

ROSIMEIRE COURA BARCELOS

**SÍNTESE DE 4-ARIL-3-BROMO-5-ARILIDENOFURAN-2(5H)-ONAS
ANÁLOGAS AOS RUBROLÍDEOS**

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
2009**

ROSIMEIRE COURA BARCELOS

**SÍNTESE DE 4-ARIL-3-BROMO-5-ARILIDENOFURAN-2(5H)-ONAS
ANÁLOGAS AOS RUBROLÍDEOS**

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: 06 de fevereiro de 2009.

Prof. Antônio Jacinto Demuner
(Co-orientador)

Prof. Gelson José Andrade da Conceição

Prof. Róbson Ricardo Teixeira

Prof. Sergio Antonio Fernandes

Prof^a. Célia Regina Álvares Maltha
(Orientadora)

*A paciência é amarga, mas seus frutos são doces.
(Jean-Jacques Rousseau)*

*Os dias prósperos não vêm por acaso; nascem de muita fadiga e
persistência.
(Henry Ford)*

*Nenhuma mente que se abre para uma nova idéia voltará a ter o
tamanho original.
(Albert Einstein)*

*Transportai um punhado de terra todos os dias e fareis uma
montanha.
(Confúcio)*

*Nenhum vento sopra a favor de quem não sabe para onde ir.
(Sêneca)*

AGRADECIMENTOS

A Deus, presença imprescindível e inigualável em minha vida, por ter guiado meus passos e por ter iluminado minha mente nesta árdua jornada.

Aos meus amados pais Sebastião Coura Barcelos e Maria Perpetua Barcelos, aos meus queridos irmãos Ricardo, Robson e Roseane e a toda minha família pelo amor incondicional, pelo incentivo, pela dedicação e pela compreensão em todos os momentos.

Ao meu querido companheiro José Roberto da Silveira Maia por sua amizade, pelo incentivo e pelo carinho. A sua presença e o seu apoio foram de suma importância para o meu amadurecimento e crescimento pessoal e profissional.

À Universidade Federal de Viçosa, em especial ao Departamento de Química e ao Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) pela oportunidade.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudo.

À professora Célia Regina Álvares Maltha pela orientação, pela amizade, pelo apoio e pelo incentivo.

Aos professores Antônio Jacinto Demuner e Luiz Cláudio de Almeida Barbosa pela co-orientação e pela amizade.

Ao pós-doutorando Róbson Ricardo Teixeira pela atenção, pelo incentivo e pelas sugestões apresentadas durante a realização deste trabalho.

Ao pós-doutorando Flaviano Oliveira Silvério e ao José Luiz Pereira, técnico do LASA, pela aquisição dos espectros de massas.

Ao técnico Márcio, do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, pela aquisição dos espectros no infravermelho.

Aos professores Elson Santiago de Alvarenga e Sergio Antonio Fernandes, às doutorandas Patrícia Fontes Pinheiro e Vânia Maria Moreira Valente, do LASA, pela amizade e pela aquisição dos espectros de ressonância magnética nuclear.

Ao professor Javier Alcides Ellena e ao doutorando Rodrigo de Souza Corrêa, da Universidade de São Paulo (USP), pela colaboração com os experimentos de difração de raios X.

À Marisa, pela amizade, atenção e presteza.

Aos amigos do LASA pela agradável convivência, pela atenção e pelo companheirismo. Em especial à grande amiga Vânia M. M. Valente, pelo apoio e motivação, fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

À querida amiga Franciny Martins Pilon, grande companheira de todos os momentos, pela amizade, pelo incentivo e pelo bom convívio.

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

BIOGRAFIA

ROSIMEIRE COURA BARCELOS, filha de Sebastião Coura Barcelos e Maria Perpetua Barcelos, nasceu em João Monlevade, Minas Gerais, em 22 de setembro de 1981.

Em maio de 2002, ingressou no Curso de Licenciatura e Bacharelado em Química na Universidade Federal de Viçosa, diplomando-se em março de 2007. Durante este período, foi bolsista de Iniciação Científica do Programa Institucional de Bolsas do PIBIC/CNPq por dois anos, desenvolvendo pesquisas na área de Química dos Produtos Naturais no Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais (LPPN).

Em março de 2007 ingressou no programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração Química Orgânica, em nível de Mestrado, na Universidade Federal de Viçosa, MG. Desenvolveu pesquisas em Síntese Orgânica no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), e em fevereiro de 2009, submeteu-se à defesa de dissertação para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	ix
RESUMO	xi
ABSTRACT	xiii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. A agricultura e os insumos agrícolas	1
1.2. Butenólídeos bioativos	5
2. MATERIAIS E MÉTODOS	14
2.1. Técnicas experimentais	14
2.1.1. Cromatografia em camada delgada	14
2.1.2. Separações cromatográficas em coluna	14
2.1.3. Temperatura de fusão	14
2.2. Técnicas espectroscópicas e espectrométricas	15
2.2.1. Infravermelho	15
2.2.2. Ressonância magnética nuclear	15
2.2.3. Espectrometria de massas	15
2.3. Reagentes e solventes	15
2.3.1. Purificação do metanol (MeOH)	16
2.3.2. Purificação do tetraidrofurano (THF)	16
2.3.3. Purificação do diclorometano (DCM)	16

2.3.4. Purificação da diisopropiletilamina (DIPEA)	16
2.4. Procedimentos sintéticos	17
2.4.1. Síntese da lactona 3,4-dibromofuran-2(5 <i>H</i>)-ona (1)	17
2.4.2. Síntese do 3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (2) e 3-bromo-4-(2-metoxifenil)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (4) pela reação de acoplamento de Suzuki	18
2.4.3. Procedimento geral para a síntese dos análogos aos rubrolídeos (6 - 12) pela reação de alquilidenação	23
2.4.3.1. 5(<i>Z</i>)-3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(3,4-metilenodioxibenzilideno)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (6)	27
2.4.3.2. 5(<i>Z</i>)-3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(4-nitrobenzilideno)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (7)	28
2.4.3.3. 5(<i>Z</i>)-3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(4-trifluorometilbenzilideno)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (8)	29
2.4.3.4. 5(<i>Z</i>)-3-bromo-4-(2-metoxifenil)-5-(3,4-metilenodioxibenzilideno)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (9)	30
2.4.3.5. 5(<i>Z</i>)-3-bromo-4-(2-metoxifenil)-5-(4-nitrobenzilideno)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (10)	31
2.4.3.6. 5(<i>Z</i>)-3-bromo-4-(2-metoxifenil)-5-(4-trifluorometilbenzilideno)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (11)	32
2.4.3.7. 5(<i>Z</i>)-3-bromo-4-(2-metoxifenil)-5-benzilidenofuran-2(5 <i>H</i>)-ona (12)	33
2.5. Análise cristalográfica por difração de raios X de monocristal	34

2.6. Cálculos computacionais	35
2.7. Ensaio biológicos	35
2.7.1. Avaliação da atividade fitotóxica das lactonas (4) e (9) sobre o desenvolvimento radicular de pepino (<i>Cucumis sativus</i>) e de sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>)	35
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
3.1. Síntese da lactona 3,4-dibromofuran-2(5 <i>H</i>)-ona (1)	37
3.2. Síntese das lactonas 3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (2) e 3-bromo-4-(2-metoxifenil)furan-2(5 <i>H</i>)-ona (4)	44
3.3. Síntese dos análogos aos rubrolídeos	59
3.4. A estereoquímica da ligação dupla exocíclica das 4-aryl-3-bromo-5-arylidenofuran-2(5 <i>H</i>)-onas	70
3.5. Ensaio biológicos	76
4. CONCLUSÕES	78
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79

LISTA DE ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/EM	Cromatógrafo a gás/Espectrômetro de massas
COSY	Correlated spectroscopy
D	Dupleto
Dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo duplo dupleto
DI	Dupleto largo
Dt	Duplo tripleto
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
Equiv	Equivalente
HETCOR	Heteronuclear correlation
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
M	Multiplete
m/v	Massa/volume
<i>m/z</i>	Relação massa/carga dos fragmentos do EM
MHz	Megahertz
P.A.	Puro para análise
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

TBDMSOTf	Trifluorometanossulfonato de <i>tert</i> -butildimetilsilila
T _f	Temperatura de fusão
THF	Tetraidrofurano
TMS	Cloreto de tetrametilsilano
v/v	Volume/volume

RESUMO

BARCELOS, Rosimeire Coura, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2009. **Síntese de 4-aril-3-bromo-5-arilidenofuran-2(5H)-onas análogas aos rubrolídeos.** Orientadora: Célia Regina Álvares Maltha. Co-orientadores: Antônio Jacinto Demuner e Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.

Os γ -alquilidenobutenolídeos correspondem a uma família de produtos naturais que possui um grande número de representantes com diversas atividades biológicas. Dentre eles, encontram-se os rubrolídeos, lactonas isoladas a partir de algumas ascídias marinhas, que por sua vez também são reconhecidas como uma fonte de compostos naturais bioativos. Os rubrolídeos apresentam atividades antibiótica, citotóxica e antiinflamatória. Visando contribuir com o estudo dessa classe de compostos, esse trabalho teve como objetivos sintetizar novas arilidenofuranonas análogas aos rubrolídeos e submetê-las a ensaios de atividade fitotóxica e citotóxica. A rota sintética empregada para o preparo das arilidenofuranonas teve como material de partida o ácido mucobrômico, que foi reduzido à lactona 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona utilizando-se boroidreto de sódio e metanol em meio ácido. Após recristalização, a furanona dibromada foi obtida como um sólido branco cristalino, com rendimento de 80%. Posteriormente, essa lactona foi submetida às reações de acoplamento de Suzuki com ácidos arilborônicos. O sistema catalítico foi constituído por bis(acetonitrila)dicloropaládio(II), trifenilarsina e óxido de prata. Subseqüente purificação por cromatografia em coluna resultou na formação das lactonas 3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona e 3-bromo-4-(2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona em 76% e 77% de rendimento, respectivamente. Essas furanonas foram submetidas às reações de alquilidenação com diferentes aldeídos aromáticos substituídos na presença de *tert*-butildimetilsililtrifluorometanossulfonato e diisopropiletilamina. Os adutos aldólicos obtidos foram posteriormente tratados com 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Dessa forma, foram obtidos sete novos análogos aos rubrolídeos, denominados 5(Z)-3-bromo-4-(4-fluoro-2-

metoxifenil)-5-(3,4-metilenodioxibenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (79%), 5(*Z*)-3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(4-nitrobenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (16%), 5(*Z*)-3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(4-trifluorometilbenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (30%), 5(*Z*)-3-bromo-4-(2-metoxifenil)-5-(3,4-metilenodioxibenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (54%), 5(*Z*)-3-bromo-4-(2-metoxifenil)-5-(4-nitrobenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (41%), 5(*Z*)-3-bromo-4-(2-metoxifenil)-5-(4-trifluorometilbenzilideno)furan-2(5*H*)-ona (42%) e 5(*Z*)-3-bromo-4-(2-metoxifenil)-5-benzilidenofuran-2(5*H*)-ona (32%). A confirmação da estereoquímica da ligação dupla exocíclica foi realizada por meio do estudo de difração de raios X. Cálculos computacionais foram realizados e auxiliaram na racionalização do resultado estereoquímico das reações de alquilidação.

ABSTRACT

BARCELOS, Rosimeire Coura, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February of 2009. **Synthesis of 4-aryl-3-bromo-5-arylidenefuran-2(5H)-ones rubrolides analogues**. Adviser: Célia Regina Álvares Maltha. Co-advisers: Antônio Jacinto Demuner and Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.

The γ -alkylidenebutenolides comprise a class of natural products presenting a variety of biological activities. Within this class of substances, there are the rubrolides, lactones isolated from marine ascidians, which are recognized as a source of natural bioactive compounds. Rubrolides are known for its antibiotic, cytotoxic and anti-inflammatory activities. In order to contribute for the knowledge concerning the biological activities of this class of compounds, the present investigation was aimed to synthesize novel arylidenefuranones analogues to rubrolides, and evaluate their phytotoxic and cytotoxic activities. The synthetic route for the preparation of these arylidenefuranones had the mucobromic acid as the starting material which was reduced to 3,4-dibromofuran-2(5H)-one in the presence of sodium borohydrate and methanol in acidic medium. After recrystallization, this brominated furanone was obtained as a white crystalline solid with 80% yield. Afterwards, this lactone was submitted to Suzuki coupling reactions with arylboronic acids. The catalytic system was composed by bis(acetonitrile)dichloropalladium(II), triphenylarsine and silver(II) oxide. Subsequent purification of the crude reaction mixture by column chromatography afforded the lactones 3-bromo-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one and 3-bromo-4-(2-fluoro-2-methoxyphenyl)furan-2(5H)-one in 76% and 77% yield, respectively. Reaction of these furanones with various substituted aromatic aldehydes in the presence of *tert*-butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonate and diisopropylethylamine gave the corresponding aldolic adducts which were not isolated. The adducts were subsequently treated with DBU under refluxing conditions. Thus, seven novel rubrolides analogues were synthesized namely 5(Z)-3-bromo-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylenedioxybenzylidene)

furan-2(5*H*)-one (79%), 5(*Z*)-3-bromo-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-5-(4-nitrobenzylidene)furan-2(5*H*)-one (16%), 5(*Z*)-3-bromo-4-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)-5-(4-trifluoromethylbenzylidene)furan-2(5*H*)-one (30%), 5(*Z*)-3-bromo-4-(2-methoxyphenyl)-5-(3,4-methylenedioxybenzylidene)furan-2(5*H*)-one (54%), 5(*Z*)-3-bromo-4-(2-methoxyphenyl)-5-(4-nitrobenzylidene)furan-2(5*H*)-one (41%), 5(*Z*)-3-bromo-4-(2-methoxyphenyl)-5-(4-trifluoromethylbenzylidene)furan-2(5*H*)-one (42%) and 5(*Z*)-3-bromo-4-(2-methoxyphenyl)-5-benzylidene-furan-2(5*H*)-one (32%). The stereochemistry of the exocyclic double bond was confirmed by X-ray crystallography. Computational calculations were carried out and assisted in the rationalization of the stereochemical outcome of the alkylidenation reactions.

1. INTRODUÇÃO

1.1. A agricultura e os insumos agrícolas

A agricultura mundial vem crescendo anualmente em produtividade e em área cultivada (ARMAS *et al.*, 2005) visando suprir a demanda cada vez maior por alimentos decorrente do contínuo crescimento da população (TEIXEIRA *et al.*, 2008; TEIXEIRA *et al.*, 2007b; SAXENA e PANDEY, 2001). O Brasil, em especial, apresenta um grande potencial de crescimento para sua produção agrícola, pois possui um clima favorável, grandes extensões de áreas agricultáveis ainda não exploradas e alta disponibilidade de água, bem como produtores e agroindústrias com elevado nível tecnológico. A safra 2007/2008 superou a expectativa de volume de produção e de rentabilidade decorrente dos preços mais elevados das *commodities* (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, 2008).

A agricultura é um dos setores econômicos estratégicos para a estabilização da economia brasileira, sendo sua importância exemplificada pela grande participação do complexo agroindustrial no PIB, pela contribuição para o controle da inflação e pelo alto peso dos produtos de origem agrícola na pauta de exportações. O Brasil destaca-se no cenário internacional, sendo alguns dos seus principais produtos café, suco de laranja, grão, farelo e óleo de soja, açúcar, papel e celulose, carnes bovina, suína e de aves (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, 2008).

Uma visão prospectiva do agronegócio brasileiro e mundial para os próximos doze anos foi relatada no estudo “Projeções do Agronegócio Mundial e do Brasil - 2006/07 a 2017/18”, elaborado pela Assessoria de Gestão Estratégica do MAPA (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, 2008). Conforme esse relato, no tocante à produção agrícola brasileira as culturas de algodão, milho e trigo apresentarão os maiores acréscimos de produção. Além disso, também serão observados elevados aumentos produtivos para feijão, mandioca, açúcar e soja. A produção de milho em 2017/18 deverá atingir um valor 30,9% superior ao

obtido em 2006/07. O Brasil será um país chave na determinação do futuro dos preços mundiais do açúcar, permanecendo como líder em produtividade e em exportação. Argentina, Brasil e Estados Unidos representarão 83% da produção mundial de soja. O complexo oleaginoso (soja, mamona) experimentará o maior crescimento entre os vários setores agropecuários até 2010, notadamente por Brasil e Argentina (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, 2008).

As projeções de exportação mostram acentuado dinamismo para alguns produtos, dentre os quais se destacam algodão, milho, soja, açúcar e etanol, que deverão liderar o crescimento das exportações nos próximos anos. Até 2017/2018, as projeções revelam acréscimos expressivos de 60,6%, 59,9% e 222,9% nas exportações de milho, açúcar e etanol, respectivamente. O aumento da produtividade será o fator decisivo para os acréscimos de produção, sendo o aumento total projetado de área das principais lavouras correspondente a 17,6%. Algumas lavouras deverão ter sua área reduzida, o que se deve às mudanças nos sistemas de produção e redução da atratividade financeira dos produtos (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, 2008).

O bom desempenho do setor agrícola brasileiro e mundial decorre do desenvolvimento científico-tecnológico e da utilização de insumos agrícolas, principalmente de fertilizantes, defensivos e máquinas agrícolas, além de técnicas agronômicas melhoradas (ARMAS *et al.*, 2005). Em especial, os agroquímicos ou defensivos agrícolas, que incluem inseticidas, acaricidas, fungicidas, nematicidas e herbicidas, permitem aos fazendeiros o controle de uma variedade de pestes e doenças e dentre elas, as plantas daninhas (BARBOSA *et al.*, 2007).

As plantas daninhas, cuja definição baseia-se na sua indesejabilidade em relação a uma atividade humana, são consideradas um dos mais sérios limitantes à produção agrícola, sendo responsáveis por perdas de produtividade neste setor (SILVA *et al.*, 2001). Elas competem com as culturas de interesse por água, luz e nutrientes, abrigam insetos, patógenos de doenças e nematóides, além de dificultarem ou até mesmo inviabilizarem a colheita. De modo geral, a competição ou interferência originada pela presença de plantas daninhas resulta em prejuízos qualitativos e

quantitativos à produção agrícola (FERRI e VIDAL, 2003; KUDSK e STREIBIG, 2003). Em média, 20 a 30% dos custos de produção de uma lavoura decorrem dos gastos no controle de espécies daninhas (SILVA e SILVA, 2007).

Diante dos prejuízos e problemas que trazem aos agricultores, o controle de espécies daninhas é altamente desejável e necessário. Dentre outros métodos, o uso de herbicidas tem sido adotado como a principal ferramenta para inibir o desenvolvimento ou provocar a morte de plantas daninhas (LEIN *et al.*, 2004). Esses insumos químicos se tornaram parte integrante da agricultura moderna por serem economicamente viáveis e efetivos (RAJ *et al.*, 2003).

De acordo com o Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola (SINDAG), as vendas de defensivos de janeiro/julho de 2008, comparadas ao mesmo período de 2007, apresentaram crescimento de 40%, totalizando R\$ 5.142 milhões. O segmento que mais cresceu foi o de herbicidas (50,34%), ao passo que os segmentos de fungicidas, inseticidas e acaricidas apresentaram acréscimos de 42,57%, 31,12% e 12,46%, respectivamente (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO, 2008).

Apesar dos benefícios oriundos da utilização dos insumos agrícolas e de todo o potencial do setor agrícola brasileiro, o uso abusivo e inadequado dos mesmos aumenta os custos de produção e impossibilita um desempenho mais consistente do sistema produtivo. Os solos estão cada vez mais empobrecidos pelos métodos convencionais que se tornaram mais exigentes em fertilizantes. Além disso, algumas pragas, doenças e plantas daninhas desenvolveram resistência aos agroquímicos, obrigando os agricultores a aplicá-los em quantidades cada vez maiores (KUDSK e STREIBIG, 2003; EDDLESTON *et al.*, 2002).

Estima-se que atualmente existam aproximadamente 307 biótipos de plantas daninhas que apresentam resistência a um ou mais herbicidas (SILVA e SILVA, 2007). No Brasil, também existem relatos do fenômeno da resistência de espécies daninhas (LORENZI, 2006; GAZZIERO *et al.*, 2003), o que torna o seu controle uma tarefa difícil, já que os herbicidas passam a

ser menos efetivos e muitas vezes perdem totalmente a atividade (BARBOSA, 2004).

O vertiginoso crescimento do uso de agroquímicos também traz como consequência direta o aumento dos riscos de contaminação de produtos da agropecuária com resíduos químicos prejudiciais à saúde, assim como promove o desequilíbrio biológico do agroecossistema (POLIDORO *et al.*, 2008; BOLOGNESI, 2003; KUDSK e STREIBIG, 2003). Muitos agroquímicos têm sido removidos do mercado porque são persistentes e acumulam na cadeia alimentar (LEIN *et al.*, 2004). O uso eficiente dos insumos agrícolas constitui uma estratégia relevante pelo prisma ambiental e econômico, como também pela garantia da segurança alimentar.

Dessa forma, torna-se elevada a demanda por novas substâncias bioativas com mecanismos de ação diferentes (DUKE *et al.*, 2000a,b; COSTA *et al.*, 1999), capazes de controlar as plantas daninhas já existentes e também os novos tipos de espécies daninhas que surgem com frequência. Necessita-se de produtos que sejam mais eficazes e seguros para o homem bem como para o meio ambiente (SILVA e SILVA, 2007; WAKABAYASHI e BÖGER, 2004).

Nesse contexto, produtos naturais representam uma estratégia na busca de novos compostos para o controle químico de plantas daninhas, podendo ser utilizados diretamente como herbicidas ou como modelos para o desenvolvimento de novos herbicidas (DUKE *et al.*, 2002; VYVYAN, 2002; DUKE *et al.*, 2000a,b). Os compostos bialafos e fosfonotricina, mostrados na Figura 1, correspondem a herbicidas comercializados atualmente desenvolvidos a partir de metabólitos secundários isolados de bactérias (COPPING e DUKE, 2007; VYVYAN, 2002).

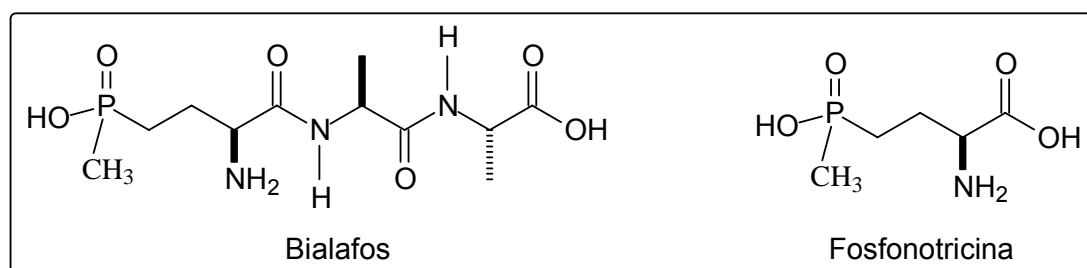


Figura 1 – Herbicidas de origem natural disponíveis comercialmente.

Os sítios moleculares de atuação de herbicidas naturais diferem significativamente dos conhecidos sítios moleculares de atuação dos herbicidas sintéticos (SAXENA e PANDEY, 2001; DUKE *et al.*, 2000b). Aliada à possibilidade da obtenção de compostos que causem menor impacto ambiental, o estudo destes novos mecanismos de ação de herbicidas naturais sobre as plantas daninhas é importante, já que poderia resultar no planejamento de novas classes de herbicidas.

1.2. Butenólídeos bioativos

As furan-2(5H)-onas, também denominadas Δ^3 -butenólídeos, são γ -lactonas que apresentam o anel lactônico de cinco membros com estrutura α,β -insaturada (Figura 2). Os butenólídeos têm sido isolados de esponjas, algas, plantas, borboletas e outros insetos (DE SOUZA, 2005). Eles representam um grande número de produtos naturais e juntamente com seus análogos, são de interesse medicinal e biológico (NEGISHI e KOTORI, 1997).

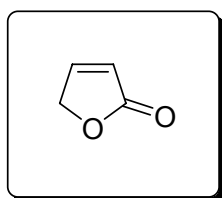


Figura 2 – Estrutura geral dos compostos Δ^3 -butenólídeos.

As furanonas α,β -insaturadas são importantes intermediários em síntese orgânica e, nos últimos anos, têm atraído considerável atenção dos pesquisadores. O anel furan-2(5H)-ona ocorre como subunidade estrutural em um grande número de produtos naturais e sintéticos que detêm diversas atividades biológicas, tais como potencial inseticida, bactericida, fungicida, antibiótico, anticancerígeno, antiinflamatório, antimalárico e inibidor alérgico (BENMEDDAH *et al.*, 2007; PILLAY *et al.*, 2007; SONG *et al.*, 2006; DE SOUZA, 2005; KABALKA *et al.*, 2004; BELLINA *et al.*, 2003).

Algumas furan-2(5H)-onas possuem um substituinte alquilideno localizado na posição γ , sendo conhecidas genericamente como γ -alquilidenobutenólídeos ou γ -alquilidenofuran-2(5H)-onas. A estrutura geral de tais compostos está mostrada na Figura 3.

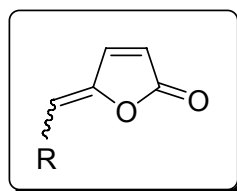


Figura 3 – Estrutura geral dos γ -alquilidenobutenólídeos.

Estes compostos podem existir como estereoisômeros *Z* ou *E*, de acordo com a configuração da dupla ligação exocíclica. A maioria dos γ -alquilidenobutenólídeos de ocorrência natural é caracterizada pela configuração *Z*. Poucos γ -alquilidenobutenólídeos com a configuração *E* ocorrem na natureza (NEGISHI e KOTORA, 1997).

Durante as últimas décadas, um número crescente de γ -alquilidenobutenólídeos de estereoquímica definida foi isolado de fontes naturais. Muitos membros dessa família de compostos apresentam importantes atividades biológicas (Figura 4), como por exemplo, a basidalina e os goniobutenólídeos A-B, que exibem atividade citotóxica (LATTMANN *et al.*, 2005; MUKAI *et al.*, 1996; KOTORA e NEGISHI, 1996; SHING *et al.*, 1995). A peridinina, um dos mais complexos γ -alquilidenobutenólídeos já identificados, participa da fotossíntese marinha de dinoflagelados (VAZ *et al.*, 2005). O lissoclinólídeo e a protoanemonina possuem atividade antibiótica (FÁKOVÁ *et al.*, 2005; RICHARDSON e IRELAND, 2004). A substância 3-metil-2*H*-furo[2,3-*c*]piran-2-ona é conhecida por ativar a germinação de sementes (SUN *et al.*, 2008; FLEMATTI *et al.*, 2004), ao passo que a inibição da biossíntese do colesterol é observada com os compostos xerulina, ácido xerulínico e diidroxerulina (NEGISHI *et al.*, 2005; KUHN *et al.*, 1990).

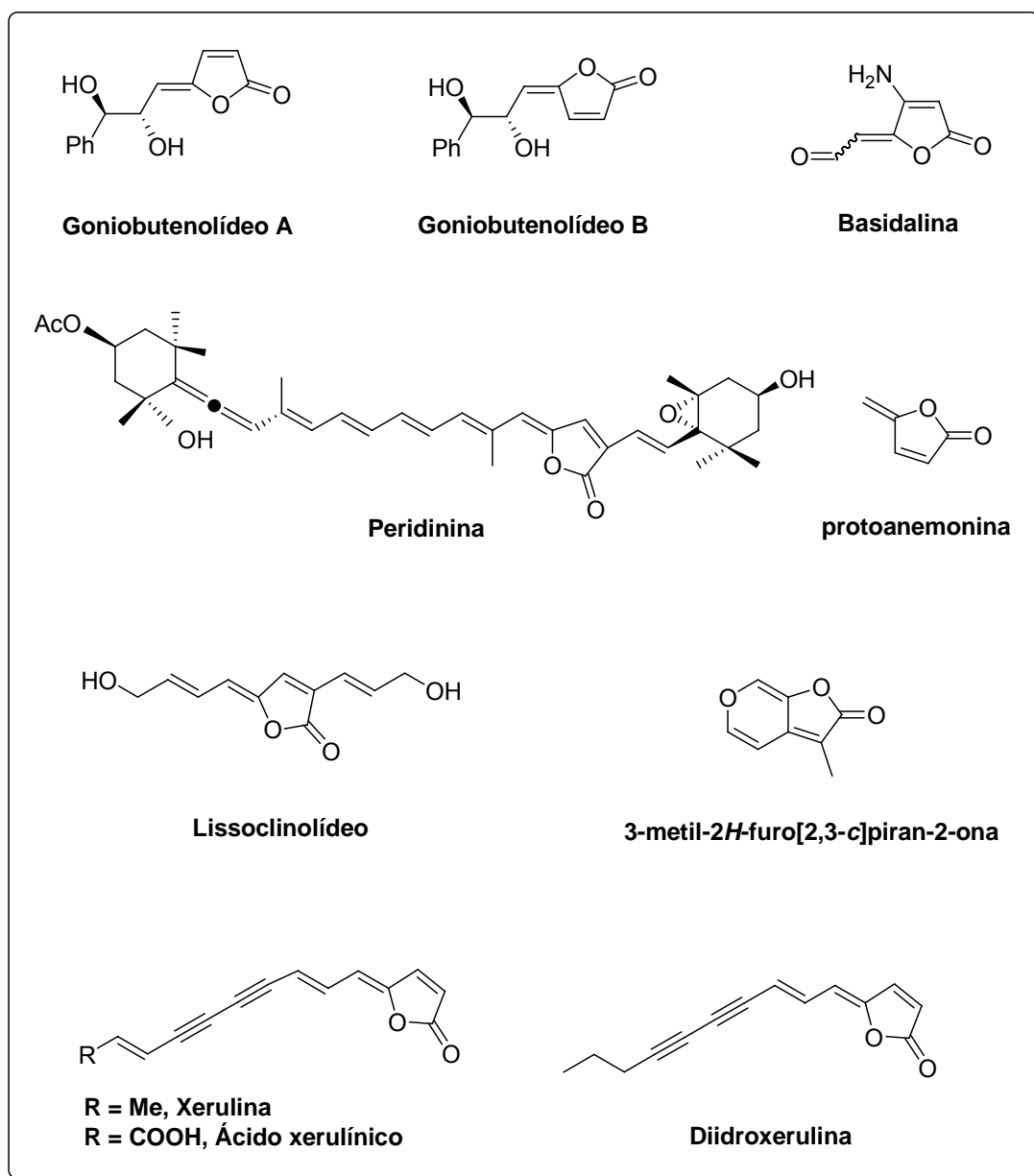


Figura 4 – Exemplos de γ -alquilidenobutenolídeos isolados de fontes naturais.

Os γ -alquilidenobutenolídeos têm sido considerados alvos sintéticos atrativos, o que se deve às importantes propriedades biológicas, bem como à diversidade estrutural exibida por essa classe de compostos. Dessa forma, o desenvolvimento de métodos eficientes e convenientes para a construção de furanonas substituídas é um objetivo proeminente. Diversos artigos de revisão têm abordado metodologias eficazes para a obtenção dessa classe de compostos (FLYNN e OGILVIE, 2007; DE SOUZA, 2005; ROSSI e

BELLINA, 2002; CARTER *et al.*, 2002; BRÜCKNER, 2001; NEGISHI e KOTORA, 1997; RAO, 1976).

Dentre os numerosos produtos fitotóxicos de origem natural encontra-se a cianobacterina (Figura 5), um metabólito secundário isolado da alga azul-verde *Scytonema hofmanni* (PIGNATELLO *et al.*, 1983; GLEASON e PAULSON, 1984). Na concentração de $5 \mu\text{mol L}^{-1}$, essa lactona é tóxica a outras cianobactérias e também inibe o crescimento de algas eucarióticas e de várias angiospermas monocotiledôneas e dicotiledôneas (GLEASON e PAULSON, 1984; GLEASON e BAXA, 1986; ISHIBASHI *et al.*, 2005; JONG *et al.*, 1984).

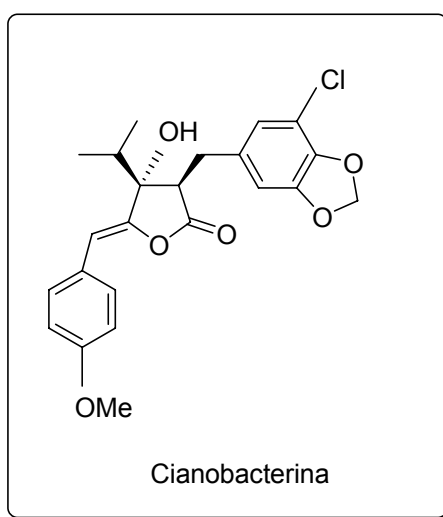


Figura 5 – Estrutura da cianobacterina.

Os microorganismos não-fotossintetizantes não são afetados pela cianobacterina (GLEASON e BAXA, 1986), que age inibindo o transporte de elétrons no sistema II durante a fotossíntese, semelhantemente aos herbicidas 3-(3,4-diclorofenil)-1,1-dimetiluréia (DCMU) e atrazina (GLEASON e PAULSON, 1984). Entretanto, este algicida especificamente danifica a membrana tilacóide de cloroplastos sem afetar outras membranas celulares, sendo o seu modo de ação diferente dos herbicidas convencionais (GLEASON, 1990; GLEASON e CASE, 1986).

Os nostoclídeos (Figura 6) são γ -alquilidenobutenolídeos isolados a partir da alga verde-azul *Nostoc* sp., encontrada no líquen *Peltigera canina* (XUEMIN *et al.*, 1993). Estes compostos apresentam moderada citotoxicidade (KAR *et al.*, 2005).

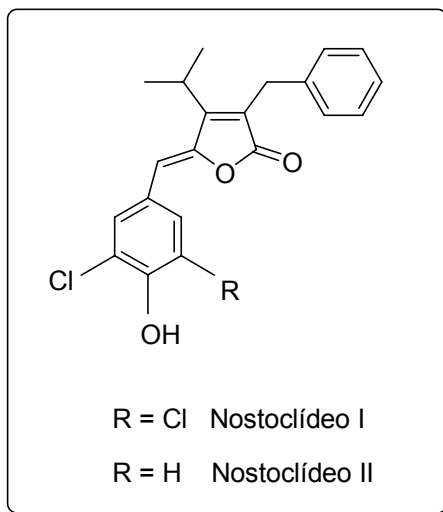


Figura 6 – Estruturas dos nostoclídeos I e II.

Os nostoclídeos e a cianobacterina apresentam semelhança estrutural. Esses compostos têm em comum um substituinte benzila na posição α , um grupo isopropila em β e um grupo arilideno em γ . Considerando-se tais similaridades estruturais, surgiu o interesse pelo estudo do potencial fitotóxico dos nostoclídeos, cujo projeto encontra-se em desenvolvimento no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa.

Dessa forma, os nostoclídeos I e II foram inseridos no programa de busca por novas substâncias bioativas tendo como modelo compostos de origem natural, sendo utilizados como “lead structures” para o desenvolvimento de novos herbicidas (BARBOSA *et al.*, 2008; TEIXEIRA *et al.*, 2008; BARBOSA *et al.*, 2007). Até o momento, um total de cinquenta e sete compostos do tipo 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5H)-onas (Figura 7), desprovidos do grupo isopropila, foram sintetizados e submetidos a testes

para avaliação da atividade fitotóxica (BARBOSA *et al.*, 2008; TEIXEIRA *et al.*, 2008; BARBOSA *et al.*, 2007).

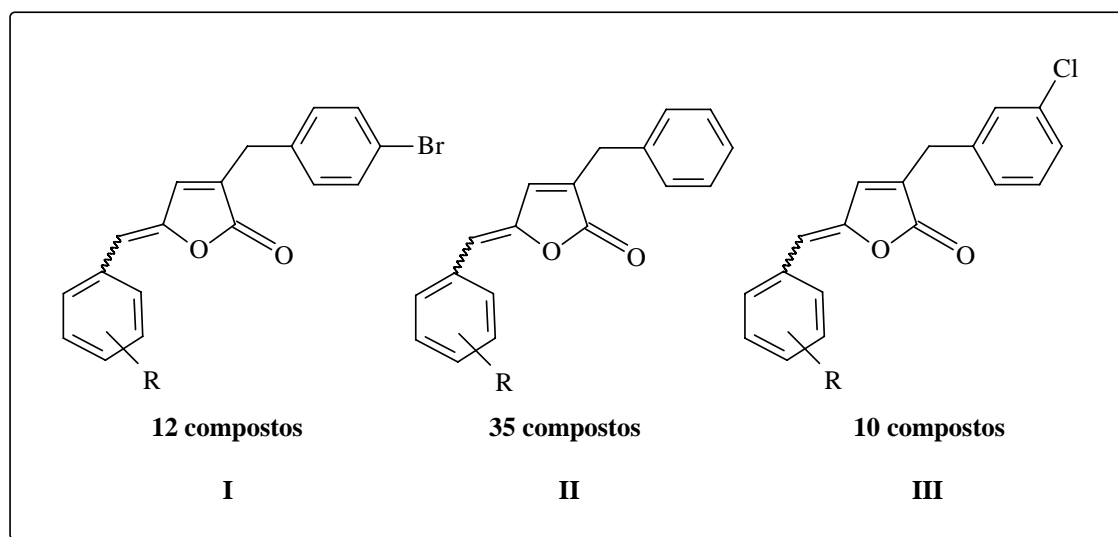


Figura 7 – Estrutura geral de diferentes análogos aos nostoclídeos (BARBOSA *et al.*, 2008; TEIXEIRA *et al.*, 2008; BARBOSA *et al.*, 2007).

Vários análogos dos tipos I e II são capazes de inibir o transporte de elétrons, *in vitro*, da água para o ferricianeto de potássio ($K_3Fe[CN]_6$), em cloroplastos isolados de espinafre (reação de Hill) (TEIXEIRA *et al.*, 2008; BARBOSA *et al.*, 2007). Algumas dessas lactonas análogas aos nostoclídeos exibiram moderada citotoxicidade (TEIXEIRA *et al.*, 2007a). Além disso, foi observado que os compostos do tipo III apresentaram efeito inibitório sobre o crescimento radicular de *Sorghum bicolor* (sorgo) e *Cucumis sativus* (pepino) (BARBOSA *et al.*, 2008).

Dentre os γ -alquilidenobutenolídeos, os compostos conhecidos como rubrolídeos despertaram interesse nesse estudo. Essas lactonas têm sido isoladas a partir de algumas ascídias marinhas. Produtos naturais marinhos representam uma promissora fonte para a descoberta de novos agentes agroquímicos (PENG *et al.*, 2003), e as ascídias, por sua vez são reconhecidas como uma fonte de produtos naturais bioativos (JHA e ZI-RONG, 2004; ORTEGA *et al.*, 2000; CARROL *et al.*, 1999).

Em 1991, os rubrolídeos A-F (Figura 8) foram descritos por MIAO e ANDERSEN como metabólitos da ascídia *Ritterella rubra*. Esses compostos

demonstraram potencial antibiótico e moderada inibição das proteínas fosfatases.

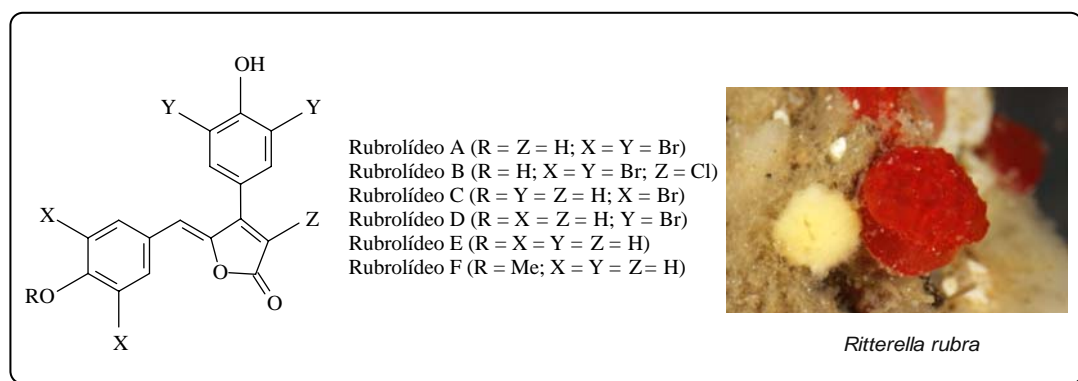


Figura 8 – Estruturas dos rubrolídeos A-F e foto da ascídia *Ritterella rubra*.

Em 2000, os rubrolídeos I-N (Figura 9) foram descritos por ORTEGA *et al.*, sendo encontrados na ascídia *Synoicum blochmanni*. Algumas dessas furanonas exibiram significativa citotoxicidade contra diferentes células tumorais (CHAVAN *et al.*, 2007).

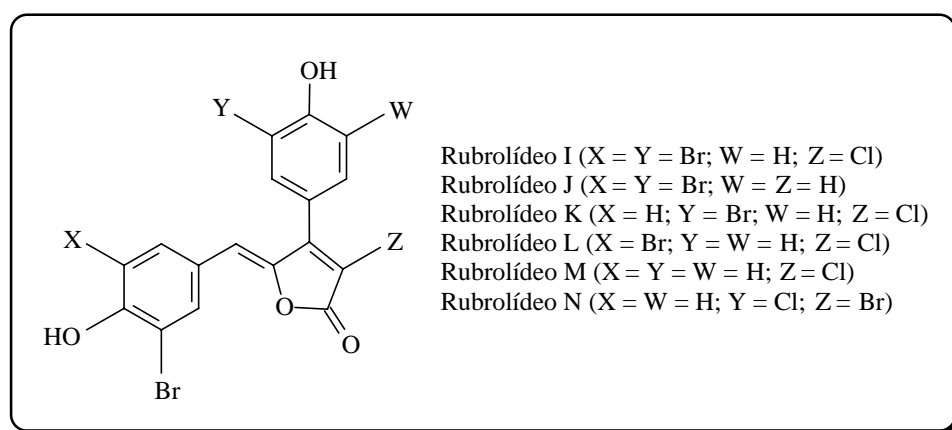


Figura 9 – Estruturas dos rubrolídeos I-N.

Recentemente, em 2007, PEARCE *et al.* isolaram de uma ascídia do gênero *Synoicum* o rubrolídeo O (Figura 10), como uma mistura de estereoisômeros. Esses mais novos membros dos rubrolídeos apresentaram atividade antiinflamatória sobre células humanas, *in vitro*.

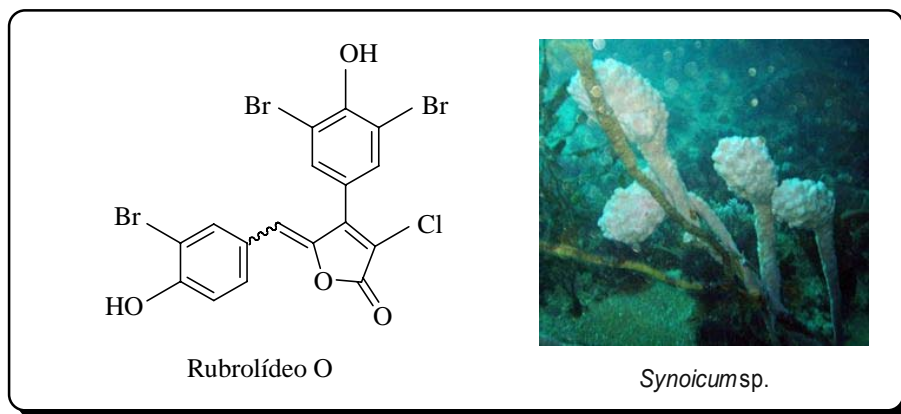


Figura 10 – Estrutura do rubrolídeo O e foto da ascídia *Synoicum* sp.

Diante da similaridade estrutural existente entre os nostoclídeos e os rubrolídeos, vislumbrou-se a possibilidade de que estes também apresentassem atividade herbicida. Dessa forma, planejou-se a síntese e a avaliação da fitotoxicidade de novos análogos aos rubrolídeos.

O estudo dos nostoclídeos mostrou uma maior atividade fitotóxica para compostos contendo grupos nitro e trifluorometila no anel benzilideno. Assim sendo, a síntese dos análogos aos rubrolídeos (Figura 11) foi planejada de forma a introduzir o anel benzilideno contendo esses substituintes. Além disso, pretendeu-se observar a influência do átomo de bromo no carbono α e de um grupo fenila no carbono β .

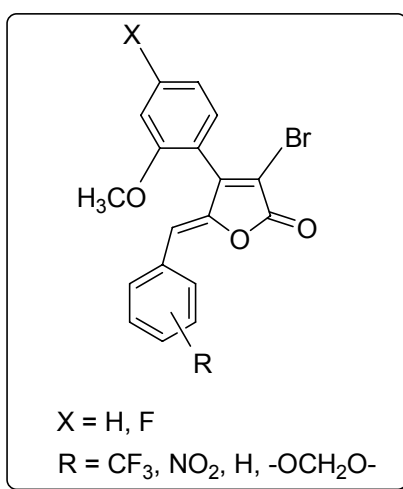
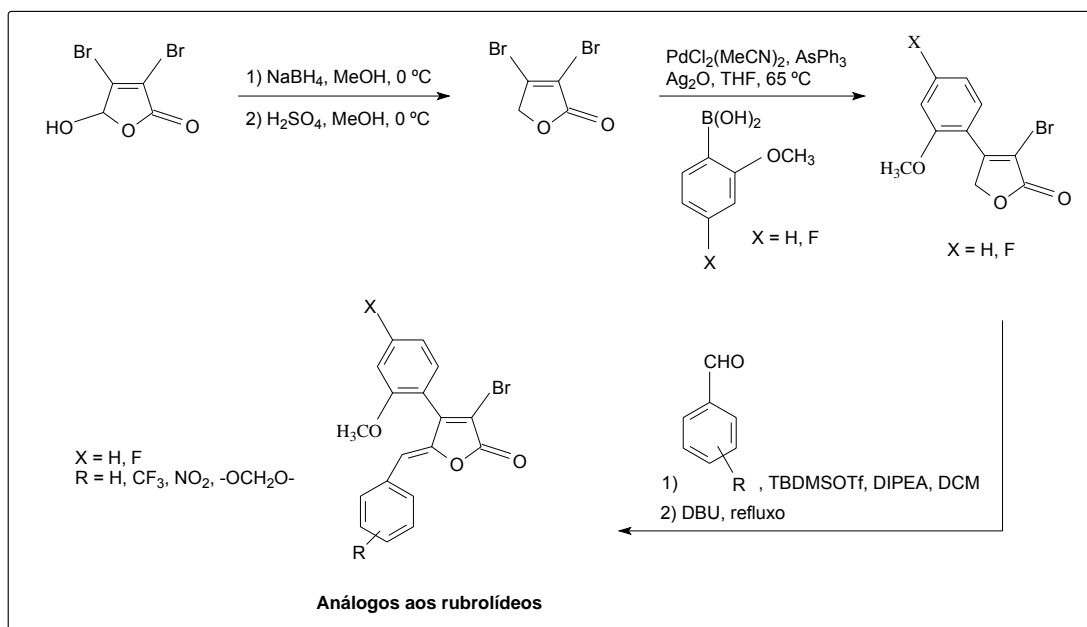


Figura 11 – Estrutura geral dos análogos aos rubrolídeos sintetizados.

A rota sintética para preparação das 4-aryl-3-bromo-5-arylidenofuran-2(5*H*)-onas análogas aos rubrolídeos foi baseada nos trabalhos publicados por BELLINA *et al.* (2001) e TEIXEIRA *et al.* (2008). A rota sintética, constituída de três etapas, está representada no Esquema 1.



Esquema 1 – Rota sintética para preparação de análogos aos rubrolídeos.

Utilizou-se como material de partida o ácido mucobromídico, que foi reduzido à lactona dibromada empregando-se boridreto de sódio (NaBH_4) em meio ácido e metanol como solvente. A segunda etapa da rota sintética consistiu na reação de acoplamento de Suzuki entre um ácido arilborônico e o composto dibromado, o que levou à formação das 4-aryl-3-bromofuran-2(5*H*)-onas. A etapa chave da síntese consistiu na reação de alquilidação entre aldeídos aromáticos apropriados e as lactonas produzidas anteriormente, obtendo-se as novas arilidenofuranonas desejadas, análogas aos rubrolídeos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Técnicas experimentais

2.1.1. Cromatografia em camada delgada

Para a cromatografia em camada delgada (CCD) analítica foram preparadas placas de sílica (sílica-gel 60G - F254 com indicador de fluorescência) com 0,25 mm de espessura, por meio de uma mistura na proporção de 1:2 de sílica/água. Em algumas situações foram utilizadas placas cromatográficas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio POLYGRAM-UV₂₅₄ 0,20 mm MACHEREY – NAGEL (20 x 20 cm).

Após a eluição, as placas de CCD foram observadas em uma câmara contendo luz ultravioleta ($\lambda = 254$ e 365 nm) e reveladas com solução aquosa de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 e 5 mL de NaOH 5% em 300 mL de água) ou com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (12 g de $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ em 250 mL de etanol) (CASEY *et al.*, 1990).

2.1.2. Separações cromatográficas em coluna

Para as purificações por cromatografia em coluna utilizou-se sílica-gel 60 (70-230 mesh e 230-400 mesh), como fase estacionária. Os solventes empregados como eluentes foram previamente destilados. A sílica foi recuperada para posterior reutilização, de acordo com procedimento descrito por TEIXEIRA *et al.* (2003).

2.1.3. Temperatura de fusão

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

2.2. Técnicas espectroscópicas e espectrométricas

2.2.1. Infravermelho

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos por meio de pastilhas de KBr contendo 1% (m/m) do composto em espectrofotômetro PERKIN ELMER SPECTRUM 1000 (Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa - UFV).

2.2.2. Ressonância magnética nuclear

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

2.2.3. Espectrometria de massas

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. As análises foram realizadas via inserção direta no espectrômetro de massas, utilizando-se as seguintes condições:

- Temperatura do detector: 250 °C, variação de temperatura: 40 °C/min até 60 °C e 80 °C/min até 300 °C.

2.3. Reagentes e solventes

Em toda a rota sintética foram utilizados solventes anidros destilados e reagentes de grau P.A., adquiridos comercialmente.

2.3.1. Purificação do metanol (MeOH)

A um balão de 500 mL foram adicionados 2,5 g de magnésio, 0,25 g de iodo molecular e 50 mL de metanol. Deixou-se o sistema sob refluxo durante uma hora. Após esse tempo, adicionaram-se 250 mL de metanol ao balão, mantendo-se a mistura sob refluxo por 2 horas. Posteriormente, o metanol anidro foi destilado e devidamente armazenado sobre peneira molecular 4 Å em um frasco de vidro âmbar devidamente vedado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.3.2. Purificação do tetraidrofurano (THF)

A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de THF e 12,0 g de hidreto de cálcio, submetendo-se a mistura ao refluxo por 24 horas. Em seguida, destilou-se o THF, transferindo-o para outro balão de 500 mL contendo sódio metálico. A mistura foi novamente aquecida e mantida sob refluxo por uma hora. Decorrido esse período, adicionou-se benzofenona, deixando o sistema sob refluxo até que a mistura reagente adquirisse a coloração azul. Posteriormente, destilou-se o THF anidro armazenando-o sobre peneira molecular 4 Å em um recipiente devidamente vedado e sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.3.3. Purificação do diclorometano (DCM)

A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de diclorometano e 3 g de hidreto de cálcio, deixando-se o sistema sob refluxo durante três horas. Em seguida, destilou-se o diclorometano anidro, armazenando-o sobre peneira molecular 4 Å em um recipiente fechado e sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

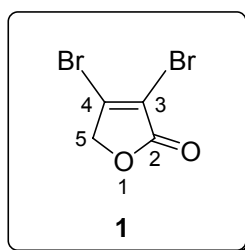
2.3.4. Purificação de diisopropiletilamina (DIPEA)

A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de diisopropiletilamina sobre lentilhas de hidróxido de potássio. A mistura foi

refluxada por duas horas. Após este período, a diisopropiletilamina foi destilada e armazenada sobre lentilhas de hidróxido de potássio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.4. Procedimentos sintéticos

2.4.1. Síntese da lactona 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (1)



O procedimento descrito a seguir foi baseado no trabalho publicado por BELLINA *et al.* (2001).

A um balão bitubulado de fundo redondo (250 mL) adicionou-se uma solução de ácido mucobrômico (7,17 g; 27,80 mmol) em metanol anidro (40 mL). O sistema foi resfriado a 0 °C em banho de gelo, com posterior adição de NaBH₄ (1,58 g; 41,70 mmol), em pequenas porções. A mistura resultante foi mantida sob agitação por 15 minutos a 0 °C. A seguir, adicionou-se uma solução de ácido sulfúrico concentrado (1,5 mL) em metanol (14 mL), previamente resfriada a 0 °C, mantendo-se a mistura resultante sob agitação por 15 minutos. Decorrido esse período, a mistura foi diluída com éter dietílico (375 mL) e lavada (4 x 50 mL) com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio (MgSO₄) anidro e concentrada sob pressão reduzida. Recristalizou-se o sólido formado em uma mistura de hexano-éter dietílico 1:1 (v/v), levando à formação da lactona **1** como cristais brancos em forma de agulha (5,37 g; 22,21 mmol; 80% de rendimento).

Característica: sólido branco.

T_f = 89,9 – 90,5 °C. [(T_f literatura = 90 – 91 °C); BELLINA *et al.*, 2001].

CCD: $R_f = 0,29$ (hexano-DCM 1:1 v/v).

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 1758, 1606, 1429, 1339, 1216, 1096, 1023, 992, 981, 868, 749, 717, 584, 472.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 4,87 (s, 2H; H-5).

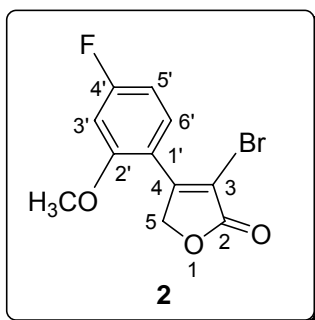
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 74,4 (C-5); 114,9 (C-3); 143,8 (C-4); 166,9 (C-2).

EM, m/z (%): 244 ($[\text{M}+4]^{++}$, $\text{C}_4\text{H}_2\text{Br}_2\text{O}_2$, 12); 242 ($[\text{M}+2]^{++}$, 24); 240 (M^{++} , 9); 215 (7); 213 (15); 211 (8); 163 (98); 161 (100); 133 (23); 131 (20); 119 (27); 117 (28); 107 (16); 105 (23); 81 (15); 79 (13); 53 (33); 38 (87); 37 (58).

2.4.2. Síntese do 3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona (2) e 3-bromo-4-(2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona (4) pela reação de acoplamento de Suzuki

O procedimento descrito a seguir foi baseado no trabalho publicado por BELLINA *et al.* (2001).

- Síntese do 3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona (2)



Em um balão bitubulado de fundo redondo (150 mL), sob atmosfera de nitrogênio e acoplado a um condensador, adicionou-se uma solução da

lactona 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona **1** (1,21 g; 5,00 mmol) em THF anidro (40 mL). Em seguida, foram adicionados o ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborônico (0,94 g; 5,50 mmol), juntamente com Ag₂O (3,48 g; 14,98 mmol), AsPh₃ (0,31 g; 1,00 mmol) e PdCl₂(CH₃CN)₂ (0,07 g; 0,25 mmol). A mistura reagente foi mantida sob agitação constante à temperatura de 65 °C. Após 24 horas, verificou-se por meio do monitoramento por CCD que todo o ácido borônico havia sido consumido. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (250 mL) e filtrada utilizando-se Celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, resultando em um material de coloração escura. Esse material foi fracionado em coluna de sílica-gel empregando-se um gradiente de eluição com as misturas de solventes hexano-diclorometano 3:1; 2:1; 1:1 e 1:2 v/v. Esse procedimento resultou na formação do composto **2** com rendimento de 76% (0,73 g; 2,54 mmol), assim como no isolamento da substância **3** (0,34 g; 1,36 mmol). A porcentagem de recuperação da lactona **1** correspondeu a 33%.

Característica: sólido branco.

$T_f = 150,0 - 151,0$ °C

CCD: $R_f = 0,34$ (hexano-DCM 1:2 v/v).

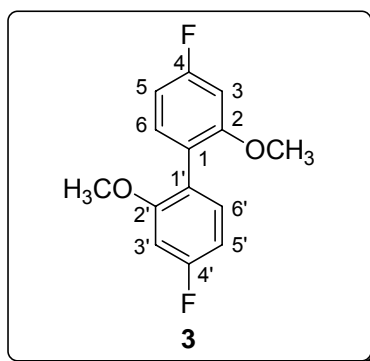
IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{max}$: 3089, 3015, 2995, 2985, 2941, 1757, 1607, 1586, 1495, 1467, 1458, 1448, 1410, 1349, 1307, 1281, 1191, 1158, 1114, 1059, 1031, 987, 955, 835, 752, 730, 625, 583, 544, 455.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,87 (s, 3H; 2'-OCH₃); 5,24 (s, 2H; H-5); 6,71 (dd, 1H, $J_{3',F} = 10,5$; $J_{3',5'} = 2,4$; H-3'); 6,80 (ddd, 1H, $J_{5',6'} = 8,7$; $J_{5',F} = 7,8$; $J_{5',3'} = 2,4$; H-5'); 7,85 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 8,7$; $J_{6',F} = 6,3$; H-6').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 56,2 (2'-OCH₃); 73,6 (C-5); 100,1 (d, $J_{\text{C,F}} = 25,7$; C-3'); 108,1 (C-3); 108,2 (d, $J_{\text{C,F}} = 21,8$; C-5'); 115,0 (d, $J_{\text{C,F}} = 3,4$; C-1'); 131,8 (d, $J_{\text{C,F}} = 10,9$; C-6'); 156,6 (C-4); 159,2 (d, $J_{\text{C,F}} = 9,8$; C-2'); 165,5 (d, $J_{\text{C,F}} = 251,3$; C-4'); 169,9 (C-2).

EM, m/z (%): 288 ($[\text{M}+2]^{++}$, $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrFO}_3$, 40); 286 ($[\text{M}]^{++}$, 41); 259 (37); 257 (37); 244 (15); 242 (16); 207 (100); 179 (29); 163 (14); 149 (64); 123 (38); 107 (35); 101 (41); 84 (32); 75 (25); 74 (25); 57 (27); 51 (31); 50 (19).

- Dados referentes ao composto 4,4'-difluoro-2,2'-dimetoxibifenila (3)



Característica: sólido branco.

$T_f = 108,4 - 109,4$ °C

CCD: $R_f = 0,35$ (hexano-DCM 3:1 v/v).

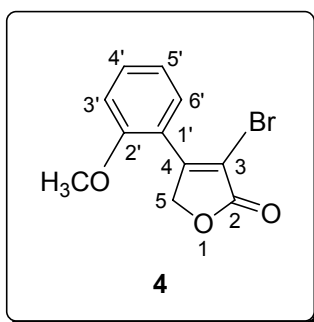
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3079, 3040, 3015, 2972, 2944, 2923, 2876, 2841, 1604, 1595, 1491, 1467, 1445, 1406, 1303, 1271, 1250, 1191, 1149, 1107, 1030, 1005, 942, 841, 820, 807, 792, 734, 616, 545, 516, 461.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,76 (s, 6H; 2-OCH₃/2'-OCH₃); 6,68-6,74 (m, 4H; H-3/ H-3', H-5/ H-5'); 7,15 (dd, 2H, $J_{6,5} = J_{6',5'} = 8,7$; $J_{6,F} = J_{6',F'} = 6,9$; H-6/ H-6').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 56,1 (2-OCH₃/2'-OCH₃); 99,5 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 25,1; C-3/ C-3'); 106,9 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 21,2; C-5/C-5'); 122,8 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 3,2; C-1/C-1'); 132,3 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 9,8; C-6/C-6'); 158,4 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 9,8; C-2/C-2'); 163,4 (d, $J_{\text{C,F}}$ = 243,8; C-4/C-4').

EM, m/z (%): 250 ($[\text{M}]^{+}$, 100); 235 (21); 220 (48); 204 (44); 192 (10); 175 (13); 164 (17); 139 (16); 57 (12).

- Síntese do 3-bromo-4-(2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona (4)



A lactona **4** foi preparada utilizando-se o mesmo procedimento experimental descrito para a síntese do composto **2**. Entretanto, nessa reação foi empregado o ácido 2-metoxifenilborônico (0,84 g; 5,50 mmol). O material resultante foi fracionado em coluna de sílica-gel empregando-se um gradiente de eluição com as misturas de solventes hexano-diclorometano 3:1; 2:1; 1:1 e 1:2 v/v. Esse procedimento levou à formação da furanona **4** com rendimento de 77% (0,73 g; 2,71 mmol). Novamente, houve o homoacoplamento do ácido borônico, sendo isolada a biarila **5** (0,23 g; 1,07 mmol). A porcentagem de recuperação da lactona **1** correspondeu a 30%.

Característica: sólido branco.

T_f = 106,9 – 107,9 °C

CCD: R_f = 0,37 (hexano-DCM 1:2 v/v).

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3070, 2986, 2958, 2930, 2849, 1775, 1617, 1601, 1489, 1473, 1457, 1439, 1341, 1312, 1297, 1266, 1250, 1181, 1122, 1067, 1043, 1026, 1016, 983, 935, 881, 847, 784, 749, 723, 649, 567, 491.

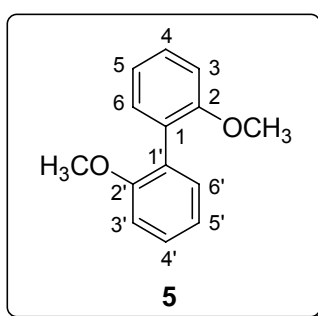
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,87 (s, 3H; 2'- OCH_3); 5,26 (s, 2H; H-5); 6,99 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 8,4$; $J_{3',5'} = 1,2$; H-3'); 7,08 (dt, 1H, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 7,5$; $J_{5',3'} = 1,2$; H-5'); 7,47 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 8,4$; $J_{4',5'} = 7,5$; $J_{4',6'} = 1,8$; H-4'); 7,80 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 7,5$; $J_{6',4'} = 1,8$; H-6').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 55,8 (2'- OCH_3); 73,8 (C-5); 108,1 (C-3); 111,6 (C-3'); 118,8 (C-1'); 121,1 (C-5'); 130,3 (C-6'); 132,9 (C-4'); 157,4 (C-4)*; 157,8 (C-2')*; 170,1 (C-2).

* Essas atribuições podem estar invertidas.

EM, m/z (%): 270 ($[\text{M}+2]^{++}$, $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrO}_3$, 34); 268 ($[\text{M}]^{++}$, 35); 241 (30); 239 (32); 226 (11); 224 (12); 189 (100); 161 (17); 145 (23); 133 (36); 131 (51); 115 (22); 105 (75); 102 (33); 89 (38); 77 (46); 63 (30); 51 (44); 50 (27).

- Dados referentes ao composto 2,2'-dimetoxibifenila (5)



Característica: sólido branco.

$T_f = 151,7 - 152,6$ °C

CCD: $R_f = 0,29$ (hexano-DCM 3:1 v/v).

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3057, 3024, 2961, 2929, 2834, 1590, 1501, 1481, 1456, 1429, 1299, 1284, 1255, 1236, 1227, 1172, 1664, 1126, 1111, 1055, 1022, 1001, 936, 864, 810, 785, 766, 743, 613, 575, 548, 515, 447.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,79 (s, 6H; 2-OCH₃/2'-OCH₃); 6,99 (dl, 2H, $J_{3,4} = J_{3',4'} = 8,1$; H-3/ H-3'); 7,02 (dt, 2H, $J_{5,4} = J_{5,6} = J_{5',4'} = J_{5',6'} = 7,5$; $J_{5,3} = J_{5',3'} = 1,2$; H-5/ H-5'); 7,27 (ddd, 2H, $J_{6,5} = J_{6',5'} = 7,5$; $J_{6,4} = J_{6',4'} = 1,8$; $J_{6,3} = J_{6',3'} = 0,3$; H-6/ H-6'); 7,35 (ddd, 2H, $J_{4,3} = J_{4',3'} = 8,1$; $J_{4,5} = J_{4',5'} = 7,5$; $J_{4,6} = J_{4',6'} = 1,8$; H-4/ H-4').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 55,9 (2-OCH₃/2'-OCH₃); 111,4 (C-3/C-3'); 120,6 (C-5/C-5'); 128,1 (C-1/C-1'); 128,8 (C-4/C-4'); 131,7 (C-6/C-6'); 157,3 (C-2/C-2').

EM, m/z (%): 214 ($[\text{M}]^+$, 100); 199 (18); 184 (34); 168 (22); 139 (17); 128 (20); 115 (14); 102 (10); 91 (11); 86 (24); 84 (37); 77 (9); 63 (17); 51 (39).

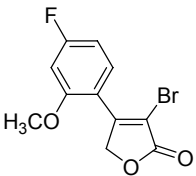
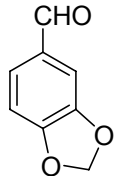
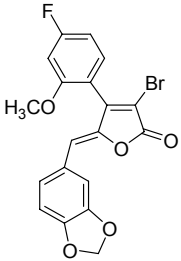
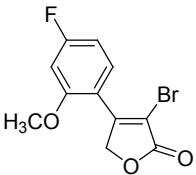
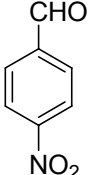
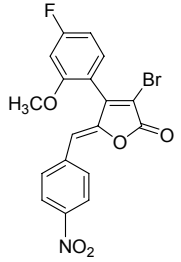
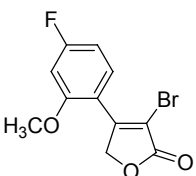
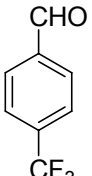
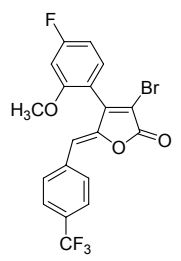
2.4.3. Procedimento geral para a síntese dos análogos aos rubrolídeos (6 - 12) pela reação de alquilidação

O procedimento geral descrito a seguir utilizado para o preparo das arilidenofuranonas **6 - 12** foi baseado no trabalho publicado por BELLINA *et al.* (2001), modificado por TEIXEIRA *et al.* (2008). Ressalta-se que os compostos **6 - 8** foram sintetizados a partir da lactona **2**, enquanto a furanona **4** foi a precursora dos análogos **9 - 12**. Além disso, em cada caso foi empregado o aldeído correspondente.

Em um balão bitubulado de fundo redondo (25 mL), sob atmosfera de nitrogênio, adicionaram-se a 4-aril-3-bromo-furan-2(5H)-ona dissolvida em 3 mL de DCM anidro, TBDMSOTf, DIPEA e o aldeído apropriado. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. Decorrido esse período, a mesma foi refluxada e posteriormente adicionou-se DBU, mantendo-se o refluxo por uma hora. Transferiu-se a mistura reagente para

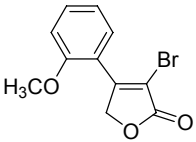
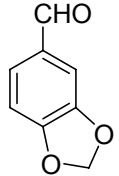
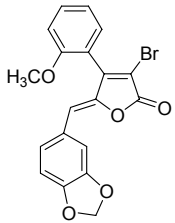
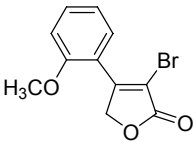
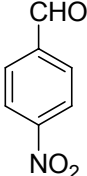
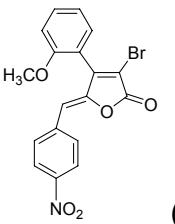
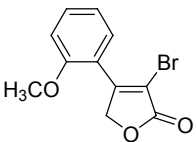
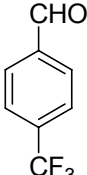
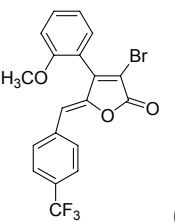
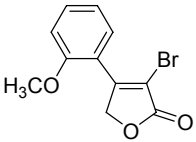
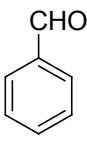
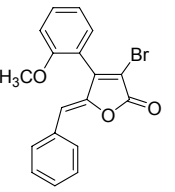
um funil de separação, empregando-se 70 mL de DCM. A fase orgânica resultante foi lavada com solução aquosa de HCl 3 mol L⁻¹ (2 x 25 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 25 mL). Em seguida, a mesma foi seca com MgSO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi fracionado em coluna de sílica-gel. Foram obtidas algumas frações puras com o produto desejado. As demais frações impuras foram reunidas e posteriormente purificadas por meio de recristalização, empregando-se uma mistura de hexano-DCM. Esse procedimento resultou na obtenção dos análogos aos rubrolídeos **6 - 12**, com rendimentos variando entre 16% e 79%. A Tabela 1 apresenta as quantidades de reagentes utilizadas nessas reações.

Tabela 1 – Quantidades de reagentes utilizadas no preparo dos análogos aos rubrolídeos **6 - 12**

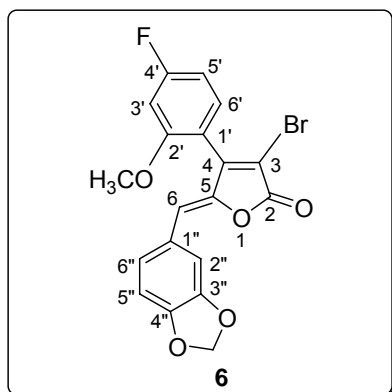
Lactona (g; mmol)	Aldeído (g; mmol)	TBDMSOTf (μ L; mmol)	DIPEA (μ L; mmol)	DBU (μ L; mmol)	Eluente para cromatografia em coluna	Análogos	Rendimento (mg; %)
 (0,10; 0,35)	 (0,06; 0,42)	96; 0,42	122; 0,70	105; 0,70	Hexano/DCM 1:1 v/v	 (6)	115; 79
 (0,10; 0,35)	 (0,05; 0,42)	96; 0,42	122; 0,70	105; 0,70	Hexano/DCM 3:2 v/v	 (7)	24; 16
 (0,20; 0,70)	 (0,15; 0,84)	193; 0,84	244; 1,40	209; 1,40	Hexano/DCM 2:1 v/v	 (8)	91; 30

Continua...

Tabela 1, Cont.

Lactona (g; mmol)	Aldeído (g; mmol)	TBDMSOTf (μ L; mmol)	DIPEA (μ L; mmol)	DBU (μ L; mmol)	Eluente para cromatografia em coluna	Análogos	Rendimento (mg; %)
 (0,10; 0,37)	 (0,07; 0,44)	101; 0,44	129; 0,74	111; 0,74	Hexano/DCM 1:1 v/v	 (9)	81; 54
 (0,20; 0,74)	 (0,13; 0,89)	204; 0,89	258; 1,48	221; 1,48	Hexano/DCM 3:2 v/v	 (10)	123; 41
 (0,20; 0,74)	 (0,16; 0,89)	204; 0,89	258; 1,48	221; 1,48	Hexano/DCM 2:1 v/v	 (11)	131; 42
 (0,10; 0,37)	 (0,05; 0,44)	101; 0,44	129; 0,74	111; 0,74	Hexano/DCM 1:1 v/v	 (12)	42; 32

**2.4.3.1. 5(Z)-3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(3,4-metilenodioxiben-
zilideno)furan-2(5H)-ona (6)**



Característica: sólido amarelo.

$T_f = 144,5 - 145,5 \text{ } ^\circ\text{C}$

CCD: $R_f = 0,32$ (hexano-DCM 1:1 v/v).

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3083, 3052, 3010, 2958, 2918, 2848, 2782, 1767, 1613, 1601, 1501, 1489, 1448, 1411, 1285, 1261, 1194, 1155, 1106, 1037, 990, 966, 954, 927, 873, 838, 811, 754, 738, 688, 620, 581, 544, 494.

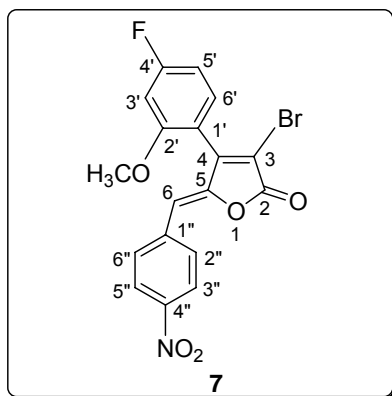
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,84 (s, 3H; 2'-OCH₃); 5,83 (s, 1H; H-6); 6,00 (s, 2H; -O-CH₂-O-); 6,77- 6,85 (m, 2H; H-3', H-5'); 6,79 (d, 1H, $J_{5'',6''} = 8,4$; H-5''); 7,10 (dd, 1H, $J_{6'',5''} = 8,4$; $J_{6'',2''} = 1,8$; H-6''); 7,22 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 8,1$; $J_{6',F} = 6,3$; H-6'); 7,46 (d, 1H, $J_{2'',6''} = 1,8$; H-2'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 56,2 (2'-OCH₃); 100,4 (d, $J_{C,F} = 25,7$; C-3'); 101,8 (-O-CH₂-O-); 107,8 (d, $J_{C,F} = 21,8$; C-5'); 108,9 (C-5''); 110,1 (C-3); 110,3 (C-2''); 113,9 (C-6); 114,1 (d, $J_{C,F} = 3,2$; C-1'); 126,8 (C-6''); 127,2 (C-1''); 131,7 (d, $J_{C,F} = 10,4$; C-6'); 146,6 (C-5); 148,6 (C-4''); 149,2 (C-3''); 151,6 (C-4); 158,4 (d, $J_{C,F} = 9,8$; C-2'); 165,3 (d, $J_{C,F} = 249,0$; C-4'); 165,4 (C-2).

* Essas atribuições podem estar invertidas.

EM, m/z (%): 420 ($[M+2]^+$, $C_{19}H_{12}BrFO_5$, 59); 418 ($[M]^+$, 57); 311 (15); 283 (24); 253 (11); 225 (15); 181 (11); 162 (74); 149 (22); 134 (87); 104 (32); 101 (34); 86 (31); 84 (50); 77 (15); 76 (100); 51 (48); 50 (46).

2.4.3.2. 5(Z)-3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(4-nitrobenzilideno) furan-2(5H)-ona (7)



Característica: sólido amarelo.

$T_f = 222,5 - 223,6$ °C

CCD: $R_f = 0,36$ (hexano-DCM 1:1 v/v).

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3087, 3009, 2962, 2934, 2902, 2840, 2781, 1766, 1613, 1600, 1501, 1489, 1447, 1411, 1285, 1260, 1194, 1155, 1105, 1036, 989, 966, 953, 927, 873, 838, 809, 754, 740, 687, 620, 581, 544, 494.

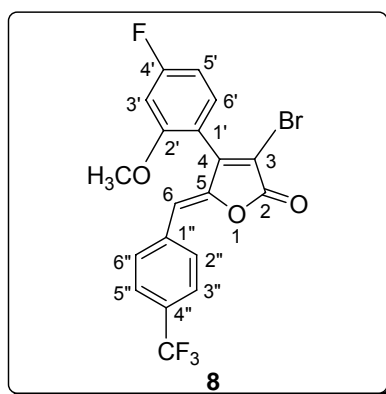
RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,86 (s, 3H; 2'-OCH₃); 5,95 (s, 1H; H-6); 6,82 (dd, 1H, $J_{3',F} = 10,5$; $J_{3',5'} = 2,4$; H-3'); 6,85 (dt, 1H, $J_{5',6'} = J_{5',F} = 8,1$; $J_{5',3'} = 2,4$; H-5'); 7,25 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 8,4$; $J_{6',F} = 6,3$; H-6'); 7,88 (d, 2H, $J = 8,7$; H-2''/H-6''); 8,21 (d, 2H, $J = 8,7$; H-3''/H-5'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ : 56,2 (2'-OCH₃); 100,6 (d, $J_{C,F} = 25,8$; C-3'); 108,1 (d, $J_{C,F} = 21,8$; C-5'); 110,5 (C-6); 113,3 (d, $J_{C,F} = 3,2$; C-1'); 113,4 (C-3); 124,2 (C-3''/C-5''); 131,3 (C-2''/C-6''); 131,6 (d, $J_{C,F} = 10,4$; C-6'); 139,1 (C-1'');

147,6 (C-5); 150,3 (C-4''); 151,5 (C-4); 158,5 (d, $J_{C,F} = 10,8$; C-2'); 164,5 (C-2); 165,5 (d, $J_{C,F} = 250,1$; C-4').

EM, m/z (%): 421 ($[M+2]^{++}$, $C_{18}H_{11}BrFNO_5$, 54); 419 ($[M]^{++}$, 55); 340 (18); 312 (13); 297 (11); 284 (11); 266 (14); 249 (11); 237 (28); 181 (51); 149 (100); 137 (31); 133 (88); 106 (47); 101 (96); 89 (72); 86 (46); 84 (69); 77 (22); 75 (23); 63 (66); 51 (60); 50 (17).

2.4.3.3. 5(Z)-3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-(4-trifluorometilbenzili- deno)furan-2(5H)-ona (8)



Característica: sólido branco.

$T_f = 131,8 - 132,8$ °C

CCD: $R_f = 0,31$ (hexano-DCM 2:1 v/v).

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$: 3089, 3071, 3043, 3017, 2968, 2941, 2879, 2841, 1781, 1648, 1613, 1598, 1500, 1465, 1455, 1415, 1325, 1285, 1227, 1195, 1184, 1165, 1115, 1105, 1067, 1031, 1014, 985, 961, 873, 836, 752, 741, 716, 687, 599, 541, 507, 456.

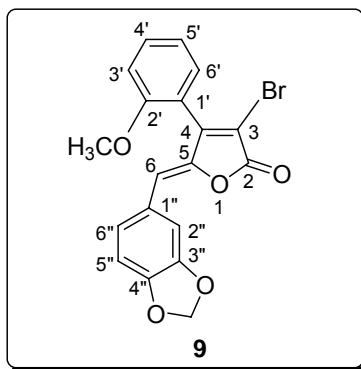
RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,85 (s, 3H; 2'-OCH₃); 5,92 (s, 1H; H-6); 6,81 (dd, 1H, $J_{3',F} = 10,8$; $J_{3',5'} = 2,4$; H-3'); 6,85 (dt, 1H, $J_{5',6'} = J_{5',F} = 8,4$; $J_{5',3'}$

= 2,4; H-5'); 7,25 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 8,4$; $J_{6',F} = 6,6$; H-6'); 7,61 (d, 2H, $J_{3'',5''} = 8,4$; H-3''/H-5''); 7,84 (d, 2H, $J_{2'',6''} = 8,4$; H-2''/H-6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 56,2 (2'-OCH₃); 100,5 (d, $J_{C,F} = 25,8$; C-3'); 108,0 (d, $J_{C,F} = 21,8$; C-5'); 111,6 (C-6); 112,5 (C-3); 113,6 (d, $J_{C,F} = 2,9$; C-1'); 124,1 (q, $J_{C-F} = 270,7$; CF₃); 125,9 (q, $J_{C-F} = 4,1$; C-3''/C-5''); 130,9 (q, $J_{C-F} = 32,1$; C-4''); 130,9 (C-2''/C-6''); 131,7 (d, $J_{C,F} = 10,3$; C-6'); 136,2 (C-1''); 149,3 (C-5); 151,6 (C-4); 158,5 (d, $J_{C,F} = 10,4$; C-2'); 164,9 (C-2); 165,4 (d, $J_{C,F} = 249,5$; C-4').

EM, m/z (%): 444 ($[\text{M}+2]^{++}$, C₁₉H₁₁BrF₄O₃, 87); 442 ($[\text{M}]^{++}$, 100); 425 (10); 423 (9); 363 (28); 335 (31); 318 (17); 307 (21); 230 (23); 228 (24); 186 (24); 181 (58); 177 (25); 158 (61); 153 (22); 149 (97); 137 (32); 133 (26); 109 (21); 106 (28); 101 (68); 86 (39); 84 (62); 75 (15); 63 (17); 57 (31); 55 (25); 51 (77).

2.4.3.4. 5(Z)-3-bromo-4-(2-metoxifenil)-5-(3,4-metilenodioxibenzilideno) furan-2(5H)-ona (9)



Característica: sólido amarelo.

$T_f = 175,6 - 176,6$ °C

CCD: $R_f = 0,28$ (hexano-DCM 1:1 v/v).

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3054, 3006, 2962, 2938, 2902, 2836, 2782, 1767, 1644, 1603, 1503, 1489, 1447, 1258, 1214, 1183, 1109, 1039, 987, 925, 878, 802, 754, 736, 687, 655, 621, 581, 545, 491.

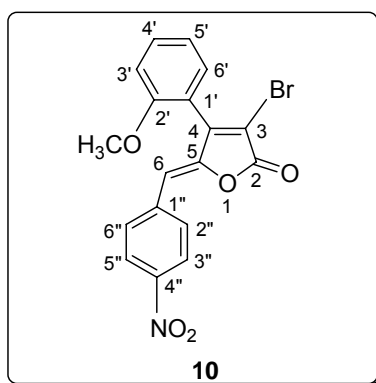
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,85 (s, 3H; 2'-OCH₃); 5,86 (s, 1H; H-6); 6,00 (s, 2H; -O-CH₂-O-); 6,78 (d, 1H, $J_{5'',6''} = 8,1$; H-5''); 7,05-7,11 (m, 2H; H-3', H-6''); 7,10 (dt, 1H, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 7,5$; $J_{5',3'} = 0,9$; H-5'); 7,25 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 7,5$; $J_{6',4'} = 1,8$; H-6'); 7,47 (d, 1H, $J_{2'',6''} = 1,8$; H-2''); 7,52 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 8,4$; $J_{4',5'} = 7,5$; $J_{4',6'} = 1,8$; H-4').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 55,9 (2'-OCH₃); 101,8 (-O-CH₂-O-); 108,8 (C-5''); 109,8 (C-3); 110,3 (C-2''); 111,9 (C-3'); 114,0 (C-6); 118,1 (C-1'); 120,9 (C-5'); 126,8 (C-6''); 127,3 (C-1''); 130,6 (C-6'); 132,1 (C-4'); 146,6 (C-4'')*; 148,6 (C-3'')*; 149,1 (C-5); 152,6 (C-4); 156,9 (C-2'); 165,6 (C-2).

* Essas atribuições podem estar invertidas.

EM, m/z (%): 402 ($[\text{M}+2]^{++}$, $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrO}_5$, 80); 400 ($[\text{M}]^{++}$, 79); 321 (10); 293 (18); 275 (8); 265 (20); 235 (13); 207 (18); 175 (13); 162 (86); 149 (10); 134 (91); 104 (37); 88 (42); 86 (37); 84 (59); 77 (55); 76 (100); 51 (53); 50 (41).

2.4.3.5. 5(Z)-3-bromo-4-(2-metoxifenil)-5-(4-nitrobenzilideno)furan-2(5H)-ona (10)



Característica: sólido amarelo.

T_f = 181,1 – 182,0 °C

CCD: R_f = 0,36 (hexano-DCM 1:1 v/v).

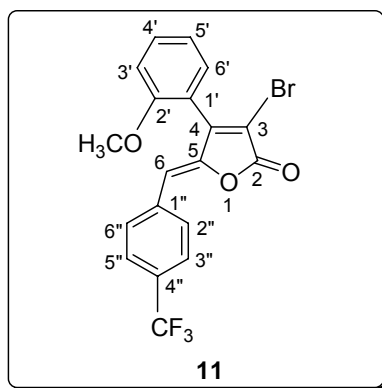
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3100, 3070, 3046, 3015, 2961, 2944, 2839, 1781, 1643, 1611, 1592, 1510, 1486, 1462, 1432, 1342, 1301, 1275, 1249, 1181, 1162, 1109, 1044, 1019, 975, 957, 875, 827, 787, 751, 715, 692, 670, 653, 566, 490, 453.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,86 (s, 3H; 2'-OCH₃); 5,98 (s, 1H; H-6); 7,09 (dl, 1H, $J_{3',4'} = 8,4$; H-3'); 7,13 (dt, 1H, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 7,5$; $J_{5',3'} = 0,9$; H-5'); 7,28 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 7,5$; $J_{6',4'} = 1,8$; H-6'); 7,56 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 8,4$; $J_{4',5'} = 7,5$; $J_{4',6'} = 1,8$; H-4'); 7,89 (d, 2H, $J_{2'',6''} = 9,0$; H-2''/H-6''); 8,21 (d, 2H, $J_{3'',5''} = 9,0$; H-3''/H-5'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 55,9 (2'-OCH₃); 110,5 (C-6); 112,0 (C-3'); 113,1 (C-3); 117,4 (C-1'); 121,0 (C-5'); 124,2 (C-3''/C-5''); 130,4 (C-6'); 131,3 (C-2''/C-6''); 132,5 (C-4'); 139,2 (C-1''); 147,5 (C-5); 150,3 (C-4''); 152,5 (C-4); 156,8 (C-2'); 164,7 (C-2).

EM, m/z (%): 403 ($[\text{M}+2]^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrNO}_5$, 60); 401 ($[\text{M}]^+$, 59); 322 (51); 294 (26); 281 (13); 266 (10); 248 (16); 231 (17); 219 (32); 205 (23); 189 (22); 176 (25); 163 (39); 131 (100); 119 (50); 115 (49); 103 (41); 102 (44); 89 (99); 88 (85); 77 (98); 63 (84).

2.4.3.6. 5(Z)-3-bromo-4-(2-metoxifenil)-5-(4-trifluorometilbenzilideno) furan-2(5H)-ona (11)



Característica: sólido branco.

$T_f = 152,0 - 152,5 \text{ } ^\circ\text{C}$

CCD: $R_f = 0,28$ (hexano-DCM 2:1 v/v).

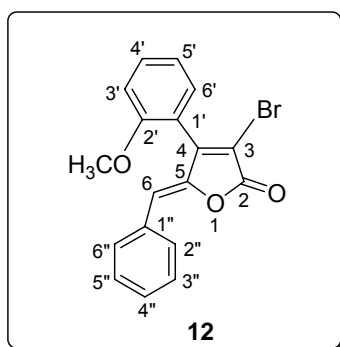
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3065, 3005, 2985, 2953, 2843, 1785, 1647, 1609, 1578, 1493, 1467, 1453, 1437, 1415, 1325, 1284, 1250, 1226, 1197, 1185, 1166, 1129, 1115, 1068, 1022, 979, 954, 940, 873, 841, 827, 786, 772, 761, 753, 717, 689, 652, 598, 537, 501, 441.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,86 (s, 3H; 2'-OCH₃); 5,95 (s, 1H; H-6); 7,09 (dl, 1H, $J_{3',4'} = 8,1$; H-3'); 7,13 (dt, 1H, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 7,5$; $J_{5',3'} = 0,9$; H-5'); 7,28 (ddd, 1H, $J_{6',5'} = 7,5$; $J_{6',4'} = 1,8$; $J_{6',3'} = 0,6$; H-6'); 7,55 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 8,1$; $J_{4',5'} = 7,5$; $J_{4',6'} = 1,8$; H-4'); 7,61 (d, 2H, $J = 8,4$; H-3''/H-5''); 7,84 (d, 2H, $J = 8,4$; H-2''/H-6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 55,9 (2'-OCH₃); 111,7 (C-6); 111,9 (C-3'); 112,2 (C-3); 117,7 (C-1'); 121,0 (C-5'); 124,2 (q, $J_{\text{C-F}} = 282,6$; CF₃); 125,9 (q, $J_{\text{C-F}} = 4,1$; C-3''/C-5''); 130,5 (C-6'); 130,9 (q, $J_{\text{C-F}} = 31,7$; C-4''); 130,9 (C-2''/C-6''); 132,4 (C-4'); 136,3 (C-1''); 149,3 (C-5); 152,5 (C-4); 156,9 (C-2'); 164,0 (C-2).

EM, m/z (%): 424 ($[\text{M}+2]^{+}$, C₁₉H₁₂BrF₃O₃, 98); 422 ($[\text{M}]^{+}$, 100); 407 (10); 405 (9); 345 (57); 317 (41); 300 (20); 289 (19); 167 (24); 163 (45); 159 (37); 158 (45); 135 (17); 131 (71); 119 (42); 115 (34); 103 (29); 102 (17); 91 (22); 89 (23); 88 (45); 86 (54); 84 (81); 77 (81); 63 (22); 51 (97).

2.4.3.7. 5(Z)-3-bromo-4-(2-metoxifenil)-5-benzilidenofuran-2(5H)-ona (12)



Característica: sólido branco.

$T_f = 147,2 - 148,2 \text{ } ^\circ\text{C}$

CCD: $R_f = 0,30$ (hexano-DCM 3:2 v/v)

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3092, 3067, 3047, 3026, 3008, 2955, 2930, 2836, 1777, 1637, 1609, 1489, 1458, 1434, 1345, 1281, 1253, 1228, 1181, 1111, 1046, 1027, 973, 957, 927, 864, 834, 765, 754, 689, 645, 576, 566, 461.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 3,86 (s, 3H; 2'-OCH₃); 5,95 (s, 1H; H-6); 7,08 (dl, 1H, $J_{3',4'} = 8,4$; H-3'); 7,12 (dt, 1H, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 7,5$; $J_{5',3'} = 0,9$; H-5'); 7,28 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 7,5$; $J_{6',4'} = 1,8$; H-6'); 7,33-7,40 (m, 3H; H-3'', H-4'', H-5''); 7,53 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 8,4$; $J_{4',5'} = 7,5$; $J_{4',6'} = 1,8$; H-4'); 7,75 (dd, 2H, $J_{2''/6,3''/5''} = 8,4$; $J_{2''/6'',4''} = 1,8$; H-2''/H-6'').

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 55,9 (2'-OCH₃); 110,9 (C-3); 111,9 (C-3'); 113,9 (C-6); 118,1 (C-1'); 120,9 (C-5'); 129,1 (C-3''/C-5''); 129,6 (C-4''); 130,6 (C-6'); 131,0 (C-2''/C-6''); 132,2 (C-4'); 133,0 (C-1''); 147,9 (C-5); 152,7 (C-4); 156,9 (C-2'); 165,5 (C-2).

EM, m/z (%): 358 ($[\text{M}+2]^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{BrNO}_3$, 65); 356 ($[\text{M}]^+$, 62); 277 (30); 249 (23); 231 (15); 221(18); 202 (13); 178 (20); 163 (27); 131 (56); 119 (32); 118 (80); 115 (52); 105 (17); 103 (23); 194 (19); 91 (46); 90 (100); 89 (74); 88 (54); 86 (42); 84 (63); 77 (77); 63 (27).

2.5. Análise cristalográfica por difração de raios X de monocristal

As arilidenofuranonas **6** e **11**, sintetizadas conforme descrito nas Seções 2.4.3.1 e 2.4.3.6, foram submetidas à análise por difração de raios X de monocristal.

Os dados cristalográficos foram coletados a 293 K (Tabela 3), em um difratômetro Enraf-Nonius Kappa-CCD, utilizando-se como fonte de radiação um tubo selado de Mo $K\alpha = 0,71073 \text{ \AA}$ (monocromador de grafite). Os experimentos foram realizados no Instituto de Física da Universidade de São Paulo, em São Carlos (IFSC). Os parâmetros finais das celas unitárias foram baseados em todas as reflexões. Os dados foram coletados utilizando-se o programa COLLECT¹. O tratamento dos dados foi conduzido empregando-se o pacote de programas da WinGX (FARRUGIA, 1999) e enCIFer (ALLEN *et al.*, 2004). As estruturas foram resolvidas por métodos diretos, usando o programa SHELXS-97 (SHELDERICK, 1997b) e os refinamentos das estruturas cristalinas foram feitos empregando o método dos mínimos quadrados de matriz completa em F^2 com o programa SHELXL-97 (SHELDERICK, 1997a). Os programas MERCURY (BRUNO *et al.*, 2002) e ORTEP-3 (FARRUGIA, 1997) foram utilizados para gerar as representações gráficas para as arilidenofuranonas **6** e **11**.

2.6. Cálculos computacionais

Os cálculos semi-empíricos AM1 (DEWAR *et al.*, 1985) para determinação das entalpias de formação dos estereoisômeros *E/Z* das arilidenofuranonas **6** - **12** foram realizados no programa TITAN^{®2}.

2.7. Ensaio biológicos

2.7.1. Avaliação da atividade fitotóxica das lactonas (**4**) e (**9**) sobre o desenvolvimento radicular de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*).

Foram realizados ensaios biológicos preliminares, no Laboratório de Sementes do Departamento de Engenharia Florestal da UFV, para avaliar a atividade fitotóxica das lactonas (**4**) e (**9**) sobre o crescimento radicular das

¹ Enraf-Nonius COLLECT. Nonius BV, Delft, The Netherlands, 1997-2000.

² Titan; version 1; Wave function Irvine, 2000.

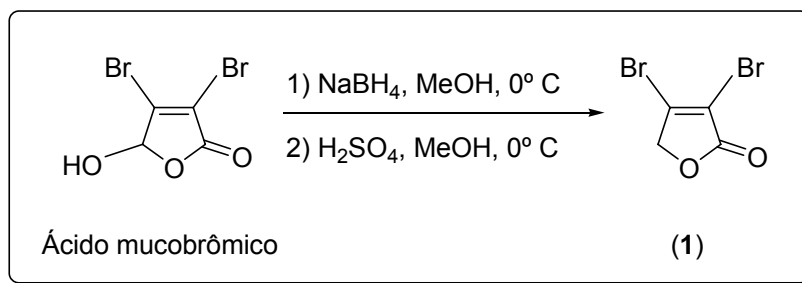
sementes de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*). Essas furanonas foram avaliadas na concentração de $5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

O experimento foi conduzido com dois tratamentos e cinco repetições para as lactonas (4) e (9), além do controle. Avaliou-se o desenvolvimento radicular das sementes. Cada tratamento foi composto por cinco placas de Petri (9 cm de diâmetro por 3 cm de altura) contendo 20 sementes de pepino (*Cucumis sativus*) ou sorgo (*Sorghum bicolor*), mantidas sobre papel de filtro embebido com 4,0 mL de solução de uma das furanonas sintetizadas. Em uma das testemunhas as sementes foram tratadas com 4,0 mL de água destilada e na outra com 4,0 mL da solução contendo todos os componentes (pentan-3-ona, xileno e Tween 80), exceto os produtos sintetizados (controle). As placas de Petri foram fechadas e levadas à câmara para germinação a $25 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$, onde permaneceram por 72 horas (DIAS *et al.*, 2009). Após esse período, mediu-se o crescimento radicular das plântulas. Foi calculada a média do crescimento radicular e a porcentagem de inibição do crescimento das raízes em relação ao tratamento controle.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

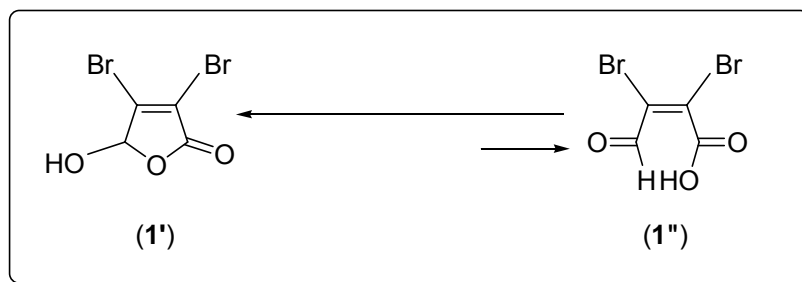
3.1. Síntese da lactona 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (1)

A primeira etapa do desenvolvimento deste trabalho consistiu na síntese da lactona 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (1) por meio da redução do correspondente ácido mucobrômico, utilizando-se boroidreto de sódio (NaBH_4) e metanol em meio ácido (Esquema 2). Após recristalização, a furanona 1 foi obtida como um sólido branco cristalino com rendimento de 80% (BELLINA *et al.*, 2001).



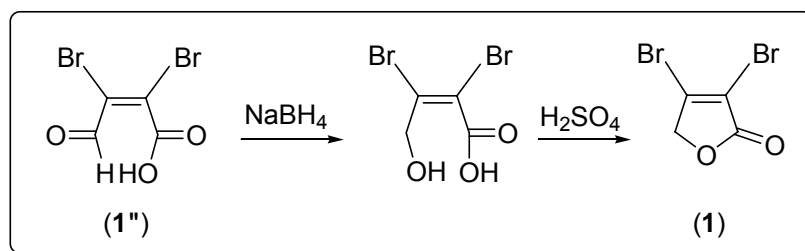
Esquema 2 – Síntese da lactona 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (1) a partir do ácido mucobrômico.

Embora o ácido mucobrômico exista predominantemente na forma cíclica (1'), ele pode se converter na forma acíclica (1''), conforme mostrado no Esquema 3 (ZHANG *et al.*, 2005; BELLINA e ROSSI, 2004; ZHANG *et al.*, 2003). A existência da função aldeído na forma acíclica 1'' explica a facilidade em que ocorre a reação de redução, na presença de NaBH_4 , com a conseqüente formação da lactona 1.



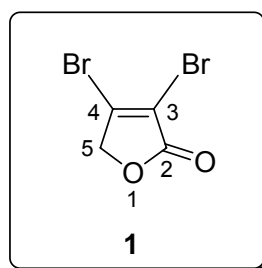
Esquema 3 – Estruturas do ácido mucobrômico nas formas cíclica (1') e acíclica (1'').

O NaBH₄ é um agente oxidante que reduz seletivamente aldeídos e cetonas (SOLOMONS e FRYHLE 2005). Portanto, o grupo aldeído presente na forma acíclica sofre redução na presença do NaBH₄, levando à produção *in situ* do álcool correspondente. Após acidificação do meio com ácido sulfúrico concentrado ocorre a ciclização, resultando na formação da furanona **1** (Esquema 4).



Esquema 4 – Redução do ácido mucobrômico **1'** na presença de NaBH₄ e ácido sulfúrico.

A lactona **1** foi devidamente caracterizada por meio da espectroscopia no infravermelho (IV) e de RMN, bem como espectrometria de massas.



O espectro no IV da furanona **1** apresentou uma intensa banda de absorção em 1758 cm⁻¹ referente ao estiramento do grupo carbonila de lactona α,β -insaturada (Figura 12, página 40). Tal banda encontra-se deslocada para um maior número de ondas em relação à banda correspondente da furan-2(5H)-ona (1750 cm⁻¹), o que é decorrente da presença dos átomos de bromo, fortes retiradores de elétrons (BARBOSA, 2007).

Além disso, a análise do espectro no IV dessa lactona também mostrou bandas intensas em 1023 cm⁻¹ e 1216 cm⁻¹, referentes ao

estiramento da ligação C-O, bem como uma banda em 1606 cm^{-1} , característica da ligação $\text{Csp}^2\text{-Csp}^2$.

A estrutura da lactona **1** foi confirmada pelos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , mostrados nas Figuras 13 e 14, páginas 41 e 42, respectivamente.

No espectro de RMN de ^1H da furanona **1** observou-se um simpleto em δ_{H} 4,87 referente aos átomos de hidrogênio metilênicos ($-\text{CH}_2$).

No espectro de RMN de ^{13}C da lactona **1** foram observados quatro sinais, que foram devidamente atribuídos. O sinal em δ_{C} 166,9 corresponde ao átomo de carbono da carbonila, ao passo que os sinais em δ_{C} 114,9 e δ_{C} 143,8 são referentes aos átomos de carbono halogenados C-3 e C-4, respectivamente. Já o sinal em δ_{C} 74,4 refere-se ao átomo de carbono do grupo metileno ($-\text{CH}_2$).

No espectro de massas da furanona **1** (Esquema 5, página 43) observou-se a presença dos picos referentes aos íons $[\text{M}]^{++}$, $[\text{M}+2]^{++}$ e $[\text{M}+4]^{++}$ com intensidades relativas de 12, 24 e 9, respectivamente. Tais picos estão de acordo com a literatura e referem-se à existência de dois átomos de bromo na molécula, considerando-se as abundâncias relativas dos isótopos ^{79}Br e ^{81}Br (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000). Além disso, foi observado no espectro de massas de **1** o pico base em m/z 161, referente à perda de bromo radical a partir do íon molecular. O Esquema 5 apresenta algumas propostas mecanísticas de fragmentação da lactona **1**.

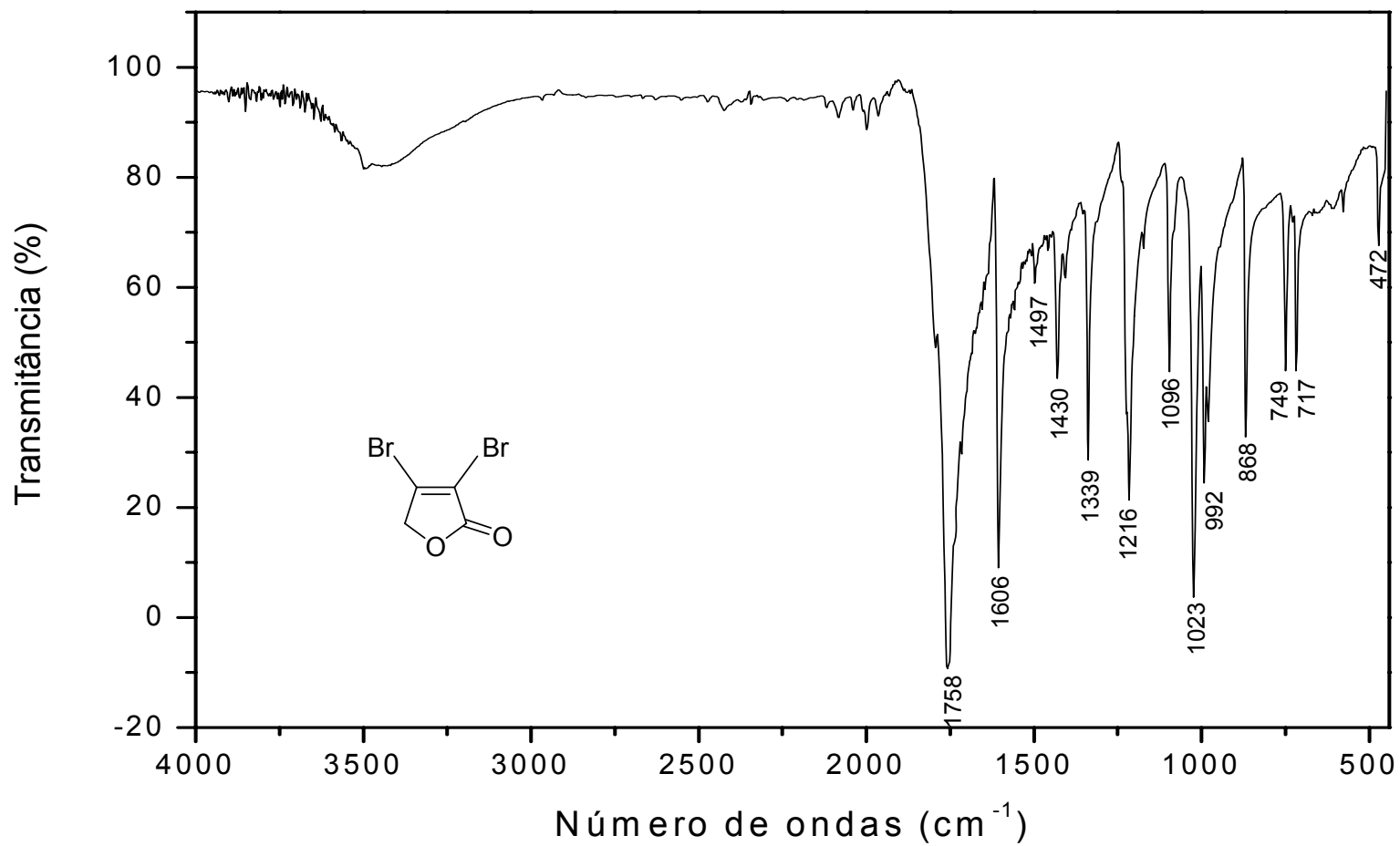


Figura 12 – Espectro no infravermelho (KBr) da lactona 1.

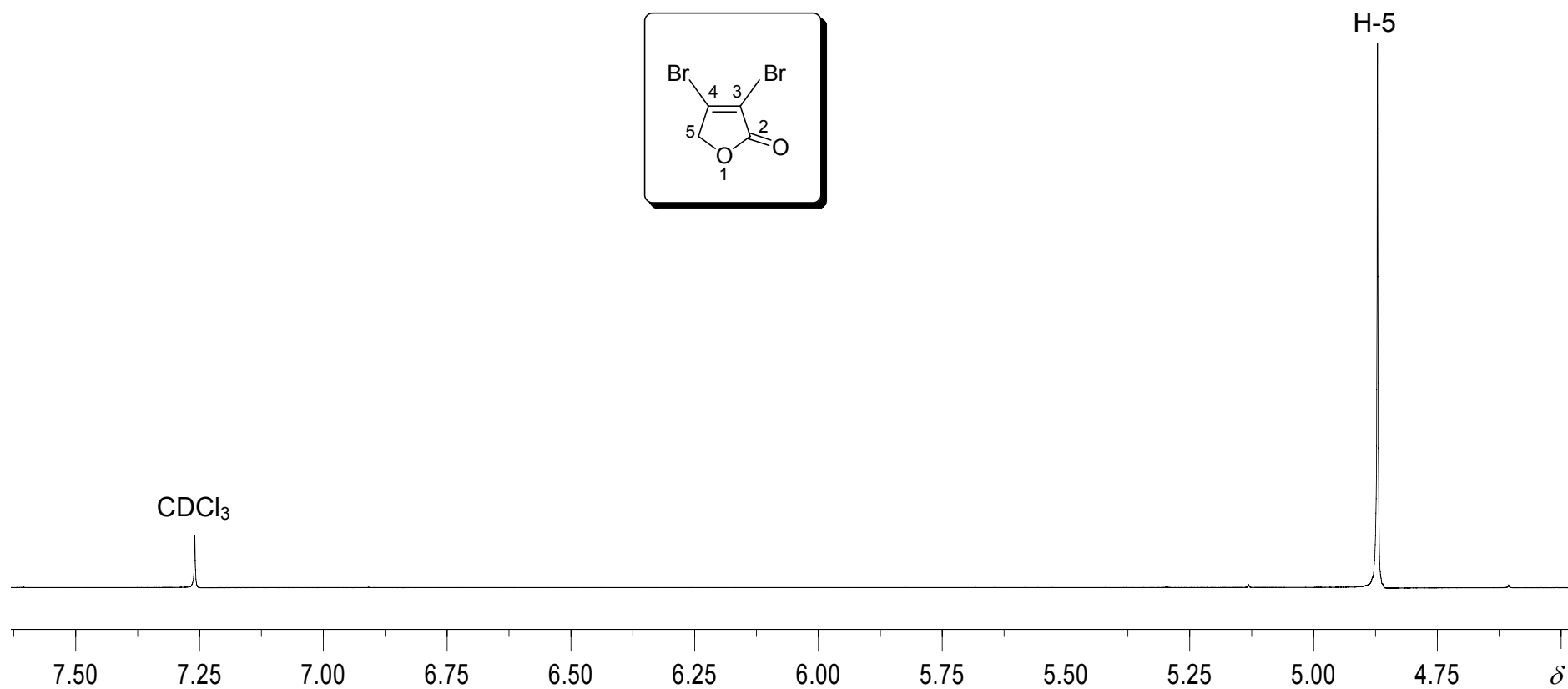


Figura 13 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) da lactona 1.

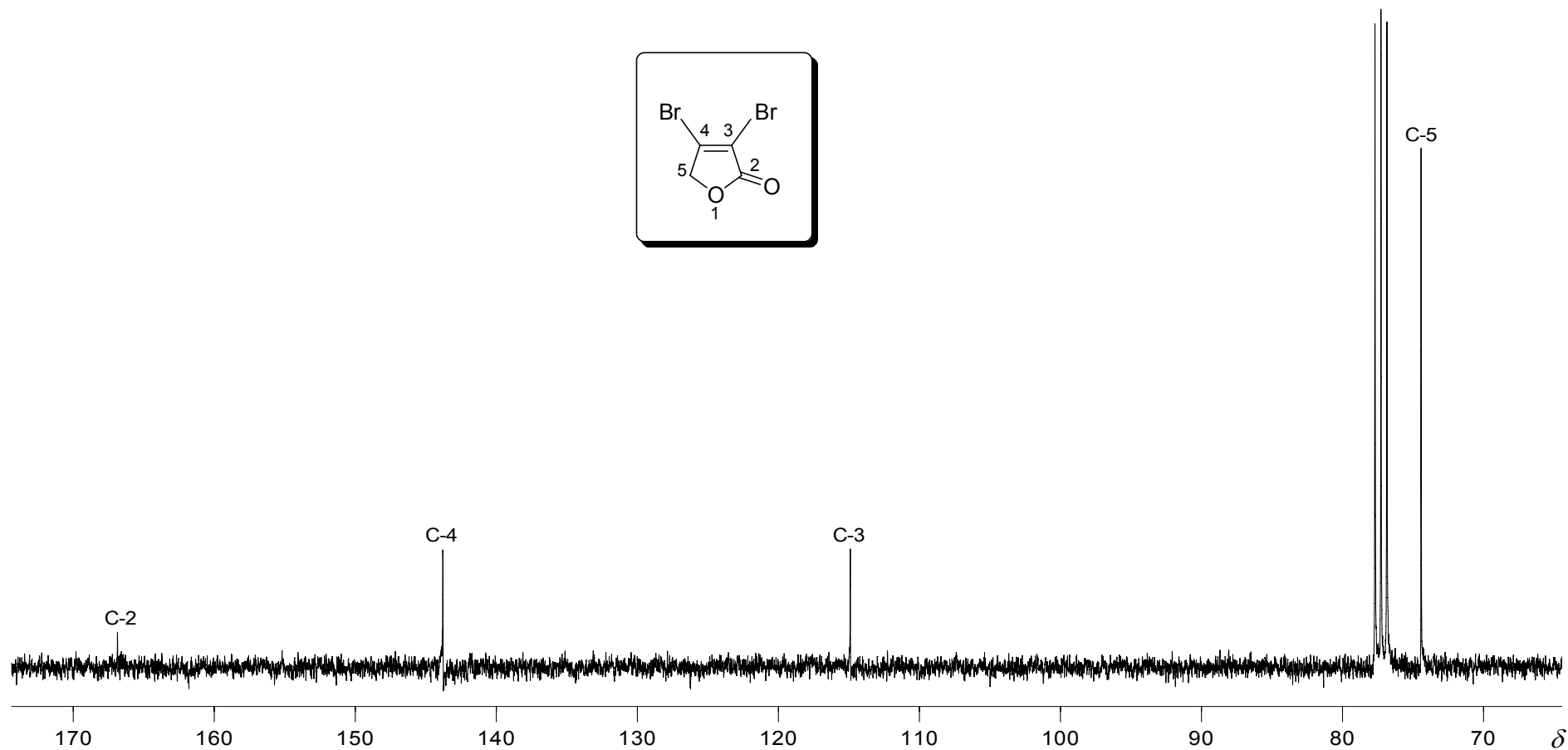
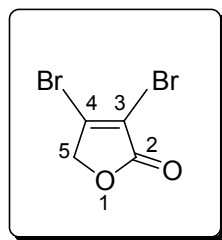
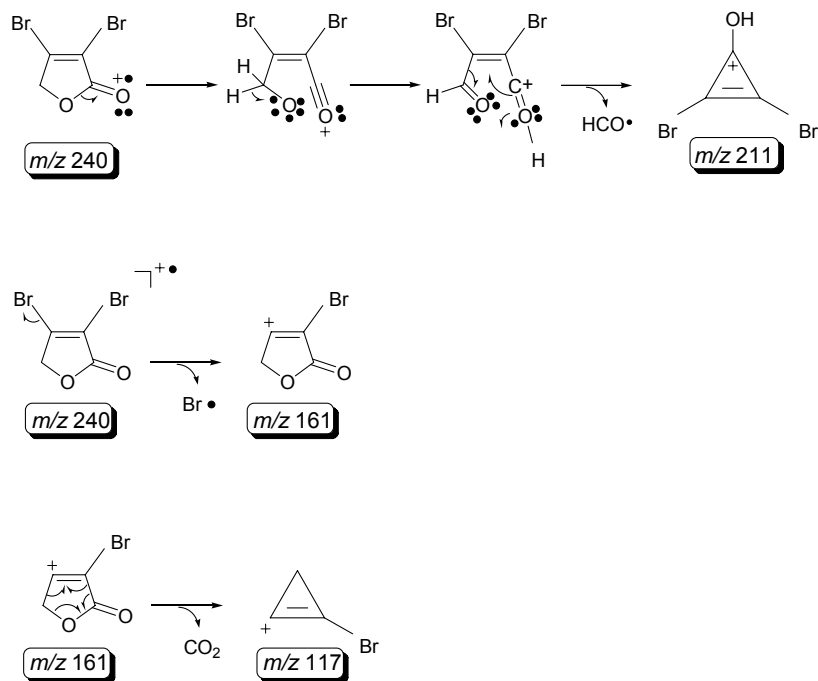
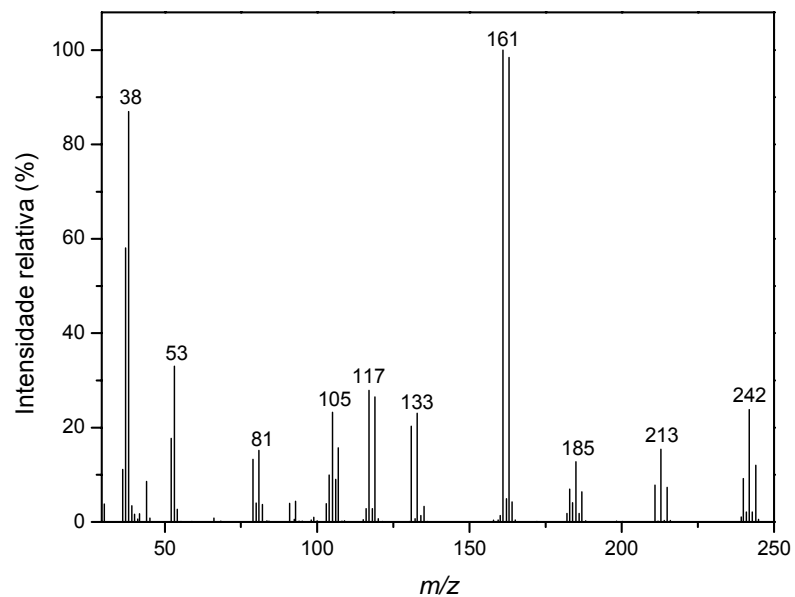


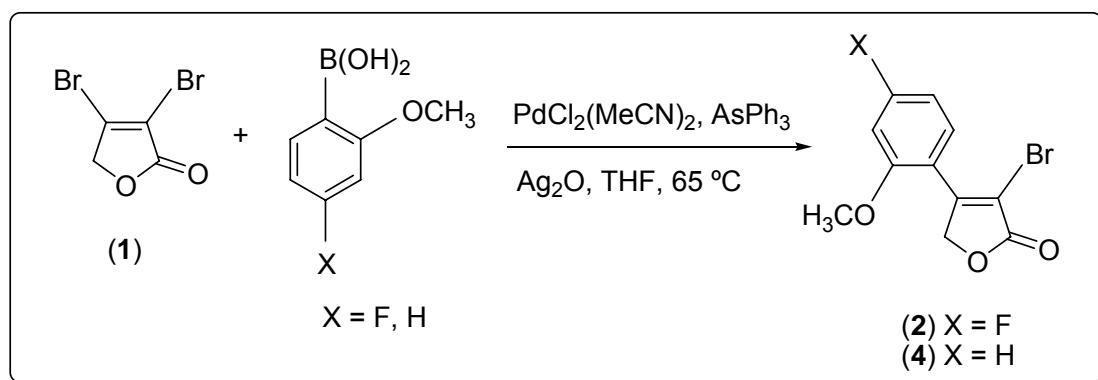
Figura 14 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da lactona **1**.



Esquema 5 – Espectro de massas e algumas fragmentações da lactona 1.

3.2. Síntese das lactonas 3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona (2) e 3-bromo-4-(2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona (4)

Na síntese das lactonas do tipo 4-aryl-3-bromofuran-2(5H)-onas **2** e **4** descritas neste trabalho empregou-se a reação de acoplamento de Suzuki entre a lactona dibromada **1** e dois ácidos arilborônicos diferentes.



Esquema 6 – Síntese das lactonas 3-bromo-4-(4-fluoro-2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona (**2**) e 3-bromo-4-(2-metoxifenil)furan-2(5H)-ona (**4**) por meio da reação de acoplamento de Suzuki.

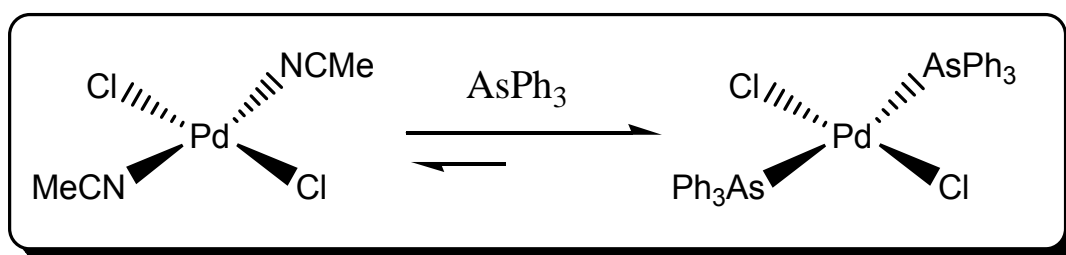
Conforme mostrado no Esquema 6, a reação foi promovida por um sistema catalítico constituído pelo complexo $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, denominado bis(acetonitrila)dicloropaládio(II), trifenilarsina (AsPh_3) e óxido de prata (Ag_2O). Utilizou-se tetraidrofurano (THF) como solvente, sob condições de refluxo (BELLINA *et al.*, 2001).

A reação de acoplamento de Suzuki entre compostos organoboranos e haletos orgânicos é uma estratégia extremamente útil em síntese orgânica para a construção de ligações carbono-carbono (MAO *et al.*, 2008; HAUG *et al.*, 2007). Essa reação tem sido largamente empregada para a síntese de uma variedade de moléculas orgânicas, como por exemplo, para a produção industrial do Losartan, que é uma droga anti-hipertensiva comercializada pela Merck (BELLINA *et al.*, 2004).

Existem relatos da utilização de diferentes bases na reação de acoplamento de Suzuki, tais como Cs_2CO_3 , CsF , KF , KOH , NaF , K_3PO_4 , Na_2CO_3 e K_2CO_3 (ALONSO *et al.*, 2008; MIYAURA e SUZUKI, 1995). A escolha das mesmas é realizada empiricamente e não há nenhuma regra estabelecida para tal. Pressupõe-se que o papel da base seja facilitar o processo de transmetalção (MARTIN e BUCHWALD, 2008).

A lactona 3,4-dibromofuran-2(5H)-ona (**1**) é instável sob condições básicas e, portanto, a reação de acoplamento de Suzuki em meio fortemente básico resultaria em reações paralelas. Logo, o emprego da base fraca Ag_2O é plenamente justificável (BELLINA *et al.*, 2004).

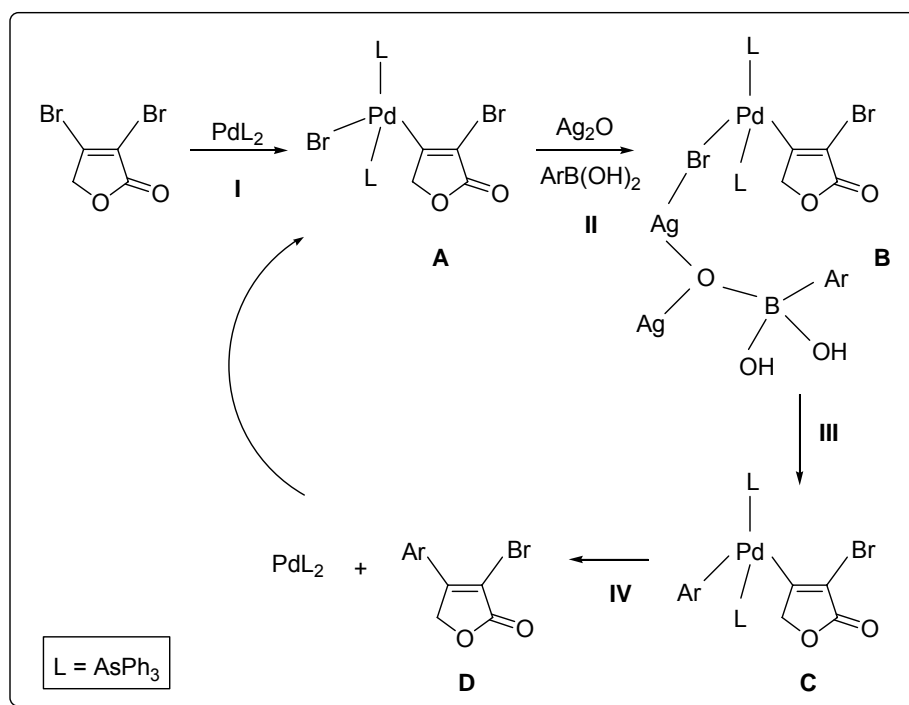
O complexo $\text{PdCl}_2(\text{NCMe})_2$ é estável ao ar e solúvel na maioria dos solventes orgânicos, sendo empregado como precursor para a preparação via reação de substituição de uma ampla gama de complexos que contêm outros ligantes. Assim sendo, na presença de AsPh_3 , ocorre a reação de substituição descrita no Esquema 7 (DUPONT, 2005).



Esquema 7 – Síntese do complexo bis(trifenilarsina)dicloropaládio(II) por meio da reação entre $\text{PdCl}_2(\text{NCMe})_2$ e AsPh_3 .

O ciclo catalítico típico de acoplamento de Suzuki consiste em uma etapa de adição oxidativa, seguida de uma transmetalção e, finalmente, uma eliminação redutiva, levando à formação do produto de acoplamento (MARTIN e BUCHWALD, 2008).

O Esquema 8 mostra o ciclo catalítico da reação de acoplamento de Suzuki, proposto por BELLINA *et al.* (2001), para a formação das 4-aryl-3-bromofuran-2(5H)-onas.



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

A etapa I do ciclo catalítico consiste na adição oxidativa, que envolve a inserção do centro metálico na ligação C-Br, com a remoção de dois elétrons (oxidação) do centro metálico e conseqüente formação da espécie **A**. De acordo com essa proposta mecanística, a espécie catalítica ativa é o complexo PdL_2 , onde L representa o ligante AsPh_3 .

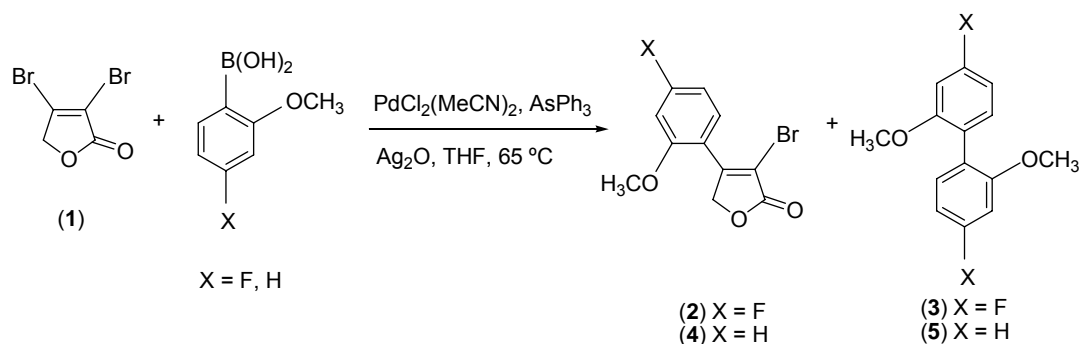
Posteriormente, o brometo de organopaládio(II) interage com Ag_2O e o ácido borônico, formando o intermediário **B**. A transmetalção de **B** ocorre na etapa III, promovendo a formação de **C**. Embora os processos de adição oxidativa e de eliminação redutiva sejam comuns a todas as reações de acoplamento de organometálicos, pouco se conhece sobre a transmetalção (SUZAKI *et al.*, 2007; NUNES e MONTEIRO, 2007; MIYAURA e SUZUKI, 1995). Cálculos DFT, juntamente com dados experimentais, sugeriram que a transmetalção é iniciada por meio da reação entre a base e o ácido borônico (NUNES e MONTEIRO, 2007).

Por fim, a eliminação redutiva da espécie **C** resulta na formação de **D**, o produto do acoplamento. A reação de eliminação redutiva é inversa à de adição oxidativa, isto é, ocorre a redução do centro metálico por dois elétrons. A reação de eliminação redutiva é, na maioria dos casos, mais

rápida em complexos com ligantes fracamente doadores de elétrons, pois esses ligantes reduzem a densidade eletrônica do centro metálico, criando a força motora necessária para o processo de redução do metal em função da quebra das ligações metal-carbono. Entretanto, os efeitos espaciais são mais importantes na indução do processo de eliminação reductiva, sendo o mesmo acelerado por ligantes do tipo AsPh_3 , que oferecem grande impedimento espacial (DUPONT, 2005).

A reação de acoplamento ocorreu não apenas entre a lactona dibromada **1** e o ácido arilborônico correspondente. Houve também a formação das biarilas, resultantes do autoacoplamento das moléculas de ácido borônico. A Tabela 2 apresenta as quantidades obtidas (g; mmol) das lactonas do tipo 4-aryl-3-bromofuran-2(5H)-ona **2** e **4**, bem como das biarilas **3** e **5**.

Tabela 2 – Síntese das lactonas do tipo 4-aryl-3-bromofuran-2(5H)-ona (**2**) e (**4**) e resultados experimentais



X	Condições Experimentais	Produto	Rendimento (g; mmol)
F	Lactona 1 (1,0 equiv.; 1,21 g); Ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborônico (1,1 equiv.; 0,94 g); $\text{PdCl}_2(\text{NCMe})_2$ (0,05 equiv.; 0,07 g); AsPh_3 (0,2 equiv.; 0,31 g); Ag_2O (3,0 equiv.; 3,5 g).	(2)	0,73; 2,54
		(3)	0,34; 1,36
H	Lactona 1 (1,0 equiv.; 1,21 g); Ácido 2-metoxifenilborônico (1,1 equiv.; 0,84 g); $\text{PdCl}_2(\text{NCMe})_2$ (0,05 equiv.; 0,07 g); AsPh_3 (0,2 equiv.; 0,31 g); Ag_2O (3,0 equiv.; 3,5 g).	(4)	0,73; 2,71
		(5)	0,23; 1,07

Biarilas são encontradas em uma ampla gama de herbicidas, produtos naturais e farmacêuticos (CHANTHAVONG e LEADBEATER, 2006).

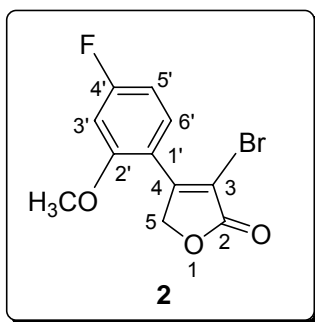
O sistema catalítico mostrou-se eficiente, possibilitando a monoarilação regioseletiva da 3,4-dibromofuran-2(5*H*)-ona no átomo de carbono 4. Não foi observada a formação de 3,4-diarilfuran-2(5*H*)-onas, o mesmo sendo relatado por BELLINA *et al.* (2001).

Os rendimentos obtidos para as lactonas **2** e **4** foram bastante similares, correspondendo a 76% e 77%, respectivamente. BELLINA *et al.* (2001) utilizaram ácidos borônicos diferentes e reportaram rendimentos variando entre 61 e 79%, sendo a menor porcentagem referente à reação em que se empregou um ácido borônico contendo um átomo de cloro na posição *para* no anel aromático.

Segundo PAN *et al.* (2008), os ácidos arilborônicos contendo substituintes retiradores de elétrons são menos nucleofílicos e, portanto, sofrem o processo de transmetalção mais lentamente, sendo mais propensos ao homoacoplamento, ou seja, reação entre moléculas do ácido borônico. Isso corrobora com os resultados experimentais observados nesse trabalho, já que o ácido borônico contendo o átomo de flúor promoveu a formação de uma maior quantidade de biarila em comparação ao outro ácido borônico utilizado, que não continha esse substituinte em sua molécula. Outros autores também relataram a formação do produto de interesse acompanhada por uma quantidade significativa de biarilas, resultantes do homoacoplamento do ácido borônico (ALONSO *et al.*, 2008; BELLINA *et al.*, 2001).

As furanonas **2** e **4**, obtidas por meio da reação de acoplamento de Suzuki, foram preparadas segundo uma mesma metodologia sintética (BELLINA *et al.*, 2001). Essas lactonas foram purificadas por cromatografia em coluna de sílica-gel e devidamente caracterizadas por espectroscopia no IV, espectrometria de massas, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e DEPT. Os experimentos bidimensionais COSY e HETCOR auxiliaram na confirmação das atribuições dos sinais de RMN de ¹H e de ¹³C. As biarilas **3** e **5** foram caracterizadas de modo similar.

A seguir será feita uma descrição detalhada do processo de caracterização da lactona **2**.



O espectro no IV da furanona **2** (Figura 15, página 52) apresentou uma intensa banda de absorção em 1757 cm^{-1} referente ao estiramento do grupo carbonila de lactona α,β -insaturada. Na região compreendida entre $2941\text{-}3089\text{ cm}^{-1}$ observaram-se bandas relacionadas ao estiramento das ligações $\text{Csp}^2\text{-H}$ e $\text{Csp}^3\text{-H}$.

O espectro de RMN de ^1H da lactona **2** é mostrado na Figura 16, página 53. Em consequência da presença do átomo de flúor na estrutura de **2**, observou-se um desdobramento dos sinais devido ao acoplamento entre átomos de hidrogênio e flúor, obedecendo à mesma regra de multiplicidade do acoplamento H-H.

O acoplamento H-F se dá concomitantemente aos já esperados acoplamentos entre hidrogênios aromáticos e em geral apresentam constantes de acoplamento maiores que aquelas observadas no acoplamento H-H (SILVERSTEIN *et al.*, 2000). As constantes de acoplamento reais observadas entre H-F e H-H apresentam valores próximos aos mostrados na Figura 17 (PRETSCH *et al.*, 1989).

	$J(\text{Hz})$		$J(\text{Hz})$
	<i>orto</i> 6-10		<i>orto</i> 6-10
	<i>meta</i> 4-8		<i>meta</i> 1-3
	<i>para</i> 0-3		<i>para</i> 0-1

Figura 17 – Valores para constantes de acoplamento hidrogênio-flúor e hidrogênio-hidrogênio.

No espectro de RMN de ^1H da lactona **2** observou-se um simpleto integrado para três átomos de hidrogênio em δ_{H} 3,87, referente aos

hidrogênios da metoxila (2'-OCH₃). O simpleto em δ_H 5,24, integrado para dois átomos de hidrogênio, foi atribuído aos hidrogênios do grupo metileno (H-5). Em δ_H 6,71 foi observado um duplo duplete relacionado ao átomo de hidrogênio H-3'. Os valores das constantes de acoplamento foram iguais a 10,5 e 2,4 Hz, sendo atribuídos ao acoplamento entre H-F em *orto* e H-H em *meta*, respectivamente.

O sinal do átomo de hidrogênio H-5' apresentou-se como duplo duplo duplete em δ_H 6,80. Esse hidrogênio apresenta acoplamento em *orto* com H-6' e flúor, assim como acoplamento em *meta* com H-3', com constantes de acoplamento respectivamente iguais a 8,7; 7,8 e 2,4. Já o duplo duplete em δ_H 7,85 foi atribuído ao H-6', que apresentou constantes de acoplamento iguais a 8,7 e 6,3 Hz, valores característicos de acoplamento em *orto* entre H-H e H-F, respectivamente.

Todas as atribuições feitas por meio da análise do espectro de RMN de ¹H da furanona **2** foram confirmadas em função das correlações observadas no mapa de contornos COSY (Figura 18, página 54).

Similarmente ao que foi observado no espectro de RMN de ¹H da lactona **2**, alguns sinais observados no espectro de RMN de ¹³C foram desdobrados devido à presença do átomo de flúor na molécula. A Figura 19 mostra os valores característicos das constantes de acoplamento entre os átomos de C-F (PRETSCH *et al.*, 1989).

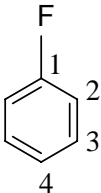
	<i>J</i> (Hz)
	1 - 245,1
	2 - 21,0
	3 - 7,8
	4 - 3,2

Figura 19 – Valores para constantes de acoplamento carbono-flúor.

No espectro de RMN de ¹³C (Figura 20, página 55) da lactona **2** os sinais dos átomos de carbono C1' a C6' do grupo 4-fluoro-2-metoxifenila

apresentaram-se como dupletos, evidenciando a presença do átomo de flúor no anel aromático. Estes sinais foram atribuídos em função dos valores das constantes de acoplamento C-F e também com auxílio das técnicas DEPT e RMN bidimensional HETCOR. O sinal observado em δ_C 169,9 foi atribuído ao grupo carbonila da lactona.

O espectro DEPT da lactona **2** (Figura 21, página 56) permitiu distinguir entre grupos CH₂, CH₃ e CH. Os sinais de CH e CH₃ encontram-se em fase, o que não acontece com o sinal de CH₂. O desdobramento dos sinais em função do acoplamento carbono-flúor, que segue as mesmas regras de multiplicidade do acoplamento hidrogênio-hidrogênio, foi facilmente observado e possibilitou o cálculo seguro das constantes de acoplamento C-F.

O mapa de contornos HETCOR da lactona **2** é mostrado na Figura 22, página 57. Este experimento de RMN bidimensional correlaciona núcleos de ¹³C com os núcleos de hidrogênio a eles diretamente ligados.

O espectro de massas da furanona **2** (Esquema 9, página 58) apresentou picos em m/z 286 e em m/z 288, referentes aos íons [M]⁺⁺ e [M+2]⁺⁺, com intensidades relativas iguais a 41% e 40%, respectivamente. Assim sendo, a fórmula molecular do composto (C₁₁H₈O₃BrF) foi compatível com o pico [M]⁺⁺, como também a presença de um átomo de bromo na molécula foi confirmada pela proporção aproximadamente igual entre [M]⁺⁺ e [M+2]⁺⁺ (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000). O Esquema 9 apresenta algumas propostas mecanísticas de fragmentação da lactona **2**.

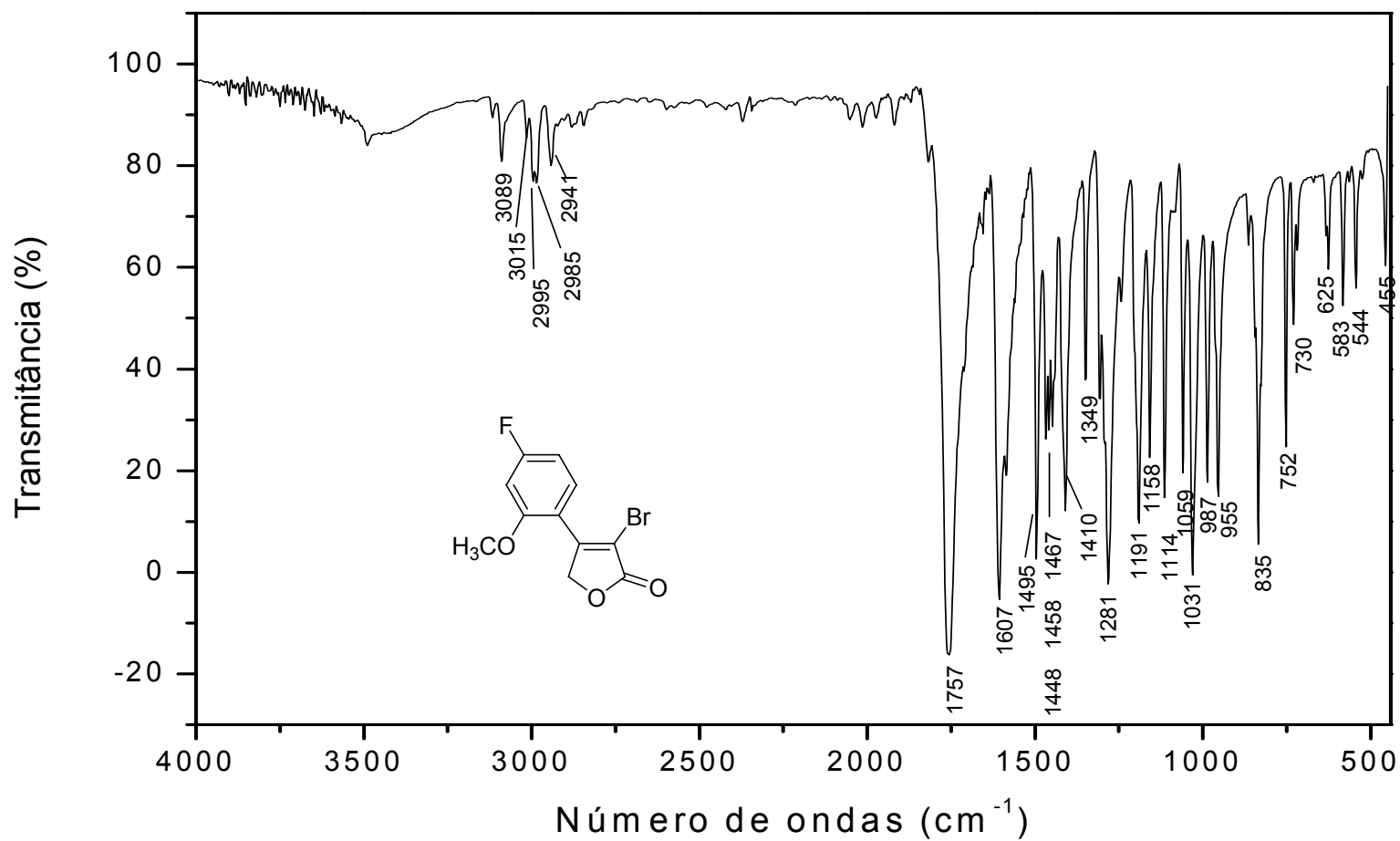


Figura 15 – Espectro no infravermelho (KBr) da lactona 2.

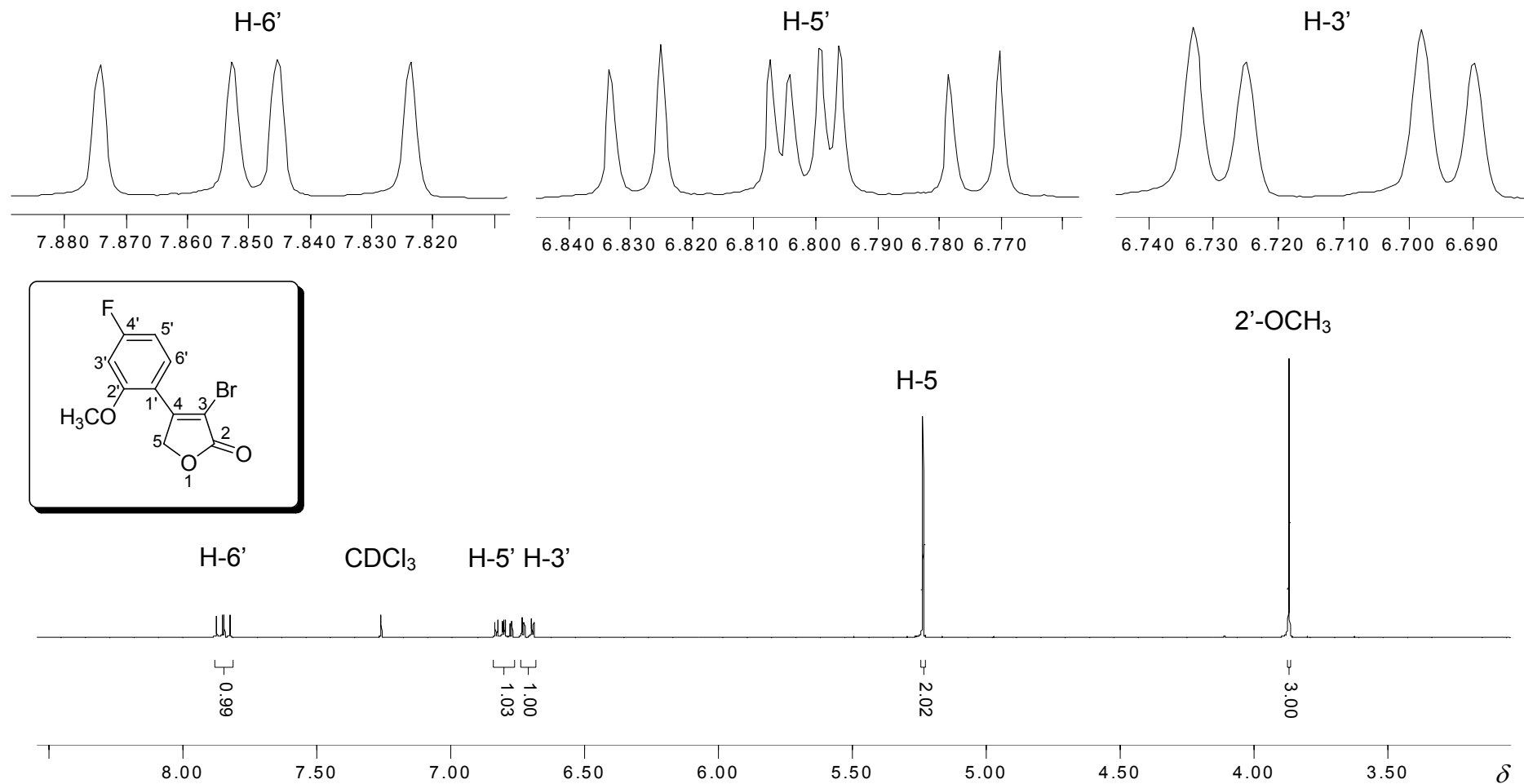


Figura 16 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃) da lactona **2**.

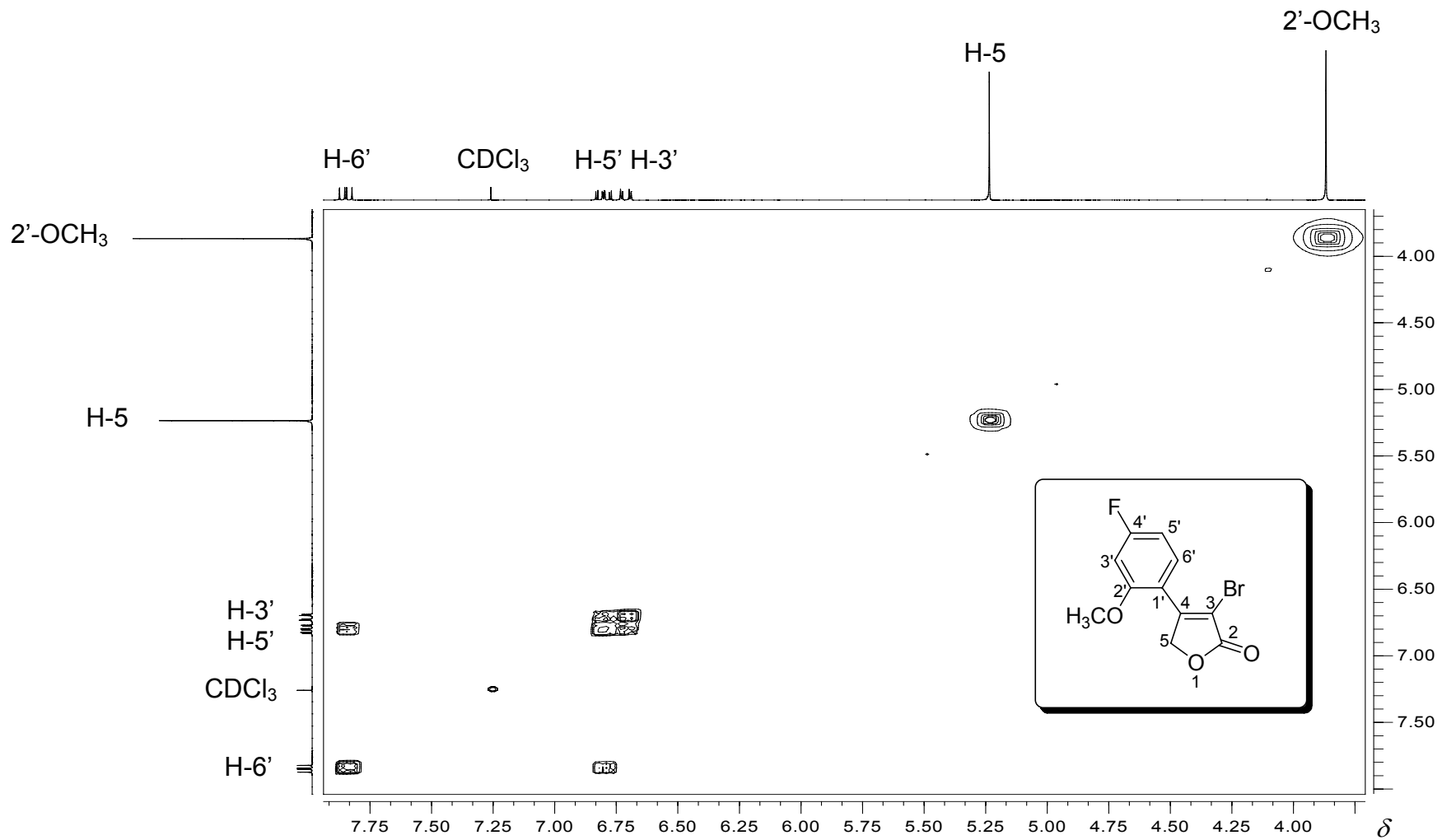


Figura 18 – Mapa de contornos COSY da lactona **2**.

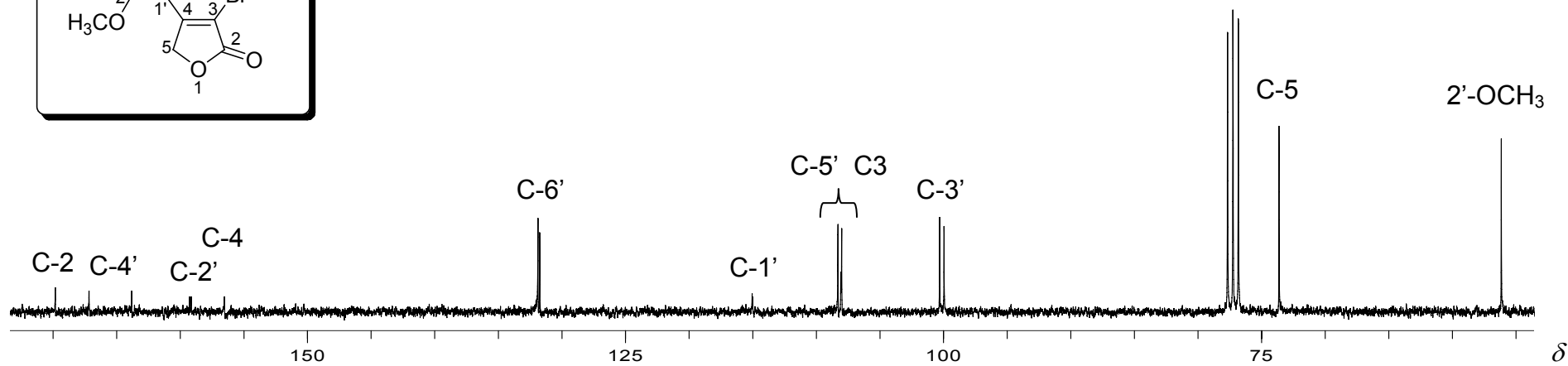
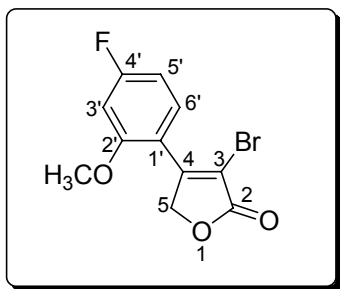
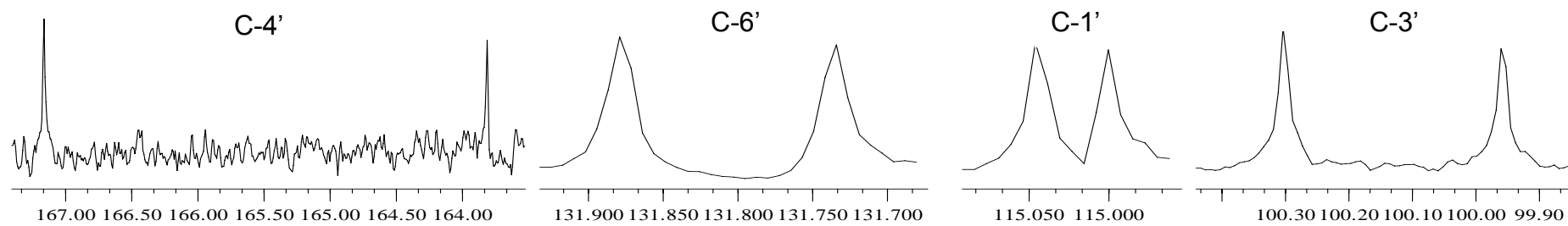


Figura 20 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da lactona 2.

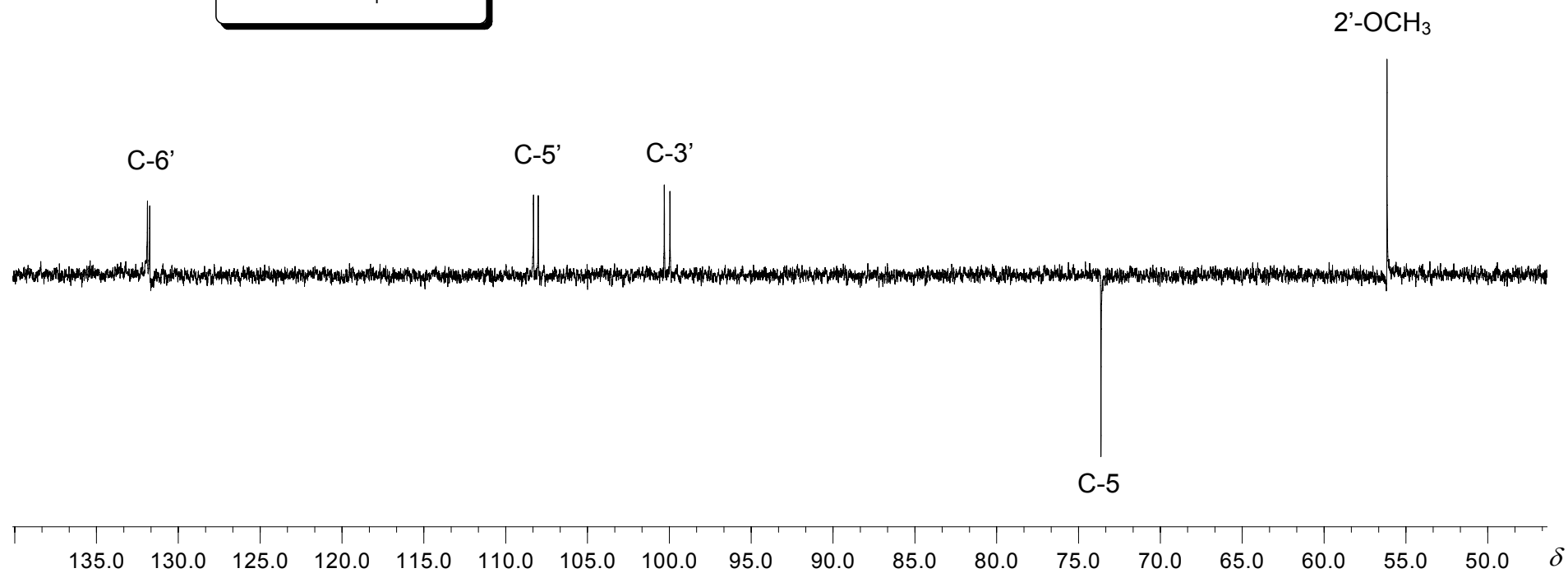
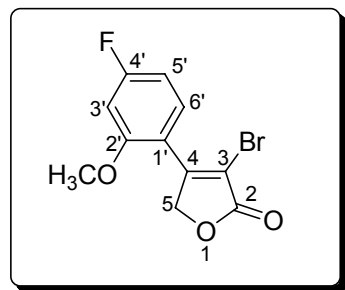


Figura 21 – Espectro de DEPT da lactona 2.

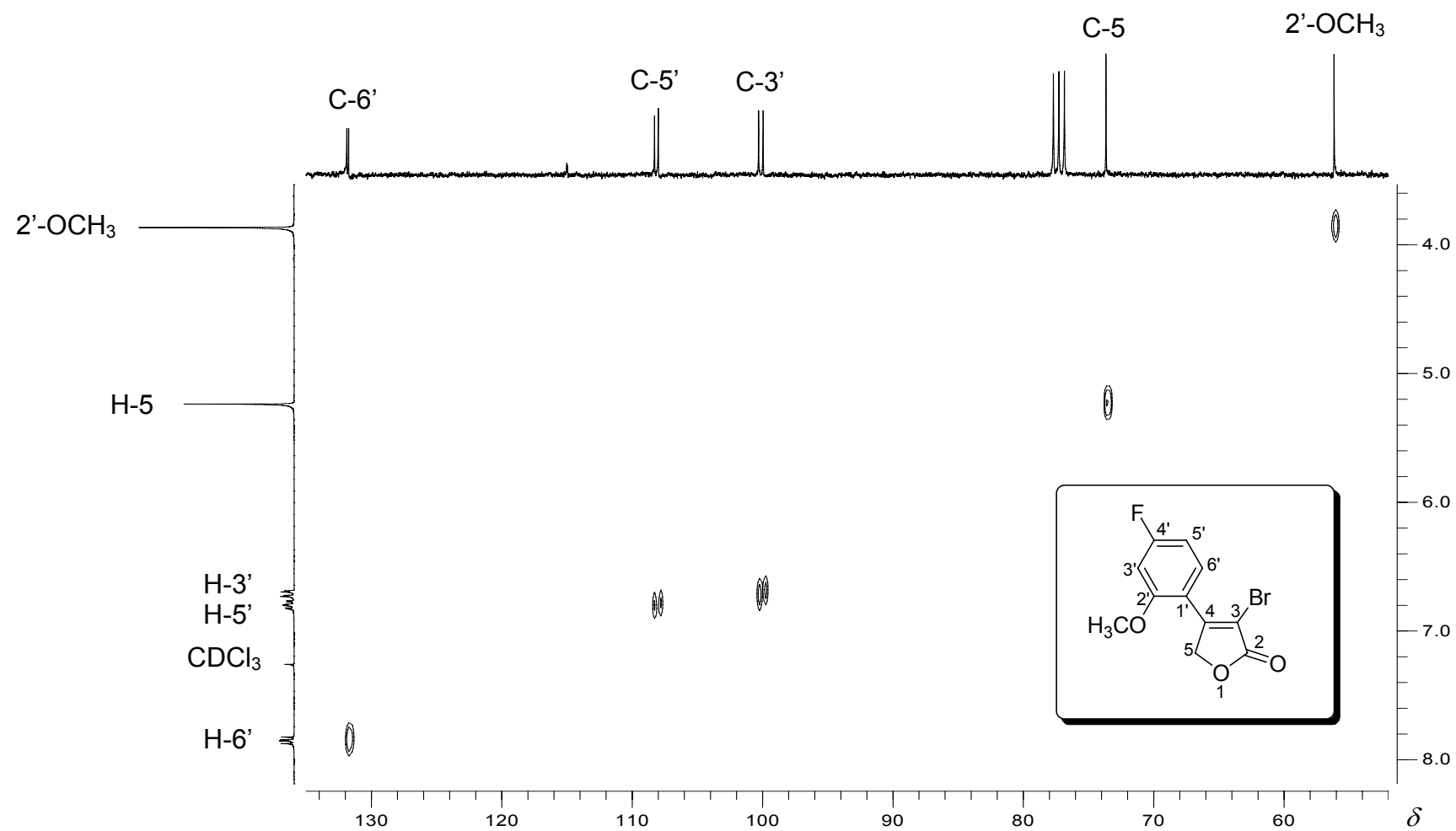
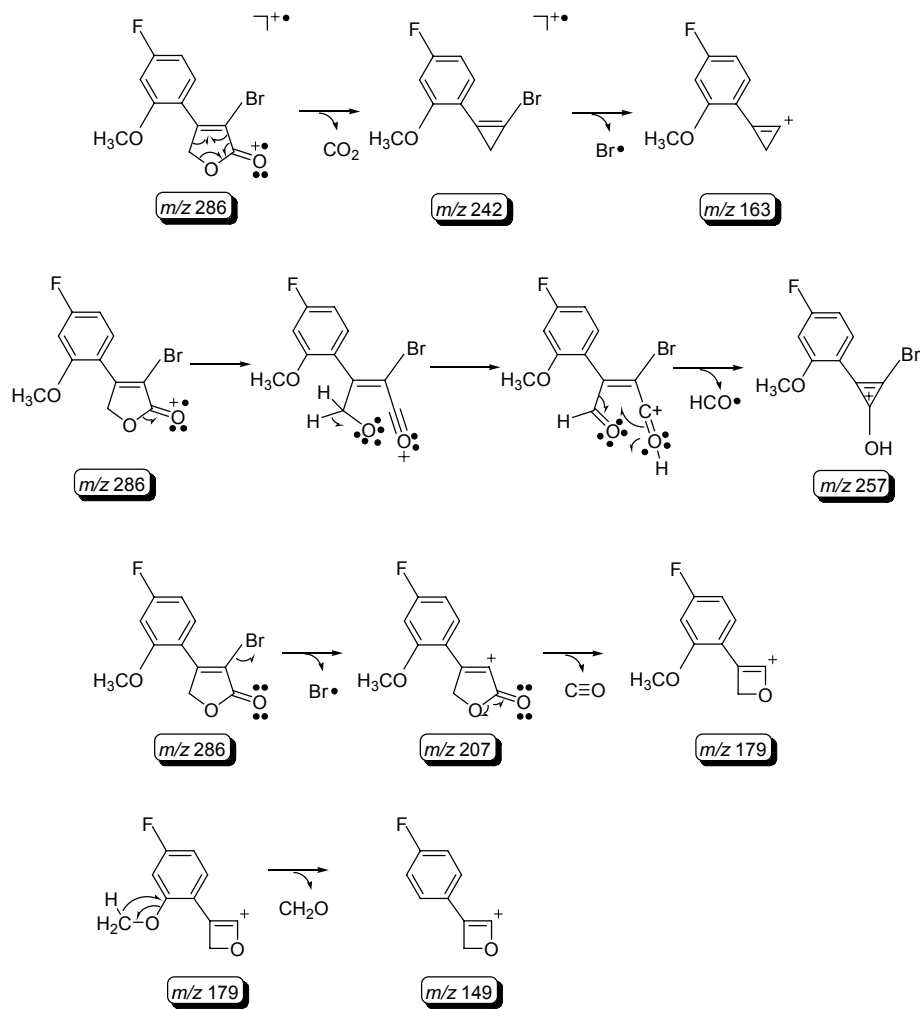
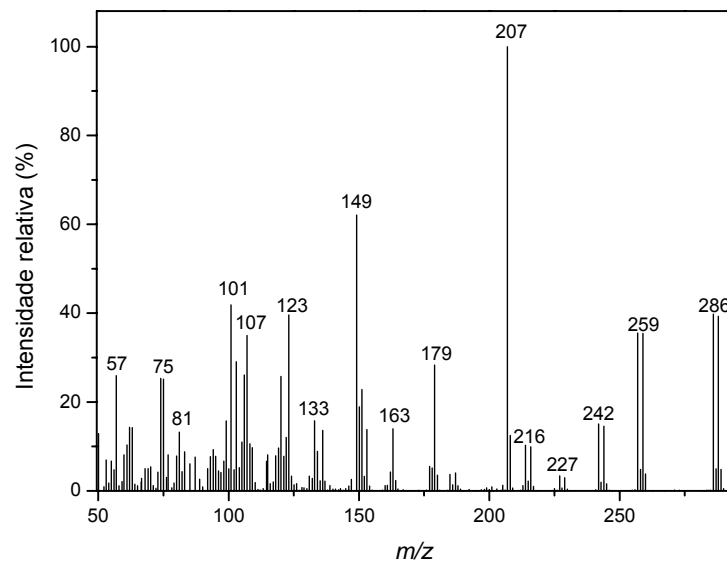


Figura 22 – Mapa de contornos HETCOR da lactona 22.

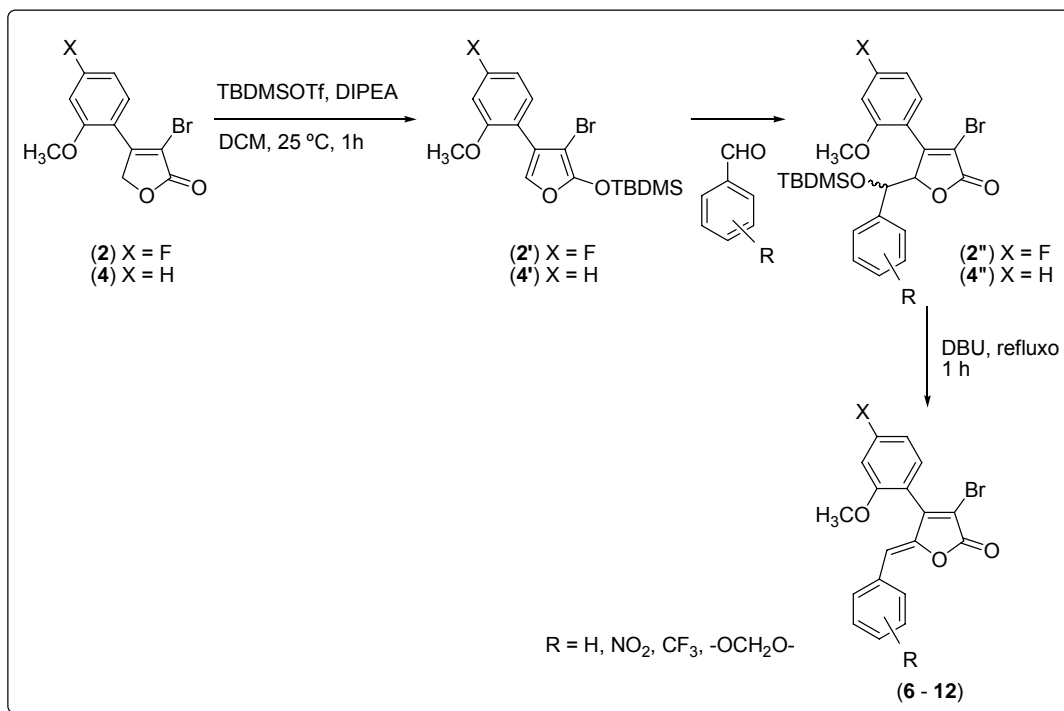


Esquema 9 – Espectro de massas e algumas fragmentações da lactona 2.

3.3. Síntese dos análogos aos rubrolídeos

A etapa final da síntese das lactonas 4-aryl-3-bromo-5-arylidenofuran-2(5*H*)-onas análogas aos rubrolídeos consistiu na reação de alquilidação entre as furanonas **2** e **4** e aldeídos apresentando substituintes diferentes no anel aromático. A alquilidação representa um dos importantes métodos para a formação de ligações carbono-carbono em síntese orgânica (NEGISHI e KOTORA, 1997).

A metodologia empregada está mostrada no Esquema 10. A lactona foi inicialmente tratada com o ácido de Lewis TBDMSOTf, na presença da base DIPEA, empregando-se diclorometano como solvente. A reação foi mantida à temperatura ambiente, por uma hora, levando à formação *in situ* do correspondente sililfurano **2'** e **4'**. Este intermediário sililado reagiu com diferentes aldeídos aromáticos, gerando uma mistura dos diastereoisômeros **2''** e **4''**, que não foram isolados. A adição de DBU, sob condições de refluxo, promoveu a reação de β -eliminação do grupo *tert*-butildimetilsililoxi e conseqüente formação da ligação dupla exocíclica. Dessa forma, foram obtidas as arilidenofuranonas **6 - 12**, análogas aos rubrolídeos.



Esquema 10 – Preparação das lactonas **6 - 12** análogas aos rubrolídeos.

Ao todo foram sintetizados sete arilidenofuranonas, cujas estruturas estão mostradas na Figura 23. Também estão indicados os correspondentes rendimentos, que variaram entre 16 e 79%.

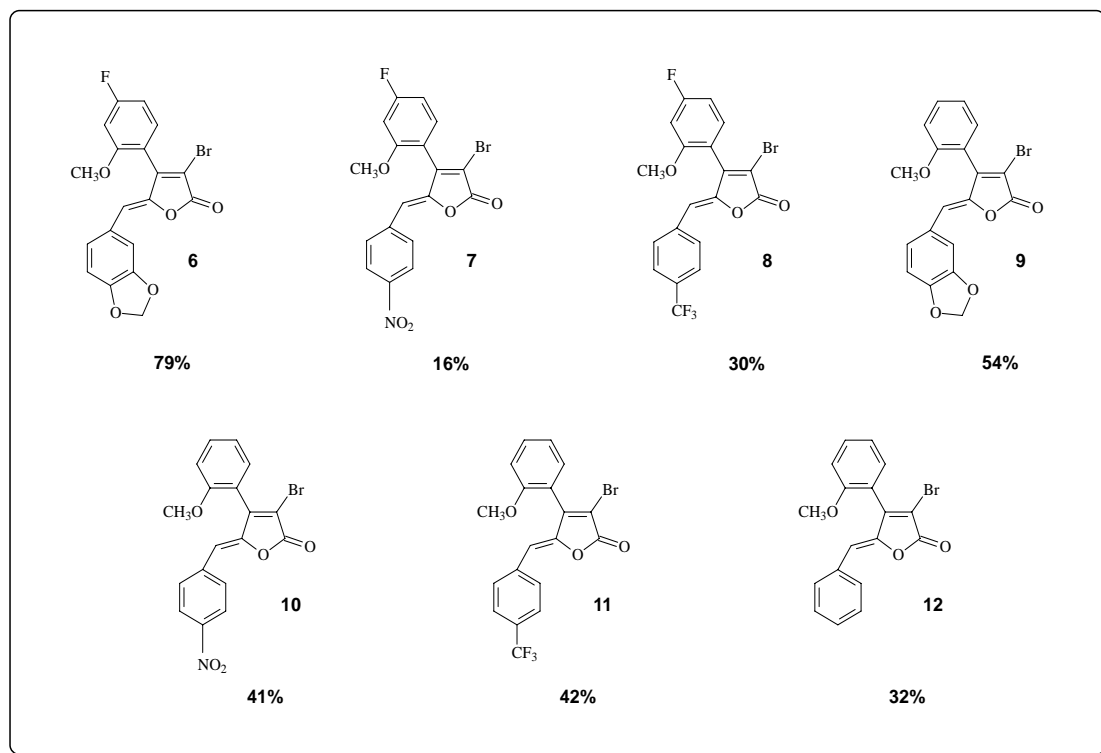
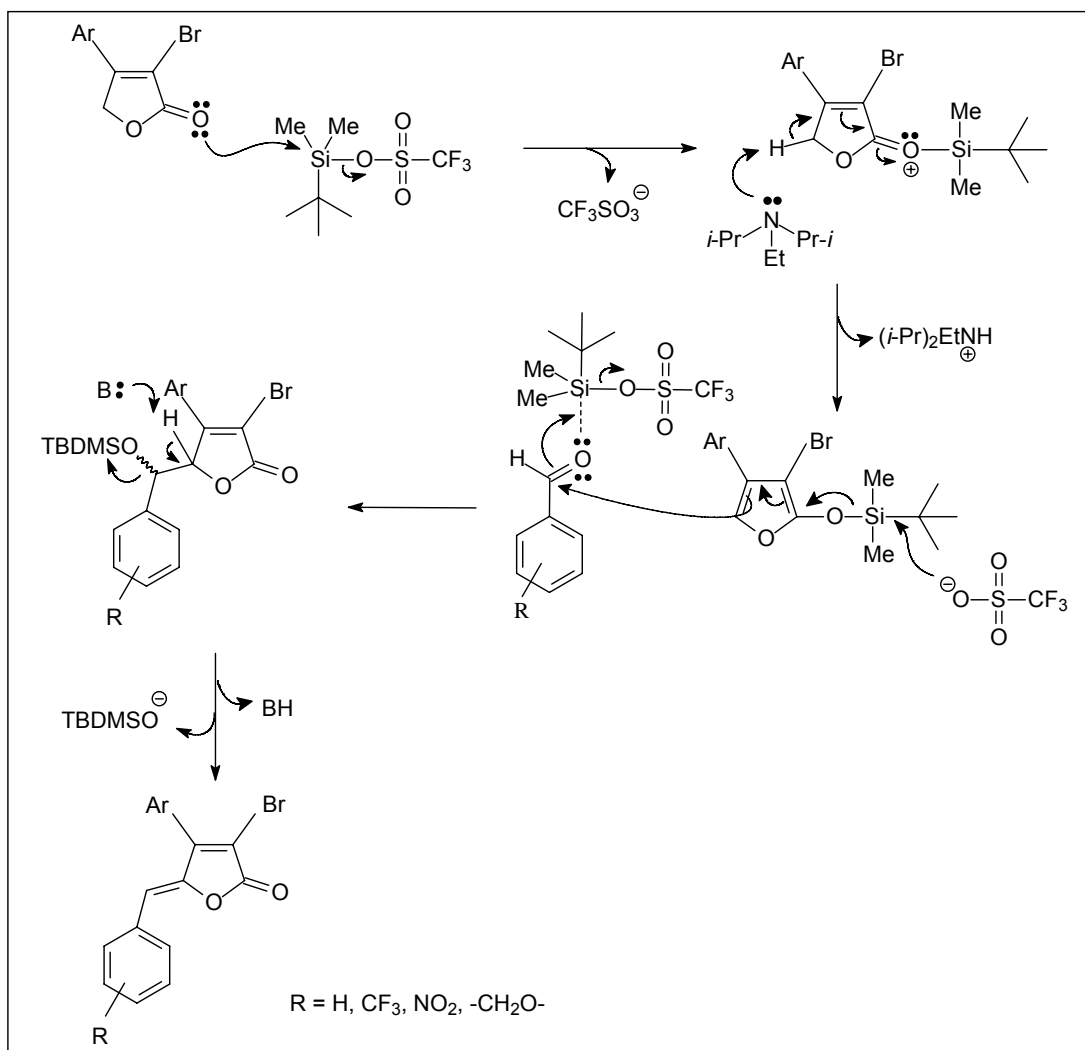


Figura 23 – Estruturas dos γ -arilidenobutenolídeos **6** - **12**, análogos aos rubrolídeos, e os respectivos rendimentos de reação.

Uma proposta mecanística para o processo de arilidenação envolvido na síntese dos análogos **6** - **12** está mostrada no Esquema 11. Inicialmente, a lactona atua como um nucleófilo, doando um par de elétrons para o TBDMSOTf, com conseqüente saída do íon triflato, um bom grupo abandonador. A seguir, a base DIPEA captura um próton, dando origem ao intermediário 2-oxofurano sililado, que na etapa posterior ataca o átomo de carbono carbonílico do aldeído, formando a mistura de diastereoisômeros. O íon triflato regenera o ácido de Lewis TBDMSOTf, pois o triflato é um nucleófilo razoável para silício (CLAYDEN *et al.*, 2001). Na etapa final, a base DBU captura um próton com conseqüente saída do grupo *tert*-butildimetilsililoxi e formação da ligação dupla exocíclica, originando os γ -arilidenobutenolídeos análogos aos rubrolídeos.

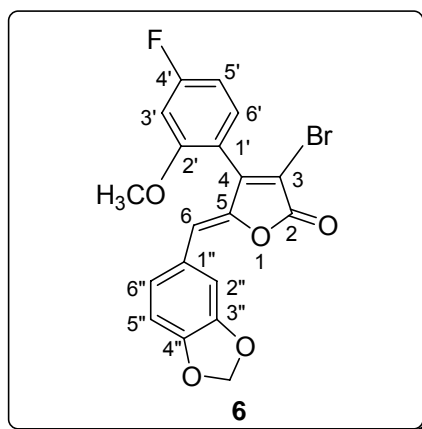


Esquema 11 – Proposta mecânica para a reação de alquilação empregada na síntese das lactonas **6** - **12** análogos aos rubrolídeos.

Os análogos aos rubrolídeos obtidos por meio da reação de alquilação foram preparados segundo uma mesma metodologia sintética (BELLINA *et al.*, 2001, modificado por TEIXEIRA *et al.*, 2008). Estes compostos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica-gel e devidamente caracterizados por espectroscopia no IV, espectrometria de massas, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e DEPT. Os experimentos bidimensionais COSY e HETCOR auxiliaram na confirmação das atribuições dos sinais de ¹H e de ¹³C.

Dentre os sete análogos aos rubrolídeos sintetizados, apenas o processo de caracterização da lactona **6** será abordado em detalhes, visto

que as demais arilidenofuranonas **7** - **12** foram caracterizadas de modo similar.



O espectro no IV da lactona **6** (Figura 24, página 64) mostrou uma intensa banda de absorção em 1767 cm^{-1} referente ao estiramento do grupo carbonila de lactona α,β -insaturada. A presença do sistema benzo-1,3-dioxalano foi indicada pelas bandas em 1261 e 927 cm^{-1} , características para este tipo de unidade estrutural (SOCRATES, 1994).

Além disso, deslocamentos químicos típicos para os átomos de hidrogênio metilênicos (δ_{H} 6,00) e para o átomo de carbono ligado diretamente a estes (δ_{C} 101,8) foram observados nos espectros de RMN de ^1H (Figura 25, página 65) e de RMN de ^{13}C (Figura 26, página 66), respectivamente (PRETSCH *et al.*, 1989; SILVERSTEIN *et al.*, 2000).

A lactona **6** apresenta em sua estrutura um átomo de flúor e, conseqüentemente, observou-se em seu espectro de RMN de ^1H o desdobramento dos sinais em função do acoplamento H-F. O sinal do átomo de hidrogênio H-6' apresentou-se como duplo duplete em δ_{H} 7,22. Esse hidrogênio apresenta acoplamento em *orto* com H-5' e em *meta* com flúor, com constantes de acoplamento iguais a 8,1 e 6,3, respectivamente. O multiplete em δ_{H} 6,77- 6,85 refere-se aos átomos de hidrogênio H-3' e H-5'. Além disso, também foi observado um simpleto em δ_{H} 5,83 relativo ao hidrogênio olefínico H-6, bem como um simpleto integrado para três átomos de hidrogênio em δ_{H} 3,84, referente aos hidrogênios da metoxila (2'-OCH₃).

Os três sinais observados no espectro de RMN de ^1H em δ_{H} 6,79 (d, 1H, $J_{5'',6''} = 8,4$; H-5''); δ_{H} 7,10 (dd, 1H, $J_{6'',5''} = 8,4$; $J_{6'',2''} = 1,8$; H-6''); e δ_{H} 7,46 (d, 1H, $J_{2'',6''} = 1,8$; H-2'') correspondem a um padrão que é característico de anéis aromáticos 1,3,4-trissubstituídos. Estes sinais foram correlacionados com os correspondentes átomos de carbono aos quais se encontravam diretamente ligados, conforme mostrou a análise do experimento HETCOR (Figura 27, página 67). Dessa forma, os sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C em δ_{C} 108,9; δ_{C} 110,3 e δ_{C} 126,8 corresponderam aos átomos de carbono C-5'', C-2'' e C-6'', respectivamente.

Os seis sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C da lactona **6** relativos ao grupo 4-fluoro-2-metoxifenila apresentaram-se como dupletos, evidenciando a presença do átomo de flúor no anel aromático. Estes sinais foram atribuídos em função dos valores das constantes de acoplamento C-F e também com auxílio das técnicas DEPT (Figura 28, página 68) e RMN bidimensional HETCOR. O sinal observado em δ_{C} 165,4 foi atribuído ao átomo de carbono da carbonila da lactona.

O espectro de DEPT possibilitou o cálculo seguro das constantes de acoplamento C-F, já que nesse experimento apenas os átomos de carbono diretamente ligados a átomos de hidrogênio são detectados. Assim sendo, o desdobramento dos sinais em função do acoplamento carbono-flúor foi facilmente observado, auxiliando no cálculo das constantes de acoplamento C-F e conseqüentemente, na correta atribuição dos sinais.

O espectro de massas da lactona **6** (Esquema 12, página 69) apresentou um pico em m/z igual a 418, que é compatível com a sua fórmula molecular ($\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{BrF}$). Neste espectro observou-se ainda a presença dos picos $[\text{M}]^{+}$ e $[\text{M}+2]^{+}$ com intensidades relativas de 57% e 59%, respectivamente, o que confirmou a presença de um átomo de bromo na molécula. O Esquema 12 apresenta algumas propostas mecanísticas de fragmentação da arilidenofuranona **6**.

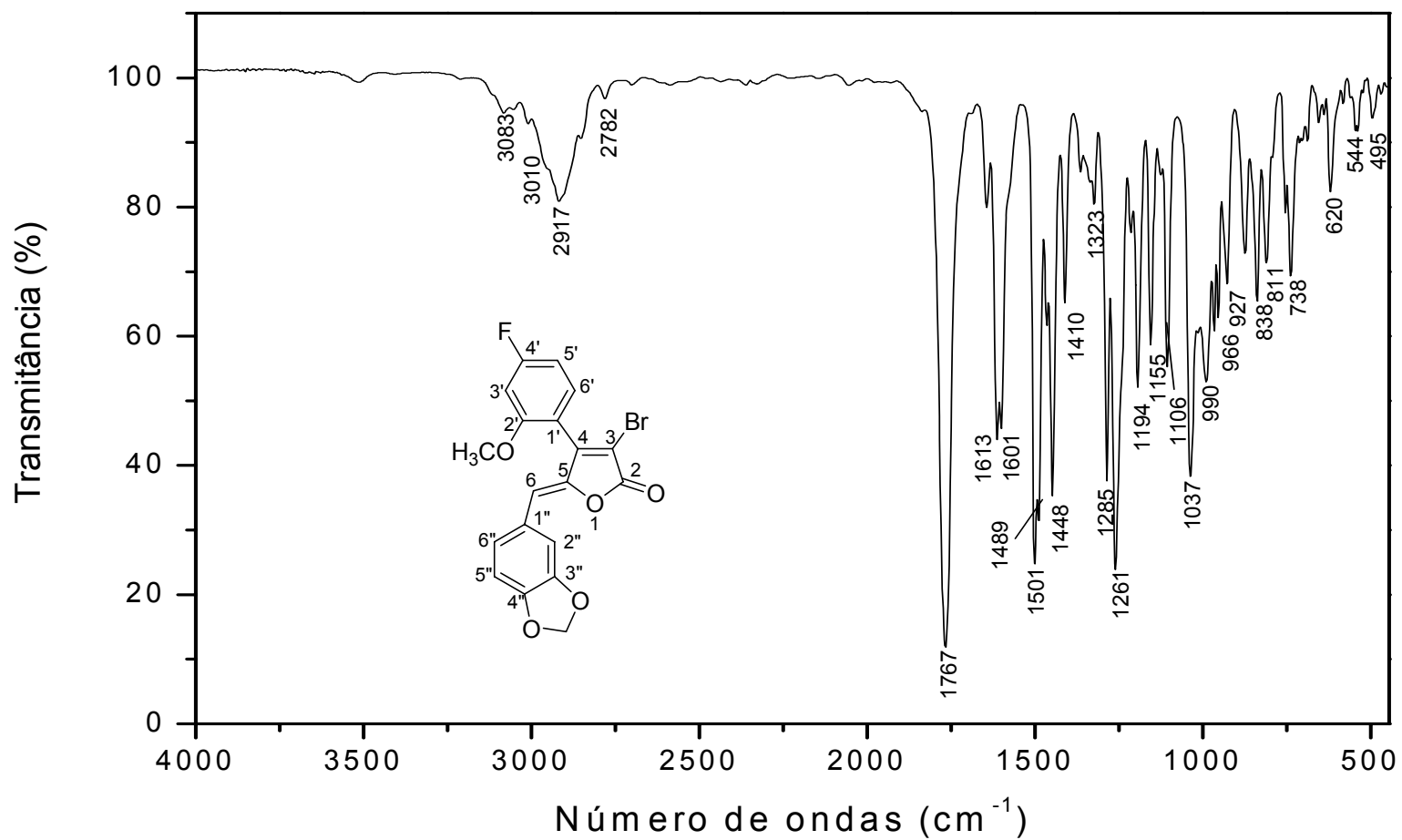


Figura 24 – Espectro no infravermelho (KBr) da arilidenofuranona **6**.

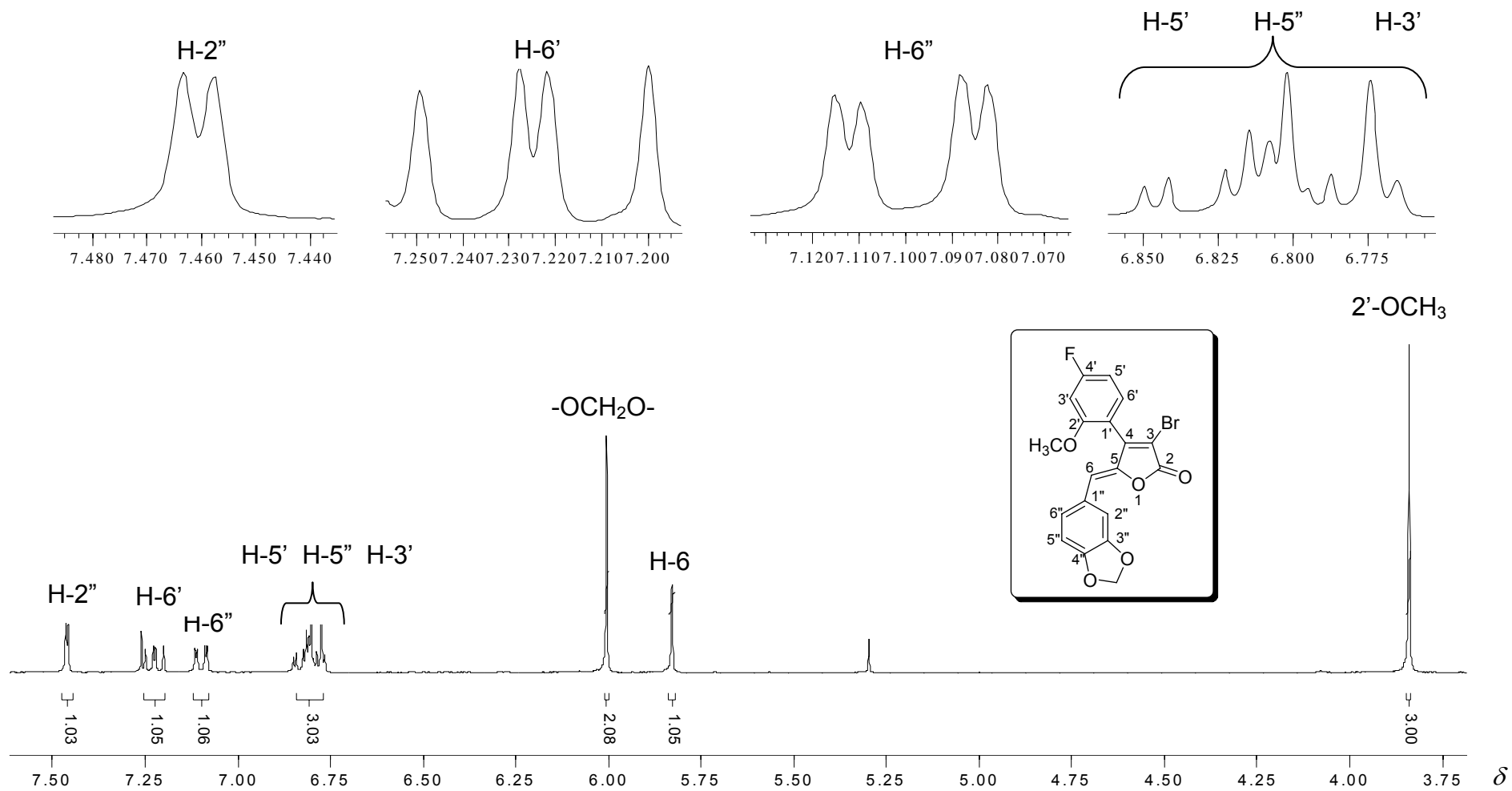


Figura 25 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da arilidenfuranona **6**.

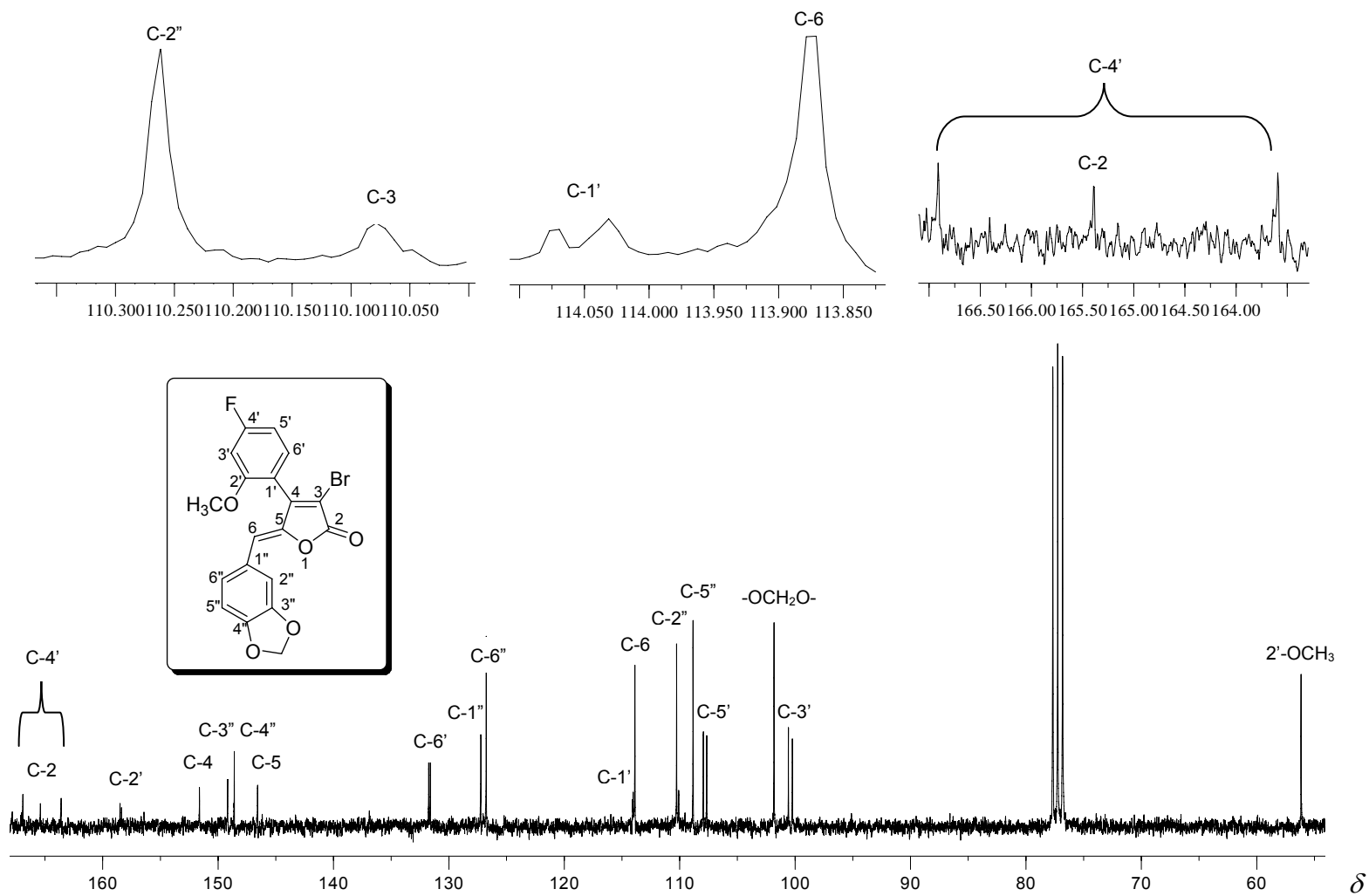


Figura 26 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da arilidenofuranona 6.

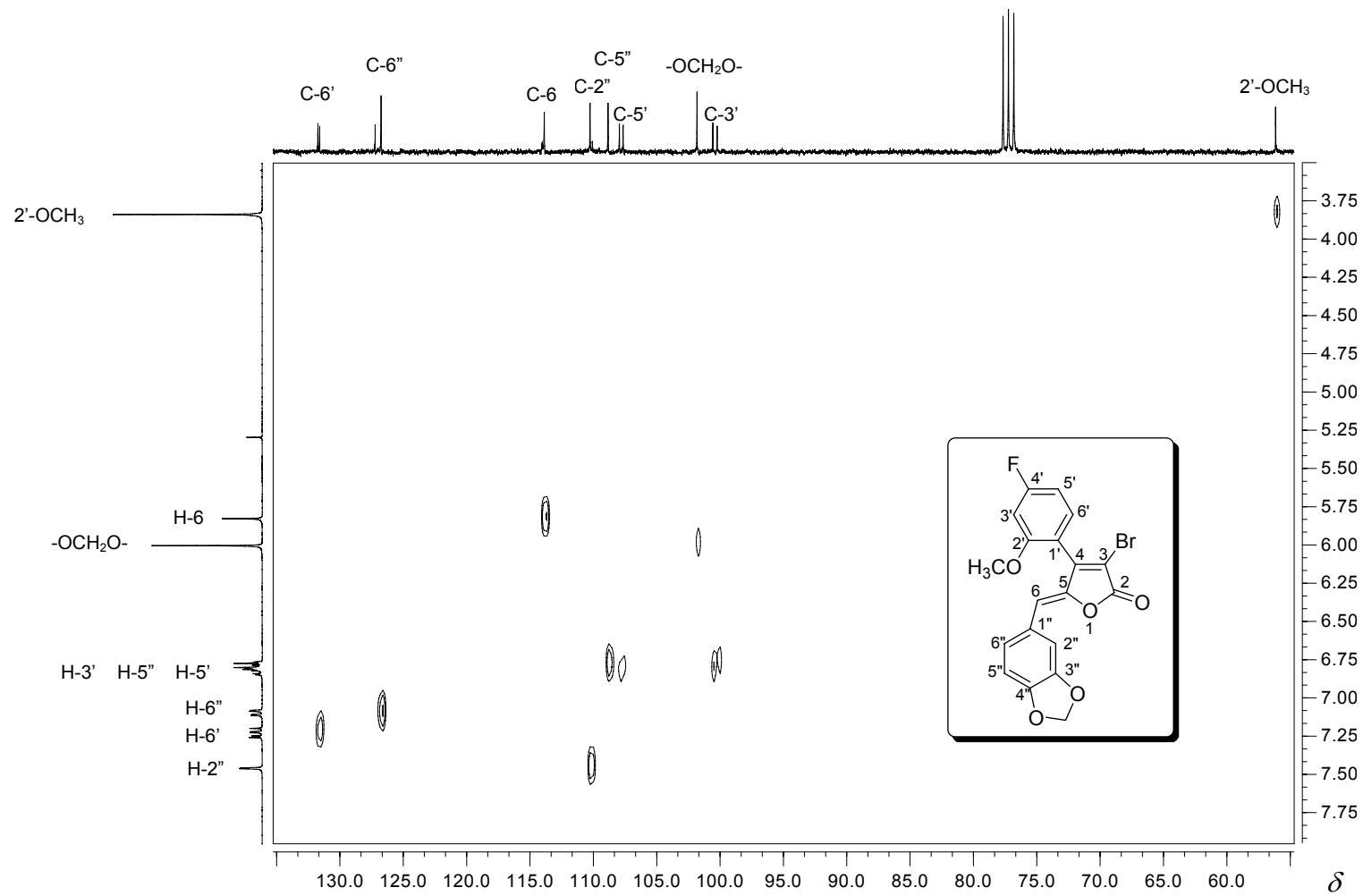


Figura 27 – Mapa de contornos HETCOR da arilidenofuranona **6**.

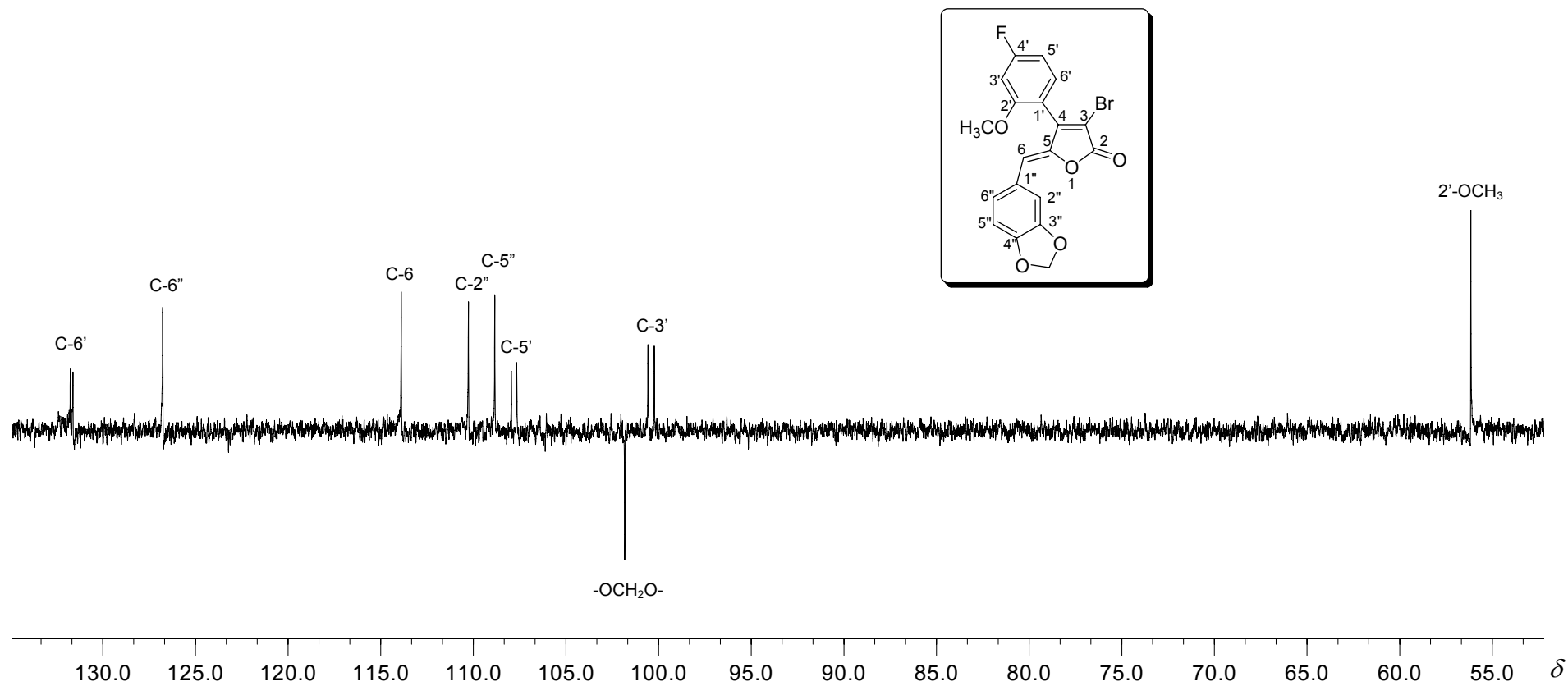
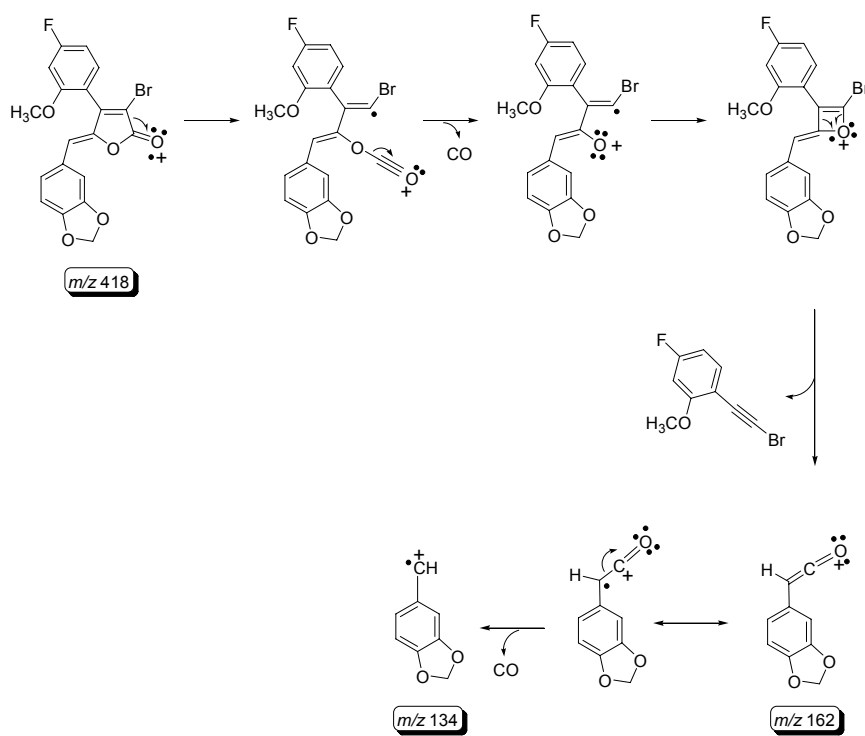
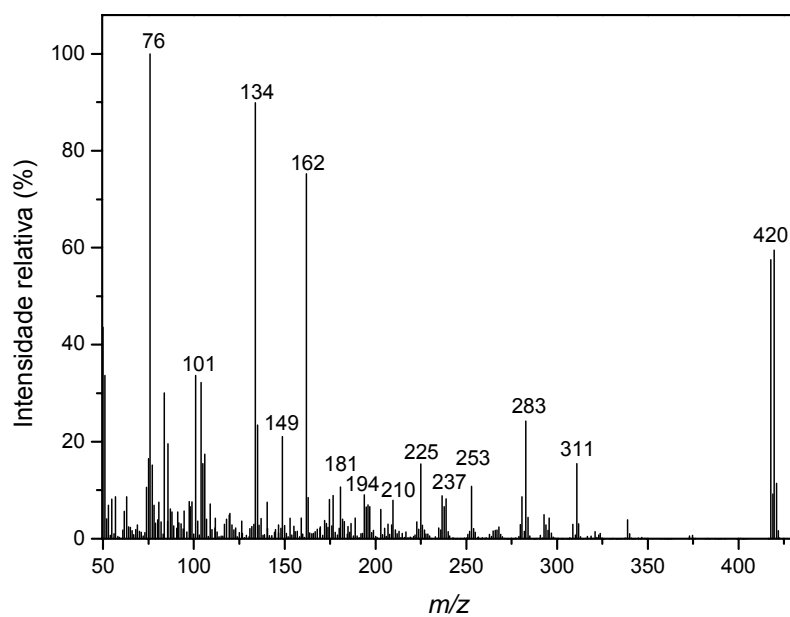


Figura 28 – Espectro de DEPT da arilidenofuranona **6**.



Esquema 12 – Espectro de massas e algumas fragmentações da arilidenofuranona **6**.

3.4. A estereoquímica da ligação dupla exocíclica das 4-aryl-3-bromo-5-arilidenofuran-2(5*H*)-onas

A estereoquímica da ligação dupla exocíclica das lactonas 4-aryl-3-bromo-5-arilidenofuran-2(5*H*)-onas foi investigada por meio de experimentos de difração de raios X de monocristal. Estudos realizados para as arilidenofuranonas **6** e **11** indicaram a configuração *Z* para a ligação dupla exocíclica, conforme mostrado na Figura 29.

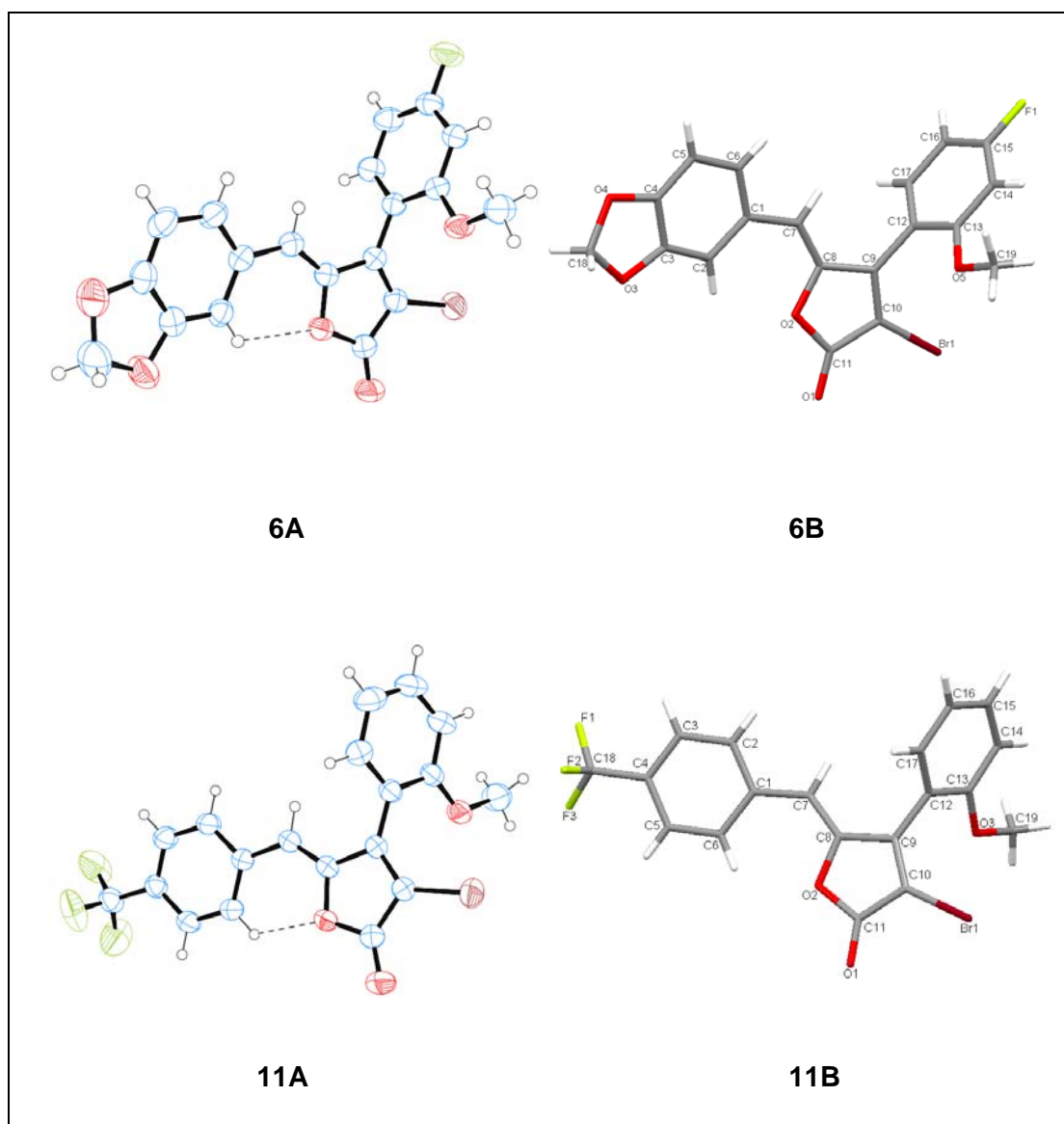
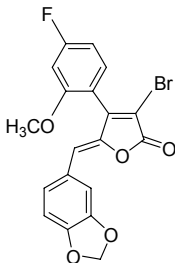
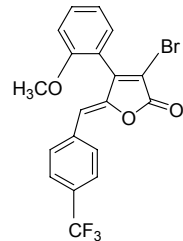


Figura 29 – Representação ORTEP (A) e Modelo de Tubos (B) da estrutura das arilidenofuranonas **6** e **11** com os átomos identificados³.

³ A numeração utilizada na representação ORTEP é diferente daquela apresentada nas páginas 27 e 32, para as substâncias **6** e **11**, respectivamente.

Os dados cristalográficos das arilidenofuranonas **6** e **11** são descritos na Tabela 3.

Tabela 3 – Dados cristalográficos das arilidenofuranonas **6** e **11**

Parâmetros	 (6)	 (11)
Fórmula Empírica	C ₁₉ H ₁₂ BrFO ₅	C ₁₉ H ₁₂ BrF ₃ O ₃
Massa Molecular	419,20	425,20
Sistema Cristalino	Monoclínico	Monoclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ /c	P2 ₁ /c
Dimensões da cela unitária (Å)	a=14,3328(7)	a=12,7665(3)
	b=7,3545(5)	b=7,1590(2)
	c=17,3680(7)	c=18,8533(4)
Volume da cela unitária (Å ³)	α=γ=90°; β=114,084(3)°	α=γ=90°; β=94,0340(10)°
	1671,40(16)	1718,83(7)
Z	4	4
Densidade calculada (Mg/m ³)	1,666	1,643
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	2,499	2,438
F (000)	840	848
Tamanho do cristal (mm ³)	0,249x0,182x0,124	0,112x0,109x0,049
Faixa angular θ (°)	26,37	26,65
Reflexões coletadas	11104	12614
Reflexões independentes	3387	3571
R(int)	0,0352	0,0343
Integralidade até θ _{max}	99,0%	98,9%
Dados/restrições/parâmetros	3387/0/236	3571/0/236
Qualidade do ajuste em F ²	1,044	1,050
Índices R Finais [I>2σ(I)]	R1 = 0,0394,	R1 = 0,0457
	wR2 = 0,1029	wR2 = 0,1231
Índices R (todos os dados)	R1 = 0,0519	R1 = 0,0600
	wR2 = 0,1101	wR2 = 0,1334
Δρ _{max} e Δρ _{min} (e.Å ⁻³)	0,305 e -0,655	0,489 e -0,546

A Figura 30 mostra a representação ORTEP das arilidenofuranonas **6** e **11**. Observou-se que os anéis A, C e D da furanona **6** são praticamente coplanares. Esse fator estrutural é promovido pela conjugação existente entre os anéis A e C, bem como pela ligação de hidrogênio intramolecular não-clássica envolvendo os átomos C2-H2...O2. O anel benzênico B está disposto em relação ao plano que contém os anéis A, C e D segundo um ângulo de torção de 75,4 (3)° envolvendo os átomos de carbono C8, C9, C12 e C17.

Similarmente ao que foi descrito para a arilidenofuranona **6**, os anéis A e C da furanona **11** estão praticamente em um mesmo plano, enquanto o anel B encontra-se disposto segundo um ângulo de torsão de 58,9 (4)° envolvendo os átomos de carbono C8, C9, C12 e C17. Os fatores responsáveis pela coplanaridade são a conjugação existente entre os anéis A e C, bem como a ligação de hidrogênio intramolecular não-clássica envolvendo C6-H6...O2.

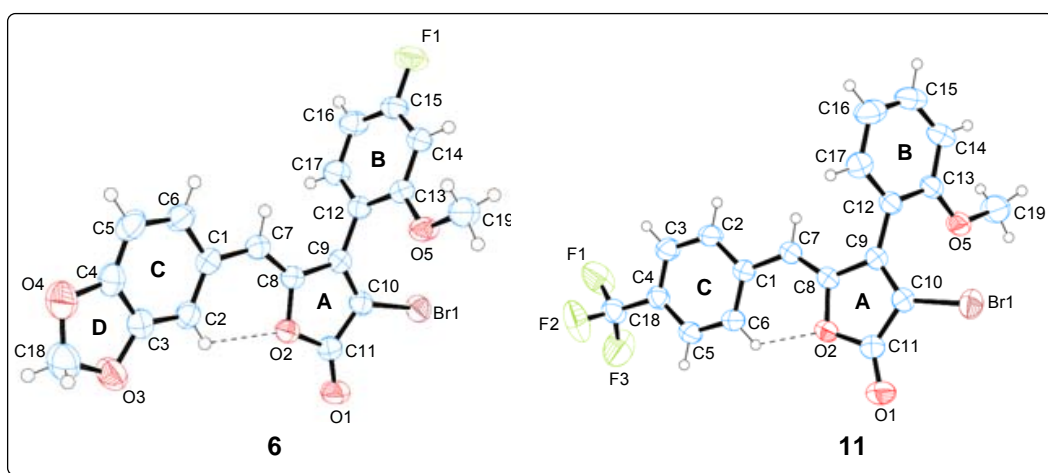


Figura 30 – Representação ORTEP das estruturas das lactonas **6** e **11**, mostrando a ligação de hidrogênio intramolecular não-clássica C2-H2...O2 e C6-H6...O2, respectivamente.

Alguns relatos da literatura corroboram com os resultados encontrados no preparo dos análogos aos rubrolídeos no tocante à estereoquímica *Z* observada para a ligação dupla exocíclica.

BOUKOUVALAS *et al.* (2007) reportaram a necessidade da presença de um β -substituinte para que seja alcançada estereosseletividade elevada em processos de alquilidenação em que se usam heterociclos. De acordo com tais autores, embora os isômeros *Z* sejam geralmente mais estáveis que os respectivos isômeros *E*, na ausência de um β -substituinte a preferência para a formação do estereoisômero *Z* seria normalmente pequena. Esses pesquisadores já haviam reportado a síntese total de nostoclídeos e rubrolídeos, compostos que possuem os substituintes isopropila e arila, respectivamente, na posição β . A alta estereosseletividade

alcançada nessas reações foi atribuída ao impedimento espacial promovido pelo β -substituinte, favorecendo a formação do isômero *Z*.

Entretanto, BARBOSA *et al.* (2008); TEIXEIRA *et al.* (2008) e BARBOSA *et al.* (2007) sintetizaram cinquenta e sete lactonas do tipo 3-benzil-5-arilidenofuran-2(5*H*)-onas, ou seja, compostos desprovidos de um β -substituinte (Figura 7, página 10). Apenas três dessas furanonas, cujas estruturas encontram-se na Figura 31, apresentaram configuração *E*. Tal observação experimental foi coerentemente justificada, uma vez que estas substâncias possuíam ambas as posições *orto* do anel benzilideno substituídas por grupos metoxila. Dessa forma, a formação do estereoisômero *E* foi favorecida por aliviar as interações espaciais.

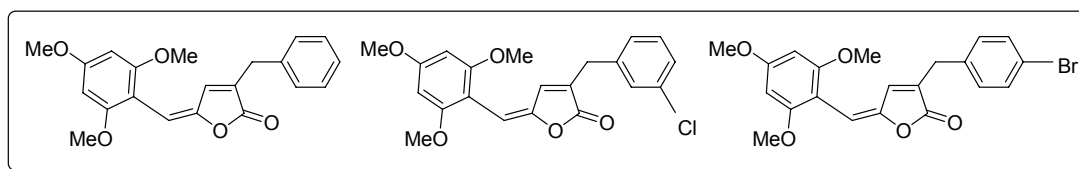


Figura 31 – Estruturas de (*E*)- γ -alquilidenobutenolídeos.

Xu *et al.* (2007) sintetizaram vários γ -alquilidenobutenolídeos a partir da substância andrografolídeo, um constituinte natural isolado de *Andrographis paniculata*, planta extensamente usada na medicina chinesa. Tal furanona é desprovida de um β -substituinte (Figura 32). As reações de alquilidação entre essa lactona e vários aldeídos aromáticos foram conduzidas na presença de Na_2CO_3 e metanol, sob condições de refluxo. Os γ -alquilidenobutenolídeos foram obtidos exclusivamente como estereoisômeros *Z*, com rendimentos superiores a 82%. Essa metodologia foi previamente testada por pesquisadores do LASA, entretanto os mesmos não obtiveram sucesso.

Esses autores utilizaram essa mesma metodologia para a síntese de γ -alquilidenobutenolídeos derivados da digoxina, uma furanona que possui um β -substituinte (Figura 32). A digoxina é um dos constituintes da *Digitalis purpurea* e vem sendo usada medicinalmente no tratamento de doenças cardíacas há séculos. Os compostos sintetizados apresentaram

exclusivamente a configuração *Z* da dupla ligação exocíclica, sendo os rendimentos superiores a 65%.

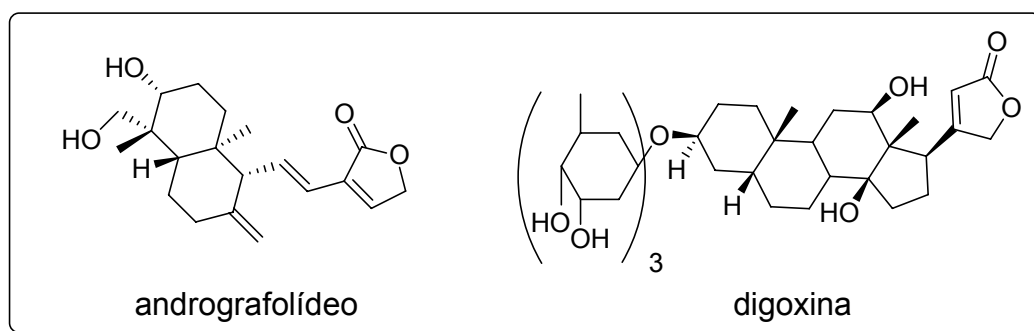


Figura 32 – Estruturas das lactonas andrografolídeo e digoxina.

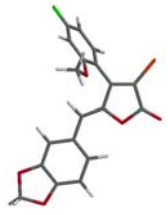
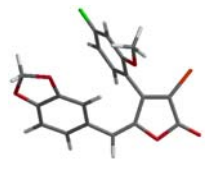
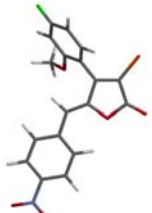
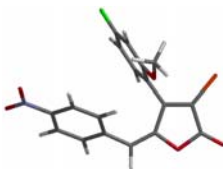
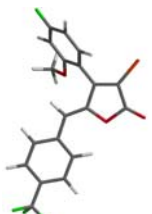
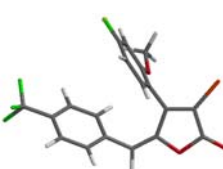
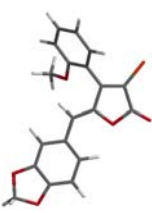
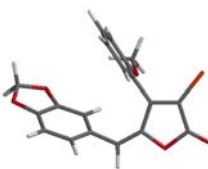
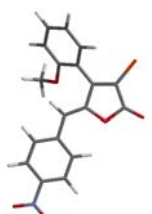
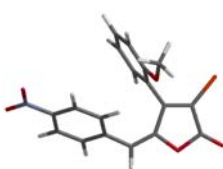
Embora o impedimento espacial promovido pela presença de um β -substituinte possa favorecer a formação preferencial do estereoisômero *Z*, encontram-se descritos na literatura (*Z*)- γ -alquilidenbutenolídeos desprovidos de β -substituinte. Os dados experimentais obtidos pela observação da estrutura cristalina das arilidenofuranonas **6** e **11** mostram que a ligação de hidrogênio intramolecular não-clássica parece exercer papel importante no tocante à formação preferencial do estereoisômero *Z* para os análogos aos rubrolídeos sintetizados. Tal fato é corroborado pelos relatos de TEIXEIRA *et al.* (2007b).

Cálculos computacionais semi-empíricos AM1, que determinaram as entalpias de formação dos estereoisômeros *E/Z* das arilidenofuranonas **6** - **12**, auxiliaram na racionalização do resultado estereoquímico das reações de alquilidenação.

Na Tabela 4 são mostrados os valores de energia para os estereoisômeros *E/Z* de todos os análogos aos rubrolídeos sintetizados, juntamente com as estruturas de menor energia associadas a esses valores.

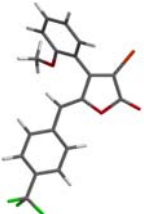
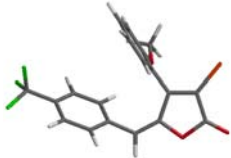
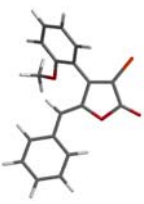
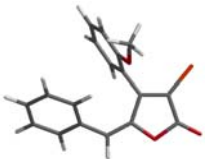
Encontrou-se que, em média, o estereoisômero *Z* é $15,42 \text{ KJ mol}^{-1}$ ou $3,69 \text{ Kcal mol}^{-1}$ mais estável do que o isômero *E*. Esses resultados indicaram que as condições de reação utilizadas para a síntese das 4-aryl-3-bromo-5-arylidenofuran-2(5*H*)-onas direcionaram para a formação do estereoisômero *Z*, mais estável, para todas as lactonas preparadas.

Tabela 4 – Energias dos estereoisômeros *Z* e *E* das lactonas **6** - **12** determinadas pelo método semi-empírico AM1

Composto	Estereoisômero <i>Z</i> (Energia em kJ mol ⁻¹)	Estereoisômero <i>E</i> (Energia em kJ mol ⁻¹)	Diferença de energia entre os estereoisômeros (kJ mol ⁻¹)
6	 -457,59 kJ mol ⁻¹	 -442,34 kJ mol ⁻¹	15,25 kJ mol ⁻¹
7	 -195,50 kJ mol ⁻¹	 -179,70 kJ mol ⁻¹	15,80 kJ mol ⁻¹
8	 -863,95 kJ mol ⁻¹	 -848,48 kJ mol ⁻¹	15,47 kJ mol ⁻¹
9	 -270,26 kJ mol ⁻¹	 -254,40 kJ mol ⁻¹	15,86 kJ mol ⁻¹
10	 -8,89 kJ mol ⁻¹	 6,24 kJ mol ⁻¹	15,13 kJ mol ⁻¹

Continua...

Tabela 4, Cont.

Composto	Estereoisômero Z (Energia em kJ mol ⁻¹)	Estereoisômero E (Energia em kJ mol ⁻¹)	Diferença de energia entre os estereoisômeros (kJ mol ⁻¹)
11	 -677,03 kJ mol ⁻¹	 -661,96 kJ mol ⁻¹	15,07 kJ mol ⁻¹
12	 -24,71 kJ mol ⁻¹	 -9,34 kJ mol ⁻¹	15,37 kJ mol ⁻¹

Os átomos de carbono, hidrogênio, oxigênio, bromo, nitrogênio e flúor estão representados nas cores cinza, branco, vermelho, laranja, azul e verde, respectivamente.

3.5. Ensaio biológicos

Fez-se uma avaliação preliminar da atividade fitotóxica das furanonas **4** e **9** sobre o crescimento radicular e a germinação das sementes de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*), na concentração de 5×10^{-4} mol L⁻¹. A lactona **4** causou inibição de 17% sobre o crescimento radicular de pepino e estimulou o crescimento de sorgo em 23%. Já a arilidenofuranona **9** apresentou uma atividade fitotóxica mais elevada, inibindo em 33% o crescimento radicular de pepino e em 5% o crescimento radicular de sorgo. Dessa forma, são promissores os estudos envolvendo tais compostos e seus análogos. Esses resultados foram apresentados no “XLVIII Congresso Brasileiro de Química – ABQ”, realizado de 29 de setembro a 3 de outubro de 2008, no Rio de Janeiro.

Os análogos aos rubrolídeos sintetizados serão enviados para ensaios na Universidade de Ferrara, Itália, para avaliar a inibição da síntese de ATP no fotossistema II da fotossíntese. Isso será feito por meio da reação

de Hill, que indica a capacidade de determinados compostos em inibir o transporte de elétrons na fotossíntese, *in vitro*, tendo o ferricianeto de potássio como o aceptor não-biológico de elétrons. Serão utilizados cloroplastos, intactos, isolados de folhas de espinafre (*Spinacia oleracea*). Esse ensaio não foi realizado anteriormente em virtude da indisponibilidade de cloroplastos frescos na Itália na época em que os compostos foram sintetizados.

Além disso, as arilidenofuranonas sintetizadas serão enviadas para o Laboratório de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará para serem submetidas a ensaios biológicos para avaliação de sua citotoxicidade. Essas furanonas serão avaliadas segundo o método MTT, que consiste em uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal amarelo brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT) para o produto de cor azul formazan, pela atividade da enzima succinil-desidrogenase presente na mitocôndria da célula viável, permitindo dessa maneira quantificar a porcentagem de células vivas.

4. CONCLUSÕES

As lactonas 4-aril-3-bromofuran-2(5*H*)-onas, intermediários chave para a síntese das furanonas análogas aos produtos naturais conhecidos como rubrolídeos, foram obtidas em rendimentos satisfatórios por meio da reação de acoplamento de Suzuki. Sete novas lactonas do tipo 4-aril-3-bromo-5-arilidenofuran-2(5*H*)-ona foram preparadas via reações de alquilidenação entre aldeídos aromáticos e as 4-aril-3-bromofuran-2(5*H*)-onas. A rota sintética utilizada foi eficiente, possibilitando a obtenção das arilidenofuranonas **6** - **12** com bons rendimentos, na maioria dos casos. A observação das estruturas cristalinas das duas lactonas investigadas por meio da difração de raios X evidenciou que a estereoquímica *Z* é influenciada pela existência de ligações de hidrogênio intramoleculares não-clássicas. De acordo com a análise, os anéis benzilidênico e lactônico encontram-se coplanares. No tocante aos ensaios biológicos, ainda não realizados, esperam-se resultados significativos, uma vez que as novas arilidenofuranonas sintetizadas neste trabalho contêm certos grupos, tais como nitro e trifluorometila, que influenciaram positivamente no aumento da atividade biológica de lactonas análogas aos nostoclídeos, previamente estudadas pelos pesquisadores do LASA. Dessa forma, o presente estudo pode culminar na obtenção de compostos com considerável atividade biológica e, além disso, fornecer informações para a síntese de compostos ainda mais ativos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, F. H.; JOHNSON, O.; SHIELDS, G. P.; SMITH, B. R.; TOWLER, M. *Journal of Applied Crystallography*, v. 37, p. 335, 2004.

ALONSO, F.; BELETSKAYA, I. P.; YUS, M. Non-conventional methodologies for transition-metal catalysed carbon-carbon coupling: a critical overview. Part 2: The Suzuki reaction. *Tetrahedron*, v. 64, p. 3047-3101, 2008.

ARMAS, E. D.; MONTEIRO, R. T. R.; AMÂNCIO, A. V.; CORREA, R. M. L.; GUERCIO, M. A. Uso de agrotóxicos em cana-de-açúcar na bacia do rio Corumbataí e o risco de poluição hídrica. *Química Nova*, v. 28, p. 975-982, 2005.

BARBOSA, L. C. A. *Os pesticidas, o homem e o meio ambiente*. Viçosa, MG: Editora UFV, 2004. 215p.

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

BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; MALTHA, C. R.; TEIXEIRA, R. R.; SOUZA, K. A. P.; BICALHO, K. U. Phytogrowth activity of 3-(3-chlorobenzyl)-5-arylidenefuran-2(5H)-ones. *Zeitschrift für Naturforschung*, 2008, in press.

BARBOSA, L. C. A.; ROCHA, M. E.; TEIXEIRA, R. R.; MALTHA, C. R. A.; FORLANI, G. Synthesis of 3-(4-bromobenzyl)-5-(arylmethylene)-5H-furan-2-ones and their activity as inhibitors of the photosynthetic electron transport chain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 55, p. 8562-8569, 2007.

BELLINA, F.; ANSELMINI, C.; MARTINA, F.; ROSSI, R. Mucochloric acid: A useful synthon for the selective synthesis of 4-aryl-3-chloro-2(5H)-furanones, (Z)-4-aryl-5-[1-(aryl)methylidene-3-chloro-2(5H)-furanones and 3,4-diaryl-2(5H)-furanones. *European Journal of Organic Chemistry*, p. 2290-2302, 2003.

BELLINA, F.; ANSELMINI, C.; STÉPHANE, V.; MANNINA, L.; ROSSI, R. Selective synthesis of (Z)-4-aryl-5-[1-(aryl)methylidene]-3-bromo-2-(5H)-furanones. *Tetrahedron*, v. 57, p. 9997-10007, 2001.

BELLINA, F.; CARPITA, A.; ROSSI, R. Palladium catalysts for the Suzuki cross-coupling reaction: an overview of recent advances. *Synthesis*, n. 15, p. 2419-2440, 2004.

BELLINA, F.; ROSSI, R. Mucochloric and mucobromic acids: inexpensive, highly functionalised starting materials for the selective synthesis of variously substituted 2(5H)-furanone derivatives, sulfur- or nitrogen-containing heterocycles and stereodefined acyclic unsaturated dihalogenated compounds. *Current Organic Chemistry*, v. 8, n. 10, p. 1-15, 2004.

BENMEDDAH, A.; MEKELLECHE, S. M.; BENCHOUK, W.; MOSTEFAKARA, B.; VILLEMEN, D. Prediction of the reactivity of 2(5H)-furanones as potential dienophiles in Diels-Alder reactions using philicity indexes. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, v. 821, p. 42-46, 2007.

BOLOGNESI, C. Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. *Mutation Research*, v. 543, p. 251-272, 2003.

BOUKOUVALAS, J.; BELTRAN, P. P.; LACHANCE, N.; COTE, S.; MALTAIS, F.; POULIOT, M. A new, highly stereoselective synthesis of β -unsubstituted (*Z*)- γ -alkylidenebutenolides using bromine as a removable stereocontrol element. *Synlett*, p. 219-222, 2007.

BRÜCKNER, R. The β -elimination route to stereodefined γ -alkylidenebutenolides. *Chemical Communications*, p. 141-152, 2001.

BRUNO, I. J.; COLE, J. C.; EDINGTON, P. R.; KESSLER, M. K.; MACRAE, C. F.; McCABE, P.; PEARSON, J.; TAYLOR, R. New software for searching the Cambridge Structural Data Base and visualizing crystal structures. *Acta Crystallography*, v. B58, p. 389, 2002.

CARROLL, A. R.; HEALY, P. C.; QUINN, R. J.; TRANTER, C. J. Prunolides A, B, and C: Novel tetraphenolic bis-spiroketal from the Australian ascidian *Synoicum prunum*. *Journal of Organic Chemistry*, v. 64, p. 2680-2682, 1999.

CARTER, N. B.; NADANY, A. E.; SWEENEY, J. B. Recent developments in the synthesis of furan-2(5H)-ones. *Journal of Chemical Society*, p. 2324-2342, 2002.

CASEY, M.; LEONARD, J.; LYGO, B.; PROCTER, G. *Advanced Practical Organic Chemistry*. Chapman and Hall, New York, 1990. 264p.

CHANTHAVONG, F.; LEADBEATER, N. E. The application of organic bases in microwave-promoted Suzuki coupling reactions in water. *Tetrahedron Letters*, v. 47, p. 1909-1912, 2006.

CHAVAN, S. P.; PATHAK, A. B.; PANDEY, A.; KALKOTE, U. R. Short and efficient synthesis of Rubrolide E. *Synthetic Communications*, v. 37, p. 4253-4263, 2007.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. *Organic Chemistry*. Oxford University Press, United Kingdom, 2001. Capítulo 47, p. 1277-1310.

COPPING, L. G.; DUKE, S. O. Review: Natural products that have been used commercially as crop protection agents. *Pest Management Science*, v. 63, p. 524-554, 2007.

COSTA, A. V.; BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; SILVA, A. A. Synthesis and herbicidal activity of 2 α ,4 α -dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-

en-3-one derivatives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 47, p. 4807-4814, 1999.

DE SOUZA, M. V. N. The furan-2(5H)-ones: Recent synthetic methodologies and its application in total synthesis of natural products. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, v. 2, p. 546-564, 2005.

DEWAR, M. J. S.; ZOEBISCH, E. G.; HEALY, E. F.; STEWART, J. J. P. AM1: A new general purpose quantum mechanical molecular model. *Journal of the American Chemical Society*, v. 107, p. 3902-3909, 1985.

DIAS, L. C.; DEMUNER, A. J.; VALENTE, V. M. M.; BARBOSA, L. C. A.; MARTINS, F. T.; DORIGUETO, A. C.; ELLENA, J. Preparation of achiral and chiral *E*-enaminopyran-2,4-diones and their phytotoxic activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2009, in press, publicado on line em 26/01/2009.

DUKE, S. O.; DAYAN, F. E.; RIMANDO, A. M.; SCHARADER, K. K.; ALIOTTA, G.; OLIVA, A.; ROMAGNI, J. G. Chemicals from nature for weed management. *Weed Science*, v. 50, p. 138-151, 2002.

DUKE, S. O.; DAYAN, F. E.; ROMAGNI, J. G.; RIMANDO, A. M. Natural products as sources of herbicides: Current status and future trends. *Weed Research*, v. 40, p. 99-111, 2000a.

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

DUPONT, J. *Química organometálica elementos do bloco d*. Bookman, Porto Alegre, 2005. 300p.

EDDLESTON, M.; KARALLIEDDE, L.; BUCKLEY, N.; FERNANDO, R.; HUTCHINSON, G.; ISBISTER, G.; KONRADSEN, F.; MURRAY, D.; PIOLA, J. C.; SENANAYAKE, N.; SHERIFF, R.; SINGH, S.; SIWACH, S. B.; SMIT, L. Pesticide poisoning in the developing world - a minimum pesticides list. *The Lancet*, v. 360, p. 1163-1167, 2002.

FÁKOVÁ, H.; POUR, M.; KUNESSŠ, J.; ŠENEL, P. Carbonilative lactonization via carbonyl oxygen attack: a short and selective total synthesis of uncinine and its analogues. *Tetrahedron Letters*, v. 46, p. 8137-8140, 2005.

FARRUGIA, L. J. *Journal of Applied Crystallography*, v. 30, p. 565, 1997.

FARRUGIA, L. J. *Journal of Applied Crystallography*, v. 32, p. 837, 1999.

FERRI, M. V. W.; VIDAL, R. A. Controle de plantas daninhas com herbicidas cloroacetamidas em sistemas convencional e de semeadura direta. *Planta Daninha*, v. 21, p. 131-136, 2003.

FLEMATTI, G. R.; GHISALBERTI, E. L.; DIXON, K. W.; TRENGOVE, R. B. A Compound from smoke that promotes seed germination. *Science*, v. 305, p. 977, 2004.

FLYNN, A. B.; OGILVIE, W. Stereocontrolled synthesis of tetrasubstitued olefins. *Chemical Reviews*, v. 107, p. 4698-4745, 2007.

GAZZIERO, D. L. P.; PRETE, C. E. C.; SUMIYA, M. Manejo de *Bidens subalternans* resistente aos herbicidas inibidores da acetolactato sintase. *Planta Daninha*, v. 21, n. 2, p. 283-291, 2003.

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

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

GLEASON, F. K.; CASE, D. E. Activity of the natural algicide, cyanobacterin, on angiosperms. *Plant Physiology*, v. 80, p. 834-837, 1986.

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

HAUG, B. E.; STENSEN, W.; SVENDSEN, J. Application of the Suzuki–Miyaura cross-coupling to increase antimicrobial potency generates promising novel antibacterials. *Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters*, v. 17, p. 2361-2364, 2007.

ISHIBASHI, F.; PARK, S.; KUSANO, T.; KUWANO, K. Synthesis and algicidal activity of (+)-cyanobacterin and its stereoisomer. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, v. 69, n. 2, p. 391-396, 2005.

JONG, T.; WILLIARD, P. G.; PORWOLL, J. P. Total synthesis and X-ray structure determination of cyanobacterin. *Journal of Organic Chemistry*, v. 49, p. 735-736, 1984.

JHA, R. K.; ZI-RONG, X. Biomedical compounds from marine organisms. *Marine Drugs*, v. 2, p. 123-146, 2004.

KABALKA, G. W.; DONG, G.; VENKATAIAH, B. Syntheses of 4-(1-alkynyl)-2(5H)-furanones and coumarins via the palladium catalysed cross-coupling reactions of potassium alkynyltrifluorborates. *Tetrahedron Letters*, v. 45, p. 5139-5141, 2004.

KAR, A.; GOGOI, S.; ARGADE, N. P. Synthesis of naturally occurring bioactive butyrolactones: maculactones A-C and nostoclidides I. *Tetrahedron*, v. 61, p. 5297-5302, 2005.

- KOTORA, M.; NEGISHI, E. Efficient and diastereoselective synthesis of (+)-goniobutenolide A via palladium-catalyzed ene-yne cross coupling-lactonization cascade. *Tetrahedron Letters*, v. 37, p. 9041-9042, 1996.
- KUDSK, P.; STREIBIG, J. C. Herbicides – a two-edged sword. *Weed Research*, v. 43, p. 90-102, 2003.
- KUHNT, D.; ANKE, T.; BESL, H.; BROSS, M.; HERRMANN, R.; MOCEK, U.; STEFFAN, B.; STEGLICH, W. Antibiotics from Basidiomycetes. *Journal of Antibiotics*, v. 43, p. 1413-1420, 1990.
- LATTMANN, E.; DUNN, S.; NIAMSANITB, S.; SATTAYASAI, N. Synthesis and antibacterial activities of 5-hydroxy-4-amino-2(5H)-furanones. *Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters*, v. 15, p. 919-921, 2005.
- LEIN, W.; BÖRNKE, F.; REINDL, A.; EHRHARDT, T.; STITT, M.; SONNEEWALD, U. Target-based discovery of novel herbicides. *Current Opinion in Plant Biology*, v. 7, p. 219-225, 2004.
- LORENZI, H. *Manual de identificação e controle de plantas daninhas*. 6.ed., Nova Odessa: Editora Plantarum, 2006. 339p.
- MAO, J.; GUO, J.; FANG, F.; JI, S. Highly efficient copper(0)-catalysed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions in reusable PEG-400. *Tetrahedron*, v. 64, p. 3905-3911, 2008.
- MARTIN, R.; BUCHWALD, S. L. Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions employing dialkylbiaryl phosphine ligands. *Accounts of Chemical Research*, v. 41, n. 11, p. 1461-1473, 2008.
- MIAO, S.; ANDERSEN, R. J. Rubrolides A-H, metabolites of the colonial tunicate *Ritterella rubra*. *Journal of Organic Chemistry*, v. 56, p. 6275-6280, 1991.
- MIYAURA, N.; SUZUKI, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chemical Reviews*, v. 95, p. 2457-2483, 1995.
- MUKAI, C.; HIRAI, S.; KIM, I. J.; KIDO, M.; HANAOKA, M. Studies on total syntheses of antitumor styryllactones: Stereoselective total syntheses of (+)-goniofufurone, (+)-goniobutenolide A, and (-)-goniobutenolide B. *Tetrahedron*, v. 52, p. 6547-6560, 1996.
- NEGISHI, E.; HU, Q.; HUANG, Z.; QIAN, M.; WANG, G. Palladium-catalyzed alkenylation by the Negishi coupling. *Aldrichimica Acta*, v. 38, p. 71-87, 2005.
- NEGISHI, E.; KOTORA, M. Regio- and stereoselective synthesis of γ -alkylidenebutenolides and related compounds. *Tetrahedron*, v. 53, p. 6707-6738, 1997.

NUNES, C. M.; MONTEIRO, A. L. Pd-catalyzed Suzuki cross coupling reaction of bromostilbene: Insights on the nature of the boron species. *Journal of Brazilian Chemical Society*, v. 18, n. 7, p. 1443-1447, 2007.

ORTEGA, M. J.; ZUBÍA, E.; OCAÑA, J. M.; NARANJO, S.; SALVÁ, J. New rubrolides from the ascidian *Synoicum blochmanni*. *Tetrahedron*, v. 56, p. 3963-3967, 2000.

PAN, C.; LIU, M.; ZHANG, L.; WU, H.; DING, J.; CHENG, J. Palladium catalyzed ligand-free Suzuki cross-coupling reaction. *Catalysis Communications*, v. 9, p. 508-510, 2008.

PEARCE, A. N.; CHIA, E. W.; BERRIDGE, M. V.; MAAS, E. W.; PAGE, M. J.; WEBB, V. L.; HARPER, J. L.; COPP, B. R. *E/Z*-Rubrolide O, an anti-inflammatory halogenated furanone from the New Zealand ascidian *Synoicum* n. sp. *Journal of Natural Products*, v. 70, p. 111-113, 2007.

PENG, J.; SHEN, X.; SAYED, K. A. E.; DUNBAR, D. C.; PERRY, T. L.; WILKINS, S. P.; HAMANN, M. Marine natural products as prototype agrochemical agents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 51, p. 2246-2252, 2003.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. *Purification of laboratory chemicals*. 3.ed., Londres: Butterworth-Heinemann Ltd., 1994. 340p.

PIGNATELLO, J. J.; PORWOLL, J.; CARLSON, R. E.; XAVIER, A.; GLEASON, F. K. Structure of the antibiotic cyanobacterin, a chlorine-containing γ -lactone from the freshwater cyanobacterium *Scytonema hofmanni*. *Journal of Organic Chemistry*, v. 48, p. 4035-4038, 1983.

PILLAY, P.; VLEGGAR, R.; MAHARAJ, V. J.; SMITH, P. J.; LATEGAN, C. A.; CHOUTEAU, F.; CHIBALE, K. Antiplasmodial hirsutinolides from *Vernonia staeheleinoides* and their utilization towards a simplified pharmacophore. *Phytochemistry*, v. 68, p. 1200-1205, 2007.

POLIDORO, B. A.; DAHLQUIST, R. M.; CASTILLO, L. E.; MORRA, M. J.; SOMARRIBA, E.; BOSQUE-PÉREZ, N. A. Pesticide application practices, pest knowledge, and cost-benefits of plantain production in the Bribri-Cabécar Indigenous Territories, Costa Rica. *Environmental Research*, v.108, p. 98-106, 2008.

PRETSCH, E.; SIMON, W.; SEIBL, J.; CLERC, T. *Tables of spectral data for structure determination of organic compounds*, 2. ed., Berlin: Springer-Verlag. 1989.

PROJEÇÕES DO AGRONEGÓCIO: Mundial e Brasil - 2006/07 a 2017/18. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, MAPA, 2008. Disponível em www.agricultura.gov.br. Acessado em 12/01/2009.

RAJ, S. N.; DEEPAK, S. A.; BASAVARAJU, P.; SHETTY, H. S.; REDDY, M. S.; KLOEPPER, J. W. Comparative performance of formulations of plant growth promoting rhizobacteria in growth promotion and suppression of downy mildew in pearl millet. *Crop Protection*, v. 22, p. 579-588, 2003.

RAO, Y. S. Recent advances in the chemistry of unsaturated lactones. *Chemical Reviews*, v. 76, p. 625-682, 1976.

RICHARDSON, A. D.; IRELAND, C. M. A profile of the in vitro antitumor activity of lissoclinolide. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 195, p. 55-61, 2004.

ROSSI, R.; BELLINA, F. Recent advances in the regio- and stereocontrolled synthesis of natural and unnatural stereodefined 5-ylidene-2(5H)-furanones. *Società Chimica Italiana*, v. 5, p. 169-198, 2002.

SAXENA, S.; PANDEY, A. K. Microbial metabolites as eco-friendly agrochemicals for the next millennium. *Applied Microbiology Biotechnology*, v. 55, p. 395-403, 2001.

SHELDERICK, G. M.; *SHELXL-97. Program for crystal structure analysis*. Germany: University of Göttingen, 1997a.

SHELDERICK, G. M.; *SHELXS-97. Program for crystal structure resolution*. Germany: University of Göttingen, 1997b.

SHING, T. K. M.; TSUI, H. C.; ZHOU, Z. H. Enantiospecific syntheses of (+)-goniofufurone, (+)-7-epi-goniofufurone, (+)-goniobutenolide A, (-)-goniobutenolide B, (+)-goniopypyrone, (+)-altholactone, (+)-goniotriol, and (+)-7-acetylgoniotriol. *Journal of Organic Chemistry*, v. 60, p. 3121-3130, 1995.

SILVA, A. A.; SILVA, J. F. *T picos em manejo de plantas daninhas*. Viçosa: Editora UFV, 2007. 365p.

SILVA, A. A.; SILVA, J. F.; FERREIRA, F. A.; FERREIRA, L. R.; SILVA, J. F. *Controle de plantas daninhas*. Viçosa, MG: Editora UFV, 2001. 201p.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. *Identifica o espectrométrica de compostos orgânicos*, 6 ed., Rio de Janeiro: LTC - Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2000. 460p.

SOCRATES, G. *Infrared characteristic group frequencies*, 2. ed., John Wiley, New York, 1994. 249p.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B. *Química orgânica - vol. 1*, 8 ed., Rio de Janeiro: LTC - Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2005. 766p.

SONG, Y. S.; LEE, Y.; KIM, B. T.; HEO, J. An efficient procedure for the synthesis of 3-aryl-4-methoxy-2(5H)-furanones by using the microwave-

promoted Suzuki–Miyaura coupling reactions. *Tetrahedron Letters*, v. 47, p. 7427-7430, 2006.

SUN, K.; CHEN, Y.; WAGERLE, T.; LINNSTAEDT, D.; CURRIE, M.; CHMURA, P.; SONG, Y.; XU, M. Synthesis of butenolides as seed germination stimulants. *Tetrahedron Letters*, v. 49, v. 2922-2925, 2008.

SUZAKI, Y.; YAGYU, T.; OSAKADA, K. Transmetalation of arylpalladium and platinum complexes. Mechanism and factors to control the reaction. *Journal of Organometallic Chemistry*, v. 692, p. 326-342, 2007.

TEIXEIRA, R. R.; BARBOSA, L. C.; FORLANI, G.; PILÓ-VELOSO, D.; WALKIMAR, J.; CARDENEIRO, M. Synthesis of photosynthesis-inhibiting nostoclides analogues. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 56, p. 2321-2329, 2008.

TEIXEIRA, R. R.; BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; ROCHA, M. E.; BEZERRA, D. P.; COSTA-LOTUFO, L. V.; PESSOA, C.; MORAES, M. O. Synthesis and cytotoxic activity of some 3-benzyl-5-arylidenefuran-2(5H)-ones. *Molecules*, v. 12, p. 1101-1116, 2007a.

TEIXEIRA, R. R.; BARBOSA, L. C. A.; SANTANA, J. O.; VELOSO, D. P.; ELLENA, J.; DORIGUETTO, A. C.; DREW, M. G. B.; ISMAIL, F. M. D. Synthesis and structural characterization of two nostoclides analogues. *Journal of Molecular Structure*, v. 837, p. 197-205, 2007b.

TEIXEIRA, S. C. G.; MATHIAS, L.; CANELA, M. C. Recuperação de sílica-gel utilizando processos oxidativos avançados: uma alternativa simples e de baixo custo. *Química Nova*, v. 26, n. 6, p. 931-933, 2003.

VAZ, B.; ALVAREZ, R.; BRÜCKNER, R.; LERA, A. R. The Stille reaction in the synthesis of carotenoid butenolides: synthesis of 6'-epi-peridin. *Organic Letters*, v. 7, p. 545-548, 2005.

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

XUEMIN, Y.; YUZURU, S.; STEINER, J. R.; CLARDY, J. Nostoclides I and II, extracellular metabolites from a symbiotic cyanobacterium, *Nostoc* sp., from the lichen *Peltigera canina*. *Tetrahedron Letters*, v. 34, p. 761-764, 1993.

XU, H.; WANG, J.; LIU, G.; HONG, G.; LIU, H. Facile synthesis of γ -alkylidenebutenolides. *Organic e Biomolecular Chemistry*, v. 5, p. 1247-1250, 2007.

WAKABAYASHI, K.; BÖGER, P. Phytotoxic sites of action for molecular design of modern herbicides (Part 2): Amino acid, lipid and cell wall biosynthesis, and other targets for future herbicides. *Weed Biology and Management*, v. 4, p. 59-70, 2004.

ZHANG, J.; SARMA, K.; CURRAN, T. T.; BELMONT, D. T.; DAVIDSON, J. G. Efficient synthesis of novel γ -substituted γ -butenolides by Lewis acid catalyzed addition of metal enolates of active methylene compounds to mucohalic acids. *Journal of Organic Chemistry*, v. 70, p. 5890-5895, 2005.

ZHANG, J.; BLAZECKA, P. G.; BERVEN, H.; BELMONT, D. Metal-mediated allylation of mucohalic acids: facile formation of γ -allylic α,β -unsaturated γ -butyrolactones. *Tetrahedron Letters*, v. 44, p. 5579-5582, 2003.