

ANA CRISTINA MENDES MIRANDA

SÍNTESE DE NOVAS BENZOPIRONAS ANÁLOGAS AO ALTERNARIOL

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
2012

Ficha catalográfica preparada pela Seção de Catalogação e
Classificação da Biblioteca Central da UFV

T

M672s
2012

Miranda, Ana Cristina Mendes, 1987-
Síntese de novas benzopironas análogas ao alternariol /
Ana Cristina Mendes Miranda. – Viçosa, MG, 2012.
ix, 98f. : il. (algumas col.) ; 29cm.

Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.
Referências bibliográficas: f. 92-98.

1. Alternariol. 2. *Alternaria alternata*. 3. Síntese orgânica.
4. Herbicidas. 5. Fitotoxicidade. 6. Compostos orgânicos -
Síntese. 7. Compostos químicos orgânico. I. Universidade
Federal de Viçosa. II. Título.

CDD 22. ed. 630.2476



ANA CRISTINA MENDES MIRANDA

SÍNTESE DE NOVAS BENZOPIRONAS ANÁLOGAS AO ALTERNARIOL

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: 16 de fevereiro de 2012.

Adalberto Manoel da Silva

Elson Santiago de Alvarenga

Alberto Oliveros Bastidas

Antônio Jacinto Demuner
(Coorientador)

Prof. Luiz Cláudio de Almenida Barbosa
(Orientador)

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me sustentado durante mais esta jornada, trazendo toda provisão necessária.

Aos meus pais Eunice e José Miranda, que nunca deixaram de me apoiar e incentivar em todos os momentos da minha vida, sem vocês eu nada seria.

Ao meu noivo Marcos que soube me entender e acalmar nas horas que mais precisei, sem o seu amor eu não chegaria ate aqui.

Ao professor Antônio Jacinto Demuner pela co-orientação, e principalmente, pela atenção e incentivo que ajudaram muito durante este trabalho.

Aos professores Luiz Cláudio de Almeida Barbosa pela orientação, inúmeros conselhos e atenção, que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

À Cristiane Isaac Cerceau, pela amizade e aquisição dos espectros de ressonância magnética nuclear.

Ao José Luiz Pereira, pela amizade e aquisição dos espectros de massa.

Ao técnico Márcio Alvarenga, pela aquisição dos espectros no infra-vermelho.

À todos os funcionários do departamento de química, em especial ao Jorge pela paciência e amizade.

À todos os professores que dividiram comigo seus conhecimentos.

À todos os companheiros de trabalho do LASA

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudo concedida.

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

BIOGRAFIA

Ana Cristina Mendes Miranda, filha de José da Silva Miranda e Eunice Mendes da Silva Miranda, nasceu em Viçosa, Minas Gerais, em 24 de julho de 1987.

Em março 2006 ingressou no Curso de Bacharelado em Farmácia pela Faculdade de Minas FAMINAS-Muriaé pelo programa Universidade para todos ProUni, sendo bolsista integral, diplomando-se em dezembro de 2009.

Durante este período foi monitora das disciplinas química orgânica I e II e métodos físicos de análise. Desenvolveu pesquisas na área de Produtos Naturais durante 3 anos de iniciação científica.

Em março de 2010 ingressou no programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração Química Orgânica, em nível de mestrado, na Universidade Federal de Viçosa, MG, submetendo-se à defesa de dissertação em fevereiro de 2012.

SUMÁRIO

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	vi
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
1. INTRODUÇÃO	10
1.1. A natureza como fonte inspiradora na busca por novos agroquímicos.....	12
1.2. A espécie alternaria.....	14
1.3. Síntese de análogos ao alternariol.....	16
1.4. Objetivos.....	18
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	19
2.1. TÉCNICAS EXPERIMENTAIS.....	19
2.2. TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS	19
2.3. PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS.....	20
2.3.1. Síntese do 2-bromo-4,6-dimetoxibenzaldeído	20
2.3.2. Síntese de biarilas utilizando a reação de acoplamento de Suzuki	21
2.3.3. Oxidação dos aldeídos obtidos pelo acoplamento de Suzuki a seus respectivos ácidos carboxílicos	32
2.3.3.1. Procedimento geral para a reação de oxidação utilizando clorito de sódio.....	32
2.3.3.2. Procedimento geral para a reação de oxidação Utilizando permanganato de potássio.....	35
2.3.4. Desproteção dos grupamentos hidroxila e formação do anel lactônico utilizando tribrometo de boro	44

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
3.1. Síntese do 2-bromo-4,6-dimetoxibenzaldeído.....	53
3.2. Síntese de biarilas utilizando a reação de acoplamento de Suzuki	62
3.3. Oxidação dos aldeídos obtidos pelo acoplamento de Suzuki a seus respectivos ácidos carboxílicos	72
3.4. Desproteção do grupamento hidroxila e formação do anel lactônico.....	82
4. CONCLUSÃO	91
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVEATURAS

δ	deslocamento químico
A	absorvância
CCD	cromatografia em camada delgada
CG-EM	cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
COSY	correlation spectroscopy
d	Dupleto
dd	duplo dupleto
ddd	duplo duplo dupleto
DMF	dimetilformamida
DMSO-d6	Dimetilsulfóxido deuterado
dt	duplo tripleto
g	força centrífuga
HETCOR	heteronuclear correlation
Hz	Hertz
IV	infravermelho
J	constante de acoplamento escalar
m	Multiplete
m/m	massa/massa
m/z	relação massa/carga dos fragmentos do EM
MHz	Megahertz
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paládio (0)
Ppm	partes por milhão
R _f	fator de retenção
RMN de ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s	Simpleto
t	Tripleto
<i>t</i> -BuOH	álcool <i>tert</i> -butílico
T_f	temperatura de fusão
THF	tetraidrofurano
TMS	tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
v/v	volume/volume
λ	comprimento de onda

RESUMO

MIRANDA, Ana Cristina Mendes, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro, 2012. **Síntese de novas benzopironas análogas ao alternariol**. Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Coorientadores: Antônio Jacinto Demuner e Célia Regina Álvares Maltha

Alternariol, um metabólito secundário produzido por fungos do gênero *Alternaria*, tem sido encontrado numa grande variedade de vegetais. Este composto contém a subunidade Benzo[*c*]cromen-6-ona (biaril lactonas), que ocorre em vários produtos naturais e são considerados de grande importância por apresentarem relevantes atividades biológicas. Estudos indicam que o alternariol pode estar diretamente relacionado com a grande fitotoxicidade apresentada por esses fungos, inclusive sobre espécies daninhas. Nesse contexto, o presente trabalho teve por objetivo sintetizar uma série de análogos ao alternariol. Para isso foi empregada uma rota sintética onde foi realizada uma reação de acoplamento cruzado entre aldeídos aromáticos halogenados na posição *orto* e ácidos fenilborônicos metoxilados na posição *orto*, na presença de um catalisador de paládio (acoplamento de Suzuki). As biarilas resultantes tiveram o grupamento aldeído oxidado na presença de clorito de sódio ou permanganato de potássio gerando os respectivos ácidos carboxílicos. Esses ácidos foram submetidos a uma etapa de desproteção dos grupamentos hidroxila e subsequente formação de um anel lactônico, na presença de tribrometo de boro, dando origem aos seguintes análogos ao alternariol: 2-bromo-7-hidroxi-9-metoxi-6*H*-Benzo[*c*]cromen-6-ona [**21a**], 2-fluoro-8,9-dimetoxi-6*H*-Benzo[*c*]cromen-6-ona [**21b**], 3-fluoro-8,9-diidroxi-6*H*-Benzo[*c*]cromen-6-ona [**21e**], 2-bromo-6*H*-Benzo[*c*]cromen-6-ona [**21f**], 4-bromo-2-metil-6*H*-Benzo[*c*]cromen-6-ona [**21g**], 9-fluoro-5*H*-cromeno[4,3-*c*]piridin-5-ona [**21i**], 9-cloro-5*H*-cromeno[4,3-*c*]piridin-5-ona [**21j**]. Os compostos sintetizados foram caracterizados, utilizando-se espectroscopia no IV, espectrometria de massas, espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C, além da técnica bidimensional de RMN como HETCOR.

ABSTRACT

MIRANDA, Ana Cristina Mendes, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2012. **Synthesis of new benzopyrones of alternariol analogues.** Adviser: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Co-advisers: Antônio Jacinto Demuner and Célia Regina Álvares Maltha

Alternariol, secondary metabolite produced by a fungus of the genus *Alternaria*, has been found in a variety of plants, this compound contains subunit Benzo[*c*]chromen-6-ones (biaryl lactones), which occurs in several natural products and are considered great importance for presenting relevant biological activities. Studies indicate that alternariol can be directly related to the high phytotoxicity by these fungi, including on weeds. In this context, this study aimed to synthesize a series of analogous to alternariol, for it was used a synthetic route based on the route described by KOCK 2005, where he held a cross-coupling reaction between halogenated aromatic aldehydes in the ortho position and phenylboronic acid methoxylated in the ortho position, in the presence of a palladium catalyst (Suzuki coupling). The resulting biarilas had the aldehyde grouping oxidized in the presence of sodium chlorite or potassium permanganate generating the respective carboxylic acids. These acids were subjected to a deprotection step of the hydroxyl groups and subsequent formation of a lactonic ring, in the presence of boron tribromide, giving rise to the following analogues alternariol: 2-bromo-7-hydroxy-9-methoxy-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one [21a], 2-fluoro-8,9-dimethoxy-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one [21b], 3-fluoro-8,9-dihydroxy-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one [21e], 2-bromo-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one [21f], 4-bromo-2-methyl-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one [21g], 9-fluoro-5*H*-chromene [4,3-*c*]pyridin-5-one [21i], 9-chloro-5*H*-chromene[4,3-*c*]pyridin-5-one [21j]. The synthesized compounds were characterized using IR spectroscopy, mass spectrometry, NMR spectroscopy ¹H and ¹³C, in addition to two-dimensional NMR technique as HETCOR.

1. INTRODUÇÃO

As plantas daninhas estão entre os principais fatores responsáveis por perda de produtividade no setor agrícola, e esta perda está diretamente relacionada com o manejo dessas plantas. O controle se faz necessário porque as plantas daninhas competem com as culturas por fatores que são essenciais para o seu processo produtivo, como água, luz, nutrientes e gás carbônico, liberam substâncias alelopáticas e podem, ainda, hospedar pragas e doenças comuns à cultura, além de dificultarem ou inviabilizarem a sua colheita interferindo na produtividade. Portanto, um manejo adequado das plantas daninhas é de fundamental importância para se obter lucratividade nesse agronegócio (GOMES *et al.*, 2010; MELO *et al.*, 2006).

Métodos mecânicos, químicos, biológicos, culturais e manuais podem ser utilizados como alternativas para o controle de espécies indesejáveis, desde que sejam economicamente viáveis. O método químico tornou-se necessário com a expansão da agricultura em razão do crescimento populacional e tem sido bastante eficiente com a utilização de herbicidas. Quando bem empregado, reduz os custos de mão-de-obra e pode eliminar as plantas indesejáveis nas culturas (PELLEGRINI *et al.*, 2010). Particularmente, o uso de herbicidas orgânicos sintéticos contribuiu significativamente para a melhoria de qualidade das culturas, resultando em uma adoção difundida dessa prática agrícola (RAGSDALE *et al.*, 1995).

A grande eficiência apresentada pelos herbicidas contribuiu de forma significativa para o desenvolvimento de sua indústria durante os últimos 50 anos. A busca pelo controle das plantas daninhas tem sido direcionada quase que exclusivamente para herbicidas sintéticos (VYVYAN, 2002).

A avaliação anual realizada pela consultoria britânica Agranova calcula que o mercado mundial de defensivos agrícolas movimentou US\$ 40,7 bilhões em 2010. No mercado brasileiro, onde a indústria de agroquímicos tem crescido vertiginosamente, as vendas destes produtos têm movimentado anualmente bilhões de dólares, sendo que em 2010 o movimento foi de US\$ 7,3 bilhões e espera-se que o movimento de 2011 atinja US\$ 8 bilhões. Isto porque as vendas de agrotóxicos no Brasil ultrapassaram US\$ 6,03 bilhões entre janeiro e agosto, um crescimento de

7% sobre o mesmo período de 2010. Só em agosto, mês que antecede o plantio das principais lavouras do país, as vendas aumentaram em 16%. Os herbicidas responderam por mais de um terço das vendas nos nove primeiros meses do ano, ou cerca de US\$ 2,1 bilhões (SINDAG, 2011).

Contudo, com a excessiva utilização de herbicidas, que atuam em sítios muito específicos do metabolismo vegetal, começaram a surgir as primeiras populações de plantas resistentes e seleção de flora, decorrentes da pressão de seleção promovida por herbicidas ou por um grupo de produtos com o mesmo modo de ação (SIMONI *et al.*, 2006).

Desde o primeiro relato de plantas daninhas resistentes aos herbicidas feito por RYAN (1970), que observou biótipos resistentes aos herbicidas pertencentes ao grupo químico das triazinas, tem-se observado um número crescente de espécies de plantas daninhas com biótipos resistentes não somente às triazinas, mas também a outras classes de herbicidas (Figura 1) (CHRISTOFFOLETI *et al.*, 1994; BECKIE *et al.*, 2012).

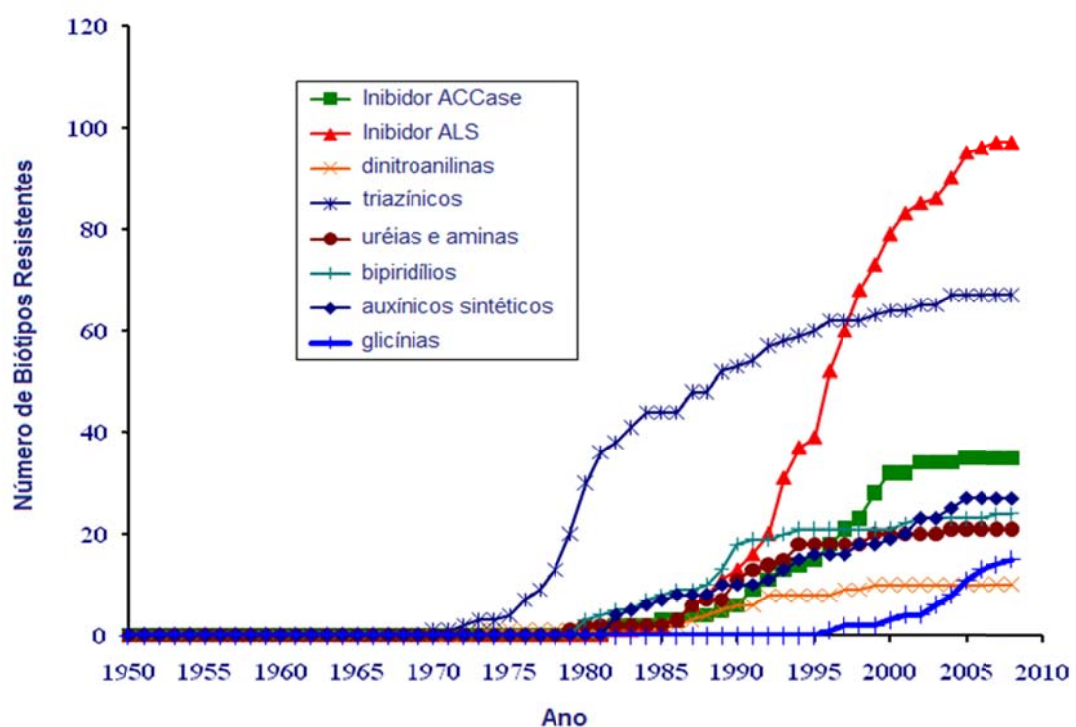


Figura 1 - Crescimento do número de biótipos resistente a herbicidas. (Fonte: www.weedscience.org/In.asp acessado em: 15/10/2011)

Devido ao crescente aumento de biótipos resistentes a variadas classes de herbicidas, novas técnicas de controle têm sido estudadas em todo o mundo, visando reduzir a pressão de seleção (SIMONI *et al.*, 2006).

Outro aspecto relevante sobre a utilização de herbicidas é a questão ambiental. Os herbicidas muitas vezes são tóxicos, podendo ser cancerígenos, mutagênicos, teratogênicos e mimetizadores de hormônios. Eles são aplicados em grandes quantidades em áreas bastante extensas e, geralmente possuem grande persistência no meio ambiente, além de gerarem sérios problemas na qualidade das águas superficiais e subterrâneas (PRIMEL *et al.*, 2005). Vários são os relatos de contaminação de solos e águas por esta classe de compostos. Assim, grandes esforços têm sido direcionados à descoberta de novos produtos que apresentem mecanismos de ação diferentes daqueles já disponíveis no mercado e que sejam também menos prejudiciais ao meio ambiente.

1.1. A natureza como fonte inspiradora na busca por novos agroquímicos

Microrganismos como fungos e bactérias têm se mostrado como uma das fontes mais ricas e promissoras de novos compostos com atividade fitotóxica e reguladora do crescimento de plantas (PILLMOOR, 1998; VYVYAN, 2002; MA *et al.*, 2010). Os fungos terrestres são fontes de metabólitos secundários biologicamente ativos, indispensáveis para medicamentos e aplicações agrícolas (ZHAO *et al.*, 2010). A partir da década de 80 os microrganismos fitopatogênicos começaram a ser mais bem estudados, descobrindo-se diversas substâncias com atividade herbicida, sendo algumas delas já comercializadas. Porém, uma maior atenção ao uso de toxinas produzidas por patógenos como herbicidas só foi dada recentemente, isto porque estes compostos são caracterizados pela alta especificidade, alta seletividade e principalmente por serem biodegradáveis (VISCHETTI e ESPOSITO, 1999).

Os compostos fitotóxicos isolados dos microrganismos possuem uma natureza química muito variada, sendo encontrados tanto compostos com baixa massa molecular (pironas, compostos aromáticos e seus

derivados, terpenos, aminoácidos, lactonas, compostos bicíclicos e tricíclicos, e outros) (LARSEN *et al.*, 2003; LIEBERMANN *et al.*, 1997; NUSSBAUM *et al.*, 1999), quanto de alta massa molecular (proteínas, glicoproteínas e polissacarídeos). Dentre estas classes de compostos são enquadrados novos fungicidas, fitotoxinas e reguladores do crescimento de plantas, e muitas delas contêm a função pirona que são ésteres cíclicos insaturados de seis membros com propriedades físicas e químicas intermediárias entre alquenos e aromáticos. Compostos contendo a subunidade Benzo[*c*]cromen-6-ones (biaril lactonas), que também ocorrem em vários produtos naturais, são considerados de grande importância por apresentarem relevantes atividades biológicas como o ácido elágico (**1**) o alternariol (**2**) e o gilvocacina M (**3**) que apresenta atividade antimicrobiana e antitumoral (Figura 2) (ULLAH *et al.*, 2006; IAROSHENKO *et al.*, 2011).

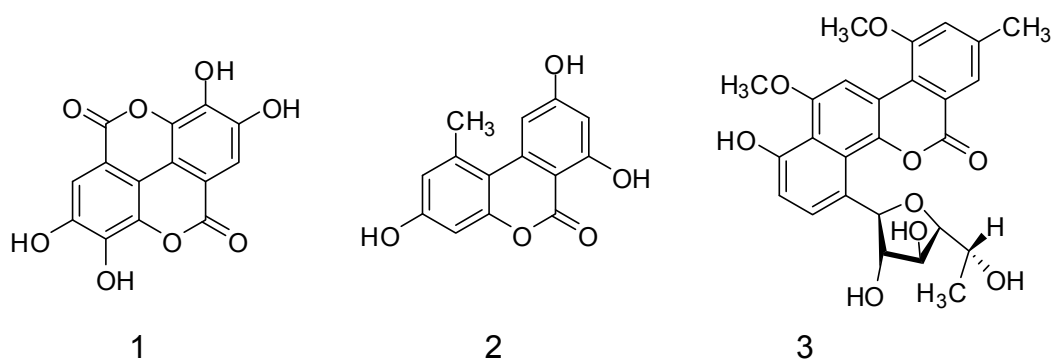


Figura 2 – Produtos naturais com subunidades Benzo[*c*]cromen-6-ones

Novos agroquímicos devem ser desenvolvidos, buscando produtos mais eficientes e menos tóxicos. Fitotoxinas microbiana ou seus análogos sintéticos podem ser utilizados para o desenvolvimento de novos agroquímicos contra plantas daninhas. Muitos patógenos de plantas, especialmente fungos, são capazes de produzir fitotoxinas responsáveis pelo desenvolvimento de doenças. Portanto, alguns patógenos de plantas daninhas podem ser fonte de tais metabólitos úteis (EVIDENTE *et al.*, 2009).

1.2. A espécie alternaria

Espécies de *Alternaria* (reino Fungi, subreino Eumycote, filo Fungi Imperfecti) são conhecidas como produtoras de micotoxinas, metabólitos secundários tóxicos, e são pragas foliares de diversas culturas, invadindo uma grande variedade de plantas hospedeiras agronomicamente importantes, tais como tabaco, cereais, plantas ornamentais, oleaginosas, vegetais, morango, algodão, etc. (YAKIMOVA *et al.*, 2009; PAVÓN *et al.*, 2012).

A *A. alternata* produz micotoxinas, incluindo alternariol monometil éter (**4**), alternariol (**2**), altenueno (**5**), altertoxins I (**6**), II (**7**) e III (**8**), e por isso é uma espécie de grande interesse, em especial para micotoxicologistas (OVIEDO *et al.*, 2011; PAVÓN *et al.*, 2012).

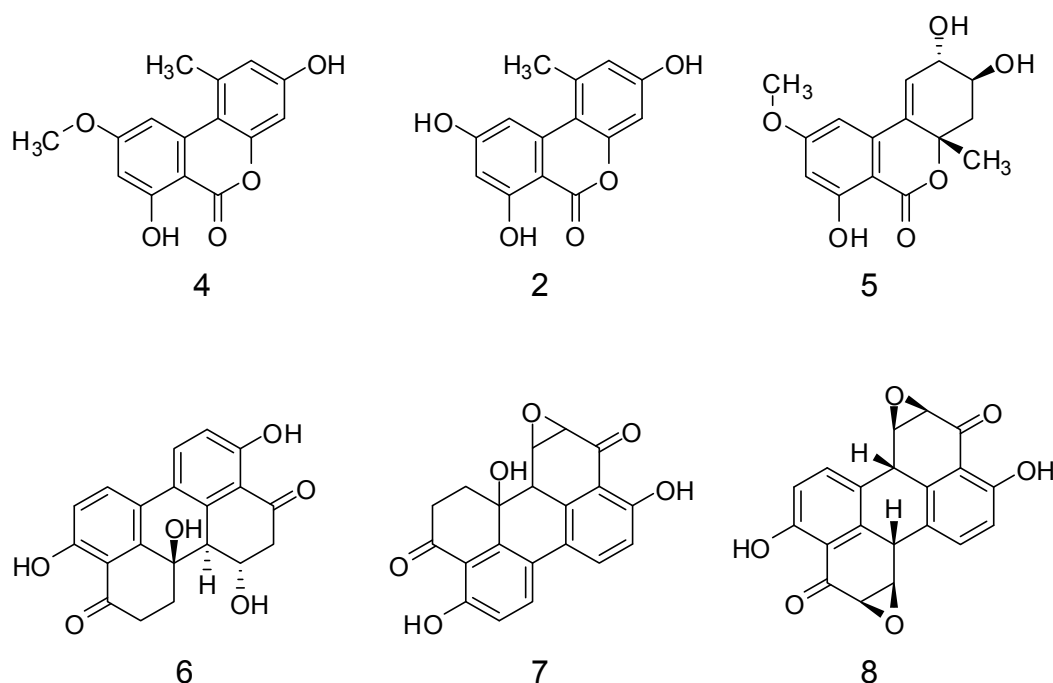


Figura 3 – Micotoxinas produzidas pelo *A. alternata* (OSTRY, 2008)

As espécies fungicas de *A. alternata* são identificadas como causadoras de uma doença conhecida pela comunidade científica como Mancha-marrom-de-alternaria. *Alternaria alternata* é um fungo saprofítico, que sobrevive nos tecidos da planta. Os esporos assexuais do fungo (conídios) são produzidos em folhas e ramos na planta e também em folhas

em decomposição no solo. Na germinação, os conídios de *Alternaria alternata* liberam toxinas específicas para os hospedeiros. Estas toxinas são responsáveis pela patogenicidade dos fungos e causam graves doenças nas plantas hospedeiras, matando as células vegetais para permitir a infecção e a colonização dos tecidos pelo fungo, possuindo papel fundamental na expressão dos sintomas e na ocorrência da doença na planta (LOPES *et al.*, 2009).

O fungo causa lesões em folhas novas, frutos e ramos, sendo que o período de susceptibilidade varia de acordo com o tecido. Nas folhas, o tecido fica susceptível até que toda sua extensão seja atingida, apresentando como sintomas pequenas manchas necróticas, marrons a negras, rodeadas por um halo amarelado que se expandem, tornando-se circulares ou irregulares de tamanho variável, podendo ocupar grandes áreas da superfície foliar e atingir as nervuras. (Figura 4) Dependendo da intensidade da doença, as lesões podem causar a desfolha da planta (HUBBALLI *et al.*, 2010).



Figura 4 - A e B necrose foliar conhecida como mancha-marron-de-alternaria; C conídios do *Alternaria alternata*.

1.3. Síntese de análogos ao alternariol

A alta fitotoxicidade apresentada por metabólitos secundários de alguns fungos fitopatogênicos sugere uma possível utilização dos mesmos como herbicidas. Assim, diversos estudos têm sido direcionados ao desenvolvimento de rotas sintéticas que possibilitem a produção destes compostos.

A síntese do alternariol relatada na literatura envolve sete etapas, sendo a principal um acoplamento de dois anéis aromáticos (acoplamento de Suzuki), catalisado por um complexo de paládio, formando um sistema biarila (KOCH *et al.*, 2005).

O fragmento biarila é uma importante unidade estrutural de um grande número de moléculas funcionais e compostos biologicamente ativos (GOOSSEN *et al.*, 2007). A reação de Suzuki-Miyaura representa um dos métodos mais poderosos e versáteis para a construção seletiva de ligações carbono-carbono e têm sido amplamente utilizada na síntese de produtos farmacêuticos, herbicidas, produtos naturais e materiais avançados (DURAP *et al.*, 2010). É um método tolerante à presença de vários grupos funcionais dos substratos, além da síntese dos ácidos borônicos e seus derivados serem relativamente simples e os reagentes serem bastantes estáveis em meios aquosos e sob atmosfera oxidante. Também é uma estratégia eficiente e limpa para a preparação de biarilas assimétricas como protótipos para a síntese de fármacos e produtos de uso na agricultura (SANTOS *et al.*, 2007; SOOMRO *et al.*, 2010).

Existem exemplos de acoplamento de Suzuki na síntese de novos materiais tais como diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs) (MASUI *et al.*, 2004), medicamentos para o tratamento do câncer como o amonafide (XIE *et al.*, 2011), na síntese de moléculas de ocorrência natural como as isoflavonas (**9**) (DAWOOD *et al.*, 2007) e catequinas (**10**) (BERNINI *et al.*, 2007) e suas análogas, como análogos da cumarina (**11**) (MATOS *et al.*, 2011) (Figura 5).

O agroquímico Boscalid (**12**) (Figura 5) produzido pela BASF mostra a grande aplicabilidade dessa metodologia, correspondendo à maior

aplicação industrial da reação de Suzuki, atingindo uma produção de mil toneladas anuais (DEY; SREEDHAR; RANU, 2010).

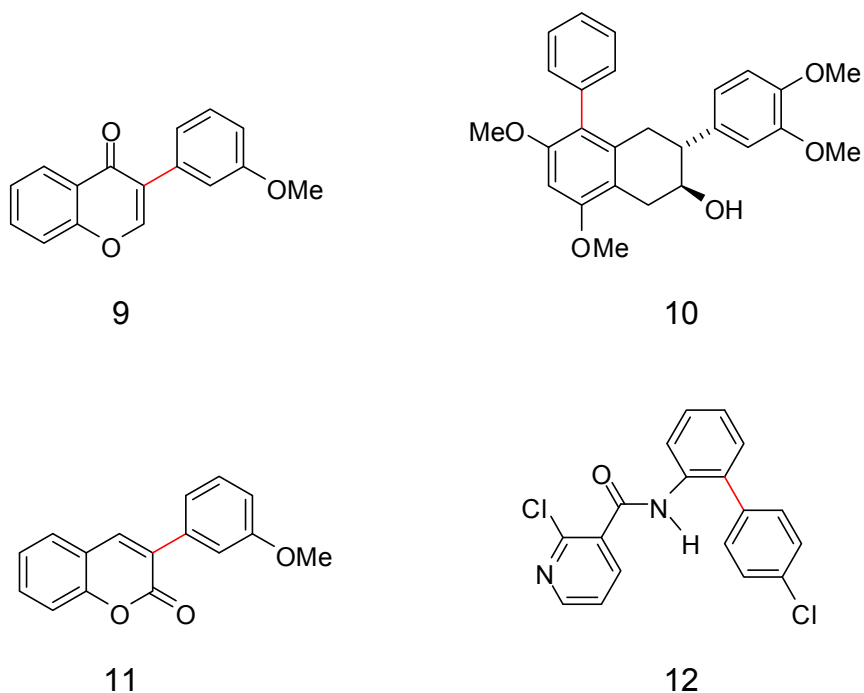
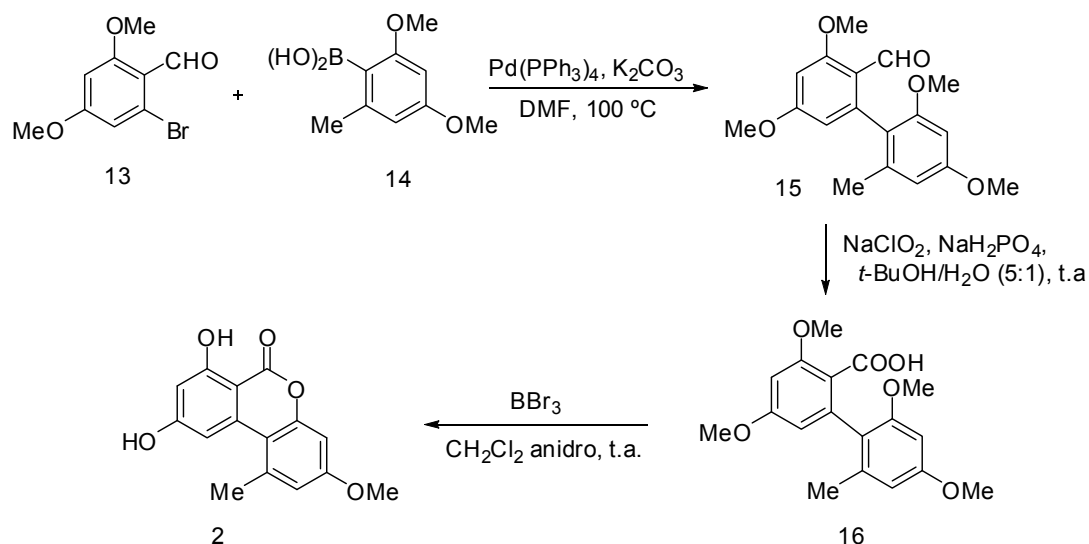


Figura 5 – Compostos obtidos pelo acoplamento de Suzuki.

Em 2005, KOCH e colaboradores propuseram a síntese total do alternariol (**2**) a partir do 2-bromo-4,6-dimetoxibenzaldeído (**14**) e do ácido 2-metil-4,6-dimetoxibenzoborônico (**15**) que foram submetidos ao acoplamento de Suzuki levando a formação da biarila (**16**), que foi a seguir oxidada ao ácido carboxílico correspondente (**17**) e na última etapa o ácido carboxílico foi tratado com BBr_3 levando a formação do alternariol (**2**) (Esquema 1).



Esquema 1 – Síntese do alternariol publicada por KOCK em 2005.

Utilizando essa mesma metodologia já foram preparados no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA – UFV) 15 análogos do alternariol (GERALDO, 2008; MOREIRA, 2009) que foram submetidos a ensaios biológicos a fim de se verificar sua capacidade de interferir ou não no transporte de elétrons na presença de cloroplastos fotossinteticamente ativos, e cinco deles apresentaram atividade elevada.

Diante do grande potencial apresentado por metabólitos de microrganismos visando a produção de novos herbicidas e da existência de metodologias que possibilitem sua produção, estudos voltados a essa área tornam-se cada vez mais interessantes. Essas alternativas possibilitam o descobrimento de novos compostos que, se utilizados de modo racional, poderão contribuir na melhoria das condições de vida de toda sociedade.

1.4. Objetivos

Considerando o interesse em metabólitos bioativos produzidos por patógenos de plantas daninhas como fontes de novos herbicidas naturais, e também como inspiração para síntese de análogos dessas toxinas visando a produção de novos herbicidas sintéticos, o presente trabalho teve o objetivo de sintetizar compostos análogos ao alternariol com diferentes grupos substituintes que possam chegar futuramente, a herbicidas comerciais.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. TÉCNICAS EXPERIMENTAIS

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando placas POLYGRAM-UV₂₅₄ 0,20 mm MACHEREY – NAGEL (20 x 20 cm).

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

A purificação dos compostos obtidos foi realizada através de cromatografia em coluna, utilizando-se sílica-gel 60 (230-400 mesh) como fase estacionária.

As temperaturas de fusão foram determinadas em um aparelho MQAPF-301.

2.2. TÉCNICAS ESPECTROSCÓPICAS

Os espectros no infravermelho foram obtidos por meio de um detector de reflectância difusa acentuada (PIKE GLADATR), em espectro fotômetro FT-IR-VARIAN 660 (Departamento de Química-UFV)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C) foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY de 300 MHz no Departamento de Química da UFV. Utilizaram-se como solventes deuterados: clorofórmio (CDCl_3), dimetilsulfóxido ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) e TMS como padrão interno de referência ($\delta = 0$).

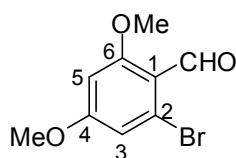
Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A, do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV.

2.3. PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS

2.3.1. Síntese do 2-bromo-4,6-dimetoxibenzaldeído [18]

A um balão bitubulado (25 mL), conectado a um condensador, adicionou-se uma solução de 1-bromo-3,5-dimetoxibenzeno (0,300 g; 1,38 mmol) em DMF (3 mL). O sistema foi resfriado a 0 °C em banho de gelo, aguardando-se aproximadamente 15 minutos para que a solução atingisse equilíbrio térmico. Em seguida, adicionou-se lentamente POCl₃ (0,32 mL; 3,48 mmol). Após esta adição, substituiu-se o banho de gelo por banho de glicerina e a mistura foi aquecida a 100 °C por 4 horas.

Com o término da reação, a mistura foi vertida em banho de gelo e deixada em repouso durante a noite. O precipitado formado foi filtrado e lavado com água destilada gelada (3 x 15 mL). O sólido amarelo resultante foi recristalizado com uma mistura de hexano/acetato de etila 3:1 (v/v), levando a formação de cristais amarelados em forma de agulha (0,236 g; 0,967 mmol; 70% de rendimento).



T_f: 87,4 – 88,2 °C

CCD: R_f = 0,23 (hexano/éter dietílico 2:1, v/v)

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3001, 2964, 2937, 2870, 2831, 2785, 1681, 1590, 1448, 1411, 1202, 822.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 3,85 (s, 3H, 6-OCH₃), 3,88 (s, 3H, 4-OCH₃), 6,42 (d, 1H, J_{5,3}=2,3, H-5), 6,76 (d, 1H, J_{3,5}=2,3, H-3), 10,29 (s, 1H, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 55,8 (6- OCH_3), 56,1 (4- OCH_3), 98,1 (C-5), 111,5 (C-3), 116,7 (C-1), 127,4 (C-2), 163,5 (C-6), 164,4 (C-4), 189,2 (CHO).

EM, m/z (%): 246 ($[\text{M}+2]^+$, 77), 245 (83), 244 ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{Br}$, 79), 243 (77), 229 (71), 228 (43), 227 (63), 148 (100), 63 (65), 62 (55), 51(47).

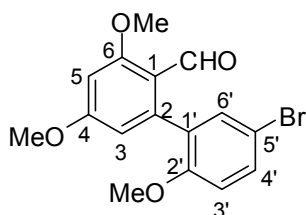
2.3.2. Síntese de biarilas utilizando a reação de acoplamento de Suzuki

Uma solução do 2-bromo-4,6-dimetoxibenzaldeído [**18**] (0,100 g; 0,41 mmol) em 15 mL de dimetilformamida foi transferida para um balão bitubulado de fundo redondo (25 mL) acoplado a um condensador, juntamente com o ácido 5-bromo-2-metoxifenilborônico (0,284 g; 1,20 mmol), carbonato de potássio (0,169 g; 1,20 mmol) e o catalisador tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) (0,049 g; 0,04 mmol), em seguida o sistema foi submetido a atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional foi mantida sob agitação à 100 °C, sendo o consumo dos reagentes acompanhado por cromatografia em camada delgada.

Quando se verificou o total consumo do aldeído, adicionou-se à mistura reacional 15 mL de solução saturada de cloreto de amônio, sendo a mesma transferida para um funil de separação e submetida à extração com acetato de etila (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos resultantes foram reunidos e lavados com água destilada (5 x 30 mL) para se retirar o excesso de dimetilformamida. Em seguida, a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida.

O resíduo obtido após a reação foi fracionado por cromatografia em coluna de sílica gel, possibilitando a obtenção do produto de acoplamento desejado 2-(5-bromo-2-metoxifenil)-4,6-dimetoxibenzaldeído [**19a**] com rendimento de 61%. A mesma metodologia aplicada na síntese do composto **19a** possibilitou a síntese de outras nove biarilas (**19b** – **19j**).

2-(5-bromo-2-metoxifenil)-4,6-dimetoxibenzaldeído [19a]



O composto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter dietílico (1:2 v/v) resultando em um sólido amarelo (0,170 g; 0,48 mmol) com rendimento de 61%.

T_f: 124,8 – 125,3 °C

CCD: R_f = 0,19 (hexano/éter dietílico 1:1 v/v)

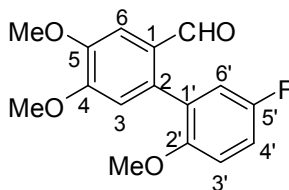
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3054, 3005, 2938, 2849, 2772, 1680, 1589, 1489, 1326, 1202, 1118, 1160, 1200, 803, 731.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 3,70 (s, 3H, OCH₃), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 6,34 (d, 1H, $J_{5,3} = 2,3$, H-5), 6,50 (d, 1H, $J_{3,5} = 2,3$ H-3), 6,78 (d, 1H, $J_{3',4'} = 8,8$, H-3'), 7,31 (d, 1H, $J_{6',4'} = 2,5$, H-6'), 7,45 (dd, 1H, $J_{4',6'} = 2,5$, $J_{4',3'} = 8,8$, H-4'), 9,96 (s, 1H, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 55,6 (OCH₃), 55,7 (OCH₃), 55,9 (OCH₃), 98,1 (C-3), 108,1 (C-5), 112,0 (C-3'), 112,7 (C-1), 117,2 (C-5'), 131,0 (C-1'), 131,8 (C-4'), 132,5 (C-6'), 143,1 (C-2), 155,5 (C-2'), 162,6 (C-6), 164,3 (C-4), 189,5 (CHO).

EM, m/z (%): 352 ([M+2]⁺, 3), 350 ([M]⁺, C₁₆H₁₅BrO₄, 3), 322 (16), 321 (98), 320 (17), 319 (100), 136 (25).

2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetoxibenzaldeído [19b]



O composto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter dietílico (1:1 v/v) resultando em cristais transparente (0,319 g; 1,10 mmol) com rendimento de 91%.

T_f : 114,4 - 115,2 °C

CCD: $R_f = 0,25$ (hexano/éter dietílico 1:1 v/v)

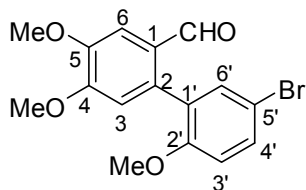
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{max}$: 3077, 3063, 3023, 3008, 2997, 2939, 2886, 2858, 1677, 1593, 1511, 1496, 1460, 1263, 1251, 1176, 1023, 731.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 3,71 (s, 3H, OCH₃), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 6,76 (s, 1H, H-3), 6,90 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 8,7$, $J_{3',F} = 4,4$, H-3'), 7,2 (dd, 1H, $J_{6',4'} = 3,1$, $J_{6',F} = 8,5$, H-6'), 7,10 (ddd, 1H, $J_{4',3} = 8,7$, $J_{4',F} = 8,1$, $J_{4',6'} = 3,1$, H-4'), 7,50 (s, 1H, H-6), 9,62 (s, 1H, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 56,2 (OCH₃), 56,3 (OCH₃), 56,5 (OCH₃), 108,1 (C-6), 111,5 (d, $J_{C,F} = 8,3$, C-3'), 112,8 (C-3), 115,6 (d, $J_{C,F} = 22,5$, C-4'), 118,2 (d, $J_{C,F} = 23,5$, C-6'), 127,0 (C-2), 127,7 (d, $J_{C,F} = 8,0$, C-1'), 135,5 (C-1), 148,8 (C-5), 152,8 (d, 1,8, C-2'), 153,5 (C-4), 156,8 (d, $J_{C,F} = 240,2$, C-5'), 191,0 (CHO).

EM, m/z (%): 291 ([M+1]⁺, 3), 290 ([M]⁺, C₁₆H₁₅FO₄, 18), 260 (16), 259 (100).

2-(5-bromo-2-metoxifenil)-4,5-dimetoxibenzaldeído [19c]



O composto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter dietílico (1:1 v/v) resultando em cristais transparente (0,200 g; 0,57 mmol) com rendimento de 57%.

T_f : 150,7 – 151,2 °C

CCD: R_f = 0,21 (hexano/éter dietílico 1:1 v/v)

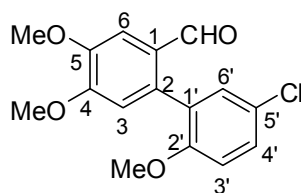
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{max}$: 3077, 3003, 2967, 2935, 2904, 2832, 2785, 1677, 1589, 1459, 1391, 1279, 1247, 1214, 1019, 811.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 6,74 (s, 1H, H-3), 6,85 (d, 1H, $J_{3',4'} = 8,7$ H-3'), 7,40 (d, 1H, $J_{6',4'} = 2,5$, H-6'), 7,49 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 8,7$, $J_{4',6'} = 2,5$, H-4'), 7,50 (s, 1H, H-6), 9,61 (s, 1H, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 55,8 (OCH₃), 56,1 (OCH₃), 56,2 (OCH₃), 108,2 (C-6), 112,3 (C-3'), 112,9 (C-3), 113,0 (C-5'), 127,1 (C-2), 128,7 (C-1'), 132,4 (C-4'), 133,9 (C-6'), 135,2 (C-1), 148,9 (C-5), 153,6 (C-4), 155,9 (C-2'), 190,8 (CHO).

EM, m/z (%): 352 ([M+2]⁺, 20), 350 ([M]⁺ C₁₆H₁₅BrO₄, 20), 321 (97), 319 (100), 136 (29).

2-(5-cloro-2-metoxifenil)-4,5-dimetoxibenzaldeído [19d]



O composto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter dietílico (1:1 v/v) resultando em um sólido branco (0,223 g; 0,72 mmol) com rendimento de 91%.

T_f: 133,8 – 134,6 °C

CCD: R_f = 0,35 (hexano/éter dietílico 1:1 v/v)

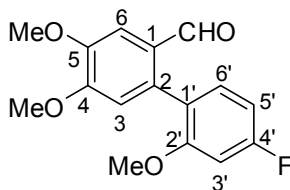
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3075, 3004, 2961, 2938, 2909, 2839, 2768, 1677, 1594, 1509, 1487, 1395, 1276, 1244, 1125, 1022, 875, 734.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (s, 3H, OCH₃), 6,75 (s, 1H, H-3), 6,90 (d, 1H, J_{3',4'} = 8,8 H-3'), 7,26 (d, 1H, J_{6',4'} = 2,5, H-6'), 7,36 (dd, 1H, J_{4',3'} = 8,8, J_{4',6'} = 2,5, H-4'), 7,50 (s, 1H, H-6), 9,61 (s, 1H, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 55,8 (OCH₃), 56,1 (OCH₃), 56,2 (OCH₃), 108,1 (C-6), 111,8 (C-3'), 112,8 (C-3), 125,7 (C-1'), 127,0 (C-5'), 128,1 (C-2), 129,4 (C-4'), 131,1 (C-6'), 135,3 (C-1), 148,8 (C-5), 153,6 (C-4), 155,3 (C-2'), 191,0 (CHO).

EM, m/z (%): 307 ([M+1]⁺, 4), 306 ([M]⁺, C₁₆H₁₅ClO₄, 20), 277 (33), 275 (100), 136 (18).

2-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetoxibenzaldeído [19e]



O composto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter dietílico (1:2 v/v) resultando em cristais transparentes (0,310 g; 1,07 mmol) com rendimento de 86%.

T_f: 117,7 - 118,2 °C

CCD: R_f = 0,27 (hexano/éter dietílico 1:1 v/v)

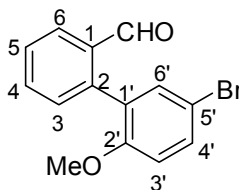
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3085, 3025, 2974, 2956, 2915, 2876, 1675, 1592, 1497, 1441, 1260, 1212, 1134, 1017, 946, 838, 728.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 6,71 (dd, 1H, $J_{3',F} = 10,0$, $J_{3',5'} = 2,4$, H-3'), 6,76 (s, 1H, H-3), 6,77 (td, 1H, $J_{5',6'} = J_{5',F} = 8,2$, $J_{5',3'} = 2,4$, H-5'), 7,21 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 8,2$, $J_{6',F} = 6,7$, H-6'), 7,50 (s, 1H, H-6), 9,61 (s, 1H, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 56,2 (OCH₃), 56,3 (OCH₃), 56,5 (OCH₃), 99,1 (d, $J_{C,F} = 26,0$, C-3'), 107,3 (d, $J_{C,F} = 24,0$, C-5'), 108,2 (C-6), 113,2 (C-3), 122,4 (d, $J_{C,F} = 2,5$, C-1'), 127,3 (C-2), 132,3 (d, $J_{C,F} = 9,8$, C-6'), 136,1 (d, C-1), 148,7 (C-5), 153,5 (C-4), 158,0 (d, $J_{C,F} = 9,9$, C-2'), 163,7 (d, $J_{C,F} = 247,2$, C-4'), 191,1 (CHO).

EM, m/z (%): 291([M+1]⁺, 3), 290 ([M]⁺, C₁₆H₁₅FO₄, 35), 260 (16), 259 (100).

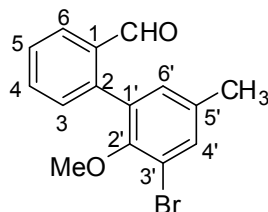
2-(5-bromo-2-metoxifenil)benzaldeído [19f]



CCD: $R_f = 0,52$ (hexano/éter dietílico 1:1 v/v)

Análise por CCD revelou que o produto do acoplamento **19f** apresentou fator de retenção (R_f) muito próximo do produto de homoacoplamento. Deste modo, a biarila resultante do acoplamento de Suzuki permaneceu contaminada com uma fração do produto do homoacoplamento, não sendo possível sua separação. Assim, utilizou-se o produto não purificado na etapa subsequente.

2-(3-bromo-5-metil-2-metoxifenil)benzaldeído [19g]



O composto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter dietílico (5:1 v/v) resultando em um óleo amarelo (0,492 g; 1,62 mmol) com rendimento de 81%.

CCD: $R_f = 0,62$ (hexano/éter dietílico 1:1 v/v)

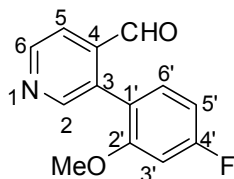
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3060, 2996, 2927, 2849, 2750, 1693, 1595, 1469, 1419, 1266, 1237, 1196, 998, 858.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ : 2,35 (s, 3H, 5'- CH_3), 3,32 (s, 3H, 2'- OCH_3), 7,07-7,05 (m, 1H, H-4'), 7,40 (dd alargado, 1H, $J_{6,5} = 7,5$, $J_{6,\text{CHO}} = 0,6$ H-6), 7,47-7,45 (m, 1H, H-6'), 7,56-7,49 (m, 1H, H-5), 7,65 (td, 1H, $J_{4,5} = J_{4,3} = 7,6$, $J_{4,6} = 1,5$, H-4), 8,03 (dd, 1H, $J_{3,4} = 7,6$, $J_{3,5} = 1,1$, H-3), 9,83 (d, 1H, $J_{\text{CHO},6} = 0,6$, CHO).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 20,4 (5'- CH_3), 60,1 (2'- OCH_3), 117,3 (C-3'), 127,1 (C-3), 128,2 (C-5), 130,9 (C-6), 131,3 (C-4'), 132,7 (C-5'), 133,5 (C-4), 134,1 (C-6'), 135,4 (C-2), 140,6 (C-1), 152,1 (C-2'), 191,6 (CHO).

EM, m/z (%): 306 ($[\text{M}+2]^+$, 20), 304 ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$, 20), 275 (95), 273 (100), 194 (64), 181 (34), 165 (30), 152 (35).

3-(4-fluoro-2-metoxifenil)isonicotinaldeído [19h]



O composto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter dietílico (1:2 v/v) resultando em um sólido branco (0,180 g; 0,78 mmol) com rendimento de 55%.

T_f: 108,2 – 109,1 °C

CCD: R_f = 0,34 (hexano/éter dietílico 1:2 v/v)

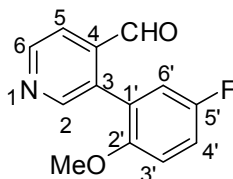
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3046, 2979, 2946, 2874, 2762, 1695, 1600, 1504, 1399, 1276, 1236, 1150, 1108, 1028, 840, 808.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 3,72 (s, 3H, 2'-OCH₃), 6,74 (dd, 1H, $J_{3',5'} = 2,4$, $J_{3',F} = 10,0$, H-3'), 6,84 (td, 1H, $J_{5',6'} = J_{5',F} = 8,3$, $J_{5',3'} = 2,4$, H-5'), 7,29 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 8,3$, $J_{6',F} = 6,5$, H-6'), 7,73 (dd, 1H, $J_{5,6} = 5,0$, $J_{CHO,5} = 0,8$, H-5), 8,66 (s, 1H, H-2), 8,78 (d, 1H, $J_{6,5} = 5,0$ H-6), 9,86 (d, 1H, $J_{CHO,5} = 0,8$, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 55,6 (2'-OCH₃), 99,4 (d, $J_{C,F} = 26,1$, C-3'), 108,0 (d, $J_{C,F} = 21,5$, C-5'), 119,0 (C-5), 132,0 (d, $J_{C,F} = 10,2$, C-6'), 133,6 (C-1'), 139,2 (C-3), 139,2 (C-4), 149,6 (C-6), 152,4 (C-2), 157,9 (d, $J_{C,F} = 9,2$ C-2'), 164,4, (d, $J_{C,F} = 248,0$ C-4'), 191,4 (CHO).

EM, m/z (%): 232 ([M+1]⁺, 15), 231 ([M]⁺, C₁₃H₁₀FNO₂, 97), 200 (100), 188 (33), 172 (18), 133 (31).

3-(5-fluoro-2-metoxifenil)isonicotinaldeído [19i]



O composto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter dietílico (1:2 v/v) resultando em um sólido branco (0,262 g; 1,13 mmol) com rendimento de 42%.

T_f: 105,8 – 106,9 °C

CCD: R_f = 0,34 (hexano/éter dietílico 1:2 v/v)

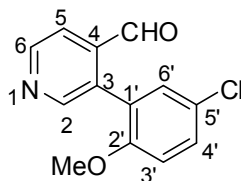
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3036, 2996, 2953, 2913, 2846, 1700, 1581, 1493, 1400, 1212, 1191, 1177, 1022, 880, 749, 714.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 3,69 (s, 3H, 2'- OCH₃), 6,92 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 9,0$, $J_{3',F} = 4,3$, H-3'), 7,06 (dd, 1H, $J_{6',f} = 8,3$, $J_{6',4'} = 3,1$, H-6'), 7,13 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 9,0$, $J_{4',F} = 7,9$, $J_{4',6'} = 3,1$, H-4'), 7,72 (dd, 1H, $J_{5,6} = 5,0$, $J_{5,CHO} = 0,6$, H-5), 8,66 (s, 3H, H-2), 8,77 (d, 1H, $J_{6,5} = 5,0$, H-6), 9,79 (d, $J_{CHO,5} = 0,6$, 1H, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 56,1 (2'-OCH₃), 112,1 (d, $J_{C,F} = 8,2$, C-3'), 117,0 (d, $J_{C,F} = 23,0$ C-4'), 118,1 (d, $J_{C,F} = 24,0$, C-6'), 119,2 (C-5), 124,5 (d, $J_{C,F} = 7,5$, C-1'), 133,5 (C-3), 139,5 (C-4), 150,2 (C-6), 152,2 (C-2), 153,0 (2'), 157,3 (d, $J_{C,F} = 241,0$, 5'), 191,3 (CHO).

EM, m/z (%): 232 ([M+1]⁺, 16), 231 ([M]⁺, C₁₃H₁₀FNO₂, 98), 200 (100), 188 (49), 172 (18), 160 (27), 133 (36).

3-(5-cloro-2-metoxifenil)isonicotinaldeído [19]



O composto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano/éter dietílico (1:1 v/v) resultando em cristais transparentes (0,196 g; 0,79 mmol) com rendimento de 40%.

T_f: 112,7 – 113,5 °C

CCD: R_f = 0,26 (hexano/éter dietílico 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3046, 2979, 2946, 2874, 2762, 1695, 1600, 1504, 1469, 1399, 1276, 1150, 1028, 840.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 3,73 (s, 3H, 2'-OCH₃), 6,93 (d, 1H, $J_{3',4'} = 8,8$, H-3'), 7,33 (d, 1H, $J_{6',4'} = 2,6$, H-6'), 7,43 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 8,8$, $J_{4',6'} = 2,6$, H-4'), 7,75 (dd, 1H, $J_{5,6} = 5,0$, $J_{5,CHO} = 0,7$, H-5), 8,68 (s, 1H, H-2), 8,80 (d, 1H, $J_{6,5} = 5,0$, H-6), 9,80 (d, $J_{CHO,5} = 0,7$, 1H, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 55,7 (2'-OCH₃), 112,0 (C-3'), 119,0 (C-5), 124,6 (C-1'), 126,3 (C-5'), 130,4 (C-4'), 130,7 (C-6'), 133,0 (C-3), 139,2 (C-4), 149,9 (C-6), 151,9 (C-2), 155,2 (C-2'), 190,9 (CHO).

EM, m/z (%): 249 ([M+2]⁺, 29), 247 ([M]⁺, C₁₃H₁₀ClNO₂, 88), 218 (33), 216 (100), 204 (27), 169 (38).

2.3.3. Oxidação dos aldeídos obtidos pelo acoplamento de Suzuki a seus respectivos ácidos carboxílicos.

2.3.3.1. Procedimento geral para a reação de oxidação utilizando clorito de sódio.

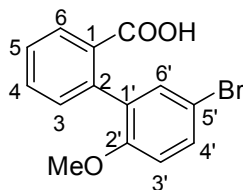
Em um balão de fundo redondo (25 mL) adicionou-se 18 mL de uma solução do 2-(5-bromo-2-metoxifenil)benzaldeído [**19f**] (0,110 g; 0,40 mmol) em *tert*-BuOH/água (5:1 v/v). Em seguida foram adicionados NaH₂PO₄ (0,200 g; 1,2 mmol) e NaClO₂ (0,450 g; 4 mmol), mantendo-se a mistura reacional sob agitação por um período de 3 horas.

Ao término da reação, o solvente foi evaporado e o resíduo aquoso foi extraído com acetato de etila (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e seco com MgSO₄ anidro, filtrado e concentrado em evaporador rotatório sob pressão reduzida.

O resíduo obtido foi redissolvido em acetato de etila a quente, e ao meio adicionou-se algumas gotas de hexano até ligeira turvação. A mistura foi deixada em geladeira por uma noite, possibilitando a recristalização do ácido 2-(5-bromo-2-metoxifenil)benzóico [**20f**] que foi obtido com rendimento de 94%.

Essa mesma metodologia foi utilizada na síntese do ácido 2-(3-bromo-5-metil-2-metoxifenil)benzóico [**20g**] com rendimento de 96%.

Ácido 2-(5-bromo-2-metoxifenil)benzóico [20f]



O composto apresenta-se como um cristal transparente (0,115 g; 0,37 mmol) sintetizado com rendimento de 94%.

T_f : 211,6 – 212,0 °C

CCD: $R_f = 0,44$ (hexano/acetato de etila 1:1 v/v)

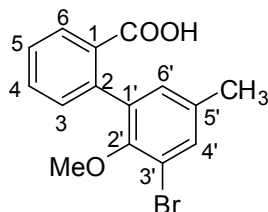
IV (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3150 – 2250, 3070, 2998, 2973, 2940, 2814, 1680, 1594, 1482, 1286, 1277, 1246, 1224, 1023, 810.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ : 3,64 (s, 3H, OCH_3), 6,96 (d, 1H, $J_{3',4'} = 8,8$, H-3'), 7,28 (d, 1H, $J_{6,5} = 7,6$, $J_{6,4} = 1,3$, H-6), 7,30 (d, 1H, $J_{6',4'} = 2,5$, H-6'), 7,44 (dt, 1H, $J_{5,4} = J_{5,6} = 7,6$, $J_{5,3} = 1,2$, H-5), 7,48 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 8,8$, $J_{4',6'} = 2,5$, H-4'), 7,57 (dt, 1H, $J_{4,5} = J_{4,3} = 7,6$, $J_{4,6} = 1,3$, H-4), 7,77 (dd, 1H, $J_{3,4} = 7,6$, $J_{3,5} = 1,2$, H-3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO): δ : 56,0 ($2'\text{-OCH}_3$), 112,3 (C-5'), 113,5 (C-3'), 128,2 (C-5), 129,6 (C-3), 131,7 (C-4'), 131,7 (C-1'), 132,0 (C-6'), 132,2 (C-6), 133,0 (C-4), 133,3 (C-2), 137,1 (C-1), 156,0 (C-2'), 169,1 (COOH).

EM, m/z (%): 308 ($[\text{M}+2]^+$, 32), 306 ($[\text{M}]^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$, 47), 277 (60), 276 (100), 275 (65), 274 (56), 168 (51), 167 (46), 139 (97), 69 (80).

Ácido 2-(3-bromo-5-metil-2-metoxifenil)benzóico [20g]



O composto apresenta-se como um cristal transparente (0,101 g; 0,31 mmol) sintetizado com rendimento de 96%.

T_f : 184 – 186,4 °C

CCD: $R_f = 0,59$ (hexano/acetato de etila 1:1 v/v)

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{max}$: 3200 – 2250, 3028, 2992, 2926, 2853, 2821, 2646, 1696, 1597, 1470, 1449, 1409, 1296, 1232, 1002, 928, 751, 736.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 2,30 (s, 3H, 5'-CH₃), 3,25 (s, 3H, 2'-OCH₃), 7,03 (s alargado, 1H, H-4'), 7,34 (d alargado, $J_{6,5} = 7,5$, 1H, H-6), 7,41 (s alargado, 1H, H-6'), 7,49 (t alargado, 1H, $J_{5,4} = J_{5,6} = 7,5$, H-5), 7,60 (t alargado, 1H, $J_{4,5} = J_{4,3} = 7,5$, H-4), 7,85 (d alargado, 1H, $J_{3,4} = 7,5$, H-3),

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 20,6 (5'-CH₃), 60,5 (2'-OCH₃), 116,2 (C-3'), 128,5 (C-5), 130,1 (C-3), 131,0 (C-4'), 131,7 (C-6), 131,9 (C-4), 132,6 (C-5'), 133,0 (C-6'), 135,5 (C-2), 137,2 (C-1'), 138,0 (C-1), 152,0 (C-2'), 169,1 (COOH).

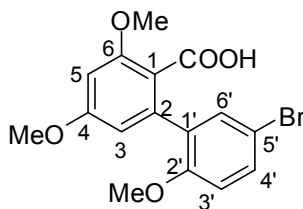
EM, m/z (%): 322 ([M+2]⁺, 63), 320 ([M]⁺, C₁₅H₁₃BrO₃, 65), 291 (81), 290 (62), 289 (100), 288 (50), 210 (53), 182 (60), 181 (95), 152 (71).

2.3.3.2. Procedimento geral para a reação de oxidação utilizando permanganato de potássio.

Transferiu-se para um balão de fundo redondo (25 mL) uma solução do 2-(5-bromo-2-metoxifenil)-4,6-dimetoxibenzaldeído [**19a**] (0,120 g; 0,34 mmol) em 2 mL de *tert*-BuOH. Adicionaram-se à mistura 2 mL de solução tampão de diidrogenofosfato de sódio (NaH₂PO₄) pH 4,4 e em seguida a solução de permanganato de potássio (0,5 mol/L) (0,320 g; 2,00 mmol) sob forte agitação. A mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente, por aproximadamente 3 horas, sendo o consumo do aldeído acompanhado através de cromatografia em camada delgada.

Ao término da reação, o excesso de KMnO₄ foi destruído com solução saturada de sulfito de sódio (Na₂SO₃), o pH da mistura foi ajustado para 3 utilizando solução de HCl (2 mol/L) solubilizando assim o MnO₂ formado na destruição do KMnO₄, e a mistura foi submetida a extração com acetato de etila (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos resultantes foram reunidos e a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄), filtrada e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida, possibilitando a obtenção do Ácido 2-(5-bromo-2-metoxifenil)-4,6-dimetoxibenzóico [**20a**] com rendimento de 91%. A mesma metodologia empregada na síntese do composto **20a** possibilitou a síntese dos ácidos carboxílicos **20b** – **20e** e **20h** – **20j**.

Ácido 2-(5-bromo-2-metoxifenil)-4,6-dimetoxibenzóico [20a]



O composto apresenta-se como um sólido branco (0,113 g; 0,31 mmol) sintetizado com rendimento de 91%.

T_f: 182,4 - 183,2 °C

CCD: R_f = 0,41 (hexano/acetato de etila 1:2 v/v)

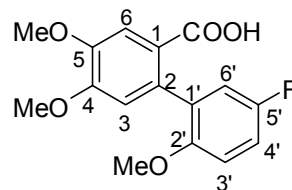
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3213 – 2400, 3020, 3005, 2917, 2848, 2834, 1680, 1593, 1567, 1488, 1332, 1285, 1266, 1200, 1026, 803, 799, 621.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 3,67 (s, 3H, OCH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 6,41 (d, 1H, $J_{5,3} = 2,3$, H-5), 6,52 (d, 1H, $J_{3,5} = 2,3$, H-3), 6,75 (d, 1H, $J_{3',4'} = 8,8$, H-3'), 7,32 (d, 1H, $J_{6',4'} = 2,5$, H-6'), 7,45 (dd, 1H, $J_{4',6'} = 2,7$, $J_{4',3'} = 8,7$, H-4').

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 55,7 (OCH₃), 55,8 (OCH₃), 56,6 (OCH₃), 98,5 (C-3), 108,5 (C-5), 112,5 (C-3'), 112,9 (C-1), 113,2 (C-5'), 131,8 (C-4'), 132,5 (C-1'), 132,6 (C-6'), 140,8 (C-2), 155,6 (C-2'), 159,1 (C-6), 162,5 (C-4), 170,0 (COOH).

EM, m/z (%): 368 ([M+2]⁺, 12), 366 ([M]⁺, C₁₆H₁₅BrO₅, 12), 337 (98), 335 (100), 336 (21), 275 (22), 143 (27).

Ácido 2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetoxibenzóico [20b]



O composto apresenta-se como cristais transparentes (0,165 g; 0,54 mmol) sintetizado com rendimento de 90%.

T_f : 215,2 - 216,2 °C

CCD: R_f = 0,49 (hexano/ acetato de etila 1:3 v/v)

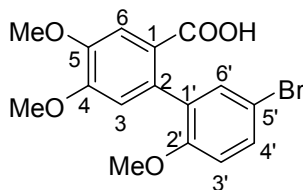
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{max}$: 3250 – 2500, 3068, 2998, 2964, 2936, 2837, 1675, 1596, 1518, 1499, 1460, 1417, 1347, 1262, 1212, 1170, 1097, 1025, 740.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ : 3,71 (s, 3H, OCH₃), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 6,79 (s, 1H, H-3), 6,93 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 8,5$, $J_{3',F} = 4,6$, H-3'), 7,04 (dd, 1H, $J_{6',4'} = 3,0$, $J_{6',F} = 7,5$, H-6'), 7,09 (td, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',F} = 8,5$, $J_{4',6'} = 3,0$, H-4'), 7,35 (s, 1H, H-6), 9,62 (s, 1H, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO): δ : 56,2 (OCH₃), 56,3 (OCH₃), 56,5 (OCH₃), 112,2 (d, $J_{C,F} = 8,4$, C-3'), 113,0 (C-6), 114,3 (d, $J_{C,F} = 22,4$, C-4'), 114,8 (C-3), 118,2 (d, $J_{C,F} = 23,5$, C-6'), 124,4 (C-1'), 131,4 (C-1), 132,8 (d, $J_{C,F} = 8,1$, C-2'), 147,8 (C-5), 151,3 (C-2), 153,2 (C-4), 156,7 (d, $J_{C,F} = 235,3$, C-5'), 168,5 (COOH).

EM, m/z (%): 307 ([M+1]⁺, 12), 306 ([M]⁺, C₁₆H₁₅FO₅, 63), 276 (18), 275 (100), 260 (16).

Ácido 2-(5-bromo-2-metoxifenil)-4,5-dimetoxibenzóico [20c]



O composto apresenta-se como um sólido branco (0,180 g; 0,5 mmol) sintetizado com rendimento de 86%.

T_f: 210,5 – 211,4 °C

CCD: R_f = 0,50 (hexano/acetato de etila 1:3 v/v)

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3200-2500, 3066, 2999, 2963, 2933, 2845, 1677, 1592, 1492, 1420, 1247, 1169, 1020, 877, 803.

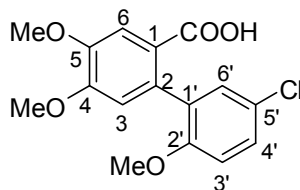
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ : 3,74 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 3,97 (s, 3H, OCH₃), 6,77 (s, 1H, H-3), 6,93 (d, 1H, $J_{3',4'} = 8,8$, H-3'), 7,31 (d, 1H, $J_{6',4'} = 2,5$, H-6'), 7,36 (s, 1H, H-6), 7,44 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 8,7$, $J_{4',6'} = 2,6$, H-4').

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO): δ : 56,0 (OCH₃), 56,1 (OCH₃), 56,3 (OCH₃), 102,1 (C-6), 113,0 (C-3'), 113,3 (C-3), 114,7 (C-5'), 125,1 (C-2), 124,7 (C-1'), 131,1 (C-4'), 132,3 (C-6'), 133,8 (C-1), 147,8 (C-5), 151,3 (C-4), 156,3 (C-2'), 168,4 (COOH).

EM, m/z (%): 336 (100), 334 (98); 212 (26); 168 (45); 136 (29); 113 (23).

*o pico do íon molecular não foi observado.

Ácido 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-4,5-dimetoxibenzóico [20d]



O composto apresenta-se como um sólido branco (0,134 g; 0,42 mmol) sintetizado com rendimento de 87%.

T_f : 226,1 – 226,9 °C

CCD: R_f = 0,47 (hexano/acetato de etila 1:2 v/v)

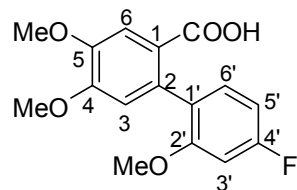
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{max}$: 3220 – 2430, 3068, 3000, 2965, 2935, 2840, 1679, 1595, 1521, 1493, 1460, 1347, 1247, 1206, 1173, 1023, 805, 756.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ : 3,63 (s, 3H, OCH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 6,78 (s, 1H, H-3), 6,98 (d, 1H, $J_{3',4'} = 8,8$, H-3'), 7,21 (d, 1H, $J_{6',4'} = 2,7$, H-6'), 7,32 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 8,8$, $J_{4',6'} = 2,7$, H-4'), 7,36 (s, 1H, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO): δ : 56,1 (OCH₃), 56,2 (OCH₃), 56,4 (OCH₃), 112,9 (C-6), 113,2 (C-3'), 114,8 (C-3), 124,4 (C-1'), 124,5 (C-5'), 128,4 (C-2), 129,7 (C-4'), 131,3 (C-6'), 133,4 (C-1), 148,0 (C-5), 151,5 (C-4), 155,9 (C-2'), 168,6 (COOH).

EM, m/z (%): 324 ([M+1]⁺, 26), 322 ([M]⁺, C₁₆H₁₅ClO₅, 67), 293 (36), 292 (34), 291 (100), 195 (18).

Ácido 2-(4-fluoro-2-metoxifenil)-4,5-dimetoxibenzóico [20e]



O composto apresenta-se como cristais transparentes (0,192 g; 0,63 mmol) sintetizado com rendimento de 91%.

T_f : 217,5 – 218,3 °C

CCD: R_f = 0,53 (hexano/acetato de etila 1:3 v/v)

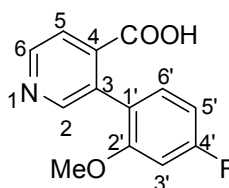
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{max}$: 3250 – 2400, 3062, 2999, 2954, 2920, 2845, 1670, 1595, 1498, 1455, 1256, 1207, 1148, 1020.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ : 3,65 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 6,74 (s, 1H, H-3), 6,78 (ddd, 1H, $J_{5',6'} = 8,5$, $J_{5',F} = 8,5$, $J_{5',3'} = 2,5$, H-5'), 6,87 (dd, 1H, $J_{3',F} = 11,5$, $J_{3',4'} = 2,5$, H-3'), 7,18 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 8,3$, $J_{6',F} = 7,0$, H-6'), 7,35 (s, 1H, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO): δ : 56,1 (OCH₃ e OCH₃), 56,2 (OCH₃), 99,5 (d, $J_{C,F} = 25,7$, C-3'), 106,7 (d, $J_{C,F} = 21,0$, C-5'), 113,1 (C-6), 114,9 (C-3), 124,4 (C-2), 127,6 (d, $J_{C,F} = 3,2$, C-1'), 131,0 (d, $J_{C,F} = 9,9$, C-6'), 131,9 (C-1), 147,7 (C-5), 151,3 (C-4), 158,1 (d, $J_{C,F} = 10,2$, C-2'), 162,9 (d, $J_{C,F} = 242,3$, C-4'), 168,6 (COOH).

EM, m/z (%): 307 ([M+1]⁺, 17), 306 ([M]⁺, C₁₆H₁₅FO₅, 99), 276 (17), 275 (100), 195 (26).

Ácido 3-(4-fluoro-2-metoxifenil)isonicotínico [20h]



O composto apresenta-se como um sólido branco (0,178 g; 0,72 mmol) sintetizado com rendimento de 84%.

T_f : 229,2 – 230,4 °C

CCD: $R_f = 0,27$ (hexano/acetato de etila 1:5 v/v)

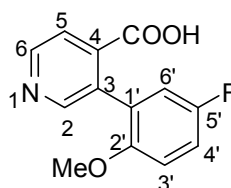
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3075, 3000, 2922, 2849, 2367, 1709, 1605, 1594, 1509, 1395, 1273, 1148, 1036, 948, 838.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ : 3,68 (s, 3H, 2'-OCH₃), 6,87 (td, 1H, $J_{5',6'} = J_{5',F} = 8,4$, $J_{5',3'} = 2,4$, H-5'), 6,99 (dd, 1H, $J_{3',F} = 11,4$, $J_{3',5'} = 2,4$, H-3'), 7,32 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 8,4$, $J_{6',F} = 6,8$, H-6'), 7,65 (d, 1H, $J_{6,5} = 5,0$, H-5), 8,52 (s, 1H, H-2), 8,67 (d, 1H, $J_{5,6} = 5,0$, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO): δ : 56,1 (2'-OCH₃), 100,0 (d, $J_{C,F} = 26,1$, C-3'), 107,4 (d, $J_{C,F} = 21,3$, C-5'), 122,6 (C-6), 123,8 (d, $J_{C,F} = 3,0$, C-1'), 131,3 (d, $J_{C,F} = 10,2$, C-6'), 131,5 (C-5), 140,3 (C-3), 149,6 (C-4), 151,8 (C-1), 158,3 (d, $J_{C,F} = 10,5$, C-2'), 163,7 (d, $J_{C,F} = 244,1$, C-4'), 168,1 (COOH).

EM, m/z (%): 248 ([M+1]⁺, 15), 247 ([M]⁺, C₁₃H₁₀FNO₃, 100), 216 (48), 215 (27), 187 (38), 136 (60), 133 (49) 112 (41).

Ácido 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)isonicotínico [20i]



O composto apresenta-se como cristais transparentes (0,100 g; 0,40 mmol) sintetizado com rendimento de 81%.

T_f : 248,3 – 250,2 °C

CCD: R_f = 0,25 (hexano/acetato de etila 1:5 v/v)

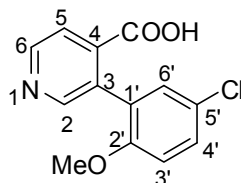
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{max}$: 3022, 2973, 2939, 2834, 1704, 1595, 1494, 1477, 1284, 1252, 1217, 1032, 950, 905, 867, 821, 724.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ : 3,65 (s, 3H, 2'-OCH₃), 7,03 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 9,6$, $J_{3',F} = 4,5$, H-3'), 7,22-7,15 (m, 2H, H-6' e H-4'), 7,66 (d, 1H, $J_{6,5} = 5,0$, H-5), 8,56 (s, 1H, H-2) 8,69 (d, 1H, $J_{5,6} = 5,0$, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO): δ : 56,3 (2'-OCH₃), 112,6 (d, $J_{C,F} = 8,4$, C-3'), 115,8 (d, $J_{C,F} = 22,5$, C-4'), 117,1 (d, $J_{C,F} = 24,1$, C-6'), 122,6 (C-5), 128,2 (d, $J_{C,F} = 8,1$, C-1'), 131,2 (C-3), 140,4 (C-4), 149,9 (C-6), 151,7 (2), 153,2 (2'), 156,8 (d, $J_{C,F} = 236,1$, C-5'), 167,9 (COOH).

EM, m/z (%): 248 ([M+1]⁺, 14), 247 ([M]⁺, C₁₃H₁₀FNO₃, 100), 216 (56), 215 (38), 188 (38), 187 (37), 133 (60), 57 (38), 45 (40).

Ácido 3-(5-cloro-2-metoxifenil)isonicotínico [20j]



O composto apresenta-se como um sólido branco (0,196 g; 0,74 mmol) sintetizado com rendimento de 93%.

T_f : 253,2 – 254,1 °C

CCD: $R_f = 0,27$ (hexano/acetato de etila 1:3 v/v)

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{max}$: 3083, 3027, 2985, 2942, 2843, 2361, 1702, 1596, 1472, 1397, 1281, 1251, 1219, 1186, 1031, 820.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ : 3,67 (s, 3H, 2'-OCH₃), 7,06 (d, 1H, $J_{3',4'} = 8,0$, H-3'), 7,35 (d, 1H, $J_{6',5'} = 2,6$, H-6'), 7,41 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 8,7$, $J_{4',6'} = 2,7$, H-4'), 7,66 (d, 1H, $J_{6,5} = 5,0$, H-5), 8,55 (s, 1H, H-2), 8,68 (d, 1H, $J_{5,6} = 5,0$, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO): δ : 56,9 (2'-OCH₃), 100,1 (C-3'), 100,5 (C-5), 102,8 (C-1'), 118,0 (C-5'), 120,2 (C-4'), 127,3 (C-6'), 134,2 (C-3), 135,9 (C-4), 149,8 (C-6), 163,8 (C-2), 164,2 (C-2'), 167,2 (COOH).

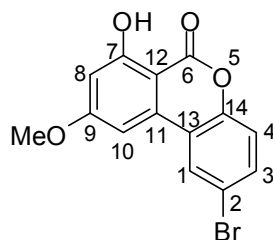
EM, m/z (%): 265 ([M+2]⁺, 31), 263 ([M]⁺, C₁₃H₁₀ClNO₂, 100), 232 (52), 231 (38), 169 (29), 136 (31), 128 (29).

2.3.4. Desproteção dos grupamentos hidroxila e formação do anel lactônico utilizando tribrometo de boro (BBr_3)

Transferiu-se para um tubo reacional (10 mL), uma solução do ácido 2-(5-bromo-2-metoxifenil)-4,6-dimetoxibenzóico [**20a**] (0,100 g, 0,27 mmol) em diclorometano anidro. O sistema foi em seguida submetido à atmosfera de nitrogênio, e resfriado a 0 °C, quando se adicionou uma solução 0,5 mol L^{-1} de tribrometo de boro (BBr_3) em diclorometano anidro (0,136 g; 0,55 mmol). Após a adição, o banho de gelo foi retirado e o sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente, sendo o consumo do ácido carboxílico acompanhado por cromatografia em camada delgada.

Depois de verificada a completa conversão do ácido carboxílico, adicionou-se metanol à mistura até o término do desprendimento de gás. Em seguida os solventes foram evaporados e ao resíduo adicionou-se 10 mL de água destilada. A mistura foi submetida a extrações com acetato de etila (3 x 20 mL), sendo os extratos orgânicos reunidos e a fase orgânica resultante secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, dando origem ao 2-bromo-7-hidroxi-9-metoxi-6H-Benzo[c]cromen-6-ona [**21a**], um sólido branco amorfo com rendimento de 97%. A mesma metodologia aplicada na síntese do composto **21a** foi aplicada na síntese dos compostos **21b** – **21g**.

2-bromo-7-hidroxi-9-metoxi-6H-Benzo[c]cromen-6-ona [21a]



O composto apresenta-se como um sólido branco (0,070 g; 0,1mmol) sintetizado com rendimento de 97%.

T_f: 294,5 – 295,7 °C

CCD: R_f = 0,53 (hexano/acetato de etila 3:2, v/v)

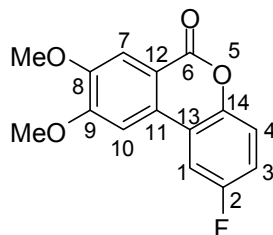
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3097, 3004, 2935, 1665, 1631, 1565, 1401, 1270, 1200, 1163, 1082, 1045, 989, 813, 752.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ : 3,94 (s, 3H, 9-OCH₃), 6,64 (d, 1H, $J_{8,10}$ = 2,2, H-8), 7,37 (d, 1H, $J_{4,3}$ = 8,8, H-4), 7,43 (d, 1H, $J_{10,8}$ = 2,2, H-10), 7,71 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 8,8, $J_{3,1}$ = 2,3, H-3), 8,57 (d, 1H, $J_{1,3}$ = 2,3, H-1), 11,23 (s, 1H, 7-OH).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO): δ : 56,9 (9-OCH₃), 100,1 (C-12), 100,5 (C-9), 102,8 (C-10), 118,0 (C-2), 120,0 (C-4), 120,5 (C-3), 127,3 (C-1), 134,2 (C-13), 135,9 (C-11), 149,8 (C-14), 163,8 (C-7), 164,2 (C-9), 167,2 (C-6).

EM, m/z (%): 322 ([M+2]⁺, 97), 320 ([M]⁺, C₁₄H₉BrO₄, 100), 293 (20), 168 (27), 121 (36).

2-fluoro-8,9-dimetoxi-6*H*-Benzo[*c*]cromen-6-ona [21b]



O composto apresenta-se como um sólido branco (0,056 g; 0,20 mmol) sintetizado com rendimento de 87%.

T_f: 191,3 – 192,2 °C

CCD: R_f = 0,49 (hexano/acetato de etila 2:3, v/v)

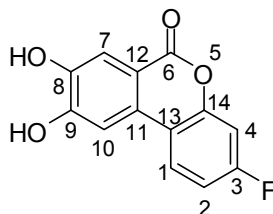
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3075, 3000, 2947, 2848, 1706, 1598, 1501, 1426, 1411, 1371, 1299, 1280, 1176, 1160, 1073, 1025, 875, 805, 792.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ : 3,89 (s, 3H, OCH₃), 4,00 (s, 3H, OCH₃), 7,31 (td, 1H, $J_{3,4} = J_{3,F} = 9,0$, $J_{3,1} = 2,7$, H-3), 7,37 (dd, 1H, $J_{4,3} = 9,0$, $J_{4,F} = 5,1$, H-4), 7,53 (s, 1H, H-10), 7,75 (s, 1H, H-7), 8,27 (d alargado, $J_{1,F} = 9,9$, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO): 56,7, (8-OCH₃), 57,3, (9-OCH₃), 105,7 (C-10), 110,2 (d, $J_{2,F} = 25,3$, C-3), 111,0 (C-7), 114,3 (C-12), 117,3 (d, $J_{2,F} = 24,5$, C-1), 119,4 (d, $J_{4,F} = 8,9$, C-4), 120,0 (d, $J_{13,F} = 8,7$, C-13), 129,5 (C-11), 147,4 (C-14), 151,3 (C-8), 156,1 (C-9), 157,9 (C-6), 160,7 (d, $J_{2,F} = 60,4$, C-2)

EM, m/z (%): 275 ([M+1]⁺, 21), 274 ([M]⁺, C₁₅H₁₁FO₄, 100), 259 (27), 160 (20), 159 (25).

3-fluoro-8,9-diidroxi-6*H*-Benzo[*c*]cromen-6-ona [21e]



O composto apresenta-se como cristais transparentes (0,047 g; 0,19 mmol) sintetizado com rendimento de 75%.

T_f: 283,8 – 284,4 °C

CCD: R_f = 0,36 (hexano/acetato de etila 2:3, v/v)

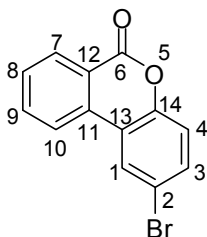
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3485, 3138, 3071, 2362, 1705, 1607, 1535, 1518, 1456, 1384, 1363, 1327, 1269, 1185, 1147, 1112, 1063, 980, 856, 803, 766.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ : 7,18 (td, 1H, $J_{2,1} = J_{2,F} = 8,8$, $J_{2,4} = 2,6$, H-2), 7,27 (dd, 1H, $J_{4,F} = 9,6$, $J_{4,2} = 2,6$, H-4), 7,52 (s, 1H, H-10), 7,54 (s, 1H, H-7), 8,07 (dd, 1H, $J_{1,2} = 8,8$, $J_{1,F} = 6,2$, H-1), 10,27 (s, 1H, 8-OH), 10,51 (s, 1H, 9-OH).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO): δ : 105,0 (d, $J_{C,F} = 24,6$, C-4), 108,5 (C-7), 112,3 (C-12), 112,7 (d, $J_{C,F} = 24,2$, C-2), 114,9 (C-10), 115,6 (C-13), 125,2 (d, $J_{C,F} = 9,6$, C-1), 128,4 (C-11), 147,9 (C-8), 151,6 (d, $J_{C,F} = 12,6$, C-14), 154,2 (C-9), 160,4 (C-6), 162,7 (d, $J_{C,F} = 244,8$, C-3).

EM, m/z (%): 247 ([M+1]⁺, 18), 246 ([M]⁺, C₁₃H₇FO₄, 100), 218 (23), 144 (20), 133 (18).

2-bromo-6H-Benzo[c]cromen-6-ona [21f]



O composto apresenta-se como um sólido branco (0,042 g; 0,15 mmol) sintetizado com rendimento de 95%.

T_f: 195,8 – 197,1 °C

CCD: R_f = 0,68 (hexano/acetato de etila 2:3, v/v)

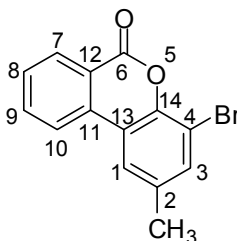
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3065, 1733, 1717, 1599, 1480, 1437, 1287, 1399, 1260, 1212, 1062, 1033, 1017, 872, 805, 763, 709, 677.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ : 7,24 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,8$, H-4), 7,69 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,8$, $J_{3,1} = 2,3$, H-3), 7,70 (ddd, 1H, $J_{9,10} = 8,0$, $J_{9,8} = 7,4$, $J_{9,7} = 1,2$, H-9), 7,94 (ddd, 1H, $J_{8,7} = 8,0$, $J_{8,9} = 7,4$, $J_{8,10} = 1,4$, H-8), 8,23 (dd, $J_{7,8} = 8,0$, $J_{7,9} = 1,2$, H-7), 8,48 (d alargado, 1H, $J_{10,9} = 8,0$, H-10), 8,55 (d, 1H, $J_{1,3} = 2,3$, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO): δ : 117,6 (C-2), 120,2 (C-10), 120,5 (C-11), 121,3 (C-8), 123,8 (C-4), 126,8 (C-12), 130,4 (C-7), 130,6 (C-3), 133,8 (C-13), 133,9 (C-1), 136,1 (C-9), 150,5 (C-14), 160,5 (C-6).

EM, m/z (%): 276 ([M+2]⁺, 66), 274 ([M]⁺, C₁₃H₇BrO₂, 37), 167 (38), 139 (100), 69 (61), 63 (37).

4-bromo-2-metil-6*H*-Benzo[*c*]cromen-6-ona [21g]



O composto apresenta-se como cristais amarelos (0,060 g; 0,21 mmol) sintetizado com rendimento de 93%.

T_f: 169,4 – 170,9 °C

CCD: R_f = 0,65 (hexano/acetato de etila 2:3, v/v)

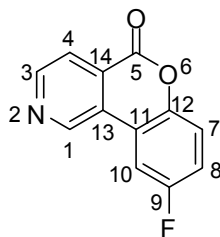
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3077, 2956, 2921, 2851, 1718, 1602, 1561, 1491, 1478, 1421, 1271, 1240, 1214, 1097, 1069, 1056, 1028, 846, 798, 768.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ : 2,39 (s, 3H, 2-CH₃), 7,63 (d alargado, 1H, $J_{3,1} = 1,2$, H-3), 7,68 (ddd, 1H, $J_{8,7} = 8,0$, $J_{8,9} = 7,8$, $J_{8,10} = 0,8$, H-8), 7,93 (ddd, 1H, $J_{9,10} = 8,0$, $J_{9,8} = 7,8$, $J_{9,7} = 1,0$, H-9), 8,12 (s alargado, 1H, H-1), 8,22 (dd, 1H, $J_{7,8} = 8,0$, $J_{7,9} = 1,0$, H-7), 8,36 (d alargado, 1H, $J_{10,9} = 8,0$, H-10).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO): δ : 20,8 (2-CH₃), 110,3 (C-4), 119,7 (C-10), 121,2 (C-11), 123,6 (C-8), 123,9 (C-12), 130,5 (C-1), 134,5 (C-7), 135,0 (C-3), 136,0 (C-9), 136,1 (C-13), 135,30 (C-2), 145,9 (C-14), 160,3 (C-6).

EM, m/z (%): 290 ([M+2]⁺, 72), 288 ([M]⁺, C₁₄H₉BrO₂, 72), 181 (60), 152 (92), 76 (100), 63 (52), 51 (52).

9-fluoro-5H-cromeno[4,3-c]piridin-5-ona [21i]



O composto apresenta-se como um sólido branco (0,031 g; 0,14 mmol) sintetizado com rendimento de 85%.

T_f: 186,1 – 187,9 °C

CCD: R_f = 0,50 (hexano/acetato de etila 2:3, v/v)

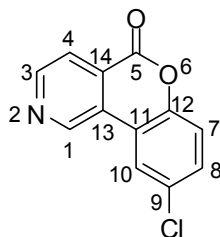
IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3077, 2953, 2921, 2852, 1720, 1603, 1590, 1490, 1407, 1270, 1244, 1232, 1183, 1072, 1024, 876, 818.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 7,28 (ddd, 1H, $J_{8,7} = 9,1$, $J_{8,F} = 7,8$, $J_{8,10} = 2,9$, H-8), 7,40 (dd, 1H, $J_{7,8} = 9,1$, $J_{7,F} = 4,7$, H-7), 7,85 (dd, 1H, $J_{10,F} = 8,7$, $J_{10,8} = 2,9$ H-10), 8,19 (d, 1H, $J = 5,0$, H-4), 8,92 (s alargado, 1H, H-3), 9,49 (s, 1H, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 108,8 (d, $J_{C,F} = 25,0$, C-10), 117,1 (d, $J_{C,F} = 8,3$, C-11), 119,1 (d, $J_{C,F} = 24,3$, C-8), 119,9 (d, $J_{C,F} = 8,5$, C-7), 122,4 (C-4), 127,2 (C-13), 145,7 (C-3), 148,2 (C-12), 150,4 (C-1), 159,0 (C-5), 159,6 (d, $J_{C,F} = 240,0$, C-9).

EM, m/z (%): 216 ([M+1]⁺, 14), 215 ([M]⁺, C₁₂H₆FNO₂, 72), 187 (53), 160 (24), 158 (23), 132 (30), 131(28), 56 (41).

9-cloro-5H-cromeno[4,3-c]piridin-5-ona [21j]



O composto apresenta-se como um sólido branco (0,032 g; 0,14 mmol) sintetizado com rendimento de 71%.

T_f: 193,9 – 194,4 °C

CCD: R_f = 0,51 (hexano/acetato de etila 2:3, v/v)

IV (cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3108, 3071, 2919, 2849, 1723, 1583, 1484, 1404, 1295, 1239, 1209, 1073, 1013, 809.

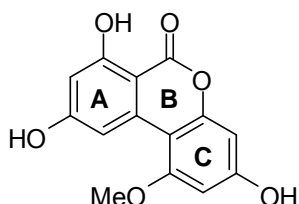
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,35 (d, 1H, *J*_{7,8} = 8,8, H-7), 7,50 (dd, 1H, *J*_{8,7} = 8,8, *J*_{8,10} = 2,4, H-8), 8,14 (d, 1H, *J*_{10,8} = 2,4, H-10), 8,17 (d, 1H, *J*_{4,3} = 5,1, H-4), 8,91 (d, *J*_{3,4} = 5,1, H-3), 9,51 (s, 1H, H-1).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 117 (C-9), 119,4 (C-4), 122,1 (C-10), 122,2 (C-7), 126,9 (C-13), 127,4 (C-11), 130,8 (C-14), 131,4 (C-8), 145,3 (C-3), 149,9 (C-12), 150,2 (C-1), 159,1 (C-5).

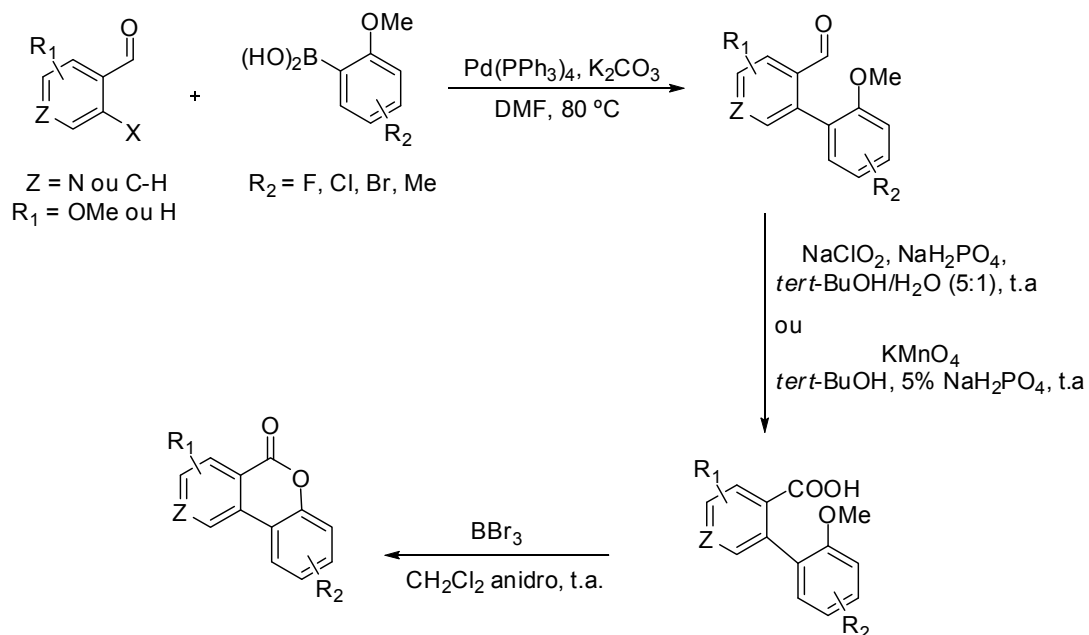
EM, m/z (%): 233 ([M+1]⁺, 33), 231 ([M]⁺, C₁₂H₆ClNO₂, 100), 203 (33), 140 (22), 113 (18), 56 (21).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estrutura do alternariol apresenta 3 anéis (**A**, **B** e **C**), que podem ser modificados para a obtenção de novos análogos. Neste trabalho foram realizadas modificações nos anéis **A** e **C**.



Para a síntese dos análogos do alternariol foi utilizada uma rota sintética com três etapas, baseadas na metodologia descrita por KOCH e colaboradores em 2005 (Esquema 2). A primeira etapa consistiu em um acoplamento de Suzuki entre um aldeído aromático bromado e um ácido fenilborônico *orto* metoxilado levando a formação de uma biarila. Na segunda etapa o aldeído foi oxidado ao ácido carboxílico correspondente. Na última etapa o ácido carboxílico foi tratado com BBr_3 levando a formação do produto desejado.



Esquema 2 – Rota sintética empregada na obtenção dos compostos análogos ao alternariol.

Diferentes ácidos fenilborônicos e aldeídos aromáticos bromados utilizados para a síntese (Figura 6).

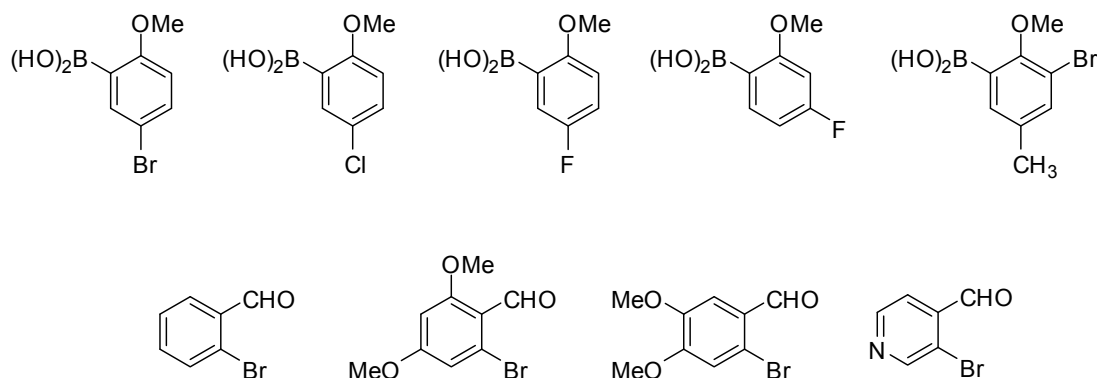


Figura 6 – Ácidos fenilborônicos e aldeídos aromáticos halogenados utilizados nos procedimentos sintéticos.

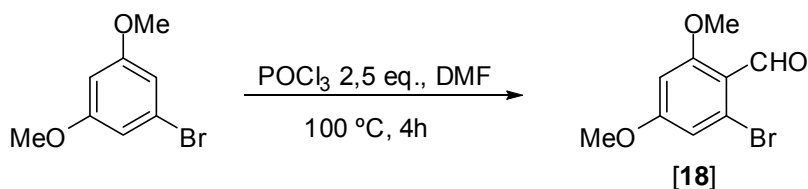
A utilização bem sucedida de halogênios e seu papel único na concepção de agroquímicos modernos, serviu como inspiração para a escolha dos ácidos fenilborônicos halogenados, diversos compostos com atividade herbicida, fungicida e inseticida produzidos pela Bayer, Monsanto, Dow entre outros, apresentam halogênios em sua estrutura (JESCHKE, 2009).

Os aldeídos aromáticos halogenados utilizados foram adquiridos da Sigma-Aldrich e se encontravam disponíveis no LASA. Estudos anteriores (GERALDO, 2008; MOREIRA, 2009) mostraram que compostos mais hidrossolúveis apresentam melhores resultados nos testes de inibição do transporte de elétrons no fotossistema II da fotossíntese, com isso optou-se por utilizar um aldeído que possui nitrogênio como heteroátomo (piridina) e aldeídos metoxilados, que contribuem para o aumento da polaridade dos análogos. Um aldeído sem metoxilas ou heteroátomo foi utilizado para comparar a influência dessas modificações nos análogos.

3.1. Síntese do 2-bromo-4,6-dimetoxibenzaldeído [18]

Como era de interesse o uso de aldeídos metoxilados como material de partida, o 2-bromo-4,6-dimetoxibenzaldeído [18] foi sintetizado a partir

do 1-bromo-3,5-dimetoxibenzeno que se encontrava disponível no LASA. Para isso utilizou-se a reação de formilação de Vilsmeier, que consistiu no tratamento do 1-bromo-3,5-dimetoxibenzeno com cloreto de fosforila (POCl_3) e dimetilformamida (DMF) (Esquema 3) (SARGENT, 1982; KOCH *et al.*, 2005).



Esquema 3 – Condições empregadas na síntese do 2-bromo-4,6-dimetoxibenzaldeído.

O aldeído **18** foi obtido com rendimento de 70%, apresentando-se como cristais amarelos em forma de agulha.

No espectro no IV do 2-bromo-4,6-dimetoxibenzaldeído [**18**] (Figura 7), observa-se uma intensa banda de absorção em 1681 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ da carbonila do aldeído aromático, o que é um forte indicativo da formação do produto desejado.

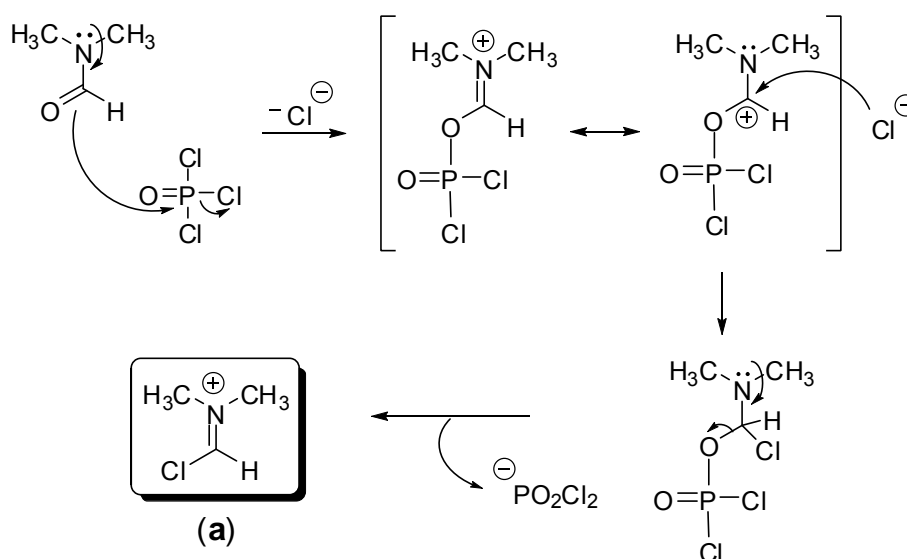
O espectro de RMN de ^1H do composto **18** é apresentado na Figura 8, o sinal em $\delta = 10,29$ foi atribuído ao átomo de hidrogênio do grupo formil ($-\text{CHO}$). Com relação aos átomos de hidrogênio aromáticos foram observados dois dupletos em $\delta = 6,42$ ($J = 2,3\text{ Hz}$) e $\delta = 6,76$ ($J = 2,3\text{ Hz}$) correspondentes ao H-5 e H-3, respectivamente. Estes sinais são esperados para compostos aromáticos tetrassubstituídos e que possuam seus átomos de hidrogênio aromáticos em posição *meta*. Os sinais dos hidrogênios dos grupos metoxila foram observados em $\delta = 3,85$ e $\delta = 3,88$ (Figura 8).

No espectro de RMN de ^{13}C do aldeído **18**, foram observados nove sinais conforme esperado (Figura 9), sendo o sinal do carbono da carbonila ($-\text{CHO}$) observado em $\delta = 189,2$. Este sinal confirma a formação do produto desejado.

A atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foi realizada com o auxílio do espectro bidimensional HETCOR (Figura 10).

No espectro de massas (Figura 11) observou-se a presença dos picos em m/z 244 ($[M]^+$) e m/z 246 ($[M+2]^+$) com intensidades relativas de 79% e 77%, respectivamente, que confirmam a presença do elemento bromo na estrutura do composto **18**.

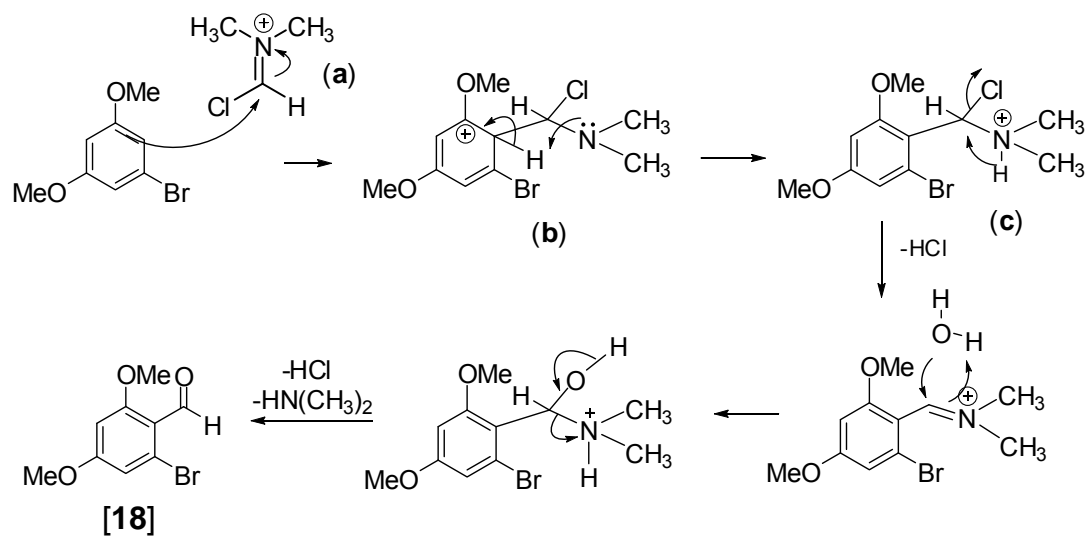
Na reação de Vilsmeier, o agente formilante é gerado *in situ* por meio da reação entre POCl_3 e DMF, levando a formação do cátion (**a**) pela liberação do íon $[\text{PO}_2\text{Cl}_2]^-$, conforme mostrado no Esquema 4.



Esquema 4 - Geração do agente formilante.

O acoplamento do anel aromático com o cátion (**a**) ocorre por meio de um ataque nucleofílico onde o cátion (**a**) recebe dois elétrons do sistema π do anel aromático do 1-bromo-3,5-dimetoxibenzeno levando à formação do íon arênio (**b**) substituído na posição do anel aromático vizinho ao bromo, uma vez que esta é a posição menos impedida espacialmente (Esquema 5)

Na etapa seguinte, o íon arênio perde um próton restabelecendo a aromaticidade, resultando na formação do composto (**c**) que na etapa de elaboração é hidrolisado dando origem ao aldeído desejado (Esquema 5).



Esquema 5 - Proposta mecanística para a síntese do aldeído **18**.

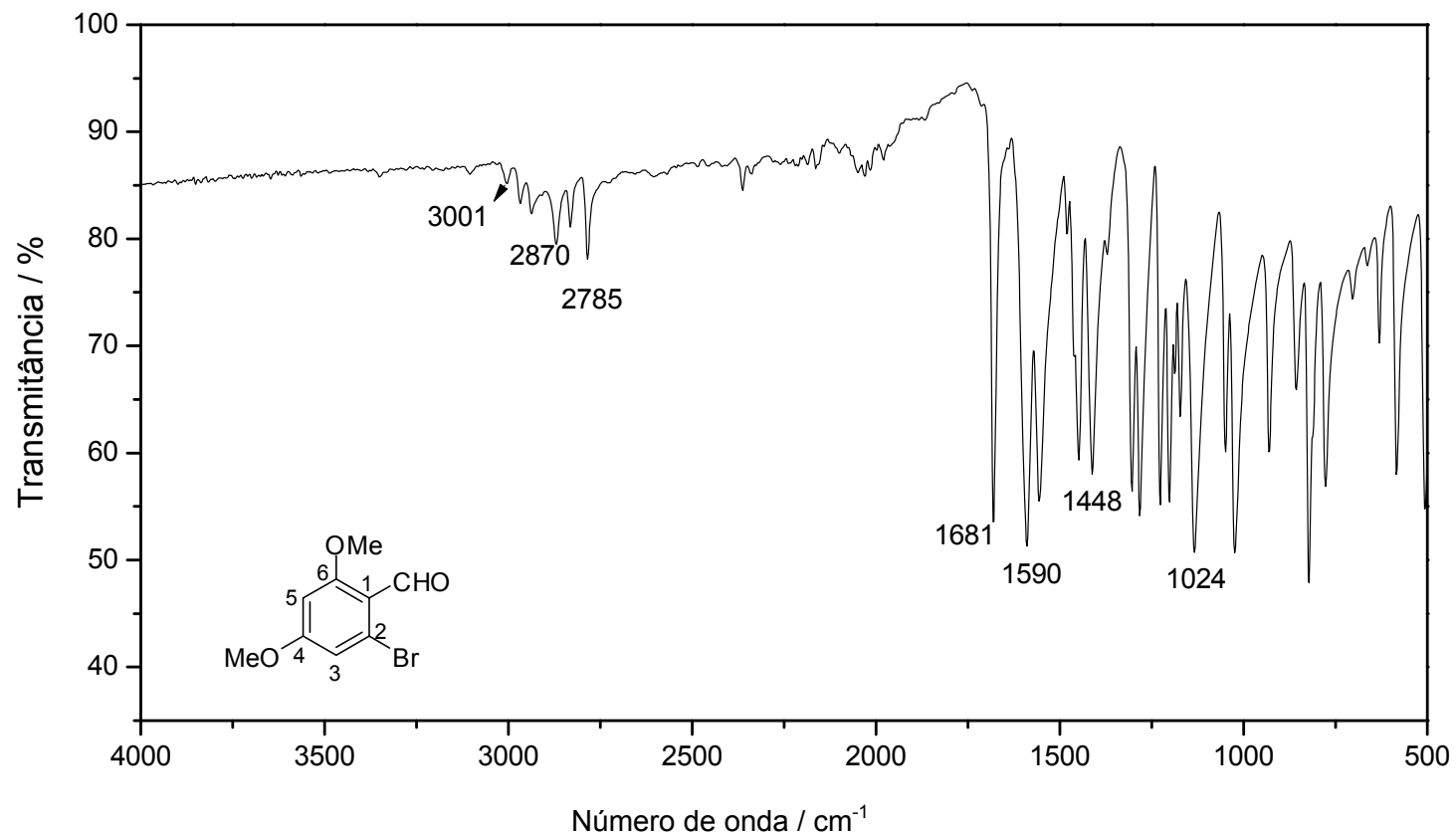


Figura 7 - Espectro no infravermelho do composto **18**.

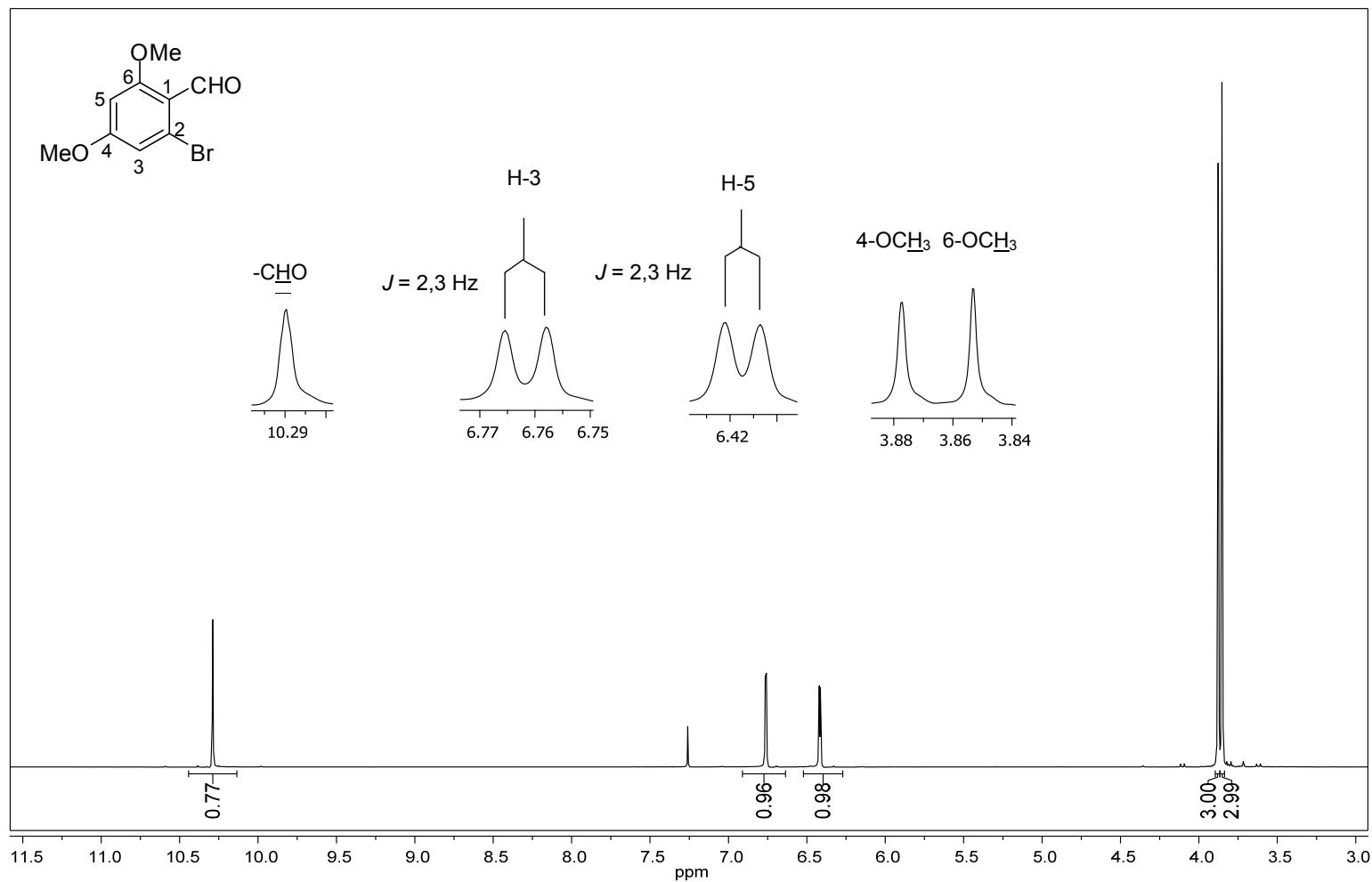


Figura 8 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto 18.

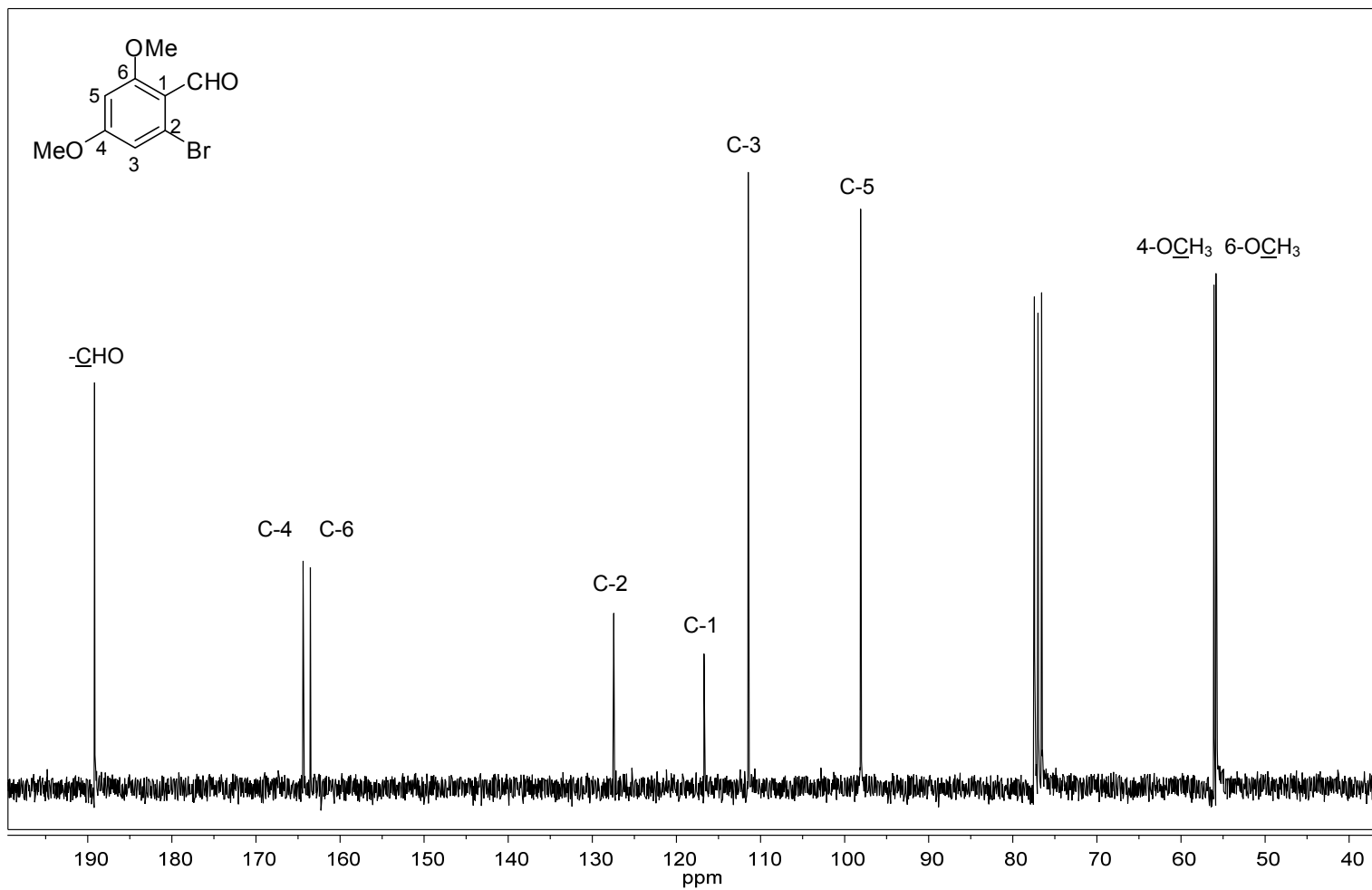


Figura 9 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **18**.

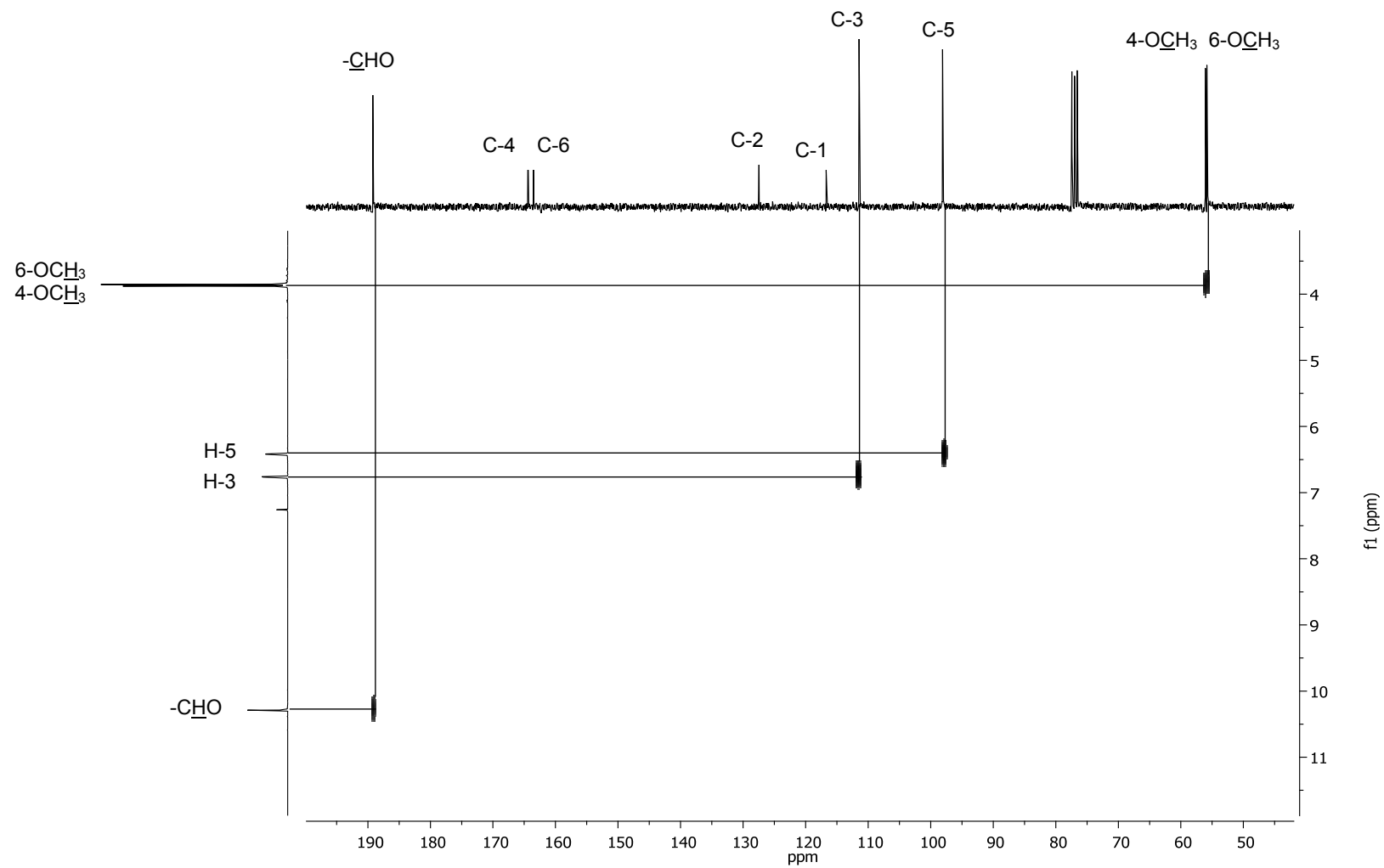


Figura 10 – Mapa de contornos HETCOR do composto **18** (correlações entre carbonos e hidrogênios aromáticos).

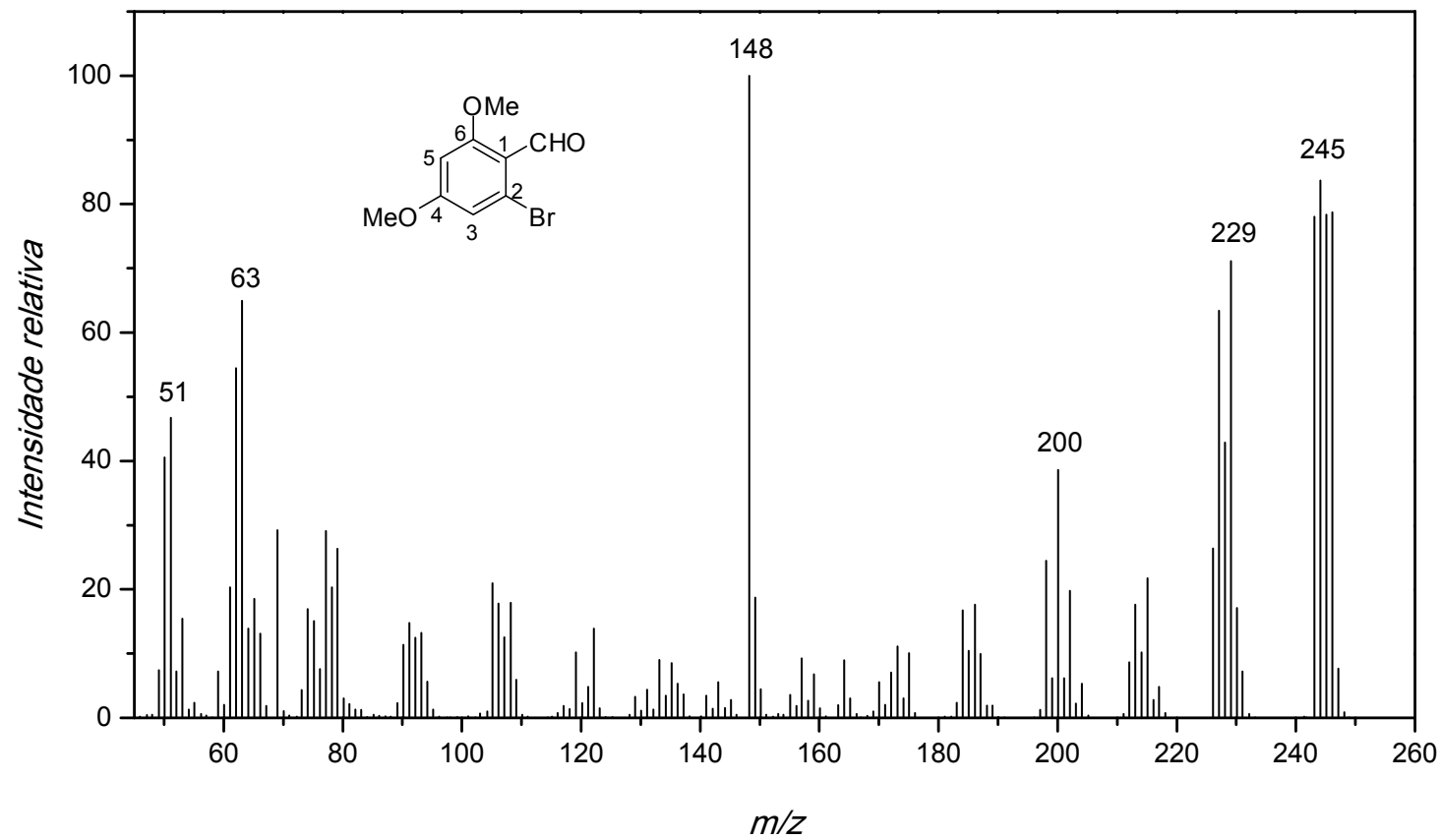
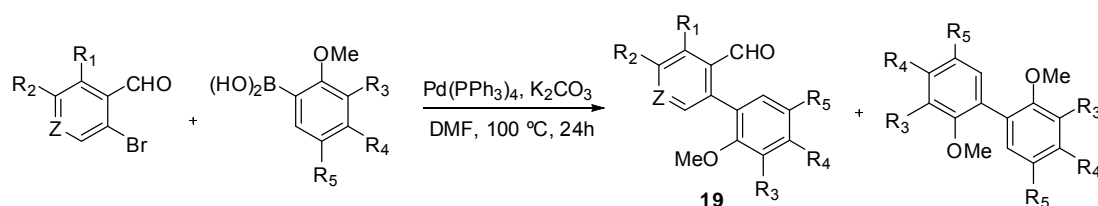


Figura 11 - Espectro de massas do composto **18**.

3.2. Síntese de biarilas utilizando a reação de acoplamento de Suzuki

A primeira etapa da rota sintética empregada na obtenção dos análogos ao alternariol consistiu na síntese de biarilas através da formação de uma nova ligação carbono-carbono entre haletos de arila e ácidos fenilborônicos na presença de um catalisador de paládio, reação conhecida como acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura (SUZUKI, 2002). A escolha dessa metodologia foi baseada numa série de vantagens apresentadas pela reação de Suzuki, como as condições brandas em que as reações são conduzidas, alta tolerância à presença de grupos funcionais, disponibilidade comercial dos ácidos borônicos e estabilidade destes compostos ao aquecimento (SUZUKI, 2002; MARTIN e BUCHWALD, 2008; MASUYAMA *et al.*, 2012).

A reação de Suzuki foi empregada na síntese de dez biarilas **19a** – **19j**, com rendimentos que variaram de 40% a 91% (Figura 12).



Aldeído	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Rendimento (%)
19a	OMe	H	H	H	Br	C-OMe	61
19b	H	OMe	H	H	F	C-OMe	91
19c	H	OMe	H	H	Br	C-OMe	57
19d	H	OMe	H	H	Cl	C-OMe	91
19e	H	OMe	H	F	H	C-OMe	86
19f	H	H	H	H	Br	C-H	84
19g	H	H	Br	H	Me	C-H	81
19h	H	H	H	F	H	N	55
19i	H	H	H	H	F	N	42
19j	H	H	H	H	Cl	N	40

Figura 12 – Síntese dos aldeídos (**19a** – **19j**) utilizando o acoplamento de Suzuki.

Nessa etapa foi possível verificar que em todas as reações ocorreu a formação de subprodutos provenientes do homoacoplamento entre moléculas dos ácidos borônicos utilizados, justificando a utilização de excesso desse reagente.

A formação do subproduto de homoacoplamento entre moléculas do ácido borônico é altamente indesejada, e muitas vezes dificulta o isolamento do produto de acoplamento entre o ácido borônico e o haleto de arila. Neste trabalho o subproduto dificultou o isolamento do composto **19f**, já que seu fator de retenção (R_f) apresentou-se muito próximo àquele do produto de acoplamento desejado.

Os produtos obtidos a partir das reações de acoplamento de Suzuki foram devidamente purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e caracterizados por espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas. Uma vez que a caracterização desses compostos é relativamente semelhante devido à similaridade apresentada pelos produtos de acoplamento, será discutida nesse trabalho a caracterização de apenas um composto, a título de exemplificação, sendo o restante dos produtos caracterizados de forma semelhante.

O espectro no infravermelho para o composto 2-(5-bromo-2-metoxifenil)-4,6-dimetoxibenzaldeído [**19a**] (Figura 13) apresentou bandas de absorção em 3005 e 2840 cm^{-1} , provenientes de estiramentos das ligações C-H de carbono sp^2 e sp^3 , respectivamente. Uma banda de absorção de intensidade fraca em 2772 cm^{-1} , proveniente do estiramento da ligação C-H de aldeído e uma forte banda de absorção em 1680 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação C=O de aldeídos aromáticos. Nos compostos *meta*-metoxilados esta banda de absorção foi observada próxima a 1677 cm^{-1} . No caso das biarilas **19f** a **19j** esta banda de absorção foi observada numa faixa de frequência maior, variando de 1693-1700 cm^{-1} . A ausência dos grupamentos metoxílicos no anel que contém o grupo formil contribui para o aumento dos valores de absorção, pois não há mais o efeito doador de elétrons por ressonância, que enfraquecia a ligação C=O (BARBOSA, 2007).

Com relação ao espectro de RMN de ^1H da substância **19a** (Figura 14), foram observados nove sinais, conforme esperado. O sinal

correspondente ao hidrogênio do grupo formil ($-\text{CHO}$) foi observado em $\delta = 9,96$, sendo que nas demais birilas sintetizadas os deslocamentos químicos foram próximos a este valor.

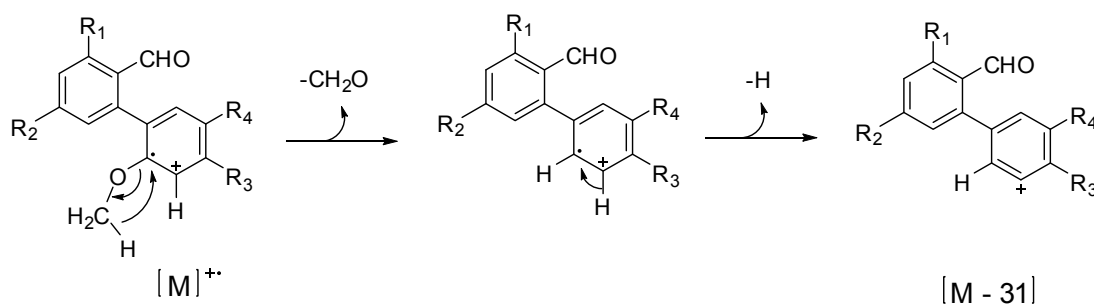
As metoxilas apresentaram-se em $\delta = 3,70$, $3,87$ e $3,93$, correspondendo a 4-OCH_3 , 6-OCH_3 e $2'\text{-OCH}_3$, não foi possível fazer uma atribuição precisa desses sinais, por meio das técnicas de ressonância magnética utilizadas. Os dois sinais observados no espectro de RMN de ^1H (Figura 13) em $\delta = 6,34$ (d, $J = 2,3$ Hz, 1H; H-5) e $\delta = 6,50$ (d, $J = 2,3$ Hz, 1H; H-3) correspondem a um padrão que é característico de anéis aromáticos retrassubstituídos e que possuem dois átomos de hidrogênio em posição *meta*. Sendo assim, estes átomos de hidrogênio correspondem àqueles pertencentes ao anel que contem o grupo formil. O duplete observado no espectro de RMN de ^1H (Figura 14) em $\delta = 6,78$ refere-se ao H-3' que apresenta acoplamento *orto* com o H-4' ($J = 8,8$ Hz), o duplete em $\delta = 7,31$ refere-se ao H-6' com acoplamento *meta* H-4' ($J = 2,5$ Hz). Em $\delta = 7,45$ é observado um duplete duplo referente ao H-4' que apresenta um acoplamento em *orto* com o H-3' ($J = 8,8$ Hz) e um acoplamento *meta* H-6' ($J = 2,5$ Hz). Os deslocamentos referentes a cada hidrogênio, assim como as constantes de acoplamento escalar verificadas estão de acordo com valores descritos na literatura (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000).

Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C do composto (Figura 15), foi verificada a presença de dezesseis sinais, como era esperado. Os sinais referentes aos carbonos das metoxilas apresentaram-se em $\delta = 55,6$, $55,7$, $55,9$ referentes aos carbonos 4-OCH_3 , $2'\text{-OCH}_3$ e 6-OCH_3 , como observado no espectro de hidrogênio, não foi possível uma atribuição precisa desses sinais. Na região compreendida entre $\delta = 97$ e 165 observou-se a presença de doze sinais, correspondendo aos carbonos dos anéis aromáticos. Foi possível verificar no espectro que cinco desses sinais apresentam intensidade bastante superior aos outros sete, referindo-se então aos carbonos hidrogenados que, devido a presença de átomos de hidrogênio diretamente ligados a eles, apresentaram maior facilidade de relaxação e, conseqüentemente, sinais mais intensos no espectro. Em $\delta = 189,5$ verifica-

se a presença de um sinal também de grande intensidade, referindo-se ao carbono do grupamento CHO.

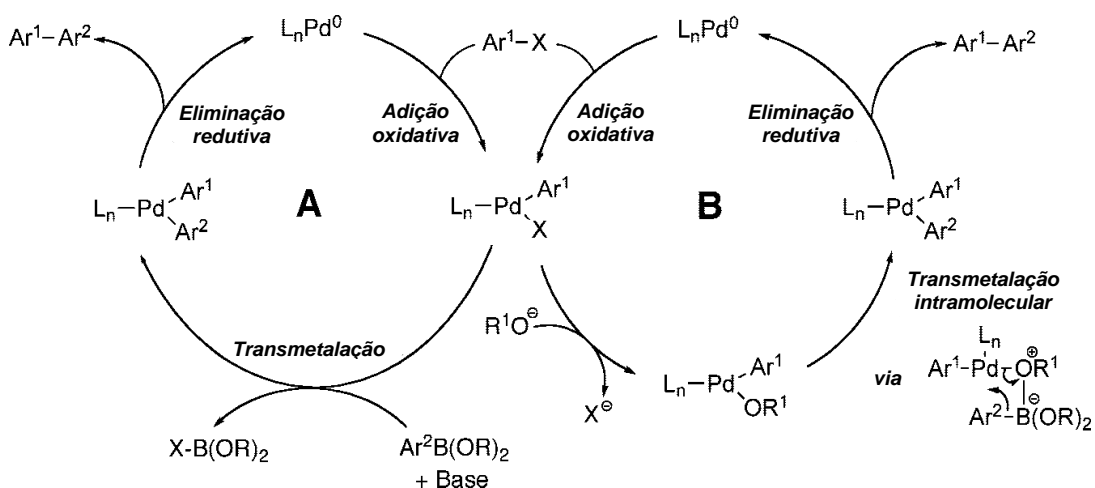
A atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foi realizada com o auxílio do espectro bidimensional HETCOR (Figura 16).

O espectro de massas da substância **19a** (Figura 17) apresentou um pico em $m/z = 350$, que é compatível com a fórmula molecular do composto $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$. Nos espectros de massas das biarilas de um modo geral são observadas poucas fragmentações, onde o pico do íon molecular $[\text{M}]^+$ é intenso. Porém, para todos os produtos de acoplamento, o pico $[\text{M}-31]$ é o pico base, correspondendo à perda de uma metoxila (Esquema 9). Esta corresponde à única fragmentação expressiva para estes compostos, uma vez que os mesmos são bastante estáveis (compostos aromáticos).



Esquema 7 - Fragmentações das biarilas obtidas pelo acoplamento de Suzuki.

Assim como em outras reações de acoplamento cruzado, o ciclo catalítico da reação de Suzuki envolve basicamente três etapas. Inicialmente ocorre a adição oxidativa do haleto de arila ao complexo de paládio (0), dando origem a um haleto de arilpaládio (II). A segunda etapa consiste na transmetalacão entre o intermediário formado na etapa anterior e o ácido borônico, levando à formação de um complexo de diarilpaládio. Uma eliminação redutiva no complexo formado na etapa de transmetalacão fornece a biarila correspondente e regenera o complexo de paládio (0) (MARTIN e BUCHWALD, 2008). O Esquema 8 traz uma representação geral das etapas envolvidas nesse ciclo (MARTIN e BUCHWALD, 2008).



Esquema 8 – Ciclo catalítico geral para a reação de acoplamento de Suzuki

Existe uma grande variedade de compostos de paládio, que são utilizados como catalisadores para a reação de Suzuki, disponíveis no mercado. Nesse trabalho decidiu-se por utilizar o catalisador tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) na presença de carbonato de potássio (K_2CO_3), seguindo a metodologia empregada por KOCH (2005), na síntese total do alternariol.

O carbonato de potássio empregado nessa reação, assim como qualquer outra base utilizada em reações de acoplamento cruzado de Suzuki, tem como função formar uma espécie de boronato mais reativa, o que facilita o processo de transmetalacão do ácido borônico (MARTIN e BUCHWALD, 2008).

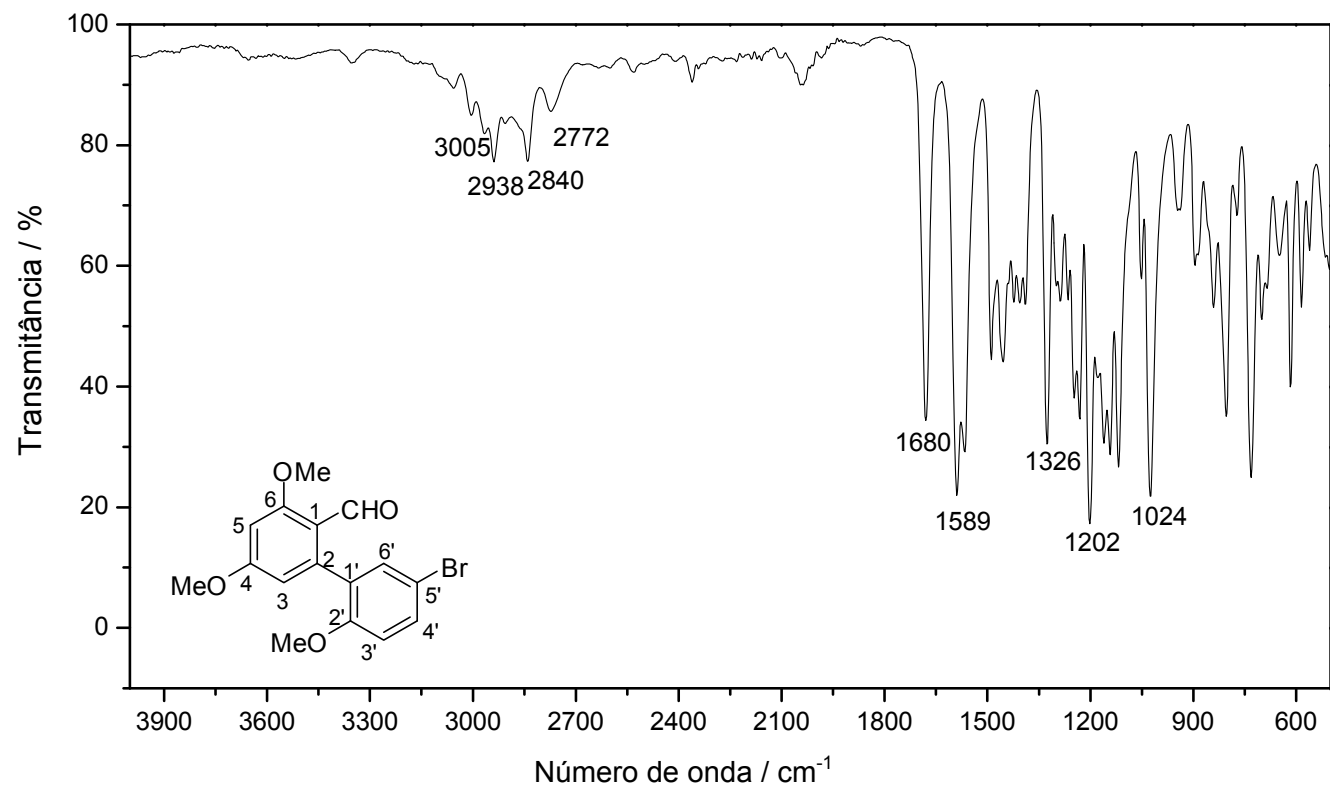


Figura 13 – Espectro no infravermelho do composto **19a**.

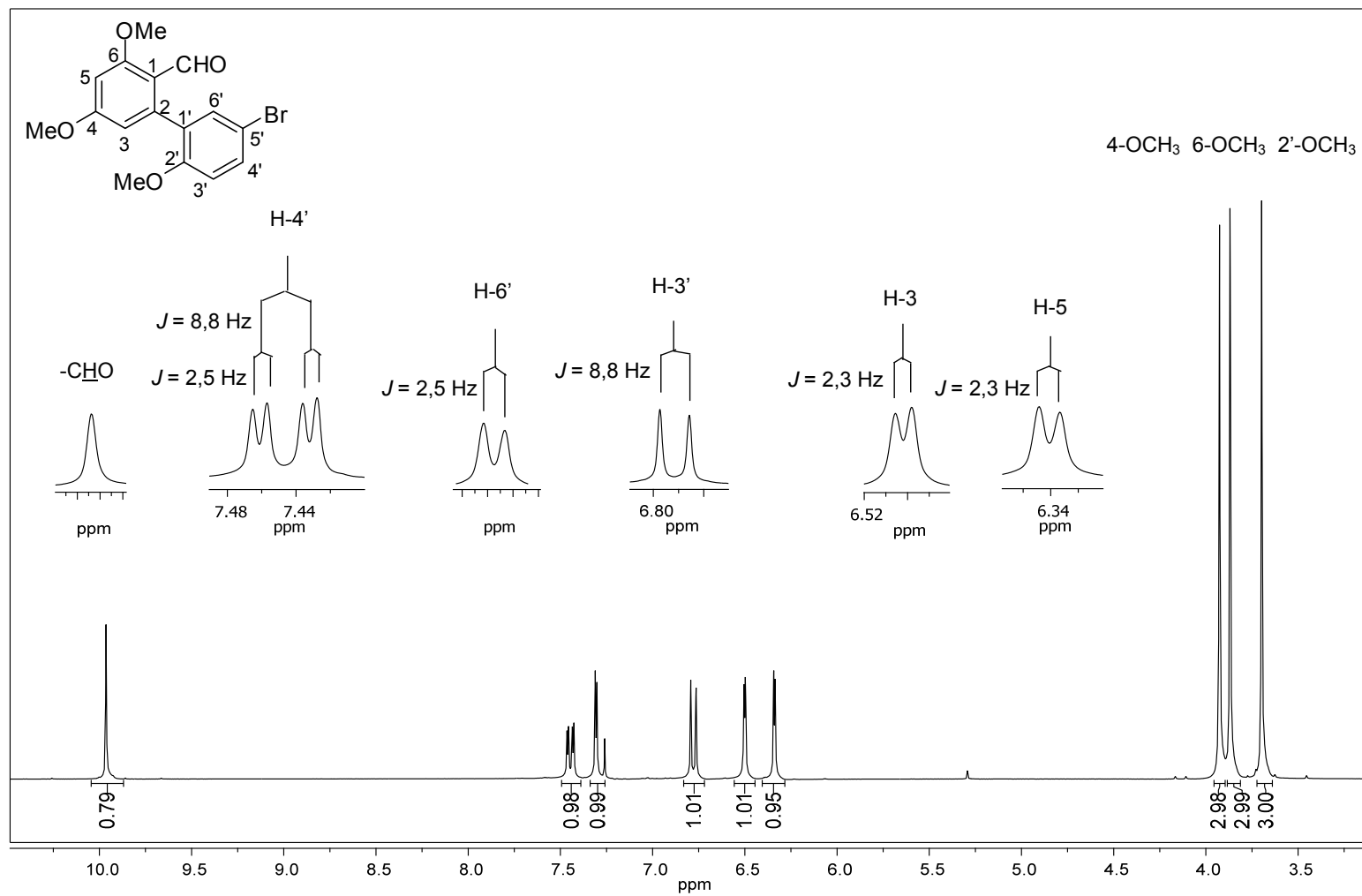


Figura 14 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **19a**.

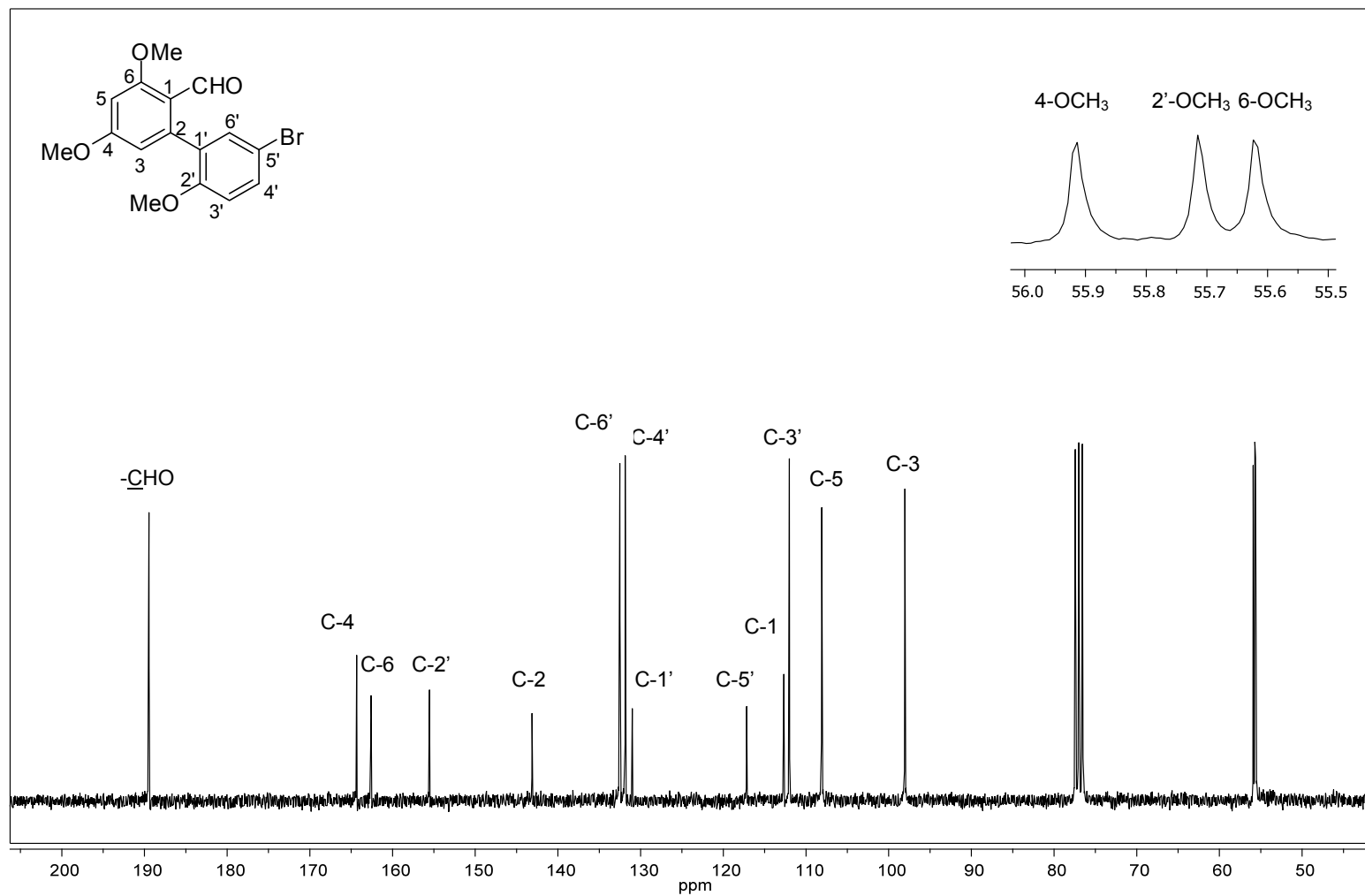


Figura 15 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **19a**.

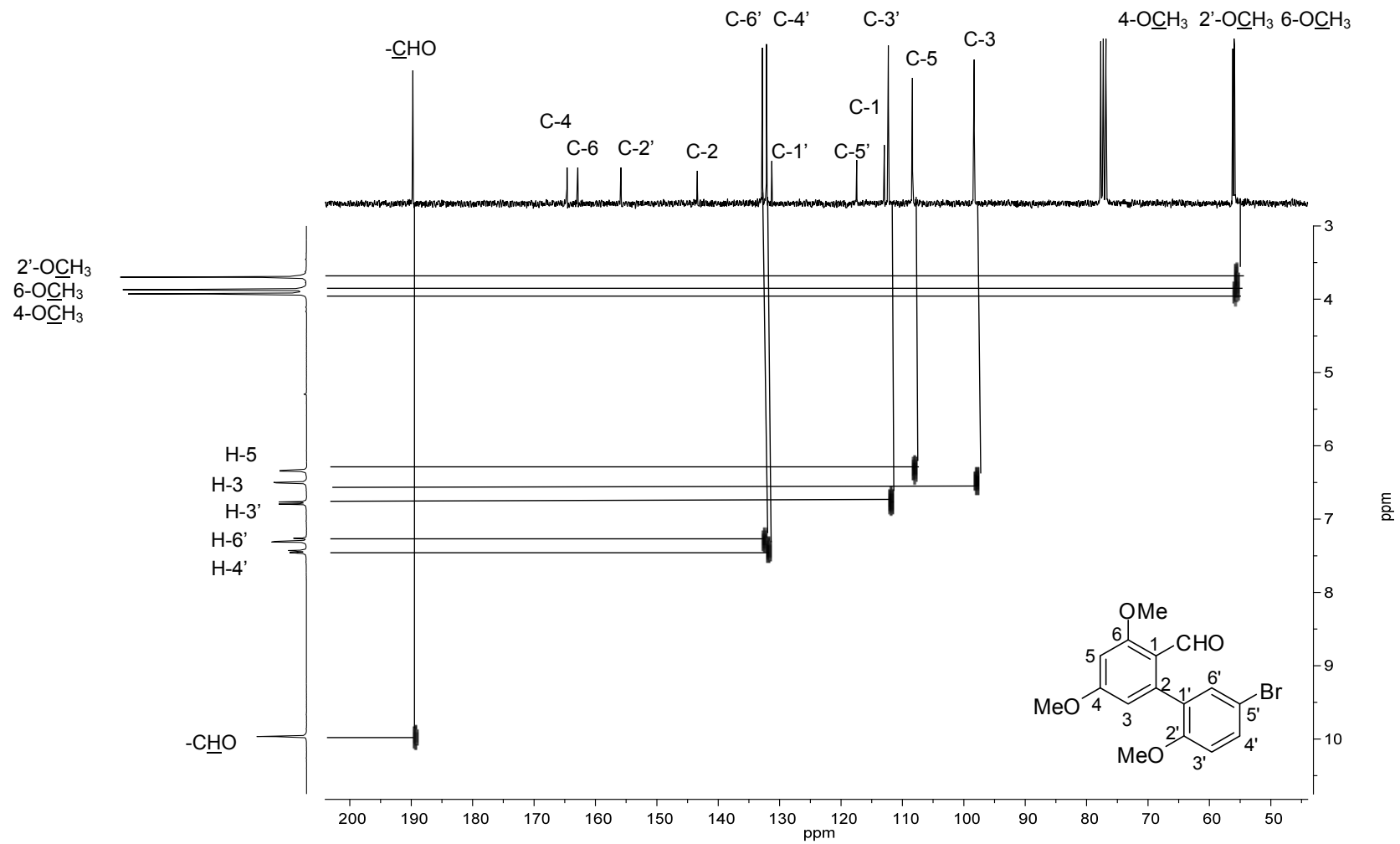


Figura 16 – Mapa de contornos HETCOR do composto **19a** (correlações entre carbonos e hidrogênios aromáticos).

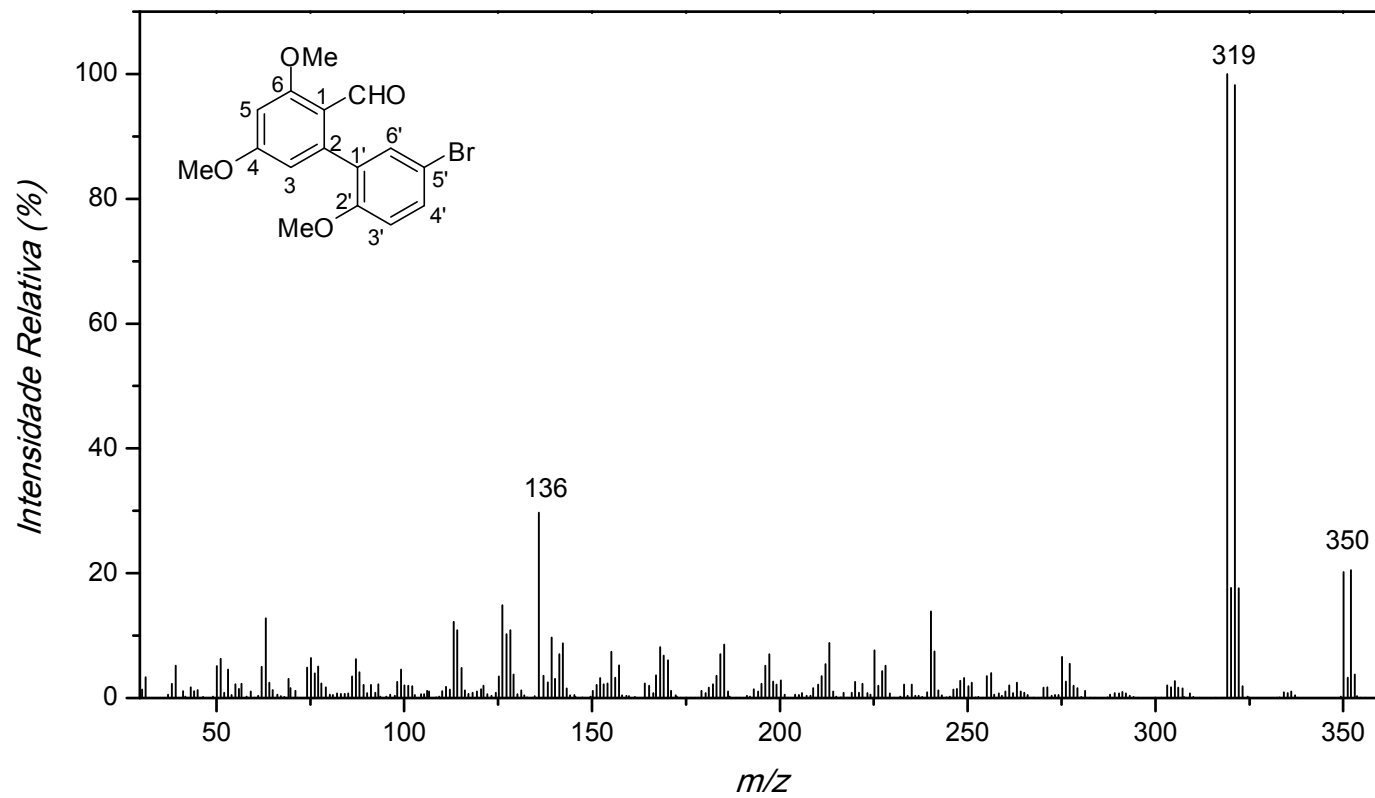
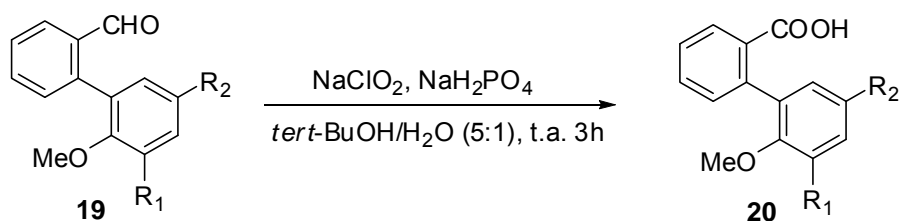


Figura 17 – Espectro de massas do composto **19a**.

3.3. Oxidação dos aldeídos obtidos pelo acoplamento de Suzuki a seus respectivos ácidos carboxílicos

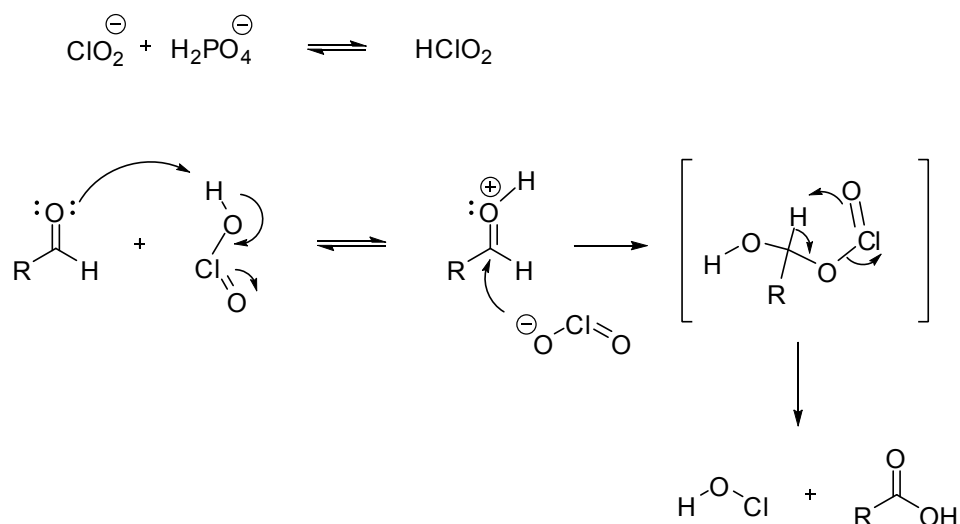
A segunda etapa da rota sintética consistiu na oxidação dos aldeídos obtidos na etapa de acoplamento a seus respectivos ácidos carboxílicos. Na síntese dos compostos **20f** e **20g** essa etapa foi realizada utilizando-se clorito de sódio (condições de Kraus) como agente oxidante (Figura 18) (KRAUS e TASCHNER, 1980). Os ácidos carboxílicos foram obtidos facilmente e purificados por meio do processo de recristalização, apresentando altos rendimentos.



Biarila	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Rendimento (%)
20f	H	H	H	H	Br	C-H	94
20g	H	H	Br	H	Me	C-H	96

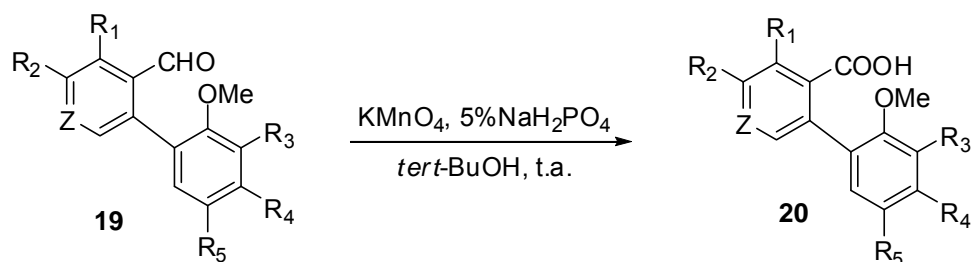
Figura 18 – Produtos sintetizados utilizando clorito de sódio como agente oxidante.

O ácido hipocloroso (HClO) produzido durante a reação pode interferir com o substrato ou produto, ou ainda reagir com o próprio reagente (ClO₂⁻) para gerar ClO₂, que pode apresentar efeitos adversos durante a reação. Dessa forma, na metodologia original emprega-se um “agente sequestrante” dessas espécies contendo cloro, como o resorcinol ou o 2-metilbut-2-eno, buscando-se evitar reações secundárias indesejáveis. No entanto, no presente trabalho nenhum desses “sequestrantes” foi empregado, não sendo verificadas a formação de subprodutos ou a diminuição dos rendimentos.



Esquema 9 – Proposta mecanística para a oxidação com NaClO₂

Alguns aldeídos quando submetidos a oxidação com clorito de sódio levaram a formação do produto desejado, porém não era observado o consumo total do aldeído de partida, optou-se por um aumento da concentração do agente oxidante e também da temperatura e ainda assim não foi verificado o término da reação. Optou-se então por oxidar os compostos **21a – 21e** e **21h – 21j** utilizando uma metodologia que emprega permanganato de potássio como agente oxidante (Figura 19) (ABIKO *et al.*, 1986). As reações de oxidação possibilitaram a obtenção dos produtos desejados com elevados rendimentos e sem a formação de subprodutos.



Biarila	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Rendimento (%)
20a	OMe	H	H	H	Br	C-OMe	91
20b	H	OMe	H	H	F	C-OMe	90
20c	H	OMe	H	H	Br	C-OMe	86
20d	H	OMe	H	H	Cl	C-OMe	87
20e	H	OMe	H	F	H	C-OMe	91
20h	H	H	H	F	H	N	84
20i	H	H	H	H	F	N	81
20j	H	H	H	H	Cl	N	93

Figura 19 – Produtos sintetizados utilizando permanganato de potássio como agente oxidante

Todos os produtos obtidos nessa etapa foram devidamente caracterizados por espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C e espectrometria de massas, sendo abordada aqui a caracterização do ácido 2-(5-bromo-2-metoxifenil)-4,6-dimetoxibenzóico [**20a**] obtido a partir da oxidação do aldeído **19a**.

Dentre as técnicas espectroscópicas para caracterização dos compostos orgânicos, a espectroscopia no infravermelho é bastante apropriada para a identificação de ácidos carboxílicos, apresentando uma banda de absorção muito característica. Esta se apresenta como uma banda de absorção bastante alargada (aproximadamente 3500-2500 cm⁻¹, banda de estiramento -OH) devida a uma associação muito forte, por meio de ligações de hidrogênio, entre as moléculas de ácido. O formato desta banda é bastante típico de ácidos carboxílicos, facilitando, assim, a identificação desse tipo de grupo funcional (BARBOSA, 2007).

O composto **20a** e os demais ácidos sintetizados apresentam esta banda de absorção no intervalo de frequências de 3500 – 2500 cm⁻¹ (Figura 20) sobreposta às bandas de estiramento das ligações C-H de carbonos *sp*³ e *sp*², observadas no espectro do composto **20a** em 3005 cm⁻¹, 2917 cm⁻¹ e 2848 cm⁻¹. Observou-se também uma banda bastante intensa em 1681 cm⁻¹ atribuída ao estiramento da carbonila do ácido carboxílico.

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C dos ácidos carboxílicos apresentaram-se bastante similar ao dos aldeídos precursores. No espectro de RMN de ¹H do composto **20a** (Figura 21) foram observados oito sinais, dos nove esperados, uma vez que o sinal referente ao hidrogênio do grupamento O-H não é verificado no espectro devido à rápida troca desse hidrogênio, impossibilitando a aquisição do sinal (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000).

Os sinais dos hidrogênios das metoxila foram observadas em $\delta = 3,67$, 3,84 e 3,91, correspondendo, a 2'-OCH₃, 6-OCH₃ e 4-OCH₃. Os dois sinais observados no espectro de RMN de ¹H (Figura 21) em $\delta = 6,41$ (d, *J* = 2,3 Hz, 1H; H-5) e $\delta = 6,52$ (d, *J* = 2,3 Hz, 1H; H-3) mostram que em um dos anéis aromáticos há dois átomos de hidrogênio em posição *meta*. Os três sinais observados no espectro de RMN de ¹H em $\delta = 6,75$ (d, *J* = 8,7 Hz, 1H; H-3'), $\delta = 7,32$ (d, *J* = 2,5 Hz, 1H; H-6') e $\delta = 7,40$ (dd, *J* = 8,7 Hz e 2,5 Hz, 1H; H-4') correspondem a um padrão que é característico de anéis aromáticos 1,2,4-trissubstituídos.

No espectro de RMN de ¹³C (Figura 22), foram observados 16 sinais conforme esperado, sendo o sinal em $\delta = 169,9$ atribuído ao carbono da carbonila do ácido carboxílico (-C(=O)OH), enquanto que os sinais em $\delta = 55,7$, $\delta = 55,8$ e $\delta = 56,6$, foram atribuídos aos grupos metoxila 2'-OCH₃, 6-OCH₃ e 4-OCH₃. Doze sinais foram observados na região compreendida entre 98,5 ppm e 162,5 ppm, referindo-se aos átomos de carbono pertencentes aos anéis aromáticos. A atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C foi realizada e com o auxílio do espectro bidimensional HETCOR (Figura 23).

O espectro de massas do composto **20a** (Figura 24) apresenta o pico do íon molecular em *m/z* igual a 366, que é compatível com a fórmula molecular do composto C₁₆H₁₅BrO₅. Neste espectro ainda observa-se a

presença dos picos em m/z 366 ($[M]^+$) e em m/z 368 ($[M+2]^+$) com intensidades relativas de 12%. As intensidades destes sinais estão em acordo com a presença do átomo de bromo na estrutura do composto.

Assim como nos espectros de massas das biarilas, neste também se observa a presença do pico $[M-31]$ como pico base, correspondendo à perda de uma metoxila. Assim como verificado para o composto **19a**, o espectro de massas do composto **20a** também apresenta poucas fragmentações importantes, condizente com a alta estabilidade do composto.

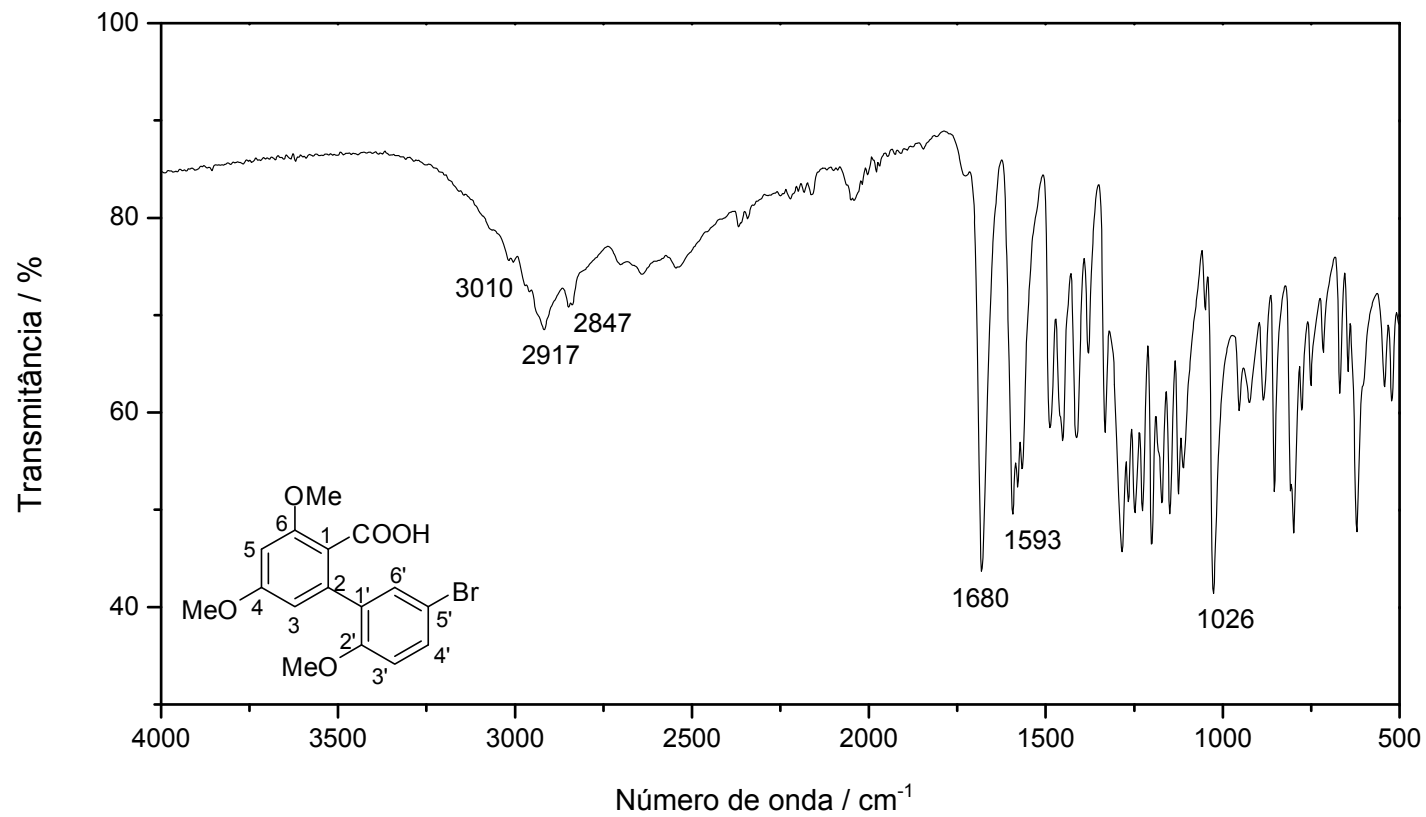


Figura 20 – Espectro no infravermelho do composto **20a**.

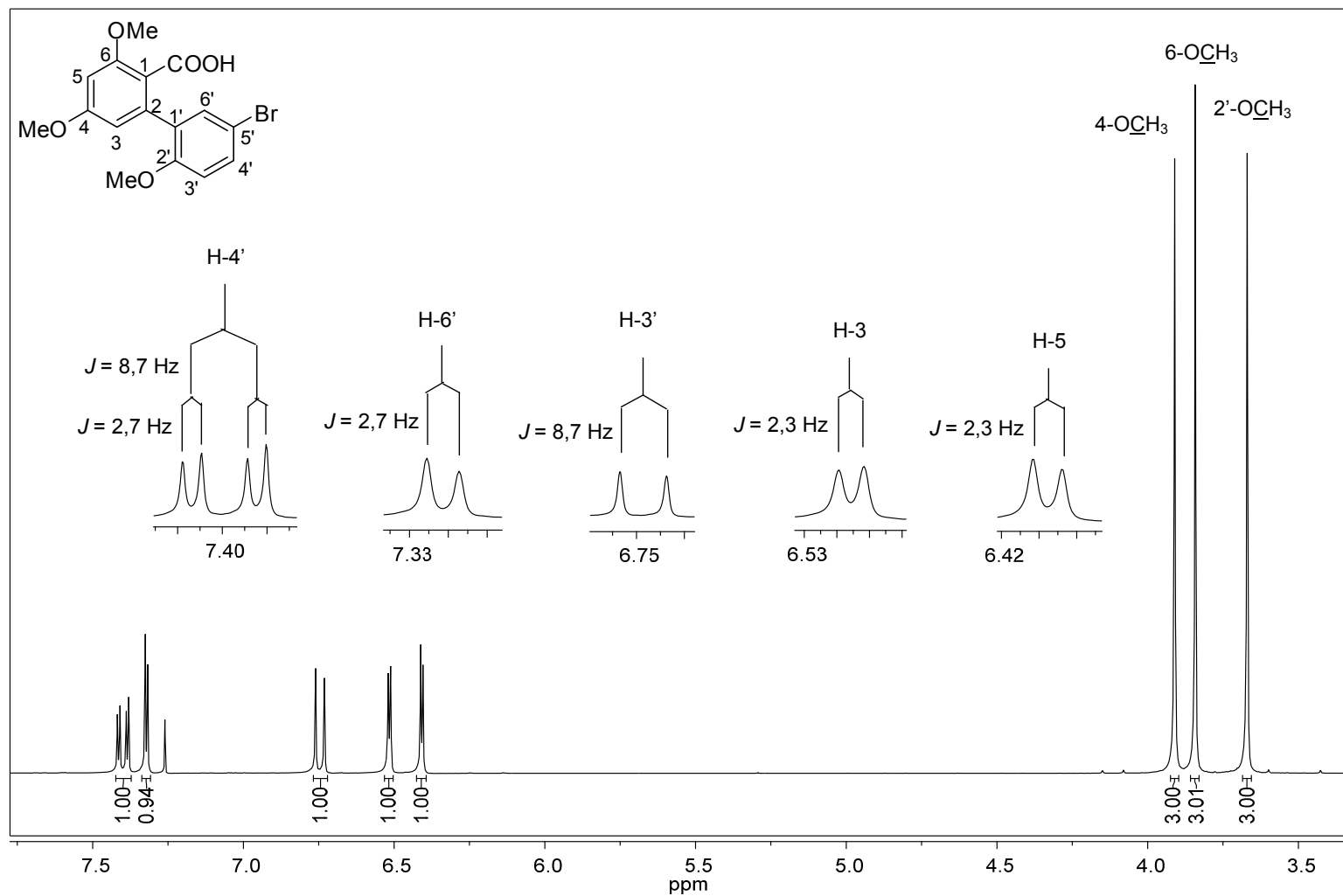


Figura 21 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **20a**.

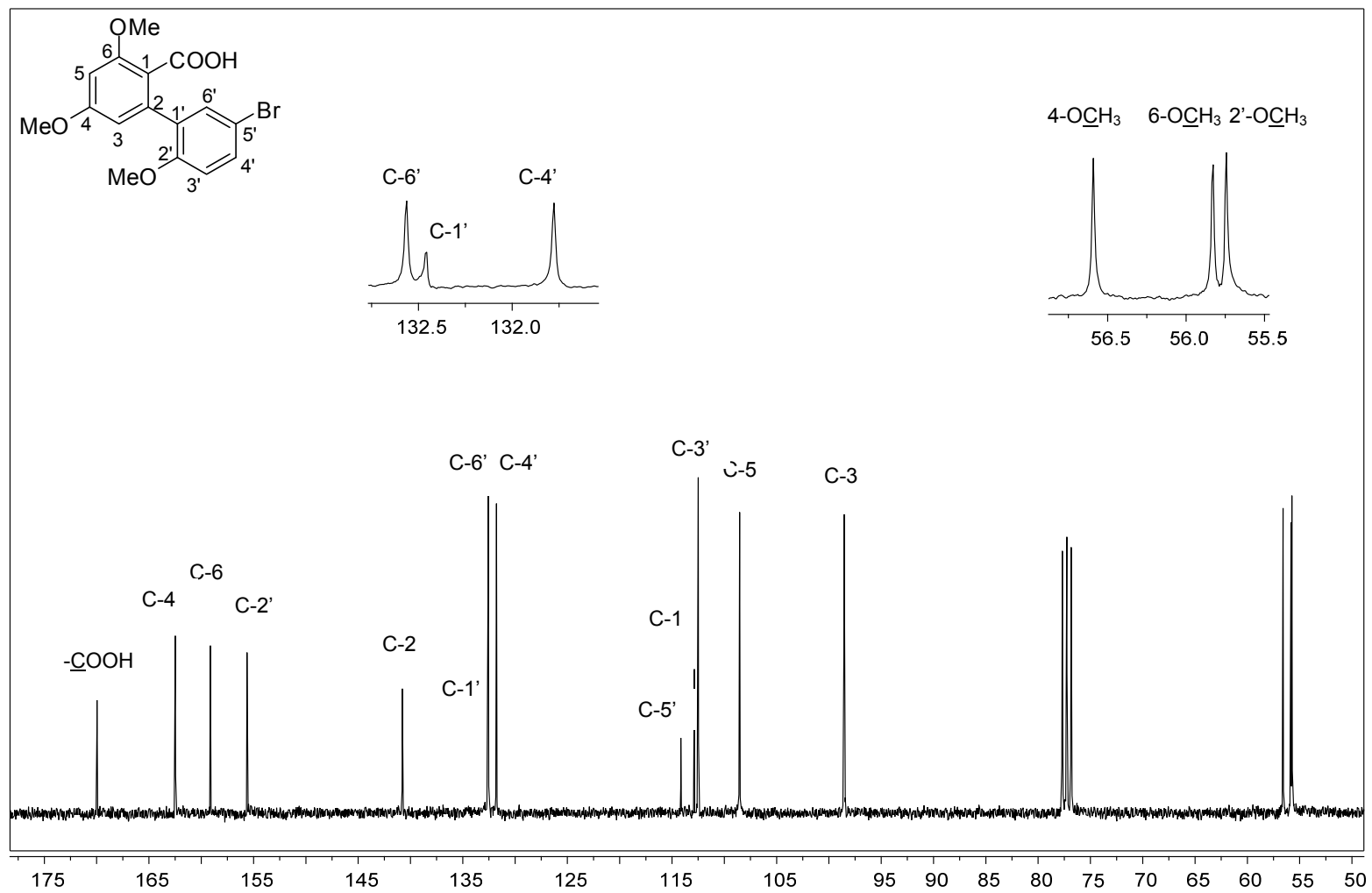


Figura 22 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **20a**.

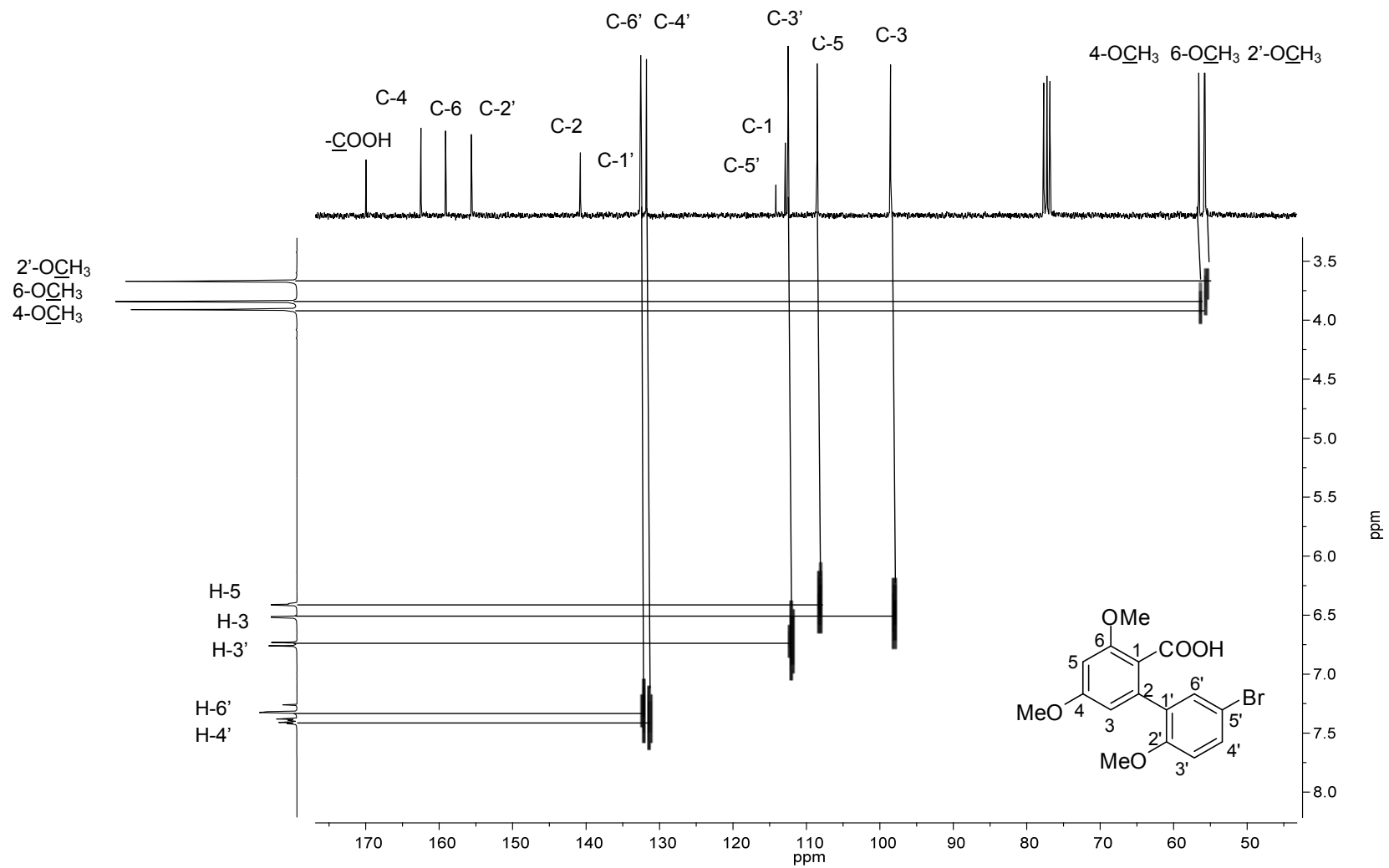


Figura 23 – Mapa de contornos HETCOR do composto **20a** (correlações entre carbonos e hidrogênios aromáticos).

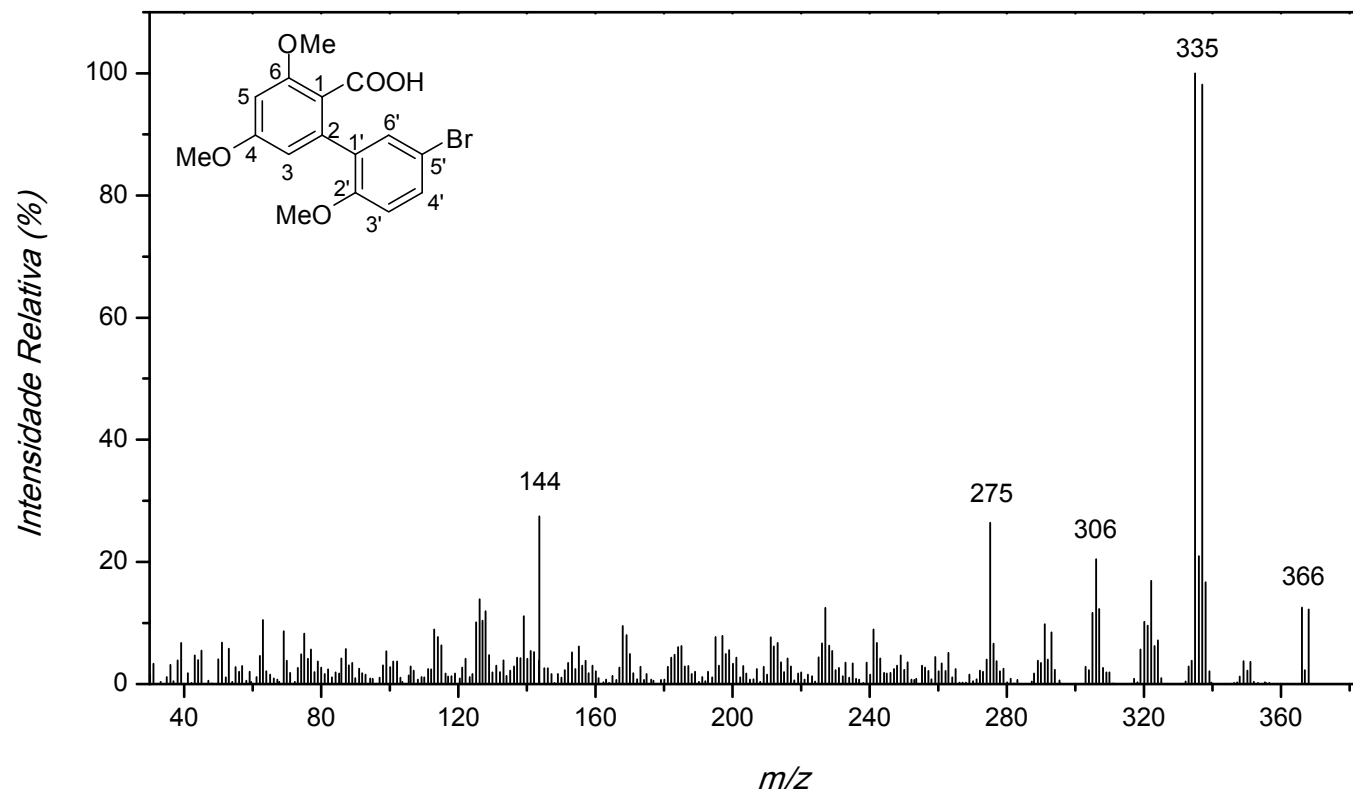
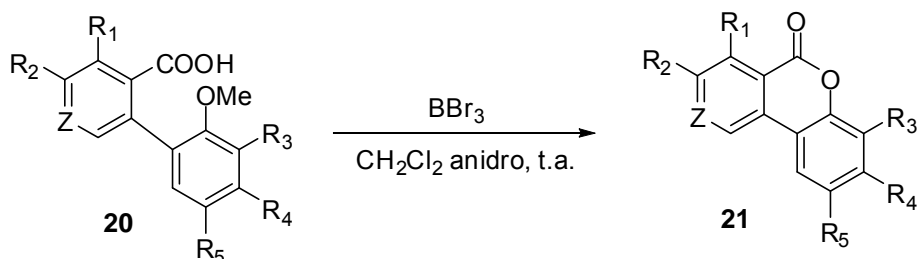


Figura 24 – Espectro de massas do composto **20a**.

3.4. Desproteção do grupamento hidroxila e formação do anel lactônico

Na etapa final da síntese dos análogos ao alternariol, os ácidos carboxílicos formados na etapa anterior foram tratados com um ácido de Lewis, o tribrometo de boro (BBr_3) promovendo a desproteção dos grupos hidroxila, presentes na forma de metoxilas e fechamento do anel lactônico.



Benzopirona	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	Rendimento (%)
21a	OH	H	H	H	Br	C-OMe	97
21b	H	OMe	H	H	F	C-OMe	87
21e	H	OH	H	F	H	C-OH	75
21f	H	H	H	H	Br	C-H	95
21g	H	H	Br	H	Me	C-H	93
21i	H	H	H	H	F	N	85
21j	H	H	H	H	Cl	N	71

Figura 25 – Síntese das benzopirona (**21a**, **21b**, **21e** – **21g**, **21i** e **21j**) e seus rendimentos.

Embora esse reagente exija uma série de cuidados no seu manuseio, uma vez que é rapidamente degradado na presença de umidade, essa reação apresentou rendimentos bastante satisfatórios (Figura 25), levando à formação de um único produto. Os ácidos **21c**, **21d** e **21h** não foram submetidos ao tratamento com BBr_3 devido ao curto tempo para conclusão deste trabalho.

O tratamento do ácido 2-(5-bromo-2-metoxifenil)-4,6-dimetoxibenzóico [**21a**] com BBr_3 levou a formação de um único produto com alto rendimento.

A síntese desse composto foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e aproximadamente 24 horas após o início da reação observou-se o total consumo do material de partida e a formação de um único ponto com R_f diferente, a reação foi então elaborada levando a formação do produto [21a].

Esperava-se que todas as metoxilas do material de partida fossem desmetiladas, o que não foi observado nos compostos 21a e 21b, na síntese do composto 21e o tempo reacional foi aumentado para 60 horas e foi observada a formação do produto totalmente desmetilado. Os compostos 20f - 20j que não possuem metoxilas como substituintes no anel A quando tratados com BBr_3 levaram a formação do produto desejado em aproximadamente 24 horas de reação.

Todos os análogos sintetizados nessa etapa foram devidamente caracterizados através de espectroscopia na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de 1H e ^{13}C e espectrometria de massas. Experimentos de ressonância magnética nuclear em duas dimensões HETCOR também foram utilizados com o intuito de facilitar a atribuição dos sinais de hidrogênio e carbono.

Como foi adotado para as duas etapas anteriores, será apresentada a caracterização detalhada de um único composto, o análogo 21a proveniente do ácido carboxílico 20a, sendo o restante dos compostos caracterizados de forma semelhante.

No espectro no infravermelho do composto 21a (Figura 26) é possível verificar a ausência da banda característica de ácidos carboxílicos na região entre 3300 cm^{-1} e 2500 cm^{-1} , indicando a completa conversão do material de partida. A banda de absorção referente a carbonila da lactona é observada em 1665 cm^{-1} .

O espectro de RMN de 1H do composto (Figuras 27) apresenta um total de sete sinais, sendo possível verificar o do sinal referente aos hidrogênios do grupamento $-OCH_3$ em $\delta = 3,94$. Os sinais em $\delta = 6,64$ (d, 1H, $J_{8,10} = 2,2$), $7,37$ (d, 1H, $J_{4,3} = 8,8$) e $7,43$ (d, 1H, $J_{10,8} = 2,2$), foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H-8, H-4 e H-10, respectivamente. Já os sinais em $\delta = 7,71$ (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,8$ $J_{3,1} = 2,3$) e $8,57$ (d, 1H, $J_{1,3} = 2,3$) foram atribuídos aos átomos de hidrogênio H-3 e H-1. O sinal referente ao átomo

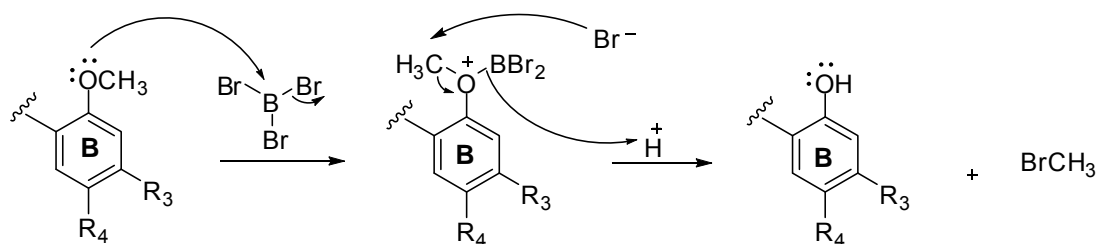
de hidrogênio da hidroxila fenólica foi observado como um simpleto em $\delta = 11,23$.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 28) observa-se o sinal referente ao carbono do grupamento $-\text{OCH}_3$ em $\delta = 56,9$ ppm. Compreendidos entre $\delta = 100$ e 164 aparecem doze sinais provenientes dos carbonos pertencentes aos anéis aromático, condizente com a estrutura do composto. Em $\delta = 167,2$ é observado o sinal referente ao carbono do grupamento $\text{C}=\text{O}$.

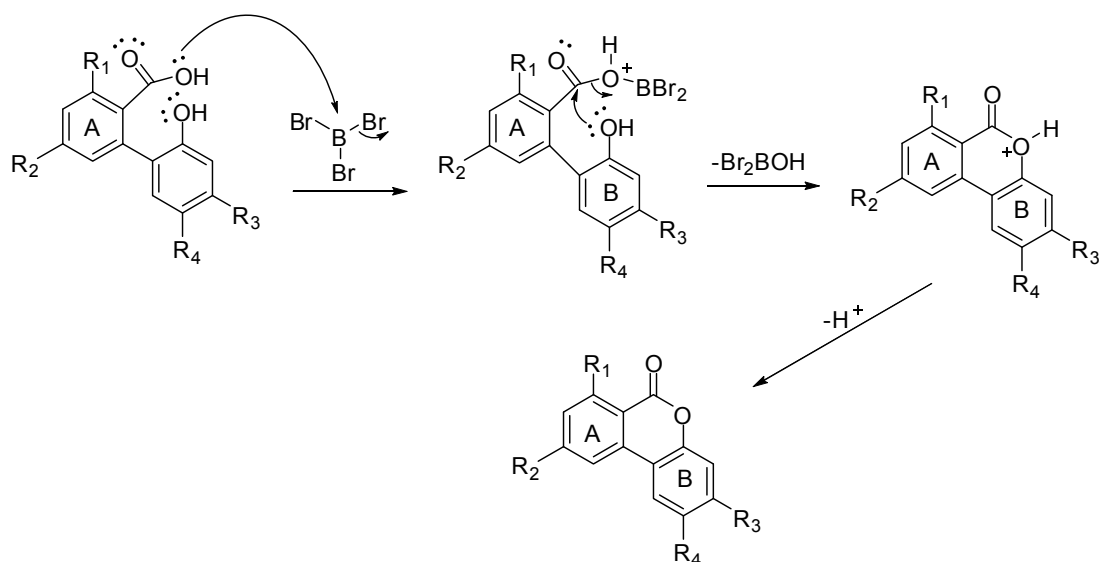
A atribuição dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foi realizada através de cálculos de deslocamento químico e com o auxílio do espectro bidimensional HETCOR (Figura 29).

O espectro de massas da substância **21a** (Figura 30) apresentou um pico de valor de $m/z = 320$, que é compatível com a fórmula molecular do composto $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrO}_4$. Diferentemente dos espectros de massas mostrados até o momento, nos análogos sintetizados o pico base é coincidente com o pico do íon molecular, uma vez que a maioria dos compostos não tem a presença de metoxilas em suas moléculas. Neste espectro observou-se a presença dos picos em m/z 320 ($[\text{M}]^+$) e em $m/z = 322$ ($[\text{M}+2]^+$) com intensidades relativas de 100% e 97% respectivamente. Esta observação permite inferir sobre a presença de um átomo de Bromo na molécula, devido as intensidades observadas.

A reação de formação do anel lactônico (Esquema 11) se dá quando a metoxila do anel **B** é desprotegida, conforme mostra o Esquema 10. Esta ciclização é promovida pelo excesso do ácido de Lewis (BBr_3) no meio reacional. Neste caso, são duas reações ocorrendo paralelamente para a formação dos análogos ao alternariol (Esquemas 10 e 11) (KANAKAM *et al.*, 1990; KOCH *et al.*, 2005).



Esquema 10 – Proposta mecanística para a reação de desproteção dos grupos hidroxila.



Esquema 11 – Proposta mecânica para a formação do anel lactônico dos análogos ao alternariol (reação de ciclização).

Durante a reação de desproteção das hidroxilas (Esquema 11), o próton (H^+) responsável pela etapa de formação da hidroxila é proveniente da dissociação do ácido carboxílico presente no outro anel da molécula e também proveniente do próprio processo de elaboração, sendo oriundo do metanol adicionado para consumir o excesso de BBr_3 .

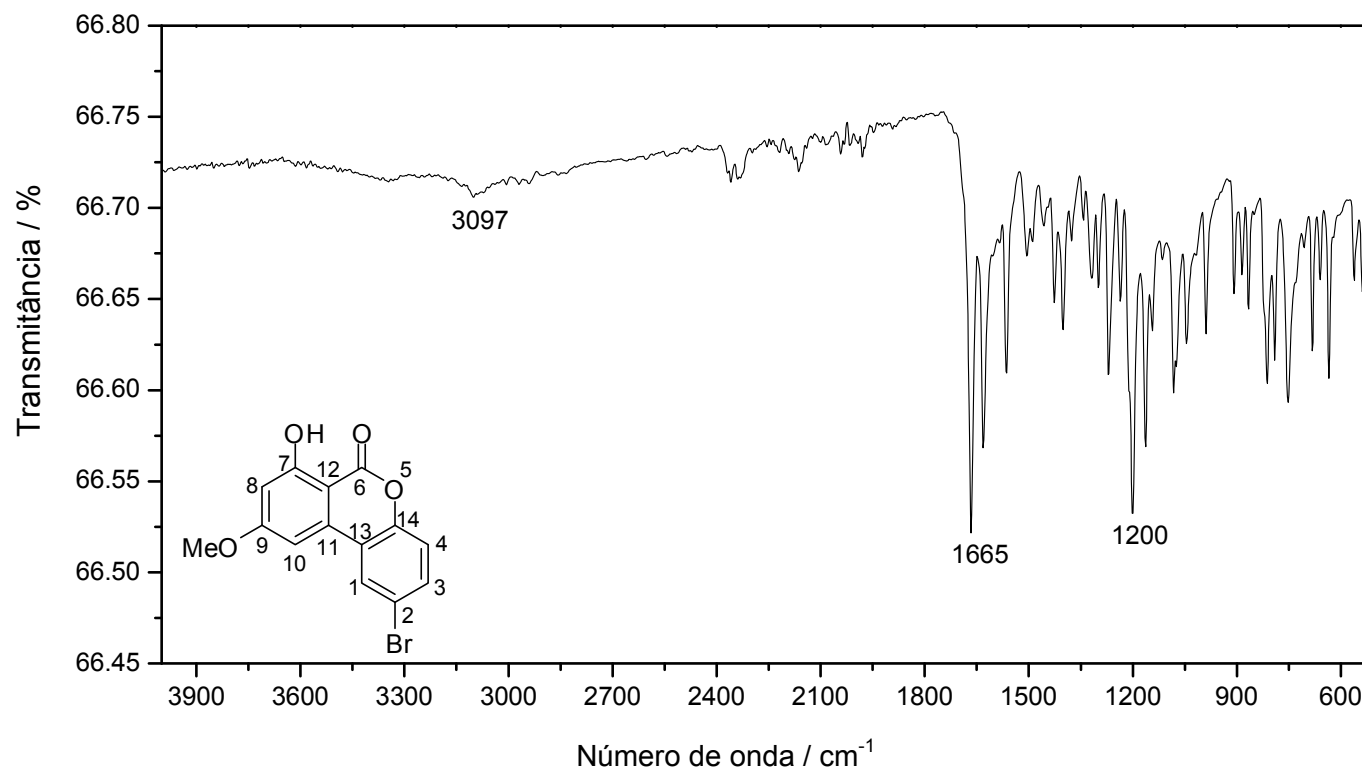


Figura 26 – Espectro no infravermelho do composto **21a**.

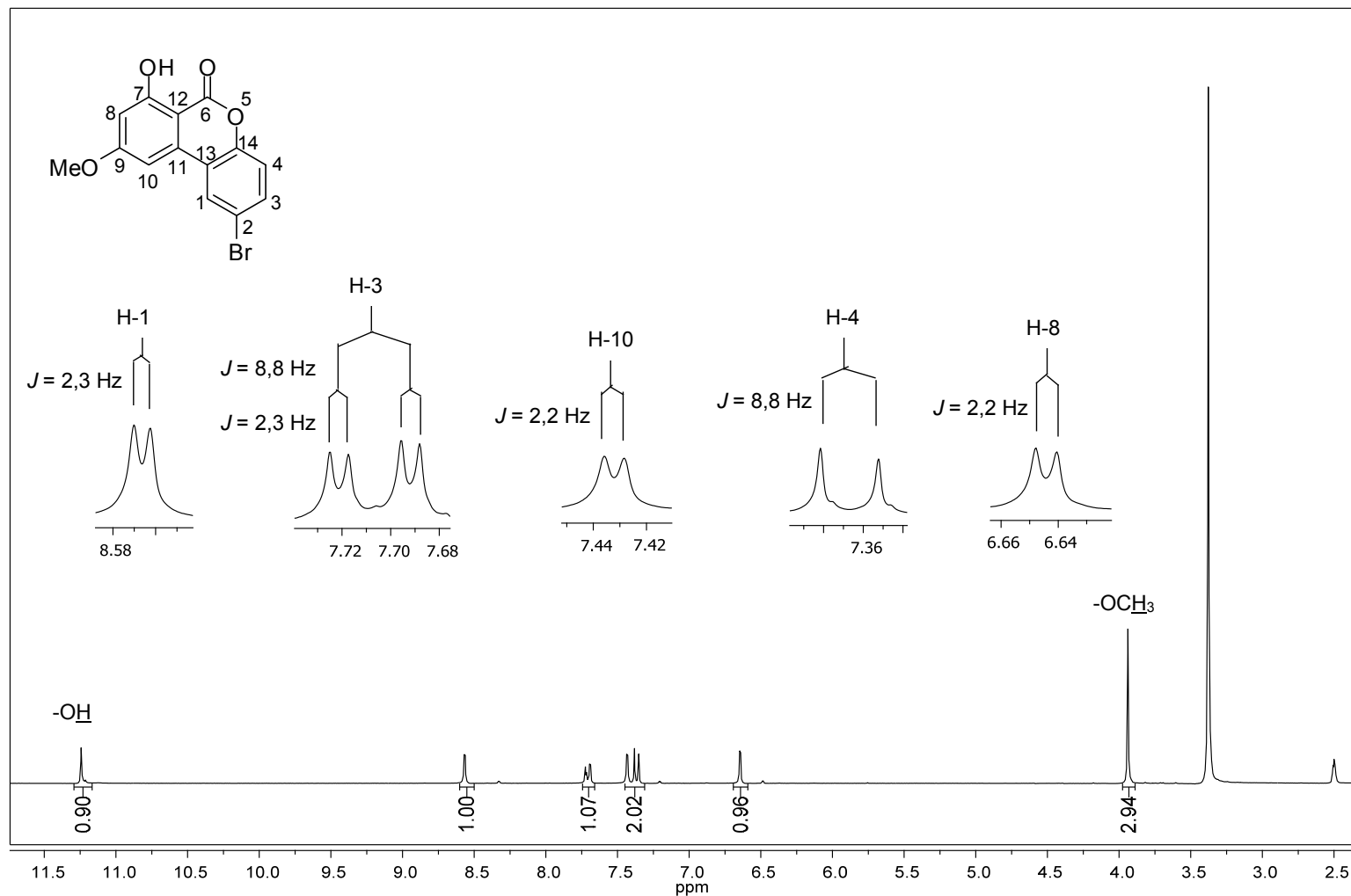


Figura 27 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) do composto **21a**.

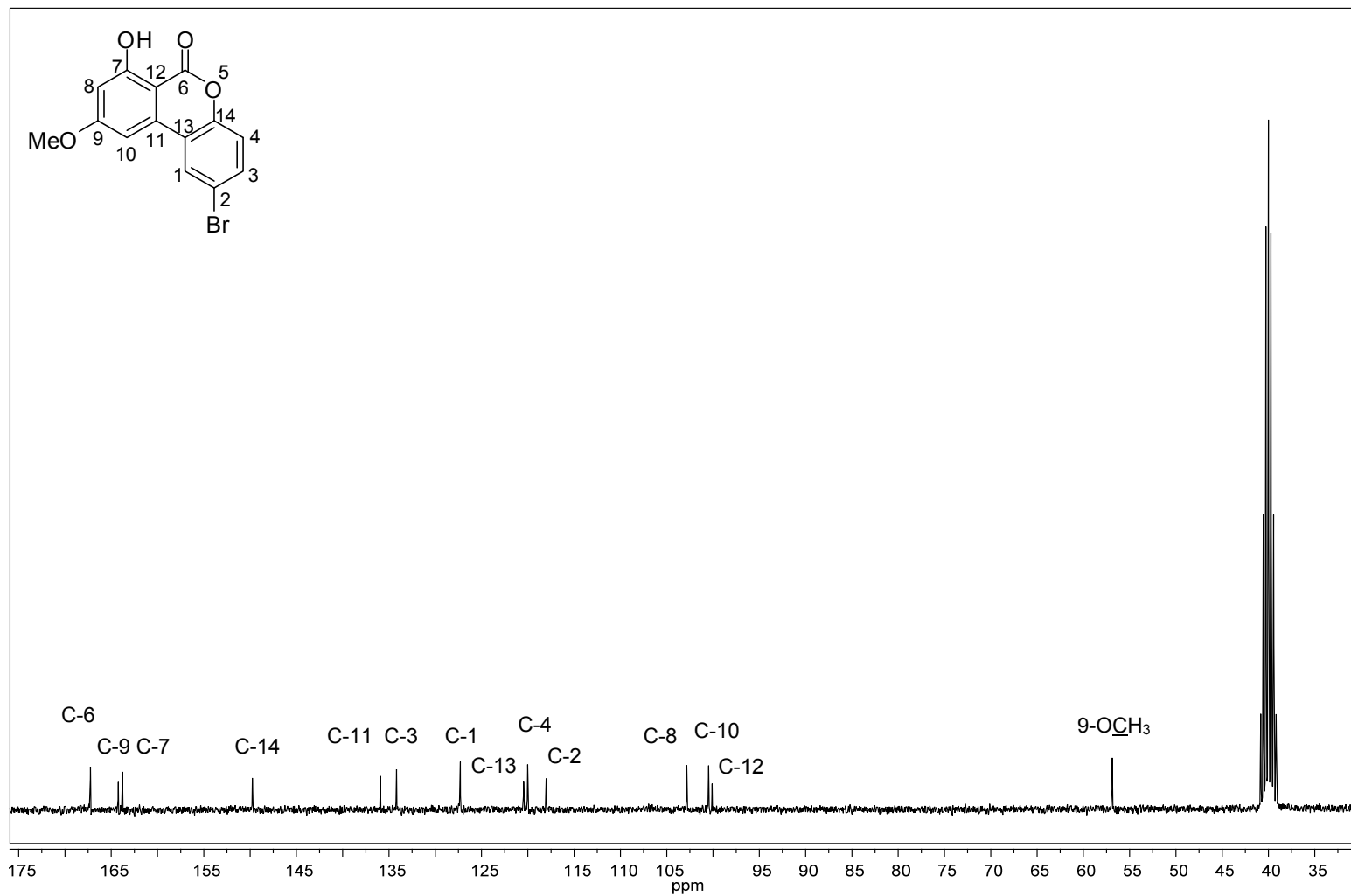


Figura 28 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) do composto 21a.

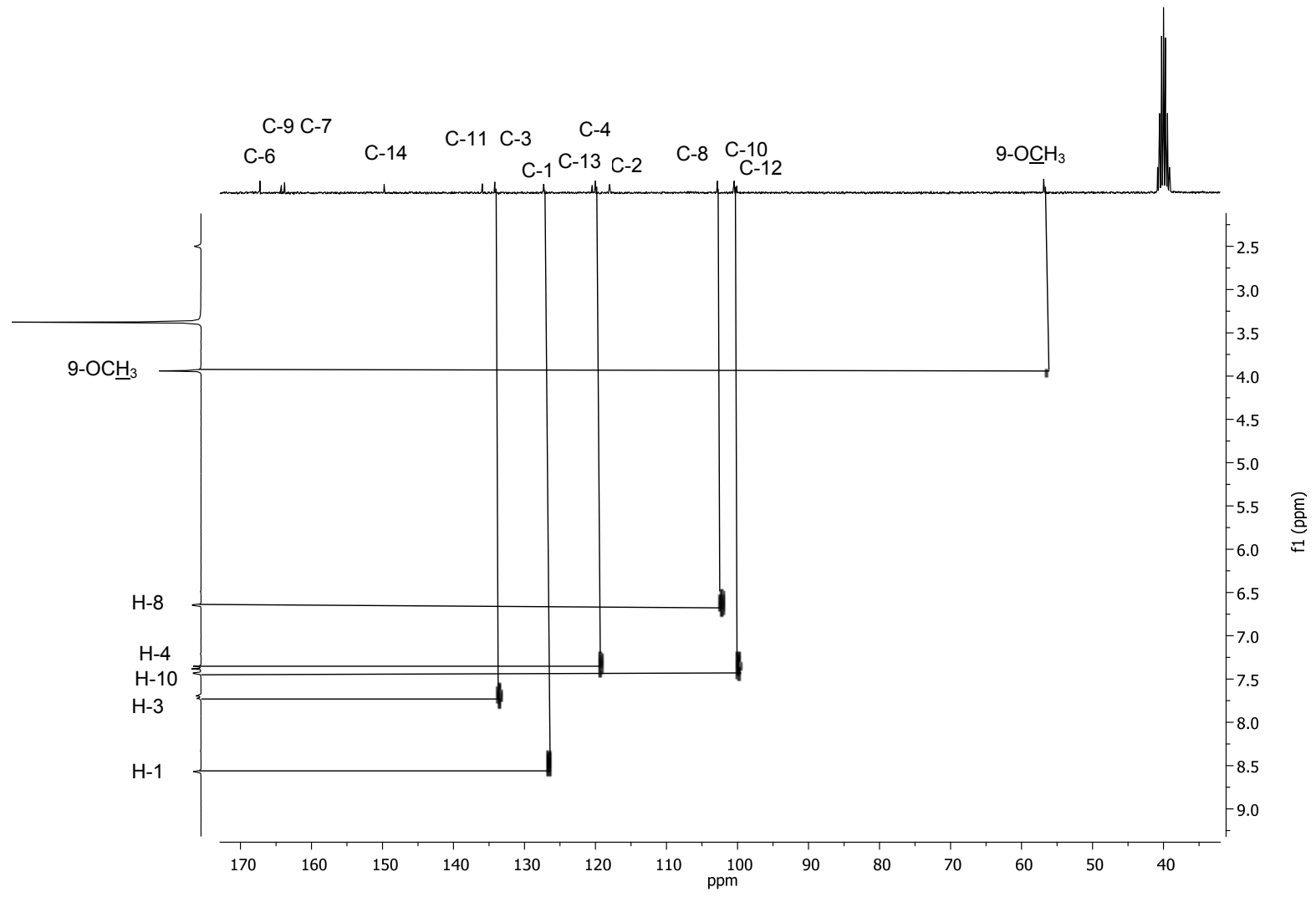


Figura 29 – Mapa de contornos HETCOR do composto **21a** (correlações entre carbonos e hidrogênios aromáticos).

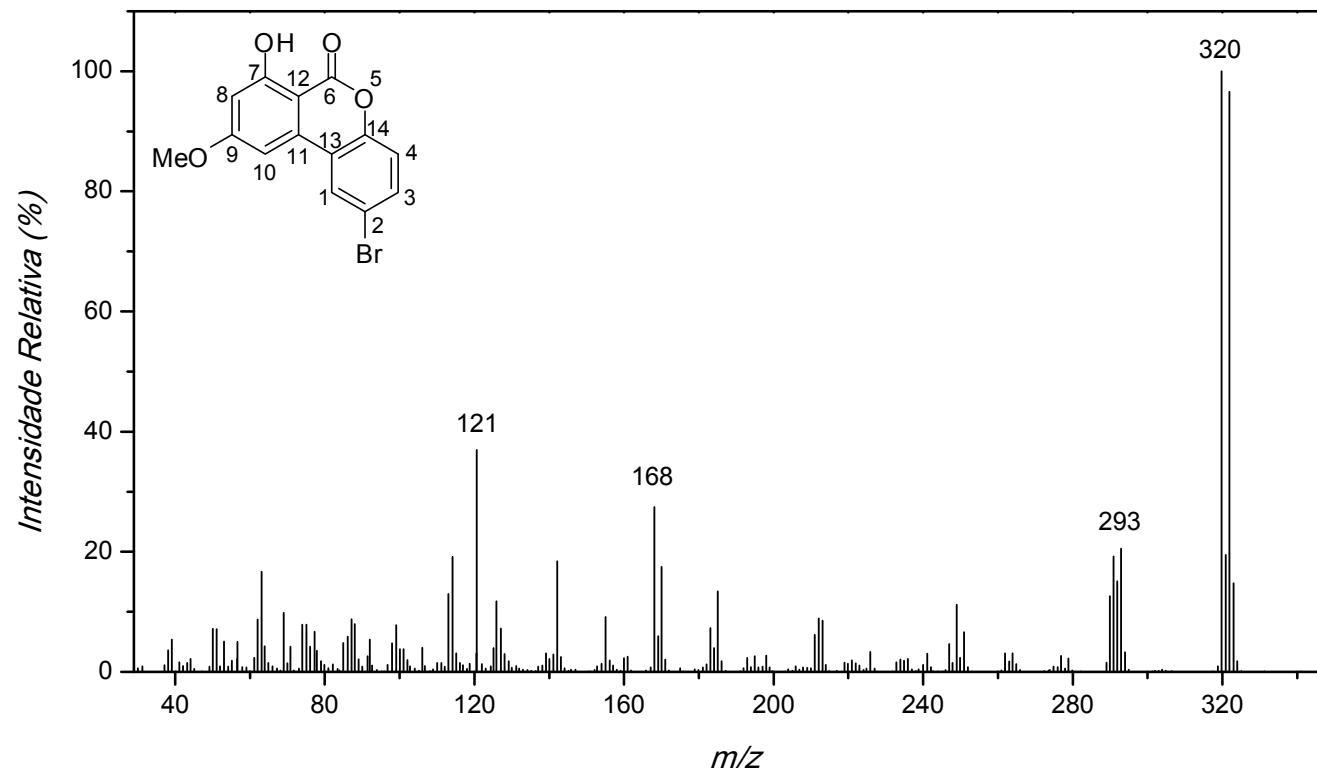


Figura 30 – Espectro de massas do composto **21a**.

4. CONCLUSÃO

O presente trabalho possibilitou a síntese de sete benzopironas análogas ao produto natural alternariol através da rota sintética proposta. Os sete compostos finais, assim como os intermediários obtidos em cada etapa foram completamente caracterizados do ponto de vista químico.

Todas as etapas envolvidas na rota sintética empregada apresentaram rendimentos satisfatórios. Através da espectroscopia de RMN de ^1H foi possível observar acoplamentos a longas distâncias até então inesperados, da ordem de 0,6 Hz, entre hidrogênio dos anéis aromáticos e grupamentos $-\text{CH}_3$ e $-\text{CHO}$.

Em um trabalho futuro os ácidos carboxílicos **20c**, **20d** e **20h** serão tratados com tribrometo de boro para síntese de novos análogos. Os compostos **21a** e **21b** que não apresentaram completa desmetilação serão submetidos a uma nova etapa reacional para obtenção de compostos hidroxilados que apresentam maior polaridade. Serão realizados ensaios biológicos a fim de se verificar a capacidade dos compostos sintetizados em interferir ou não no transporte de elétrons no fotossistema II da fotossíntese.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIKO, A.; ROBERTS, C. J.; TAKEMASA, T.; MASAMONU, S. KMnO_4 revisited: Oxidation of aldehydes to carboxylic acids in the tert-butyl alcohol – aqueous NaH_2PO_4 system. *Tetrahedron letters*, 38, p. 4537-4540, 1986.

ANDERSEN, B.; DONGO, A.; PRYOR, B. M. Secondary metabolite profiling of *Alternaria dauci*, *A. porri*, *A. solani*, and *A. tomatophila*. *Mycological Research*, 112, p. 241-250, 2008.

BARBOSA, L.C.A. *Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos*. Viçosa: Editora UFV, 2007, 189p.

BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; DEMUNER, A. J.; SILVA, V. L.; OLIVEIRA, F. M.; BORGES, E. E. L. Fitotoxicidade de novos álcoois e alquenos derivados do 2 α ,4 α -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona. *Ecletica Química*, 30, p. 33-41, 2005.

BECKIE, H. J.; WARWICK, S. I.; SAUDER, C. A. Basis for Herbicide Resistance in Canadian Populations of Wild Oat (*Avena fatua*). *Weed Science*, 60, p.10–18, 2012.

BENSASSI, F.; ZID, M.; RHOUMA, A.; BACHA, H.; HAJLAOUI, M. R. First report of *Alternaria* species associated with black point of wheat in Tunisia, *Annals of Microbiology*, 59, p. 465-467, 2009.

BERNINI, R.; CACCHI, S.; SALVE, I. D.; FABRIZI, G. Synthesis of 8-arylated catechin and epicatechin derivatives via Suzuki cross-coupling. *Tetrahedron letters*, 48, p. 4973-4976, 2007.

CHRISTOFFOLETI, P. J.; FILHO, R. V.; SILVA, C. B. Resistência de plantas daninhas aos herbicidas. *Planta Daninha*, 12, p. 13-20. 1994.

DAWOOD, K. M. Microwave-assisted Suzuki-Miyamura and Heck-Mizoroki cross coupling reactions of aryl chlorides and bromides in water using stable benzothiazole-based palladium(II)-precatalysts. *Tetrahedron*, 63, p. 9642-9651, 2007.

DIECK, H. A.; HECK, R. F. A palladium-catalyzed conjugated diene synthesis from vinylic halides and olefinic compounds. *Journal Organic Chemistry*, 40, p. 1084-1090, 1975.

DURAP, F.; RAKAP, M.; AYDEMIR, M.; OZKAR, S. Room temperature aerobic Suzuki cross-coupling reactions in DMF/water mixture using zeolite confined palladium(0) nanoclusters as efficient and recyclable catalyst. *Applied Catalysis A: General*, 382, p. 339-344, 2010.

DEY, R.; SREEDHAR, B.; RANU, B. C. Molecular sieves-supported palladium(II) catalyst: Suzuki coupling of chloroarenes and an easy access to useful intermediates for the synthesis of irbesartan, losartan and boscalid. *Tetrahedron*, 66, p. 2301-2305, 2010.

EVIDENTE, A.; PUNZO, B.; ANDOLFI, A.; BERESTETSKIY, A.; MOTTA, A. Alternethanoxins A and B, Polycyclic Ethanones Produced by *Alternaria sonchi*, Potential Mycoherbicides for *Sonchus arvensis* Biocontrol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, p. 6656-6660, 2009.

GERALDO, G. C. *Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de análogos ao alternariol*. Viçosa-MG: Dissertação UFV (mestrado em agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, 2008. 93p.

GOMES, G.L.G.C.; IBRAHIM, F.N.; MACEDO, G.L.; NOBREGA, L.P.; ALVES, E. Cadastramento fitossociológico de plantas daninhas na bananicultura. *Planta Daninha*, 28, p. 61-68. 2010.

GOOSSEN, L.J.; RODRIGUEZ, N.; MELZER, B.; LINDER, C.; DENG, G.; LEVY, L.M. Biaryl synthesis via Pd-catalyzed decarboxylative coupling of

aromatic carboxylates with aryl halides. *Journal of the American Chemical Society*, 129, p. 4824-4833, 2007.

HUBBALLI, M.; NAKKEERAN, S.; RAGUCHANDER, T.; RAJENDRAN, L.; RENUKADEVI, P.; SAMIYAPPAN, R. First report of leaf blight of noni caused by *Alternaria alternate* (Fr.) Keissler. *Journal of General Plant Pathology*, 76, p. 284-286, 2010.

SINDAG. Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola. Disponível em: <http://www.sindag.com.br/upload/ApresentacaoCTIAjan-setembro08.ppt#3> (acessado em 14 de novembro de 2011).

IAROSHENKO, V.O., ABBASI, M.S.A., VILLINGER, A., LANGER, P., Synthesis of 6*H*-Benzo[*c*]chromen-6-ones by Cyclocondensation of 1,3-Dicarbonyl Compounds with 4-Chloro-3-formylcoumarin. *Tetrahedron Letters*, 52, p. 5910-5912, 2011.

KANAKAM, C. C.; MANI, N. S.; RAO, G. S. R. S. Synthesis based on Cyclohexadienes: Part 4. Novel Synthesis of the 6-Aryl-2,4-dimethoxybenzoates. Alternariol and Methyl Trimethylaltenusin. *Journal of Chemical Society: Perkin Transactions 1*, p. 2233-2237, 1990.

KOCH, K.; PODLECH, J.; PFEIFFER, E.; METZLER, M. Total synthesis of alternariol. *Journal of Organic Chemistry*, 70, p. 3275-3276, 2005.

KRAUS, G.A.; TASCHNER, M.J. Model Studies for the Synthesis of Quassinoids. 1. Construction of the BCE Ring System. *Journal of Organic Chemistry*, 45, p. 1175-1176, 1980.

LARSEN, T. O.; PERRY, N. B.; ANDERSEN, B. Infectopyrone, a potential mycotoxins from *Alternaria infectoria*. *Tetrahedron Letters*, 44, p. 4511-4513, 2003.

LIEBERMANN, B.; ELLINGER, R.; GÜNTHER, W.; IHN, W.; GALLANDER, H. Tricycloalternarenes produced by *Alternaria alternata* to ACTG-toxins. *Phytochemistry*, 46, p. 297-303, 1997.

LOPES, E. B.; ALBUQUERQUE, C. I.; ARAÚJO, E. Mancha-marrom-de-alternaria: uma grave doença nos pomares de tangerina da Paraíba. *Tecnologia & Ciência Agropecuária*, 3, p. 23-27, 2009

MA, Y.; QIAO, L.; SHI, W.; ZHANG, A.; GAO, J. Metabolites produced by an endophyte *Alternaria alternata* isolated. *Chemistry of Natural Compounds*, 46, p. 504-506, 2010.

MARTIN, R.; BUCHWALD, S.L. Palladium-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions Employing Dialkylbiaryl Phosphine Ligands. *Accounts of Chemical Research*, 41, p. 1461-1473, 2008.

MASUI, K.; MORI, A.; OKANO, K.; TAKAMURA, K.; KINOSHITA, M.; IKEDA, T. Syntheses and Properties of Donor-Acceptor-Type 2,5-Diarylthiophene and 2,5-Diarylthiazole. *Organic Letters*, 6, p. 2011-2014, 2004.

MASUYAMA, Y.; SUGIOKA, Y.; CHONAN, S.; SUZUKI, N.; FUJITA, M.; HARA, K.; FUKUOKA, A. Palladium(II)-exchanged hydroxyapatite-catalyzed Suzuki-Miyaura-type cross-coupling reactions with potassium aryltrifluoroborates. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 352, p. 81-85, 2012.

MATOS, M. J.; VAZQUEZ-RODRIGUEZ, S.; BORGES, F.; SANTANA, L.; URIARTE, E. Synthesis of 3-arylcoumarins via Suzuki-cross-coupling reactions of 3-chlorocoumarin. *Tetrahedron Letters*, 52, p. 1225-1227, 2011.

MELO, P. T. B. S.; SCHUCH, L. O. B.; ASSIS, F. N.; CONCENÇO, G. Comportamento de populações de arroz irrigado em função das proporções de plantas originadas de sementes de alta e baixa qualidade fisiológica. *Revista brasileira de Agrociência*. 12, p. 37-43, 2006.

MIYAURA, N.; SUZUKI, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chemical Reviews*, 95, p. 2457-2483, 1995.

NUSSBAUM, R. P.; GÜNTHER, W.; HEINZE, S.; LIEBERMANN, B. New tricycloalternarenes produced by the phytopathogenic fungus *Alternaria alternata*. *Phytochemistry*, 52, p. 593-599, 1999.

OSTRY, V. *Alternaria* mycotoxins: an overview of chemical characterization, producers, toxicity, analysis and occurrence in foodstuffs. *World Mycotoxin Journal*, 1, p. 175-188, 2008

OVIEDO, M. S.; RAMIREZ, M. L.; BARROS, G. G.; CHULZE, S. N. Influence of water activity and temperature on growth and mycotoxin production by *Alternaria alternata* on irradiated soya beans. *International Journal of Food Microbiology*. 149, p. 127-132, 2011.

PAVÓN, M. Á.; LUNA, A.; CRUZ, S.; GONZÁLEZ, I.; MARTÍN, R.; GARCÍA, T. PCR-based assay for the detection of *Alternaria* species and correlation with HPLC determination of altenuene, alternariol and alternariol monomethyl ether production in tomato products. *Food Control*, 25, p. 45-52, 2012.

PELLEGRINI, L. G.; NABINGER, C.; NEUMANN, M.; CARVALHO, P. C. F.; CRANCIO, L. A. Produção de forragem e dinâmica de uma pastagem natural submetida a diferentes métodos de controle de espécies indesejáveis e à adubação. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 39, p.2380-2388. 2010

PILLMOOR, J. B. Carbocyclic coformycin: a case study of the opportunities and pitfalls in the industrial search for new agrochemicals from nature. *Journal of Pesticide Science*, 52, p. 75-80, 1998.

PRIMEL, E.G; ZANELLA, R.; KURZ, M.H.S.; GONÇALVES, F.F.; MACHADO, S.O.; MARCHEZAN, E. Poluição das águas por herbicidas utilizados no cultivo do arroz irrigado na Região Central do Estado do Rio

Grande do Sul, Brasil: predição teórica e monitoramento. *Química Nova*, 28, p. 605-609, 2005.

RAGSDALE, N. N.; KEARNEY, P. C.; PLIMMER, J. R. Eighth International Congress Of Pesticide Chemistry, American Chemical Society, Washington, 1995.

RYAN, G.F. Resistance of common groundsel to simazine and atrazine. *Weed Science*, 18, p.614-616, 1970.

SANTOS, A. R.; PINHEIRO, A. C.; SODERO, A. C. R.; CUNHA, A. S.; PADILHA, M. C.; SOUZA, P. M.; FONTES, S. P.; VELOSO, M. P.; FRAGA, C. A. M.; Atropoisomerismo: o efeito da quiralidade axial em substâncias bioativas. *Química nova*, v. 30, p. 125-135. 2007.

SARGENT, M. V. Depsidone Synthesis. Part 21. A New Synthesis of Grisa-2',5'-diene-3,4'-diones. *Journal of Chemical Society: Perkin Transactions 1*, p. 403-411, 1982.

SILVA, C. M. *Síntese e fitotoxicidade de benzopironas análogas ao alternariol*. Viçosa-MG: Dissertação UFV (mestrado em agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, 2009. 83p.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 6ª ed. Rio de Janeiro: LTC - Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2000, 460p.

SIMONI, F; PITELLI, R. L. C. M; PITELLI, R. A.; Efeito da incorporação no solo de sementes de fedegoso (*Senna obtusifolia*) colonizadas por *Alternaria cassiae* no controle desta planta infestante. *Summa Phytopathol.*, , v. 32, p. 367-372, 2006.

SOOMRO, S. S.; ANSARI, F. L.; CHATZIAPOSTOULOU, K.; KÖHLER, K. Palladium leaching dependent on reaction parameters in Suzuki–Miyaura

coupling reactions catalyzed by palladium supported on alumina under mild reaction conditions. *Journal of Catalysis*, 273, p. 138-146, 2010.

SUZUKI, A. Cross-coupling reactions via organoboranes. *Journal of Organometallic Chemistry*, 653, p. 83-90, 2002.

ULLAH, E.; APPEL, B.; FISCHER, C.; LANGER, P. Synthesis of 7-hydroxy-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-ones based on a '[3+3] cyclization/domino retro-Michael–aldol–lactonization' strategy. *Tetrahedron*, 62, p. 9694-9700, 2006.

VISCHETTI, C.; ESPOSITO, A. Degradation and transformation of a potential natural herbicide in three soils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47, p. 3901-3904, 1999.

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

XIE, L.; CUI, J.; QIAN, X.; XU, Y.; LIU, J.; XU, R. 5-Non-amino aromatic substituted naphthalimides as potential antitumor agents: Synthesis via Suzuki reaction, antiproliferative activity, and DNA-binding behavior. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 19, p. 961–967, 2011

ZHAO, J.; MOU, Y.; SHAN, T.; LI, Y.; ZHOU, L.; WANG, M.; WANG, J. Antimicrobial Metabolites from the Endophytic Fungus *Pichia guilliermondii* Isolated from *Paris polyphylla* var. *yunnanensis*. *Molecules*, 15, p. 7961-7970, 2010.

YAKIMOVA, E. T.; YORDANOVA, Z. P.; SLAVOV, S.; KAPCHINA-TOTEVA, V. M.; WOLTERING, E. J. *Alternaria alternata* AT Toxin Induces Programmed Cell Death in Tobacco. *Journal of Phytopathology*, 157, p.592–601, 2009.