

RAPHAEL CAMPOS CUSATI

**SÍNTESE E FITOTOXICIDADE DE OZONÍDEOS SUBSTITUÍDOS
DERIVADOS DE 8-OXABICICLO[3.2.1]OCT-6-EN-3-ONAS**

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
2008**

RAPHAEL CAMPOS CUSATI

**SÍNTESE E FITOTOXICIDADE DE OZONÍDEOS SUBSTITUÍDOS
DERIVADOS DE 8-OXABICICLO[3.2.1]OCT-6-EN-3-ONAS**

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: 12 de dezembro de 2008.

Prof. Antônio Jacinto Demuner
(Co-orientador)

Prof. Róbson Ricardo Teixeira

Prof. Antônio Alberto da Silva

Prof^a. Silvia Ribeiro de Souza e Silva

Prof^a. Célia Regina Álvares Matha
(Orientadora)

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me ajudar a superar mais este obstáculo na minha vida.

Aos meus pais José e Nelci, aos meus irmãos Iracema, Maria José, José e Marciana, aos meus sobrinhos Cecília e Marco Túlio, por todo amor, carinho, compreensão, apoio e dedicação.

À minha namorada Flaviane pelo amor e carinho, pelo incentivo nas horas difíceis e pela paciência.

À Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Química pela oportunidade concedida.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig) pela bolsa de estudo concedida.

À professora Célia Regina Álvares Maltha pela orientação e amizade.

Aos professores Antônio Jacinto Demuner, Luiz Cláudio de Almeida Barbosa e Antônio Alberto da Silva, pela co-orientação e atenção no desenvolvimento deste trabalho.

Aos técnicos do Laboratório de Celulose e Papel, Oldair e Maurício. Ao técnico do Infravermelho, Márcio. A todos eles, pela assistência sempre que solicitados. Ao técnico do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), José Luiz, pela amizade e assistência sempre que solicitada.

À doutoranda Vânia Maria Moreira Valente pela amizade e pela realização dos espectros de RMN e dos testes biológicos.

Ao estudante de pós-doutorado Róbson Ricardo Teixeira pela atenção, pela amizade e pela constante ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Ao estudante de iniciação científica Filipe Faria Rodrigues pelo auxílio na obtenção de alguns compostos sintetizados.

Aos colegas e amigos do LASA, Cássia, Cleber, Cleiton, Fabrício, Flaviano, Fred, Guilherme, Jodieh, Juliana, Karla, Keylla, Léo, Ricardo, Patrícia e Ulisses pela atenção, pelo carinho e pela ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus amigos de Guidoal e Viçosa pelo apoio e incentivo.

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

BIOGRAFIA

RAPHAEL CAMPOS CUSATI, filho de José da Paixão Cusati e Nelci Reis Campos Cusati, nasceu em Ubá, Minas Gerais, em 28 de Janeiro de 1983.

Em 2002, ingressou no curso de Licenciatura e Bacharelado em Química da Universidade Federal de Viçosa, diplomando-se Bacharel em Março de 2007.

Durante esse período, foi bolsista de Iniciação Científica por dois anos do programa de bolsas da Fapemig, onde desenvolveu pesquisas na área de Produtos Naturais.

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.

Em Dezembro de 2008, submeteu-se à defesa de dissertação para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	vi
RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
1. Introdução	1
1.2. Revisão de Literatura	4
1.2.1. Artemisinina e a ligação endoperóxido	4
1.2.2. Reação de cicloadição [4+3]	8
1.3. Justificativa	11
2. Material e métodos	13
2.1. Técnicas experimentais	13
2.1.1. Cromatografia em camada delgada	13
2.1.2. Separações cromatográficas em coluna	13
2.1.3. Temperatura de fusão	13
2.1.4. Infravermelho	13
2.1.5. Ressonância magnética nuclear	14
2.1.6. Espectrometria de massas	14
2.2. Purificação e preparo de solventes e reagentes	15
2.2.1. Purificação do tetraidrofurano (THF)	15
2.2.2. Secagem da acetonitrila	15
2.2.3. Secagem do diclorometano	15
2.2.4. Secagem do éter dietílico	16
2.2.5. Secagem do Tolueno	16
2.2.6. Geração de ozônio	16
2.2.7. Solventes	17
2.2.8. Reagentes	17
2.3. Procedimentos sintéticos	18
2.3.1. Procedimento geral para a síntese das α,α' -dialocetonas 16-18	18

2.3.2. Procedimento geral para a síntese das α,α' -dialocetonas 19 e 20	23
2.3.3. Procedimento geral para a síntese dos cicloadutos 21-26	26
2.3.4. Procedimento geral para a síntese dos cicloadutos 27 e 28	34
2.3.5. Procedimento geral para a síntese dos ozonídeos 29-36	39
2.4. Ensaio biológico	49
3. Resultados e discussão	52
3.1. Síntese das α,α' -dialocetonas 16-18	52
3.2. Síntese das α,α' -dialocetonas 19 e 20	58
3.3. Síntese dos cicloadutos 21-26	64
3.4. Síntese dos cicloadutos 27 e 28	74
3.5. Síntese dos ozonídeos 29-34	86
3.6. Síntese dos ozonídeos 35 e 36	97
3.7. Ensaio biológico	105
4. Conclusões	123
5. Referências bibliográficas	124

LISTA DE ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada à Espectrometria de massas
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
dd	Dupleto duplo
HETCOR	Heteronuclear Correlation
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
m	Multiplete
<i>m/z</i>	Relação massa/carga dos fragmentos dos espectros de massa
n	Quantidade de matéria
q	Quarteto
qd	Quarteto duplo
quint	Quinteto
quint d	Quinteto duplo
<i>R_f</i>	Fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Triplete
<i>T_f</i>	Temperatura de fusão
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento químico

RESUMO

CUSATI, Raphael Campos, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, dezembro de 2008. **Síntese e fitotoxicidade de ozonídeos substituídos derivados de 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-onas**. Orientadora: Célia Regina Álvares Maltha. Co-Orientadores: Antonio Jacinto Demuner e Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.

A artemisinina é uma lactona sesquiterpênica isolada das folhas de *Artemisia annua* L. Já foi demonstrado que essa lactona apresenta atividade fitotóxica contra várias espécies de plantas monocotiledôneas e dicotiledôneas. Essa atividade biológica observada tem sido associada à presença da ligação endoperóxido na estrutura desse composto. No presente trabalho, uma série de ozonídeos, possuindo a ligação endoperóxido, foi sintetizada e avaliada em termos de suas atividades fitotóxicas. Os ozonídeos foram preparados a partir de 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona substituídos, que foram obtidos via reação de cicloadição [4+3] entre cátions oxialílicos e diferentes furanos. Os carbocátions, por sua vez, foram gerados *in situ* a partir da 2,7-dibromocicloheptanona, 2,4-dibromopentan-3-ona e 3,5-dibromoheptan-4-ona. Oito ozonídeos foram sintetizados: ozonídeo do (1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona (50%), ozonídeo do 2-metil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona (37%), ozonídeo do 2-etil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona (42%), ozonídeo do 2,3-dimetil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona (28%), ozonídeo do 2,5-dimetil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona (55%), ozonídeo do 2-acetil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona (24%), ozonídeo do 2,6,9 α ,11 α -tetrametil-12-oxatriciclo[6.3.1.0^{3,8}]-dodec-2-en-10-ona (92%) e ozonídeo do 9 α ,11 α -dietil-2,6-dimetil-12-oxatriciclo[6.3.1.0^{3,8}]-dodec-2-en-10-ona (76%). A potencial fitotoxicidade dos ozonídeos sintetizados, bem como dos cicloadutos que deram origem a estes ozonídeos, foram avaliadas no tocante a habilidade desses inibirem a germinação de sementes, o crescimento radicular, e da parte aérea de plântulas de sorgo (*Sorghum bicolor* L.) e de pepino (*Cucumis sativus* L.), na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹. Entre os oxabicyclos, o composto que

apresentou maior fitotoxicidade foi a 2-acetil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona, inibindo o crescimento radicular de pepino e sorgo em 82,1 e 88,5%, respectivamente. Entre os ozonídeos, a maior atividade fitotóxica foi provocada pelo ozonídeo do 2,3-dimetil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona que inibiu o crescimento de plântulas de pepino em 84,2% e de sorgo em 80,2%.

ABSTRACT

CUSATI, Raphael Campos, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, december, 2008. **Synthesis and phytotoxic activity of substitutes ozonides derivatives of the 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ones.** Adviser: Célia Regina Álvares Maltha. Co-Advisers: Antonio Jacinto Demuner and Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.

Artemisinin is a sesquiterpene lactone isolated from the leaves of *Artemisia annua* L. It has been demonstrated that this lactone exhibits phytotoxic activity against various monocotyledonous and dicotyledonous species. The observed biological activity has been associated with the presence of the endoperoxide moiety in the structure of this compound. In the present investigation, a series of ozonides, possessing the endoperoxide moiety, was synthesized and evaluated in terms of their phytotoxic activities. The ozonides were prepared from substitutes 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ones, which were obtained via [4+3] cycloaddition between oxyallyl carbocations and pertinent furans. The carbocations, in turns, were generated *in situ* from the 2,7-dibromocycloheptanone, 2,4-dibromopentan-3-one e 3,5-dibromoheptan-4-one. Eight ozonides were synthesized namely ozonide of (1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatricyclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-one (50%), ozonide of 2-methyl-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatricyclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-one (37%), ozonide of 2-ethyl-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatricyclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-one (42%), ozonide of 2,3-dimethyl-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatricyclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-one (28%), ozonide of 2,5-dimethyl-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatricyclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-one (55%), ozonide of 2-acetyl-(1 α , 6 α , 2 β , 5 β)-12-oxatricyclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-one (24%), ozonide of 2,6,9 α ,11 α -tetramethyl-12-oxatricyclo[6.3.1.0^{3,8}]dodec-2-en-10-one (92%) and ozonide of 9 α ,11 α -diethyl-2,6-dimethyl-12-oxatricyclo[6.3.1.0^{3,8}]dodec-2-en-10-one (76%). The phytotoxic activity of the synthesized ozonides as well as the cycloadduct precursors, was evaluated against sorghum (*Sorghum bicolor* L.) and cucumber (*Cucumis sativus* L.), at 5.0 x 10⁻⁴ mol L⁻¹. Among the oxabicyclos, the most phytotoxic substance was 2-acetyl-(1 α , 6 α , 2 β , 5 β)-12-oxatricyclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-one, inhibiting the root growth of cucumber and sorghum by 82.1% and 88.5%, respectively. Concerning the ozonides, the best result was achieved

with compound ozonide of 2,3-dimethyl-(1 α , 6 α , 2 β , 5 β)-12-oxatricyclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-one which inhibited root growth of cucumber and sorghum by 84.2% and 80.2%, respectively.

1. Introdução

Ao longo dos anos, a agricultura mundial cresceu em produtividade e área cultivada, acompanhada pelo uso intenso de agroquímicos (herbicidas, fungicidas, nematicidas, entre outros), que também passaram por grandes evoluções. Muitas moléculas novas foram desenvolvidas, com características físico-químicas que propiciam funcionalidades diferenciadas e comportamentos ambientais distintos, com grandes alterações nos perfis toxicológicos e ecotoxicológicos, fruto dos avanços tecnológicos e pressões ambientalistas (ARMAS *et al.*, 2005).

A crescente preocupação em preservar o meio ambiente resultou numa pressão sobre a comunidade científica para a busca por novos métodos de controle de pragas (insetos, fungos, plantas daninhas, entre outros). O uso indiscriminado de agroquímicos, além de causar danos ao meio ambiente e organismos não-alvo, tem causado problemas relacionados à resistência das pragas aos princípios ativos destes produtos. As perdas mundiais em produtos armazenados e nas lavouras tem sido enormes e a cada ano isso tem trazido muitos gastos para a agricultura (MOREIRA *et al.*, 2005).

De acordo com levantamento realizado pelo Sindicato Nacional de Indústria de Produtos para Defesa Agrícola (SINDAG, 2008), o uso de defensivos agrícolas tem sido crescente nos últimos anos. Em 2007, os gastos com esses produtos foram de aproximadamente 5,4 bilhões de dólares, com 43% deste total gasto em herbicidas, ou seja, gasto de mais de 2 bilhões de dólares no controle de plantas daninhas.

Assim, para melhorar a eficiência da agricultura mundial (maior produtividade e menores custos) é necessário controle intensivo de uma variedade de pragas e doenças, e em especial das plantas daninhas, uma vez que a expansão das áreas cultivadas e melhorias nas técnicas de cultivo não seriam suficientes para causar aumento substancial de produtividade nos dias atuais.

Definir planta daninha nem sempre é fácil, devido à evolução e complexidade que atualmente atingiu a ciência das plantas daninhas. Todos os conceitos para definir plantas daninhas baseiam-se na sua indesejabilidade em

relação a uma atividade humana, uma vez que acarretam prejuízos, pois competem com outras culturas por água, luz e nutrientes minerais. É estimado que de 20 a 30% do custo de produção de uma lavoura se deve ao controle dessas espécies (SILVA e SILVA, 2007). Mesmo assim, aproximadamente 7000 espécies de plantas daninhas foram identificadas, e cerca de 200 ou 300 espécies causam problemas diretamente à agricultura em todo o mundo (VYVYAN, 2002).

Uma maneira de se combater as plantas daninhas seria pelo uso de compostos naturais. De acordo com DUKE *et al.* (2002), o isolamento de compostos naturais a partir de plantas e microrganismos é talvez a melhor abordagem para a descoberta de fitotoxinas naturais e novos sítios de ação herbicida.

Estas substâncias químicas capazes de inibirem ou estimularem o metabolismo de outras plantas e microorganismos são conhecidos como aleloquímicos, e as interações entre as plantas que utilizam esses compostos são consideradas como fenômenos de alelopatia.

Alelopatia é mais comumente definida como qualquer efeito direto ou indireto (estimulação ou inibição) de uma planta, incluindo microrganismos, em outra(o) pela produção de compostos químicos liberados no meio ambiente (VYVYAN, 2002).

Muitos destes aleloquímicos fitotóxicos foram isolados, identificados e são responsáveis por influenciar uma série de processos fisiológicos, como por exemplo, transpiração, a utilização da água, eficiência do fotossistema II (PSII), captação de nutrientes, síntese de ATP, expressão genética, etc (DUKE, 2003; BLUM e GERIG, 2005).

Estas substâncias, com características alelopáticas, possuem natureza química muito variada, podendo-se ter tanto compostos com baixa massa molecular (pironas, compostos aromáticos e seus derivados, terpenos, aminoácidos, lactonas, compostos bicíclicos e tricíclicos, e outros), quanto de alta massa molecular (proteínas, glicoproteínas e polissacarídeos) (LARSEN *et al.*, 2003).

O uso dessas substâncias tem aumentado a produção agrícola, mas, ao mesmo tempo, têm causado impactos negativos ao meio ambiente e à saúde humana. O desequilíbrio ecológico ocasionado acarreta problemas à própria

agricultura, agravando o surgimento e proliferação de pragas e doenças e, conseqüentemente, aumento da necessidade do uso de maior quantidade de agroquímicos (COSTA *et al.*, 2008).

Além da questão ambiental, o desenvolvimento de resistência aos herbicidas pelas plantas daninhas têm sido causa de grande preocupação. Devido às repercussões associadas ao uso dos produtos químicos utilizados como herbicidas, é desejável encontrar novas classes de compostos com novos sítios de ação (BATISH *et al.*, 2002).

Visando encontrar substâncias que sejam eficientes no combate às pragas de um modo geral, diversos produtos naturais têm sido estudados com intuito de descobrir herbicidas menos agressivos ao meio ambiente e que possam ter novos sítios de ação. Uma estratégia para se alcançar esse objetivo tem sido isolar compostos do metabolismo secundário das plantas.

Por metabolismo secundário entende-se o caminho metabólico de produção de compostos que aparentemente não possuem nenhuma utilidade. Estes caminhos talvez apenas sejam ativados durante estágios particulares do crescimento e desenvolvimento, ou durante períodos de estresse causados por limitações nutricionais, climáticas ou ataque microbiológico (MANN, 1995). Dentre estes compostos secundários estão as fitotoxinas as quais são responsáveis por estimular e/ou inibir a germinação de outras plantas e o desenvolvimento de animais e microorganismos, sendo um importante mecanismo nas interações entre estes (ABDELGALEIL e HASHINAGA, 2007).

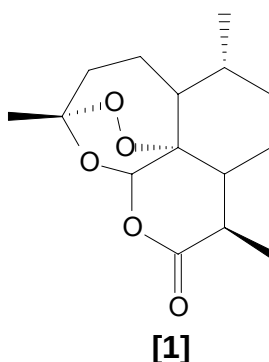
Um número relativamente grande destas fitotoxinas são derivadas da rota metabólica dos terpenóides, sendo o modo de ação de poucas destas fitotoxinas bem conhecido (DUKE e OLIVA, 2004; SILVA *et al.*, 2007).

A descoberta desses compostos com atividade biológica definida consiste no estágio inicial do processo para a pesquisa por novos agroquímicos (WALTER, 2002).

1.2. Revisão de Literatura

1.2.1. Artemisinina e a ligação endoperóxido

A artemisinina [1], uma lactona sesquiterpênica contendo um grupo endoperóxido, isolada da *Artemisia annua* L. Trata-se de uma planta aromática muito usada, há séculos, pela medicina tradicional chinesa para o tratamento de febre e malária (KAPOOR *et al.*, 2007). Essa substância apresenta atividade antimalárica e fitotóxica e estruturas semelhantes a ela também são potentes inibidores do crescimento de plantas (DAYAN *et al.*, 1999).



Muitos trabalhos têm sido desenvolvidos com o objetivo de sintetizar outros compostos análogos à artemisinina. Numerosos estudos clínicos realizados até o momento sugerem que diversos derivados da artemisinina são eficazes e seguros para tratar a malária cerebral (OZGUVEN *et al.*, 2008; MESHNICK, 2002).

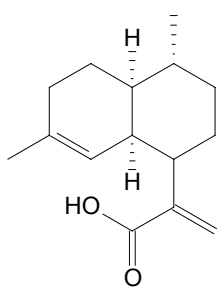
DUKE *et al.* (1987) demonstraram que a artemisinina é uma fitotoxina seletiva e que a unidade endoperóxido é essencial para a sua fitotoxicidade. Também DAYAN *et al.* (1999) estudaram a fitotoxicidade de análogos sintéticos sesquiterpênicos à artemisinina. Concluíram que a maioria desses compostos inibe a germinação de sementes de monocotiledôneas e o crescimento de raízes de dicotiledôneas.

Um estudo comparativo entre a artemisinina e os herbicidas 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenóxiacético) e Glyphosate (*N*-fosfometil glicina), revelou o potencial herbicida desse composto. Esse estudo mostra que a artemisinina pode ser muito útil na agricultura, pois apresentou atividade fitotóxica

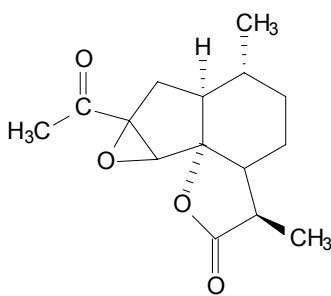
comparada a herbicidas comerciais (CHEN e POLATNICK, 1991). Além disso, o impacto ambiental causado por essa substância deve ser menor, por não ser tóxica ao homem, exceto em elevadas quantidades (MESHNICK, 2002).

STILES *et al.* (1994) demonstraram que a artemisinina [1] e o ácido arteanuico [2] são biologicamente ativos em plantas, alterando os teores de clorofila, a taxa de fotossíntese e atividade respiratória, sendo o efeito da artemisinina maior que o do ácido, em todos os parâmetros testados, sobre a planta aquática *Lemna minor*.

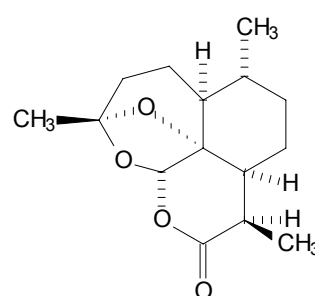
CHEN e LEATHER (1990) realizaram estudo avaliando a atividade da artemisinina [1] e de alguns compostos relacionados (ácido arteanuico [2], arteanuino B [3], deoxiartemisinina [4], ácido artesúnic [5], artelinato de sódio [6] e α santonina [7]), na indução do crescimento da raiz de feijão da espécie *Phaseolus aureus*. A artemisinina [1], ácido artesúnic [5] e artelinato de sódio [6] promoveram inibição do crescimento da raiz do feijão. A deoxiartemisinina [4], com estrutura muito semelhante à artemisinina [1], não possui a ligação endoperóxido e não apresentou inibição do crescimento radicular em plântulas de feijão. Observa-se que a presença da ligação endoperóxido é comum à estrutura dos compostos que apresentaram atividade herbicida (MESHNICK, 2002).



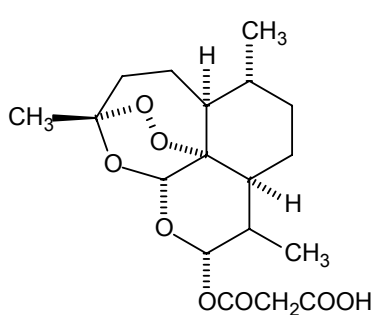
[2]



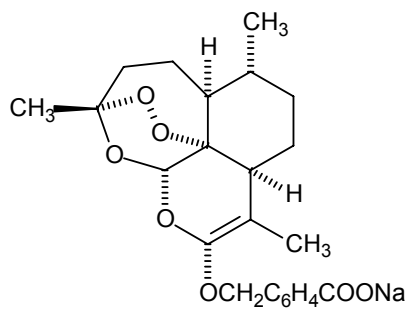
[3]



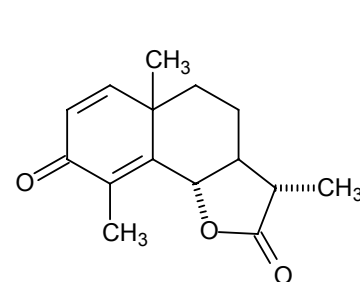
[4]



[5]



[6]



[7]

Apesar da comprovada atividade fitotóxica da artemisinina [1] por vários pesquisadores, seu mecanismo de ação é desconhecido (DUKE e OLIVA, 2004). Por isso, vários estudos com a artemisinina são importantes para a medicina, no combate à malária, e para a agricultura, visando o combate às plantas daninhas.

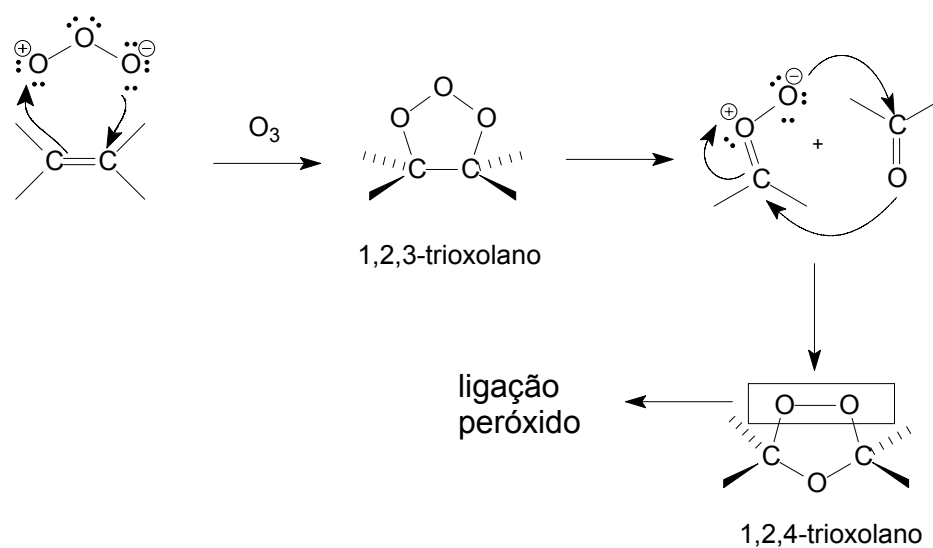
Os produtos naturais fitotóxicos são estruturalmente mais complexos que os herbicidas sintéticos e poderiam não ser obtidos através de métodos sintéticos tradicionais, uma vez que tendem a ser limitados pelo custo e pelo tempo gasto para se obter a molécula-alvo. No caso da artemisinina [1], sua síntese orgânica é possível, mas o número excessivo de etapas para a síntese total (a síntese total estereosseletiva foi descrita em dez etapas) torna economicamente inviável sua obtenção (AVERY *et al.*, 1992). A produção da artemisinina por meio de células ou culturas de tecidos também não foi bem sucedida (NAIR *et al.*, 1986).

A extração em grande escala da artemisinina também seria inviável, considerando fatores como, por exemplo, o tempo de cultivo da espécie em questão, custo no plantio, manejo, colheita, armazenamento e extração (PEREIRA, 2008).

Como mencionado anteriormente, a ligação endoperóxido é essencial para a fitotoxicidade da artemisinina [1]. Portanto, a modificação estrutural, com preservação dessa unidade, deve constituir um método de busca por novas moléculas biologicamente ativas.

Para a formação dessa ligação, pode-se utilizar a reação de ozonólise de alquenos, método capaz de introduzir átomos de oxigênio na molécula na forma de ligação endoperóxido (ODINOKOV e TOLSTIKOV, 1981).

O mecanismo dessa reação tem sido amplamente estudado e atualmente acredita-se que ele ocorra em três etapas: (i) a reação de cicloadição [3+2] do ozônio com o alqueno levando à formação de um ozonídeo primário (1,2,3-trioxolano), (ii) um processo de ciclo reversão para fornecer um óxido carbonílico e um composto carbonílico estável e (iii) a recombinação do composto carbonílico com o óxido carbonílico gerando o ozonídeo 1,2,4-trioxolano (TESTERO *et al.*, 2007). Esse mecanismo ocorre conforme apresentado no Esquema 1.



Esquema 1 - Mecanismo de formação dos ozonídeos (CRIEGEE, 1975).

Entretanto, ozonídeos são descritos na literatura como espécies instáveis (ORNUM *et al.*, 2006) e os de baixa massa molecular muitas vezes explodem violentamente, razão pela qual constitui um desafio o preparo desses compostos. Porém, quando obtidos a partir de oxabícclos, provenientes de uma reação de cicloadição [4+3] envolvendo halocetonas e dienos, eles se tornam estáveis, a ponto de terem sua atividade fitotóxica testada. Além disso, a presença do grupo carbonila no cicloaduto é responsável pela estabilidade do ozonídeo formado (BARBOSA *et al.*, 2002).

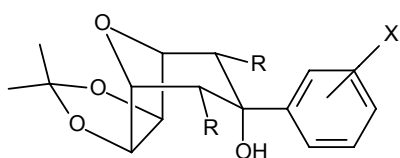
1.2.2. Reação de cicloadição [4+3]

Reações pericíclicas são processos que ocorrem por um estado de transição no qual mais de uma ligação é formada ou quebrada em um ciclo (CARRUTHERS e COLDHAM, 2004). Como exemplo desse tipo de reação, tem-se a reação de cicloadição [4+3]. Em termos eletrônicos, de acordo com as regras de Woodward-Hoffmann, essa reação é uma cicloadição iônica do tipo $[\pi 4_s + \pi 2_s]$, uma vez que estão envolvidos seis elétrons π no processo. Entretanto, em termos sintéticos, é classificada como cicloadição [4+3], com o envolvimento de duas espécies com quatro e três átomos de carbono cada (DEMUNER *et al.*, 1997).

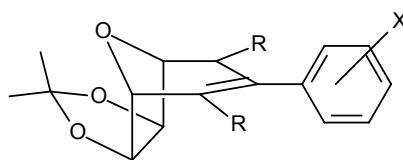
Na síntese dos cicloadutos substituídos, necessários para a obtenção dos ozonídeos, utiliza-se a reação de cicloadição [4+3] entre um cátion oxialílico (fonte de três átomos de carbono) e um dieno (unidade com quatro átomos de carbono). O cátion oxialílico pode ser gerado *in situ* pela reação de cetonas com diferrononacarbonil em tolueno anidro, conforme descrito por NOYORI (1978), ou pelo uso de NaI e cobre, em acetonitrila anidra, de acordo com procedimento descrito por ASHCROFT e HOFFMANN (1978).

Esses oxabícclos, bem como seus derivados, constituem uma classe de compostos que apresenta atividade herbicida sobre uma série de culturas e de plantas daninhas, o que tem despertado o interesse pelo seu estudo.

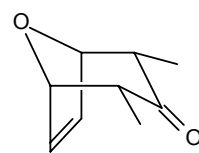
COSTA e colaboradores (1999) sintetizaram uma série de alcoóis [8] e alquenos [9] derivados do oxabícclooct-6-en-3-ona [10].



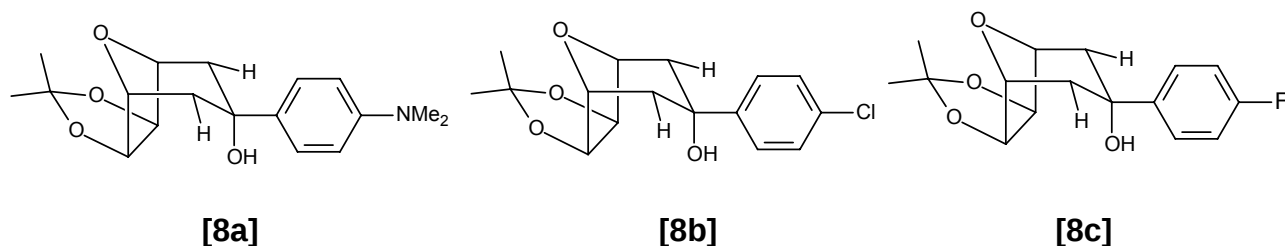
[8]



[9]



[10]

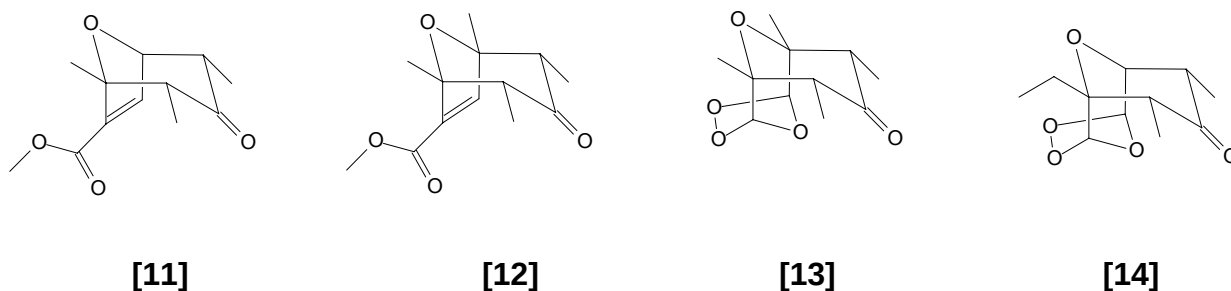


A atividade fitotóxica dos alcoóis e alquenos com estrutura geral do tipo **[8]** e **[9]**, respectivamente, foi avaliada sobre culturas de *S. bicolor* e *C. sativus* e sobre as plantas daninhas *Bidens pilosa*, *Desmodium tortuosum* e *Pennisetum setosum*.

Os resultados obtidos foram bastante promissores, principalmente quando se utilizou *S. bicolor*. Nesse caso, observou-se 100% de inibição sobre o crescimento de sorgo quando foram utilizados os 3 álcoois **8a-c**. Os alquenos tiveram um efeito inibitório menor, variando entre 28% a 46% (COSTA *et al.*, 1999).

Diante dos bons resultados obtidos com estes 3 álcoois **8a-c**, buscou-se avaliar a atividade fitotóxica destes compostos sobre *Bidens pilosa*, *Desmodium tortuosum* e *Pennisetum setosum*. Neste caso, determinou-se a porcentagem de inibição da parte aérea e das raízes das mesmas. Obteve-se porcentagens de inibição variando de 73% a 26% para a parte aérea e de 79% a 13% para as raízes das plantas testadas.

Bioensaios realizados utilizando as espécies de plantas daninhas *Ipomoea grandifolia* e *Brachiaria decumbens* também evidenciaram o potencial herbicida dos cicloadutos **11** e **12**, obtidos pela reação de cicloadição [4+3] entre cátions oxalílicos e dienos, bem como dos ozonídeos **13** e **14**, obtidos a partir da ozonólise de seus respectivos cicloadutos (BARBOSA *et al.*, 2008).



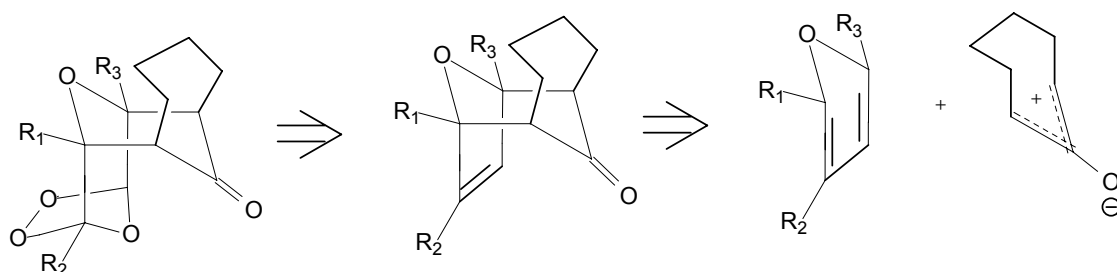
Nesses bioensaios realizados foram observadas as inibições de crescimento radicular de *Ipomoea grandifolia* causada pelos compostos **11-14**, na concentração de 0,1 $\mu\text{mol/g}$ de substrato, após 48 horas (63; 49; 36 e 21%, respectivamente). Quando os bioensaios foram realizados utilizando-se *Brachiaria decumbens*, sob as mesmas condições, também foram observadas atividade de inibição do sistema radicular causada por esses compostos (49; 18; 50 e 27%, respectivamente) (BARBOSA *et al.*, 2008).

1.3. Justificativa

Levando em consideração os estudos avaliando a atividade fitotóxica da artemisinina [1] (DUKE *et al.*, 2003, KAPPOR *et al.*, 2007, DAYAN *et al.*, 1999, CHEN e LEATHER, 1990), dos oxabíciclos (COSTA *et al.*, 1999 e BARBOSA *et al.*, 2008), a estabilidade dos ozonídeos formados a partir dos oxabíciclos (BARBOSA *et al.*, 2002) e a existência de poucos trabalhos científicos que atribuem a fitotoxicidade desta classe de compostos à ligação endoperoxídeo, esse trabalho teve como objetivo avaliar a atividade fitotóxica dos ozonídeos sintetizados na busca por novas moléculas biologicamente ativas.

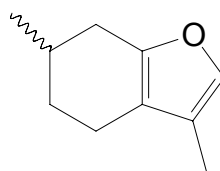
Tendo em vista a estratégia do “screening” aleatório como ferramenta para a busca de novos compostos bioativos, foram também realizados ensaios utilizando-se os cicloadutos precursores dos ozonídeos.

Para a síntese dos ozonídeos, utilizaram-se furanos com diferentes substituintes, e cetonas cíclicas, uma vez que a literatura não relata a utilização das mesmas para a síntese dos mesmos. A análise retrossintética dessas reações está apresentada no Esquema 2.



Esquema 2 - Análise retrossintética para obtenção dos ozonídeos.

Paralelamente ao estudo das reações de cicloadição utilizando as cetonas cíclicas e furanos, também foi realizada a síntese de dois ozonídeos oriundos da cicloadição [4+3] entre o mentofurano [15] e cetonas alifáticas.

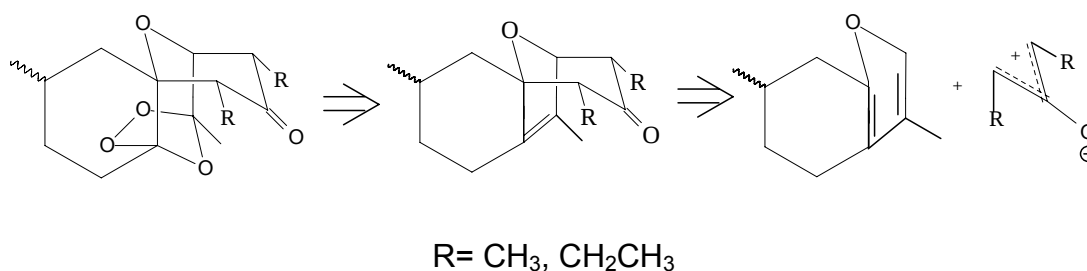


[15]

Essa proposta fundamentou-se na observação (resultados não publicados) de que ozonídeos derivados desses cicloadutos apresentam valores de log P bem próximo ao da artemisinina.

O parâmetro log P é um dos parâmetros avaliados em estudos de QSAR, e que está intimamente relacionado à lipofilicidade do composto, ou seja, a facilidade com que o mesmo permeará a membrana plasmática das células e atingir ao sítio ativo de ação.

A análise retrossintética da síntese de ozonídeos a partir de **15** está apresentada no Esquema 3, a seguir.



Esquema 3 - Análise retrossintética para obtenção dos ozonídeos.

2. Material e métodos

2.1. Técnicas experimentais

2.1.1. Cromatografia em camada delgada

Para a cromatografia em camada delgada (CCD), 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 m/v de sílica gel/água. Em algumas situações foram usadas placas Polygram-UV₂₅₄ 0,20 mm Macherey - Nagel (20 x 20 cm). Após a eluição, as placas foram observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 e 5 mL de KOH 5% em 300 mL de água) ou solução de ácido fosfomolibdico (12 g de $2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 2\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ em 250 mL de etanol).

2.1.2. Separações cromatográficas em coluna

As separações foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 (70-230 mesh) ou sílica gel 60 (230-400 mesh), como fase estacionária.

2.1.3. Temperatura de fusão

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

2.1.4. Infravermelho

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetro Perkin Elmer Spectrum 1000 (Departamento de Química – UFV). As amostras foram analisadas na forma de filme vítreo, depositado entre placas de iodeto de cério ou brometo de potássio, sendo utilizado diclorometano para dissolução das amostras.

2.1.5. Ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em aparelho Varian Mercury 300 MHz. Utilizou-se clorofórmio deuterado como solvente, e os espectros foram referenciados pelo sinal do CDCl_3 ($\delta=7,27$). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

2.1.6. Espectrometria de massas

Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento Shimadzu GC/MS-QP5050A, via inserção direta, nas seguintes condições:

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

2.2. Purificação e preparo de reagentes e solventes

2.2.1. Purificação do tetraidrofurano (THF)

A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de THF e 12 g de hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema sob refluxo durante 20 horas. Em seguida, destilou-se o THF, transferindo-o para outro balão de 500 mL, contendo sódio metálico. Deixou-se a mistura sob refluxo, durante uma hora. A seguir, adicionou-se benzofenona ao balão contendo o THF, deixando o sistema sob refluxo até que a mistura reacional adquirisse a coloração azul. Após a mudança na coloração, destilou-se o THF anidro, que foi armazenado sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.2.2. Secagem da acetonitrila

Em um béquer de 500 mL, foram adicionados 300 mL de acetonitrila e 10 g de sílica gel. Em seguida, a mistura foi filtrada e a acetonitrila recolhida em um balão de 500 mL, onde posteriormente foram adicionados 3 g de hidreto de cálcio. Deixou-se essa mistura em refluxo por três horas. Em seguida, destilou-se a acetonitrila, que foi armazenada sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.2.3. Secagem do diclorometano

A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de diclorometano e 3 g de hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema sob refluxo durante três horas. Em seguida, destilou-se o diclorometano anidro, que foi armazenado sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.2.4. Secagem do éter dietílico

A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de éter dietílico e 12 g de hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema sob refluxo durante 20 horas. Em seguida, destilou-se o éter, transferindo-o para outro balão de 500 mL, contendo sódio metálico. Deixou-se a mistura sob refluxo, durante uma hora. A seguir, adicionou-se benzofenona ao balão contendo o éter dietílico, deixando o sistema sob refluxo até que a mistura reacional adquirisse a coloração azul. Após a mudança na coloração, destilou-se o éter anidro, que foi armazenado sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.2.5. Secagem do tolueno

Em um béquer de 500 mL, foram adicionados 300 mL de tolueno com 5 g de sulfato de magnésio. Em seguir, a mistura foi filtrada e o tolueno recolhido em um balão de 500 mL, onde posteriormente foram adicionados 3 g de hidreto de cálcio. Deixou-se essa mistura em refluxo por cinco horas. Em seguida, destilou-se o tolueno, que foi armazenada sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.2.6. Geração de ozônio

O ozônio foi produzido a partir de oxigênio puro em reator de laboratório (Sumitomo Precision Products, modelo SG01A, Japão). O fluxo da mistura oxigênio e ozônio, bem como a concentração de ozônio, não foi determinado.

2.2.7. Solventes

Os solventes utilizados nas separações cromatográficas em coluna foram previamente destilados em evaporadores rotatórios à pressão reduzida.

2.2.8. Reagentes

Os reagentes utilizados nas reações, como as cetonas e os diferentes furanos, não foram previamente purificados.

2.3. Procedimentos sintéticos

2.3.1. Procedimento geral para a síntese das α,α' -dialocetonas 16-18.

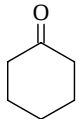
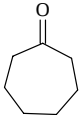
A um balão bitubulado de fundo redondo (50 mL), contendo a cetona cíclica, adicionou-se éter dietílico anidro e fez-se atmosfera de nitrogênio. O bromo foi colocado em um funil de adição e deixou-se cair 3 gotas do mesmo na mistura reagente, sob agitação magnética, a 0 °C.

Observou-se que o bromo era consumido rapidamente, à medida que era gotejado sobre a mistura reacional. Desse modo, adicionou-se a primeira metade do volume de bromo, gota a gota, sob agitação magnética, a 0 °C.

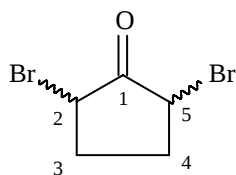
O banho de gelo foi retirado e deixou-se a reação atingir a temperatura ambiente. Adicionou-se a segunda metade do volume de bromo. A reação permaneceu por uma hora sob agitação magnética.

A mistura reagente foi, então, lavada com solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 2% m/v (4 x 15 mL), Na_2CO_3 10% m/v (3 x 15 mL) e por último água destilada (2 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida à temperatura de 40 °C. As misturas obtidas não foram purificadas posteriormente. A Tabela 1 apresenta as quantidades de reagentes e solventes utilizadas nessas reações.

Tabela 1 - Quantidades de reagentes para o preparo das α,α' -dialocetonas **16-18**

Cetona g; n (mmol)	Br₂ g; mL; n (mmol)	Éter (mL)	Produto: Rendimento g; %; n (mmol)
 2,00; 23,80	7,60; 2,44; 47,6	15,0	16 0,2; 3,5; 0,8
 2,0; 20,40	6,52; 2,10; 40,8	15,0	17 3,9; 75,0; 15,2
 2,0; 17,84	5,70; 1,83; 35,7	15,0	18 4,7; 98,0; 17,4

- Dados referentes à 2,5-dibromociclopentanona [16]



Característica: sólido branco.

$T_f = 53,3\text{-}54,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

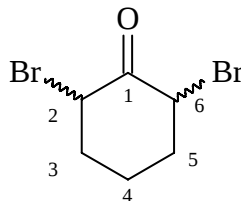
IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 3488; 3004; 2942; 2925; 2850; 1745; 1720; 1586; 1433; 1206; 754.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 2,48 (m, 4H, H-3 e H-4); 4,26 (m, 2H, H-2 e H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 31,84 (C-3 e C-4); 43,35 (C-2 e C-5); 204,7 (C-1).

EM, m/z (%) 240 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_5\text{H}_6\text{OBr}_2$, 2); 242 ($[\text{M}+2]$, 4); 244 ($[\text{M}+4]$, 2); 161 (6); 106 (5); 88 (10); 86 (60); 84 (100); 81 (12); 55 (23); 53 (14); 51 (66); 50 (12).

- Dados referentes à 2,6-dibromocicloexanona [17]



Característica: líquido amarelo.

CCD: R_f isômeros: 0,80 e 0,58 (hexano:éter dietílico, 2:1 v/v).

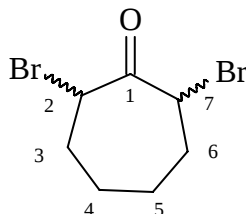
IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 3504; 2946; 2865; 1731; 1447; 1431; 1303; 1346; 1188; 1093; 542.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): (para os dois isômeros) 2,2 (m, 4H, H-4); 2,4-2,7 (m, 8H, H-3 e H-5); 5,0 (d, 4H, $J_{2,3}=J_{6,5}=4,8$, H-2 e H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (para os dois isômeros) δ 21,9 (C-4); 37,38 e 39,22 (C-3 e C-5); 51,04 e 52,88 (C-2 e C-6); 195,80 e 196,00 (C-1).

EM, m/z (%) 254 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_6\text{H}_8\text{OBr}_2$, 6); 256 ($[\text{M}+2]$, 10); 258 ($[\text{M}+4]$, 5); 177 (9); 175 (12); 134 (12); 132 (13); 119 (4); 95 (11); 68 (20); 67 (65); 57 (7); 55 (40); 53 (5); 42 (14); 41 (100); 40 (17); 39 (64).

- Dados referentes à 2,7-dibromocicloheptanona [18]



Característica: líquido amarelo.

CCD: R_f isômeros: 0,45 e 0,42 (hexano:éter dietílico, 2:1 v/v).

IV (C_{SI} , cm^{-1}) $\bar{\nu}_{Max}$: 2935; 2858; 1742; 1726; 1447; 1325; 1206; 1181; 1138; 950; 542; 581.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): (para os dois isômeros) 1,40-1,50 (m, 4H, H-4 e H-5); 1,85-2,00 (m, 4H, H-4 e H-5); 2,20-2,55 (m, 8H, H-3 e H-6); 4,60 (dd, 2H, $J_{2,3a}=J_{7,6a}=4,8$, $J_{2,3b}=J_{7,6b}=10,2$, H-2 e H-7); 4,70 (dd, 2H, $J_{2,3a}=J_{7,6a}=4,2$, $J_{2,3b}=J_{7,6b}=8,4$, H-2 e H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) (para os dois isômeros) δ 26,62 e 27,29 (C-4 e C-5); 34,07 e 35,26 (C-3 e C-6); 49,32 e 51,87 (C-2 e C-7); 198,79 e 199,64 (C-1).

EM, m/z (%) 268 ($[M^+]$, $C_7H_{10}OBr_2$, 0,6); 270 ($[M+2]$, 1,2); 272 ($[M+4]$, 0,7); 191 (12); 189 (12); 134 (12); 132 (13); 109 (33); 83 (11); 81 (85); 79 (25); 67 (12); 57 (16); 55 (100); 54 (10); 53 (27); 41 (59); 40 (12); 39 (62).

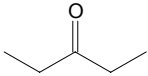
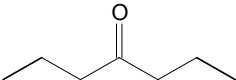
2.3.2. Procedimento geral para a síntese das α,α' -dialocetonas 19 e 20.

A um balão bitubulado de fundo redondo (50 mL), contendo a cetona alifática e HBr 48% m/v, sob agitação magnética e a 0 °C, foi adicionado bromo através de um funil de adição, por um período de trinta minutos.

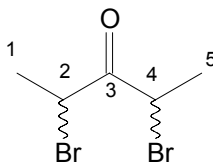
A reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por uma hora. Após este período, o excesso de HBr foi removido pela passagem de nitrogênio gasoso pela mistura reagente.

Em seguida, foram adicionados 15 mL de água destilada à mistura reagente e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 60 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (1 x 30 mL) e de NaCl (1 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida à temperatura de 40 °C. Novamente, as misturas obtidas não foram purificadas posteriormente. A Tabela 2 apresenta as quantidades utilizadas de reagentes e solventes nas reações.

Tabela 2 - Quantidades de reagentes para o preparo das α,α' -dialocetonas 19 e 20

Cetona g; n (mmol)	Br ₂ g; mL; n (mmol)	HBr (48 % m/v) (mL)	Produto: Rendimento g; %; n (mmol)
 2,5; 29,1	9,33; 3,0; 58,4	7,5	19 6,8; 92,0 27,75
 3,3; 29,1	9,33; 3,0; 58,4	7,5	20 6,8; 83,0 24,11

- Dados referentes à 2,4-dibromopentan-3-ona [19]



Característica: líquido amarelo lacrimejante.

CCD: R_f isômeros: 0,57 e 0,76 (Hexano / éter dietílico, 3:1)

IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 2979; 2937; 2927; 2882; 1723; 1443; 1411; 1377; 1352; 1193; 1117; 1069; 1018; 1007; 954.

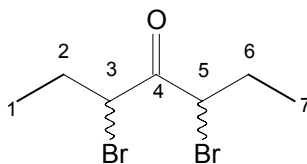
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): (sinais devido ao composto *meso* são mostrados entre colchetes e sinalizados pelo sobrescrito ') 1,80 (d, 6H, $J_{1,2} = J_{5,4} = 6,6 \text{ Hz}$; H1 e H5); [1,87 (d, 6H, $J_{1',2'} = J_{5',4'} = 6,9 \text{ Hz}$; H1' e H5')]; 4,75 (q, 2H, $J_{2,1} = J_{4,5} = 6,9 \text{ Hz}$; H2 e H4); [4,98 (q, 2H, $J_{2',1'} = J_{4',5'} = 6,6 \text{ Hz}$; H2' e H4')].
Obs.: As atribuições do composto *meso* e da mistura racêmica podem estar invertidas.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (sinais devido ao composto *meso* são mostrados entre colchetes e sinalizados pelo sobrescrito ') δ 19,74 (C1 e C5); [21,99 (C1' e C5')]; 44,08 (C2 e C4); 44,28 (C2' e C4'); 196,26 (C3); [198,60 (C3')].

Obs.: As atribuições do composto *meso* e da mistura racêmica podem estar invertidas.

EM, m/z (%) 242 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_5\text{H}_8\text{OBr}_2$, 0,5); 244 ($[\text{M}+2]$, 1); 246 ($[\text{M}+4]$, 0,5); 137 (7); 135 (7); 109 (10); 107 (11); 86 (59); 84 (100); 57 (43); 56 (45); 55 (23); 51 (78); 50 (10).

- Dados referentes à 3,5-dibromoeptan-4-ona [20]



Característica: líquido amarelo.

CCD: R_f isômeros: 0,55 e 0,66 (Hexano / éter dietílico, 3:1)

IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 2972; 2936; 2876; 1721; 1456; 1381; 1366; 1290; 1265; 1186; 1121; 1045; 885.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): (sinais devido ao composto *meso* são mostrados entre colchetes e sinalizados pelo sobrescrito ') 1,03 (t, 6H, $J_{1,2} = J_{7,6} = 7,4$ Hz, H1 e H7); [1,07 (t, 6H, $J_{1',2'} = J_{7',6'} = 7,4$ Hz, H1' e H7')]; 1,91 – 2,05 (m, 4H, H2 e H6); [2,08 – 2,25 (m, 4H, H2' e H6')]; 4,52 (dd, 2H, $J_{3,2} = 6,2$ Hz, $J_{5,6} = 8,3$ Hz, H3 e H5); [4,65 (t, 2H, $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 7,2$ Hz, H3' e H5')].

Obs.: As atribuições do composto *meso* e da mistura racêmica podem estar invertidas.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (sinais devido ao composto *meso* são mostrados entre colchetes e sinalizados pelo sobrescrito ') δ 12,13 (C1 e C7); [12,34 (C1' e C7')]; 26,24 (C2 e C6); [28,37 (C2' e C6')]; 51,91 (C3 e C5); [52,51 (C3' e C5')]; 197,85 (C4); [204,46 (C4')].

Obs.: As atribuições do composto *meso* e da mistura racêmica podem estar invertidas.

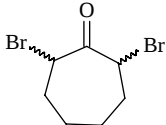
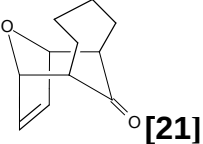
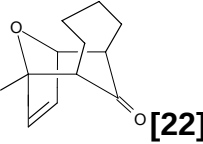
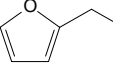
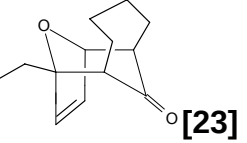
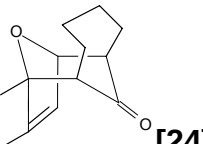
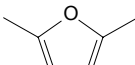
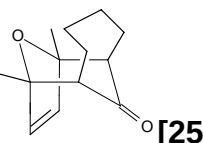
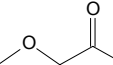
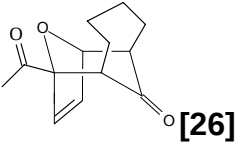
EM, m/z (%) 270 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{OBr}_2$, 0,6); 272 ($[\text{M}+2]$, 1,1); 274 ($[\text{M}+4]$, 0,4); 149 (23); 123 (27); 121 (29); 88(10); 86 (62); 84 (100); 71 (19); 70 (45); 69 (11); 55 (39); 51 (79); 50 (12).

2.3.3. Procedimento geral para a síntese dos cicloadutos 21-26.

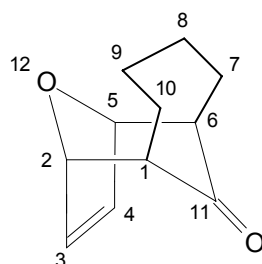
Em um balão bitubulado de fundo redondo (50 mL), adicionaram-se a 2,7-dibromocicloheptanona e o diferrononacarbonil. Esse sistema foi colocado sob agitação magnética e em seguida, sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados lentamente o tolueno anidro e o furano desejado. O sistema foi mantido sob agitação magnética à 50 °C por setenta e duas horas em banho de glicerina.

Após esse período o aquecimento foi interrompido e deixou-se a mistura reagente atingir a temperatura ambiente, sob agitação magnética. A suspensão foi filtrada a vácuo sobre celite e lavada com éter dietílico várias vezes até não mais se observar coloração avermelhada no filtrado. O filtrado foi seco com sulfato de magnésio anidro, filtrado e concentrado em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel. A Tabela 3 apresenta as quantidades de reagentes e solventes utilizadas nessas reações.

Tabela 3 – Quantidades de reagentes para o preparo dos cicloadutos 21- 26

Furano g; n (mmol)	 g; n (mmol)	Fe ₂ (CO) ₉ g; n (mmol); Tolueno (mL)	Mistura de solventes usadas para purificação por cromatografia em coluna de sílica gel	Cicloaduto [código]	Rendimento mg; %; n (mmol)
 2,52; 37,1	1,00; 3,71	2,50; 6,76; (20,0)	Hexano/éter dietílico 8:1 v/v	 [21]	280; 48,0; 1,57
 3,04; 37,1	1,00; 3,71	2,50; 6,76; (20,0)	Hexano/éter dietílico 12:1 v/v	 [22]	180; 37,0; 0,94
 3,57; 37,1	1,00; 3,71	2,50; 6,76; (20,0)	Hexano/éter dietílico 5:1 v/v	 [23]	177; 31,0; 0,86
 3,64; 37,8	1,50; 5,56	2,50; 6,76; (20,0)	Hexano/éter dietílico 6:1 v/v	 [24]	334; 37,0; 1,62
 5,34; 55,60	1,50; 5,56	3,7; 10,0; (20,0)	Hexano/éter dietílico 10:1 v/v	 [25]	156; 27,0; 0,76
 4,8; 43,3	1,50; 5,56	3,00; 8,11; (20,0)	Hexano/éter dietílico 3:1 v/v	 [26]	71; 6,0; 0,32

- Dados referentes ao composto (1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona [21]



Característica: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,23$ (hexano:éter dietílico, 3:1 v/v).

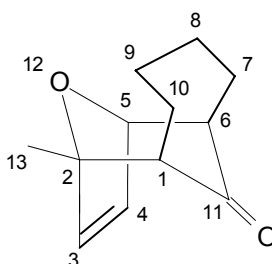
IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 3078; 2918; 2854; 1710; 1541; 1441; 1322; 1165; 1093; 997; 903; 708.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 1,37-1,49 (m, 2H, H-8a e H-9a); 1,70-2,05 (m, 6H, H-7, H-8b, H-9b e H-10); 2,49-2,54 (m, 2H, H-1 e H-6); 4,69-4,71 (m, 2H, H-2 e H-5); 6,28-6,29 (m, 2H, H-3 e H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 26,98 (C-8 e C-9); 29,67 (C-7 e C-10); 54,37 (C-1 e C-6); 83,14 (C-2 e C-5); 134,24 (C-3 e C-4); 210,04 (C-11).

EM, m/z (%) 178 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$, 11); 149 (11); 135 (7); 121 (19); 110 (72); 109 (14); 108 (22); 107 (40); 95 (35); 94 (34); 91 (16); 82 (25); 81 (100); 79 (37); 77 (21); 69 (21); 68 (40); 67 (38); 55 (62); 53 (31); 51 (14); 41 (65); 40 (18); 39 (77).

- Dados referentes ao composto 2-metil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona [22]



Característica: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,33$ (hexano:éter dietílico, 3:1 v/v).

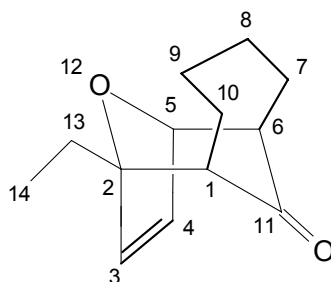
IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 3072; 2933; 2856; 1711; 1441; 1378; 1327; 1218; 1168; 1088; 883; 727.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 1,22-1,34 (m, 1H, H-8a ou H-9a); 1,41 (s, 3H, H-13); 1,50-1,66 (m, 3H, H-7a, H-8a ou H-9a e H-10a); 1,88-2,00 (m, 4H, H-7b, H-8b, H-9b e H-10b); 2,37-2,41 (m, 1H, H-1); 2,48-2,54 (m, 1H, H-6); 4,67 (t, 1H, $J_{5,4}=1,6$, $J_{5,6}=1,6$, H-5); 6,06 (dd, 1H, $J_{3,4}=5,7$, $J_{3,5}=0,3$, H-3); 6,20 (ddd, 1H, $J_{4,3}=5,7$, $J_{4,5}=1,6$, $J_{4,6}=0,3$, H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 19,83 (C-13); 26,29 e 28,53 (C-7 e C-10); 26,89 e 27,16 (C-8 e C-9); 52,74 (C-6); 57,93 (C-1); 83,79 (C-5); 85,42 (C-2); 133,76 (C-4); 138,71 (C-3); 211,18 (C-11).

EM, m/z (%) 192 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$, 5); 149 (8); 135 (5); 121 (32); 110 (73); 108 (11); 107 (11); 95 (100); 93 (9); 91 (12); 82 (39); 81 (27); 79 (24); 77 (17); 69 (16); 68 (7); 67 (20); 66 (10); 65 (13); 55 (50); 54 (11); 53 (26); 51 (11); 43 (78); 41 (43); 39 (48).

- Dados referentes ao composto 2-etil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona [23]



Característica: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,32$ (hexano:éter dietílico, 3:1 v/v).

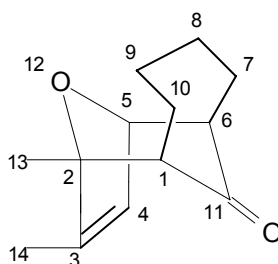
IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 3078; 2968; 2933; 2856; 1708; 1453; 1327; 1216; 1165; 1089; 909; 729.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 0,93 (t, 3H, H-14); 1,2-1,3 (m, 1H, H-7a); 1,50-1,74 (m, 5H, H-8a, H-9a, H-10a e H-13); 1,80-2,00 (m, 4H, H-7b, H-8b, H-9b e H-10b); 2,41-2,46 (m, 1H, H-1); 2,50-2,55 (m, 1H, H-6); 4,68 (t, 1H, $J_{5,4}=1,8$, H-5); 6,10 (d, 1H, $J_{3,4}=6,0$, H-3); 6,22 (dd, 1H, $J_{4,3}=6,0$, $J_{4,5}=1,8$, H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (C-14); 25,59 (C-13); 26,33 e 26,71 (C-8 e C-9); 27,27 (C-7); 28,49 (C-10); 53,08 (C-6); 56,64 (C-1); 83,65 (C-5); 88,88 (C-2); 134,07 (C-4); 136,72 (C-3); 211,18 (C-11).

EM, m/z (%) 206 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$, 5); 191 (11); 149 (16); 135 (22); 121 (15); 110 (100); 109 (78); 107 (20); 96 (25); 95 (44); 93 (12); 91 (19); 82 (11); 81 (81); 79 (36); 77 (27); 69 (21), 68 (8); 67 (29); 66 (20); 65 (20); 57 (50); 55 (81); 53 (38); 51 (15); 43 (23); 41 (65); 39 (59).

- Dados referentes ao composto 2,3-dimetil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona [24]



Característica: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,31$ (hexano:éter dietílico, 3:1 v/v).

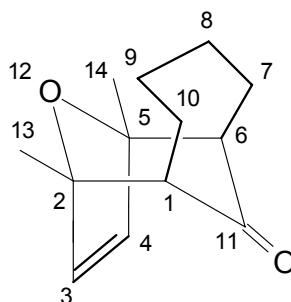
IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 3066; 2970; 2928; 2855; 1711; 1650; 1574; 1439; 1376; 1316; 1219; 1195; 1162; 1071; 1024; 883.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 1,23-1,25 (m, 1H, H-9a); 1,33 (s, 3H, H-13); 1,52-1,600 (m, 3H, H-7a, H-8a e H-10a); 1,69 (m, 3H, H-14); 1,85-1,97 (m, 4H, H-7b, H-8b, H-9b e H-10b); 2,37-2,41 (m, 1H, H-1); 2,42-2,47 (m, 1H, H-6); 4,51-4,54 (m, 1H, H-5); 5,77-5,79 (m, 1H, H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 12,11 (C-14); 18,48 (C-13); 26,26 (C-7); 26,95 (C-10); 27,27 (C-9); 28,18 (C-8); 51,66 (C-6); 56,60 (C-1); 82,01 (C-5); 86,36 (C-2); 127,51 (C-4); 147,25 (C-3); 211,51 (C-11).

EM, m/z (%) 206 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$, 11); 163 (15); 135 (31); 121 (10); 110 (91); 109 (100); 97 (11); 96 (55); 95 (80); 93 (11); 91 (18); 81 (29); 79 (33); 77 (22); 69 (13); 67 (25); 65 (15); 55 (56); 53 (29); 51 (12); 43 (96); 41 (59); 39 (43).

- Dados referentes ao composto 2,5-dimetil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona [25]



Característica: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,27$ (hexano:éter dietílico, 6:1 v/v).

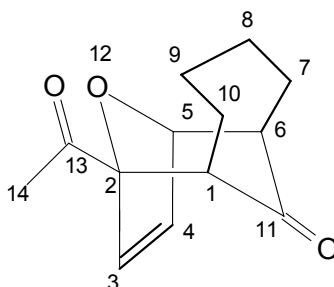
IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 3071; 2983; 2952; 2911; 2862; 1711; 1598; 1455; 1380; 1219; 1155; 873; 867; 754.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 1,38-1,41 (m, 2H, H-8a e H-9a); 1,40 (s, 6H, H-13 e H-14); 1,60-1,70 (m, 2H, H-7a e H-10a); 1,75-1,90 (m, 4H, H-7b, H-8b, H-9b e H-10b); 2,35-2,40 (m, 2H, H-1 e H-6); 5,97 (s, 2H, H-3 e H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 20,10 (C-13 e C-14); 25,82 (C-7 e C-10); 26,63 (C-8 e C-9); 56,37 (C-1 e C-6); 85,94 (C-2 e C-5); 138,14 (C-3 e C-4); 211,96 (C-11).

EM, m/z (%) 206 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$, 6); 163 (13); 149 (6); 135 (14); 121 (11); 110 (10); 109 (73); 107 (8); 96 (23); 95 (27); 93 (11); 91 (10); 81 (15); 79 (19); 77 (13); 67 (13); 66 (20); 55 (34); 53 (18); 51 (8); 43 (100); 41 (33); 39 (30).

- Dados referentes ao composto 2-acetil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona [26]



Característica: óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,25 (hexano:éter dietílico, 2:1 v/v).

IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 3423; 3098; 2924; 2855; 1722; 1598; 1447; 1354; 1155; 1061; 909; 742.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 1,20-1,40 (m, 3H, H-8a e H-9); 1,60-1,80 (m, 2H, H-7a e H-10a); 1,80-2,00 (m, 2H, H-8b e H-10b); 2,10-2,30 (m, 1H, H-7b); 2,43 (s, 3H, H-14); 2,50-2,58 (m, 1H, H-1); 2,94-3,00 (m, 1H, H-6); 4,76 (t, 1H, $J_{5,4}=1,5$ H-5); 6,42 (dd, 1H, $J_{4,3}=6,0$ e $J_{4,5}=1,5$, H-4); 6,56 (d, 1H, $J_{3,4}=6,0$, H-3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 26,43 (C-8); 27,50 (C-10); 28,30 (C-7); 28,82 (C-14); 29,92 (C-9); 41,16 (C-1); 54,78 (C-6); 75,18 (C-2); 84,49 (C-5); 135,19 (C-3); 136,09 (C-4); 200,26 (C-13); 202,39 (C-11).

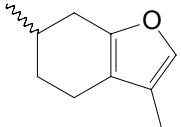
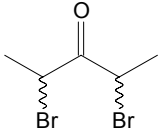
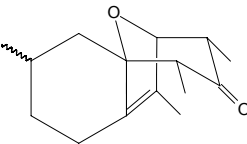
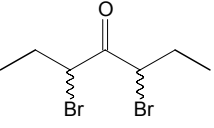
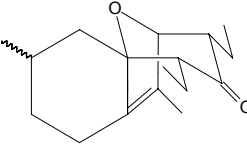
EM, m/z (%) 220 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$, 1); 219 (6); 191 (43); 175 (7); 149 (6); 137 (5); 123 (9); 107 (6); 95 (6); 93 (5); 91 (15); 81 (13); 79 (11); 77 (12); 67 (7); 65 (13); 55 (19); 53 (13); 51 (10); 43 (100); 41 (14); 39 (25); 32 (15).

2.3.4. Procedimento geral para a síntese dos cicloadutos 27 e 28.

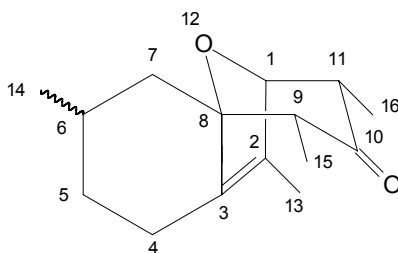
A um balão bitubulado de fundo redondo (100 mL), adicionaram-se cobre metálico e iodeto de sódio. Sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado o mentofurano dissolvido em acetonitrila anidra. A essa mistura, sob agitação magnética e a 0 °C, adicionou-se a cetona alifática solubilizada em acetonitrila anidra, gota a gota, por um período de trinta minutos. Esse sistema foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente por dezoito horas.

A mistura reagente foi transferida para um erlenmeyer contendo diclorometano (50 mL), H₂O (50 mL) e gelo (50 mL). A mistura foi filtrada a vácuo sobre celite e extraída com diclorometano (2 x 40 mL). Os extratos orgânicos obtidos foram combinados e à fase orgânica resultante adicionou-se solução de NH₄OH 35% m/v (50 mL). Filtrou-se novamente a vácuo sobre celite. Foi feita então, a separação das fases em um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com solução de NH₄OH 35% (2 x 50 mL) até esta não mais apresentar coloração azul. A fase orgânica foi lavada também com solução saturada de cloreto de sódio (30 mL), seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, para obtenção de um resíduo, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel. A Tabela 4 apresenta as quantidades de reagentes e solventes utilizadas nessas reações.

Tabela 4 – Quantidades de reagentes para o preparo dos cicloadutos 27 e 28

Cetona g; n (mmol); Acetonitrila (mL)	 g; n (mmol)	NaI g; n (mmol); Acetonitrila (mL)	Cu g; n (mmol); Acetonitrila (mL)	Mistura de solventes usadas para purificação por cromatografia em coluna de sílica gel	Cicloaduto [código]	Rendimento g; %; n (mmol)
 3,0; 12,3; (36,0)	2,40; 16,0	7,38; 49,2; (60,0)	2,34; 36,9; (60,0)	Hexano/éter dietílico 3:1 v/v	 [27]	2,0; 94; 8,55
 3,3; 12,3; (36,0)	2,40; 16,0	7,38; 49,2; (60,0)	2,34; 36,9; (60,0)	Hexano/éter dietílico 10:1 v/v	 [28]	2,4; 74; 9,16

- Dados referentes ao composto **2,6,9 α ,11 α -tetrametil-12-oxatriciclo[6.3.1.0^{3,8}]dodec-2-en-10-ona [27]**



Característica: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,44$ (Hexano / éter dietílico, 3:1).

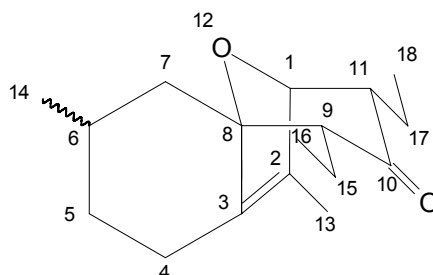
IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 2926; 2870; 2732; 1708; 1456; 1374; 1342; 1226; 1179; 1152; 1108; 1024; 894; 843.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): (sinais relativos ao isômero minoritário são mostrados entre colchetes e sinalizados pelo sobrescrito ') [0,89 (d, 1H, $J_{14',6'} = 6,0$ Hz, H14')]; 0,90 – 0,95 (m, 1H, H5b); 0,92 (d, 2H, $J_{14,6} = 6,3$ Hz, H14); 0,97 (d, 2H, $J_{16,11} = 7,2$ Hz, H16); [0,98 (d, 1H, $J_{16',11'} = 6,9$ Hz, H16')]; [1,02 (d, 1H, $J_{15',9'} = 7,2$ Hz, H15')]; 1,07 (d, 2H, $J_{15,9} = 6,9$ Hz, H15); 1,35 – 1,40 (m, 1H, H4b); [1,67 (s, 1H, H13')]; 1,68 (s, 2H, H13); 1,70 – 1,73 (m, 1H, H5a); 1,75 – 1,78 (m, 1H, H6); 1,81 – 1,83 (m, 1H, H7b); 2,07 – 2,14 (m, 1H, H4a); 2,38 – 2,41 (m, 1H, H7a); [2,59 (q, 1/3H, $J_{9',15'} = 7,2$ Hz, H9')]; 2,72 (q, 2/3H, $J_{9,15} = 6,9$ Hz, H9); 2,76 – 2,87 (m, 1H, H11); [4,44 (d, 1/3H, $J_{1',11'} = 4,5$ Hz, H1')]; 4,49 (d, 2/3H, $J_{1,11} = 4,8$ Hz, H11).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (isômero majoritário) δ 10,35 (C15); 10,77 (C16); 12,58 (C13); 22,87 (C14); 25,34 (C7); 30,32 (C6); 34,00 (C5); 44,90 (C4); 50,00 (C11); 57,18 (C9); 85,67 (C1); 88,10 (C8); 132,03 (C2); 133,32 (C3); 210,19 (C10). (isômero minoritário) δ 10,07 (C15); 10,58 (C16); 12,79 (C13); 21,62 (C14); 22,83 (C7); 28,55 (C6); 34,12 (C5); 41,42 (C4); 50,08 (C11); 54,79 (C9); 85,30 (C1); 89,94 (C8); 132,71 (C2); 135,05 (C3); 210,58 (C10).

EM, m/z (%) 234 ($[M^+]$, $C_{15}H_{22}O_2$, 16); 219 (16); 191 (6); 178 (19); 177 (100); 163 (30); 150 (12); 149 (17); 135 (13); 121 (10); 108 (13); 93 (10); 91 (17); 84 (12); 79 (17); 77 (18); 65 (9), 55 (27); 53 (11); 51 (12).

- Dados referentes ao composto **9 α ,11 α -dietil-2,6-dimetil-12-oxatriciclo[6.3.1.0^{3,8}]dodec-2-en-10-ona [28]**



Característica: óleo amarelo.

CCD: R_f = 0,54 (Hexano / éter etílico, 3:1).

IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{Max}$: 2953; 2928; 2872; 1707; 1456; 1435; 1376; 1356; 1324; 1279; 1236; 1152; 1040; 999; 934; 857.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J /Hz), atribuição): (sinais relativos ao isômero minoritário são mostrados entre colchetes e sinalizados pelo sobrescrito ') 0,90 – 1,03 (m, 9H, H14, H16 e H18); 1,09 – 1,22 (m, 2H, H17b e H15b); 1,32 – 1,44 (m, 3H, H5a, H5b e H4b); [1,63 (d, 1/3 H, H13')]; 1,65 (d, 2/3H, H13); 1,71 – 1,83 (m, 3H, H6, H17a e H15a); 1,98 (dd, 1H, $J_{7b,7a}$ = 6,9 Hz, $J_{7b,6}$ = 2,1 Hz, H7b); 2,14 (ddd, 1H, $J_{4a,4b}$ = 13,5 Hz, $J_{4a,5a}$ = 4,2 Hz, $J_{4a,5b}$ = 1,5 Hz, H4a); [2,32 (dd, 1/3H, $J_{9',15a'}$ = 9,6 Hz, $J_{9',15b'}$ = 1,5 Hz, H9')]; 2,36 – 2,42 (m, 1H, H7); 2,55 (dd, 2/3H, $J_{9,15a}$ = 10,2 Hz, $J_{9,15b}$ = 3,0 Hz, H9); 2,60 – 2,67 (m, 1H, H11); [4,56 (d, 1/3H, $J_{1',11'}$ = 4,2 Hz, H1')]; 4,60 (d, 2/3H, $J_{1,11}$ = 4,5 Hz, H1).

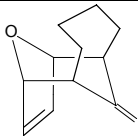
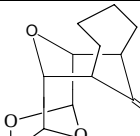
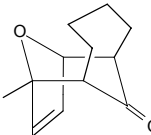
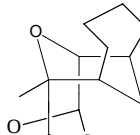
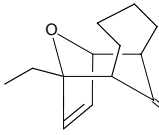
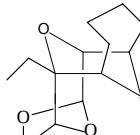
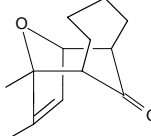
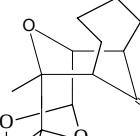
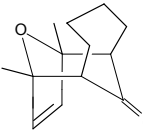
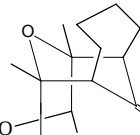
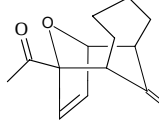
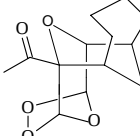
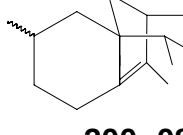
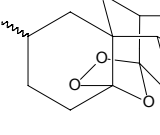
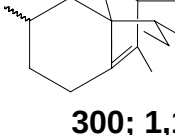
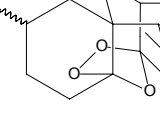
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (isômero majoritário) δ 12,12 (C18); 12,63 (C16); 14,77 (C13); 18,40 (C17); 18,43 (C15); 22,90 (C14); 24,66 (C7); 30,89 (C6); 33,97 (C5); 44,63 (C4); 58,30 (C11); 65,23 (C9); 84,34 (C1); 88,64 (C8); 132,63 (C2); 138,84 (C3); 208,71 (C10). (isômero minoritário) δ 12,32 (C18); 12,59 (C16); 15,22 (C13); 18,33 (C17); 18,71 (C15); 20,07 (C7); 21,57 (C14); 27,12 (C5); 30,93 (C6); 41,13 (C4); 57,82 (C11); 62,65 (C9); 83,69 (C1); 90,11 (C8); 134,17 (C2); 138,84 (C3); 209,50 (C10).

EM, m/z (%) 262 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_2$, 10); 234 (15); 233 (89); 192 (15); 191 (100); 177 (9); 163 (39); 150 (31); 149 (19); 121 (15); 108 (20); 107 (12); 105 (12); 93 (17); 91 (30); 81 (13); 79 (29); 77 (28); 69 (43); 67 (11); 65 (11); 55 (51); 53 (15); 43 (37); 41 (56); 39 (18).

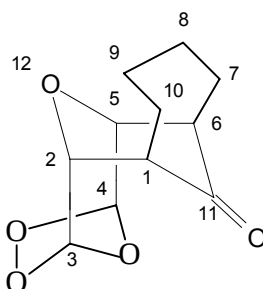
2.3.5. Procedimento geral para a síntese dos ozonídeos 29-36.

A um balão de 250 mL foi adicionado o cicloaduto a ser ozonizado, solubilizado em 125 mL de diclorometano anidro. Resfriou-se o sistema a -78 °C e em seguida passou-se um fluxo de ozônio no sistema por um período de cinco minutos. Após a observação de uma coloração azul persistente, interrompeu-se o fluxo de ozônio na mistura reagente e o excesso de ozônio foi removido pela passagem de uma corrente de nitrogênio gasoso na solução por um período de 10 minutos. O solvente foi evaporado resultando em um óleo amarelado. Este óleo foi submetido a um processo de recristalização com éter dietílico, formando os ozonídeos. A recristalização do ozonídeo **36** não foi possível, sendo este purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se como fase móvel a mistura hexano:acetato de etila (3:1 v/v). A Tabela 5 mostra o rendimento dos ozonídeos obtidos.

Tabela 5- Dados referentes ao preparo dos ozonídeos **29-36**

Cicloaduto mg; n (mmol)	Característica	Ozonídeo [código]	Rendimento mg; %; n (mmol)
 [21] 150; 0,66	sólido branco	 [29]	60; 50; 0,26
 [22] 90; 0,47	sólido branco	 [30]	41; 37; 0,17
 [23] 250; 1,21	sólido branco	 [31]	128; 42; 0,50
 [24] 136; 0,66	sólido branco	 [32]	47; 28; 0,18
 [25] 100; 0,48	sólido branco	 [33]	68; 55; 0,27
 [26] 58; 0,26	sólido branco	 [34]	17; 24; 0,06
 [27] 200; 0,85	sólido branco	 [35]	221; 92; 0,78
 [28] 300; 1,14	óleo amarelo	 [36]	270; 76; 0,87

- Dados referentes ao composto ozonídeo do (1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona [29]



Característica: sólido branco.

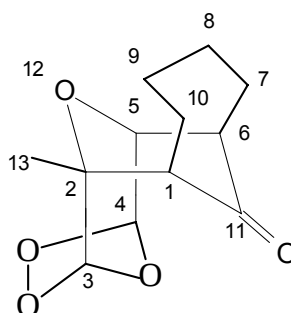
$T_f = 111,4-112,6\text{ }^\circ\text{C}$.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 2983; 2937; 2859; 1705; 1445; 1351; 1236; 1173; 1134; 935; 842; 798; 687; 663; 540.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 1,40-1,55 (m, 2H, H-8a e H-9a); 1,60-1,70 (m, 2H, H-7a e H-10a); 1,80-2,00 (m, 4H, H-7b, H-8b, H-9b e H-10b); 2,73-2,80 (m, 2H, H-1 e H-6); 3,85-3,90 (m, 2H, H-2 e H-5); 5,59-5,61 (m, 2H, H-3 e H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 26,23 (C-8 e C-9); 29,57 (C-7 e C-10); 49,04 (C-1 e C-6); 78,94 (C-2 e C-5); 101,26 (C-3 e C-4); 206,52 (C-11).

- Dados referentes ao composto ozonídeo do 2-metil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona [30]



Característica: sólido branco.

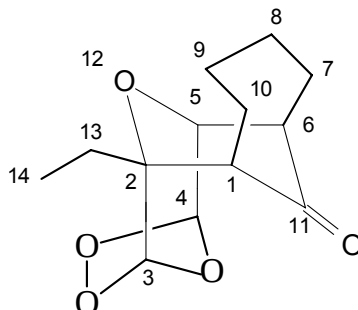
$T_f = 106,0-106,3\text{ }^\circ\text{C}$.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 2984; 2937; 2858; 1711; 1443; 1378; 1239; 1197; 1155; 1108; 1055; 966; 941; 892; 863; 689.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 1,22 (s, 3H, H-13); 1,26-1,32 (m, 1H, H-8a); 1,44-1,56 (m, 2H, H-7a e H-10a); 1,66-1,74 (m, 2H, H-9); 1,80-1,96 (m, 2H, H-8b e H-10b); 2,06-2,18 (m, 1H, H-7b); 2,50-2,55 (m, 1H, H-1); 2,75-2,81 (m, 1H, H-6); 3,78-3,84 (m, 1H, H-5); 5,23-5,24 (m, 1H, $J_{3,4}=0,9$, H-3); 5,58-5,60 (dd, 1H, $J_{4,3}=0,9$, $J_{4,5}=1,5$, H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 19,29 (C-13); 25,69 (C-9); 26,64 (C-8); 26,66 (C-10); 28,22 (C-7); 47,72 (C-6); 52,92 (C-1); 77,89 (C-2); 78,73 (C-5); 100,12 (C-4); 104,08 (C-3); 207,58 (C-11).

- Dados referentes ao composto ozonídeo do 2-etil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona [31]



Característica: sólido branco.

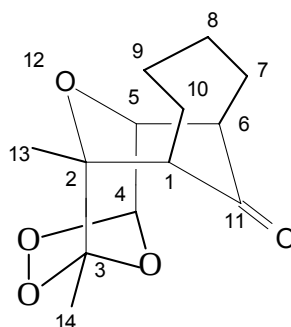
$T_f = 107,5\text{-}108,9\text{ }^\circ\text{C}$.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 3396; 2971; 2941; 2863; 1706; 1449; 1239; 1183; 1154; 1108; 928; 869.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 0,83 (t, 3H, H-14); 1,28-1,37 (m, 1H, H-8a); 1,50-1,70 (m, 7H, H-7a, H-9, H-10 e H-13); 1,74-1,90 (m, 1H, H-8b); 2,00-2,20 (m, 1H, H-7b); 2,62-2,67 (m, 1H, H-1); 2,74-2,80 (m, 1H, H-6); 3,81-3,84 (m, 1H, H-5); 5,45-5,47 (m, 1H, H-3); 5,58 (dd, 1H, $J_{4,3}=1,5$, $J_{4,5}=0,6$, H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 6,83 (C-14); 25,05 (C-13); 25,82 (C-10); 25,99 (C-9); 26,55 (C-8); 28,64 (C-7); 48,13 (C-6); 50,27 (C-1); 78,79 (C-5); 79,72 (C-2); 100,41 (C-4); 102,01 (C-3); 207,41 (C-11).

- Dados referentes ao composto ozonídeo do 2,3-dimetil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona [32]



Característica: sólido branco.

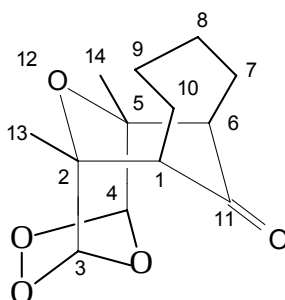
$T_f = 112,8-113,8\text{ }^{\circ}\text{C}$.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 2988; 2932; 2858; 1710; 1445; 1385; 1243; 1199; 1180; 1121; 1056; 954; 886; 699.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 1,20-1,25 (m, 1H, H-9a); 1,24 (s, 3H, H-13); 1,43 (s, 3H, H-14); 1,50-1,55 (m, 2H, H-7a e H-10a); 1,60-1,65 (m, 2H, H-8); 1,80-1,90 (m, 2H, H-9b e H-10b); 2,04-2,14 (m, 1H, H-7b); 2,65 (dd, 1H, $J_{1,10a}=3,0$ e $J_{1,10b}=6,6$, H-1); 2,72-2,78 (m, 1H, H-6); 3,84-3,90 (m, 1H, H-5); 5,55-5,57 (m, 1H, H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 16,51 (C-14); 19,66 (C-13); 25,70 (C-8); 26,64 (C-9); 27,00 (C-10); 28,45 (C-7); 47,21 (C-6); 52,98 (C-1); 79,20 (C-5); 80,82 (C-2); 101,97 (C-4); 110,56 (C-3); 208,17 (C-11).

- Dados referentes ao composto ozonídeo do 2,5-dimetil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona [33]



Característica: sólido branco.

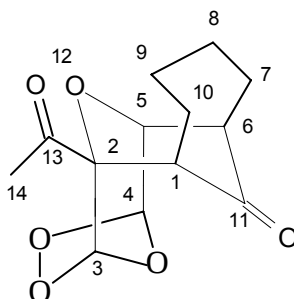
$T_f = 111,3\text{-}112,4\text{ }^\circ\text{C}$.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 2985; 2935; 2866; 1703; 1433; 1373; 1245; 1184; 1067; 1049; 941; 874; 687.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 1,20 (s, 6H, H-13 e H-14); 1,40-1,50 (m, 2H, H-8a); 1,44-1,56 (m, 2H, H-8a e H-9a); 1,60-1,80 (m, 6H, H-7, H-8b, H-9b e H-10); 2,51-2,54 (dd, 2H, H-1 e H-6); 5,24 (s, 2H, H-3 e H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 19,38 (C-13 e C-14); 24,85 (C-7 e C-10); 26,01 (C-8 e C-9); 51,69 (C-1 e C-6); 77,39 (C-2 e C-5); 103,09 (C-3 e C-4); 208,44 (C-11).

- Dados referentes ao composto ozonídeo do 2-acetil-(1 α ,6 α ,2 β ,5 β)-12-oxatriciclo-[4.4.1.1^{2,5}]-dodec-3-en-11-ona [34]



Característica: sólido branco.

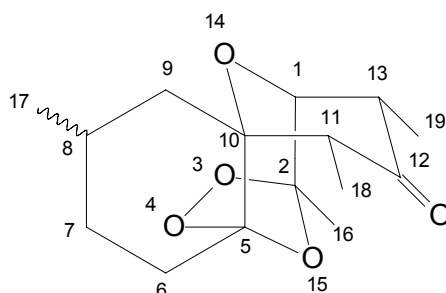
$T_f = 121,7\text{-}122,4\text{ }^\circ\text{C}$.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 2929; 2862; 1783; 1721; 1449; 1353; 1228; 1164; 949; 902; 873; 697.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): 1,28-1,34 (m, 1H, H-8a); 1,60-1,67 (m, 2H, H-10); 1,80-1,90 (m, 2H, H-9); 1,92-2,00 (m, 1H, H-8b); 2,20-2,27 (m, 2H, H-7); 2,30-2,40 (m, 2H, H-1) 2,43 (s, 3H, H-14); 3,11-3,16 (m, 1H, H-6); 3,99-4,01 (m, 1H, H-5); 5,64 (dd, 1H, $J_{4,3}=0,9$ e $J_{4,5}=1,5$, H-4); 6,46 (t, 1H, $J_{3,4}=0,9$, H-3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 25,58 (C-8); 27,07 (C-9); 28,65 (C-14); 28,78 (C-7 e C-10); 40,83 (C-1); 48,74 (C-6); 70,25 (C-2); 79,09 (C-5); 99,94 (C-4); 102,76 (C-3); 197,88 (C-13); 203,49 (C-11).

- Dados referentes ao composto ozonídeo do 2,6,9 α ,11 α -tetrametil-12-oxatriciclo[6.3.1.0^{3,8}]dodec-2-en-10-ona [35]



Característica: sólido branco.

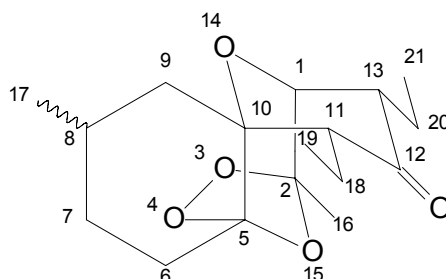
$T_f = 102,3 - 104,8\text{ }^\circ\text{C}$.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 2952; 2870; 1715; 1457; 1385; 1174; 1160; 1059; 1037; 981; 956; 908.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): (sinais relativos ao isômero minoritário são mostrados entre colchetes e sinalizados pelo sobrescrito ') [0,90 (d, 1/3H, $J_{17',8'} = 6,6\text{ Hz}$, H17')]; 0,93 (d, 2/3H, $J_{17,8} = 6,6\text{ Hz}$, H17); 1,08 – 1,17 (m, 1H, H7b); 1,16 (d, 3H, $J_{19,13} = 7,2\text{ Hz}$, H19); 1,25 (d, 2H, $J_{18,11} = 7,2\text{ Hz}$, H18); [1,34 (d, 1H, $J_{18',11'} = 7,5\text{ Hz}$, H18')]; 1,36 – 1,42 (m, 1H, H6b); 1,49 (d, 3H, $J_{16,2} = 2,6\text{ Hz}$, H16); 1,65 – 1,77 (m, 2H, H9b e H7a); 1,85 – 2,15 (m, 3H, H9a, H8 e H6a); [2,53 (q, 1/3H, $J_{11',18'} = 7,5\text{ Hz}$, H11')]; 2,80 (q, 2/3H, $J_{11,18} = 7,2\text{ Hz}$, H11); 3,05 – 3,15 (m, 1H, H13); 4,10 (dd, 1H, $J_{1,13} = 5,7\text{ Hz}$, $J_{2,16} = 2,6\text{ Hz}$, H1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (isômero majoritário) δ 9,49 (C18); 11,36 (C19); 18,24 (C16); 22,47 (C17); 27,50 (C9); 29,10 (C8); 30,64 (C7); 43,93 (C6); 46,49 (C13); 54,26 (C11); 81,42 (C10); 81,98 (C1); 108,77 (C2); 111,53 (C5); 207,83 (C12). (isômero minoritário) δ 11,21 (C19); 12,81 (C18); 17,30 (C16); 21,93 (C17); 25,38 (C9); 28,80 (C8); 29,75 (C7); 44,41 (C6); 44,98 (C11); 46,49 (C13); 81,53 (C10); 81,85 (C1); 109,78 (C2); 110,56 (C5); 207,53 (C12).

- Dados referentes ao composto ozonídeo do 9 α ,11 α -dietil-2,6-dimetil-12-oxatriciclo[6.3.1.0^{3,8}]dodec-2-en-10-ona [36]



Característica: óleo amarelo

$R_f = 0,40$ (Hexano / éter etílico, 3:1)

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{Max}}$: 2957; 2934; 2873; 1718; 1457; 1436; 1380; 1366; 1174; 1156; 1066.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (multiplicidade, integração, constante de acoplamento (J/Hz), atribuição): (sinais relativos ao isômero minoritário são mostrados entre colchetes e sinalizados pelo sobrescrito ') 0,87 – 1,01 (m, 9H, H21, H19 e H17); 1,18 – 1,36 (m, 3H, H7b, H6b e H18b); [1,45 (s, 1/3H, H16')]; 1,46 (s, 2/3H, H16); 1,66 – 1,80 (m, 3H, H9b, H7a e H20b); 1,88 – 2,06 (m, 5H, H9a, H8, H6a, H20a e H18a); [2,29 – 2,34 (m, 1/3H, H11')]; 2,50 – 2,53 (m, 2/3H, H11); 2,79 – 2,87 (m, 1H, H13); 4,13 (d, 1H, $J_{1,13} = 5,4 \text{ Hz}$, H1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) (isômero majoritário) δ 13,65 (C21); 15,59 (C19); 18,11 (C16); 19,30 (C18); 19,83 (C20); 22,71 (C17); 28,95 (C9); 29,27 (C8); 30,50 (C7); 44,25 (C6); 55,05 (C13); 62,84 (C11); 80,69 (C1); 82,10 (C10); 109,79 (C2); 110,31 (C5); 206,09 (C12). (isômero minoritário) δ 13,70 (C21); 15,54 (C19); 17,43 (C18); 17,69 (C16); 19,21 (C20); 21,86 (C17); 26,18 (C8); 26,31 (C9); 27,50 (C7); 43,74 (C6); 55,05 (C13); 61,93 (C11); 81,37 (C1); 82,32 (C10); 108,76 (C2); 111,66 (C5) 205,79 (C12).

2.4. Ensaios biológicos

2.4.1. Avaliação da atividade herbicida dos compostos 21-28, 29-33, 35 e 36 sobre a germinação, crescimento radicular e da parte aérea de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*)

Os experimentos para avaliação da atividade herbicida dos compostos **21-28, 29-33, 35 e 36** sobre a germinação, crescimento radicular e da parte aérea de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*), foram realizados no Laboratório de herbicidas e em casa de vegetação do Departamento de Fitotecnia da UFV. Esses compostos foram avaliados na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹. O composto **34** não foi avaliado devido à pequena quantidade de material obtida na síntese desse composto.

2.4.1.1. Preparo das soluções utilizadas no ensaio biológico

Em um balão volumétrico de 200 mL, cada amostra do composto a ser testada foi dissolvida com pentan-3-ona (84 µL). A essa solução foi adicionado xilol (168 µL), o surfactante Tween 80 (254 µL) e água destilada (175 mL). A solução resultante foi sonicada em aparelho de ultra-som por cinco minutos e o volume foi completado com água destilada. Uma solução com a mesma composição descrita anteriormente, mas sem o composto a ser testado foi usada como controle. Foi preparada também uma amostra contendo apenas água destilada (BARBOSA, 2008).

2.4.1.2. Avaliação da atividade dos compostos 21-28, 29-33, 35 e 36 sobre a germinação e o crescimento radicular de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*)

O experimento foi conduzido com 17 tratamentos (compostos **21-28, 29-33, 35 e 36**, controle e água) e com quatro repetições em delineamento inteiramente casualizado. O crescimento radicular foi avaliado por medição das radículas com régua graduada em mm e a germinação pela porcentagem de sementes germinadas.

Cada tratamento foi composto por quatro placas de Petri (9 cm de diâmetro por 3 cm de altura), às quais inicialmente foram adicionados areia previamente lavada (330 g) embebida com a solução preparada anteriormente de acordo com o tratamento. Grupos de oito sementes pré-germinadas (sementes colocadas em câmara de germinação por 24 horas a 28 °C) de pepino (*Cucumis sativus*) foram colocadas na placa. As placas de Petri foram seladas com Parafilm e incubadas de forma inclinada em câmara de germinação a 28 +/- 1°C.

Após 24 e 48 horas foram medidos os comprimentos das raízes sendo considerada a média para cada unidade experimental (placa de Petri). Em seguida, calculou-se a porcentagem de inibição do crescimento das raízes em relação ao tratamento controle. Para comparar as médias dos tratamentos, utilizou-se o teste de Tukey a 5% de probabilidade.

2.4.1.3. Avaliação da atividade herbicida dos compostos 21-28, 29-33, 35 e 36 sobre a germinação e o crescimento radicular de plântulas de sorgo (*Sorghum bicolor*)

Para avaliar a atividade fitotóxica dos compostos 21-28, 29-33, 35 e 36 sobre o crescimento radicular de sorgo (*Sorghum bicolor*), utilizou-se a mesma metodologia descrita no ensaio anterior.

2.4.1.4. Avaliação da atividade herbicida dos compostos 21-28, 29-33, 35 e 36 sobre o crescimento radicular e da parte aérea de sementes de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*)

Neste ensaio utilizou-se potes plásticos de 120 mL preenchidos com a areia lavada e embebida na solução teste descrita anteriormente. Nestes potes foram semeadas quatro sementes de cada planta indicadora. Os potes foram mantidos em casa de vegetação sendo regados com água três vezes ao dia para repor a água evapotranspirada. Além disso, três vezes por semana aplicou-se uma solução contendo os nutrientes requeridos para o crescimento das plantas. Quinze dias após semear as plantas, elas foram colhidas separando-se a raiz e a parte aérea de cada planta, as quais foram secadas a

70 °C em estufa de ventilação forçada até atingir peso constante e pesadas em balança de precisão.

A porcentagem de inibição do crescimento da raiz e da parte aérea de cada planta foi calculada em relação à massa do controle, respectivamente. Para comparar as médias, utilizou-se o teste de Tukey a 5% de probabilidade.

3. Resultados e discussão

3.1. Síntese das α,α' -dialocetonas 16-18

A primeira etapa do desenvolvimento deste trabalho consistiu na síntese da 2,5-dibromociclopentanona **[16]** por meio da halogenação convencional de compostos carbonílicos, utilizando-se bromo elementar conforme descrito por HOFFMANN e VINTER (1974).

O preparo das α,α' -dialocetonas iniciou-se a partir da bromação da ciclopentanona, em éter dietílico anidro, com dois equivalentes de bromo. O bromo era rapidamente consumido à medida que as gotas adicionadas entravam em contato com a solução onde se encontrava a cetona cíclica.

Como grande quantidade de HBr é liberada, a reação inicialmente foi realizada em banho de gelo até que a primeira metade do volume de bromo fosse gotejada na reação. Após atingir a temperatura ambiente, a segunda metade do volume de bromo foi adicionada gota a gota. O término da reação foi evidenciado por CCD, pelo consumo da cetona de partida e também pelo aparecimento de duas novas manchas: uma referente ao composto meso (2*R*,5*S*)-2,5-dibromociclopentanona; e outra referente à mistura racêmica, composta de (2*R*,5*R*)-2,5-dibromociclopentanona e (2*S*,5*S*)-2,5-dibromociclopentanona.

Essa mistura foi obtida na forma de um resíduo marrom escuro e não um líquido amarelo-claro como descrito por HOFFMANN (1974), sugerindo que o mesmo tinha sofrido um processo de degradação. Após algumas horas no congelador, observou-se a formação de cristais brancos que foram lavados com solução de pentano-clorofórmio (1:1 v/v) obtendo 0,2 g do produto (3,5% de rendimento).

Essa mesma reação foi repetida algumas vezes sem, contudo obter-se, novamente os cristais. Observou-se novamente apenas a formação de uma mistura marrom escura resultante do processo de degradação. Diante desses resultados, foi feita a reação de halogenação utilizando a cicloexanona.

A síntese da 2,6-dibromocicloexanona **[17]** foi realizada empregando-se um procedimento similar ao descrito anteriormente e desta vez, obteve-se como produto um líquido amarelo-claro. Esse material foi armazenado em

frasco de vidro âmbar sob atmosfera de nitrogênio, não sendo submetido à posterior purificação (75% de rendimento).

Da mesma forma, fez-se a síntese da 2,7-dibromocicloheptanona [18], no qual obteve-se o produto também na forma de um líquido amarelo-claro com 98% de rendimento.

A caracterização destes compostos foi feita por espectroscopia no infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C e espectrometria de massas. Para exemplificar o uso destas técnicas será apresentada uma discussão da confirmação da estrutura da 2,7-dibromocicloheptanona, uma vez que as três cetonas halogenadas apresentam espectros muito semelhantes.

No espectro no IV do composto 18 (Figura 1), foi possível observar duas bandas de absorção intensas em 1742 e 1726 cm^{-1} , referente ao estiramento do grupo carbonila dos dois isômeros obtidos. Estes sinais estão deslocados para maior número de onda em relação ao sinal correspondente da cicloheptanona (1705 cm^{-1}), devido à presença dos átomos de bromo que são átomos fortemente retiradores de elétrons (BARBOSA, 2007).

No espectro de RMN de ^1H (Figura 2), observa-se a duplicação de sinais referentes ao composto meso e à mistura racêmica. Os duplos dupletos em δ_{H} 4,60 e 4,70 referem-se aos hidrogênios metínicos dos carbonos halogenados C-2 e C-7.

A duplicação de sinais também foi observada no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3). Os sinais para os átomos de carbono em posição α à carbonila (C-2 e C-7) apresentam maior valor de deslocamento químico (δ_{C} 49,32 e 51,87) que os outros carbonos (C-3 a C-6), devido à influência dos átomos de bromo, eletronegativos. Os sinais referentes as duas carbonilas são observados em δ_{C} 198,79 e 199,64.

No espectro de massas (Figura 4) observa-se a presença dos íons $[\text{M}^+]$, $[\text{M}+2]$ e $[\text{M}+4]$, com intensidades relativas de 0,6, 1,2 e 0,7%, respectivamente. Esses sinais estão de acordo com a presença de dois átomos de bromo na molécula, devido às abundâncias relativas dos isótopos ^{79}Br e ^{81}Br .

O mecanismo para essa reação de halogenação é análogo ao apresentado para a reação com cetonas alifáticas, descrito no item 3.2.

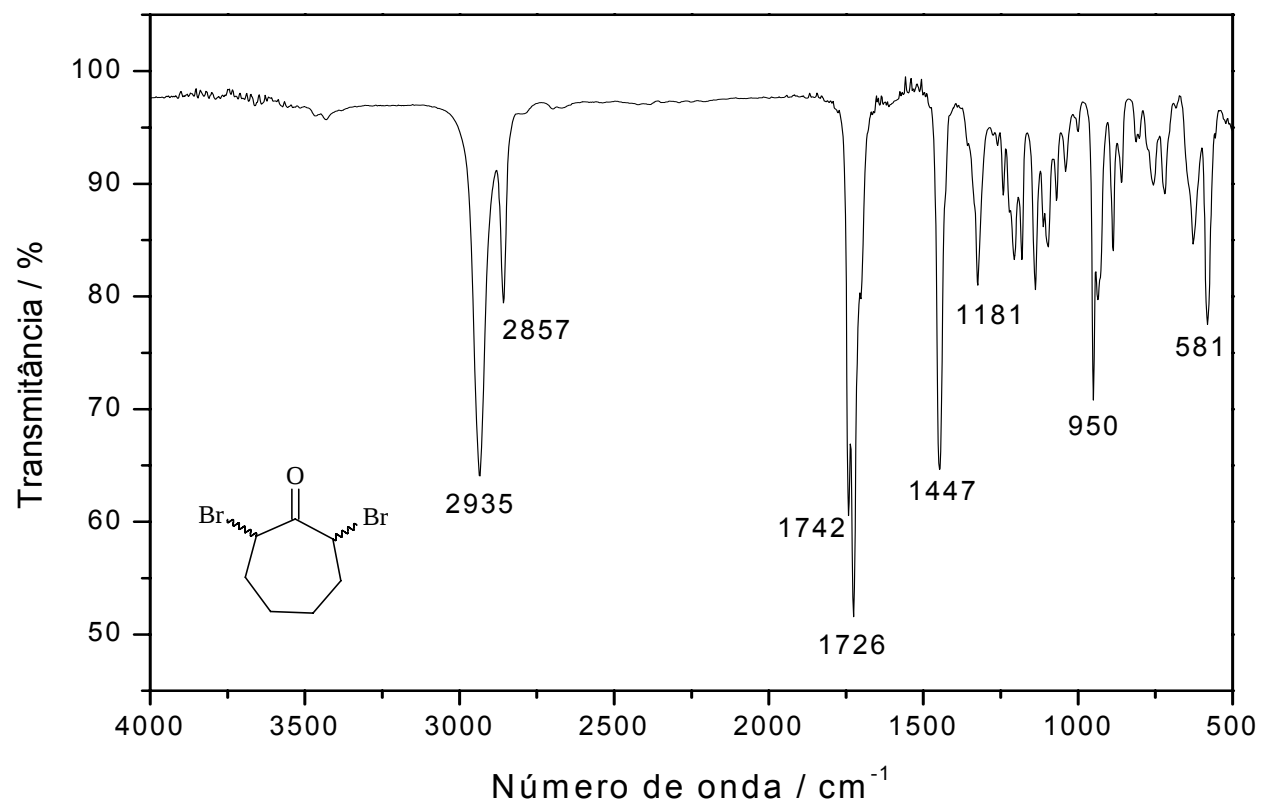


Figura 1 - Espectro no infravermelho (IV) do composto **18**.

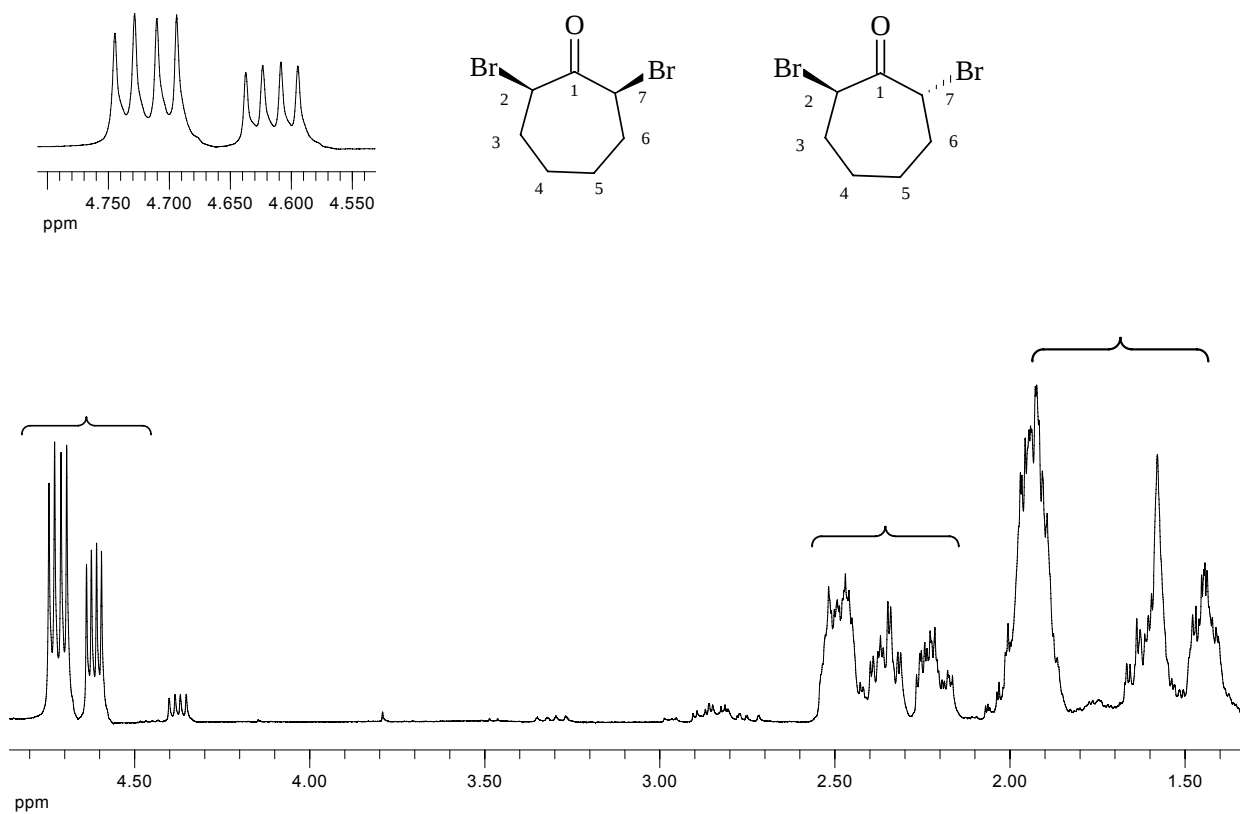


Figura 2 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **18**.

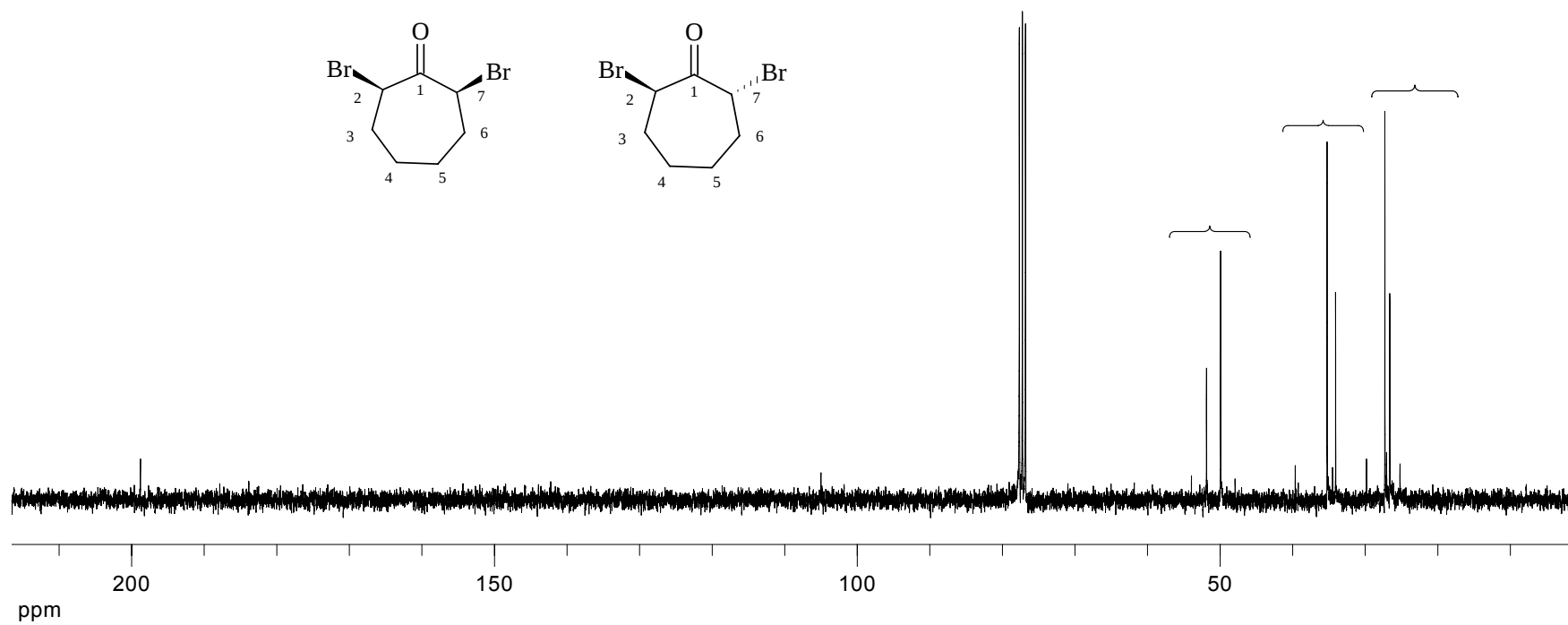


Figura 3 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **18**.

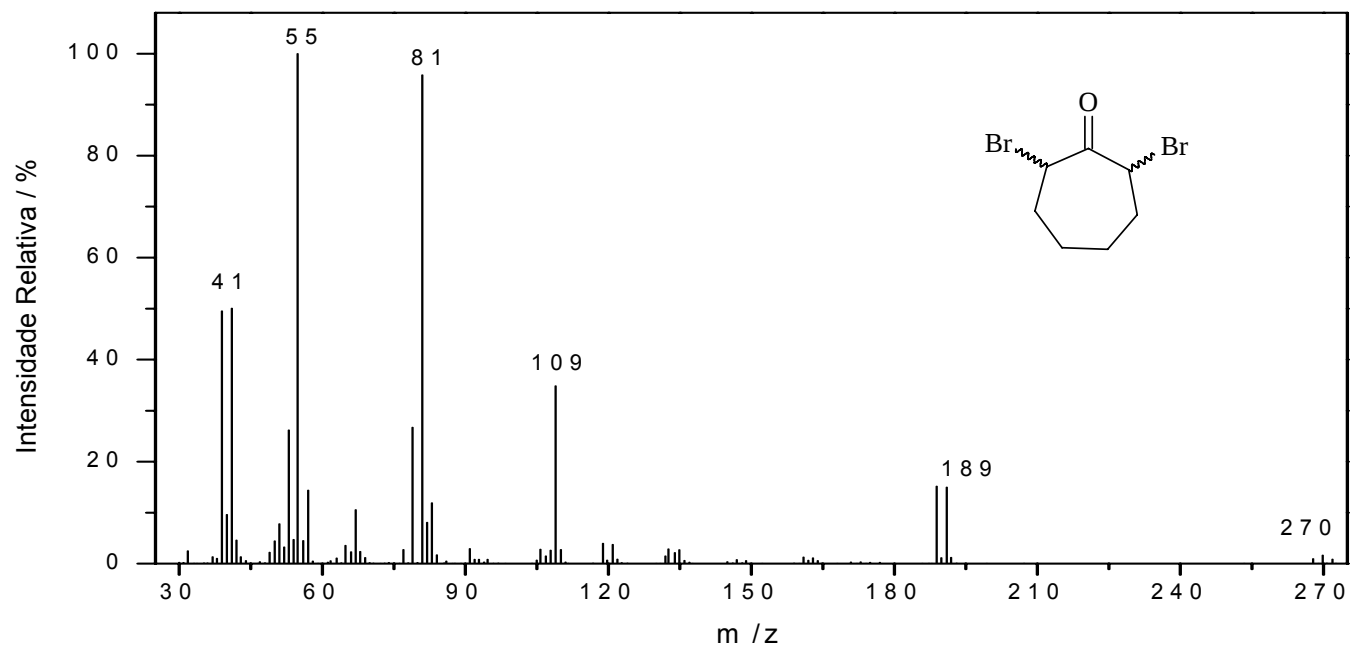


Figura 4 - Espectro de massas do composto **18**.

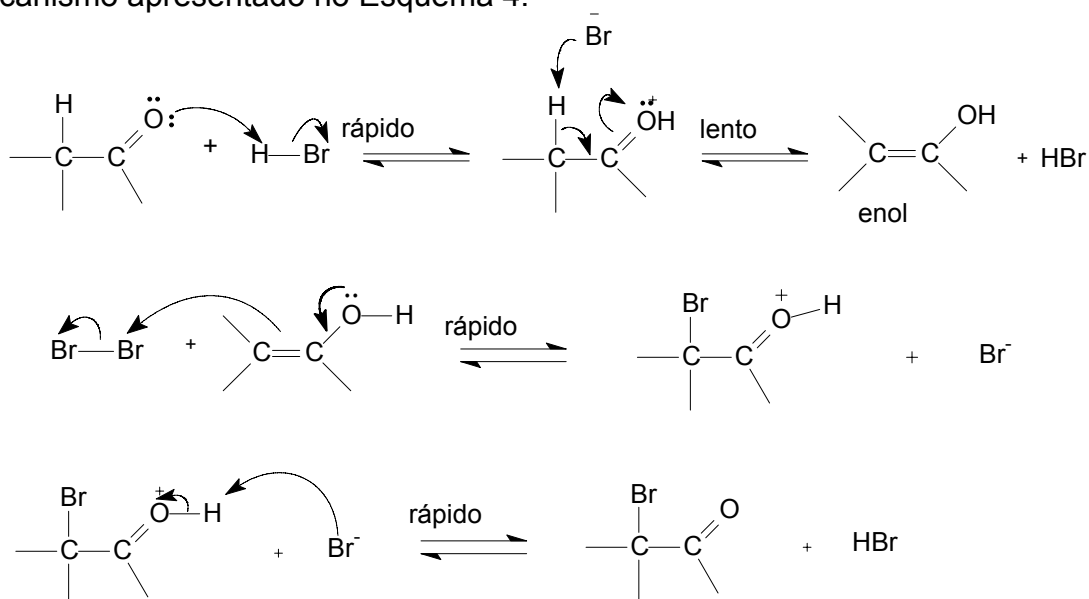
3.2. Síntese das α,α' -dialocetonas 19 e 20

O preparo desses compostos ocorreu prontamente a partir da bromação das cetonas alifáticas pentan-3-ona e heptan-4-ona, em solução aquosa de HBr 48% m/v, com dois equivalentes de bromo. O bromo era rapidamente consumido à medida que as gotas entravam em contato com a solução onde se encontrava a cetona alifática.

Como no preparo das cetonas cíclicas, a reação ocorreu em banho de gelo devido ao excesso de HBr liberado e novamente através de CCD pode-se verificar o término da reação. Foi possível observar também duas novas manchas: uma referente ao composto meso e outra referente à mistura racêmica.

As cetonas que possuem um átomo de hidrogênio α reagem imediatamente com os halogênios através de reação de substituição. As velocidades destas reações aumentam quando ácidos ou bases são adicionados. Este comportamento das cetonas pode ser explicado pela acidez dos átomos de hidrogênio α pela tendência das cetonas para formar enóis (COSTA *et al.*, 2003).

Na presença de ácidos, a halogenação ocorre pela lenta formação de um enol, seguida pela rápida reação do mesmo com o halogênio, conforme mecanismo apresentado no Esquema 4.



Esquema 4 - Mecanismo para halogenação de cetonas catalisada por ácido (COSTA *et al.*, 2003).

A caracterização dos compostos **19** e **20** foi realizada pela análise dos espectros no infravermelho, de RMN de ^1H e ^{13}C e espectrometria de massas. Uma vez que os dois compostos são bastante similares, será discutida apenas a caracterização do composto **20**.

No espectro no IV do composto **20** (Figura 5), é possível observar uma banda de absorção intensa em 1721 cm^{-1} referente ao estiramento da carbonila, estando este sinal deslocado para maior número de onda em relação à cetona devido à presença dos átomos de bromo que são fortemente retiradores de elétrons (BARBOSA, 2007).

No espectro de RMN de ^1H (Figura 6) observou-se a duplicação de sinais referentes ao composto *meso* e à mistura racêmica. O duplo duplete em δ_{H} 4,52 e o tripleto em δ_{H} 4,65 são referentes aos átomos de hidrogênios α do composto *meso* e da mistura racêmica, respectivamente. Os tripletos em δ_{H} 1,03 e 1,07 são referentes aos átomos de hidrogênios metílicos. Os átomos de hidrogênio ligados ao carbono β apresentam-se como multipletos em δ_{H} 1,91 – 2,05 e 2,08 – 2,25.

A duplicação de sinais também foi observada no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 7). Os sinais para os carbonos α apresentam maior valor de deslocamento químico (δ_{C} 51,91 e 52,51), seguidos pelos átomos de carbonos β (δ_{C} 26,24 e 28,37), e os átomos de carbono metílicos (δ_{C} 12,13 e 12,34). Isso se deve à proximidade ao átomo de bromo. Os sinais para as duas carbonilas foram observados em δ_{C} 197,85 e 204,46.

No espectro de massas (Figura 8) observou-se a presença dos íons $[\text{M}^+]$, $[\text{M}+2]$ e $[\text{M}+4]$ com intensidades relativas de 0,6, 1,1 e 0,4%, respectivamente. Esses sinais estão de acordo com a presença de dois átomos de bromo na molécula, devido às abundâncias relativas dos isótopos de ^{79}Br e ^{81}Br .

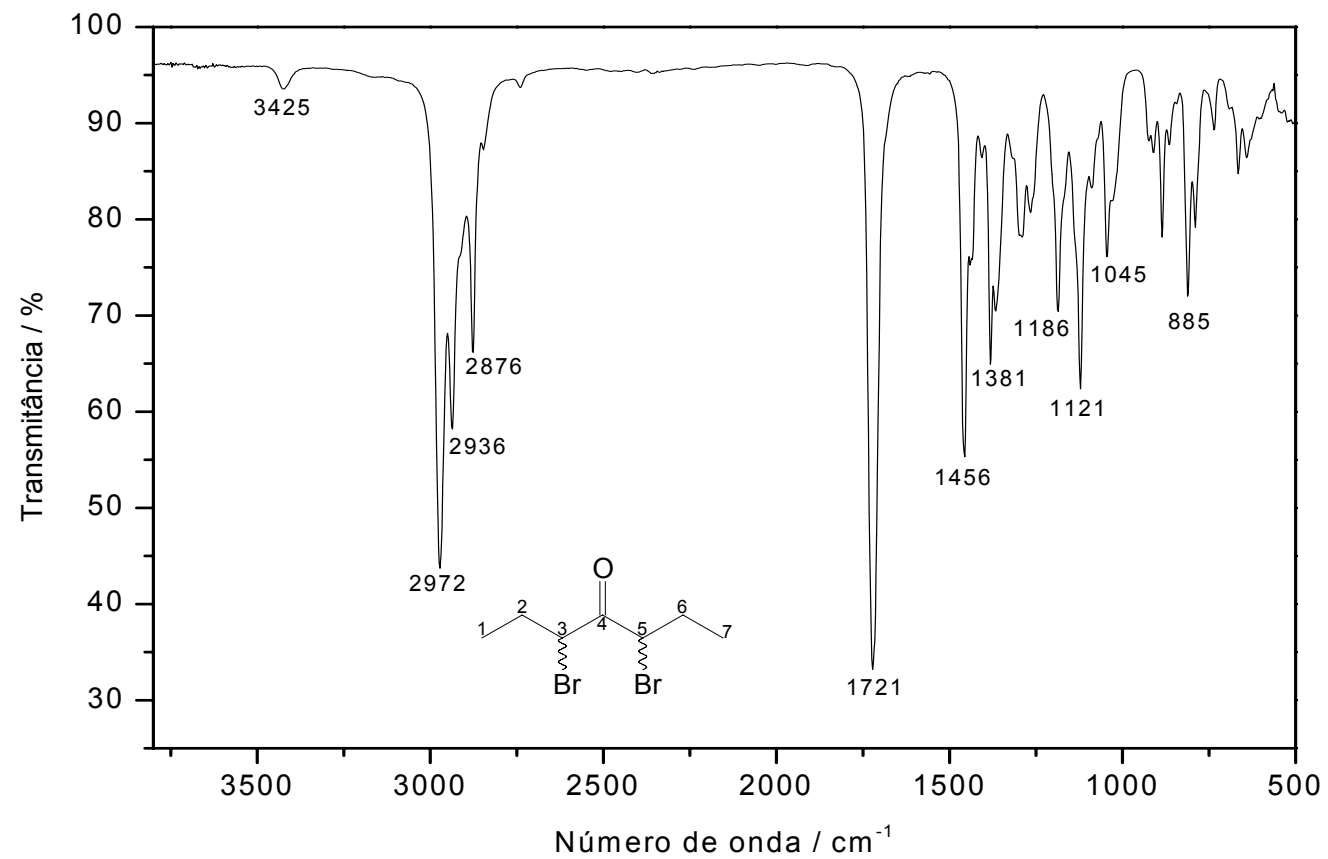


Figura 5 - Espectro no infravermelho (IV) do composto **20**.

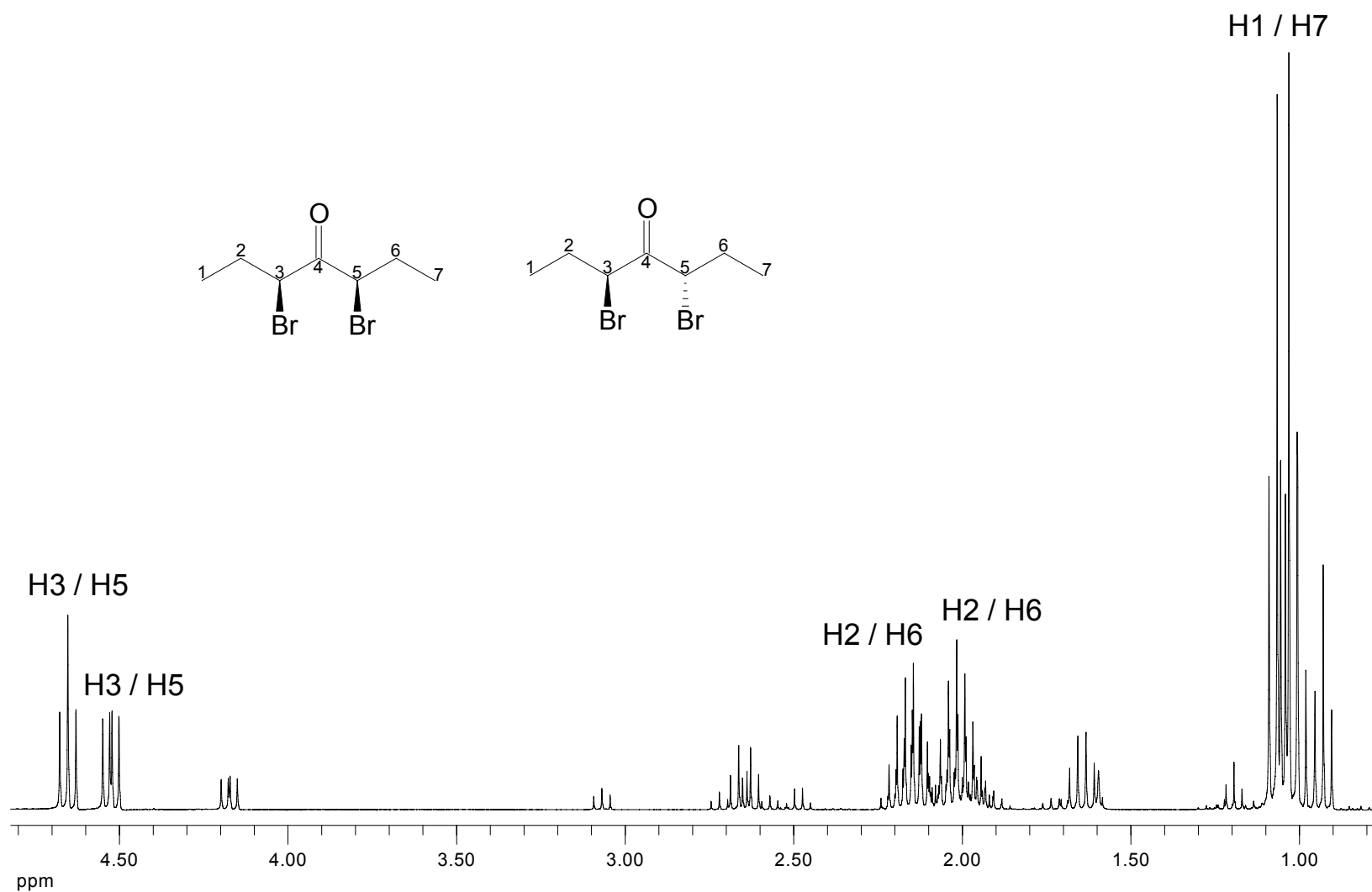


Figura 6 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **20**.

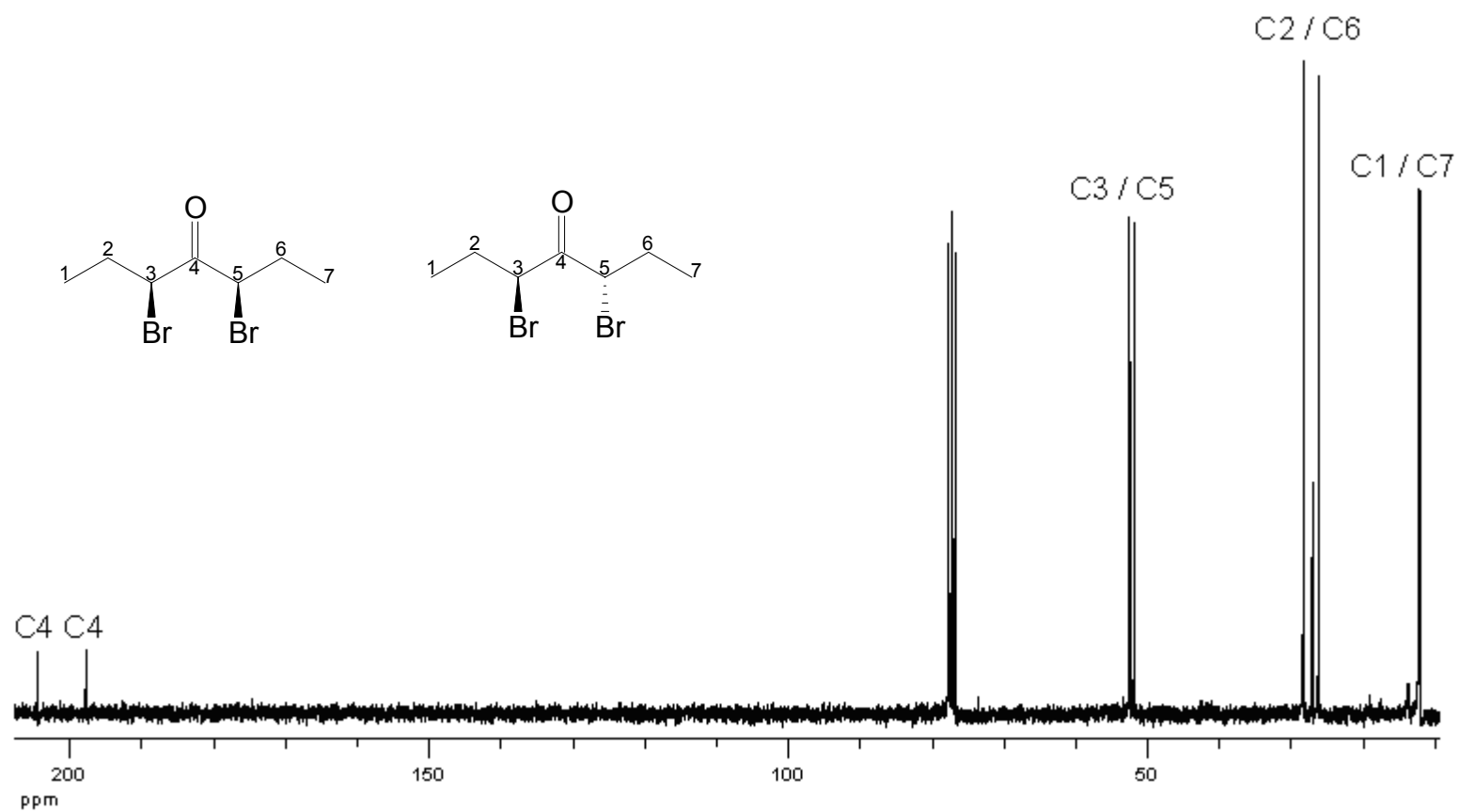


Figura 7 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **20**.

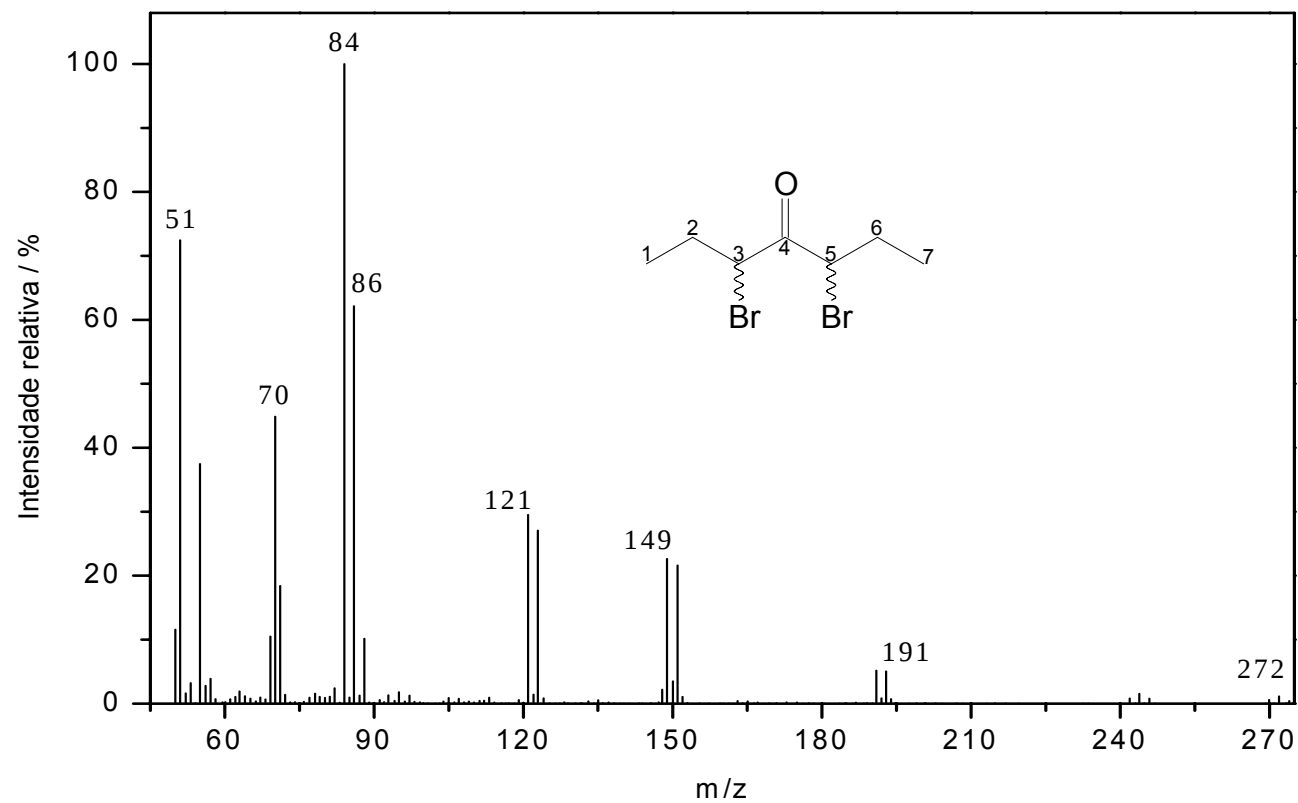
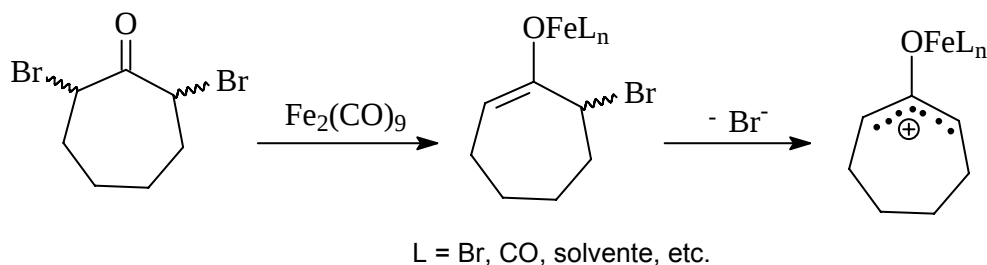


Figura 8 - Espectro de massas do composto **20**.

3.3. Síntese dos cicloadutos 21-26

Para a síntese dos cicloadutos **21-26**, utilizou-se a reação de cicloadição [4+3] entre um cátion oxialílico (fonte de três carbonos) e um dieno (unidade com quatro carbonos). O cátion oxialílico foi gerado *in situ* a partir da reação da 2,6-dibromocicloexanona **[17]** e da 2,7-dibromocicloheptanona **[18]** com diferrononacarbonil ($\text{Fe}_2(\text{CO})_9$), em tolueno anidro, conforme descrito por NOYORI e colaboradores (1978).

A formação do cátion oxialílico a partir da cetona cíclica está representado no Esquema 5.

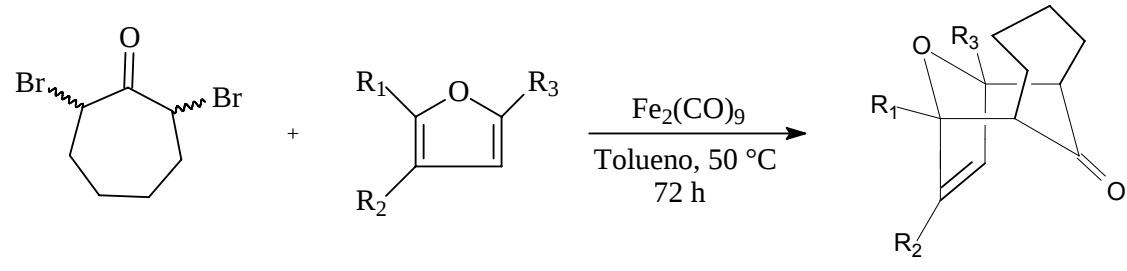


Esquema 5 - Formação do cátion oxialílico.

A reação de cicloadição com a 2,6-dibromocicloexanona **[17]** foi realizada, porém o produto formado degradou-se rapidamente, não sendo possível caracterizá-lo pelos métodos espectroscópicos e espectrométricos.

Conforme mostrado na Tabela 7, vários cicloadutos foram sintetizados via reação de cicloadição [4+3] entre a 2,7-dibromocicloheptanona **[18]** e diferentes furanos.

Tabela 7 - Cicloadutos sintetizados

				
[18]	[21]-[26]			
R ₁	R ₂	R ₃	Produto	Rendimento (%)
H	H	H	[21]	48
CH ₃	H	H	[22]	37
CH ₂ CH ₃	H	H	[23]	31
CH ₃	CH ₃	H	[24]	37
CH ₃	H	CH ₃	[25]	27
(CO)CH ₃	H	H	[26]	6

Os rendimentos obtidos nessas reações estão de acordo com a literatura. NOYORI e colaboradores (1978) sintetizaram **21** obtendo 52% de rendimento. A reação entre a 2,6-dibromociclohexanona **[17]** e o furano, descrita na literatura, forneceu o cicloaduto correspondente com 35% de rendimento (NOYORI, 1978).

Os resultados obtidos mostraram que a natureza dos substituintes no anel furânico influencia o rendimento das reações, devido à dificuldade de aproximação do cátion oxialílico com o furano. O baixo rendimento obtido no preparo do composto **26** (6%) pode ser atribuído à instabilidade alcançada no estado de transição da reação, em decorrência da utilização do 2-acetilfurano, que é um dieno substituído com grupo retirador de elétrons (-COMe), e que causa impedimento espacial à formação do estado de transição.

De acordo com MONTÃNA *et al.* (1997), que estudaram a influência de fatores espaciais e eletrônicos de furanos substituídos em C-2 sobre o rendimento das reações de cicloadição [4+3], a presença de grupos retiradores de elétrons no furano também diminui o rendimento das reações.

Observou-se também que furanos substituídos em outras posições resultaram em menores rendimentos das reações. Isso ocorreu no preparo dos

compostos **22**, **23**, **24** e **25**, que foram obtidos com rendimentos de 37%, 31%, 37% e 27%, respectivamente. O melhor resultado foi obtido para a reação envolvendo o furano, dieno não substituído, que forneceu o triciclo **21** obtido em 48% de rendimento (Tabela 7).

Em todas as reações de cicloadição, os cicloadutos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e caracterizados por espectroscopia no infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C , experimentos bidimensionais de RMN (COSY, HETCOR) e espectrometria de massas.

Os espectros obtidos para os cicloadutos sintetizados apresentaram grande semelhança entre si; as únicas variações observadas se referem aos substituintes de cada furano inicialmente utilizado nas reações de cicloadição. Portanto, a discussão feita a seguir é baseada nos dados do composto **23**, considerando que a discussão dos demais compostos é acrescida da presença de substituintes em posições diferentes na molécula.

A caracterização estrutural do composto **23** foi feita inicialmente, pela análise de seu espectro no infravermelho (Figura 9), que apresentou uma banda de absorção em 3078 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ e outra em 1708 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação da carbonila (C=O), agora em número de ondas menor que o da cetona de partida **18**.

O espectro de RMN de ^1H de **23** (Figura 10) apresentou tripletos em δ_{H} 0,93, relativo à H-14, e em δ_{H} 4,68 ($J_{5,4}=J_{5,6}= 1,8\text{ Hz}$) relativo a H-5. Esse espectro apresentou ainda um duplete em δ_{H} 6,10 ($J_{3,4}= 6,0\text{ Hz}$), relativo a H-3 e um duplete duplo em δ_{H} 6,22 ($J_{4,3}= 6,0\text{ Hz}$, $J_{4,5}= 1,8\text{ Hz}$), relativo a H-4. Os demais sinais se apresentaram como multipletos e as atribuições foram confirmadas com base nas informações fornecidas pelos mapas de contornos COSY e HETCOR, devido à proximidade dos deslocamentos químicos desses sinais.

No mapa de contornos COSY (Figura 11) podemos observar claramente a correlação entre os sinais dos hidrogênios H-4/H-3; H-4/H-5 e também entre H-5/H-6.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 12), observou-se que os carbonos C-3 e C-4 (δ_{C} 136,72 e 134,07, respectivamente) estão em uma região de menor blindagem eletrônica do espectro, em relação aos carbonos C-2 e C-5

(δ_c 88,88 e 83,65, respectivamente), e estes menos blindados que C-1 e C-6 (δ_c 56,64 e 53,08, respectivamente), devido à proximidade de grupos retiradores de elétrons. Ainda assim, para cada par citado anteriormente, observam-se sinais próximos, o que pode tornar a atribuição um pouco imprecisa. Dessa forma, os sinais referentes a esses pares e aos demais sinais de carbono só puderam ser elucidados de forma segura com a interpretação do mapa de contornos HETCOR dessa molécula, como é mostrado na Figura 13.

Nos espectros de massas dos compostos sintetizados **21-26**, não foram observados sinais em comum que tivessem intensidade significativa. Portanto, as diferentes estruturas, apesar de similares, sofrem diferentes fragmentações de acordo com os substituintes do furano usado como precursor do biciclo.

No espectro de massas de **23** (Figura 14), foram observados os picos referentes ao íon molecular em m/z 206; o pico base em m/z 110, além de outros fragmentos intensos em m/z 81, m/z 55 e m/z 41, também foram observados.

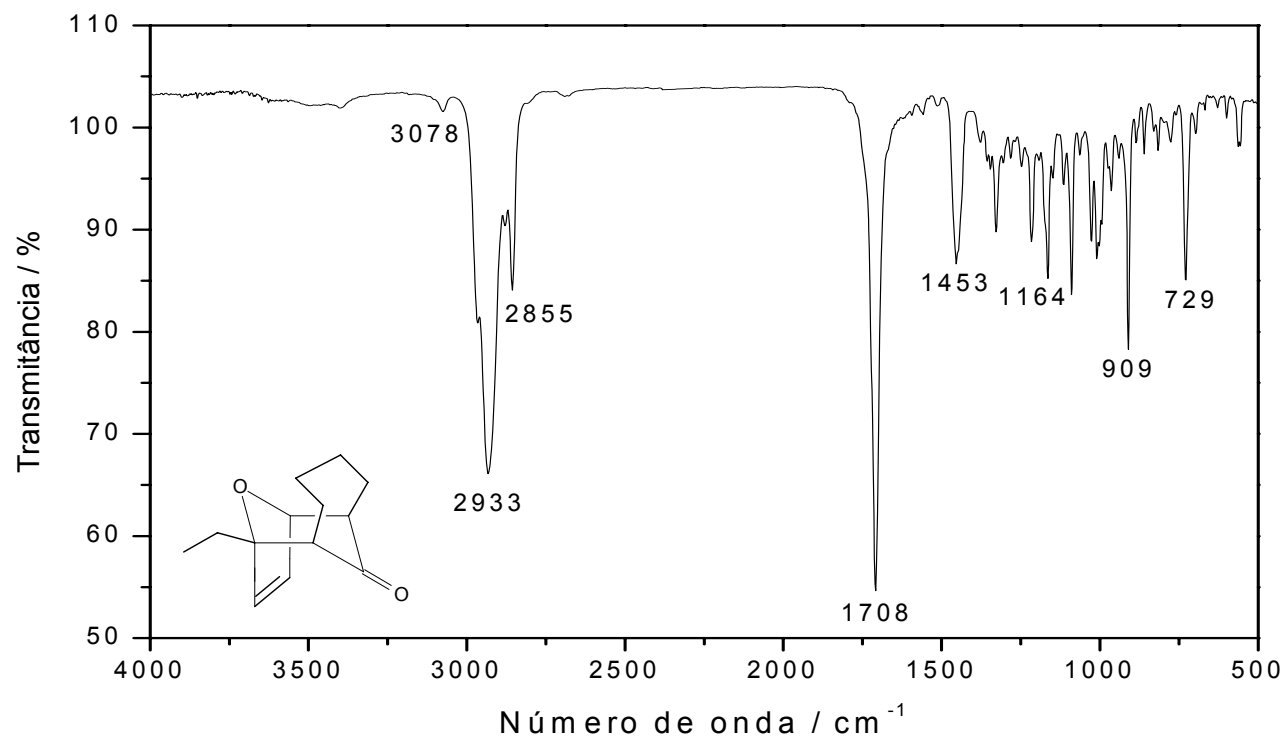


Figura 9 - Espectro no infravermelho (IV) do composto **23**.

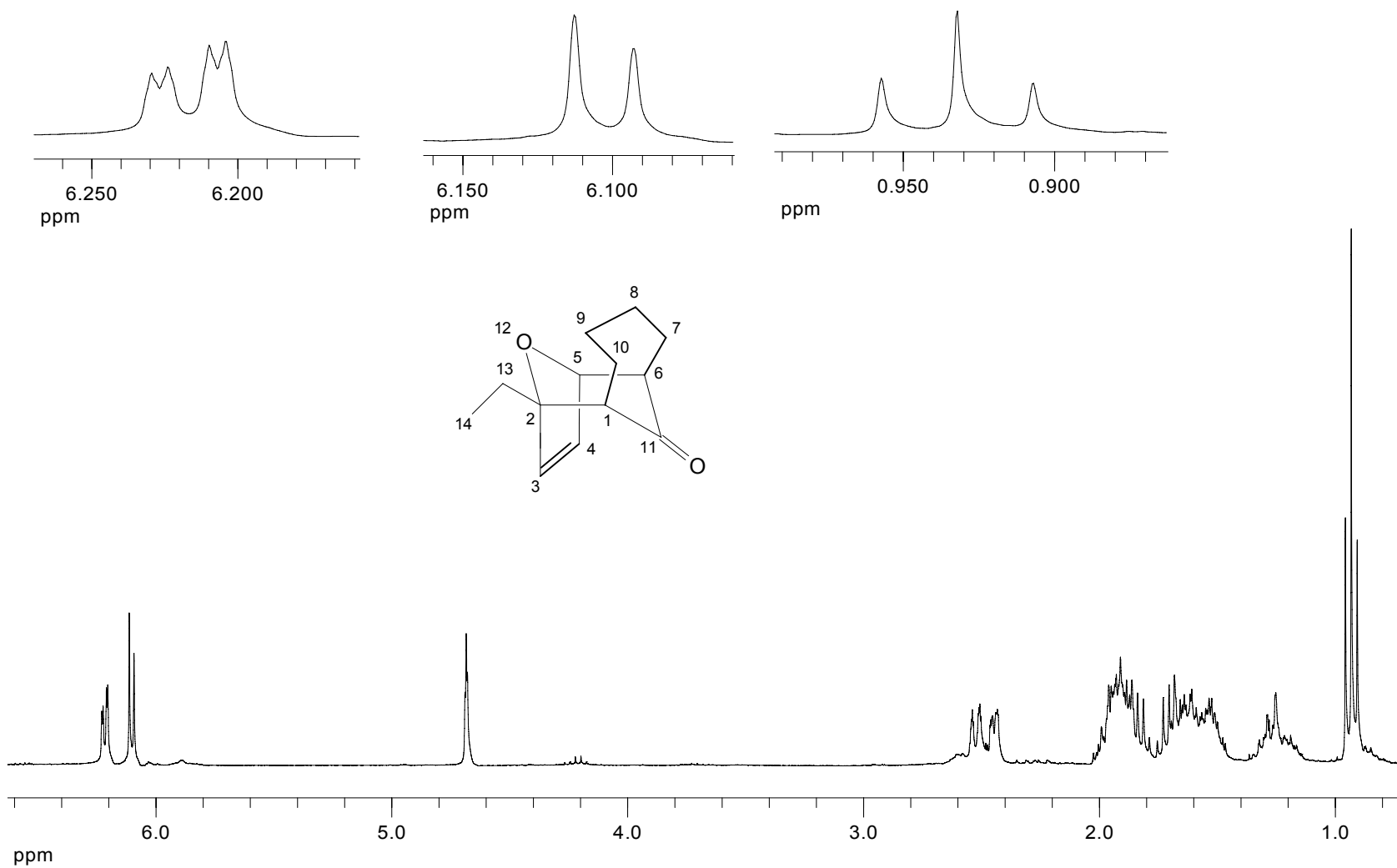


Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **23**.

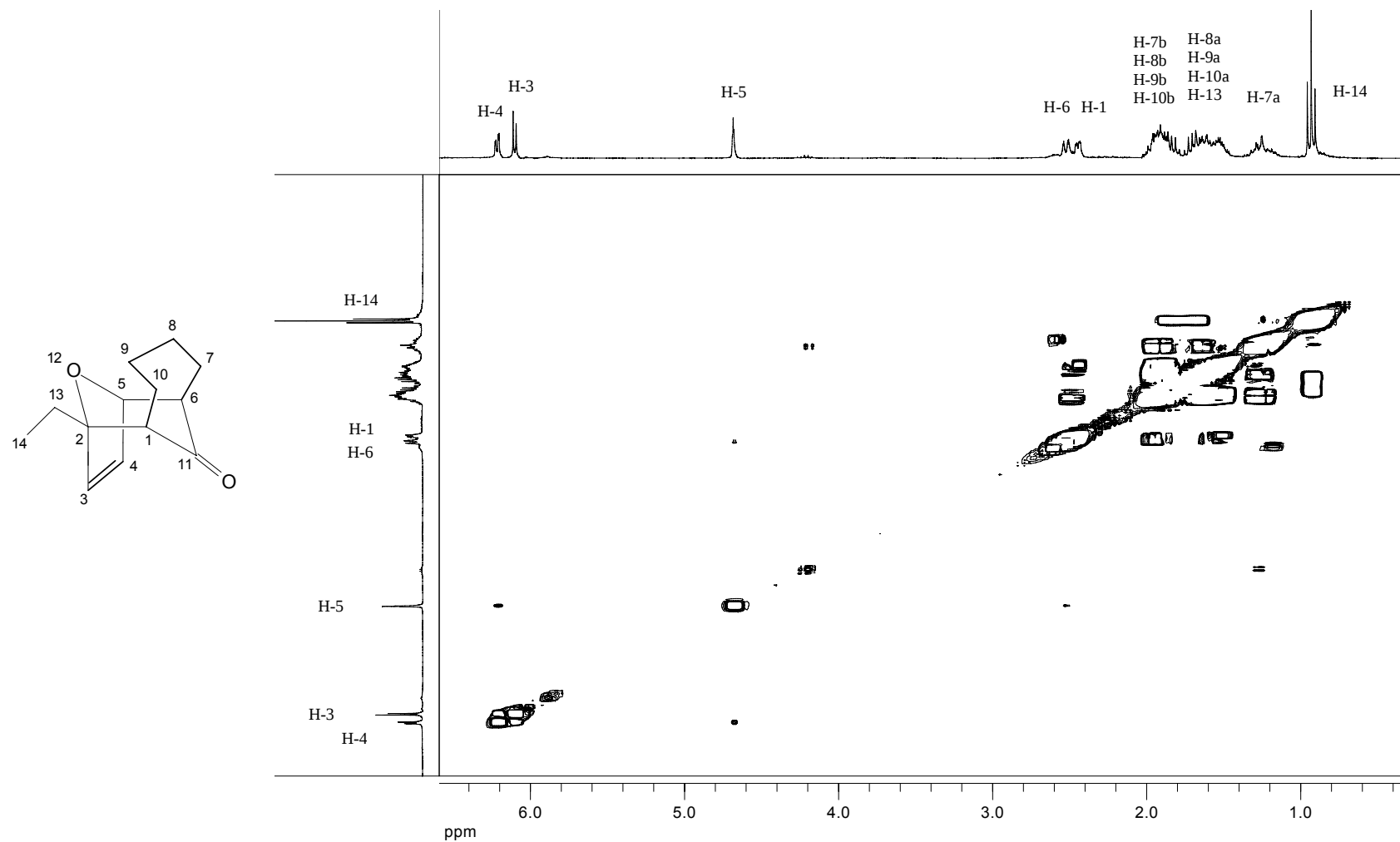


Figura 11 - Mapa de contornos COSY do composto **23**.

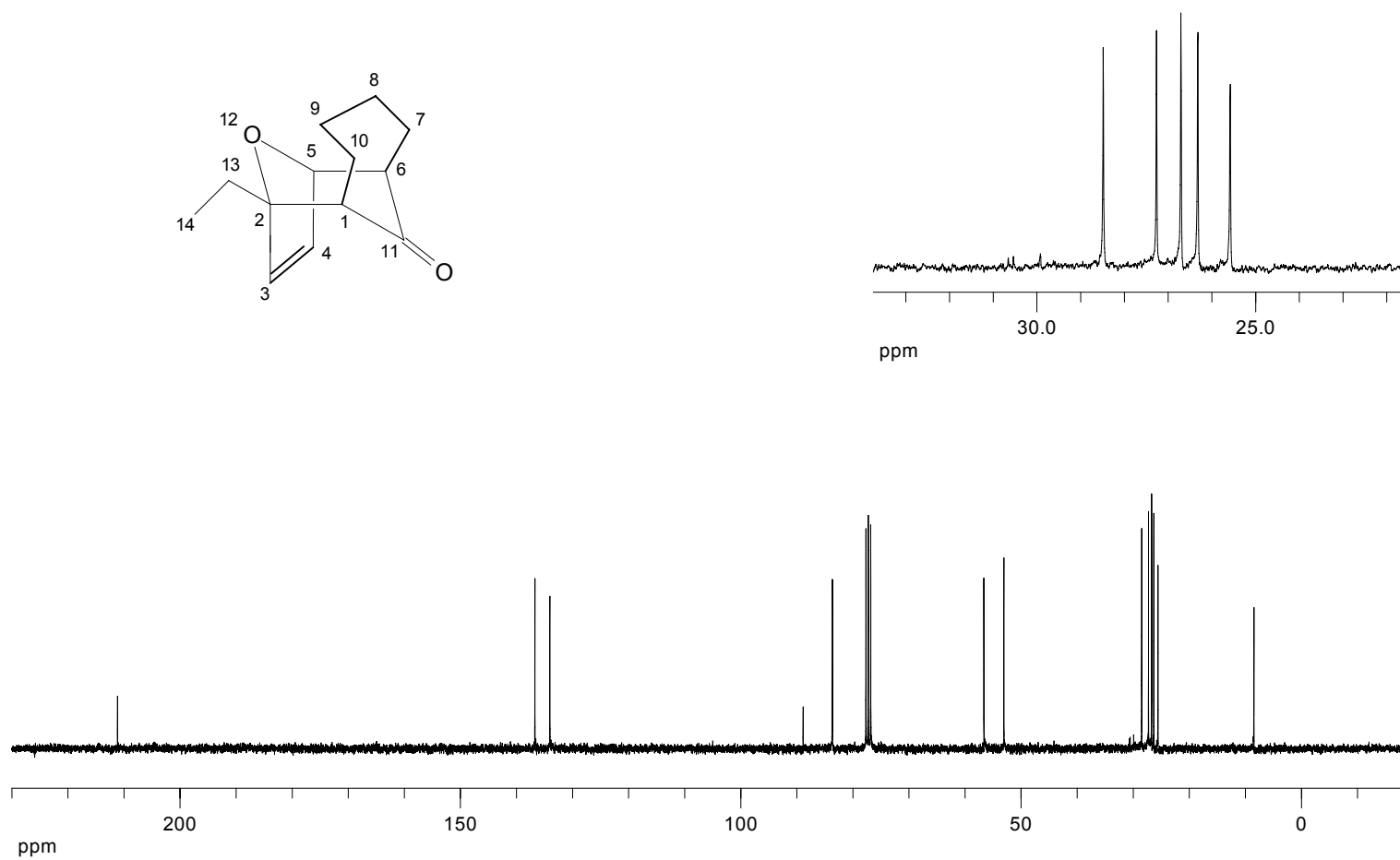


Figura 12 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **23**.

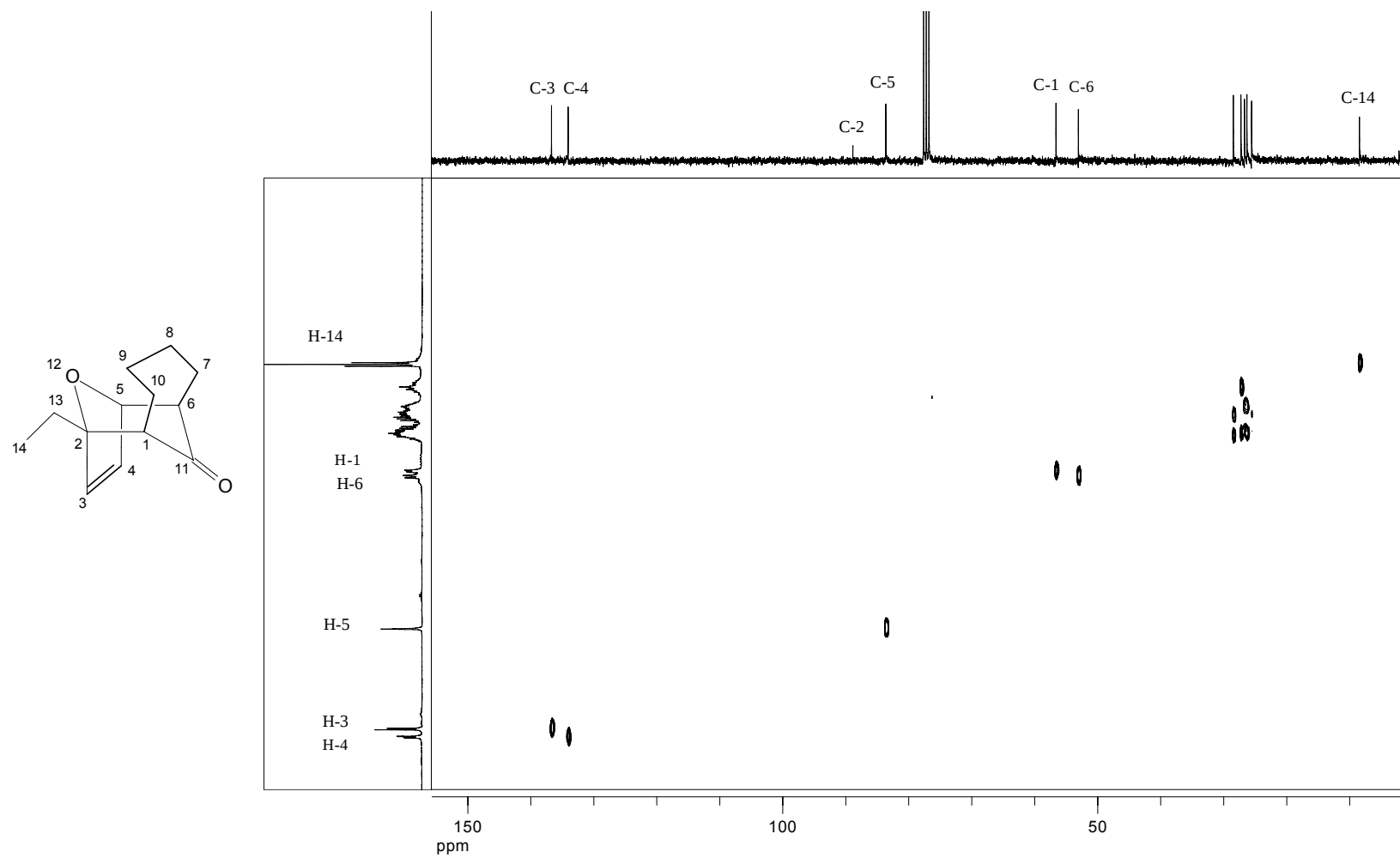


Figura 13 - Mapa de contornos HETCOR do composto 23.

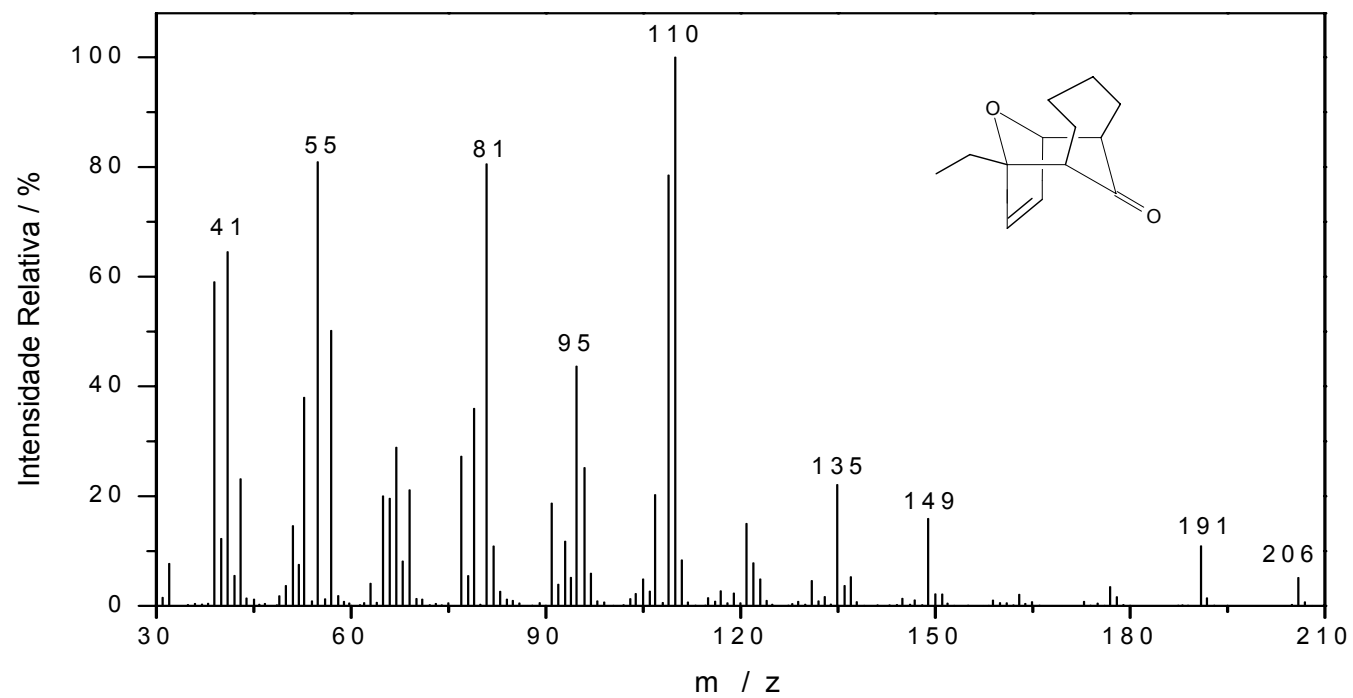


Figura 14 - Espectro de massas do composto **23**.

3.4. Síntese dos cicloadutos 27 e 28

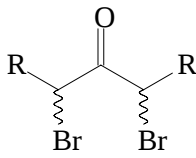
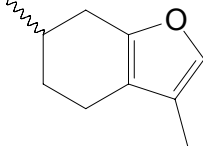
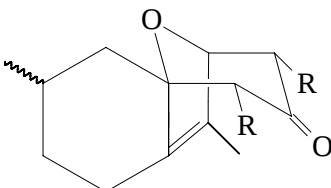
Paralelamente à obtenção de cicloadutos provenientes da reação de cicloadição [4+3] utilizando halocetonas cíclicas, foi realizada também a reação com halocetonas alifáticas **19** e **20**, e o mentofurano [**15**], disponível comercialmente.

Essa proposta fundamenta-se em dados de modelagem molecular (resultados não publicados) obtidos pelo Dr. Fyaz Ismail (Liverpool John Moores University) que demonstraram que o log P de ozonídeos provenientes de cicloadutos sintetizados a partir do mentofurano [**15**] são próximos ao da artemisinina, substância de comprovada fitotoxicidade. Uma vez que o parâmetro log P é impactante sobre a atividade biológica de fármacos e agroquímicos, vislumbrou-se a possibilidade do desenvolvimento de novas fitotoxinas com base nesta informação.

Diante disso, foi feita a síntese dos cicloadutos **27** e **28**, utilizando-se a reação de cicloadição [4+3] entre um cátion oxialílico (fonte de três carbonos) e um dieno (unidade com quatro carbonos). O cátion oxialílico foi gerado *in situ* quando α, α' -dialocetonas alifáticas **19** e **20** foram tratadas com NaI e cobre, em acetonitrila anidra, conforme descrito por ASHCROFT e HOFFMANN (1978).

A Tabela 8 apresenta os cicloadutos sintetizados e os rendimentos obtidos.

Tabela 8: Cicloadutos sintetizados

 [19-20]	+	 [15]	$\xrightarrow[\substack{0\text{ }^{\circ}\text{C, 30 min} \\ 25\text{ }^{\circ}\text{C, 18h}}]{\text{NaI, Cu, CH}_3\text{CN}}$	 [27-28]
R	Produto	Rendimento (%)		
CH ₃	[27]	70		
CH ₂ CH ₃	[28]	74		

Neste processo de cicloadição, há o deslocamento do íon brometo pelo íon iodeto, que ocorre rapidamente, levando à precipitação de NaBr, insolúvel

em acetonitrila. Em seguida, ocorre uma remoção redutiva de um átomo de iodo pelo iodeto, formando iodo molecular, que é capturado pelo cobre. Subseqüentemente, ocorre a eliminação de um íon iodeto, resultando na formação do cátion oxialílico. O mecanismo dessa reação está apresentado na Figura 15 (DEMUNER *et al.*, 1997).

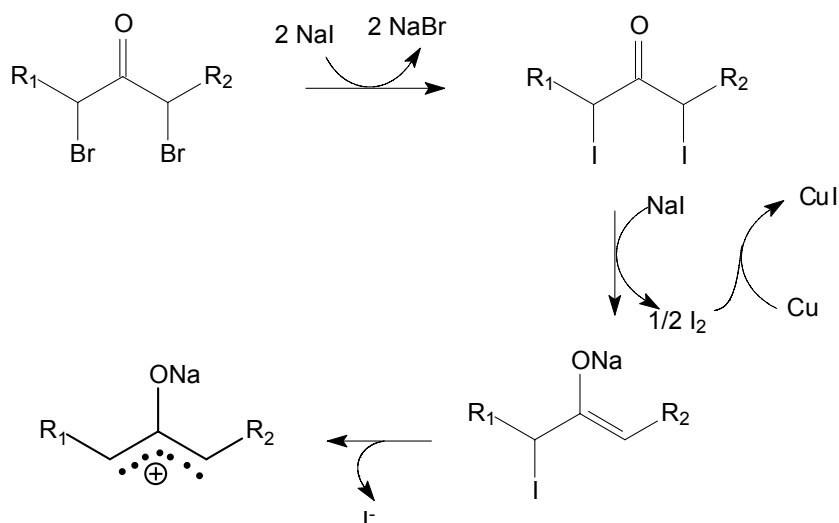
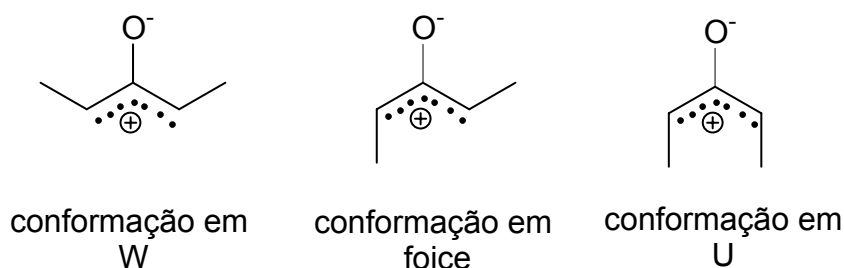


Figura 15 – Formação do cátion oxialílico a partir de α, α' -halocetonas alifáticas.

Segundo Hoffmann (1973), os cátions oxialílicos podem se apresentar nas conformações em W, U ou foice, sendo a conformação em W mais estável e, portanto predominante.



Uma vez formado o cátion oxialílico, este reage com 1,3-dienos, como por exemplo, o mentofurano [15], resultando no respectivo cicloaduto, que pode ser obtido como dois isômeros (Figura 16), dependendo da contribuição de cada estado de transição (compacto ou estendido) para o mecanismo da cicloadição (DEMUNER *et al.*, 1997).

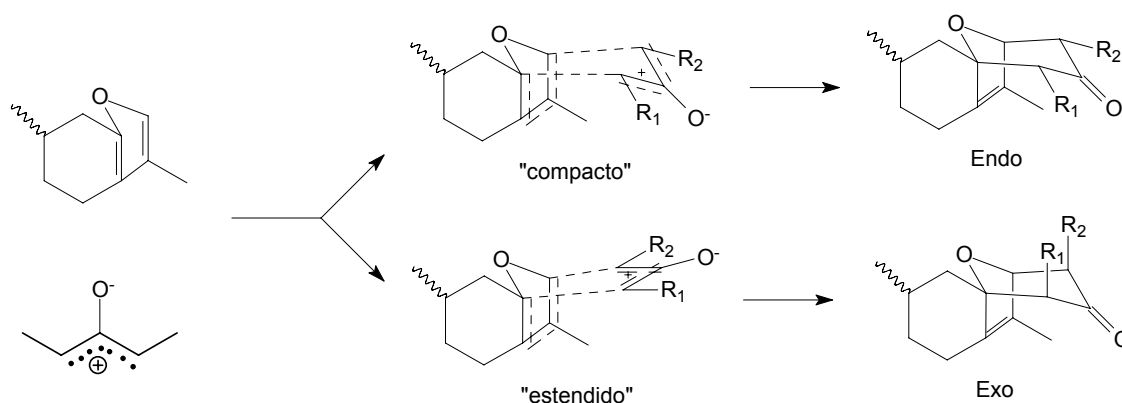


Figura 16 – Contribuição dos estados de transição “compacto” ou “estendido” para a formação do cicloaduto.

A reação na qual foram obtidos os compostos **27** e **28** apresentou alta seletividade *sin/anti* e *endo/exo*. A alta estereosseletividade *sin* pode ser explicada com base na adoção preferencial da conformação “W” pelo cátion oxialílico e o mecanismo sincronizado da reação de cicloadição. A formação preferencial dos isômeros *endo* pode ser devida ao fato de que a aproximação “estendida”, conduzindo à formação do produto *exo*, é desestabilizada pela repulsão espacial dos grupos metil do cátion oxialílico com o furano e seus substituintes (MONTAÑA e GRIMA, 2002).

Uma análise importante a respeito da formação dos produtos *endo* ou *exo* é o valor da constante de acoplamento vicinal J para os hidrogênios nas posições 2 e 4 dos cicloadutos. De acordo com VINTER e HOFFMANN (1974), as constantes de acoplamento vicinal no 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona possuem valores conforme apresentado na Figura 17.

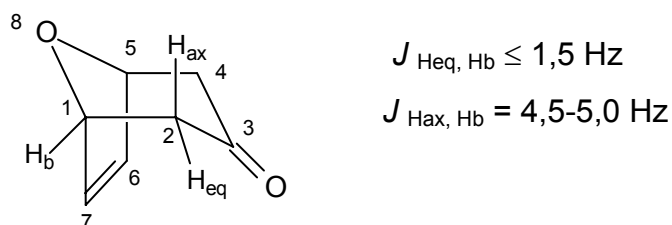


Figura 17 – Valores das constantes de acoplamento vicinal para o 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-ona.

De acordo com MONTAÑA e colaboradores (1997), a estrutura dos oxabícclos tem poucos graus de conformações livres e as estruturas *endo* ou *exo* podem ser diferenciadas com base na constante de acoplamento entre os átomos de hidrogênio H-4 e H-5. No isômero *endo* tem-se $J_{4,5} = 4,5-5,0$ Hz, enquanto no isômero *exo* $J_{4,5} \leq 1,5$ Hz. A diferença entre essas constantes de acoplamento é devido aos diferentes valores de ângulo diedro entre os átomos de hidrogênio H-4 e H-5. Para o diastereoisômero *exo* o ângulo diedro H4-C4-C5-H5 é de aproximadamente 90° e para o *endo* é de aproximadamente 45° conforme apresentado na projeção de Newman (Figura 18).

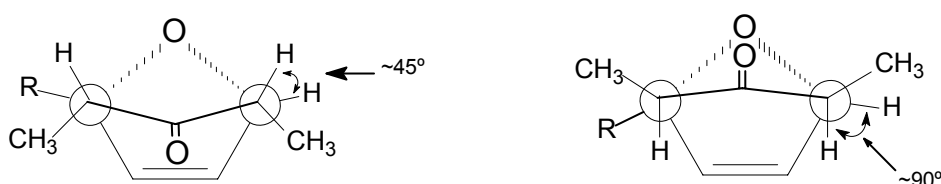


Figura 18 - Projeção de Newman para os diastereoisômeros *endo* e *exo* análogos ao 8-oxabíclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona.

A análise do valor da constante de acoplamento vicinal (J) entre os átomos de hidrogênio identificados como H-1 e H-11 dos cicloadutos obtidos revelaram a presença apenas do isômero *endo*. Os valores variaram entre 4,5 e 4,8 Hz, o que comprova mais uma vez a síntese de produtos passando pelo estado de transição mais estável, que resultou em cicloadutos do tipo $\alpha\alpha$.

Os dois cicloadutos obtidos se apresentaram como uma mistura de diastereoisômeros, uma vez que o mentofurano [15], disponível comercialmente, consiste em uma mistura de enantiômeros. Na síntese dos dois cicloadutos, as misturas de diastereoisômeros foram obtidas na proporção 2:1, e estes isômeros não puderam ser separados por cromatografia em coluna de sílica gel.

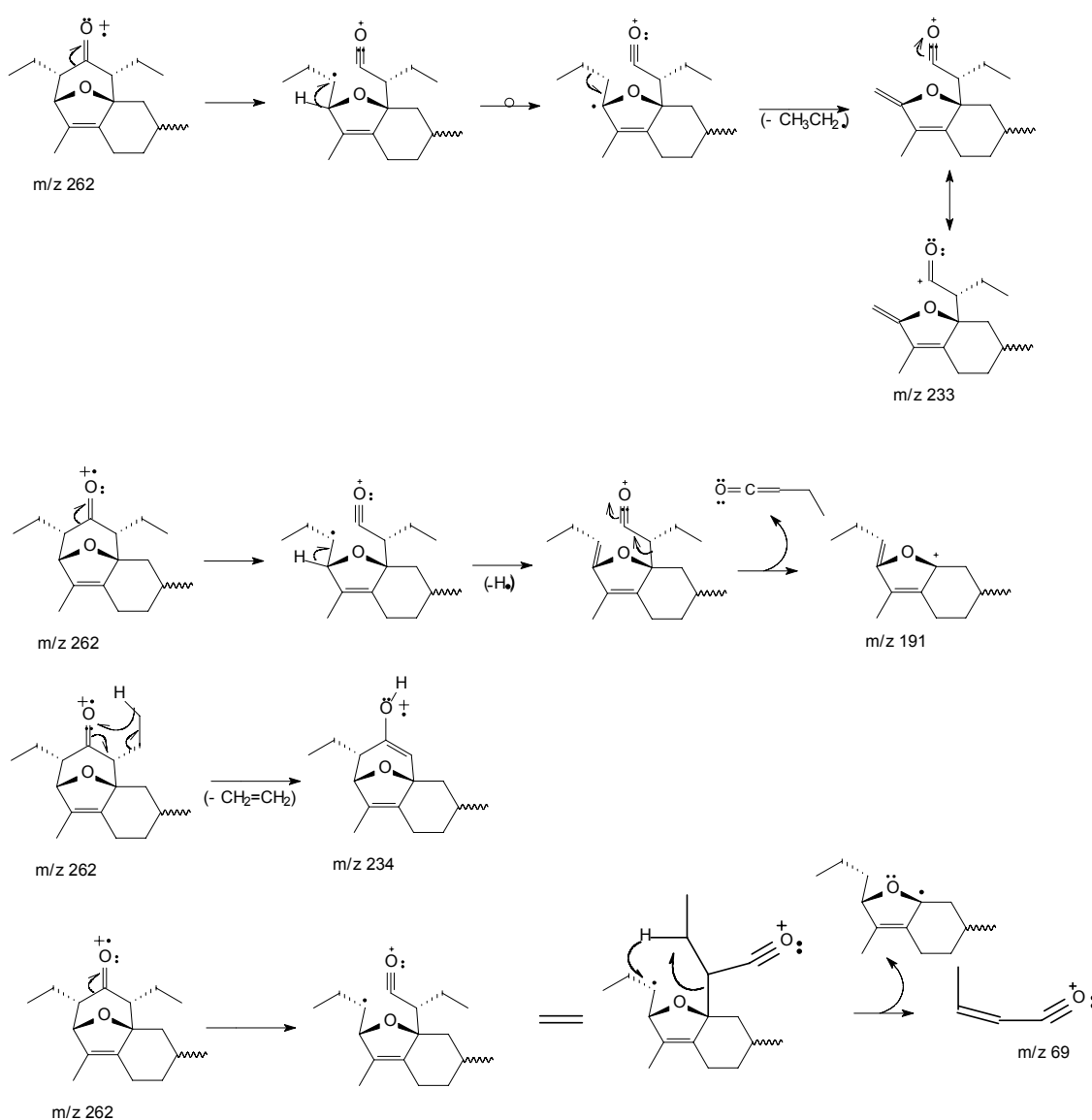
Após a síntese dos cicloadutos **27** e **28**, estes foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, espectroscopia de RMN (^1H e ^{13}C), experimentos bidimensionais de RMN (COSY, HETCOR) e espectrometria de massas. Uma vez que a estrutura dos dois compostos é muito semelhante, será discutida apenas a caracterização do composto **28**, sendo a do composto **27** feita de forma análoga.

A caracterização estrutural do composto **28** foi feita inicialmente, pela análise de seu espectro no infravermelho (Figura 19), onde foi possível observar uma banda de absorção intensa em 1707 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação do grupo carbonila (C=O), agora em número de ondas menor que o da cetona de partida **20**.

O espectro de RMN de ^1H de **28** (Figura 20) apresentou dupletos em δ_{H} 4,60 ($J_{1,11}=4,5\text{ Hz}$), relativo a H-1 e em δ_{H} 4,56 ($J_{1',11'}=4,2\text{ Hz}$), relativo a H-1'; referentes aos átomos de hidrogênios de ambos os isômeros. Através do valor da integral desses dois sinais foi possível determinar que os isômeros estão na mistura numa proporção 2:1, onde o sinal em δ_{H} 4,60 corresponde ao isômero majoritário. O espectro apresentou ainda um multiplete em δ_{H} 2,60–2,67 correspondente ao átomo de hidrogênio H-11 de ambos os isômeros. Também observou-se um multiplete em δ_{H} 0,90–1,03 referentes aos átomos de hidrogênio metílicos representados por H-14, H-16 e H-18. O sinal referente ao grupo metila H-13 apresentou deslocamentos químicos diferentes para os dois isômeros, sendo δ_{H} 1,65 para o isômero majoritário e δ_{H} 1,63 para o minoritário. A confirmação do sinal referente ao átomo de hidrogênio H-11 foi feita com base na análise do mapa de contornos COSY (Figura 21), onde pôde-se observar a correlação desse átomo de hidrogênio com os hidrogênios H-1, H-1' e H-17. As demais atribuições também foram confirmadas através da interpretação deste mapa de contornos.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 22) também pôde-se observar a presença de sinais duplicados devido aos dois estereoisômeros. Os dois sinais em δ_{C} 208,71 e 209,50, que foram atribuídos aos grupos carbonila dos isômeros majoritário e minoritário, respectivamente. Os átomos de carbono das ligações C=C também apresentaram sinais duplicados em δ_{C} 132,63 (C-2) e 138,84 (C-3) para o isômero majoritário e em δ_{C} 134,17 (C-2') e 138,84 (C-3') para o isômero minoritário. Os sinais referentes aos átomos de carbono C-8 e C-1 aparecem em δ_{C} 84,34 (C-1) e 88,64 (C-8) para o isômero majoritário e em δ_{C} 83,69 (C-1') e 90,11 (C-8') para o isômero minoritário. A confirmação da atribuição dos átomos de carbono C-1 e C-1', C-9 e C-9', C-11 e C-11' foi possível por meio da análise do mapa de contornos HETCOR (Figura 23).

A massa molecular de **28** foi confirmada pelo espectro de massas (Figura 24), onde foi observado o pico referente ao íon molecular em m/z 262, o pico base em m/z 191, relativo a um cátion terciário. O pico em m/z 233 (89%) foi atribuído a um cátion estabilizado por deslocalização de elétrons. As propostas mecanísticas para as principais fragmentações do composto **28** são apresentadas no Esquema 6.



Esquema 6 - Proposta mecanística de fragmentação para o composto **28**.

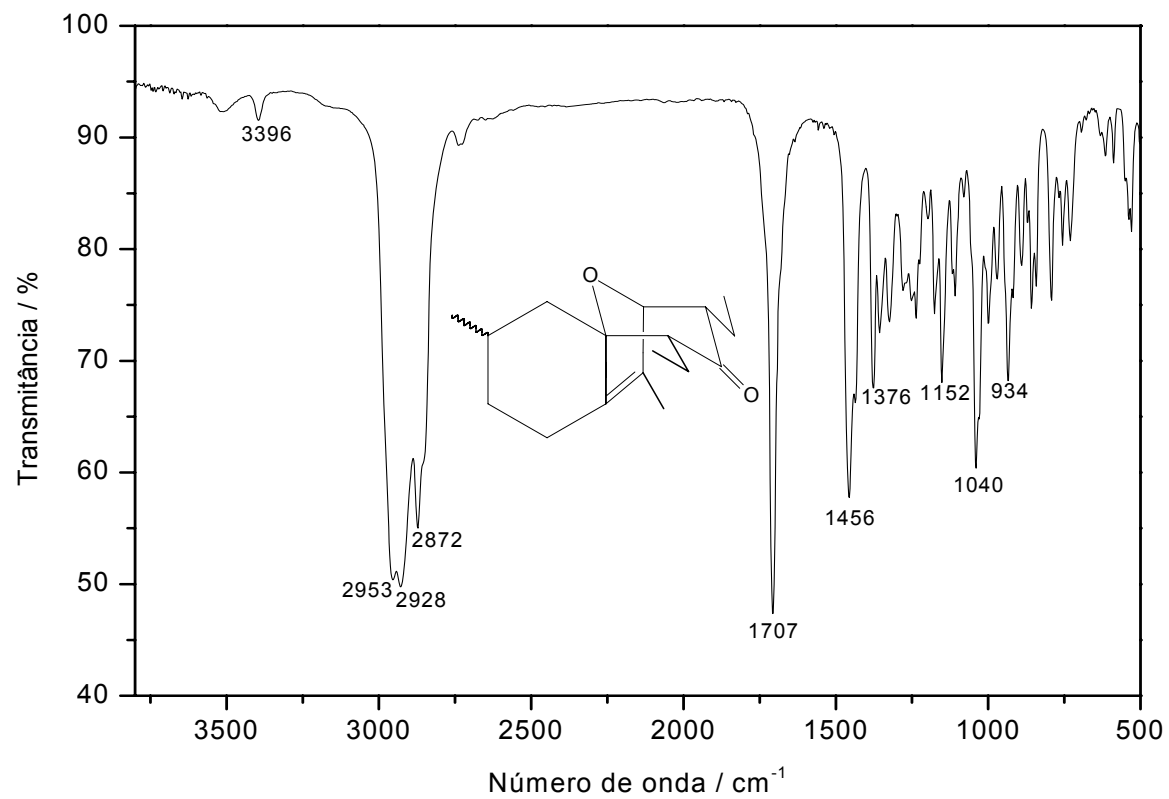


Figura 19 - Espectro no infravermelho (IV) do composto **28**.

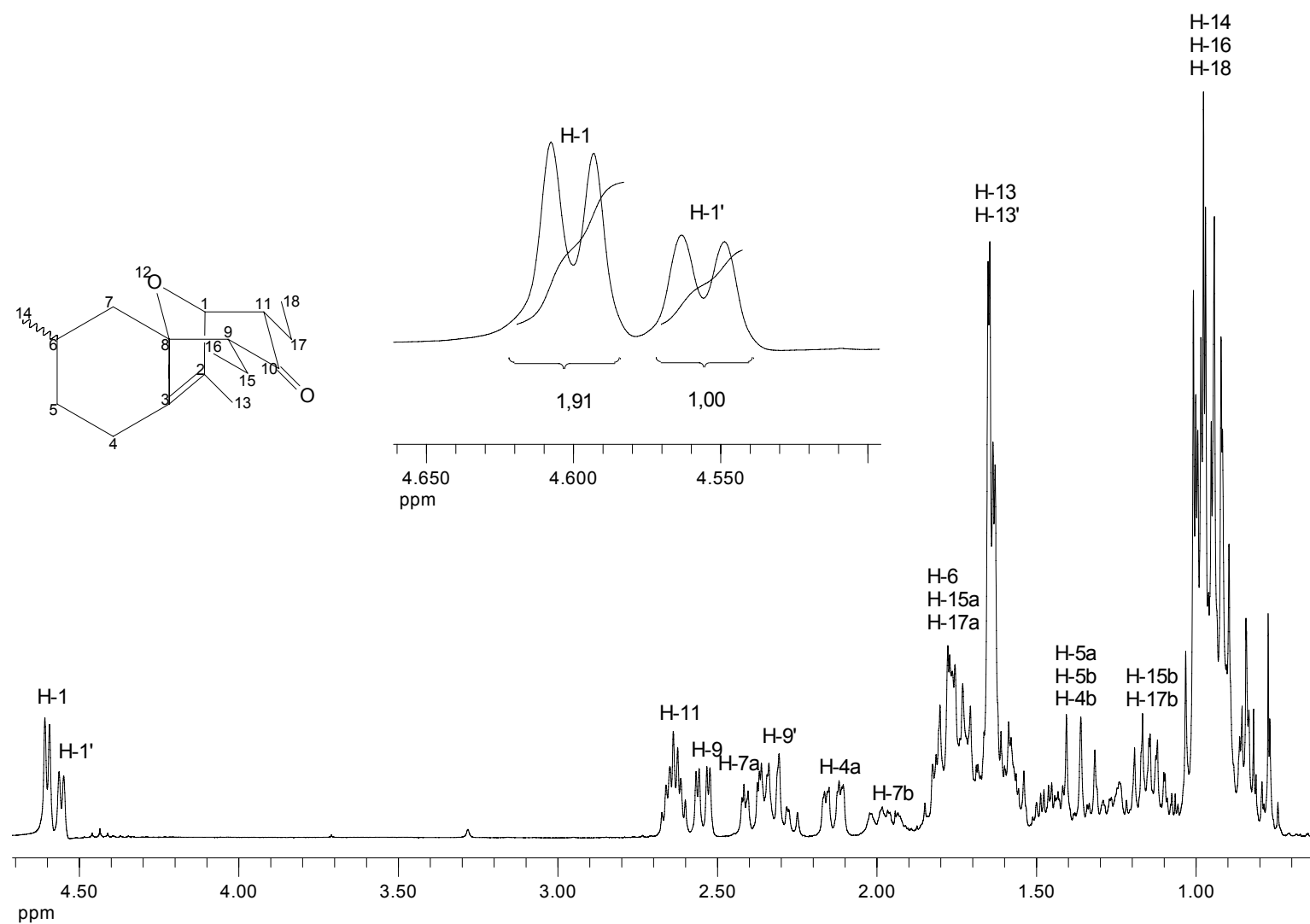


Figura 20 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **28**.

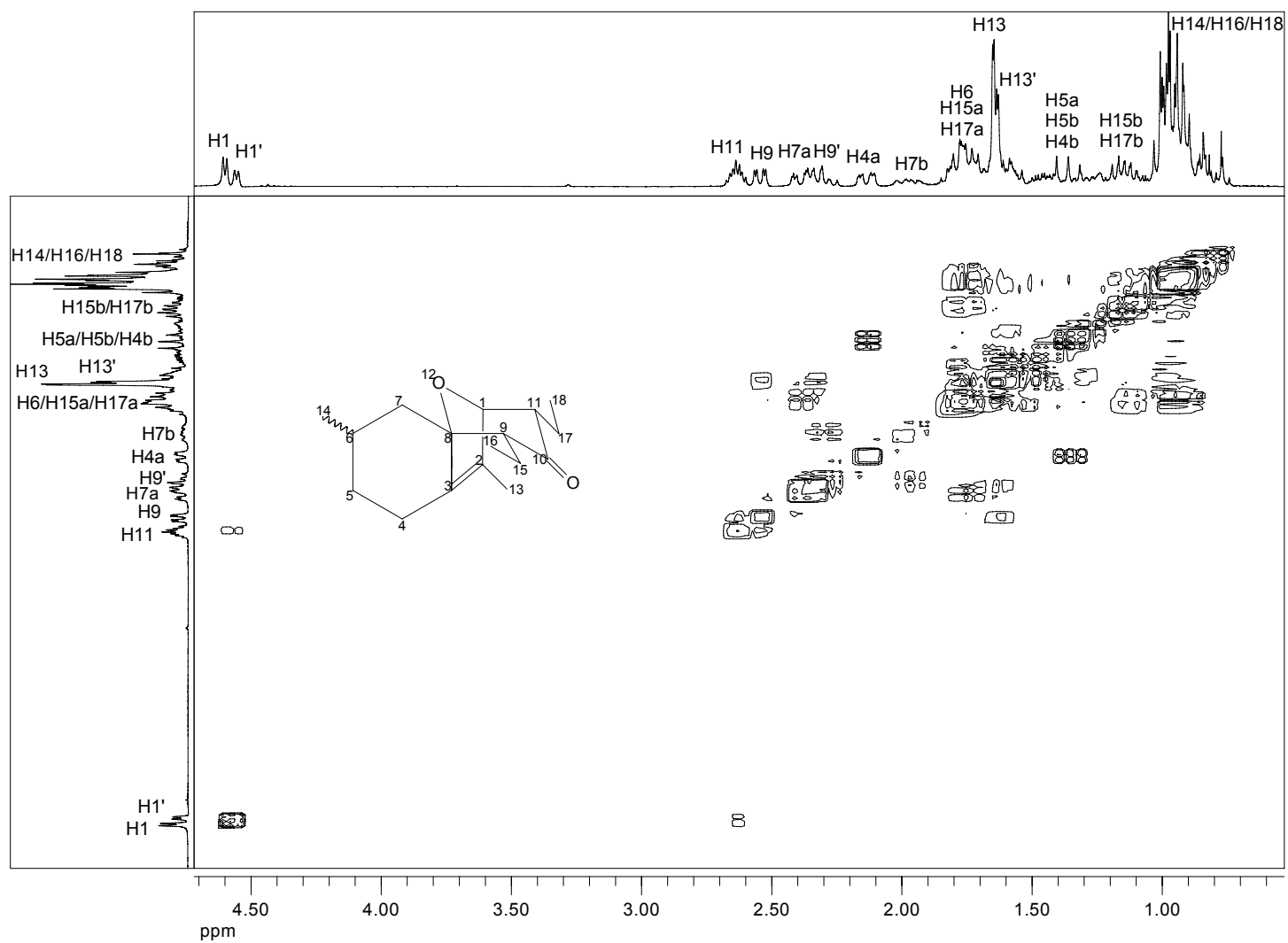


Figura 21 - Mapa de contornos COSY do composto **28**.

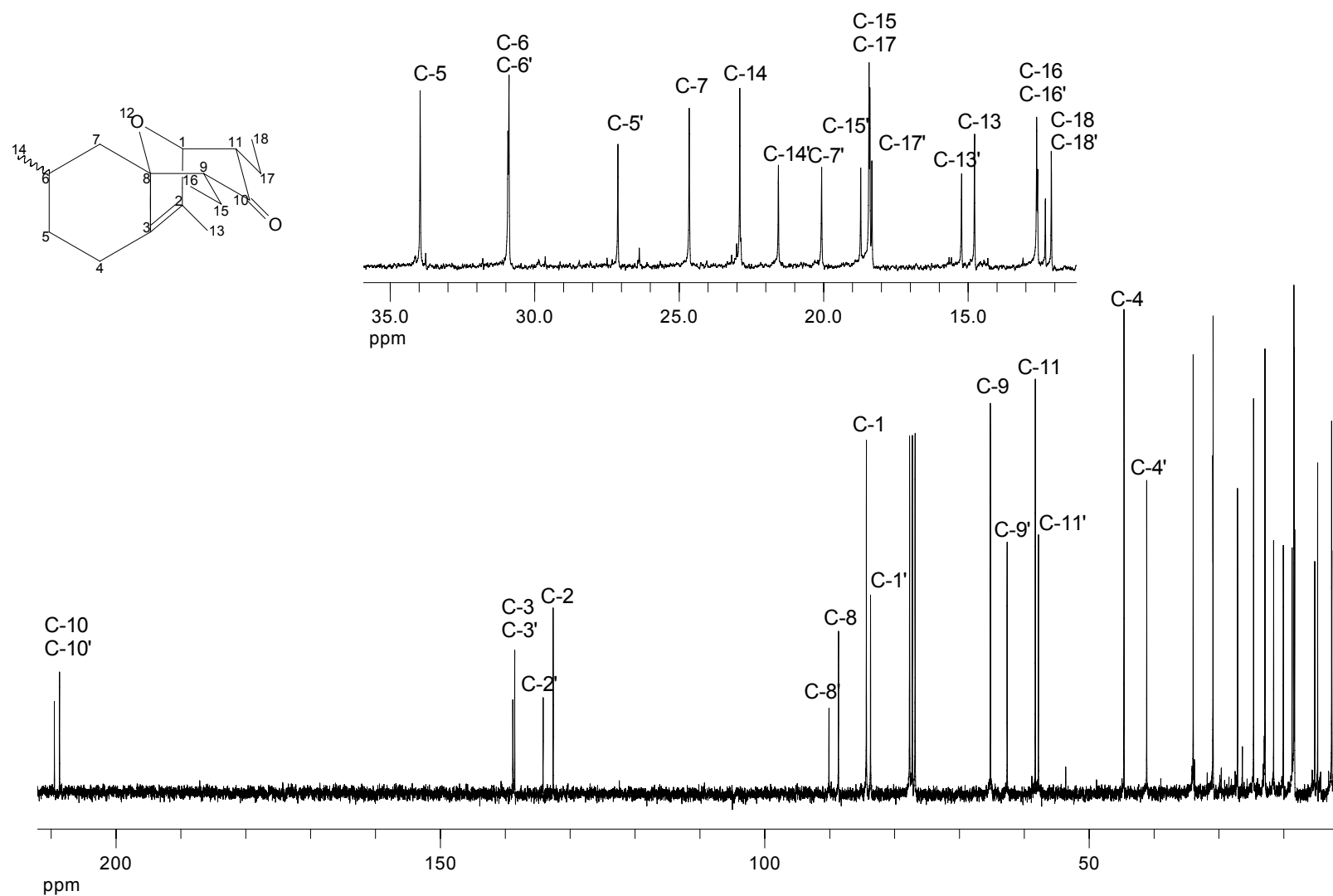


Figura 22 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **28**.

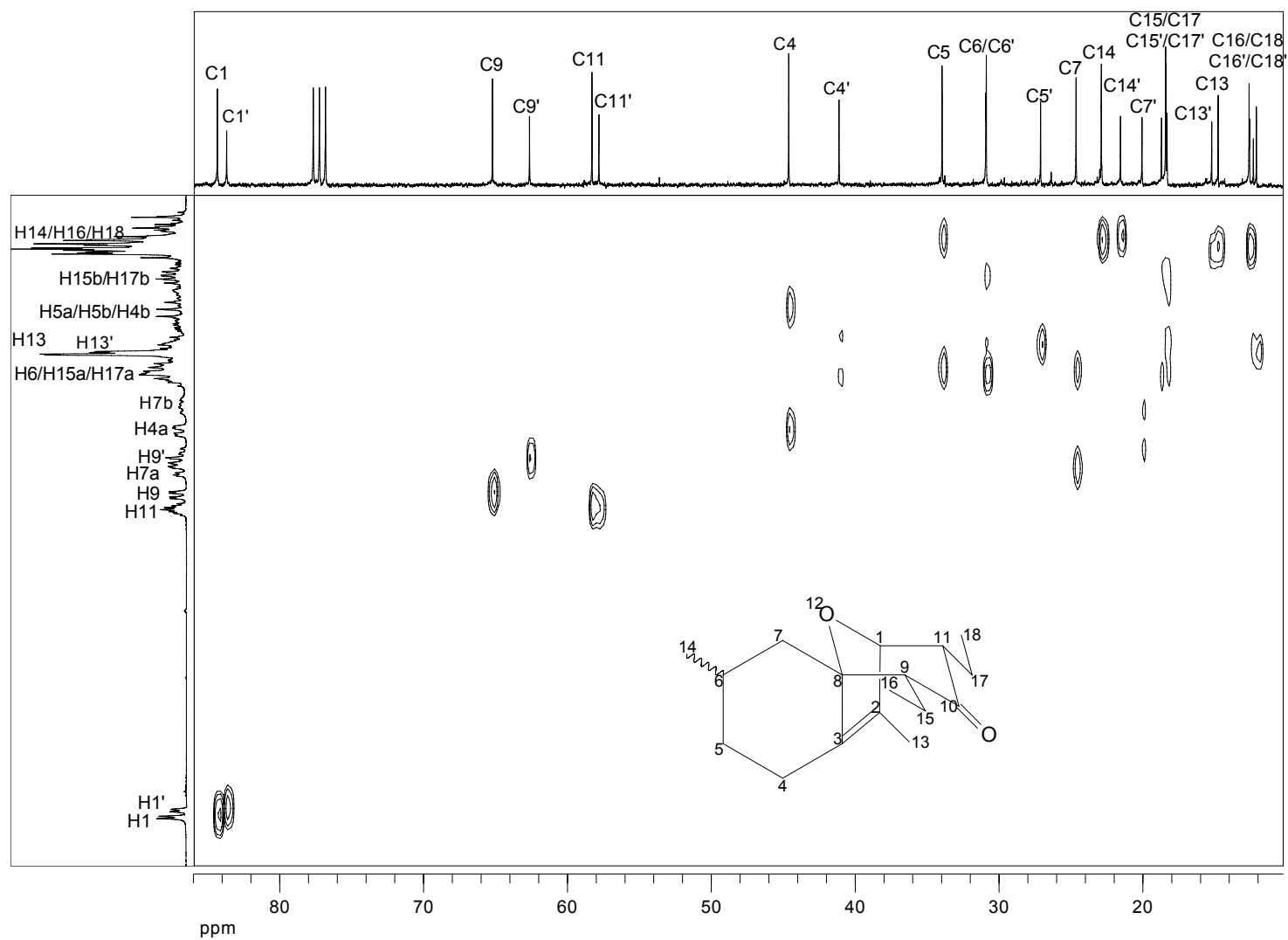


Figura 23 - Mapa de contornos HETCOR do composto **28**.

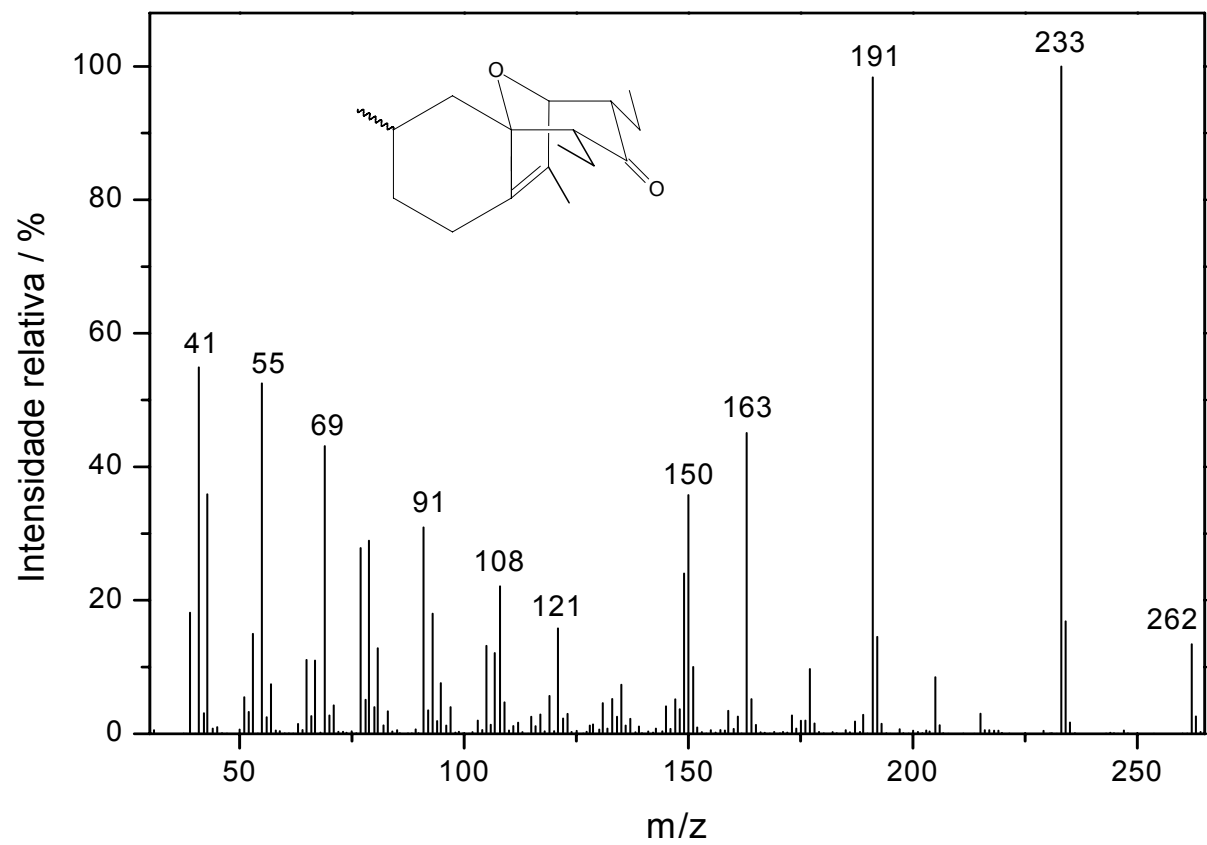


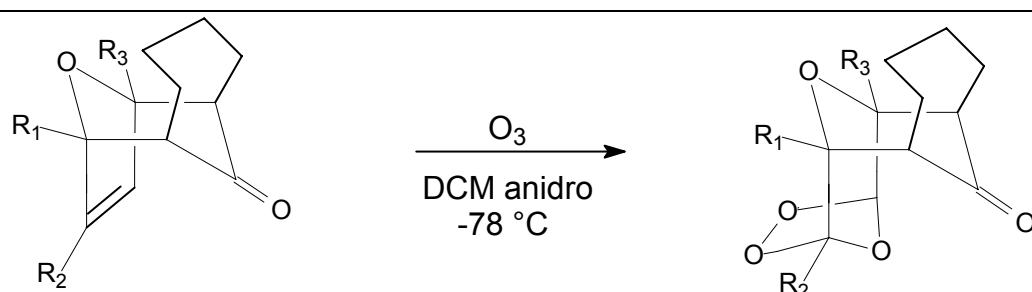
Figura 24 - Espectro de massas do composto **28**.

3.5. Síntese dos ozonídeos 29-34

Para a síntese dos ozonídeos, os cicloadutos **21-26** foram solubilizados em diclorometano anidro e o sistema foi resfriado a -78 °C. A seguir, o ozônio foi passado através dessa solução, até que uma coloração azul fosse observada. De acordo com ORNUM *et al.* (2006), essa cor indica o término da reação, uma vez que o ozônio é um gás azul em solução.

Os ozonídeos preparados, bem como os rendimentos que foram obtidos, são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 - Ozonídeos preparados

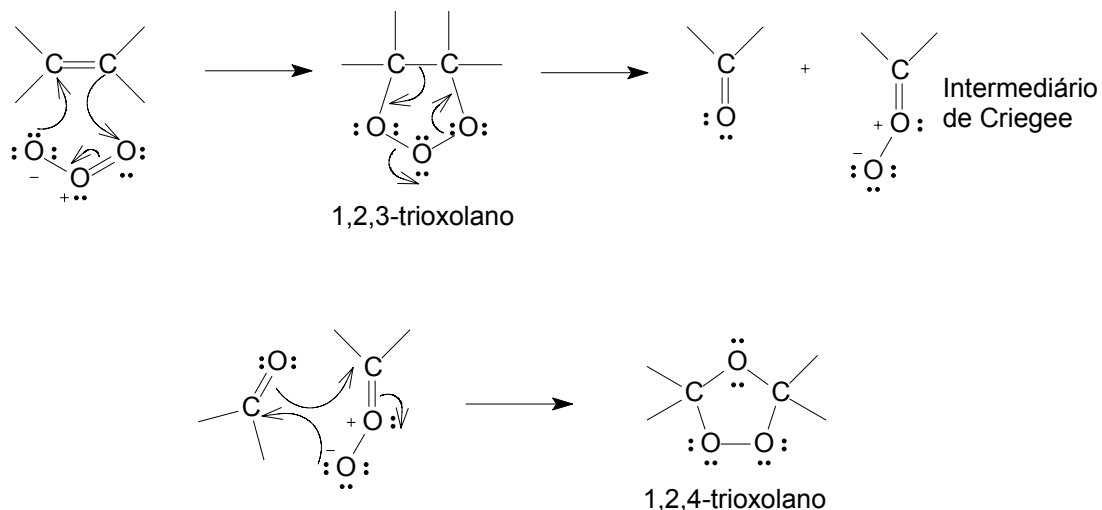
					
[21-26]			[29-34]		
Reagente	R ₁	R ₂	R ₃	Produto	Rendimento (%)
[21]	H	H	H	[29]	50
[22]	CH ₃	H	H	[30]	37
[23]	CH ₂ CH ₃	H	H	[31]	42
[24]	CH ₃	CH ₃	H	[32]	28
[25]	CH ₃	H	CH ₃	[33]	55
[26]	(CO)CH ₃	H	H	[34]	24

Uma preocupação primária no tocante à química da ozonólise baseia-se na segurança durante a execução da reação, porque ozonídeos de baixa massa molecular e peróxidos produzidos são intermediários instáveis. Esses produtos podem provocar explosão quando presentes na mistura reagente em grandes concentrações (ORNUM *et al.*, 2006).

Entretanto, foram sintetizadas moléculas de massa molecular semelhantes às preparadas por CUMMINS *et al.* (1983) e BARBOSA *et al.*

(1996), que não relataram problemas de rápida degradação ou explosão dos ozonídeos formados. Esta observação conferiu certa segurança quanto à etapa de ozonólise e manipulação dos produtos formados.

O mecanismo da ozonólise foi proposto por CRIEGEE (1975) e ocorre em três etapas, conforme mostrado no Esquema 7.

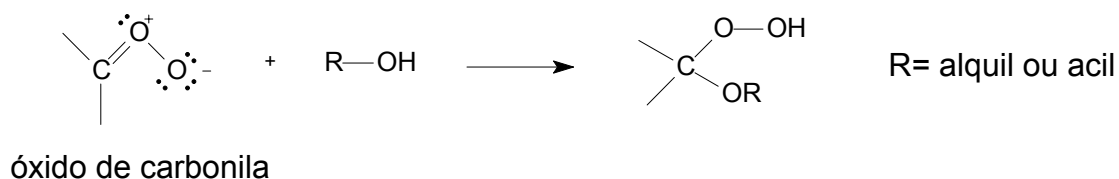


Esquema 7 - Mecanismo de formação do ozonídeo.

Inicialmente ocorre a cicloadição entre o ozônio e o alceno, levando à formação do molozonídeo, também chamado de ozonídeo primário ou 1,2,3-trioxolano. Esta espécie é bastante instável e se cliva via reação de cicloreversão, gerando um composto carbonílico e um óxido de carbonila, algumas vezes chamado de intermediário de Criegee. O óxido de carbonila pode ser considerado outro 1,3-dipolo, e este reage rapidamente com o composto carbonílico via reação de cicloadição, formando o ozonídeo, também chamado de ozonídeo final, ozonídeo secundário, 1,2,4-trioxolano ou simplesmente ozonídeo (KUCZKOWSKI, 1992; MARCH, 1992).

É importante, portanto, utilizar diclorometano seco nessa reação, pois, dependendo do solvente em que a reação é feita, uma variedade de reações paralelas podem ocorrer, uma vez que o óxido de carbonila é extremamente reativo. Por exemplo, se o solvente é reativo sob as condições da reação, como álcoois ou ácidos carboxílicos, alcoxi hidroperóxidos ou aciloxi hidroperóxidos são formados como produtos principais (Esquema 8). No caso de solventes não reativos, como hexano, tetracloreto de carbono,

diclorometano, clorofórmio ou éter, ocorre à formação do ozonídeo (KULA, 1999).



Esquema 8 - Reação do óxido de carbonila com solventes interativos.

Quanto à temperatura, é necessário que a reação seja realizada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, uma vez que em baixas temperaturas a energia cinética das duas espécies formadas *in situ*, óxido de carbonila e composto carbonílico é menor, favorecendo a formação dos ozonídeos (KULA, 1999).

Após a reação de ozonólise, o solvente foi evaporado e pôde-se observar por CCD que haviam sido formados mais de um produto durante a reação. Esses materiais foram submetidos à recristalização com éter dietílico onde foram obtidos os ozonídeos **29-34**, sem a necessidade de posterior purificação.

O rendimento obtido nessas reações foi menor que aqueles descritos na literatura para reações de ozonólise dessa natureza, conforme trabalho desenvolvido por BARBOSA *et al.* (1992, 1996, 2002, 2008). Um modo de obter esses ozonídeos com rendimentos superiores, seria através da otimização da técnica de ozonólise, otimização esta fora dos objetivos deste trabalho.

Acredita-se que a estabilidade dos ozonídeos não se correlaciona com a presença do átomo de oxigênio em ponte, já que foi obtido o ozonídeo derivado da $3\alpha,5\alpha$ -dimetil-8,9,10-trioxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona. Entretanto, a presença do grupo carbonila nesses tipos de cicloadutos é essencial para estabilizar os ozonídeos (BARBOSA *et al.* 1992, 1996, 2002).

A estrutura do furano, bem como fatores eletrônicos, pode influenciar o rendimento das reações. Por exemplo, o ozonídeo **34**, obtido com rendimento de 24%, possui um grupo acetil em sua estrutura proveniente do 2-acetilfurano usado na reação de cicloadição (Tabela 9). Provavelmente a presença do

grupo carbonila, um grupo retirador de elétrons, próxima ao sítio de ação do ozônio pode dificultar a formação do ozonídeo de interesse.

Um baixo rendimento (28%) também foi obtido na síntese do ozonídeo **32**, que possui em sua estrutura duas metilas provenientes do 2,3-dimetilfurano, e uma delas está próxima ao sítio de ação do ozônio, o que pode causar um impedimento espacial à aproximação das moléculas, justificando o menor rendimento obtido. Já o ozonídeo **33** que também possui duas metilas em sua estrutura, porém em posições não próximas ao sítio de ação do ozônio apresentou rendimento de 55%.

As estruturas dos ozonídeos **29-34** foram confirmadas mediante análises espectroscópicas e espectrométricas.

Comparando os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos ozonídeos e dos cicloadutos correspondentes, verifica-se que os deslocamentos químicos dos átomos de carbono da ligação dupla nos cicloadutos (C-3 e C-4), bem como os respectivos hidrogênios (H-3 e H-4), encontram-se menos blindados quando comparados aos átomos correspondentes nos ozonídeos. Isso indica que, apesar de existirem dois átomos de oxigênio ligados aos carbonos C-3 e C-4 dos ozonídeos, estes se encontram mais blindados que os átomos de carbono correspondentes nos cicloadutos que possuem hibridação sp^2 (Tabela 10).

Tabela 10 - Deslocamentos químicos dos átomos de carbono C-3 e C-4 e hidrogênio H-3 e H-4 dos cicloadutos e dos átomos de carbono C-3 e C-4 e hidrogênio H-3 e H-4 dos ozonídeos

Substituintes			Cicloadutos					Ozonídeos				
R ₁	R ₂	R ₃	Composto	H-3	H-4	C-3	C-4	Composto	H-3	H-4	C-3	C-4
H	H	H	[21]	6,28-6,29	6,28-6,29	134,24	134,24	[29]	5,59-5,61	5,59-5,61	101,26	101,26
CH ₃	H	H	[22]	6,06	6,20	138,71	133,76	[30]	5,23-5,24	5,58-5,60	104,08	100,12
CH ₂ CH ₃	H	H	[23]	6,10	6,22	136,72	134,07	[31]	5,45-5,47	5,58	102,01	100,41
CH ₃	CH ₃	H	[24]	-	5,77-5,79	147,25	127,51	[32]	-	5,55-5,57	110,56	101,97
CH ₃	H	CH ₃	[25]	5,97	5,97	138,14	138,14	[33]	5,24	5,24	103,09	103,09
(CO)CH ₃	H	H	[26]	6,56	6,42	135,19	136,09	[34]	6,46	5,64	102,76	99,94

Os espectros obtidos para os ozonídeos sintetizados apresentaram grande semelhança; observando-se apenas variações relativas à presença de grupos substituintes em cada furano diferente utilizado nas reações. Portanto, a discussão feita a seguir é baseada nos dados do ozonídeo **32**, e pode ser estendida aos demais ozonídeos sintetizados.

No espectro no infravermelho de **32** (Figura 25), observou-se para o estiramento da carbonila uma banda de absorção intensa em 1710 cm^{-1} . O sinal em 3066 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ e o sinal em 1650 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$ do cicloaduto correspondente **24** estão ausentes no espectro do ozonídeo **32**.

O espectro de RMN de ^1H de **32** (Figura 26) apresentou simpletos em δ_{H} 1,24 (H-13), e em δ_{H} 1,43 (H-14), e um duplete duplo centrado em δ_{H} 2,65, referente ao átomo de hidrogênio H-1. Os demais sinais se apresentaram como multipletos e as atribuições foram determinadas com base na interpretação do mapa de contornos COSY e HETCOR, devido à proximidade desses sinais.

No mapa de contornos COSY (Figura 27) podemos observar claramente a correlação entre os sinais dos hidrogênios H-4 e H-5, e também entre H-5 e H-6.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 28), observa-se que os carbonos C-3 e C-4 (δ_{C} 110,56 e 101,97, respectivamente) estão menos blindados que C-2 e C-5 (δ_{C} 80,82 e 79,20, respectivamente), e estes menos blindados que C-1 e C-6 (δ_{C} 52,98 e 47,21, respectivamente). Esta variação de deslocamento químico pode ser entendida considerando-se a influência de grupos retiradores de elétrons próximos aos átomos de carbonos.

Para cada par de átomos de carbonos citados anteriormente, observam-se sinais próximos, o que pode tornar a atribuição um pouco imprecisa. Dessa forma, os sinais referentes a esses pares e aos demais sinais de carbono só foram elucidados de forma segura com a interpretação do mapa de contornos HETCOR dessa substância, como é mostrado na Figura 29.

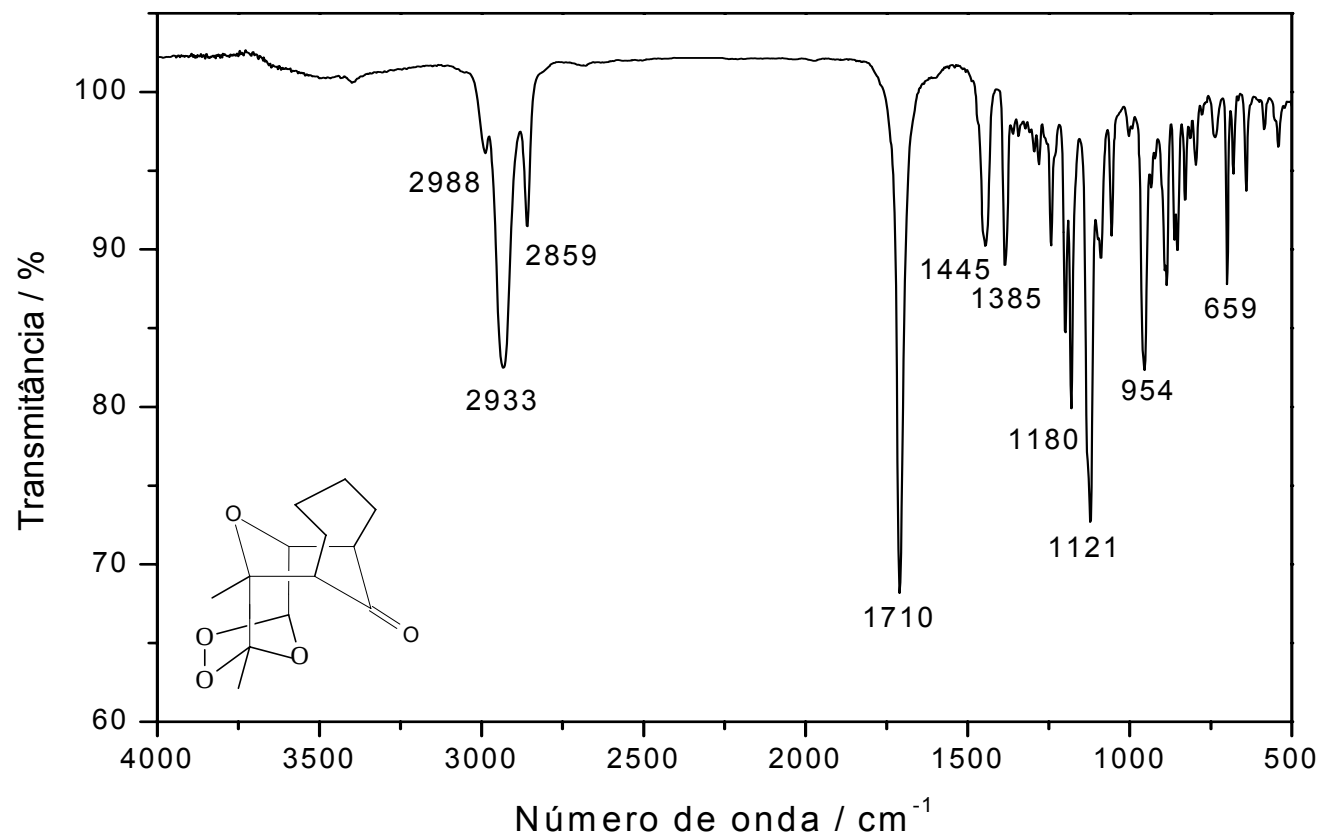


Figura 25 - Espectro no infravermelho (IV) do composto **32**.

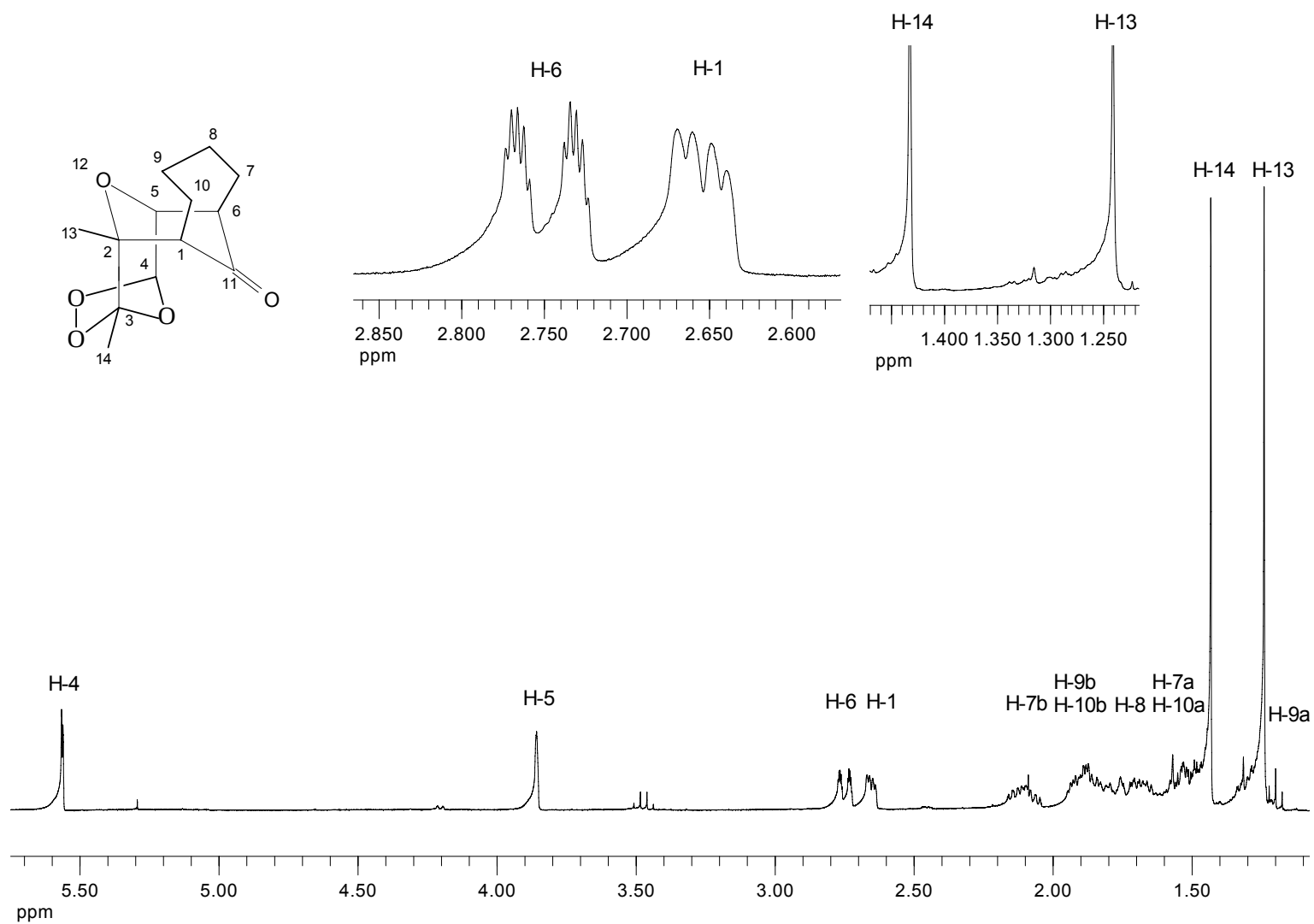


Figura 26 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **32**.

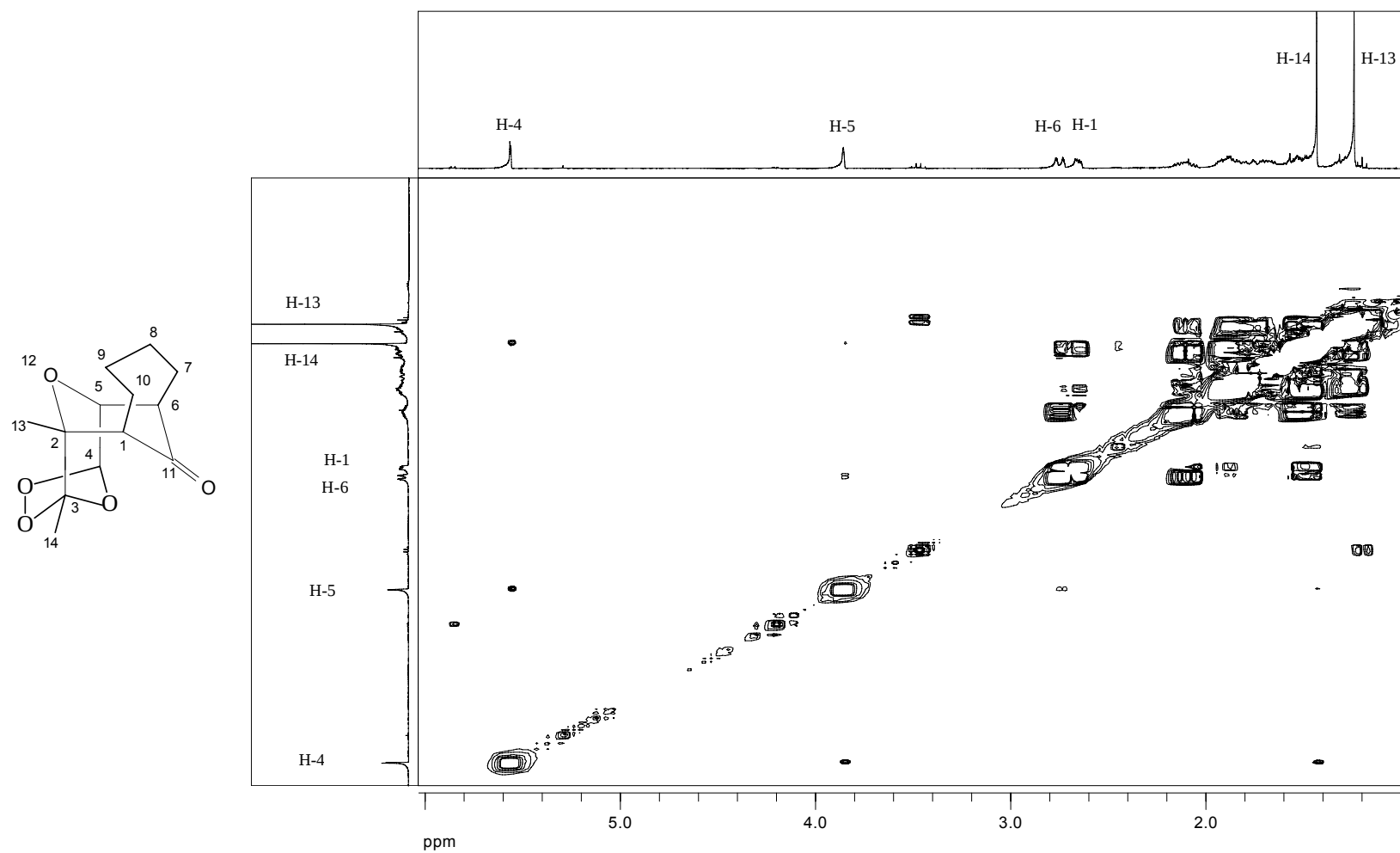


Figura 27 - Mapa de contornos COSY do composto **32**.

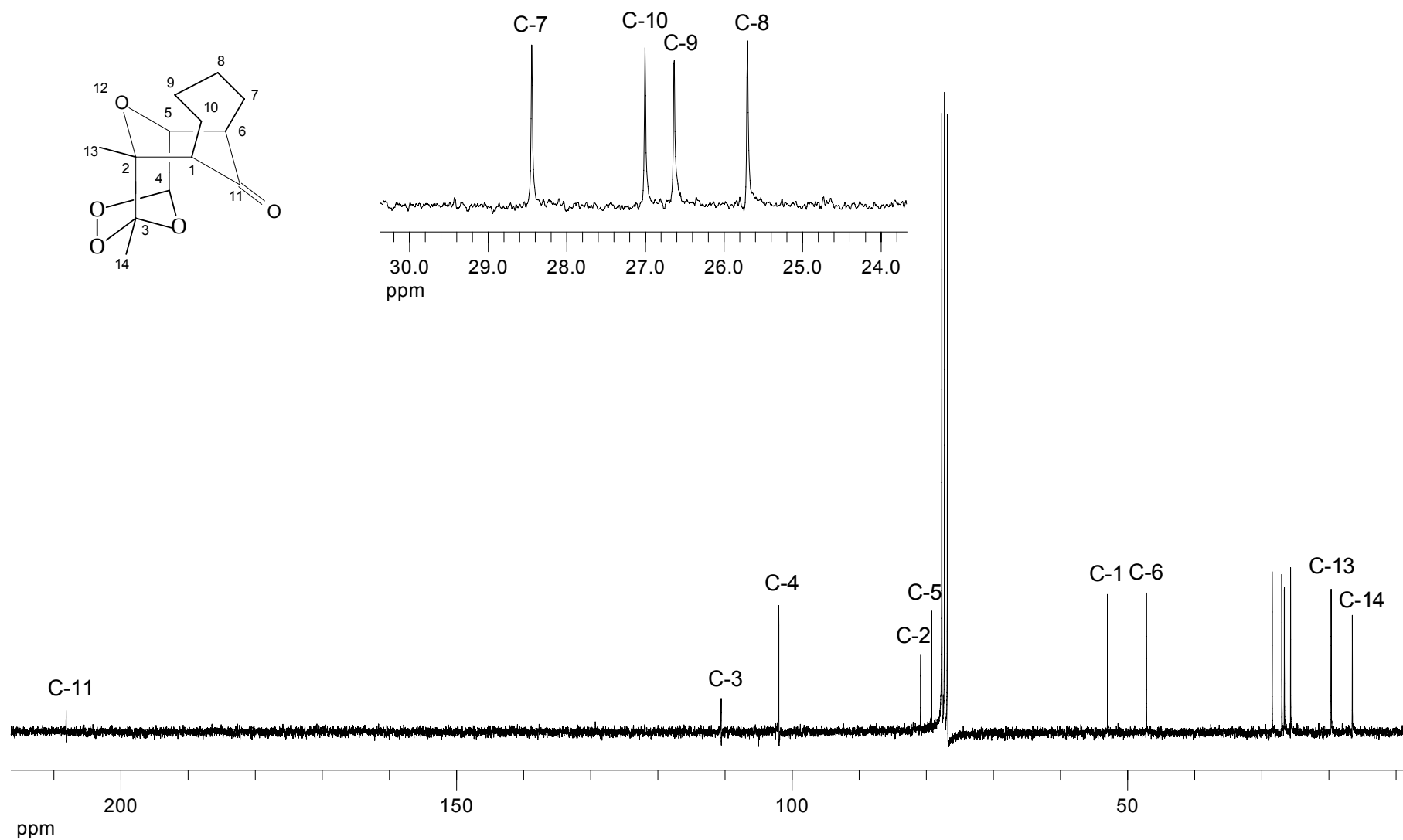


Figura 28 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **32**.

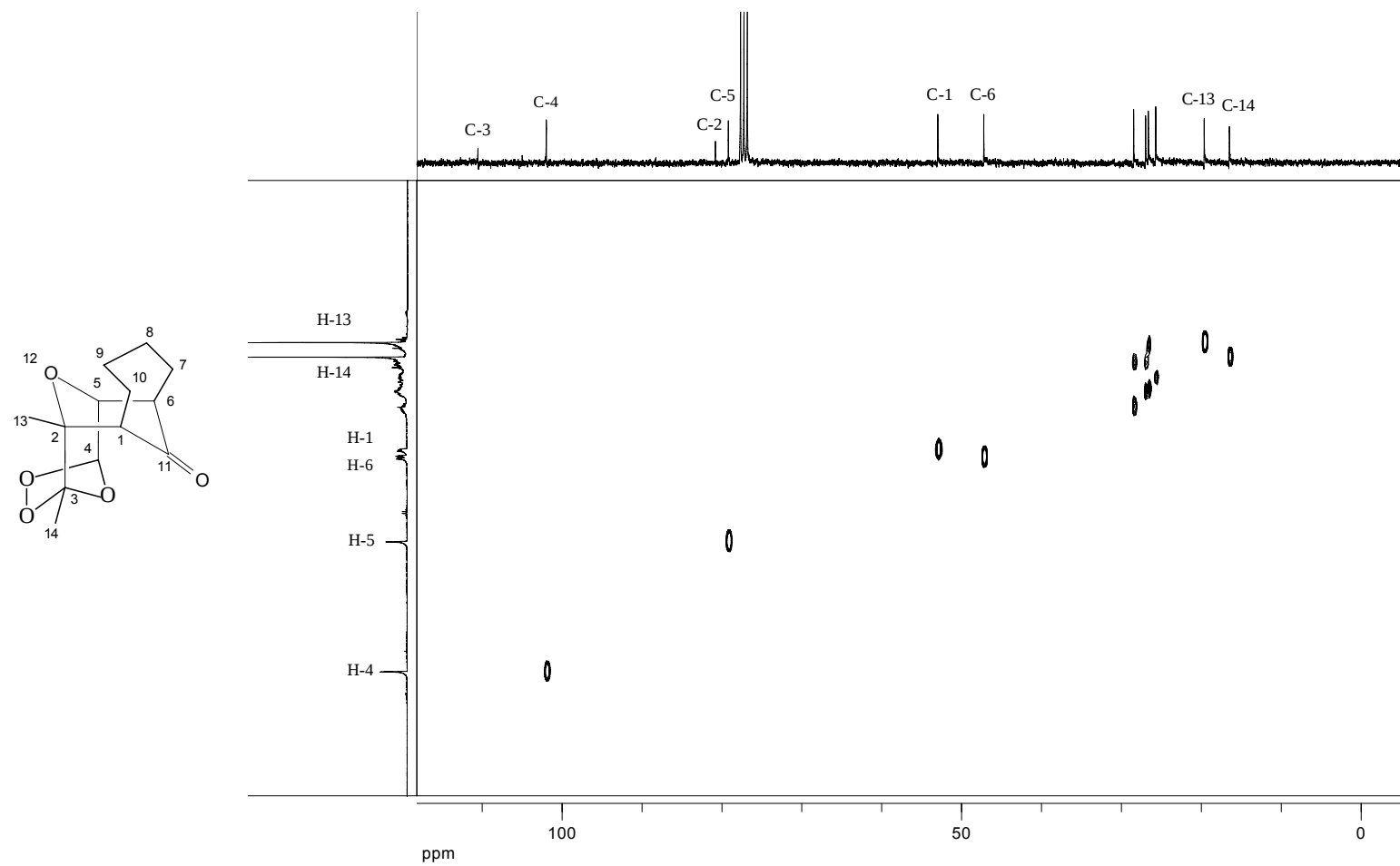


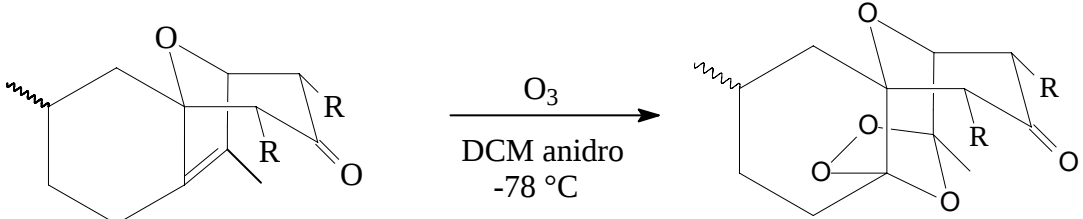
Figura 29 - Mapa de contornos HETCOR do composto **32**.

3.6. Síntese dos ozonídeos **35** e **36**

Para a síntese dos ozonídeos **35** e **36** foi utilizada a mesma metodologia descrita nos itens 3.5. e 2.4.5.

Os ozonídeos obtidos, bem como os respectivos rendimentos, são apresentados na Tabela 11.

Tabela 11 - Ozonídeos preparados

			
Reagente	R	Produto	Rendimento (%)
[27]	CH ₃	[35]	92
[28]	CH ₂ CH ₃	[36]	76

Para as substâncias sintetizadas, os isômeros *endo* dos ozonídeos foram formados exclusivamente. Segundo BARBOSA *et al.* (1992, 1996 e 2002, 2008), a seletividade da adição de ozônio à dupla ligação pode ser entendida considerando-se o impedimento espacial na face *exo* dos oxatriciclos, decorrente da disposição dos substituintes alquil em C-11 e C-13.

A reação de obtenção dos ozonídeos **35** e **36** forneceu, em cada caso, uma mistura de diastereoisômeros na proporção 2:1, que não foram separados por cromatografia em coluna de sílica gel.

Após a reação de ozonólise, o solvente foi evaporado e observou-se por CCD que haviam sido formados mais de um produto durante a reação. Os resíduos materiais foram submetidos à recristalização com éter dietílico onde foi obtido o ozonídeo **35**, sem a necessidade de posterior purificação. No caso do ozonídeo **36** não foram formados cristais, e o mesmo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

Os ozonídeos **35** e **36** foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C e experimentos bidimensionais de RMN (COSY, HETCOR). A estrutura dos dois ozonídeos é

muito semelhante e será discutida apenas a caracterização estrutural do composto **36**, sendo a do composto **35** feita de forma análoga.

Através da análise do espectro no infravermelho de **36** (Figura 30) foi possível observar uma banda de absorção intensa em 1718 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação do grupo carbonila ($\text{C}=\text{O}$).

O espectro de RMN de ^1H de **36** (Figura 31) apresentou um duplete em δ_{H} 4,13 ($J_{1,13} = 5,4\text{ Hz}$) referente ao átomo de hidrogênio H-1 de ambos os isômeros. Apresentou ainda um multiplete em δ_{H} 2,79-2,87, correspondente ao átomo de hidrogênio H-13 de ambos os isômeros. Também pôde-se observar um duplete alargado em δ_{H} 2,52 referente ao átomo de hidrogênio H-11 do isômero majoritário e um duplete alargado em δ_{H} 2,32, referente ao átomo de hidrogênio H-11 do isômero minoritário. A razão 2:1 desses dois sinais foi estabelecida mediante análise das curvas de integração dos sinais. Este espectro apresentou também um multiplete em δ_{H} 0,87–1,01 referente aos átomos de hidrogênio das metilas H-21, H-19 e H-17. O sinal referente à metila H-16 apresentou deslocamento químico diferente para os dois isômeros, sendo o simpleto em δ_{H} 1,46 atribuído ao isômero majoritário e em δ_{H} 1,45 atribuído ao minoritário.

A confirmação do sinal referente ao átomo de hidrogênio H-13 se deu através da análise do mapa de contornos COSY (Figura 32), onde pôde-se observar a correlação entre este átomo de hidrogênio com os hidrogênios H-1 e H-20. As demais atribuições também foram confirmadas através da interpretação deste mapa de contornos.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 33) também pode-se observar a presença dos sinais dos dois isômeros. O espectro apresentou dois sinais referentes a átomos de carbono de carbonila em δ_{C} 206,09 e 205,79, que foram atribuídos às carbonilas dos isômeros majoritário e minoritário, respectivamente. Os átomos de carbono ligados diretamente a átomos de oxigênio foram facilmente identificados pela presença dos sinais em: δ_{C} 109,79 (C-2) e 110,31 (C-5) para o isômero majoritário e δ_{C} 108,76 (C-2) e 111,66 (C-5) para o isômero minoritário; os átomos de carbono C-10 e C-1 apresentaram δ_{C} 80,69 (C-1) e 82,10 (C-10) para o isômero majoritário e δ_{C} 81,37 (C-1) e 82,32 (C-10) para o isômero minoritário.

A confirmação da atribuição dos átomos de carbono C-1 e C-1', C-11 e C-11', C-13 e C-13' foi realizada por meio do mapa de contornos HETCOR (Figura 34).

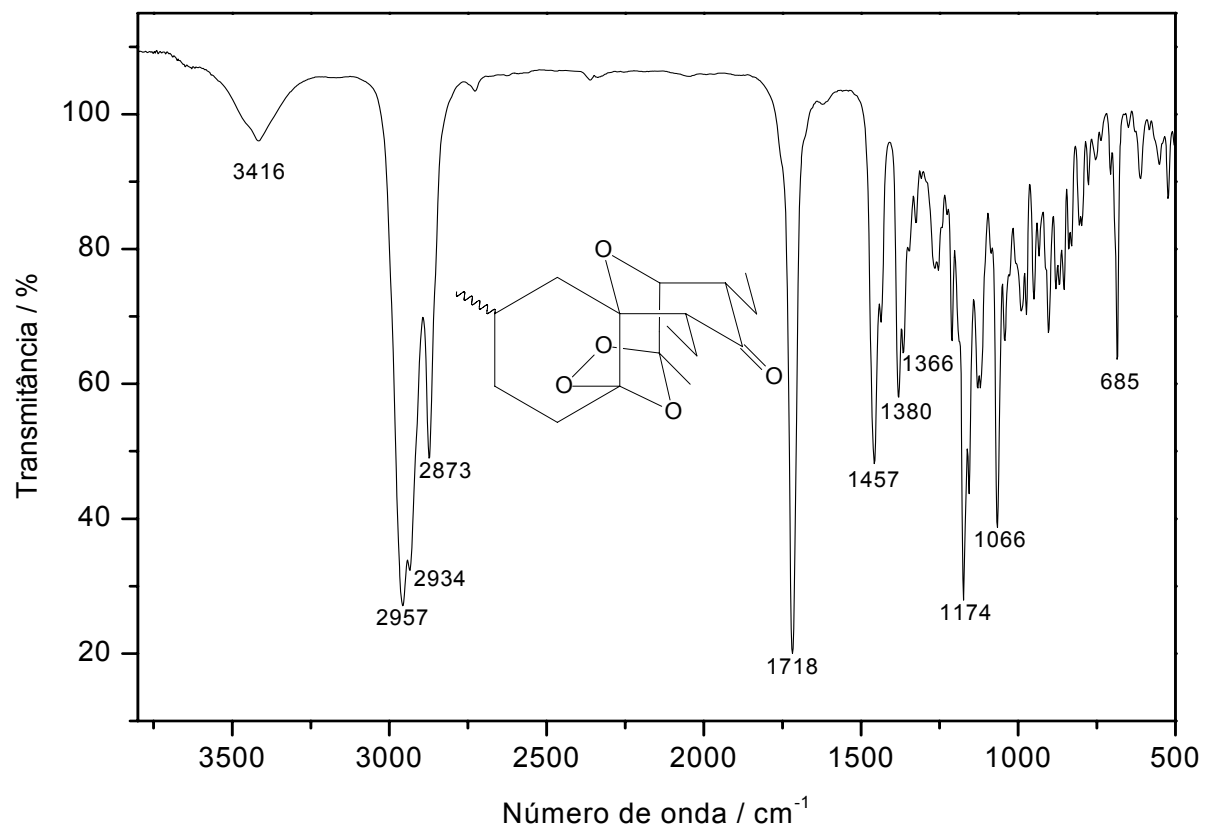


Figura 30 - Espectro no infravermelho (IV) do composto **36**.

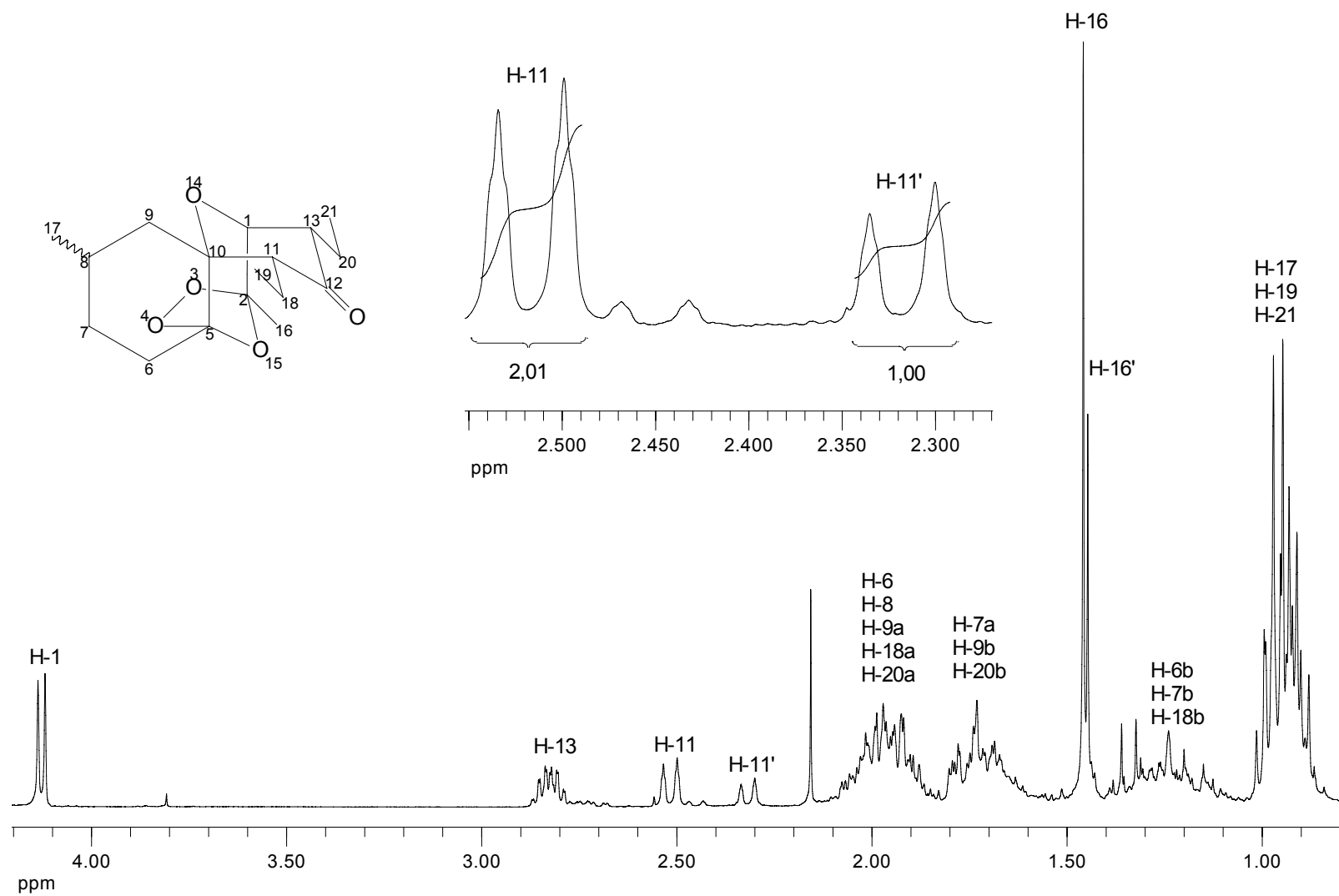


Figura 31 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **36**.

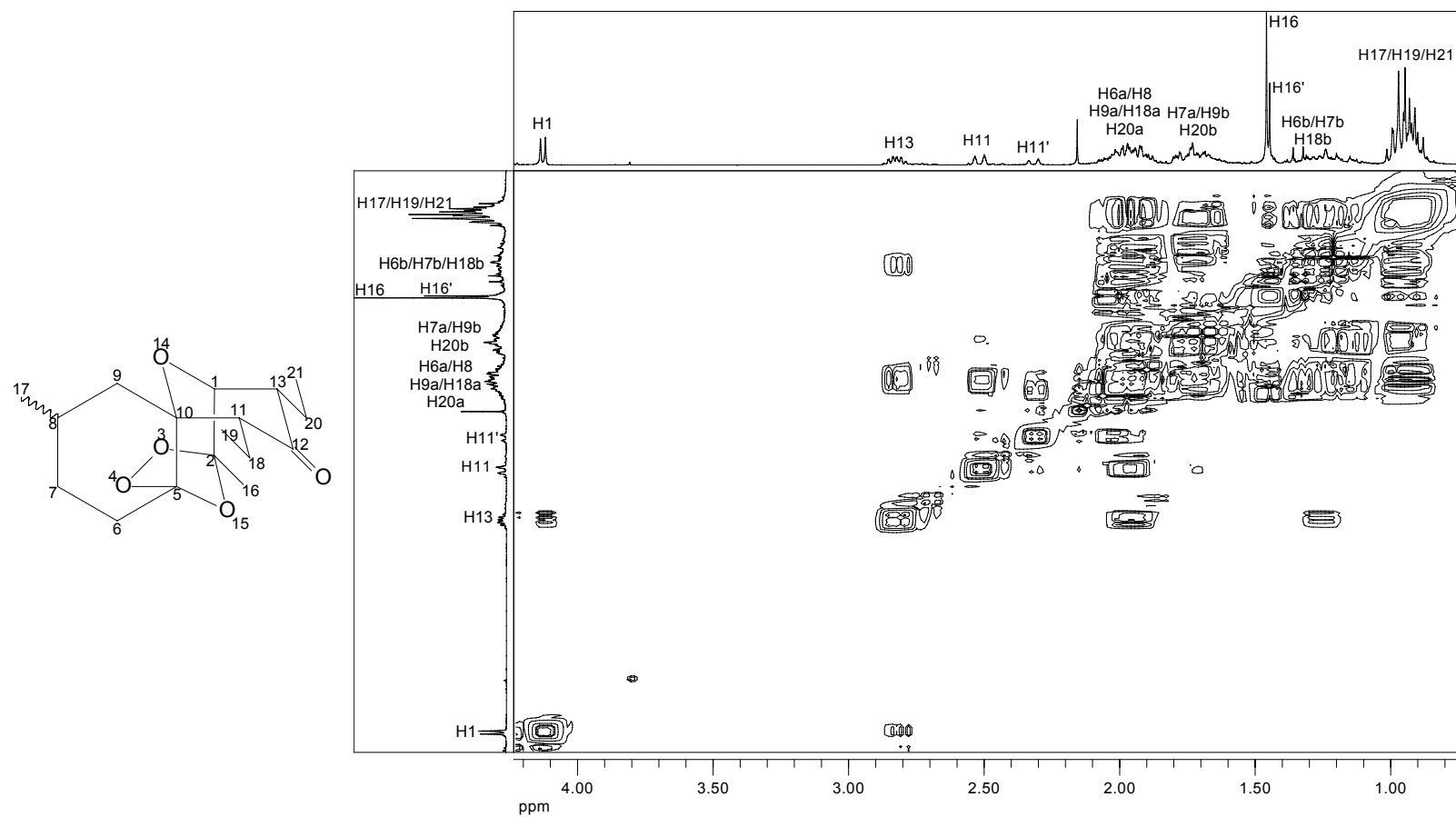


Figura 32 - Mapa de contornos COSY do composto **36**.

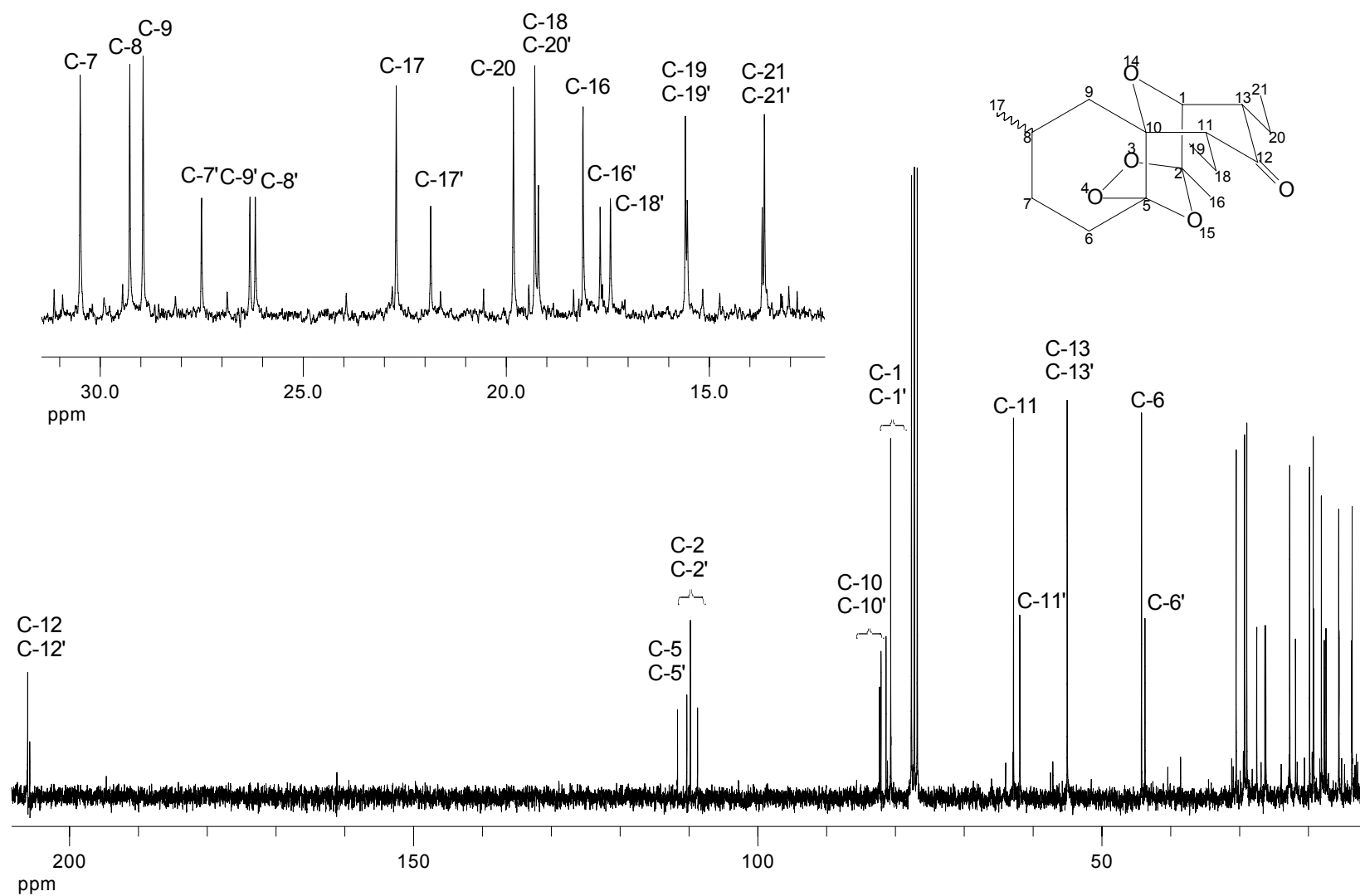


Figura 33 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **36**.

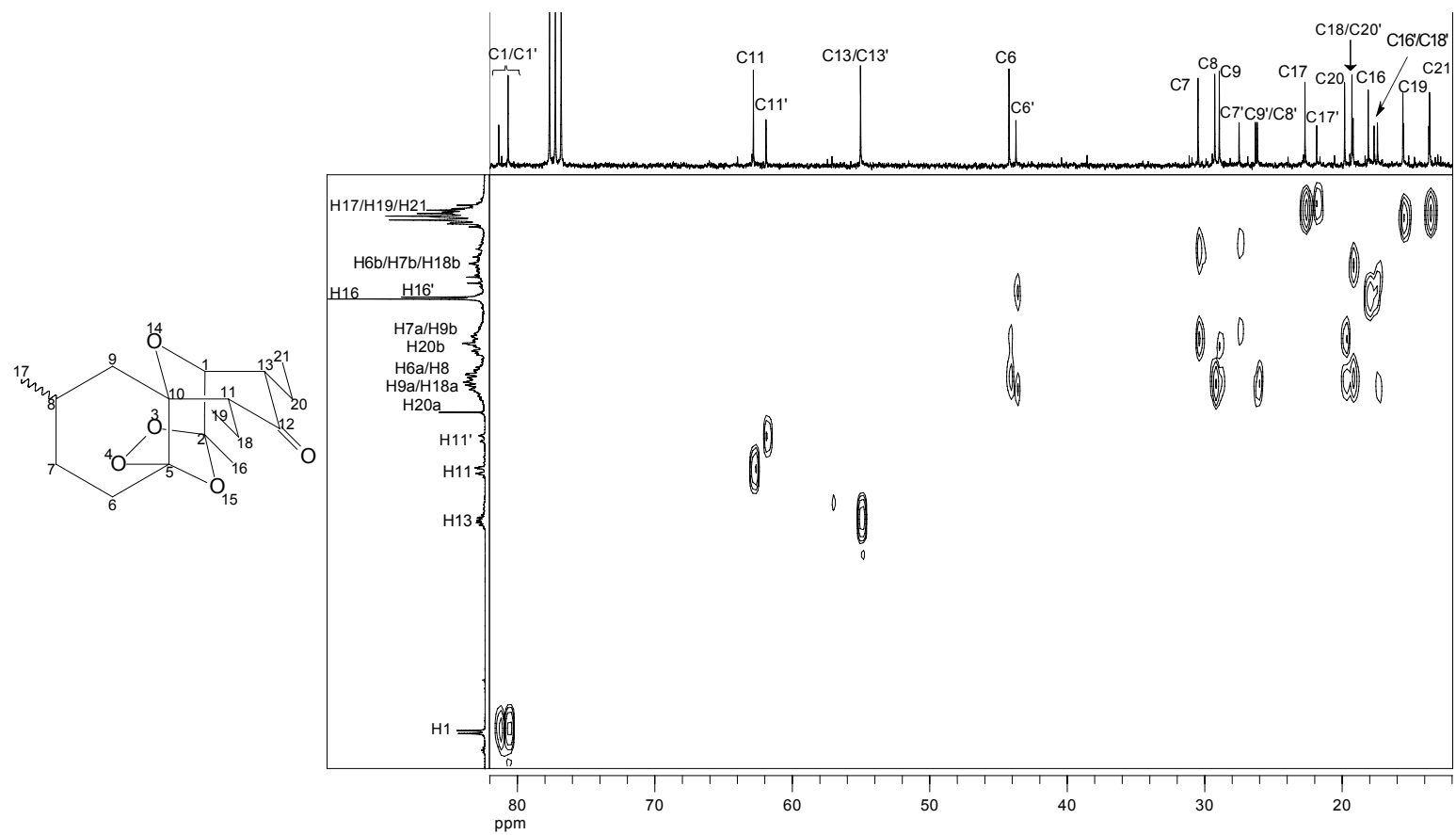


Figura 34 - Mapa de contornos HETCOR do composto **36**.

3.7. Ensaios biológicos

3.7.1. Avaliação da atividade dos compostos 21-28 sobre a germinação e o crescimento radicular de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*)

A escolha das espécies pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*) como indicadoras da atividade herbicida dos novos compostos sintetizados **21-28** (Figura 35) se deve a essas espécies apresentarem altas susceptibilidades aos herbicidas tradicionais que possuem atividade sobre plantas dicotiledôneas e monocotiledôneas, respectivamente. Além disso, sementes dessas espécies germinam fácil, apresentam rápido crescimento inicial permitindo respostas visíveis em curto espaço de tempo.

A atividade dos compostos **21-28** sobre a germinação e o crescimento do sistema radicular de sorgo (*Sorghum bicolor*) e de pepino (*Cucumis sativus*), avaliada em placas de Petri, utilizando-se soluções dos compostos na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ estão apresentados nas Tabelas 12 e 13 e na Figura 36.

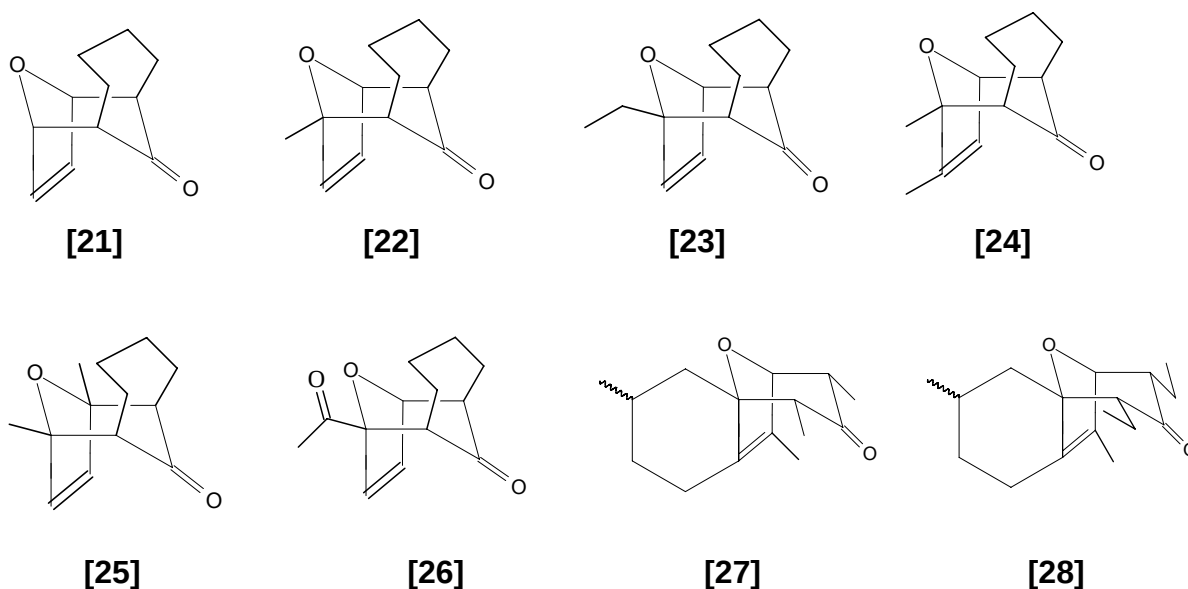


Figura 35 - Cicloadutos utilizados nos bioensaios para avaliação da atividade fitotóxica.

Tabela 12 - Efeito dos compostos **21-28**, na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre a germinação e o crescimento do sistema radicular de plântulas de *Sorghum bicolor*, 24 e 48 horas após a germinação

Tratamentos	<i>Sorghum bicolor</i>					
	24 horas			48 horas		
	Comprimento das raízes/cm ¹	% Inibição ²	% germinação	Comprimento das raízes/cm ¹	% Inibição ²	% germinação
Controle	2,4 a	0,0	100	5,1 a	0,0	100
[21]	1,2 bc	49,2	93	1,9 bcd	62,0	93
[22]	1,1 bcde	53,2	100	2,1 bcd	58,9	99
[23]	1,3 bc	43,3	100	1,8 bcd	64,2	100
[24]	0,5 e	78,2	82	0,9 cd	82,5	79
[25]	0,9 cde	64,7	100	0,9 cd	83,4	100
[26]	0,6 de	75,5	96	0,6 d	88,5	96
[27]	0,9 bcde	61,7	100	1,5 bcd	71,4	96
[28]	1,0 bcde	58,9	79	1,7 bcd	68,0	93
C.V. (%)	17,0			15,6		

¹ Médias seguidas por uma mesma letra não diferem entre si pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

² % de inibição das raízes em relação ao tratamento controle.

Tabela 13 - Efeito dos compostos **21-28**, na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre a germinação e o crescimento do sistema radicular de plântulas de *Cucumis sativus*, 24 e 48 horas após a germinação

Tratamentos	<i>Cucumis sativus</i>					
	24 horas			48 horas		
	Comprimento das raízes/cm ¹	% Inibição ²	% germinação	Comprimento das raízes/cm ¹	% Inibição ²	% germinação
Controle	2,1 a	0,0	100	4,8 a	0,0	100
[21]	0,8 defg	62,1	90	0,9 cd	82,2	90
[22]	1,2 bcdefg	42,3	95	1,2 cd	74,7	95
[23]	1,0 cdefg	51,5	100	1,3 cd	73,2	100
[24]	0,7 efg	64,6	100	0,9 cd	82,1	96
[25]	1,4 abcd	31,7	79	1,4 cd	70,7	82
[26]	0,7 fg	67,2	90	0,9 cd	82,1	86
[27]	1,3 bcdef	41,1	96	1,3 cd	72,4	96
[28]	1,4 bcde	32,9	100	1,8 bcd	62,9	96
C.V. (%)	19,3			13,0		

¹ Médias seguidas por uma mesma letra não diferem entre si pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

² % de inibição das raízes em relação ao tratamento controle.

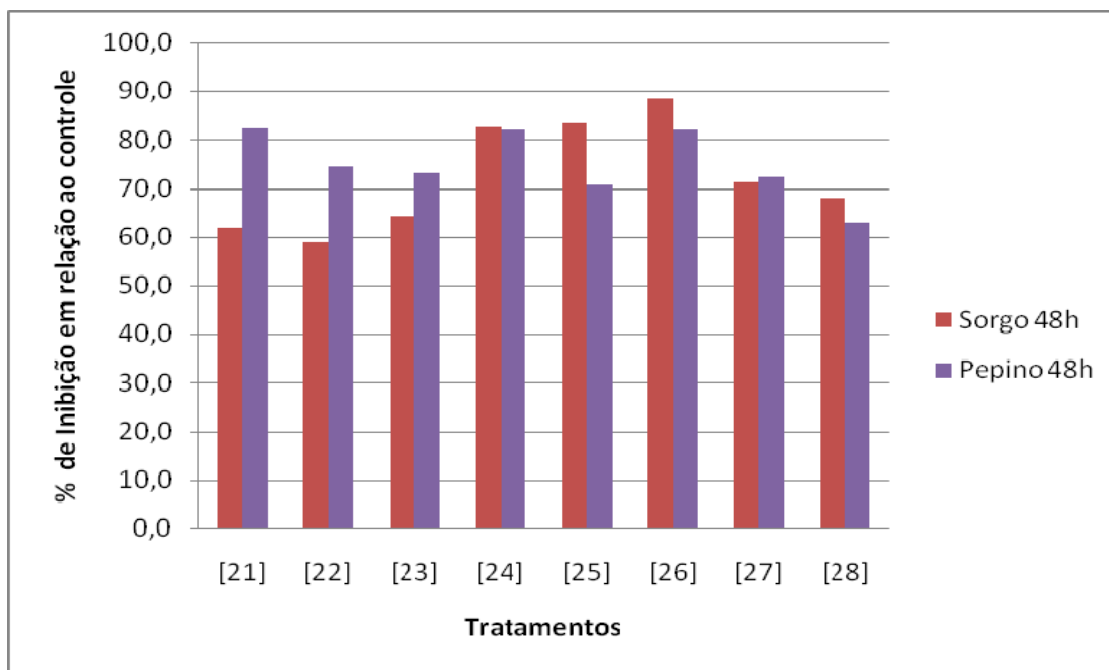


Figura 36 - Efeito dos compostos **21-28**, na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de *Sorghum bicolor* e *Cucumis sativus*, 48 horas após a germinação.

Observa-se na Figura 36 que os compostos **24** e **26** na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ proporcionaram inibição do crescimento radicular de plântulas de sorgo e pepino. Considerando o efeito sobre plântulas de sorgo, estes compostos foram os mais ativos, pois inibiram o crescimento radicular desta espécie em 82,5 e 88,5%, respectivamente após 48 horas de aplicação do tratamento. Sobre plântulas de pepino, a inibição observada foi 82,1% para ambos os compostos. As atividades herbicidas dos referidos compostos sobre plântulas de sorgo e pepino podem também ser visualizadas nas Figuras 37 e 38.

Quanto aos demais compostos, o **21** também apresentou alta inibição do crescimento radicular de pepino (82,2%) após 48 horas de semeadura, enquanto outros apresentaram boa taxa de inibição, (superior a 70 %) com exceção do composto **28**. Sobre plântulas de sorgo o composto **25** apresentou porcentagem de inibição de 83,4% e os demais compostos apresentaram valores de inibição próximos a 60%, também após 48 horas de aplicação do tratamento.

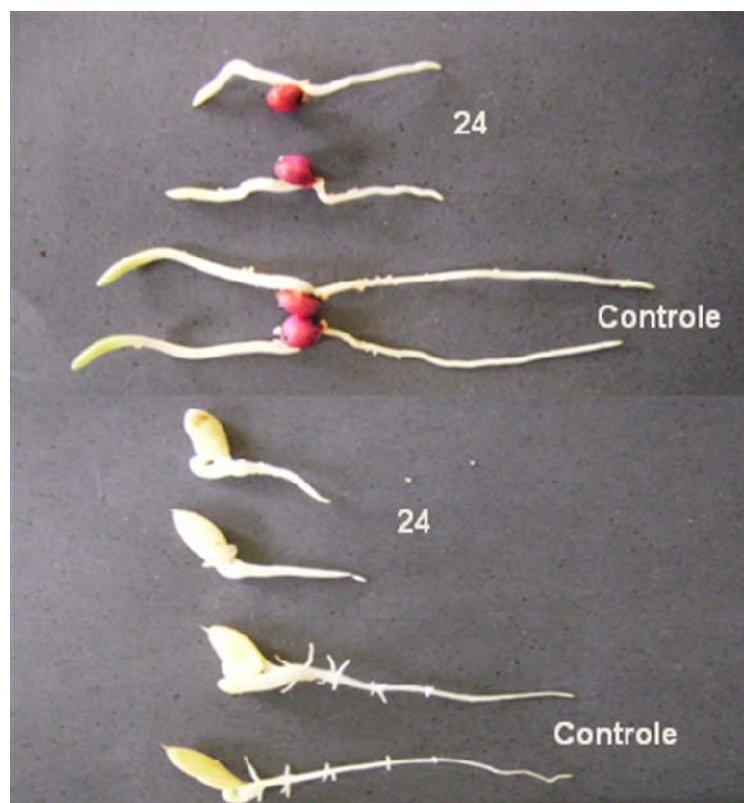


Figura 37 – Efeito do composto **24** na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ sobre o crescimento radicular de plântulas de sorgo e pepino.

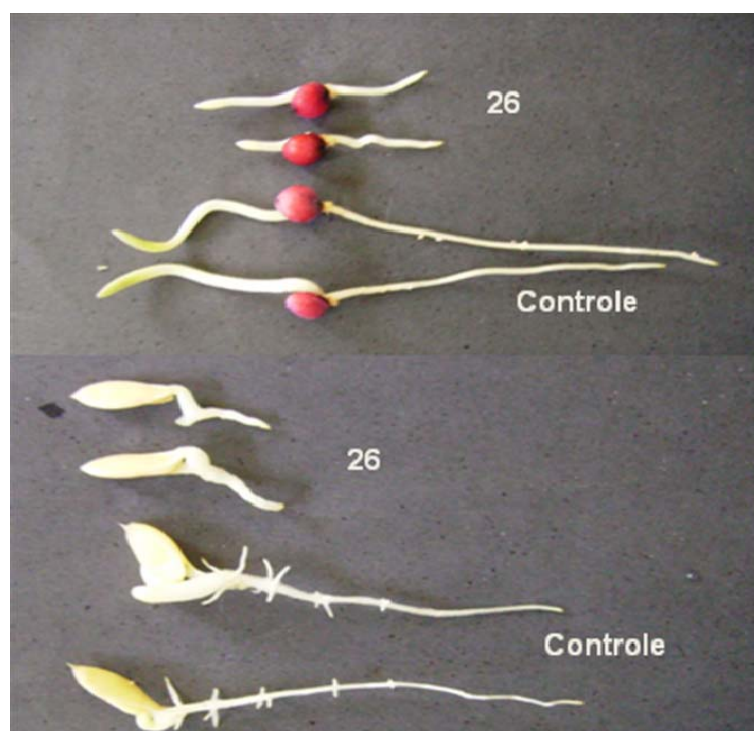


Figura 38 – Efeito do composto **26** na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ sobre o crescimento radicular de plântulas de sorgo e pepino.

3.7.2. Avaliação da atividade dos compostos 29-33, 35 e 36 sobre a germinação e o crescimento radicular de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*)

A atividade herbicida dos compostos **29-33**, **35** e **36** obtidos a partir de cicloadutos que foram submetidos à reação de ozonólise, visando à obtenção de compostos com a ligação endoperóxido, analogamente à artemisinina (Figura 39) foi avaliada sobre a germinação e o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de sorgo (*Sorghum bicolor*) e de pepino (*Cucumis sativus*). Para isso foram utilizadas placas de Petri preenchidas com areia lavada, tratada com soluções dos compostos na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ para a realização dos bioensaios. Os resultados estão apresentados nas Tabelas 14 e 15 e na Figura 40. O composto **34** não foi avaliado nesse bioensaio, uma vez que o mesmo foi obtido em pequena quantidade.

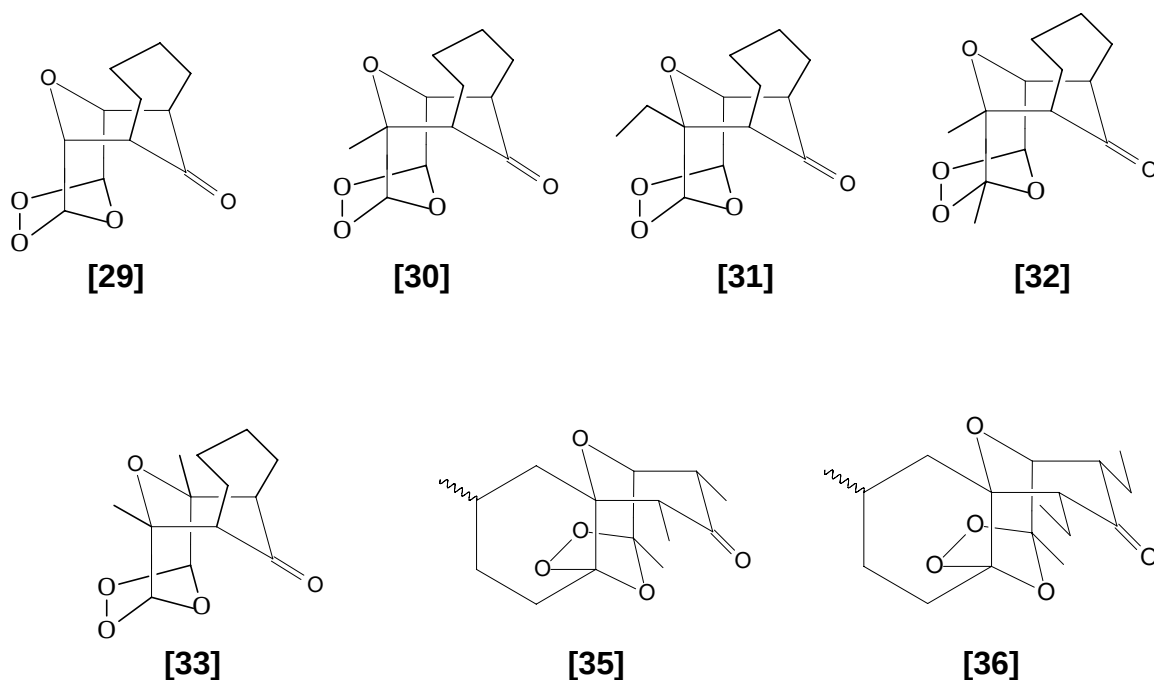


Figura 39 - Ozonídeos utilizados nos bioensaios para avaliação da atividade fitotóxica.

Tabela 14 - Efeito dos compostos **29-33**, **35** e **36**, na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre a germinação e o crescimento do sistema radicular de *Sorghum bicolor*, 24 e 48 horas após a germinação

Tratamentos	<i>Sorghum bicolor</i>					
	24 horas			48 horas		
	Comprimento das raízes/cm ¹	% Inibição ²	% germinação	Comprimento das raízes/cm ¹	% Inibição ²	% germinação
Controle	2,4 a	0,0	100	5,1 a	0,0	100
[29]	1,5 b	38,5	96	2,1 bc	59,7	96
[30]	1,0 bcde	56,2	96	1,5 cd	71,5	96
[31]	1,3 bc	44,4	100	2,4 bc	52,5	100
[32]	1,0 bcde	58,7	96	1,0 d	80,2	100
[33]	1,3 bc	45,8	100	2,7 b	47,1	100
[35]	1,1 bcde	53,6	96	1,4 cd	72,1	96
[36]	1,1 bcd	53,4	100	2,3 bc	55,1	100
C.V. (%)	17,0			15,6		

¹ Médias seguidas por uma mesma letra não diferem entre si pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

² % de inibição das raízes em relação ao tratamento controle.

Tabela 15 - Efeito dos compostos **29-33**, **35** e **36**, na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre a germinação e o crescimento do sistema radicular de *Cucumis sativus*, 24 e 48 horas após a germinação

Tratamentos	<i>Cucumis sativus</i>					
	24 horas			48 horas		
	Comprimento das raízes/cm ¹	% Inibição ²	% germinação	Comprimento das raízes/cm ¹	% Inibição ²	% germinação
Controle	2,1 a	0,0	100	4,8 a	0,0	100
[29]	1,0 cdefg	53,5	100	1,5 bcd	68,5	100
[30]	1,0 cdefg	50,2	86	2,3 bc	52,0	70
[31]	1,7 ab	18,0	93	2,1 bcd	57,2	96
[32]	0,5 g	75,3	100	0,8 d	84,2	100
[33]	1,1 bcdefg	46,0	100	1,5 bcd	69,1	100
[35]	1,3 bcdef	35,8	93	2,9 b	39,9	93
[36]	1,5 abc	27,1	96	2,1 bcd	55,6	96
C.V. (%)	19,3			13,0		

¹ Médias seguidas por uma mesma letra não diferem entre si pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

² % de inibição das raízes em relação ao tratamento controle.

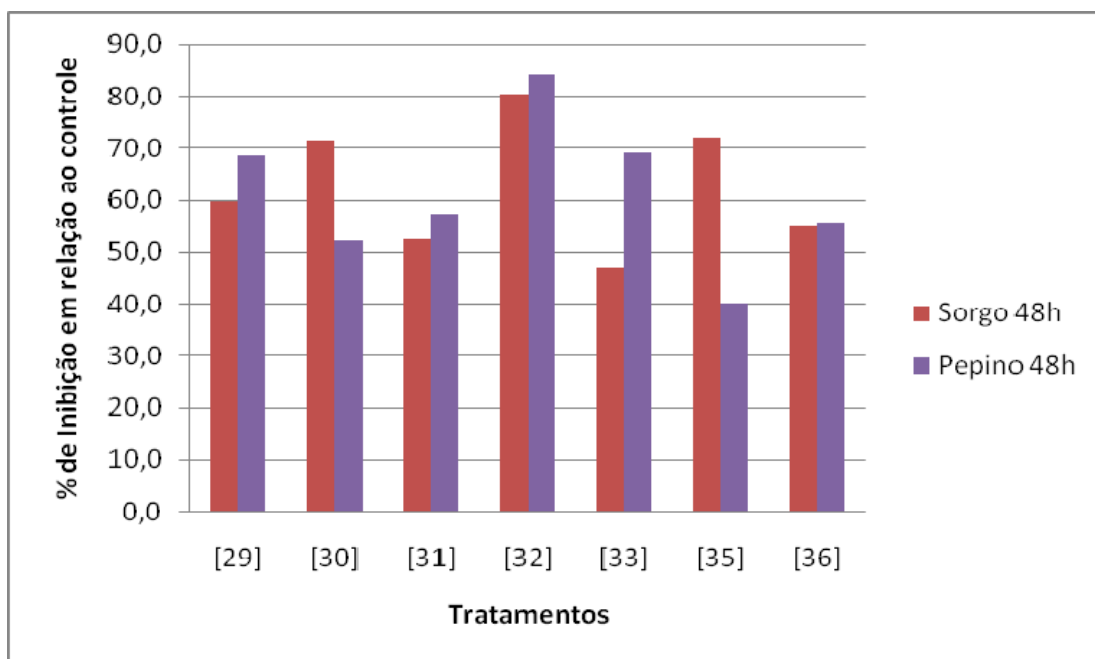


Figura 40 - Efeito dos compostos **29-33**, **35** e **36**, na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de *Sorghum bicolor* e de *Cucumis sativus*, 24 e 48 horas após a germinação.

Os resultados obtidos com os ozonídeos na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ para sorgo e pepino mostraram taxas de inibição do crescimento radicular relativamente menores em comparação com os cicloadutos correspondentes (Figura 36).

Destes compostos, o **32** foi o mais ativo tanto para sorgo quanto para pepino, inibindo o crescimento radicular de sorgo em 80,2%, e de pepino em 84,2%. A Figura 41 mostra a inibição do composto **32** em relação ao controle.

Quanto aos demais compostos, o **35** foi o segundo mais ativo contra sorgo com 72,1% de inibição, seguido pelo composto **30** com 71,5%. Entretanto, considerando a atividade sobre plantas de pepino, o composto **33** foi o segundo mais ativo com 69,1% de inibição do crescimento radicular, seguido pelo composto **29** que inibiu em 68,5 % o crescimento radicular de sorgo.

Pode-se observar que o que tanto o cicloaduto **24** quanto o ozonídeo **32** provenientes do 2,3-dimetilfurano foram os mais eficientes em relação à inibição do crescimento radicular com porcentagens de inibição acima de 80%.

A comparação da atividade herbicida do cicloatudo mais ativo **26** e seu ozonideo correspondente **34**, não foi possível, uma vez que o último não foi obtido em quantidade suficiente para ser submetido ao bioensaio. Também não foi possível correlacionar a estrutura-atividade, tanto nos ensaios com os cicloadutos quanto nos ensaios com os ozonídeos, uma vez que os resultados da atividade herbicida desses compostos foram dispersos dentro de um mesmo grupo.

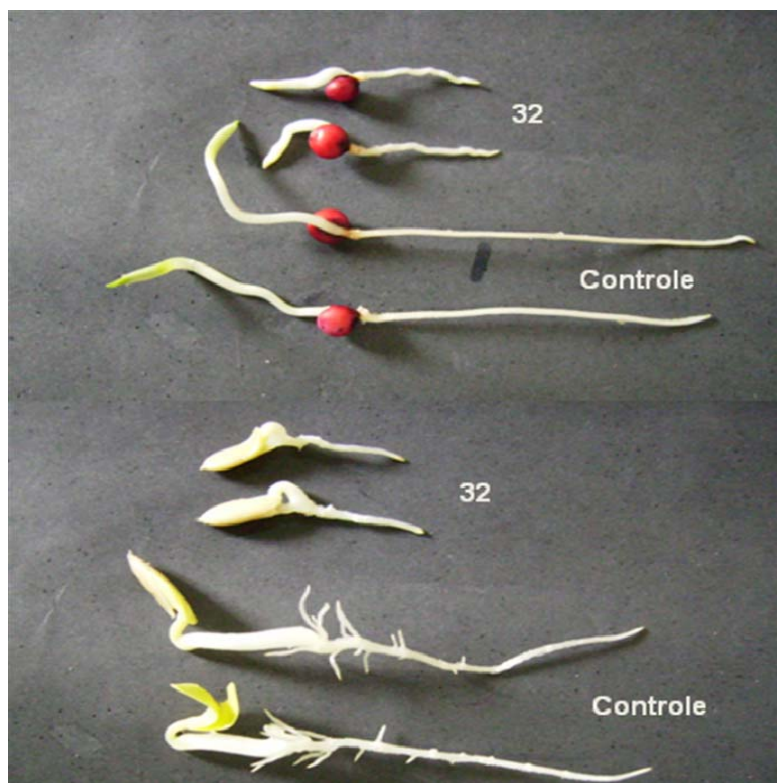


Figura 41 – Efeito do composto **32** na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ sobre o crescimento radicular de plântulas de sorgo e pepino.

3.7.3. Avaliação da atividade dos compostos 21-28 sobre o crescimento radicular e desenvolvimento da parte aérea de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*)

Para a realização deste ensaio utilizou-se a areia embebida na solução teste (que se encontrava nas placas de Petri), a qual foi transferida para potes plásticos de 120 mL, onde cultivou a planta indicadora por 15 dias. Após este período as plantas foram colhidas sendo separadas as raízes e a parte aérea de cada planta. Estas a seguir foram secadas em estufa de ventilação forçada à temperatura de 70 °C até atingir peso constante e depois pesadas em balança de precisão, estando os dados apresentados nas Tabelas 16 e 17 e na Figura 42.

Tabela 16 - Efeito dos compostos **21-28**, na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, sobre o crescimento do sistema radicular e desenvolvimento da parte aérea plântulas de *Sorghum bicolor*, 15 dias após a semeadura

Tratamentos	<i>Sorghum bicolor</i>			
	Sistema Radicular		Parte Aérea	
	Massa/planta (g) ¹	% Inibição ²	Massa/planta (g) ¹	% Inibição ²
Controle	0,0140 a	0,0	0,0190 a	0,0
[21]	0,0131 a	6,2	0,0181 ab	4,5
[22]	0,0097 bcd	30,7	0,0109 cd	42,6
[23]	0,0077 cd	49,0	0,0097 cd	48,8
[24]	0,0071 d	49,6	0,0100 cd	47,4
[25]	0,0119 ab	14,8	0,0127 bcd	32,9
[26]	0,0107 bc	23,2	0,0178 ab	6,0
[27]	0,0131 a	6,2	0,0140 abc	26,3
[28]	0,0127 ab	9,3	0,0137 abc	28,1
C.V. (%)	12,1		14,6	

¹ Médias seguidas por uma mesma letra não diferem entre si pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade. ² % de inibição das raízes e da parte aérea em relação ao tratamento controle.

Tabela 17 - Efeito dos compostos **21-28**, na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre o crescimento do sistema radicular e desenvolvimento da parte aérea de plântulas de *Cucumis sativus*, 15 dias após a semeadura

Tratamentos	<i>Cucumis sativus</i>			
	Sistema Radicular		Parte Aérea	
	Massa/planta (g) ¹	% Inibição ²	Massa/planta (g) ¹	% Inibição ²
Controle	0,0310 a	0,0	0,0470 a	0,0
[21]	0,0165 cde	47,3	0,0327 abcd	30,4
[22]	0,0176 cd	43,1	0,0260 cde	44,6
[23]	0,0158 cde	49,2	0,0145 f	69,2
[24]	0,0117 de	62,1	0,0163 ef	65,4
[25]	0,0105 de	66,2	0,0397 abc	15,6
[26]	0,0049 f	84,1	0,0200 de	57,4
[27]	0,0203 bc	34,4	0,0442 ab	5,9
[28]	0,0063 ef	79,7	0,0307 bcd	34,6
C.V. (%)	15,0		12,8	

¹ Médias seguidas por uma mesma letra não diferem entre si pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

² % de inibição das raízes e da parte aérea em relação ao tratamento controle.

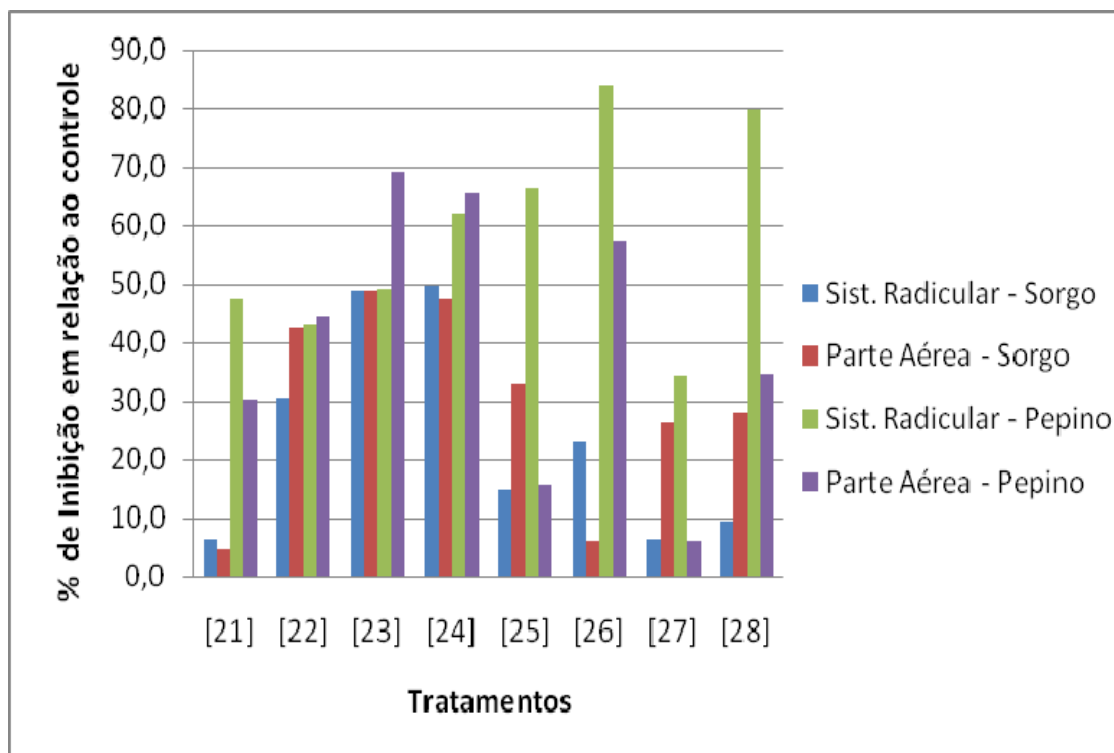


Figura 42 - Efeito dos compostos **21-28**, na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre o crescimento do sistema radicular e desenvolvimento da parte aérea de *Sorghum bicolor* e *Cucumis sativus*, 15 dias após a semeadura.

Observa-se (Tabelas 16 e 17) e (Figura 42) que de um modo geral os compostos foram mais ativos em plântulas de pepino, tanto em relação ao sistema radicular quanto em relação à parte aérea. Dentre os compostos com maior atividade, destacou-se o composto **26**, inibindo em 84,1% o sistema radicular de pepino, seguido pelo composto **28** que inibiu em 79,7%. Outros compostos apresentaram inibições acima de 60%, como é o caso dos compostos **24** e **25**. A Figura 43 mostra a inibição do sistema radicular de pepino devido à ação do composto **26** comparativamente ao controle.

Em relação à inibição do desenvolvimento da parte aérea, o composto **23** foi o mais ativo com 69,2% e o **24** com 65,4% de inibição. Novamente o composto **26** mostrou ser um dos compostos mais ativos entre os cicloadutos causando inibição de 57,4% na parte aérea de plântulas de pepino. A Figura 44 mostra a inibição da parte aérea de pepino devido ao composto **23** em relação ao controle.

Quanto aos efeitos dos compostos sobre plântulas de sorgo, verificou-se que estes não causaram efeito fitotóxico tão pronunciado quanto para pepino. Dentre os compostos mais ativos, destacaram-se o **23** e o **24**, que causaram inibição em torno de 50% tanto para o sistema radicular quanto para a parte aérea.



Figura 43 – Efeito do composto **26** na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} sobre o crescimento radicular de plântulas de pepino.

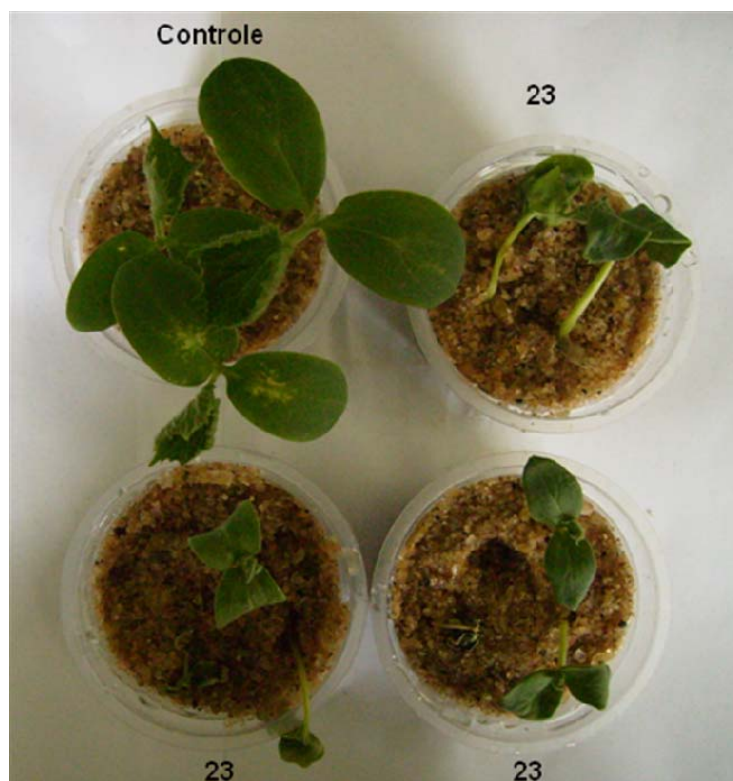


Figura 44 – Efeito do composto **23** na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L^{-1} sobre o desenvolvimento da parte aérea de plântulas de pepino.

3.7.4. Avaliação da atividade dos compostos 29-33, 35 e 36 sobre o crescimento radicular e desenvolvimento da parte aérea de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*)

Analogamente aos cicloadutos, os ozonídeos **29-33, 35 e 36** foram submetidos ao bioensaio e os resultados obtidos sobre a inibição do sistema radicular e da parte aérea de sementes de sorgo e pepino (Tabelas 18 e 19 e na Figura 45).

Tabela 18 - Efeito dos compostos **29-33, 35 e 36**, na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre o crescimento do sistema radicular e desenvolvimento da parte aérea de plântulas de *Sorghum bicolor*, 15 dias após a semeadura

Tratamentos	<i>Sorghum bicolor</i>			
	Sistema Radicular		Parte Aérea	
	Massa/planta (g) ¹	% Inibição ²	Massa/planta (g) ¹	% Inibição ²
Controle	0,0140 a	0,0	0,0190 a	0,0
[29]	0,0103 cd	26,4	0,0104 cd	45,1
[30]	0,0127 ab	11,8	0,0154 ab	20,0
[31]	0,0102 cd	27,1	0,0103 cd	45,4
[32]	0,0092 cd	34,6	0,0111 cd	41,8
[33]	0,0115 ab	18,2	0,0088 d	53,9
[35]	0,0127 ab	9,1	0,0177 ab	6,8
[36]	0,0131 ab	6,5	0,0115 cd	39,6
C.V. (%)	12,1		14,6	

¹ Médias seguidas por uma mesma letra não diferem entre si pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

² % de inibição das raízes e da parte aérea em relação ao tratamento controle.

Tabela 19 - Efeito dos compostos **29-33**, **35** e **36**, na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre o crescimento do sistema radicular e desenvolvimento da parte aérea de plântulas de *Cucumis sativus*, 15 dias após a semeadura

Tratamentos	<i>Cucumis sativus</i>			
	Sistema Radicular		Parte Aérea	
	Massa/planta (g) ¹	% Inibição ²	Massa/planta (g) ¹	% Inibição ²
Controle	0,0310 a	0,0	0,0470 a	0,0
[29]	0,0069 ef	77,8	0,0341 abc	27,5
[30]	0,0106 cde	65,9	0,0170 ef	63,9
[31]	0,0077 def	75,2	0,0244 cde	48,0
[32]	0,0132 cd	57,4	0,0329 abc	29,9
[33]	0,0063 ef	79,7	0,0264 cd	43,8
[35]	0,0153 cd	50,8	0,0297 bc	36,9
[36]	0,0290 ab	6,5	0,0301 bc	36,0
C.V. (%)	15,0		12,8	

¹ Médias seguidas por uma mesma letra não diferem entre si pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

² % de inibição das raízes e da parte aérea em relação ao tratamento controle.

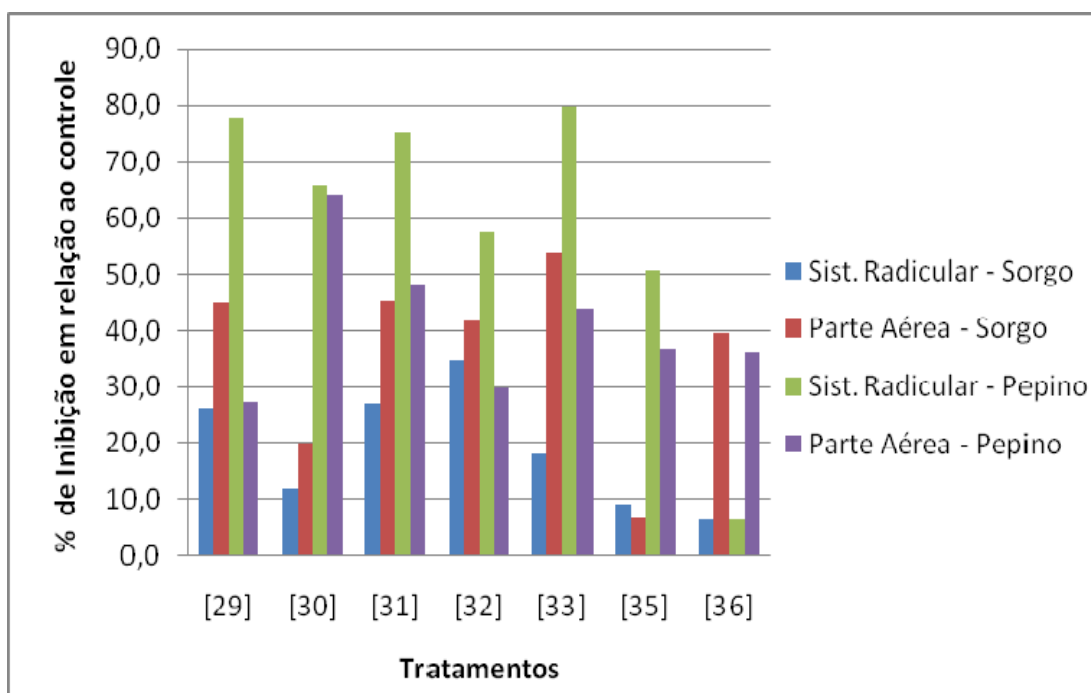


Figura 45 - Efeito dos compostos **29-33**, **35** e **36**, na concentração de $5,0 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre o crescimento do sistema radicular e desenvolvimento da parte aérea de plântulas de *Sorghum bicolor* e de *Cucumis sativus*, 15 dias após a semeadura.

Com base nos resultados apresentados nas Tabelas 18 e 19 e na Figura 45, observa-se novamente que os compostos de forma geral foram mais ativos na inibição do sistema radicular e da parte aérea em plântulas de pepino. E também que os ozonídeos foram mais ativos que os cicloadutos, principalmente em relação à inibição do sistema radicular de plântulas de pepino.

Dentre os compostos, o ozonídeo **33** foi o mais ativo em relação à inibição do sistema radicular de plântulas de pepino, apresentando inibição de 79,7%, seguido pelo composto **29** com 77,8% e pelo composto **31** com 75,2%. Os demais ozonídeos apresentaram valores de inibição altos (acima de 50%), excetuando-se o composto **36** com 6,5% de inibição. A Figura 46 mostra a inibição do sistema radicular de pepino causada pela ação do composto **33** em relação ao controle.

Com relação à inibição do desenvolvimento da parte aérea de pepino pelos ozonídeos, o composto **30** foi o mais ativo com 63,9% de inibição. Os demais compostos apresentaram inibições menores, variando entre 48,0 e

27,5%. A Figura 47 mostra a inibição causada pelo composto **30** na parte aérea de sementes de pepino em relação ao controle.

Como foi observado para os cicloadutos, os ozonídeos também não apresentaram atividade herbicida tão pronunciada sobre plântulas de sorgo quanto nas plântulas de pepino. O composto **33** foi o mais ativo em sorgo, inibindo o desenvolvimento da parte aérea em 53,9%. Os demais compostos causaram inibições menores que 50% para a parte aérea e para o sistema radicular, menores que 35%.



Figura 46 – Efeito do composto **33** na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ sobre o crescimento radicular de plântulas de pepino.

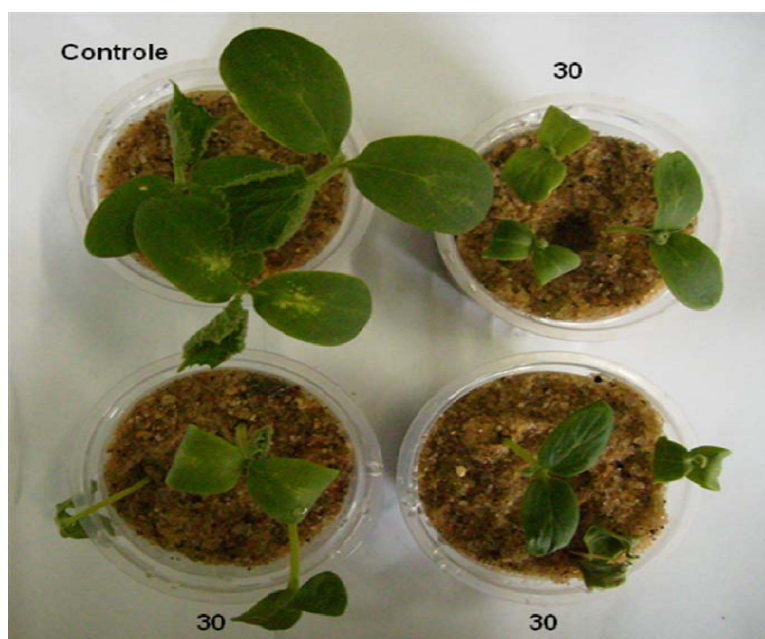


Figura 47 – Efeito do composto **30** na concentração de $5,0 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ sobre o desenvolvimento da parte aérea de plântulas de pepino.

4. Conclusões

Os resultados das reações de cicloadição mostraram que os rendimentos obtidos neste trabalho não diferiram dos relatados na literatura. Verificou-se que a presença do grupo (-COMe), retirador de elétrons, diminui o rendimento da reação, pois esse grupo causa impedimento espacial que dificulta a aproximação do cátion oxialílico com o furano.

Quanto às reações de ozonólise, apesar de não se ter obtido rendimentos altos, a facilidade de se obter o ozonídeo comprovou ser essa reação eficiente no preparo dos mesmos.

Quanto a atividade biológica dos compostos, verificou-se que estes de uma forma geral são mais ativos sobre pepino. Entre os cicloadutos os compostos **24** e **26** foram os mais ativos. Em relação aos ozonídeos, o composto **32** foi o mais ativo.

Considerando a fitotoxicidade dos compostos em relação ao sistema radicular e o crescimento da parte aérea de plântulas de sorgo e de pepino os cicloadutos **26** e **28** foram os mais ativos em relação ao sistema radicular e o composto **23** foi o mais ativo na inibição do desenvolvimento da parte aérea em plântulas de pepino.

No tocante aos ozonídeos, os resultados indicaram que os compostos **29**, **31** e **33** promoveram maior inibição do sistema radicular e o composto **30** maior inibição do desenvolvimento da parte aérea também em plântulas de pepino.

Diante da facilidade de obtenção dos ozonídeos a partir dos cicloadutos sintetizados, e da comprovação da ação fitotóxica de ambos os compostos, é interessante que se dê continuidade a este trabalho, pois é possível a descoberta de moléculas que tenha alto potencial herbicida.

5. Referências bibliográficas

ABDELGALEIL, S. A. M.; HASHINAGA, F. Allelopathic potential of two sesquiterpene lactones from *Magnolia grandiflora* L. **Biochemical Systematics and Ecology** 35, p. 737-742, 2007.

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, n. 6, p. 975-982, 2005.

ASHCROFT, M. R.; HOFFMANN, H. M. R. Bicyclic ketones for tropinone synthesis: 2 α ,4 α -dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one. **Org. Synth.**, v. 58, p. 17-24, 1978.

AVERY, M. A.; CHONG, W. K. M.; JENNINGS-WHITE, C. Stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin, the antimalarial drug constituent of *Artemisia annua* L. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 114, p. 974-979, 1992.

BARBOSA, L. C. A.; CUTLER, D.; MANN, J.; CRABBE, M. J.; KIRBY, G. C.; WARHURST, D. C. The design, synthesis and biological evaluation of stable ozonides with antimalarial activity. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, v. 11, p. 1101-1105, 1996.

BARBOSA, L. C. A.; CUTLER, D.; MANN, J.; KIRBY, G. C.; WARHURST, D. C. Synthesis of some stable ozonides with anti-malarial activity. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, v. 24, p. 3251-3252, 1992.

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

BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; ALVARENGA, E. S. Síntese e avaliação da atividade antimalárica de novos ozonídeos. **Ecl. Quím.**, v. 27, p. 171-183, 2002.

BARBOSA, L. C. A.; PEREIRA, U. A.; TEIXEIRA, R. R.; MALTHA, C. R. A.; FERNANDES, S. A.; FORLANI, G. Synthesis and Phytotoxic Activity of Ozonides. **J. Agric. Food Chem.** v. 56, p. 9434 – 9440, 2008.

BATISH, D. R. ; SINGH, H. P. ; KOHLI, R. K. ; SAXENA, D. B. ; KAUR, S. Allelopathic effects of parthenin against two weedy species, *Avena fatua* and *Bidens pilosa*. **Environmental and Experimental Botany**, v. 47, p. 149 – 155, 2002.

BLUM, U.; GERIG, T. M. Relationships between phenolic acid concentrations, transpiration, water utilization, leaf area expansion, and uptake of phenolic acids: nutrient culture studies. **Journal of Chemical Ecology**. v. 31, p.1907–1932, 2005.

CARRUTHERS, W.; COLDHAM I. **Modern methods of organic synthesis**. 4.ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2004. 493p.

CHEN, P. K.; LEATHER, G. R. Plant growth regulatory activities of artemisinin and its related compounds. **J. Chem. Ecol.**, v. 16, n. 6, 1990.

CHEN, P. K.; POLATINICK, M. Comparative study on artemisinin, 2,4-D, and glyphosate. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 39, p. 991-994, 1991.

COSTA, L. L. F.; SANT'ANA, E. S.; SUCHARA, E. A.; BENATO, V. S.; CARASEK, E. Determinação de herbicidas usados no cultivo de arroz irrigado na Região Sul do Estado de Santa Catarina através da SPME-GC-ECD. **Química Nova**, v. 31, n. 1, p. 79 – 83, 2008.

COSTA, P. R. R.; PILLI, R. A.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. **Substâncias Carboniladas e Derivados**. São Paulo: Bookman editora, 2003. 411p.

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. **J. Agric. Food Chem.**, v. 47, p. 4807-4814, 1999.

CRIEGEE, R. Mechanism of Ozonolysis. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, v. 14, n. 11, p. 745-752, 1975.

CUMMINS, W. J.; DREW, M. G. B.; MANN, J.; WALSH, E. B. Isolation and characterization of a stable ozonide during an attempted synthesis of structural analogues of sarkomycin. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1**, p. 167-171, 1983.

DAYAN, F. E.; HERNÁNDEZ, A.; ALLEN, S. N.; MORAES, R. M.; VROMAN, J. A.; AVERY, M. A.; DUKE, S. O. Comparative phytotoxicity of artemisinin and several sesquiterpene analogues. **Phytochemistry**. v. 50, p. 6007-6014, 1999.

DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; PILÓ-VELOSO, D. Cicloadições [4+3] via cátions oxialílicos: aplicações em sínteses orgânicas. **Quim. Nova**, v. 20, n. 1, p. 18-29, 1997.

DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; PILÓ-VELOSO, D. New 8-oxabicyclo [3.2.1]oct-6-en-3-one derivatives with plant growth regulatory activity. **J. Agric. Food Chem.**, v. 46, p. 1173-1176, 1998.

Disponível em: <<http://www.sindag.com.br>>. Acessado em Novembro de 2008.

DUKE, S. O. Ecophysiological aspect of allelopathy. **Planta**. v. 217, p. 529–539, 2003.

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 Sci.**, v. 50, p. 138-151, 2002.

DUKE, S. O.; OLIVA, A. Mode of action of phytotoxic terpenoids. In: MACÍAS, F. A.; GALINDO, J. C. G.; MOLINILLO, J. M. G.; CUTLER, H. G. **Allelopathy:**

chemistry and mode of action of allelochemicals. Danvers: CRC press, 2004. Cap. 10, p. 201-216.

DUKE, S. O.; VAUGHIN, K. C.; JR, E. M. C.; ELSOHL, H. N. Artemisinin, a constituent of Annual Wormwood (*Artemisia annua*), is a selective phytotoxin. **Weed Sci.**, v. 35, p. 499-505, 1987.

HOFFMANN, H. M. R.; VINTER, J. G. α, α' -Dibromocycloalkanones. Preparation and Conformation. **J. Org. Chem.** v. 39, n. 26, p. 3921-3923, 1974.

HOFFMANN, H. M. R. Syntheses of seven- and five-membered rings from allyl cations. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, v. 12, n. 10, p. 819-835, 1973.

KAPPOR, R.; CHAUDHARY, V.; BHATNAGAR, A.K. Effects of arbuscular mycorrhiza and phosphorus application on artemisinin concentration in *Artemisia annua* L. **Mycorrhiza** 17, p. 581–587, 2007.

KUCZKOWSKI, R. The structure and mechanism of formation of ozonides. **Chem. Soc. Rev.**, v. 21, n. 1, p. 79-83, 1992.

KULA, J. Safer ozonolysis reactions: a compilation of laboratory experience. **Chemical Health & Safety**, v. 6, n. 1, p. 21-22, 1999.

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

MANN, J. **Secondary metabolism.** New York: Oxford University Press. 1995.

MARCH, J. **Advanced Organic Chemistry.** 4.ed. New York: Wiley-Interscience Publication, 1992. 1495p.

MESHNICK, S. R. Artemisinin: mechanisms of action, resistance and toxicity. **Int. J. Parasitol.**, v. 32, p. 1655-1660, 2002.

MONTAÑA, A. M.; GRIMA, P. M. Induction of asymmetry on the [4+3] cycloaddition reaction of C2-functionalized furans. **Tetrahedron Lett.**, v. 43, p. 2017-2021, 2002.

MONTAÑA, A. M.; RIBES, S.; GRIMA, P. M.; GARCÍA, F.; SOLANS, X.; FONT-BARDIA, M. 2-Functionalized furans as precursors of versatile cycloheptane synthons. **Tetrahedron**, v. 53, n. 34, p. 11669-11684, 1997.

MOREIRA, M. A. B.; ZARBIN, P. H. G.; CORACINI, M. D. A.; Feromônios associados aos coleópteros - praga de produtos armazenados. **Química Nova**, v. 28, n. 3, p.472-477, 2005.

NAIR, M. S. R.; ACTON, N.; KLAYMAN, D. L.; KENDRICK, K.; BASILE, D.V. Production of Artemisinin in Tissue Cultures of *Artemisia annua*. **Journal of Natural Products**, v. 49, n.3, p. 504-507, 1986.

NOYORI, R.; TAKAYA, H.; MAKINO, S.; HAYAKAWA, Y. Reactions of Polybromo Ketones with 1,3-Dienes in the Presence of Iron Carbonyls. New 3 + 4 → 7 Cyclocoupling Reaction Forming 4-Cycloheptenones. **Journal of the Am. Chem. Soc.** v. 100, n. 6, p. 1765-1777, 1978.

ODINOKOV, V. N.; TOLSTIKOV, G. A. Ozonolysis – A modern method in the chemistry of olefins. **Russ. Chem. Rev.**, v. 50, n. 7, p. 1207-1251, 1981.

ORNUM, S. G. V.; CHAMPEAU, R. M.; PARIZA, R. Ozonolysis applications in drug synthesis. **Chem. Rev.**, v. 106, p. 2990-3001, 2006.

OZGUVEN, M.; SENER, B.; ORHAN, I.; SEKEROGU, N.; KIRPIK, M.; KARTAL, M.; PESIN, M.; KAYA, Z. Effects of varying nitrogen doses on yield, yield components and artemisinin content of *Artemisia annua* L. **Industrial Crops and Products**, v. 27, p. 60-64, 2008.

PEREIRA, U. A. **Síntese e Avaliação da Atividade Fitotóxica de 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona Substituídos e de Ozonídeos Derivados.** Dissertação de Mestrado. Viçosa, 107p. 2008.

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

SILVA, S. R. S.; SILVA, G. D. F.; BARBOSA, L. C. A.; DUARTE, L. P.; KING-DIAZ, B.; ARCHUNDA-CAMACHO, F.; LOTINA-HENNSSEN, B. Uncoupling and inhibition properties of 3,4-seco-friedelan-3-oic acid isolated from *Maytenus imbricata*. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v. 87, p. 109-114, 2007

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

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

STILES, L. H.; LEATHER, G. R.; CHEN, P. K. Effects of two sesquiterpene lactones isolated from *Artemisia annua* on physiology of *Lemna minor*. **J. Chem. Ecol.**, v. 20, n. 4, p. 969-978, 1994.

TESTERO, S. A.; MANGIONE, M.; POEYLAUT-PALENA, A. A.; SIERRA, M. G.; SPANEVELLO, R. Unsymmetrical ozonolysis of carbohydrate derived norbornene systems. **Tetrahedron**, v. 63, p.11410–11420, 2007.

VINTER, J. G.; HOFFMANN, H. M. R. Cycloadditions of cyclic allyl cations to furan. Configuration and conformational analysis of the resulting bridged six-membered rings. Isolation and identification of boat and chair atropisomers. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 96, n. 17, p. 5466-5478, 1974.

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

WALTER, M. W. Structure-based design of agrochemicals. **Nat. Prod. Rep.**, v. 19, p. 278-291, 2002.