

GABRIELA DA COSTA RESENDE

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA FITOTOXICIDADE DE γ -LACTONAS

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

**VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2011**

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

T

R433s
2011

Resende, Gabriela da Costa, 1986-
Síntese e avaliação da fitotoxicidade de γ -lactonas /
Gabriela da Costa Resende. – Viçosa, MG, 2011.
xviii, 109f. : il. (algumas col.) ; 29cm.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.
Referências bibliográficas: f. 103-109.

1. Lactonas - Síntese. 2. Fitotoxicidade. 3. Herbicidas.
4. Agroquímicos. 5. Síntese orgânica. 6. Química orgânica.
I. Universidade Federal de Viçosa. II. Título.

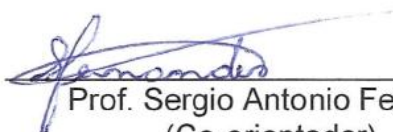
CDD 22. ed. 547.5

GABRIELA DA COSTA RESENDE

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA FITOTOXICIDADE DE γ -LACTONAS

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

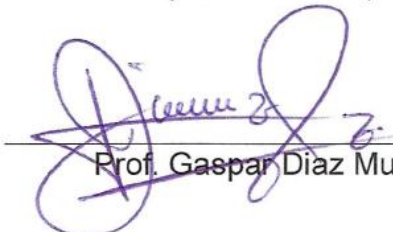
Aprovada: 27 de Julho de 2011



Prof. Sergio Antonio Fernandes
(Co-orientador)



Prof. Antonio Alberto da Silva
(Co-orientador)



Prof. Gaspar Diaz Muñoz



Prof. Róbson Ricardo Teixeira



Prof. Elson Santiago de Alvarenga
(Orientador)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado proteção e força para que eu alcançasse mais essa conquista.

Aos meus pais, João e Eliane, minha irmã, Joice, pelo amor, apoio e incentivo sempre e aos demais familiares que torceram e acreditaram no meu sucesso.

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

À FAPEMIG e a CAPES pela concessão das bolsas de estudo e ao CNPQ pelo financiamento do projeto.

Ao professor Elson Santiago de Alvarenga pela amizade, confiança e por, mesmo longe, não medir esforços para me orientar.

Ao professor Sergio Antonio Fernandes por me receber inúmeras vezes em sua sala e estar sempre disposto a me ajudar.

À professora Alessandra Regina Pepe Ambrozin pelas dicas recebidas no laboratório.

Ao professor Antonio Jacinto Demuner por me auxiliar nas tarefas burocráticas do departamento.

Ao professor Róbson Ricardo Teixeira pela dedicação ao ler minha dissertação e pelas sugestões valiosas que recebi durante e depois da execução do trabalho.

Aos professores Gaspar Diaz Muñoz e Antonio Alberto da Silva pela participação e contribuição durante a banca examinadora.

Aos técnicos Márcio, José Luís e Eduardo pela disposição e boa vontade na obtenção dos espectros.

Aos funcionários do DEQ, especialmente a Dona Onesina e Jorge, pela prontidão.

Ao Túlio, pela atenção, carinho, amor e principalmente, paciência, durante todo este período.

Aos amigos inseparáveis da QUI-2005: Dani, Bia, Lívia, Lu, Lílis, Jonas e Diego pelos momentos bons e ruins compartilhados. Em especial, agradeço à Milena pela cumplicidade e parceria.

Ao braço direito, Eder, que me amparou incansavelmente no laboratório, no MSN, no e-mail e onde mais ele pudesse. Sempre me fazendo sentir capaz e confiante.

Aos colegas do laboratório 305 pela ajuda, bate-papo e boa convivência. Em especial à Simone, por me acompanhar até altas horas nas colunas da vida, presenciar minhas danças comemorativas e ainda levar algo do supermercado pra eu poder lancha.

A todos os agregados do LABQUIL e aos colegas do LQSB pelas fofocas, almoços no RU, lanches no DCE e exaustivas reações no final de semana.

À Isa, Larissa, Thaís e todas as gerações do 101 por dividirem comigo momentos e experiências que levarei para o resto da vida.

E a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho: muito obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ESQUEMAS	xi
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	xiii
RESUMO	xv
ABSTRACT	xvii
INTRODUÇÃO GERAL.....	1
CAPÍTULO 1: SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE γ -LACTONAS	4
1.1. INTRODUÇÃO	4
1.2. MATERIAIS E MÉTODOS	6
1.2.1. Técnicas experimentais	6
1.2.1.1. Cromatografia em Camada Delgada (CCD)	6
1.2.1.2. Separação cromatográfica em coluna	7
1.2.2. Caracterização das substâncias	7
1.2.2.1. Espectroscopia no Infravermelho	7
1.2.2.2. Espectroscopia Ressonância Magnética Nuclear.....	7
1.2.2.3. Cromatografia Gasosa acoplada a espectrômetro de massas	7
1.2.2.4. Temperatura de fusão	8
1.2.3. Tratamento de solventes e reagentes.....	8
1.2.3.1. Tratamento do metanol	8
1.2.3.2. Tratamento do tetraidrofurano	8
1.2.3.3. Tratamento do álcool isopropílico	9
1.2.3.4. Tratamento do diclorometano.....	9
1.2.3.5. Tratamento do furfural	9
1.2.3.6. Tratamento do ácido p-toluenossulfônico	9
1.2.3.7. Tratamento da pirrolidina	9
1.2.4. Procedimentos sintéticos	10

1.2.4.1. 5-Hidroxifuran-2(5 <i>H</i>)-ona (2)	10
1.2.4.2. 5-Isopropiloxifuran-2(5 <i>H</i>)-ona (3)	11
1.2.4.3. 5-Acetiloxifuran-2(5 <i>H</i>)-ona (4)	12
1.2.4.4. 5-Butanossulfonilfuran-2(5 <i>H</i>)-ona (5)	13
1.2.4.5. 4-(1'-Hidroxi-1'-metiletil)-5-isopropiloxitetraidrofuran-2-ona (6) e 4-(1'-Hidroxi-1'-metiletil)-5-acetiloxitetraidrofuran-2-ona (7)	15
1.2.4.6. 3-Metoxi-4-oxobutanoato de metila (8)	16
1.2.4.7. 4-Formil-5,5-dimetiltetraidrofuran-2-ona (9) , 4-(dimetoximetil)-5,5-dimetiltetraidrofuran-2-ona (10) e 4-(dietoximetil)-5,5-dimetiltetraidrofuran-2-ona (11)	18
1.2.4.8. (<i>Z</i>)-3-(2,2-Dimetil-5-oxotetraidrofuran-3-il)acrilato de metila (12) e (<i>E</i>)-3-(2,2-dimetil-5-oxotetraidrofuran-3-il)acrilato de metila (13)	21
1.2.4.9. 3-(2,2-Dimetil-5-oxotetraidrofuran-3-il)propanoato de metila (14) e ácido 3-(2,2-dimetil-5-oxotetraidrofuran-3-il)propanóico (15)	23
1.2.4.10. 5-Isopropiloxi-4-(pirrolidin-1-il)tetraidrofuran-2-ona (16)	25
1.2.4.11. 5-Acetiloxi-4-(pirrolidin-1-il)tetraidrofuran-2-ona (17)	26
1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.	27
1.3.1. Síntese da 5-hidroxifuran-2(5 <i>H</i>)-ona (2)	27
1.3.2. Síntese de γ -lactonas α,β -insaturadas derivadas de (2)	32
1.3.2.1. Síntese da 5-isopropiloxifuran-2(5 <i>H</i>)-ona (3)	32
1.3.2.2. Síntese da 5-acetiloxifuran-2(5 <i>H</i>)-ona (4)	37
1.3.2.3. Síntese da 5-butanossulfonilfuran-2(5 <i>H</i>)-ona (5)	40
1.3.3. Síntese de γ -lactonas saturadas	43
1.3.3.1. Adição fotoquímica de alcoóis	44
1.3.3.2. Síntese da 4-formil-5,5-dimetiltetraidrofuran-2-ona (9) e acetais correspondentes	56
1.3.3.3. Síntese dos alquenos (<i>Z</i>)-3-(2,2-dimetil-5-oxotetraidrofuran-3-il)acrilato de metila (12) e (<i>E</i>)-3-(2,2-dimetil-5-oxotetraidrofuran-3-il)acrilato de metila (13)	71

1.3.3.4. Síntese do 3-(2,2-dimetil-5-oxotetraidrofurano-3-il)propanoato de metila (14) e ácido 3-(2,2-dimetil-5-oxotetraidrofurano-3-il)propanóico (15)	77
1.3.3.5. Adição conjugada de aminas	83
1.4. CONCLUSÕES.....	89
CAPÍTULO 2: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DE γ -LACTONAS..	90
2.1. INTRODUÇÃO.....	90
2.2. MATERIAIS E MÉTODOS	94
2.2.1. Preparo de soluções	94
2.2.1.1. Soluções tampão	94
2.2.1.2. Soluções estoque e soluções teste	95
2.2.2. Bioensaio com coleóptilos	96
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	97
2.4. CONCLUSÕES	102
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103

LISTA DE TABELAS

1. Relação entre as condições de reação e o rendimento da lactona (3)	34
2. Massas pesadas e volume de DMSO utilizados para o preparo das soluções estoque 0,1 mol/L	95
3. Alíquotas das soluções estoque utilizadas no preparo das soluções teste...	96
4. Comprimento dos coleóptilos de trigo submetidos à ação dos tratamentos em diferentes concentrações (média ± desvio).....	98

LISTA DE FIGURAS

1. Estrutura geral de lactonas α,β ou β,γ -insaturadas.....	2
2. Algumas γ -lactonas e suas respectivas atividades biológicas	3
3. Representação esquemática da excitação eletrônica molecular. Transição $\pi \rightarrow \pi^*$ em alqueno	28
4. Diagrama de Jablonski	29
5. Espectro no IV/Reflectância da lactona (2)	30
6. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) da lactona (2)	30
7. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) da lactona (2)	31
8. Espectro no IV/Reflectância da lactona (3)	34
9. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) da lactona (3)	35
10. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) da lactona (3)	36
11. Espectro no IV/Reflectância da lactona (4)	38
12. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) da lactona (4)	38
13. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) da lactona (4)	39
14. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) da lactona (5)	41
15. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) da lactona (5)	42
16. Espectro no IV/Reflectância da lactona (5)	43
17. Espectro no IV/Reflectância da lactona (6)	46
18. Espectro no IV/Reflectância da lactona (7)	46
19. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) da lactona (6)	47
20. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) da lactona (6)	47
21. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) da lactona (7)	48
22. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) da lactona (7)	49
23. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da lactona (7) irradiando-se o sinal em δ 6,46.	49
24. Espectro no IV/Reflectância do aldeído (8)	54
25. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) do aldeído (8)	55
26. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) do aldeído (8)	55
27. Espectro no IV/Reflectância do acetal (10)	60
28. Espectro no IV/Reflectância do acetal (11)	61
29. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) dos acetais (10) e (11)	61

30. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) do acetal (10)	62
31. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) do acetal (11)	63
32. Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H para o acetal (11)	64
33. Mapa de contornos HETCOR ^{13}C - ^1H para o acetal (11)	64
34. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) do aldeído (9)	67
35. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) do aldeído (9)	68
36. Espectro no IV/Reflectância do aldeído (9)	68
37. Cromatograma do aldeído (9) após separação em coluna de sílica	69
38. Cromatograma do aldeído (9) após uma semana.....	69
39. Espectro no infravermelho do isômero <i>cis</i> (12)	72
40. Espectro no IV/Reflectância do isômero <i>trans</i> (13)	73
41. Espectros de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) dos isômeros <i>E</i> (12) e <i>Z</i> (13)	73
42. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) do isômero <i>E</i> (13)	74
43. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) do isômero <i>Z</i> (12)	75
44. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do isômero <i>Z</i> (12) irradiando-se o sinal de H-4.....	75
45. Espectro no IV/Reflectância do éster (14)	78
46. Espectro no IV/Reflectância do ácido (15)	79
47. Espectro no RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) dos compostos (14) e (15)	80
48. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) do éster (14)	80
49. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) do ácido (15)	81
50. Mapa de contornos HETCOR ^{13}C - ^1H do éster (14)	82
51. Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H do éster (14)	82
52. Espectro no IV/Reflectância da amina (16)	86
53. Espectro no IV/Reflectância da amina (17)	86
54. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) das aminas (16) e (17)	87
55. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) da amina (16)	87
56. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) irradiando-se o sinal em δ 5,40	88
57. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) da amina (17)	88
58. Algumas lactonas sesquiterpênicas extraídas de <i>Helianthus annuus</i>	91
59. Estruturas do Strigol (V) , Orobanchol (VI) e Sorgolactona (VII)	92

60. Withanolídeos encontrados em extrato de <i>Jaborosa Rotacea</i>	93
61. Estrutura das pestanolitinas A (XIII) e B (XIV)	93
62. Compostos submetidos aos ensaios biológicos	94
63. Guilhotina Van der Wij	97
64. Rotor de tubo cilíndrico	97
65.A. Porcentagem de inibição dos compostos testados sobre o crescimento dos coleóptilos de trigo (<i>Triticum aestivum</i>). (*) Diferença significativa em relação ao controle	99
65.B. Porcentagem de inibição dos compostos testados sobre o crescimento dos coleóptilos de trigo (<i>Triticum aestivum</i>). (*) Diferença significativa em relação ao controle	99

LISTA DE ESQUEMAS

1. Possíveis reações com a 5-hidroxifuran-2(5 <i>H</i>)-ona (2)	5
2. Rota sintética para o preparo de lactonas α,β -insaturadas	5
3. Rota sintética para o preparo de lactonas saturadas	6
4. Proposta mecanística para a formação da 5-hidroxifuran-2(5 <i>H</i>)-ona (2)	29
5. EM e principais processos de fragmentação da lactona (2)	32
6. Proposta mecanística para a formação da lactona (3)	33
7. EM e principais processos de fragmentação da lactona (3)	36
8. Proposta mecanística para a formação da 5-acetiloxifuran-2(5 <i>H</i>)-ona (4)	37
9. EM e principais processos de fragmentações da lactona (4)	40
10. Proposta mecanística para a formação da lactona (5)	40
11. Seletividade na adição-1,4 de nucleófilos à furanonas	44
12. Reações realizadas por Ogha e Matsuo	44
13. Proposta mecanística para a adição fotoquímica de álcool isopropílico às lactonas (3) e (4) para a obtenção das lactonas (6) e (7)	45
14. EM e principais processos de fragmentação para as lactonas (6) e (7)	50
15. Síntese do aldeído (9) e proposta sintética para aldeídos análogos.....	51
16. Mecanismo proposto por Benko e Reid para a adição conjugada de metanol à α - enonas	51
17. Proposta mecanística para formação do 3-metoxi-4-oxobutanoato de metila (8)	52
18. Representação dos possíveis híbridos de hiperconjugação responsáveis pela estabilização dos radicais formados a partir de álcool metílico e isopropílico	53
19. EM e principais processo de fragmentação do aldeído (8)	56
20. Proposta mecanística para a formação do aldeído (9)	57
21. Proposta mecanística para a formação do acetal (10) (representado pelas setas azuis e pretas) e etapas envolvidas na hidrólise ácida (setas vermelhas)	58
22. Proposta mecanística para a hidrólise dos acetais com iodo molecular	59
23. Em e principais processos de fragmentações do acetal (10)	65
24. EM e principais processos de fragmentações do acetal (11)	66
25. EM e principais processos de fragmentação para o aldeído (9)	70

26. Proposta mecanística para a reação de Wittig-Horner entre o aldeído (9) e o éster fosfonoacetato de trimetila	71
27. EM e principais processos de fragmentação dos isômeros <i>E</i> (12) e <i>Z</i> (13) ..	76
28. Proposta mecanística para a hidrogenação catalítica	77
29. EM e principais processos de fragmentação dos compostos (14) e (15)	83
30. Proposta mecanística para adição conjugada de aminas à lactonas α,β -insaturadas	84
31. Proposta mecanística de formação da lactona (4) a partir de (17)	85
32. EM e principais processos de fragmentação para as aminas (16) e (17) ..	89
33. Ataque nucleofílico de um grupo sulfidril (presente em bionucleófilos) à lactonas α,β - insaturadas (Macias <i>et al.</i> , 1999)	100

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

AcOEt	acetato de etila
Ac	grupo acetil(a)
Ac ₂ O	anidrido acético
CCD	cromatografia em camada delgada
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
Bu	grupo butil(a)
Et	grupo etil(a)
Et ₃ N	triethylamina
d	duplete
dd	duplete duplo
ddd	duplo duplete duplo
dddd	duplo duplo duplo duplete
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EM	espectro de massas
HETCOR	<i>Heteronuclear Chemical Shift Correlation</i>
Hz	unidade de frequência
IV	infravermelho
<i>i</i> -Pr	grupo isopropil(a)
<i>J</i>	constante de acoplamento
m	multiplete
Me	grupo metil(a)
m/z	relação massa/carga dos fragmentos no EM
m/m	massa/massa
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
PTSA	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
Ph	grupo fenil (a)
PDC	dicromato de piridínio
q	quarteto
Rf	fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
s	simpleto
sl	simpleto largo
sep	septeto
t	tripleto
t-BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potássio
Tf	temperatura de fusão
THF	tetraidrofurano
TsOH	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
UV	ultravioleta
δ	deslocamento químico
h ν	irradiação
ν	número de onda
λ	comprimento de onda
v/v	volume/volume
mmHg	milímetros de mercúrio

RESUMO

RESENDE, Gabriela da Costa, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2011. **Síntese e avaliação da fitotoxicidade de γ -lactonas**. Orientador: Elson Santiago de Alvarenga. Co-orientadores: Sergio Antonio Fernandes e Antonio Alberto da Silva.

As γ -lactonas constituem uma unidade estrutural encontrada em diversos compostos que apresentam, além de outras atividades biológicas, potencial atividade herbicida. O presente trabalho teve como objetivos a síntese de γ -lactonas de estrutura simplificada bem como a avaliação destas quanto a sua atividade fitotóxica. A partir da fotooxidação do furfural (**1**) na presença de rosa de bengala e oxigênio sintetizou-se a 5-hidroxfuran-2(5H)-ona (**2**) (80% de rendimento), cuja hidroxila foi funcionalizada nas etapas posteriores para a obtenção de três lactonas α,β -insaturadas. Uma solução da lactona (**2**) em álcool isopropílico refluxada na presença de ácido *p*-toluenossulfônico levou a síntese do éter 5-isopropiloxifuran-2(5H)-ona (**3**) com 61% de rendimento. A acetilação de (**2**) com anidrido acético, catalisada por DMAP, resultou na formação da 5-acetiloxifuran-2(5H)-ona (**4**) (95% de rendimento). A 5-butanossulfonilfuran-2(5H)-ona (**5**), por sua vez, foi sintetizada a partir da reação da lactona (**2**) com cloreto de butanosulfonila (96% de rendimento). As lactonas insaturadas foram submetidas a reações de adição, seguidas de outras transformações, para a obtenção de 13 lactonas saturadas. A adição fotoquímica de álcool isopropílico às lactonas (**3**) e (**4**) empregando-se lâmpadas de mercúrio de baixa pressão (4 x 15 Watts) resultou nas lactonas 4-(1'-hidroxi-1'-metiletil)-5-isopropiloxitetraidrofuran-2-ona (**6**) e 4-(1'-hidroxi-1'-metiletil)-5-acetiloxitetraidrofuran-2-ona (**7**) com rendimentos de 91 e 99%, respectivamente. Já a adição fotoquímica de metanol à lactona (**3**) não resultou no fotoaduto esperado, e sim no éster acíclico 3-metoxi-4-oxobutanoato de metila (**8**) (58% de rendimento). Em meio ácido, a lactona (**5**) se arranja formando a 4-formil-5,5-dimetiltetraidrofuran-2-ona (**9**) com rendimentos de 15 a 28% dependendo do solvente utilizado. Durante esta reação foi observada também a formação dos acetais 4-(dimetoximetil)-5,5-dimetiltetraidrofuran-2-ona (**10**) e 4-(dietoximetil)-5,5-dimetiltetraidrofuran-2-ona (**11**) com rendimentos

de 48 e 54%, respectivamente. O tratamento do aldeído **(9)** com o carbânion fosfonato preparado *in situ* a partir da reação entre *tert*-butóxido de potássio e o éster fosfonoacetato de trimetila levou aos alquenos (*Z*)-3-(2,2-dimetil-5-oxotetraidrofurano-3-il)acrilato de metila **(12)** e (*E*)-3-(2,2-dimetil-5-oxotetraidrofurano-3-il)acrilato de metila **(13)** com 42% de rendimento. Uma mistura dos alquenos foi submetida à hidrogenação catalítica com Pd/C para a obtenção do éster 3-(2,2-dimetil-5-oxotetraidrofurano-3-il)propanoato de metila **(14)** com 98% de rendimento. Variando-se as condições de armazenamento, a formação do ácido 3-(2,2-dimetil-5-oxotetraidrofurano-3-il)propanóico **(15)** também foi observada. Finalmente, as lactonas 5-isopropiloxi-4-(pirrolidin-1-il)tetraidrofurano-2-ona **(16)** (65% de rendimento) e 5-acetoiloxi-4-(pirrolidin-1-il)tetraidrofurano-2-ona **(17)** (6% de rendimento) foram obtidas através da adição conjugada de pirrolidina às lactonas **(3)** e **(4)**, respectivamente. Os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono 13 (RMN de ^{13}C), espectrometria de massas e temperatura de fusão. Dentre eles, são inéditas as lactonas **(5)**, **(6)**, **(7)**, **(10)**, **(11)**, **(12)**, **(13)**, **(16)** e **(17)**. A atividade fitotóxica das lactonas **(2)**, **(3)**, **(4)**, **(6)**, **(7)**, **(10)**, **(11)**, **(12)**, **(13)**, **(14)**, **(15)**, **(16)** e **(17)** foi avaliada *in vitro* sobre o crescimento do coleóptilo de trigo. Dentre os compostos testados, os mais ativos a 1000 $\mu\text{mol/L}$ foram as lactonas α,β -insaturadas **(2)**, **(3)** e **(4)** juntamente com a lactona **(16)**, contendo o anel pirrolidínico. Apesar de a maioria dos compostos ter apresentado alguma atividade, as porcentagens de inibição foram pequenas e não diferenciaram estatisticamente do controle após a terceira diluição (100 $\mu\text{mol/L}$). Concluiu-se que independentemente da sua saturação, a presença do anel γ -lactônico é fundamental para a atividade biológica desses compostos, mas sua presença não implica necessariamente nesta atividade.

ABSTRACT

RESENDE, Gabriela da Costa, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2011. **Synthesis and evaluation of phytotoxicity of γ -lactones.** Advisor: Elson Santiago de Alvarenga. Co-advisors: Sergio Antonio Fernandes and Antonio Alberto da Silva.

The γ -lactones constitute a structural moiety found in several compounds that show, among other biological activities, potential herbicidal activity. The aim of this work was to synthesize a series of γ -lactones with simplified structure and evaluate the phytotoxic activity evaluation of these compounds. The 5-hydroxyfuran-2(5*H*)-one (**2**), whose hydroxyl group was later functionalized to obtain three α,β -unsaturated lactones, was synthesized from the photooxidation of furfural (**1**) in the presence of rose bengal and oxygen in 80% yield. A solution of lactone (**2**) in isopropyl alcohol refluxed with *p*-toluenesulfonic acid led to the ether 5-isopropiloxyfuran-2(5*H*)-one (**3**) with 61% yield. The acetylation of (**2**) with acetic anhydride catalyzed by DMAP resulted in the formation of 5-acetiloxyfuran-2(5*H*)-one (**4**) (95% yield). The 5-butanosulfonylfuran-2(5*H*)-one (**5**) was synthesized from the reaction of the lactone (**2**) with butanosulfonyl chloride (96% yield). The unsaturated lactones were submitted to addition reactions, followed by other chemical modifications, to afford 13 saturated lactones. The photochemical addition of isopropyl alcohol to the lactones (**3**) and (**4**) employing low pressure mercury lamps (4 x 15 Watts) resulted in lactones 4-(1'-hydroxy-1'-methylethyl)-5-isopropiloxytetrahydrofuran-2-one (**6**) and 4-(1'-hydroxy-1'-methylethyl)-5-acetiloxytetrahydrofuran-2-one (**7**) in 91 and 99% yield respectively. The photochemical addition of methanol to lactone (**3**) did not result in the expected photoadduct but in the acyclic ester methyl 3-methoxy-4-oxobutanoate (**8**) (58% yield). Under acid conditions, the lactone (**5**) is rearranged to form the 4-formyl-5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-one (**9**) with yields varying from 15 to 28% depending on the solvent used in the reaction. During this reaction, the formation of acetals 4-(dimethoxymethyl)-5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-one (**10**) and 4-(diethoxymethyl)-5,5-dimethyltetrahydrofuran-2-one (**11**) was also observed with yields of 48 and 54% respectively. Treatment of aldehyde (**9**) with the phosphonate carbanion prepared *in situ* from the reaction between

potassium *tert*-butoxide and trimethyl fosfonoacetate led to the alkenes (*Z*)-methyl 3-(2,2-dimethyl-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)acrylate (**12**) and (*E*)-methyl 3-(2,2-dimethyl-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)acrylate (**13**) in 42% yield. A mixture of alkenes was submitted to catalytic hydrogenation with Pd/C resulting in the formation of the ester methyl 3-(2,2-dimethyl-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)propanoate (**14**) with 98% yield. By varying the storage conditions, the formation of 3-(2,2-dimethyl-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)propanoic acid (**15**) was also observed. Finally, the lactones 5-isopropoxy-4-(pyrrolidin-1-yl)tetrahydrofuran-2-one (**16**) (65% yield) and 5-acetiloxy-4-(pyrrolidin-1-yl)tetrahydrofuran-2-one (**17**) (6% yield) were obtained by 1,4-addition of the pyrrolidine to lactones (**3**) and (**4**), respectively. The synthesized compounds were fully characterized by infrared spectroscopy, hydrogen and carbon nuclear magnetic resonance (¹H NMR e ¹³C NMR) spectroscopy, mass spectrometry and melting point. Among all of them, the lactones (**5**), (**6**), (**7**), (**10**), (**11**), (**12**), (**13**), (**16**) and (**17**) were unpublished. The phytotoxic activity of the lactones (**2**), (**3**), (**4**), (**6**), (**7**), (**10**), (**11**), (**12**), (**13**), (**14**), (**15**), (**16**) and (**17**) was evaluated *in vitro* on the growth of wheat coleoptiles. Among the compounds tested, the most active at the concentration of 1000 μmol/L were α,β-unsaturated lactones (**2**), (**3**) and (**4**) together with lactone (**16**), containing a pyrrolidine ring. Although most of the compounds have shown some activity, the percentages of inhibition were small and not statistically different from the control after the third dilution (100 μmol/L). It was concluded that regardless of saturation, the presence of γ-lactone moiety is essential for the biologic activity, but their presence has no implications with this activity.

INTRODUÇÃO GERAL

De acordo com a FAO (Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura) a população mundial pode chegar a oito bilhões em 2025. Embora a demanda por alimentos também aumente, a disponibilidade de terras cultiváveis na maioria dos países tende a ser cada vez menor, uma vez que há também um apelo quanto à preservação dos recursos naturais. É preciso então que se aumente a produção de alimentos sem que haja um aumento significativo nas áreas de cultivo.

O Brasil ocupa o primeiro lugar no ranking de exportação em vários produtos agrícolas, tais como: açúcar, carne bovina, carne de frango, café, suco de laranja, tabaco e álcool. Também é vice-líder em soja e milho e está na quarta posição de exportação na carne suína (DPDCE, 2010). Segundo as Projeções do Agronegócio Brasil 2010/11 a 2020/21 realizado pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento em parceria com a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa), a produção de grãos deve aumentar 23% até 2021, com expansão de apenas 9,5% da área plantada e a produção de carnes de frango, bovina e suína deve aumentar 26,5% até o início da próxima década.

O uso de defensivos agrícolas é uma tecnologia essencial para aumentar a produtividade e a qualidade dos alimentos, uma vez que a perda no rendimento agrícola em razão ao ataque de pragas e doenças representa valores expressivos (OERKE, 2006). Entretanto, se utilizados indiscriminadamente ou se aplicados de forma inadequada, os agroquímicos podem acarretar diversos problemas para o homem e o meio ambiente. Além disso, as pragas podem desenvolver mecanismos de resistência quando expostas continuamente a defensivos que possuem o mesmo mecanismo de ação, havendo a necessidade de se utilizar produtos mais seletivos (VELASCO e CAPANEMA, 2006).

Na busca por novos princípios ativos eficientes e com baixa persistência tem se dado ênfase produtos naturais. Estes, além de serem amplamente utilizados como defensivos agrícolas no manejo de pragas, servem também como modelos para o desenvolvimento de novos agroquímicos (DAYAN *et al.*, 2009).

Os butenolídeos, também conhecidos por crotonolactonas, correspondem a γ -lactonas α,β ou β,γ -insaturadas que podem ser consideradas como derivados furânicos: 2,3- e 2,5-diidrofuran-2-onas, com estruturas semelhantes as apresentadas na Figura 1 (RAO, 1976). Já as γ -lactonas saturadas, são encontradas na literatura como butanolídeos ou butirolactonas.

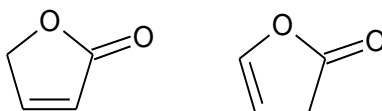


Figura 1. Estrutura geral de lactonas α,β ou β,γ -insaturadas.

As γ -lactonas constituem uma unidade estrutural encontrada em diversos compostos naturais e sintéticos que apresentam diferentes atividades biológicas: bactericidas (VESTBY *et al.*, 2010), antitumoral (AOYAGI *et al.*, 2011), agentes antiinflamatórios (XIAO *et al.*, 2011; CHAO *et al.*, 2010), analgésicos (HUSAIN *et al.*, 2005), antimalária (NOGUEIRA e LOPES, 2011; SAXENA, S. *et al.*, 2003), fungicidas (OLEJNICZAKT *et al.*, 2011) e inseticidas (SOSA, M. E. & TONN, C. E., 2008) (Figura 2).

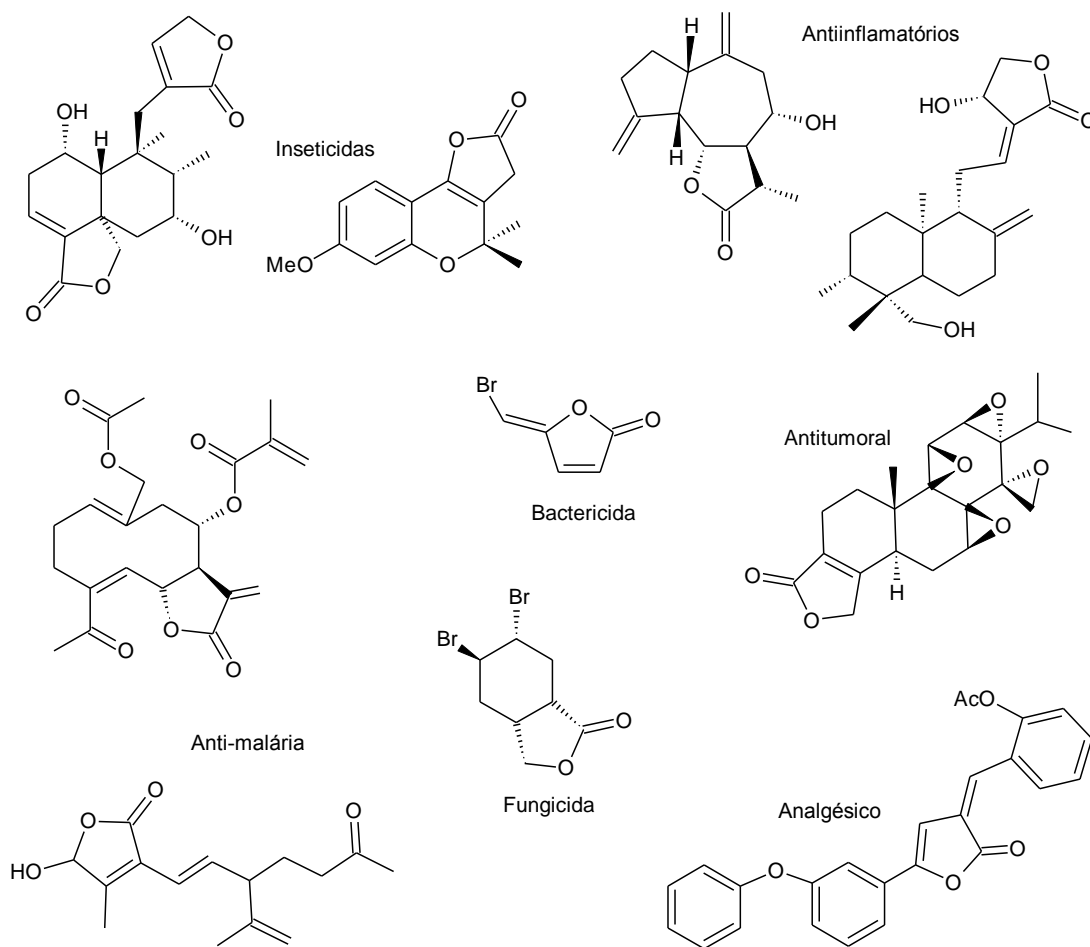


Figura 2. Algumas γ -lactonas e suas respectivas atividades biológicas.

De acordo com a literatura, muitos compostos que contêm em suas estruturas unidades γ -lactonas possuem, também, potencial atividade herbicida. Os padrões de saturação e substituição do anel observados nestes compostos são diversos e, a maioria deles, possui esqueletos carbônicos muito grandes. Dessa forma, a primeira parte deste trabalho (Capítulo 1) teve como objetivo a síntese de γ -lactonas de estrutura simplificada. Na segunda parte (Capítulo 2) avaliou-se a atividade fitotóxica e também a relação estrutura-atividade das lactonas sintetizadas.

CAPÍTULO 1

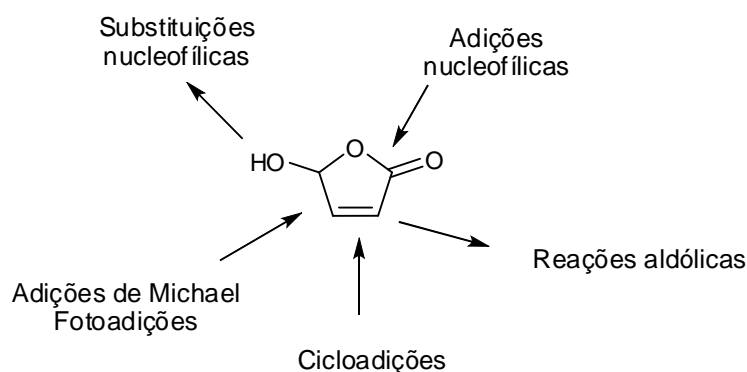
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE γ -LACTONAS

1.1. INTRODUÇÃO

As γ -lactonas são unidades estruturais presentes em um grande número de produtos naturais tais como, componentes de cheiro e sabor (PONS *et al.*, 2010), feromônios sexuais de insetos (LIN, 2009) e reguladores de crescimento em plantas (CHEN *et al.*, 2011). Além de sua abundância natural, muitas dessas lactonas têm servido como intermediários úteis na síntese de outros produtos análogos aos naturais. Tendo em vista a avaliação da relação estrutura-atividade das substâncias a serem sintetizadas, propôs-se a modificação de um anel lactônico pré-existente, a fim de obter compostos com estruturas semelhantes.

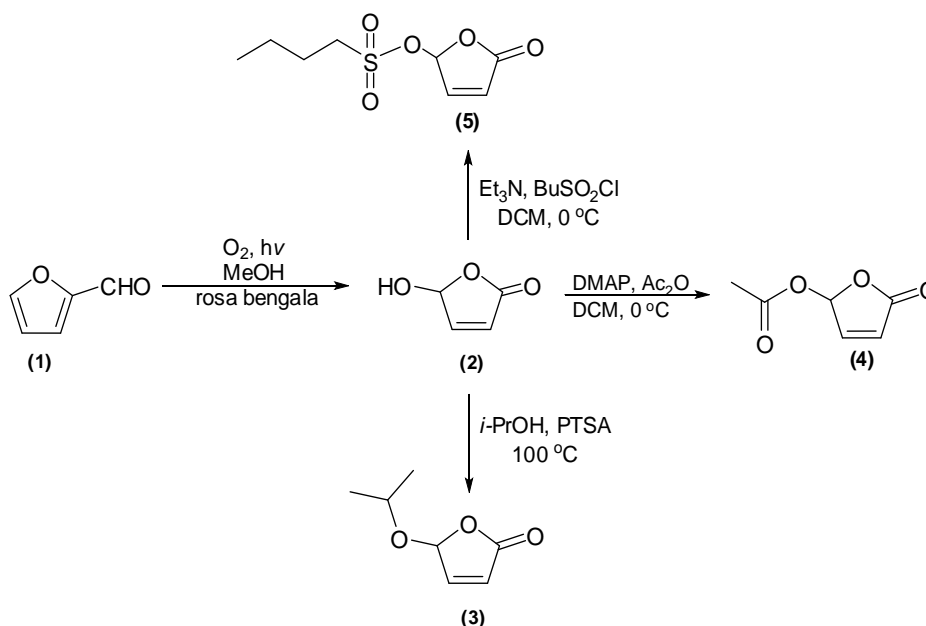
Diversos métodos modernos para a síntese de γ -lactonas são relatados na literatura: reações de ciclização, reações de adição aldólicas (CARTER *et al.*, 2002), rearranjos de Johnson-Claisen (FERNANDES *et al.*, 2009), adição de grupos carboxilatos à ligações duplas C=C catalisadas por metais (GOOBEN *et al.*, 2010), adição de Michael intramolecular (HE *et al.*, 2010) e metátese (CHEN *et al.*, 2010). Entretanto, todas essas metodologias dão origem à lactonas já substituídas em variadas posições. Dessa forma, optou-se por utilizar como unidade precursora a 5-hidroxifuran-2(5H)-ona (**2**), obtida facilmente da foto-oxidação do furfuraldeído (MORADEI, 2003).

A lactona (**2**) é uma sintonia atrativa para a síntese de novas γ -lactonas uma vez que pode sofrer diferentes transformações nos diversos grupos funcionais existentes (Esquema 1).



Esquema 1. Possíveis reações com a 5-hidroxifuran-2(5H)-ona (**2**).

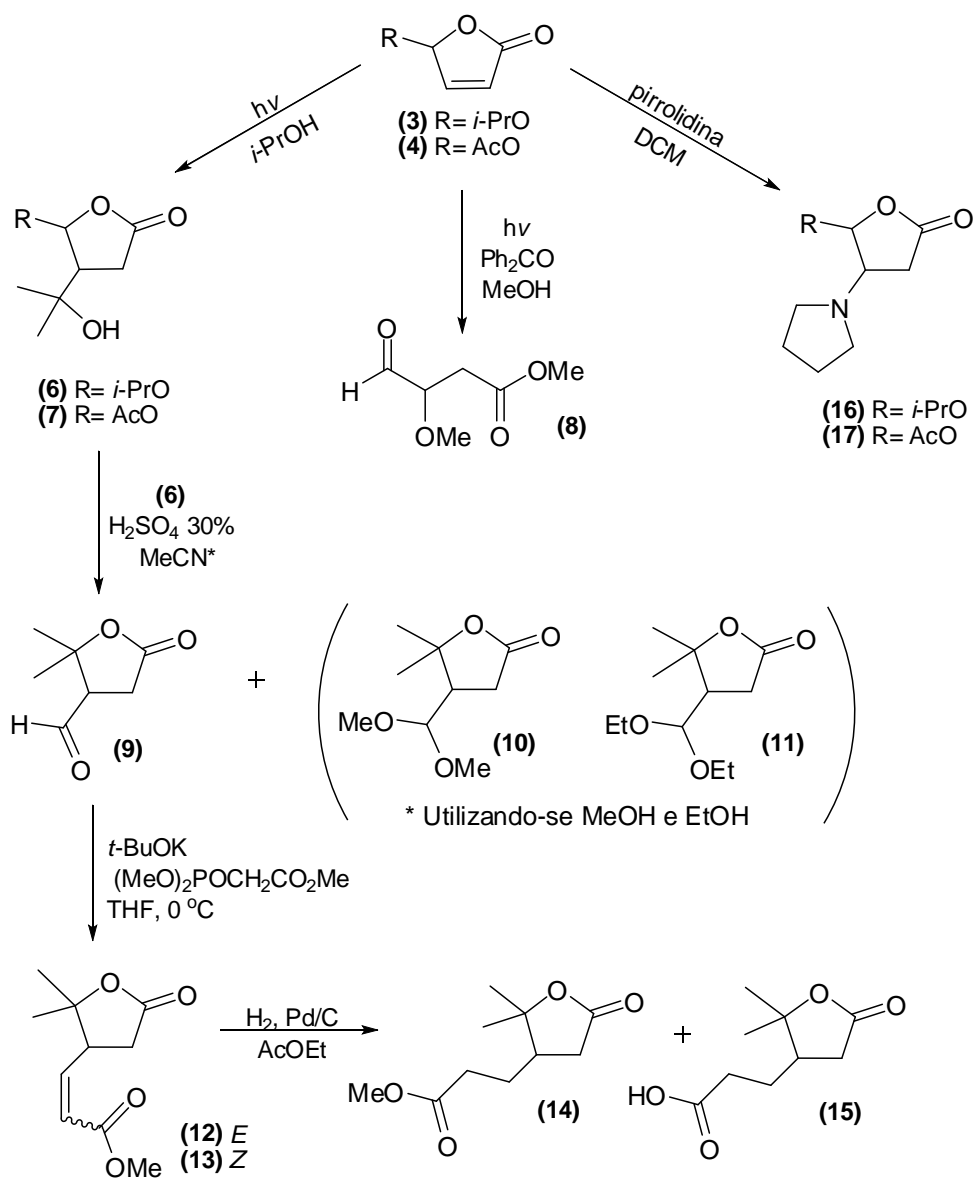
Na primeira parte do trabalho foram obtidas três lactonas α,β -insaturadas a partir da funcionalização da hidroxila da 5-hidroxifuran-2(5H)-ona (**2**) (Esquema 2). A formação do éter (**3**) se deu pela adição de álcool isopropílico catalisada por ácido *p*-toluenossulfônico. A acetilação com anidrido acético, catalisada por DMAP, deu origem a lactona (**4**). Na presença de cloreto de butanossulfonila, a lactona (**5**) foi formada.



Esquema 2. Rota sintética para o preparo de lactonas α,β -insaturadas.

Na segunda parte do trabalho foram sintetizadas 11 lactonas saturadas (Esquema 3). Os produtos (**6**), (**7**), (**8**) foram obtidos a partir da adição fotoquímica de álcoois à ligação dupla das lactonas (**3**) e (**4**). Já as lactonas (**16**) e (**17**), foram obtidas a partir da adição conjugada de pirrolidina. Durante a

síntese do aldeído **(9)**, a partir da oxidação da lactona **(6)** catalisada por ácido, os acetais **(10)** e **(11)** foram também sintetizados. Os ésteres **(12)** e **(13)** foram obtidos por reação de Wittig-Horner e, após hidrogenação catalítica, deram origem aos compostos **(14)** e **(15)**.



Esquema 3. Rota sintética para o preparo de lactonas saturadas.

1.2. MATERIAIS E MÉTODOS

1.2.1. Técnicas experimentais

1.2.1.1. Cromatografia em Camada Delgada

Para a cromatografia em camada delgada (CCD) foram utilizadas placas WHTMAN AL/SIL G/UV254. Após a eluição, as placas foram observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 e 5 mL de KOH 5% em 300 mL de água), solução de ácido fosfomolibdico (12 g de $2 \text{ H}_3\text{PO}_4 \cdot 2\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ em 250 mL de etanol), solução de vanilina (15 g em 250 mL de etanol + 2,5 mL H_2SO_4 concentrado) e solução ácida (10 mL H_2SO_4 concentrado + 10 mL H_2O + 200 mL ácido acético).

1.2.1.2. Cromatografia em coluna

As separações cromatográficas em coluna foram feitas utilizando-se sílica-gel (70-230 Mesh, SIGMA-ALDRICH) e eluente apropriado. A amostra foi previamente incorporado à sílica em evaporador rotatório e adicionado pelo topo da coluna previamente empacotada com o eluente adequado. As frações coletadas foram analisadas por meio de CCD.

1.2.2. Caracterização das substâncias

1.2.2.1. Espectroscopia no Infravermelho

As análises foram realizadas com o espectrofotômetro FT-IR Varian 660 equipado com GladiATR (Departamento de Química, UFV).

1.2.2.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz), de carbono (RMN de ^{13}C , 75 MHz), foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300 (Departamento de Química, UFV). Como solvente utilizou-se clorofórmio deuterado (CDCl_3), utilizado também como padrão de referência interna ($d = 7,25$). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

1.2.2.3. Cromatografia Gasosa e Espectrometria de Massas

Os cromatogramas e espectros de massas foram obtidos nos equipamentos CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) e CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5000 do Laboratório de Química Supramolecular e Biomimética (LQSB) do Departamento de Química da UFV. As separações ocorreram em uma coluna DB-5 ms de 30 m x 0,25 mm de diâmetro e 0,25 µm de espessura com a seguinte programação de temperatura: 40 °C inicial, 12 °C/min até 300 °C. Utilizou-se o detector de massas com energia de ionização de 70 eV.

1.2.2.4. Temperatura de Fusão

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-302 MICROQUÍMICA, e não foram corrigidas.

1.2.3. Tratamento de solventes e reagentes

1.2.3.1. Tratamento do metanol

Adicionou-se magnésio metálico em pó (3 g), iodo (0,3 g) e metanol absoluto (50 mL) ao balão de fundo redondo de 1000 mL e manteve-se sob refluxo por 15 minutos. Em seguida, adicionou-se mais metanol absoluto (500 mL), deixando o sistema sob refluxo por 2 horas com posterior destilação do metanol. O destilado foi guardado em frasco devidamente vedado, contendo peneira molecular 3Å (ARMAREGO e CHAI, 2003).

1.2.3.2. Tratamento do tetraidrofurano

Tetraidrofurano (THF) foi tratado com raspas de sódio metálico e deixado sob refluxo por 3 horas. Após esse tempo adicionou-se, então, benzofenona, deixando-se sob refluxo até que a solução adquirisse coloração azul. O solvente anidro foi destilado e armazenado em recipiente vedado, contendo peneira molecular 4Å (ARMAREGO e CHAI, 2003).

1.2.3.3. Tratamento do álcool isopropílico

Peneira molecular 3Å ativada por aquecimento a uma temperatura de aproximadamente 300 °C sob vácuo durante 2 horas foi utilizada para secagem de álcool isopropílico. Colocou-se 300 mL do solvente num frasco contendo a peneira e deixou-se vedado por 24 horas para a retenção da umidade (WILLIANS e LAWTON, 2010).

1.2.3.4. Tratamento do diclorometano

O diclorometano foi tratado com hidreto de cálcio na proporção de 1,5 a 2% m/v, sob refluxo por 2 horas, destilado e armazenado em frasco vedado contendo peneira molecular 4Å (ARMAREGO e CHAI, 2003).

1.2.3.5. Tratamento do furfural

Furfural (100 g) comercial apresentou coloração escura, devido polimerização, e foi destilado a vácuo (30 mm Hg), sob agitação magnética, em banho de óleo a 100 °C e na presença de Na₂CO₃ (7% m/m) obtendo-se o furfural na forma de líquido incolor (ARMAREGO e CHAI, 2003).

1.2.3.6. Tratamento do ácido *p*-toluenossulfônico

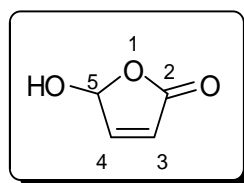
Foram adicionados a 50 mL de PTSA aquoso e de coloração escura, 35 mL de HCl concentrado havendo precipitação imediata do mesmo. A mistura ficou em repouso por 24h, sendo filtrada a vácuo posteriormente. O precipitado cristalino permaneceu na estufa por mais 24h para secagem e eliminação do HCl restante e foi armazenado no dessecador em frasco fechado e vedado. (ARMAREGO e CHAI, 2003).

1.2.3.7. Tratamento da pirrolidina

A pirrolidina (2 mL), incolor, foi armazenada sobre lentilhas de hidróxido de sódio 24 horas antes da utilização (adaptado de ARMAREGO e CHAI, 2003).

1.2.4. Procedimentos sintéticos

1.2.4.1. 5-Hidroxifuran-2(5H)-ona (2)



(2)

Furfural (5,00 g; 52,1 mmol) e rosa de bengala (0,053 g; 0,052 mmol) foram adicionados a 300 mL de metanol, previamente seco, em um tubo de borossilicato contendo fluxo externo de água (para resfriamento do sistema). A solução foi irradiada com lâmpada de mercúrio de alta pressão (125 W) por 22 horas, sob saturação constante de O₂. A solução foi concentrada em evaporador rotatório a 37 °C, obtendo-se um óleo de coloração amarela. Após três dias de permanência no congelador em solução de tetracloreto de carbono (80,0 mL), obteve-se 4,16 g do produto em sua forma sólida (41,6 mmol; 80% de rendimento).

ASPECTO: sólido amarelo pálido.

T_f= 51,7 – 52,5 °C (MORADEI, 2003: 52 °C).

CCD: R_f=0,01 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v).

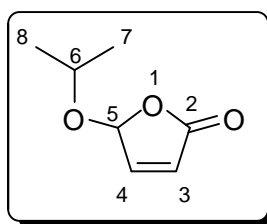
IV (Reflectância, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3360, 3199, 2924, 2757, 1792, 1758, 1611, 1441, 1337, 1295, 1179, 1131, 1083, 997, 960, 915, 827.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (J/Hz): 4,87 (s largo, 1H, OH); 6,22 (dd, J_{3,5}=1,2, J_{3,4}=5,7, H-3); 6,23-6,24 (m, H-5); 7,31 (dd, J_{4,3} = 1,2, J_{4,5} =5,7, H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 99,4 (C-5); 124,6 (C-3); 152,6 (C-4); 171,6 (C-2).

EM, m/z (%): 100 (M^+ , $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_3$, 4); 99 (8); 83 (6); 72 (16); 55 (100).

1.2.4.2. 5-Isopropiloxifuran-2(5H)-ona (3)



(3)

A um balão de duas vias contendo 600 mL de álcool isopropílico foram adicionados a 5-hidroxifuran-2(5H)-ona (4,00 g; 39,9 mmol) **(2)** e o ácido *p*-toluenossulfônico (2,30 g; 13,0 mmol). A solução foi mantida sob refluxo, a 100 °C, por cinco horas sob atmosfera de N_2 . Após o término da reação (verificado por CCD) o solvente foi eliminado em evaporador rotatório e a mistura reacional foi neutralizada com solução saturada de NaHCO_3 . Adicionou-se ao resíduo 20 mL de água destilada e extraiu-se com DCM (3 x 30,0 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelo. O óleo foi submetido à separação cromatográfica em coluna de sílica (hexano/acetato de etila 2:1 v/v) obtendo-se 3,52 g do produto final (24,8 mmol; 61% de rendimento).

ASPECTO: óleo levemente amarelado.

CCD: $R_f = 0,61$ (hexano/acetato de etila 2:1 v/v).

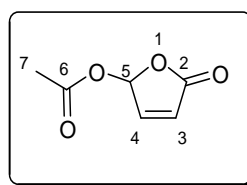
IV (Reflectância, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3102, 2979, 2936, 1790, 1754, 1614, 1468, 1383, 1336, 1318, 1111, 1078, 1008, 959, 927, 890, 845, 810.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,27 (d, J=6,1, 3H, H-7); 1,25 (d, J=6,1, 3H, H-8); 4,08 (sep, J=6,1, 1H, H-6); 5,98 (dd, $J_{5,4} \approx J_{5,3} = 1,2$, 1H, H-5); 6,18 (dd, $J_{3,5} = 1,2$, $J_{3,4} = 5,7$, 1H, H-3); 7,16 (dd, $J_{4,5} = 1,2$, $J_{4,3} = 5,7$, 1H, H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 22,1 (C-8); 23,3 (C-7); 73,8 (C-6); 102,3 (C-5); 124,8 (C-3); 151,0 (C-4); 170,9 (C-2).

EM, m/z (%): 127 (15); 115 (3); 98 (7); 83 (100); 71 (10); 55 (34).

1.2.4.3. 5-Acetiloxifuran-2(5H)-ona (4)



(4)

A um balão de 250 mL contendo 100 mL de diclorometano adicionou-se 2,00 g (20,0 mmol) da 5-hidroxifuran-2(5H)-ona (**2**), a mistura resultante foi mantida sob agitação e banho de gelo até total dissolução do material de partida. Em seguida, adicionou-se 3,00 mL (32,0 mmol) de anidrido acético e 0,770 g (6,00 mmol) de DMAP previamente dissolvido em 5,00 mL de DCM. Após 15 minutos, término da reação, a mistura reacional teve seu volume reduzido à metade para posterior tratamento. Em seguida, adicionou-se 30,0 mL de água destilada à solução resultante e extraiu-se com diclorometano (2 x 30,0 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas e concentradas, obtendo-se um óleo marrom. O óleo foi então submetido à purificação em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 1:1 v/v), resultando na obtenção da 5-acetiloxifuran-2(5H)-ona (**4**) em 95% de rendimento (2,69 g; 19,0 mmol).

ASPECTO: óleo amarelo.

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

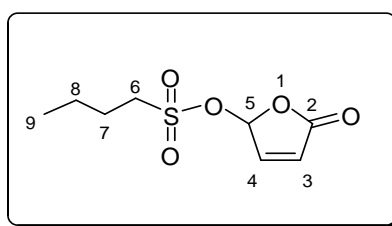
IV (Reflectância, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3103, 2158, 2030, 1788, 1750, 1613, 1432, 1375, 1399, 1206, 1157, 1080, 1019, 997, 923, 875, 817.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (J/Hz): 2,12 (s, 3H, H-7); 6,27 (dd, J_{3,5}=1,2, J_{3,4}=5,7, 1H, H-3); 6,94 (dd, J_{5,4}≅J_{5,3}=1,2, 1H, H-5); 7,32 (dd, J_{4,5}=1,2, J_{4,3}=5,7, 1H, H-4).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 20,8 (C-7); 93,9 (C-5); 125,3 (C-3); 150,1 (C-4); 169,1 (C-6); 169,9 (C-2).

EM, m/z (%): 113 (12); 100 (3); 83 (52); 82 (21); 55 (23); 53 (18); 43 (100); 38 (2).

1.2.4.4. 5-Butanossulfonilfuran-2(5H)-ona (5)



(5)

Em um balão de três vias foram adicionados 5-hidroxifuran-2(5H)-ona (**2**) (0,200 g; 2,00 mmol), trietilamina (700 μ L; 5,0 mmol) e diclorometano (3,00 mL). A mistura resultante foi mantida sob agitação em banho de gelo e atmosfera de nitrogênio por 10 minutos. Em seguida, adicionou-se o cloreto de butanossulfonila (386 μ L; 3,00 mmol) diluído em 1,00 mL de DCM e manteve-se o sistema sob as mesmas condições por seis horas. A mistura reacional foi lavada com água (3 x 15,0 mL) e a fase orgânica resultante foi seca com Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido após a evaporação foi submetido à separação em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 1:2 v/v), obtendo-se 0,266 g da lactona (**5**) (1,20 mmol; 60%).

Para a recuperação do material de partida não consumido lavou-se a fase aquosa obtida da primeira etapa de extração com acetato de etila (3x15 mL) e reuniram-se os extratos orgânicos. A fase orgânica resultante foi seca, concentrada e purificada, obtendo-se 0,075 g (0,75 mmol; 38%) da lactona **(2)**. Descontando a massa do material de partida que não reagiu o rendimento total foi de 96%.

ASPECTO: óleo marrom claro.

CCD: $R_f = 0,93$ (hexano/acetato 1:2 v/v).

IV (Reflectância, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3358 (banda larga), 3113, 2961, 2926, 2361, 2158, 2008, 1979, 1792, 1753, 1693, 1645, 1449, 1333, 1300, 1177, 1129, 1083, 1039, 996, 915, 898, 872.

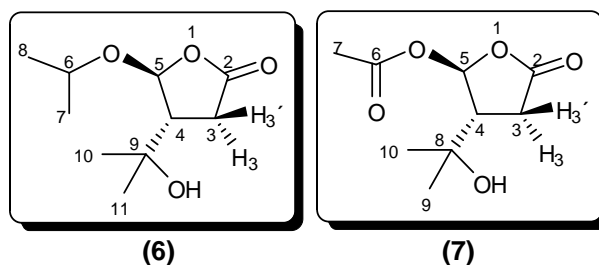
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 0,96 (t, J=7,8, 3H, H-9); 1,48 (sex, J=7,8, 2H, H-8); 1,72 - 1,96 (m, 2H, H-7); 3,22 (t, J=7,8, 2H, H-6); 6,37 (dd, $J_{3,5}=1,5$, $J_{3,4}=5,7$, 1H, H-3); 6,70 (dd, $J_{5,4}\cong J_{5,3}=1,5$, 1H, H-5); 7,36 (dd, $J_{4,5}=1,5$, $J_{4,3}=5,7$, 1H, H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 13,6 (C-9); 21,5 (C-8); 25,3 (C-7); 53,1 (C-6); 98,3 (C-5); 125,8 (C-3); 149,0 (C-4); 168,7 (C-2).

EM, m/z (%): não foi possível fazer a análise devido à decomposição do produto.

NOTA: A partir do item **1.2.4.5**, os compostos sintetizados foram representados por apenas um enantiômero, embora todas as substâncias tenham sido obtidas em sua forma racêmica.

1.2.4.5. 4-(1'-Hidroxi-1'-metiletil)-5-isopropiloxitetraidrofuran-2-ona (6) e 4-(1'-Hidroxi-1'-metiletil)-5-acetiloxitetraidrofuran-2-ona (7)



Em tubo de quartzo foram adicionados 5-isopropiloxifuran-2(5*H*)-ona (**3**) (1,00 g; 7,04 mmol) e álcool isopropílico (250 mL). Nitrogênio foi borbulhado na solução por meia hora e esta foi, posteriormente, irradiada com lâmpadas de mercúrio de baixa pressão (4 x 15 W) por duas horas e meia. Após este período, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de sílica (hexano/acetato de etila 1:1 v/v), obtendo-se 1,30 g do produto final (6,92 mmol; 91% de rendimento).

A lactona (**7**) (0,604 g; 2,90 mmol, 99%) foi sintetizada seguindo-se o mesmo procedimento. Partiu-se de 0,428 g da lactona (**4**) (3,00 mmol) e a solução desta em álcool isopropílico foi irradiada por três horas. Para a separação em coluna utilizou-se hexano/acetato de etila 1:2 v/v como eluente.

Dados do composto (6):

ASPECTO: óleo viscoso incolor.

CCD: $R_f = 0,54$ (hexano/acetato de etila 1:1 v/v).

IV (Reflectância, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3452, 2975, 2935, 2880, 2362, 2165, 2031, 1763, 1649, 1468, 1420, 1370, 1290, 1218, 1177, 1108, 1015, 937, 921, 873, 832, 793.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,17 (s, 3H, H-10); 1,19 (d, J=6,2, 3H, H-8); 1,20 (d, J=6,2, 3H, H-7); 1,24 (s, 3H, H-11); 2,06 (sl, 1H, OH); 2,27 (ddd, $J_{4,3'}=9,8$, $J_{4,3}=6,9$, $J_{4,5}=3,9$, 1H, H-4); 2,52 (dd, $J_{3,4}=6,9$, $J_{3',3}=18,0$, 1H, H-3); 2,63 (dd, $J_{3',4}=9,8$, $J_{3,3'}=18,0$, 1H, H-3'); 3,97 (sep, J=6,2, 1H, H-6); 5,58 (d, J=3,87, 1H, H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 21,9 (C-8); 23,5 (C-7); 28,2 (C-10); 28,3 (C-11); 30,2 (C-3); 52,2 (C-4); 70,1 (C-9); 72,7 (C-6); 104,5 (C-5); 176,1 (C-2).

EM, m/z (%): 59 (100); 69 (58); 89 (44); 97 (24); 114 (11); 127 (7); 143 (5).

Dados do composto (7):

ASPECTO: óleo viscoso amarelado.

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

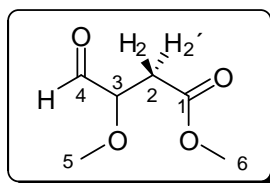
IV (Reflectância, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3484, 2976, 2937, 2365, 2164, 2031, 2020, 1782, 1754, 1646, 1469, 1419, 1370, 1292, 1218, 1149, 1088, 1052, 972, 902, 868.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,09 (s, 3H, H-9); 1,13 (s, 3H, H-10); 2,00 (s, 3H, H-7); 2,37 (ddd, $J_{4,3}=9,6$, $J_{4,3}=5,1$, $J_{4,5}=2,6$, 1H, H-4); 2,48 (dd, $J_{3,4}=5,1$, $J_{3,3}=18,3$, 1H, H-3); 2,63 (dd, $J_{3,4}=9,6$, $J_{3,3}=18,3$, 1H, H-3'); 5,07 (sl, 1H, OH); 6,46 (d, $J=2,6$, 1H, H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 21,0 (C-7); 27,3 (C-10); 27,1 (C-9); 29,2 (C-3); 50,7 (C-4); 69,7 (C-8); 96,6 (C-5); 169,5 (C-6); 175,8 (C-2).

EM, m/z (%): 127 (3), 115 (2), 97 (4), 84 (12), 71 (9), 69 (16), 59 (45), 43 (100), 41 (16).

1.2.4.6. 3-Metoxi-4-oxobutanoato de metila (8)



Em um reator de borossilicato contendo 300 mL de metanol anidro adicionou-se 1,08 g da 5-isopropiloxifuran-2(5H)-ona (**3**) (7,60 mmol) e 1,40 g

de benzofenona (7,69 mmol). Após meia hora de saturação do meio reacional com nitrogênio, a solução foi irradiada com lâmpadas de mercúrio de alta pressão (125 W) por duas horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo resultante purificado por cromatografia em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 1:1 v/v), obtendo-se 0,650 g do produto final (4,45 mmol; 58% de rendimento) e 1,30 g de benzofenona (93% de recuperação).

ASPECTO: óleo levemente amarelado.

CCD: $R_f = 0,40$ (hexano/acetato de etila 1:1 v/v).

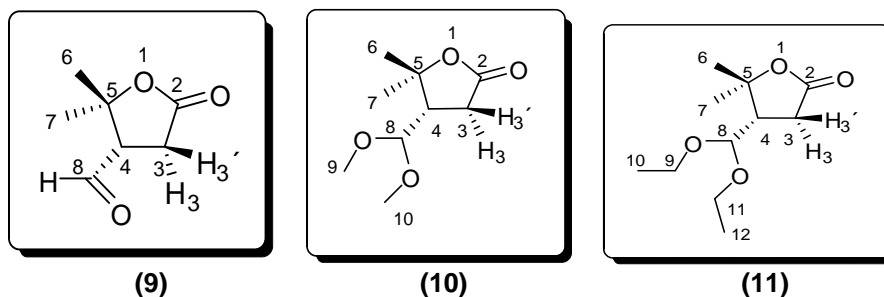
IV (Reflectância, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3443, 2953, 2834, 2359, 2158, 1730, 1438, 1366, 1266, 1200, 1166, 1108, 1068, 991, 887, 844, 735, 530.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 2,67 (dd, $J_{2,3}=6,6$, $J_{2,2'}=16,5$, 1H, H-2,); 2,78 (dd, $J_{2',3}=4,8$, $J_{2',2}=16,5$, 1H, H-2'); 3,49 (s, 3H, H-5); 3,69 (s, 3H, H-6); 3,95 (ddd, $J_{3,2'}=4,8$, $J_{3,2}=6,6$, $J_{3,4}=0,8$, 1H, H-3); 9,70 (s, 1H, H-4);

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 35,6 (C-2); 52,0 (C-5); 59,0 (C-6); 81,9 (C-3); 170,5 (C-1); 202,5 (C-4).

EM, m/z (%): 117 (43), 101 (10), 86 (24), 84 (45), 75 (100), 59 (32), 58 (43), 51 (27), 49 (83), 44 (61), 43 (22), 41 (20).

1.2.4.7. 4-Formil-5,5-dimetiltetraidrofurano-2-ona (9), 4-(dimetoximetil)-5,5-dimetiltetraidrofurano-2-ona (10) e 4-(dietoximetil)-5,5-dimetiltetraidrofurano-2-ona (11)



O aldeído de interesse **(9)** foi obtido por duas metodologias diferentes.

Primeira abordagem sintética – A uma solução de 4-(1'-hidroxi-1'-metiletil)-5-isopropiloxitetraidrofuran-2-ona **(6)** (0,140 g; 0,69 mmol) em metanol (50,0 mL) adicionou-se 1,50 mL de H₂SO₄ (30%) e agitou-se a mistura reacional por 2 horas, tempo total de reação. O solvente foi removido em evaporador rotatório e a mistura reacional foi neutralizada com solução saturada de NaHCO₃. A fase aquosa resultante foi extraída com AcOEt (4 x 20 mL) e os extratos orgânicos foram reunidos. Após secagem com Na₂SO₄, a fase orgânica foi concentrada e submetida à separação em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 1:2 v/v), obtendo-se 0,015 g (0,106 mmol; 15% de rendimento) do aldeído **(9)**, 0,062g (0,33 mmol; 48% de rendimento) do acetal **(10)** e 0,022 g de uma mistura contendo os dois.

Seguindo-se o mesmo procedimento, porém substituindo o metanol por etanol, foi observado formação do acetal **(11)**. Entretanto, a reação tem um tempo total de 55 horas à temperatura ambiente e de três horas sob refluxo. Partindo-se de 0,100 g da lactona **(6)** (0,49 mmol), obteve-se 0,020 g do aldeído (0,140 mmol; 28% de rendimento) e 0,058 g do acetal (0,268 mmol; 54% de rendimento).

Para evitar a formação de acetais, optou-se por utilizar acetonitrila como solvente. Porém, devido à instabilidade do aldeído, o mesmo não foi mais purificado antes de ser utilizado na etapa posterior. Para esta metodologia, o tempo total de reação, partindo-se de 0,144 g da lactona **(6)** (0,70 mmol), foi de duas horas.

Dados do composto (9):

ASPECTO: óleo amarelo palha.

CCD: $R_f = 0,32$ (hexano/acetato de etila 1:2 v/v).

IV (Reflectância, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3429, 2980, 2936, 2362, 2161, 1755, 1719, 1464, 1421, 1389, 1376, 1266, 1251, 1120, 1044, 957, 936, 921, 836.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,38 (s, 3H, H-7); 1,66 (s, 3H, H-6); 2,65 (dd, $J_{3,4}=8,5$, $J_{3',3}=17,7$, 1H, H-3); 3,09 (dd, $J_{3',4}=9,3$, $J_{3,3'}=17,7$, 1H, H-3'); 3,22 (ddd, $J_{4,3}=8,5$, $J_{4,3'}=9,3$, $J_{4,8}=1,7$, 1H, H-4); 9,76 (d, $J=1,7$, 1H, H-8).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 24,0 (C-7); 29,2 (C-6); 29,3 (C-3); 56,8 (C-4); 84,0 (C-5); 173,9 (C-2); 197,5 (C-8).

EM, m/z (%): 127 (25), 114 (8); 97 (11); 84 (62); 69 (50); 59 (100); 55 (87).

Dados do composto (10):

ASPECTO: óleo levemente amarelado.

CCD: $R_f = 0,70$ (hexano /acetato de etila 1:2 v/v).

IV (Reflectância, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2977, 2938, 2834, 2158, 1976, 1765, 1445, 1422, 1385, 1372, 1273, 1256, 1225, 1186, 1119, 1069, 1052, 1011, 953, 936, 920, 837.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,30 (s, 3H, H-6); 1,46 (s, 3H, H-7); 2,46 - 2,63 (m, 3H, H-3 e H-4); 3,30 (s, 3H, H-9); 3,34 (s, 3H, H-10); 4,35 (d, $J=9$, 1H, H-8).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 22,4 (C-6); 28,9 (C-7); 31,8 (C-3); 46,9 (C-4); 52,5 (C-10); 54,1 (C-9); 85,5 (C-5); 103,9 (C-8); 175,0 (C-2).

EM, m/z (%): 173 (0,1), 157 (1), 141 (2), 131 (2), 113 (1), 99 (4), 75 (100), 71 (66), 55 (9), 47 (21), 43 (43), 41 (38).

Dados do composto (11):

ASPECTO: óleo levemente amarelado.

CCD: $R_f = 0,88$ (hexano/acetato de etila 1:2 v/v).

IV (Reflectância, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2976, 2932, 2882, 2159, 1976, 1767, 1445, 1422, 1385, 1372, 1270, 1254, 1225, 1186, 1119, 1069, 1052, 1011, 953, 936, 837, 796.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,18 (dd, J=6,9, J=14,1, 6H, H-10 e H-12); 1,30 (s, 3H, H-6); 1,47 (s, 3H, H-7); 2,50 - 2,61 (m, 3H, H-3 e H-4); 3,37 - 3,75 (m, 4H, H-9 e H-11); 4,46 - 4,48 (m, 1H, H-8).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 15,3 (C-12); 15,5 (C-10); 22,4 (C-6); 29,0 (C-7); 32,0 (C-3); 47,8 (C-4); 61,3 (C-11); 62,8 (C-9); 85,7 (C-5); 102,4 (C-8); 175,2 (C-2).

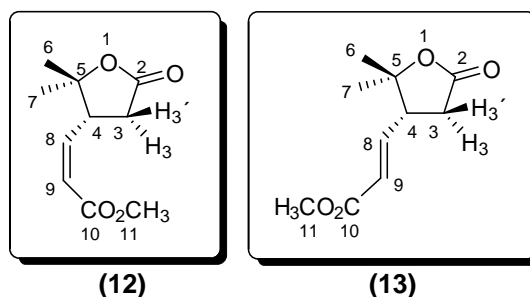
EM, m/z (%): 201 (0,1), 171 (2), 155 (3), 113 (10), 103 (69), 85 (88), 75 (51), 57 (60), 47 (100), 43 (65), 41 (36).

Segunda abordagem sintética – A uma solução do acetal (**10**) (0,190 g; 1,01 mmol) em acetonitrila (5,00 mL) adicionou-se 30% molar de iodo elementar e água (40,0 μL). A mistura resultante foi mantida sob agitação por 144 horas sem que a conversão total do material de partida fosse atingida. O sistema foi, então, colocado em refluxo por duas horas, quando se verificou o término da reação. A mistura reacional foi lavada com solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a 5% (m/v), até que a mesma ficasse incolor, e extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas com Na_2SO_4 e concentradas, obtendo-se 0,060 g de um óleo amarelo. Após purificação em

coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato 1:2 v/v) obteve-se 0,068 g do aldeído **(9)** (0,48 mmol; 47% de rendimento).

A reação com o acetal **(11)** não necessitou da utilização de refluxo, e ocorre mais rapidamente (48h). Partindo-se de 0,805 g de **(11)** (0,373 mmol) obteve-se 0,024 g do aldeído **(9)** (0,169 mmol, 45% de rendimento).

1.2.4.8. (Z)-3-(2,2-Dimetil-5-oxotetraidrofurano-3-il)acrilato de metila **(12)** e (E)-3-(2,2-dimetil-5-oxotetraidrofurano-3-il)acrilato de metila **(13)**



A um balão bitubulado contendo *tert*-butóxido de potássio (0,408 g; 3,60 mmol) sob atmosfera de nitrogênio, agitação e banho de gelo adicionou-se, com auxílio de uma seringa, THF anidro (10,0 mL) e o fosfonoacetato de trimetila a 98% (290 μ L; 1,75 mmol). A mistura foi agitada por 40 minutos, quando então se retirou o banho de gelo e adicionou-se o aldeído **(9)** impuro (0,50 g) diluído em THF (5 mL). Após uma hora e meia, verificou-se o término da reação por meio de CCD. O solvente foi concentrado em evaporador rotatório e o resíduo diluído em água (5,00 mL) e extraído com éter dietílico e acetato de etila (3 x 10 e 1 x 10 mL, respectivamente). As fases orgânicas foram reunidas, secas com Na₂SO₄ e concentradas, resultando em um óleo amarelo. Após purificação em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 2:1 v/v), os alquenos foram obtidos com 42% de rendimento a partir da lactona **(6)**, sendo 0,038 g do isômero *Z* (0,19 mmol), 0,045 g do isômero *E* (0,23 mmol) e 0,262 g (1,32 mmol) de uma mistura contendo os dois.

Dados do composto **(12)**:

ASPECTO: sólido amarelo palha.

$T_f = 78,9 - 79,8 \text{ } ^\circ\text{C}$

CCD: $R_f = 0,49$ (hexano/acetato de etila 2:1 v/v).

IV (Reflectância, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2980, 2952, 2362, 2166, 1769, 1717, 1650, 1439, 1389, 1376, 1264, 1248, 1209, 1174, 1118, 1076, 993, 978, 956, 934, 920, 899, 830.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,29 (s, 3H, H-7); 1,43 (s, 3H, H-6); 2,43 (dd, $J_{3',4}=9,3$, $J_{3',3}=17,6$, 1H, H-3'); 2,77 (dd, $J_{3,4}=8,4$, $J_{3,3}=17,6$, 1H, H-3); 3,70 (s, 3H, H-11); 4,31 - 4,41 (m, 1H, H-4); 5,94 (dd, $J_{9,4}=0,7$, $J_{9,8}=11,5$, 1H, H-9); 6,06 (dd, $J_{8,4}=10,2$, $J_{8,9}=11,5$, 1H, H-8).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 23,1 (C-7); 27,8 (C-6); 35,8 (C-3); 43,2 (C-4); 51,6 (C-11); 87,0 (C-5); 123,0 (C-9); 144,9 (C-8); 166,2 (C-10) 175,0 (C-2).

EM, m/z (%): 183 (3), 167(1), 151 (6), 139 (4), 140 (43), 123 (17), 112 (31), 111 (31) 109 (13), 108 (43), 97 (31), 95 (10), 82 (38), 81 (73), 79 (16), 69 (11), 67 (10), 59 (12), 53 (80), 43 (100), 41 (34).

Dados do composto (13):

ASPECTO: sólido amarelo palha.

$T_f = 43,8 - 45,0 \text{ } ^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,42$ (hexano/acetato de etila 2:1 v/v).

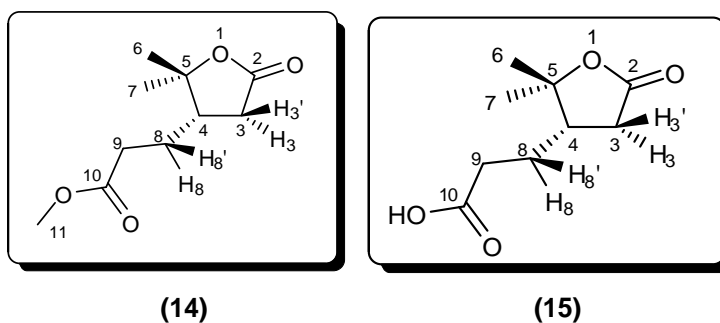
IV (Reflectância, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2956, 2924, 2858, 2362, 2166, 1770, 1721, 1659, 1460, 1437, 1389, 1376, 1278, 1263,1214, 1143, 1126, 1100, 1032, 977, 957, 936, 917, 866, 835.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,25 (s, 3H, H-7); 1,46 (s, 3H, H-6); 2,60 (dd, $J_{3',4}=11,1$, $J_{3',3}=17,4$, 1H, H-3'); 2,68 (dd, $J_{3,4}=8,3$, $J_{3,3'}=17,4$, 1H, H-3); 3,03 (dddd, $J_{4,3'}=11,1$, $J_{4,8}=8,4$, $J_{4,3}=8,3$, $J_{4,9}=1,1$, 1H, H-4); 3,73 (s, 3H, H-11); 5,92 (dd, $J_{9,4}=1,1$, $J_{9,8}=15,6$, 1H, H-9); 6,80 (dd, $J_{8,4}=8,4$, $J_{8,9}=15,6$, 1H, H-8).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 23,0 (C-7); 27,3 (C-6); 34,3 (C-3); 48,7 (C-4); 52,0 (C-11); 86,2 (C-5); 124,4 (C-9); 143,4 (C-8); 166,1 (C-10) 174,4(C-2).

EM, m/z (%): 183 (3), 167(1), 151 (6), 140 (39), 123 (2), 112 (45), 111 (31) 109 (12), 108 (34), 97 (31), 95 (7), 82 (41), 81 (97), 80 (16), 79 (11), 69 (9), 67 (12), 59 (17), 53 (83), 43 (100), 41 (34).

1.2.4.9. 3-(2,2-Dimetil-5-oxotetraidrofuran-3-il)propanoato de metila (14) e Ácido 3-(2,2-dimetil-5-oxotetraidrofuran-3-il)propanóico (15)



Em um balão de duas vias contendo uma solução dos alquenos **(12)** e **(13)** (0,232g; 1,17 mmol) em acetato de etila (100 mL) adicionou-se 0,026 g de Pd/C a 10%. A mistura foi mantida sob agitação e atmosfera de hidrogênio até o término da reação (cinco horas), confirmado por CCD. A mistura reacional foi submetida à purificação por coluna filtrante de sílica (hexano/acetato de etila 1:1 v/v), obtendo-se 0,230g (1,15 mmol; 98% de rendimento) do produto hidrogenado **(14)**.

A formação do ácido **(15)** foi observada filtrando-se a mistura reacional sob vácuo em funil de vidro sinterizado contendo celite e armazenando-se o resíduo resultante sem vácuo.

Dados do composto (14):

ASPECTO: sólido branco.

$T_f = 35,2 - 35,8$ °C

CCD: $R_f = 0,63$ (hexano/acetato de etila 1:1 v/v).

IV (Reflectância, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2977, 2952, 2361, 2160, 1762, 1731, 1389, 1375, 1255, 1196, 1167, 1123, 1096, 1005, 956, 935, 917, 832.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,25 (s, 3H, H-7); 1,43 (s, 3H, H-6); 1,51 – 1,67 (m, 1H, H-8'); 1,75 – 1,90 (m, 1H, H-8); 2,13 – 2,42 (m, 4H, H-9, H-4 e H-3'); 2,55 – 2,64 (m, 1H, H-3), 3,67 (s, 3H, H-11).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 22,0 (C-7); 24,9 (C-8); 27,5 (C-6); 32,3 (C-9); 34,7 (C-3); 45,3 (C-4); 52,0 (C-11); 86,7 (C-5); 173,2 (C-10) 175,3 (C-2).

EM, m/z (%): 185 (7), 182 (6), 153 (15), 151 (6), 125 (7), 124 (7), 114 (41), 97 (9), 83 (15), 82 (46), 81 (12), 74 (13), 72 (16), 69 (16), 67 (13), 59 (35), 55 (100), 54 (33), 53 (14), 43 (91), 41 (59).

Dados do composto (15):

ASPECTO: sólido branco.

$T_f = 90,1 - 90,9$ °C (DALLACKER, 1962 : 101 °C)

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

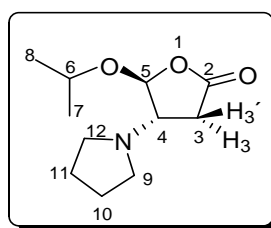
IV (Reflectância, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3540 – 2500 (banda larga), 2978, 2935, 1733, 1709, 1454, 1418, 1391, 1377, 1275, 1209, 1171, 1125, 1097, 986, 957, 936, 919, 833.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,27 (s, 3H, H-7); 1,46 (s, 3H, H-6); 1,54 – 1,71 (m, 1H, H-8'); 1,78 – 1,93 (m, 1H, H-8); 2,18– 2,49 (m, 4H, 4H, H-9, H-4 e H-3'); 2,57 – 2,70 (m, 1H, H-3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 22,0 (C-7); 24,6 (C-8); 27,5 (C-6); 32,7 (C-9); 34,8 (C-3); 45,2 (C-4); 86,9 (C-5); 175,5 (C-2) 178,4(C-10).

EM, m/z (%): 171 (6), 153 (8), 124 (6), 111 (3), 100 (23), 97 (4), 83 (10), 82 (28), 81 (5), 69 (13), 67 (11), 59 (26), 58 (10), 56 (14), 55 (61), 54 (22), 43 (100), 41 (59).

1.2.4.10. 5-Isopropiloxi-4-(pirrolidin-1-il)tetraidrofuran-2-ona (16)



(16)

A uma solução de 0,10 g (0,70 mmol) da 5-isopropiloxifuran-2(5H)-ona (**3**) em 10 mL de diclorometano foram adicionados 57,7 μL (0,70 mmol) de pirrolidina previamente seca com pastilhas de hidróxido de sódio. A mistura reacional foi mantida sob agitação por uma hora e meia, quando se verificou o término da reação (CCD). O solvente foi evaporado e o resíduo resultante submetido à separação em coluna cromatográfica de sílica em hexano/acetato de etila 1:1 v/v, obtendo-se 0,097 g (0,40 mmol; 65% de rendimento) do produto esperado (**16**).

ASPECTO: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,39$ (hexano/acetato de etila 1:1 v/v)

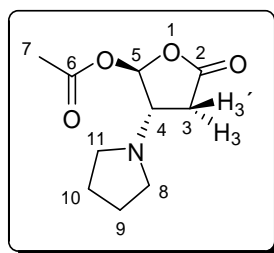
IV (Reflectância, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2977, 2971, 2933, 2801, 2362, 2165, 1783, 1462, 1416, 1372, 1314, 1295, 1158, 1111, 1050, 952, 914, 863, 830.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,16 (d, J=6,2, 3H, H-8); 1,18 (d, J=6,2, 3H, H-7); 1,72 – 1,81 (m, 4H, H-10 e H-11); 2,43 - 2,53 (m, 5H, H-3, H-9 e H-12); 2,71 (dd, $J_{3,4}=7,8$, $J_{3,3}=17,6$, 1H, H-3'); 2,95 (ddd, $J_{4,3}=7,8$, $J_{4,3}=5,9$, $J_{4,5}=3,1$ 1H, H-4); 3,93 (sep, J=6,2,1H, H-6); 5,43 (d, J=3,1, 1H, H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 21,8 (C-8); 23,4 (C-7); 23,4 (C-10 e C-11); 34,1 (C-3); 52,0 (C-9 e C-12); 66,0 (C-4); 72,7 (C-6); 105,7 (C-5); 174,5 (C-2).

EM, m/z (%): 142 (21), 126 (8), 124 (3), 112 (16), 100 (4), 97 (100), 95 (27), 70 (8), 69 (50), 56(14), 55 (15), 54 (12), 44 (6), 43 (24), 42 (22), 41 (38).

1.2.4.11. 5-Acetiloxi-4-(pirrolidin-1-il)tetraidrofurano-2-ona (17)



(17)

A uma solução de 0,124 g (0,87 mmol) da 5-acetiloxifuran-2(5H)-ona (**4**) em 10 mL de diclorometano foram adicionados 144,0 μL (1,75 mmol) de pirrolidina previamente seca com pastilhas de hidróxido de sódio. A mistura reacional foi mantida sob agitação por 15 minutos, quando se verificou o término da reação (CCD). O solvente foi evaporado e o resíduo resultante submetido à coluna cromatográfica em hexano/acetato de etila 1:2 v/v, obtendo-se 0,011 g (0,08 mmol, 6%) do produto esperado (**17**) e 0,69 g de uma mistura contendo duas substâncias: o produto de interesse e um composto com R_f muito próximo ao material de partida.

Tentou-se uma nova separação em coluna, mas o mesmo não ocorreu.

ASPECTO: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,44$ (hexano/acetato de etila 1:2 v/v)

IV (Reflectância, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2985, 2863, 2798, 1796, 1754, 1462, 1422, 1368, 1299, 1221, 1159, 1120, 1078, 1034, 984, 959, 928, 846, 791.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (J/Hz): 1,79 – 1,86 (m, 4H, H-9 e H-10); 2,13 (s, 3H, H-7); 2,53 - 2,68 (m, 5H, H-3, H-11 e H-8); 2,83 (dd, $J_{3',4}=7,3$, $J_{3',3}=17,9$, 1H, H-3'); 3,24 (ddd, $J_{4,3}=7,3$, $J_{4,3}=3,4$, $J_{4,5}=1,8$ 1H, H-4); 6,53 (d, $J=1,8$, 1H, H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 21,1 (C-7); 23,5 (C-9 e C-10); 32,5 (C-3); 51,4 (C-8 e C-11); 64,4 (C-4); 97,0 (C-5); 169,0 (C-6); 174,2 (C-2).

EM, m/z (%): 153 (13), 142 (40), 125 (6), 112 (32), 99 (12), 97 (97), 96 (36), 83(11), 69 (73), 56(21), 55 (33), 54 (31), 44 (31), 43 (100), 42 (54), 41 (62), 40 (41).

1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

1.3.1. Síntese da 5-hidroxifuran-2(5H)-ona (2)

A etapa inicial da rota sintética consistiu na síntese do intermediário chave 5-hidroxifuran-2(5H)-ona (2), cujo esqueleto γ -lactônico foi funcionalizado nas etapas posteriores. Antes de se discutir a síntese em si, é importante comentar um pouco sobre as reações fotoquímicas, uma vez que estas foram utilizadas ao longo do trabalho para obtenção desta e de outras quatro substâncias.

As reações fotoquímicas englobam todas as reações que ocorrem via estado excitado da matéria. Ela abrange a absorção de energia para a formação de um estado eletrônico excitado, bem como os processos de redistribuição dessa energia e as possíveis transformações químicas proporcionadas por esse novo estado (BRASLAVSKY, 2007).

Quando uma molécula, em seu estado fundamental, absorve um fóton e um elétron situado no orbital de mais baixa energia é promovido para um orbital

de mais alta energia, formam-se os estados excitados. Esses estados, que podem ser denominados de singlete e tripleto de acordo com a configuração eletrônica que assumem, apresentam propriedades diferentes e, conseqüentemente, diferentes reatividades. Se durante a promoção do elétron para o orbital de mais alta energia não ocorre inversão do spin eletrônico, forma-se um estado singlete excitado. Havendo a inversão, forma-se um estado tripleto excitado cujos diagramas de níveis de energia estão representados na Figura 3 (ALY, 2010; GILBERT e BAGGOTT, 1991).

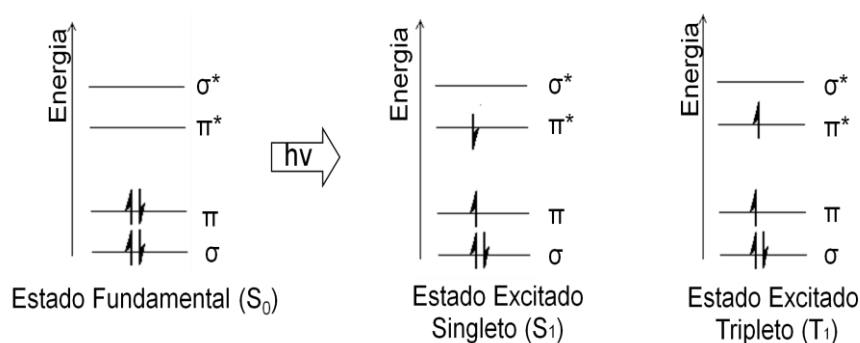


Figura 3. Representação esquemática da excitação eletrônica molecular. Transição $\pi \rightarrow \pi^*$ em alqueno.

Muitas vezes as moléculas dos substratos a serem utilizados nas reações fotoquímicas não atingem diretamente seu estado excitado, necessitando da ação de uma molécula de outra substância, denominada sensibilizador. O sensibilizador absorve energia, atinge o estado simpleto excitado e, através de um cruzamento entre sistemas, passa do seu estado simpleto para o tripleto excitado (Figura 4). Em seguida, transfere esta energia para a molécula do substrato, inicialmente no estado fundamental, fazendo com que esta atinja seu estado tripleto excitado (COYLE, 1991).

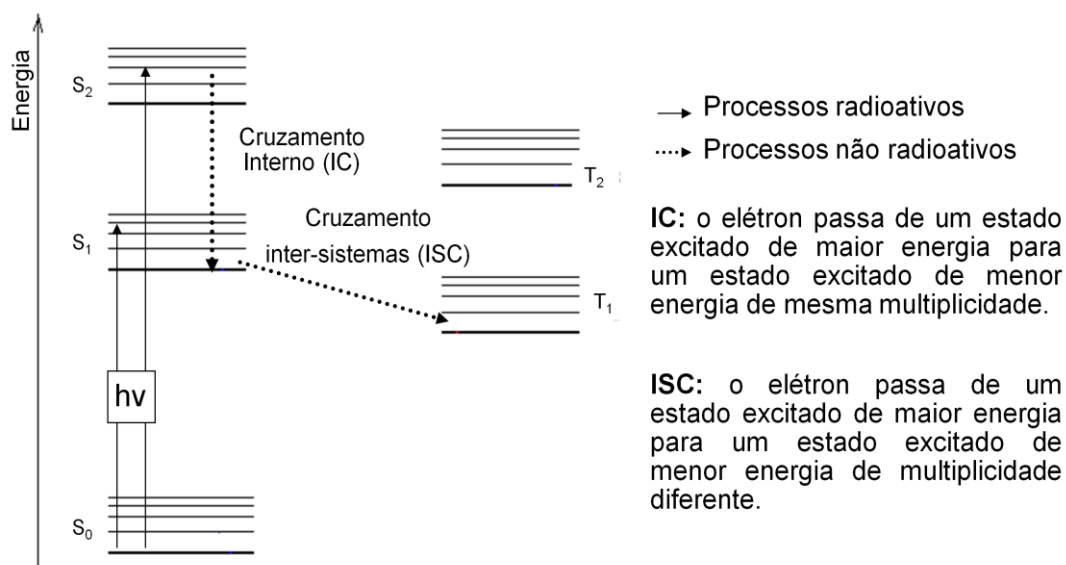
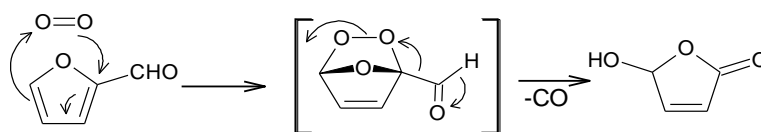


Figura 4. Diagrama de Jablonski.

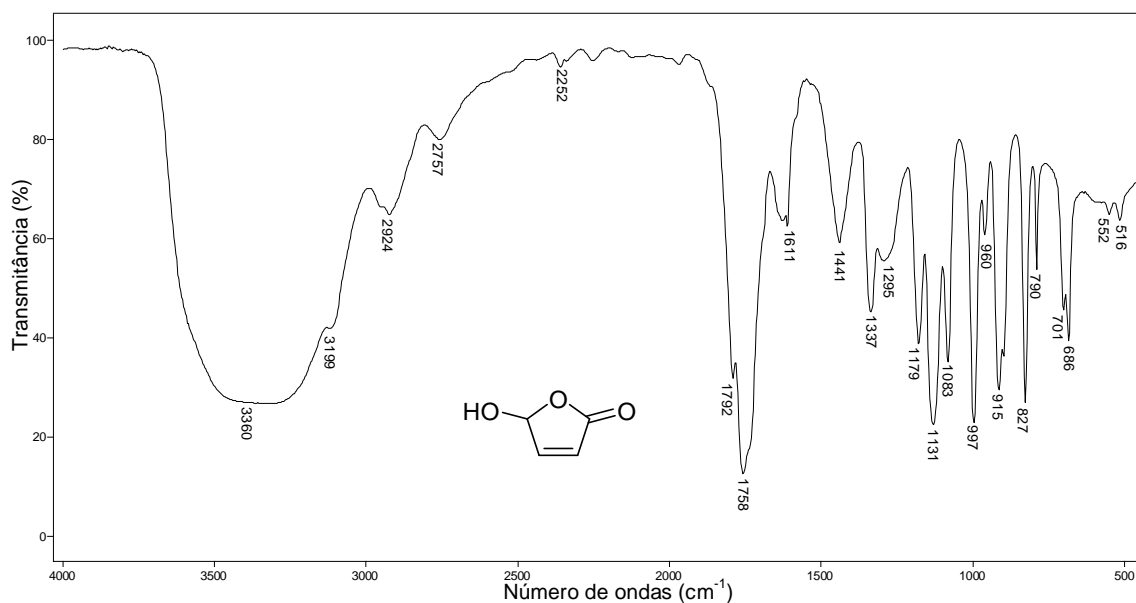
A 5-hidroxifuran-2(5H)-ona (**2**) é produto da oxidação do furfuraldeído (**1**) por uma espécie extremamente reativa, o oxigênio singleto ($^1\text{O}_2$). A reação se inicia com a absorção de energia, advinda de radiação UV, pelo sensibilizador rosa de bengala. Essa energia é então transferida para uma molécula de oxigênio, que por sua vez, atinge seu estado excitado. O mecanismo para a reação de formação do composto (**2**) (Esquema 4) envolve uma adição [2+4] com a formação de um intermediário endoperóxido, seguida de rearranjo com eliminação de uma molécula de monóxido de carbono (LEE *et al.*, 1991).



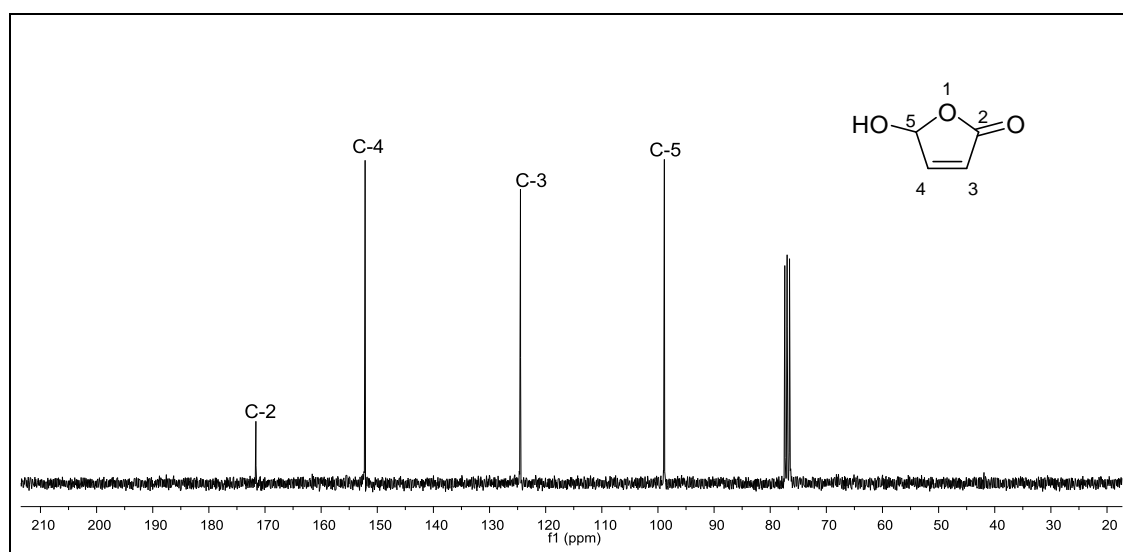
Esquema 4. Proposta mecanística para a formação de 5-hidroxifuran-2(5H)-ona (**2**).

No espectro no infravermelho da lactona (**2**) (Figura 5) observa-se uma banda larga com absorção em 3360 cm^{-1} , típica do estiramento da ligação O-H, e duas bandas em 1792 e 1758 cm^{-1} , referentes ao estiramento da ligação C=O. A presença de duas bandas para apenas um grupo carbonila é resultado da ressonância de Fermi, facilmente observada para lactonas α,β -insaturadas não substituídas na posição α (BARBOSA, 2007). A banda correspondente ao

estiramento da ligação C=C para estas lactonas é de intensidade média a fraca, e pode ser observada em 1611 cm^{-1} .



Por sua vez, o sinal em $\delta 171,6$ observado no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 6) encontra-se em deslocamento típico para grupos carbonila, sendo assim atribuído ao C-2. Na região característica de carbonos sp^2 observa-se a presença de um sinal em $\delta 152,6$ e outro em $124,6$, atribuídos a C-4 e C-3, respectivamente. Devido à desblindagem, proporcionada pelos dois átomos de oxigênio adjacentes, o C-5 foi observado em $\delta 99,4$.



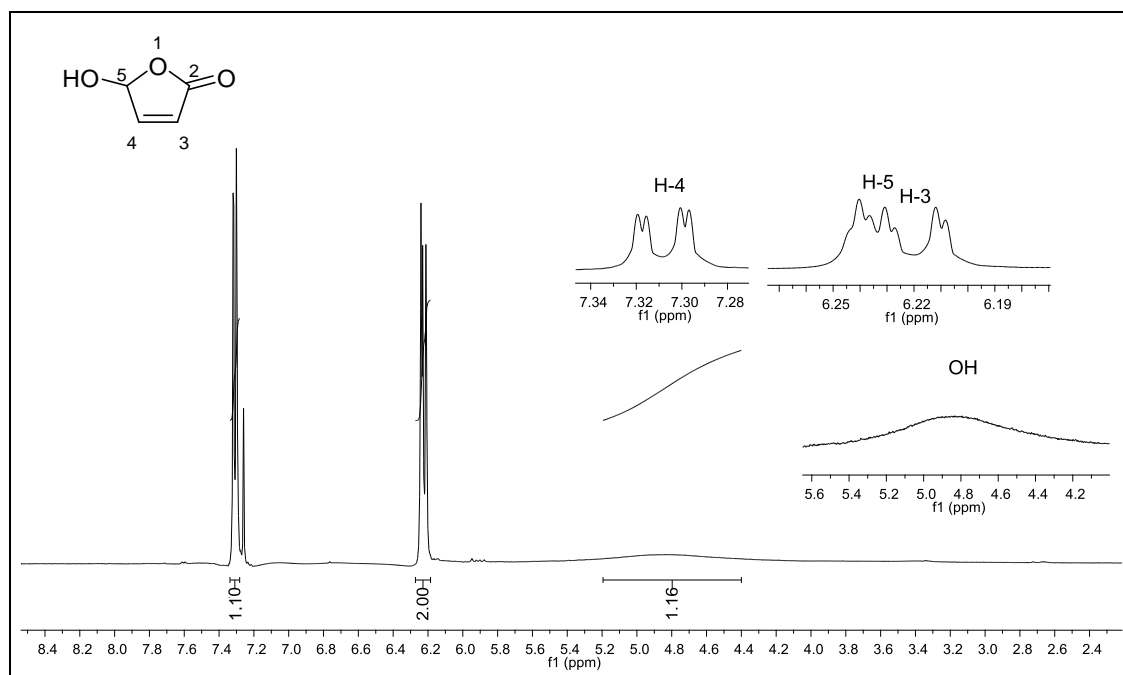
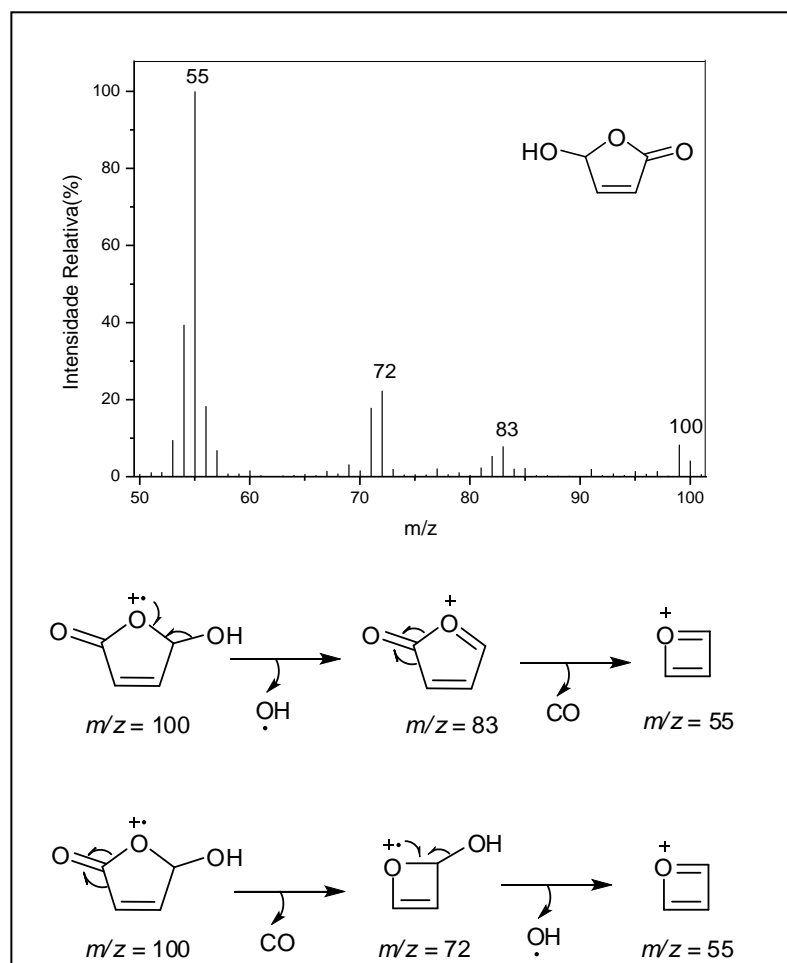


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) da lactona (**2**).

No espectro de RMN de ^1H (Figura 7), o sinal correspondente ao H-4 foi atribuído ao duplo duplete em δ 7,31 devido ao acoplamento com os hidrogênios H-3 ($J_{4,3}=5,7$ Hz) e H-5 ($J_{4,5}=1,2$ Hz). Como esperado, o sinal de H-3 é também um duplo duplete ($J_{3,4}=5,7$ e $J_{3,5}=1,2$ Hz), observado em δ 6,22. É possível notar ainda um multiplete em δ 6,23-6,24, atribuído ao H-5 e um simpleto largo em δ 4,87, característico para hidrogênio de hidroxilas. Os dados de IV e RMN estão de acordo com os descritos na literatura (MORADEI e PAQUETTE, 2003).

A massa molecular do composto pode ser confirmada devido à presença do pico do íon molecular ($m/z=100$) com intensidade de 4% em relação ao pico base ($m/z=55$) no espectro de massas. Como pode ser visto no Esquema 5, o pico base é um cátion oxônio e pode ser obtido de diferentes fragmentações.



Esquema 5. EM e principais processos de fragmentação da lactona **(2)**.

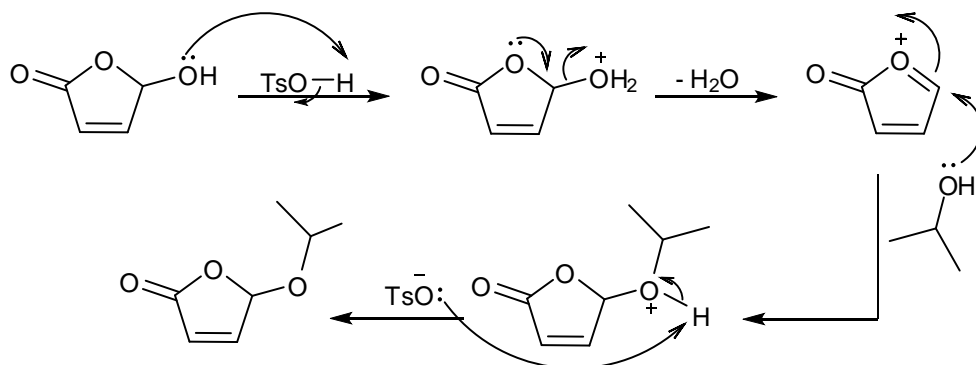
Na segunda etapa da rota sintética, a hidroxila de **(2)** foi convertida em outros grupos funcionais para que adições no carbono β à carbonila pudessem ser realizadas posteriormente.

1.3.2. Síntese de γ -lactonas α,β -insaturadas derivadas de **(2)**

1.3.2.1. Síntese da 5-isopropiloxifuran-2(5H)-ona **(3)**

Como comentado anteriormente, foram realizadas transformações na hidroxila de **(2)** para a síntese de outras três lactonas α,β -insaturadas. A primeira foi obtida introduzindo-se um grupo éter, resultando na 5-isopropiloxifuran-2(5H)-ona **(3)**. A metodologia utilizada foi adaptada da literatura (MORADEI e PAQUETTE, 2003) e consiste numa reação de

desidratação catalisada por ácido *p*-toluenossulfônico, seguida da adição de uma molécula de álcool isopropílico, conforme proposta mecanística mostrada no Esquema 6.



Esquema 6. Proposta mecanística para a formação da lactona (3).

Durante a otimização das condições de reação verificou-se uma dependência entre o rendimento alcançado para o produto final e a quantidade de álcool isopropílico e PTSA utilizados (Tabela 1). Nas primeiras três entradas manteve-se a quantidade de solvente e a proporção substrato/catalisador, mas aumentou-se gradativamente a massa inicial da lactona de partida (2). Nessas condições pode-se perceber um aumento qualitativo (CCD) na formação de subprodutos e uma queda de 35% no rendimento em relação à entrada 1, sugerindo que as reações secundárias ocorreram em velocidades maiores que a reação principal. É importante ressaltar que não foi possível a identificação dos subprodutos porque os mesmos possuíam R_f 's muito próximos, impossibilitando a separação por coluna cromatográfica.

Para verificar a relação com o catalisador, a quantidade de ácido *p*-toluenossulfônico foi diminuída e as demais proporções foram mantidas (entrada 4). Nessas condições foi possível aumentar o rendimento em 45% em relação a entrada 1. Entretanto, não se verificou um aumento no rendimento quando se diminui novamente a proporção catalisador/substrato (entrada 5), e sim uma queda de 15% no mesmo em relação a entrada anterior. Desta forma, pode-se concluir que, apesar de se utilizar quantidades catalíticas do ácido, existe um mínimo requerido para que a reação atinja sua condição ótima.

Tabela 1. Relação entre as condições de reação e o rendimento da lactona (**3**).

Entrada	1	2	3	4	5
SUBSTRATO (mmol)	6,64	10,22	24,80	40,00	40,00
PTSA (mmol)	3,31	5,14	12,40	13,37	10,05
SUBSTRATO : PTSA	2:1	2:1	2:1	3:1	4:1
SOLVENTE (mL)	100	100	100	600	600
RENDIMENTO (%)	42	35	27	61	53

Em relação aos dados espectroscópicos, observa-se no espectro no infravermelho da lactona (**3**) (Figura 8) a ausência da banda intensa em 3660 cm^{-1} , o que indica a ocorrência da reação. A presença das bandas em 2979 , 2936 cm^{-1} e 1111 cm^{-1} evidenciam a adição do grupo isopropóxi, sendo as duas primeiras referentes ao estiramento de $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ e a última referente ao estiramento da ligação C-O-C de éteres.

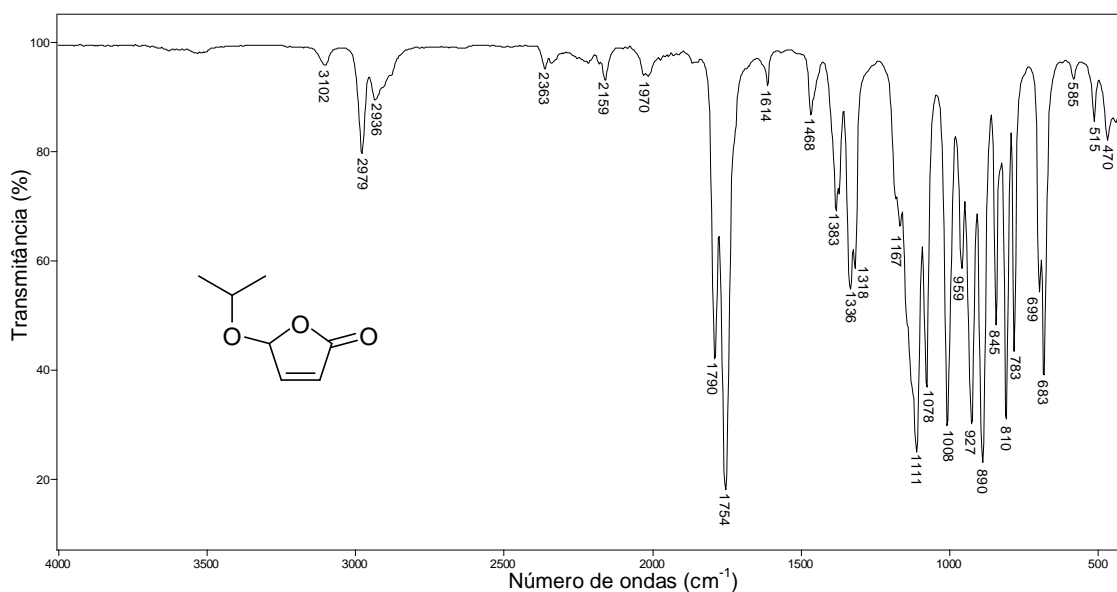


Figura 8. Espectro no IV/Reflectância da lactona (**3**)

A formação do produto pode ser confirmada pela presença de três novos sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 9). O sinal em $\delta 73,8$ foi atribuído ao carbono 6 do grupo isopropóxi e os sinais em $\delta 22,1$ e $23,1$ foram atribuídos, arbitrariamente, as metilas. Os sinais dos demais carbonos possuem deslocamentos muito próximos aos do composto (**2**): o sinal da

carbonila (C-2) foi observado em δ 170,9 e os sinais dos carbonos C-4 e C-3 em δ 151,0 e 124,8, respectivamente.

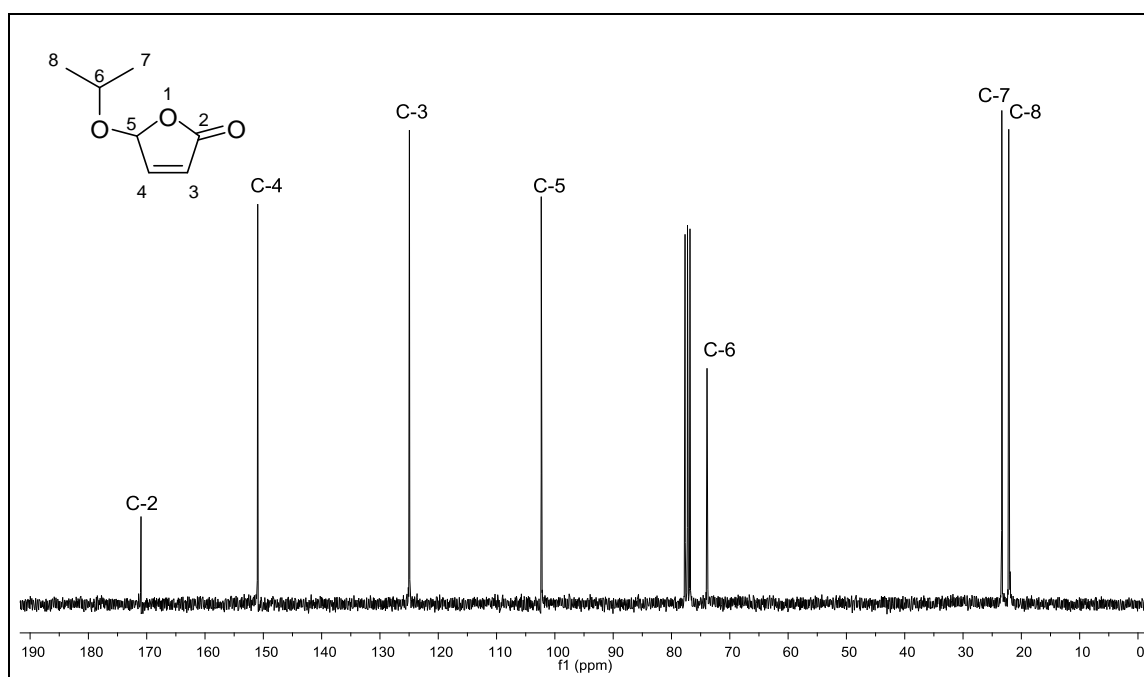


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) da lactona (3).

O espectro de RMN de ^1H (Figura 10) apresenta um septeto em δ 4,08, integrado para ^1H , que foi atribuído ao H-6 pelo acoplamento com os seis hidrogênios metílicos. Por sua vez, os dois dupletos em δ 1,27 e 1,25, integrado para 3 hidrogênios, foram atribuídos aos hidrogênios dos grupos metila, H-7 e H-8, respectivamente. Em comparação ao material de partida, os hidrogênios H-3 e H-4 aparecem com as mesmas multiplicidades e constantes de acoplamento, porém um pouco mais blindados. O H-5 foi atribuído ao duplo duplo ($J=1,2$ Hz) em δ 5,98, decorrente do acoplamento com os hidrogênios H-4 e H-3. Esta maior blindagem em H-3, H-4 e H-5 é resultante do efeito indutivo doador de elétrons do grupo isopropil ligado ao oxigênio.

Não foi possível observar o pico do íon molecular através do espectro de massas (Esquema 7). Entretanto, a massa pode ser confirmada pela presença do pico com $m/z=127$, que ocorre após a perda do fragmento CH_3 de massa igual a 15. O fragmento de $m/z=83$, correspondente ao pico base, é gerado após a perda consecutiva do etanal.

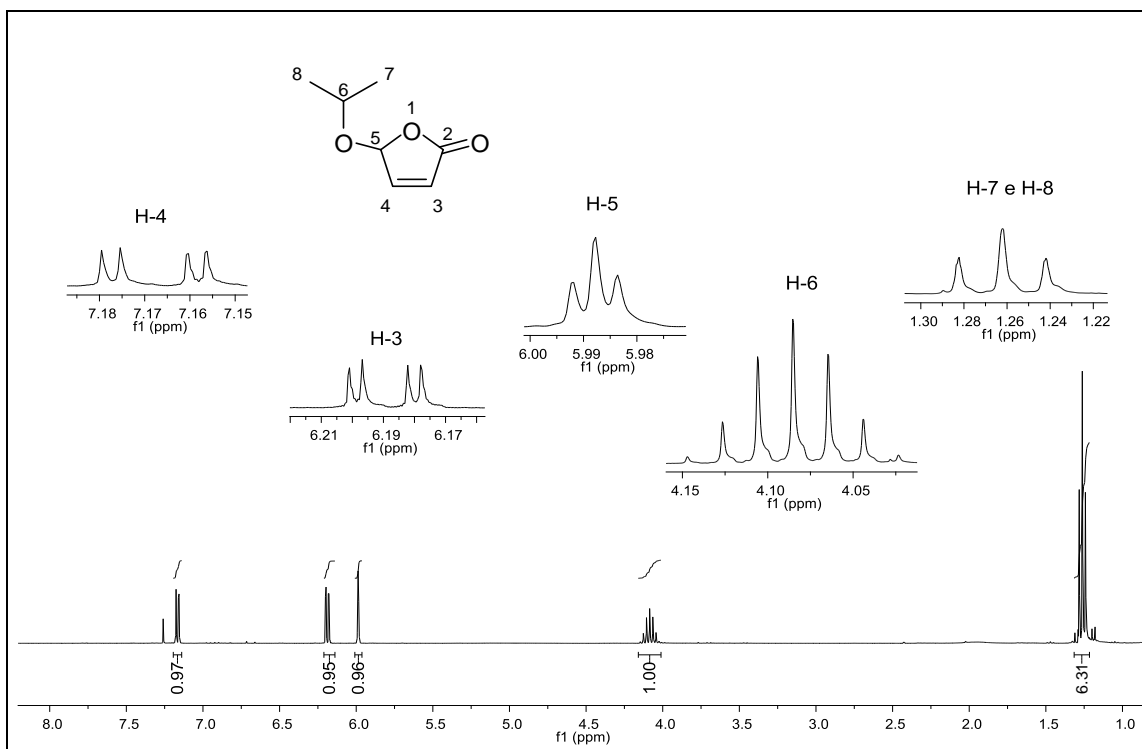
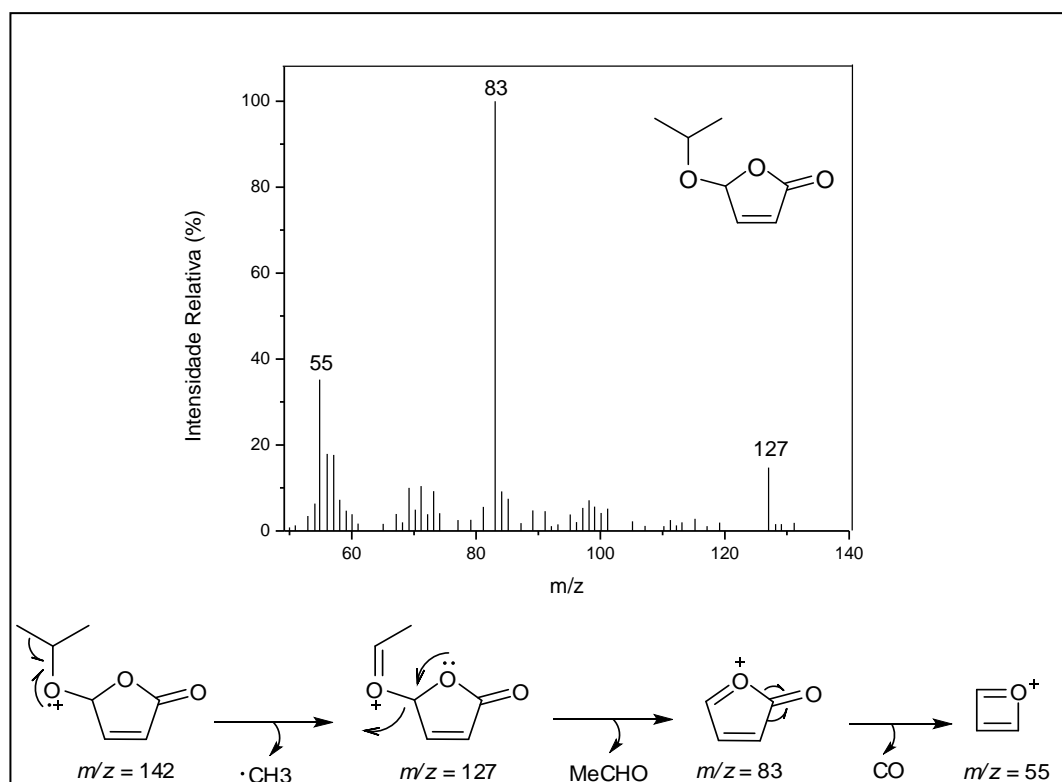


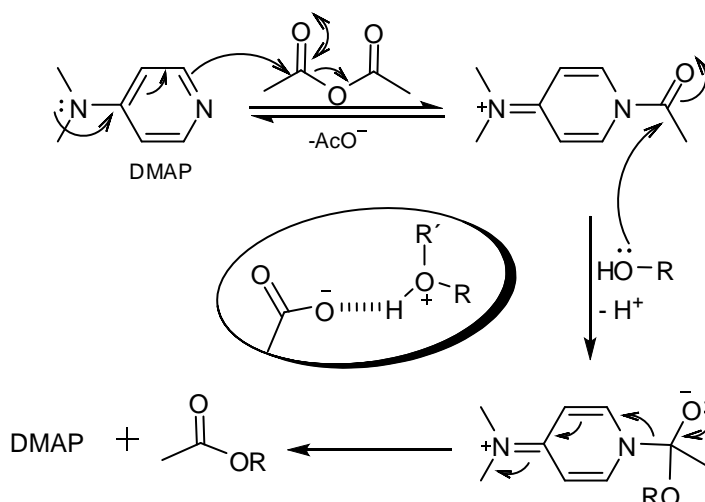
Figura 10. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} 7,25) da lactona (3).



Esquema 7. EM e principais processos de fragmentação da lactona (3).

1.3.2.2. Síntese da 5-acetiloxifuran-2(5H)-ona (4)

A segunda reação para obtenção de diferentes grupos na posição γ foi a conversão da hidroxila da lactona (2) em um grupo acetiloxi, através da reação de esterificação catalisada por 4-dimetilaminopiridina (DMAP). O mecanismo atualmente aceito para estas reações envolve um pré-equilíbrio existente entre DMAP e anidrido acético, dando origem a um cátion acilpiridínio. A etapa determinante da reação é o ataque do álcool ao doador acila, havendo a regeneração do catalisador. Sugere-se que a desprotonação do álcool seja promovida pelo contra-íon após o ataque do álcool à carbonila do catalisador acetilado (KLEMENC, 2002; XU *et al.*, 2005).



Esquema 8. Proposta mecanística para a formação da 5-acetiloxifuran-2(5H)-ona (4).

No espectro de infravermelho da lactona acetilada (4) (Figura 11), as principais mudanças a serem destacadas são a ausência da banda intensa e larga em 3660 cm^{-1} e a presença de duas bandas em 1788 e 1750 cm^{-1} , referente ao estiramento das carbonilas. Outras três bandas intensas, referentes ao estiramento das ligações C-CO-O, O-C-C e C=O do grupo éster podem ser observadas em 1206 , 1080 e 1788 cm^{-1} , respectivamente.

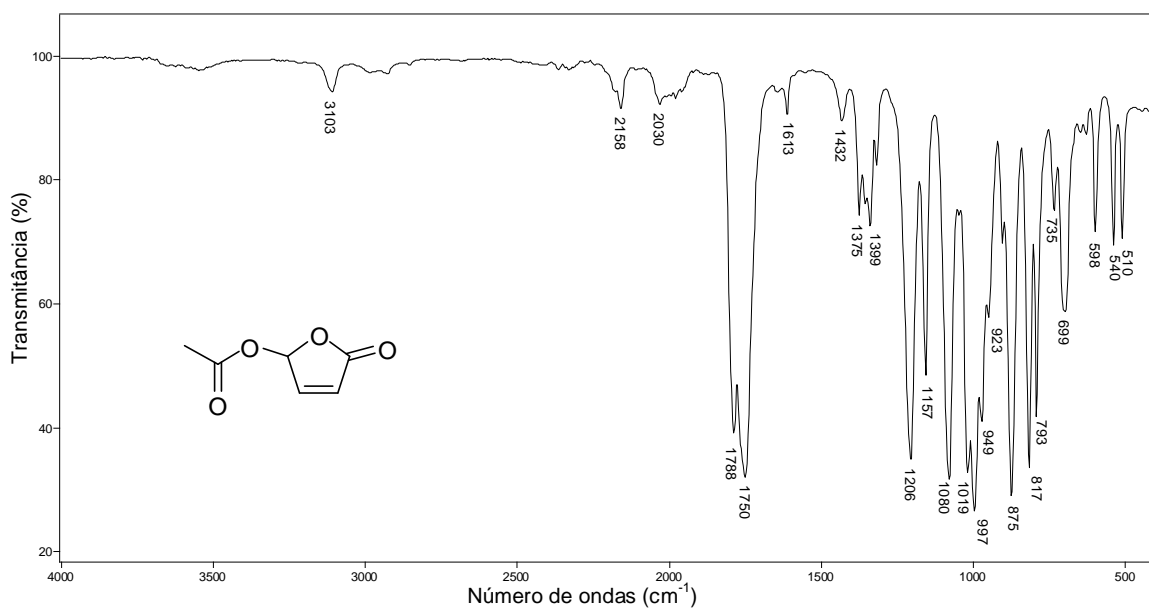


Figura 11. Espectro no IV/Reflectância da lactona (**4**).

Dois novos sinais foram observados no espectro de RMN de ^{13}C do composto (**4**) (Figura 12): um na região característica de carbonilas (δ 169,1) e outro na região de carbonos sp^3 (δ 20,8), atribuídos aos carbonos 6 e 7, respectivamente. Os deslocamentos químicos dos demais átomos de carbono foram muito similares aos do material de partida: δ 169,9, 150,1, 125,3 e 93,9, atribuídos a C-2, C-4, C-3 e C-5, respectivamente.

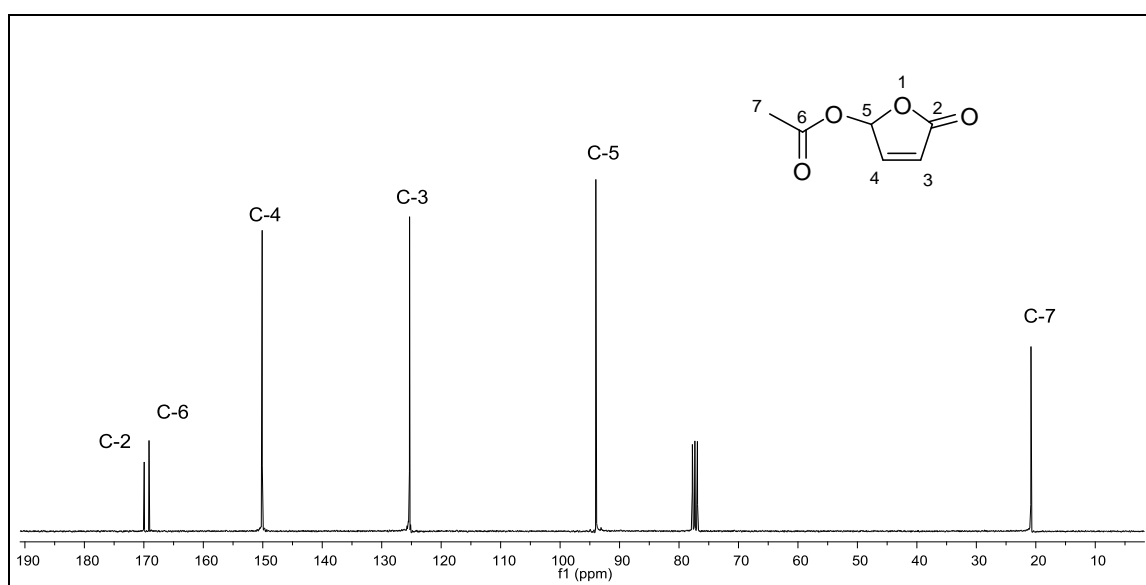


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) da lactona (**4**).

O espectro de RMN de ^1H (Figura 13) da substância (**4**) apresenta um duplo duplete em δ 7,32, integrado para 1H, que foi atribuído a H-4 pelo

acoplamento com os hidrogênios H-3 ($J_{4,3}=5,7$ Hz) e H-5 ($J_{4,5}=1,2$ Hz). Analogamente, o sinal de H-3 foi atribuído ao duplo duplete ($J_{3,4}=1,2$ e $J_{3,5}=5,7$ Hz) em δ 6,27. O sinal referente ao H-5 (duplo duplete, $J=1,2$ Hz) pode ser observado em maiores deslocamentos (δ 6,94) que o mesmo hidrogênio do material de partida devido à desblindagem proporcionada pelo efeito retirador de elétrons do grupo acetilóxi. Por sua vez, o simpleto em δ 2,12, integrado para 3H, foi atribuído aos hidrogênios metílicos H-7.

Como não se observou o pico do íon molecular no espectro de massas da lactona (**4**) (Esquema 9), a massa pode ser confirmada através dos demais picos. As principais fragmentações são geradas após α -clivagem à carbonila do éster. O pico de $m/z = 43$ corresponde ao pico base, e ocorre quando a clivagem resulta na formação do cátion acila. O pico de $m/z = 127$ é resultante da perda de um radical metil. Os demais picos, característicos da fragmentação de butenólídeos, são gerados a partir do pico de $m/z = 127$.

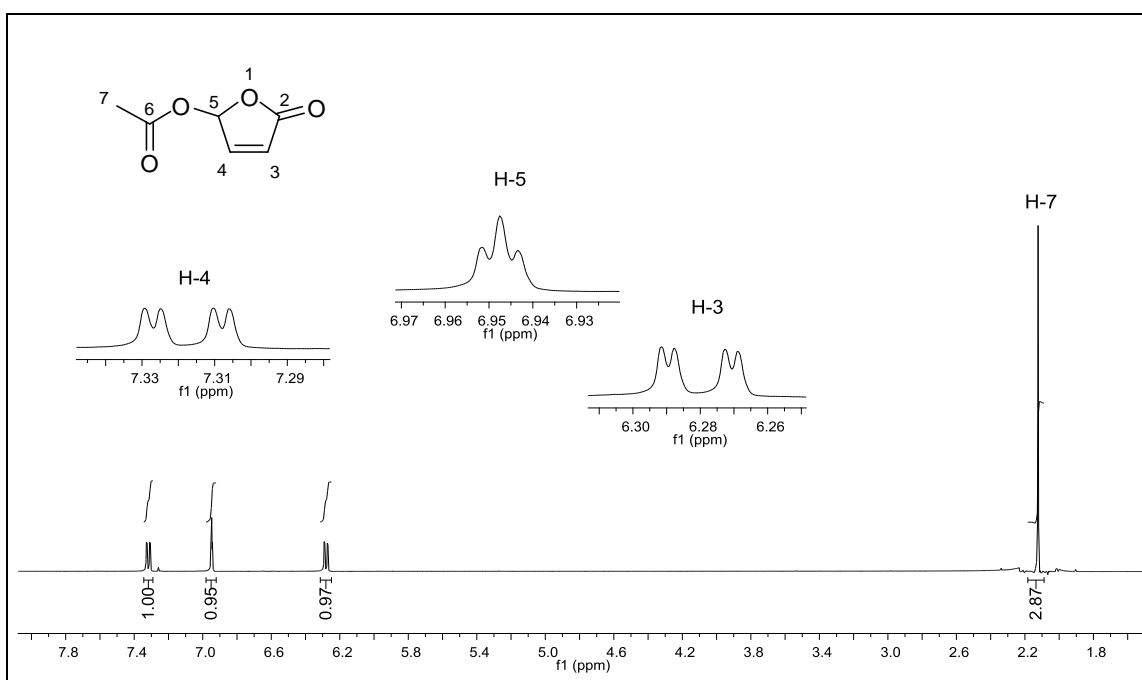
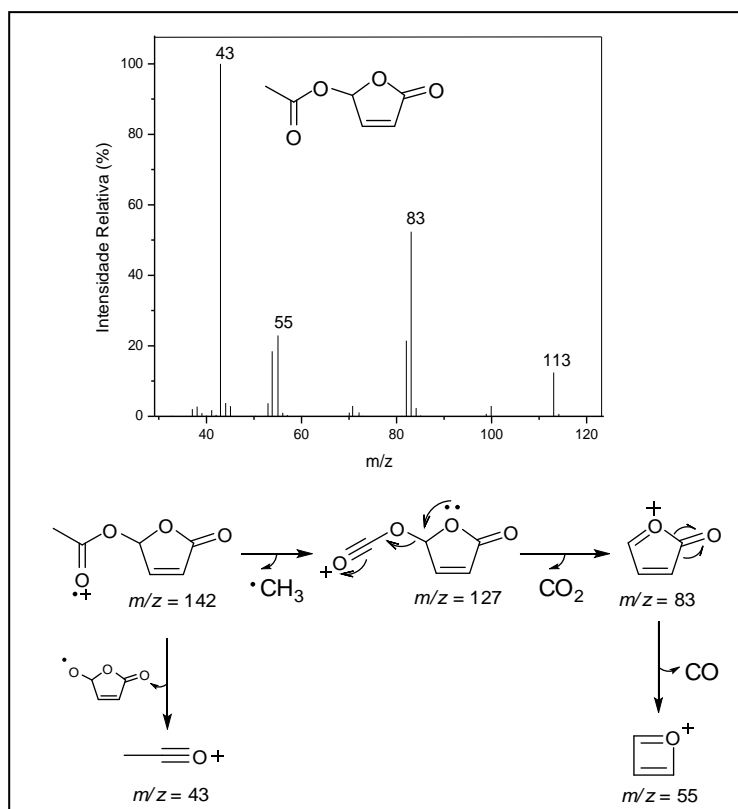


Figura 13. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} 7,25) da lactona (**4**).

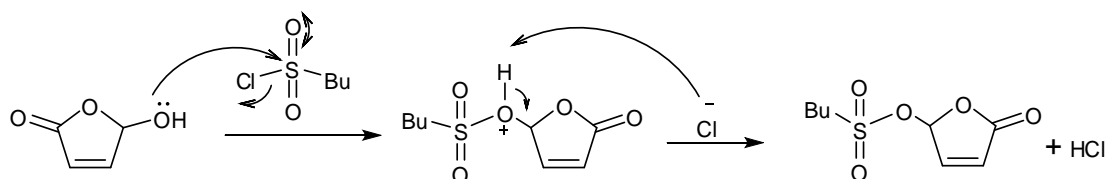


Esquema 9. EM e principais processos de fragmentação da lactona (4).

1.3.2.3. Síntese da 5-butanossulfonilfuran-2(5H)-ona (5)

Objetivando uma diversidade de grupos funcionais na posição 5 das lactonas testou-se uma reação de sulfonilação, a fim de converter a hidroxila de (2) em um substituinte butanossulfonil. A metodologia utilizada foi adaptada de procedimentos descritos na literatura (PARK *et al.*, 2010; YOSHIDA *et al.*, 1999).

A reação se inicia com o ataque nucleofílico da hidroxila ao centro eletrofílico do cloreto de sulfonila, deslocando um íon cloreto. Posteriormente, a trietilamina foi adicionada ao meio para neutralizá-lo, uma vez que há formação de ácido clorídrico decorrente da etapa de desprotonação do oxigênio pelo íon cloreto.



Esquema 10. Proposta mecanística para a formação da lactona (5).

A reação mostrou-se muito lenta, de forma que os resultados verificados após duas horas foram muito parecidos aos obtidos após seis horas (CCD) de agitação. O produto foi isolado antes do término da reação e o rendimento foi calculado desconsiderando a quantidade de material de partida não consumida. Uma vez que 38% do material de partida foram recuperados, o rendimento final foi de 96%.

Mais uma vez, o êxito da reação se evidencia pela presença dos quatro novos sinais de carbono observados no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 14). O sinal em δ 98,3 foi atribuído ao carbono ligado aos dois oxigênios (C-5), por ser o mais desblindado entre os carbonos sp^3 . O sinal em δ 53,1, por sua vez, foi atribuído ao carbono ligado diretamente ao grupo sulfonato (C-6). Os demais carbonos sp^3 foram atribuídos considerando os deslocamentos resultantes do efeito indutivo, sendo os sinais δ 25,3 e 21,5 referentes aos dois CH_2 e o δ 13,6 referente à metila. Dentre os carbonos do esqueleto lactônico, C-3 (δ 125,8) permaneceu em deslocamento próximo ao material de partida e C-2 (δ 168,7) e C-4 (δ 149,0) sofreram uma pequena blindagem.

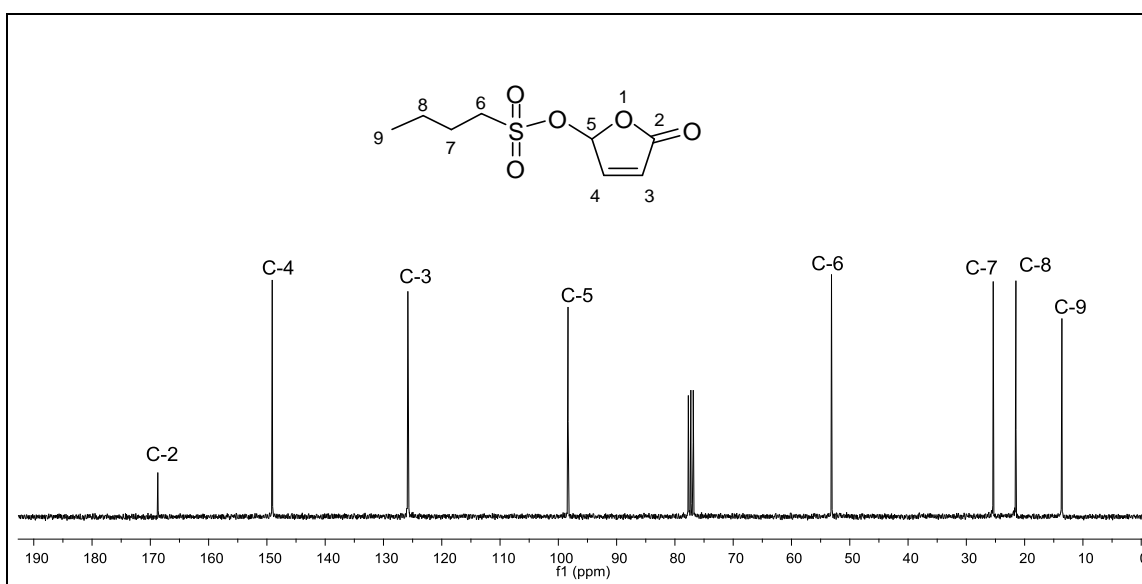


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) da lactona (5).

No espectro de RMN de ^1H da substância (5) (Figura 15), observa-se que os hidrogênios do grupo metila acoplam com os hidrogênios vicinais H-8, resultando em um tripleto ($J=7,8$ Hz) em δ 0,96. Em concordância, o sinal de H-8 é um sexteto com igual constante de acoplamento em δ 1,48. Os hidrogênios

ligados ao carbono 7 foram atribuídos ao multipeto em δ 1,72 - 1,96 e os ligados ao carbono 6 foram atribuídos ao tripleto ($J=7,8$ Hz) em δ 3,22. Por sua vez, os hidrogênios do esqueleto cíclico são atribuídos aos sinais mais desblindados sendo o duplo dupeto em δ 7,36 ($J_{4,3}=5,7$ e $J_{4,5}=1,2$ Hz) referente a H-4, o duplo dupeto em δ 6,70 ($J_{3,4}=1,2$ e $J_{3,5}=5,7$ Hz) referente a H-3 e o duplo dupeto em δ 6,37 ($J=1,2$ Hz) referente a H-5.

Apesar de o rendimento ter sido apreciável e os espectros de RMN serem condizentes com a estrutura da molécula esperada como produto, o espectro no infravermelho (Figura 16) apresentou uma banda larga em 3358 cm^{-1} , típica para o estiramento de ligação O-H, inexistente na molécula. A banda aguda e intensa em 1129 cm^{-1} é atribuída ao estiramento simétrico da ligação SO_2 de sulfonatos.

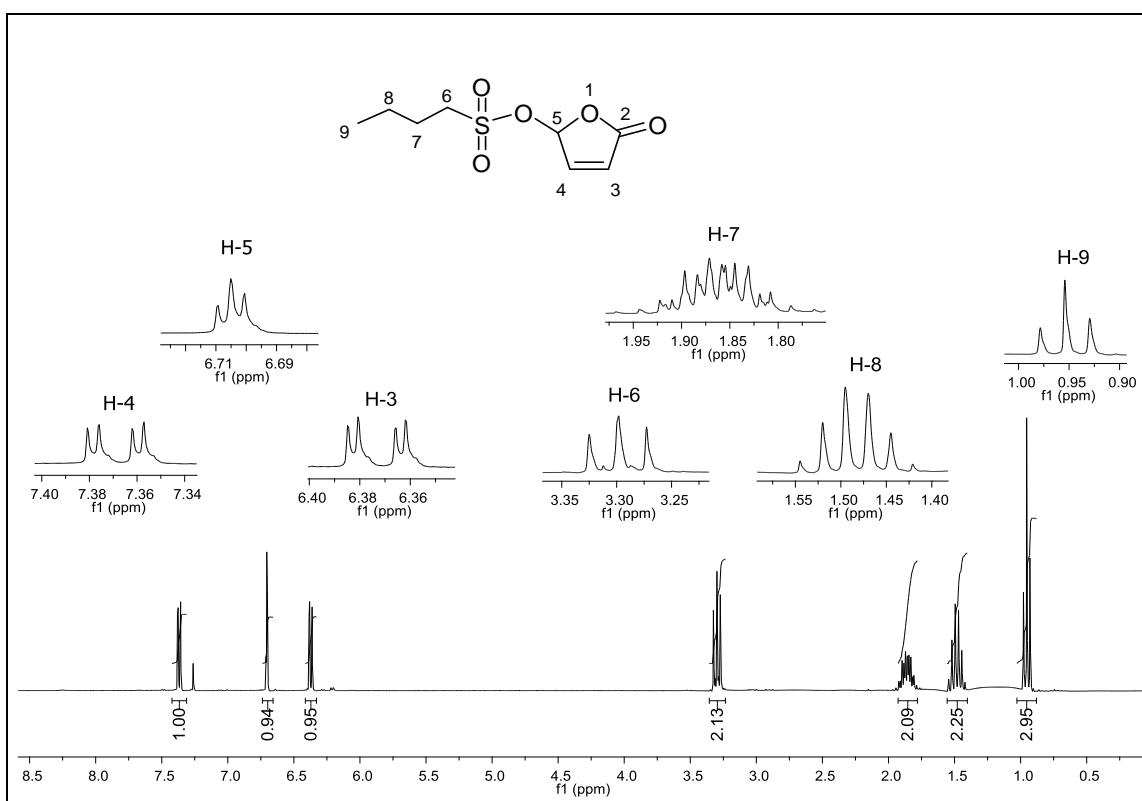


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) da lactona (5).

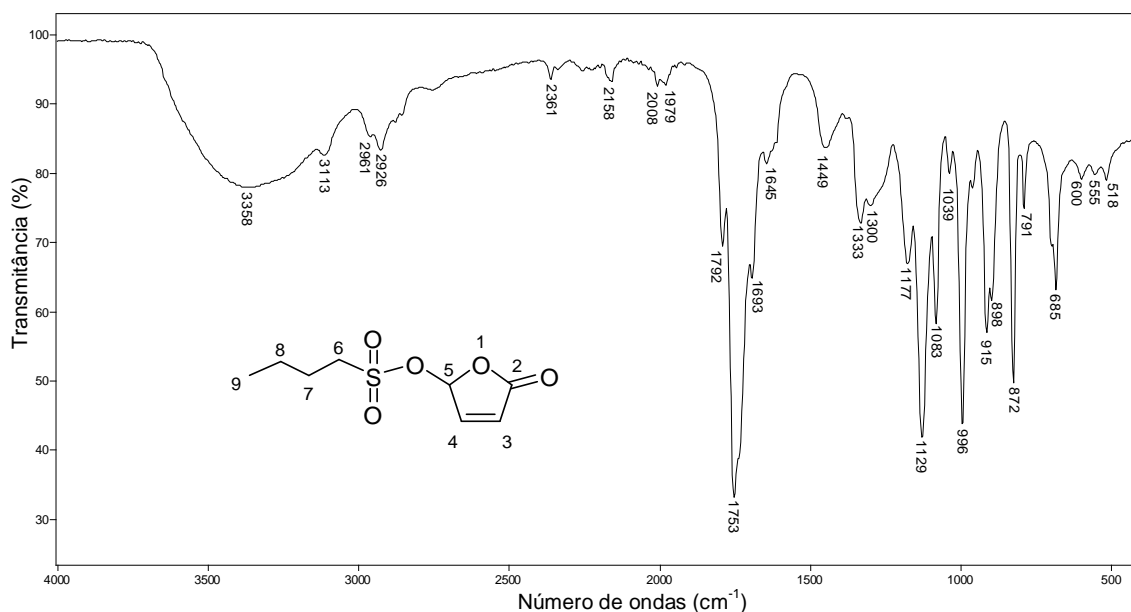


Figura 16. Espectro no IV/Reflectância da lactona (**5**).

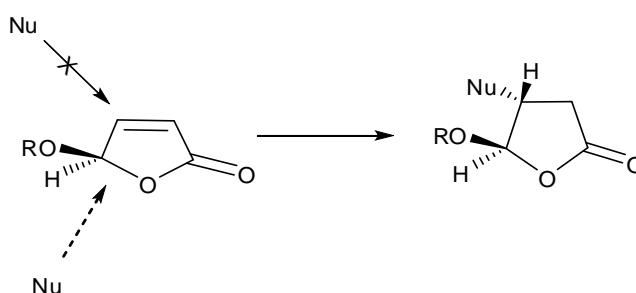
Desconsiderando a hipótese de que a amostra poderia conter água fez-se uma verificação por CCD, onde foram observadas diversas manchas após revelação. Devido à presença de diferentes produtos concluiu-se que a amostra havia sofrido decomposição, e a banda de ν O-H já seria um indício. A decomposição pode ser explicada pelo fato de os sulfonatos serem bons grupos abandonadores, o que torna o substrato susceptível ao ataque de nucleófilos como a água. É importante ressaltar que o espectro no infravermelho foi realizado alguns dias após o espectro de RMN e devido a decomposição, o composto não foi caracterizado por espectrometria de massas.

1.3.3. Síntese de γ -lactonas saturadas

Tendo-se obtido diferentes lactonas α,β -insaturadas via transformações químicas realizadas no grupo hidroxila de (**2**), a próxima etapa do trabalho consistiu na obtenção de lactonas saturadas a partir de reações de adição a dupla ligação seguida de outras transformações.

Diversas reações de adição-1,4 em lactonas α,β -insaturadas são descritas na literatura (OVEREN, 1996). Na maioria das vezes, o ataque nucleofílico resulta numa adição estereoseletiva, observando-se apenas a formação do produto *trans* 4,5-disubstituído. Devido à rigidez e planaridade do

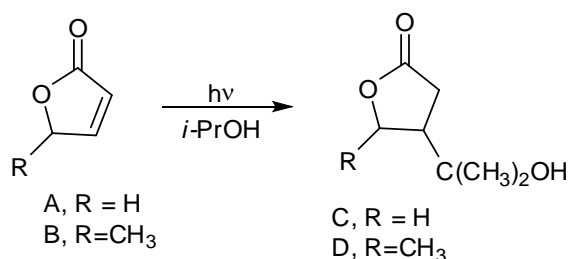
anel, substituintes ligados ao carbono γ podem exercer um impedimento estérico em uma das faces da ligação π , obrigando o nucleófilo a se aproximar da dupla ligação pela face oposta (FERINGA *et al.*, 1992). O fato de as reações de adição ser altamente esterosseletiva não implicou na formação de compostos enantiomericamente puros, uma vez que as lactonas insaturadas foram obtidas em sua forma racêmica. Entretanto, para facilitar a escrita, os compostos que foram obtidos a partir de reações de adição serão representados por apenas um enantiômero.



Esquema 11. Seletividade na adição-1,4 de nucleófilos à furanonas.

1.3.3.1. Adição fotoquímica de alcoóis

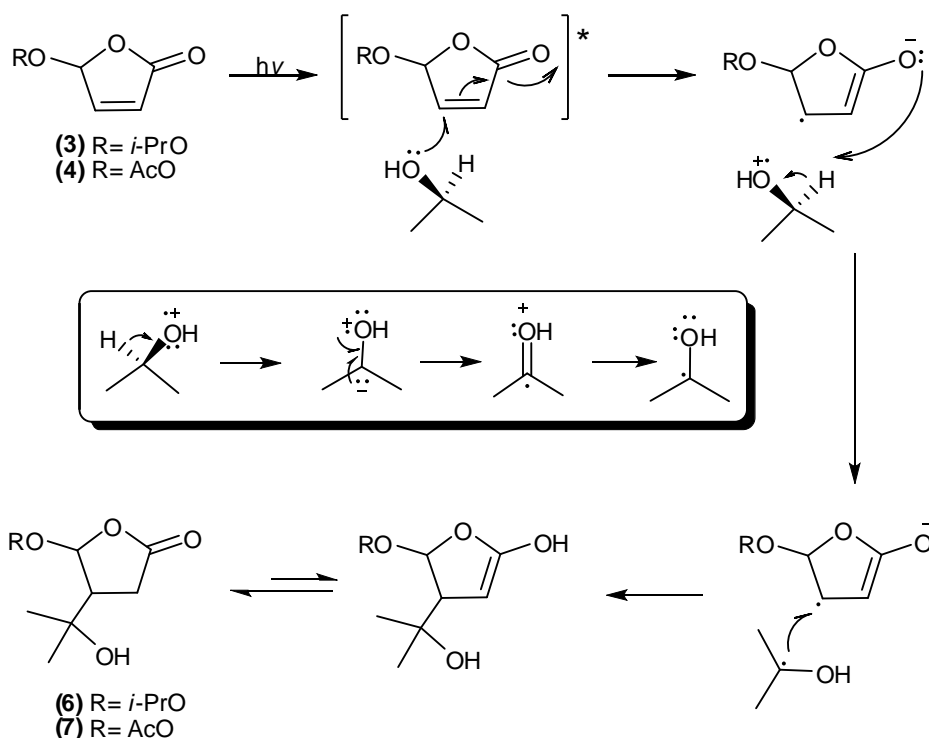
Em 1974, Ohga e Matsuo adicionaram álcool isopropílico ao carbono β da furan-2(5*H*)-ona através de reação fotoquímica utilizando lâmpadas de baixa pressão (Esquema 12). Esta mesma metodologia foi seguida para a obtenção dos compostos 4-(1'-Hidroxi-1'-metiletil)-5-isopropiloxitetraidrofuran-2-ona (**6**) e 4-(1'-Hidroxi-1'-metiletil)-5-acetiloxitetraidrofuran-2-ona (**7**).



Esquema 12. Reações realizadas por Ohga e Matsuo.

Primeiramente, a lactona passa para seu estado excitado após absorver um fóton da luz UV irradiada. Em seguida, o alqueno atua como receptor e o

álcool como doador de elétron, formando-se um ânion e um cátion radical, respectivamente. Ocorre então a transferência de um próton do cátion radical para a lactona e o radical resultante é adicionado, formando o produto em sua forma enólica, que se converte para a forma ceto mais estável (MANN e WEYMOUTH-WILSON, 1994) (Esquema 13).



Esquema 13. Proposta mecanística para a adição fotoquímica de álcool isopropílico às lactonas (3) e (4) para obtenção das lactonas (6) e (7).

No espectro no IV do composto (6) (Figura 17) observa-se uma banda larga de estiramento de ligação OH, com absorção em 3452 cm^{-1} . As bandas atribuídas ao estiramento $C_{sp^3}\text{-H}$ tornaram-se mais intensas, e absorvem em 2975 e 2935 cm^{-1} . Em relação ao material de partida (3), a banda referente à carbonila (1763 cm^{-1}) deslocou-se ligeiramente para maiores comprimentos de onda devido ao fortalecimento da ligação $C=O$, uma vez que com a perda da dupla ligação não há mais possibilidade de conjugação (BARBOSA, 2007).

Já a lactona (7), além de apresentar todas as bandas em comprimentos próximos às mencionadas acima, seu espectro no infravermelho (Figura 18) apresentou ainda uma segunda banda de estiramento $C=O$ em 1782 cm^{-1} , referente à carbonila do éster.

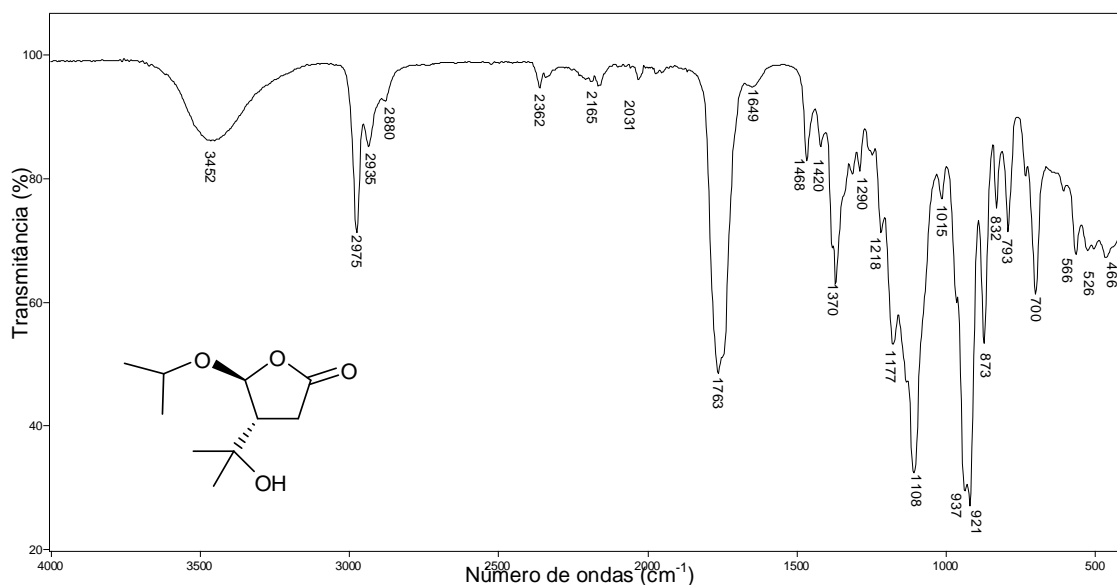


Figura 17. Espectro no IV/Reflectância da lactona (6).

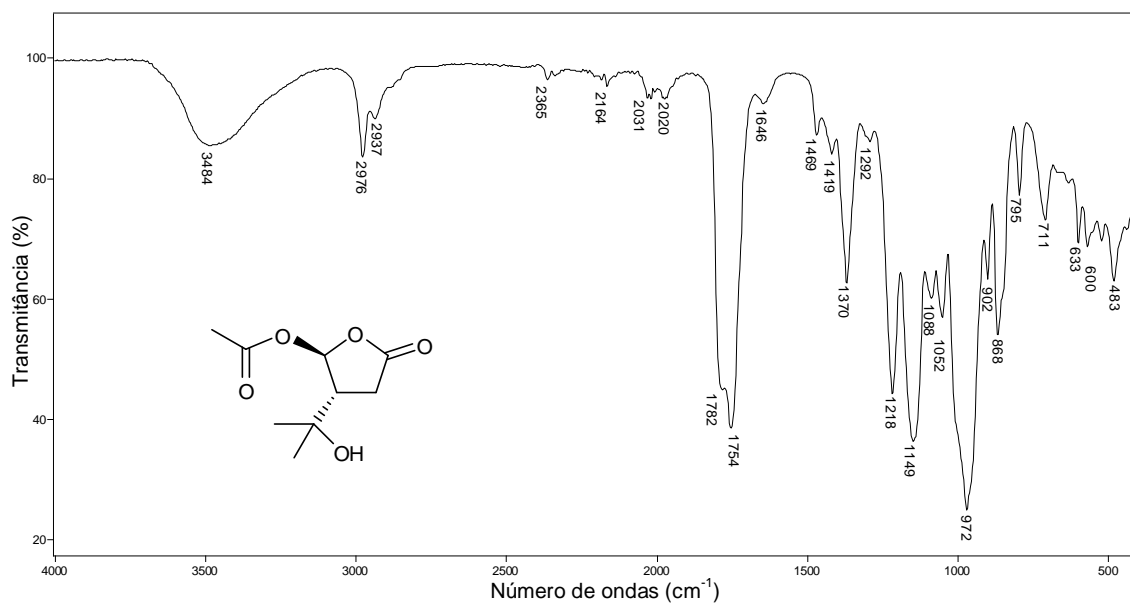


Figura 18. Espectro no IV/Reflectância da lactona (7).

A Figura 19 mostra o espectro de RMN de ^{13}C da substância (6), onde se observa que os sinais referentes aos carbonos 3 e 4 foram observados em δ 30,2 e 52,2 respectivamente, e não mais em δ 151,0 e 124,8 como observado para a substância (3). Como no material de partida, observa-se o sinal das metilas 7 e 8 em deslocamentos muito próximos. Os sinais em δ 28,2 e 28,3 são referentes às metilas oriundas do álcool isopropílico adicionado. Em comparação com a lactona de partida, o sinal do C-2 sofre uma desblindagem devido a perda da conjugação, sendo então atribuído ao sinal em δ 176. Por sua vez, o carbono quaternário (C-9) foi atribuído ao sinal em δ 70,1.

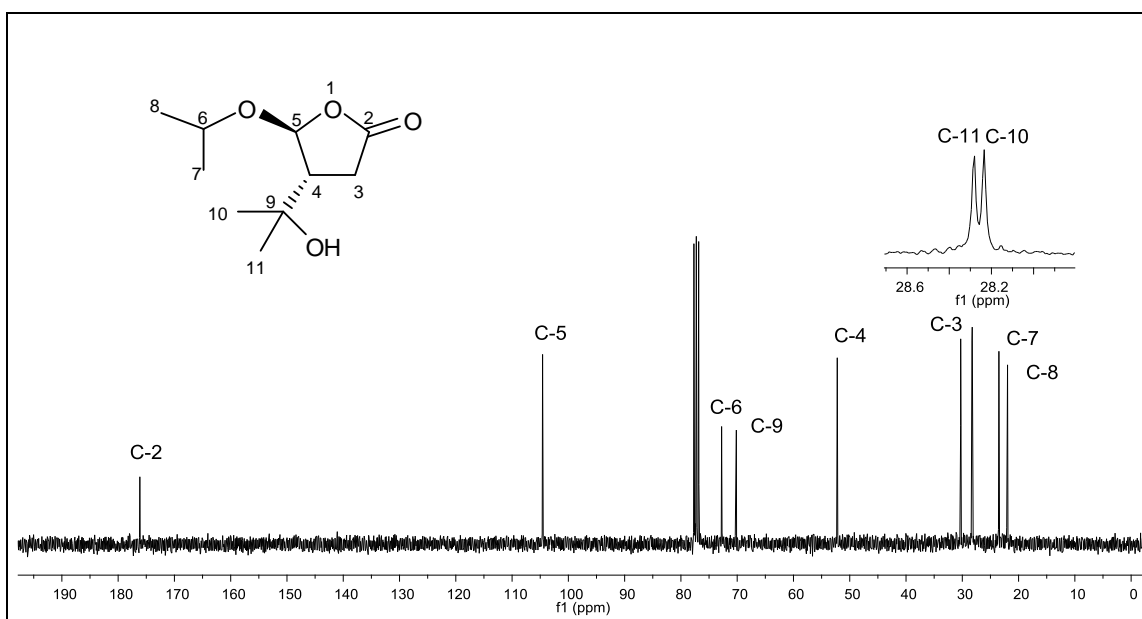


Figura 19. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} 77,00) da lactona (6).

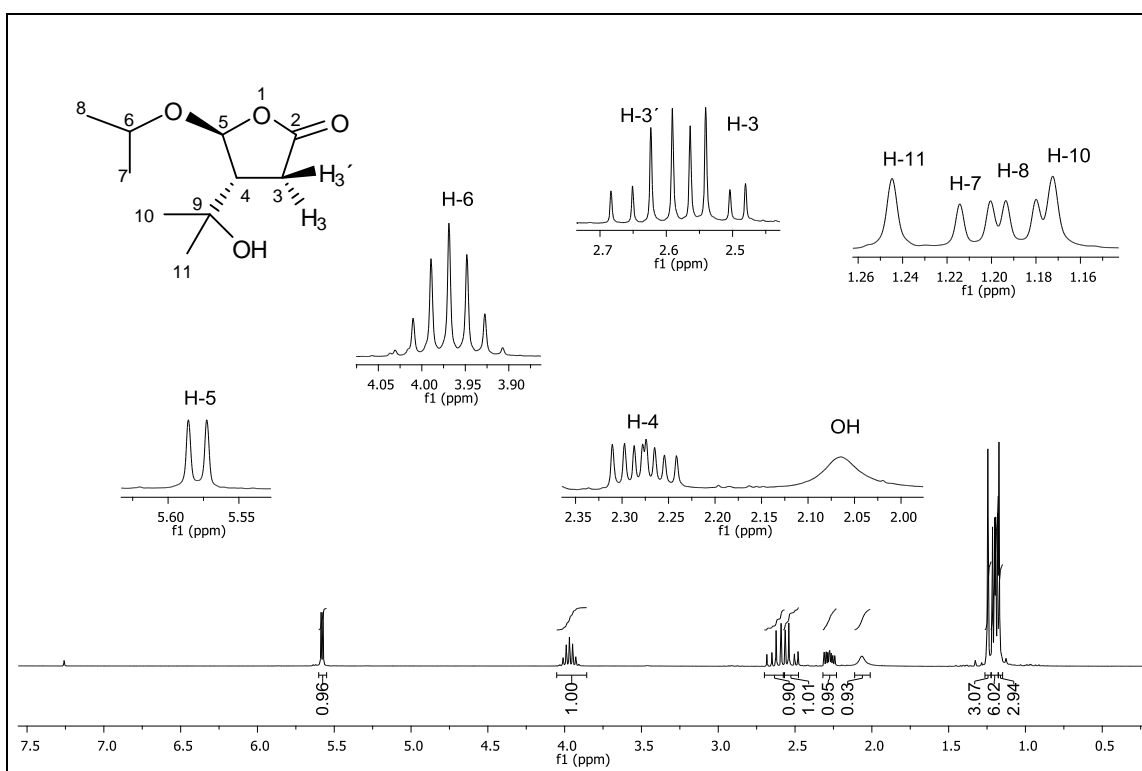


Figura 20. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} 7,25) da lactona (6).

No espectro de RMN de ¹H da lactona (6) em CDCl₃ (Figura 20) os sinais mais importantes que evidenciaram sua formação foram um simpleto largo em δ 2,05 atribuído ao hidrogênio da hidroxila e dois simpletos em δ 1,17 e 1,25, ambos integrados para 6 hidrogênios, referentes ao hidrogênios

metálicos do grupo isopropila adicionado. Os duplos dupletos em δ 2,52 ($J=6,9$, $J=18,0$) e δ 2,63 ($J=9,8$, $J=18,0$) indicam que os hidrogênios geminais H-3 e H-3' são não equivalentes e, através das constantes de acoplamento com o hidrogênio vicinal H-4 ($J_{4,3}=9,8$ Hz, $J_{4,3}=6,9$ Hz), puderam ser devidamente atribuídos (HOFFMANN, 1994). Como na lactona (3), o H-6 foi atribuído ao septeto em δ 3,97, resultante do acoplamento com as metilas do grupo isopropóxi. É importante ressaltar que as atribuições das metilas foram aleatórias, uma vez que não foi possível distingui-las através dos experimentos realizados.

O mesmo pode ser observado para a lactona (7). Em seu espectro de RMN de ^{13}C (Figura 21), os carbonos 3 e 4 foram observados em δ 29,2 e 50,7 respectivamente. Da mesma maneira notam-se, além do sinal da metila 7 (δ 21,0), dois sinais quase sobrepostos na região de carbonos sp^3 , referente as novas metilas (δ 27,3 e δ 27,1). Foram observados também dois sinais na região de carbonilas, um referente à carbonila do acetilóxi (δ 169,5) e outro referente à carbonila do anel (δ 175,8) que, como na lactona (6), se desloca para maiores deslocamentos. O carbono quaternário (C-8) foi atribuído ao sinal em δ 69,7.

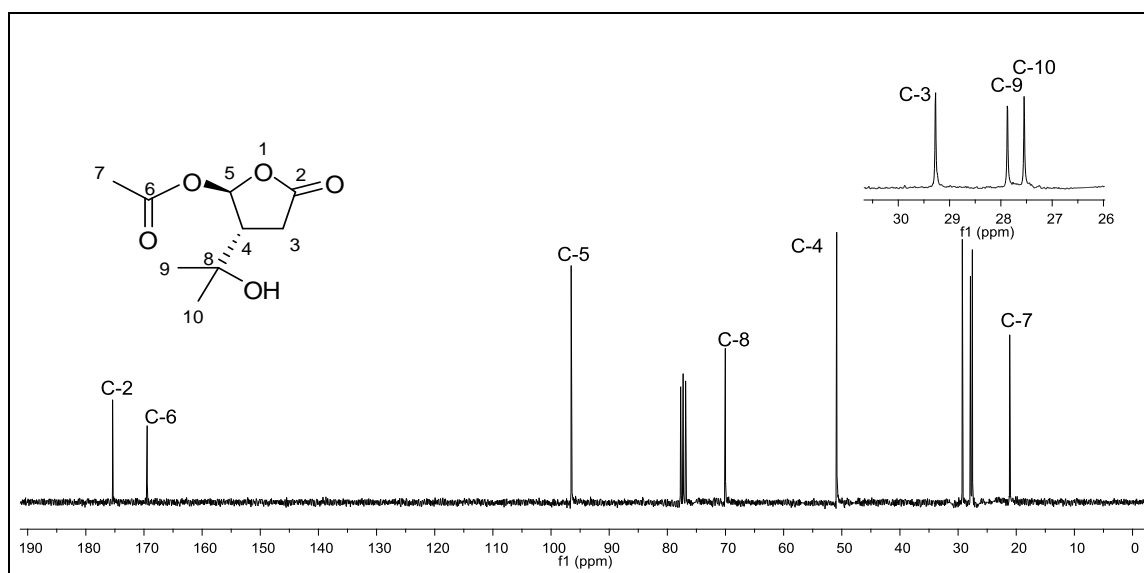


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) da lactona (7).

No espectro de RMN de ^1H da lactona (7) (Figura 22) destacam-se os mesmos sinais: um simpleto largo em δ 5,07 e dois simpletos em δ 1,09 e 1,13, atribuídos a hidroxila e aos átomos de carbono 9 e 10. O simpleto em δ 2,00 é

atribuído a metila α -carbonílica 7. Os hidrogênios H-3' e H-3 foram atribuídos aos duplos dupletos em δ 2,63 ($J_{3',4}=9,6$, $J_{3',3}=18,3$) e 2,48 ($J_{3,4}=5,1$, $J_{3,3'}=18,3$), respectivamente. O duplo duplete duplo em δ 2,37 foi atribuído ao H-4 pelo acoplamento com os hidrogênios H-3' ($J=9,6$ Hz), H-3 ($J=5,1$ Hz) e H-5 ($J=2,6$ Hz). O H-5, por sua vez, aparece como um duplete em δ 6,46.

A confirmação da estereoquímica relativa da molécula e a atribuição das metilas H-9 e H-10 foram possíveis a partir de resultados observados no experimento NOE (Figura 23). Ao irradiar o sinal em δ 6,46 (H-5) notou-se um incremento NOE de 10% no sinal em δ 1,13 e de 8% no sinal em δ 1,09, sendo então atribuídos a H-10 e H-9, respectivamente. Foram observados também incrementos de 4% no sinal de H-4 e de 1% no sinal da metila α -carbonílica.

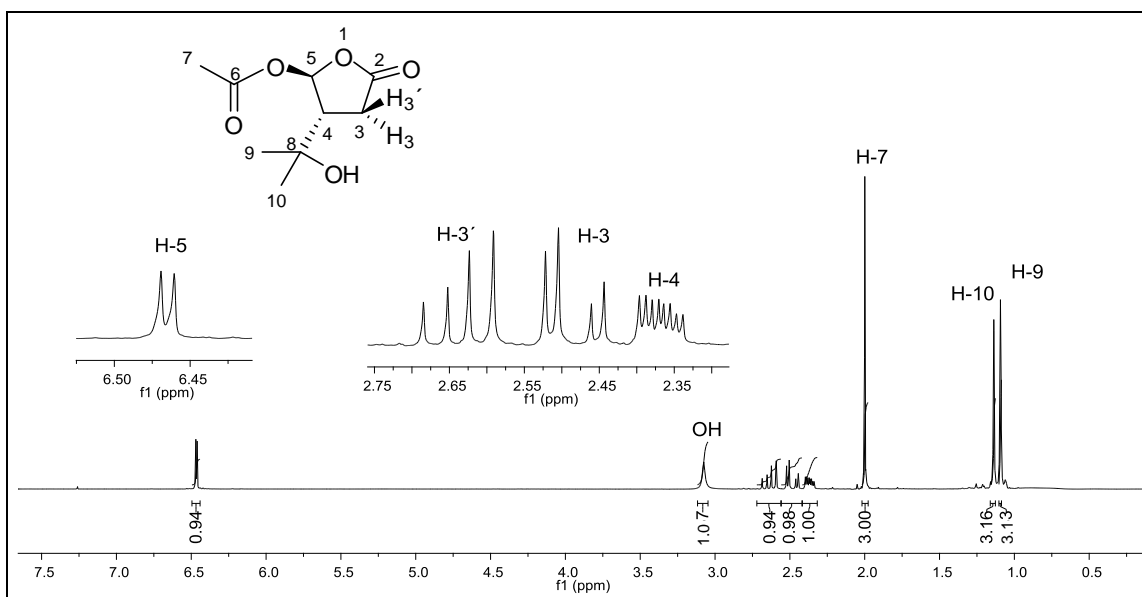


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) da lactona (**7**).

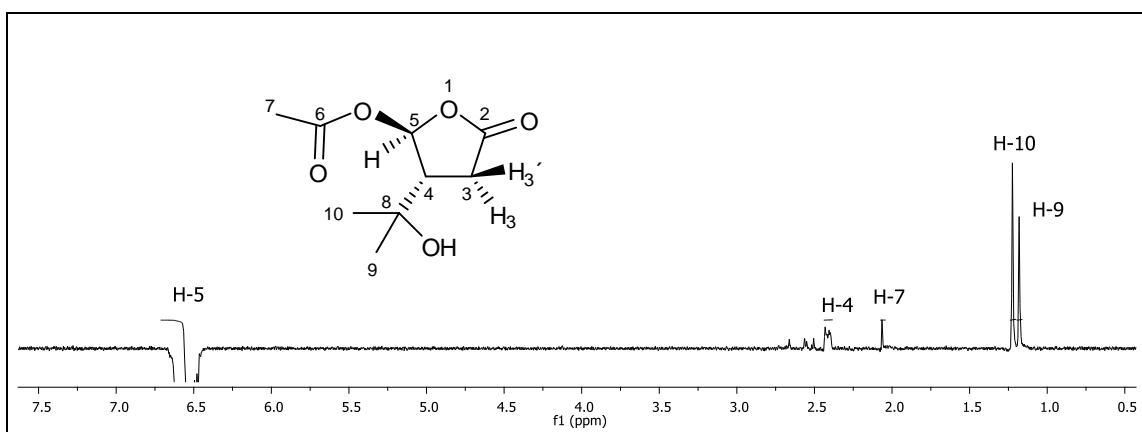
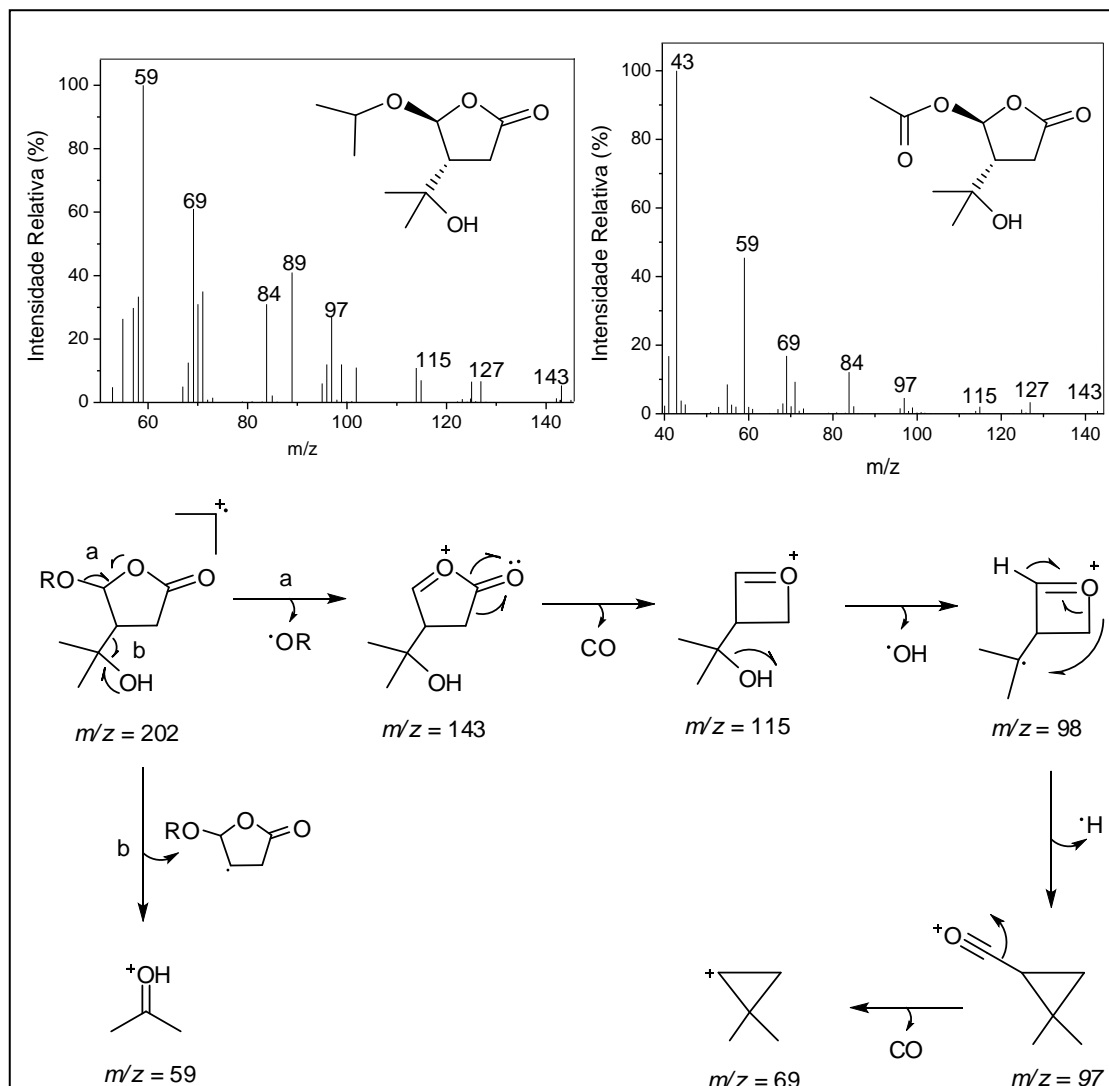


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da lactona (**7**) irradiando-se o sinal em δ 6,46.

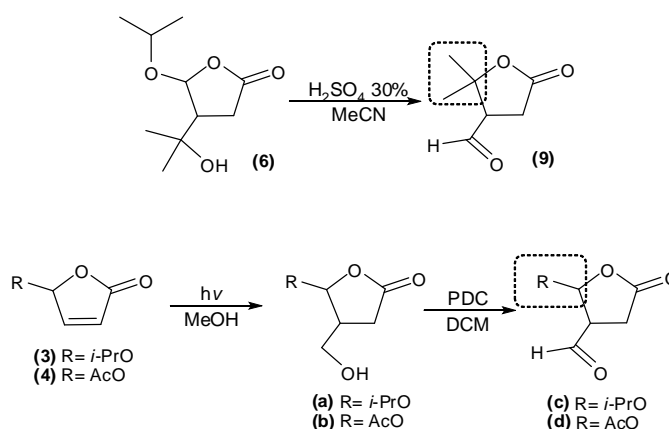
Pode-se perceber no esquema 14 que o padrão de fragmentação de ambas as lactonas são similares. O pico de $m/z = 59$, decorrente da fragmentação adjacente à hidroxila, aparece com grande intensidade nos dois espectros (Esquema 14). O pico base ($m/z = 43$) para a lactona **(7)** é resultante da clivagem α -carbonila do grupo acetilóxi (vide esquema 9). Em nenhum dos espectros de massas foi possível observar o pico do íon molecular.



Esquema 14. EM e principais processos de fragmentação para as lactonas **(6)** e **(7)**.

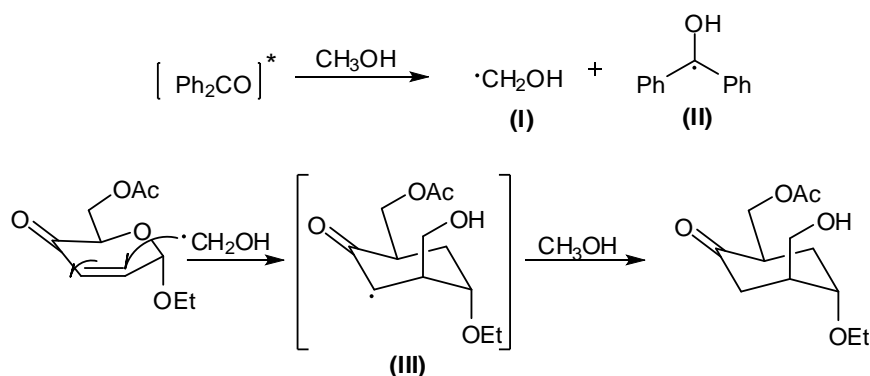
Posteriormente, a lactona **(6)** foi convertida no aldeído **(9)**. Entretanto, como será discutido mais adiante, a lactona resultante possui duas metilas ligadas ao carbono γ e não mais o grupo isopropóxi. Visando então a síntese de aldeídos análogos, propôs-se a adição de metanol às lactonas **(3)** e **(4)**, de

modo que o álcool resultante poderia ser facilmente oxidado sem comprometer os demais substituintes do anel (Esquema 15).



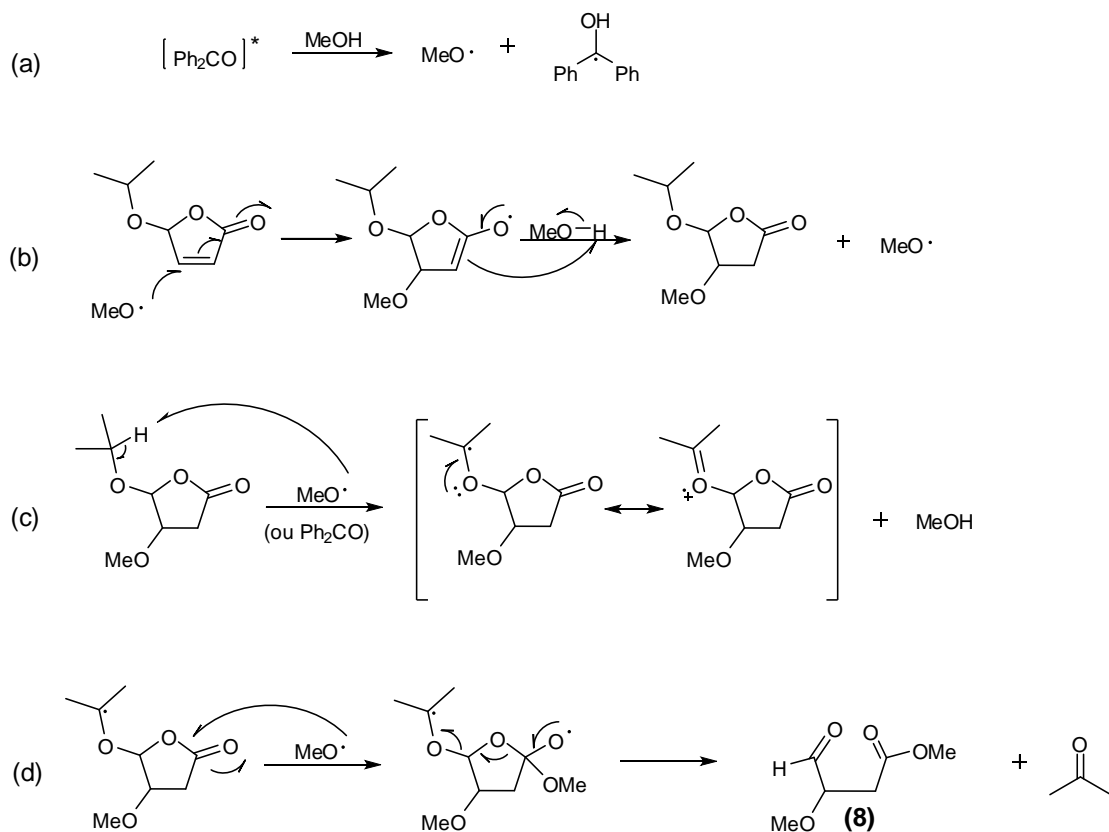
Esquema 15. Síntese do aldeído **(9)** e proposta sintética para aldeídos análogos.

Benko e Reid (1988) estudaram a fotoquímica e a estereoquímica envolvidas na reação de adição de metanol à α -enonas utilizando a benzofenona como sensibilizador. Neste processo, a benzofenona em seu estado excitado tripleto abstrai um átomo de hidrogênio do metanol resultando na formação dos radicais hidroximetil **(I)** e benzidrol **(II)** (Esquema 16). A natureza eletrofílica do radical hidroximetil favorece sua adição conjugada à enona, resultando no radical **(III)**. Finalmente, ocorre a transferência de um átomo de hidrogênio do metanol para a cetona, havendo a formação do aduto esperado e metanol radicalar, dando assim continuidade a reação.



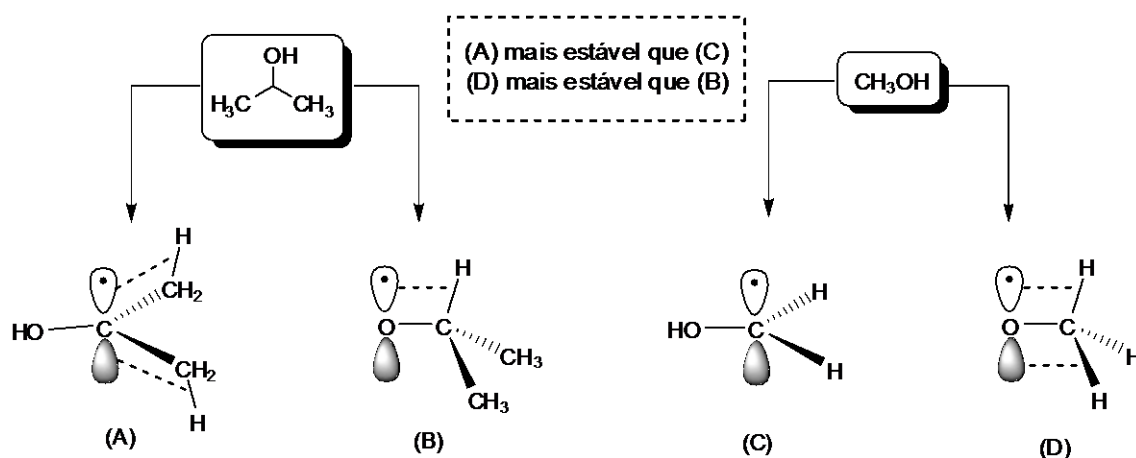
Esquema 16. Mecanismo proposto por Benko e Reid para a adição conjugada de metanol à α -enonas.

A metodologia encontrada na literatura para adição de metanol ao carbono β de γ -lactonas (MANN e WEYMOUTH-WILSON, 2004) foi adaptada para a reação com a 5-isopropiloxfuran-2(5H)-ona (**3**). Contudo, ao invés do produto da fotoadição, obteve-se o 3-metoxi-4-oxobutanoato de metila (**8**) com 58% de rendimento. Para explicar tal fato, sugere-se que a benzofenona excitada retira o hidrogênio ligado ao oxigênio formando um radical metoxila (Esquema 17a) e não um radical hidroximetil, como proposto no mecanismo anterior (Esquema 16). O radical metoxila se adiciona a dupla ligação da lactona, gerando um segundo radical que, por sua vez, abstrai um hidrogênio de uma molécula de metanol, formando o produto de adição (Esquema 17b). O grupo isopropila doa um hidrogênio para o radical metoxila, ou para a benzofenona, formando um radical secundário que pode ser estabilizado pelo par de elétrons não ligantes do oxigênio (Esquema 17c). O ataque direto a carbonila pelo radical metoxila e conseqüente formação do aldeído é favorecido pela saída da acetona (Esquema 17d).



Esquema 17. Proposta mecanística para formação do 3-metoxi-4-oxobutanoato de metila (**8**).

Na reação de adição com álcool isopropílico não foi observado nenhum produto da adição pelo oxigênio, o que pode ser explicado pela estabilidade relativa dos radicais. Como pode ser observado no esquema 18, o radical resultante da quebra da ligação C-H do álcool isopropílico (A) é mais estável do que o derivado do metanol (C), uma vez que ele é mais bem estabilizado por hiperconjugação devido ao maior número de orbitais σ de ligações C-H adjacentes (CLAYDEN, 2000). Ou seja, a energia de ativação para formá-lo é menor, favorecendo a formação do produto de adição pelo carbono. Já o radical derivado da quebra da ligação O-H do metanol (D) é mais estável do que o do álcool isopropílico (B), favorecendo a formação do produto de adição no oxigênio do metanol (Esquema 18).



Esquema 18. Representação dos possíveis híbridos de hiperconjugação responsáveis pela estabilização dos radicais formados a partir de álcool metílico e isopropílico.

Antes que os experimentos de ressonância magnética nuclear fossem realizados, o espectro no infravermelho da substância **(8)** (Figura 24) não contribuiu para a elucidação da estrutura. Isso porque ele apresentou uma banda na região de estiramento de álcoois (3443 cm^{-1}) e apenas uma banda referente ao estiramento de carbonila (1730 cm^{-1}). Pode-se notar ainda uma banda em 2953 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $\text{Csp}^3\text{-H}$ e uma banda em 2834 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C-H de aldeídos. Como a estrutura da molécula foi posteriormente elucidada através dos espectros de RMN, pode-se dizer que as carbonilas do éster e do aldeído absorvem em regiões próximas, fazendo com que as bandas estejam sobrepostas. Já a

banda referente à hidroxila, pode ser devido à formação do hidrato ou a presença de água na amostra.

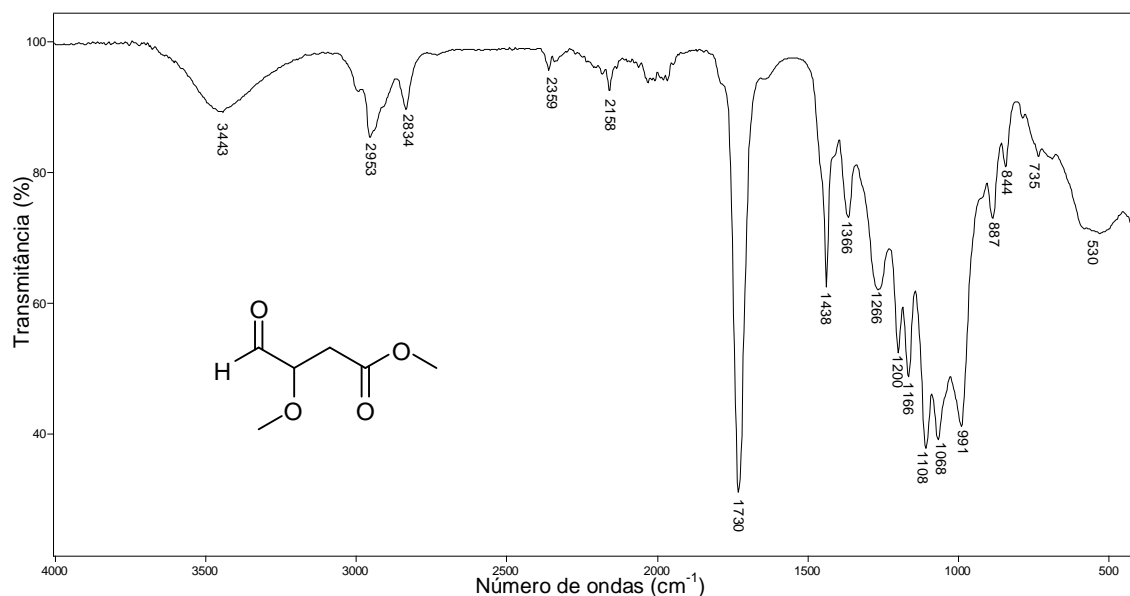


Figura 24. Espectro no IV/Reflectância do aldeído (**8**).

No espectro de RMN de ^{13}C do 3-metoxi-4-oxobutanoato de metila (**8**) (Figura 25) podem ser observados dois sinais na região de carbonos de carbonilas, o mais desblindado (δ 202,5) relativo à $\text{C}=\text{O}$ de aldeído e o mais blindado relativo à $\text{C}=\text{O}$ do éster (δ 170,5). Como o C-3 está diretamente ligado a carbonila do aldeído e ao oxigênio de uma das metoxilas, este carbono foi atribuído ao sinal em δ 81,9. Por sua vez, os deslocamentos químicos das metoxilas foram relacionados aos sinais na região de 50 ppm, sendo o mais desblindado deles (δ 59,0) referente a metoxila do grupo éster. O C-2 foi atribuído ao sinal mais blindado dentre os sinais de carbonos sp^3 , em δ 35,6.

Com relação ao espectro de RMN de ^1H (Figura 26), destacam-se dois duplos dupletos em δ 2,67 ($J_{2,3}=6,6$, $J_{2,2'}=16,5$) e em δ 2,78 (dd, $J_{2',3}=4,8$, $J_{2',2}=16,5$) referentes aos hidrogênios diastereotópicos H-2 e H-2', respectivamente. Já o duplo duplete duplo em δ 3,95 foi atribuído ao H-3 pelo acoplamento com os hidrogênios H-2', H-2 e H-4. Embora o hidrogênio do aldeído tenha desdobrado o sinal de H-3, o contrário não foi verificado, uma vez que a multiplicidade observada para o sinal de H-4 foi um simpleto (δ 9,70). Os hidrogênios das metilas foram relacionados aos simpletos em δ 3,49 (H-5) e 3,69 (H-6).

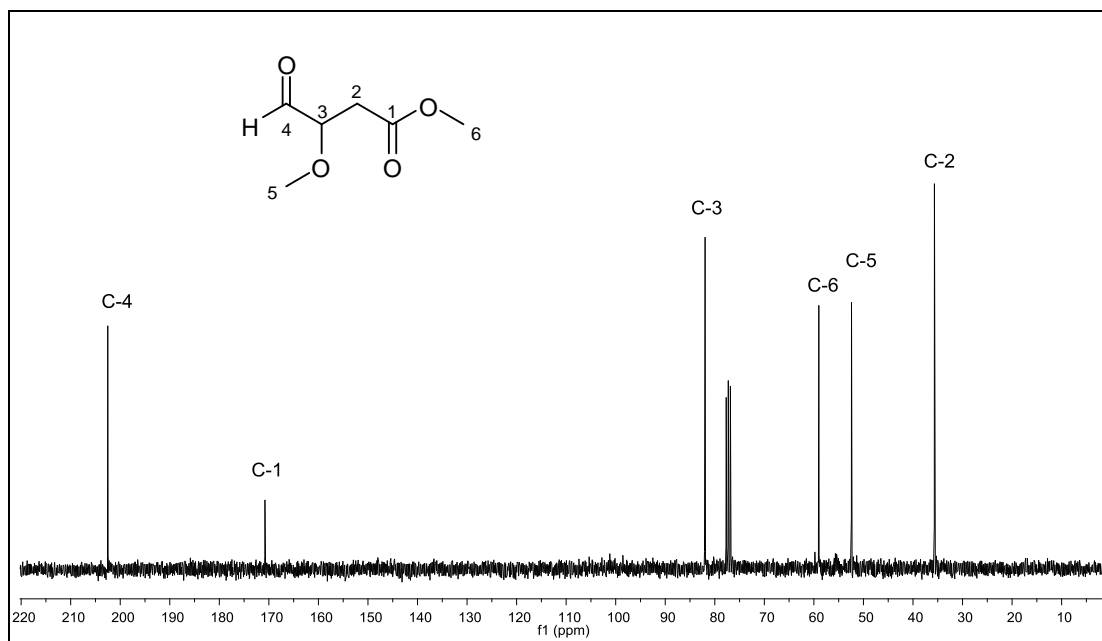


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) do aldeído (8).

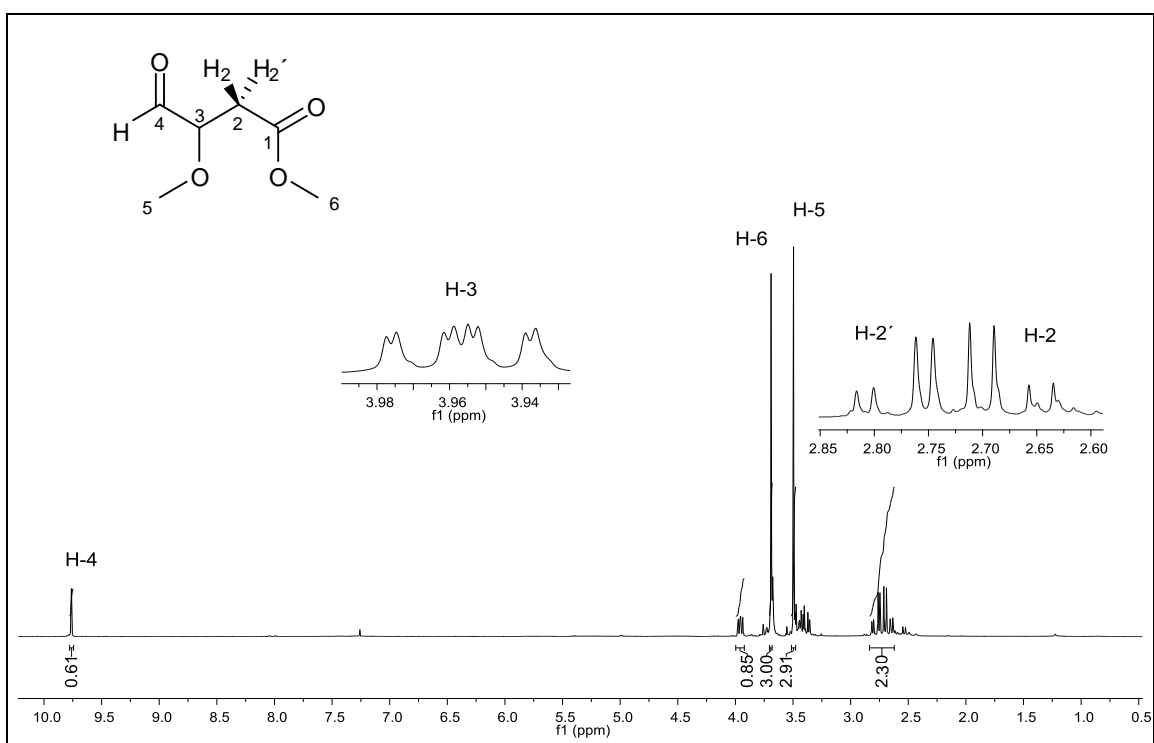
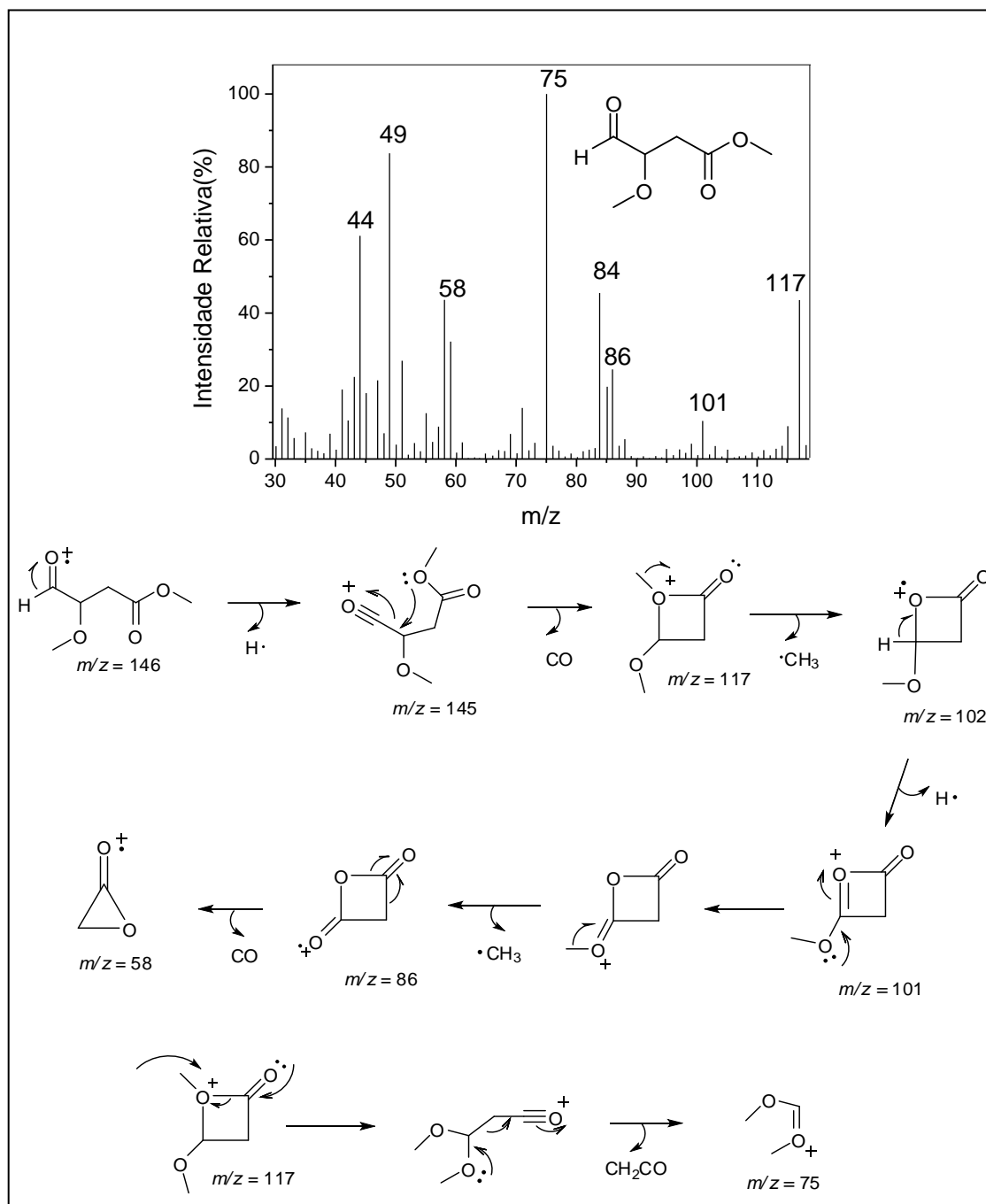


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) do aldeído (8).

Alguns dos principais picos observados no espectro de massas do composto (8) são originados a partir da clivagem da ligação C-H do aldeído (Esquema 19). O pico base, $m/z = 75$, é formado após rearranjo do fragmento de $m/z = 117$, seguido da eliminação de uma molécula de ceteno.

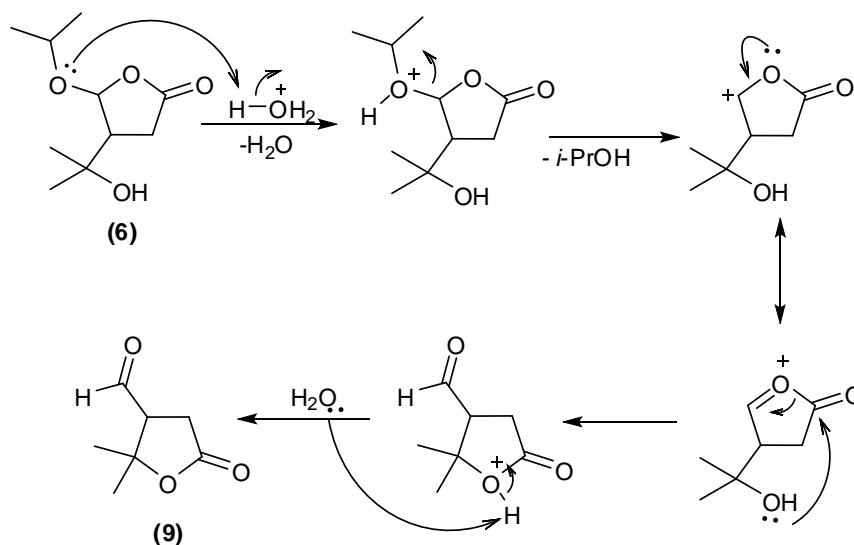


Esquema 19. EM e principais processos de fragmentação do aldeído (8).

1.3.3.2. Síntese da 4-formil-5,5-dimetiltetraidrofurano-2-ona (9) e acetais correspondentes

Em meio ácido, a 4-(1'-hidroxi-1'-metiletil)-5-isopropiloxitetraidrofurano-2-ona (6) se rearranja formando a 4-formil-5,5-dimetiltetraidrofurano-2-ona (9). O mecanismo da reação se inicia com a protonação do oxigênio do grupo isopropoxi e a saída consecutiva de uma molécula de álcool isopropílico,

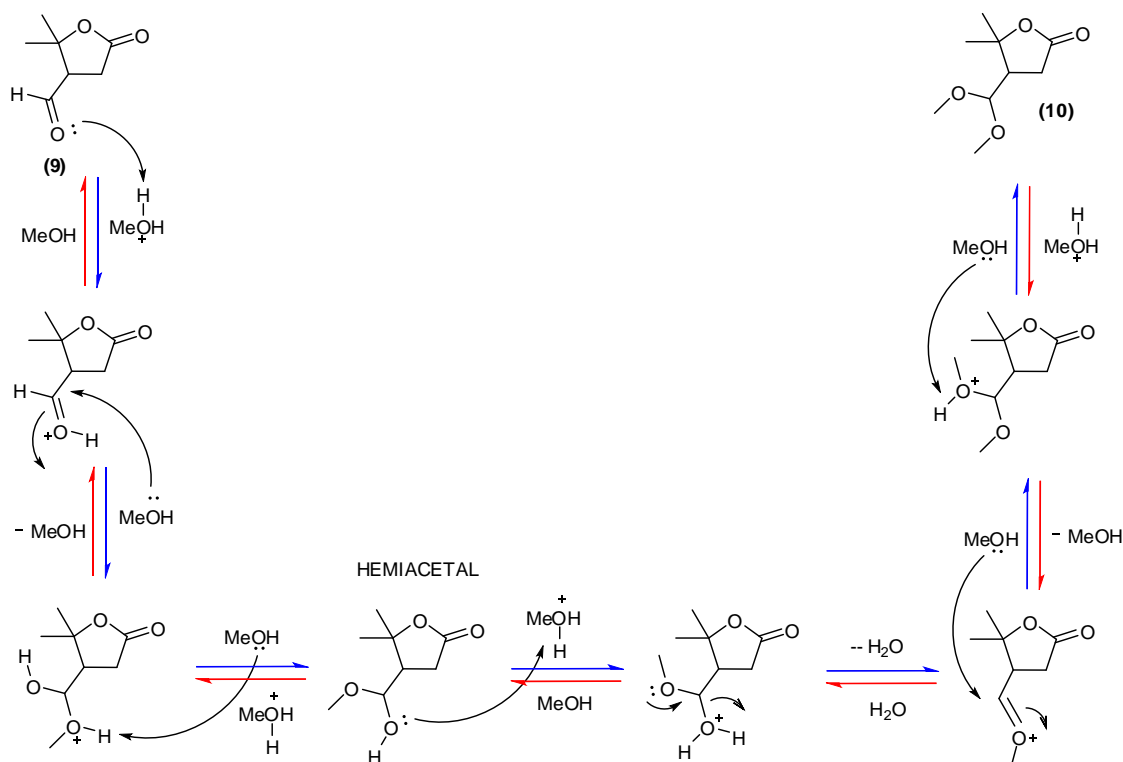
gerando um carbocátion estabilizado por deslocalização de elétrons. Em seguida, o ataque nucleofílico da hidroxila a carbonila promove a abertura do anel com a conseqüente formação do aldeído **(9)** (Esquema 20).



Esquema 20. Proposta mecanística para a formação do aldeído **(9)**.

A princípio, adicionou-se 1,5 mL de ácido sulfúrico 30% à uma solução da 4-(1'-hidroxi-1'-metiletil)-5-isopropiloxitetraidrofurano-2-ona **(6)** em metanol (2,8 mg/mL) mantida sob agitação. Depois de duas horas, pode-se observar (via CCD) que o material de partida havia sido totalmente consumido. Após a separação por coluna cromatográfica e técnicas espectroscópicas de identificação verificou-se a formação do aldeído de interesse **(9)** e do acetal 4-(dimetoximetil)-5,5-dimetiltetraidrofurano-2-ona **(10)** com rendimentos de 15 e 48%, respectivamente.

Embora a formação do acetal não tenha sido planejada, a mesma foi proporcionada pelo excesso de álcool em meio ácido (Esquema 21). Uma vez protonada, a carbonila fica mais suscetível ao ataque nucleofílico de uma molécula do solvente, formando-se um hemiacetal após a desprotonação. Na etapa seguinte, a protonação do hemiacetal favorece a eliminação de água, formando-se um cátion oxônio. Mais uma vez, a carbonila é atacada por uma molécula de álcool, dando origem ao acetal protonado. Com a perda consecutiva de mais um próton, tem-se uma molécula do acetal **(10)** (CLAYDEN, 2000).



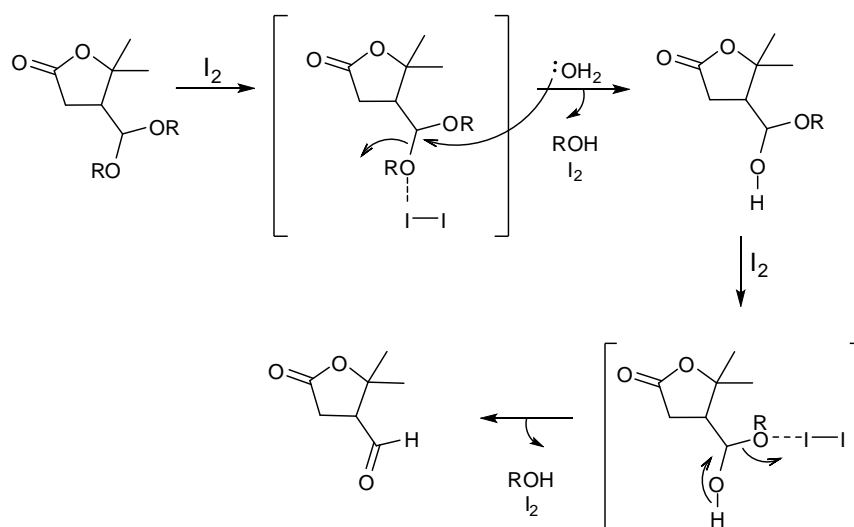
Esquema 21. Proposta mecanística para a formação do acetal (10) (representado pelas setas azuis e pretas) e etapas envolvidas na hidrólise ácida (setas vermelhas).

Considerando que, quanto mais volumoso for o nucleófilo mais difícil será sua aproximação junto à carbonila, propôs-se a substituição do solvente por etanol. Entretanto, a 4-(dietoximetil)-5,5-dimetiltetraidrofurano-2-ona (11) foi obtida com 54% e o aldeído com 28% de rendimento. É importante ressaltar que apesar de as condições reacionais terem sido mantidas, o tempo total para cada uma delas foi de 3 e 55 horas para metanol e etanol, respectivamente. Embora o tamanho da molécula do solvente não tenha interferido como esperado na formação dos acetais, este foi determinante para as velocidades das reações.

No Esquema 20 pode ser observado que durante a reação para obtenção do aldeído são geradas espécies carregadas positivamente. Quando estes intermediários são estabilizados por solvatação, há uma diminuição na energia de ativação e, conseqüentemente, um aumento na velocidade da reação. Dessa forma, o tempo reacional para a reação com metanol é menor porque sua solvatação é mais efetiva, uma vez que a molécula de metanol é menor do que a molécula de etanol.

Já que os acetais não puderam ser evitados, tentou-se ajustar as condições de reação de modo a favorecer a hidrólise dos mesmos. Inicialmente a conversão foi testada utilizando-se solução diluída de H_2SO_4 , mas, embora a hidrólise tenha sido alcançada, o aldeído obtido foi novamente convertido no acetal durante as etapas de extração. Em busca de uma alternativa, testou-se a metodologia desenvolvida por Yadav e colaboradores (2005) em que o iodo elementar atua como ácido de Lewis. A reação se processa a temperatura ambiente, em acetonitrila, com adição de 30% molar de iodo e 40 μ L de água. A hidrólise do acetal (**11**) durou 48 h, enquanto que a do acetal (**10**) necessitou 2 horas de refluxo além das 144h de agitação. O aldeído (**9**) foi obtido com rendimentos finais de 47 e 45% a partir de (**11**) e (**10**), respectivamente.

Segundo os autores (YADAV *et al.*, 2005), nenhuma hidrólise foi observada na ausência de iodo ou de água, o que nos levou a propor o mecanismo ilustrado no esquema 22. Analogamente ao que ocorre em meio ácido, a molécula de iodo se coordena ao oxigênio do acetal aumentando a susceptibilidade do carbono ao ataque nucleofílico de uma molécula de água, resultando na formação do hemiacetal e na liberação do álcool. Após uma segunda etapa de complexação tem-se a formação do aldeído e a liberação de mais uma molécula de álcool. A diferença dos tempos reacionais pode ser explicada pela basicidade relativa dos grupos etóxi e metóxi (DESLONGCHAMPS *et al.*, 2000).



Esquema 22. Proposta mecanística para a hidrólise dos acetais com iodo molecular.

Com relação a análise dos dados espectroscópicos, nota-se que os espectros no infravermelho dos acetais (Figuras 27 e 28) são muito similares. Em ambos os espectros observam-se três bandas na região de 2976 – 2834 cm^{-1} , sendo as duas primeiras referentes ao estiramento de $\text{Csp}^3\text{-H}$ e a terceira uma banda típica do estiramento da ligação C-H de acetais. As bandas de estiramento das carbonilas foram observadas em 1765 e 1767 cm^{-1} , para as lactonas **(10)** e **(11)**, respectivamente. Pode-se observar ainda, uma banda intensa em 1052 cm^{-1} relacionada ao estiramento simétrico da ligação C-O-C-O-C de acetais (BARBOSA, 2007).

No espectro de RMN de ^{13}C da substância **(10)** (Figura 29), é importante destacar o sinal das metoxilas em δ 54,1 (C-9) e 52,5 (C-10). Já no espectro de RMN de ^{13}C da substância **(11)** (Figura 29), destacam-se os sinais dos carbonos do grupo etóxi: as metilas foram atribuídas aos sinais em δ 15,5 (C-10) e 15,3 (C-12) e os grupos CH_2 ligados aos oxigênios foram atribuídos aos sinais em δ 62,8 (C-9) e 61,3 (C-11). Os sinais dos demais carbonos de ambos os compostos foram observados em deslocamentos químicos aproximados.

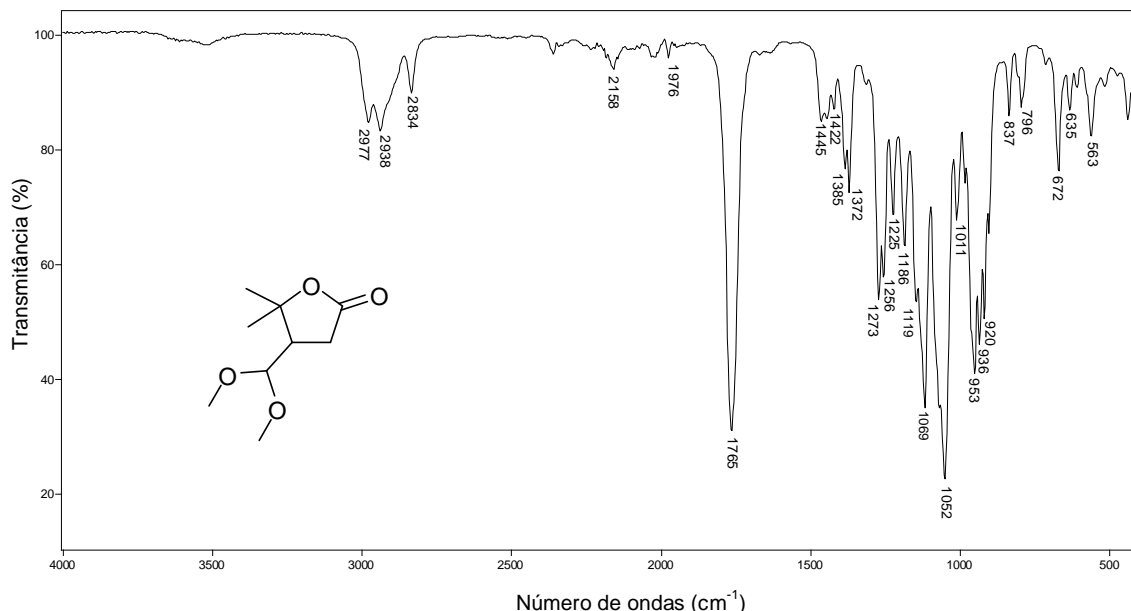


Figura 27. Espectro no IV/Reflectância do acetal **(10)**.

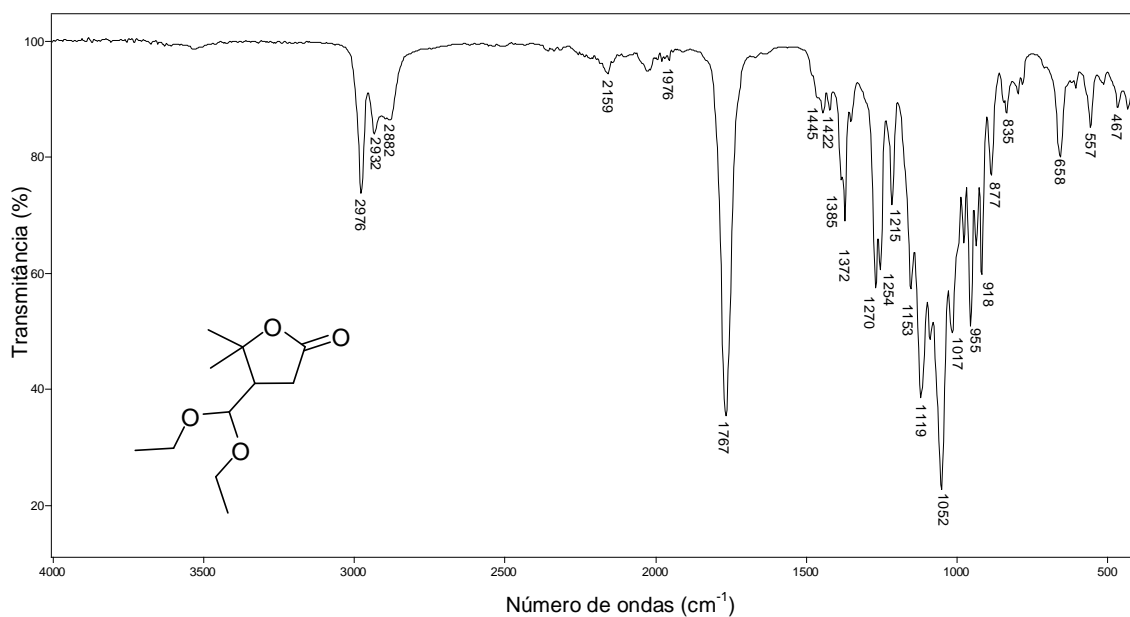


Figura 28. Espectro no IV/Reflectância do acetal **(11)**.

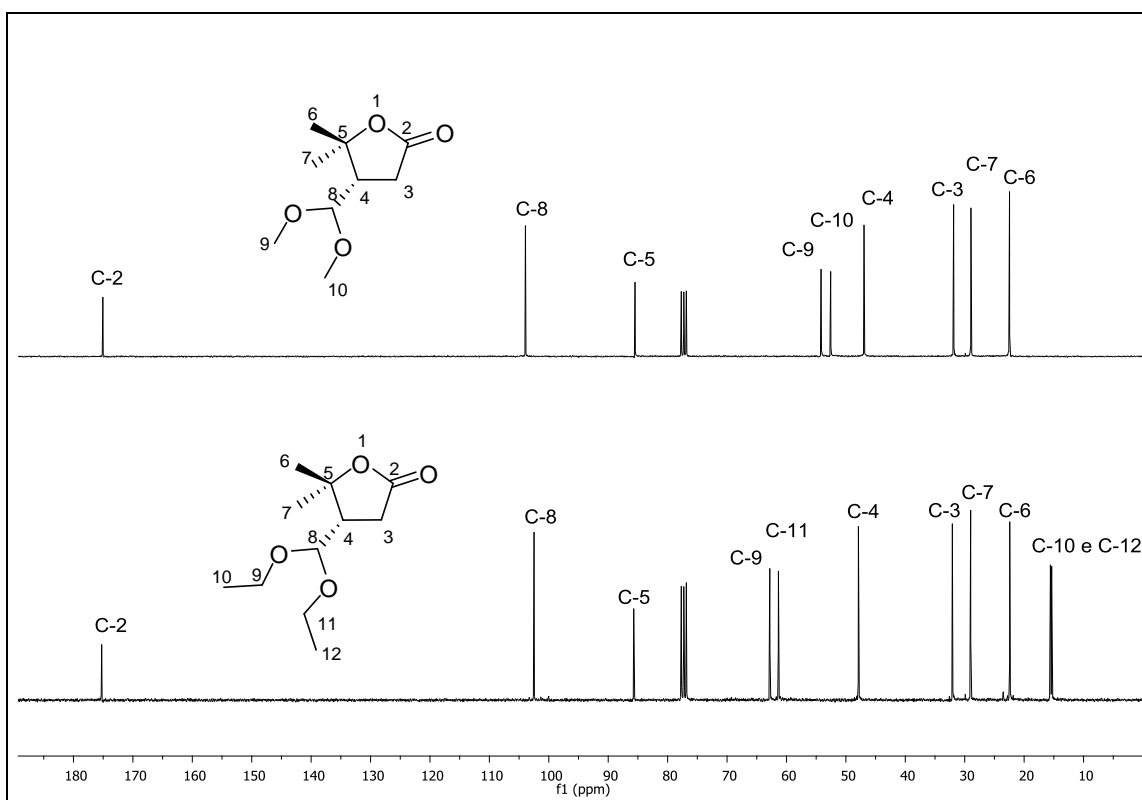


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) dos acetais **(10)** e **(11)**.

A caracterização do acetal **(10)** através do espectro de RMN de ^1H (Figura 30) pode ser feita mais facilmente do que a do acetal **(11)**. O duplete ($J=9$), integrado para um hidrogênio, em δ 4,35 foi atribuído ao H-8 pelo acoplamento com H-4 e os simplesos em δ 3,30 e 3,34, integrado para três

hidrogênios, foram atribuídos aos hidrogênios das metoxilas (H-10 e H-9). As metilas ligadas ao carbono C-5 foram atribuídas aos sinais em δ 1,46 (H-7) e 1,30 (H-6). Por sua vez, o multiplete em δ 2,46-2,63 é devido a sobreposição dos sinais de H-4 e H-3. Já no espectro de RMN ^1H do acetal (**11**) (Figura 31), as multiplicidades dos sinais não estavam muito claras, uma vez que muitos ficaram sobrepostos, dificultando a caracterização. Podem ser destacados os simpletos, integrado para três hidrogênios, em δ 1,47 (H-7) e 1,30 (H-6) e o duplo duplete, integrado para seis, em δ 1,18 (H-10 e H-11). Os outros três sinais foram classificados como multiplete, um em δ 4,46-4,48 (integrado para 1H, H-8), o segundo em δ 3,75-3,37 (integrado para 4H, H-9 e H-11) e o terceiro em δ 2,61-2,50 (integrado para 3H, H-4 e H-3). A análise do mapa de contornos COSY ^1H - ^1H e HETCOR ^{13}C - ^1H de (**11**) permitiu uma atribuição mais segura dos sinais (Figuras 32 e 33).

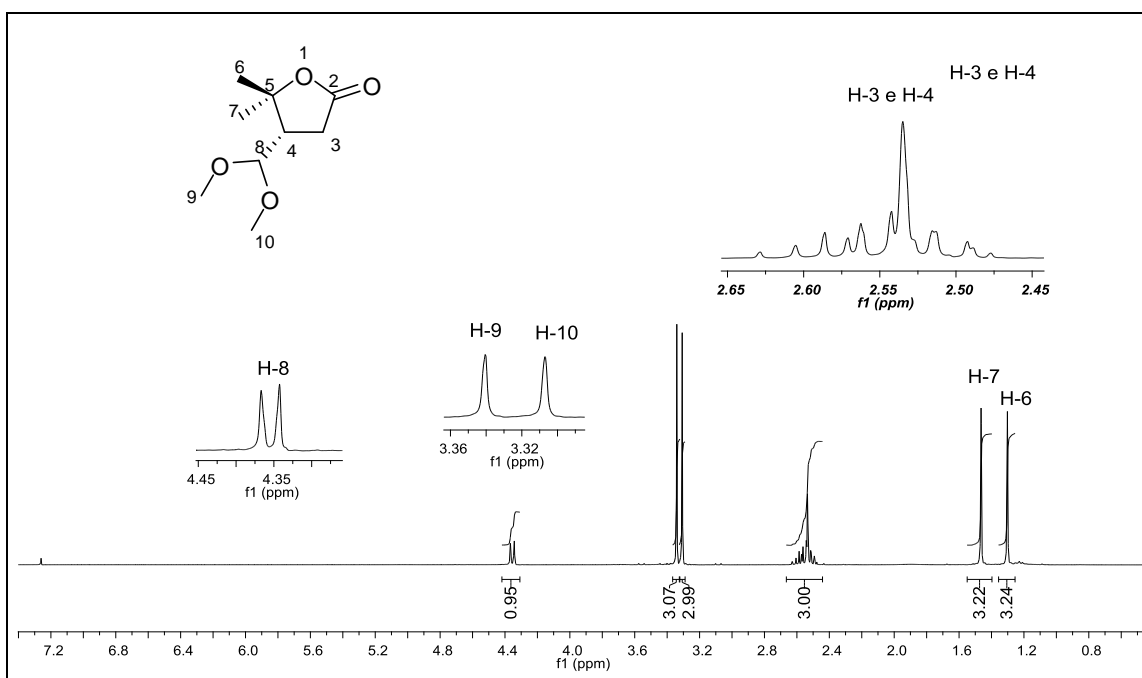


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) do acetal (**10**).

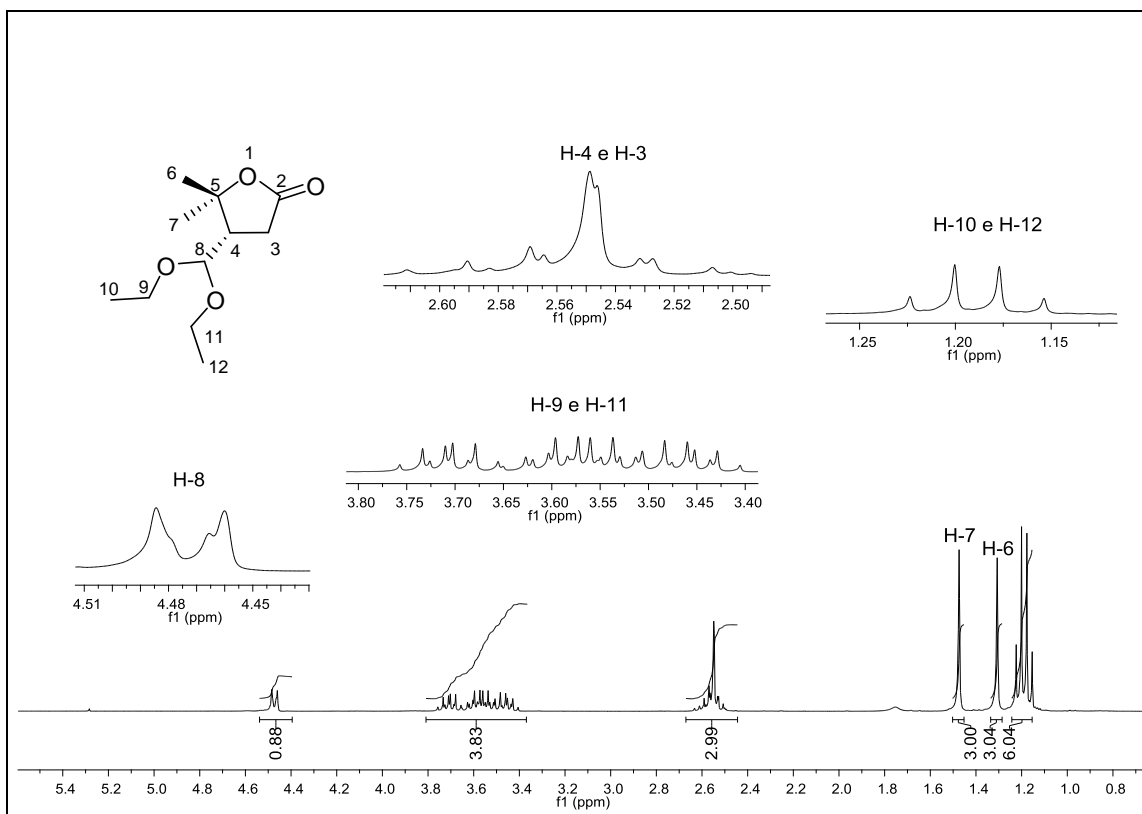


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) do acetal (**11**).

No mapa de contornos COSY de (**11**) (Figura 32), observaram-se duas manchas principais de correlação. Uma indicando o acoplamento entre os hidrogênios H-8 e H-4 (mais provável que H-3) e outra indicando o acoplamento entre os hidrogênios dos grupos CH_2 (H-9 e H-11) com as metilas adjacentes (H-10 e H-12). No mapa de contorno HETCOR (Figura 33), o sinal atribuído ao carbono 8 (δ 102,4) apresentou uma mancha de correlação com o multipeto em δ 4,48-4,60. Os carbonos 3 (δ 32,9) e 4 (δ 47,8), apresentaram uma mancha de correlação com o multipeto em δ 2,61-2,50. Como esperado, os carbonos 9 e 11 também apresentaram as respectivas correlações com o multipeto em δ 3,75-3,37. Dessa forma, confirmaram-se todas as atribuições feitas anteriormente.

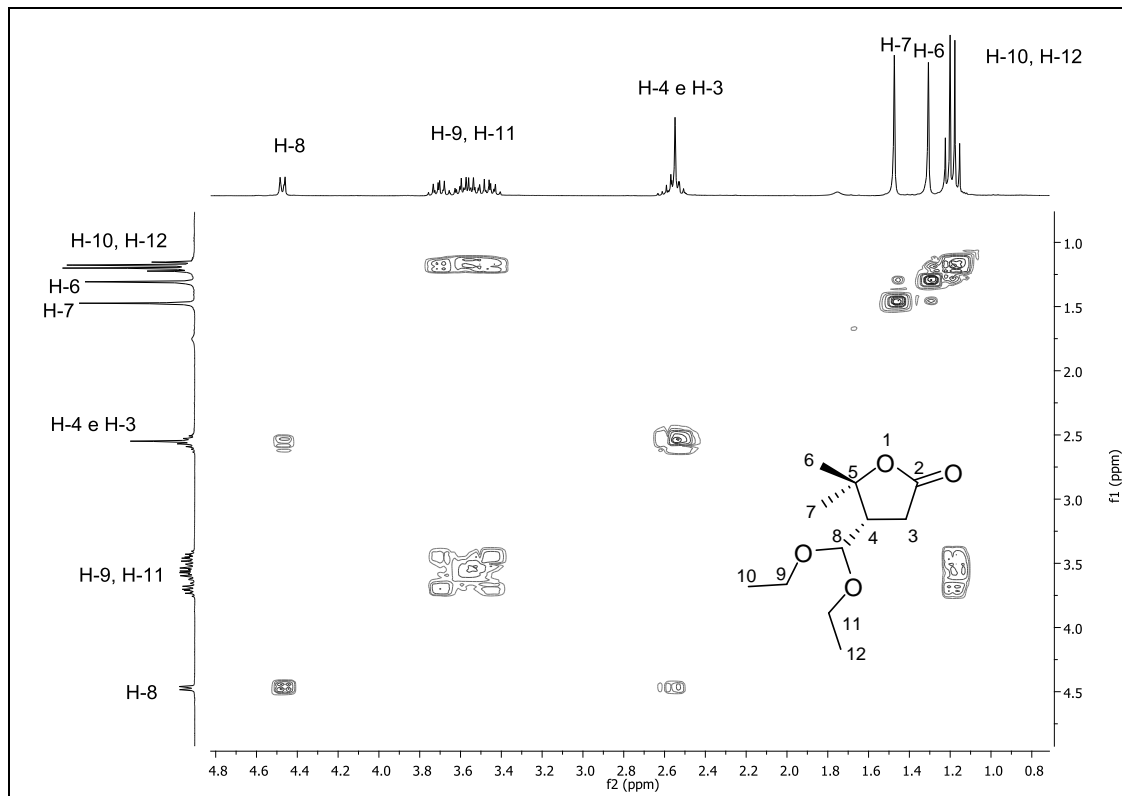


Figura 32. Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H para o acetal (11).

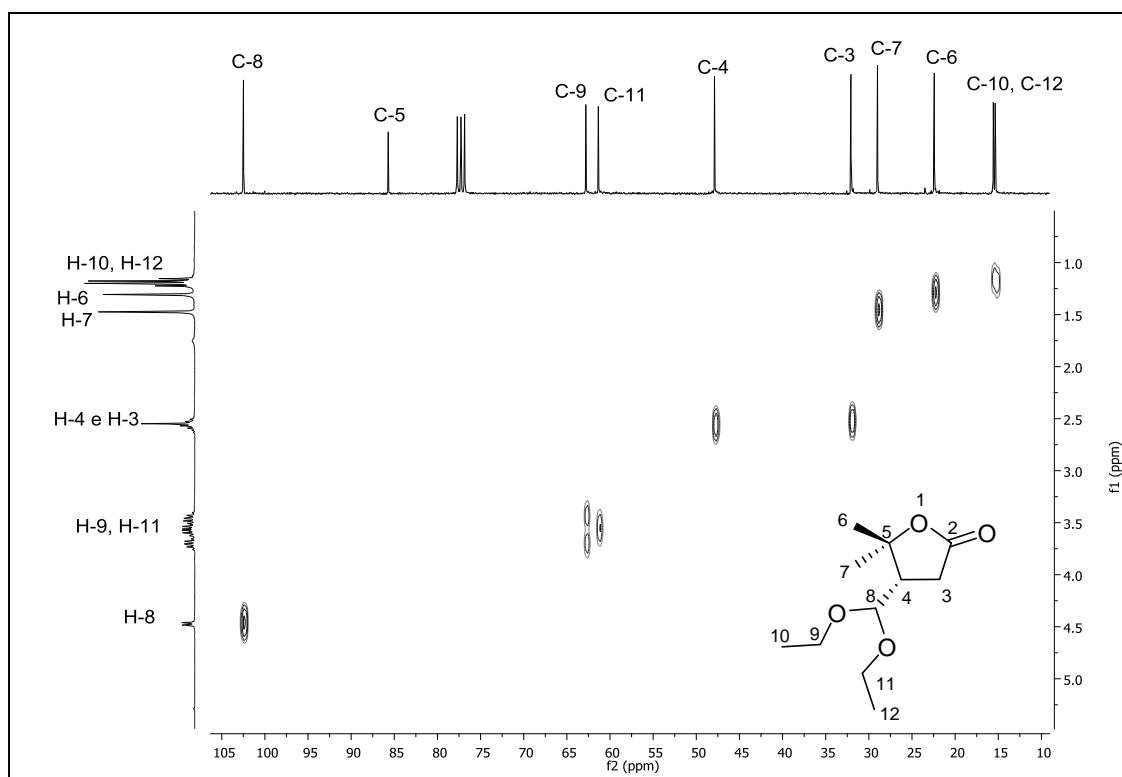
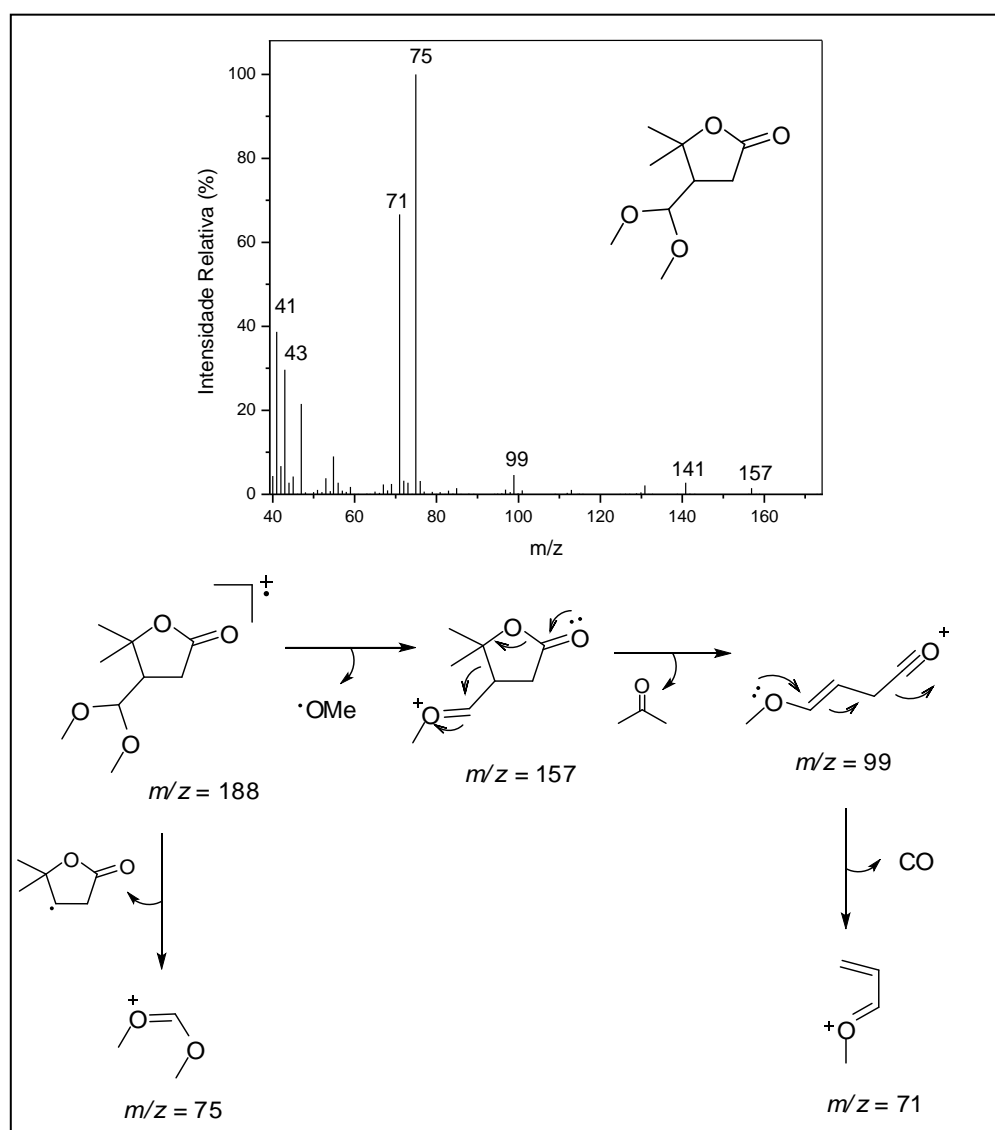
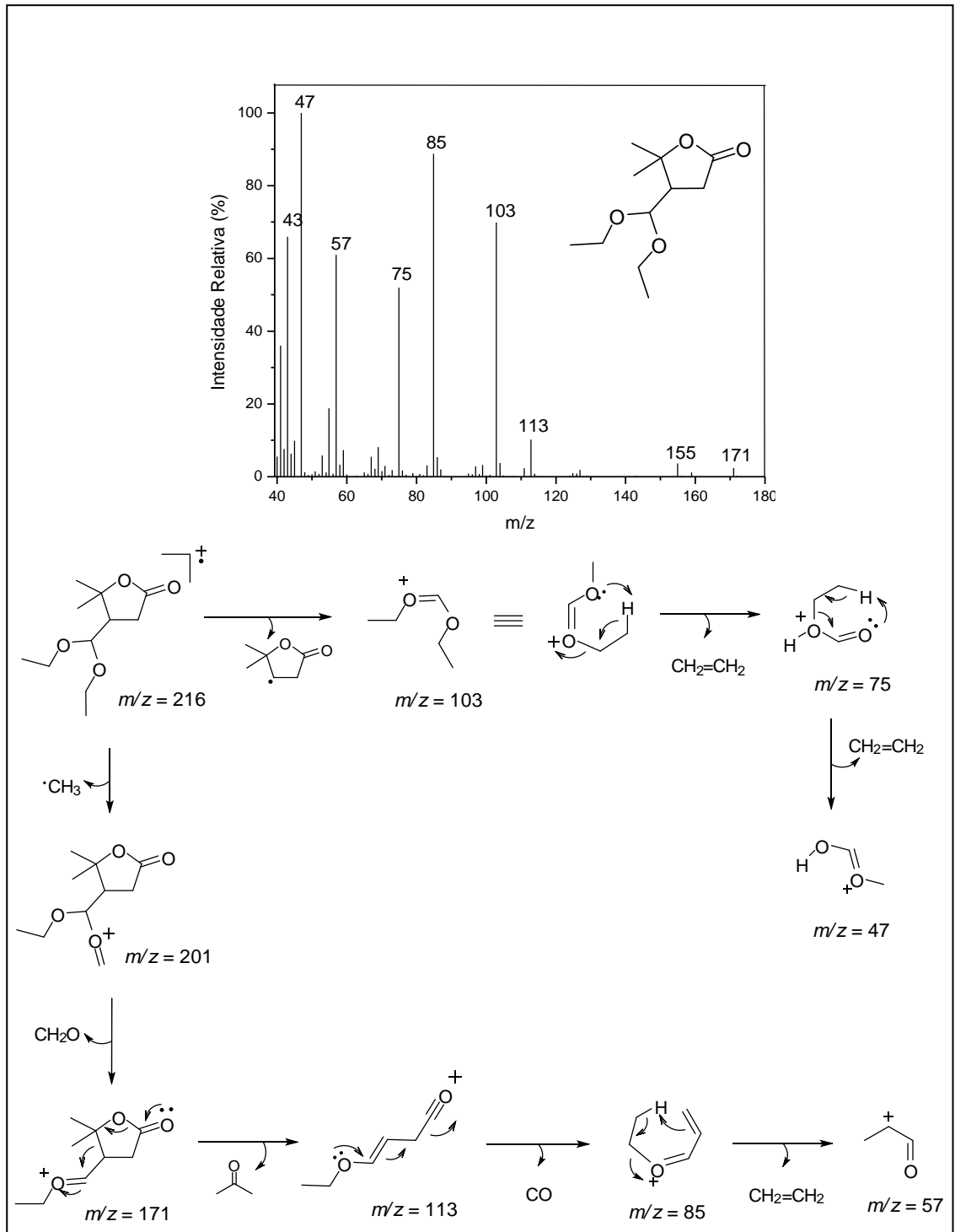


Figura 33. Mapa de contornos HETCOR ^{13}C - ^1H para o acetal (11).

Os espectros de massas dos acetais (**10**) e (**11**) não apresentaram os respectivos íons moleculares. Apesar de a razão massa/carga dos fragmentos serem diferentes, os padrões de fragmentação são iguais, uma vez que as principais clivagens ocorrem nas posições próximas aos átomos de oxigênio do grupo acetal. O fragmento de maior intensidade para o acetal (**10**) ($m/z = 75$) se trata de um íon oxônio, originado após a perda da lactona radical (Esquema 23). A alta intensidade do pico de $m/z = 71$ (66%) é devido à estabilidade proporcionada pela deslocalização dos elétrons, assim como no pico base. A perda da lactona radical dá origem ao fragmento de $m/z = 103$ (69%) no espectro de massas do acetal (**11**). Já o pico base ($m/z = 47$) é formado após a perda consecutiva de duas moléculas de etileno (Esquema 24).



Esquema 23. EM e principais processos de fragmentação do acetal (**10**).



Esquema 24. EM e principais processos de fragmentação do acetal (11).

No espectro de RMN de ^{13}C da 4-formil-5,5-dimetiltetraidrofurano-2-ona (**9**) (Figura 34), o sinal em δ 197,5 confirma a formação do produto, uma vez que se refere à carbonila do aldeído (C-8). A carbonila da lactona foi atribuída ao sinal em δ 173,9 (C-2) e os dois sinais em δ 29,3 e 29,2 são referentes à metila (C-6) e ao grupo CH_2 (C-3), respectivamente. A segunda metila (C-7) é atribuída ao sinal em δ 24,0 e o carbono quaternário (C-5) atribuído ao sinal em δ 84,0.

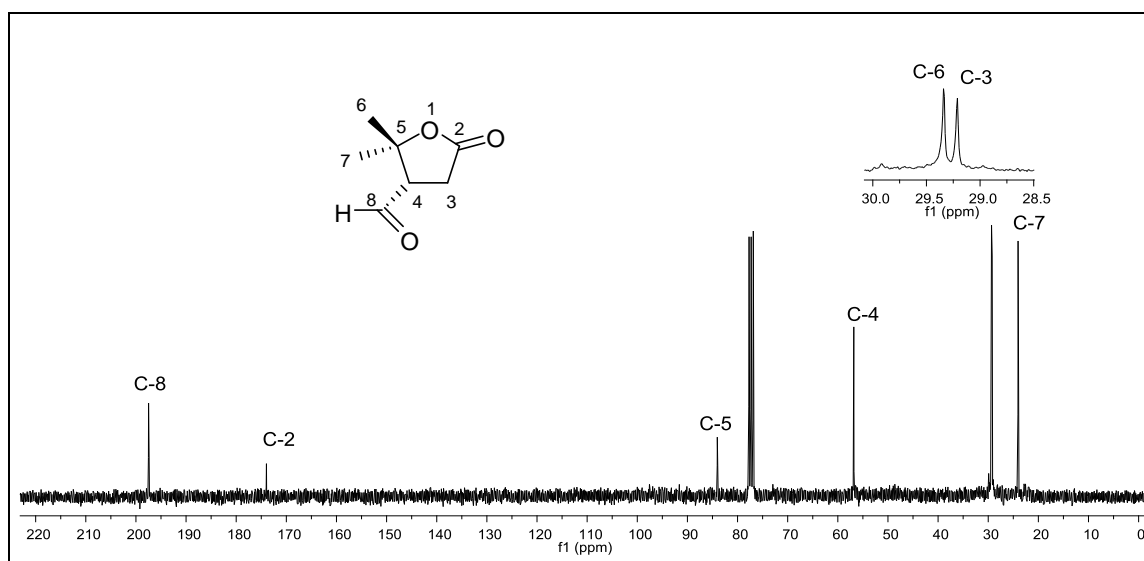


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) do aldeído (**9**).

O duplete altamente desblindado (δ 9,76, $J=1,7$) observado no espectro de RMN de ^1H (Figura 35) foi atribuído ao hidrogênio ligado a carbonila do aldeído, um sinal de grande valor diagnóstico. Em δ 3,22 pode se observar um duplo duplete duplo destorcido é atribuído ao H-4 pelo acoplamento com os hidrogênios ligados ao carbono 3 ($J_{4,3}=8,5$, $J_{4,3'}=9,3$) e o hidrogênio do grupo formila ($J_{4,8}=1,7$). O duplo duplete em δ 2,65, por sua vez, é atribuído ao H-3 pelo acoplamento com o hidrogênio geminal ($J_{3,3'}=17,7$) e vicinal (H-4). Analogamente, o duplo duplete em δ 3,09 é atribuído ao H-3'. Os dois simpletos em δ 1,38 e 1,66 são referentes às metilas H-7 e H-6, respectivamente.

Embora os espectros de RMN confirmem a estrutura da 4-formil-5,5-dimetiltetraidrofurano-2-ona (**9**), a análise por infravermelho e CG/MS indicaram que ele não estava totalmente puro, mesmo sendo submetido à purificação em coluna. O primeiro indicativo, porém não conclusivo, foi a presença de uma

banda de estiramento de ligação O-H (3423 cm^{-1}) no espectro de infravermelho (Figura 36), o que sugere a formação de hidrato. Nesse espectro podem-se observar ainda duas bandas referentes ao estiramento das carbonilas (1755 cm^{-1} para a lactona e 1719 cm^{-1} para o aldeído), duas bandas referentes ao estiramento de $\text{Csp}^3\text{-H}$ (2980 e 2926 cm^{-1}) e uma banda intensa em 1120 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico da ligação C-O-C de éster.

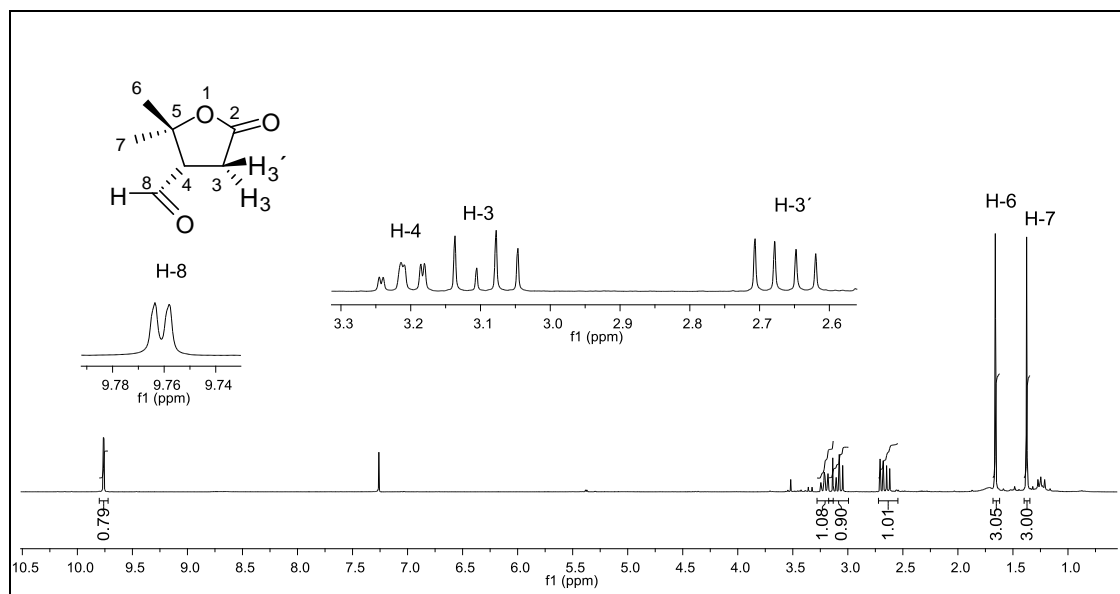


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) do aldeído (9).

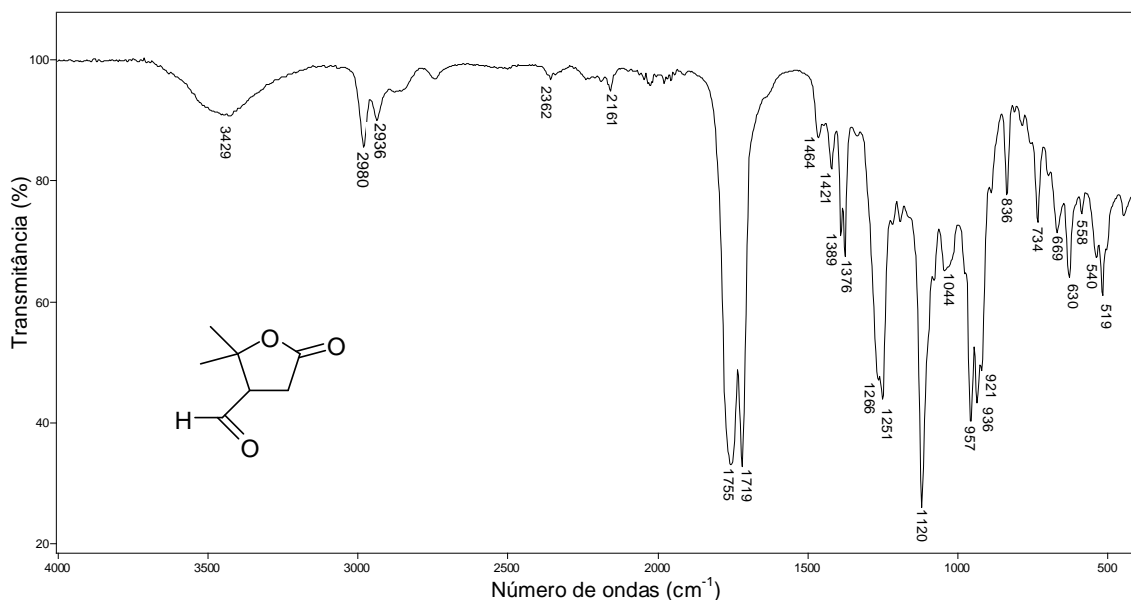


Figura 36. Espectro no IV/Reflectância do aldeído (9).

O segundo indicativo de que o aldeído estava sofrendo decomposição foi observado na análise do cromatograma resultante da injeção da amostra

para obtenção do espectro de massas. Imediatamente após a separação por coluna, uma alíquota da solução do aldeído em diclorometano (1 ppm) foi submetida à análise em CG/MS, onde verificou-se a presença de duas substâncias, A e B (Figura 37). O composto B constituía apenas 5% da amostra ($t_r = 29,33$ min), o que sugere que o composto A ($t_r = 20,38$ min, 95%) seja o aldeído de interesse. Além disso, as fragmentações propostas para o espectro de massas da substância encontrada em maior quantidade são coerentes com a estrutura do aldeído (Esquema 25).

Após sete dias fez-se uma nova injeção, nas mesmas condições, onde se observou a presença de três compostos, e não mais dois (Figura 40). A substância C mostrou-se mais polar que as outras duas já existentes ($t_r = 33,0$ min) e constituía 14,8% da amostra, enquanto que A e B constituíam 21,46 e 63,73%, respectivamente. É importante ressaltar que durante este período o produto foi mantido em dessecador.

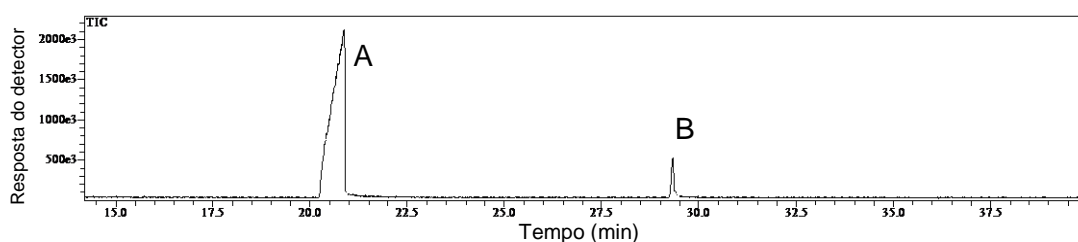


Figura 37. Cromatograma do aldeído (9) após separação em coluna de sílica.

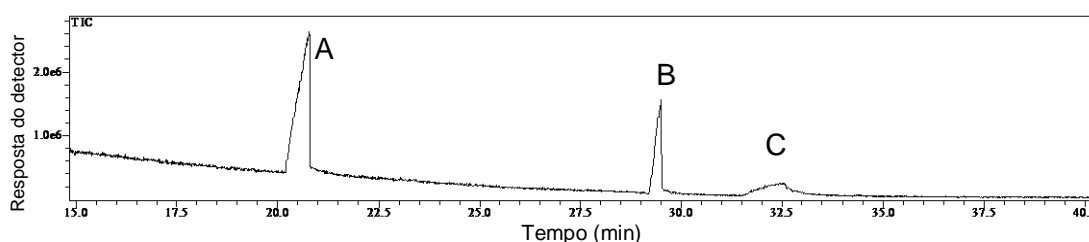
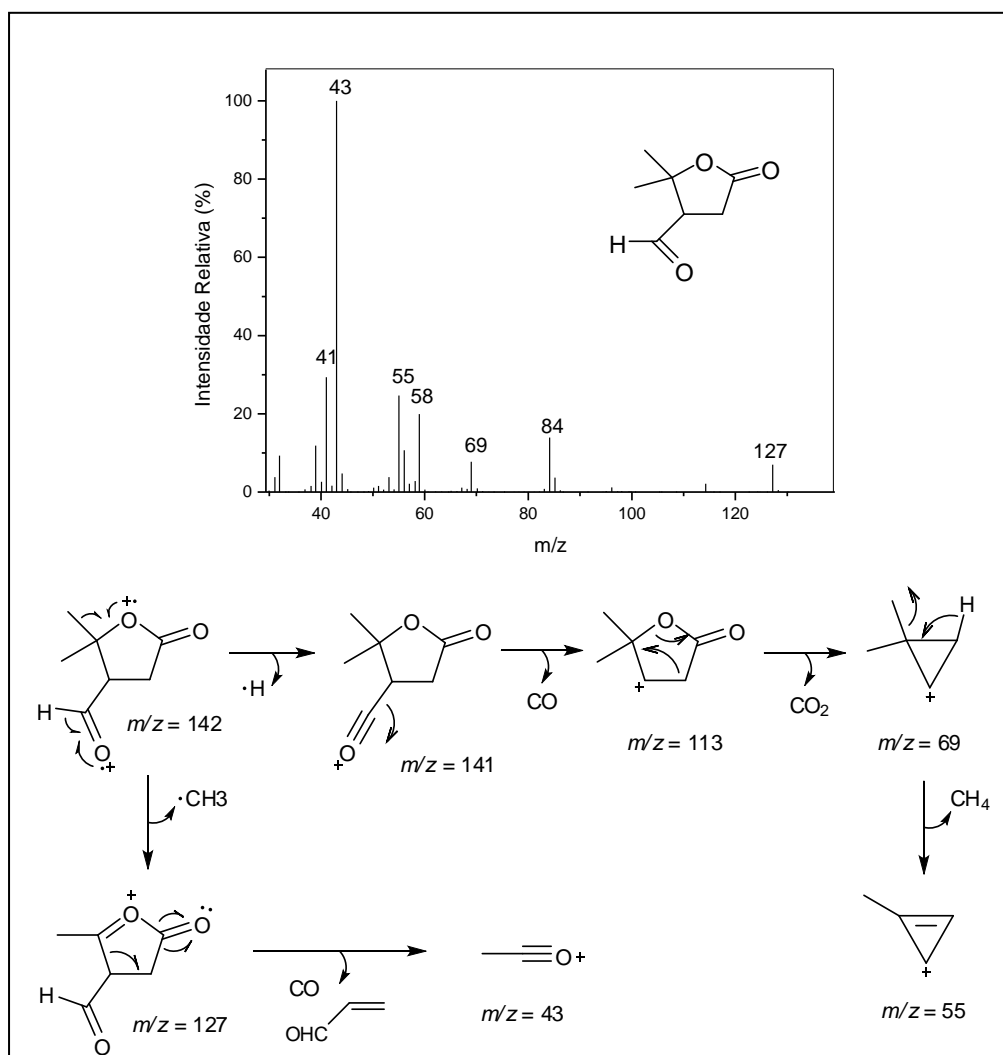


Figura 38. Cromatograma do aldeído (9) após uma semana.

Embora as substâncias B e C não tenham sido identificadas, acredita-se que são produtos resultantes da decomposição do aldeído (9) já que, devido ao caráter eletrofílico da carbonila e a acidez relativa dos hidrogênios α -carbonílicos, os aldeídos são considerados compostos muito reativos, podendo sofrer reações de hidratação, condensação aldólica, oxidação e polimerização (MARCH e SMITH, 2007).



Esquema 25. EM e principais processos de fragmentação para o aldeído (9).

Em vista dos baixos rendimentos obtidos para a síntese do aldeído de interesse e da sua instabilidade, buscou-se uma metodologia alternativa à formação de acetais e que possibilitasse o uso da 4-formil-5,5-dimetiltetrahydrofuran-2-ona (9) nas etapas seguintes da rota sintética sem a necessidade de ser previamente purificado. Conforme mencionado anteriormente, a proposta mecanística de formação do aldeído envolve intermediários carregados que são mais bem estabilizados por solvatação, ou seja, o uso de solventes polares seria uma condição necessária para a ocorrência da reação. Dessa forma, testou-se a síntese da lactona (9) empregando-se acetonitrila e THF como solventes.

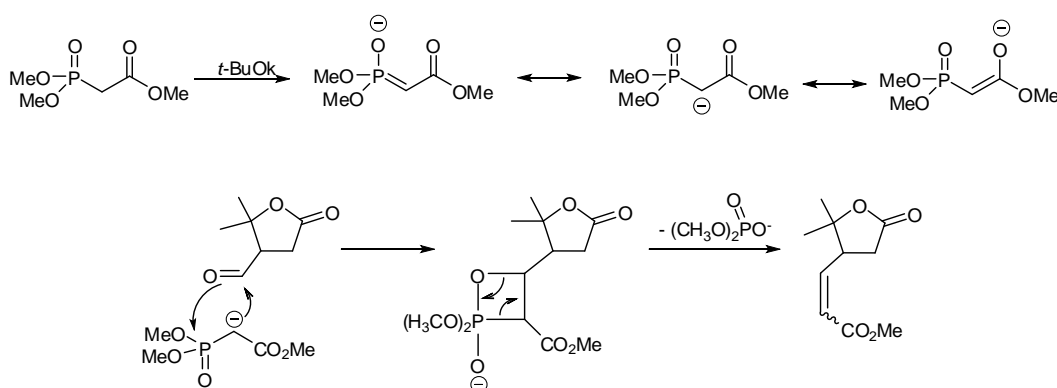
Partindo-se de 0,133 g (0,64 mmol) da lactona (6) em THF, o término da reação se deu após 92 horas, sendo 80h a temperatura ambiente e mais 12 horas de refluxo. Já para a reação em acetonitrila, partindo-se de 0,144 g (0,70

mmol) da lactona (**6**), o tempo total foi de duas horas a temperatura ambiente. A discrepância nos tempos reacionais pode, novamente, ser relacionada à capacidade de solvatação. Por praticidade, a acetonitrila foi adotada como o solvente para a reação e, após etapas de extração, o resíduo obtido foi utilizado sem purificação na reação posterior.

1.3.3.3. Síntese dos alquenos (*Z*)-3-(2,2-dimetil-5-oxotetrahydrofuran-3-il)acrilato de metila (**12**) e (*E*)-3-(2,2-dimetil-5-oxotetrahydrofuran-3-il)acrilato de metila (**13**)

Uma vez definida a metodologia ideal para a síntese do aldeído (**9**), a etapa seguinte do presente trabalho foi a olefinação de Wittig-Horner, proporcionando a formação de novos substituintes ao carbono β da lactona. A variante da reação de Wittig foi escolhida devido a disponibilidade dos reagentes no laboratório.

A metodologia consistiu na adição do aldeído (**9**) a uma solução contendo o carbânion fosfonato previamente preparado a partir da reação entre *tert*-butóxido de potássio e o éster fosfonoacetato de trimetila em THF anidro. O mecanismo envolve uma reação de cicloadição [2 + 2] entre o ílide e o composto carbonilado, resultando na formação do intermediário oxafosfetano. A decomposição deste intermediário leva a formação dos alquenos e do fosfonato (Esquema 26). Em geral, o alqueno *E* é obtido em maiores quantidades (COSTA *et al.*, 2003).



Esquema 26. Proposta mecanística para a reação de Wittig-Horner entre o aldeído (**9**) e o éster fosfonoacetato de trimetila.

Ao final da reação obteve-se os ésteres α,β -insaturados como uma mistura dos isômeros *E* (**12**) e *Z* (**13**) com 42% de rendimento a partir da lactona (**6**). Posteriormente, os alquenos foram parcialmente separados através da coluna cromatográfica em sílica gel (vide página 20).

Os espectros no infravermelho dos compostos (**12**) e (**13**) apresentaram novas bandas de estiramento C=O em 1717 e 1721 cm^{-1} , respectivamente. A estereoquímica relativa da ligação dupla pode ser indicada pelas bandas de média intensidade observadas nas Figuras 39 e 40, atribuídas ao estiramento da ligação C=C para o *cis* (1650 cm^{-1}) e *trans* (1659 cm^{-1}) alquenos (BARBOSA, 2007).

No espectro de RMN de ^{13}C dos isômeros (**12**) e (**13**) (Figura 41) os sinais dos carbonos das duas substâncias foram observados em deslocamentos químicos muito próximos. Dos sinais que evidenciam a obtenção dos produtos podem-se destacar aqueles em δ 166,2 (C=O) e 52,0 (OCH₃) e aqueles em δ 144,0 e 124,0, referentes aos carbonos sp^2 C-8 e C-9, respectivamente. O carbono 4 do isômero *Z* (δ 43,2), apresentou deslocamento químico um pouco menor do que o observado para o mesmo carbono do isômero *E* (δ 48,3). A blindagem de C-4/*cis* em relação a C-4/*trans* pode ser devido ao cone de desproteção da carbonila, que se encontra próxima ao carbono 4 no isômero *cis*.

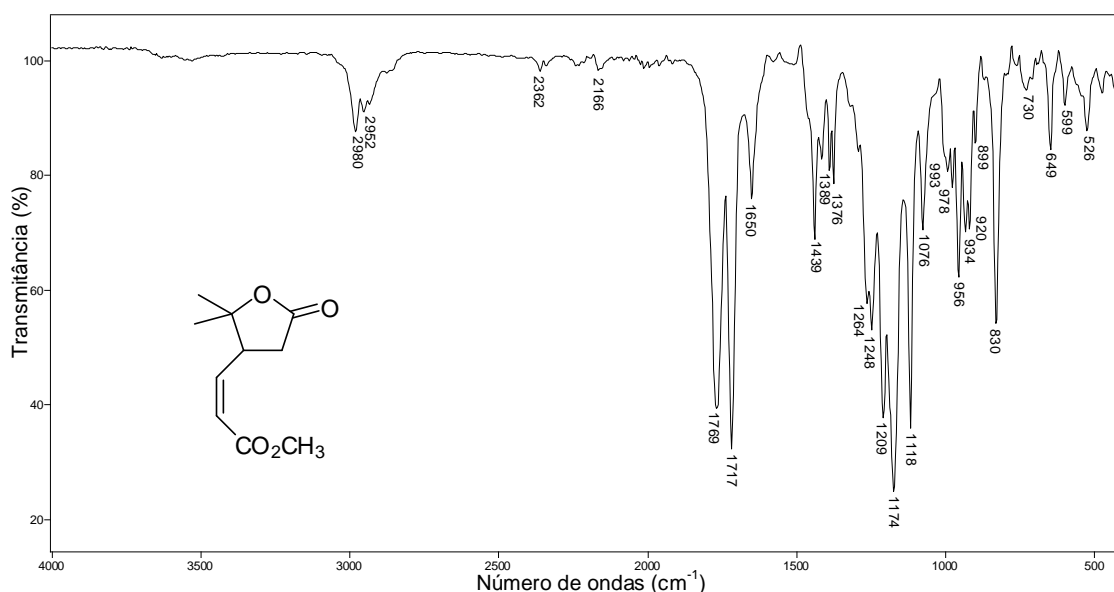


Figura 39. Espectro no IV/Reflectância do isômero *cis* (**12**).

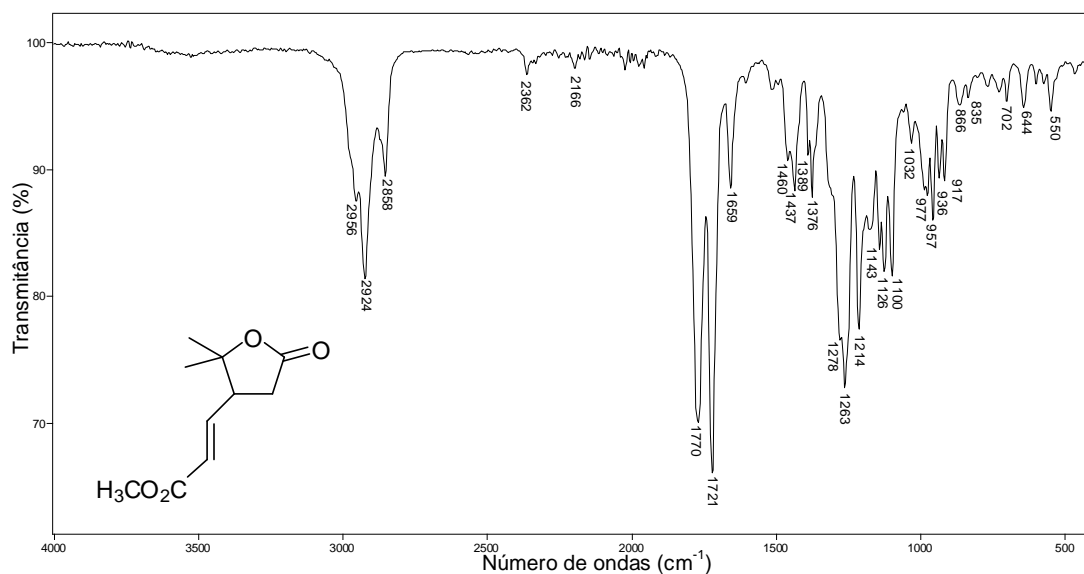


Figura 40. Espectro no IV/Reflectância do isômero *trans* (**13**).

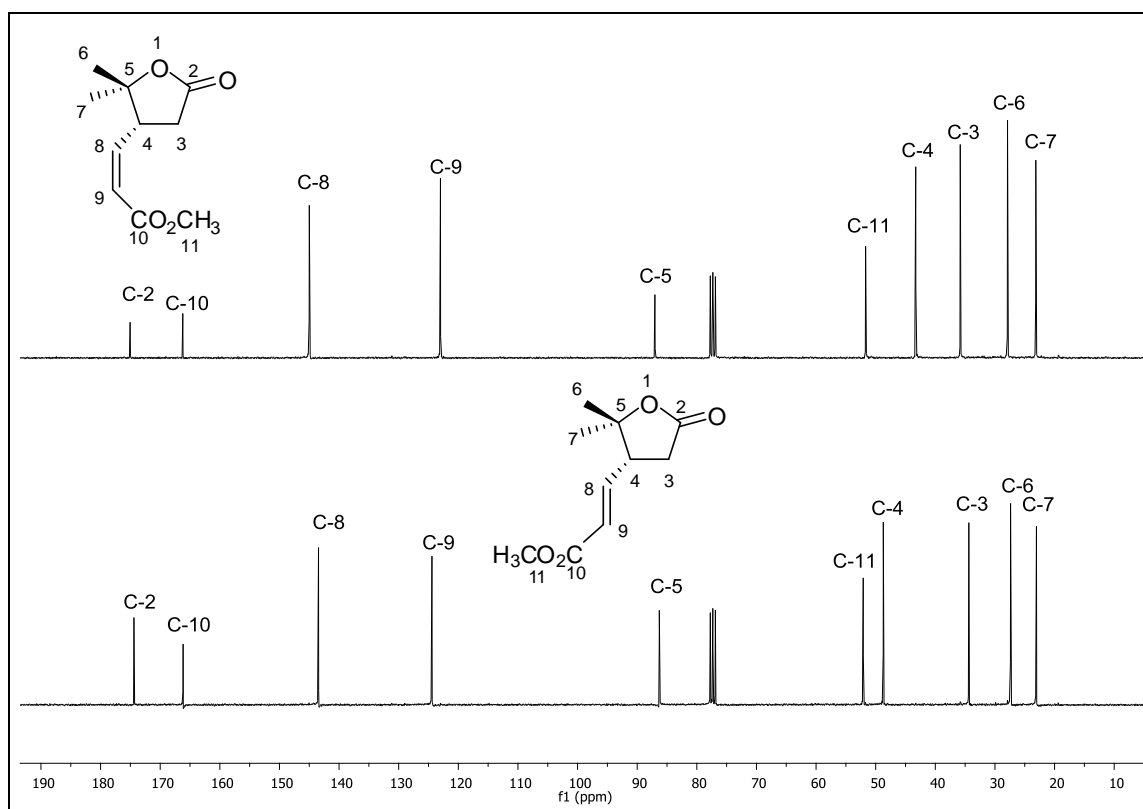


Figura 41. Espectros de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) dos isômeros *Z* (**12**) e *E* (**13**).

Conforme observado nos espectros de RMN de ^1H dos ésteres (**13**) e (**12**) (Figuras 42 e 43), as constantes de acoplamento entre os átomos de hidrogênio olefínicos H-8 e H-9 estão de acordo com os valores descritos na literatura para isômeros *Z* ($J=11,4$ Hz) e *E* ($J=15,6$ Hz), confirmando a

geometria dos produtos (PAVIA, 2001). O sinal de H-8 para o isômero *E* (δ 6,80) foi observado em maiores deslocamentos que para o isômero *Z* (δ 6,06), uma vez que sofre desblindagem devido a sua proximidade com a carbonila. Na figura 44, o duplo duplo duplo duplete em δ 3,03 foi atribuído ao hidrogênio H-4 pelos acoplamentos com H-3 ($J=8,3$ Hz), H-3' ($J=11,1$ Hz), H-8 ($J=8,4$ Hz) e H-9 ($J=1,1$ Hz). Já na figura 43, o sinal de H-4 do isômero *Z* é atribuído a um multiplete, não sendo possível determinar as constantes de acoplamento. Os sinais de H-3' e H-3 do isômero *E* foram atribuídos aos duplos dupletos na região de δ 2,60 e 2,68, enquanto que para o isômero *Z* foram atribuídos aos duplos dupletos em δ 2,77 e 2,43, respectivamente. A metoxila foi atribuída ao simpleto em δ 3,70 e as metilas 6 e 7 foram atribuídas com auxílio do experimento NOE para a lactona (**12**) (Figura 44). Irradiando-se o sinal de H-4 observou-se um NOE de 0,89% com o sinal em δ 2,77 (H-3') e um NOE de 1,2% com o sinal em δ 1,43, sendo este atribuído a metila 6.

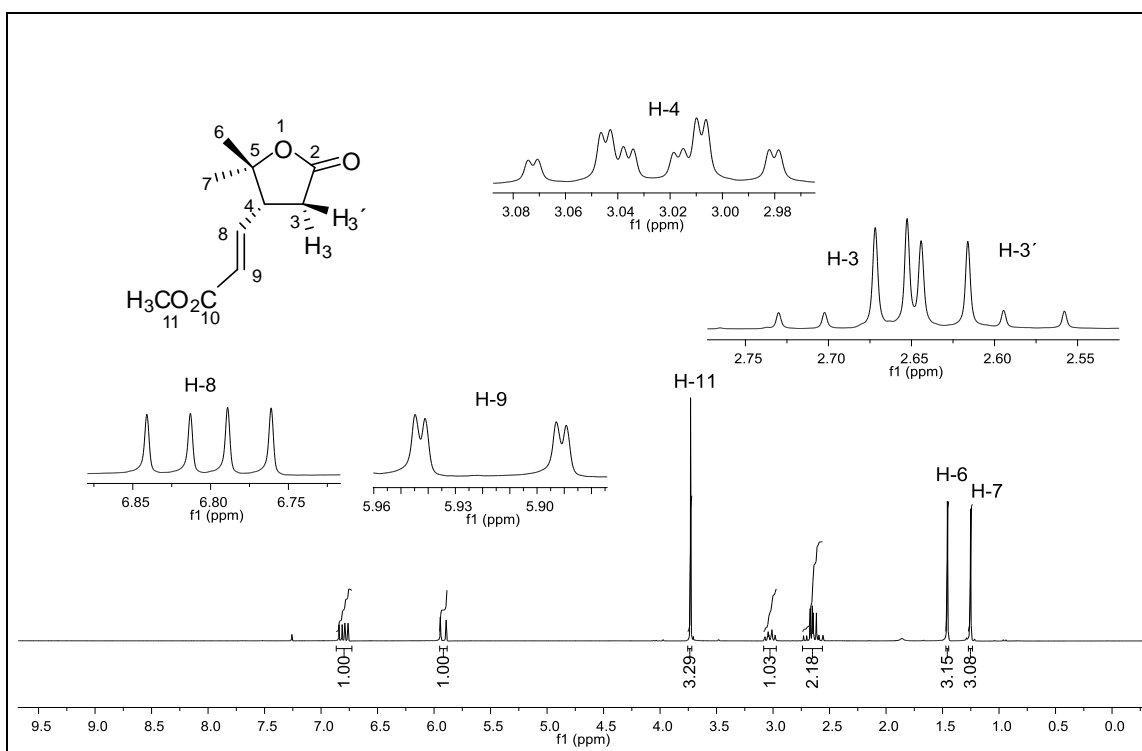


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) do isômero *E* (**13**).

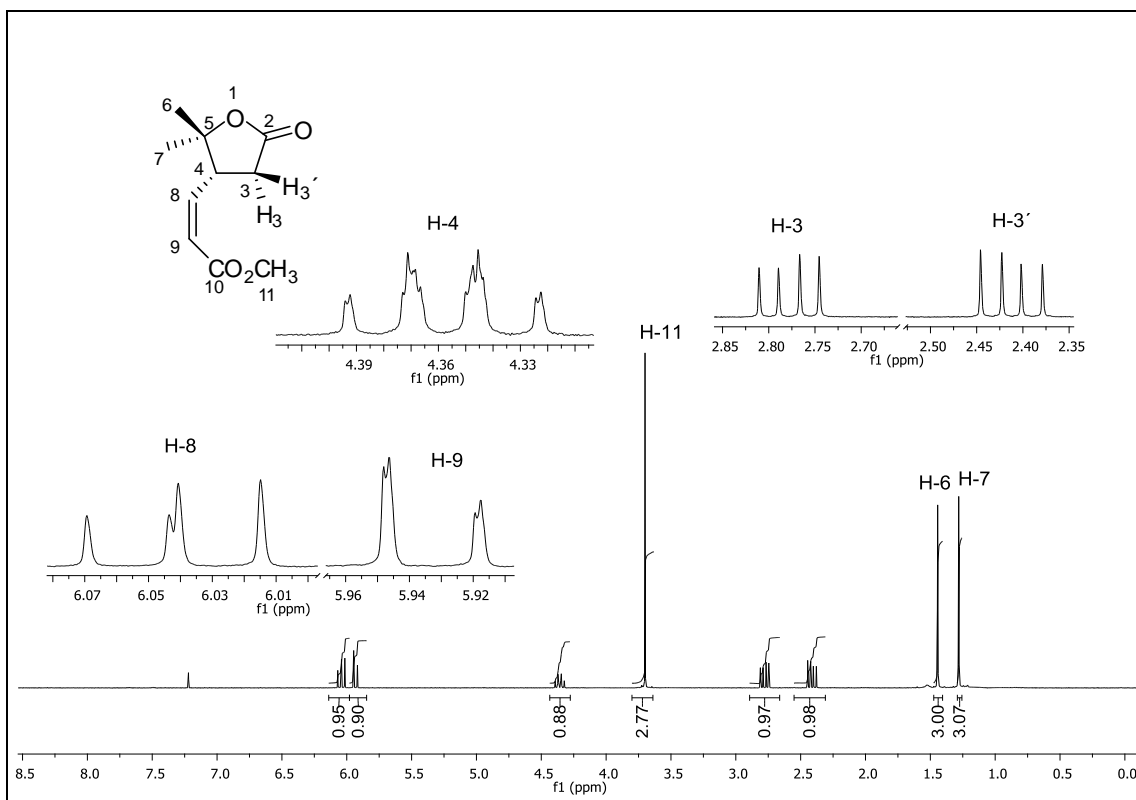


Figura 43. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) do isômero **Z** (**12**).

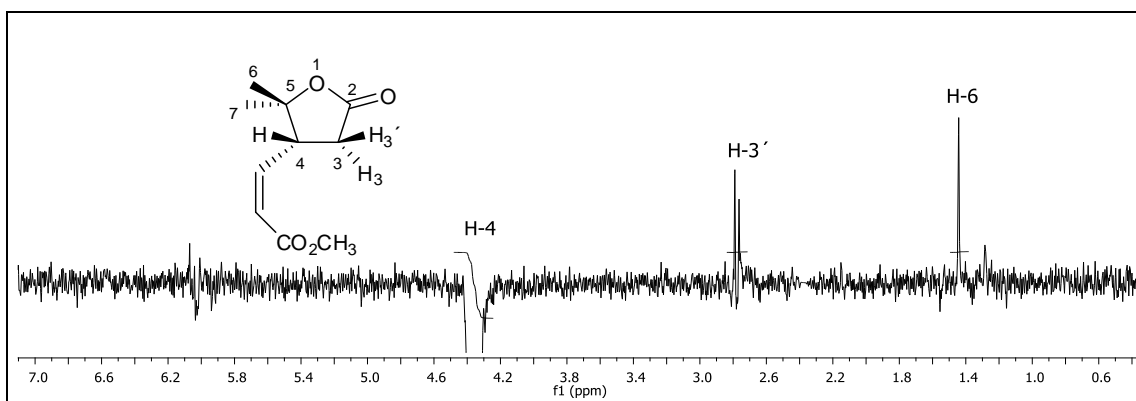
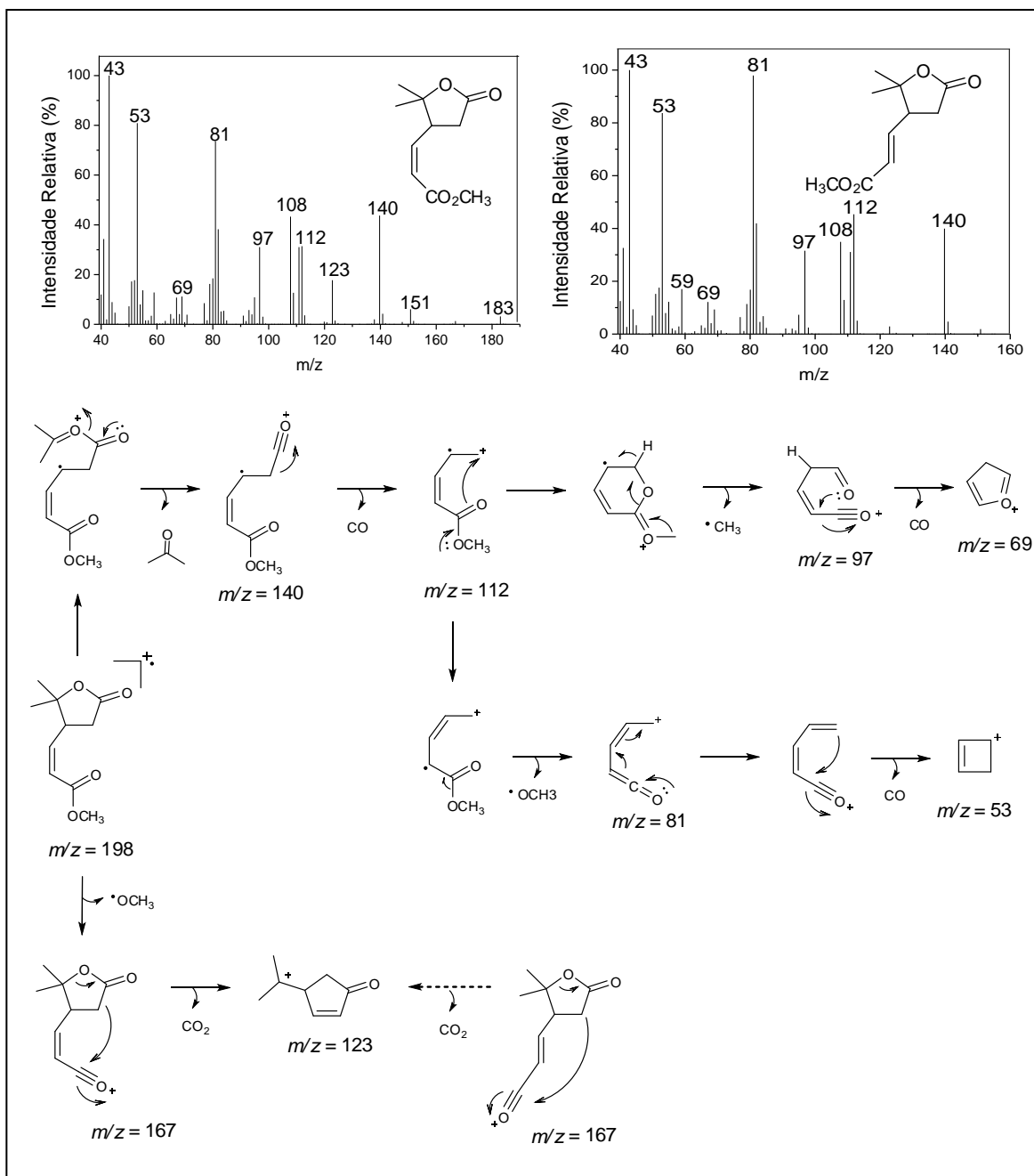


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do isômero **Z** (**12**) irradiando-se o sinal de H-4.

No esquema 276, observa-se o pico de $m/z = 123$ no espectro de massas do éster (**12**) possui intensidade de 17% em relação ao pico base, enquanto que no espectro de (**13**) este mesmo pico possui apenas 2%. Segundo o mecanismo de fragmentação proposto, após a perda de um radical metoxila tem-se o íon de $m/z = 167$, que se rearranja eliminando uma molécula de CO_2 e formando um novo anel de 5 membros. Uma vez que, no isômero *E*, a conformação existente entre a carbonila do íon acila e o carbono nucleofílico é desfavorável, para o processo de ciclização, justificando a menor abundância

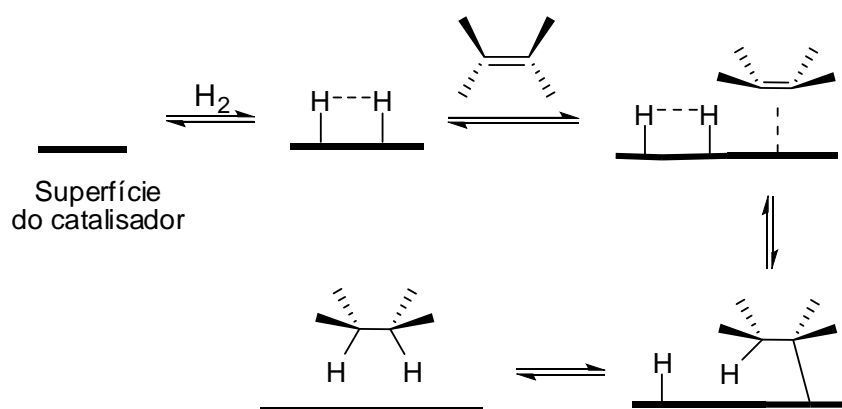
desse íon no EM do composto *E*. O pico do íon molecular ($m/z = 43$) é resultante dos processos de fragmentação já descritos anteriormente. Os demais fragmentos, bem como os processos de clivagem, são comuns para os dois compostos e foram exemplificadas apenas para o éster (**12**).



Esquema 27. EM e principais processos de fragmentação dos isômeros *E* (**12**) e *Z* (**13**).

1.3.3.4. Síntese do 3-(2,2-dimetil-5-oxotetraidrofurano-3-il)propanoato de metila (14) e do ácido 3-(2,2-dimetil-5-oxotetraidrofurano-3-il)propanóico (15)

A fim de avaliar a influência, ou não, da ligação dupla na atividade biológica dos compostos (12) e (13), propôs-se a hidrogenação dessa ligação catalisada por Pd/C. Uma vez que não foi possível separar totalmente os isômeros *E* e *Z* obtidos na etapa anterior, utilizou-se uma mistura contendo os dois como material de partida. Como a adsorção do hidrogênio e do alqueno na superfície de paládio depositado em carbono ocorre na mesma face, ambos os átomos de hidrogênio se adicionam do mesmo lado da molécula, dando origem ao mesmo produto (Esquema 28) (CLAYDEN, 2000).



Esquema 28. Proposta mecanística para a hidrogenação catalítica.

A mistura dos ésteres insaturados (12) e (13) foi solubilizada em acetato de etila e mantida sob atmosfera de H_2 na presença do catalisador por cinco horas. O paládio foi removido através de filtração à vácuo em funil de vidro sinterizado contendo celite e o filtrado foi concentrado em rotavapor. Como se verificou a formação de apenas um produto durante a reação (CCD), o resíduo obtido foi seco em fluxo de nitrogênio e armazenado em vidro de penicilina até que as análises espectroscópicas fossem realizadas. No entanto, após uma semana, observou-se a presença de duas manchas: a primeira referente ao éster hidrogenado 3-(2,2-dimetil-5-oxotetraidrofurano-3-il)propanoato de metila (14) e outra, mais polar, referente ao ácido 3-(2,2-dimetil-5-oxotetraidrofurano-3-

il)propanóico (**15**). Os compostos foram caracterizados após separação em coluna.

Repetiu-se a reação para verificar se haveria, novamente, a formação do ácido. Ao término da mesma, o acetato de etila foi evaporado e o resíduo submetido à coluna de sílica filtrante para remoção do paládio. As frações contendo o éster hidrogenado foram concentradas e o produto obtido foi seco em atmosfera de nitrogênio e armazenado em geladeira, sob vácuo. Nessas condições, a formação do produto (**15**) não foi observada. Por um equívoco, as etapas de filtragem e armazenamento foram modificadas, o que não permite uma comparação das condições reacionais quanto ao favorecimento ou não da formação do ácido. É sabido que a formação de ácidos carboxílicos a partir de ésteres é proporcionada por hidrólise ácida. Considerando que a sílica, mais ácida que o celite, não proporcionou a hidrólise, conclui-se que a mesma ocorreu acidentalmente. Como a limpeza dos funis de vidro sinterizado é realizada com solução ácida, a utilização de funil contaminado com H_2SO_4 é uma possível explicação.

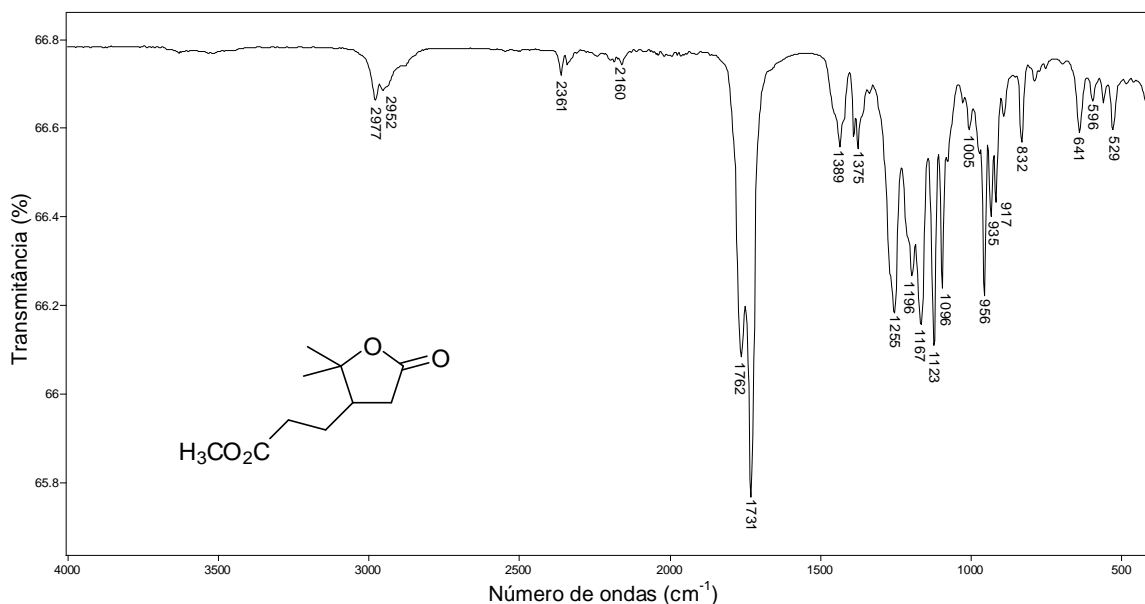


Figura 45. Espectro no IV/Reflectância do éster (**14**).

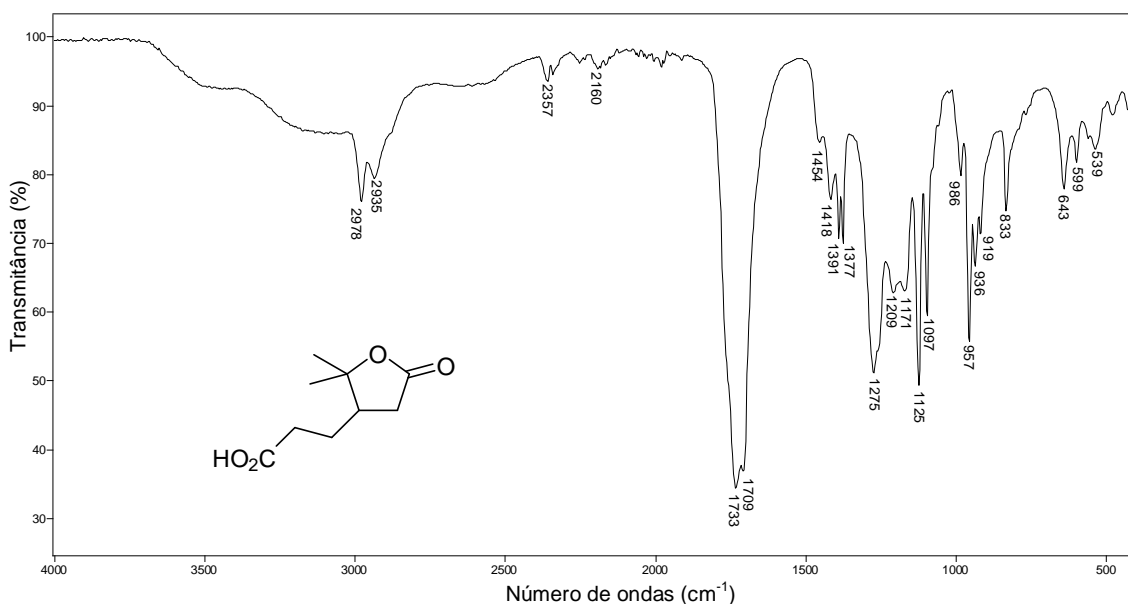


Figura 46. Espectro no IV/Reflectância do ácido **(15)**.

Analisando os espectros no infravermelho dos compostos **(14)** e **(15)** (Figuras 45 e 46) é possível diferenciá-los apenas pela banda larga em 3540-2357 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação OH de ácidos carboxílicos, presente no espectro do composto **(15)** e ausente para **(14)**. A ausência da banda em torno de 1650 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=C presente no espectro dos ésteres insaturados precursores e o deslocamento das bandas referentes às carbonilas do éster e do ácido para maiores comprimentos de onda confirmam a hidrogenação (BARBOSA, 2007).

No espectro de RMN de ^{13}C dos compostos **(14)** e **(15)** (Figura 47) o acontecimento da reação é evidenciado pela ausência dos dois sinais na região de carbonos sp^2 e a presença de dois sinais na região de carbonos sp^3 , atribuídos aos carbonos 9 (δ 32,7) e 8 (δ 24,5). A principal diferença entre os espectros é o sinal em δ 52,0 presente apenas no espectro da substância **(14)**, atribuído ao carbono da metoxila (C-11). Os deslocamentos observados para C-10 também são diferentes, sendo o mais blindado atribuído a carbonila do éster (δ 173,2) e o mais desblindado atribuído a carbonila do ácido (δ 178,4).

Os espectros de RMN ^1H dos compostos **(14)** e **(15)** (Figura 48 e 49) apresentam sinais iguais e com deslocamentos muito próximos, com exceção do simpleto em δ 3,67 atribuído a metoxila do composto **(14)**, apenas. Os simpletos na região de δ 1,27 e 1,43 são atribuídos as metilas 7 e 6, respectivamente. Já os sinais em δ 1,50-1,70 (1H), em δ 1,75-1,93 (1H), em δ

2,12-1,49 (4H) e em δ 2,61-2,50 (1H) foram classificados como multipletos. Para que as atribuições não fossem feitas equivocadamente, considerando apenas as integrações de cada sinal, optou-se por consultar também o mapa de contornos COSY ^1H - ^1H e HETCOR ^{13}C - ^1H de **(14)**.

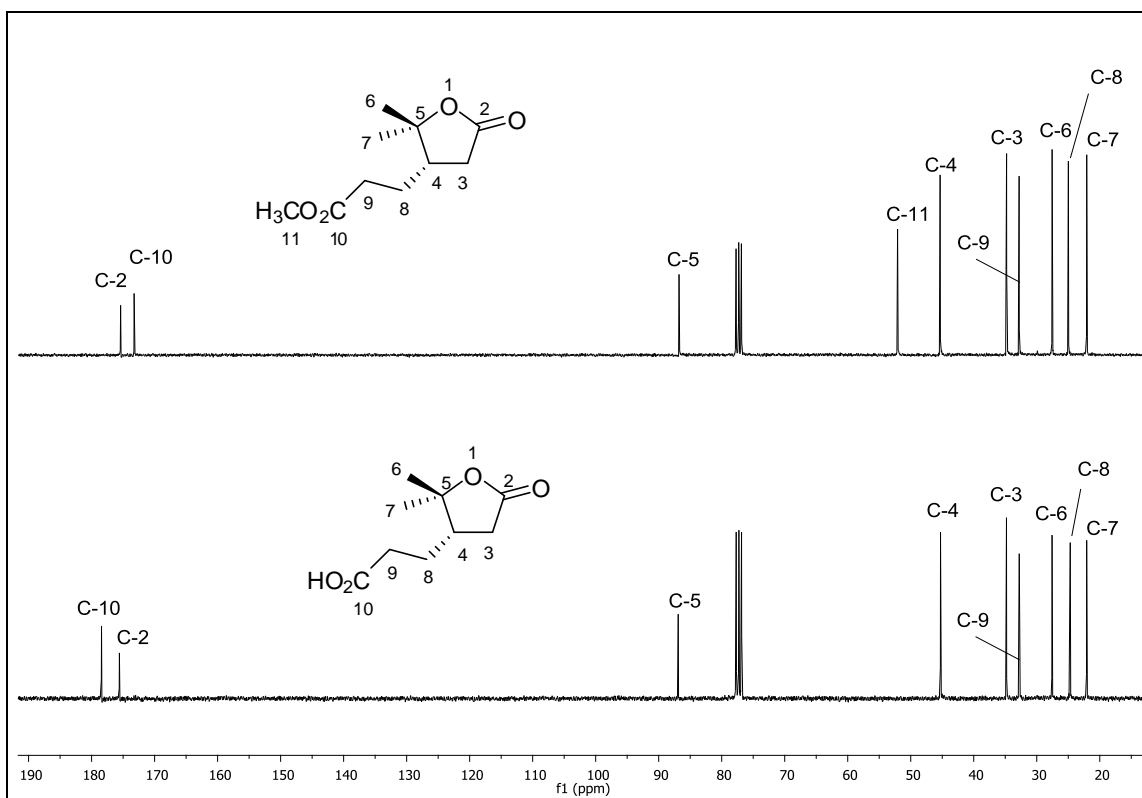


Figura 47. Espectro no RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) dos compostos **(14)** e **(15)**.

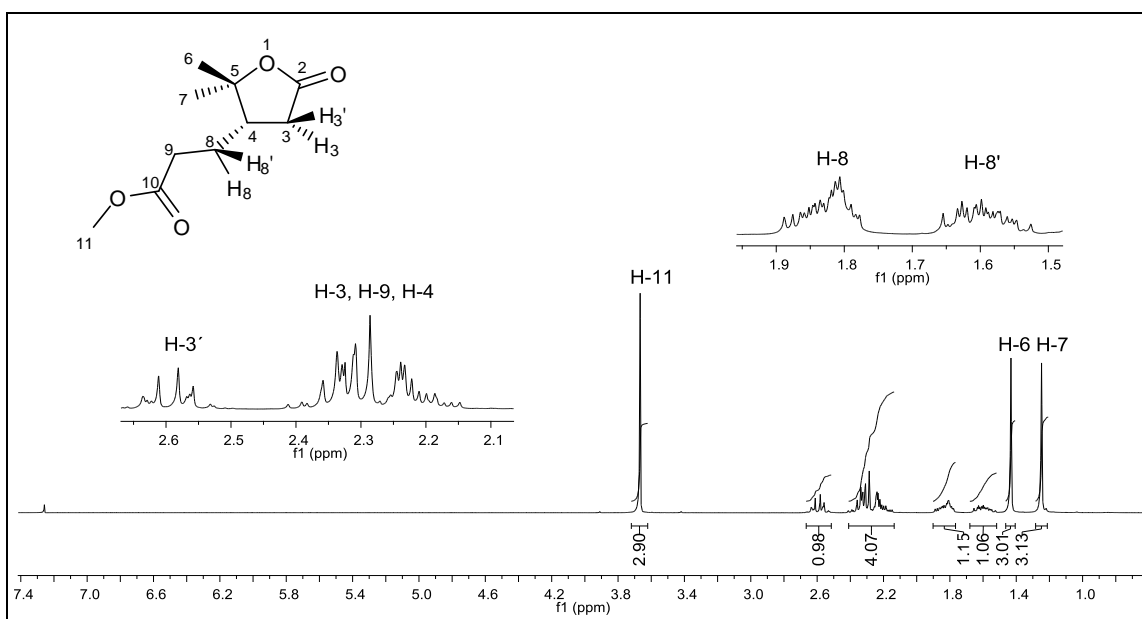


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) do éster **(14)**.

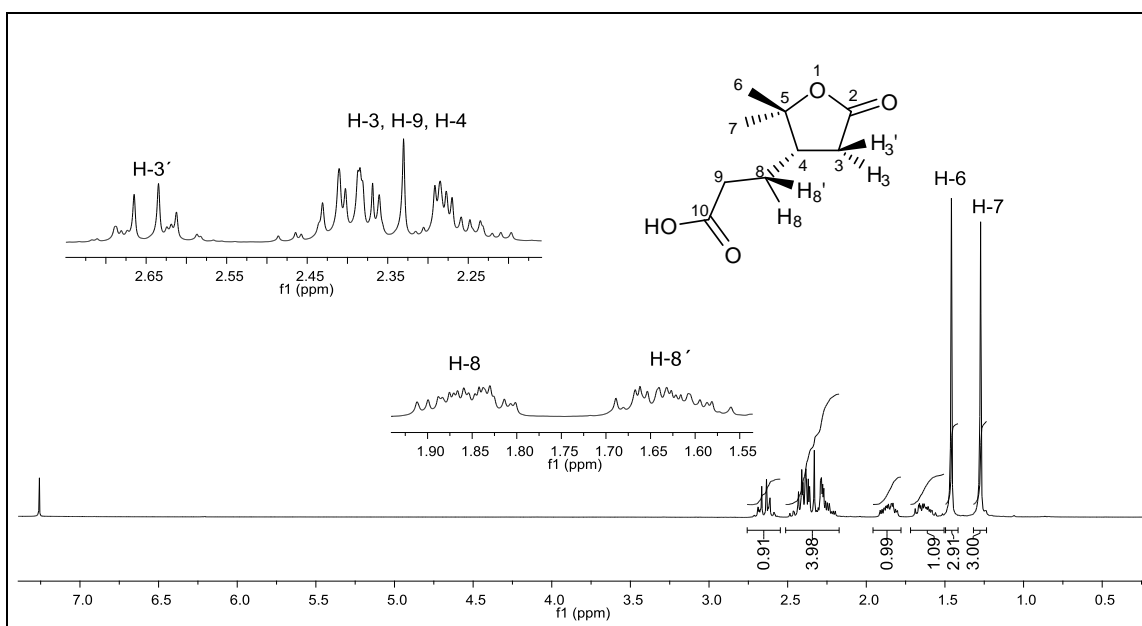


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) do ácido **(15)**.

Com auxílio do mapa de contornos HETCOR ^{13}C - ^1H do éster **(14)** (Figura 50) foi possível verificar as correlações existentes entre os carbonos e seus respectivos hidrogênios. Observou-se que o multipletto em δ 2,13-2,42 apresenta correlação com os carbonos C-3, C-4 e C-9. Os carbonos 3 e 8, ambos CH_2 , apresentam duas manchas de correlação cada, indicando que seus hidrogênios são diastereotópicos. Conclui-se então que o multipletto integrando para 4H é devido a sobreposição dos sinais dos hidrogênios ligados ao C-9, de um dos hidrogênios ligados ao C-3 e do hidrogênio ligado a C-4. Os multiplettos em δ 1,50-1,70 e δ 1,75-1,93 puderam ser atribuídos aos hidrogênios H-8' e H-8, respectivamente. A diferença nos deslocamentos se deve as suas posições em relação à carbonila do grupo éster.

Embora as constantes de acoplamento entre os hidrogênios não puderam ser calculadas, as correlações entre eles podem ser observadas através do mapa de contornos COSY ^1H - ^1H do éster **(14)** (Figura 51). Notam-se duas manchas de correlação para H-8, obtidas do acoplamento deste com os hidrogênios H-8' e H-9. Analogamente, foram observadas duas manchas de correlação para o H-8'. O hidrogênio H-3' apresentou mancha de correlação com os hidrogênios H-3 e H-4.

Os picos observados nos espectros de massas do composto **(14)** e **(15)** (Esquema 29) são oriundos do mesmo tipo de fragmentação, variando apenas

a razão carga/massa e as intensidades relativos dos mesmos. As principais clivagens ocorrem nas ligações do carbono adjacente ao oxigênio do anel.

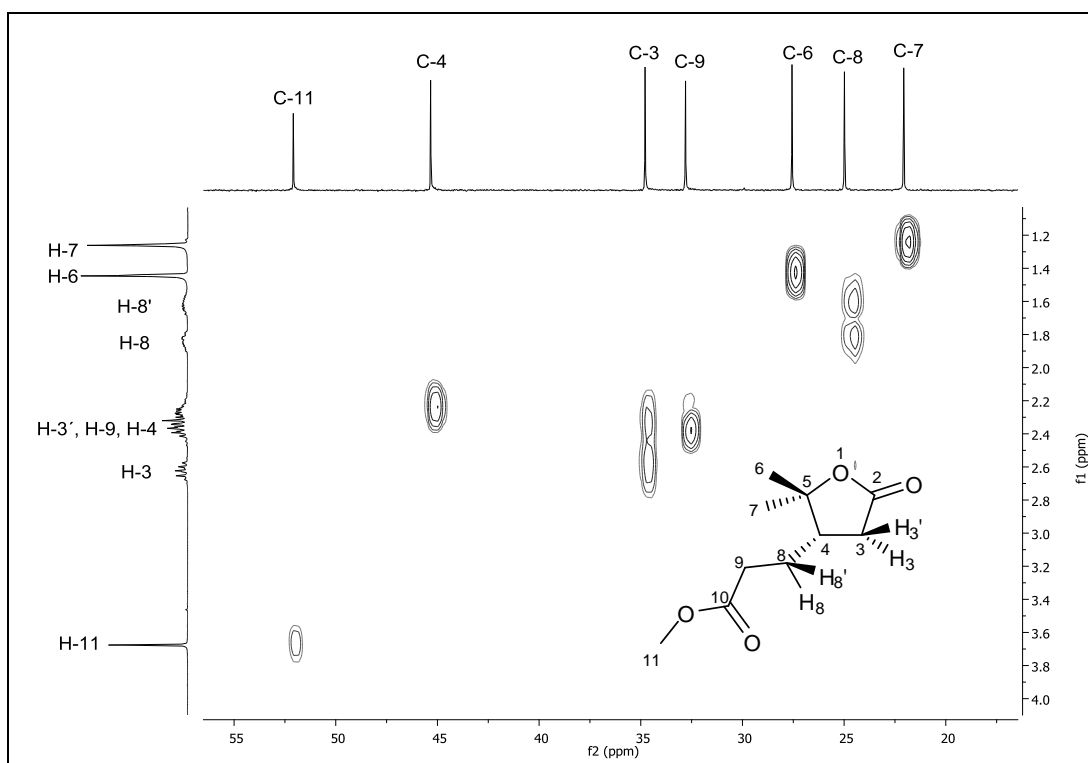


Figura 50. Mapa de contornos HETCOR ^{13}C - ^1H do éster (14).

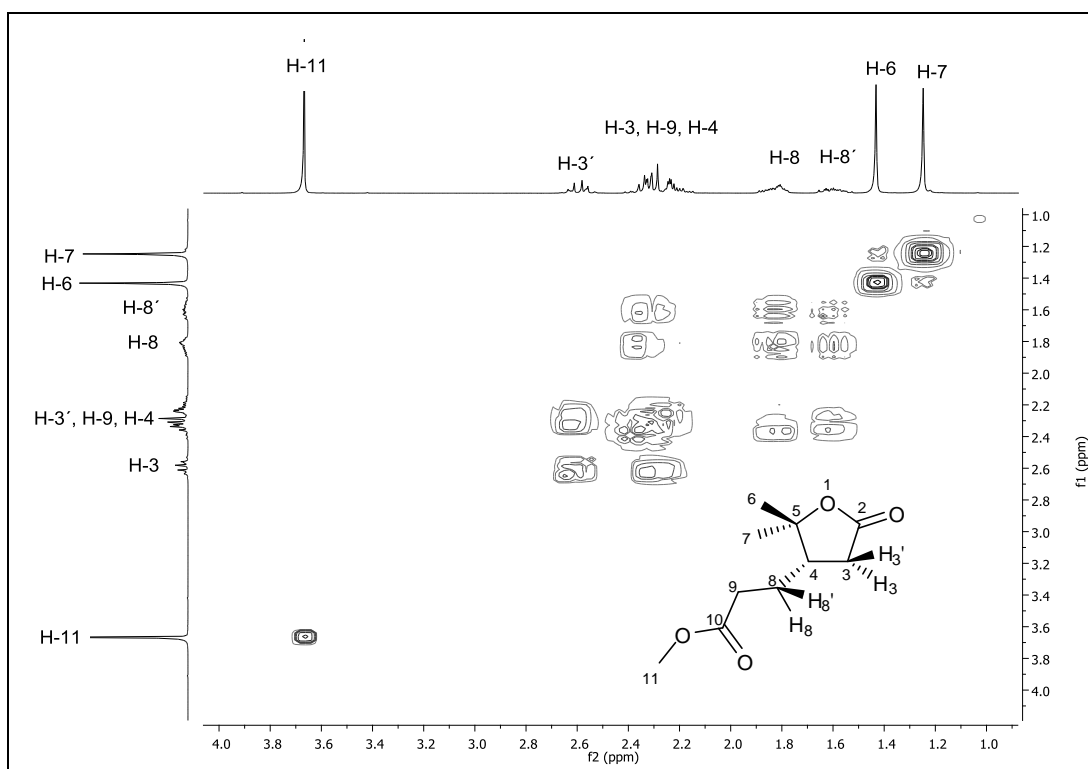
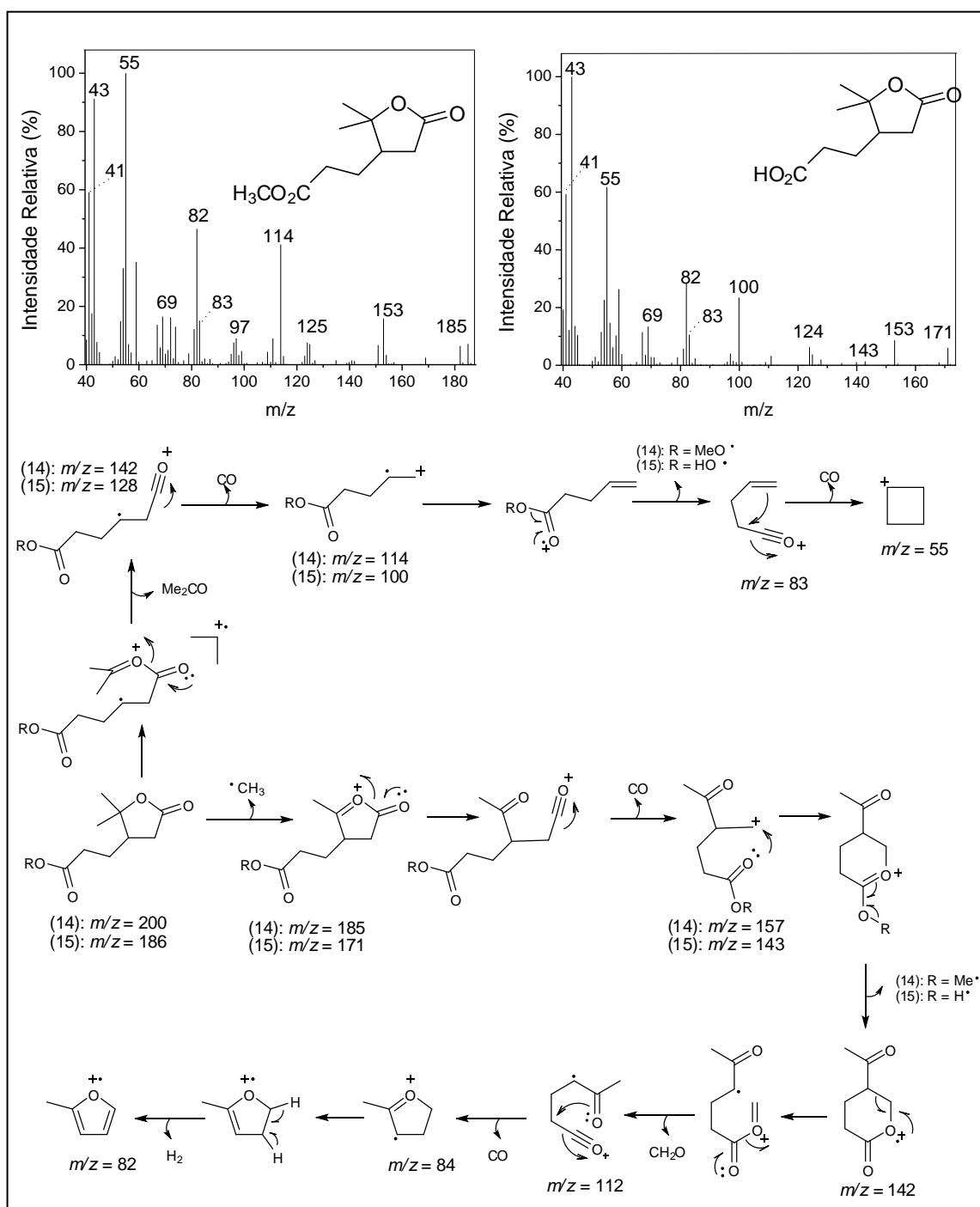


Figura 51. Mapa de contornos COSY ^1H - ^1H do éster (14).

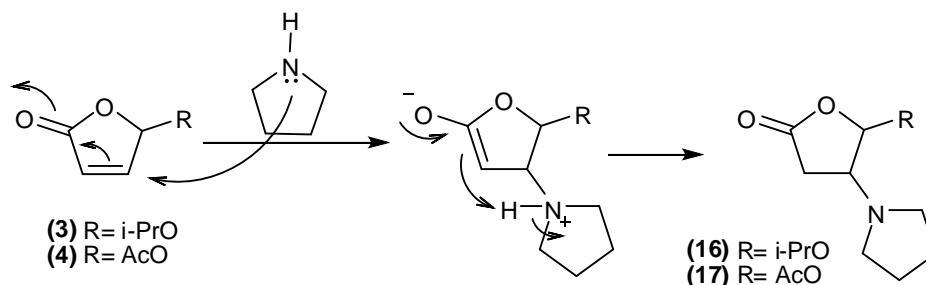


Esquema 29. EM e principais processos de fragmentação dos compostos (14) e (15).

1.3.3.5. Adição conjugada de pirrolidina

Lattmann e colaboradores (2005) sintetizaram uma série de lactonas com atividade bactericida, todas elas contendo aminas ligadas ao carbono β do anel. Como a metodologia adotada por Lattmann não permitia a utilização das

lactonas sintetizadas neste trabalho como substratos, se optou por utilizar a reação de adição conjugada de aminas à lactonas α,β -insaturadas descrita por Lange e colaboradores (1989).

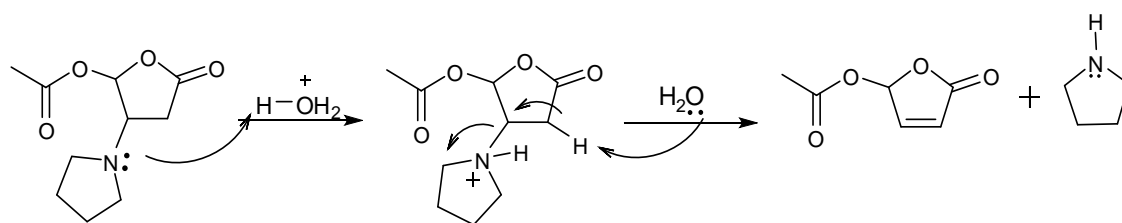


Esquema 30. Proposta mecânica para adição conjugada de aminas à lactonas α,β -insaturadas.

A reação de adição à lactona **(3)** ocorreu quase que instantaneamente após a adição da pirrolidina ao meio reacional. Foi possível observar a mudança de coloração da mistura, de incolor para amarela. Após uma hora e meia observou-se o término da reação e a formação de três produtos (CCD). Em seguida, a mistura reacional foi submetida à purificação em coluna cromatográfica, obtendo-se a 5-isopropiloxi-4-(pirrolidin-1-il)tetraidrofurano-2-ona **(16)** com 65% de rendimento. Os subprodutos não foram isolados.

Embora a adição à lactona **(4)** tenha sido realizada nas mesmas condições da reação anterior não se observou o mesmo comportamento, pois mesmo depois de 46 horas sob agitação, ainda havia material de partida no meio reacional. Adicionou-se então mais pirrolidina (metade da quantidade adicionada inicialmente) e o restante do substrato foi consumido após 40 horas. Dessa forma, concluiu-se que a amina deveria ser utilizada em excesso para que a reação fosse completa. Utilizando-se o dobro molar de pirrolidina, a lactona **(4)** foi totalmente consumida em apenas 15 minutos. O solvente foi evaporado e o resíduo resultante submetido à purificação em coluna cromatográfica obtendo-se 0,011 g (0,08 mmol, 6%) da 5-acetiloxi-4-(pirrolidin-1-il)tetraidrofurano-2-ona **(17)** e 0,69 g de uma mistura contendo duas substâncias: o produto de interesse e um composto com R_f igual ao do material de partida.

A conversão da lactona (**17**) à lactona (**4**) pode ter sido favorecida pela acidez natural da sílica gel. Ao passar pela coluna o nitrogênio é protonado e, após a retirada de um próton do anel, tem-se a saída de uma molécula de pirrolidina e a reconstituição da ligação dupla (Esquema 31). Apesar de a protonação também ocorrer na lactona (**16**), a retirada de seu hidrogênio α -carbonílico é mais difícil, uma vez que ele é menos ácido. Como o oxigênio do grupo acetilóxi retira mais elétrons do que o oxigênio do grupo isopropóxi, a carga parcial positiva no carbono γ em (**17**) é maior. Por consequência, o comprometimento do par de elétrons do oxigênio do anel com a carbonila é menor, fazendo com que a retirada de elétrons no carbono α seja mais favorecida.



Esquema 31. Proposta mecanística para a formação da lactona (**4**) a partir de (**17**).

Nos espectros no infravermelho das aminas (**16**) e (**17**) (Figuras 52 e 53) observam-se bandas na região de 2970-2800 cm^{-1} referentes ao estiramento das ligações $\text{Csp}^3\text{-H}$ e $\text{CH}_2\text{-N}$, respectivamente. A ausência da banda em 1611 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$) e o deslocamento das carbonilas para maiores comprimentos de onda evidenciam também a formação dos produtos.

No espectro de RMN de ^{13}C das aminas (Figura 54) é importante destacar a presença de dois sinais: um em δ 52,0 e outro em δ 23,4, atribuídos aos quatro carbonos da pirrolidina. Destaca-se também a diminuição no deslocamento dos sinais dos carbonos C-4 e C-3, evidenciando a adição.

Em ambos os espectros de RMN de ^1H (Figuras 55 e 57) os sinais dos hidrogênios da pirrolidina foram atribuídos ao multipeto em torno de δ 1,70 - 1,80 ($2\times\text{CH}_2$) e ao multipeto em torno de δ 2,50-2,60 ($2\times\text{N-CH}_2$). O H-4 das lactonas (**6**) e (**7**) foi atribuído ao duplo dupeto duplo em δ 2,95 e 3,24, respectivamente. Já o H-3' foi atribuído ao duplo dupeto na região de δ 2,71 e 2,83 para as lactonas (**16**) e (**17**). O H-5, por sua vez, foi atribuído ao dupeto

mais desblindado em δ 5,40 para **(16)** e em δ 6,53 para **(17)**. A posição relativa dos grupos substituintes de C-4 e C-5 foi determinada por experimento NOE. A irradiação do sinal de H-5 (δ 5,43) da lactona **(16)** levou a um NOE de 1,77% no sinal em δ 2,43-2,53 atribuído aos hidrogênios do grupo N-CH₂, confirmando a estereoquímica da molécula. Neste mesmo experimento observou-se também um NOE de 1,14% com o sinal de δ 3,93 (H-6), de 0,42% com o sinal em δ 2,95 (H-4) e de 0,83% com uma das metilas do grupo isopropóxi, atribuída a metila 7 (Figura 56).

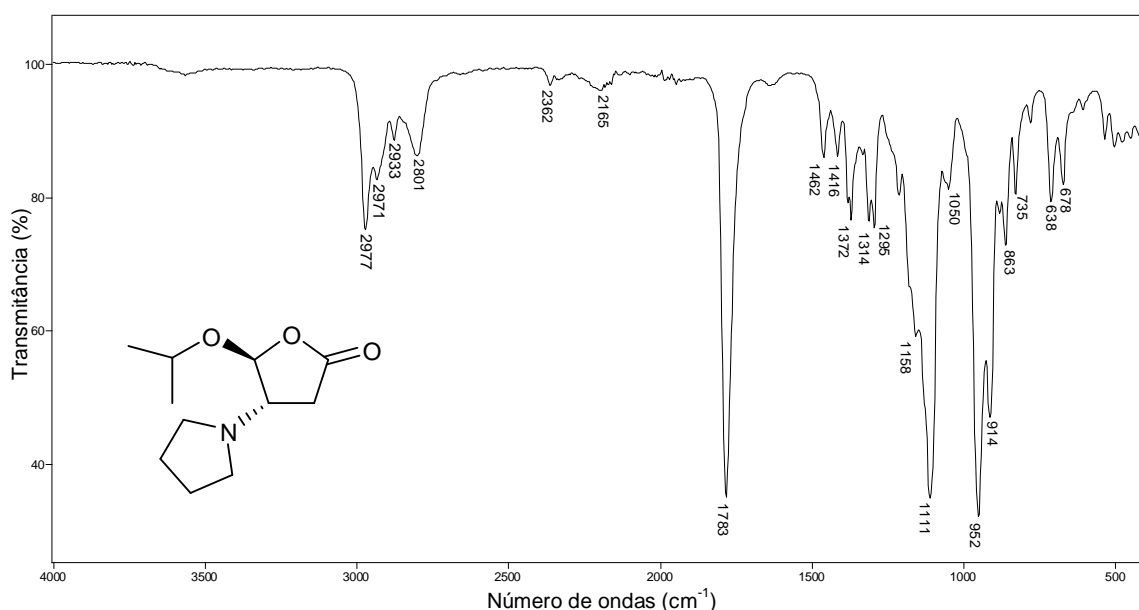


Figura 52. Espectro no IV/Reflectância da amina **(16)**.

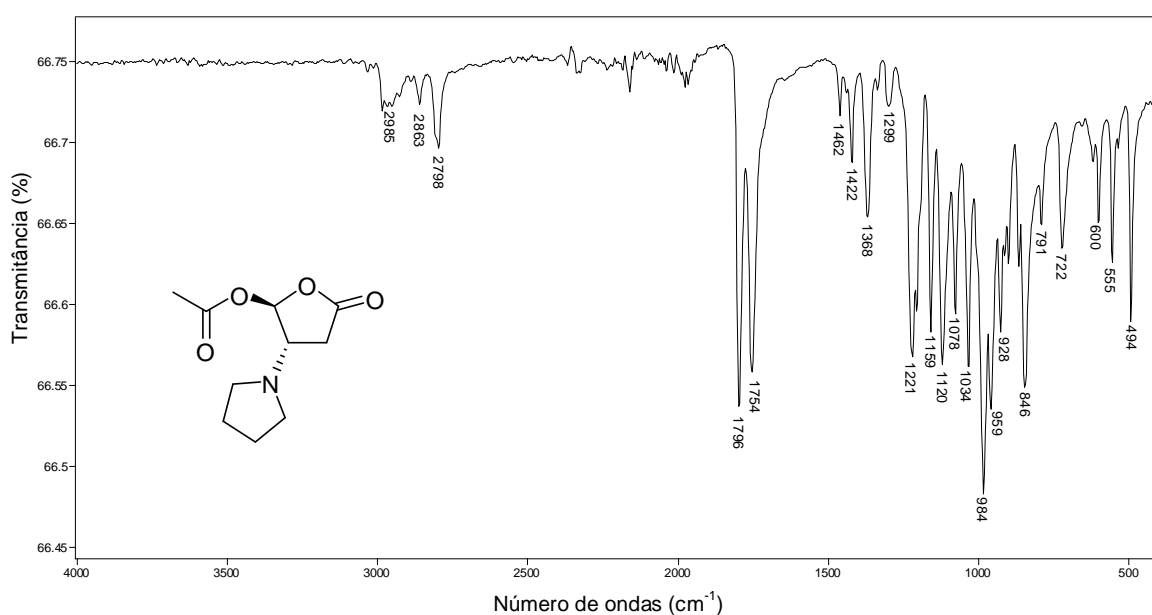


Figura 53. Espectro no IV/Reflectância da amina **(17)**.

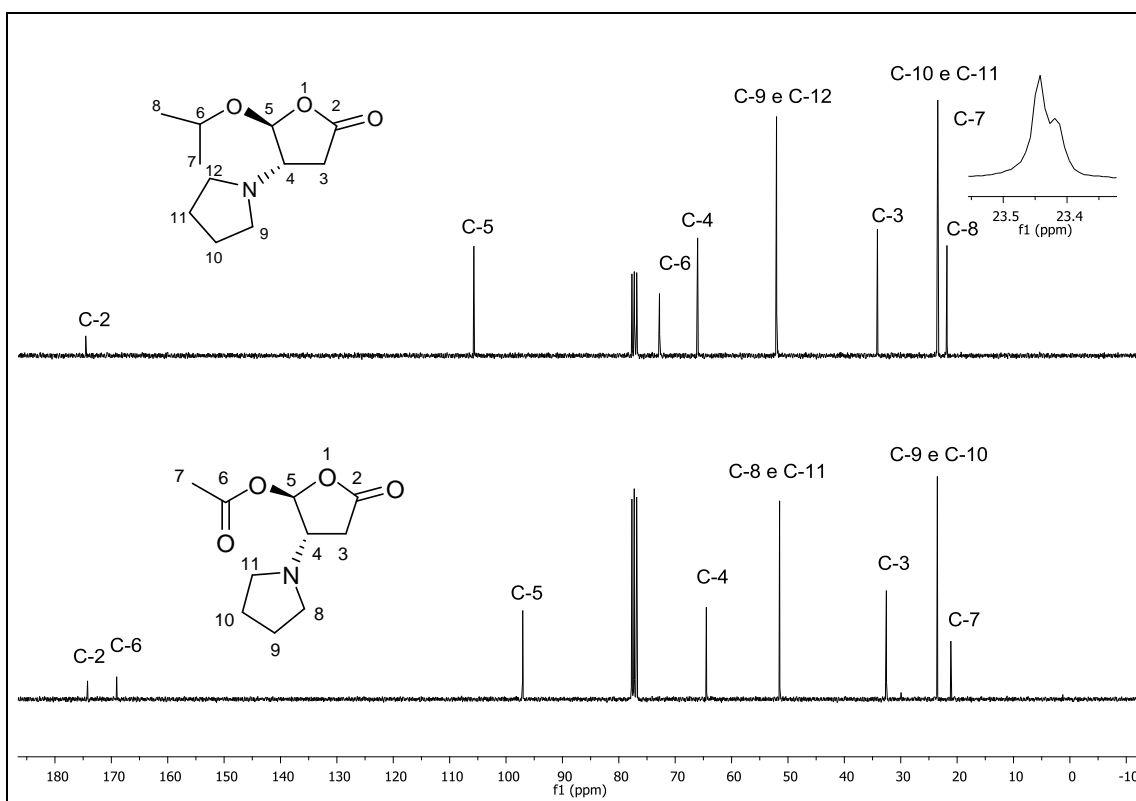


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,00) das aminas (16) e (17).

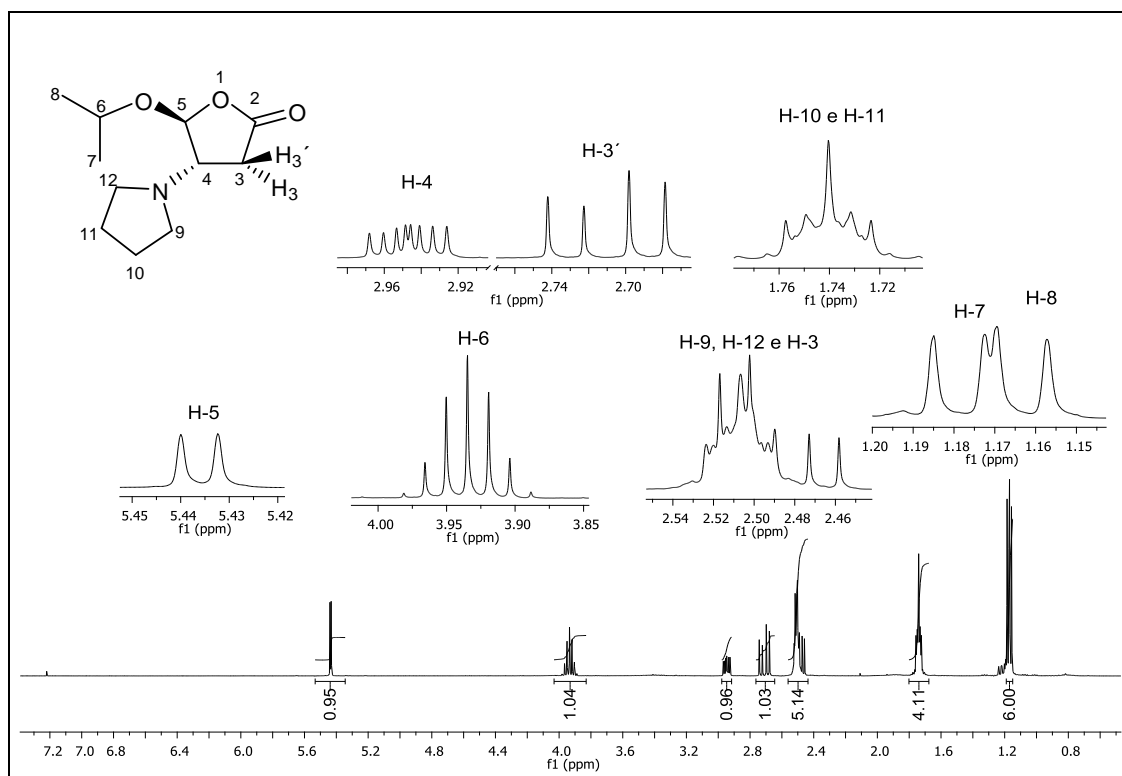


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) da amina (16).

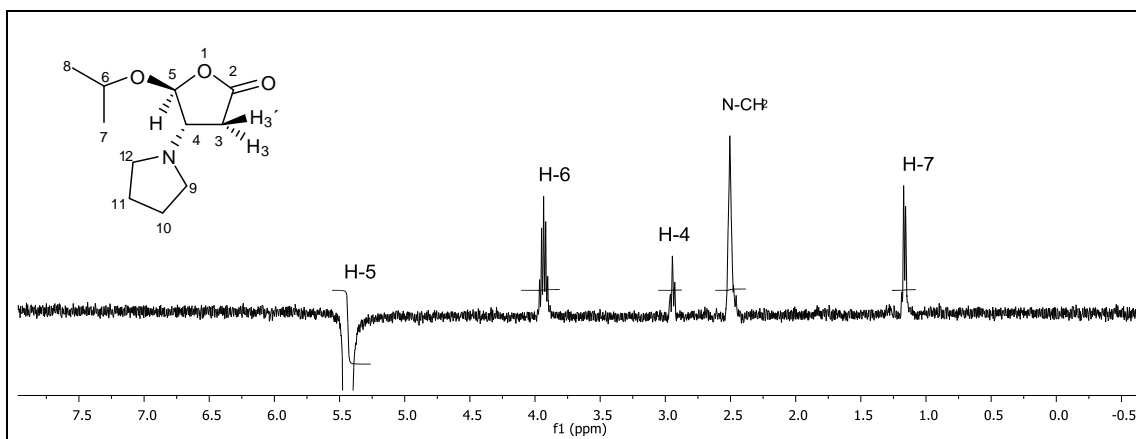


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) irradiando-se o sinal em δ 5,40.

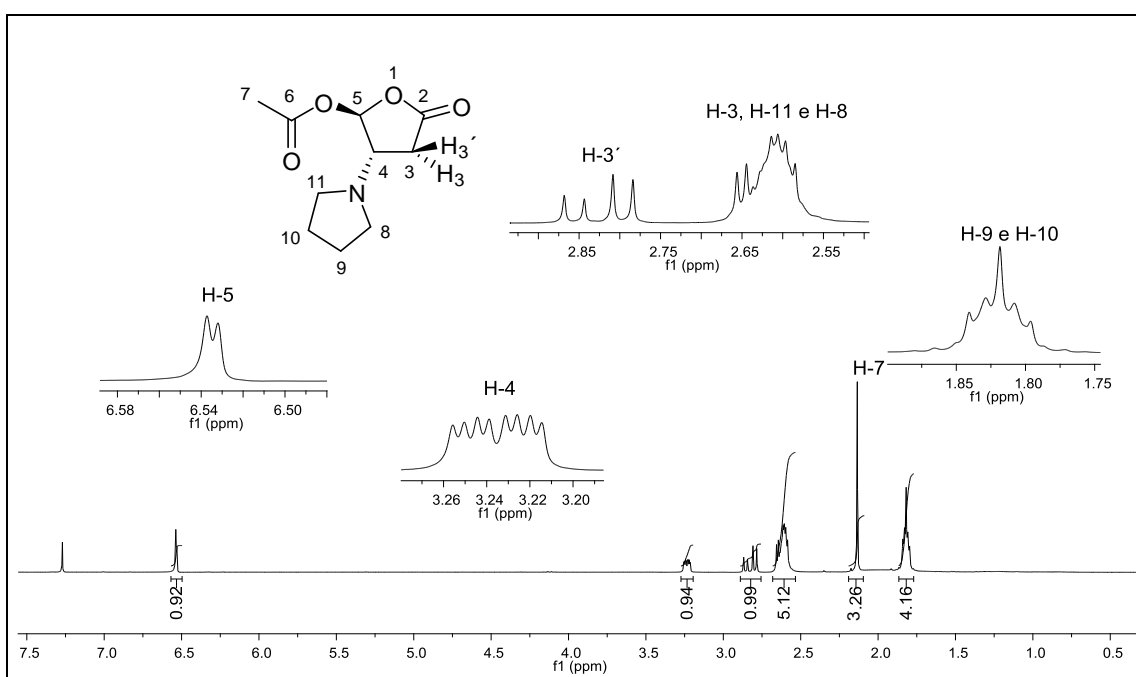
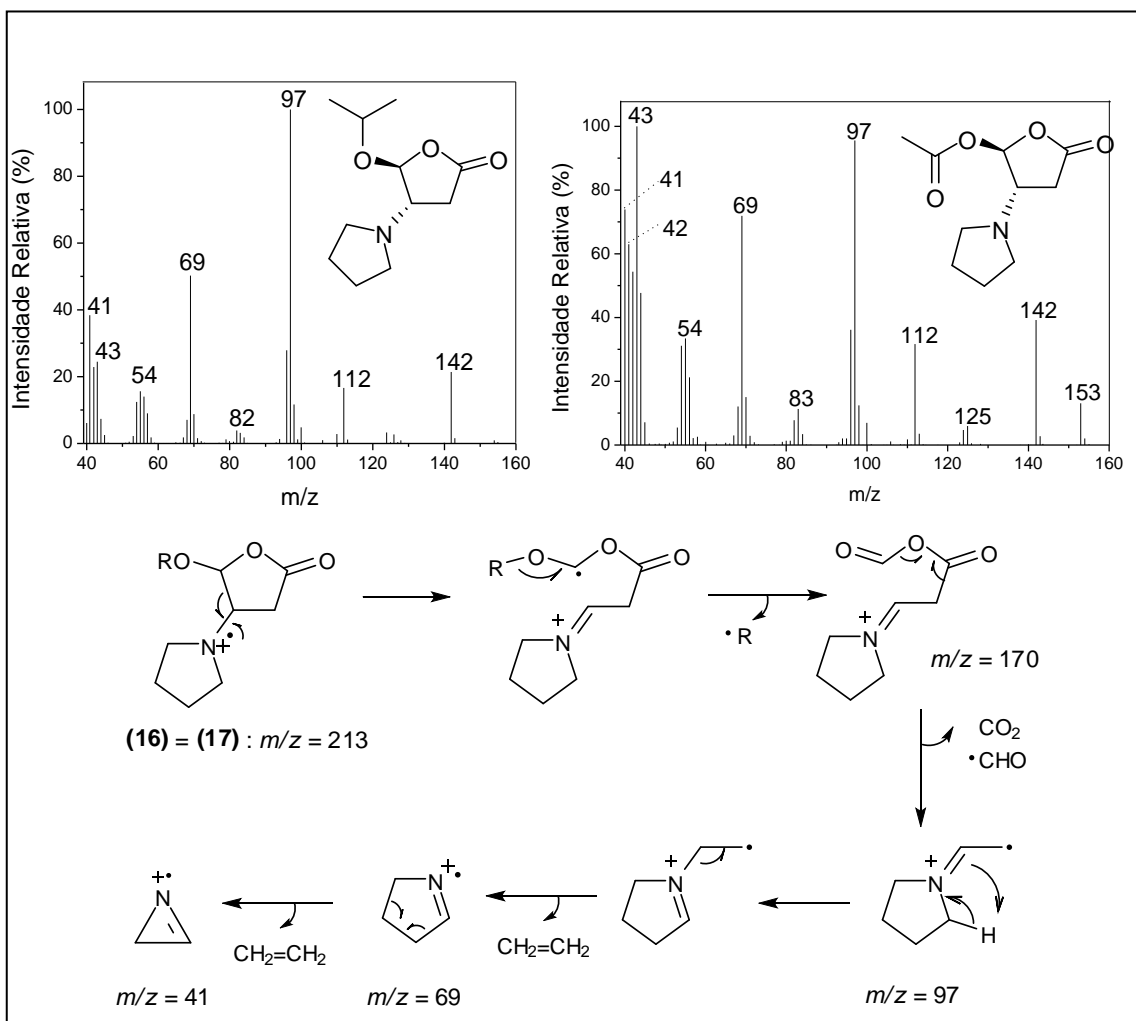


Figura 57. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 7,25) da amina (17).

Os picos de $m/z = 112$, $m/z = 97$, $m/z = 83$, $m/z = 69$ e $m/z = 41$ observados nos espectros de massas das lactonas (16) e (17) são picos típicos para compostos contendo aminas devido à clivagem alfa ao nitrogênio, originando íons imínium (WESTPHAL *et al.*, 2009) (Esquema 32).



Esquema 32. EM e principais processos de fragmentações para as aminas **(16)** e **(17)**.

1.4. CONCLUSÕES

Nesta primeira etapa do trabalho foram sintetizados 16 compostos, sendo 9 inéditos. Embora o produto de adição da pirrolidina a lactona **(4)** tenha sido obtido em baixo rendimento (6%), as demais lactonas foram obtidas com rendimentos que variaram entre 42 e 98%.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DE γ -LACTONAS

2.1. INTRODUÇÃO

A interferência causada pelas plantas daninhas é um dos principais fatores que afetam a produtividade agrícola. Ao competir por luz, umidade e nutrientes estas plantas passam a influenciar no crescimento, no desenvolvimento e na produtividade da cultura em que se instalam, podendo causar perdas significativas na produção (PITELLI, 1987).

Embora o controle químico seja uma medida eficiente e economicamente viável para assegurar a integridade das lavouras, o emprego inadequado dos defensivos agrícolas pode acarretar problemas como a morte de organismos não-alvos (incluindo os inimigos naturais) e a contaminação do solo, água, alimentos e do homem (NOUGADERE *et al.*, 2011; BOUTIN *et al.*, 2011). Além disso, as plantas daninhas podem desenvolver mecanismos de resistência aos herbicidas, o que acaba por exigir o emprego de princípios ativos cada vez mais seletivos e com diferentes mecanismos de ação. (POWLES e YU, 2010). Deste modo, substâncias mais eficientes, menos tóxicas e menos persistentes na natureza vem sendo desenvolvidos (ZAMBOLIN, 2010).

A busca por novos agroquímicos começa na identificação e elucidação de substâncias biologicamente ativas de origem natural ou sintética. Após a síntese de compostos análogos a essas substâncias dá-se início aos ensaios biológicos específicos (VYVYAN, 2002). Os testes biológicos, ou bioensaios, são realizados a fim de verificar a resposta biológica de um organismo vivo na presença de determinado composto ou mistura. Dentre os testes *in vitro* descritos na literatura para a avaliação da atividade herbicida, destacam-se o bioensaio em coleóptilo de trigo e a análise de crescimento e germinação de sementes (MACIAS *et al.*, 2000). Por ser um ensaio relativamente simples e não demandar muito tempo, o primeiro método é geralmente utilizado como um teste preliminar para avaliar a eficácia de herbicidas em potencial. O teste consiste na quantificação do alongamento do coleóptilo de trigo (*Triticum*

aestivum) na presença dos compostos testados em meio líquido. No segundo método, as sementes (de plantas mono- e dicotiledôneas) são colocadas em placas de petri sobre um papel de filtro tratado com a solução do produto a ser testado. Após o desenvolvimento das plantas a porcentagem de crescimento do coleóptilo e da raiz e germinação das sementes é comparada a um controle, normalmente um herbicida comercial (MARSNI, *et al.*, 2011). Substituindo-se as placas de petri e o papel de filtro por vasilhos e areia, têm-se os testes *in vivo*, normalmente realizados em casas de vegetação.

As lactonas sesquiterpênicas apresentam grande aplicabilidade como herbicidas, podendo afetar a germinação e o crescimento de algumas espécies de plantas. Macias e colaboradores (2006) isolaram de girassóis seis novas lactonas sesquiterpênicas, juntamente com outras 11 já conhecidas. Primeiramente os compostos foram pré-selecionados pelo bioensaio com coleóptilos estiolados de trigo sendo, os mais ativos, testados quanto a sua interferência na germinação de sementes e no crescimento das raízes e da parte aérea de agrião (*Lepidium sativum*), cebola (*Allium cepa*), alface (*Lactuca sativa*), tomate (*Lycopersicon esculentum*) e trigo. Dentre as substâncias isoladas (Figura 58), as mais ativas no primeiro ensaio foram as lactonas **(I)**-**(II)**, **(III)** e **(IV)** que, a uma concentração de 10^{-3} mol/L, inibiram o crescimento do coleóptilo em 98, 92 e 87%, respectivamente. Com relação à atividade fitotóxica, os valores mais significativos obtidos com alface foram encontrados para o crescimento da raiz ou da parte aérea com os compostos **(II)** e **(IV)**. Uma maior fitotoxicidade foi observada para a cebola, uma vez que os compostos **(II)** e **(IV)** apresentaram efeitos inibitórios de 54% sobre o crescimento da raiz e de 20% sobre o crescimento da parte aérea em concentrações de 5×10^{-4} mol/L. Para o tomate, observou-se que o composto **(II)** inibiu em 32% o crescimento da raiz e os compostos **(II)**, **(III)** e **(IV)** inibiram em 20% o crescimento da parte aérea.

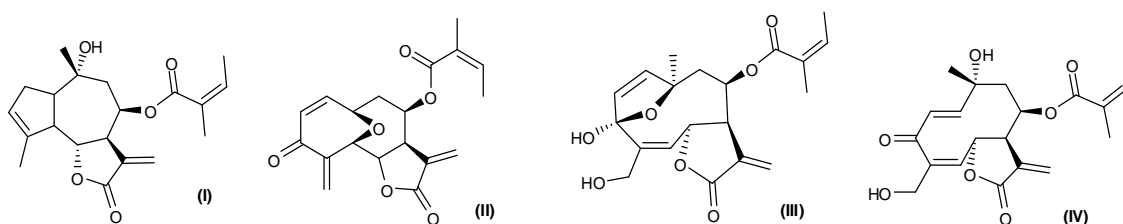


Figura 58. Algumas lactonas sesquiterpênicas extraídas de *Helianthus annuus*

As estrigolactonas **(V)**, **(VI)** e **(VII)** (Figura 59) são substâncias extraídas das raízes de algodão (espécie não citada), trevo vermelho (*Trifolium pratense*) e sorgo (*Sorghum bicolor*), respectivamente. Essas substâncias são capazes de induzir a germinação de *Orobanche*, *Striga* e outras plantas-daninhas e foram (YONEYAMA *et al.*, 2010).

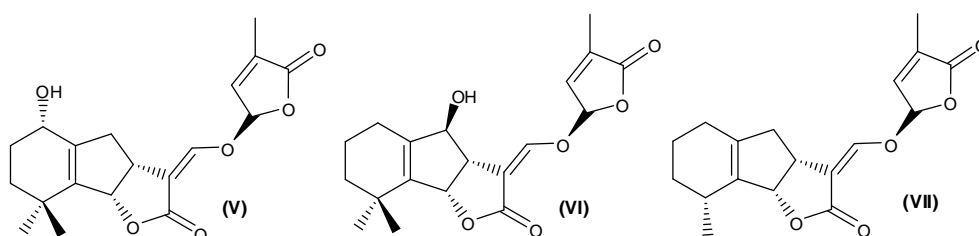


Figura 59. Estruturas do Strigol **(V)**, Orobanchol **(VI)** e Sorgolactona **(VII)**.

Nicotra e colaboradores (2006) isolaram 12 novos withanolídeos da parte aérea da planta *Jaborosa rotacea* e, dentre eles, cinco continham em sua estrutura o anel γ -lactônico (Figura 60). Para avaliar as substâncias encontradas como potenciais agentes fitotóxicos, seus efeitos sobre germinação, crescimento radicular e velocidade de emergência (VE) foram avaliados em alface e alpiste (*Phalaris canariensis*), dicotiledônea e monocotiledônea, respectivamente. Enquanto o composto **(IX)** apresentou inibição de todas as etapas em dicotiledôneas, a ação estimulante foi observada para monocotiledôneas. Os compostos **(VIII)** e **(X)** apresentaram esse comportamento apenas na germinação e no crescimento radicular, respectivamente. O composto **(XI)** mostrou-se inibidor da germinação e do VE para ambos os tipos de semente.

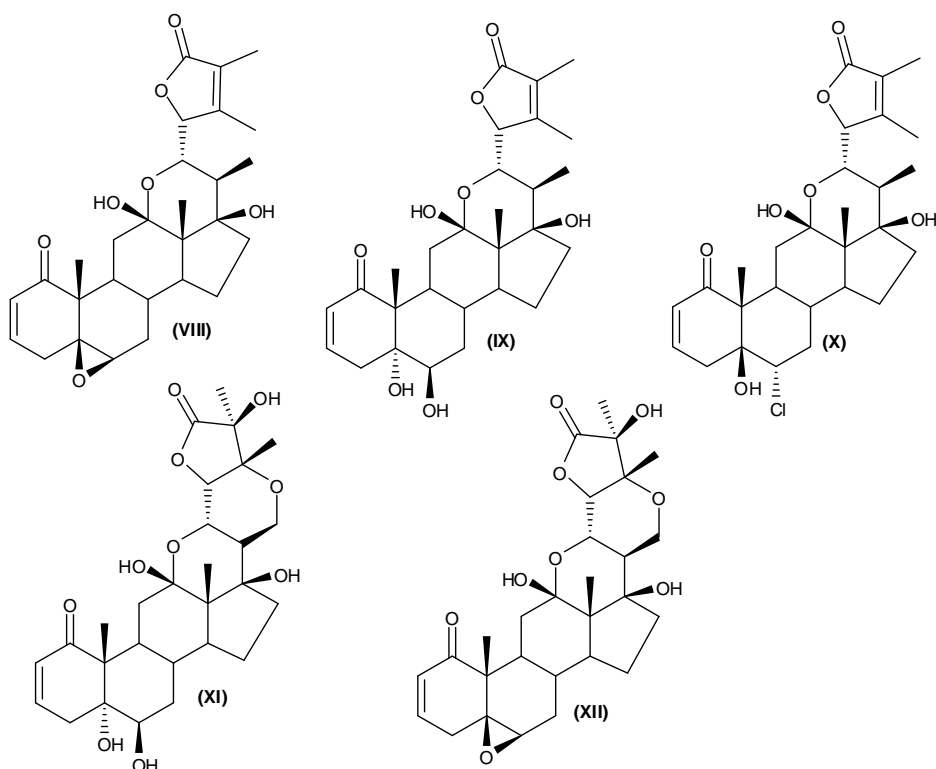


Figura 60. Withanolídeos encontrados em extrato de *Jaborosa Rotacea*.

O extrato em acetato de etila isolado da cepa fúngica retirada do intestino de *Chondacris rosee* (grilo), apresentou potente fitotoxicidade contra o crescimento radicular de *Echinochloa crusgalli* (capim arroz) em bioensaios realizados em placa de petri. As toxinas responsáveis pela atividade foram identificadas como pestanolitinas A (**XIII**) e B (**XIV**) (Figura 61) e foram ativas em valores de IC_{50} de $(1,85 \pm 0,01) \cdot 10^{-4}$ e $(2,50 \pm 0,08) \cdot 10^{-4}$ mol/L, respectivamente (ZHANG *et al.*, 2008).

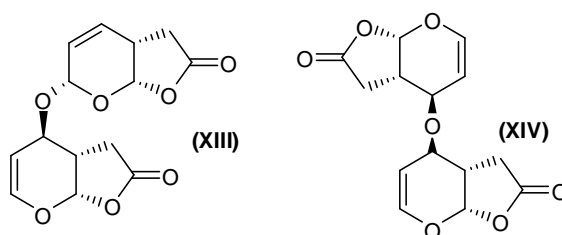


Figura 61. Estrutura das pestanolitinas A (**XIII**) e B (**XIV**).

Assim como nas γ -lactonas citadas no capítulo anterior, não se observa nas lactonas com atividade herbicida um padrão quanto ao tipo de substituinte ligado ao anel e nem quanto à sua saturação, sendo a maioria delas constituídas por grandes esqueletos carbônicos. Com o objetivo de verificar se

a presença do anel γ -lactônico é um fator determinante para essa atividade, 13 lactonas sintetizadas nesse trabalho (Figura 62) foram submetidas à bioensaios com coleóptilo de trigo a fim de avaliar sua influência sobre a alongação do mesmo.

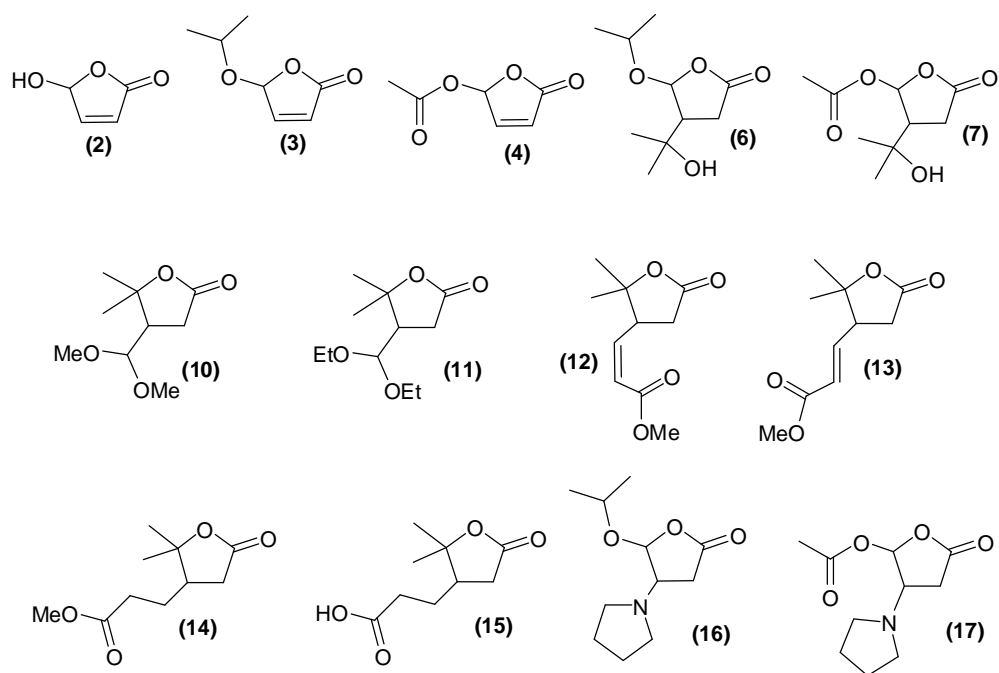


Figura 62. Compostos submetidos aos ensaios biológicos.

2.2. MATERIAIS E MÉTODOS

Os bioensaios foram realizados pelo Grupo de Allelopatia de Cadiz (GAC) do departamento de Química Orgânica da Faculdade de Ciências da Universidade de Cádiz, Espanha.

2.2.1 Preparo de soluções

2.2.1.1. Soluções tampão

A 900 mL de água destilada foram adicionados ácido cítrico (1,25 g), hidrogenofosfato disódico (2,90 g) e sacarose (20,0 g). Após total dissolução das substâncias o pH da solução resultante foi ajustado até 5,5. Para valores

de pH abaixo de 5,5, o ajuste foi realizado utilizando-se hidróxido de sódio 1 mol/L e para valores acima de 5,5, o ajuste foi realizado com ácido cítrico.

Posteriormente preparou-se uma solução tampão contendo 1% de DMSO adicionando-se 5 mL de DMSO à 495 mL da solução tampão anterior.

2.2.1.2. Soluções estoque e soluções teste

As soluções estoque (0,1 mol/L) de cada lactona a ser testada foram preparadas em DMSO. A quantidade de solvente utilizada foi calculada em função da massa pesada de cada composto, sendo 150 µL a quantidade mínima dessa solução necessária para o preparo das soluções teste. Considerando a massa da primeira lactona pesada (0,0020 g) temos:

$$M = m \text{ (g)} / MM * V \text{ (L)}$$

$$V = m / MM * M$$

$$V = 0,0020 / (100,07 * 0.1)$$

$$V = 1,99 \times 10^{-4} \text{ L} = 199 \text{ } \mu\text{L}$$

Os cálculos para as demais substâncias foram realizados de maneira análoga e as quantidades utilizadas são listadas na tabela abaixo.

Tabela 2. Massas pesadas e volume de DMSO utilizados para o preparo das soluções estoque 0,1 mol/L.

LACTONA	Massa Molar (g/mol)	Massa (g)	DMSO (µL)
(2)	100,07	0,0020	199
(3)	142,15	0,0031	218
(4)	142,11	0,0079	555
(6)	202,25	0,0082	405
(7)	202,20	0,0036	178
(10)	188,22	0,0067	355
(11)	216,27	0,0046	212
(12)	198,22	0,0048	242
(13)	198,22	0,0089	448
(14)	200,23	0,0067	334

(15)	186,21	0,0062	332
(16)	213,27	0,0080	375
(17)	213,23	0,0052	243

A primeira solução teste (1000 $\mu\text{mol/L}$) foi preparada diluindo-se 150 μL da solução estoque (0,1 M) em 14,85 mL da solução tampão contendo 1% de DMSO. As demais soluções testes foram preparadas a partir da diluição da solução 1000 $\mu\text{mol/L}$ com a mesma solução tampão, obtendo-se concentrações finais de 600, 300, 100, 30 e 10 $\mu\text{mol/L}$ (Tabela 3).

Tabela 3. Alíquotas das soluções estoques utilizadas no preparo das soluções teste.

[Solução estoque]	Alíquota	Volume final	[Solução teste]
0,1 mol/L	150 μL	15 mL	1000 $\mu\text{mol/L}$
1000 $\mu\text{mol/L}$	3,6 mL	6 mL	600 $\mu\text{mol/L}$
1000 $\mu\text{mol/L}$	1,8 mL	6 mL	300 $\mu\text{mol/L}$
1000 $\mu\text{mol/L}$	0,6 mL	6 mL	100 $\mu\text{mol/L}$
1000 $\mu\text{mol/L}$	0,18 mL	6 mL	30 $\mu\text{mol/L}$
1000 $\mu\text{mol/L}$	0,06 mL	6 mL	10 $\mu\text{mol/L}$

2.2.2. Bioensaio com Coleóptilos

Sementes de trigo (*Triticum aestivum*) foram semeadas em placas de petri umedecidas com água e cultivadas em câmara de germinação por três dias, a 25 °C, na ausência de luz. As mudas estioladas foram retiradas das placas e selecionadas quanto a uniformidade do tamanho sob luz verde. Após a seleção, as mudas escolhidas tiveram 2 mm do topo do coleóptilo removidos por uma guilhotina Van der Wij (Figura 63). O restante da parte apical foi cortada em 4 mm e transferida para uma placa de petri contendo água destilada, onde foram mantidos por uma hora para homogeneizar a população e distribuir aleatoriamente a diferença de tamanho antes da sua utilização.

Cinco coleóptilos foram colocados em tubos de ensaio de 10 mL contendo 2 mL da solução do composto a ser testado. Os experimentos foram realizados com três repetições para cada solução teste. Além dos tubos contendo as soluções teste, foram preparados tubos controle com a solução

nutritiva tamponada contendo 1% de DMSO. Os tubos de ensaio foram agitados em 6 rpm em um rotor de tubo cilíndrico (Figura 64) por 24h a 25 °C na ausência de luz (câmara de crescimento Memmert IC7 700). O alongamento dos coleótilos foi medido através de fotografias digitais.

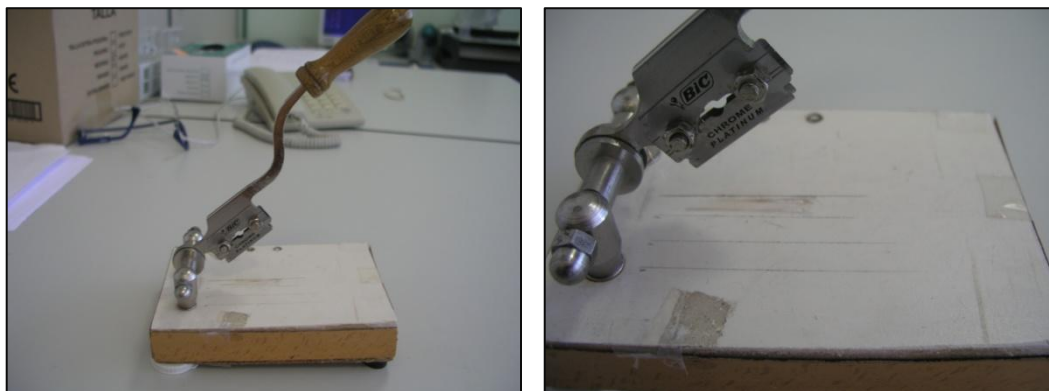


Figura 63. Guilhotina Van der Wij.

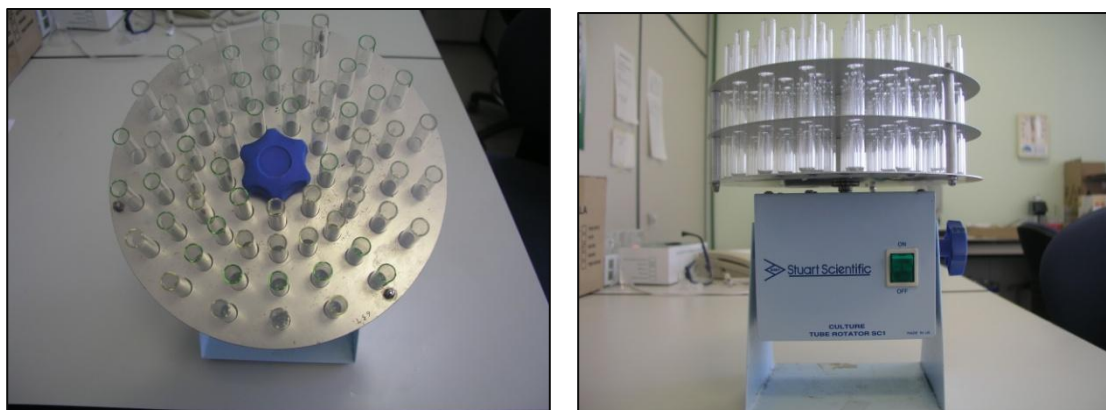


Figura 64. Rotor de tubo cilíndrico.

A aquisição dos dados foi realizada automaticamente pelo software associado ao sistema Fitomed®. A análise estatística dos dados foi obtida com auxílio do software GraphPad Prism v.5®. As porcentagens de inibição foram submetidas à análise de variância (ANOVA) e comparadas a 5% de propabilidade pelo teste Dunnett.

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após 24h sob agitação, os coleótilos foram retirados dos tubos de ensaio e medidos. Os comprimentos médios estão listados na Tabela 4.

Tabela 4. Comprimento médio dos coleóptilos de trigo submetidos à ação dos tratamentos em diferentes concentrações (média ± desvio)

Tratamento	Comprimento (mm)					
	1000 μmol/L	600 μmol/L	300 μmol/L	100 μmol/L	30 μmol/L	10 μmol/L
P1	6,7 ± 0,21	7,5 ± 0,53	7,5 ± 0,35	7,5 ± 0,23	8,1 ± 0,20	8,8 ± 0,36
P2	5,8 ± 0,10	6,0 ± 0,57	7,0 ± 0,35	8,0 ± 0,18	8,1 ± 0,43	8,4 ± 0,56
P3	5,3 ± 0,22	6,2 ± 0,17	7,2 ± 0,29	8,8 ± 0,37	8,6 ± 0,52	8,4 ± 0,45
P4	8,5 ± 0,38	8,9 ± 0,36	9,3 ± 0,19	9,4 ± 0,62	9,2 ± 0,32	8,7 ± 0,94
P5	7,5 ± 0,44	8,6 ± 0,19	8,5 ± 0,43	8,0 ± 0,39	8,7 ± 0,51	9,1 ± 0,13
P6	7,9 ± 0,19	8,1 ± 0,13	8,0 ± 0,44	9,4 ± 1,10	8,9 ± 1,04	9,0 ± 0,09
P7	6,5 ± 0,21	7,5 ± 0,12	8,5 ± 0,27	9,3 ± 0,37	8,9 ± 0,45	9,4 ± 0,73
P8	8,7 ± 0,15	8,2 ± 0,52	8,6 ± 0,87	8,6 ± 0,99	8,6 ± 1,21	8,5 ± 0,30
P9	8,8 ± 0,04	7,6 ± 0,54	8,4 ± 0,30	7,7 ± 0,41	8,5 ± 0,34	9,1 ± 0,22
P10	8,1 ± 0,49	8,2 ± 0,07	8,6 ± 0,74	7,9 ± 0,71	9,0 ± 0,12	8,6 ± 0,89
P11	7,5 ± 0,82	8,3 ± 0,19	8,4 ± 0,70	8,6 ± 0,36	8,8 ± 0,38	8,6 ± 0,46
P12	6,9 ± 0,93	7,3 ± 0,47	8,3 ± 0,60	7,7 ± 0,25	7,8 ± 0,31	7,6 ± 0,39
P13	7,2 ± 0,24	7,8 ± 0,39	8,1 ± 0,09	8,4 ± 0,67	8,2 ± 0,11	7,9 ± 0,68
Controle	9,2 ± 0,79					

Os dados obtidos foram avaliados pela diferença percentual do crescimento proporcionada por cada tratamento em relação ao controle, de modo que os valores positivos implicam na estimulação e os valores negativos na inibição do crescimento (MACIAS *et al.*, 2006). Para o cálculo do percentual substituiu-se os valores de comprimento obtidos na equação abaixo, onde C_r é comprimento referência do coleóptilo usado no bioensaio (4 mm), \bar{C}_t é comprimento médio dos coleóptilos referente aos tratamentos e \bar{C}_c é comprimento médio dos coleóptilos referente ao controle.

$$\%Inibição/Estímulo = \left[\frac{(C_r - \bar{C}_t)}{(C_r - \bar{C}_c)} - 1 \right] 100$$

Através das Figuras 65a e 65b é possível observar que, com exceção da lactona (**11**), todos os compostos apresentaram atividade inibitória em todas as

concentrações. Entretanto, essas porcentagens não foram significativas em relação ao controle conforme o aumento da diluição. Os compostos mais ativos em 1000 $\mu\text{mol/L}$ foram as lactonas α,β -insaturados **(2)**, **(3)** e **(4)** com 51, 76 e 68% de inibição, respectivamente. Dentre as saturadas, a única lactona que apresentou atividade próxima as insaturadas foi a lactona **(16)** (54%).

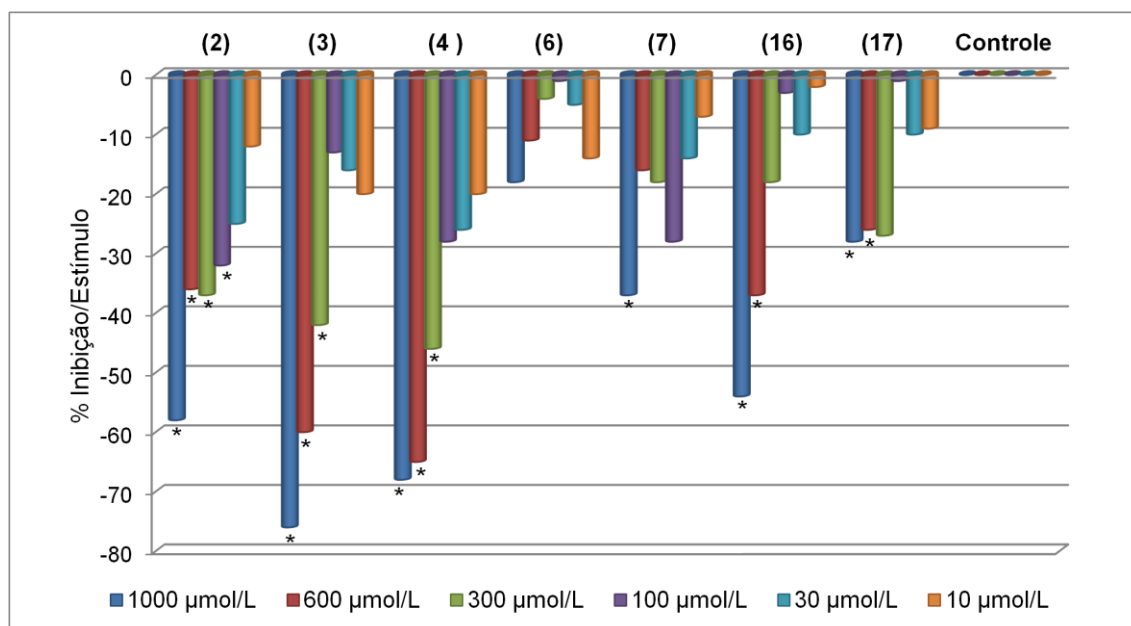


Figura 65a. Porcentagem de inibição dos compostos testados sobre o crescimento dos coleótilos de trigo (*Triticum aestivum*). (*) Diferença significativa em relação ao controle.

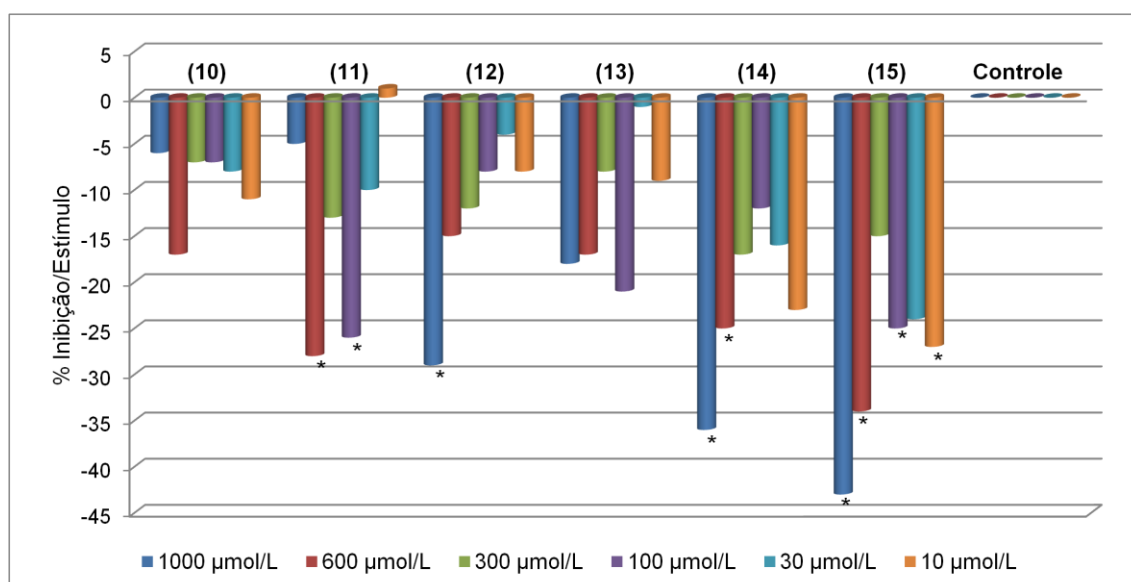
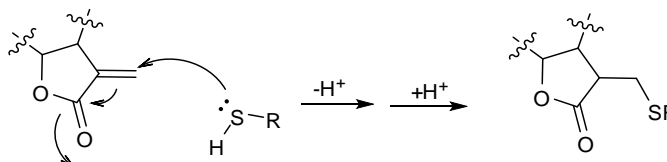


Figura 65b. Porcentagem de inibição/estímulo dos compostos testados sobre o crescimento dos coleótilos de trigo (*Triticum aestivum*). (*) Diferença significativa em relação ao controle.

Ao estudarem a atividade fitotóxica de uma série de lactonas sesquiterpênicas (SLs), Macias e colaboradores (1999, 2000) observaram que aquelas que apresentaram as melhores atividades herbicidas continham em sua estrutura uma, ou mais, carbonilas α,β -insaturadas. Posteriormente, foi verificado que as lactonas α,β -insaturadas atuam como um centro eletrofílico para bionucleófilos presentes em enzimas, proteínas ou qualquer outro alvo biológico (Esquema 33). No entanto, como pode ser observado para as lactonas **(12)** e **(13)**, a presença de um grupo aceptor de Michael fora do anel não foi suficiente para exercer um efeito próximo ao observado para as lactonas insaturadas. Inclusive, a perda dessa saturação proporcionou um aumento da atividade, uma vez que a lactona **(14)** apresentou maiores valores de inibição que os alquenos análogos. Tais fatos nos permitem dizer que a presença do anel γ -lactônico é essencial para a atividade desses compostos, independentemente da sua saturação. Além disso, pode-se dizer também que a presença do anel não implica necessariamente em fitotoxicidade, uma vez que os acetais **(10)** e **(11)** não apresentaram inibição significativa em relação ao controle.



Esquema 33. Ataque nucleofílico de um grupo sulfidril (presente em bionucleófilos) à lactonas α,β -insaturadas (Macias *et al.*, 1999).

Ainda em relação aos compostos **(2)**, **(3)** e **(4)** observa-se que a lactona **(2)** foi a menos ativa dentre as três e que a fitotoxicidade apresentou ligeiro aumento com a presença de cadeias laterais lipofílicas. As lactonas lipofílicas **(3)** e **(4)**, contendo os grupos isopropil e acetil respectivamente, são capazes de atravessar mais facilmente a membrana celular dos coleóptilos do que a lactona **(2)**, mais polar. Esta relação foi observada anteriormente com o estudo de SLs em coleóptilos e estão de acordo com o modelo de Hansch (MACIAS *et al.* 2005). Dessa forma, pode-se dizer que as modificações realizadas nas cadeias laterais ligadas ao carbono α possivelmente não interferiram na reatividade do grupo responsável pela atividade biológica (bioactiphore) e sim na capacidade de transporte dos compostos através das membranas. O

aumento da lipofilicidade é importante porque se trata de um fator fundamental na absorção de qualquer bioativo, uma vez ele determina a biodisponibilidade destes compostos na célula. (MACIAS *et al.* 2006). Com exceção das lactonas **(6)** (18%) e **(7)** (37%), aquelas que possuem o grupo isopropóxi dentre os compostos de uma mesma classe apresentaram os melhores resultados.

Após a introdução de um grupo hidroxila e a perda da insaturação do anel observou-se que os compostos **(6)** e **(7)** apresentaram menores atividades em relação aos respectivos precursores. Além da ausência do grupo eletrofílico (carbonilas α,β -insaturadas), a ligeira queda na reatividade pode estar relacionada ao aumento da polaridade, o que dificultaria o transporte desses compostos através das membranas celulares. É importante ressaltar que a relação polaridade x capacidade de transporte intramembrana varia de substância para substância. Além disso, a posição, orientação espacial e a natureza dos grupos hidroxila existentes na molécula também influenciam na sua passagem e na sua ação biológica (MACIAS *et al.*, 2000). Como exemplo dessa variação tem-se as lactonas **(14)** (36%) e **(15)** (43%), cuja substituição da metila por uma hidroxila veio acompanhada de um aumento da inibição.

Por fim, nenhum dado que justificasse a atividade destacável da lactona **(16)** frente às demais lactonas foi encontrado na literatura, podendo então ser alvo de estudos futuros. Além de substituintes contendo nitrogênio, os grupos protetores podem ser variados a fim de aumentar (ou diminuir) a polaridade da lactonas e avaliar a atividade resultante.

De acordo com o que foi dito anteriormente, o bioensaio com coleóptilos estiolados de trigo foi utilizado neste trabalho como um teste preliminar para avaliar se os compostos sintetizados possuíam realmente alguma atividade herbicida. Observando-se bons valores de inibição do crescimento do coleóptilo, os compostos seriam submetidos aos testes de germinação de sementes e do crescimento da radícula e da parte aérea. No entanto, como a maioria das lactonas inéditas sintetizadas não apresentou valores de inibição satisfatórios, os testes em placa de petri não foram realizados.

2.4. CONCLUSÕES

Os compostos **(2)**, **(3)**, **(4)**, **(6)**, **(7)**, **(10)**, **(11)**, **(12)**, **(13)**, **(14)**, **(15)**, **(16)** e **(17)** foram avaliados em coleóptilos nas concentrações de 1000, 600, 300, 100, 30 e 10 $\mu\text{mol/L}$. Os mais ativos a 1000 $\mu\text{mol/L}$ foram as lactonas α,β -insaturadas **(2)**, **(3)** e **(4)** seguidas da lactona contendo o anel pirrolidino como substituinte **(16)**. Dentre os compostos de uma mesma série, os mais apolares apresentaram maiores valores de inibição. Estes resultados estão de acordo com o descrito na literatura, uma vez que compostos mais lipofílicos atravessam a membrana celular com maior facilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALYI, S.M. **Introduction to Photophysics and Photochemistry**, Wiley, 2010.
- ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. **Purification of Laboratory Chemicals**. 5.ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 2003.
- AOYAGI, Y.; HITOTSUYANAGI, Y.; HASUDA, T.; FUKAYA, H.; TAKEYA, K.; AIYAMA, R.; MATSUZAKI, T.; HASHIMOTO, S. Semisynthesis of triptolide analogues: Effect of γ -lactone and C-14 substituents on cytotoxic activities, **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, p. 3046–3049, 2011.
- BARBOSA, L. C. A. **Espectroscopia no infra-vermelho na caracterização de compostos orgânicos**. Editora UFV, 2007.
- BENKO, Z.; REID, B. F. Conjugate Addition of Methanol to α -Enones: Photochemistry and Stereochemical Details. **Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 9, p. 2066-2072, 1988.
- BRASLAVSKY S.E.. **Pure Applied Chemistry**, v. 79, p. 293–465, 2007.
- BOUTIN, C.; AYA, K. L.; CARPENTER, D.; THOMAS P. J.; ROWLAND O. Phytotoxicity testing for herbicide regulation: Shortcomings in relation to biodiversity and ecosystem services in agrarian systems. **Science of the Total Environment**, *in press*, 2011. doi:10.1016/j.scitotenv.2011.04.0465
- CARTER, N. B.; NADANY A. E.; SWEENEY J. B. Recent developments in the synthesis of furan-2(5H)-ones. **Journal of Chemical Society**, Perkin Trans. 1, p. 2324–2342, 2002.
- CARLSON, K. D.; SMITH, C. R. JR; WOLF, I. A. N.M.R. Spectra and Benzen-induced Solvent Shifts. Acetylates Carbohydrates Substituted with 1,3-O-ethylidene or Nitro Groups. **Carbohydrate Research**, v. 13, p. 403-415, 1970.
- CHEN, Q. H.; GANESH, T.; JIANG, Y.; BANERJEE, A.; SHARMA, S.; BANE, S.; SNYDER, J. P.; KINGSTON, D. G. I. Novel epothilone lactones by an unusual diversion of the Grubb's metathesis reaction. **Chemical Communications**, v. 46, p. 2019–2021, 2010.
- CHAO, W. W.; KUO, H. K.; LIN, B. F. Anti-inflammatory Activity of New Compounds from *Andrographis paniculata* by NF-KB Transactivation Inhibition, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.58, p. 2505–2512, 2010.

CHEN, L. X.; HE, H.; QIU, F. Natural withanolides: an overview. **Natural Product Report**, v. 28, p. 705-740, 2011.

CLAYDEN J.; WARREN, S.; GREEVES, N. **Organic Chemistry**, 1st edition. Oxford, 2000.

COSTA, P.; PILLI, R.; PINHEIRO, S.; VASCONCELLOS, M. **Substâncias carboniladas e derivados**, Bookman, 2003.

COYLE, J. D., **Introduction to Organic Photochemistry**. Wiley, 1991.

DESLONGCHAMPS, P.; DORY, Y. L.; LI, S. The Relative Rate of Hydrolysis of a Series of Acyclic and Six-Membered Cyclic Acetals, Ketals, Orthoesters, and Orthocarbonates. **Tetrahedron**, v. 56, p. 3533-3537, 2000.

DALLACKER, F., PAULING, H., LIPP, M., Über reaktionen terebinsäure. **Justus Liebigs Annalen der Chemie**, n. 663, p. 58-66, 1963.

DAYAN, F. E.; CANTRELL, C. L.; DUKE, O. S. Natural products in crop protection. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 4022–4034, 2009.

DPDCE (Departamento de Planejamento e Desenvolvimento do Comércio Exterior). **O Brasil em números**. Secretaria de Comércio Exterior; Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comercio Exterior, junho 2010. Disponível em: <<http://www.desenvolvimento.gov.br/sitio/interna/index.php?area=5>>.

FAO (Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura), OECD(Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico). **OECD-FAO: Agricultural Outlook 2010-2019**. Disponível em <<https://www.fao.org/publicacoes.asp>>.

FERINGA, B. L.; LANGE, B.; JANSEN, J. F. G. A.; JONG, J. C.; LUBBEN, M.; FABER, W.; SHUDDE, E. H. P. New Approaches in Asymmetric Synthesis using γ -alkoxybutenolides. **Pure & Applied Chemistry**, v. 64, no. 12, p. 1865-1871, 1992.

FERNANDES, R. A.; INGLE, A. B.; CHAVAN, P. V. Synthesis of β,γ -disubstituted- γ -lactones through a Johnson–Claisen rearrangement: a short route to xylobovide, nor-canadensolide, canadensolide, sporothriolide and santolinolide. **Tetrahedron Asymmetry**, v. 20, p. 2835–2844, 2009.

GILBERT, V. A.; BAGGOTT, J. **Essentials of Molecular Photochemistry**. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1991.

GOOBEN, L. J.; OHLMANN, D. M.; DIERKER, M. Silver triflate-catalysed synthesis of γ -lactones from fatty acids. **Green Chemistry**, v. 12, p. 197-200, 2010.

HE, H.; DAI, L. X.; YOU, S. L. Intramolecular Michael addition reaction for the synthesis of benzylbutyrolactones. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 8, p. 3207–3210, 2010.

HOFFMANN, N. Highly Diastereoselective Addition of Photochemically Generated Radicals to (5R)-(-)-Menthylloxy-2(5*H*)-furanone: Synthesis of (-)-Terebic Acid. **Tetrahedron Asymmetry**, v. 5, p. 879-886, 1994.

HUSAIN, A.; KHAN, M. S. Y.; HASAN, S. M.; ALAM, M. M. 2-Arylidene-4-(4-phenoxy-phenyl)but-3-en-2-olides: Synthesis, reactions and biological activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, p.1394–1404, 2005.

KLEMENC, S. 4-Dimethylaminopyridine as a catalyst in heroin synthesis. **Forensic Science International**, v. 129, p. 194–199, 2002.

KURAHASHI, T.; MIZUTANI, T.; YOSHIDA, J. Functionalized DMAP catalysts for regioselective acetylation of carbohydrates. **Tetrahedron**, v. 58, p. 8669 – 8677, 2002.

LANGE, B.; BOLHUIS, F. V.; FERINGA, B. L. Asymmetric 1,4-additions to 5-alkoxy-2(5*H*)-furanones: Enantioselective Synthesis and Absolute Configuration Determination of β -amino- γ -butyrolactones and Amino Diols. **Tetrahedron**, v. 45, p. 6799 - 6818, 1989.

LATTMANN, E.; DUNN S.; NIAMSANIT, S.; SATTAYASAI, N. Synthesis and Antibacterial Activities of 5-hydroxy-4-amino-2(5*H*)-furanones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, 919–921, 2005.

LEE, G. C. M.; SYAGE, T. E.; HARCOURT, A. D.; HOLMES, J. M.; GARST, M. E. Singlet Oxygen Oxidation of Substituted Furans to 5-Hydroxy-2(5*H*)-furanone. **Journal of Organic Chemistry**, v. 56, no. 25, p. 7007-7014, 1991.

LIN, L.; ZHAO, Q.; LI, A. N.; REN, F.; YANG, F.; WANG, R. Enantioselective synthesis of *Anomala osakana* pheromone and Janus integerpheromone: a flexible approach to chiral γ -butyrolactones. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v.7, p. 3663–3665, 2009.

MACIAS, F. A.; GALINDO, J. C. G.; CASTELLANO, D.; VELASCO, R. F. Sesquiterpene Lactones with Potential Use as Natural Herbicide Models (I):

trans,trans-Germacranolides. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 47, p. 4407-4414, 1999.

MACIAS, F. A.; CASTELLANO, D.; MOLINILLO, M. G. Search for a Standard Phytotoxic Bioassay for Allelochemicals. Selection of Standard Target Species. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 48, p. 2512-2521, 2000.

MACIAS, F. A.; VELASCO, R. F.; CASTELLANO, D.; GALINDO, J. C. G. Application of Hansch's Model to Guaianolide Ester Derivatives: A Quantitative Structure-Activity Relationship Study. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, p. 3530-3533, 2005.

MACIAS, F. A.; FERNANDEZ, A.; VARELA, R. M.; MOLINILLO, J. M. G.; TORRES, A.; ALVES, P. L. C. A. Sesquiterpene Lactones as Allelochemicals. **Journal of Natural Products**, v. 69, p. 795-800, 2006.

MACIAS, F. A.; MARIN, D.; BASTIDAS, A. O.; MOLINILLO, J. M. G. Optimization of Benzoxazinones as Natural Herbicide Models by Lipophilicity Enhancement. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, p. 9357-9365, 2006.

MARSNI, Z. E.; CASAS, L.; MANTELL, C.; RODRIGUEZ, M.; TORRES, A.; MACIAS, F. A.; OSSA, E. J. M.; MOLINILLO, J. M. G.; VARELA, R. M. Potential allelopathic of the fractions obtained from sunflower leaves using supercritical carbon dioxide. **Journal of Supercritical Fluids**, *in press*, 2011. doi:10.1016/j.supflu.2011.05.007

MANN, J.; WEYMOUTH-WILSON, A. Photocatalysed addition of alcohols to 5-substituted 2,5-dihydrofuran-2-ones: novel synthesis of (3'R)-2',3'-dideoxy-3'-hydroxymethyl nucleosides. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**. v.1, p. 3141-3148, 1994.

MANN, J.; WEYMOUTH-WILSON, A. Photoinduced-addition of Methanol to (5S)-(5-o-ter-butylidimethylsiloxymethyl)furan-2(5H)-one: (4R,5S)-4-hydroxymethyl-(5-o-tert-butylidimethylsiloxymethyl)furan-2(5H)-one. **Organic Syntheses**, v. 10, p.152, 2004.

MAPA, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento - Assessoria de Gestão Estratégica. **Projeções do Agronegócio Brasil 2010/11 a 2020/21**, Brasília, 2011. Disponível em <www.agricultura.gov.br>.

MARCH, J.; SMITH, M. B. **March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**, 6^a Ed. Wiley, 2007.

MORADEI O. M.; PAQUETTE, L. A. (5S)-(d-menthyloxi)-2(5H)-furanone [(2(5H)-furanone, 5[(1S,2R,5S)-5-methyl-2-(1-methylethyl)cyclohexyl]oxy]-, (5S)-] **Organic Syntheses**, v.80, p.66, 2003.

NICOTRA V. E.; RAMACCIOTTI, N. S.; GIL, R. R.; OBERTI, J. C.; FERESIN, G. E.; GUERRERO, C. A. ; BAGGIO, R. F.; GARLAND, M. T.; BURTON, G. Phytotoxic Withanolides from *Jaborosa rotacea*. **Journal of Natural Products**, v. 69, p. 783-789, 2006.

NOGUEIRA, C. R.; LOPES, M. X. Antiplasmodial Natural Products. **Molecules**, v. 16, p. 2146-2190, 2011.

NOUGADERE, A.; RENINGER, J. C.; VOLATIER, J. L.; LEBLANC, J. C. Chronic dietary risk characterization for pesticide residues: A ranking and scoring method integrating agricultural uses and food contamination data. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, p. 1484–151, 2011.

OERKE, E. O. Crop losses to pests. **Journal of Agricultural Science**, v. 144, p. 31–43, 2006.

OHGA, K.; MATSUO, T. Photoinduced addition of isopropil alcohol to α,β -unsaturated lactones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 39, n. 1, p. 106-108, 1974.

OLEJNICZAK T.; BORATYNSKI, F.; BIALONSKA, A. Fungistatic Activity of Bicyclo[4.3.0]- γ -lactones, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59, p. 6071-6081, 2011.

OVEREN, C. A. J. H. V., **5-Alkoxy-2(5H)-furanones in asymmetric synthesis**. Groningen, Holanda: URG, 143 páginas, 1996. Dissertação de mestrado).

PARK, B. R.; KIM, K. H.; KIM, J. N. An efficient synthesis of α -methylene- γ -butyrolactones from Baylis–Hillman adducts via an In-mediated Barbier reaction and stereoselective lactonization under MeSO₂Cl/Et₃N conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 50, p. 6568–6571, 2010.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S. **Introduction to Spectroscopy**, 3rd Ed. Brooks/Cole, 2001.

PITELLI, R. A. Competição e Controle das Plantas Daninhas em Áreas Agrícolas. **Série Técnica IPEF**, Piracicaba, v.4, n.12, p.1 – 24, 1987.

PONS, A.; LAVIGNE, V.; LANDAIS, Y.; DARRIET, P.; DUBOURDIEU, D. Identification of a Sotolon Pathway in Dry White Wines, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, p. 7273–7279, 2010.

POWLES, S. B.; YU, Q. Evolution in Action: Plants Resistant to Herbicides. **Annual Review of Plant Biology**, v.61, p. 317–47, 2010.

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

SAXENA, S.; PANT, N.; JAIN, D. C.; BHAKUNI, R. S. Antimalarial agents from plant sources. **Current Science**, v. 85, n^o. 9, 2003.

SOSA, M. E.; TONN, C. E. Plant secondary metabolites from Argentinean semiarid lands: bioactivity against insects. **Phytochemistry Reviews**, v. 7, p. 3–24, 2008.

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

VESTBY, L. K.; STENSRUD, J. L.; MORETRO, T.; LANGSRUD, S.; SCHEIE, A. A.; BENNECHE, T.; NESSE, L. L. A synthetic furanone potentiates the effect of disinfectants on Salmonella in biofilm. **Journal of Applied Microbiology**, v. 108, p. 771–778, 2010.

VYVYAN, J. R. Allelochemicals as Leds for New Herbicides and Agrochemicals. **Tetrahedron**, v. 58, p. 1631-1646, 2002.

WESTPHAL, F.; JUNGE, T; ROSNER, P.; SONNICHSEN, F.; SCHUSTER, F. Mass and NMR spectroscopic characterization of 3,4-methylenedioxyprovalerone: A designer drug with α -pyrrolidinophenone structure. **Forensic Science International**, v. 190, p. 1–8, 2009.

WILLIAMS, D. B. G.; LAWTON, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, p. 8351-8354, 2010.

XIAO, W.; LI, X.; Li, N.; BOLATI, M.; WANG, X.; JIA, X.; ZHAO, Y. Sesquiterpene lactones from Saussurea involucre. **Fitoterapia**, XXX, 000-00, 2011. (doi:10.1016/j.fitote.2011.05.015)

XU, S.; HELD, I.; KEMPF, B.; MAYR, H.; STEGLICH, W.; ZIPSE, H. The DMAP-Catalyzed Acetylation of Alcohols - A Mechanistic Study (DMAP = 4-

(Dimethylamino)pyridine). **Chemistry - A European Journal**, v. 11, p. 4751 – 4757, 2005.

YADAV, J. S.; SANTYANARAYANA, M.; RAGHAVENDRA, S.; BALANARSAIAH, E. Chemoselective hydrolysis of terminal isopropylidene acetals in acetonitrile using molecular iodine as a mild and efficient catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 46, p. 8745–8748, 2005.

YONEYAMA, K.; AWAD, A. A.; XIE, X.; YONEYAMA, K., TAKEUCHI, Y. Strigolactones as Germination Stimulants for Root Parasitic Plants. **Plant Cell Physiology**. v. 51, p. 1095–1103, 2010.

YOSHIDA, Y.; SAKAKURA, Y.; ASO, N.; OKADA, S.; TANABE, Y. Practical and Efficient Methods for Sulfonylation of Alcohols Using Ts(Ms)Cl/Et₃N and Catalytic Me₃N.HCl as Combined Base: Promising Alternative to Traditional Pyridine. **Tetrahedron**, v. 55, p. 2183-2192, 1999.

ZAMBOLIM, L. A importância de novos princípios ativos na sustentabilidade da agricultura, **Defesa Vegetal**, Ed. Especial Ciência, p. 86-94, abril 2010.

ZHANG, Y. L.; GE, H. M.; LI, F.; SONG, Y. C.; TAN, R. X. New Phytotoxic Metabolites from *Pestalotiopsis* sp. HC02, a Fungus Residing in *Chondracris rosea* Gut. **Chemistry & Biodiversity**, v. 5, p. 2402-240, 2008.