

ANDRÉIA DA SILVA MAGATON

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FUNGICIDA DE BIS-
LACTONAS ANÁLOGAS AO AVENACIOLÍDEO**

Tese 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
2003**

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

T

M189s Magaton, Andréia da Silva, 1979-
 Síntese e avaliação da atividade de fungicida de bis-ã-2003
 lactonas análogas ao avenaciolídeo / Andréia da Silva
 Magaton. – Viçosa : UFV, 2003.
 116p. : il.

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

 1. Fungicidas alifáticos. 2. Lactonas - Síntese. 3. Ensaios
 biológicos. 4. Avenaciolídeo. I. Universidade Federal de
Viçosa. II. Título.

CDD 19.ed. 547.4

CDD 20.ed. 547.4

ANDRÉIA DA SILVA MAGATON

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FUNGICIDA DE BIS- α -
LACTONAS ANÁLOGAS AO AVENACIOLÍDEO**

Tese 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: 31 de julho de 2003.

Prof Dorila Piló Veloso

Prof. Armin Franz Isenmann

**Prof. Elson Santiago de Alvarenga
(Conselheiro)**

**Prof. Laércio Zambolim
(Conselheiro)**

**Prof Mayura Marques Magalhães Rubinger
(Orientadora)**

A Deus,
Aos meus pais Beatriz e Osmar.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Viçosa, em especial ao Departamento de Química, pela oportunidade de realização deste trabalho.

À CAPES, pela concessão da bolsa de estudo.

À Professora Mayura M. M. Rubinger, pelo incentivo, pela orientação e pelo exemplo de profissionalismo.

Ao Professor Elson Santiago de Alvarenga, pelas sugestões para a melhoria deste trabalho e pelo grande apoio para a infraestrutura do laboratório.

Ao meu noivo Humberto, pelo carinho e apoio nas horas difíceis e pela companhia agradável nos momentos de alegria.

À minha irmã Luana e ao sobrinho Igor, pelo incentivo simplesmente por suas existências.

À minha irmã Gláucia e ao cunhado Diva, pelo entusiasmo.

À toda minha família, em especial à minha avó Maria José e à tia Irany, pelo apoio constante.

À minha segunda família, em especial à Mainha Lourdes, a Arthur e Raimundo, pelo carinho.

À Lucimar, pela confiança e por ser uma grande amiga.

À Renata pela força nos momentos mais difíceis e ao Pedro pelas sugestões durante a realização deste trabalho.

Ao Prof. Laércio Zambolim e ao técnico João Bosco do Laboratório de Proteção de Plantas, pela contribuição na realização dos ensaios biológicos.

Aos amigos do Laboratório Flaviano e Lidiane, pelas “ajudas” e à Fernanda, Douglas, Cristiana, Leonel, Willian e Vânia, pela harmoniosa convivência.

Aos meus amigos Claudinei, Marisa Takayama, Alberto, Roney, Prof. César Reis, José Luiz, Roqueline, Anízio, Mariluze e Thiago, pela amizade ao longo de todo o Programa de Mestrado.

Aos Professores Armin Franz Isenmann e Dorila Piló Veloso pelas sugestões que contribuíram para a melhoria deste trabalho.

Ao Prof. Gulab, ao Eduardo e ao Júlio, por ceder gentilmente o uso de equipamentos do LPPN.

Aos funcionários do Departamento de Química, em especial à D. Onesina, pela atenção e extraordinária disposição em servir.

Ao técnico Márcio, pela obtenção de todos os espectros no infravermelho.

À secretária da Agroquímica Marisa, pela prestatividade.

A todos que contribuíram para a realização deste trabalho.

BIOGRAFIA

ANDRÉIA DA SILVA MAGATON, filha de Beatriz da Silva Magaton e Osmar Magaton, nasceu em Guarulhos, São Paulo, em 22 de fevereiro de 1979.

Em março de 1997, iniciou o Curso de Química na Universidade Federal de Viçosa (UFV), em Viçosa, MG, diplomando-se em agosto de 2001.

Em agosto de 2001, ingressou no Programa de Mestrado em Agroquímica, área de concentração em Síntese de Agroquímicos.

CONTEÚDO

LISTA DE ABREVIATURAS	ix
RESUMO.....	xi
ABSTRACT	xiii
INTRODUÇÃO.....	01

CAPÍTULO 1- SÍNTESE DE COMPOSTOS ANÁLOGOS AO AVENACIOLÍDEO

1. INTRODUÇÃO.....	04
1.1. O Avenaciolídeo e sua Atividade Fungicida.....	04
1.2. Estratégias Gerais para a Síntese do Avenaciolídeo e Análogos	05
2. MATERIAL E MÉTODOS	11
2.1. Tratamento de reagentes e solventes	11
2.2. Cromatografia em camada delgada	12
2.3. Cromatografia em coluna.....	12
2.4. Recuperação de sílica-gel.....	12
2.5. Aparelhos e equipamentos	12
2.6. Preparo de reagentes	13
2.6.1. Preparo do oxidante PDC	13
2.6.2. Preparo dos sais de Wittig	13
2.6.3. Preparo do Reagente de Jones	14
2.7. Desenvolvimento experimental.....	14

2.7.1. Oxidação da diacetona-D-glicose [I]	14
2.7.2. Reação de Wittig-Horner de 1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno-á-D-ribo-hexofuran-3-ulose [II]	16
2.7.3. Hidrogenação catalítica dos ésteres insaturados [III]: <i>E,Z</i> -3-C-(carboximetil)-3-deoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno-á-D-alofuranose.....	17
2.7.4. Hidrólise seletiva do grupo 5,6- <i>O</i> -isopropilideno de 3-C-(carboximetil)-3-deoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno-á-D-alofuranose	18
2.7.5. Clivagem oxidativa da 3-C-(carboximetil)-3-deoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilideno-á-D-alofuranose	18
2.7.6. Reações de Wittig	19
2.7.7. Hidrogenação catalítica das 6C-alkil-3-C-(carboximetil)-3-deoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilideno-3,5,6-trideoxi-á-D-ribo-hex-5(<i>Z</i>)-enofuranoses [VII]	23
2.7.8. Hidrólise dos intermediários 5C-alkil-3-C-(carboximetil)-3,5-dideoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilideno-á-D-ribofuranoses	25
2.7.9. Reações de Oxidação de Jones dos hemiacetais [IX]	28
2.7.10. Reações de Metilenação	31
2.7.10.1. Obtenção dos ácidos dilactônicos [XI].....	31
2.7.10.2. Reações de metilenação descarboxilativa dos ácidos dilactônicos [XI]	31
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
3.1. Oxidação da diacetona-D-glicose [I]	34
3.2. Reação de Wittig-Horner	43
3.3. Hidrogenação catalítica dos ésteres insaturados [III]	46
3.4. Hidrólise seletiva do grupo 5,6- <i>O</i> -isopropilideno de 3-C-(carboximetil)-3-deoxi-1,2:5,6-Di- <i>O</i> -isopropilideno-á-D-alofuranose [IV]	51
3.5. Clivagem oxidativa da 3-C-(carboximetil)-3-deoxi-1,2-deoxi- <i>O</i> -isopropilideno-á-D-alofuranose [VI]	54
3.6. Reações de Wittig.....	59
3.7. Hidrogenação catalítica das 6C-alkil-3-C-(carboximetil)-3-deoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilideno-3,5,6-trideoxi-á-D-ribo-hex-5(<i>Z</i>)-enofuranoses [VII]	70

3.8. Hidrólise dos intermediários 5C-alkil-3-C-(carboximetil)-3,5-dideoxi-1,2-O-isopropilideno-á-D-ribofuranoses	76
3.9. Reações de Oxidação de Jones	83
3.10. Reações de Metilenação.....	90
4. RESUMO E CONCLUSÕES.....	98

CAPÍTULO 2- AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FUNGICIDA DE DOS COMPOSTOS ANÁLOGOS AO AVENACIOLÍDEO

1. INTRODUÇÃO.....	99
2. MATERIAL E MÉTODOS	103
2.1. Preparo das amostras para os testes biológicos.....	103
2.2. Preparo do meio de cultura	104
2.3. Repicagem do fungo.....	104
2.4. Montagem dos ensaios biológicos.....	104
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	107
4. RESUMOS E CONCLUSÕES.....	110
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	111

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac	Grupo acetato
AIBN	Azobisisobutironitrila
BDA	Batata-dextrose-ágar
Bu	Grupo butil(a)
CCD	Cromatografia em camada delgada
CMM	Carbonato de metilmetoximagnésio
COSY	Correlated spectroscopy
d	Deslocamento químico
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
ddd	Duplo dupleto duplo
dt	Dupleto triplo
dtd	Duplo tripleto duplo
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEPT 135	Distortionless enhancement by polarization transfer
DMF	Dimetilformamida
Et	Grupo etil(a)
FA	Fase aquosa
FAO	Food Agriculture Organization

FM	Fórmula molecular
FO	Fase orgânica
HMQC	Heteronuclear multiple quantum correlation
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
Me	Grupo metil(a)
MPM	Grupo p-metoxifenilmetil(a) ou p-metoxibenzil(a)
PCC	Clorocromato de piridínio
PDC	Dicromato de piridínio
Ph	Grupo fenil(a)
q	Quarteto
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
R	Grupo alquil(a)
R _f	Fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Triplete
T	Transmitância
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potássio
td	Triplete duplo
Tdd	Triplo duplete duplo
tt	Triplete triplo
TEA	Trietilamina
T _f	Temperatura de fusão
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta

RESUMO

MAGATON, Andréia da Silva, M.S., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2003. **Síntese e avaliação da atividade fungicida de bis- α -lactonas análogas ao avenaciolídeo.** Orientadora: Mayura Marques Magalhães Rubinger. Conselheiros: Elson Santiago de Alvarenga e Laércio Zambolim.

Os produtos naturais têm sido importantes fontes para novos agroquímicos. Dessa forma, sintetizaram-se novos compostos análogos ao avenaciolídeo, um produto natural com atividade fungicida, presente em culturas de *Aspergillus avenaceus*. Foram sintetizados, a partir da diacetona-D-glicose, 24 compostos, sendo 18 deles inéditos. Destes, seis são hemiacetais e seis são bis- γ -lactonas, sendo os hemiacetais precursores sintéticos das bis-lactonas. A atividade fungicida de todos os compostos inéditos obtidos foi avaliada em testes *in vitro*, a fim de se determinar a importância da estrutura da bis-lactona, das duas carbonilas nas bis-lactonas e, ainda, da dupla ligação exocíclica das bis- γ -lactonas, identificando-se possíveis sítios ativos nas moléculas. Foi empregado como fungo-teste o *Colletotrichum gloeosporioides*, isolado de tecidos de fruto de mamão. Os ensaios foram realizados utilizando-se suspensões de esporos do fungo em concentrações conhecidas, e todas as substâncias foram testadas na concentração de 100 ppm. A toxicidade foi avaliada considerando-se o halo de inibição do crescimento fúngico, em comparação ao de um fungicida padrão (Benomyl). Apenas os compostos (1*R*,4*R*,5*R*)-4-pentil-6-metileno-3,8-dioxabicyclo[3.3.0]octano-2,7-diona [XIIa], (1*R*,4*R*,5*R*)-4-hexil-6-metileno-3,8-dioxabicyclo[3.3.0]octano-2,7-diona [XIIb] e (1*R*,4*R*,5*R*)-4-heptil-6-metileno-3,8-

dioxabicyclo[3.3.0]octano-2,7-diona [XIIC] apresentaram atividade fungicida, apontando para a importância da estrutura bis- γ -lactônica com a dupla ligação exocíclica para a atividade verificada. As percentagens de inibição foram iguais a 38,7%, 40,0% e 46,0 % para os compostos [XIIa], [XIIb] e [XIIc], respectivamente, significando que houve um ligeiro aumento da atividade fungicida com o aumento da cadeia lateral.

ABSTRACT

MAGATON, Andréia da Silva, M.S., Universidade Federal de Viçosa, July, 2003.
Synthesis and antifungic evaluation of bis- α -lactonas analogous to avenaciolide.
Adviser: Mayura Marques Magalhães Rubinger. Committee members: Elson Santiago de Alvarenga e Laércio Zambolim.

The natural products have been important sources of new agroquimicals. From diacetone-D-glucose 24 compounds were prepared. Among them 18 are new compounds, six of them being hemiacetals and six bis- α -lactones analogous to Avenaciolide, a natural product isolated from *Aspergillus avenaceus*, possessing antifungic activity. The antifungic activity of the novel compounds was tested in vitro in order to evaluate the importance of the bis- α -lactonic structure, of the presence of the two carbonyl groups and of the exocyclic methylene group for the reported activity, identifying possible active sites in the molecules. *Colletotrichum gloesporioids* were isolated from papaya tissues and used for the biological testing. The essays were performed with a known concentration of the fungi and solutions of the substances at 100 ppm. The toxicity was evaluated by the measurement of the inhibition hale have relatively to a standard fungicide (Benomyl). Only the compounds (*1R, 4R, 5R*)-4-pentyl-6-methylene-3,8-dioxabicyclo[3.3.0]octan-2,7-dione [XIIa], (*1R, 4R, 5R*)-4-hexyl-6-methylene-3,8-dioxabicyclo[3.3.0]octan-2,7-dione [XIIb] e (*1R, 4R, 5R*)-4-heptyl-6-methylene-3,8-dioxabicyclo[3.3.0]octan-2,7-dione [XIIc] were active, indicating that the bis- α -lactone structure containing the exocyclic double bond is essential for the observed activity. The percentagens of inhibition were 38,7%, 40,0% and 46,0 %, for compounds

[XIIa], [XIIb] e [XIIc], respectively, showing a slight increase of the antifungic activity with the increase of the lateral aliphatic group.

INTRODUÇÃO

No final do último século, a população mundial chegou aos 6 bilhões e, segundo estimativas da FAO, em 2035, o planeta terá 8,5 bilhões de habitantes. Esses dados estatísticos indicam que a produção agrícola mundial necessita de atenção para que possa ser evitada uma eventual falta de alimentos.

É de conhecimento geral que grande parte da produção agrícola é perdida antes da colheita, devido à ação de pragas, doenças e plantas daninhas. Assim, a agricultura mundial necessita ser mais eficiente, para que melhores resultados possam ser obtidos em relação à qualidade dos alimentos e à produtividade. E para responder a este desafio, o uso racional de agroquímicos é essencial.

O aumento da produção de alimentos e da produtividade de várias culturas acontece principalmente em razão da maior eficácia no controle de pragas e doenças dessas culturas (DUKE *et al.*, 1992). Nesse sentido, ainda hoje, os produtos químicos sintéticos continuam sendo os maiores agentes de proteção de plantas contra insetos, plantas daninhas e fitopatógenos (STETTER e LIEB, 2000).

Dentre os principais patógenos que trazem grandes prejuízos às plantas cultivadas destacam-se os fungos. Esses organismos causam redução das colheitas e afetam sobremaneira a qualidade do produto colhido.

Controles alternativos de pragas vêm sendo bastante estudados nos últimos anos. No caso de infestação por fungos, a estratégia tem envolvido o uso de sínteses orgânicas para o desenvolvimento de fungicidas mais adequados.

Atualmente, uma considerável variedade de princípios ativos de ação fungicida está disponível, mas, ao mesmo tempo, conhecem-se muitos casos de indução de resistência (AKIBA *et al.*, 1999). Desta forma, a síntese de novos compostos com atividade fungicida é uma necessidade constante.

Quanto aos fatores ambientais, sabe-se que grande parte dos fungicidas comerciais tem como princípio ativo complexos à base de metais, altamente tóxicos aos seres vivos. Sendo assim, o desenvolvimento de novos fungicidas, mais ativos e específicos e, ao mesmo tempo, menos tóxicos a outros organismos e menos persistentes no ambiente, tem sido fortemente impulsionado.

Há três caminhos principais a serem seguidos para a descoberta de novos fungicidas. No método empírico, um grande número de substâncias é submetido a uma variedade de ensaios biológicos, selecionando-se aqueles de maior potencial para, em seguida, serem desenvolvidos estudos de toxicologia e avaliação do modo de ação (envolvendo a síntese de derivados). Um outro método envolve o planejamento racional usando cálculos QSAR. Um terceiro método procura a reprodução da atividade biológica de determinadas substâncias já conhecidas (sintéticas ou naturais), através de modificação química das mesmas ou da síntese de análogos.

Os produtos naturais têm sido importantes fontes para novos fungicidas. Na verdade, poucos deles alcançam o mercado, uma vez que sua extração raramente é comercialmente favorável. No entanto, têm servido de modelo para a síntese de análogos com atividade igual e/ou superior à do material original. Além disto, a síntese de diversos análogos e derivados pode produzir compostos com ou sem atividade fungicida que auxiliem na elucidação de seu modo de ação.

Diante deste fato, no presente trabalho, procurou-se contribuir com a pesquisa e o desenvolvimento de novos agroquímicos com potencial atividade fungicida, com o intuito de, no futuro, obterem-se agentes químicos eficientes no controle de fungos,

preferencialmente menos danosos ao meio ambiente, mais seletivos e menos tóxicos aos animais e aos seres humanos.

Foram objetivos deste trabalho sintetizar compostos análogos ao avenaciólídeo, um produto natural isolado de *Aspergillus avenaceus* ativo contra várias classes de fungos, e avaliar a atividade fungicida através de bioensaios, tendo o *Colletotrichum gloeosporioides* como fungo teste.

Desse modo, este estudo está apresentado em dois capítulos. No primeiro encontram-se as sínteses de todos os compostos obtidos e, no segundo, estão apresentados os resultados dos testes de avaliação da atividade fungicida dos compostos analisados.

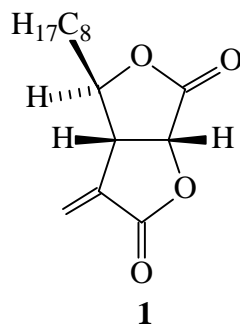
CAPÍTULO 1

SÍNTESE DE COMPOSTOS ANÁLOGOS AO AVENACIOLÍDEO

1. INTRODUÇÃO

1.1. O Avenaciolídeo e sua Atividade Fungicida

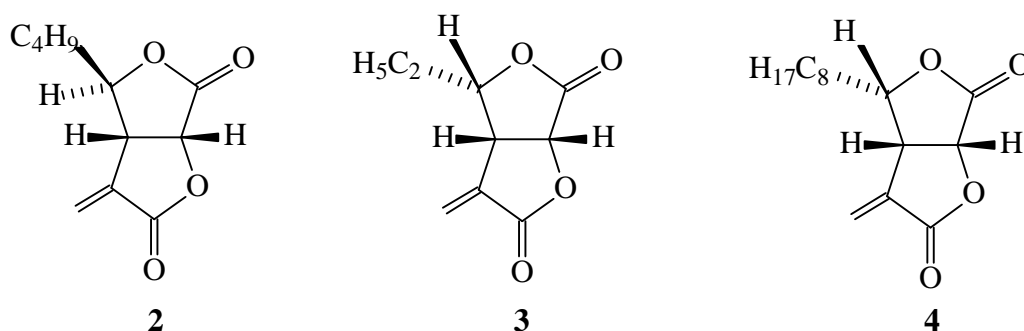
Brookes e colaboradores (1963) notaram que os filtrados de culturas de *Aspergillus avenaceus* em meio aquoso apresentavam propriedades antifúngicas. O composto ativo isolado (**1**), um sólido cristalino, teve sua estrutura confirmada por espectroscopias no infravermelho e de ressonância magnética nuclear.



O avenaciolídeo (**1**), em pH 3,5, inibiu a germinação de vários tipos de fungos em concentrações de 1 a 10 µg/mL. A germinação de *Botrytis alii* e *Penicillium gradioli* é inibida na concentração de 3 µg/mL. Já o *Mucor erectos* requer uma concentração de 100 µg/mL para a inibição de sua germinação (BROOKES et al., 1963).

Outros metabólitos semelhantes ao avenaciolídeo estão descritos na literatura. Por exemplo, a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) de fase reversa, utilizada para determinar os metabólitos secundários presentes nos fungos *Penicillium*, *Aspergillus* e *Fusarium*, mostrou a presença de 134 compostos, entre eles os análogos ao avenaciolídeo, canadenciolídeo (**2**) e etisolídeo (**3**) (FRISVAD, 1987). Entretanto, o autor não faz menção ao avenaciolídeo.

Avenaciolídeo (**1**), canadenciolídeo (**2**), etisolídeo (**3**) e isoavenaciolídeo (**4**) formam o quarteto de metabólitos secundários isolados de fungos com atividade biológica semelhante.



Destes, o avenaciolídeo exibe a mais diversa e potente atividade biológica, incluindo inibição de germinação de esporos de fungos, ação antibacteriana, e inibição do transporte de glutamato em mitocôndrias de ratos (MARTIN, 1998).

1.2. Estratégias Gerais para a Síntese do Avenaciolídeo e Análogos

A parte fundamental da síntese do avenaciolídeo e metabólitos análogos é a construção dos fragmentos da bislactona. Nas diversas sínteses do avenaciolídeo e metabólitos análogos já publicadas, foram utilizadas várias metodologias, que podem ser agrupadas em estratégias básicas envolvendo: condensação de Fittig (PARKER e JOHNSON, 1973), adição a butenolídeos (DAMON e SCHLESSINGER, 1975;

HERRMANN *et al.*, 1979), cicloadição [4+2] de furanos (MASAMUNE *et al.*, 1981), cicloadição [2+2] furano-aldeído (SCHREIBER e HOVEYDA, 1984), rearranjo tipo Claisen de glicolatos (BURKE *et al.*, 1986 e 1992; BURKE e PACOFISKY, 1986), rearranjo epoxi-álcool (SUZUKI *et al.*, 1988), ciclização radicalar (BURKE *et al.*, 1994; COSSY *et al.*, 1996), modificação de produtos naturais (OGAWA *et al.*, 1990) e de carboidratos (ANDERSON e FRASER-REID, 1975, 1977, 1985; McDONALD e DUGGER, 1988; SHARMA e VEPACHEDU, 1990) e diversas metodologias auxiliadas por metais de transição (LIU e NARKUNAN, 1998; ITO *et al.*, 1995 e 1996; UDDING *et al.*, 1988). Todos estes trabalhos descrevem a síntese do avenaciolídeo, isoavenaciolídeo, etisolídeo ou canadensiolídeo de maneira bastante elegante. Entretanto, a maioria das rotas sintéticas apresentadas na literatura leva à formação de misturas racêmicas ou utiliza-se de procedimentos bastante complexos e específicos.

O trabalho pioneiro de PARKER e JOHNSON (1973), por exemplo, produziu o avenaciolídeo, como mistura racêmica (Figura 1), a partir da descarboxilação acilativa do ácido tricarbálico com anidrido nonanóico, obtendo a dilactona do ácido 3-(1,1-diidroxinonil)glutárico (**5**). A redução da dilactona se dá em meio alcalino, induzindo-se a produção do ácido *trans*-tetraidro-2-octil-5-oxo-3-furanoacético (**6**), o qual é convertido em pirrolidinamida via cloreto de ácido. Com a posterior carbometoxilação da amida, obtém-se o éster amidolactônico. O tratamento deste material com solução de hipoclorito de sódio, seguido de fervura, acidificando-se com solução aquosa de ácido bromídrico, induziu a formação da dilactona precursora do (±)-avenaciolídeo. Tratamento com carbonato de metilmetoximagnésio (CMM) produz o ácido dilactônico, o qual é tratado com formaldeído e dietilamina em solução tampão de ácido acético, produzindo o avenaciolídeo como um racemato. Essas duas etapas foram empregadas por diversos outros pesquisadores para introdução do grupo metileno exocíclico no esqueleto bis- γ -lactônico do avenaciolídeo, sendo utilizadas também neste trabalho com o mesmo fim. A Figura 1 representa a formação da dilactona como mistura racêmica. Para simplificação, foi representado apenas um dos enantiômeros em cada etapa subsequente à obtenção de **6**.

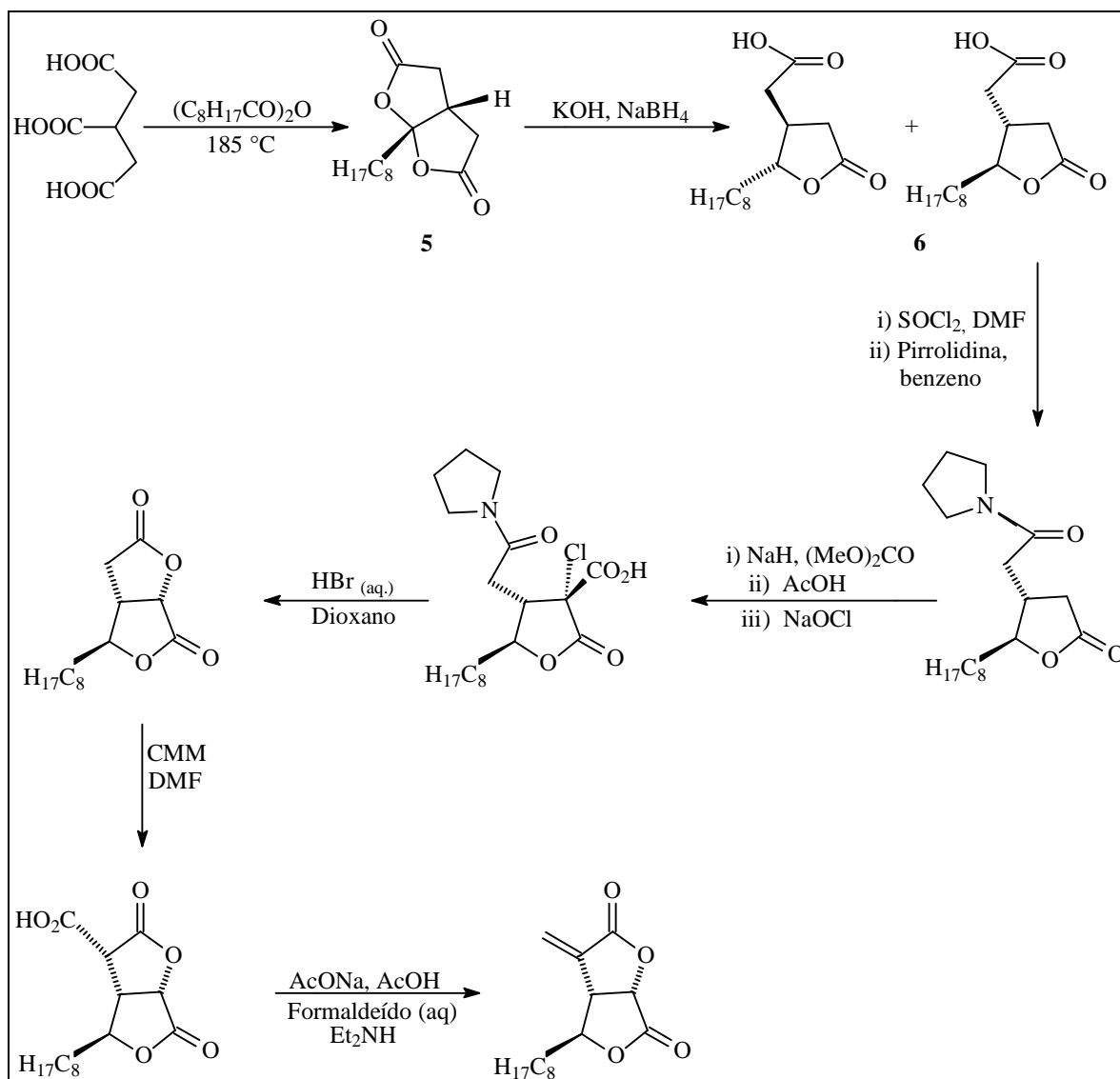


Figura 1 – Síntese da mistura racêmica do avenaciólídeo realizada por PARKER e JOHNSON (1973).

Em 1990, SHARMA e VEPACHEDU apresentaram uma rota sintética a partir da D-glicose, envolvendo uma ciclização radicalar intramolecular na síntese do avenaciólídeo (Figura 2), que foi cogitada como uma alternativa possível para a síntese de análogos neste trabalho. O aldeído (**7**) é submetido a uma reação de Wittig, seguida de hidrogenação catalítica. Dessa forma, o grupo n-octila é adicionado já no início da rota sintética. A seguir, o grupo isopropilideno protetor é eliminado por metanólise, sendo adicionada a cadeia precursora de um dos anéis γ -lactônicos. A substituição do grupo protetor da

hidroxila no carbono 3 por um grupo xantato (composto **8**) permite a ciclização radicalar, levando ao intermediário bicíclico (**9**), o qual é convertido no avenaciólídeo por hidrólise do éter, seguida de oxidação.

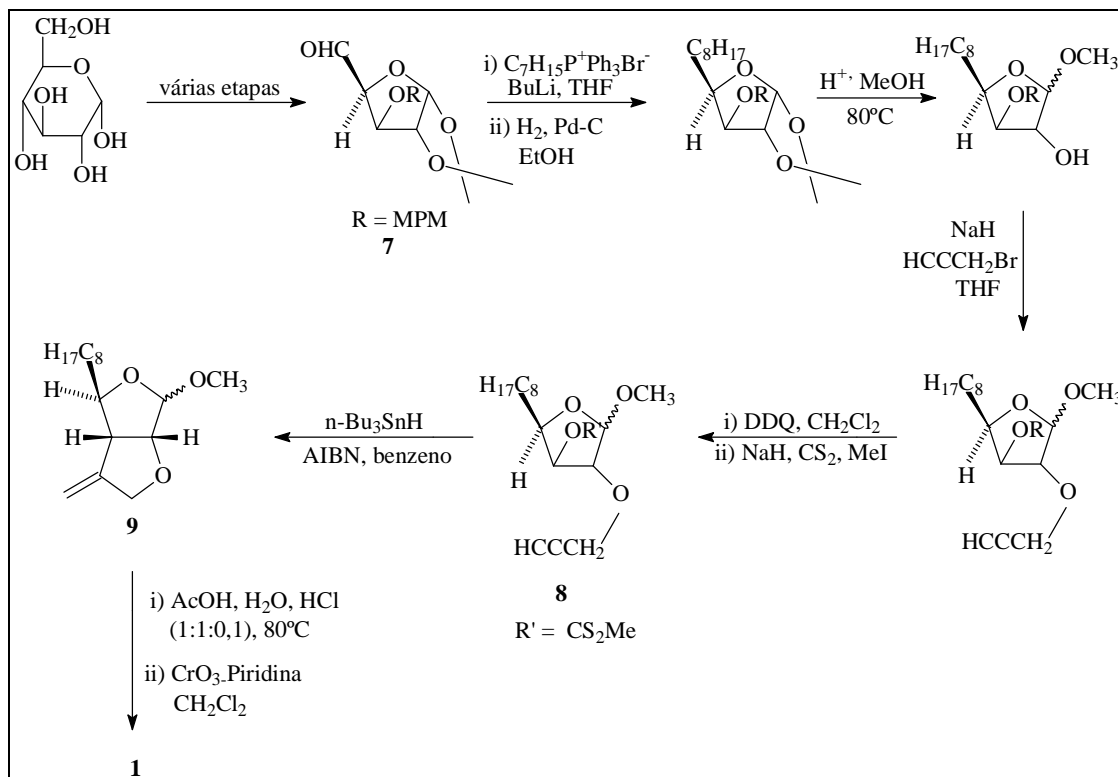


Figura 2- Rota Sintética a partir da D-glicose, publicada por SHARMA e VEPACHEDU (1990).

A proposta para obtenção dos análogos ao avenaciólídeo, neste trabalho, envolveu 11 etapas, a partir da diacetona-D-glicose, como mostrado na Figura 3. O desenvolvimento dessa rota baseia-se nos artigos de ANDERSON e FRASER-REID, que, primeiramente em 1975, comunicaram a síntese do avenaciólídeo e do isoavenaciólídeo opticamente ativos, tendo como precursor comum a glicose protegida [I]. Ainda, no mesmo ano, apresentaram a síntese do canadensólídeo, utilizando estratégia semelhante.

Essa rota foi escolhida por apresentar reações de sucesso provável, clássicas em síntese orgânica, por se basear em um material de partida com os requisitos quirais necessários à obtenção de enantiômeros puros dos análogos desejados e por utilizar reagentes de baixo custo.

O composto [II] (Figura 3) é obtido pela oxidação da D-glicose protegida [I]. Em seguida, o grupo éster, precursor de um dos anéis γ -lactônicos, é introduzido utilizando-se uma variação da reação de Wittig, seguida por hidrogenação catalítica. Uma hidrólise ácida em condições brandas regenera seletivamente o diol nos carbonos 5 e 6, que sofre posteriormente uma clivagem oxidativa, levando ao aldeído [VI].

A partir do intermediário-chave [VI], uma série de análogos inéditos pode ser obtida por meio de reações de Wittig com os ilídeos apropriados. Após a hidrogenação dos compostos [VII], nova hidrólise, em condições mais severas, leva à formação do anel lactônico. A oxidação dos lactóis [IX] completa a estrutura básica bis-lactônica dos análogos ao avenacilídeo.

O grupo metileno exocíclico é adicionado utilizando-se a metodologia de PARKER e JOHNSON (1973), via intermediários ácidos [XI].

Os análogos [XII] obtidos apresentam diferentes grupos substituintes alifáticos que os distinguem do produto natural avenaciolídeo. Testes biológicos com os análogos [VII], [VIII], [IX], [X] e [XII] permitirão a avaliação da importância de funções orgânicas tais como a dupla exocíclica e da carbonila para a atividade fungicida desses compostos.

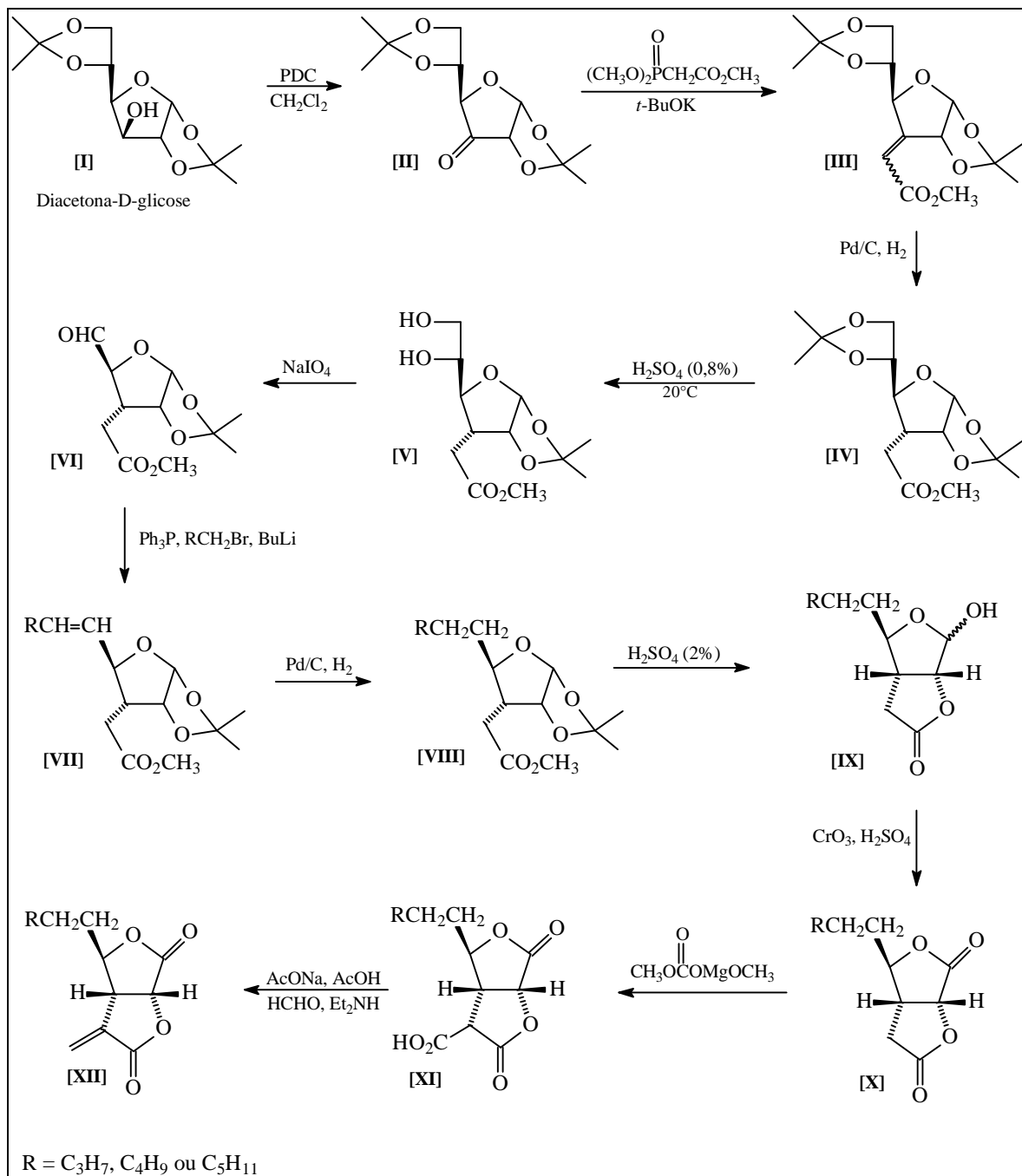


Figura 3 – Rota sintética utilizada neste trabalho para obtenção de análogos ao avenaciólídeo opticamente ativo a partir da diacetona-D-glicose, baseada nos trabalhos de ANDERSON e FRASER-REID (1973, 1985).

2- MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Tratamento de reagentes e solventes

O diclorometano e o benzeno, foram tratados com CaH_2 , sob refluxo por 2 horas, destilados e armazenados sobre peneira molecular 4Å.

Secou-se o THF com MgSO_4 anidro, acrescentou-se sódio metálico, deixou-se sob refluxo. Após seis horas, adicionou-se mais sódio metálico e benzofenona, deixando-se em refluxo até que a solução obtivesse uma coloração azul. A mistura foi, então, destilada e o THF seco armazenado em um recipiente vedado, contendo peneira molecular 4Å.

O tolueno foi tratado com sódio metálico, sob refluxo por 2 horas, quando então se adicionou benzofenona e manteve-se o refluxo até que a solução obtivesse uma coloração azul. A mistura foi, então, tratada de modo similar ao descrito anteriormente para o THF.

A 100 mL de ácido acético glacial adicionaram-se 3 mL de anidrido acético. A mistura foi deixada sob refluxo a 118°C por 2 horas. Em seguida, destilou-se para um frasco seco contendo peneira molecular 4Å.

A peneira molecular 3Å pulverizada foi ativada por aquecimento a uma temperatura de aproximadamente 300°C , em mufla, durante 5 horas. A peneira foi, então, colocada em dessecador e após resfriada, adicionada à mistura reacional (item 2.7.1).

2.2- Cromatografia em camada delgada

Foram utilizadas placas prontas da ALDRICH de sílica-gel 60 (espessura de 250 μm) sobre vidro, com indicador fluorescente.

Utilizaram-se como reveladores câmara de luz UV 254 nm, solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (12 g/ 250 mL de etanol) e solução alcoólica de ácido sulfúrico (H_2SO_4 15% em etanol).

2.3- Cromatografia em coluna

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

2.4- Recuperação de sílica-gel

A sílica-gel usada (1 kg) foi lavada com metanol (500 mL) e água destilada (3 litros). A seguir, foi tratada com 300 mL de uma solução ácida de KMnO_4 0,06 mol L^{-1} (3 g de KMnO_4 foram dissolvidos em 300 mL de ácido sulfúrico 2 mol L^{-1}). A sílica foi, então, lavada com água destilada (1 litro) e peróxido de hidrogênio 10 volumes. Procedeu-se a uma nova lavagem com água destilada até pH 6, secando-se em mufla a 280°C, durante 8 horas.

2.5- Aparelhos e equipamentos

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-301, sem correção.

Os espectros no infravermelho foram registrados a partir de pastilhas de KBr ou, no caso de compostos oleosos, de filmes finos sobre células de NaCl, em espectrômetro PERKIM ELMER FT-IR 1000 (Departamento de Química – UFV).

Os espectros de RMN de ^1H (400 e 200 MHz) e de ^{13}C (50 e 100 MHz) foram registrados em espectrômetros BRUKER DPX200 AVANCE e DPX400 AVANCE (Departamento de Química ICEX- UFMG). Alguns espectros foram obtidos a 300 MHz

(¹H) e 75 MHz (¹³C) em espectrômetro VARIAN no Departamento de Química da UFV. Foram utilizados clorofórmio deuterado (CDCl₃) como solvente e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno de referência. As constantes de acoplamento escalar (*J*) foram expressas em Hertz (Hz).

As análises elementares de C e H foram realizadas no equipamento PERKIN ELMER 200 do Departamento de Química da UFMG.

Durante o desenvolvimento da rota sintética utilizaram-se, ainda, evaporador rotatório para concentrar as fases orgânicas sob pressão reduzida, estufa para secagem de vidrarias, mufla para ativar a peneira molecular 3Å, agitador /aquecedor magnético, balança de precisão (METTLER TOLEDO AB200) e revelador UV λ 254 nm (ESPECTRLINE modelo CM 10).

2.6- Preparo de reagentes

2.6.1- Preparo do oxidante PDC

Adicionaram-se gradualmente, 14 mL de piridina sobre uma solução aquosa de CrO₃ (17 g de CrO₃ em 17 mL de água), a -10 °C. A esta solução adicionaram-se 150 mL de acetona gelada, formando-se cristais alaranjados. Estes foram isolados por filtrados a vácuo e lavados com acetona gelada e secados sob vácuo, obtendo-se assim 29 g de dicromato de piridínio (91% de rendimento).

2.6.2- Preparo dos sais de Wittig

Prepararam-se os brometos de butiltrifenilfosfônio, pentiltrifenilfosfônio e hexiltrifenilfosfônio, para serem utilizados nas reações de Wittig (item 2.7.6).

A um balão bitubulado (50 mL) adicionou-se trifenilfosfina. Sob atmosfera de N_{2(g)} e agitação, acrescentou-se o solvente (designado na tabela abaixo para cada sal) e, em seguida, o haleto, deixando-se sob refluxo por 10 horas. Após este período, lavou-se o precipitado formado com bastante éter etílico (previamente seco com MgSO₄ e sobre

peneira molecular 4Å em recipiente fechado), obtendo-se os sais de Wittig a, b e c (Quadro 1) a serem utilizados, respectivamente, nas sínteses de [VIIa], [VIIb] e [VIIc].

Quadro 1- Condições para a obtenção dos sais de Wittig

Sal de Wittig	Haleto/mL	Solvente/mL	Ph ₃ P/ g	Rendimento
a- C ₄ H ₉ PPh ₃ Br	C ₄ H ₉ Br/4,0	Tolueno/ 25,0	10,0	73%
b- C ₅ H ₁₁ PPh ₃ Br	C ₅ H ₁₁ Br/5,0	Tolueno/ 20,0	12,0	68%
c- C ₆ H ₁₃ PPh ₃ Br	C ₆ H ₁₃ Br/4,0	Benzeno/ 15,0	7,48	77%

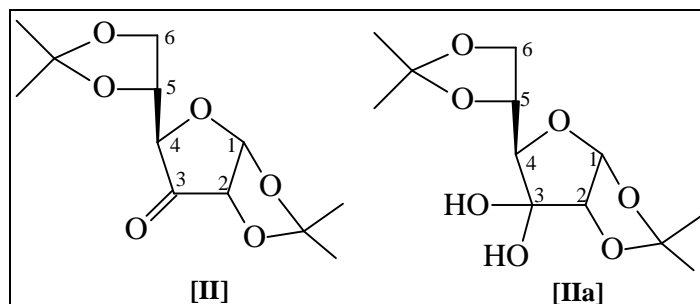
2.6.3- Preparo do Reagente de Jones

Preparou-se a solução oxidante de Jones pela dissolução de 26,7 g de CrO₃ e 23,0 mL de H₂SO₄ concentrado em 40,0 mL de água destilada, completando-se o volume da solução final para 100,0 mL.

2.7- Desenvolvimento experimental

2.7.1- Oxidação da diacetona-D-glicose [I]

A um balão de fundo redondo (500 mL) contendo PDC (13,0 g, 0,035 mol) foi adicionada lentamente, sob agitação, uma solução do composto I (ALDRICH) (6,0 g, 0,023 mol) em 120 mL de diclorometano seco. A esta mistura, adicionaram-se 18,0 g de peneira molecular 3A ativada e 2,3 mL de ácido acético glacial seco. Adaptou-se ao balão um tubo contendo cloreto de cálcio anidro e, após 13 horas sob agitação, a mistura foi filtrada em funil de placa porosa. O filtrado foi concentrado em evaporador rotativo, posteriormente solubilizado em éter etílico, seco com sulfato de magnésio anidro e novamente concentrado em rotavapor. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, com acetato de etila como eluente, obtendo-se uma mistura da cetona [II] e seu hidrato correspondente [IIa] cristais brancos, (5,83 g, 98 %).



FM de [II]: C₁₂H₁₈O₂

MM de [II]: 258,27 g.mol⁻¹.

T_f de [II]: 74,6 – 75,6 °C; **CCD: R_f de [II]:** 0,22 (hexano/ AcOEt 3:1).

Infravermelho de [II + IIa]: (KBr, $\hat{t}_{\text{m\acute{a}x.}}^{-1}$: 3409, 2985 , 2928, 1773, 1458, 1374, 1222, 1165, 1001, 909, 875, 826, 798, 738, 603. (Obs: Espectro obtido imediatamente ap\os)

Infravermelho de [II + I $\hat{t}_{\text{m\acute{a}x.}}/\text{cm}^{-1}$)

1374, 1300, 1270, 1236, 1225, 1166, 1088, 1053, 1001, 950, 876, 827, 797, 739 , 660 , 607.

(Obs: Espectro obtido ap\os 48 horas da s\ntese de [II]).

RMN de ¹H : Sinais referentes a [II] ä 1,36 (s, 3H, Me); 1,39 (s, 3H, Me); 1,49 (s, 3H, Me); 1,59 (s, 3H, Me); 3,91 (d, 1H, = 6,8, H4); 4,01- (d, 1H, J = 3,6, H2); 4,44 (m, 1H, H5), 5,85 (d, 1H, J

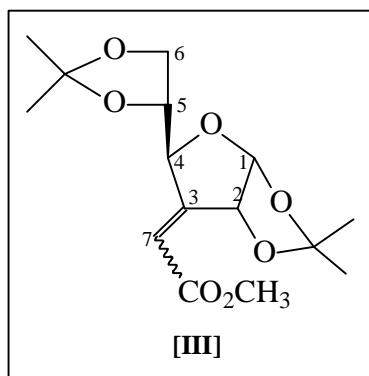
RMN de ¹H (400 MHz): 1,34 (s, 6H, 2 x Me); 1,44 (s, 3H, Me); 1,46 (s, 3H, Me); 4,04 (d, 1H, = 6,4, H4); 4,09 (dd, 1H, J (dd, 1H, J - 4,39 (s, 3H, 2 x OH e H5), 4,40 (dd, 1H, = 0,8 e 4,4, H2); 6,15 (d, 1H, = 4,4, H1).

de ¹³C : Sinais referentes a [II] ä 25,07 (Me); 26,52 (Me); 26,54 (Me); 26,91 (Me); 66,80 (C6); 73,95 (C5); 78,72 (C4); 83,71 (C2); 104,22 (C1); 110,03 (CMe); 113,24 (CMe₂

RMN de ¹³C (100 MHz): ä 25,22 (Me); 25,92 (Me); 27,11 (Me); 27,50 (Me); 64,25 (C6); 76,31 (C5); 77,21 (C4); 78,91 (C2); 100,97 (C3); 103,06 (C1); 110,34 (CMe₂); 114,27 (CMe₂).

**- Reação de Wittig Horner de 1,2:5,6- -O isopropilideno-á- -ribo hexo-
3 ulose [II]**

de *tert* butóxido de potássio 95%,
sob atmosfera de N₂, acrescentaram-
para a adição lenta de fosfonoacetato de trimetila (ALDRICH)
10 minutos, acrescentaram- () da cetona [II], solubilizados em 13 mL de
THF. Deixou se o sistema sob agitação por 48 horas. Após este período de tempo eliminou-
-se 50 mL de água destilada e extraiu se
com Et O (5 x 50 mL), secou- gSO₄ -se em evaporador
-gel utilizando se como
eluentes hexano/AcOEt 3:1, obtendo se o par de isômeros [III] (óleo incolor, 4,7 g, 71%).



FM 15H O₇

MM: 314,33 gmol⁻¹

R: 0,63 e 0,64 (hexano/ AcOEt 2:1).

(NaCl, $\nu_{\text{máx.}}$ ⁻¹: 3055; 2988; 2929; 1728 ;1681; 1437; 1373; 1266;
1223; 1161; 1058; 1017; 807; 741; 705.

RMN de ¹H :

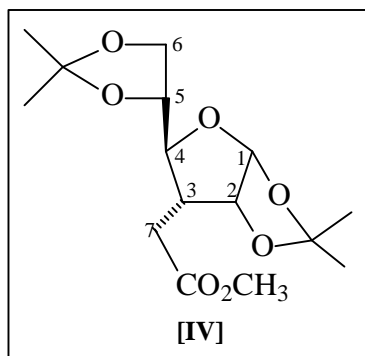
1H, Me*); 1,41 (s, 3H, Me); 1,44 (s, 1H, Me*); 1,50 (s, 4H, Me e Me*); 3,74 (s, 1H,
-4,04 (m, 8/3H, H6 e H6*); 4,07 4,13 (m, 1H, H5); 4,32-
-4,69 (m, 1H, H4); 5,09 5,12 (m, 1/3H, H4*); 5,73-
4/3H, H2 e H2*); 5,84 (d, 1H, J = 5,1 Hz

1/3H, J = 1,6 Hz, H7). Obs: As atribuições marcadas (*)

referem-se ao isômero minoritário (*E*), e as demais, ao isômero principal (*Z*), sendo a proporção [III*Z*]:[III*E*] igual a 3:1.

2.7.3- Hidrogenação catalítica dos ésteres insaturados [III]: *E,Z*-3-C-(carbometoximetil)-3-deoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-alofuranose

A mistura dos isômeros [III] (4,7 g, 0,0150 mol) em 150 mL de AcOEt foi hidrogenada utilizando-se 0,1 g de Pd/C (10%) como catalisador. O sistema foi mantido sob agitação em atmosfera de H₂ (utilizou-se uma bexiga de borracha contendo cerca de 2 L de H₂) por 14 horas. O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado obtendo-se o composto [IV] como um sólido branco (4,63 g, 98%).



FM: C₁₅H₂₄O₇ **MM:** 316,35 g mol⁻¹

T_f: 86,0 – 87,0 °C; **CCD:** **R_f:** 0,58 (hexano/ AcOEt 3:1).

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx.}}$ /cm⁻¹): 2994; 2977; 2938; 2900; 1735; 1455; 1443; 1427; 1385; 1375; 1337; 1269; 1244; 1205; 1177; 1135; 1100; 1063; 1019; 987; 879; 857.

RMN de ¹H (200 MHz): δ 1,31 (s, 3H, Me); 1,33 (s, 3H, Me); 1,40 (s, 3H, Me); 1,50 (s, 3H, Me); 2,25-2,40 (m, 1H, H3); 2,66 (dd, 1H, *J* = 10,0 e 17,3 Hz, H7a); 2,84 (dd, 1H, *J* = 4,4 e 17,3 Hz, H7b); 3,64-3,73 (m, 1H, H4); 3,71 (s, 3H, OMe); 3,92-4,00 (m, 1H, H6a); 4,01-4,15 (m, 2H, H6b e H5); 4,80 (t, 1H, *J* = 4,2 Hz, H2); 5,77 (d, 1H, *J* = 3,7 Hz, H1).

RMN de ¹³C (50 MHz): δ 25,26 (Me); 26,38 (Me); 26,63 (Me); 26,75 (Me); 29,80 (C7); 44,63 (C3); 51,66 (OMe); 67,94 (C6); 77,95 (C4); 80,97 (C5); 81,49 (C2); 105,07 (C1); 109,68 (CMe₂); 111,89 (CMe₂); 172,78 (C=O).

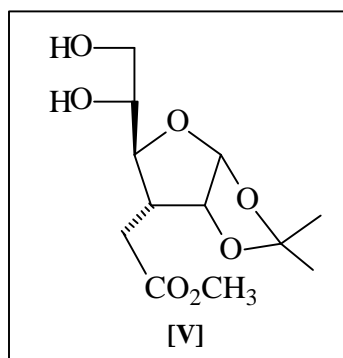
- Hidrólise seletiva do grupo 5,6 O-

3- -(carbometoximetil) 3-

- 1,2:5,6 di- -isopropilideno á-D alofuranose [IV]

adicionada uma solução aquosa de H_2 4 0,8% (2,7 mL). Após 48 horas sob agitação, -se o meio r $_2CO$ 10% e eliminou- evaporador rotatório. O produto [V] formado permanece na fase aquosa, utilizada na etapa seguinte da rota sintética.

Alternativamente, o diol pode ser isolado substituindo- $_2CO$ por $_3$ sólido. O excesso de $BaCO$ é separado por filtração simples. Após a evaporação do MeOH, a mistura é retomada em diclorometano, secada com $MgSO$ e concentrada, fornecendo um óleo incolor.



FM: $C_{12}H_{20}O_7$

MM: $276,28 \text{ g mol}^{-1}$

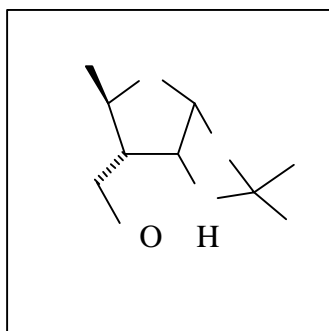
CCD: R_f : 0,25 (hexano/ AcOEt 2:1).

Infravermelho (NaCl, $\hat{i}_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3421; 2982; 2950; 2938; 2914; 1734; 1439; 1376; 1217; 1082; 1017; 874.

2.7.5- Clivagem oxidativa da 3-C-(carbometoximetil)-3-deoxi-1,2-O-isopropilideno-á-D-alofuranose [V]

À solução aquosa contendo o diol [V], obtida conforme procedimento descrito no item 2.7.4, foi adicionada uma solução de $NaIO_4$ (3,6 g, 0,017 mol) em água destilada (100 mL). A mistura foi agitada e o pH mantido em torno de 7 pela adição de solução de NaOH

0,1 mol.L⁻¹. Após 3 horas, extraiu-se com AcOEt (5 x 80 mL) e secou-se com MgSO₄, obtendo-se o composto [VI] após eliminação do solvente em evaporador rotatório sob pressão reduzida. Este foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se como eluente a mistura AcOEt/hexano 1:1. Alcançou-se 64% de rendimento a partir de [IV] (2,63 g, óleo incolor).



FM: C₁₁H₁₆O₆

MM: 244,24 g mol⁻¹

CCD: R_f: 0,33 (hexano/ AcOEt 2:1)

Infravermelho (NaCl, í_{máx.}/cm⁻¹): 2988; 2953; 1737; 1439; 1417; 1383; 1375; 1332; 1218; 1169; 1128; 1018; 916; 874.

RMN de ¹H (300 MHz): δ 1,33 (s, 3H, Me); 1,51 (s, 3H, Me); 2,43-2,52 (m, 1H, H3); 2,58 (dd, 1H, *J* = 4,5 e 17,4 Hz, H6a); 2,75 (dd, 1H, *J* = 9,9 e 17,4 Hz, H6b); 3,70 (s, 3H, OMe); 4,07 (dd, 1H, *J* = 2,1 e 11,0 Hz, H4); 4,82-4,85 (dd, 1H, *J* = 3,6 e 3,9 Hz, H2); 5,96 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz, H1); 9,65 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz, CHO).

RMN de ¹³C (75 MHz): δ 26,89 (Me); 27,28 (Me); 29,29 (C6); 42,37 (C3); 52,36 (OMe); 80,85 (C4); 83,74 (C2); 106,26 (C1); 112,89 (CMe₂); 171,89 (C=O); 200,19 (CHO).

2.7.6- Reações de Wittig

A um balão bitubulado (50 mL) contendo o sal de Wittig obtido como descrito no item 2.6.2 e, sob atmosfera de N_{2(g)}, acrescentaram-se THF seco, butilítio (2,5 mol.L⁻¹ em hexano) e, após 30 minutos, o aldeído [VI] solubilizado em THF seco (Quadro 2).

Quadro 2 –

Sa	THF /mL	Butilítio/mL	THF/mL
a-	37	4,9	5,0
b-	45	5,9	(0,012)
c	8,5 (0,018)	4,9	2,30 (0,009)

Após 3 horas de reação, eliminou-se o THF, acrescentou-se e extraiu-se com H_2O (5 x 30 mL). Secou-se a fase etérea com $MgSO_4$ e filtrou-se em evaporador rotatório. O resíduo foi gel utilizando-se como eluente hexano/ $AcOEt$ 3:1. As características dos produtos e os rendimentos obtidos estão relacionados no Quadro 3.

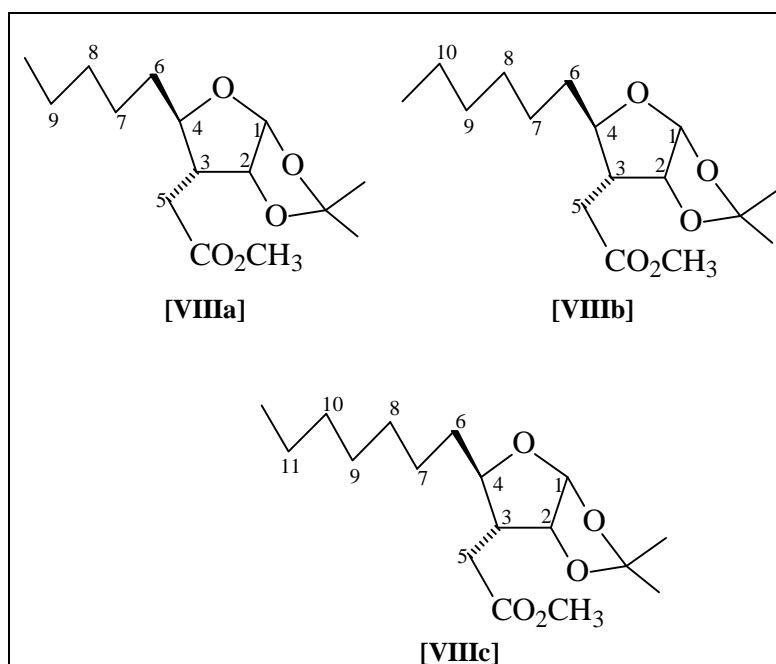
Quadro 3 –

ões

	[VIIa]	[VIIb]	
Característica	sólido branco	leo incolor	
Massa/ g	1,10		1,16
Rendimento		38 %	40 %

2.7.7- Hidrogenação catalítica das 6C-alkil-3-C-(carbometoximetil)-3-deoxi-1,2-O-isopropilideno-3,5,6-trideoxi-á-D-ribo-hex-5(Z)-enofuranoses [VII]

A um balão de fundo redondo (250 mL) contendo 50 mg de Pd/C (10%), adicionou-se uma solução de [VII] (1,0 g de [VIIa], 1,3 g de [VIIb], ou 1,0 g de [VIIc]) em 100 mL de AcOEt. A mistura foi agitada vigorosamente sob atmosfera de H_{2(g)} por 16 horas. A mistura foi filtrada e o resíduo lavado com AcOEt. O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório, obtendo-se os compostos, como óleos incolores, [VIIIa] (0,80 g, 80%), [VIIIb] (1,0 g, 77%) e [VIIIc] (0,95 g, 95%).



[VIIIa]

FM: C₁₅H₂₆O₅

MM: 286,36 g mol⁻¹

CCD: R_f: 0,64 (hexano/ AcOEt 3:1).

Infravermelho (NaCl, $\nu_{\text{máx.}}$ /cm⁻¹): 2988; 2955; 2934; 2862; 1739; 1457; 1437; 1373; 1335; 1249; 1215; 1169; 1131; 1099; 1067; 1022; 875.

RMN de ¹H (400 MHz): d 0,88 (t, 3H, *J* = 5,9 Hz, Me); 1,25-1,34 (m, 4H, H8 e H9); 1,31 (s, 3H, Me-isopr.); 1,33-1,46 (m, 2H, H7); 1,49 (s, 3H, Me-isopr.); 1,49-1,58 (m, 2H, H6); 2,04 (tt, 1H, *J* = 4,5 e 10,2 Hz, H3); 2,32 (dd, 1H, *J* = 4,5 e 16,9 Hz, H5a); 2,66 (dd, 1H, *J* =

10,2 e 16,9 Hz, H5b); 3,70 (s, 3H, OMe); 3,75 (ddd, 1H, $J = 2,4, 7,9$ e $10,2$ Hz, H4); 4,75 (dd, 1H, $J = 3,2$ e $4,5$ Hz, H2); 5,80 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz, H1).

RMN de ^{13}C (100 MHz): d 14,40 (Me); 22,93 (C9); 26,11 (C8); 26,72 (Me-isopr.); 26,93 (Me-isopr.); 29,96 (C5); 32,34 (C7); 32,96 (C6); 45,22 (C3); 52,15 (OMe); 80,75 (C4); 81,45 (C2); 105,05 (C1); 111,22(CMe₂); 172,70 (C=O).

[VIIIb]

FM: C₁₅H₂₄O₅

MM: 300,39 g mol⁻¹

CCD: R_f: 0,63 (hexano/ AcOEt 3:1).

Infravermelho (NaCl, $\hat{i}_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x.}}/\text{cm}^{-1}$): 2987; 2955; 2932; 2859; 1739; 1439; 1381; 1373; 1334; 1250; 1214; 1168; 1132; 1100; 1071; 1019; 875.

RMN de ^1H (300 MHz): d 0,86 (t, 3H, $J = 6,6$ Hz, Me); 1,23-1,40 (m, 8H, H7, H8, H9 e H10); 1,30 (s, 3H, Me-isopr.); 1,48 (s, 3H, Me-isopr.); 1,45-1,60 (m, 2H, H6); 1,99-2,08 (m, 1H, H3); 2,31 (dd, 1H, $J = 4,2$ e $17,0$ Hz, H5a); 2,65 (dd, 1H, $J = 10,2$ e $17,0$ Hz, H5b); 3,70 (s, 3H, OMe); 3,70-3,80 (m, 1H, H4); 4,74 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz, H2); 5,80 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz, H1).

RMN de ^{13}C (75 MHz): d 14,29 (Me); 22,80 (C10); 26,22 (Me-isopr.); 26,54 (Me-isopr.); 26,75 (C9); 29,64 (C8); 29,76 (C5); 31,93 (C7); 32,80 (C6); 45,02 (C3); 52,01 (OMe); 80,55 (C4); 81,25 (C2); 104,86 (C1); 111,43 (CMe₂); 172,93 (C=O).

[VIIIc]

FM: C₁₇H₃₀O₅

MM: 314,42 g mol⁻¹

CCD: R_f: 0,64 (hexano/ AcOEt 3:1).

Infravermelho (NaCl, $\hat{i}_{\text{m}\acute{\text{a}}\text{x.}}/\text{cm}^{-1}$): 2986; 2953; 2929; 2857; 1740; 1457; 1437; 1380; 1373; 1335; 1250; 1213; 1168; 1132; 1099; 1020; 875.

RMN de ^1H (200 MHz): d 0,87 (t, 3H, $J = 6,4$ Hz, Me); 1,24-1,40 (m, 10H, H7, H8, H9, H10 e H11); 1,31 (s, 3H, Me-isopr.); 1,50 (s, 3H, Me-isopr.); 1,50-1,56 (m, 2H, H6); 1,97-2,11 (m, 1H, H3); 2,31 (dd, 1H, $J = 4,2$ e $16,8$ Hz, H5a); 2,66 (dd, 1H, $J = 10,2$ e $16,8$ Hz, H5b); 3,71 (s, 3H, OMe); 3,70-3,80 (m, 1H, H4); 4,74 (t, 1H, $J = 4,3$ Hz, H2); 5,80 (d, 1H, $J = 3,9$ Hz, H1).

RMN de ^{13}C (50 MHz): d 14,07 (Me); 22,65 (C11); 26,04 (C10); 26,36 (Me-isopr.); 26,56 (Me-isopr.); 29,18 (C9); 29,61 (C8); 29,73 (C5); 31,79 (C7); 32,62 (C6); 44,85 (C3); 51,75 (OMe); 80,39 (C4); 81,11 (C2); 104,69 (C1); 111,22 ($\underline{\text{C}}\text{Me}_2$); 172,69 (C=O).

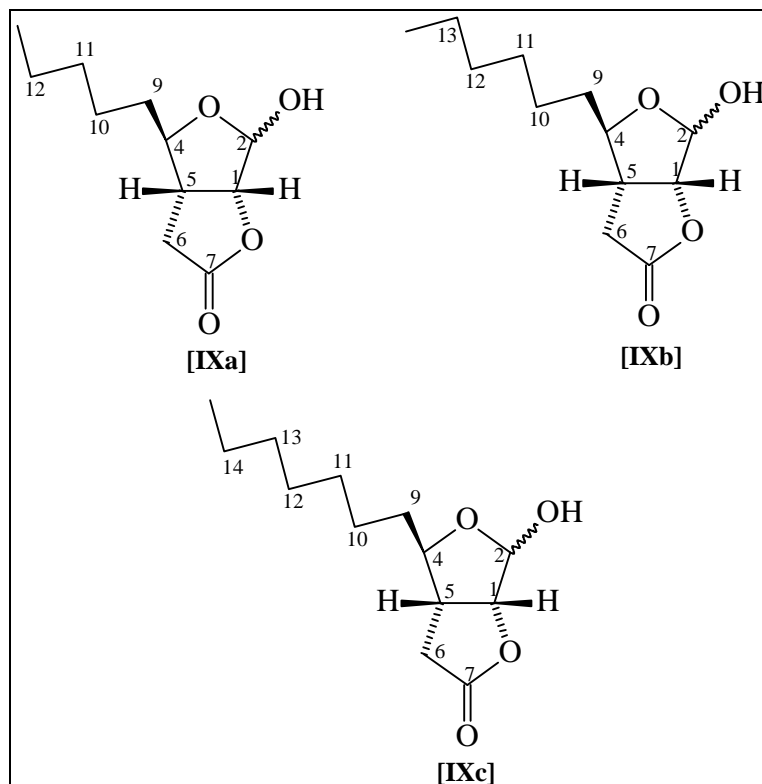
2.7.8- Hidrólise dos intermediários 5C-alkil-3-C-(carbometoximetil)-3,5-dideoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranoses [VIII]

A um balão contendo o éster [VIII] dissolvido em p-dioxano, adicionou-se solução aquosa de H_2SO_4 2%. Manteve-se o sistema em refluxo por 3 horas, sob agitação. No quadro 4 estão relacionadas as condições de reação para os diversos ésteres [VIII].

Quadro 4 – Reagentes e solventes utilizados nas reações de hidrólise

Éster/g (mmol)	1,4 - dioxano	H_2SO_4 2%
[VIIIa] / 0,700 (2,44)	40 mL	16 mL
[VIIIb] / 0,920 (3,06)	50 mL	22 mL
[VIIIc] / 0,920 (2,93)	50 mL	22 mL

Depois de resfriada, a mistura foi transferida para um funil de decantação, acrescentando-se Et_2O (130 mL/mmol). A fase orgânica foi lavada com água (15 mL/mmol) e solução saturada de NaHCO_3 (30 mL/mmol), secada com MgSO_4 , concentrada em evaporador rotatório e submetida a cromatografia em coluna com o eluente hexano/AcOEt (1:1), obtendo-se, assim, as misturas de isômeros [IX] com a hidroxila em α [IXa α], [IXb α] e [IXc α] e com a hidroxila em β [IXa β], [IXb β] e [IXc β], sendo estes últimos os isômeros majoritários. Os produtos [IX] se apresentaram como óleos incolores e os rendimentos das reações variaram entre 75% [IXa] e [IXb] e 77% [IXc].



[IXa]

FM: C₁₁H₁₈O₄

MM: 214,26 g mol⁻¹

CCD: R_f: 0,27 (hexano/ AcOEt 3:1).

Infravermelho (NaCl, $\nu_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 3401; 2955; 2930; 2858; 1781; 1465; 1418; 1377; 1361; 1293; 1238; 1164; 1079; 1048; 906.

RMN de ¹H (300 MHz): d 0,86-0,91 (m, 4,5H, Me e Me*); 1,21-1,44 [m, 12H, (H9, H10, H11 e H12) e (H9, H10, H11 e H12)*]; 1,55-1,65 (m, 1H, OH); 1,69-1,77 (m, 0,5H, OH*); 2,40-2,60 (m, 4/3H, H6a e H6a*); 2,60-2,91 (m, 8/3H, H5, H5*, H6b e H6b*); 3,88-4,01 (m, 1,5H, H4 e H4*); 4,86 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, H1); 4,88-4,91 (m, 0,5H, H1*); 5,51 (d, 0,5H, *J* = 4,2 Hz, H2*); 5,53 (s, 1H, H2).

RMN de ¹³C (75 MHz): d 14,21 (Me e Me*); 22,76 (C12 e C12*); 25,56 (C11*); 25,89 (C11); 31,79 (C6); 31,89 (C6*); 33,57 (C10*); 34,21 (C10); 34,91 (C9*); 37,76 (C9); 42,33 (C5*); 42,84 (C5); 82,49 (C4*); 83,58 (C1*); 88,28 (C4); 88,61 (C1); 95,84 (C2*); 101,11 (C2); 175,96 (C7), 176,70 (C7*). Obs: As atribuições marcadas (*) referem-se ao isômero

minoritário [IX α], e as demais, ao isômero principal [IX β], sendo a proporção [IX β]:[IX α] igual a 2:1.

[IXb]

FM: C₁₅H₂₄O₅

MM: 228,29 g mol⁻¹

CCD: R_f: 0,29(hexano/ AcOEt 3:1).

Infravermelho (NaCl, $\nu_{\text{máx.}}$ /cm⁻¹): 3404; 2929; 2857; 1781; 1458; 1420; 1362; 1162; 1079; 1047; 974; 906.

RMN de ¹H (300 MHz): δ 0,86-0,90 (m, 4,5H, Me e Me*); 1,20-1,42 [m, 15H, (H9, H10, H11, H12 e H13) e (H9, H10, H11, H12 e H13)*]; 1,52-1,68 (m, 1H, OH); 1,69-1,82 (m, 0,5H, OH*); 2,40-2,55 (m, 4/3H, H6a e H6a*); 2,61-2,93 (m, 8/3H, H5, H5*, H6b e H6b*); 3,89-4,01 (m, 1,5H, H4 e H4*); 4,86 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, H1); 4,88-4,91 (m, 0,5H, H1*); 5,51 (d, 0,5H, $J = 3,6$ Hz, H2*); 5,54 (s, 1H, H2).

RMN de ¹³C (75 MHz): δ 14,28 (Me e Me*); 22,78 (C13 e C13*); 25,86 (C12*); 26,19 (C12); 29,28 (C11); 29,38 (C11*); 31,93 (C6); 33,55 (C6*); 34,21 (C10); 34,94 (C10*); 37,84 (C9 e C9*); 42,36 (C5*); 42,84 (C5); 82,48 (C4*); 83,57 (C1*); 88,33 (C4); 88,57 (C1); 95,85 (C2*); 101,11 (C2); 175,90 (C7), 176,66 (C7*). Obs: As atribuições marcadas (*) referem-se ao isômero minoritário [IX α], e as demais, ao isômero principal [IX β], sendo a proporção [IX β]:[IX α] igual a 2:1.

[IXc]

FM: C₁₃H₂₂O₄ - C: 64,44 % ; H: 9,15 %

Análise Elementar: Experimental: C: 64,29; H: 8,72

MM: 242,31 g mol⁻¹

CCD: R_f: 0,29 (hexano/ AcOEt 3:1).

Infravermelho (NaCl, $\nu_{\text{máx.}}$ /cm⁻¹): 3409; 2955; 2927; 2856; 1783; 1465; 1419; 1293; 1163; 1079; 1048; 972; 904.

RMN de ¹H (300 MHz): δ 0,86-0,90 (m, 4,5H, Me e Me*); 1,23-1,40 [m, 18H, (H9, H10, H11, H12, H13 e H14) e (H9, H10, H11, H12, H13 e H14)*]; 1,54-1,66 (m, 1H, OH); 1,69-1,82 (m, 0,5H, OH*); 2,40-2,54 (m, 4/3H, H6a e H6a*); 2,62-2,94 (m, 8/3H, H5, H5*, H6b

e H6b*); 3,89 4,01 (m, 1,5H, H4 e H4*); 4,85 (d, 1H, J -4,91 (m, 0,5H, $J = 3,9$ Hz, H2*); 5,54 (s, 1H, H2).

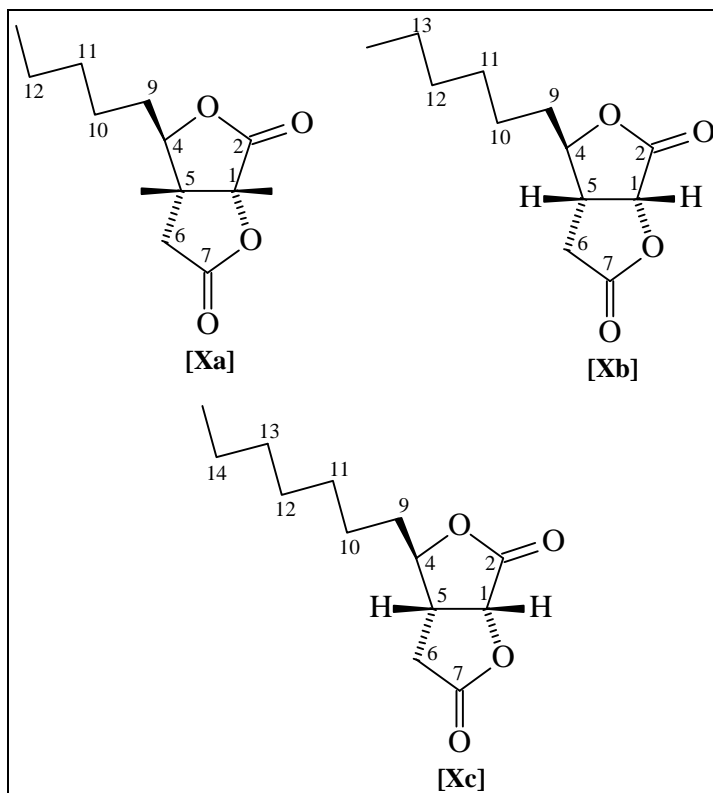
RMN de ^{13}C (50 MHz): 14,07 (Me e Me*); 22,48 (C14*); 22,63 (C14); 25,68 (C13*); 26,04 (C13); 29,38 (C12); 29,48 (C12*); 31,77 (C6 e C6*); 33,37 (C11*); 33,99 (C11);

(C1*); 88,03 (C4); 88,46 (C1); 95,67 (C2*); 100,95(C2); 175,68 (C7), 176,48 (C7). Obs: -se ao isômero minoritário [IX], e as demais, ao isômero principal [IX], sendo a proporção [IX β α] igual a 2:1.

2.7.9- dos hemiacetais [IX]

2,06 mmol)] foram dissolvidos em acetona (30,0 mL, 40,0 mL e 45,0 mL, respectivamente). Através de uma bureta, adicionou se o reagente de Jones gota- -gota, sob -marron permanente. Acrescentaram se 50,0 mL de CH Cl₂ -se sob agitação por 5 minutos. Em seguida, acrescentou se água (30,0 mL). A mistura foi transferida para funil de separação, a fase o lavada com solução saturada de NaHCO₃ 4, concentrada em

3:1. Foram obtidos os produtos [X] como sólidos brancos (0,26 g de [Xa], 73%; 0,32g de



[Xa]

FM: C₁₁H₁₆O₄ - C: 62,25 % ; H: 7,56 %

Análise Elementar: Experimental: C: 62,54; H: 7,99

MM: 212,24 g mol⁻¹

T_f: 55,8 – 57,8 °C; **CCD:** **R_f:** 0,37 (hexano/ AcOEt 3:1).

Infravermelho (NaCl, $\hat{\nu}_{\text{máx.}}$ /cm⁻¹): 2959; 2933; 2859; 1795; 1763; 1462; 1366; 1311; 1245; 1224; 1159; 1076; 999; 935.

RMN de ¹H (300 MHz): d 0,90 (t, 3H, *J* = 6,7 Hz, Me); 1,25-1,48 (m, 6H, H10, H11 e H12); 1,64-1,76 (m, 2H, H5); 2,55 (dd, 1H, *J* = 3,8 e 17,8 Hz, H6a); 2,94 (dd, 1H, *J* = 9,3 e 17,7 Hz, H6b); 3,01-3,08 (m, 1H, H5); 4,34 (td, 1H, *J* = 5,2 e 7,4 Hz, H4); 5,01 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H1).

RMN de ¹³C (75 MHz): δ 14,46 (Me); 22,91 (C12); 25,10 (C11); 31,76 (C6); 33,31 (C10); 35,90 (C9); 40,64 (C5); 77,35 (C1); 85,13 (C4); 169,84 (C2); 173,61 (C7).

[Xb]

FM: C₁₅H₂₄O₅ - C: 63,70 % ; H: 8,01 %

Análise Elementar: Experimental: C: 63,80; H: 7,94

MM: 226,27 gmol⁻¹

CCD: R_f: 0,35 (hexano/ AcOEt 3:1).

Infravermelho (NaCl, $\hat{i}_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 2956; 2929; 2858; 1795; 1467; 1416; 1366; 1243; 1223; 1155; 1079; 1059; 1003; 971; 903..

RMN de ¹H (300 MHz): d 0,88 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, Me); 1,30-1,44 (m, 8H, H10, H11, H12 e H13); 1,70-1,76 (m, 2H, H9); 2,55 (dd, 1H, $J = 3,9$ e 17,7 Hz, H6a); 2,94 (dd, 1H, $J = 9,4$ e 18,1 Hz, H6b); 3,02-3,05 (m, 1H, H5); 4,34 (td, 1H, $J = 5,1$ e 6,9 Hz, H4); 5,01 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H1).

RMN de ¹³C (75 MHz): d 14,56 (Me); 22,99 (C13); 25,38 (C12); 29,29 (C11); 32,00 (C6); 33,31 (C10); 35,93 (C9); 40,63 (C5); 77,36 (C1); 85,16 (C4); 169,90 (C2); 173,67 (C7).

[Xc]

FM: C₁₃H₂₀O₄ - C: 64,98 % ; H: 8,39 %

Análise Elementar: Experimental: C: 65,28; H: 8,53

MM: 240,30 gmol⁻¹

T_f: 36,8 – 38,8 °C; **CCD: R_f:** 0,39 (hexano/ AcOEt 3:1).

Infravermelho (NaCl, $\hat{i}_{\text{máx.}}/\text{cm}^{-1}$): 2926; 2853; 1783; 1465; 1355; 1246; 1218; 1145; 1129; 1081; 1051; 1001; 973; 939; 901.

RMN de ¹H (300 MHz): d 0,88 (t, 3H, $J = 6,7$ Hz, Me); 1,25-1,42 (m, 10H, H10, H11, H12, H13 e H14); 1,69-1,76 (m, 2H, H9); 2,55 (dd, 1H, $J = 3,4$ e 17,8 Hz, H6a); 2,94 (dd, 1H, $J = 9,4$ e 17,8 Hz, H6b); 3,00-3,11 (m, 1H, H5); 4,34 (td, 1H, $J = 5,1$ e 7,5 Hz, H4); 5,01 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H1).

RMN de ¹³C (75 MHz): d 14,61 (Me); 23,10 (C14); 29,51 (C12); 29,60 (C11); 32,13 (C6); 33,32 (C10); 35,94 (C9); 40,65 (C5); 77,35 (C1); 85,11 (C4); 169,83 (C2); 173,61 (C7).

2.7.10. Reações de Metilenação

2.7.10.1. Obtenção dos ácidos dilactônicos [XI]

A um balão bitubulado (10 mL), contendo as bislactonas [X] (200 mg de Xa, 200 mg de Xb e 300 mg de Xc) e sob atmosfera de nitrogênio, acrescentou-se a solução de carbonato de metilmetoximagnésio $2,0 \text{ mol.L}^{-1}$ em DMF (ALCRICH) (4,0, 4,0 e 5,0 mL, respectivamente). A mistura foi mantida sob refluxo por cinco horas a 120° C . A mistura reacional foi resfriada e vertida sobre uma mistura gelada de éter dietílico e solução de HCl 6 mol.L^{-1} (5:1, 12 mL/mmol de [X]), mantendo-se sob agitação vigorosa até a dissolução de todo o precipitado. A fase etérea foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl e secada com MgSO_4 anidro. O éter foi evaporado em evaporador rotatório, obtendo-se assim, os ácidos que foram utilizados imediatamente na etapa seguinte, sem purificação.

2.7.10.2. Reações de metilenação descarboxilativa dos ácidos dilactônicos [XI]

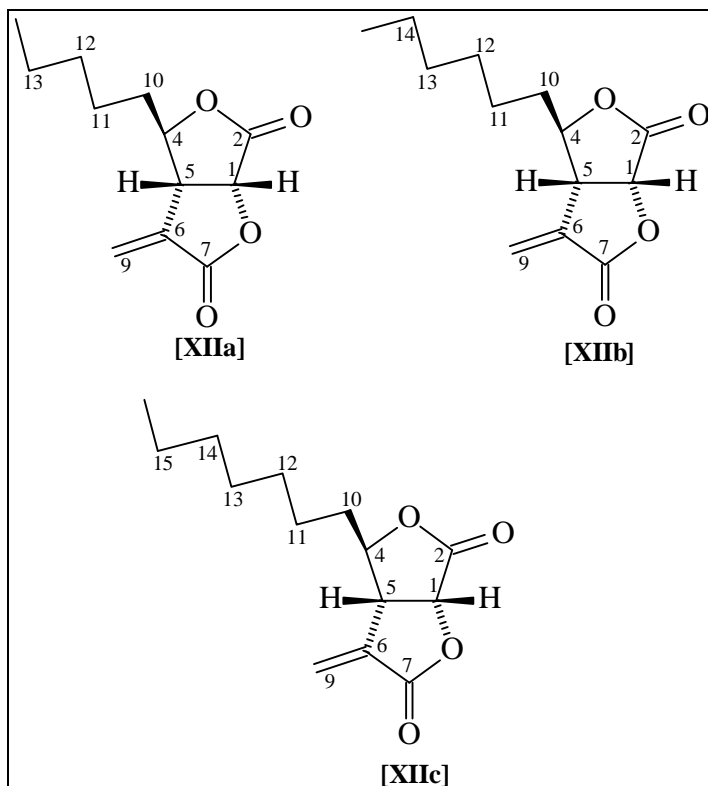
Acetato de sódio (0,2 g) foi dissolvido em ácido acético (8 mL) e adicionado a uma solução aquosa a 40% de formaldeído (6 mL) em dietilamina (2 mL). Parte desta solução foi adicionada ao ácido bis-lactônico [XI] sob agitação (Quadro 5). Deixou-se a mistura reacional sob agitação vigorosa, até que cessasse a evolução de CO_2 (~2-3 min). A mistura foi, então, aquecida em banho-maria por cinco minutos. Resfriou-se e verteu-se a mistura reacional sobre água destilada e Et_2O (30 mL).

Quadro 5- Condições de reação de metilenação dos ácidos [XI]

Ácido	Solução (formaldeído, Et_2NH , AcOH e AcONa)/ mL	H_2O / mL	Et_2O / mL
[XIa]	2,0	20	32
[XIb]	2,0	20	32
[XIc]	2,6	26	42

A fase etérea foi lavada diversas vezes com água destilada e, posteriormente, com solução saturada de NaHCO_3 . Secou-se com MgSO_4 anidro, concentrando-se em

una cromatográfica, utilizando-
 como eluente o sistema hexano/AcOEt 3:1, obtendo-
 óleos incolores e rendimento entre 38 e 41% a partir de seus respectivos precursores [X]. O
 composto [XIIc] foi obtido como sólido branco



[XIIa]

FM: C H_{16} 4- 7 % ; H: 7,19 %

Análise Elementar: Experimental: C: 63,76; H: 8,12

MM: 224,25 $g\ mol^{-1}$

: **R** : 0,43 (hexano/ AcOEt 3:1).

(NaCl, $\hat{i}_{m\acute{a}x.}^{-1}$: 2956; 2931; 2861; 1782; 1665; 1466; 1407; 1357;

RMN de H (300 MHz): 0,91 (t, 3H, J -1,51 (m, 6H, H11, H12 e
 -1,84 (m, 2H, H10); 3,53 3,58 (m, 1H, H5); 4,40-
 J J = 2,1 Hz, H9b); 6,47 (d, 1H, = 2,4 Hz, H9a).

RMN de ^{13}C (75 MHz): d 14,46 (Me); 22,93 (C13); 25,01 (C12); 31,73 (C11); 36,50 (C10); 44,60 (C5); 74,61 (C1); 85,46 (C4); 126,47 (C9); 134,68 (C6); 167,49 (C2); 169,74 (C7).

[XIb]

FM: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$ - C: 65,53 % ; H: 7,61 %

Análise Elementar: Experimental: C: 65,03; H: 8,08

MM: 238,28 g mol^{-1}

CCD: R_f: 0,45 (hexano/ AcOEt 2:1).

Infravermelho (NaCl, ν

3- RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados alcançados a partir do desenvolvimento da rota sintética proposta (Figura 3) são discutidos a seguir. Os dados obtidos através de análise elementar (CHN), espectroscopia no infravermelho, de RMN de ^1H e ^{13}C são analisados de modo a comprovar as estruturas propostas para os compostos sintetizados neste trabalho.

3.1.Oxidação da diacetona-D-glicose [I]

O composto I, comercialmente conhecido como diacetona-D-glicose (ALDRICH), foi utilizado como material de partida para a rota sintética. Alternativamente, este produto poderia ser obtido a partir da proteção da D-glicose com acetona em meio ácido (SCHMIDT, 1962) (Figura 4).

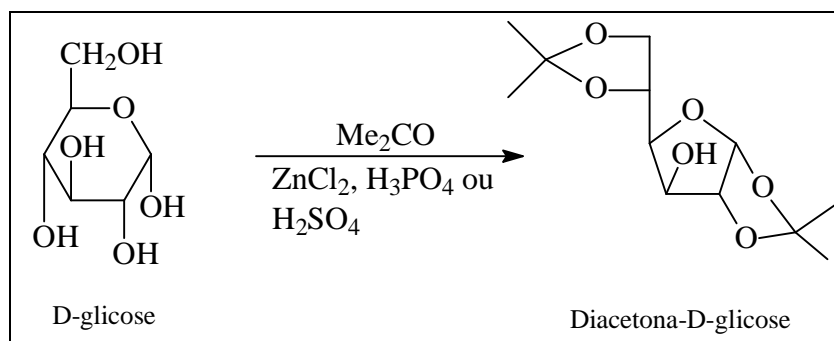


Figura 4- Proteção das hidroxilas nos carbonos 1, 2, 5 e 6 da D-glicose.

A oxidação da D-glicose protegida [I] foi realizada segundo o método de CZERNECKI et al. (1985), fornecendo a cetona [II] com rendimento de aproximadamente 98% (Figura 5).

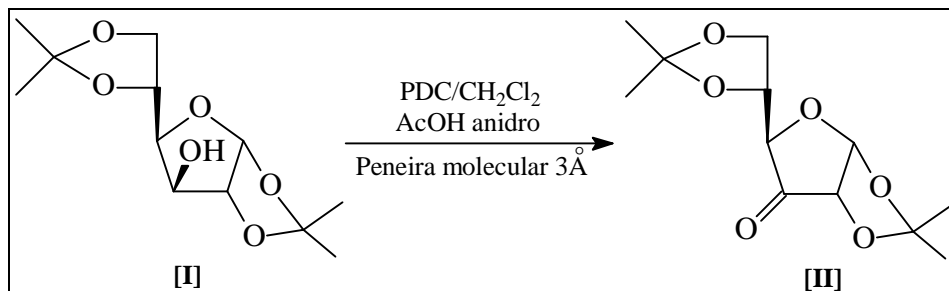


Figura 5 – Oxidação da diacetona-D-glicose.

Nessa metodologia, o agente oxidante é o dicromato de piridínio (PDC). Utilizaram-se peneira molecular 3 Å ativada e ácido acético anidro como catalisadores. O PDC permite condições de oxidação brandas, sendo facilmente preparado (CZERNECKI et al., 1985) a partir de piridina e anidrido crômico, apresentando-se como cristais alaranjados solúveis em água e pouco solúveis em acetona a frio (Figura 6).

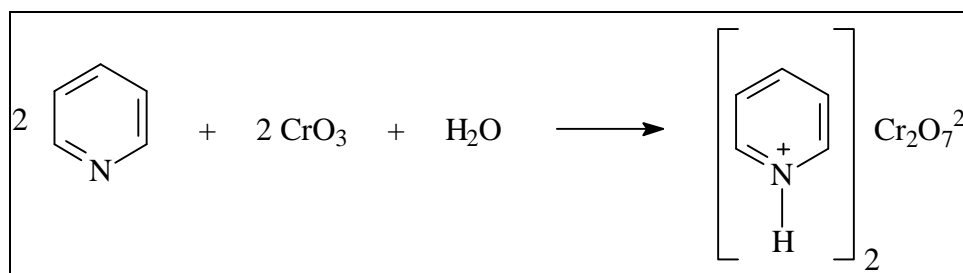


Figura 6- Obtenção do agente oxidante PDC

Estudos anteriores envolvendo vários reagentes oxidantes, bem como diferentes condições de reação com PDC, permitiram a seleção deste método de oxidação e a maximização dos rendimentos da reação. O quadro 6 resume as condições testadas para a oxidação da diacetona-D-glicose (RUBINGER et al., 1998).

Quadro 6- Comparação de resultados de aplicação de diversas condições de reação para a oxidação do composto [I] (RUBINGER et al., 1998)

OXIDANTE (oxidante:substrato)	Condições de reação	Tempo	Rendimento
PDC (6:1)	Procedimento clássico	7 dias	27 %
PDC (4:1)	Ultra-som (50 min)	11 dias	44 %
PDC (6:1)	Ultra-som (50 min) e sílica gel	11 dias	44 %
PDC (1:1)	Peneira 4Å	19 h	40 %
PDC (1,5:1)	Peneira 4Å e AcOH	27 h	73 %
PDC (1:1)	Peneira 3Å e AcOH	5 h	95 %
DMSO (35:1)	P ₂ O ₅ (1:1)	20 h	25 %
DMSO (2:1)	P ₂ O ₅ (1:1) e TEA	2 h	52 %
DMSO (28:1)	(COCl) ₂ (1:1) e TEA	2,5 h	54 %

O uso de DMSO ativado por vários reagentes, como por exemplo o método de Swern (MANCUSO e SWERN, 1981) (Quadro 6), não apresentou rendimentos satisfatórios.

O acréscimo de sílica a reações de oxidação com PCC (C₅H₅NHCrO₃Cl) catalisa a reação e melhora o seu rendimento (ADAMS E LUZZIO, 1989). Entretanto, o mesmo efeito não se observa na oxidação do composto [I] com PDC. A utilização de ultra-som em reações onde os reagentes se apresentam em diferentes fases costuma acelerá-las. A inicialização destas oxidações em um banho de ultra-som também não provocou efeito apreciável.

A utilização de peneira molecular 4Å ativada, diminuiu consideravelmente o tempo de reação (19 horas) e a adição de ácido acético anidro elevou o rendimento para 73%. No entanto, as melhores condições encontradas envolveram a utilização de peneira molecular 3Å e ácido acético anidro (CZERNECKI *et al.*, 1985).

Para garantir um bom rendimento, é importante que o PDC e a peneira molecular sejam finamente pulverizados e o ácido acético e o solvente (CH₂Cl₂) recentemente tratados.

Após filtração a vácuo da mistura de reação, o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, obtendo-se, assim, cristais brancos, que foram caracterizados como 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-ribo-exofuran-ulose [II].

O espectro no infravermelho do composto [II] apresentou uma banda em 1773 cm^{-1} , devido ao estiramento da carbonila (Figura 7). Entretanto, observou-se também absorção relativamente forte em 3408 cm^{-1} , característica de hidroxilas. Uma comparação com o espectro do material de partida mostrou que não se tratava de uma reação incompleta, pois a diacetona-D-glicose apresenta uma banda em frequência superior (3429 cm^{-1}). Além disso, verificou-se que, com o passar do tempo, a banda em 3408 se tornava mais intensa, ocorrendo até o desaparecimento do sinal da carbonila (Figura 8). Concluiu-se que a cetona sofria hidratação, formando o composto [IIa], como mostra a Figura 9.

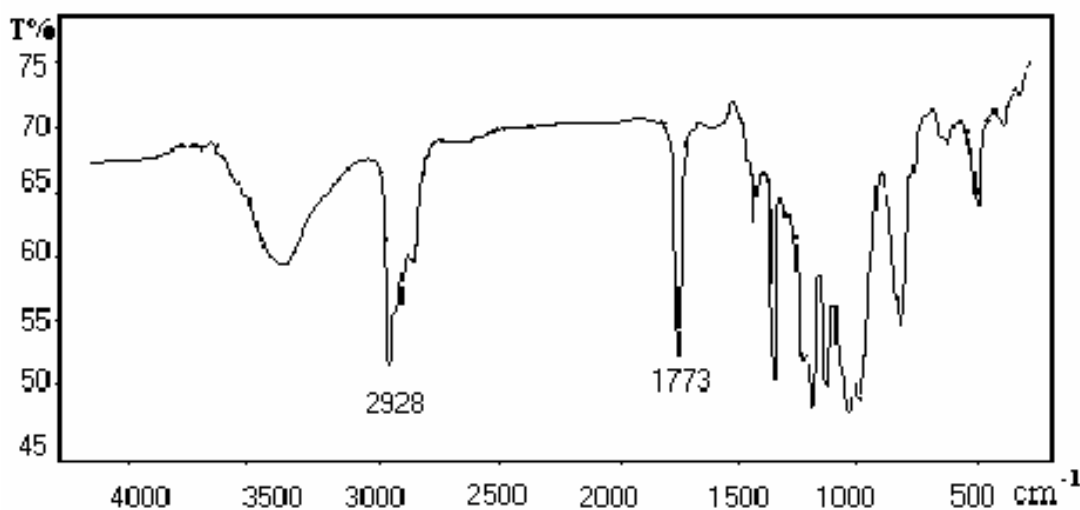


Figura 7- Espectro no infravermelho (KBr) do produto de oxidação da diacetona-D-glicose, obtido logo após a elaboração da reação.

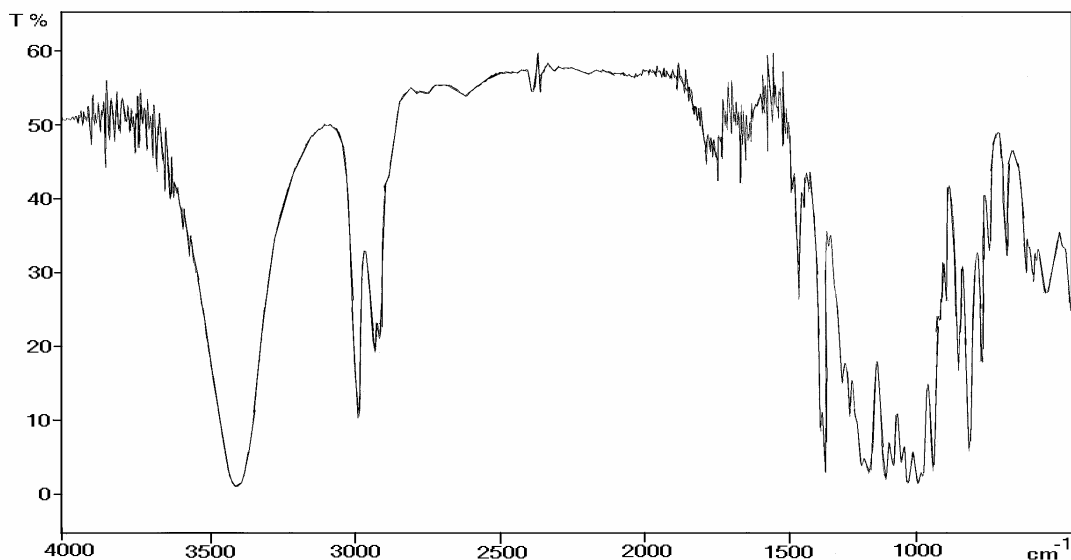


Figura 8- Espectro no infravermelho (KBr) do produto de oxidação da diacetona-D-glicose, obtido 48 horas após a elaboração da reação.

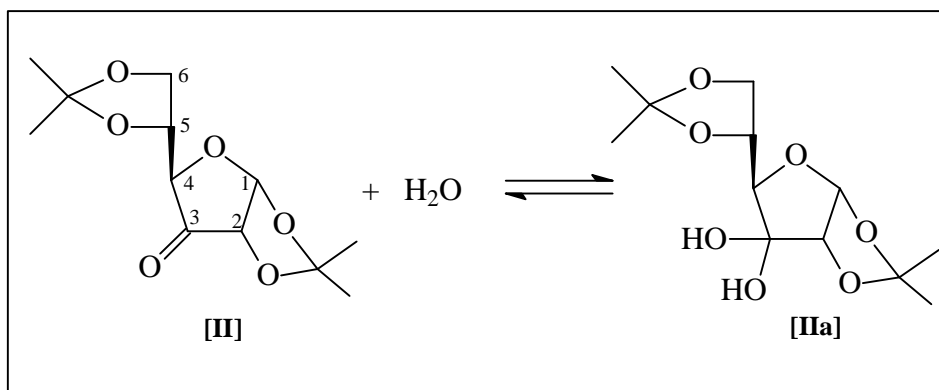
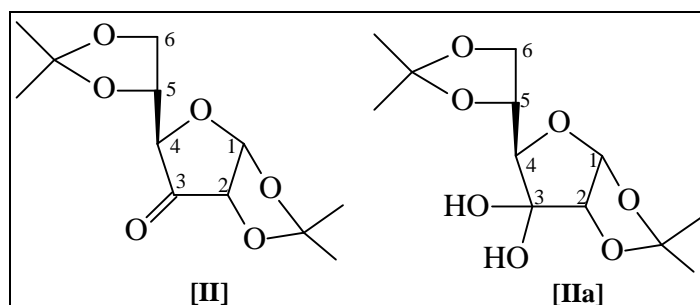


Figura 9- Equilíbrio entre a cetona [II] e o hidrato correspondente [IIa].

O espectro de RMN de ^1H comprovou a formação da mistura cetona-hidrato, que se tratava realmente de uma mistura em equilíbrio, através dos sinais que apareciam duplicados. Dois dupletos, relativos ao hidrato (δ 6,14) e à cetona (δ 5,85), podem ser atribuídos ao H1 (Figura 10, Quadro 7). No espectro do material de partida (diacetona-D-glicose, Figura 11), o sinal correspondente é observado como um duplete em δ 5,93 com valor de J 3,6 Hz. Apesar de se observar uma proporção de 1:2 da cetona para o hidrato

no espectro apresentado na figura 10, proporções variáveis foram obtidas nas diversas repetições deste experimento.



Quadro 7- Dados de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) dos compostos [II] e [IIa]

δ ^1H	Multiplicidade	Integração	J/Hz	Atribuição	
				[II]	[IIa]
1,34	s	6			2 x Me
1,36	s	1,5		Me	
1,39	s	1,5		Me	
1,44	s	3			Me
1,46	s	3			Me
1,49	s	1,5		Me	
1,59	s	1,5		Me	
3,91	d	0,5	6,8	H4	
4,01-4,05	m	1		H6a,b	
4,04	d	1	6,4		H4
4,09	dd	1	6,0 e 8,8		H6a
4,15	dd	1	6,4 e 8,8		H6b
4,28	d	0,5	3,6	H2	
4,35-4,39	m	3			H5 e 2 x OH
4,40	dd	1	0,8 e 4,4		H2
4,44	m*	0,5		H5	
5,85	d	0,5	3,6	H1	
6,15	d	1	4,4		H1

*Possivelmente um td, $J = 6,6$ e $8,0$ Hz.

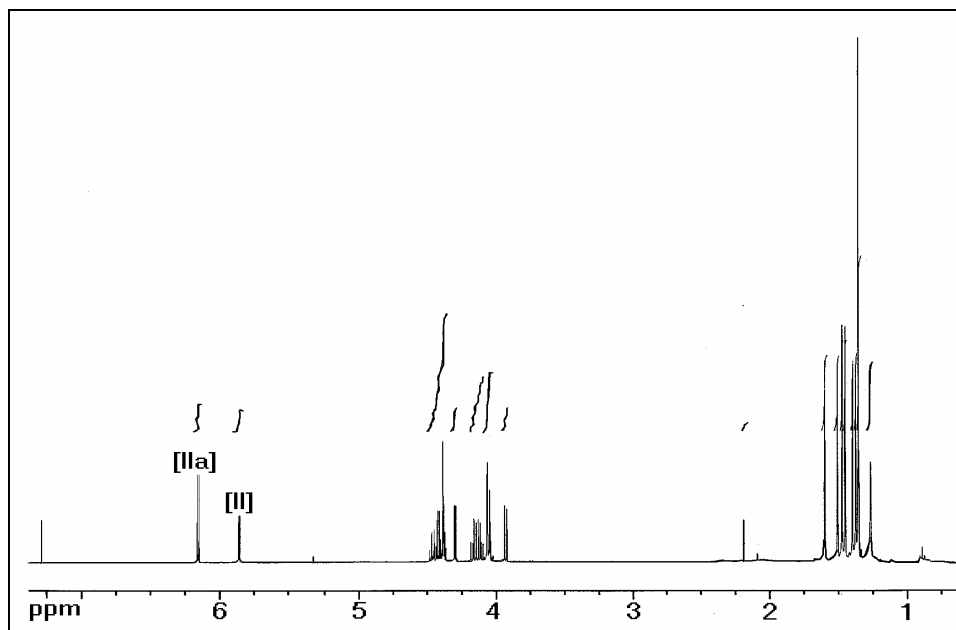


Figura 10- Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para a mistura de produtos [II] e [IIa].

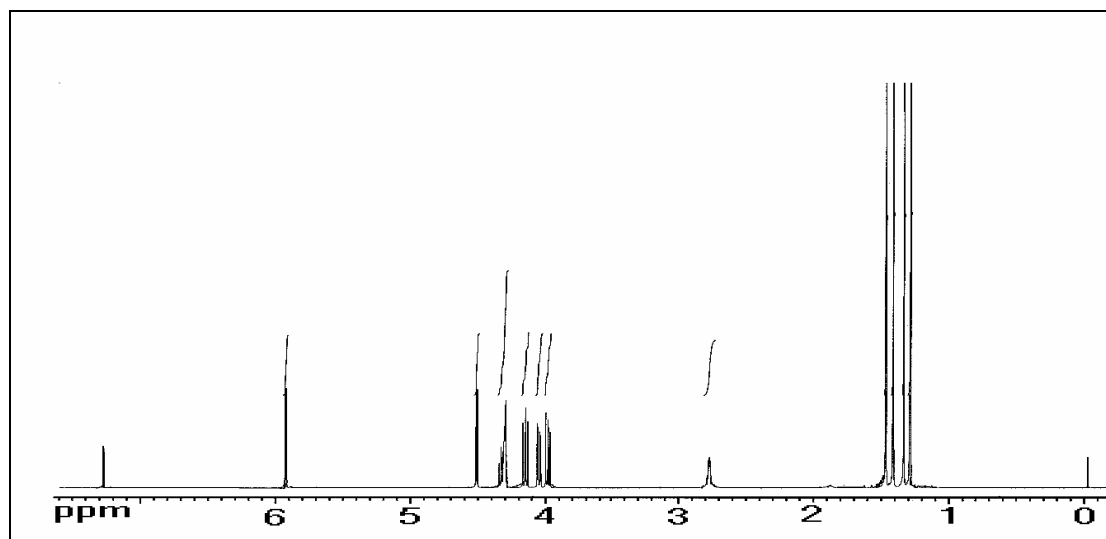


Figura 11 - Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto [I].

O espectro de RMN de ^{13}C da mistura [II] e [IIa] apresentou sinal com valor de δ 208,81 que foi atribuído à carbonila e outro, em δ 100,97, devido ao carbono correspondente no hidrato (C3). No subspectro DEPT 135, esses sinais não foram

observados, o que confirma as atribuições (Figura 12, Quadro 8). No espectro do material de partida o valor de δ é 85,50 para o carbono 3.

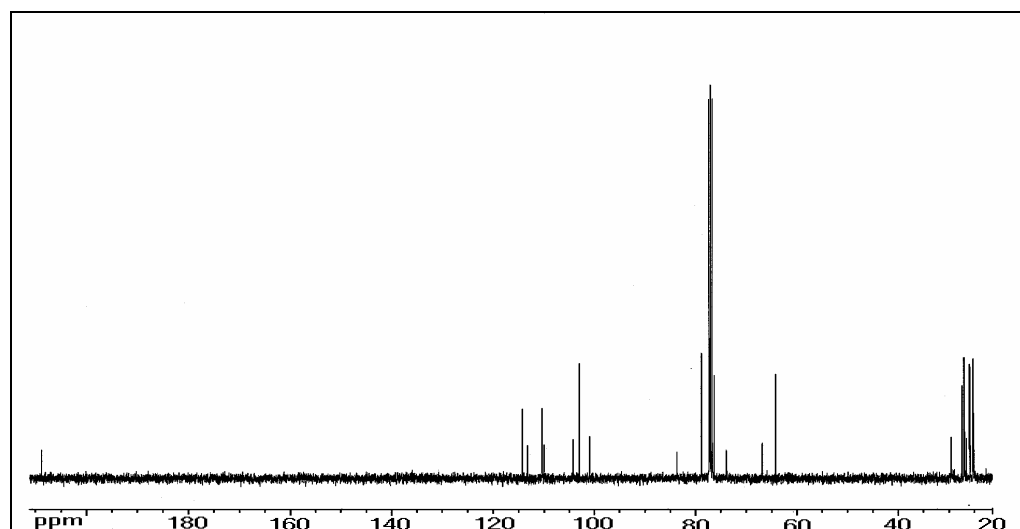


Figura 12- Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) da mistura em equilíbrio cetona [II]-hidrato [IIa].

Quadro 8- Dados de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) dos compostos [II] e [IIa]

δ ^{13}C	Atribuição		δ ^{13}C	Atribuição	
	[II]	[IIa]		[II]	[IIa]
25,07	Me		77,21		C4
25,22		Me	78,72	C4	
25,92		Me	78,91		C2
26,52	Me		83,71	C2	
26,54	Me		100,97		C3
26,91	Me		103,06		C1
27,11		Me	104,22	C1	
27,50		Me	110,03	<u>C</u> Me ₂	
64,25		C6	110,34		<u>C</u> Me ₂
66,80	C6		113,24	<u>C</u> Me ₂	
73,95	C5		114,27		<u>C</u> Me ₂
76,31		C5	208,81	C=O	

Obs.: CMe₂ = carbono quaternário do grupo isopropilideno.

Caracterizada a cetona [II], esta foi obtida em quantidade suficiente para o prosseguimento da rota sintética, sendo secada sob vácuo por várias horas, previamente à sua utilização na reação de Wittig-Horner.

3.2. Reação de Wittig-Horner

Através de uma reação de Wittig modificada, conhecida como Wittig-Horner (MARCH, 1992), introduziu-se a cadeia lateral precursora do anel lactônico. O ilídeo foi preparado pela reação entre *tert*-butóxido de potássio e fosfonoacetato de trimetila. A adição da cetona [II] a esse sistema levou à formação de [III]. O mecanismo proposto para esta reação está apresentado na Figura 13.

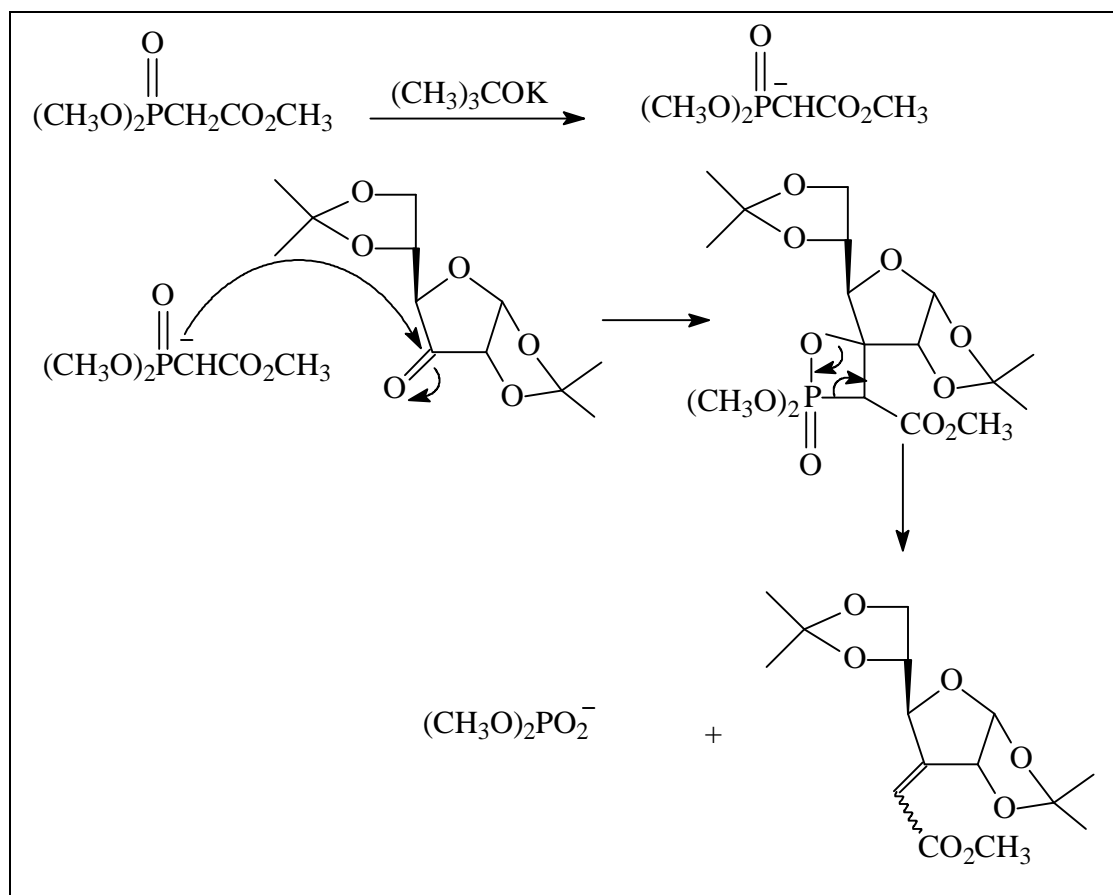


Figura 13– Mecanismo proposto para a reação de Wittig-Horner.

A mistura de isômeros *E* e *Z* [III] foi evidenciada pelo aparecimento de duas manchas muito próximas de cor violeta intensa, sob radiação UV ($\lambda = 254$ nm), na placa cromatográfica (CCD) de R_f s 0,63 e 0,64 (2:1 hexano/AcOEt), também reveladas em ácido fosfomolibdico.

A obtenção dos isômeros foi confirmada pela análise dos espectros no infravermelho e de RMN ^1H . No espectro no infravermelho (Figura 14), observou-se a absorção intensa em 1728 cm^{-1} , característica de carbonila de éster α,β -insaturado.

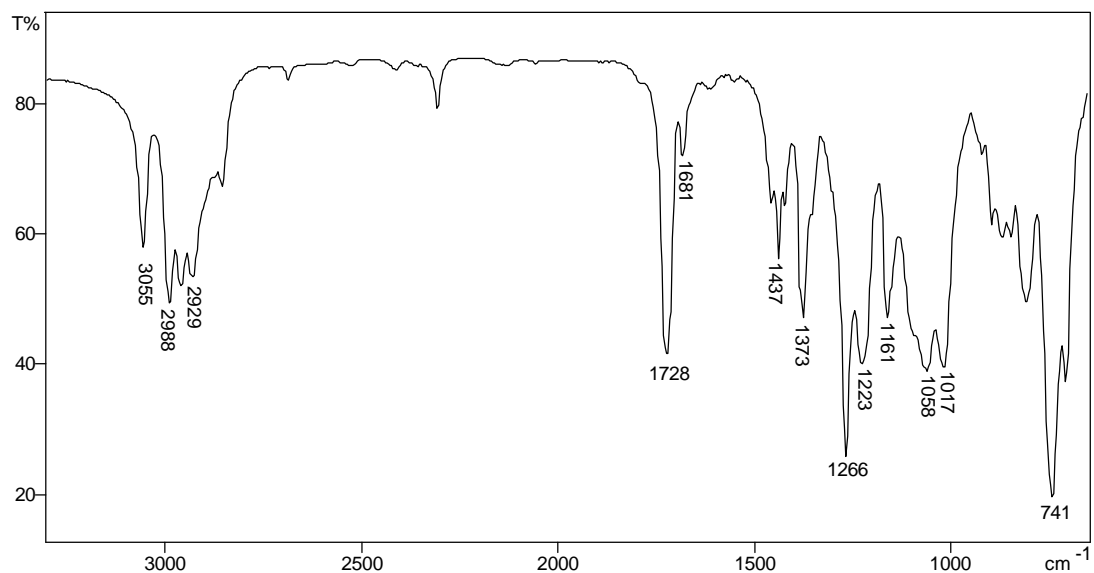
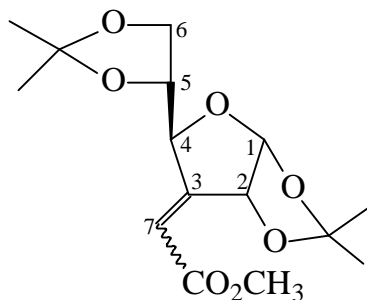


Figura 14 – Espectro no infravermelho (NaCl) da mistura de isômeros *E*, *Z*-[III].

A síntese dos ésteres insaturados [III] por este método está descrita na literatura (ROSENTHAL e NGUYEN, 1968), tendo sido apresentados os dados de RMN ^1H a 60 MHz dos isômeros *E* e *Z*. Os dados obtidos a 300 MHz (quadro 9) estão de acordo com os valores apresentados por Rosenthal e Nguyen (1968) e mostram uma proporção de 3:1 entre os isômeros *Z* e *E*.



Quadro 9- Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [III]

δ ^1H	Multiplicidade	Integral	J (Hz)	Atribuição
1,31	s	3H		Me
1,32	s	1H		Me*
1,36	s	3H		Me
1,37	s	1H		Me*
1,41	s	3H		Me
1,44	s	1H		Me*
1,50	s	4H		Me e Me*
3,74	s	1H		OMe*
3,78	s	3H		OMe
3,97-4,04	m	8/3H		H6 e H6*
4,07-4,13	m	1H		H5
4,32-4,37	m	1/3H		H5*
4,67-4,69	m	1H		H4
5,09-5,12	m	1/3H		H4*
5,73-5,75	m	4/3H		H2 e H2*
5,84	d	1H	4,2	H1
5,93	d	1/3H	5,1	H1*
6,23	t	1/3H	1,9	H7*
6,36	t	1H	1,6	H7

Obs: As atribuições marcadas (*) referem-se ao isômero minoritário (*E*), e as demais, ao isômero principal (*Z*), sendo a proporção [III Z]:[III E] igual a 3:1.

3.3. Hidrogenação catalítica dos ésteres insaturados [III]

A reação de hidrogenação catalisada por metais de transição (platina, paládio, rutênio, ródio, níquel, entre outros) ocorre na interface entre o catalisador sólido e a solução contendo o substrato insaturado (CAREY e SUNDBERG, 1993). O mecanismo proposto supõe que os catalisadores finamente divididos adsorvam moléculas de hidrogênio em sua superfície (Figura 15), havendo a formação de uma ligação entre o metal e os átomos de hidrogênio. As moléculas do substrato também são adsorvidas, o que permite a transferência dos átomos de hidrogênio para os carbonos envolvidos em ligações π . Após completar-se a hidrogenação, a molécula orgânica abandona a superfície do catalisador. Normalmente a adição dos dois átomos ocorre do mesmo lado - adição *sin* (ANSELME, 1997).

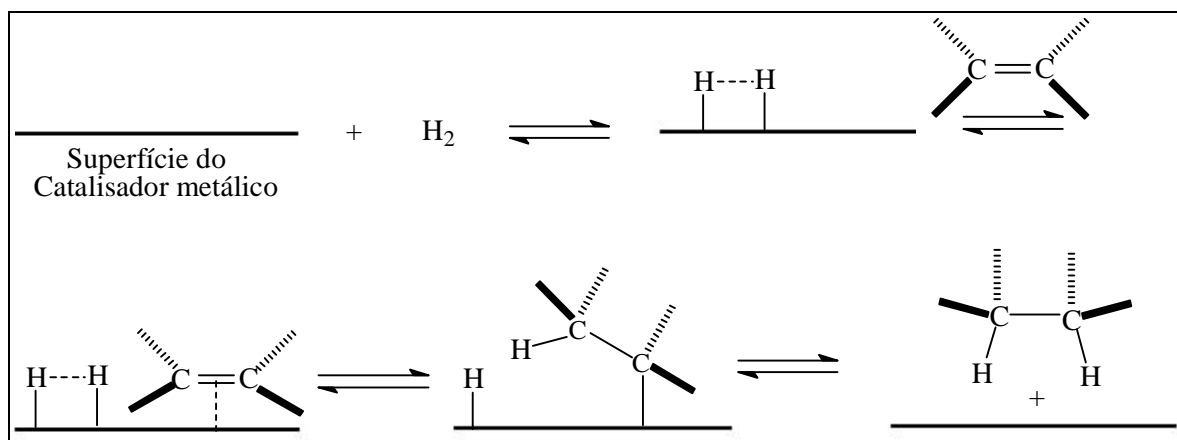


Figura 15- Mecanismo da hidrogenação catalítica de alquenos.

Para a hidrogenação dos isômeros [III] utilizou-se AcOEt como solvente e Pd em C (10%) como catalisador (Figura 16), obtendo-se um rendimento de 98% após 4 horas de reação à temperatura ambiente.

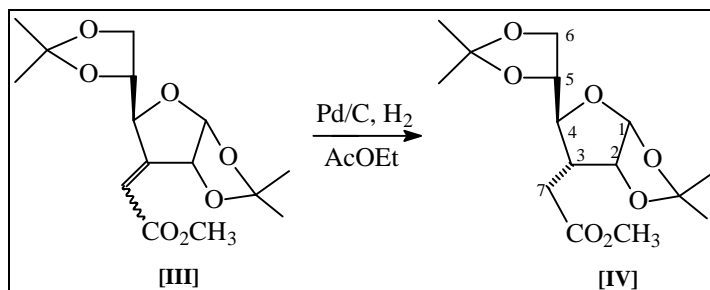


Figura 16- Hidrogenação catalítica da mistura de isômeros [III].

O catalisador foi separado por filtração e o produto (cristais brancos) foi obtido por destilação em evaporador rotatório, a pressão reduzida, sendo caracterizado como a 3-C-(carboximetoxy-metil)-3-deoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-alofuranose [IV]. A formação de um único produto de hidrogenação se explica pela adição *sin* (Figura 15) dos hidrogênios pela face menos impedida da molécula.

A hidrogenação dos isômeros [III] foi comprovada pelo deslocamento da banda da carbonila no espectro no infravermelho (Figuras 14 e 17) de 1728 cm^{-1} para 1735 cm^{-1} e pelo comportamento do produto [IV] na CCD, apresentando somente uma mancha não observável sob luz UV.

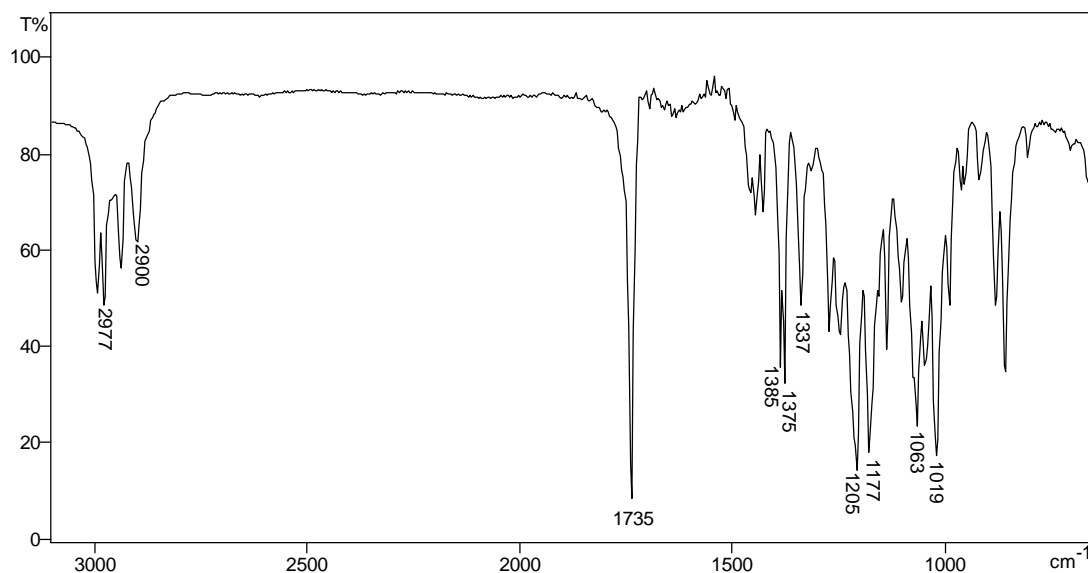


Figura 17– Espectro no infravermelho (KBr) do composto [IV].

A obtenção do éster [IV] pela hidrogenação dos isômeros [III] está descrita na literatura (ROSENTHAL e NGUYEN, 1968), que fornece apenas dados de RMN de ^1H a 60 MHz para o produto obtido.

Os sinais observados no espectro de RMN de ^1H a 200 MHz do éster hidrogenado [IV] estão relacionados no Quadro 10. A presença de um simpleto em δ 3,71 é o dado mais característico e foi atribuído aos hidrogênios do grupo metoxila (Figura 18). Comparando-se com os dados apresentados no Quadro 9, observa-se o desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios da dupla ligação em δ 6,23 e 6,36 (isômeros *E* e *Z*) e sua substituição por um multipletto em δ 2,25-2,40 referente ao H3 do anel e dois duplos dupletos em δ 2,66 e 2,84 referentes aos hidrogênios ligados ao carbono 7.

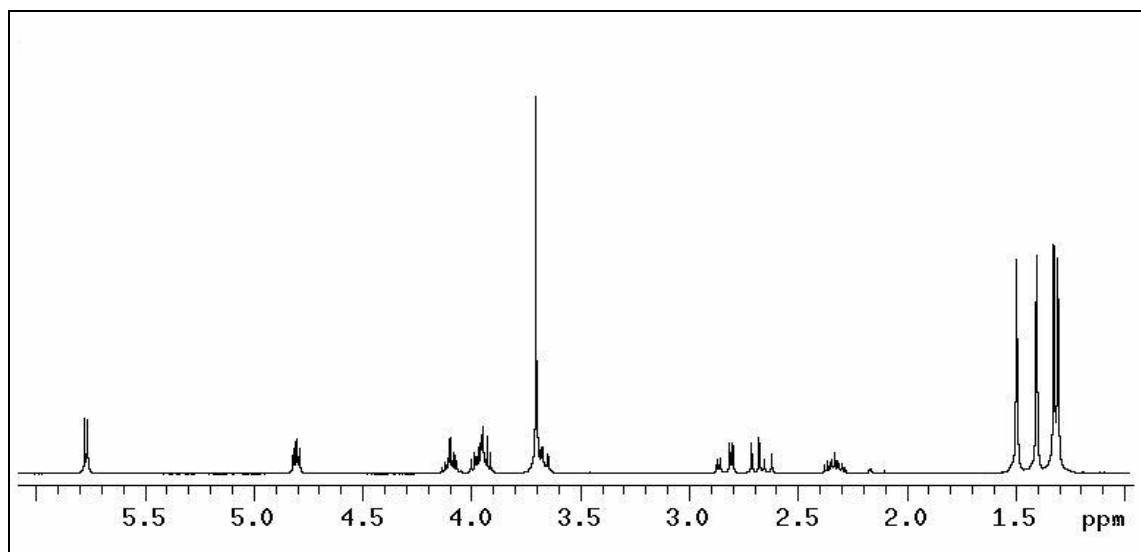
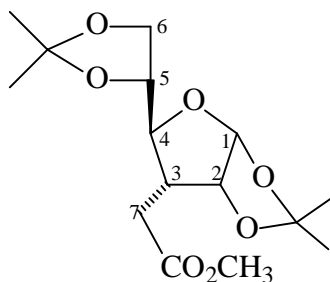


Figura 18- Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) para o composto [IV].

Quadro 10- Dados de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) para o composto [IV]

δ ^1H	Multiplicidade	Integração	J/Hz	Atribuição
1,31	s	3		Me
1,33	s	3		Me
1,40	s	3		Me
1,50	s	3		Me
2,25-2,40	m	1		H3
2,66	dd	1	10,0 e 17,3	H7a
2,84	dd	1	4,4 e 17,3	H7b
3,64-3,73	m	1		H4
3,71	s	3		OMe
3,92-4,00	m	1		H6a
4,01-4,15	m	2		H5, H6b
4,80	t	1	4,2	H2
5,77	d	1	3,7	H1

O espectro de RMN de ^{13}C confirma a obtenção de [IV] principalmente através do sinal em δ 172,78 para o carbono da carbonila e de um sinal para a metoxila com valor de δ 51,66, caracterizando o éster metílico. Os demais sinais observados encontram-se listados no Quadro 11 e estão em pleno acordo com a estrutura proposta para [IV].

Quadro 11- Dados de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) para o composto [IV]

δ ^{13}C	DEPT	Atribuição	δ ^{13}C	DEPT	Atribuição
25,26	CH_3	Me	77,95	CH	C4
26,38	CH_3	Me	80,97	CH	C5
26,63	CH_3	Me	81,49	CH	C2
26,75	CH_3	Me	105,07	CH	C1
29,80	CH_2	C7	109,68		$\underline{\text{C}}\text{Me}_2$
44,63	CH	C3	111,89		$\underline{\text{C}}\text{Me}_2$
51,66	CH_3	OMe	172,78		C=O
67,94	CH_2	C6			

Obs: $\underline{\text{C}}\text{Me}_2$ = carbono quaternário do grupo isopropilideno.

3.4. Hidrólise seletiva do grupo 5,6-*O*-isopropilideno de 3-C-(carbometoximetil)-3-deoxi-1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -D-alofuranose [IV]

O grupo isopropilideno é bastante utilizado na proteção de vic-dióis, por ser relativamente inerte em meio básico. Entretanto, pode ser removido em meio ácido devolvendo a funcionalidade diol à molécula.

A remoção seletiva de um dos grupos isopropilideno do composto [IV] foi feita em MeOH pela adição de uma solução aquosa de H₂SO₄ a 0,8%. A reação foi monitorada por CCD e interrompida antes que grandes quantidades do outro acetal fossem hidrolisadas. A temperatura foi controlada em torno de 20°C durante a reação.

A hidrólise dos acetais envolve carbocátions estabilizados por ressonância e ocorrem por um mecanismo tipo S_N1 (KREEVOY e TAFT, 1995) (Figura 19).

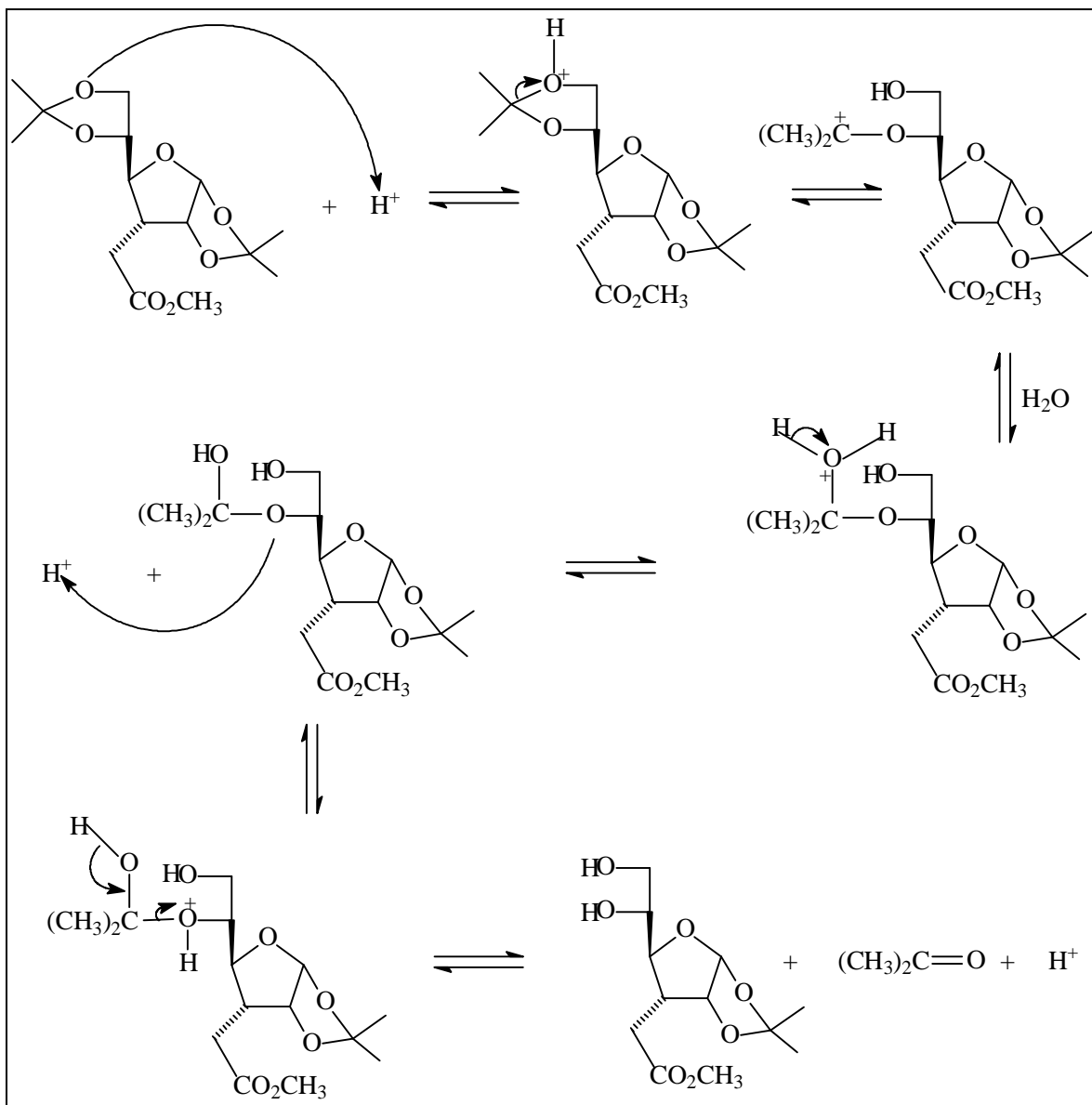


Figura 19 – Mecanismo da reação de hidrólise.

O indício da formação do composto [V] foi obtido com base na comparação dos valores de R_f do cromatograma do material de partida e do produto. Esses valores foram de 0,60 e 0,25, respectivamente, em AcOEt:hexano 2:1. O composto obtido possui duas hidroxilas, o que aumenta a sua polaridade, apresentando, assim o menor valor de R_f na CCD.

O produto [V] não foi isolado da mistura reacional. A elaboração foi feita neutralizando-se o meio com solução de Na_2CO_3 10% e eliminando-se o MeOH em evaporador rotatório sob pressão reduzida. Esta mesma fase aquosa foi utilizada na etapa

seguinte, para obtenção do aldeído. Este procedimento foi adotado para evitar perdas, pois as duas reações são realizadas em meio aquoso. Esta metodologia é uma variação daquela proposta por ROSENTHAL e NGUYEN (1968), onde o meio era neutralizado com $\text{BaCO}_{3(s)}$, isolando-se o diol por filtração e evaporação do filtrado. O diol [V] isolado desse modo, apresentou uma banda em 3421 cm^{-1} no seu espectro no infravermelho (Figura 20), atribuída às deformações axiais das hidroxilas. Foi observada, ainda, uma banda em 1734 cm^{-1} , devido à carbonila do grupo éster.

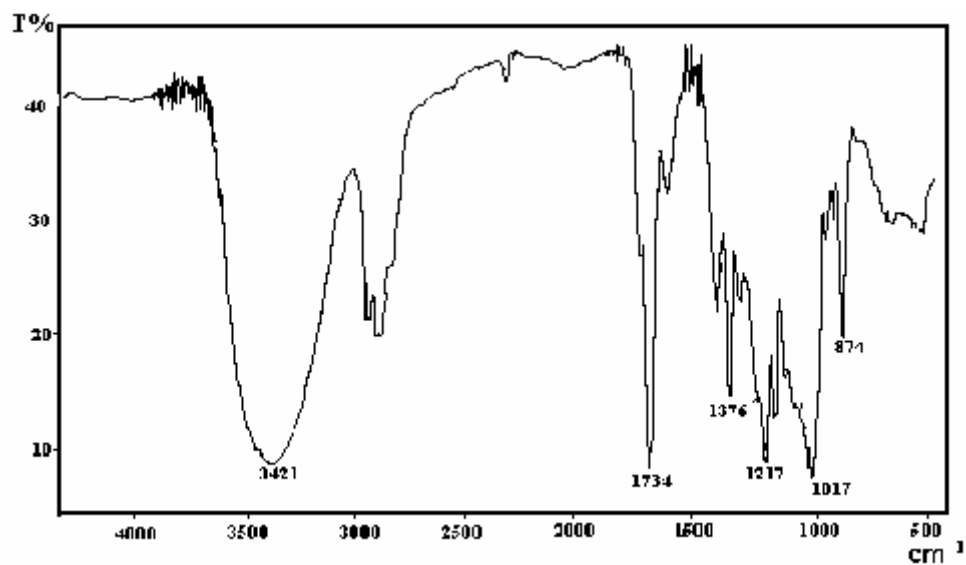


Figura 20- Espectro no infravermelho do diol [V].

3.5. Clivagem oxidativa da 3-C-(carbometoximetil)-3-deoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-alfuranose [V]

A clivagem oxidativa do composto [V] foi feita de acordo com o procedimento descrito por ROSENTHAL e NGUYEN (1968), com solução aquosa de NaIO_4 . O mecanismo proposto envolve um intermediário cíclico com cinco membros (Figura 21) (CAREY e SUNDBERG, 1993).

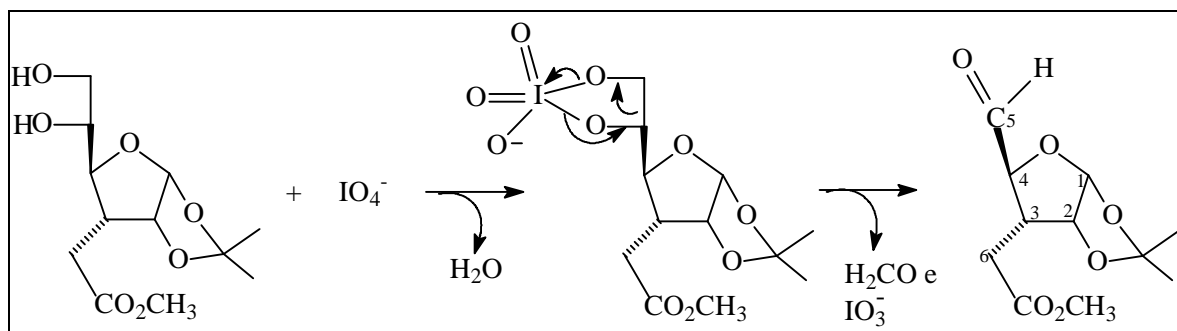


Figura 21- Mecanismo proposto para a clivagem oxidativa do diol [V].

Utilizou-se solução de NaOH $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$, mantendo-se o pH em torno de 7, de forma a neutralizar o ácido fórmico formado pela posterior oxidação do aldeído fórmico e evitando-se a clivagem do grupo isopropilideno. Essa reação completou-se em uma hora e meia, obtendo-se o aldeído [VI] com rendimento de 64% a partir de [IV].

A formação do composto [VI] foi confirmada pelo desaparecimento da banda larga e intensa centrada em 3421 cm^{-1} no espectro do diol precursor. A observação de uma banda em 1737 cm^{-1} foi atribuída aos estiramentos das carbonilas de éster e aldeído, superpostas (Figura 22).

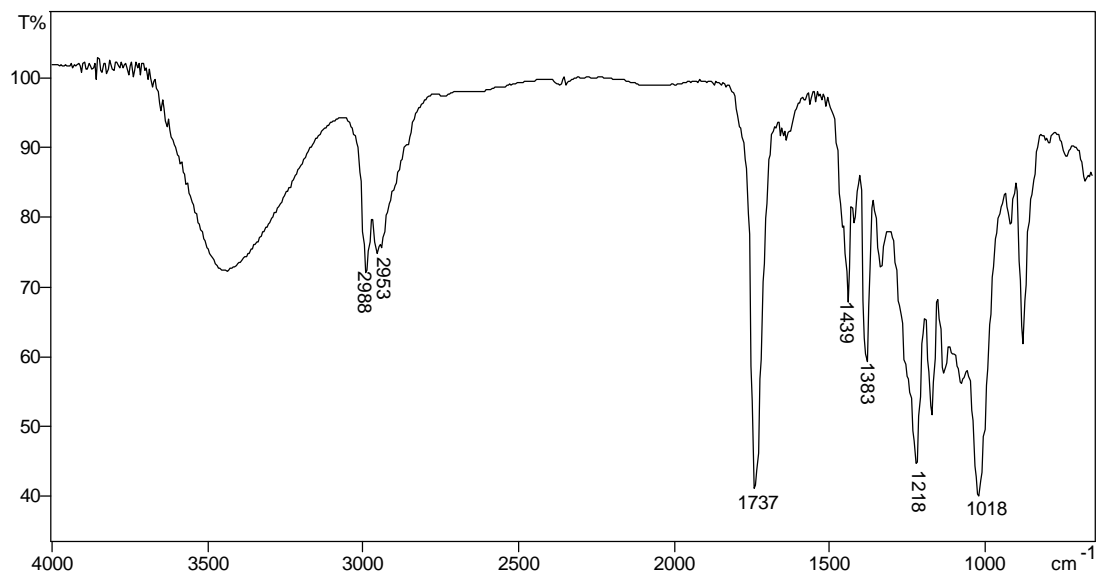


Figura 22– Espectro no infravermelho (NaCl) do composto [VI].

ROSENTHAL e NGUYEN (1968) apresentaram apenas alguns dos sinais de RMN de ^1H a 60 MHz para o aldeído [VI].

Os sinais do espectro de RMN de ^1H a 300 MHz obtido para o composto [VI] estão relacionados no Quadro 12. Desses dados destacam-se o duplete em δ 9,65, devido ao hidrogênio de aldeído, com valor de $J_{\text{CHO,H4}}$ 2,1 Hz, e o duplo duplete em δ 4,07 relativo ao hidrogênio do carbono 4 ($J_{4,\text{CHO}}$ 2,1 Hz e $J_{4,3}$ 11,0 Hz).

Quadro 12- Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para o composto [VI]

δ ^1H	Multiplicidade	Integração	J/Hz	Atribuição
1,33	s	3H		Me
1,51	s	3H		Me
2,43-2,52	m	1H		H3
2,58	dd	1H	4,5 e 17,4	H6a
2,75	dd	1H	9,9 e 17,4	H6b
3,70	s	3H		OMe
4,07	dd	1H	2,1 e 11,0	H4
4,82-4,85	dd	1H	3,6 e 3,9	H2
5,96	d	1H	3,6	H1
9,65	d	1H	2,1	CHO

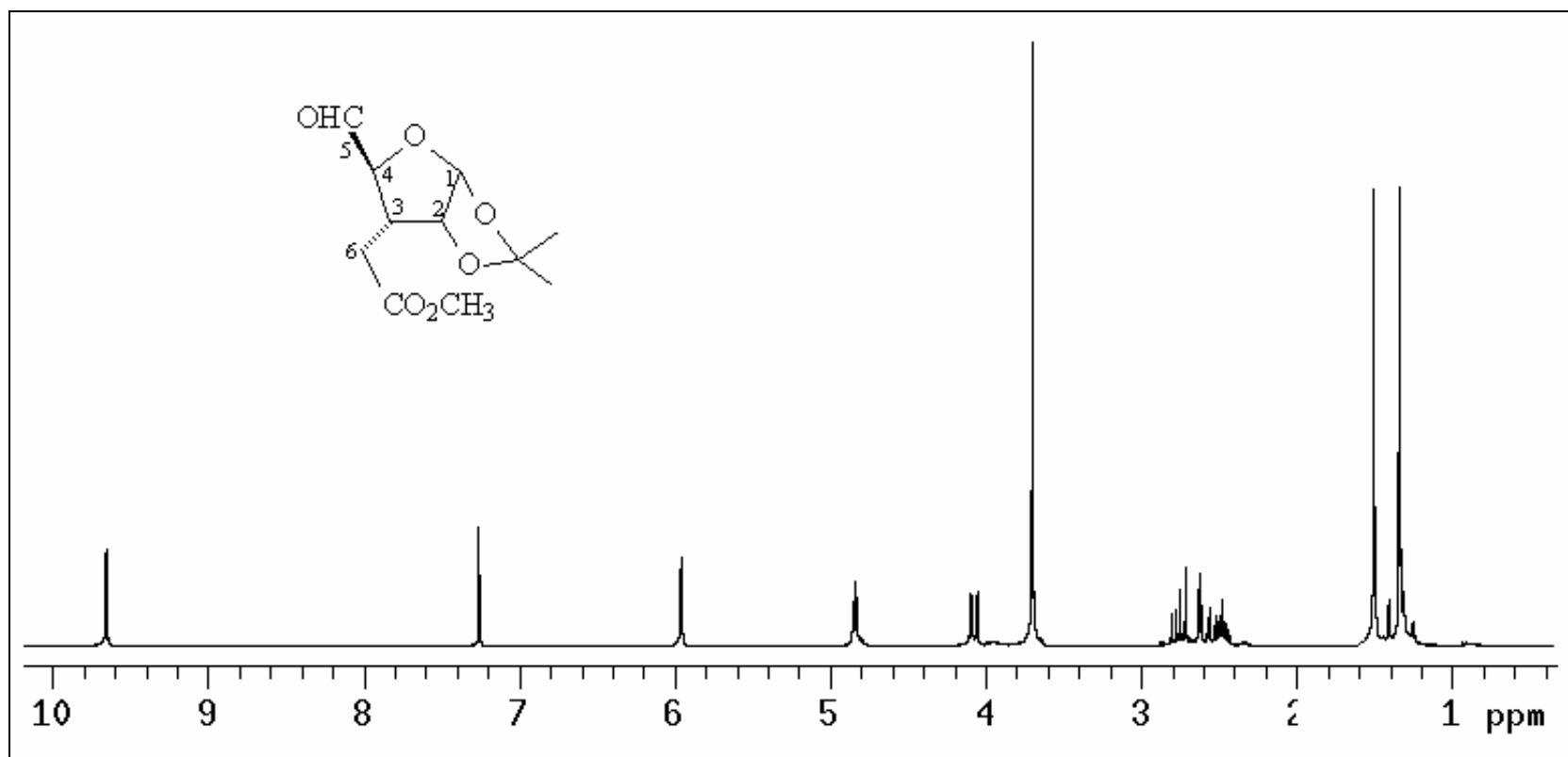


Figura 23- Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para o composto [VI].

O sinal em δ 200,19 no espectro de RMN de ^{13}C do composto [VI] foi atribuído à carbonila do grupo aldeído, pois este sinal foi observado na fase positiva do subespectro de DEPT 135. O sinal do carbono da carbonila de éster foi observado em δ 171,89. Os demais sinais estão relacionados no Quadro 13.

Quadro 13- Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para o composto [VI]

δ ^{13}C	DEPT	Atribuição	δ ^{13}C	DEPT	Atribuição
26,89	CH_3	Me	83,74	CH	C2
27,28	CH_3	Me	106,26	CH	C1
29,29	CH_2	C6	112,89		$\underline{\text{C}}\text{Me}_2$
42,37	CH	C3	171,89		C=O
52,36	CH_3	OMe	200,19	CH	CHO
80,85	CH	C4			

Obs: $\underline{\text{C}}\text{Me}_2$ carbono quaternário do grupo isopropilideno.

3.6. Reações de Wittig

As reações de Wittig acontecem entre aldeídos ou cetonas e íldeos de fósforo (fosforanos). Os íldeos de fósforo são geralmente preparados pela reação entre o sal de fosfônio e uma base. Os sais de Wittig foram preparados pela reação entre trifenilfosfina (Ph_3P) e haletos de alquila, em benzeno ou tolueno, sob refluxo (Figura 24).

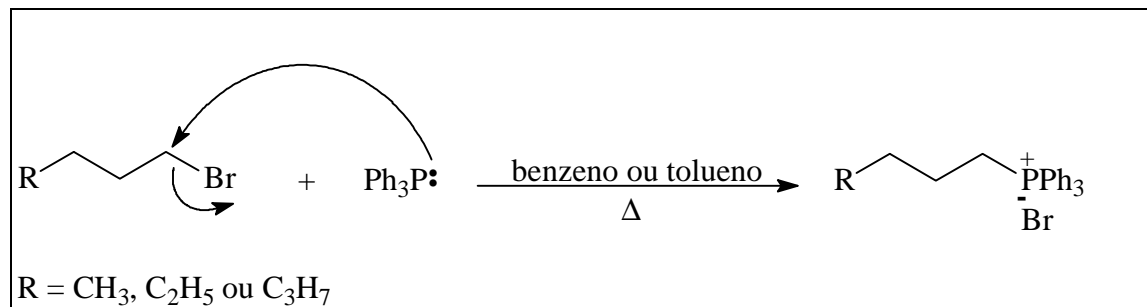


Figura 24 – Preparação dos sais de fosfônio.

Os íldeos de fósforo foram obtidos em atmosfera de nitrogênio pela reação entre os sais de Wittig e butilítio. A este sistema foi acrescentado o aldeído [VI], levando à formação dos compostos inéditos [VIIa], [VIIb] ou [VIIc] (Figura 25).

As reações de Wittig foram acompanhadas por CCD, onde se vê nitidamente a diferença de R_f entre o produto (0,64) e o material de partida (0,25), em hexano:AcOEt 3:1. O tempo de reação foi de 2 horas e os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, obtendo-se rendimentos entre 38 e 40 %. Esses rendimentos relativamente baixos foram atribuídos à presença de umidade no sistema.

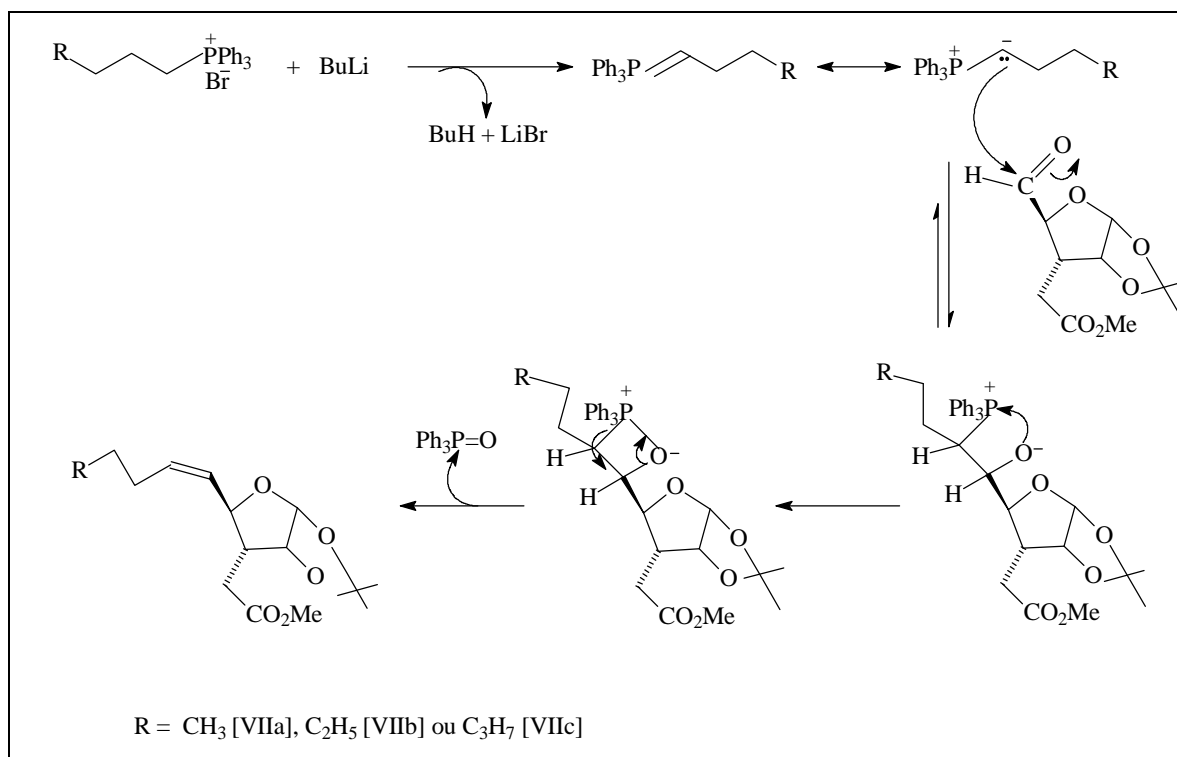
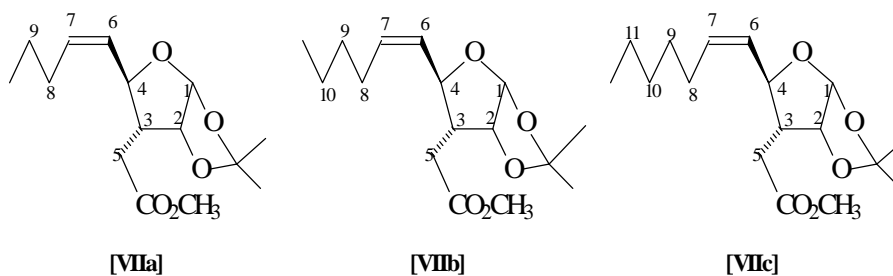


Figura 25- Mecanismo das reações de Wittig.

A confirmação das estruturas dos produtos [VII (a,b,c)] foi feita com base nos dados espectroscópicos.

No espectro no infravermelho de [VIIc], observou-se uma banda em 3014 cm⁻¹ característica do estiramento de C-H olefínico, e outra em 1690 cm⁻¹, atribuída ao estiramento da ligação C=C. Os espectros dos compostos [VIIa] e [VIIb] não apresentaram nitidamente a banda acima de 3000 cm⁻¹, que deve estar incluída na banda larga devido aos demais estiramentos C-H. (Figura 26).

Os dados de RMN de ¹H referentes a estes compostos encontram-se no Quadro 14.



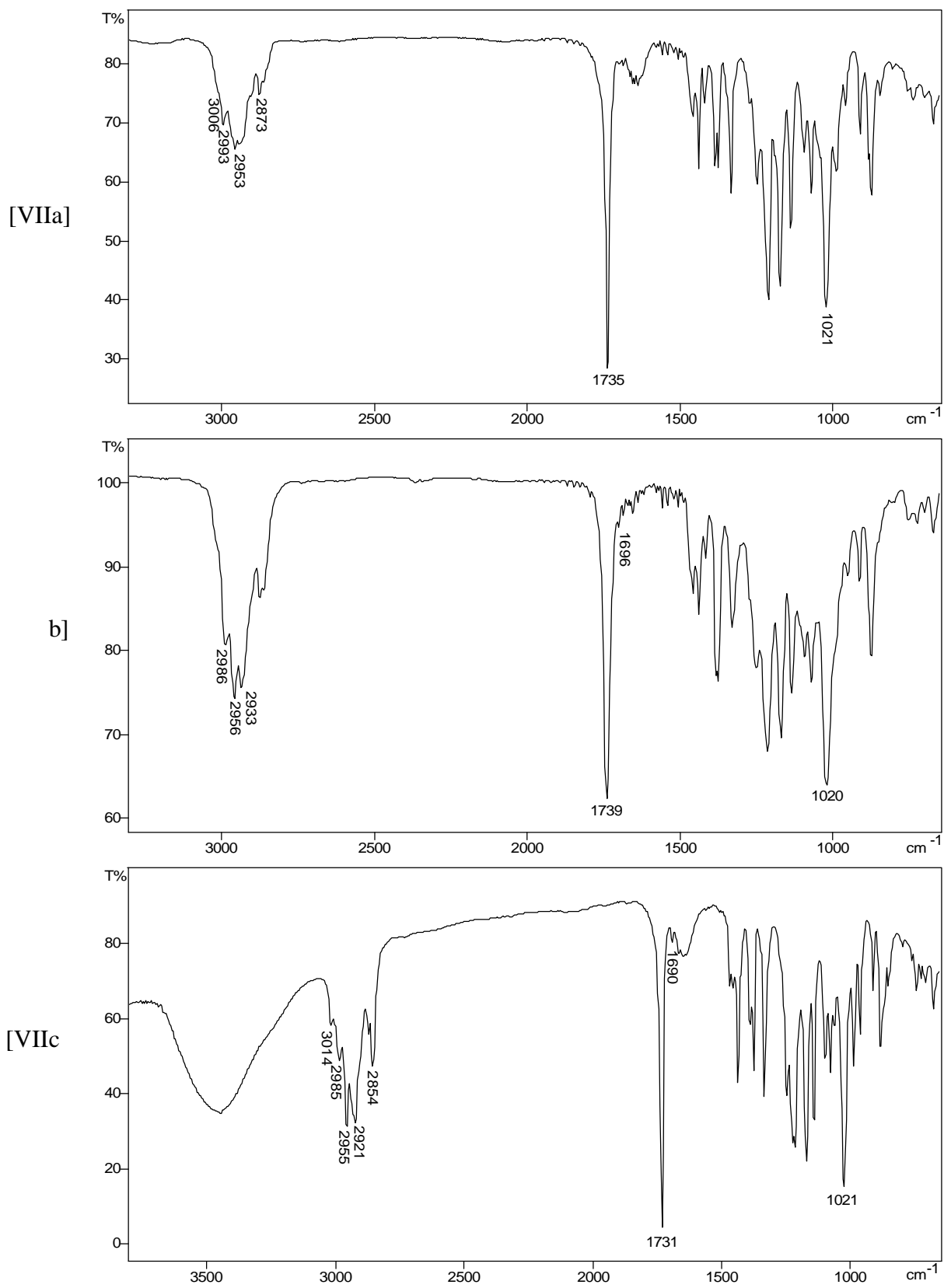


Figura 26– ctros no infravermelho dos compostos [VIIa], [VIIb] e [VIIc].

Quadro 14- Dados de RMN de ^1H em CDCl_3 para os compostos [VIIa] (200 MHz), [VIIb] (300MHz) e [VIIc] (400 MHz)

Atribuição	d ^1H [VIIa]	d ^1H [VIIb]	d ^1H [VIIc]
H1	5,84 (d, $J = 3,8$ Hz)	5,84 (d, $J = 3,9$ Hz)	5,85 (d, $J = 3,8$ Hz)
H2	4,77 (t, $J = 4,1$ Hz)	4,78 (d, $J = 4,2$ Hz)	4,78 (d, $J = 4,2$ Hz)
H3	1,98-2,22 (m)	2,00-2,18 (m)	1,99-2,18 (m)
H4	4,53 (t, $J = 9,7$ Hz)	4,52 (t, $J = 9,7$ Hz)	4,53 (t, $J = 9,7$ Hz)
H5a	2,27 (dd, $J = 4,1$ e 16,7 Hz)	2,26 (dd, $J = 4,2$ e 16,7 Hz)	2,28 (dd, $J = 4,1$ e 16,9 Hz)
H5b	2,63 (dd, $J = 10,5$ e 16,7 Hz)	2,63 (dd, $J = 10,7$ e 16,7 Hz)	2,62 (dd, $J = 10,6$ e 16,9 Hz)
H6	5,28 (dtd, $J = 1,5,$ 9,7 e 10,9 Hz)	5,27 (dtd, $J = 1,5,$ 9,7 e 11,1 Hz)	5,27 (dtd, $J = 1,6,$ 9,7 e 10,9 Hz)
H7	5,69 (td, $J = 7,5$ e 10,9 Hz)	5,68 (td, $J = 7,2$ e 11,1 Hz)	5,69 (tdd, $J = 0,9,$ 7,5 e 10,9 Hz)
H8	1,98-2,22 (m)	2,00-2,18 (m)	1,99-2,18 (m)
H9	1,39-1,50 (m)		
H9, H10		1,26-1,40 (m)	
H9, H10, H11			1,25-1,41 (m)
Me	0,92 (t, $J = 7,3$ Hz)	0,89 (t, $J = 7,2$ Hz)	0,89 (t, $J = 7,0$ Hz)
Me-isopr.	1,33 (s)	1,32 (s)	1,33 (s)
Me-isopr.	1,53 (s)	1,52 (s)	1,53 (s)
OMe	3,69 (s)	3,69 (s)	3,69 (s)

* A numeração adotada para as atribuições dos sinais de RMN visou facilitar a comparação entre os espectros e não coincide com a nomenclatura.

Nos espectros dos compostos [VII], observaram-se os sinais correspondentes aos hidrogênios olefínicos H6 e H7 em valores de δ aproximadamente iguais (δ 5,3 e 5,7, respectivamente). O duplete em δ 5,84 [VII(a,b)] e δ 5,85 [VIIc] foi atribuído a H1, o

triplete em δ 4,77 [VIIa] e δ 4,78 [VII(b,c)] a H2, enquanto o sinal em δ 4,52 [VIIb] e δ 4,53 [VII(a,c)] corresponde ao H4. Os hidrogênios H5a e b aparecem como duplo dupletos em δ 2,27 e δ 2,63 [VIIa], δ 2,26 e δ 2,63 [VIIb] e δ 2,28 e δ 2,62 [VIIc] e, a metoxila, como simpleto em δ 3,69 nos espectros dos 3 compostos.

Pela análise dos dados de RMN de ^1H , observa-se que os espectros dos compostos [VII] são muito semelhantes (Figura 27 a 29). A principal diferença está na região do espectro que corresponde aos grupos metilênicos da cadeia lateral. Para o composto [VIIa] tem-se um multiplete entre δ 1,39 e 1,50, atribuído aos 2 hidrogênios (H9) e nos espectros de [VIIb] e [VIIc] o multiplete está nas regiões δ 1,26-1,40 e δ 1,25-1,41, respectivamente, sendo que, no primeiro este sinal se refere a 4 hidrogênios (H9 e H10) e no último a 6 (H9, H10 e H11).

As observações em CCD mostraram mancha única sob revelação com ácido fosfomolibdico. Entretanto, o espectro de RMN de ^1H a 400 MHz revelou a possibilidade da formação de uma pequena quantidade do isômero *E* através de sinais pouco intensos próximos, principalmente àqueles atribuídos a H1, H6 e H7 (Figura 29 e 30). Para os sinais principais, a constante de acoplamento $J_{\text{H6-H7}}$ é igual a 10,9 Hz, típica para hidrogênio em *cis*. O hidrogênio 7 acopla-se ainda com os hidrogênios H8a e H8b com constantes iguais a 7,5 Hz, apresentando pequeno acoplamento a distância com $J = 0,9$ Hz, provavelmente com H4. A constante escalar J entre H6 e H4 é igual a 9,7 Hz, sendo que o sinal de H6 apresenta acoplamentos menores com H8a e H8b iguais a 1,6 Hz. Esses dados confirmam a obtenção do isômero *Z* como produto majoritário.

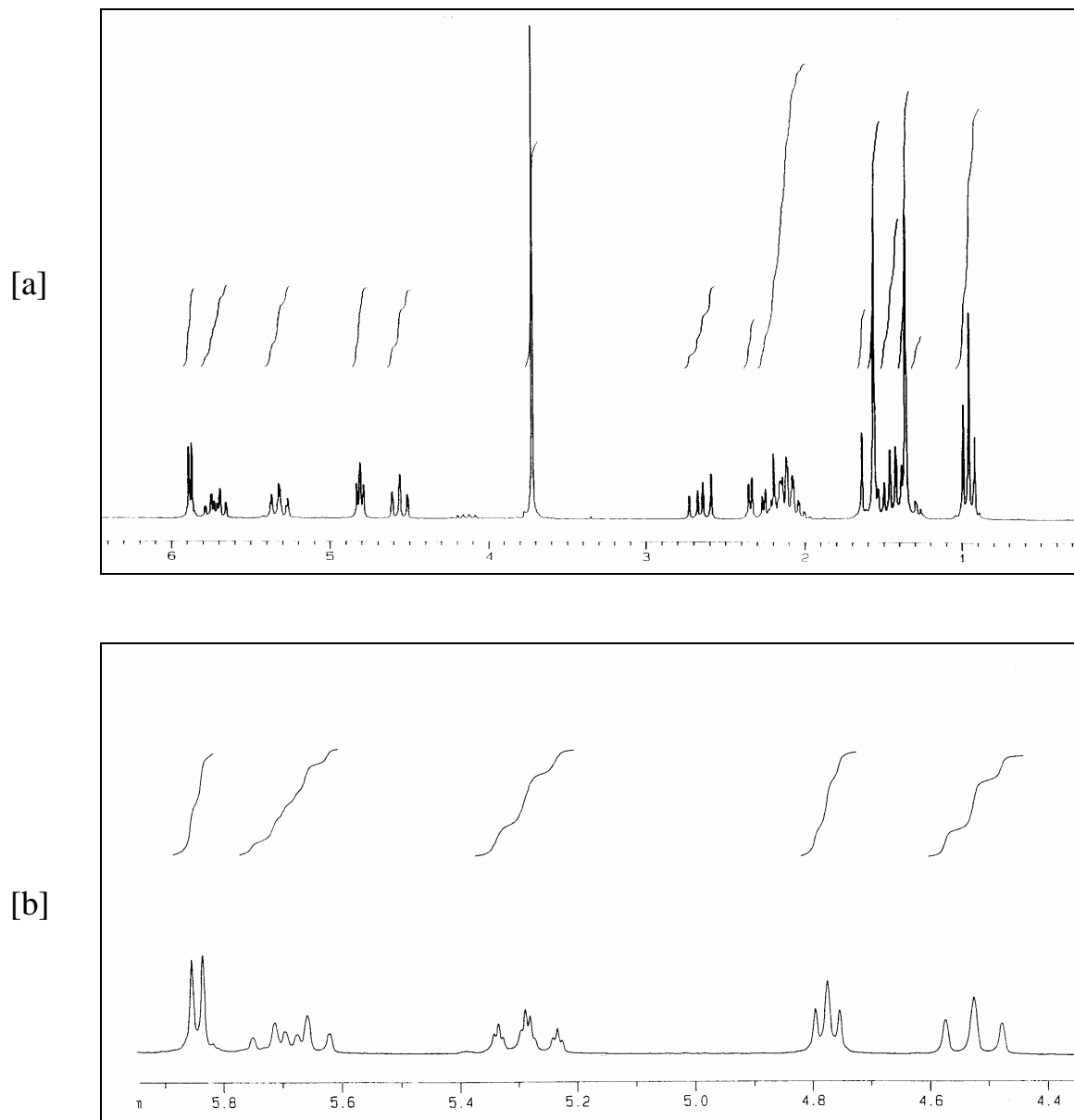


Figura 27 Espectro de RMN de ^1H [a] e expansão dos sinais H6, H2 e H4 [b] para o composto [VIIa].

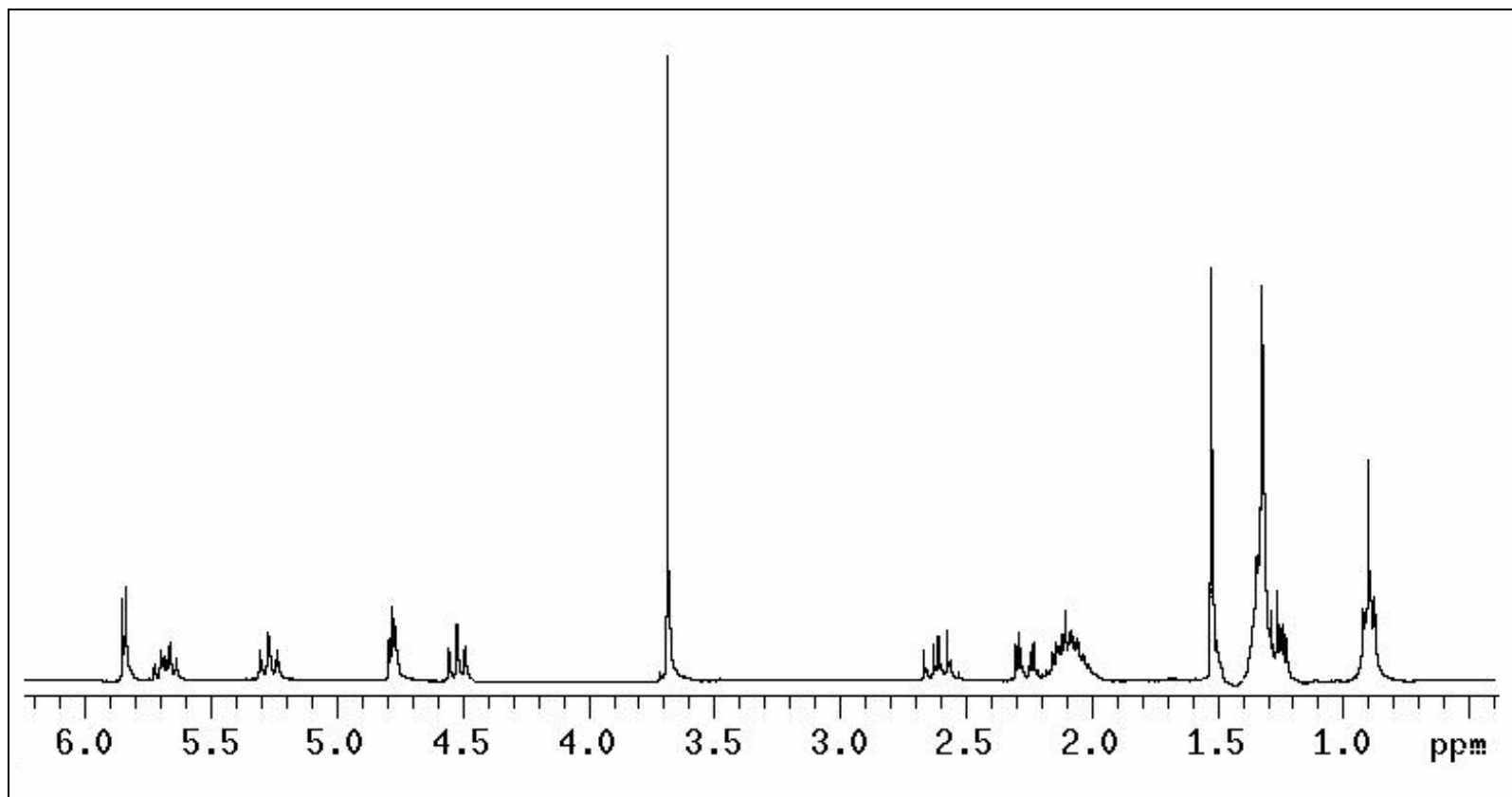


Figura 28 Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) para o composto [VIIb].

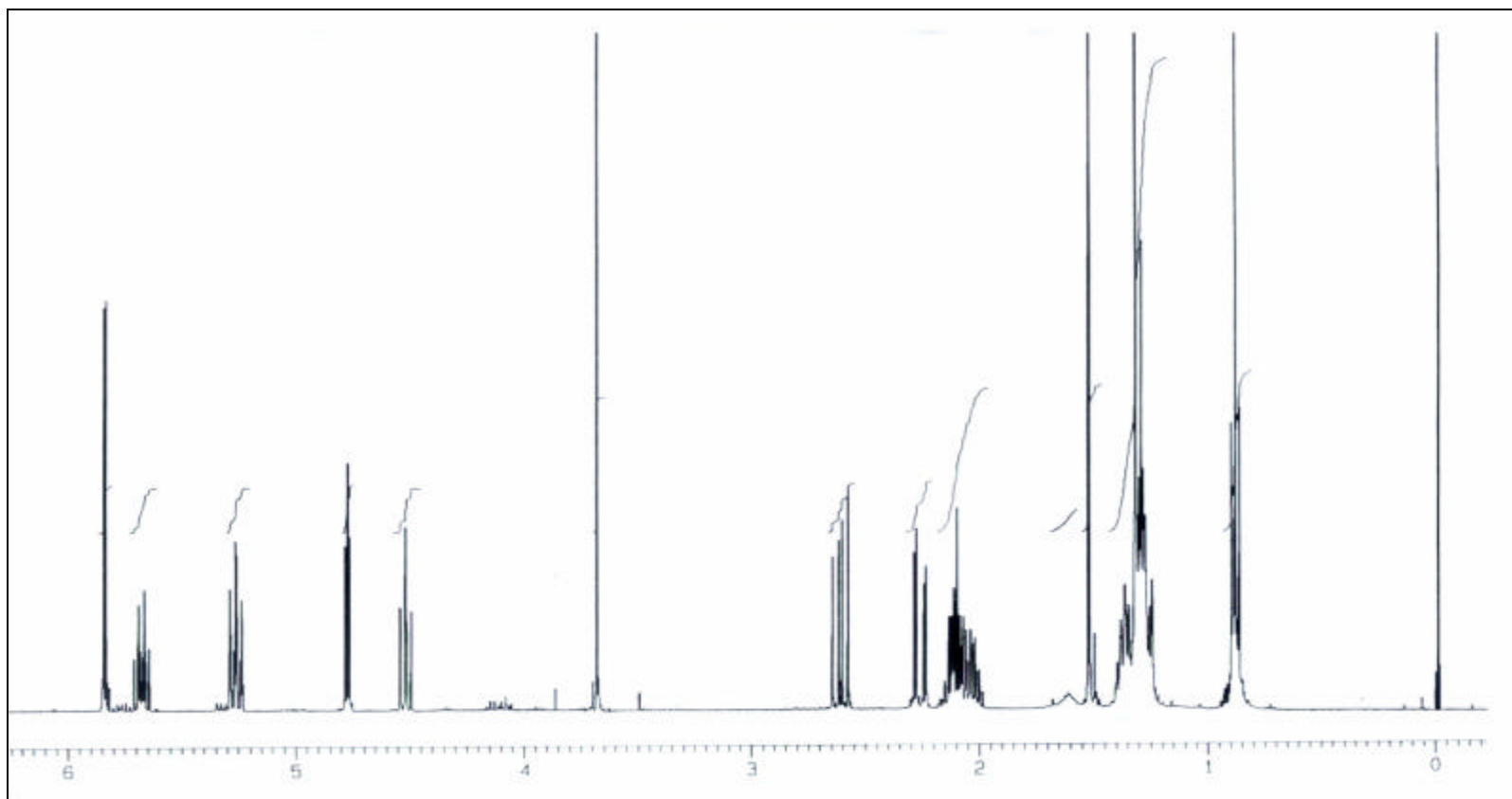


Figura 29- ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto [VIIc].

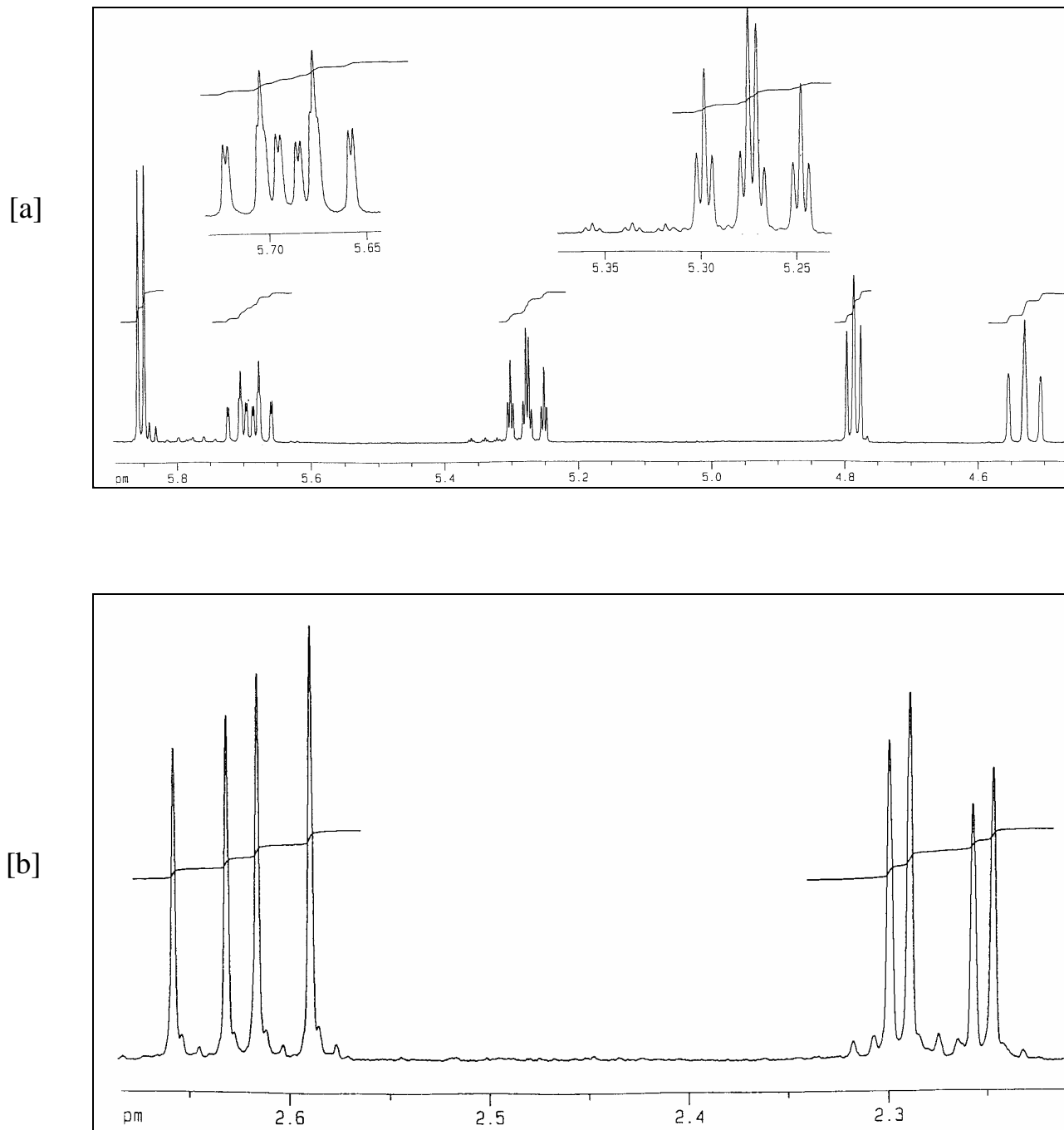


Figura 30- Expansão dos sinais de H1, H7, H6, H2 e H4 [a] e de H5a e H5b [b] do espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) para o composto [VIIc].

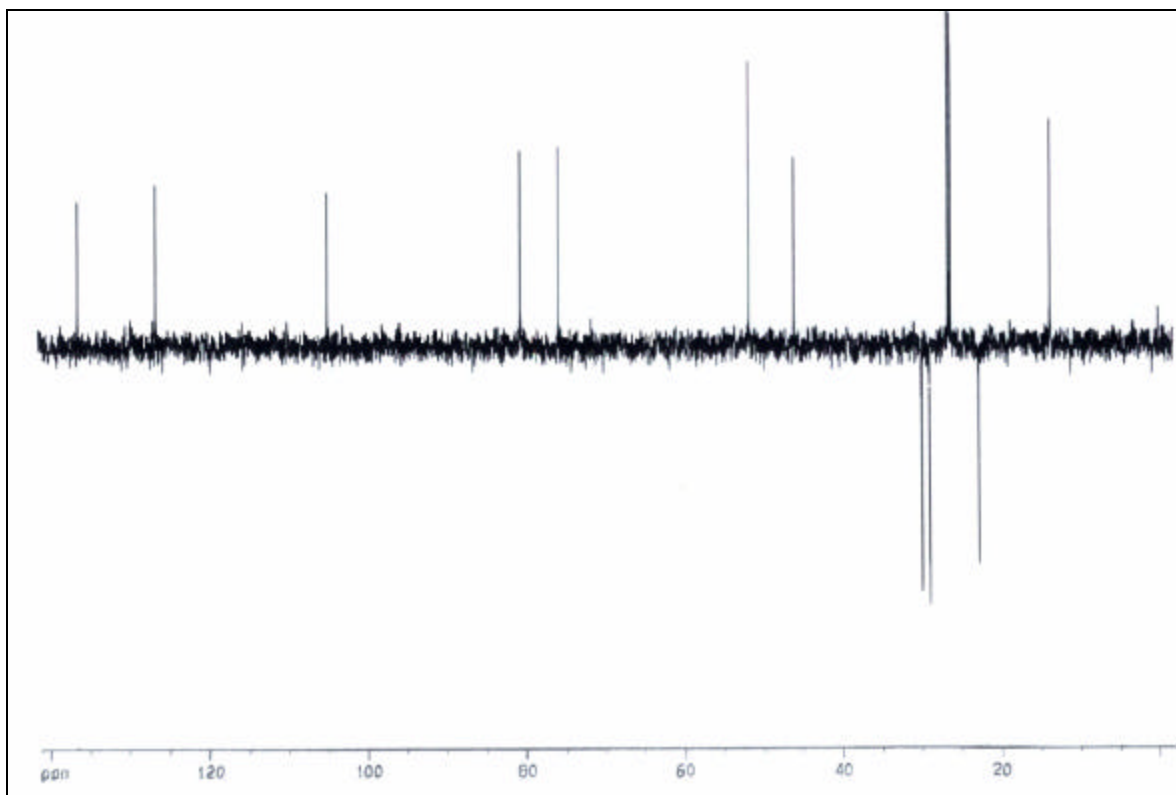
A confirmação da formação de apenas um isômero nestas reações é dada pela RMN de ^{13}C . O espectro apresentou os sinais em δ 136,41, 136,88 e 136,69 atribuídos ao carbono C6 dos compostos [VIIa], [VIIb] e [VIIc], respectivamente. Apresentou também os sinais

referentes ao C7 em δ 126,45 [VIIa], δ 126,46 [VIIb], δ 126,25 [VIIc]. A figura 31 mostra os subespectros de DEPT 135 para os compostos [VIIa] e [VIIc]. Observam-se 3 sinais na fase negativa do subespectro DEPT 135 do composto [VIIa] correspondentes aos carbonos metilênicos C5, C8 e C9, e como esperado, 5 sinais no subespectro do composto [VIIc] que apresenta uma cadeia lateral mais longa (carbonos 5, 8, 9, 10 e 11). Os demais sinais estão listados no Quadro 15 e estão em pleno acordo com as estruturas propostas para os compostos [VII].

Quadro 15- Dados de RMN de ^{13}C para os compostos [VIIa] (50 MHz, CDCl_3), [VIIb] (75 MHz, CDCl_3) e [VIIc] (100 MHz, CDCl_3)

Atribuição	δ ^{13}C /[VIIa]	δ ^{13}C /[VIIb]	δ ^{13}C /[VIIc]
C1	104,97	105,18	104,97
C2	80,57	80,78	80,58
C3	46,02	46,23	46,03
C4	75,77	75,96	75,77
C5	28,90	29,12	29,30
C6	136,41	136,88	136,69
C7	126,45	126,46	126,25
C8	29,94	31,98	31,41
C9	22,10	27,82	28,92
C10		22,49	27,88
C11			22,47
Me	13,79	14,12	13,99
Me-isopr.	26,28	26,51	26,30
Me-isopr.	26,62	26,83	26,61
$\underline{\text{C}}\text{Me}_2$	111,44	111,66	111,44
OMe	51,75	51,98	51,74
C=O	172,54	172,67	172,53

[VIIa]



[VIIc]

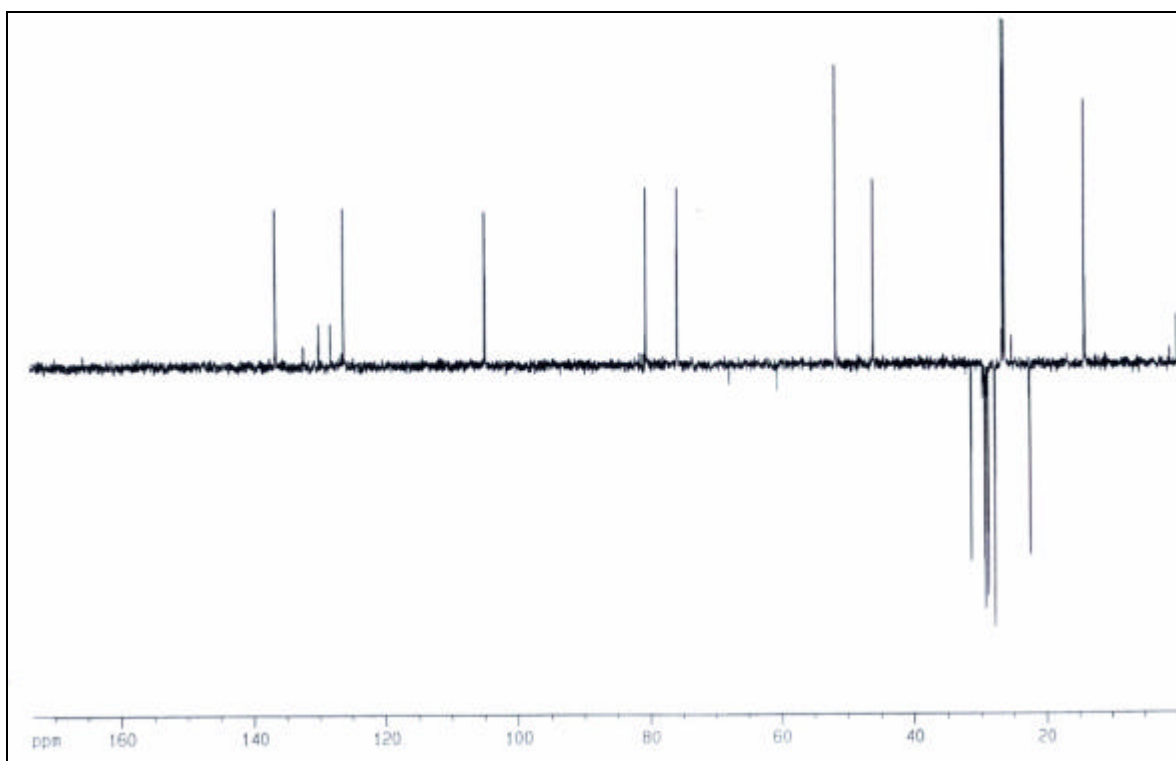


Figura 31- Subespectros de DEPT 135, em CDCl_3 para os compostos [VIIa] (50 MHz) e [VIIc] (100 MHz).

3.7. de - - - - -
trideoxi- α -D-ribo-hex-5(Z)-enofuranoses [VII].

A hidrogenação dos alquenos [VII] foi feita de maneira semelhante à descrita no item 3.3. No entanto, a análise por CCD não é conclusiva, visto que os compostos [VII] e os produtos hidrogenados [VIII] apresentam R_f s muito próximos. Os rendimentos da hidrogenação variaram entre 77 e 95 %.

Os dados espectroscópicos para os produtos hidrogenados [VIII(a,b,c)] confirmaram as estruturas esperadas. Os espectros no infravermelho destes produtos e de seus precursores são muito semelhantes, mas ainda assim, no espectro do composto [VIIc] é possível perceber a distinção pelo desaparecimento das bandas em 3014 e 1690 cm^{-1} , referentes aos estiramentos das ligações =C-H e da dupla ligação entre C6 e C7, respectivamente (Figuras 26 e 32 e 33).

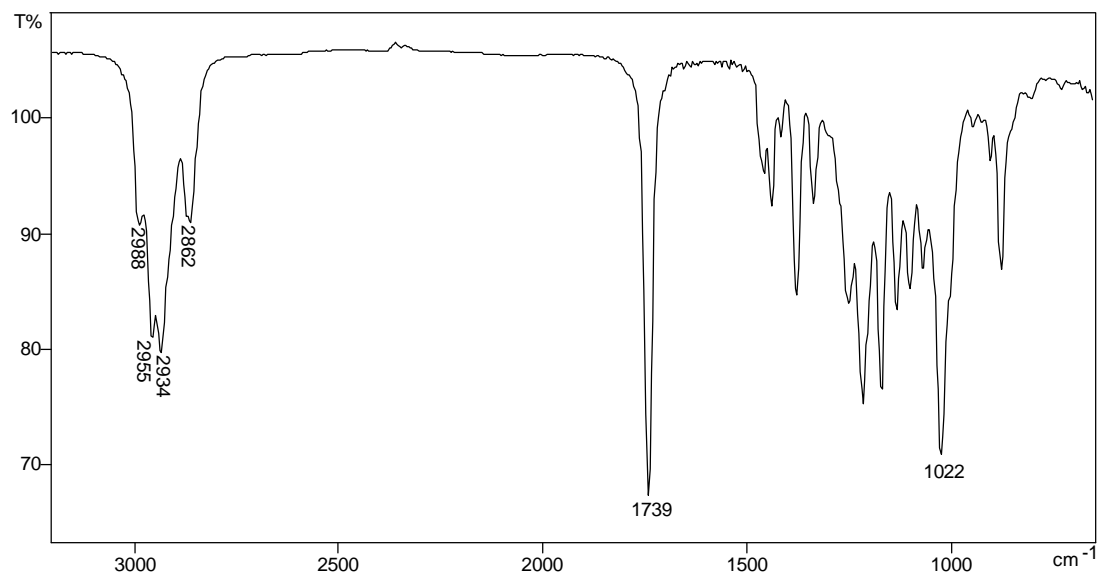


Figura 32– Espectro no infravermelho (NaCl) do composto [VIIIa].

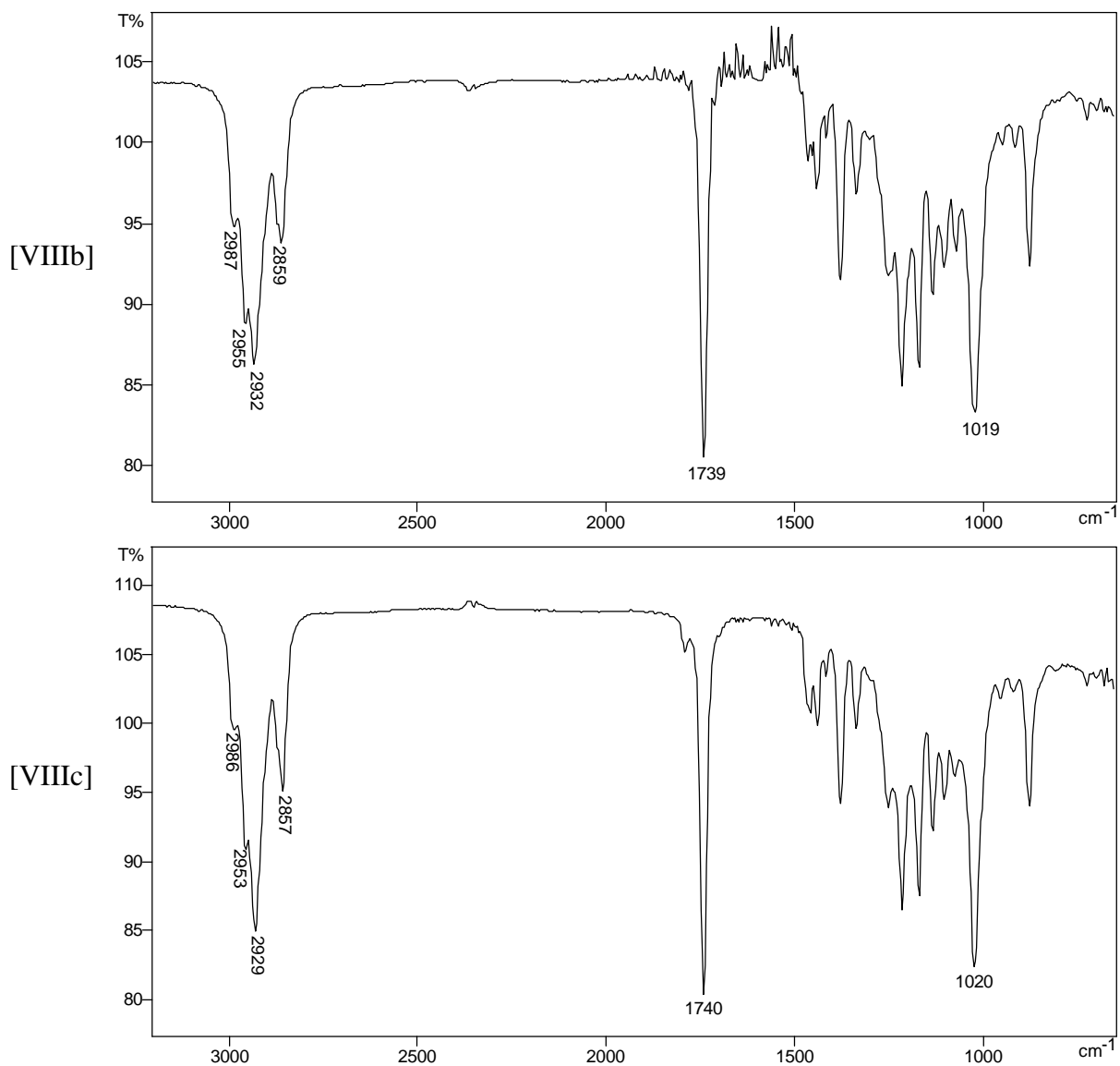


Figura 33 Espectros no infravermelho (NaCl) dos compostos [VIIIb] e [VIIIc].

¹H foram conclusivos a respeito da obtenção das estruturas -se a figura 34 com os espectros , 28 e 29, observa- aos hidrogênios da dupla ligação e sua substituição por multipletos na região entre δ 1,58 devido aos dois hidrogênios ligados ao C6 e, entre δ 1,24 e 1,46, referentes aos dois hidrogênios ligados ao C7. Outros sinais que os caracterizam são aqueles em δ 5,80 e δ 4,74, atribuídos aos hidrogênios H1 e H2, respectivamente, ligeiramente deslocados em relação aos precursores insaturados. Embora os sinais de H2 sejam observados como tripletos aparentes, nos espectros de [VIIIa] e [VIIIb] nota-se que os valores de J diferem à

esquerda e à direita do pico central, indicando tratar-se de um duplo-duplo com constantes de acoplamento próximas, sendo $J_{H_2-H_1} = 3,8 \text{ Hz}$ e $J_{H_2-H_3} = 4,5 \text{ Hz}$.

O espectro do composto [VIIIa] obtido a 400 MHz permitiu a observação da

$$J_{H_4-H_3} = 10,2$$

$J_{H_4-H_6a} = 7,9 \text{ Hz}$ e $J_{H_4-H_5} = 2,4 \text{ Hz}$. Isto se confirma pela multiplicidade do sinal de H3, um

triplete tripl

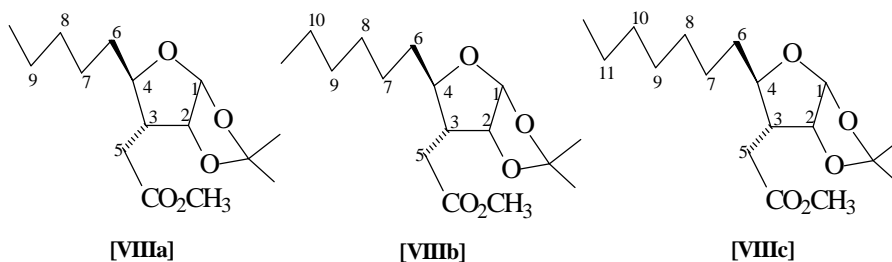
$$J_{H_3-H_4} = J_{H_3-H_5b}$$

$$J_{H_3-H_2} =$$

$J_{H_3-H_5} = 4,5 \text{ Hz}$.

^1H dos compostos [VIII], os hidrogênios 5

o dupletos duplos, com uma constante geminal $J_{H_5a-H_5b} = 17 \text{ Hz}$.

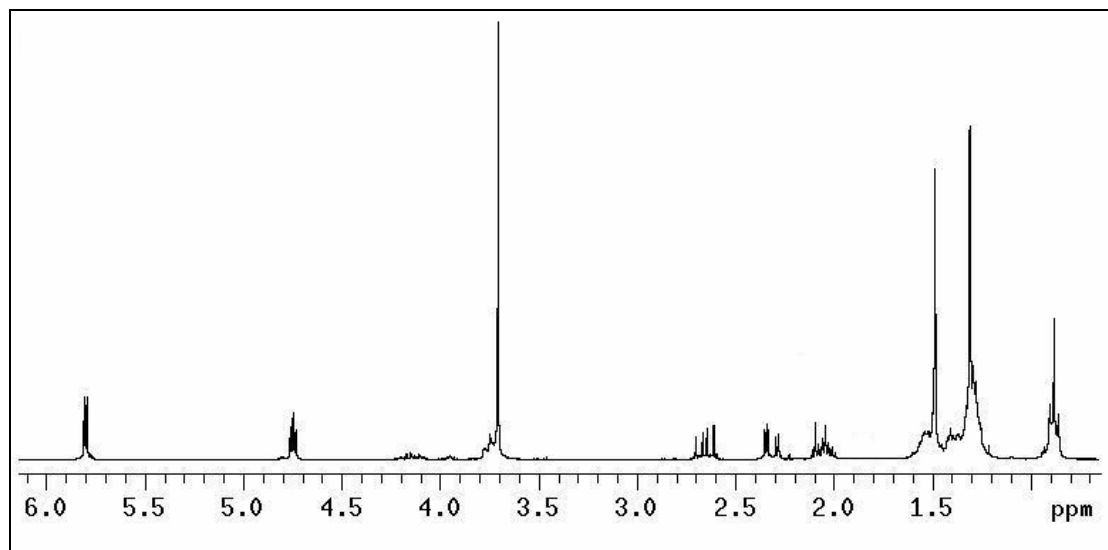


Quadro 16- Dados de RMN de ^1H para os compostos [VIIIa] (400 MHz, CDCl_3), [VIIIb] (300MHz, CDCl_3) e [VIIIc] (200 MHz, CDCl_3)

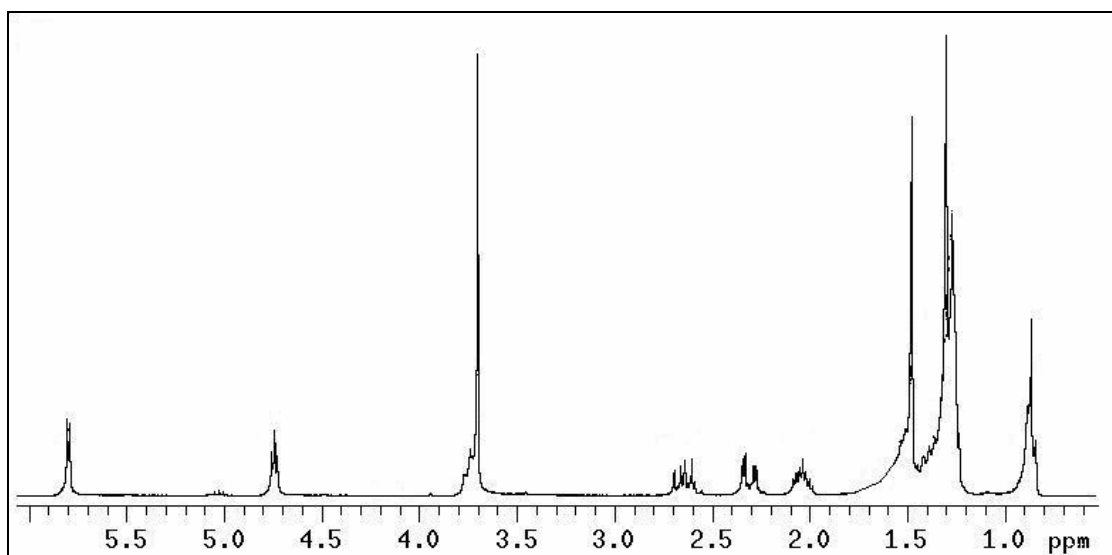
Atribuição	d ^1H [VIIIa]	d ^1H [VIIIb]	d ^1H [VIIIc]
H1	5,80 (d, $J = 3,8$ Hz)	5,80 (d, $J = 3,9$ Hz)	5,80 (d, $J = 3,9$ Hz)
H2	4,75 (dd, $J = 3,2$ e 4,5 Hz)	4,74 (t, $J = 4,2$ Hz)	4,74 (t, $J = 4,3$ Hz)
H3	2,04 (tt, $J = 10,2$ e 4,5 Hz)	1,99-2,08 (m)	1,97-2,11 (m)
H4	3,75 (ddd, $J = 10,2$, 7,9 e 2,4 Hz)	3,70-3,80 (m)	3,70-3,80 (m)
H5a	2,32 (dd, $J = 4,5$ e 16,9 Hz)	2,31 (dd, $J = 4,2$ e 17,0 Hz)	2,31 (dd, $J = 4,2$ e 16,8 Hz)
H5b	2,66 (dd, $J = 10,2$ e 16,9 Hz)	2,65 (dd, $J = 10,2$ e 17,0 Hz)	2,66 (dd, $J = 10,2$ e 16,8 Hz)
H6	1,49-1,58 (m)	1,45-1,60 (m)	1,50-1,56 (m)
H7	1,33-1,46 (m)		
H8 e H9	1,25-1,34 (m)		
H7, H8, H9 e H10		1,24-1,36 (m)	
H7, H8, H9, H10 e H11			1,24-1,40(m)
Me	0,88 (t, $J = 6,9$ Hz)	0,86 (t, $J = 6,6$ Hz)	0,87 (t, $J = 6,4$ Hz)
Me-isopr.	1,30 (s)	1,30 (s)	1,31 (s)
Me-isopr.	1,49 (s)	1,48 (s)	1,50 (s)
OMe	3,70 (s)	3,70 (s)	3,71 (s)

* A numeração adotada para as atribuições dos sinais de RMN visou facilitar a comparação entre os espectros e não coincide com a nomenclatura.

[VIIIa]



[VIIIb]



- Espectros de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)

[VIIIb].

Os dados de RMN de ^{13}C encontrados no Quadro 17, confirmando as informações obtidas a partir dos espectros de RMN de ^1H , o que torna mais segura a caracterização destes compostos.

69 [VIIIc] e os característicos do grupo (2 x Me e C quaternário) foram observados em todos os espectros. A d 52,21 [VIIIa], 52,01 [VIIIb] e 51,75

Quadro 17- Dados de RMN de ^{13}C em CDCl_3 para os compostos [VIIIa] (100 MHz), [VIIIb] (75 MHz) e [VIIIc] (50 MHz)

Atribuição	d ^{13}C /[VIIIa]	d ^{13}C /[VIIIb]	d ^{13}C /[VIIIc]
C1	105,05	104,86	104,69
C2	81,45	81,25	81,10
C3	45,22	45,02	44,85
C4	80,75	80,55	80,39
C5	29,96	29,76	29,73
C6	32,96	32,80	32,62
C7	32,34	31,93	31,79
C8	26,11	29,64	29,61
C9	22,93	26,75	29,18
C10		22,80	26,04
C11			22,65
Me	14,40	14,29	14,07
Me-isopr.	26,72	26,22	26,36
Me-isopr.	26,93	26,54	26,56
$\underline{\text{C}}\text{Me}_2$	111,22	111,43	111,22
OMe	52,15	52,01	51,75
C=O	172,70	172,93	172,69

Foram observados em fase negativa dos espectros dos compostos [VIII] dois sinais extras em torno de δ 30, referentes aos carbonos metilênicos C6 e C7 e o desaparecimento dos sinais em δ 126 e 136 atribuídos aos carbonos da dupla ligação C6 e C7, presentes na fase positiva dos espectros DEPT 135 dos compostos [VII].

A eliminação do grupo protetor isopropilideno dos compostos [VIII] possibilitou a formação do segundo anel precursor do sistema bis- α -lactônico, conforme discutido a seguir.

3. **-C alquil- -C (carboximetil)- -dideoxi 1,2- -
isopropilideno α D-**

segundo procedimento descrito por ANDERSON e FRASER- (1985). A reação foi conduzida utilizando se H₂ 4 2% e 1,4 dioxano como solvente, sob refluxo. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel levando aos isômeros [IX α e β como óleos incolores. Os rendimentos variaram entre 75 e 77%.

Os espectros no infravermelho uma banda larga atribuída ao estiramento de O- em 3401, 3404 e 3408 cm⁻¹, respectivamente. A absorção em 1781 cm⁻¹ [IX(a,b)] e em γ - 5).

Os dados do espectro de RMN de H¹ Quadro 18. Os sinais mais característicos foram aqueles referentes aos hidrogênios das hidroxilas, obs d 1,50 e 1,80 (Figura 37 [IX]. A formação de isômeros também é evidenciada por outros sinais “duplicados”, com curvas de i espectros. Em todos os casos, foi de 2:1 a proporção obtida entre os isômeros [IX β α],

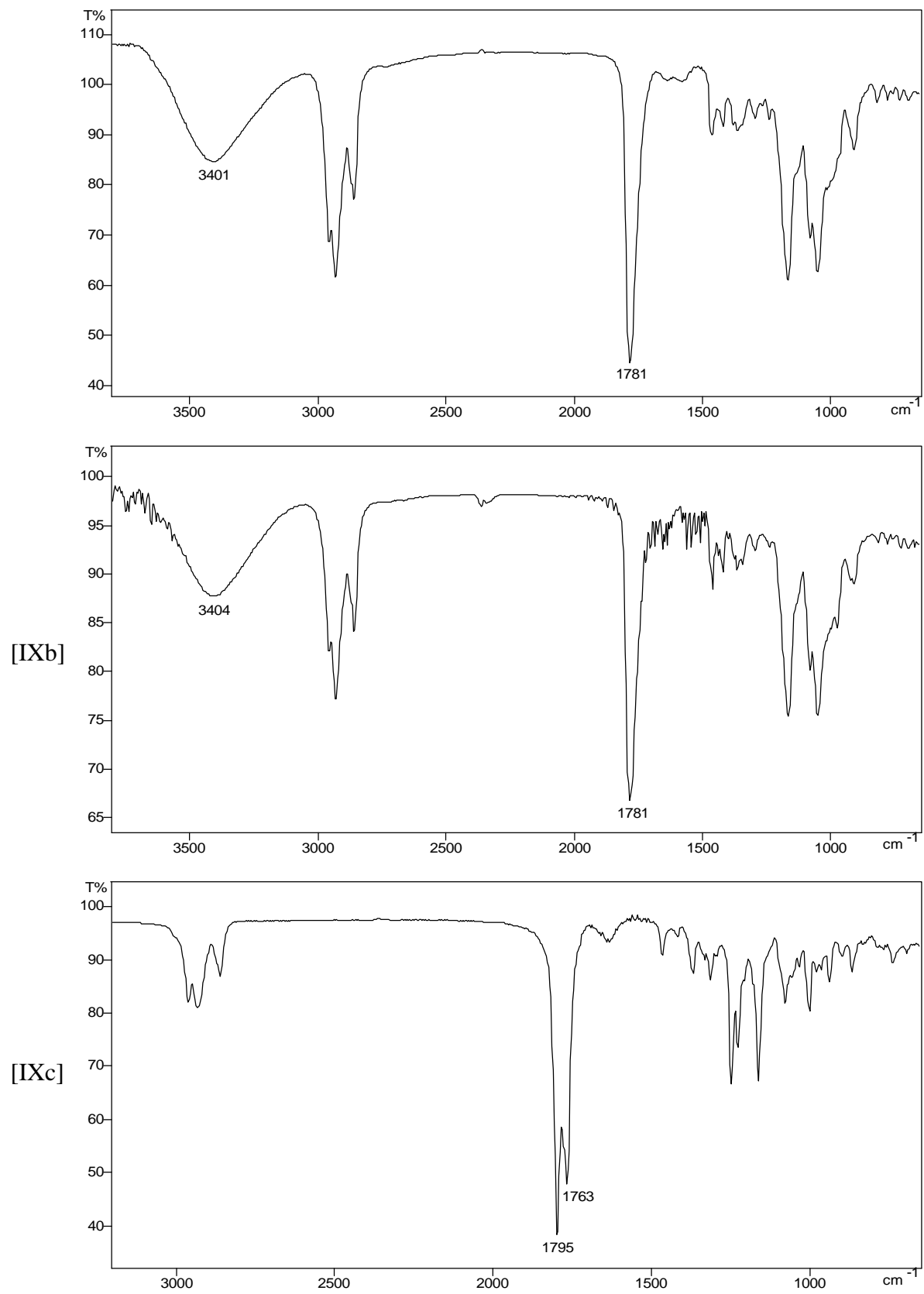


Figura 35–

Os sinais relativos a H2 foram particularmente importantes para determinação da configuração relativa de C2 nos isômeros obtidos. Nos espectros de todos os compostos [IX], observam-se um simpleto e um duplete ($J_{1,2} \approx 4$ Hz), referentes a H2 de cada isômero (Quadro 18). Considerando que no espectro do isômero majoritário não se observa um acoplamento entre H1 e H2, supõe-se que haja um ângulo próximo a 90° entre eles, o que sugere a configuração com a hidroxila em β para este composto (Figura 36).

Os sinais dos hidrogênios 1 dos compostos [IX β] apresentam-se como dupletos com $J_{H1-H5} = 6,0$ Hz. Como os sinais dos H1 dos isômeros [IX α] e [IX β] se superpõem parcialmente, não é possível determinar precisamente a multiplicidade dos sinais de H1 dos isômeros [IX α]. Entretanto, em todos os espectros pode-se inferir que se tratam de dupletos duplos, com J_{H1-H2} entre 3,6 e 4,2 Hz e J_{H1-H5} aproximadamente igual a 8 Hz. Este maior valor para a constante de acoplamento entre H1 e H5 nos isômeros [IX α] indica ângulos mais próximos a 180° nesses compostos, o que pode ser verificado nos modelos apresentados na figura 36.

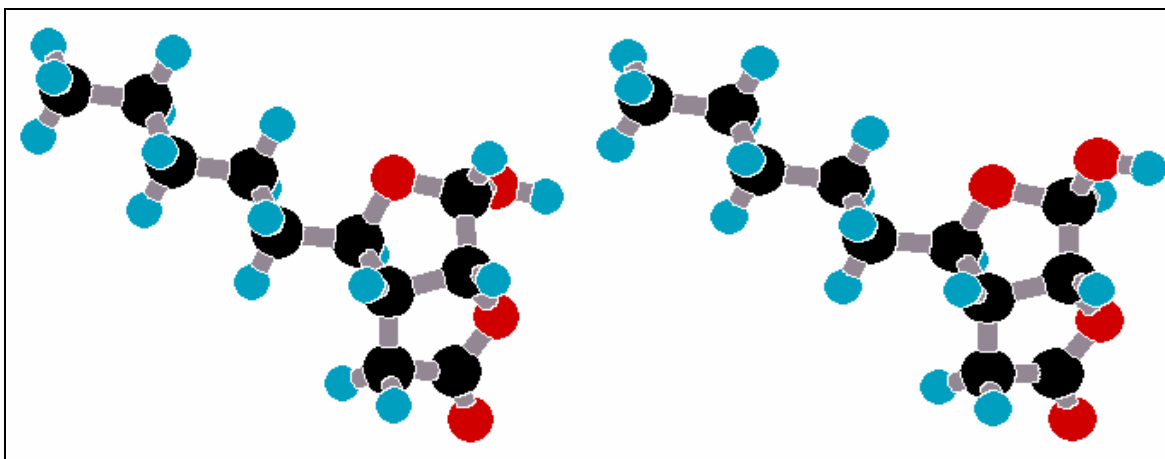
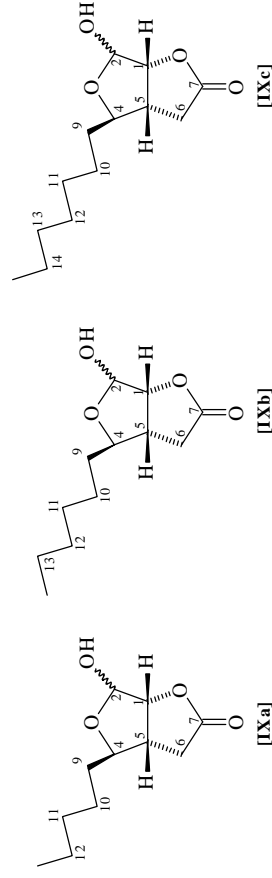


Figura 36- Modelo molecular dos compostos [IX α] e [IX β], respectivamente.

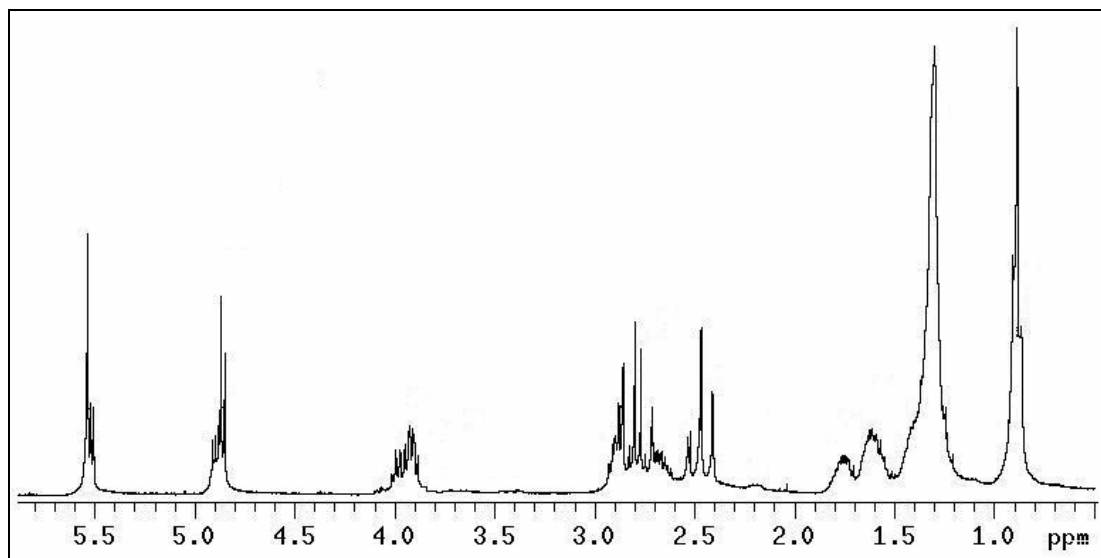


Quadro 18- Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) dos compostos [IX]

Atribuição	d ^1H [IXaá]	d ^1H [IXaβ]	d ^1H [IXbá]	d ^1H [IXbβ]	d ^1H [IXcá]	d ^1H [IXcβ]
H1	4,88-4,91(m)	4,86 (d, $J = 6,0$ Hz)	4,88-4,91(m)	4,86 (d, $J = 6,0$ Hz)	4,87-4,91(m)	4,86 (d, $J = 6,0$ Hz)
H2	5,51 (d, $J = 4,2$ Hz)	5,53 (s)	5,51 (d, $J = 3,6$ Hz)	5,54 (s)	5,51 (d, $J = 3,9$ Hz)	5,54 (s)
H4	3,88-4,01 (m)	3,88-4,01 (m)	3,89-4,01 (m)	3,89-4,01 (m)	3,89-4,01 (m)	3,89-4,01 (m)
H5, H6b	2,60-2,91 (m)	2,60-2,91 (m)	2,61-2,93 (m)	2,61-2,93 (m)	2,62-2,94 (m)	2,62-2,94 (m)
H6a	2,40-2,60 (m)	2,40-2,60 (m)	2,40-2,55 (m)	2,40-2,55 (m)	2,40-2,54 (m)	2,40-2,54 (m)
H9, H10, H11 e H12	1,21-1,44 (m)	1,21-1,44 (m)	1,20-1,42 (m)	1,20-1,42 (m)	1,23-1,40 (m)	1,23-1,40 (m)
H13			1,20-1,42 (m)	1,20-1,42 (m)	1,23-1,40 (m)	1,23-1,40 (m)
H14					1,23-1,40 (m)	1,23-1,40 (m)
Me	0,86-0,91 (m)	0,86-0,91 (m)	d 0,86-0,90 (m)	d 0,86-0,90 (m)	0,86-0,90 (m)	0,86-0,90 (m)
OH	1,69-1,77 (m)	1,55-1,65 (m)	1,69-1,82 (m)	1,52-1,68 (m)	1,69-1,82 (m)	1,54-1,66 (m)

* As atribuições seguem a numeração do sistema bicíclico, sendo que a cadeia lateral foi numerada em sequência, iniciando-se no carbono 9.

[IXa]



[IXb]

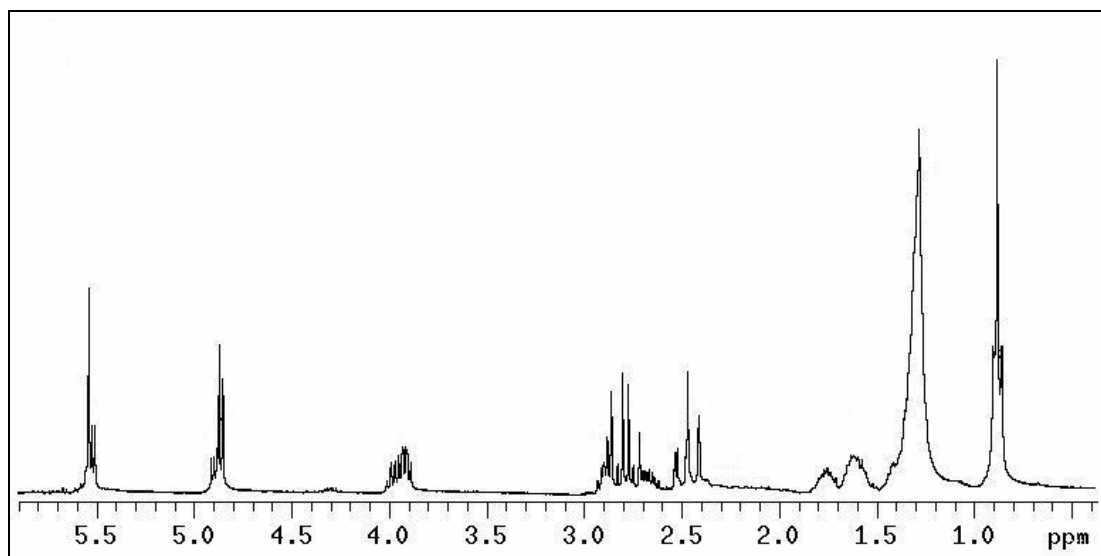


Figura 37- Espectros de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) para os composto [IXa] e [IXb].

Assim como nos espectros de RMN de ¹H, todos os sinais dos espectros de RMN ¹³C aparecem duplicados, confirmando, assim, a presença de isômeros. Os dados de RMN de ¹³C para os compostos [IX(a, b, c)] são apresentados no Quadro 19. Os sinais mais característicos são os dos carbonos 2, com valores próximos a d 101 para os isômeros majoritários [IXβ] e a d 96 para os [IXα], bem como os picos em torno de d 176, atribuídos às carbonilas das γ-lactonas formadas.

Quadro 19- Dados de RMN de ^{13}C para os compostos [IXa], [IXb] (75 MHz, CDCl_3) e [IXc] (50MHz, CDCl_3)

Atribuição	d ^{13}C [IXa]		d ^{13}C [IXb]		d ^{13}C [IXc]	
	[IXa α]	[IXa β]	[IXb α]	[IXb β]	[IXc α]	[IXc β]
C1	83,58	88,61	83,57	88,57	83,38	88,46
C2	95,84	101,11	95,86	101,11	95,68	100,95
C4	82,49	88,28	82,48	88,33	82,30	88,03
C5	42,33	42,84	42,36	42,84	50,84	50,84
C6	31,89	31,79	33,55	31,93	31,77	31,77
C7	176,78	175,96	176,66	175,90	176,48	175,68
C9	34,91	37,76	37,84	37,84	42,16	42,67
C10	33,57	34,21	34,94	34,21	34,77	37,59
C11	25,56	25,89	29,38	29,28	33,77	33,99
C12	22,76	22,76	25,86	26,19	29,48	29,38
C13			22,78	22,78	25,68	26,04
C14					22,48	22,63
Me	14,21	14,21	14,28	14,28	14,07	14,07

O mecanismo que explica a formação dos compostos [IX α] é semelhante àquele discutido no item 3.4. A protonação de quaisquer dos oxigênios do grupo isopropilideno levaria à formação dos compostos [IX] com a hidroxila em α . A :Figura 38 mostra uma dessas possibilidades. Entretanto, observou-se a formação de um segundo produto, com a hidroxila em β . A Figura 39 mostra uma proposta de mecanismo que explica a formação dos isômeros [IX β]. Sendo o composto [IX β] termodinamicamente mais estável que o isômero [IX α], o equilíbrio mostrado na figura 38 favorece a formação de [IX β] como produto principal.

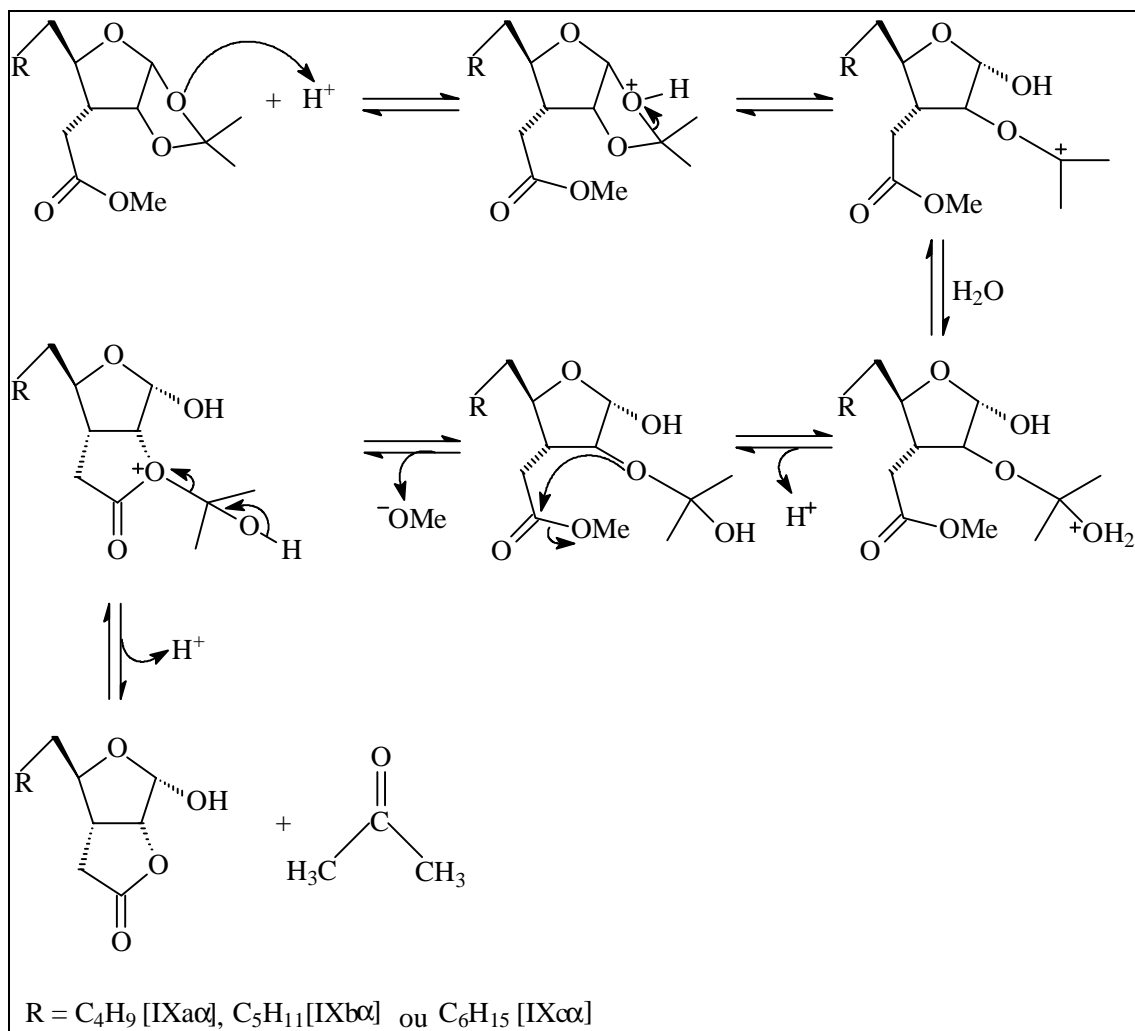


Figura 38- Mecanismo de hidrólise para formação dos compostos [IXα].

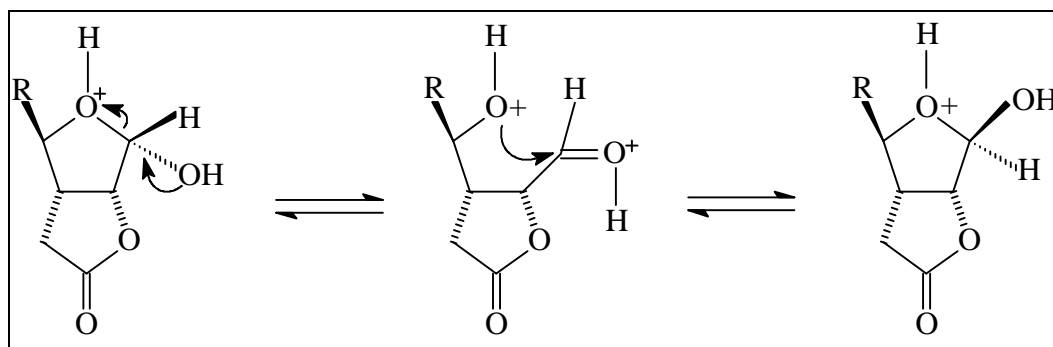


Figura 39- Proposta de mecanismo para formação dos compostos [IXβ].

Não foi necessário separar os isômeros [IXα] e [IXβ], que foram oxidados para a formação das bis- α -lactonas [X], conforme descrito a seguir.

3.9. Reações de Oxidação de Jones

PEREIRA (2000), na síntese de compostos aromáticos análogos ao avenaciólídeo, testou nesta etapa da rota sintética, dois métodos de oxidação: de Swern (MANCUSO e SWERN, 1981) e de Jones. Concluiu que o último era mais vantajoso, pois além de fornecer melhor rendimento, é mais simples e fácil de ser executado.

Os compostos [IX] foram, então oxidados seguindo a metodologia de Jones (PEREIRA, 2000; ANDERSON e FRASER-REID, 1975), cujo mecanismo está apresentado na Figura 40.

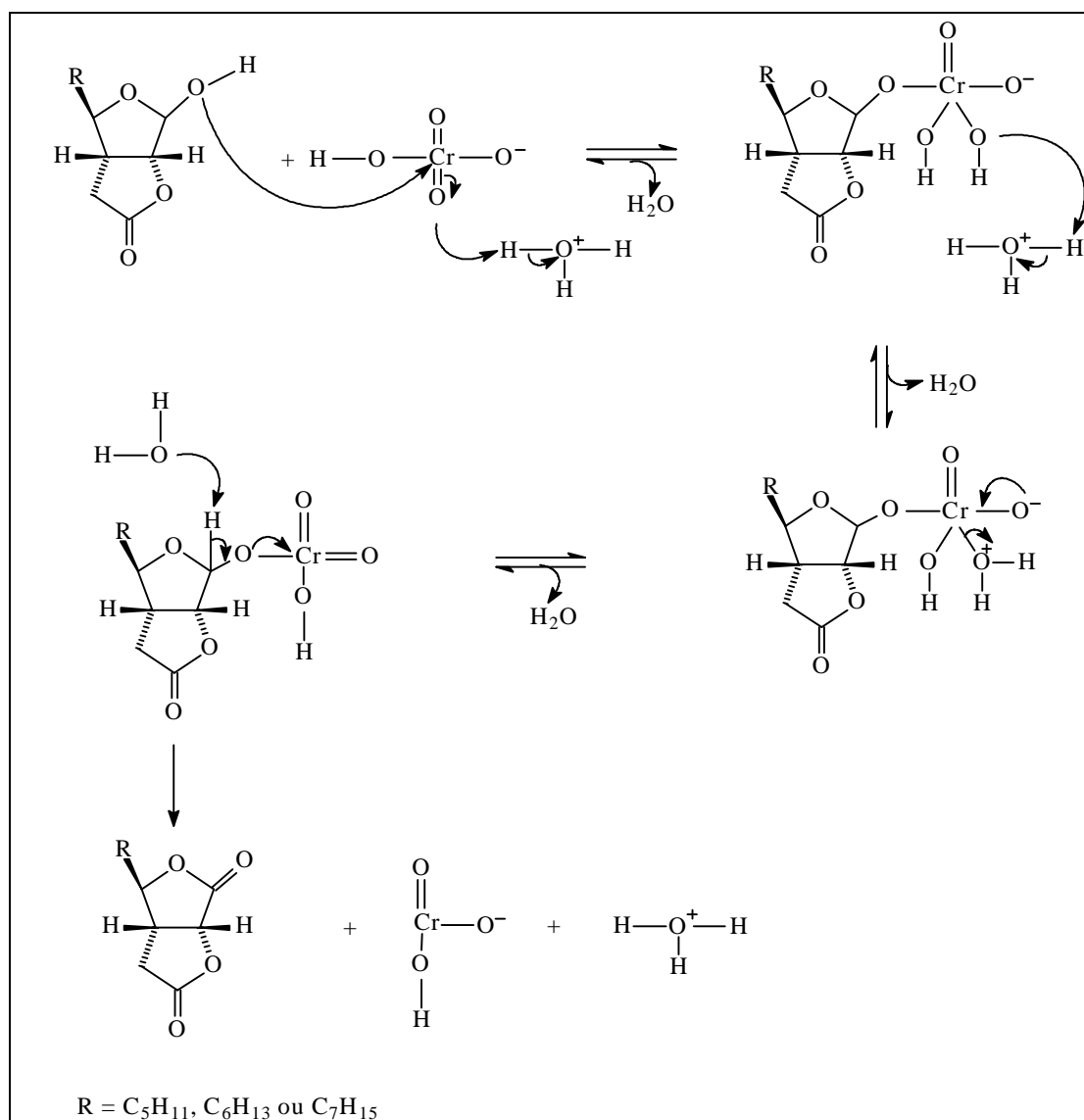


Figura 40 – Mecanismo de oxidação de Jones dos compostos [IX].

Aos compostos [IX] dissolvidos em acetona, foi adicionado, gota-a-gota, o reagente de Jones (formado pela mistura de anidrido crômico, ácido sulfúrico e água), até que a mistura adquirisse uma cor marrom-laranja permanente, indicando o total consumo do material de partida. A elaboração da reação foi feita por extração com CH_2Cl_2 , lavando-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO_3 . Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, obtendo-se rendimentos entre 70 e 75%.

A análise dos espectros dos compostos [X] no infravermelho (Figuras 41 e 42) mostra a presença das absorções características de carbonilas de γ -lactonas, que aparecem como uma banda larga no espectro de [Xb] em 1795 cm^{-1} e de [Xc] em 1783 cm^{-1} , enquanto no espectro de [Xa] observam-se 2 bandas distintas, em 1763 cm^{-1} e em 1795 cm^{-1} , consistindo-se em evidências da formação das bis-lactonas.

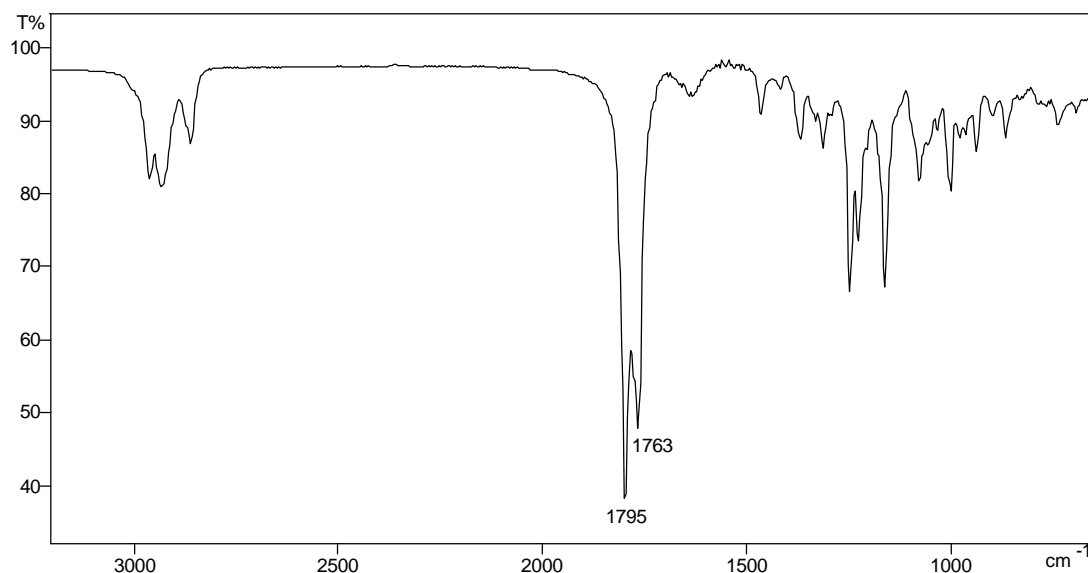


Figura 41 – Espectro no infravermelho (KBr) do composto [Xa].

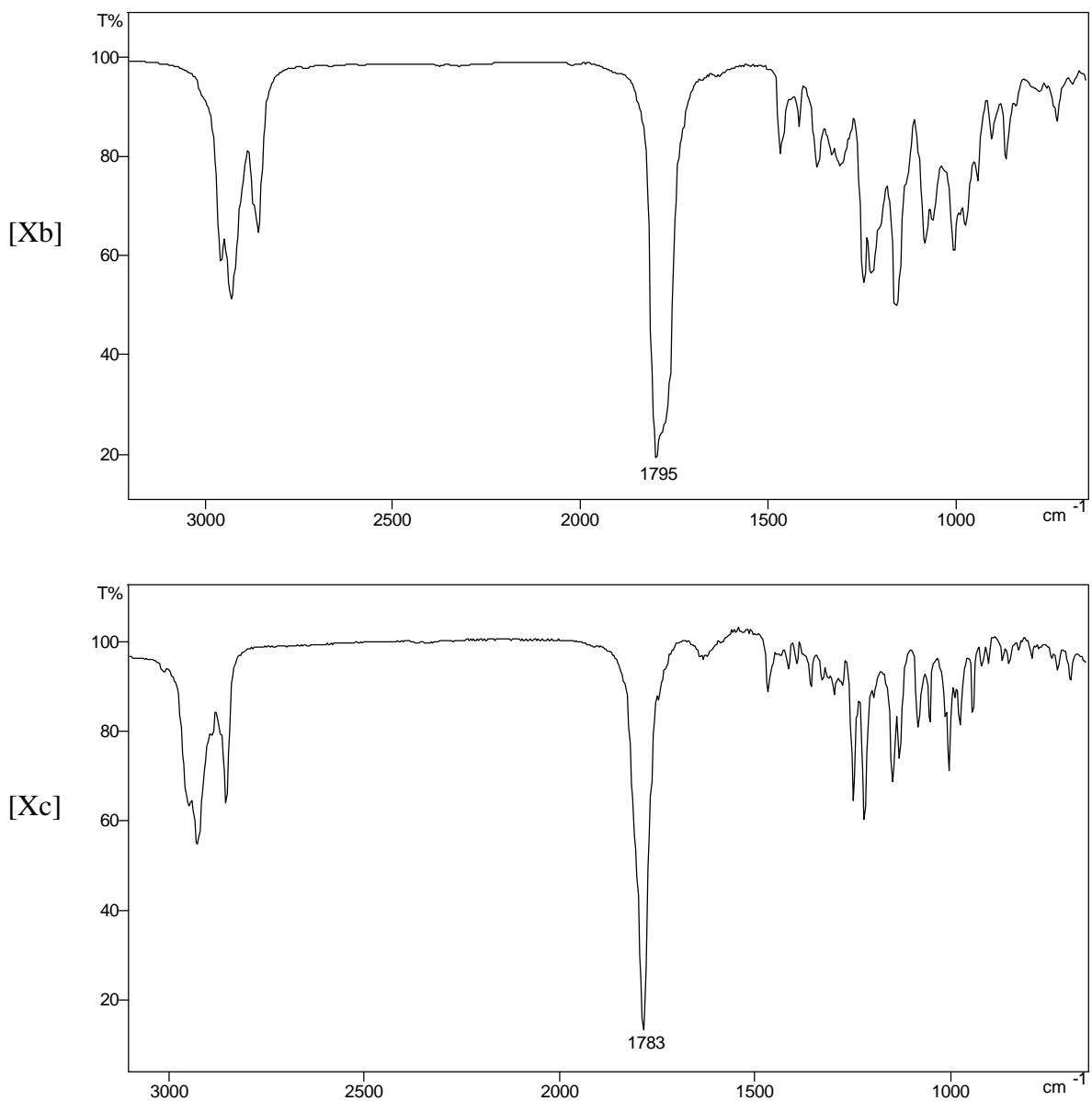
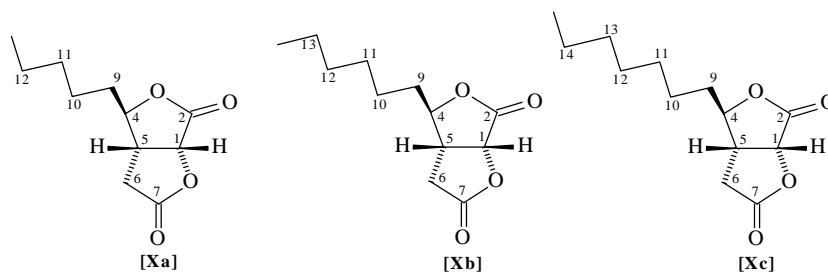


Figura 42 – Espectros no infravermelho (KBr) dos compostos [Xb] e [Xc].

Os sinais dos espectros de RMN de ¹H dos compostos [X] estão relacionados no Quadro 20. Observa-se, nos espectros dos compostos [X], a ausência do duplete atribuído ao H2 dos isômeros principais [IXβ] em δ 5,53 [IXa] ou δ 5,53 [IX(b,c)] e dos dois sinais das hidroxilas entre δ 1,54 e δ 1,82 (Quadro 18, Figuras 37, 43 e 44).

O sinal do hidrogênio 1 apresentou-se como um duplete acoplado-se com o H5, com uma constante escalar *J* 7,8 Hz. Os sinais de H6a e H6b apresentam uma constante

escalar J 17,7 Hz, característica de acoplamento geminal. Os demais sinais observados estão em pleno acordo com a estrutura das bis-lactonas [X].



Quadro 20- Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), para os compostos [X]

Atribuição	δ ^1H [Xa]	δ ^1H [Xb]	δ ^1H [Xc]
H1	5,01(d, $J = 7,8$ Hz)	5,01 (d, $J = 7,8$ Hz)	5,01 (d, $J = 7,8$ Hz)
H4	4,34 (td, $J = 5,2$ e 7,4 Hz)	4,34 (td, $J = 5,1$ e 6,9 Hz)	4,34 (td, $J = 5,1$ e 7,5 Hz)
H5	3,01-3,08 (m)	3,02-3,05 (m)	3,00-3,11 (m)
H6a	2,55 (dd, $J = 3,8$ e 17,8 Hz)	2,55 (dd, $J = 3,9$ e 17,7 Hz)	2,55 (dd, $J = 4,1$ e 17,8 Hz)
H6b	2,94 (dd, $J = 9,3$ e 17,7 Hz)	2,94 (dd, $J = 9,4$ e 18,1 Hz)	2,94 (dd, $J = 9,3$ e 17,8 Hz)
H9	1,64-1,76 (m)	1,70-1,76 (m)	1,69-1,76 (m)
H10, H11 e H12	1,25-1,48 (m)	1,30-1,44 (m)	1,25-1,42 (m)
H13		1,30-1,44 (m)	1,25-1,42 (m)
H14			1,25-1,42 (m)
Me	0,90 ($J = 6,7$ Hz)	0,88 ($J = 6,9$ Hz)	0,88 ($J = 6,7$ Hz)

* As atribuições seguem a numeração do sistema bicíclico, sendo que a cadeia lateral foi numerada em seqüência, iniciando-se no carbono 9.

Os espectros de RMN de ^1H das bis-lactonas [Xa], [Xb] e [Xc] são muito semelhantes (Figuras 43 e 44). A principal diferença está no número de hidrogênios integrados {6H [Xa], 8H [Xb] e 10H [Xc]}, na região de δ 1,25 a δ 1,48 correspondendo aos hidrogênios metilênicos da cadeia lateral.

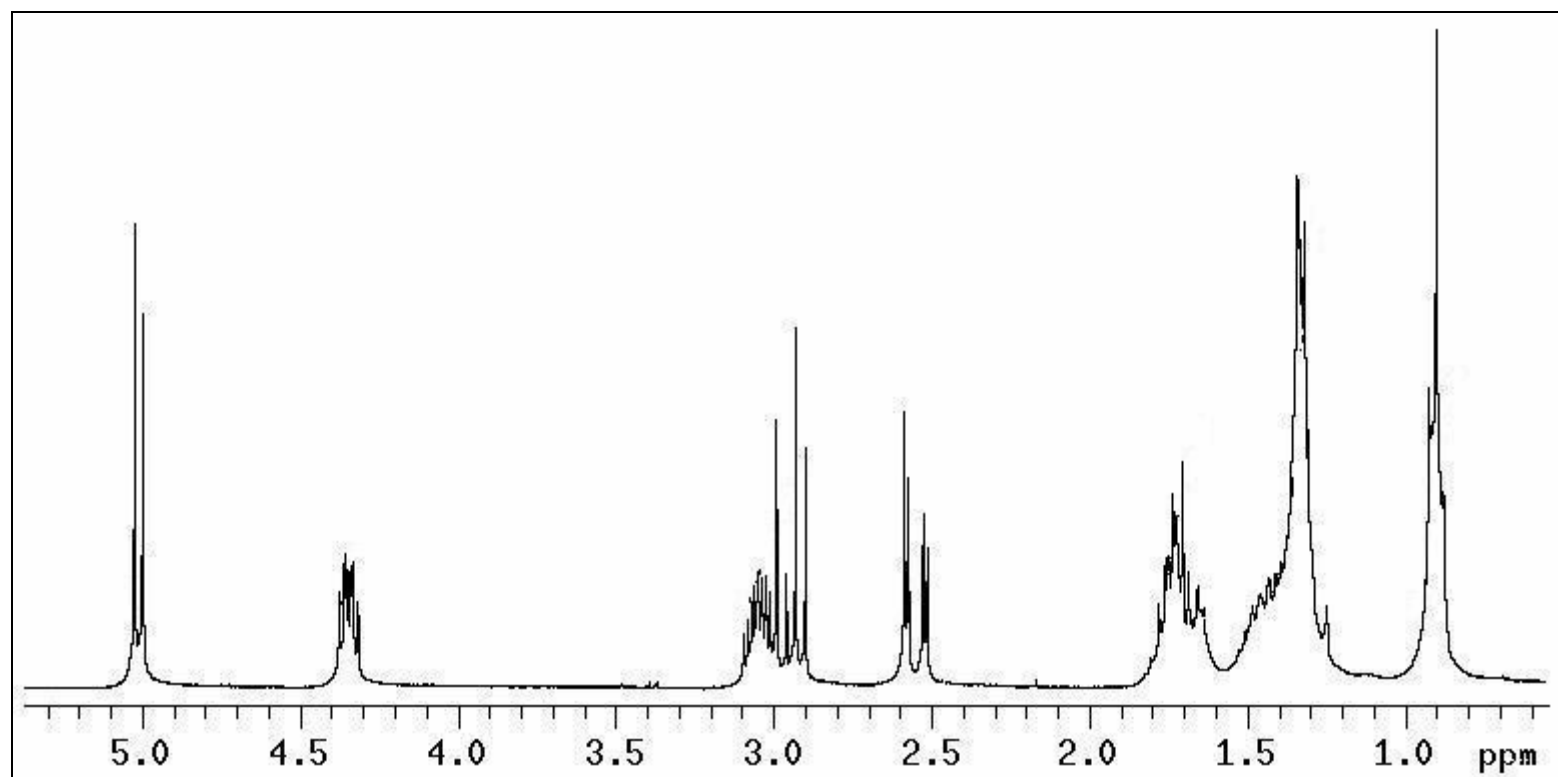
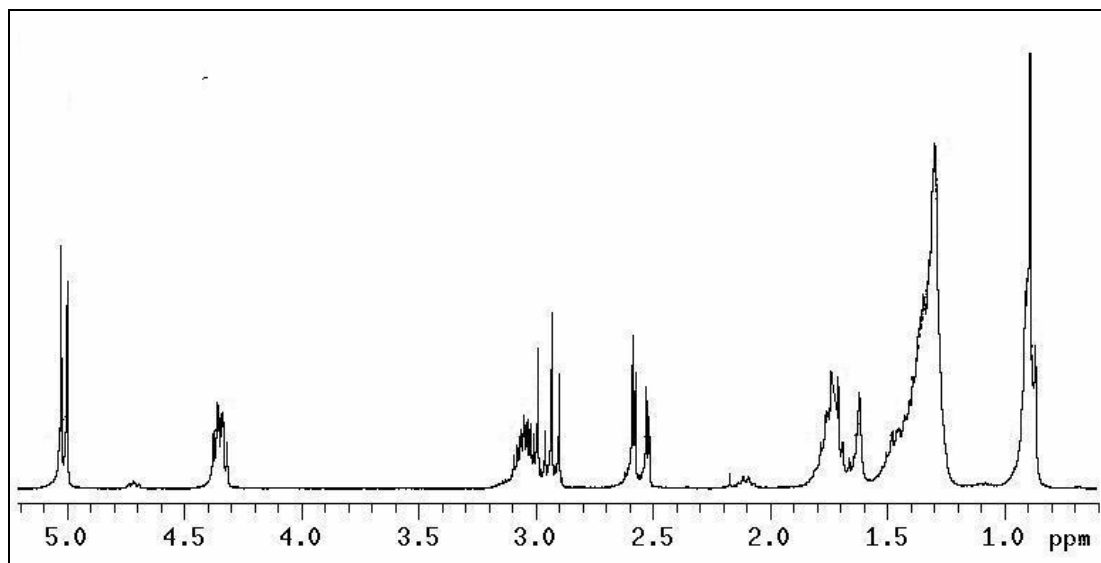


Figura 43 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) para o composto [Xa].

[Xb]



[Xc]

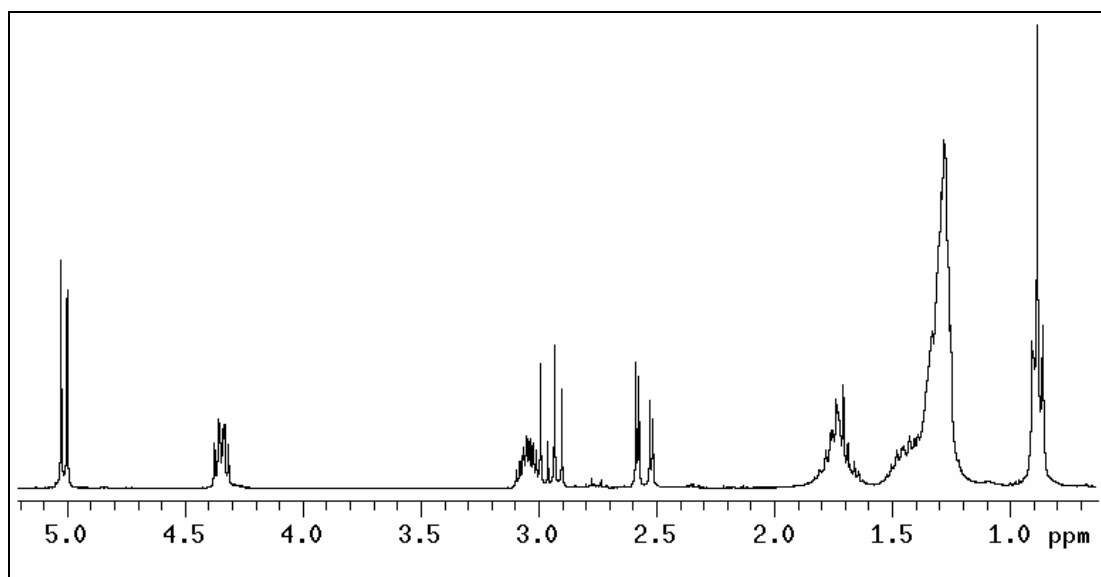


Figura 44 - Espectros de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) para os compostos [Xb] e [Xc].

Os sinais de RMN de ¹³C, relacionados no Quadro 21, confirmam a obtenção dos compostos [Xa], [Xb] e [Xc]. A análise destes espectros foi auxiliada por experimentos de DEPT. Observam-se dois sinais em campos baixo referentes às duas carbonilas do sistema bis- α -lactônico. Os sinais referentes aos carbonos 1, 4 e 5 (Quadro 21) já aparecem na região dos sinais correspondentes no espectro do avenaciólídeo (d 74,3, 44,2 e 85,1, respectivamente, a 100 MHz, segundo (SUZUKI e TSUCHIHASHI, 1988).

Quadro 21- Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para os compostos [X]

Atribuição	d $^{13}\text{C}/[\text{Xa}]$	d $^{13}\text{C}/[\text{Xb}]$	d $^{13}\text{C}/[\text{Xc}]$
C1	77,35	77,36	77,35
C2	169,84	169,90	169,83
C4	85,13	85,16	85,11
C5	40,64	40,63	40,65
C6	31,76	32,00	32,13
C7	173,61	173,67	173,61
C9	35,90	35,93	35,94
C10	33,31	33,31	33,32
C11	25,10	29,29	29,60
C12	22,91	25,38	29,51
C13		22,99	25,42
C14			23,10
Me	14,46	14,56	14,61

A rota sintética foi completada pela introdução do grupo metileno exocíclico no carbono 6 do esqueleto bis- α -lactônico, conforme descrito a seguir.

3.10. Reações de Metilenação

A dupla ligação exocíclica foi adicionada às bis-lactonas [X], segundo a metodologia descrita por PARKER e JOHNSON (1973), em duas etapas (Figura 45).

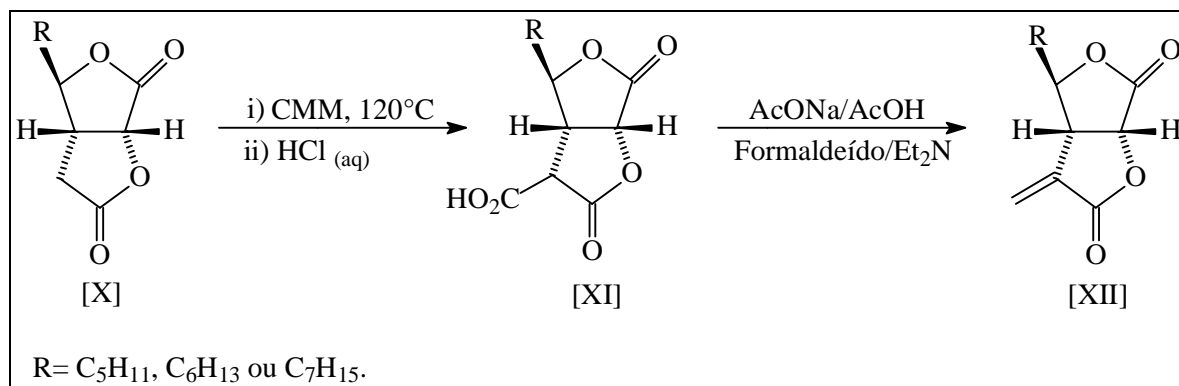


Figura 45 – Formação da dupla exocíclica no carbono das bis-lactonas, em duas etapas.

A obtenção dos ácidos dilactônicos foi feita pela reação entre as lactonas [X(a, b, c)] e o carbonato de metilmetoximagnésio (CMM), sob atmosfera de nitrogênio e a 120° C, com cinco horas de duração.

Uma proposta de mecanismo para essa reação pode ser vista na Figura 46. Intermediários cíclicos de seis membros, envolvendo o magnésio, são descritos na literatura para reações semelhantes, entre cetonas ou lactonas e (MeOCO₂)₂Mg (MARCH, 1992). Na elaboração da reação utilizou-se uma mistura gelada de éter e solução de HCl 6 molL⁻¹, mantendo-se sob agitação até a dissolução de todo o precipitado. Nesta etapa ocorre a quebra do intermediário cíclico, formando-se o ácido carboxílico na posição 6 do sistema bis-ã-lactônico. Os produtos [XI] foram obtidos a partir da fase etérea e utilizados, em seguida, na etapa de metilenação descarboxilativa.

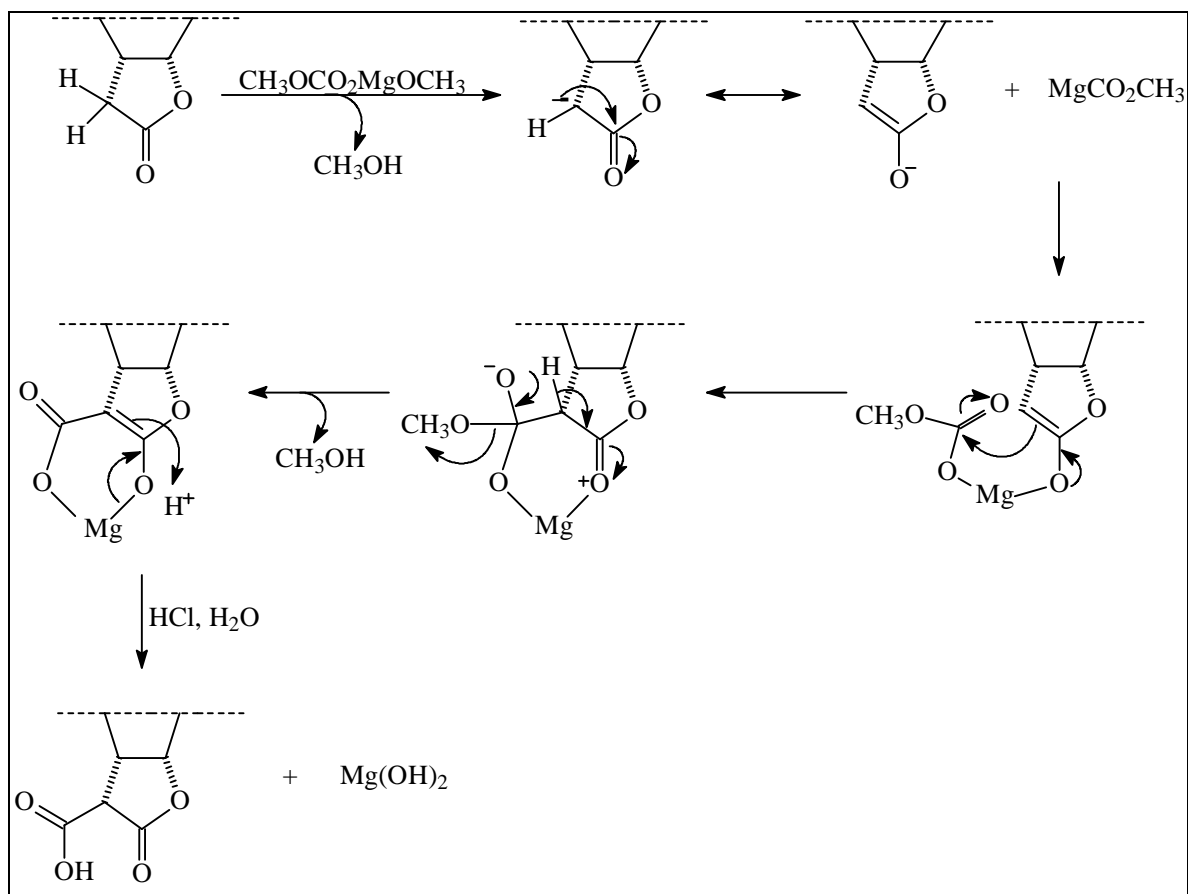


Figura 46- Proposta de mecanismo para a primeira etapa de metilação descarboxilativa das bis-lactonas.

Essa segunda etapa consistiu na adição de uma solução de acetato de sódio em ácido acético a um mistura de solução aquosa de formaldeído e dietilamina, seguida da adição do ácido [XI (a, b ou c)] (Figura 47). A reação é rápida e o produto é isolado após aproximadamente cinco minutos de aquecimento em banho-maria, por extração com água e éter etílico. A fase orgânica é neutralizada por extrações com água destilada e $\text{NaHCO}_3(\text{sat.})$. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, com rendimentos entre 30 e 41% a partir de [X]. Os compostos [XII(a, b)] apresentaram-se como óleos incolores, e o [XIIc] como um sólido branco.

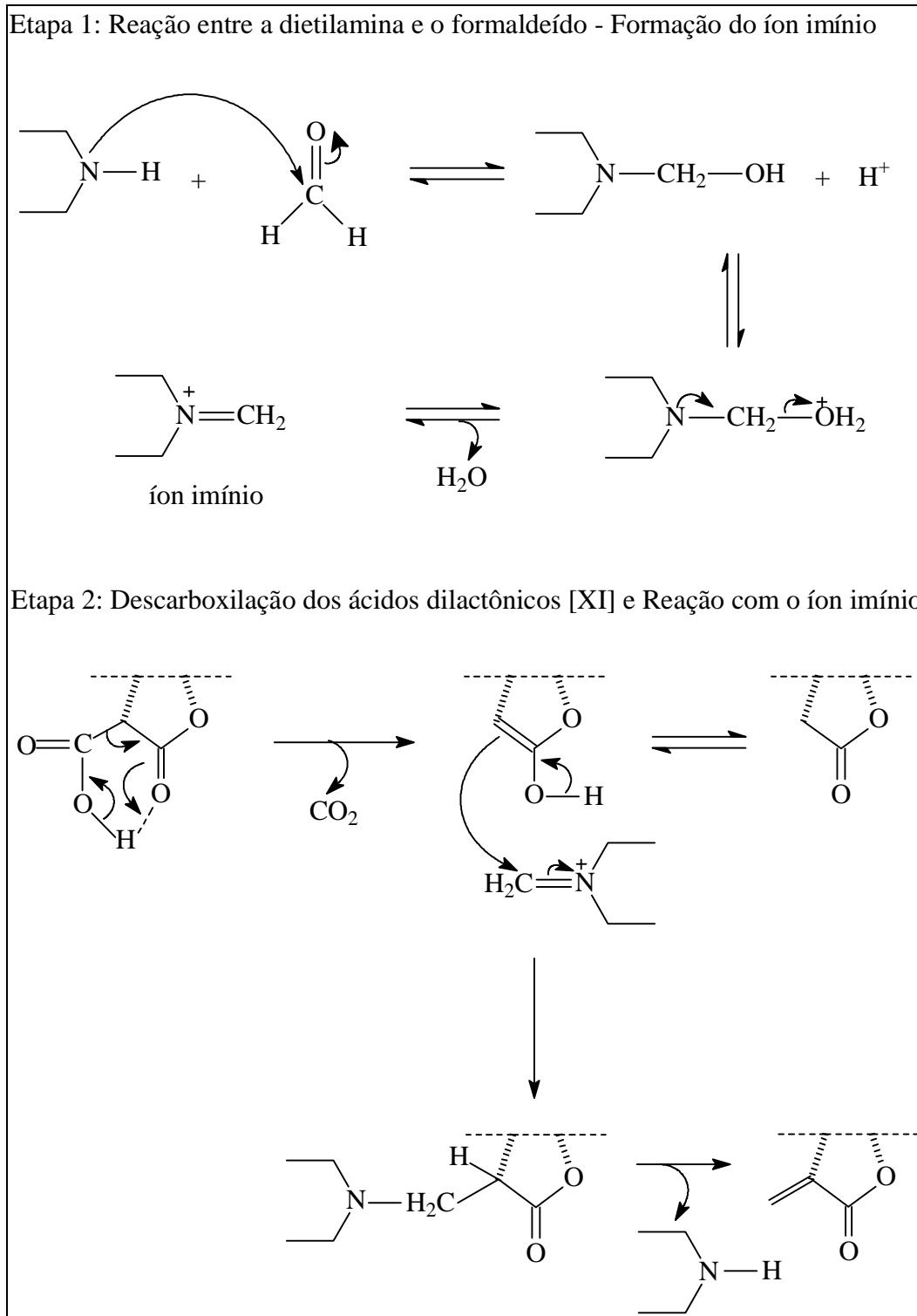


Figura 47- Mecanismo de reação proposto para a descarboxilação dos compostos [XI(a,b,c)].

Os espectros no infravermelho dos compostos [XII] apresentaram a absorção em 1664 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação dupla C=C (Figura 48).

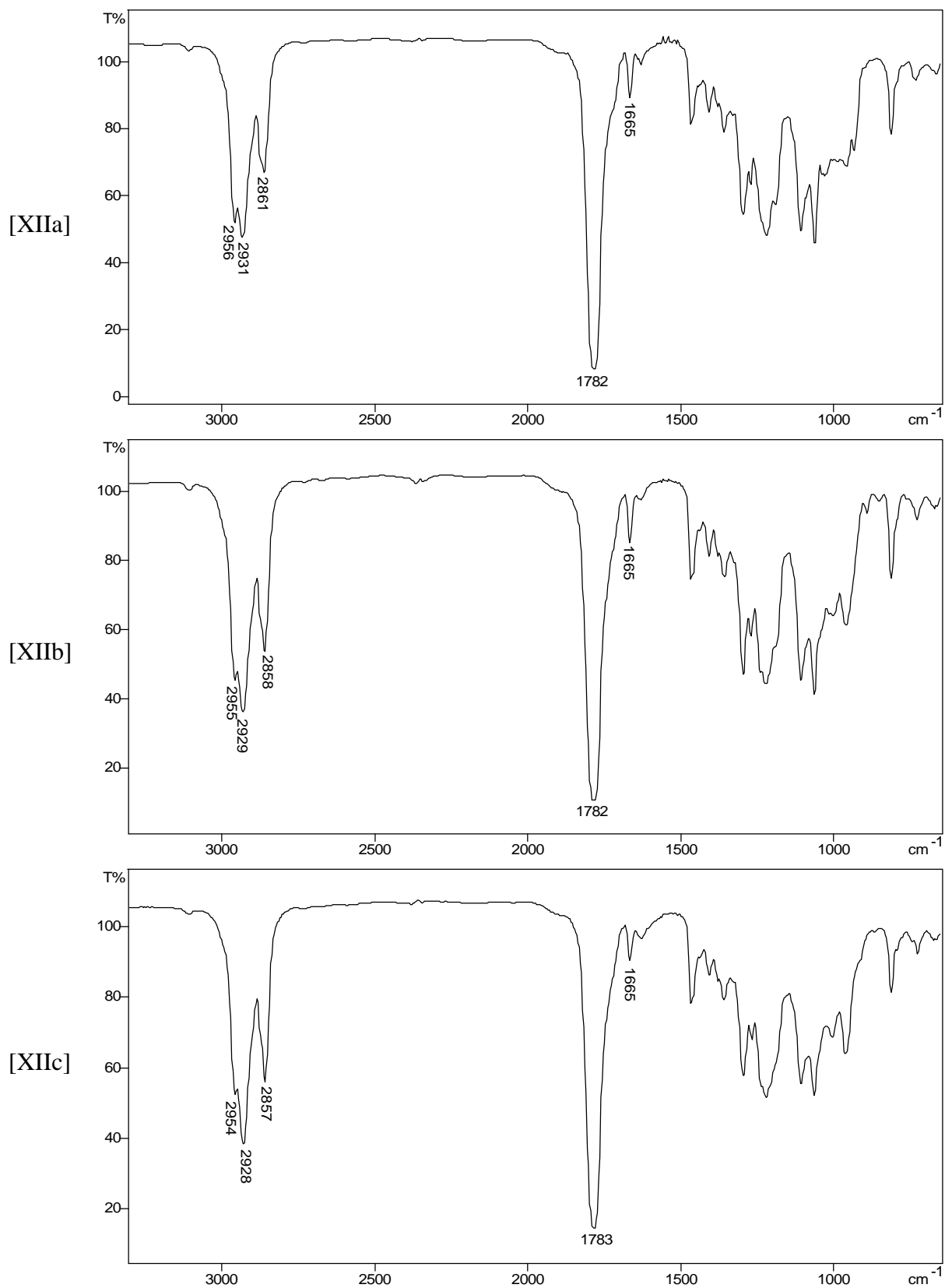
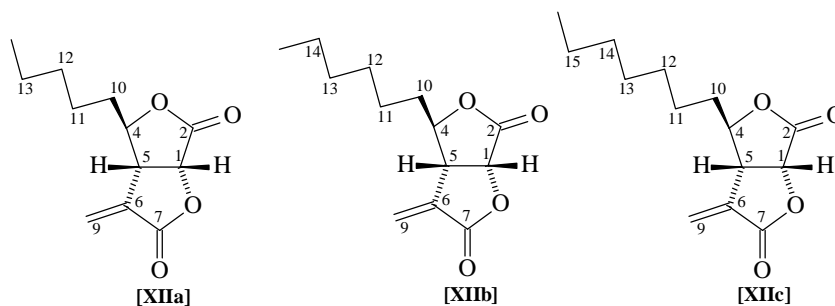


Figura 48- Espectro no infravermelho (NaCl) dos compostos [XIIa], [XIIb] e [XIIc].

Nos espectros de RMN de ^1H (Figuras 49 e 50), a indicação da formação dos produtos esperados foi dada, inicialmente, pela presença de sinais bem característicos em δ 5,87 e δ 6,47, devido aos hidrogênios vinílicos H9a e H9b, respectivamente. A obtenção dos compostos [XII] é confirmada pela ausência dos sinais dos hidrogênios do carbono 6. Os dados para os compostos [XII] são muito semelhantes, diferenciando-se apenas com relação ao número de hidrogênios da cadeia lateral, que apresenta, nos seus respectivos espectros, diferentes valores de integral na região entre δ 1,28- 1,51, sendo 6H, 8H e 10H para os compostos [XIIa], [XIIb] e [XIIc], respectivamente.

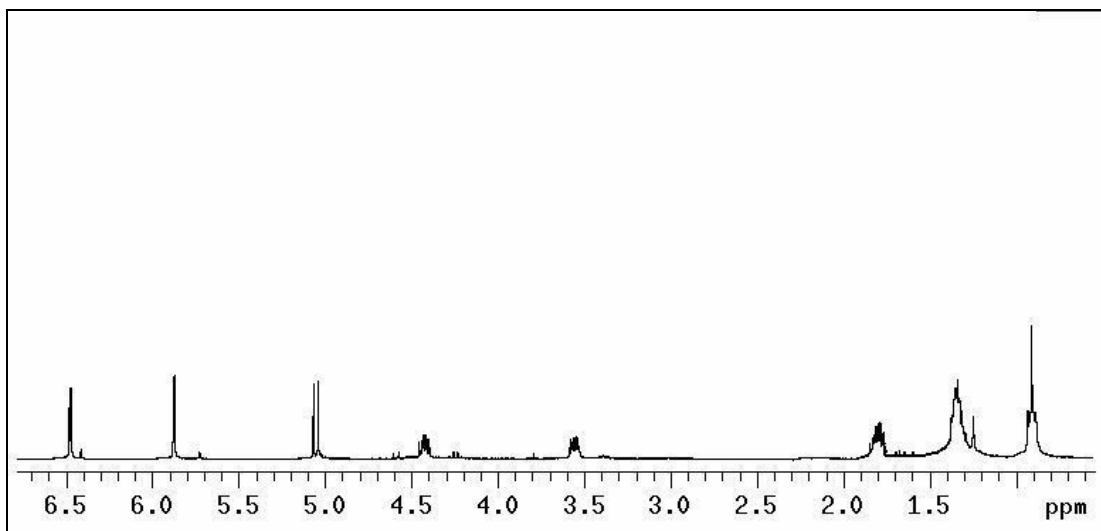


Quadro 22- Dados de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3), para os compostos [XIIa]

Atribuição	δ ^1H [Xa]	δ ^1H [Xb]	δ ^1H [Xc]
H1	5,05 (d, $J = 8,4$ Hz)	5,05 (d, $J = 8,4$ Hz)	5,05 (d, $J = 8,4$ Hz)
H4	4,40-4,45 (m)	4,39-4,45 (m)	4,40-4,45 (m)
H5	3,53-3,58 (m)	3,53-3,58 (m)	3,54-3,58 (m)
H9a	6,47 (d, $J = 2,4$ Hz)	6,48 (d, $J = 2,4$ Hz)	6,47 (d, $J = 2,4$ Hz)
H9b	5,87 (d, $J = 2,1$ Hz)	5,87 (d, $J = 2,1$ Hz)	5,87 (d, $J = 2,4$ Hz)
H10	1,76-1,84 (m)	1,76-1,85 (m)	1,76-1,84 (m)
H11, H12 e H13	1,29-1,51 (m)	1,29-1,47 (m)	1,28-1,50 (m)
H14		1,29-1,47 (m)	1,28-1,50 (m)
H15			1,28-1,50 (m)
Me	0,91 (t, $J = 6,8$ Hz)	0,89 (t, $J = 6,8$ Hz)	0,88 (t, $J = 6,8$ Hz)

*As atribuições seguem a numeração do sistema bicíclico, sendo que a cadeia lateral foi numerada em seqüência, iniciando-se no carbono 9.

[XIIa]



[XIIb]

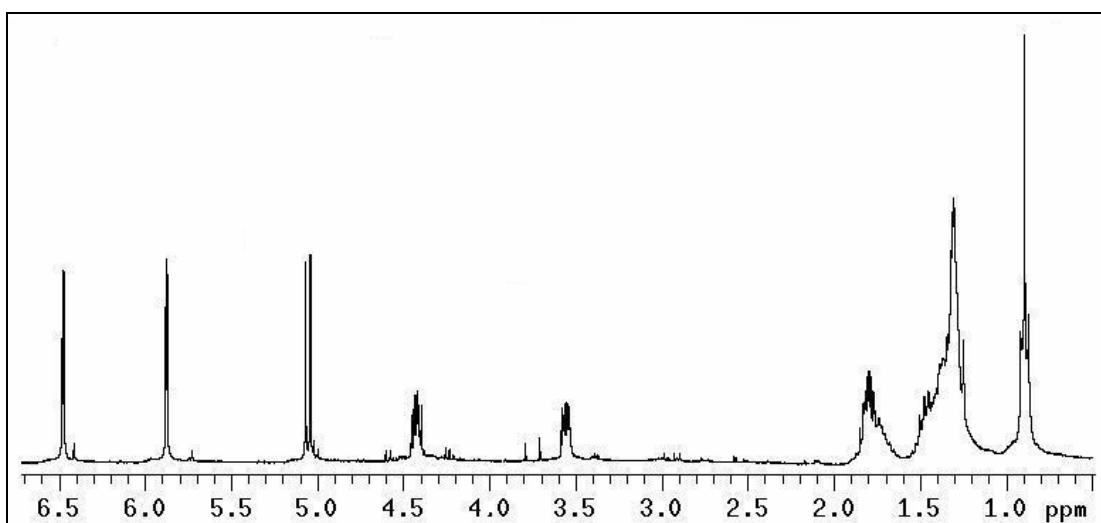


Figura 49 - Espectros de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) para os compostos [XIIa] e [XIIb].

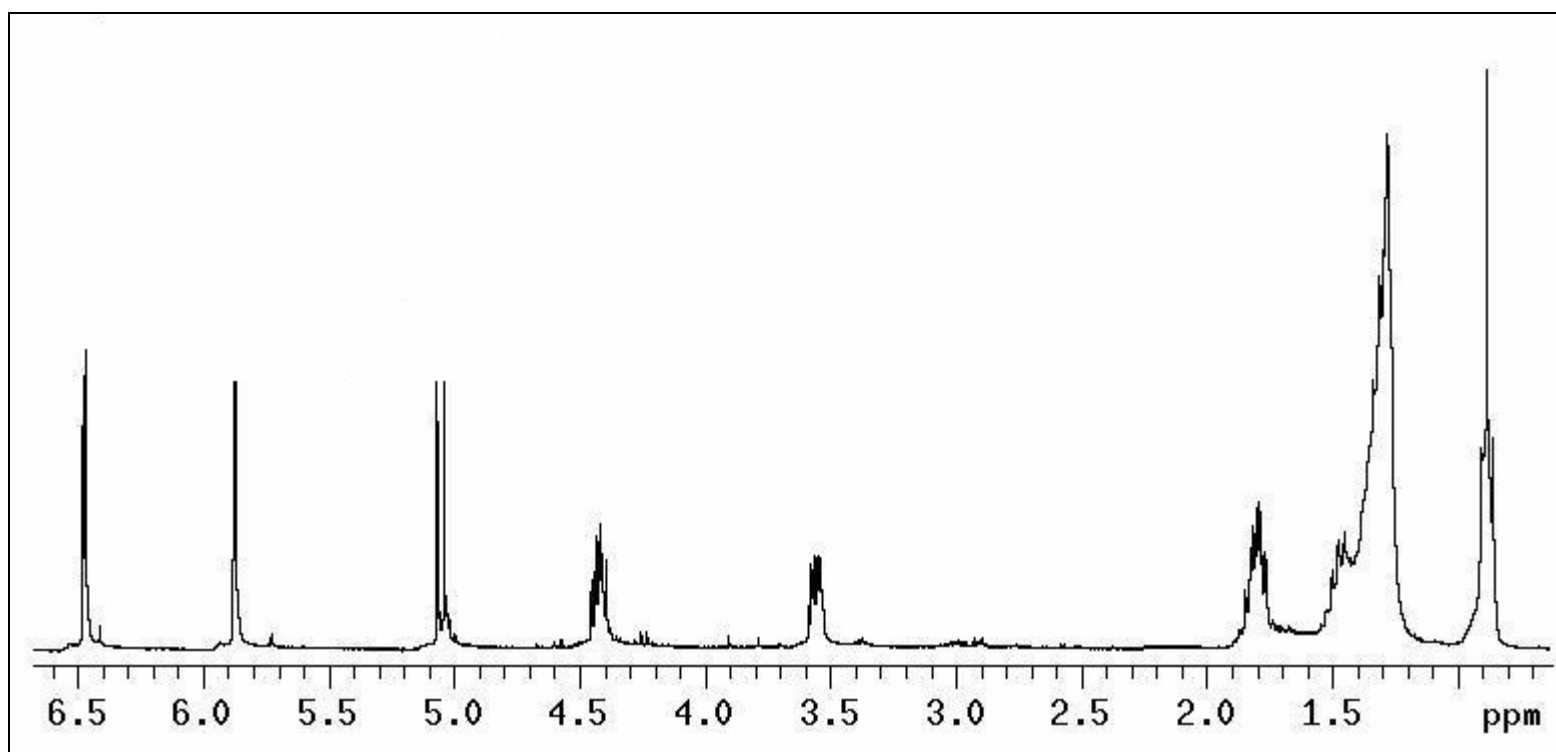


Figura 50 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) para o composto [XIc].

Os dados de RMN de ^{13}C obtidos para os compostos [XII] são apresentados no Quadro 23. O sinal do carbono 6 foi observado entre d 132,16 e d 134,68 e o do carbono 9 entre d 123,97 e d 126,47, comprovando, assim, a presença do grupo metileno exocíclico. O sinal do carbono 6 não aparece no subespectro de DEPT 135, o que facilitou a atribuição.

São observados em cada espectro, ainda, dois sinais devidos às carbonilas entre d 165 e d 170. Os demais sinais estão em total acordo com as estruturas propostas para os compostos [XII].

Quadro 23- Dados de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) para os compostos [XII]

Atribuição	d ^{13}C /[XIIa]	d ^{13}C /[XIIb]	d ^{13}C /[XIIc]
C1	74,61	72,04	74,61
C2	167,49	165,08	167,36
C4	85,46	82,93	85,45
C5	44,60	41,92	44,59
C6	134,68	132,16	134,67
C7	169,74	167,36	169,63
C9	126,47	123,97	126,46
C10	36,50	33,86	36,54
C11	31,73	29,35	32,13
C12	25,01	26,59	29,56
C13	22,93	22,62	29,52
C14		20,32	25,33
C15			23,09
Me	14,46	14,89	14,61

Os dados espectroscópicos obtidos para os compostos [XII(a, b e c)] são bastante semelhantes àqueles publicados para o avenaciolídeo (BURKE, 1992; SUZUKI, 1988).

4. RESUMO E CONCLUSÕES

Essa etapa do trabalho foi dedicada à síntese de novos compostos análogos ao avenaciolídeo. Seguiu-se uma rota sintética composta de duas partes.

Na primeira, chegou ao composto VI, um aldeído, conforme procedimentos descritos por ROSENTHAL *et. al.* (1968). Os intermediários obtidos nesta etapa foram caracterizados por espectrometria no infravermelho e de RMN de ^1H e ^{13}C .

A segunda parte, realizada de modo similar ao descrito por ANDERSON e FRASER-REID, iniciou-se por reações de Wittig, onde foi possível adicionar cadeias alquilas de tamanhos diferentes.

Desta forma, foram sintetizados 24 compostos, sendo 18 deles inéditos. Estes foram caracterizados por espectrometria no infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C e os compostos [VII], [X] e [XII] tiveram sua fórmula molecular comprovada por análise elementar de C e H.

Os compostos inéditos obtidos foram submetidos a testes de avaliação de atividade biológica diante do fungo *Colletotrichum*, conforme apresentado no Capítulo 2.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FUNGICIDA DE COMPOSTOS ANÁLOGOS AO AVENACIOLÍDEO

1. INTRODUÇÃO

O impacto destrutivo das doenças de plantas nos sistemas de produção agrícola está bem ilustrado e documentado na literatura. Epidemias causadas por fungos tais como a Requeima e a Pinta Preta (tomate e batata), a Brusone e a Mancha de Grãos (arroz), a Sarna (maçã), a Ferrugem da folha, a Helmintosporiose e o Oídio (cereais de inverno), as Doenças de Final de Ciclo (soja) e a Mancha Angular (feijão), têm alcançado grande poder de destruição (AZEVEDO, 2001).

No Brasil, há cerca de oito a nove anos, observou-se a devastação da cultura do cacau, na Bahia, pelo fungo causador da vassoura-de-bruxa (*Crinipellis perniciosa*) e, com isso, houve grande êxodo rural e destruição da Mata Atlântica, que sombreava as lavouras de cacau (ZAMBOLIM, 1999).

Outras culturas importantes atacadas por fungos no País são: banana (*Musa* spp.- Sigatoka-negra), feijão (*Uromyces appendiculatus*-ferrugem) e abacaxi (*Fusarium subglutinans* J. sp. *ananas*). Especificamente, o gênero *Colletotrichum*, segundo VALE

e ZAMBOLIM (1997), causa inúmeras doenças em plantações economicamente importantes no Brasil, como mostra o Quadro 1.

Quadro 1- Algumas doenças causadas pelo gênero *Colletotrichum*

Cultura	Nome da doença	Espécie de <i>Colletotrichum</i>
Café	Antracnose	<i>C. kahawae</i>
Cana-de-açúcar	Podridão vermelha	<i>C. falcatum</i>
Feijão	Antracnose	<i>C. lindemuthianum</i>
Fumo	Antracnose	<i>C. nicotianae</i>
Mamão	Antracnose	<i>C. gloeosporioides</i>
Mandioca	Antracnose	<i>C. gloeosporioides</i>
Manga	Antracnose	<i>C. gloeosporioides</i>
Soja	Antracnose	<i>C. truncatum</i>
Sorgo	Antracnose	<i>C. graminicola</i>

Referência: VALE e ZAMBOLIM (1997).

Nas plantações de soja, a antracnose está presente em quase todas as regiões, sendo um dos principais problemas nos cerrados. Na cultura do sorgo é a mais importante doença, sendo comum também na cultura de café. A antracnose ataca plantações de feijão em regiões tropicais e subtropicais, e, com alta umidade relativa, as perdas podem atingir 100%. Quando sementes contaminadas são utilizadas nas plantações de fumo, a umidade é considerada o fator mais importante para o aparecimento e desenvolvimento da doença. Na cana-de-açúcar, a podridão vermelha manifesta-se sob diferentes formas, de acordo com os órgãos afetados e o estágio vegetativo. No milho, ataca as folhas e, na pimenta-do-reino, a doença está associada à deficiência de potássio ou a um desequilíbrio do suprimento de cálcio e magnésio.

Devido ao poder de destruição de muitos fungos, os agricultores necessitam adotar medidas que garantam melhor produtividade e qualidade de produção. Hoje, dos métodos de controle disponíveis para conter o avanço dos patógenos, a proteção

química com fungicidas é, sem dúvida, o mais utilizado na agricultura brasileira (AZEVEDO, 2001).

A utilização de substâncias químicas com propriedades fungicidas ocorre desde as mais antigas civilizações. Há relatos do uso de fungicidas pelos gregos e romanos no controle de doenças de plantas, empregando fumigação e tratamento das partes das plantas. O poeta grego Homero relata o uso do enxofre elementar para o que denominavam de pestes desde 1000 a.C. (ZAMBOLIM et al., 2000). No entanto, o grande avanço no conhecimento de fungicidas deu-se após o século XVIII, devido a descobertas de novos grupos químicos.

Em grande escala, o primeiro fungicida a ser utilizado para o controle de doenças de plantas foi a calda bordaleza. Em 1882, os franceses Millardet e Gayon descobriram, acidentalmente, em Bordeaux, França, que a mistura de sulfato de cobre e cal hidratada, denominada calda bordaleza, controlava eficientemente o míldio da videira *Plasmopara viticola*. A calda bordaleza foi introduzida nos Estados Unidos em 1885, e tornou-se fungicida padrão, usado no controle de doenças da videira, melão, batata, tomate e pepino. Foi considerada tão importante, naquela época, que alguns autores afirmaram ter este fungicida contribuído, mais do que qualquer outro, para suprir a humanidade de alimento (AZEVEDO, 2001).

A calda bordaleza foi o principal fungicida utilizado por mais de 50 anos (ZAMBOLIM et al., 1997), até que os fungicidas orgânicos sintéticos invadiram o mercado, com a descoberta dos ditiocarbamatos em 1934. Os fungicidas passam, então, a ser classificados em orgânicos e inorgânicos.

Em torno de 1966, iniciou-se o desenvolvimento de fungicidas sistêmicos, que penetram na planta, erradicando o patógeno após a infecção ou protegendo partes que não entram em contato direto com o fungicida. Daí surge uma segunda forma de se classificar os fungicidas em protetores ou de contato, erradicantes e sistêmicos, que também podem ser curativos. A partir do final da década de 1970, com a ampla aceitação de benomyl e carboxin e, a seguir, de outros fungicidas sistêmicos, o controle químico de doenças passou por grandes mudanças.

De 1970 a 1980 foram desenvolvidos numerosos fungicidas sistêmicos, protetores e misturas de fungicidas. Entre os sistêmicos destacam-se o pyrocarbolido, o

triadimefon, o triforine, o ethirimol, o dimethirimol, o metalaxyl, o propiconazole, e o tebuconazole. A década de 80 é considerada como a década dos fungicidas sistêmicos. A diversidade de grupos químicos descobertos e comercializados supera em muito outras fases do controle químico. A década de noventa foi dominada pelo aparecimento de fungicidas sistêmicos análogos aos já existentes no mercado, especialmente dos triazóis. No final da década de noventa foram introduzidos novos grupos químicos, alguns deles de origem natural. Alguns exemplos são as estrobilurinas e os fenilpirróis.

Considerando, então, a importância de se ter novas metodologias de apoio à agricultura em defesa aos ataques por fungos, os compostos sintetizados neste trabalho foram submetidos a testes de atividade, para avaliar seus potenciais como fungicidas. Até o presente momento não há na literatura um estudo sistemático da atividade fungicida de análogos ao avenaciólídeo.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Os ensaios biológicos foram realizados no laboratório de Proteção de Plantas do Departamento de Fitopatologia da UFV, que também forneceu o isolado do fungo.

O fungo *Colletotrichum*, avaliado no teste *in vitro*, foi obtido de tecidos doentes de frutos de mamão, sendo denominado *Colletotrichum gloeosporioides*. Os ensaios biológicos foram realizados com os esporos, por serem a estrutura básica de reprodução dos fungos, consistindo característica importante para a taxonomia (KRUGNER e BACCHI, 1995).

2.1- Preparo das amostras para os testes biológicos

Foram preparadas soluções de concentração 100 ppm, em CH_2Cl_2 , para os compostos inéditos obtidos {[VII(a,b,c)], [VIII(a,b,c)], [IX α e IX β (a,b,c)], [X(a,b,c)] e [XII(a,b,c)]}.

As amostras para teste foram preparadas sobre discos de papel “Blank” estéreis de 6 mm de diâmetro. Com o auxílio de uma pinça, os discos foram mergulhados nas soluções e o solvente evaporado nas condições ambientais.

Utilizou-se como branco o CH_2Cl_2 e como padrão o princípio ativo do fungicida comercial Benlate 500, o Benomyl, cujo nome químico é metil-1-(butilcarbamoil)-2-benzimidazol-carbamato. As amostras para o branco e o padrão foram preparadas da mesma maneira que para as substâncias-teste.

Foram feitas 5 repetições por tratamento, sendo que cada repetição consistiu de um disco de papel.

2.2- Preparo do meio de cultura

Em erlenmeyer de 250 mL, uma suspensão contendo 2 g de BDA (Batata-Dextrose-Ágar) em 100 mL de água deionizada foi preparada. Vedou-se com bucha de algodão. Foram preparados 2 L de meio de cultura, distribuídos em 20 erlenmeyers. O meio, a seguir, foi esterilizado a 120°C em autoclave durante 15 minutos, a uma pressão de 1,2 kgf cm⁻².

2.3- Repicagem dos fungos

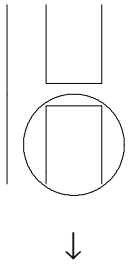
O meio de cultura BDA foi aquecido por dois minutos em forno microondas para que se fundisse. A mistura líquida foi homogeneizada por aquecimento e agitação e, a uma temperatura em torno de 45°C, foi acrescida de 50 mg de sulfato de estreptomicina para 100 mL do meio de cultura. Com o auxílio de uma seringa, transferiram-se 15 mL do meio de cultura para cada placa de Petri. Os fungos foram repicados sobre as placas após a solidificação do meio de cultura e, posteriormente, transferidos para a incubadora com temperatura controlada para 25 °C e com um regime de oito horas de luz.

2.4-Montagem dos ensaios biológicos

A montagem do ensaio biológico foi realizada 15 dias após a repicagem dos fungos. Verteram-se cerca de 15 mL de água esterilizada sobre cada placa de Petri contendo os fungos, sendo utilizadas 6 placas. Com um pincel esterilizado, fez-se uma varredura sobre o meio e filtrou-se com gazes adaptadas ao funil de vidro. Desta suspensão filtrada de esporos foi feito o cálculo da concentração de esporos mL⁻¹. A determinação desta concentração foi feita com auxílio de um hemacitômetro (câmaras de Neubauer) (Figura 1). O hemacitômetro utilizado consiste de uma lâmina retangular, tendo no centro dois compartimentos delimitados, um ao lado do outro, cada um com superfície de 9 mm² e profundidade de 0,1 mm, circundados por uma pequena canaleta. Cada um dos 2 compartimentos é, por sua vez, dividido em 9 compartimentos de 1 mm² de área. Esses nove compartimentos são de 3 tipos : “A”, “B” e “C” (Figura 1). Os

compartimentos “A” estão localizados nos 4 cantos e subdivididos em 16 quadrados (“a”). Destes quadrados “a”, selecionaram-se, aleatoriamente, cinco e fez-se a leitura do número de esporos com o auxílio de um microscópio. A concentração de esporos por mL foi calculada, multiplicando-se o nº médio de esporos em “a” por $1,6 \times 10^5$, encontrando-se o valor de $7,2 \times 10^6$ esporos mL⁻¹.

D)



II)

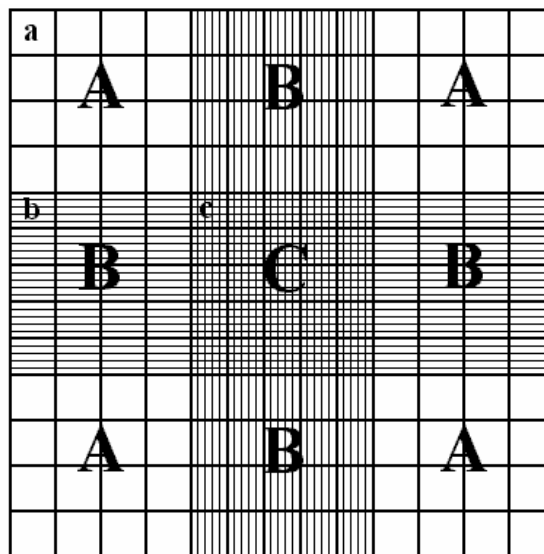


Figura 1- Esquema de um hemacitômetro tipo Neubauer: lâmina retangular em forma de “H” (I), compartimentos (A, B e C) e subcompartimentos (a, b e c) da lâmina (II).

Após a determinação da concentração da suspensão de esporos, fundiu-se o meio de cultura contido no erlenmeyer, preparado como descrito no item 2.3. Deixou-se que o meio esfriasse até 45°C, acrescentaram-se 50 mg de sulfato de estreptomicina e verteram-se 7 mL da suspensão de esporos sobre o meio, cuja concentração final foi $4,7 \times 10^5$ esporos mL⁻¹. Ainda antes de solidificar, transferiram-se 15 mL do meio para cada

placa de Petri, e após a solidificação do meio de cultura, colocou-se sobre cada placa um disco contendo a substância em estudo.

Cada conjunto foi incubado à temperatura de 25° C e os halos de inibição foram medidos em intervalos de 24 h durante 10 dias.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram testados os compostos inéditos [VII (a,b,c)], [VIII (a,b,c)], [IXá (a, b,c) e IXβ (a,b,c)], [X(a,b,c)] e [XII(a,b,c)].

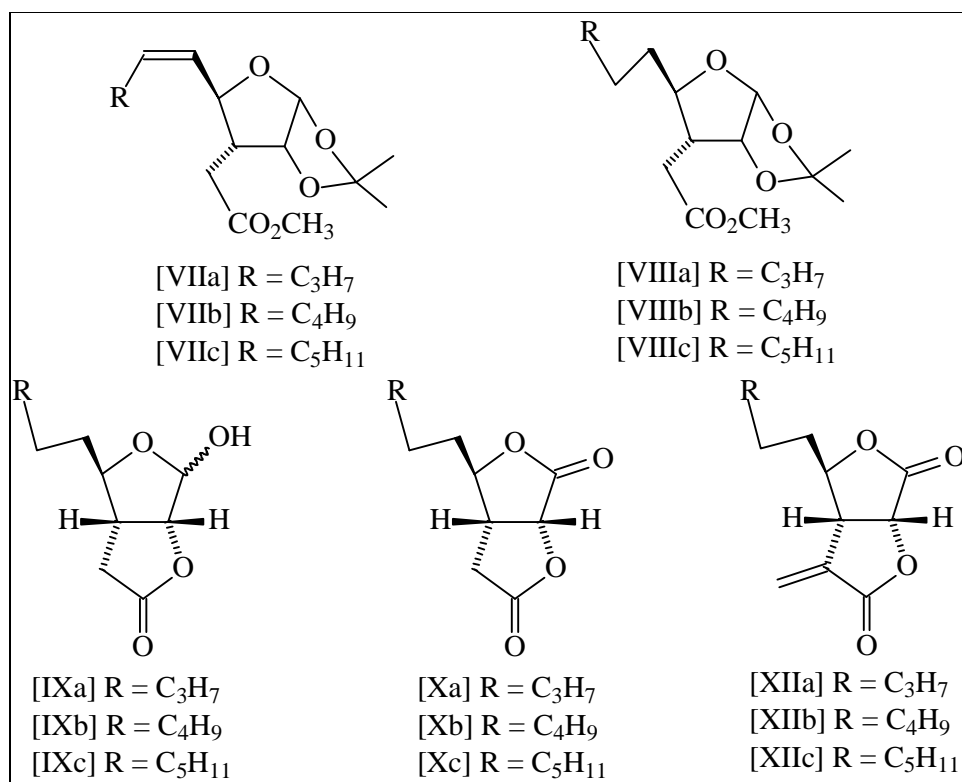


Figura 2– Compostos inéditos submetidos ao teste biológico.

Apenas os compostos [XII] apresentaram atividade, indicando a necessidade da estrutura da bis-lactona contendo o grupo metileno exocíclico. A importância da dupla ligação exocíclica sugere algum mecanismo de ação envolvendo adição de Michael de enzimas à dupla ligação como mostra a Figura 2.

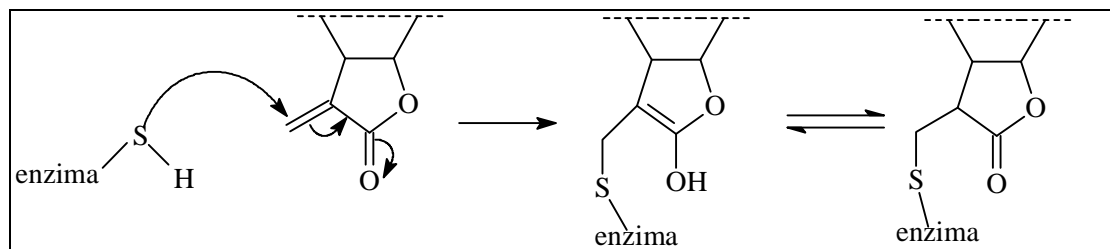


Figura 3- Halos de inibição obtidos pela ação do Benomyl (esquerda) e do composto [XIIa] (direita).

Com o aumento da cadeia alquila houve um ligeiro aumento da inibição. O composto [XIIa] inibiu 38,7%, enquanto os compostos [XIIb] e [XIIc] apresentaram inibição média de 40,0 e 45,9 %, respectivamente.

Pode-se observar também que o diâmetro médio de inibição permaneceu praticamente constante por um período de 10 dias (Quadro 2).

Quadro 2- Diâmetro médio (cm) e percentagem de inibição do crescimento de *Colletotrichum*, após 24, 48, 72, 144 e 240 horas

Tratamento	Branco	Padrão	[XIIa]	[XIIb]	[XIIc]
Médias*/ 24 h	0,00a	3,90b	1,51c	1,55d	1,80e
Inibição (%) 24 h	0,00	100	38,72	39,74	46,15
Médias*/ 48 h	0,00a	3,90b	1,51c	1,56d	1,79e
Inibição (%) 48 h	0,00	100	38,72	40,00	45,89
Médias*/ 72 h	0,00a	3,90b	1,51c	1,56d	1,79e
Inibição (%) 72 h	0,00	100	38,72	40,00	45,89
Médias*/ 144 h	0,00a	3,90b	1,51c	1,56d	1,79e
Inibição (%) 144 h	0,00	100	38,72	40,00	45,89
Médias*/ 240 h	0,00a	3,90b	1,51c	1,56d	1,79e
Inibição (%) 240 h	0,00	100	38,72	40,00	45,89

* Médias de cinco repetições. ** As médias seguidas de uma mesma letra nas linhas não diferem significativamente pelo teste de Tukey, a 5% de probabilidade.

4. RESUMO E CONCLUSÕES

Para se avançar na compreensão desses resultados, é necessária a síntese de maiores quantidades de substâncias para a realização de testes mais apurados.

Os testes realizados verificaram apenas a existência de alguma atividade sobre a germinação do fungo *Colletotrichum*. Este estudo poderia ser estendido a outras classes de fungos. Outros testes poderiam ser, ainda, realizados para verificação de atividade sobre outras fases do desenvolvimento dos fungos, incluindo o efeito curativo dessas substâncias sobre tecidos de plantas.

É preciso ressaltar que a percentagem de inibição, mesmo sobre a germinação do *Colletotrichum*, pode variar se aplicada em testes *in vivo* pois efeitos como difusão no meio (BDA) não foram considerados. Assim, os resultados de inibição podem ser ainda mais significativos.

Seria interessante verificar se esses compostos apresentam alguma ação sistêmica quando aplicados na planta. São necessários também estudos mais aprofundados sobre a absorção destas substâncias pelos fungos e seu modo de ação e, por fim, sobre a dosagem mínima requerida de cada substância.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, L. L.; LUZZIO, F. A. Ultrasound in Oxochromium (VI)-Amine Mediated Oxidations of the Corey-Suggs Oxidation for the Facile Conversion of Alcohols to Carbonyl Compounds. **Journal of Organic Chemistry**, v.54, p.5387-5390, 1989.

AKIBA, F.; CARMO, M. G. G.; RIBEIRO, R. L. D. As doenças Infeciosas das Lavouras Dentro de uma Visão Agroecológica. **Ação Ambiental**, n.5, p. 30-33, 1999.

ANDERSON, R. C.; FRASER-REID, B. A Synthesis of Naturally Occuring (-) Isoavenaciolide. **Tetrahedron Letters**, v.33, p.2865-2868, 1977.

ANDERSON, R. C. FRASER-REID, B. A Synthesis of Optically Active Avenaciolide from D-glucose. The Correct Stereochemistry of the Natural Product. **Journal of the American Society**, v.97, n.13, p.3870-3871, 1975.

ANDERSON, R. C. FRASER-REID, B. A Synthesis of Bis- γ -lactones from "Diacetone glucose". Optically Active Canadensolide. **Journal of Organic Chemistry**, v.50, p.4786-4790, 1985.

ANSELME, J. P. Understanding Oxidation-Redution in Organic Chemistry. **Journal of Chemical Education**, v.74, p. 69-72, 1997.

AZEVEDO, L. A. S. **Proteção Integrada de Plantas com Fungicidas**. São Paulo: Livro editado por Luís Antônio Siqueira de Azevedo, 2001. 230p.

BERGAMIN FILHO, A.; KIMATI, H. Importância das Doenças de Plantas. In: BERGAMIN FILHO, A.; KIMATI, H.; AMORIM, L. (Eds.) **Manual de Fitopatologia: Princípios e Conceitos**. 3. ed., São Paulo: Agronômica Ceres, 1995. p. 13-31.

BROOKES, D.; TIDD, B. K.; TURNER, W. B. Avenaciolide, Antifungal Lactone from *Aspergillus avenaceus*. **Biochemistry Journal**, v.68, n.647, p.5385-5391, 1963.

BURKE, S. D.; JUNG, K. W.; PERRI, R. F. A Short Route to Avenaciolide and Isoavenaciolide Via Radical Cyclization. **Tetrahedron Letters**, v.35, n.32, p.5841-5844, 1994.

BURKE, S. D.; PACOFSKY, G. J. The Ester Enolate Claisen Rearrangement. Total Synthesis of (±)-ethisolide. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 4, p. 445-448, 1986.

BURKE, S. D.; PACOFSKY, G. J.; PISCOPIO, D. Synthesis of Ethisolide, Isoavenaciolide and Avenaciolide. **Journal of Organic Chemistry**, v. 57, p. 2228-2235, 1992.

BURKE, S. D.; PACOFSKY, G. J.; PISCOPIO, D. Total Synthesis of Avenaciolide. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 29, p. 3345-3348, 1986.

CAREY, E. J.; SUGGS, J. W. Pyridinium Chlorochromate. An Efficient Reagent for Oxidation of Primary and Secondary Alcohols to Carbonyl Compounds. **Tetrahedron Letters**, v.31, p.2647-2650, 1975.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis**. 3. ed., New York: John Wiley & Sons, 1993. 800p.

COREY, E. J.; SCHIMIDT, G. Pyridinium Chromate. An Efficient Reagent for Oxidation of Alcohols. **Tetrahedron Letters**, v.35, n.5, p.399-402, 1979.

COSSY, J.; RANAIVOSATA, J.-L.; BELLOSTA, V. Synthesis of (±) Isoavenaciolide and of (±) Ethisolide from (±)-7-Oxabicyclo-[2,2,1]hept-5-en-2-one. **Tetrahedron**, v. 52, n. 2, p. 629-638, 1996.

CZERNECKI, S.; GEORGOULOUS, C.; STEVENS, C. L.; VIJAYAKUMARAN, K. Pyridinium Dichromate Oxidation, Modifications Enhancing Its Synthetic Utility. **Tetrahedron Letters**, v.26, p.1699-1702, 1985.

DAMON, R. E.; SCHLESSINGER, R. H. A High Yield Synthesis of dl-4-Isoavenaciolide. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p. 4551-4554, 1975.

DUKE, S. O., MENN, J. J.; PLIMMER, J. R. Challenges of pest control with enhanced toxicological and environmental safety: An overview. **Pest control with enhanced environmental safety**. In: DUKE, S. O., MENN, J. J.; PLIMMER, J. R. (Eds.), Washington: ACS, 1992. p. 300-315.

FRISVAD, J. C. High Performance Liquid Chromatographic Determination of Profiles of Mycotoxins and Other Secondary Metabolites. **Journal of Chromatography**, v.392, p.333-347, 1987.

HERRMANN, J. L.; BERGER, M. H.; SCHLESSINGER, R. H. A Total Synthesis of Racemic Avenaciolide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 101, n. 6, p. 1544-1549, 1979.

ITO, Y.; SUGINOME, M.; MATSUNAGA, S.; IWANAMI, T.; MATSUMOTO, A. Palladium-catalyzed Intramolecular Addition of Trisilanes to Carbon-carbon Double Bonds. Polyol Synthesis by use of a Disilanyl Group as a Hydroseyl Equivalent. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 49, p. 8887-8890, 1996.

ITO, Y.; SUGINOME, M.; YAMAMOTO, Y.; FUJIT, K. Diastereoselective Intramolecular Bis-silylation of a Carbon-carbon Double Bond. A Highly Stereocontrolled Synthesis of (-)Avenaciolide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 177, p. 9608-9609, 1995.

KIMATI, H.; Controle Químico. In: BERGAMIN FILHO, A.; KIMATI, H.; AMORIN, L. (Eds) **Manual de Fitopatologia: Princípios e Conceitos**. 3. ed.; São Paulo: Agronômica Ceres, 1995. p. 761-785.

KREEVOY, B. Y. M. M.; TAFT JR., R. W. Acid-catalized Hydrolysis of Acetal and Chloro-acetal. **Journal of the American Chemical Society**, v.77, p.3149-3147, 1955.

KRUGNER, T. L.; BACCHI, L. M. A. Fungos. In: BERGAMIN FILHO, A.; KIMATI, H.; AMORIM, L. (Eds.) **Manual de Fitopatologia: Princípios e Conceitos**. 3. ed. São Paulo: Agronômica Ceres, 1995. p.46-96.

LIU, R.-S.; NARKUNAN, K. An Efficient Method for Total Synthesis of Avenaciolide and Isoavenaciolide via Tungsten- π -allyl Complexes. **Journal of the Chemical Society**, Chemical Communications, n. 15, p. 1521-1522, 1998.

MANCUSO, A. J.; SWERN, D. Activated Dimethyl Sulfoxide: Useful Reagents for Synthesis. **Synthesis**, p. 165, 1981.

MARCH, J. **Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**, 4. ed.; New York: John Wiley & Sons, 1992. 1495p.

MARTIN, T.; RODRIGUEZ, C. M.; MARTIN, V. S. (+) Avenaciolide and (-) Avenaciolide. **Journal of Organic Chemistry**, v.61, p.8448-8452, 1996.

MARYANOFF, B. E.; REITZ, A. B.; DUHL-EMSWILER, B. A. Stereochemistry of the Wittig Reaction. Effect of Nucleophilic Groups in the phosphonium Ylide. **Journal of the American Chemical Society**, v.107, p.217-226, 1985.

MASAMUNE, T.; MURAI, A.; TAKAHASHI, K.; TAKETSURU, H. Cycloadditions of 3-Methoxyfuran with Monoactivated Dienophiles: Application to the Synthesis of (\pm) Avenaciolide. **Journal Chemical Society Commun.**, v.1232, p.221-222, 1981.

McDONALD, C. E.; DUGGER, R. W. Formal Total Synthesis of (-)Isoavenaciolide. **Tetrahedron Letters**, v. 29, n. 20, p. 2413-2416, 1988.

OGAWA, S. A.; CHIDA, N.; TOB, T.; SUWAMA, M.; OHTSUKA, M. Formal Total Synthesis of (-)Isoavenaciolide from l-Quebrachitol. **Journal of the Chemical Society, Chemical Communications**, p. 994-995, 1990.

PARKER, W. L.; JOHNSON, F. The Total Synthesis of dl-Avenaciolide. **Journal of Organic Chemistry**, v.38, n.14, p.2489-2496, 1973.

PEREIRA, S. G. Síntese e avaliação da atividade fungicida de compostos aromáticos análogos ao avenaciolídeo. Viçosa, 2000. 140 p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa.

ROSENTHAL, A.; NGUYEN, L. Branched-Chain Sugar Nucleosides. I. 9-[deoxy-3-C-(2'-hydroxyethyl)- β -D-allofuranosyl]adenine and 9-[deoxy-3-C-(2'-hydroxyethyl)- β -D-ribofuranosyl]adenine. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 34, p.1029-1034, 1968.

RUBINGER, M. M. M.; MACEDO JR. F.C.; MAIA, A. A. Estudo da Oxidação de 1,2:5,6-di-O-Isopropilideno- α -D-glicofuranose com Dicromato de Piridina em Diferentes Condições de Reação. In: XII Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química, 1998, Ouro Preto-MG. **Resumos...** Ouro Preto: SBQ, 1998, p. 169.

SCHMIDT, O. T. Isopropylidene Derivatives. **Methods in Carbohydrate Chemistry**, v.2, 1962. p.318-325.

SCHREIBER, S. L.; HOVEYDA, A. H. Synthetic Studies of the Furan-carbonyl Photocycloaddition reaction. A Total Synthesis of (\pm) Avenaciolide. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, p. 7200-7202, 1984.

SHARMA, G. V. M.; VEPACHEDU, S. R. A Simple and Stereoselective Synthesis of Avenaciolide from D-glucose. **Tetrahedron Letters**, v.31, n.34, p.4931-4932, 1990.

SILVERSTEIN, R. M. B.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 5. ed., Rio de Janeiro: Ed. Guanabara, 1991. 387p.

SOLOMONS, T. W. G. **Química Orgânica**. 6 ed., v.2, Rio de Janeiro: Ed. Afiliada, 1996. 325p.

STETTER, J.; LIEB, F. Innovation in Crop Protection: Trends in Research. **Angew. Chem. Int. Ed.**, n.39, p.1724-1744, 2000.

SUZUKI, K.; MIYAZAWA, M.; SHIMAZAKI, M.; TSUCHIHASHI, G.-I. Stereo-divergent Assymmetric Total Synthesis of Avenaciolide and Isoavenaciolide. Complete Reserval of Stereoselectivity in Reducing of 2-Vinyl Aldols with/without Trimethylsilyl Directing Group. **Tetrahedron Letters**, v. 29, n. 51, p. 6237-6240, 1988.

UDDING, K.; MIYAZAWA, M.; SHIMAZAKI, M. TSUCHIHASHI, G. I. Silicon-directed Stereoselective Synthesis of 1-Vynil-1,3-diols-stereo Divergence with and without the Silyl Group Related to the Synthesis of Avenaciolide and Isoavenaciolide. **Tetrahedron**, v.44, n.13, p.4061-4072, 1988.

VALE, F. X. R.; ZAMBOLIM, L. **Controle de Doenças de Planta: Grandes culturas**. Viçosa, MG: UFV, Departamento de Fitopatologia, Brasília-DF: Ministério da Agricultura de do Abastecimento, v. 2, 1997.

ZAMBOLIM, L. Fungicidas: Benefícios x Riscos. **Ação Ambiental**. N.5, p.24-27, 1999.