

**LEONARDO BRANDÃO NOGUEIRA**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA  
DE NOVOS OXABICICLOS ANÁLOGOS AO ÁCIDO  
HELMINTOSPÓRICO**

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

**VIÇOSA  
MINAS GERAIS – BRASIL**

**2008**

**LEONARDO BRANDÃO NOGUEIRA**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA  
DE NOVOS OXABICICLOS ANÁLOGOS AO ÁCIDO  
HELMINTOSPÓRICO**

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

APROVADA: 28 de agosto de 2008.

---

Prof. Róbson Ricardo Teixeira  
(Co-orientador)

---

Prof<sup>ª</sup>. Célia Regina Álvares Maltha  
(Co-orientadora)

---

Prof. Antônio Alberto da Silva

---

Prof. Sergio Antonio Fernandes

---

Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa  
(Orientador)

À minha esposa Katiane de Oliveira P.C.  
Nogueira e ao meu filho Lucas Oliveira Brandão.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por sua imensa bondade em me prover a vida.

À Universidade Federal de Viçosa, pela oportunidade concedida.

A minha esposa Katiane pelo incentivo, confiança e dedicação à nossa família que me permitiu ter tranqüilidade nos momentos de ausência.

Ao meu querido filho Lucas, por ser o incentivo de toda minha caminhada.

A minha mãe, pelo seu amor, fonte de força e incentivo.

Ao meu pai, pelo carinho e apoio incondicional.

Aos meus irmãos, Leandro e Luciano, pela amizade.

Ao professor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa pela amizade e orientação.

À professora Célia Regina Álvares Maltha pela co-orientação e apoio no desenvolvimento deste trabalho.

Ao grande amigo e Pós-Doc Róbson pela co-orientação e ajuda nos momentos mais difíceis da execução deste trabalho.

Ao professor Antônio Jacinto Demuner pelo apoio.

Aos técnicos José Luiz Pereira (LASA), ao Márcio (Infravermelho) e Luís (Fitotecnia), pela assistência sempre que solicitados.

Aos colegas e amigos do LASA: Fabrício, Jodieh, Cleiton, Filipe, Flaviano, Fred, Guilherme, Karla, Keylla, Raphael, Vagner, Vanderlúcia, Raphael, Vânia, Cássia Rosimeire e Patrícia pelo apoio, atenção e ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

## **BIOGRAFIA**

Leonardo Brandão Nogueira, filho de Edvaldo Nogueira Rios e June Trevizano Brandão Nogueira. Nasceu em Ubá, Minas Gerais, em 06 de outubro de 1981.

Em fevereiro de 2005 casou-se com Katiane de Oliveira P.C. Nogueira e, em julho do mesmo ano recebeu o maior presente de Deus, seu filho Lucas Oliveira Brandão.

Em julho de 2007, graduou-se como Bacharel e Licenciado em Química pela Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa-MG. Durante o período de graduação, foi bolsista de Iniciação Científica por dois anos do programa de Bolsas da FAPEMIG, onde desenvolveu pesquisas na área de Síntese Orgânica.

Em agosto de 2007 ingressou no programa de Mestrado em Agroquímica, na área de concentração Química Orgânica, na Universidade Federal de Viçosa.

Em 28 de agosto de 2008, submeteu-se a defesa de dissertação obtendo o título de “*Magister Scientiae*”.

## CONTEÚDO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	x
INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 1	5
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS OXABICICLOS ANÁLOGOS AO ÁCIDO HELMINTOSPÓRICO	5
1.1. REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO [4+3]	5
1.2. MATERIAIS E MÉTODOS	7
1.2.1. Generalidades	7
1.2.2. Procedimentos sintéticos	9
1.2.2.1. 3-hidroximetil-2-metilfurano [21]	9
1.2.2.2. 2,4-dibromopentan-3-ona [22]	10
1.2.2.3. 7-hidroximetil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [23]	11
1.2.2.4. 7-(metoxicarbonil)-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [24]	13
1.2.2.5. 1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5-tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [25]	14
1.2.2.6. 2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [26]	15
1.2.2.7. 7-formil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [27]	16
1.2.2.8. Ácido 1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-3-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-7-óico [28]	17
1.2.2.9. 7-(metoxicarbonil)-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona [29]	19
1.2.2.10. 7-formil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona [30]	20
1.2.2.11. 7-hidroximetil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona [31]	21
1.2.2.12. 7-hidroximetil,1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 $\alpha$ -ol	22

[32]	
1.2.2.13. Tentativa de síntese do 7-(metoxicarbonil)-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 $\alpha$ -ol [33]	23
1.2.2.14. 1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5-tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 $\alpha$ -ol [35]	25
1.2.2.15. 7-hidroximetil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 $\alpha$ -ol	25
[36]	
1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
1.4. CONCLUSÕES	80
CAPÍTULO 2	81
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DE NOVOS OXABICÍCLOS ANÁLOGOS AO ÁCIDO HELMINTOSPÓRICO	81
2.1. INTRODUÇÃO	81
2.2. ENSAIOS BIOLÓGICOS	82
2.2.1. Efeito dos compostos sintetizados no crescimento de pepino ( <i>Cucumis sativus</i> )	83
2.2.2. Efeito dos compostos sintetizados no crescimento de sorgo ( <i>Sorghum bicolor</i> )	84
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	85
2.3.1. Avaliação da atividade fitotóxica dos compostos sintetizados sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de pepino	85
2.3.2. Avaliação da atividade fitotóxica dos compostos sintetizados sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de sorgo	87
2.4. CONCLUSÕES	93
CONCLUSÕES GERAIS	94
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
ANEXO	100

## RESUMO

NOGUEIRA, Leonardo Brandão, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, agosto de 2008. **Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de novos oxabícclos análogos ao ácido helmintospórico.** Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Co-Orientadores: Célia Regina Álvares Maltha e Róbson Ricardo Teixeira.

Microorganismos como os fungos, produzem grande variedade de compostos fitotóxicos que podem ser utilizados como herbicidas ou como modelos para descoberta de novos herbicidas sintéticos. Um desses exemplos é o ácido helmintospórico isolado do fungo *Cochliobolus sativus* (Ito & Kurib.) Drechsler ex Dastur (anamorph: *Bipolaris sorokiniana* (Sacc.) Shoem.) *Bipolaris sorokiniana*. Esta substância apresenta elevado potencial como regulador do crescimento de plantas. Com o objetivo de se obter novos herbicidas e tomando-se como base o ácido helmintospórico, realizou-se neste trabalho a síntese de novos oxabícclos análogos ao ácido helmintospórico via reação de cicloadição [4+3], que utiliza cátions oxialílicos que são gerados *in situ* a partir de halocetonas, e dienos. A reação de cicloadição [4+3] foi realizada entre a 2,4-dibromopentan-3-ona e diversos furanos substituídos. Posteriormente, com o objetivo de avaliar o efeito do grau de oxidação na atividade biológica de análogos do ácido helmintospórico, o composto 7-hidroxi-metil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabícclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona foi oxidado a aldeído. Em seguida o aldeído foi oxidado ao ácido carboxílico correspondente. Para avaliar a influência de outros grupos funcionais presentes na molécula, alguns compostos tiveram seu grupo carbonila reduzido. Reações de hidrogenação também foram realizadas para avaliar a influência da dupla ligação na atividade fitotóxica dos análogos sintetizados. A atividade fitotóxica dos oxabícclos sintetizados foi verificada por meio de testes biológicos avaliando o crescimento radicular de sorgo (*Sorghum bicolor*) e pepino (*Cucumis sativus*), na concentração de  $5 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>. No ensaio com pepino, a substância mais fitotóxica foi a 7-(metoxicarbonil)-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabícclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona, inibindo o crescimento em 37,6%, enquanto que o melhor resultado para o ensaio com sorgo foi para o composto 7-formil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabícclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona que inibiu o crescimento do sistema radicular em 52%.

## ABSTRACT

NOGUEIRA, Leonardo Brandão, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, August, 2008. **Synthesis and phytotoxic evaluation of new oxabicycles analogues to the helminthosporic acid.** Adviser: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Co-Advisers: Célia Regina Álvares Maltha and Róbson Ricardo Teixeira.

Microorganisms are capable of producing a variety of structurally diverse secondary metabolites. These metabolites have been considered as potential compounds to be used as herbicides or novel lead structures towards the development of weed controllers. The helminthosporic acid was isolated from the cultured broth of the plant pathogenic fungus *Cochliobolus sativus* (Ito & Kurib.) Drechsler ex Dastur (anamorph: *Bipolaris sorokiniana* (Sacc.) Shoem.) and exhibited plant growth regulatory activity. The present investigation describes the synthesis and biological evaluation of a series of compounds analogues to the helminthosporic acid with potential phytotoxicity. The [4+3] cycloaddition reaction between oxallyl carbocation, generated *in situ* from 2,4-dibromopentan-3-one, and different furans afforded four oxabicycles in variable yields. Subsequently, the products of the cycloaddition reactions were submitted to straightforward functional group manipulations which not only afforded new derivatives but also allowed the evaluation of the significance of different functionalities for the biological activity. Thus, the compound 7-hydroxymethyl-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-one was converted to the corresponding aldehyde via pyridinium chlorochromate oxidation. The oxidation of the aldehyde with silver oxide afforded the carboxylic acid in moderate yield. The reduction of the carbonyl group of some cycloadducts was carried out with sodium borohydride. In order to test the significance of the double bond on the inhibitory activity, some oxabicycles derivatives were prepared by hydrogenation. The phytotoxic properties of the various oxabicycles were evaluated as the ability to interfere with the growth of *Sorghum bicolor* and *Cucumis sativus* seedlings at  $5 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup>. Considering the species *Cucumis sativus*, 7-(methoxycarbonil)-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one was the most active compound causing 37.6% inhibition. For *Sorghum bicolor*, the most active substance corresponded to 7-(formyl)-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-

one causing 52% inhibition. In both species, the most active compounds were oxabicycles possessing a carbonyl group conjugated with a double bond.

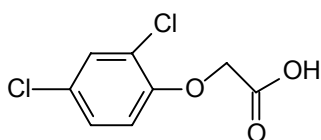
## LISTA DE ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/EM	Cromatografia gasosa/Espectrometria de massas
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
dq	Duplo quarteto
dt	Duplo tripleto
DCM	Diclorometano
EE	Éter etílico
EtOAC	Acetato de etila
HETCOR	Heteronuclear Correlation
HEX	Hexano
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento escalar
m	Multipleto
m/z	Relação massa/carga dos fragmentos do EM
q	Quarteto
R <sub>f</sub>	Fator de retenção
RMN de <sup>13</sup> C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono
RMN de <sup>1</sup> H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
s	simpleto
t	tripleto
T <sub>f</sub>	Temperatura de fusão
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento químico

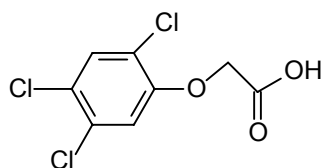
## INTRODUÇÃO

A busca por alimentos para garantir a sobrevivência das espécies existe desde tempos remotos. A dificuldade em se obter os alimentos em quantidades suficientes levou o homem a busca contínua de estratégias que o favorecesse nessa luta. Uma dessas estratégias foi a utilização de substâncias conhecidas como agroquímicos. Os agroquímicos são compostos orgânicos ou inorgânicos utilizados para controlar ou erradicar, de maneira geralmente seletiva, as doenças e pragas de plantas e animais, tendo apresentado um papel significativo no aumento da produção agrícola nos últimos 50 anos (LEIN *et al.*, 2004).

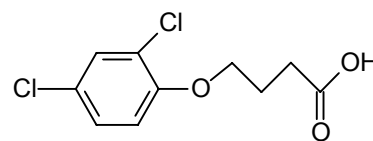
Os agroquímicos começaram a ser utilizados em escala mundial após a Segunda Guerra Mundial, servindo de arma química nas guerras da Coreia e do Vietnã, como o Agente Laranja, que é uma mistura de dois herbicidas: 2,4-D - ácido 2,4-diclorofenoxiacético [1] e o 2,4,5-T - ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético [2], que foram utilizados como desfolhantes das florestas Vietnamitas. O 2,4-D é a base de muitos outros produtos sintetizados em laboratório (2,4-DB – ácido 2,4-diclorofenobutírico [3]; 2,4,5-T – ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético, etc.) e marcou o início do controle químico de plantas daninhas em escala comercial (SILVA *et al.*, 2007).



2,4-D  
[1]



2,4,5-T  
[2]



2,4-DB  
[3]

Atualmente estima-se que cerca de 2,5 a 3 milhões de toneladas de agroquímicos são utilizados a cada ano na agricultura, ao custo de 20 bilhões de dólares. No Brasil, o consumo desses produtos encontra-se em franca expansão. O país é responsável pelo consumo de cerca de 50% da quantidade de agroquímicos utilizados na América latina, o que envolveu um comércio estimado de 4,244 bilhões em 2005 (SINDAG, 2006).

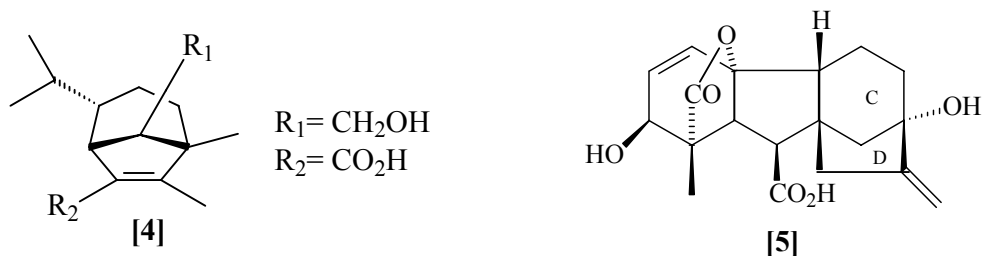
A pouca disponibilidade de mão de obra no meio rural torna a agricultura moderna dependente do uso de herbicidas para controlar plantas daninhas que competem com as culturas pelos fatores de produção (água, luz e nutrientes) (PÉREZ *et al.*, 2005), pois essas se desenvolvem junto com as culturas e, se não controladas causam elevada redução na produtividade. As espécies daninhas podem germinar, crescer, desenvolver e reproduzir em condições ambientais pouco favoráveis, como estresse hídrico, umidade excessiva, temperaturas pouco propícias, fertilidade desfavorável, elevada salinidade, acidez ou alcalinidade.

O uso constante de herbicidas com o mesmo mecanismo de ação sobre populações de plantas daninhas faz com que estas desenvolvam resistência a esses compostos, os quais perdem a sua eficiência agrônômica (SILVA *et al.*, 2007). Por isso é necessária a constante busca por novas substâncias que apresentem diferentes sítios de ação, que sejam mais ativas e seletivas (SILVERSTOWN e LOVETT DOUST, 1993).

A maioria dos novos herbicidas desenvolvidos são análogos obtidos de produtos comerciais já existentes. No entanto os microorganismos como fungos e bactérias apresentam um amplo e ainda inexplorado sítio de ação de herbicidas, pois estes produzem uma grande variedade de compostos fitotóxicos com potencial para serem usados diretamente como herbicidas, ou como modelos para a descoberta de novos herbicidas sintéticos (DUKE *et al.*, 1999; VYVYAN, 2002).

*Bipolaris sorokiniana* (*Cochliobolus sativus* ou *Helminthosporium sativum*) é um fungo patogênico responsável por manchas marrons em folhas, colmo, espigas, grãos e sistema radicular. Causa também podridão de raízes e é responsável pela redução acentuada da capacidade de absorção de água e de nutrientes pelas raízes (APOGA *et al.*, 2002).

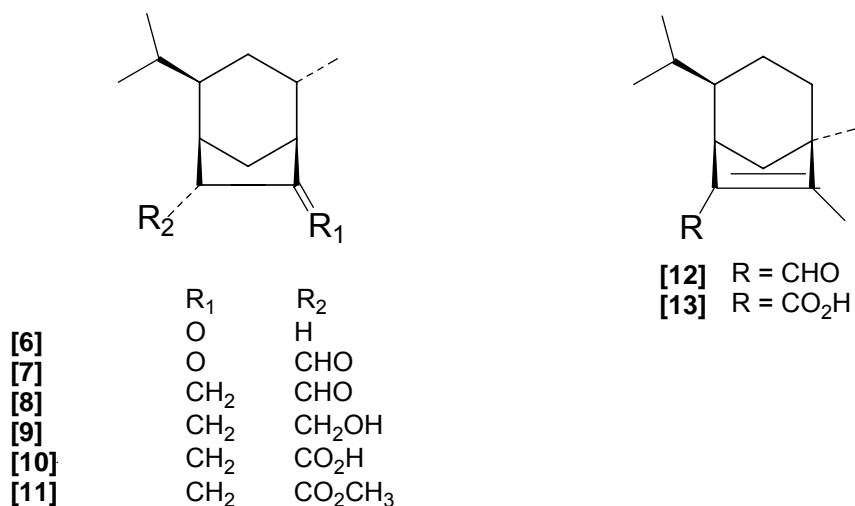
O ácido helmintospórico [4] é uma toxina natural isolada do meio da cultura do fungo *Bipolaris sorokiniana* (PENA-RODRIGUEZ *et al.*, 1988).



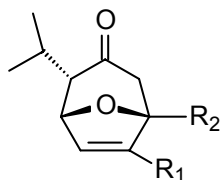
Testes biológicos realizados com o ácido helmintospórico incentivaram a investigação do potencial regulador do crescimento de plantas dessa classe de compostos, pois promoveu o crescimento da parte aérea de plantas de arroz e alface e na mesma concentração inibiram o crescimento radicular de plantas de arroz e estimulava o crescimento das raízes de alface (SAKURAI e TAMURA, 1965; TAMURA e SAKURAI, 1964).

Em pesquisa realizada por Briggs (1966), sugeriu-se que a atividade biológica do ácido helmintospórico esteja relacionada com a similaridade de sua estrutura molecular com os anéis C e D do ácido giberélico [5], que é um regulador do crescimento de plantas. Examinando os modelos do ácido giberélico e do ácido helmintospórico observou-se que o grupo carboxila de ambos os compostos ocupa aproximadamente a mesma posição no espaço.

Coombe *et al.* (1974) sintetizaram vários compostos análogos ao ácido helmintospórico 6-13 e posteriormente testaram seus potenciais em bioensaios verificando a indução de amilase em sementes de cevada. Os resultados obtidos mostraram que os análogos 10, 12 e 13, apresentam o mesmo nível de indução que o ácido helmintospórico, e que o grupo hidroximetil na posição 8 não é necessária para a atividade do ácido helmintospórico. Verificaram ainda que as atividades dos aldeídos 8 e 12 podem estar relacionadas à oxidação *in situ* aos ácidos carboxílicos correspondentes. Ao substituírem o grupo carboxila do composto 10 por um éster metílico 11, observaram um decréscimo acentuado na atividade biológica, o que sugere a importância do grupo carboxila na atividade biológica de análogos ao ácido helmintospórico.



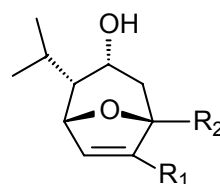
Como o grupo hidroximetil no carbono 8 da molécula do ácido helmintospórico não influenciou a atividade biológica desta substância e de seus análogos, Demuner *et al.* (1998) sintetizaram vários análogos oxigenados **14-18** do ácido helmintospórico, utilizando a metodologia de cicloadição [4+3]. A avaliação da potencial fitotoxicidade destes análogos sobre a germinação e o crescimento radicular de sorgo mostrou que grupos substituintes nos átomos de carbono 1 e 7 influenciam a atividade biológica de modo significativo. Por exemplo, o composto **15** apresentou maior porcentagem de inibição do crescimento radicular quando comparado ao composto **14** que não apresenta grupo substituinte na posição 7.



**[14]** R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H

**[15]** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

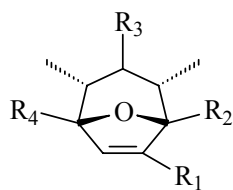
**[16]** R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>OH, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>



**[17]** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

**[18]** R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>OH, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

Com o objetivo de sintetizar novos compostos com atividade herbicida, a presente investigação descreve a síntese de novos oxabicyclo[4.3.0]nonanos de estrutura geral **19**, análogos ao ácido helmintospórico, empregando-se a metodologia de cicloadição [4+3]. Os resultados da avaliação da fitotoxicidade destes análogos sobre o desenvolvimento radicular de plântulas de pepino e sorgo foram também avaliados.



**[19]**

R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>OH, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = CO e R<sub>4</sub> = H

R<sub>1</sub> = CHO, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = CO e R<sub>4</sub> = H

R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = CO e R<sub>4</sub> = H

R<sub>1</sub> = COOH, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = CO e R<sub>4</sub> = H

R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>OH, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = OH e R<sub>4</sub> = H

R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = OH e R<sub>4</sub> = H

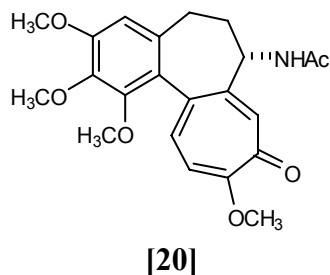
R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> = OH e R<sub>4</sub> = CH<sub>3</sub>

# CAPÍTULO 1

## SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS OXABICICLOS ANÁLOGOS AO ÁCIDO HELMINTOSPÓRICO

### 1.1 – REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO [4+3]

A formação de ligações carbono-carbono corresponde a um dos aspectos mais relevantes quando se planeja uma rota sintética. Muita atenção tem sido dada ao desenvolvimento de metodologias que possam promover de forma eficiente a formação dessas ligações. Dentre os vários processos existentes para essa finalidade, as reações pericíclicas têm sido usadas com bastante sucesso na formação de ligações carbono-carbono. Estas reações são processos concertados que apresenta como característica o fato de ocorrerem por um estado de transição cíclico (CARRUTERS e COLDHAM, 2004). Como exemplo de reações pericíclicas, tem-se a reação de cicloadição [4+3]. Esta reação surgiu como um método direto para a síntese de anéis de 7 membros, tornando possível o preparo de vários produtos naturais biologicamente ativos. A colchicina [20] é um exemplo de produto natural sintetizado utilizando em uma de suas etapas a reação de cicloadição [4+3] (LEE *et al.*, 1998).

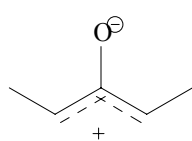


Em termos eletrônicos, de acordo com as regras de Woodward-Hoffmann, essa reação é uma cicloadição iônica do tipo [ $\pi 4s + \pi 2s$ ], uma vez que estão envolvidos 6 elétrons  $\pi$  no processo. Entretanto, em termos sintéticos, esta é classificada como uma cicloadição [4+3], uma vez que estão envolvidos duas espécies, com 4 e 3 átomos de carbono cada (DEMUNER *et al.*, 1997).

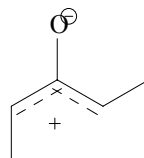
A reação de cicloadição [4+3] foi primeiramente reportada em 1962, quando Fort descreveu um procedimento para o preparo direto de carbociclos de sete membros utilizando a reação de cicloadição [4+3] entre um cátion oxialílico e um dieno. Logo em seguida, Cookson *et al.* (1965), desenvolveram outro procedimento mais eficiente para o preparo de carbociclos de sete membros utilizando a redução de  $\alpha,\alpha'$ -dibromocetonas com iodeto de sódio, na presença de furano.

A partir dos trabalhos pioneiros de Fort e Cookson demonstrando a viabilidade da construção de compostos com anéis de sete membros via reação de cicloadição [4+3], várias metodologias para gerar cátions oxialílicos foram descritas. O desenvolvimento destas metodologias deve-se principalmente aos trabalhos de Hoffmann (1973 e 1984), Noyori (1983) e Mann (1986).

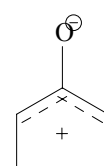
Segundo Hoffmann (1984), cátions oxialílicos podem se apresentar em três diferentes conformações: conformação em W, U e foice, sendo que a conformação em W é a mais estável e portanto a predominante (Figura 1).



Conformação em W



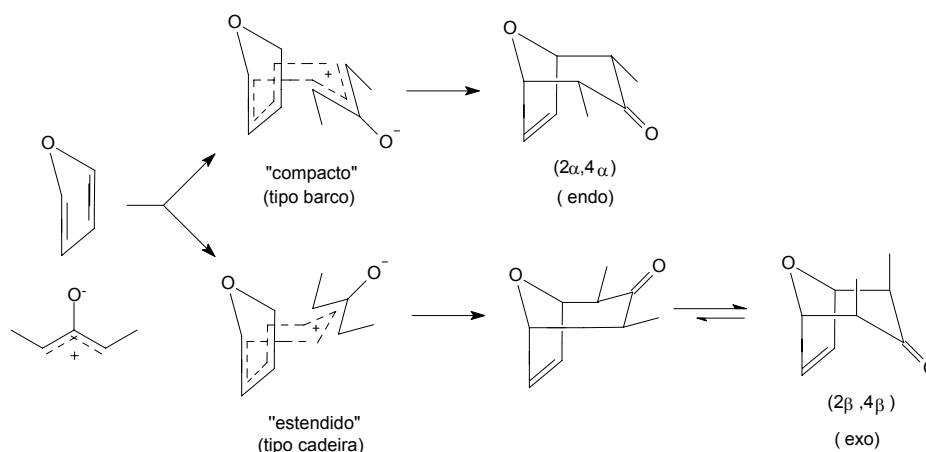
Conformação em foice



Conformação em U

Figura 1- Diferentes conformações dos cátions oxialílicos.

Considerando a reação de um cátion oxialílico na conformação em W e um dieno cíclico, o cicloaduto resultante poderá ter estereoquímica  $\alpha,\alpha$  ou  $\beta,\beta$ . A razão entre as quantidades formadas dos estereoisômeros  $\alpha,\alpha$  ou  $\beta,\beta$  é um reflexo da contribuição de cada estado de transição (compacto ou estendido) para o mecanismo da reação (Esquema 1).



Esquema 1- Estado de transição para formação dos cicloadutos  $\alpha\alpha$ ,  $\beta\beta$ .

Hoffmann (1984) observou que cátions mais eletrofílicos tem uma maior tendência de reagir pelo estado de transição estendido. Quanto maior for o caráter covalente da ligação O-M, mais eletrofílico será o cátion e maior será a tendência deste de reagir pelo estado de transição estendido.

Este capítulo descreve o desenvolvimento metodológico que resultou na síntese de uma variedade de análogos ao ácido helmintospórico **[4]**, empregando-se como etapa-chave a reação de cicloadição [4+3] entre um cátion oxialílico e diferentes furanos.

## 1.2 – MATERIAIS E MÉTODOS

### 1.2.1 Generalidades

Os espectros no Infravermelho (IV) foram obtidos a partir de pastilhas de KBr (1%) para as amostras sólidas, ou em placas de Iodeto de Césio quando as amostras eram líquidas ou oleosas, utilizando-se um espectrômetro PERKIN ELMER FTIR 1000 ( Departamento de Química da universidade Federal de Viçosa).

Os espectros de massas foram feitos em equipamento CG-EM SHIMIDZU GCMS-QP5050A, do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (300 MHz, RMN de  $^1\text{H}$ ) e de carbono (75 MHz, RMN de  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos em um espectrômetro MERCURY 300 (Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa). Foi utilizado clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente.

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

Para cromatografia em camada delgada (CCD) foram utilizadas placas de sílica-gel com indicador de fluorescência (sílica-gel 60 GF<sub>254</sub>), com 0,25 mm de espessura.

Para revelação das placas cromatográficas, foram utilizadas soluções de permanganato de potássio (3 g de  $\text{KMnO}_4$ , 20 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 5 mL de  $\text{NaOH}$  5 % em 300 mL de água), de ácido fosfomolibdico (12g 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) e de 2,4-dinitrofenilhidrazina (6 g de 2,4-dinitrofenilhidrazina, 30 mL de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado, 40 mL de água e 100 mL de etanol).

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

Os solventes utilizados nas reações foram de grau P.A.

A secagem do solvente tetraidrofurano (THF) foi realizada pela adição de hidreto de cálcio ao solvente, aquecendo-se a mistura até a temperatura de ebulição do THF. A mistura foi mantida sob refluxo por 24 horas. Após este tempo, o solvente foi recolhido por destilação. Em seguida, adicionou-se sódio metálico ao THF. A mistura foi novamente aquecida até a temperatura de ebulição do solvente e mantida sob refluxo por 1 hora. Decorrido este período, adicionou-se benzofenona, deixando o sistema sob refluxo até que a mistura adquirisse coloração azul. Ocorrida a mudança de cor, destilou-se o THF seco, que foi armazenado sobre peneira molecular de 4 Å em um recipiente vedado e sob atmosfera de nitrogênio. Procedimento análogo foi utilizado para a secagem de éter etílico.

Diclorometano foi secado por refluxo sobre hidreto de cálcio por três horas seguido de destilação. O solvente foi armazenado sobre peneira molecular de 4 Å em um recipiente fechado e sob atmosfera de nitrogênio.

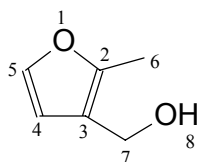
A secagem do solvente acetonitrila foi realizada misturando-se acetonitrila e sílica gel. Em seguida, a mistura foi filtrada e a acetonitrila recolhida em um balão onde

foi posteriormente adicionado hidreto de cálcio. Deixou-se esse sistema sob refluxo por 3 horas. Em seguida foi feita a destilação da acetonitrila, que foi armazenada sobre peneira molecular de 4 Å em um recipiente fechado e sob atmosfera de nitrogênio.

Os solventes utilizados em cromatografia em coluna foram purificados por meio de destilação fracionada.

## 1.2.2 - Procedimentos sintéticos

### 1.2.2.1. 3-hidroximetil-2-metilfurano [21]



A um balão de fundo redondo, contendo  $\text{LiAlH}_4$  (1,83 g; 0,048 mol) e 60 mL de THF anidro, sob atmosfera de  $\text{N}_2$  e sob agitação magnética, adicionou-se lentamente 2-metil-3-furanocarboxilato de metila (4,5 g; 0,0324 mol). Controlou-se a temperatura com banho de água fria, pois houve liberação de calor. A mistura resultante foi agitada magneticamente por 3,5 hs. Decorrido este período, foram adicionados  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL), seguida da adição de  $\text{NaOH}$  15 % (2 mL), e posteriormente  $\text{H}_2\text{O}$  (5,5 mL). O precipitado granulométrico formado foi filtrado à vácuo. A fase orgânica foi extraída com DCM (3 x 10 mL), seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob pressão reduzida. Foi obtido como resíduo um líquido oleoso amarelo, correspondente ao composto **21**, com 92 % de rendimento (3,33 g; 0,0298 mol), e não foi submetido a nenhum processo posterior de purificação.

**CCD:**  $R_f = 0,19$  (HEX/  $\text{Et}_2\text{O}$ , 5:1, v/v)

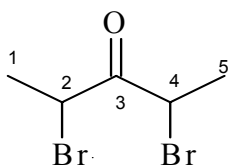
**IV:** (CsI)  $\nu_{\text{máx.}} / \text{cm}^{-1}$ : 3600-3100, 2924, 2879, 1629, 1516, 1436, 1417, 1211, 1138, 1125, 1046, 999, 939, 730, 668, 621, 603.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,97 (s, 1H, OH), 2,39 (s, 3H, H-6), 4,41 (s, 2H, H-7), 6,37 (d, 1H,  $J_{4,5} = 1,5$  Hz, H-4), 7,3 (d, 1H,  $J_{5,4} = 1,5$  Hz, H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 11,75 (C-6), 56,71 (C-7), 111,11 (C-4), 118,97 (C-3), 140,73 (C-5), 149,47 (C-2).

**EM, m/z (%):** 112 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$ , 16), 110 (7), 95 (100), 81 (5), 55 (15).

#### 1.2.2.2. 2,4-dibromopentan-3-ona [22]



A um balão bitubulado de fundo redondo, foram adicionados pentan-3-ona (5,15 mL; 4,20 g; 48,75 mmol) e 10 mL de HBr 48% m/v, sob agitação magnética. Em seguida, bromo (5 mL; 15,55 g; 97,5 mmol) foi adicionado lentamente a uma temperatura de 0 °C por meio de um funil de adição por um período de uma hora. A reação foi mantida sob agitação magnética e a temperatura ambiente por uma hora e meia. Em seguida foi removido o excesso de HBr borbulhando-se  $\text{N}_2$  na mistura reacional, que foi então extraída com DCM (2 x 40 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (1 x 10 mL) e solução saturada de  $\text{NaCl}$  (10 mL) respectivamente, seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sobre pressão reduzida. A dibromocetona **22** foi obtida como um líquido amarelo claro (lacrimajante), com um rendimento de 94 % (11,17 g; 45,78 mmol), e não foi submetida a nenhum processo posterior de purificação.

**CCD:**  $R_f$ : 0,56 e 0,35 (HEX/  $\text{Et}_2\text{O}$ , 5:1, v/v)

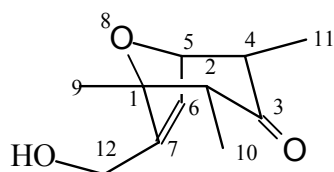
**IV (CsI)  $\nu_{\text{máx}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ :** 2979, 2926, 2864, 1725, 1443, 1377, 1351, 1195, 1117, 1070, 1049, 1018, 954, 749, 641.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 1,80 (d, 6H,  $J_{1,2} = J_{5,4} = 6,9$  Hz, H-1 e H-5), 1,88 (d, 6H,  $J_{1,2} = J_{5,4} = 6,9$  Hz, H-1 e H-5), 4,78 (q, 2H,  $J_{2,1} = J_{4,5} = 6,9$  Hz, H-2 e H-4), 4,98 (q, 2H,  $J_{2,1} = J_{4,5} = 6,9$  Hz, H-2 e H-4).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 19,74 e 21,98 (C-1 e C-5), 44,08 e 44,27 (C-2 e C-4), 196,26 e 198,60 (C-3).

**EM, m/z (%):** 242 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_5\text{H}_8\text{OBr}_{2,6}$ ), 135 (25), 107 (38), 84 (12), 56 (100).

### 1.2.2.3. 7-hidroximetil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [23]



A um balão de fundo redondo, sob atmosfera de  $\text{N}_2$ , foram adicionados cobre metálico (0,78 g; 12,3 mmol) e iodeto de sódio (2,46 g; 16,4 mmol) dissolvidos em  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10 mL) juntamente com 3-hidroximetil-2-metilfurano (0,6 g; 5,33 mmol). A mistura reagente foi agitada magneticamente e resfriada com banho de gelo. Em seguida adicionou-se lentamente 2,4-dibromopentan-3-ona (1 g; 4,1 mmol) dissolvida em  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 mL). A mistura resultante foi agitada por um período de dezoito horas, quando então a reação foi interrompida e por meio de análise cromatográfica em camada delgada observou-se a formação de dois produtos. Em seguida a mistura reagente foi transferida para um erlenmeyer contendo DCM (41 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (41 mL) e gelo. A solução foi filtrada à vácuo sobre celite e extraída com DCM (3 x 30 mL). Os extratos foram combinados e à fase orgânica adicionou-se solução de  $\text{NH}_4\text{OH}$  35% (50 mL). Filtrou-se novamente à vácuo sobre celite. Esse procedimento foi repetido por mais duas vezes até que a fase orgânica não apresentasse mais uma coloração azulada. Em seguida, o filtrado foi lavado com DCM (30 mL) e solução saturada de  $\text{NaCl}$ , seco com  $\text{MgSO}_4$  e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi cromatografado em coluna de

sílica-gel (HEX / Et<sub>2</sub>O, 1:1, v/v), e após recristalização, obteve-se a substância como um sólido incolor com 64 % de rendimento (503 mg; 2,56 mmol).

**Tf:** 68-68,7 °C

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,32 (HEX / Et<sub>2</sub>O, 1:1, v/v)

**IV (KBr) v<sub>máx</sub>/cm<sup>-1</sup>:** 3600-3100, 2978, 2937, 2875, 1708, 1629, 1449, 1377, 1198, 1168, 1037, 940, 907.

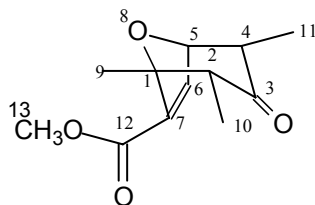
**RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 0,9 (d, 3H, J<sub>11,4</sub> = 7,2 Hz, H-11), 1,1 (d, 3H, J<sub>10,2</sub> = 7,2 Hz, H-10), 1,48 (s, 3H, H-9), 1,77 (s, 1H, OH), 2,66 (q, 1H, J<sub>2,10</sub> = 7,2 Hz, H-2), 2,80 (dq, 1H, J<sub>4,11</sub> = 7,2 Hz, J<sub>4,5</sub> = 4,8 Hz, H-4), 4,24-4,18 (m, 2H, H-12), 4,8-4,74 (m, 1H, H-5), 6,14-6,10 (m, 1H, H-6).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9,44 (C-10), 10,21 (C-11), 20,57 (C-9), 49,39 (C-4), 56,30 (C-2), 59,72 (C-12), 81,19 (C-5), 88,00 (C-1), 126,85 (C-6), 150,47 (C-7), 209,29 (C-3).

**EM, m/z (%):** 196 (M<sup>+</sup>, C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>, 22), 181 (15), 165 (9), 139 (42), 125 (49), 122 (33), 109 (100), 95 (18), 79 (22), 55 (47), 53 (23).

Os compostos 7-(metoxicarbonil)-1,2α,4α-trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [24], 1,2α,4α,5-tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [25] e 2α,4α-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [26], foram preparados utilizando-se o procedimento experimental descrito para a síntese do composto [23]. As estruturas das substâncias [24]-[26] são confirmadas pelos dados experimentais descritos a seguir.

#### 1.2.2.4. 7-(metoxycarbonil)-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [24]



**Característica:** Sólido incolor, purificado por coluna cromatográfica de sílica-gel, empregando-se como eluente HEX / Et<sub>2</sub>O, 7:1, v/v.

**Rendimento:** 51 % (610 mg; 2,72 mmol)

**Tf:** 44,1-45,5 °C

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,20 (HEX / Et<sub>2</sub>O, 7:1, v/v)

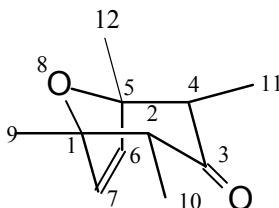
**IV (KBr) v<sub>máx</sub> cm<sup>-1</sup>:** 2981, 2940, 2876, 1722, 1714, 1614, 1438, 1379, 1343, 1265, 1227, 1165, 1121, 1090, 1056, 1025, 978, 916, 862, 762, 694, 528, 494.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 0,98 (d, 3H, J<sub>11,4</sub> = 7,2 Hz, H-11), 1,05 (d, 3H, J<sub>10,2</sub> = 6,9 Hz, H-10), 1,69 (s, 3H, H-9), 2,66 (q, 1H, J<sub>2,10</sub> = 6,9 Hz, H-2), 2,85 (dq, 1H, J<sub>4,11</sub> = 7,2 Hz, J<sub>4,5</sub> = 5,1 Hz, H-4), 3,71 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-13), 4,87 (dd, 1H, J<sub>5,6</sub> = 2,1 Hz, J<sub>5,4</sub> = 5,1 Hz, H-5), 7,12 (d, 1H, J<sub>6,5</sub> = 2,1 Hz, H-6).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 9,77 (C-10), 10,38 (C-11), 21,34 (C-9), 49,5 (C-13), 52,0 (C-4), 56,8 (C-2), 80,94 (C-5), 85,5 (C-1), 141,20 (C-7), 144,82 (C-6), 163,24 (C-12), 208,58 (C-3).

**EM:, m/z (%):** 224 (M<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>, 10), 209 (7), 192 (6), 168 (27), 153 (76), 149 (13), 135 (24), 121 (18), 109 (25), 93 (10), 79 (22), 55 (25), 43 (100), 39 (44).

### 1.2.2.5. 1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5-tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [25]



**Característica:** Sólido amarelo. Este sólido não foi submetido a nenhum processo de purificação.

**Rendimento:** 46 % (336 mg; 1,87 mmol)

**Tf:** 70,6-72,8 °C

**CCD:**  $R_f = 0,30$  (HEX / Et<sub>2</sub>O, 9:1, v/v)

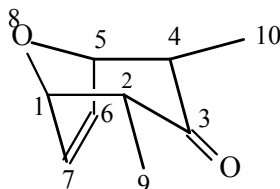
**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>:** 2977, 2935, 2875, 1705, 1453, 1376, 1336, 1311, 1169, 1112, 1087, 1043, 1015, 976, 935, 904, 757, 738, 618, 521, 474.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 1,00 (d, 6H,  $J_{10,2} = J_{11,4} = 6,9$  Hz, H-10 e H-11), 1,48 (s, 6H, H-9 e H-12), 2,52 (q, 2H,  $J_{2,10} = J_{4,11} = 6,9$  Hz, H-2 e H-4), 6,01 (s, 2H, H-6 e H-7).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 10,54 (C-10 e C-11), 22,21 (C-9 e C-12), 55,07 (C-2 e C-4), 87,69 (C-1 e C-5), 136,38 (C-6 e C-7) e 209,82 (C-3).

**EM., m/z (%):** 180 (M<sup>+</sup>, C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>, 2), 165 (1), 137 (7), 109 (25), 95 (3), 84 (38), 67 (3), 44 (100), 32 (44).

### 1.2.2.6. 2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [26]



**Característica:** Sólido branco, purificado por coluna cromatográfica de sílica-gel, empregando-se como eluente HEX / Et<sub>2</sub>O, 9:1, v/v.

**Rendimento:** 45 % (140 mg; 92,1 mmol)

**Tf:** 43,2 – 43,7 °C

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,42 (HEX / Et<sub>2</sub>O, 8:1, v/v)

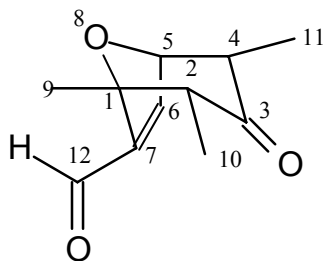
**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>:** 3090, 2969, 2935, 2875, 1712, 1671, 1456, 1377, 1336, 1258, 1222, 1154, 1052, 980, 933, 916, 861, 815, 728, 531.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 0,95 (d, 6H, J<sub>9,2</sub> = J<sub>10,4</sub> = 7,2 Hz, H-9 e H-10), 2,79 (dq, 2H, J<sub>2,9</sub> = J<sub>4,10</sub> = 7,2 Hz e J<sub>2,1</sub> = J<sub>4,5</sub> = 4,6 Hz, H-2 e H-4), 4,83 (d, 2H, J<sub>1,2</sub> = J<sub>5,4</sub> = 4,6 Hz, H-1 e H-5), 6,32 (s, 2H, H-6 e H-7).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 10,38 (C-9 e C-10), 50,60 (C-2 e C-4), 82,95 (C-1 e C-5), 133,77 (C-6 e C-7) e 209 (C-3).

**EM<sub>s</sub>, m/z (%):** 152 (M<sup>+</sup>, C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>, 18), 137 (8), 109 (7), 96 (50), 81 (100), 67 (25), 55 (39), 39 (38), 32 (52).

### 1.2.2.7. 7-formil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [27]



A um balão de fundo redondo (10 mL), foram adicionados PCC ( 0,17 g; 0,77 mmol) e DCM anidro (1,5 mL). A mistura foi mantida sob agitação magnética. Em seguida adicionou-se o álcool **23** (0,1 g; 0,51 mmol) diluído em DCM anidro (0,5 mL). A mistura foi mantida sob agitação magnética por 90 minutos. Após este período, a análise por cromatografia em camada delgada mostrou que todo material de partida havia sido consumido. Em seguida, foi adicionado éter etílico anidro (3,0 mL) e o resíduo escuro formado foi lavado com éter etílico (5 x 2 mL). A mistura foi filtrada e a fase orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio (5%) (10 mL), seca com sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O material obtido foi recristalizado, e o composto **27** foi obtido como um sólido branco com 78 % de rendimento (77 mg; 0,4 mmol).

**Tf:** 75,2-76,7 °C

**CCD:** Rf = 0,55 (HEX / Et<sub>2</sub>O, 1:1, v/v)

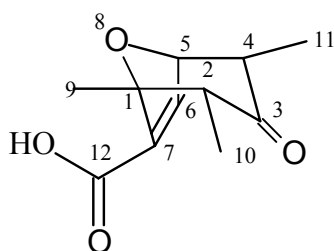
**IV** (KBr)  $\nu_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$ : 3073, 2980, 2938, 2873, 1710, 1684, 1602, 1448, 1379, 1337, 1325, 1253, 1196, 1166, 1115, 1091, 1028, 915, 860, 820, 708.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 1,00 (d, 3H,  $J_{11,4} = 6,9$  Hz, H-11), 1,01 (d, 3H,  $J_{10,2} = 7,2$  Hz, H-10), 1,68 (s, 3H, H-9), 2,67 (q, 1H,  $J_{2,10} = 7,2$  Hz, H-2), 2,91 (dq, 1H,  $J_{4,11} = 6,9$  Hz,  $J_{4,5} = 5,1$  Hz, H-4), 4,98 (dd, 1H,  $J_{5,4} = 5,1$  Hz,  $J_{5,6} = 2,1$  Hz, H-5), 7,15 (d, 1H,  $J_{6,5} = 2,1$  Hz, H-6), 9,76 (s, 1H, H-12).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 9,49 (C-10), 10,40 (C-11), 20,78 (C-9), 49,59 (C-4), 56,56 (C-2), 81,46 (C-5), 88,43 (C-1), 149,85 (C-7), 152,30 (C-6), 186,81 (C-12), 208,09 (C-3).

**EM, m/z (%):** 194 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_3$ , 12), 179 (13), 166 (19), 151 (15), 138 (76), 123 (77), 109 (100), 95 (83), 84 (86), 69 (21), 55 (71).

#### 1.2.2.8. Ácido 1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-3-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-7-óico [28]



Método A: A um balão de fundo redondo, adicionaram-se óxido de prata (0,24 g; 1,03 mmol), NaOH 10% (0,52 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL). O meio foi mantido à temperatura ambiente e em seguida foi adicionado o aldeído **26** (0,1 g; 0,51 mmol). Manteve-se a reação sob agitação magnética por uma hora e meia, até que foi observado que todo o material de partida havia sido consumido. A reação foi filtrada, e o material sólido foi lavado com água quente, e em seguida com DCM. Adicionou-se ao filtrado ácido clorídrico concentrado até pH  $\sim$  3. A fase aquosa foi extraída com DCM (4 x 10 mL) e a fase orgânica obtida foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo marrom escuro, que após ser purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (HEX /  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1:3, v/v), forneceu o ácido **27** com 29 % de rendimento (0,031 g; 0,15 mmol).

Método B: A um balão de fundo redondo foram adicionados o éster **23** (0,2 g; 0,89 mmol) juntamente com solução de KOH 1 mol/L (1,34 mL) contendo 10% de metanol. A mistura foi aquecida até aproximadamente 60 °C, sob atmosfera de nitrogênio e agitada magneticamente por um período de uma hora, onde por meio da

cromatografia em camada delgada, foi observado que todo o material de partida havia sido consumido. Após este período, a reação foi resfriada e acidificada com solução de HCl 3 mol/L até pH = 3 e posteriormente extraída com DCM (3x15 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel (HEX / Et<sub>2</sub>O, 1:3, v/v), o composto **28** foi obtido como um sólido branco com 32 % de rendimento (60 mg, 0,285 mmol).

**Tf:** 139,4-141°C

**CCD:** Rf = 0,30 (HEX / EE, 1:3, v/v)

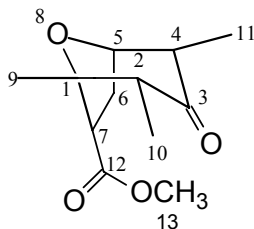
**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  cm<sup>-1</sup>:** 3600-2500, 1702, 1677, 1602, 1571, 1458 1378, 1303, 1267, 1202, 1097, 1026 917, 862, 807, 777, 691, 514.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 1,00 (d, 3H, J<sub>11,4</sub> = 7,2 Hz, H-11), 1,08 (d, 3H, J<sub>10,2</sub> = 7,2 Hz, H-10), 1,70 (s, 3H, H-9), 2,68 (q, 1H, J<sub>2,10</sub> = 7,2 Hz, H-2), 2,88 (dq, 1H, J<sub>4,11</sub> = 7,2 Hz, J<sub>4,5</sub> = 5,1 Hz, H-4), 4,91 (dd, 1H, J<sub>5,6</sub> = 2,1 Hz, J<sub>5,4</sub> = 5,1 Hz, H-5), 7,29 (d, 1H, J<sub>6,5</sub> = 2,1 Hz, H-6).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 9,84 (C-10), 10,41 (C-11), 21,28 (C-9), 49,48 (C-4), 56,8 (C-2), 81,01 (C-5), 88,39 (C-1), 140,88 (C-7), 147,86 (C-6), 167,23 (C-12), 208,43 (C-3).

**EM, m/z (%):** 210 (M<sup>+</sup>, C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>, 18), 195 (9), 192 (3), 177 (17), 165 (3), 153 (44), 139 (100), 135 (20), 109 (67), 55 (68).

### 1.2.2.9. 7-(metoxycarbonil)-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona [29]



A um balão de fundo redondo, adicionaram-se 10% Pd/C (62 mg), acetato de etila (34 mL) e o éster **23** (300 mg; 1,34 mmol), sob atmosfera de H<sub>2</sub>. A mistura reagente foi mantida sob agitação a 40 °C por 22 horas. O término da reação foi observado por cromatografia em camada delgada. Após o término da reação, a mistura foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O composto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (HEX/ EtOAc, 7:1, v/v) e o composto **29** obtido como um óleo amarelo claro com 92 % de rendimento (0,28 g; 1,24 mmol).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,3 (HEX / EtOAc, 7:1, v/v)

**IV (KBr) v<sub>máx</sub> / cm<sup>-1</sup>:** 2976, 2949, 2876, 1739, 1717, 1437, 1379, 1354, 1266, 1206, 1163, 1123, 1099, 1066, 1041, 1011, 994, 951, 927, 860, 760, 517.

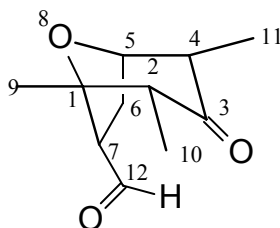
**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 0,87 (d, 3H, J<sub>10,2</sub> = 7,2 Hz, H-10), 1,01 (d, 3H, J<sub>11,4</sub> = 6,9 Hz, H-11), 1,61 (s, 3H, H-9), 2,21-2,15 (m, 2H, H-6), 2,58 (q, 1H, J<sub>2,10</sub> = 7,2 Hz, H-2), 2,86-2,74 (m, 2H, H-4 e H-7), 3,64 (s, 3H, H-13), 4,40 (dd<sub>aparente</sub>, 1H, J<sub>5,4</sub> = 4,8 Hz, J<sub>5,6</sub> = 9,6 Hz, H-5).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 8,88 (C-10), 10,00 (C-11), 25,78 (C-9), 29,72 (C-6), 50,03 (C-4), 52,00 (C-13), 52,60 (C-7), 54,87 (C-2), 79,27 (C-5), 87,08 (C-1), 171,34 (C-12), 208,03 (C-3).

**EM, m/z (%):** 226 (M<sup>+</sup>, C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>, 10), 195 (8), 142 (5), 127 (79), 123 (5), 111 (18), 95 (38), 81 (9), 57 (21), 43 (100).

Os compostos 7-formil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona [30] e 7-hidroximetil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona [31], foram preparados utilizando-se o procedimento experimental descrito para a síntese do composto [29]. As estruturas das substâncias [30] e [31] são confirmadas pelos dados experimentais descritos a seguir.

#### 1.2.2.10. 7-formil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona [30]



**Característica:** Sólido branco, purificado por coluna cromatográfica de sílica-gel, empregando-se como eluente HEX / EtOAc, 2:1, v/v.

**Rendimento:** 88 % (90 mg; 0,46 mmol)

**Tf** = 59,3-60,1 °C

**CCD:**  $R_f$  = 0,25 (HEX / EtOAc, 2:1)

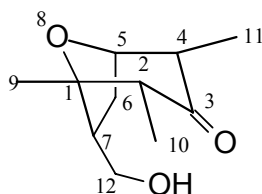
**IV** (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ : 2977, 2943, 2877, 2736, 1715, 1459, 1381, 1320, 1282, 1164, 1124, 1072, 1032, 1018, 991, 880, 779, 706, 518.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0,97 (d, 3H,  $J_{10,2} = 6,9$  Hz, H-10), 1,03 (d, 3H,  $J_{11,4} = 7,2$  Hz, H-11), 1,61 (s, 3H, H-9), 2,10-2,00 (m, 1H, H-6a), 2,24-2,14 (m, 1H, H-6b), 2,70 (q, 1H,  $J_{2,10} = 6,9$  Hz, H-2), 2,84-2,76 (m, 1H, H-4), 2,96-2,88 (m, 1H, H-7), 4,56-4,50 (m, 1H, H-5), 9,6 (s, 1H, H-12).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 9,45 (C-10), 9,87 (C-11), 25,57 (C-9), 27,56 (C-6), 50,50 (C-4), 55,09 (C-2), 62,39 (C-7), 80,36 (C-5), 89,27 (C-1), 199,02 (C12), 209,28 (C-3).

**EM, m/z (%):** 196 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_3$ , 3), 139 (2), 125 (2), 111 (18), 97 (32), 86 (27), 72 (12), 56 (29), 43 (100), 32 (33).

#### 1.2.2.11. 7-hidroxi metil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona [31]



**Característica:** Sólido branco, purificado por coluna cromatográfica de sílica-gel, empregando-se como eluente HEX / EtOAc, 1:2, v/v.

**Rendimento:** 88 % (0,27 g; 1,36 mmol)

**Tf:** 118,3-119,7 °C

**CCD:**  $R_f = 0,29$  (HEX / EtOAc, 1:2)

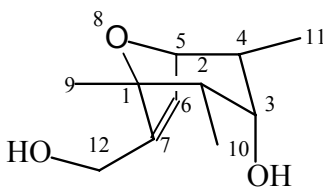
**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ :** 3462, 2970, 2956, 2932, 2894, 1706, 1458, 1402, 1372, 1334, 1256, 1187, 1091, 1068, 1039, 1020, 953, 922, 881, 802, 658, 527.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0,96 (d, 3H,  $J_{11,4} = 6,9$  Hz, H-11), 1,07 (d, 3H,  $J_{10,2} = 7,2$  Hz, H-10), 1,49 (s, 3H, H-9), 1,74 (s, 1H, OH), 2,25-2,27 (m, 3H, H-6 e H-7), 2,57 (slargo, 1H, H-2), 2,73 (slargo, 1H, H-4), 3,59 (d, 2H,  $J_{12,7} = 6$  Hz, H-12), 4,34 (slargo, 1H, H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 8,84 (C-10), 9,65 (C-11), 25,48 (C-9), 31,32 (C-6), 50,49 (C-4), 52,05 (C-7), 55,17 (C-2), 62,17 (C-12), 79,08 (C-5), 86,91 (C-1), 209,92 (C-3).

**EM,  $m/z$  (%):** 198 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ , 6), 180 (1), 168 (2), 125 (5), 111 (17), 95 (7), 81 (23), 67 (13), 55 (26), 43 (100).

#### 1.2.2.12. 7-hidroxi metil, 1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 $\alpha$ -ol [32]



A um balão de fundo redondo, adicionou-se o cicloaduto **23** (0,15 g; 0,77 mmol),  $\text{NaBH}_4$  (45 mg; 2,29 mmol) e etanol (10 mL). O meio foi mantido sob atmosfera de  $\text{N}_2$  e refluxo por quatro horas e meia a  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . O término da reação foi visualizado por cromatografia em camada delgada pela ausência do material de partida. Para elaboração, adicionou-se  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) e a fase aquosa foi extraída com DCM (3x 20 mL). A fase orgânica resultante foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação em coluna de sílica-gel (HEX/ EtOAc, 1:10, v/v) e recristalização, obteve-se o composto **32** como um sólido branco com 83 % de rendimento (0,19 g; 0,6 mmol).

**Tf:** 125,3-126,2  $^\circ\text{C}$

**CCD:**  $R_f = 0,32$  (HEX / EtOAc, 1:10, v/v)

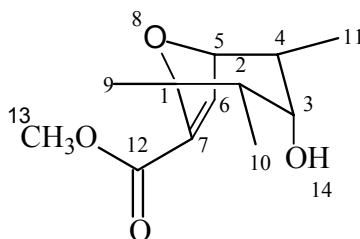
**IV (KBr)  $\nu_{\text{máx}}$  /  $\text{cm}^{-1}$ :** 3100-3650, 2965, 2930, 2905, 2877, 1636, 1453, 1377, 1346, 1247, 1201, 1160, 1143, 1129, 1084, 1041, 1012, 964, 935, 912, 861, 851, 800, 723, 528.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0,94 (d, 3H,  $J_{10,2} = 7,5$  Hz, H-10), 1,05 (d, 3H,  $J_{11,4} = 7,5$  Hz, H-11), 1,28 (s, 3H, H-9), 2,03 (dq, 1H,  $J_{2,10} = 7,5$  Hz,  $J_{2,3} = 4,8$  Hz, H-2), 2,25-2,15 (m, 1H, H-4), 3,72 (t, 1H,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 4,8$  Hz, H-3), 4,11 (d<sub>largo</sub>, 1H,  $J_{12a,12b} = 14,4$  Hz, H-12a), 4,28 (d<sub>largo</sub>, 1H,  $J_{12b,12a} = 14,2$  Hz, H-12b), 4,42 (s<sub>largo</sub>, 1H, H-5), 6,26 (d<sub>largo</sub>, 1H,  $J_{6,5} = 1,5$  Hz, H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 12,87 (C-10), 13,01 (C-11), 20,63 (C-9), 38,92 (C-4), 44,09 (C-2), 58,99 (C-12), 73,58 (C-3), 81,81 (C-5), 85,86 (C-1), 130,51 (C-6), 150,75 (C-7).

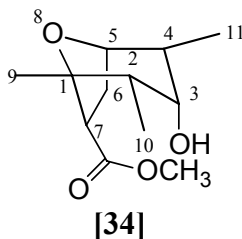
**EM,  $m/z$  (%):** 198 ( $\text{M}^+$ ,  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ , 4), 180 (1), 165 (4), 139 (32), 125 (23), 110 (32), 95 (13), 83 (10), 69 (12), 55 (14), 43 (100).

### 1.2.2.13. Tentativa de síntese do 7-(metoxicarbonil)-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 $\alpha$ -ol [33]



A um balão de fundo redondo, adicionaram-se o éster **24** (100 mg; 0,45 mmol),  $\text{NaBH}_4$  (52 mg; 1,35 mmol) e etanol (10 mL). O meio foi mantido sob atmosfera de  $\text{N}_2$  e refluxo por 3,5 horas a aproximadamente  $50^\circ\text{C}$ . O término da reação foi observado por cromatografia em camada delgada, onde todo o material de partida havia sido consumido. Para elaboração, adicionou-se  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), e extraiu-se com DCM (4 x 10 mL). A fase orgânica reunida foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada em evaporador rotativo. Obteve-se um óleo que por análise por cromatografia em camada delgada, era constituído por vários subprodutos. Após purificação por coluna cromatográfica de sílica-gel (HEX /  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1:1, v/v), foi obtido como produto um sólido branco. No entanto,

o produto desejado não havia sido isolado. Após caracterização do sólido isolado, verificou-se que se tratava do éster **34**, que foi obtido com 20 % de rendimento (20 mg; 0,09 mmol).



**Tf:** 108,1-109,0 °C

**CCD:**  $R_f = 0,33$  (HEX / Et<sub>2</sub>O, 1:1, v/v)

**IV** (KBr)  $\nu_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$ : 3488, 2970, 2934, 2880, 1741, 1619, 1454, 1380, 1357, 1335, 1308, 1276, 1234, 1196, 1161, 1084, 1031, 989, 967, 895, 768, 706, 678, 551, 526, 490.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 0,97 (d, 3H,  $J_{11,4} = 7,2$  Hz, H-11), 1,06 (d, 3H,  $J_{10,2} = 7,2$  Hz, H-10), 1,20 (s, 3H, H-9), 1,82 (dq, 1H,  $J_{2,10} = 7,2$  Hz,  $J_{2,3} = 4,2$  Hz, H-2), 2,11-2,01 (m, 1H, H-4), 2,36-2,28 (m, 2H, H-6), 3,48 (dd, 1H,  $J_{7,6a} = 6,0$  Hz,  $J_{7,6b} = 6,3$  Hz, H-7), 3,68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-13), 3,70 (dt, 1H,  $J_{3,2} = J_{3,4} = 4,2$  Hz,  $J_{3,14} = 1,0$  Hz, H-3), 4,17-4,11 (m, 1H, H-5).

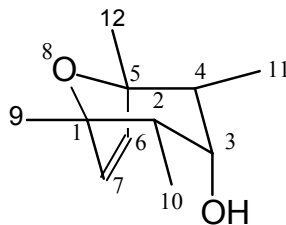
**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 12,83 (C-10), 12,97 (C-11), 21,28 (C-9), 30,51 (C-6), 38,88 (C-4), 45,34 (C-13), 46,34 (C-2), 51,47 (C-7), 72,30 (C-3), 78,50 (C-5), 84,07 (C-1), 175,44 (C-12).

**EM,  $m/z$  (%):** 228 ( $M^+$ , C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>, 1), 210 (6), 197 (2), 179 (4), 159 (40), 127 (100), 111 (22), 95 (54), 69 (15), 55 (60).

O composto 1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5-tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 $\alpha$ -ol **[35]** foi preparado utilizando-se o procedimento experimental descrito para a síntese do

composto [32]. A estrutura da substância [35] é confirmada pelos dados experimentais descritos a seguir.

#### 1.2.2.14 – 1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5-tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 $\alpha$ -ol [35]



**Característica:** Óleo amarelo claro, purificado por coluna cromatográfica de sílica-gel, empregando-se como eluente HEX / Et<sub>2</sub>O, 1:1, v/v.

**Rendimento:** 78 % (116 mg; 0,64 mmol)

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,30 (HEX / Et<sub>2</sub>O, 1:1, v/v)

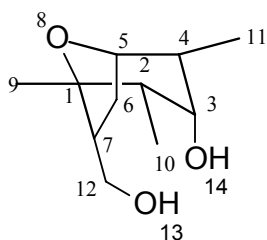
**IV (CsI)  $\nu_{\text{máx}}$  / cm<sup>-1</sup>:** 3561, 2967, 2930, 2872, 1455, 1441, 1407, 1371, 1264, 1214, 1165, 1139, 1040, 1021, 965, 844, 764, 737, 690, 619, 527.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 1,00 (d, 6H, J<sub>10,2</sub> = J<sub>11,4</sub> = 6,9 Hz, H-10 e H-11), 1,36 (s, 6H, H-9 e H-12), 2,00 (dq, 2H, J<sub>2,10</sub> = J<sub>4,11</sub> = 6,9 Hz e J<sub>2,3</sub> = J<sub>4,3</sub> = 4,3 Hz, H-2 e H-4), 3,6 (t, 1H, J<sub>3,2</sub> = J<sub>3,4</sub> = 4,3 Hz, H-3), 6,2 (s, 2H, H-6 e H-7).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :** 13,45 (C-10 e C-11), 22,12 (C-9 e C-12), 44,41 (C-2 e C-4), 74,24 (C-3), 87,14 (C-1 e C-5), 139,27 (C-6 e C-7).

**EM, m/z (%):** 182 (M<sup>+</sup>, C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>, 1), 167 (2), 149 (6), 124 (15), 109 (16), 95 (7), 84 (100), 51 (58).

#### 1.2.2.15. 7 hidroximetil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 $\alpha$ -ol [36]



A um balão de fundo redondo, contendo  $\text{LiAlH}_4$  (43 mg; 1,14 mmol) e 3 mL de THF anidro, sob atmosfera de  $\text{N}_2$  e sob agitação magnética, adicionou-se lentamente o composto 30 (150 mg; 0,75 mmol) em 2 mL de THF. Controlou-se a temperatura com banho de água fria, pois houve liberação de calor. A mistura resultante foi agitada magneticamente por 3,5 hs. Decorrido este período, foram adicionados  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL), seguida da adição de NaOH 15 % (2 mL), e posteriormente  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL). O precipitado granulométrico formado foi filtrado à vácuo. A fase orgânica foi extraída com DCM (2 x 10 mL), seca com  $\text{MgSO}_4$  e concentrada sob pressão reduzida. Após purificação em coluna de sílica-gel (HEX/ EtOAc, 1:7, v/v), obteve-se o composto **36** como um sólido amarelo claro com 75 % de rendimento (110 mg; 0,56 mmol).

**Tf** = 119,2-120,4 °C

**CCD:**  $R_f = 0,26$  (HEX / EtOAc, 1:7, v/v)

**IV** (KBr)  $\nu_{\text{máx}} / \text{cm}^{-1}$ : 3600 – 3100, 2965, 2931, 2885, 1459, 1379, 1323, 1287, 1197, 1167, 1130, 1083, 1010, 972, 892, 799, 690, 524.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 0,95 (d, 3H,  $J = 7,5$  Hz, H-10) 1,03 (d, 3H,  $J = 7,5$  Hz, H-11), 1,33 (s, 3H, H-9), 2,25-1,93 (m, 5H, H-6, H-7, H-2 e H-4), 3,66 (s, 2H, OH), 3,73 (dt, 1H,  $J_{3,4} = J_{3,2} = 4,5$  Hz,  $J_{3,14} = 1,2$  Hz, H-3), 3,88 (dd, 1H,  $J_{12a,12b} = 11,1$  Hz,  $J_{12a,7} = 5,4$  Hz, H-12a), 3,96 (dd, 1H,  $J_{12b,12a} = 11,3$  Hz,  $J_{12b,7} = 4,2$  Hz, H-12b), 4,05-4,0 (m, 1H, H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :** 12,77 (C-11), 12,81 (C-10), 25,77 (C-9), 27,00 (C-6), 39,90 (C-2), 45,30 (C-4), 51,05 (C-7), 59,78 (C-12), 72,85 (C-3), 77,74 (C-5), 81,31 (C-1).

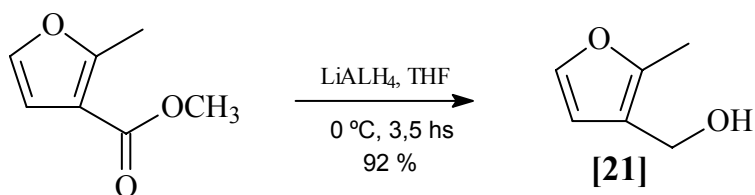
**EM, m/z (%):** 182 (1), 131 (3), 113 (41), 95 (7), 81 (23), 67 (13), 55 (26), 43 (100).

\* O pico em  $m/z = 200$ , referente ao íon molecular não foi observado.

## 1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 1.3.1. Síntese do 3-hidroximetil-2-metilfurano [21]

Na síntese dos análogos ao ácido helmintospórico, um dos substratos utilizados nas reações de cicloadição [4+3] foi o composto 3-hidroximetil-2-metilfurano [21]. Uma vez que a substância **21** não é disponível comercialmente, procedeu-se ao preparo desta via redução do 2-metil-furanocarboxilato de metila com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH<sub>4</sub>). Assim, a redução do éster metílico forneceu o composto **21** com 92 % de rendimento, segundo metodologia descrita por Tanis (1982) (Esquema 2).



Esquema 2 - Formação do furano **21**.

Após o término da reação, foi observado por intermédio da cromatografia em camada delgada, a formação de um composto com R<sub>f</sub> inferior ao do material de partida, sendo este composto formado mais polar. Esta observação sugeriu que o composto formado fosse o furano **21**.

O espectro no infravermelho do 3-hidroximetil-2-metilfurano (Figura 2) apresentou uma banda larga em 3600–3100 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da ligação O-H e a ausência da banda referente ao estiramento do grupo carbonila de éster, evidenciando a formação do composto **21**. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 3) apresentou 5 sinais. O sinal em δ = 2,39 com integral 3, refere-se aos átomos de hidrogênio do grupo metila, seguido de um sinal em δ = 4,4 e integral 2, referente aos átomos de hidrogênio H-7. Dois dupletos aparecem em δ = 6,37 e δ = 7,3, referentes aos átomos de hidrogênio olefínicos 5 e 4 respectivamente. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 4) nota-se a presença de seis sinais, em acordo com a estrutura do composto **21**.

O espectro de massas apresentou o pico do íon molecular em  $m/z$  112, confirmando a fórmula molecular do composto  $C_6H_8O_2$  (Figura 5).

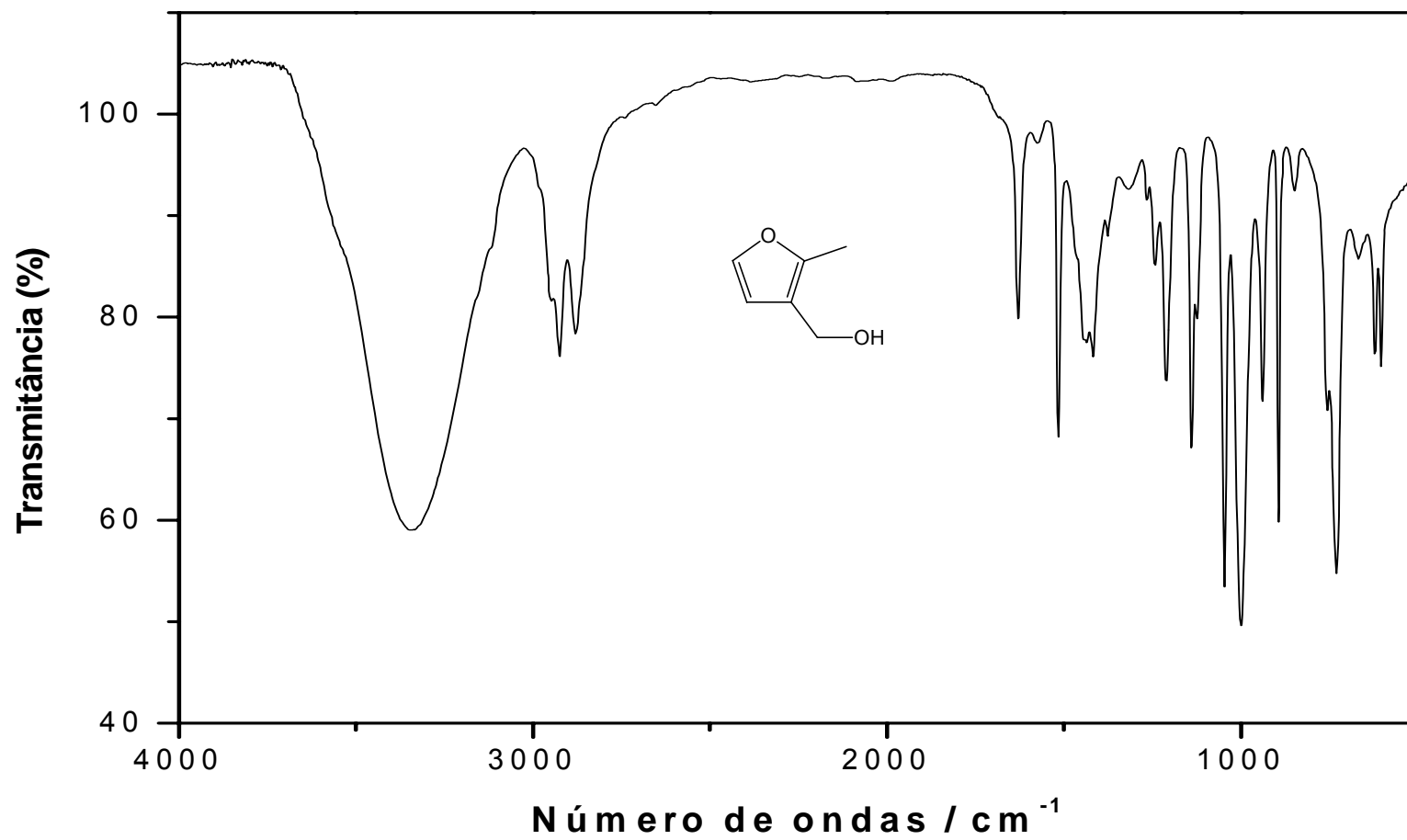


Figura 2- Espectro no IV (CsI) do composto 21.

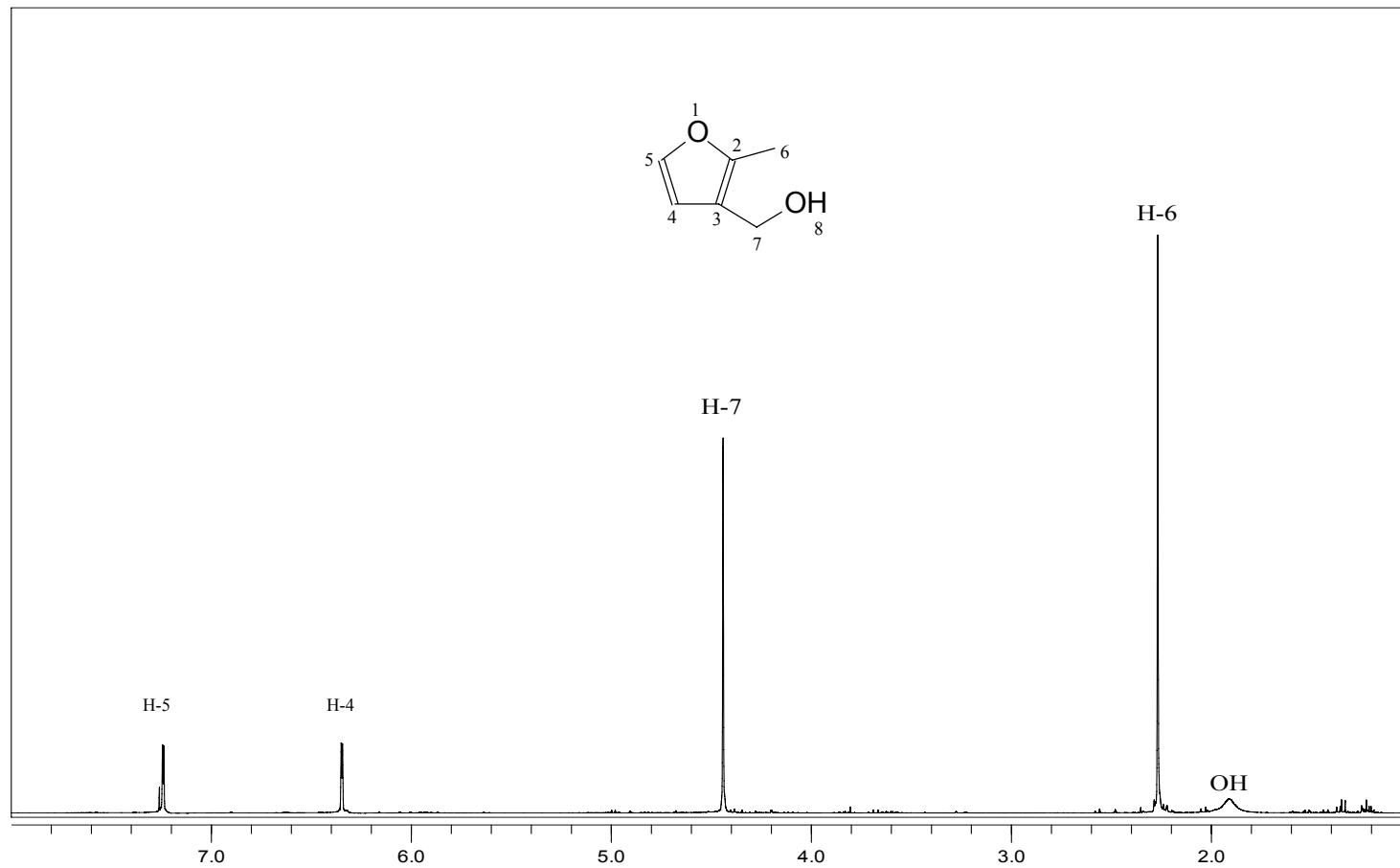


Figura 3 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **21**.

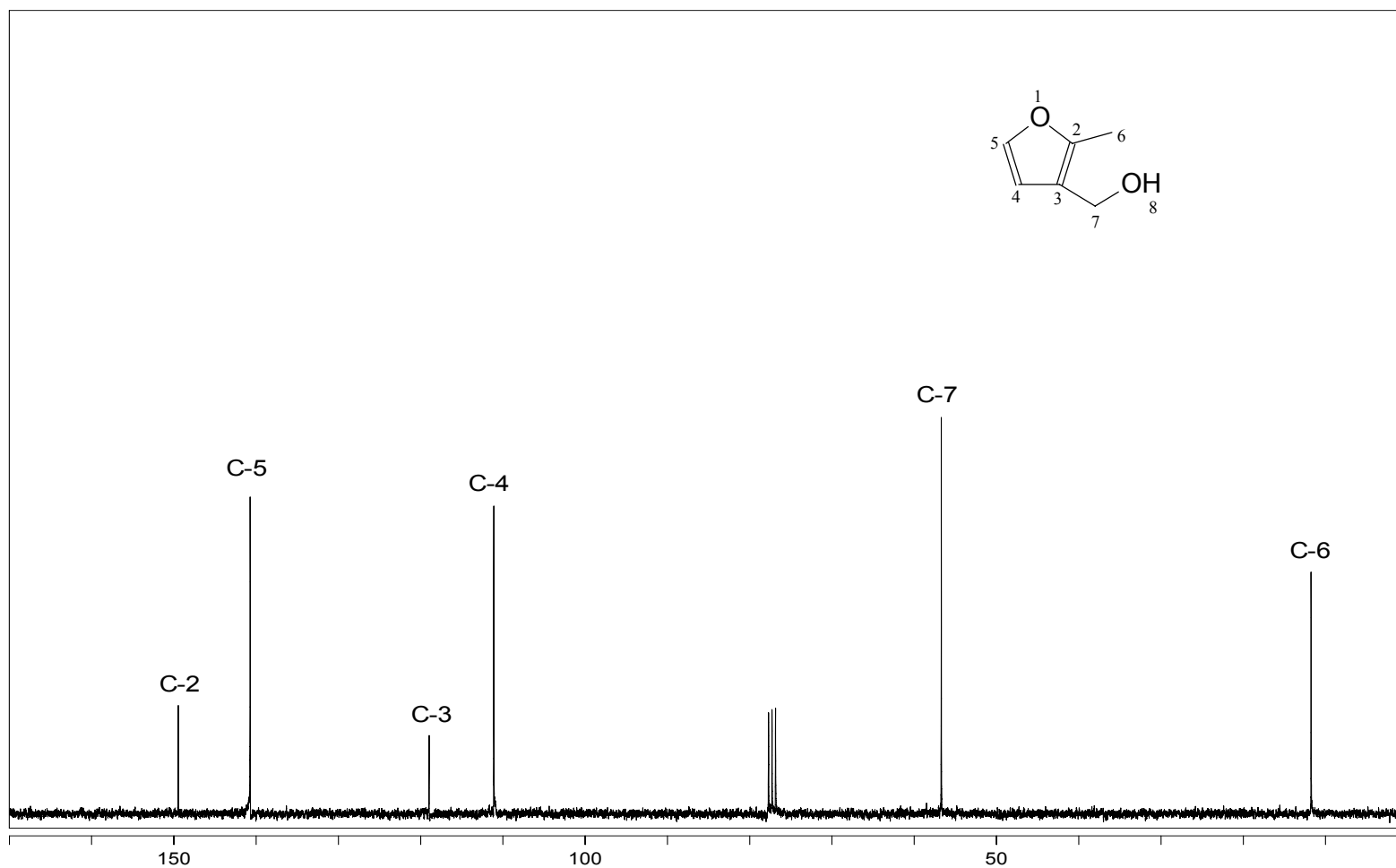


Figura 4- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **21**.

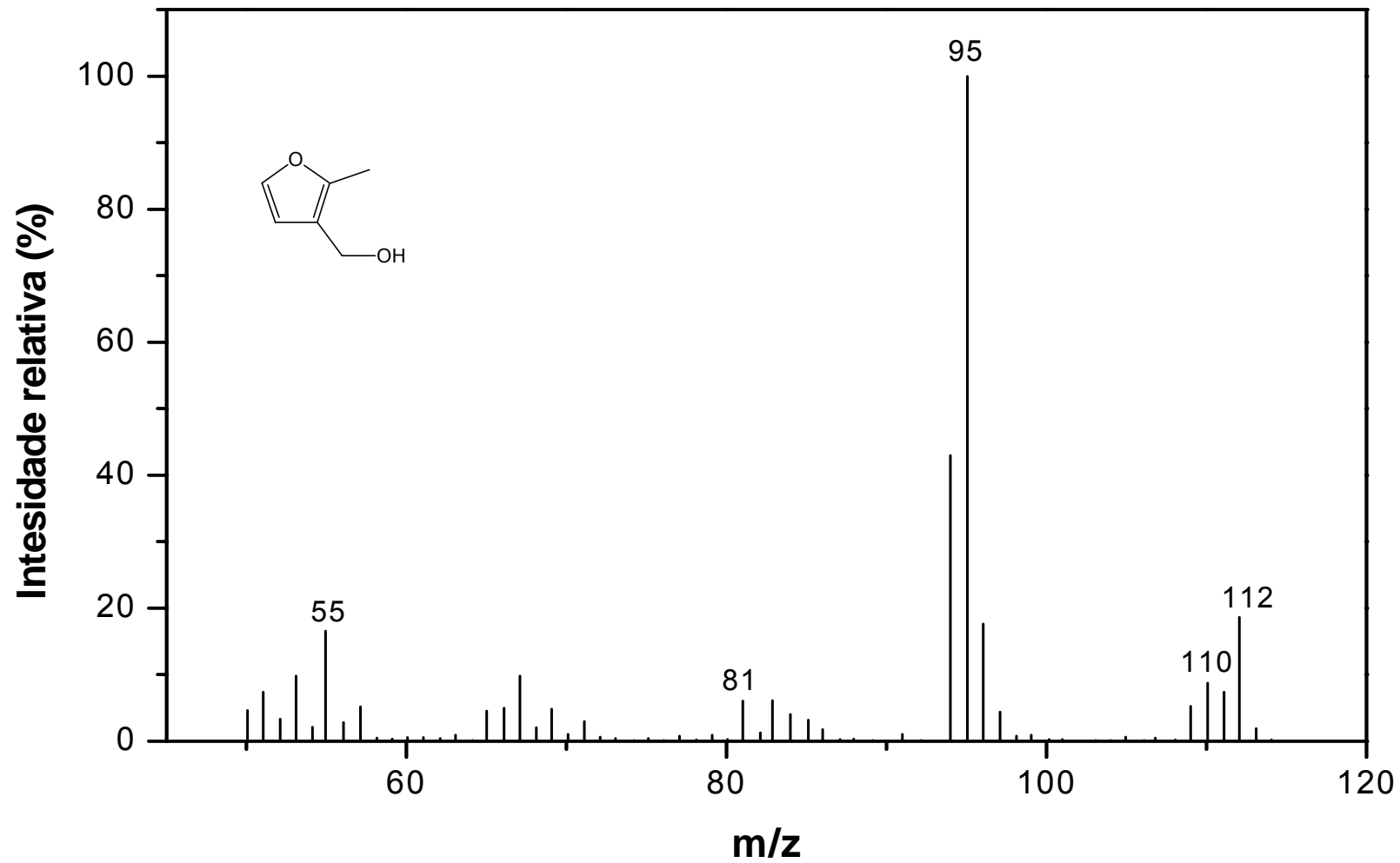


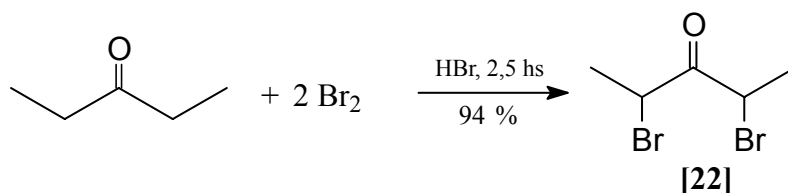
Figura 5 - Espectro de massas do composto 21.

### 1.3.2. Síntese da 2,4-dibromopentan-3-ona [22]

A 2,4-dibromopentan-3-ona [22] foi obtida por meio de halogenação de compostos carbonílicos, utilizando bromo em meio ácido (SOLOMONS, 2006).

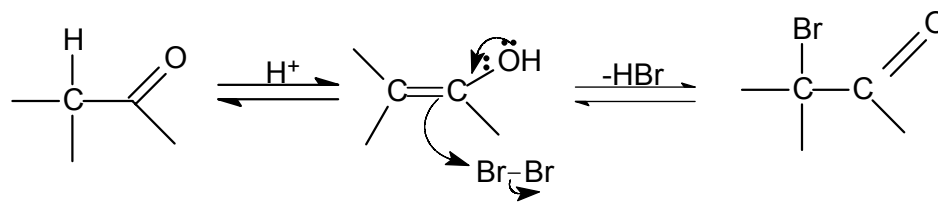
Uma mistura de pentan-3-ona e solução aquosa de HBr (48%, m/v) foi tratada com dois equivalentes de Br<sub>2</sub>. A adição de Br<sub>2</sub> foi feita lentamente com o meio reacional à 0 °C, devido a liberação de HBr (Esquema 3).

A 2,4-dibromopentan-3-ona foi obtida com 94 % de rendimento (bruto), como um óleo amarelo e de propriedade lacrimejante. A estrutura do produto foi confirmada pela análise de seus espectros no infravermelho, de RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C e espectro de massas.



Esquema 3 - Síntese da 2,4-dibromopentan-3-ona [22].

O espectro no infravermelho da cetona **22** (Figura 6) apresentou uma banda intensa em 1725 cm<sup>-1</sup>, absorção esta referente ao estiramento da ligação C=O. Os espectros de RMN <sup>1</sup>H (Figura 7) e RMN de <sup>13</sup>C (Figura 8), apresentaram duplicação de sinais, o que foi atribuído à presença de mais de um estereoisômero da dibromocetona. O espectro de RMN de <sup>13</sup>C apresentou sinais duplicados da carbonila em δ =196,26 e δ =198,61 confirmando a presença de dois estereoisômeros. O espectro de massas da dibromocetona (Figura 9) apresentou o pico do íon molecular em *m/z* = 242, confirmando assim sua fórmula molecular. A halogenação da pentan-3-ona ocorre em meio ácido, através da lenta formação de um enol, seguida da rápida reação do enol com o halogênio, conforme mostrado no mecanismo abaixo (Esquema 4).



Esquema 4 - Halogenação de compostos carbonílicos sob catálise ácida.

A dibromocetona **22** constitui um dos materiais de partida para a formação dos oxabíccicos, que foram obtidos via reação de cicloadição [4+3] que utiliza cátions oxialílicos gerados *in situ* a partir de halocetonas e dienos, conforme descrito por Hoffmann (1984).

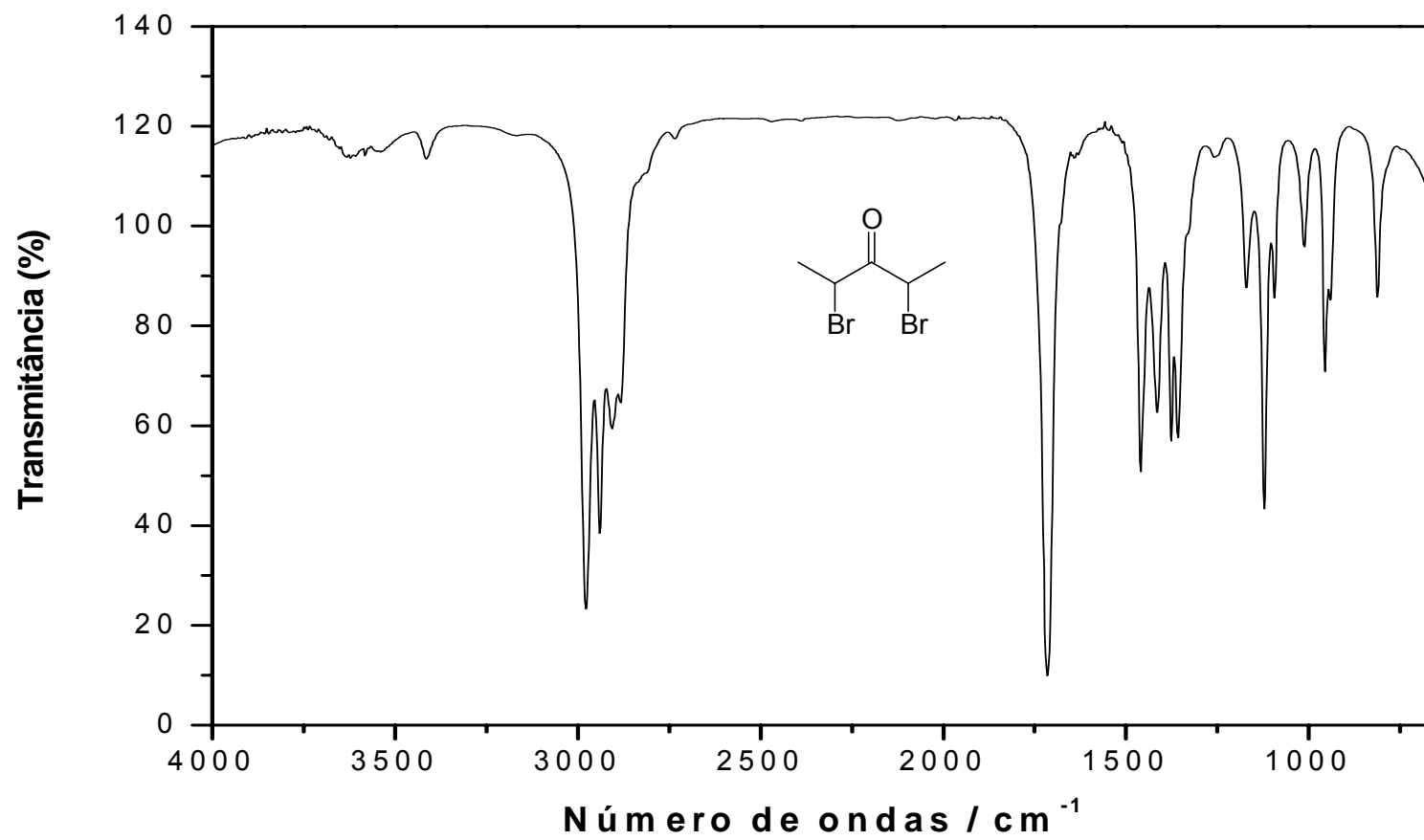


Figura 6 - Espectro no IV (CsI) do composto **22**.

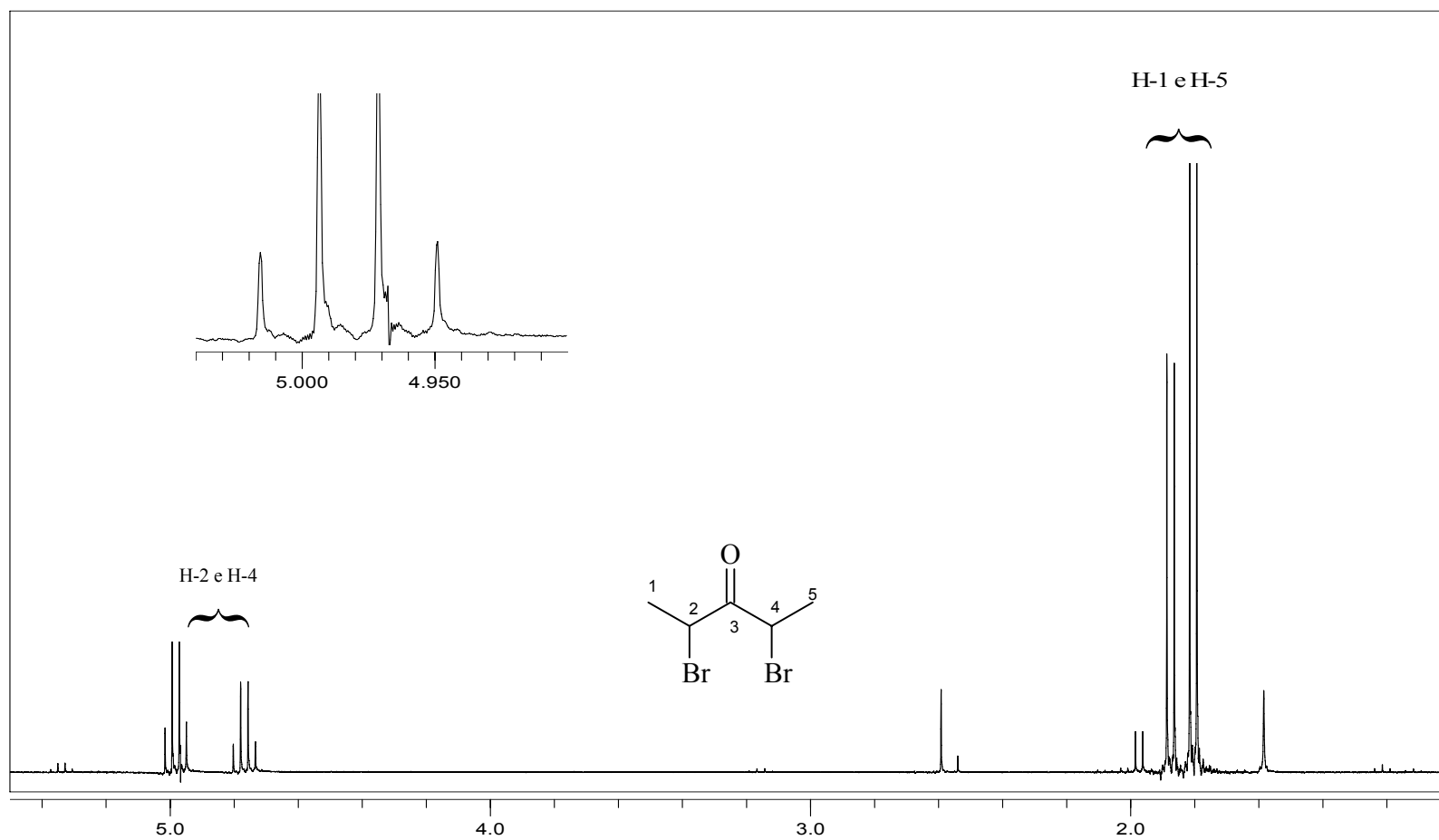


Figura 7 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 22.

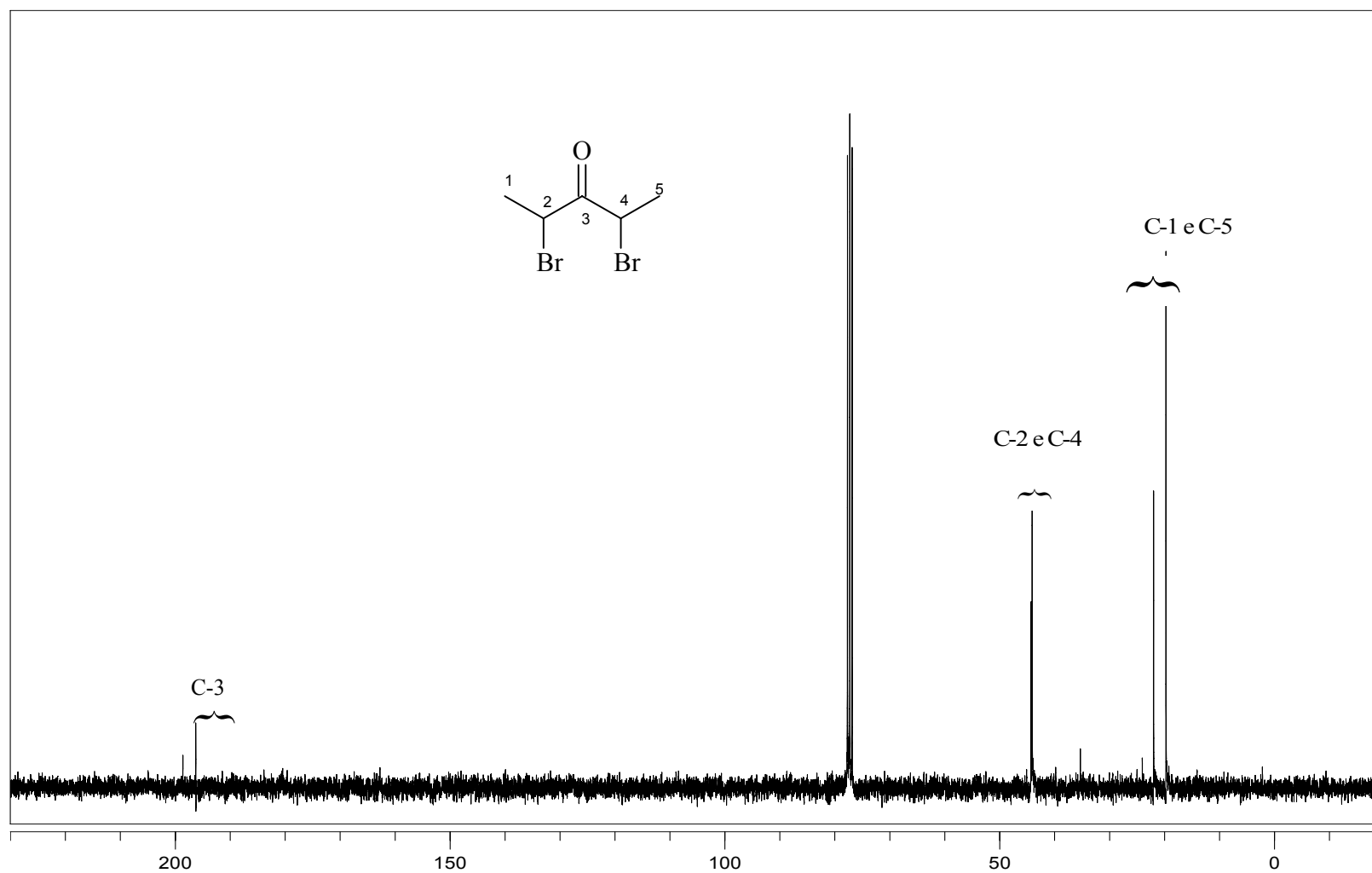


Figura 8 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **22**.

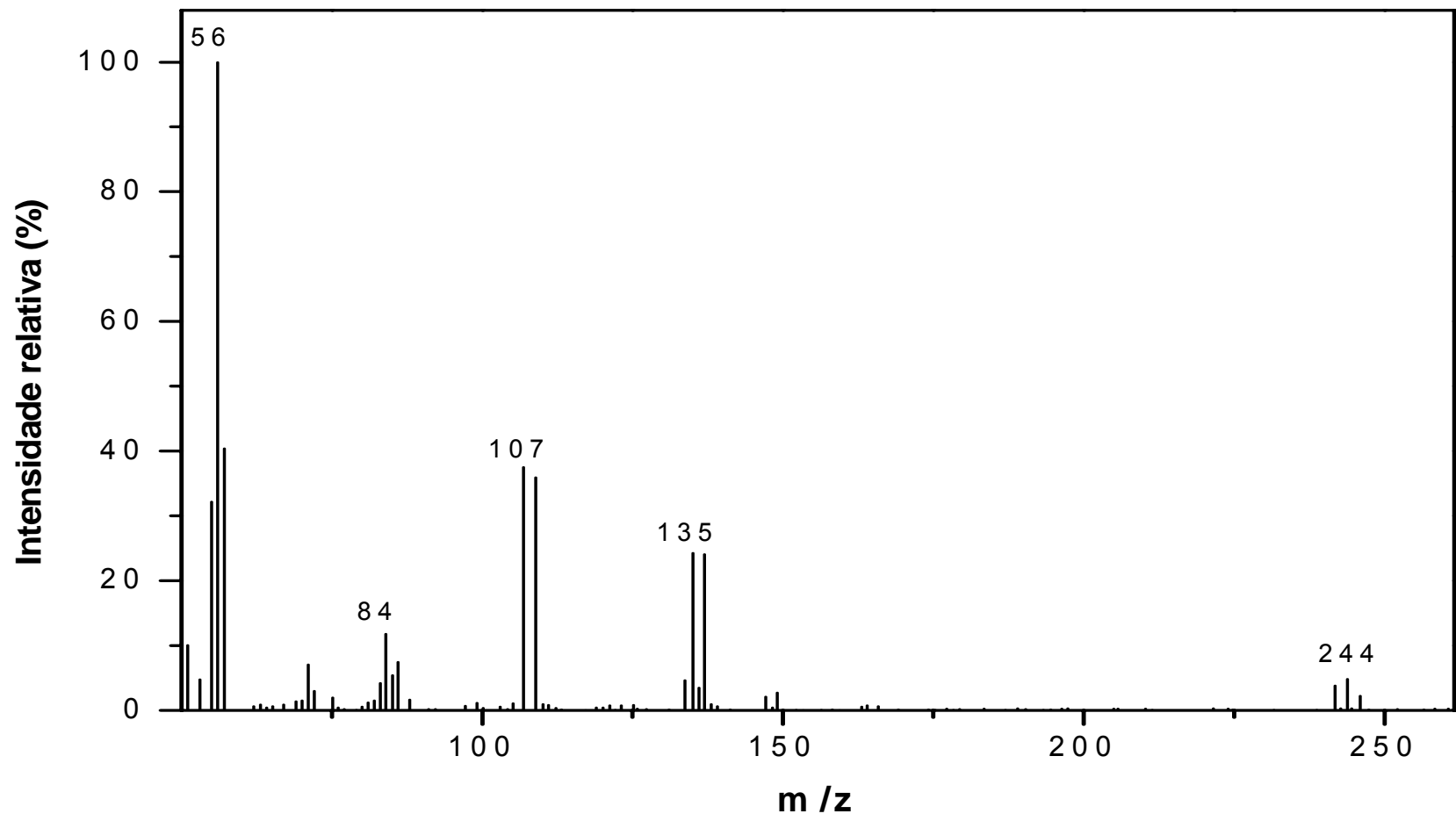
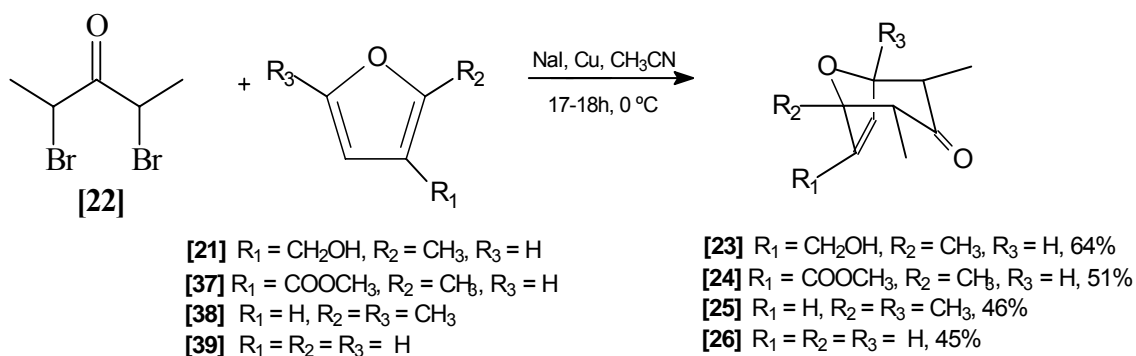


Figura 9 - Espectro de massas do composto **22**.

### 1.3.3. Reações de cicloadição [4+3]

Os oxabicyclos **23**, **24**, **25** e **26**, foram sintetizados utilizando a metodologia de cicloadição [4+3] (HOFFMANN, 1984; MANN, 1986), entre a 2,4-dibromopentan-3-ona **[22]** e diversos furanos substituídos **21**, **37**, **38** e **39**.

O álcool **23** foi obtido reagindo-se a 2,4-dibromopentan-3-ona com 3-hidroximetil-2-metilfurano em acetonitrila, na presença de cobre metálico e iodeto de sódio. Após elaboração e separação cromatográfica em coluna de sílica-gel (HEX / Et<sub>2</sub>O, 1:1, v/v), o cicloaduto **23** foi obtido com 64% de rendimento. As estruturas dos cicloadutos obtidos pela reação de cicloadição [4+3] entre a cetona **22** e diferentes furanos, são mostradas no esquema 5.



Esquema 5 - Esquema geral das reações de cicloadição [4+3] para a obtenção dos oxabicyclos **23**, **24**, **25** e **26**.

A confirmação da estrutura do composto **23** foi feita inicialmente pela análise do seu espectro no infravermelho (Figura 10), que apresentou uma banda intensa em 1708 cm<sup>-1</sup>, devido ao estiramento da ligação C=O. O espectro apresentou também uma banda larga em 3600-3100 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da ligação OH. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 11), apresentou dois dupletos em δ = 0,9 e δ = 1,1 cada sinal integrado para 3 átomos de hidrogênio e constante de acoplamento J<sub>11,4</sub> = J<sub>10,2</sub> = 7,2 Hz, referente aos átomos de hidrogênio H-11 e H-10 respectivamente. O simpleto em δ = 1,48 refere-se aos átomos de hidrogênio do grupo metila CH<sub>3</sub>-9. O átomo de hidrogênio H-2, apresenta-se como um quarteto, devido ao acoplamento deste com os átomos de

hidrogênio do grupo CH<sub>3</sub>-10, com deslocamento químico em  $\delta = 2,66$ . O espectro apresentou também um duplo quarteto em  $\delta = 2,80$  com integral para 1 átomo de hidrogênio e constantes de acoplamento  $J_{4,11} = 7,2$  Hz e  $J_{4,5} = 4,8$  Hz, referente ao átomo de hidrogênio H-4. O espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 12) apresentou o sinal da carbonila da cetona em  $\delta = 209,29$ , além dos sinais referentes aos outros átomos de carbono. Os átomos de hidrogênio e carbono do composto **23** foram atribuídos por meio da análise dos espectros bidimensionais COSY e HETCOR. O espectro bidimensional COSY mostra correlações entre hidrogênios que se acoplam, o que nos permite uma atribuição segura dos mesmos. De acordo com o espectro bidimensional COSY do composto **23** (Figura 13), o multipletto em  $\delta = 4,9$  refere-se ao acoplamento do hidrogênio H-5 com H-6 e H-5 com H-12 e também é observado a correlação entre H-6 e H-5, H-6 e H-12. Já o espectro bidimensional HETCOR apresenta as correlações existentes entre hidrogênios e carbonos que estão ligados entre si. No espectro bidimensional HETCOR do composto **23** (Figura 14), observa-se por exemplo a correlação entre C-10 e H-10, C-11 e H-11, além de outras correlações importantes. A confirmação da fórmula molecular C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> deu-se através do espectro de massas (Figura 15), onde foi observado o pico do íon molecular em  $m/z = 196$ , além de outros fragmentos estáveis (Esquema 6).

Chaves *et al.* (2006), com o objetivo de produzir o 7-(metoxicarbonil)-4 $\alpha$ -isopropil-1,2 $\alpha$ -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona, utilizou a 2,4-dibromo-5-metilexan-3-ona e o 2-metil-3-furanocarboxilato de metila em acetonitrila na presença de iodeto de sódio e cobre metálico, obtendo o cicloaduto correspondente com apenas 7,5 % de rendimento. Neste trabalho, realizou-se a reação de cicloadição [4+3], utilizando 2,4-dibromopentan-3-ona e o 2-metil-3-furanocarboxilato de metila. O éster **24** foi obtido após 17 horas de reação como um sólido branco, com 51% de rendimento. O maior rendimento obtido pode estar relacionado ao menor impedimento espacial da dibromocetona utilizada.

A confirmação estrutural do composto **24** foi feita pela análise do seu espectro no infravermelho (Figura 16 - Anexo) que apresentou uma banda em 1722 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da ligação C=O de éster  $\alpha,\beta$ -insaturado. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 17 - Anexo), foi possível identificar as multiplicidades e calcular as constantes de

acoplamento levando a uma determinação estrutural segura. O espectro apresentou um simpleto com integral para 3 átomos de hidrogênio e  $\delta = 3,75$  referente aos átomos de hidrogênio do grupo metoxila. O H-5 encontra-se como um duplo duplete em  $\delta = 4,87$  e integral para 1 átomo de hidrogênio e por fim um duplete em  $\delta = 7,12$  com integral para 1 átomo de hidrogênio e constante de acoplamento  $J_{6,5} = 2,1$  Hz, referente ao átomo de hidrogênio H-6. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 18 - Anexo) apresentou o sinal da carbonila do éster em  $\delta = 163,24$  e o sinal da carbonila da cetona em  $\delta = 208,58$ , além dos sinais referentes aos outros átomos de carbono. O espectro de massas (Figura 19 - Anexo) apresentou o pico do íon molecular em  $m/z$  224 confirmando assim a fórmula molecular do composto.

O composto **25** foi obtido como um sólido amarelo com 46% de rendimento. Analisando o espectro no infravermelho do cicloaduto **25**, (Figura 20 - Anexo) observou-se uma banda intensa em  $1705\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=O. A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 21 - Anexo) possibilitou identificar as multiplicidades e calcular as constantes de acoplamento levando a uma determinação estrutural segura. O espectro apresentou um duplete em  $\delta = 1,00$  com integral para 6 átomos de hidrogênio e constante de acoplamento  $J_{10,2} = J_{11,4} = 6,9$  Hz referente aos átomos de hidrogênio do grupo metila (H-10 e H-11). O simpleto em  $\delta = 1,48$  com integral para 6 átomos de hidrogênio refere-se as metilas CH<sub>3</sub>-9 e CH<sub>3</sub>-12. O espectro apresentou também um quarteto em  $\delta = 2,52$  com integral para 2 átomos de hidrogênio e constante de acoplamento  $J_{2,10} = J_{4,11} = 6,9$  Hz, referente aos átomos de hidrogênio H-2 e H-4. Por fim, é observado um simpleto em  $\delta = 6,01$ , com integral para 2 átomos de hidrogênio, referente aos átomos de hidrogênio H-6 e H-7. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 22 - Anexo) apresentou o sinal da carbonila do grupo cetona em  $\delta = 209,82$  além do sinal e,  $\delta = 136,38$  referente aos carbonos da dupla ligação.

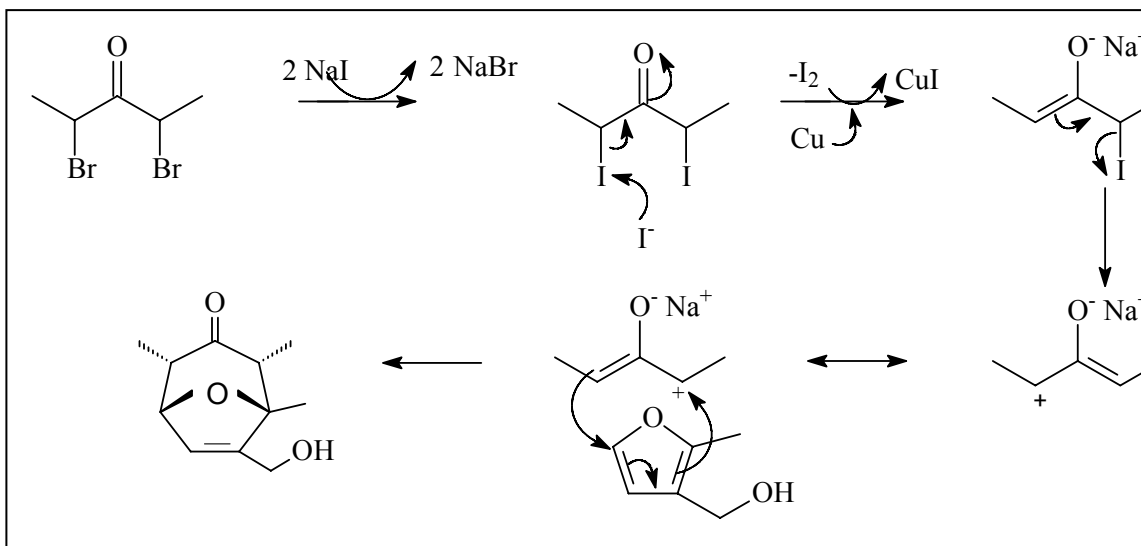
O Espectro de massas (Figura 23 - Anexo) apresentou o pico do íon molecular em  $m/z$  180, confirmando a fórmula molecular do composto C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>.

O 2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [**26**], foi obtido como cristal branco com 45 % de rendimento. A confirmação estrutural do composto foi feita por meio da análise dos espectros no IV, RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  e EM. A análise do espectro no infravermelho (Figura 24 - Anexo) nos permitiu concluir que o composto **26**

tivesse sido formado, pois este apresentou uma banda intensa em  $1712\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=O. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 25 – Anexo) apresentou um duplete em  $\delta = 0,95$  com integral para 6 átomos de hidrogênio e constante de acoplamento  $J_{9,2} = J_{10,4} = 7,2\text{ Hz}$  referente aos átomos de hidrogênio do grupo metila (H-9 e H-10). O espectro apresentou também um duplo quarteto em  $\delta = 2,79$  com integral para 2 átomos de hidrogênio referente aos átomos de hidrogênio H-2 e H-4. O duplete em  $\delta = 4,83$ , com integral para 2 átomos de hidrogênio e constante de acoplamento  $J_{1,2} = J_{5,4} = 4,6\text{ Hz}$  refere-se aos átomos de hidrogênio H-1 e H-5. E por fim, é observado um simpleto em  $\delta = 6,32$ , com integral para 2 átomos de hidrogênio, referente aos átomos de hidrogênio H-6 e H-7. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 26 -Anexo) apresentou o sinal da carbonila do grupo cetona em  $\delta = 209$  além dos sinais referentes aos outros átomos de carbono.

A confirmação final veio por meio da análise do espectro de massas (Figura 27 – Anexo) com o pico do íon molecular em  $m/z$  152, coerente com sua fórmula molecular  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ .

A geração de cátions oxialílicos a partir de  $\alpha$   $\alpha'$ -dibromocetonas ocorreu por meio da utilização de iodeto de sódio na presença de cobre metálico em acetonitrila. A reação se inicia pelo deslocamento do brometo pelo iodeto. O processo é rápido e ocorre precipitação de NaBr. A etapa seguinte envolve a remoção redutiva de um átomo de iodo pelo iodeto, formando iodo molecular o qual é capturado pelo cobre. Subseqüentemente ocorre a eliminação de um íon iodeto, resultando no cátion oxialílico (Esquema 7).



Esquema 7- Proposta mecanística de cicloadição [4+3].

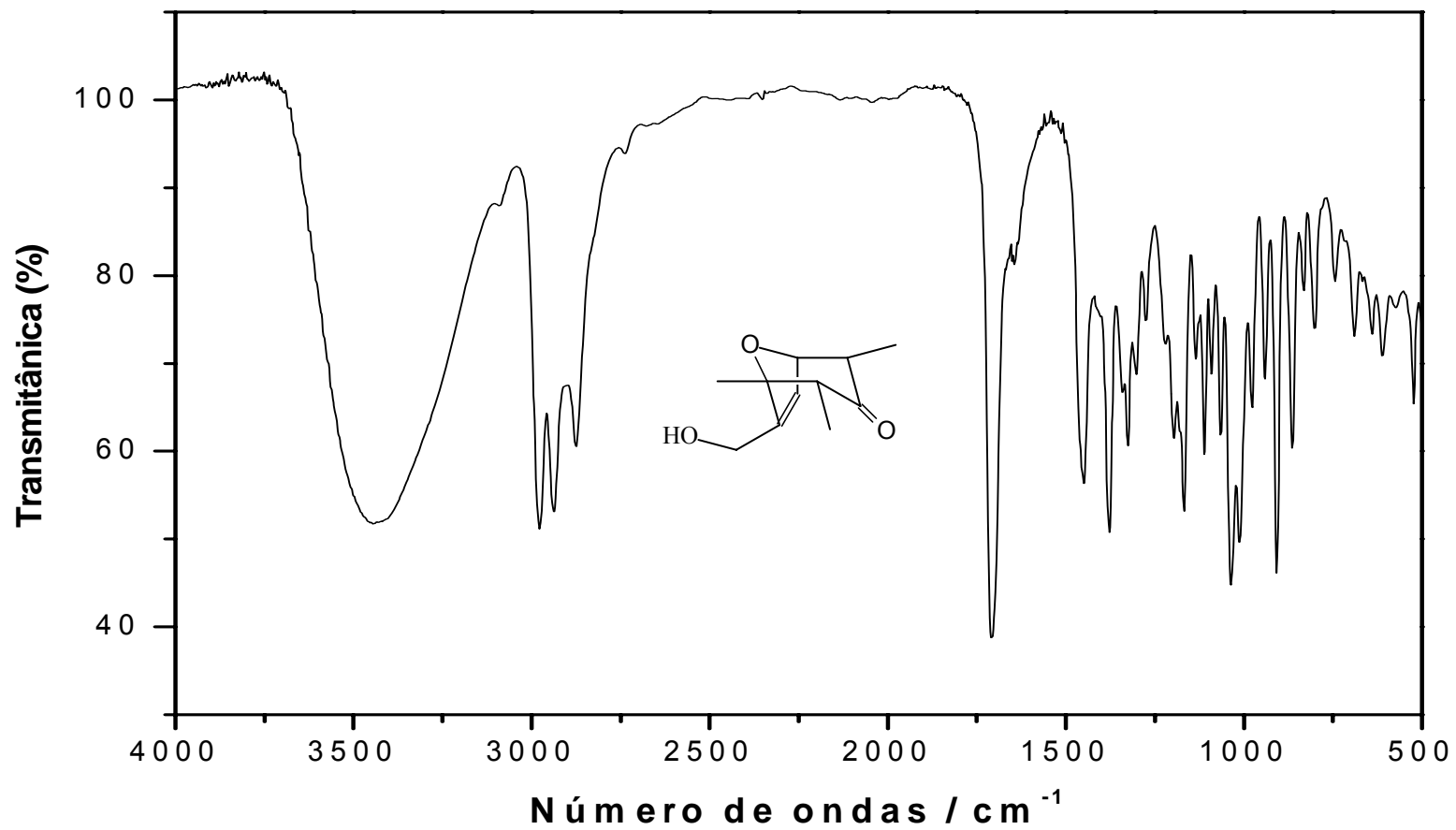


Figura 10- Espectro no IV (KBr) do composto **23**.

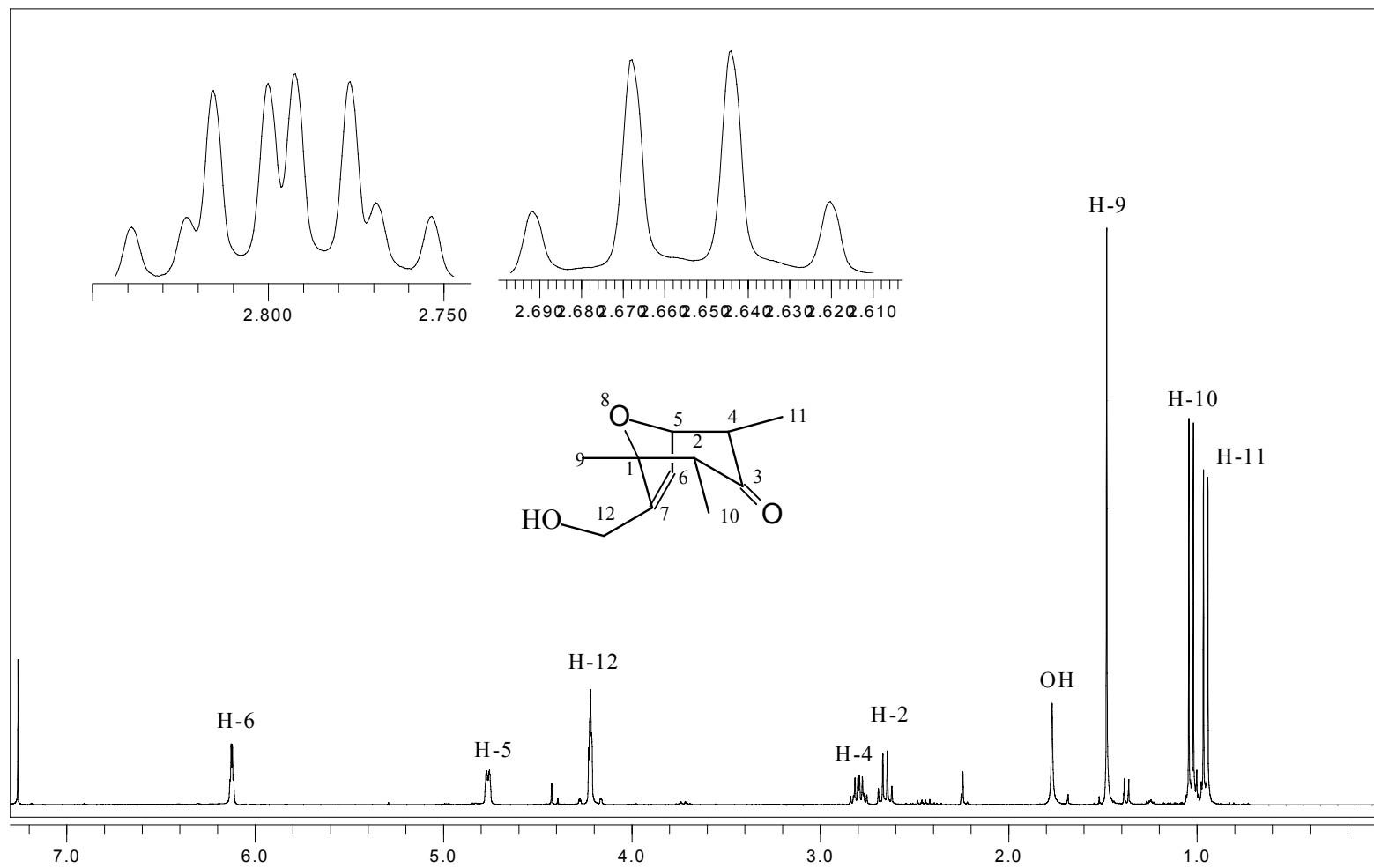


Figura 11- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **23**.

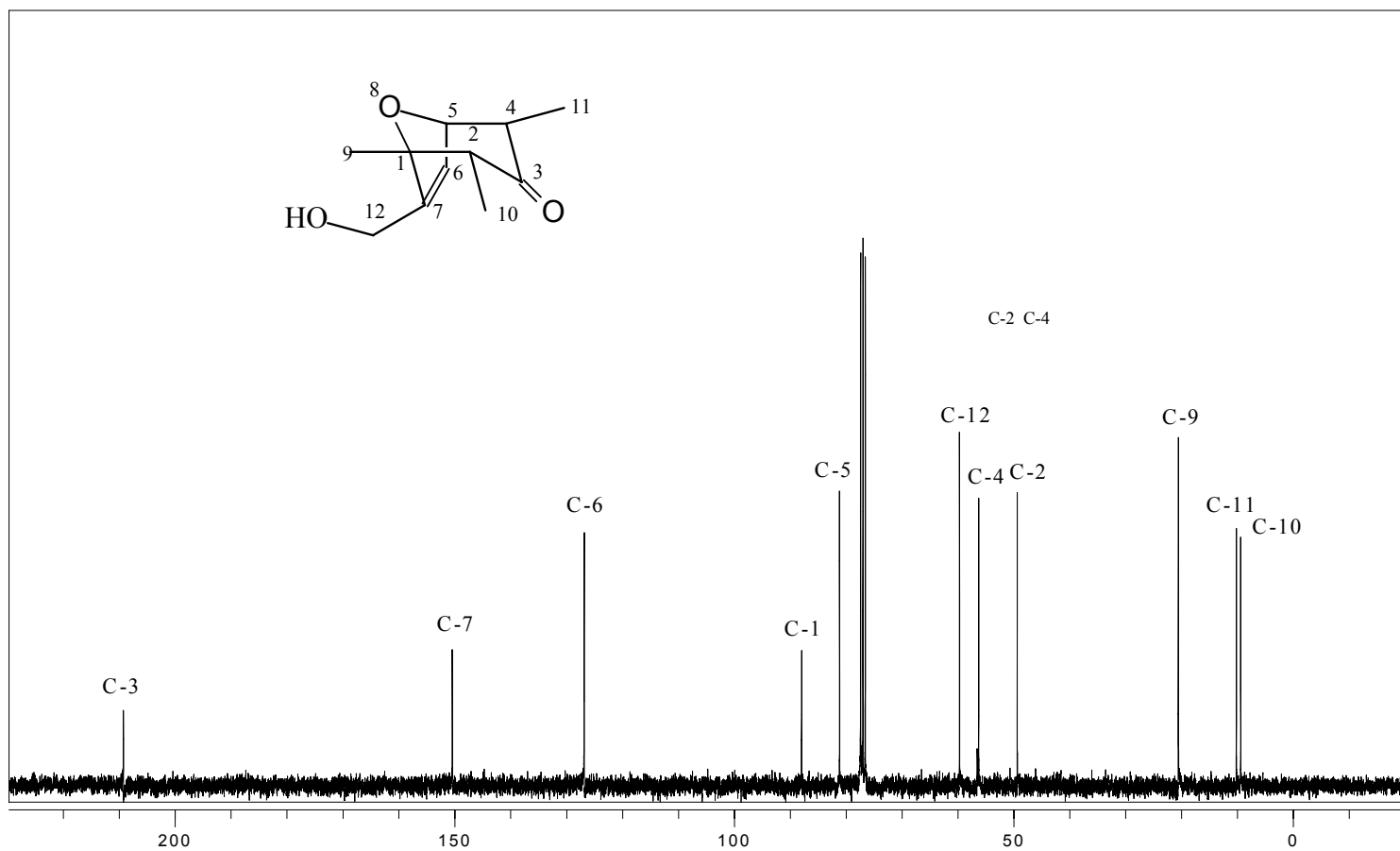


Figura 12- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **23**.

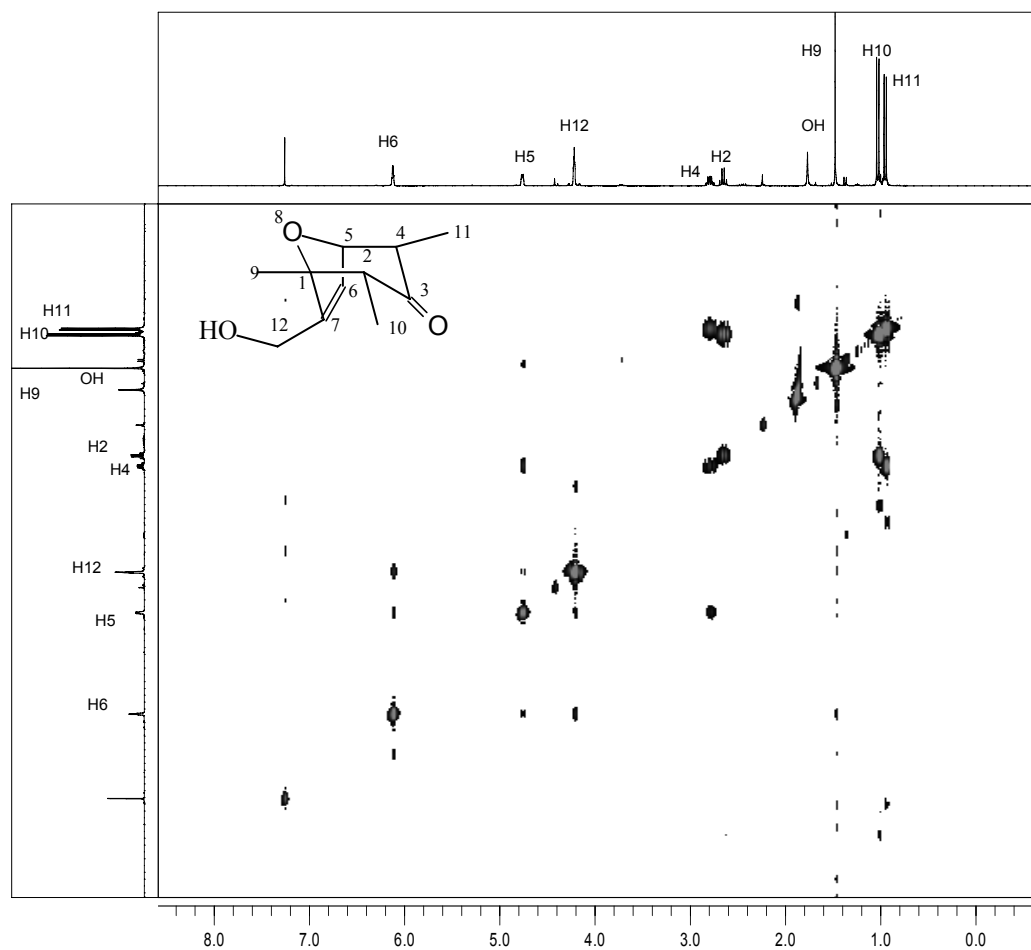


Figura 13- Espectro bidimensional COSY do composto **23**.

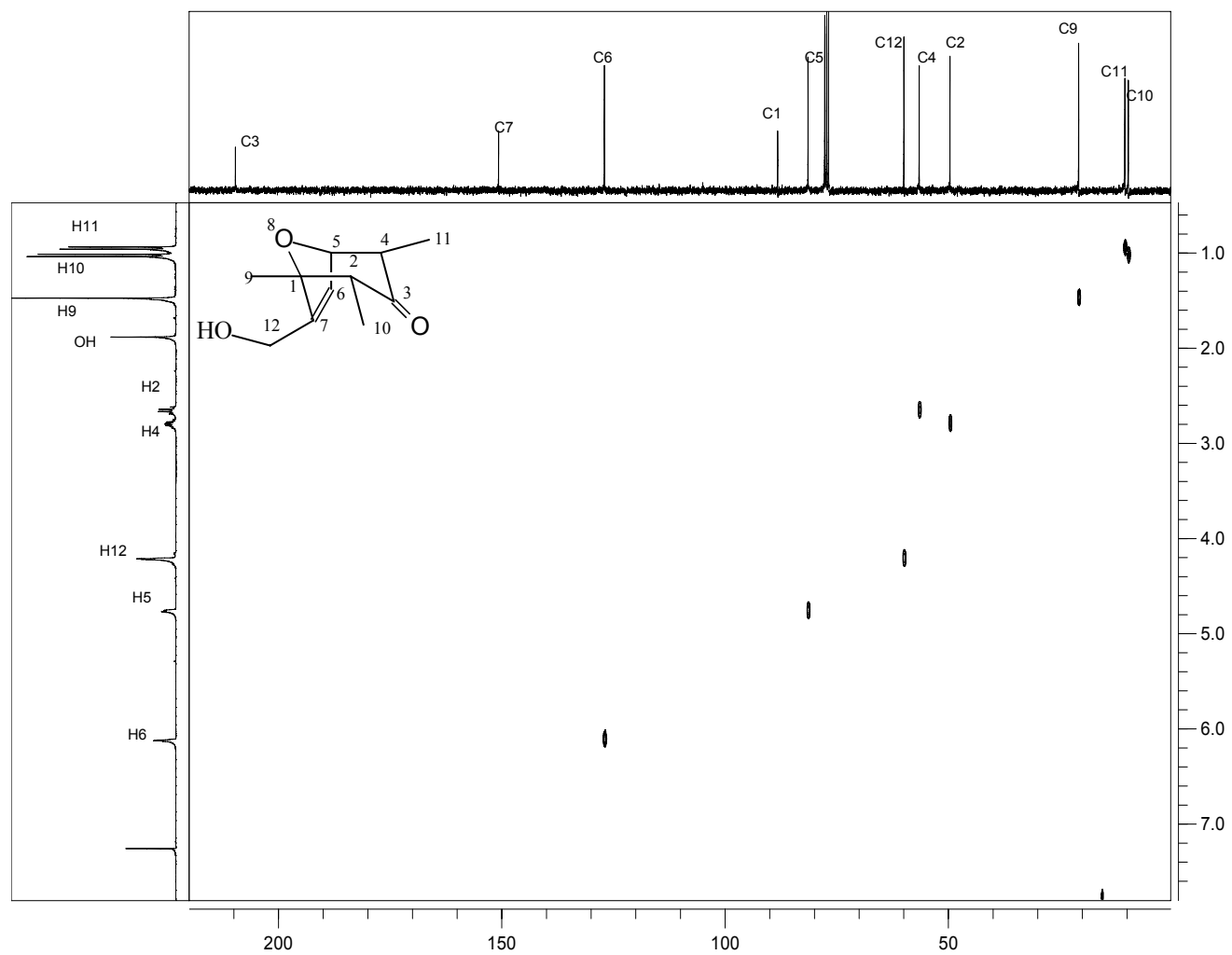


Figura 14 - Espectro bidimensional HETCOR do composto **23**.

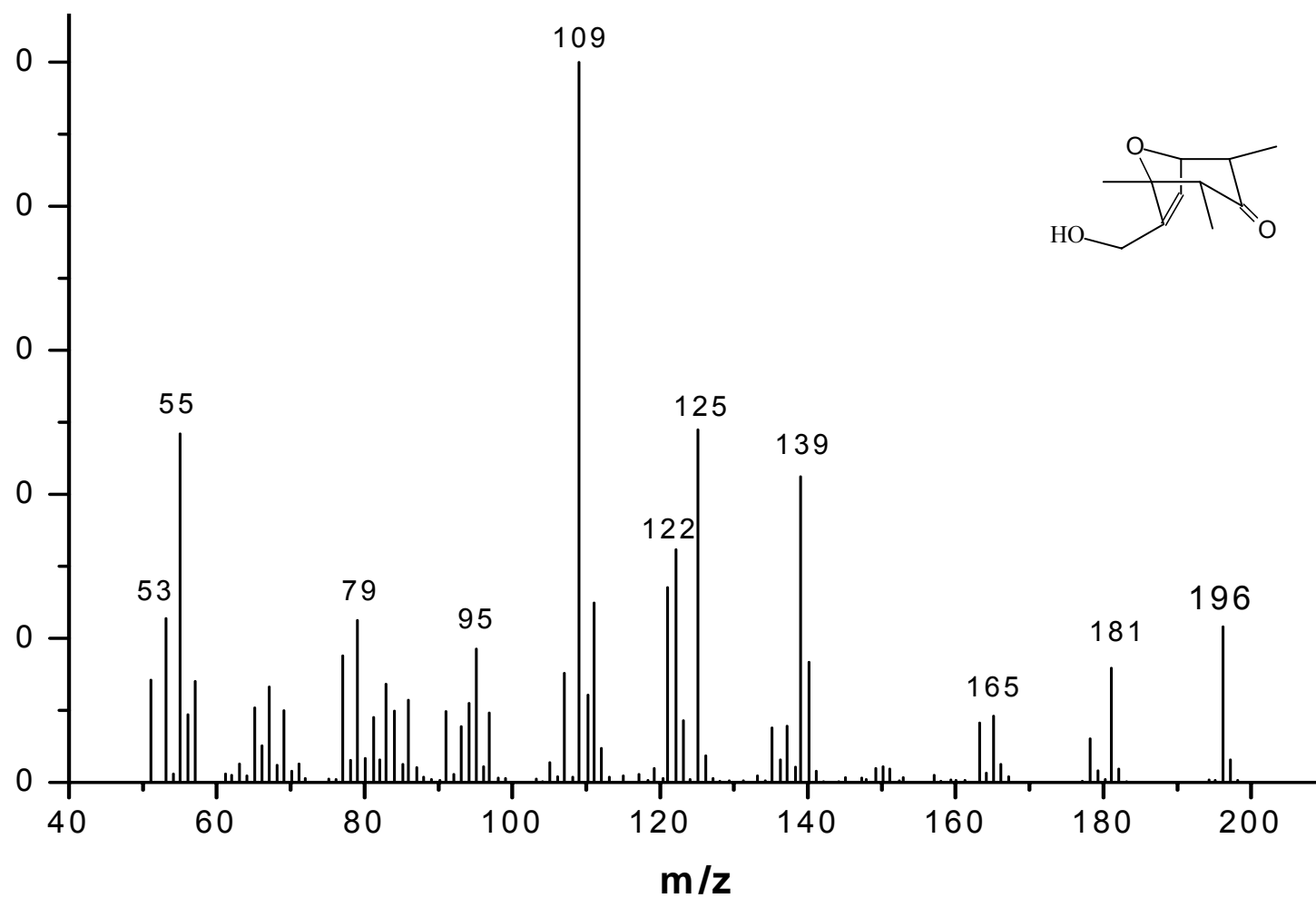
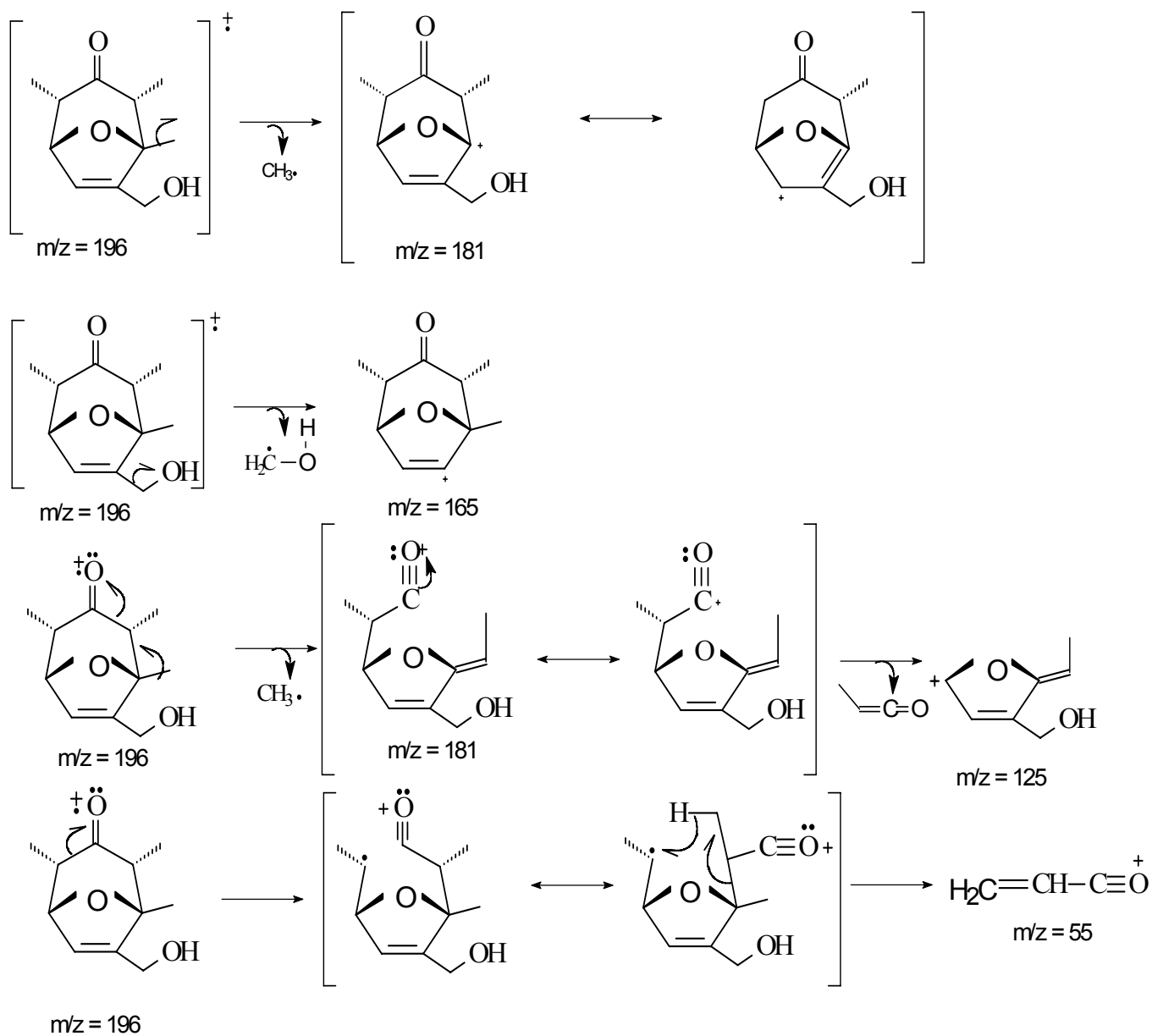


Figura 15- Espectro de massas do composto **23**.



Esquema 6 – Proposta mecanística de fragmentação do composto 23.

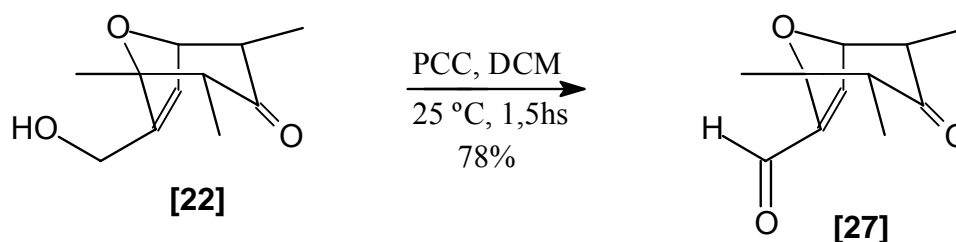
## Reações de modificação nas estruturas dos oxabícclos

### 1.3.4. Síntese do 7-formil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabícclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [27]

Chaves *et al.* (2006) observou que o grupo formil na posição 7, causou uma grande inibição do crescimento do sistema radicular de sorgo. Portanto com o objetivo de avaliar o efeito do grau de oxidação na atividade biológica de análogos do ácido helmintospórico, foi sintetizado o aldeído **27**.

O aldeído **27** foi produzido por meio da oxidação do álcool **23**, com a utilização de PCC como agente oxidante em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, segundo a metodologia proposta por TIETZE E EICHER (1989).

O álcool **23** foi adicionado a uma mistura contendo PCC e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à temperatura ambiente por 90 minutos, resultando no composto **27** com 78% de rendimento (Esquema 8).



Esquema 8- Formação do 7-formil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabícclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [27].

Uma forte evidencia que o aldeído **27** tivesse sido formado foi a partir da análise por CCD, onde houve o aparecimento de uma substância com R<sub>f</sub> superior ao do material de partida. A confirmação da estrutura do composto **27** veio por meio da análise do espectro no IV (Figura 28) onde este apresentou uma banda intensa referente ao estiramento da carbonila de aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado em 1685 cm<sup>-1</sup>. Verificou-se também a ausência da forte absorção em 3345 cm<sup>-1</sup>, pertencente à hidroxila do álcool e a manutenção da banda intensa referente ao estiramento da carbonila de cetona em 1710 cm<sup>-1</sup> e os sinais característicos de aldeídos em 2870 e 2828 cm<sup>-1</sup>. O espectro de RMN de

$^1\text{H}$  (Figura 29) mostrou-se muito semelhante ao espectro de seu precursor, diferenciando-se pelo simpleto com deslocamento químico em  $\delta = 9,76$  referente ao átomo de hidrogênio do grupo formil (H-12). O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 30) mostrou-se também muito semelhante ao espectro de seu precursor, com exceção do surgimento de um sinal em  $\delta = 186,81$  referente a carbonila do grupo formil. O espectro de massas (Figura 31) do composto apresentou o pico em  $m/z$  194, confirmando a sua fórmula molecular ( $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ ).

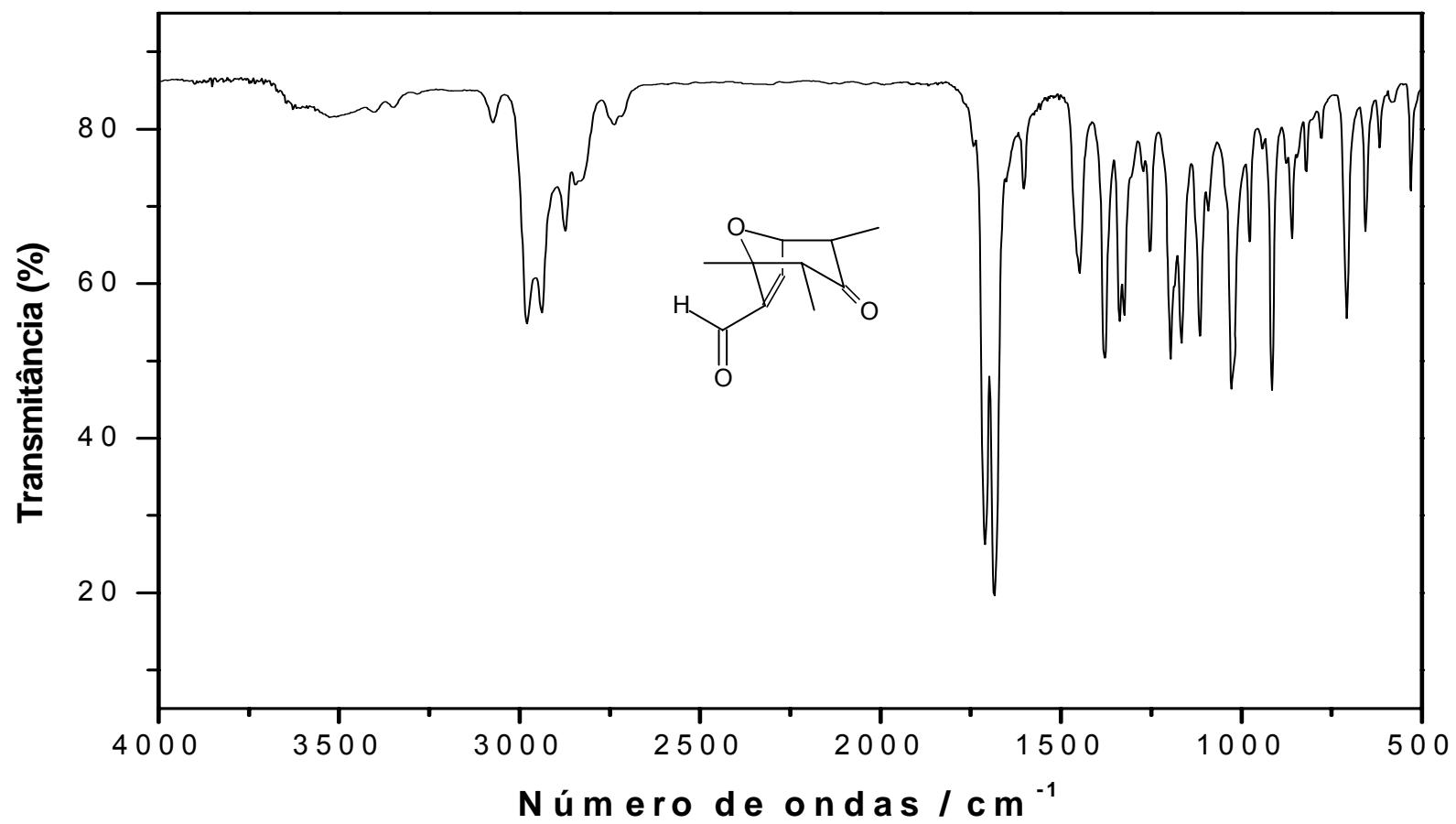


Figura 28 - Espectro no IV (KBr) do composto 27.

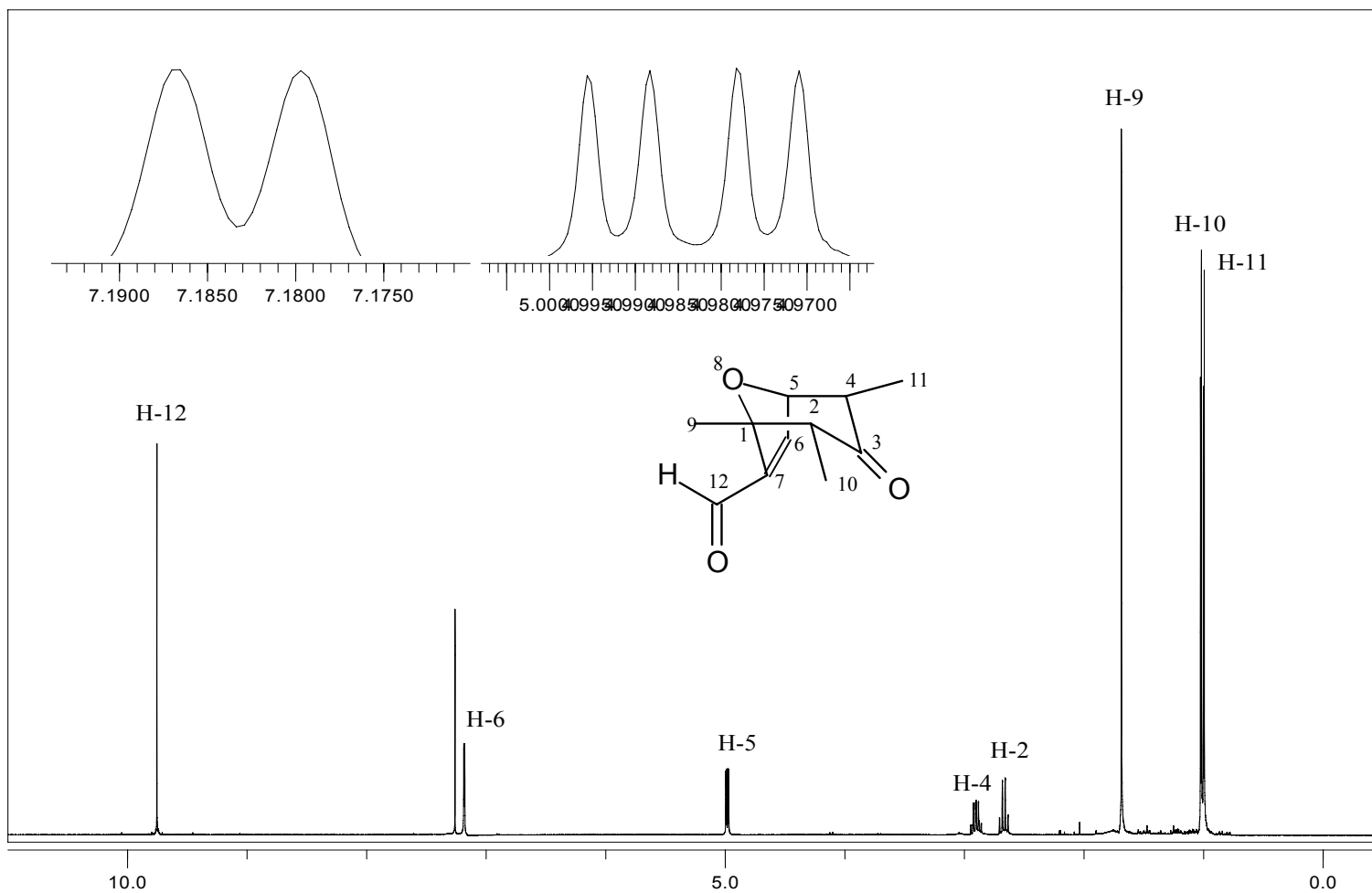


Figura 29 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 27.

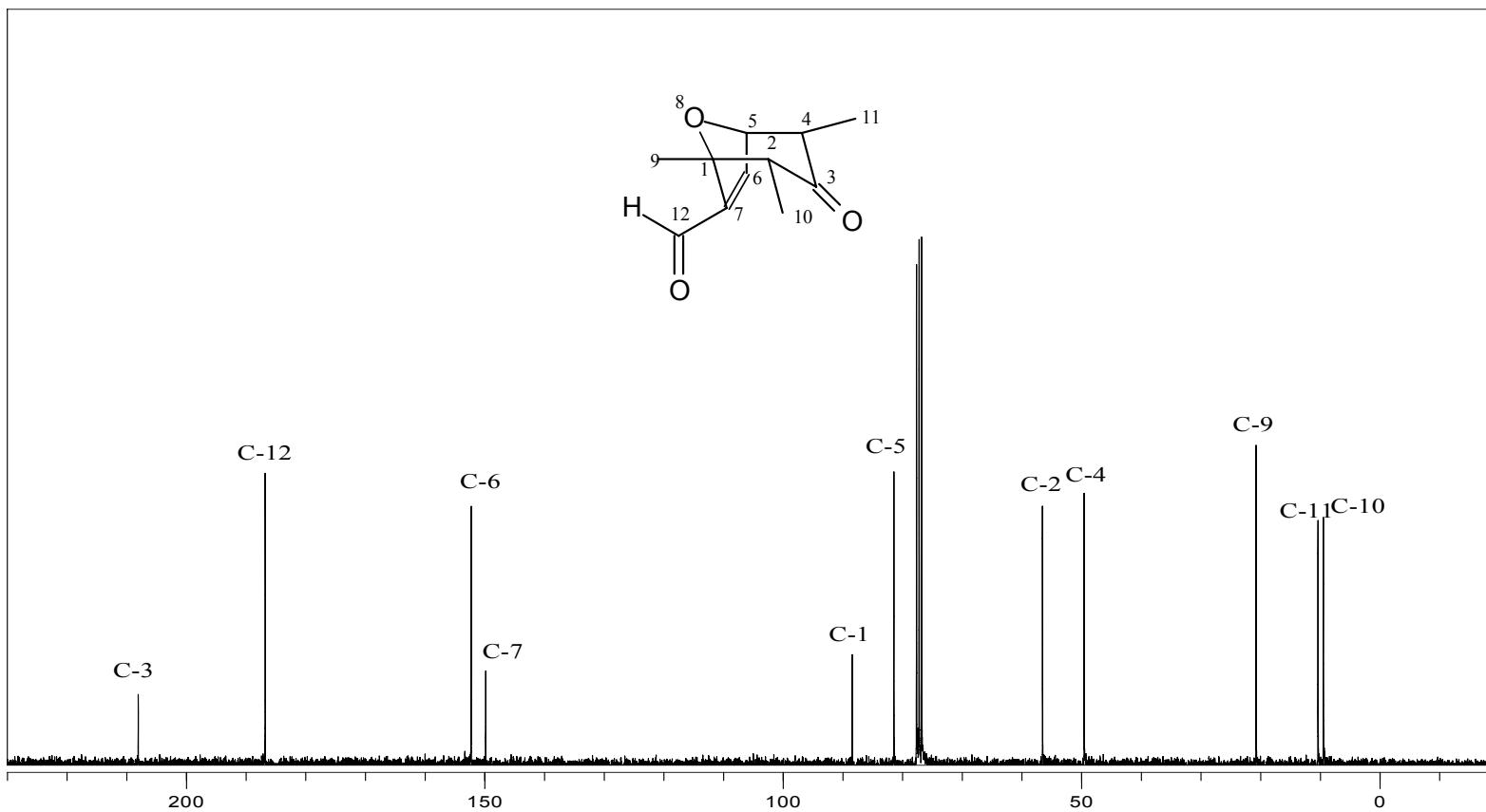


Figura 30 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 27.

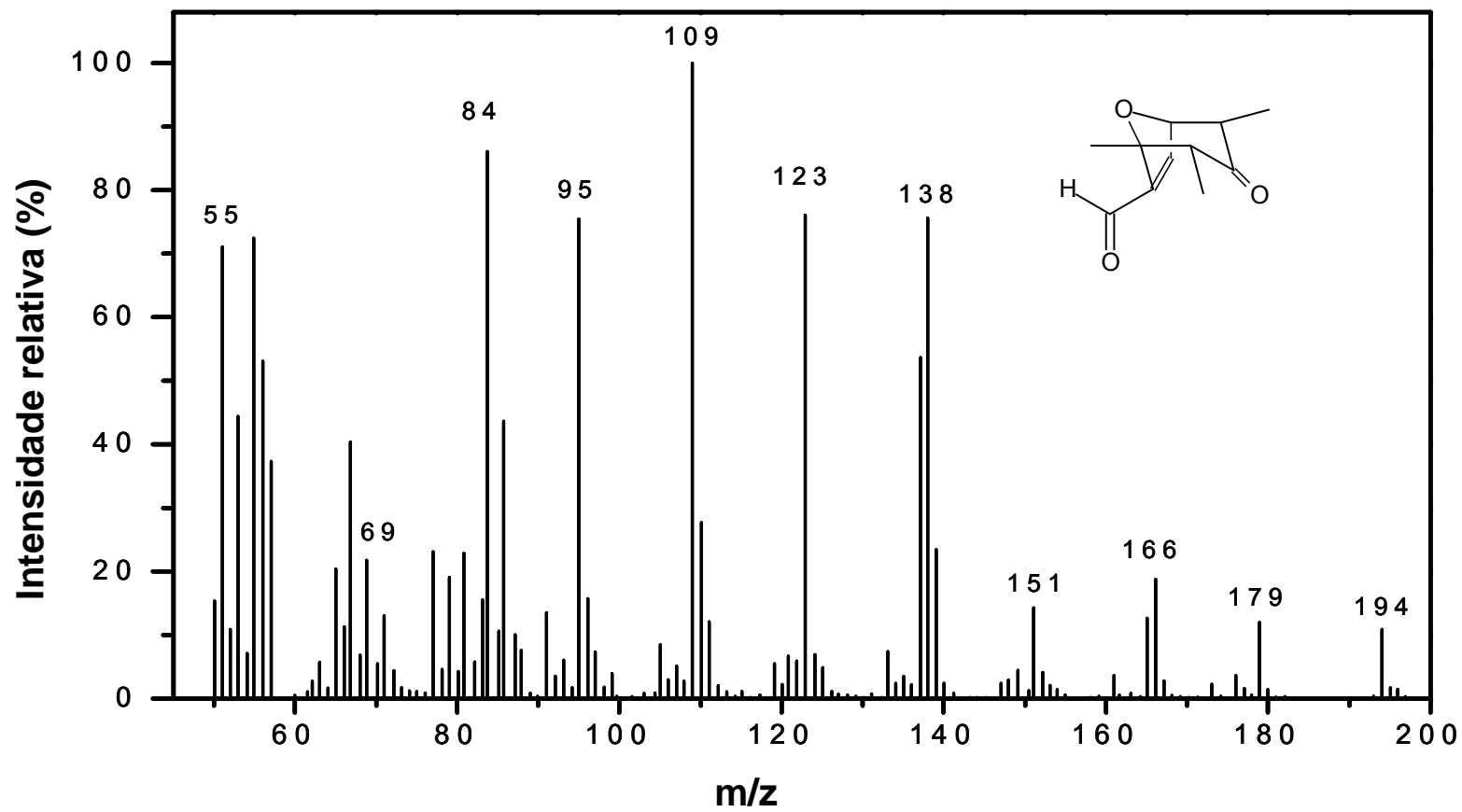
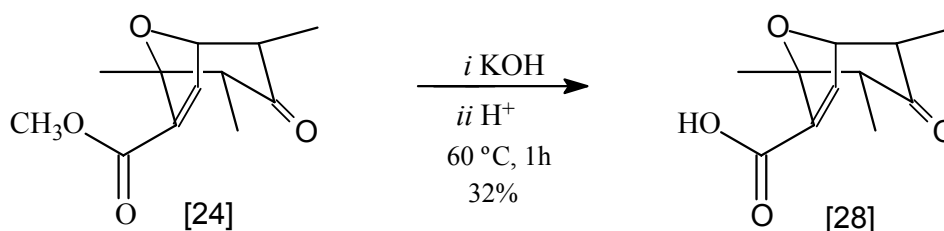


Figura 31 - Espectro de massas do composto 27.

### 1.3.5. Preparo do ácido 1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-3-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-7-óico [28]

O ácido **28** foi obtido com 29% de rendimento a partir da oxidação do aldeído **27** utilizando  $\text{Ag}_2\text{O}$  como agente oxidante. Devido ao baixo rendimento na reação de oxidação, propusemos a síntese do ácido **28** a partir da hidrólise do éster **24** em meio básico (SOLOMONS, 2006) (Esquema 9). A reação teve duração de uma hora, onde foi observado por cromatografia em camada delgada que todo o material de partida havia sido consumido. Após purificação por coluna cromatográfica de sílica-gel, foi isolado o ácido **28** com 32 % de rendimento.



Esquema 9 - Formação do ácido 1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-7-óico [28].

A estrutura do produto foi confirmada pela análise de seu espectro no infravermelho, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e espectro de massas.

Na análise do espectro no IV (Figura 32) foi observado o aparecimento de uma banda na faixa de  $2500\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$  pertencente ao estiramento de hidroxila de ácido carboxílico e a manutenção dos sinais pertencente ao grupo carbonila. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 33) mostrou-se bastante semelhante ao do composto **24**, diferenciando-se apenas pela ausência do simpleto referente aos átomos de hidrogênio do grupo metoxila. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 34) mostrou-se também muito parecido ao de seu precursor, diferindo-se apenas pela ausência do sinal referente ao átomo de carbono C-13. O espectro de massas (Figura 35) apresentou o pico do íon molecular em  $m/z$  210, confirmando sua fórmula molecular  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ .

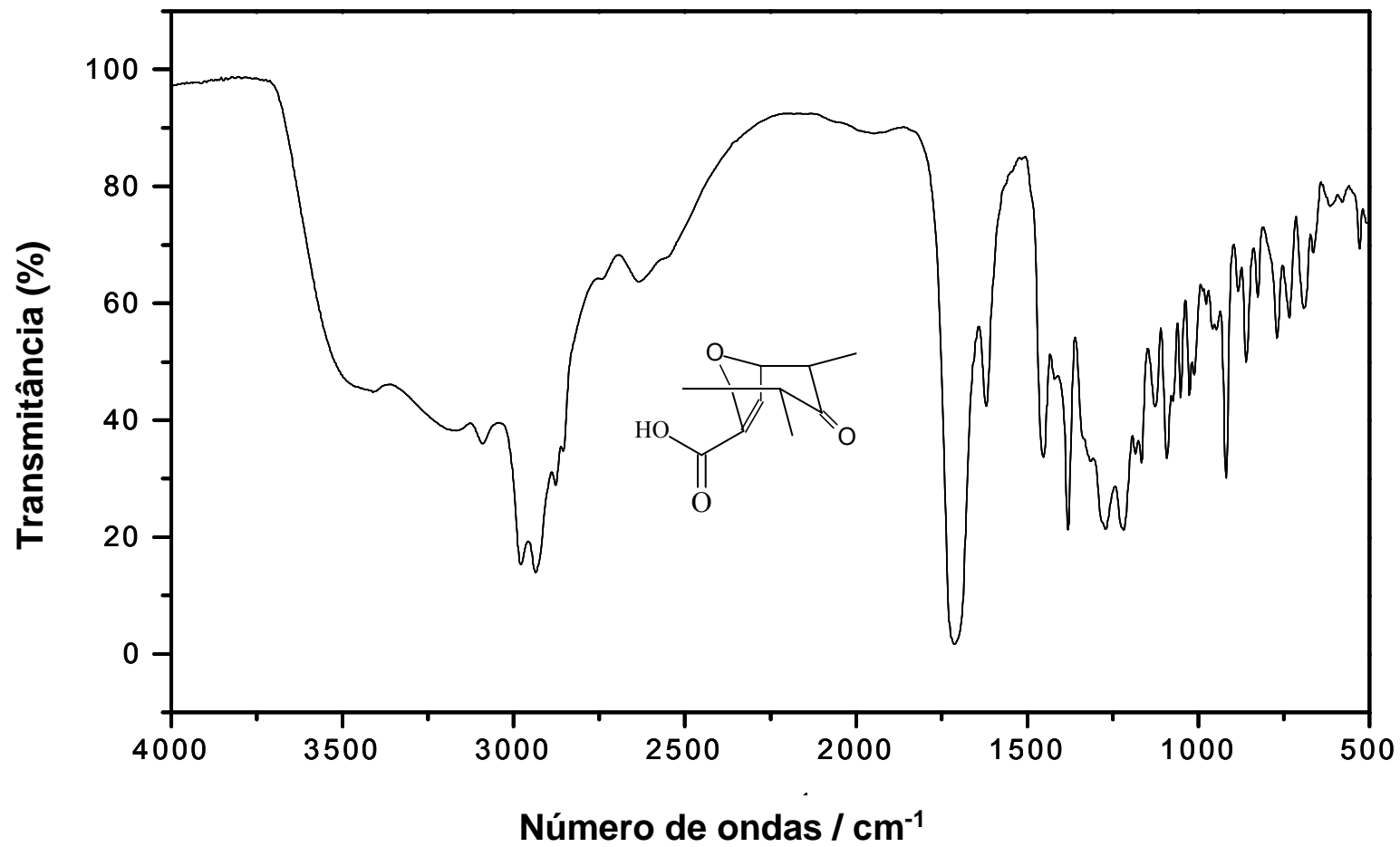


Figura 32 - Espectro no IV (KBr) do composto **28**.

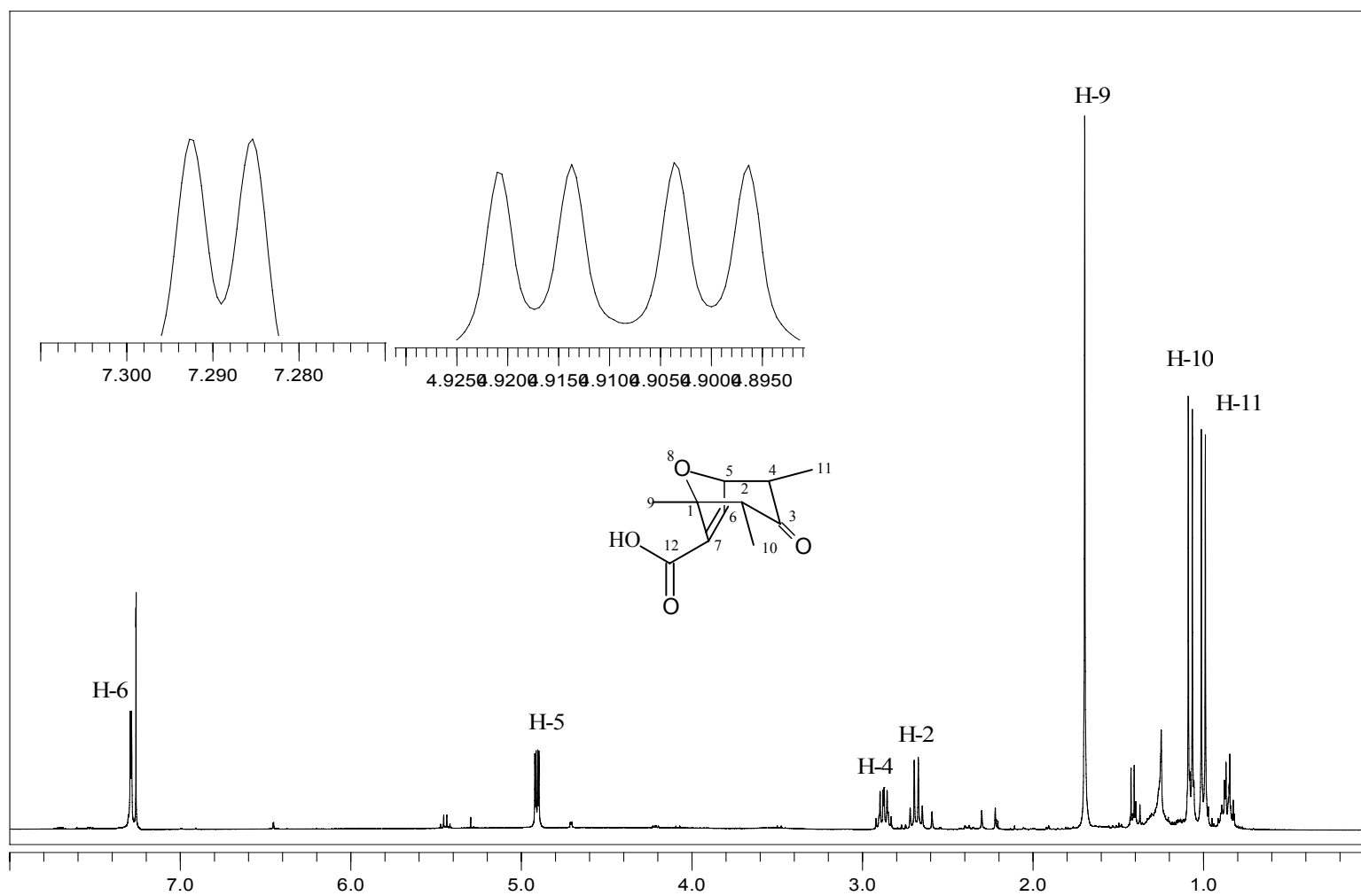


Figura 33 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **28**.

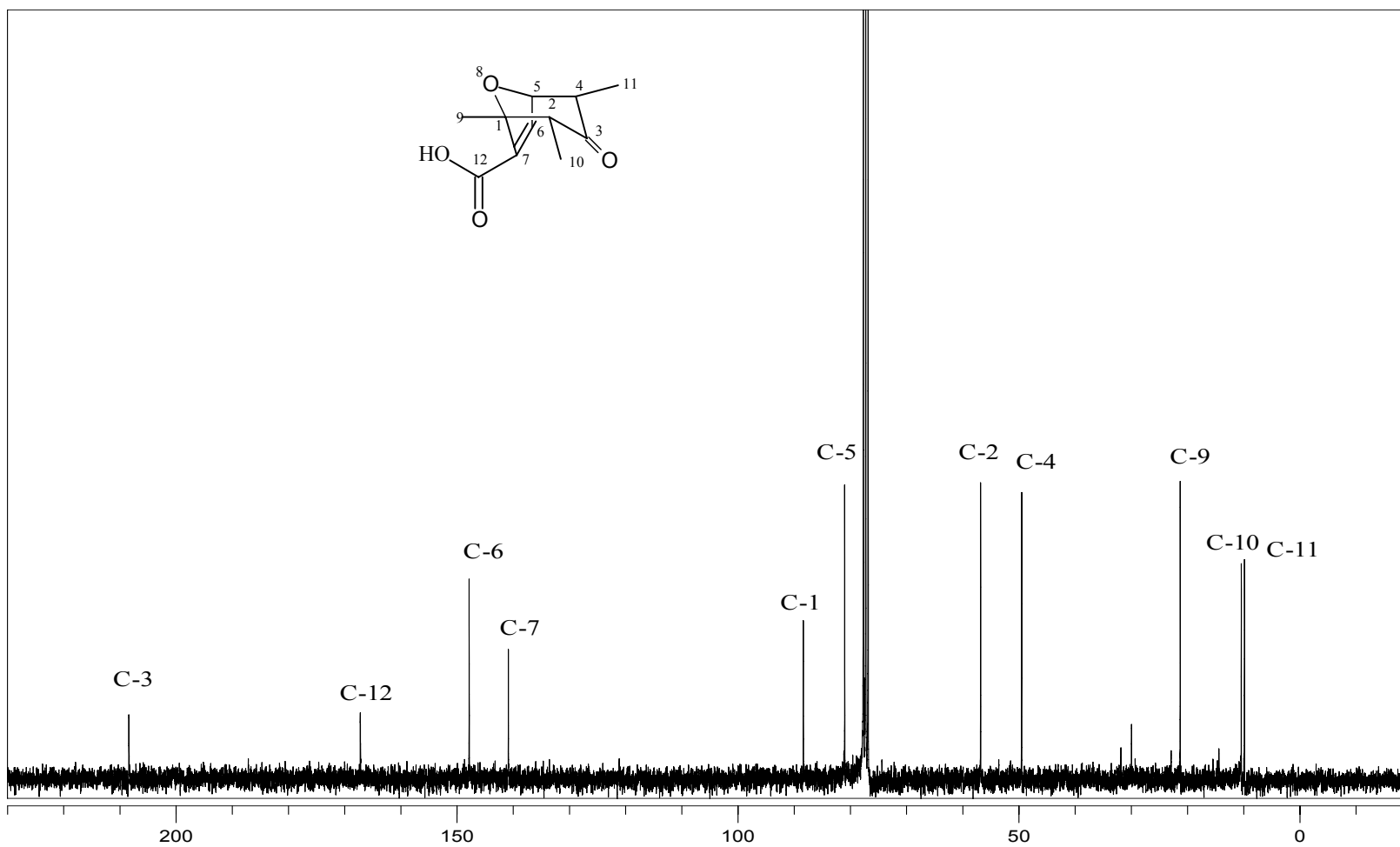


Figura 34 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **28**.

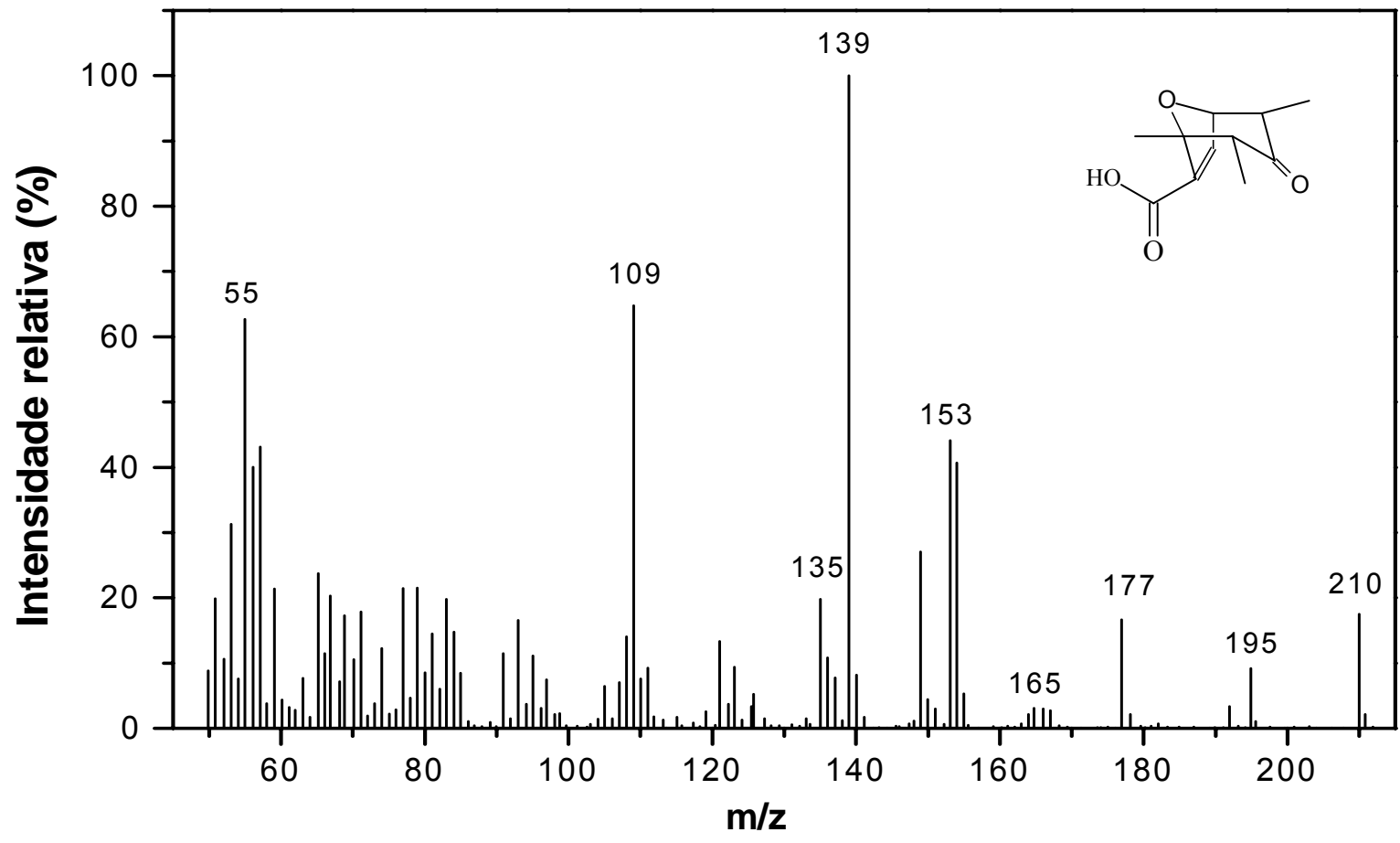
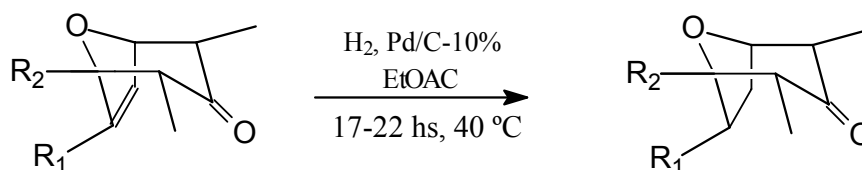


Figura 35 - Espectro de massas do composto **28**.

### 1.3.6. Reações de hidrogenação utilizando Pd/C – 10% como catalizador

De acordo com Turner *et al.* (1978), uma ligação dupla não favorece na atividade fitotóxica de compostos análogos ao ácido helmintospórico. Portanto Chaves *et al.* (2006), verificou que produtos de hidrogenação no átomo de carbono 6, apresentaram atividade inibitória do desenvolvimento das raízes de sorgo e atividade estimulatória frente as raízes de pepino. Com isso, foram preparados os compostos **29**, **30** e **31** a partir da hidrogenação catalítica da dupla ligação utilizando-se 10% Pd/C como catalisador seguindo metodologia utilizada por Chaves *et al.* (2006) (Esquema 10) para posteriormente terem suas atividades biológicas testadas.



[**24**] R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

[**27**] R<sub>1</sub> = CHO, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

[**23**] R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>OH, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

[**29**] R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, 92%

[**30**] R<sub>1</sub> = CHO, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, 82%

[**31**] R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>OH, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, 88%

Esquema 10 - Esquema geral das reações de hidrogenação para a obtenção dos compostos **29**, **30** e **31**.

A reação de hidrogenação do éster **24** levou a formação de um único produto e o cicloaduto **28** foi obtido após 22 horas de reação com 92 % de rendimento.

O composto **29** teve sua estrutura confirmada inicialmente pelo espectro no IV (Figura 36), onde este apresentou a ausência de uma banda acima de 3000 cm<sup>-1</sup>, referente ao estiramento da ligação C-H de carbono hibridizado em sp<sup>2</sup>. Foi observado também a ausência de uma banda próxima a 1620 cm<sup>-1</sup>, referente ao estiramento da ligação C=C, e por fim, verificou-se um aumento na frequência da banda de absorção da ligação C=O de éster para 1740 cm<sup>-1</sup>. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 37) apresentou um multiplete em δ = 2,21-2,15 com integral para 2 átomos de hidrogênio, referente ao H-6. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 38), foi possível observar a ausência dos sinais com deslocamentos químicos próximos a δ = 140 referentes aos átomos de carbono de

dupla ligação. De acordo com o espectro bidimensional COSY (Figura 39), o multiplete em  $\delta = 2,21-2,15$  refere-se ao acoplamento do hidrogênio H-6 com H-7 e H-6 com H-5 e também é observado a correlação entre H-2 e H-10, H-4 e H-11. Já o espectro bidimensional HETCOR (Figura 40) apresenta por exemplo a correlação entre C-6 e H-6, C-7 e H-7, além de outras correlações importantes.

A fórmula molecular do composto **29** foi confirmada pelo espectro de massas que apresentou o pico do íon molecular em  $m/z = 226$  (Figura 41).

Assim como foi feito para o composto **29**, os compostos **30** e **31**, tiveram suas estruturas confirmadas por meio das análises dos seus espectros obtidos no infravermelho (IV) (Figura 42 e 48 - Anexo), RMN  $^1\text{H}$  (Figura 43 e 49 - Anexo), RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 44 e 50 - Anexo), e dos experimentos bidimensionais COSY (Figura 45 e 51 - Anexo), HETCOR (Figura 46 e 52 - Anexo) e espectros de massas (Figura 47 e 53 - Anexo).

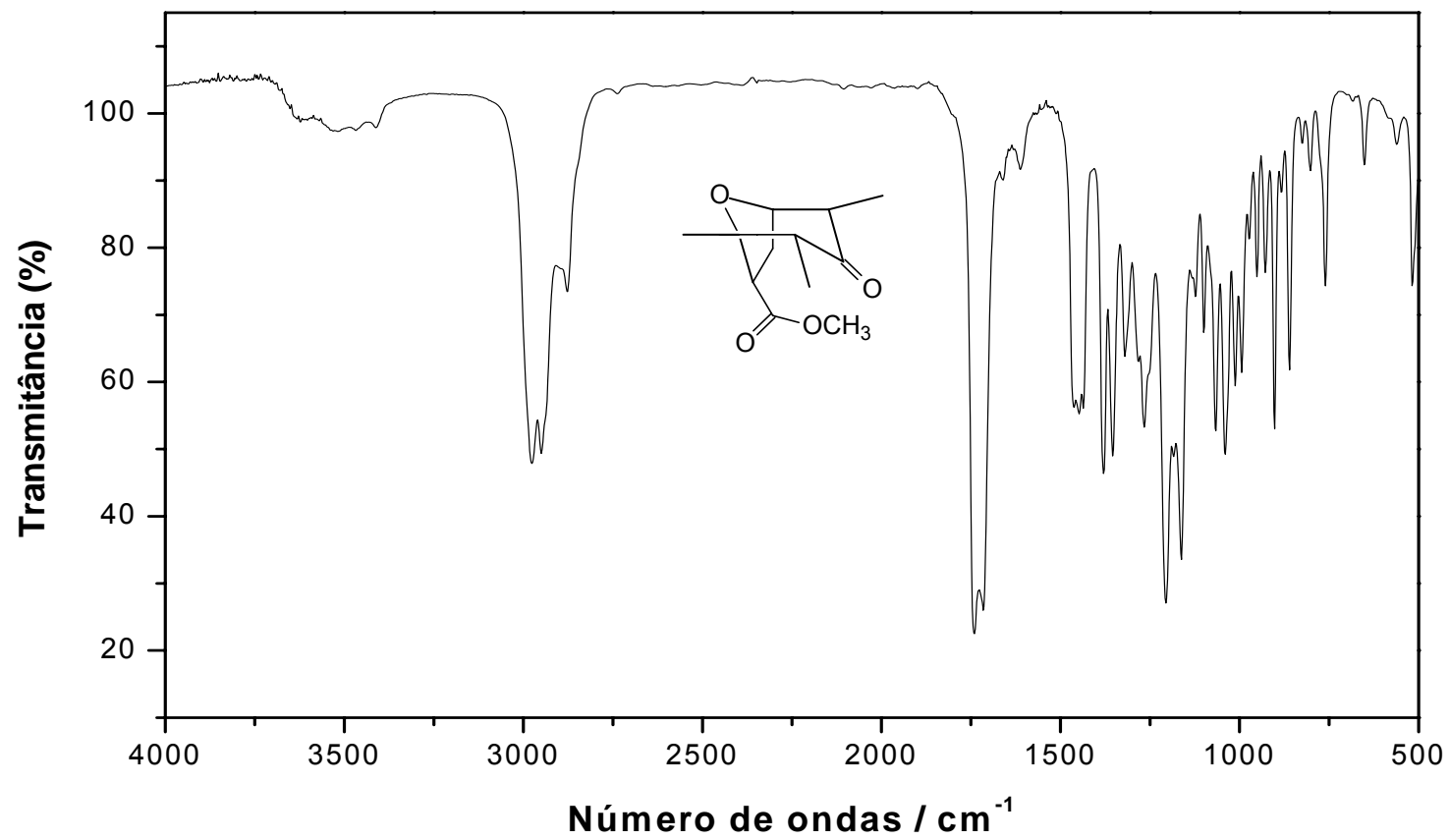


Figura 36 - Espectro no IV do composto **29**.

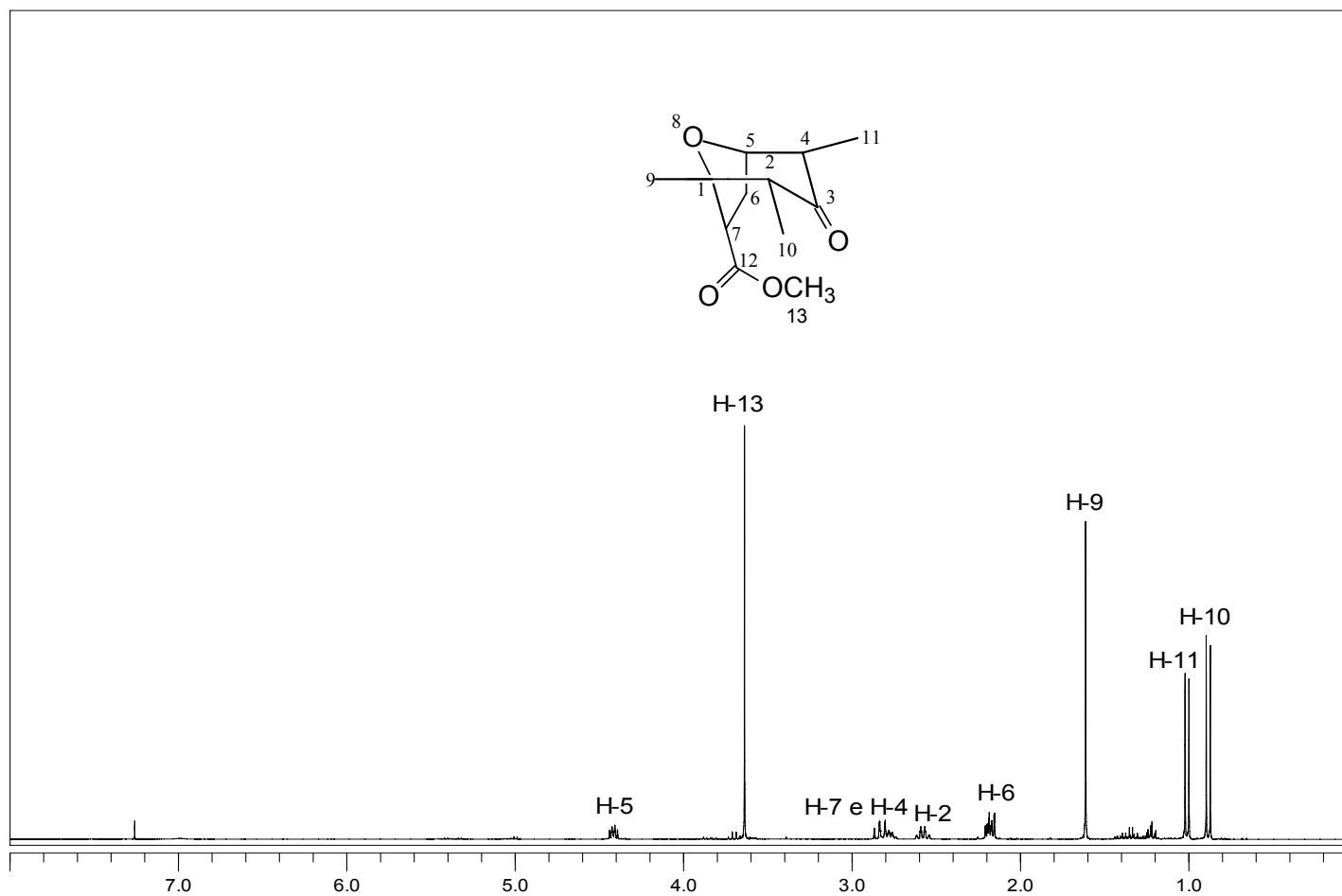


Figura 37- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **29**.

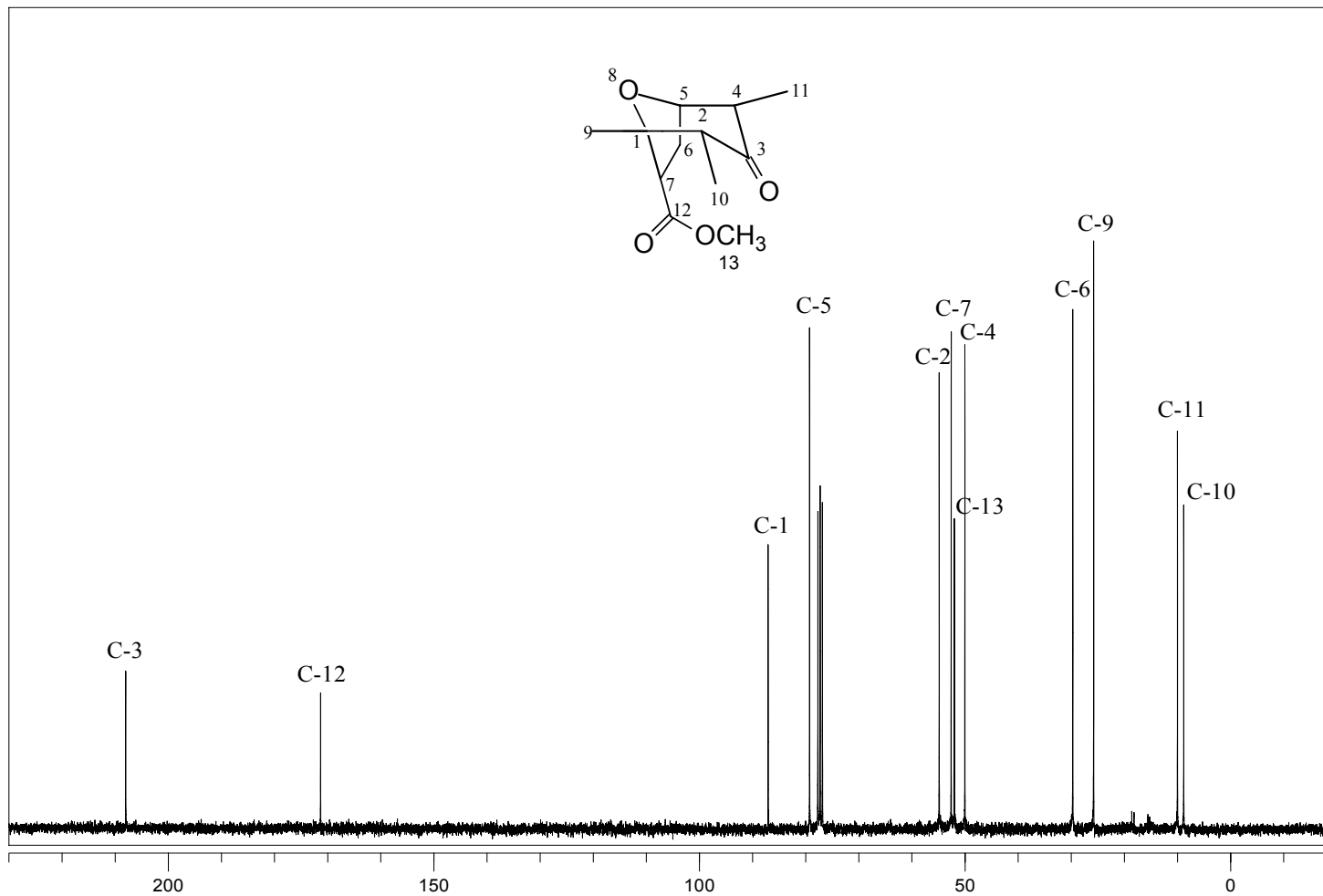


Figura 38 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 29.

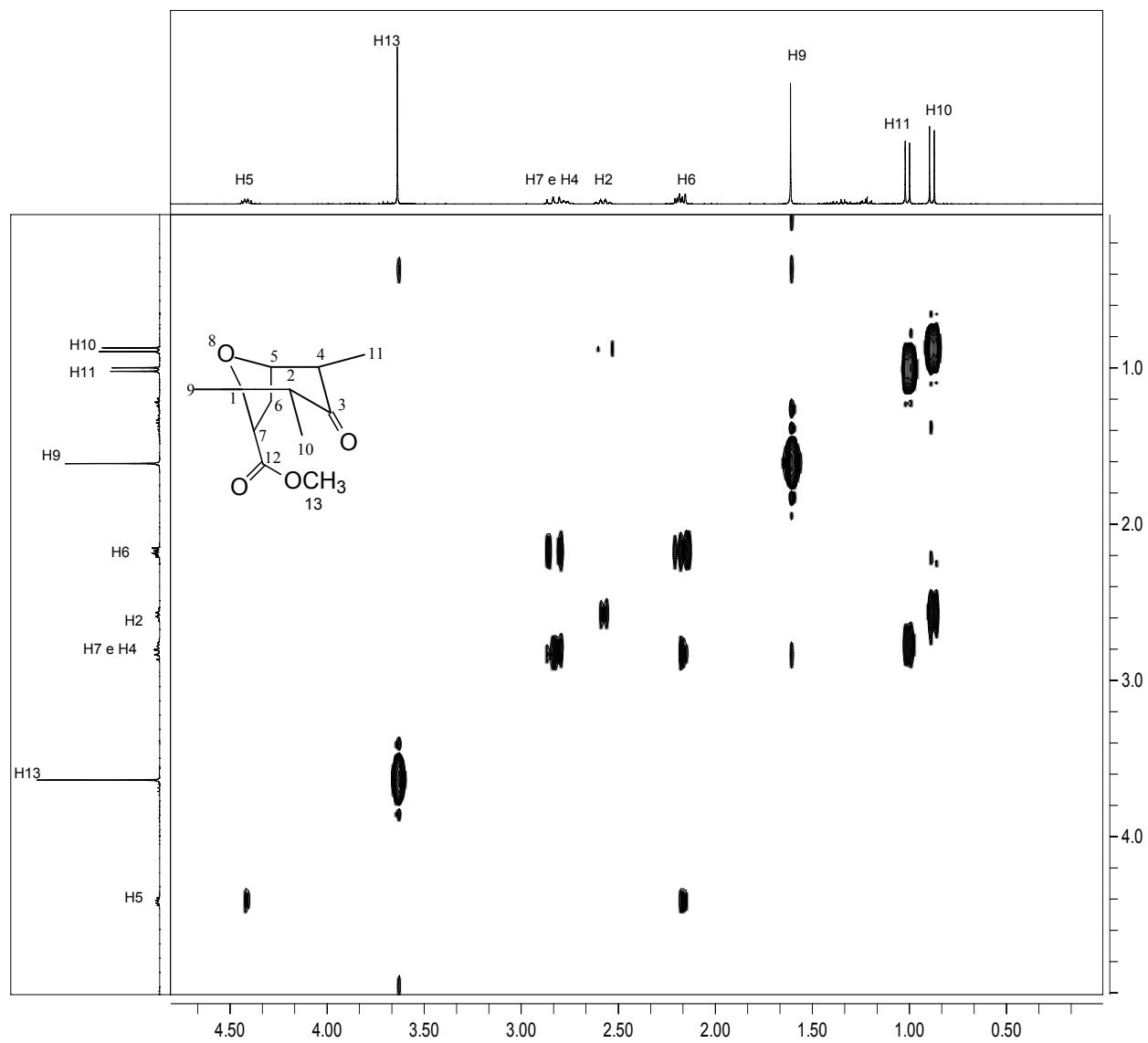


Figura 39 - Espectro bidimensional COSY do composto **29**.

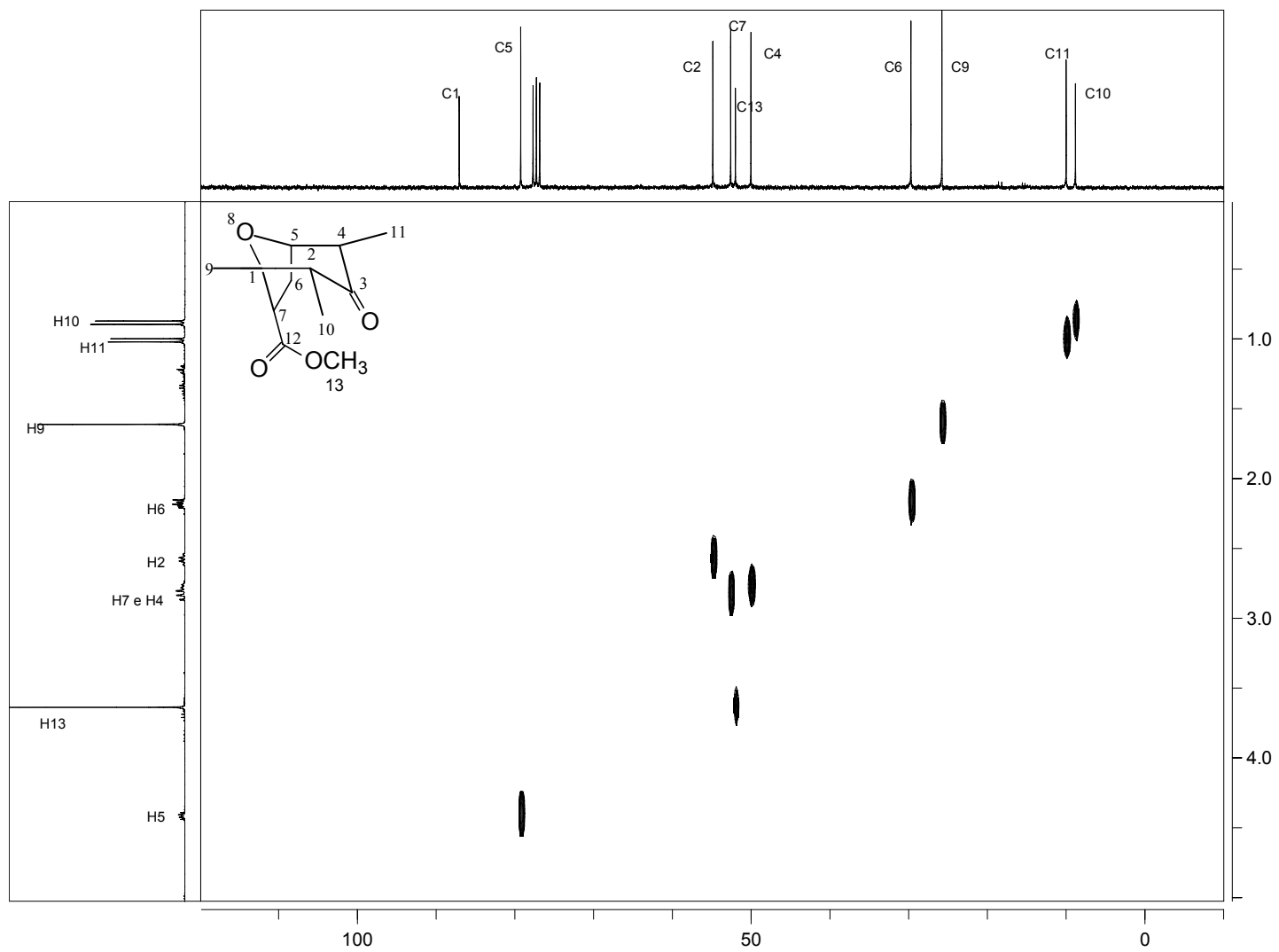


Figura 40 - Espectro bidimensional HETCOR do composto **29**.

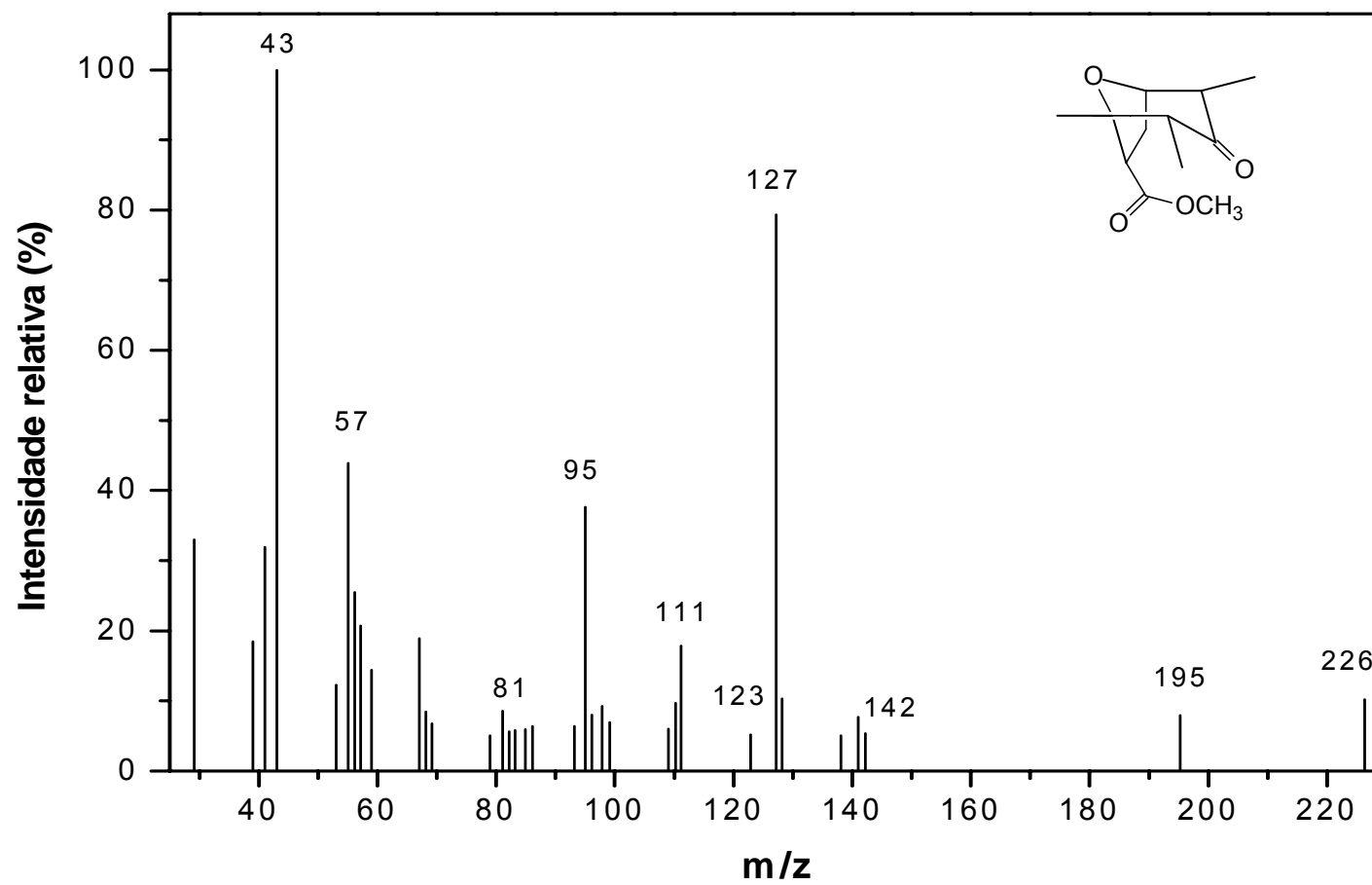
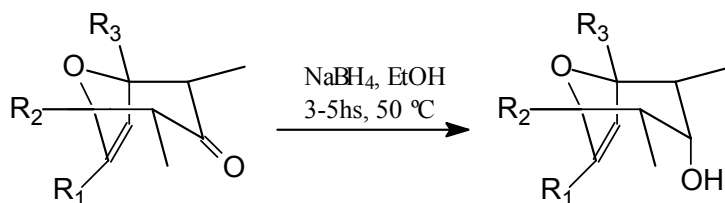


Figura 41 - Espectro de massas do composto 29.

### 1.3.7. Reduções com boroidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>)

Com o objetivo de verificar a influência do grupo cetona na atividade fitotóxica dos análogos oxigenados do ácido helmintosporico sintetizados, utilizou-se NaBH<sub>4</sub> como agente redutor para a redução dos compostos **23**, **24** e **25** (SMITH E MARCH, 2001) (Esquema 11).



[**23**] R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>OH, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> e R<sub>3</sub> = H

[**24**] R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> e R<sub>3</sub> = H

[**25**] R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>

[**32**] R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>OH, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> e R<sub>3</sub> = H, 83%

[**33**] R<sub>1</sub> = COOCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub> e R<sub>3</sub> = H, 0%

[**35**] R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub>, 78%

Esquema 11 - Esquema geral das reações de redução do grupo cetona para a obtenção dos compostos **32**, **33** e **35**.

Em todos os casos, a formação majoritária do isômero *endo* era esperada, e foi verificado por cromatografia em camada delgada que outros produtos foram formados, não sendo possível o isolamento em nenhum caso do isômero *exo*. Esperava-se como produto principal o isômero *endo*, simplesmente pelo fato de que o ataque à carbonila pela face superior é menos impedido que o ataque pela face inferior, ficando a hidroxila na posição axial.

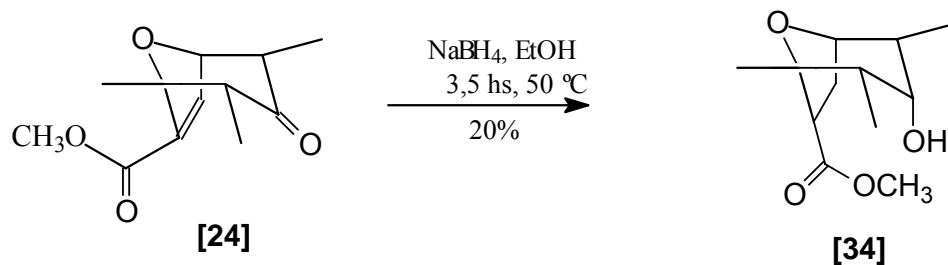
O álcool **32** foi obtido após purificação por coluna cromatográfica e recristalização como um sólido branco com 83% de rendimento.

A estrutura do composto **32** foi confirmada pela análise de seu espectro no IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, COSY, HETCOR e espectro de massas. A análise do espectro no IV (Figura 54) evidenciou a formação do composto **32** a partir da ausência da banda próxima a 1710 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da ligação C=O do grupo cetona. Segundo Treu e Hoffmann (1997), para oxabicyclos com grupo hidroxila no C-3, o valor da constante de acoplamento para o isômero *exo* é J<sub>2,3</sub> = 10-13 Hz, enquanto que para o isômero *endo*, o valor da constante de acoplamento é de J<sub>2,3</sub> = 2-5 Hz. A confirmação de formação do isômero *endo* se deu pela análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 55),

onde foi observado um duplo quarteto em  $\delta = 2,03$  com integral para 1 átomo de hidrogênio e  $J_{2,10} = 7,2$  Hz e  $J_{2,3} = 4,8$  Hz referente ao acoplamento do H-2 com H-10 e H-2 com H-3. O espectro apresentou também um duplo tripleto em  $\delta = 3,72$  com integral para 1 átomo de hidrogênio, referente ao H-3, confirmando a formação do isômero endo. Dois duplos dupletos também foram observados com deslocamentos químicos iguais a  $\delta = 4,08$  e  $\delta = 4,12$  com integral para 1 átomo de hidrogênio, referentes aos átomos de hidrogênio H-12a e H-12b. Pelo espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 56) também foi possível verificar a formação do composto **32**, onde pôde ser observado a ausência do sinal em  $\delta = 209$  e o surgimento de um sinal em  $\delta = 73,81$  referente ao C-3. O espectro bidimensional COSY (Figura 57) apresentou as correlações entre os átomos de hidrogênio H-4 e H-5, H-4 e H-3, H-4 e H-11. Foi possível observar também a correlação entre os átomos de hidrogênio H-6 e H-5, H-6 e H-12a, H-6 e H-12b. O espectro bidimensional HETCOR (Figura 58), apresentou a correlação entre o C-3 e H-3 além de outras correlações importantes para a determinação estrutural do composto **32**.

O espectro de massas (Figura 59) apresentou o pico do íon molecular em  $m/z = 198$ , confirmando sua fórmula molecular,  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ .

A reação de redução do éster **24** teve duração de 3,5 hs, onde foi verificado por cromatografia em camada delgada que todo o material de partida havia sido consumido e que diversos produtos foram formados. Após purificação da mistura reacional por coluna cromatográfica, foi possível isolar apenas o éster **34** como um sólido branco com 20% de rendimento (Esquema 12).



Esquema 12- Formação do 7-(metoxicarbonil)-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 $\alpha$ -ol **[34]**.

A confirmação de que o composto isolado fosse o composto **34**, veio da análise de seu espectro no infravermelho, espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ , COSY, HETCOR e espectro de massas.

O espectro no IV do éster **34** (Figura 60 - Anexo) apresentou uma banda larga em  $3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$  característica de estiramento da ligação OH, e observou-se também a ausência da banda em  $1714\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação C=O da carbonila do grupo cetona. Outra característica no espectro no IV que caracterizasse a formação do éster hidrogenado e reduzido, foi a ausência das bandas em torno de  $3090\text{ cm}^{-1}$  e em  $1614\text{ cm}^{-1}$ , referentes a ligação dupla. E por fim a banda referente ao grupo C=O de éster apareceu em um maior número de ondas devido a saturação do composto. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 61- Anexo), apresentou um duplo quarteto em  $\delta = 1,82$  com integral para 1 átomo de hidrogênio e constante de acoplamento  $J_{2,10} = 7,2\text{ Hz}$  e  $J_{2,3} = 4,2\text{ Hz}$ , referente ao H-2. O sinal em  $\delta = 2,36\text{-}2,28$  pertencente ao átomo de hidrogênio H-6, passou de duplete a multiplete. O átomo de hidrogênio H-7 que estaria acoplado aos átomos de hidrogênio H-6 apresenta-se como um duplo duplete com  $J_{7,6a} = 6,3\text{ Hz}$  e  $J_{7,6b} = 6,0\text{ Hz}$ . O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 62 - Anexo) confirmou a estrutura do composto **34**, onde verificou-se a ausência do sinal com deslocamento químico próximo a  $\delta = 208$  característico do carbono do grupo carbonila e também da ausência dos sinais próximos a  $\delta = 144,00$  e  $\delta = 141,00$ , referentes aos carbonos da dupla ligação. O espectro bidimensional COSY (Figura 63) apresentou as correlações entre os átomos de hidrogênio H-3 e H-2, H-3 e H-4, além de outras correlações importantes. O espectro de massas (Figura 64) apresentou o pico do íon molecular em  $m/z = 228$ , confirmando a fórmula molecular do composto.

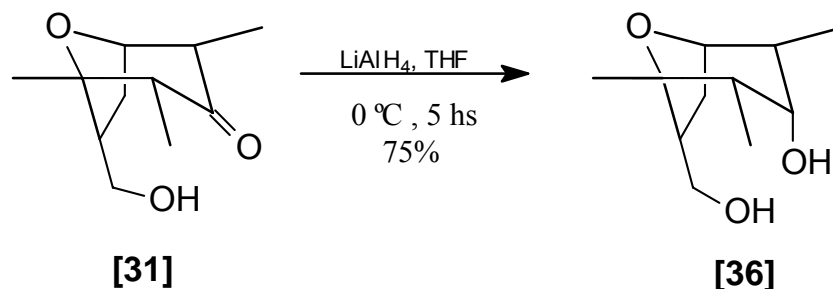
O 1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5-tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 $\alpha$ -ol [**35**], foi obtido após cinco horas de reação, onde foi observado por meio de cromatografia em camada delgada a formação de um composto com  $R_f$  inferior ao do material de partida. Esta informação nos daria uma forte evidencia de que o composto formado fosse o cicloaduto desejado. Após purificação da reação por coluna cromatográfica em sílica-gel, obteve-se como produto principal o cicloaduto **35** com 78 % de rendimento.

Analisando o espectro no IV (Figura 65 - Anexo), foi possível verificar a ausência da banda de estiramento do grupo carbonila, e o surgimento de uma banda em

3561  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação OH, evidenciando a redução. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 66 – Anexo) apresentou um duplo quarteto em  $\delta = 2,00$  com integral para 2 átomos de hidrogênio e constante de acoplamento  $J_{2,10} = J_{4,11} = 6,9$  Hz e  $J_{2,3} = J_{4,3} = 4,3$  Hz, referente aos átomos de hidrogênio H-2 e H-4. O tripleto em  $\delta = 3,6$  e constante de acoplamento  $J_{3,2} = J_{3,4} = 4,3$  Hz, refere-se ao átomo de hidrogênio H-3. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 67 – Anexo), mostrou-se muito semelhante ao de seu precursor, diferindo-se apenas pela ausência do sinal em  $\delta = 209,82$  referente a carbonila. No espectro de massas (Figura 68) pode ser visto o pico do íon molecular em  $m/z = 182$  confirmando a fórmula molecular do composto.

### 1.3.5. Preparo do 7-hidroxi metil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicilo[3.2.1]octan-3 $\alpha$ -ol [36]

Diferentemente das outras reações de redução descritas anteriormente, a obtenção do álcool **36**, se deu a partir da utilização de  $\text{LiAlH}_4$  como agente redutor segundo a metodologia proposta por TANIS (1982). O álcool **36** foi obtido como um sólido branco com 75% de rendimento (Esquema 13).



Esquema 13 - Formação do hidroximetil-1,2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -trimetil-8-oxabicilo[3.2.1]octan-3 $\alpha$ -ol [36].

Assim como foi feito para os compostos **32**, **34** e **35**, o composto **36** teve sua estrutura confirmada por meio das análises dos seus espectros obtidos no infravermelho (IV) (Figura 69 - Anexo), RMN  $^1\text{H}$  (Figura 70 - Anexo), RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 71 - Anexo), dos experimentos bidimensionais COSY (Figura 72 - Anexo) e HETCOR (Figura 73 - Anexo) e espectro de massas (Figura 74 - Anexo).

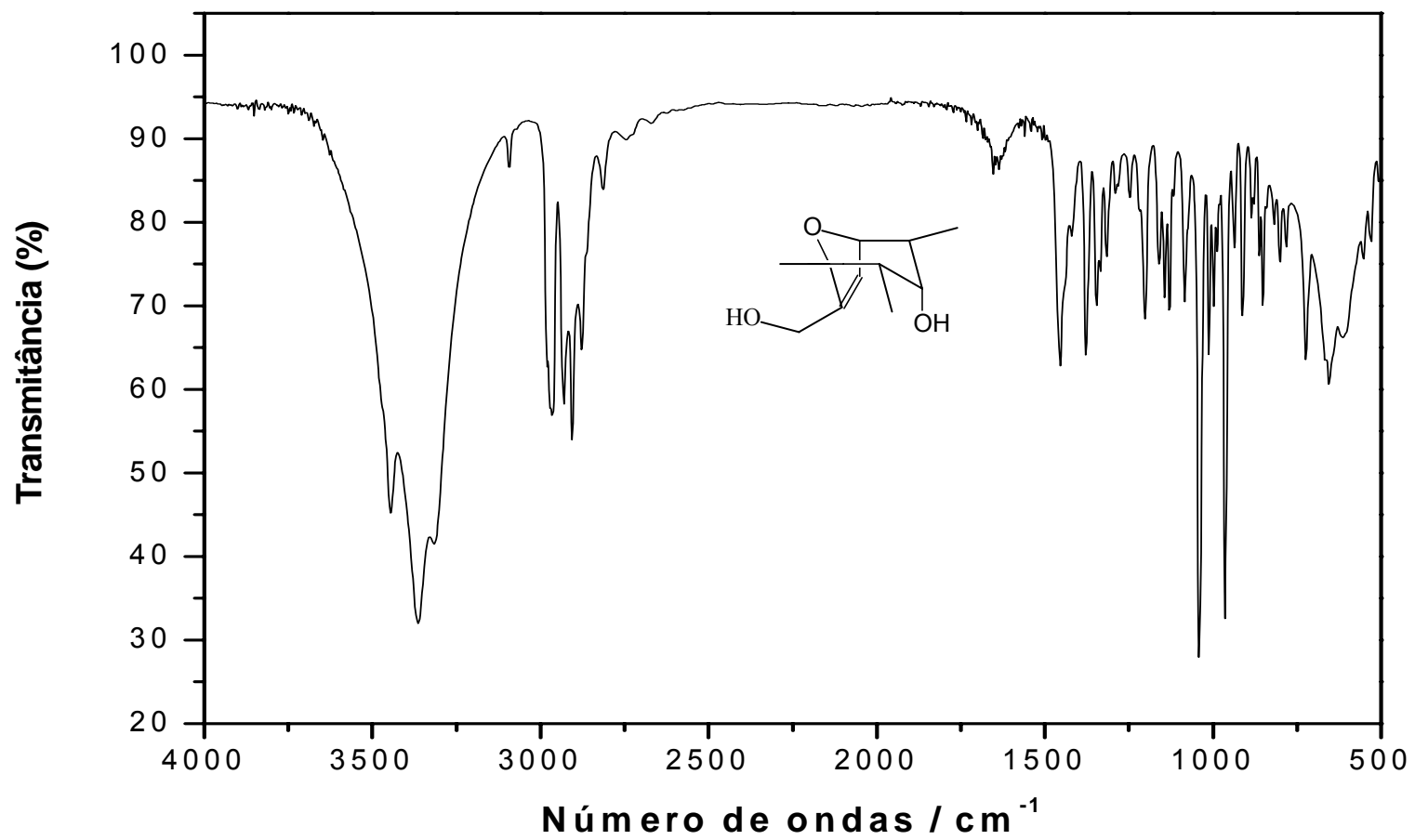


Figura 54 - Espectro no IV (KBr) do composto **32**.

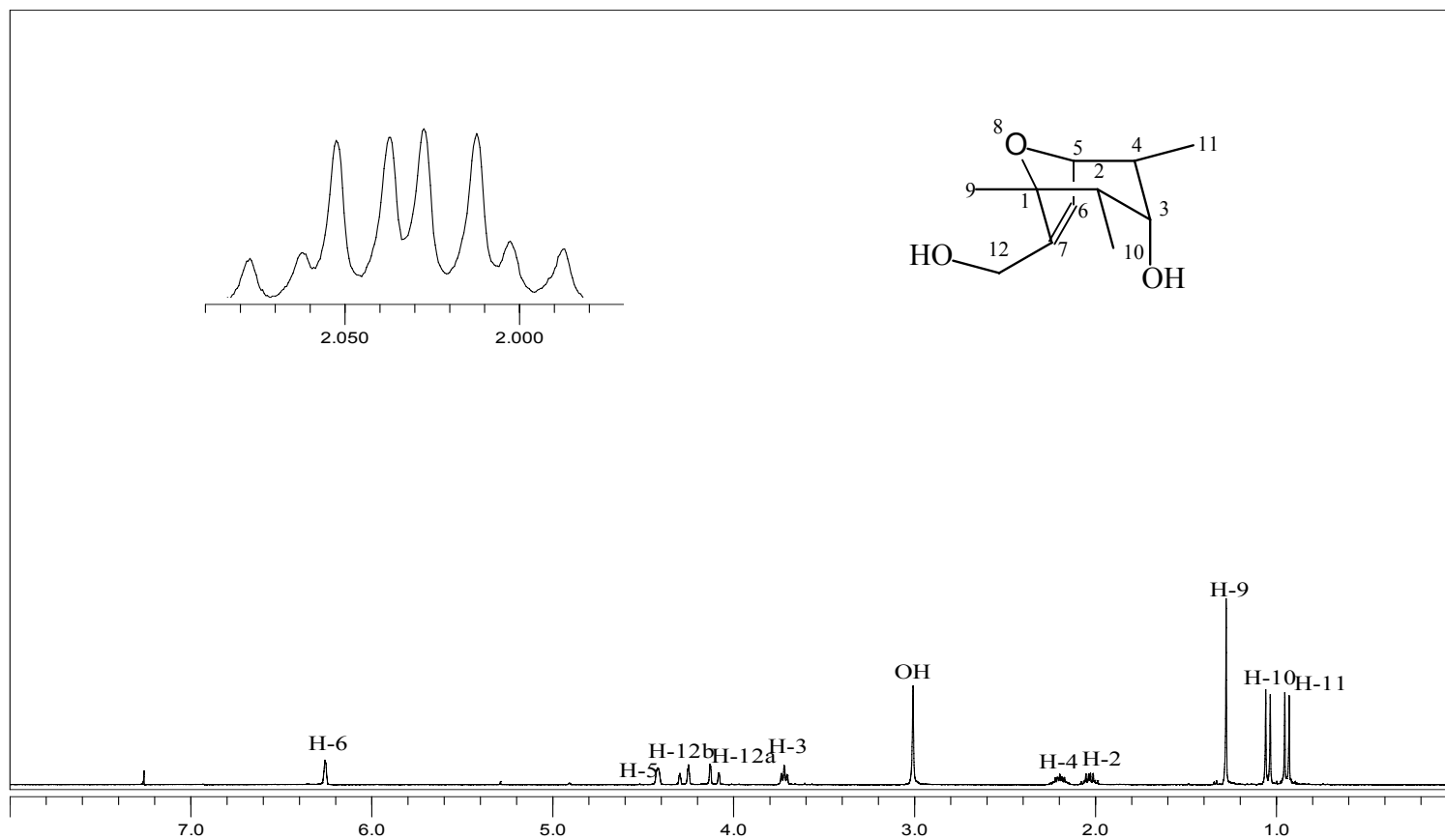


Figura 55 - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **32**.

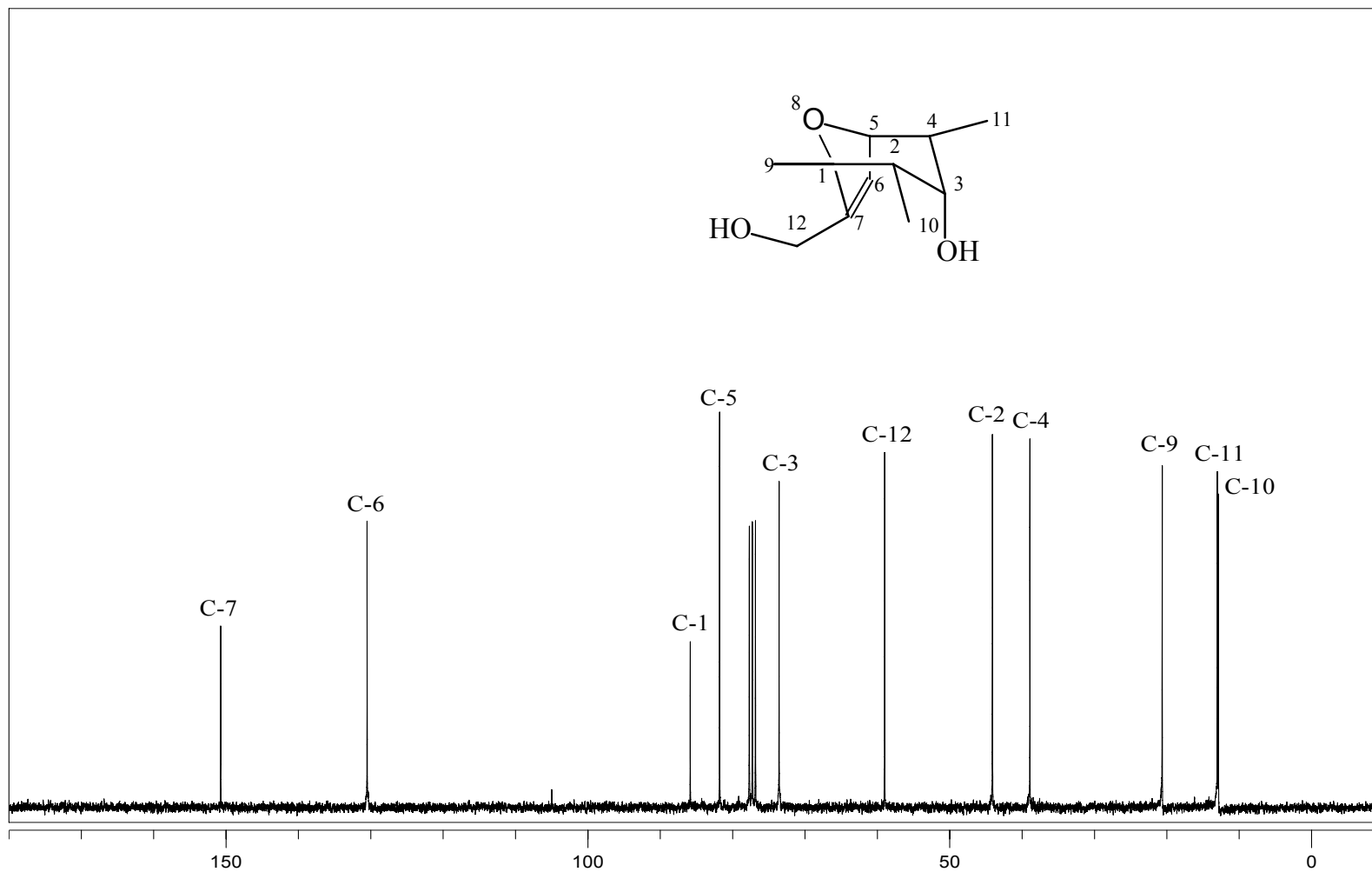


Figura 56 - Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 32.

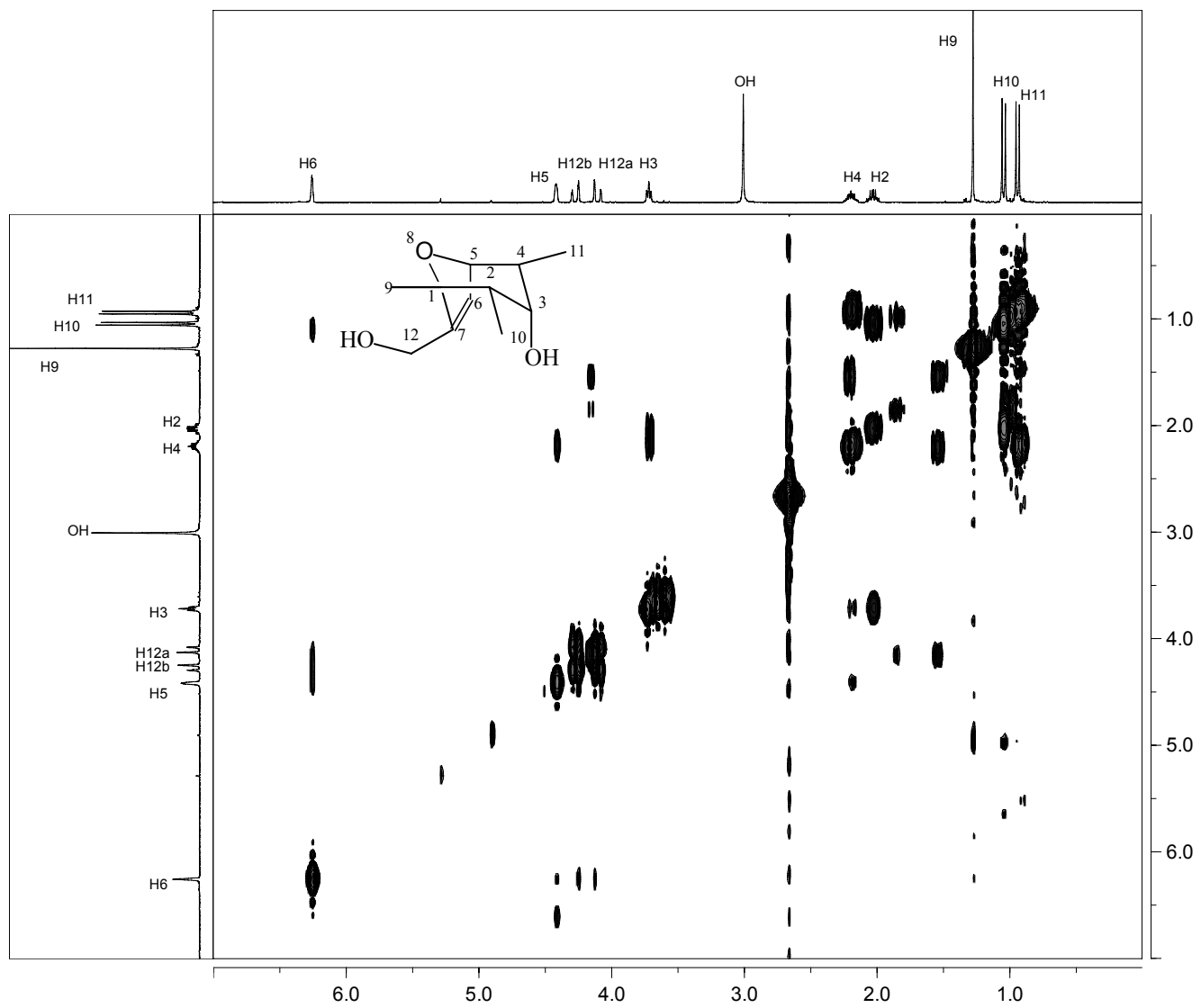


Figura 57 - Espectro bidimensional COSY do composto 32.

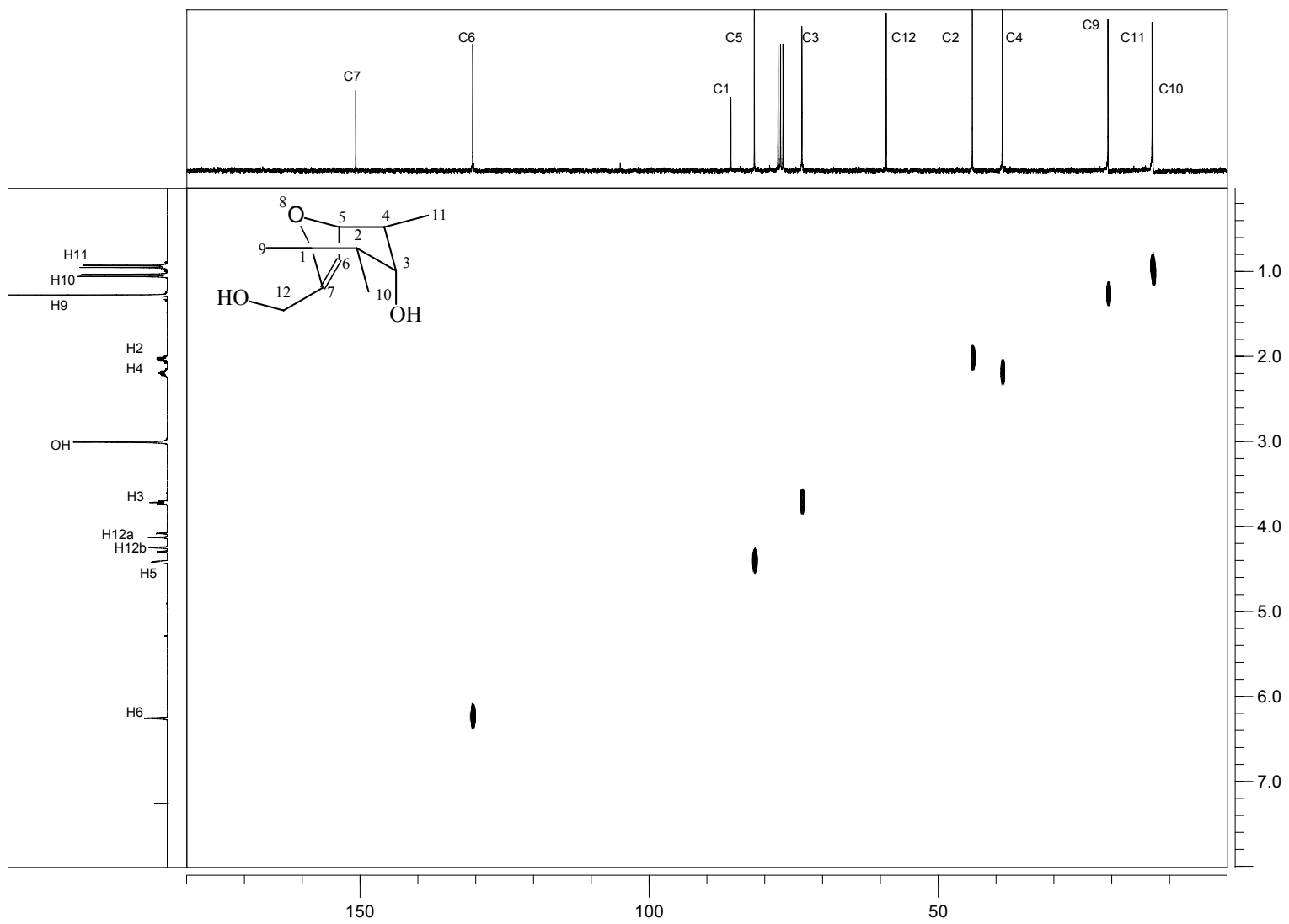


Figura 58 - Espectro bidimensional HETCOR do composto 32.



Figura 59 - Espectro de massas do composto 32.

## 1.4 –CONCLUSÕES

Foi descrito neste capítulo as etapas envolvidas no preparo de 13 compostos análogos ao ácido helmintospórico, utilizando como etapa chave a reação de cicloadição [4+3]. Reações de oxidação, redução e hidrogenação também foram utilizadas.

Como já era esperado, utilizando iodeto de sódio como agente redutor, todos os cicloadutos isolados foram do tipo  $\alpha\alpha$ , resultantes do estado de transição compacto.

## CAPÍTULO 2

### AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DE NOVOS OXABICÍCLOS ANÁLOGOS AO ÁCIDO HELMINTOSPÓRICO

#### 2.1 – Introdução

A atividade biológica de novos compostos como herbicidas, fungicidas, inseticidas, etc., são avaliados por meio de ensaios biológicos. No caso de herbicidas, espécies de plantas que apresentam rápido crescimento inicial e fácil germinação são preferidas para os ensaios biológicos, visando a atividade fitotóxica. Devem ser testadas plantas de famílias diferentes para se avaliar o potencial fitotóxico, isto porque um produto pode ser ativo para um grupo de plantas e ser inofensivo para outros grupos. Em testes preliminares de atividade fitotóxica, as espécies mais utilizadas são: *Lactuca sativa* (alface), *Sorghum bicolor* (sorgo) e *Cucumis sativus* (pepino) (BARUAH *et al*, 1994).

Nesta parte do trabalho, o objetivo foi avaliar a atividade fitotóxica dos compostos sintetizados, foram realizados testes biológicos com as seguintes espécies indicadoras: sorgo (*Sorghum bicolor*) e pepino (*Cucumis sativus*).

## 2.2 – ENSAIOS BIOLÓGICOS

Os ensaios biológicos foram realizados com o objetivo de identificar e caracterizar a atividade fitotóxica dos compostos sintetizados. Para isso utilizou-se o método da placa de Petri que permite avaliar o efeito dos compostos sobre o crescimento do sistema radicular de sorgo e pepino.

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 HCl (solução comercial) diluído em água ( $60 \text{ mL L}^{-1}$ ). A areia ficou em contato com o ácido por setenta e duas horas, para que todas as partículas orgânicas pudessem ser eliminadas. Em seguida, a areia foi lavada em água corrente para que o excesso de ácido pudesse ser removido e posteriormente, tratada com hidróxido de sódio ( $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ ). Após alguns minutos, as argilas já estavam dispersas, então a areia foi novamente lavada com água corrente para retirada do excesso de base, até alcançar pH próximo a 6,5. As soluções utilizadas para avaliar o potencial fitotóxico dos produtos obtidos foram constituídas de uma mistura contendo xileno ( $48 \text{ }\mu\text{L}$ ), Tween 60 (monopalmitato de polioxietilenosorbitano, 1 gota), pentan-3-ona ( $16 \text{ }\mu\text{L}$ ) e o composto a ser testado na concentração final de  $5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ . Esta mistura teve o volume completado para 88 mL de água destilada. O efeito da formulação foi avaliado pelo uso de uma solução (branco), contendo os mesmos ingredientes e quantidades usadas para o preparo das soluções a serem testadas, exceto o ingrediente ativo.

Para análise e comparação estatística foi utilizado o teste de Tukey a 5% de probabilidade. Abaixo estão representados os compostos que tiveram suas atividades fitotóxicas avaliadas (Figura 1).

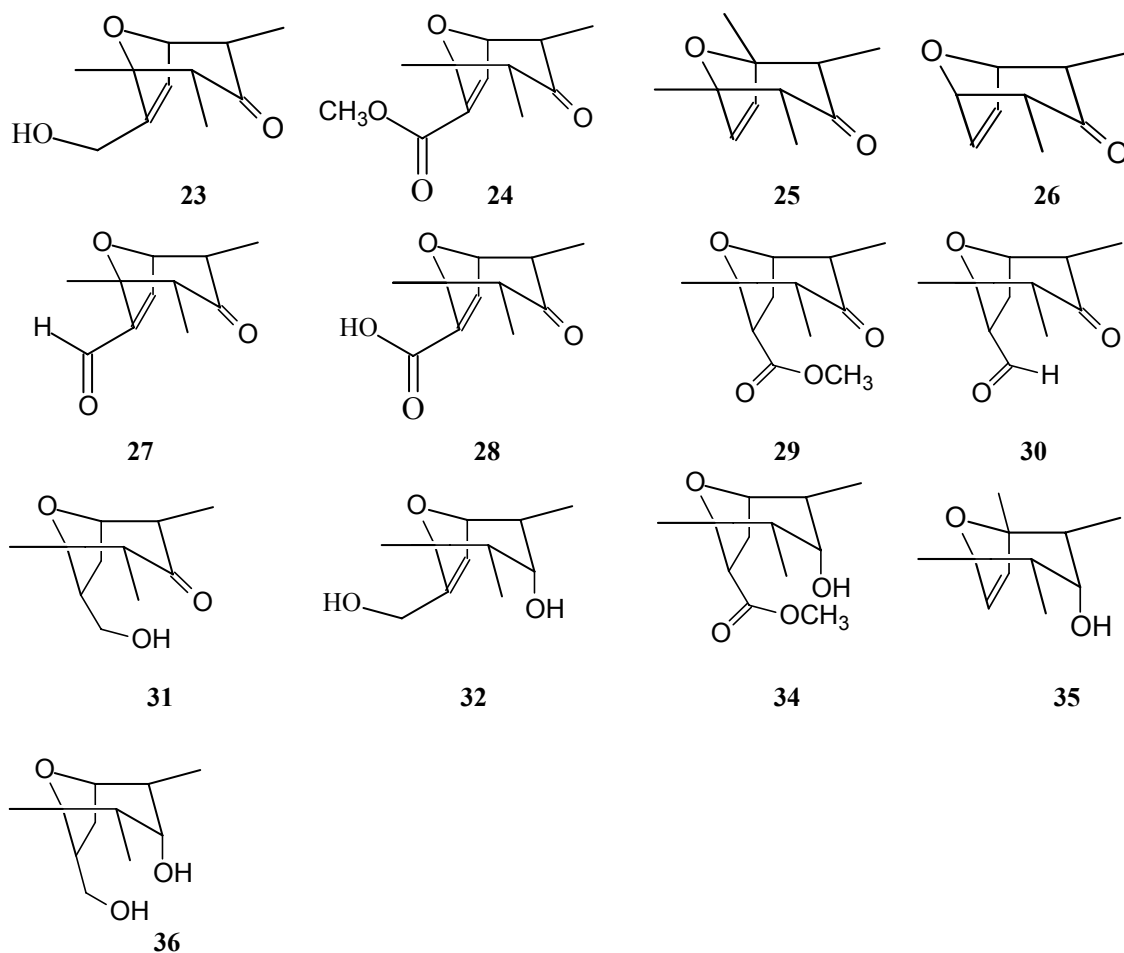


Figura 1 - Compostos avaliados no ensaio biológico

### 2.2.1 Efeito dos compostos sintetizados no crescimento das raízes de pepino (*Cucumis sativus*)

Para este teste, cada porção de 660 g de areia lavada foi uniformemente umedecida com 88 mL da solução à  $5 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup> do composto a ser avaliado e distribuída em quatro placas de Petri. Cada placa de petri recebeu seis sementes de pepino pré-germinadas no seu terço superior. Estas foram pré-germinadas por dezesseis horas à temperatura de 28 °C. As sementes foram dispostas em linha reta com as radículas voltadas para baixo. As placas foram tampadas e vedadas com fita adesiva. Em seguida foram colocadas a 75° em um germinador mantendo-se a temperatura controlada

a 28°C. O experimento foi realizado em delineamento casualizado com quinze tratamentos (Tabela 1) e quatro repetições.

Após 48 horas, foi feita a medição do comprimento das raízes. Os resultados foram expressos em porcentagem de inibição do sistema radicular, tendo como referência o comprimento das raízes do grupo controle (água).

### **2.2.2 Efeito dos compostos sintetizados no crescimento das raízes de sorgo (*Sorgum bicolor*)**

Para realização deste teste, foi utilizada a mesma metodologia utilizada no teste anterior, realizado com o pepino, com a exceção de que, neste caso, cada placa de Petri recebeu nove sementes de sorgo pré-germinadas no seu terço superior. Todos os dados obtidos com relação ao crescimento das raízes foram avaliados estatisticamente e para interpretação dos resultados utilizou-se o teste TUKEY a 5 %. Os resultados foram também expressos em porcentagem de inibição do sistema radicular e tendo como referência o comprimento das raízes do grupo controle (água).

## 2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 2.3.1. Avaliação da atividade fitotóxica dos compostos sintetizados sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de pepino.

A atividade fitotóxica dos compostos testados sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*), estão apresentadas na tabela 1.

**Tabela 1-** Efeito dos análogos ao ácido helmintospórico sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de pepino (*Cucumis sativus*)

Tratamentos	Comprimento da radícula* (cm)	Inibição da radícula # (%)
36	5,05 a	-7,9
32	4,78 ab	-2,14
Água	4,68 ab	-
26	4,62 abc	1,28
Branco	4,62 abc	-
30	4,59 abc	1,92
23	4,55 abc	2,78
25	4,16 abcd	8,89
34	3,95 bcde	15,60
35	3,62 cdef	22,65
29	3,60 cdef	23,08
31	3,45 def	26,28
28	3,32 def	29,06
27	2,97 ef	36,54
24	2,92 f	37,61
CV (%)	9,96	-

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

# Calculado em relação à água.

No experimento utilizando pepino como planta indicadora, verificou-se que o branco inibiu o crescimento das raízes de pepino. No entanto a diferença entre o branco e a água não foi significativa, uma vez que os comprimentos médios das raízes da água e do branco não diferiram entre si a nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey, validando a formulação utilizada na realização do experimento (Tabela 1).

Todos os compostos testados com exceção dos compostos **32** e **36** causaram inibição do crescimento do sistema radicular das sementes de pepino. Os compostos **26**, **30**, **23**, **25** e **34** inibiram o sistema radicular de pepino em 1,28, 1,92, 2,78, 8,89 e 15,6% respectivamente, no entanto esses valores não diferiram do tratamento controle a nível de 5 % de probabilidade pelo teste de Tukey.

Com relação aos demais compostos testados, o éster **24** foi o que causou uma maior inibição do crescimento das raízes de pepino (37,61%) (Figura 2). Também, os compostos **27** e **28**, apresentaram atividade inibitória significativa, reduzindo o crescimento das raízes em 36,54 e 29,06%, respectivamente. Analisando as estruturas destes três compostos, pode ser observado que todos são  $\alpha,\beta$ -insaturados, o que pode estar contribuindo para a atividade biológica destes compostos em relação ao crescimento das raízes de pepino. Segundo Macias *et al.* (1992) a presença de grupos que podem ser alquilados é um dos fatores fundamentais para que o composto apresente atividade fitotóxica. Esta pode ser então a explicação para o fato destes três compostos apresentarem maior taxa de inibição quando comparado com os outros compostos testados, já que não se observa na estrutura dos outros compostos a insaturação conjugada.



Figura 2- Efeito do éster **24** na concentração de  $5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de pepino.

Vale ressaltar a importância da dupla ligação para a atividade biológica dos compostos testados. Analisando os dados fornecidos na tabela 1 (pág. 83), pode ser observado, com exceção do álcool **23** que todos os outros compostos originados de reações de hidrogenação catalítica tiveram sua atividade inibitória diminuída significativamente. Por exemplo, ao realizar a hidrogenação do composto **27**, observa-se que a atividade inibitória do produto resultante da hidrogenação diminui, passando de 36,54% para o composto **27** (Figura 3) para 1,92% para o composto **30** (Figura 4), o que permite concluir que a ligação dupla apresenta papel importante na atividade fitotóxica dos análogos ao ácido helmintospórico em relação às dicotiledôneas.



Figura 3- Efeito do aldeído **27** na concentração de  $5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de pepino.



Figura 4- Efeito do aldeído **30** na concentração de  $5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de pepino.

Novamente, ao hidrogenar e posteriormente reduzir o grupo carbonila dos compostos **23** e **24** observou-se uma diminuição na taxa de inibição destes compostos. Como já foi dito, o éster **24** apresentou inibição do sistema radicular (37,61%), já o composto **34**, continua inibindo o sistema radicular de pepino, porém com menor intensidade (15,60%) (Figura 5), sugerindo também que o grupo cetona não seja responsável pela atividade fitotóxica dos análogos ao ácido helmintospórico em relação as dicotiledôneas.



Figura 5- Efeito do éster **34** na concentração de  $5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de pepino.

### **2.3.2. Avaliação da atividade fitotóxica dos compostos sintetizados sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de sorgo.**

A atividade fitotóxica dos compostos testados sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de sorgo (*Sorghum bicolor*) estão apresentadas na tabela 2. Verificou-se que os compostos testados apresentaram atividades biológicas diferentes sobre as plantas de sorgo quando comparados com os resultados obtidos sobre as plantas de pepino, conforme observado para diversos herbicidas já comercializados (SILVA *et al.*, 2007).

**Tabela 2**-Efeito dos análogos ao ácido helmintosporico sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de sorgo (*Sorghum bicolor*)

Tratamentos	Comprimento da radícula* (cm)	Inibição da radícula # (%)
Branco	4,5 a	-
Água	4,5 a	-
36	4,4 a	2
28	4,0 ab	11,6
24	3,9 ab	13,3
35	3,7 ab	17,3
25	3,4 bc	25,1
31	3,3 bc	27,6
23	3,3 bc	27,8
34	3,2 bc	28,7
26	3,2 bc	29,1
32	3,2 bc	29,3
30	2,7 cd	38,4
29	2,6 cd	38,9
27	2,2 d	52,0
CV (%)	10,7	-

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

# Calculado em relação à água.

No experimento utilizando sorgo como planta indicadora, verificou-se que o branco não afetou o crescimento das raízes de sorgo, porém a diferença entre o branco e a água não foi estatisticamente significativa, uma vez que os comprimentos médios das raízes da água e do branco não diferiram entre si ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey, o que tornou válida a formulação utilizada na realização do experimento (Tabela 2).

De todos os compostos testados, apenas o **36** não afetou o crescimento das raízes de sorgo, sendo que os compostos **28**, **24** e **35** inibiram o sistema radicular de sorgo em

11,6, 13,3 e 17,3 % respectivamente, no entanto esses valores não são significativos a nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

De acordo com os dados apresentados na tabela 2, o composto que apresentou maior taxa de inibição do sistema radicular de sorgo foi o aldeído **27** (52,0 %) (Figura 6). Ao hidrogenar o aldeído **27**, observou-se pequena diminuição da atividade fitotóxica deste composto passando para 38,4 % de inibição para o aldeído **30** (Figura 7) Todavia esta diminuição na porcentagem de inibição não é significativa ao nível de 5% de probabilidade pelo teste de Tukey, o que sugere que o grupo formil ligado ao carbono 7 dos oxabicyclos seja de extrema importância para a atividade biológica dessa classe de compostos frente a monocotiledôneas. Pode ser observado também (Figura 7) que a parte aérea das plântulas de sorgo quando tratadas com o aldeído **30** apresentaram alta taxa de inibição, quando comparadas com a parte aérea dos outros compostos testados.



Figura 6- Efeito do aldeído **27** na concentração de  $5 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup> sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de sorgo.



Figura 7- Efeito do aldeído **30** na concentração de  $5 \times 10^{-4}$  mol L<sup>-1</sup> sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de sorgo.

Ao contrário do que foi observado com pepino, no ensaio com sorgo, o éster **24** apresentou baixa porcentagem de inibição (13,3 %)(Figura 8). Ao hidrogenar o composto **24**, observou-se aumento significativo na taxa de inibição, onde foi observado uma inibição de 38,9 % para o éster **29** (Figura 9).



Figura 8- Efeito do éster **24** na concentração de  $5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de sorgo.



Figura 9- Efeito do éster **29** na concentração de  $5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$  sobre o crescimento do sistema radicular de plântulas de sorgo.

Com o objetivo de avaliar a influência do grupo carbonila na atividade fitotóxica dos análogos ao ácido helmintospórico sintetizados, observou-se que a redução da carbonila não melhorou a atividade fitotóxica do composto **32** quando comparado com o seu precursor **23**. Resultado semelhante foi observado para o composto **25**, que quando reduzido diminuiu a taxa de inibição passando de 29,11% para 17,33%, porém esta diminuição na porcentagem de inibição não é significativa ao nível de 5% de

probabilidade pelo teste de Tukey, o que sugere que o grupo carbonila não seja responsável pela atividade fitotóxica dessa classe de compostos.

## 2.4 – CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos, comprovou-se a atividade fitotóxica dos análogos sintetizados e foi possível observar alguns requerimentos estruturais necessários à atividade biológica destes análogos principalmente a plântulas de pepino. Para esta espécie foi observado que a presença de duplas ligações conjugadas é de suma importância para que a molécula apresente atividade fitotóxica.

## CONCLUSÕES GERAIS

A reação de cicloadição [4+3] mostrou-se eficiente na síntese de oxabícclos análogos ao ácido helmintospórico, onde foram obtidos resultados consistentes com os disponíveis na literatura. O preparo dos derivados oxabícclicos originados das reações de oxidação, hidrogenação catalítica e redução do grupo carbonila foram obtidos com bons rendimentos, assim como a reação de halogenação da pentan-3-ona. Foram sintetizados neste trabalho 13 análogos ao ácido helmintospórico, sendo 10 inéditos, já que os compostos **25**, **26** e **35** já haviam sido sintetizados anteriormente. Quanto a atividade fitotóxica dos oxabícclos sintetizados, foi observado para alguns compostos uma significativa taxa de inibição, além de ter sido possível identificar relações estrutura-atividade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APOGA, D.; AKESSON, H.; JANSSON, H. B.; ODHAM, G.; Relationship between production of the phytotoxin prehelminthosporol and virulence in isolates of the plant pathogenic fungus *Bipolaris sorokiniana*, **Eur. J. Plant Pathology**, p. 519–526, 2002.

BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; MALTHA, C. R. A.; SILVA, P. S.; SILVA, A. A.; Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de novos análogos oxigenados do ácido helmintospórico. **Quim. Nova**, v. 26, n. 5, p. 655-660, 2003.

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

BARBOSA, L. C. A. **Os Pesticidas o Homem e o Meio Ambiente**. Viçosa: Editora UFV, 2004, 215p.

BARUAH, N. C., SARMA, J. C., SARMA, S., SARMA, R. P.; Seed germination and growth inhibitory cadineses from *Eupatorium adenophorum* Spreng. **J. of Chem. Ecology**, v.20, n.8, p. 1885-1892, 1994.

BRIGGS, D. E.; Gibberellin-like Activity of Helminthosporol and Helminthosporic Acid. **Nature**, v. 210, n. 5034, p. 418-419, 1966.

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

CHAVES, F. C.; BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; SILVA, A. A.; New helmintosporal analogues with plant-growth regulatory properties synthesized *via* oxyallyl cation. **Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.**, v. 61, p. 1287-1294, 2006.

COOKSON, R. C.; Nye, M. J.; Cyclopropanones and related compounds. Part I. Adducts from reduction of di-( $\alpha$ -bromobenzyl) ketone in the presence of dipolarophiles **J. Chem. Soc.**, p. 2009, 1965.

COOMBE, B. G., MANDER, L. N., PALEG, L. G., TURNER, J. V.; Gibberellin-like activity of helminthosporic acid analogues, **Aust. J. Plant Physiol.**, v. 1, p. 473-481, 1974.

DEMUNER, A. J., BARBOSA, L. C. A. e VELOSO, D. P.; Cicloadições [3+4] via cátions oxialílicos: Aplicações em sínteses orgânicas, **Quim. 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, **J. of Agric. Food Chem.**, v. 46, n.3, p. 1173-1176, 1998.

DUKE, S. O., DAYAN, F. E., ROMAGNI, J. G., RIMANDO, A. M.; Natural products as sources of herbicides: current status and future trends. **Weed Research**, v. 40, n. 1, p. 99-111, 1999.

FORT, A.W.; Capture of a Favorskii Intermediate by Furan, **J. Am. Chem. Soc.**, v. 84, p. 4979, 1962.

HOFFMANN, H. M. R.; Synthesis seven and five membered rings from allyl cations, **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, 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, **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, v. 23, n. 1. p. 1-88, 1984.

LEE, J. C.; JIN, S. J.; CHA, J. K.; Total Synthesis of Colchicine.  $\alpha$ -Methoxy-Substituted Oxyallyl [4+3] Cycloaddition Approach, **J. Org. Chem.**, v. 63, p. 2804, 1998.

LEIN, W., BÖRNKE., F., REINDL, A., EHRHARDT, T., STITT, M., SONNEWALD, U.; Target-based discovery of novel herbicides. **Current Opinion in Plant Biology**, v. 7, p. 219-225, 2004.

MACIAS, F. A.; GALINDO, J. C. G.; MASSANET, G. M.; Potential Allelopathic Activity of Several Sesquiterpene Lactone Models. **Phytochemistry**, v. 31, n. 6, p. 1969-1977, 1992.

MANN, J.; The synthetic utility of oxallyl cations, **Tetrahedron**, v. 42, n. 17, p. 4611-4659, 1986.

NOYORI, R.; HAYAKAWA, Y. Reductive dehalogenation of polyhalo ketones with low-valent metals and related reducing agents, **Org. React**, v. 29, p. 163, 1983.

PENA-RODRIGUEZ, L. M.; ARMINGEON, N. A.; CHILTON, W.S.; Toxins from weed pathogens, I. phytotoxins from a *Bipolaris* Pathogen of Johnson Grass. **J. of natural Products**, v. 51, n 5, p. 821-828, 1988.

PÉREZ, J.F.H., IRUELA, M.O., CAMPANA, A.M.G., CASADO, A.G. e NAVARRO, A.S.; Determination of the herbicide metribuzin and its major conversion products in soil by micellar electrokinetic chromatography, **J. Chromatog.**, v. 1102, p. 280-286, 2006.

SAKURAI A. e TAMURA, S.; Synthesis of several compounds related to helminthosporol and their plant-growth regulating activities, **Agric. Biol. Chem.**, v. 29, n. 5, p. 407-411, 1965.

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

SILVERTEIN, R.M. E WEBSTER, F.X.; **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, 6ª ed., LTC, Rio de Janeiro, 2000, 460p.

SILVERSTOWN, J.W.; LOVETT DOUST, J.; **Introducion to plant population ecology**. Oxford: Blackwell Scientific, 1993. 102p.

SINDAG. Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola, 2006. Disponível em: <<http://www.sindag.org.br/>>.

SMITH, M.B. e MARCH, J.; **March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms an structure**, 5ª ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001.

SOLOMONS, T.W.G.; **Química Orgânica**, 8ª ed., v. 2, 2006, 588p.

TAMURA, S. e SAKURAI A.; Syntheses of several compounds related to helminthosporol and their plant-growth regulating activities, **Agric. Biol. Chem.**, v. 28, n. 6, p. 337-338, 1964.

TANIS, S. P.; A simple synthesis of 3-substituted furans. The preparations of dendrolasin, perilene and congeners, **Tetrahedron Letters**, v. 23, n. 31, p. 3115-3118, 1982.

TIETZE, L.F. e EICHER, TH.; **Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory**, University Science Books, Mill Valley, California, 1989, 593p.

TREU, J.; HOFFMANN, H. M. R.; Chelation-controlled reduction of  $\alpha$ -methylated 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ones with samarium diiodide. Diastereoselective preparation of secondary alcohols. **J. Org. Chem.**, v. 62, p. 4650-4652.

TURNER, J. V., MANDER, L. N., and COOMBE, B. G.; Molecular structure and gibberellin activity II. Further studies on helminthosporic acid analogues, **Aust. J. Plant Physiol.**, v. 5, p. 347-355, 1978.

VYVYAN, J. R., Allelochemicals as leads for new herbicides and agrochemicals. **Tetrahedron Letters**, v. 58, p. 631-1646, 2002.

# ANEXO

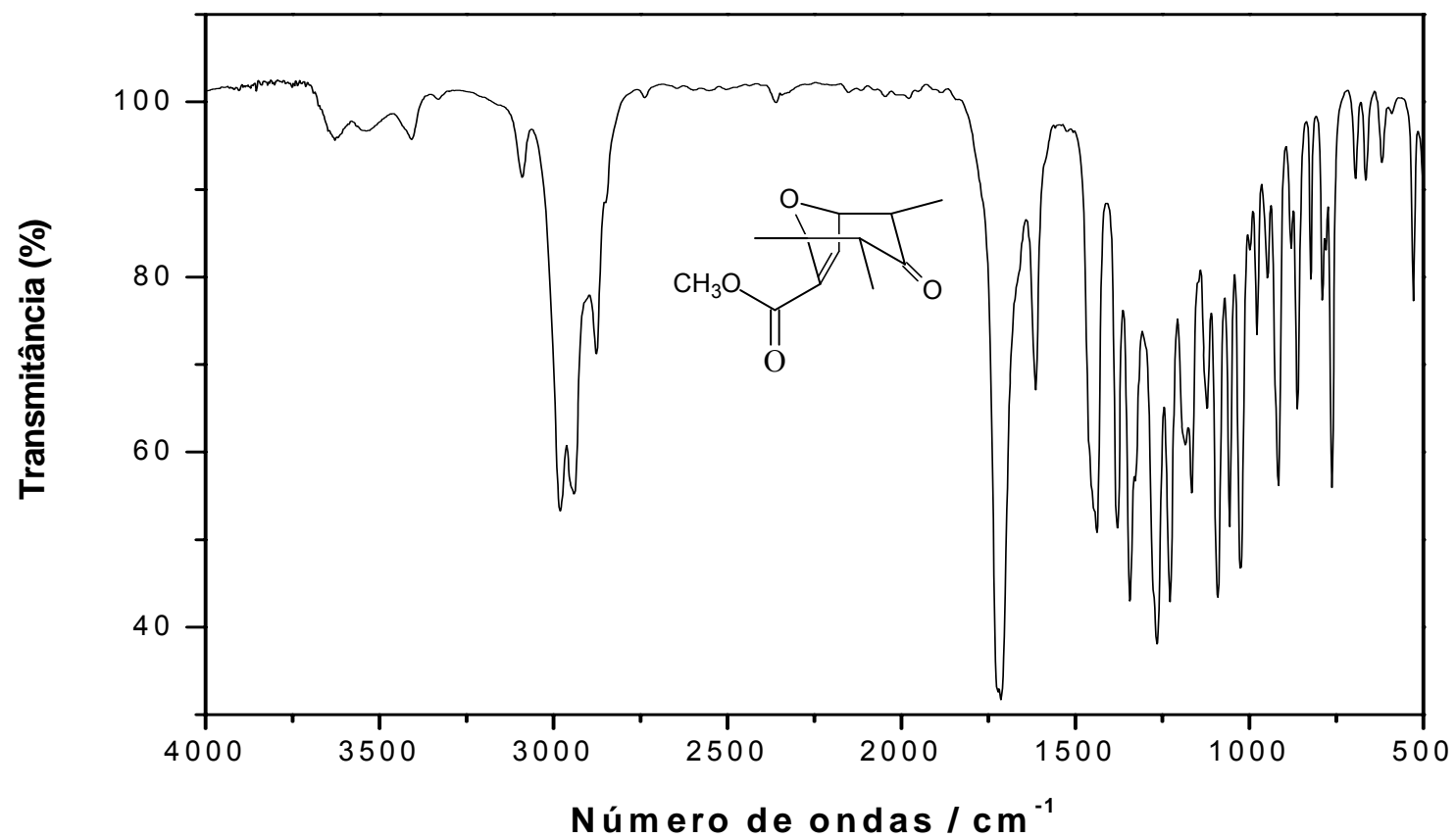


Figura 17- Espectro de IV do composto 24.

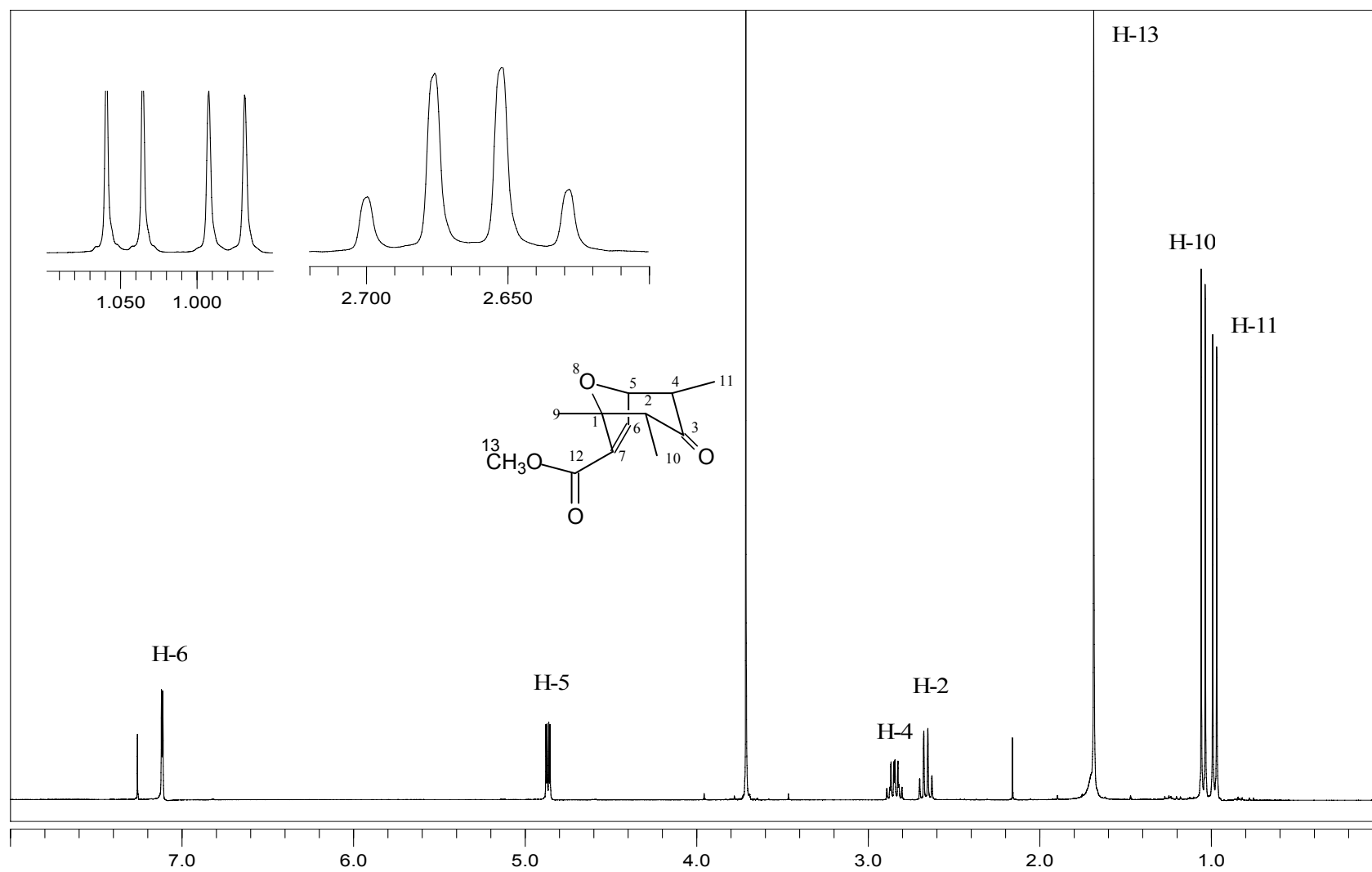


Figura 18- Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto 24.

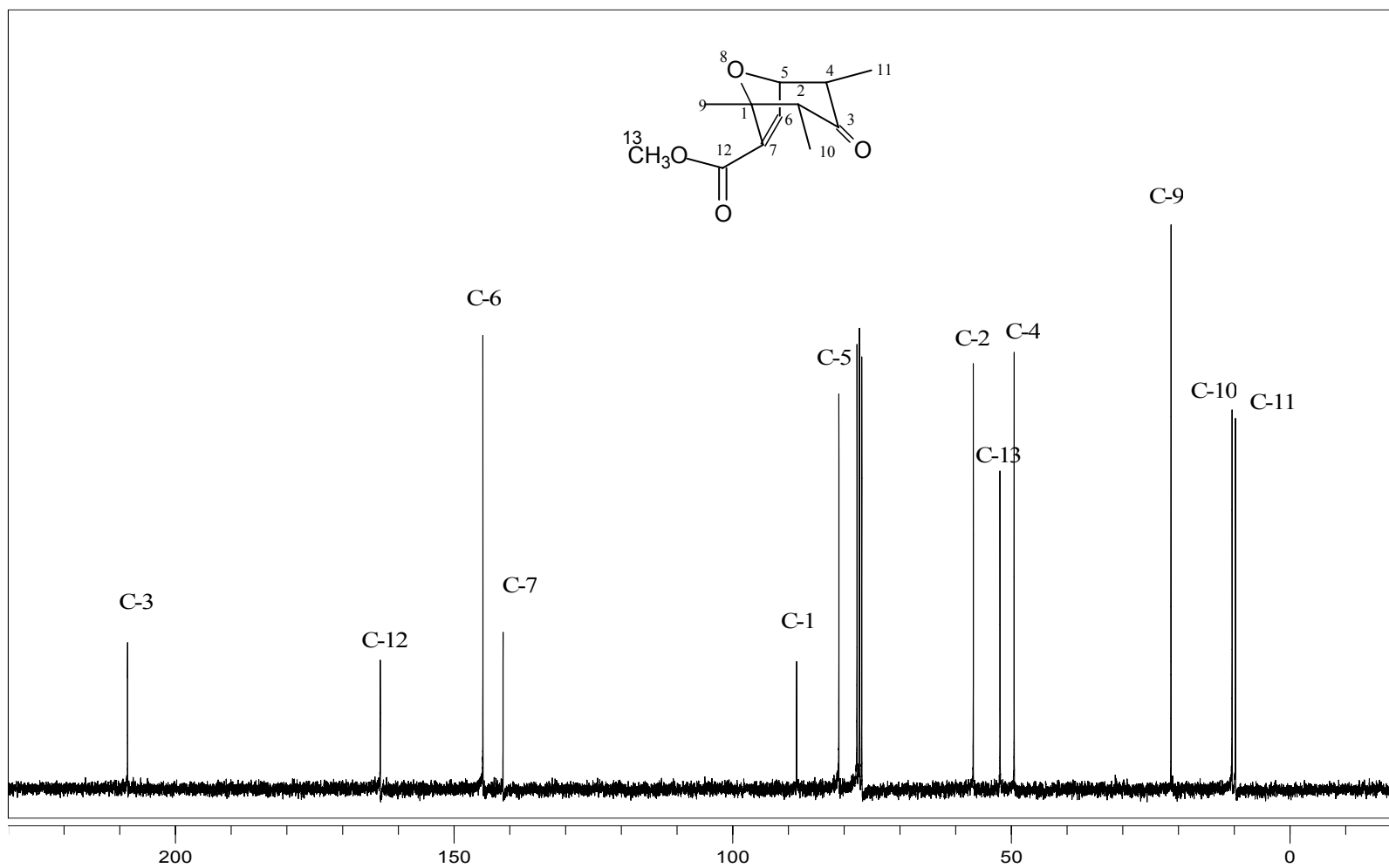


Figura19- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 24.

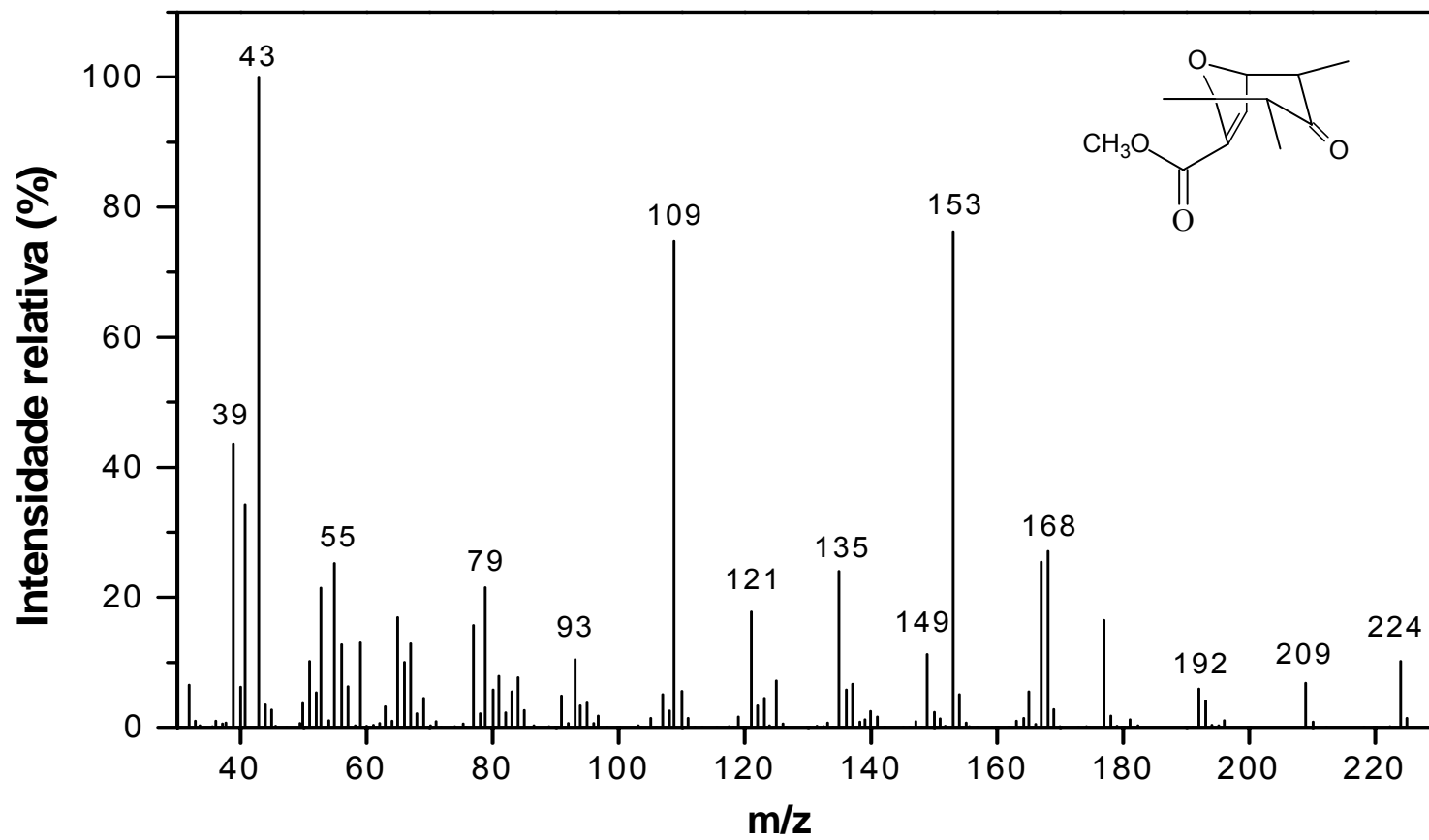


Figura 20- Espectro de massas do composto **24**.

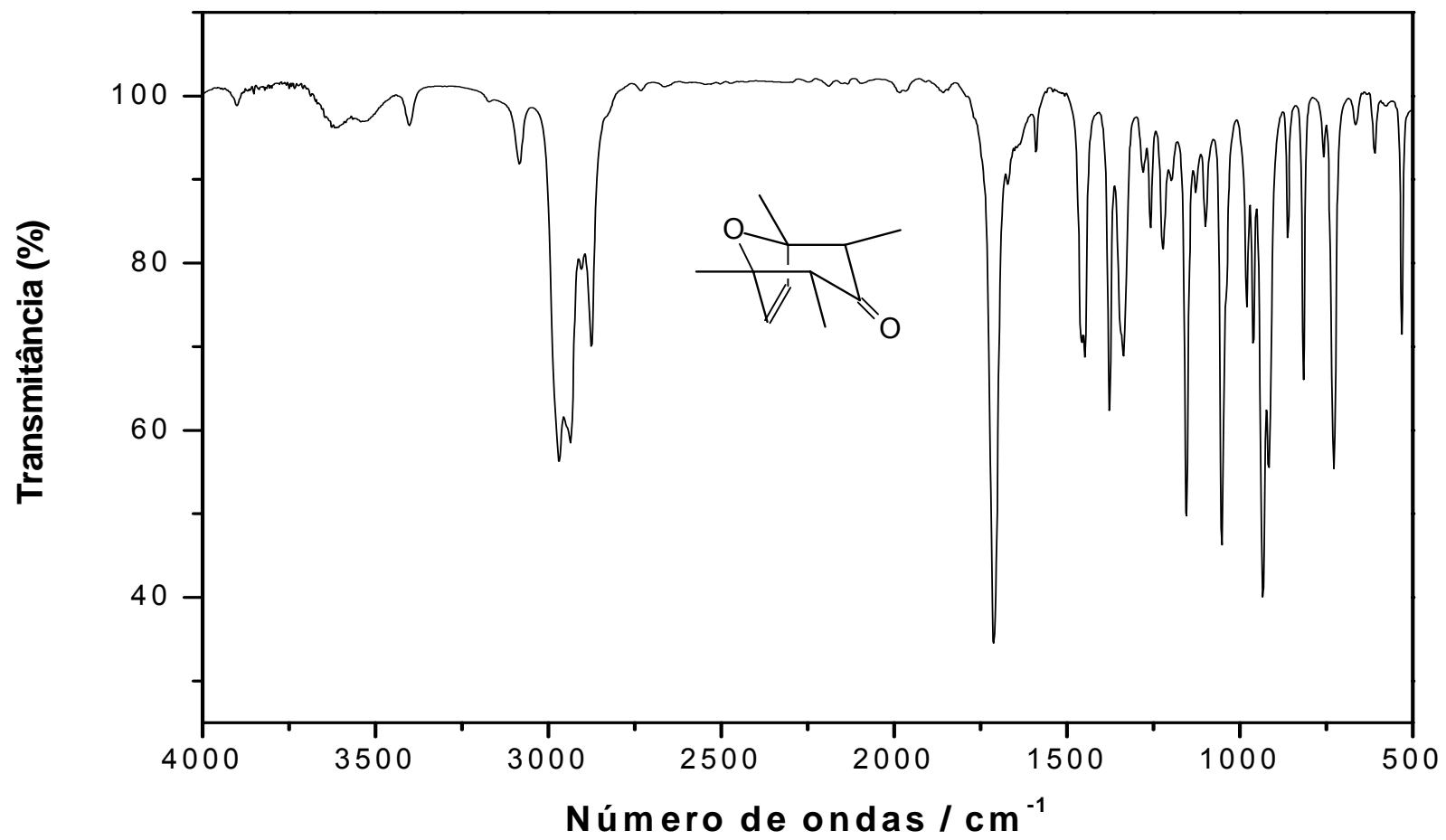


Figura 21- Espectro no IV (KBr) do composto **25**.

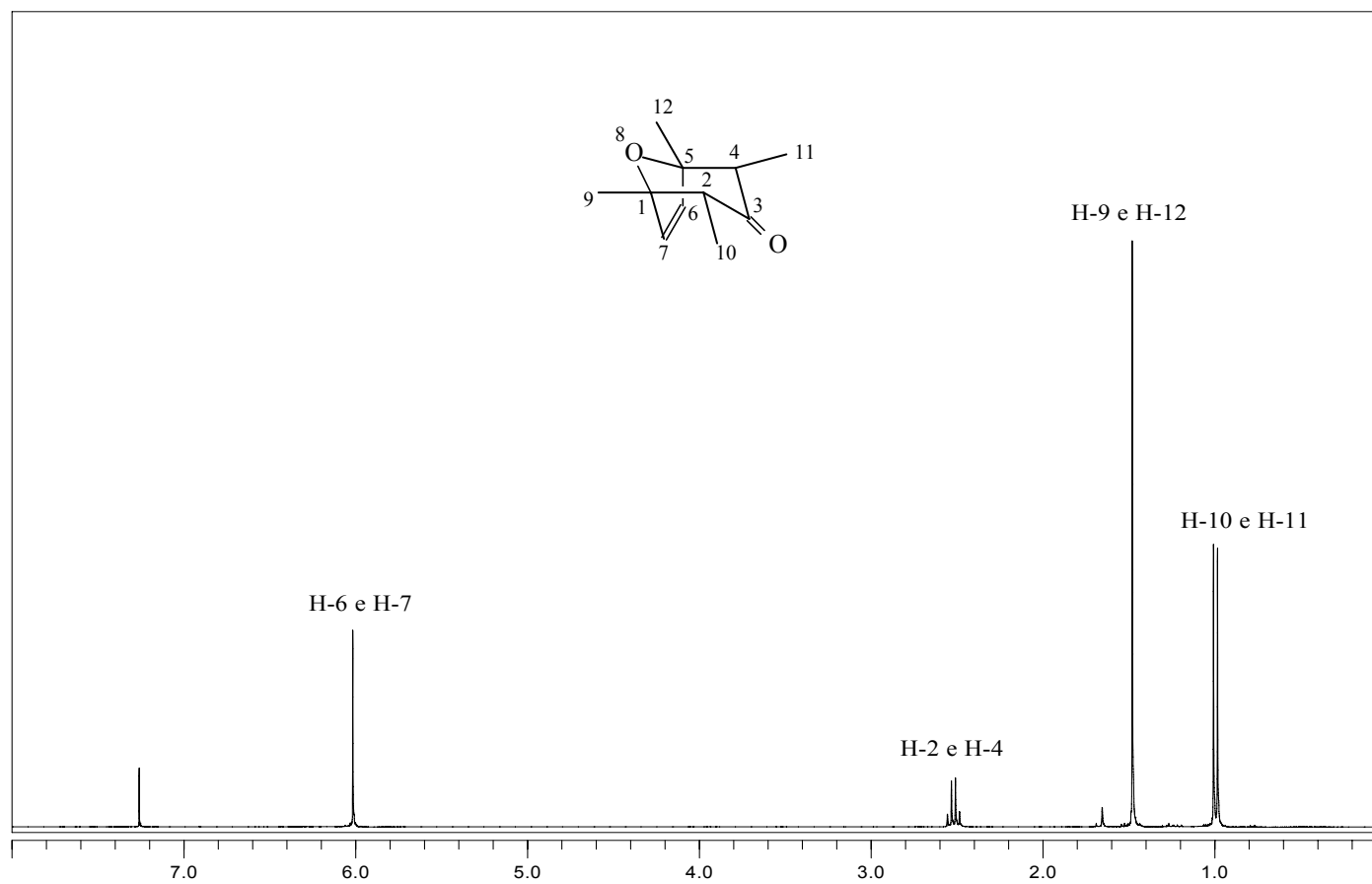


Figura 22- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **25**.

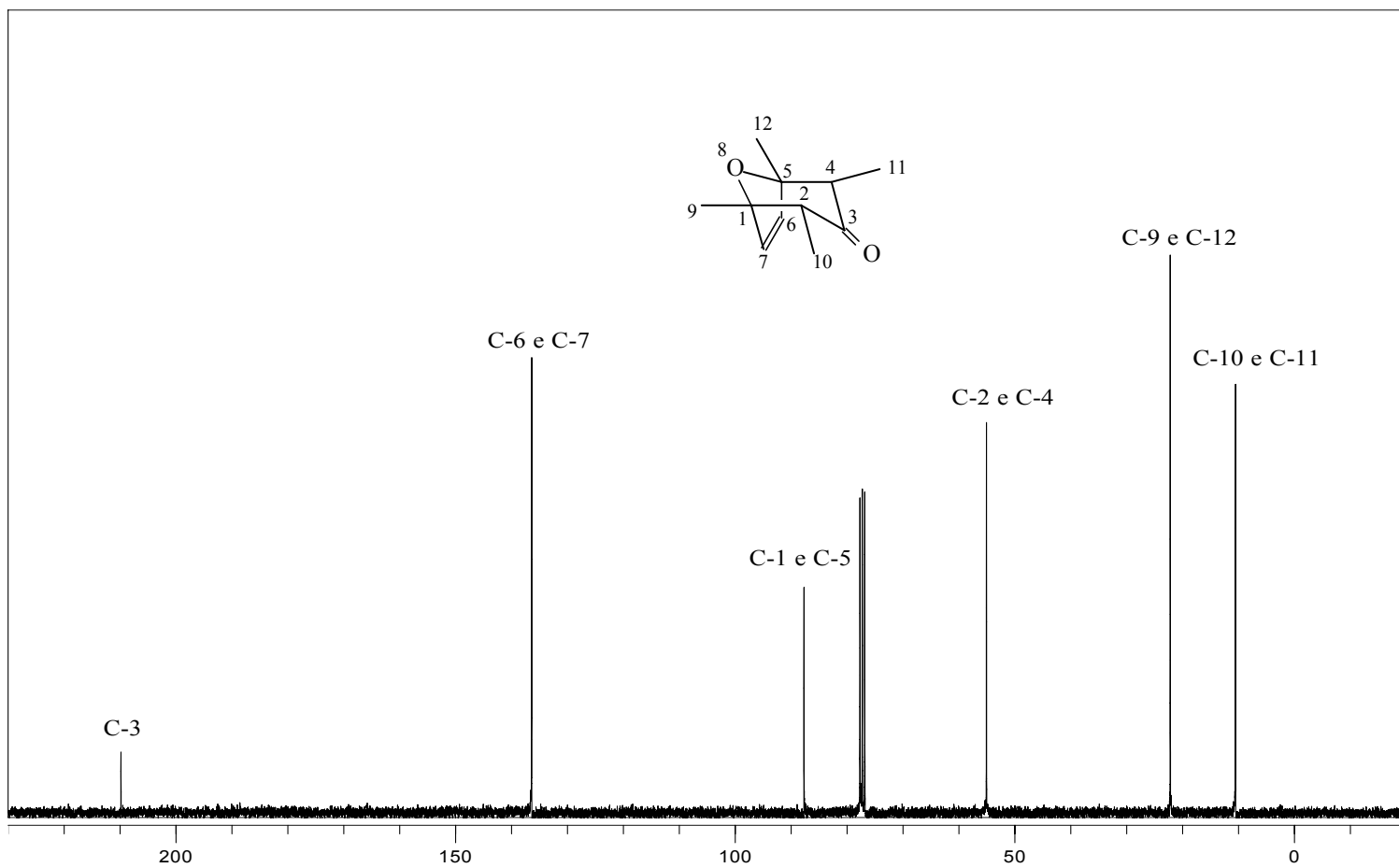


Figura 23- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto 25.

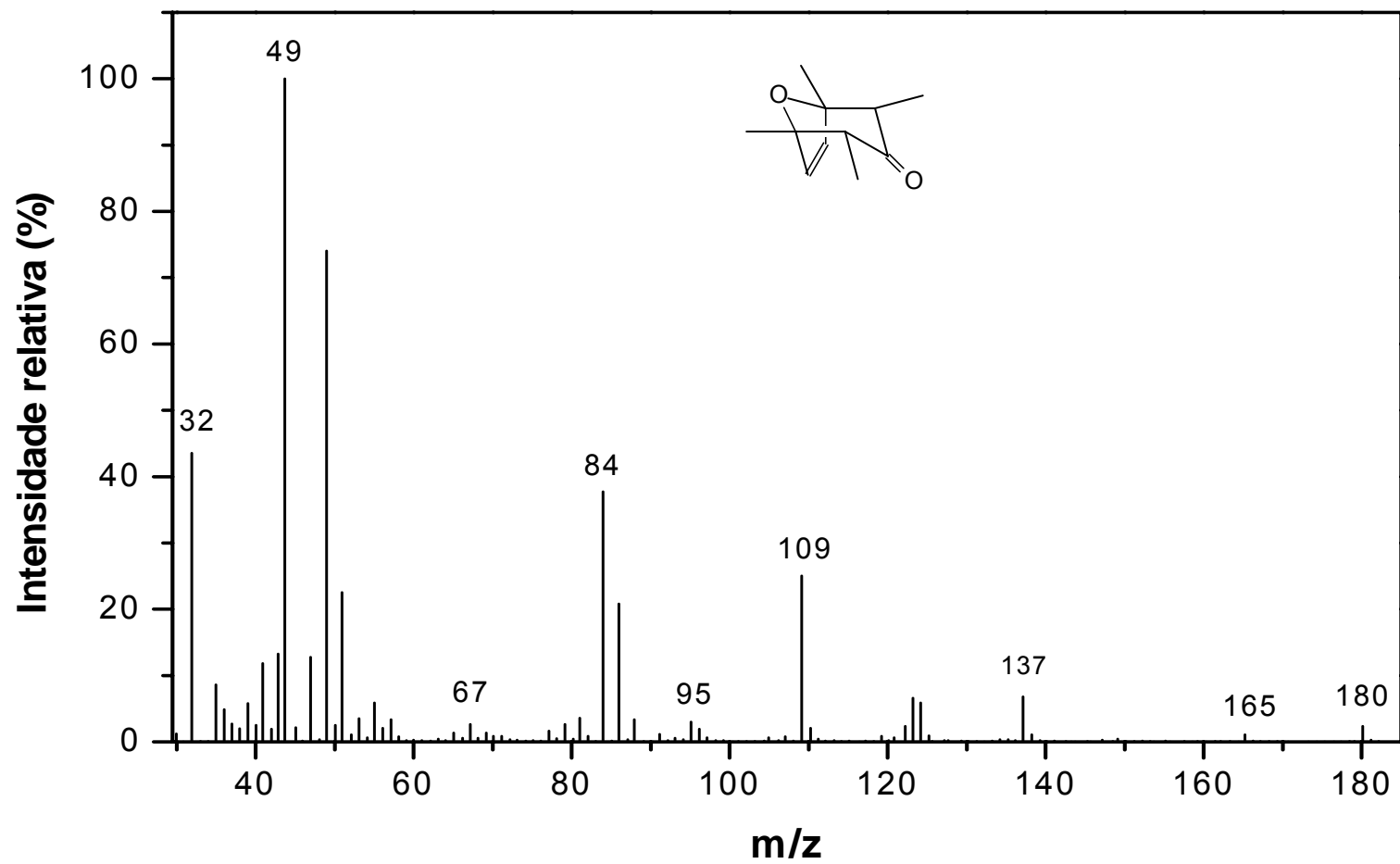


Figura 24- Espectro de massas do composto **25**.

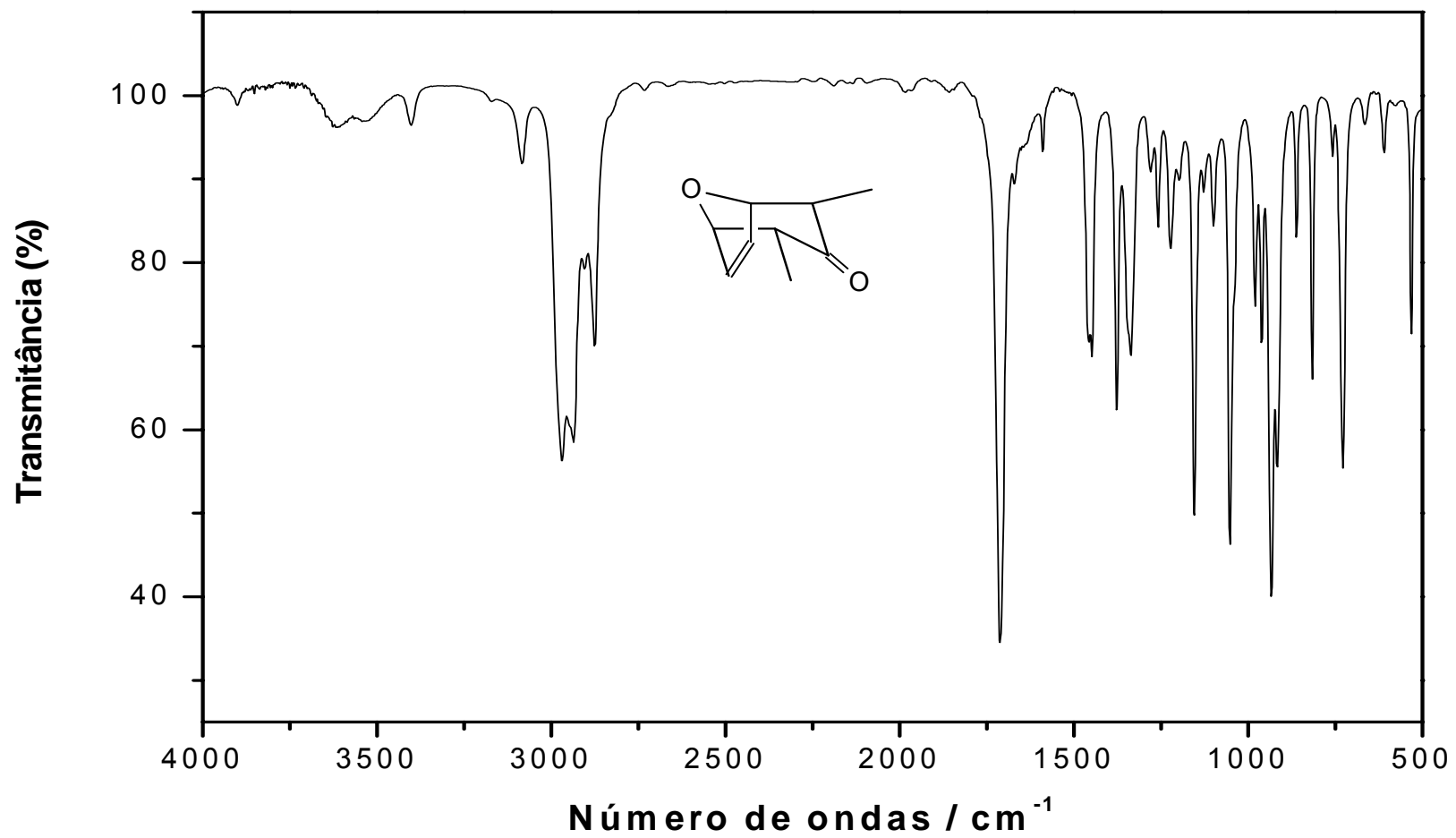


Figura 25- Espectro no IV (KBr) do composto **26**.

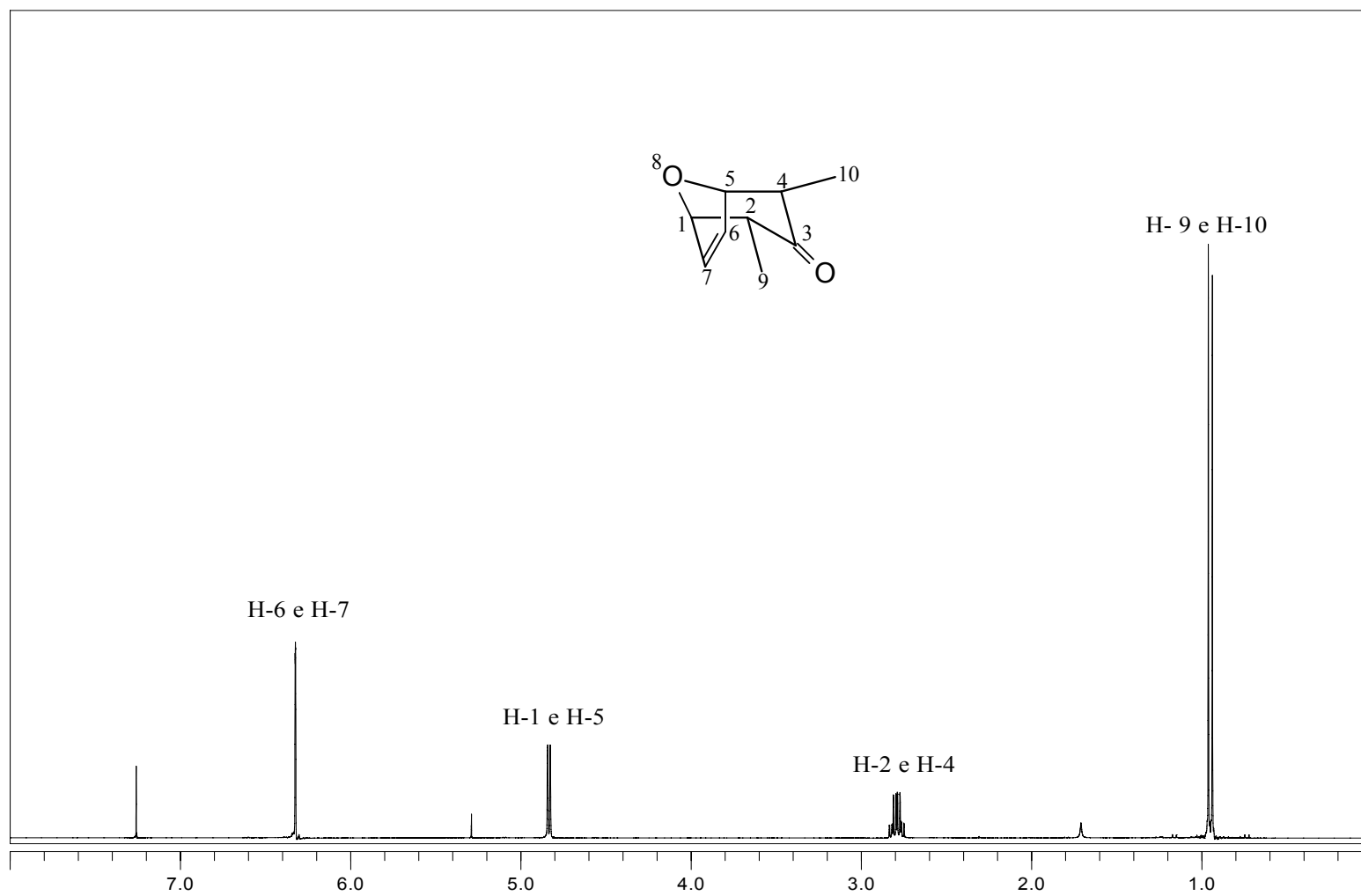


Figura 26- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **26**.

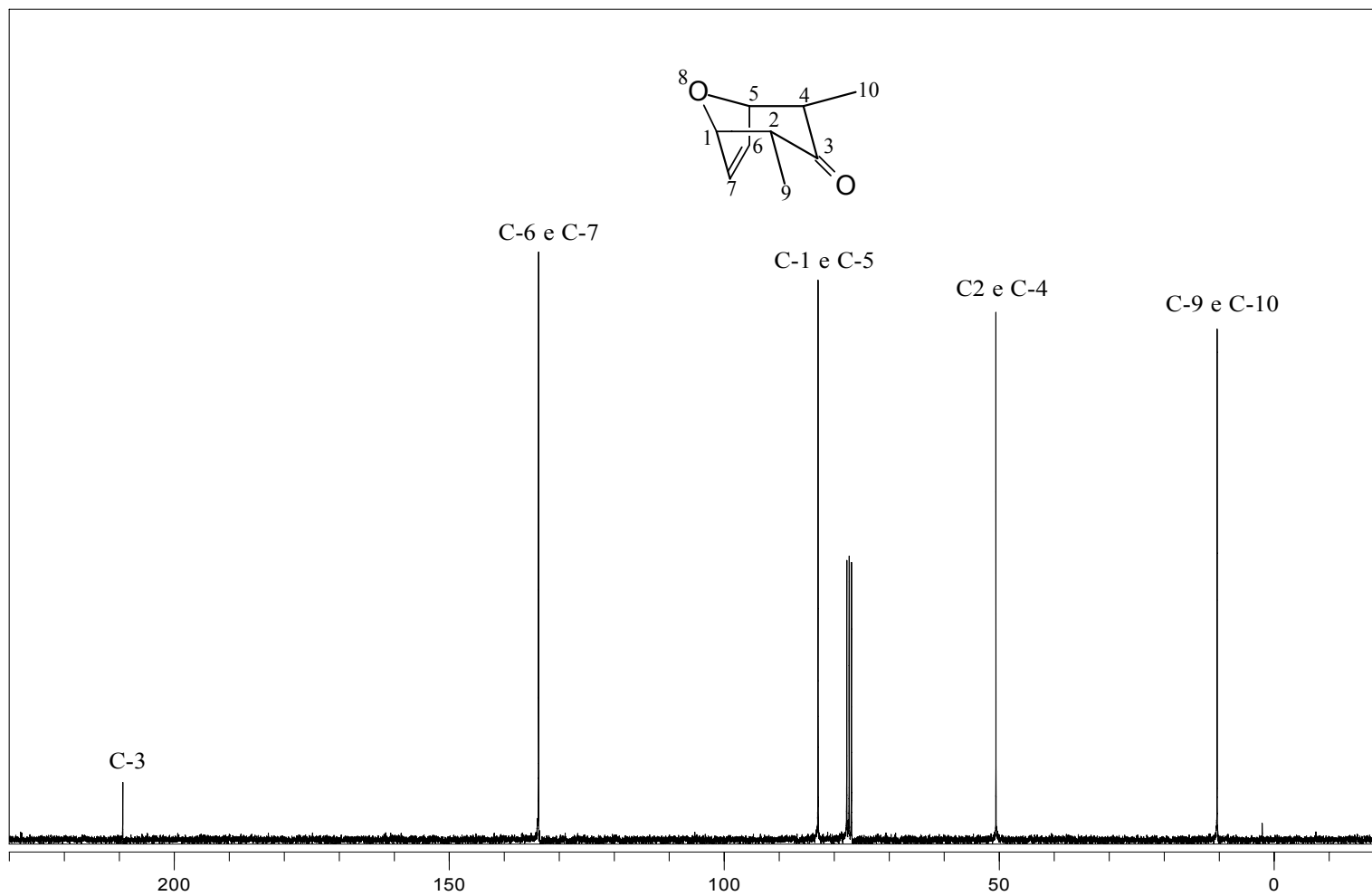


Figura 27- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **26**.

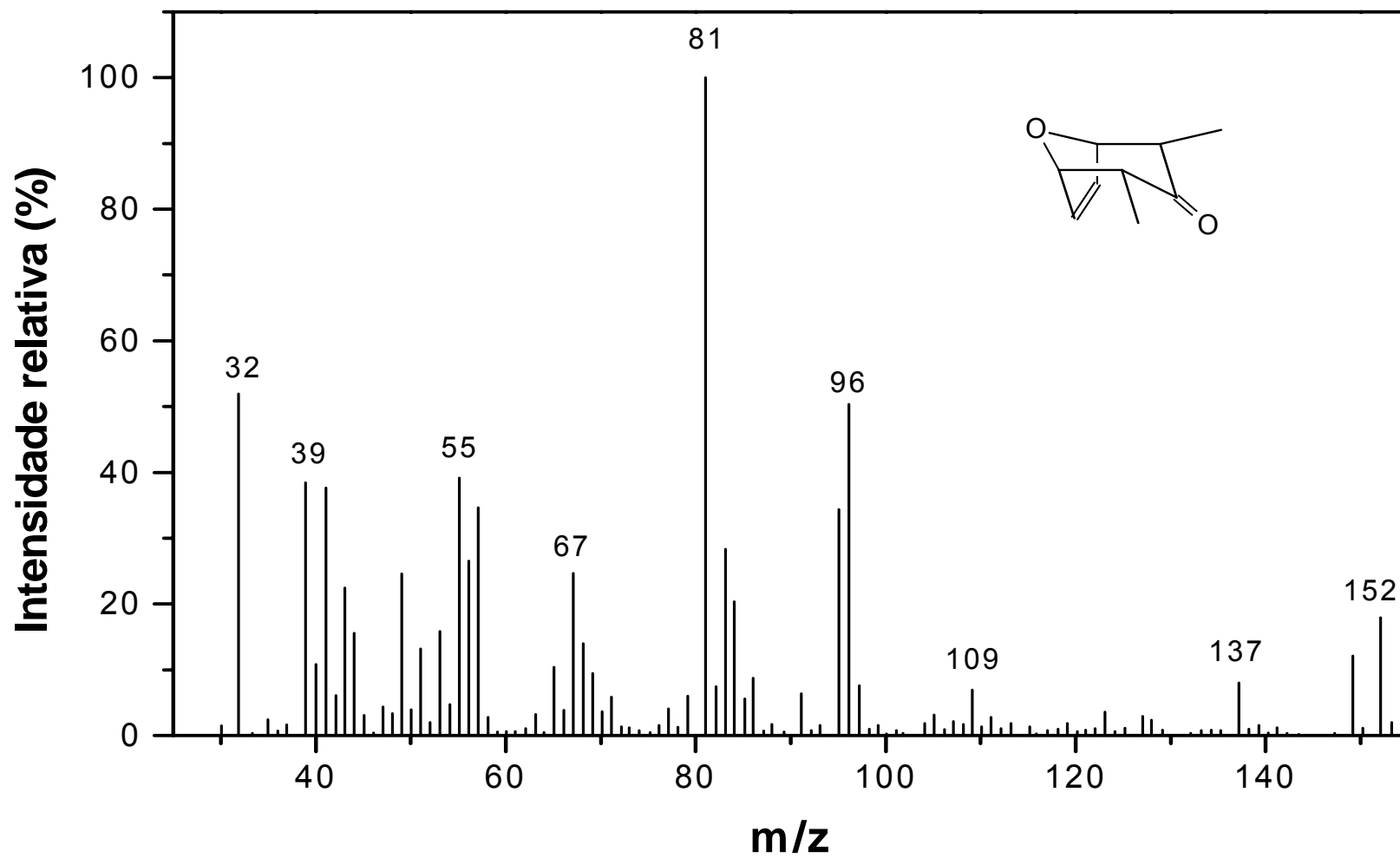


Figura 28- Espectro de massas do composto **26**.

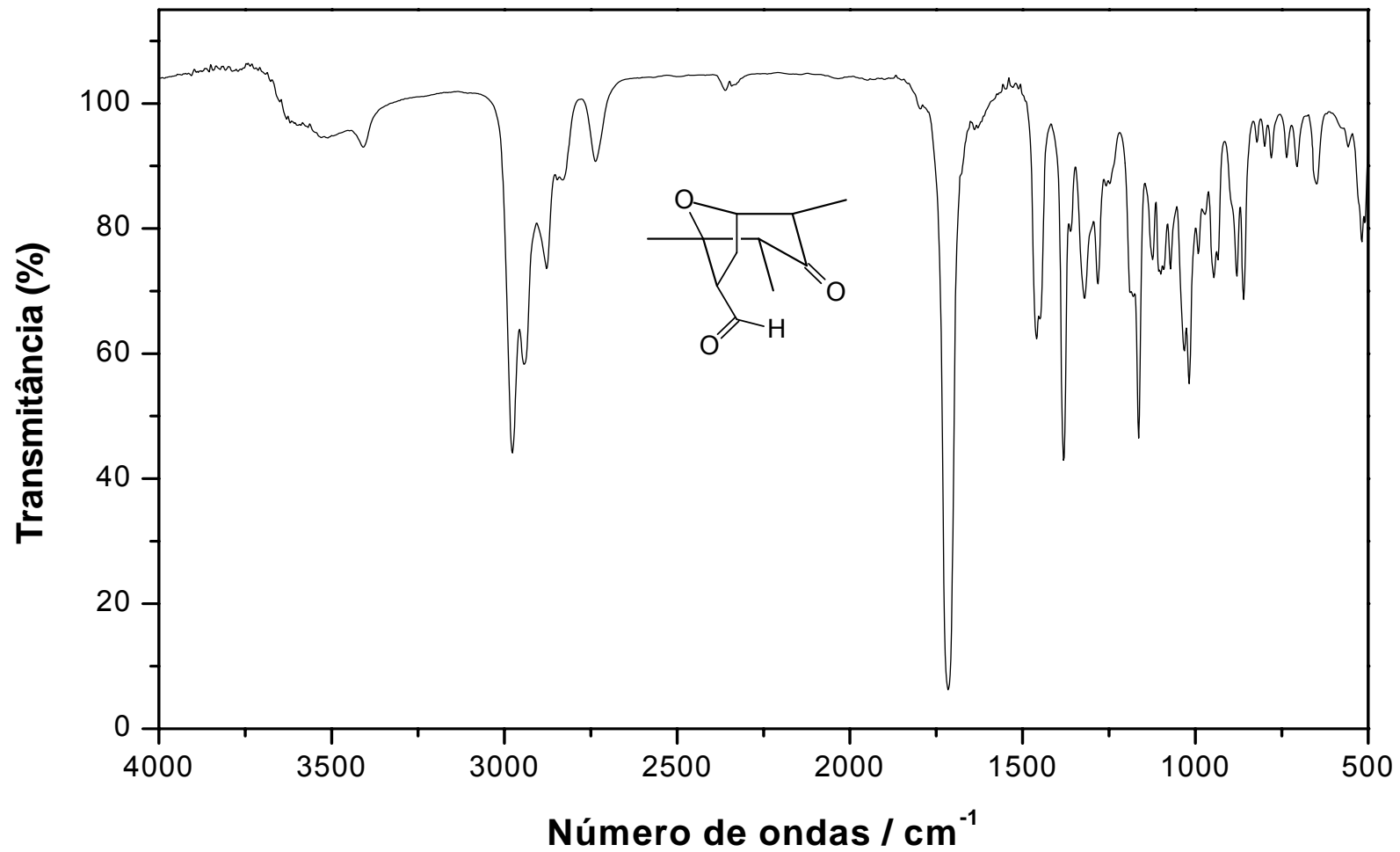


Figura 42- Espectro no IV do composto **30**.

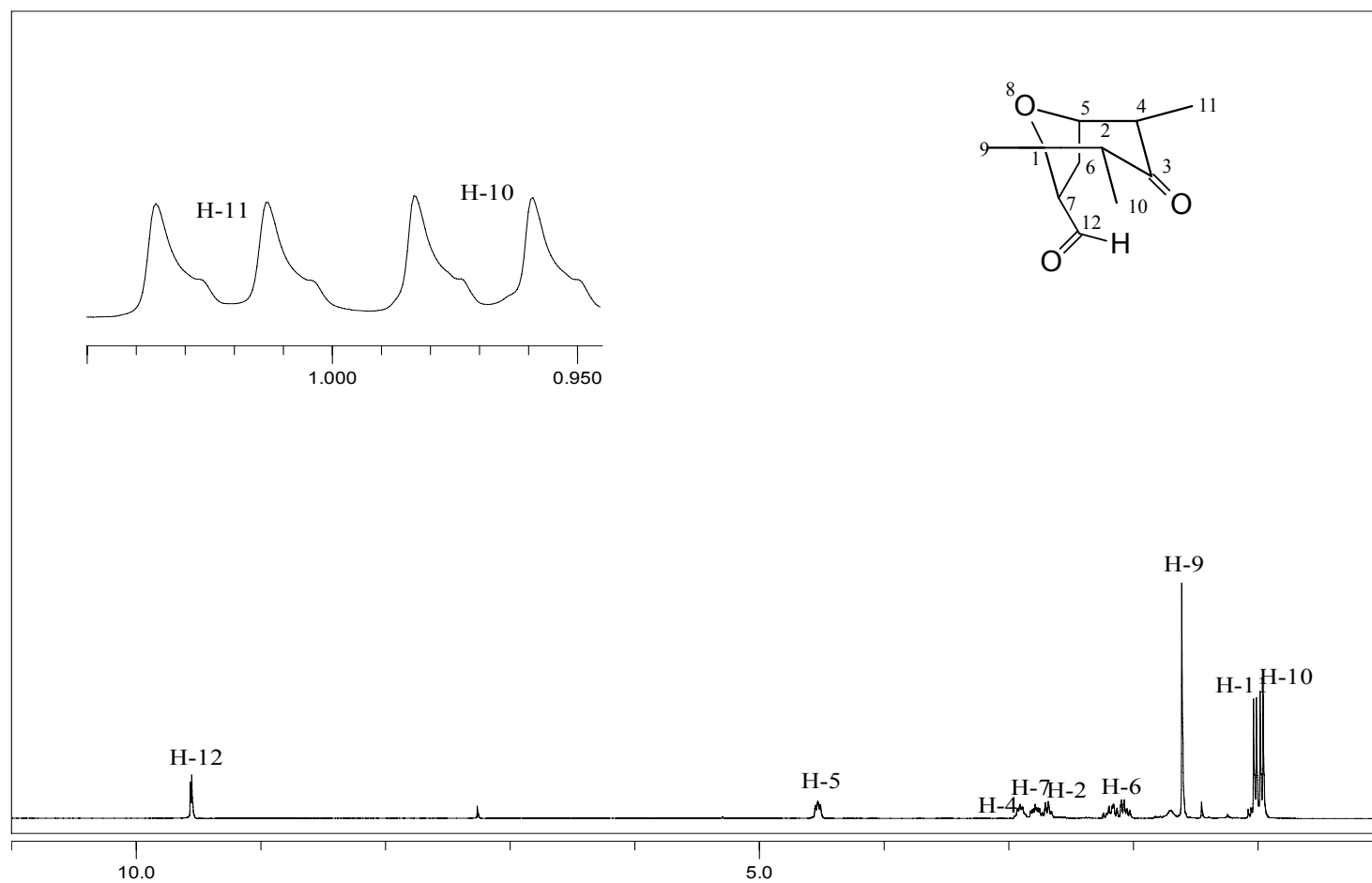


Figura 43- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 30.

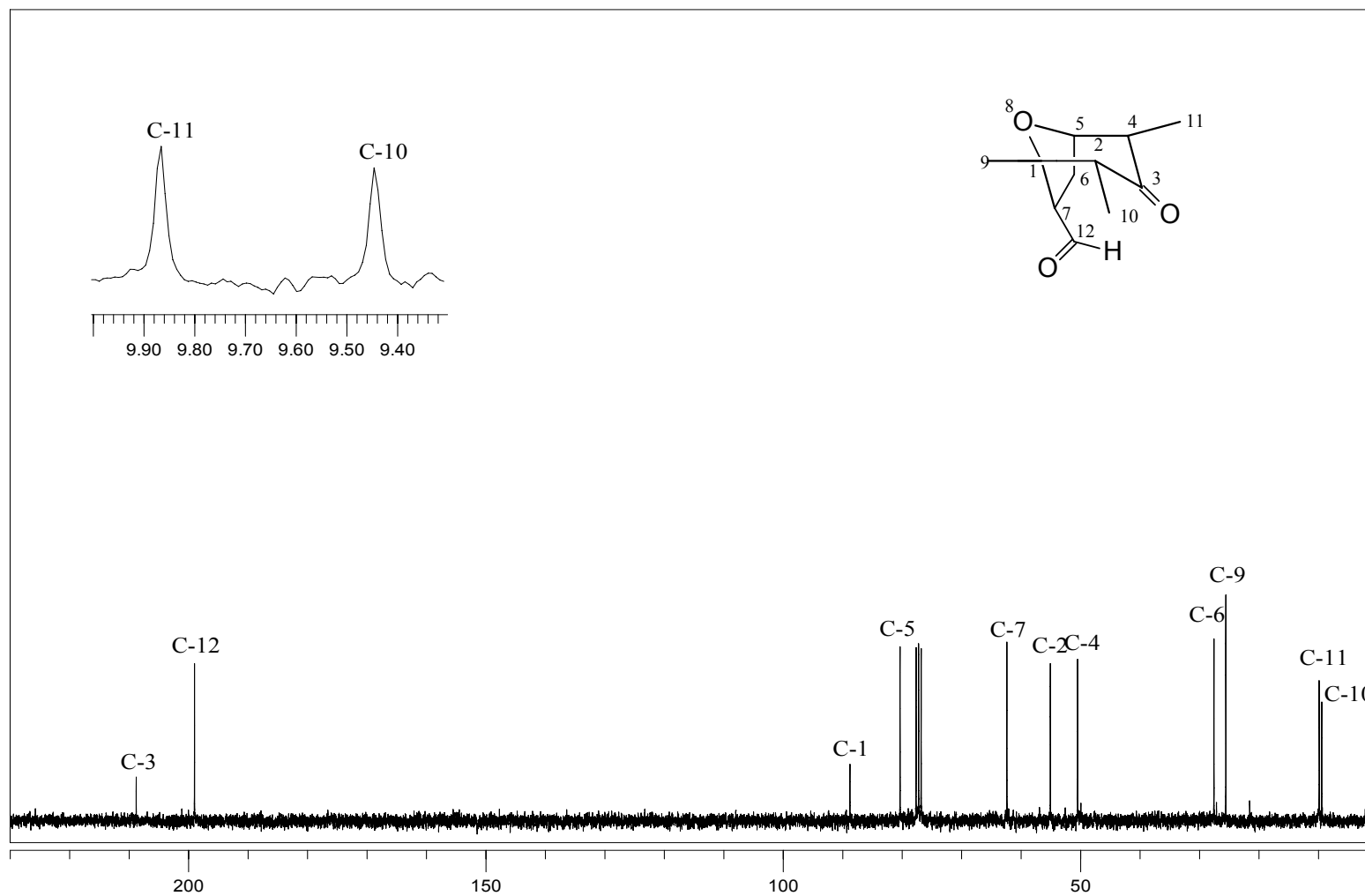


Figura 44- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **30**.

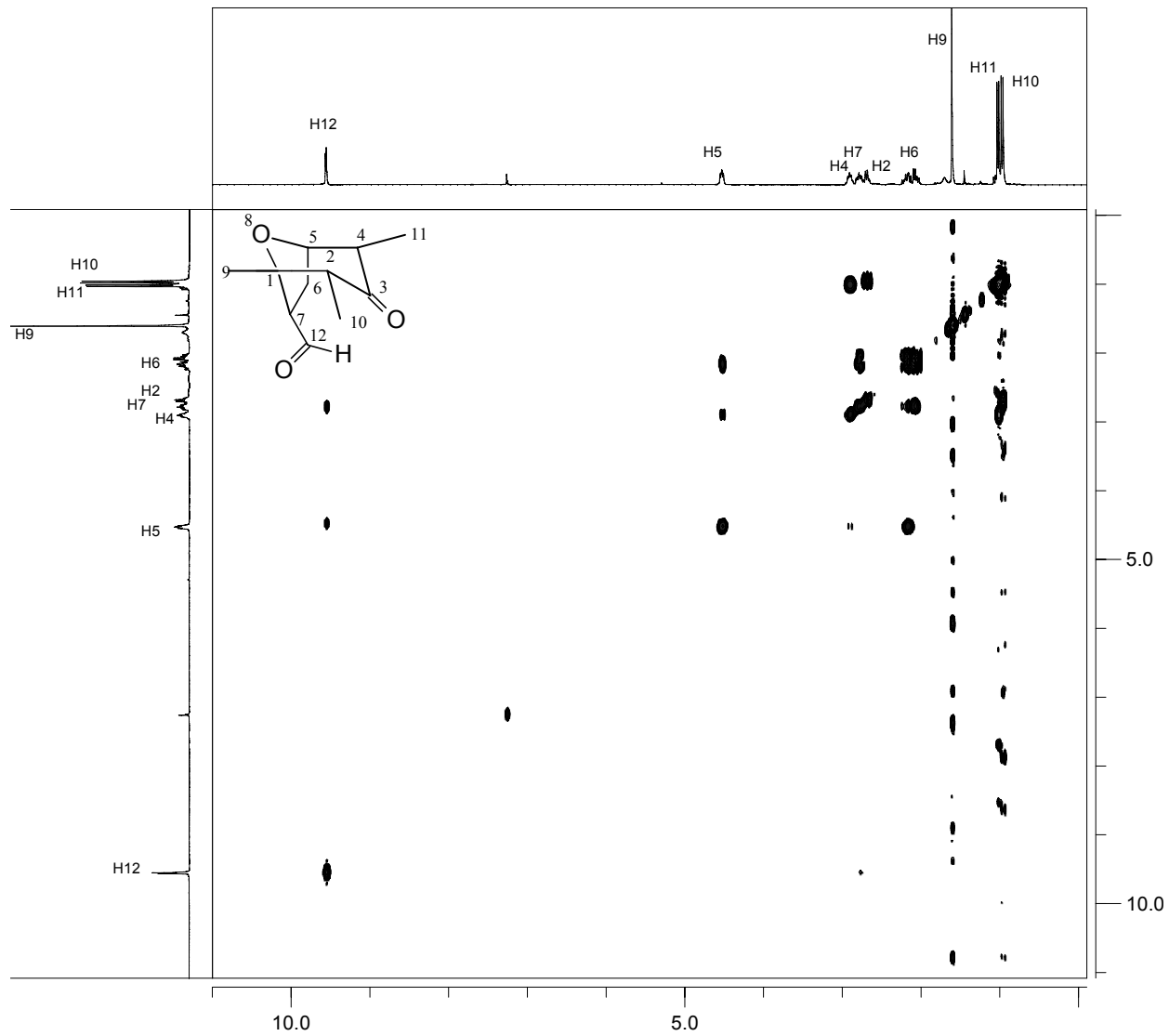


Figura 45- Espectro bidimensional COSY do composto 30.

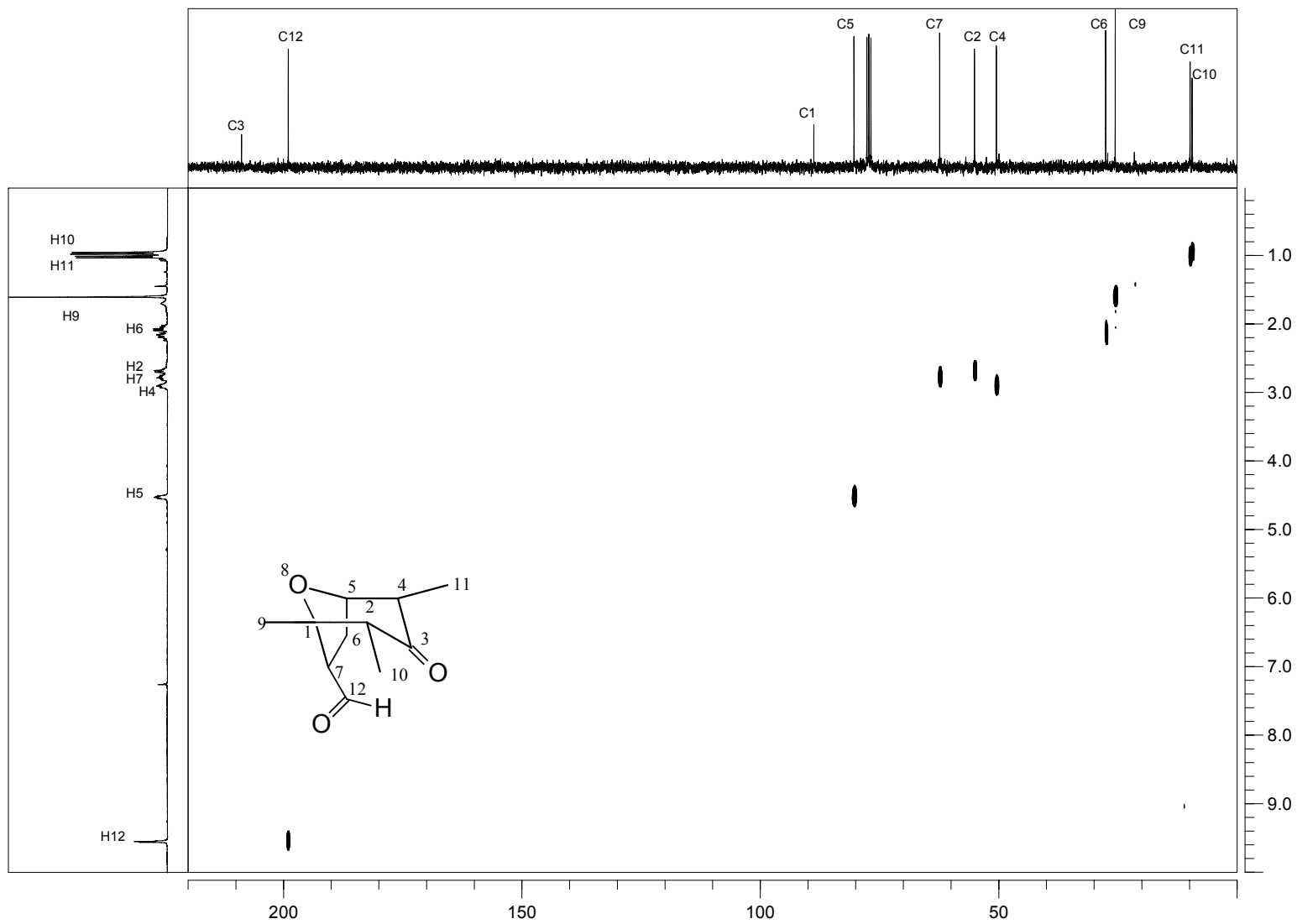


Figura 46- Espectro bidimensional HETCOR do composto **30**.

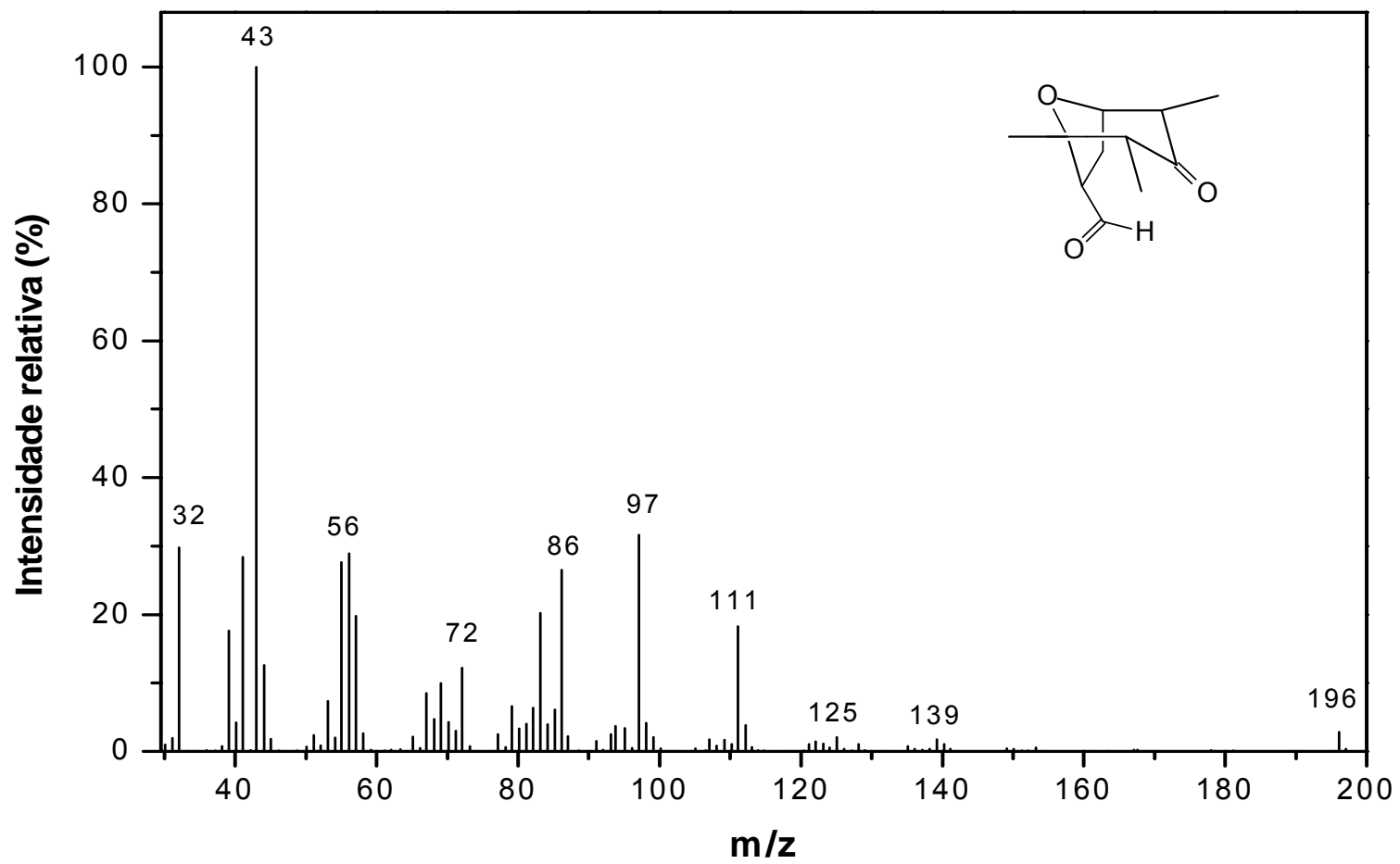


Figura 47- Espectro de massas do composto **30**.

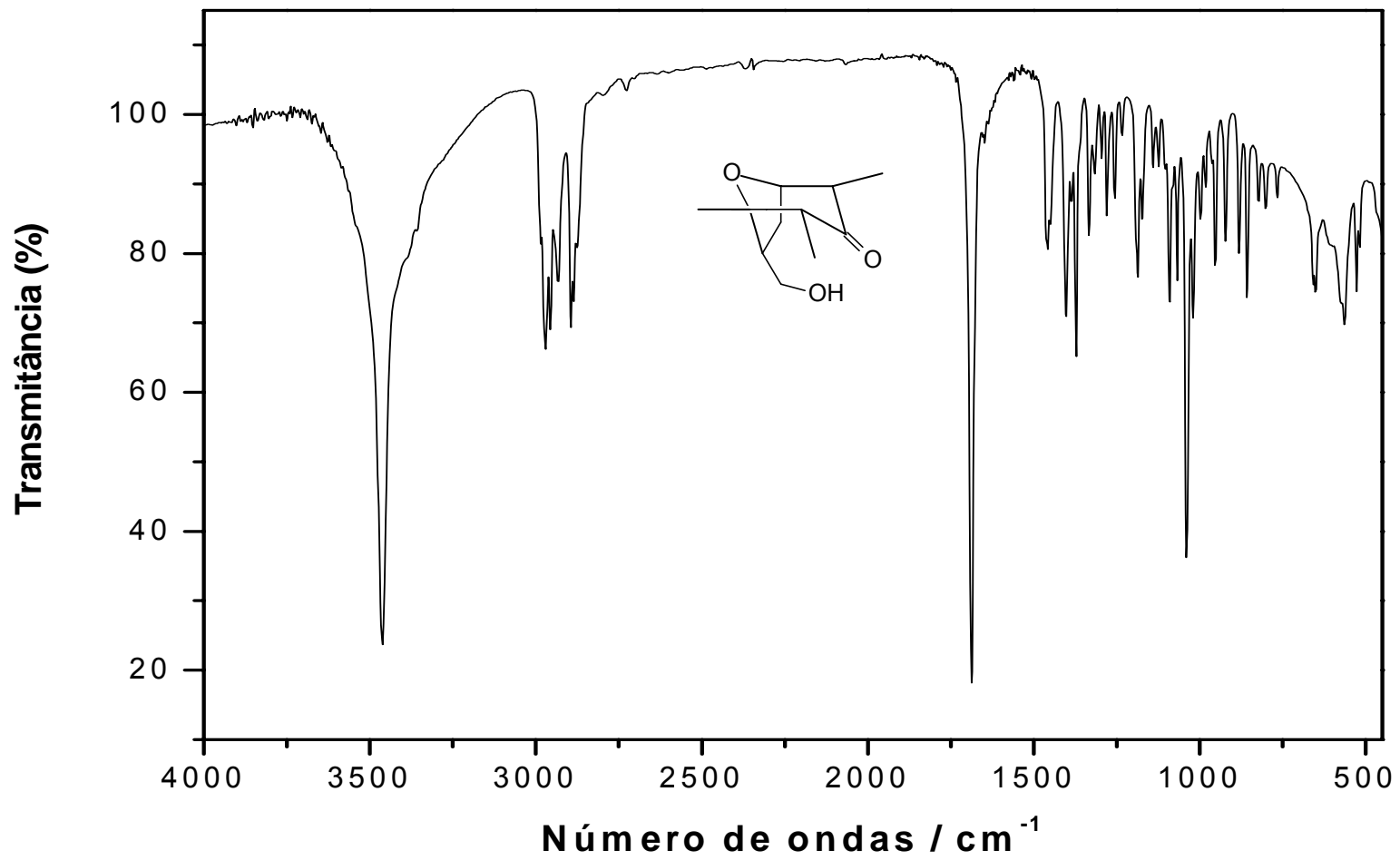


Figura 48- Espectro no IV do composto 31.

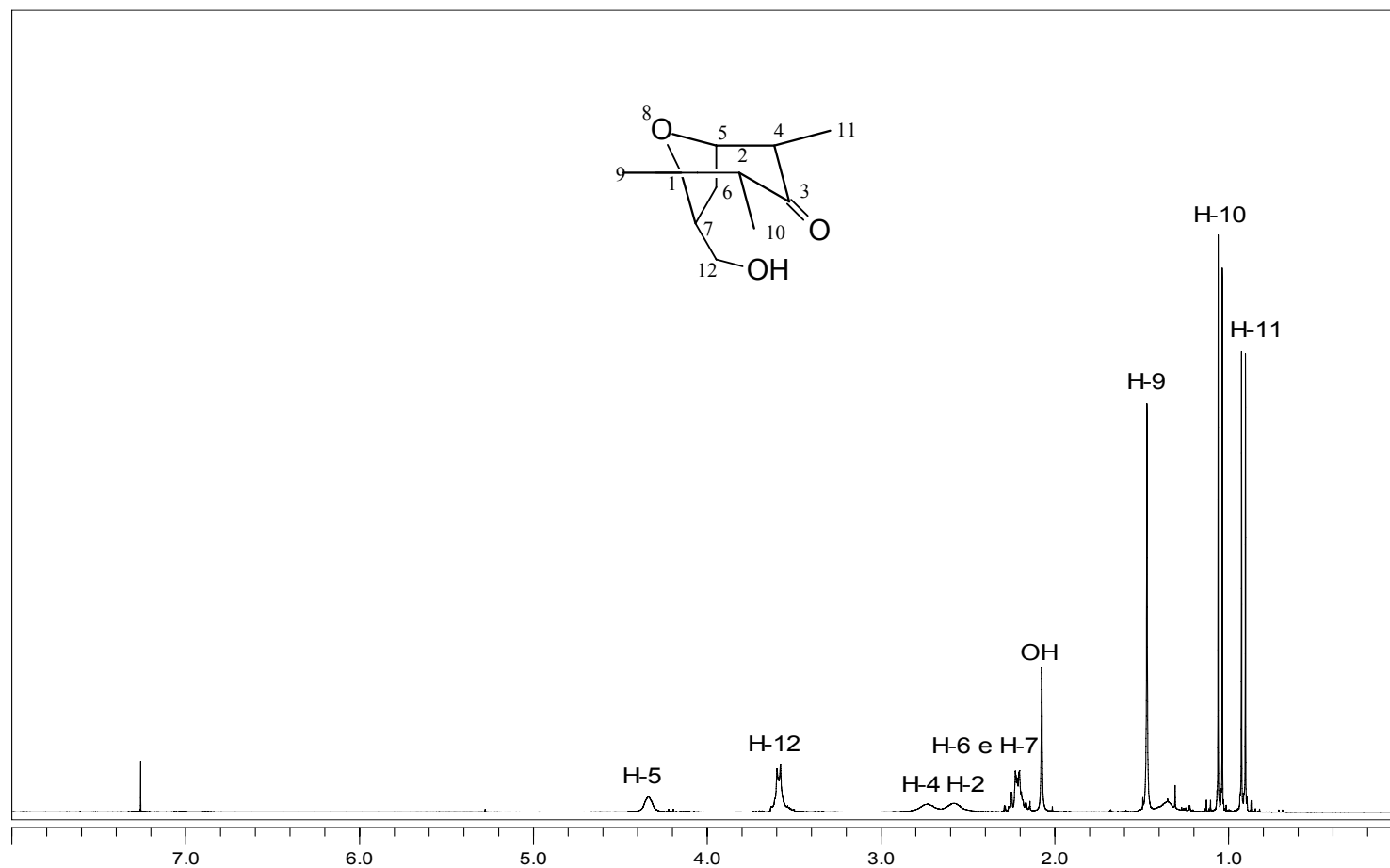


Figura 49- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **31**.

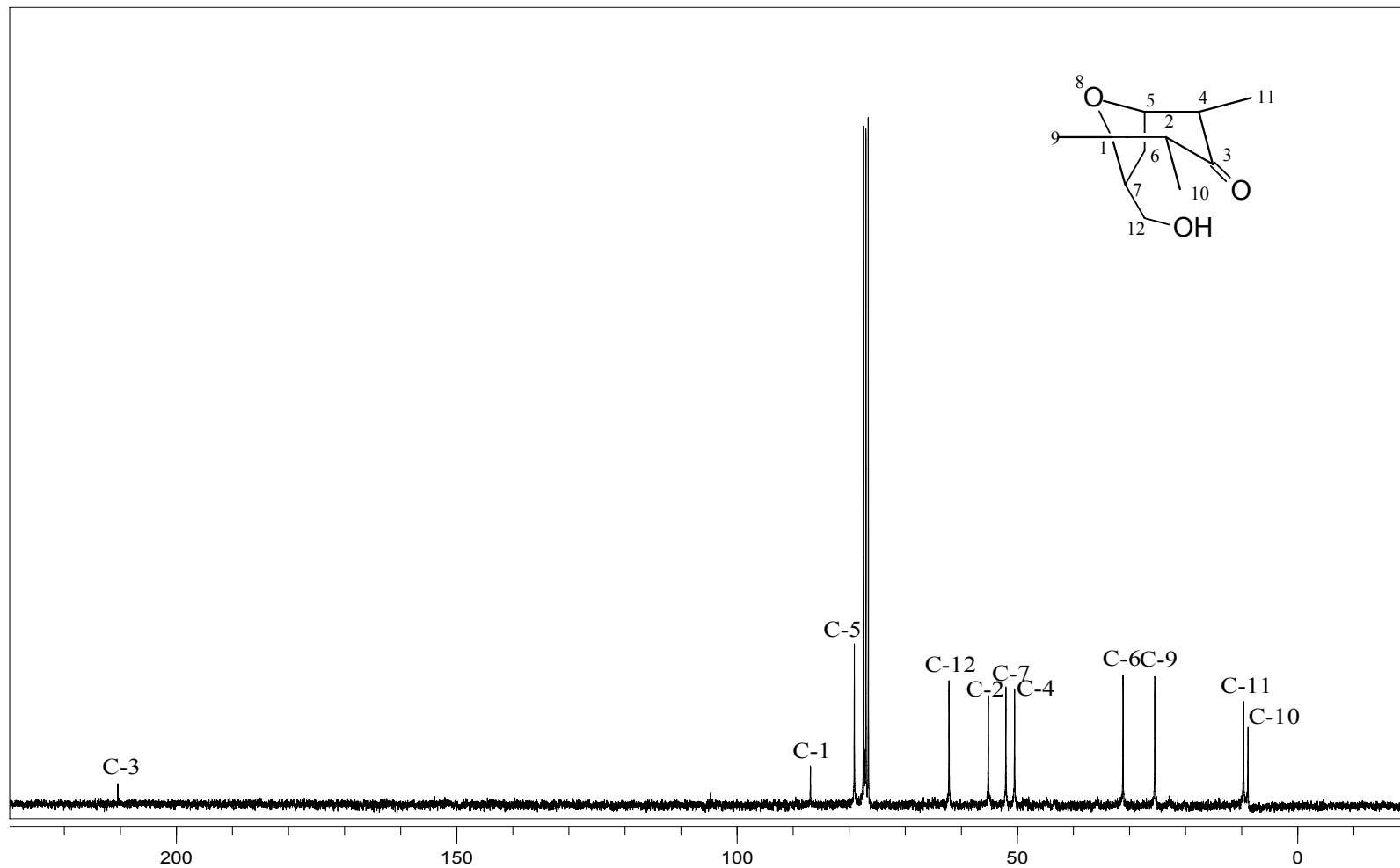


Figura 50- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 31.

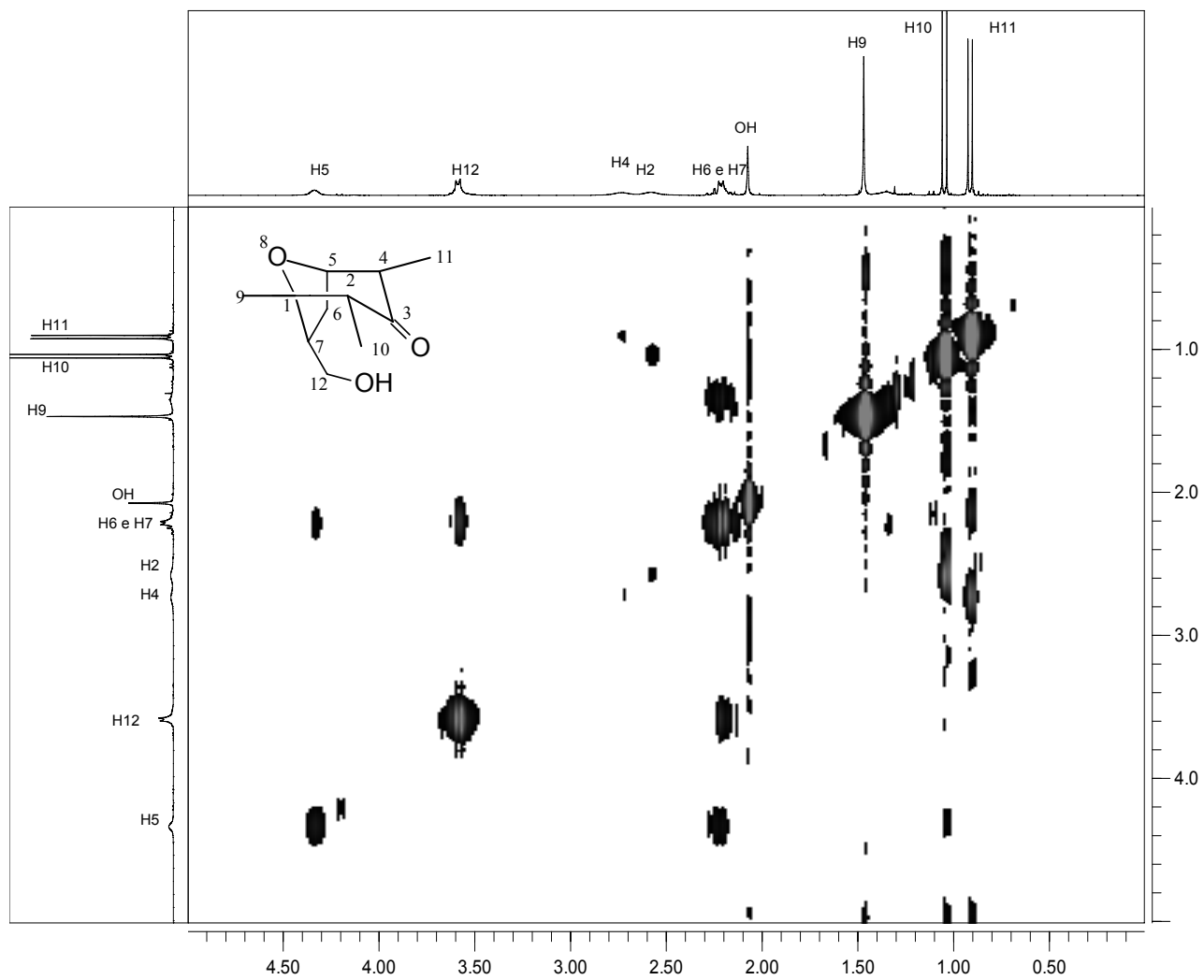


Figura 51- Espectro bidimensional COSY do composto 31.

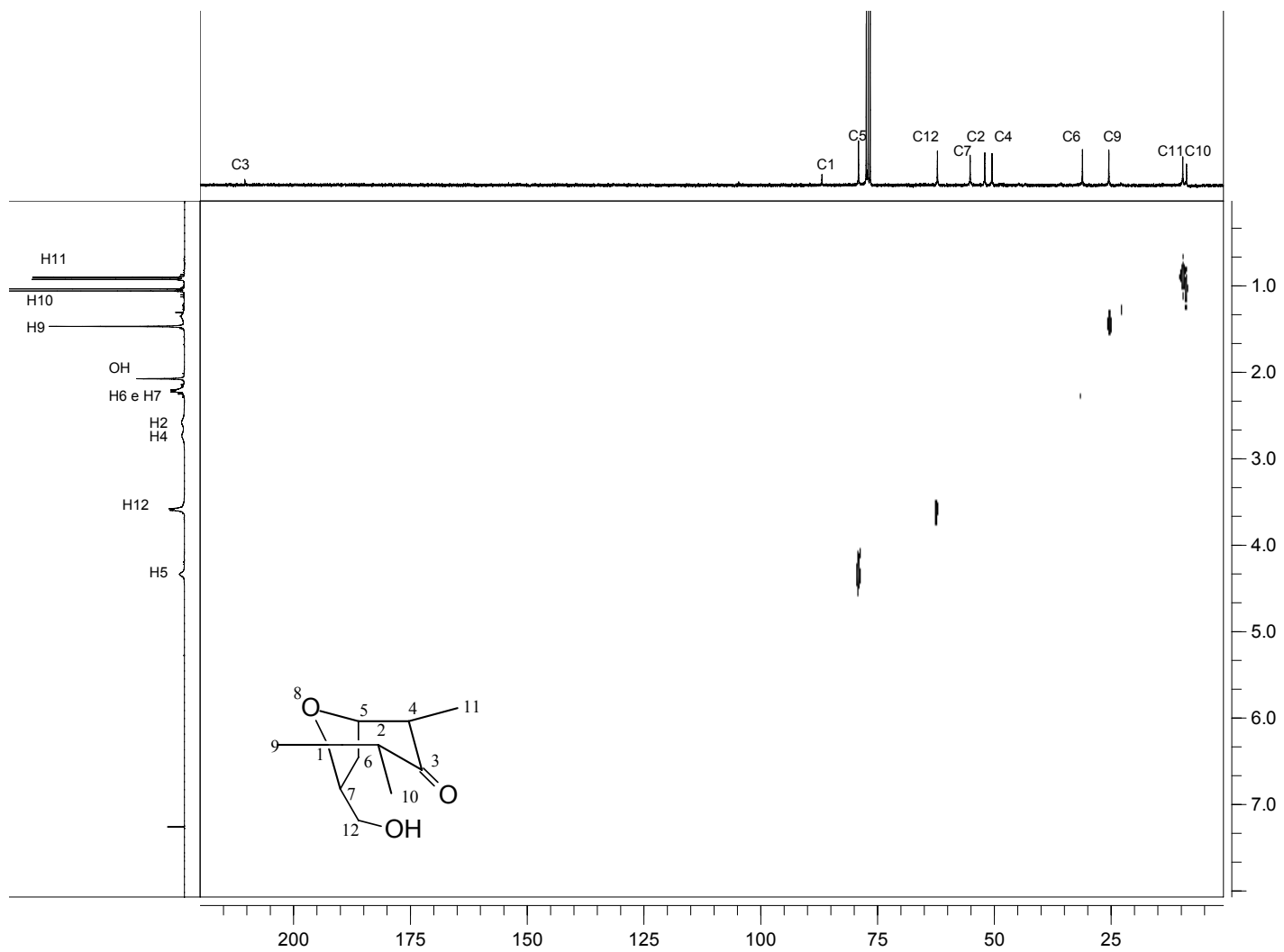


Figura 52: Espectro bidimensional HETCOR do composto **31**.

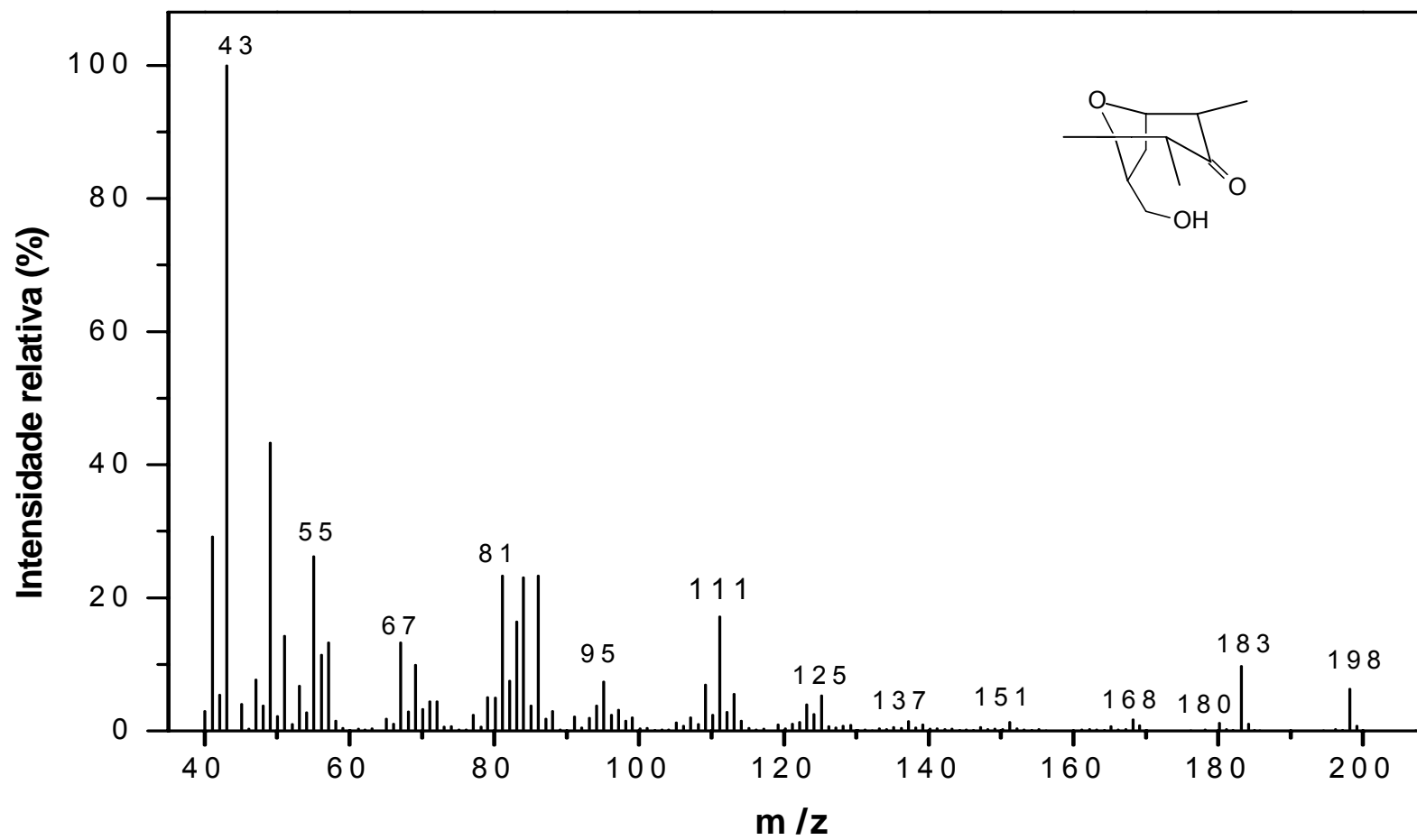


Figura 53: Espectro de massas do composto **31**.

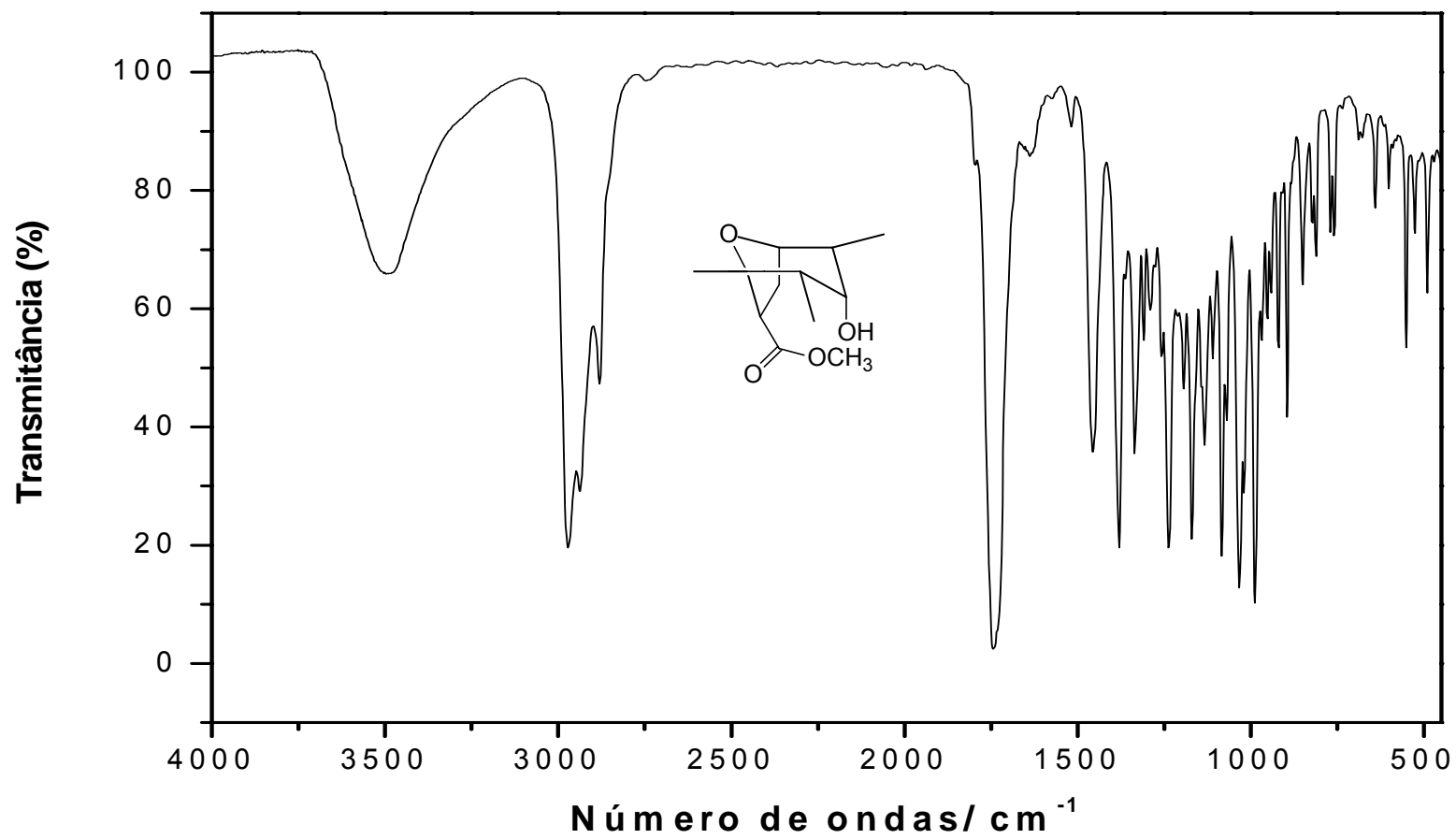


Figura 60- Espectro no IV do composto 34.

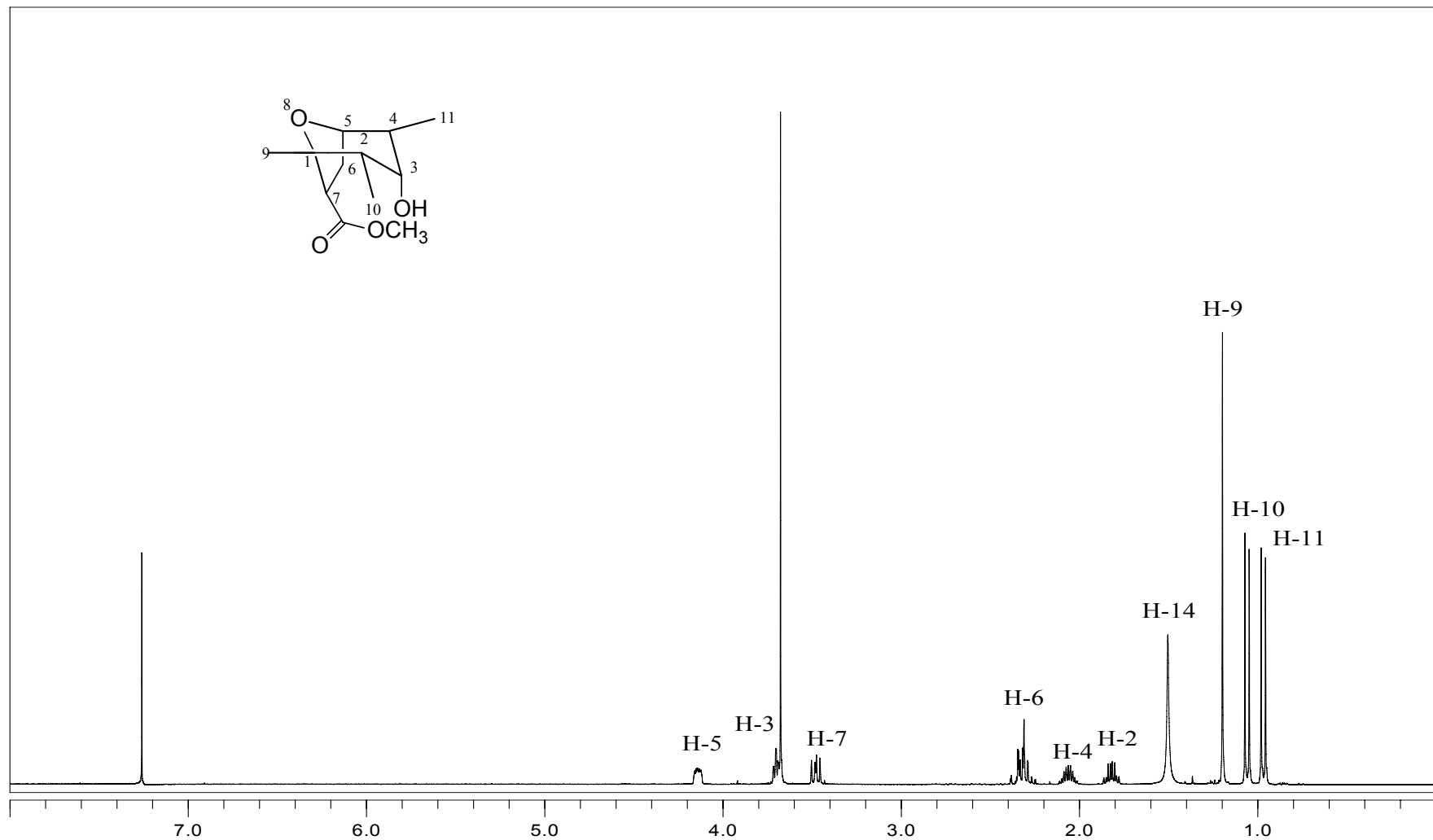


Figura 61- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto 34.

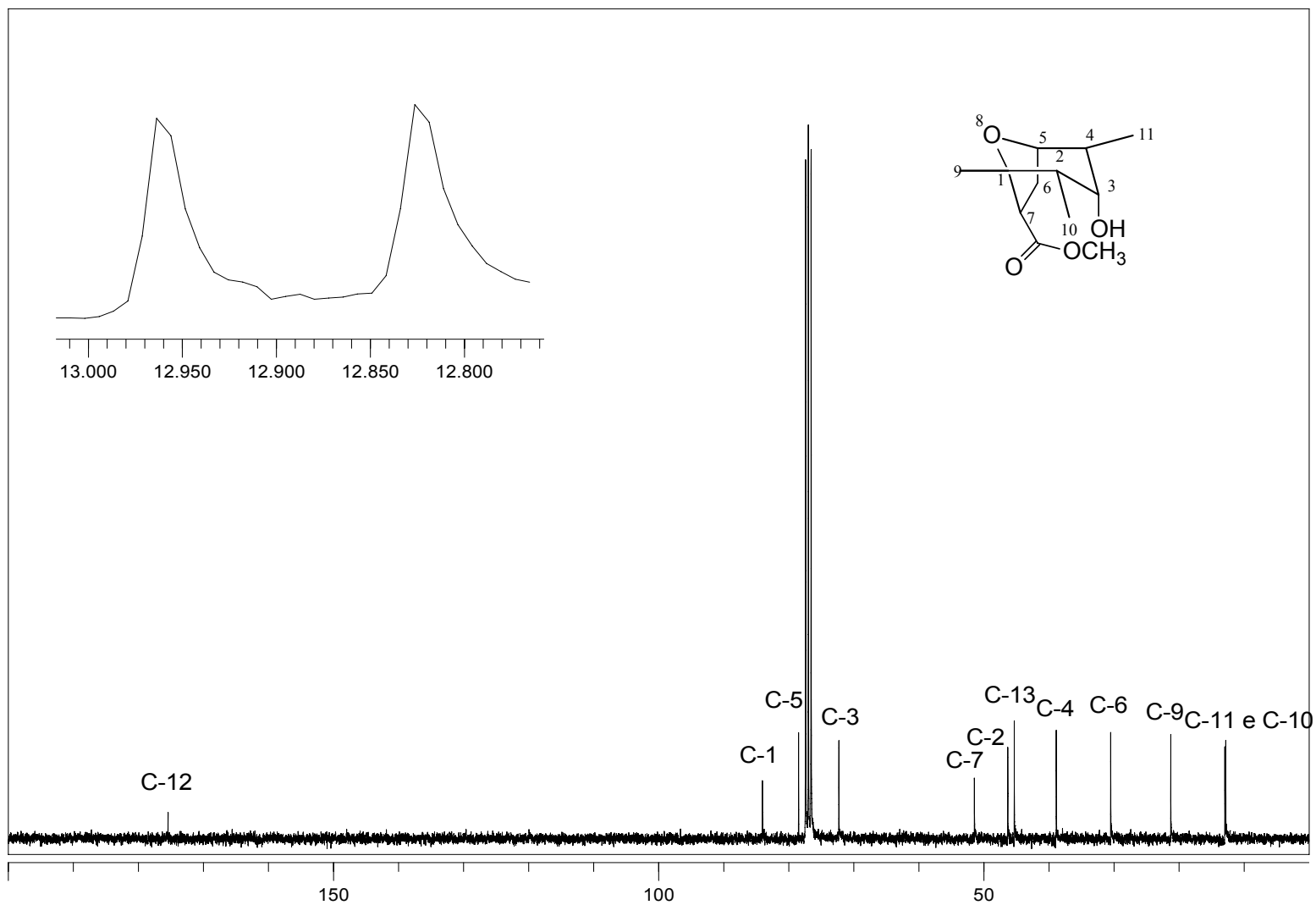


Figura 62- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 34.

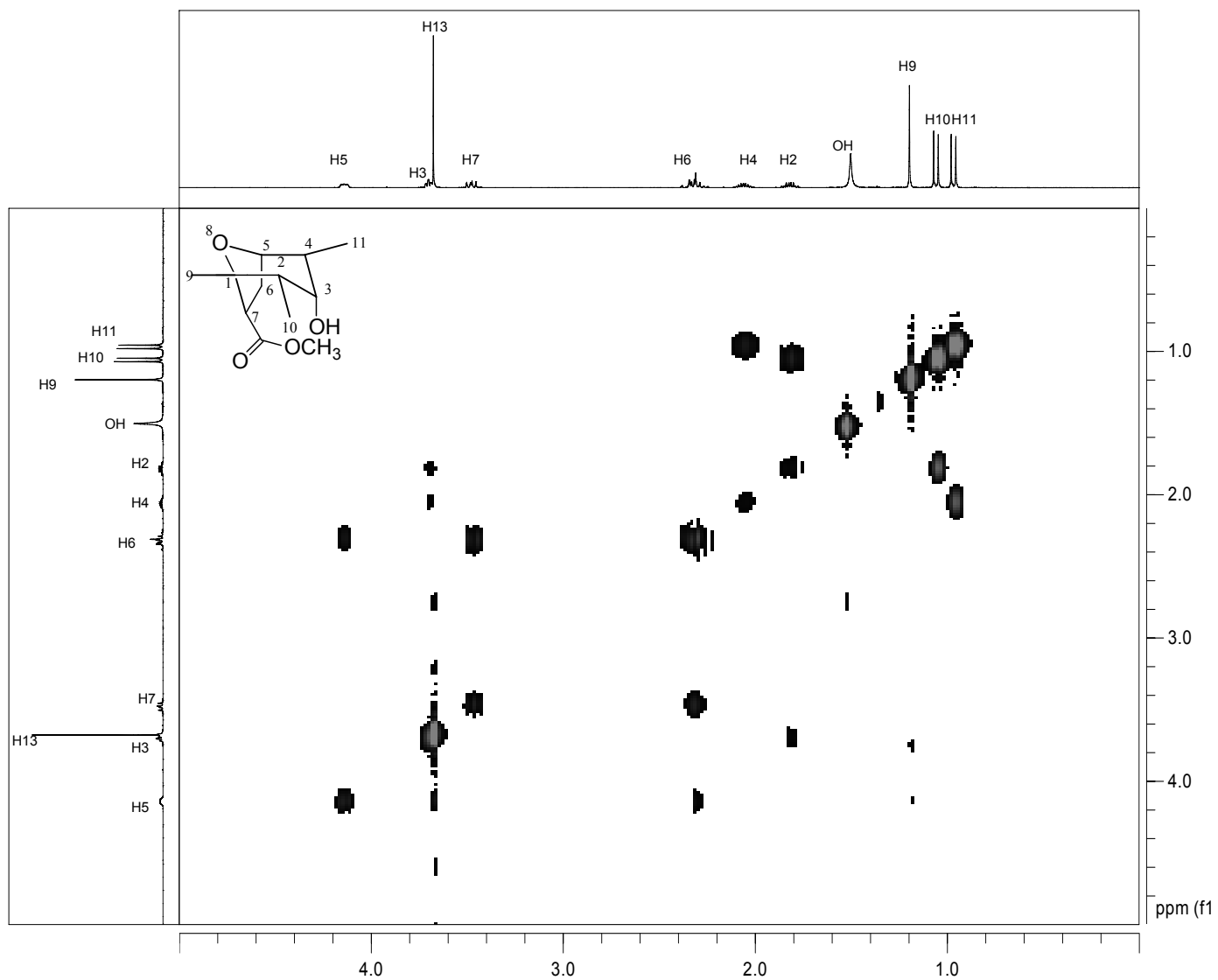


Figura 63- Espectro bidimensional COSY do composto 34.

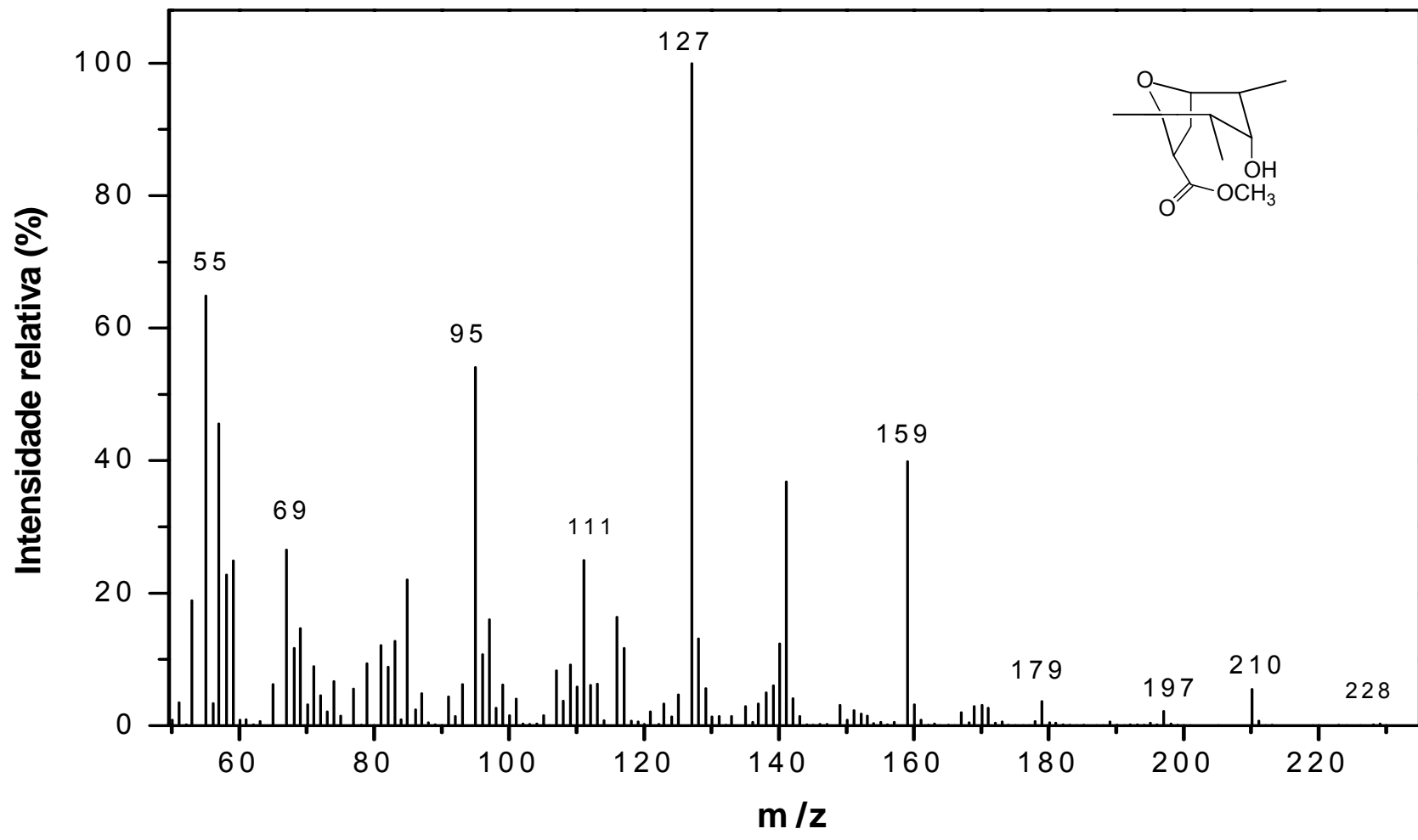


Figura 64- Espectro de massas do composto 34.

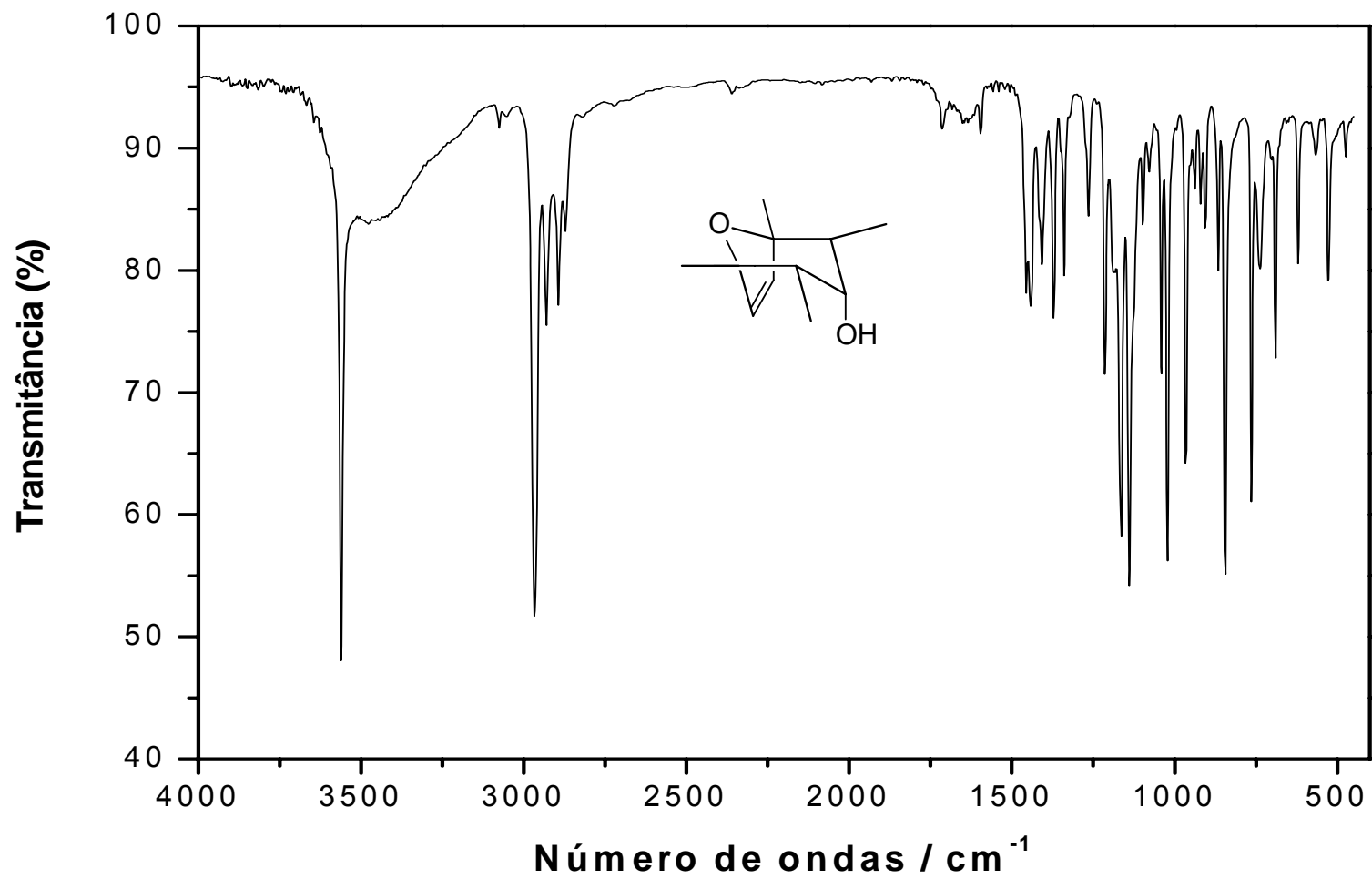


Figura 65- Espectro no IV do composto 35.

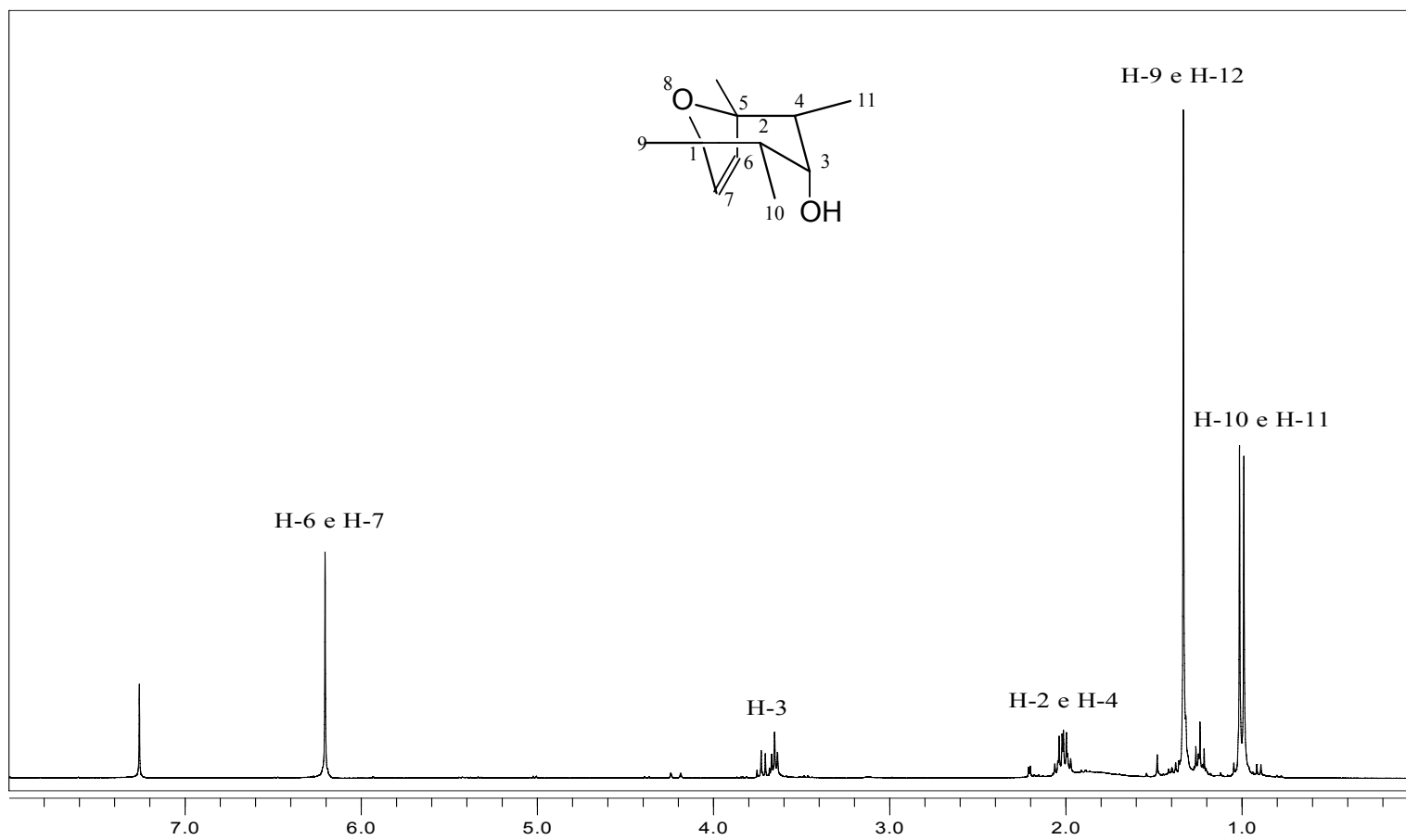


Figura 66- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **35**.

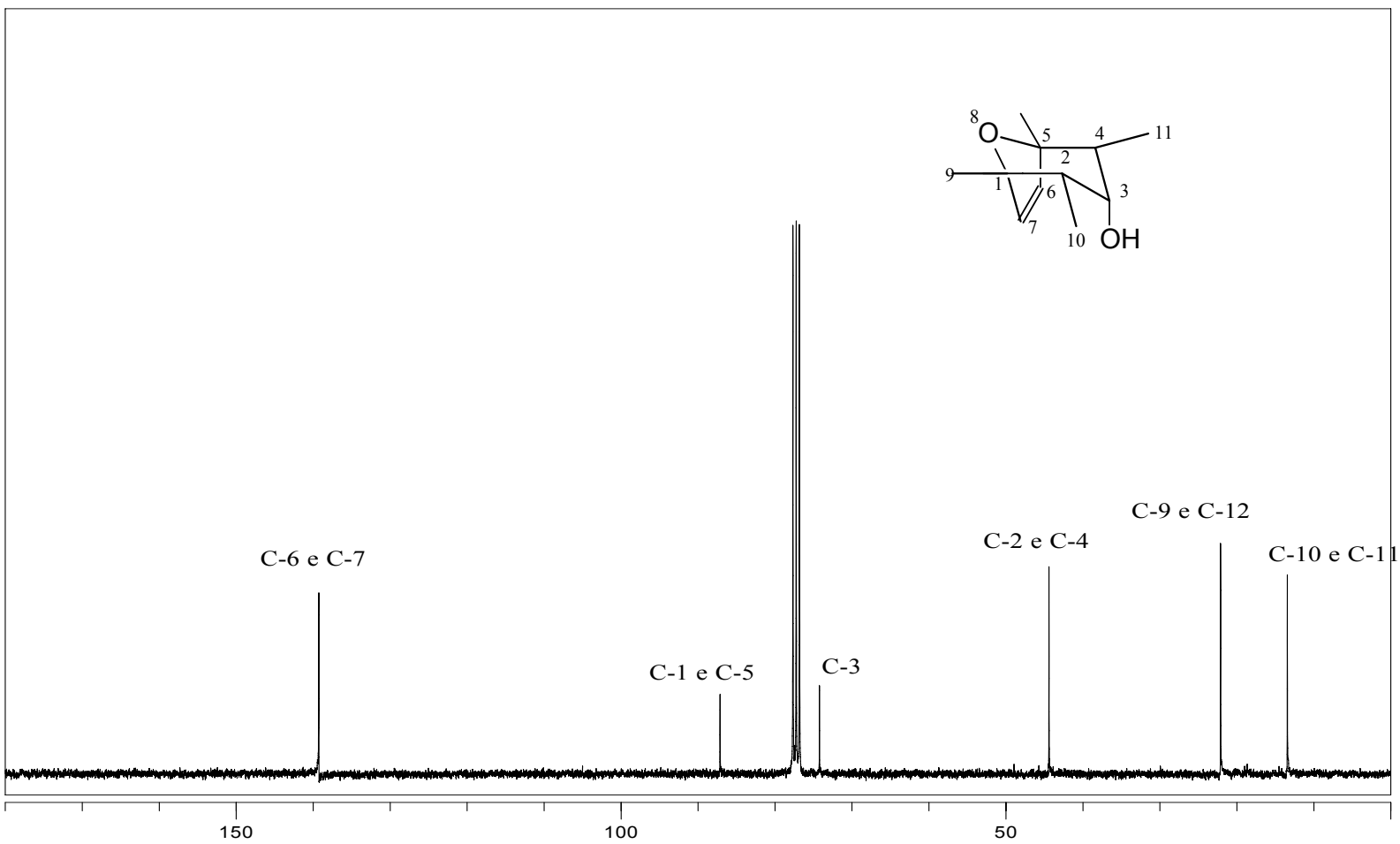


Figura 67- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 35.

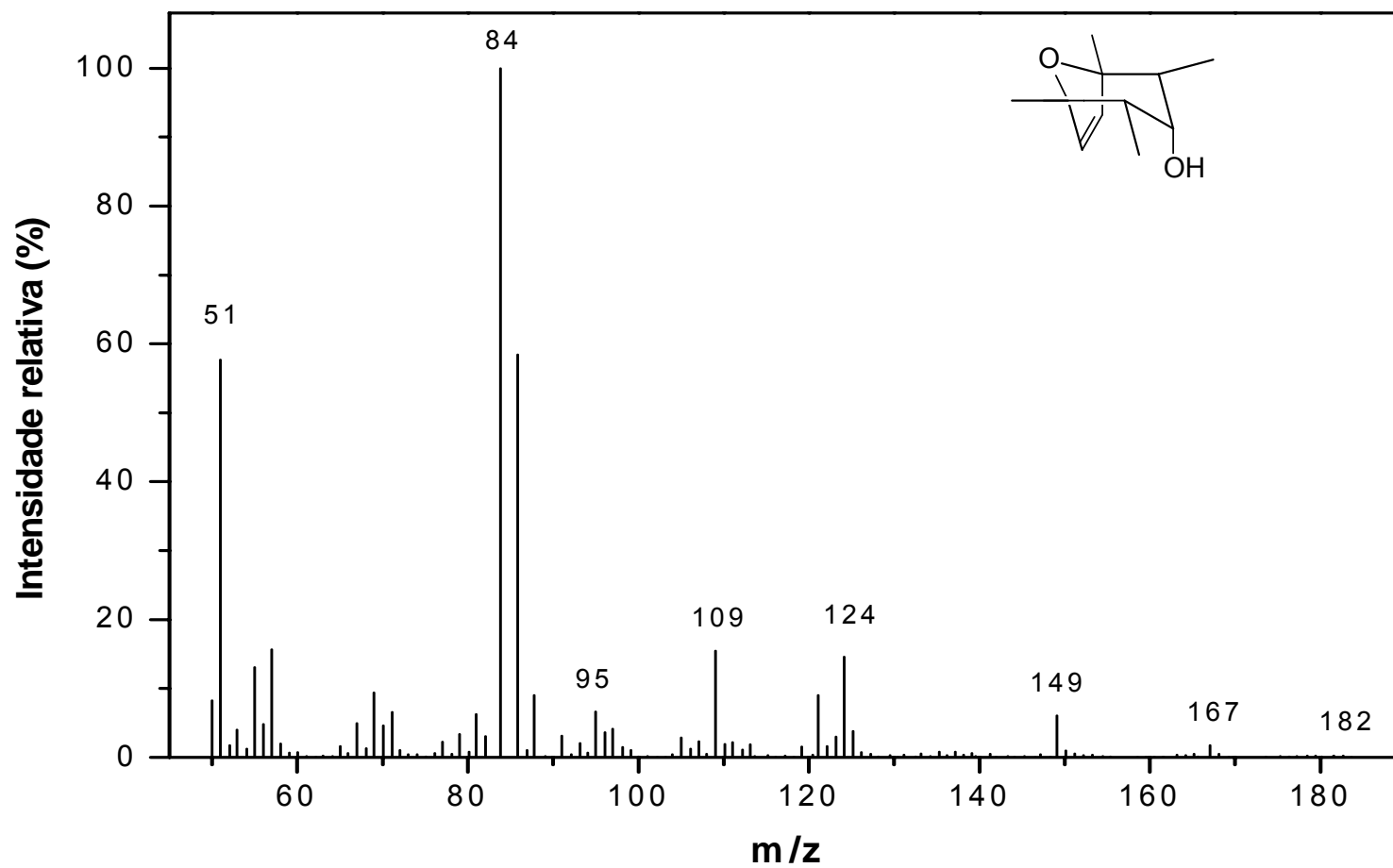


Figura 68- Espectro de massas do composto **35**.

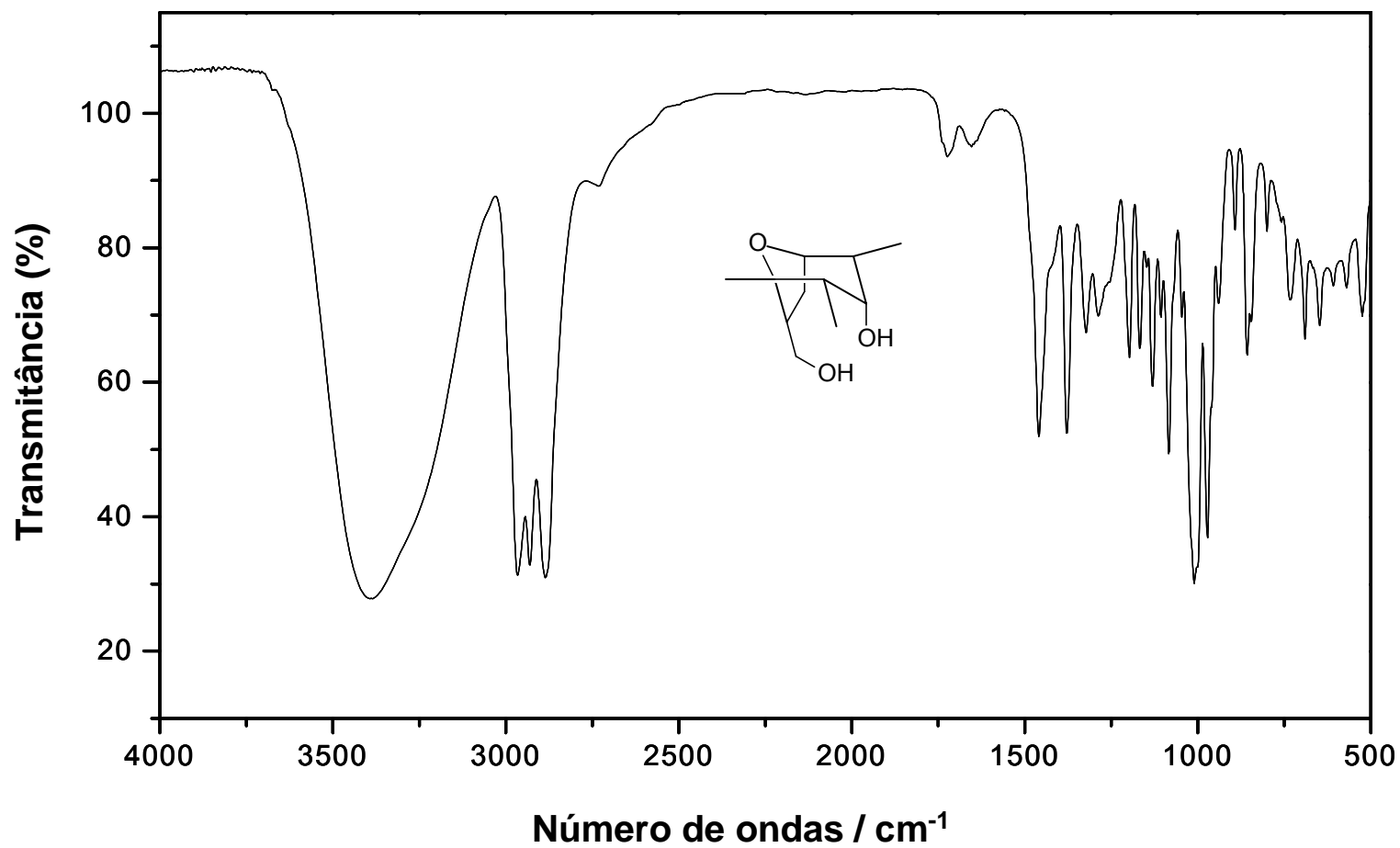


Figura 69- Espectro no IV do composto 36.

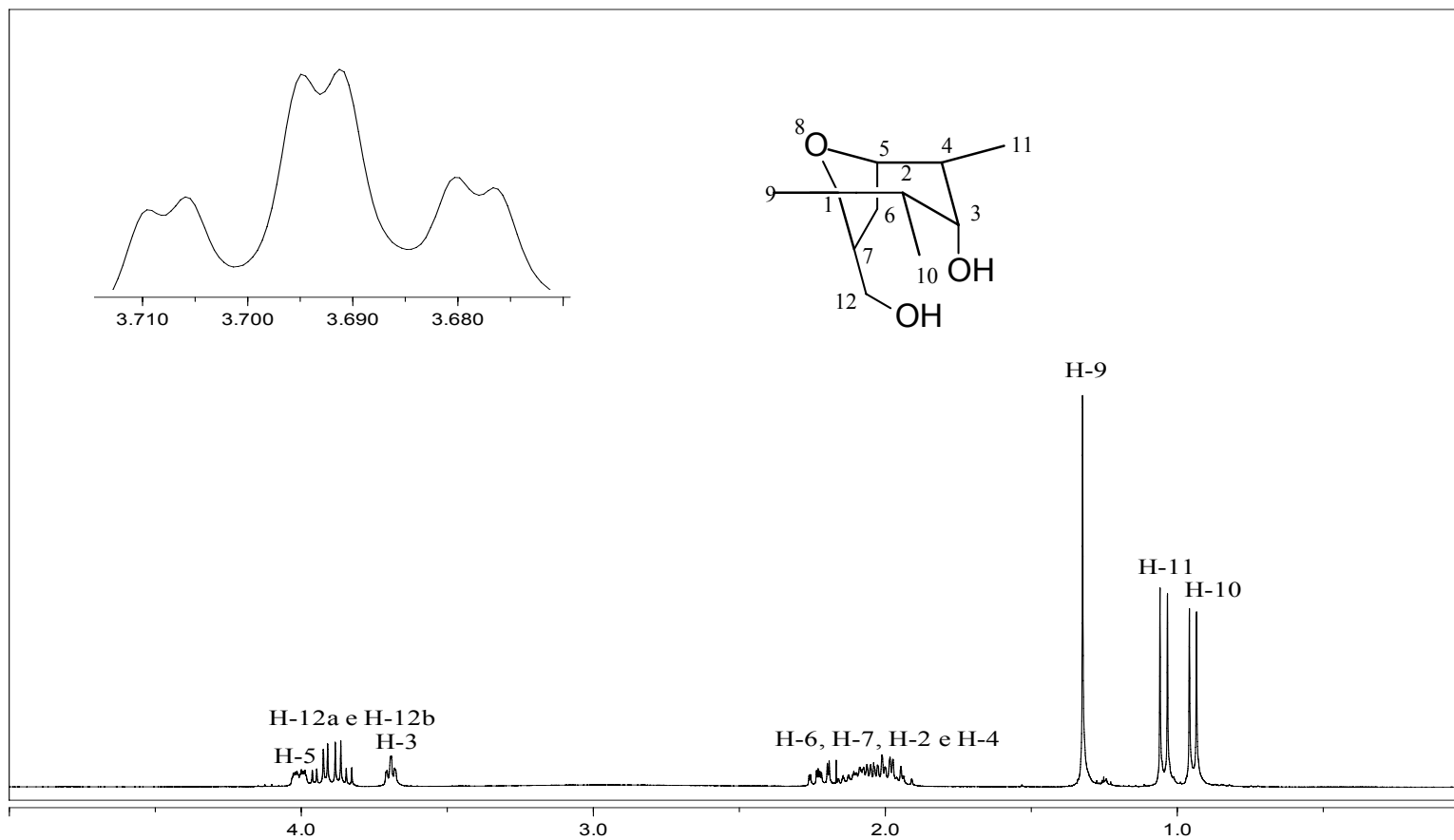


Figura 70- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **36**.

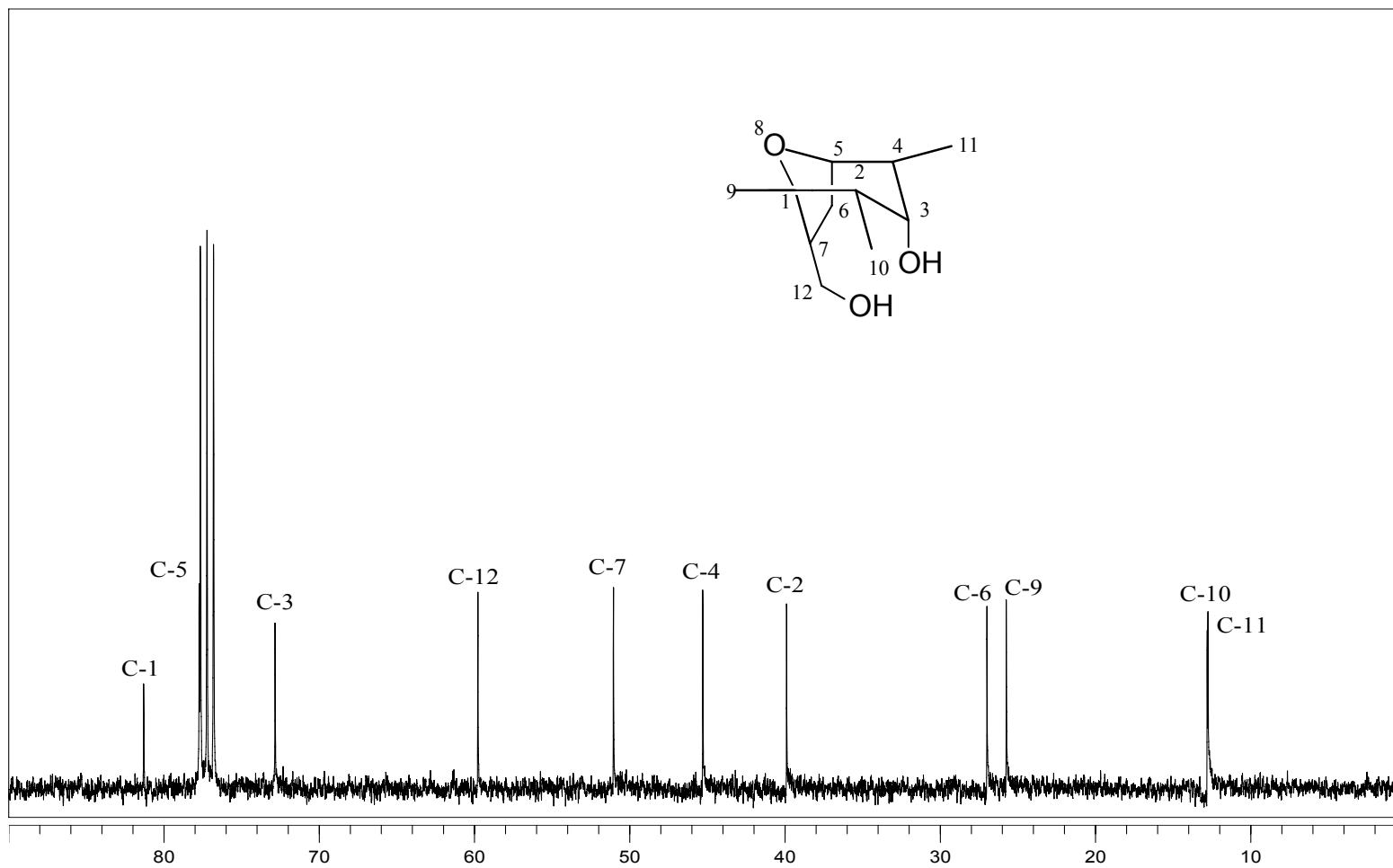
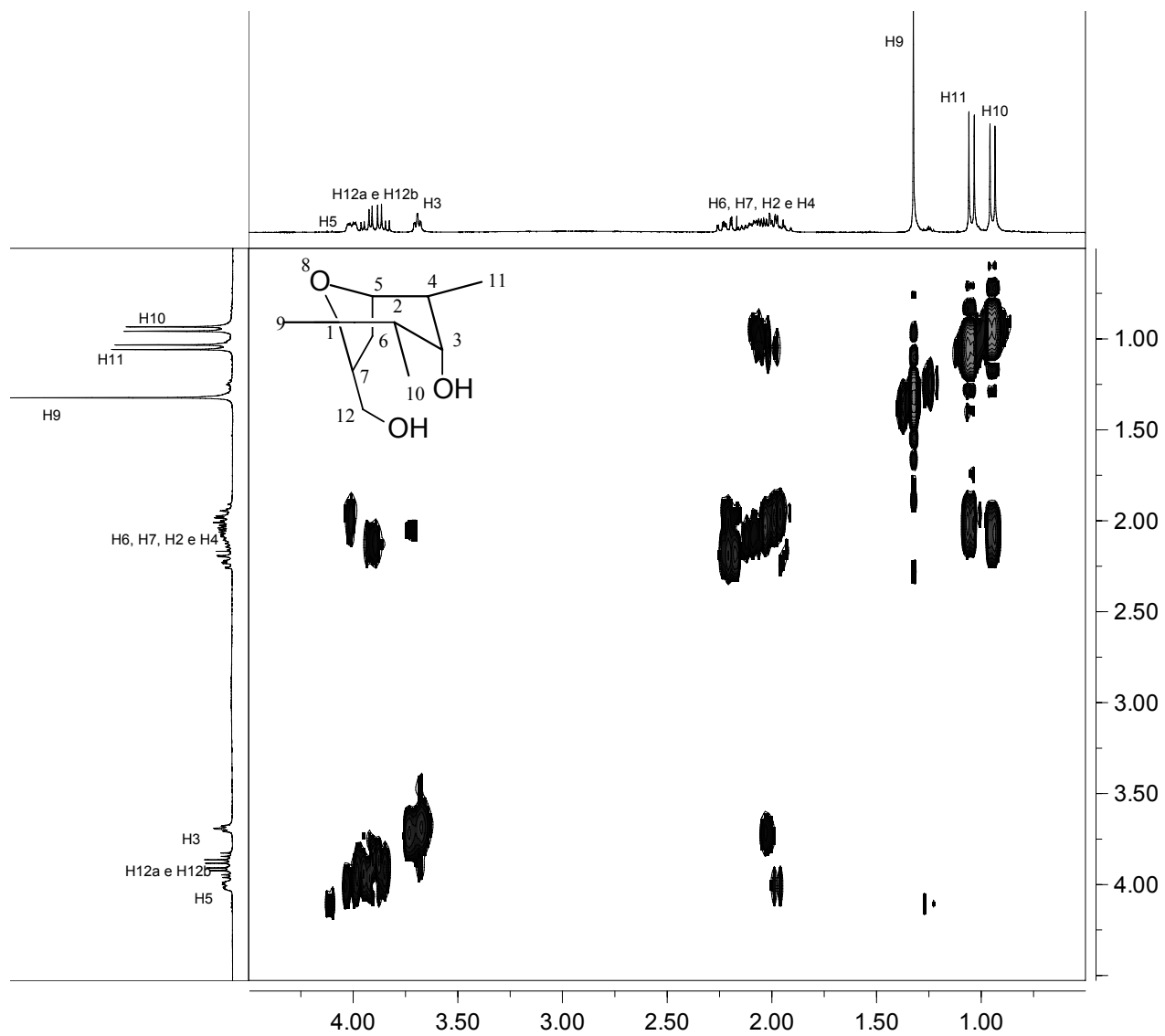


Figura 71- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **36**.



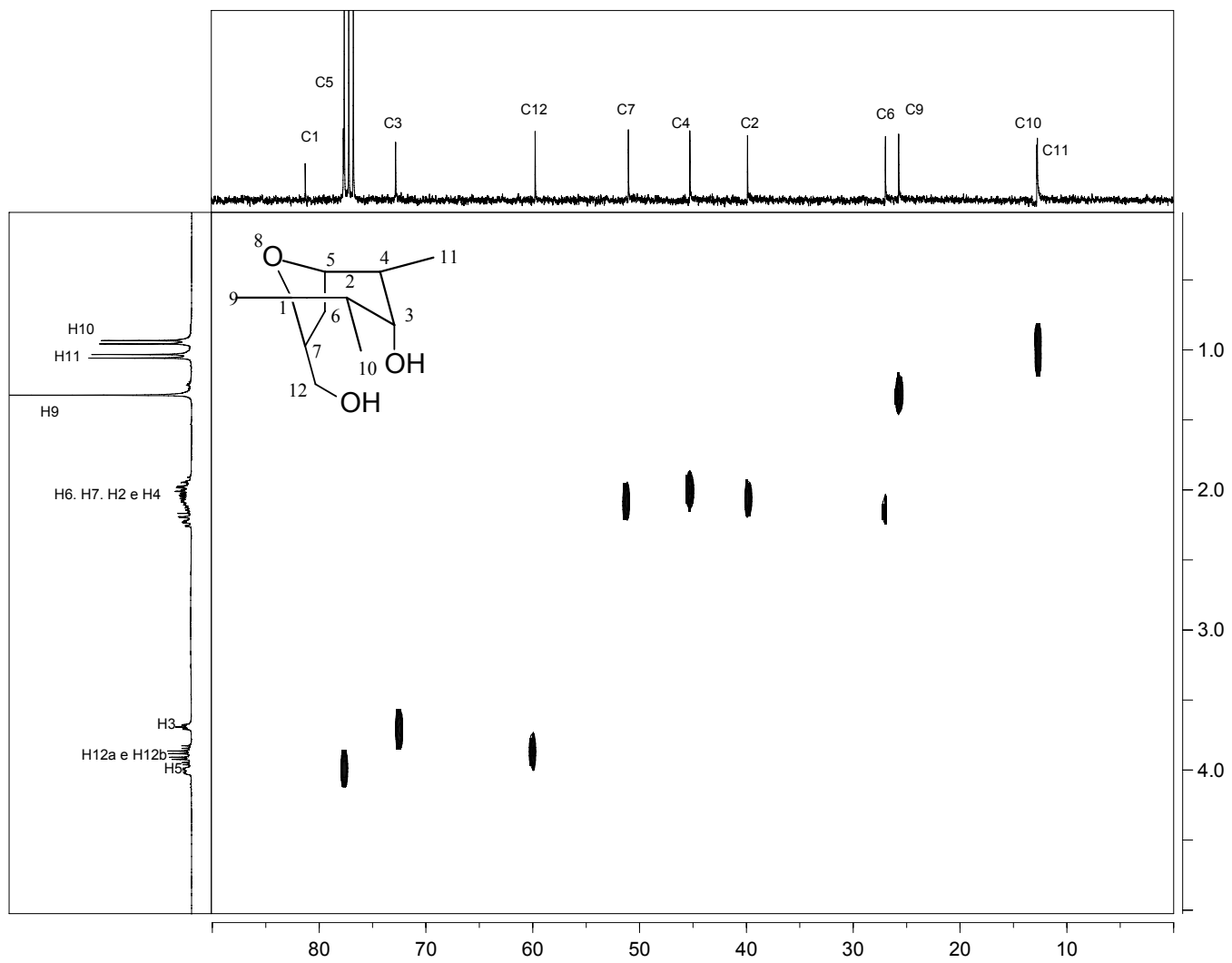


Figura 73- Espectro bidimensional HETCOR do composto **36**.

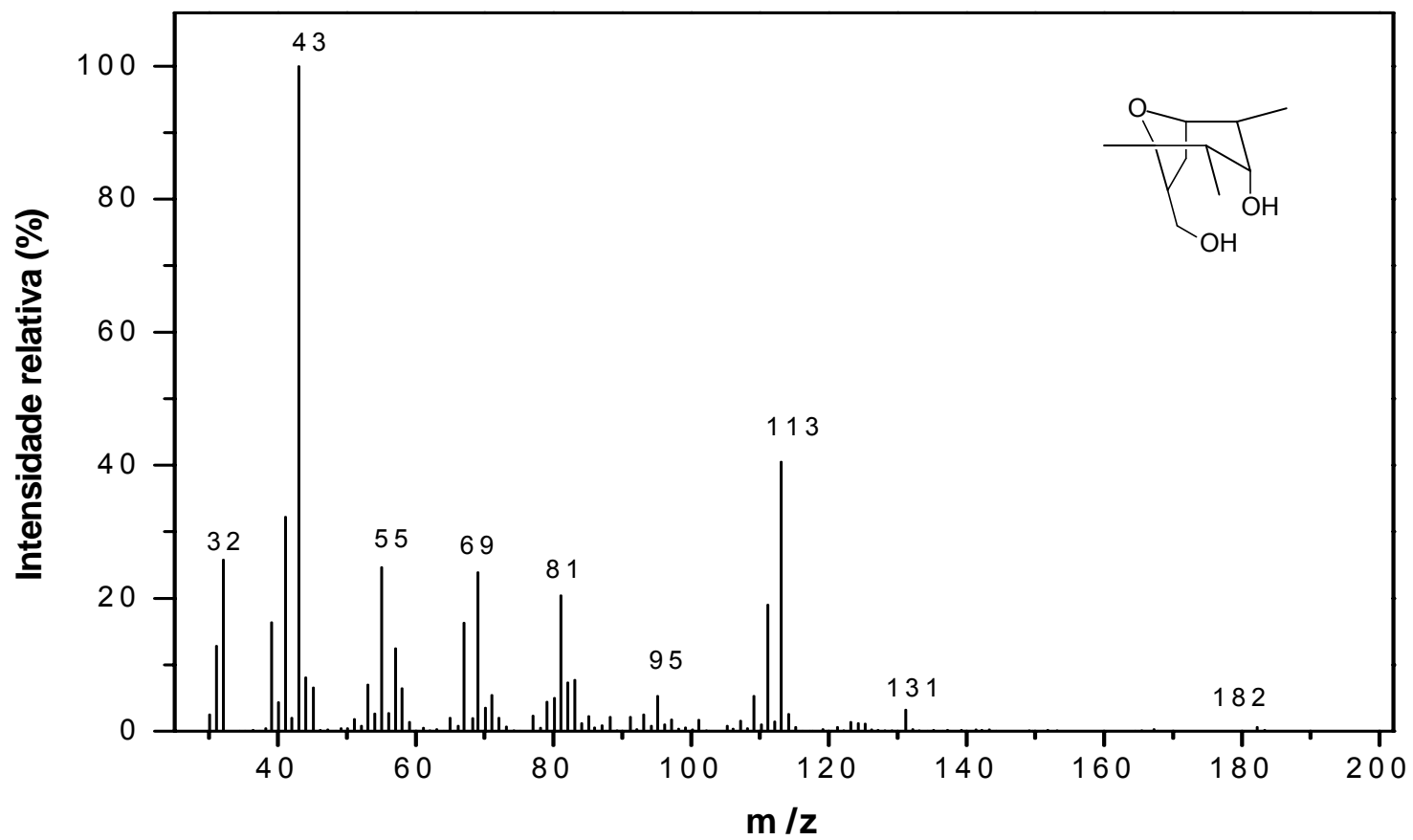


Figura 74- Espectro de massas do composto **36**.