

GABRIELA DA COSTA RESENDE

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE ISOBENZOFURAN-1(3H)-ONAS: OBTENÇÃO
DE COMPOSTOS TIPO GAIOLA E ATIVIDADE INSETICIDA**

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

**VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2016**

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

R433s
2016 Resende, Gabriela da Costa, 1986-
Síntese de derivados de isobenzofuran-1(3*H*)-onas :
obtenção de compostos tipo gaiola e atividade inseticida /
Gabriela da Costa Resende. – Viçosa, MG, 2016.
xii, 220f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui apêndices.

Orientador: Elson Santiago de Alvarenga.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Síntese orgânica. 2. Produtos químicos agrícolas.
3. Inseticidas. 4. Pragas agrícolas - Controle. I. Universidade
Federal de Viçosa. Departamento de Química. Programa de
Pós-graduação em Agroquímica. II. Título.

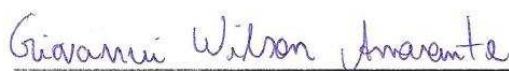
CDD 22. ed. 547

GABRIELA DA COSTA RESENDE

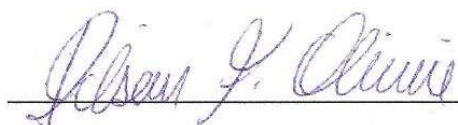
**SÍNTESE DE DERIVADOS DE ISOBENZOFURAN-1(3H)-ONAS: OBTENÇÃO
DE COMPOSTOS TIPO GAIOLA E ATIVIDADE INSETICIDA**

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

APROVADA: 18 de março de 2016.



Giovanni Wilson Amarante



Denilson Ferreira de Oliveira



Marcelo Coutinho Picanço
(Coorientador)



Vânia Maria Teixeira Carneiro



Elson Santiago de Alvarenga
(Orientador)

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me dado força, proteção e sensatez durante toda a jornada.

Aos meus pais, João e Eliane, pelo amor, dedicação, apoio e incentivo sempre.

À minha irmã, Joice, pelo carinho e cumplicidade.

Ao meu esposo, Túlio, pelo companheirismo, amparo e paciência.

À Universidade Federal de Viçosa, ao Departamento de Química e ao Laboratório de Síntese de Agroquímicos (LASA), pela oportunidade de realização deste trabalho.

À CAPES pela concessão das bolsas de estudo.

Ao professor Elson Santiago de Alvarenga pela orientação, amizade e confiança durante todos esses anos.

Ao professor Marcelo Coutinho Picanço e aos membros do Laboratório de Manejo Integrado de Pragas (MIP-UFV) pela parceria na realização dos ensaios biológicos. Em especial à Tamires pela determinação e boa vontade.

Aos professores Denilson Ferreira de Oliveira (UFLA), Giovanni Wilson Amarante (UFJF) e Vânia Maria Teixeira Carneiro (UFV) pela participação e contribuição durante a banca examinadora.

Aos técnicos e funcionários do DEQ pela prestação de serviços. Em especial à Cristiane (Cris), José Luiz (Zé) e Onesina pela amizade e disponibilidade.

Aos colegas do LASA pela ajuda, bate-papo e boa convivência. Em especial aos “irmãozinhos” Milena, Fernanda, Alex e Suélen pelos momentos bons e ruins compartilhados.

Aos demais amigos e familiares que torceram e acreditaram no meu sucesso e todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, em mais essa conquista.

SUMÁRIO

LISTA DE SÍMBOLO E ABREVIATURAS.....	vii
RESUMO	ix
ABSTRACT.....	xi
INTRODUÇÃO GERAL.....	1
1. O agronegócio no Brasil e o uso de agroquímicos	1
2. Necessidade de novos princípios ativos	2
3. γ -Lactonas bioativas	3
4. Ftalidas e derivados.....	5
5. Reações de Diels-Alder na síntese de produtos naturais bioativos e análogos sintéticos.....	8
6. Justificativa do trabalho	11
CAPÍTULO 1. SÍNTESE E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE TETRAIDROISOBENZOFURAN-1(3 <i>H</i>)-ONAS RESULTANTES DA REAÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE FURAN-2(5 <i>H</i>)-ONAS E O CICLOPENTADIENO ..	13
1.1. Introdução	13
1.2. Materiais e métodos.....	16
1.2.1. Generalidades metodológicas	16
1.2.2. Procedimentos sintéticos	17
1.2.2.1. 5-hidroxifuran-2(5 <i>H</i>)-ona (2).....	18
1.2.2.2. 5-acetoxifuran-2(5 <i>H</i>)-ona (3).....	19
1.2.2.3. 5-isopropoxifuran-2(5 <i>H</i>)-ona (4).....	20
1.2.2.4. Procedimento geral para a síntese dos cicloadutos com ciclopentadieno.....	21
(3 <i>R</i> *,3 <i>aR</i> *,4 <i>S</i> *,7 <i>R</i> *,7 <i>aS</i> *)-3-hidroxi-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetraidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona (5a)	23
(3 <i>S</i> *,3 <i>aS</i> *,4 <i>S</i> *,7 <i>R</i> *,7 <i>aR</i> *)-3-hidroxi-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetraidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona (5b).....	24
(3 <i>R</i> *,3 <i>aR</i> *,4 <i>S</i> *,7 <i>R</i> *,7 <i>aS</i> *)-3-acetoxi-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetraidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona (6a)	25

(3 <i>S</i> *,3 <i>aS</i> *,4 <i>S</i> *,7 <i>R</i> *,7 <i>aR</i> *)-3-acetoxi-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetraidro-4,7- metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona (6b)	26
(3 <i>R</i> *,3 <i>aR</i> *,4 <i>S</i> *,7 <i>R</i> *,7 <i>aS</i> *)-3-isopropoxi-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetraidro-4,7- metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona (7a)	27
(3 <i>S</i> *,3 <i>aS</i> *,4 <i>S</i> *,7 <i>R</i> *,7 <i>aR</i> *)-3-isopropoxi-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetraidro-4,7- metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona (7b)	28
(3 <i>S</i> *,3 <i>aR</i> *,4 <i>S</i> *,7 <i>R</i> *,7 <i>aS</i> *)-3-isopropoxi-3 <i>a</i> ,4,7,7 <i>a</i> -tetraidro-4,7- metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona (7c)	29
1.2.3. Cálculo computacional	30
1.2.3.1. Análise por erro absoluto médio (EAM)	30
1.2.3.2. Análise por probabilidade DP4	31
1.3. Resultados e discussão	31
1.4. Conclusões	42
APÊNDICE 1.....	43

CAPÍTULO 2. MODIFICAÇÕES ESTRUTURAIS DOS ADUTOS <i>ENDO</i> (5a , 6a e 7a) E CARACTERIZAÇÃO DAS HEXAIDROISOBENZOFURAN-1(3 <i>H</i>)-ONAS RESULTANTES.....	84
2.1. Introdução	84
2.2. Materiais e métodos.....	88
2.2.1. Generalidades metodológicas	88
2.2.2. Procedimentos sintéticos	88
2.2.2.1. Procedimento geral para hidrogenação catalítica.....	89
(3 <i>R</i> *,3 <i>aR</i> *,4 <i>R</i> *,7 <i>S</i> *,7 <i>aS</i> *)-3-hidroxi-hexaidro-4,7-metanoisobenzofuran- 1(3 <i>H</i>)-ona (8).....	90
(3 <i>R</i> *,3 <i>aR</i> *,4 <i>R</i> *,7 <i>S</i> *,7 <i>aS</i> *)-3-acetoxiexaidro-4,7-metanoisobenzofuran- 1(3 <i>H</i>)-ona (9).....	91
(3 <i>R</i> *,3 <i>aR</i> *,4 <i>R</i> *,7 <i>S</i> *,7 <i>aS</i> *)-3-isopropoxiexaidro-4,7-metanoisobenzofuran- 1(3 <i>H</i>)-ona (10).....	92
2.2.2.2. Procedimento geral para epoxidação	93
9β-hidroxi-3-oxo-4,11-dioxatetraciclo[5.2.1.1 ^{5,8} .0 ^{2,6}]undecano (11).....	94
(3 <i>R</i> *,3 <i>aR</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *,7 <i>S</i> *,7 <i>aS</i> *)-3-acetoxi-5,6-epoxiexaidro-4,7- metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona (12)	95

(3 <i>R</i> *,3 <i>aR</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *,7 <i>S</i> *,7 <i>aS</i> *)-5,6-epoxi-3-isopropoxiexaidro-4,7- metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona (13)	96
2.2.2.3. Procedimento geral para bromação.....	97
9β-bromo-3-oxo-4,11-dioxatetraciclo[5.2.1.1 ^{5,8} .0 ^{2,6}]undecano (14)	98
(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>R</i> *,6 <i>S</i> *,7 <i>S</i> *,7 <i>aR</i> *)-3-acetoxi-5,6-dibromoexaidro-4,7- metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona (15)	99
2.2.2.4. Procedimento geral para cloração	100
9β-cloro-3-oxo-4,11-dioxatetraciclo[5.2.1.1 ^{5,8} .0 ^{2,6}]undecano (16)	101
(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *,7 <i>R</i> *,7 <i>aR</i> *,8 <i>R</i> *)-3-acetoxi-5,8-dicloroexaidro-4,7- metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona (17)	102
(3 <i>R</i> *,3 <i>aS</i> *,4 <i>R</i> *,5 <i>S</i> *,7 <i>R</i> *,7 <i>aR</i> *,8 <i>R</i> *)-5,8-dicloro-3-isopropoxiexaidro-4,7- metanoisobenzofuran-1(3 <i>H</i>)-ona (18)	103
2.3. Resultados e discussão	104
2.3.1. Reações de hidrogenação	104
2.3.2. Reações de epoxidação	112
2.3.3. Reações de halogenação	121
2.3.3.1. Bromação	121
2.3.3.2. Cloração	132
2.4. Conclusões	143
APÊNDICE 2.....	144
CAPÍTULO 3. ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE COMPOSTOS DO TIPO GAIOLA DERIVADOS DE TETRAIDROISOBENZOFURAN-1(3 <i>H</i>)-ONAS.....	
3.1. Introdução	165
3.2. Materiais e métodos.....	168
3.2.1. Generalidades metodológicas	168
3.2.2. Procedimentos sintéticos	168
3.2.3. Cálculos computacional	168
3.3. Resultados e discussão	168
3.4. Conclusões	180
APÊNDICE 3.....	181

CAPÍTULO 4. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DOS ANÁLOGOS DE TETRA- E HEXAIDROISOBENZOFURAN-1(3 <i>H</i>)-ONAS.....	201
4.1. Introdução	201
4.2. Materiais e métodos.....	205
4.2.1. Procedimentos gerais	205
4.2.2. Bioensaios de seleção	207
4.2.3. Bioensaios de dose-mortalidade.....	207
4.2.4. Bioensaios de tempo-mortalidade.....	208
4.2.5. Bioensaios de seletividade	208
4.3. Resultados e discussão	209
4.4. Conclusões	219

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

δ	deslocamento químico
ν	número de onda
λ	comprimento de onda
CCD	cromatografia em camada delgada
CG	cromatografia gasosa
CI	concentração inibitória
CL	concentração letal
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
d	duplete
DA	Diels-Alder
DCM	diclorometano
dd	duplo duplete
ddd	duplo duplo duplete
dl	duplete largo
dm	duplo multiplete
dquint	duplo quinteto
dt	duplo tripleto
DFT	<i>Density Functional Theory</i> (Teoria do Funcional da Densidade)
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DL	dose letal
EM	espectrometria de massas
ES	eletrospray
eV	elétron- volt
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i>
GIAO	<i>Gauge Including Atomic Orbitals</i>
$h\nu$	irradiação
HETCOR	<i>Heteronuclear Chemical Shift Correlation</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
Hz	hertz

IE	impacto de elétrons
IV	infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento escalar
LTBA	hidreto de tri- <i>tert</i> -butoxialumínio e lítio
NOEDIFF	<i>Nuclear Overhauser Effect Difference</i>
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
m	multiplete
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
m/m	massa/massa
MMFF	<i>Molecular Mechanics Force Field</i>
m/v	massa/volume
<i>m/z</i>	massa/carga
PTSA	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
q	quarteto
quint	quinteto
R_f	fator de retenção
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
s	simpleto
sept	septeto
sl	simpleto largo
t	tripleto
td	tripleto duplo
T_f	temperatura de fusão
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetraidrofurano
TL	tempo letal
v/v	volume/volume

RESUMO

RESENDE, Gabriela da Costa, D. Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2016. **Síntese de derivados de isobenzofuran-1(3H)-onas: obtenção de compostos tipo gaiola e atividade inseticida.** Orientador: Elson Santiago de Alvarenga. Coorientadores: Célia Regina Alvares Maltha e Marcelo Coutinho Picanço.

As isobenzofuran-1(3H)-onas (ou ftalidas) e seus derivados tetra- e hexaidroisobenzofuran-1(3H)-onas compõe um grupo de metabólitos secundários produzidos, principalmente, por plantas da família Apiaceae que tem se destacado devido a sua gama de atividades biológicas. O objetivo do presente trabalho foi sintetizar novas ftalidas e avaliá-las quanto à toxicidade frente a insetos-praga. Para a obtenção das tetraidroisobenzofuran-1(3H)-onas, a reação de Diels-Alder entre o ciclopentadieno e γ -lactonas α,β -insaturadas (**2**, **3** e **4**) foi escolhida como etapa-chave, levando à formação dos adutos **5a-b**, **6a-b** e **7a-c** com rendimentos globais acima de 90%. Os adutos *anti-endo* majoritários **5a**, **6a** e **7a** foram submetidos a reações de hidrogenação, epoxidação, bromação e cloração para a obtenção de onze derivados com rendimentos que variaram entre 32 e 98%. Os compostos sintetizados foram completamente caracterizados por espectrometria de massas, espectroscopia no IV e espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C (uni e bidimensionais). Adicionalmente, cálculos computacionais DFT-GIAO foram utilizados para a elucidação estrutural dos adutos **7a-c** e dos compostos gaiola **11**, **14** e **16**. Por meio de bioensaios, avaliou-se a atividade inseticida dos compostos sintetizados sobre *Ascia monuste* e *Diaphania hyalinata*. Os compostos mais ativos para *A. monuste* (**2**, **3**, **10** e **7a**) e *D. hyalinata* (**2** e **7a**) tiveram as curvas dose-mortalidade determinadas e as doses letais responsáveis pela morte de 50 e 90% da população (DL_{50} e DL_{90}) estimadas. Os valores de mortalidade observados para a ftalida **10** (*A. monuste*) e para os compostos **2** e **7a** (*D. hyalinata*) foram estatisticamente iguais ao do inseticida padrão utilizado (Malation). Para as duas espécies de lagartas, as lactonas de partida **2** e **3** apresentaram valores de DL_{50} menores que as ftalidas **7a** e **10**. A DL_{90} foi empregada na construção das curvas de sobrevivência das pragas e na avaliação da seletividade dos compostos sintetizados frente ao predador *Solenopsis saevissima* e ao polinizador *Tetragonisca angustula*. Foi possível

observar que o tempo médio de sobrevivência (TL₅₀) da população de *D. hyalinata* foi menor para o composto **2** do que para o composto **7a**. Para *A. monuste*, as substâncias **2**, **3**, **7a** e **10** agiram em tempos estatisticamente iguais. Os compostos **2**, **3**, **7a** e **10** foram seletivos ao predador *S. saevissima* e apenas a substância **3** foi seletiva ao polinizador *T. angustula*. Os resultados encontrados indicam que os butenolídeos e as isobenzofuran-1(3*H*)-onas são unidades estruturais promissoras para a descoberta de novos compostos com atividade inseticida.

ABSTRACT

RESENDE, Gabriela da Costa, D. Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, 2016. **Synthesis of isobenzofuran-1(3H)-ones derivatives: preparation of cage compounds and insecticidal activity.** Advisor: Elson Santiago de Alvarenga. Co-advisors: Célia Regina Alvares Maltha and Marcelo Coutinho Picanço.

The isobenzofuran-1(3H)-ones (or phthalides) and their derivatives tetra- e hexahydroisobenzofuran-1(3H)-ones comprise a group of secondary metabolites mainly produced by Apiaceae plants that features a wide range of bioactivities. The aim of this work was to synthesize new phthalides and evaluate their toxicity against insect pests. The Diels-Alder reaction between cyclopentadiene and α,β -unsaturated γ -lactones (**2**, **3** and **4**) was chosen as a key step for tetrahydroisobenzofuran-1(3H)-ones achievement, leading to formation of the adducts **5a-b**, **6a-b** and **7a-c** with global yields above 90%. The major adducts *anti-endo* **5a**, **6a** and **7a** were subjected to hydrogenation, epoxidation, bromination and chlorination reactions to get eleven derivatives with yields ranging from 32% to 98%. The synthesized compounds were fully characterized by mass spectrometry, IR spectroscopy, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy (uni and bidimensional). Additionally, DFT-GIAO theoretical calculations were used for the structural elucidation of the adducts **7a-c** and the cage compounds **11**, **14** and **16**. Through bioassays, the insecticidal activity of the synthesized compounds on *Ascia monuste* and *Diaphania hyalinata* was evaluated. The most active compounds for *A. monuste* (**2**, **3**, **10** and **7a**) and *D. hyalinata* (**2** and **7a**) had their dose-mortality curves determined and the lethal dose responsible for the death of 50% and 90% of the population (LD_{50} and LD_{90}) estimated. The mortality levels observed for phthalide **10** (*A. monuste*) and compounds **2** and **7a** (*D. hyalinata*) were statistically similar to the commercial insecticide used (Malathion). For both caterpillar species, the starting lactones **2** and **3** presented smaller values of LD_{50} than the phthalides **7a** and **10**. The LD_{90} was used for construction of the pests survival curves and for evaluation of the selectivity of the synthesized compounds against the predator *Solenopsis saevissima* and the pollinator *Tetragonisca angustula*. It was observed that the median survival time (LT_{50}) was lower when the population of *D. hyalinata* was exposed to compound **2** than to compound **7a**.

For *A. monuste*, the substances **2**, **3**, **7a** e **10** acted in statistically equal times. Compounds **2**, **3**, **7a** and **10** were selective for the predator *S. saevissima* and just the compound **3** was selective to the pollinator *T. angustula*. These results indicate that butenolides and isobenzofuran-1(3*H*)-ones are promising structural units for discovering of new compounds with insecticidal activity.

INTRODUÇÃO GERAL

1. O agronegócio no Brasil e o uso de agroquímicos

Embora a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) estime uma desaceleração de 1.0% ao ano no crescimento populacional mundial, espera-se um acréscimo de 776 milhões de pessoas até o ano de 2023, totalizando oito bilhões de habitantes¹. Conseqüentemente, a demanda por produtos provenientes do agronegócio também será maior, uma vez que são fontes indispensáveis de alimento, matéria-prima e energia. Porém, é necessário que se aumente a produção agrícola sem que haja uma ampliação expressiva nas áreas de cultivo, uma vez que a disponibilidade de terras cultiváveis na maioria dos países tende a ser cada vez menor devido ao apelo quanto à preservação dos recursos naturais.

Atualmente, o Brasil é um dos principais fornecedores de produtos agropecuários para o mundo, liderando o *ranking* de exportação de açúcar, café, soja, carne bovina, carne de frango e suco de laranja. Ainda ocupa o primeiro lugar das produções de café e açúcar e o segundo em soja e milho². Para a safra 2015/2016, estima-se que a produção de grãos poderá chegar a 210,5 milhões de toneladas, um aumento de 1,4% em relação aos 207,7 milhões produzidos em 2014/15³. Em longo prazo, as projeções para o período de 2015/2016 – 2024/2025 indicam que as produções de grãos, café, açúcar e carnes terão crescimentos individuais acima de 21%. Contudo, a área total plantada terá um acréscimo de 14,8% (8,5 milhões de hectares)⁴.

Além da abundância de terras cultiváveis e o clima favorável para o plantio, o aumento da produtividade agrícola brasileira nas últimas décadas pode ser atribuído principalmente à modernização da agricultura. Dentre os avanços observados destacam-se a expansão das pesquisas, aprimoramento

¹ FAO, 2015. Food and Agriculture Organization of the United Nations. **OECD-FAO: Agricultural Outlook 2015-2024**, OECD publishing. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1787/agr_outlook-2015-en>.

² (a) USDA, 2016. United States Department of Agriculture. **World Agricultural Supply and Demand Estimates**, WASDE-549. (b) USDA, 2015. Production, Supply and Distribution Online. Disponível em: <<http://apps.fas.usda.gov/psdonline/psdHome.aspx>>.

³ CONAB, 2016. Companhia Nacional de Abastecimento. **Acompanhamento da safra brasileira de grãos**, v.3 - Safra 2015/16, n.4 - Quarto Levantamento.

⁴ MAPA, 2015. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Projeções do Agronegócio: Brasil 2014/2015 a 2024/2025**.

das técnicas agrícolas, evolução do processo de mecanização, utilização de sementes tratadas ou geneticamente modificadas e o emprego de agroquímicos⁵.

A queda no rendimento agrícola em detrimento ao ataque de pragas e doenças representa valores significativos⁶. De acordo com estudos recentes, cerca de 25 milhões de toneladas de alimentos, fibras e biocombustíveis produzidos no Brasil são perdidos devido ao ataque de insetos às principais plantações, o que corresponde a uma perda anual de cerca de 17,7 bilhões de dólares. A contribuição dos pesticidas para que esses danos possam ser minimizados é notório, uma vez que o controle das pragas e doenças garante a produtividade e a qualidade da lavoura. Em 2011, o gasto brasileiro com pesticidas chegou a 8,5 bilhões de dólares, dos quais 2,9 foram destinados aos inseticidas sintéticos⁷.

2. Necessidade de novos princípios ativos

Ainda que o controle químico seja uma importante ferramenta para uma produção eficiente e de qualidade, o uso inadequado e indiscriminado dos defensivos agrícolas pode levar à contaminação do ecossistema, à morte de organismos não-alvos e ao desenvolvimento e evolução dos mecanismos de resistência aos pesticidas nas pragas⁸. Nesse contexto, a busca por princípios ativos mais eficientes, menos tóxicos e menos persistentes tem sido uma alternativa para tentar reduzir os efeitos negativos do uso dos pesticidas⁹.

A descoberta de um composto bioativo e a tentativa de potencializar sua atividade é, na maioria das vezes, o ponto de partida para o desenvolvimento de um novo agroquímico. Muitos produtos naturais utilizados como inseticidas

⁵ Filho, J. E. R. V. **Transformação histórica e padrões tecnológicos da agricultura brasileira. O mundo rural no Brasil do século 21: a formação de um novo padrão agrário e agrícola.** Embrapa: Brasília, **2014**, 395-422.

⁶ Oerke, E. C. *J. Agr. Sci.*, **2006**, *144*, 31.

⁷ Oliveira, C. M.; Auad, A. M.; Mendes, S. M.; Frizzas, M. R. *Crop Protection*, **2014**, *56*, 50.

⁸ (a) Aktar, M. W.; Sengupta, D.; Chowdhury, A. *Interdisc. Toxicol.*, **2009**, *2*, 1. (b) Chagnon, M.; Kreutzweiser, D.; Mitchell, E. A. D.; Morrissey, C. A.; Noome, D. A., Sluijs, J. P. V. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **2015**, *22*, 119. (c) Desneux, N.; Decourtye, A.; Delpuech, J. M.; *Annu. Rev. Entomol.*, **2007**, *52*, 81. (d) Pimentel, D.; Burgess, M. **Environmental and Economic Costs of the Application of Pesticides Primarily in the United States.** *Integrated Pest Management*, v. 3, Springer, **2014**, 47-71.

⁹ Sparks, T. C. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **2013**, *107*, 8.

no passado serviram como base para a síntese de novos princípios ativos, como é o caso da piretrina e seus análogos sintéticos fotoestáveis (piretróides). Até o momento, cerca de 50% dos 600 pesticidas mais vendidos no mundo são substâncias sintéticas inspiradas ou baseadas em produtos naturais e apenas 4% são produtos naturais propriamente ditos. Os representantes dos pesticidas naturais são todos inseticidas¹⁰.

3. γ -Lactonas bioativas

Lactonas são consideradas ésteres cíclicos de hidroxiácidos¹¹ e podem ser classificadas em α , β , γ , δ ou ϵ -lactonas, de acordo com a posição do grupo OH em relação ao grupo carboxila. Os butenólídeos, também conhecidos por crotonolactonas, correspondem a γ -lactonas α,β ou β,γ -insaturadas, cujas estruturas são apresentadas na Figura 1. As γ -lactonas saturadas são chamadas de butanolídeos ou butirolactonas.

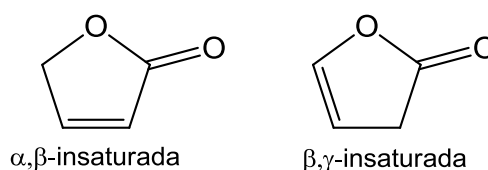


Figura 1. Estrutura química geral de γ -lactonas α,β e β,γ -insaturadas.

Como pode ser observado na Figura 2 (p. 4), as γ -lactonas constituem uma unidade estrutural presente em diversos compostos naturais e sintéticos que são biologicamente ativos. O micrantholideo, por exemplo, é uma lactona sesquiterpênica isolada da parte aérea das plantas *Mikania micrantha* e *Mikania cordifolia* que apresentou atividade anti-inflamatória em testes preliminares¹². A partir do fungo marinho *Aspergillus* sp. 16-02-1, Chen e colaboradores isolaram uma butirolactona capaz de inibir o crescimento de diferentes células cancerígenas humanas¹³. Dentre os metabólitos secundários

¹⁰ Gerwick, B. C.; Sparks, T. C. *Pest Manag. Sci.*, **2014**, *70*, 1169.

¹¹ IUPAC. International Union of Pure and Applied Chemistry. **Compendium of Chemical Terminology**. Disponível em: <<http://goldbook.iupac.org>>.

¹² Ríos V. E., León, A.; Chávez, M. I.; Torres, Y.; Apan, M. T. R.; Toscano, R. A.; Monzón, A. E. B.; García, F. J. E.; Delgado, G. *Fitoterapia*, **2014**, *94*, 155.

¹³ Chen, X. W.; Li, C. W.; Cui, C. B.; Hua, W.; Zhu, T. J.; Gu, Q. Q. *Mar. Drugs*, **2014**, *12*, 3116.

isolados da planta daninha voadeira (*Conyza canadensis*) que são responsáveis por sua atividade alelopática destaca-se uma butirolactona que inibiu o crescimento de mono e dicotiledôneas a 1 mg/mL¹⁴. A plumericina, por sua vez, foi isolada das cascas de *Plumeria bicolor* e apresentou excelente atividade contra cepas da bactéria causadora da tuberculose que possuem resistência aos medicamentos utilizados habitualmente¹⁵. A esquamocina, isolada a partir da árvore de *Annona squamosa*, matou 100% das larvas do mosquito *Aedes aegypti* quando administrada a 10 ppm¹⁶. Szczepanik e colaboradores sintetizaram uma lactona capaz de inibir a alimentação de lagartas e adultos do besouro cascudinho (*Alphitobius diaperinus*) quando aplicada em flocos de aveia¹⁷.

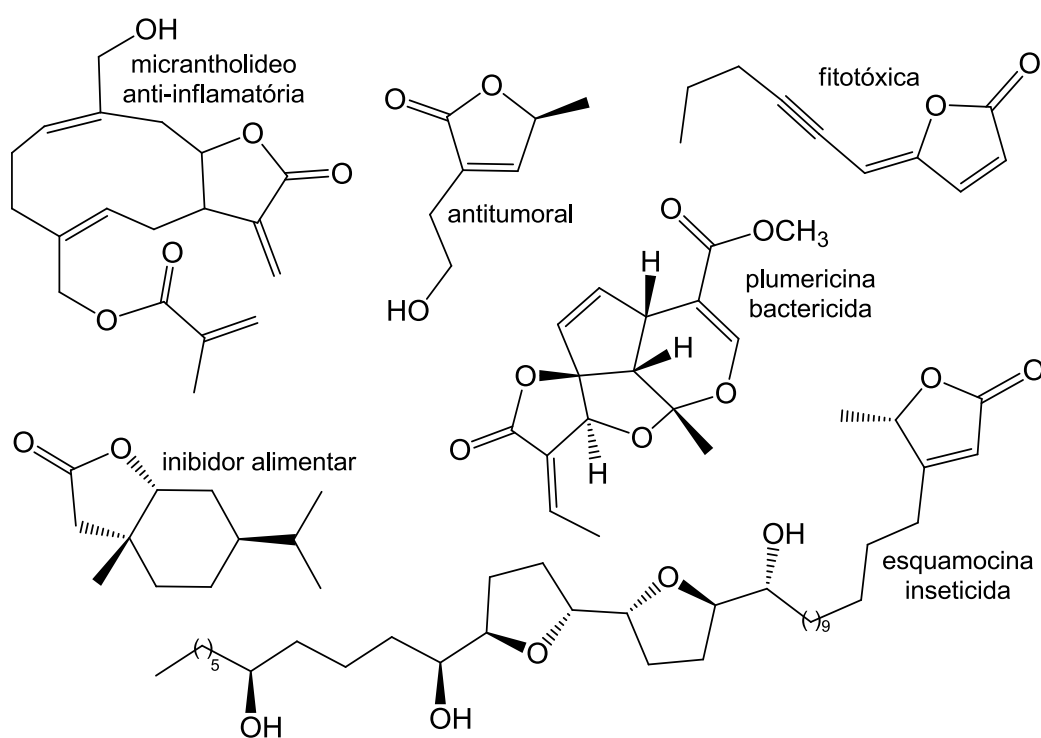


Figura 2. Compostos contendo a função γ -lactona e suas respectivas atividades biológicas.

¹⁴ Queiroz, S. C. N.; Cantrell, C. L.; Duke, S. O.; Wedge, D. E.; Nandula, V. K.; Moraes, R. M.; Cerdeira, A. L. *J. Agric. Food Chem.*, **2012**, *60*, 5893.

¹⁵ Kumar, P.; Singh, A.; Sharma, U.; Singh, D.; Dobhal, M. P.; Singh, S. *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **2013**, *26*, 332.

¹⁶ Costa M. S.; Cossolin, J. F. S.; Pereira, M. J. B.; Sant'Ana, A. E. G.; Lima, M. D.; Zanuncio, J. C.; Serrão, J. E. *Toxins*, **2014**, *6*, 1169.

¹⁷ Szczepanik, M.; Grudniewska, A.; Zawitowska, B.; Wawrzenczyk, C. *Pest Manag. Sci.*, **2014**, *70*, 953.

4. Ftalidas e derivados

As isobenzofuran-1(3H)-onas I (Figura 3), comumente conhecidas por ftalidas, são compostos bicíclicos constituídos de uma unidade de anel benzênico fundido a uma γ -lactona. As ftalidas e seus derivados tetraidro- II e hexaidroisobenzofuran-1(3H)-onas III compõe um grupo de metabólitos secundários produzidos por plantas, sobretudo as pertencentes à família Apiaceae¹⁸. Alguns fungos marinhos também têm sido fontes promissoras desses produtos naturais¹⁹.

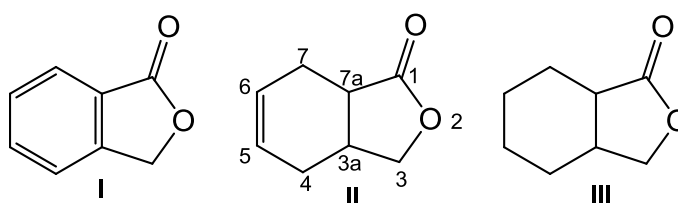


Figura 3. Estruturas químicas da isobenzofuran-1(3H)-ona I, 3a,4,7,7a-tetraidroisobenzofuran-1(3H)-ona II e hexaidroisobenzofuran-1(3H)-ona III.

As isobenzofuranonas de origem natural ou sintética são amplamente relatadas na literatura. Além de apresentarem vasta gama de atividades biológicas, são importantes intermediários sintéticos e fontes de inspiração para outros compostos bioativos^{18b}.

Momin e colaboradores²⁰ isolaram três derivados de ftalidas do extrato metanólico de sementes de aipo (*Apium graveolens*): sedanolideo, senkyunolideo-N e senkyunolideo-J (Figura 4, p. 6). O sedanolideo proporcionou mortalidade total dos nematóides *Panagrellus redivivus* e *Caenorhabditis elegans* quando testado a 25 e 50 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Já os senkyunolideo-N e J, apresentaram 100% de mortalidade apenas contra *P. redivivus*, sendo necessária uma maior dosagem (100 $\mu\text{g/mL}$). A atividade

¹⁸ (a) Beck, J. J.; Chou, S. C. *J. Nat. Prod.*, **2007**, *70*, 891. (b) Karmakar, R.; Pahari, P.; Mal, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 6213.

¹⁹ (a) Almeida, C.; Kehraus, S.; Prudêncio, M.; König, G. M. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 1636. (b) Liu, J.; Li, F.; Kim, E. L.; Li, J. L.; Hong, J.; Bae, K. S.; Chung, H. Y.; Kim, H. S.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.*, **2011**, *74*, 1826. (c) Seibert, S. F.; Eguereva, E.; Krick, A.; Kehraus, S.; Voloshina, E.; Raabe, G.; Fleischhauer, J.; Leistner, E.; Wiese, M.; Prinz, H.; Alexandrov, K.; Janning, P.; Waldmann, H.; König, G. M. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2233.

²⁰ Momin, R. A.; Nair, M. G. *J. Agric. Food Chem.*, **2001**, *49*, 142.

antifúngica foi observada somente para o senkyunolideo-N, que inibiu totalmente o crescimento de *Candida albicans* e *Candida parapsilasis* a 100 µg/mL. Recentemente, o senkyunolideo-N foi isolada da planta chinesa *Ligusticum sinense* e mostrou-se capaz de aumentar a sobrevivência das células SK-N-SH, que são responsáveis pela proteção contra lesões neurais induzidas pela privação de oxigênio e glicose²¹.

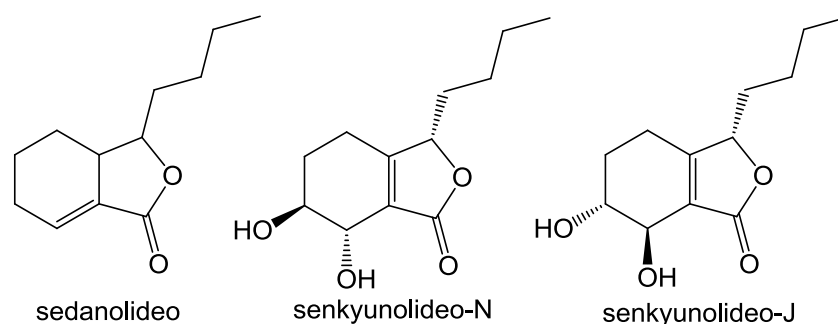


Figura 4. Estruturas das ftalidas isoladas do aipo (*Apium graveolens*).

Dezessete derivados de isobenzofuran-1(3*H*)-onas foram sintetizados por Olejniczak e colaboradores²² e avaliados quanto à influência sobre o crescimento de *Aspergillus ochraceus* AM 456, *Fusarium culmorum* AM 282, *Fusarium oxysporum* AM 13, *Fusarium tricinctum* AM 16 e *Penicillium citrinum* AM 354. Os compostos mais ativos foram **IV**, **V**, **VI** e **VII** (Figura 5, p. 7), principalmente sobre o fungo *F. oxysporum*, cujos valores de CI_{50} observados foram de 72,2, 30,1, 95,3 e 80,2 µg/mL, respectivamente. Para os pares de análogos **IV/VI** e **V/VII**, a diferença no valor das atividades foi atribuída à introdução do grupo *gem*-dimetil no esqueleto da molécula.

Posteriormente, o grupo de pesquisa de Walczak, investigou a atividade fungicida dos análogos **VIII-XI** (Figura 5, p. 7). Além de *P. citrinum* AM354, os compostos também foram avaliados contra *Botrytis cinerea* AM235 e *Aspergillus glaucus* AM211²³. As substâncias ativas apresentaram valores de CI_{50} entre 103,3 – 115,2 µg/mL e 142,9 – 246,3 µg/mL para *B. cinerea* e

²¹ Wei, Q.; Yang, J.; Ren, J.; Wang, A.; Ji, T.; Su, Y. *Fitoterapia* **2014**, 93, 226.

²² Olejniczak T.; Boratynski, F.; Bialonska, A. *J. Agric. Food Chem.*, **2011**, 59, 6071.

²³ Walczak, P.; Pannek, J.; Boratyński, F.; Polanowicz, A. J.; Olejniczak, T. *J. Agric. Food Chem.*, **2014**, 62, 8571.

A. glaucus, respectivamente. As lactonas mais ativas contra *P. citrinum* foram **VIII** ($CI_{50} = 143,2 \mu\text{g/mL}$) e **IX** ($CI_{50} = 110,2 \mu\text{g/mL}$).

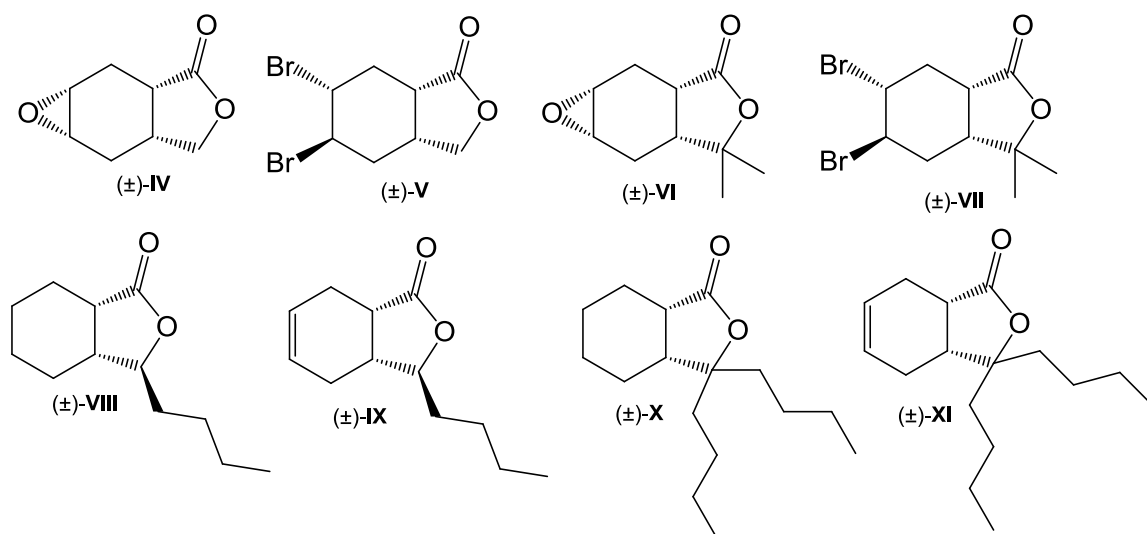


Figura 5. Tetra- e hexaidroisobenzofuran-1(3H)-onas sintéticas com atividade antifúngica.

Inspirando-se na estrutura de moléculas capazes de inibir as enzimas monoamina oxidases que atuam na transmissão de sinais no sistema nervoso central (MAO-A e MAO-B), Strydom e colaboradores sintetizaram uma série de ftalidas²⁴. Os valores mais baixos de CI_{50} observados foram de $0,096 \mu\text{M}$ para MAO-A e $0,0014 \mu\text{M}$ para MAO-B, proporcionados pelos compostos **XII** e **XIII**, respectivamente (Figura 6). Os resultados mostraram ainda que as ftalidas interagem de maneira reversível com as enzimas e que há competição dessas substâncias pelos sítios ativos das mesmas, características favoráveis para o desenvolvimento de terapias para doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson.

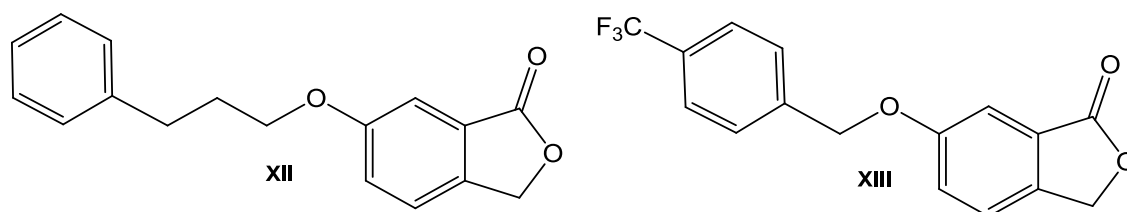


Figura 6. Ftalidas sintéticas capazes de inibir monoamina oxidases.

²⁴ Strydom, B.; Bergh, J. J.; Petzer, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 1269.

5. Reações de Diels-Alder na síntese de produtos naturais bioativos e análogos sintéticos

A reação de Diels-Alder (DA) é uma ferramenta essencial para a síntese orgânica devido à possibilidade de formação de duas ligações carbono-carbono e a construção de anéis de seis membros podendo conter até quatro estereocentros em uma só etapa. É definida como uma cicloadição pericíclica do tipo [4 + 2], entre um dieno conjugado e um dienófilo, onde as ligações são quebradas e formadas em um único estado de transição de seis membros²⁵.

Em consequência das condições necessárias para que a reação de DA ocorra, a estereoquímica dos reagentes é mantida no produto resultante, o que a torna altamente estereoespecífica. Em geral, há formação majoritária do cicloaduto *endo* em relação ao cicloaduto *exo*. É também uma reação regioseletiva e, se acrescida de catalisadores quirais, a reação de DA pode ser ainda enantiosseletiva²⁶.

Devido a sua versatilidade, as reações de cicloadição [4+2] têm sido exploradas de diferentes formas. Uma delas é a sua crescente aplicação na síntese de produtos naturais bioativos, que possibilitou o avanço no desenvolvimento de sínteses totais eficientes²⁷. Além disso, em virtude da alta complexidade estrutural desses metabólitos secundários, uma série de rotas biossintéticas contendo as reações de DA tem sido propostas²⁸ e utilizadas como inspiração para a síntese de outros produtos naturais²⁹ e seus análogos.

No que diz respeito à síntese de ftalidas, a reação de DA também é uma estratégia viável, podendo ser encontrados métodos intra ou intermolecular e com ou sem o uso de catalisadores^{18b}. Dentre as reações intermoleculares, é importante destacar a utilização de furan-2(5*H*)-onas como dienófilos em potencial³⁰.

²⁵ Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*, Wiley: Chichester, **2002**.

²⁶ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier:London, **2005**.

²⁷ (a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1668. (b) Zhang, Y.; Gong, J.; Yang, Z. *Chem. Rec.*, **2014**, *14*, 606.

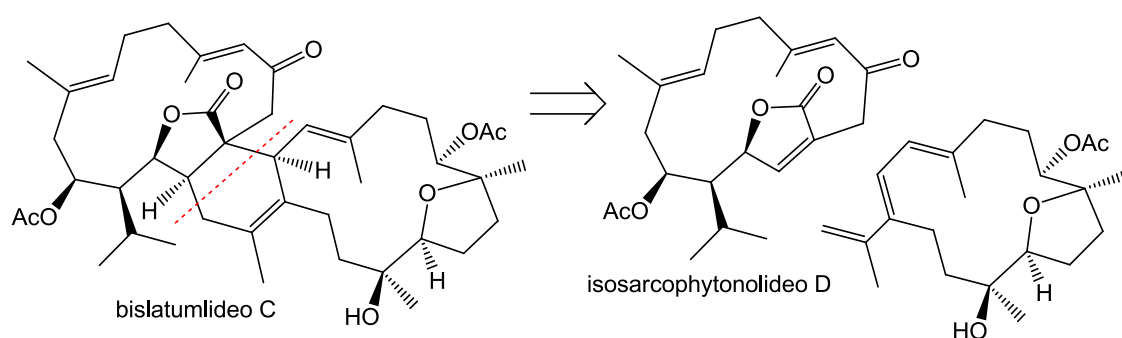
²⁸ Stocking, E. M.; Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3078

²⁹ Yun, W. C.; Jun, D.; Hua, L.; Ming, B.; Ang., L. *Sci China Chem*, **2014**, *57*, 926

³⁰ Benmeddah, A.; Mekelleche, S. M.; Benchouk, W.; Mostefa-Kara, B.; Villemin, D. *J. Mol. Struc: THEOCHEM*, **2007**, *821*, 42.

A seguir serão listados alguns exemplos a fim de ilustrar o emprego de butenólídeos em reações de DA, bem como a aplicabilidade dessa reação para a síntese e biossíntese de produtos naturais, dentre eles as ftalidas.

Quatro novos biscembranóides foram isolados na China a partir do coral *Sarcophyton latum*³¹, incluindo o bislatumlideo C, que contém uma unidade estrutural semelhante às ftalidas (Esquema 1). Uma vez que o isosarcophytonolideo D também foi isolado desta espécie de coral, a análise retrossintética proposta pelos autores sugere que a biossíntese desse metabólito envolva uma reação de DA entre a γ -lactona α,β -insaturada e um dieno (ainda não isolado).



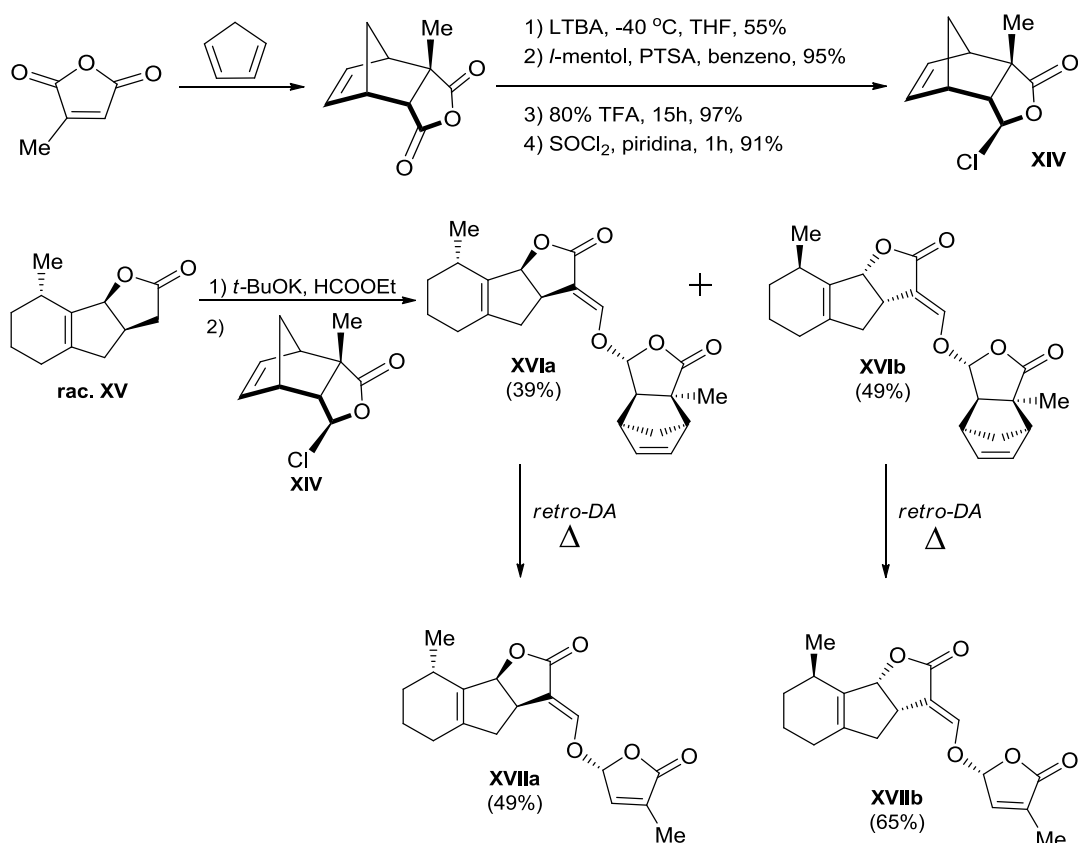
Esquema 1. Possível rota biossintética para o bislatumlideo C.

O diligustilideo (Esquema 2, p. 10) é um dos diversos dímeros biossintetizados pelas plantas da família Apiaceae. Acredita-se que esses compostos são cicloadutos resultantes da reação de DA entre monômeros isolados a partir da mesma fonte que atuam tanto como dieno quanto dienófilo, como é o caso do (*Z*)-ligustilideo. Em 1998, Rios e colaboradores³² sintetizaram o dímero em 22% de rendimento partindo apenas do (*Z*)-ligustilideo, indicando que a reação de DA é um caminho biossintético plausível.

³¹ Jia, R.; Kurtán, T.; Mándi, A.; Yan, X. H.; Zhang, W.; Guo, Y. W. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 3113.

³² Rios, M. Y.; Delgado, G.; Toscano, R. B. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 3355.

A reação de DA entre o anidrido citracônico e o ciclopentadieno foi empregada por Sugimoto e colaboradores³⁴ como ferramenta para a síntese dos oito estereoisômeros da sorgolactona **XVII**, dois deles representados no Esquema 4. A primeira etapa da rota sintética envolveu a formação do intermediário-chave **XIX** por meio de funcionalizações no aduto resultante da reação de DA. Posteriormente, os diastereoisômeros **XVI** formados através da reação do aduto clorado **XIV** com a lactona-*trans* racêmica **XV** foram submetidos a uma retro-Diels-Alder para a obtenção das sorgolactonas **XVII**.



Esquema 4. Aplicação da reação de DA na síntese das sorgolactonas **XVII**.

6. Justificativa do trabalho

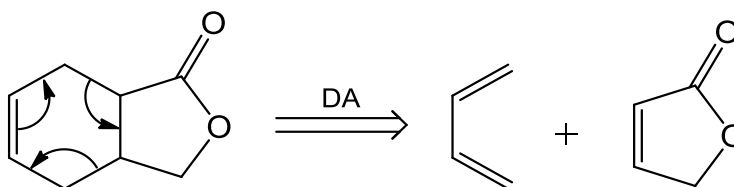
Diante do atual cenário da produção agrícola brasileira e da necessidade de utilizar princípios ativos que associem eficiência no controle de pragas a um

³⁴ (a) Sugimoto, Y.; Wigchert, S. C. M.; Thuring, J. W. J. F.; Zwanenburg, B. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1259. (b) Thuring, J. W. J. F.; Nefkens, G. H. L.; Schaafstra, R.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 5047.

menor impacto ambiental, justifica-se a busca de novas substâncias com atividade inseticida.

Considerando a importância dos produtos naturais no desenvolvimento de pesticidas sintéticos, a variedade de atividades biológicas inerentes às γ -lactonas e o fato de não ter sido encontrado nenhum trabalho extensivo na literatura sobre o estudo da atividade inseticida de derivados das ftalidas, o presente trabalho teve por objetivo a síntese de análogos de tetra- e hexaidroisobenzofuran-1(3*H*)-onas e a avaliação de suas atividades contra insetos.

Uma vez que as γ -lactonas α,β -insaturadas atuam como bons dienófilos, a reação de Diels-Alder foi empregada como etapa chave para a obtenção da estrutura bicíclica presente nas ftalidas (Esquema 5). Posteriormente, os adutos sintetizados foram funcionalizados e avaliados quanto à atividade inseticida.



Esquema 5. Análise retróssintética para obtenção da estrutura bicíclica das tetraidroisobenzofuran-1(3*H*)-onas.

CAPÍTULO 1

SÍNTESE E ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE TETRAIDROISOBENZOFURAN-1(3H)-ONAS RESULTANTES DA REAÇÃO DE DIELS-ALDER ENTRE FURAN-2(5H)-ONAS E O CICLOPENTADIENO

1.1. Introdução

As isobenzofuran-1(3H)-onas (ou ftalidas) e seus derivados constituem um grupo de metabólitos secundários produzidos por fungos marinhos¹⁹ e várias plantas da família Apiaceae^{18a}. Dentre a gama de bioatividades descrita para as isobenzofuranonas naturais e sintéticas^{18b,35} destacam-se as propriedades anti-inflamatória³⁶, anticâncer³⁷, bactericida³⁸, inseticida³⁹, fitotóxica⁴⁰ e fungicida⁴¹. Alguns exemplos representativos destas moléculas são apresentados na Figura 7.

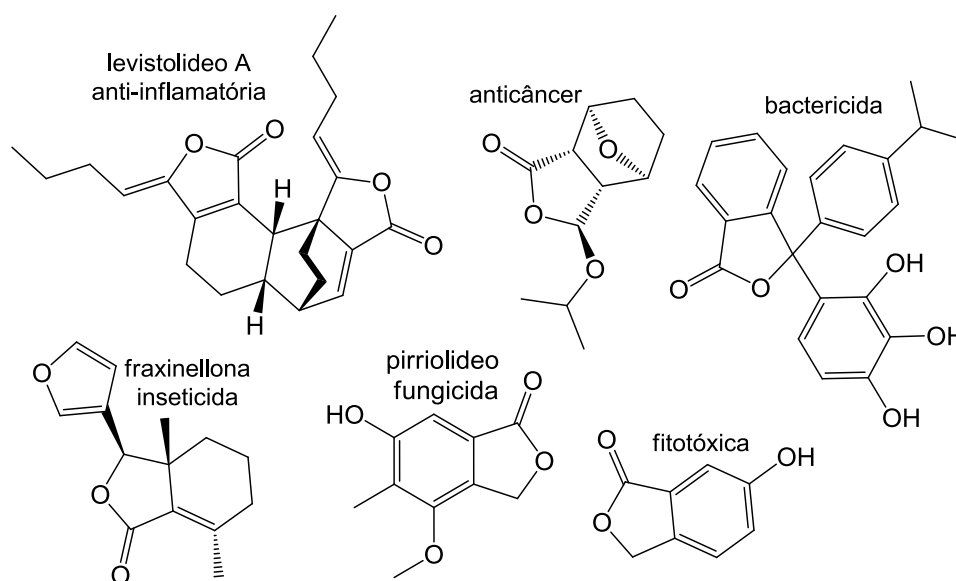


Figura 7. Exemplos representativos de isobenzofuran-1(3H)-onas bioativas.

³⁵ Lin, G.; Chan, S. S. K.; Chuang, H. S.; Li, S. G. **Chemistry and biological activities of naturally occurring phthalides**. *Studies in Natural Products Chemistry*, v. 32, Elsevier, **2005**, 611-669.

³⁶ Huang, J.; Lu, X.Q.; Zhang, C.; Lu, J.; Li, G. Y.; Lin, R. C.; Wang, J. H. *Fitoterapia*, **2013**, *91*, 21.

³⁷ Tarleton, M. Gilbert, J.; Sakoff, J. A.; McCluskey, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *54*, 573.

³⁸ Chamoli, T.; Rawat, M. S. M. *Med. Chem. Res.*, **2013**, *22*, 453.

³⁹ Guo, Y.; Qu, H.; Zhi, X.; Yu, X.; Yang, C.; Xu, H. *J. Agric. Food. Chem.*, **2013**, *61*, 11937.

⁴⁰ Teixeira, R. R.; Pereira, J. L.; Da Silva, S. F.; Guillard, S.; Paixão, D. A.; Anconi, C. P. A.; De Almeida, W. B.; Ellena, J.; Forlani, G. *J. Mol. Struct.*, **2014**, *1061*, 61.

⁴¹ Yang, X. L.; Zhang, S.; Hu, Q. B.; Luo, D. Q.; Zhang, Y. *J. Antibiot.*, **2011**, *64*, 723.

As tetraidroisobenzofuran-1(3*H*)-onas são uma subclasse de ftalidas cuja estrutura-base pode ser prontamente obtida a partir da reação de Diels-Alder entre um dieno e uma γ -lactona α,β -insaturada. A reação de DA entre 5-alcoxifuran-2-(5*H*)-onas e o ciclopentadieno foi previamente empregada para gerar intermediários sintéticos estereoquimicamente enriquecidos utilizados na síntese de moléculas complexas^{34,42}. O caráter retirador de elétrons da carbonila das γ -lactonas α,β -insaturadas torna esses substratos excelentes dienófilos em reações de cicloadição com dienos^{30,43}.

Algumas particularidades da reação DA com butenolídeos quirais foram bem documentadas nas décadas de 80 e 90^{43,44}. Foi observado, por exemplo, que os substituintes ligados ao carbono γ das lactonas α,β -insaturadas exercem uma blindagem eficaz sobre uma das faces π , forçando o dieno a se aproximar do lado oposto do dienófilo e tornando esta reação estereosseletiva na maioria dos casos^{44b-k}. Além disso, a formação preferencial dos adutos *endo* é conhecida e pode ser decorrente de fatores como energia de correlação⁴⁵, efeitos de solvatação⁴⁵ e interações orbitales secundárias^{46,47}. Esta reação tem o potencial de gerar quatro diastereoisômeros: dois adutos *endo* e dois adutos *exo*; que também podem ser diferenciados como *anti* e *sin* de acordo com a configuração do grupo isopropoxi em relação ao átomo de carbono adjacente.

⁴² (a) Magnus, P.; Cairns, P. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 217. (b) Cardwell, K.; Hewitt, B.; Ladlow, M.; Magnus, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2242.

⁴³ Branchadell, V.; Sodupe, M.; Ortuño, R. M.; Oliva, A. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4135.

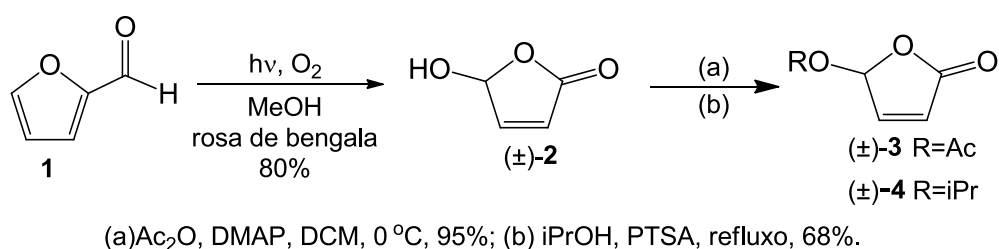
⁴⁴ (a) Batllori, R.; Font, J.; Monsalvatje, M.; Ortuño, R. M.; Ferrandg, F. S. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1833. (b) Casas, R.; Parella, T.; Branchadell, V.; Oliva, A.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 2659. (c) Carretero, J. C.; Ruano, J. L. G.; Lorente, A.; Yustel, F. *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, *4*, 177. (d) Chen, Z.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron Asymmetry*, **1994**, *5*, 371. (e) Feringa, B. L.; Jong, J. C.; *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1125. (f) Feringa, B. L.; Lange, B.; Jansen, J. F. G. A.; Jong, J. C.; Lubben, M.; Faber, W.; Shudde, E. H. P. *Pure Appl. Chem.*, **1992**, *64*, 1865. (g) Jong, J. C.; Bolhuis, F. V.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Asymmetry*, **1991**, *2*, 1247. (h) Ortuño, R. M.; Batllori, R.; Ballesteros, M.; Monsalvatje, M.; Corbera, J. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3405. (i) Ortuño, R. M.; Ballesteros, M.; Corbera, J.; Ferrando, F. S.; Font, J. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1711. (j) Ortuño, R. M.; Corbera, J.; Font, J. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1081. (k) Sbai, A.; Branchadell, V.; Oliva, A. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 621.

⁴⁵ Rulíšek, L.; Šebek, P.; Havlas, Z. R.; Hrabal, Čapek, P. Svatoš, A. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6295.

⁴⁶ Arrieta, A.; Cossío, F. P. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6178.

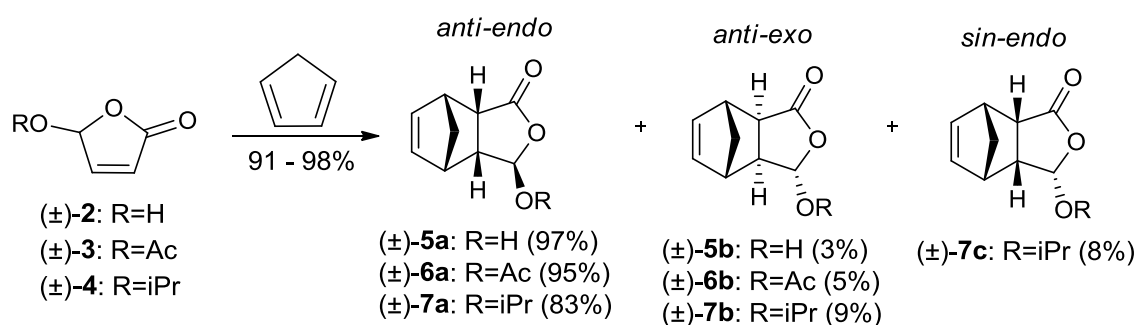
⁴⁷ Wannere, C. S.; Paul, A.; Herges, R.; Houk, K. N.; Schaefer III, H. F.; Schleyer, P. V. R. *J. Comput. Chem.*, **2006**, *28*, 344.

Como estratégia inicial para a síntese dos dienófilos empregou-se a fotooxidação do furfuraldeído **1** descrita por Moradei⁴⁸ para obtenção da 5-hidroxifuran-2(5*H*)-ona **2**, utilizada como unidade estrutural precursora para as demais lactonas α,β -insaturadas (Esquema 6). Por meio de esterificação com anidrido acético catalisada por 4-dimetilaminopiridina (DMAP), a lactona **2** foi convertida na lactona **3**. Para a formação do dienófilo **4**, o butenolídeo **2** foi refluxado em álcool isopropílico na presença de ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA)⁴⁹.



Esquema 6. Reações para obtenção dos dienófilos (lactonas α,β -insaturadas).

Como as furanonas utilizadas neste trabalho não foram resolvidas previamente, os diastereoisômeros obtidos a partir da reação de DA com o ciclopentadieno são racêmicos, porém apenas um dos enantiômeros foi representado no Esquema 7. Baseando-se nas observações anteriores, apenas os produtos *anti-endo* **7a** e *anti-exo* **7b**, eram esperados. No entanto, o produto *sin-endo* **7c** também foi isolado.



Esquema 7. Síntese dos cicloadutos **5a-7c**.

⁴⁸ Moradei, O. M.; Paquette, L. A. *Org. Synth.*, **2003**, *80*, 66

⁴⁹ (a) Resende, G. C.; Alvarenga, E. S.; Galindo, J. C. G.; Macias, F. A. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2012**, *23*, 2266. (b) Resende, G. C. **Síntese e Avaliação da Atividade Herbicida de Novas γ -lactonas**. M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, **2011**.

Devido às características estruturais e conformacionais semelhantes dos produtos, apenas a caracterização dos adutos **7a-c** será apresentada neste capítulo. Além de espectroscopia no infravermelho, ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H , ^{13}C , COSY, HETCOR/HSQC e NOEDIFF/NOESY) e espectrometria de massas, a elucidação estrutural dos diastereoisômeros **7a-c** foi realizada com o auxílio de cálculos computacionais (DFT-GIAO).

1.2. Materiais e métodos

1.2.1. Generalidades metodológicas

Na síntese dos compostos foram utilizados reagentes comerciais de grau P.A. O furfural foi destilado sob pressão reduzida (30 mm Hg) e agitação magnética, em banho de óleo a 100 °C e na presença de Na_2CO_3 (7% m/m)⁵⁰. O ciclopentadieno foi obtido a partir da quebra do dicitlopentadieno a 160 °C e separado por destilação⁵¹.

Peneira molecular 3Å ativada por aquecimento (300 °C) e sob vácuo durante 2 horas foi utilizada para secagem de álcool isopropílico e metanol. Para a retenção da umidade, cada solvente (300 mL) foi mantido por 72 horas em frasco âmbar vedado contendo a peneira (20% m/v)⁵².

As separações cromatográficas em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel (70-230 mesh, SIGMA-ALDRICH) e eluente apropriado. A amostra foi incorporada à sílica em evaporador rotatório e adicionada pelo topo da coluna previamente empacotada com o eluente adequado. As frações coletadas foram analisadas por meio de cromatografia em camada delgada (CCD) em placas cromatográficas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio (espessura de 250 μm , WHATMAN Al/SIL G/UV 254). Após a eluição, as placas foram observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$) e reveladas em solução de vanilina (15 g em 250 mL de etanol + 2,5 mL H_2SO_4 concentrado), solução de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 e 5 mL de KOH 5% em 300 mL de água), solução de ácido fosfomolibdico (12 g de

⁵⁰ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*. 5.ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, **2003**.

⁵¹ Dickson, R. S.; Dobney, B. J.; Eastwood, F. W. *J. Chem. Educ.*, **1987**, *64*, 898.

⁵² Williams, D. B. G.; Lawton, M. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 8351.

2 H₃PO₄.2MoO₃.48H₂O em 250 mL de etanol) e solução ácida (10 mL H₂SO₄ concentrado + 10 mL H₂O + 200 mL ácido acético).

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-301 MICROQUÍMICA, e não foram corrigidas. Os espectros no infravermelho foram obtidos a partir de filme fino de cada substância sobre disco de NaCl, nos espectrômetros VARIAN 660-IR (equipado com Gladi-ATR) e PERKIN ELMER SPECTRUM 1000 (Departamento de Química – UFV).

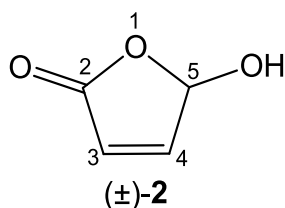
Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H, 300 MHz) e de carbono (RMN de ¹³C, 75 MHz) e os experimentos de COSY, HETCOR, HMBC e NOEDIFF foram obtidos no espectrômetro VARIAN MERCURY 300 (Departamento de Química – UFV). O solvente utilizado na aquisição dos espectros foi clorofórmio deuterado (CDCl₃) e os deslocamentos químicos foram referenciados em relação ao CHCl₃ residual (7,27 ppm para ¹H) e ao CDCl₃ (77,0 ppm para ¹³C). As constantes de acoplamento escalar (*J*) foram expressas em Hertz (Hz).

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos no equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV.

1.2.2. Procedimentos sintéticos

NOTA: Os compostos foram sintetizados em sua forma racêmica. Porém, apenas um dos enantiômeros foi representado.

1.2.2.1. 5-hidroxifuran-2(5H)-ona (2)



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

ASPECTO: sólido amarelo claro.

T_f = 51,7 – 52,5 °C (Literatura⁴⁸: 52 °C, mistura racêmica não recristalizada).

CCD: R_f = 0,10 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v).

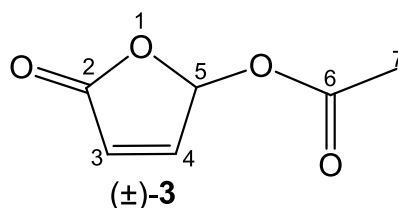
IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3360, 3199, 2924, 2757, 1792, 1758, 1611, 1441, 1337, 1295, 1179, 1131, 1083, 997, 960, 915, 827.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,27): δ (J/Hz): 4,87 (1H, sl, OH); 6,22 (1H, dd, J = 5,7, J = 1,2, H3); 6,23 – 6,24 (1H, m, H5); 7,31 (1H, dd, J = 5,7, J = 1,2, H4).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} 77,0): δ : 99,4 (C5); 124,6 (C3); 152,6 (C4); 171,6 (C2).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 100 (M⁺, C₄H₄O₃, 4); 99 (8); 83 (6); 72 (16); 55 (100).

1.2.2.2. 5-acetoxifuran-2(5H)-ona (3)



A um balão de 250 mL contendo 100 mL de diclorometano adicionou-se 2,00 g (20,0 mmol) da 5-hidroxifuran-2(5H)-ona **2**. A mistura resultante foi mantida sob agitação e banho de gelo até total dissolução do material de partida. Em seguida, adicionou-se 3,00 mL (32,0 mmol) de anidrido acético e 0,770 g (6,00 mmol) de DMAP previamente dissolvido em 5,00 mL de DCM. Após 15 minutos, a mistura reacional teve seu volume reduzido à metade para posterior tratamento. Em seguida, adicionou-se 30,0 mL de água destilada à solução resultante e extraiu-se com diclorometano (2 x 30,0 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas e concentradas, obtendo-se um óleo marrom. O óleo foi então submetido à purificação em coluna cromatográfica de sílica (hexano/acetato de etila 1:1 v/v), resultando na obtenção da 5-acetoxifuran-2(5H)-ona **4** em 95% de rendimento (2,69 g; 18,9 mmol).

ASPECTO: óleo amarelo.

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

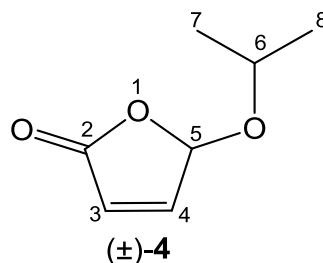
IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3103, 2158, 2030, 1788, 1750, 1613, 1432, 1375, 1399, 1206, 1157, 1080, 1019, 997, 923, 875, 817.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,27): δ (J/Hz): 2,12 (3H, s, H7); 6,27 (1H, dd, $J = 5,7$, $J = 1,2$, H3); 6,94 (1H, dd, $J = 1,2$, H5); 7,32 (1H, dd, $J = 5,7$, $J = 1,2$, H4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0): δ : 20,8 (C7); 93,9 (C5); 125,3 (C3); 150,1 (C4); 169,1 (C6); 169,9 (C2).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 113 (12); 100 (3); 83 (52); 82 (21); 55 (23); 53 (18); 43 (100); 38 (2).

1.2.2.3. 5-isopropoxifuran-2(5H)-ona (4)



A um balão de duas vias contendo 600 mL de álcool isopropílico foram adicionados a 5-hidroxifuran-2(5H)-ona (5,07 g; 50,7 mmol) **2**, o ácido *p*-toluenossulfônico (1,50 g; 7,9 mmol) e 6,7 g de peneira molecular 4Å previamente ativada por aquecimento. A solução foi mantida sob refluxo, a 100 °C, por quatro horas sob atmosfera de N₂. Após o término da reação (verificado por CCD) o solvente foi eliminado em evaporador rotatório e a mistura reacional foi neutralizada com solução de NaHCO₃ 10%. Adicionou-se a mistura 20 mL de água destilada e extraiu-se com clorofórmio (3 x 30,0 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos e a fase orgânica resultante foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelo. O óleo foi submetido à separação cromatográfica em coluna de sílica (hexano/acetato de etila 2:1 v/v) obtendo-se 4,89 g do produto final (34,4 mmol; 68% de rendimento).

ASPECTO: óleo levemente amarelado.

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

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

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,27): δ (J/Hz): 1,25 (3H, d, $J = 6,1$, H7); 1,27 (3H, d, $J = 6,1$, H8); 4,08 (1H, sep, $J = 6,1$, H6); 5,98 (1H, dd, $J = 1,2$, H5); 6,18 (1H, dd, $J = 5,7$, $J = 1,2$, H3); 7,16 (1H, dd, $J = 5,7$, $J = 1,2$, H4).


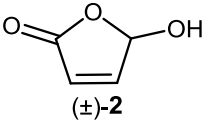
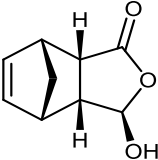
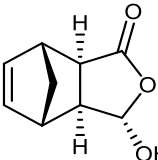
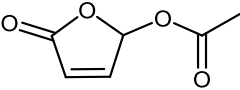
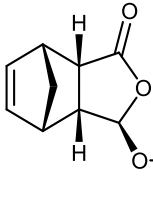
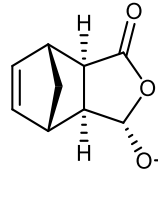
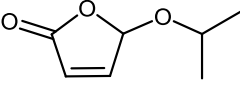
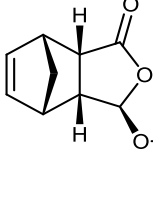
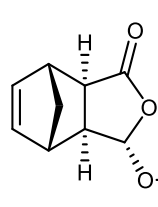
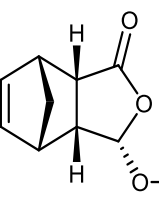
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0): δ : 22,1 (C8); 23,3 (C7); 73,8 (C6); 102,3 (C5); 124,8 (C3); 151,0 (C4); 170,9 (C2).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 127 (15); 115 (3); 98 (7); 83 (100); 71 (10); 55 (34).

1.2.2.4. Procedimento geral para a síntese dos cicloadutos com ciclopentadieno

O dienófilo e o ciclopentadieno previamente destilado foram adicionados a um balão de fundo redondo (25 mL) e agitados a 25 °C, na ausência de solvente, até o término da reação. Posteriormente, o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel com fase móvel composta por hexano e acetato de etila. As condições reacionais para cada dienófilo podem ser encontradas na Tabela 1 (p. 22).

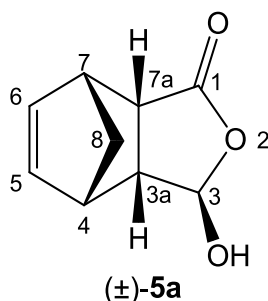
Tabela 1. Condições reacionais para obtenção dos cicloadutos **5a-7c**.

Dienófilo (mg; mmol)	 (mL; mmol)	Tempo (h)	Hex:AcOEt ^b (v/v)	Rendimento ^c (mg;%)	Cicloadutos (%) ^d		
					<i>Anti-endo</i>	<i>Anti-exo</i>	<i>Sin-endo</i>
 (±)- 2 (505,4; 5,05)	1; 12,25 ^a	20	2:1	794,9; 95	 (±)- 5a 97	 (±)- 5b 3	-
 (±)- 3 (518,9; 3,65)	1; 12,25	20	3:1	742,4; 98	 (±)- 6a 95	 (±)- 6b 5	-
 (±)- 4 (507,9; 3,58)	1,5; 18,38	96	5:1	678,8; 91	 (±)- 7a 83	 (±)- 7b 9	 (±)- 7c 8

^a Devido à baixa solubilidade do dienófilo em ciclopentadieno, adicionou-se 5 mL de diclorometano para solubilizá-lo. ^b Mistura de solventes utilizada na separação cromatográfica. ^c Somatório dos rendimentos dos produtos após purificação por cromatografia em coluna. ^d Proporções dos produtos determinadas por CG/EM.

Dados referentes aos cicloadutos sintetizados:

(3*R,3*aR**,4*S**,7*R**,7*aS**)-3-hidroxi-3*a*,4,7,7*a*-tetraidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (5*a*)**



ASPECTO: sólido branco

T_f = 93,1 – 93,6 °C (Literatura⁵³: 91 – 92 °C, enantiômero puro recristalizado em mistura de éter e éter de petróleo)

CCD: R_f = 0,32 (hexano/acetato de etila 3:1 v/v).

IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3356, 3063, 2977, 2872, 2383, 1731, 1453, 1366, 1316, 1265, 1211, 1175, 1113, 1069, 1031, 957, 919, 867, 822, 799, 718, 655, 609, 561, 508.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,27): δ (J/Hz): 1,44 (1H, dm, $J = 8,6$, H8'); 1,62 (1H, dt, $J = 8,6$, $J = 1,7$, H8); 2,94 (1H, ddd, $J = 8,8$, $J = 4,3$, $J = 1,6$, H3a); 3,18 – 3,23 (1H, m, H4); 3,26 – 3,33 (1H, m, H7); 3,39 (1H, dd, $J = 8,8$, $J = 4,7$, H7a); 5,02 (1H, sl, OH); 5,22 (1H, s, H3); 6,16 – 6,24 (2H, m, H5 e H6).

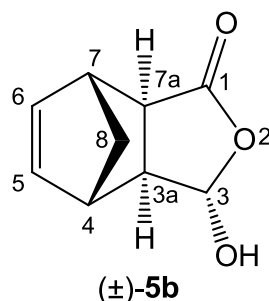
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} 77,0): δ : 44,8 (C4), 45,6 (C7); 48,4 (C7a); 49,2 (C3a); 51,8 (C8); 100,8 (C3); 134,5 (C6)*; 136,1 (C5)*; 178,6 (C1).

* As atribuições podem estar invertidas.

⁵³ Canonne, P.; Plamondon, J.; Akssira, M. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 2903.

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 148 (4); 91 (20); 66 (100); 55 (11); 40 (14); 39 (34).

(3*S,3*aS**,4*S**,7*R**,7*aR**)-3-hidroxi-3*a*,4,7,7*a*-tetraidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (5b)**



ASPECTO: sólido branco

T_f = 113,7 – 115,0 °C (Literatura⁵³: 114 – 115 °C, enantiômero puro recristalizado em mistura de éter e éter de petróleo)

CCD: R_f = 0,45 (hexano/acetato de etila 3:1 v/v).

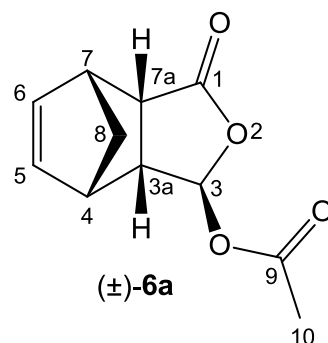
IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3366, 3062, 2974, 2883, 2361, 1738, 1461, 1366, 1326, 1272, 1188, 1128, 1099, 1050, 955, 895, 868, 807, 739, 710, 630, 548.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl₃} 7,27): δ (*J*/Hz): 1,34 (1H, dm, *J* = 9,7, H8'); 1,50 (1H, dq_{int}-distorcido, *J* = 9,7, *J* = 1,4, H8); 2,36 (1H, ddd, *J* = 7,9, *J* = 2,7, *J* = 1,3, H3a); 2,80 (1H, dt, *J* = 7,9, *J* = 1,6, H7a); 3,02 – 3,07 (1H, m, H4); 3,20 – 3,25 (1H, m, H7); 4,93 (1H, sl, OH); 5,50 (1H, d, *J* = 0,9, H3); 6,20 (1H, dd, *J* = 5,7, *J* = 3,5, H5); 6,23 (1H, dd, *J* = 5,7, *J* = 3,0, H6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} 77,0): δ: 43,7 (C8), 47,7 (C4); 46,1 (C7); 48,6 (C7a); 50,5 (C3a); 101,8 (C3); 137,4 (C6); 137,8 (C5); 177,8 (C1).

EM (IE, 70 eV), *m/z* (%): 166 (M⁺, C₁₁H₁₂O₄, 3); 91 (17); 66 (100); 39 (24).

(3*R,3*aR**,4*S**,7*R**,7*aS**)-3-acetoxi-3*a*,4,7,7*a*-tetraidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (6*a*)**



ASPECTO: sólido branco

T_f = 76,9 – 78,2 °C (Literatura⁵⁴: 82,5 – 84,0 °C, mistura racêmica recristalizada em mistura de hexano e acetato de etila)

CCD: R_f = 0,39 (hexano/acetato de etila 3:1 v/v).

IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3066, 2986, 2874, 1975, 1777, 1754, 1432, 1337, 1210, 1154, 1210, 1154, 1060, 989, 957, 924, 893, 724, 654, 608, 556, 511, 442.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,27): δ (J/Hz): 1,45 (1H, d, $J = 8,7$, H8'); 1,65 (1H, dm, $J = 8,7$, H8); 2,09 (3H, s, H10); 3,02 (1H, ddd, $J = 8,6$, $J = 4,2$, $J = 1,3$, H3a); 3,21 – 3,28 (1H, m, H4); 3,32 – 3,43 (2H, m, H7 e H7a); 5,93 (1H, d, $J = 1,3$, H3); 6,26 (2H, m, H5 e H6).

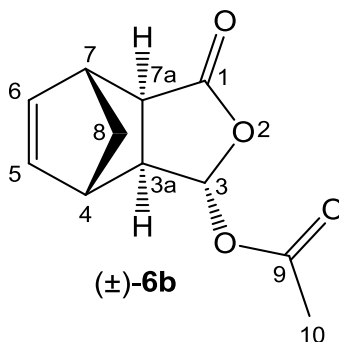
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} 77,0): δ : 20,9 (C10); 44,7 (C4), 45,8 (C7a)*; 46,9 (C7)*; 47,3 (C3a); 51,7 (C8); 96,4 (C3); 134,2 (C6)**; 136,3 (C5)**; 169,1 (C9); 176,2 (C1).

*, ** As atribuições podem estar invertidas.

⁵⁴ Thuring, J. W. J. F.; Nefkens, G. H. L.; Wegman, M. A.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. J. *Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6931.

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 208 (M^+ , $C_{11}H_{12}O_4$, 1); 166, (3); 149 (8); 148 (6); 91 (12); 83 (12); 66 (100); 43 (40); 39 (16).

(3*S,3*aS**,4*S**,7*R**,7*aR**)-3-acetoxi-3*a*,4,7,7*a*-tetraidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (6b)**



ASPECTO: óleo incolor

CCD: $R_f = 0,54$ (hexano/acetato de etila 3:1 v/v).

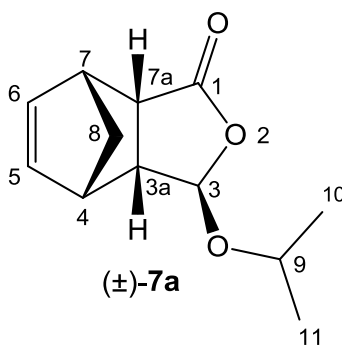
IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3064, 2981, 2884, 2015, 1970, 1771, 1752, 1431, 1367, 1347, 1167, 1155, 1092, 1053, 974, 946, 893, 860, 712, 653, 544.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,27): δ (J/Hz): 1,39 (1H, dm, $J = 9,9$, H8'); 1,52 (1H, dqint-distorcido, $J = 9,9$, $J = 1,6$, H8); 2,09 (3H, s, H10); 2,42 (1H, dm, $J = 7,8$, H3a); 2,76 (1H, dt, $J = 7,8$, $J = 1,6$, H7a); 3,02 – 3,07 (1H, m, H4); 3,07 – 3,11 (1H, m, H7); 3,21 – 3,26 (1H, m, H7); 6,17 (1H, dd, $J = 5,7$, $J = 3,0$, H6); 6,23 (1H, dd, $J = 5,7$, $J = 2,7$, H5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0): δ : 20,9 (C10); 43,3 (C8), 45,7 (C4); 46,2 (C7); 47,3 (C7a); 48,8 (C3a); 97,4 (C3); 137,6 (C6); 137,7 (C5); 169,1 (C9); 175,6 (C1).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 208 (M^+ , $C_{11}H_{12}O_4$, 1,4); 149 (9); 119 (4); 91 (13); 83 (10); 66 (100); 55 (6); 43 (39); 39 (17).

(3*R,3*aR**,4*S**,7*R**,7*aS**)-3-isopropoxi-3*a*,4,7,7*a*-tetraidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (7a)**



ASPECTO: sólido branco

T_f = 63,2 – 65,0 °C.

CCD: R_f = 0,51 (hexano/acetato de etila 5:1 v/v).

IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3062, 2974, 2938, 2873, 2359, 2164, 1763, 1466, 1335, 1215, 1171, 1113, 1083, 938, 876, 829, 722, 637, 593.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl₃} 7,27): δ (J/Hz): 1,17 (3H, d, J = 6,1, H11); 1,19 (3H, d, J = 6,1, H10); 1,42 (1H, d, J = 8,6, H8'); 1,61 (1H, dt, J = 8,6, J = 1,3, H8); 2,89 (1H, ddd, J = 8,4, J = 4,2, J = 1,5, H3a); 3,14 – 3,21 (1H, m, H4); 3,27 – 3,33 (2H, m, H7, H7a); 3,90 (1H, sept, J = 6,1, H9); 4,97 (1H, d, J = 1,5, H3); 6,19 (1H, dd, J = 5,6, J = 2,9, H5); 6,24 (1H, dd, J = 5,6, J = 2,5, H6).

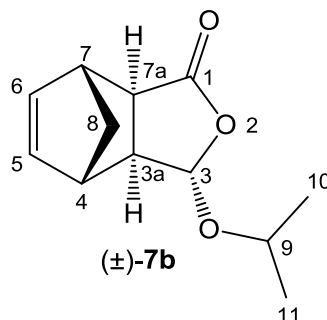
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl₃} 77,0): δ: 21,5 (C11)*; 23,3 (C10)*; 44,7 (C4), 45,6 (C7); 47,8 (C7a); 48,5 (C3a); 51,8 (C8); 71,5 (C9); 104,1 (C3); 134,3 (C5); 136,3 (C6); 177,6 (C1).

* As atribuições podem estar invertidas.

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 208 (M⁺, C₁₂H₁₆O₃, 0,28); 166 (15); 149 (25); 148 (17); 122 (24); 121 (19); 104 (10); 101 (16); 93 (23); 92 (15); 91 (40);

83 (33); 80 (13); 79 (11); 78 (15); 77 (13); 67 (12); 66 (100); 65 (19), 55 (18);
43 (36); 41 (33); 40 (13); 39 (38).

**(3S*,3aS*,4S*,7R*,7aR*)-3-isopropoxi-3a,4,7,7a-tetraidro-4,7-
metanoisobenzofuran-1(3H)-ona (7b)**



ASPECTO: óleo amarelo

CCD: $R_f = 0,61$ (hexano/acetato de etila 5:1 v/v).

IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3065, 2974, 2930, 2882, 2360, 2150, 1763, 1466,
1331, 1173, 1115, 1072, 997, 939, 894, 833, 737, 708, 646, 580.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,27): δ (J/Hz): 1,20 (3H, d, $J = 6,2$, H11);
1,21 (3H, d, $J = 6,2$, H10); 1,34 (1H, dm, $J = 9,7$, H8'); 1,48 (1H,
dqint-distorcido, $J = 9,7$, $J = 1,5$, H8); 2,30 (1H, dm, $J = 7,9$, H3a); 2,72 (1H, dt,
 $J = 7,9$, $J = 1,5$, H7a); 2,97 - 3,02 (1H, m, H4); 3,19 - 3,24 (1H, m, H7); 3,97
(1H, sept, $J = 6,2$, H9); 5,21 (1H, d, $J = 1,5$, H3); 6,17 (1H, dd, $J = 5,7$, $J = 3,0$,
H5); 6,21 (1H, dd, $J = 5,7$, $J = 2,9$, H6).

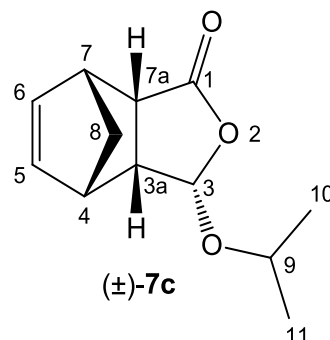
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0): δ : 21,5 (C11)*; 23,3 (C10)*;
43,4 (C8), 45,7 (C7); 46,1 (C4); 48,1 (C7a); 49,8 (C3a); 71,7 (C9); 105,1 (C3);
137,4 (C6); 137,6 (C5); 177,0 (C1).

* As atribuições podem estar invertidas.

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 208 (M^+ , $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$, 0,23); 164 (24); 149 (32);
122 (47); 121 (29); 120 (30); 104 (16); 103 (11); 101 (18); 94 (11); 93 (34);

92 (27); 91 (63); 83 (39); 80 (21); 79 (16); 78 (21); 77 (18); 66 (100); 65 (25),
57(13); 55 (23); 43 (43); 41 (41); 40 (16); 39 (48).

**(3S*,3aR*,4S*,7R*,7aS*)-3-isopropoxi-3a,4,7,7a-tetraidro-4,7-
metanoisobenzofuran-1(3H)-ona (7c)**



ASPECTO: sólido branco

$T_f = 68,2 - 69,9 \text{ } ^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,30$ (hexano/acetato de etila 5:1 v/v).

IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3071, 2977, 2876, 2363, 1745, 1468, 1366, 1242,
1180, 1120, 1040, 951, 910, 847, 725, 693, 622.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,27): δ (J/Hz): 1,15 (3H, d, $J = 6,5$, H11);
1,18 (3H, d, $J = 6,5$, H10); 1,37 (1H, d, $J = 8,5$, H8'); 1,53 (1H, dt, $J = 8,5$,
 $J = 1,6$, H8); 3,05 – 3,10 (1H, m, H7); 3,14 (1H, ddd, $J = 8,8$, $J = 6,6$, $J = 3,9$,
H3a); 3,21- 3,26 (1H, m, H4); 3,29 (1H, dd, $J = 8,8$, $J = 4,8$, H7a); 3,87 (1H,
sept, $J = 6,2$, H9); 5,55 (1H, d, $J = 6,6$, H3); 6,07 (1H, dd, $J = 5,6$, $J = 2,8$, H6);
6,25 (1H, dd, $J = 5,6$, $J = 2,9$, H5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0): δ : 21,6 (C11)*; 23,3 (C10)*;
44,7 (C7), 45,5 (C4); 45,6 (C3a); 48,9 (C7a); 51,4 (C8); 72,7 (C9); 102,5 (C3);
132,6 (C5); 137,5 (C6); 176,0 (C1).

* As atribuições podem estar invertidas.

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 208 (M^+ , $C_{12}H_{16}O_3$, 0,17); 166 (13); 149 (21); 148 (20); 138 (10); 122 (21); 121 (19); 101 (13); 93 (21); 92 (13); 91 (39); 83 (32); 80 (13); 79 (12); 78 (16); 77 (14); 67 (11); 66 (100); 65 (18), 55 (15); 43 (32); 41 (30); 40 (12); 39 (35).

1.2.3. Cálculo computacional

1.2.3.1. Análise por erro absoluto médio (EAM)

As otimizações de geometria e buscas conformacionais foram realizadas por meio de mecânica molecular usando o programa Macromodel⁵⁵. O campo de força melhor parametrizado para cada confômero foi determinado por meio cálculo de energia mecânica molecular a partir dos dados de geometria obtidos previamente. Cada um destes confômeros foi então submetido à otimização de geometria e cálculo da frequência utilizando DFT (Teoria do Funcional da Densidade) com nível de teoria em M06-2X//631+G(d,p). Os deslocamentos químicos foram obtidos a partir dos valores dos tensores de blindagem de RMN, calculados para cada confômero no nível B3LYP/6-311+G(2d,p) no software Gaussian 09⁵⁶). Os confômeros foram então submetidos a ponderação de Boltzmann e, em seguida, convertidos em valores de deslocamento químicos empiricamente dimensionados para cada núcleo da estrutura candidata. Os parâmetros de análise de regressão descritos por Lodewyk⁵⁷ foram utilizados para obtenção de escala e referência dos deslocamentos químicos de 1H e ^{13}C . Estas operações foram repetidas para cada um dos quatro estereoisômeros. Os dados de RMN e de energia livre

⁵⁵ Schrödinger Release 2015-1, MacroModel, Version 10.7, Schrödinger, LLC, New York, 2015.

⁵⁶ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta Jr., J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian 09; Gaussian: Wallingford, CT, 2009.

⁵⁷ Lodewyk, M. W.; Siebert, M. R.; Tantillo, D. J. *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 1839.

foram montados usando o script Python criado por Willoughby⁵⁸. O conjunto de dados experimentais foram comparados aos dados calculados e os valores de erro absoluto médio foram determinados.

1.2.3.2. Análise por probabilidade DP4

A probabilidade para a estrutura que melhor se ajusta aos dados de RMN experimentais foi determinada utilizando o método de probabilidade DP4 descrito por Smith et al.⁵⁹ Inicialmente, realizou-se uma pesquisa conformacional utilizando o método do Mínimo Múltiplo de Monte Carlo (MMMC) e o campo de força MMFF. As buscas foram feitas na fase gasosa com o número de passos suficiente para encontrar todos os confôrmeros de baixa energia, pelo menos, 10 vezes. Os confôrmeros resultantes foram submetidos a cálculos DFT de energia de ponto único e tensores de blindagem GIAO no nível B3LYP/6-31G(d,p) em fase gasosa. Os tensores de blindagem foram convertidos em deslocamentos químicos referenciados subtraindo-se os tensores de blindagem calculados para o tetrametilsilano⁵⁹. Os valores dos deslocamentos químicos resultantes foram submetidos as médias de Boltzmann utilizando a energia de um ponto único obtido a partir do cálculo DFT. A temperatura utilizada foi de 298 K. A análise DP4 foi realizada através da ferramenta de análise localizada em: <http://www-jmg.ch.cam.ac.uk/tools/nmr/DP4/>, onde são introduzidos os deslocamentos químicos calculados e experimentais.

1.3. Resultados e discussão

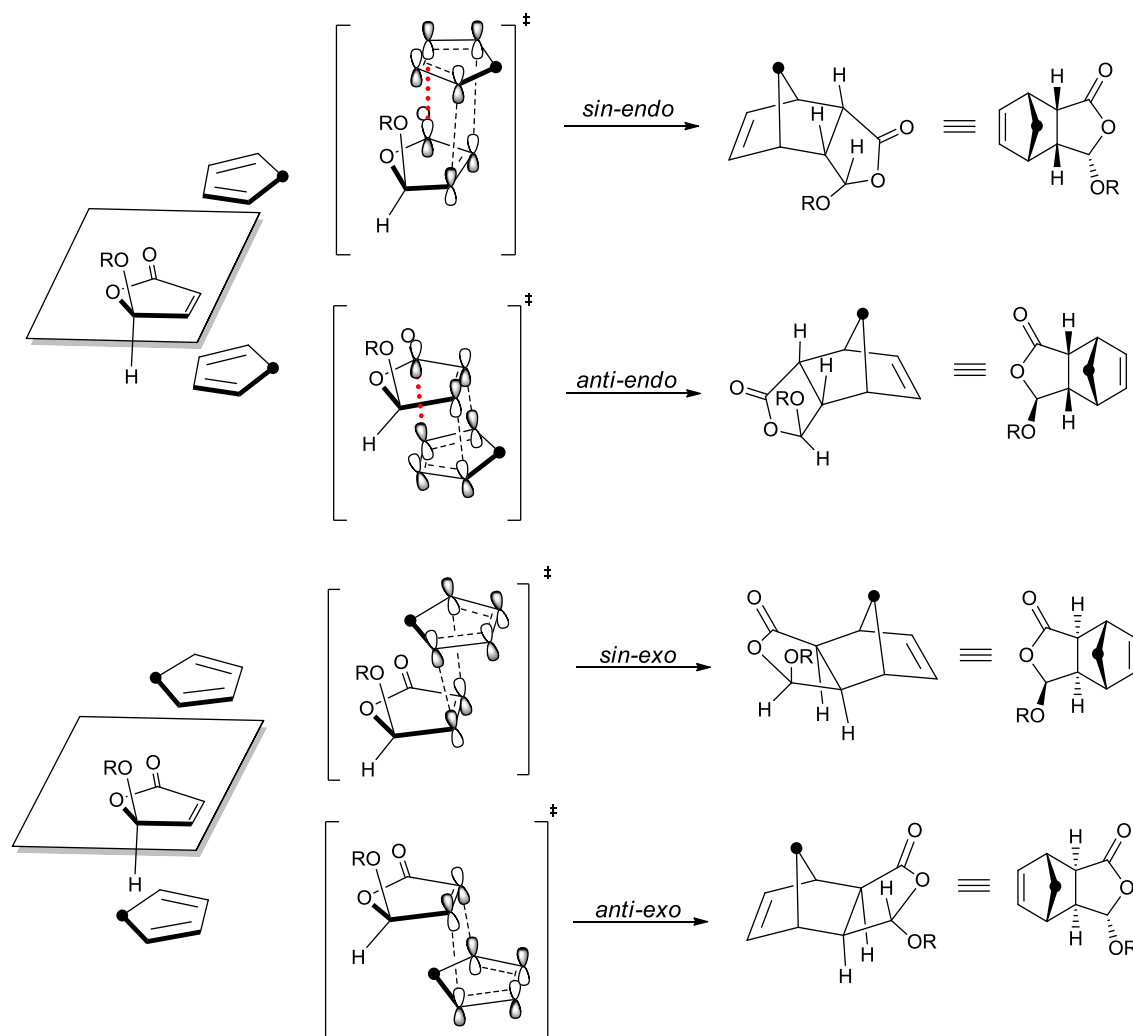
Como pode ser visto no Esquema 8 (p. 32), quatro diastereoisômeros podem ser formados através das duas aproximações suprafaciais possíveis entre o ciclopentadieno e um único enantiômero da 5-alcoxi-furanona. A primeira possibilidade é a aproximação do dieno com as ligações duplas direcionadas para a carbonila do dienófilo, resultando nos adutos *endo*. Os

⁵⁸ Willoughby, P. H.; Jansma, M. J.; Hoye, T. R. *Nat. Protoc.*, **2014**, 9, 643.

⁵⁹ Smith, S. G.; Channon, J. A.; Paterson, I.; Goodman, J. M. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6437.

adutos *exo*, por sua vez, são formados quando as ligações duplas do ciclopentadieno se orientam do lado oposto à carbonila do dienófilo.

Ainda que o impedimento estereoespacial entre os reagentes nos estados de transição *exo* aparente ser menor, os adutos *endo* são formados preferencialmente devido à redução da energia do seu estado de transição proporcionado pelas interações secundárias existentes entre os orbitais moleculares não envolvidos na cicloadição (representados por linhas vermelhas)^{46,47}. Além disso, o ciclopentadieno pode aproximar-se do mesmo lado do grupo alcoxi (adição *sin*) ou do lado contrário (adição *anti*). No caso de uma mistura racêmica, as mesmas abordagens ocorrem para o enantiômero oposto, levando à formação do par enantiomérico correspondente a cada um dos produtos (não representado).



Esquema 8. Representação das possíveis formas de aproximação entre o ciclopentadieno e butenolídeos quirais em reação de DA: estados de transição correspondentes e produtos resultantes.

Em geral, os adutos *anti-endo* são formados preferencialmente em reações de Diels-Alder que envolvem furan-2(5H)-onas γ -substituídas como dienófilos^{44b-h}. Consistente com esta observação, o produto majoritário **7a** (83%) pôde ser atribuído ao diastereoisômero *anti-endo*. No entanto, nenhuma afirmação a respeito da natureza dos adutos **7b** (9%) e **7c** (8%) pôde ser realizada. O percentual de cada isômero foi determinado pela área relativa dos picos correspondentes a cada um deles no cromatograma gerado após a injeção de uma alíquota do bruto da reação.

Pode ser observado na Figura 8 que os espectros no infravermelho dos produtos **7a**, **7b** e **7c** foram muito similares. As principais bandas a serem destacadas são aquelas referentes ao estiramento das ligações C_{sp2}-H (3062 – 3071 cm⁻¹), C_{sp3}-H (2980 – 2930 cm⁻¹) e C=O de lactonas, observadas em 1745 cm⁻¹ para o aduto *sin* **7c** e em 1763 cm⁻¹ para os dois adutos *anti* **7a** e **7b**. As bandas referentes à absorção das ligações C-O-C e O-C-O aparecem na região de 1171 – 830 cm⁻¹.

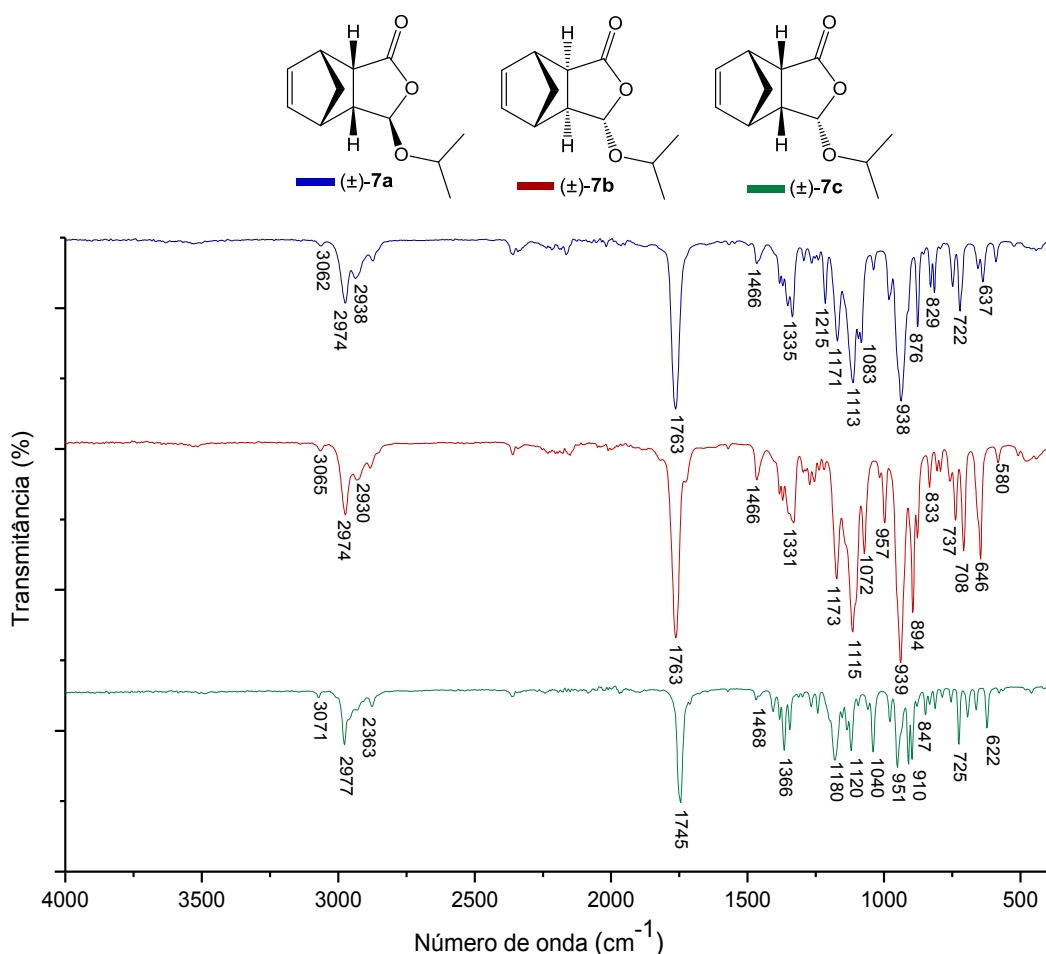


Figura 8. Espectros no IV (filme fino sobre disco de NaCl) dos compostos **7a**, **7b** e **7c**.

Nos espectros de massas, o pico do íon molecular ($m/z = 208$) dos compostos **7a**, **7b** (Figura 9) e **7c** (Esquema 9, p. 35) foi observado com intensidade inferior a 1%. Com exceção do pico $m/z = 164$ (24%), presente apenas no EM do aduto *exo* **7b**, é possível observar que os processos de clivagem independem da conformação e são os mesmos para todos os isômeros. Em todos os casos, o fragmento correspondente ao pico base ($m/z = 66$) é o cátion radical resultante de uma retro-Diels-Alder (Esquema 9, p. 35).

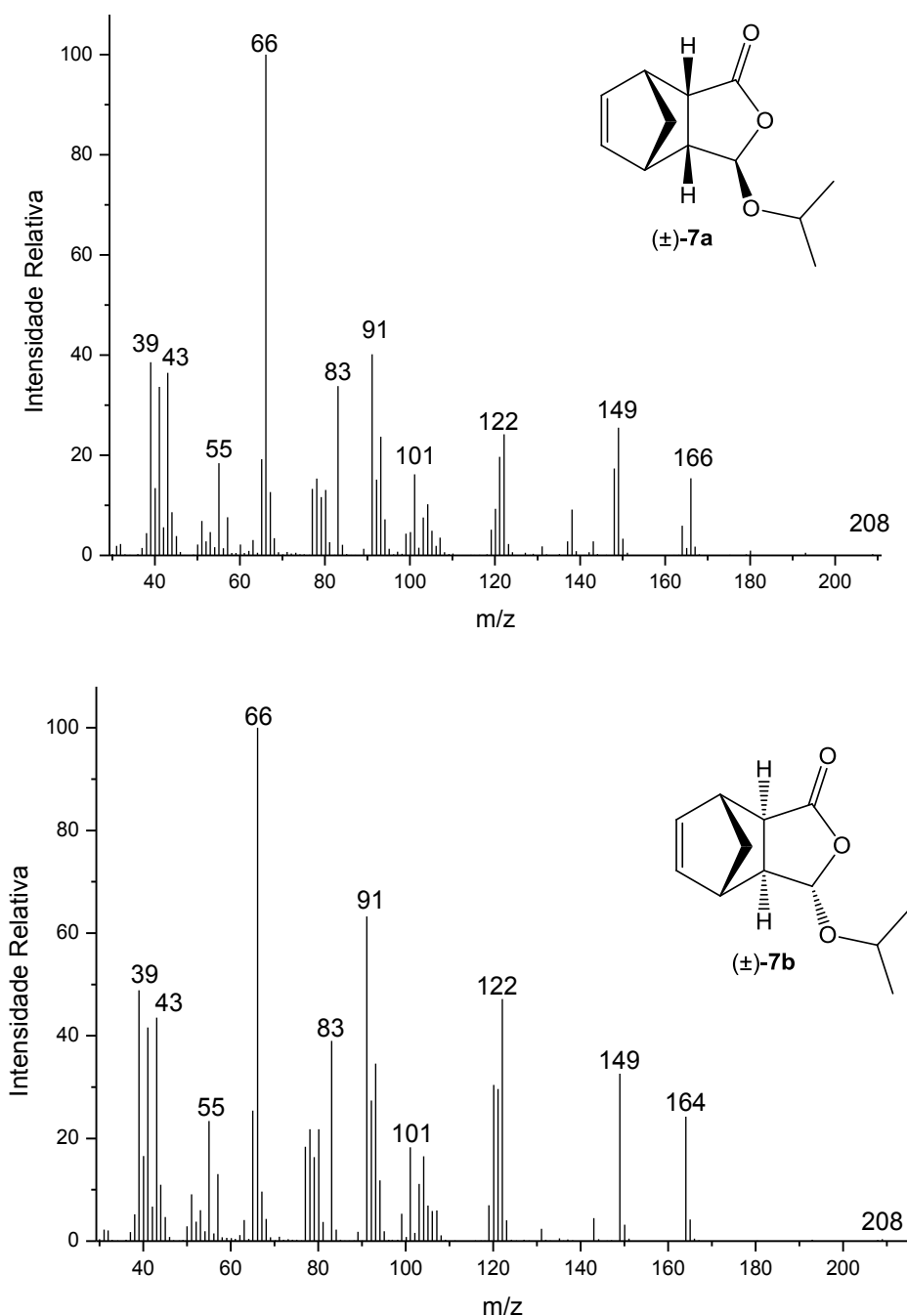
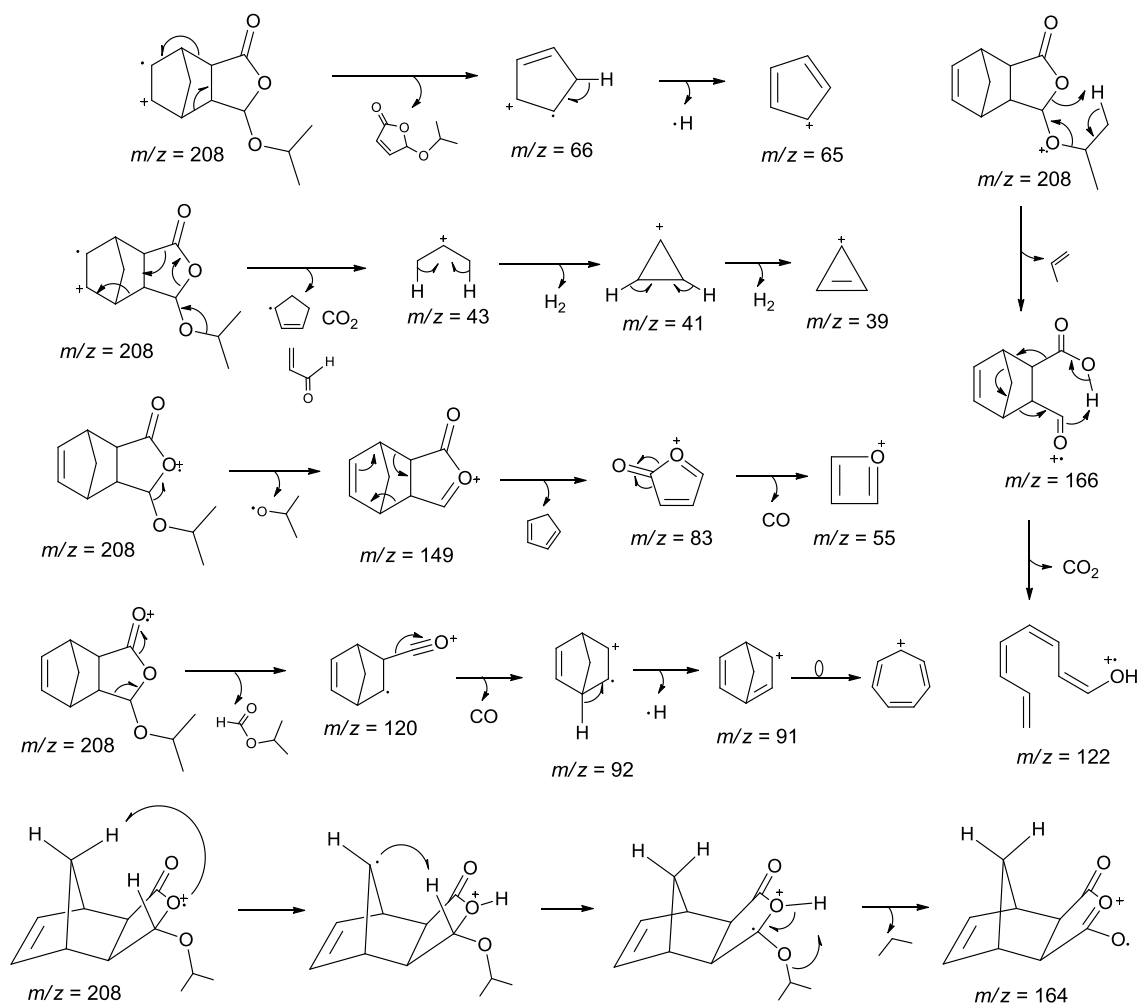
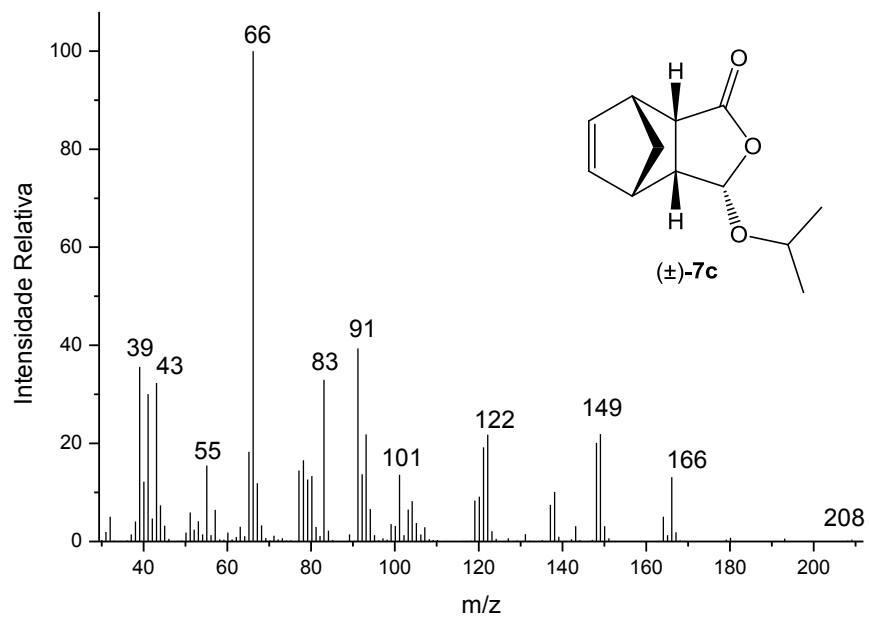


Figura 9. Espectros de massas (IE, 70 eV) dos compostos **7a** e **7b**.



Esquema 9. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 7c e proposta mecânica de fragmentação para os isômeros 7a, 7b e 7c.

Para atribuir a estrutura correta dos produtos, os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C de todos os diastereoisômeros possíveis (*anti-endo*, *anti-exo*, *sin-endo* e *sin-exo*) foram obtidos por meio de cálculo computacional. Em seguida, aplicou-se o método DP4 para verificar a probabilidade resultante da combinação dos dados provenientes do conjunto de deslocamentos químicos experimentais e dos valores calculados para cada diastereoisômero⁵⁹. Esta metodologia é conveniente porque pode ser utilizada antes mesmo da atribuição completa dos dados experimentais.

Mesmo sem atribuição, para todas as análises de DP4 foram observadas probabilidades de correlação maiores que 88% entre o produto **7a** e o aduto *anti-endo* (Tabela 2). Curiosamente, os compostos **7b** e **7c** apresentaram desacordo para as previsões fornecidas pelos dados de RMN de ^1H e ^{13}C separadamente. No entanto, a probabilidade obtida pela combinação de ambos (^{13}C e ^1H) sugere que os produtos **7b** e **7c** correspondem aos adutos *anti-exo* e *sin-endo*, respectivamente.

Tabela 2. Análise DP4 dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C para os produtos **7a**, **7b**, e **7c** antes da atribuição dos dados experimentais

Estruturas Candidatas		Probabilidade DP4 (%) [*] / dados RMN		
Experimental	Calculado	^{13}C e ^1H	^1H	^{13}C
7a	<i>Anti-endo</i>	99,5	95,1	88,5
	<i>Anti-exo</i>	0,0	0,0	2,5
	<i>Sin-endo</i>	0,5	4,9	9,0
	<i>Sin-exo</i>	0,0	0,0	0,0
7b	<i>Anti-endo</i>	4,9	4,1	8,4
	<i>Anti-exo</i>	78,5	7,2	75,5
	<i>Sin-endo</i>	0,4	4,2	15,5
	<i>Sin-exo</i>	7,1	84,5	0,6
7c	<i>Anti-endo</i>	39,3	7,5	88,0
	<i>Anti-exo</i>	0,0	0,0	1,0
	<i>Sin-endo</i>	60,7	92,5	11,0
	<i>Sin-exo</i>	0,0	0,0	0,0

* Os cálculos foram efetuados utilizando o B3LYP/6-31G(d,p)//nível de teoria da mecânica molecular

Depois de obter uma visão substancial a partir dos dados calculados, as atribuições *endo/exo* e *sin/anti* foram realizadas através da análise cuidadosa dos dados experimentais de RMN. Todos os espectros, e expansões, podem ser encontrados ao final deste capítulo (Apêndice 1, p. 43). A fim de facilitar a discussão, os espectros de RMN de ^{13}C e de ^1H dos isômeros **7a**, **7b** e **7c** foram representados na Figura 10 e os dados compilados nas Tabelas 3 e 4 (p. 38).

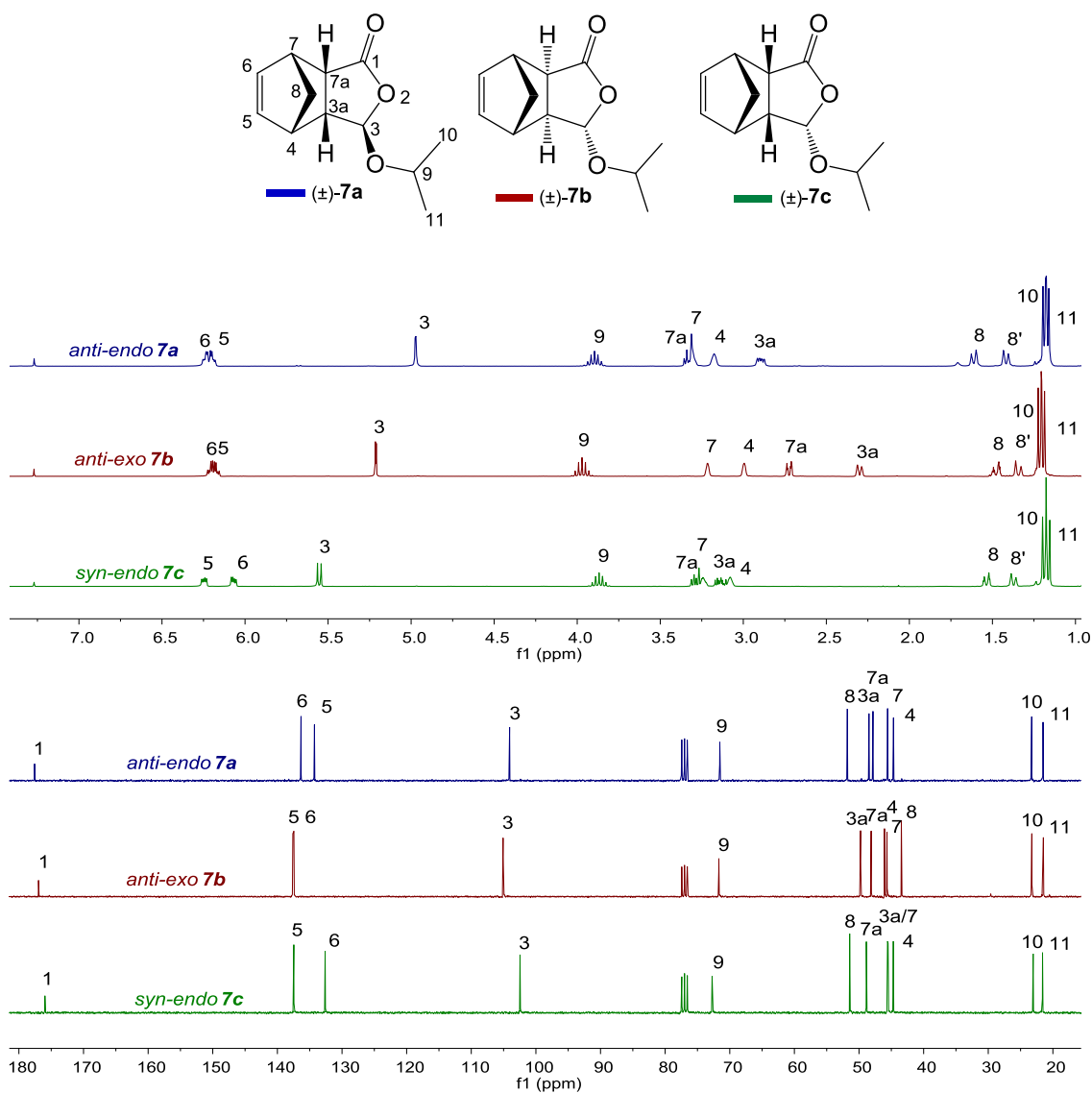


Figura 10. Espectros de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 77,0) e ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) dos compostos **7a**, **7b** e **7c**.

Tabela 3. Deslocamento químico (ppm) experimental (δ_{exp}) e calculado (δ_{calc}) de ^{13}C dos compostos **7a**, **7b**, e **7c** em CDCl_3 (75 MHz)

C	<i>Anti-endo 7a</i>		<i>Anti-exo 7b</i>		<i>Sin-endo 7c</i>	
	δ_{exp}	δ_{calc}	δ_{exp}	δ_{calc}	δ_{exp}	δ_{calc}
C1	177,6	176,9	177,0	175,6	176,0	175,0
C6	136,3	134,6	137,4	138,3	132,6	138,6
C5	134,3	137,0	137,6	138,5	137,5	132,9
C3	104,1	101,7	105,1	103,3	102,5	100,1
C9	71,5	70,1	71,7	65,5	72,7	71,8
C8	51,8	51,5	43,4	43,8	51,4	51,0
C3a	48,5	50,3	49,8	52,2	45,6	47,0
C7a	47,8	48,8	48,1	51,1	48,9	50,1
C7	45,6	48,0	45,7	48,6	44,7	47,7
C4	44,7	47,0	46,1	48,5	45,5	46,5
C11	21,5	21,4	21,5	21,6	21,6	21,5
C10	23,3	20,0	23,3	21,9	23,0	19,6

* Os cálculos foram efetuados utilizando o B3LYP/6-31G(d,p)/nível de teoria da mecânica molecular

Tabela 4. Deslocamento químico (ppm) experimental (δ_{exp}) e calculado (δ_{calc}) de ^1H dos compostos **7a**, **7b**, e **7c** em CDCl_3 (300 MHz)

H	<i>Anti-endo 7a</i>		<i>Anti-exo 7b</i>		<i>Sin-endo 7c</i>	
	δ_{exp}	δ_{calc}	δ_{exp}	δ_{calc}	δ_{exp}	δ_{calc}
H6	6,24	6,21	6,21	6,28	6,07	6,05
H5	6,19	6,19	6,17	6,23	6,25	6,32
H3	4,97	4,86	5,21	5,25	5,55	5,44
H9	3,90	3,65	3,97	3,94	3,87	3,75
H7	3,33 – 3,27	3,13	3,24 – 3,19	3,03	3,10 – 3,05	3,08
H7a	3,33	3,24	2,72	2,43	3,29	3,23
H3a	2,89	2,83	2,30	2,75	3,14	3,11
H4	3,21 – 3,14	2,97	3,02 – 2,97	2,83	3,26 – 3,21	2,93
H8	1,61	1,61	1,48	1,49	1,53	1,56
H8'	1,42	1,48	1,34	1,48	1,37	1,43
H10	1,19	1,17	1,21	1,17	1,19	1,12
H11	1,17	1,13	1,20	1,19	1,15	1,18

* Os cálculos foram efetuados utilizando o B3LYP/6-31G(d,p)/nível de teoria da mecânica molecular

A principal diferença entre os espectros de RMN de ^{13}C dos produtos **7a**, **7b**, e **7c** (Figura 10, p. 37) é o deslocamento químico do carbono metilênico C8, observado em δ 43,4 para o aduto *exo* (**7b**) e em δ 51 para os isômeros *endo* (**7a** e **7c**). Esta variação nos deslocamentos químicos de C8 é, provavelmente, devido à influência do efeito anisotrópico da carbonila nas diferentes conformações. Como esperado, todos os sinais referentes a carbonila (C1) foram observados na região típica de deslocamento químico de C=O de ésteres (δ 175 – 177). Os carbonos olefínicos C5 e C6 foram observados entre δ 132,6 – 137,6. Os sinais de carbono sp^3 mais desblindados foram atribuídos aos carbonos C3 e C9, que estão ligados a dois e um átomo de oxigênio, respectivamente. Em contraste, os carbonos mais blindados, referentes as metilas C10 e C11, foram observados na faixa de δ 21,5 – 23,3. Para a atribuição correta dos átomos C7, C4, C3a, e C7a (δ 44,7 – 49,8), a análise do mapa de contornos HETCOR (Figuras A33, A38 e A43; p. 72, 77 e 82, respectivamente) foi crucial.

Nos espectros de RMN de ^1H dos adutos **7a**, **7b**, e **7c** (Figura 10, p. 37), os sinais dos hidrogênios olefínicos H5 e H6 foram atribuídos aos duplos dupletos observados em δ 6,07 – 6,25 devido ao acoplamento vicinal entre eles e os respectivos vizinhos, H4 e H7. Para o composto **7c**, a atribuição inequívoca dos hidrogênios H4 e H7 (e, conseqüentemente, H5 e H6) só foi possível com o auxílio do experimento HMBC (Figura A43, p. 82), no qual a presença da correlação pertinente a interação à longa distância $^3J_{\text{H}_3,\text{C}_4}$ (Figura 11, p. 41) permitiu estabelecer o deslocamento químico correto do carbono C4.

O duplete mais desblindado foi atribuído ao hidrogênio situado entre dois átomos de oxigênio H3, o qual acopla com H3a e cujo valor de J indica a face diastereotópica do dienófilo em que a reação ocorreu. Para os isômeros **7a** e **7b**, a constante de acoplamento observada para estes hidrogênios foi de 1,5 Hz, enquanto que para o isômero **7c** foi de 6,6 Hz. Tais valores estão de acordo com o ângulo diedro previsto para uma adição *anti* ($\phi = 113^\circ$) e *sin* ($\phi = -17^\circ$), respectivamente^{44g,60}. O deslocamento químico de H3a foi confirmado pela mancha de correlação com o hidrogênio vicinal H3 observada no mapa de contornos COSY (Figuras A31, A36 e A41; p. 70, 75 e 80,

⁶⁰ Parella, T.; Casas, R.; Ortuño, R. M. *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 1084.

respectivamente). Usando uma abordagem semelhante, o hidrogênio H7a foi prontamente identificado.

Os hidrogênios metilênicos da ponte H8 e H8' foram atribuídos aos sinais observados em δ 1,34 – 1,42 e δ 1,48 – 1,61, respectivamente. O hidrogênio H8 é o mais desblindado em todos os casos devido ao efeito de desblindagem diamagnética da ligação π vizinha^{61,62}. O padrão complexo do sinal do hidrogênio H8' foi atribuído como um duplo multiplete (dm), em que apenas a constante correspondente ao acoplamento geminal (H8-H8') pode ser determinada. O acoplamento entre H8-H3 e H8-H7a foi observada no mapa de contornos COSY apenas para o aduto **7b** (Figura A36, p. 75), e se deve ao acoplamento a longa distância do tipo "W" possível apenas para isômeros *exo* (Figura 11, p. 41). Esta constante de acoplamento adicional faz com que o sinal do hidrogênio H8 do isômero *exo* apareça como um duplo quinteto (dqint).

Como pode ser observado nos espectros de NOEDIFF dos compostos **7a** e **7c** (Figuras A32 e A42, p. 72 e 81, respectivamente), a irradiação do sinal do hidrogênio H8' levou a um incremento NOE nos sinais dos hidrogênios H3a e H7a, o que está de acordo com a conformação do aduto *endo* (Figura 11, p. 41). Por outro lado, para o isômero *exo* **7b** (Figura A37, p. 76), o mesmo efeito foi observado quando H5 e H6 foram irradiados. A irradiação do sinal do hidrogênio H3 dos isômeros *endo* **7a** e *exo* **7b** resultou em incrementos NOE de 2,8% e 3,3% nos sinais dos hidrogênios H5 e H8', respectivamente. Estes efeitos estão de acordo com a estereoquímica *anti-endo* e *anti-exo* esperada para os adutos **7a** e **7b**, respectivamente.

Finalmente, o septeto em torno de δ 4 foi atribuído ao hidrogênio H9 devido ao acoplamento com os hidrogênios metílicos H10 e H11 do grupo isopropil, posteriormente atribuídos aos dupletos sobrepostos em δ 1,15 – 1,21.

⁶¹ Tori, K.; Hata, Y.; Munueyuki, R.; Takano, Y.; Tsuji, T.; Tanida, H. *Can. J. Chem.*, **1964**, *42*, 926.

⁶² Fisher, J.; Gadwell, M. J. *Magn. Reson. Chem.*, **1991**, *29*, 1068.

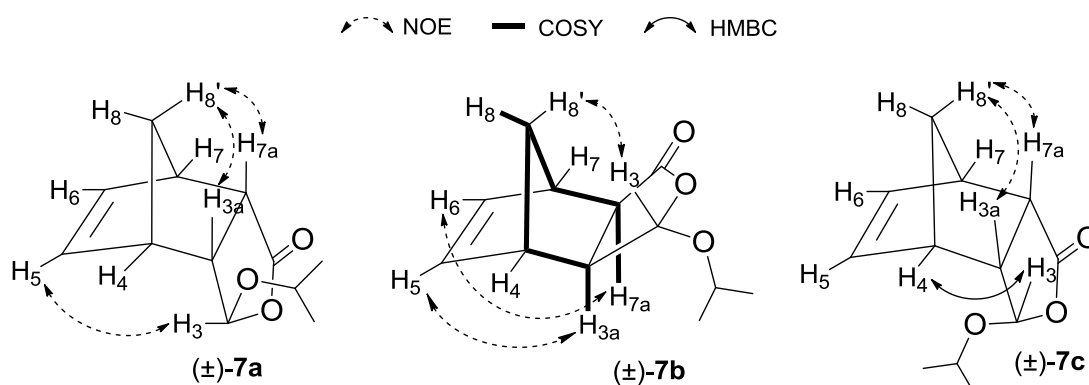


Figura 11. Efeitos NOE e correlações importantes observadas no COSY (acoplamento W) e HMBC para os isômeros **7a**, **7b** e **7c**.

A fim de avaliar o melhor ajuste entre os valores calculados e os dados experimentais após a atribuição dos sinais, os erros absolutos médios (EAM) foram comparados⁶³ e a probabilidade DP4 foi novamente calculada (Tabela 5, p. 42). As probabilidades DP4 foram determinadas a partir de dados calculados usando o método descrito por Smith⁵⁹ e os EAMs foram determinados utilizando os dados de RMN calculados a partir de um nível teórico mais elevado (vide nota de rodapé da tabela 5). Os EAMs observados para deslocamentos químicos de hidrogênio são inerentemente menores do que os de carbono, fazendo com que sejam preferencialmente considerados por proporcionarem uma melhor distinção entre os isômeros⁶⁴. Curiosamente, o método DP4 continuou apresentando um desacordo em relação aos dados de ^1H e ^{13}C no que diz respeito a estrutura candidata correspondente ao diastereoisômero **7b**. Consistente com os dados de EAM, a análise simultânea dos deslocamentos químicos utilizando o método DP4 sugeriu que a estrutura *anti-exo* é compatível com os dados experimentais para o diastereoisômero **7b**.

⁶³ Smith, S. G.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4597.

⁶⁴ Brown, S. G.; Jansma, M. J.; Hoye, T. R. *J. Nat. Prod.*, **2012**, *75*, 1326.

Tabela 5. Erro absoluto médio (EAM) e análise da probabilidade DP4 dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos produtos **7a**, **7b**, e **7c** após atribuição *EAM= $|\Delta\delta_{\text{médio}}|$

Estruturas Candidatas		EAM ^a		Probab. DP4 (%) ^b / dados RMN		
Experimental	Calculado	^1H	^{13}C	^{13}C e ^1H	^1H	^{13}C
7a	<i>Anti-endo</i>	0,09	1,7	100	99,4	93,8
	<i>Anti-exo</i>	0,19	3,2	0,0	0,0	0,1
	<i>Sin-endo</i>	0,16	1,9	0,0	0,6	6,5
	<i>Sin-exo</i>	0,23	2,8	0,0	0,0	0,0
7b	<i>Anti-endo</i>	0,19	2,0	0,0	0,0	0,0
	<i>Anti-exo</i>	0,12	2,0	99,6	7,0	99,9
	<i>Sin-endo</i>	0,21	2,6	0,0	0,0	0,0
	<i>Sin-exo</i>	0,13	2,1	0,4	93,0	0,1
7c	<i>Anti-endo</i>	0,17	1,6	0,1	32,6	0,2
	<i>Anti-exo</i>	0,21	3,3	0,0	0,0	0,1
	<i>Sin-endo</i>	0,07	2,1	99,9	67,3	99,6
	<i>Sin-exo</i>	0,19	2,5	0,0	0,0	0,1

^a Os cálculos foram efetuados utilizando o B3LYP/6-311+G(2d,p)//M06-2X/6-31+G(d,p) como nível de teoria. ^b Os cálculos foram efetuados utilizando o B3LYP/6-31G(d,p)// nível de teoria da mecânica molecular.

1.4. Conclusões

Três γ -lactonas α,β -insaturadas (**2**, **3**, **4**) foram preparadas e utilizadas como dienófilos em reações de Diels-Alder com o ciclopentadieno para a síntese de sete 3a,4a,7,7a-tetraidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3H)-onas, das quais quatro (**6b**, **7a**, **7b**, **7c**) são inéditas. Os rendimentos reacionais para cada uma das etapas descritas variaram de 68 a 98%. Embora fosse esperado o bloqueio da face- π do dienófilo contendo o grupo isopropóxi **4** durante a reação de DA, o aduto *sin-endo* **7c** foi isolado.

Os adutos *anti-endo* **7a**, *anti-exo* **7b** e *sin-endo* **7c** foram estruturalmente elucidados por técnicas de RMN e DFT. O melhor ajuste entre os dados de RMN (experimental e calculado) foi obtido pela análise conjunta dos deslocamentos químicos de ^{13}C e ^1H através da probabilidade DP4, que se mostrou o método mais eficiente para a atribuição correta dos diastereoisômeros.

APÉNDICE 1

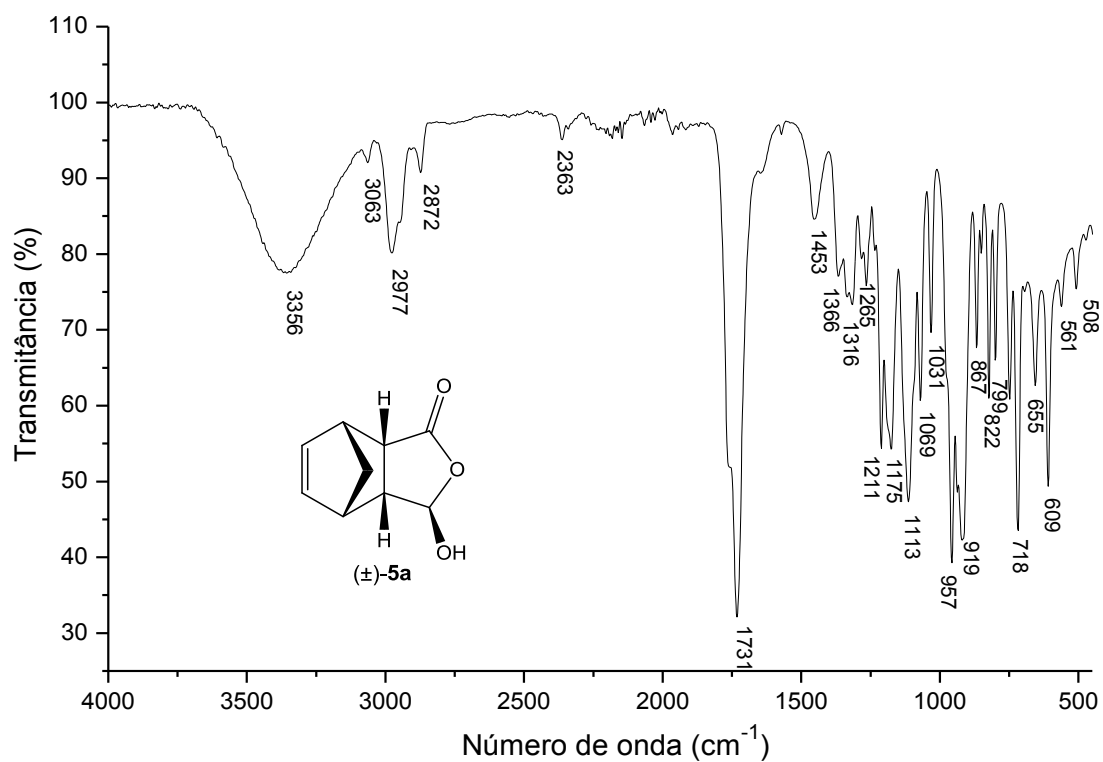


Figura A1. Espectro no IV (filme fino sobre disco de NaCl) do composto **5a**.

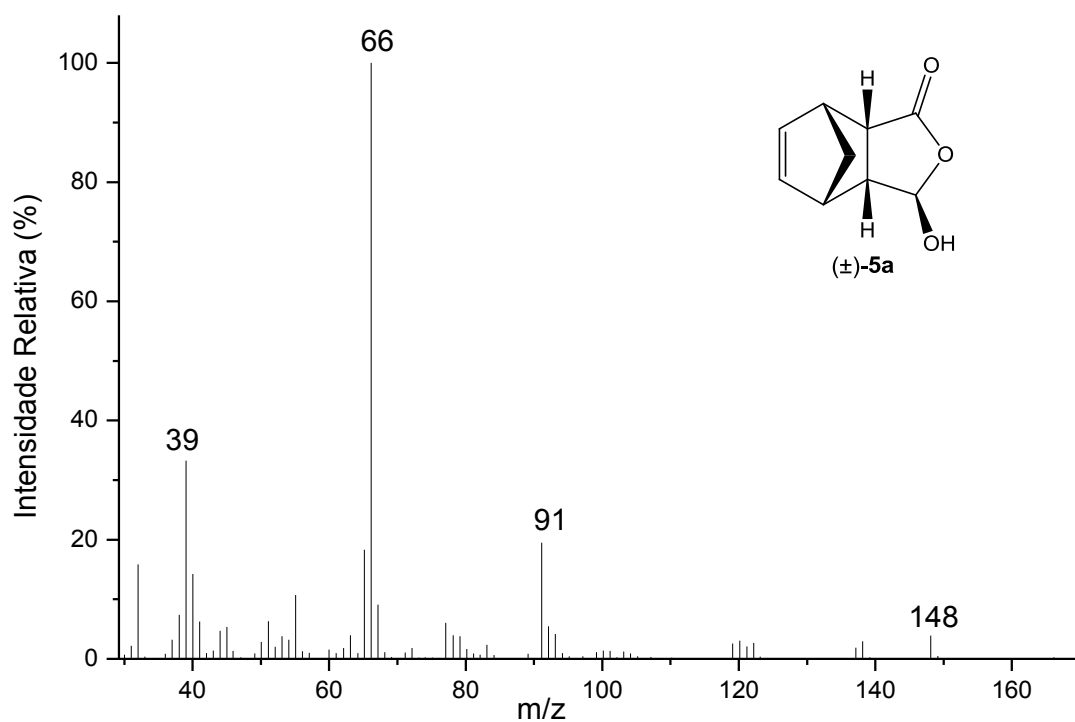


Figura A2. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **5a**.

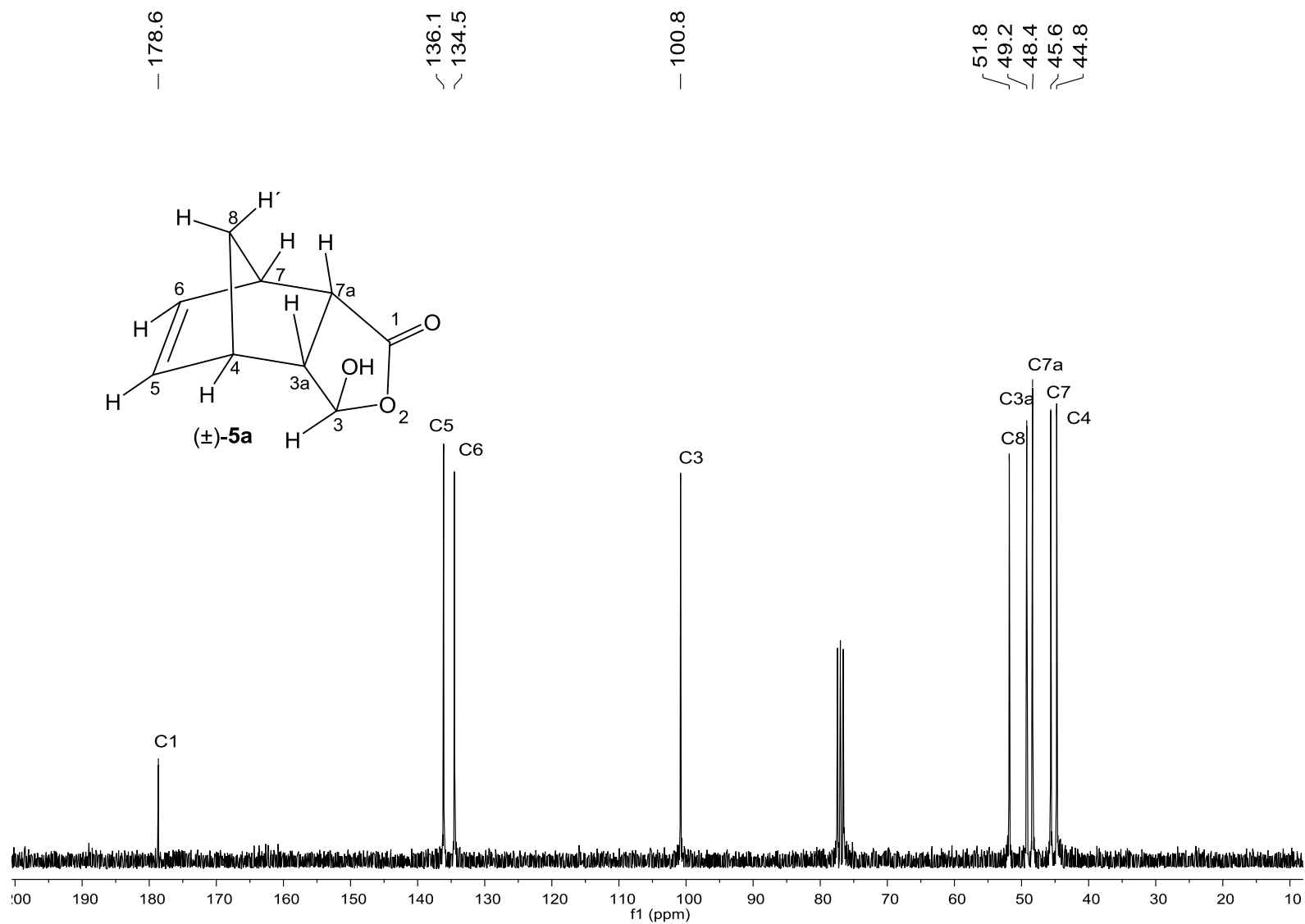


Figura A3. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,0; 25 °C) do composto **5a**.

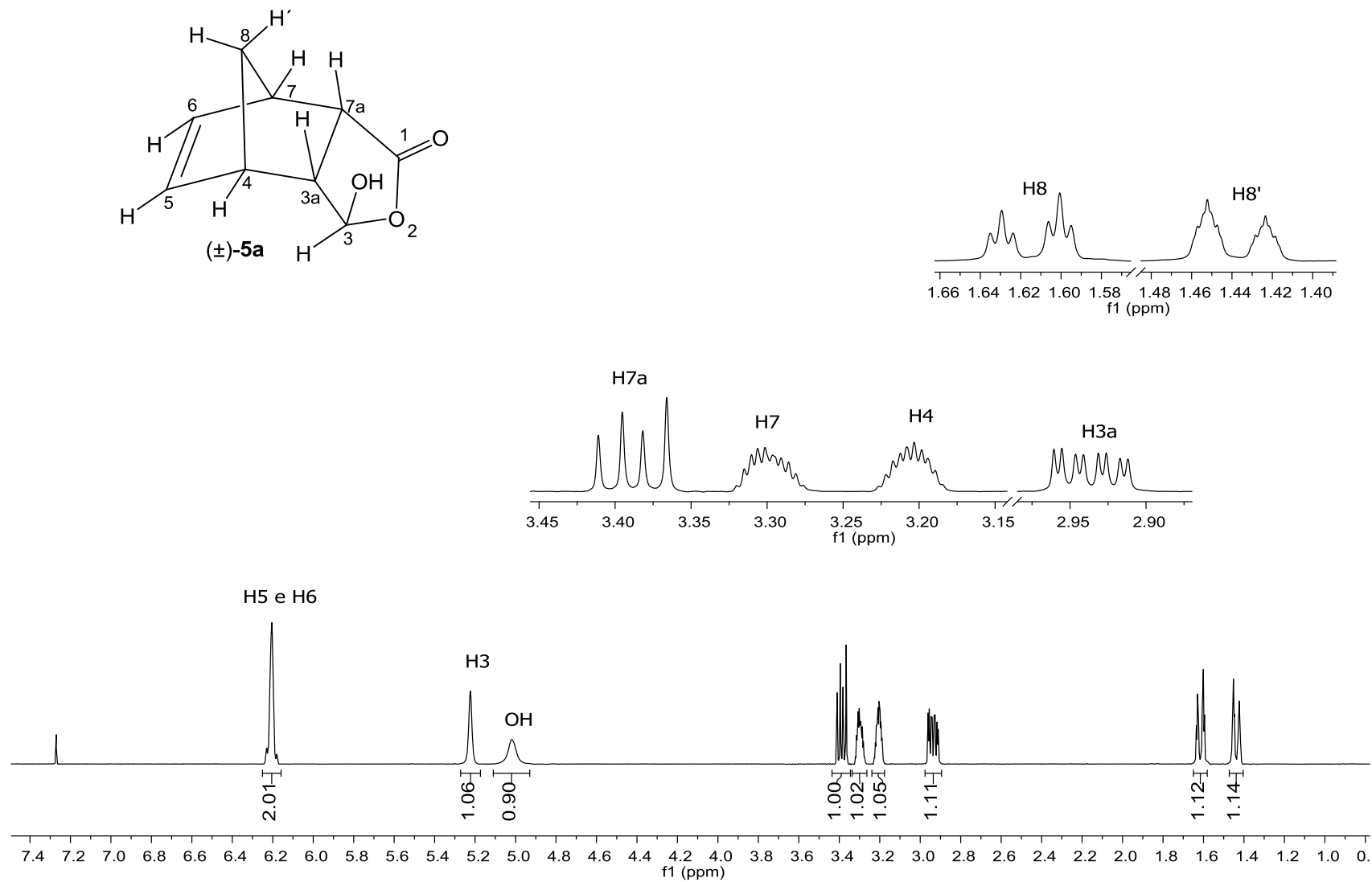


Figura A4. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27; 25 °C) do composto **5a**.

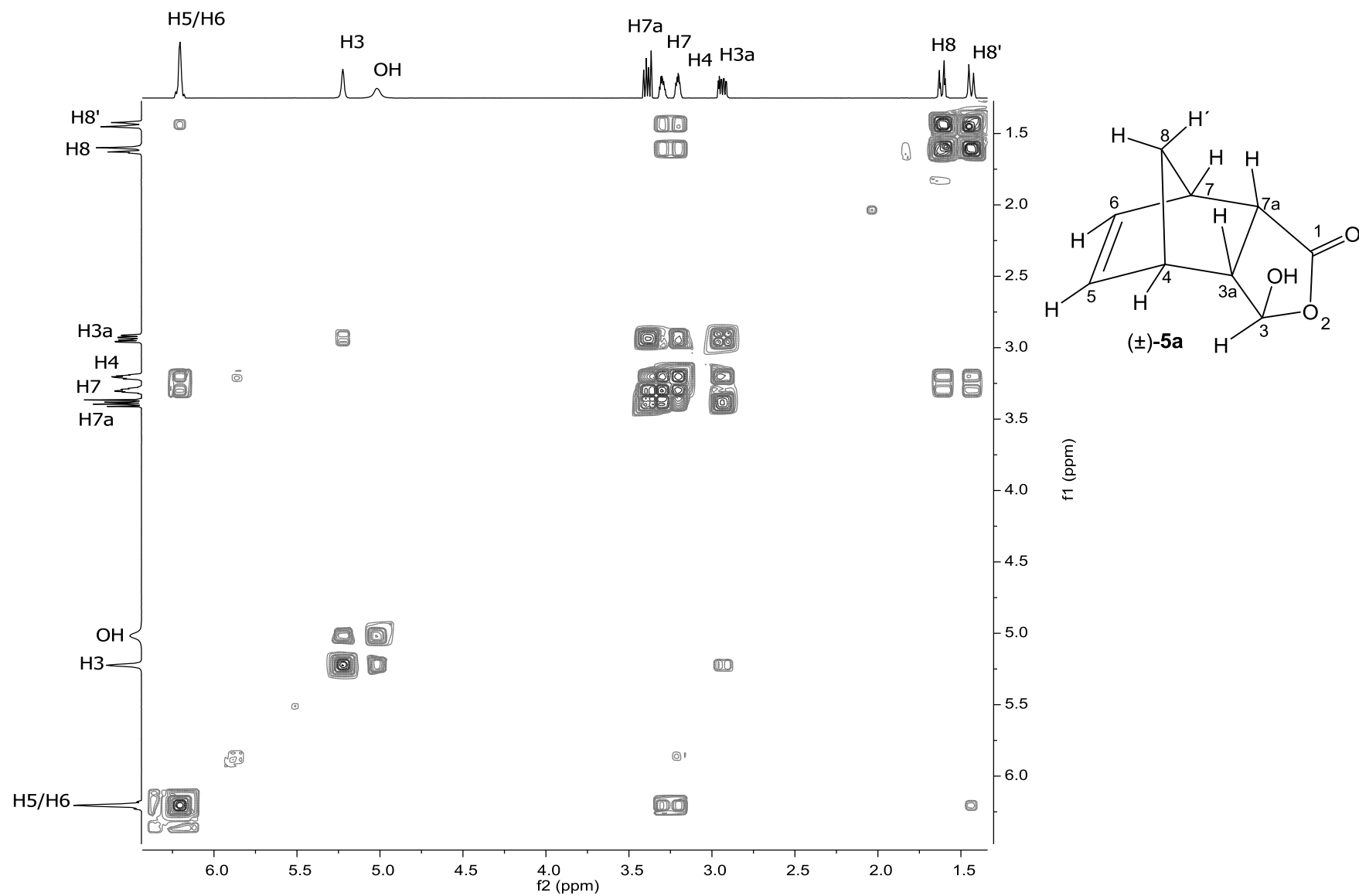


Figura A5. Mapa de contornos COSY do composto **5a**.

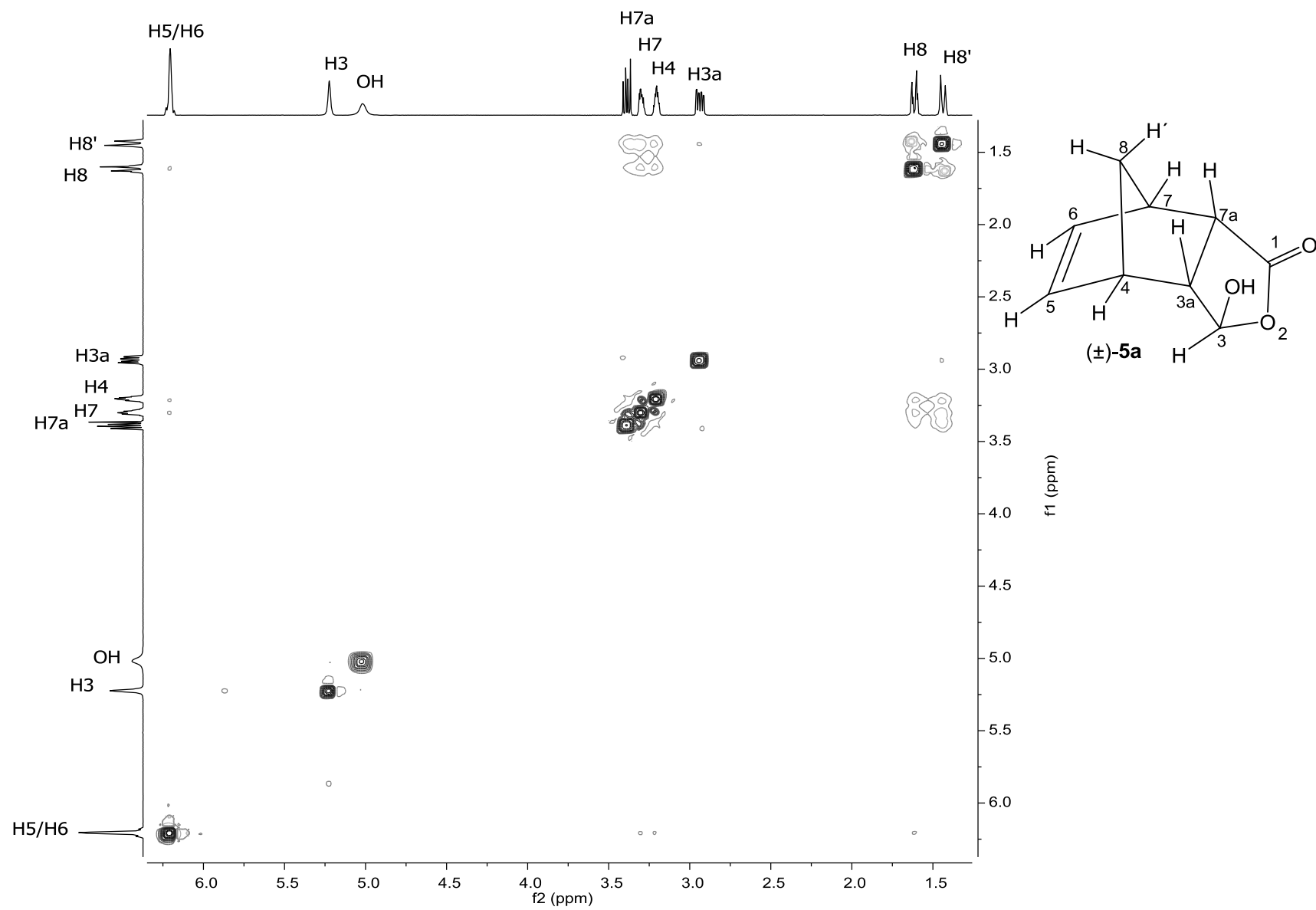


Figura A6. Mapa de contornos NOESY do composto **5a**.

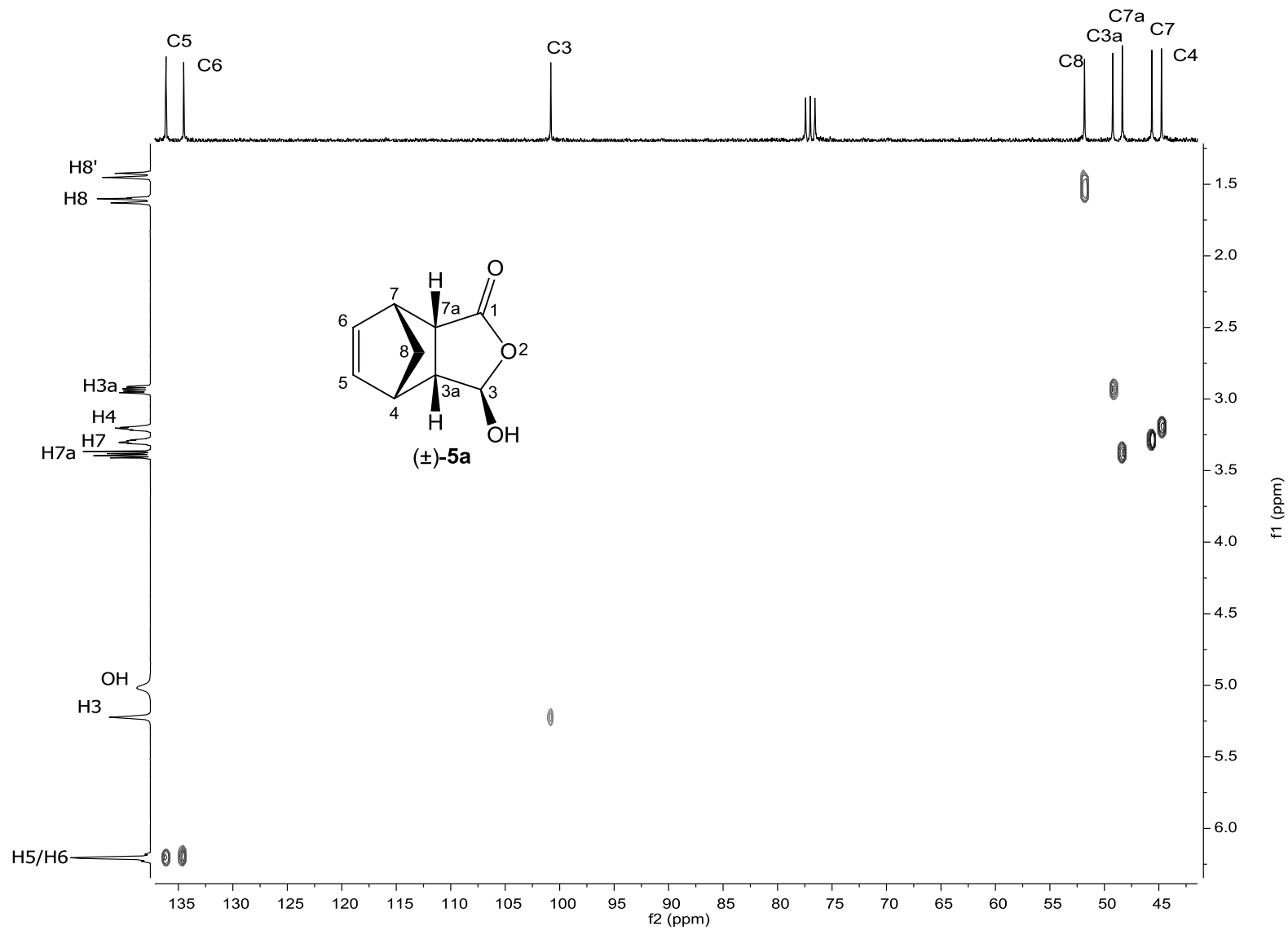


Figura A7. Mapa de contornos HETCOR do composto **5a**.

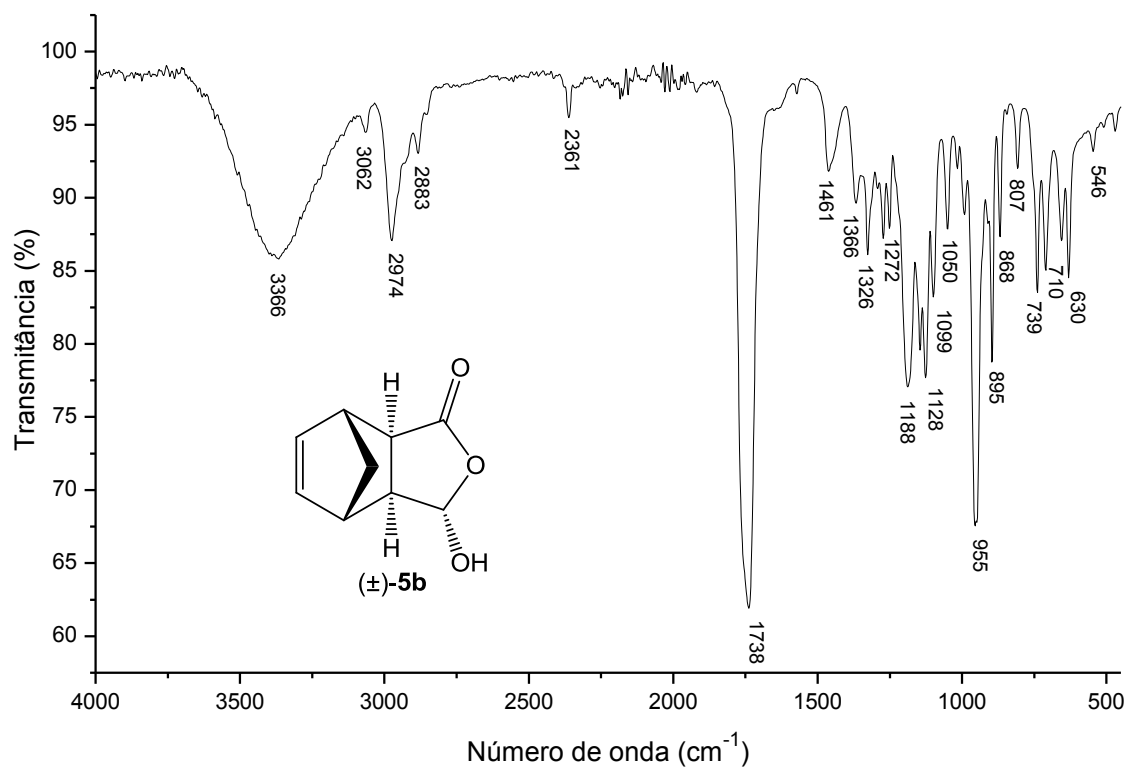


Figura A8. Espectro no IV (filme fino sobre disco de NaCl) do composto **5b**.

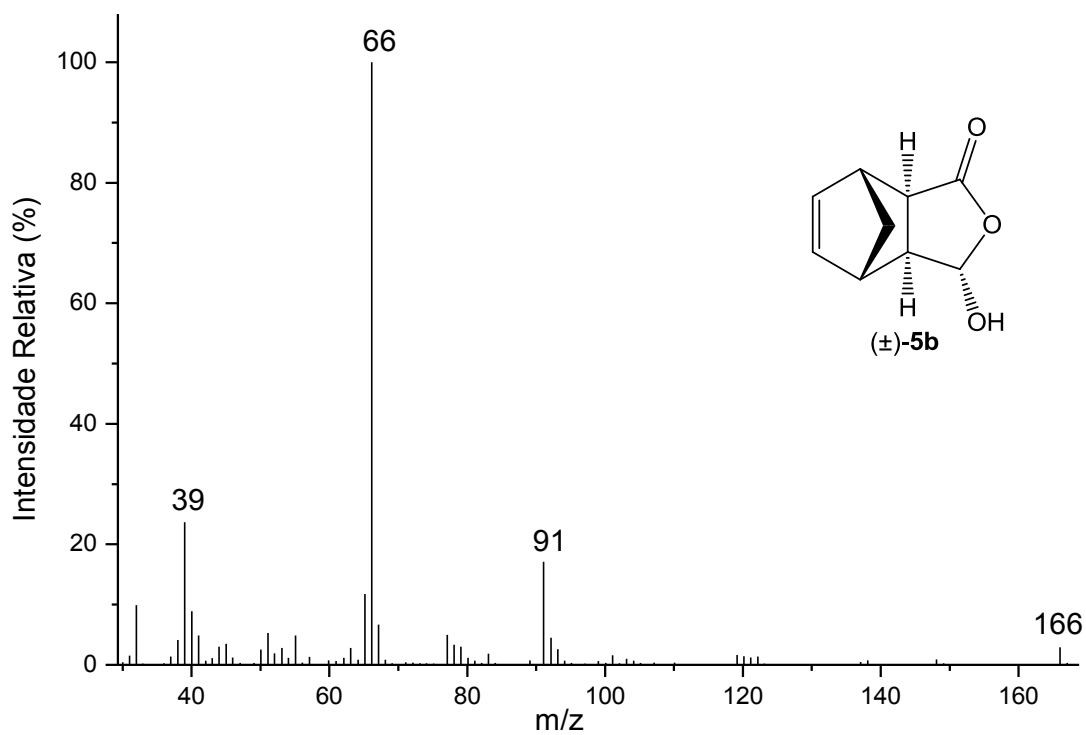


Figura A9. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **5b**.

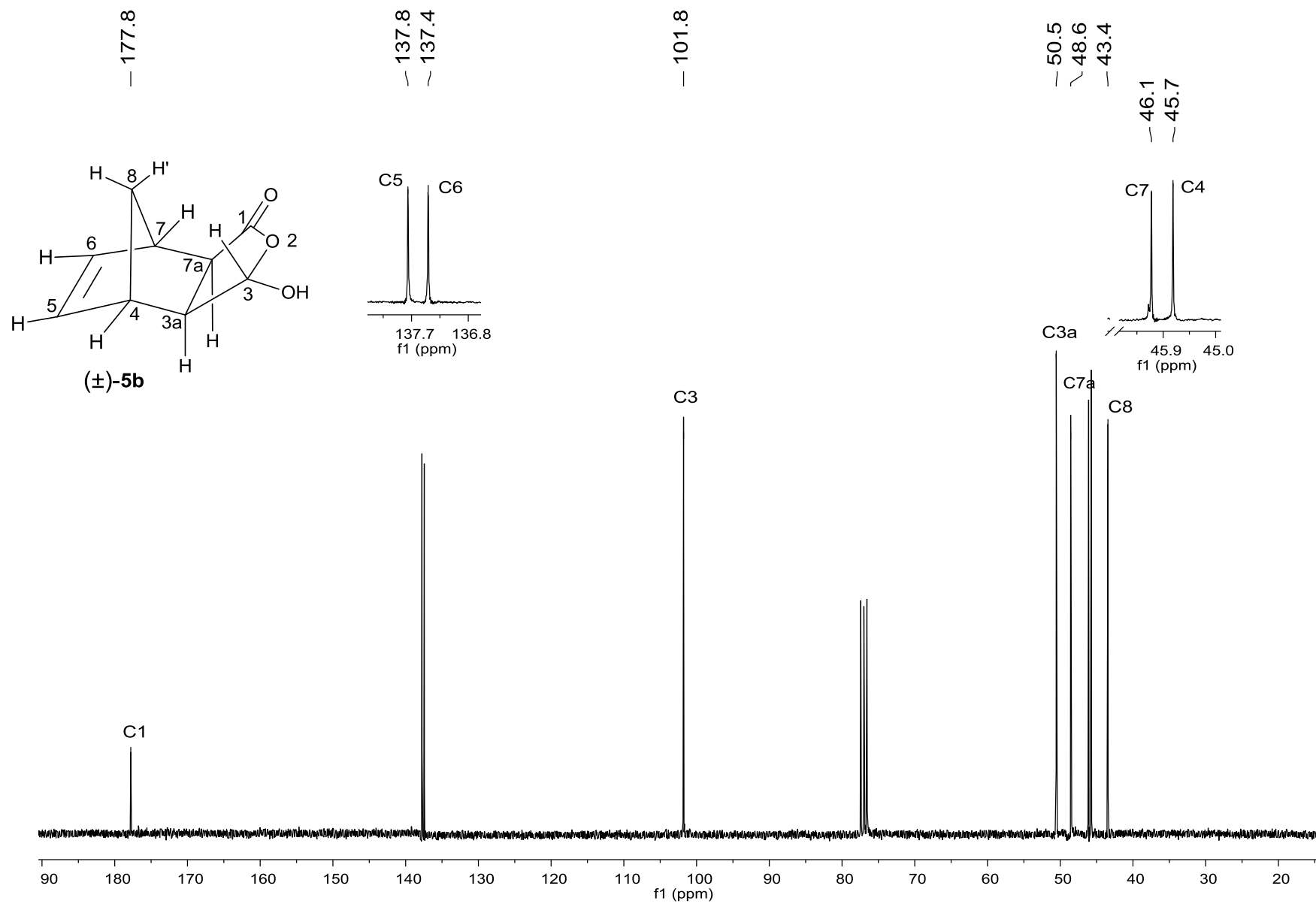


Figura A10. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,0; 25 °C) do composto **5b**.

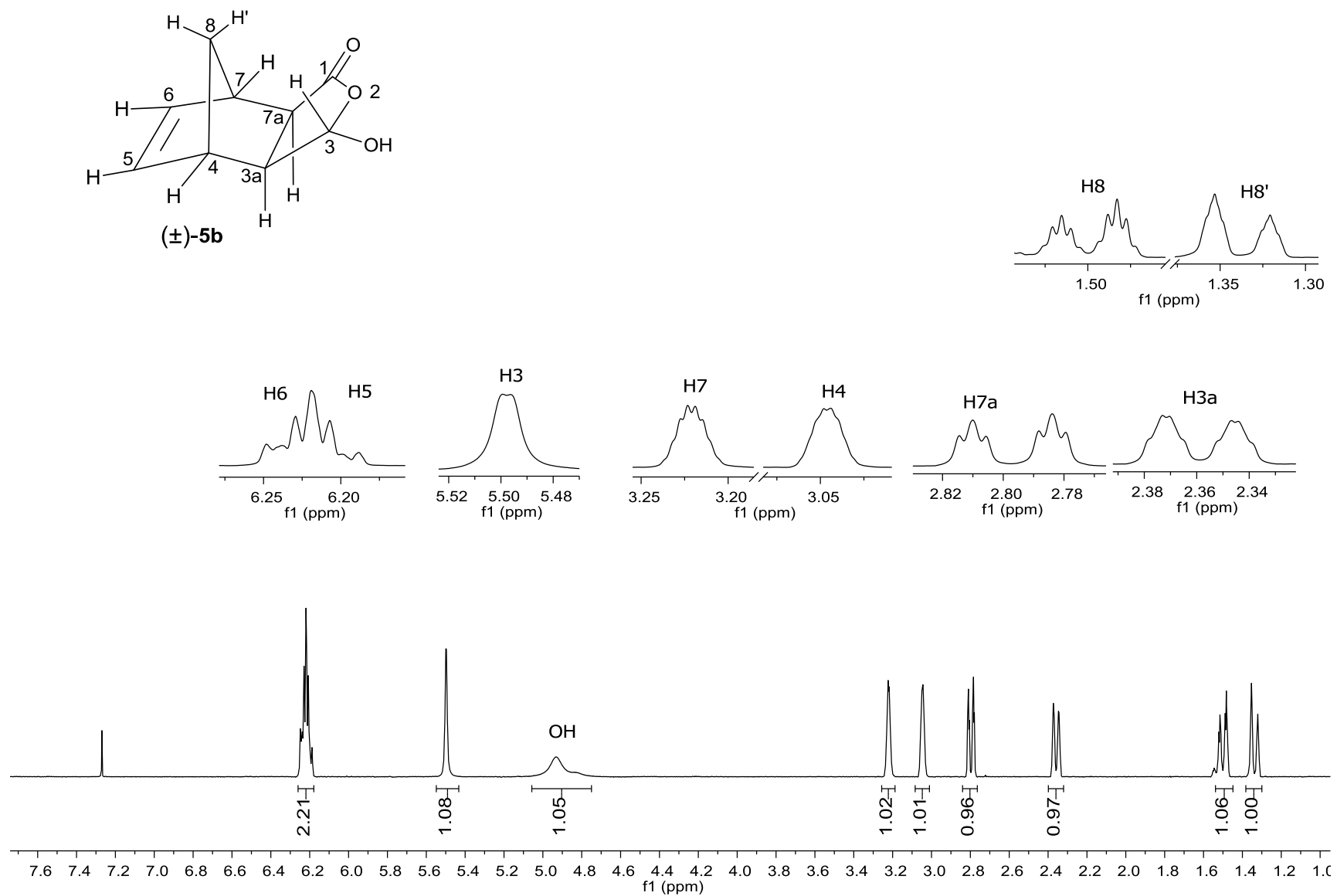


Figura A11. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27; 25 °C) do composto **5b**.

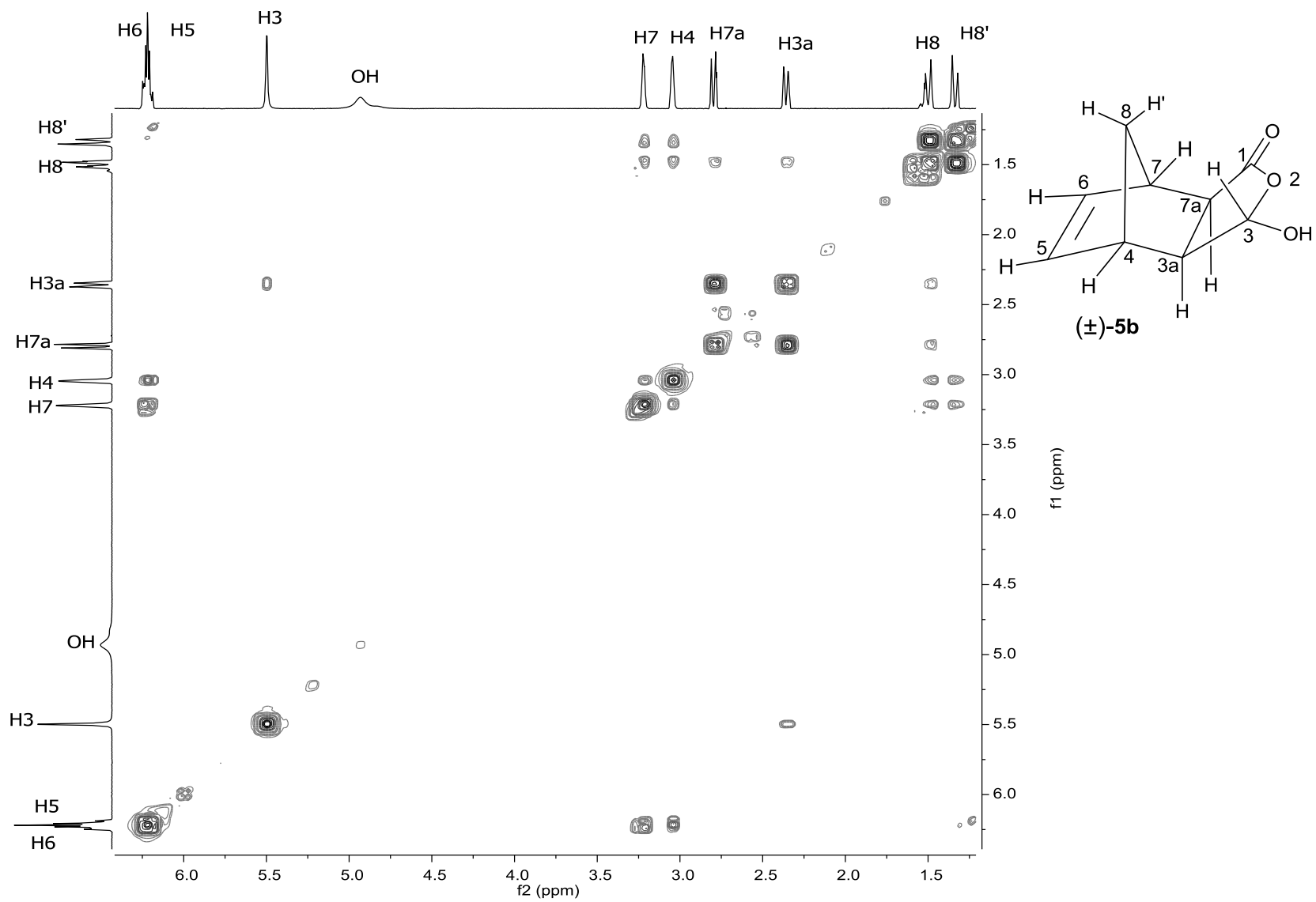


Figura A12. Mapa de contornos COSY do composto **5b**.

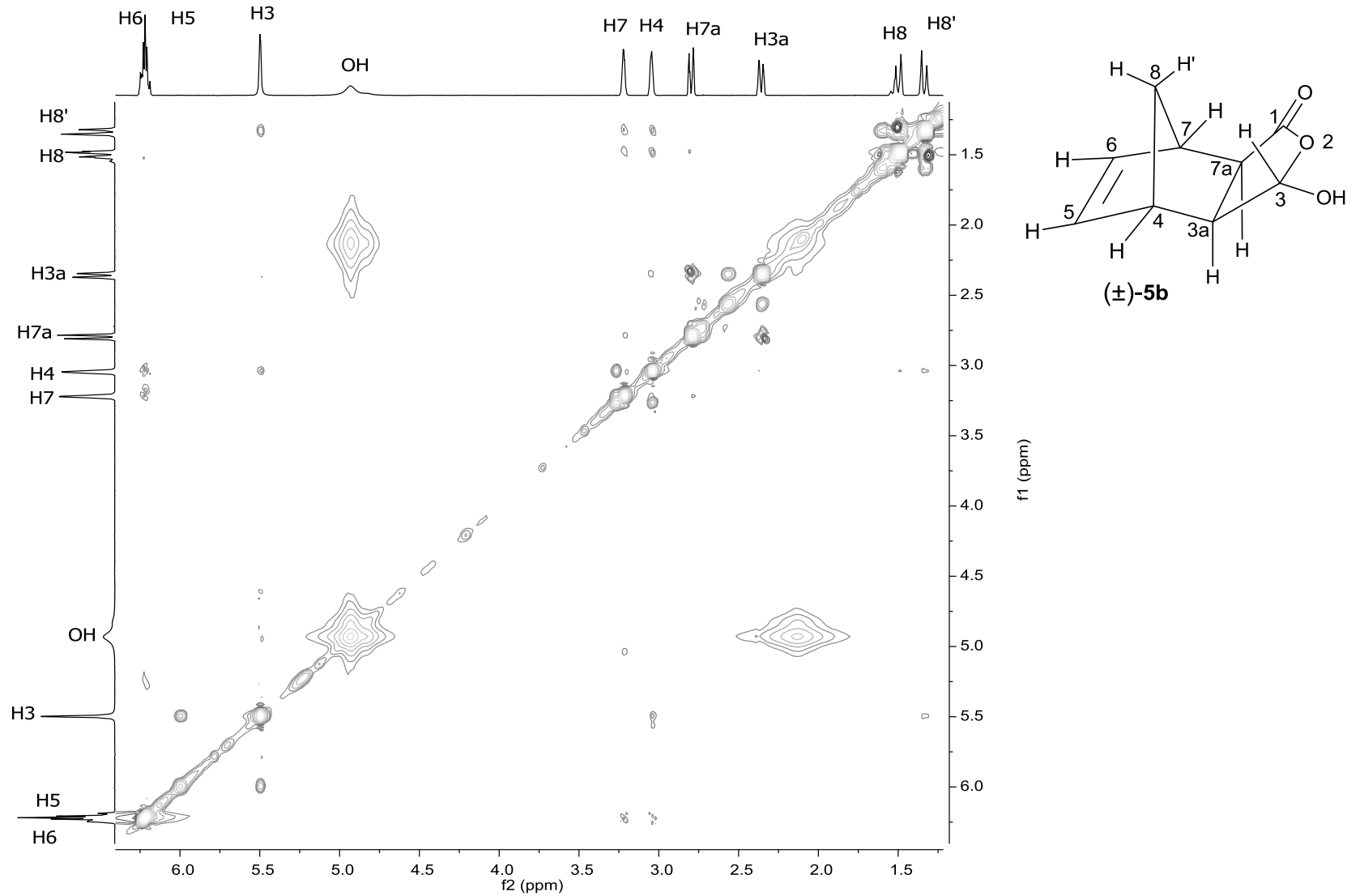


Figura A13. Mapa de contornos NOESY do composto **5b**.

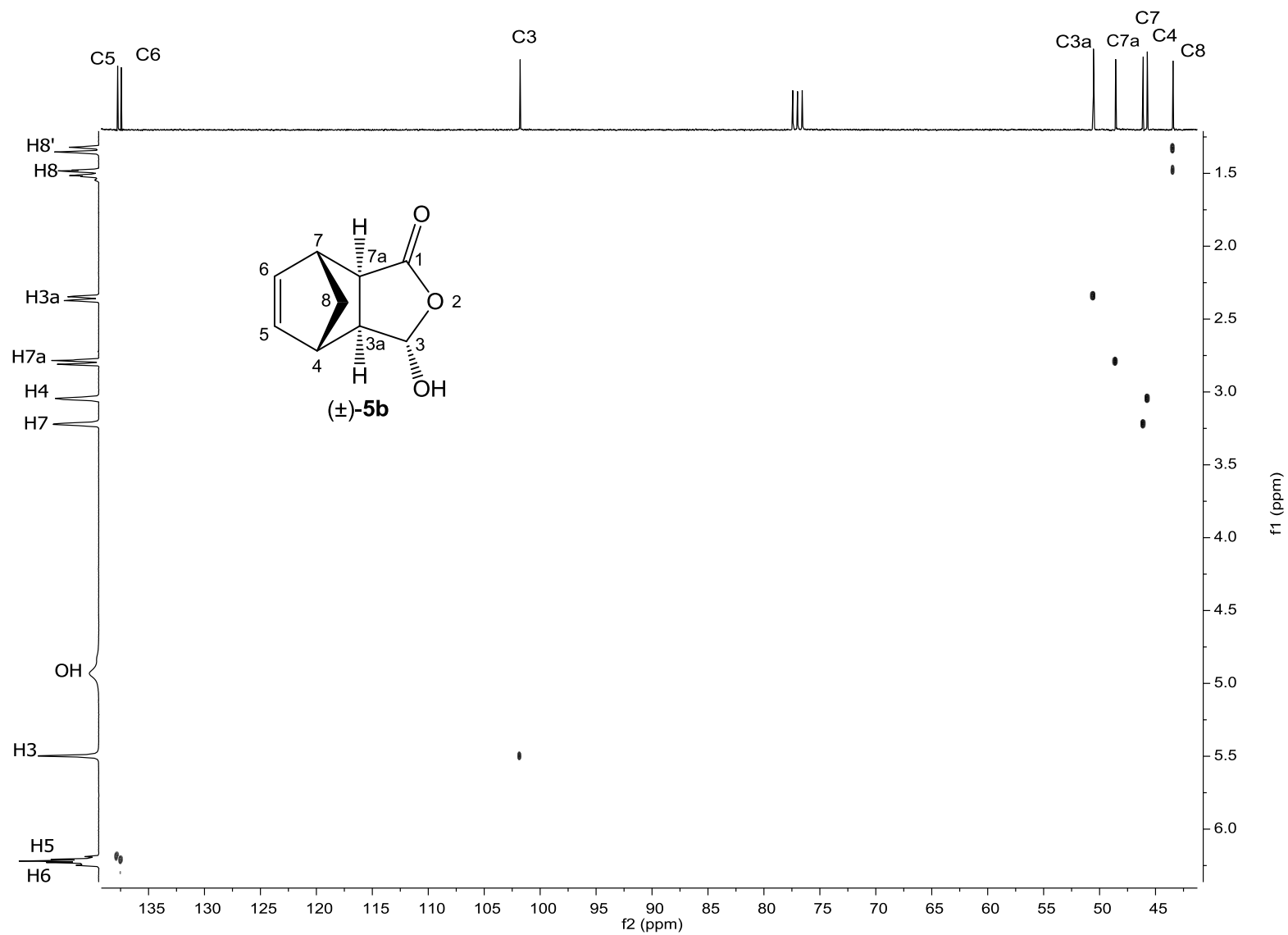


Figura A14. Mapa de contornos HETCOR do composto **5b**.

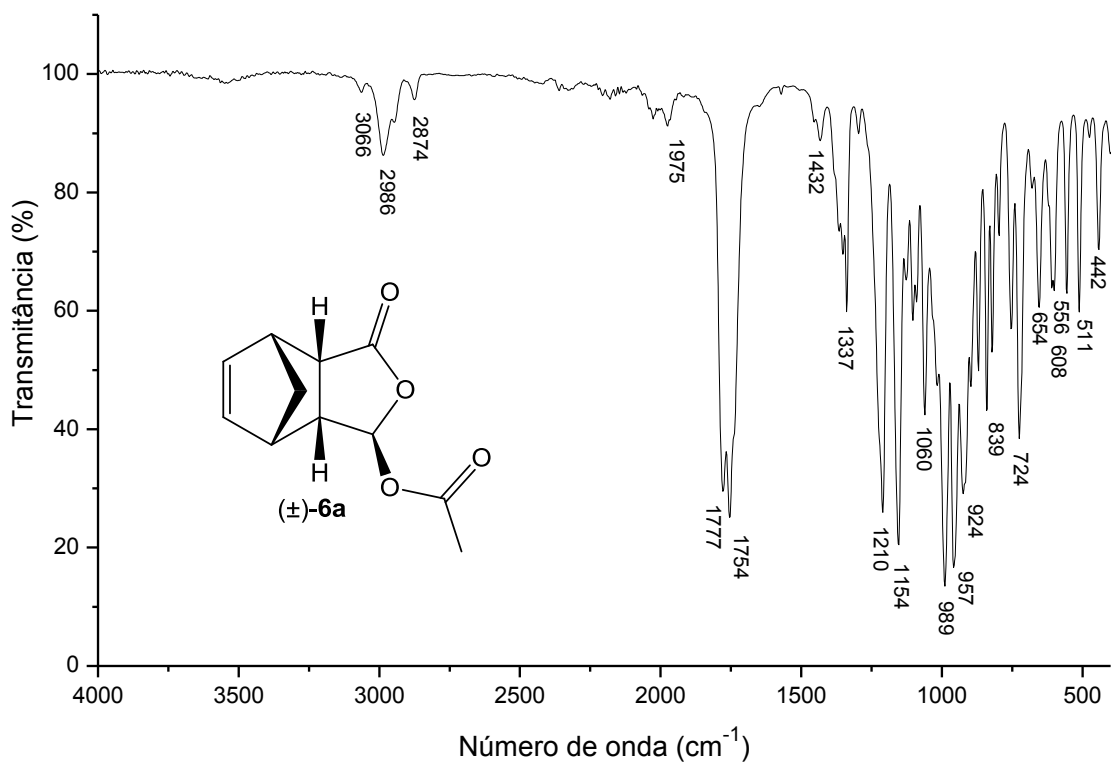


Figura A15. Espectro no IV (filme fino sobre disco de NaCl) do composto **6a**.

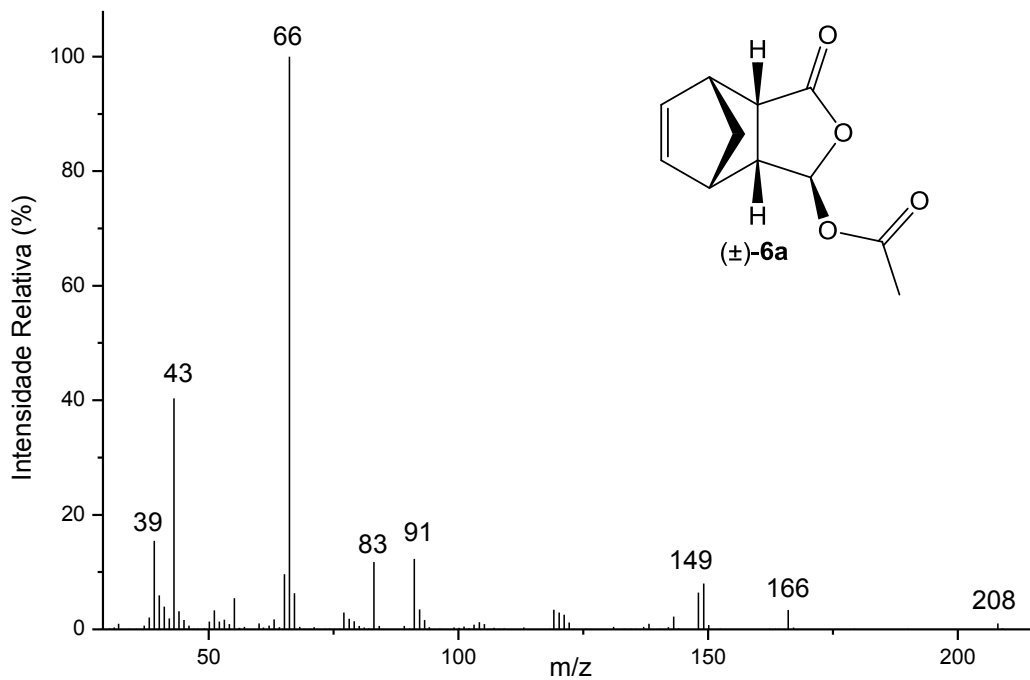


Figura A16. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **6a**.

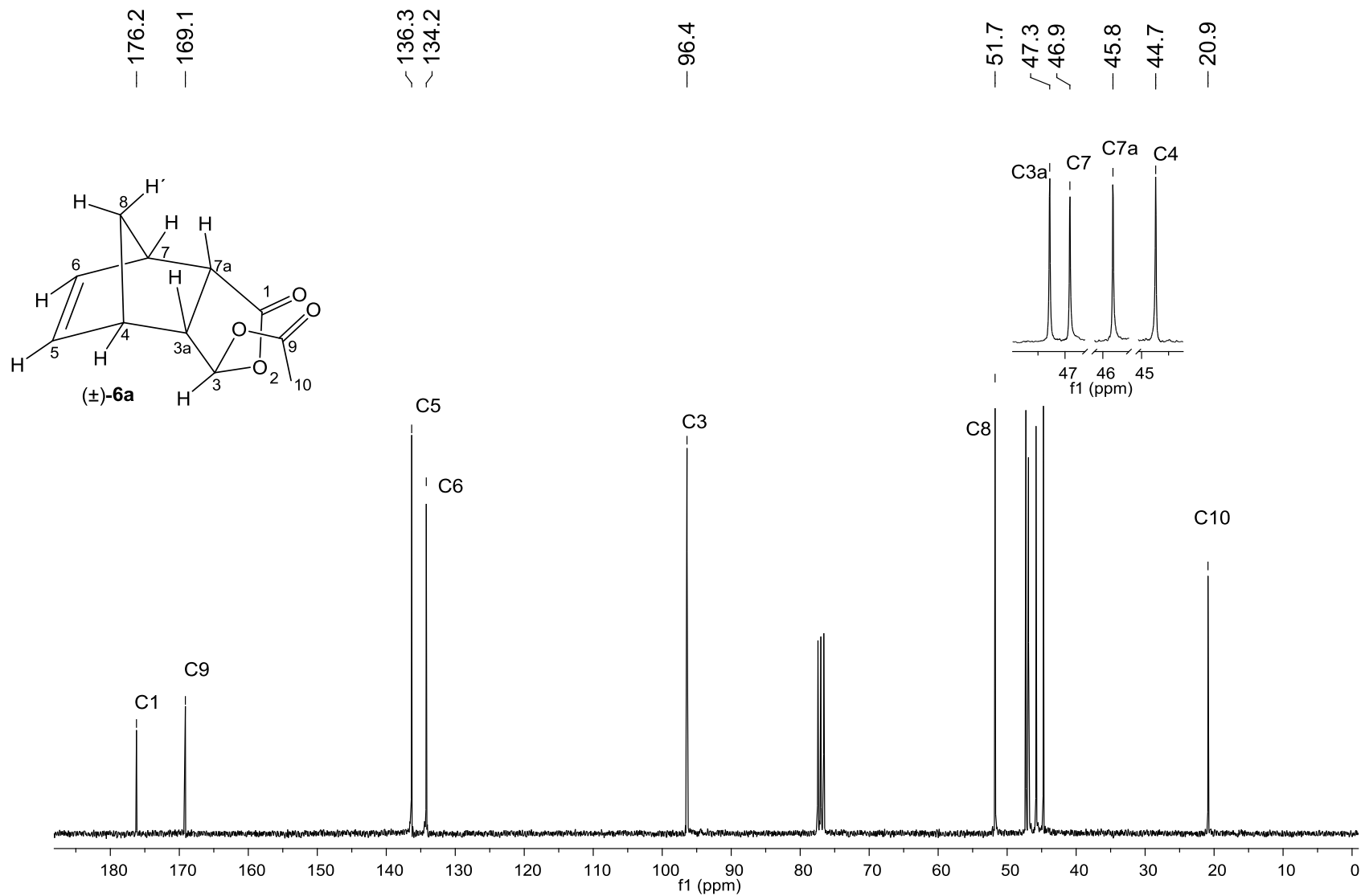


Figura A17. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl₃} 77,0; 25 °C) do composto **6a**.

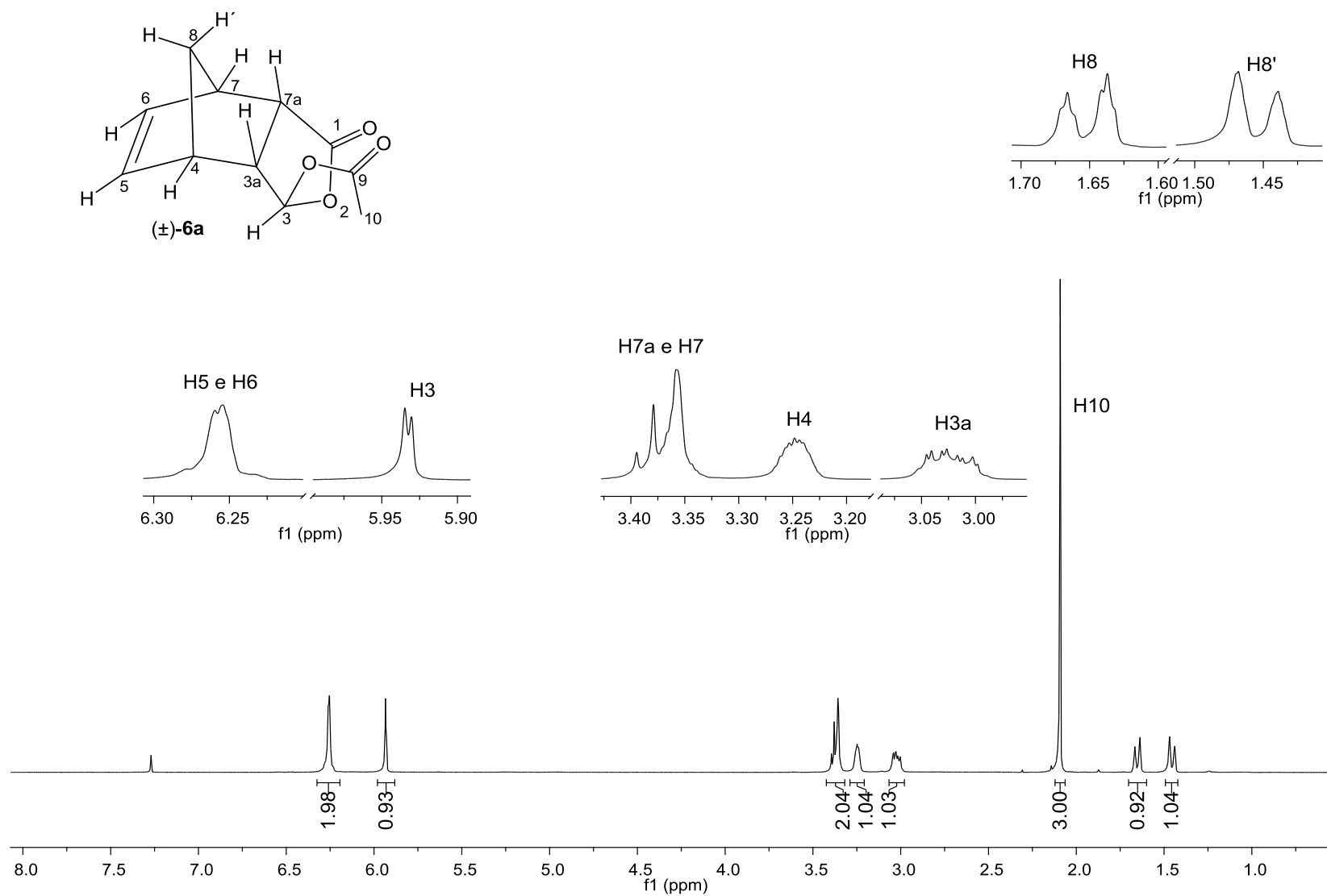


Figura A18. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27; 25 °C) do composto **6a**.

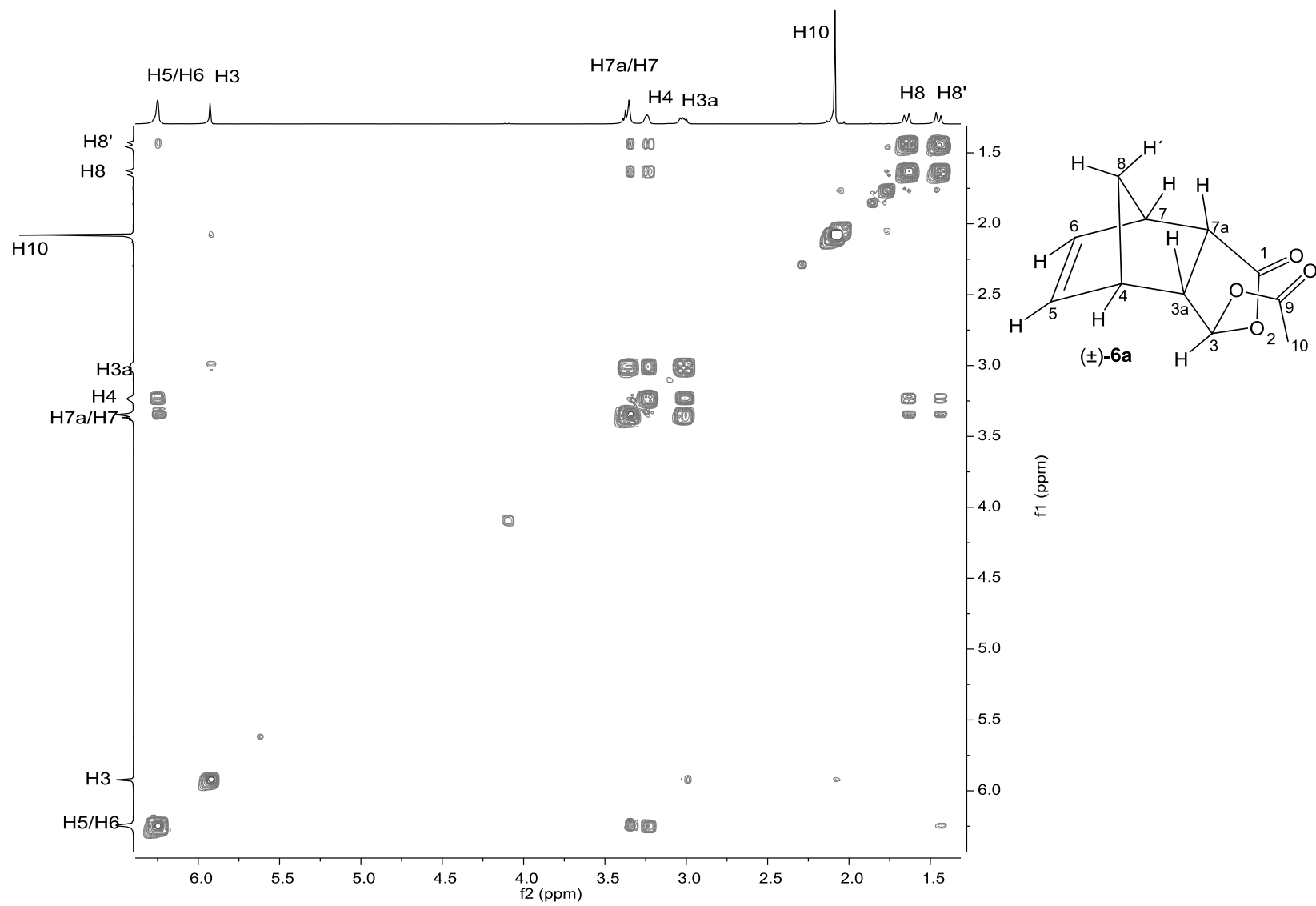


Figura A19. Mapa de contornos COSY do composto **6a**.

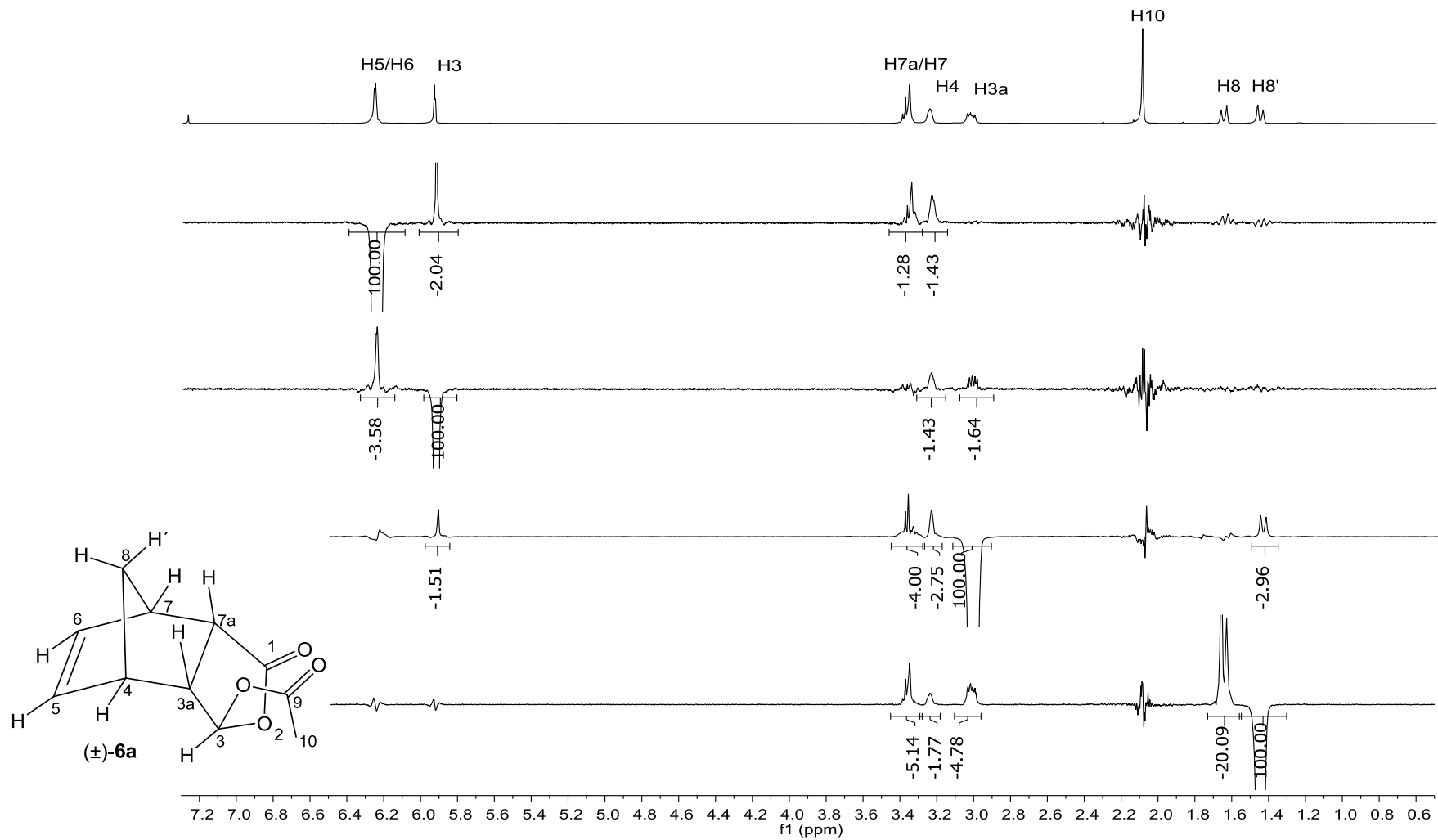


Figura A20. Espectros de NOEDIFF (CDCl₃) do composto 6a.

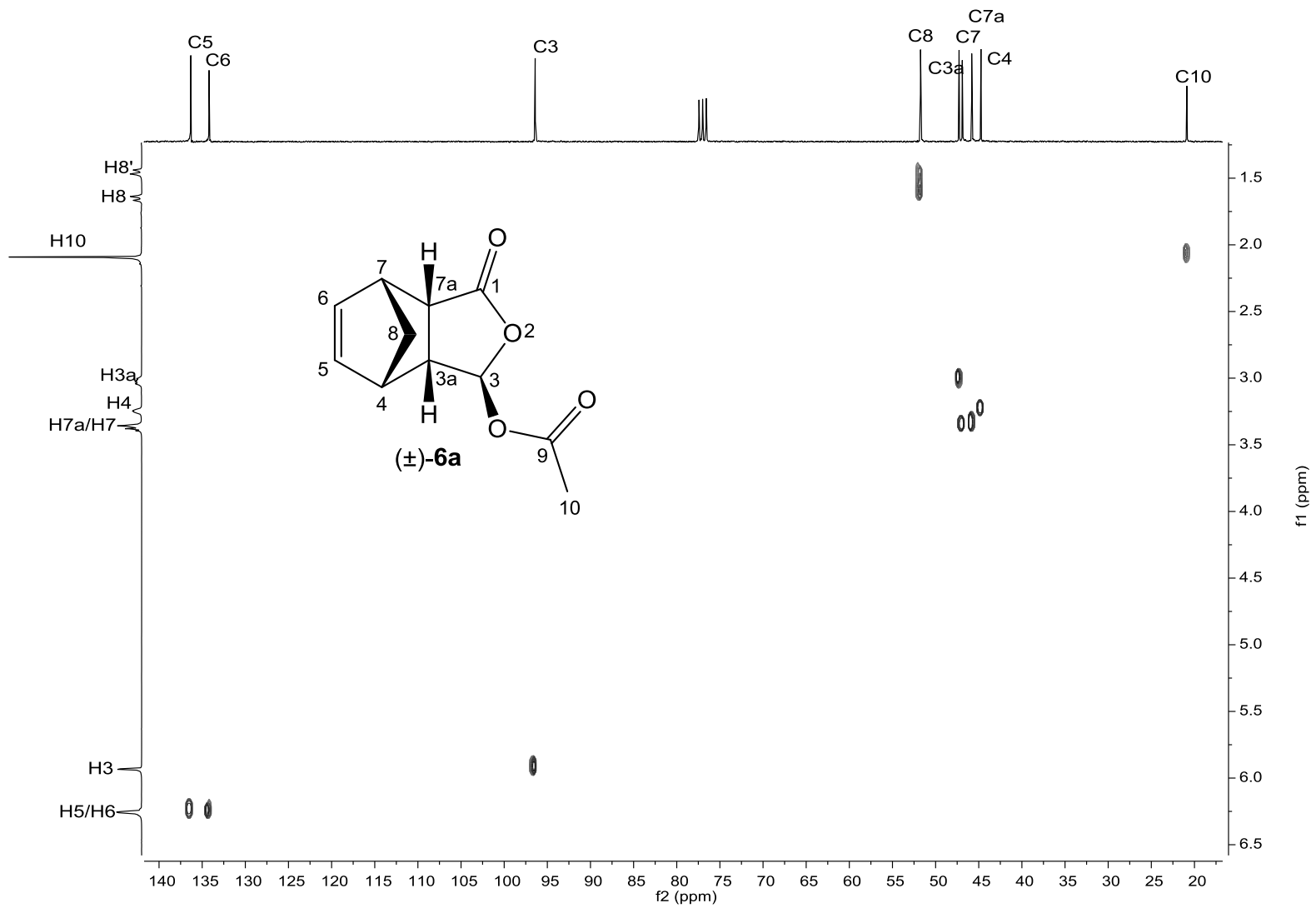


Figura A21. Mapa de contornos HETCOR do composto **6a**.

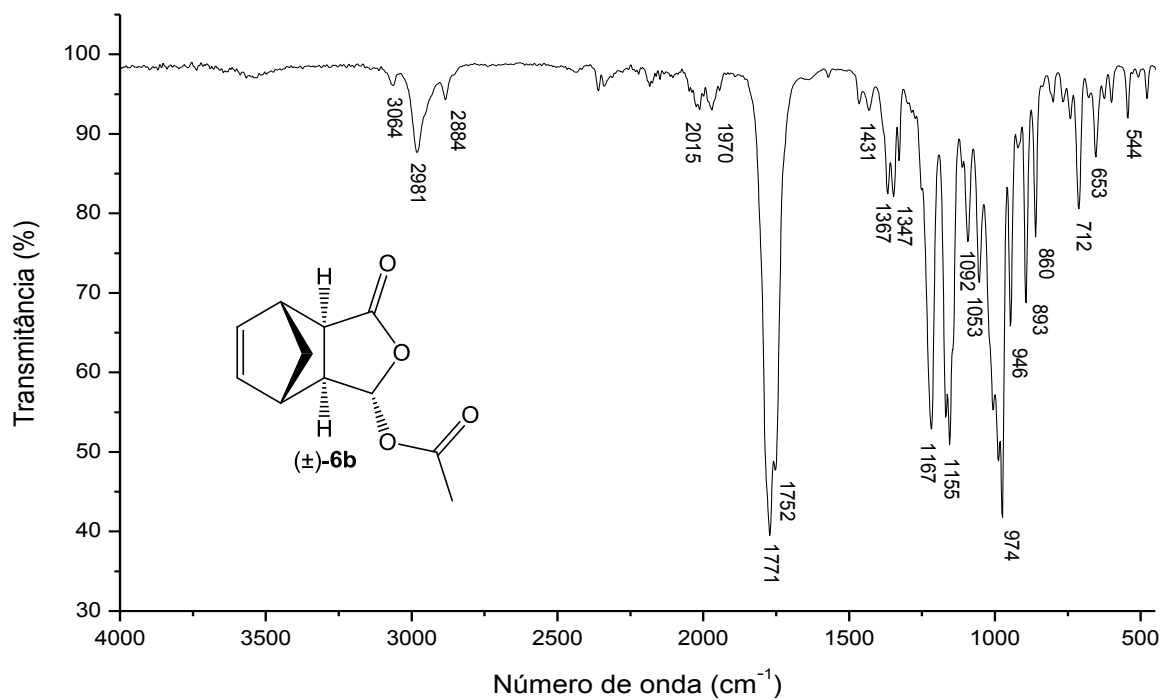


Figura A22. Espectro no IV (filme fino sobre disco de NaCl) do composto **6b**.

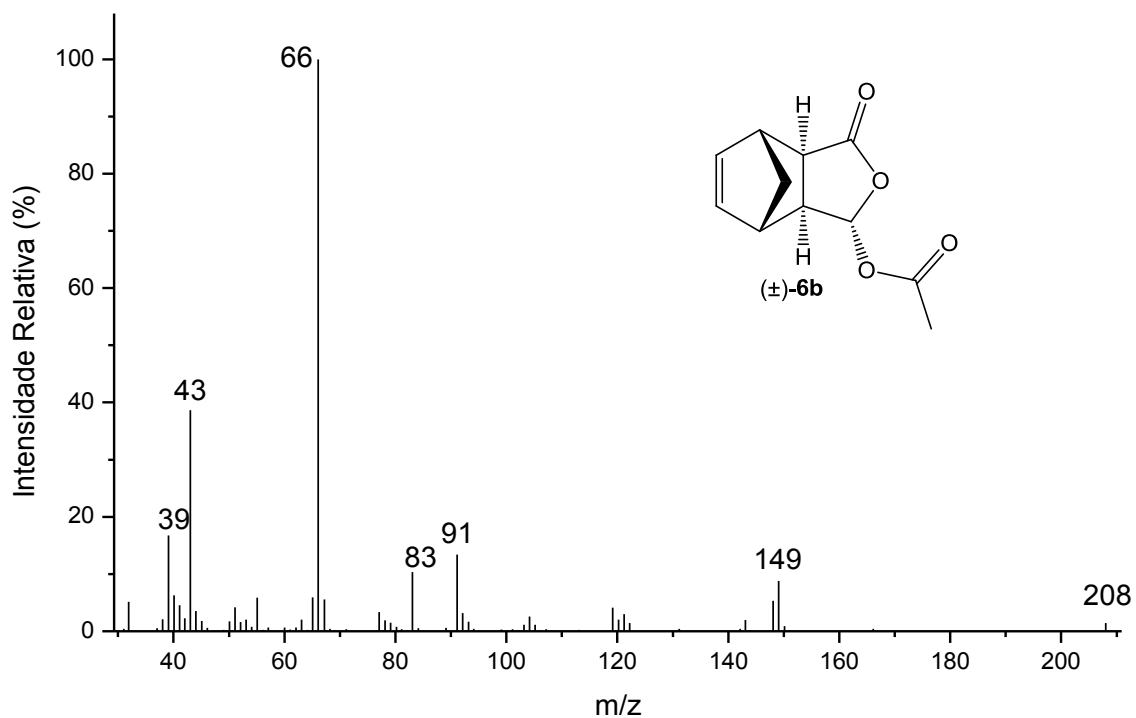


Figura A23. Espectro de massas (IE, 70eV) do composto **6b**.

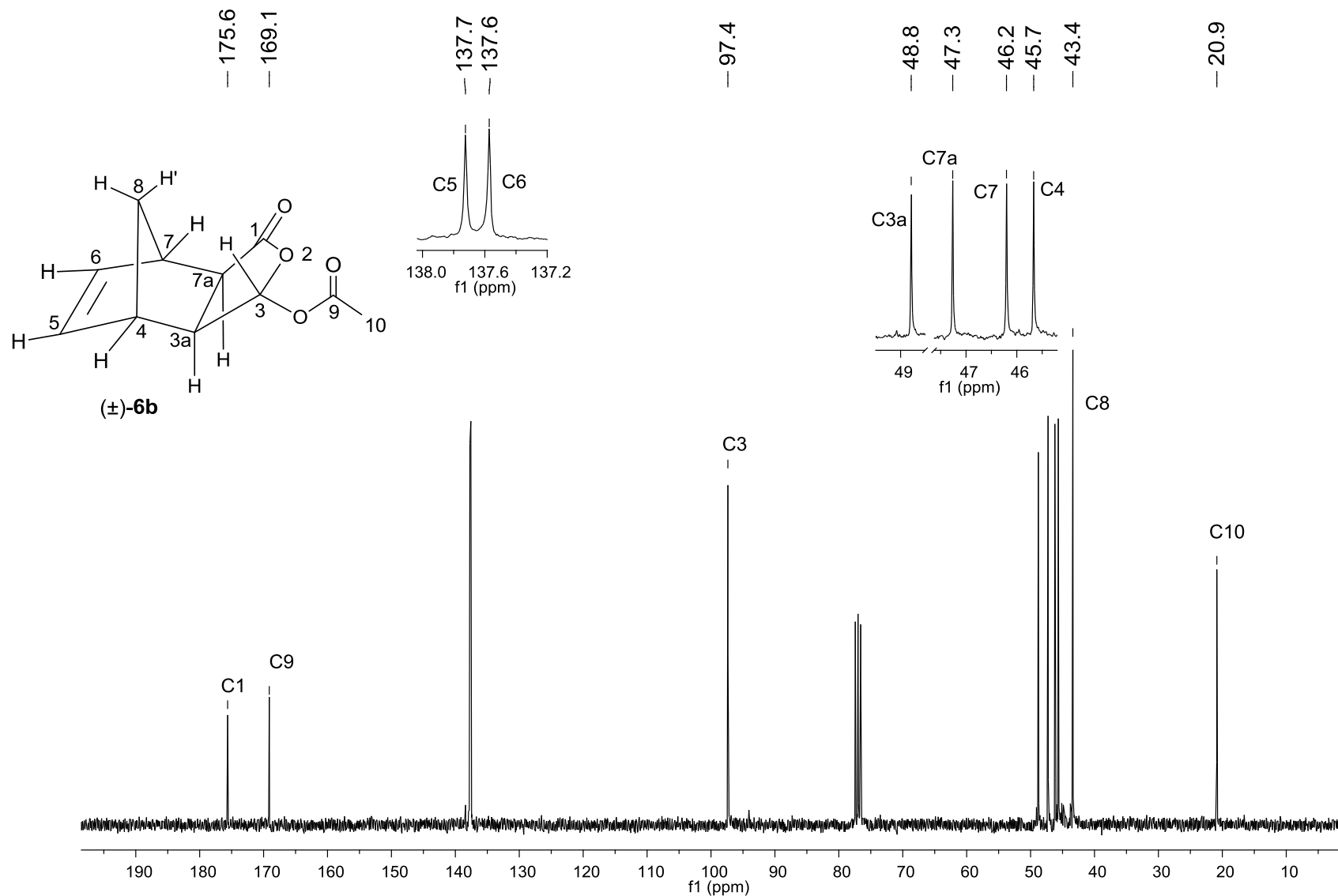


Figura A24. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,0; 25 °C) do composto **6b**.

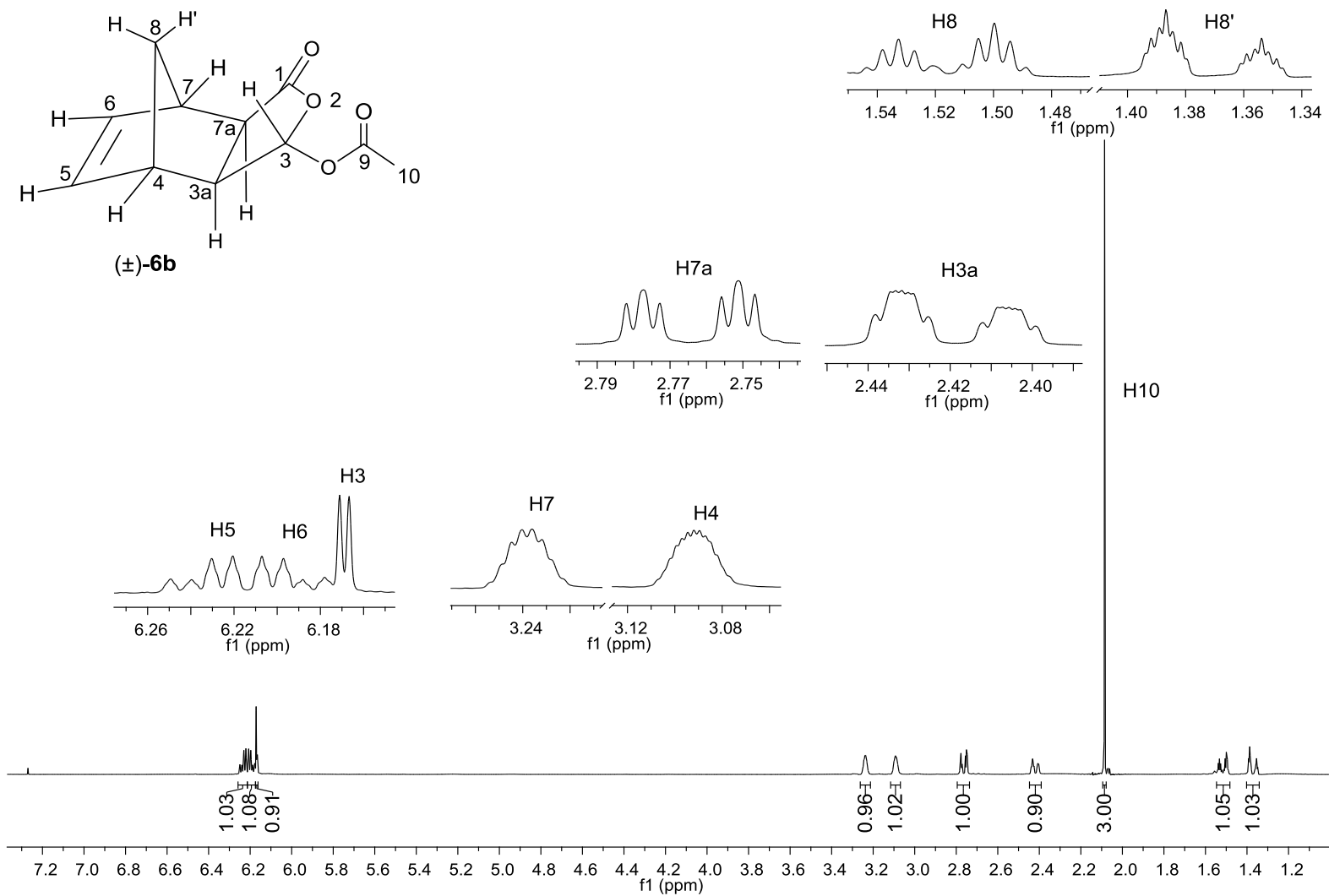


Figura A25. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃; δ_{CHCl₃} 7,27; 25 °C) do composto **6b**.

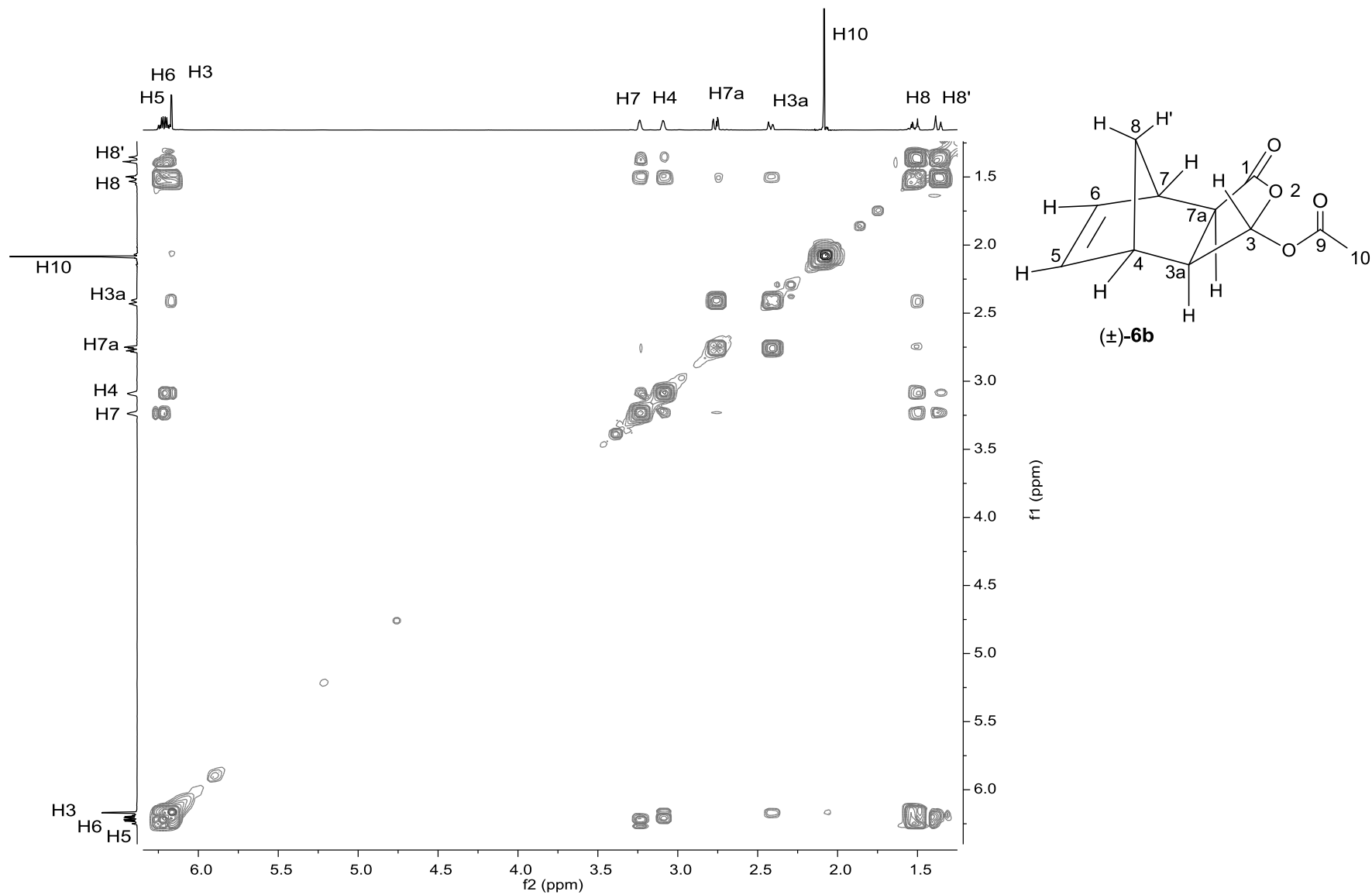


Figura A26. Mapa de contornos COSY do composto **6b**.

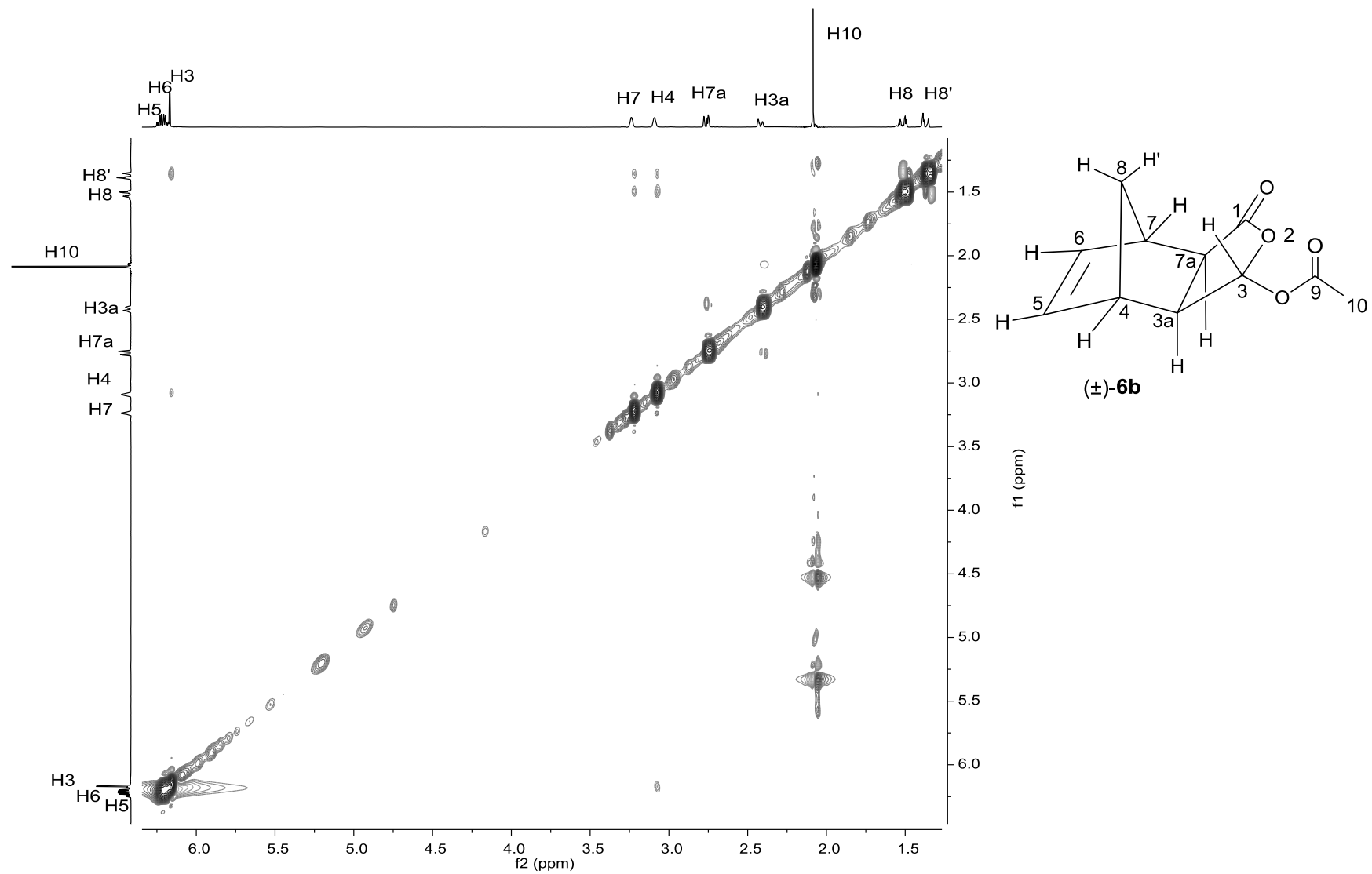


Figura A27. Mapa de contornos NOESY do composto **6b**.

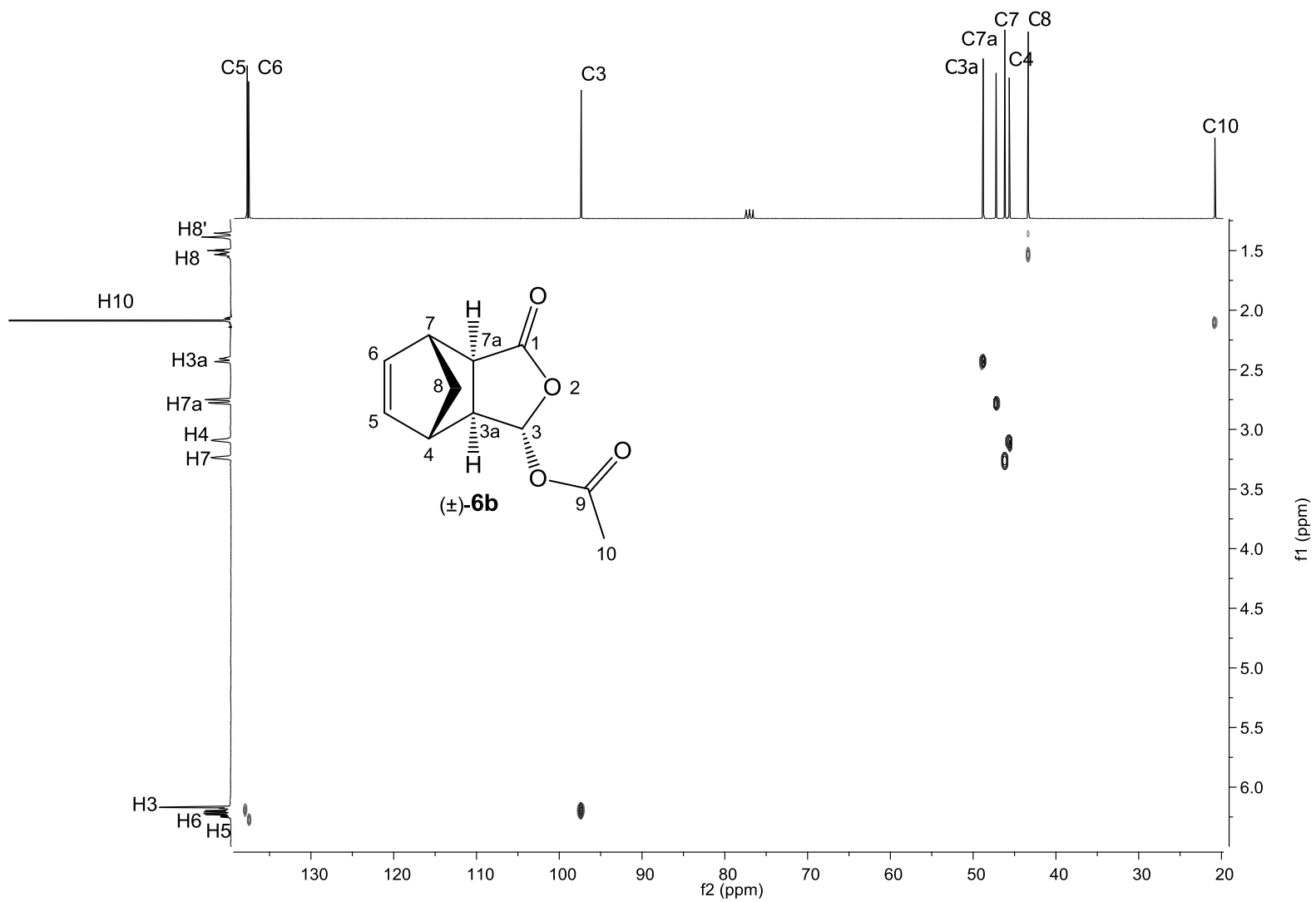


Figura A28. Mapa de contornos HETCOR do composto **6b**.

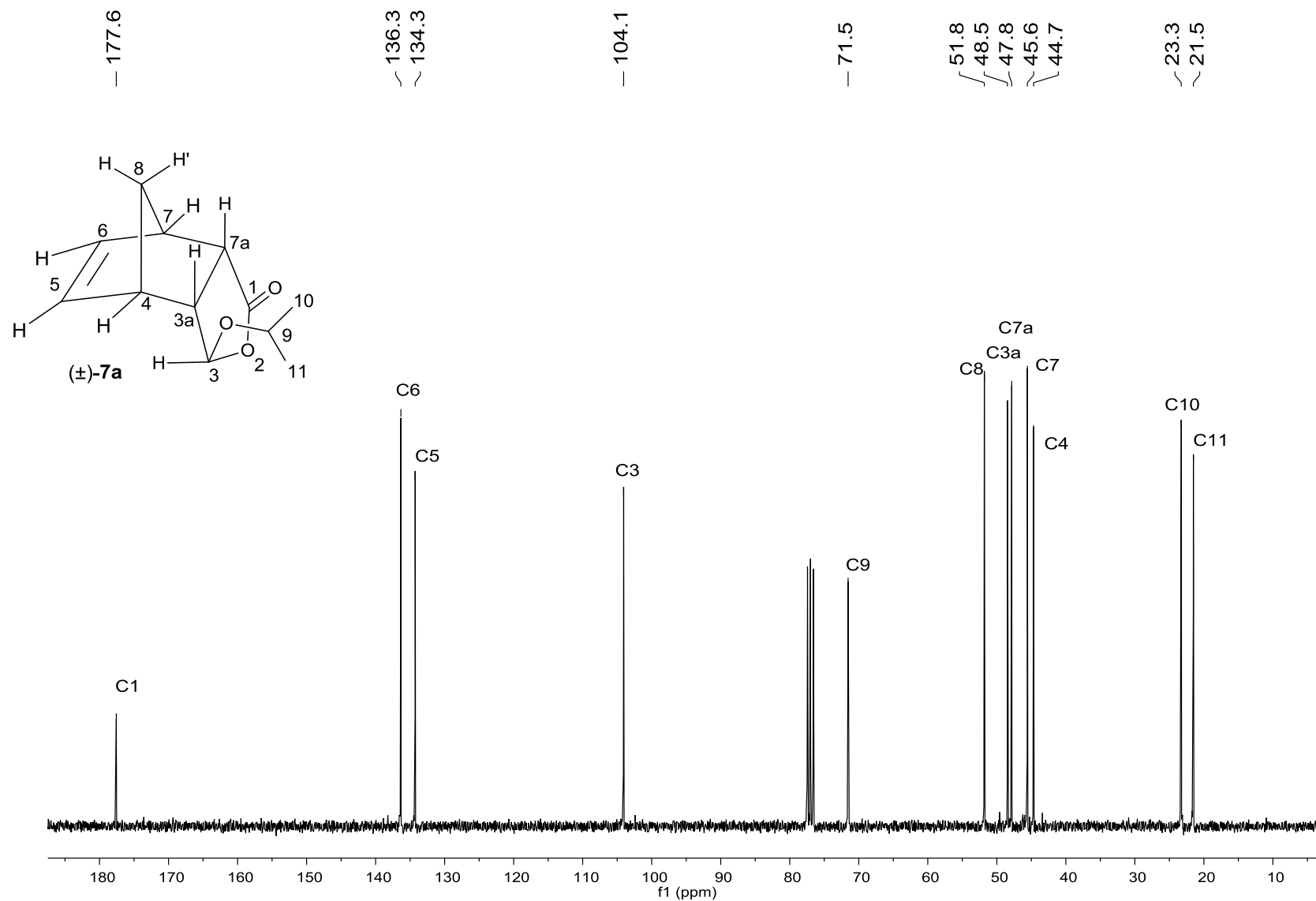


Figura A29. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl₃} 77,0; 25 °C) do composto **7a**.

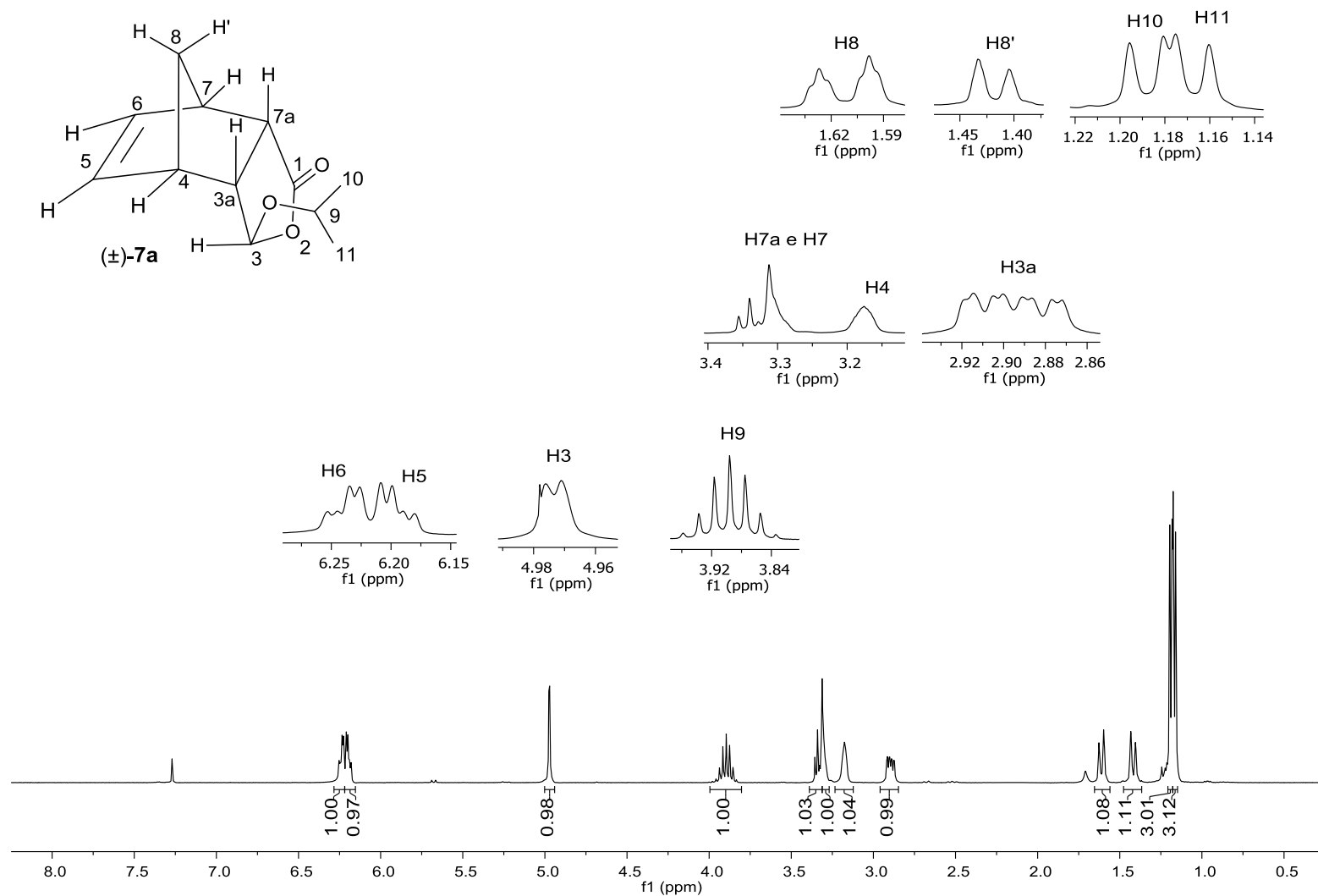


Figura A30. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27; 25 °C) do composto 7a.

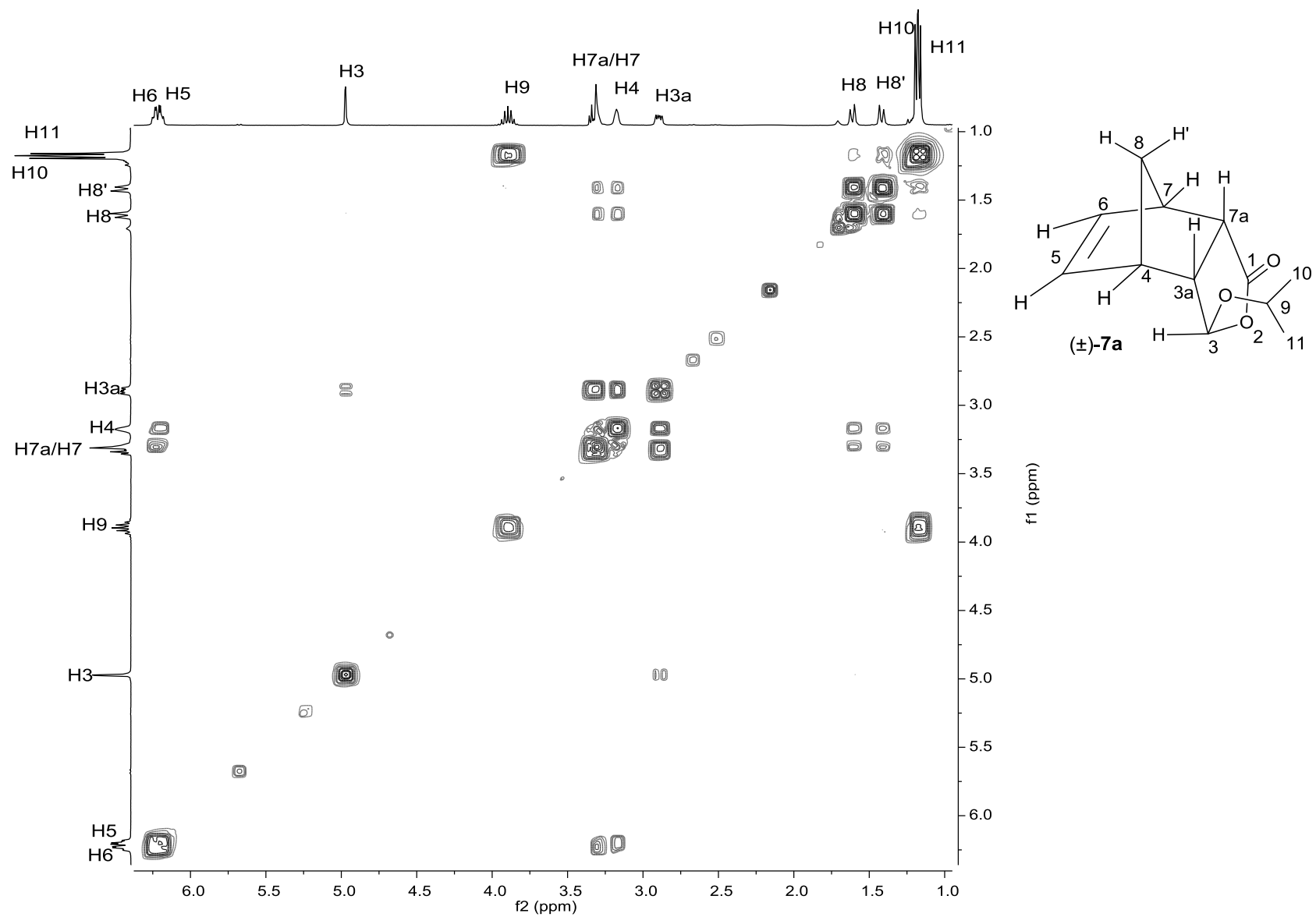


Figura A31. Mapa de contornos COSY do composto **7a**.

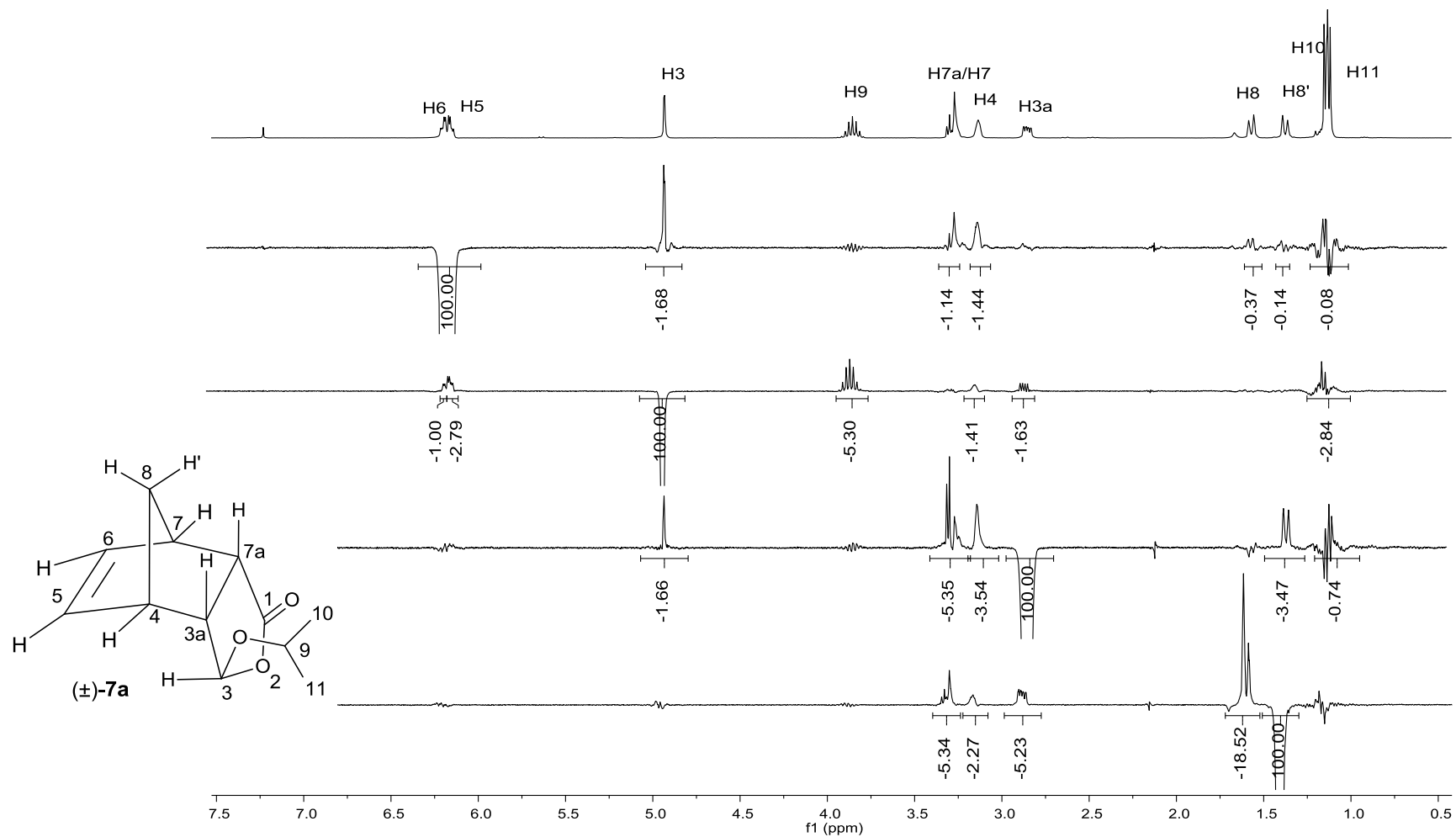


Figura A32. Espectros de NOEDIFF (CDCl₃) do composto **7a**.

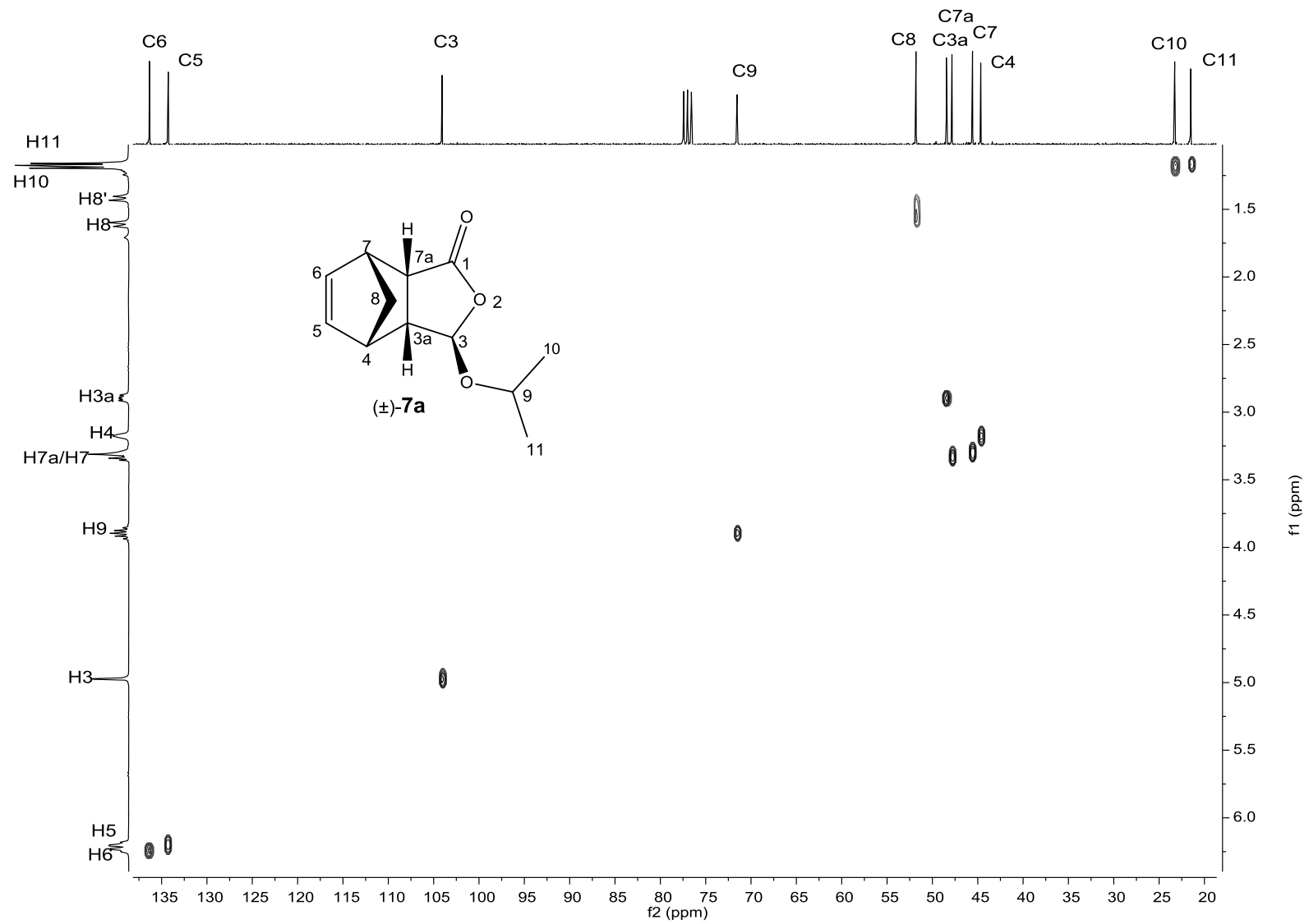


Figura A33. Mapa de contornos HETCOR do composto **7a**.

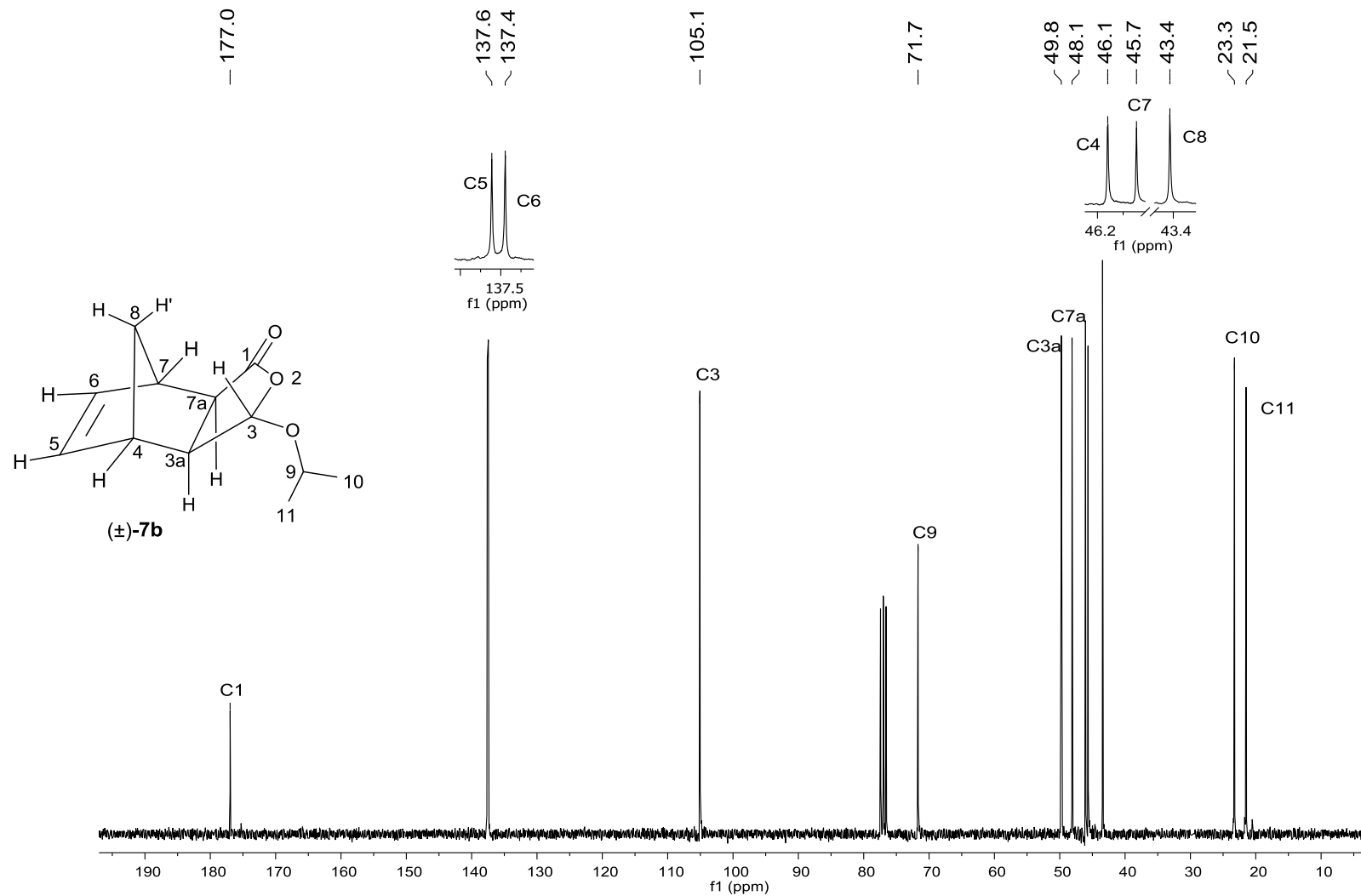


Figura A34. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl₃} 77,0; 25 °C) do composto **7b**.

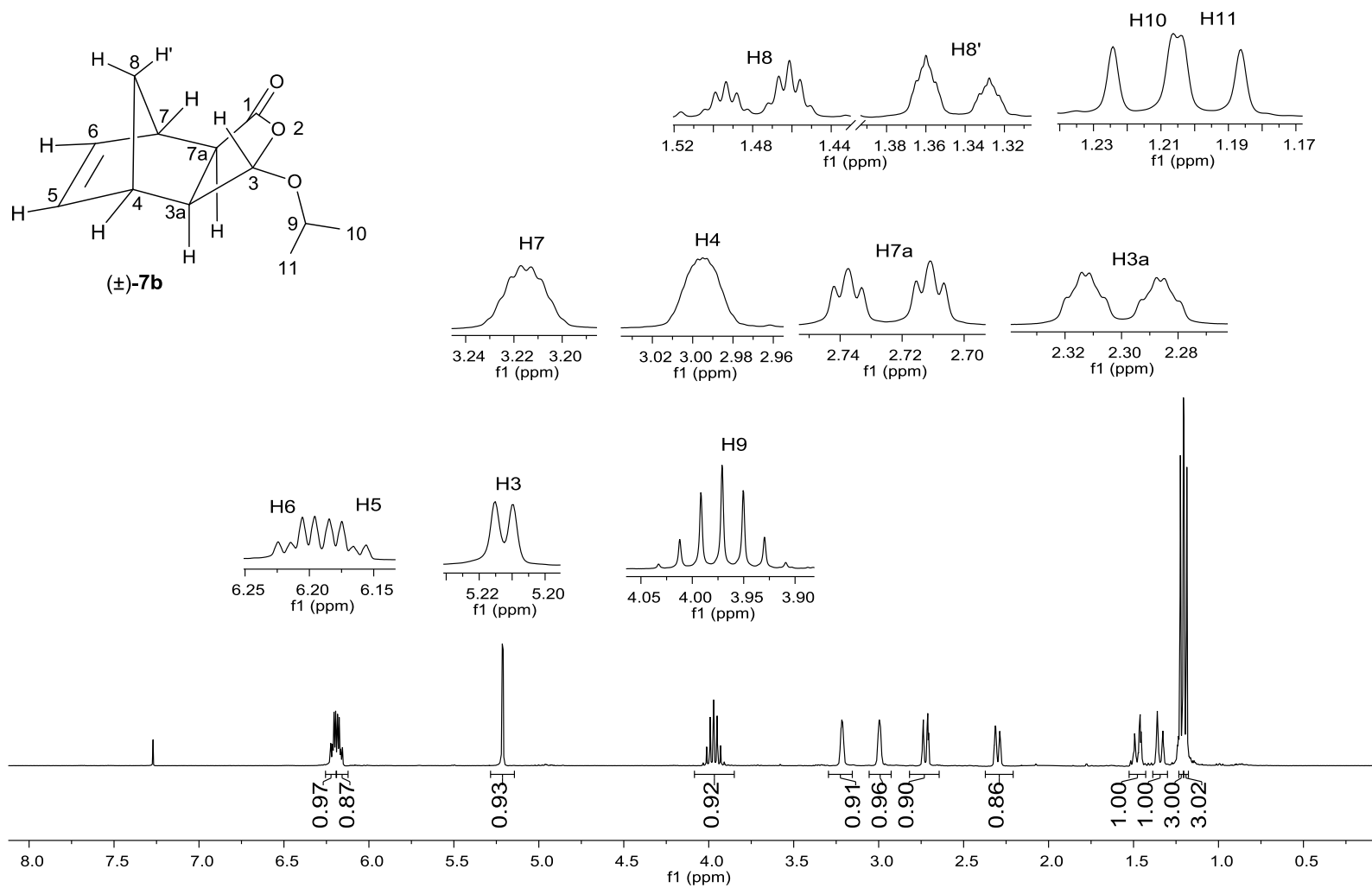


Figura A35. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃; δ_{CHCl₃} 7,27; 25 °C) do composto **7b**.

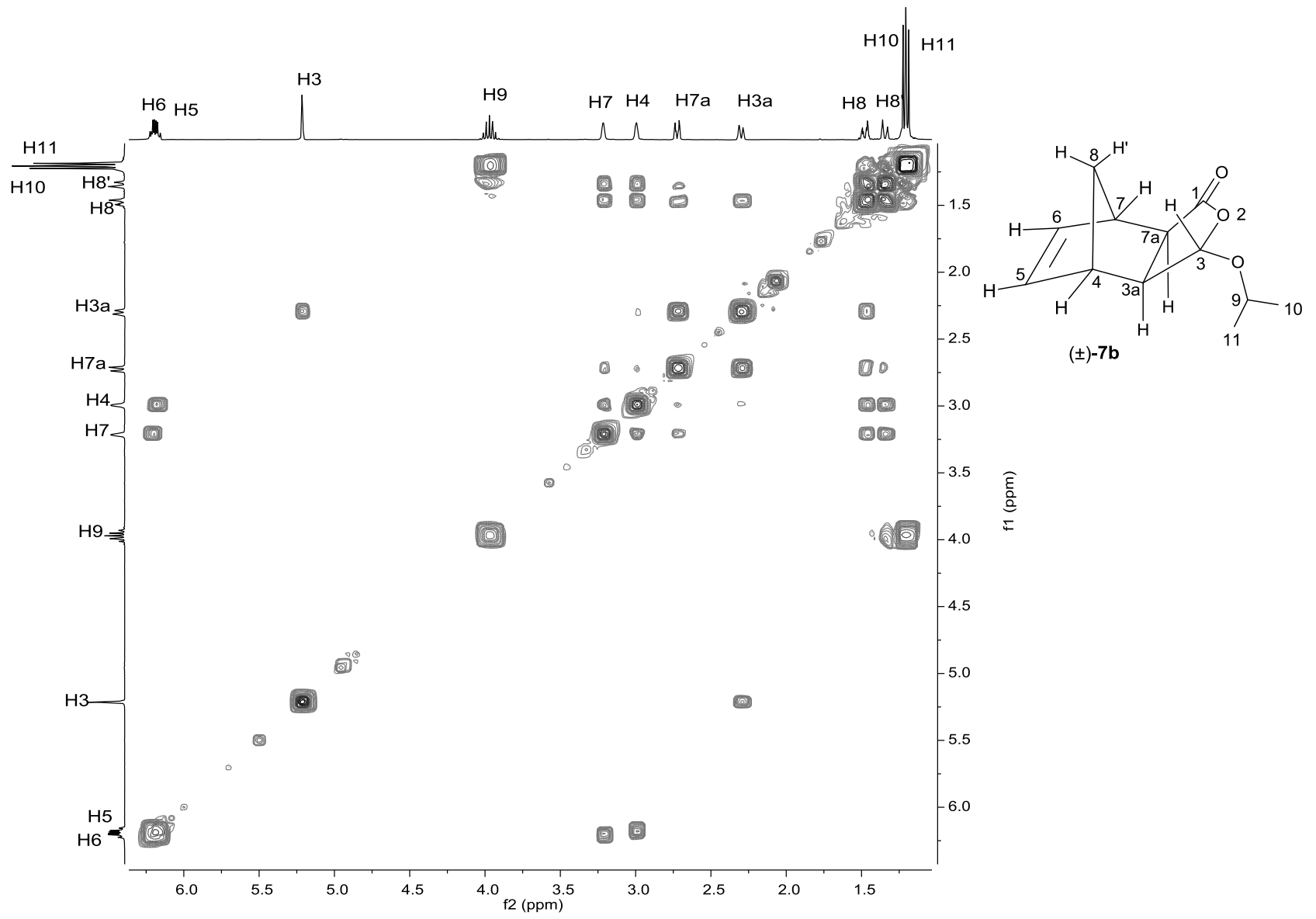


Figura A36. Mapa de contornos COSY do composto **7b**.

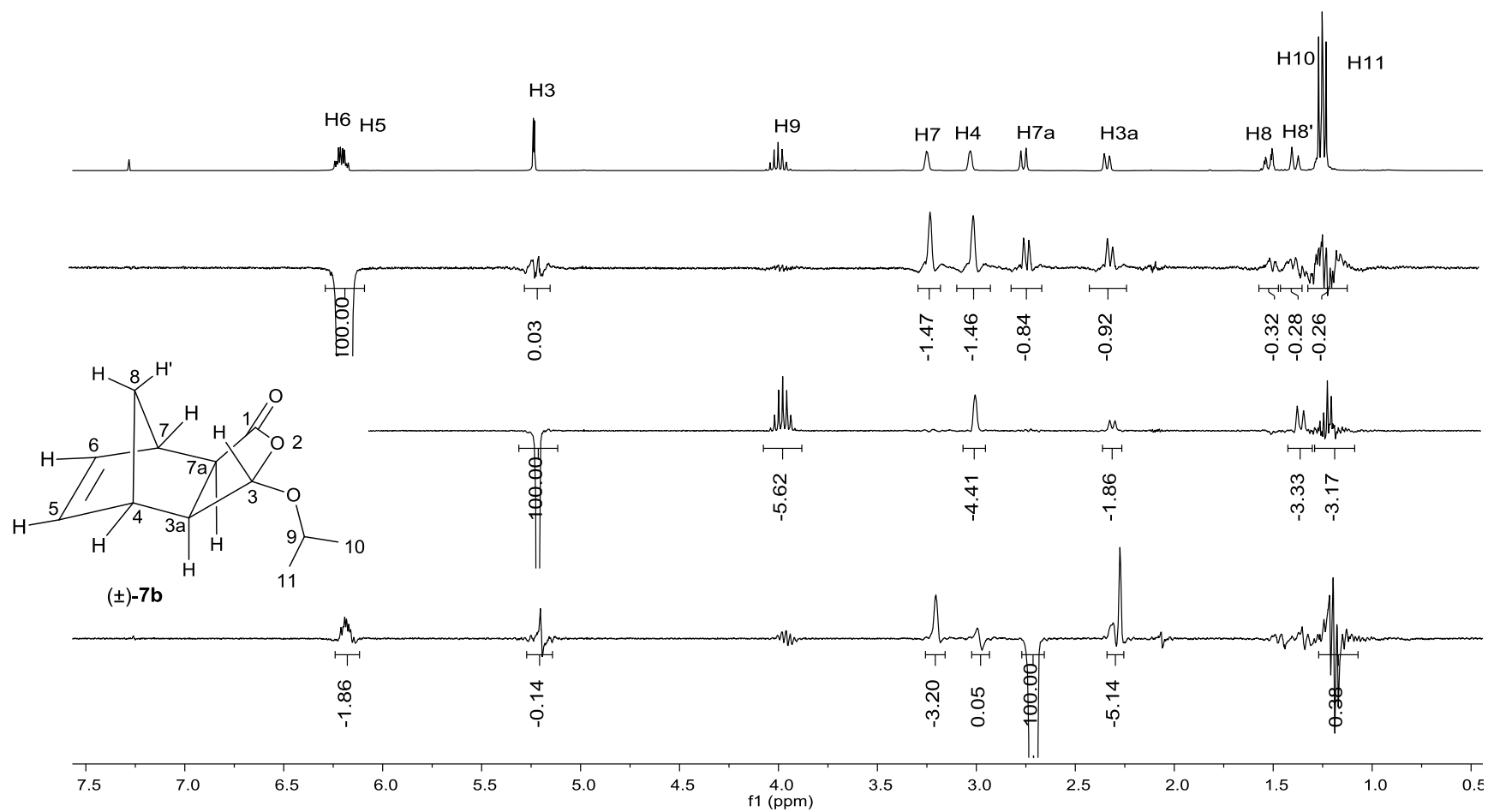


Figura A37. Espectros de NOEDIFF (CDCl₃) do composto **7b**.

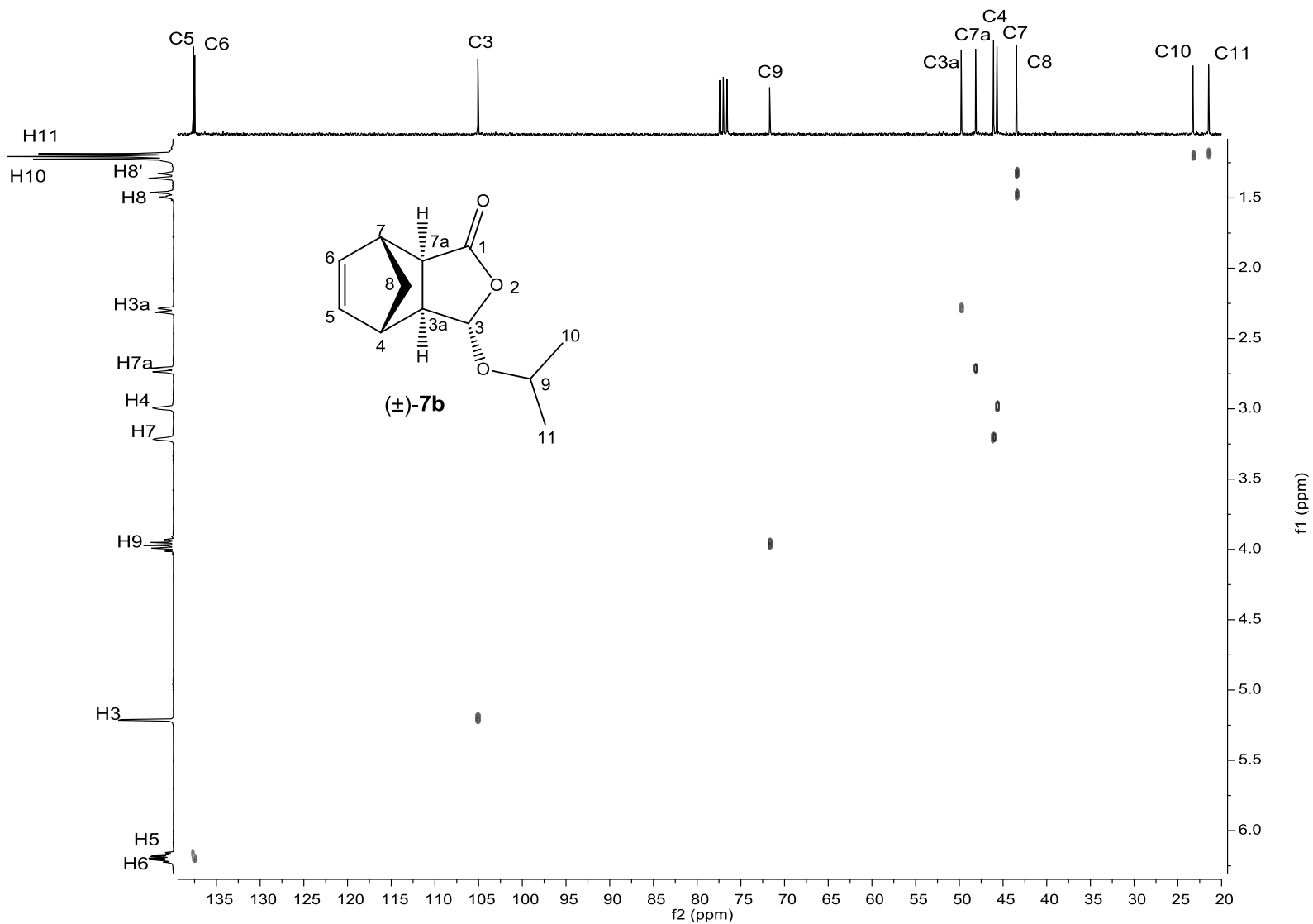


Figura A38. Mapa de contornos HETCOR do composto **7b**.

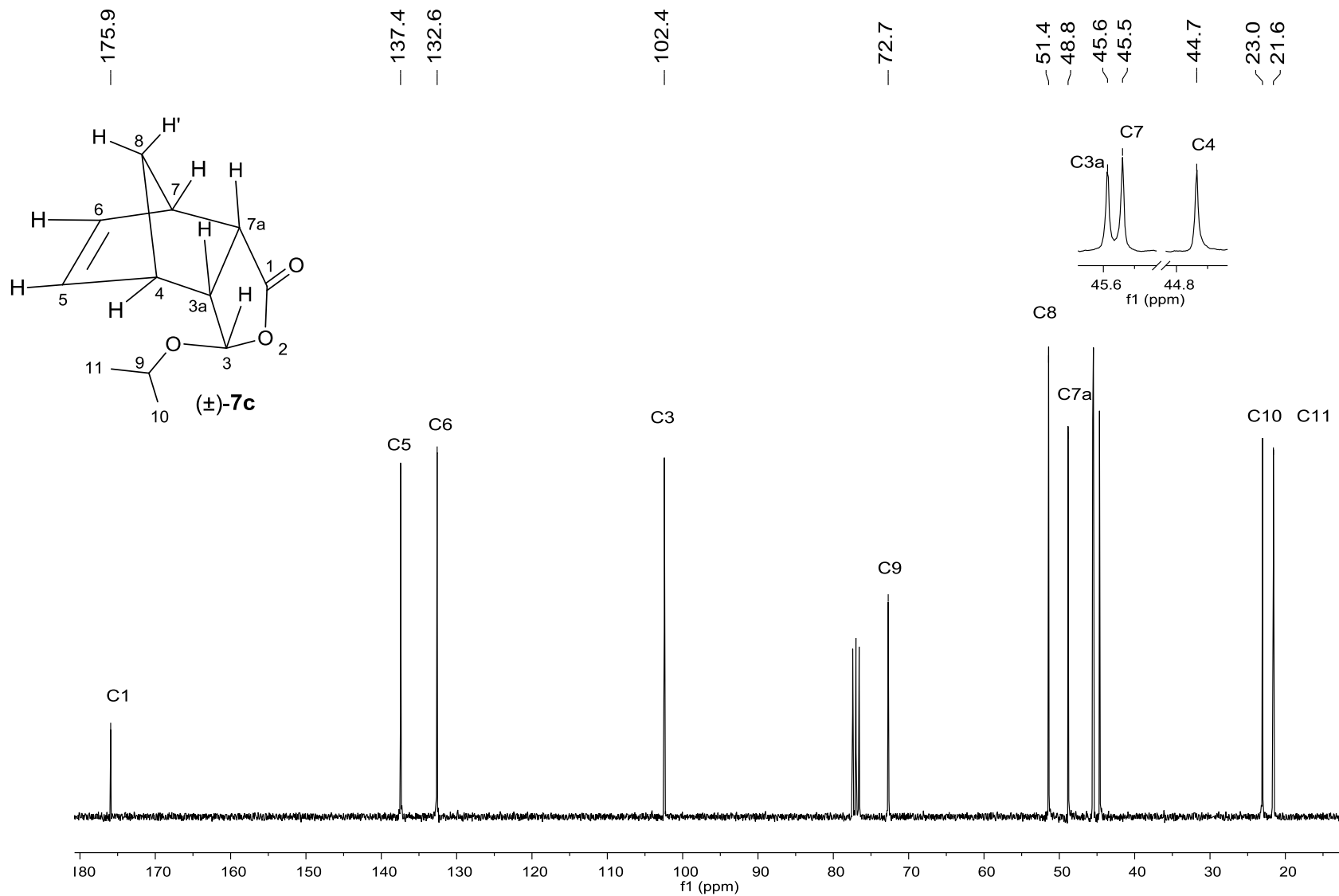


Figura A39. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl₃} 77,0; 25 °C) do composto **7c**.

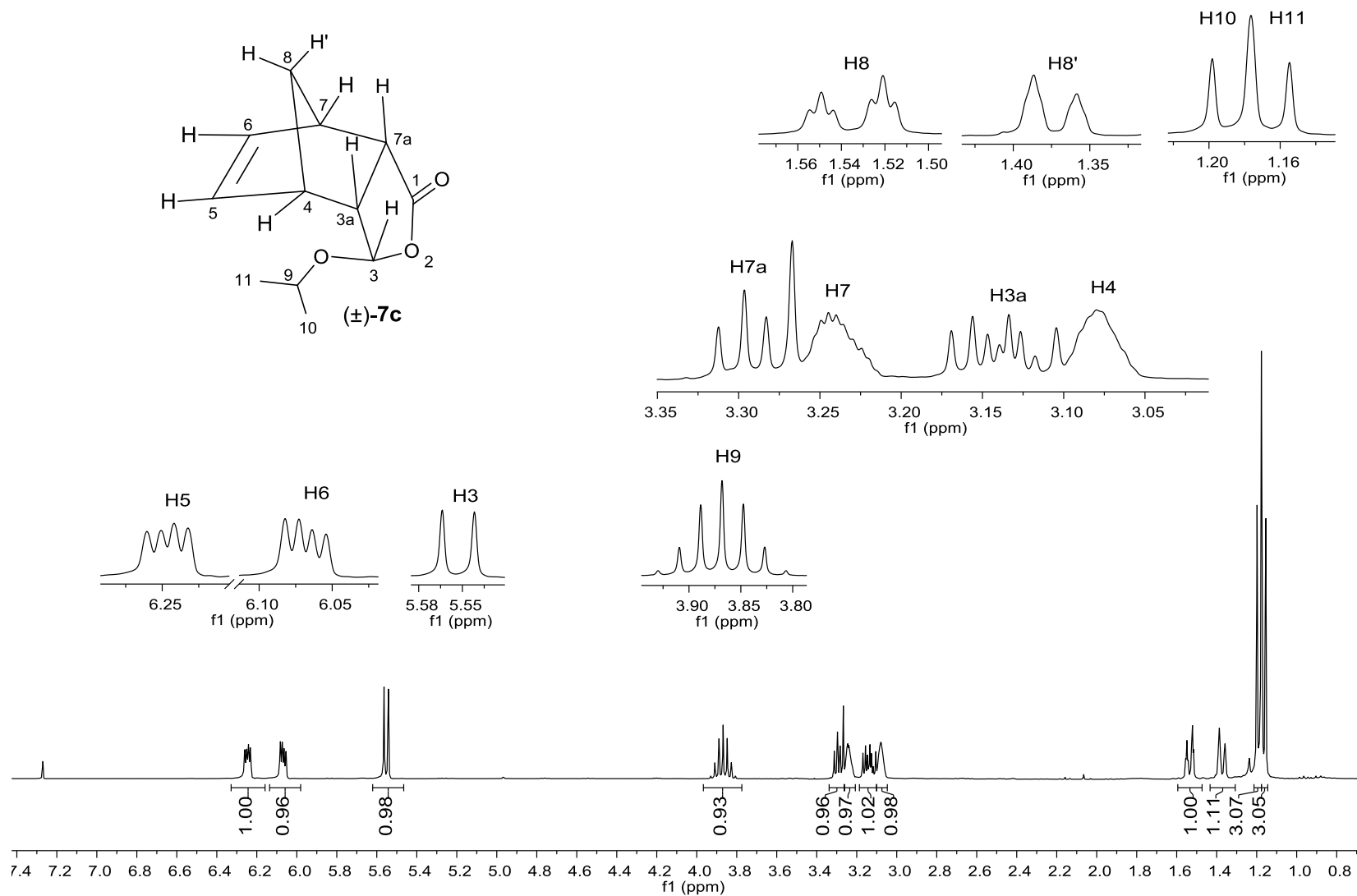


Figura A40. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃; δ_{CHCl₃} 7,27; 25 °C) do composto **7c**.

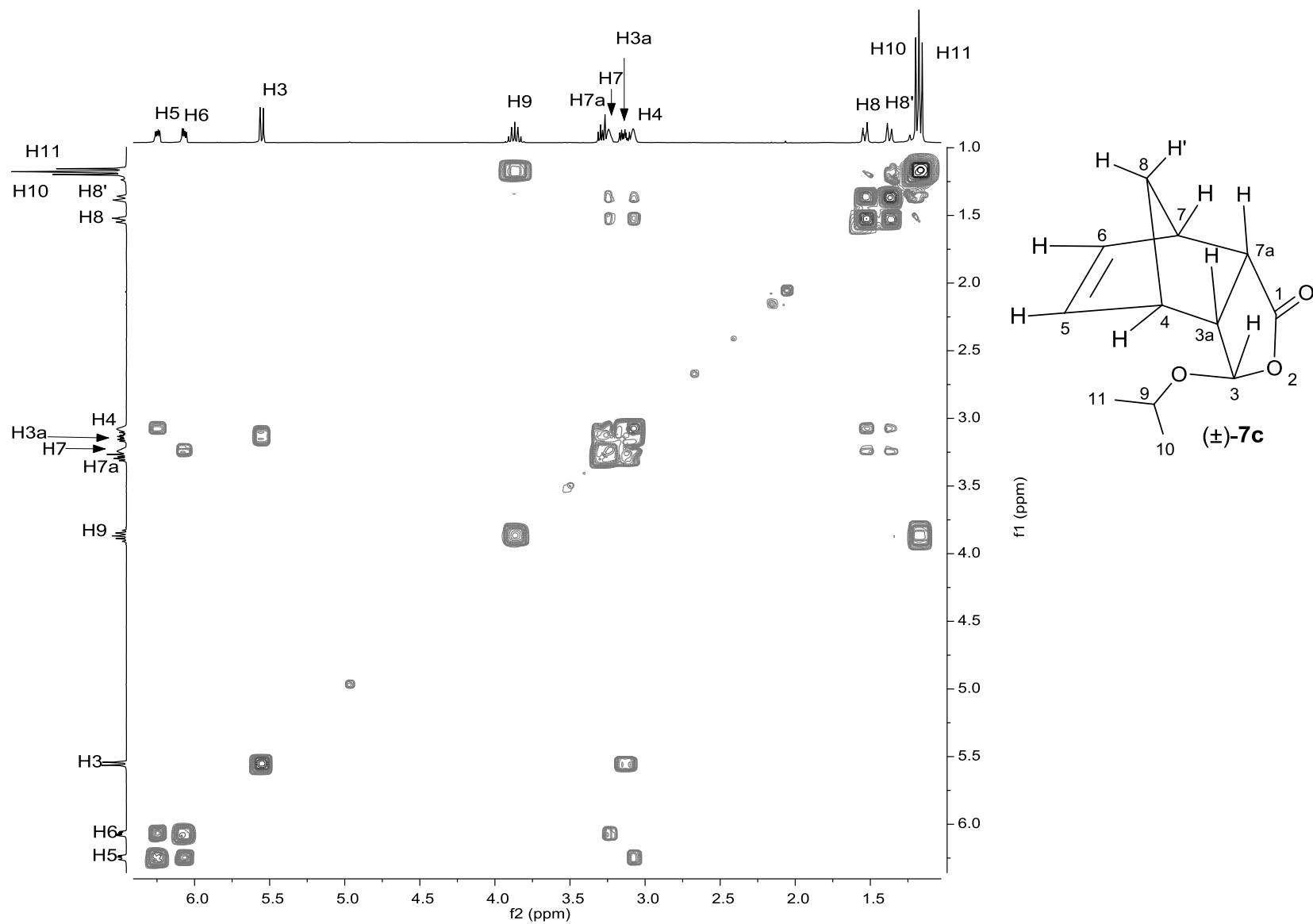


Figura A41. Mapa de contornos COSY do composto **7c**.

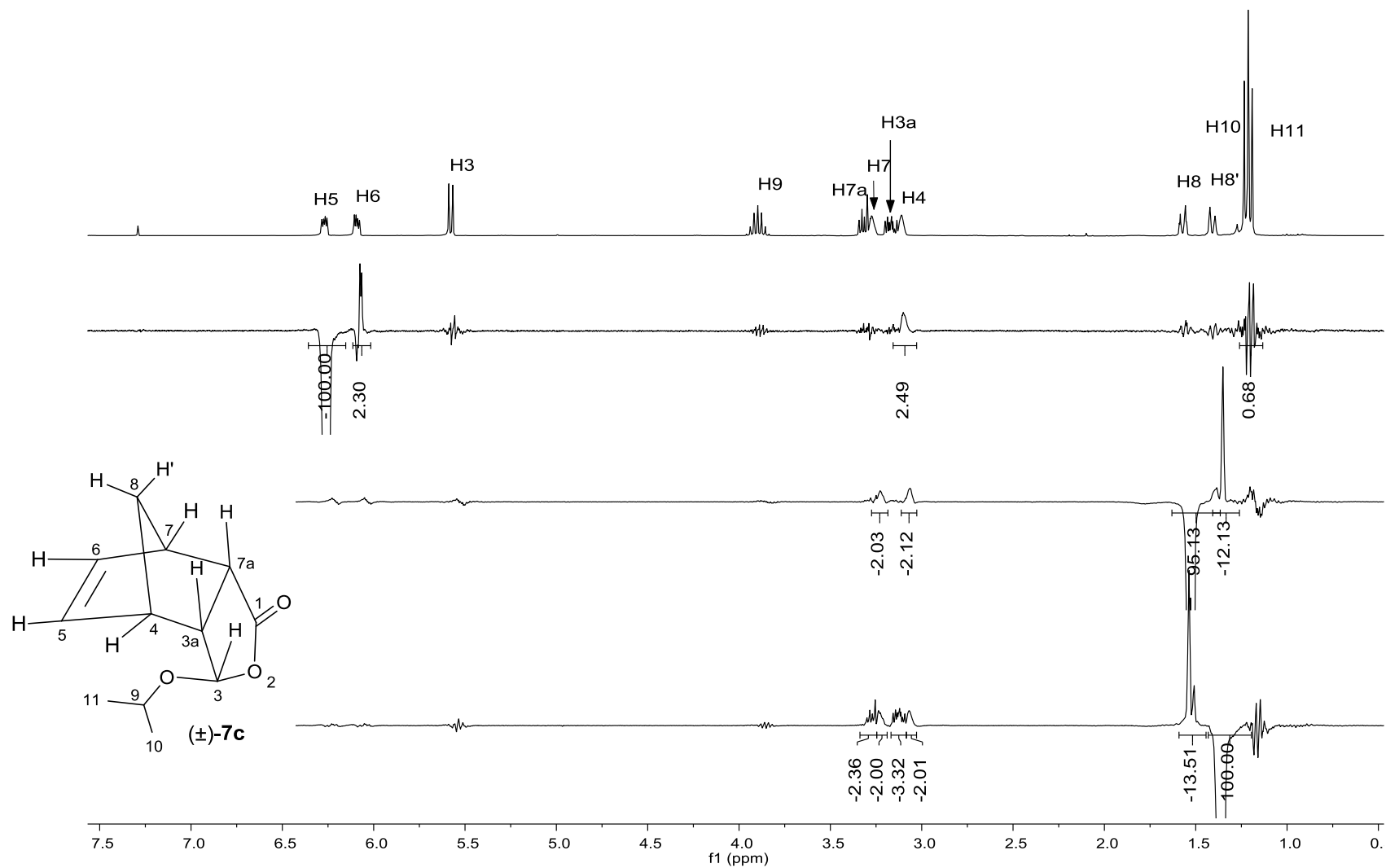


Figura A42. Espectros de NOEDIFF (CDCl₃) do composto **7c**.

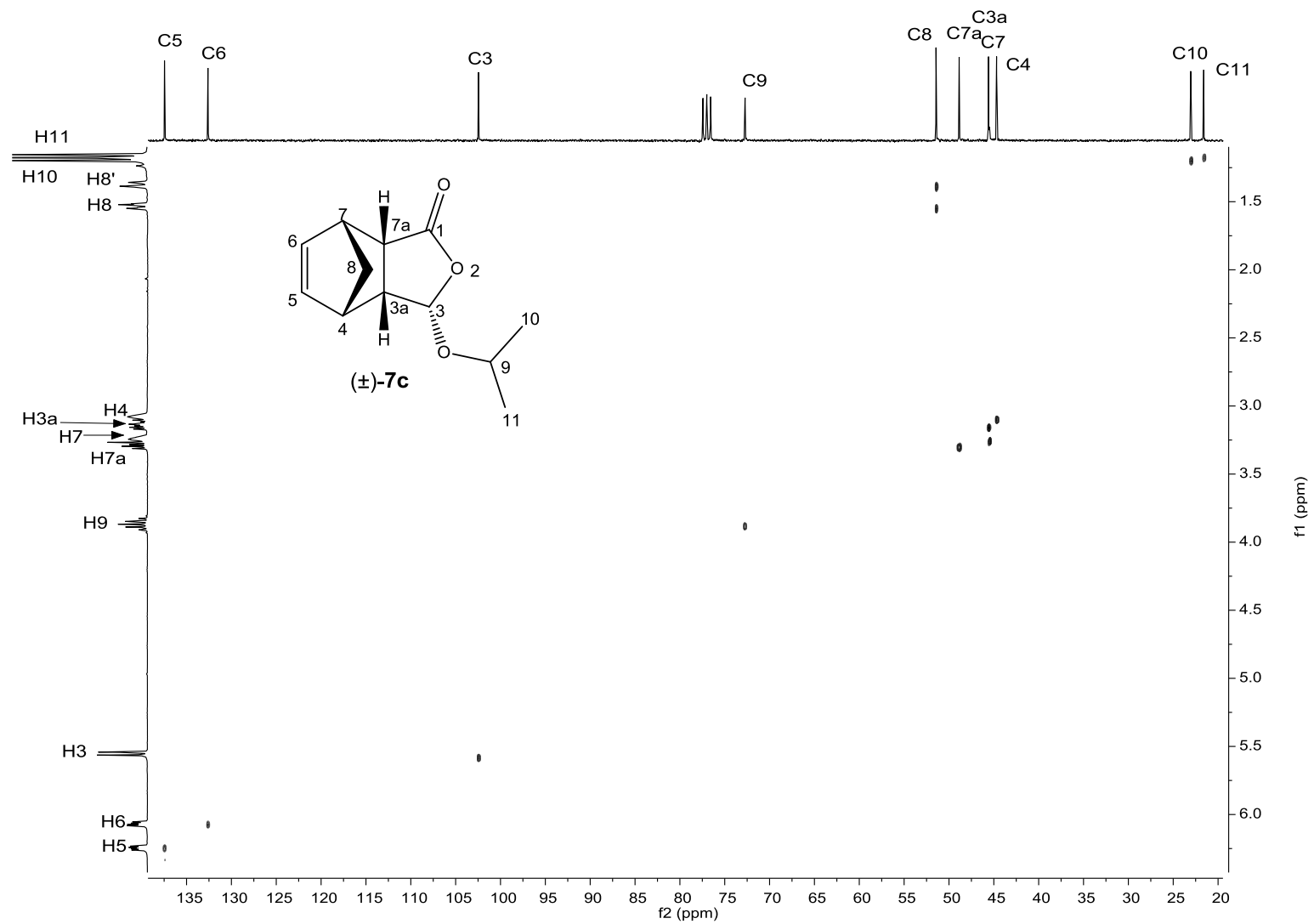


Figura A43. Mapa de contornos HETCOR do composto **7c**.

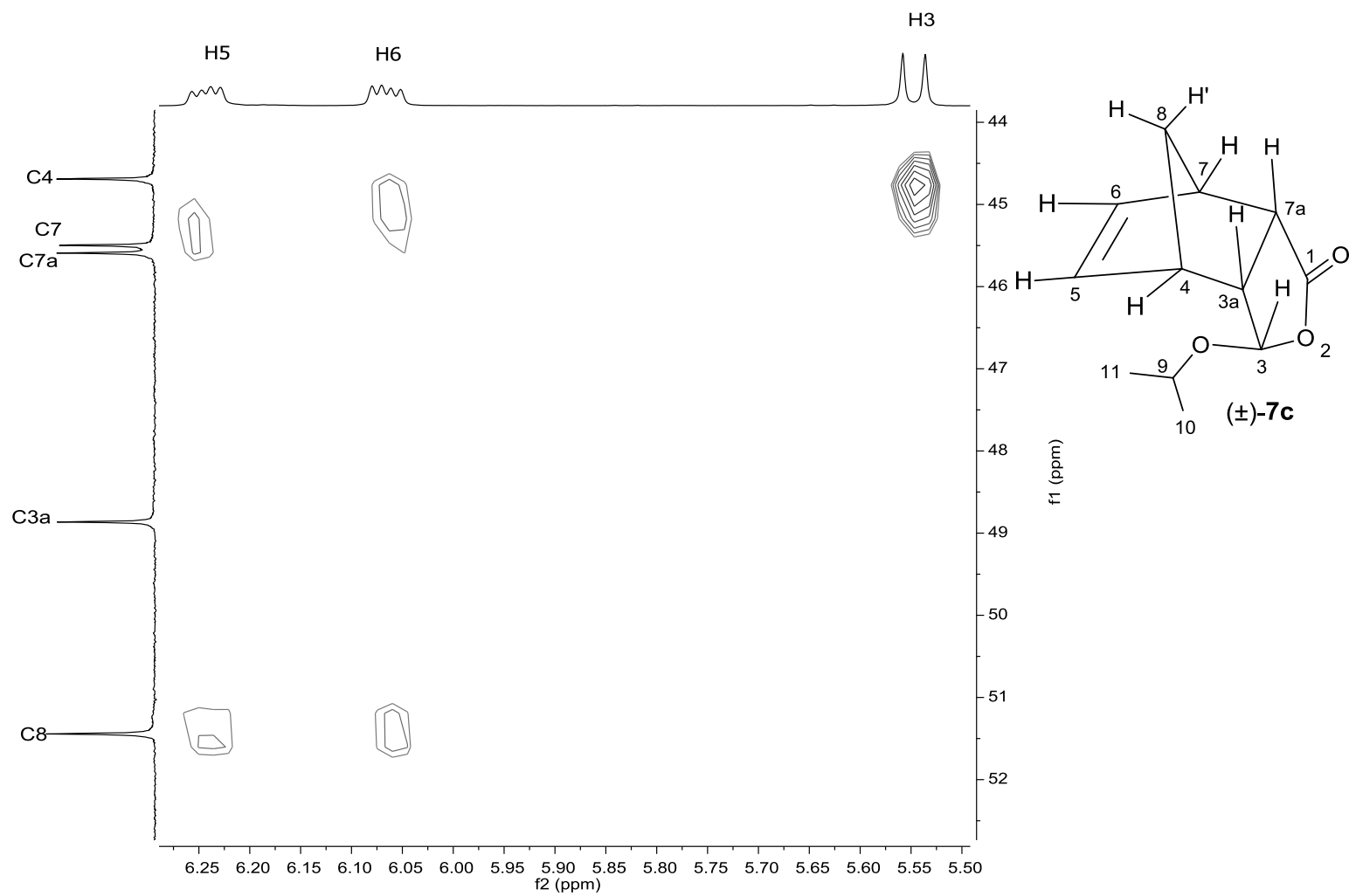


Figura A44. Expansão do mapa de contornos HMBC do composto **7c**.

CAPÍTULO 2

MODIFICAÇÕES ESTRUTURAIS DOS ADUTOS *ENDO* (5a, 6a e 7a) E CARACTERIZAÇÃO DAS HEXAIDROISOBENZOFURAN-1(3H)-ONAS RESULTANTES

2.1. Introdução

A diversidade estrutural é indispensável para a descoberta de moléculas potencialmente ativas durante o processo de desenvolvimento de novos agroquímicos. Uma estratégia eficiente para a obtenção de compostos análogos é a modificação estrutural, na qual uma molécula precursora é funcionalizada através da conversão e/ou inserção de grupos substituintes⁶⁵. Além de aumentar matematicamente as chances de identificação de uma substância promissora⁶⁶, a triagem realizada com compostos análogos possibilita investigar a relação entre estrutura e atividade⁶⁷.

Dentre as modificações estruturais possíveis, destacam-se as reações de hidrogenação, epoxidação e halogenação. Alguns exemplos a cerca dessas transformações, e seus respectivos produtos, são apresentados a seguir.

Durante a avaliação da atividade antifúngica de uma série de ftalidas, Walczak²³ e colaboradores observaram que a presença da insaturação não influenciou significativamente na atividade contra os fungos *B. cinerea* e *P. citrinum*. Contra o fungo *A. glaucus*, as lactonas saturadas foram mais ativas o que seus análogos contendo a ligação dupla (Figura 5, p. 7).

O mesmo efeito foi observado por Silva⁶⁸ e colaboradores ao investigarem a atividade moluscicida contra *Biomphalaria glabrata* de uma série de derivados do lapachol, uma naftoquinona natural extraída a partir da casca do ipê (*Tabebuia* sp). O derivado mais potente foi o parcialmente hidrogenado, com um valor de CL₅₀ de 3,1 µg/mL (Figura 12, p. 85).

⁶⁵ Burke, M. D.; Schreiber, S. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 468.

⁶⁶ Martin, C. Y.; Kofron, J. L.; Traphagen, L. M. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 4350.

⁶⁷ (a) Carroll, F. V.; Lewin, A. H.; Mascarella, S. W.; Seltzman, H. H.; Reddy, P. A. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **2012**, 1248, 18. (b) Sparks, T. C.; Crouse, G. D.; Durst, G. *Pest. Manag. Sci.*, **2001**, 57, 896. (c) Tavares, L. C. *Quim. Nova*, **2004**, 27, 631.

⁶⁸ Silva, T. M. S.; Camara, C. A.; Barbosa, T. P.; Soares, A. Z.; Cunha, L. C.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 193.

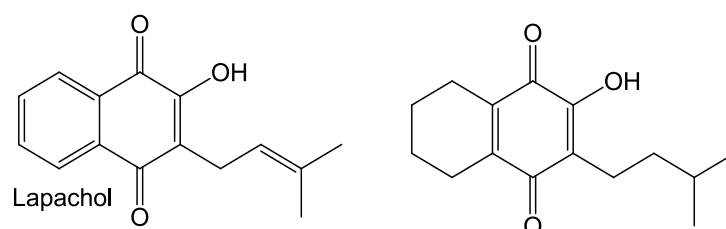


Figura 12. Compostos com atividade moluscicida.

Como pode ser observado na Figura 13, os epóxidos são constituintes da estrutura de diversos compostos bioativos. Devido à reatividade desses anéis frente aos grupos NH_2 , NH e SH presentes em resíduos de proteínas, bases de DNA, neurotransmissores e peptídeos, são considerados sítios ativos em potencial⁶⁹. Dentre as atividades biológicas apresentadas por esses compostos destacam-se: antitumoral, citotóxica, bactericida, antiviral e anti-inflamatória⁷⁰.

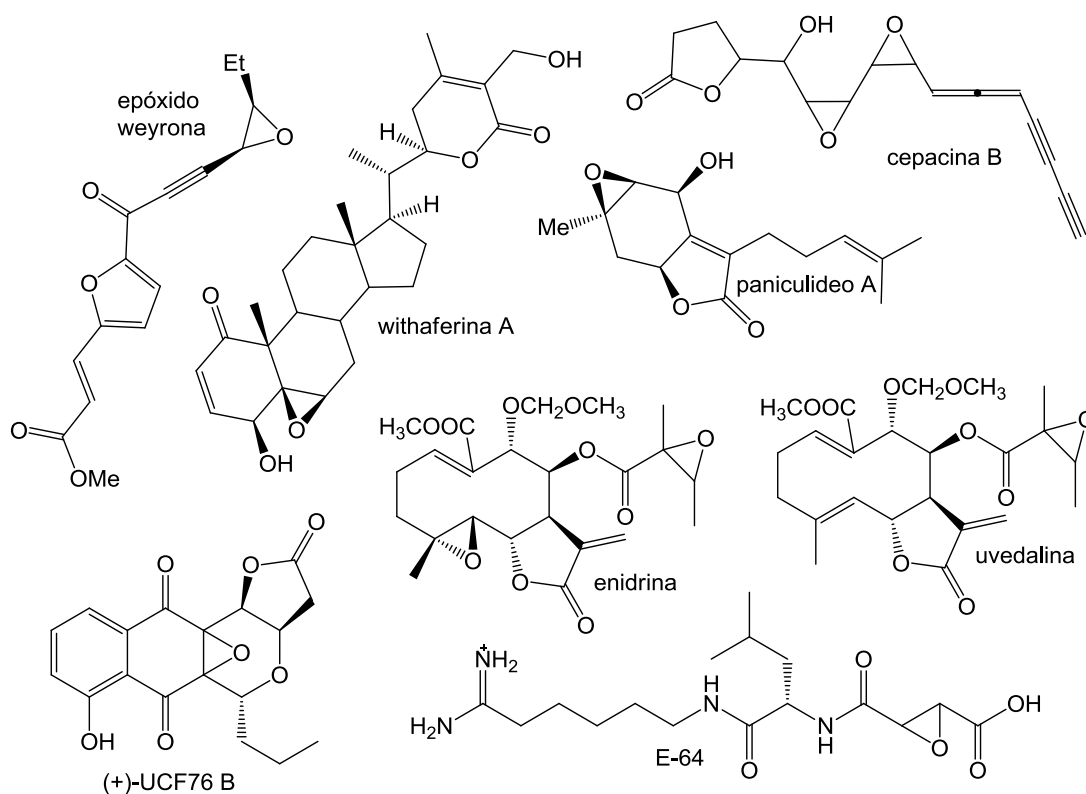


Figura 13. Representação estrutural de substâncias contendo a função epóxido.

⁶⁹ (a) Wink, M. *Curr. Drug Metab.*, **2008**, 9, 996. (b) Böttcher, T.; Pitscheider, M.; Sieber, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49, 2680.

⁷⁰ (a) Marco-Contelles, J.; Molina, M. T.; Anjum, S. *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 2857 (b) Kuklev, D. V.; Dembitsky, V. M. *Prog. Lipid Res.*, **2014**, 56, 67.

A atividade anticâncer de alguns dos withaesteróides extraídos da planta *Withania Somnifera*, por exemplo, foi atribuída à presença do anel oxirano em sua estrutura. Joshi e colaboradores⁷¹ converteram o epóxido da withaferina A (Figura 13, p. 85) nos respectivos episulfetos, álcoois e amino álcoois e avaliaram sua atividade contra diversos tipos de células cancerígenas, observando que os derivados apresentaram redução significativa na atividade biológica. Já as lactonas sesquiterpênicas enidrina e uvedalina (Figura 13, p. 85) foram extraídas das folhas da batata yacon (*Smallanthus sonchifolius*) e avaliadas quanto à atividade antiproliferativa em células de câncer do colo do útero⁷². O composto mais citotóxico foi a enidrina, que possui duas unidades de epóxido em sua estrutura. De acordo com o que foi mostrado anteriormente (Figura 5, p. 7), Olejniczak²² e colaboradores também evidenciaram a contribuição do anel oxirano para o aumento da atividade antifúngica de lactonas bicíclicas sintéticas.

Atualmente, mais de 4.700 produtos naturais halogenados já foram identificados, aos quais foram atribuídas atividades como citotóxica, fitotóxica, antibiótica e antifúngica⁷³. Em meio às moléculas halogenadas que são biologicamente ativas, os agroquímicos merecem lugar de destaque. No último levantamento (2008)⁷⁴ foi constatado que 60% dos produtos comerciais mais vendidos (entre herbicidas, inseticidas e fungicidas) possuíam compostos halogenados como componente ativo principal (Figura 14, p. 87). Foi verificado também que cerca de 78% dos novos princípios ativos utilizados e aprovados pela Organização Internacional de Normalização (ISO) entre os anos de 1998-2008, são halogenados.

Devido aos diferentes modos de ação e diversidade de estruturas e atividades, ainda não foi possível estabelecer um padrão em relação à função dos halogênios na atividade biológica. Em geral, sabe-se que os efeitos estéricos e eletrônicos proporcionados pelos átomos de Cl, Br, I, ou F presentes na estrutura molecular influenciam nas propriedades físico-químicas,

⁷¹ Joshi, P.; Misra, L.; Siddique, A. A.; Srivastava, M.; Kumar, S.; Darokar, M. P. *Steroids*, **2014**, *79*, 19.

⁷² Siriwan, D.; Naruse, T.; Tamura, H. *Fitoterapia*, **2011**, *82*, 1093.

⁷³ (a) Gribble, G. W. *Naturally Occurring Organohalogen Compounds - A Comprehensive Update*, Springer: Wien, New York, **2010**. (Google eBook). (b) Laus, G. **Biological activities of natural halogen compounds**. *Studies in Natural Products Chemistry*, v. 25, Elsevier, **2001**, 757-809.

⁷⁴ Jeschke, P. *Pest Manag Sci*, **2010**, *66*, 10.

farmacocinéticas e farmacodinâmicas desses compostos, podendo levar tanto a um aumento quanto a uma diminuição da atividade^{75,75}.

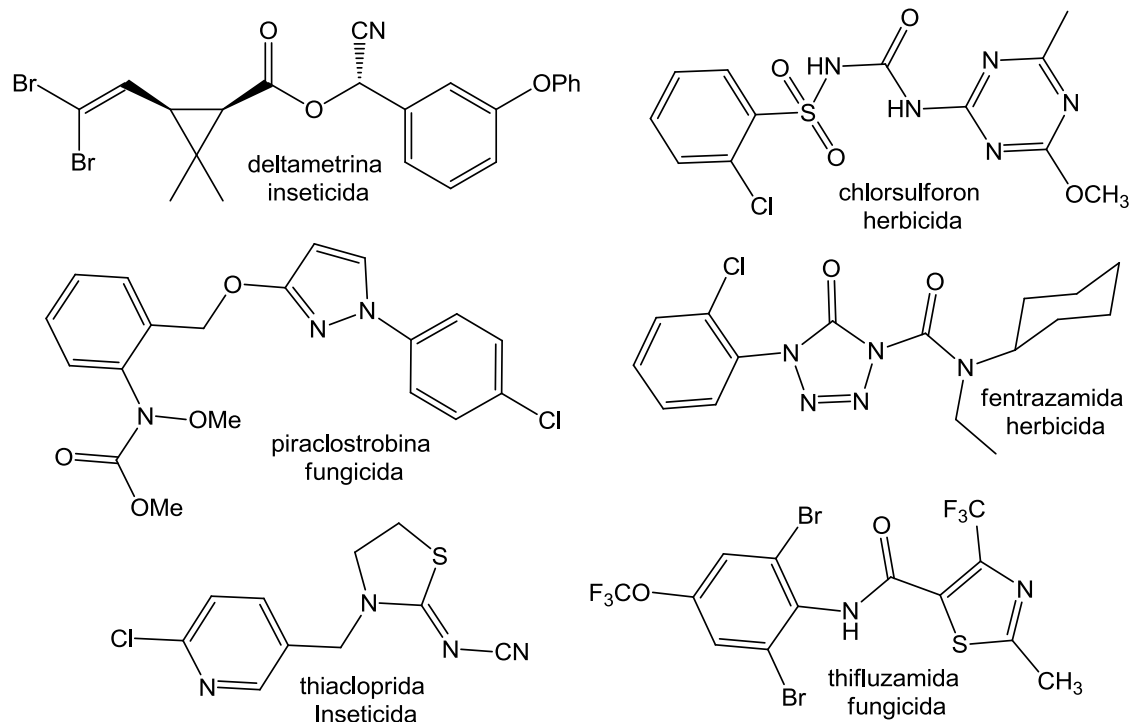


Figura 14. Princípios ativos halogenados de alguns agroquímicos comerciais.

Nesse contexto, a segunda etapa do presente trabalho consistiu na modificação das posições 5 e 6 das tetraidroisobenzofuran-1(3H)-onas sintetizadas através das reações de Diels-Alder apresentadas no Capítulo 1 (Figura 15, p. 88). Devido ao maior rendimento dos adutos *anti-endo* (**5a**, **6a** e **7a**) as reações de hidrogenação, epoxidação, bromação e cloração foram realizadas apenas com estes compostos. De acordo com o que foi descrito, a posição 3 foi funcionalizada antes mesmo da reação de DA, por meio da utilização dos diferentes dienófilos.

⁷⁵ Naumann, K. *Pest Manag. Sci.*, **2000**, 56, 3.

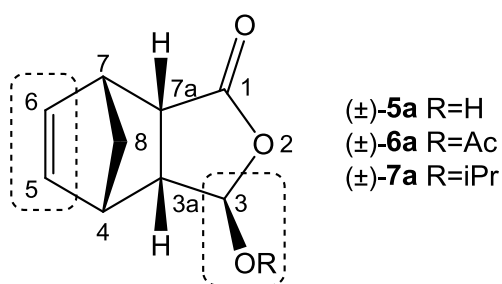


Figura 15. Esqueleto base das tetraidroisobenzofuran-1(3H)-onas sintetizadas por reações de DA e regiões funcionalizadas.

Uma vez que somente os adutos **7a-c** foram caracterizados no capítulo anterior, a discussão a respeito dos produtos resultantes das modificações ficará restrita apenas aos compostos obtidos a partir do aduto **7a**.

2.2. Materiais e métodos

2.2.1. Generalidades metodológicas

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS - *High Resolution Mass Spectrometry*) foram obtidos no espectrômetro Bruker MicroToF (resolução = 10.000 FWHM) sob ionização por eletrospray (IES) com a polaridade positiva do íon.

Além dos experimentos de RMN já mencionados na seção 1.2.1 do Capítulo 1 (p. 16), foram obtidos também os experimentos HSQC e NOESY. Os solventes utilizados para aquisição dos espectros foram CDCl_3 (vide p. 16) e benzeno deuterado (C_6D_6) no qual os deslocamentos químicos foram referenciados em relação ao C_6HD_5 residual (7,16 ppm para ^1H) e ao C_6D_6 (128,39 ppm para ^{13}C). Os demais espectros foram obtidos de maneira análoga ao descrito na seção supracitada.

Todos os compostos foram sintetizados em sua forma racêmica. Porém, apenas um dos enantiômeros foi representado.

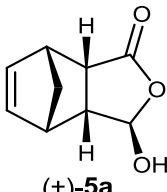
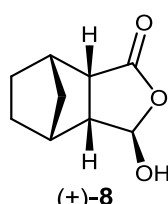
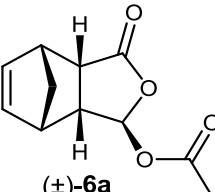
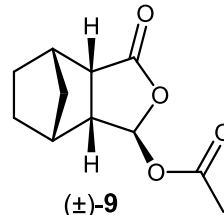
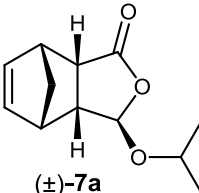
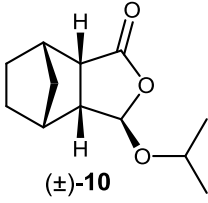
2.2.2. Procedimentos sintéticos

As tetraidroisobenzofuran-1(3H)-onas **5a**, **6a** e **7a** foram preparadas como descrito na seção 1.2.2.4 do Capítulo 1 (p. 21).

2.2.2.1. Procedimento geral para hidrogenação catalítica

Em um balão de duas vias contendo uma solução do aduto *anti-endo* em etanol (10 mL) adicionou-se 0,007 g de Pd/C a 10%. A mistura foi mantida sob agitação e atmosfera de hidrogênio até que todo o material de partida fosse consumido. Após a remoção do solvente em evaporador rotatório, o resíduo foi submetido à purificação por coluna filtrante de sílica gel em mistura de hexano e acetato de etila, obtendo-se o produto hidrogenado (Tabela 6).

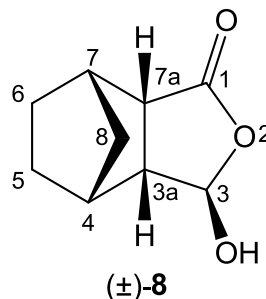
Tabela 6. Condições reacionais para obtenção dos cicloadutos hidrogenados **8-10**.

Aduto (mg; mmol)	Tempo (h)	Hexano:Acetato* (v/v)	Rendimento (mg; %)	Produtos
 (±)- 5a (101,5; 0,61)	2	1:1	100,1; 98	 (±)- 8
 (±)- 6a (96,5; 0,46)	1	2:1	94,9; 97	 (±)- 9
 (±)- 7a (95,7; 0,46)	1	5:1	93,4; 97	 (±)- 10

*Mistura de solventes utilizada na separação cromatográfica

Dados referentes aos compostos hidrogenados:

(3R*,3aR*,4R*,7S*,7aS*)-3-hidroxi-hexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3H)-ona (8)



ASPECTO: sólido branco

$T_f = 101,6 - 103,1 \text{ } ^\circ\text{C}$ (Literatura⁷⁶: $115 - 116 \text{ } ^\circ\text{C}$, mistura racêmica recristalizada em mistura aquecida de acetato de etila e pentano)

CCD: $R_f = 0,56$ (hexano/acetato de etila 1:1 v/v).

IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3377, 2961, 2885, 2360, 2981, 1737, 1455, 1367, 1307, 1217, 1177, 1115, 1031, 923, 784, 736, 640, 577, 540, 457.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,27): δ (J/Hz): 1,26 – 1,68 (6H, m, H5, H6, H8); 2,54 (1H, s, H4), 2,58 – 2,74 (2H, m, H7 e H3a); 3,12 (1H, dd, $J = 10,5$, $J = 5,7$, H7a); 5,00 (1H, sl, OH); 5,70 (1H, s, H3).

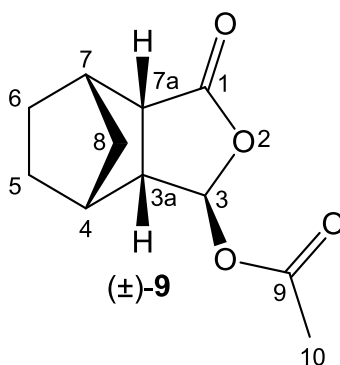
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0): δ : 122,5 (C6)*; 25,1 (C5)*; 38,9 (C4), 39,7 (C7)**; 41,6 (C8); 47,1 (C7a); 50,4 (C3a)**; 99,7 (C3); 179,6 (C1).

*, ** As atribuições podem estar invertidas.

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 124 (12); 95 (48); 80 (19); 70 (31); 66(100); 55 (17); 41 (38); 39 (60).

⁷⁶ Spino, C.; Barriault, N. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 5292.

(3*R,3*aR**,4*R**,7*S**,7*aS**)-3-acetoxiexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (9)**



ASPECTO: sólido branco

T_f = 71,2 – 73,3 °C.

CCD: R_f = 0,64 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v).

IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2964, 2887, 2160, 1779, 1745, 1458, 1366, 1350, 1318, 1212, 1149, 1078, 1033, 963, 929, 842, 638, 540, 466.

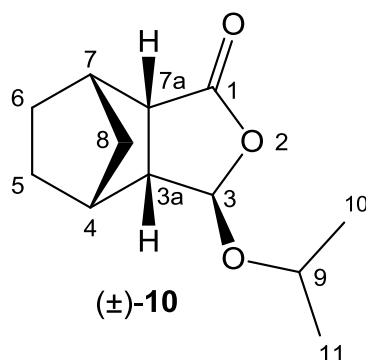
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,27): δ (J/Hz): 1,34 – 1,70 (6H, m, H8, H5 e H6); 2,09 (3H, s, H10); 2,51 – 2,60 (1H, m, H4); 2,66 – 2,78 (2H, m, H3a e H7); 3,08 (1H, ddd, $J = 10,5, J = 5,7, J = 1,20$, H7a); 6,38 (1H, s, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} 77,0): δ : 20,9 (C10); 22,6 (C6)*; 25,1 (C5)*; 38,9 (C4), 39,8 (C7)**; 41,6 (C8); 45,8 (C7a); 48,6 (C3a)**; 96,4 (C3); 169,1 (C9); 176,2 (C1).

*, ** As atribuições podem estar invertidas.

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 151 (40); 124 (34); 95 (17); 94 (20); 78 (19); 67 (37); 66 (70); 43 (100); 41 (26); 39 (31).

(3*R,3*aR**,4*R**,7*S**,7*aS**)-3-isopropoxiexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (10)**



ASPECTO: sólido branco

$T_f = 36,9 - 38,3 \text{ }^\circ\text{C}$.

CCD: $R_f = 0,53$ (hexano/acetato de etila 5:1 v/v).

IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2966, 2885, 2361, 2182, 1767, 1459, 1351, 1316, 1262, 1164, 1107, 1039, 928, 862, 652, 557.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,27): δ (J/Hz): 1,18 (3H, d, $J = 6,2$, H11); 1,21 (3H, d, $J = 6,2$, H10); 1,34 – 1,59 (6H, m, H5, H6 e H8); 2,45 – 2,53 (1H, m, H4); 2,58 (1H, dd-distorcido, $J = 10,7$, $J = 4,2$, H3a); 2,62 – 2,69 (1H, m, H7); 3,04 (1H, ddd, $J = 10,7$, $J = 5,7$, $J = 1,30$, H7a); 3,97 (1H, sept, $J = 6,2$, H9); 5,40 (1H, s, H3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0): δ : 21,4 (C11)*; 22,6 (C6)**; 23,3 (C10)*; 25,0 (C5)**; 38,7 (C4), 39,6 (C7); 41,5 (C8); 46,6 (C7a); 49,7 (C3a); 71,2 (C9); 102,7 (C3); 178,1 (C1).

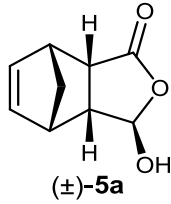
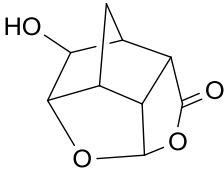
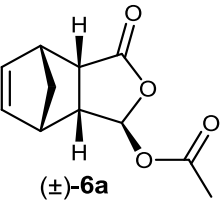
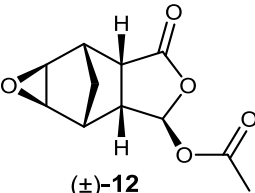
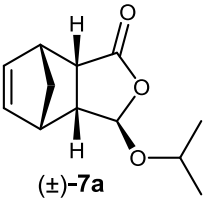
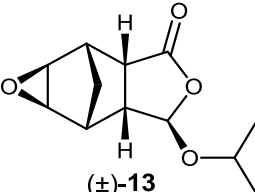
*, ** As atribuições podem estar invertidas.

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 211 (M+H, 1,34); 166 (20); 151 (64); 124 (87); 122 (12); 109 (10); 96 (16); 95 (100); 94 (47); 93 (12); 91 (13); 83 (15); 81 (24); 80 (28); 79 (22); 77 (16); 70 (22); 67 (64); 66 (90); 65 (14); 57 (11); 55 (19); 53 (16); 43 (45); 42 (10); 41 (67); 40 (12); 39 (45).

2.2.2.2. Procedimento geral para epoxidação

A um balão de fundo redondo (50 mL) foram adicionados o aduto *anti-endo* dissolvido em diclorometano (10 mL) e o ácido *m*-cloroperbenzóico (1,5 eq.) em pequenas porções. A mistura reacional foi mantida sob agitação por muitas horas (Tabela 7) sem que houvesse o consumo total do material de partida. Posteriormente, adicionou-se 10 mL de solução aquosa de Na₂SO₃ 20% e extraiu-se com diclorometano (3 x 10 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de Na₂CO₃ 10% (2 x 10mL) e seca com MgSO₄ anidro. Após a evaporação do solvente sob pressão reduzida a mistura resultante foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel empregando uma combinação de hexano e acetato de etila. Ao final do processo foram obtidos os produtos descritos na Tabela 7 e pequena quantidade dos materiais de partida.

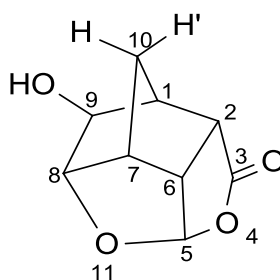
Tabela 7. Condições reacionais para as epoxidações dos cicloadutos **5a-7a**.

Aduto (mg; mmol)	Tempo (h)	Hexano:Acetato* (v/v)	Rendimento (mg; %)	Produtos
 (±)- 5a (204,8; 1,23)	24	1:1	115,1; 51	 (±)- 11
 (±)- 6a (103,2; 0,50)	192	2:1	111,0; 74	 (±)- 12
 (±)- 7a (148,9; 0,72)	216	5:1	161,3; 82	 (±)- 13

*Mistura de solventes utilizada na separação cromatográfica

Dados referentes aos produtos obtidos no processo de epoxidação:

9 β -hidroxi-3-oxo-4,11-dioxatetraciclo[5.2.1.1^{5,8}.0^{2,6}]undecano (11)



(\pm)-11

ASPECTO: sólido branco

$T_f = 203,0 - 204,2 \text{ } ^\circ\text{C}$

CCD: $R_f = 0,16$ (hexano/acetato de etila 1:1 v/v).

IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3455, 2987, 2894, 1756, 1456, 1409, 1371, 1313, 1292, 1272, 1256, 1239, 1208, 1193, 1137, 1123, 1098, 1079, 1063, 1015, 991, 984, 959, 921, 891, 871, 817, 770, 728, 687, 630, 596, 536, 469, 444.

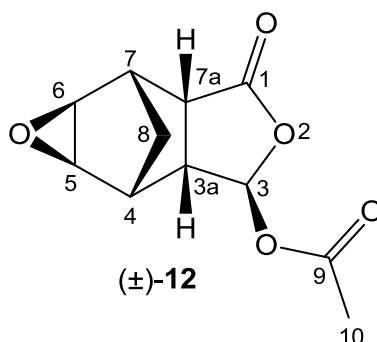
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,27): δ (J/Hz): 1,78 (1H, dd, $J = 11,1$, $J = 1,2$, H10'); 2,28 (1H, d, $J = 11,1$, H10); 2,41 (1H, dd, $J = 4,8$, $J = 1,3$, H1); 2,71 – 2,85 (1H, sl, OH); 2,93 (1H, td, $J = 5,0$, $J = 1,3$, H7); 2,97 (1H, dd, $J = 10,1$, $J = 5,0$, H2); 3,33 (1H, dt, $J = 10,1$, $J = 5,0$, H6); 3,82 (1H, sl, H9); 4,27 (1H, dl, $J = 5,0$, H8); 5,93 (1H, d, $J = 5,0$, H5);

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,0): δ : 36,9 (C10); 45,1 (C2); 45,8 (C1); 47,2 (C7), 48,0 (C6); 75,4 (C9); 89,6 (C8); 108,1 (C1); 176,7 (C3).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 182 (M^+ , $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$, 2,0); 154 (19); 136 (36); 126 (10); 109 (15); 108 (47); 107 (17); 99 (14); 97 (53); 95 (13); 92 (10); 90 (15); 84 (10); 83 (14); 82 (43); 81 (66); 79 (69); 77 (33); 70 (29); 69 (53); 68 (17); 67 (39); 66 (100); 65 (20); 57 (30); 55 (22); 53 (21); 43(14); 42 (17); 41 (60); 40 (14).

HRMS (ES, positivo): m/z obtido (m/z calculado): $[M+Na]^+ = C_9H_{10}NaO_4$: 205,0470 (205,0471); $[M+H]^+ = C_9H_{11}O_4$: 183,0653 (183,0652).

(3*R,3*aR**,4*R**,5*R**,6*S**,7*S**,7*aS**)-3-acetoxi-5,6-epoxiexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (12)**



ASPECTO: sólido branco

$T_f = 121,8 - 123,4$ °C

CCD: $R_f = 0,34$ (hexano/acetato de etila 2:1 v/v).

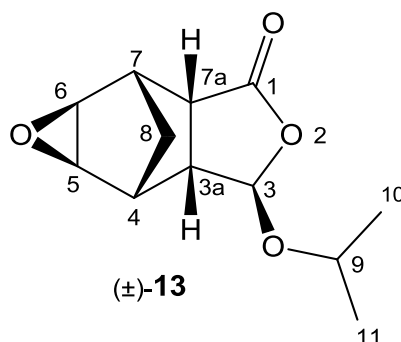
IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}/cm^{-1}$): 3004, 2994, 2935, 2360, 1972, 1776, 1748, 1428, 1353, 1325, 1214, 1146, 1064, 1041, 955, 907, 845, 816, 736, 685, 651, 599, 527, 455.

RMN de 1H (300 MHz, C_6D_6 , $\delta_{C_6H_5}$ 7,16): δ (J/Hz): 0,10 (1H, d, $J = 10,1$, H8'); 1,24 (1H, dt, $J = 10,1$, $J = 1,5$, H8); 1,55 (3H, s, H10); 1,99 – 2,13 (2H, m, H3a e H4); 2,38 (1H, dd, $J = 5,1$, $J = 1,50$, H7); 2,45 (1H, dd, $J = 9,0$, $J = 5,1$, H7a); 2,57 (1H, dl, $J = 3,1$, H5); 3,03 (1H, dl, $J = 3,1$, H6); 6,18 (1H, dl, $J = 0,9$, H3);

RMN de ^{13}C (75 MHz, C_6D_6 , $\delta_{C_6D_6}$ 128,39): δ : 20,6 (C10); 29,1 (C8); 39,3 (C4); 39,7 (C7); 44,8 (C7a); 47,0 (C5); 48,3 (C6); 48,8 (C3a); 94,7 (C3); 168,9 (C9); 174,5 (C1).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 181 (9); 165 (12); 108 (8); 81 (20); 79 (19); 77 (9); 53 (8); 43 (100); 39 (17).

(3R*,3aR*,4R*,5R*,6S*,7S*,7aS*)-5,6-epoxi-3-isopropoxiexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3H)-ona (13)



ASPECTO: sólido branco

$T_f = 110,2 - 111,4$ °C.

CCD: $R_f = 0,30$ (hexano/acetato de etila 5:1 v/v).

IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2974, 2932, 2360, 2160, 1760, 1465, 1349, 1262, 1225, 1166, 1113, 1084, 976, 928, 888, 846, 810, 731, 660, 571, 540, 484.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,27): δ (J/Hz): 0,90 (1H, dm, $J = 10,2$, H8'); 1,20 (3H, d, $J = 6,1$, H11); 1,21 (3H, d, $J = 6,1$, H10); 1,56 (1H, dt, $J = 10,2$, $J = 1,8$, H8); 2,72 (1H, ddd, $J = 9,7$, $J = 4,6$, $J = 1,4$, H3a); 2,79 – 2,85 (1H, m, H4); 2,91 – 2,97 (1H, m, H7); 3,17 (1H, dd, $J = 9,7$, $J = 5,2$, H7a); 3,23 (1H, dl, $J = 3,4$, H5); 3,28 (1H, dl, $J = 3,4$, H6); 3,97 (1H, sept, $J = 6,1$, H9); 5,47 (1H, d, $J = 1,4$, H3);

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0): δ : 21,5 (C11)*; 23,3 (C10)*; 28,9 (C8); 38,7 (C4), 39,0 (C7); 45,3 (C7a); 47,4 (C5); 48,3 (C6); 49,6 (C3a); 71,7 (C9); 101,5 (C3); 176,0 (C1).

* As atribuições podem estar invertidas.

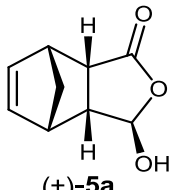
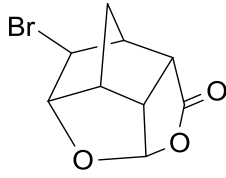
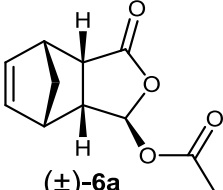
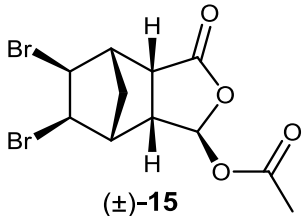
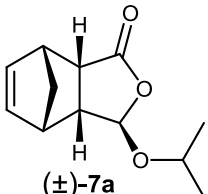
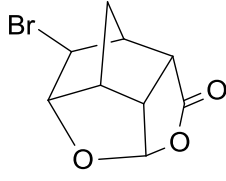
EM, m/z (%): 181 (9); 165 (52); 138 (17); 137 (13); 136 (17); 125 (16); 120 (16); 109 (26); 108 (32); 107 (29); 97 (14); 95 (11); 94 (13); 92 (19); 91 (42); 83 (21); 82 (21); 81 (98); 80 (19); 79 (100); 77 (37); 70 (21); 69 (16); 68 (15); 67 (13);

66 (18); 65 (10); 55 (20); 54 (10); 53 (27); 51 (14); 44 (15); 43 (96); 42 (20); 41 (84); 40 (15); 39 (73); 31 (13).

2.2.2.3. Procedimento geral para bromação

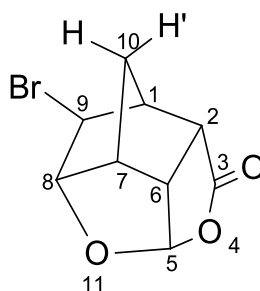
Inicialmente, pequena quantidade de Br₂ foi diluída em diclorometano a fim de facilitar o manuseio do reagente. Em seguida, o bromo diluído foi adicionado gota-a-gota, e sob agitação vigorosa, a uma solução do aduto *anti-endo* em diclorometano até que a mesma mudasse de coloração (de amarelo para incolor), indicando o término da reação. O solvente foi evaporado e a mistura reacional foi purificada em coluna de sílica gel utilizando fase móvel composta por hexano e acetato de etila 1:1 v/v para obtenção dos produtos bromados (Tabela 8).

Tabela 8. Condições reacionais para obtenção dos produtos bromados **14** e **15**.

Aduto (mg; mmol)	Diclorometano (mL)	Rendimento (mg; %)	Produtos
 (±)- 5a (512,2; 3,08)	15	507,1; 67	 (±)- 14
 (±)- 6a (63,5; 0,31)	5	102,3; 91	 (±)- 15
 (±)- 7a (53,0; 0,25)	5	41,4; 67	 (±)- 14

Dados referentes aos compostos bromados:

9 β -bromo-3-oxo-4,11-dioxatetraciclo[5.2.1.1.1^{5,8}.0^{2,6}]undecano (14)



(±)-14

ASPECTO: sólido bege

T_f = 98,5 – 100,9 °C

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

IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2987, 2980, 2361, 2336, 1776, 1467, 1353, 1244, 1174, 1092, 1059, 1018, 960, 943, 921, 893, 874, 830, 772, 710, 672, 616, 586, 531.

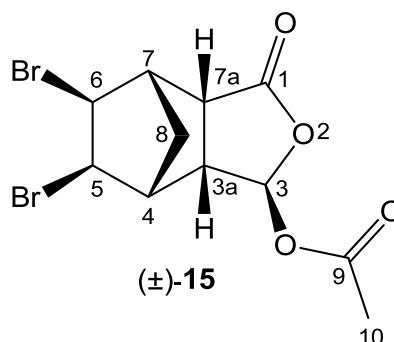
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,27): δ (J/Hz): 1,97 (1H, dd, J = 11,4, J = 1,6, H10'); 2,48 (1H, d, J = 11,4, H10); 2,90 (1H, dl, J = 4,6, H1); 3,02 (1H, td, J = 5,0, J = 1,3, H7); 3,11 (1H, dd, J = 10,1, J = 4,6, H2); 3,40 (1H, dt, J = 10,1, J = 5,0, H6); 3,94 (1H, dl, J = 2,2, H9); 4,77 (1H, dl, J = 5,0, H8); 5,94 (1H, d, J = 5,0, H1).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,0): δ : 38,8 (C10); 46,8 (C2); 47,0 (C4); 47,3 (C6), 48,0 (C7); 51,6 (C9); 89,9 (C8); 107,0 (C5); 174,7 (C3).

EM (IE, 70 eV, m/z (%)): 200 (65); 121 (100); 119 (29); 109 (10); 107 (13); 97 (11); 93 (26); 92 (14); 91 (60); 81 (15); 79 (49); 78 (11); 77 (37); 67 (10); 66 (60); 65 (26); 55 (20); 55 (20); 53 (28); 52 (14); 51 (33); 50 (15); 41 (30); 40 (20); 39 (99); 38 (15).

HRMS (ES, positivo): m/z obtido (calculado): $[M+Na]^+ = C_9H_9BrNaO_3$: 266,9625 (266,9627); $[M+H]^+ = C_9H_{10}BrO_3$: 244,9806 (244,9808).

(3*R,3*aS**,4*R**,5*R**,6*S**,7*S**,7*aR**)-3-acetoxi-5,6-dibromoexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (15)**



ASPECTO: sólido bege

$T_f = 115,8 - 117,3$ °C

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

IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}/cm^{-1}$): 2984, 2362, 2164, 1972, 1782, 1747, 1462, 1428, 1366, 1349, 1213, 1146, 1083, 1043, 978, 959, 920, 876, 823, 735, 689, 597, 545, 477.

RMN de 1H (300 MHz, C_6D_6 , $\delta_{C_6H_5}$ 7,16): δ (J/Hz): 0,69 (1H, dm, $J = 10,9$, H8'); 1,51 (3H, s, H10); 1,87 (1H, ddd, $J = 10,6$, $J = 5,0$, $J = 0,7$, H3a); 2,13 (1H, dt, $J = 10,9$, $J = 1,3$, H8); 2,20 (1H, dd, $J = 5,0$, $J = 1,4$, H4); 2,32 (1H, dd, $J = 10,6$, $J = 5,8$, H7a); 2,53 (1H, dd, $J = 5,8$, $J = 1,4$, H7); 3,70 (1H, dd, $J = 6,8$, $J = 2,1$, H5); 4,08 (1H, dd, $J = 6,8$, $J = 2,1$, H6); 5,95 (1H, s, H3).

RMN de ^{13}C (75 MHz, C_6D_6 , $\delta_{C_6D_6}$ 128,39): δ : 20,3 (C10); 37,7 (C8); 45,6 (C7a); 48,2 (C3a); 51,1 (C5); 51,3 (C4); 51,6 (C7); 53,0 (C6); 94,9 (C3); 168,9 (C9); 174,1 (C1).

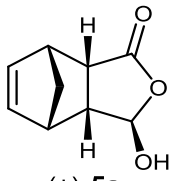
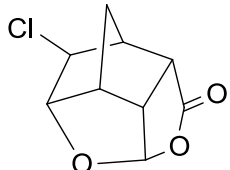
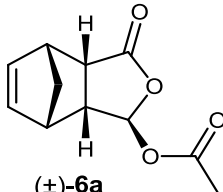
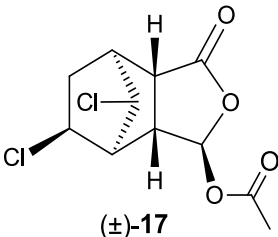
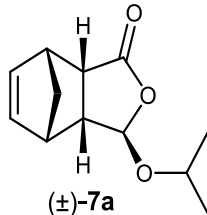
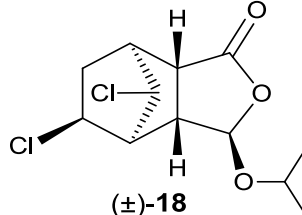
EM (IE, 70 eV), m/z (%): 311 (4); 309 (8); 307 (4); 247 (37); 245 (39); 229 (36); 227 (38); 173 (5); 147 (5); 121 (9); 91 (33); 66 (37); 65 (21); 43 (100).

HRMS (ES, positivo): m/z obtido (calculado): $[M-AcOH]^+ = C_9H_9Br_2O_2$: 306,8964 (306,8964).

2.2.2.4. Procedimento geral para cloração

A um balão de duas vias (500 mL) contendo MnO_2 (10 g, 0,11 mol) adicionou-se lentamente, com auxílio de um funil de adição (250 mL) e sob agitação vigorosa, HCl concentrado. O gás Cl_2 produzido foi então borbulhado em um balão de fundo redondo (25 mL) contendo a solução do aduto *anti-endo* em diclorometano (10 mL) até o consumo total dos materiais de partida. Após a eliminação do solvente em rotaevaporador, o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel empregando combinação de hexano e acetato de etila como fase móvel e apenas os produtos clorados representados na Tabela 9 foram isolados com pureza satisfatória.

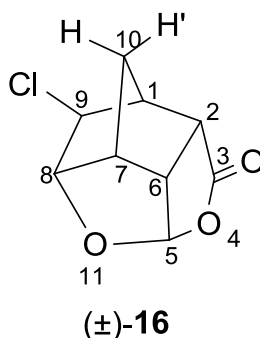
Tabela 9. Condições reacionais para obtenção dos produtos clorados **16-18**.

Aduto (mg; mmol)	Hexano:Acetato* (v/v)	Rendimento (mg; %)	Produtos
 (±)- 5a (248,8; 1,50)	1:1	163,4; 54	 (±)- 16
 (±)- 6a (129,9; 0,62)	2:1	54,6; 32	 (±)- 17
 (±)- 7a (201,3; 0,97)	5:1	92,8; 35	 (±)- 18

*Mistura de solventes utilizada na separação cromatográfica

Dados referentes aos compostos clorados:

9 β -cloro-3-oxo-4,11-dioxatetraciclo[5.2.1.1.^{5,8}.0^{2,6}]undecano (16)



ASPECTO: sólido branco

T_f = 102,3 – 104,6 °C

CCD: R_f = 0,52 (hexano/acetato de etila 1:1 v/v).

IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2987, 2889, 1781, 1463, 1353, 1269, 1245, 1204, 1181, 1135, 1153, 1093, 1060, 1019, 962, 947, 924, 895, 877, 837, 777, 750, 721, 677, 618, 587, 532, 452, 420.

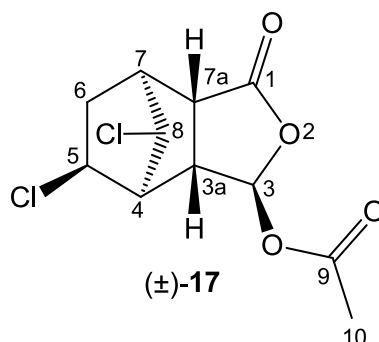
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CHCl_3} 7,27): δ (J/Hz): 1,91 (1H, dd, $J = 11,4$, $J = 1,5$, H10'); 2,40 (1H, d, $J = 11,4$, H10); 2,83 (1H, dl, $J = 4,5$, H1); 3,02 (1H, td, $J = 5,0$, $J = 1,3$, H7); 3,08 (1H, dd, $J = 10,0$, $J = 4,5$, H2); 3,40 (1H, dt, $J = 10,0$, $J = 5,0$, H6); 3,89 (1H, dl, $J = 1,8$, H9); 4,57 (1H, dl, $J = 5,0$, H8); 5,95 (1H, d, $J = 5,0$ H5).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃; δ_{CDCl_3} 77,0): δ : 37,8 (C10); 46,3 (C2); 46,8 (C1); 47,4 (C6), 47,6 (C7); 61,3 (C9); 89,9 (C8); 107,2 (C5); 174,7 (C3).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 158 (12); 156 (46); 121 (31); 119 (29); 91 (41); 81 (15); 79 (39); 77 (41); 75 (46); 66 (100); 65 (13); 53 (11); 51 (13).

HRMS (ES, positivo): m/z obtido (calculado): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClNaO}_3$: 223,0128 (223,0132); $[\text{M}+\text{H}]^+ = \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClO}_3$: 201,0310 (201,0313).

(3*R,3*aS**,4*R**,5*S**,7*R**,7*aR**,8*R**)-3-acetoxi-5,8-dicloroexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3*H*)-ona (17)**



ASPECTO: sólido branco

T_f = 172,6 – 173,4 °C

CCD: R_f = 0,71 (hexano/acetato de etila 2:1 v/v).

IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2999, 1785, 1754, 1462, 1429, 1365, 1349, 1317, 1220, 1163, 1115, 1096, 1016, 980, 928, 898, 865, 859, 833, 791, 743, 686, 666, 599, 541, 473, 445.

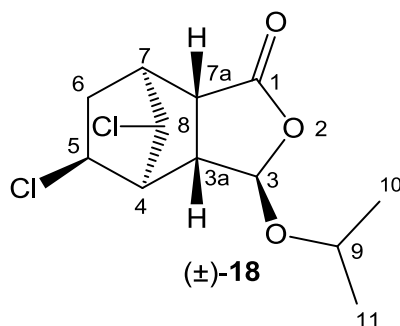
RMN de ¹H (300 MHz, C₆D₆, $\delta_{\text{C}_6\text{H}_5}$ 7,16): δ (J/Hz): 0,77 (1H, ddd, $J = 14,0$, $J = 4,0$, $J = 2,0$, H6'); 1,44 (3H, s, H10); 1,89 (1H, dl, $J = 4$, H4); 2,01 – 2,21 (3H, m, H7, H7a e H6); 2,90 (1H, d, $J = 9,2$, H3a); 3,43 (1H, dl, $J = 2,0$, H8); 4,25 (1H, dt, $J = 10,2$, $J = 4,0$, H5); 5,83 (1H, dl, $J = 1,2$, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, C₆D₆, $\delta_{\text{C}_6\text{D}_6}$ 128,39): δ : 20,4 (C10); 36,6 (C6); 41,9 (C3a); 45,8 (C7a); 46,3 (C7); 51,8 (C4); 56,4 (C5); 61,5 (C8); 97,7 (C3); 168,7 (C9); 174,4 (C1).

EM (IE, 70 eV), m/z (%): 223 (0,96); 221 (5,6); 219 (8,6); 196 (0,6); 194 (3,6); 192 (5,9); 166 (0,5); 164 (3,0); 162 (3); 162 (4,8); 102 (5,7); 100 (15,7); 91 (11); 79 (6); 65 (108); 43 (100); 39 (12).

HRMS (ES, positivo): m/z obtido (calculado): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = \text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NaO}_4$: 301,0005 (301,0005); $[\text{M}-\text{AcOH}]^+ = \text{C}_9\text{H}_9\text{Cl}_2\text{O}_2$: 218,9972 (218,9974).

(3R*,3aS*,4R*,5S*,7R*,7aR*,8R*)-5,8-dicloro-3-isopropoxiexaidro-4,7-metanoisobenzofuran-1(3H)-ona (18)



ASPECTO: sólido branco

T_f = 91,5 – 93,3 °C

CCD: R_f = 0,61 (hexano/acetato de etila 5:1 v/v).

IV (Filme, NaCl, $\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2975, 2931, 1874, 1774, 1466, 1451, 1371, 1353, 1314, 1272, 1247, 1175, 1149, 1111, 1057, 1030, 1014, 971, 935, 899, 866, 838, 835, 823, 791, 735, 688, 650, 544, 440.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} 7,27): δ (J/Hz): 1,21 (1H, d, J = 6,1, H11); 1,23 (1H, d, J = 6,1, H10); 1,47 (1H, ddd, J = 13,8, J = 4,1, J = 2,1, H6'); 2,64 (1H, dl, J = 4,1, H4); 2,66 – 2,71 (1H, m, H7); 2,75 (1H, ddd, J = 13,8, J = 10,4, J = 4,8, H6); 2,90 (1H, d, J = 9,3, H7a); 3,12 (1H, dd, J = 9,3, J = 1,6, H3a); 3,90 – 4,04 (2H, m, H9 e H8); 4,70 (1H, dt, J = 10,4, J = 4,1, H5); 5,38 (1H, dl, J = 1,6, H3).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} 77,0): δ : 21,4 (C11); 23,2 (C10); 36,4 (C6); 42,4 (C3a); 45,9 (C7); 46,6 (C7a); 51,6 (C4); 55,7 (C5); 61,2 (C9); 72,3 (C8); 105,2 (C3); 175,8 (C1).

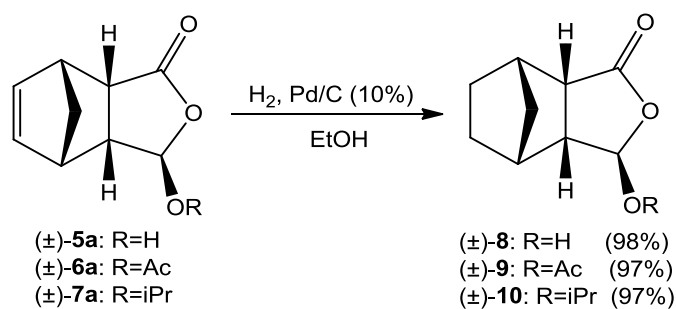
EM (IE, 70 eV), m/z (%): 223 (3,3); 221 (19); 219 (29); 196 (7); 194 (42); 192 (66); 166 (2); 164 (11); 162 (18); 159 (8); 157 (27); 130 (17); 129 (12); 102 (19); 101 (13); 100 (54); 95 (32); 94 (12); 93 (11); 91 (74); 89 (11); 79 (31); 77 (16); 66 (30); 65 (42); 51 (12); 42 (10); 41 (52).

HRMS (ES, positivo): m/z obtido (calculado): $[M+Na]^+ = C_{12}H_{16}Cl_2NaO_3$: 301,0365 (301,0369); $[M+H]^+ = C_{12}H_{17}Cl_2O_3$: 279,0546 (279,0549); $[M-PrOH]^+ = C_9H_9Cl_2O_3$: 218,9970 (218,9974).

2.3. Resultados e discussão

2.3.1. Reações de hidrogenação

Com o objetivo de investigar o efeito da ligação dupla na atividade das tetraidroisobenzofuran-1(3*H*)-onas sintetizadas neste trabalho, as mesmas foram reduzidas com H_2 na presença de Pd/C para a formação dos análogos saturados (Esquema 10).



Esquema 10. Síntese das hexaidroisobenzofuran-1(3*H*)-onas **8-10**.

No espectro no infravermelho do composto **10** (Figura 16, p. 105) a ausência da banda em 3062 cm^{-1} ($\nu\text{ C}_{sp^2}\text{-H}$) sugere a ocorrência da reação. As bandas referentes aos estiramentos das ligações $\text{C}_{sp^3}\text{-H}$ e C=O podem ser observadas em $2966 - 2885\text{ cm}^{-1}$ e 1767 cm^{-1} respectivamente.

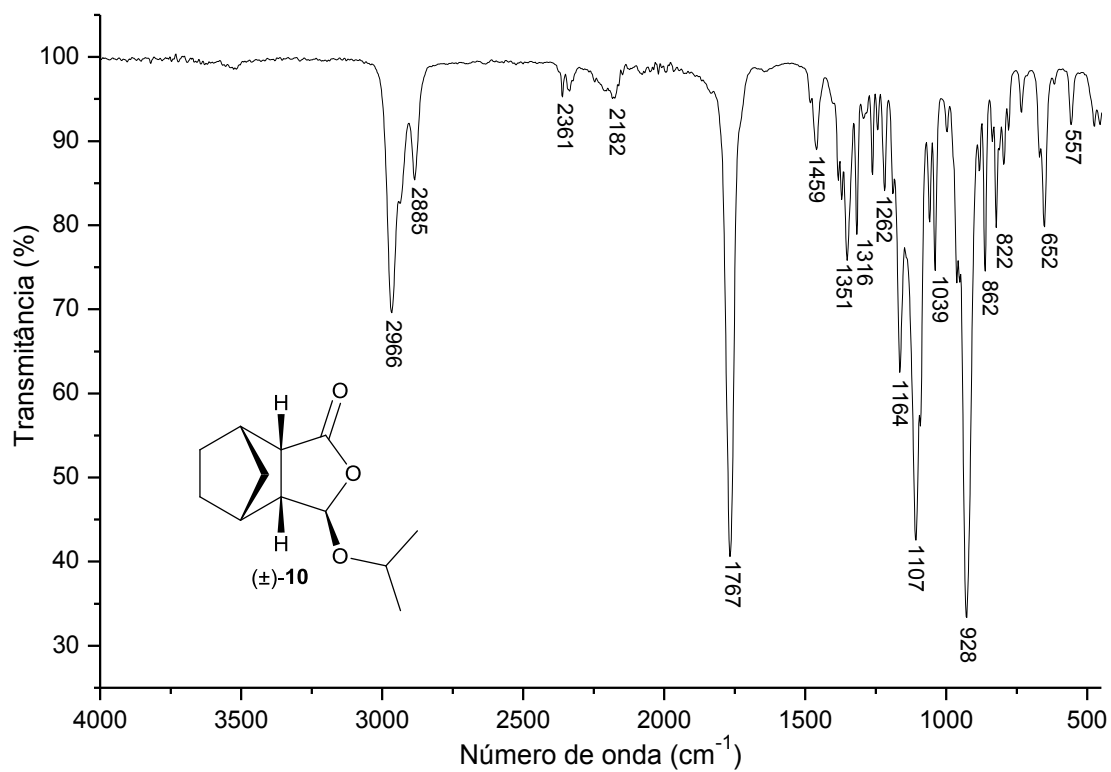


Figura 16. Espectro no IV (filme fino sobre disco de NaCl) do composto **10**.

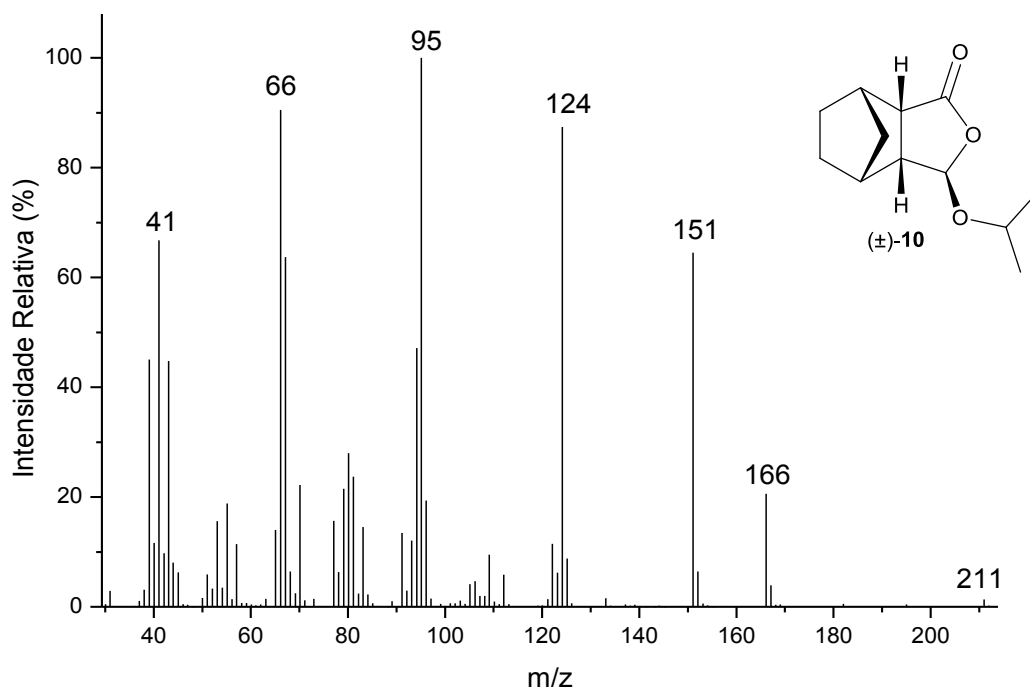
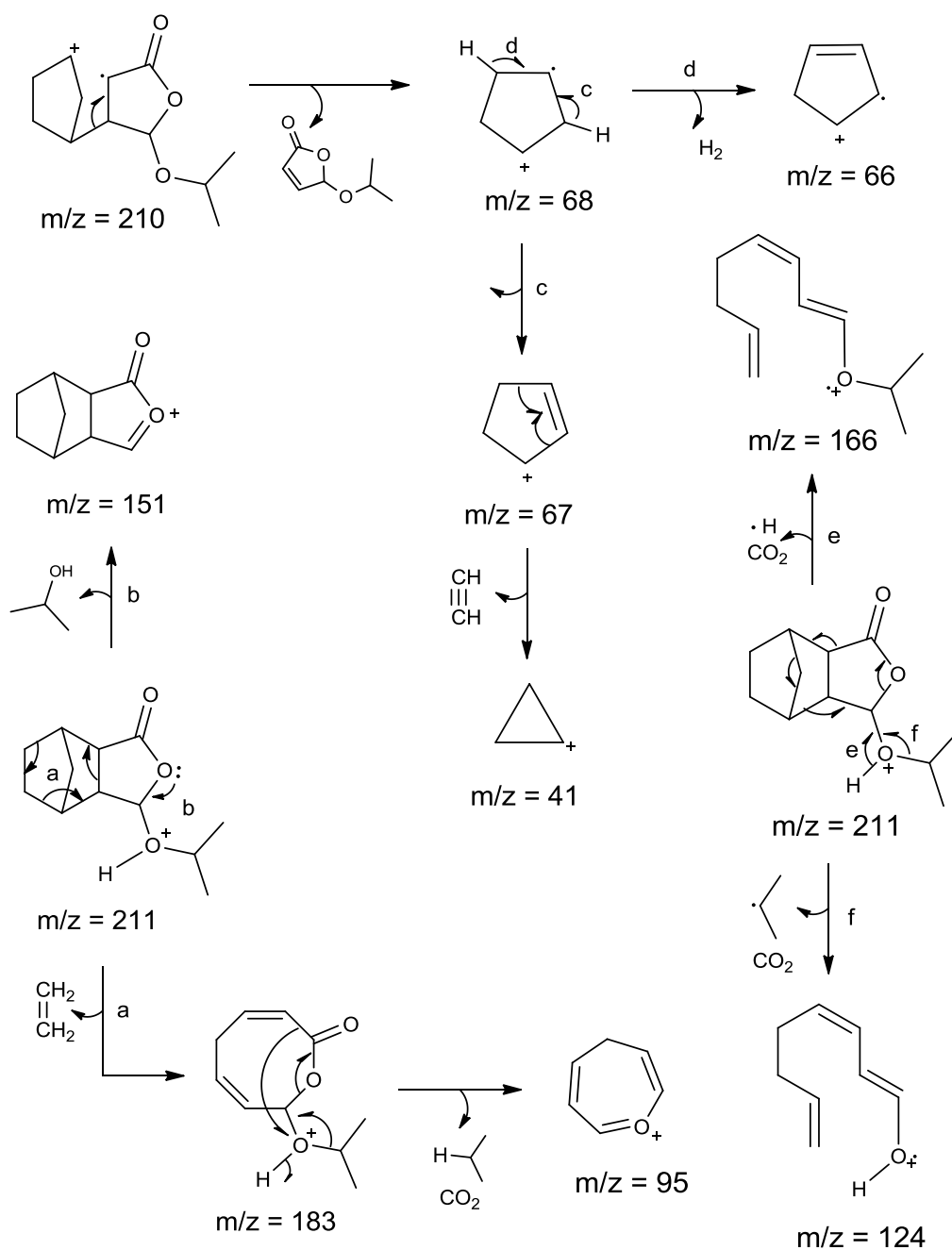


Figura 17. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **10**.

No espectro de massas da lactona **10** (Figura 17, p. 105) não foi possível observar o pico do íon molecular, mas sim o pico M+H ($m/z = 211$, 1,34%) correspondente ao composto protonado. De acordo com o mecanismo proposto (Esquema 11), o fragmento de $m/z = 151$ (64%) é formado após a perda de uma molécula de álcool isopropílico a partir do íon M+H. Já o pico base ($m/z = 95$), corresponde ao cátion oxônio formado após perdas consecutivas de moléculas neutras (eteno, CO_2 e propano).



Esquema 11. Proposta mecanística de fragmentação para o composto **10**.

No espectro de RMN de ^{13}C da lactona saturada **10** (Figura 18, p. 108) os carbonos C6 e C5 foram atribuídos aos sinais em δ 25,0 e 22,6, respectivamente. Nessa mesma região foi possível observar também os sinais referentes às metilas C10 (δ 23,3) e C11 (δ 21,4). Por sua vez, os sinais em δ 178,1, 102,7 e 71,2 foram atribuídos respectivamente a carbonila (C1) e aos carbonos sp^3 mais desblindados C3 e C9. Os demais carbonos foram atribuídos aos sinais em δ 49,7 (C3a), 46,6 (C7a), 41,5 (C8), 39,6 (C7) e 38,7 (C4). Para todas as atribuições, o mapa de contornos HETCOR foi analisado (Figura 21, p. 111). Porém, a atribuição dos sinais dos carbonos C5 e C6 não pôde ser confirmada por este experimento, uma vez que os sinais dos respectivos hidrogênios ficaram sobrepostos.

Como era esperado, nenhum sinal foi observado acima de δ 5,50 no espectro de RMN de ^1H da substância **10** (Figura 19, p. 109). De maneira análoga ao material de partida **7a** (Figura A30, p. 69), o septeto ($J = 6,2$ Hz) em 3,97 e os dupletos ($J = 6,2$ Hz) integrados para três hidrogênios em δ 1,21 e 1,18 foram atribuídos aos hidrogênios H9, H10 e H11, respectivamente. O simpleto mais desblindado foi atribuído ao hidrogênio H3 (δ 5,40).

Apesar de a constante de acoplamento entre H3 e H3a não ter sido observada, o sinal do hidrogênio H3a (δ 2,58) pôde ser atribuído pela mancha de correlação existente entre esses hidrogênios no mapa de contornos COSY (Figura 20, p. 110). O sinal do hidrogênio H7a, por sua vez, foi atribuído ao duplo duplo duplete em δ 3,04 ($J = 10,7$ Hz, $J = 5,7$ e Hz $J = 1,3$ Hz) por meio da constante de acoplamento entre H3a-H7a ($J = 10,7$ Hz). Através da mancha de correlação entre os hidrogênios vicinais H7 e H7a observado no mapa de contornos COSY, o sinal do hidrogênio H7 pôde ser atribuído ao multiplete em δ 2,69 – 2,62. Por exclusão, o sinal do hidrogênio H4 foi atribuído ao multiplete em δ 2,53 – 2,45. Os sinais referentes aos hidrogênios H5, H6 e H8 ficaram sobrepostos no multiplete em δ 1,34 – 1,59 integrado para seis hidrogênios.

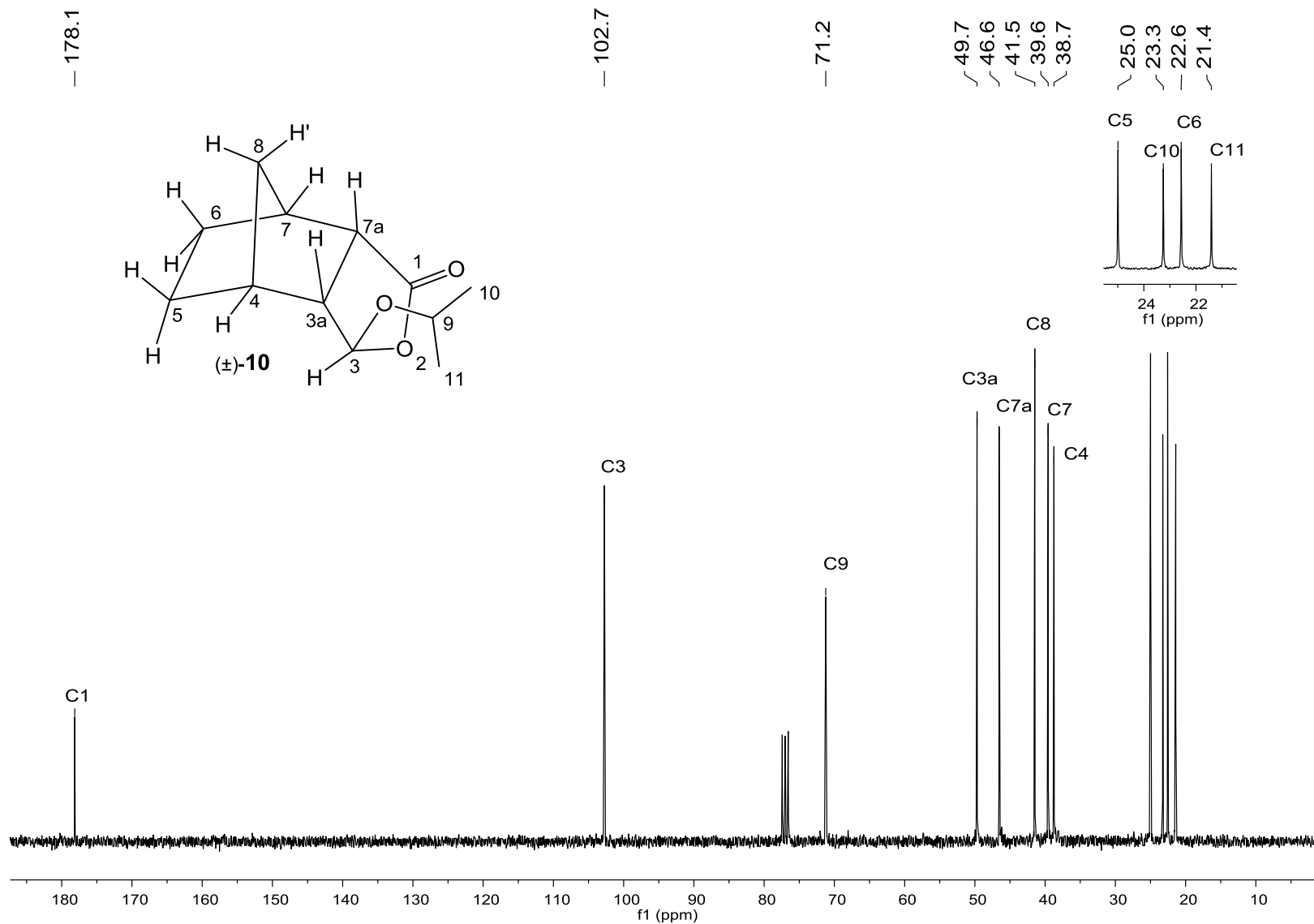


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,0; 25 °C) do composto **10**.

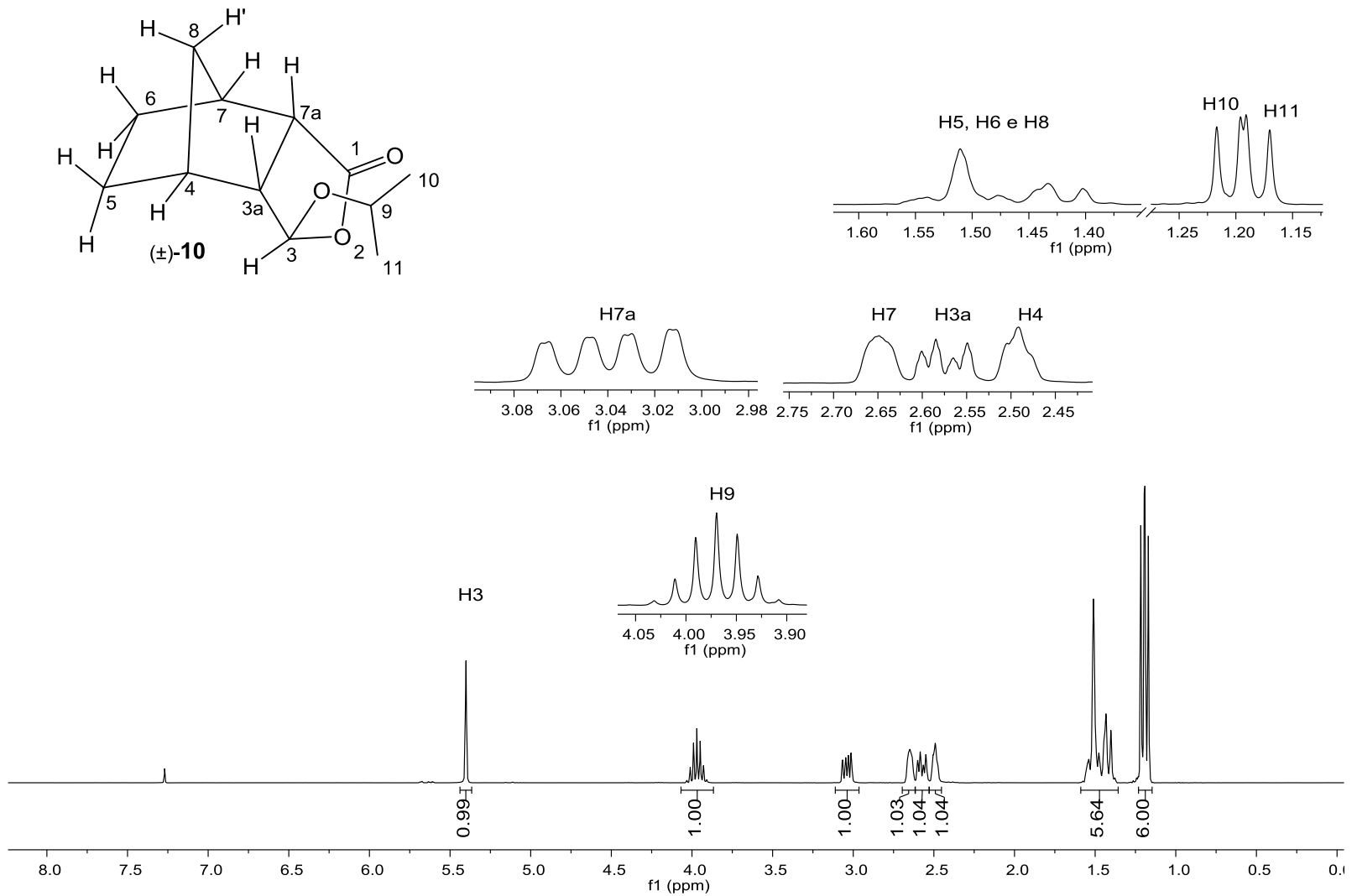


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27; 25 °C) do composto **10**.

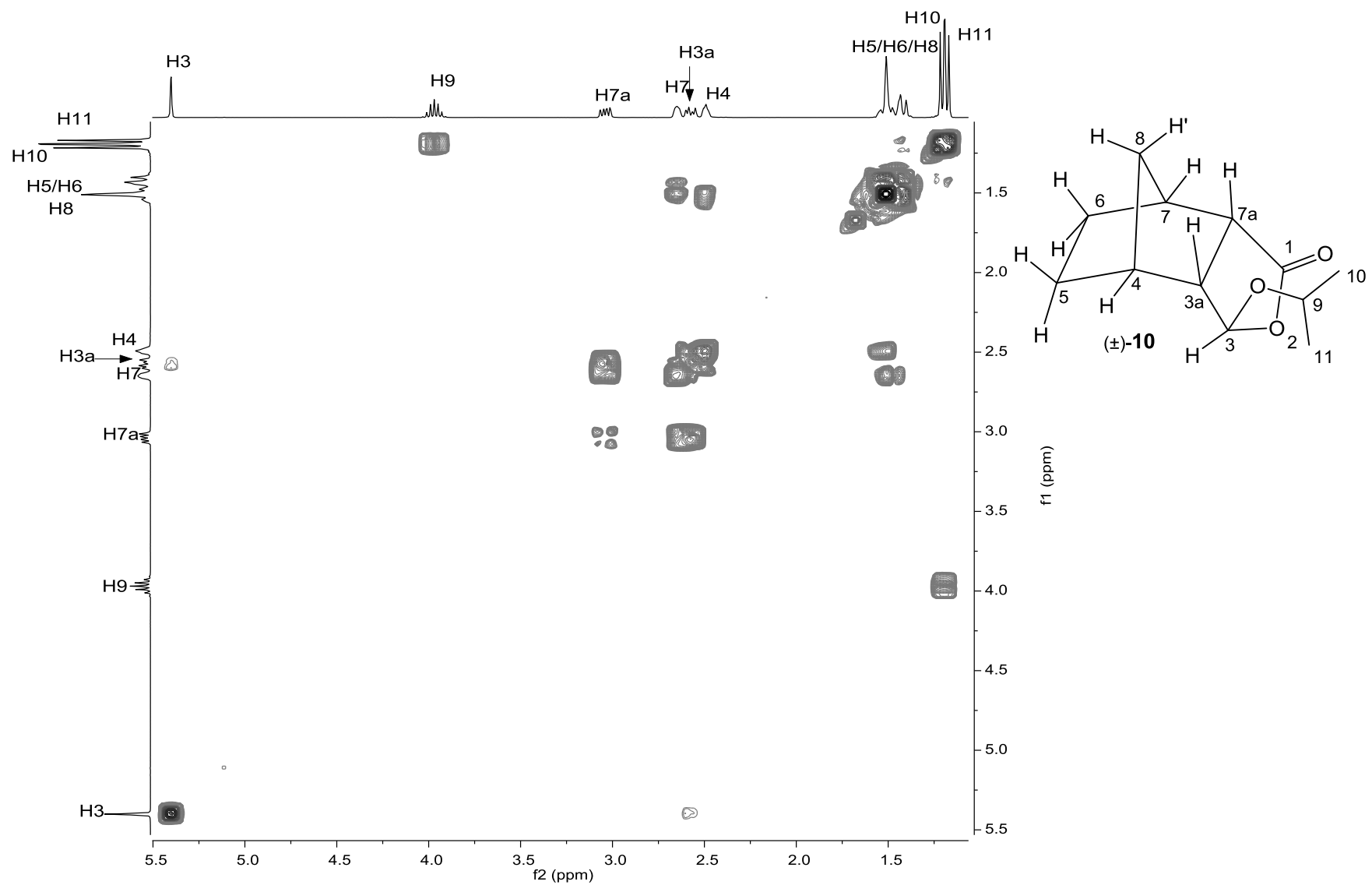


Figura 20. Mapa de contornos COSY do composto **10**.

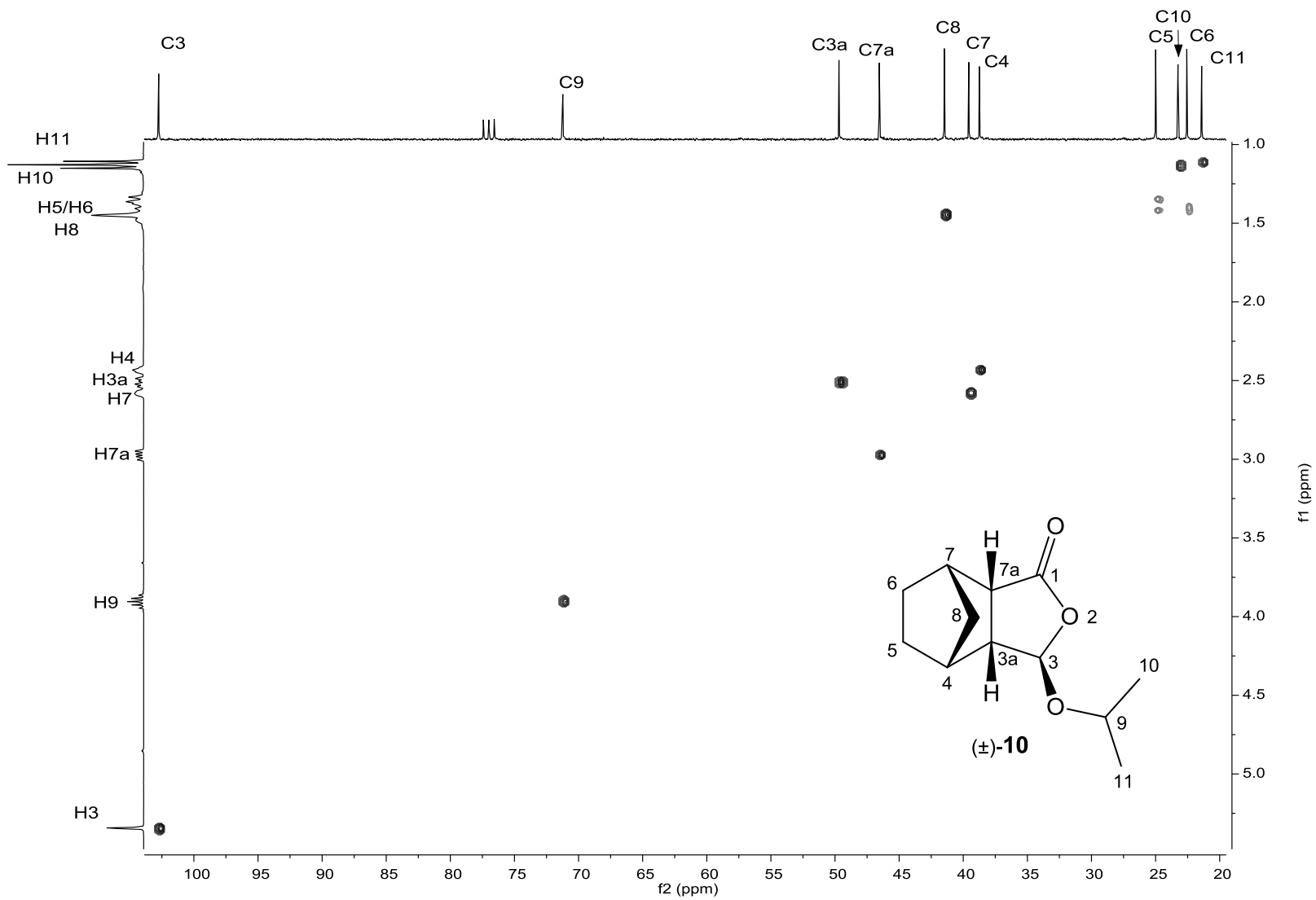
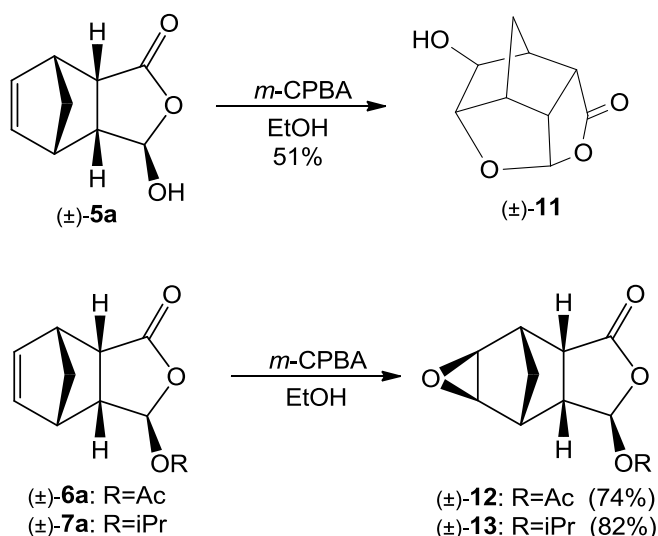


Figura 21. Mapa de contornos HETCOR do composto 10.

2.3.2. Reações de epoxidação

A fim de avaliar a influência dos oxiranos na atividade dos compostos sintetizados, propôs-se a oxidação dos adutos **5a**, **6a** e **7a** com ácido *m*-cloroperbenzóico para a obtenção dos respectivos epóxidos. Porém, para a lactona **5a**, o único produto isolado foi a lactona tetracíclica **11** (Esquema 12). Os compostos tetracíclicos do tipo gaiola serão discutidos em detalhes no próximo capítulo (p. 84).



Esquema 12. Síntese do álcool **11** e dos epóxidos **12** e **13**.

No espectro no infravermelho do composto **13** (Figura 22, p. 113) as bandas referentes ao estiramento das ligações $C_{sp^3}\text{-H}$ e $C=O$ podem ser observadas em $2974 - 2932\text{ cm}^{-1}$ e 1760 cm^{-1} , respectivamente. Nota-se ainda um aumento da complexidade na região de impressão digital que, além das bandas de estiramento das ligações $C\text{-O}$ já existentes no material de partida, contém também as bandas das novas ligações $C\text{-O}$ referentes ao anel epóxido (1225 e 846 cm^{-1}).

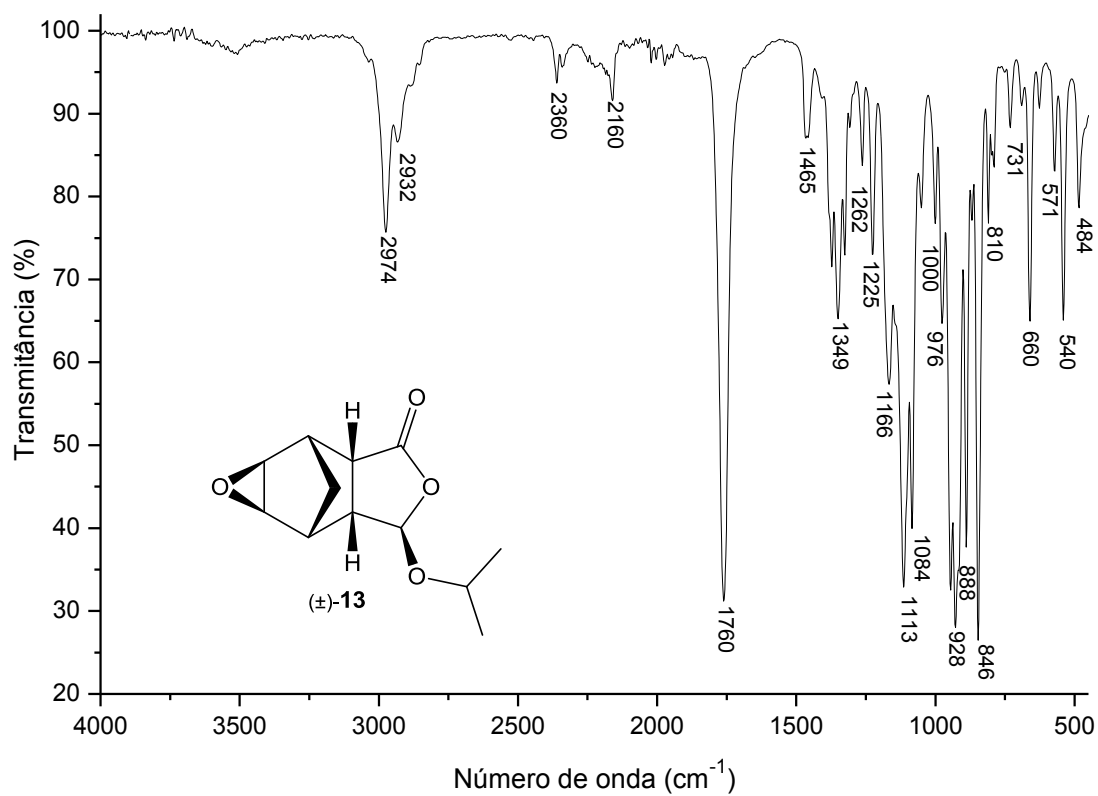


Figura 22. Espectro no IV (filme fino sobre disco de NaCl) do composto **13**.

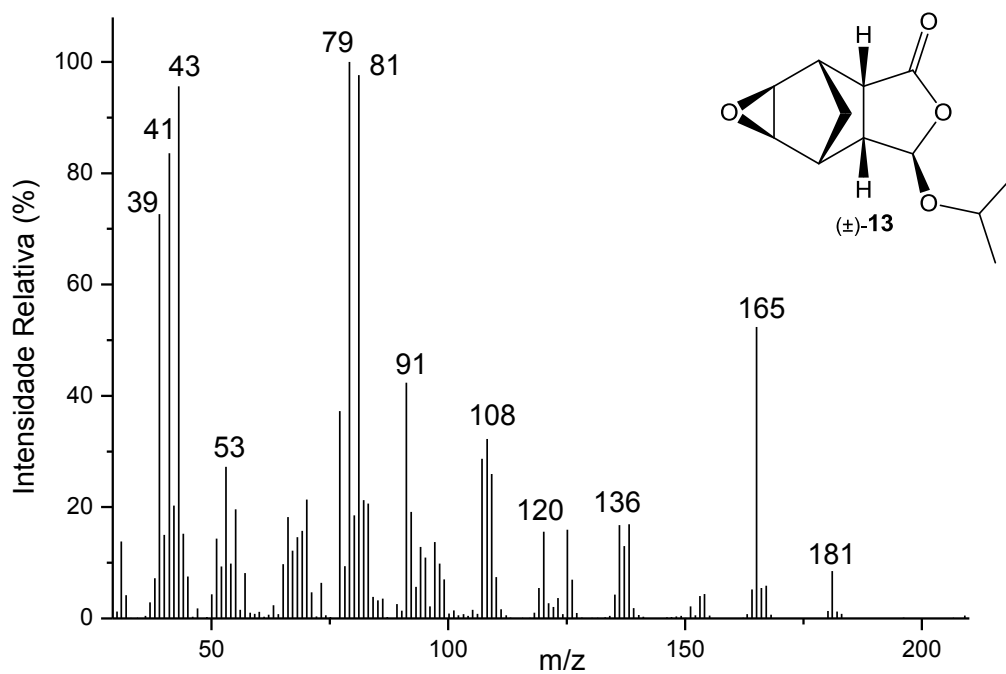
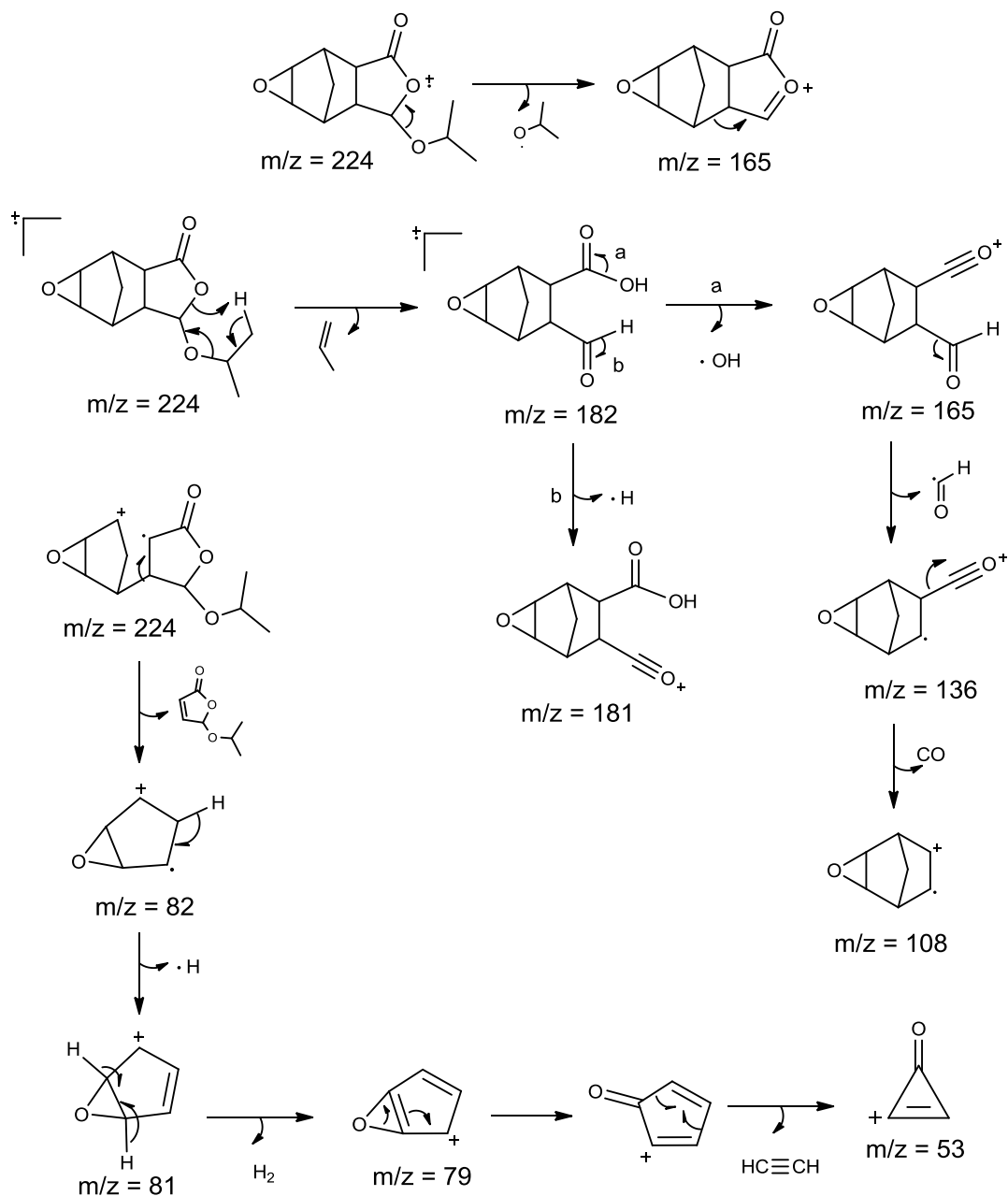


Figura 23. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **13**.

O pico do íon molecular referente ao composto **13** não foi observado em seu espectro de massas (Figura 23, p. 113). Conforme o mecanismo proposto no Esquema 13, o pico base ($m/z = 79$) é formado após a perda da lactona de partida e hidrogênio. Os picos $m/z = 181$, $m/z = 165$ e $m/z = 136$ são gerados por diferentes clivagens α -carbonila a partir do fragmento resultante do rearranjo de McLafferty ($m/z = 182$). Por sua vez, o pico de $m/z = 165$ (52%) foi atribuído ao cátion oxônio formado pela saída de um radical isopropóxi.



Esquema 13. Espectro de massas (IE, 70 eV) e proposta mecânica de fragmentação para o composto **13**.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **13** (Figura 24, p. 116), os carbonos C6 e C5 foram atribuídos aos sinais em δ 48,3 e δ 47,4, respectivamente. Como esses carbonos estão ligados ao mesmo átomo de oxigênio, a desblindagem de seus sinais não é tão acentuada quanto a dos carbonos C3 (δ 101,5) e C9 (δ 71,7). A grande blindagem do carbono C8 (δ 28,9) da substância **13** em relação ao material de partida **7a** (δ 51,8) (Figura A29, p. 68) é atribuída ao efeito de anisotropia do anel oxirano⁷⁷. Por sua vez, a carbonila C1 e as metilas C10 e C11 correspondem aos sinais em δ 176,0, 23,3 e 21,5 respectivamente. Os sinais de C3a (δ 49,6), C7a (δ 45,3) C7 (δ 39,0) e C4 (δ 38,7) foram atribuídos de acordo com as respectivas manchas de correlação observadas no espectro HSQC (Figura 28, p. 120).

No espectro de RMN de ^1H do epóxido **13** (Figura 25, p. 117), os hidrogênios H3, H9, H10 e H11 foram atribuídos aos sinais em δ 5,47 (d, $J = 1,4$ Hz), 3,97 (sept, $J = 6,1$ Hz), 1,21 (d, $J = 6,1$ Hz) e 1,20 (d, $J = 6,1$ Hz), respectivamente. O sinal do hidrogênio H3a foi atribuído ao duplo duplo duplete em δ 2,73 pelo acoplamento com H7a ($J = 9,7$ Hz), H4 ($J = 4,6$ Hz) e H3 ($J = 1,4$ Hz). Analogamente, o duplo duplete em δ 3,17 ($J = 9,7$ Hz, $J = 5,2$ Hz) foi atribuído ao H7a. A mudança nos deslocamentos dos sinais referentes aos hidrogênios H5 (δ 3,23) e H6 (δ 3, 28) em relação ao material de partida **7a** (Figura A30, p. 69) corrobora com a formação do produto desejado.

O sinal do hidrogênio H5 pôde ser atribuído através da mancha de correlação entre H5 e H3 observada no mapa de contornos NOESY (Figura 27, p. 119), a qual também indica que o anel epóxido está orientado para cima. No mapa de contornos COSY (Figura 26, p. 118), a orientação *exo* do epóxido é comprovada pela presença das manchas referentes aos acoplamentos em W entre o hidrogênio da ponte H8' (δ 0,90) e os hidrogênios H5 e H6. A ausência de correlação entre o hidrogênio da ponte H8 (δ 1,56) e H5/H6 no espectro NOESY, confirma que estes hidrogênios não estão próximos no espaço, o que está de acordo com a estrutura proposta. Com auxílio dos experimentos COSY e NOESY, os hidrogênios H4 e H7 puderam ser atribuídos aos multipletos em δ 2,85 – 2,79 e 2,97 – 2,91, respectivamente.

⁷⁷ (a) Christl, M.; Leininger, H.; Brunn, E. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 661. (b) Schneider, H. J.; Agrawal, P. K. *Mag. Reson. Chem.*, **1986**, 24, 718.

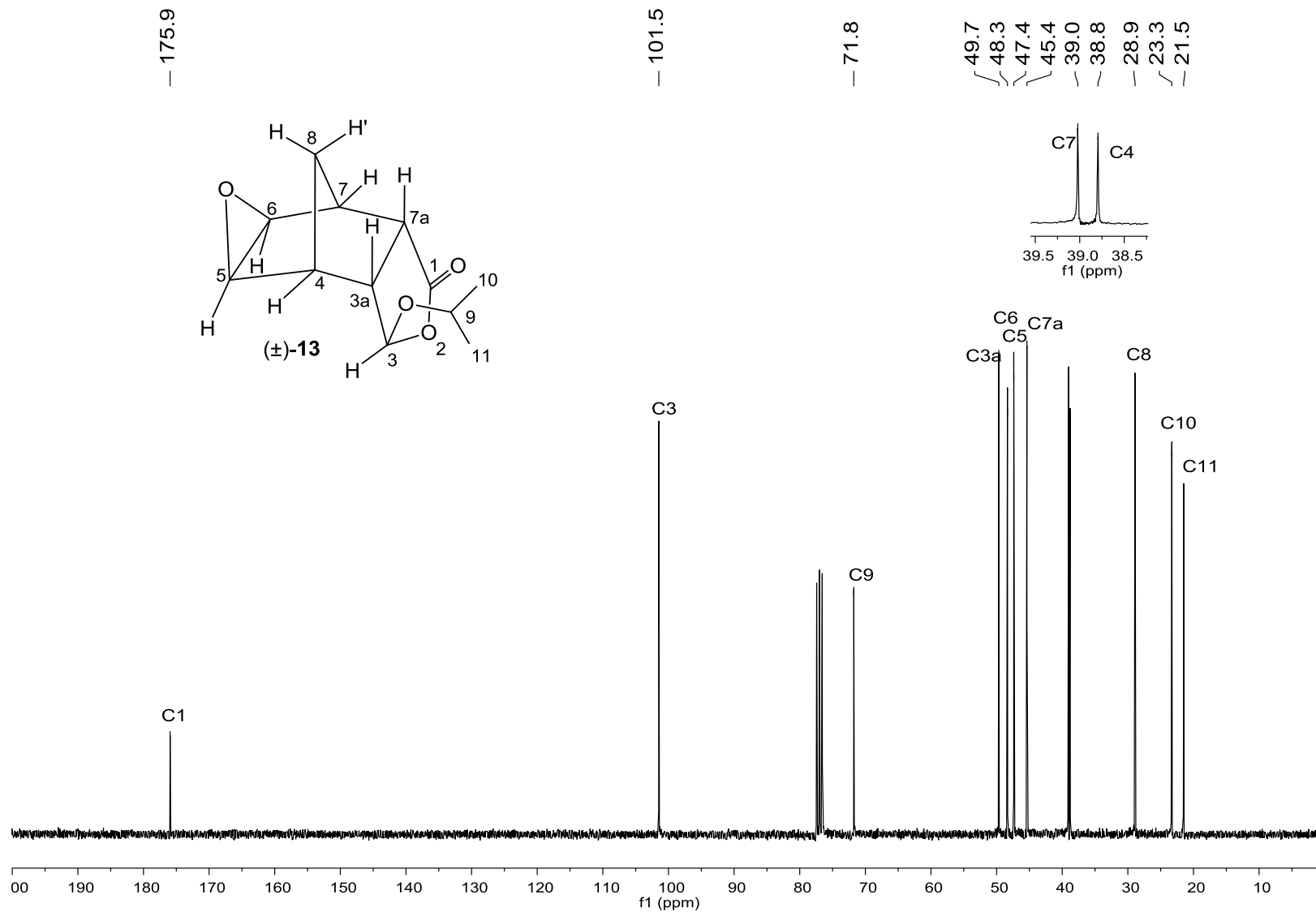


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,0; 25 °C) do composto 13.

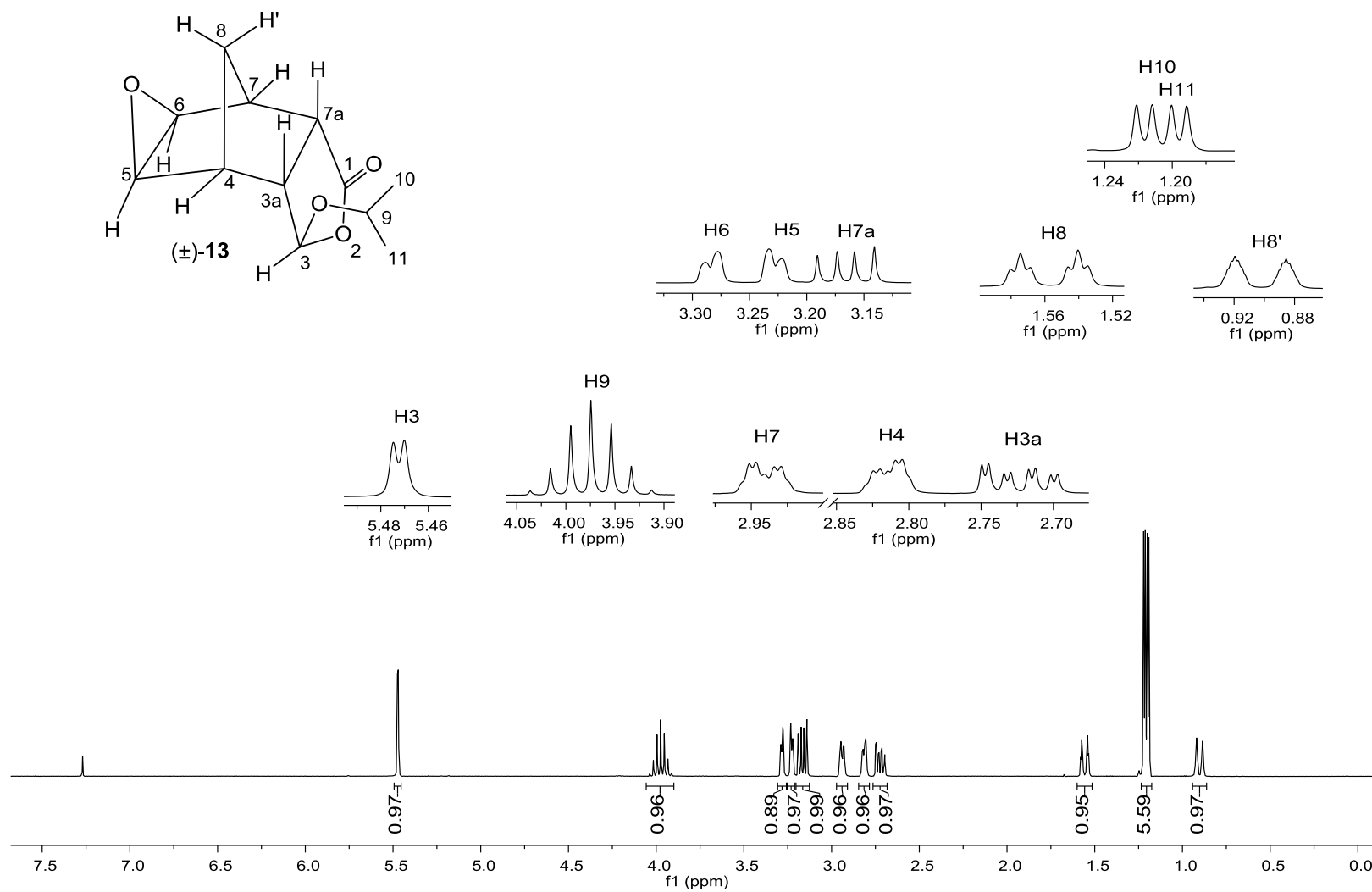


Figura 25. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃; δ_{CHCl₃} 7,27; 25 °C) do composto **13**.

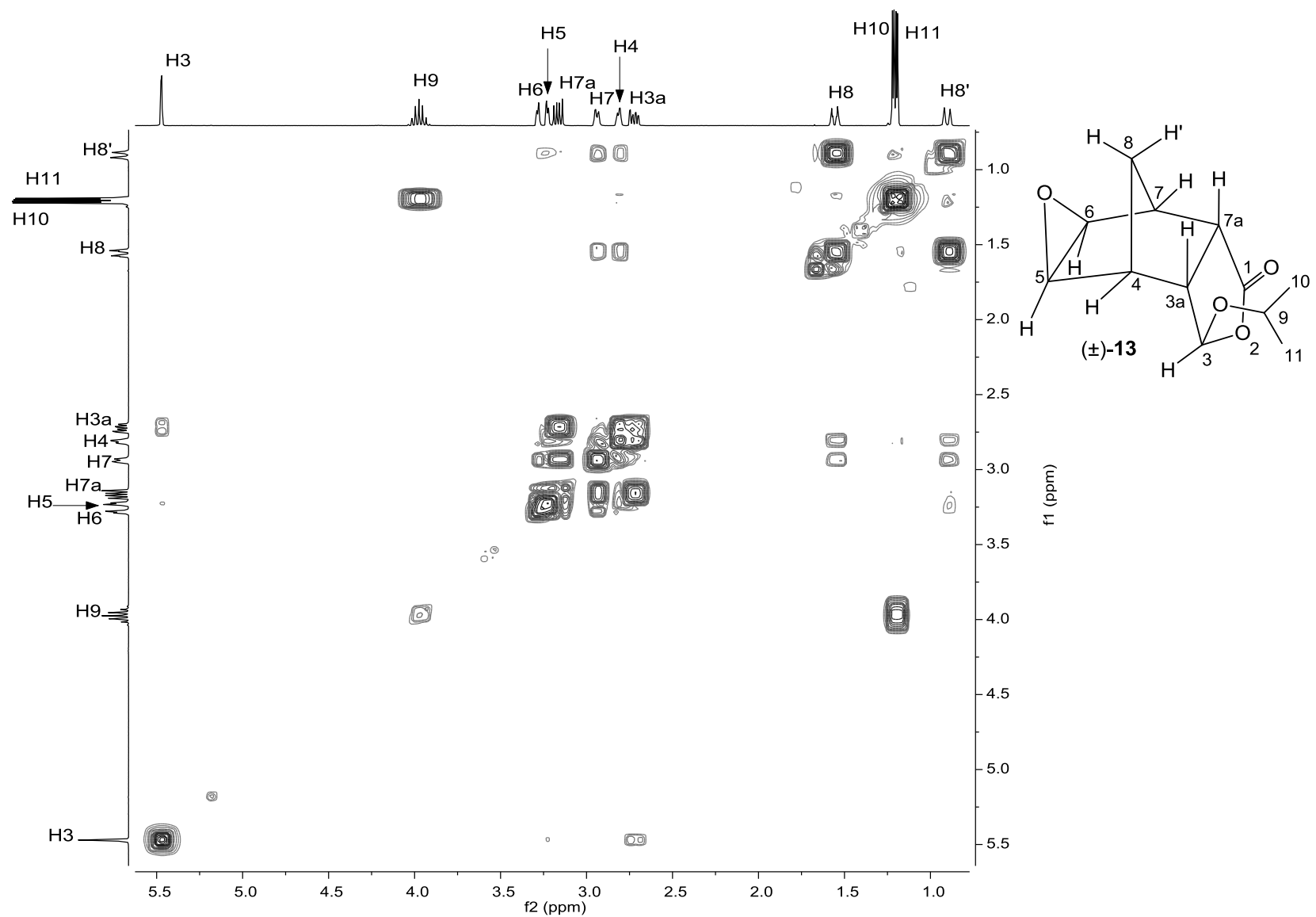


Figura 26. Mapa de contornos COSY do composto 13.

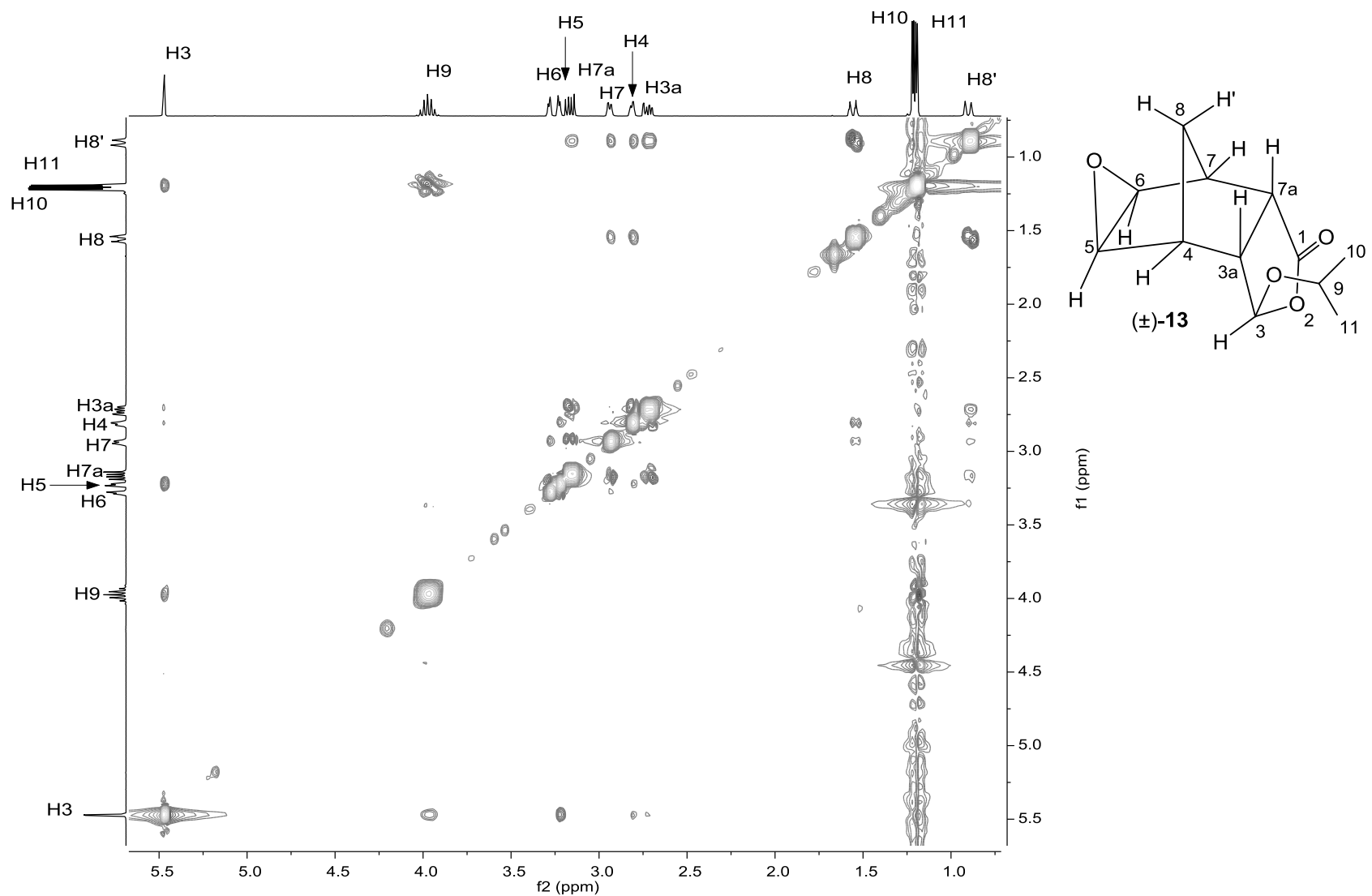


Figura 27. Mapa de contornos NOESY do composto **13**.

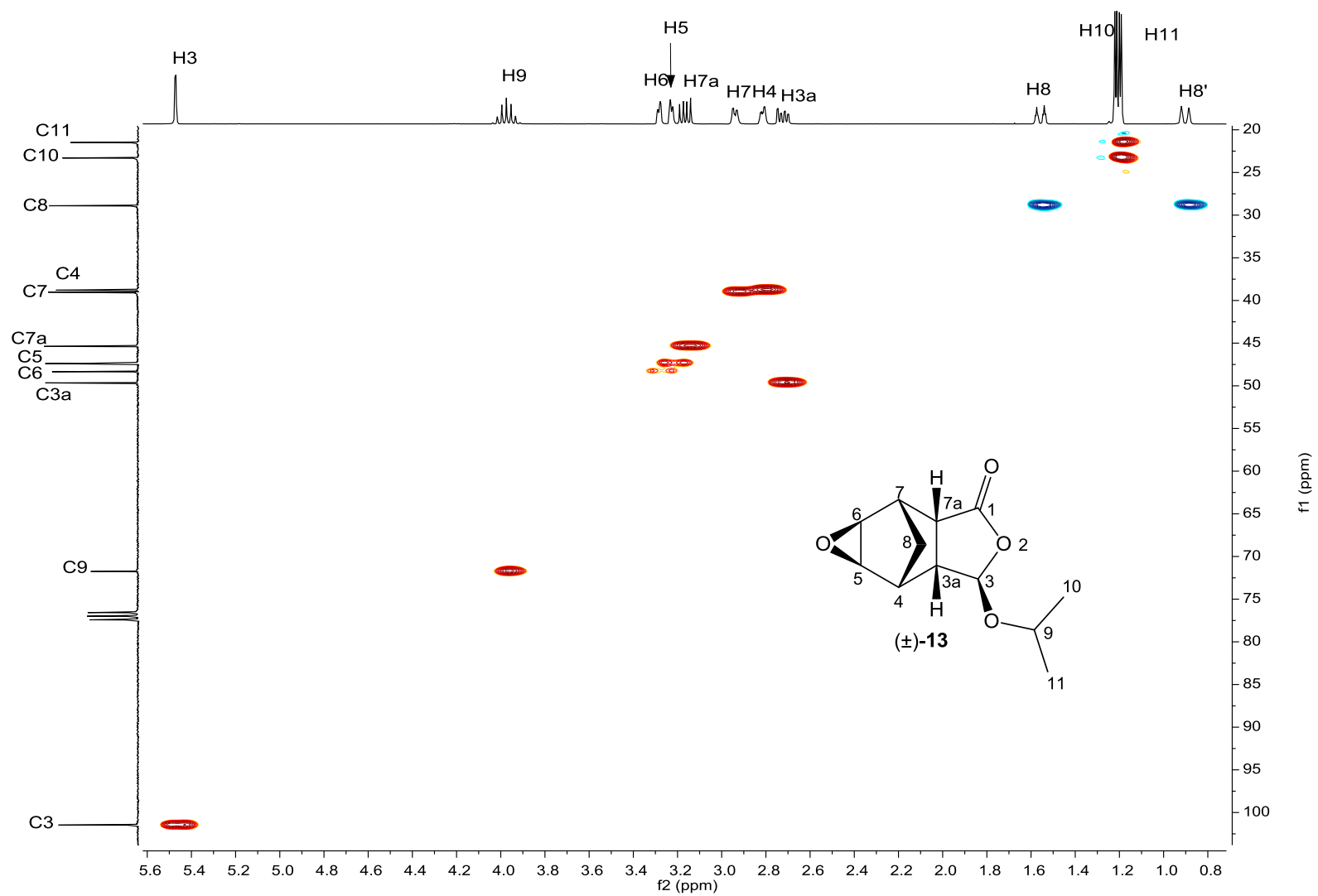
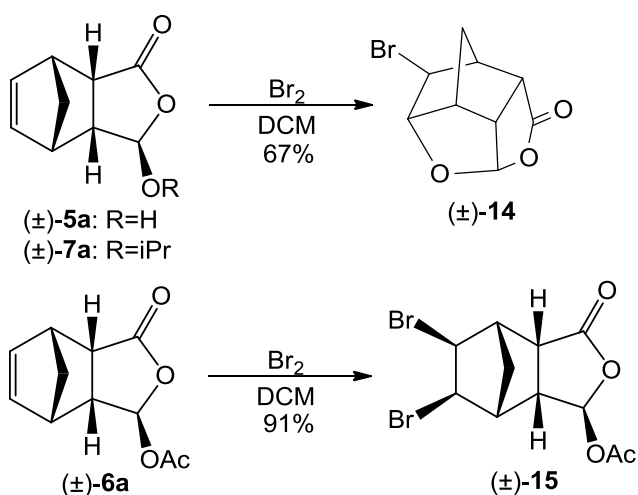


Figura 28. Mapa de contornos HSQC do composto 13.

2.3.3. Reações de halogenação

2.3.3.1. Bromação

Como pode ser observado no Esquema 14, a reação dos adutos **5a**, **6a** e **7a** com Br₂ em diclorometano não levou a formação dos compostos *trans*-dibromados convencionalmente esperados. Apesar de ter sido notável a formação de mais de um produto (CCD) durante a reação com os adutos **5a** e **7a**, a única substância isolada com pureza satisfatória foi o composto policíclico **14**. Já para o aduto **6a**, o produto dibromado **15** foi isolado com 91% de rendimento.

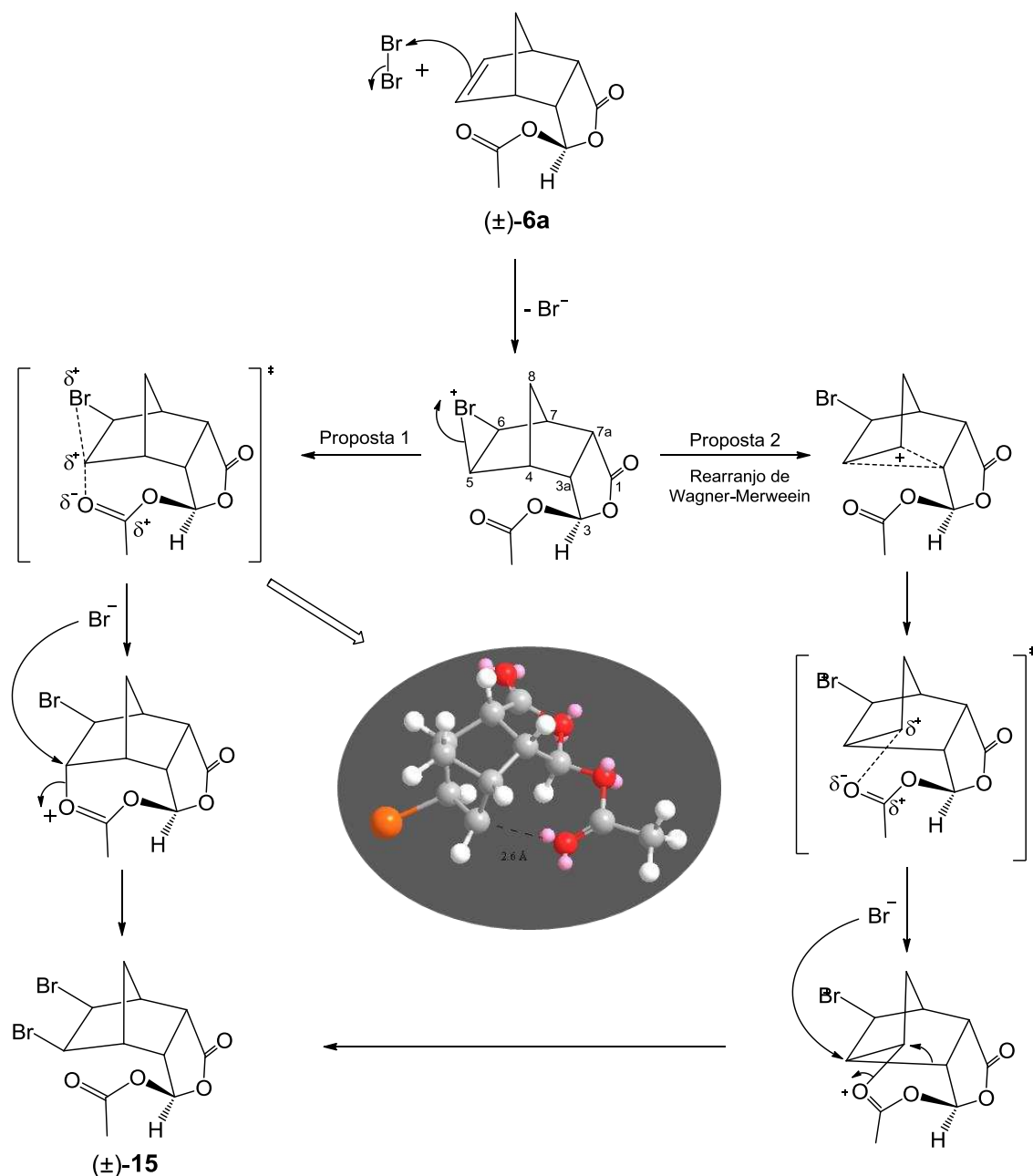


Esquema 14. Síntese dos compostos bromados **14** e **15**.

Como a caracterização do composto **14** será apresentada no capítulo destinado aos compostos tetracíclicos do tipo gaiola (Capítulo 3, p. 165), apenas a caracterização do composto **15** será discutida a seguir.

Embora a reação de adição eletrofílica de bromo à alquenos tenha a formação de produtos *trans*-dibromados como característica principal, algumas exceções que levam à compostos *cis* foram observadas para alquenos que contem ligações duplas conjugadas, que tem uma das faces potencialmente impedida ou que possuem uma conformação particular que possibilite a

participação de outros grupos funcionais na reação de bromação⁷⁸. Para explicar a obtenção do composto **15** foram propostos dois mecanismos nos quais o grupo acetil presente no material de partida **6a** interage favoravelmente com carbonos positivos gerados após a abertura do anel bromônio (Esquema 15).



Esquema 15. Proposta mecanística para formação do composto *cis*-bromado **15**.

⁷⁸ (a) Carman, R. M.; Derbyshire, R. P. C.; Hansford, K. A.; Kadirvelraj, R.; Robinson, W. T. *Aust. J. Chem.*, **2001**, *54*, 117. (b) Farnum, D. G.; Snyder, J. P. *Tetrahedron Letters*, **1965**, *43*, 3861.

Na primeira proposta, a interação ocorre entre o oxigênio da carbonila e o carbono C5. Em consequência, o ataque do íon brometo é direcionado para a face contrária àquela que contém o grupo acetil, levando à uma adição *anti* com relação à carbonila, porém *cis* em relação ao outro átomo de bromo⁷⁹. Apesar de o grupo OAc estar direcionado para o lado oposto ao C5 (aduto *anti*), a distância calculada para os átomos envolvidos na etapa descrita é de apenas 2,6 Å.

O segundo mecanismo sugerido envolve a interação entre o oxigênio da carbonila e o C4, onde o ataque *cis* do íon brometo ocorre de forma semelhante ao exemplificado na proposta 1. A transferência da carga positiva sobre o C5 para o C4 através da quebra da ligação C3a-C4 e a formação da ligação C3a-C5 é conhecida como rearranjo de Wagner-Meerwein⁸⁰. A participação do grupo acetil após o rearranjo também é uma proposta coerente para justificar o alto rendimento da reação (91%), uma vez que Teixeira e colaboradores obtiveram, juntamente com outros compostos, um produto *cis*-dibromado com 48% de rendimento a partir de uma ftalida semelhante não-substituída⁸¹.

No espectro no infravermelho do composto **15** (Figura 29, p. 124) é possível observar as bandas referentes ao estiramento da ligação C=O da lactona e do grupo acetil em 1782 e 1747 cm^{-1} , respectivamente. Nota-se também a banda referente ao estiramento das ligações $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ (2984 cm^{-1}) e as bandas referentes à absorção das ligações C-Br (689 – 545 cm^{-1}).

Apesar do pico do íon molecular não ter sido observado no espectro de massas do composto **15** (Figura 30, p. 124), os fragmentos presentes indicam a formação do produto. O pico $m/z = 309$ (8%) corresponde ao pico M+2 do padrão isotópico para fragmentos contendo dois átomos de bromo e, segundo o mecanismo proposto (Esquema 16, p. 125), o pico $m/z = 307$ (4 %) é formado após a perda do grupo acetil. Já os picos $m/z = 245$ (39%) e $m/z = 227$ (38%) correspondem aos fragmentos contendo apenas um átomo de bromo. O pico base ($m/z = 43$), por sua vez, corresponde ao cátion oxônio gerado pela

⁷⁹ Kwart, H.; Kaplan, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4078.

⁸⁰ (a) Robert, J. D.; Johnson, F. O.; Carboni, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 5692. (b) Cristol, S. J.; Nachtigall, G. W. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 3727. (c) Marshall, D. R.; Warnhoff, P. R.; Warnhoff, E. W.; Robinson, J. R. *Can. J. Chem.*, **1971**, *49*, 885. (d) Bersona, J. A.; Swilder, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 4060.

⁸¹ Teixeira, M. G.; Alvarenga, E. S. *Magn. Reson. Chem.*, **2016**, doi: 10.1002/mrc.4411.

clivagem α -carbonila do grupo acetil. Posteriormente, a massa molar do composto **15** foi confirmada por espectrometria de massas de alta resolução através da presença do pico $[M - \text{AcOH}]^+$ de $m/z = 306,8964$.

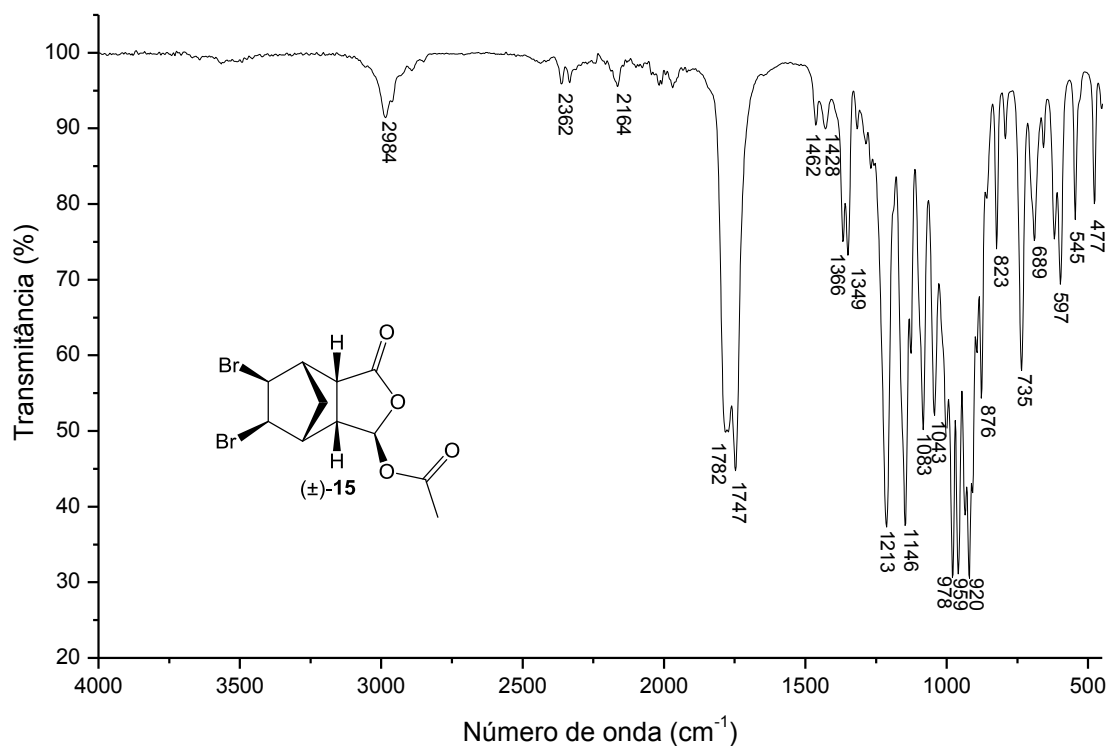


Figura 29. Espectro no IV (filme fino sobre disco de NaCl) do composto **15**.

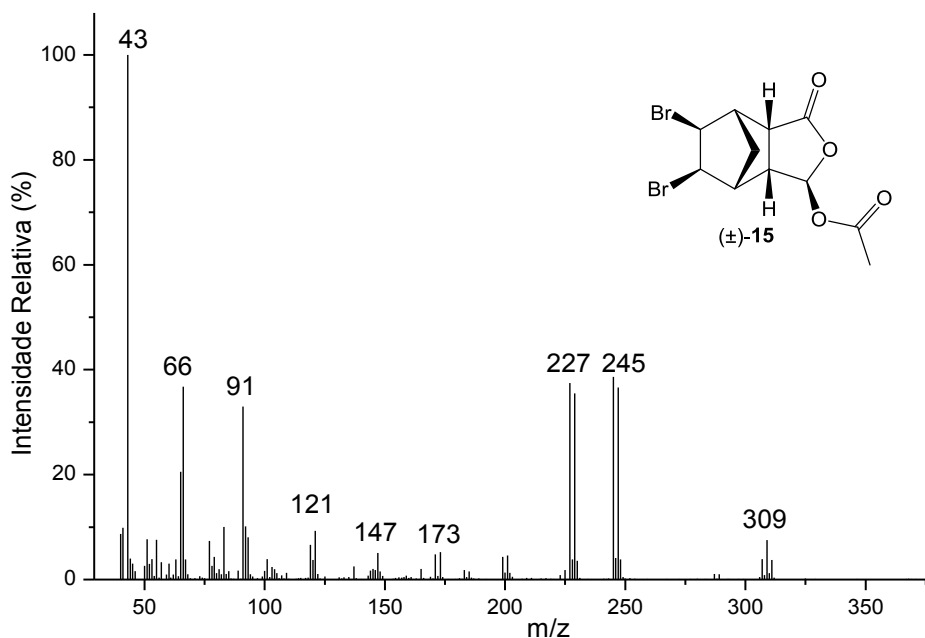
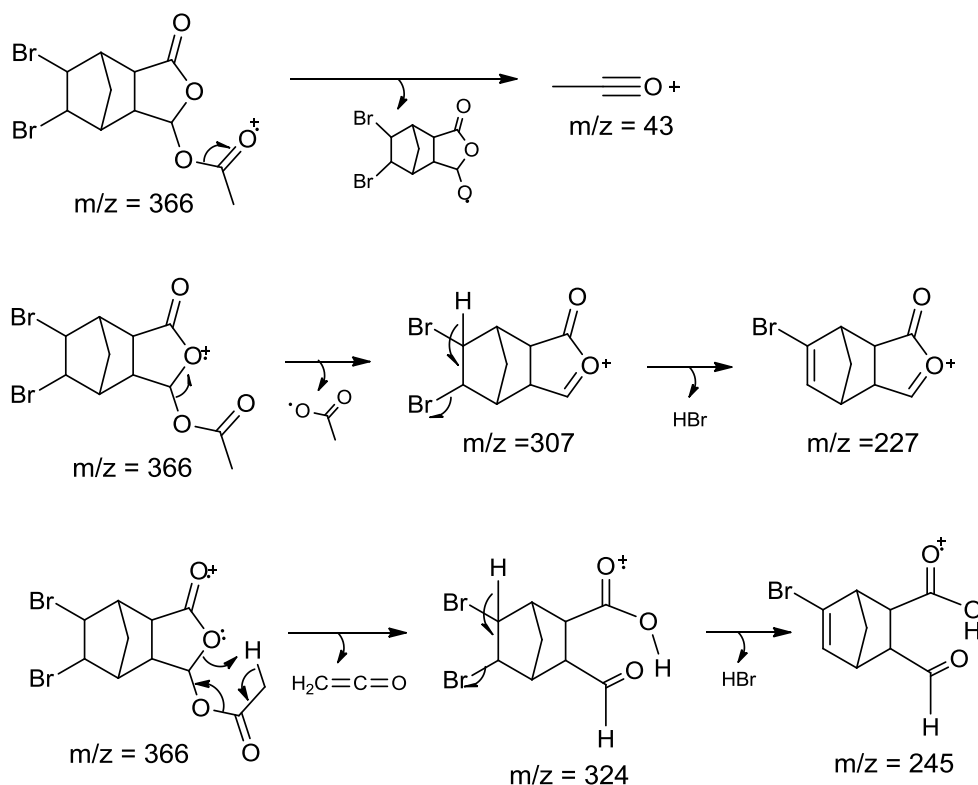


Figura 30. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **15**.



Esquema 16. Proposta mecânica de fragmentação para o composto **15**.

A ausência de sinais na região de carbonos sp^2 no espectro de RMN de ^{13}C do composto **15** (Figura 31, p. 127) é um indicativo da ocorrência da reação. Entretanto, nenhuma conclusão pode ser feita a respeito da estereoquímica dos carbonos C5 e C6. Os sinais mais desblindados foram atribuídos as carbonilas da lactona C1 (δ 174,1) e do grupo acetil C9 (δ 168,6), seguidos do sinal do carbono C3 (δ 94,9). O sinal mais blindado (δ 20,5), por sua vez, foi atribuído à metila C10. Os sinais dos demais carbonos foram atribuídos de acordo com as respectivas manchas de correlação observadas no mapa de contornos HSQC (Figura 35, p. 131).

No espectro de RMN de ^1H da substância **15** (Figura 32, p. 128), o simpleto integrado para três hidrogênios em δ 1,51 foi atribuído aos hidrogênios metílicos H10 e o simpleto em δ 5,95, integrado para um hidrogênio, foi atribuído ao hidrogênio H3. O sinal do hidrogênio H3a foi atribuído ao duplo duplo duplo observado em δ 1,87 ($J = 10,6$ Hz, $J = 5,0$ Hz e $J = 0,7$ Hz) através da mancha de correlação com H3 presente no mapa de contornos COSY (Figura 33, p. 129). Por meio da constante de acoplamento H3a-H7a, o sinal do hidrogênio H7a foi atribuído ao duplo duplo em δ 2,32 ($J = 10,6$ Hz,

$J = 5,8$ Hz). Os sinais dos hidrogênios H4 (δ 2,20) e H7 (δ 2,53) também foram atribuídos analisando-se as constantes de acoplamento e as manchas de correlação (COSY) com os respectivos hidrogênios vicinais H3a e H7a.

A multiplicidade dos sinais correspondentes aos hidrogênios H5 e H6 (duplos dupletos), bem como as respectivas constantes de acoplamento estão de acordo com o observado para o acoplamento *cis*-vicinal entre esses hidrogênios ($J = 6,8$ Hz) e o acoplamento em W ($J = 2,1$ Hz) desses com o hidrogênio H8' (δ 0,69) em compostos *cis* semelhantes⁷⁸. A existência do acoplamento a longa distância também pôde ser comprovada pela presença das manchas intensas no mapa de contornos COSY entre H5-H8' e H6-H8'. A mancha de correlação entre os hidrogênios H5 e H3 observada no mapa de contornos NOESY (Figura 34, p. 130) confirma que o átomo de bromo ligado ao carbono C5 está orientado para cima e permite que os hidrogênios H5 e H6 sejam atribuídos inequivocamente aos sinais em δ 3,70 e 4,08, respectivamente. A ausência de correlação entre o hidrogênio H8 (δ 2,13) e os hidrogênios H5 e H6 no mapa de contornos NOESY é coerente com a posição *exo* proposta para os dois átomos de bromo.

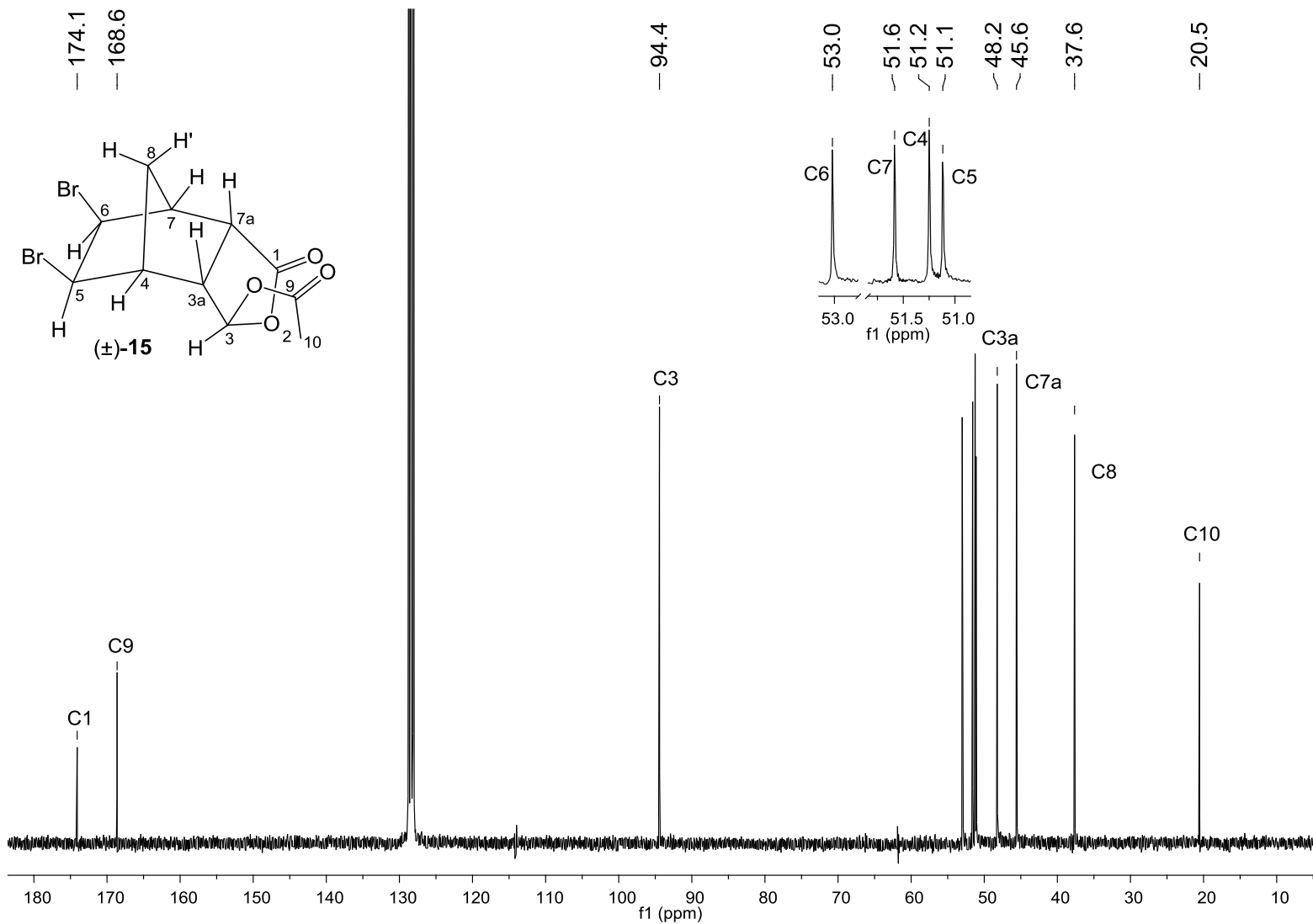


Figura 31. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; C₆D₆; δ_{C₆D₆} 128,39; 25 °C) do composto **15**.

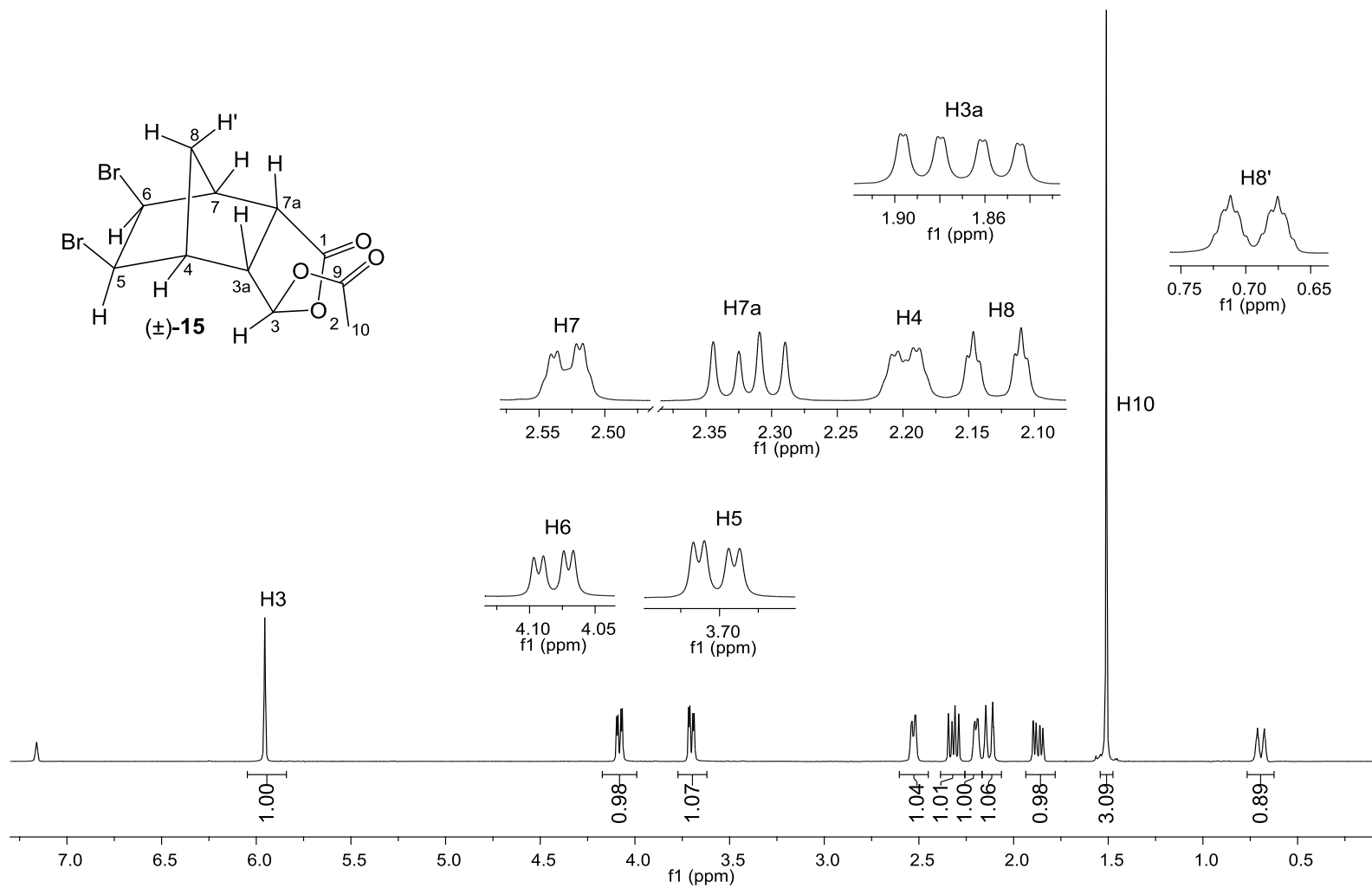


Figura 32. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; C₆D₆; δ_{C₆H₅} 7,16; 25 °C) do composto **15**.

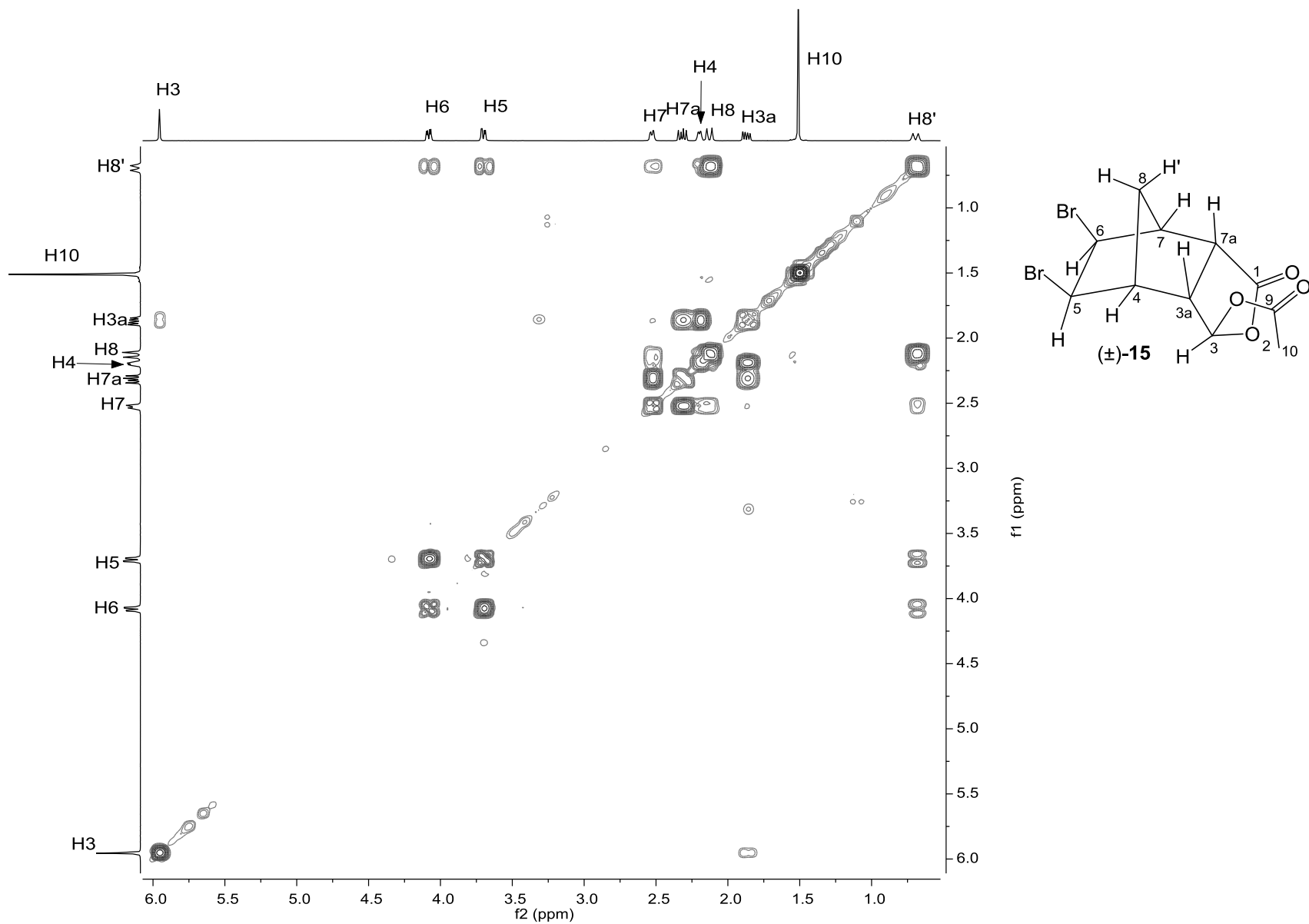


Figura 33. Mapa de contornos COSY do composto **15**.

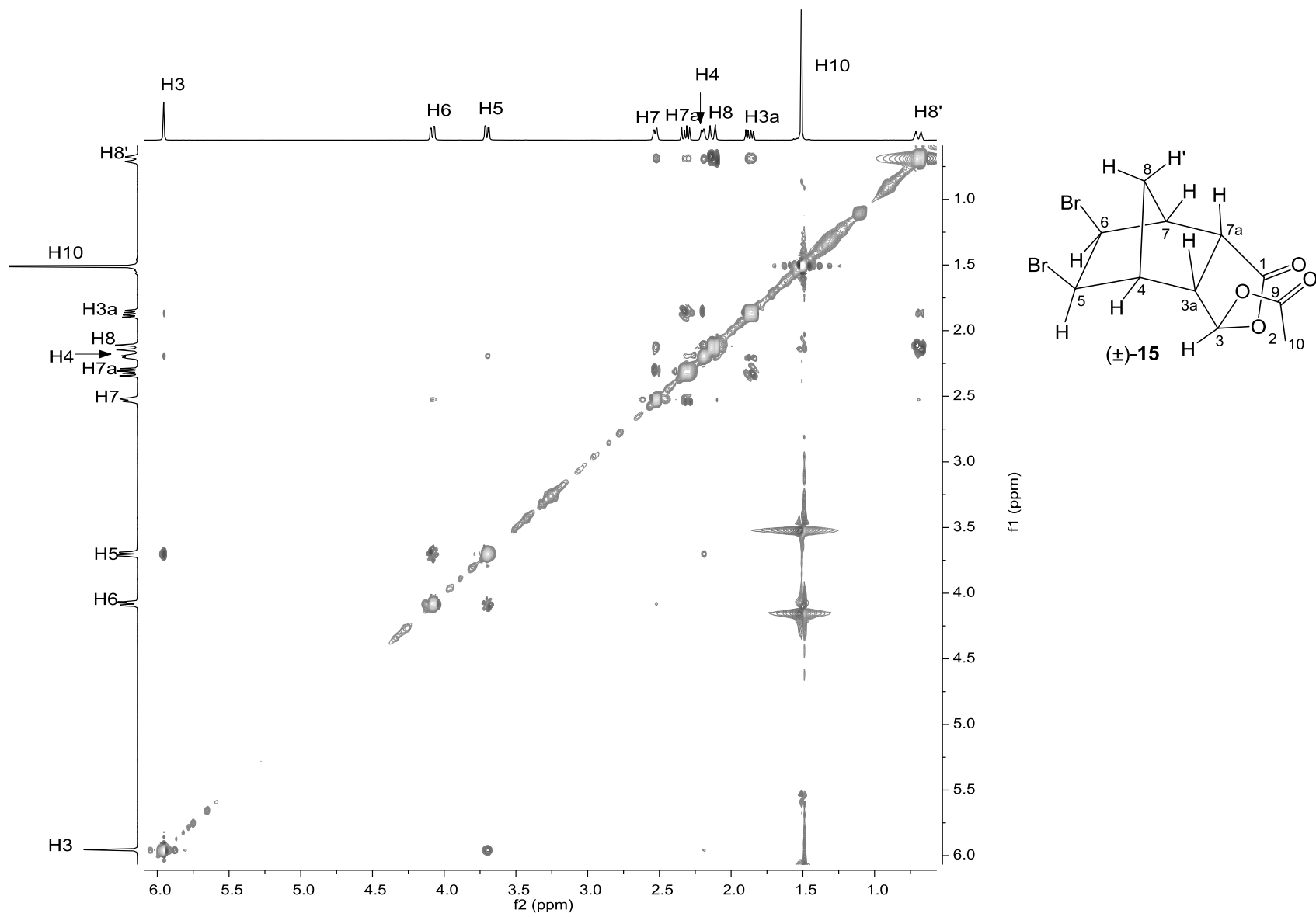


Figura 34. Mapa de contornos NOESY do composto **15**.

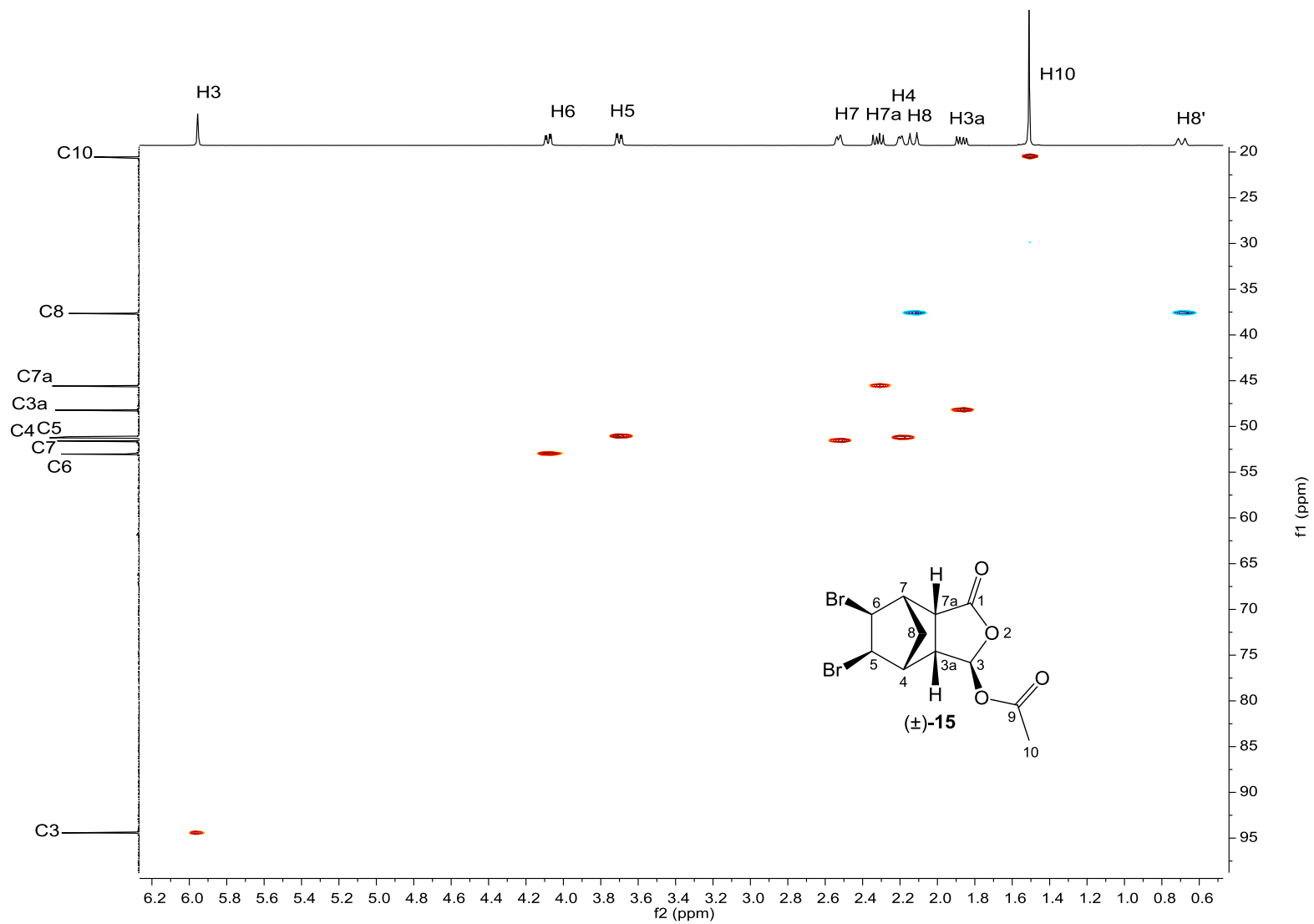
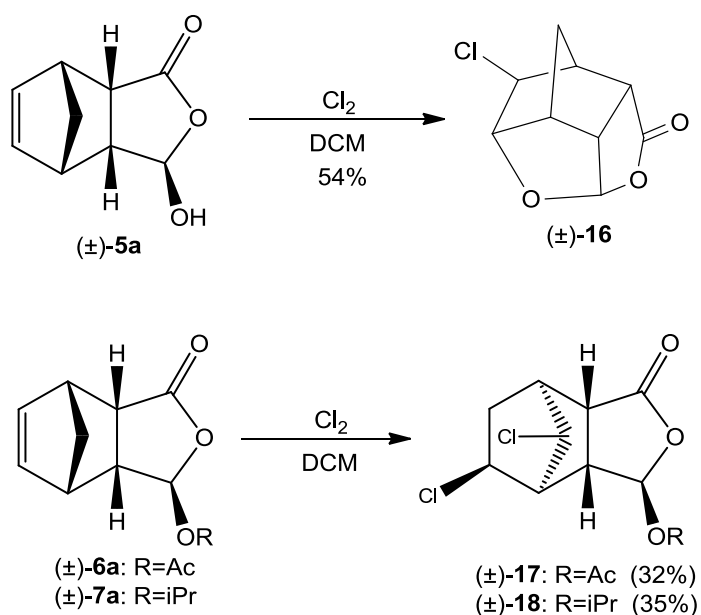


Figura 35. Mapa de contornos HSQC do composto **15**.

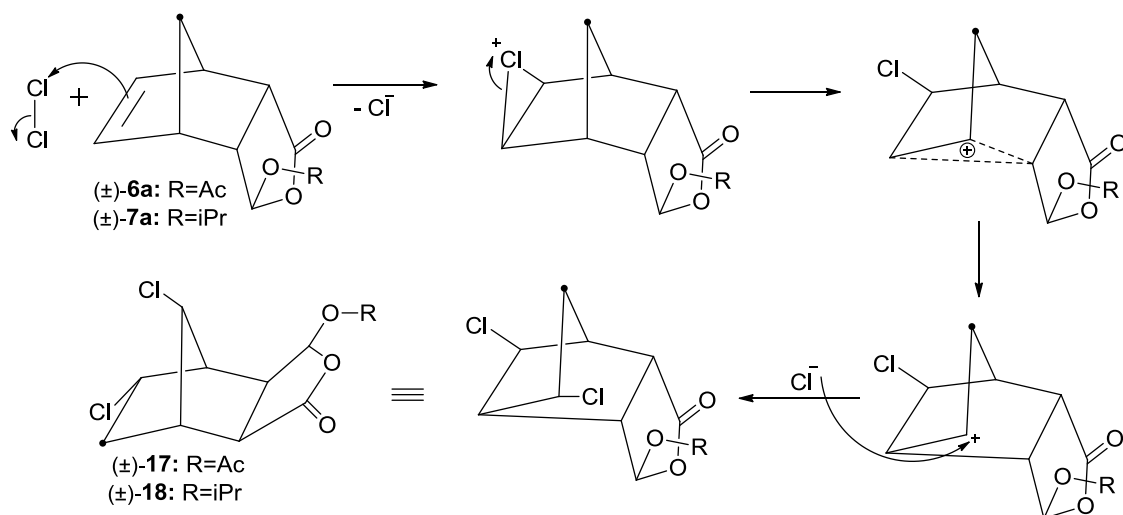
2.3.3.2. Cloração

Durante a reação dos adutos **5a**, **6a** e **7a** com Cl_2 foi possível observar a formação de inúmeros produtos (CCD), porém apenas os compostos **16**, **17** e **18** foram isolados com pureza satisfatória (Esquema 17). De maneira análoga ao que ocorreu durante a reação de bromação, o único produto clorado obtido a partir do aduto **5a** foi o composto tetracíclico **16**. Entretanto, nenhum produto do tipo gaiola foi identificado na reação com os adutos **6a** e **7a**. Para ambos, a cloração ocorreu nos carbonos C6 e C4, e não nos carbonos olefínicos C5 e C6 como era convencionalmente esperado, levando a formação dos compostos diclorados **17** e **18**.



Esquema 17. Síntese dos compostos clorados **16**, **17** e **18**.

O composto policíclico **16** será discutido, juntamente com os demais compostos gaiola **11** e **14**, no capítulo seguinte (p. 165). Para as substâncias dicloradas **17** e **18**, propôs-se um mecanismo baseado no rearranjo de Wagner-Meerwein (Esquema 18, p. 133). Ao girar o produto resultante do rearranjo, é possível observar que o anel lactônico presente na molécula agora se encontra na posição exo.



Esquema 18. Mecanismo de formação dos compostos clorados 17 e 18.

No espectro no infravermelho do composto 18 (Figura 36), as bandas referentes aos estiramentos da ligação C=O e das ligações C_{sp3}-H podem ser observadas em 1774 cm⁻¹ e 2975 – 2874 cm⁻¹, respectivamente. Já as bandas referentes ao estiramento e a deformação angular das ligações C-Cl podem ser observadas na faixa de 735 a 440 cm⁻¹.

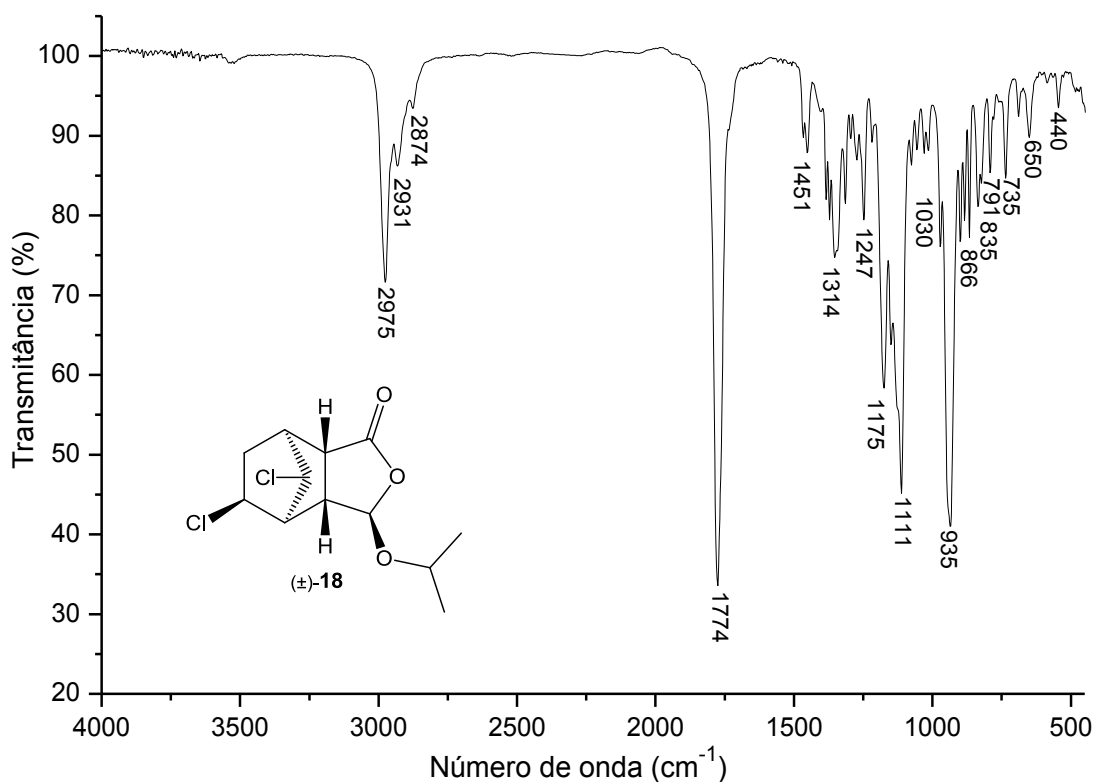


Figura 36. Espectro no IV (filme fino sobre disco de NaCl) do composto 18.

De acordo com os picos $m/z = 219$ (29%), $m/z = 192$ (66%), $m/z = 162$ (18%) e seus respectivos picos M+2 e M+4, observados no espectro de massas do composto **18** (Figura 37), foi possível confirmar a presença dos dois átomos de cloro na estrutura da molécula. Já o padrão isotópico dos picos, $m/z = 157$ (27%), $m/z = 130$ (17%) e $m/z = 100$ (54%), correspondem a fragmentos contendo apenas um átomo de cloro (Esquema 19, p. 135).

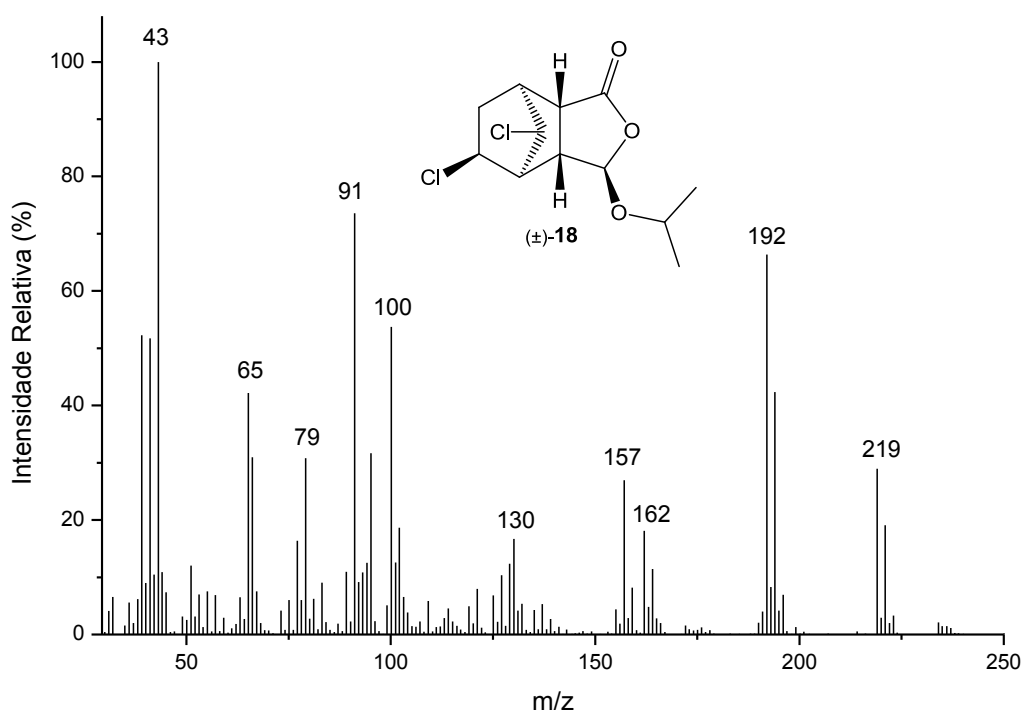
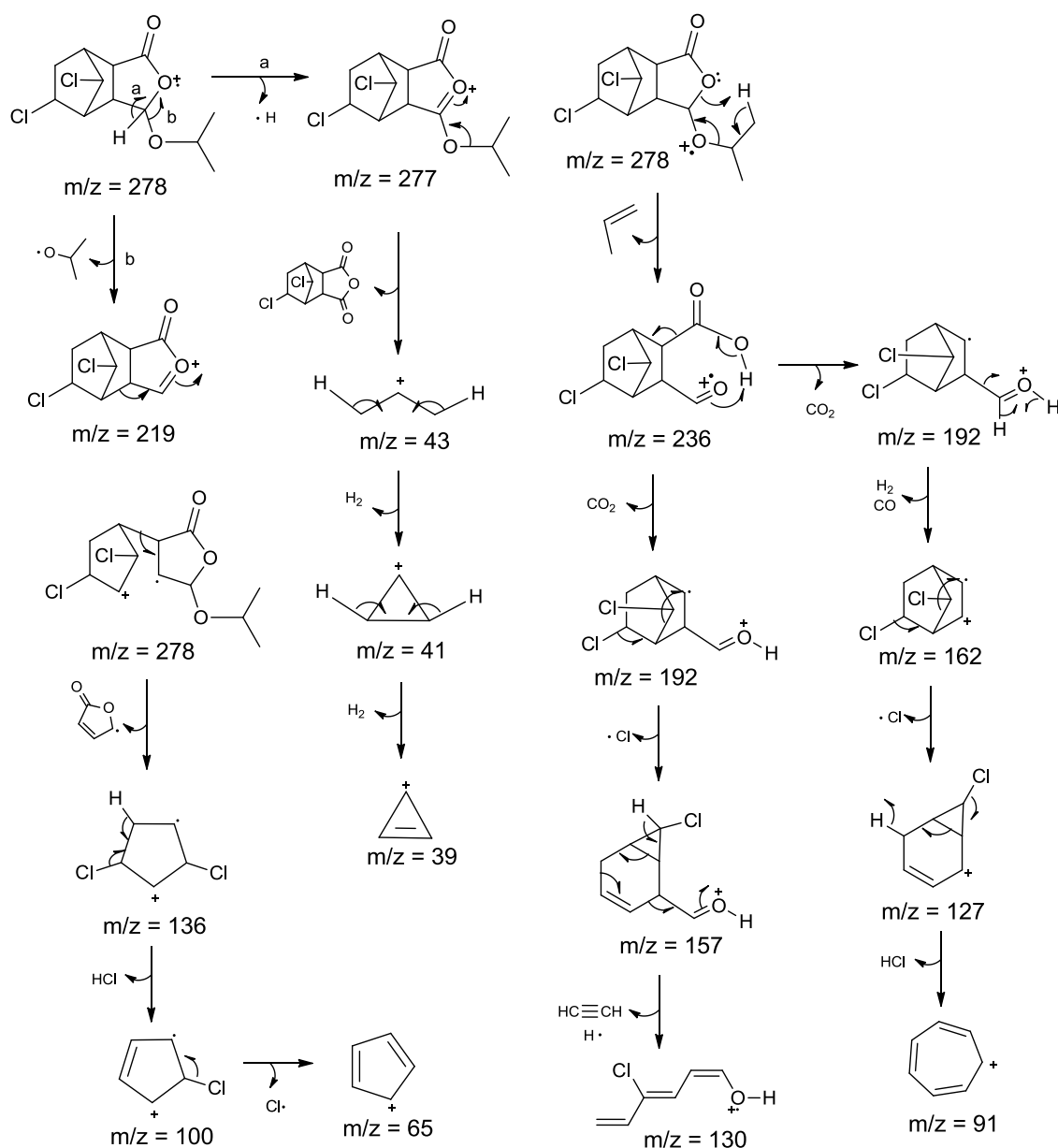


Figura 37. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **18**.

Conforme o mecanismo de fragmentação proposto no Esquema 19 (p. 135), o pico base ($m/z = 43$) corresponde ao cátion isopropila liberado com a formação do anidrido diclorado. O cátion oxônio formado após a perda do radical isopropóxi ($m/z = 219$) também foi observado no espectro de massas de alta resolução ($[M-iPrOH]^+$, $m/z = 218,9970$), juntamente com os picos $[M+Na]^+$ ($m/z = 301,0365$) e $[M+H]^+$ ($m/z = 279,0546$), que confirmam a massa molecular do composto **18**.



Esquema 19. Proposta mecânica de fragmentação para o composto **18**.

Durante a análise do espectro de RMN de ^{13}C do composto **18** (Figura 38, p. 138) não foi possível perceber a obtenção de um produto diferente do desejado e nem que havia ocorrido um rearranjo no esqueleto carbônico. Inicialmente, atribuiu-se o sinal das metilas C11 e C10 aos sinais mais blindados, observados em δ 21,4 e 23,2, respectivamente. Por sua vez, os sinais mais desblindados foram atribuídos ao carbono da carbonila C1 (δ 175,8) e ao carbono C3 (δ 105,2). Para a atribuição inequívoca dos demais carbonos, a utilização do mapa de contornos HETCOR (Figura 42, p. 142) foi necessária.

A principal evidência observada no espectro de RMN de ^1H (Figura 39, p. 139) do composto **18** que indicou que o mesmo não era o produto clorado

esperado (isto é, contendo cloro nos carbonos C5 e C6) foi a constante de acoplamento de 10,4 Hz presente no duplo triplete em δ 4,70. O alto valor dessa constante pressupõe um acoplamento *cis*-vicinal semelhante ao observado entre os hidrogênios H3a (δ 3,12) e H7a (δ 2,90), o que não seria possível se os átomos de cloro estivessem ligados aos carbonos C5 e C6 de maneira *trans*. A hipótese de formação do produto *cis*-diclorado também foi descartada devido à inconsistência com a multiplicidade dos sinais e com os dados observados nos mapas de contorno COSY (Figura 40, p. 140) e NOESY (Figura 41, p. 141).

Analogamente aos compostos previamente discutidos, o duplo duplete em δ 3,12 ($J = 9,7$ Hz) foi atribuído ao hidrogênio H3a por meio da constante de acoplamento e da mancha de correlação H3a-H3 (δ 5,38) observada no espectro COSY. De maneira similar, o sinal do hidrogênio H7a foi atribuído ao duplete em δ 2,90. O hidrogênio H4, por sua vez, foi atribuído ao duplete em δ 2,64 através da mancha de correlação H3-H4 presente no espectro NOESY.

Através do mapa de contornos HETCOR foi possível identificar a presença de apenas um grupo CH₂ na estrutura da molécula, o que indica que os dois átomos de cloro existentes, previamente confirmados pela espectrometria de massas, haviam se ligado a carbonos diferentes. Considerando que um dos átomos de cloro está ligado ao carbono C5 e atribuindo o grupo CH₂ ao carbono C6, o duplo triplete em δ 4,70 é condizente com o hidrogênio H5, sendo os acoplamentos H5-H6 ($J = 10,4$ Hz), H5-H6' e H5-H4 ($J_{5,6'} = J_{5,4} = 4,1$ Hz) confirmados pelas respectivas manchas de correlação no mapa de contornos COSY. Assim, o sinal dos hidrogênios H6 e H6' foram atribuídos aos duplo duplo dupletos em δ 2,75 e δ 1,47, respectivamente. No sinal do hidrogênio H6, observa-se a constante referente ao acoplamento geminal H6-H6' ($J = 13,8$ Hz) e os acoplamentos vicinais H6-H5 ($J = 10,4$ Hz) e H6-H7 ($J = 4,8$ Hz), o que permitiu que o hidrogênio H7 fosse atribuído ao multiplete em δ 2,66 – 2,71. Uma vez que o grupo metilênico foi atribuído à H6 e H6' e os demais hidrogênios já haviam sido atribuídos, concluiu-se que o segundo átomo de cloro está ligado ao carbono C8.

No sinal do hidrogênio H6' é possível observar, além das constantes de acoplamento geminal H6'-H6 e vicinal H6'-H5 ($J = 4,10$ Hz), uma constante de 2,08 Hz, atribuída ao acoplamento a longa distância entre H6' e H8 (δ 3,90 – 4,04). A presença do acoplamento em W, confirmado pela mancha de

correlação entre esses hidrogênios no mapa de contornos COSY (Figura 40, p. 140), permite inferir que H8 está orientado para o lado da lactona e que H6' encontra-se na posição *endo*. Consequentemente, sabe-se que o átomo de cloro ligado ao carbono C8 encontram-se do lado oposto ao anel lactônico, que o átomo de cloro ligado ao carbono C5 encontra-se na posição *endo* e que os hidrogênios H5 e H6 encontram-se na posição *exo*. A conformação *exo* da lactona após o rearranjo foi confirmada pela presença das manchas H3-H8 e H6'-H7a no mapa de mapa de contornos NOESY (Figura 41, p. 141). No mesmo espectro, a ausência das manchas de correlação H3a-H8 e H7a-H8, H5-H8 e H6-H8 está de acordo com a estrutura proposta.

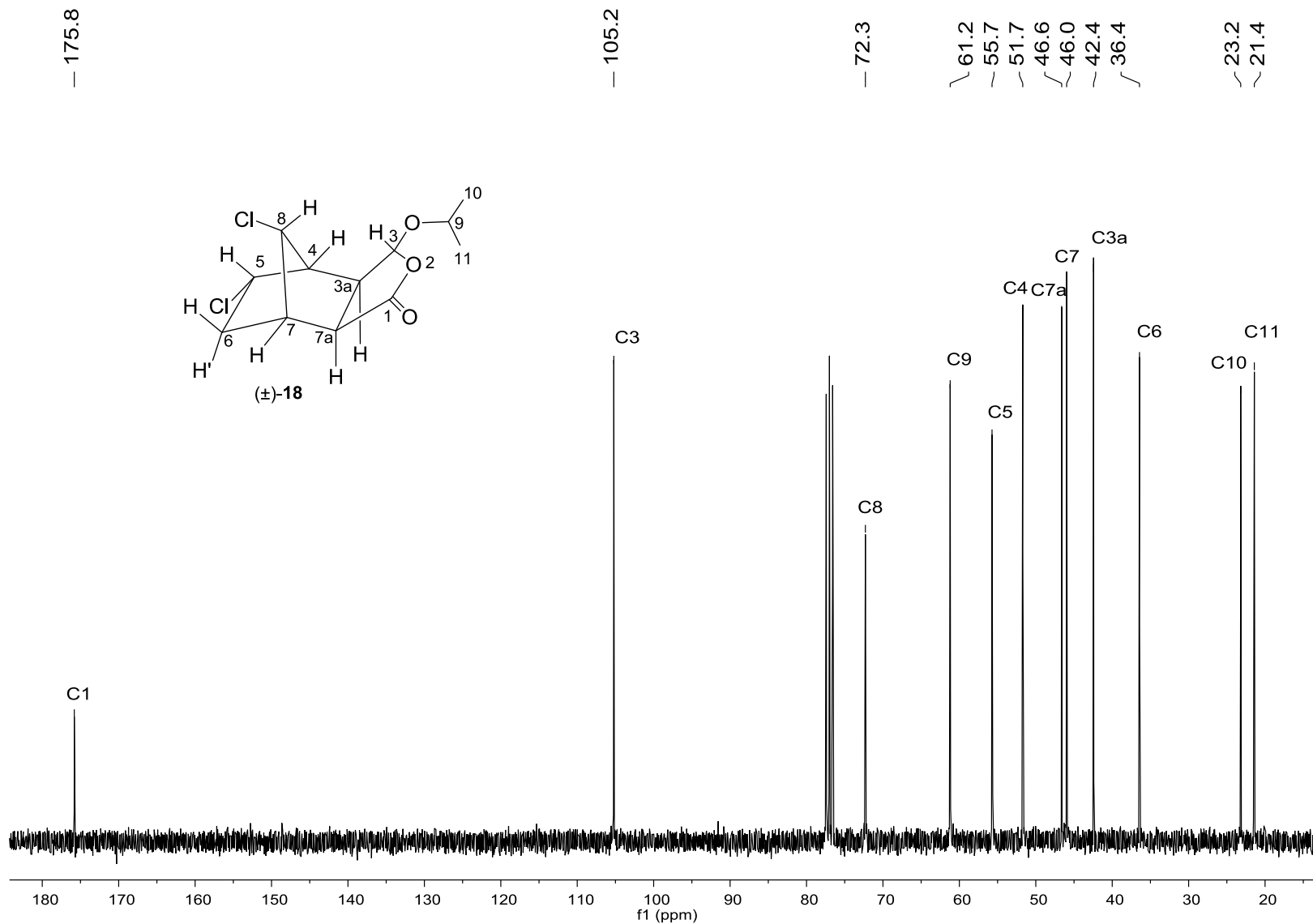


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,0; 25 °C) do composto 18.

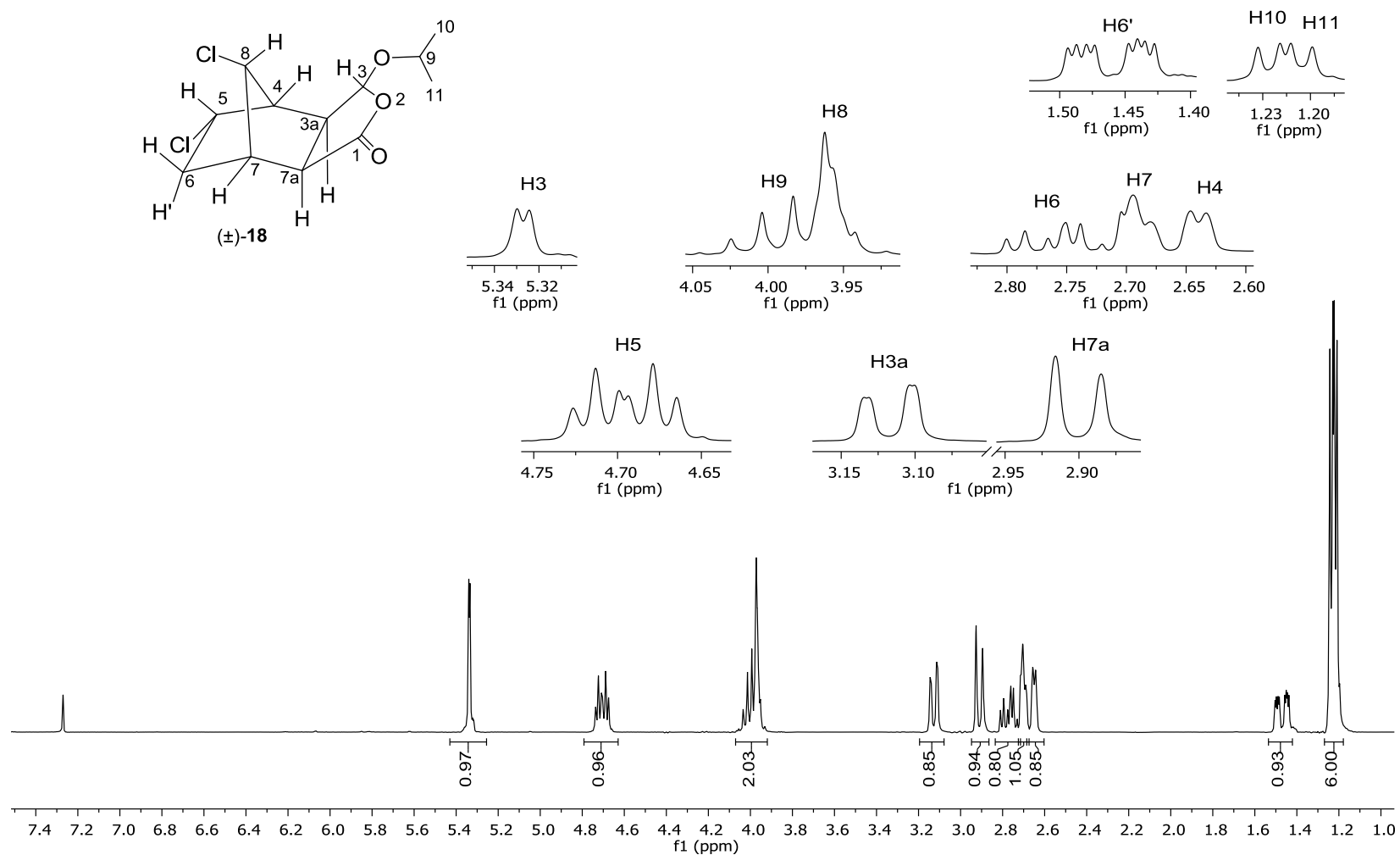


Figura 39. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl₃} 7,27; 25 °C) do composto **18**.

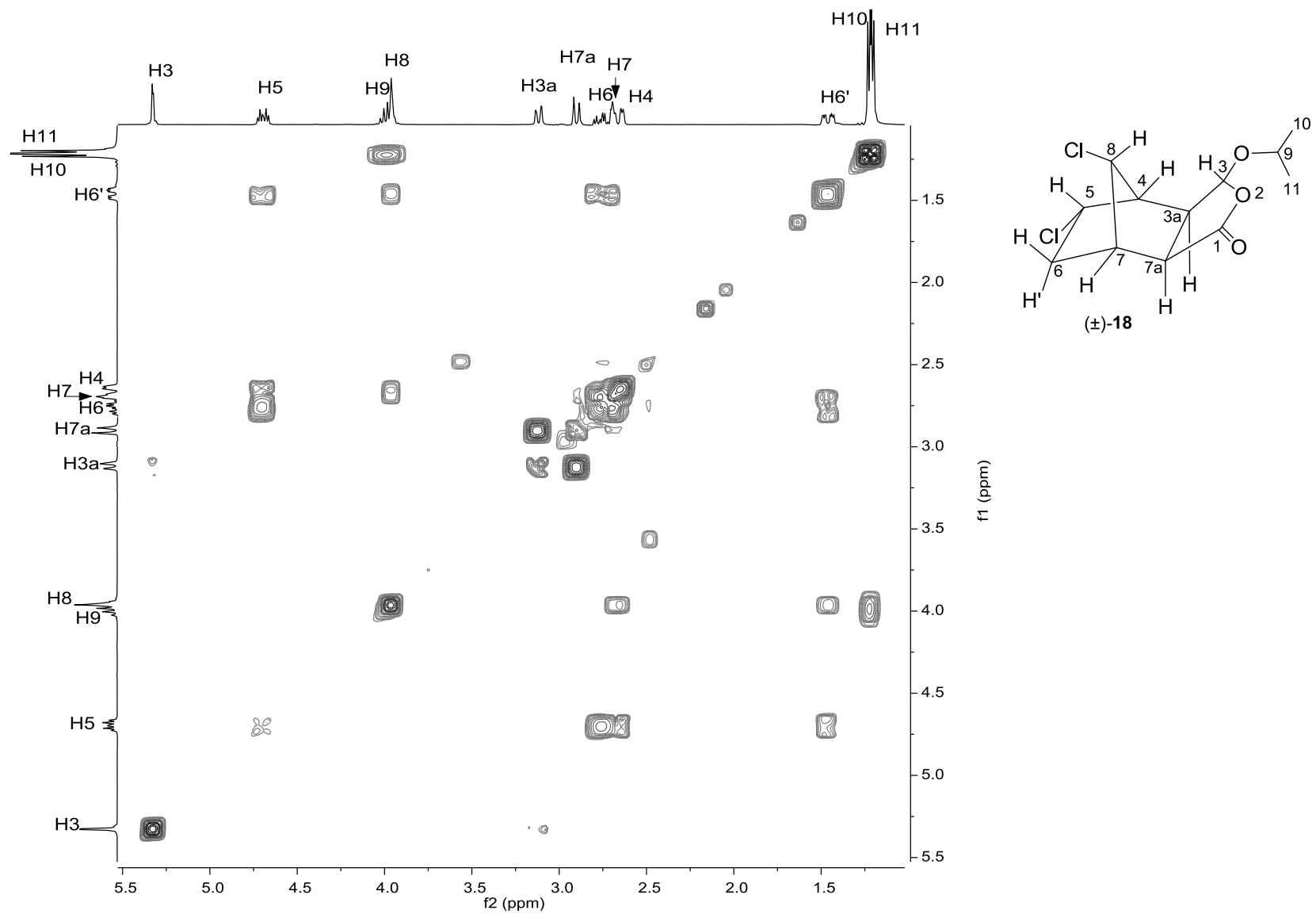


Figura 40. Mapa de contornos COSY do composto **18**.

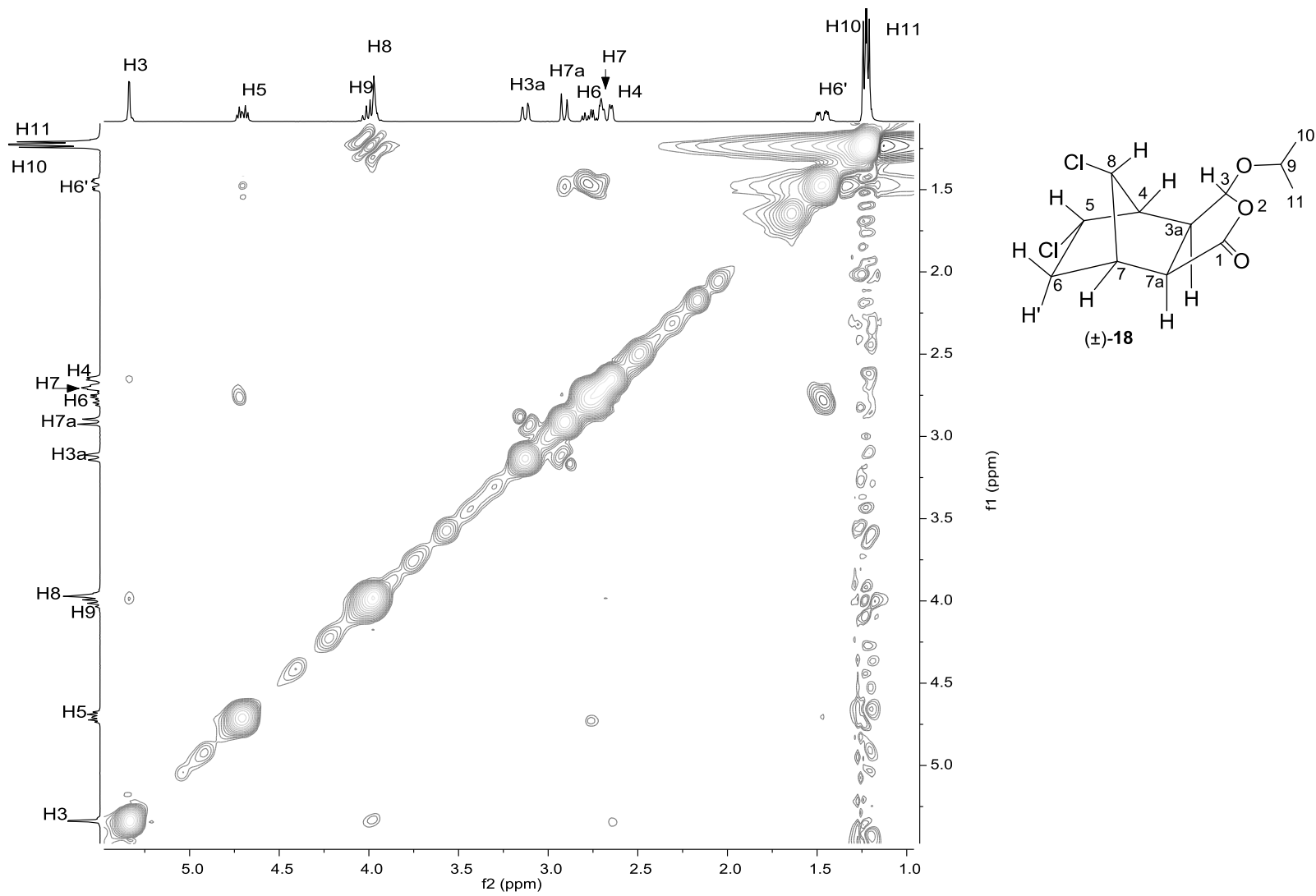


Figura 41. Mapa de contornos NOESY do composto **18**.

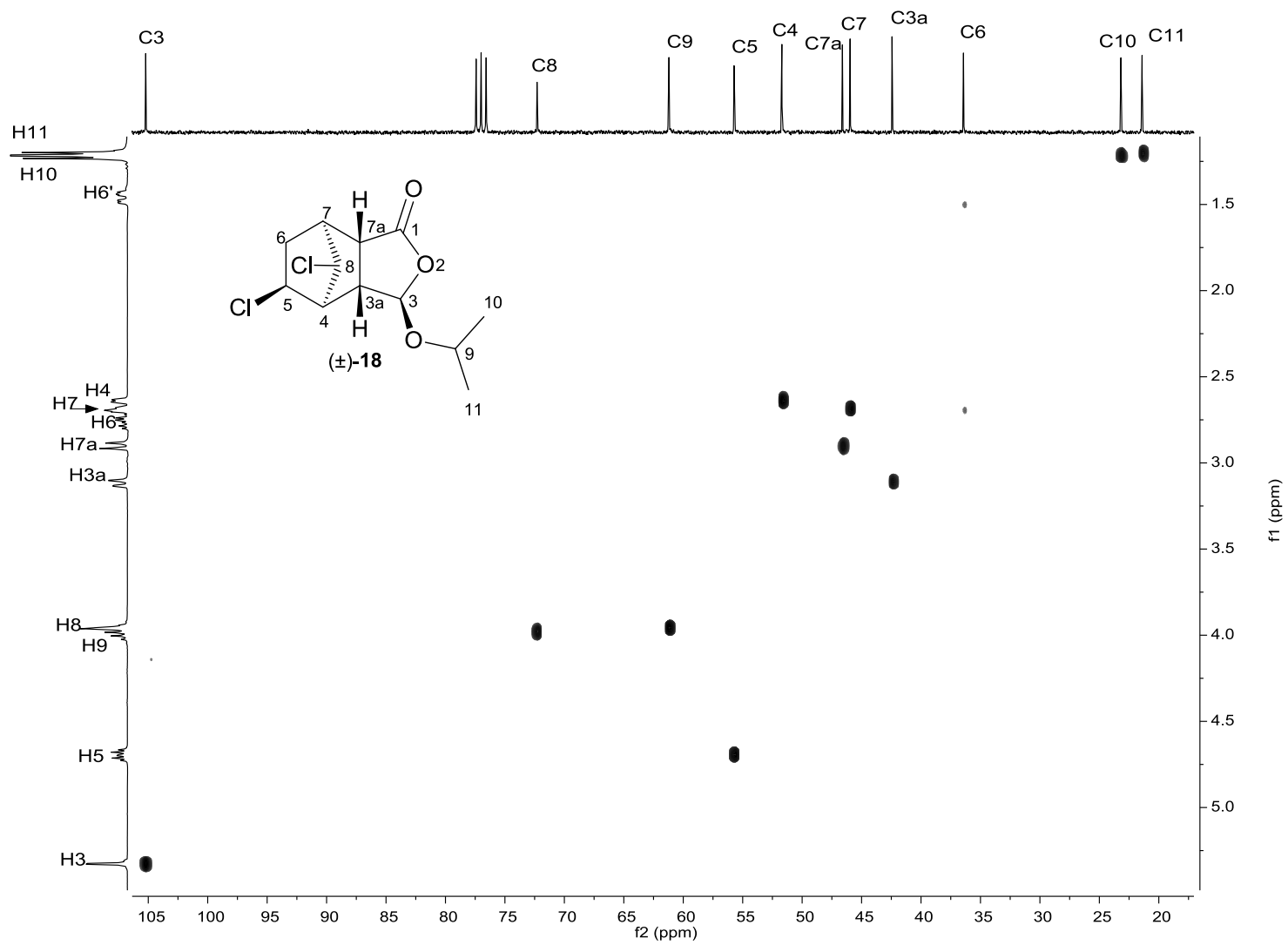


Figura 42. Mapa de contornos HETCOR do composto **18**.

2.4. Conclusões

Três tetraidroisobenzofuran-1(3*H*)-onas (**5a**, **6a**, **7a**) foram funcionalizadas por meio de reações de hidrogenação, epoxidação, bromação e cloração para a síntese de onze análogos, dos quais dez são inéditos (**9-18**). Os rendimentos reacionais para cada uma das etapas descritas variaram de 32 a 98%.

Durante as reações de epoxidação e halogenação do aduto **5a** observou-se a formação dos compostos tetracíclicos do tipo gaiola **11**, **14** e **16**. As reações de halogenação com os adutos **6a** e **7a** também levaram a resultados inusitados, como a obtenção majoritária do produto *cis*-dibromado **15** e dos compostos 5,8-diclorados **17** e **18** resultantes do rearranjo de Wagner-Meerwein.

APÊNDICE 2

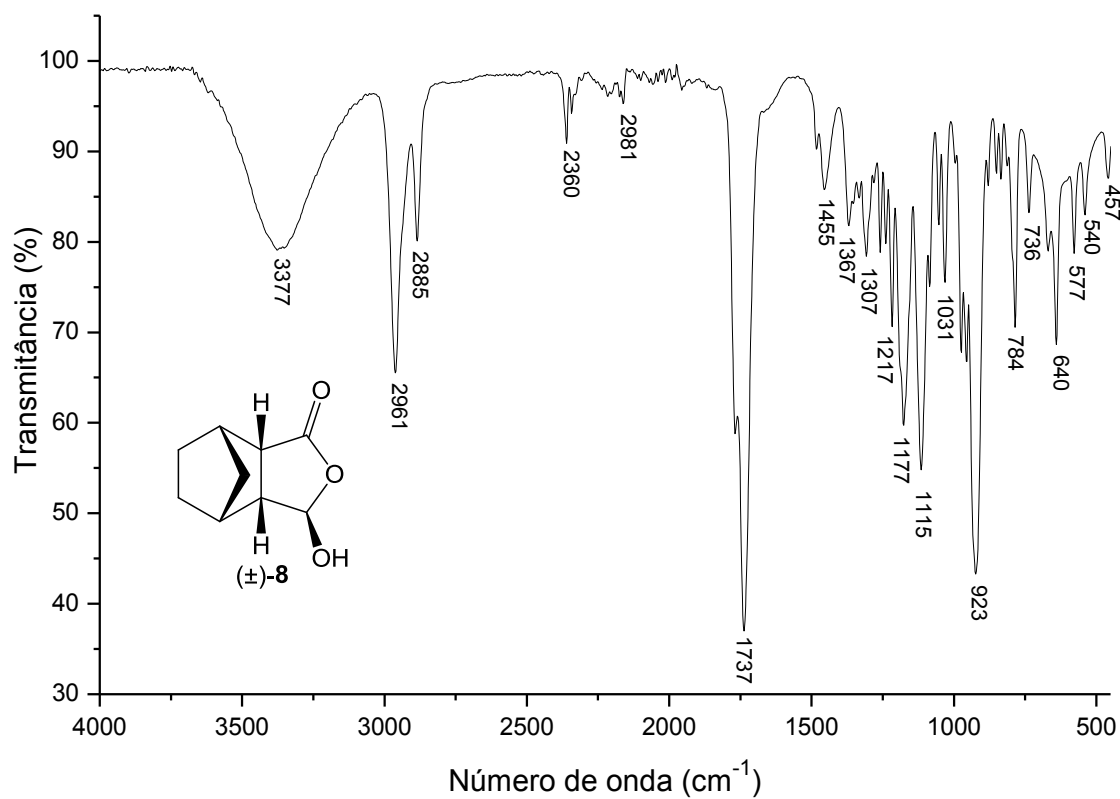


Figura A45. Espectro no IV (filme fino sobre disco de NaCl) do composto **8**.

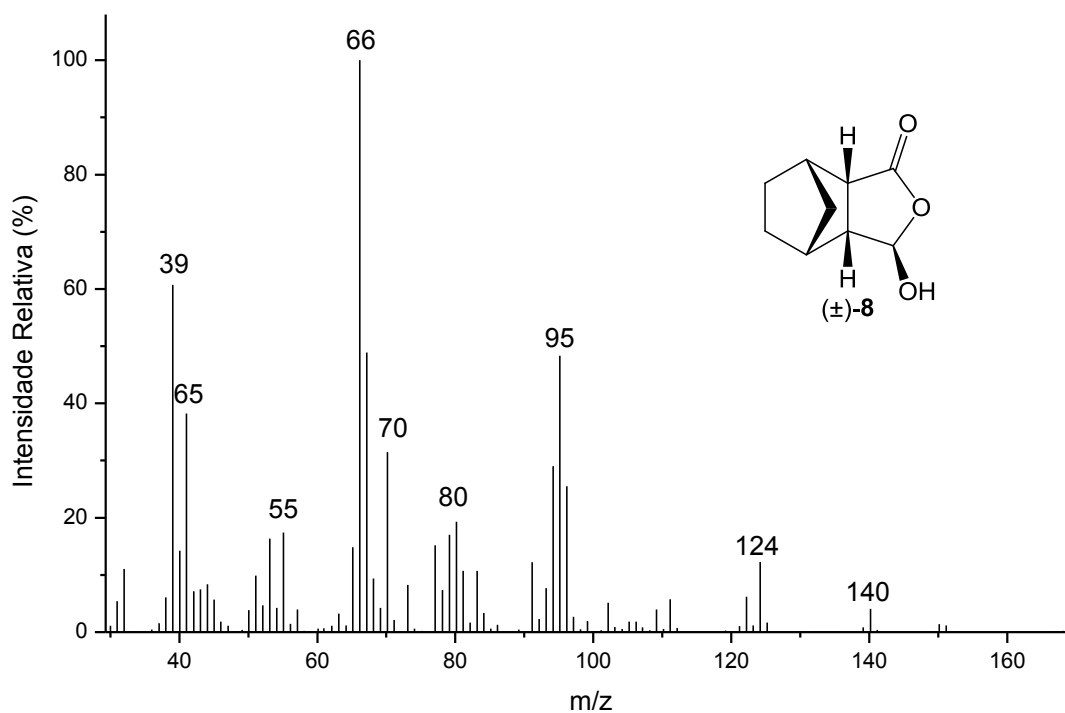


Figura A46. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **8**.

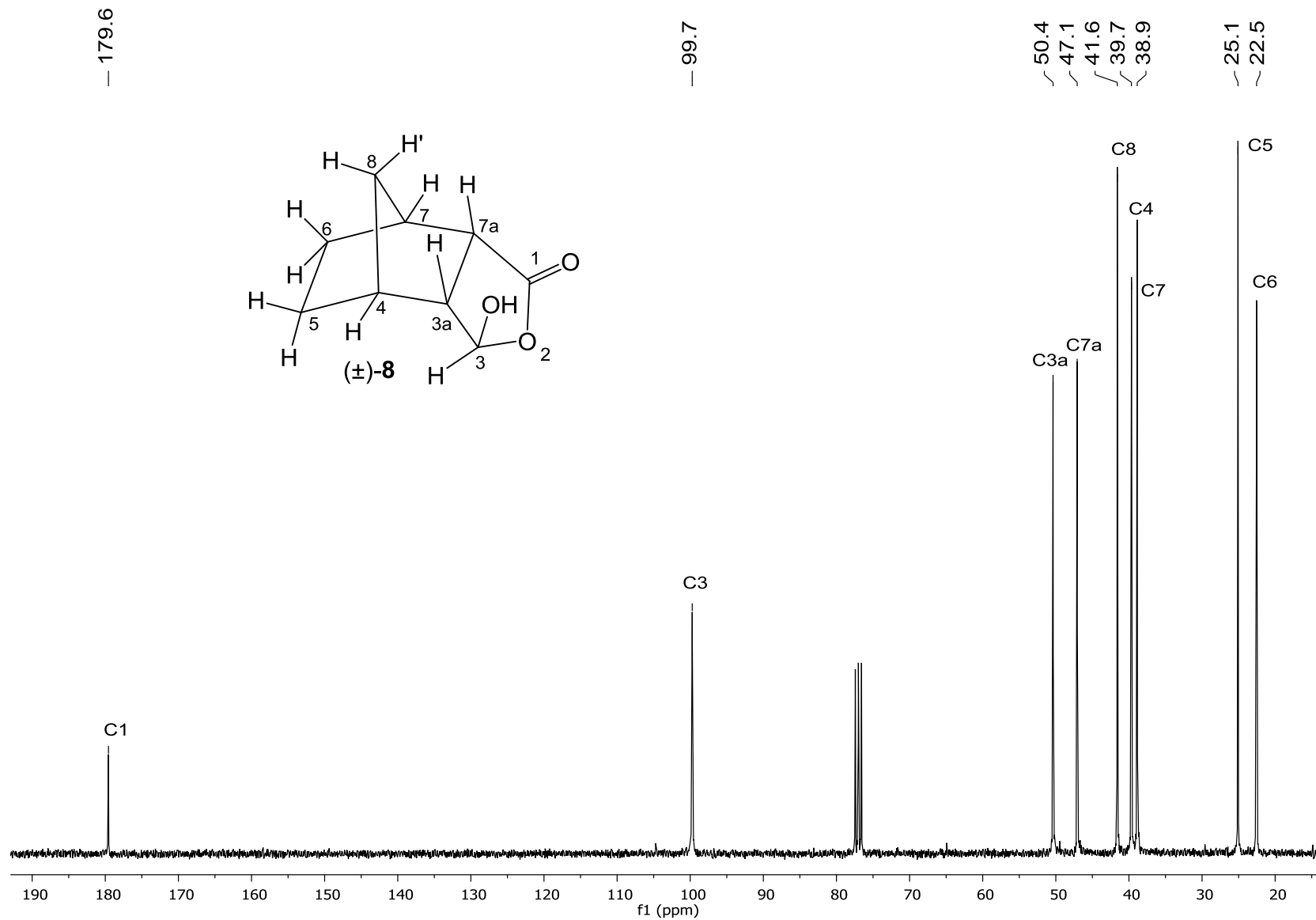


Figura A47. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl₃} 77,0; 25 °C) do composto **8**.

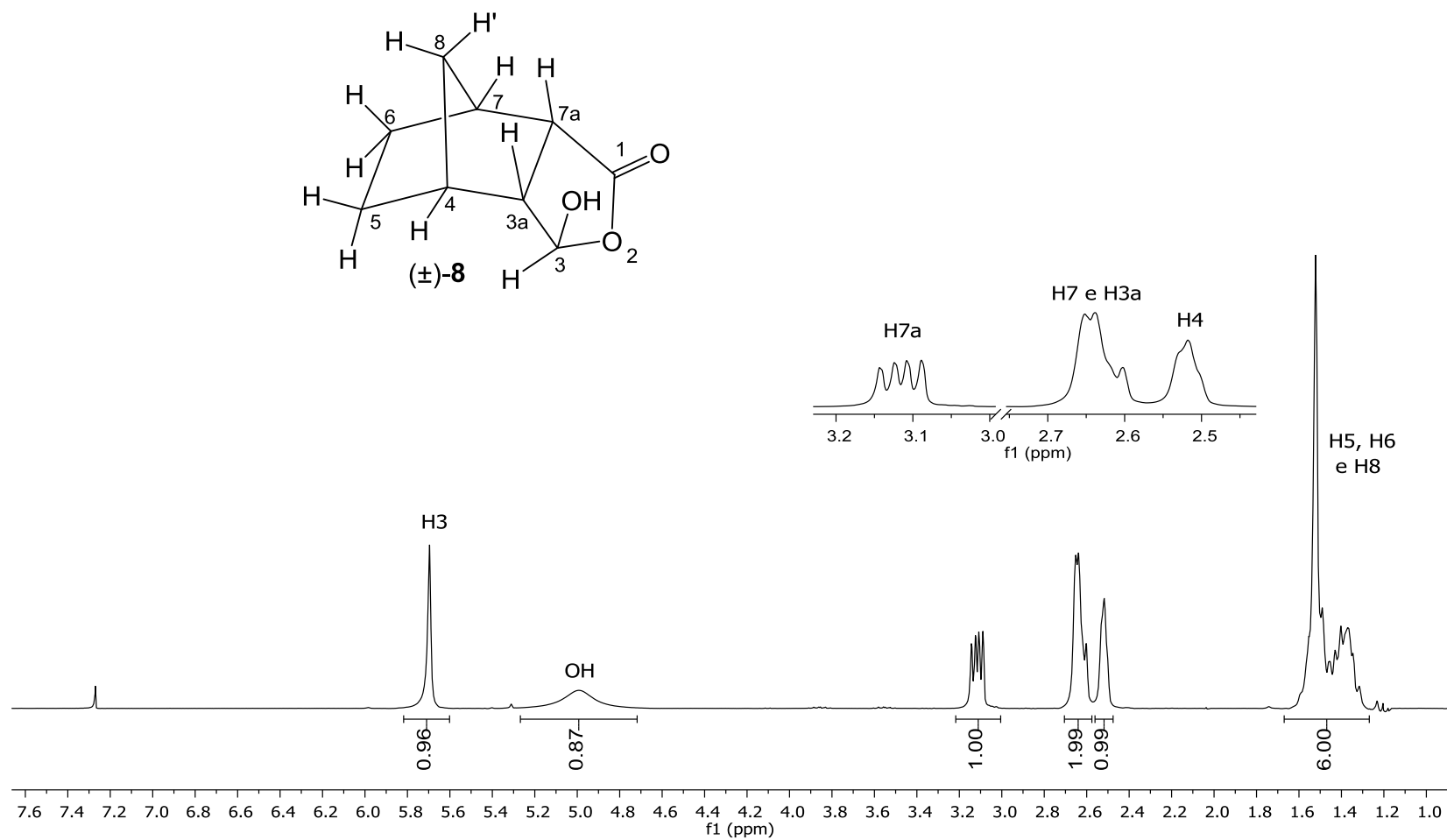


Figura A48. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃; δ_{CHCl₃} 7,27; 25 °C) do composto **8**.

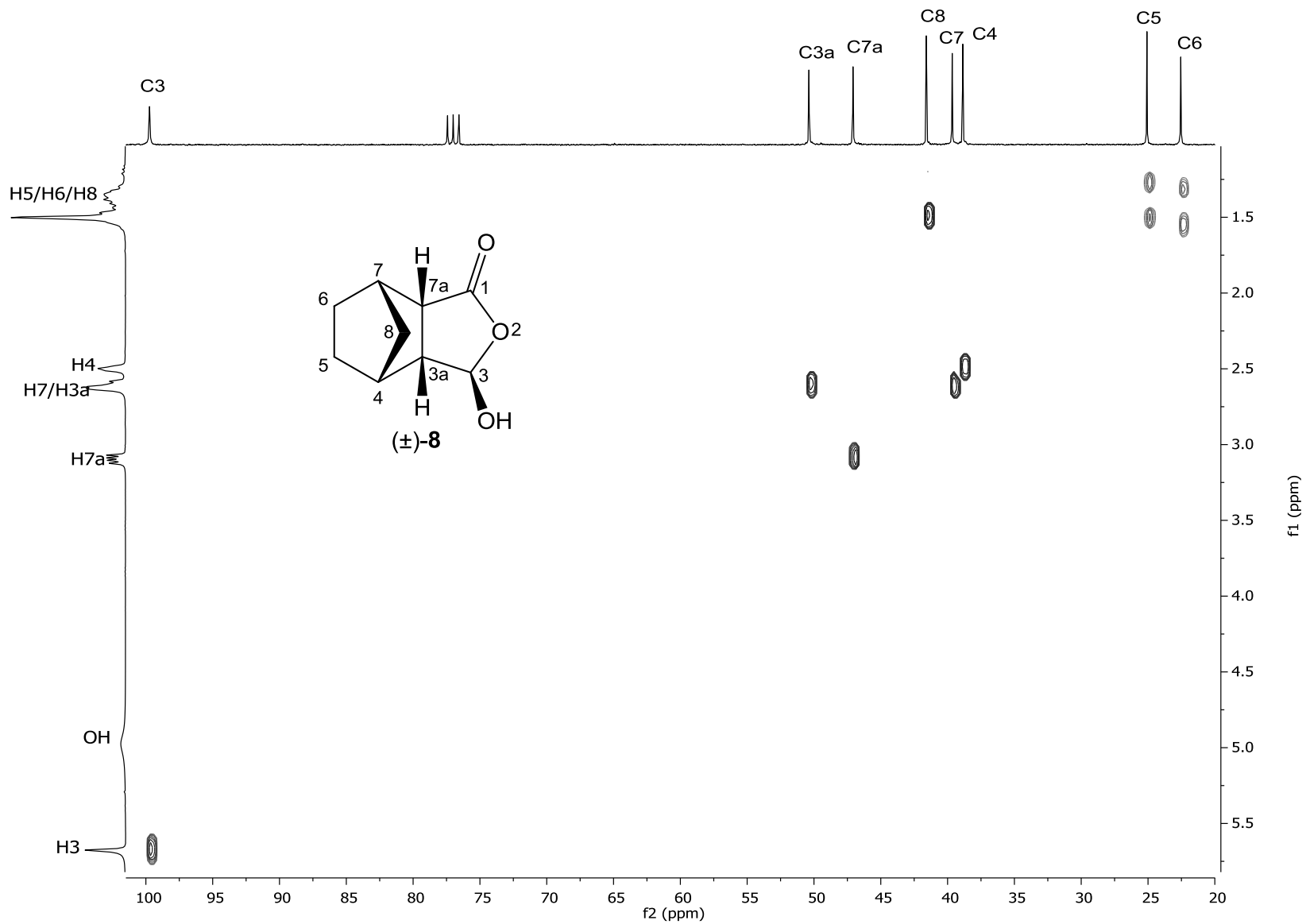


Figura A49. Mapa de contornos HETCOR do composto **8**.

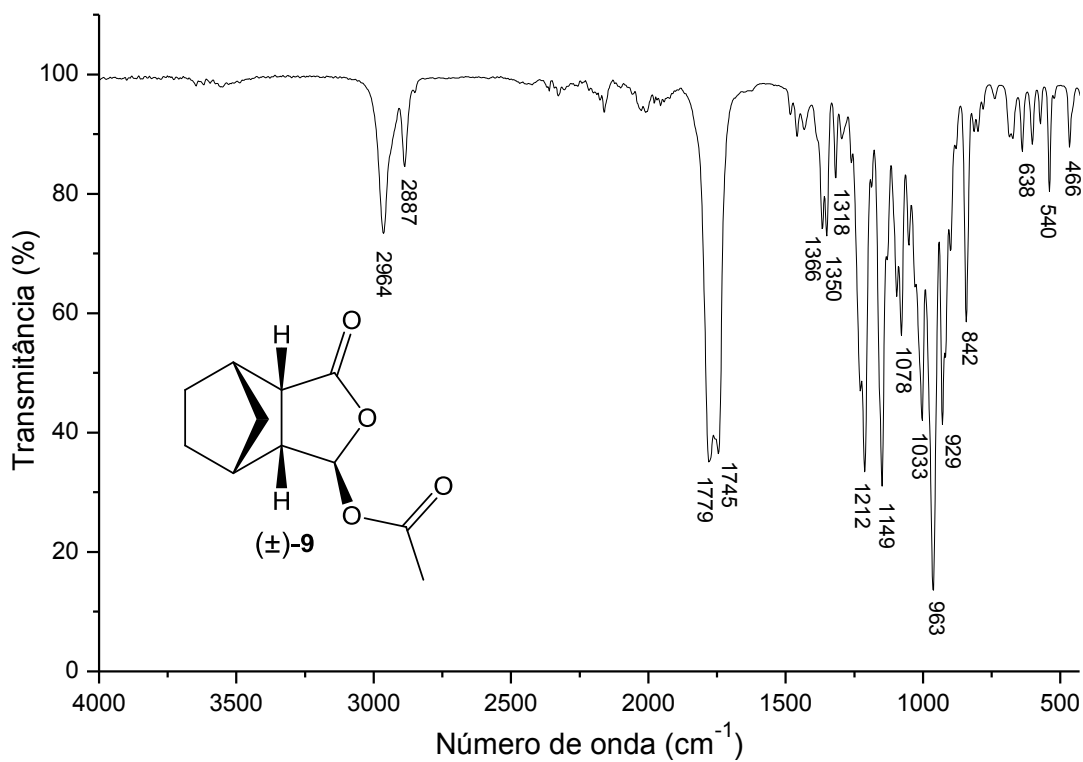


Figura A50. Espectro no IV (filme fino sobre disco de NaCl) do composto **9**.

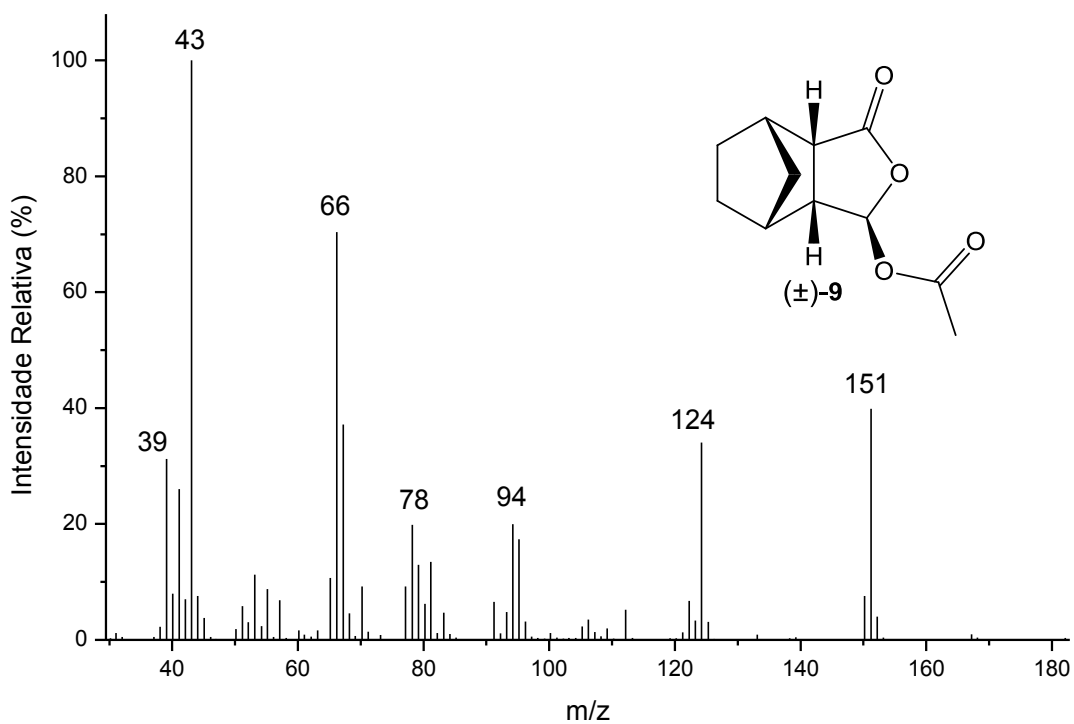


Figura A51. Espectro de massas (IE, 70eV) do composto **9**.

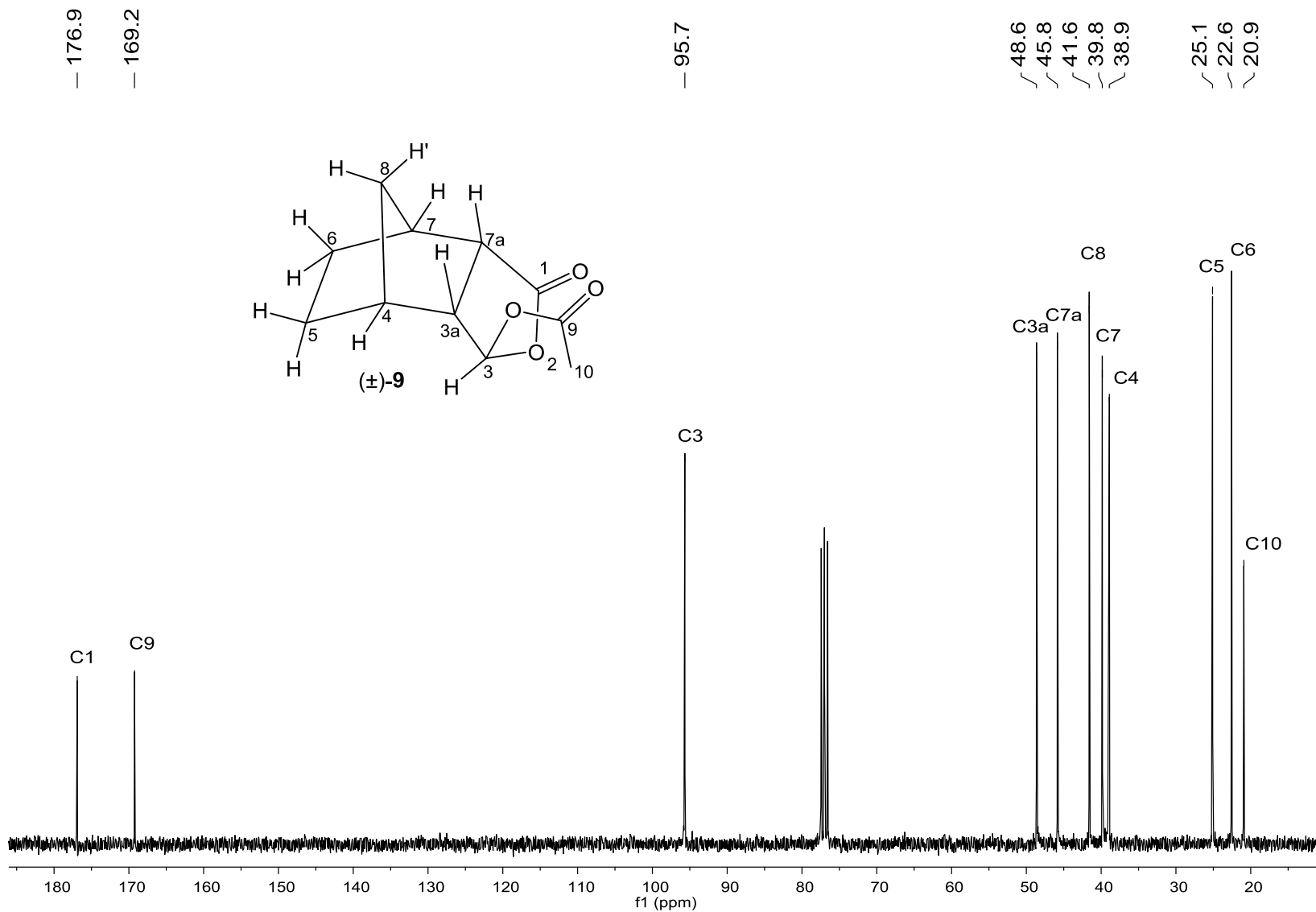


Figura A52. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl₃} 77,0; 25 °C) do composto **9**.

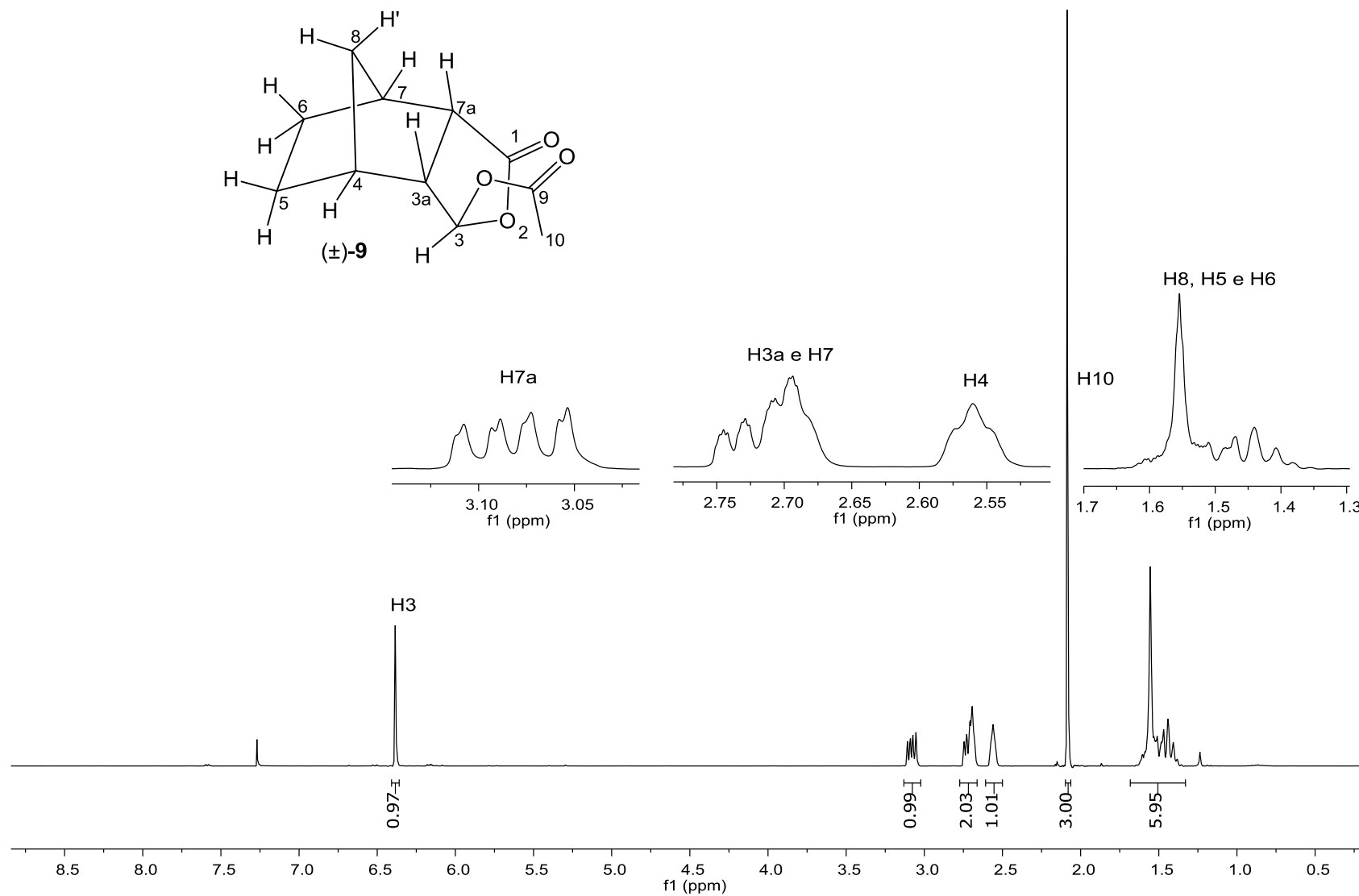


Figura A53. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; CDCl₃; δ_{CHCl₃} 7,27; 25 °C) do composto **9**.



Figura A54. Mapa de contornos HETCOR do composto **9**.

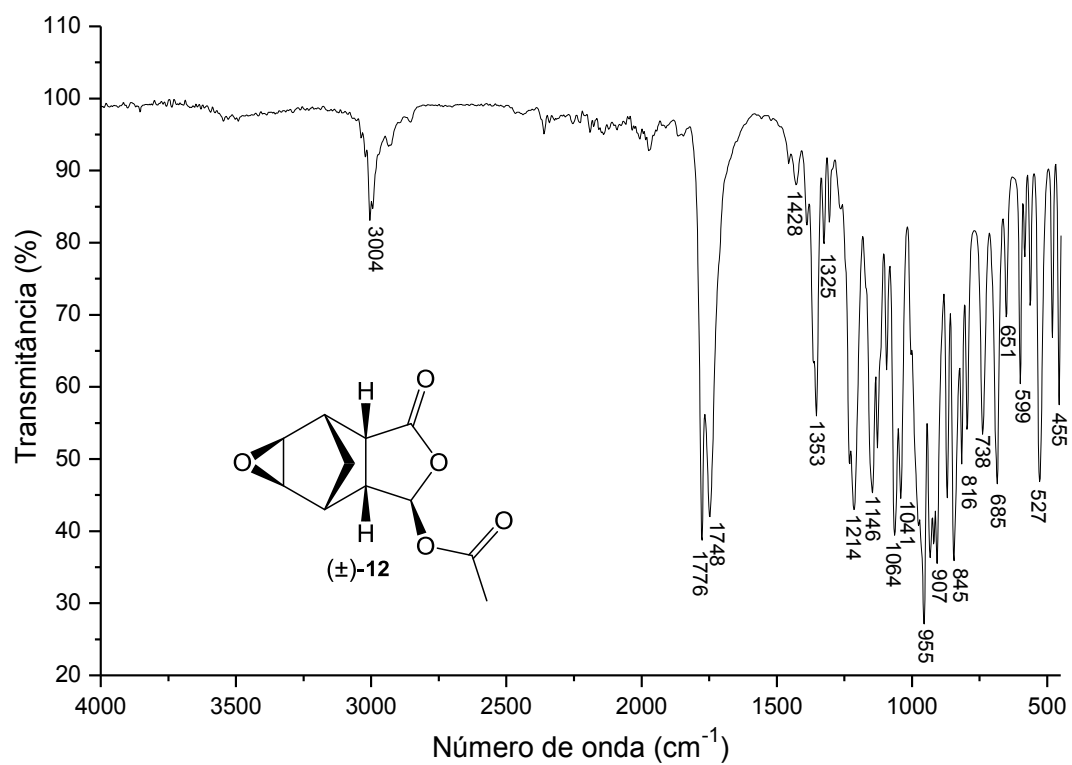


Figura A55. Espectro no IV (filme fino sobre disco de NaCl) do composto **12**.

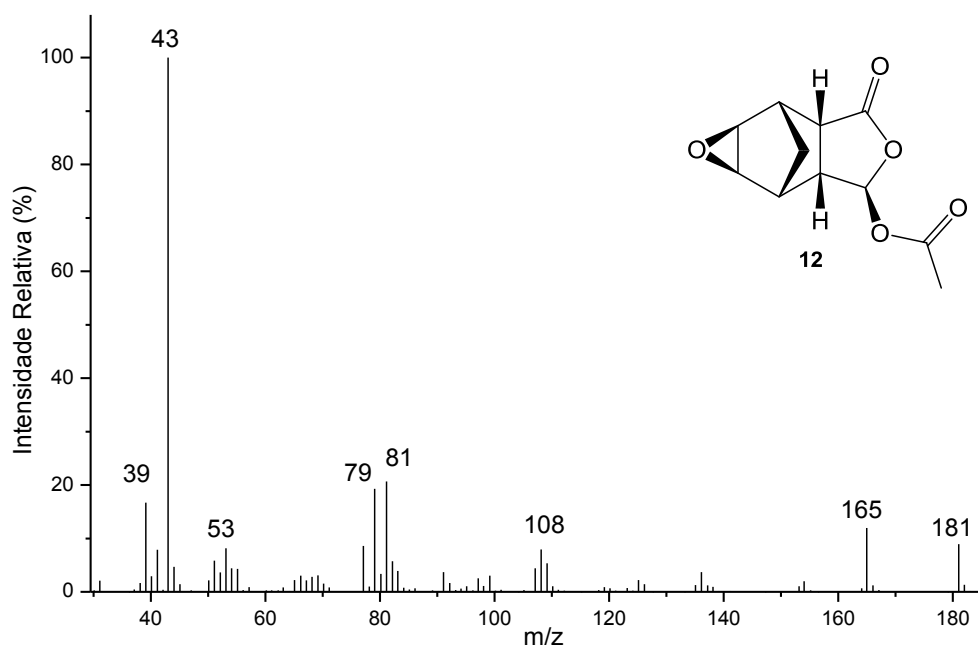


Figura A56. Espectro de massas (IE, 70eV) do composto **12**.

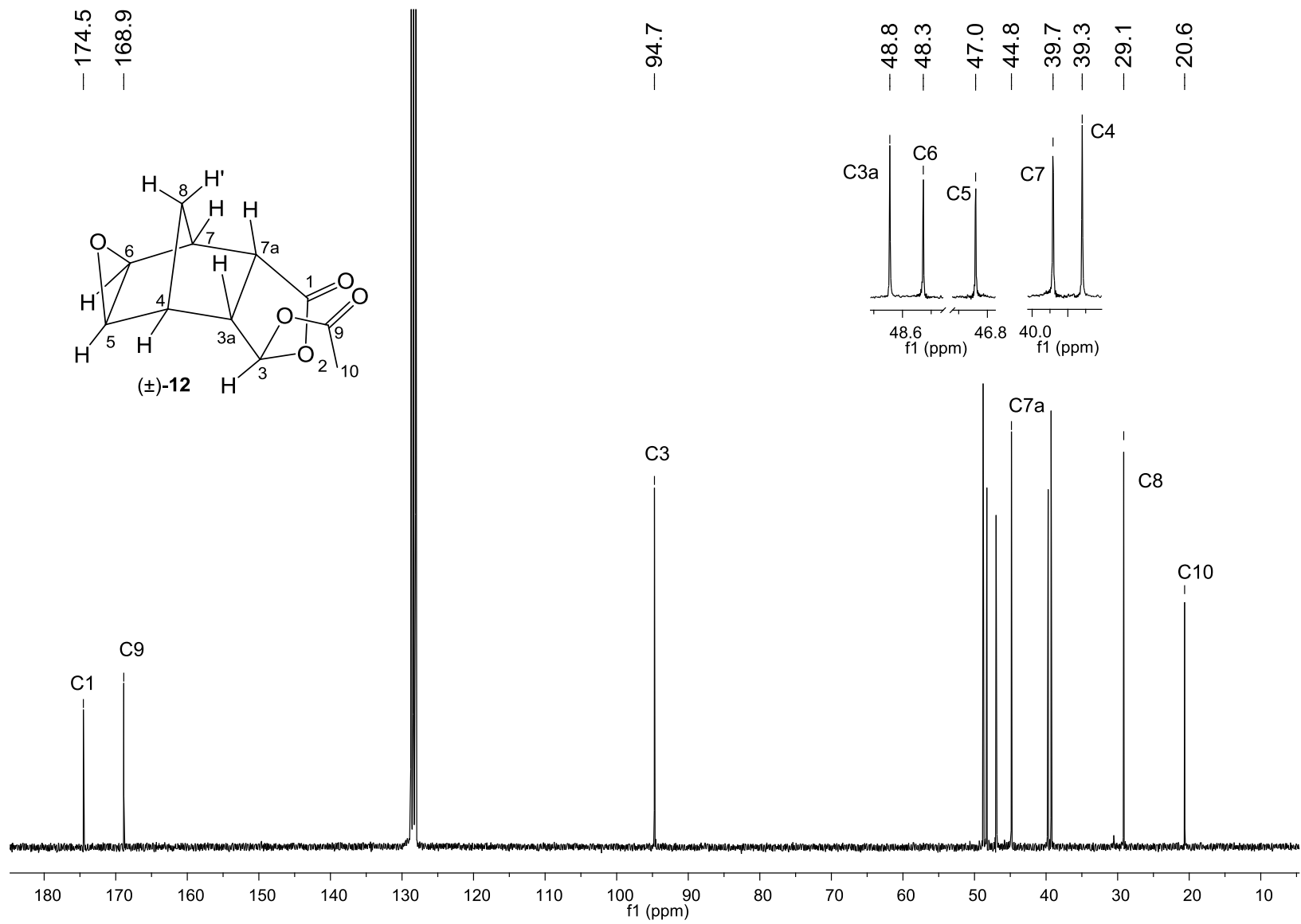


Figura A57. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; C_6D_6 ; $\delta_{\text{C}_6\text{D}_6}$ 128,39; 25 °C) do composto **12**.

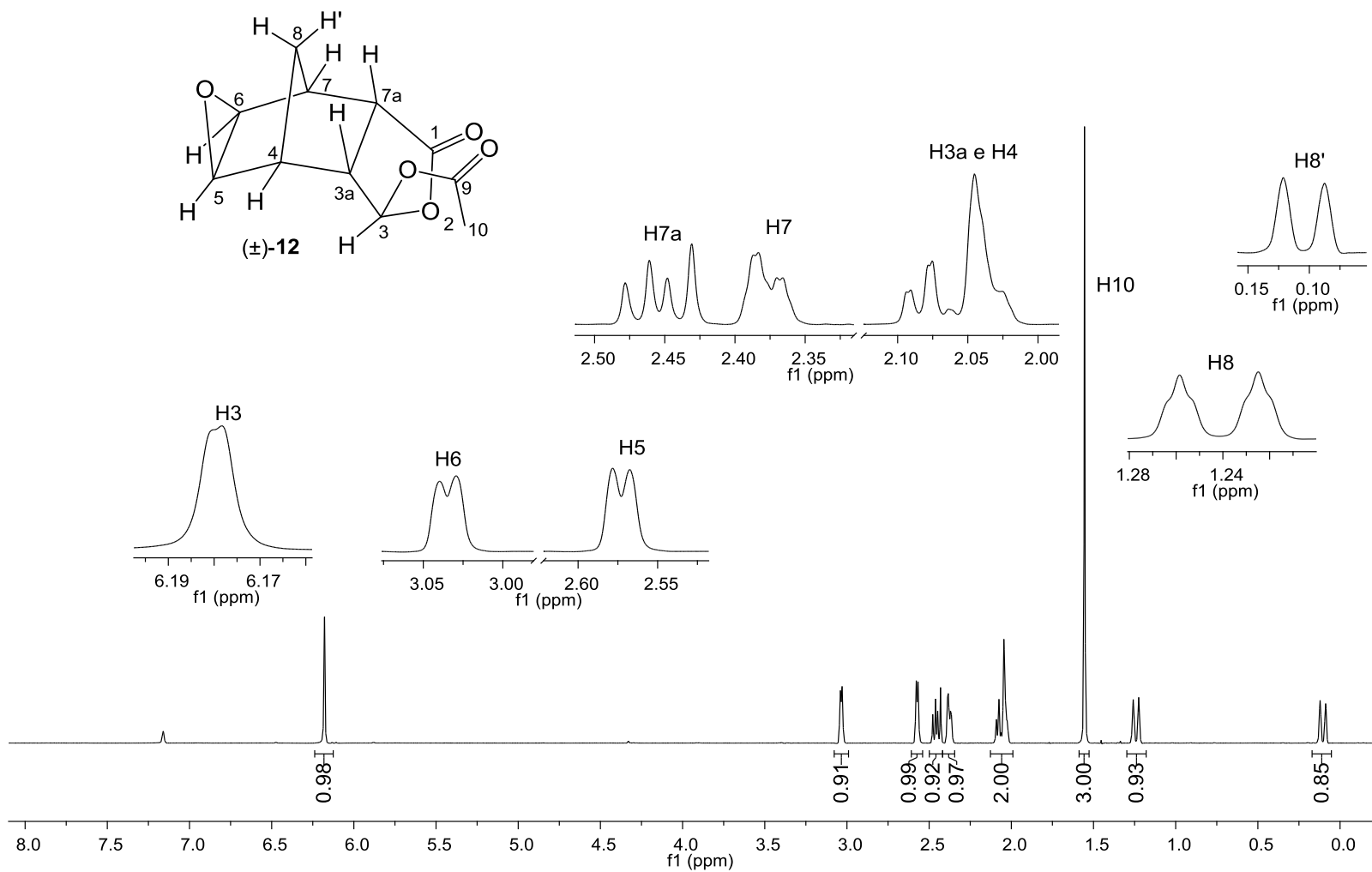


Figura A58. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz; C₆D₆; δ_{C6H₅} 7,16; 25 °C) do composto **12**.

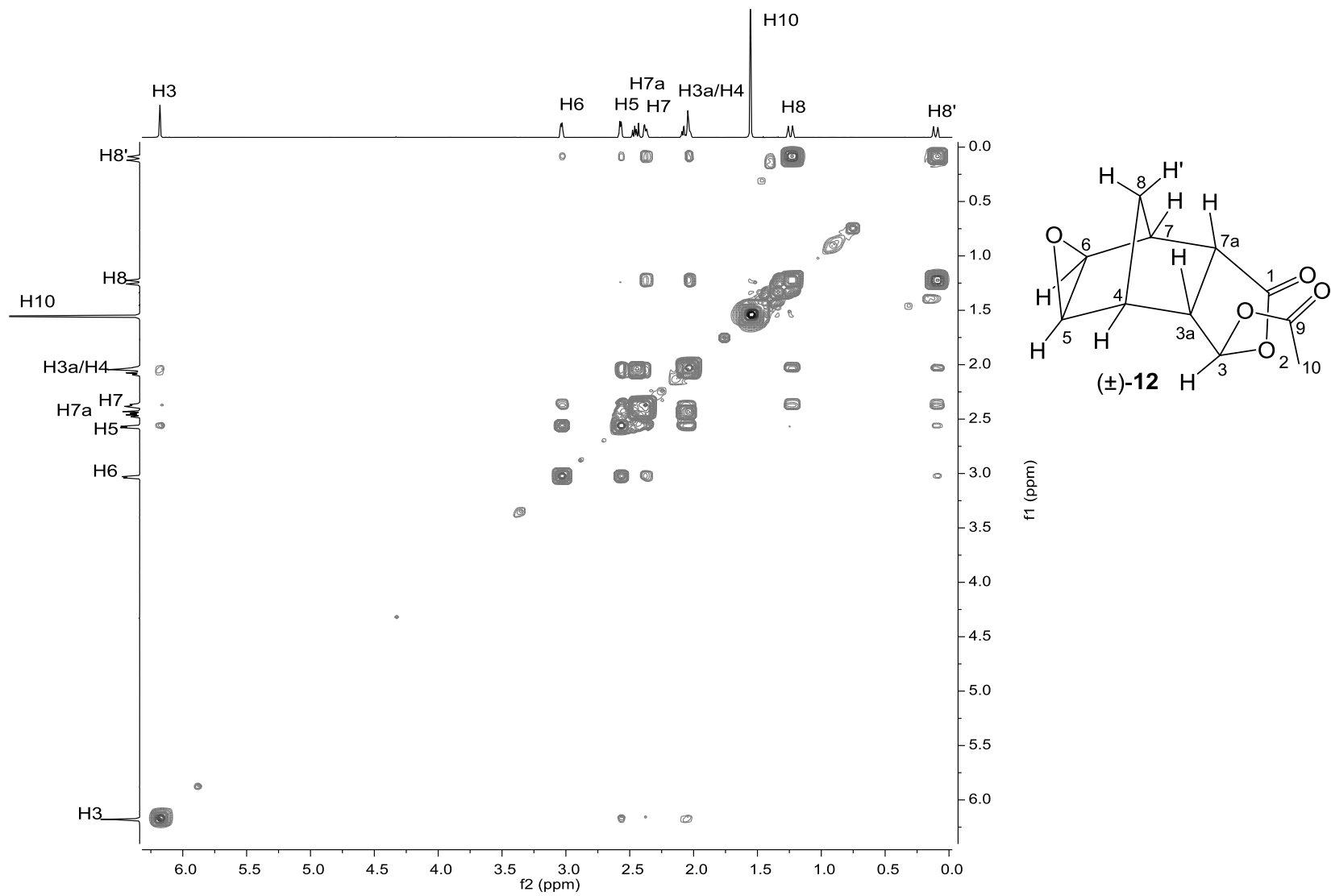


Figura A59. Mapa de contornos COSY do composto **12**.

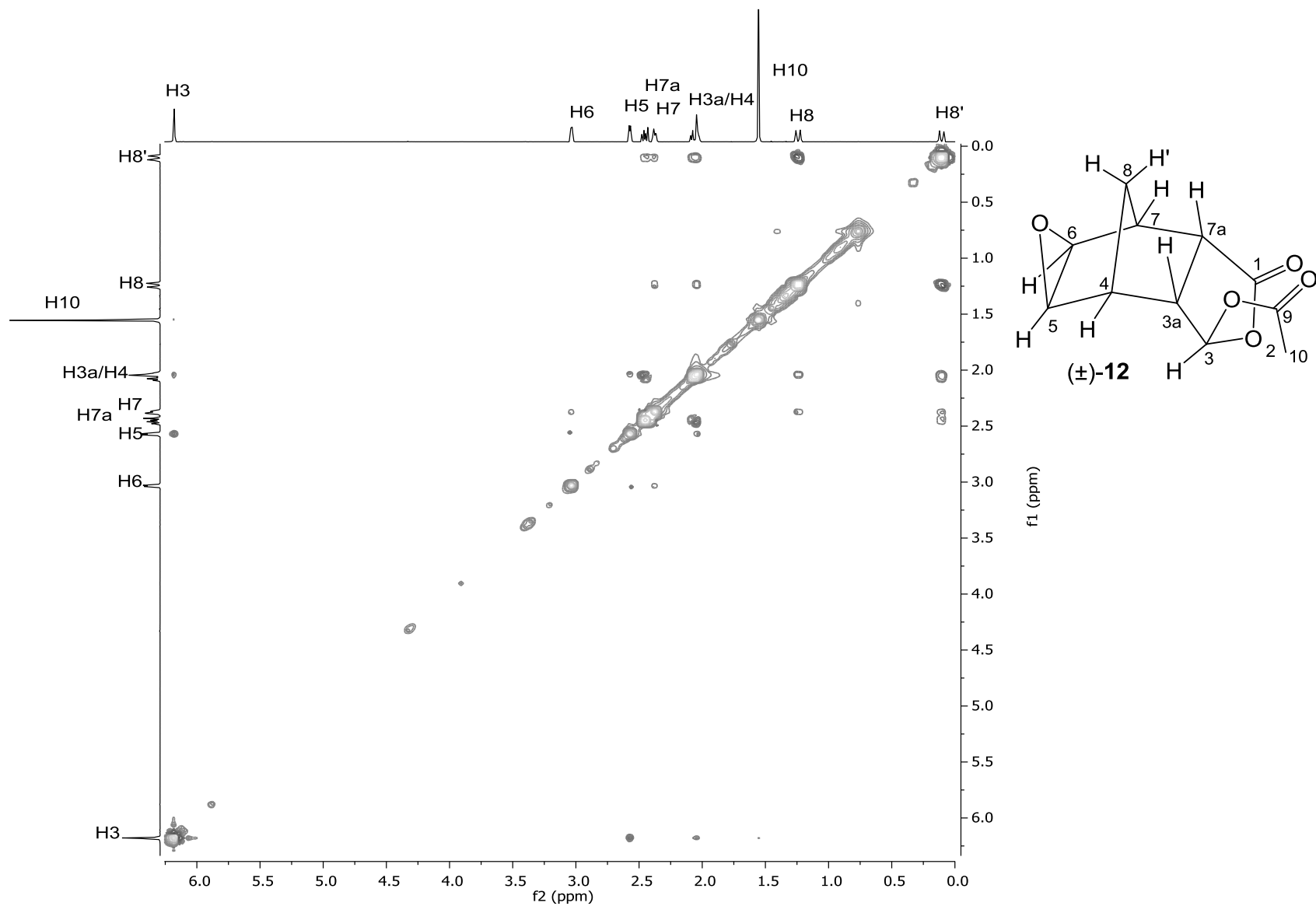


Figura A60. Mapa de contornos NOESY do composto **12**.

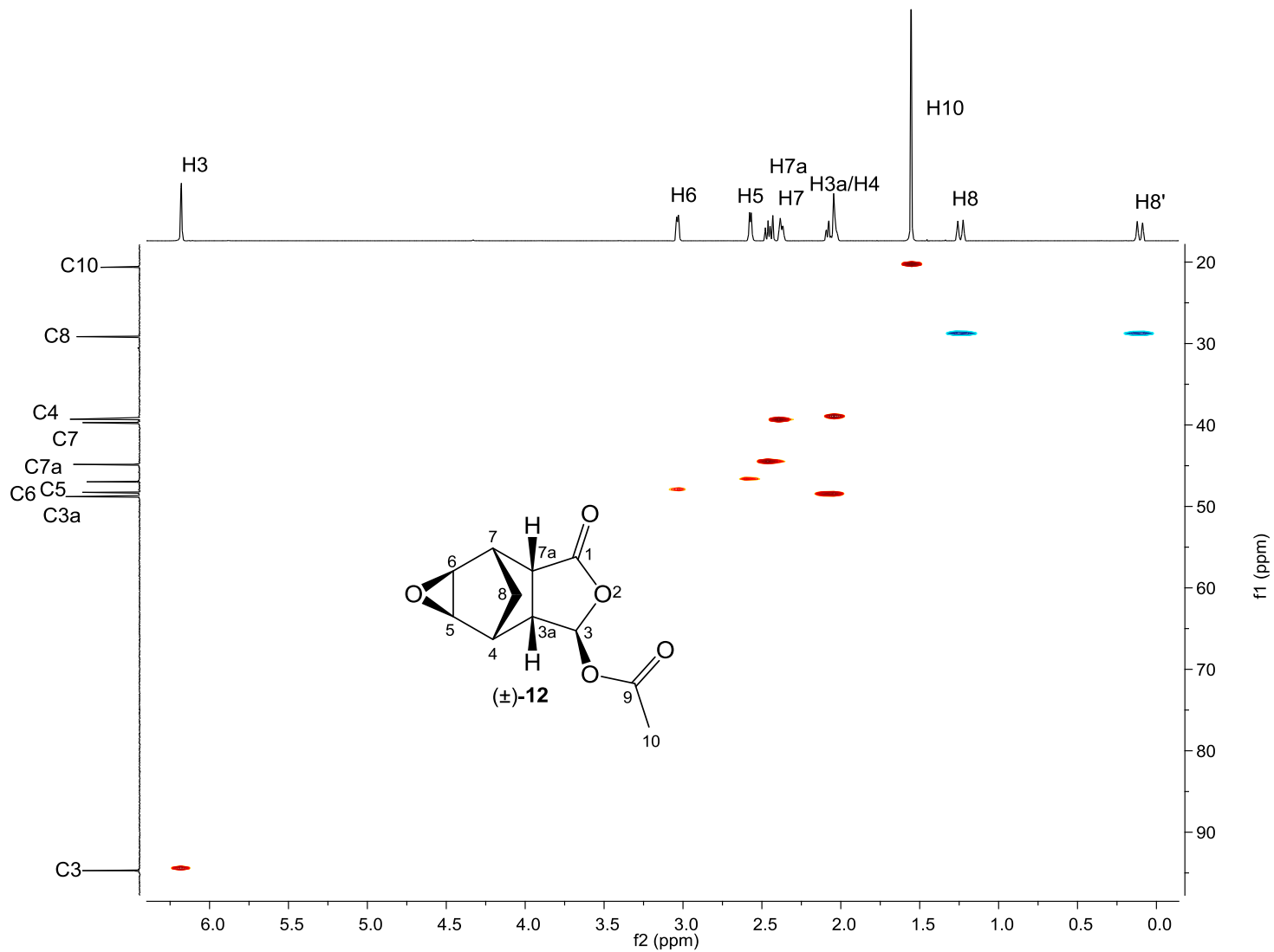


Figura A61. Mapa de contornos HSQC do composto **12**.

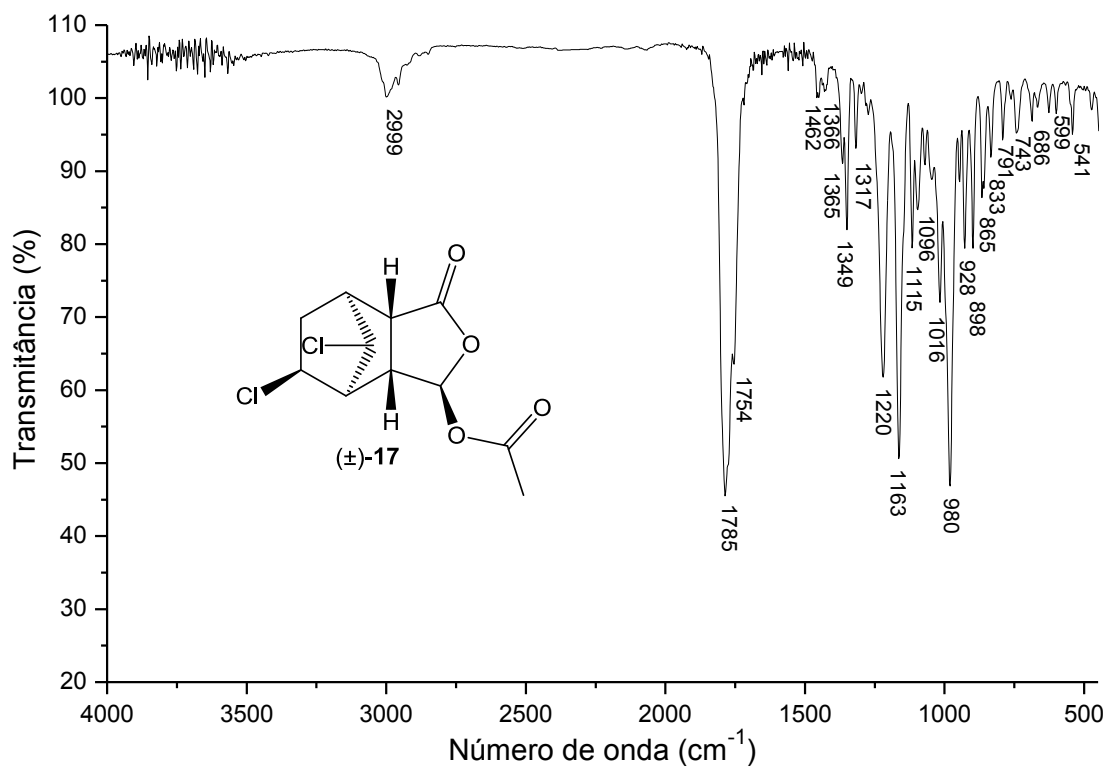


Figura A62. Espectro no IV (filme fino sobre disco de NaCl) do composto 17.

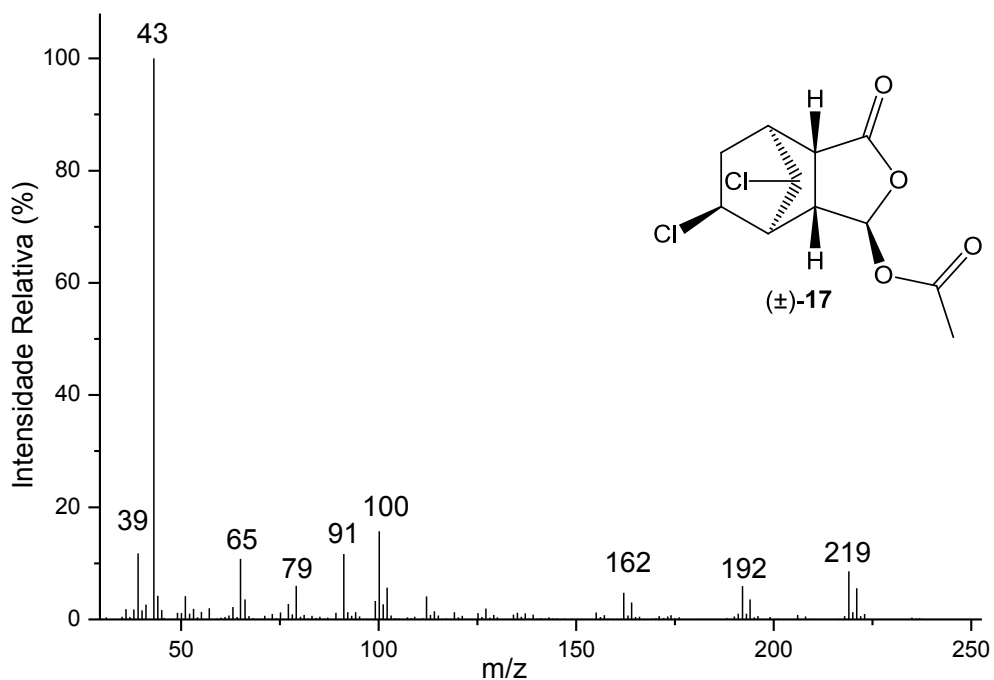


Figura A63. Espectro de massas (IE, 70eV) do composto 17.

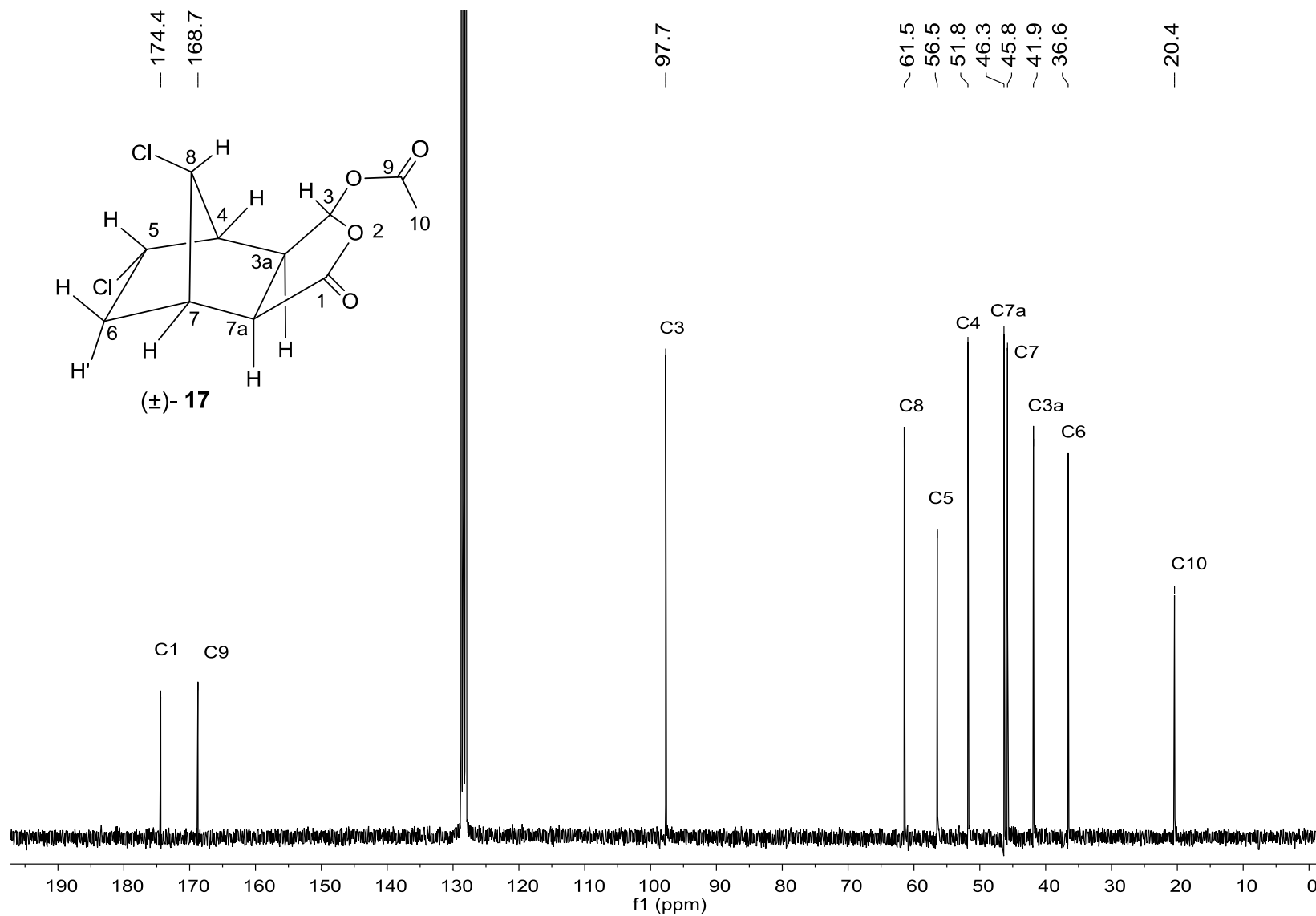


Figura A64. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; C₆D₆; δ_{C₆D₆} 128,39; 25 °C) do composto **17**.

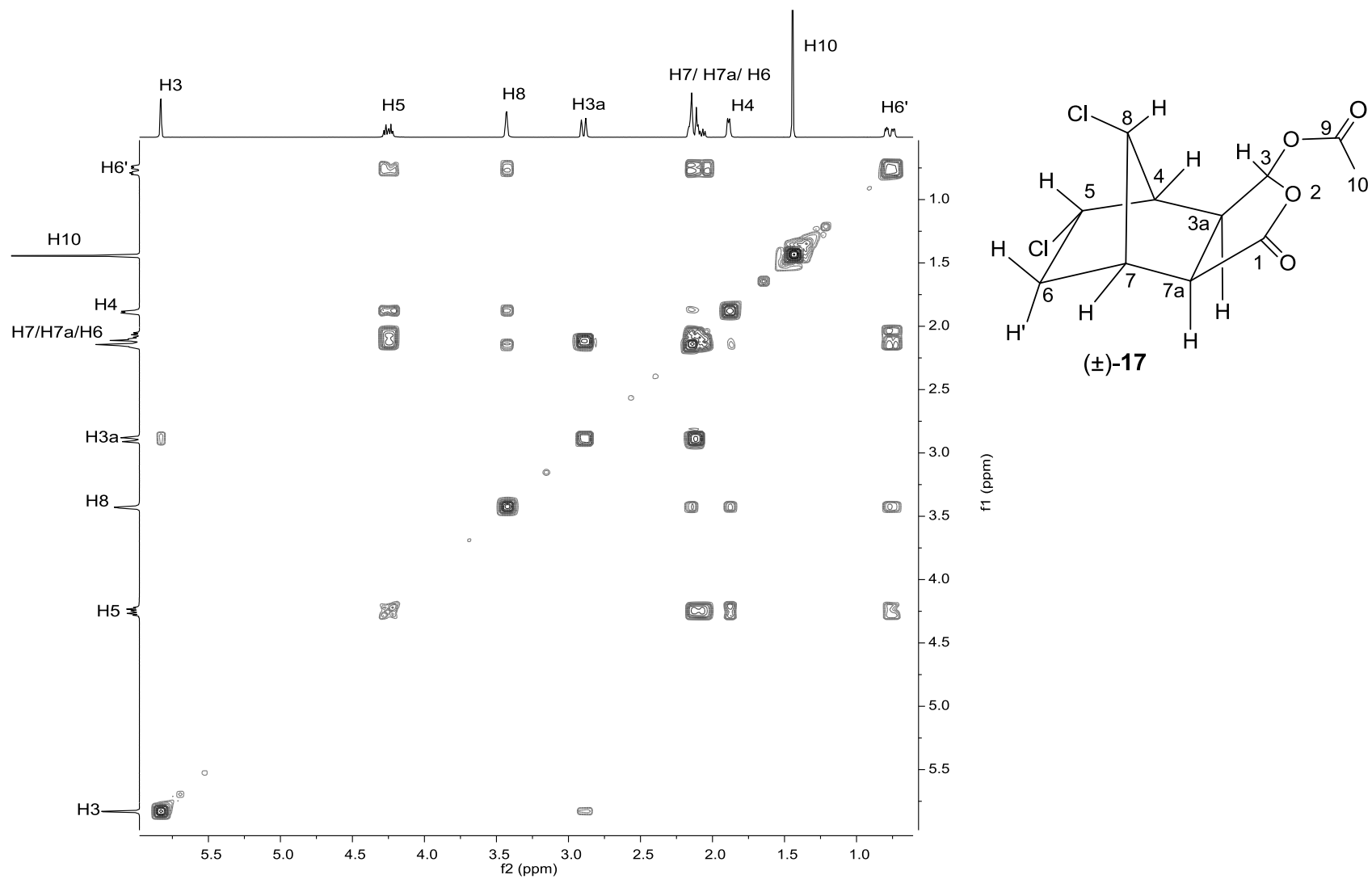


Figura A66. Mapa de contornos COSY do composto **17**.

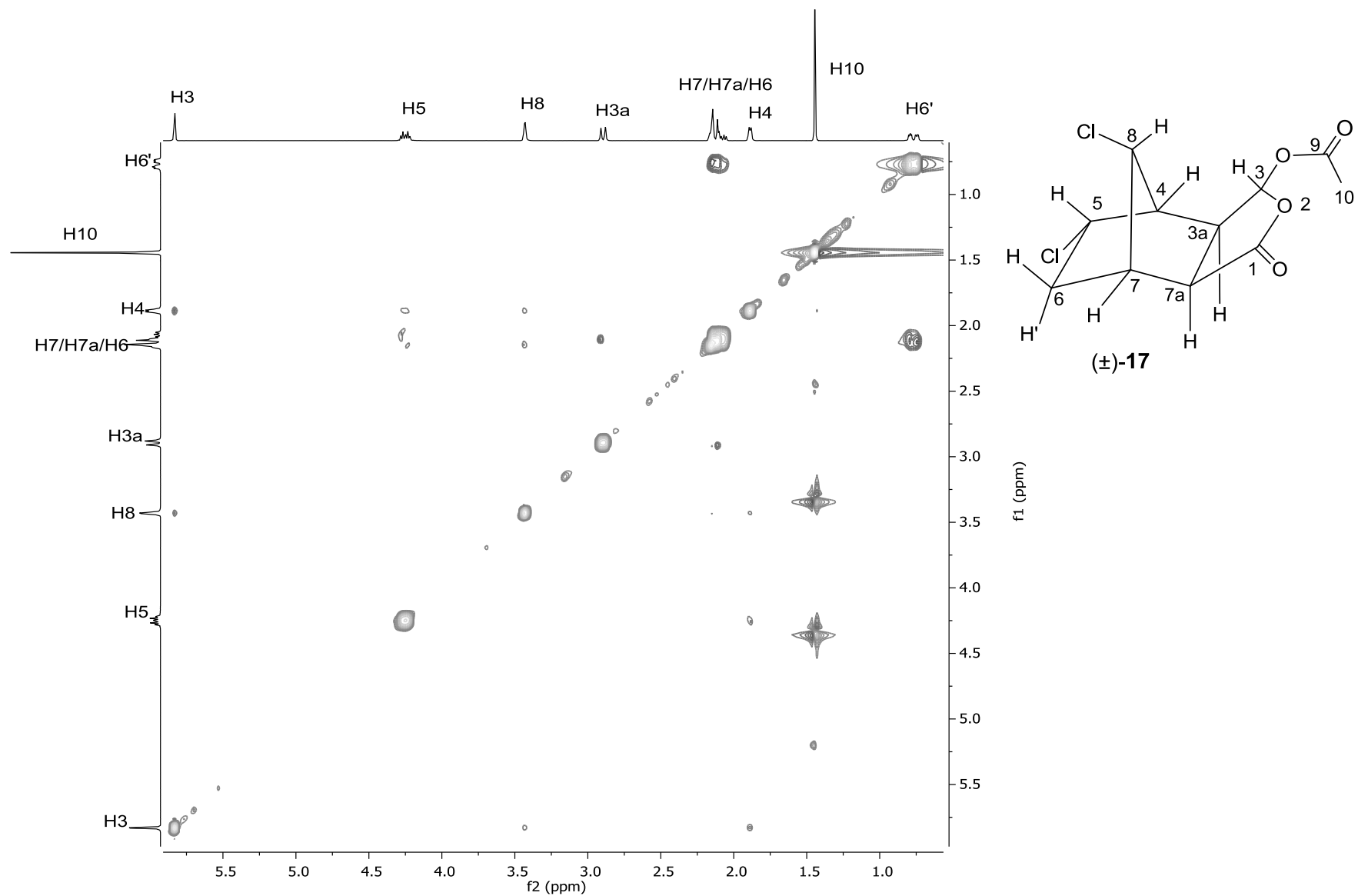


Figura A67. Mapa de contornos NOESY do composto **17**.

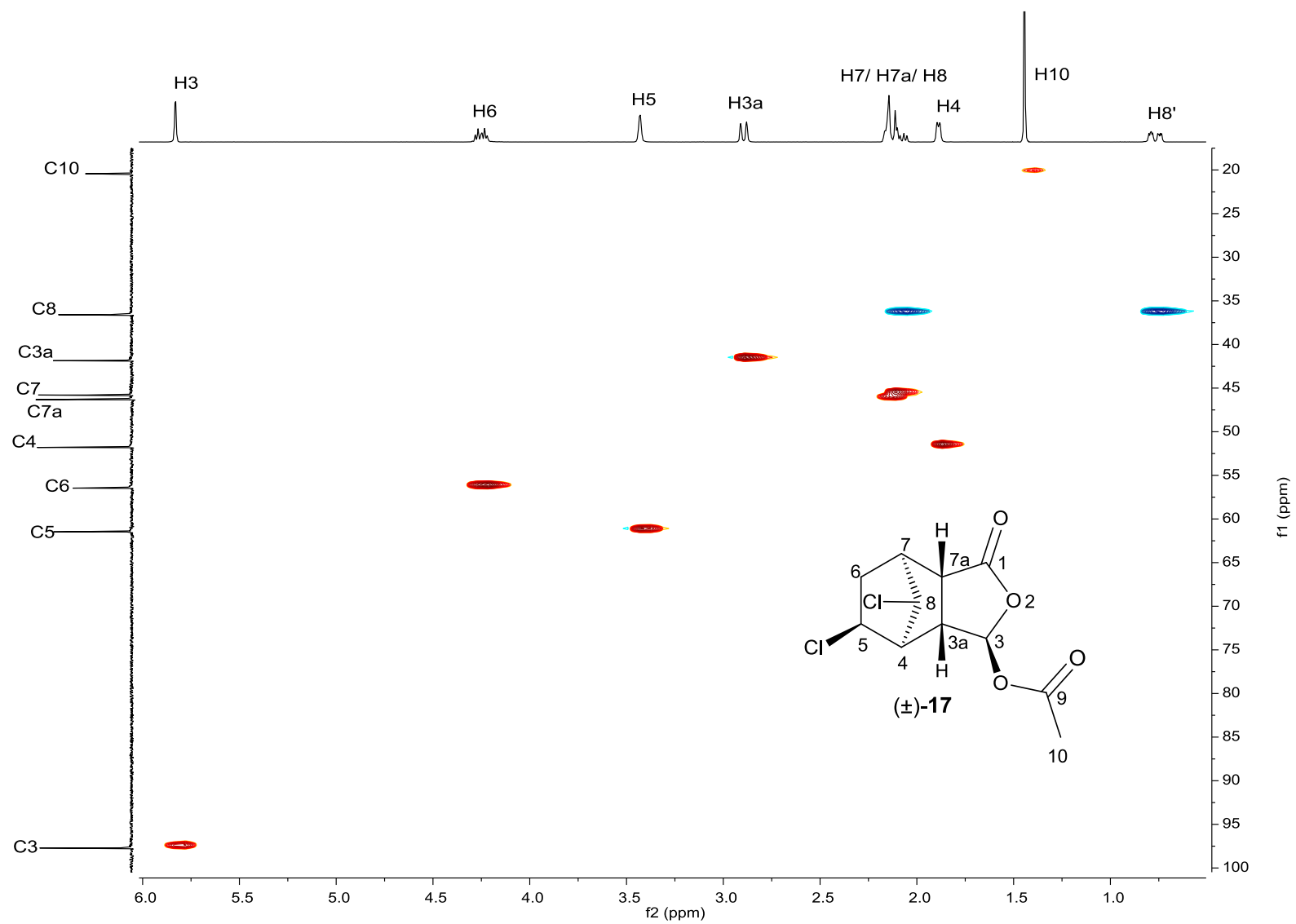


Figura A68. Mapa de contornos HSQC do composto 17.

CAPÍTULO 3

ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DE COMPOSTOS DO TIPO GAIOLA

DERIVADOS DE TETRAIDROISOBENZOFURAN-1(3H)-ONAS

3.1. Introdução

Ao longo dos anos, a química e a síntese a respeito dos compostos policíclicos do tipo gaiola (*cage compounds*), compreendendo não só os análogos carbocíclicos mas também os heterocíclicos, têm atraído uma atenção considerável⁸². A estrutura rígida, tensionada e, muitas vezes, simétrica dessas moléculas, proporciona propriedades físico-químicas singulares⁸³ e diferentes bioatividades⁸⁴. Além de serem substratos potenciais para estudos de rearranjos moleculares⁸⁵ e outros mecanismos de reação⁸⁶, os compostos gaiola são intermediários úteis para a síntese de moléculas mais complexas, incluindo produtos naturais⁸⁷.

No segundo capítulo foi mencionado (p. 112, 121 e 132) que compostos gaiola contendo o esqueleto 3-oxo-4,11-dioxatetraciclo[5.2.1.1^{5,8}.0^{2,6}]undecano foram isolados durante a tentativa de funcionalizar a tetraidroisobenzofuran-(3H)-ona **5a** (Figura 43, p. 166).

⁸² (a) Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1035. (b) Paquette, L. A. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1051. (c) Gharpure, S. J.; Porwal, S. K. *Org. Prep. and Proc. Int.*, **2013**, 45, 81. (d) Biegasiewicz, K. F.; Griffiths, J. R.; Savage, G. P.; Tsanaktsidis, J.; Priefer, R. *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 6719.

⁸³ Liebman, J. F.; Greenberg, A. *Chem. Rev.*, **1976**, 76, 311.

⁸⁴ a) Oliver, D. W.; Malan, S. F. *Med. Chem. Res.*, **2008**, 17, 137. b) Stockdale, T. P.; Williams, C. M. *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, 7737.

⁸⁵ (a) Okamoto, Y.; Harano, K.; Yasuda, M.; Osawa, E.; Kanematsu, K. *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, 31, 2526. (b) Lerman, B. M. *Russ. Chem. Rev.*, **1991**, 60, 358. (c) Guijarro, D.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 1713.

⁸⁶ (a) Wu, H. J.; Chao, C. S.; Lin, C. C. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7687. (b) Chao, I.; Shih, J. H.; Wu, H. J. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 7523. (c) James, B.; Rath, N. P.; Suresh, E.; Nair, M. S. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5775.

⁸⁷ (a) Marchand, A. P. *Synlett*, **1991**, 2, 73–79. (b) Mehta, G.; Srikrishna, A. *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 671. (c) Khan, F. A.; Parasuraman, K. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, 6, 1. (d) Nicolaou, K. C.; Hale, C. R. H.; Nilewski, C.; Ioannidou, H. A. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 5185.

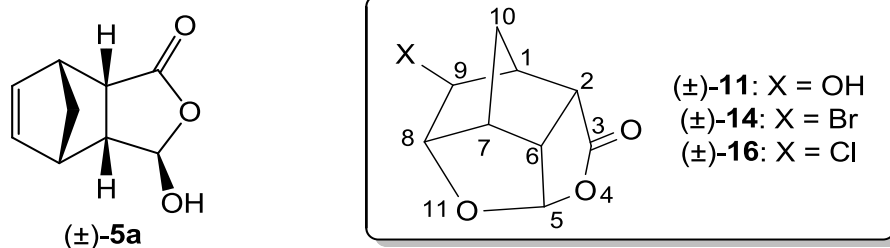


Figura 43. Compostos gaiola obtidos a partir da tetraidroisobenzofuran-1(3*H*)-ona **5a**.

Exceto por algumas diferenças notáveis, as estratégias sintéticas relatadas na literatura para a construção do esqueleto 3-oxo-4,11-dioxatetraciclo[5.2.1.1^{5,8}.0^{2,6}]undecano envolvem reações de adição com ciclização sequencial em derivados de norbornenos contendo grupos carbonil ou cetal/acetel^{88,89,90}. Alguns exemplos estão representados na Figura 44 (p. 167). Wu e colaboradores prepararam compostos iodo-gaiola usando ciclização sequencial entre os grupos tioéster e acila do norborneno substituído **XVIII** induzida por iodo^{88a,b}. Além do iodo, o dimetildioxirano foi empregado como eletrófilo para obter compostos hidróxi-gaiola semelhantes^{88c}. Os norbornenos **XVIII** foram submetidos também à oximercuração-demercuração seguida por oxidação com clorocromato de piridínio para produção de outros análogos^{88b}. O grupo de Szabó, por sua vez, descreveu a ciclização do anidrido **XIX** com tolueno catalisada por AlCl₃⁸⁹. A partir do lactol contendo o grupo triclorometil **XX**, Winston e colaboradores sintetizaram uma série de compostos gaiola utilizando ácido sulfúrico concentrado^{88a} e reações de halogenação e epoxidação^{88b}. No entanto, os halogênios apropriados foram empregados em carbonato de sódio aquoso, na presença do haleto de potássio correspondente.

⁸⁸ (a) Wu, H. J.; Tsai, S. H.; Chung, W. S. *Chem. Commun.*, **1996**, 375. (b) Wu, H. J.; Tsai, S. H.; Chern, J. H.; Lin, H. C. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6367. (c) Lin, H. C.; Wu, H. J. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 341.

⁸⁹ Szabó, J. A.; Sohár, P.; Böcskei, Z.; Stájer, G.; Bernátha, G. *Synthesis*, **1999**, 9, 1564.

⁹⁰ (a) Winston, A.; Sharp, J. C.; Bargiband, R. F. *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 1714. (b) Bargiband, R. F.; Winston, A. *Tetrahedron*, **1972**, 28, 1421. (c) Winston, A.; Rightler, W. D.; Bollinger, F. G.; Bargiband, R. F. *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 4249.

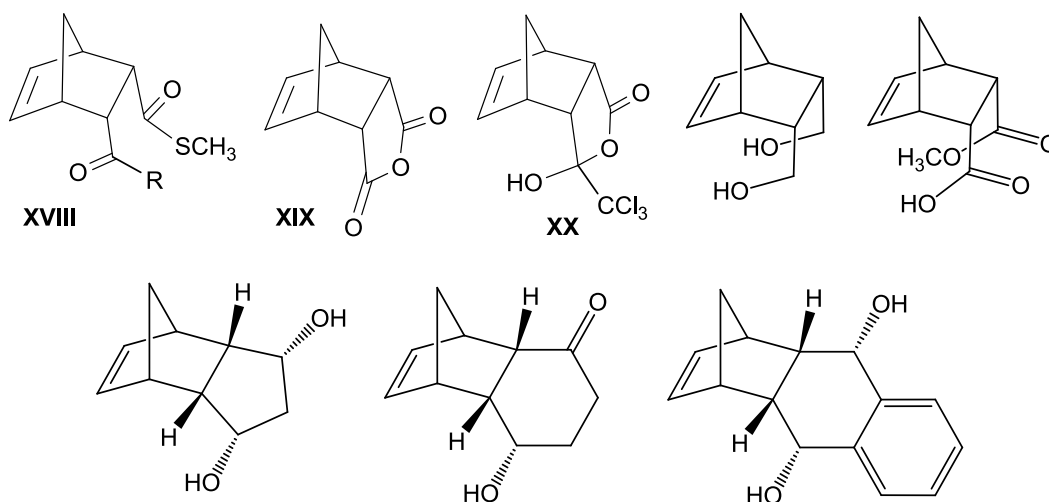
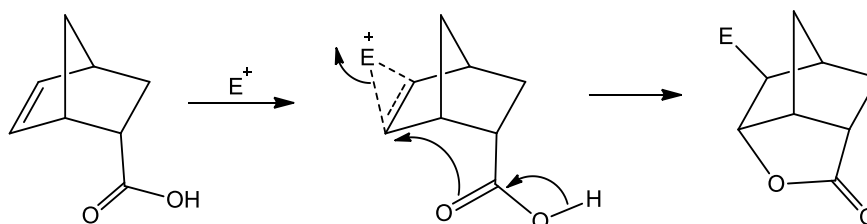


Figura 44. Derivados de norbornenos empregados para a síntese de compostos gaiola.

A participação de grupos vizinhos, tais como OH e C=O, em adições eletrofílicas é descrita na literatura^{91,92,93}. Para moléculas rígidas, como os derivados de norborneno, a etapa de ciclização envolve grupos substituintes localizados na posição *endo* e direcionados para a ligação dupla^{87-92,94,95,96,97}. Basicamente, o fechamento do anel procede via adição nucleofílica intramolecular do grupo vizinho ao intermediário formado pela adição do eletrófilo à face *exo* da ligação dupla (Esquema 20), semelhantemente ao que ocorre no mecanismo de formação do composto *cis*-dibromado **16** (Esquema 15, p. 122).



Esquema 20. Lactonização do ácido 5-norborneno carboxílico induzida por eletrófilo⁹⁴.

⁹¹ (a) Winstein, S.; Goodman, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 4368. (b) Winstein, S.; Goodman, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 4373.

⁹² Henbest, H. B.; Nicholls, B. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 221.

⁹³ Traylor, T. G. *Acc. Chem. Res.*, **1969**, 2, 152.

⁹⁴ McKillop, A.; Ford, M. E. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 2434.

⁹⁵ Kong, N. C.; Zhang, Y.; Gao, S.; Lu, Y.; Zheng, Q. T.; Sun, Q. Y.; Yang, F. M.; Di, Y. T.; Hao, X. *J. Tetrahedron Let.*, **2009**, 50, 957.

⁹⁶ Ito, F. M.; Petroni, J. M.; Lima, D. P.; Beatriz, A.; Marques, M. R.; Moraes, M. O.; Costa-Lotuf, L. V.; Montenegro, R. C.; Magalhães, H. I. F.; Pessoa, C. O. *Molecules*, **2007**, 12, 271.

⁹⁷ (a) Gharpure, S. J.; Porwal, S. K. *Synlett*, **2008**, 2, 0242. (b) Gharpure, S. J.; Porwal, S. K. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 1216.

Uma vez que o material de partida **5a** não possui o grupo hidroxila localizado na posição apropriada para participar da ciclização, a formação dos compostos gaiola **11**, **14** e **16** era inesperada, o que dificultou o processo de identificação das estruturas. Desta forma, a elucidação estrutural desses produtos será apresentada em detalhes neste capítulo.

3.2. Materiais e métodos

3.2.1. Generalidades metodológicas

Para purificação dos produtos e aquisição dos espectros foram seguidas as metodologias descritas nas seções 1.2.1 do Capítulo 1 (p. 16) e 2.2.1 do Capítulo 2 (p. 88)

3.2.2. Procedimentos sintéticos

A tetraidroisobenzofuran-1(3*H*)-onas **5a** e **7a** foram preparadas como descrito na seção 1.2.2.4 do Capítulo 1 (p. 21). A síntese e os dados espectroscópicos dos compostos gaiola **11**, **14** e **16** estão descritos no Capítulo 2 nas seções 2.2.2.2 (p. 94), 2.2.2.3 (p. 98) e 2.2.2.4 (p. 101), respectivamente.

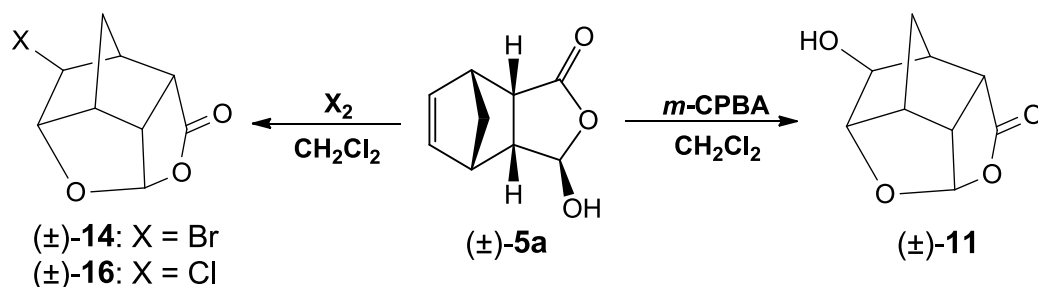
3.2.3. Cálculos computacional

Os cálculos computacionais foram realizados de maneira análoga ao descrito na seção 1.2.3 do Capítulo 1 (p. 30).

3.3. Resultados e discussão

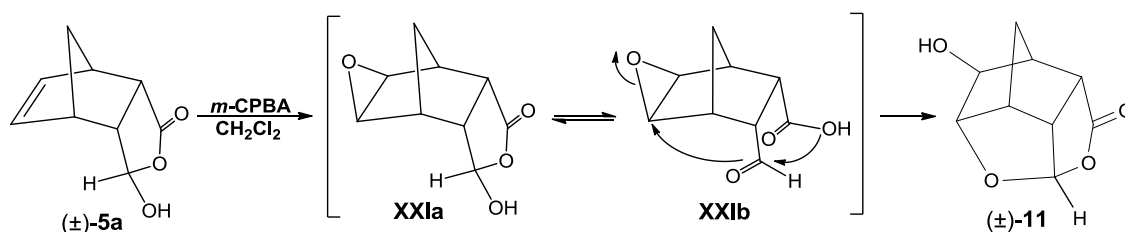
Bargiband e Winston relataram a formação de um produto do tipo gaiola e de um produto de adição *cis* durante a bromação do composto **XX** (Figura 44, p. 167) na presença e na ausência de carbonato de sódio aquoso^{88b}, respectivamente. Entretanto, a reação da ftalida **5a** com Br₂ em diclorometano levou ao composto gaiola **14** com rendimento de 67% (Esquema 21, p. 169). Semelhantemente, o composto gaiola **16** foi obtido com 54% de rendimento durante a reação com Cl₂. Winston e colaboradores observaram ainda a

formação de compostos gaiola hidroxilados utilizando ácido peracético^{88b}. De fato, a tentativa de epoxidação da ftalida **5a** com ácido *m*-cloroperbenzóico levou a formação do composto gaiola **11** com 67% de rendimento. Apesar de ter sido notável a formação de mais de um produto durante as reações de adição (por CCD), os compostos gaiola foram os únicos produtos isolados com pureza satisfatória.



Esquema 21. Síntese dos compostos gaiola **11**, **14** e **16**.

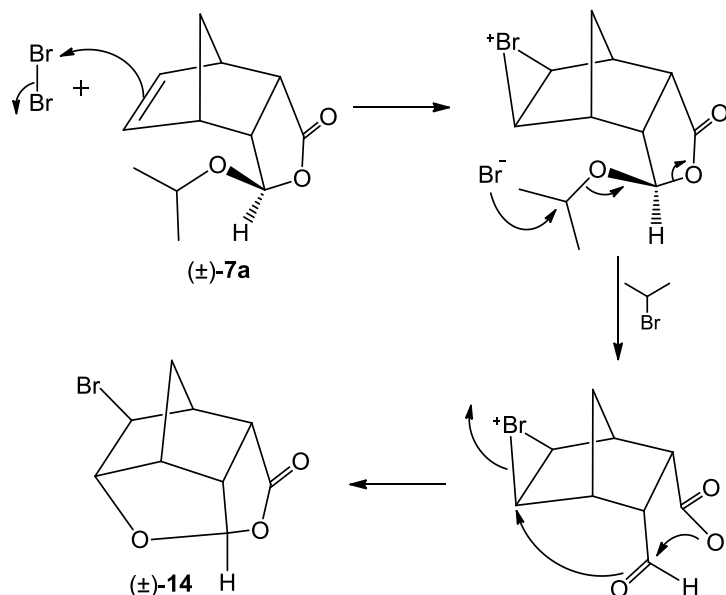
Uma vez que o grupo OH do material de partida **5a** está direcionado ao lado oposto da ligação dupla, sugere-se que a formação dos compostos tetracíclicos **11**, **14** e **16** ocorra com a forma acíclica da γ -hidroxilactona. De acordo com o exemplificado no Esquema 22, o ataque eletrofílico do *m*-CPBA na ligação dupla de **5a** a partir da face *exo* resulta no respectivo anel oxirano **XXIa**. Em seguida, o tautômero de cadeia fechada **XXIa** é convertido no tautômero de cadeia aberta **XXIb** que prontamente cicliza dando origem ao composto tetracíclico **11**. Os íons halônio resultantes do ataque eletrofílico de Br_2 e Cl_2 podem reagir de maneira semelhante, levando aos compostos **14** e **16**, respectivamente.



Esquema 22. Proposta mecanística de formação do composto gaiola **11**.

Curiosamente, o composto **14** também foi isolado a partir da ftalida **7a** (vide p. 121). Neste caso, acredita-se que o íon brometo liberado na etapa inicial da bromação ataca o carbono do grupo isopropil ocasionando, em uma

só etapa, a liberação de uma molécula neutra (brometo de isopropila), a formação de uma ligação C=O e a abertura do anel lactônico (Esquema 23). Com a restituição da lactona, o par de elétrons do oxigênio promove a abertura do anel bromônio concomitantemente à formação do novo anel de cinco membros, dando origem ao composto gaiola **14**.



Esquema 23. Proposta mecanística para formação do composto **14** a partir de **7a**.

A primeira evidência de que os produtos di-halogenados esperados não haviam sido formados foi a ausência da banda referente ao estiramento da ligação OH (3356 cm^{-1}) nos espectros de infravermelho de **14** e **16** (Figuras A76 e A83, p. 188 e 194). Para o composto **11** (Figura A69, p. 182), essa absorção foi observada em 3455 cm^{-1} mas não é determinante para a elucidação da estrutura porque o epóxido esperado também contém hidroxila. Todas as absorções C=O observadas ($1756 - 1781\text{ cm}^{-1}$) são consistentes com anéis γ -lactônicos, o que indica a permanência desse grupo funcional nos produtos.

Uma vez que apenas o pico do íon molecular do composto **11** foi identificado por espectrometria de massas de baixa resolução (Figura A70, p. 182) e nenhuma outra informação substancial acerca da estrutura foi encontrada no espectro de infravermelho, os dados de RMN foram analisados cuidadosamente. Posteriormente, as massas molares dos compostos tetracíclicos sintetizados foram confirmadas através de espectrometria de massas de alta resolução.

As atribuições inequívocas dos sinais de ^1H e ^{13}C , bem como as correlações de ^1H - ^1H (COSY) e NOE (NOESY) para os compostos tetracíclicos **11**, **14** e **16** podem ser observados nas Tabelas 10, 11 e 12 (p. 172-174). A fim de facilitar a discussão, os espectros de RMN de ^{13}C e de ^1H dos isômeros **11**, **14** e **16** foram representados na Figura 45 mas todos os espectros podem ser encontrados ao final deste capítulo (Apêndice 3, p. 181).

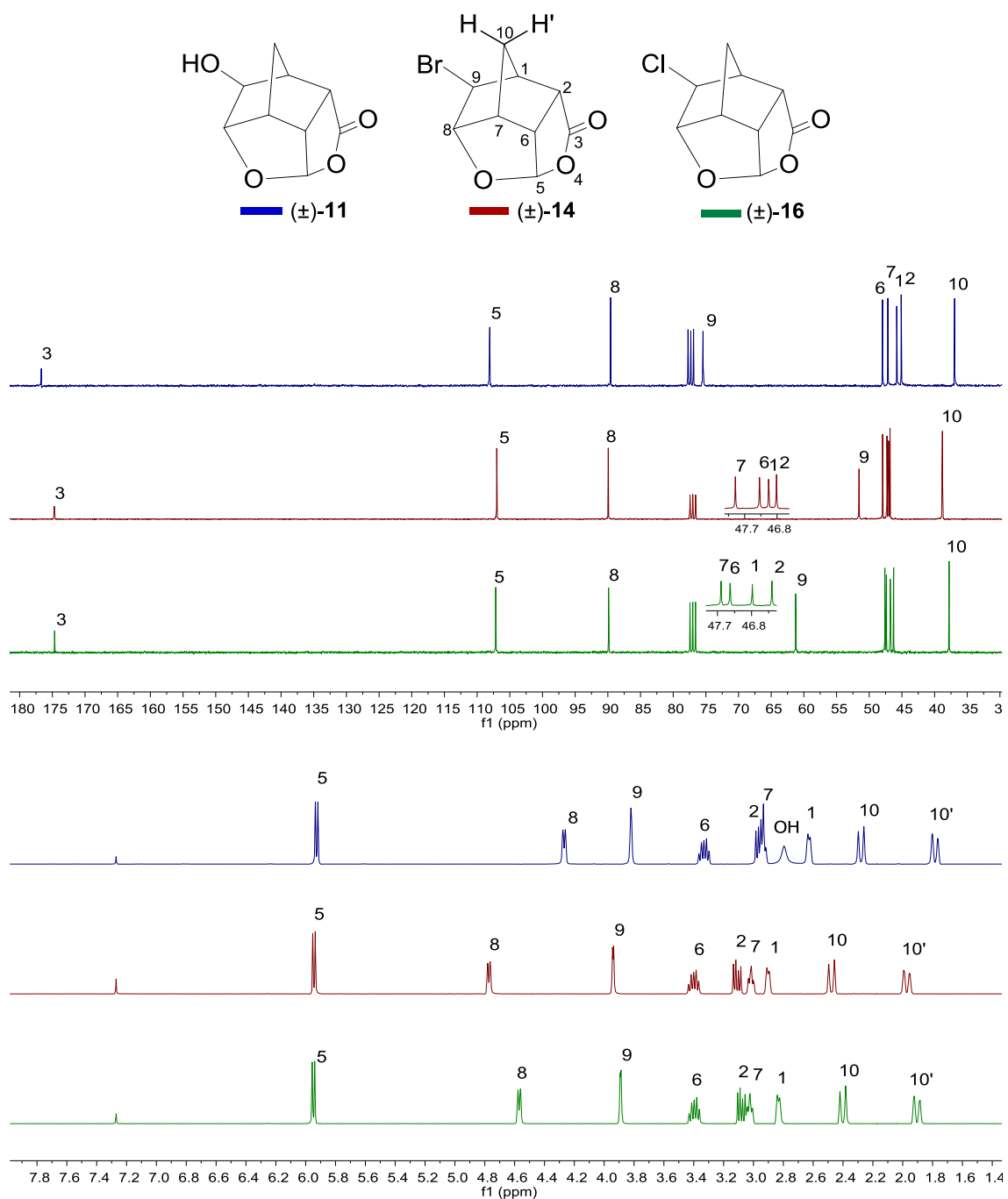


Figura 45. Espectros de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 77,0) e ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) dos compostos **11**, **14** e **16**.

Tabela 10. Dados de RMN do composto **11** em CDCl₃: deslocamentos químicos (ppm) calculados (δ_{calc}) e experimentais (δ_{exp}), multiplicidades (m), constantes de acoplamento (J , Hz) e correlações de ¹H-¹H (COSY) e NOE (NOESY).

C	δC_{calc}^*	δC_{exp}	H	δH_{calc}^*	δH_{exp} , m, J	COSY	NOESY
1	49,7	45,8	1	2,41	2,63 (dd, 4,8, 1,3)	H8, H9, H2, H7, H10, H10'	H9, H2, H10, H10'
2	44,2	45,1	2	2,64	2,97 (dd, 10,1, 4,8)	H6, H1	H6, H1, H10'
3	171,5	176,7	-	-	-	-	-
5	107,1	108,1	5	5,96	5,93 (d, 5,0)	H6	H6
6	47,4	48,0	6	2,75	3,33 (dt, 10,1, 5,0)	H5, H2, H7	H5, H2, H7, H10'
7	48,8	47,2	7	2,72	2,93 (td, 5,0, 1,3)	H8, H6, H1, H10, H10'	H8, H6, H10, H10'
8	86,4	89,6	8	4,23	4,27 (dl, 5,0)	H7, H1	H9, H7, H10
9	77,0	75,4	9	4,06	3,82 (sl)	OH, H1, H10'	H8, OH, H1
10	38,5	36,9	10	2,39	2,28 (d, 11,1)	H7, H1, H10'	H8, H7, H1, H10'
-			10'	1,58	1,78 (dd, 11,1, 1,2)	H9, H7, H1, H10	H6, H2, H7, H1, H10
-			OH	0,52	2,79 (sl)	H9	H9

* Os cálculos foram efetuados utilizando o B3LYP/6-31G(d,p)// como nível de teoria da mecânica molecular.

Tabela 11. Dados de RMN do composto **14** em CDCl₃: deslocamentos químicos (ppm) calculados (δ_{calc}) e experimentais (δ_{exp}), multiplicidades (m), constantes de acoplamento (J , Hz) e correlações de ¹H-¹H (COSY) e NOE (NOESY).

C	δC_{calc}^*	δC_{exp}	H	δH_{calc}^*	δH_{exp} , m, J	COSY	NOESY
1	51,1	47,0	1	2,70	2,90 (dl, 4,6)	H8, H9, H6, H2, H7, H10, H10'	H9, H2, H10, H10'
2	46,7	46,8	2	2,76	3,11 (dd, 10,1, 4,6)	H6, H1	H6, H1, H10'
3	170,8	174,7	-	-	-	-	-
5	106,9	107,0	5	5,96	5,94 (d, 5,0)	H6	H6
6	47,4	47,3	6	2,77	3,40 (dt, 10,1, 5,0)	H5, H1, H2, H7	H5, H2, H7, H10'
7	49,5	48,0	7	2,76	3,02 (td, 5,0, 1,3)	H8, H6, H1, H10, H10'	H8, H6, H10, H10'
8	89,5	89,9	8	4,61	4,77 (dl, 5,0)	H7, H1	H9, H7, H10
9	62,1	51,6	9	4,05	3,94 (dl, 2,2)	H1, H10'	H8, H1
10	39,4	38,8	10	2,46	2,48 (d, 11,4)	H7, H1, H10'	H8, H7, H1, H10'
-			10'	1,66	1,97 (dd, 11,4, 1,6)	H9, H7, H1, H10	H6, H2, H7, H1, H10

* Os cálculos foram efetuados utilizando o B3LYP/6-31G(d,p)// como nível de teoria da mecânica molecular.

Tabela 12. Dados de RMN do composto **16** em CDCl₃: deslocamentos químicos (ppm) calculados (δ_{calc}) e experimentais (δ_{exp}), multiplicidades (m), constantes de acoplamento (J , Hz) e correlações de ¹H-¹H (COSY) e NOE (NOESY).

C	$\delta_{\text{C}_{\text{calc}}}$ *	$\delta_{\text{C}_{\text{exp}}}$	H	$\delta_{\text{H}_{\text{calc}}}$ *	$\delta_{\text{H}_{\text{exp}}}$, m, J	COSY	NOESY
1	50,6	46,8	1	2,63	2,83 (dl, 4,5)	H8, H9, H6, H2, H10, H10'	H9, H2, H10, H10'
2	45,8	46,3	2	2,74	3,08 (dd, 10,0, 4,5)	H6, H1	H6, H1, H10'
3	170,6	174,7	-	-	-	-	-
5	106,8	107,2	5	5,96	5,95 (d, 5,0)	H6	H6
6	47,4	47,4	6	2,75	3,40 (dt, 10,0, 5,0)	H5, H1, H2, H7	H5, H2, H7, H10'
7	49,2	47,6	7	2,73	3,02 (td, 5,0, 1,3)	H8, H6, H10, H10'	H8, H6, H10, H10'
8	89,1	89,9	8	4,42	4,57 (dl, 5,0)	H7, H1	H9, H7, H10
9	65,3	61,3	9	3,92	3,89 (dl, 1,8)	H1, H10'	H1, H8
10	38,7	37,8	10	2,34	2,41 (d, 11,4)	H7, H1, H10'	H8, H7, H1, H10'
-			10'	1,64	1,91 (dd, 11,4, 1,5)	H9, H7, H1, H10	H6, H2, H7, H1, H10

* Os cálculos foram efetuados utilizando o B3LYP/6-31G(d,p)// como nível de teoria da mecânica molecular.

Como esperado, o sinal mais desblindado dos espectros de RMN de ^{13}C (δ 174,7 – 176,7) dos compostos gaiola **11**, **14** e **16** (Figura 45, p. 171) foi atribuído à carbonila C3, seguido pelo sinal do carbono ligado a dois átomos de oxigênio C5 (δ 107,0 – 108,1). Em contraste, o sinal mais blindado foi atribuído ao carbono da ponte metilênica C10 (δ 36,9 – 38,8).

A ausência dos sinais referentes aos carbonos olefínicos, presentes nas ftalidas de partida **5a** e **7a**, confirma o progresso das reações de adição. No entanto, a grande diferença entre os deslocamentos químicos dos carbonos substituídos C8 e C9 é uma indicação clara de que os produtos esperados não foram formados pois, nesse caso, seus deslocamentos químicos deveriam ser próximos. É importante destacar também que a ausência dos sinais referentes às metilas do grupo isopropil do material de partida **7a** (Figura A29, p. 68) corrobora com a suspeita de que a bromação seguiu um caminho diferente do previsto.

Como pode ser observado na Figura 45 (p. 171), o sinal do carbono C8 é mais desblindado do que o do carbono C9 em todos os casos, sendo a diferença entre esses deslocamentos químicos iguais a 38,3 ppm, 28,6 ppm e 14,2 ppm para os compostos **14**, **16** e **11**, respectivamente. Tal tendência deve-se a eletronegatividade e polarizabilidade dos átomos ligados ao carbono C9 (Br < Cl < O) e está de acordo com as variações observadas em séries semelhantes de compostos substituídos^{98,99,100}. Para a atribuição inequívoca dos átomos C1, C2, C6, C7 (δ 45,8 – 48,0), foi necessária a análise dos mapas de contorno HETCOR (Figuras A75, A82 e A89; p. 187, 193 e 199).

Nos espectros de RMN de ^1H dos compostos **11**, **14** e **16** (Figura 45, p. 171), o duplete mais desblindado (δ 5,93 – 5,95) foi atribuído ao hidrogênio H5 devido ao efeito indutivo dos dois átomos eletronegativos de oxigênio vizinhos. O valor da constante observada para o acoplamento entre H5 e H6 ($J_{5,6} = 5,0$ Hz) indica a inversão de configuração do carbono C5 em relação ao carbono correspondente (C3) do material de partida **5a** ($J_{3,3a} = 1,5$ Hz). Essa diferença nos valores de J é consistente com as propostas mecanísticas previamente apresentadas nos Esquemas 22 e 23 (p.169 e 170) e pode ser explicada pela

⁹⁸ Lippmaa, E.; Pehk, T.; Paasivirta, J.; N. Belikova, N.; Platé, A. *Org. Mag. Resonance*, **1970**, 2, 581.

⁹⁹ Oszczapowicz, J.; Oszczapowicz, I. *J. Phys. Org. Chem.*, **2005**, 18, 818.

¹⁰⁰ Al-Jalali, M. A.; Mahzia, Y. M. *J. Appl. Phys.*, **2014**, 4, 45.

mudança no ângulo diedro entre tais hidrogênios (de $\varphi = 113^\circ$ para $\varphi = 18,5^\circ$) durante a reação. Através da mancha de correlação H5-H6 observada no mapa de contornos COSY (Figuras A73, A80 e A87; p.185, 191 e 197), o sinal do hidrogênio H6 pôde ser atribuído ao duplo tripleto observado em δ 3,33 – 3,40, gerado pelos acoplamentos vicinais com H2, H7 e H5. De modo semelhante, os hidrogênios H2 e H7 foram atribuídos ao duplo duplete em δ 2,97 – 3,11 e ao triplo duplete em δ 2,93 – 3,02, respectivamente.

De acordo com todas as correlações observadas no mapa de contornos COSY, o hidrogênio cabeça de ponte H1 deveria apresentar um padrão de desdobramento complexo. Porém, para os compostos **14** e **16** foi possível determinar apenas a constante de acoplamento vicinal H1-H2, sendo a multiplicidade de H1 assumida como um duplete largo observado em δ 2,83 (4,5 Hz) para o composto **16** e δ 2,90 (4,6 Hz) para o composto **14**. Para o composto **11**, o hidrogênio H1 foi atribuído ao duplo duplete em δ 2,63, no qual foi possível identificar $J_{1,2} = 4,8$ Hz e também uma pequena constante de 1,3 Hz, compatível com o acoplamento vicinal H1-H10 (ou H1-H10') e também com o acoplamento a longo distância H1-H7¹⁰¹.

Observa-se ainda que o efeito dos substituintes ligados ao C9 nos deslocamentos químicos dos hidrogênios H8 e H9 é relevante. Curiosamente, o hidrogênio H8 (δ 4,27 – 4,77) é mais desblindado do que o hidrogênio H9 (δ 3,82 – 3,94), sendo esse efeito mais significativo para a seguinte ordem de substituição: Br > Cl > O. Este efeito também foi observado por Salles e colaboradores¹⁰² porém difere do descrito para compostos gaiola similares^{90b,c} e alguns derivados de norborneno^{103,104}. Em geral, o efeito sobre os deslocamentos químicos de hidrogênios depende de contribuições polares,

¹⁰¹ (a) Abraham, R. J.; Fisher, J. *Magn. Reson. Chem.*, **1985**, 23, 862. (b) Moriarty, R. M.; Gopal, H.; Walsh, H. G.; Ramey, K. C.; Lini, D. C. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 38, 4555. (c) Barfield, M.; Chakrabarti, B. *Chem. Rev.*, **1969**, 69, 757. (d) Jr., J. C. D.; Auken, T. V. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 3900.

¹⁰² Salles, R. C.; Jr, V. L.; Beatriz, A.; Ito, F. M.; dos Santos, R. B.; Greco, S. J.; Castro, E. V. R.; Lima, D. P. *Magn. Reson. Chem.* **2010**, 48, 409.

¹⁰³ (a) Abraham, R. J.; Fisher, J. *Magn. Reson. Chem.*, **1985**, 23, 856. (b) Abraham, R. J.; Warne, M. A.; Griffiths, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 5, 881. (c) Abraham, R. J.; Warne, M. A.; Griffiths, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 13, 2151.

¹⁰⁴ Ramey, K. C.; Lini, D. C.; Moriarty, R. M.; Gopal, H.; Welsh, H. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 2401–2408.

estéricas e anisotrópicas dos substituintes, sendo tais efeitos melhor observados em sistemas conformacionalmente rígidos^{103b}.

Finalmente, os hidrogênios da ponte H10 e H10' foram atribuídos aos sinais observados em δ 2,28 – 2,48 e δ 1,78 – 1,97, respectivamente. A desblindagem de H10 em relação a H10' se deve ao efeito anisotrópico dos grupos substituintes vizinhos^{105,106}. A forte mancha de correlação entre H10' e H9 observado no mapa de contornos COSY indica que o hidrogênio H9 está na posição *endo* e é pertinente com o acoplamento a longa distância do tipo W entre esses hidrogênios. Em conformidade com as estruturas policíclicas propostas, a correlação H8-H10' não foi observada no espectro COSY. Além disso, a presença da mancha de correlação H8-H10 nos espectros de NOESY (Figuras A74, A81 e A88; p. 186, 192 e 198) confirma a orientação *exo* do hidrogênio H8. Adicionalmente, a ausência de correlação entre H9 e H10 no mesmo espectro está de acordo com a orientação *exo* do átomo substituinte ligado ao carbono C9.

Para confirmar a atribuição dos sinais, os deslocamentos químicos de ¹³C e ¹H dos compostos gaiola **11**, **14** e **16** foram obtidos por meio de cálculos computacionais. Foram calculados também os deslocamentos químicos para os produtos inicialmente esperados para cada reação (Figura 46, p. 178) com o objetivo de verificar a melhor correspondência entre os dados teóricos e experimentais. Apesar de a epoxidação em derivados de norborneno ocorrer com estereosseletividade *exo* na maioria dos casos¹⁰⁷, o isômero *endo* **11a** também foi calculado. Os deslocamentos químicos das estruturas **11a**, **11b**, **14a**, **14b**, **16a** e **16b** podem ser encontradas no Apêndice 3 (Tabela A1, p. 181).

¹⁰⁵ (a) Kazaz, C.; Daştan, A.; Balci, M. *Magn. Reson. Chem.*, **2005**, 43, 75. (b) Gültekin, D. D.; Taşkesenligil, Y.; Daştan, A.; Balci, M. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 4377

¹⁰⁶ Oliveira, P. R.; Tasic, L.; Rocco, S. A.; Rittner, R. *Magn. Reson. Chem.*, **2006**, 44, 790.

¹⁰⁷ Kasyan, L. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1998**, 67, 263.

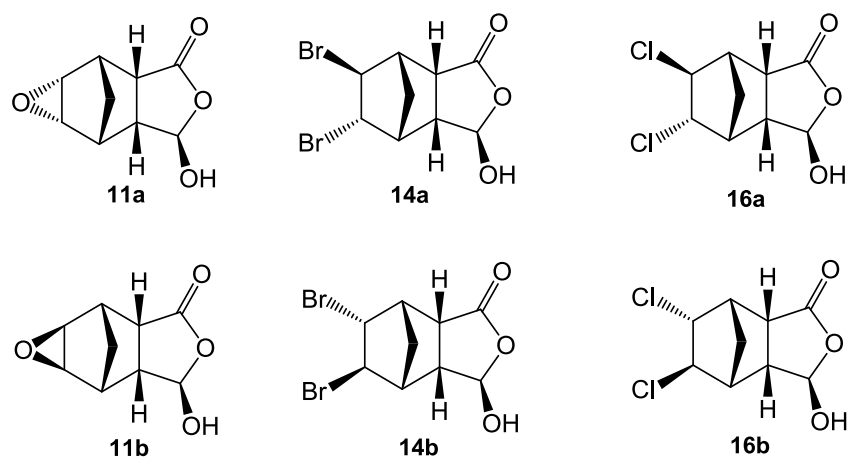


Figura 46. Estruturas candidatas para os produtos de epoxidação (**11a** e **11b**), bromação (**14a** e **14b**) e cloração (**16a** e **16b**) da fthalida **5a**.

O melhor ajuste entre os valores calculados e os dados experimentais foi efetuado por comparação entre o erro absoluto médio (EAM) e pela análise da probabilidade DP4 conforme metodologia descrita no Capítulo 1 (p. 30). Por curiosidade, avaliou-se também a correlação entre os dados teóricos e experimentais antes de qualquer atribuição.

Com base nos resultados de correlação listados na Tabela 13 (p. 179) se vê claramente que os produtos isolados correspondem aos compostos gaiola **11**, **14** e **16**. Mesmo sem qualquer atribuição anterior, a análise dos dados de RMN ^1H e de $^1\text{H} + ^{13}\text{C}$ pela metodologia DP4 indicou 100% de probabilidade de os compostos isolados serem os compostos gaiola propostos. No entanto, para as reações de halogenação, a análise efetuada com os dados de RMN de ^{13}C sugere como produto os compostos **14b** (86%) e **16b** (90,7%). Após a atribuição dos átomos, os dados de RMN de ^{13}C forneceram probabilidades acima de 98% para os compostos gaiola, indicando que a caracterização foi feita corretamente. Embora o EAM gerado pelo deslocamento químico de ^1H proporcione melhor distinção entre estruturas candidatas, os deslocamentos químicos de ^{13}C forneceram resultados inequívocos, uma vez que os valores de EAMs para as estruturas policíclicas do tipo gaiola foram significativamente menores.

Tabela 13. Erro absoluto médio (EAM) e análise DP4 dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C dos produtos **11**, **14**, e **16** após atribuição *EAM= $|\Delta\delta_{\text{médio}}|$.

Reação	Estrutura candidata	Probabilidade DP4 (%) ^a antes da atribuição			Probabilidade DP4 (%) ^a após a atribuição			EAM ^{b,*}	
		^{13}C e ^1H	^1H	^{13}C	^{13}C e ^1H	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
Epoxidação	11	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,15	1,2
	11a	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,30	8,8
	11b	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,59	9,8
Cloração	16	100,0	100,0	2,4	100,0	100,0	99,2	0,15	1,8
	16a	0,0	0,0	6,9	0,0	0,0	0,8	0,28	5,2
	16b	0,0	0,0	90,7	0,0	0,0	0,0	0,40	7,1
Bromação	14	100,0	100,0	3,6	100,0	100,0	98,0	0,19	2,6
	14a	0,0	0,0	10,4	0,0	0,0	2,0	0,34	6,5
	14b	0,0	0,0	86,0	0,0	0,0	0,0	0,36	7,7

^a Os cálculos teóricos dos deslocamentos químicos foram efetuados utilizando B3LYP/6-31G(d,p).

^b Os cálculos foram efetuados utilizando o B3LYP/6-311+G(2d,p)//M06-2X/6-31+G(d,p) como nível de teoria.

3.4. Conclusões

Em resumo, três compostos policíclicos do tipo gaiola contendo o esqueleto 3-oxo-4,11-dioxabicyclo[5.2.1.1^{5,8}.0^{2,6}]undecano **11**, **14**, e **16** foram isolados durante a tentativa de funcionalização das tetraisobenzofurano-1(3*H*)-onas **5a** e **7a**. Por conseguinte, os produtos foram estruturalmente elucidados por técnicas de RMN e DFT-GIAO.

APÊNDICE 3

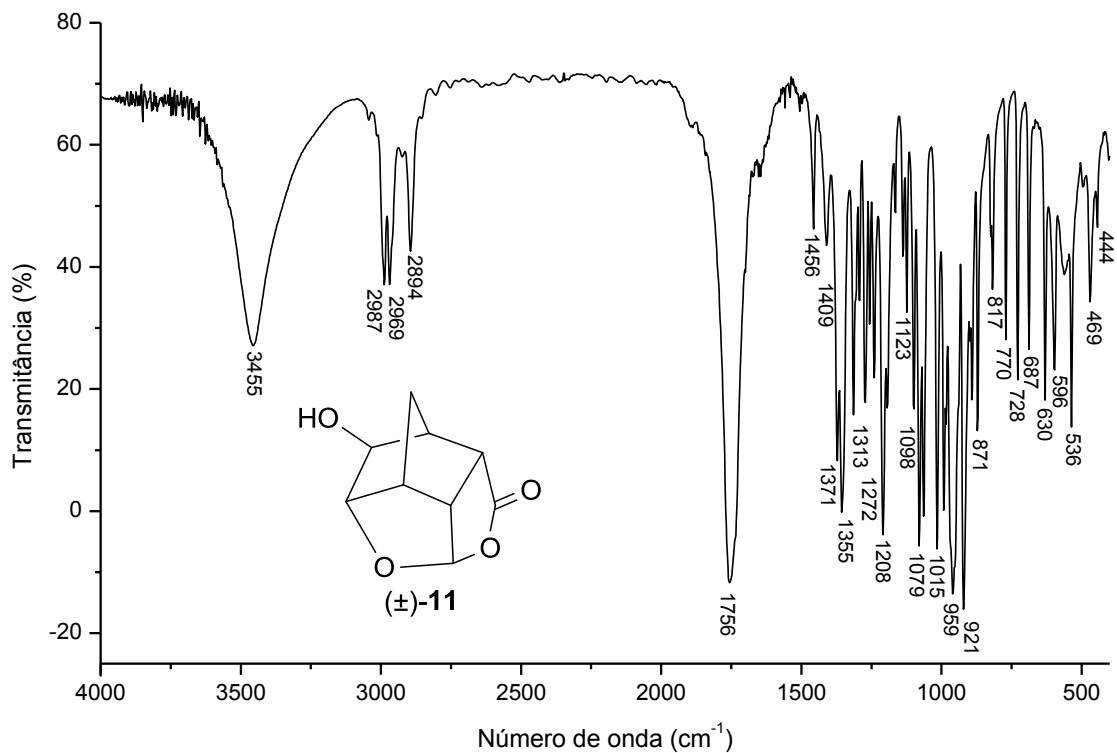


Figura A69. Espectro no IV (filme fino sobre disco de NaCl) do composto **11**.

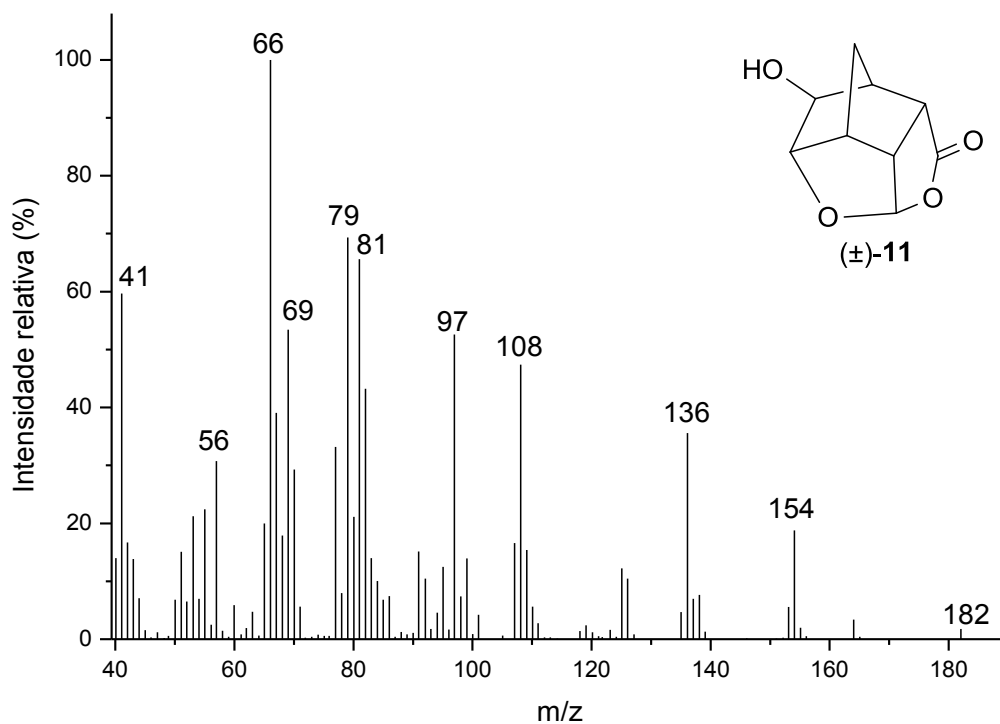


Figura A70. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **11**.

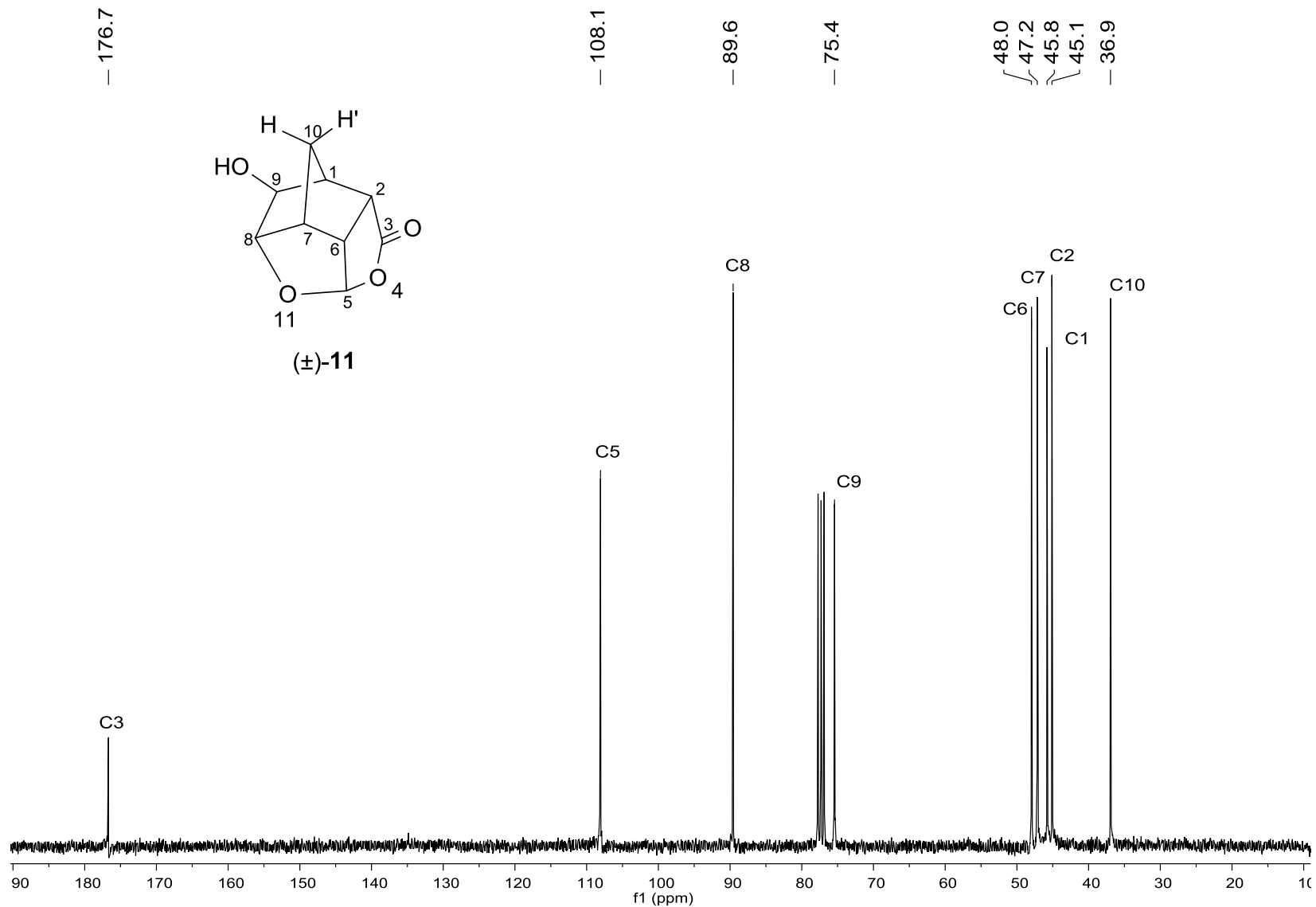


Figura A71. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,0; 25 °C) do composto 11.

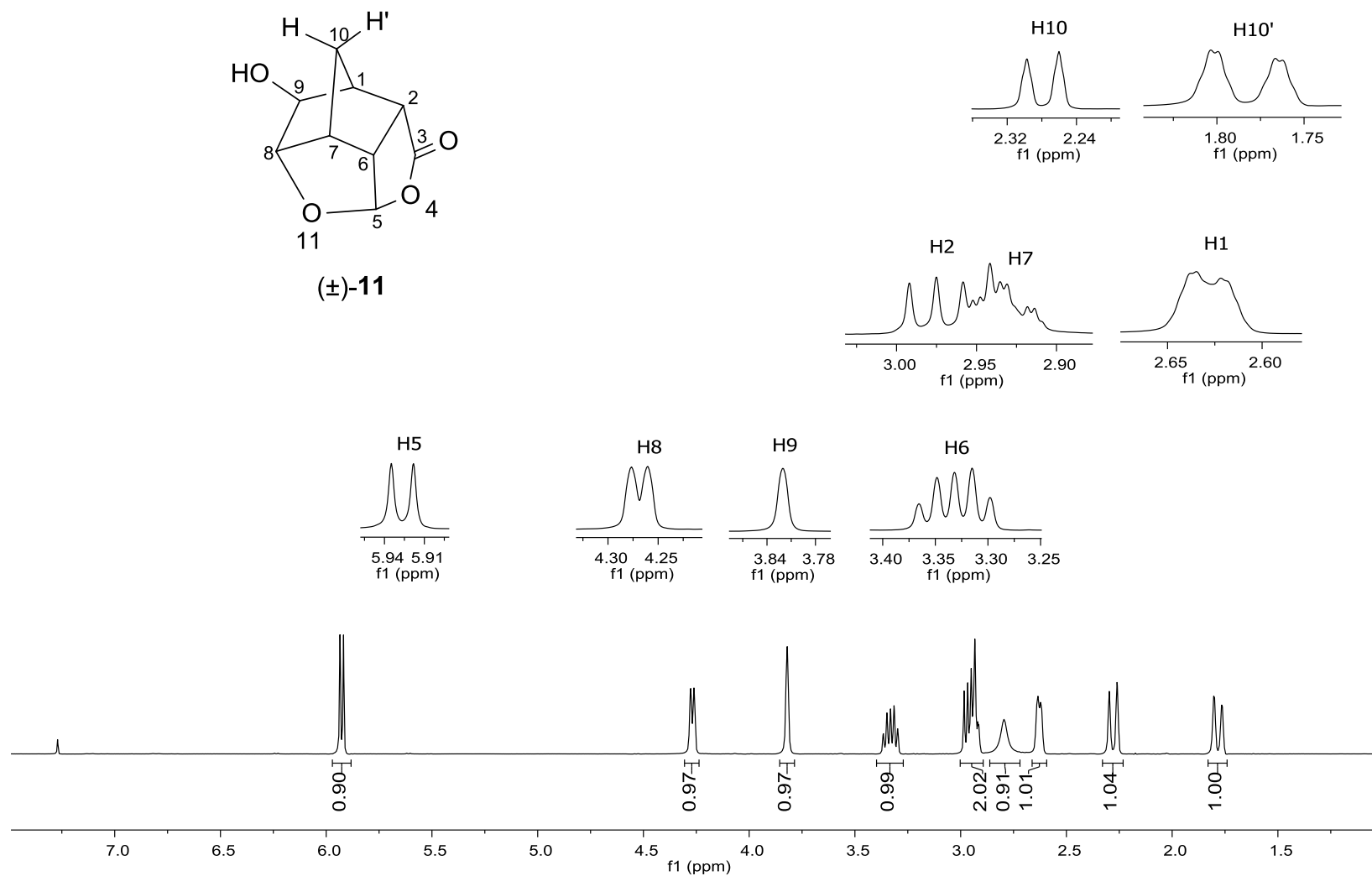


Figura A72. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27; 25 °C) do composto **11**.

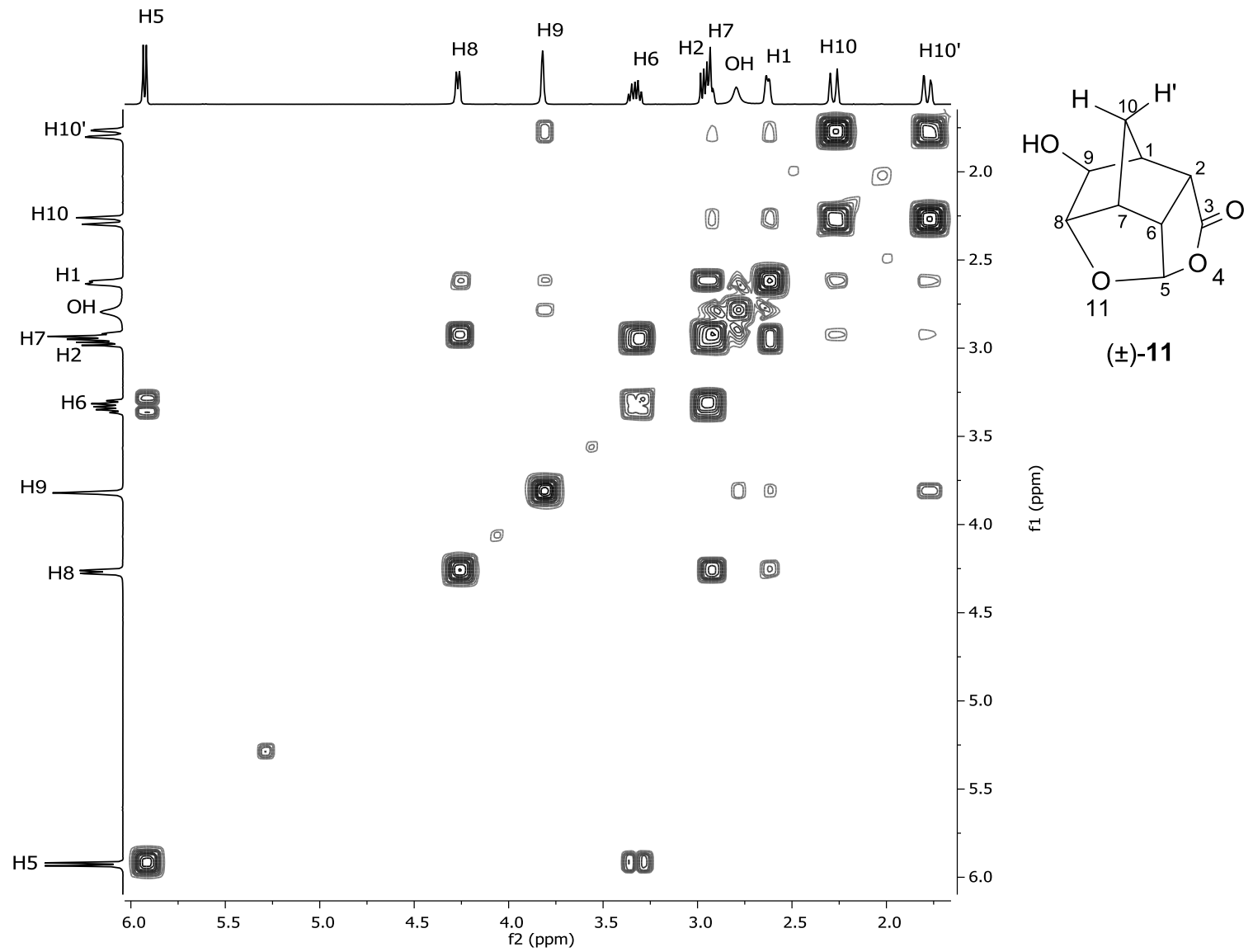


Figura A73. Mapa de contornos COSY do composto **11**.

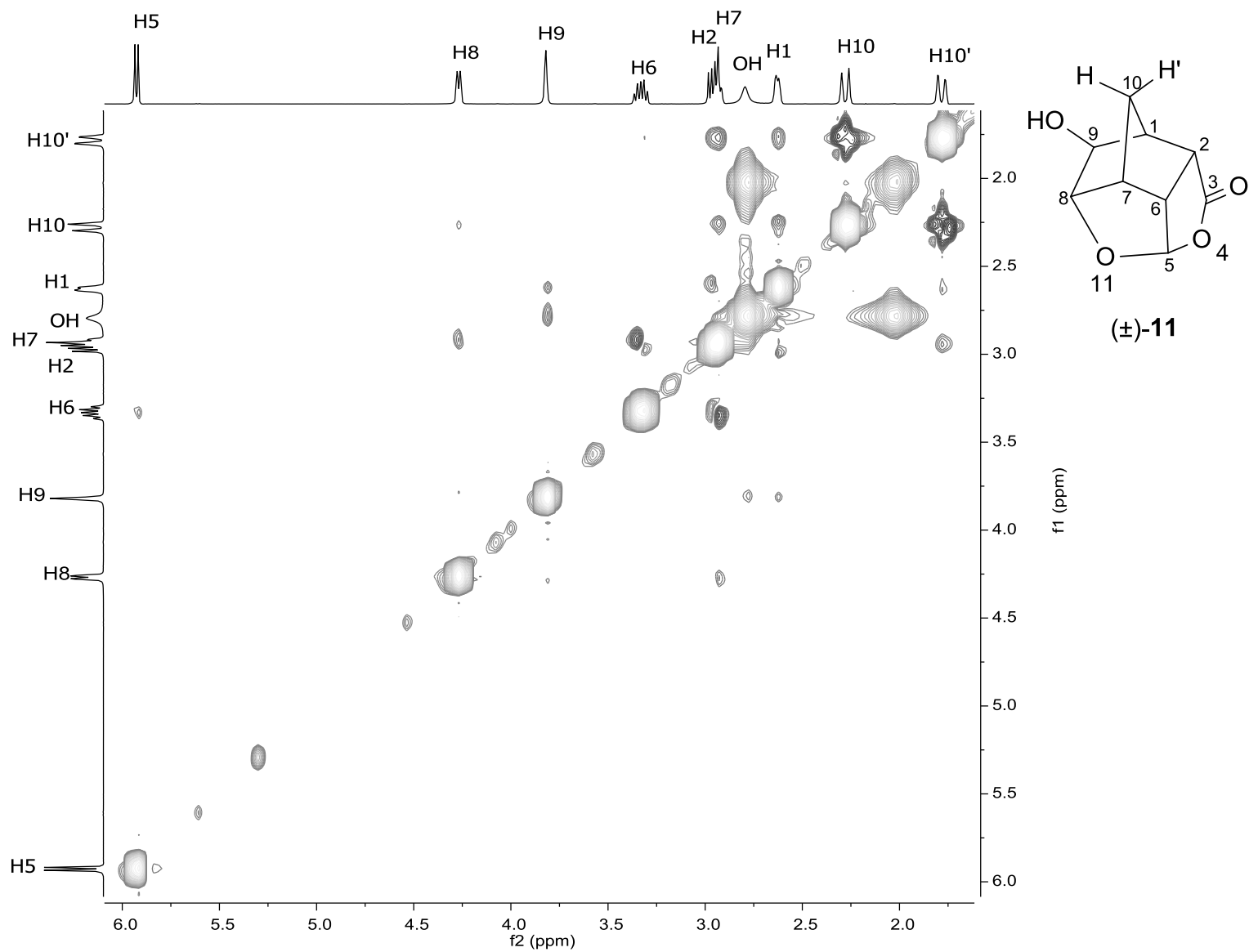


Figura A74. Mapa de contornos NOESY do composto **11**.

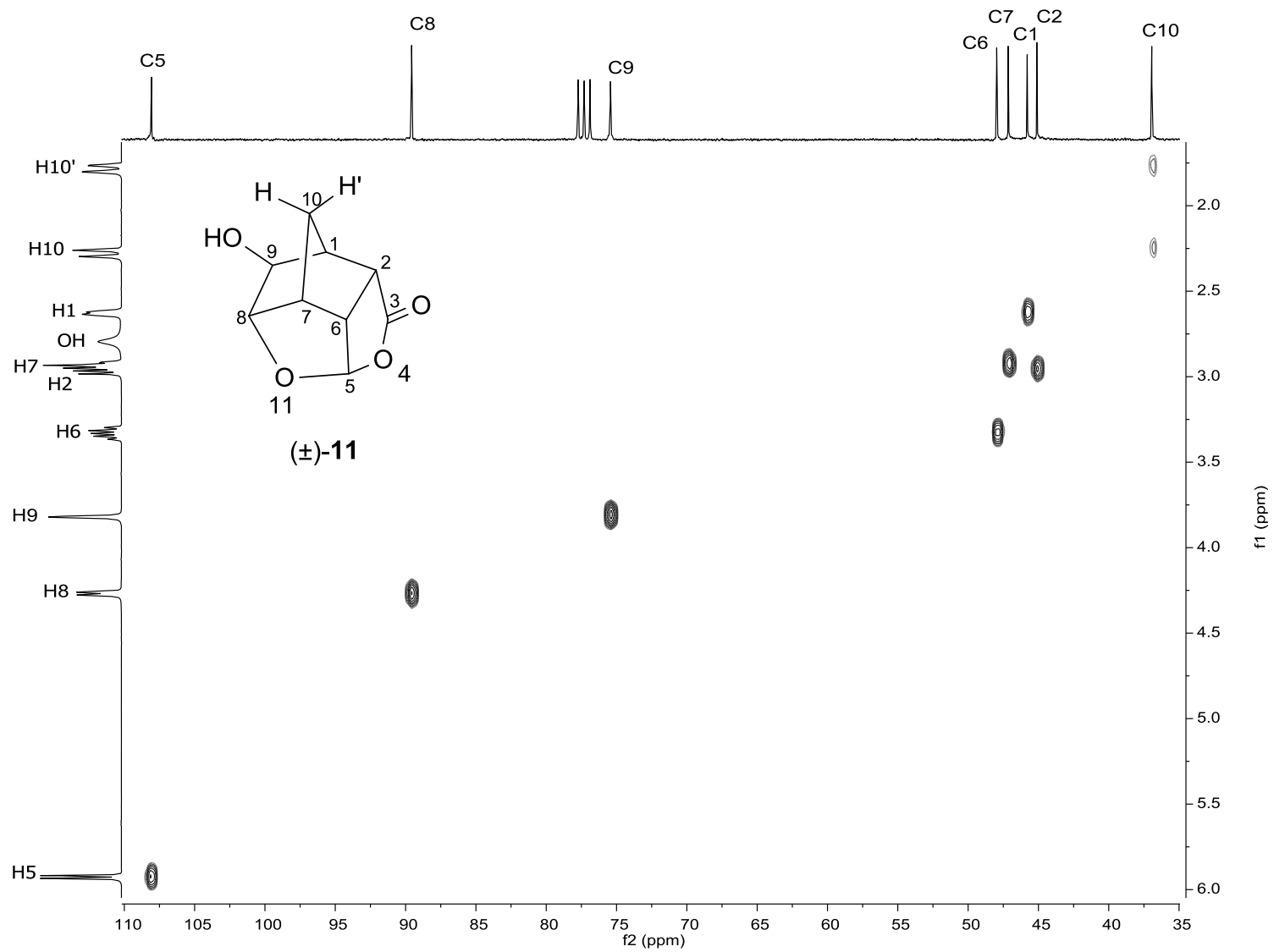


Figura A75. Mapa de contornos HETCOR do composto 11.

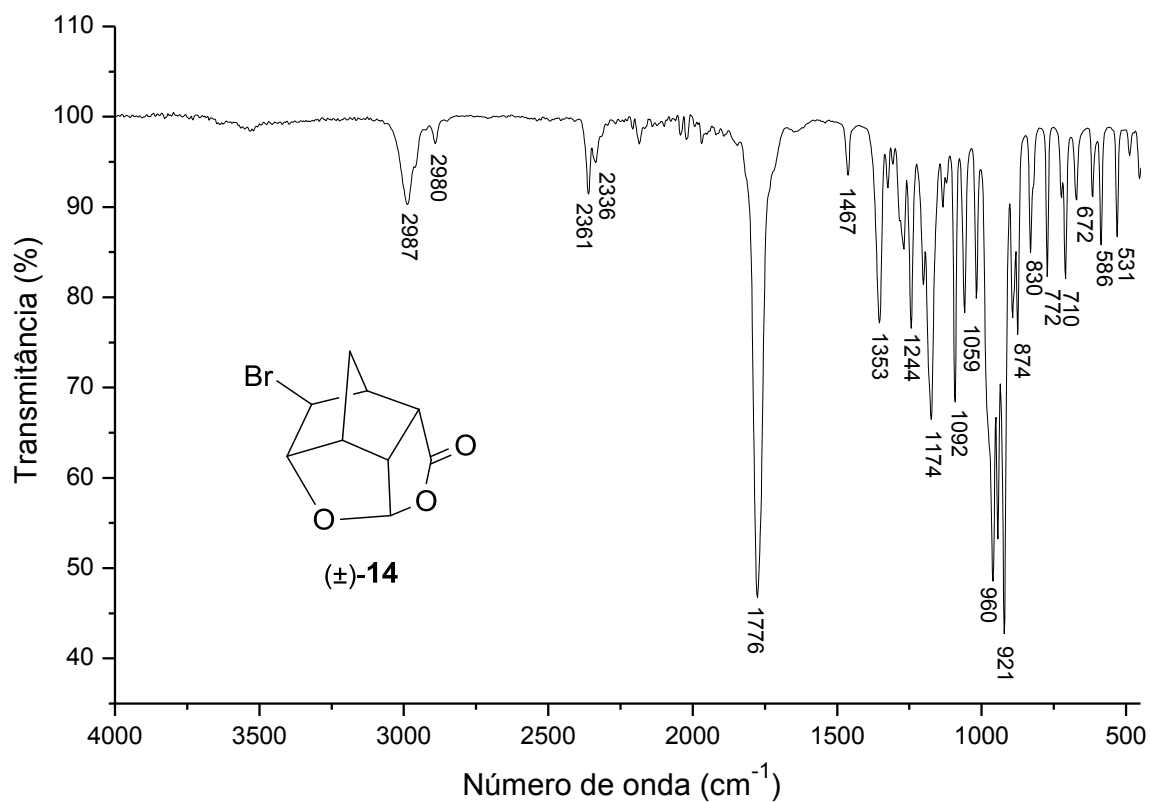


Figura A76. Espectro no IV (filme fino sobre disco de NaCl) do composto **14**.

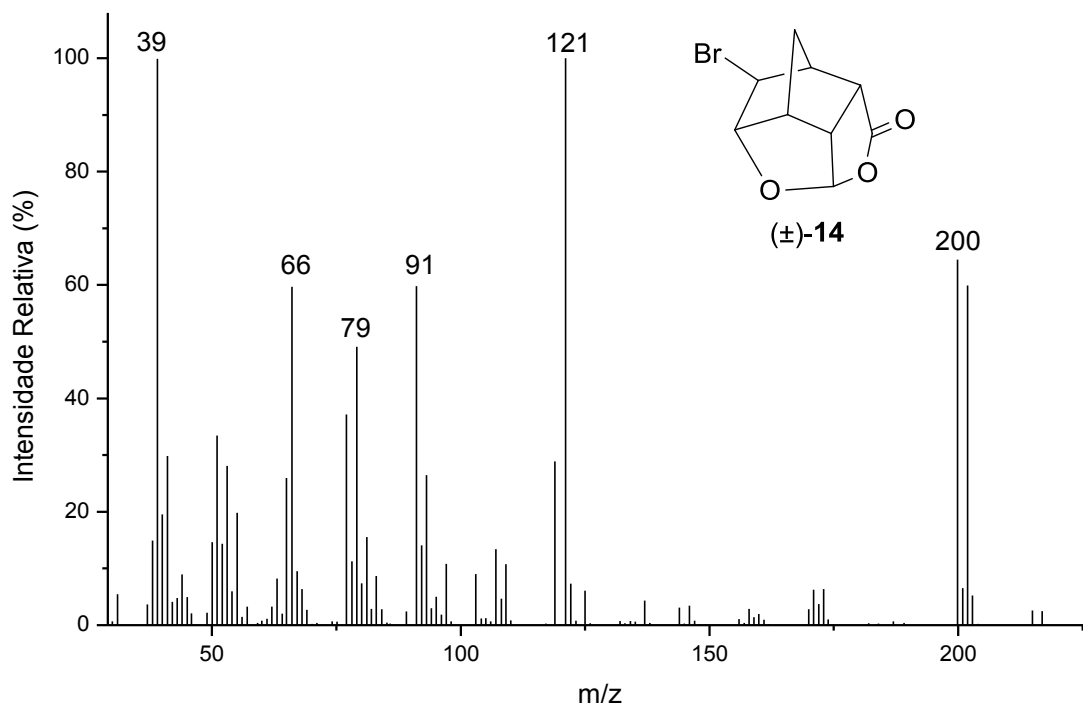


Figura A77. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **14**.

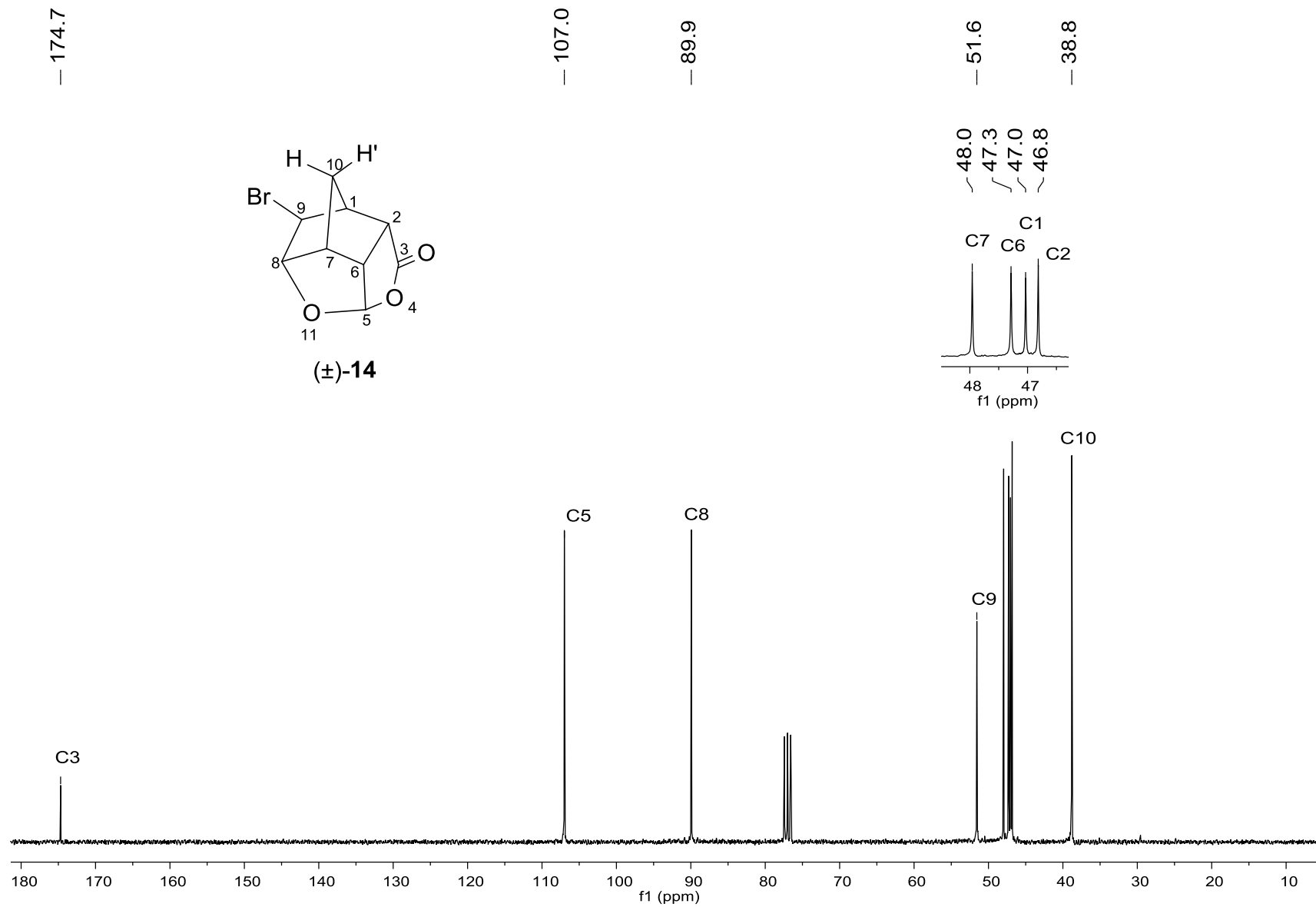


Figura A78. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz; CDCl₃; δ_{CDCl₃} 77,0; 25 °C) do composto **14**.

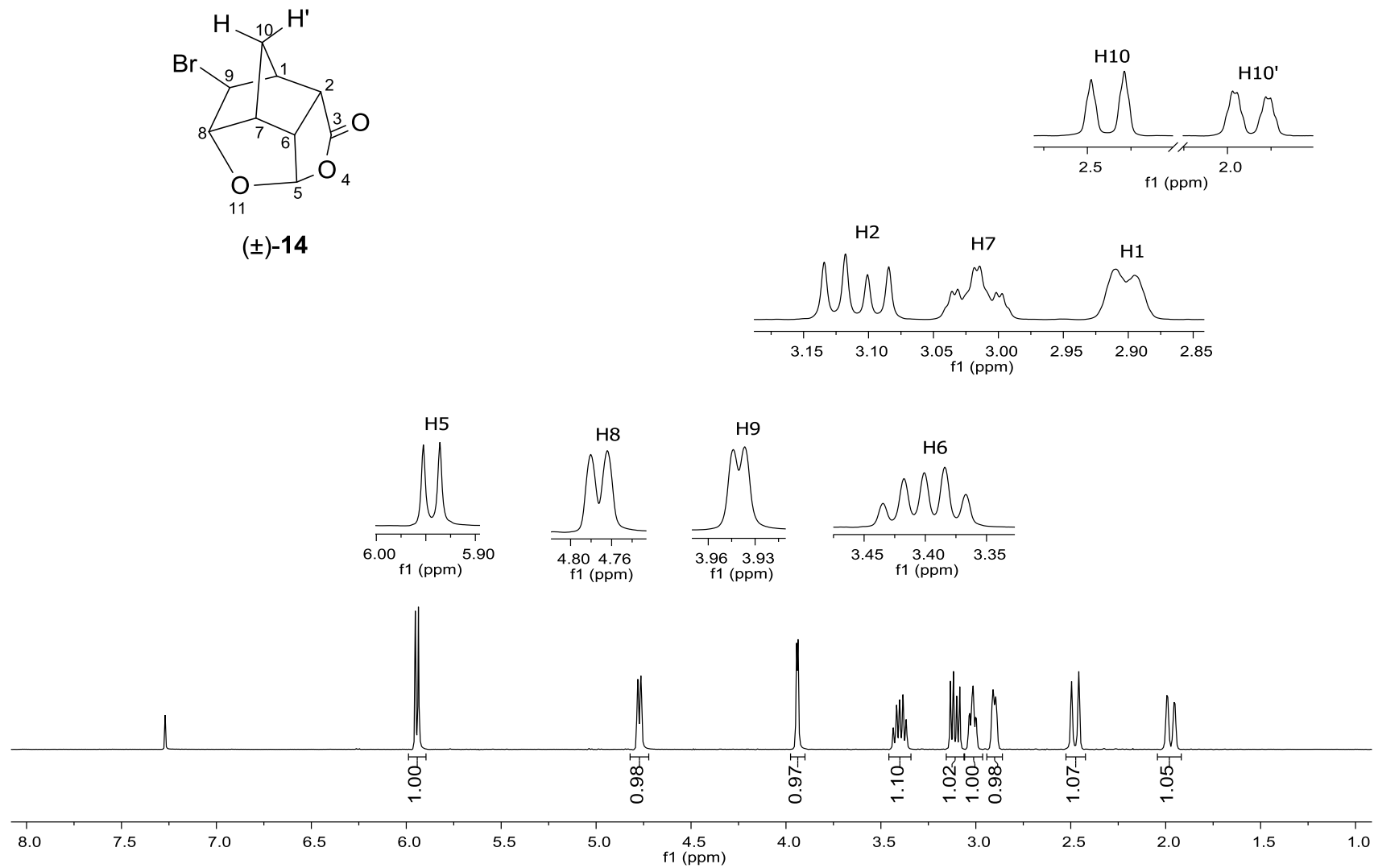


Figura A79. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27; 25 °C) do composto **14**.

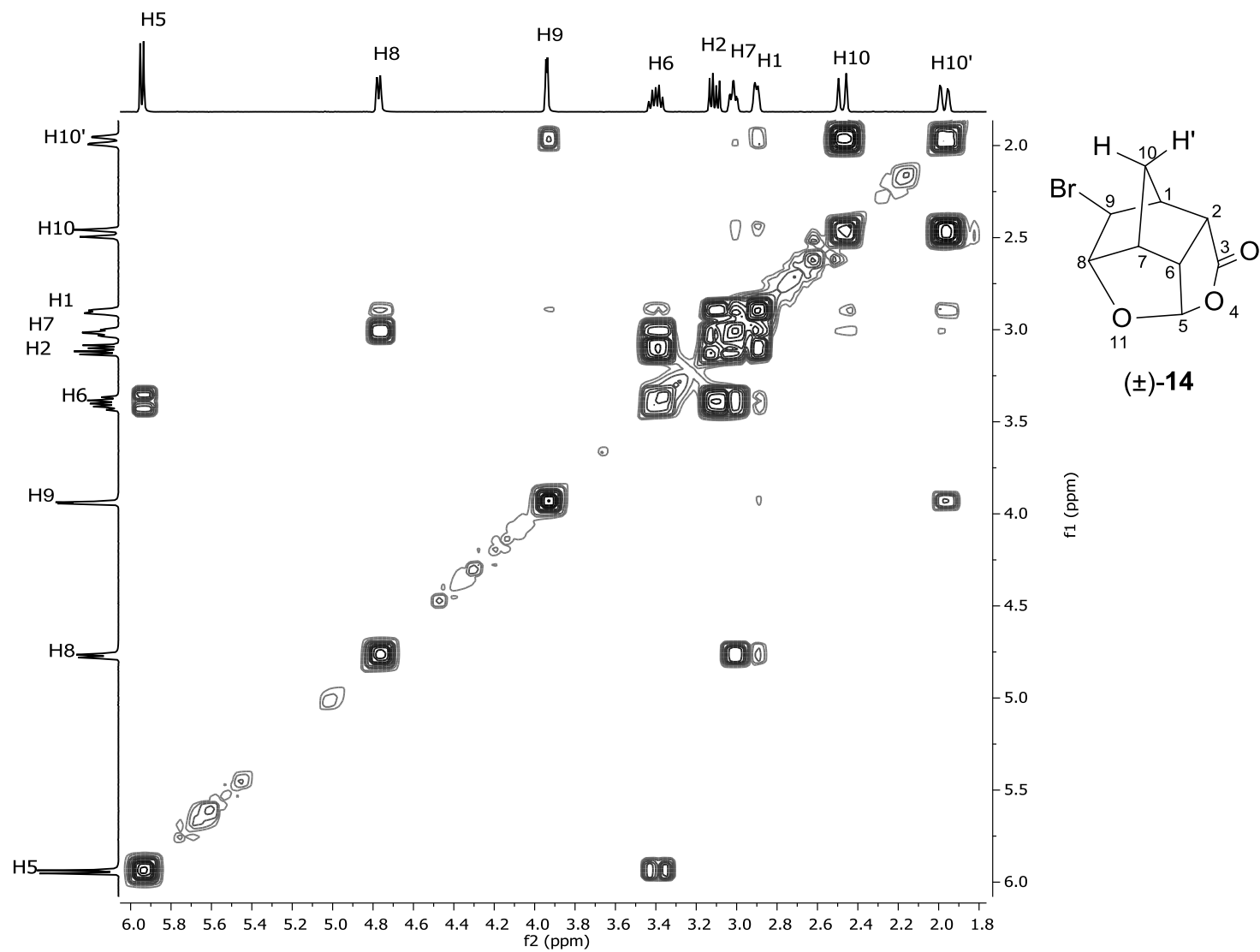


Figura A80. Mapa de contornos COSY do composto 14.

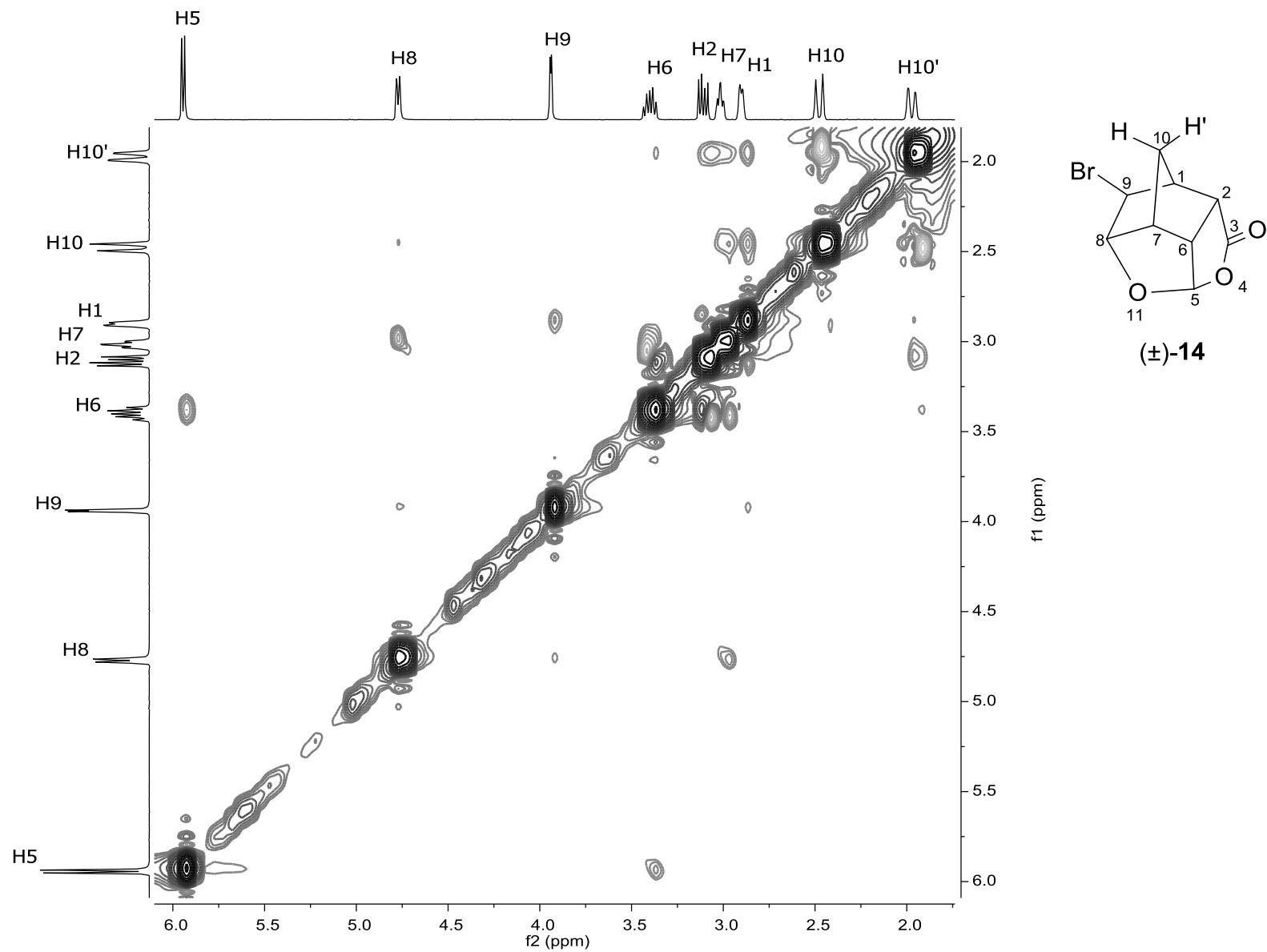


Figura A81. Mapa de contornos NOESY do composto **14**.

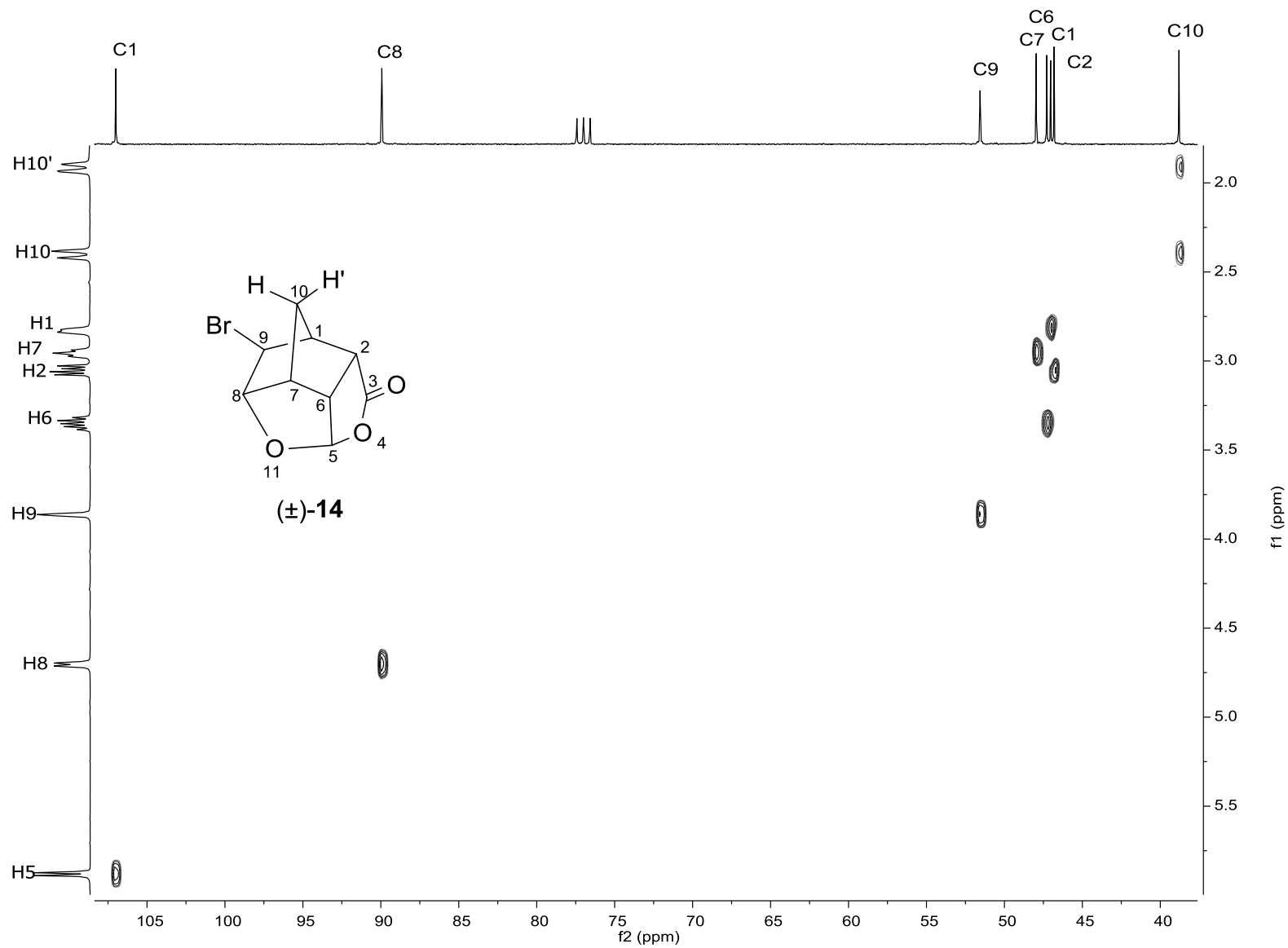


Figura A82. Mapa de contornos HETCOR do composto 14.

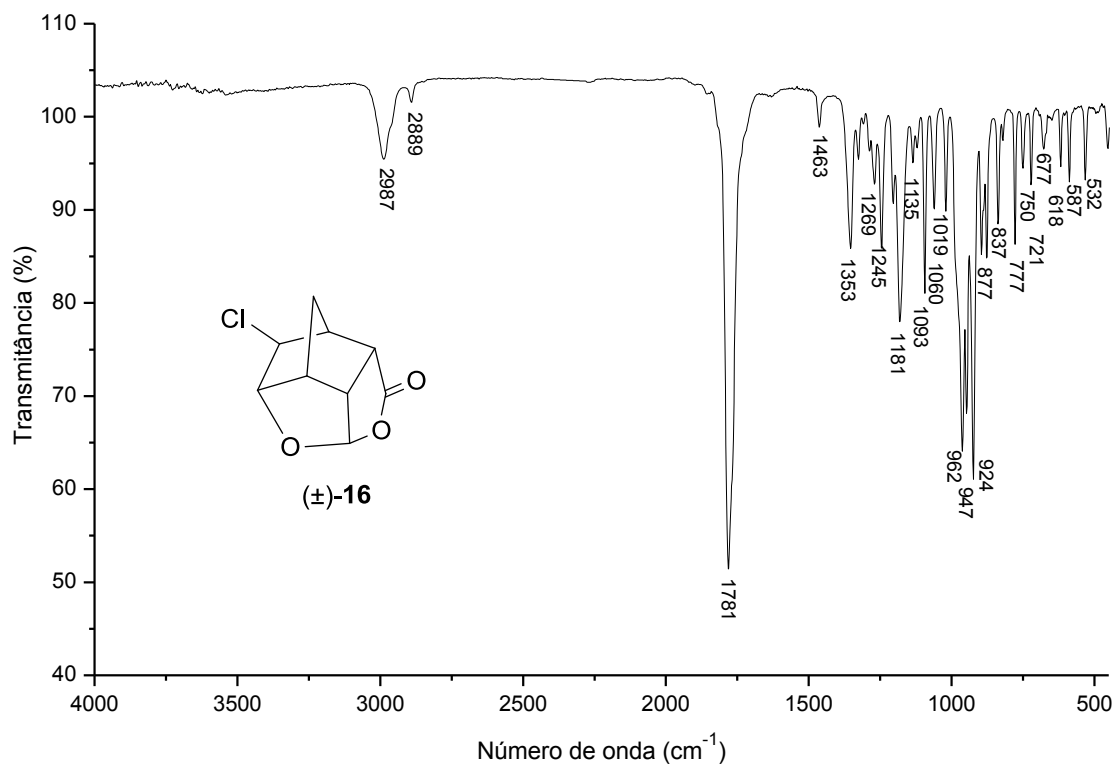


Figura A83. Espectro no IV (filme fino sobre disco de NaCl) do composto **16**.

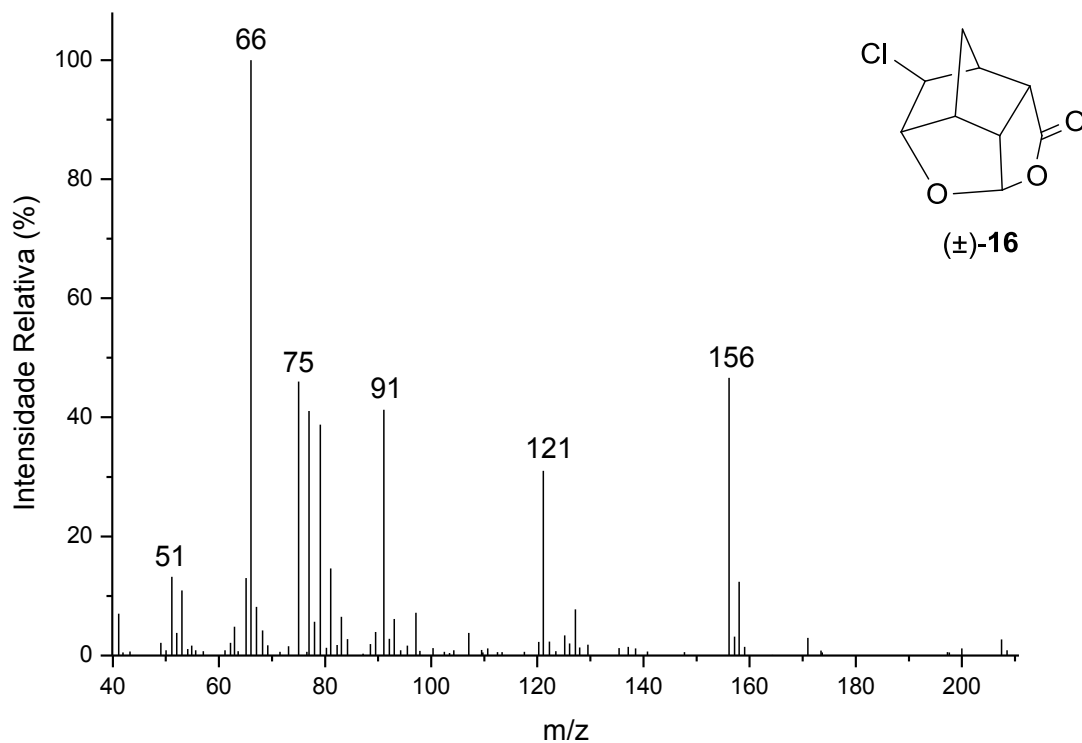


Figura A84. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **16**.

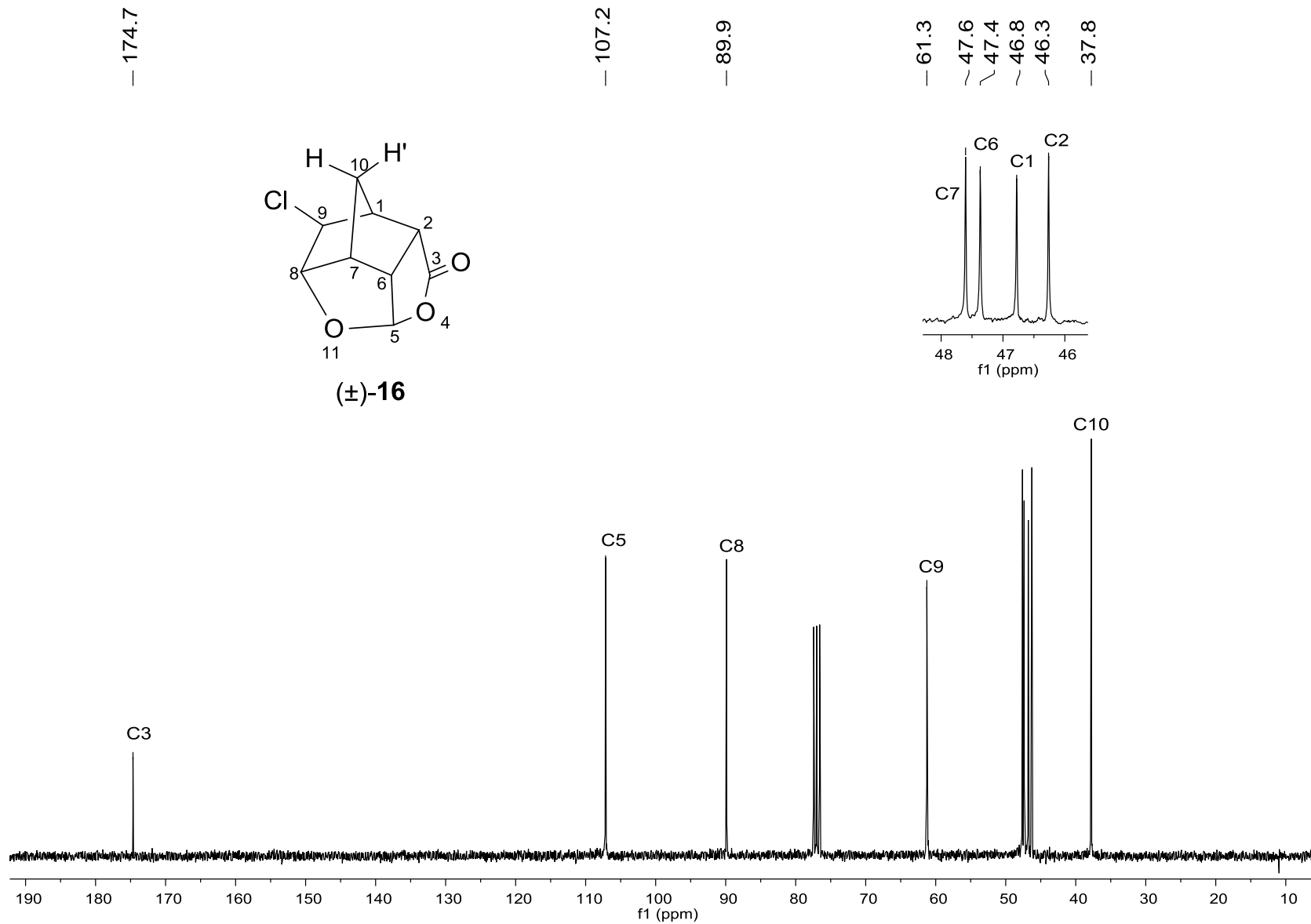


Figura A85. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 ; δ_{CDCl_3} 77,0; 25 °C) do composto **16**.

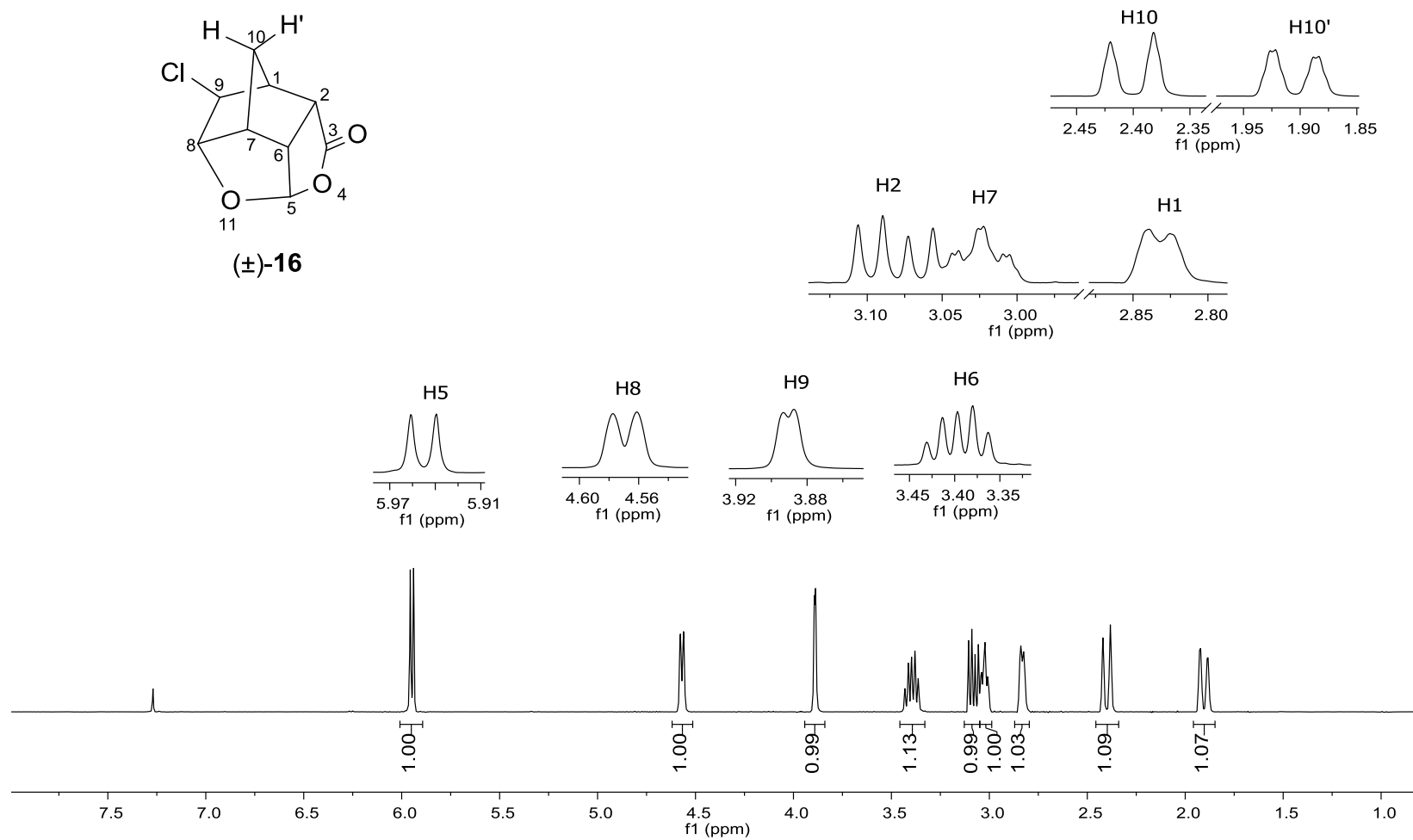


Figura A86. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27; 25 °C) do composto **16**.

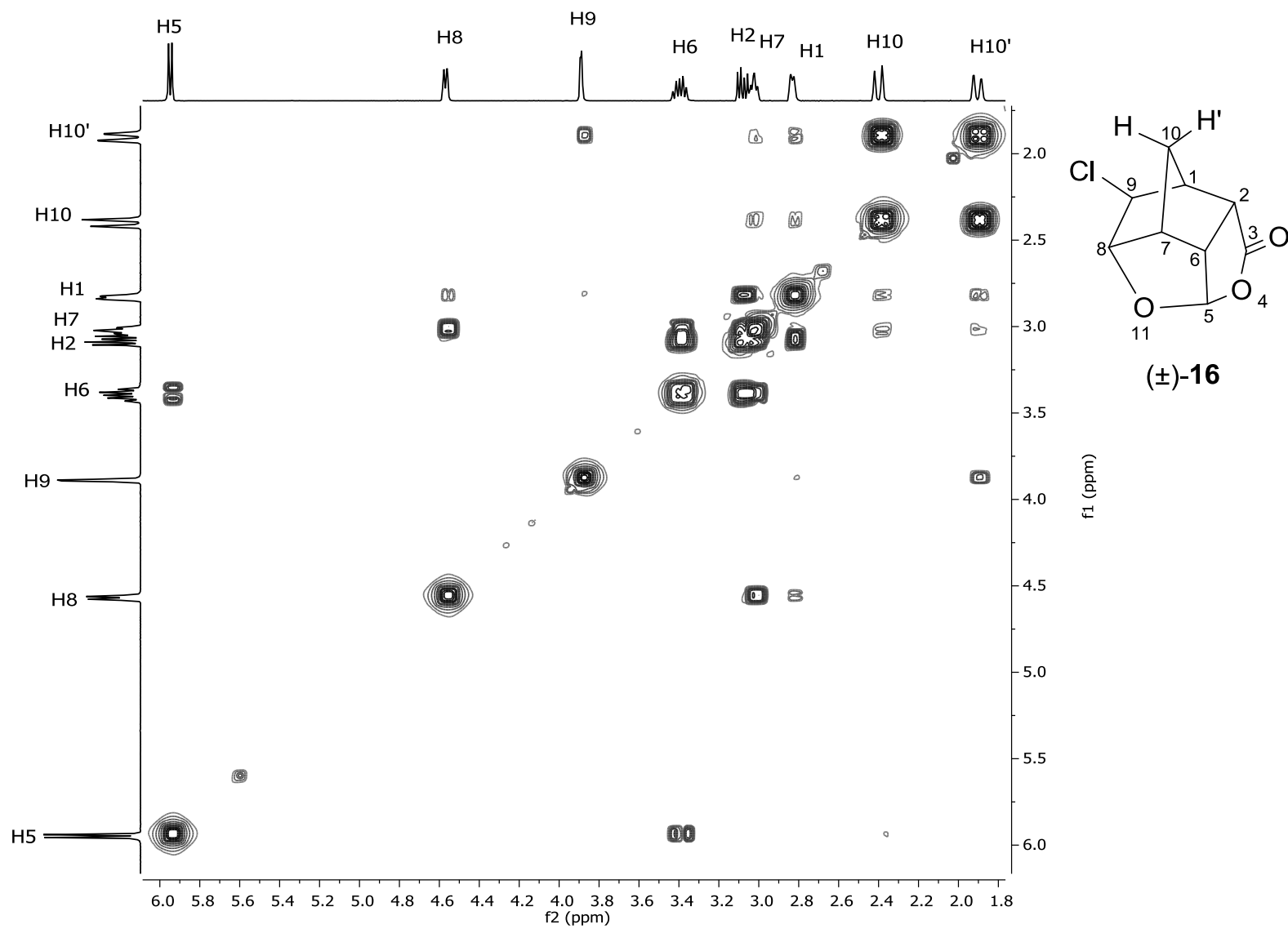


Figura A87. Mapa de contornos COSY do composto **16**.

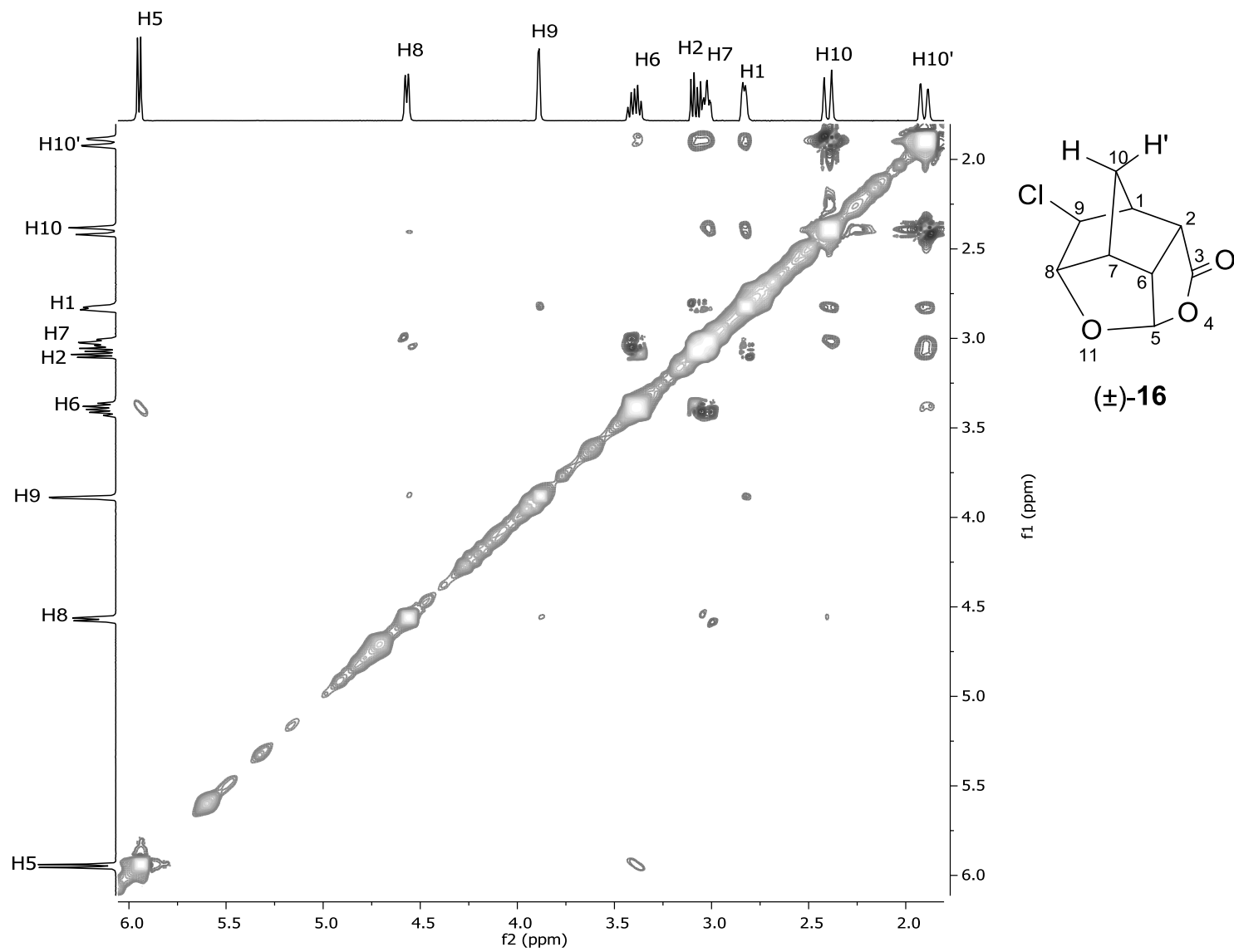


Figura A88. Mapa de contornos NOESY do composto **16**.

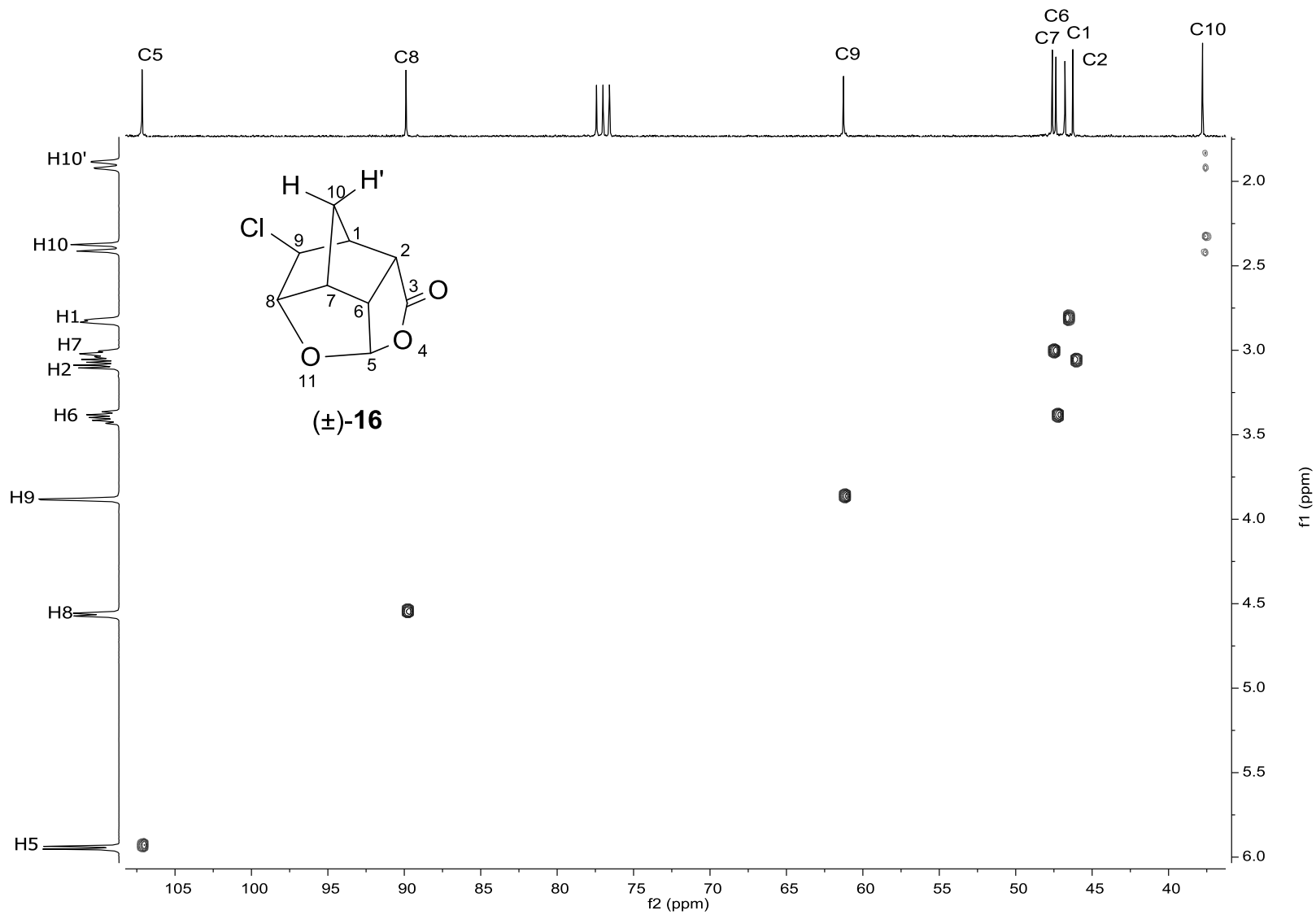


Figura A89. Mapa de contornos HETCOR do composto **16**.

Tabela A1. Deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C calculados para as estruturas **11a**, **11b**, **14a**, **14b**, **16a** e **16b**.

Numeração	δH^*						δC^*					
	11a	11b	14a	14b	16a	16b	11a	11b	14a	14b	16a	16b
1	-	-	-	-	-	-	170,9	171,7	171,6	170,1	171,9	170,2
3	6,00	5,75	6,46	5,80	6,60	5,83	99,6	96,9	96,1	96,5	95,8	96,6
3a	2,70	2,69	2,69	2,68	2,77	2,71	50,1	49,5	49,9	49,8	50,9	50,4
4	2,39	2,53	2,54	2,48	2,60	2,68	43,6	43,0	49,5	53,9	50,5	55,3
5	2,99	2,47	4,22	3,74	4,58	4,00	54,6	44,8	69,8	65,9	65,5	63,1
6	3,08	2,76	4,00	4,20	4,25	4,57	56,0	46,3	67,8	70,7	64,9	66,2
7	2,59	2,79	2,72	2,81	2,88	2,86	43,9	43,2	53,3	50,6	54,5	51,3
7a	3,04	2,96	3,12	2,88	3,12	2,93	46,7	44,9	44,6	42,4	45,4	43,5
8	2,39	1,74	2,10	2,01	2,26	2,17	58,9	32,6	40,3	40,4	41,7	41,8
8'	2,00	0,79	1,46	1,43	1,54	1,52	-	-	-	-	-	-
OH	1,90	2,06	2,10	2,13	2,10	2,14	-	-	-	-	-	-

Os cálculos foram efetuados utilizando o B3LYP/6-31G(d,p)// como nível de teoria da mecânica molecular.

CAPÍTULO 4

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INSETICIDA DOS ANÁLOGOS DE TETRA- E HEXAIDROISOBENZOFURAN-1(3H)-ONAS

4.1. Introdução

O ataque de pragas e doenças às principais culturas agrícolas do Brasil ocasiona perdas sistemáticas anuais, sendo o prejuízo médio proporcionado pelos insetos estimado em 7,7%¹⁰⁸. Dentre os inúmeros insetos-praga que afetam a produtividade brasileira, as lagartas da mariposa *Diaphania hyalinata* e da borboleta *Ascia monuste* podem ser destacadas.

A broca das curcubitáceas (*D. hyalinata*), como o próprio nome indica, é uma praga-chave de olerícolas da família Cucurbitaceae¹⁰⁹, que abrange hortaliças como a melancia (*Citrullus lanatus*), o melão (*Cucumis melo*), o pepino (*Cucumis sativus*), a abóbora (*Cucurbita moschata*) e a abobrinha (*Cucurbita pepo*). O curuquerê-da-couve (*A. monuste*), por sua vez, é uma praga-chave da família Brassicaceae¹¹⁰, que compreende hortaliças folhosas como a couve (*Brassica oleracea* var. *acephala*), o brócolis (*B. oleracea* var. *itálica*), a couve-flor (*B. oleracea* var. *botrytis*), o repolho (*B. oleracea* var. *capitata*) e a mostarda (*Brassica juncea*).

Os últimos dados sistematizados pela Embrapa Hortaliças indicaram que a produção de hortaliças no Brasil atingiu a marca de 18 milhões de toneladas em 2014 (referentes a 32 culturas)¹¹¹. Desse montante, o volume de 1,32 milhões de toneladas corresponde apenas à produção de repolho, cultivado em 124 mil hectares. Além disso, no cenário mundial de 2012, o Brasil foi o quarto maior produtor de melancia e o nono produtor de melão^{112a}, uns dos produtos olerícolas mais exportados pelo País na temporada 2014/2015¹¹².

¹⁰⁸ Oliveira, C. M.; Auad, A. M.; Mendes, S. M.; Frizzas, M. R. *Crop Protection*, **2014**, *56*, 50-54.

¹⁰⁹ Capinera, J. L., **Melonworm, *Diaphania hyalinata* Linnaeus (Lepidoptera: Pyralidae)**. *Encyclopedia of entomology*. Springer: Netherlands, **2008**, 2337–2339.

¹¹⁰ Liu, T-X. *Ann. Entomol. Soc. Am.*, **2005**, *98*, 726.

¹¹¹ Reetz, E. R.; Kist, B. B.; Santos, C. E.; Carvalho, C.; Drum, M. *Anuário brasileiro de hortaliças*, **2014**, Editora Gazeta: Santa Cruz do Sul, 88 p.

¹¹² (a) Santos, C. E.; Kist, B. B.; Carvalho, C.; Reetz, E. R.; Müller, I.; Beling, R. R.; Poll, H. *Anuário brasileiro da fruticultura*, **2015**, Editora Gazeta: Santa Cruz do Sul, 68 p. (b) *Hortifruti Brasil: Anuário 2015-2016*, **2015**, CEPEA – ESALQ/USP: Piracicaba, 58 p.

As lagartas de *D. hyalinata* (Figura 47A) se alimentam principalmente das folhas de suas hospedeiras, causando danos indiretos devido à redução da área fotossintética da planta hospedeira. Ao se alimentarem dos frutos, as lagartas abrem galerias na polpa, podendo ocasionar apodrecimento e tornando-os inutilizáveis para o consumo (dano direto)¹¹³. Assim como a broca das curcubitáceas, o intenso consumo foliar do curuquerê (Figura 47B), pode ocasionar a desfolha parcial ou total da planta (Figura 47C), destruindo rapidamente grandes áreas de plantio¹¹⁴.



Figura 47. Insetos-praga de olerícolas. A) Lagartas de *Diaphania hyalinata*. B) Lagartas de *Ascia monuste*. C) Injúria provocada por *A. monuste* em folhas de couve.

Para a proteção das culturas hortícolas, os inseticidas mais recomendados para o controle de *D. hyalinata* e *A. monuste* são piretróides, organofosforados, carbamatos (sintéticos) e *Bacillus thuringiensis* (biológico)¹¹⁵. Embora a legislação brasileira permita a utilização de inseticidas comerciais mais seletivos como oxadiazinas, espinosinas e diamidas em algumas culturas¹¹⁶, a falta (ou o número limitado) de produtos registrados para a

¹¹³ (a) McSorley, R.; Waddill, V. H. *J. Nematol.*, **1982**, *14*, 110. (b) Mohamed, M. A. M.; Mohamed, H. Z. E.; Suliman, A. I. A. *Persian Gulf Crop Protection*, **2013**, *2*, 55.

¹¹⁴ (a) Pratissoli, D., Polanczyk, R. A., Dalvi, L. P., Cochetto, J. G., Melo, D. F. *Ciência Rural*, **2007**, *37*, 874. (b) Guimarães, J. A.; Filho, M. M.; Liz, R. S. *Embrapa Hortaliças*, **2011**, *Circular Técnica 94*, 21 p.

¹¹⁵ AGROFIT, **2016**. Agrofit - Sistema de agrotóxicos fitossanitários. Disponível em: <http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons>.

¹¹⁶ ANVISA, **2015**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Monografias autorizadas de agrotóxicos**. Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/i>>.

proteção de hortaliças expõe essas culturas à utilização irregular de pesticidas¹¹⁷.

A má utilização dos inseticidas pode ocasionar efeitos letais ou subletais a espécies não-alvo⁸, prejudicando a atuação de organismos benéficos como inimigos naturais e polinizadores. Formigas do gênero *Solenopsis*, em especial *Solenopsis saevissima*, são predadores de artrópodes fitófagos e desempenham um importante papel no controle biológico das populações de insetos-praga em sistemas agrícolas¹¹⁸. As abelhas, incluindo a *Tetragonisca angustula*, auxiliam na reprodução das plantas e, conseqüentemente, na formação de frutos e sementes, contribuindo para a manutenção da biodiversidade nos ecossistemas que habitam¹¹⁹.

Na tentativa de minimizar os efeitos negativos dos inseticidas, a descoberta de novos princípios ativos a partir de fontes naturais é uma alternativa viável. Além de serem empregados como biopesticidas, os produtos naturais têm sido utilizados como modelos para o desenvolvimento de pesticidas sintéticos^{10,120}. Nesse contexto, as ftalidas e seus derivados apresentam grande potencial.

Chae e colaboradores¹²¹ descobriram que o extrato metanólico obtido do rizoma de plantas da espécie *Cnidium officinale* foi ativo contra fêmeas de *Bemisia tabaci* (mosca-branca) de biótipos B e Q. Posteriormente, as substâncias (Z)-butilidenoftalida, (3S)-butilftalida e (Z)-ligustilideo foram isoladas e testadas separadamente sobre o mesmo inseto (Figura 48, p. 204). Após 24h de aplicação, (Z)-butilidenoftalida e a (Z)-ligustilideo foram ligeiramente mais tóxicos que a (3S)-butilftalida contra as fêmeas de biótipo B, uma vez que apresentaram menores valores de CL₅₀ (254, 268 e 339 ppm, respectivamente). Já para as fêmeas de biótipo Q, os compostos (Z)-ligustilideo e (3S)-butilftalida foram mais tóxicos que a (Z)-butilidenoftalida, sendo os valores de CL₅₀ iguais a 254, 338 e 568 ppm, respectivamente.

¹¹⁷ Cruz D, As hortaliças e o registro de agrotóxicos. *Hortic. Bras.*, **2013**, 31, artigo de capa.

¹¹⁸ (a) Way, M. J.; Khoo, K. C. *Annu. Rev. Entomol.*, **1992**, 37, 479. (b) Queiroz, J. M.; Almeida, F. S.; Pereira, M. P. S. *Floresta e Ambiente*, **2006**, 13, 37.

¹¹⁹ Giannini, T. C.; Boff, S.; Cordeiro, G. D.; Cartolano Jr, E. A.; Veiga, A. K.; Imperatriz-Fonseca, V. L.; Saraiva, A. M. *Apidologie*, **2015**, 46, 209.

¹²⁰ (a) Cantrell, C. L.; Dayan, F. E.; Duke, S. O. *J. Nat. Prod.*, **2012**, 75, 1231. (b) Seiber, J. N.; Coats, J.; Duke, S. O.; Gross, A. D. *J. Agric. Food Chem.*, **2014**, 62, 1163.

¹²¹ Chae, S. H.; Kim, S. I.; Yeon, S. H.; Lee, S.W.; Ahn, Y. J. *J. Agric. Food Chem.*, **2011**, 59, 8193.

Do extrato em clorofórmio dos rizomas da mesma planta, Tsukamoto e colaboradores¹²² isolaram as ftalidas cnidilideo e neocnidilideo, além da (Z)-butilidenoftalida e do (Z)-ligustilideo (Figura 48, p. 204). A atividade inseticida desses componentes foi investigada contra larvas e adultos de *Drosophila melanogaster*. Frente as larvas, o cnidilideo foi ativo apenas em concentrações muito elevadas e os compostos (Z)-ligustilideo, (3S)-butilftalida e neocnidilideo apresentaram valores de CL₅₀ de 2,54, 4,99, e 9,90 µmol/mL. Contra adultos de ambos os sexos, cnidilideo e neocnidilideo apresentaram 97% de mortalidade (50 µg/adulto), com valores de DL₅₀ de 9,17 e 10,82 µg/adulto, respectivamente. O neocnidilideo foi o mais ativo, com DL₅₀ = 5,93 µg/adulto.

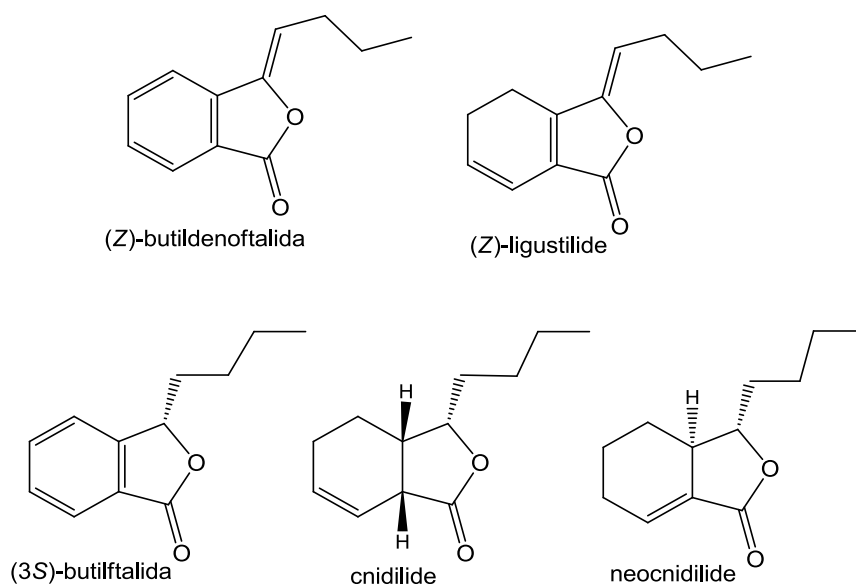


Figura 48. Ftalidas isoladas de *Cnidium officinale*.

No trabalho de Chu e colaboradores¹²³, as ftalidas (Z)-ligustilideo e (Z)-butilidenoftalida foram obtidas a partir do óleo essencial do rizoma seco de *Ligusticum chuanxiong*, e apresentaram atividade inseticida contra o gorgulho do milho (*Sitophilus zeamais*). As ftalidas (Z)-butilidenoftalida, (3S)-butilftalida e (Z)-ligustilideo (juntamente com seu isômero *E*) foram os principais constituintes do óleo essencial extraído da planta indígena *Kelussia odoratissima*, os quais foram relacionados à atividade do óleo contra larvas dos

¹²² Tsukamoto, T.; Ishikawa, Y.; Miyazawa, M. *J. Agric. Food Chem.*, **2005**, 53, 5549.

¹²³ Chu, S. S.; Jiang, G. H.; Liu, Z. L. *E-Journal of Chemistry*, **2011**, 8, 300.

mosquitos vetores de doenças *Anopheles stephensi* e *Culex pipiens*¹²⁴. A ftalida (Z)-ligustilideo e seu isômero *E*, também foram encontrados no óleo essencial das flores de *Delphinium cultorum*, o qual inibiu a alimentação da lagarta da mariposa-cigana *Lymantria dispar* e da lagarta da espiga do milho *Helicoverpa zea*¹²⁵.

Além da avaliação das atividades nematicida e fungicida das ftalidas extraídas do extrato metanólico das sementes de *Apium graveolens* (aipo), (Figura 4, p. 6), Momin e colaboradores²⁰ também avaliaram a atividade inseticida. Nesse caso, apenas a Senkyunolide-J foi ativa, e mostrou-se capaz de matar 100% das larvas de 4º ínstar do mosquito *Aedes aegyptii* com a dose de 50 µg/mL.

Considerando as ftalidas e seus derivados como fontes promissoras de compostos inseticidas e a susceptibilidade das culturas de hortaliças cucurbitáceas e crucíferas ao ataque de pragas, o objetivo desta parte do trabalho foi avaliar a atividade inseticida dos análogos das isobenzofuran-1(3*H*)-onas sintetizados frente às pragas-chave *D. hyalinata* e *A. monuste*. A seletividade dessas substâncias em favor do polinizador *T. angustula* e do inimigo natural *S. saevissima* também foi avaliada.

4.2. Materiais e métodos

4.2.1. Procedimentos gerais

Lagartas do segundo instar das espécies *D. hyalinata* e *A. monuste* foram obtidas da criação do Laboratório de Manejo Integrado de Pragas localizado no Departamento de Entomologia da Universidade Federal de Viçosa. Os adultos da formiga lava pé *S. saevissima* e da abelha *T. angustula* foram coletados em ninhos localizados dentro do campus da UFV. Todos os bioensaios foram realizados no laboratório supracitado.

Inicialmente, estimou-se a massa média de 10 insetos para a determinação da quantidade de substância a ser utilizada no preparo de cada solução. Após a pesagem, as soluções foram preparadas diluindo-se os

¹²⁴ Vatandoost, H.; Dehkordi, A. S.; Sadeghi, S. M. T.; Davari, B.; Karimian, F.; Abai, M. R.; Sedaghat, M. M. *Exp. Parasitol.*, **2012**, *132*, 470.

¹²⁵ Miles, J. E. C.; Ramsewak, R. S.; Nair, M. G. *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 503.

compostos no volume de acetona adequado. Todas as doses foram preparadas em μmol de substância por grama de inseto ($\mu\text{mol/g}$). As substâncias testadas estão representadas na Figura 49.

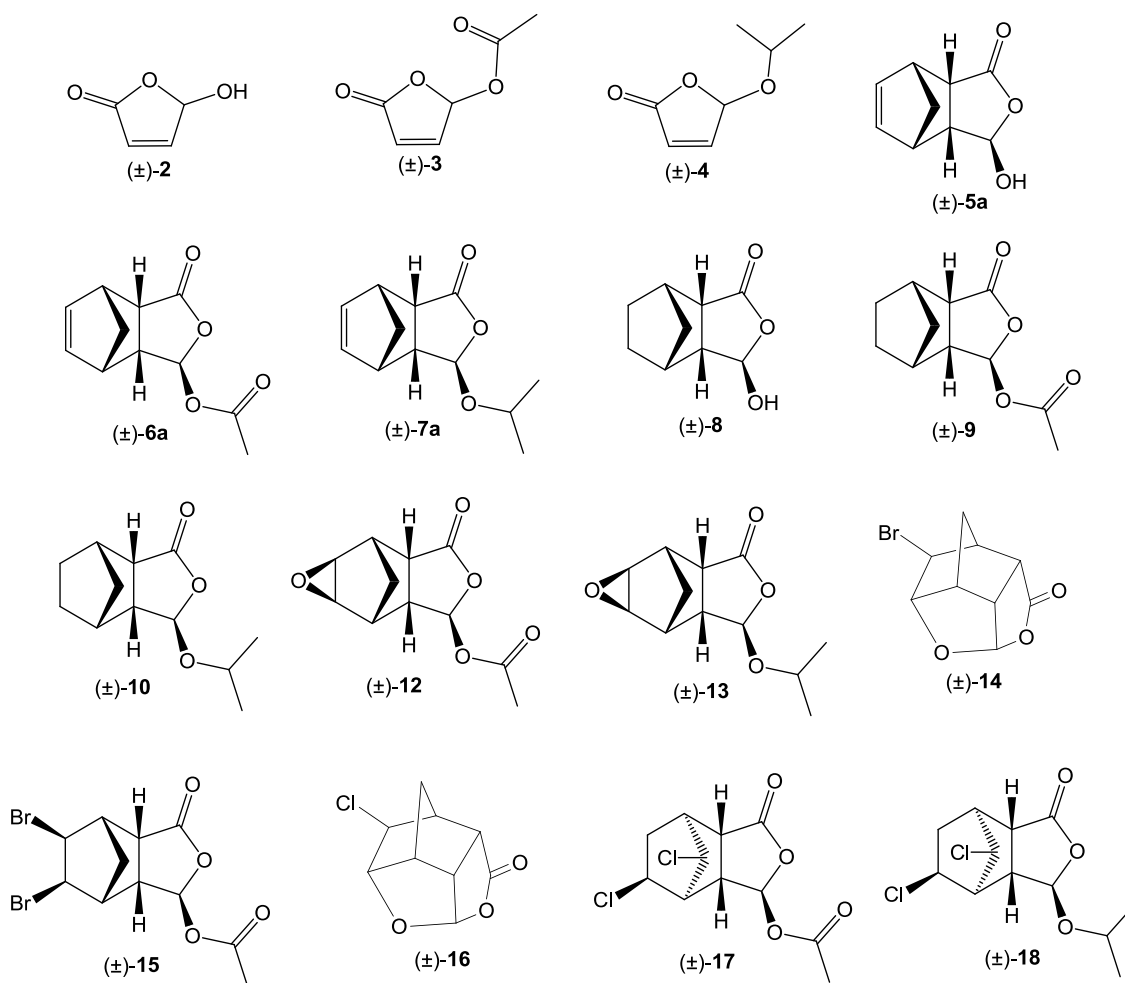


Figura 49. Estrutura química dos compostos avaliados no ensaio inseticida.

Os bioensaios foram realizados por aplicação tópica. Com auxílio de uma microsseringa de 10 μL (Hamilton 76620) aplicou-se 0,5 μL da solução resultante no dorso de cada inseto. Para o controle negativo (testemunha), os insetos foram tratados com igual volume de acetona. Como controle positivo, utilizou-se o inseticida Malation[®] em sua dose comercial recomendada.

Logo após a aplicação dos tratamentos, os insetos foram confinados em recipientes adequados contendo alimento. As lagartas e formigas foram mantidas em potes plásticos com tampa (25 mL) contendo um orifício para possibilitar as trocas gasosas. Para impedir a fuga dos insetos utilizou-se um retalho de organza. As abelhas foram mantidas em placas de Petri (9 cm de

diâmetro por 2 cm de altura) cobertas com duas camadas de filme PVC. Os alimentos fornecidos para as lagartas foram discos (3,0 cm de diâmetro) de folha de chuchu (*D. hyalinata*) e de couve (*A. monuste*). Para os organismos não-alvos *T. angustula* e *S. saevissima*, pequenos pedaços de algodão foram umedecidos com solução de água e mel (1:1) e acondicionados em recipientes plásticos (1,5 cm de diâmetro x 1,0 cm de altura).

Em todos os bioensaios, a mortalidade incluiu indivíduos mortos, bem como aqueles sem movimento.

4.2.2. Bioensaios de seleção

Para avaliar a eficácia de compostos contra *D. hyalinata* e *A. monuste*, o bioensaio de seleção foi realizado na dose inicial de 107,5 µmol/g inseto. O delineamento experimental foi inteiramente casualizado com seis repetições por tratamento, sendo cada unidade experimental constituída por dez insetos. A mortalidade dos insetos foi avaliada após 48 horas de aplicação dos tratamentos e apenas valores iguais ou superiores a 80% foram considerados dados de mortalidade satisfatórios¹²⁶. Os dados foram submetidos à análise de variância e as médias comparadas pelo teste de Scott-Knott a $P < 0,05$.

4.2.3. Bioensaios de dose-mortalidade

Os compostos mais ativos foram submetidos a bioensaios de toxicidade contra *D. hyalinata* e *A. monuste*. O delineamento experimental foi inteiramente casualizado com seis repetições por tratamento, sendo cada unidade experimental constituída por dez insetos. O número de doses utilizadas para a construção das curvas dose-mortalidade variou de quatro a oito. Estas doses foram estabelecidas por meio de bioensaios preliminares onde foram testadas quatro concentrações de cada composto a fim de identificar a faixa de concentração que proporcionasse mortalidade superior a zero e inferior a 100%.

¹²⁶ ANVISA, 2004. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual de protocolo para testes de eficácia de produtos desinfestantes**, 1 ed., Anvisa: Brasília, 32 p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/746ed600474575ed8409d43fbc4c6735/desinfestantes.pdf?MOD=AJPERES>

A mortalidade foi avaliada após 48 horas de tratamento de acordo com a análise anterior. Os valores de mortalidade foram corrigidos pela fórmula de Abbott¹²⁷ em relação à testemunha e, então, submetidos à análise de Probit¹²⁸ utilizando o procedimento PROC PROBIT do programa System of Statistical Analyses – SAS¹²⁹ para obtenção das curvas dose-mortalidade. Por meio dessas curvas estimaram-se as doses letais (DL's) que causaram 50 e 90% de mortalidade.

4.2.4. Bioensaios de tempo-mortalidade

D. hyalinata e *A. monuste* foram submetidas a bioensaios de tempo-mortalidade quando expostas aos compostos mais ativos nas doses correspondentes as DL₉₀ calculadas. O delineamento experimental foi inteiramente casualizado com doze repetições para cada tratamento, sendo cada unidade experimental constituída de dez inseto. A mortalidade dos insetos foi observada a cada 30 minutos durante a exposição inicial de 6 horas seguido por intervalos de 3 horas até a morte de aproximadamente 90% das populações dos insetos.

As curvas de sobrevivência foram construídas utilizando-se o método do produto-limite de Kaplan-Meier¹³⁰ e comparadas pelo teste de *logrank*, ambos considerando o nível de 5% de probabilidade ($P < 0,05$). Através dessas curvas, os tempos médios de sobrevivência (TL₅₀) das lagartas foram estimados.

4.2.5. Bioensaios de seletividade

A fim de avaliar a seletividade dos organismos não-alvo, *S. saevissima* e *T. angustula* foram expostas aos compostos mais ativos contra *D. hyalinata* e *A. monuste* nas doses correspondentes as DL₉₀ calculadas. O delineamento experimental foi inteiramente casualizado com seis repetições para cada tratamento, sendo cada unidade experimental constituída por dez insetos.

¹²⁷ Abbott, W. S. *J. Econ. Entomol.*, **1925**, 18, 265.

¹²⁸ Finney, D. J. *Probit Analysis*, London, Cambridge University: London, **1971**.

¹²⁹ SAS Institute, **2013**. SAS/STAT User's Manual, Version 9.4. SAS Institute, Cary, NC, USA.

¹³⁰ Kaplan, E. L.; Meier, P. J. *Amer. Statist. Assoc.*, **1958**, 53, 457.

As mortalidades dos insetos foram registradas após 48 h de tratamento e comparadas pelo teste-*t* para amostras independentes ($P < 0,05$).

4.3. Resultados e discussão

Em razão do alto rendimento dos adutos *anti-endo* frente aos adutos *anti-exo* e *sin-endo*, apenas os adutos **5a**, **6a** e **7a** tiveram a atividade inseticida avaliada. Além dos compostos derivados das modificações destes adutos (**8-10**, **12-18**), as lactonas de partida (**2-4**) também foram investigadas. Os dados referentes ao ensaio de seleção estão representados na Figura 50 (p. 210).

A análise estatística dos dados de mortalidade após 48h de exposição aos tratamentos indicou que há diferença significativa entre os compostos tanto para *D. hyalinata* ($F_{17,90} = 65,596$; $P = 0,000$) quanto para *A. monuste* ($F_{17,90} = 36,618$; $P = 0,000$). É possível observar que a substância **10** causou 95% de mortalidade das lagartas de *A. monuste*, sendo estatisticamente tão ativa quanto o inseticida comercial Malation (87%) (Figura 50A). Entretanto, apenas 26% das lagartas de *D. hyalinata* foram mortas pela ação desse mesmo composto (Figura 50B). O aduto **7a** e o dienófilo de partida **2** apresentaram mortalidade de 82% frente a *A. monuste* e igualaram-se ao inseticida comercial frente a *D. hyalinata*, com mortalidades de 91% e 88%, respectivamente. Já o dienófilo **3**, causou mortalidade de 60% das lagartas de *D. hyalinata*, sendo considerado satisfatório apenas contra *A. monuste* (80%). Segundo recomendações da ANVISA¹²⁶ para testes de eficácia em produtos desinfestantes, são considerados resultados satisfatórios aqueles em que a mortalidade do inseto-alvo for de $90 \pm 10\%$.

Para *A. monuste* observou-se ainda que o dienófilo **4** e o diclorado **18** foram responsáveis pela morte de 53% e 37% da população das lagartas. Os demais compostos (**5a**, **6a**, **8**, **9**, **13-17**) foram semelhantes ao controle negativo, com valores de mortalidade que variaram entre 3% e 17% (Figura 50A). Com relação à *D. hyalinata* (Figura 50B), as mortalidades proporcionadas pelas substâncias **4**, **6a**, **8**, **12**, **13** e **18** variaram entre 7% e 13% e as substâncias **5a**, **9** e **14-17** foram tão ativas quanto o controle (0 - 4%).

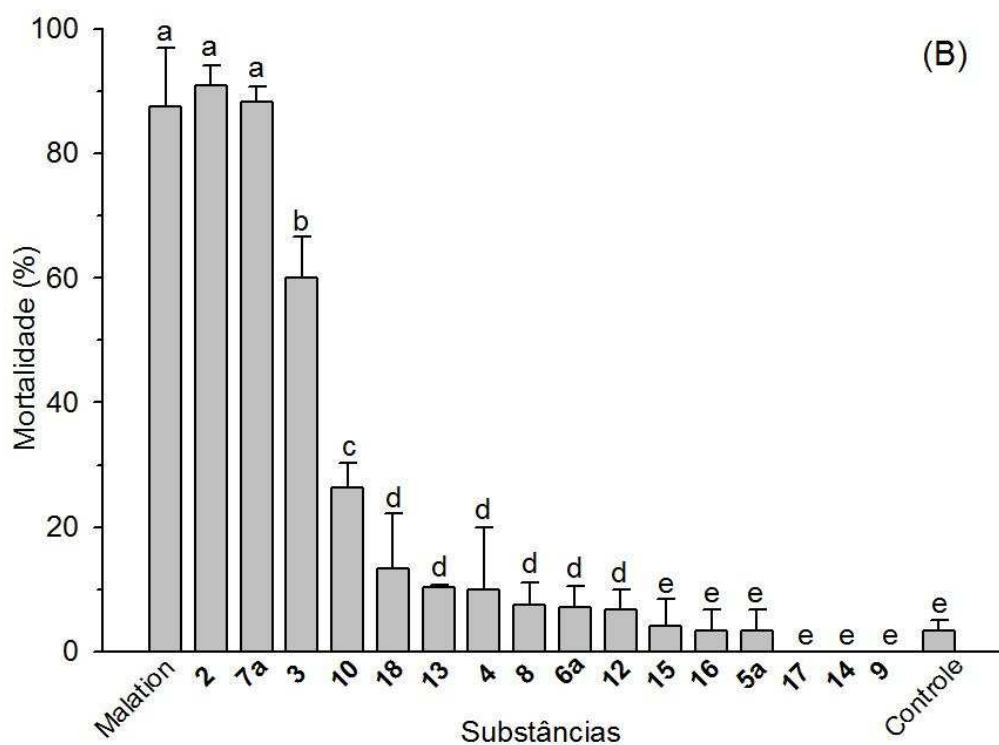
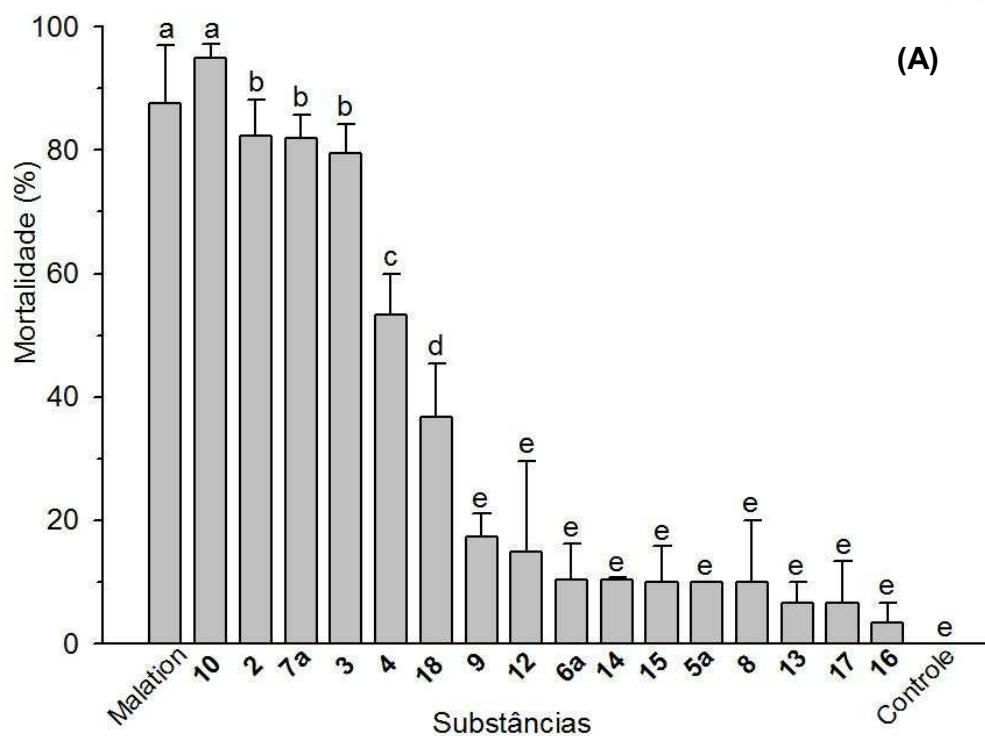


Figura 50. Mortalidade (média \pm erro padrão) de lagartas de 2^o ínstar de (A) *Ascia monuste* e (B) *Diaphania hyalinata* após 48h de aplicação das substâncias (1-3), (5a-7a), (8-10), (12-18) na dose de 107,5 μ mol/g inseto. Os histogramas seguidos pela mesma letra não diferem, entre si, pelo teste Scott-Knott a $P < 0,05$.

Os compostos que apresentaram atividades maior ou igual a 80% no teste de seleção (*A. monuste*: **10**, **2**, **7a** e **3**; *D. hyalinata*: **2** e **7a**) foram submetidos a uma análise mais detalhada através da construção de curvas dose-mortalidade (Figura 51) que permitiram inferir quanto a resposta dos insetos frente às substâncias e estimar a dose letal responsável pela morte de 50% (DL₅₀) e 90% (DL₉₀) das pragas (Tabela 14, p. 212). Os baixos valores de χ^2 (<5,94) e os elevados valores de *P* (> 0,11) observados na Tabela 14 indicam a adequação dos dados ao modelo probit utilizado para estimar as curvas de mortalidade.

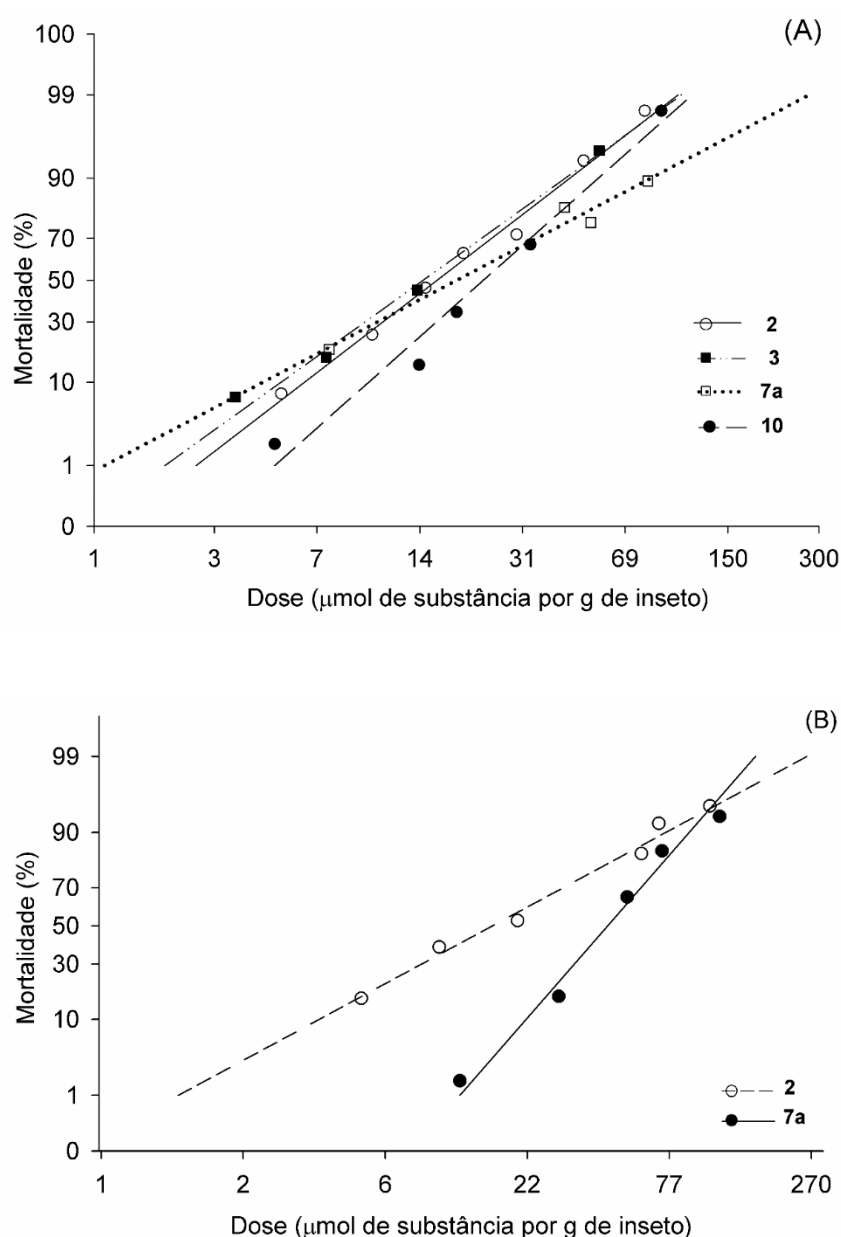


Figura 51. Curvas dose-mortalidade das substâncias mais tóxicas às lagartas de (A) *Ascia monuste* e (B) *Diaphania hyalinata*.

Tabela 14. Resultados da análise de probit para as mortalidades de *Diaphania hyalinata* e *Ascia monuste* após 48 horas de exposição aos compostos 2, 3, 7a e 10. Y = equação da curva; χ^2 = teste chi-quadrado; gl = grau de liberdade; P = probabilidade; LD = doses letais calculadas no intervalo de confiança a 95% de probabilidade.

Praga	Compostos	Y	χ^2	gl	P	LD ₅₀ (μmol/g)	LD ₉₀ (μmol/g)
<i>Diaphania hyalinata</i>	2	2,68 + 1,92X	2,91	4	0,57	15,99 (13,69 – 18,49)	73,94 (60,55 – 94,93)
	7a	-3,06 + 4,10X	5,94	3	0,11	44,51 (40,86 – 48,26)	89,98 (81,82 – 105,21)
<i>Ascia monuste</i>	2	1,45 + 2,92X	3,72	6	0,72	16,39 (14,89 – 17,89)	44,89 (39,49 – 52,59)
	3	1,39 + 2,73X	3,04	3	0,39	14,71 (12,95 – 16,89)	43,42 (35,63 – 55,85)
	7a	1,80 + 2,00X	3,31	2	0,19	19,01 (15,36 – 22,71)	78,27 (67,13 – 109,86)
	10	-1,09 + 3,54X	5,93	3	0,11	25,11 (22,87 – 27,73)	57,78 (49,27 – 71,38)

A DL_{50} é estimada por proporcionar alta confiabilidade nas comparações em termos da toxicidade de modo que, quanto menor o valor da dose, mais tóxica é a substância testada. Sendo assim, as substâncias que apresentaram maiores atividades inseticidas contra *A. monuste* foram as lactonas de partida **3** e **2**, cujos valores de DL_{50} foram de 14,71 e 16,39 $\mu\text{mol/g}$ de inseto, respectivamente (Tabela 14, p. 212). Em contrapartida, a ftalida **10** apresentou o maior valor de DL_{50} (25,11 $\mu\text{mol/g}$ de inseto) e seu análogo insaturado **7a** apresentou um valor intermediário (19,01 $\mu\text{mol/g}$ de inseto). O mesmo foi observado para *D. hyalinata* (Tabela 14), uma vez que o valor de DL_{50} da ftalida **7a** (44,51 $\mu\text{mol/g}$ de inseto) foi aproximadamente três vezes maior que o da lactona de partida **2** (15,99 $\mu\text{mol/g}$ de inseto).

A DL_{90} , por sua vez, é estimada por representar uma dose próxima da dose comercialmente desejável e, nesse caso, os compostos **2** e **3** continuam sendo os mais tóxicos para *A. monuste* (Tabela 14). Contrariamente ao observado para a DL_{50} , a toxicidade da ftalida **10** (57,78 $\mu\text{mol/g}$ de inseto) foi maior em relação à **7a** (78,27 $\mu\text{mol/g}$ de inseto) quando comparadas em termos de DL_{90} . Para *D. Hyalinata*, a lactona **2** (73,94 $\mu\text{mol/g}$ de inseto) continuou sendo mais tóxica que a ftalida **7a** (89,98 $\mu\text{mol/g}$ de inseto) porém com menor magnitude (Tabela 14).

A inclinação da curva dose-mortalidade indica o quão rápido a mortalidade varia de acordo com o aumento da dose. Altos valores de inclinação significam que a população do inseto-praga responde homogeneamente ao composto testado dado que, pequenas variações na dose da substância promovem grandes variações na mortalidade, o que aumenta o risco de falhas no controle¹³¹. A resposta observada para a substância **7a** em *A. monuste* foi a menos homogênea dentre todas (Tabela 14), uma vez que apresentou o menor valor de inclinação (2,00). Para o composto **10**, por sua vez, a resposta das lagartas foi a mais homogênea (inclinação = 3,54). As substâncias **2** (2,92) e **3** (2,73) apresentaram respostas semelhantes e intermediária aos demais. Para *D. hyalinata* os valores encontrados para as inclinações foram de 1,92 para a lactona **2** e de 4,10 para a ftalida **7a** (Tabela 14).

¹³¹ Brown, C. C. **The statistical analysis of dose-effect relationships**. *Principles of ecotoxicology SCOPE12*, John Wiley & Sons: Chichester, **1978**, 115–148.

Somente com os dados obtidos até o momento, é difícil inferir sobre as razões que influenciaram na maior atividade das lactonas α,β -insaturadas **2** e **3** em comparação às ftalidas **7a** e **10**. Além de suas propriedades físico-químicas, propriedades como a taxa de penetração, o mecanismo de ação, a decomposição e a excreção dessas substâncias devem ser consideradas¹³².

Devido à afinidade, moléculas mais apolares tendem a penetrar em maiores taxas na cutícula lipofílica dos insetos^{132a}. Entretanto, a polaridade não pode ser considerada determinante para a atividade das substâncias ativas neste trabalho, uma vez que os butenólídeos **2** e **3** são mais polares que as isobenzofuranonas **7a** e **10**. Embora o mecanismo de ação não tenha sido estabelecido, a maior atividade dos butenólídeos **2** e **3** pode estar relacionada à presença da ligação dupla conjugada com a carbonila, já que as lactonas α,β -insaturadas são sítios ativos em potencial devido a sua susceptibilidade ao ataque de bionucleófilos (Figura 52)¹³³.

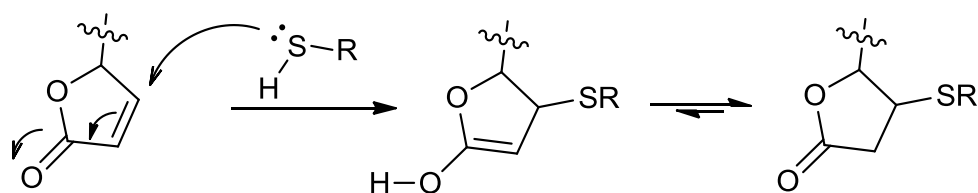


Figura 52. Ataque nucleofílico de um grupo sulfidril à lactonas α,β -insaturadas.

A flupyradifurona (Figura 53, p. 215) é o único inseticida da classe dos butenólídeos registrado até o presente momento¹³⁴. Ele atua reversivelmente como um agonista nos receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChR) de insetos cujo grupo responsável pela atividade (farmacofórico) contém um átomo de nitrogênio ligado à ligação dupla, semelhante a outros agonistas nAChR e de diferente dos butenólídeos **2** e **3**.

¹³² (a) Gerolt, P. *Pesticide Science*, **1979**, *1*, 209. (b) Hollingworth R. M., **The biochemical and physiological basis of selective toxicity**. *Insecticide Biochemistry and Physiology*. Plenum Press: New York, **1976**, 431-506.

¹³³ (a) Cavallito, C. J.; Haskel, T. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 1991. (b) Schmidt, T. J. **Structure-Activity Relationships of Sesquiterpene Lactones**. *Studies in Natural Products Chemistry*, Elsevier: London, **2006**, v. 33M, 309-392.

¹³⁴ Nauen, R.; Jeschke, P.; Velten, R.; Beck, M. E.; Kintscher, E. U.; Thielert, W.; Wölfel, K.; Haas, M.; Kunz, K.; Raupach, G.; *Pest. Manag. Sci.*, **2015**, *71*, 850.

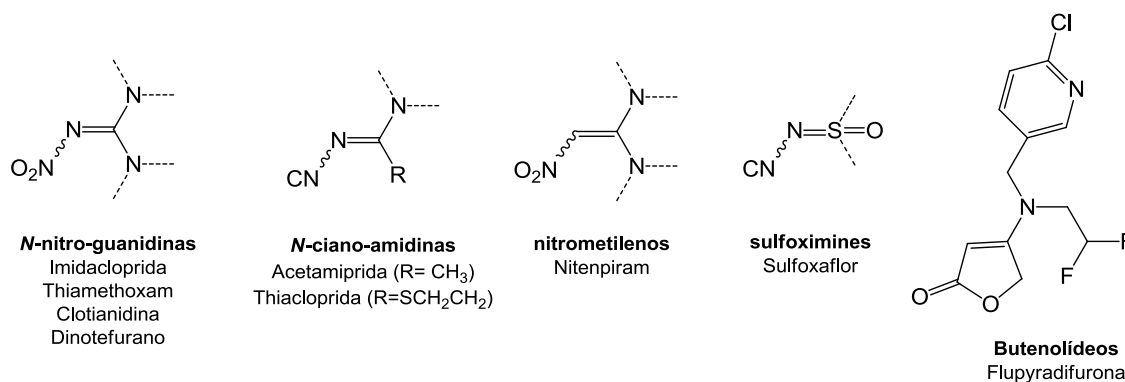


Figura 53. Sistemas farmacofóricos de agonistas de nAChR¹³⁵.

A fim de determinar o tempo de ação dos compostos ativos nos organismos-alvo, a mortalidade dos insetos foi avaliada sobre a DL₉₀ em intervalos periódicos de tempo durante 48 horas. Para ambas as pragas, a análise de sobrevivência pelo teste de *logrank* (*A. monuste*: $\chi^2 = 60,558$; gl = 4; $P < 0,001$; *D. hyalinata*: $\chi^2 = 90,591$; gl = 2; $P < 0,001$) indicou diferença significativa entre os tratamentos (acetona e compostos mais ativos).

Através das curvas de sobrevivência estimadas para as lagartas de *A. monuste* foi possível observar que os tempos necessários para causar a mortalidade de aproximadamente 50% da população (TL₅₀) para os compostos **2** (840 minutos), **7a** (1.212 minutos), **3** (1.496 minutos) e **10** (1.498 minutos) foram muito próximos (Figura 54A, p. 216). Já para as lagartas de *D. hyalinata*, é possível observar que a lactona **2** age mais rapidamente que a ftalida **7a**, sendo os respectivos valores de TL₅₀ iguais a 420 e 840 minutos. Em termos gerais, todos os compostos apresentaram rápido controle de ação (máximo de 25 horas), qualidade desejável para o controle químico de grandes infestações.

¹³⁵ Jeschke, P.; Nauen, R.; Gutbrod, O.; Beck, M. E.; Matthiesen, S.; Haas, M.; Velten, R. *Pest. Biochem. Physiol.*, **2015**, *121*, 31.

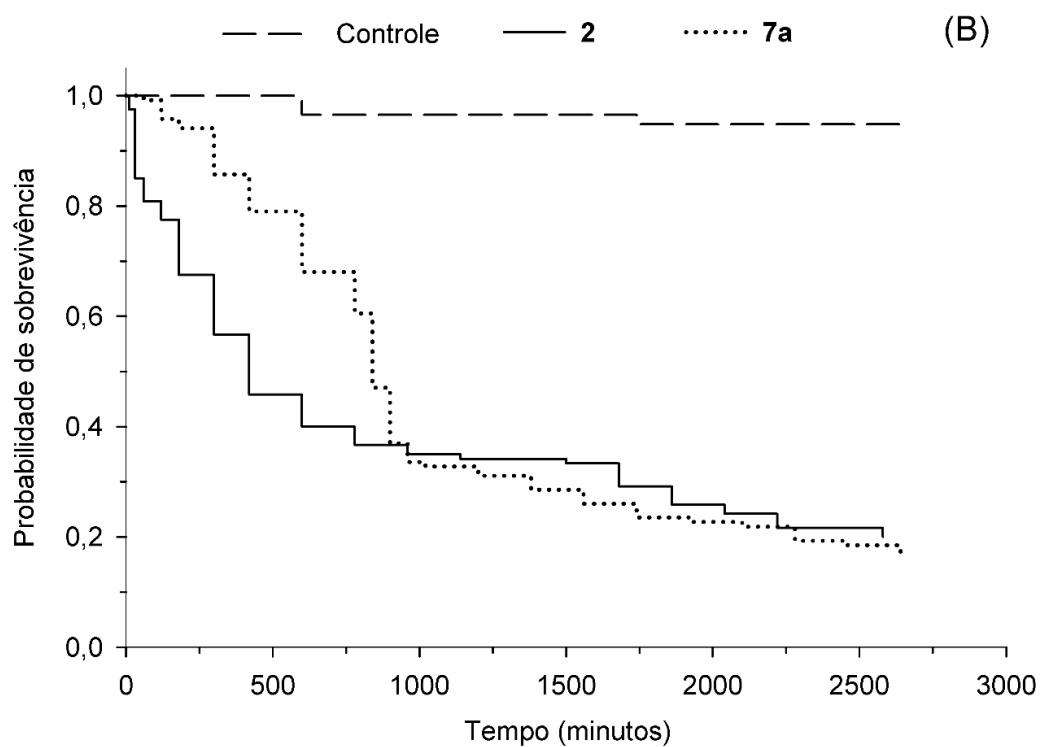
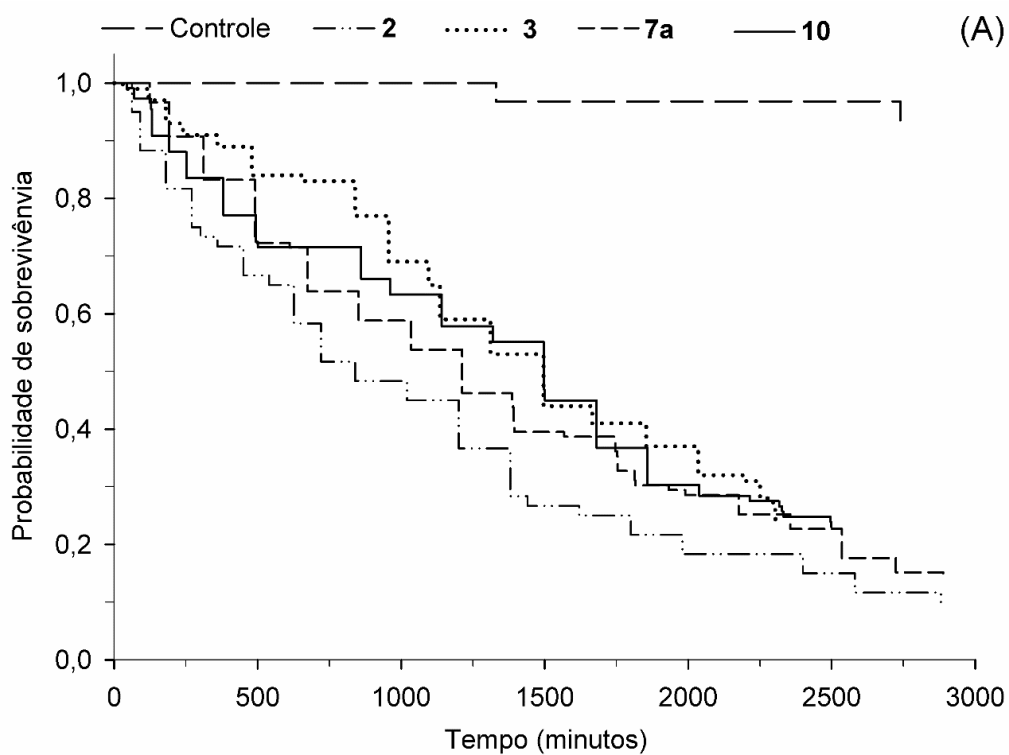


Figura 54. Curvas de sobrevivência de lagartas de (A) *Ascia monuste* e (B) *Diaphania hyalinata* expostas à DL₉₀ das substâncias mais tóxicas e acetona.

Por serem de extrema relevância para o manejo integrado de pragas, a presença de inimigos naturais e de polinizadores nos ecossistemas agrícolas deve ser preservada. Nesse contexto, a última etapa do trabalho consistiu na

investigação da seletividade das substâncias tóxicas às pragas frente às espécies não-alvo *S. saevissima* e *T. angustula*.

Um inseticida pode apresentar dois tipos de seletividade: ecológica ou fisiológica¹³⁶. A seletividade ecológica está relacionada ao tipo de exposição que os organismos não-alvo podem ser submetidos durante a aplicação do inseticida enquanto que a seletividade fisiológica está relacionada a diferença de toxicidade do inseticida à praga e ao organismo não-alvo, o que depende de fatores como a penetração, desintoxicação, excreção e o sítio de ação destes pesticidas em cada organismo.

Como pode ser observado na Figura 55A (p. 218), os valores de mortalidade para a formiga *S. saevissima* quando exposta aos compostos **2**, **3**, **7a** e **10** (50%, 27%, 15% e 1%, respectivamente) foram inferiores aos valores observados para *A. monuste* (90%, 76%, 86% e 77%, respectivamente). Para todos os tratamentos, os valores de mortalidade foram significativamente diferentes, indicando que os compostos **2** ($t_{10} = 63,24$; $P < 0,001$), **3** ($t_{10} = 7,25$; $P < 0,001$), **7a** ($t_{10} = 15,08$; $P < 0,001$) e **10** ($t_{10} = 17,70$; $P < 0,001$) são fisiologicamente seletivos frente ao predador. Por outro lado, apenas a substância **3** ($t_{10} = 17,80$; $P < 0,001$) mostrou-se seletiva em favor da abelha *T. angustula*. As demais substâncias proporcionaram 70% (**10**), 84% (**7a**) e 100% (**2**) de mortalidade do polinizador, valores estes aproximados aos da praga (Figura 55B, p. 218).

Resultados semelhantes podem ser observados na Figura 56 (p. 219). Após exposição às substâncias **2** e **7a**, a mortalidade da praga *D. hyalinata* (83% e 80%, respectivamente) foi maior do que a da formiga *S. saevissima* (26% e 36%, respectivamente) e menor do que a da abelha *T. angustula* (100% e 93%, respectivamente). Consequentemente, os compostos **2** ($t_{10} = 12,28$; $P < 0,001$) e **7a** ($t_{10} = 7,68$; $P < 0,001$) foram considerados seletivos apenas a *S. saevissima*.

Uma vez que as abelhas são visitantes comuns de cucurbitáceas¹³⁷ e brássicas¹³⁸, a utilização das substâncias **2**, **3**, **7a** e **10** para controle de pragas deve ser restrita ao período em que esses polinizadores estejam inativos.

¹³⁶ Wright, D. J.; Verkerk, R. H. J. *Pestic. Sci.*, **1995**, *44*, 207.

¹³⁷ (a) Fronk, W. D.; Slater, J. A. *J. Kans. Entomol. Soc.*, **1956**, *29*, 141. (b) Meléndez-Ramirez, V.; Magaña-Rueda, S.; Parra-Tabla, V.; Ayala, R.; Navarro, J. *J. Insect. Conserv.*, **2002**, *6*, 135. (c) Souza, F. F.; Malerbo-Souza, D. T. *Acta. Sci. Agron.*, **2005**, *27*, 449.

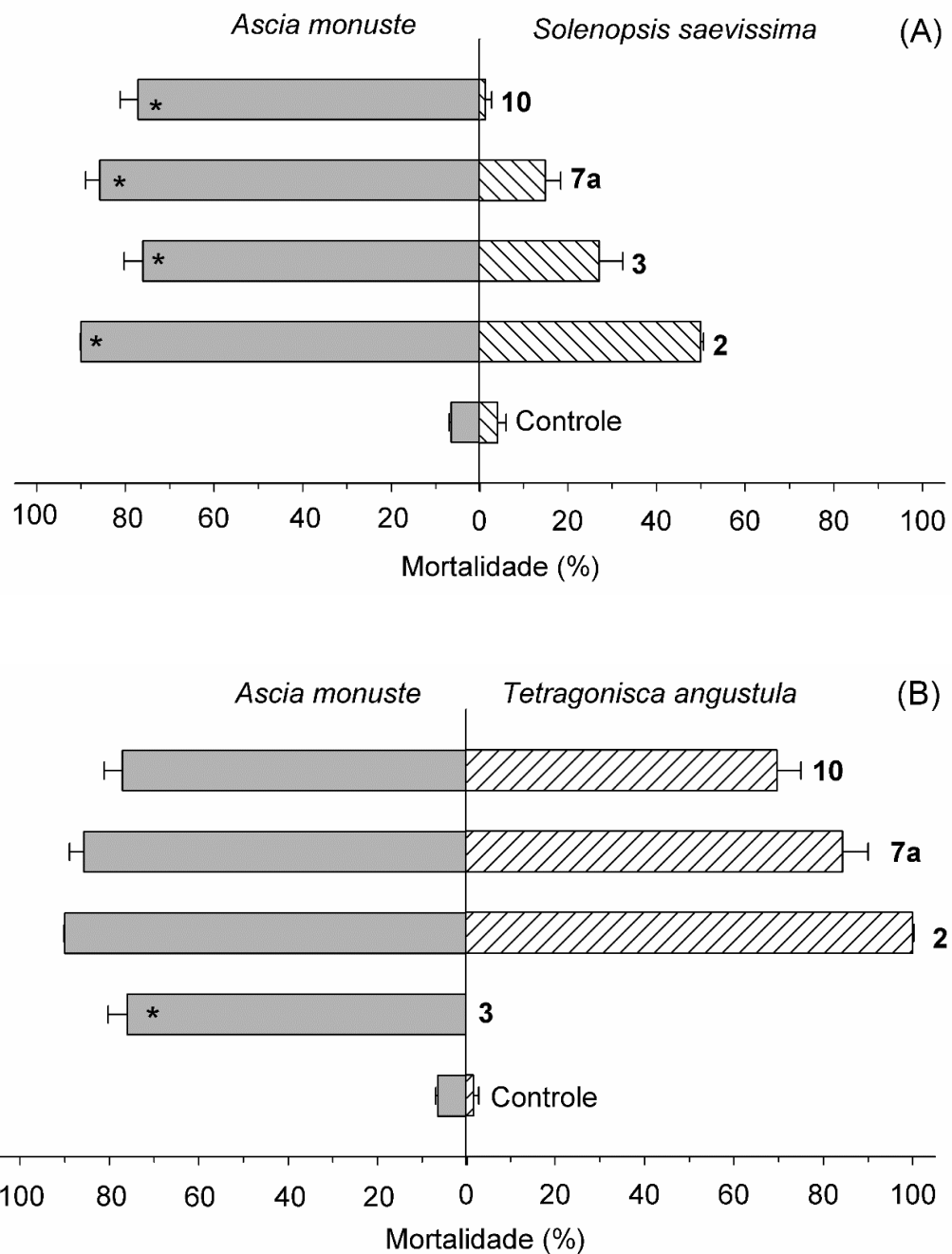


Figura 55. Mortalidade de adultos de (A) predador *Solenopsis saevissima* e do (B) polinizador *Tetragonisca angustula* pelas DL₉₀ das substâncias tóxicas para lagartas de *Ascia monuste*. *Estas substâncias causaram maior mortalidade a praga do que aos organismos não alvo de acordo com o teste *t* a $P < 0.05$.

¹³⁸ (a) Barth, O. M.; Freitas, A. S; Almeida-Muradian, L. B. **Palynological analysis of Brazilian stingless bee pot-honey.** *Stingless bees process honey and pollen in cerumen pots*, 2012, Merida, Venezuela: SABER-UULA, Universidad de Los Andes, 1–8. (b) Sihag, R. C. *J. Apicult. Res.*, 1986, 25, 121.

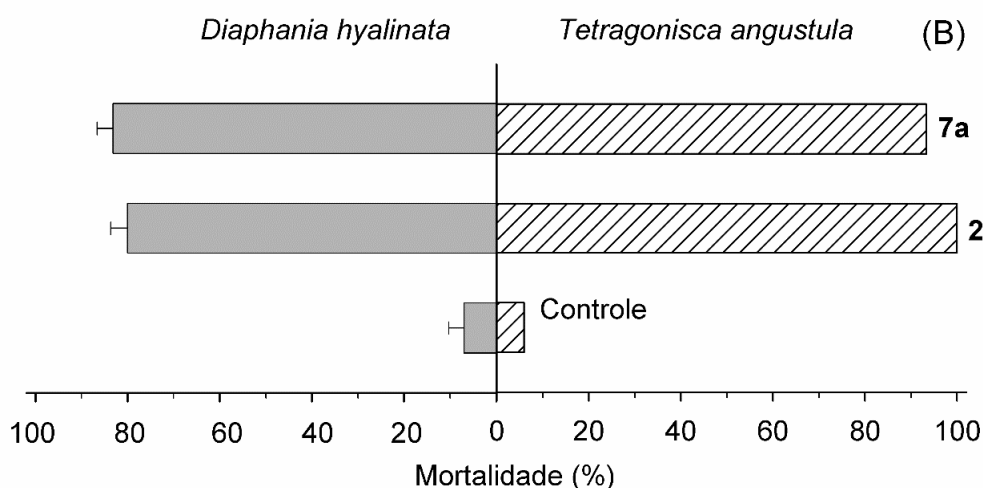
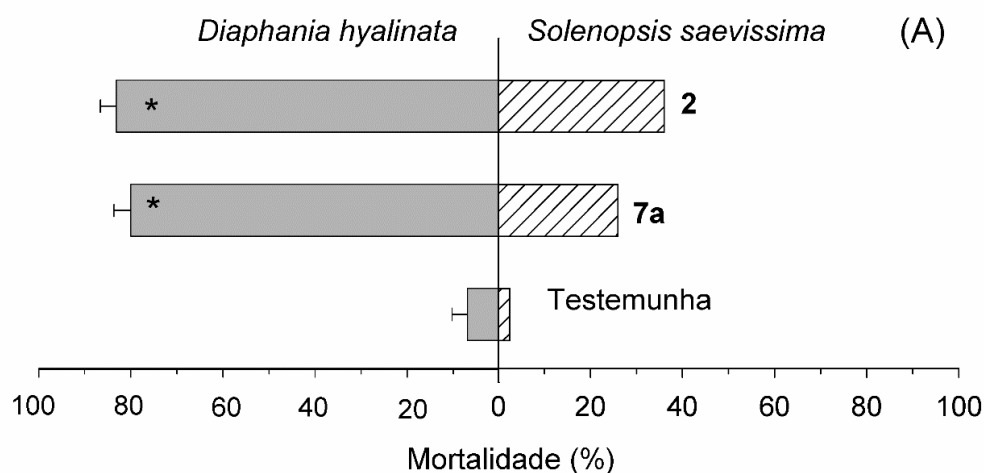


Figura 56. Mortalidade de adultos de (A) predador *Solenopsis saevissima* e do (B) polinizador *Tetragonisca angustula* pelas DL₉₀ das substâncias tóxicas para lagartas de *Diaphania hyalinata*. *Estas substâncias causaram maior mortalidade a praga do que aos organismos não alvo de acordo com o teste *t* a $P < 0.05$.

4.4. Conclusões

Treze ftalidas sintéticas e seus butenólídeos precursores foram avaliados quanto à eficiência no controle do curuquerê-da-couve (*Ascia monuste*) e da broca das curcubitáceas (*Diaphania hyalinata*). As substâncias mais ativas contra *A. monuste* foram **2**, **3**, **10** e **7a**, cujos valores de mortalidade variaram entre 80 e 95%. Para *D. hyalinata*, os compostos mais ativos foram **2** (91%) e **7a** (88%). Os demais compostos não apresentaram atividades satisfatórias.

Os resultados de dose-mortalidade indicaram que pequenas variações na dose dos compostos **10** e **7a** promovem maiores variações na mortalidade de *A. monuste* e *D. hyalinata*, respectivamente. Para as duas espécies de lagartas, as lactonas de partida **2** e **3** mostraram-se mais tóxicas do que as ftalidas **7a** e **10**, uma vez que apresentaram menores valores de DL₅₀ e DL₉₀.

Em geral, os compostos **2**, **3**, **7a** e **10** apresentaram rapidez no controle das pragas (TL₅₀ < 1.496 minutos) e baixa toxicidade ao predador *S. saevissima*, atributos importantes para atuarem como potenciais inseticidas. No entanto, a exposição das abelhas aos compostos **2**, **7a** e **10** deve ser evitada, uma vez que apenas a lactona **3** é seletiva ao polinizador *T. angustula*.