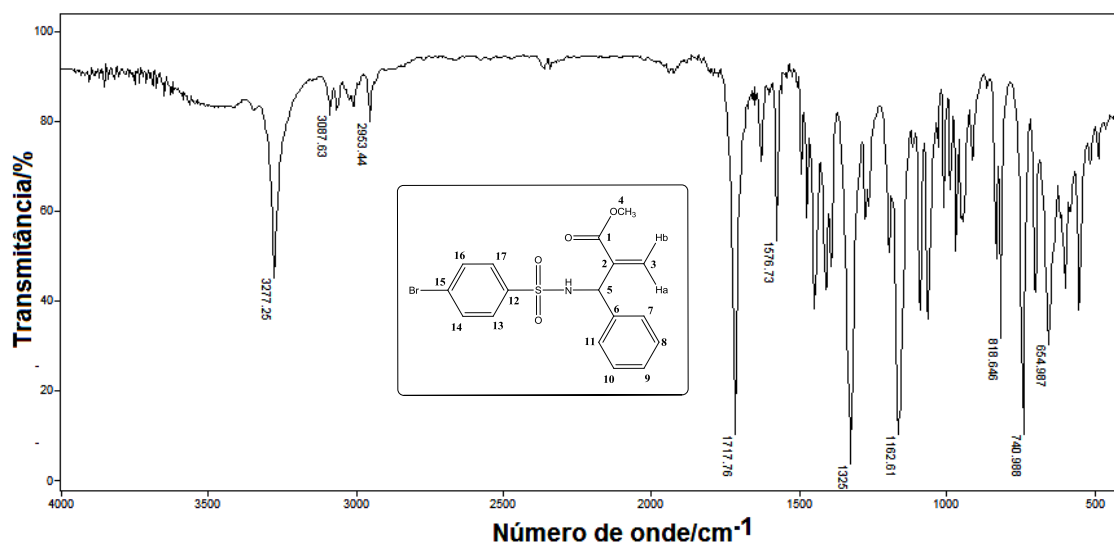


Figura 1.26: Espectro vibracional do composto **8c**

O espectro do composto **8c** no infravermelho (Figura 1.26) apresenta as bandas que caracterizam os principais grupos funcionais e tipos de ligação química do composto que também aparecem nos espectros das alilssulfonamidas com dupla ligação interna já apresentados.

Um aspecto interessante, é que em todos os espectros das alilssulfonamidas com dupla ligação interna a banda relacionada ao estiramento da ligação N-H apresentou número de onda de absorção menor do que os das

respectivas alilsulfonamidas com dupla ligação externa. É provável que esse fato encontre explicação na maior possibilidade de realizar uma ligação de hidrogênio intramolecular das alilsulfonamidas com dupla ligação interna, o que enfraquece a ligação N-H (Figura 1.27).

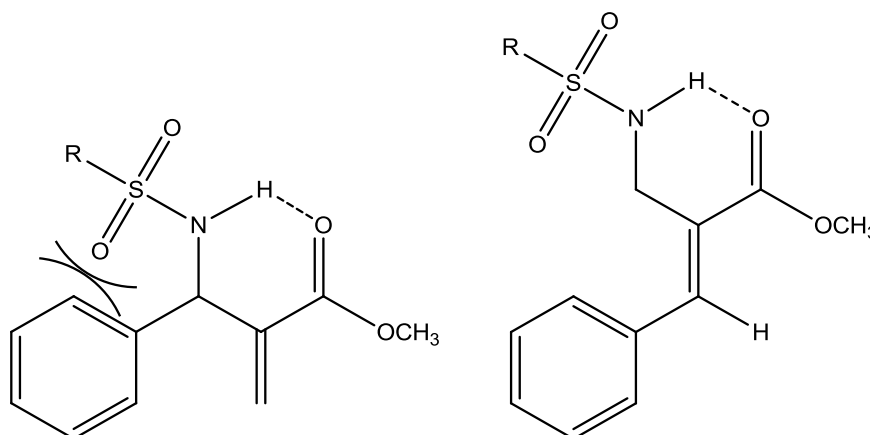


Figura 1.27: Formação de ligação de hidrogênio intramolecular em uma alilsulfonamida com dupla ligação externa (à esquerda) e interna (à direita). Ao contrário da primeira, a segunda é capaz de realizar a interação relativamente livre de tensões estéricas

O espectro de ressonância magnética nuclear de ^{13}C do composto **8c** apresentou treze sinais que estão de acordo com o esperado para os treze grupos químicos de carbonos equivalentes presentes na estrutura do composto (Figura 1.28). Os dois primeiros sinais abaixo de δ 60 correspondem aos dois carbonos saturados do composto. O sinal da metoxila (C-4) aparece nos espectros de todas as alilsulfonamidas sintetizadas em δ 52 sofrendo variações muito pequenas de deslocamento químico, enquanto que o sinal de C-5 aparece nos espectros de todas as alilsulfonamidas com dupla ligação externa um pouco abaixo de 60 ppm e, no caso das alilsulfonamidas com dupla ligação interna, em valores de deslocamentos químicos muito altos, uma vez que naquelas este é um carbono sp^2 .

Na região dos carbonos sp^2 (acima de 100 ppm), o sinal para C-15 aparece em deslocamento químico mais baixo do que na maioria dos outros espectros, devido ao bromo ser um átomo grande que doa densidade eletrônica para esse carbono deixando-o mais blindado. Os deslocamentos químicos para os grupos de carbonos equivalentes C-8/C10 e C-7/C-11 pertencentes ao grupo fenila foram identificados pelo deslocamento químico apresentado por esses carbonos nos espectros das alilsulfonamidas derivadas

de sulfonamidas primárias alifáticas. Os outros dois sinais mais intensos, de C-14/C16 e C-13/C-17 pertencentes ao anel aromático 1,4-dissubstituído foram atribuídos de acordo com os cálculos realizados para um anel com os substituintes bromo e sulfonamida (SILVERSTEIN *et al.*, 2000).

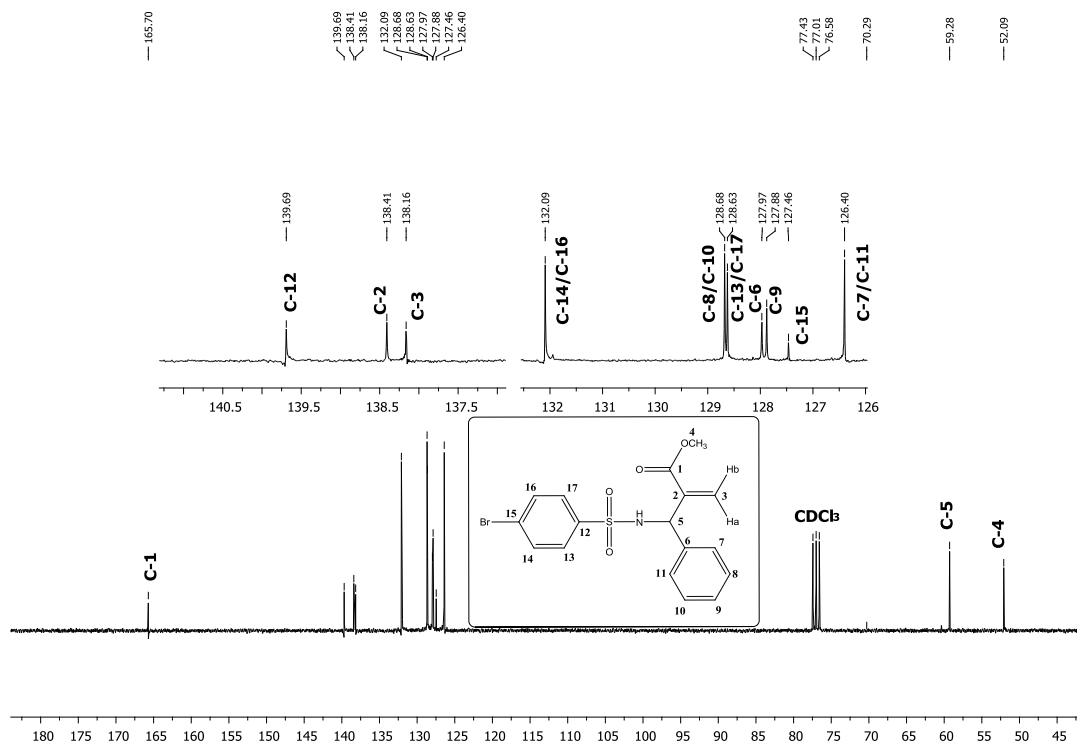


Figura 1.28: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8c**

O espectro de RMN de ^1H do composto **8c** apresenta oito sinais isolados e dois sinais sobrepostos que estão em concordância com os dez sinais esperados para os diferentes grupos químicos de hidrogênios equivalentes presentes na estrutura do composto (Figura 1.29).

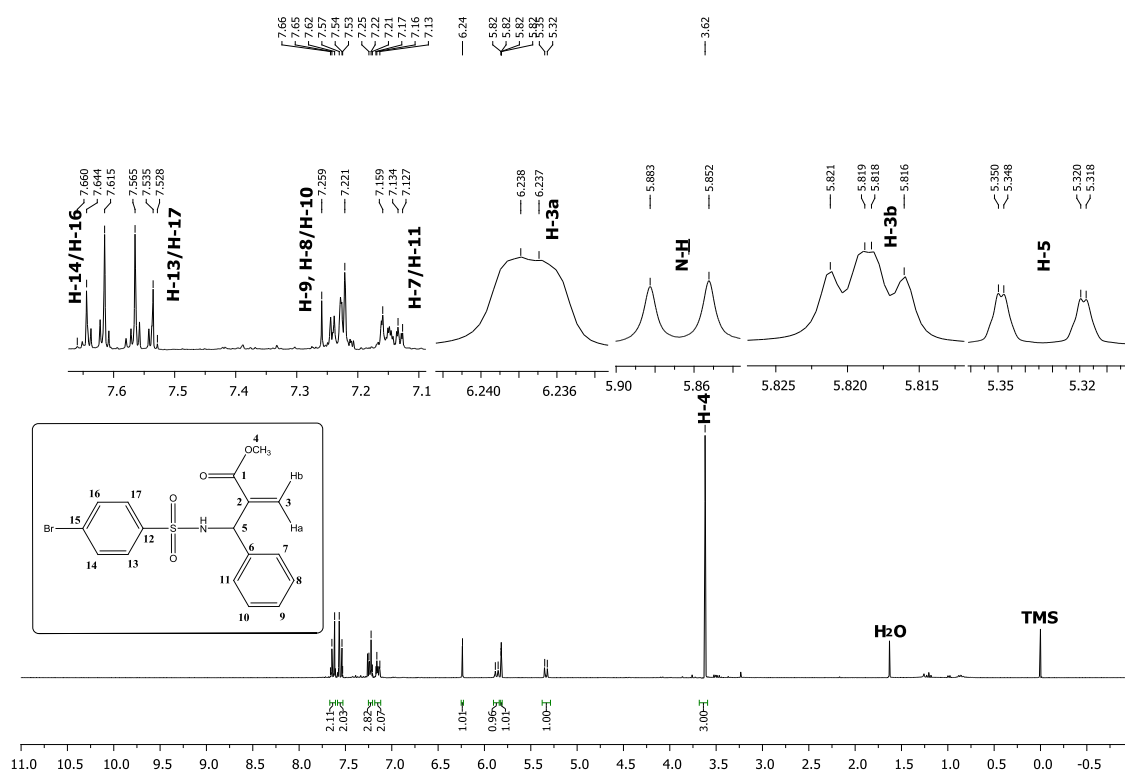


Figura 1.29: Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **8c**

O duplo duplete em δ 5,33 no espectro de **8c** corresponde ao sinal de H-5, que é desdobrado pelo acoplamento com o hidrogênio N-H vizinho ($J_{H5,N-H} = 9$ Hz) e pelo acoplamento em w com H-3b ($J_{H5,3b} = 0,6$ Hz). O outro duplo duplete em δ 5,82 se refere ao sinal de H-3b, devido ao acoplamento geminal com H-3a ($J_{3b,3a} = 0,9$ Hz) e ao acoplamento em w com H-5 ($J_{3b,5} = 0,6$ Hz). Como as constantes de acoplamento são próximas, o sinal apresenta ser um tripleto.

O duplete em δ 5,87 é o sinal oriundo do N-H como resultado do acoplamento com H-5 ($J_{N-H,H-5} = 9$ Hz). O simpleto largo em δ 6,23 corresponde ao sinal de H-3a, aparentemente um simpleto largo, pois realiza apenas o acoplamento geminal de 0,6 Hz.

O modelo molecular tridimensional apresentado na Figura 1.30 é uma das conformações de baixa energia possíveis para o composto **8c**, obtida através do programa ChemDraw[®]. Os hidrogênios H-5 e H-3b estão destacados em verde. Observando-se esse dois átomos juntamente com as ligações químicas e outros núcleos atômicos que os interligam, é possível notar o formato aproximado de um W.

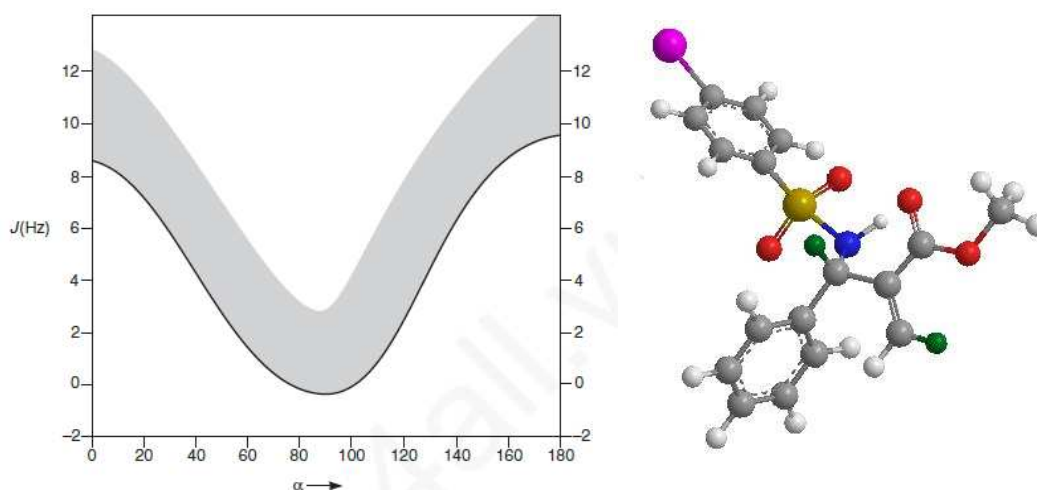


Figura 1.30: Relação de Karplus para dois hidrogênios J_3 (à esquerda), e uma conformação de baixa energia para o composto **8c** (à direita)

O gráfico à esquerda na Figura 1.30 é conhecido como relação de Karplus. Ele exibe a variação da constante de acoplamento (J) entre dois hidrogênios vizinhos (J_3) em função do ângulo diedro (α) entre os mesmos (PAVIA *et al.*, 2009). No caso de hidrogênios J_5 , como os que participam de um acoplamento em W, apenas os valores de ângulo diedro próximos de zero resultam em desdobramento. O hidrogênio H-3a não se acopla com H-5, já que não é possível um conformero em W envolvendo H-3a e H-5.

O multipletto com integral aproximada igual a 3 em δ 7,22-7,26 no espectro da Figura 1.29, se refere aos sinais sobrepostos de dois hidrogênios aromáticos equivalentes com o de H-9. Os dois multipletos de maior deslocamento químico correspondem aos sinais dos dois grupos de hidrogênios equivalentes do anel aromático 1,4-substituído (H-14/H-16, H-13/H-17). Percebe-se que cada sinal é formado por dois picos mais intensos, que são o resultado do acoplamento principal entre os hidrogênios H-14/H-16 e H-13/H-17 e vice-versa, gerando um dupletto.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , e o experimento de HMBC para o composto **8d** apresentados a seguir (Figuras 1.31 e 1.32), permitem a confirmação de algumas das atribuições propostas para o composto **8c**.

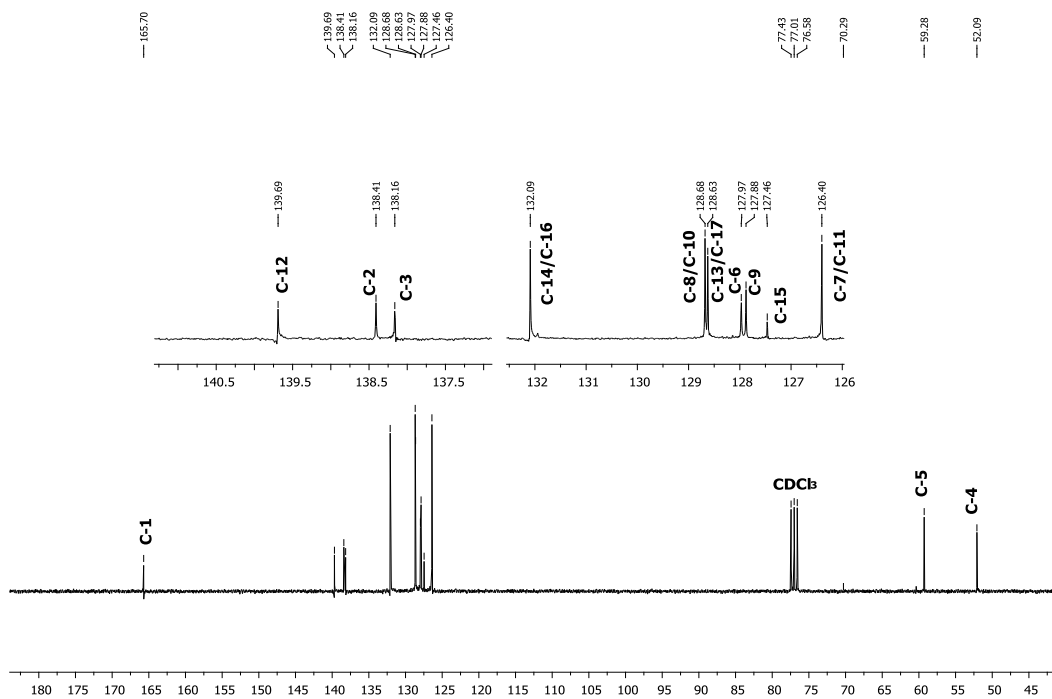


Figura 1.31: Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **8d**

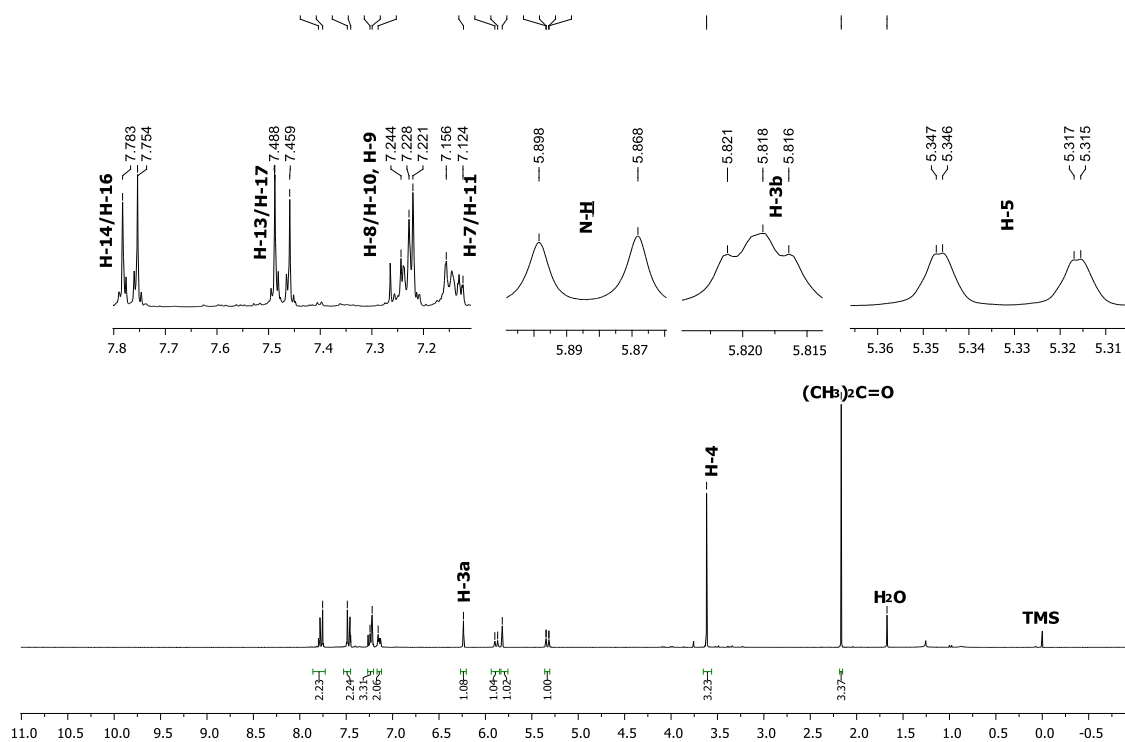


Figura 1.32: Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **8d**

Um experimento de HMBC fornece um mapa de contornos onde são observados os acoplamentos entre átomos de carbono e de hidrogênio separados por três ligações químicas ($^{13}\text{C}-^1\text{H}$, J_3) (Figura 1.38). Observando a estrutura do composto **8d** (Figura 1.33), nota-se que para C-5 são esperados três acoplamentos com os hidrogênios: H-3b, H-3a e H-7, H-11. Os dois primeiros acoplamentos podem ser observados na Figura 1.38 nos pontos sobrepostos com as coordenadas (5,82; 58,91) e (6,25; 59,23), respectivamente.

Para C-15, espera-se um acoplamento com os hidrogênios H-13/H-17, que foi identificado pelas coordenadas (7,46; 99,70).

Para os carbonos C-7/C-11, esperam-se dois acoplamentos com os hidrogênios H-5 e H-9, que estão de acordo com as coordenadas (5,32; 126,54) e (7,20; 126,47). Os carbonos C-3 e C-14/C-16 apresentam deslocamentos químicos muito próximos, mas C-3 deve acoplar tão somente com H-5, enquanto que C-14/C-16 acoplam apenas com os hidrogênios H-14/H-16, e estes acoplamentos foram contatados nas coordenadas (5,31; 138,22) e (8,01, 137,93), respectivamente. Enfim, o ponto com as coordenadas (6,23; 165,59) representa o acoplamento entre C-1 e H-3a. É possível também observar os pontos sobrepostos dos acoplamentos entre C-1 e os hidrogênios H-4, H-5 e H-3b, porém suas coordenadas não foram destacadas. Não foi possível discriminar os sinais de outros acoplamentos $^{13}\text{C}-^1\text{H}$ (J_3) presentes no espectro devido à proximidade dos sinais paralelos.

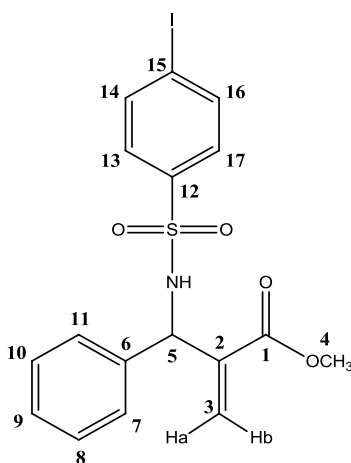


Figura 1.33: Estrutura do composto **8d**

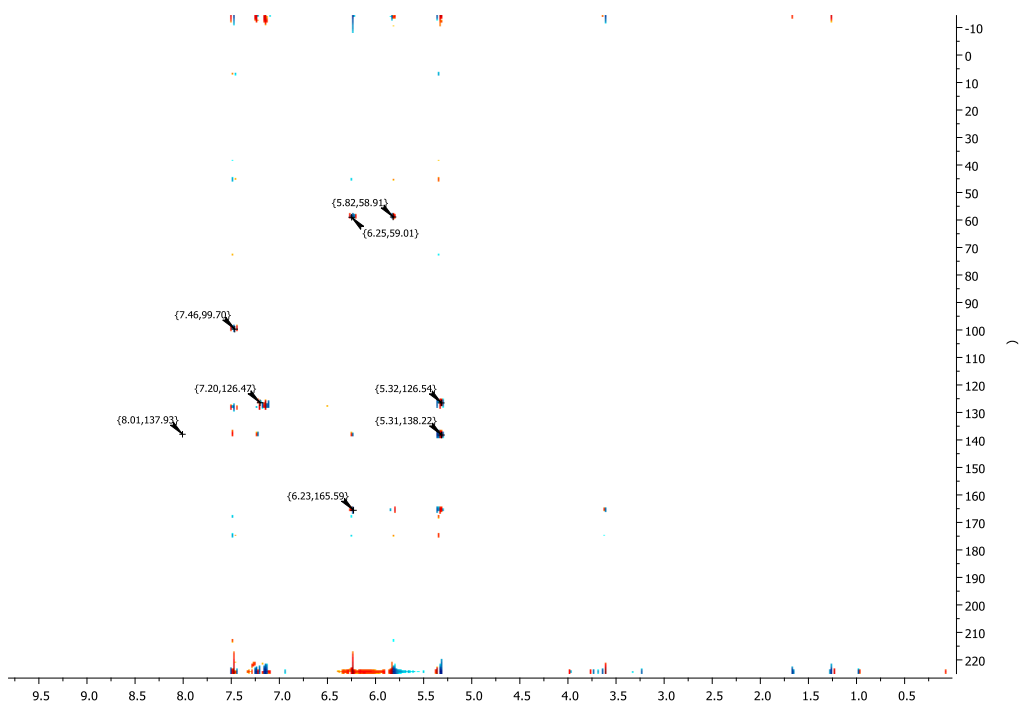


Figura 1.34: Mapa de contornos HMBC do composto **8d**

Nas Figuras 1.35 e 1.36 estão apresentados os espectros de massas de alta resolução por ionização por eletrospray para os compostos **8c** e **8d**. A espécie $[M-H]^-$ com massa exata igual a 409,9851 no espectro de **8c** corresponde a um erro experimental de apenas 9,51 ppm, confirmando a fórmula molecular proposta para o composto.

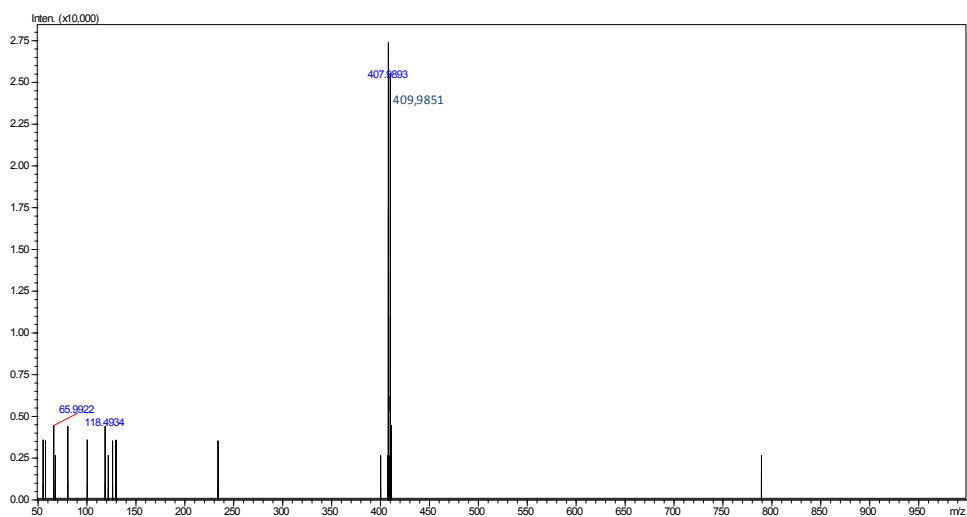


Figura 1.35: Espectro de massas do composto **8c**

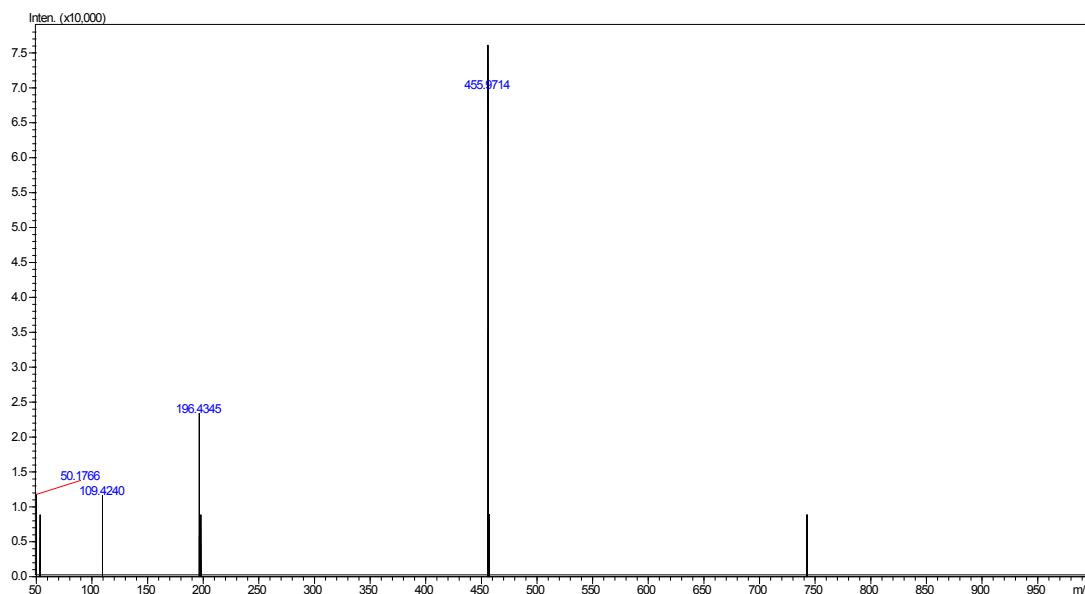


Figura 1.36: Espectro de massas do composto **8d**

1.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo descreveu-se a síntese de oito substâncias não-inéditas: seis sulfonamidas primárias (**5a**, **5c-d**, **5h-j**), um aduto de Morita-Baylis-Hillman (**2**) e seu brometo derivado (**3**). A síntese desses compostos apresentou rendimentos na faixa de 58 – 97% (sulfonamidas), 68% (**2**) e 84% (**3**). A pureza dessas substâncias (exceto **2** e **3** que são óleos) foi estimada com base nas faixas de temperatura de fusão, sendo que para as sulfonamidas os valores variaram entre 0,5 e 1,0 °C, sinalizando para um grau de pureza satisfatório. As estruturas moleculares para as substâncias não-inéditas foram confirmadas por comparação dos espectros na região do infravermelho com os disponíveis na literatura.

Descreveu-se também a síntese de dezoito substâncias inéditas: dez alilsulfonamidas com dupla ligação interna (**6a-j**) e oito alilsulfonamidas com dupla ligação externa (**8a-e**, **8h-j**). Os rendimentos alcançados variaram na faixa de 13 – 48% para estas, e de 45 – 89% para aquelas. A pureza dessas substâncias foi estimada a partir de faixas de temperatura de fusão estreitas. Os espectros no infravermelho obtidos para cada composto permitiram a identificação de algumas ligações químicas e grupos funcionais, enquanto os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C apresentaram o

número esperado de sinais, em deslocamentos químicos e multiplicidades compatíveis com as estruturas propostas. A fórmula molecular sugerida para cada composto foi confirmada pelos espectros de massa de alta resolução obtidos (exceto para os compostos **6b** e **6g** que não puderam ser solubilizados em solventes compatíveis com o espectrômetro).

Em geral, as metodologias de síntese se mostraram apropriadas fornecendo os compostos almejados em rendimentos entre razoáveis e bons para os compostos não-inéditos e para as alilsulfonamidas com dupla ligação interna. Já o método utilizado na síntese das alilsulfonamidas com dupla ligação externa requer aprimoramentos em termos de melhoria dos rendimentos das reações. O tempo de reação para todas as reações realizadas foi adequado, não ultrapassando 24 horas em nenhum caso.

2 CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DAS ALILSULFONAMIDAS E DE SEUS PRECURSORES SINTÉTICOS

2.1 INTRODUÇÃO

Ofungo fitopatogênico *Colletotrichum acutatum* ataca diversas culturas e frutas tropicais, como laranja, limão, pêra e morango (KUPPER *et al.*, 2003). Este microorganismo pertence a um gênero que apresenta uma grande diversidade de formas. A Figura 2.1 apresenta duas formas para cada um dos seguintes fungos: *Colletotrichum acutatum* e *Colletotrichum gloeosporioides*.

Em geral, para se diferenciar as espécies observa-se a morfologia dos conídios, a presença ou a ausência de cerdas, a cor das colônias, a produção de pigmentos, a taxa de crescimento e as características do apressório. No entanto, a identificação definitiva de espécies de *Colletotrichum* com base na morfologia pode ser difícil em razão de existirem variações de morfologia dentro de uma mesma espécie. Assim, o emprego de técnicas moleculares durante a identificação é fundamental para se obterem resultados mais confiáveis (IVEY *et al.*, 2004).



Figura 2.1: Formas variadas de *C. acutatum* e *C. gloeosporioides*. À esquerda - *C. acutatum* isolado das plantas *Prunus communis* e *Anthriscus sylvestris*; no centro *C. gloeosporioides* isolado de *Aeschynomene virginica* e, à direita, *C. gloeosporioides* isolado de *Dioscorea alata* (WEIR et al., 2012; DAMM et al., 2012; DU et al., 2005)

A antracnose causada por várias espécies de *Colletotrichum* atinge uma ampla variedade de vegetais, legumes e frutas em todo o mundo, ocasionando grandes perdas para a produção agrícola. A doença pode se instalar nas folhas, caules, e frutos tanto na pré quanto na pós-colheita. Os sintomas típicos são lesões circulares com aspecto rosado ou alaranjado, devidas aos conídios (IVEY et al., 2004).

Nos cítricos, a queda prematura dos frutos causada por *Colletotrichum acutatum* é uma das doenças mais severas (KUPPER et al., 2012). As lesões alaranjadas presentes nas pétalas de flores abertas constituem o principal sintoma da doença, o que retarda a queda das pétalas que acabam secando no cálice. O ciclo de vida do fungo é dependente da disponibilidade de água livre e da umidade relativa do ar. As chuvas durante o período de abertura das flores (florada) contribuem para a ocorrência da doença (ROBERTO e BORGES, 2001).

A maneira mais eficiente de controle de fungos fitopatogênicos é o uso de agroquímicos. Seu emprego busca viabilizar o potencial de produtividade de determinada cultura (ZAMBOLIM et al., 2008). Os principais agroquímicos

utilizados no controle de pragas e doenças encontram-se distribuídos nas seguintes classes, de acordo com sua finalidade (VELASCO e CAPANEMA, 2006):

Acaricidas: usados no controle de ácaros;

Bactericidas: usados no controle de bactérias nocivas à agricultura;

Herbicidas: destinados a eliminar ou impedir o crescimento de ervas daninhas que competem com a cultura de interesse;

Inseticidas: usados no controle de insetos;

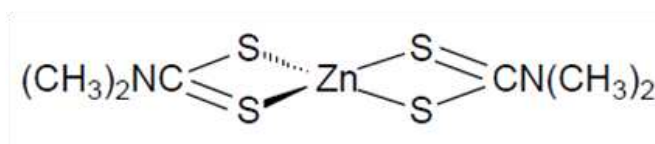
Raticidas: usados para eliminar ratos, marmotas, toupeiras, esquilos e camundongos;

Fungicidas: usados no combate a fungos fitopatogênicos, tanto nas culturas quanto nas sementes.

Dentre as classes de agroquímicos destinados ao controle de doenças de plantas, os fungicidas são responsáveis pelo maior percentual de vendas no mercado de pesticidas brasileiro (SINDAG, 2011).

Uma maneira de classificar os fungicidas é de acordo com o modo de ação do produto, alguns dos principais grupos de fungicidas são (ZAMBOLIM *et al.*, 2008):

Protetores (ação residual): são aplicados nos cultivares antes da penetração do patógeno, pois sua ação está relacionada à prevenção da germinação e penetração dos esporos fúngicos na superfície da planta hospedeira. Em geral, são pouco solúveis em água, porém são solúveis o bastante para matar o fungo que absorve a água necessária para sua germinação na superfície do hospedeiro através do tubo germinativo.

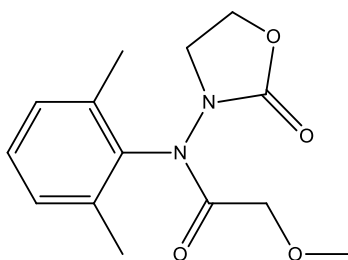


Ziram

Figura 2.2: Fungicida protetor pertencente à classe dos ditiocarbamatos

Sistêmicos (ação sistêmica e erradicante): são absorvidos e transportados dentro da planta, apresentando toxicidade seletiva aos processos vitais

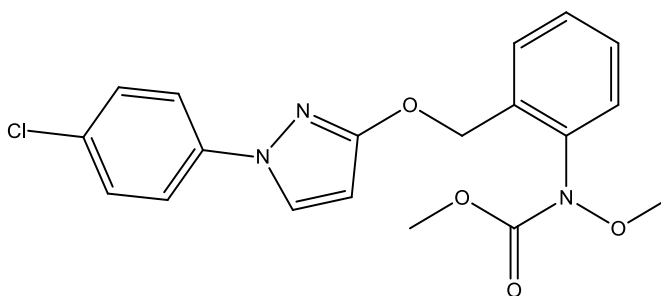
relativos aos fungos, co-existindo nas células da planta hospedeira sem danificá-las. O componente químico sistêmico deve ser absorvido rapidamente, translocar-se e inibir infecções no local e à distância do local de aplicação. Esses fungicidas podem ser metabolizados pelas plantas através de reações de oxidação, redução, hidrólise, demetilação, desacetilação ou formação de compostos conjugados, podendo ser inativados ou degradados a compostos simples, como: dióxido de carbono, água, nitrogênio orgânico, etc. Em alguns casos, a aplicação de fungicidas sistêmicos induz a produção de “armas químicas” pela própria planta, que atuam como defesa à invasão de patógenos.



Oxadixil

Figura 2.3: Fungicida sistêmico pertencente à classe das fenilamidas usado no controle químico na cultura de batata misturado com outro fungicida (protetor), o Mancozeb

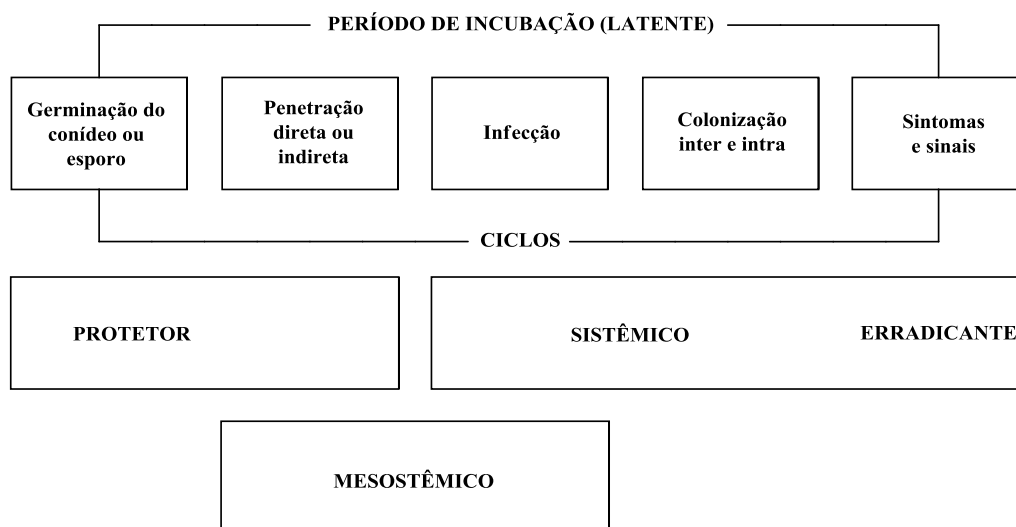
Mesostêmicos (ação de superfície e translaminar): apresentam elevada afinidade pela superfície foliar onde são adsorvidos pela camada hidrofóbica de cera, formando uma espécie de barreira química. Sua distribuição na superfície da planta é realizada pelo movimento superficial da fase de vapor e pela re-deposição. Ao penetrar no tecido da planta, são translocados no sentido translaminar das folhas, não sendo translocados dentro do sistema vascular.



Piraclostrobin

Figura 2.4: Fungicida mesostêmico pertencente à classe das estrobilurinas

O Esquema 2.1 a seguir exibe as etapas do ciclo de vida de um fungo fitopatogênico, nas quais cada grupo de fungicidas atua após ser aplicado.



Esquema 2.1: Etapas de atuação dos fungicidas no ciclo de vida de um fungo fitopatogênico (ZAMBOLIM *et al.*, 2008)

A síntese de novos compostos com atividade antifúngica procura protótipos mais seletivos, menos tóxicos, biodegradáveis, economicamente vantajosos e, sobretudo, que possam substituir os fungicidas atuais que já não promovem o controle químico dos patógenos devido ao desenvolvimento de resistência. A resistência é uma característica ou uma alteração hereditária e estável em um microorganismo em razão da aplicação de um pesticida, geralmente sistêmico, resultando na diminuição da sensibilidade ao produto.

Trabalhos de síntese disponíveis na literatura reportam a síntese de complexos metálicos com ligantes ditiocarbimatos que são estruturalmente semelhantes aos fungicidas do grupo químico dos ditiocarbamatos (Figura 2.5), como os reportados por OLIVEIRA *et al.*, 2002, 2008 e 2011.

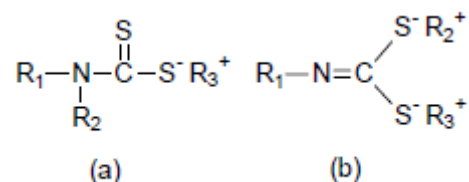


Figura 2.5: Estrutura geral para (a) ditiocarbamatos e (b) ditiocarbimatos

Complexos de zinco derivados de sulfonamidas com a estrutura genérica exibida na Figura 2.6 inibiram o crescimento do fungo *Colletotrichum*

gloeosporioides em diferentes proporções de acordo com a concentração dos complexos testados (Tabela 2.1.2), apresentando valores de $IC_{50} \leq 1,2$ mM, em ensaios biológicos utilizando o método “Poison Food”. Este é um exemplo de síntese análoga (ALVES *et al.*, 2009).

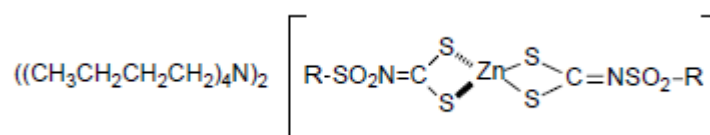


Figura 2.6: Estrutura genérica para os complexos de zinco apresentados na tabela abaixo

Tabela 2.1.2: Porcentagem de inibição de crescimento micelial de *Colletotrichum gloeosporioides* após dez dias de incubação a 25 °C. Método: “Poison Food”, concentrações expressas em milimol por litro

Substâncias	Inibição (%), concentração (mM)					IC ₅₀
	0.4	0.5	1.0	1.5	2.0	
(Bu ₄ N) ₂ [Zn(4-FC ₆ H ₄ SO ₂ N=CS ₂) ₂] (2)	7.9	21.5	41.4	61.5	86.0	1.2
(Bu ₄ N) ₂ [Zn(4-ClC ₆ H ₄ SO ₂ N=CS ₂) ₂] (3)	9.6	24.4	44.9	68.4	86.5	1.2
(Bu ₄ N) ₂ [Zn(4-BrC ₆ H ₄ SO ₂ N=CS ₂) ₂] (4)	19.2	31.9	64.0	75.5	82.6	0.96
(Bu ₄ N) ₂ [Zn(4-IC ₆ H ₅ SO ₂ N=CS ₂) ₂] (5)	38.2	46.9	70.6	73.3	84.6	0.61

Segundo Marsh (1977), uma série de 4-*N*-acilbenzenossulfonamidas foi avaliada quando aplicada nas raízes de plantações de trigo para o controle da ferrugem (*Puccinia triticina*), proporcionando o controle máximo da doença para os compostos da série com R = butil e R = pentil. Os homólogos de cadeia superior foram provavelmente inativos devido à baixa solubilidade em água ou por terem sido rapidamente hidrolisados.

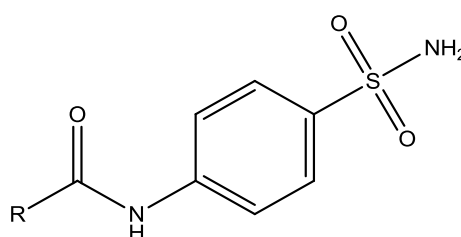


Figura 2.7: Estrutura genérica das 4-*N*-acilbenzenossulfonamidas

As sulfonamidas pertencem à mais importante classe de bactericidas sintéticos com propriedades antifúngicas sistêmicas. A sua ação bactericida porém pode ser suprimida pela adição de ácido p-aminobenzóico (PABA) à formulação, sendo que neste caso a ação antifúngica do produto frente a

Trichotyton purpureum também é inativada. Conseqüentemente, o PABA deve ser um metabólito essencial para o fungo (assim como o é para bactérias) e a ação antifúngica das sulfonamidas pode estar relacionada à sua ação antimetabólica, interferindo na síntese do ácido fólico (CREMLYN, 1991).

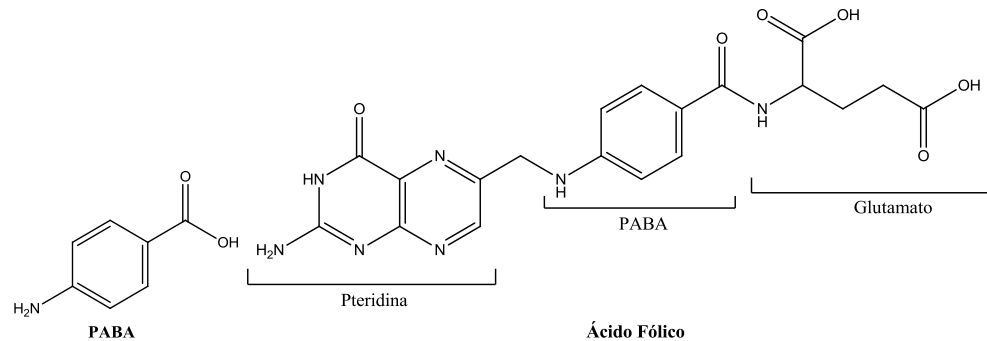


Figura 2.8: Estruturas do ácido p-aminobenzóico (PABA) e do ácido fólico

O ácido fólico é essencial para a sobrevivência dos fungos, atuando como intermediário na síntese de proteínas e de ácidos nucleicos. Ele é sintetizado em uma via metabólica que apresenta como primeira etapa a reação entre a pteridina e o PABA, que é catalisada pela enzima dihidropteroato sintase. Possivelmente é nesse estágio que ocorre a interrupção da via pela ação das sulfonamidas (CREMLYN, 1991).

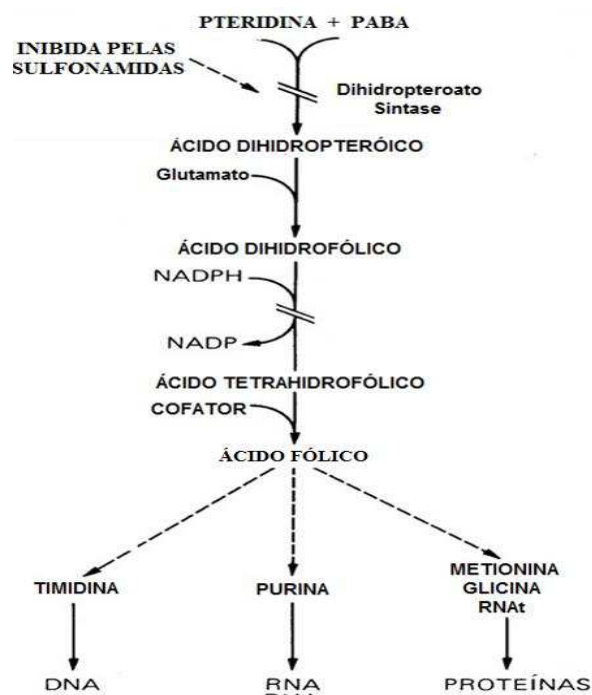


Figura 2.9: Via metabólica de síntese de ácidos nucleicos e proteínas intermediados pelo ácido fólico (HARVEY e CHAMP, 2009)

As sulfonamidas são empregadas principalmente no controle de doenças de ferrugem em cereais. Porém, em muitas ocasiões, doses relativamente grandes são requeridas e existe um risco de dano fitotóxico para a planta hospedeira. A maior desvantagem de seu emprego é que, na maioria das vezes, elas são fungistáticas, ao invés de serem fungicidas, permitindo que o fungo retome seu desenvolvimento após o término do tratamento (CREMLYN, 1991).

A literatura relata a atividade antifúngica de alilsulfonamidas derivadas de adutos de Morita-Baylis-Hillman contendo o grupo acetonitrila frente a *Colletotrichum gloeosporioides*, conforme mencionado no Tópico 1.1 deste trabalho (TAVARESet *al.*, 2014).

Assim, os objetivos desse capítulo são dar continuidade a esses estudos avaliando a atividade antifúngica *in vitro* frente ao fungo *Colletotrichum acutatum*, pertencente ao mesmo gênero do fungo anteriormete testado, de duas séries de alilsulfonamidas derivadas de adutos de Morita-Baylis-Hillman contendo um grupo éster: uma apresentando em sua porção alifática uma dupla ligação externa e, outra, com a dupla ligação na parte interna da estrutura; determinar a variação da resposta em relação a diferentes doses, e comparar a sua atividade biológica com a do fungicida comercial Ziram, coma finalidade de verificar a possibilidade de sua aplicação como agroquímicos.

2.2 Material e Métodos

Os ensaios biológicos foram realizados no Laboratório de Proteção de Plantas do Departamento de Fitopatologia da Universidade Federal de Viçosa. O método aplicado para avaliar a atividade antifúngica das alilsulfonamidas e de seus intermediários sintéticos frente ao fungo *Colletotrichum acutatum* foi o “Poison Food” (CHUTIA *et al.*, 2009; SINGH *et al.*, 2006; SRIDHAR *et al.*, 2003). O fungo foi isolado de tecidos de morango com sintomas de antracnose.

2.2.1 Meio de cultura, substâncias e solventes

Foram utilizados no preparo dos ensaios o meio de cultura BDA (Batata, Dextrose, Ágar) (Sigma-Aldrich), água destilada, solução de etanol comercial (70%), cloranfenicol (antibiótico), dimetilsulfóxido (solvente), Tween 80%

(surfactante), as alilsulfonamidas com dupla ligação interna e externa, seus respectivos intermediários sintéticos (adutos de MBH), as sulfonamidas primárias precursorase o fungicida Ziram.

2.2.2 Equipamentos

Na montagem dos ensaios biológicos utilizou-se uma autoclave vertical (MOD. 415 FANEM) para a esterilização dos meios de cultura, que foram dissolvidos em água e alocados em erlenmeyers vedados com algodão, papel alumínio e gominha de borracha. Todos os materiais utilizados (placas de Petri, proveta, erlenmeyer, pinça, e alça de platina) foram esterilizados em câmara de fluxo laminar com luz ultravioleta (VECO[®]). Um forno microondas (CONSUL[®]) foi utilizado para realizar a fusão dos meios de cultura. As placas de Petri com o teste montado foram vedadas com papel filme e uma câmara incubadora (câmara de germinação – B.O.D. 411D – NOVA ÉTICA[®]) foi utilizada para acomodar as placas, permitindo o crescimento dos fungos a uma temperatura constante de 22 °C. No preparo das amostras foram utilizadas uma balança de precisão de 0,0001 g (AB - 204 METTLER TOLEDO[®]) e uma micropipeta de 1000 µL.

2.2.3 Preparo do Meio de Cultura

Adicionaram-se 39 g de BDA (Batata-Dextrose-Ágar) em 1000 mL de água destilada e agitou-se a mistura. Esse conteúdo foi distribuído em 31 erlenmeyers de 250 mL, adicionando-se 32 mL de meio em cada um. Posteriormente, os erlenmeyers foram vedados com algodão, papel alumínio e gominha de borracha, e transferidos para uma autoclave, que operou a 121 °C e à pressão interna de 1,2 kgf.cm⁻² por um período de 30 minutos. Os meios de cultura assim preparados foram alocados na prateleira do laboratório, e seu uso posterior possibilitou tanto a montagem dos ensaios quanto a repicagem dos fungos.

2.2.4 Repicagem dos Fungos

Em forno microondas foram fundidos os meios de cultura sólidos presentes nos erlenmeyers preparados previamente como descrito no Tópico

2.2.3, quatro erlenmeyers de cada vez. Após a fusão, agitaram-se os meios de cultura até uma temperatura próxima a 45 °C. Os erlenmeyers foram borrifados com etanol comercial 70% antes de serem transportados para o interior da câmara de fluxo laminar. No interior da câmara, foram removidas as buchas de algodão dos erlenmeyers e o meio de cultura foi despejado (aproximadamente 8 mL) em quatro placas de Petri (60 x 15 mm). As tampas das placas foram mantidas entreabertas para evitar a condensação de gotículas de água na superfície interna da tampa. Após a solidificação do meio de cultura, adicionou-se um disco micelial de aproximadamente 8 mm contendo o isolado de *C. acutatum*, em cada placa, com o auxílio de uma haste de platina. Finalmente, as placas foram vedadas com papel filme, identificadas e transportadas para uma câmara incubadora B.O.D. à temperatura de 22 °C.

2.2.5 Montagem dos Ensaio Biológicos

Adicionou-se um disco de micélio do fungo *C. acutatum* (8 mm de diâmetro) ao centro de cada placa de Petri contendo 8 mL de meio de cultura (BDA) sólido, misturado e homogeneizado previamente com as sulfonamidas primárias **5a-j**, as alilsulfonamidas **6a-j**, **8a-e** e **8h-j**, e os intermediários **2** e **3** nas concentrações de 0,5 e 1,5 mmol.L⁻¹; além de dimetilsulfóxido (1% v/v), cloranfenicol (1 gota/placa) e Tween 80% (1% v/v). Cada composto foi dissolvido a quente em um meio de cultura próprio, preparando-se quatro placas para cada concentração, que posteriormente foram mantidas em incubadora a 22 °C por 8 dias. Os halos de crescimento micelial foram medidos com o auxílio de um paquímetro a cada 24 horas a partir do segundo dia.

Além dos compostos supracitados, testou-se também o fungicida Ziram (controle positivo) nas mesmas concentrações já mencionadas (e também na concentração de 0,25 mmol.L⁻¹). Preparou-se também um branco (controle negativo) (4 repetições) contendo BDA (8 mL), dimetilsulfóxido (1% v/v), cloranfenicol (1 gota) e Tween 80% (1% v/v).

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ensaios biológicos foram efetuados utilizando o método “Poison Food”, de acordo com o procedimento descrito por Singh e colaboradores (2006). Durante o ensaio, o composto é incorporado ao meio de cultura a quente e a mistura resultante é despejada em placas de Petri onde ocorre a sua solidificação.

No caso dos ensaios com *Colletotrichum acutatum* realizados neste trabalho, os compostos sob investigação foram solubilizados em dimetilsulfóxido, e adicionou-se o surfactante Tween 80% à mistura para promover uma distribuição mais uniforme do composto no meio de cultura aquoso (ZAMBOLIM *et al.*, 2008). No centro de cada placa contendo a mistura já sólida, adicionou-se um disco de micélio de 8 mm de diâmetro e, após um período apropriado de incubação, o crescimento radial do micélio foi medido (Figura 2.10) e comparado com o controle negativo (placas com o teste montado onde os compostos sob investigação estão ausentes).

Avaliou-se o crescimento micelial medindo-se os halos de crescimento em quatro direções (Figura 2.10) com o auxílio de um paquímetro digital, e calculou-se a média aritmética simples dos valores obtidos para cada placa individualmente, a cada 24 horas, durante o período de oito dias de ensaio. Substituindo-se esses valores médios na Equação 2.1, foi possível determinar as percentagens de inibição para cada composto investigado.

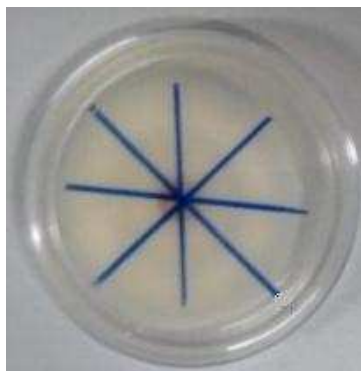


Figura 2.10: Representação do halo de crescimento micelial para uma das placas do controle negativo

$$\%Inibição = \frac{(Cb - Cs)100\%}{Cb} \quad \text{Equação 2.1}$$

Onde C_b é a média de crescimento do halo do controle negativo (branco), e C_s a média de crescimento do halo que tem o micélio em contato com o meio de cultura misturado com os compostos sob investigação.

O fungicida comercial Ziram, cujo princípio ativo é o composto bis(dimetilditiocarbamato) de zinco, foi utilizado como controle positivo, resultando em 100% de inibição para as concentrações avaliadas (0,5 e 1,5 mmol.L⁻¹). Optou-se por utilizar este fungicida do grupo químico dos ditiocarbamatos por ser o Ziram bastante ativo contra *Colletotrichum*.

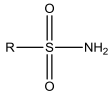
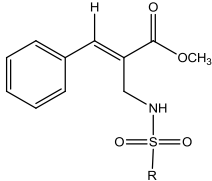
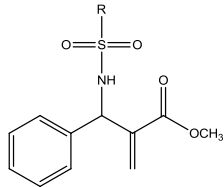
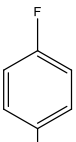
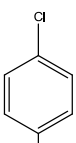
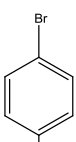
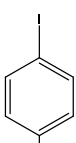
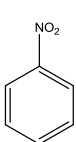
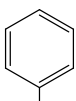
A Tabela 2.3.1 apresenta as percentagens de inibição de crescimento micelial e a média de crescimento dos halos fúngicos obtidos para cada composto testado, na concentração de 1,5 mmol.L⁻¹, enquanto que a Tabela 2.3.2 reúne as estruturas dos compostos testados.

Tabela 2.3.1: Médias dos diâmetros da colônia de *Colletotrichum acutatum* e percentagens de inibição sob tratamento com as alilsulfonamidas e as sulfonamidas primárias precursoras, a 1,5 mm.L⁻¹, após oito dias de incubação a 22 °C

Compostos	Média ± s (mm)¹	Teste Tukey²	% de Inibição
8a	37,93 ± 0,67	A	20,32
8b	23,17 ± 1,04	B	51,32
8c	26,95 ± 0,63	C	43,38
8d	28,28 ± 0,63	D	40,59
8e	42,73 ± 0,79	E	10,23
8h	41,79 ± 0,49	F	12,21
8i	24,53 ± 0,84	G	48,47
8j	24,89 ± 0,28	G	47,69
6a	30,29 ± 0,60	H	36,37
6b	34,65 ± 0,80	I	27,21
6c	35,89 ± 1,45	J	24,60
6d	37,37 ± 0,50	J	21,49
6e	38,95 ± 0,17	A	18,17
6f	25,90 ± 0,26	D	45,59
6g	inativo	K	0,00
6h	36,80 ± 0,72	J	22,69
6i	21,78 ± 1,34	L	54,24
6j	23,85 ± 0,37	B	49,89
5a	44,01 ± 0,33	M	7,54
5b'	35,29 ± 0,96	J	26,05
5c	45,72 ± 1,20	N	3,95
5d	29,54 ± 0,37	D	37,94
5f'	43,89 ± 0,93	O	7,79
5g'	inativo	P	0,00
5h	inativo	P	0,00
5i	inativo	P	0,00
5j	42,81 ± 1,34	E	10,06
Branco	47,60 ± 0,34	P	0,00

¹Média de quatro repetições. ²Médias seguidas de uma mesma letra não diferem significativamente entre si a 5% de probabilidade pelo teste de Tukey (Software ASSISTAT[®]).

Tabela 2.3.2: Estruturas químicas para todos os compostos testados contra *C. acutatum* apresentados na Tabela 2.3.1

Grupo R			
	5a	6a	8a
	5b'	6b	8b
	5c	6c	8c
	5d	6d	8d
	5e'	6e	8e
	5f'	6f	-
CH ₃ -	5g'	6g	-
CH ₃ CH ₂ -	5h	6h	8h
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	5i	6i	8i
CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	5j	6j	8j

A Figura 2.11 apresenta um gráfico que relaciona o crescimento micelial (Diâmetro da Colônia) com o período de incubação (Tempo) durante oito dias

de experimento (192 h) para as alilsulfonamidas com dupla ligação externa **8a-e**, derivadas de sulfonamidas primárias aromáticas, na concentração de 1,5 mmol.L⁻¹, e também para o controle negativo do experimento (BR).

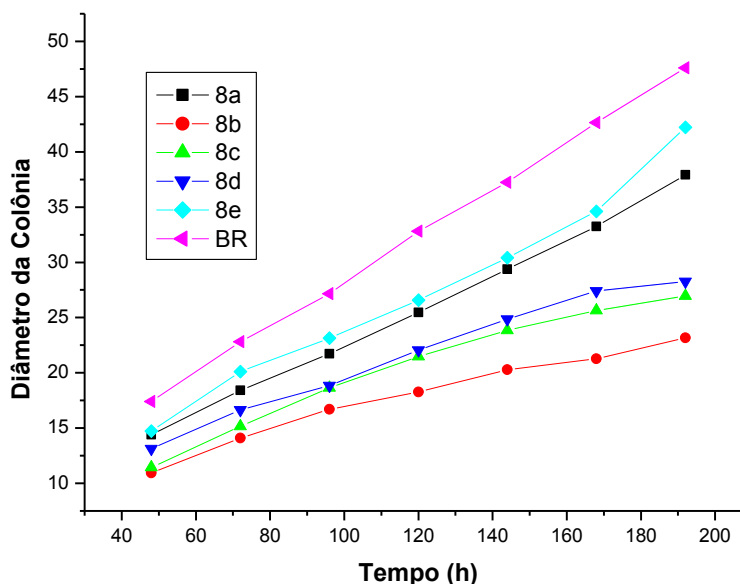


Figura 2.11: Curvas de crescimento micelial do fungo *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo os compostos **8a-e**, na concentração de 1,5 mmol.L⁻¹, em comparação com o controle (BR)

Analisando o gráfico da Figura 2.11, é possível notar que as curvas de crescimento micelial são ascendentes, e que as curvas para **BR** e **8a** exibiram um comportamento mais próximo da forma linear. Todas as alilsulfonamidas (**8a-e**) apresentaram alguma atividade antifúngica frente a *C. acutatum*. Tais compostos se diferenciam estruturalmente pelos grupos substituintes ligados ao anel aromático *para*-substituído, em cada caso. Os compostos contendo os grupos flúor e nitro (**8a** e **8e**), que são retiradores de elétrons, foram os menos ativos, enquanto que os compostos contendo os grupos menos eletronegativos cloro, bromo e iodo foram significativamente mais ativos, com inibição do crescimento micelial semelhante para os compostos contendo o bromo (43,4%) e iodo (40,6%), sendo que para o composto apresentando o grupo cloro a atividade antifúngica foi a maior da série (51,3%). Para os três últimos compostos, a ordem de atividade está de acordo com a ordem crescente das eletronegatividades de cada grupo substituinte.

O gráfico da Figura 2.12 apresenta as curvas de crescimento micelial para os mesmos compostos do parágrafo anterior, agora na concentração de $0,5 \text{ mmol.L}^{-1}$. É perceptível a semelhança entre os dois gráficos, visto que uma diminuição de três vezes na concentração pouco influenciou nas percentagens de inibição, exceto para os compostos **8c** e **8i**, que sofreram um decréscimo de 36 e 52% de sua atividade antifúngica, respectivamente (Tabela 1, ANEXO 3).

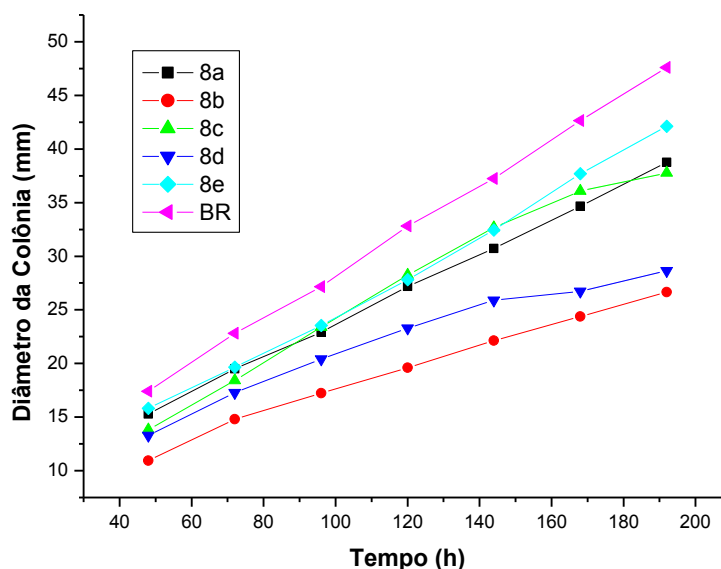


Figura 2.12: Curvas de crescimento micelial do fungo *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo os compostos **8a-e** na concentração de $0,5 \text{ mmol.L}^{-1}$, em comparação com o controle (**BR**)

No caso das alilsulfonamidas com dupla ligação externa derivadas de sulfonamidas primárias alifáticas, o mesmo tipo de gráfico (Figura 2.13) sugere que a porção hidrofóbica do composto é um fator importante para a atividade fungicida, pois a alteração de um grupo etila por um grupo butila ou octila, promoveu um aumento significativo nas percentagens de inibição. Nota-se também que houve uma inversão durante o processo de crescimento micelial entre as curvas dos compostos **8i** e **8j** a partir do terceiro dia de incubação, onde o último passou a ter uma atividade antifúngica superior à do primeiro.

A $1,5 \text{ mmol.L}^{-1}$, os compostos **8h-j** apresentaram um aumento significativo de sua atividade antifúngica (Figura 2.14) em relação àquela observada para a dose de $0,5 \text{ mmol.L}^{-1}$, especialmente o composto **8h**, que passou a exibir uma atividade muito próxima à do composto **8j**, como pode ser

observado pela superposição das curvas de crescimento micelial para esses dois compostos.

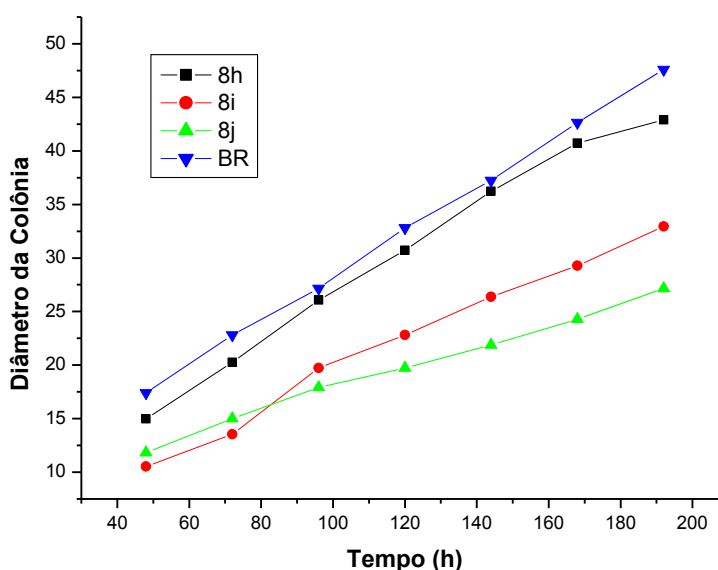


Figura 2.13: Curvas de crescimento micelial do fungo *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo os compostos **8h-j** na concentração de 0,5 mmol.L⁻¹, em comparação com o controle (**BR**)

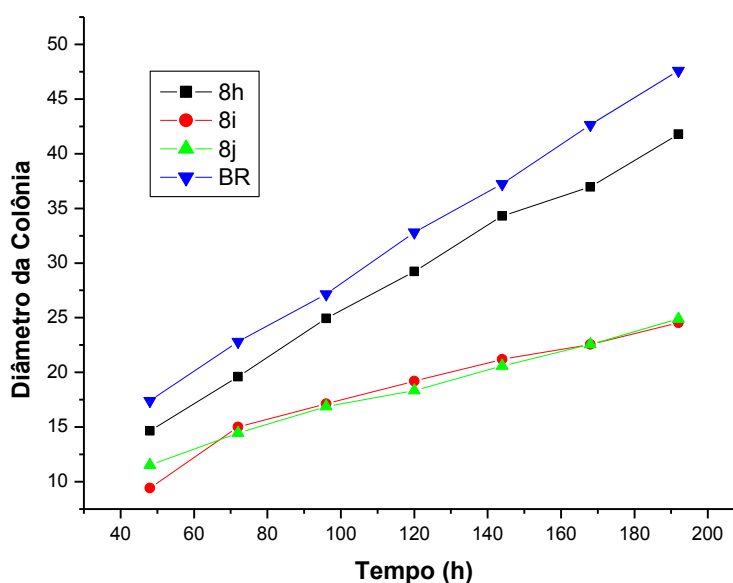


Figura 2.14: Curvas de crescimento micelial do fungo *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo os compostos **8h-j** na concentração de 1,5 mmol.L⁻¹, em comparação com o controle (**BR**)

A Figura 2.15 exibe um gráfico onde cada par de barras representa as percentagens de inibição de crescimento micelial para uma alilsulfonamida com

dupla ligação externa e para a sua correspondente sulfonamida primária precursora, nesta ordem, na concentração de $1,5 \text{ mmol.L}^{-1}$.

Observa-se que na maioria dos casos as alilsulfonamidas (**8a**, **8b**, **8c**, **8h** e **8i**) apresentaram atividade antifúngica bastante superior à das sulfonamidas precursoras. Em duas situações, as alilsulfonamidas (**8d** e **8j**) foram um pouco mais ativas do que as sulfonamidas precursoras. Não foi possível comparar a atividade da alilsulfonamida (**8e**) com a de sua precursora (Teste não realizado com **5e**).

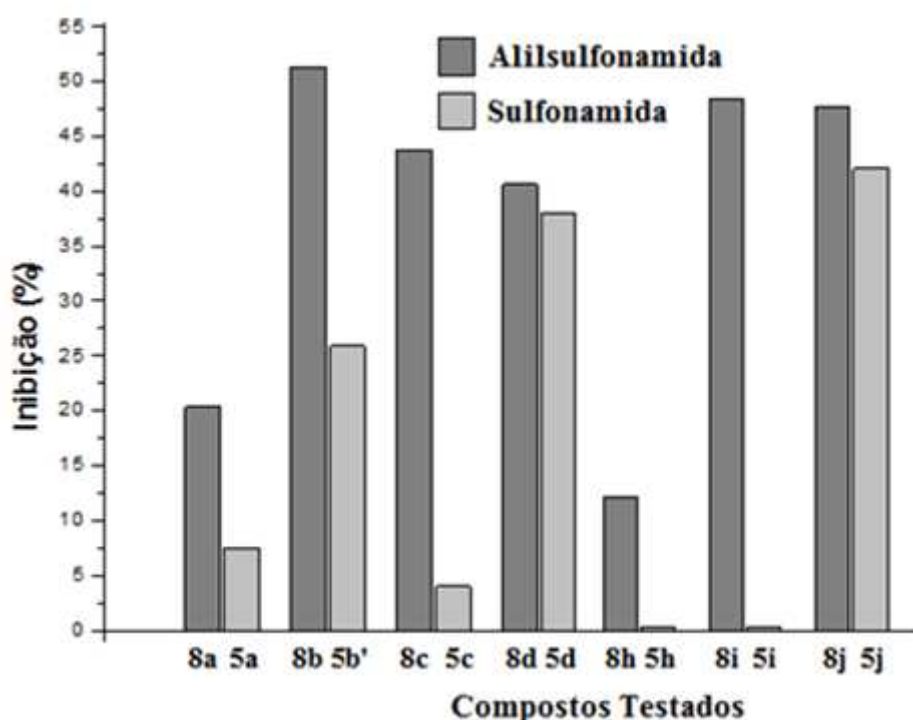


Figura 2.15: Percentagens de inibição de crescimento micelial de *C. acutatum* para os compostos **8a-d** e **8h-j**, comparados com as percentagens de inibição das suas respectivas sulfonamidas primárias precursoras, na concentração de $1,5 \text{ mmol.L}^{-1}$

Um gráfico análogo ao da Figura 2.11 é apresentado na Figura 2.16a seguir, que relaciona o crescimento micelial de *C. acutatum* por um período de oito dias de incubação na presença das alilsulfonamidas com dupla ligação interna **6a-f** derivadas de sulfonamidas primárias aromáticas (AS_{diAr}), na concentração de $1,5 \text{ mmol.L}^{-1}$, e para o controle negativo (**BR**).

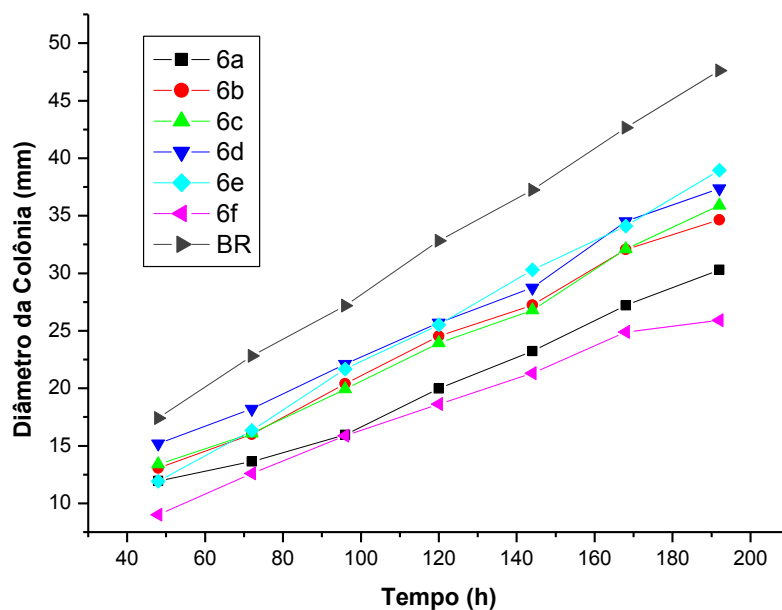


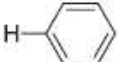
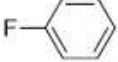
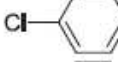
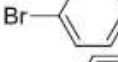
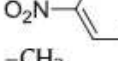
Figura 2.16: Curvas de crescimento micelial do fungo *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo os compostos **6a-f** na concentração de 1,5 mmol.L⁻¹, em comparação com o controle (**BR**)

Nota-se que de modo semelhante ao comportamento das AS_{de} (alilsulfonamidas com dupla ligação externa), as AS_{di}(alilsulfonamidas com dupla ligação interna) também apresentaram alguma atividade antifúngica frente a *C. acutatum*. O composto mais ativo (**6f**), diferentemente dos demais compostos testados, não possui grupo substituinte na posição *para* do anel aromático, o que permite concluir que a presença dos halogênios e do grupo nitro em tal posição, repercutiu em um decréscimo da atividade antifúngica para os demais compostos. Tais resultados sugerem que a presença de grupos substituintes desativantes do anel aromático não produzem efeito benéfico para a atividade fungicida.

Do mesmo modo que para as AS_{de}, o composto contendo o grupo nitro (**6e**) como substituinte foi o menos ativo. Este resultado difere do reportado por Tavares e colaboradores (2014) em ensaios biológicos com outro fungo do mesmo gênero, onde o composto contendo o grupo nitro foi o segundo mais ativo (43% de inibição) em ensaios biológicos com *C. gloeosporioides* para uma série de alilsulfonamidas estruturalmente semelhantes aos compostos **6a-j** (diferindo destes pela substituição do grupo éster por um grupo acetonitrila na porção alifática) na concentração de 1,5 mmol.L⁻¹ (Tabela 2.3.3). Salvo este

caso, todas as outras alilsulfonamidas derivadas de sulfonamidas primárias aromáticas reportadas por Tavares e colaboradores foram menos ativas do que as respectivas AS_{di} relatadas neste trabalho. Isso demonstra que a substituição de um grupo acetonitrila por um grupo éster foi benéfico para a atividade fungicida desses compostos, em relação aos fungos do gênero *Colletotrichum* avaliados.

Tabela 2.3.3: Percentagens de inibição de crescimento micelial de *Colletotrichum gloeosporioides* obtidos para as alilsulfonamidas e sulfonamidas com as estruturas genéricas e respectivos grupos R, na concentração 1,5 mmol.L⁻¹, após nove dias de incubação, à 25 °C. Método: "Poison Food" (TAVARES *et al.*, 2014)

R	Sulfonamidas	Alilsulfonamidas
	Inibição %	Inibição %
	20	48
	15	23
	21	22
	32	15
	31	43
-CH ₃	0	34
-CH ₂ CH ₃	0	38
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	0	42
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	39	22

Retornando ao gráfico da Figura 2.16, pode-se constatar que os compostos contendo halogênios como grupos substituintes apresentaram atividade antifúngica intermediária à dos outros dois já citados, sendo que a magnitude da atividade aumentou à medida em que se alternou um halogênio menos eletronegativo por outro mais eletronegativo (**6a**>**6b**>**6c**>**6d**). Verifica-se também que houve uma inversão durante o processo de crescimento micelial entre as curvas dos compostos **6a** e **6f** a partir do quarto dia de incubação, em que o último passou a ter uma atividade antifúngica maior do que a do primeiro.

Ao contrário do ocorrido com as AS_{de}, uma diminuição de três vezes na concentração das AS_{di} teve um importante impacto nas percentagens de

inibição (Figura 2.17), exceto para o composto **6a**, que teve sua atividade antifúngica praticamente inalterada.

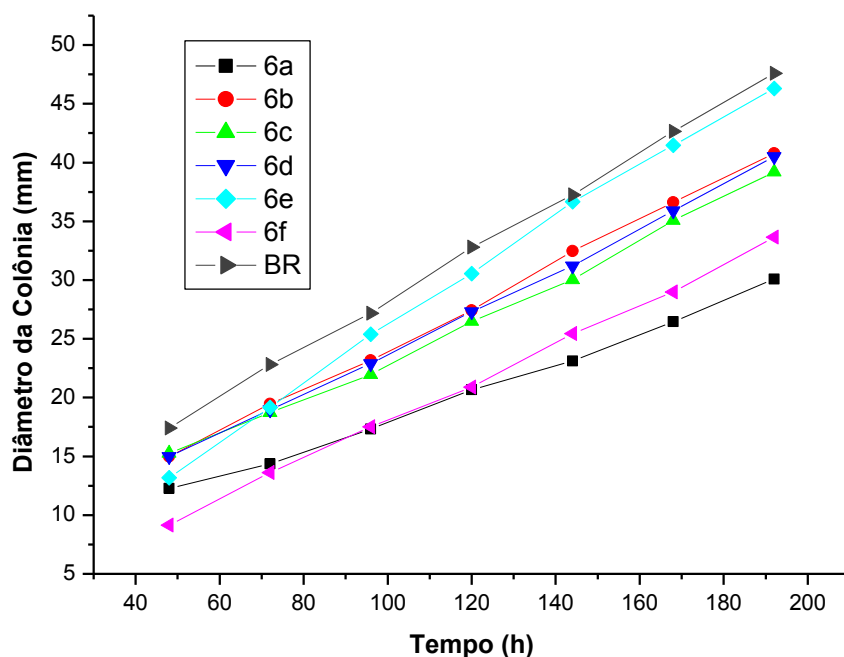


Figura 2.17: Curvas de crescimento micelial do fungo *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo os compostos **6a-f** na concentração de 0,5 mmol.L⁻¹, em comparação com o controle (**BR**)

Com relação às AS_{di}Af (alilsulfonamidas com dupla ligação interna derivadas das correspondentes sulfonamidas primárias alifáticas) (Figura 2.18), é possível verificar que aqui também a porção hidrofóbica do composto constitui-se um importante fator para atividade antifúngica, já que a AS_{di} contendo o grupo metila (**6g**) não apresentou atividade em ambas as concentrações testadas (0,5 e 1,5 mmol.L⁻¹) e a AS_{di} contendo o grupo etila (**6h**) apresentou apenas uma pequena atividade na concentração de 1,5 mmol/L (22,69% de inibição), ao passo que AS_{di} contendo o grupo butila (**6i**) exibiu a maior atividade da série (54,24% de inibição), enquanto que a AS_{di} contendo o grupo octila exibiu a segunda maior (49,89% de inibição). Esses dois últimos compostos também apresentaram atividade antifúngica superior à de seus respectivos análogos contendo o grupo nitrila apresentados na Tabela 2.3.3.

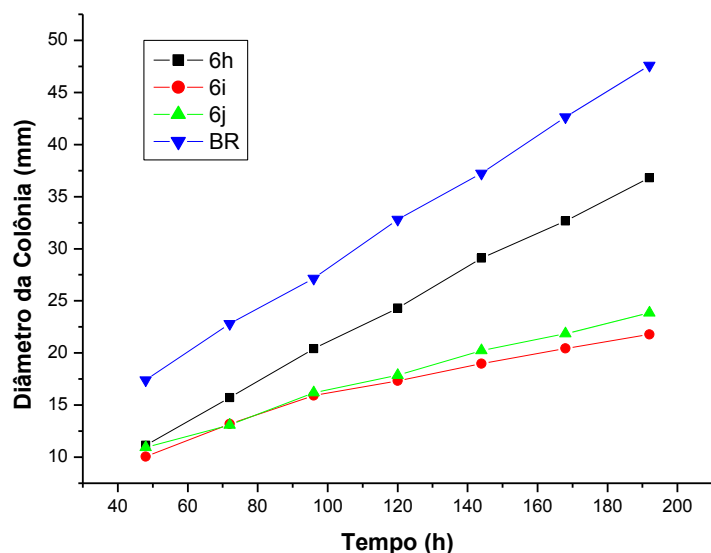


Figura 2.18: Curvas de crescimento micelial do fungo *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo os compostos **6h-j** na concentração de $1,5 \text{ mmol.L}^{-1}$, em comparação com o controle (**BR**)

O gráfico de barras exibido a seguir (Figura 2.19) possui a mesma forma do gráfico de barras já apresentado anteriormente (Figura 2.15). Nele se encontram as percentagens de inibição de crescimento micelial para uma alilsulfonamida com dupla ligação interna e para a sua correspondente sulfonamida primária precursora, na concentração de $1,5 \text{ mmol.L}^{-1}$.

Observa-se mais uma vez que as alilsulfonamidas **6a**, **6c**, **6f**, **6h**, **6i** e **6j** apresentaram atividade antifúngica superior à das sulfonamidas precursoras. Uma das alilsulfonamidas (**6d**) foi menos ativa que sua sulfonamida precursora. Apenas a atividade da alilsulfonamida **6d** foi inferior à da sulfonamida precursora. Não foi possível comparar **6e** com sua precursora (Teste não realizado com **5e**).

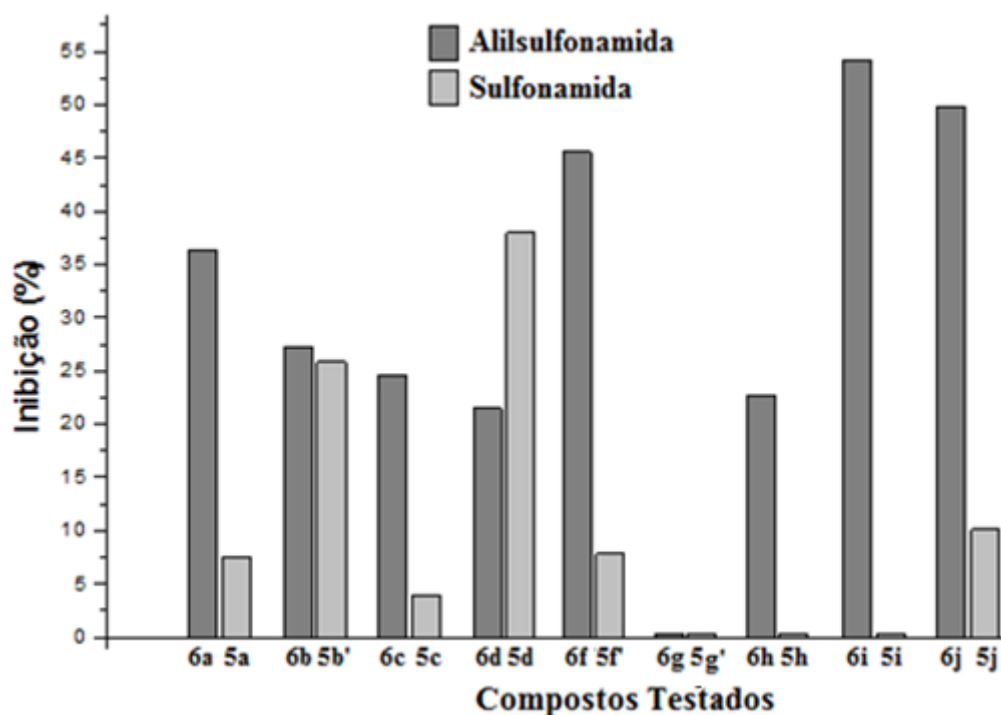


Figura 2.19: Percentagens de inibição de crescimento micelial do fungo *C. acutatum* para os compostos **6a-d** e **6f-j** comparados às suas respectivas sulfonamidas primárias precursoras, na concentração de 1,5 mmol.L⁻¹

A Tabela 2.3.4 apresenta os valores de $\log P$ para todas as alilsulfonamidas e sulfonamidas sintetizadas neste trabalho, e para as sulfonamidas adquiridas a partir de fontes comerciais utilizadas como precursoras das alilsulfonamidas.

O $\log P$ é um parâmetro cujo valor está intrinsecamente associado ao caráter lipofílico de um composto (LEO *et al.*, 1971). Como as membranas celulares dos fungos são constituídas por lipoproteínas, a presença de uma porção hidrofóbica em um agroquímico pode auxiliar a sua difusão para o interior da célula, facilitando sua ação (LINDELL *et al.*, 2009). Analisando os dados da Tabela 2.3.4, nota-se a importância do caráter lipofílico para a atividade antifúngica: os compostos que apresentam valores de $\log P \leq 0,59$ foram todos inativos (**6g**, **5g'**, **5h** e **5i**), enquanto que os compostos mais ativos apresentam $\log P$ na faixa de 2,0 – 3,8 (**6f**, **6i**, **6j**, **8b**, **8i** e **8j**). Observando as alilsulfonamidas derivadas de sulfonamidas primárias alifáticas em cada série (AS_{di}Af e AS_{de}Af), verifica-se que aquelas contendo o grupo substituinte butila apresentaram a atividade antifúngica mais promissora. Por outro lado, os compostos contendo os grupos etila e octila exibiram uma atividade muito

menor e ligeiramente menor, respectivamente, quando comparadas às dos primeiros compostos. Tal fato sinaliza para existência de um valor ótimo de $\log P$, que possivelmente encontra-se na faixa de 2,0 – 3,8. O caráter lipofílico associado ao valor de $\log P$ para cada composto também explica, em parte, o fato de a maioria das alilsulfonamidas sintetizadas terem exibido uma atividade antifúngica superior à das respectivas sulfonamidas precursoras, conforme explicitado pelas Figuras 2.15 e 2.19, pois para todas as alilsulfonamidas os valores de $\log P$ foram superiores aos das sulfonamidas primárias correlatas.

Tabela 2.3.4: Valores de $\log P$ calculados para as estruturas das alilsulfonamidas e sulfonamidas através do software ChemDraw[®]. As atividades se referem às percentagens de inibição de crescimento micelial de *Colletotrichum acutatum* paracada composto na concentração 1,5 mmol.L⁻¹.

AS_{di}	logP	Atividade	AS_{de}	logP	Atividade	Precursor	logP	Atividade
6a	2,93	36,37	8a	3,09	20,32	5a	0,94	7,54
6b	3,26	27,21	8b	3,49	51,32	5b'	1,34	25,86
6c	3,60	24,60	8c	3,76	43,38	5c	1,61	3,95
6d	4,13	21,49	8d	4,29	40,59	5d	2,14	37,94
6e	2,94	18,17	8e	3,16	10,23	5e'	0,94	-
6f	2,77	45,59	-	-	-	5f'	0,78	7,79
6g	0,59	0,00	-	-	-	5g'	-1,41	0,00
6h	1,1	22,69	8h	1,26	12,21	5h	-0,89	0,00
6i	2,0	54,24	8i	2,16	48,47	5i	0,01	0,00
6j	3,67	49,89	8j	3,83	47,69	5j	1,68	10,06

Apesar do caráter lipofílico relativamente elevado das alilsulfonamidas derivadas de sulfonamidas primárias aromáticas, o fato de a maioria delas ter exibido baixa atividade antifúngica pode ser explicado pela influência de outros elementos estruturais. No caso das AS_{di}Ar, os resultados revelaram que a

presença de grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático são prejudiciais para a atividade antifúngica.

Enfim, ao se comparar as percentagens de inibição das alilsulfonamidas isoméricas, percebe-se que na maioria das vezes os isômeros constitucionais apresentaram diferenças significativas de atividade, sendo que esta diferença foi maior para os compostos derivados de sulfonamidas primárias aromáticas do que para os derivados de sulfonamidas primárias alifáticas. De modo geral, os compostos aromáticos mais ativos pertencem à série das AS_{de}Ar e, os alifáticos mais ativos, à série das AS_{di}Af.

As alilsulfonamidas sintetizadas não apresentaram variações de percentagem de inibição proporcionais à concentração nos testes realizados a 0,5 e 1,5 mmol.L⁻¹. Em concentrações superiores observou-se claramente a ocorrência de precipitação dos compostos no meio de cultura, o que impossibilitou a avaliação de resultados. Assim, pode-se supor que alguma quantidade de precipitado pode ter se formado nos experimentos a 1,5 mmol.L⁻¹, o que explicaria a irregularidade nas respostas relativas às doses utilizadas, porém tal fato não foi visível durante os ensaios.

Em contrapartida, os intermediários **2** e **3** testados apresentaram uma correspondência aproximadamente linear entre as variáveis concentração e percentagem inibição, o que possibilitou a obtenção das curvas dose-inibição para esses compostos. A Figura 2.20 apresenta um gráfico que relaciona o crescimento micelial com o período de incubação durante oito dias de experimento (192 h) para os intermediários **2** e **3**, na concentração de 0,5 mmol.L⁻¹, e também para o controle negativo do experimento (BR).

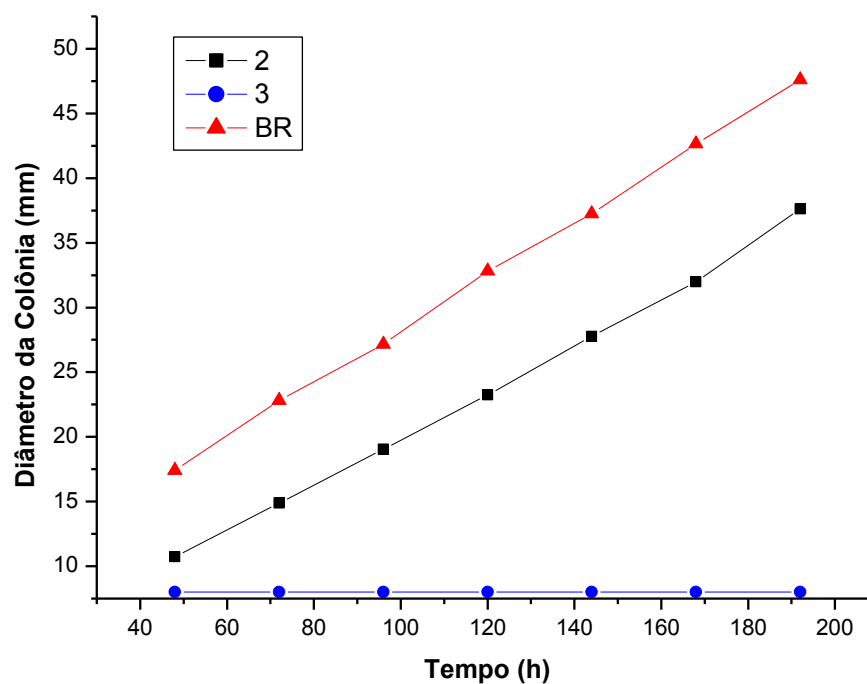


Figura 2.20: Curvas de crescimento micelial do fungo *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo os intermediários **2** e **3** na concentração de $0,5 \text{ mmol.L}^{-1}$, em comparação com o controle (**BR**)

Nota-se que o composto **2** inibiu de forma parcial o crescimento micelial, ao passo que o composto **3** promoveu cem por cento de inibição, na mesma concentração. O valor no eixo ordenado correspondente à linha azul representa o diâmetro do disco de micélio de *C. acutatum* (8 mm).

Não foi possível inferir pelas estruturas químicas de cada composto a razão exata do aumento drástico da atividade decorrente da conversão de **2** em **3**, visto que em uma única etapa da rota sintética o composto **2** foi desidratado, bromado, e houve também uma extensa conjugação dos elétrons π (Figura 2.21).

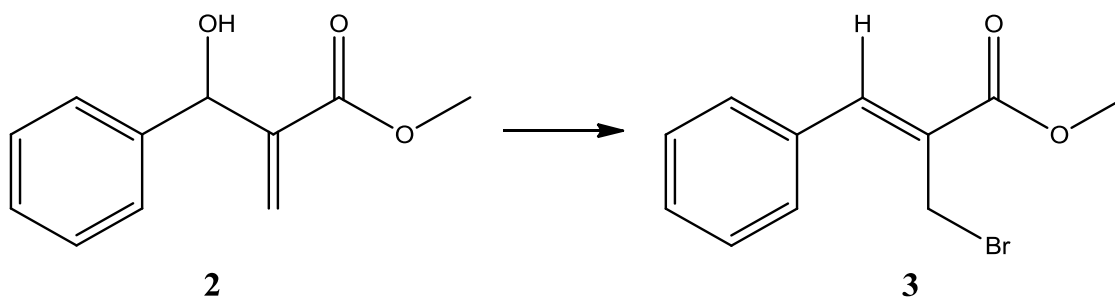


Figura 2.21: Estruturas químicas para os intermediários **2** e **3**

Ao analisarem-se os valores de $\text{Log}P$ para cada composto, obtidos através do software Chemdraw[®] (1,64 para **2**, e 2,83 para **3**), verificou-se que a conversão de **2** em **3** resultou num aumento significativo do valor de $\text{Log}P$ para o produto, o que, em parte, pode explicar o aumento da atividade antifúngica.

As Figuras 2.22 e 2.23 a seguir, apresentam as curvas dose-inibição obtidas para os intermediários **2** e **3** através do software Origin 6.1[®], e suas respectivas equações de regressão linear e coeficientes de correlação. Como os dois compostos diferem bastante em termos de atividade, foi necessário utilizarum intervalo de concentrações diferente para cada composto.

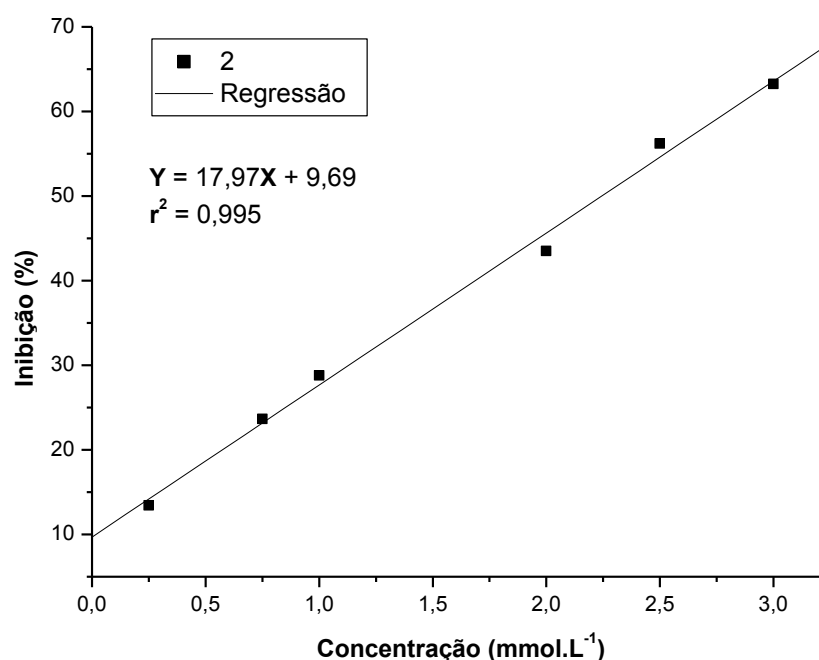


Figura 2.22: Curva de dose-inibição do crescimento de *C. acutatum* na presença do aduto de Morita-Baylis-Hillman **2**

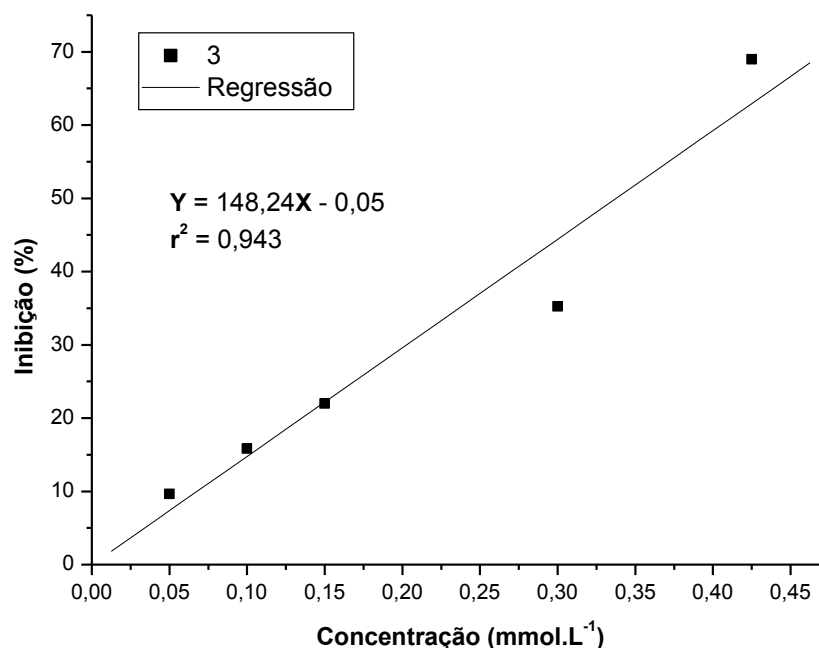


Figura 2.23: Curva de dose-inibição do crescimento de *C. acutatum* na presença do composto **3**

A equação da reta correspondente a cada um dos gráficos acima permite o cálculo do parâmetro IC₅₀ para os compostos **2** e **3**. Este parâmetro representa a concentração mínima de um determinado composto suficiente para promover cinquenta por cento de inibição do crescimento micelial, fornecendo uma estimativa do potencial antifúngico do mesmo. A Tabela 2.3.5 exibe os valores de IC₅₀ obtidos para os compostos **2** e **3**.

Tabela 2.3.5: Dose mínima para a inibição de 50% do crescimento micelial de *C. acutatum* em relação ao controle.

Intermediário	IC ₅₀ (mmol.L ⁻¹)
2	2,24
3	0,34

De acordo com a tabela supracitada o composto **3** apresentou uma atividade antifúngica de cerca de 6,5 vezes maior que a de seu precursor (**2**), porém essa atividade foi inferior à do fungicida Ziram, que na concentração de 0,25 mmol.L⁻¹ inibiu 69,2% do crescimento micelial (ANEXO 2).

Em uma sugestão de aplicação do fungicida Ziram (85% de ingrediente ativo) (Massa Molar = 305,81 g,mol⁻¹) no combate a um patógeno de mesmo gênero (*Colletotrichum coccodes*), recomenda-se que o fungicida seja empregado na dosagem de 1380,0 g/500L/ha, ou seja, 7,67 mmol.L⁻¹ha⁻¹.¹ Observa-se que este valor é muito maior que os valores de concentração geralmente utilizados nos testes *in vitro* realizados neste trabalho. Isso demonstra a importância de se conduzirem posteriormente testes *in vivo* com o composto **3**, caso exista interesse em se avaliar mais a fundo o seu potencial como futuro agroquímico.

Comparando-se os valores de IC₅₀ da Tabela 2.3.5 com os obtidos e reportados por Vidigal e colaboradores (2013), para uma série de complexos de níquel (**3a-d**), para a trifenilfosfina, e para o fungicida Mancozeb, em ensaios biológicos contra *Colletotrichum acutatum* utilizando o método “Poison Food”, nota-se que o composto **3** apresentou atividade antifúngica superior à de todos os complexos e à da trifenilfosfina, porém exibiu atividade um pouco inferior à do fungicida Mancozeb (Tabela 2.3.6).

Tabela 2.3.6: Dose mínima para a inibição de 50% do crescimento micelial de *C. acutatum* para os compostos [Ni(RSO₂N=CS₂)(PPh₃)₂] com R= CH₃- (**3a**), CH₃CH₂- (**3b**), CH₃CH₂CH₂CH₂- (**3c**) e CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- (**3d**) (VIDIGAL *et al.*, 2013).

Fungo	<i>C. acutatum</i>
Compostos	IC ₅₀ (mmol/L)
3a	0,52
3b	0,46
3c	0,40
3d	0,41
trifenilfosfina	0,53
Mancozeb	0,27

Segundo Peres e colaboradores (2002), o fungicida Benlate (Benomyl 50%) inibiu 89,6% do crescimento micelial de *C. acutatum* na concentração de 1000 µg.mL⁻¹ em ensaios biológicos com o fungo *in vitro*. Considerando a

¹ Disponível em: <http://www.uap.ca/products/documents/ZiramEdatapak2009.pdf>

proporção do ingrediente ativo, essa concentração é equivalente a 1,72 mmol.L⁻¹ de Benomyl (Massa Molar = 290,32 g.mol⁻¹). Durante os ensaios biológicos realizados neste trabalho com o composto **3**, constatou-se que este inibiu 100% do crescimento micelial de *C. acutatum* a uma concentração de 0,450 mmol.L⁻¹. Portanto, em relação à capacidade de se inibir em 100% o crescimento fúngico, pode-se dizer que o composto **3** foi mais eficaz que o fungicida comercial Benlate, de acordo com os resultados dos testes realizados *in vitro*.

A Figura 2.24 abaixo apresenta as estruturas químicas dos fungicidas comerciais cujas atividades frente a *C. acutatum* foram comparadas com a do composto **3**. Observa-se que eles apresentam estruturas que são muito diferentes da estrutura do composto **3**, apesar de o Benomyl apresentar dois elementos estruturais que também estão presentes na estrutura do composto **3**: o anel benzênico e o grupo metoxicarbonil.

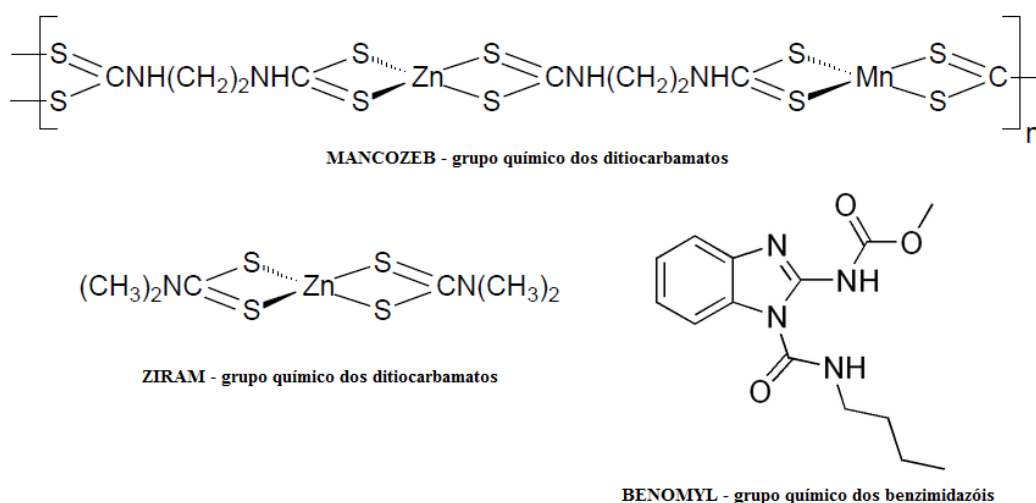


Figura 2.24: Estruturas químicas dos fungicidas Mancozeb, Ziram e Benomyl

2.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo descreveu-se a avaliação do potencial antifúngico de dezoito alilsulfonamidas (dez AS_{di} e oito AS_{de}), dez sulfonamidas primárias, e dois intermediários sintéticos (compostos **2** e **3**) frente ao fungo *Colletotrichum acutatum*.

As alilsulfonamidas em geral foram pouco ativas, com percentagens de inibição de crescimento micelial variando de 10 a 54% na concentração de 1,5

mmol.L⁻¹, sendo que os compostos **6i** e **8b** foram os mais ativos das séries das AS_{di} e AS_{de}, respectivamente. O composto **6g** foi a única alilsulfonamida que não apresentou atividade frente a *C. acutatum* nesta concentração.

Apesar de terem se mostrado pouco ativas, na maioria das vezes as alilsulfonamidas foram mais ativas que as respectivas sulfonamidas primárias precursoras, que apresentaram percentagens de inibição de crescimento micelial variando de 4 a 38% na concentração de 1,5 mmol.L⁻¹, sendo que as sulfonamidas **g'**, **5h**, e **5i** não apresentaram qualquer atividade antifúngica.

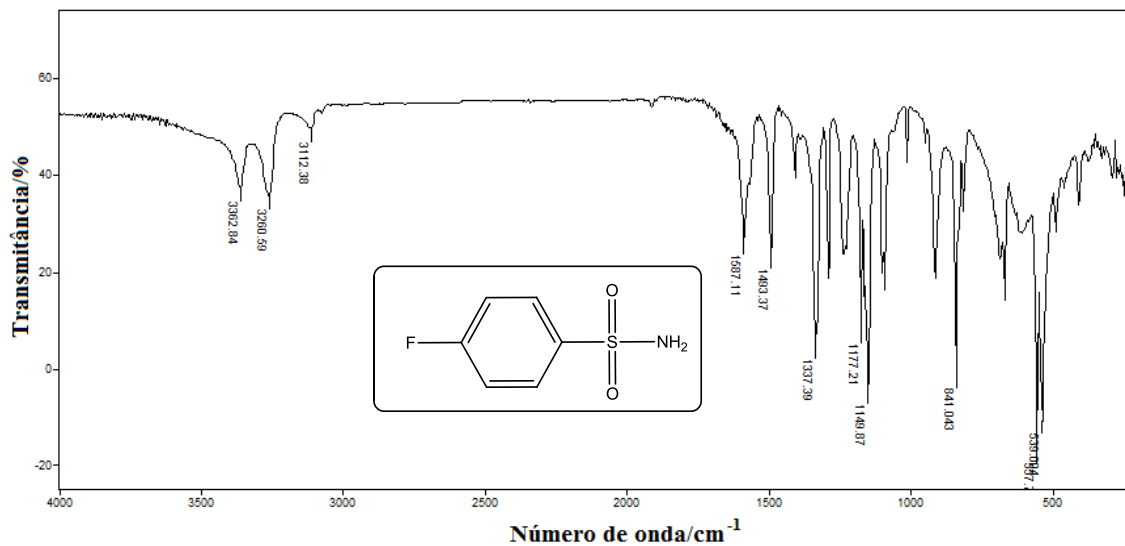
Tais resultados sugerem que o caráter lipofílico associado ao valor de log*P* para cada composto é importante para a atividade antifúngica, visto que em todas as alilsulfonamidas os valores de log*P* foram superiores aos das respectivas sulfonamidas primárias. O caráter lipofílico de uma substância pode facilitar a sua difusão pela membrana em direção para o interior da célula do fungo.

Contrariamente aos demais compostos testados, os intermediários **2** e **3** apresentaram uma correspondência aproximadamente linear entre as variáveis concentração e percentagem inibição, o que possibilitou o cálculo do parâmetro IC₅₀. O composto **3** apresentou a atividade antifúngica mais promissora de todos os compostos testados, inibindo 100% do crescimento micelial de *C. acutatum* na concentração de 0,45 mmol.L⁻¹, com uma atividade comparável à do fungicida comercial Mancozeb (valores de IC₅₀ próximos), em ensaios biológicos *in vitro*. Esses resultados motivam a realização de estudos posteriores que visem aprofundar os conhecimentos das potencialidades do composto **3**, bem como a síntese de análogos da estrutura base desse composto.

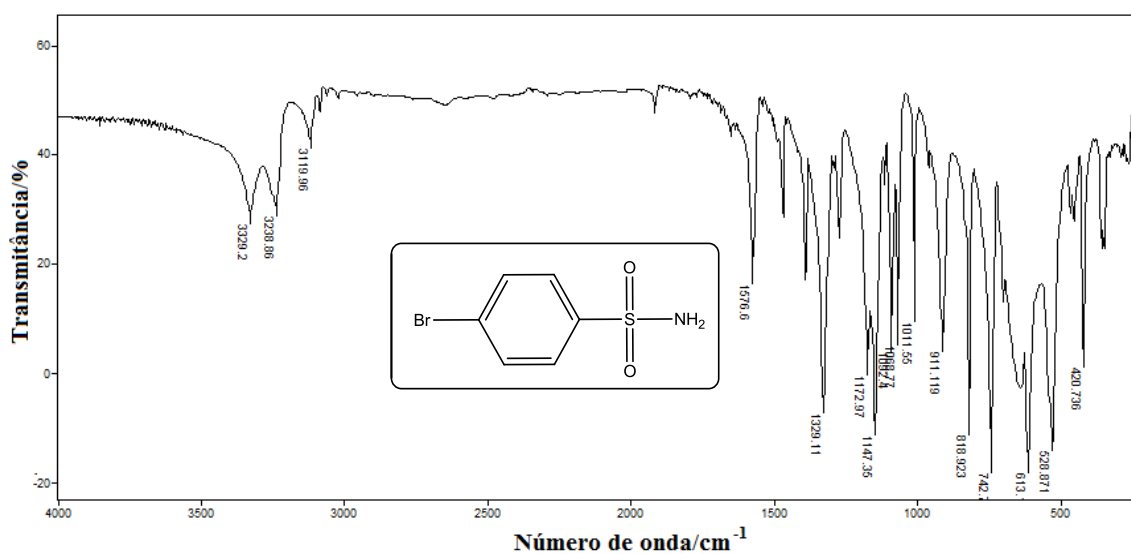
Seria importante, ainda, verificar se há influência do composto **3** no desenvolvimento de plantas, para avaliação de sua aplicabilidade como agroquímico.

3 ANEXO 1: ESPECTROS

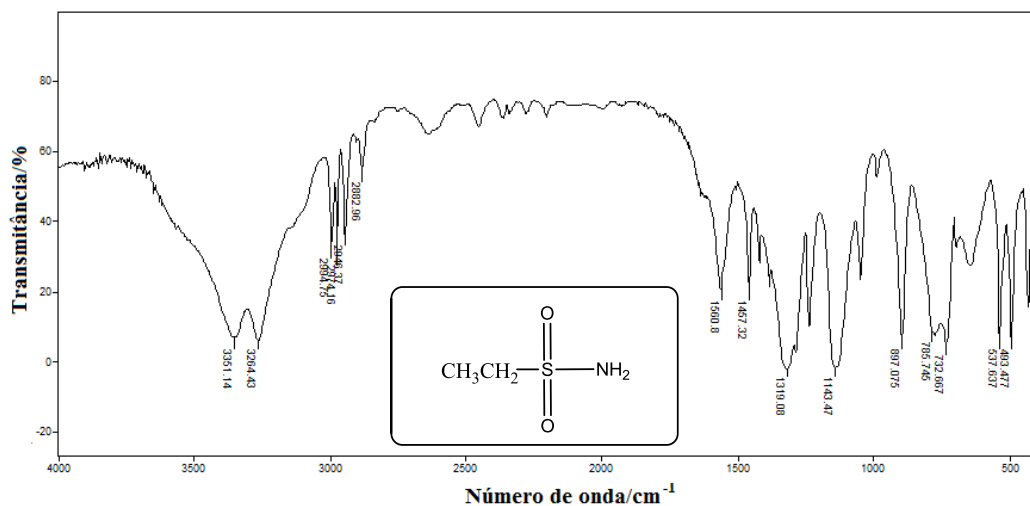
PARTE A: ESPECTROS VIBRACIONAIS



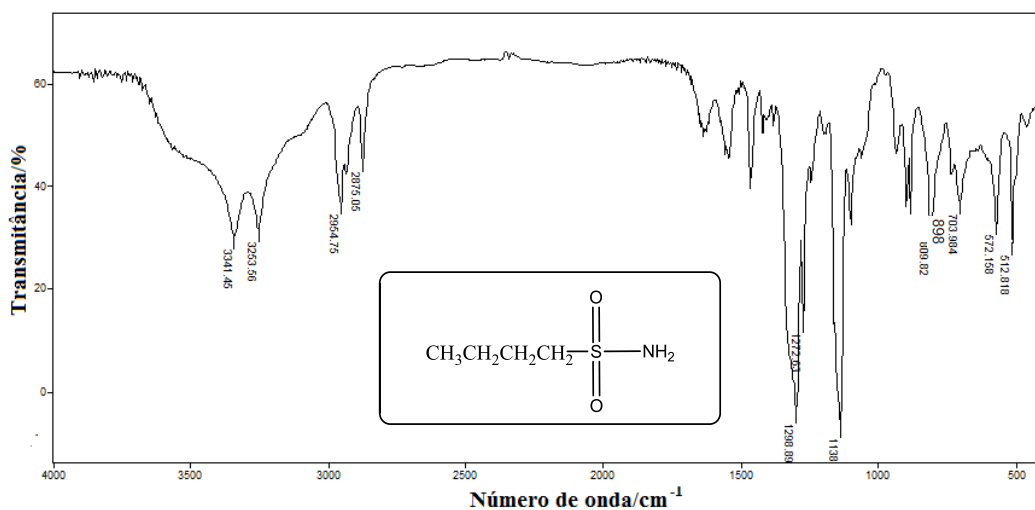
Espectro vibracional obtido para o composto **5a**



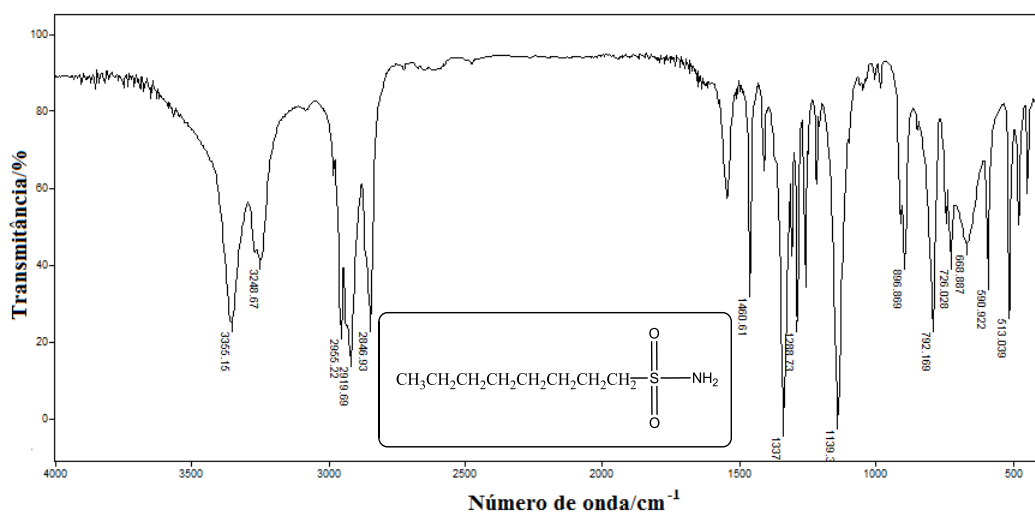
Espectro vibracional obtido para o composto **5c**



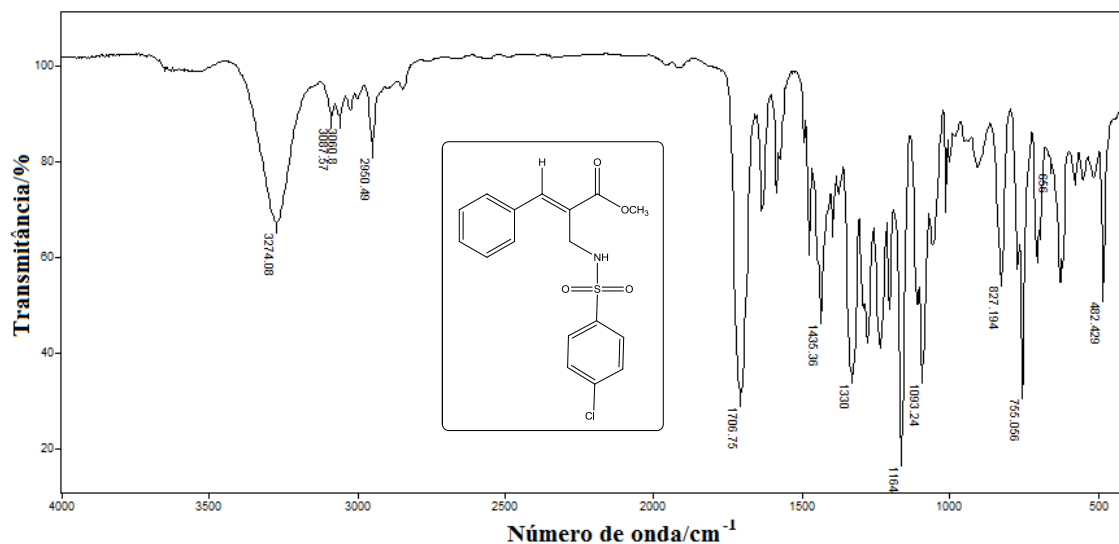
Espectro vibracional obtido para o composto **5h**



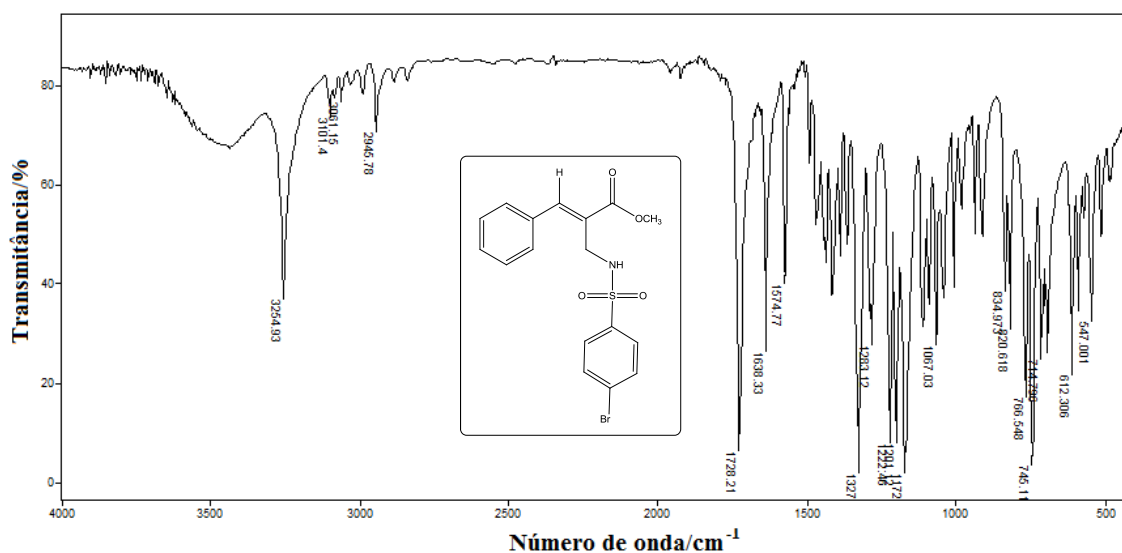
Espectro vibracional do composto **5i**



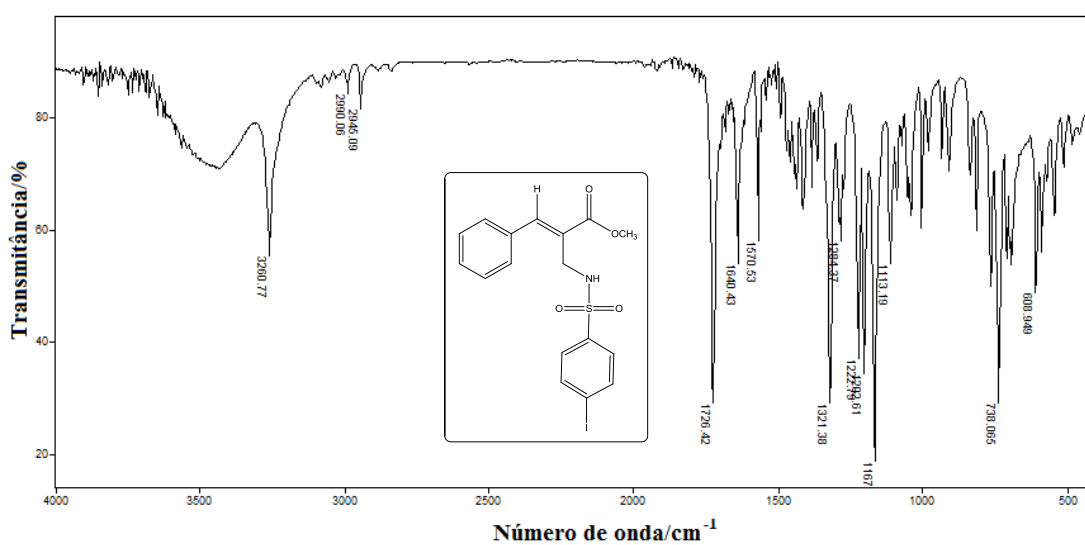
Espectro vibracional do composto **5j**



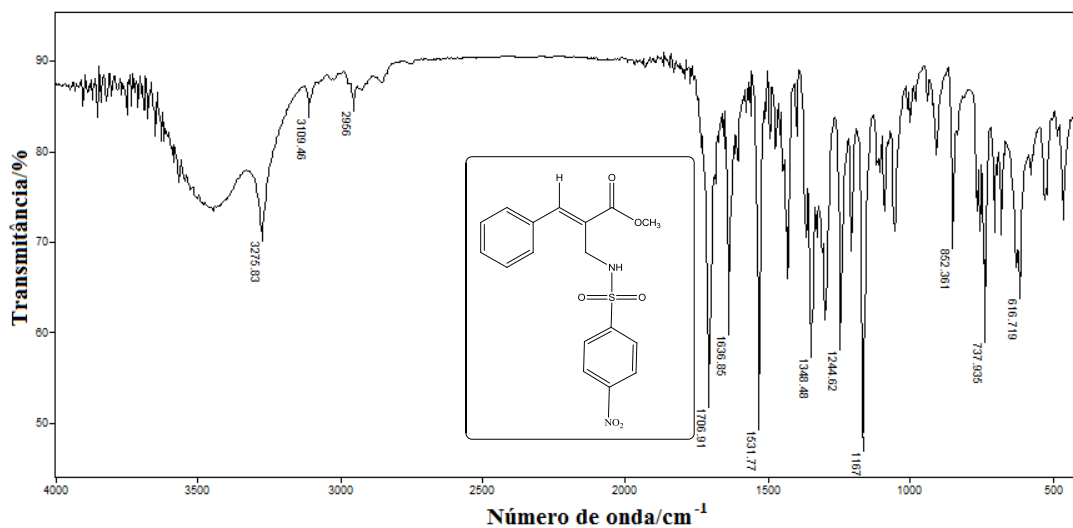
Espectro vibracional obtido para o composto **6b**



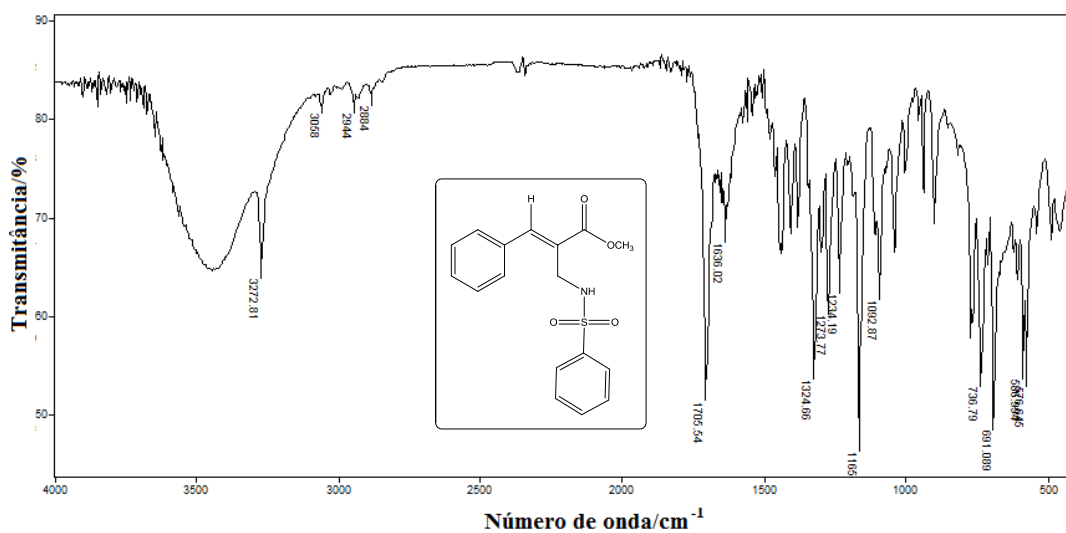
Espectro vibracional obtido para o composto **6c**



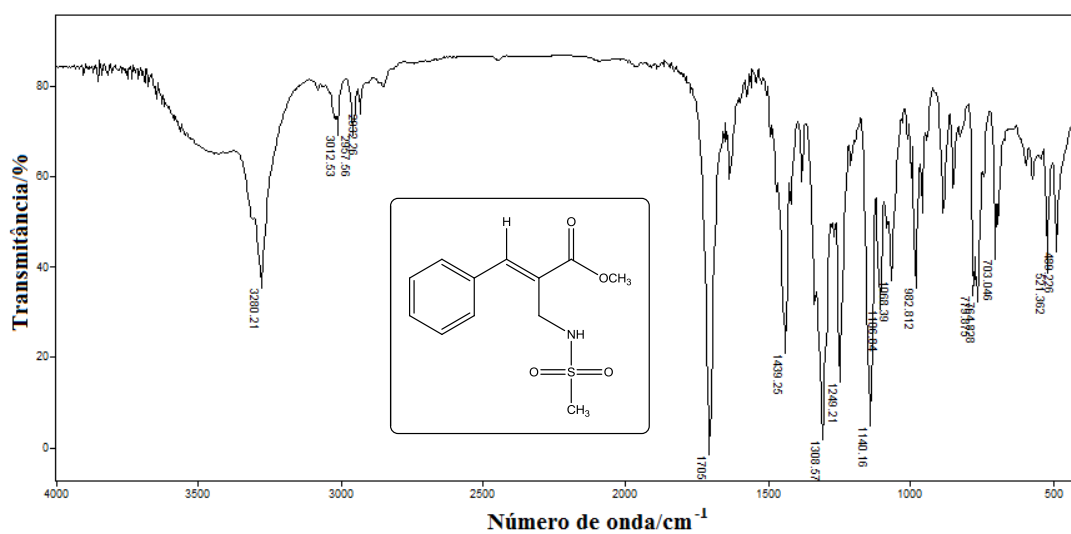
Espectro vibracional obtido para o composto **6d**



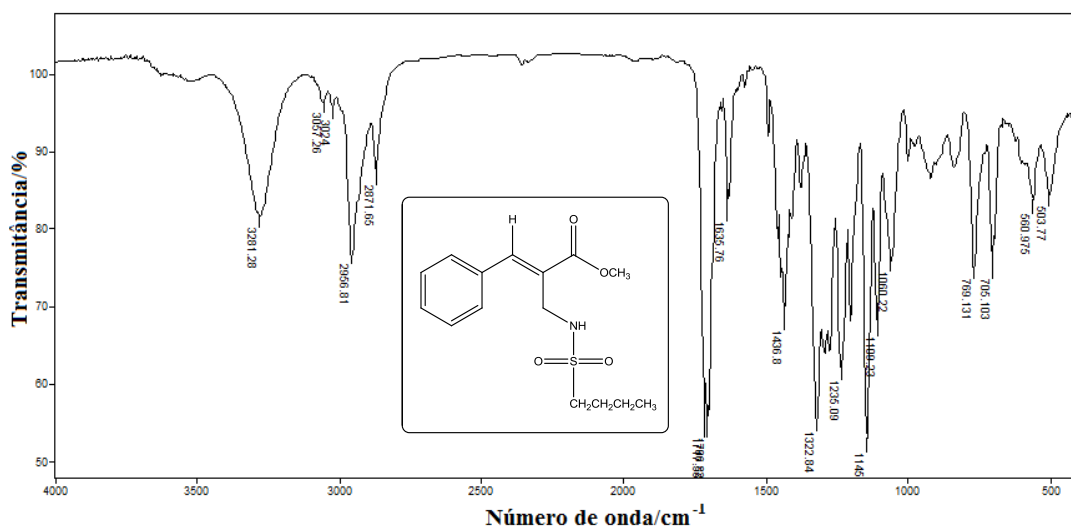
Espectro vibracional obtido para o composto **6e**



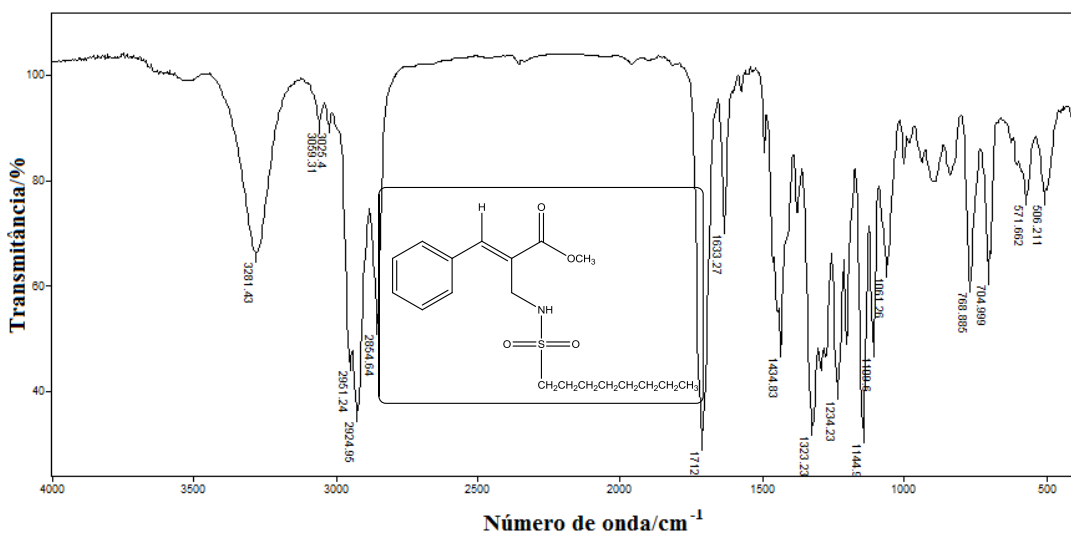
Espectro vibracional obtido para o composto **6f**



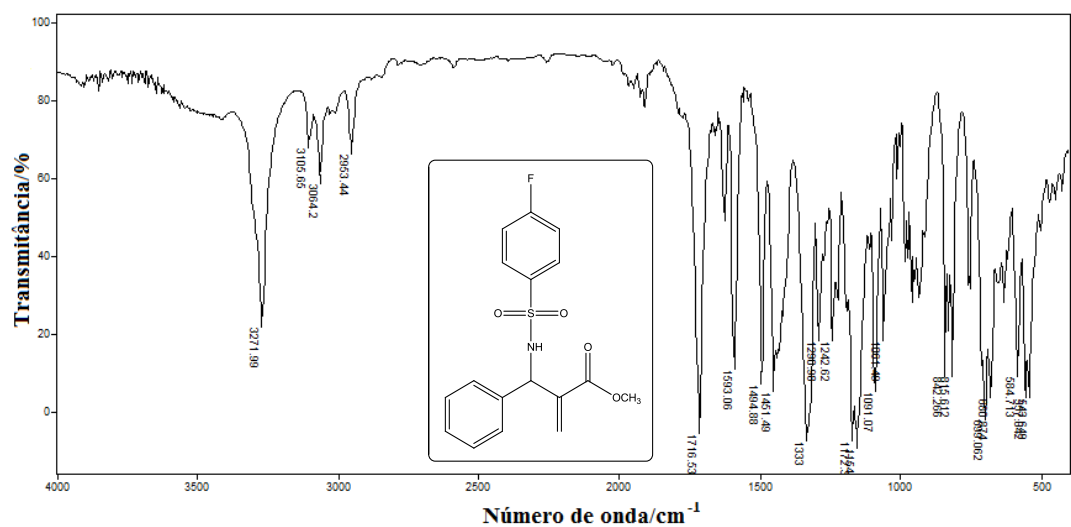
Espectro vibracional obtido para o composto **6g**



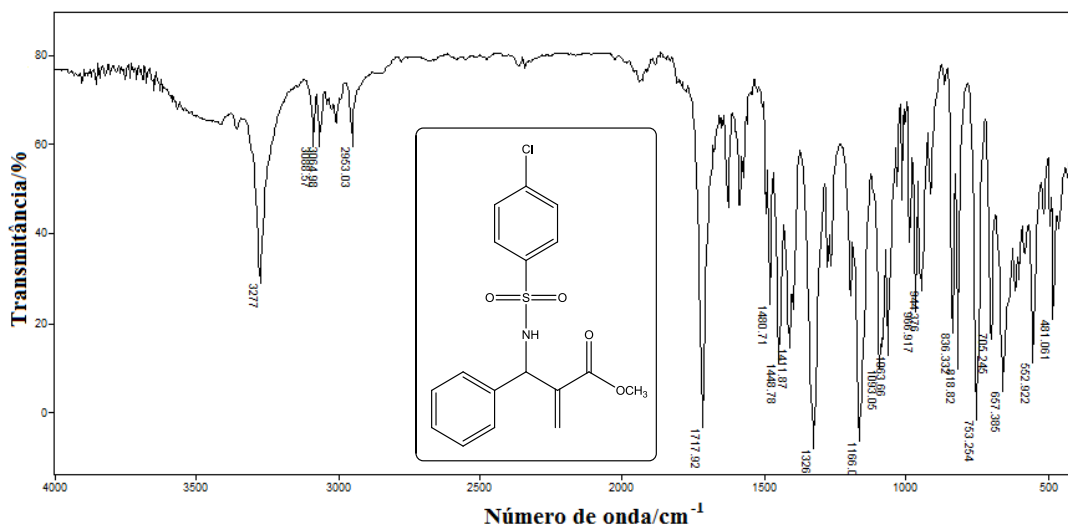
Espectro vibracional obtido para o composto **6i**



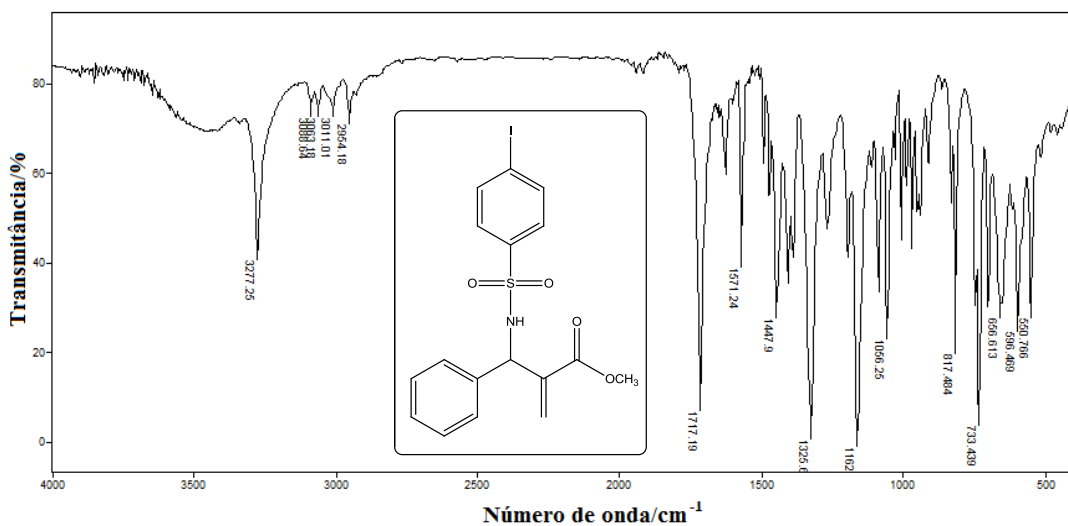
Espectro vibracional obtido para o composto **6j**



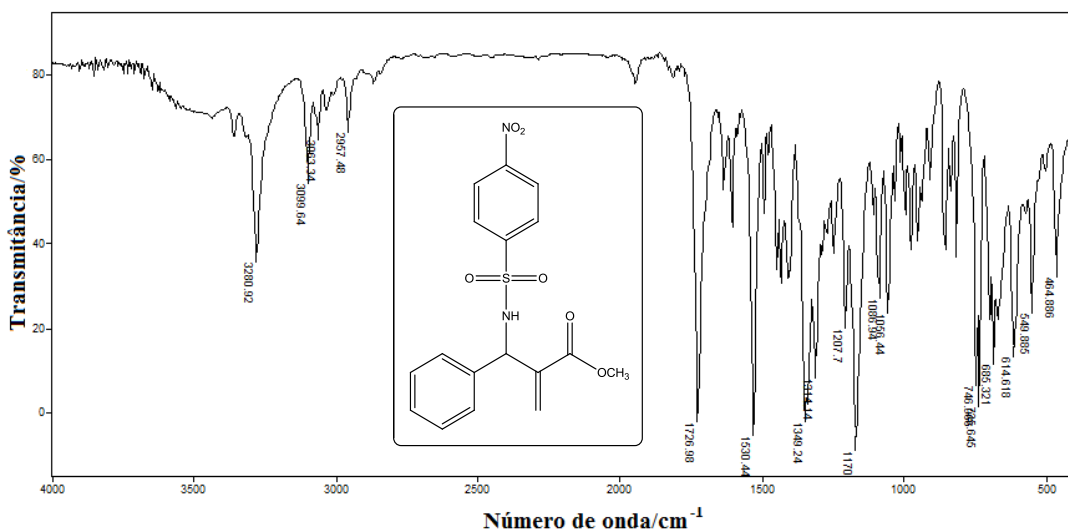
Espectro vibracional obtido para o composto **8a**



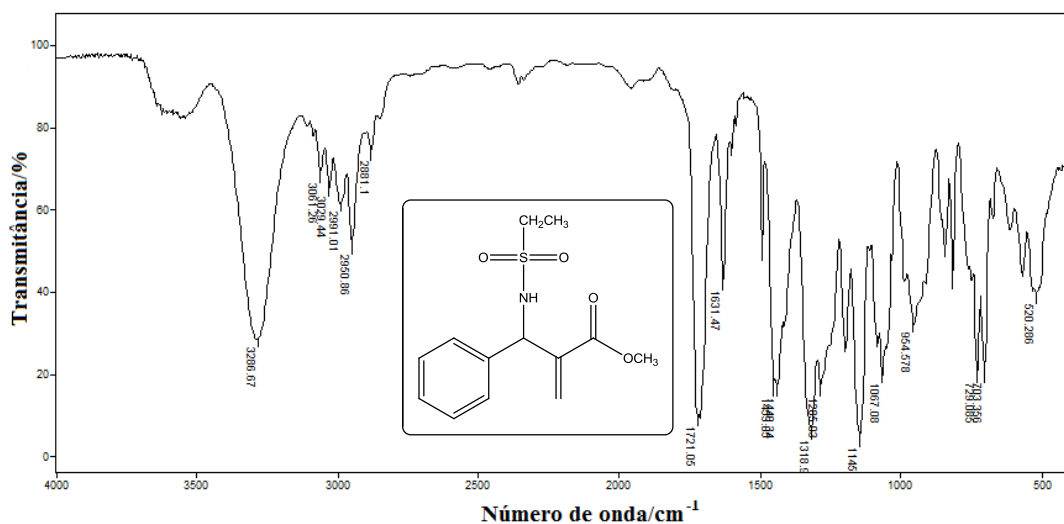
Espectro vibracional obtido para o composto **8b**



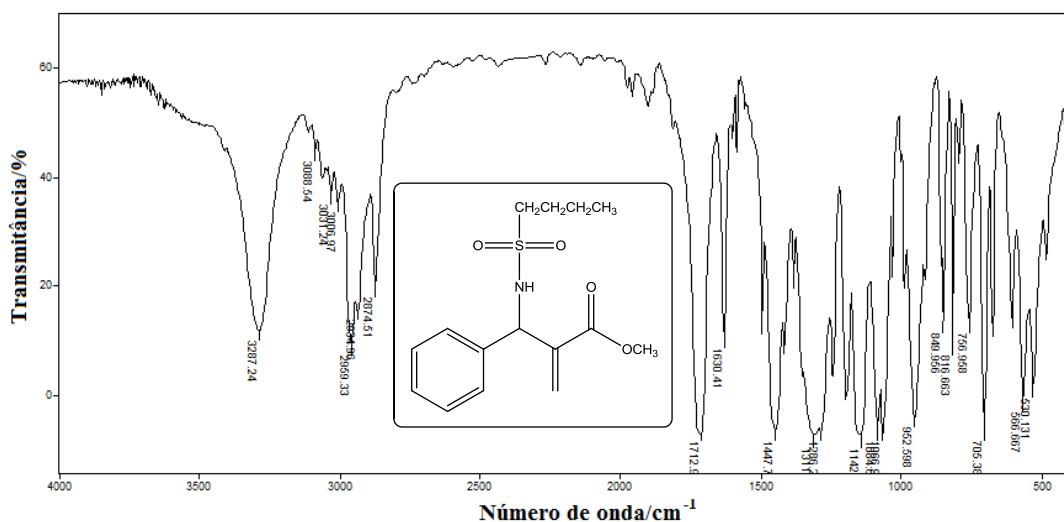
Espectro vibracional obtido para o composto **8d**



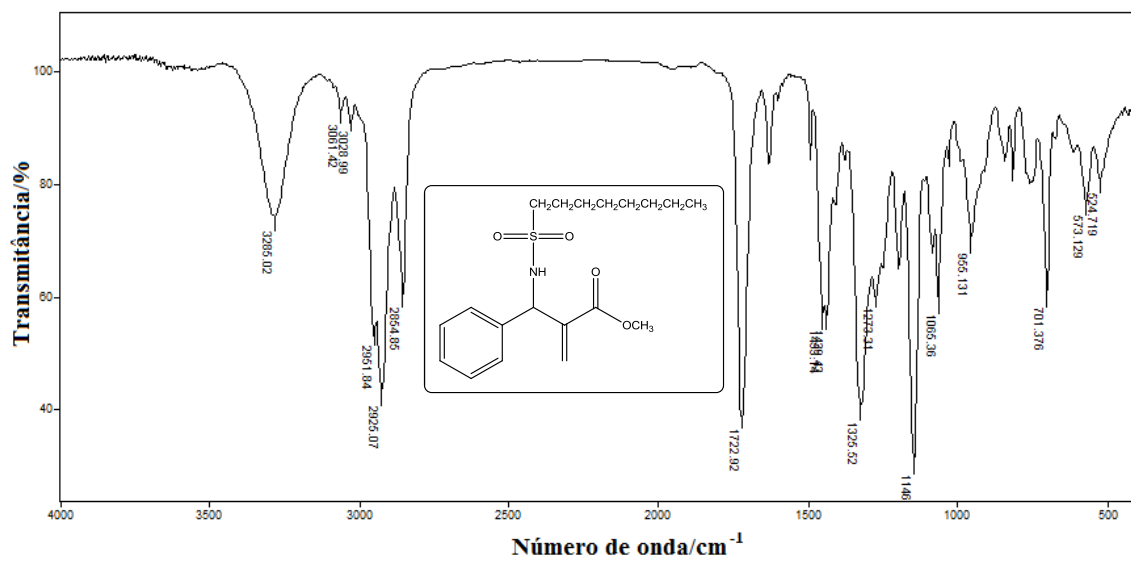
Espectro vibracional obtido para o composto **8e**



Espectro vibracional obtido para o composto **8h**

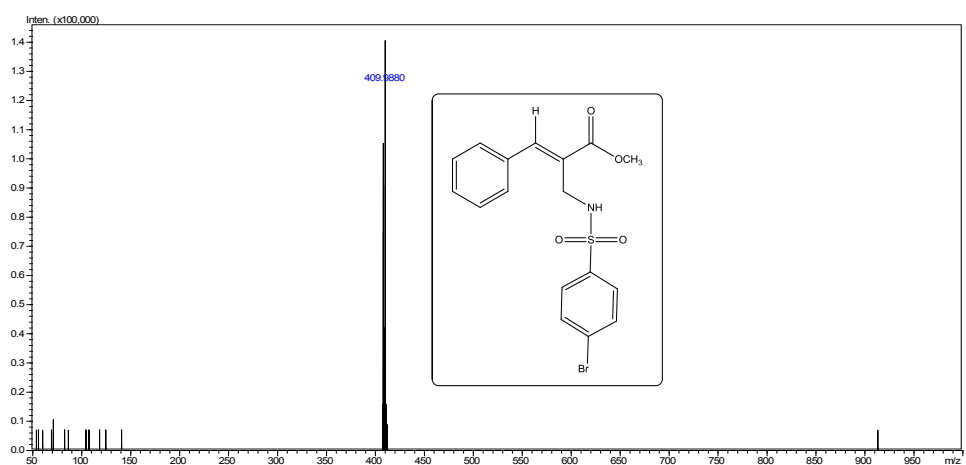


Espectro vibracional obtido para o composto **8i**

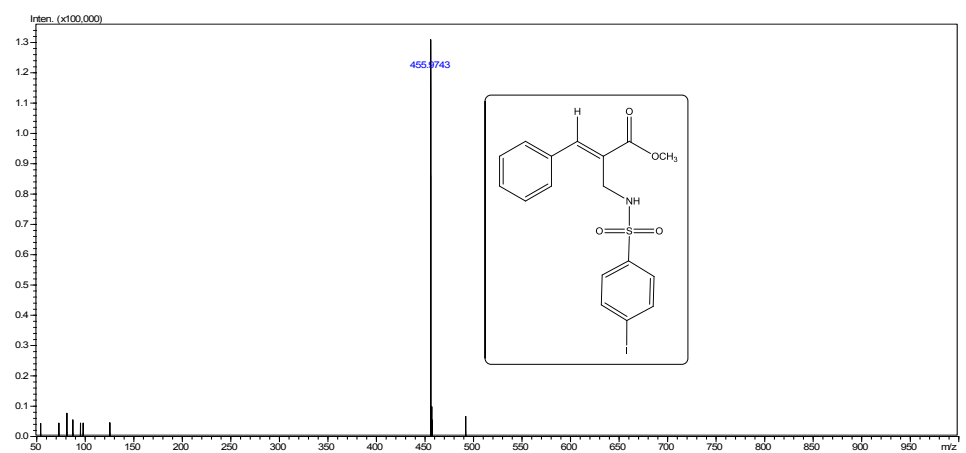


Espectro vibracional obtido para o composto **8j**

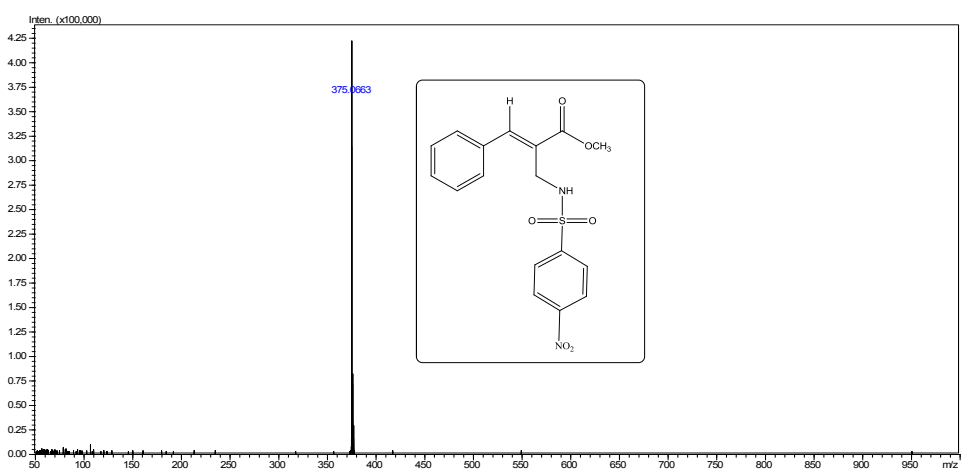
PARTE B: ESPECTROS DE MASSAS



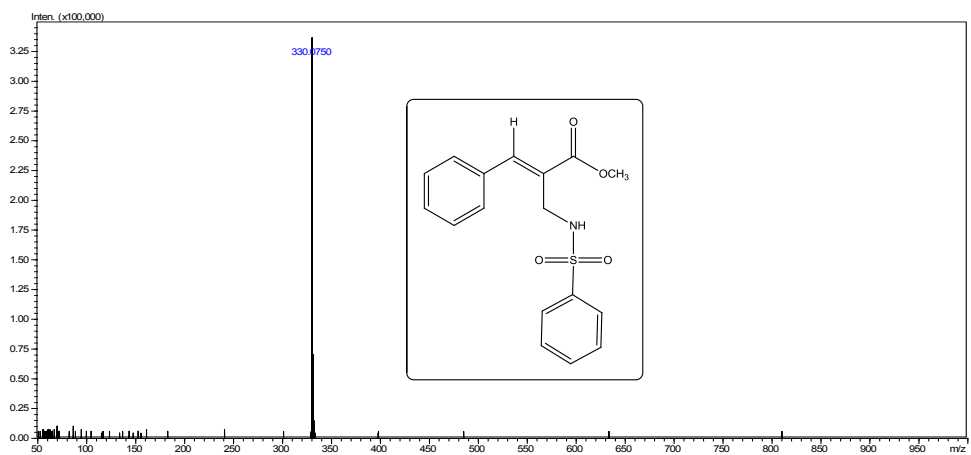
Espectro de massas para o composto **6c**



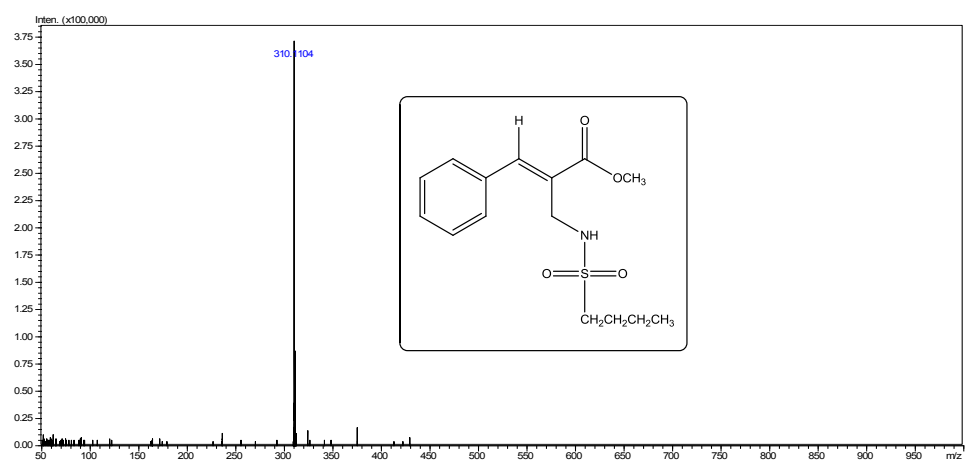
Espectro de massas para o composto **6d**



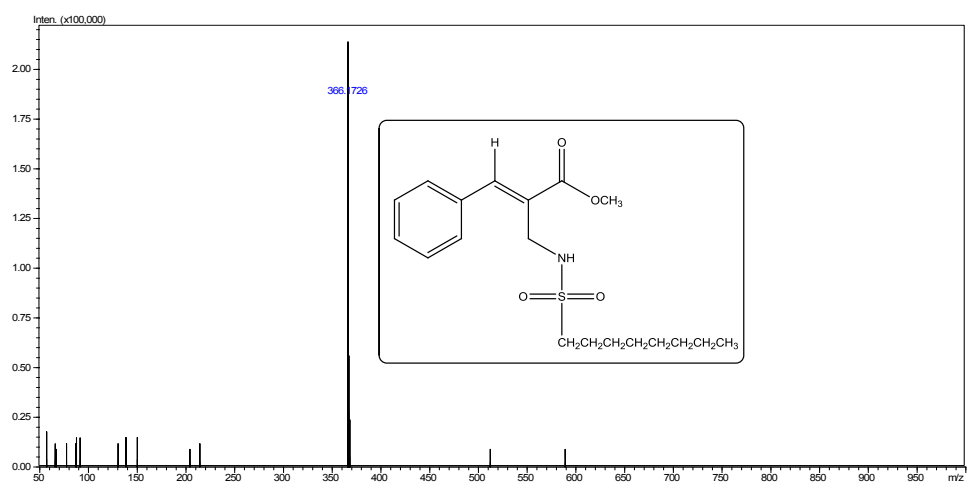
Espectro de massas para o composto **6e**



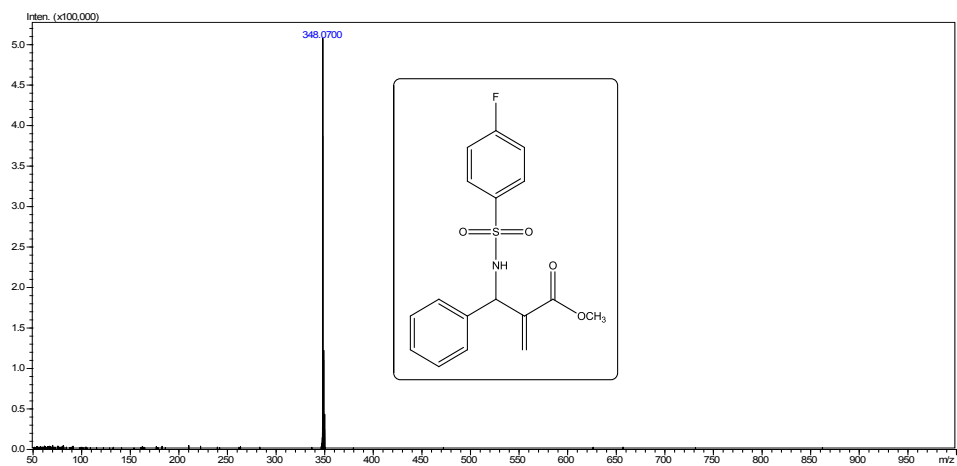
Espectro de massas para o composto **6f**



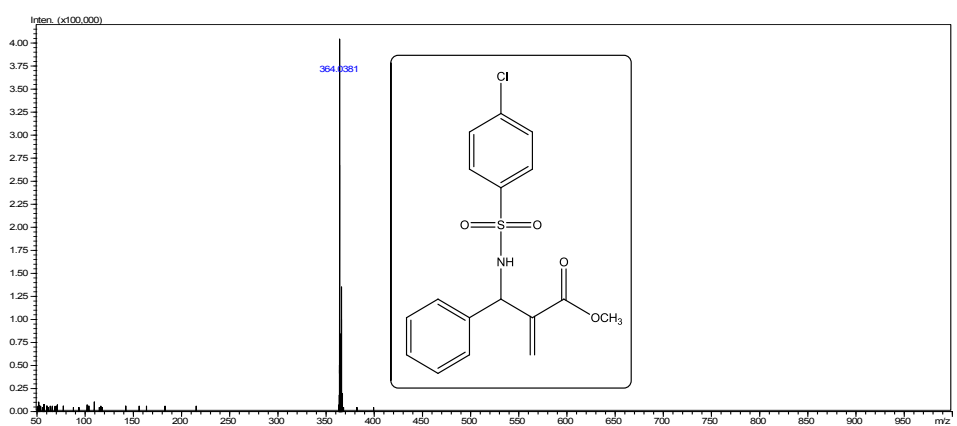
Espectro de massas para o composto **6i**



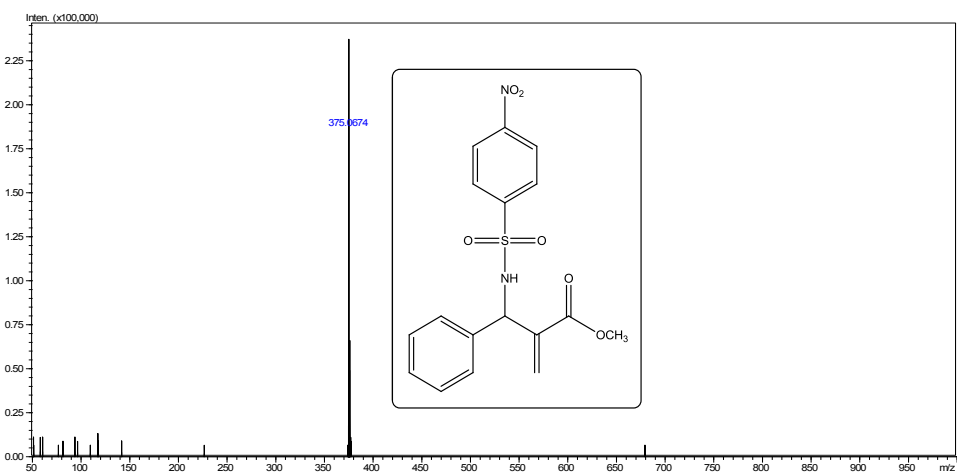
Espectro de massas para o composto **6j**



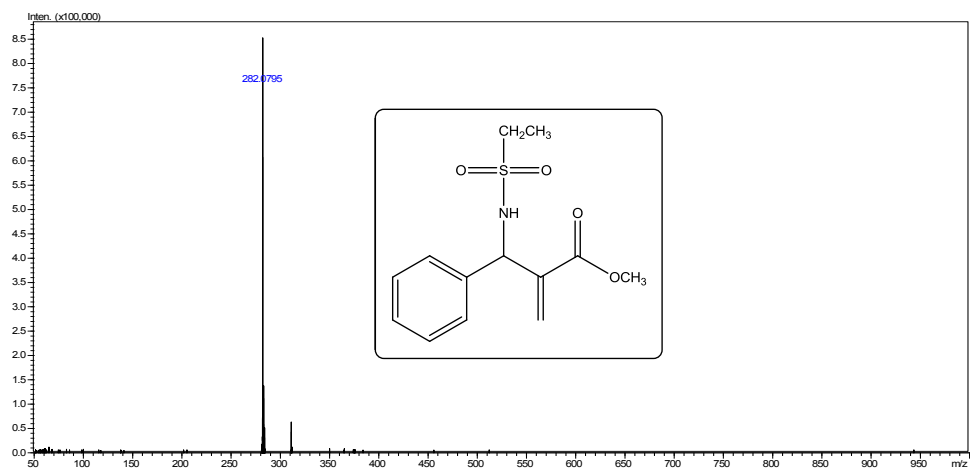
Espectro de massas para o composto **8a**



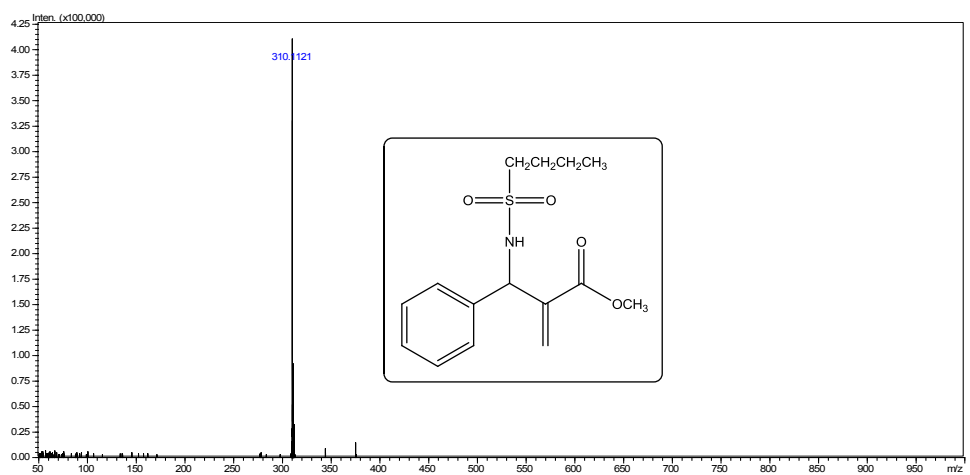
Espectro de massas para o composto **8b**



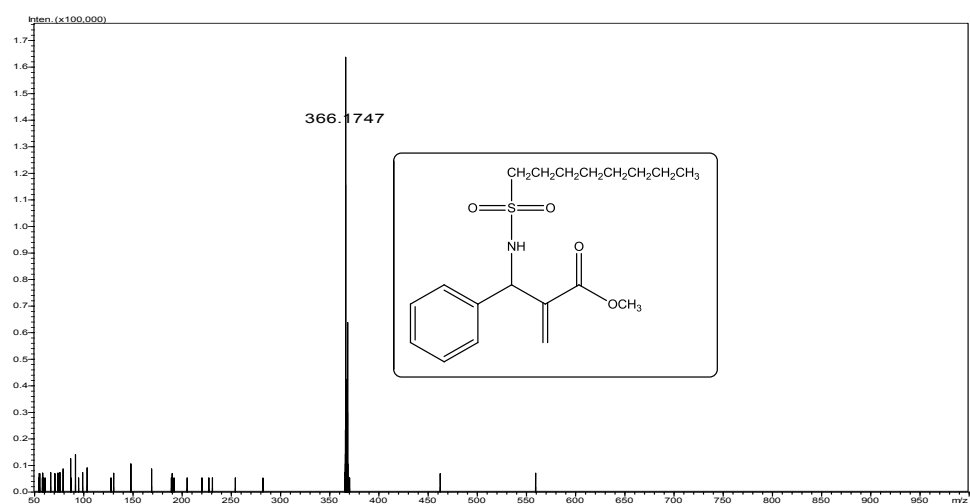
Espectro de massas para o composto **8e**



Espectro de massas para o composto **8h**

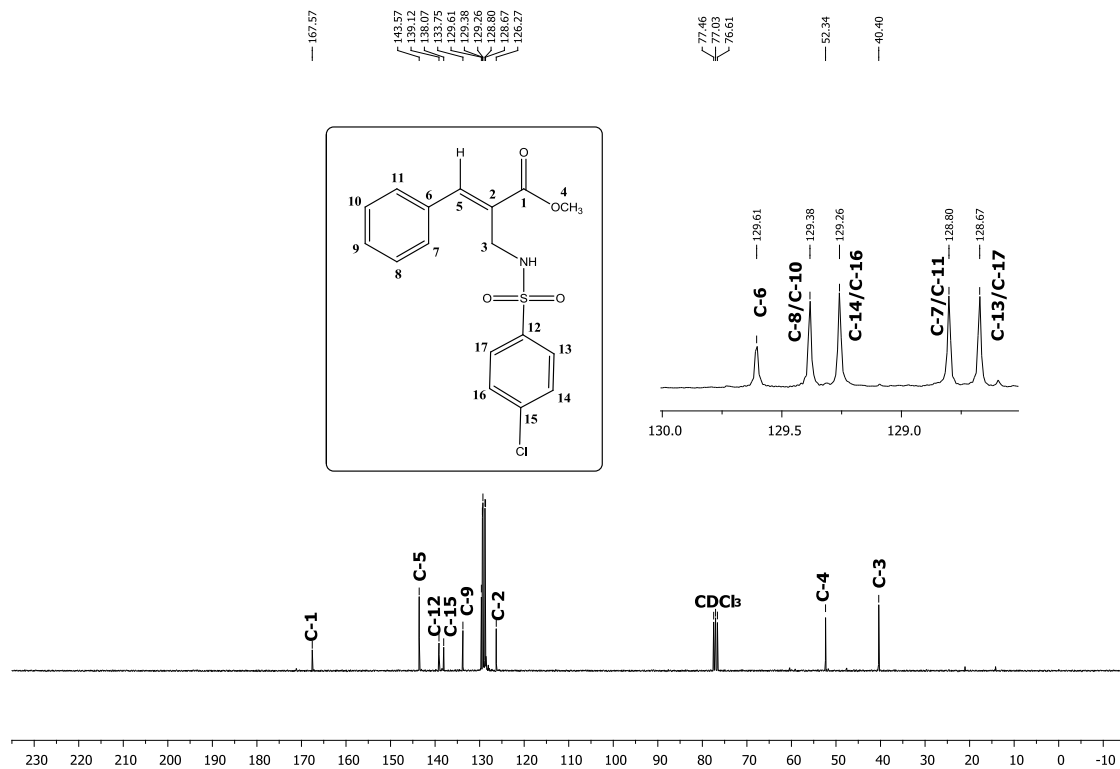


Espectro de massas para o composto **8i**

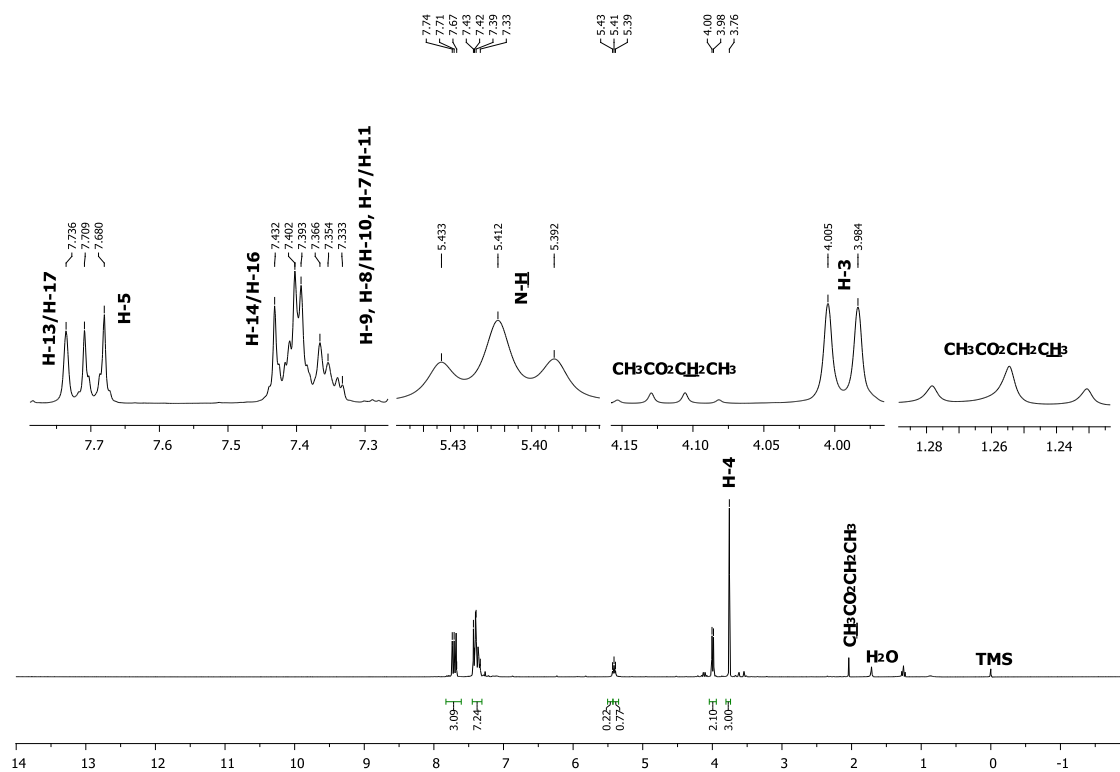


Espectro de massas para o composto **8j**

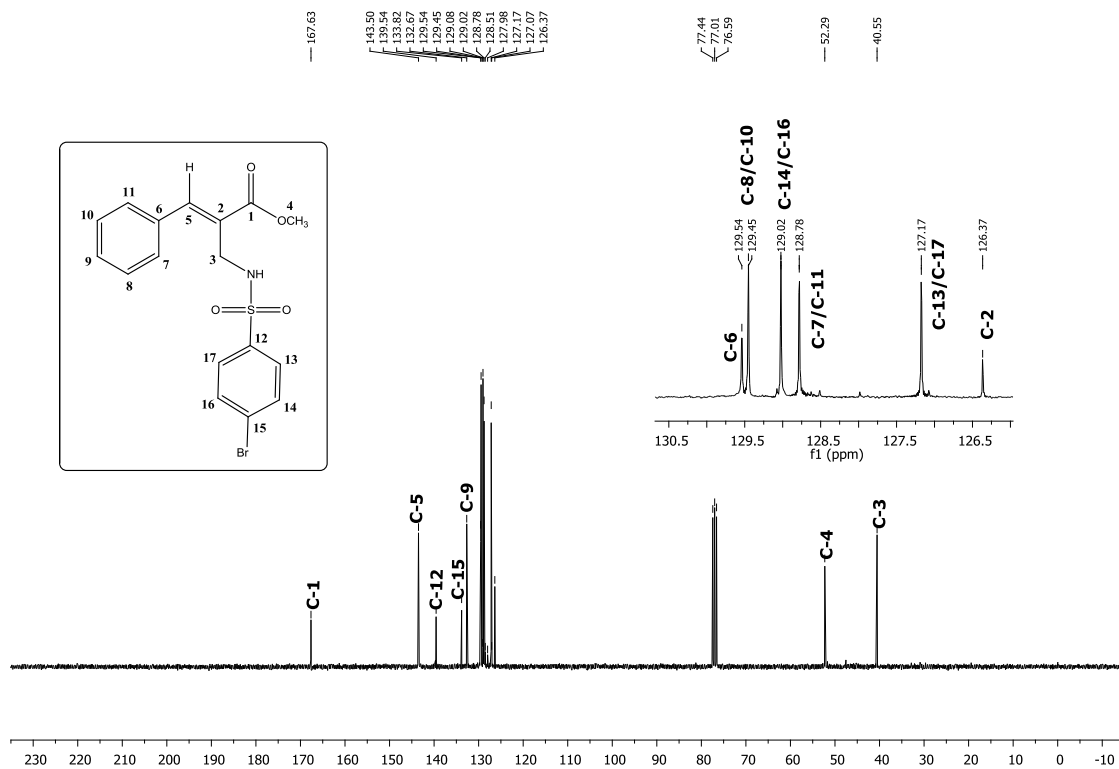
PARTE C: ESPECTROS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR



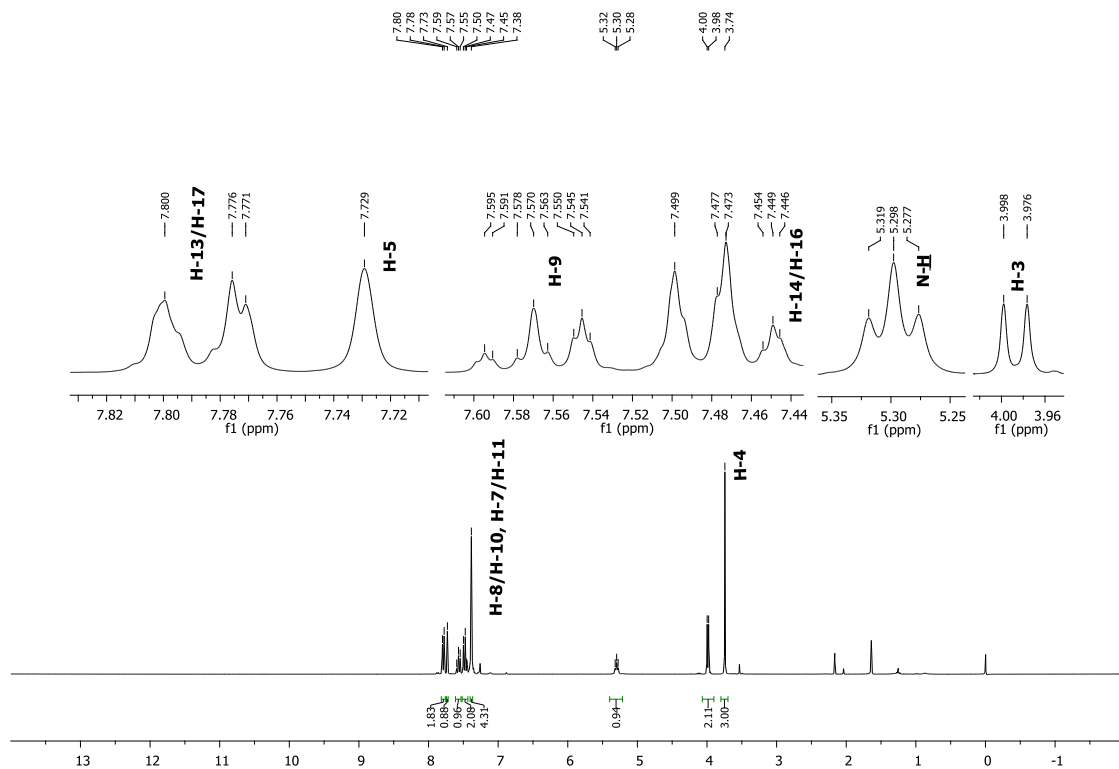
Espectro de RMN de ¹³C obtido para o composto **6b** em CDCl₃ (75 MHz)



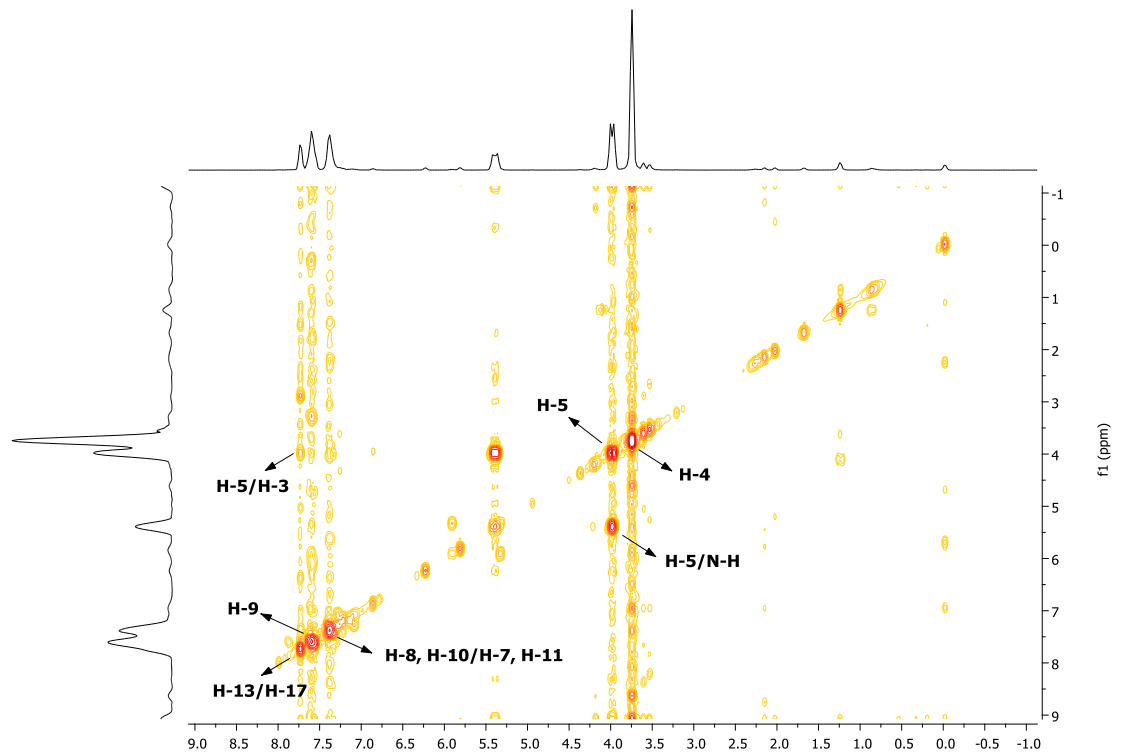
Espectro de RMN de ¹H obtido para o composto **6b** em CDCl₃ (300 MHz)



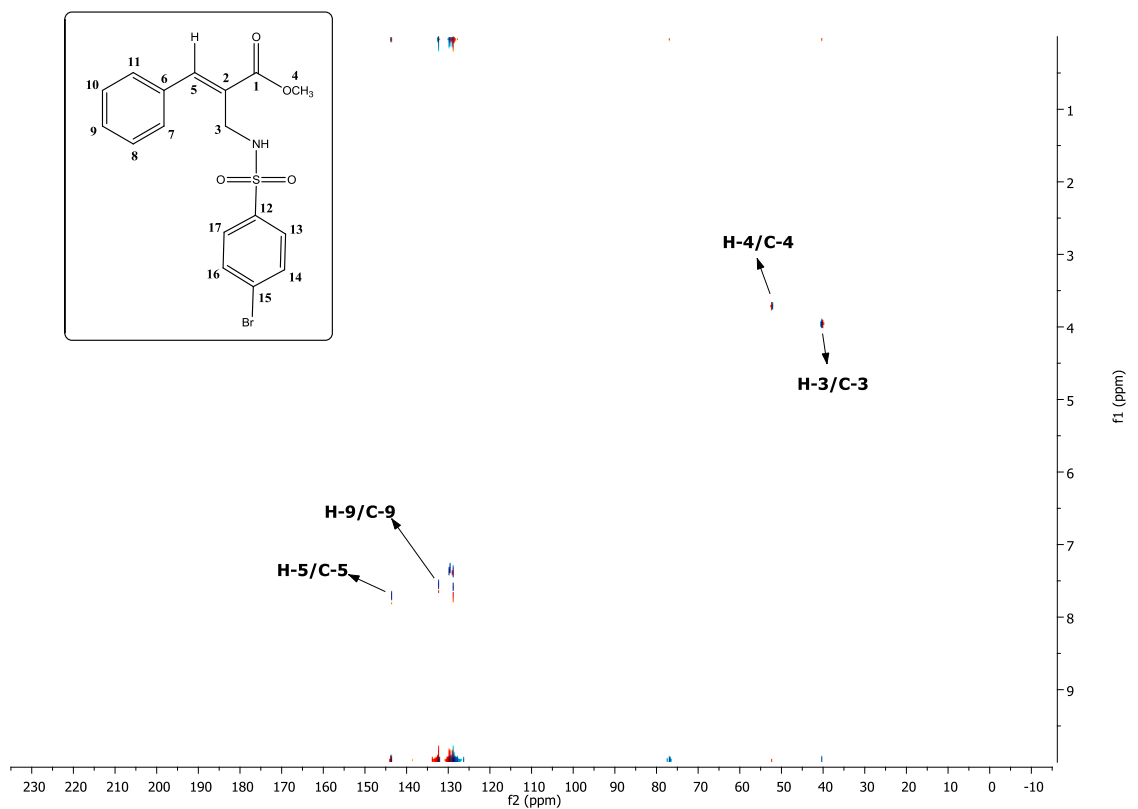
Espectro de RMN de ¹³C obtido para o composto **6c** em CDCl₃ (75 MHz)



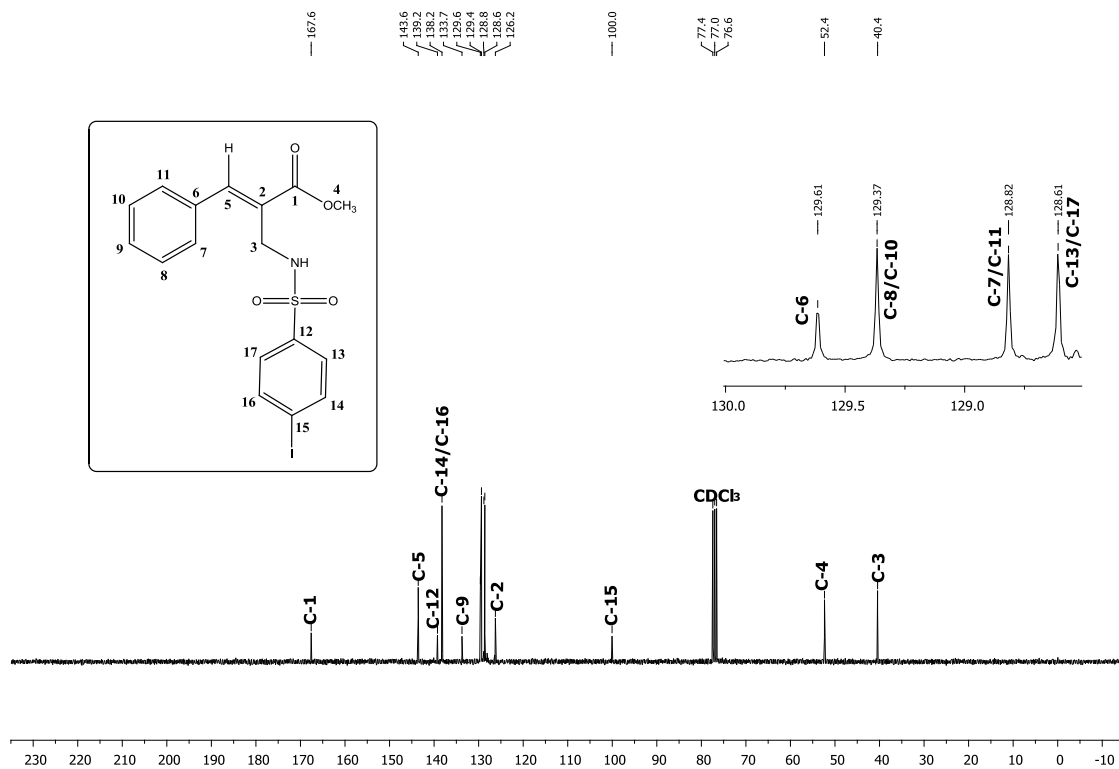
Espectro de RMN de ¹H obtido para o composto **6c** em CDCl₃ (300 MHz)



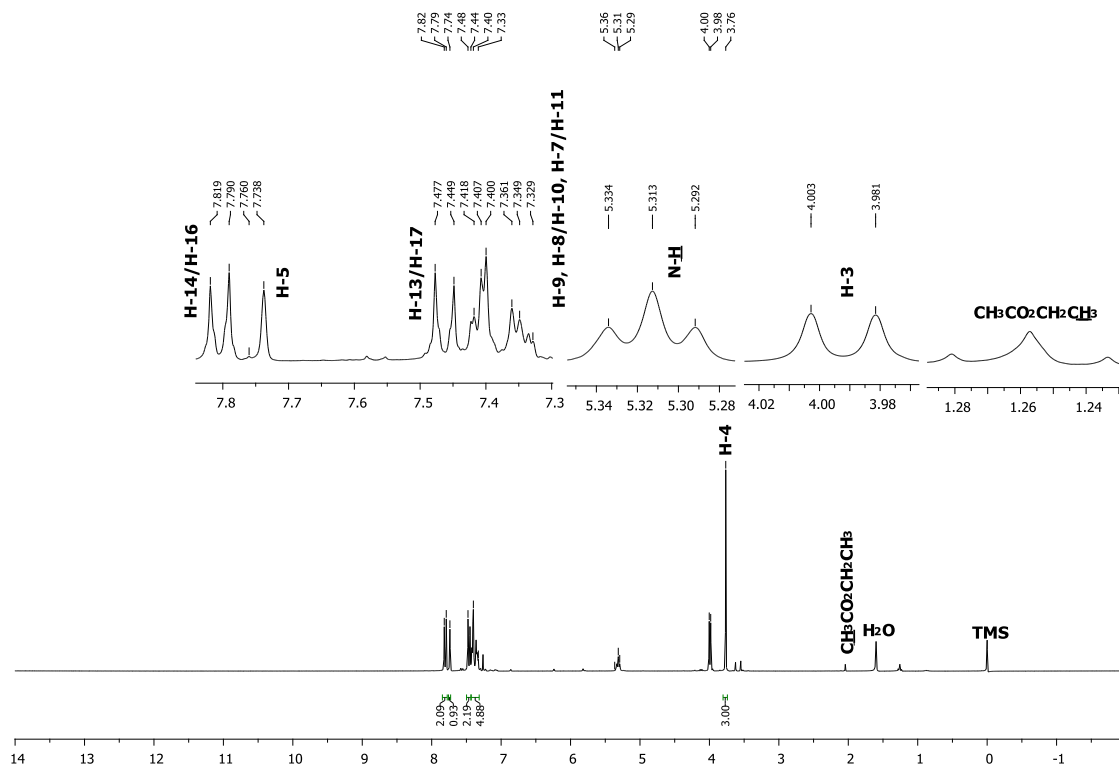
Espectro de RMN-COSY obtido para o composto **6c** em CDCl_3



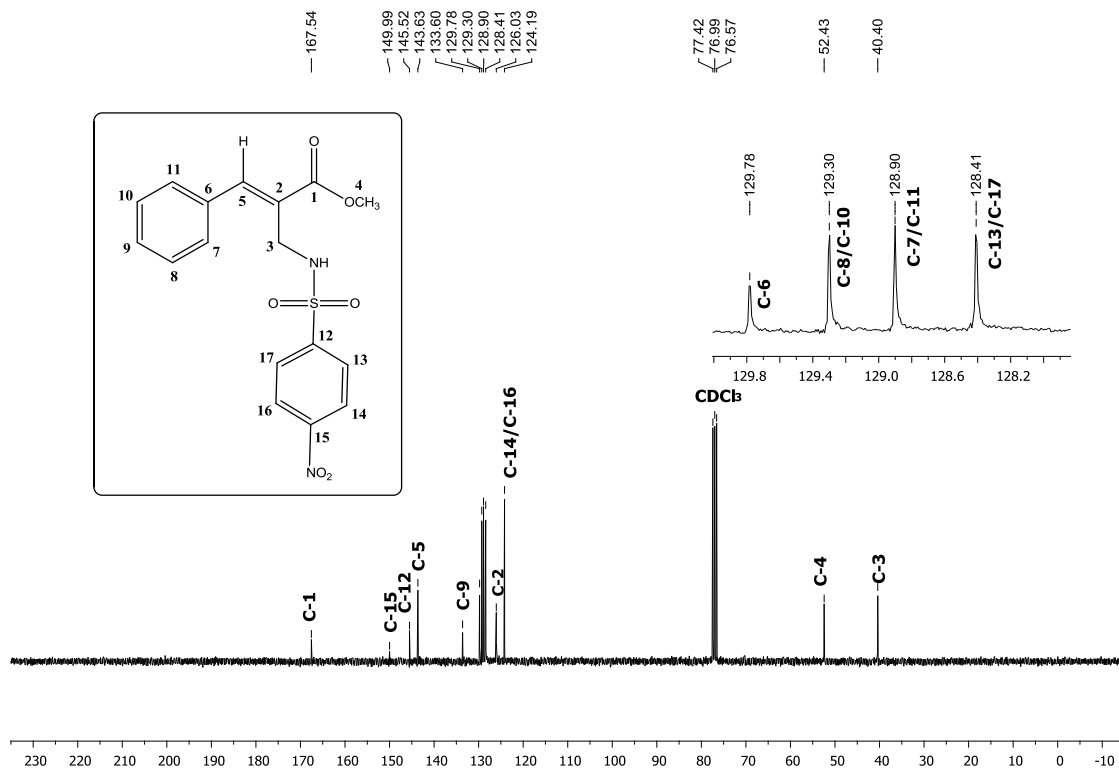
Espectro de RMN-HETCOR obtido para o composto **6c** em CDCl_3



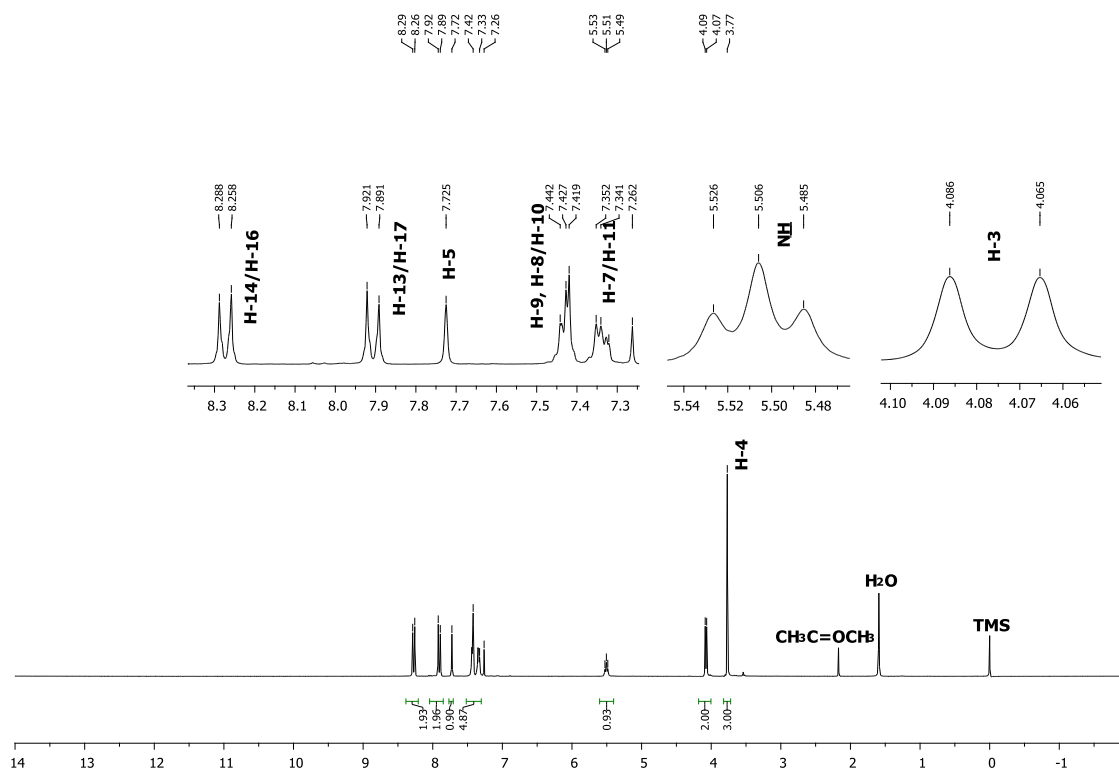
Espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto **6d** em CDCl_3 (75 MHz)



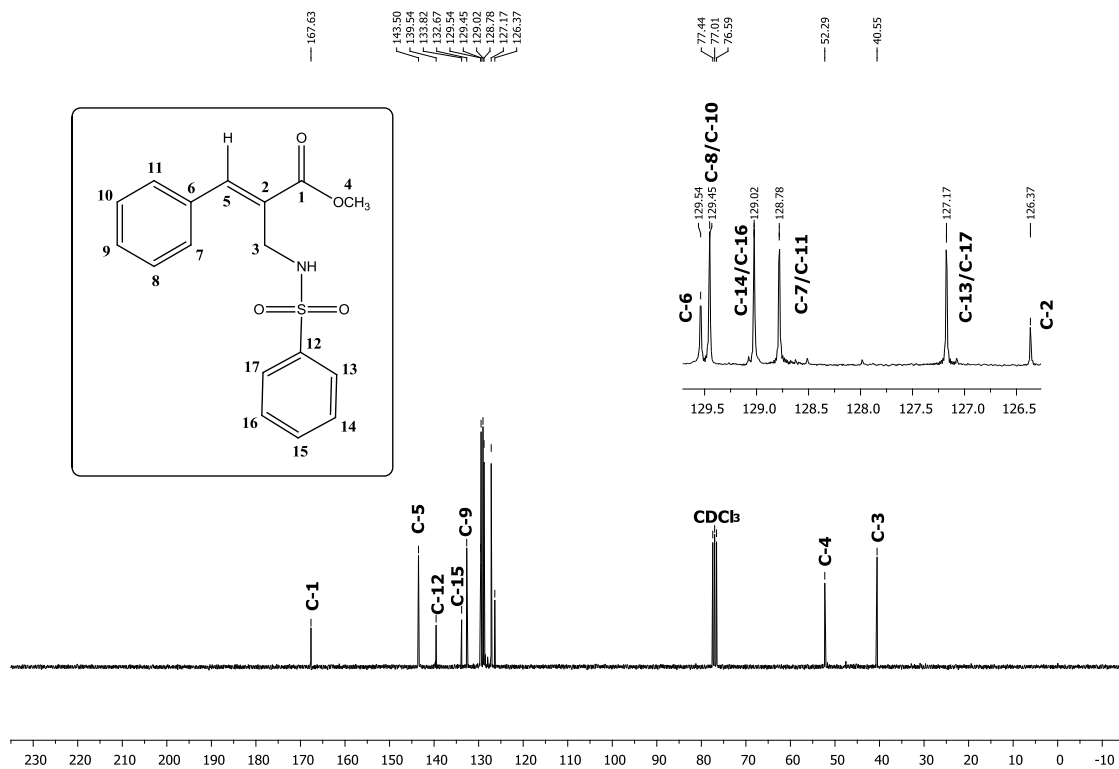
Espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **6d** em CDCl_3 (300 MHz)



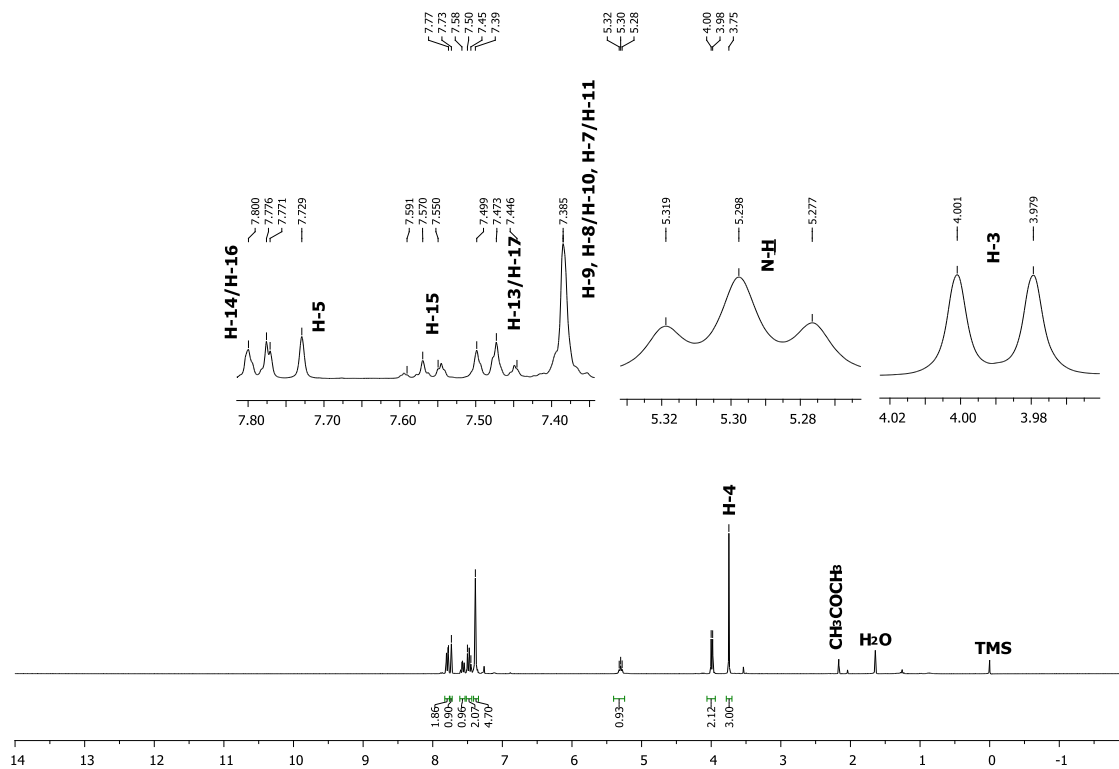
Espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto **6e** em CDCl_3 (75 MHz)



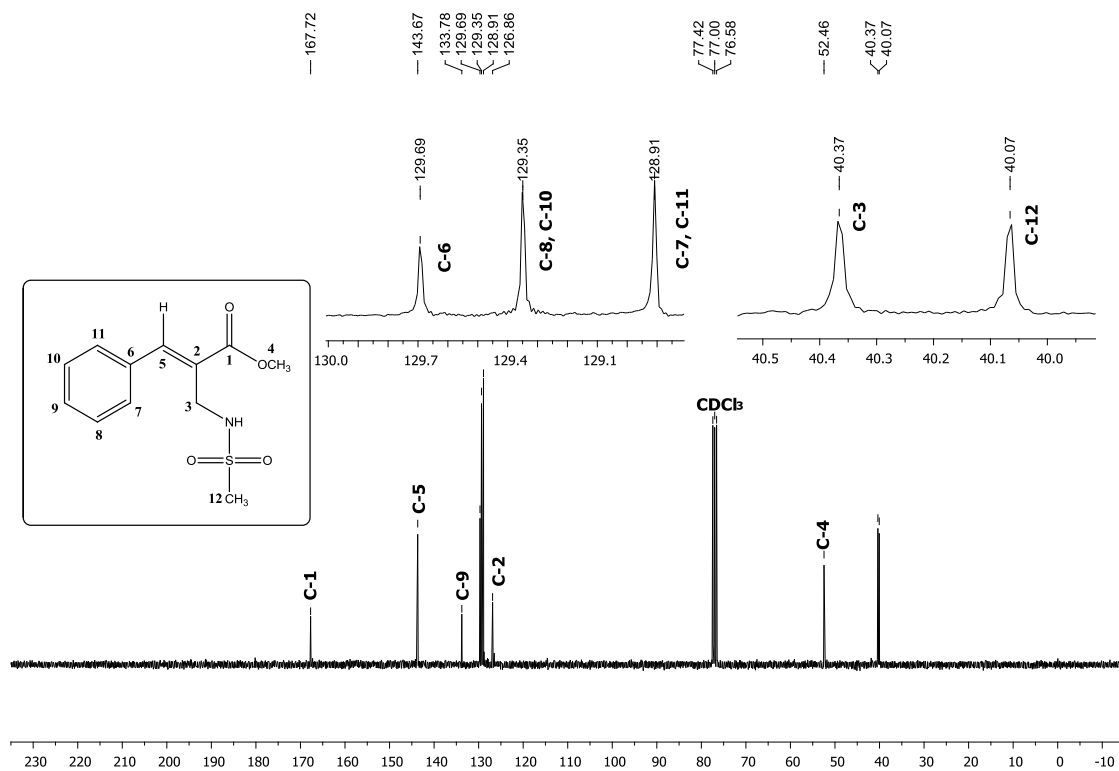
Espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **6e** em CDCl_3 (300 MHz)



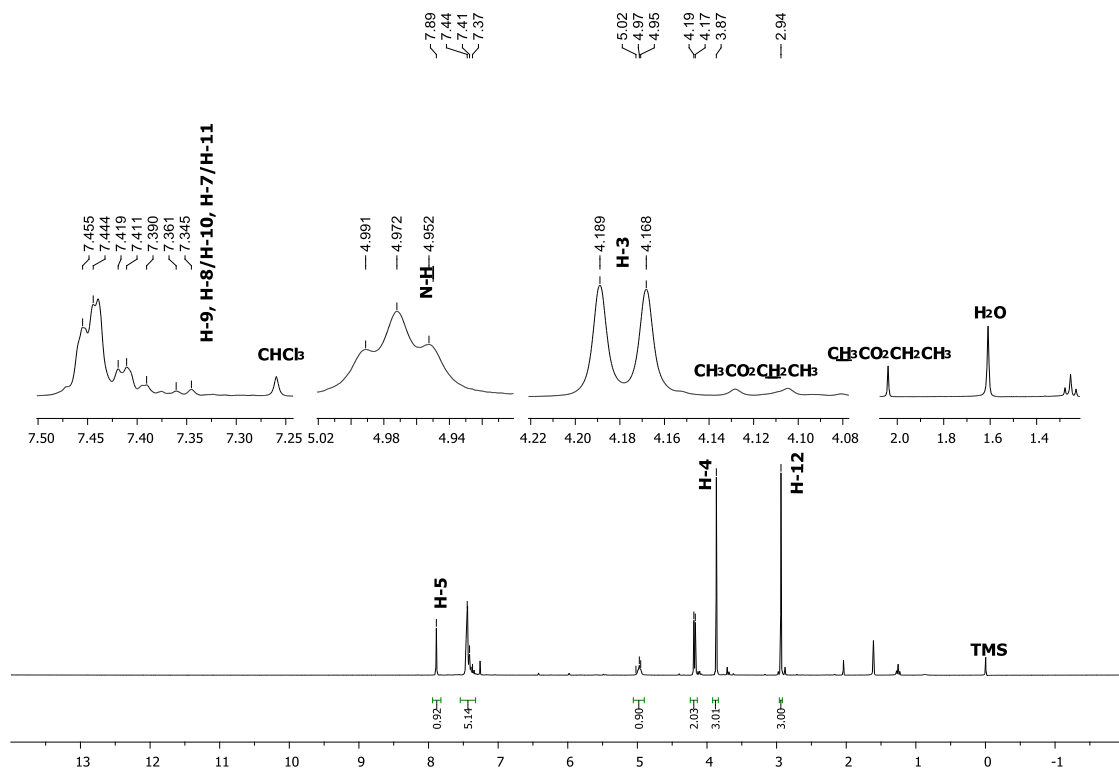
Espectro de RMN de ¹³C obtido para o composto **6f** em CDCl₃ (75 MHz)



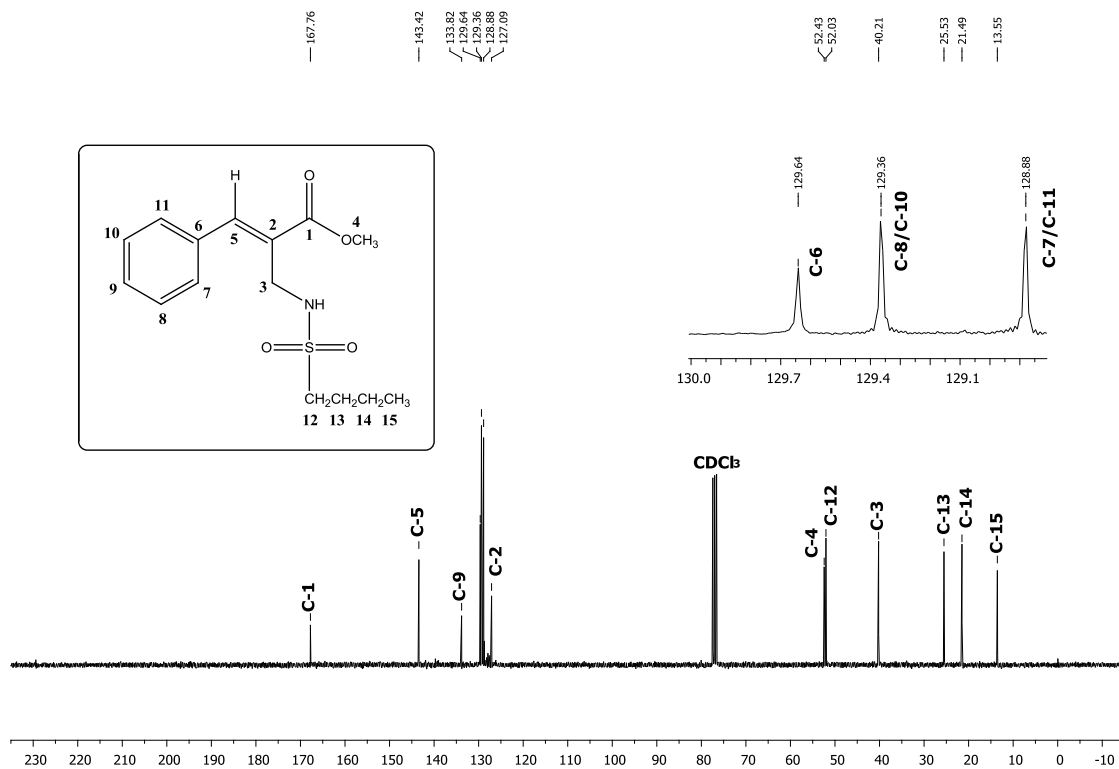
Espectro de RMN de ¹H obtido para o composto **6f** em CDCl₃ (300 MHz)



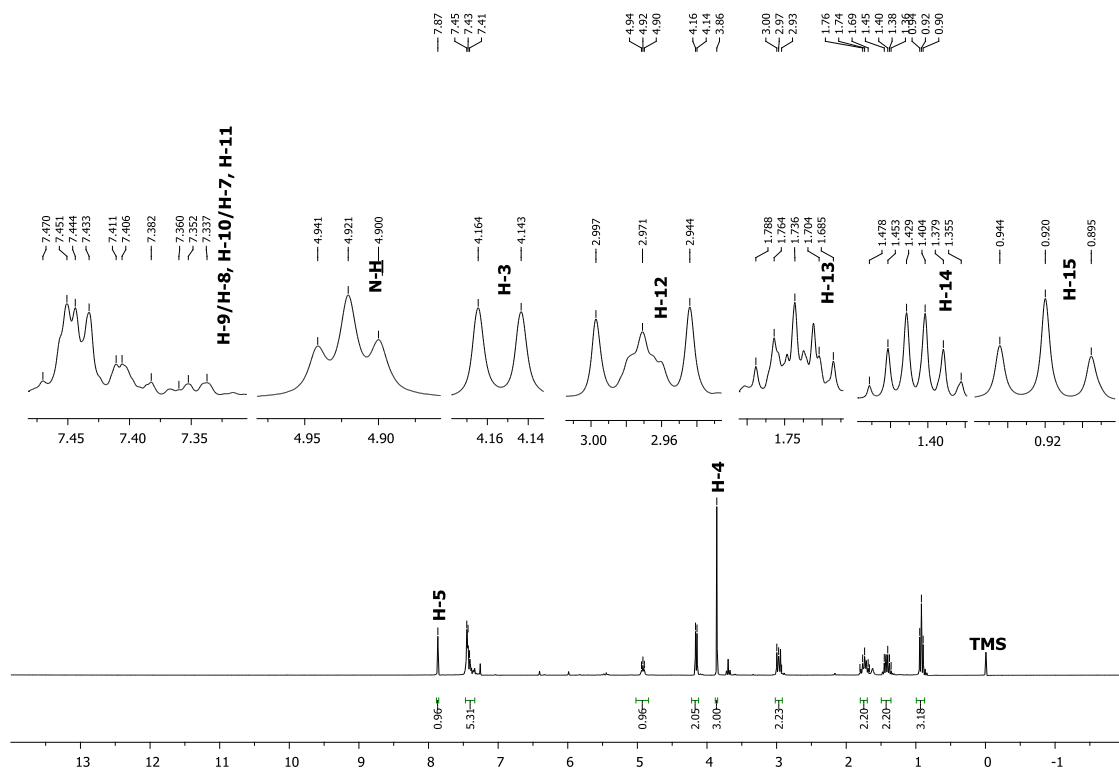
Espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto **6g** em CDCl_3 (75 MHz)



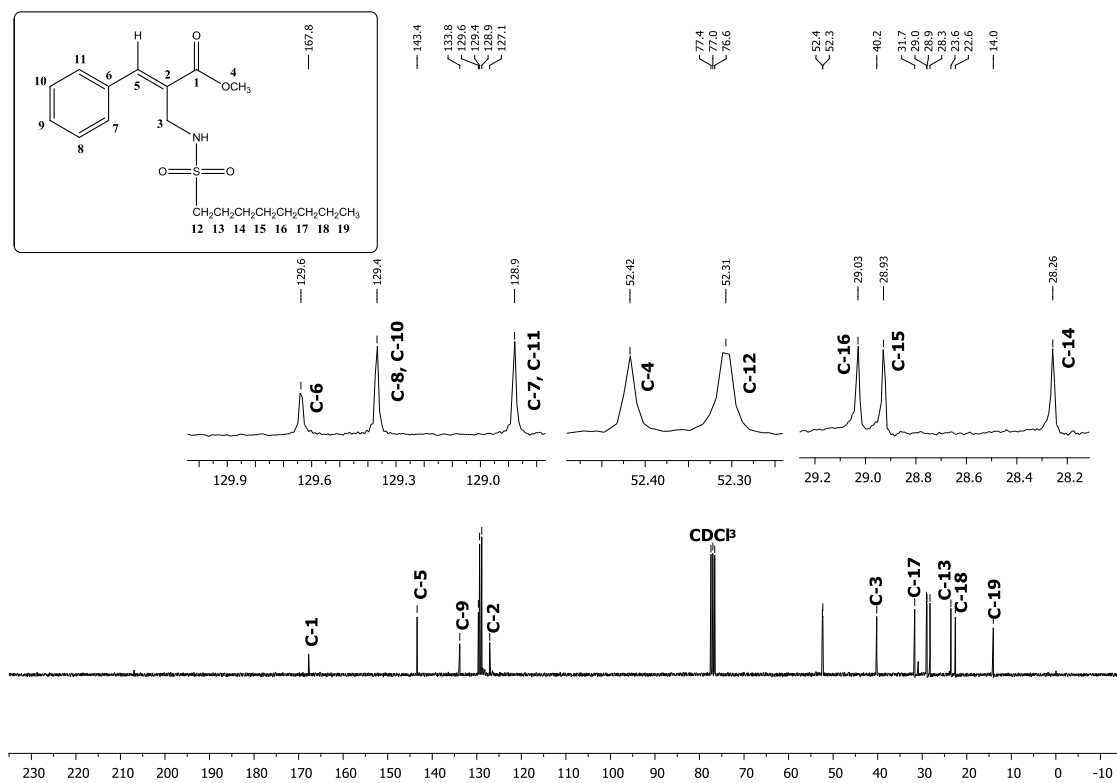
Espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **6g** em CDCl_3 (300 MHz)



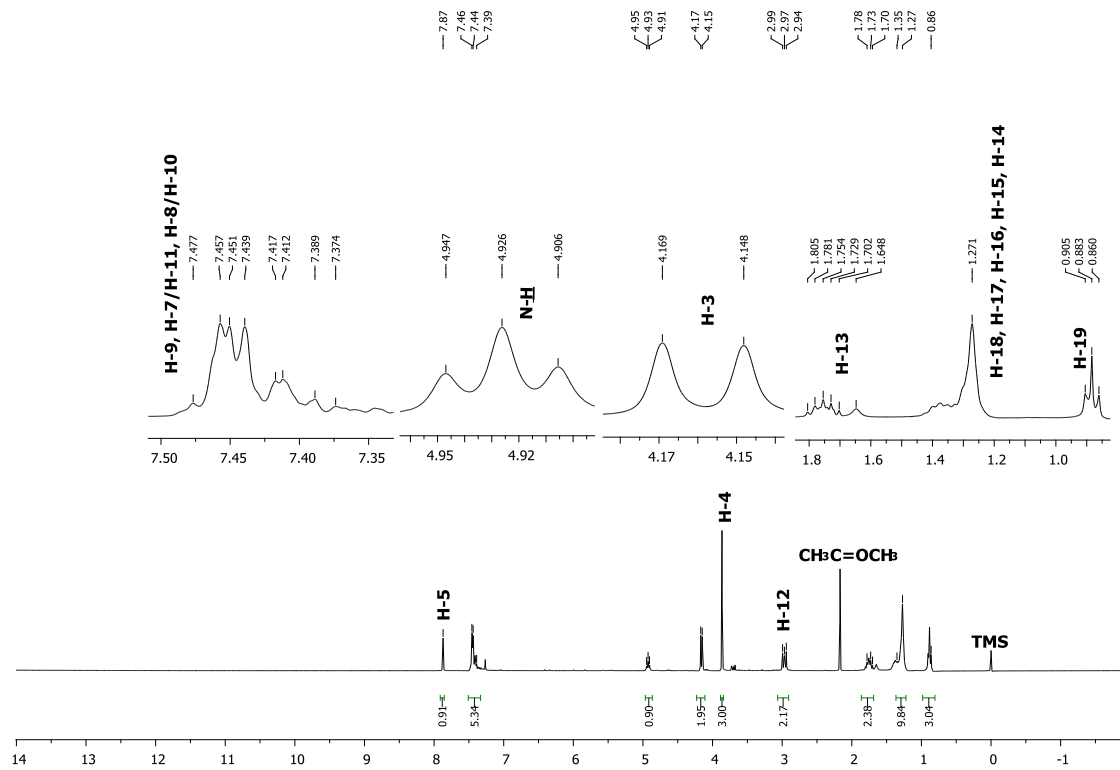
Espectro de RMN de ¹³C obtido para o composto **6i** em CDCl₃ (75 MHz)



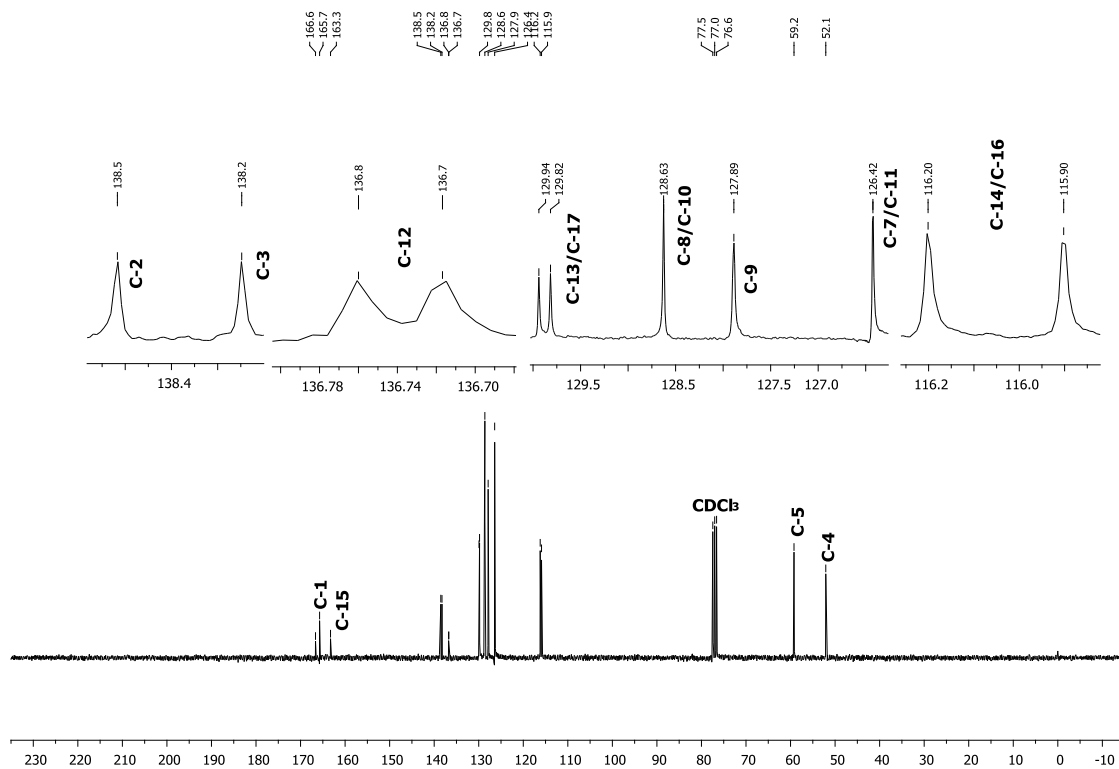
Espectro de RMN de ¹H obtido para o composto **6i** em CDCl₃ (300 MHz)



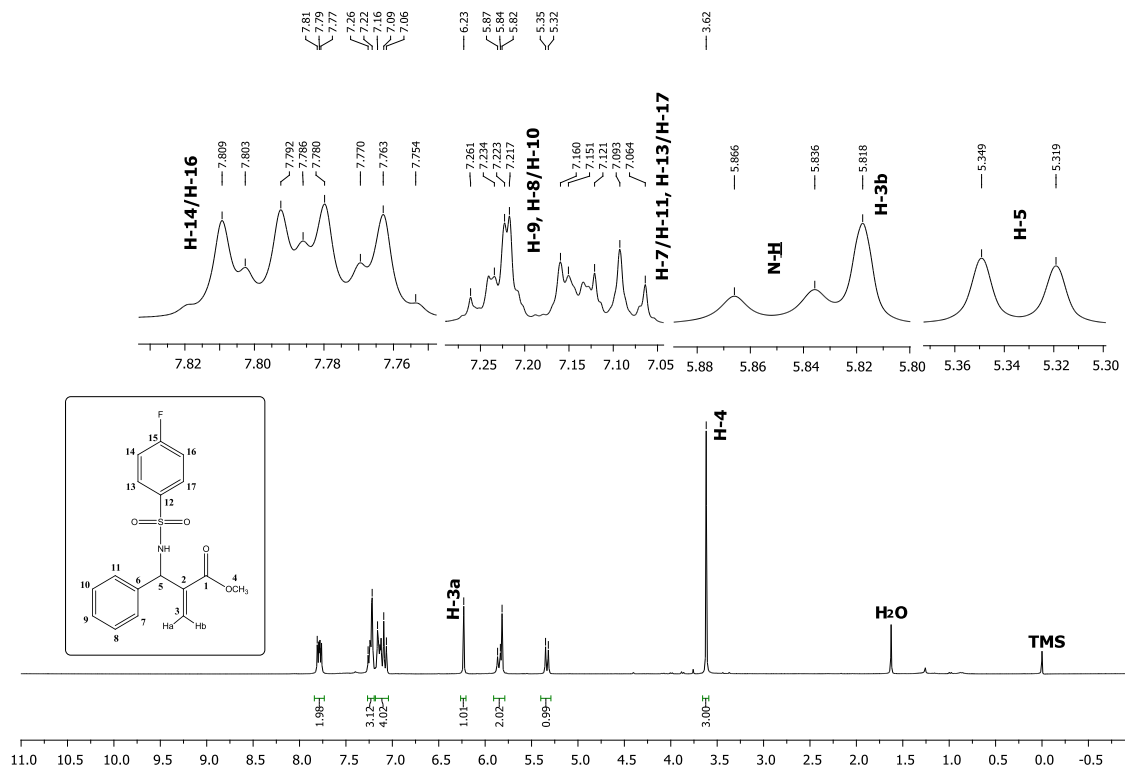
Espectro de RMN de ¹³C obtido para o composto **6j** em CDCl₃ (75 MHz)



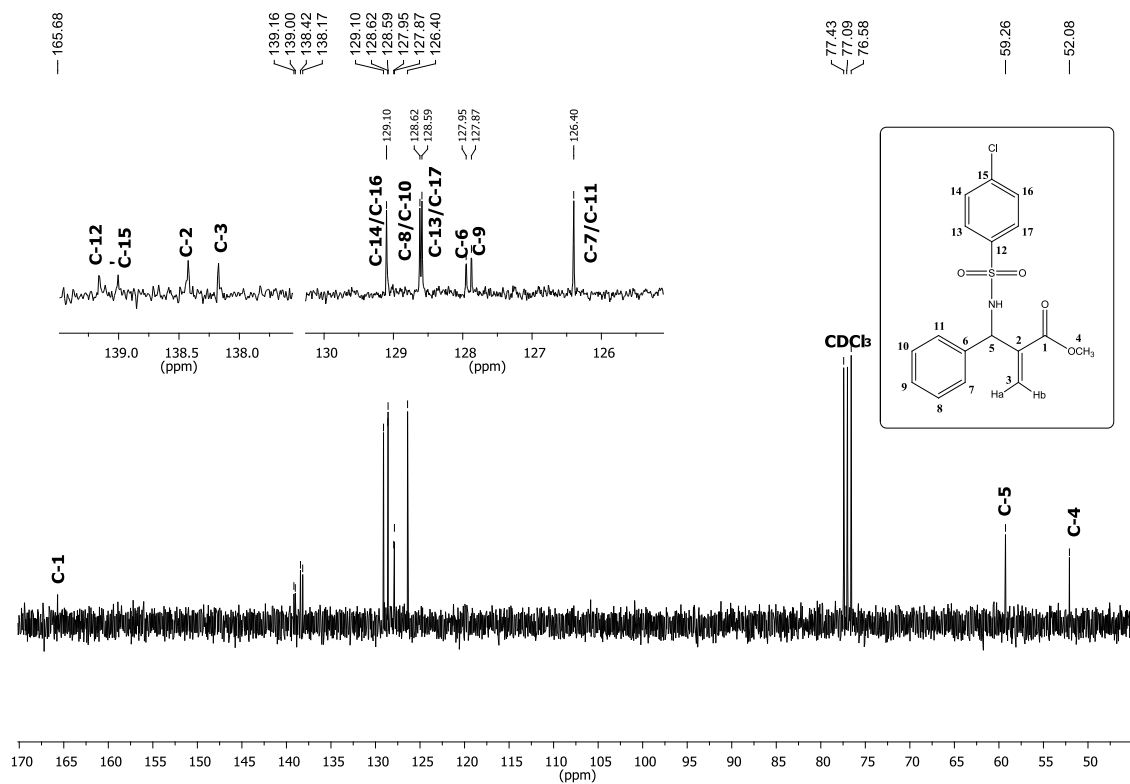
Espectro de RMN de ¹H obtido para o composto **6j** em CDCl₃ (300 MHz)



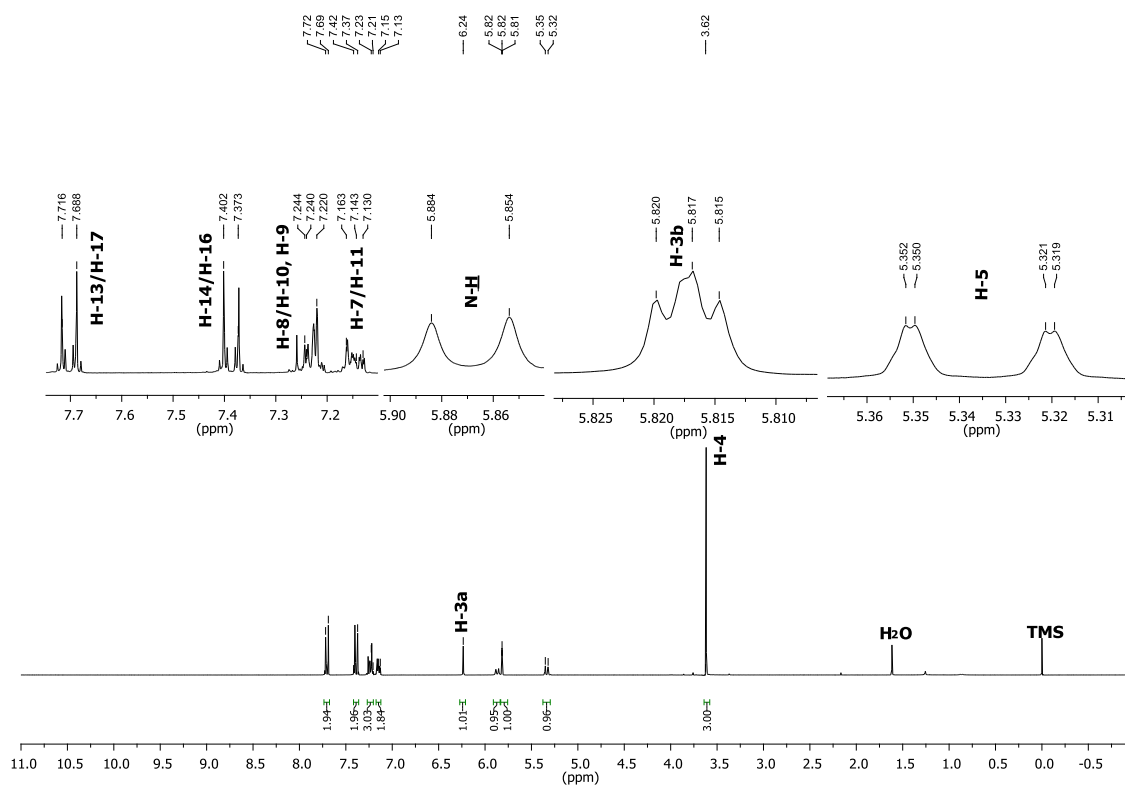
Espectro de RMN de ¹³C obtido para o composto **8a** em CDCl₃ (75 MHz)



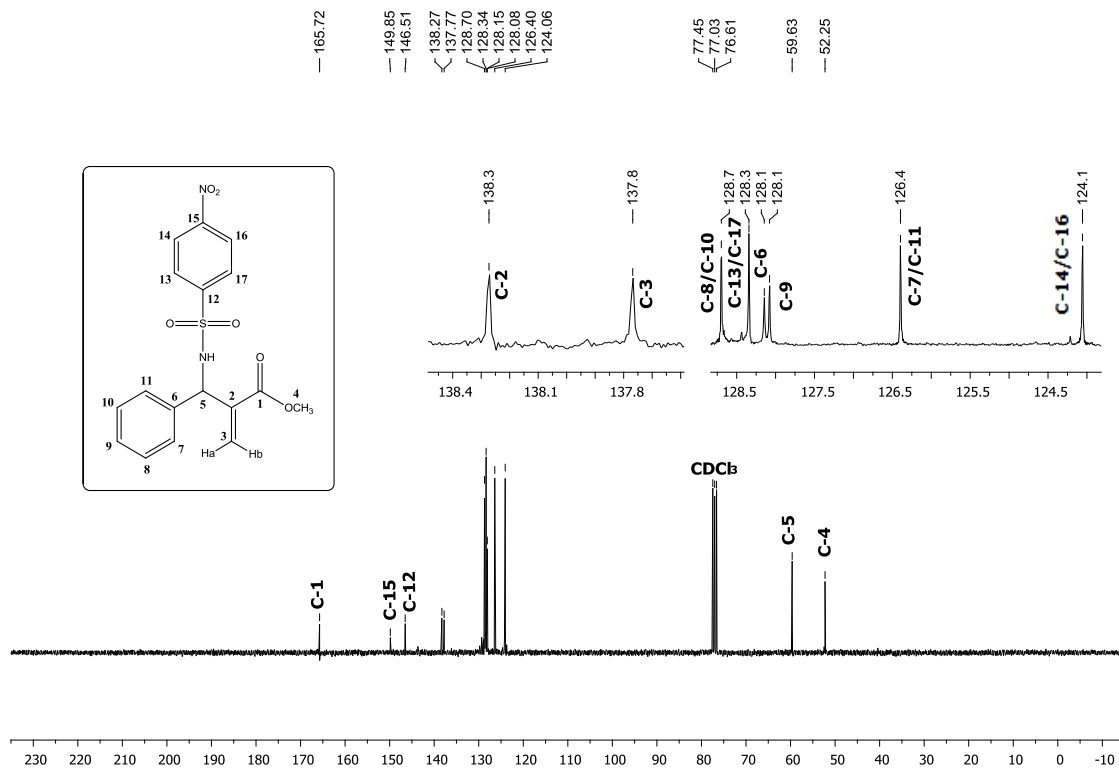
Espectro de RMN de ¹H obtido para o composto **8a** em CDCl₃ (300 MHz)



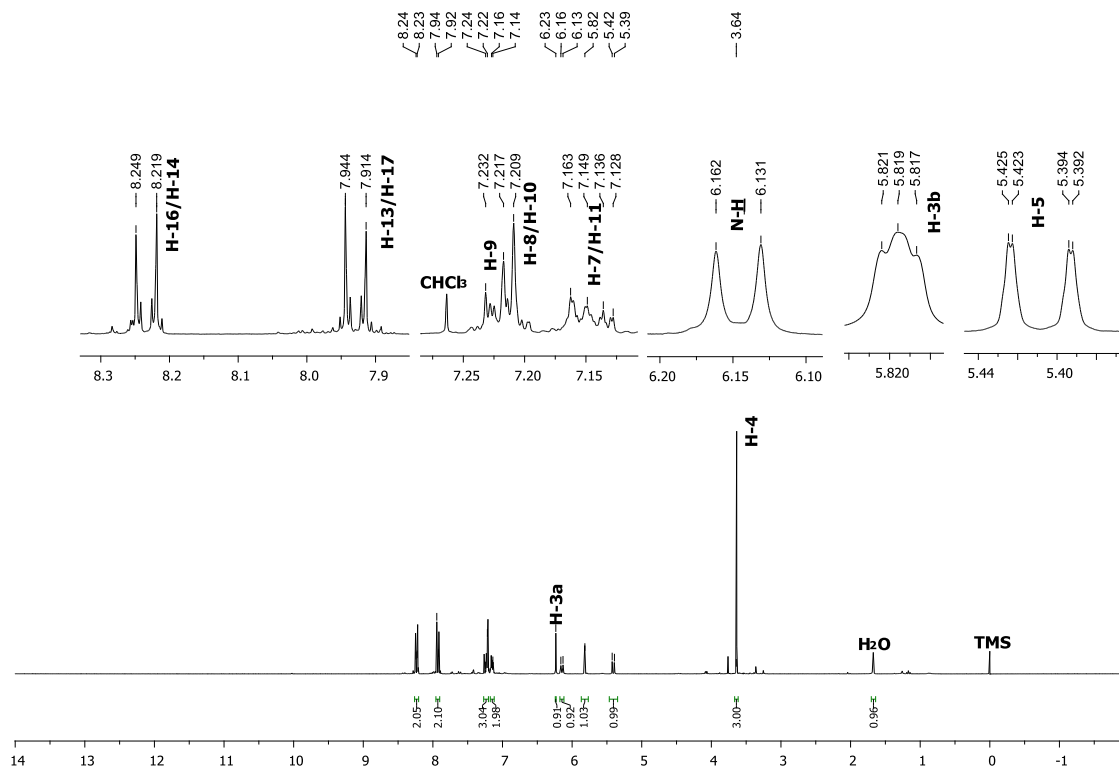
Espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto **8b** em CDCl_3 (75 MHz)



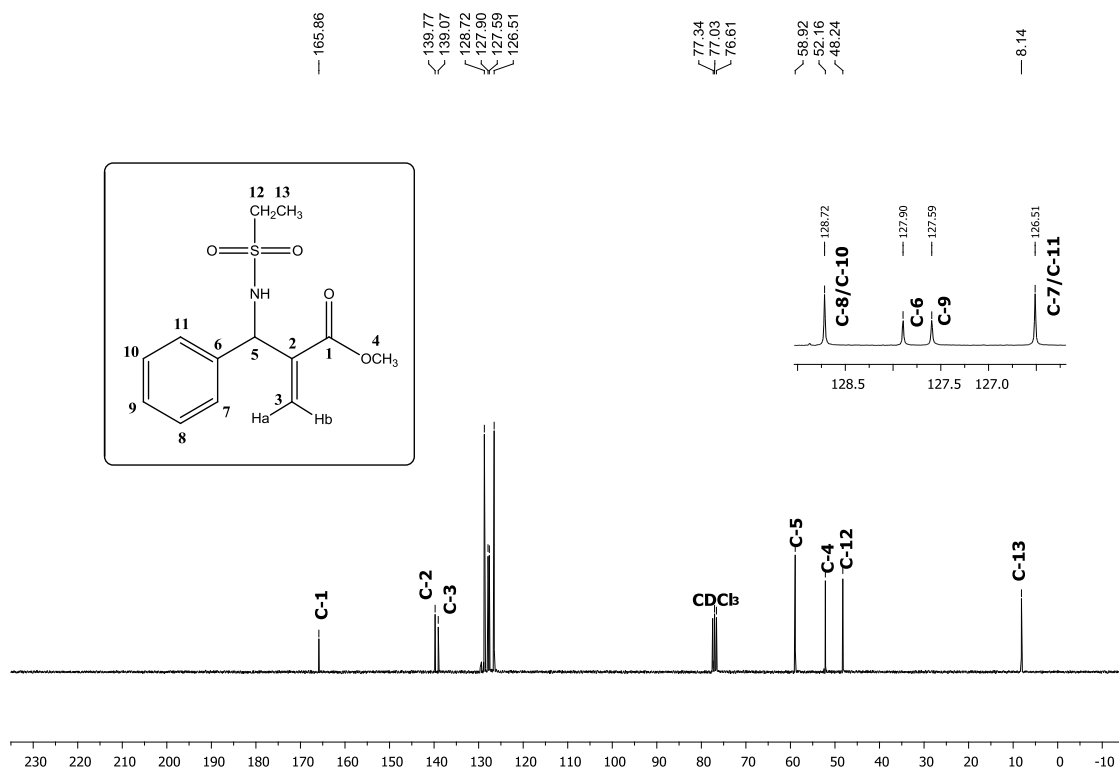
Espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **8b** em CDCl_3 (300 MHz)



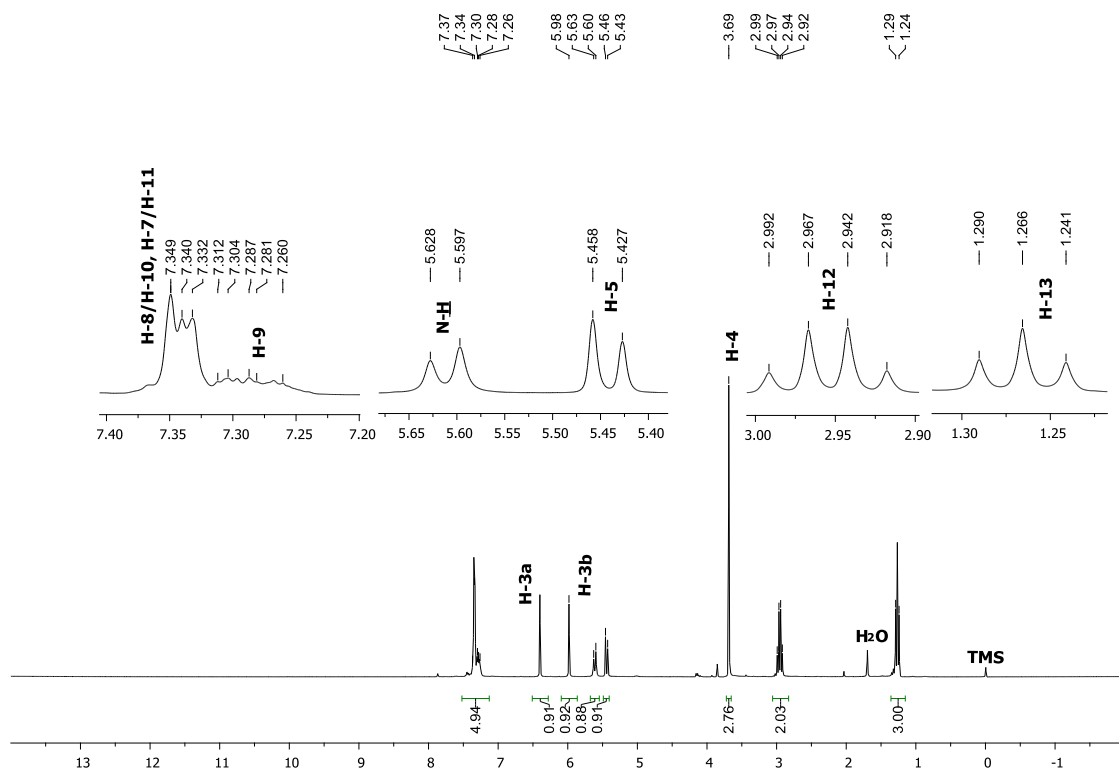
Espectro de RMN de ¹³C obtido para o composto **8e** em CDCl₃ (75 MHz)



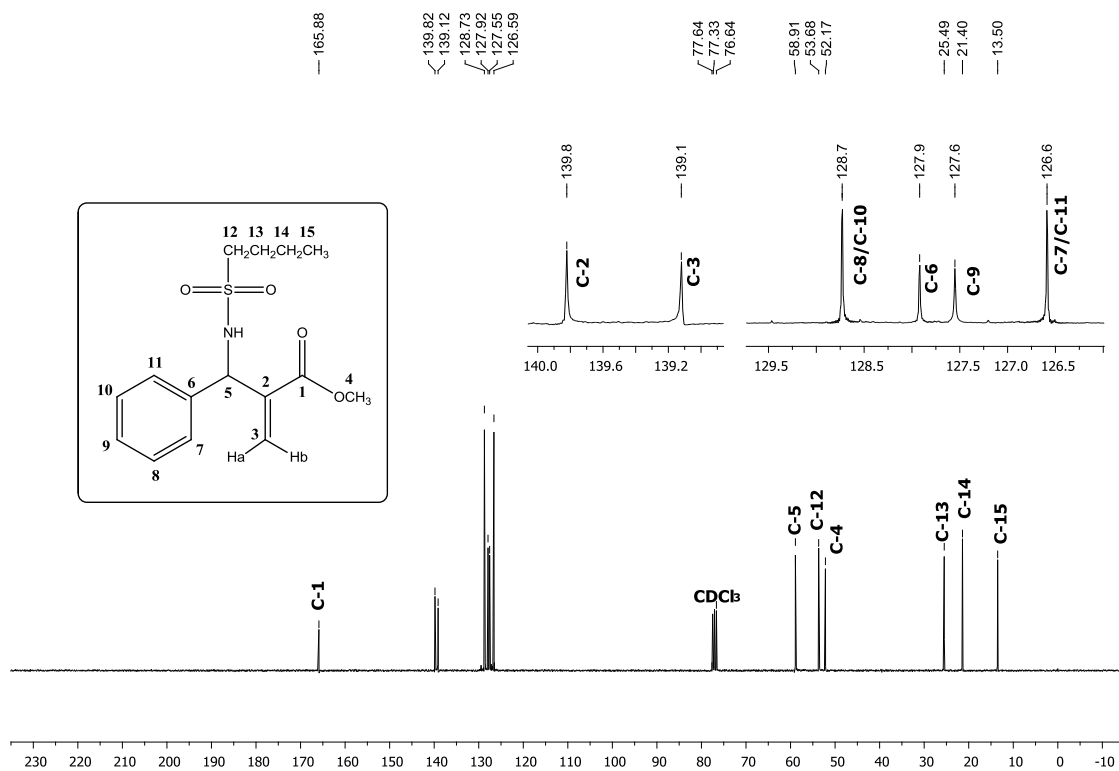
Espectro de RMN de ¹H obtido para o composto **8e** em CDCl₃ (300 MHz)



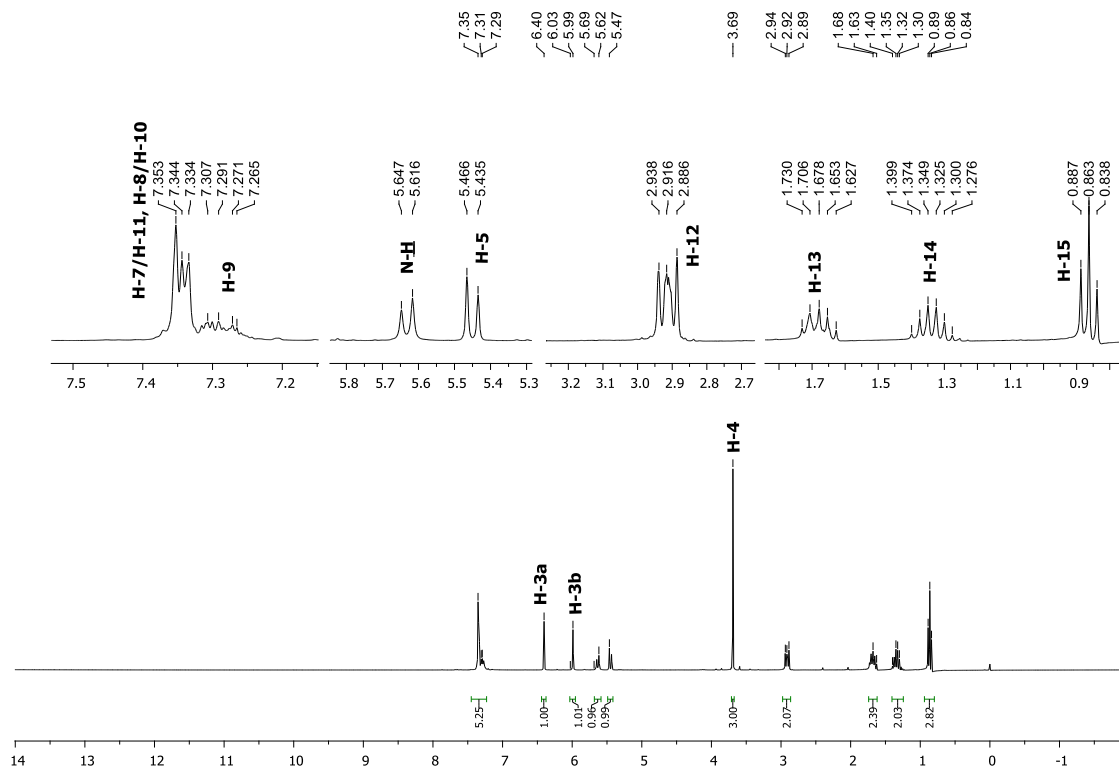
Espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto **8h** em CDCl_3 (75 MHz)



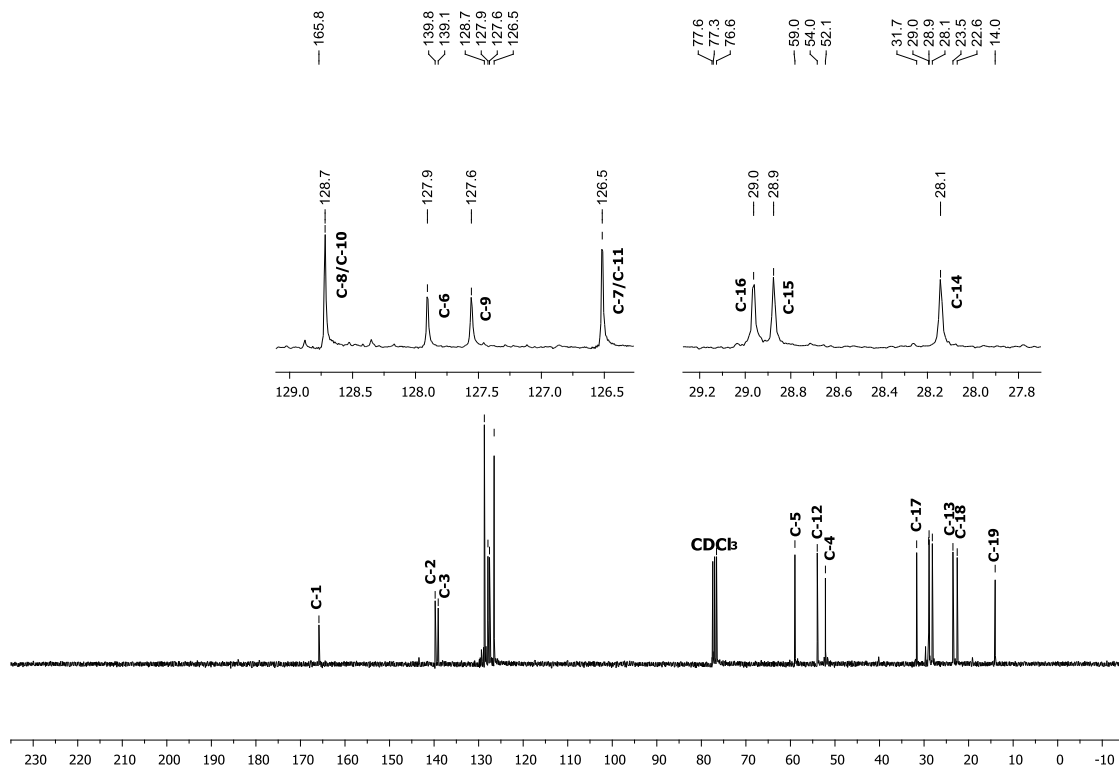
Espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **8h** em CDCl_3 (300 MHz)



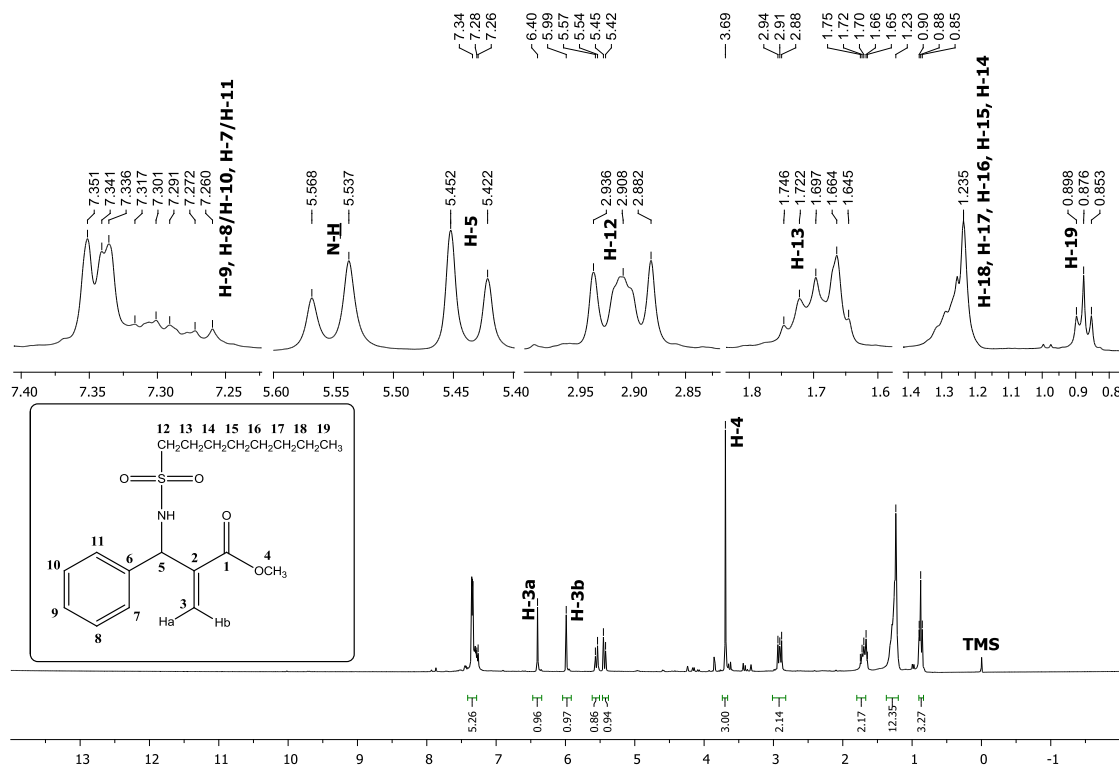
Espectro de RMN de ¹³C obtido para o composto 8i em CDCl₃ (75 MHz)



Espectro de RMN de ¹H obtido para o composto 8i em CDCl₃ (300 MHz)

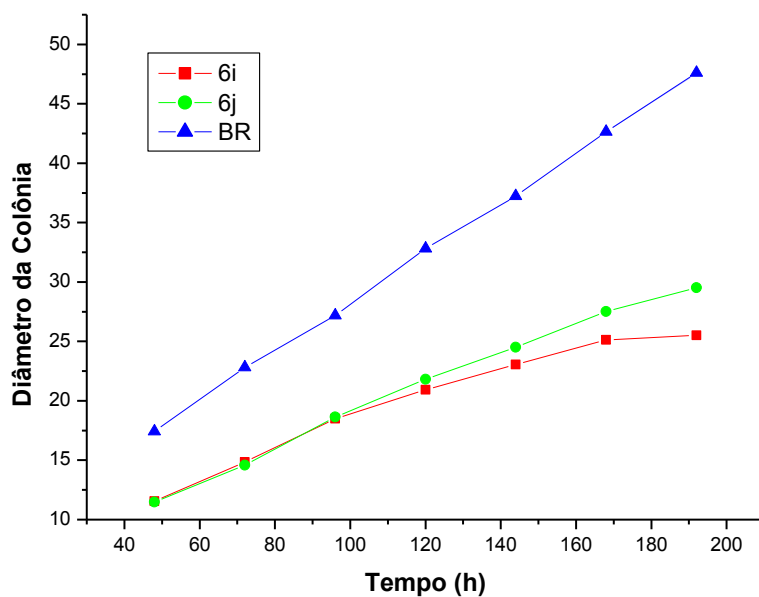


Espectro de RMN de ^{13}C obtido para o composto **8j** em CDCl_3 (75 MHz)

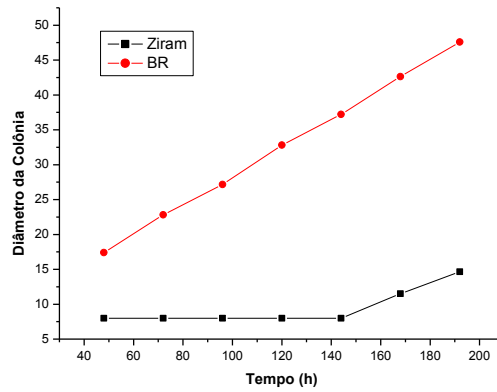


Espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **8j** em CDCl_3 (300 MHz)

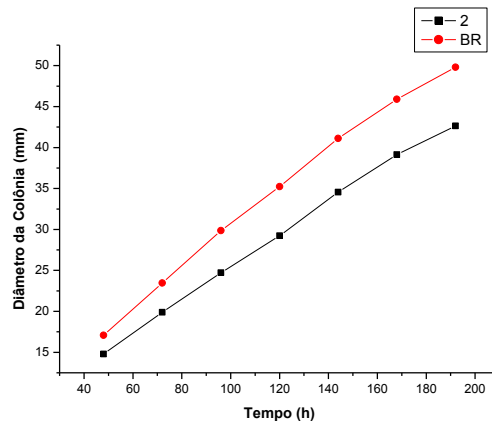
4. ANEXO 2: CURVAS DE CRESCIMENTO FÚNGICO



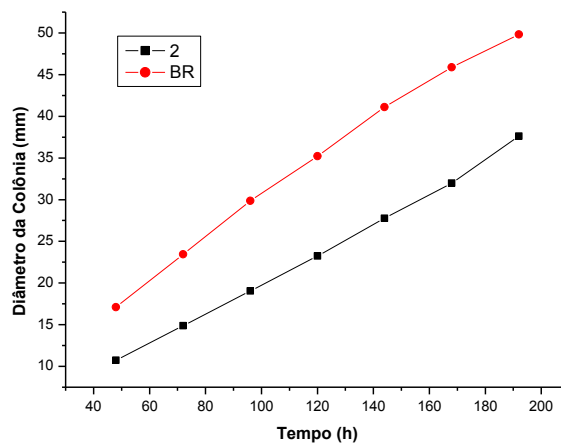
Curvas de crescimento micelial de *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo os compostos **6i-j** na concentração de $0,5 \text{ mmol.L}^{-1}$, em comparação com o controle (**BR**).



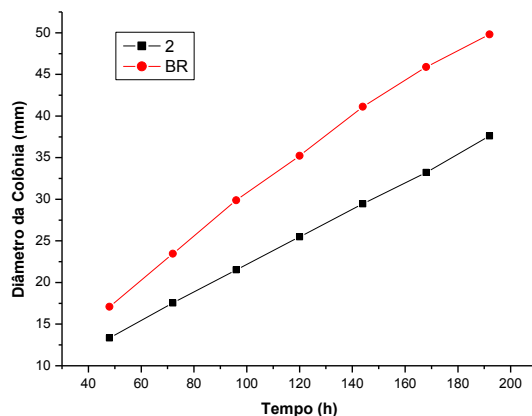
Curvas de crescimento micelial de *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo o fungicida Ziramna concentração de $0,25 \text{ mmol.L}^{-1}$, em comparação com o controle (**BR**).



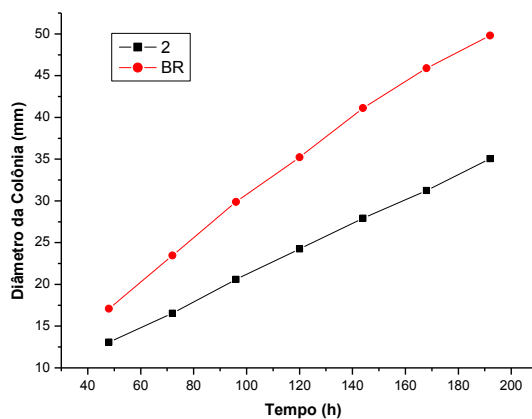
Curvas de crescimento micelial de *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo o composto **2** na concentração de $0,25 \text{ mmol.L}^{-1}$, em comparação com o controle (**BR**).



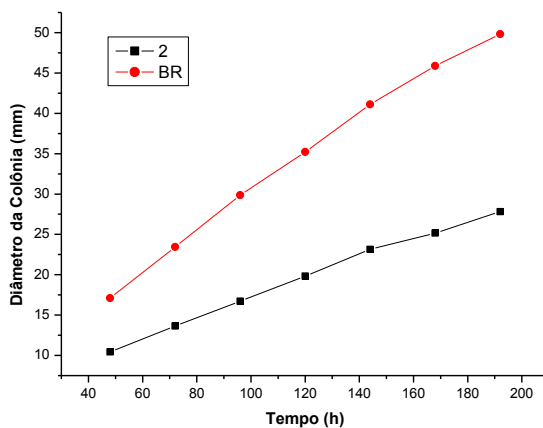
Curvas de crescimento micelial de *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo o composto **2** na concentração de $0,50 \text{ mmol.L}^{-1}$, em comparação com o controle (**BR**).



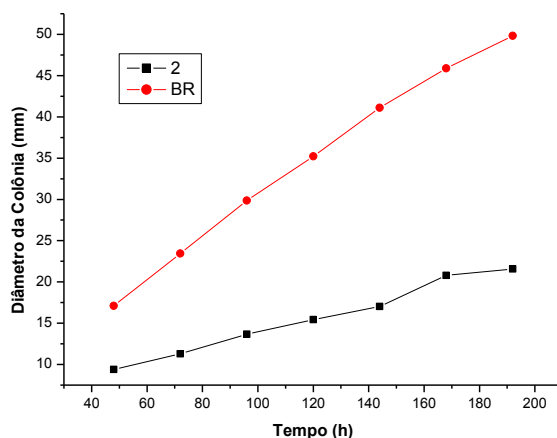
Curvas de crescimento micelial de *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo o composto **2** na concentração de $0,75 \text{ mmol.L}^{-1}$, em comparação com o controle (**BR**).



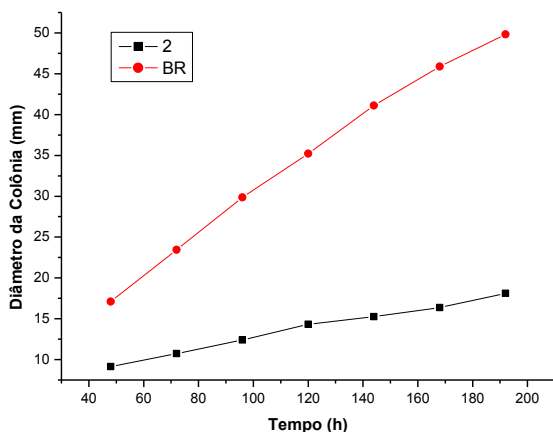
Curvas de crescimento micelial de *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo o composto **2** na concentração de $1,00 \text{ mmol.L}^{-1}$, em comparação com o controle (**BR**).



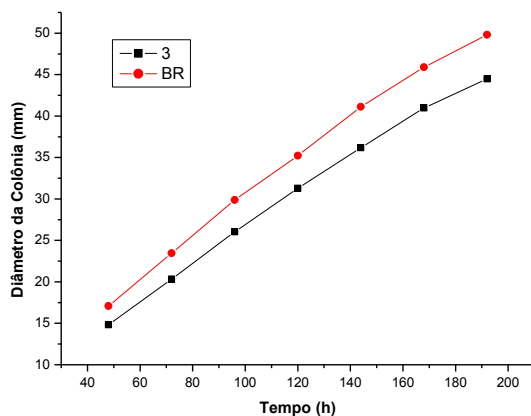
Curvas de crescimento micelial de *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo o composto **2** na concentração de 2,00 mmol.L⁻¹, em comparação com o controle (**BR**).



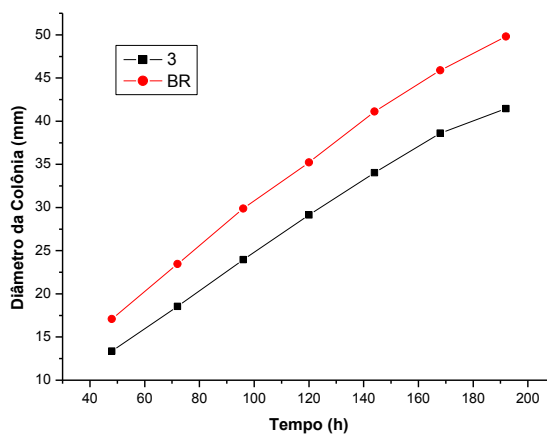
Curvas de crescimento micelial de *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo o composto **2** na concentração de 2,50 mmol.L⁻¹, em comparação com o controle (**BR**).



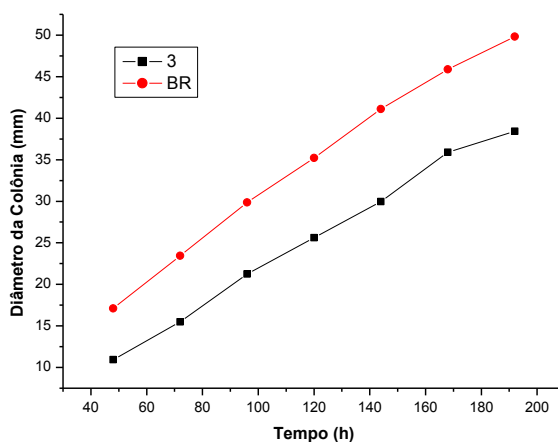
Curvas de crescimento micelial de *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo o composto **2** na concentração de 3,00 mmol.L⁻¹, em comparação com o controle (**BR**).



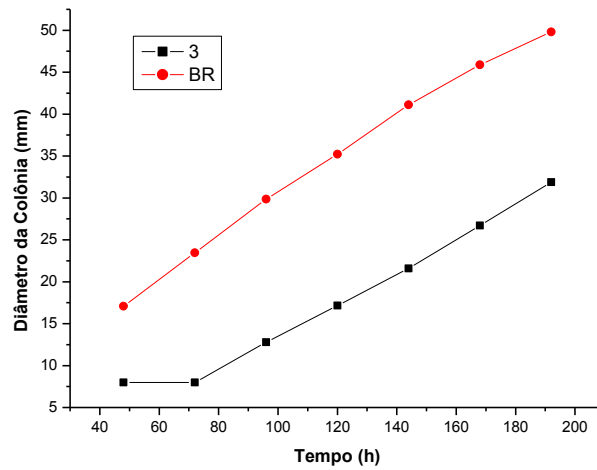
Curvas de crescimento micelial de *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo o composto **3** na concentração de $0,05 \text{ mmol.L}^{-1}$, em comparação com o controle (**BR**).



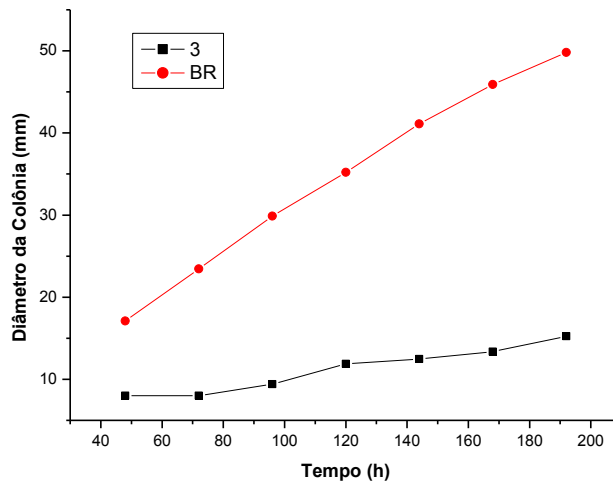
Curvas de crescimento micelial de *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo o composto **3** na concentração de $0,10 \text{ mmol.L}^{-1}$, em comparação com o controle (**BR**).



Curvas de crescimento micelial de *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo o composto **3** na concentração de $0,15 \text{ mmol.L}^{-1}$, em comparação com o controle (**BR**).



Curvas de crescimento micelial de *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo o composto **3** na concentração de $0,30 \text{ mmol.L}^{-1}$, em comparação com o controle (**BR**).



Curvas de crescimento micelial de *C. acutatum* durante oito dias de incubação em meios de cultura contendo o composto **3** na concentração de $0,425 \text{ mmol.L}^{-1}$, em comparação com o controle (**BR**).

4. ANEXO 3: TABELAS

Tabela 1. Médias dos diâmetros da colônia de *Colletotrichum acutatum* e percentagens de inibição sob tratamento com as alilsulfonamidas e as sulfonamidas primárias precursoras, a 0,5 mmol.L⁻¹, após oito dias de incubação a 22 °C.

Compostos¹	Média ± s (mm)	% de Inibição
8a	38,75 ±1,29	18,59
8b	26,64 ±2,08	44,03
8c	37,76 ±1,07	20,67
8d	28,65 ±0,93	39,81
8e	42,11 ±0,48	11,53
8h	42,91 ±0,77	9,85
8i	32,94 ±1,17	30,80
8j	27,15 ±0,60	42,96
6a	30,08 ±0,38	36,81
6b	40,78 ±0,71	14,33
6c	39,18 ±0,43	17,69
6d	40,52 ±0,12	14,87
6e	46,30 ±1,61	2,73
6f	33,66 ±0,47	29,29
6g	0,00	0,00
6h	0,00	0,00
6i	25,51 ±1,25	46,41
6j	29,53 ±0,78	37,96
5a	46,46 ±0,51	2,39
5b'	45,99 ±1,00	3,38
5c	0,00	0,00
5d	40,00 ±1,32	15,97
5f'	46,31 ±0,26	2,71
5g'	0,00	0,00
5h	0,00	0,00

5i	0,00	0,00
5j	0,00	0,00
Branco	47,60 ±0,34	0,00

¹Média de quatro repetições.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, L. C. et al. Syntheses, crystal structure, spectroscopic characterization and antifungal activity of new N-R-Sulfonyldithiocarbamate metal complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v.103, p.1045-1053, 2009.

ALVES, L. C. **Síntese, caracterização, atividade aceleradora na vulcanização da borracha natural e antifúngica de dissulfetos e complexos de zinco com ditiocarbimatos**. 2009. 281 p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG, 2009.

ANDRIGHETTI-FRÖHNER, C. R. *et al.* Synthesis, biological evaluation and SAR of sulfonamide 4-methoxychalcone derivatives with potential antileishmanial activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.44, n.2, p.755–763, 2009.

BASAVAIHAH, D.; RAMESH, R. K. An expedient, facile and simple one-pot synthesis of 2-methylenealkanoates and alkanenitriles from the Baylis-Hillman bromides in aqueous media. **Nature Protocols**, v.2, n.11, p.2667, 2007.

BASAVAIHAH, D.; RAO, A. J.; SATYANARAYANA, T. Recent Advances in the Baylis-Hillman Reaction and Applications. **Chemical Reviews**, v.103, p.811, 2003.

BERGAMIN-FILHO, A.; KIMATI, H.; AMORIM, L. **Manual de Fitopatologia – Princípios e Conceitos**. 3. ed. São Paulo: Editora Ceres, v.1, 1995, 919p.

BIOVIT – **Comunidade Científica Não-governamental**.

Disponível em:<<http://biowit.files.wordpress.com/2010/11/cartilha-dados-sobre-agrotoxicos-mundo-brasil-maio-12.pdf>>. Acesso em: 24 de jun. de 2014.

CHA, M. J.; SONG, Y. S.; LEE, K. Synthesis of Symmetric Diallyl Disulfides from Baylis-Hillman Acetates. **Bull Korean Chem. Soc.**, v.27, n.11 p.1900, 2006.

CHEGAEV, K. et al. Furazan and furoxan sulfonamides are strong α -carbonic anhydrase inhibitors and potential antiglaucoma agents. **Bioorg. Med. Chem**, v.22, n.15, p.3913–3921, 2014.

CHUTIA, M. et al. Antifungal activity and chemical composition of *Citrus reticulata* Blanco essential oil against phytopathogens from north east India, **LWT – Food Science and Technology**, v. 42, p.777-780, 2009.

CLAYDEN, J. et al. **Organic chemistry**. 1. ed. Oxford: University Press, 2001, 1490p.

COELHO, F.; ALMEIDA, W. P. Reação de Baylis-Hillman: uma estratégia para a preparação de intermediários multifuncionalizados para a síntese orgânica. **Química Nova**, v.23, n.1, 2000.

CREMLYN, R. J. **Agrochemicals: Preparation and Mode of Action**. 1. ed. Chichester: John Wiley and Sons Ltd., 1991, 396p.

DAMM, U. et al. The *Colletotrichum acutatum* species complex. **Studies in Mycology**, v.73, p.37-113, 2012.

DAS, B. et al. A Rapid and efficient stereoselective synthesis of (*Z*)- and (*E*)-allyl bromides from *Baylis-Hillman* adducts using bromo(dimethyl)sulfoniumbromide. **Helvetica Chimica Acta**, v.89, n.7, p.1417-1421, 2006.

DERUITER, J. Principles of drug action 1: amides and related functional groups. Disponível em: <http://www.auburn.edu/~deruija/pda1_amides.pdf>. Acesso em: 20 de Out. de 2014.

DREWES, S. E. *et al.* Intramolecular Baylis-Hillman reaction: a pathway to substituted coumarins. **Synthetic communications**, v.23, n.20, 1993.

DU, M. et al. Using mating-type gene sequences for improved phylogenetic resolution of *Collectotrichum* species complexes. **The Mycological Society of America**, v.97, n.3, p.641-658, 2005.

FERREIRA, M.; FERNANDES, L. A highly efficient and general method for the preparation of (*Z*)allylic bromides derived from Morita-Baylis-Hillman adducts. **Jounal Brazilian Chemitry Society**, v.20, p.564-568, 2009.

FREIRE, F. C. O. *et al.* Diseases of cashew nut plants (*Anacardium occidentale* L.) in Brazil. **Crop Protection**, v.21, p.489-494, 2002.

GARCIA, C. V. **Complexos de metais de transição com ligantes ditio e tritiocarbimatos: síntese, atividades antifúngica e aceleradora da vulcanização da borracha natural**. 2013. 31 p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG, 2013.

HARVEY, R. A.; CHAMP, P. C. **Pharmacology**. 4. ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2009. 564p.

HILL, J. S.; ISAACS, N. S. Functionalisation of the α position of acrylate systems by the addition of carbonyl compounds: Highly pressure-dependent reactions. **Tetrahedron Letters**, v.27, p.5007-5010, 1986.

HOFFMAN, H. M. R.; RABE, J. Preparation of 2-(1-hydroxyalkyl)acrylic acid esters: simple three-step synthesis of mikanecic acid, **Angewandte Chemie**, v.22, n.10, p.795-796, 1983.

ISIK, K.; OZDEMIR-KOCAK, F. Antimicrobial activity screening of some sulfonamide derivatives on some *Nocardia* species and isolates. **Microbiological Research**, v.164, n.1, p.49-58, 2009.

IVEY, M. L. L.; NAVA-DIAZ C.; MILLER, S. A. Identification and management of *Colletotrichum acutatum* on immature bell peppers. **Plant Disease**, v.88, n.11, p.1198-2005, 2004.

KIM, S. H., LEE, S. H., KIM, J. N. Synthesis of rearranged *N*-tosyl aza-Baylis-Hillman Adducts under acidic conditions catalyzed by CH₃SO₃H or montmorillonite K10. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v.30, p.941-944, 2009.

KIM, S. H. *et al.* An efficient synthesis of phospho-Morita-Baylis-Hillman adducts via Michaelis-Arbuzov reaction of the DABCO salt of Morita Baylis-Hillman bromide. **Bulletin of the Korean Chemical Society**, v.34, n. 1, p.133-138, 2013.

KUPPER, K. C.; GIMENES-FERNANDES, N.; PASSOS, F. A.; BETTI, J. A. Controle biológico de *Colletotrichum acutatum*, agente causal da queda prematura dos frutos cítricos. **Fitopatologia Brasileira**, v.28, n.3, p.251–257, 2003.

LAZNIIEWSKA J.; MACIOSZEK V. K.; KONONOWICZ A. K. Plant-fungus interface: The role of surface structures in plant resistance and susceptibility to pathogenic fungi. **Physiological and Molecular Plant Pathology**, v.78, p.24-30, 2012.

LEO, A.; HANSCK, C.; ELKINS, D. Partition coefficients and their uses. **Chemical Reviews**, v. 71, n.6, p.525-532, 1971.

LINDELL, S. D.; PATTENDEN, L. C.; SHANNON, J. Combinatorial chemistry in the agrosociences. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.17, p.4035-4046, 2009.

LINDEMANN, R. H. **Síntese, caracterização e avaliação da atividade fungicida de complexos de zinco (II) com ditiocarbimatos derivados de sulfonamidas**. 2004. 169 p.. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG, 2004.

LIMA-JÚNIOR, C. G. *et al.* Efficient synthesis of 16 aromatic Morita-Baylis-Hillman adducts: biological avaluation on *Leishmania amazonensis* and *Leishmania chagasi*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.6, n.38, p.279–284, 2010.

LIMA-JÚNIOR, C. G.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. Morita–Baylis–Hillman adducts: Biological activities and potentialities to the discovery of new cheaper drugs. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.20, p.3954–3971, 2012.

LOPES, S. **Bio 2**. 1. ed. São Paulo: Editora Saraiva, 2006, 541p.

MARSH, R. W. **Systemic fungicides**. 2. ed. London: Longman, 1977, 420p.

OLIVEIRA, M. R. L.; VIEIRA, H. P.; PERPÉTUO, G. J.; JANEZAK, J.; DE BELLIS, V. M. Syntheses, crystal structure and spectroscopic characterization of novel N-R-sulfonyldithiocarbamate and triphenylphosphine nickel(II) complexes. **Polyhedron**, v.21, p.2243-2250, 2002.

OLIVEIRA, M. R. L.; AMIM-JR, J. A.; SOARES, I. A.; DE BELLIS, V. M.; SIMONE, C. A.; NOVAIS, C.; GUILARDI, S. Syntheses, crystal structure and spectroscopic characterization of novel 1,2-bis(diphenylphosphine)ethane-(N-R-sulfonyldithiocarbamate)nickel(II) complexes. **Polyhedron**, v.27, p.727-733, 2008.

OLIVEIRA, M. R. L.; FRANCA, E. F.; NOVAIS, C.; GUILARDI, S.; MACHADO-JR, I.; ELLENA, J.; AMIM-JR, J. A.; De BELLIS, V. M.; RUBINGER, M. M. M. Syntheses, crystal structure and theoretical investigation of novel heteroleptic complexes of nickel(II) with N-R-sulfonyldithiocarbamate and phosphine ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v.376, p.238- 244, 2011.

PAIOTI, H. S.; REZENDE, P.; COELHO, F. Diastereoselective synthesis of substituted 2-amino-1,3-propanediols from Morita-Baylis-Hillman adducts. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.23, n. 2, p.285–3293, 2012.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introduction to Spectroscopy**. 4.ed. United States of America: Brooks/Cole, 2009, 656p.

PERES, N. A. R. et al. Activity of benomyl for control of postbloom fruit drop of citrus caused by *Colletotrichum acutatum*. **Plant Diseases**, v.86, p.620-624, 2002.

PRICE, K. E.; BROADWATER, S. J.; JUNG, H. M.; McQUADE, D. T. Baylis-Hillman mechanism: A new Interpretation in aprotic solvents. **Organic Letters**, v.7, n.1, p.147-150, 2005.

TANAKA, M. A. S.; PASSOS, F. A.; GOES, JA. Resistência de *Colletotrichum fragariae* e *C. acutatum* ao Benomyl na cultura do morango no estado de São Paulo. **Scientia Agrícola**, v.54, n.3, p.139–146, 1997.

ROBERTO, S. R.; BORGES, A. V. Efeito do estágio de desenvolvimento das flores e da aplicação de fungicidas no controle da podridão floral dos citros. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v.23, n.2, p.306–309, 2001.

ROBIETTE, R.; AGGARWAL, V. K.; HARVEY, J. N. Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction: a computacional investigation. **Journal of American Chemical Society**, v.129, n.50, p.15513-15525, 2007.

SANKAR, M. *et al.* The benzaldehyde oxidation paradox explained by the interception of peroxy radical by benzyl alcohol. **Nature communications**, v.5, p.3-5, 2014.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 6. ed. 2000, 502p.

SINDAG – Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola: **Mercados de agroquímicos 2011**.

Disponível em: <<http://www.iea.sp.gov.br/out/LerTexto.php?codTexto=12409>>.

Acesso em: 24 de jun. de 2014.

SINGH, G.; MARIMUTHU, P.; DE HELUANI, C. S.; CATALAN, C. A. N. Antioxidant and biocidal activities of *Carum nigrum* (seed) essential oil, oleoresin, and their selected components, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, p.174-181, 2006.

SINGH, V.; BATRA, S. Advances in the Baylis-Hillman reaction-assisted synthesis of cyclic frameworks. **Tetrahedron Letters**, v.64, n.20, p.4511, 2008.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. **Química orgânica**. 8. ed. Rio de Janeiro: LTC, v.1, 2005, 718p.

SRIDHAR, S. R.; RAJAGOPAL R. V.; RAJAVEL, R.; MASILAMANI, S.; NARASIMHAN, S. Antifungal activity of some essential oils, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, p.7596-7599, 2003.

TAVARES, E. *et al.* Synthesis, characterization, and antifungal activity of novel (Z)-N-(2-cyano-3-phenylprop-2-en-1-yl)-alkyl/aryl-sulfonamides derived from a Morita–Baylis–Hillman adduct. **Journal of Molecular Structure**, v.1067, n.5, p.43–51, 2014.

TRIGIANO, R. N.; WINDHAM M. T.; WINDHAM, A. S. **Plant pathology – Concepts and laboratory exercises**. London: CRC Press, 2006, 702p.

VELASCO, L. O. M.; CAPANEMA, L. X. L. O setor de agroquímicos. **BNDES Setorial**, n.24, p.69-96, 2006.

VIDIGAL, A. E. C. **Novos complexos de Ni(II) com fosfinas e N-alquilditiocarbimatos: síntese, caracterização e atividade antifúngica contra Botrytis cinerea e Colletotrichum acutatum**. 2013. 31 p. Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG, 2013.

VOGEL, A. I. **A textbook of practical organic chemistry including qualitative organic analysis**. 3 ed. London: Longmans, 1956, 1188p.

WEIR, B. S.; JOHNSTON P. R.; DAMM, U. The *Colletotrichum gloeosporioides* species complex. **Studies in Mycology**, v.73, p.115-180, 2012.

ZAMBOLIM, L.; CONCEIÇÃO, M. Z.; SANTIAGO, T. **O que engenheiros agrônomos devem saber para orientar o uso de produtos fitossanitários**. 3. ed. Viçosa: ANDEF, 2008, 464p.

ZOUMPOULAKIS, P. et al. Synthesis of novel sulfonamide-1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and 1,3,4-oxadiazoles, as potential antibacterial and antifungal agents. Biological evaluation and conformational analysis studies **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.20, n.4, p.1569–1583, 2012.

ZWEIFEL, S. G.; NANTZ, M. H. **Modern Organic Synthesis**. 1. ed. New York: W.H. Freeman & Cia, 2007, 477p.