

FÁBIO CLASEN CHAVES

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DE ANÁLOGOS DOS PRODUTOS
NATURAIS HELMINTOSPORAL E HELMINTOSPOROL**

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

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2003

FÁBIO CLASEN CHAVES

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DE ANÁLOGOS DOS PRODUTOS
NATURAIS HELMINTOSPORAL E HELMINTOSPOROL**

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

APROVADA: 18 de julho de 2003

Prof. Antônio Alberto Silva
(Conselheiro)

Prof. Antônio Jacinto Demuner
(Conselheiro)

Prof^a. Célia Regina Álvares Maltha

Prof. Valdenir José Belinelo

Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa
(Orientador)

AOS MEUS PAIS MORENEI E TÂNIA.

AOS MEUS IRMÃOS DANIEL E VITOR.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Viçosa.

À CAPES, FAPEMIG e CNPQ.

Ao professor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa orientador deste trabalho de tese.

Aos professores Célia Regina Álvares Maltha, Antônio Jacinto Demuner, e Antônio Alberto Silva.

Aos funcionários Antônio Carlos, Lúcia, Márcio, Eduardo, Marisa e Luís.

A todos os amigos que me acompanharam e apoiaram durante esta conquista.

A Débora.

A minha família.

A Deus.

BIOGRAFIA

FÁBIO CLASEN CHAVES, filho de Morenei Oliveira Chaves e Tânia Maria Clasen Chaves, nasceu em Pelotas, Rio Grande do Sul, em 03 de dezembro de 1977.

Em janeiro de 1996, formou-se Técnico em Química pela Escola Técnica Federal de Pelotas.

Em janeiro de 2001, recebeu o título de Engenheiro Agrônomo pela Universidade Federal de Pelotas, e, em agosto do mesmo ano, formou-se Licenciado em Química pela Universidade Católica de Pelotas.

Ingressou no Programa de Mestrado em Agroquímica em agosto de 2001, na área de concentração Química Orgânica, na Universidade Federal de Viçosa.

Em 18 de julho de 2003, submeteu-se à defesa de tese, tendo concluído os requisitos para obtenção do título de *“Magister Scientiae”*.

CONTEÚDO

LISTA DE FIGURAS E TABELAS.....	vii
RESUMO	xi
ABSTRACT	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xv
INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 1.....	4
SÍNTESE DE ANÁLOGOS DOS PRODUTOS NATURAIS	
HELMINTOSPORAL E HELMINTOSPOROL.....	4
1. INTRODUÇÃO	4
2. MATERIAIS E MÉTODOS	10
2.1. Generalidades	10
2.2. Procedimentos sintéticos	11
2.2.1. 5-metilexan-3-ol (19)	11
2.2.2. 5-metilexan-3-ona (20)	12
2.2.3. 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona (21)	12
2.2.4. 3-hidroximetil-2-metilfurano (22).....	13
2.2.5. 7-hidroximetil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona	
(23).....	14
2.2.6. 7-(metoxicarbonil)-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-	
ona (24).....	15
2.2.7. 4á-isopropil-2á-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (25).....	16
2.2.8. 4á-isopropil-1,2á,5-trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (26)	17
2.2.9. 4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (27) e 2á -	
isopropil-1,4á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (28)	18
2.2.10. 1-etil-4á-isopropil-2á-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (29) e 1-etil-	
2á-isopropil-4á-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (30).....	19
2.2.11. Tentativa de preparo da 7-(metoxicarbonil)-4á-isopropil-1,2á,5-trimetil-8-	
oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (31).....	20

2.2.12. 7-formil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (32) ..	21
2.2.13. 7-hidroximetil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (33)	22
2.2.14. 7-hidroximetil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3á-ol (34).....	23
2.2.15. 7-(benziloximetil)-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3- ona (35) e 7-(benziloximetil)-2á-isopropil-1,4á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3- ona (36).....	24
2.2.16. 7-(metoximetil)-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (37) e 7-(metoximetil)-2á-isopropil-1,4á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (38).....	25
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
4. RESUMO E CONCLUSÕES	96
CAPÍTULO 2.....	97
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DOS ANÁLOGOS DOS PRODUTOS NATURAIS HELMINTOSPORAL E HELMINTOSPOROL.....	97
1. INTRODUÇÃO	97
2. MATERIAIS E MÉTODOS	100
2.1. Avaliação da atividade fitotóxica compostos 23-30, 32-35 e 37 sobre o desenvolvimento radicular do sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>), cultivado em areia lavada..	101
2.2. Avaliação da atividade fitotóxica compostos 23-30, 32-35 e 37 sobre o desenvolvimento radicular do pepino (<i>Cucumis sativus</i>), cultivado em areia lavada	101
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	102
4. RESUMO E CONCLUSÕES	110
RESUMO E CONCLUSÕES.....	111
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	112

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Obtenção da 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona (21)	27
Figura 2. Espectro no IV (NaCl) do composto 19.....	29
Figura 3. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 19	30
Figura 4. Espectro de RMN de ^1H do composto 19.....	31
Figura 5. Espectro no IV (NaCl) do composto 20.....	32
Figura 6. Espectro de RMN de ^1H do composto 20.....	33
Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 20	34
Figura 8. Espectro no IV (NaCl) do composto 21.....	35
Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21	36
Figura 10. Espectro de RMN de ^1H do composto 21.....	37
Figura 11. Mecanismo de halogenação	38
Figura 12. Furanos utilizados nas reações de cicloadição	38
Figura 13. Redução do furano 39.....	39
Figura 14. Espectro no IV (NaCl) do composto 22.....	40
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do composto 22.....	41
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22	42
Figura 17. Esquema da cicloadição	43
Figura 18. Conformações dos cátions oxalílicos	44
Figura 19. Estado de transição da formação do cicloaduto.....	44
Figura 20. Formação do 7-hidroximetil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (23).....	45
Figura 21. Espectro no IV (KBr) do composto 23.....	47
Figura 22. Espectro de RMN de ^1H do composto 23.....	48
Figura 23. Espectro de RMN de ^1H com D_2O do composto 23	49
Figura 24. Espectro de correlação HETCOR do composto 23.....	50
Figura 25. Espectro de correlação NOESY do composto 23	51
Figura 26. Espectro de massas do composto 23	52

Figura 27. Formação do 7-(metoxycarbonil)-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (24).....	53
Figura 28. Formação do cicloaduto 25.....	53
Figura 29. Espectro no IV (KBr) do composto 24.....	54
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H do composto 24.....	55
Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 24.....	56
Figura 32. Espectro de massas do composto 24.....	57
Figura 33. Proposta mecanística de fragmentação do composto 24.....	58
Figura 34. Formação do cicloaduto 26.....	59
Figura 35. Espectro no IV (KBr) do composto 25.....	60
Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 25.....	61
Figura 37. Espectro de RMN de ^1H do composto 25.....	62
Figura 38. Espectro de massas do composto 25.....	63
Figura 39. Espectro de RMN de ^1H do composto 26.....	64
Figura 40. Espectro de massas do composto 26.....	65
Figura 41. Formação dos isômeros 27 e 28.....	66
Figura 42. Formação dos cicloadutos 29 e 30.....	67
Figura 43. Tentativa de obtenção do cicloaduto 31.....	67
Figura 44. Espectro de RMN de ^1H dos compostos 27 e 28.....	68
Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C dos compostos 27 e 28.....	69
Figura 46. Espectro de massas dos compostos 27 e 28.....	70
Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C dos compostos 29 e 30.....	71
Figura 48. Espectro de RMN de ^1H dos compostos 29 e 30.....	72
Figura 49. Espectro de massas dos isômeros 29 e 30.....	73
Figura 50. Obtenção do 7-formil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (32)	74
Figura 51. Espectro no IV (KBr) do composto 32.....	75
Figura 52. Espectro de RMN de ^1H do composto 32.....	76
Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 32.....	77
Figura 54. Espectro de massas do composto 32.....	78
Figura 55. Proposta mecanística de fragmentação do composto 32.....	79
Figura 56. Oxidação de Swern.....	80
Figura 57. Formação do 7-hidroxi-metil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (33).....	80

Figura 58. Reação de redução da carbonila do composto 23	81
Figura 59. Possíveis posições de ataque à carbonila	81
Figura 60. Espectro de RMN de ^1H do composto 33.....	82
Figura 61. Espectro de massas do composto 33	83
Figura 62. Formação dos éteres 35, 36, 37 e 38	84
Figura 63. Espectro no IV (KBr) do composto 34.....	85
Figura 64. Espectro de RMN de ^1H do composto 34.....	86
Figura 65. Espectro de massas do composto 34	87
Figura 66. Mecanismo da formação dos éteres	89
Figura 67. Espectro de RMN de ^1H do composto 35.....	90
Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 35	91
Figura 69. Espectro de RMN de ^1H do composto 36.....	92
Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 36	93
Figura 71. Espectro de RMN de ^1H do composto 37.....	94
Figura 72. Espectro de RMN de ^1H do composto 38.....	95
Figura 73. Compostos avaliados no ensaio biológico	100
Tabela 1. Efeito dos oxabícclos sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>).....	102
Figura 74. Efeito do aldeído 32 aplicado na dose 10^{-3} mol L^{-1} sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de sorgo	103
Figura 75. Efeito da mistura dos isômeros 29 e 30, aplicados na dose de 10^{-3} mol L^{-1} sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de sorgo.....	104
Figura 76. Efeito do éster 24 aplicado na dose de 10^{-3} mol L^{-1} sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de sorgo	105
Tabela 2. Efeito dos oxabícclos sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de pepino (<i>Cucumis sativus</i>).....	106
Figura 77. Efeito do álcool 23, aplicado na dose de 10^{-3} mol L^{-1} sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de pepino	107
Figura 78. Efeito do composto 33, aplicado na dose de 10^{-3} mol L^{-1} sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de pepino	107
Figura 79. Efeito do éster 24, aplicado na dose de 10^{-3} mol L^{-1} sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de pepino	108
Figura 80. Efeito do éter benzílico 35, aplicado na dose de 10^{-3} mol L^{-1} sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de pepino	108

Figura 81. Compostos sintetizados.....	111
--	-----

RESUMO

CHAVES, Fábio Clasen, M.S., Universidade Federal de Viçosa, Julho de 2003. **Síntese e Avaliação da Atividade Fitotóxica de Análogos dos Produtos Naturais Helmintosporal e Helmintosporol**. Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Conselheiros: Antônio Jacinto Demuner e Antônio Alberto da Silva.

A agricultura tem nos herbicidas importante aliado na luta para suprir a demanda de alimentos da população mundial. Porém o uso indiscriminado de herbicidas provocou o aparecimento de plantas daninhas resistentes, além de aumentar a poluição ambiental e os riscos à saúde. Conseqüentemente, é necessário contínuo desenvolvimento de novos produtos com diferentes mecanismos de ação, mais eficientes e específicos, biodegradáveis e tóxicos apenas aos organismos alvo. A síntese de análogos de produtos naturais com ação biocida tem como vantagens a grande diversidade de compostos produzidos pelas plantas e microorganismos, além da alta especificidade da ação biológica e a pequena chance de bioacumulação. Helmintosporal (1) e helmintosporol (2) são toxinas isoladas do fungo *Bipolaris sorokiniana*, responsável por doenças em cereais. Esses compostos, juntamente com seu análogo sintético, ácido helmintosporico (3), apresentam atividade reguladora do crescimento de plantas. Dando continuidade à síntese de derivados helmintosporicos, apresenta-se a síntese de novos análogos (23-38), cuja atividade biológica foi avaliada sobre o desenvolvimento de radículas de plântulas de sorgo (*Sorghum bicolor*) e de pepino (*Cucumis sativus*) na concentração de 10^{-3} mol L⁻¹. Todos os compostos testados inibiram o desenvolvimento das radículas do sorgo, sendo o 7-formil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (32) o mais eficiente, provocando 82,4% de inibição, e o 7-hidroximetil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (23) aquele que causou a menor inibição (22,1%). Para o pepino, o resultado foi o inverso: enquanto o 7-hidroximetil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (23) provocou o maior percentual de inibição (74,4%), o 7-formil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (32) causou uma inibição de apenas 16,5%. Considerando todos os compostos avaliados, constatou-se que são seletivos às plantas teste, com exceção do 7-(metoxicarbonil)-4á-isopropil-

1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (24) que provocou redução no desenvolvimento do sistema radicular do sorgo de 62,6% e, do pepino de 42,1%. Comparações estrutura-atividade permitiram identificar características estruturais importantes para a atividade biológica. Baseando-se nessas observações, outros análogos devem ser sintetizados a fim de otimizar a atividade apresentada, assim como novos ensaios biológicos devem ser realizados para avaliar possíveis efeitos fitotóxicos destes compostos em outros processos vitais de desenvolvimento das plantas.

ABSTRACT

CHAVES, Fábio Clasen, M.S., Universidade Federal de Viçosa, July, 2003. **Synthesis and Evaluation of the Phytotoxic Activity of Analogues of the Natural Products Helminthosporal and Helminthosporol.** Adviser: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Committee members: Antônio Jacinto Demuner and Antônio Alberto da Silva.

Agriculture has in herbicides an important ally in the fight to supply the demand of feedstuff for the world population. However the indiscriminate use of herbicides caused the emergence of resistant weeds, besides increasing environmental pollution and risks to human health. Consequently, it is necessary a continuous development of new products with different mode of action, more efficient and specific, biodegradable and toxic only to target organisms. The synthesis of natural products analogues with biocidal activity has as advantages, the great diversity of compounds produced by plants and microorganisms, besides the high specificity of biological action and lower chance of bioaccumulation. Helminthosporal (1) and helminthosporol (2) are toxins isolated from the fungus *Bipolaris sorokiniana*, responsible for diseases in cereals. These compounds together with their synthetic analogue, helminthosporic acid (3), present plant growth regulatory activity. Giving continuity to the synthesis of helminthosporic derivatives here is presented the synthesis of new analogues (23-38), whose biological activity was tested on the radicle growth of sorghum (*Sorghum bicolor*) and cucumber (*Cucumis sativus*) seedlings at the concentration of 10^{-3} mol L⁻¹. All the tested compounds inhibited growth of sorghum radicles, being 7-formil-4á-isopropil-1,2á-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one (32) the most efficient, causing 82,4% of inhibition, and 7-hidroximetil-4á-isopropil-1,2á-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one (23) the one with the lowest percentile of inhibition (22,1%). For cucumber, the result was the inverse: while 7-hidroximetil-4á-isopropil-1,2á-dimethyl-8-oxabicyclo-[3.2.1]oct-6-en-3-one (23) provoked the highest percentile of inhibition (74,4%), 7-formil-4á-isopropil-1,2á-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one (32) caused an inhibition of only 16,5%. Considering all evaluated compounds, it can be stated that all showed selectivity towards the test plants, except for the 7-(carboximethyl)-4á-isopropil-1,2á-dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one (24) that caused reduction of the radicle development of sorghum at 62,6% and of cucumber at 42,1%. Structure-

activity comparisons allowed identifying important structural requirements for the biological activity. Based on these observations other analogues should be synthesized in order to optimize the presented activity, as well as new biological assays should be done to evaluate possible phytotoxic effects of these compounds on other vital processes of plants development.

LISTA DE ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
COSY	<i>Correlation Spectroscopy</i>
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
EE	Éter dietílico
EP	Éter de petróleo
HEX	Hexano
HETCOR	<i>Heteronuclear Chemical Shift Correlation</i>
EtOAc	Acetato de etila
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
<i>m/z</i>	Razão entre a massa do fragmento e a sua carga
NOEDIFF	<i>Nuclear Overhauser Effect Difference</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
R _f	Fator de retenção
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13
Te	Temperatura de ebulição
TEA	Trietilamina
T _f	Temperatura de fusão
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta
Δ	Deslocamento químico
d	duplete
dd	duplete duplo

dt	dupleteo triplo
m	multipleto
oct	octeto
q	quarteto
qd	quarteto duplo
qui	quinteto
qui d	quinteto duplo
s	simpleto
sep	septeto
sep d	septeto duplo
sl	simpleto largo
t	tripleto
td	tripleto duplo
p.	página
v.	volume
n.	número

INTRODUÇÃO

Nas décadas de 60 e 70, o mercado de agroquímicos era amplo e crescente, a competição era limitada e a regulação e controles ambientais eram pouco rigorosos (COPPING, 1996).

Atualmente, em termos de rigor científico e demanda por resultados de qualidade, a pesquisa e desenvolvimento no setor da proteção de plantas não se distinguem da pesquisa e desenvolvimento no setor farmacêutico. Os produtos químicos utilizados na proteção de plantas estão entre as substâncias mais investigadas na atualidade.

Mesmo antigos ingredientes ativos são regularmente testados de acordo com os últimos critérios de segurança para serem novamente registrados. Na década de 60 era necessário sintetizar cerca de 4.000 compostos e, destes, apenas um chegava ao mercado, em um período de quatro a cinco anos. No início da década de 90 essa proporção aumentou para 20.000 compostos sintetizados para um que entra no mercado em um período de dez anos (AZEVEDO, 2001).

Os custos da pesquisa e desenvolvimento de um princípio ativo são de, aproximadamente, 200 milhões de dólares, muito próximo dos custos de produtos farmacêuticos. No entanto, diferente do setor farmacêutico, no qual um único segmento de mercado dá um retorno de 32 bilhões de dólares (equivalente a 80% do valor total do mercado de agentes de proteção de plantas), os segmentos do mercado de agroquímicos são substancialmente menores, o que limita os gastos com pesquisa e desenvolvimento (STETTER e LIEB, 2000).

Enquanto o mercado e as regulamentações dificultam a descoberta de novas moléculas, tecnologias avançadas chegam para auxiliar no processo. Dentre estes avanços, a biotecnologia e a pesquisa genômica têm papel importante (REIGOSA E PEDROL, 2002). Além dessas, outras técnicas como o QSAR (Relações Quantitativas Estrutura-Atividade), CoMFA (Análise Comparativa Molecular de Campo) e a química combinatória associada a “screenings” miniaturizados vêm sendo bastante utilizadas. A química combinatória, por exemplo, em conjunto com “screenings” automatizados, permitem que 100.000 compostos possam ser testados em poucos dias; além de permitir a utilização de quantidades mínimas de composto, não excedendo alguns miligramas. Apesar desses avanços, atenção também deve ser dada a métodos alternativos de controle que

reduzam a necessidade de agroquímicos e potencializem sua eficiência quando utilizados num manejo integrado de pragas e doenças (STETTER e LIEB, 2000).

Dentre os agroquímicos, os herbicidas são os mais utilizados, correspondendo a quase 50% do mercado mundial (EVANS, 1998), e com grandes perspectivas de continuar sendo um componente chave na maioria dos sistemas de manejo integrado de pragas (INDERJIT *et al.*, 1995).

Herbicidas químicos sintéticos tiveram grande impacto na redução de perdas das lavouras e foram responsáveis pelo aumento na produtividade da agricultura nas últimas cinco décadas. Porém, o uso indiscriminado de herbicidas levou ao aparecimento de plantas daninhas resistentes, alterações nas populações de plantas daninhas em direção a espécies mais parecidas com as culturas, além de aumentar a poluição ambiental e os riscos à saúde (VARGAS *et al.*, 1999).

Com esses problemas, é imprescindível a descoberta de novos herbicidas, com diferentes mecanismos de ação, mais eficientes e específicos, sendo tóxicos apenas aos organismos alvo, e biodegradáveis (GODFREY, 1995; COPPING, 1996; MACÍAS, 2000).

Praticamente todas as descobertas de potentes herbicidas advieram da síntese de compostos orgânicos e avaliações preliminares ("screenings") de suas atividades biológicas, que, quando apresentam interessantes atividades, estudos correlacionando estrutura-atividade são realizados para maximizar as propriedades favoráveis da nova estrutura. Porém a probabilidade de sucesso desta estratégia é muito baixa e requer que quantidade muito grande de compostos seja produzida e testada até que se descubra alguma estrutura com potencial para ser otimizada, o que demanda gastos e tempo muito elevados.

A maioria dos novos herbicidas e reguladores de crescimento de plantas desenvolvidos são análogos obtidos de produtos comerciais já existentes. Além desses, as plantas e os microorganismos, apresentam-se como rica fonte de compostos, através de seus metabólitos secundários, que são, em geral, toxinas produzidas como mecanismo de defesa, podendo ser utilizados como modelos para a síntese de análogos (GODFREY, 1995; COPPING, 1996).

Essa estratégia é particularmente interessante, principalmente, devido à grande diversidade de compostos produzidos pelas plantas e microorganismos e por ser mais eficiente, pois é muito provável que o produto análogo apresente atividade assim como seu precursor ou modelo natural. Outros pontos a favor são a alta especificidade da ação biológica e a redução da chance de bioacumulação prejudicial no solo e nas águas (INDERJIT, 1995; STETTER e LIEB, 2000).

Um importante grupo de metabólitos secundários são as lactonas sesquiterpênicas, compostos de grande ocorrência na natureza, principalmente em espécies da família *Asteraceae* (BARUAH *et al.*, 1994). Devido ao seu amplo espectro de ação biológica as lactonas sesquiter-

pênicas constituem uma classe de substâncias com potencial utilização tanto no setor da agricultura como na medicina (MACIAS *et al.*, 1992).

Existem muitos estudos com essa classe de compostos, principalmente em relação a sua atividade sobre o crescimento de plantas, apresentando, na maioria dos casos, efeitos de inibição da germinação, crescimento e desenvolvimento das plantas (MACIAS *et al.*, 1992; BARUAH *et al.*, 1994; MACÍAS *et al.*, 1996; MACÍAS *et al.*, 1998). Ação antifúngica é outra característica apresentada por alguns compostos dessa classe, como mostram os trabalhos desenvolvidos por PICMAN (1983), PICMAN e SCHENEIDER (1993) e PICMAN *et al.* (1990).

Muitos desses compostos, produzidos por diferentes plantas, são nocivos a outras espécies e ajudam a diminuir a competição nos seus ambientes naturais. Essa interação denomina-se alelopatia. Além disso, são compostos de grande interesse agrônomo devido ao baixo nível de dano a espécies diferentes da planta alvo. É importante lembrar que o conceito de alelopatia inclui, além do efeito inibitório, efeito estimulatório do crescimento de plantas, o que também é de grande interesse agrônomo (INDERJIT *et al.*, 1995).

Contudo, são os microorganismos a principal fonte de compostos com atividade fitotóxica, enquanto as plantas produzem metabólitos secundários que são aproveitados principalmente como inseticidas. Uma explicação para isso é a limitada evolução das fitotoxinas produzidas pelas plantas devido à possibilidade de autotoxicidade. Ou seja, a planta necessita ser imune a fitotoxina por ela produzida. Outra explicação está na pressão de seleção exercida por outras plantas, freqüentemente menos importante que os sérios danos que podem ser causados por insetos e outros patógenos. Em consequência a produção de compostos com atividade herbicida não confere necessariamente, maiores benefícios à planta produtora (CO PPING, 1996).

Portanto, objetivando produzir compostos com atividade herbicida, utilizou-se como modelo para síntese de análogos, metabólitos secundários produzidos pelo fungo fitopatogênico *Bipolaris sorokiniana*, compostos comumente chamados de helmintosporinas. Cujos análogos sintéticos já avaliados apresentaram significativa atividade herbicida sobre diferentes espécies (BARBOSA *et al.*, 1999; BARBOSA *et al.*, 2002).

O presente trabalho apresenta no primeiro capítulo a síntese de oxabícclos análogos às helmintosporinas e no segundo são descritos os ensaios biológicos realizados com os mesmos.

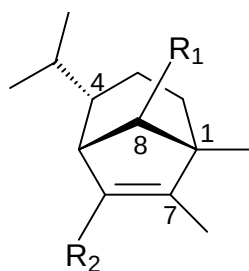
CAPÍTULO 1

SÍNTESE DE ANÁLOGOS DOS PRODUTOS NATURAIS HELMINTOSPORAL E HELMINTOSPOROL

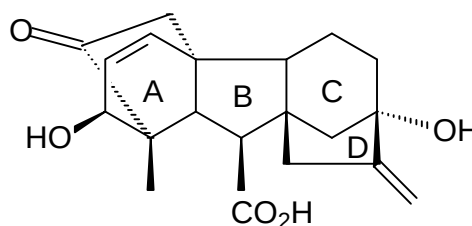
1. INTRODUÇÃO

Substâncias sesquiterpenóides têm sido bastante estudadas devido a seu amplo espectro de ação biológica e têm apresentado resultados expressivos, principalmente quanto a sua aplicação agrônômica. Dentre elas estão as helmintosporinas, classe à qual pertencem helmintosporal (1) e helmintosporol (2) que são toxinas naturais isoladas e identificadas do meio de cultura do fungo *Bipolaris sorokiniana* também chamado de *Helminthosporium sativum* (BRIQUET *et al.*, 1998). Este fungo é o agente causador de doenças como a Mancha Marrom, Helmintosporiose e a Podridão de raízes, que atacam cereais, principalmente o trigo e a cevada, causando prejuízos significativos (KIMATI *et al.*, 1997; KUMAR *et al.*, 2002).

Helmintosporal (1), isolado do meio de cultura do fungo *Helminthosporium sativum* (De MAYO *et al.*, 1961), é um dialdeído sesquiterpênico, que inibe a oxidação do succinato e do malato e também a fosforilação oxidativa nas plantas (TANIGUCHI e WHITE, 1967). A síntese total do Helmintosporal foi descrita inicialmente por COREY e NOZOE (1963 e 1965). Posteriormente, NAGAOKA *et al.* (1991) desenvolveram outra rota para a síntese do helmintosporal.



- 1: $R_1 = R_2 = \text{CHO}$
2: $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$; $R_2 = \text{CHO}$
3: $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$; $R_2 = \text{CO}_2\text{H}$
4: $R_1 = \text{CH}_2\text{OAc}$; $R_2 = \text{CO}_2\text{H}$
5: $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$; $R_2 = \text{CO}_2\text{CH}_3$
6: $R_1 = R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$



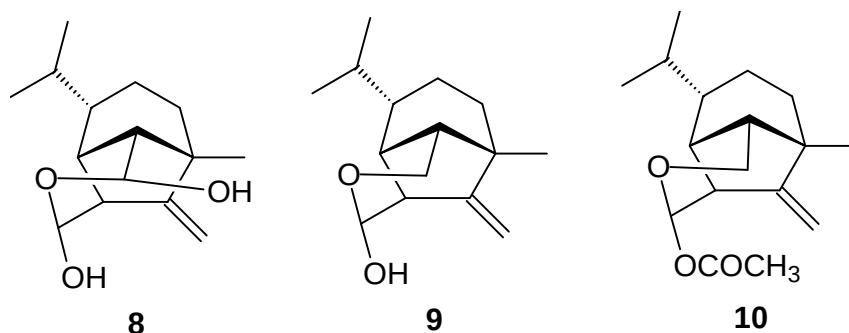
7 (Ácido Giberélico)

Em 1963, TAMURA *et al.* isolaram um metabólito da cultura do mesmo fungo, com estrutura muito similar, o helmintosporol (2), que teve seu nome assim atribuído com base no helmin-

tosporal. Helmintosporol (2) apresenta atividade reguladora do crescimento de plantas, com efeitos variados em diferentes espécies (BRIGGS, 1966).

De MAYO *et al.* (1965) identificaram os precursores do helmintosporal e helmintosporol e os chamaram de pré-helmintosporal (8) e pré-helmintosporol (9), respectivamente. Verificaram que o helmintosporal e o helmintosporol não existem como tais na cultura do microorganismo *Helminthosporium sativum*, mas são formados a partir de seus precursores acetais, pelo tratamento com ácido, base ou por aquecimento.

A atividade biológica do pré-helmintosporol e de seu derivado sintético, o acetato (10), foi estudada por CUTLER *et al.* (1982), que verificaram que ambos inibiam o crescimento de trigo e causavam atrofiamento e clorose em plantas de milho. Nesse estudo verificou-se também que o derivado acetato (10) causa necroses em plantas de feijão.



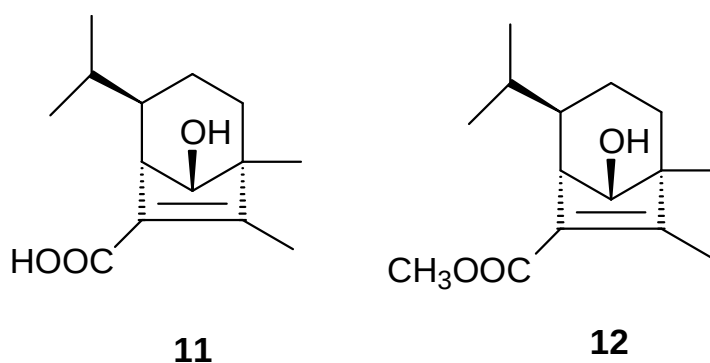
A partir da caracterização dessas substâncias, vários derivados foram preparados, com o objetivo de realizar ensaios biológicos e avaliar a influência de determinadas modificações estruturais na atividade biológica. Com este intuito, TAMURA e SAKURAI (1964 e 1965) testaram os compostos 1-6 e verificaram induções de respostas variadas. Observaram que na concentração de 100 ppm o helmintosporol (2) e o ácido helmintospórico (3) promoviam o alongamento da parte aérea de plântulas de arroz e de alface. Mas foi verificado, também, que nessa concentração todos os compostos testados (1-6) inibiam o crescimento radicular das plântulas de arroz, enquanto que os mesmos estimulavam o crescimento das raízes de alface, exceto o composto 4. A capacidade apresentada pelos compostos de estimular o alongamento das plântulas assemelha-se à atividade biológica das giberelinas.

As giberelinas são diterpenos que participam na regulação do crescimento e desenvolvimento de plantas. Possuem um esqueleto carbônico comum e diferem umas das outras no padrão de oxidação.

Giberelinas promovem a produção de amilase nas camadas de aleurona de cevada. Essa resposta já foi bastante estudada devido à sua próxima relação com a germinação de sementes, e fornece bom modelo para a ação de reguladores do crescimento de plantas. O helmintosporol

e o ácido helmintospórico promovem a produção de amilase em camadas de aleurona de cevada em mesmo nível, porém um pouco menos que as giberelinas. O composto 11, sintetizado por KIM *et al.* (1994), provou ser mais ativo que o ácido helmintospórico nos bioensaios de produção de amilase. Verificou-se, também, que, quando este composto foi convertido ao seu éster metílico (12), a atividade foi extinta. Baseado nessas descobertas pode-se assumir que o grupo carboxílico destes análogos sintéticos são essenciais para a indução de amilase.

A evidente similaridade das helmintosporinas aos anéis fundidos C e D das giberelinas, representadas pelo ácido giberélico (7), sugere que elas podem se aproximar da estrutura química mínima necessária responsável pela atividade das giberelinas (BRIGGS, 1966). As giberelinas são fisiologicamente definidas por sua habilidade de induzir o alongamento de certas plantas anãs (FRANKLAND e WAREINO, 1960).



NUKINA *et al.* (1975) isolaram do meio de cultura do fungo *H. sativum* o *cis*-Sativenediol, que apresentou atividade reguladora do crescimento de plantas, promovendo o alongamento de plântulas de arroz, atividade equivalente a das giberelinas. Outra substância testada foi o pré-helmintosporal, que causou sérios danos às plantas, sugerindo que este seria a principal toxina deste fungo fitopatogênico.

As investigações feitas acerca da relação entre estrutura e função das giberelinas e helmintosporinas levam a crer que a atividade biológica dessas classes de compostos vem da similar porção estrutural que ambas apresentam.

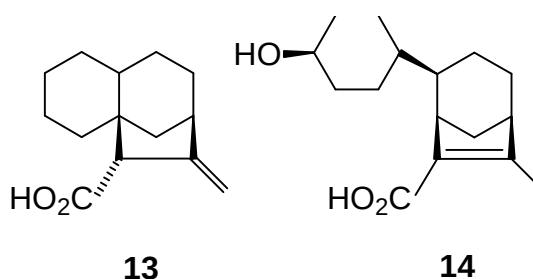
Em um estudo realizado por PARK *et al.* (1993), helmintosporol e ácido helmintospórico inibiram significativamente a atividade da enzima ACAT (colesterol aciltransferase), que catalisa a esterificação do colesterol, sendo o helmintosporol o mais ativo. Porém não está claro se essa atividade está relacionada à atividade promotora do crescimento de algumas plantas apresentada por esses compostos. Nesse estudo, PARK *et al.* (1993) também sugerem que os grupos R1 e R2 nas moléculas dos compostos 2 e 3 têm grande importância para esta atividade inibitória.

BRIQUET *et al.* (1998) identificaram que a ação fitotóxica do helmintosporol se dá ao nível da permeabilidade das membranas de algumas organelas celulares a prótons e ânions, inibindo

a fosforilação oxidativa mitocondrial, a fosforilação em cloroplastos e o bombeamento de prótons através da membrana plasmática da célula.

COOMBE *et al.* (1974) sintetizaram análogos do ácido helmintospórico e testaram sua atividade em bioensaios de indução de amilase em cevada. Constataram que a atividade do tipo das giberelinas apresentada pelas helmintosporinas não depende do grupo hidroximetil presente na posição R1. Também sugerem que moléculas com grupos aldeído têm maior atividade, pois talvez sofram uma oxidação biológica, sendo convertidos aos ácidos correspondentes. Acredita-se que o aldeído conjugado tenha maior atividade, pois pode sofrer oxidação mais rapidamente.

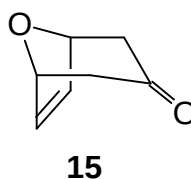
A fim de descobrir relações estrutura-atividade MANDER *et al.* (1974) sintetizaram vários análogos das helmintosporinas, assim como COSSEY *et al.* (1979), que prepararam análogos tricíclicos, tais como (13) e (14), com atividades típicas das giberelinas.



MANDER *et al.* (1974b) submetendo esses compostos a bioensaios com cevada, concluíram que o grupo alquil no carbono-7 contribui significativamente para a atividade biológica desses compostos.

Compostos cíclicos são amplamente encontrados na natureza, dentre os quais aqueles possuindo anéis de cinco e seis membros são os mais abundantes (HOFFMANN, 1973). Confirmando esta afirmativa, muitos dos compostos descritos anteriormente são estruturas cíclicas apresentando anéis de 5, 6 e 7 membros, característica que justifica o estudo deste tipo de molécula para atividade biológica.

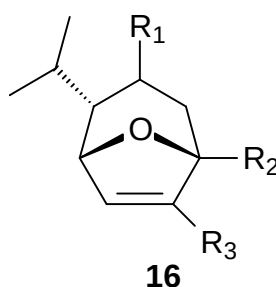
O composto 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (15) e análogos são utilizados como intermediários na síntese de uma série de produtos naturais como, por exemplo, as troponas e tropolonas (BARBOSA *et al.*, 1989), cuja importância é atribuída pela atividade anticancerígena apresentada por alguns compostos dessa classe. Para a obtenção de oxabicyclos como o composto 15, pode ser utilizada a metodologia de cicloadição [3+4] entre cátions alílicos e dienos cíclicos (HOFFMANN, 1984).



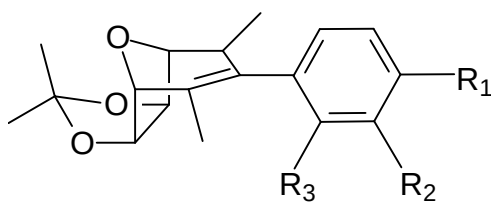
HENNING e HOFFMANN (1982) utilizaram a metodologia de cicloadição entre cátions alílicos e dienos cíclicos para obtenção de vários cicloadutos, demonstrando ser esta uma eficiente e versátil metodologia para a obtenção de estruturas cíclicas com sete membros.

Alguns trabalhos envolvendo a síntese de análogos das helmintosporinas utilizando cicloadições [3+4] foram realizados, sendo obtidas moléculas eficientes com promissora atividade biológica (MANN e OVERTON, 1985; DREW *et al.*, 1987). MANN e BARBOSA (1992) desenvolveram uma metodologia alternativa para as reações de cicloadição. Nela utilizam-se cetonas bromadas (como por exemplo, á,á'-dibromocetonas) que reagem com dietilzinco para produzir cátions oxialílicos, os quais reagem com furanos fornecendo os cicloadutos correspondentes. Esta metodologia foi posteriormente utilizada por LAUTENS *et al.* (1996), comprovando sua eficiência.

Na tentativa de descobrir novas moléculas com atividade herbicida e/ou reguladora do crescimento de plantas, DEMUNER *et al.* (1998) obtiveram análogos do ácido helmintospórico com diferentes substituintes na molécula (16). Os resultados da avaliação biológica mostraram que a presença de substituintes nos carbonos 1 e 7 (R2 e R3) tem influência sobre a atividade desses compostos sobre plantas de sorgo.

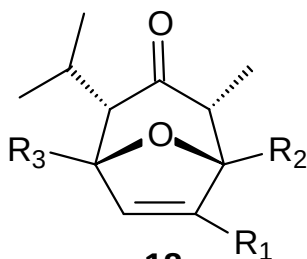


Muitos outros trabalhos utilizando a metodologia de cicloadição [3+4] entre um cátion oxialílico e uma dibromocetona foram desenvolvidos. Dentre eles destacam-se os resultados obtidos por: COSTA *et al.* (1999), que prepararam uma série de compostos com estrutura geral 17; BARBOSA *et al.* (1999), que sintetizaram compostos derivados do oxabicyclooctenona com atividade herbicida; BARBOSA *et al.* (2000), que sintetizaram compostos do tipo 2-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno e avaliaram suas atividades sobre sorgo e pepino, demonstrando bons percentuais de inibição, instigando a busca de novas estruturas mais eficientes; e BARBOSA *et al.* (2002), que apresentaram a síntese de lactonas análogas do tipo 2,4-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona em seis etapas, iniciando da cicloadição [3+4] entre a 2,4-dibromopentan-3-ona e o furano, com excelentes resultados de inibição sobre pepino (100%) e sorgo (90%) na concentração de 250 µg mL⁻¹.



17

Considerando a grande importância da síntese de análogos para que se possa identificar requerimentos estruturais específicos para a atividade biológica das moléculas, objetivou-se neste trabalho sintetizar compostos oxabíciclicos (18), utilizando a metodologia de cicloadição [3+4], caracterizá-los através de métodos espectroscópicos e submetê-los a avaliações do seu potencial fitotóxico em ensaios biológicos com plântulas de sorgo e pepino, para verificar o efeito sobre o desenvolvimento do sistema radicular dessas.



18

$R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$
 $R_1 = \text{CHO}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$
 $R_1 = \text{COOCH}_3$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$
 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = R_3 = \text{CH}_3$
 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = R_3 = \text{H}$
 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$
 $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, $R_3 = \text{H}$

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Generalidades

Os espectros no Infravermelho foram obtidos a partir de pastilhas de KBr (1%), para amostras sólidas, e como filmes em placas de NaCl, para amostras líquidas, utilizando-se um espectrômetro PERKIN ELMER FTIR 1000 (Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa - UFV).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono-13 (RMN de ^{13}C) foram obtidos em um espectrômetro MERCURY 300 de 300MHz do Departamento de Química da UFV. Utilizaram-se clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente, e TMS, como padrão interno de referência ($\delta = 0$).

Os espectros de massas foram feitos em um equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A, do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV, através de injeção direta no espectrômetro de massas. No método utilizado, a temperatura do detector foi de 300 °C, e a variação de temperatura de 10°C/minuto até 30 °C e 80 °C/minuto até 300 °C.

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

A cromatografia em camada delgada (CCD), foi realizada em placas de sílica-gel com indicador de fluorescência (sílica-gel 60 GF₂₅₄), com 0,25 mm de espessura.

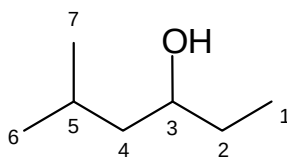
Para revelação das placas, foram utilizadas as soluções de ácido fosfomolibdico (12 g de $2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 20\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ em 250 mL de etanol), de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 , 5 mL de NaOH 5% em 300 mL de água) e de 2,4-dinitrofenilidrazina (12 g de 2,4-dinitrofenilidrazina, 60 mL de H_2SO_4 concentrado, 80 mL de água em 200 mL de etanol) (CASEY *et al.*, 1990).

Para a purificação por cromatografia em coluna, utilizou-se sílica-gel 60 (70-230 mesh, VETEC), como fase estacionária.

Os solventes utilizados, de grau P.A., foram purificados, segundo procedimentos descritos por PERRIN e ARMAREGO (1988).

2.2. Procedimentos sintéticos

2.2.1. 5-metilexan-3-ol (19)



Em um balão bitubulado adicionaram-se magnésio metálico ativado (0,8019 g; 33 mmol) e alguns cristais de iodo. Em seguida adicionou-se THF anidro (15 mL) até cobrir todo o magnésio, mantendo-se a mistura sob agitação magnética e atmosfera de nitrogênio por quinze minutos. Com o auxílio de um funil de adição acoplado ao balão, adicionou-se brometo de etila (2,24 mL; 30 mmol) dissolvido em THF (15 mL). A adição do haleto de alquila foi lenta e a temperatura foi controlada, pois o brometo é muito reativo e ocorre liberação de calor. Após duas horas e trinta minutos, adicionou-se Isovaleraldeído (3,21 mL, 30 mmol), dissolvido em THF (15 mL), através do funil de adição. O final da reação foi observado por CCD, através do desaparecimento dos materiais de partida e formação de outros produtos.

A mistura foi filtrada para retirar o excesso de magnésio que não reagiu. Em seguida adicionou-se água destilada (30 mL). Ao formar um precipitado de Mg(OH)_2 , adicionou-se um pouco de ácido clorídrico 1N para dissolvê-lo. A fase aquosa foi lavada com DCM (3 x 30 mL). A fase orgânica reunida foi lavada com solução saturada de cloreto sódio (30 mL), secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada em evaporador rotativo. Obteve-se após purificação por coluna cromatográfica (HEX : EE; 2:1) um óleo amarelado com 87% de rendimento (3027 mg; 26,1 mmol).

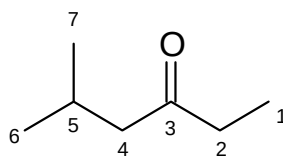
CCD: $R_f = 0,39$ (HEX : EE; 2:1)

IV (NaCl , cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3600 – 3100, 2957, 2927, 2871, 1467, 1367, 1150, 965, 839

RMN de ^1H δ : 0,92 (t, 3H, $J_{1,2} = 6,3$ Hz, CH_3 -1), 0,92 (d, 6H, $J_{6,5} = J_{7,5} = 6,6$ Hz, CH_3 -6 e CH_3 -7), 1,18–1,56 (m, 5H, OH, H-2 e H-4), 1,77 (sep, 1H, $J_{5,6} = J_{5,7} = 6,6$ Hz, H-5), 3,60 (qui d, 1H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 4,5$ Hz, H-3)

RMN de ^{13}C δ : 10,4 (C-1), 22,5 (C-6), 24,0 (C-7), 25,1 (C-5), 31,2 (C-2), 46,7 (C-4), 71,6 (C-3)

2.2.2. 5-metilexan-3-ona (20)



Dicromato de potássio (9,71 g; 33 mmol) foi dissolvido em água (30 mL) e, sob agitação, foi adicionado lentamente ácido sulfúrico concentrado (7,4 mL). A solução foi completada com água até 50 mL. Essa solução oxidante foi colocada em um banho de gelo por trinta minutos.

Em um balão de fundo redondo mantido em banho de gelo, adicionaram-se o álcool (19) (5,8 g; 50 mmol) e éter dietílico (30 mL). Com o auxílio de um funil de adição, adicionou-se gota a gota a solução oxidante. A mistura foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente e, após dezesseis horas, verificou-se pela CCD que todo o material de partida havia sido consumido. Então se parou a agitação e permitiu-se que as fases se separassem. Extraiu-se a fase aquosa com éter dietílico (3x 15 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução de bicarbonato de sódio 5% (20 mL), água (3 x 20 mL), secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada em evaporador rotativo. O líquido foi destilado à pressão atmosférica e coletado à temperatura de 130–145°C, obtendo-se um rendimento de 76% (4332 mg; 38 mmol).

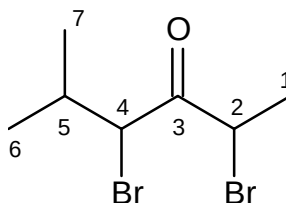
CCD: $R_f = 0,79$ (HEX : EE ; 2:1)

IV (NaCl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 2958, 2873, 1715, 1466, 1413, 1367, 1171, 1146, 1105, 1028, 945

RMN de ^1H δ : 0,90 (d, 6H, $J_{6,5} = J_{7,5} = 6,6$ Hz, $\text{CH}_3\text{--}6$ e $\text{CH}_3\text{--}7$), 1,03 (t, 3H, $J_{1,2} = 7,5$ Hz, H-1), 2,05 – 2,20 (m, 1H, H-5), 2,26 (d, 2H, $J_{4,5} = 6,6$ Hz, H-4), 2,38 (q, 2H, $J_{2,1} = 7,5$ Hz, H-2)

RMN de ^{13}C δ : 8,3 (C-1), 23,0 (C-6), 23,1 (C-7), 25,2 (C-5), 36,9 (C-2), 52,8 (C-4), 211,5 (C-3)

2.2.3. 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona (21)



Em um balão bitubulado foi colocada a cetona (2) (15,79 g; 138,5 mmol), juntamente com PBr_3 (0,23 mL). O meio foi resfriado a 0 °C e, então se adicionou gota a gota Br_2 (15 mL; 277 mmol). A reação foi mantida a 0 °C e sob agitação magnética, até que não houvesse mais desprendimento de vapores de HBr. A dibromocetona foi obtida como um líquido verde claro (lacri-

mejante) através de destilação à pressão reduzida ($T_e = 110\text{ }^{\circ}\text{C} / 30\text{ mm Hg}$) com 70,2% de rendimento (26,427g ; 97,23 mmol).

CCD: $R_f = 0,64$ (HEX : EE; 6 :1)

IV (NaCl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 2967, 2874, 1725, 1443, 1370, 1196, 1128, 1108, 1061, 1034, 932, 836, 740

Dados para o isômero A

RMN de ^1H δ : 1,04 (d, 3H, $J_{6,5} = 6,6\text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{--}6$), 1,16 (d, 3H, $J_{7,5} = 6,6\text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{--}7$), 1,81 (d, 3H, $J_{1,2} = 6,6\text{ Hz}$, H-1), 2,36 (sep d, 1H, $J_{5,6} = J_{5,7} = 6,6\text{ Hz}$; $J_{5,4} = 9,3\text{ Hz}$, H-5), 4,52 (d, 1H, $J_{4,5} = 9,3\text{ Hz}$, H-4), 4,88 (q, 1H, $J_{2,1} = 6,6\text{ Hz}$, H-2)

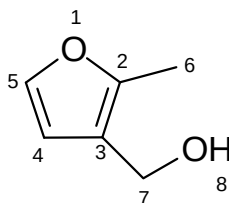
RMN de ^{13}C δ : 20,0 (C-1), 20,4 (C-6), 21,3 (C-7), 30,4 (C-5), 45,3 (C-2), 58,2 (C-4), 194,5 (C-3)

Dados para o isômero B

RMN de ^1H δ : 1,06 (d, 3H, $J_{6,5} = 6,9\text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{--}6$), 1,14 (d, 3H, $J_{7,5} = 6,9\text{ Hz}$, $\text{CH}_3\text{--}7$), 1,87 (d, 3H, $J_{1,2} = 6,9\text{ Hz}$, H-1), 2,25 (sep d, 1H, $J_{5,6} = J_{5,7} = 6,9\text{ Hz}$; $J_{5,4} = 8,1\text{ Hz}$, H-5), 4,43 (d, 1H, $J_{4,5} = 8,1\text{ Hz}$, H-4), 4,70 (q, 1H, $J_{2,1} = 6,9\text{ Hz}$, H-2)

RMN de ^{13}C δ : 20,7 (C-1), 21,0 (C-6), 22,4 (C-7), 32,1 (C-5), 45,6 (C-2), 58,5 (C-4), 198,0 (C-3)

2.2.4. 3-hidroximetil-2-metilfurano (22)



A um balão de fundo redondo, contendo LiAlH_4 (91,2 mg; 2,4 mmol) e THF anidro (3mL), mantido sob atmosfera inerte (N_2) e à temperatura ambiente, foi adicionada lentamente a solução de 2-metil-3-furanocarboxilato de metila (224 mg; 1,6 mmol; 2 mL de THF). Controlou-se a temperatura, com banho de água fria, pois ocorreu um certo aquecimento. Deixou-se reagindo por, aproximadamente, dezesseis horas. Para a elaboração, foi adicionada H_2O (10 mL), e o sólido formado foi removido por filtração a vácuo sobre celite. A fase orgânica foi extraída com DCM (2x 10 mL), secada com MgSO_4 anidro e concentrada em evaporador rotativo à pressão reduzida. Após purificação por coluna cromatográfica (HEX : EE; 1:1) obteve-se como produto um líquido oleoso de coloração amarelo-clara com 81,3% de rendimento (145,6 mg; 1,3 mmol).

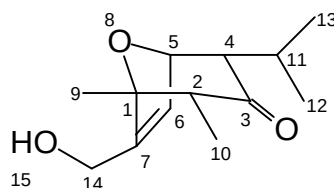
CCD: $R_f = 0,2$ (HEX : EE; 2:1)

IV (NaCl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3600-3100, 2948, 2925, 2879, 1629, 1516, 1436, 1417, 1138, 1124, 1046, 999, 938, 839, 730

RMN de ^1H δ : 2,39 (s, 3H, CH_3 -6), 3,41 (sl, 1H, OH-8), 4,41 (s, 2H, H-7), 6,37 (d, 1H, $J_{5,4} = 1,5$ Hz, H-5), 7,3 (d, 1H, $J_{4,5} = 1,5$ Hz, H-4)

RMN de ^{13}C δ : 12,1 (C-6), 56,8 (C-7), 111,1 (C-4), 118,9 (C-3), 140,6 (C-5), 149,3 (C-2)

2.2.5. 7-hidroxiometil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (23)



Em balão de fundo redondo, bitubulado, adicionaram-se cobre metálico (190,5 mg; 3 mmol) e iodeto de sódio (600 mg; 4 mmol) dissolvidos em CH_3CN (5 mL), juntamente com 3-hidroxiometil-2-metilfurano (145,6 mg; 1,3 mmol) sob atmosfera de N_2 . O meio foi resfriado a 0°C e, então, adicionou-se lentamente 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona (271,8 mg; 1 mmol) dissolvida em CH_3CN (3 mL). Deixou-se reagindo por, aproximadamente dezesseis horas. Através da CCD, observou-se a formação de vários produtos. A mistura reacional foi então transferida para um erlenmeyer contendo DCM (10 mL), H_2O (10 mL) e gelo (10 mL). A solução foi filtrada a vácuo sobre celite e extraída com DCM (2 x 40 mL). À fase orgânica adicionou-se solução de NH_4OH 35% (50 mL). Filtrou-se novamente a vácuo sobre celite. A fase orgânica foi separada e lavada mais duas vezes com solução de NH_4OH 35% (50 mL) até a mesma não mais apresentar coloração azulada. O filtrado foi lavado com DCM (30 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (30 mL), secado com MgSO_4 e concentrado em evaporador rotativo. Após purificação por coluna cromatográfica (HEX : EE, 2:1), e recristalização, obteve-se o cicloaduto (23) como um sólido branco com 18,2% de rendimento (53,0 mg; 0,24 mmol).

T_f: 83,0 – 83,2 $^\circ\text{C}$

CCD: R_f = 0,34 (HEX : EE; 1:1)

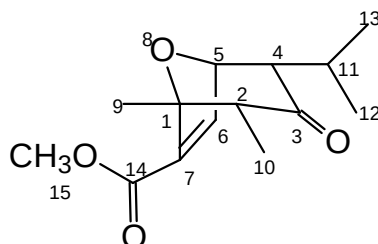
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3600–3100, 2968, 2873, 1701, 1642, 1450, 1378, 1364, 1252, 1196, 1178, 1046, 929, 877, 697

RMN de ^1H δ : 0,90 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,9$ Hz, CH_3 -13), 1,01 (d, 3H, $J_{10,2} = 6,9$ Hz, CH_3 -10), 1,04 (d, 3H, $J_{12,11} = 6,9$ Hz, CH_3 -12), 1,47 (s, 3H, CH_3 -9), 1,76 (s, 1H, OH-15), 1,97 (oct, 1H, $J_{11,4} = J_{11,12} = J_{11,13} = 6,9$ Hz, H-11), 2,58 (dd, 1H, $J_{4,5} = 4,5$ Hz, $J_{4,11} = 6,9$ Hz, H-4), 2,61 (q, 1H, $J_{2,10} = 6,9$ Hz, H-2), 4,20 (dm, 2H, $J_{14a,14b} = 16,8$ Hz, $J_{14a,6} = 1,8$ Hz, H-14a, H-14b), 4,93–4,96 (m, 1H, H-5), 6,06 (dd, 1H, $J_{6,14a} = 1,8$ Hz, $J_{6,5} = 2,1$ Hz, H-6)

RMN de ^{13}C δ : 9,9 (C-10), 20,5 (C-13), 21,1 (C-9), 23,2 (C-12), 25,1 (C-11), 56,7 (C-2), 60,1 (C-14), 62,1 (C-4), 79,4 (C-5), 88,4 (C-1), 127,4 (C-6), 149,5 (C-7), 208,3 (C-3)

EM, m/z (%): 224 (M^+ , $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$, 1), 206 (3), 181 (25), 163 (5), 137 (6), 125 (9), 111 (11), 95 (9), 83 (8), 69 (19), 65 (6), 55 (25), 43 (100)

2.2.6. 7-(metoxycarbonil)-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (24)



Em balão de fundo redondo, bitubulado, adicionaram-se cobre metálico (190,5 mg; 3 mmol) e iodeto de sódio (600 mg; 4 mmol) dissolvidos em CH_3CN (5 mL), juntamente com 2-metil-3-furanocarboxilato de metila (1,3 mmol; 182 mg) sob atmosfera de N_2 . O meio foi resfriado a 0°C e, então se adicionou lentamente 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona (271,8 mg; 1 mmol) dissolvida em CH_3CN (3 mL). Deixou-se reagindo por, aproximadamente, dezesseis horas. Através da CCD observou-se a formação de vários produtos. A mistura reacional foi, então, colocada em um erlenmeyer contendo DCM (10 mL), H_2O (10 mL) e gelo (10 mL). A solução foi filtrada a vácuo sobre celite e extraída com DCM (2 x 40 mL). À fase orgânica adicionou-se solução de NH_4OH 35% (50 mL). Filtrou-se novamente a vácuo sobre celite. A fase orgânica foi separada e lavada mais duas vezes com solução de NH_4OH 35% (50 mL) até a mesma não mais apresentar coloração azulada. O filtrado foi lavado com DCM (30 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (30 mL), secado com sulfato de magnésio anidro e concentrado em evaporador rotativo. Após purificação por coluna cromatográfica (HEX : EE; 12:1) e recristalização, obteve-se o cicloaduto (24) como um sólido cristalino com 7,5% de rendimento (25,2 mg; 0,10 mmol).

T_f : 51,5 – 52,5 $^\circ\text{C}$

CCD: $R_f = 0,53$ (HEX : EE; 10:1)

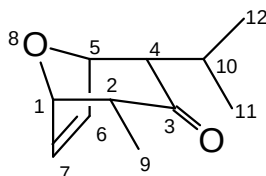
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}$ máx.: 3086, 2962, 2873, 1725, 1611, 1438, 1385, 1345, 1269, 1231, 1094, 1041, 881, 765

RMN de ^1H δ : 0,90 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,9$ Hz, CH_3 -13), 1,01 (d, 3H, $J_{10,2} = 6,9$ Hz, CH_3 -10), 1,03 (d, 3H, $J_{12,11} = 6,9$ Hz, CH_3 -12), 1,68 (s, 3H, CH_3 -9), 2,01 (oct, 1H, $J_{11,4} = J_{11,12} = J_{11,13} = 6,9$ Hz, H-11), 2,59–2,68 (m, 2H, H-2 e H-4), 3,71 (s, 3H, CH_3 -15), 5,03 (dd, 1H, $J_{5,6} = 2,0$ Hz, $J_{5,4} = 4,7$ Hz, H-5), 7,07 (d, 1H, $J_{6,5} = 2,0$ Hz, H-6)

RMN de ^{13}C δ : 10,0 (C-10), 20,6 (C-13), 21,6 (C-9), 23,0 (C-12), 25,0 (C-11), 52,2 (C-15), 56,8 (C-2), 62,1 (C-4), 78,8 (C-5), 88,6 (C-1), 140,1 (C-7), 144,8 (C-6), 163,0 (C-14), 207, 2 (C-3)

EM, m/z (%): 252 (M^+ , $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$, 1), 209 (38), 177 (41), 153 (20), 149 (15), 135 (19), 109 (14), 83 (14), 69 (28), 55 (24), 43 (100)

2.2.7. 4á-isopropil-2á-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (25)



Em balão de fundo redondo, bitubulado, adicionaram-se cobre metálico (190,5 mg; 3 mmol) e iodeto de sódio (600 mg; 4 mmol) dissolvidos em CH_3CN (5 mL), juntamente com furano (88,4 mg; 1,3 mmol) sob atmosfera de N_2 . O meio foi resfriado a 0°C e, então, adicionou-se lentamente 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona (271,8 mg; 1 mmol) dissolvida em CH_3CN (3 mL). Deixou-se reagindo por, aproximadamente, dezesseis horas. A mistura reacional foi, então, transferida para um erlenmeyer contendo DCM (10 mL), H_2O (10 mL) e gelo (10 mL). A solução foi filtrada a vácuo sobre celite e extraída com DCM (2 x 40 mL). À fase orgânica adicionou-se solução de NH_4OH 35% (50 mL). Filtrou-se novamente a vácuo sobre celite. A fase orgânica foi separada e lavada mais duas vezes com solução de NH_4OH 35% (50 mL) até a mesma não mais apresentar coloração azulada. O filtrado foi lavado com DCM (30 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (30 mL), secado com sulfato de magnésio anidro e concentrado em evaporador rotativo. Após purificação por coluna cromatográfica (HEX : EE, 14:1), obteve-se o produto como um sólido branco cristalino com 55,6% de rendimento (100,1 mg; 0,56 mmol).

T_f : 56,7 – 56,8 $^\circ\text{C}$

CCD: $R_f = 0,31$ (HEX:EE; 14:1)

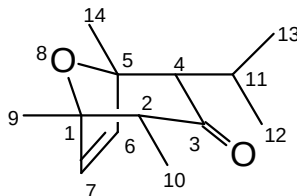
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3088, 2988, 2967, 2892, 2871, 1702, 1452, 1381, 1365, 1347, 1158, 1057, 1012, 945, 931, 734.

RMN de ^1H δ : 0,88 (d, 3H, $J_{12,10} = 6,9$ Hz, CH_3 -12), 0,92 (d, 3H, $J_{9,2} = 6,9$ Hz, CH_3 -9), 1,03 (d, 3H, $J_{11,10} = 6,9$ Hz, CH_3 -11), 1,99 (oct, 1H, $J_{10,4} = J_{10,11} = J_{10,12} = 6,9$ Hz, H-10), 2,58 (dd, 1H, $J_{4,5} = 4,2$ Hz, $J_{4,10} = 6,9$ Hz, H-4), 2,74 (qd, 1H, $J_{2,1} = 4,5$ Hz, $J_{2,9} = 6,9$ Hz, H-2), 4,81 (d, 1H, $J_{1,2} = 4,5$ Hz, H-1), 5,01 (d, 1H, $J_{5,4} = 4,2$ Hz, H-5), 6,24 (s, 2H, H-6 e H-7)

RMN de ^{13}C δ : 10,6 (C-9), 20,5 (C-12), 23,2 (C-10), 24,9 (C-11), 50,7 (C-2), 63,1 (C-4), 80,8 (C-5), 83,1 (C-1), 132,5 (C-7), 133,9 (C-6), 207,8 (C-3)

EM, *m/z* (%): 180 (M^+ , $C_{11}H_{16}O_2$, 0,3), 165 (3), 149 (4), 137 (23), 123 (5), 109 (16), 95 (24), 85 (25), 81 (77), 69 (100), 60 (57), 55 (68), 48 (58)

2.2.8. 4á-isopropil-1,2á,5-trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (26)



Em balão de fundo redondo, bitubulado, adicionaram-se cobre metálico (190,5 mg; 3 mmol) e iodeto de sódio (600 mg; 4 mmol) dissolvidos em CH_3CN (5 mL), juntamente com 2,5-dimetilfurano (124,8 mg; 1,3 mmol) sob atmosfera de N_2 . O meio foi resfriado a 0 °C e, então, adicionou-se lentamente a 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona (271,8 mg; 1 mmol) dissolvida em CH_3CN (3 mL). Deixou-se reagindo por, aproximadamente, dezesseis horas. A mistura reacional foi, então, transferida para um erlenmeyer contendo DCM (10 mL), H_2O (10 mL) e gelo (10 mL). A solução foi filtrada a vácuo sobre celite e extraída com DCM (2 x 40 mL). À fase orgânica adicionou-se solução de NH_4OH 35% (50 mL). Filtrou-se novamente a vácuo sobre celite. A fase orgânica foi separada e lavada mais duas vezes com solução de NH_4OH 35% (50 mL) até a mesma não mais apresentar coloração azulada. O filtrado foi lavado com DCM (30 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (30 mL), secado com sulfato de magnésio anidro e concentrado em evaporador rotativo. Após purificação por coluna cromatográfica (HEX : EE, 16:1), obteve-se o produto com como um óleo amarelado, com 10,1% de rendimento (21 mg; 0,1mmol).

CCD: R_f = 0,34 (HEX : EE; 16:1)

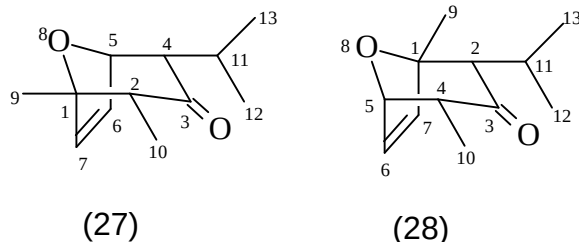
IV (NaCl, cm^{-1}) $\bar{\nu}$ máx.: 3082, 2971, 2933, 2873, 1709, 1461, 1378, 1339, 1168, 1082, 946, 878, 754.

RMN de 1H á: 0,97 (d, 6H, $J_{12,11} = J_{13,11} = 7,2$ Hz, CH_3-12 e CH_3-13), 1,04 (d, 3H, $J_{10,2} = 7,2$ Hz, CH_3-10), 1,46 (s, 3H, CH_3-14), 1,51(s, 3H, CH_3-9), 2,15–2,33 (m, 1H, H–11), 2,45 (q, 1H, $J_{2,10} = 7,2$ Hz, H–2), 2,59 (d, 1H, $J_{4,11} = 2,1$ Hz, H–4), 5,95 (d, 1H, $J_{6,7} = 5,9$ Hz, H–6), 6,02 (d, 1H, $J_{6,7} = 5,9$ Hz, H–7).

RMN de ^{13}C á: 10,8 (C–10), 20,2 (C–11), 22,1 (C–12), 22,6 (C–13), 23,6 (C–14), 25,9 (C–9), 55,1 (C–2), 66,6 (C–4), 87,6 (C–5), 87,9 (C–1), 134,8 (C–6), 137,5 (C–7), 208,2 (C–3).

EM, *m/z* (%): 208 (M^+ , $C_{13}H_{20}O_2$, 1), 193 (1), 167 (4), 149 (11), 123 (11), 95 (26), 81 (71), 69 (100), 55 (45)

2.2.9. 4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (27) e 2á - isopropil-1,4á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (28)



Em balão de fundo redondo, bitubulado, adicionaram-se cobre metálico (190,5 mg; 3 mmol) e iodeto de sódio (600 mg; 4 mmol) dissolvidos em CH₃CN (5 mL), juntamente com 2-metilfurano (106,6 mg; 1,3 mmol) sob atmosfera de N₂. O meio foi resfriado a 0 °C e, então, adicionou-se lentamente 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona (271,8 mg; 1 mmol) dissolvida em CH₃CN (3 mL). Deixou-se reagindo por, aproximadamente, dezesseis horas. Através da CCD observou-se a formação de vários produtos. A mistura reacional foi, então, transferida para um erlenmeyer contendo DCM (10 mL), H₂O (10 mL) e gelo (10 mL). A solução foi filtrada a vácuo sobre celite e extraída com DCM (2 x 40 mL). À fase orgânica adicionou-se solução de NH₄OH 35% (50 mL). Filtrou-se novamente a vácuo sobre celite. A fase orgânica foi separada e lavada mais duas vezes com solução de NH₄OH 35% (50 mL) até a mesma não mais apresentar coloração azulada. O filtrado foi lavado com DCM (30 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (30 mL), secado com sulfato de magnésio anidro e concentrado em evaporador rotativo. Após purificação por coluna cromatográfica (HEX : EE, 2:1), obteve-se como um óleo amarelo claro uma mistura de isômeros (27 e 28) com 39% de rendimento (75,7 mg) (27; 28,9%; 0,29 mmol) (28; 10,1%; 0,10 mmol).

CCD: R_f = 0,36 (HEX : EE; 5:1)

IV (NaCl, cm⁻¹) $\bar{\nu}$ máx.: 3076, 2963, 2935, 2874, 1709, 1600, 1463, 1381, 1337, 1163, 1076, 1029, 1003, 878, 743

Dados para 27

RMN de ¹H δ : 0,87 (d, 3H, J_{13,11} = 6,6 Hz, CH₃-13), 0,96 (d, 3H, J_{10,2} = 6,9 Hz, CH₃-10), 1,02 (d, 3H, J_{12,11} = 6,6 Hz, CH₃-12), 1,47 (s, 3H, CH₃-9), 1,98 (oct, 1H, J_{11,4} = J_{11,12} = J_{11,13} = 6,6 Hz, H-11), 2,50 (q, 1H, J_{2,10} = 6,9 Hz, H-2), 2,55 (dd, 1H, J_{4,5} = 4,4 Hz; J_{4,11} = 6,6 Hz, H-4), 4,99 (dd, 1H, J_{5,6} = 1,8 Hz, J_{5,4} = 4,4 Hz, H-5), 6,02 (d, 1H, J_{7,6} = 6,0 Hz, H-7), 6,15 (dd, 1H, J_{6,5} = 1,8 Hz, J_{6,7} = 6,0 Hz, H-6)

RMN de ¹³C δ : 10,5 (C-10), 20,5 (C-13), 22,1 (C-9), 23,1 (C-12), 25,2 (C-11), 55,9 (C-2), 62,2 (C-4), 80,7 (C-5), 88,2 (C-1), 133,6 (C-7), 135,6 (C-6), 208,0 (C-3)

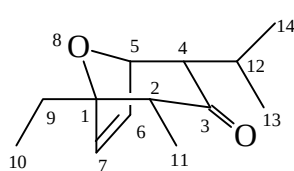
Dados para 28

RMN de ^1H δ : 0,91 (d, 3H, $J_{13,2} = 6,6$ Hz, CH_3 -13), 0,96 (d, 3H, $J_{10,4} = 6,9$ Hz, CH_3 -10), 1,02 (d, 3H, $J_{12,11} = 6,6$ Hz, CH_3 -12), 1,50 (s, 3H, CH_3 -9), 2,20 (sep d, 1H, $J_{11,13} = J_{11,12} = 6,9$ Hz; $J_{11,2} = 2,4$ Hz H-11), 2,62 (d, 1H, $J_{2,11} = 2,4$ Hz, H-2), 2,69 (q d, 1H, $J_{4,5} = 4,8$ Hz, $J_{4,10} = 6,9$ Hz, H-4), 4,78 (dd, 1H, $J_{5,6} = 1,8$ Hz, $J_{5,4} = 4,8$ Hz, H-5), 6,09 (d, 1H, $J_{7,6} = 6,0$ Hz, H-7), 6,15 (dd, 1H, $J_{6,5} = 1,8$ Hz, $J_{6,7} = 6,0$ Hz, H-6)

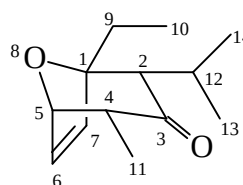
RMN de ^{13}C δ : 10,7 (C-10), 20,1 (C-13), 22,1 (C-9), 23,2 (C-12), 25,7 (C-11), 49,8 (C-4), 67,5 (C-2), 82,8 (C-1), 88,3 (C-5), 131,8 (C-6), 137,9 (C-7), 208,0 (C-3)

EM, m/z (%): 194 (M^+ , $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$, 0,4), 179 (0,2), 129(9), 97 (34), 81 (63), 69 (87), 55 (98), 45 (100)

2.2.10. 1-etil-4á-isopropil-2á-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (29) e 1-etil-2á-isopropil-4á-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (30)



(29)



(30)

Em balão de fundo redondo, bitubulado, adicionaram-se cobre metálico (190,5 mg; 3 mmol) e iodeto de sódio (600 mg; 4 mmol) dissolvidos em CH_3CN (5 mL), juntamente com 2-etilfurano (124,8 mg; 1,3 mmol) sob atmosfera de N_2 . O meio foi resfriado a 0°C e, então, adicionou-se lentamente 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona (271,8 mg; 1 mmol) dissolvida em CH_3CN (3 mL). Deixou-se reagindo por, aproximadamente, dezesseis horas. Através da CCD observou-se a formação de vários produtos. A mistura reacional foi, então, transferida para um erlenmeyer contendo DCM (10 mL), H_2O (10 mL) e gelo (10 mL). A solução foi filtrada a vácuo sobre celite e extraída com DCM (2 x 40 mL). À fase orgânica adicionou-se solução de NH_4OH 35% (50 mL). Filtrou-se novamente a vácuo sobre celite. A fase orgânica foi separada e lavada mais duas vezes com solução de NH_4OH 35% (50 mL) até a mesma não mais apresentar coloração azulada. O filtrado foi lavado com DCM (30 mL) e solução saturada de NaCl (30 mL), secado com MgSO_4 e concentrado em evaporador rotativo. Após purificação por coluna cromatográfica (HEX : EE, 14:1), obteve-se como produto uma mistura de isômeros como um óleo amarelado com um rendimento de 21,6% (43,7 mg) (29; 16,2%; 0,16 mmol) (30; 5,4%; 0,05 mmol).

CCD: $R_f = 0,31$ (HEX : EE; 16:1)

IV (NaCl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3077, 2963, 2937, 2875, 1709, 1596, 1463, 1377, 1336, 1342, 1253, 1175, 1082, 1041, 1010, 975, 937, 856, 744

Dados para 29

RMN de ^1H δ : 0,87 (d, 3H $J_{14,12} = 6,9$ Hz, CH_3 -14), 0,93 (d, 6H, $J_{11,2} = J_{10,9} = 6,6$ Hz, CH_3 -11 e CH_3 -10), 1,03 (d, 3H, $J_{13,12} = 6,9$ Hz, CH_3 -13), 1,70–1,90 (m, 2H, CH_2 -9), 1,98 (oct, 1H, $J_{12,14} = J_{12,13} = J_{12,4} = 6,9$ Hz, H-12), 2,52–2,58 (m, 2H, H-2 e H-4), 5,02 (dd, 1H, $J_{5,6} = 1,2$ Hz, $J_{5,4} = 4,2$ Hz, H-5), 5,97 (d, 1H, $J_{7,6} = 6,0$ Hz, H-7), 6,16 (dd, 1H, $J_{6,5} = 1,2$ Hz, $J_{6,7} = 5,7$ Hz, H-6)

RMN de ^{13}C δ : 8,3 (C-11), 10,1 (C-14), 20,5 (C-10), 22,5 (C-13), 25,2 (C-9), 27,3 (C-12), 53,9 (C-2), 62,3 (C-4), 80,6 (C-5), 91,1 (C-1), 133,8 (C-7), 134,9 (C-6), 208,5 (C-3)

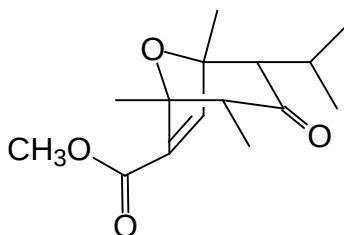
Dados para 30

RMN de ^1H δ : 0,91 (d, 3H, $J_{14,12} = 7,2$ Hz, CH_3 -14), 0,96 (d, 6H, $J_{11,4} = J_{10,9} = 7,2$ Hz, CH_3 -11 e CH_3 -10), 1,06 (d, 3H, $J_{13,12} = 7,2$ Hz, CH_3 -13), 1,70–1,89 (m, 2H, CH_2 -9), 2,00–2,16 (m, 1H, H-12), 2,64–2,68 (m, 2H, H-2 e H-4), 4,79 (dd, 1H, $J_{5,6} = 1,2$ Hz, $J_{5,4} = 4,5$ Hz, H-5), 6,05 (d, 1H, $J_{7,6} = 6,0$ Hz, H-7), 6,16 (dd, 1H, $J_{6,5} = 1,2$ Hz, $J_{6,7} = 6,0$ Hz, H-6)

RMN de ^{13}C δ : 8,2 (C-11), 10,8 (C-14), 19,6 (C-10), 23,1 (C-13), 25,7 (C-9), 28,0 (C-12), 50,0 (C-4), 65,5 (C-2), 82,7 (C-1), 91,1 (C-5), 131,9 (C-6), 137,1 (C-7), 208,5 (C-3)

EM, m/z (%): 208 (M^+ , $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$, 4), 166 (13), 165 (100), 151 (7), 137 (14), 123 (20), 109 (53), 95 (35), 69 (31), 57 (46), 49 (35)

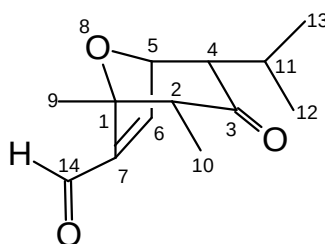
2.2.11. Tentativa de preparo da 7-(metoxicarbonil)-4á-isopropil-1,2á,5-trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (31)



Em balão de fundo redondo, bitubulado, adicionaram-se cobre metálico (190,5 mg; 3 mmol) e iodeto de sódio (600 mg; 4 mmol) dissolvidos em CH_3CN (5 mL), juntamente com 2,5-dimetil-3-furanocarboxilato de metila (200,2 mg; 1,3 mmol) sob atmosfera de N_2 . O meio foi resfriado a 0°C e, então, adicionou-se lentamente 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona (271,8 mg; 1 mmol) dissolvida em CH_3CN (3 mL). Deixou-se reagindo por, aproximadamente, dezesseis horas. Através da CCD observou-se que o material de partida não havia sido consumido, ou seja, não havia reagido. Mesmo assim foi feita a elaboração da reação. A mistura reacional foi, então, transferida para em um erlenmeyer contendo DCM (10 mL), H_2O (10 mL) e gelo (10 mL). A solu-

ção foi filtrada a vácuo sobre celite e extraída com DCM (2 x 40 mL). À fase orgânica adicionou-se 50 mL de NH₄OH 35%. Filtrou-se novamente a vácuo sobre celite. A fase orgânica foi separada e lavada mais duas vezes com solução de NH₄OH 35% (50 mL) até a mesma não mais apresentar coloração azulada. O filtrado foi lavado com DCM (30 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (30 mL), secado com sulfato de magnésio anidro e concentrado em evaporador rotativo. A análise do produto revelou tratar-se do material de partida.

2.2.12. 7-formil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (32)



Em um balão de fundo redondo bitubulado, sob atmosfera inerte e agitação magnética adicionaram-se DCM (10 mL) e cloreto de oxalila (0,1 mL; 1,1 mmol). A mistura foi resfriada a -78°C e adicionou-se DMSO (0,17 mL; 2,2 mmol) dissolvido em DCM (3 mL). Após quarenta e cinco minutos foi adicionado o álcool (23) (224 mg; 1 mmol) dissolvido em DCM (3 mL). A temperatura foi mantida em -78°C por mais quarenta e cinco minutos e, então, adicionou-se trietilamina (0,7 mL; 5mmol). O resfriamento foi mantido por mais trinta minutos. A solução foi mantida sob agitação magnética por dezesseis horas. Para a elaboração foi adicionada H₂O (15 mL), e feita a extração com DCM (4x 15 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução de HCl 1% (7 mL), com solução de NaHCO₃ 5% (7 mL) e com solução saturada de cloreto de sódio (10 mL). Em seguida a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada em evaporador rotativo. Foi obtido, após purificação por coluna cromatográfica (HEX : EE; 4:1) e recristalização, um sólido branco cristalino com 90% rendimento (199,8 mg; 0,9 mmol).

T_f: 66,2 – 66,7°C

CCD: R_f = 0,55 (HEX : EE; 2:1)

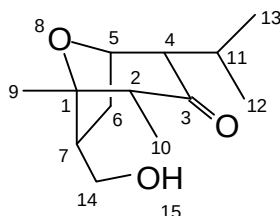
IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}$ máx.: 3072, 2961, 2872, 2736, 1708, 1686, 1602, 1572, 1465, 1383, 1325, 1254, 1198, 1100, 1043, 1005, 933, 881, 860, 705

RMN de ¹H δ : 0,92 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,9$ Hz, CH₃–13), 0,98 (d, 3H, $J_{10,2} = 6,9$ Hz, CH₃–10), 1,06 (d, 3H, $J_{12,11} = 6,9$ Hz, CH₃–12), 1,68 (s, 3H, CH₃–9), 2,06 (oct, 1H, $J_{11,4} = J_{11,12} = J_{11,13} = 6,9$ Hz, H–11), 2,62 (q, 1H, $J_{2,10} = 6,9$ Hz, H–2), 2,72 (dd, 1H, $J_{4,11} = 6,9$ Hz, $J_{4,5} = 4,8$ Hz, H–4), 5,14 (dd, 1H, $J_{5,6} = 2,4$ Hz, $J_{5,4} = 4,8$ Hz, H–5), 7,13 (d, 1H, $J_{6,5} = 2,4$ Hz, H–6), 9,73 (s, 1H, H–14)

RMN de ^{13}C δ : 9,8 (C-10), 20,7 (C-13), 21,1 (C-9), 23,0 (C-12), 25,0 (C-11), 56,5 (C-2), 62,3 (C-4), 79,3 (C-5), 88,5 (C-1), 148,7 (C-7), 152,3 (C-6), 186,5 (C-14), 206,8 (C-3)

EM, m/z (%): 222 (M^+ , $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$, 5), 193 (6), 180 (12), 179 (99), 151 (27), 137 (51), 123(51), 109 (50), 95 (33), 69 (100), 55 (80)

2.2.13. 7-hidroximetil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (33)



Em um balão de fundo redondo, adicionaram-se 10%-Pd/C (20 mg), acetato de etila (11 mL) e o álcool (23) (111 mg; 0,5 mmol), sob atmosfera de H_2 (1 atm). A mistura reacional foi mantida a 40 °C por oito horas. Após o término da reação, a solução foi filtrada e concentrada em evaporador rotativo. O composto foi purificado por coluna cromatográfica (HEX : EE, 2:1) e recristalizado como um sólido branco cristalino com 98% de rendimento (110,7 mg; 0,49 mmol).

T_f: 110,9 – 111,4 °C

CCD: R_f = 0,18 (HEX : EE; 2:1)

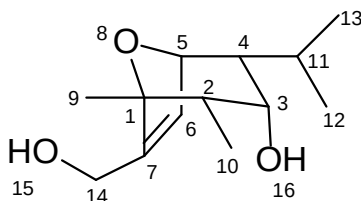
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}$ máx.: 3600–3100, 2968, 2872, 1703, 1636, 1476, 1463, 1379, 1094, 1039, 1024, 934, 867, 663

RMN de ^1H δ : 0,84 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,6$ Hz, CH_3 -13), 1,01 (d, 3H, $J_{12,11} = 6,6$ Hz, CH_3 -12), 1,06 (d, 3H, $J_{10,2} = 7,4$ Hz, CH_3 -10), 1,24–1,36 (m, 1H, H-7), 1,50 (s, 3H, CH_3 -9), 1,54 (s, 1H, OH-15), 1,88–2,00 (m, 1H, $J_{11,12} = J_{11,13} = 6,6$ Hz, H-11), 2,17 – 2,33 (m, 2H, H-6), 2,45 (dd, 1H, $J_{4,11} = 9,6$ Hz, $J_{4,5} = 3,9$ Hz, H-4), 2,68 (q, 1H, $J_{2,10} = 7,4$ Hz, H-2), 3,57 (dd, 1H, $J_{14a, 14b} = 10,3$ Hz, $J_{14a, 7} = 7,8$ Hz, H-14a), 3,66 (dd, 1H, $J_{14b, 14a} = 10,3$ Hz, $J_{14b, 7} = 6,8$ Hz, H-14b), 4,64–4,68 (m, 1H, H-5)

RMN de ^{13}C δ : 9,5 (C-10), 19,9 (C-13), 23,4 (C-9), 24,6 (C-11), 25,9 (C-12), 31,9 (C-6), 52,9 (C-7), 56,3 (C-2), 62,5 (C-14), 63,0 (C-4), 77,3 (C-5), 87,4 (C-1), 209,7 (C-3)

EM, m/z (%): 226 (M^+ , $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$, 1), 208 (1), 139 (4), 123 (4), 109 (8), 95 (12), 83 (18), 69 (28), 55 (32), 43 (100)

2.2.14. 7-hidroximetil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3á-ol (34)



Em um balão de fundo redondo, adicionaram-se o cicloaduto (23) (96,3 mg; 0,43 mmol), NaBH_4 (50 mg; 1,3 mmol) e etanol (10 mL). O meio foi mantido sob atmosfera de N_2 e refluxo por quatro horas a 55 °C. O término da reação foi visualizado por CCD através do desaparecimento do material de partida. Para elaboração, adicionou-se H_2O (10 mL), e extraiu-se com DCM (3x 10 mL). A fase orgânica foi secada com MgSO_4 e concentrada em evaporador rotativo. Após purificação por coluna (HEX : EE; 1:1) e recristalização, obteve-se o composto 34 como um sólido cristalino com 65,1% de rendimento (63,28 mg; 0,28 mmol).

T_f: 90,2 – 91,3°C

CCD: R_f = 0,18 (HEX : EE; 2:1)

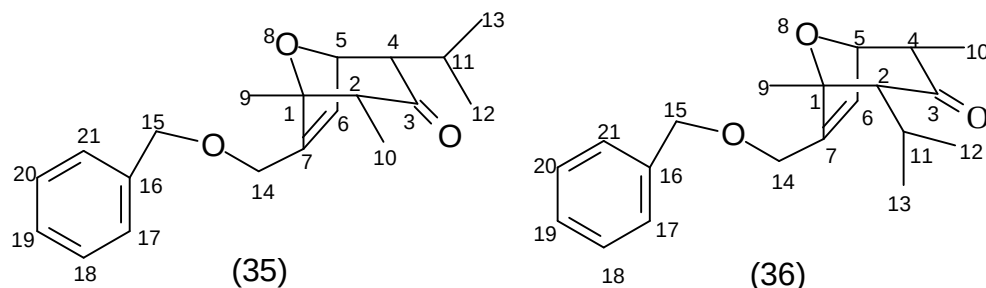
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{máx.}}$: 3650–3100, 2960, 2878, 1676, 1459, 1383, 1369, 1197, 1157, 1093, 1029, 999, 970, 889, 738

RMN de ^1H ä: 0,96 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,0$ Hz, CH_3 –13), 0,99 (d, 3H, $J_{12,11} = 6,0$ Hz, CH_3 –12), 1,04 (d, 3H, $J_{10,2} = 7,5$ Hz, CH_3 –10), 1,27 (s, 3H, CH_3 –9), 1,68 (oct, 1H, $J_{11,4} = J_{11,12} = J_{11,13} = 6,0$ Hz, H–11), 1,58–1,77 (m, 1H, H–4), 1,97 (dq, 1H, $J_{2,10} = 7,5$ Hz, $J_{2,3} = 4,3$ Hz, H–2), 2,95 (s, 2H, OH–15 e OH–16), 3,87 (td, 1H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 4,3$ Hz, $J_{3,16} = 1,0$ Hz, H–3), 4,09 (dd, 1H, $J_{14a,14b} = 14,4$ Hz, $J_{14a,16} = 0,9$ Hz, H–14a), 4,25 (dt, 1H, $J_{14b,14a} = 14,4$ Hz, $J_{14b,6,\text{OH}} = 1,2$ Hz, H–14b), 4,72 (s, 1H, H–5), 6,20 (d, 1H, $J_{6,14b} = 1,2$ Hz, H–6)

RMN de ^{13}C ä: 13,2 (C–10), 20,9 (C–13), 21,1 (C–9), 21,7 (C–12), 26,2 (C–11), 44,6 (C–2), 51,4 (C–4), 59,2 (C–14), 71,3 (C–3), 79,6 (C–5), 86,0 (C–1), 130,0 (C–7), 150,4 (C–6)

EM, m/z (%): 226 (M^+ , $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$, 1), 190 (1), 175 (1), 167 (6), 125 (7), 109 (7), 95 (10), 69 (9), 55 (20), 43 (100)

2.2.15. 7-(benziloximetil)-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (35) e 7-(benziloximetil)-2á-isopropil-1,4á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (36)



Em um balão de fundo redondo, bitubulado, adicionaram-se hidreto de sódio em óleo mineral (42 mg; 1,75 mmol) e imidazol (6,8 mg; 0,1 mmol). Em seguida adicionou-se o cicloaduto (23) (224 mg; 1 mmol) diluído em THF (4 mL). O meio reacional foi mantido sob agitação magnética e refluxo a 70 °C em atmosfera de N₂ por duas horas. Decorrido esse tempo, adicionou-se solução de brometo de benzila (342 mg, 2 mmol, 2,5 mL de THF). A mistura foi mantida sob agitação magnética e refluxo a 70 °C por mais quatro horas. Então, retirou-se o THF em evaporador rotativo e adicionou-se H₂O (8 mL). A solução foi extraída com éter dietílico (4x 8 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida em evaporador rotativo. Após purificação por coluna cromatográfica, foram obtidos como óleos amarelados o produto 35, com 17,6 % de rendimento (56,5 mg; 0,18 mmol) e o produto 36, com 3,3% de rendimento (10,36 mg; 0,03 mmol).

Dados para 35

CCD: R_f = 0,56 (HEX : EE; 2:1)

IV (NaCl, cm⁻¹) $\bar{\nu}$ máx.: 3087, 3063, 3030, 2960, 2933, 2870, 1705, 1496, 1454, 1371, 1328, 1199, 1165, 1090, 1073, 1029, 920, 871, 808, 738, 699

RMN de ¹H δ : 0,90 (d, 3H, $J_{13,11}$ = 6,9 Hz, CH₃-13), 0,99 (d, 3H, $J_{10,2}$ = 6,9 Hz, CH₃-10), 1,05 (d, 3H, $J_{12,11}$ = 6,9 Hz, CH₃-12), 1,48 (s, 3H, CH₃-9), 2,00 (oct, 1H, $J_{11,4}$ = $J_{11,12}$ = $J_{11,13}$ = 6,9 Hz, H-11), 2,59 (dd, 1H, $J_{4,5}$ = 4,2 Hz, $J_{4,11}$ = 6,9 Hz, H-4), 2,62 (q, 1H, $J_{2,10}$ = 6,9 Hz, H-2), 4,02 (dd, 1H, $J_{14a,14b}$ = 14,3 Hz, $J_{14a,6}$ = 1,6 Hz, H-14a), 4,10 (dt, 1H, $J_{14b,14a}$ = 14,3 Hz, $J_{14b,6}$ = 1,6 Hz, H-14b), 4,43 (d, 1H, $J_{15a,15b}$ = 12,2 Hz, H-15a), 4,52 (d, 1H, $J_{15b,15a}$ = 12,2 Hz, H-15b), 4,97 (sl, 1H, H-5), 6,11 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 1,6 Hz, H-6), 7,27-7,37 (m, 5H, H-17, H-18, H-19, H-20 e H-21)

RMN de ¹³C δ : 10,0 (C-10), 20,5 (C-13), 21,2 (C-9), 23,2 (C-12), 25,2 (C-11), 56,7 (C-2), 62,0 (C-4), 66,7 (C-14), 72,6 (C-15), 79,4 (C-5), 88,4 (C-1), 127,8 (C-17 e C-21), 127,9 (C-18 e C-20), 128,6 (C-19), 129,5 (C-16), 137,9 (C-7), 146,0 (C-6), 208,0 (C-3)

EM, m/z (%): 314 (M^+ , $C_{20}H_{26}O_3$, 0,3), 271 (14), 163 (15), 105 (21), 91 (100), 77 (72), 65 (24), 51 (40)

Dados para 36

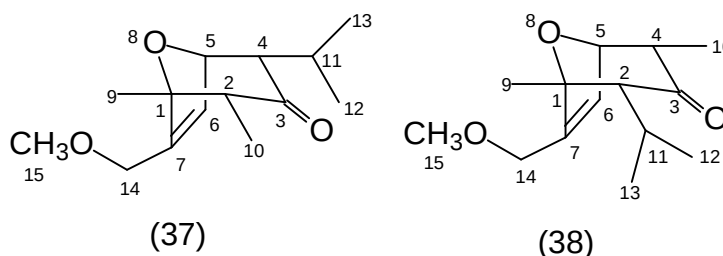
CCD: Rf = 0,54 (HEX : EE; 2:1)

IV (NaCl, cm^{-1}) $\bar{\nu}$ máx.: 3063, 3030, 2961, 2931, 2871, 1706, 1496, 1455, 1372, 1328, 1199, 1165, 1089, 1073, 1029, 920, 871, 808, 737, 698

RMN de 1H δ : 0,91 (d, 3H, $J_{13,11} = 6,9$ Hz, CH_3 -13), 1,00 (d, 3H, $J_{10,2} = 6,9$ Hz, CH_3 -10), 1,07 (d, 3H, $J_{12,11} = 6,9$ Hz, CH_3 -12), 1,48 (s, 3H, CH_3 -9), 1,89 (d, 1H, $J_{2,11} = 9,6$ Hz, H-2), 2,17–2,28 (m, 1H, H-11), 2,68 (q, 1H, $J_{4,10} = 6,9$ Hz, H-4), 4,03 (d, 1H, $J_{14a,14b} = 14,0$ Hz, H-14a), 4,09 (d, 1H, $J_{14b,14a} = 14,0$ Hz, H-14b), 4,46 (d, 1H, $J_{15a,15b} = 11,7$ Hz, H-15a), 4,54 (d, 1H, $J_{15b,15a} = 11,7$ Hz, H-15b), 4,89 (s, 1H, H-5), 6,13 (s, 1H, H-6), 7,28–7,37 (m, 5H, H-17, H-18, H-19, H-20 e H-21)

RMN de ^{13}C δ : 9,9 (C-10), 21,1 (C-13), 21,4 (C-9), 22,2 (C-12), 28,7 (C-11), 56,5 (C-4), 62,3 (C-2), 66,7 (C-14), 72,6 (C-15), 78,7 (C-5), 88,2 (C-1), 127,8 (C-17 e C-21), 127,9 (C-18 e C-20), 128,6 (C-19), 130,8 (C-16), 137,9 (C-6), 145,9 (C-7), 210,0 (C-3)

2.2.16. 7-(metoximetil)-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (37) e 7-(metoximetil)-2á-isopropil-1,4á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (38)



Em um balão de fundo redondo, bitubulado, adicionaram-se hidreto de sódio em óleo mineral (42 mg; 1,75 mmol) e imidazol (6,8 mg; 0,1 mmol). Em seguida adicionou-se o cicloaduto (23) (224 mg; 1 mmol) dissolvido em THF (4 mL). O meio reacional foi mantido sob agitação magnética e refluxo a 70 °C em atmosfera de N_2 por duas horas. Decorrido esse tempo, esfriou-se o meio até temperatura ambiente e adicionou-se solução de iodeto de metila (284 mg, 2 mmol, 2,5 mL de THF). A mistura foi mantida sob agitação por mais quatro horas. Então, retirou-se o THF em evaporador rotativo e adicionou-se 8 mL de H_2O . A solução foi extraída com éter dietílico (4x 8 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida em evaporador rotativo. Após purificação por coluna cromatográfica foram obtidos como óleos amarelados o produto 37,

com 16,1% de rendimento (38,1 mg; 0,16 mmol) e o produto 38, com 3,6% de rendimento (9,52 mg; 0,04 mmol).

Dados para 37

CCD: R_f = 0,52 (HEX : EE; 2:1)

IV (NaCl, cm⁻¹) $\bar{\nu}$ máx.: 2959, 2929, 1709, 1463, 1380, 1097, 1044, 1009, 926, 877, 808, 699

RMN de ¹H ä: 0,89 (d, 3H, J_{13,11} = 6,9 Hz, CH₃-13), 1,02 (d, 3H, J_{10,2} = 7,2 Hz, CH₃-10), 1,05 (d, 3H, J_{12,11} = 6,9 Hz, CH₃-12), 1,48 (s, 3H, CH₃-9), 1,99 (oct, 1H, J_{11,4} = J_{11,12} = J_{11,13} = 6,9 Hz, H-11), 2,57 (dd, 1H, J_{4,5} = 4,4 Hz, J_{4,11} = 6,9 Hz, H-4), 2,60 (q, 1H, J_{2,10} = 7,2 Hz, H-2), 3,30 (s, 3H, H-15), 3,91 (d, 1H, J_{14a,6} = 1,8 Hz, J_{14a,14b} = 14 Hz, H-14a), 4,02 (d, 1H, J_{14a,14b} = 14 Hz, H-14b), 4,94 (d, 1H, J_{5,4} = 4,4 Hz, H-5), 6,05 (d, 1H, J_{6,14} = 1,8 Hz, H-6)

RMN de ¹³C ä: 9,9 (C-10), 20,5 (C-13), 21,1 (C-9), 23,2 (C-12), 25,2 (C-11), 56,7 (C-2), 58,6 (C-15), 61,9 (C-4), 69,2 (C-14), 79,3 (C-5), 88,4 (C-1), 129,2 (C-6), 145,9 (C-7), 208,0 (C-3)

EM, m/z (%): 238 (M⁺, C₁₄H₂₂O₃, 0,2), 195 (22), 163 (16), 125 (26), 95 (15), 69 (21), 48 (45), 45 (100)

Dados para 38

CCD: R_F = 0,45 (HEX : EE; 2:1)

IV (NaCl, cm⁻¹) $\bar{\nu}$ máx.: 2962, 2935, 2873, 2826, 1707, 1461, 1452, 1374, 1190, 1126, 1096, 1060, 1034, 919, 871

RMN de ¹H ä: 0,89 (d, 3H, J_{13,11} = 6,9 Hz, CH₃-13), 1,02 (d, 3H, J_{10,2} = 6,9 Hz, CH₃-10), 1,05 (d, 3H, J_{12,11} = 6,9 Hz, CH₃-12), 1,47 (s, 3H, CH₃-9), 1,86 (d, 1H, J_{2,11} = 9,3 Hz, H-2), 2,16-2,29 (m, 1H, J_{11,12} = J_{11,13} = 6,9 Hz, H-11), 2,67 (q, 1H, J_{4,10} = 6,9 Hz, H-4), 3,30 (s, 3H, CH₃-15), 3,92 (dd, 1H, J_{14a,6} = 1,6 Hz, J_{14a,14b} = 14,1 Hz, H-14a), 4,01 (dt, 1H, J_{14b,6} = 1,6 Hz, J_{14b,14a} = 14,1 Hz, H-14b), 4,86 (sl, 1H, H-5), 6,06 (d, 1H, J_{6,14a} = J_{6,14b} = 1,6 Hz, H-6)

RMN de ¹³C ä: 9,8 (C-10), 21,0 (C-13), 21,3 (C-9), 22,2 (C-12), 28,7 (C-11), 56,5 (C-4), 58,7 (C-15), 62,3 (C-2), 69,2 (C-14), 78,6 (C-5), 88,1 (C-1), 130,5 (C-6), 145,9 (C-7), 210,0 (C-3)

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Preparo da 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona (21)

Para a obtenção dos oxabícclos análogos as helmintosporinas optou-se pela reação de cicloadição [3+4], entre a 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona (21) e diferentes furanos (Figura 16). A dibromocetona (21) originou-se do álcool (19) que, por não ser disponível comercialmente, foi produzido, utilizando-se a reação de Grignard (SMITH e MARCH, 2001), entre o brometo de etila e o isovaleraldeído (Figura 1).

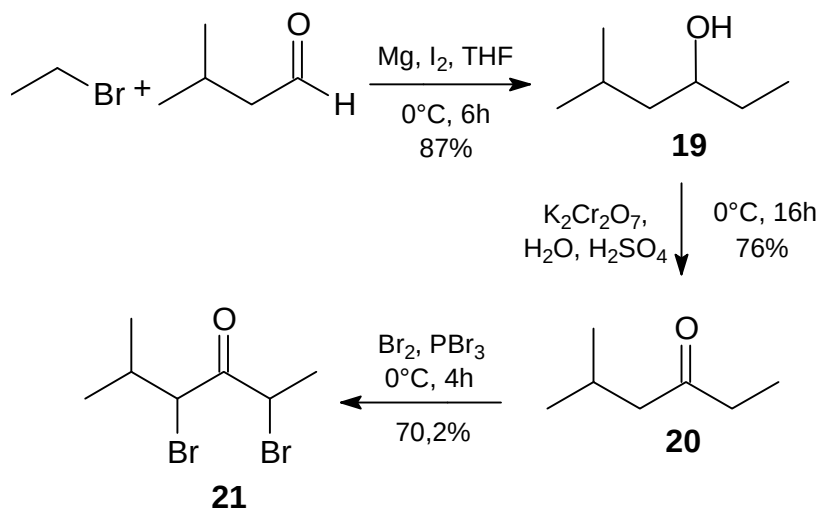


Figura 1. Obtenção da 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona (21)

Dois problemas específicos limitam a síntese do reagente de Grignard. O primeiro é que haletos pouco reativos levam a baixos rendimentos, e ou a conversão incompleta. O segundo ocorre principalmente com haletos muito reativos, como os alílicos e benzílicos, onde se dá a fácil formação do produto dimerizado devido à reação direta entre o haleto e o reagente. A reação dos haletos orgânicos com Mg requer a transferência de elétrons da superfície do metal para o haleto, o que leva a formação de um radical orgânico $\text{R}^\cdot$. A ligação C-Mg é formada pela reação desse radical com a superfície do metal; a recombinação com o íon haleto produz então o R-MgX . A superfície do Mg ativado é, portanto, um ponto crítico, principalmente quando o reagente de Grignard reage rapidamente com seu precursor, competindo com a superfície do metal pelo haleto. Como as lascas de magnésio são mecanicamente instáveis, é feita uma agitação vigorosa do magnésio sob atmosfera inerte, o que causa fragmentações que formam partículas microcristalinas de magnésio, levando ao aumento da superfície de contato livre de óxido de magnésio e favorecendo o metal na competição pelo haleto (BAKER *et al.*, 1991).

Utilizando magnésio ativado no preparo do 5-metilexan-3-ol (19), obteve-se rendimento de 87%. O espectro no infravermelho (Figura 2) apresentou uma banda larga em $3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$

referente ao estiramento da ligação O–H, indicando a formação do álcool. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 3), verificou-se a presença de sete sinais, conforme esperado, sendo o sinal em $\delta = 71,6$ atribuído ao carbono secundário ligado à hidroxila. A análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 4) permitiu a confirmação da estrutura do composto, com os hidrogênios metílicos de C–6 e C–7 apresentando um duplete centrado em $\delta = 0,92$ com $J = 6,6$ Hz acoplando com H–5.

A cetona 20 foi produzida através da oxidação do álcool 19, com a utilização de dicromato de potássio, segundo a metodologia citada por HARDWOOD e MOODY (1989). Obteve-se forte indicação da formação da cetona 20, pelo seu espectro no IV (Figura 5) onde se verificou a ausência da banda larga em $3600\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$, e a presença de uma banda de intensidade forte em 1715 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=O (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000). O espectro de RMN de ^1H (Figura 6), mostrando um tripleto centrado em $\delta = 1,03$, com integral de 3H e $J_{1,2} = 7,5$ Hz acoplando com um quarteto em $\delta = 2,38$ com integral de 2H e $J_{2,1} = 7,5$ Hz evidenciou a porção estrutural $\text{CH}_3\text{--CH}_2$ da molécula. O sinal no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 7) em $\delta = 211,5$ confirmou a presença de uma carbonila cetônica na molécula.

Uma mistura da 5-metilexan-3-ona (20) e quantidade catalítica de PBr_3 foi tratada com dois equivalentes de Br_2 . A adição do bromo foi feita lentamente com o meio reacional em banho de gelo, pois ocorre grande liberação de HBr. A dibromocetona (21) foi obtida com 70,2% de rendimento. Este resultado está de acordo com o obtido por OVERTON (1986) para a mesma síntese (73%).

Uma mudança importante do espectro no IV da cetona (20) para o espectro no IV da 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona (21) (Figura 8) ajudou na confirmação da sua estrutura. A absorção da carbonila da cetona (20) em 1715 cm^{-1} passou a 1725 cm^{-1} para a dibrocetona (21), devido à influência dos átomos de bromo presentes na molécula.

Tanto pelo espectro de RMN de ^1H como de ^{13}C pode-se perceber a duplicação de sinais, indicando a presença de mais de um esteroisômero da dibromocetona. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 9), foram observados sinais duplicados da carbonila, em $\delta = 194,5$ e $\delta = 198,0$ de acordo com a presença de dois esteroisômeros. O espectro de RMN de ^1H da dibromocetona (Figura 10) apresentou diferenças importantes em relação ao espectro do seu precursor, que levaram à confirmação da sua estrutura. Por exemplo, o sinal do H–2 manteve-se como um quarteto, porém com integral 1 e o tripleto referente aos hidrogênios da metila 1 passou a duplete. O mecanismo para a halogenação da cetona 20 com PBr_3 envolve inicialmente a formação de um intermediário fosforado, que reage com uma molécula de bromo, conforme a figura 11.

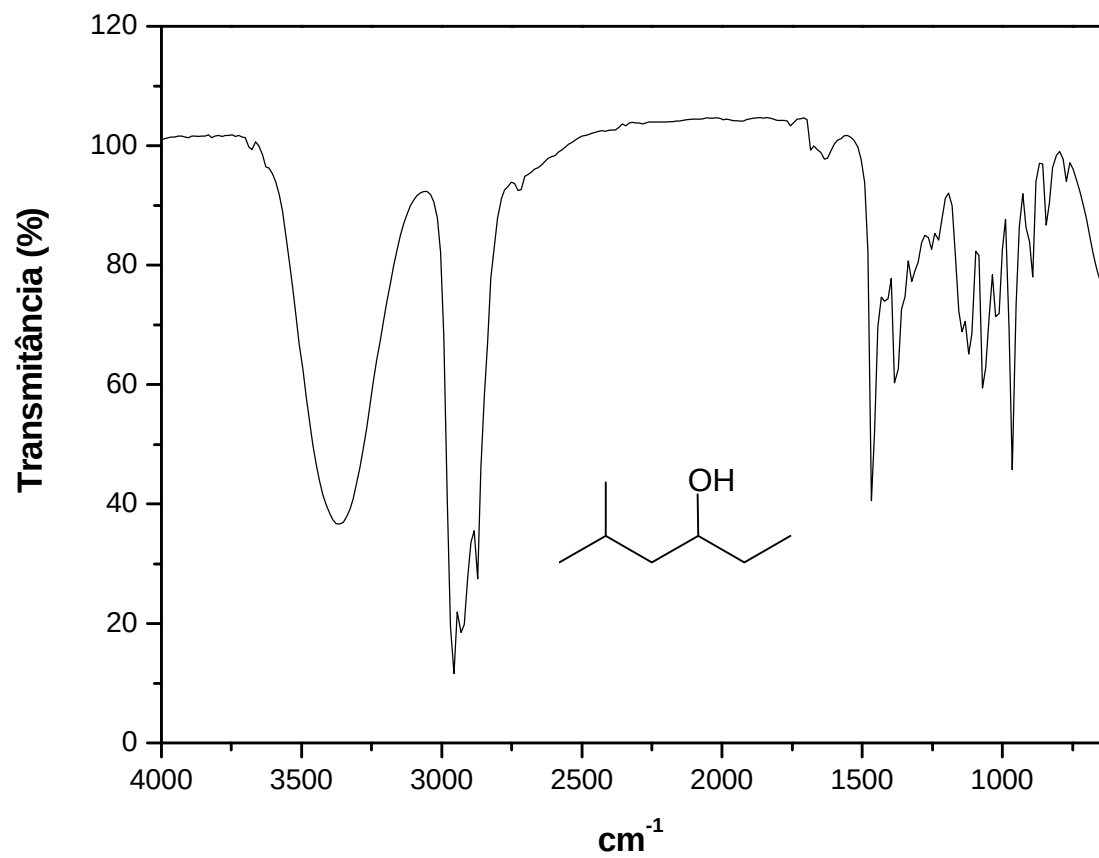


Figura 2. Espectro no IV (NaCl) do composto 19

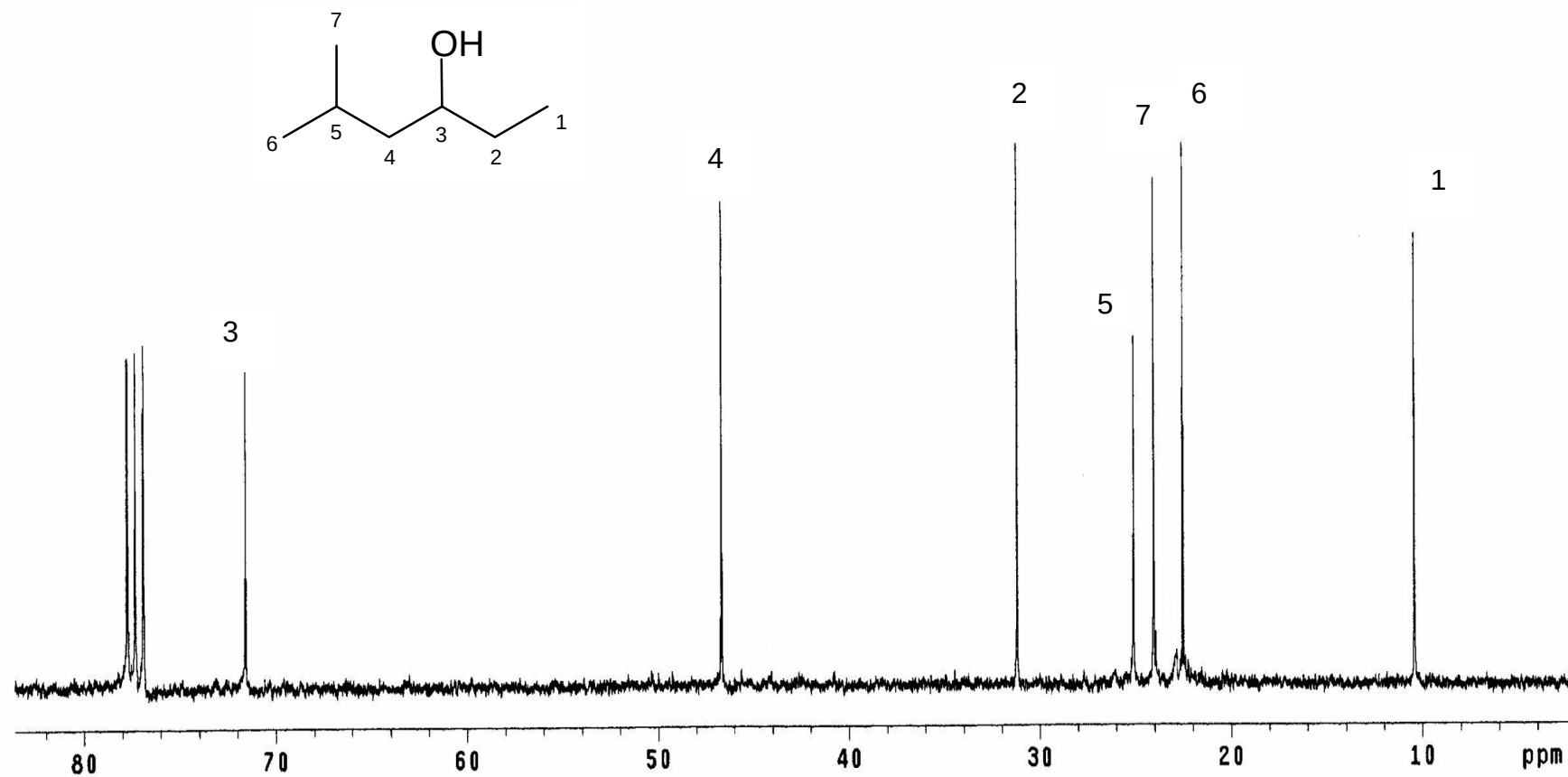


Figura 3. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 19

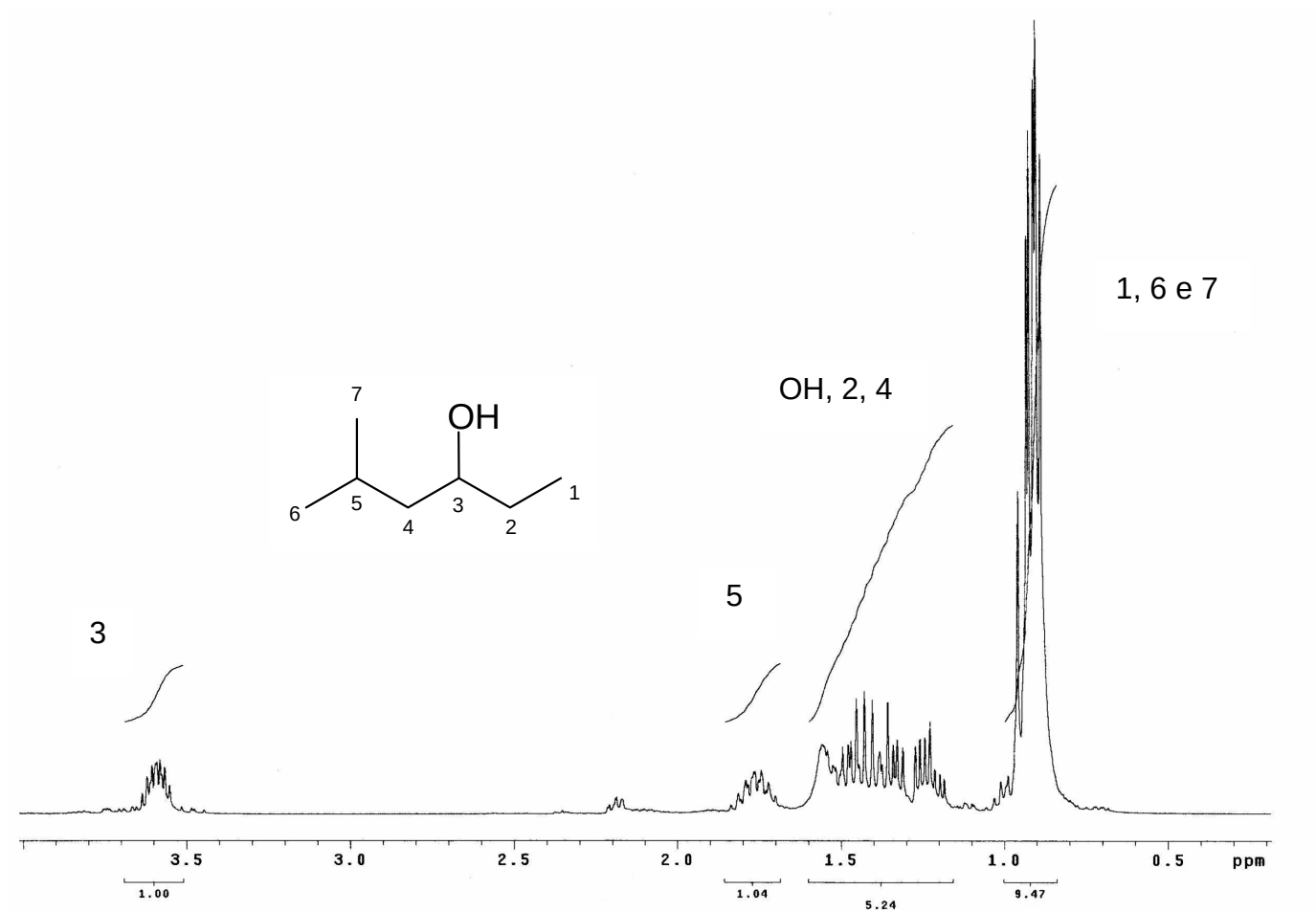


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H do composto 19

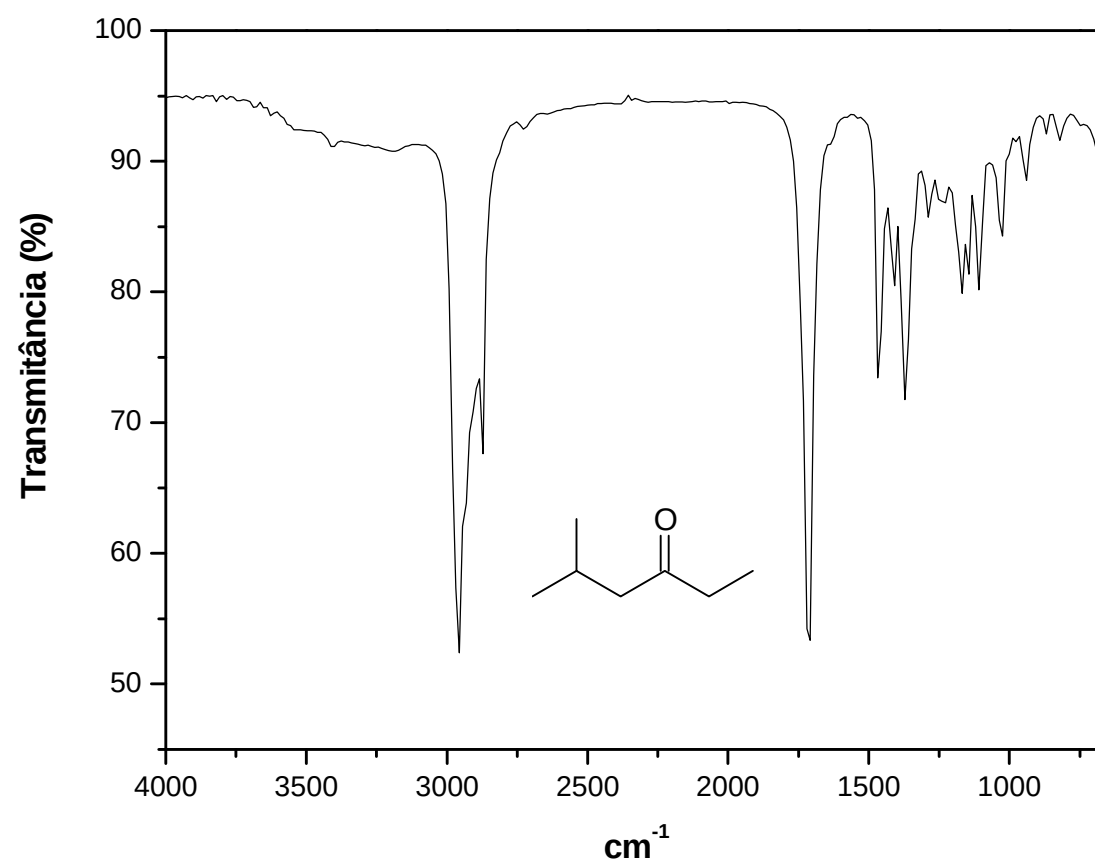


Figura 5. Espectro no IV (NaCl) do composto 20

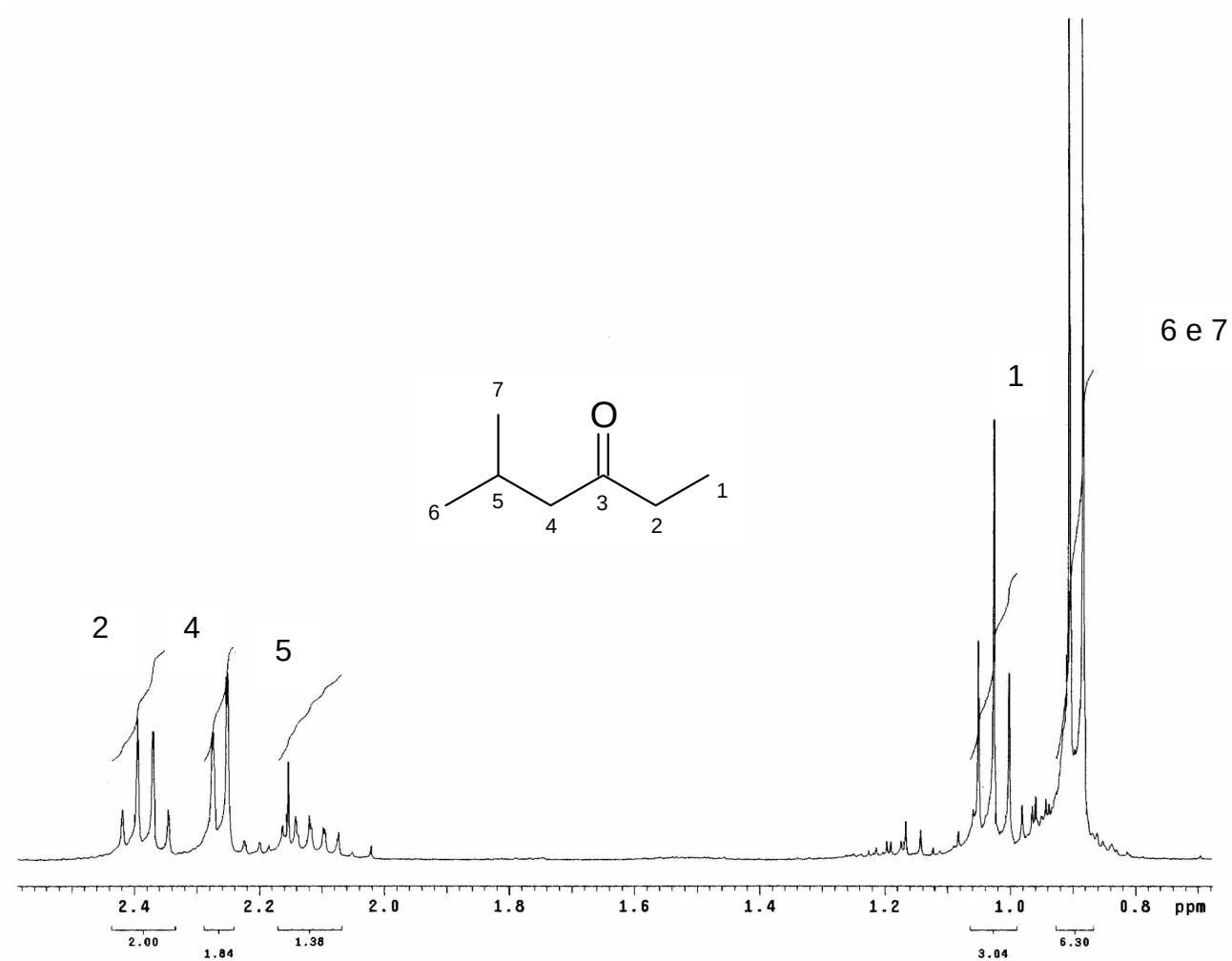


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H do composto 20

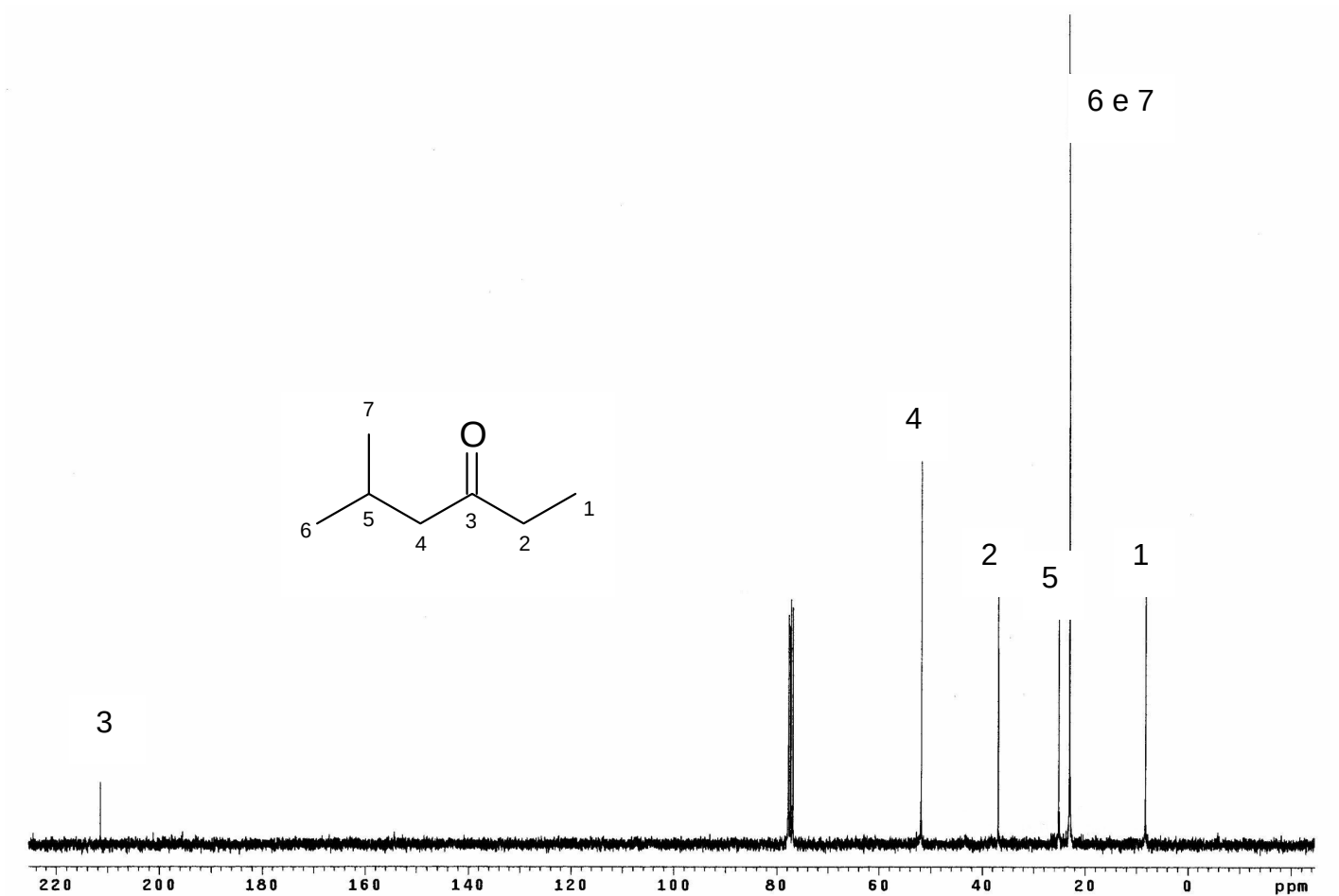


Figura 7. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 20

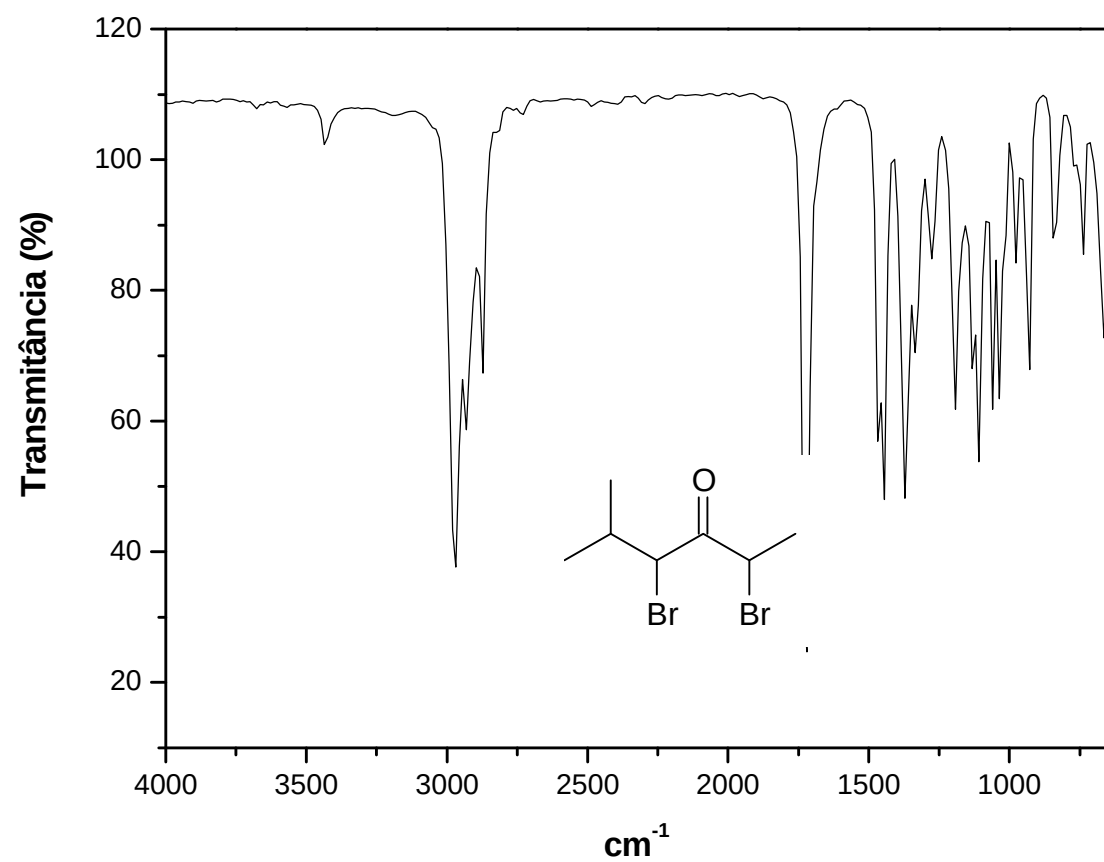


Figura 8. Espectro no IV (NaCl) do composto 21

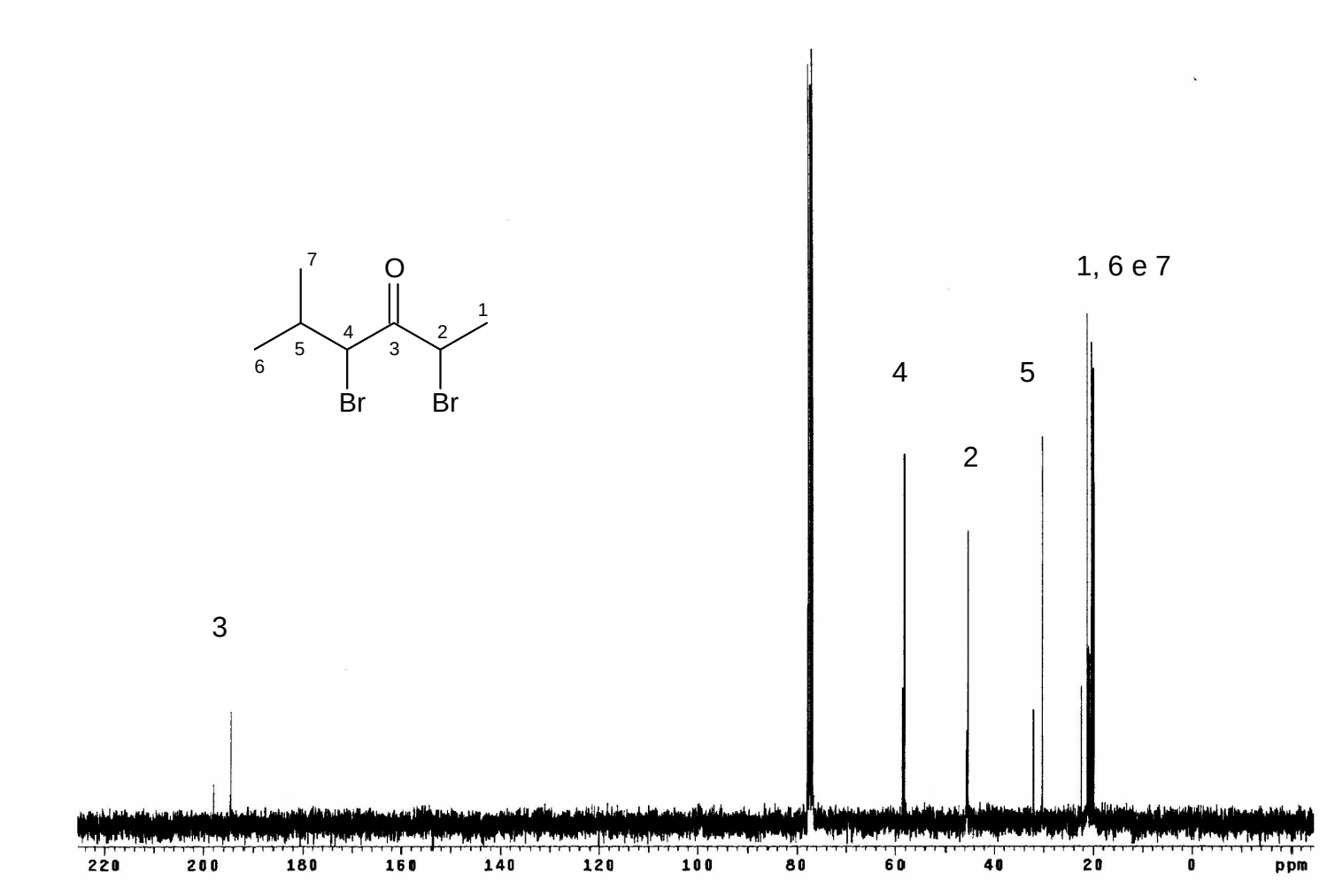


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 21

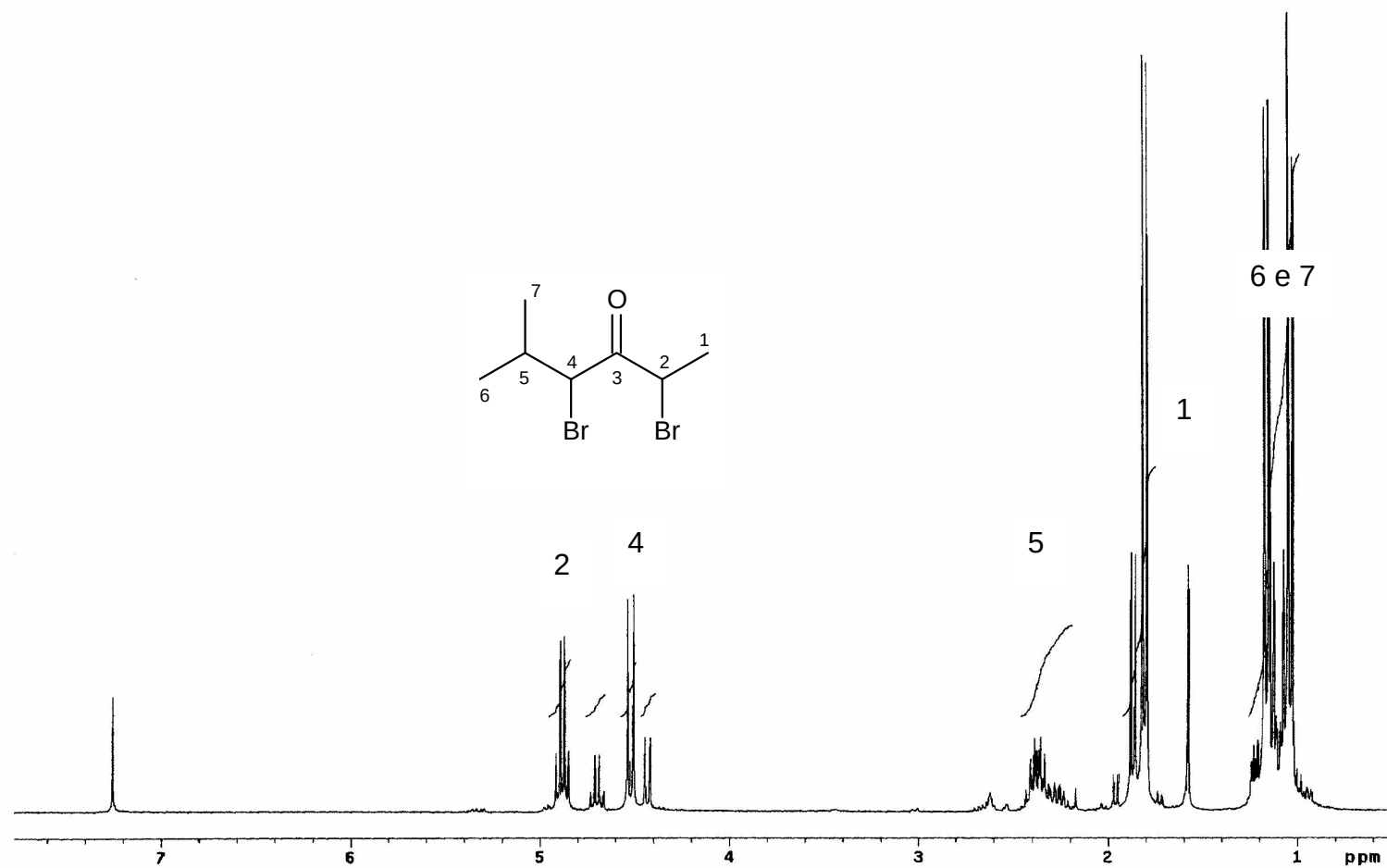


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H do composto 21

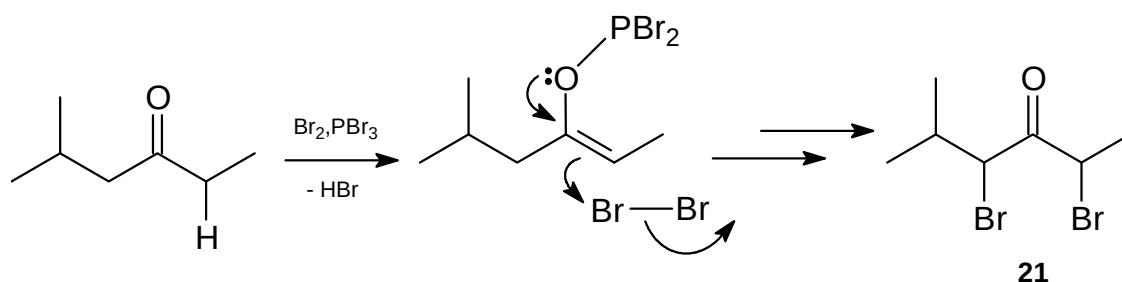


Figura 11. Mecanismo de halogenação

Preparo do 3-hidroximetil-2-metilfurano (22)

A maioria dos furanos utilizados neste trabalho (Figura 12) para as reações de cicloadição era disponível comercialmente, exceto o 3-hidroximetil-2-metilfurano (22), que foi preparado com 81,3% de rendimento, pela redução do 2-metil-3-furanocarboxilato de metila (39) com LiAlH_4 , (Figura 13) segundo a metodologia utilizada por TANIS (1982). DEMUNER *et al.* (1997), na obtenção do furano (22), seguindo o mesmo método obtiveram 72% de rendimento, e SILVA (2000), para a mesma reação, obteve 12,2% de rendimento.

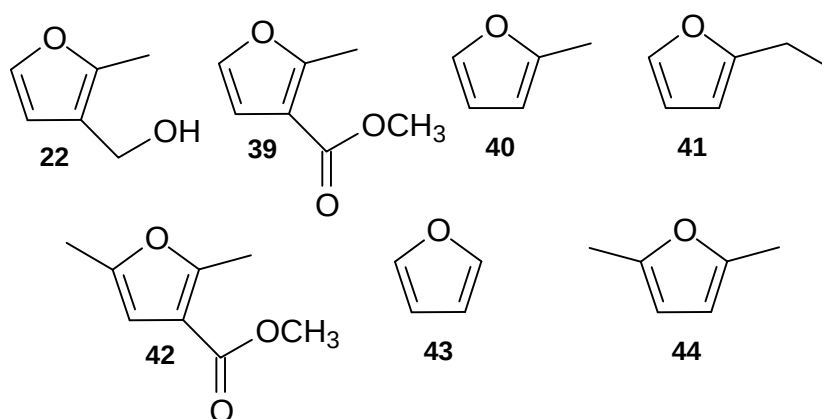


Figura 12. Furanos utilizados nas reações de cicloadição

Monitorando a reação de redução do furano 39 através de CCD, observou-se a formação de uma substância de R_f inferior ao do material de partida evidenciando a formação de um composto mais polar. O espectro no infravermelho do 3-hidroximetil-2-metilfurano (22) (Figura 14) apresentou a banda esperada em $3600\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$, referente ao estiramento da ligação O–H, em 1124 cm^{-1} a banda característica de estiramento C–O–C de éteres e outra absorção intensa em 1210 cm^{-1} devido ao estiramento assimétrico da ligação C–O–C.

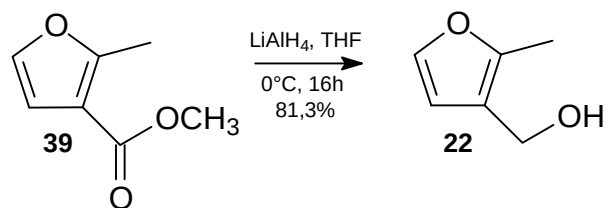


Figura 13. Redução do furano 39

No espectro de RMN de ^1H do furano 22 (Figura 15), observa-se 5 sinais, o mais blindado em $\delta = 2,39$ com integral 3 referente aos hidrogênios metílicos, seguido de um sinal alargado em $\delta = 3,41$ referente ao hidrogênio da hidroxila. Outro simpleto aparece em $\delta = 4,4$ e integral 2, referente aos hidrogênios metilênicos além de dois dupletos em $\delta = 6,37$ e $\delta = 7,3$ referentes aos hidrogênios olefínicos 5 e 4 respectivamente. O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 16) apresenta-se com seis sinais como esperado para o composto 22.

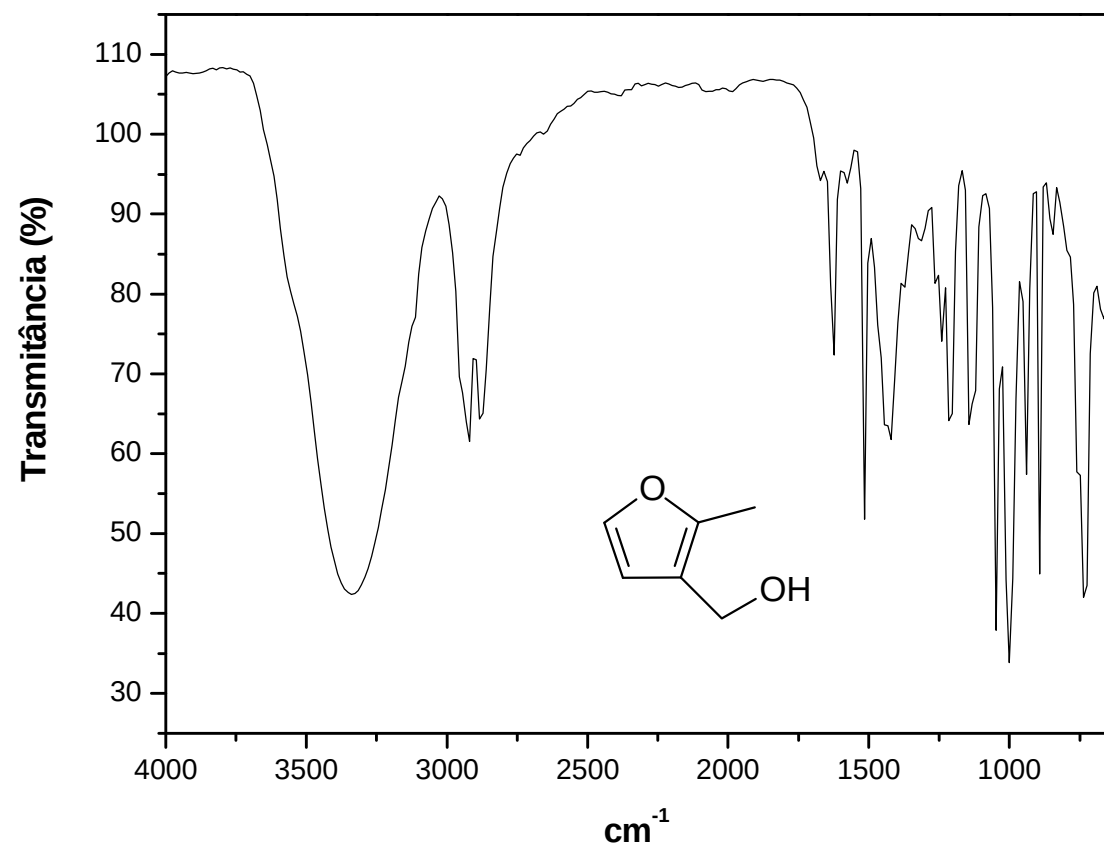


Figura 14. Espectro no IV (NaCl) do composto 22

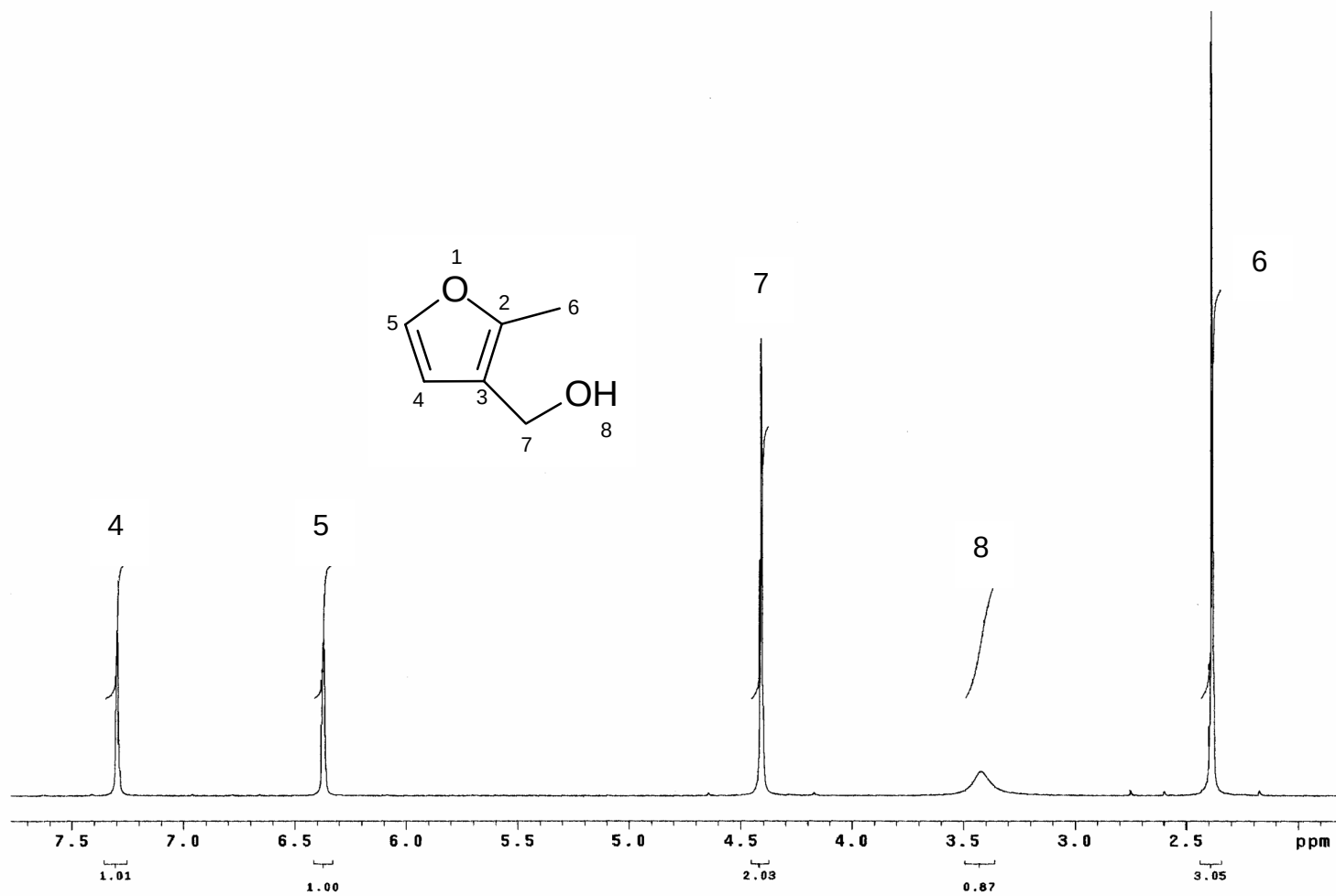


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do composto 22

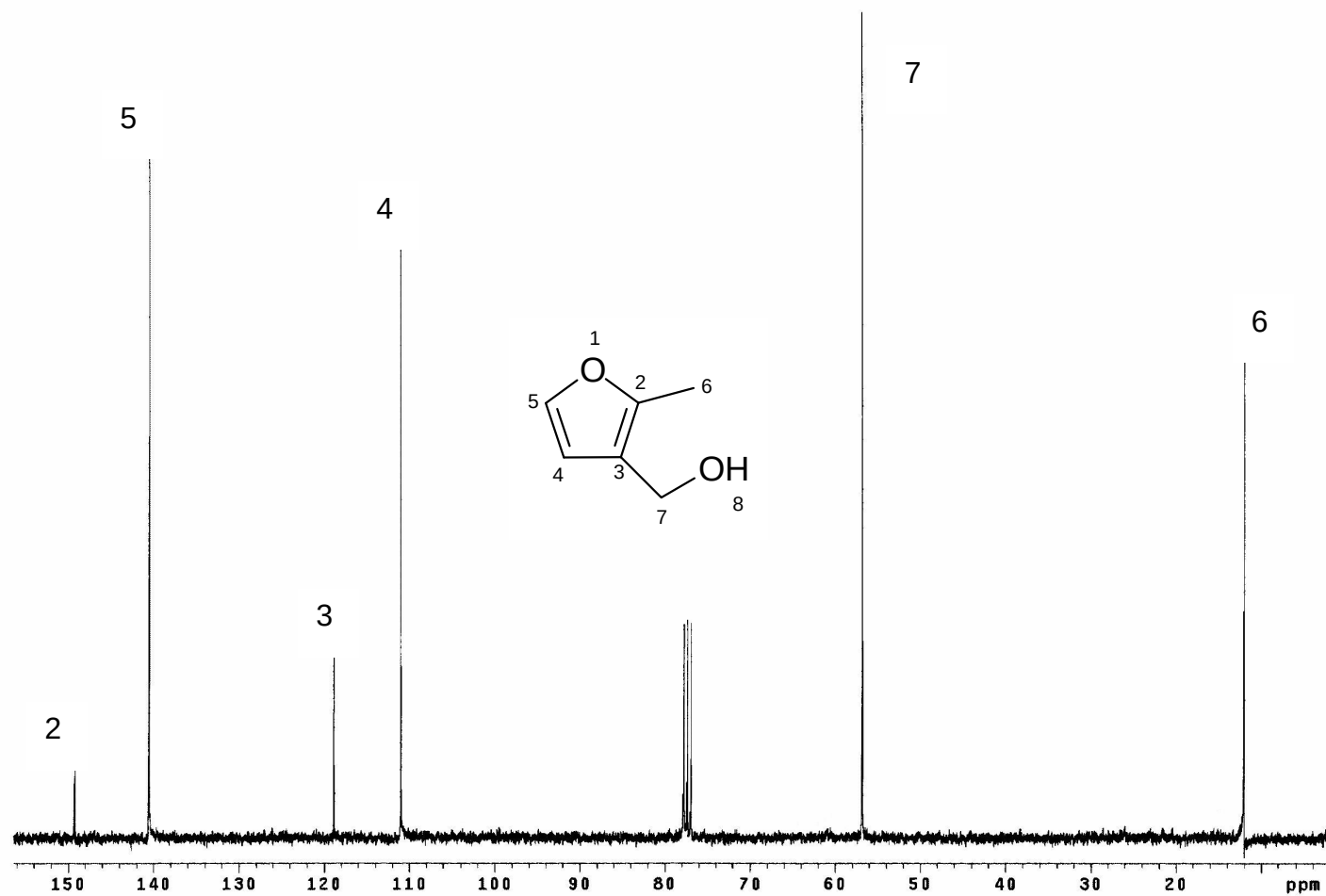


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 22

Reações de Cicloadição

A reação entre um cátion oxialílico (fonte de três carbonos) e um dieno (fonte de quatro carbonos), em termos eletrônicos, de acordo com as regras de Woodward-Hoffmann, é uma cicloadição iônica do tipo $[s4s + s2s]$, uma vez que estão envolvidos 6 elétrons σ no processo. Entretanto, em termos sintéticos, é classificada como cicloadição $[3+4]$, pois estão envolvidas duas espécies com 3 e 4 átomos de carbono cada (DEMUNER *et al.*, 1997). Cátions oxialílicos são gerados *in situ* a partir de substratos como: α -halocetonas, α,α' -dialocetonas, $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraalocetonas e outros, tratados com reagentes metálicos (ácidos de Lewis), os quais na maioria se complexam com o oxigênio da carbonila da cetona estabilizando o enolato formado. O mecanismo geral desta reação (Figura 17) envolve, inicialmente, ataque do metal a um dos halogênios. O próprio metal interage com a carbonila e auxilia na retirada de um haleto formando o cátion oxialílico correspondente. O cátion oxialílico é estabilizado pela presença de grupos elétron-doadores nas posições α e α' , e pelo aumento no caráter covalente da ligação oxigênio-metal. O método específico utilizado neste trabalho envolve a geração de cátions oxialílicos a partir de α,α' -dibromocetonas através da utilização de iodeto de sódio na presença de cobre metálico em acetonitrila. A reação se inicia pela substituição nucleofílica bimolecular do brometo pelo iodeto através do mecanismo A_ND_N . O processo é rápido e ocorre a precipitação de NaBr. A próxima etapa envolve a remoção redutiva de um átomo de iodo pelo iodeto, formando iodo molecular o qual é capturado pelo cobre. Subseqüentemente ocorre a eliminação (D_N) de um íon iodeto, resultando no cátion oxialílico.

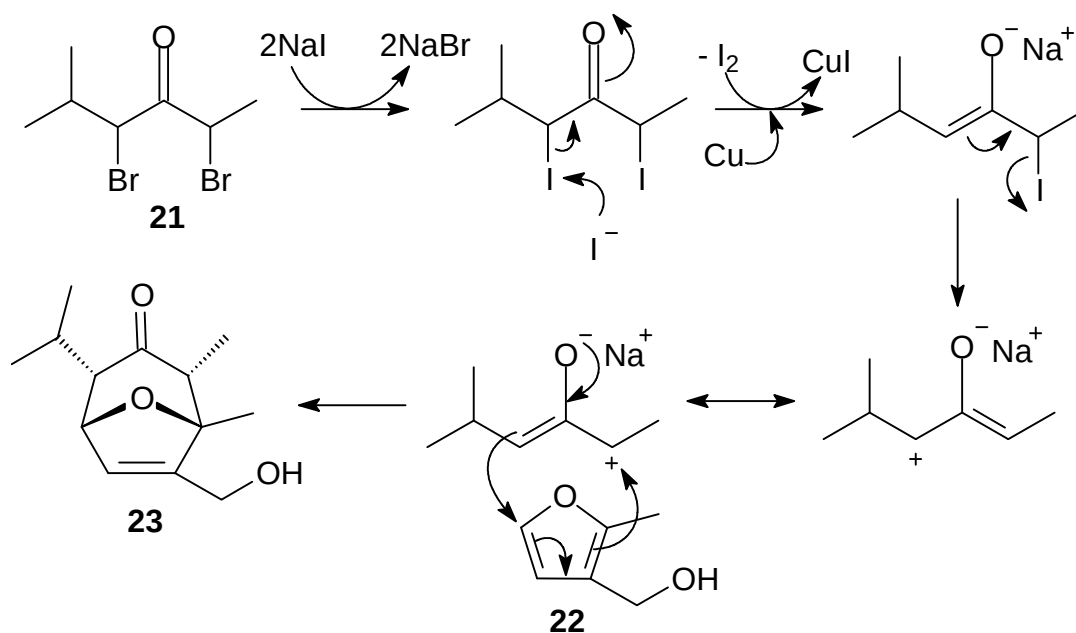


Figura 17. Esquema da cicloadição

Os cátions oxialílicos podem se apresentar nas conformações em W, U ou foice, sendo a conformação em W a mais estável e, portanto, a predominante (DEMUNER *et al.*, 1997) (Figura 18).

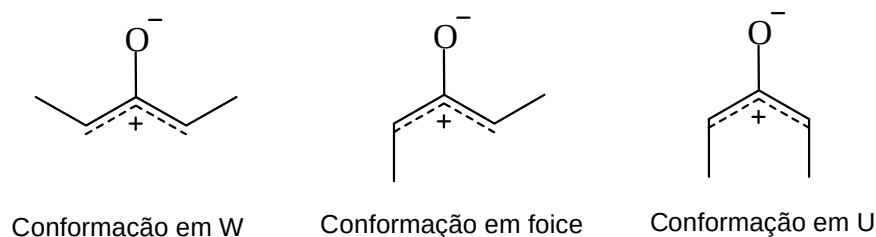


Figura 18. Conformações dos cátions oxialílicos

O cátion formado vai então reagir com o dieno (furano) formando o cicloaduto (Figura 19).

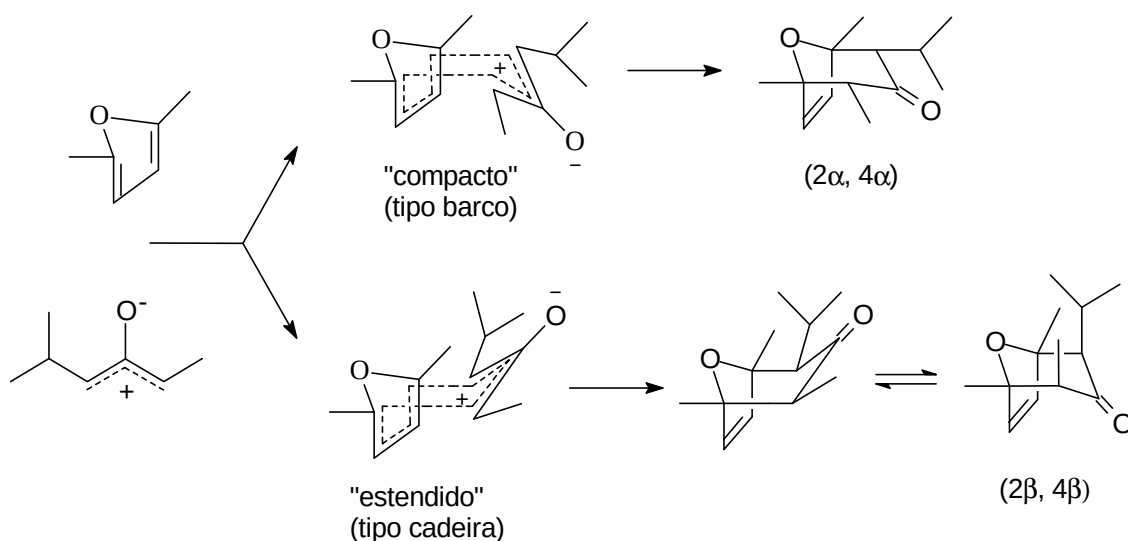


Figura 19. Estado de transição da formação do cicloaduto

Como pode ser visto na figura 19, para se obter o produto áá, a cicloadição se processa através de um estado de transição compacto (tipo barco). Experimentalmente tem sido observado que quanto maior o caráter covalente da ligação O-M (oxigênio-metal) mais eletrofílico será o cátion oxialílico e, conseqüentemente, maior a tendência a reagir pelo estado estendido (HOFFMANN, 1973; HOFFMANN, 1984; MANN, 1986; DEMUNER *et al.*, 1997). Como neste trabalho utilizou-se NaI/Cu em meio de acetonitrila, o estado de transição tipo compacto foi o preferencial, originando como produto principal o cicloaduto com os substituintes dos carbonos 2 e 4 nas posições diequatoriais (*cis*-diequatorial) ou áá (HOFFMANN, 1984; MANN, 1986). Esse estado originado em função da baixa eletrofilicidade do cátion oxialílico é também favorecido pela presença do grupo isopropil doador de elétrons por efeito indutivo na posição á ao enolato.

Grupos substituintes nas posições equatoriais apresentam interação repulsiva menor que grupos nas posições axiais. Outra interação repulsiva que prejudica o rendimento das cicloadições é a que ocorre entre grupos substituintes das posições 2 e 5 do furano e os grupos alquil das posições á ao enolato do cátion oxalílico. Os rendimentos são ainda mais baixos quanto maior for o grupo substituinte. Em termos de utilidade prática os resultados claramente indicam que ao aumentar a complexidade do furano, os rendimentos do cicloaduto diminuem, e quando grupos retiradores de elétrons estão presentes o cicloaduto pode não ser obtido (MANN e OVERTON, 1987).

A estereoquímica dos carbonos 2 e 4 monossustituídos dos análogos do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona pode ser facilmente deduzida a partir das constantes de acoplamento $^3J_{1,2}$. A constante de acoplamento do produto *exo* tanto para o H-2 como para o H-4, fica entre $J = 4,5 - 5$ Hz e para o produto *endo*, $^3J < 1,5$ Hz. Além disso, a frequência da carbonila no espectro no IV do composto é menor que em áá devido a um parcial achatamento do anel de 6 membros devido à repulsão *sin*-diaxial CH₃/CH₃ (HOFFMANN, 1984).

MANN (1986) também observou que a reação de cicloadição entre cetonas assimétricas e furanos assimétricos em NaI/Cu ocorre com certa regioseletividade, ou seja, forma-se preferencialmente o isômero cujos substituintes mais volumosos apresentem-se em lados opostos.

A reação de cicloadição entre o 3-hidroximetil-2-metilfurano e a 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona levou a formação do cicloaduto 23 como produto principal, sendo o único composto isolado, obtido com 18,2% de rendimento após purificação por coluna cromatográfica e recristalização (Figura 20).

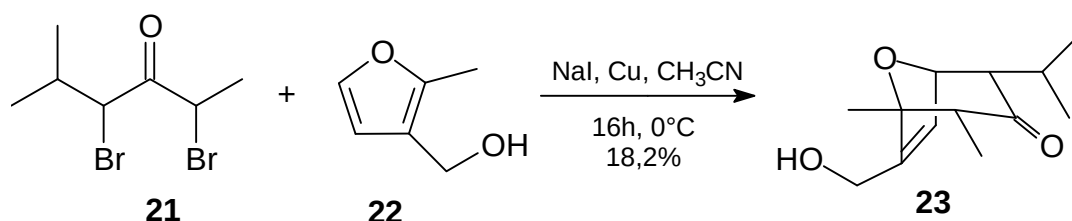


Figura 20. Formação do 7-hidroximetil-4-á-isopropil-1,2-á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (23)

A confirmação estrutural do composto (23) foi feita inicialmente pela análise do seu espectro no infravermelho (Figura 21), que apresentou bandas em 3600-3100 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação O-H, e em 1702 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C=O em número de onda mais baixo que o da dibromocetona de partida. No espectro de RMN de ¹H do composto 23 (Figura 22), foi possível identificar as multiplicidades e calcular as constantes de acoplamento levando a uma segura determinação estrutural. O simpleto em $\delta = 1,76$, atribuído à hidroxila, foi

confirmado pela adição de D₂O no espectro (Figura 23). Para confirmar a atribuição de alguns sinais, foram realizados outros experimentos de RMN, dentre eles o HETCOR apresentado na figura 24. Esperava-se que os hidrogênios das metilas do grupo isopropil da molécula mostrassem sinais com deslocamentos químicos muito próximos, talvez até sobrepostos. Entretanto, observou-se que o duplete referente aos hidrogênios da metila 10 aparece em $\delta = 1,01$ exatamente entre os dupletos referentes aos hidrogênios das metilas do isopropil. Isto pôde ser claramente atribuído ao irradiar o octeto centrado em $\delta = 1,96$ o que levou à simplificação dos sinais (dupletos) dos hidrogênios metílicos em $\delta = 1,04$ e $\delta = 0,90$ passando para simpletos. Além disso, pode-se notar também que o duplete duplo referente ao H-4 em $\delta = 2,58$ passou a duplete. Ao irradiar o sinal em $\delta = 4,2$ referente aos hidrogênios metilênicos percebe-se uma simplificação dos sinais em $\delta = 4,94$ (H-5) e em $\delta = 6,06$ (H-6). O sinal referente ao H-5 que antes era multiplete passou a ser duplete duplo com $J_{5,4} = 4,5$ Hz e $J_{5,6} = 2,1$ Hz, e o duplete triplo referente ao H-6 passou a ser duplete com $J_{6,5} = 2,1$ Hz. A atribuição das metilas do grupo isopropil foi confirmada através do espectro de NOEDIFF, onde, ao irradiar o sinal dos hidrogênios metílicos em $\delta = 0,9$, pôde-se verificar um grande aumento dos sinais dos hidrogênios 10, 5 e 6, indicando a proximidade destes hidrogênios no espaço em relação aos da metila irradiada. Ao irradiar o sinal dos hidrogênios metílicos em $\delta = 1,04$ notou-se pequeno aumento dos sinais dos hidrogênios 10, 5 e 6 quando comparado a irradiação em $\delta = 0,9$. Outra informação que confirma a atribuição foi fornecida pelo espectro de NOESY, onde o sinal em 0,9 ppm apresenta correlação com os hidrogênios 5 e 6 (Figura 25). O seu espectro de massas apresentando o pico do íon molecular em $m/z = 224$ confirmou a fórmula molecular do composto C₁₃H₂₀O₃ (Figura 26)

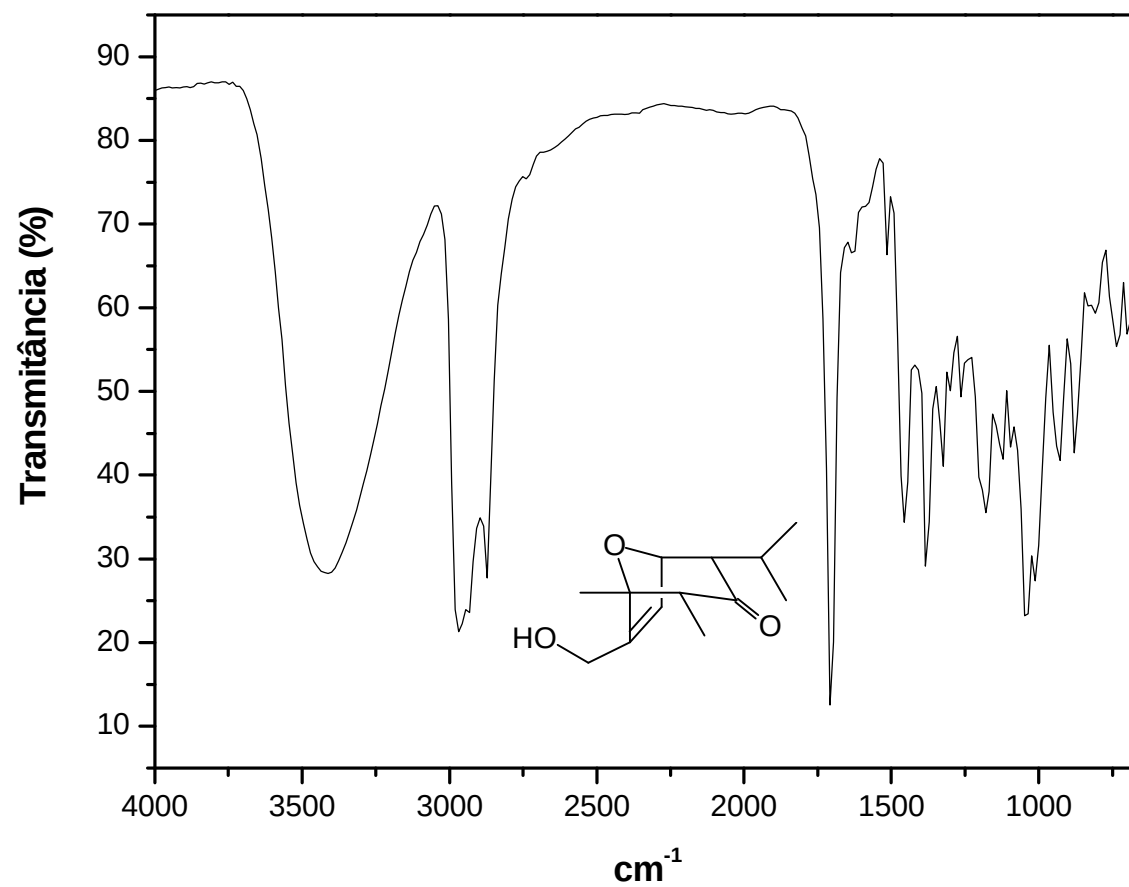


Figura 21. Espectro no IV (KBr) do composto 23

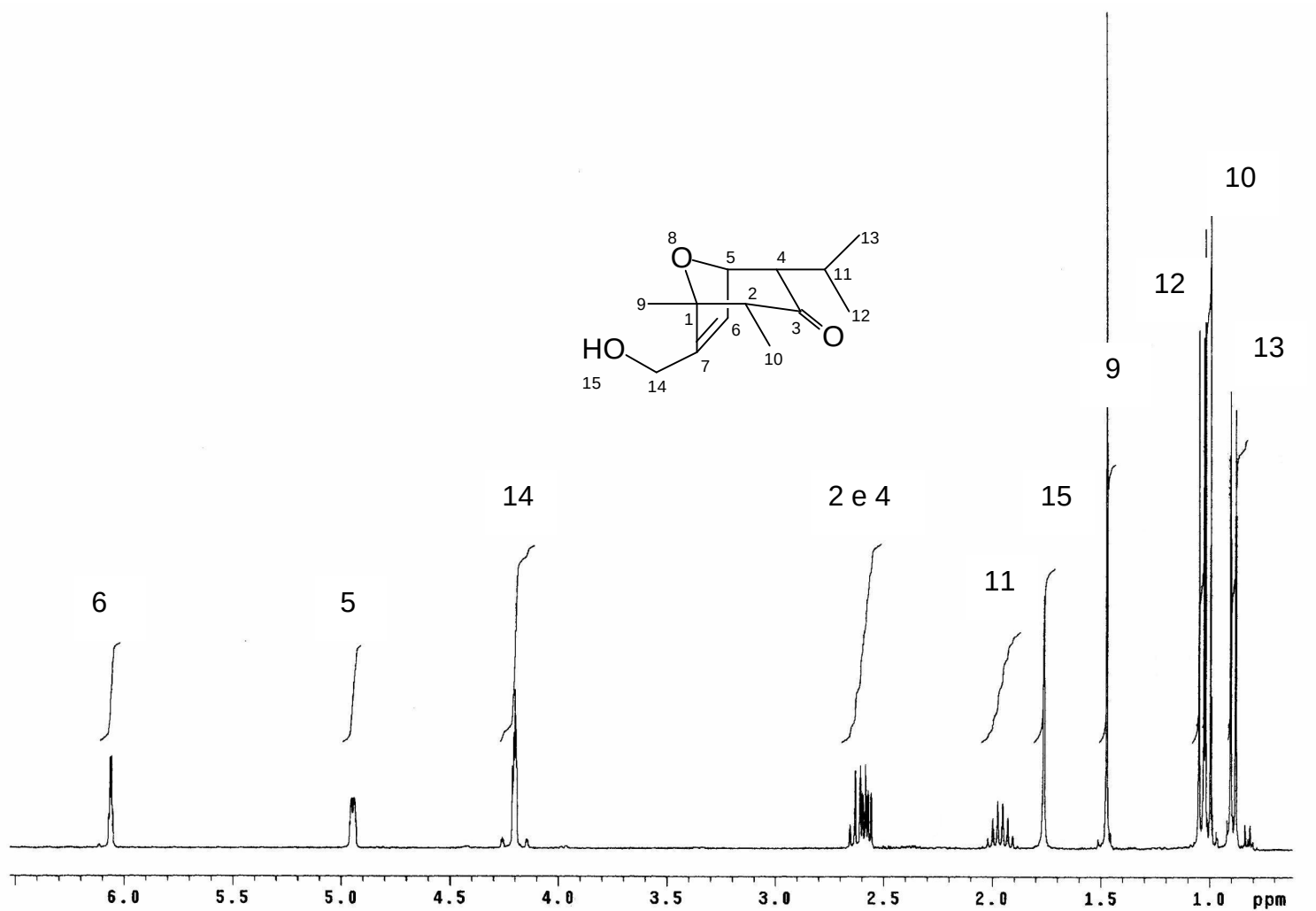


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H do composto 23

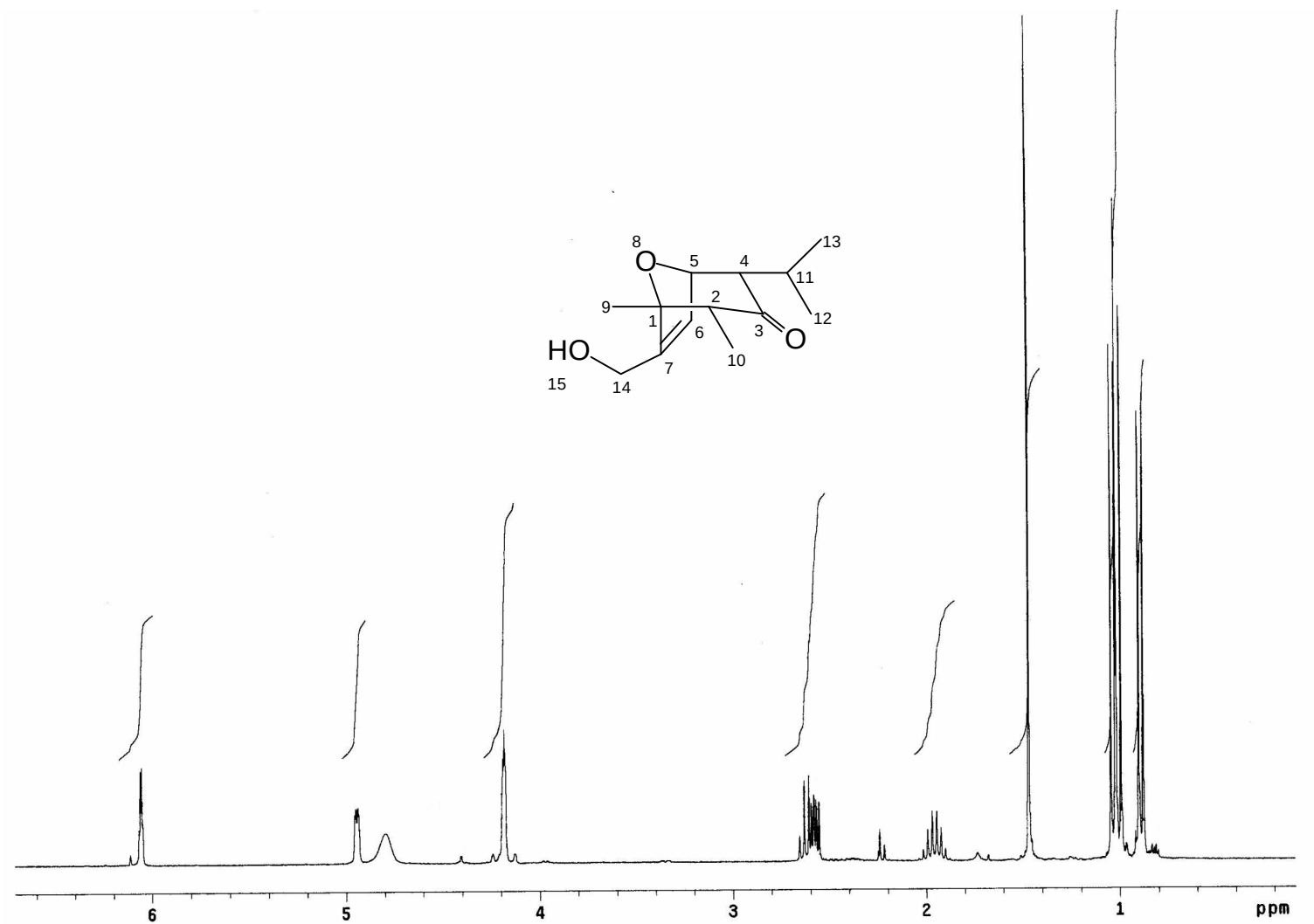


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H com D_2O do composto 23

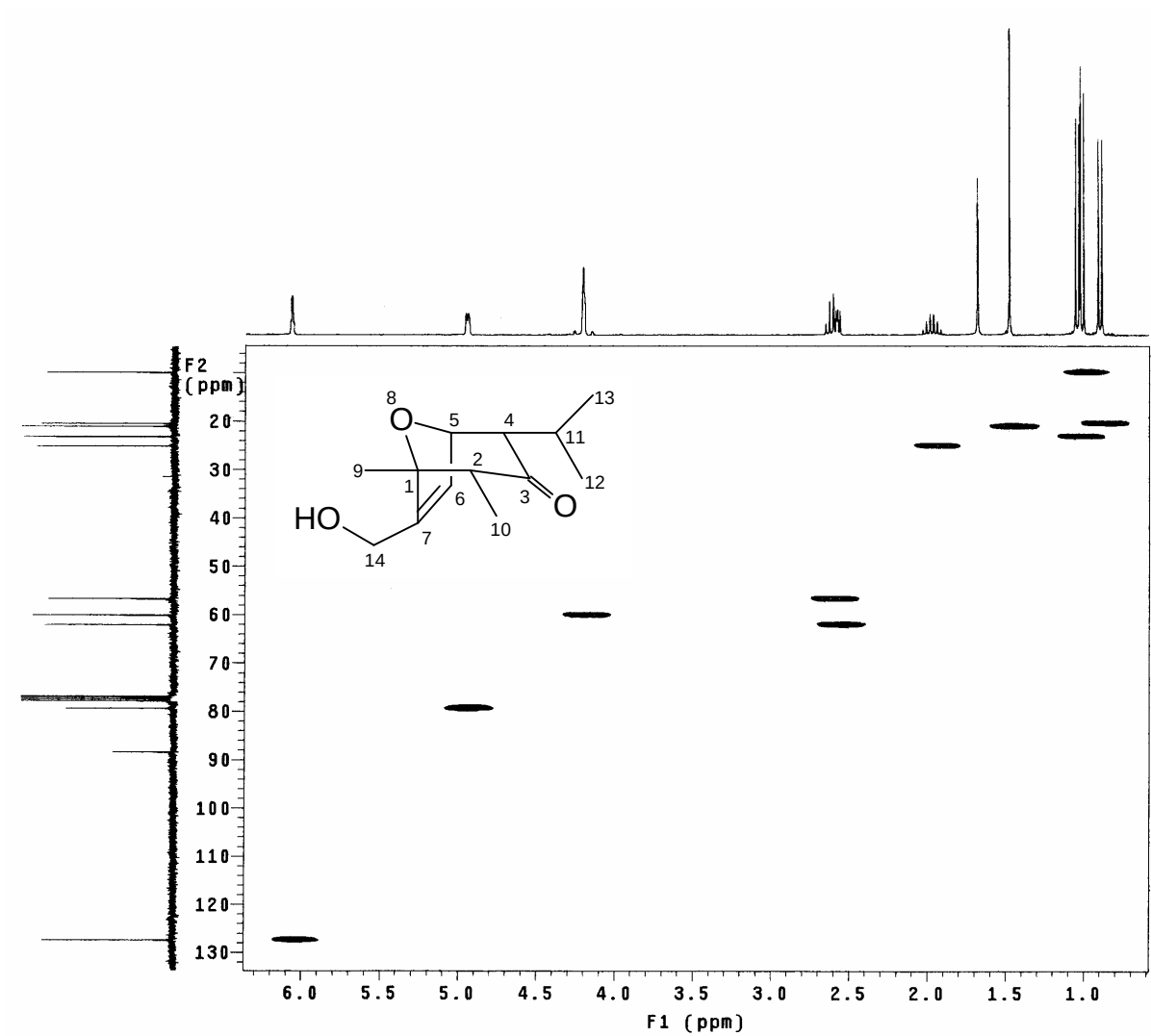


Figura 24. Espectro de correlação HETCOR do composto 23

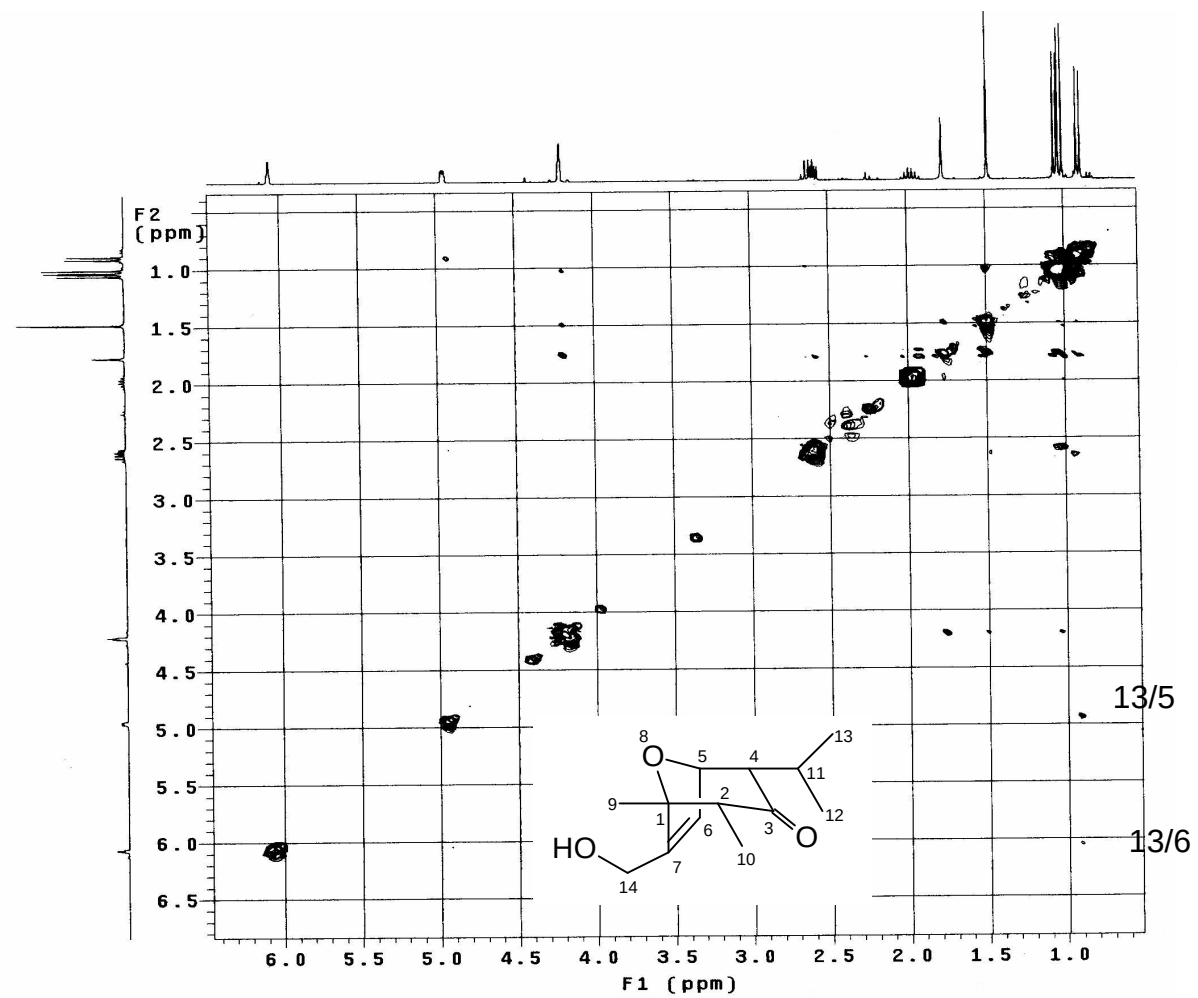


Figura 25. Espectro de correlação NOESY do composto 23

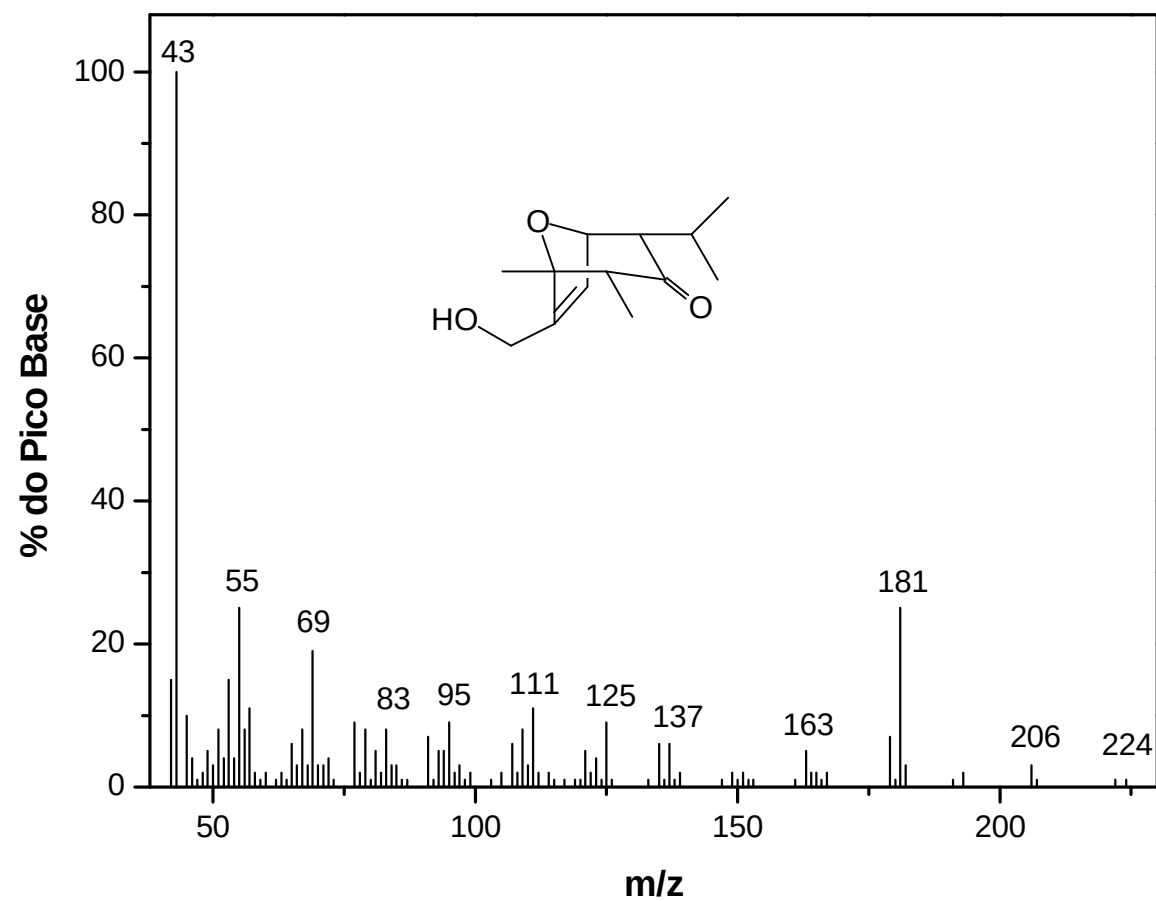


Figura 26. Espectro de massas do composto 23

DEMUNER (1996), visando produzir o 7-(metoxicarbonil)-4á-isopropil-2á-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona utilizou a 1,1,3,3-tetrabromo-4-metilpentan-2-ona e o 2-metil-3-furanocarboxilato de metila em benzeno e com dietilzinco, porém não obteve o produto desejado, recuperando o material de partida. Neste trabalho, utilizando-se a 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona e o 2-metil-3-furanocarboxilato de metila (39) em acetonitrila na presença de iodeto de sódio e cobre metálico, obteve-se o cicloaduto (24) com 7,5% de rendimento (Figura 27). Sua formação foi confirmada pelo espectro no infravermelho (Figura 29) através da banda em 1725 cm^{-1} referente ao estiramento do éster.

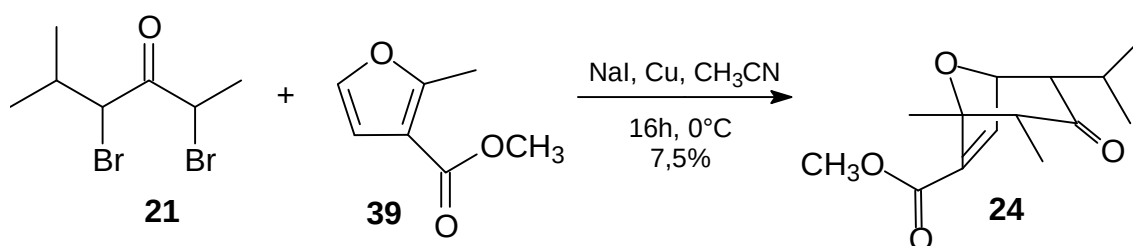


Figura 27. Formação do 7-(metoxicarbonil)-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (24)

O espectro de RMN de ^1H do composto 24 (Figura 30) mostrou-se muito parecido ao do composto 23, diferenciando-se basicamente pelo desaparecimento dos sinais dos hidrogênios metilênicos e aparecimento do simpleto com deslocamento químico $\delta = 3,71$ referente aos hidrogênios metílicos do éster. O sinal da carbonila do éster no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 31) apareceu em $\delta = 163,0$.

O espectro de massas do composto 24 (Figura 32) apresentou o pico do íon molecular em $m/z = 252$, além de picos de fragmentos estáveis (Figura 33) confirmando sua fórmula molecular.

O 4á-isopropil-2á-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (25) foi obtido através da reação de cicloadição entre a dibromocetona 21 e o furano 43 utilizando iodeto de sódio e cobre metálico em acetonitrila (Figura 28). Nesse caso, como não há grupo substituinte no furano, esperava-se rendimento superior àqueles das cicloadições com furanos substituídos, como de fato ocorreu.

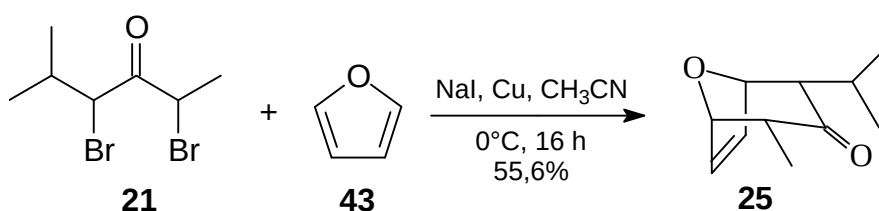


Figura 28. Formação do cicloaduto 25

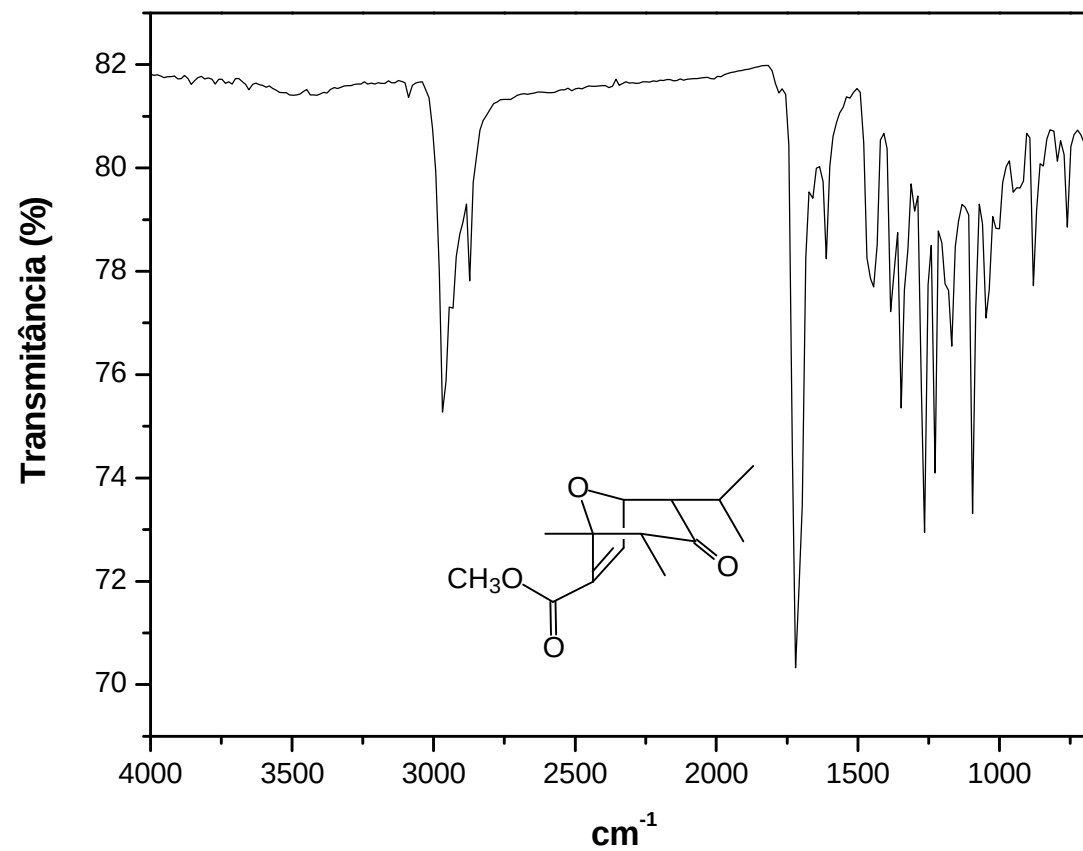


Figura 29. Espectro no IV (KBr) do composto 24

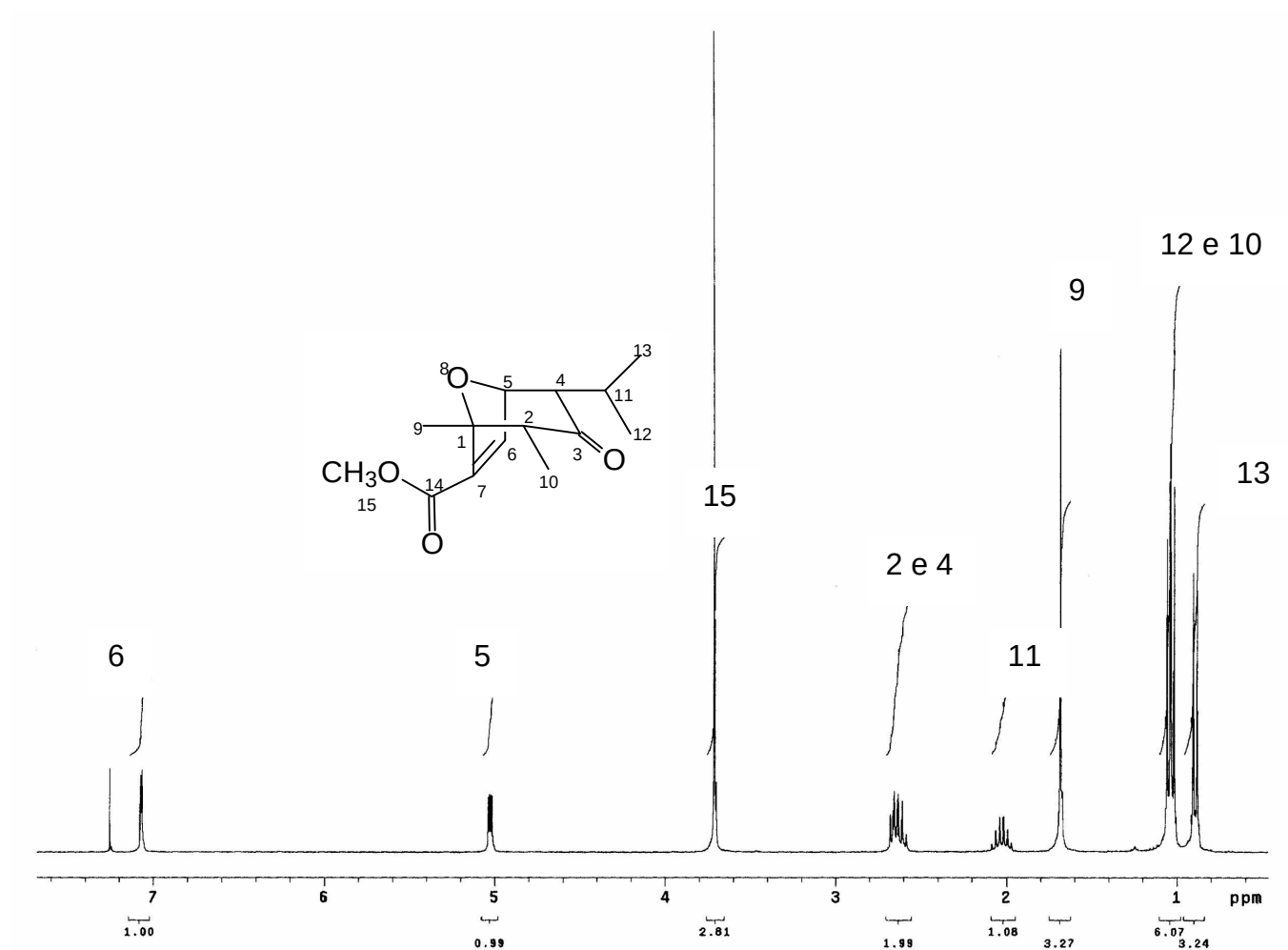


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H do composto 24

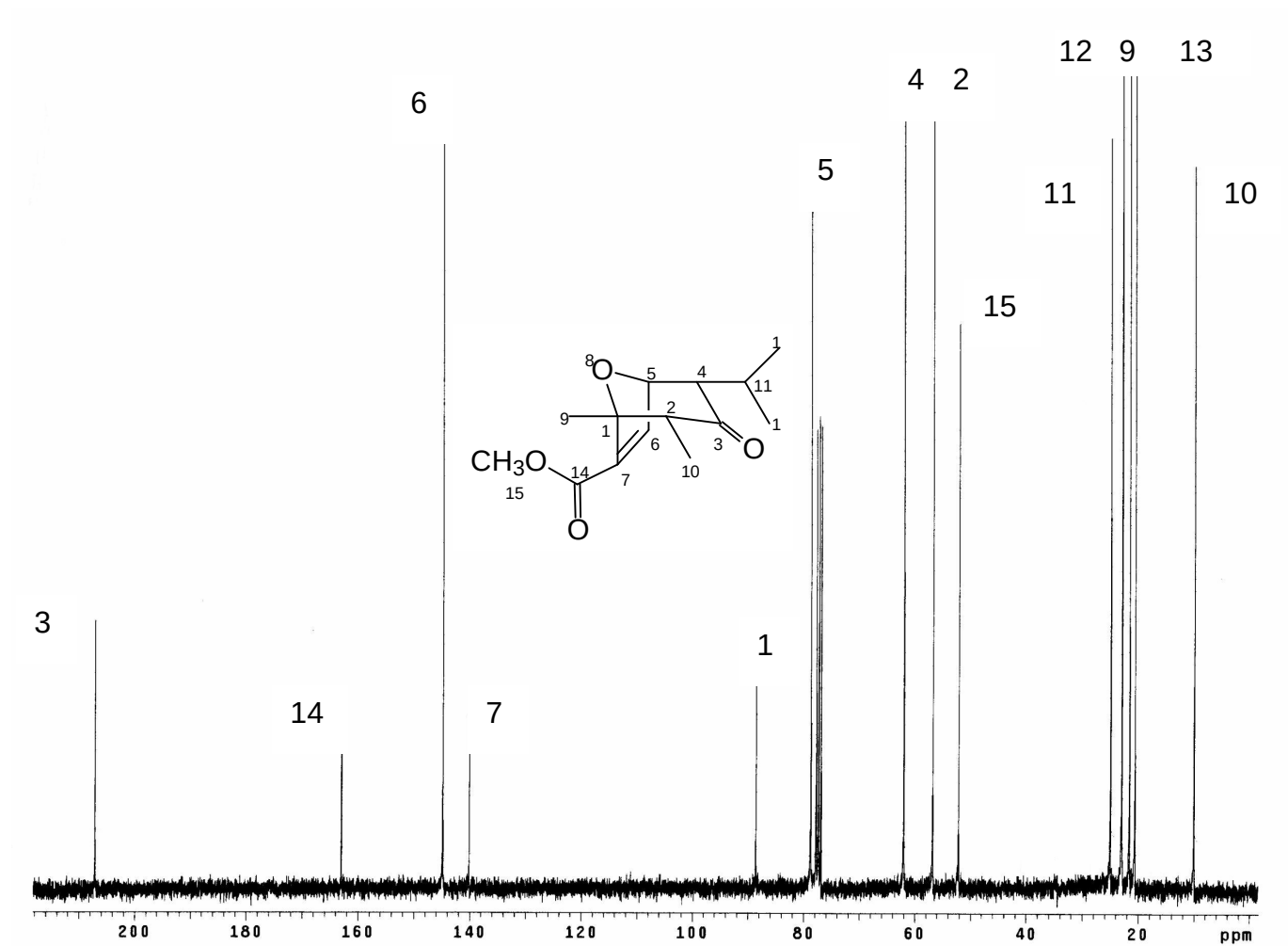


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 24

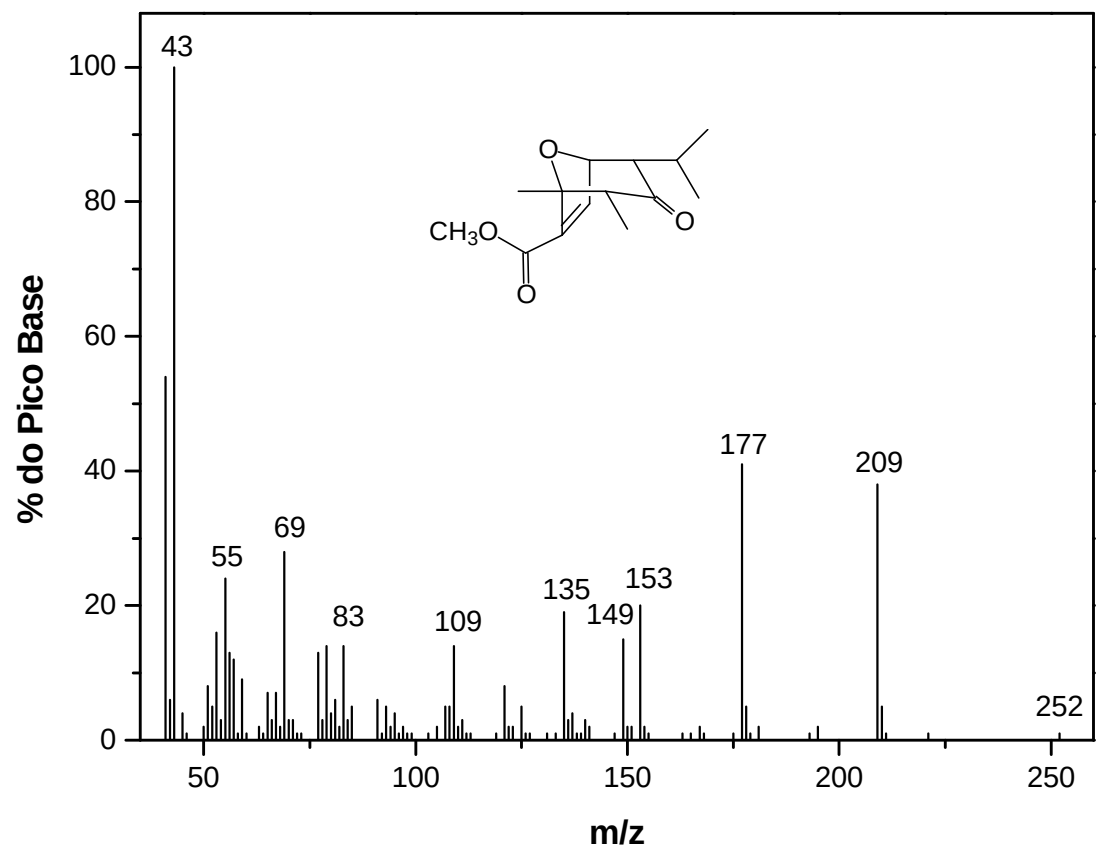


Figura 32. Espectro de massas do composto 24

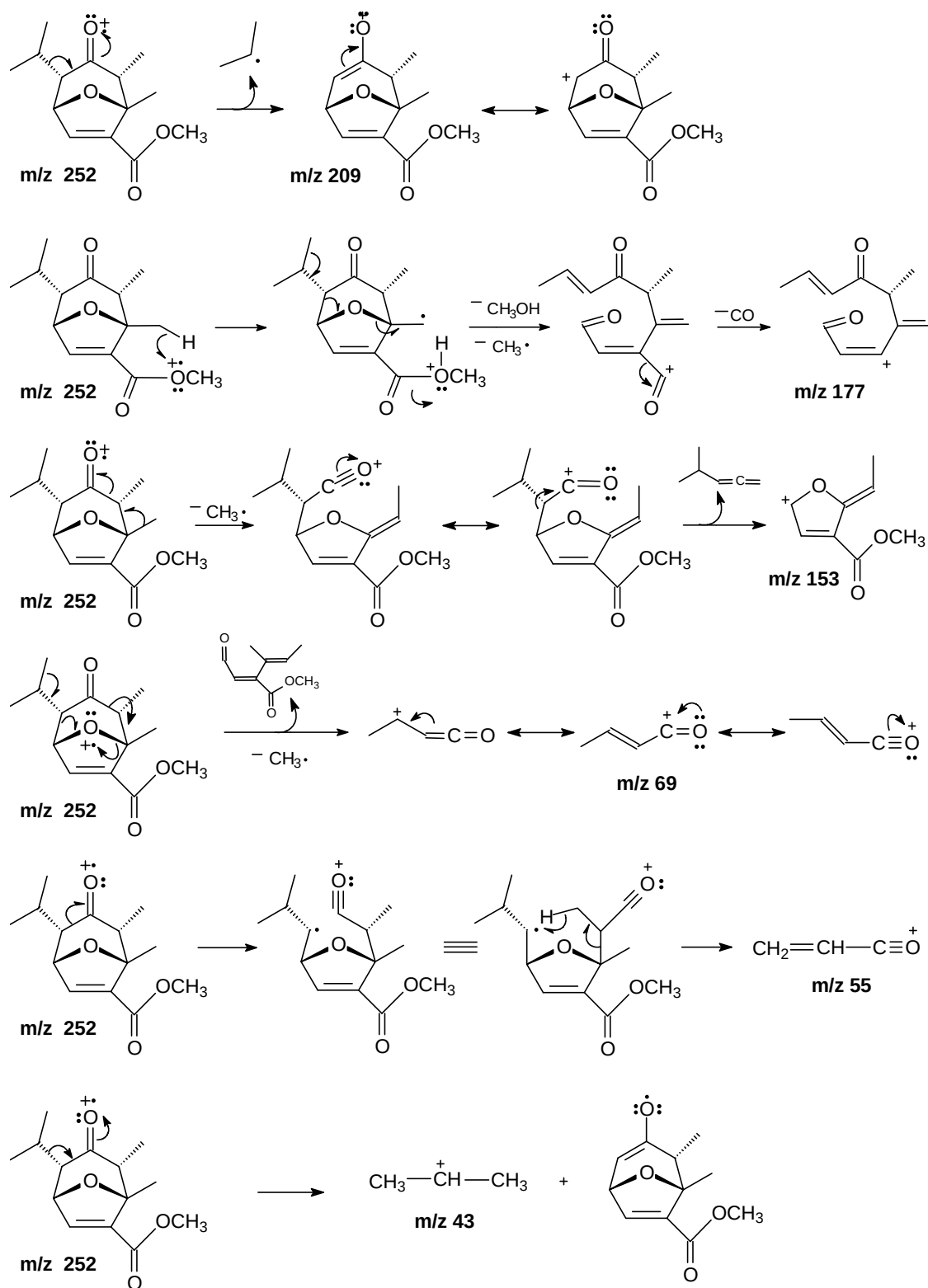


Figura 33. Proposta mecanística de fragmentação do composto 24



A confirmação da estrutura de 26 foi feita através da análise dos espectros no IV

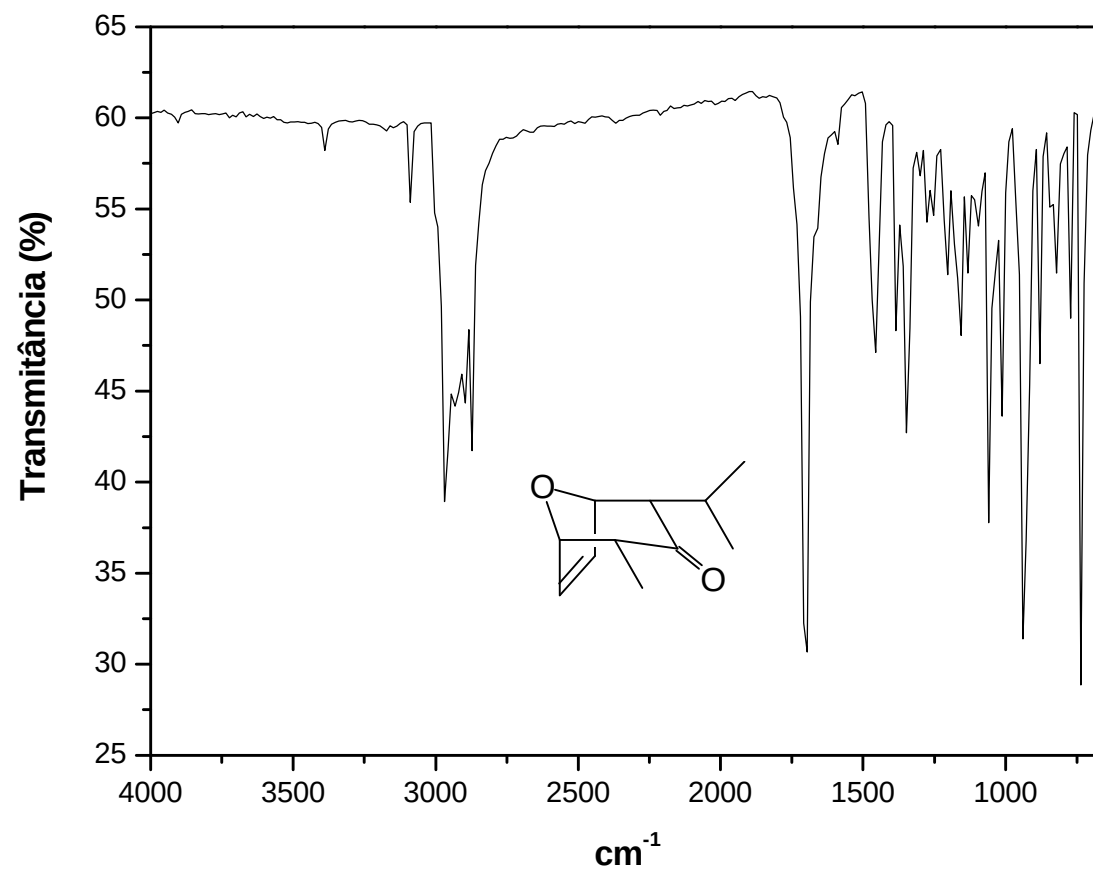


Figura 35. Espectro no IV (KBr) do composto 25

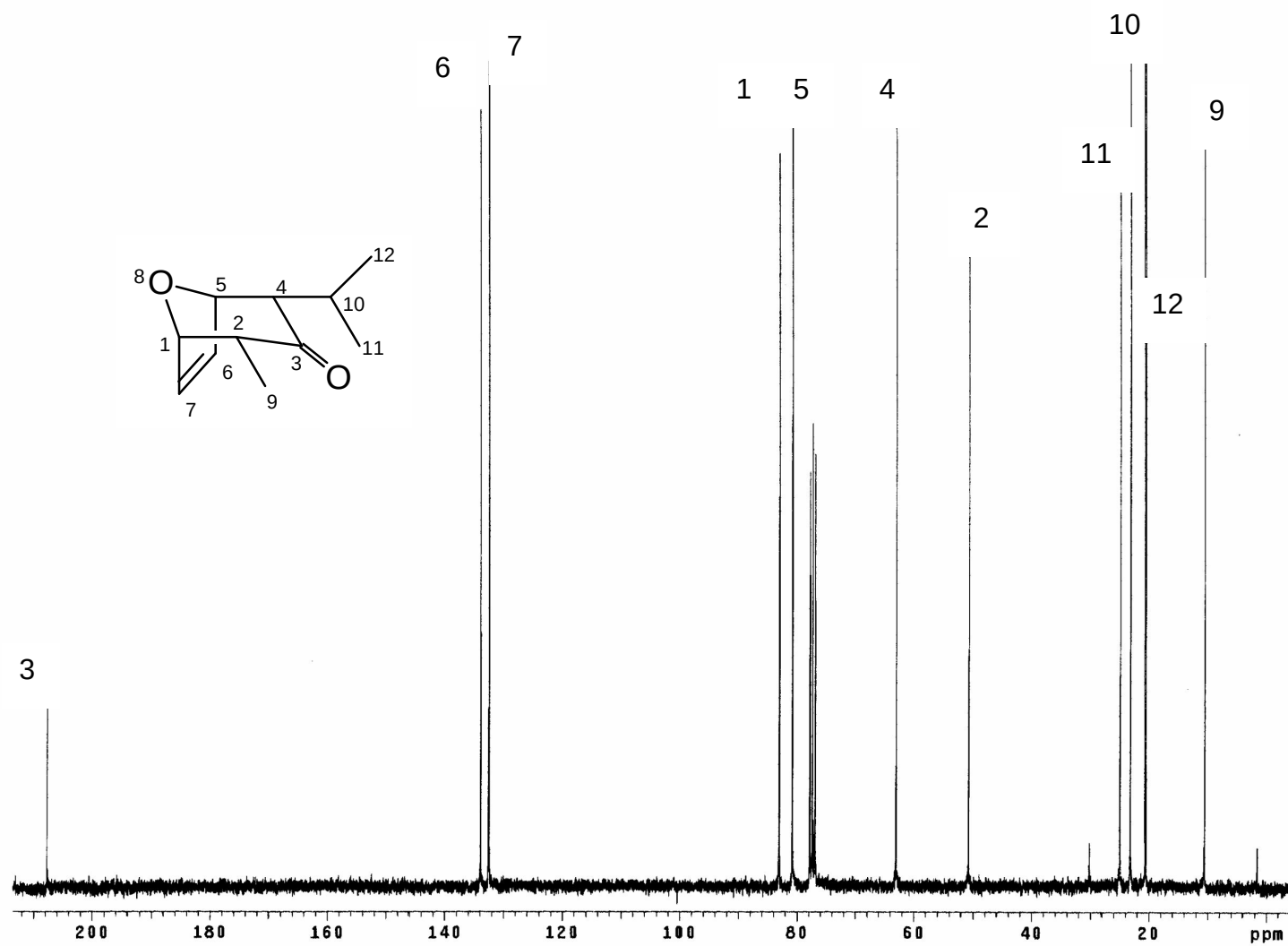


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 25

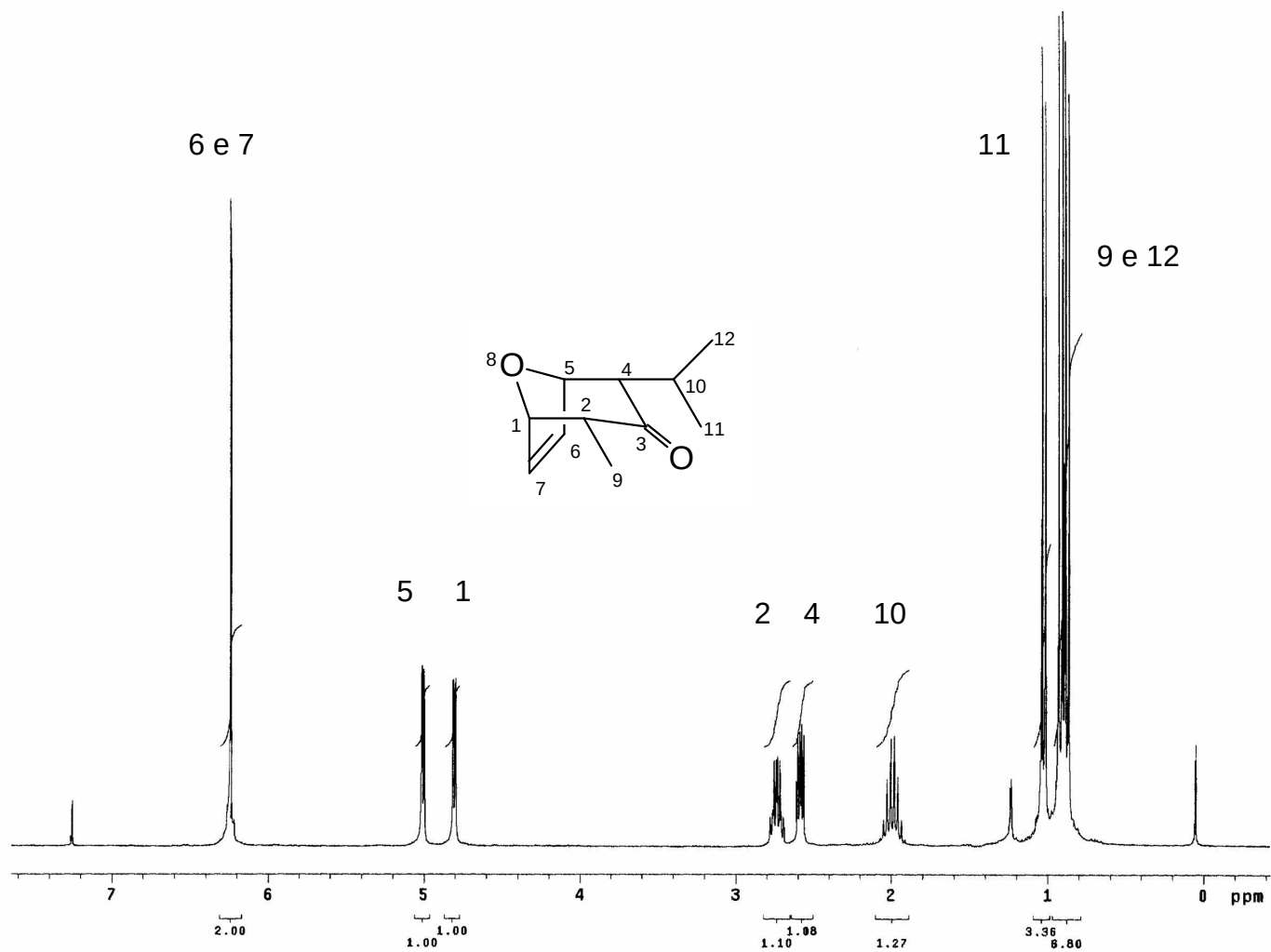


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H do composto 25

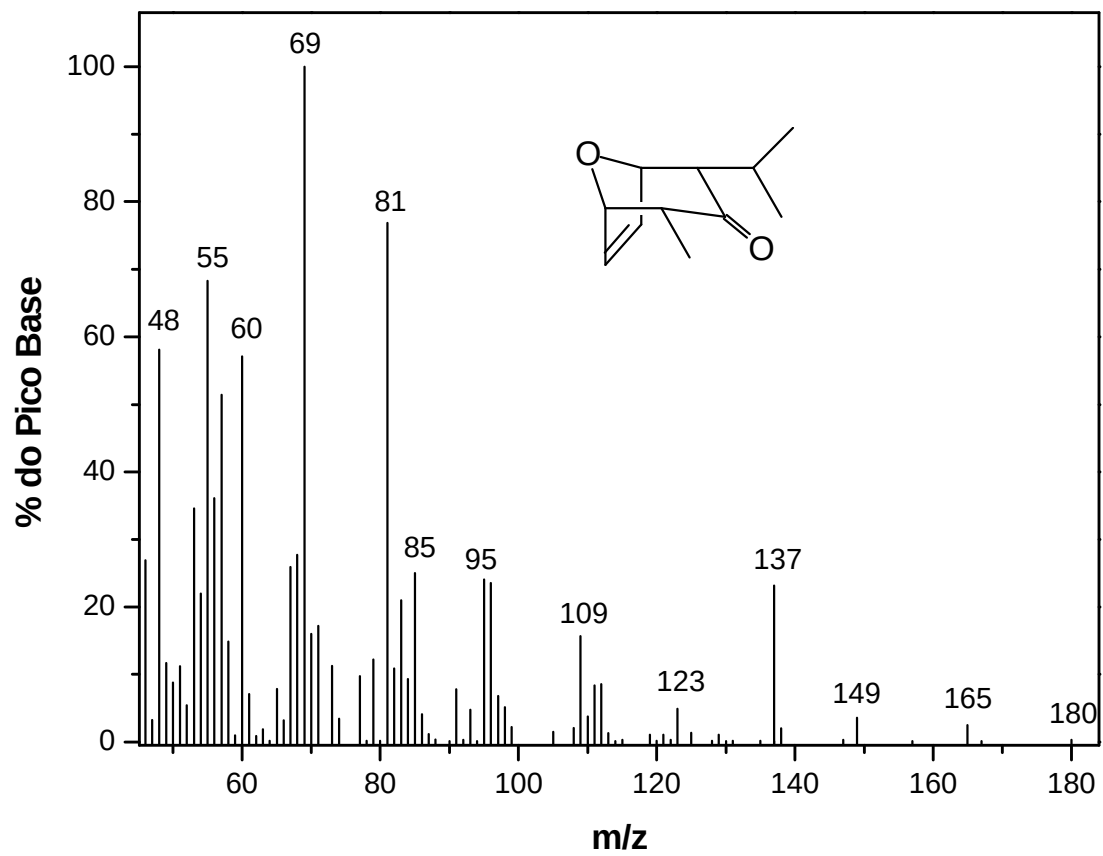


Figura 38. Espectro de massas do composto 25

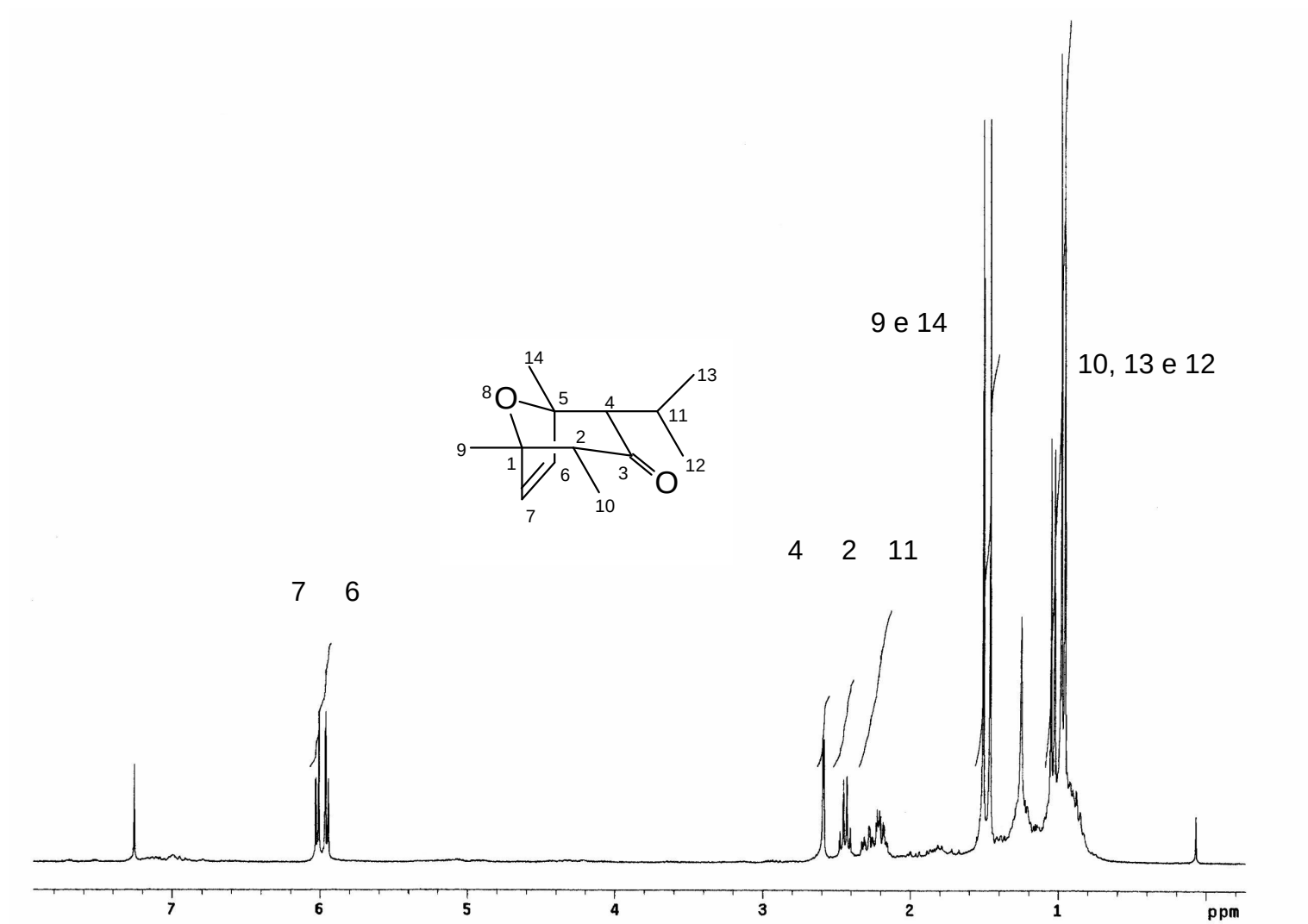


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H do composto 26

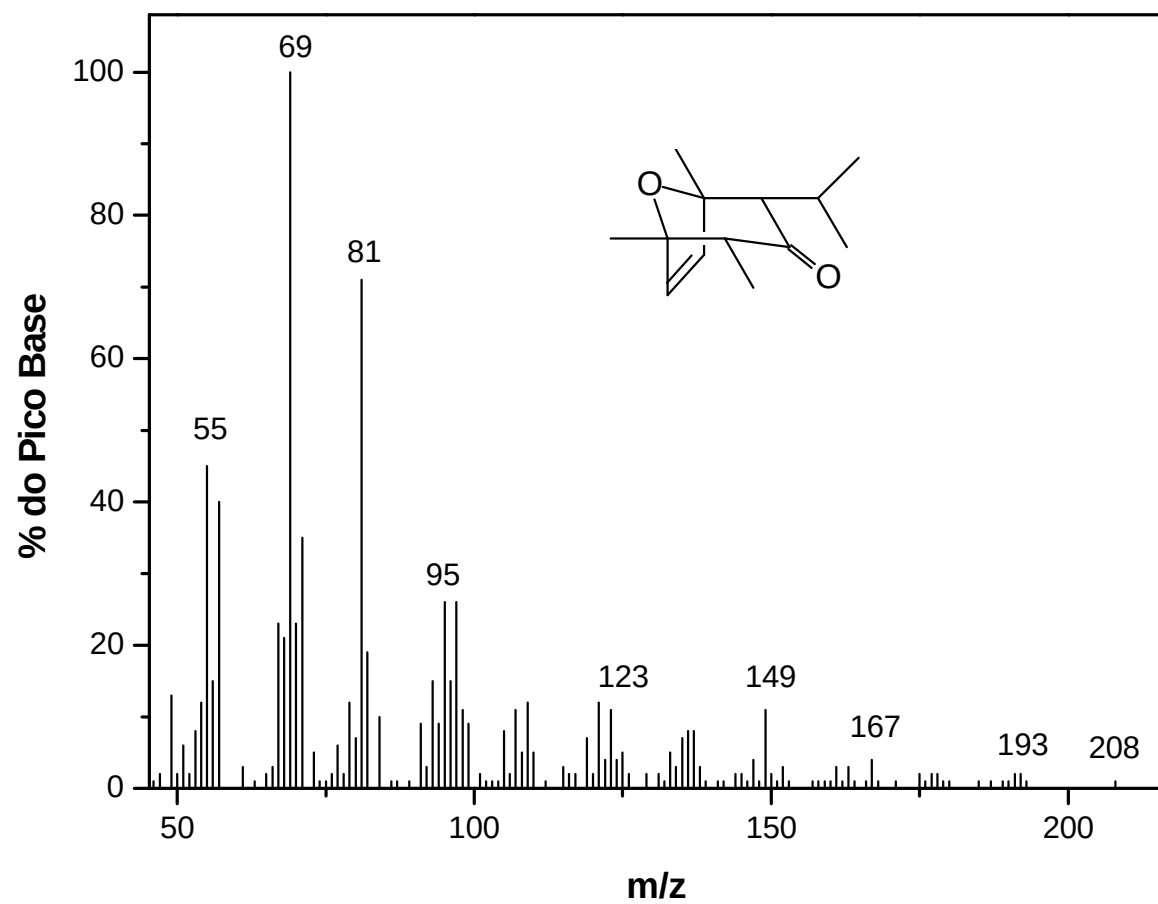


Figura 40. Espectro de massas do composto 26

A cicloadição do 2-metilfurano (40) com a dibromocetona (21) levou à formação da mistura dos isômeros (27 e 28) (Figura 41). Esta mistura não pôde ser purificada por coluna cromatográfica, pois, mesmo testando-se diferentes misturas de solvente como fase móvel, os isômeros, apresentavam-se como um único ponto na CCD, impedindo sua separação. Dos cicloadutos sintetizados neste trabalho apenas esses não são inéditos, já tendo sido citados na literatura (OVERTON, 1986).

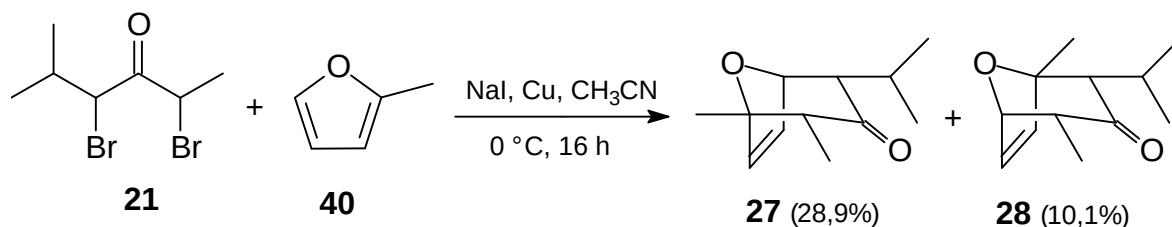


Figura 41. Formação dos isômeros 27 e 28

A confirmação da presença dos isômeros deu-se a partir da identificação de sinais duplicados tanto no espectro de RMN de ^1H (Figura 44) como de ^{13}C (Figura 45). Por exemplo, pode-se observar a presença de dois dupletos duplos com deslocamentos químicos bem próximos em $\delta = 4,99$ e $\delta = 4,87$. Ao se fazer a integração destes sinais, observou-se que o maior em $\delta = 4,99$ equivalia a um hidrogênio enquanto o outro, em $\delta = 4,87$, equivalia a 35% deste sinal, não podendo ser do mesmo composto. Além das constantes de acoplamento observadas serem muito parecidas $J = 4,4$ Hz e $J = 1,8$ Hz para o maior e $J = 4,8$ Hz e $J = 1,8$ Hz para o menor sinal, indicando tratar-se do mesmo hidrogênio de estruturas isômeras. Fato que foi confirmado ao integrarem-se os outros sinais do espectro que mantiveram a mesma proporção de 1 : 0,35, quando comparados aos seus pares equivalentes. Concluiu-se então que a mistura era composta de 74,1% do composto 27 e 25,9% do composto 28. A confirmação da fórmula molecular dos compostos 27 e 28 deu-se através do espectro de massas que mostrou o pico do íon molecular em m/z 194 (Figura 46).

A reação de cicloadição entre o 2-etilfurano (41) e a dibromocetona (21), como ocorreu com o 2-metilfurano, levou à formação de uma mistura de isômeros (29 e 30). Pela CCD os isômeros aparecem com o mesmo R_f , mesmo quando utilizadas diferentes misturas de solventes como fase móvel. Novamente não foi possível isolar os compostos através da separação por coluna cromatográfica. A constatação da presença dos isômeros deu-se a partir do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 47) onde se nota a duplicação dos sinais. Com o espectro de RMN de ^1H (Figura 48) isso pôde ser confirmado, igualmente como ocorreu para os compostos 27 e 28, em que a pequena diferença desta vez foi na proporção entre os isômeros (1 : 0,33). O sinal esperado para os hidrogênios metilênicos era um quarteto, no entanto, aparece como um multipeto. Isso é explicado pelo fato do carbono 1 tratar-se de um centro assimétrico, sendo os hidrogênios do grupo CH_2 chamados de

tratar-se de um centro assimétrico, sendo os hidrogênios do grupo CH₂ chamados de diastereotópicos, ou seja, não são equivalentes, dando acoplamentos diferentes com grupo CH₃.

A fórmula molecular dos isômeros foi confirmada através dos picos dos fragmentos no seu espectro de massas (Figura 49), que mostrou o pico do íon molecular em $m/z = 208$.

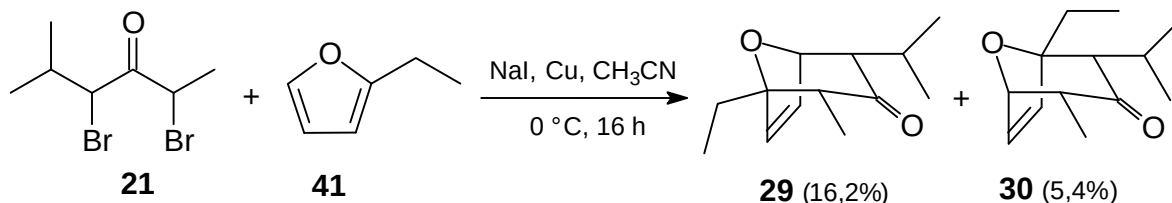


Figura 42. Formação dos cicloadutos 29 e 30

O furano 42, com apenas um grupo retirador de elétrons na posição 3, mas com dois grupos metila nas posições 2 e 5 (doadores de elétrons por efeito indutivo) ao ser colocado para reagir com a dibromocetona (21) não levou à formação do cicloaduto esperado, recuperando-se o material de partida.

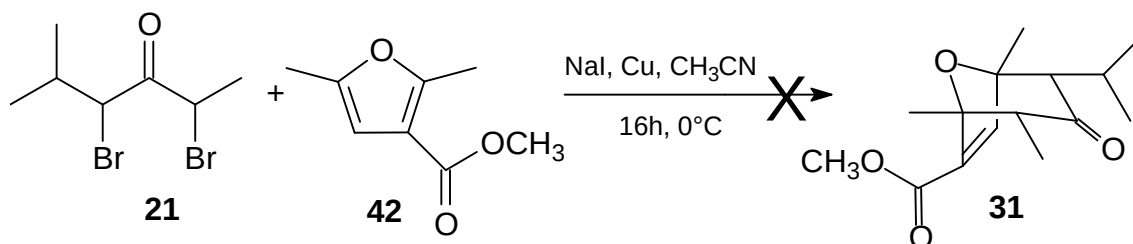


Figura 43. Tentativa de obtenção do cicloaduto 31

No caso do furano (39) com o mesmo grupo retirador de elétrons na posição 3 e com apenas um grupo metil na posição 2 do furano, quando colocado para reagir com a dibromocetona (21) obteve-se o cicloaduto (24). A partir destes resultados, conclui-se que o de impedimento espacial, causado pela presença de grupos alquil nas posições 2 e 5 da molécula do furano, somado ao efeito retirador de elétrons causado por outro substituinte na posição 3, impede a formação de cicloadutos.

Outra metodologia de cicloadição utilizada neste trabalho foi a desenvolvida por MANN e BARBOSA (1996) que utiliza dietilzinco para geração dos carbocátions oxalílicos para a cicloadição [3+4] entre furanos e dibromocetonas. Porém, por não ter apresentado melhores rendimentos em relação à reação com iodeto de sódio e cobre metálico optou-se pela utilização da metodologia inicial.

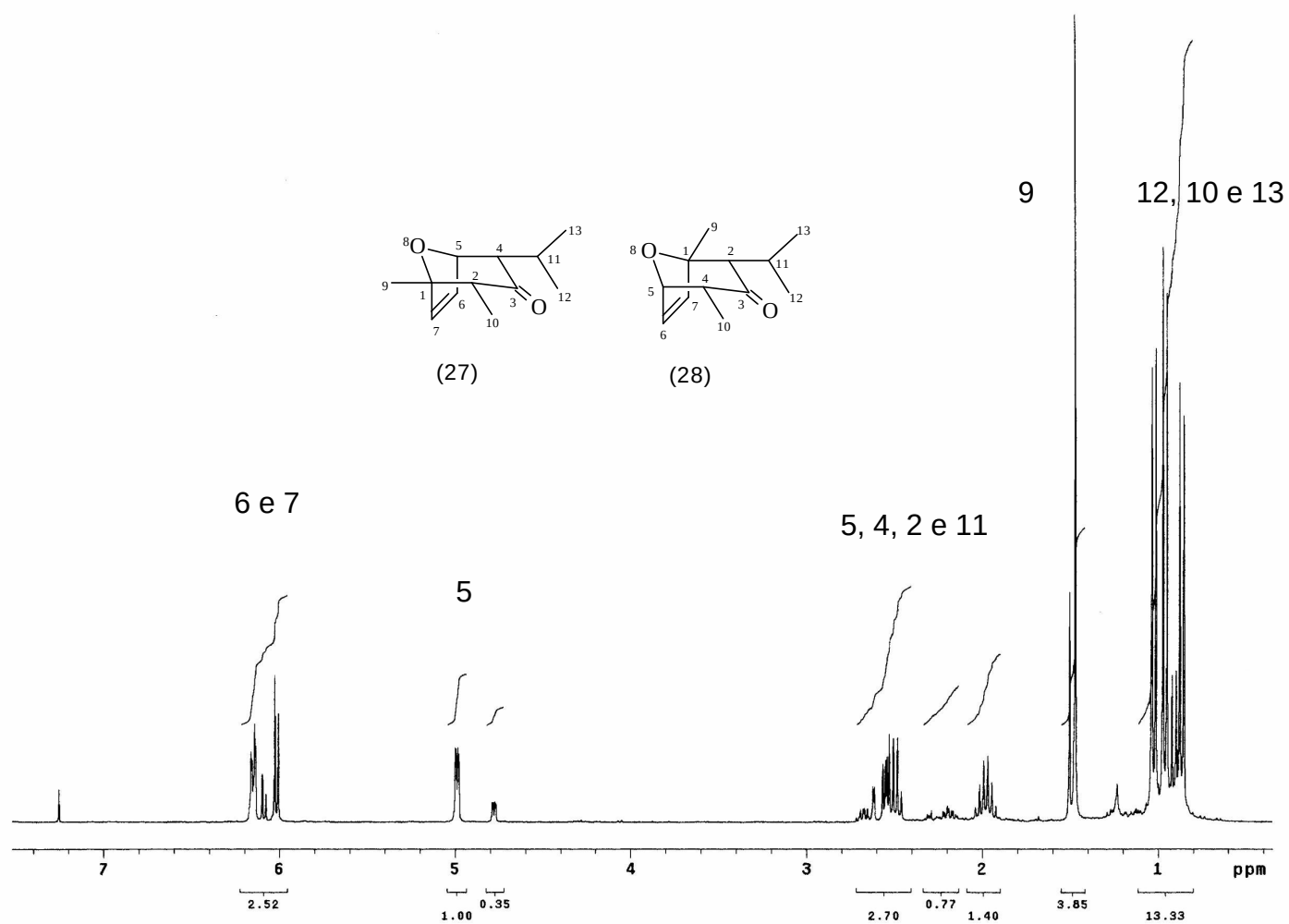


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H dos compostos 27 e 28

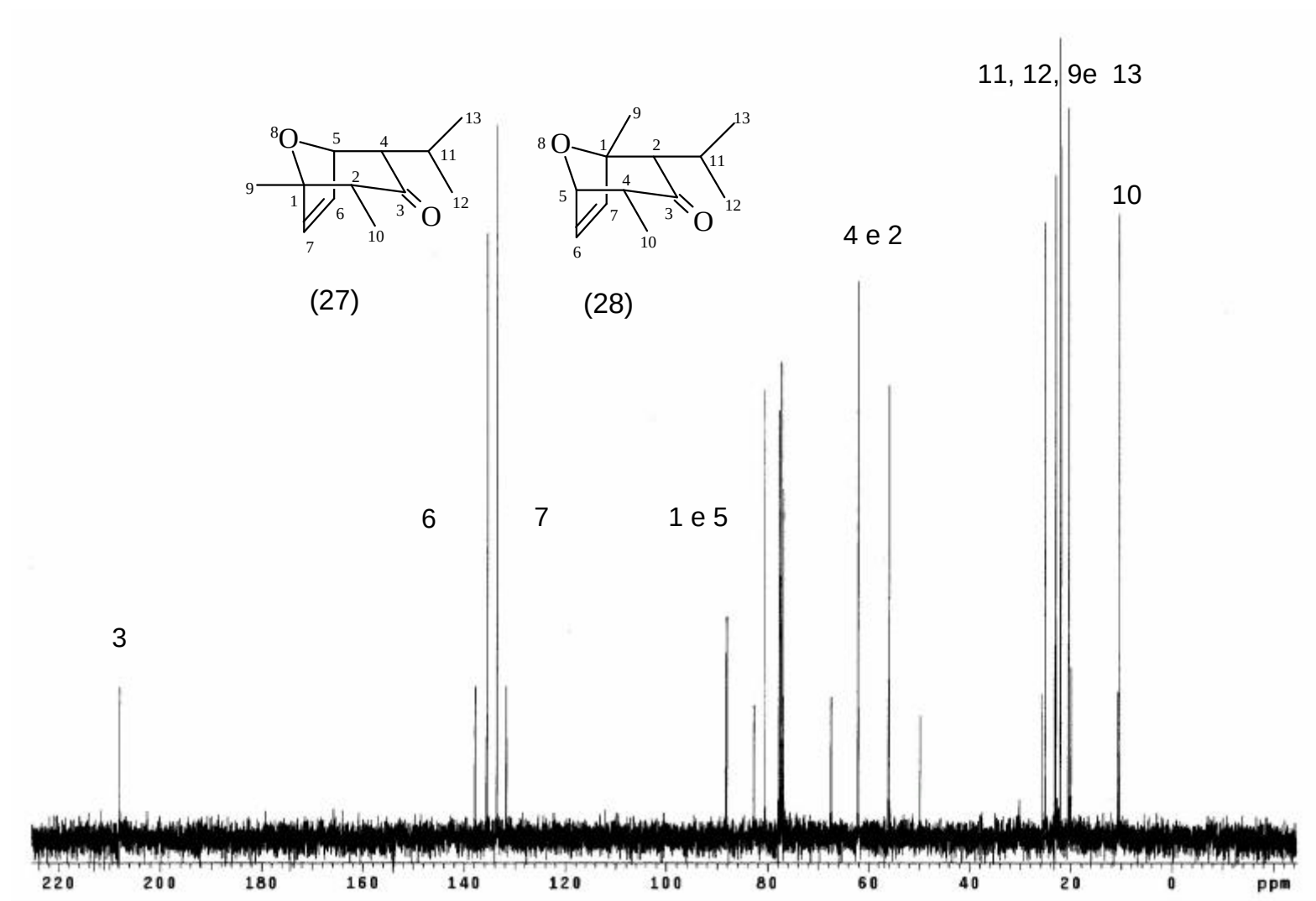


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C dos compostos 27 e 28

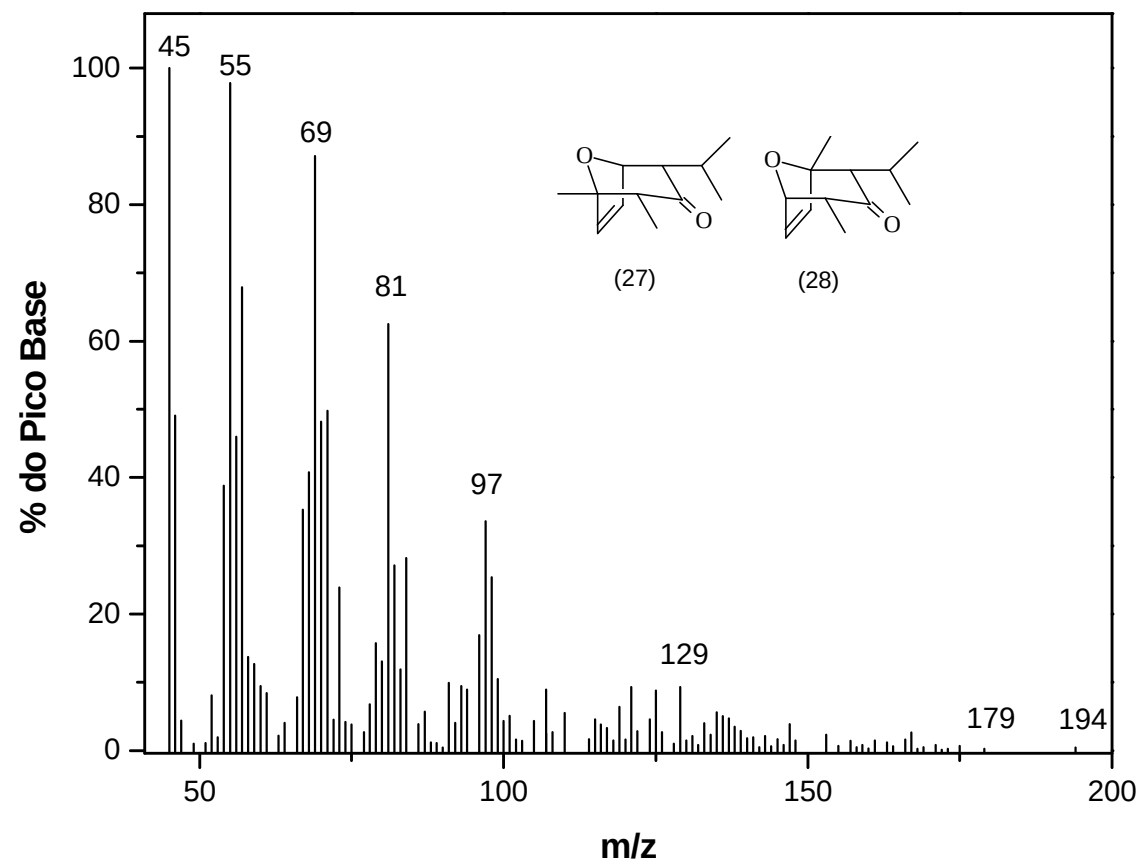


Figura 46. Espectro de massas dos compostos 27 e 28

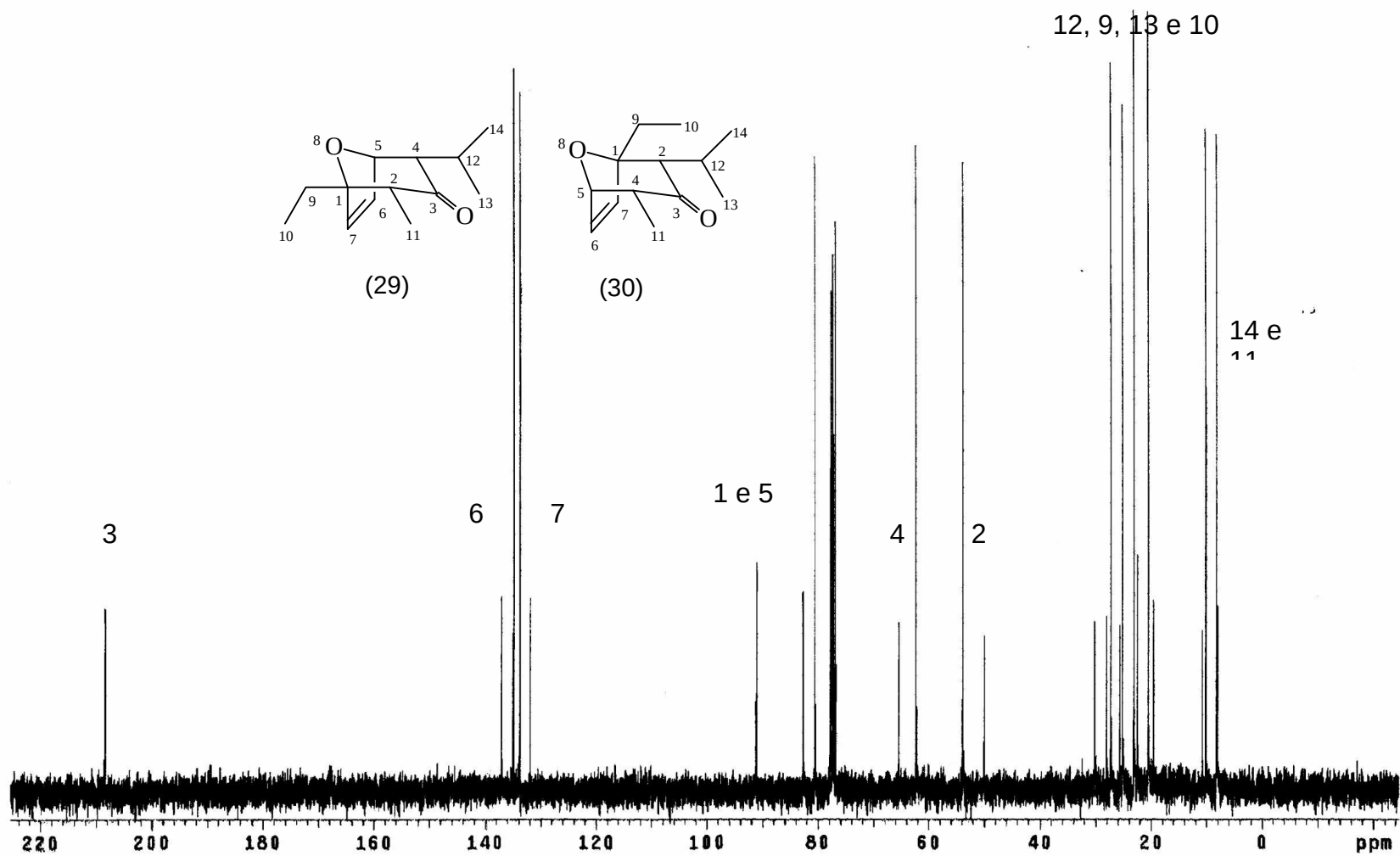


Figura 47. Espectro de RMN de ^{13}C dos compostos 29 e 30

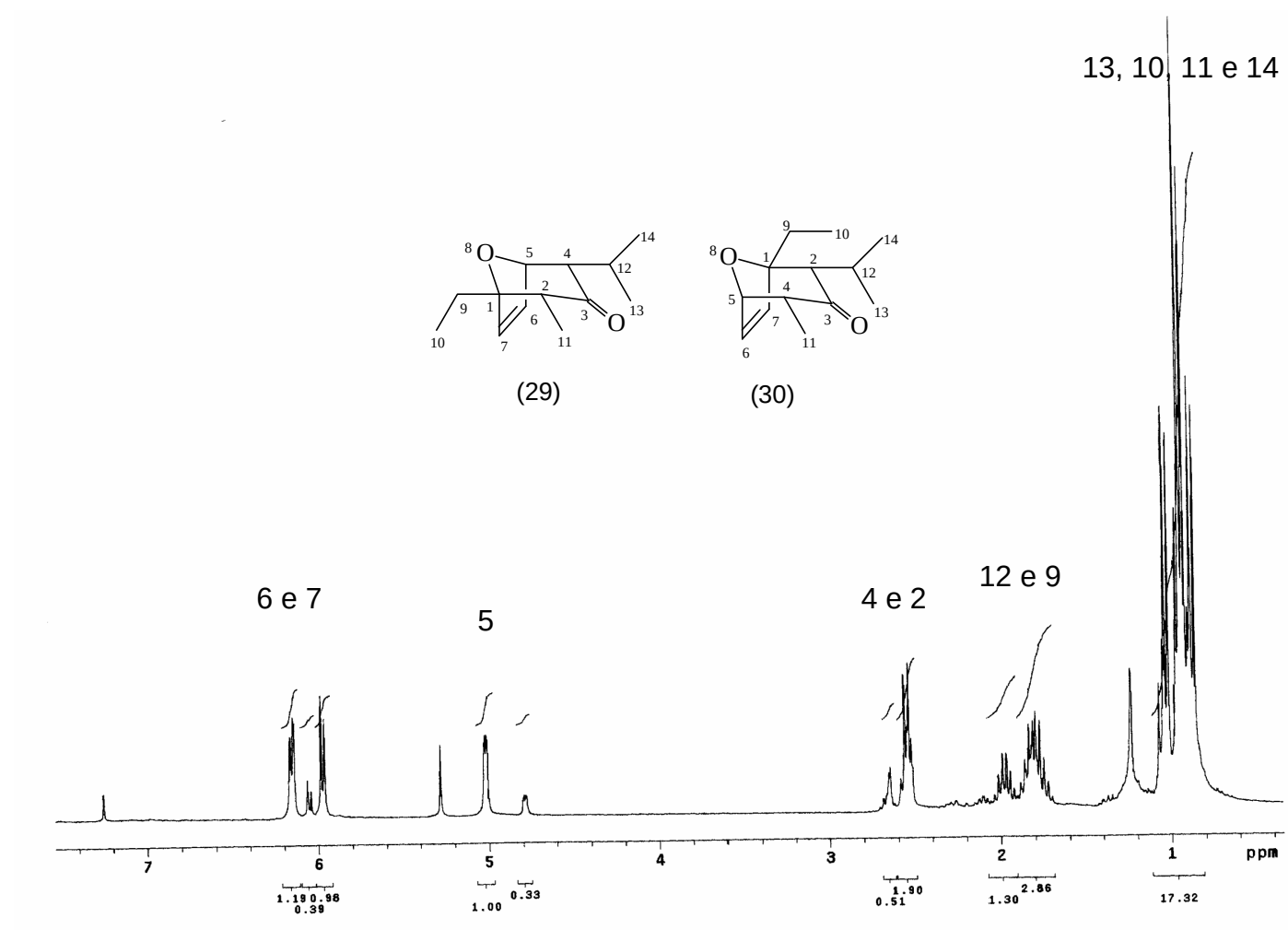


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H dos compostos 29 e 30

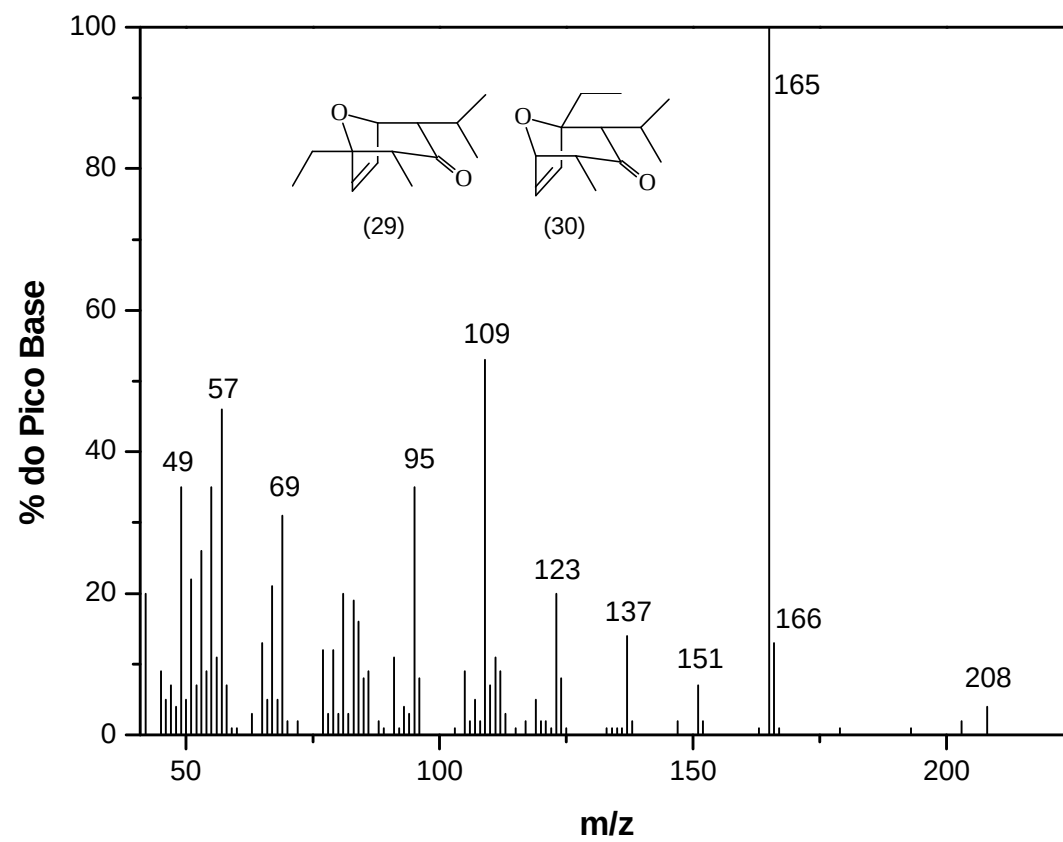


Figura 49. Espectro de massas dos isômeros 29 e 30

Reações de modificação estrutural nos cicloadutos

Muitas substâncias consideradas tóxicas ou com atividade biológica têm seu efeito devido à presença de sistemas fortemente eletrofílicos ou nucleofílicos. O ataque dessas moléculas a posições específicas de proteínas ou enzimas leva a alterar suas estruturas e acabar com suas atividades. Um desses sistemas muito comuns em produtos naturais é o grupo carbonila α,β -insaturada. Esse sistema eletrofílico pode sofrer adições de MICHAEL com grupos doadores de elétrons tais como o enxofre na porção estrutural sulfidril que é muito abundante em proteínas (MACIAS *et al.*, 1992). Portanto, seguindo a metodologia descrita por MANCUSO *et al.* (1978), foi preparado o aldeído α,β -insaturado (32), a partir da oxidação do álcool (23) (Figura 50).

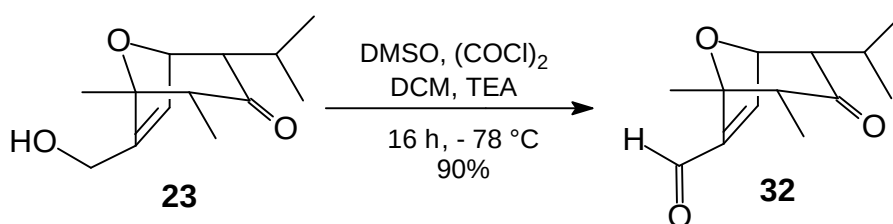


Figura 50. Obtenção do 7-formil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (32)

O único produto isolado obtido com 90% de rendimento após recristalização (KEESE *et al.*, 1988), foi o aldeído 32, que apresentou no espectro no IV (Figura 51) uma banda referente ao estiramento da carbonila de aldeído conjugado em 1686 cm⁻¹, e um duplete característico de aldeído em 2872 e 2827 cm⁻¹.

O aldeído 32 teve sua estrutura confirmada pela equivalência de grande parte dos sinais mostrados nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C das moléculas 23 e 24. Diferenciando-se pelo simples deslocamento químico em $\delta = 9,73$ no espectro de RMN de ¹H (Figura 52), referente ao H-14 do grupo formil. No espectro de RMN de ¹³C (Figura 53) diferenciou-se pelo sinal em $\delta = 186,5$ referente ao C-14 do grupo formil. A confirmação da fórmula molecular C₁₃H₁₈O₃ deu-se através da visualização do pico do íon molecular no espectro de massas do composto 32 em $m/z = 222$ (Figura 54), além de outros fragmentos estáveis esperados como visto na proposta de fragmentação (Figura 55).

A eficiente utilização do DMSO como oxidante de álcoois requer: a ativação do DMSO por um reagente eletrofílico; fácil ataque do álcool no átomo de enxofre eletropositivo do intermediário (I), com a liberação do grupo abandonador para formar um sal de dimetilalcóxissulfônio (II); e a reação do sal formado (II) com uma base (TEA) para formar sulfeto de dimetila e o produto carbonílico (Figura 56) (OMURA e SWERN, 1978).

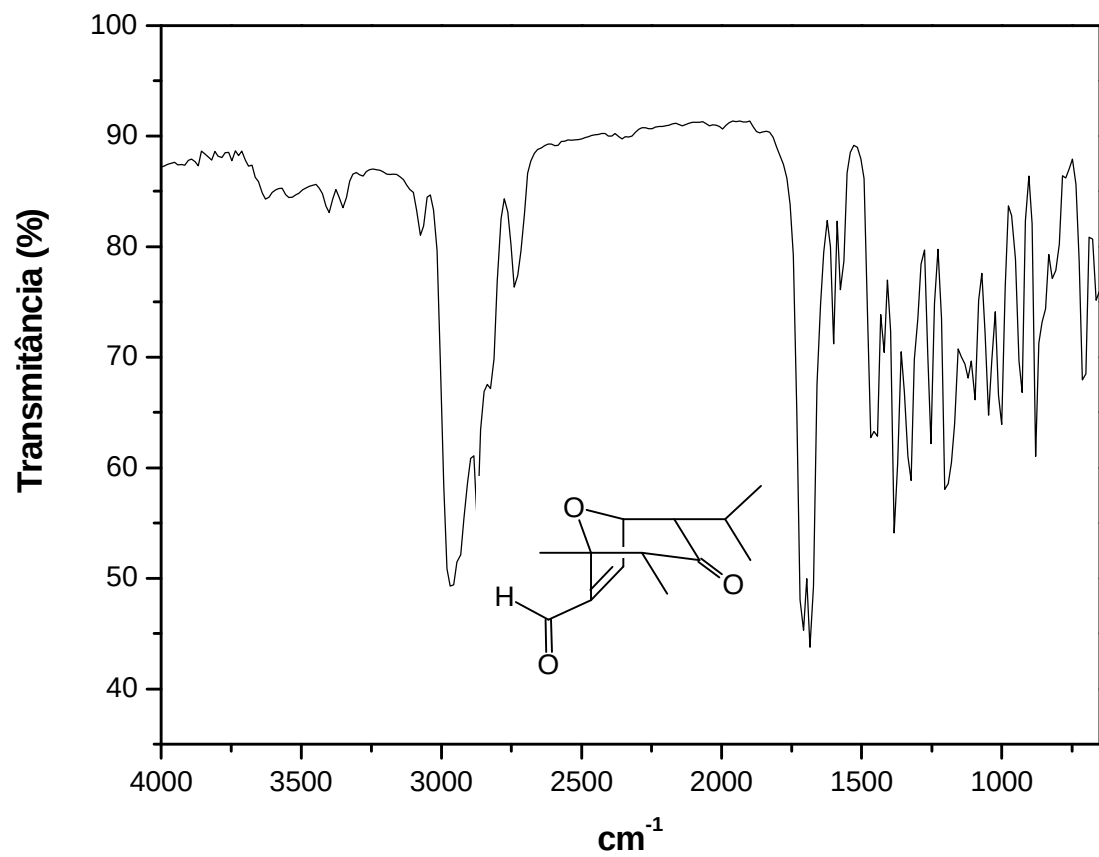


Figura 51. Espectro no IV (KBr) do composto 32

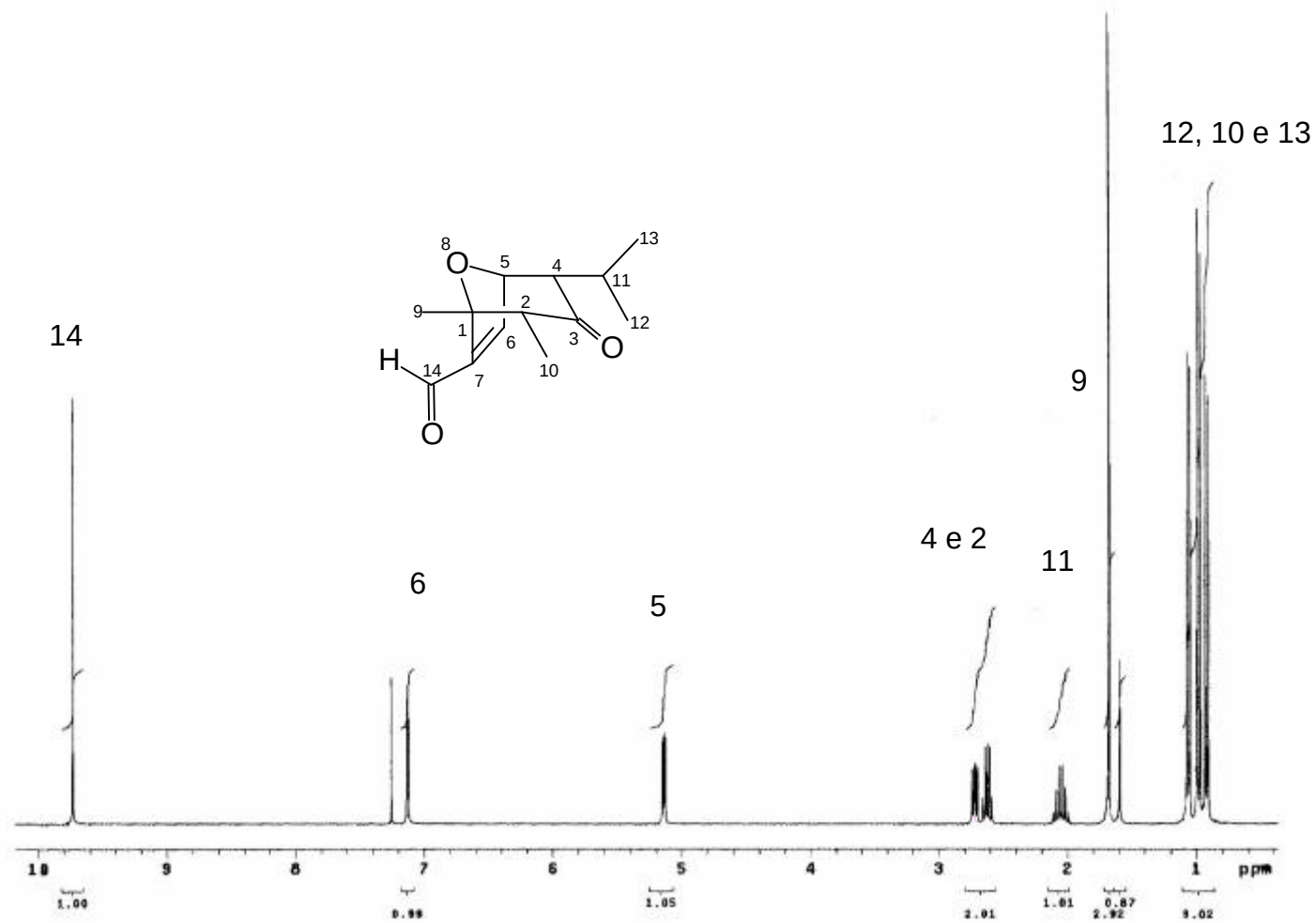


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H do composto 32

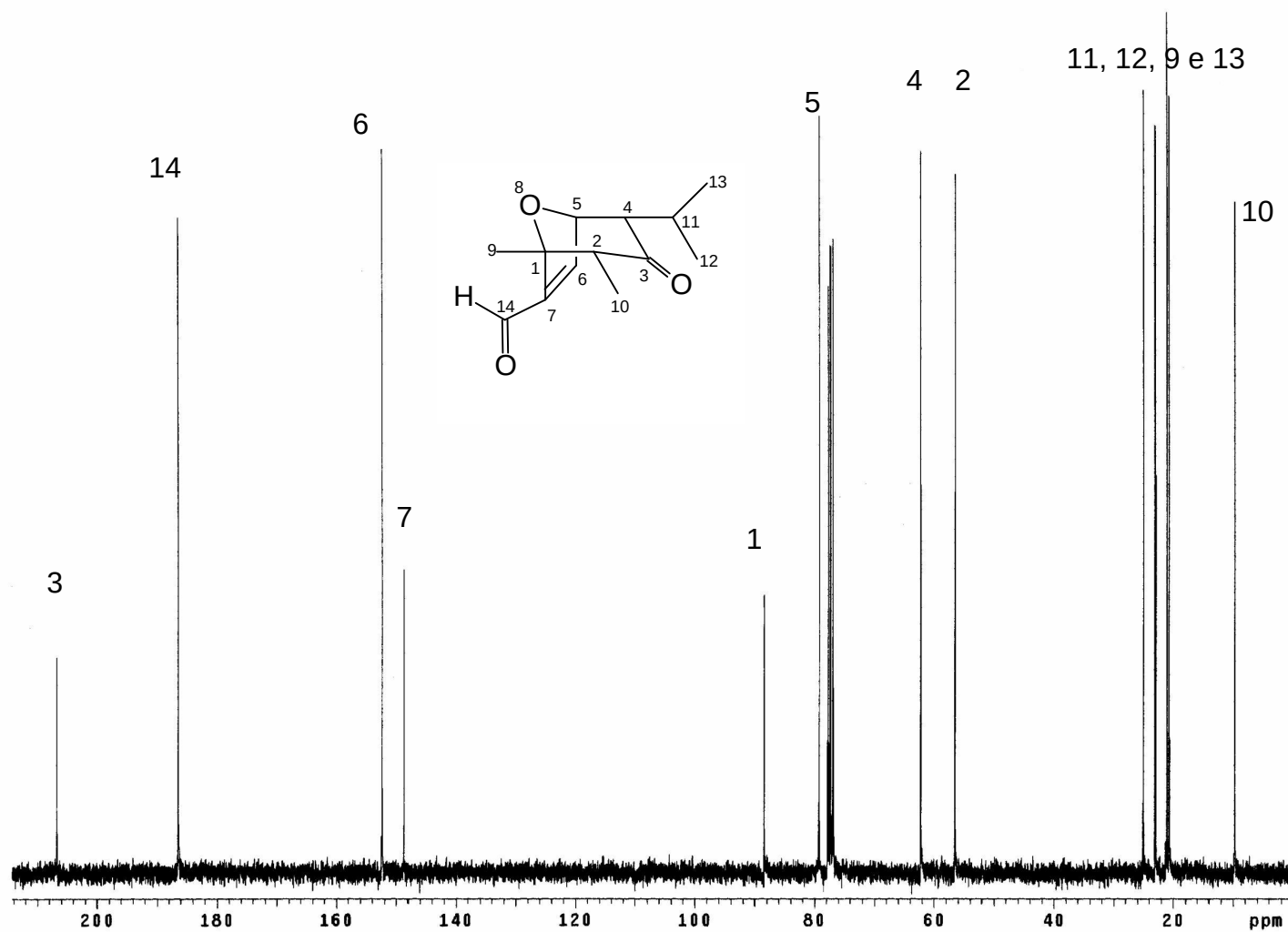


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 32

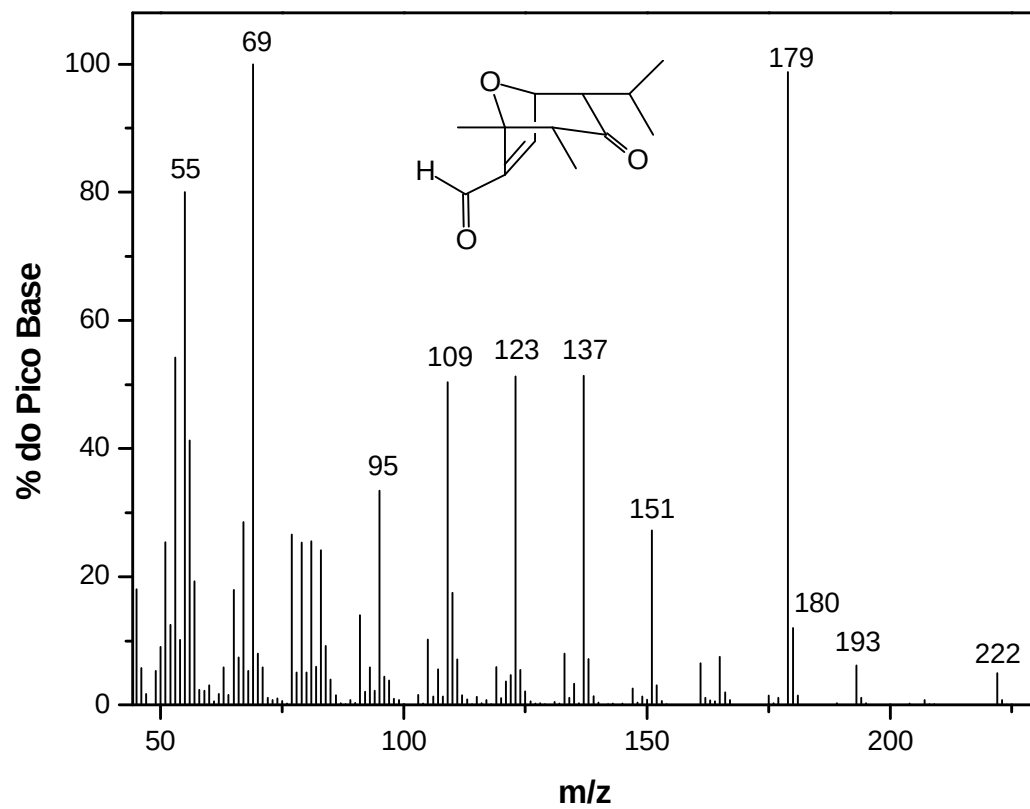


Figura 54. Espectro de massas do composto 32

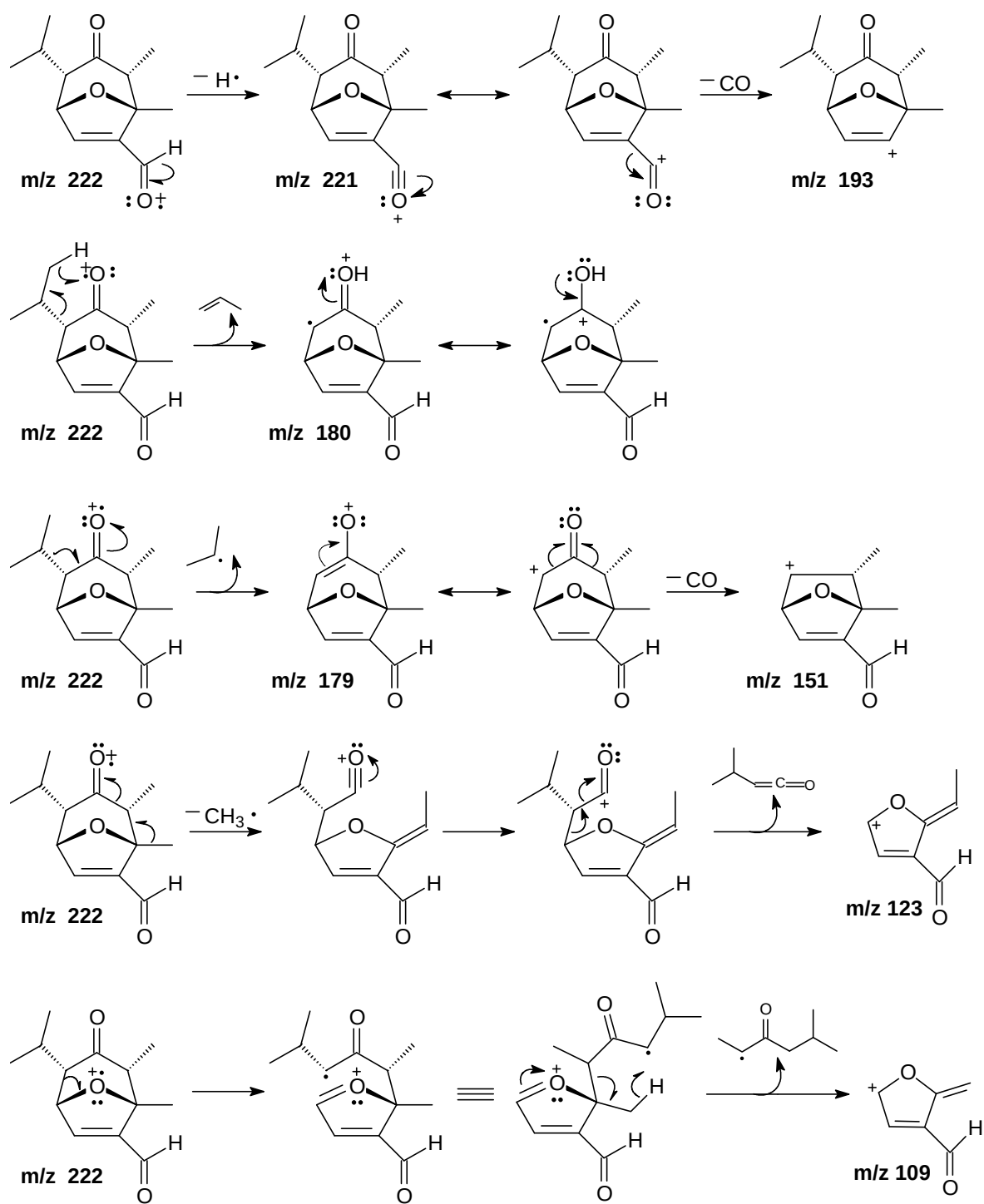


Figura 55. Proposta mecanística de fragmentação do composto 32

O cloreto de oxalila é um dos ativadores do DMSO mais utilizados nas reações de oxidação. A reação é feita à baixa temperatura para minimizar a formação de outros produtos. Após a reação do DMSO ativado com o álcool é feita a adição da amina terciária (TEA) que age como base e leva ao produto carbonílico. Uma das reações laterais que pode ocorrer é a cloração nucleofílica. Isto acontece principalmente com álcoois alílicos ou benzílicos na ausência de base (TIDWELL, 1990). Neste trabalho foi observada, através de CCD, a formação de outro produto, porém em muito pouca quantidade, não tendo sido isolado.

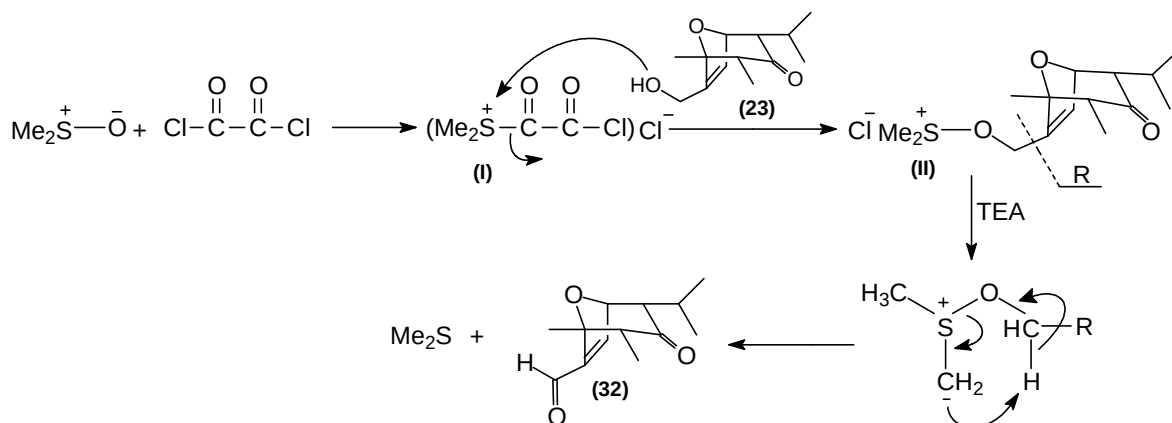


Figura 56. Oxidação de Swern

TURNER *et al.* (1978), baseados em ensaios biológicos feitos com análogos das helmintosporinas, propõem que uma ligação dupla não favorece a atividade biológica, mas que um grupo alquil na posição 1 na ponte das helmintosporinas leva à maior atividade. Com o intuito de confirmar a proposta de TURNER *et al.* (1978), preparou-se o cicloaduto 33 através da hidrogenação catalítica da ligação dupla do composto 23 utilizando-se como catalisador 10%-Pd/C (SMITH e MARCH, 2001) (Figura 57).

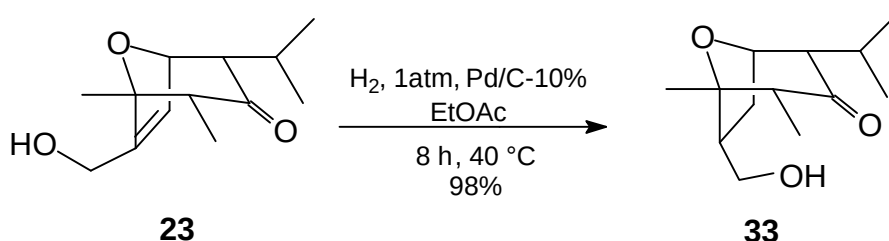


Figura 57. Formação do 7-hidroximetil-4á-isopropil-1,2á-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (33)

A hidrogenação ocorreu com alto rendimento, como esperado, e o composto 33 teve sua estrutura confirmada pelo espectro de RMN de ^1H (Figura 60) onde se observa o sinal mais desblindado em $\delta = 4,68 - 4,64$ referente ao H-5. Dois dupletos duplos aparecem em $\delta = 3,66$ e $\delta = 3,57$ referentes aos hidrogênios do CH_2 ligado a hidroxila. A multiplicidade do H-2 permaneceu a mesma dos compostos anteriormente discutidos, um quarteto com $J_{2,10} = 7,4$ Hz, assim como ocorreu para

o H-4 que se manteve como um duplete duplo em $\delta = 2,45$. Os hidrogênios metilênicos do C-6 apresentaram-se como um multipeto em $\delta = 2,33-2,17$. O hidrogênio metínico do isopropil, que nos compostos anteriores apresentou-se como um octeto, desta vez encontra-se como um multipeto com deslocamento químico em $\delta = 2,00-1,88$. Os demais sinais confirmam a estrutura do composto.

Sua fórmula molecular $C_{13}H_{22}O_3$ foi confirmada pelo espectro de massas que apresentou o pico do íon molecular em $m/z = 226$ (Figura 61)

Para produzir compostos mais hidrofílicos, e também avaliar a relevância do grupo cetona para a atividade biológica da molécula, utilizou-se $NaBH_4$ para a redução do composto 23 (SMITH e MARCH, 2001). Após purificação da reação por coluna cromatográfica e recristalização, obteve-se como produto principal o cicloaduto 34 com 65% de rendimento (Figura 58).

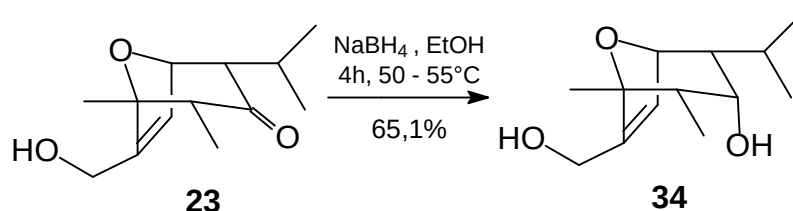


Figura 58. Reação de redução da carbonila do composto 23

A formação minoritária do isômero *exo* era esperada, porém mesmo tendo sido formado, não foi isolado por não ter sido possível a sua separação de outros subprodutos através de coluna cromatográfica.

A primeira indicação de o composto formado ser o produto *endo* foi o rendimento da reação (65%), provando ser este o produto principal. Isso porque o ataque à carbonila pela face inferior é mais impedido, ocorrendo preferencialmente, pela face superior, ficando a hidroxila na posição axial (Figura 59).

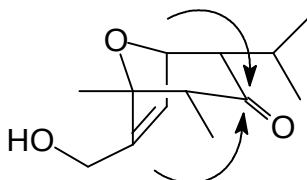


Figura 59. Possíveis posições de ataque à carbonila

Através do espectro no IV (Figura 63) pôde-se verificar que não havia mais a banda de estiramento da carbonila confirmando a sua redução.

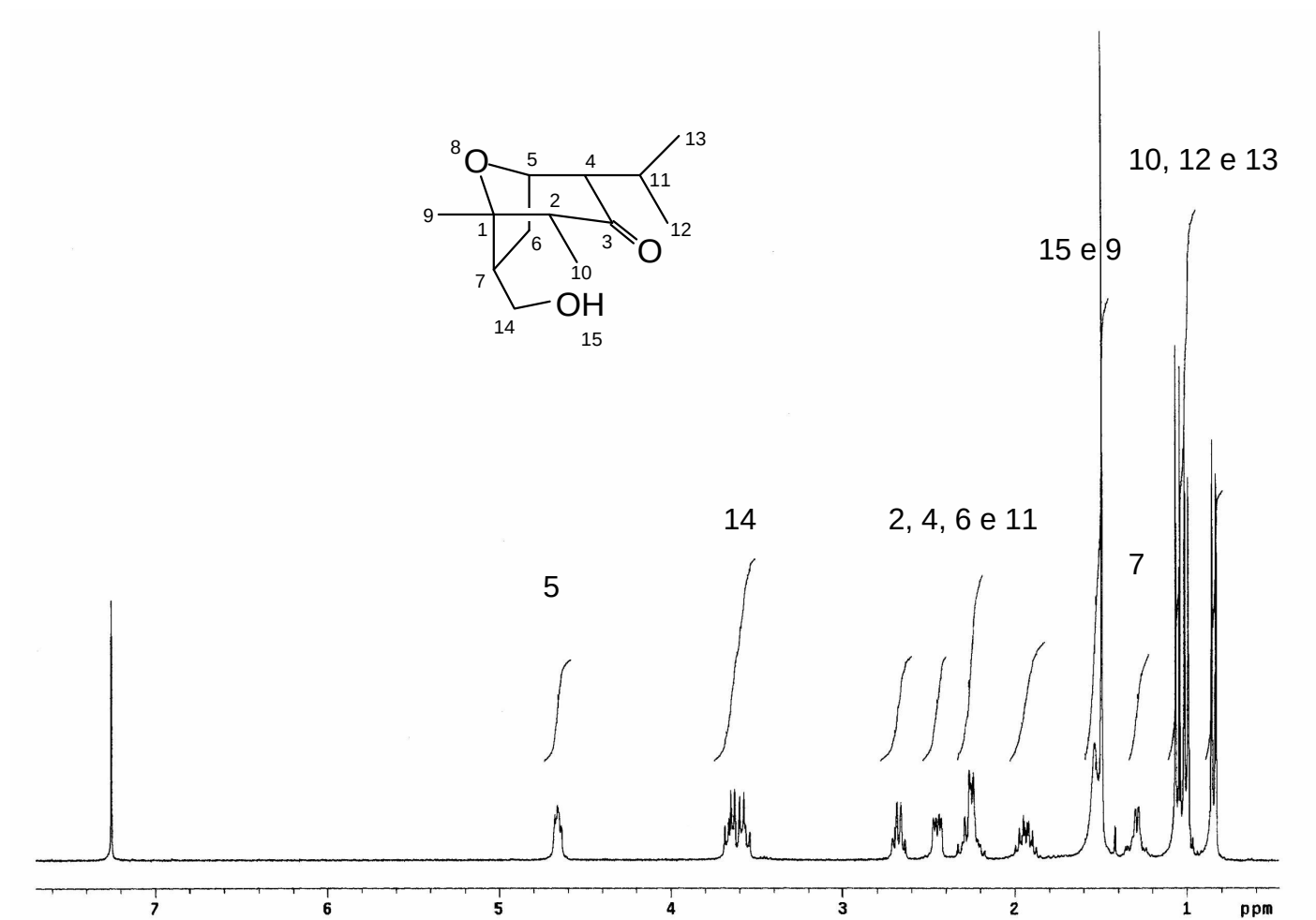


Figura 60. Espectro de RMN de ^1H do composto 33

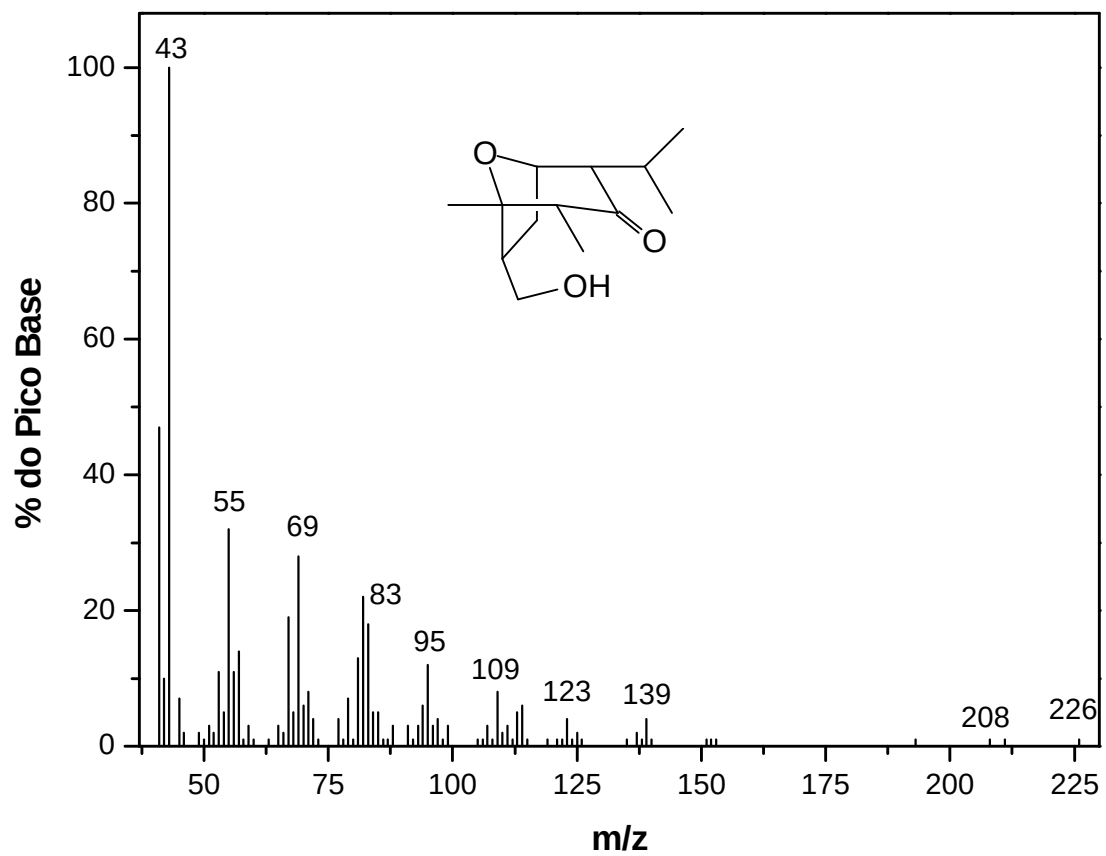


Figura 61. Espectro de massas do composto 33

Segundo WILLIAMS e FLEMING (1989), quando o ângulo de diedro entre hidrogênios vizinhos for de 90° , provavelmente não haverá acoplamento entre eles. O que ocorre no caso do produto *endo* (34) é que H-3 estando na posição equatorial, fica em um ângulo em torno de 30° e acopla com os hidrogênios 2 e 4, como pode ser confirmado pelas multiplicidades dos sinais destes hidrogênios. No espectro de RMN de ^1H (Figura 64) o H-2 apresenta-se como um quarteto duplo com constantes de acoplamento $J_{2,3} = 4,5 \text{ Hz}$ e $J_{2,10} = 7,5 \text{ Hz}$, já o H-4 encontra-se como um sinal superposto cuja multiplicidade não foi possível identificar. Outra evidência da estrutura do composto foi obtida ao se irradiar o tripleto duplo em $\delta = 3,87$ referente ao H-3, que levou ao aparecimento de um quarteto para o H-2. Além dos apresentados, outros sinais importantes que auxiliam na confirmação da estrutura são o simpleto em $\delta = 2,95$ e integral 2 referente aos hidrogênios das hidroxilas e os sinais dos hidrogênios metilênicos que se apresentaram como um duplete e um duplete duplo. O duplete duplo ocorre devido ao acoplamento de um dos hidrogênios metilênicos com o hidrogênio da hidroxila e o hidrogênio olefínico enquanto que o outro hidrogênio metilênico acoplou apenas com o hidrogênio da ligação dupla dando um duplete com constante de acoplamento $J_{6,14} = 1,2 \text{ Hz}$.

Seu espectro de massas apresentou o pico do íon molecular em $m/z = 226$, confirmando sua fórmula molecular (Figura 65).

Para a obtenção de oxabícclos com grupos funcionais éter, reagiu-se o álcool 23 utilizando-se a síntese de Williamson (SMITH e MARCH, 2001) (Figura 62).

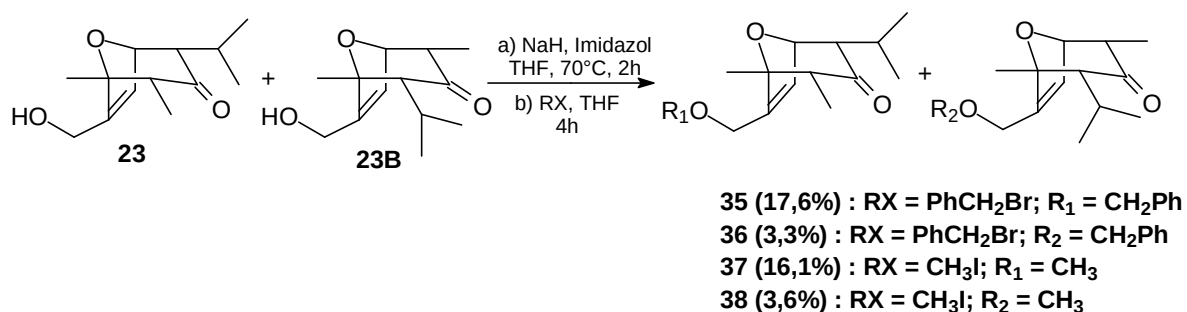


Figura 62. Formação dos éteres 35, 36, 37 e 38

De forma não esperada, ocorreu a formação de mais de um isômero do éter benzílico na reação de Williamson do álcool 23 com o brometo de benzila. Esta formação se deu devido à mistura reacional conter além do 7-hidroximetil-4á-isopropil-1,2-dimetil-8-oxabícclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (23) esperado, certo percentual do seu isômero 7-hidroximetil-2á-isopropil-1,4-dimetil-8-oxabícclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (23B) que não havia sido isolado.

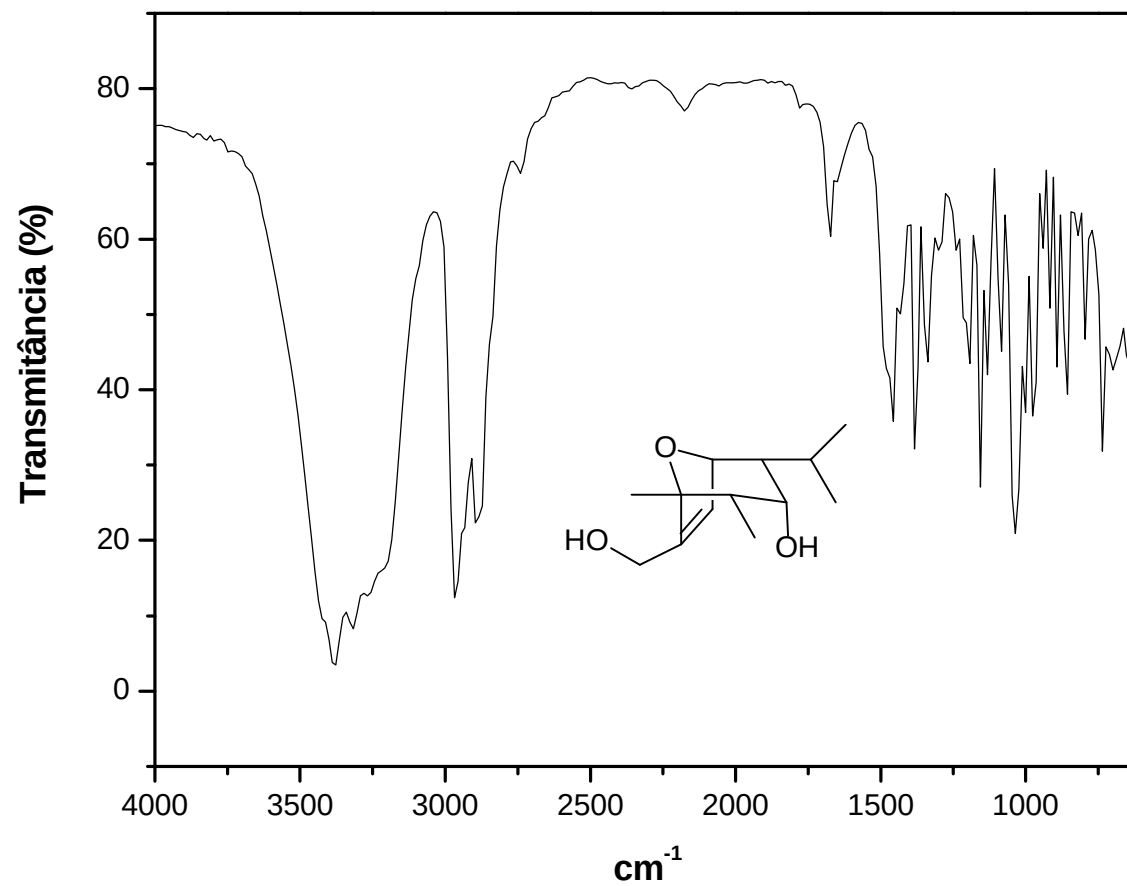


Figura 63. Espectro no IV (KBr) do composto 34

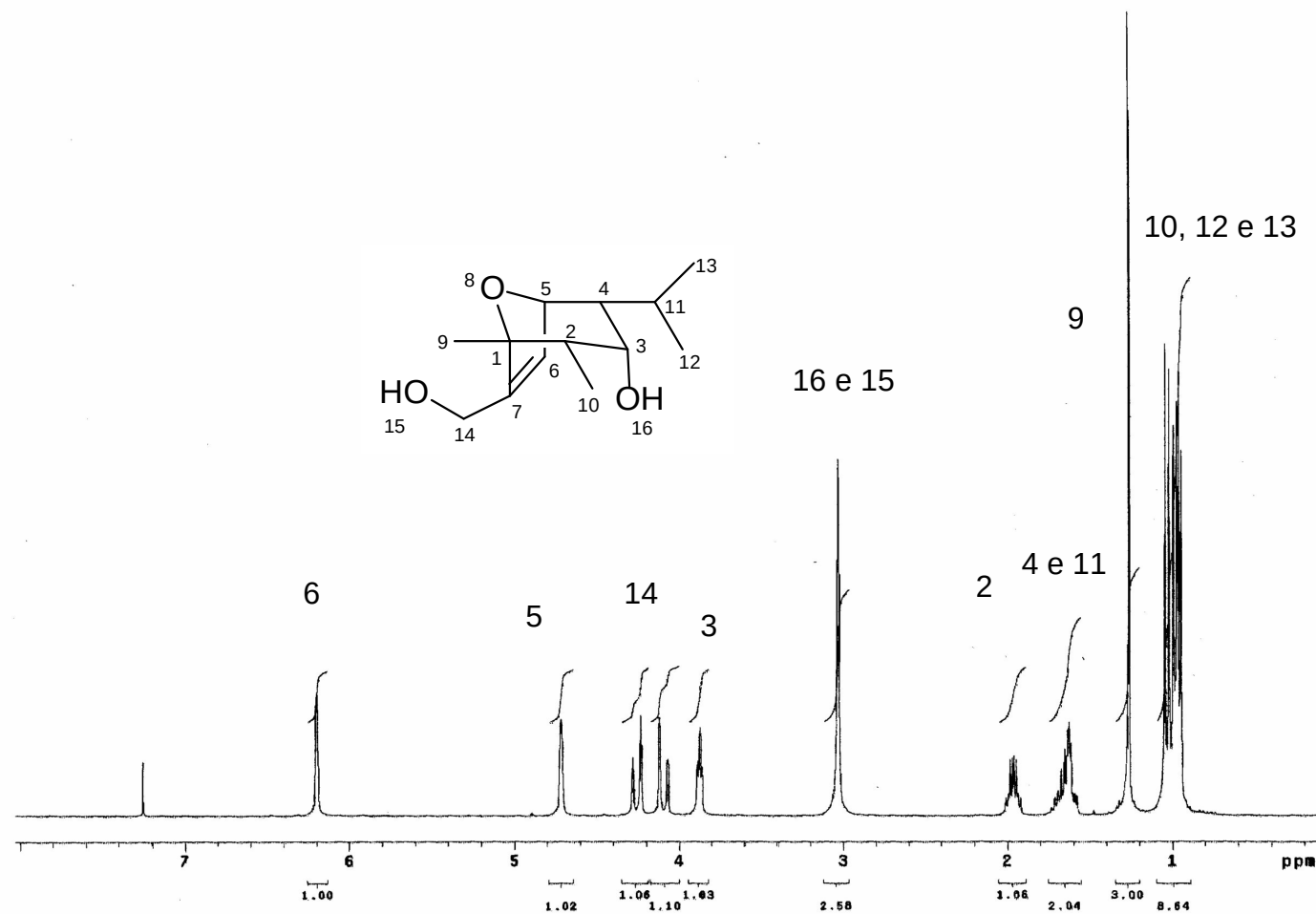


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H do composto 34

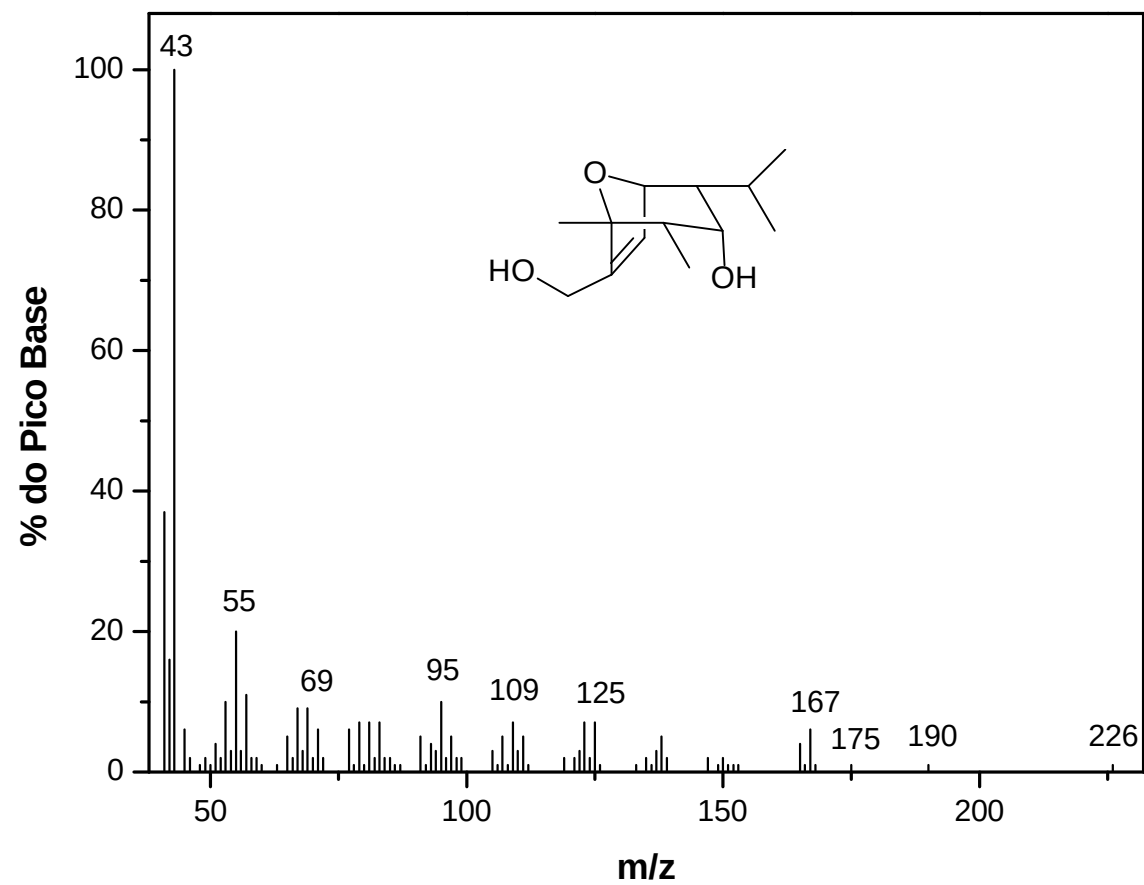


Figura 65. Espectro de massas do composto 34

Portanto, após purificação por coluna pôde-se isolar os compostos 35 e 36 que tiveram suas estruturas identificadas através da análise de seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e IV. No espectro de RMN de ^1H (Figura 67), percebe-se claramente a diferença de um composto para o outro ao se observar a multiplicidade do sinal do hidrogênio 4. Para o composto 35 (Figura 69), o hidrogênio 4 aparece como um duplete duplo enquanto no composto 36 o sinal referente a esse hidrogênio aparece como um duplete. Nos espectros de RMN de ^1H de ambos confirma-se a presença do anel aromático com os sinais desblindados com deslocamento químico acima de $\delta = 7$, característico de hidrogênios aromáticos. Para o composto 35, os carbonos do anel aparecem no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 68) em $\delta = 127,8$ (C-17 e C-21), $\delta = 127,9$ (C-18 e C-20), $\delta = 128,6$ (C-19) e $\delta = 129,5$ (C-16) enquanto os sinais dos carbonos metilênicos ligados ao oxigênio do éter aparecem em $\delta = 66,7$ (C-14), $\delta = 72,6$ (C-15). Os mesmo sinais do espectro de RMN de ^{13}C foram observados para o isômero 36 apenas com deslocamentos químicos um pouco diferentes (Figura 70).

Assim como ocorreu para o éter benzílico, houve a formação de mais de um isômero, quando se reagiu o iodeto de metila com o álcool 23 (Figura 62), também possivelmente pelo material de partida (23) conter certa quantidade do seu isômero (não isolado) levando a formação dos éteres metílicos 37 e 38. As mesmas diferenças anteriores foram observadas entre os espectros dos isômeros 37 e 38. No espectro de RMN de ^1H percebe-se claramente a diferença de um composto para o outro ao se observar a multiplicidade do sinal do hidrogênio 4. Para o composto 37 o hidrogênio 4 aparece como um duplete duplo enquanto no composto 38 o sinal referente a este hidrogênio aparece como um duplete (Figuras 71 e 72).

Os hidrogênios da metoxila de 37 aparecem no espectro de RMN de ^1H como um simpleto com deslocamento químico em $\delta = 3,29$. Para o seu isômero (38) este sinal aparece em $\delta = 3,30$.

A síntese de Williamson (SMITH e MARCH, 2001) consiste em uma reação de substituição nucleofílica do tipo $\text{A}_\text{N}\text{D}_\text{N}$ entre um nucleófilo (alcóxido) e um haleto da alquila (nucleófilo). A formação do alcóxido ocorre através da reação da base forte NaH, em presença de imidazol, em quantidade catalítica, formando um ânion que desprotona a hidroxila (Figura 66).

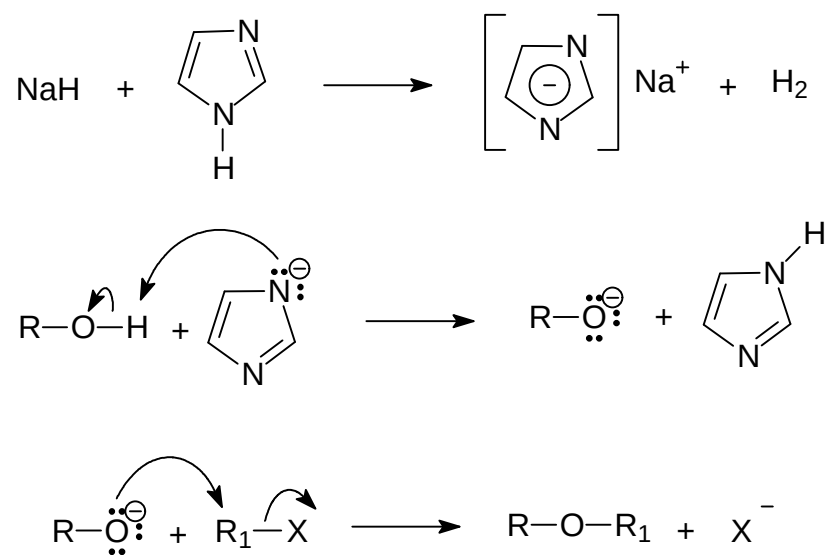


Figura 66. Mecanismo da formação dos éteres

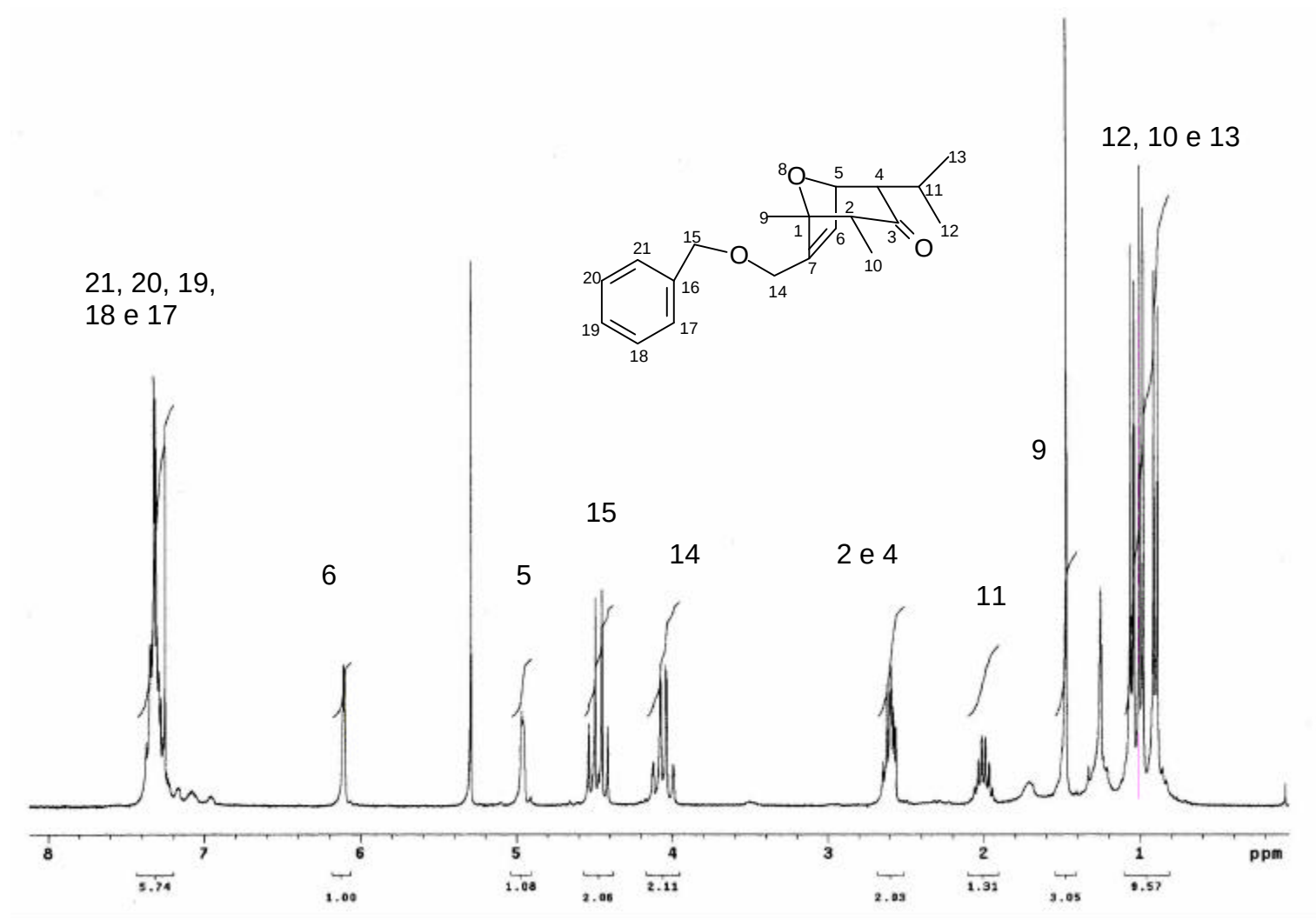


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H do composto 35

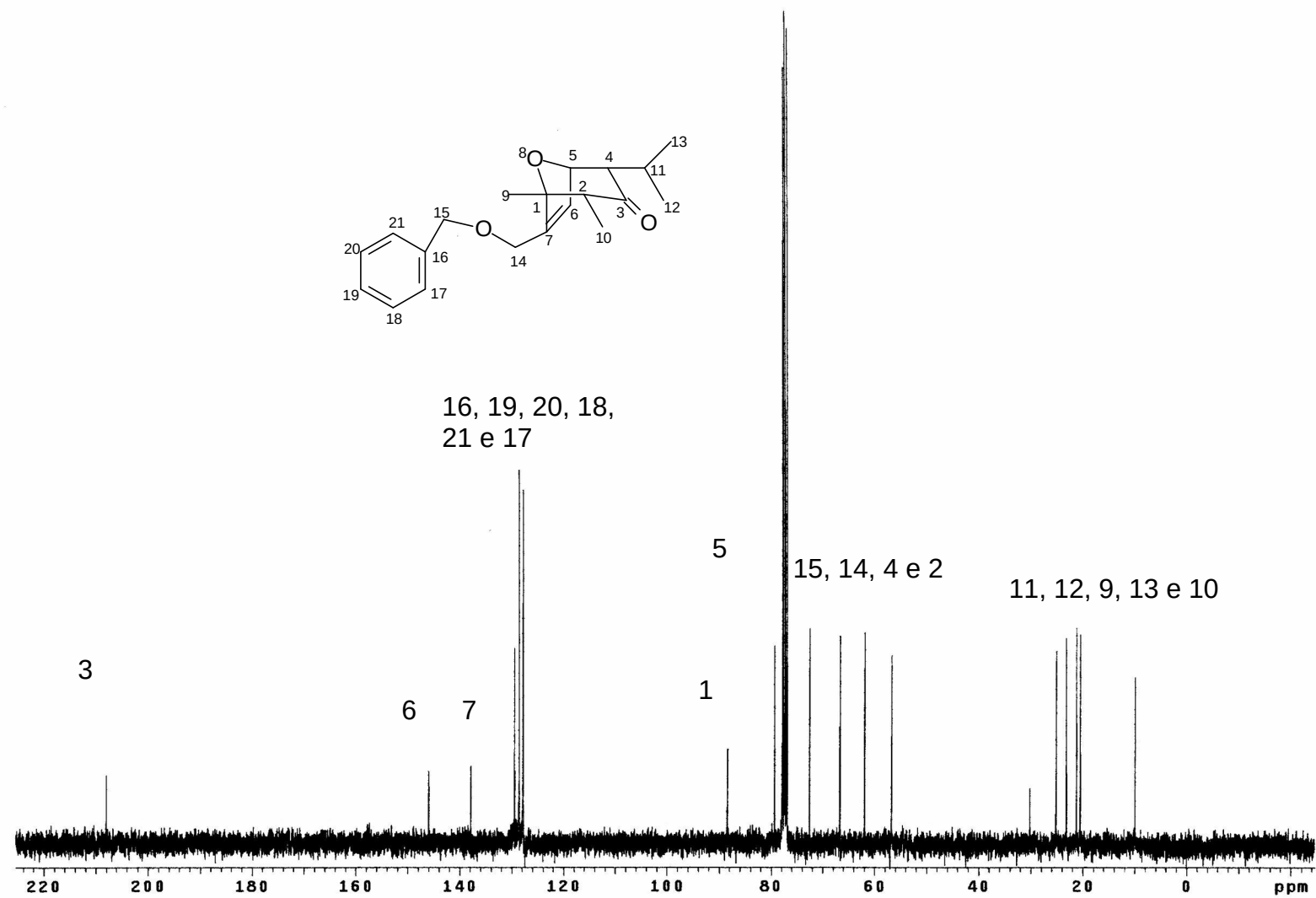


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 35

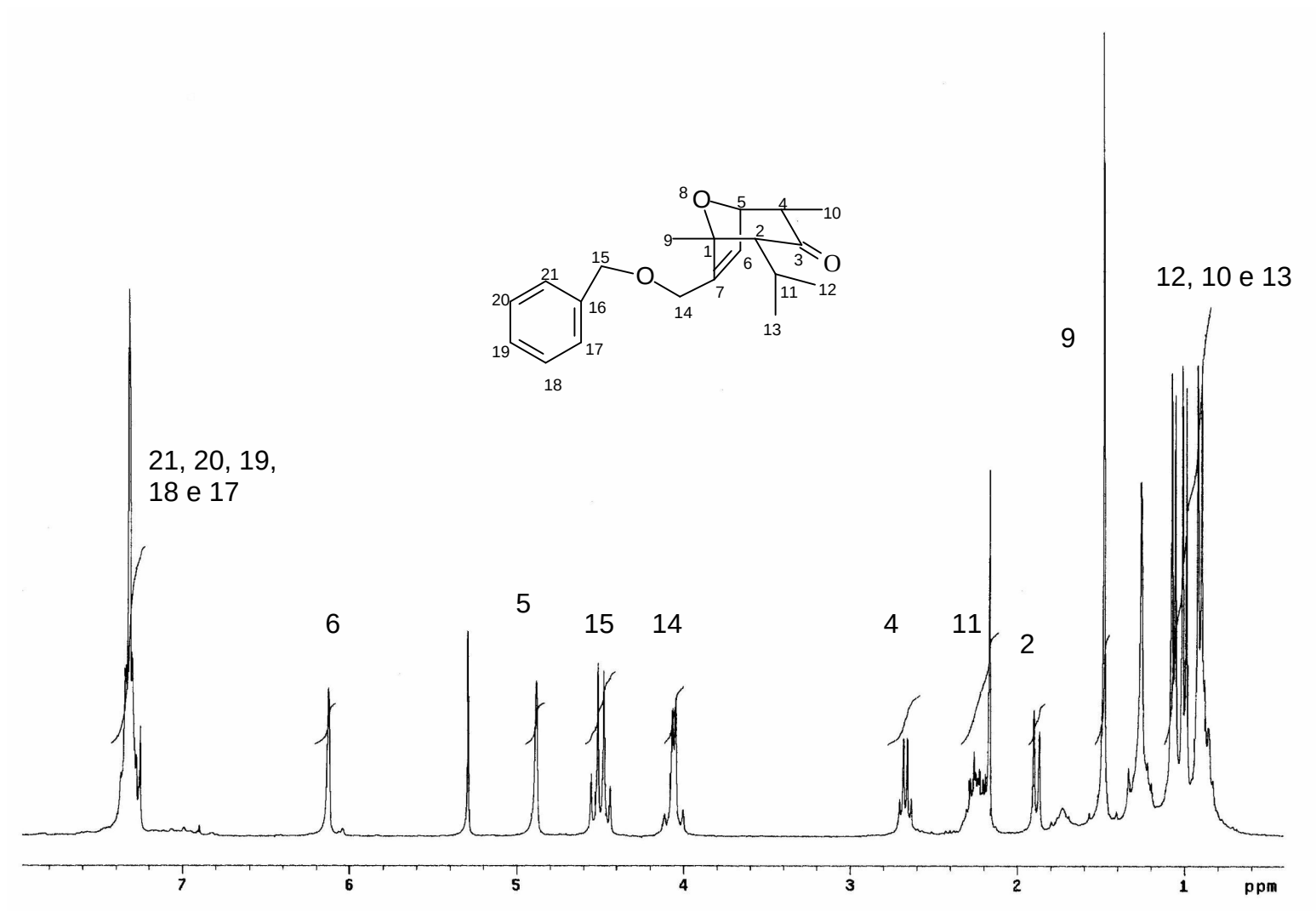


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H do composto 36

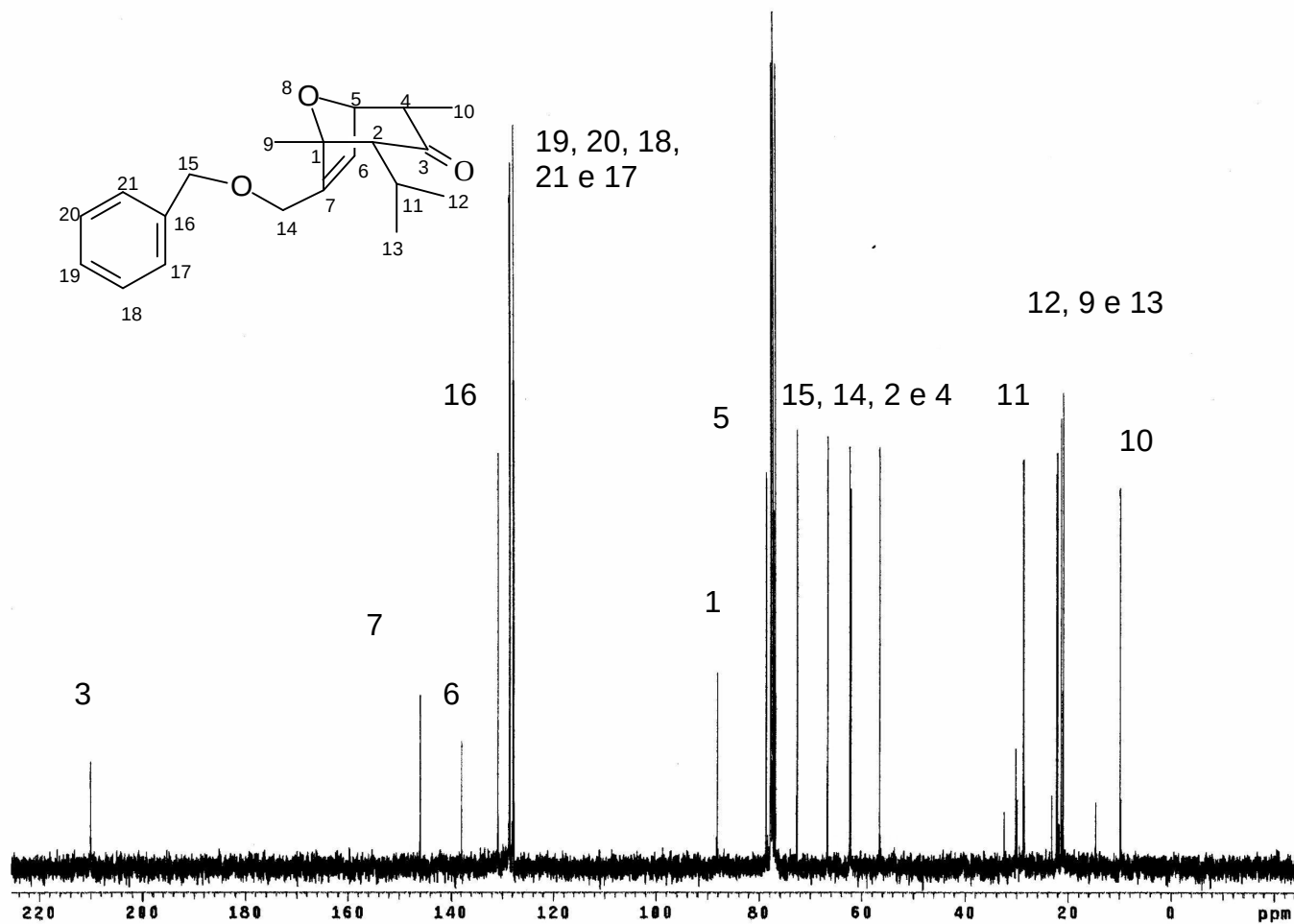


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 36

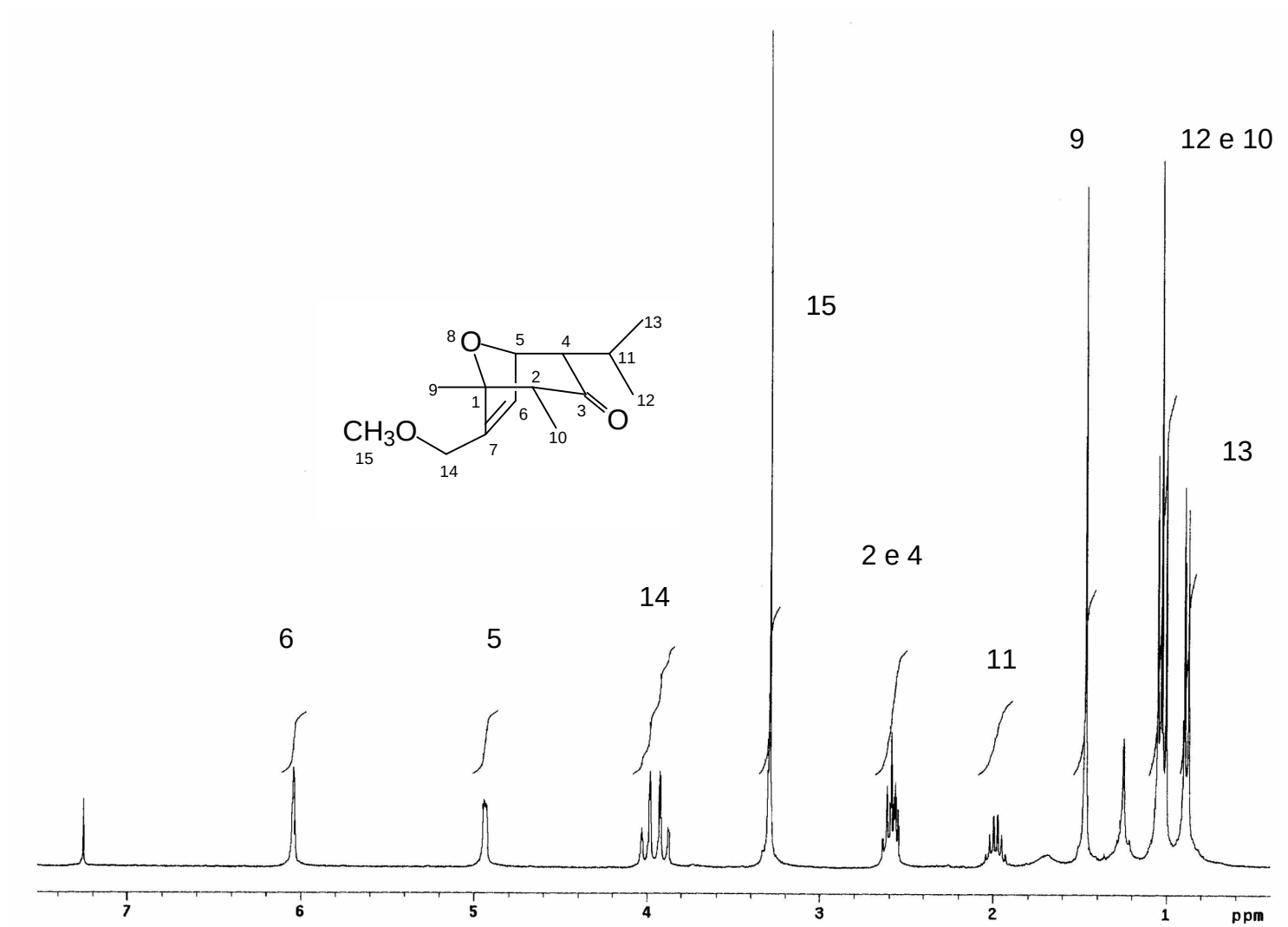


Figura 71. Espectro de RMN de ^1H do composto 37

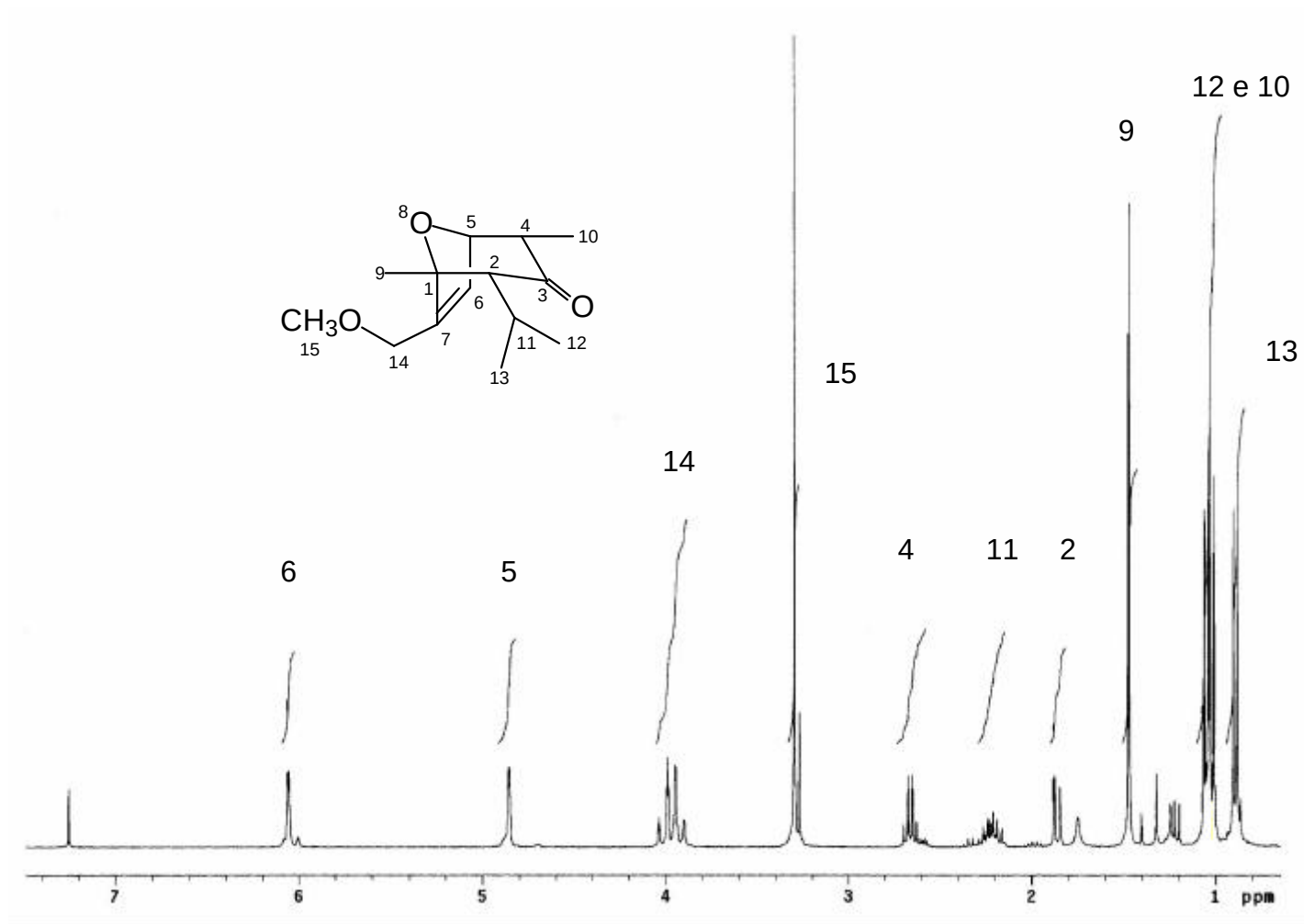


Figura 72. Espectro de RMN de ^1H do composto 38

4. RESUMO E CONCLUSÕES

A síntese de análogos dos produtos naturais helmintosporal e helmintosporol utilizando a reação de cicloadição [3+4], foi realizada em quatro etapas partindo do brometo de etila e isovaleraldeído. O preparo dos intermediários ocorreu com altos rendimentos, assim como o preparo dos derivados oxabíciclicos através das reações de redução e hidrogenação. Os rendimentos mais baixos foram das reações de cicloadição e das reações de formação de derivados dos oxabíciclicos com grupos éter, obtidos através da síntese de Willianson.

As cicloadições ocorreram com regiosseletividade devido a repulsão e o impedimento espacial entre os grupos substituintes das posições 2 e 5 dos furanos, e os grupos alquil nas posições á ao enolato (cátion oxalílico), principalmente o grupo isopropil. Além disso, observou-se que o rendimento das reações diminuía à medida que os grupos substituintes do furano eram maiores, e/ou apresentavam caráter retirador de elétrons. Conclui-se também que o impedimento espacial causado pela presença de grupos alquil nas posições 2 e 5 da molécula do furano somado ao efeito retirador de elétrons causado por outro substituinte na posição 3 impede a formação de cicloadutos.

Os únicos cicloadutos isolados, formados como produto principal das reações de cicloadição foram do tipo áá, originados do estado de transição compacto.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DOS ANÁLOGOS DOS PRODUTOS NATURAIS HELMINTOSPORAL E HELMINTOSPOROL

1. INTRODUÇÃO

Embora seja verdade que o uso de agrotóxicos tem tido efeitos deletérios em algumas cadeias alimentares, vale lembrar que boa parte dos danos ambientais desta natureza são devidos ao uso incorreto e irresponsável desses produtos, freqüentemente, em virtude da desinformação quanto a sua toxidez, tecnologia de aplicação, dose recomendada e persistência no ambiente. Na verdade, muitos problemas de intoxicação nos homens e nos animais e de poluição ambiental com esses produtos, poderiam ser minimizados, caso fossem oferecidos aos produtores boa assistência técnica. Isso permitiria o uso racional desses produtos e o aumento da produtividade, garantindo a saúde do homem e dos animais, além da qualidade ambiental.

Um grande problema associado ao uso contínuo de herbicidas é a ocorrência de plantas daninhas resistentes a eles (VARGAS, *et al.*, 1999). Como consequência, é necessário contínuo desenvolvimento de novos produtos com novos mecanismos de ação.

No mercado de herbicidas ocorre freqüente substituição de produtos mais velhos por novos, mais eficientes e com menor risco ambiental, todavia a descoberta de produtos que tenham novos mecanismos de ação tem sido rara nos últimos anos.

Praticamente todas as descobertas de potentes herbicidas tiveram seus esforços centrados na síntese de compostos orgânicos e avaliações preliminares de suas atividades biológicas. Quando interessantes atividades biológicas são encontradas, estudos correlacionando estrutura-atividade são realizados para maximizar as propriedades favoráveis da nova estrutura. Outra estratégia é o planejamento biorracional, que é o planejamento de um herbicida em função de seu alvo molecular, atuando como inibidor específico para processos metabólicos chave. Esta estratégia muito utilizada na síntese e planejamento de fármacos até então apresentou pouco sucesso na síntese de agroquímicos, no entanto, um exemplo de descoberta por esse processo, que justifica seu emprego é o herbicida de amplo espectro de ação contra folhas largas, metribuzin. Uma estratégia alternativa também muito utilizada é a síntese de análogos, que utiliza estruturas de princípios ativos já conhecidos como protótipos ou utiliza produtos naturais com atividade fitotóxica como modelos para a

síntese de novos herbicidas. Nesse caso, os maiores sucessos foram obtidos a partir de metabólitos secundários produzidos por microorganismos (INDERJIT *et al.*, 1995; COPPING, 1996).

Com base na estratégia de síntese de análogos, uma das técnicas mais utilizadas atualmente é a QSAR, que designa o ramo de conhecimento que lida com as relações entre a estrutura química e a atividade biológica (GAUDIO, 1996). As pesquisas na área de QSAR têm como principal objetivo a construção de modelos matemáticos que relacionem a estrutura química e a atividade biológica de uma série de compostos análogos, com o intuito de se obter um modelo de predição para a atividade biológica de compostos a serem sintetizados (MONTANARI *et al.*, 2002 e FERREIRA *et al.*, 2002).

As plantas têm mecanismos de defesa, dentre eles está a produção de aleloquímicos (produtos naturais biologicamente ativos). Os aleloquímicos podem ter participação ativa no manejo das plantas daninhas através do seu uso como fitotoxinas naturais ou sintéticas, reguladoras do crescimento de plantas. Fitotoxinas são definidas como sendo metabólitos secundários que são prejudiciais ao pleno desenvolvimento das plantas em baixas concentrações. Na maioria dos casos, as toxinas são compostos de baixa massa molecular pertencentes a várias classes de produtos naturais (TRINGALI, 2001). Em termos de aplicação, um dos mais importantes alvos da alelopatia é a busca por herbicidas alternativos. Essa busca tem nos ensaios biológicos componente fundamental para seu sucesso. Os bioensaios permitem uma avaliação do potencial de um composto via resposta induzida do alvo à aplicação. A maioria dos ensaios biológicos correlacionados a estudos fitoquímicos avaliam a bioatividade em termos de germinação e crescimento de plântulas. Estes parâmetros são aceitos como medidas indiretas de outros processos fisiológicos afetados pela interação química. O conceito de alelopatia inclui tanto a inibição como a estimulação, e, se utilizarmos apenas plantas daninhas como alvos estaremos considerando os aleloquímicos apenas como herbicidas. Além disso, as plantas daninhas são geneticamente mais heterogêneas do que as culturas cultivadas, e seu crescimento sob condições de laboratório pode não ser muito uniforme. Outro fator é a desuniformidade na germinação, devido a mecanismos de defesa da própria semente. Com isso prefere-se testar os compostos em culturas cultivadas por serem geneticamente mais homogêneas, germinarem mais uniformemente e devido à fácil disponibilidade (MACÍAS *et al.*, 2000).

Soluções aquosas com concentrações da ordem de 10^{-4} a 10^{-9} mol L⁻¹ podem ser obtidas no solo como resultado de exudações de raízes ou mesmo por decomposição de outros materiais orgânicos (MACIAS *et al.*, 1992). Por isso buscou-se uma concentração que se aproxima das condições naturais, mas não tão baixa que pudesse estimular o crescimento das plântulas (GODFREY, 1995), pois o interesse do trabalho é buscar compostos com atividade fitotóxica, logo, definiu-se a concentração de 10^{-3} mol L⁻¹, para a realização dos ensaios biológicos.

É importante também que sejam realizados ensaios com plantas de diferentes classes (monocotiledôneas e dicotiledôneas) com o intuito de avaliar o comportamento dos compostos em termos de seletividade.

Estes são testes preliminares que indicarão quais compostos devem ser testados em ensaios subsequentes para estudos em casa de vegetação e no campo.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Os bioensaios foram desenvolvidos visando identificar e caracterizar o potencial fitotóxico dos compostos sintetizados e, para tal, optou-se pelo ensaio que avalia o efeito dos compostos sobre o alongamento das radículas. Segundo REIGOSA e PEDROL (2002), este ensaio é mais sensível e expõe mais funções da planta quando comparado ao teste de germinação de sementes.

Os ensaios biológicos foram realizados no Laboratório de Herbicida na Planta do Departamento de Fitotecnia da UFV.

Para o preparo do substrato, a areia comum foi peneirada em malha de 2 mm, sendo, a seguir tratada com ácido muriático (solução comercial de HCl) diluído em água (60 mL L⁻¹). A areia permaneceu em contato com o ácido por setenta e duas horas, para eliminação das partículas orgânicas. Em seguida, a areia foi lavada em água corrente até a retirada do excesso de ácido e, posteriormente, tratada com hidróxido de sódio (P.A.) 0,1 mol L⁻¹. Após cinco minutos, as argilas já estavam dispersas, então a areia foi lavada novamente em água corrente para a retirada do excesso de NaOH, até se alcançar pH próximo a 6,5. As soluções utilizadas para se avaliar o potencial herbicida dos produtos obtidos foram constituídas de uma mistura contendo xileno (45 μ L), "Tween 40" (monopalmitato de polioxietilenosorbitano, 1 gota), pentan-3-ona (15 μ L) e o composto a ser testado na concentração final de 10⁻³ mol L⁻¹. Essa mistura teve o volume completado para 75 mL de água destilada (ANDREÃO, 1998).

O efeito da formulação foi avaliado pelo uso de uma solução controle (branco), contendo os componentes usados para o preparo das soluções, exceto o composto oxabícíclico.

Para a análise e comparação estatística dos dados, foi utilizado o teste Tukey (GOMES, 1973).

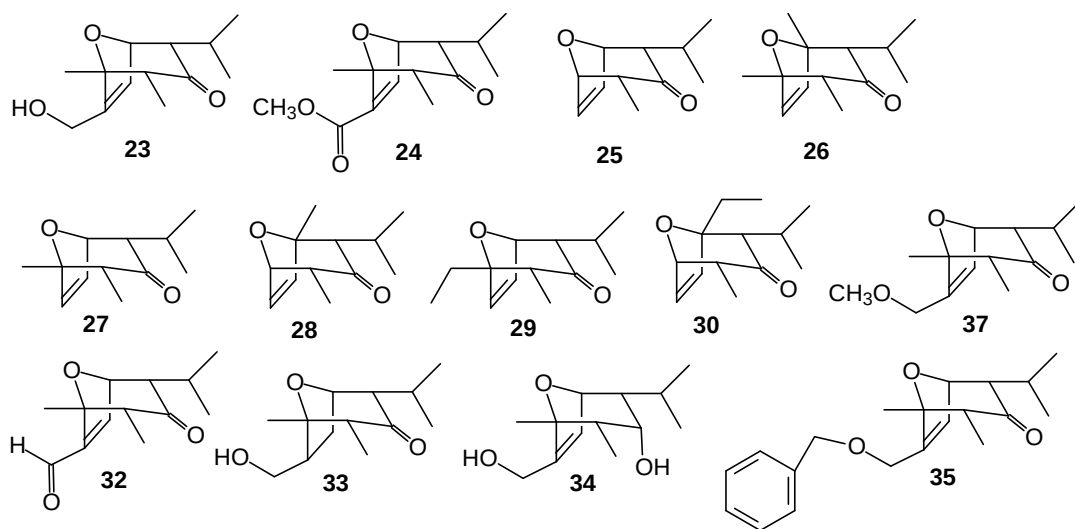


Figura 73. Compostos avaliados no ensaio biológico

2.1. Avaliação da atividade fitotóxica compostos 23-30, 32-35 e 37 sobre o desenvolvimento radicular do sorgo (*Sorghum bicolor*), cultivado em areia lavada

Para este ensaio, cada porção de 560 g de areia lavada foi uniformemente umedecida com 75 mL da solução à 10^{-3} mol L⁻¹ do composto a ser avaliado e distribuída em quatro placas de Petri. Cada placa recebeu oito sementes de sorgo pré-germinadas no seu terço superior. Estas foram pré-germinadas por dezoito horas à temperatura constante de 30 °C. As sementes foram dispostas em linha reta, com as radículas voltadas para baixo. As placas foram tampadas, e vedadas com uma fita adesiva, para evitar a volatilização do produto e a evaporação da água. Em seguida foram colocadas inclinadas a 75° em um germinador mantendo-se a temperatura deste a 30 °C. O experimento foi realizado em delineamento inteiramente casualizado com treze tratamentos (Tabela 1) e quatro repetições.

Passadas quarenta e oito horas foi feita a medição do comprimento das radículas. Os resultados foram expressos em porcentagem de inibição do sistema radicular, calculado em relação ao controle.

2.2. Avaliação da atividade fitotóxica compostos 23-30, 32-35 e 37 sobre o desenvolvimento radicular do pepino (*Cucumis sativus*), cultivado em areia lavada

Para este ensaio, utilizou-se a mesma metodologia do ensaio com sorgo, diferindo apenas no tempo em que as placas permaneceram no germinador (setenta e duas horas). Além disso, os resultados foram expressos em porcentagem de inibição do sistema radicular, calculado em relação à água.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com relação à atividade herbicida dos compostos 23 -30, 32-35 e 37 (Figura 73) sobre sorgo aplicados na concentração de 10^{-3} mol L⁻¹, verificou-se que, sem exceção, todos manifestaram potencial atividade herbicida sobre o sorgo, proporcionando inibição significativa do sistema radicular das plântulas.

Tabela 1. Efeito dos oxabicciclos sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de sorgo (*Sorghum bicolor*)

Tratamentos	Comprimento da radícula (cm)*	% de Inibição da radícula†
Branco	7,83 a	-
Água	6,33 b	-
23	6,10 b	22,09
34	5,45 bc	30,40
25	4,40 cd	43,81
33	4,37 cd	44,19
26	3,95 de	49,55
35	3,90 de	50,19
37	3,78 de	51,72
27+28	3,38 de	56,83
29+30	2,93 e	62,58
24	2,93 e	62,58
32	1,38 f	82,38
CV (%)	10,45	-

* Médias seguidas por pelo menos uma mesma letra, não diferem entre si, ao nível de 1% probabilidade, pelo teste Tukey.

† Calculado em relação ao branco

Além da eficácia dos compostos em relação à inibição do desenvolvimento das raízes do sorgo, verificou-se (Tabela 1) que o branco favoreceu o desenvolvimento das raízes em relação à água. Nesse caso o cálculo do percentual de inibição foi feito em relação ao branco. Dentre os compostos testados, o aldeído (32) foi o que causou maior inibição do crescimento da radícula do sorgo

(82,38%). Além disso, pode-se observar (Figura 74), que a parte aérea das plântulas tratadas com 32 também sofreram inibição, porém com menor intensidade.

Ao diminuir o grau de oxidação da molécula, passando de aldeído (32) para álcool (23) nota-se redução na ação fitotóxica do composto, passando para 22%. Mas ao aumentar o grau de oxidação da molécula, passando de aldeído (32) a éster (24), o percentual de inibição também diminui, porém com menor intensidade chegando a 62,58% de inibição. Ao compararmos as médias dos comprimentos das radículas das plântulas tratadas com os compostos 32 e 24, verificam-se diferenças significativas entre elas ao nível de 1% de probabilidade pelo teste TUKEY, sendo, portanto, o composto 32 mais eficiente que o composto 24 em termos de inibição. A característica estrutural comum às moléculas dos compostos mais ativos (32 e 24) que difere dos demais é a presença de carbonila conjugada à ligação dupla, o que sugere que este seja um requerimento estrutural para a fitotoxicidade provocada por essas moléculas.

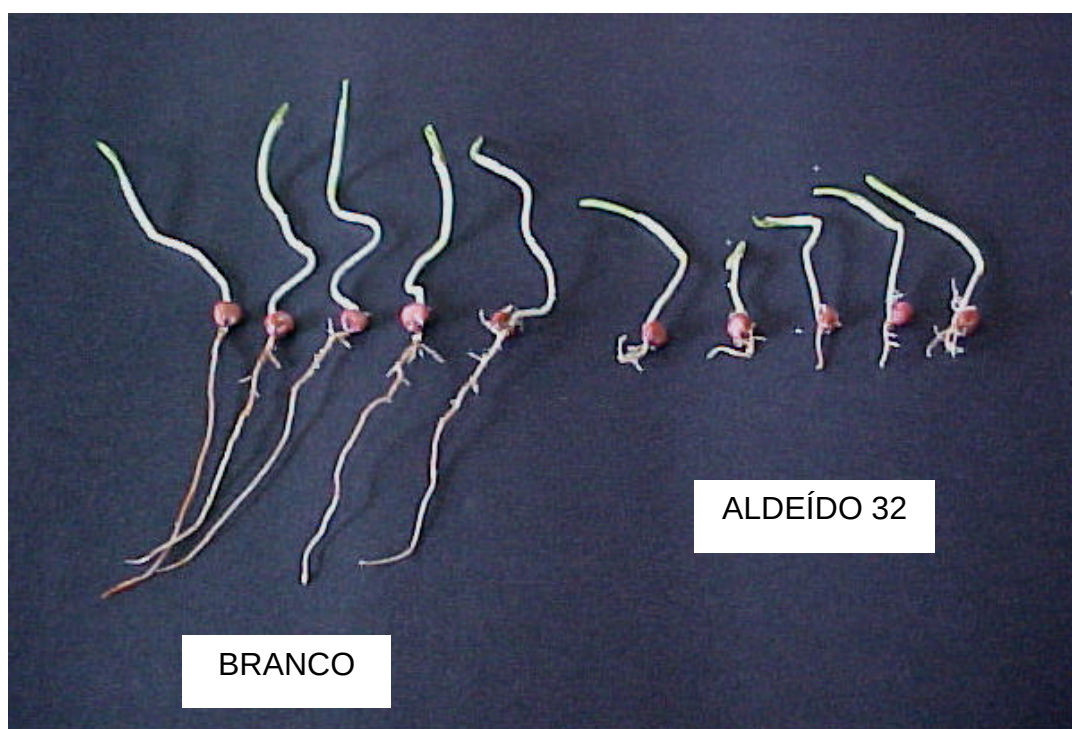


Figura 74. Efeito do aldeído 32 aplicado na dose 10^{-3} mol L⁻¹ sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de sorgo

Ao avaliar os dados da atividade dos outros análogos (Tabela 1) percebe-se que apenas a mistura dos isômeros 29 e 30 não diferiu estatisticamente em termos de inibição do composto 24. Já os compostos 27 e 28, 37, 35 e 26 proporcionaram menor inibição do sistema radicular do sorgo que os compostos anteriores (diferindo estatisticamente); todavia, entre estes não se observou diferença significativa ao nível de 1% de probabilidade pelo teste TUKEY.

Com base nestes resultados sugere-se que a atividade biológica dos éteres (35 e 37) não seja devido à porção estrutural adicionada ao esqueleto oxabíclico.

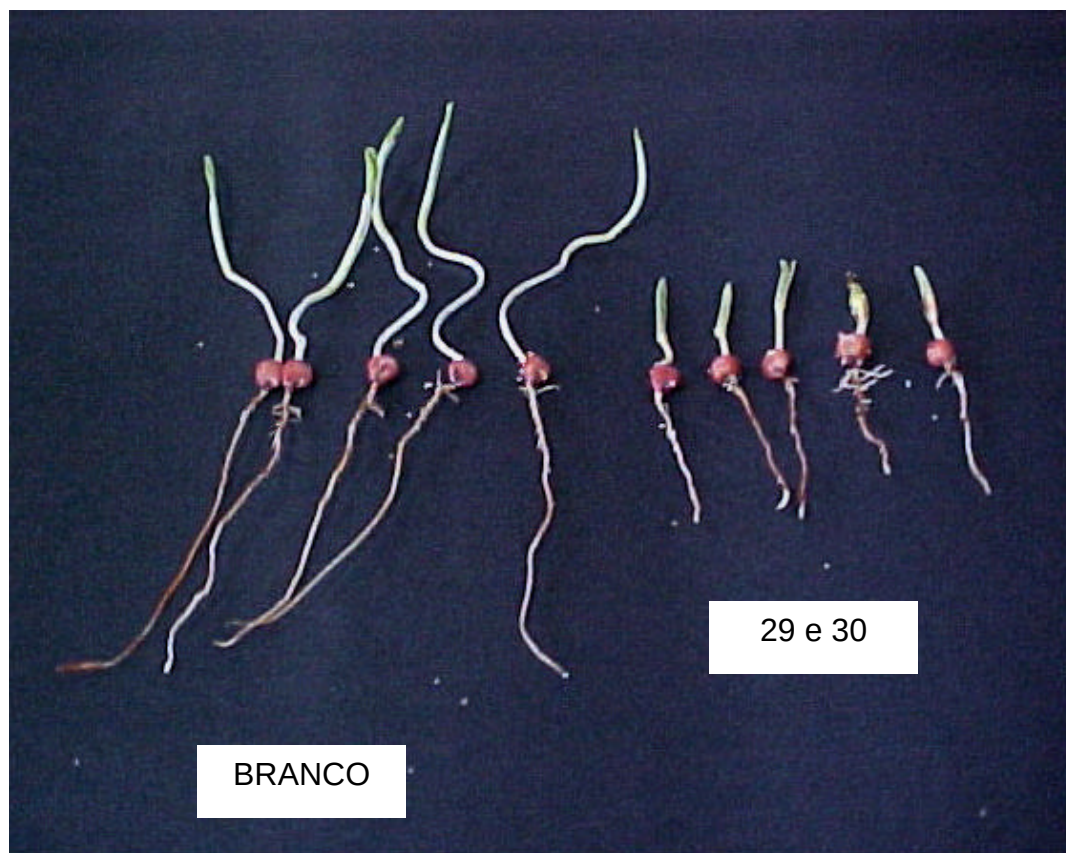


Figura 75. Efeito da mistura dos isômeros 29 e 30, aplicados na dose de 10^{-3} mol L⁻¹ sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de sorgo

Além disso, conclui-se também que um carbono a mais no substituinte ligado a um dos carbonos da ponte dos oxabíclicos 29 e 30 (etil) não altera a atividade biológica quando comparado com seus análogos 27, 28 e 26.

Percebe-se pela figura 75 que a mistura de isômeros 29 e 30 que possuem o grupo etil na posição, apresentou forte efeito não só na inibição das raízes como da parte aérea, assim como o éster 24 (Figura 76).

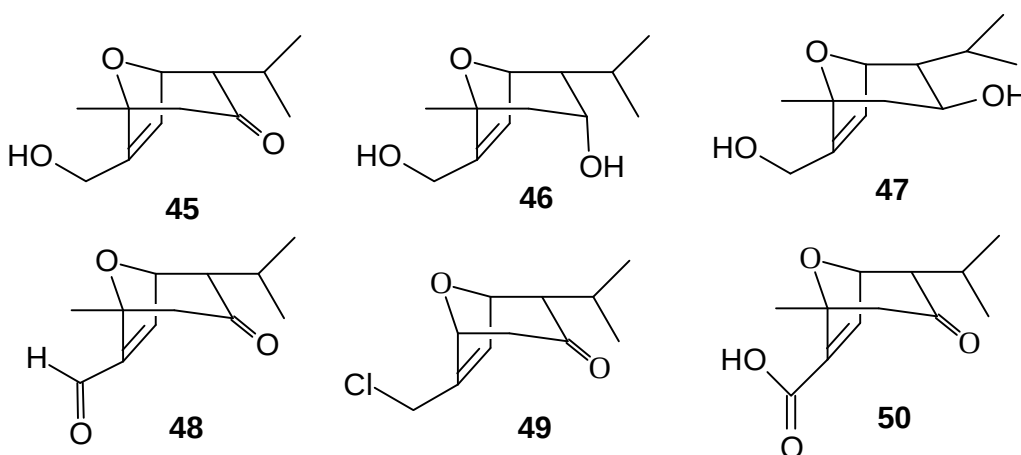
A redução da carbonila não melhorou a atividade biológica do composto 34 em comparação com seu precursor 23, sugerindo que a carbonila não é a responsável pela atividade dos oxabíclicos testados. Mas outros análogos sem oxigênio ligado ao C-3 deverão sintetizados e testados para confirmar a não influência desta parte da molécula para a atividade biológica.

Os resultado aqui obtidos confirmam estudos realizados por CUTLER *et al.* (1982) à medida que mostram que o grupo OH livre não seja o responsável pela atividade da molécula pelo menos em relação às monocotiledôneas.



Figura 76. Efeito do éster 24 aplicado na dose de 10^{-3} mol L $^{-1}$ sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de sorgo

Ensaio realizado por SILVA (2000) com os compostos 45 a 50 sobre o crescimento do sistema radicular de plantas de sorgo mostraram pequeno efeito inibitório, na concentração de $2,5 \times 10^{-4}$ mol L $^{-1}$, sendo a maior taxa de inibição (9,8%) observada para o composto 45. Como o composto 45 se assemelha estruturalmente ao 23 (que apresentou o menor percentual de inibição neste trabalho) diferindo apenas na ausência de um grupo metila no C-2, é provável que esse grupo seja importante para a atividade biológica desses compostos. Mas talvez a aplicação dos compostos na concentração 10^{-3} mol L $^{-1}$, mais elevada que a concentração utilizada por SILVA (2000) em seus ensaios, seja o fator preponderante.



Quanto a atividade herbicida dos compostos 23-20, 32-35 e 37 (Tabela 2) sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de pepino aplicados na concentração de 10^{-3} mol L⁻¹, verificou-se que os compostos avaliados proporcionaram atividades biológicas diferentes sobre as plântulas de pepino. Alguns dos compostos testados (23 e 24) proporcionaram considerável efeito fitotóxico sobre as plântulas de pepino, por meio da inibição do desenvolvimento do seu sistema radicular, enquanto outros (33 e 35) estimularam o crescimento das radículas.

Tabela 2. Efeito dos oxabicciclos sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*)

Tratamentos	Comprimento da radícula (cm)*	% de Inibição da radícula†
33	6,20 a	- 127,11
35	4,85 b	- 77,66
26	3,60 c	- 31,87
37	3,55 c	- 30,04
34	3,38 c	- 23,81
25	2,78 cd	- 1,83
Água	2,73 cd	-
27 + 28	2,30 de	15,75
32	2,28 de	16,48
29 + 30	2,23 de	18,32
Branco	2,18 de	20,15
24	1,58 ef	42,12
23	0,70 f	74,36
CV (%)	13,69	-

* Médias seguidas por pelo menos uma mesma letra, não diferem entre si, ao nível de 5% probabilidade, pelo teste Tukey.

† Calculado em relação a água

No ensaio utilizando o pepino como planta indicadora, o branco interferiu no desenvolvimento das radículas inibindo-as, porém, a diferença entre o branco e a água não foi significativa ao nível 5% de probabilidade pelo teste Tukey. Contudo o percentual de inibição foi calculado em relação à água.

É interessante notar a importância da ligação dupla para a atividade biológica em relação às dicotiledôneas verificada com os efeitos obtidos dos oxabíciclos 23 e 33, sobre o desenvolvimento das plântulas de pepino. O composto insaturado 23 proporcionou forte atividade inibitória (74,36%) (Figura 77) e o composto 33 (produto da hidrogenação de 23) proporcionou atividade estimulatória (-127%) (Figura 78) do crescimento do sistema radicular das plântulas de pepino. Estes foram os resultados mais extremos dentre os compostos testados.

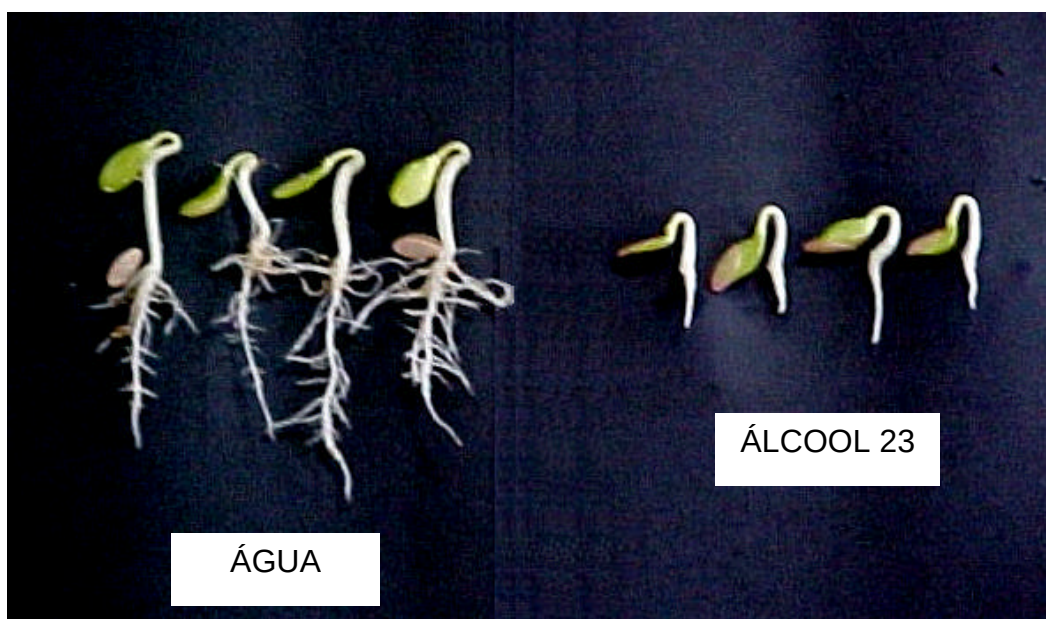


Figura 77. Efeito do álcool 23, aplicado na dose de 10^{-3} mol L $^{-1}$ sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de pepino

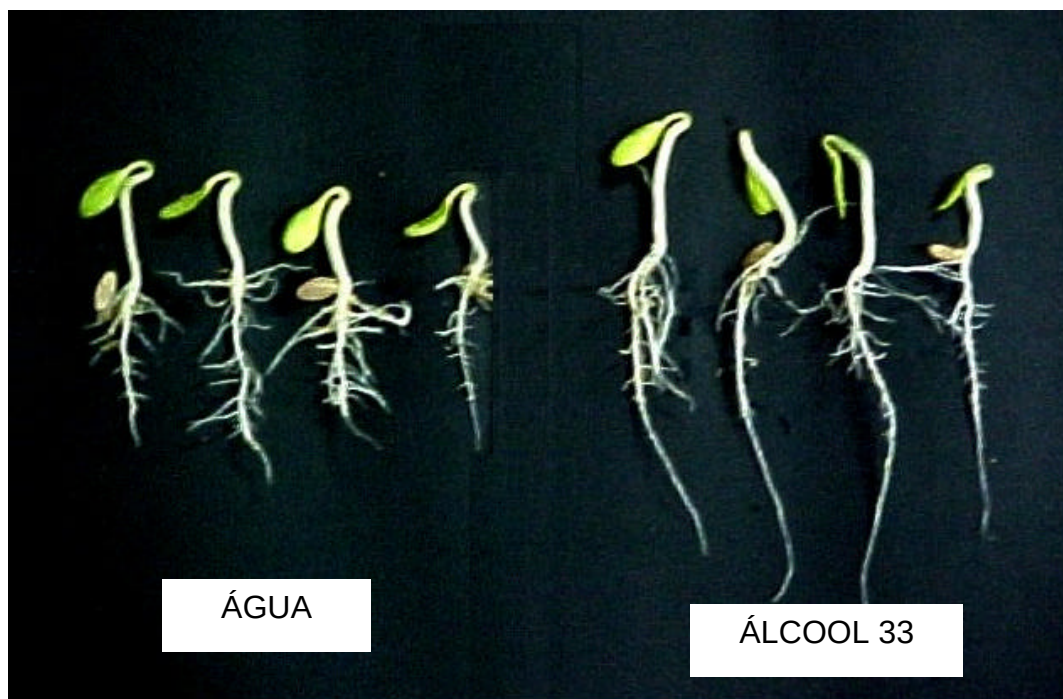


Figura 78. Efeito do composto 33, aplicado na dose de 10^{-3} mol L $^{-1}$ sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de pepino

Outro composto que proporcionou forte inibição do desenvolvimento do sistema radicular das plântulas de pepino, inferior ao álcool 23, mas superior ao controle, foi o éster 24 com 42,12% de inibição (Figura.79)

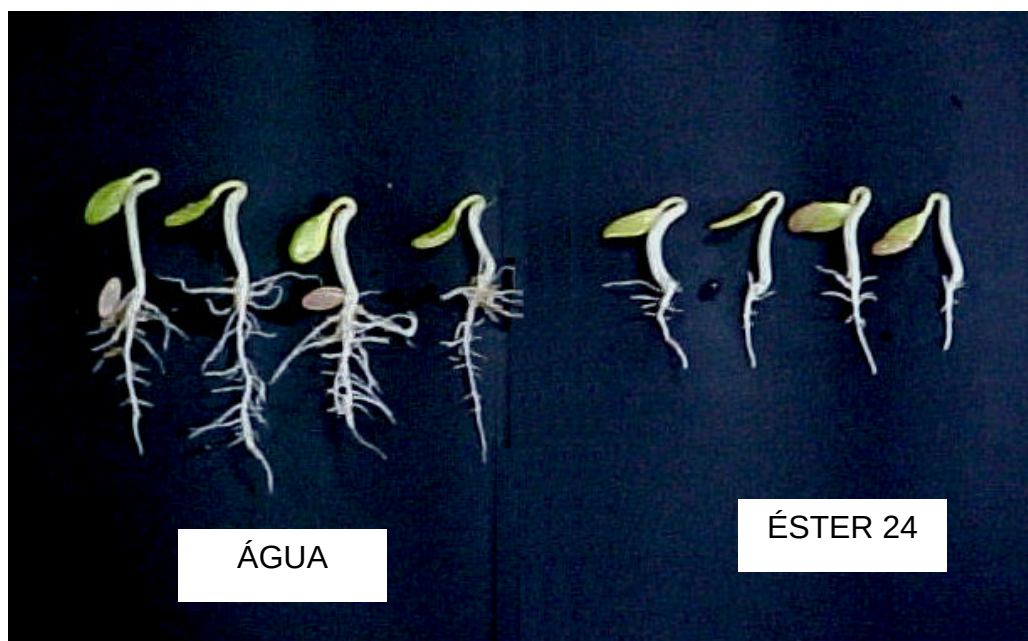


Figura 79. Efeito do éster 24, aplicado na dose de 10^{-3} mol L⁻¹ sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de pepino

Além dos compostos mencionados anteriormente, apenas o éter benzílico 35 apresentou um efeito diferente do controle, demonstrando a capacidade de estimular o crescimento das radículas das plântulas de pepino num percentual de 77,66% (Figura 80).

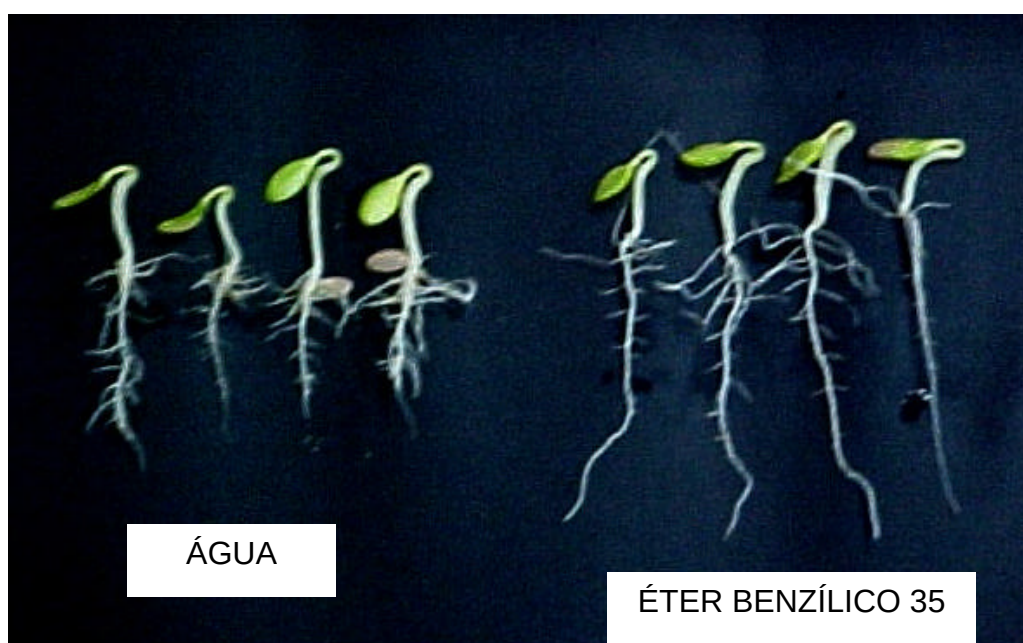


Figura 80. Efeito do éter benzílico 35, aplicado na dose de 10^{-3} mol L⁻¹ sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de pepino

Os compostos 23 e 24 parecem atuar inibindo a divisão celular, pois não permitiram o desenvolvimento da radícula nem a emissão de raízes secundárias. Porém é muito difícil inferir sobre um mecanismo de ação, pois há muito pouca informação a respeito. Pode haver não uma ação em um local específico, mas a inibição do crescimento pode se dar pela ação conjunta em vários outros processos vitais para o desenvolvimento da planta.

Nos ensaios realizados por SILVA (2000) utilizando o pepino como planta indicadora, observou-se taxa de inibição de 27,5% para o composto 46, e para o composto 45 observou-se efeito de estímulo (12%) ao crescimento radicular. Comparando com esses resultados, pode-se constatar que a concentração dos compostos possa ter grande influencia na atividade biológica, pois o composto 23, que se assemelha ao 45, quando avaliado no mesmo tipo de ensaio biológico proporcionou para as radículas de pepino, ao contrário do seu par, forte efeito inibitório. É, portanto, interessante que sejam feitos ensaios biológicos com os compostos apresentados neste trabalho com diferentes concentrações para testar essas hipóteses.

4. RESUMO E CONCLUSÕES

Considerando todos os compostos avaliados, pode-se concluir que, de forma geral, os requerimentos estruturais necessários dos oxabícclos para atividade inibitória do crescimento radicular de plântulas são a presença de grupos funcionais como hidroximetil, formil ou éster metílico na posição 7 do oxabícclo combinados à presença de ligação dupla entre os carbonos 6 e 7. Ademais é difícil inferir sobre as relações estrutura-atividade, pois são poucas as informações obtidas e os resultados são variados.

Observou-se, também, que o sistema radicular do sorgo foi o mais susceptível aos oxabícclos avaliados, enquanto o pepino, além de não ter seu sistema radicular comprometido por alguns dos compostos (25, 34, 37, 26, 35, 33), ainda foi beneficiado por eles acelerando o seu crescimento radicular.

Os compostos mais eficientes em termos de inibição (composto 23 para o pepino e composto 32 para o sorgo) apresentaram seletividade frente às plantas teste. Dos compostos com maior atividade, apenas o 24 causou significativa inibição em ambas plantas teste.

A atividade apresentada pelos compostos sintetizados foi significativa, principalmente devido ao fato da concentração na qual foram testados ser relativamente baixa, pois, atualmente apenas compostos eficientes, ou seja, que provoquem inibição quando aplicados em baixas dosagens são aproveitados no processo de desenvolvimento de agroquímicos.

RESUMO E CONCLUSÕES

Diante da comprovada atividade biológica das helmintosporinas e grande versatilidade da metodologia de cicloadição, visando dar prosseguimento a estudos realizados nesta linha de pesquisa, realizou-se neste trabalho a síntese de compostos inéditos análogos aos produtos naturais helmintosporol e helmintosporal que foram submetidos a ensaios biológicos.

Dentre os compostos sintetizados nesta pesquisa (Figura 81), apenas o 27 e o 28 já haviam sido anteriormente sintetizados, não sendo, portanto, inéditos. Os compostos 36 e 38 não foram testados quanto a sua atividade biológica, pois foram produzidos em quantidade insuficiente para a realização dos ensaios.

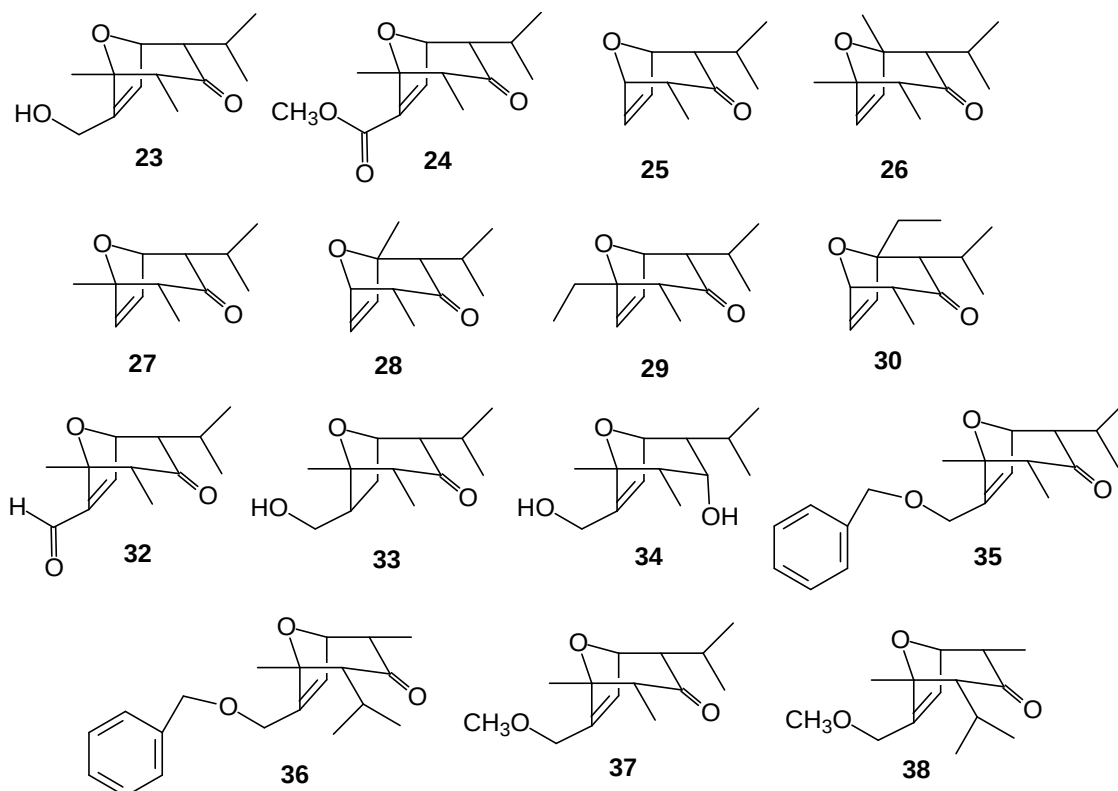


Figura 81. Compostos sintetizados

Os resultados sintéticos obtidos foram satisfatórios, com rendimentos razoáveis, indicando a boa estratégia sintética que levou a novos compostos em poucas etapas e com a utilização de reagentes relativamente baratos e pouco tóxicos. A expectativa em relação a atividade biológica foi comprovada, observando-se elevados efeitos de inibição além de ter permitido ajudar a identificar relações estrutura-atividade, o que motiva o desenvolvimento de outras moléculas mais eficientes que possam potencializar a atividade verificada nos compostos desenvolvidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDREÃO, A.; **Síntese e avaliação da atividade herbicida de compostos derivados do 2a,4a-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-ona**, 155p. Tese de Mestrado em Agroquímica - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa – MG, 1998.
- AZEVEDO, L.A.S.; **Proteção integrada de plantas com fungicidas**, 230 p., São Paulo, 2001.
- BAKER, K.V., BROWN, J.M., HUGHES, N., SKARNULIS, J.A. e SEXTON, A.; Mechanical activation of Magnesium Turnings for the Preparation of Reactive Grignard Reagents, **Journal of Organic Chemistry**, v. 56, p. 698-703, 1991.
- BARBOSA, L.C.A., MANN, J. e WILDE, P.D.; New routes to substituted tropones, **Tetrahedron**, v. 45, n. 14, p. 4619-4626, 1989.
- BARBOSA, L.C.A., CONCEIÇÃO, G.J.A., DEMUNER, A.J., SILVA, A.A., MANN, J. e VELOSO, D.P.; A New Class of Herbicides that are Derivatives of 8-Oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one, **Australian Journal of Chemistry**, v. 52, p. 929-935, 1999.
- BARBOSA, L.C.A., DEMUNER, A.J., COSTA, A. V., BORGES, E.E.L. e MANN, J.; Síntese e Atividade Fitotóxica de 2-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno, **Química Nova**, v. 23, n. 4, p. 461-465, 2000.
- BARBOSA, L.C.A., MALTHA, C.R.A. e BORGES, E.E.L.; Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de lactonas derivadas do 2,4-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-ona, **Química Nova**, v. 25, n. 2, p. 203-208, 2002.
- BARUAH, N.C., SARMA, J.C., BARUA, N.C., SARMA, S. e SHARMA, R.P.; Germination and growth inhibitory sesquiterpene lactones and a flavone from *Tithonia diversifolia*. **Phytochemistry**, v. 36, n. 1, p. 29-36, 1994.
- BRIGGS, D.E.; Gibberellin-like activity of helminthosporol and helminthosporic acid, **Nature**, v. 210, n. 5034, p.418-419, 1966.
- BRIQUET, M.; VILRET, D.; GOBLET, P.; MESA, M. e ELOY, M.C.; Plant cell membranes as biochemical targets of the phytoxin helminthosporol, **Journal of Bioenergetics and Biomembranes**, v. 30, n. 3, p. 285-295, 1998.

- CASEY, M., LEONARD, J. LYGO, B. e PROCTER, G.; **Advanced Practical Organic Chemistry**, Chapman & Hall, New York, 264 p., 1990.
- COOMBE, B.G., MANDER, L.N., PALEG, L.G. e TURNER, J.V.; Gibberellin-like activity of helminthosporic acid analogues, **Australian Journal of Plant Physiology**, v. 1, p. 473-481, 1974.
- COOPING, L.G.; **Crop Protection Agents from Nature: natural products and analogues**, SCI, London, UK, 1996, 501p.
- COREY, E.J. e NOZOE, S.; The total synthesis of helminthosporal, **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, p. 3527-3528, 1963.
- COREY, E.J. e NOZOE, S.; The total synthesis of helminthosporal, **Journal of the American Chemical Society**, v. 87, n. 24, p. 5728-5733, 1965.
- COSSEY, A.L., MANDER, L.N. e PYNE, S.G.; Synthetic Plant Growth Regulators. III The preparation of Further Tricyclic Helminthosporic Acid Analogues with Gibberellin-like properties, **Australian Journal of Chemistry**, v. 32, p. 817-822, 1979.
- COSTA, A. V., BARBOSA, L.C.A., DEMUNER, A. J. e SILVA, A. A.; Synthesis and Herbicidal Activity of 2 α ,4 α -Dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one Derivatives, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 47, n. 11, p. 4807-4814, 1999.
- CUTLER, H.G., CRUMLEY, F.G., COX, R.H., DAVIS, E.E., HARPER, J.L. COLE, R.J. e SUMNER, D.R.; Prehelminthosporol and prehelminthosporol acetate: plant growth regulating properties, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 30, n. 4, p.658-662, 1982.
- De MAYO, P., WILLIAMS, R.E. e SPENCER, E.Y.; The immediate precursors of helminthosporal and helminthosporol, **Canadian Journal of Chemistry**, v. 43, p.1357-1365, 1965.
- DEMUNER, A.J.; **Síntese de derivados do ácido 6 á, 7â-dihidroxivouacapan-17â-óico e de análogos do ácido helmintospórico, visando estudos de atividades analgésica e reguladora do crescimento da plantas**, 224p. Tese de Doutorado em Química - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – MG, 1996.
- DEMUNER, A.J., BARBOSA, L.C.A. e VELOSO, D. P.; Cicloadições [3+4] via cátions oxalílicos: aplicações em sínteses orgânicas, **Química nova**, v. 20, n. 1, p. 18-29, 1997.
- DEMUNER, A.J, BARBOSA, L.C.A. e VELOSO, D.P.; New 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one Derivatives with Plant Growth Regulatory Activity, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 46, n. 3, p. 1173-1176, 1998.

- DREW, M.G.B., MANN, J., HOLLAND, H.J. e LEWIS, T.; The synthesis of an oxa analogue of helminthosporic acid, **Journal of Chemical Research**, p. 389, 1987.
- EVANS, D.; Agrochemicals – benefits and risks, **Chemistry in Britain.**, v. 34, n. 7, p. 20-23, 1998.
- FERREIRA, M.M.C., MONTANARI, C.A., GAUDIO, A.C.; Seleção de variáveis em QSAR, **Química Nova**, v. 25, n. 3, p. 439-448, 2002.
- FRANKLAND, B. e WAREINO, P.F.; Effect of gibberellic acid on hypocotyl growth of lettuce seedlings, **Nature**, v. 185, p. 255-256, 1960.
- GAUDIO, A.C.; Modelos clássicos de estudo quantitativo das relações entre estrutura química e atividade biológica, **Química Nova**, v. 19, n. 3, p. 278 – 289, 1996.
- GODFREY, C.R.A.; **Agrochemicals from natural products**, Marcel Dekker, Inc., New York, NY, 1995, 418 p.
- GOMES, F.P.; **Curso de Estatística Experimental**, Livraria Nobel, 5ª ed., Piracicaba, 1973.
- HARDWOOD, L. M. e MOODY, C. J.; **Experimental Organic Chemistry: Principles and Practices**, Blackwell Scientific Publications, 1989.
- HENNING, R. e HOFFMANN, H.M.R.; A Novel approach to Complex Terpenoid Methylene cyclohexanes, **Tetrahedron Letters**, v. 23, n. 22, p. 2305-2308, 1982.
- HOFFMANN, H.M.R.; Synthesis of Seven- and Five-Membered Rings from Allyl Cations, **Angewandte Chemie – international edition in English**, v. 12, n. 10, p. 819-835, 1973.
- HOFFMANN, H.M.R.; The Cycloaddition of Allyl Cations to 1,3-Dienes: General Method for the Synthesis of Seven-Membered Carbocycles, **Angewandte Chemie – international edition in English**, v. 23, n. 1, p. 1-88, 1984.
- INDERJIT, DAKSHINI, K. M. M. e EINHELLIG, F.A., **ALLELOPATHY: Organisms, Processes, and Applications**, ACS, Washington, DC, 381p., 1995.
- KEESE, R., MULLER, R.K. e TOUBE, T.P.; **Fundamentals of Preparative Organic Chemistry**, Ellis Horwood Publishers, Chichester, 1988.
- KIM, B., ASAMI, T., SOH, C., MUROFUSHI, N. e YOSHIDA, S.; Novel compound stimulates amylase induction in barley seeds, **Bioorganic & Medicinal Chemical Letters**, v. 4, n. 15, p. 1847-1850, 1994.
- KIMATI, H., AMORIM, L., BERGAMIN FILHO, A., CAMARGO, L.E.A., e REZENDE, J.A.M.; **Manual de Fitopatologia**, v. 2, 3ª ed., Editora Agronômica Ceres Ltda, São Paulo, 1997.

- KUMAR, J., SCHÄEFER, P., HÜCKELHOVEN, R., LANGEN, G., BALTRUSCHAT, H., STEIN, E., NAGARAJAN, S. e KOGEL, K.-H.; *Bipolaris sorokiniana*, a cereal pathogen of global concern: cytological and molecular approaches towards better control, **Molecular Plant Pathology**, v. 3, n. 4, p. 185-195, 2002.
- LAUTENS, M., ASPIOTIS, R. e COLUCCI, J.; Diastereoselective Intermolecular [4+3] Cycloadditions via an Extended Transition State: A Route to Enantiomerically Enriched Cycloadducts, **Journal of the American Chemical Society**, v. 118, p. 10930-10931, 1996.
- MACÍAS, F. A., GALINDO J. C.G. e MASSANET, G. M.; Potential allelopathic activity of several sesquiterpene lactone models, **Phytochemistry**, v. 31, n. 6, p. 1969-1977, 1992.
- MACÍAS, F. A., TORRES, A., MOLINILLO, J.M.G., VARELA, R.M. e CASTELLANO, D.; Potential allelopathic sesquiterpene lactones from sunflower leaves, **Phytochemistry**, v. 43, n.6, p. 1205-1215, 1996.
- MACÍAS, F.A., VARELLA, R.M., TORRES, A. OLIVA, R.M. e MOLINILLO, J.M.G.; Bioactive norsesquiterpenes from *Helianthus annuus* with potential allelopathic activity, **Phytochemistry**, v. 48, n. 4, p. 631-636, 1998.
- MACÍAS, F.A., CASTELLANO, D. e MOLINILLO, J.M.G.; Search for a Standard Phytotoxic Bioassay for Allelochemicals. Selection of Standard Target Species, **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, p. 2512-2521, 2000.
- MANCUSO, A.J., HUANG, S. e SWERN, D.; Oxidation of Long-Chain and Related Alcohols to Carbonyls by Dimethyl Sulfoxide "Activated" by Oxalyl Chloride, **Journal of Organic Chemistry**, v. 43, n. 12, p. 2480-2482, 1978.
- MANDER, L.N., PRAGER, R.H. e TURNER, J.V.; Synthetic plant growth-regulators. II. The preparation of tricyclic helminthosporic acid analogues with gibberellin-like properties, **Australian Journal of Chemistry**, v. 27, p. 2645-2656, 1974.
- MANDER, L.N., TURNER, J.V. e COOMBE, B.G. Synthetic plant growth-regulators. I The Synthesis of ($\pm$)- 14- Norhelminthosporic Acid and Related Compound, **Australian Journal of Chemistry**, v. 27, p. 1985-2000, 1974.
- MANN, J.; The synthetic utility of oxallyl cations, **Tetrahedron**, v.42, n. 17, p. 4611- 4659, 1986.
- MANN, J. e BARBOSA, L.C.A.; An Efficient Route to the Tropane Alkaloids, **Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions - I**, v. 1, p. 787-790, 1992.

- MANN, J. e BARBOSA, L.C.A.; The use of diethylzinc for the generation of oxyallyl carbocations from polybromo ketones and their reactions with substituted furans, **Synthesis**, p. 31-33, 1996.
- MANN, J. e OVERTON, H.J.; Cycloaddition reactions of polysubstituted furans with oxyallyl carbocations, **Tetrahedron**, v. 43, n. 11, p. 2533-2542, 1987.
- MANN, J. e OVERTON, H.J.; Synthetic utility of oxallyls: preparation of an analogue of helminthosporic acid, **Tetrahedron Letters**, v. 26, n. 49, p. 6133-6136, 1985.
- MONTANARI, M.L.C., MONTANARI, C.A. e GAUDIO, A.C.; Validação lateral em relações quantitativas entre estrutura e atividade farmacológica, QSAR, **Química Nova**, v. 25, n. 2, p. 231-240, 2002.
- NAGAOKA, H., BABA, A. e YAMADA, Y.; Total Synthesis of ($\pm$) – Helminthosporal via Fragmentation Reaction, **Tetrahedron Letters**, v. 32, n. 46, p. 6741-6744, 1991.
- NUKINA, M., HATTORI, H. e MARUMO, S.; *cis*-Sativenediol, a plant growth promoter, produced by fungi, **Journal of the American Chemical Society**, v. 97, n. 9, p. 2542-2543, 1975.
- OMURA, K. e SWERN, D.; Oxidation of alcohols by “activated” dimethyl sulfoxide. A preparative, steric and mechanistic study, **Tetrahedron**, vol. 34, p. 1651-1660, 1978.
- OVERTON, H.J.; **The Synthesis of Helminthosporic acid analogues**, 339p., Tese de Ph.D. em Química Orgânica – University of Reading – Inglaterra, 1986.
- PARK, J.K., HASUMI, K. e ENDO, A.; Inhibition of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase by helminthosporol and its related compounds, **The Journal of Antibiotics**, v. 46, n. 8, p. 1303-1305, 1993.
- PERRIN, D.D. e ARMAREGO, W.L.F.; **Purification of laboratory chemicals**. 3ª ed., Oxford: Pergamon, 340p., 1988.
- PICMAN, A.K.; Antifungal Activity of Helein and Isohelein, **Biochemical Systematics and Ecology**, vol. 11, n. 3, p. 183-186, 1983.
- PICMAN, A.K. e SCHNEIDER, E.F.; Inhibition of fungal growth by selected Sesquiterpene lactones, **Biochemical Systematics and Ecology**, vol. 21, n. 3, p. 307-314, 1993.
- PICMAN, A.K., SCHNEIDER, E.F. e GERSHENZON, J.; Antifungal activities of sunflower terpenoids, **Biochemical Systematics and Ecology**, vol. 18, n. 5, p. 325-328, 1990.
- REIGOSA, M.J. e PEDROL, N.; **Allelopathy: from molecules to ecosystems**, Science Publishers, Inc., Enfield, NH, 316p., 2002.

- SAKURAI A. e TAMURA, S.; Syntheses of several compounds related to helminthosporol and their plant-growth regulating activities, **Agricultural and Biological Chemistry**, v. 29, n. 5, p. 407-411, 1965.
- SILVA, P. S.; **Síntese e avaliação da atividade herbicida de análogos do ácido helmintospórico**, 137p. Tese de Mestrado em Agroquímica - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa – MG, 2000.
- SILVERSTEIN, R.M. e WEBSTER, F.X.; **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, 6ª ed., LTC, Rio de Janeiro, 2000.
- SMITH, M.B. e MARCH, J.; **March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms and structure**, 5ª ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001.
- STETTER, J. e LIEB, F.; Innovation in Crop Protection: Trends in Research. **Angewandte Chemie – international edition in English**, v. 39, p. 1724-1744, 2000.
- TAMURA, S. e SAKURAI A.; Synthesis of several compounds related to helminthosporol and their plant-growth regulating activities, **Agricultural and Biological Chemistry**, v. 28, n. 6, p. 337-338, 1964.
- TAMURA, S., SAKURAI, A., KAINUMA, K. e TAKAI, M.; Isolation of Helminthosporol as a Natural Plant Growth Regulator and its Chemical Structure, **Agricultural and Biological Chemistry**, v. 27, n. 10, p. 738-739, 1963.
- TANIGUCHI, E. e WHITE, G.A.; Site of action of the phytotoxin, Helminthosporol, **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 28, n. 6, p. 879-885, 1967.
- TANIS, S.P.; A simple synthesis of 3-substituted furans. The preparations of dendrolasin, perillene and congeners, **Tetrahedron Letters**, v. 23, n. 31, p. 3115-3118, 1982.
- TIDWELL, T.T.; Oxidation of Alcohols by Activated Dimethyl Sulfoxide and Related Reactions: An Update, **Synthesis**, October, p. 857-870, 1990.
- TRINGALI, C.; **Bioactive Compounds from Natural Sources – Isolation, characterisation and biological properties**, Taylor & Francis, London, 2001.
- TURNER, J.V., MANDER, L.N. e COOMBE, B.G.; Molecular structure and gibberellin activity. II. Further studies on helminthosporic acid analogues, **Australian Journal of Plant Physiology**, v. 5, p.347-355, 1978.

VARGAS, L., SILVA, A.A., BORÉM, A., FERREIRA, F.A. e SEDIYAMA, T.; **Resistência de plantas daninhas a herbicidas**, Editora UFV, Viçosa, MG, 131p., 1999.

WILLIAMS, D.H. e FLEMING, I.; **Spectroscopic methods in organic chemistry**, 4^a. ed., McGraw-HILL Book Company, London, 1989.