

CLAUDINEI ANDRADE FILOMENO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE
COMPOSTOS DO TIPO 3-ALQUIL-1 α ,2 α ,4 α ,5 α -TETRAMETIL-6,7-
EXO-ISOPROPILIDENODIOXI-8-OXABICICLO[3.2.1]OCT-2-ENO**

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

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2001**

CLAUDINEI ANDRADE FILOMENO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE
COMPOSTOS DO TIPO 3-ALQUIL-1 α ,2 α ,4 α ,5 α -TETRAMETIL-6,7-
EXO-ISOPROPILIDENODIOXI-8-OXABICICLO[3.2.1]OCT-2-ENO**

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

APROVADA EM: 19 de dezembro de 2001.

Prof^a. Célia Regina A. Maltha
(Conselheira)

Prof. Antônio Alberto da Silva
(Conselheiro)

Prof. Antônio Jacinto Demuner

Prof^a. Tânia Márcia Sacramento

Prof. Luiz Cláudio de A. Barbosa
(Orientador)

A Deus.

Aos meus pais Antônio e Maria das Graças.

Aos meus irmãos Edmar, Edney e Rudney.

Aos meus cunhados Flaviana, Paulo Rogério, Ana Carolina e Letícia.

Aos meus sogros José Manoel e Hilda.

À minha esposa Tereza.

À minha filha Ana Luiza.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Química, pela oportunidade de realização deste trabalho de pesquisa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão da bolsa de estudo.

Ao professor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa, pela oportunidade de realização deste trabalho, pela orientação segura e competente, dedicação, atenção e liberdade durante a realização deste trabalho.

À professora Célia Regina Álvares Maltha, pela amizade, pela disponibilidade, pelo estímulo e pela ajuda imprescindível à realização desta tese.

Ao professor Antônio Jacinto Demuner, pela amizade e pelas sugestões.

Ao professor Antônio Alberto da Silva, pela disposição e atenção.

Aos meus amigos Fernando e Adilson, pela amizade e ajuda durante a realização deste trabalho.

Aos técnicos e amigos do Laboratório de Análise de Síntese de Agroquímicos (LASA) Sr. Antônio e Ricardo e aos meus colegas Luciano, Tatiana, Roqueline, Júlio, Flaviano, Hosana, Kelly e Vanessa, pela colaboração na realização deste trabalho e pelos bons momentos de convívio.

Às secretárias da Pós-Graduação Solange e Marisa, pela atenção e pelo auxílio.

A todos os meus amigos do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, pelo companheirismo.

A toda a minha família, em especial à minha esposa Tereza e à minha mãe Maria das Graças, pela compreensão durante a realização deste trabalho.

Finalmente, a todos que, de uma forma ou de outra, contribuíram para a concretização desta tese.

BIOGRAFIA

Claudinei Andrade Filomeno, filho de Antônio Filomeno e Maria das Graças Andrade Filomeno, nasceu em Volta Redonda, Rio de Janeiro, em 2 de março de 1975.

Em outubro de 1998, recebeu o título de Bacharel e Licenciado em Química pela Universidade Federal de Viçosa (UFV), em Viçosa, MG.

Em agosto de 1999, iniciou o Curso de Mestrado em Agroquímica, área de concentração em Síntese de Agroquímicos, na UFV, submetendo-se à defesa de tese em dezembro de 2001.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	viii
RESUMO	x
ABSTRACT	xii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Plantas daninhas	2
1.2. Herbicidas	2
1.3. Síntese de novos agroquímicos	3
2. MATERIAL E MÉTODOS	8
2.1. Generalidades metodológicas	8
2.2. Procedimentos sintéticos	9
2,4-dibromopentan-3-ona [1]	9
2 α ,4 α ,N-trimetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [2]	10
1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [5]	11
2 α ,4 α -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [8]	12
Tentativa de síntese da 2 α ,4 α ,N-trimetil-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [4]	13
1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [7]	14
Tentativa de síntese do 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [9]	15

Tentativa de síntese do 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-(4-fluorofenil)-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [10]	16
Tentativa de síntese do 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-(4-metoxifenil)-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [11]	17
1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-butil-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [12]	17
2 α ,4 α -dimetil-3-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1] oct-6-en-3 β -ol [13]	19
Tentativa de síntese do 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [14]	20
1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-hexil-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1] octan-3 β -ol [15]	21
1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-decil-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1] octan-3 β -ol [16]	22
1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [17]	24
1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-butil-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1] oct-2-eno [18]	26
1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-hexil-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1] oct-2-eno [19]	27
1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-decil-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1] oct-2-eno [20]	28
1,4,4,7,8,11-hexametil-3,5,10,12-tetraoxatetracyclo[5.4.1.0]dodecano [21] ...	30
2.3. Ensaios biológicos	31
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
3.1. Preparo de cicloadutos via reações de cicloadição [3+4]	32
2 α ,4 α ,N-trimetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [2]	32
1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [5] e 2 α ,4 α -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [8]	35
3.2. Preparo de acetonídeos	42
Tentativa de síntese da 2 α ,4 α ,N-trimetil-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [4]	43

1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo [3.2.1] oct-6-en-3-ona [7]	44
3.3. Preparo de álcoois	47
Tentativa de síntese dos 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3- <i>aril</i> -6,7- <i>exo</i> - isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -óis [9], [10] e [11]	48
1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3- <i>butil</i> -6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxi-8- oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [12]	49
2 α ,4 α -dimetil-3- <i>fenil</i> -8-oxabicyclo[3.2.1] oct-6-en-3 β -ol [13]	54
Tentativa de síntese do 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3- <i>fenil</i> -8-oxabicyclo[3.2.1] octan-3 β -ol [14]	59
1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3- <i>alquil</i> -6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxi-8- oxabicyclo[3.2.1] octan-3 β -óis [15] e [16].....	60
1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1] octan-3 β -óis [17a] e [17b].....	65
3.4. Preparo de alquenos	73
1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3- <i>alquil</i> -6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxi-8- oxabicyclo[3.2.1] oct-2-enos [18], [19] e [20].....	73
1,4,4,7,8,11-hexametil-3,5,10,12-tetraoxatetracyclo[5.4.1.0]dodecano [21] ...	74
3.5. Ensaios biológicos	84
4. RESUMO E CONCLUSÕES	90
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93

LISTA DE ABREVIATURAS

AcOEt:	_____	acetato de etila
CCD:	_____	cromatografia em camada delgada
CDCl ₃ :	_____	deuteroclorofórmio
d:	_____	duplete
DCM:	_____	diclorometano
dd:	_____	duplo duplete
DMSO:	_____	dimetilsulfóxido
dq:	_____	duplo quarteto
Et ₂ O:	_____	éter dietílico
IV:	_____	infravermelho
<i>J</i> :	_____	constante de acoplamento escalar em Hertz
m:	_____	multipleto
nOe:	_____	efeito Overhauser nuclear
OsO ₄ :	_____	tetróxido de ósmio
PTSA:	_____	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
R _f :	_____	fator de retenção
RMN de ¹ H:	_____	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de ¹³ C:	_____	ressonância magnética nuclear de carbono 13
s:	_____	simpleto
t:	_____	triplete
T _f :	_____	temperatura de fusão
THF:	_____	tetraidrofurano

TMS: _____ tetrametilsilano

UV: _____ ultravioleta

δ : _____ deslocamento químico

RESUMO

FILOMENO, Claudinei Andrade, M. S., Universidade Federal de Viçosa, dezembro de 2001. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de compostos do tipo 3-alkil-1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno.** Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Conselheiros: Célia Regina Álvares Maltha e Antônio Alberto da Silva.

Devido à grande demanda de produtos eficientes e que causem pequeno impacto ambiental no controle de plantas daninhas, realizou-se este trabalho, com o objetivo de sintetizar novos compostos com atividade herbicida. Para isso, foram sintetizados álcoois e alquenos derivados do composto 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona, inéditos. As seqüências de sínteses foram iniciadas por meio da reação de cicloadição [3+4] entre o cátion oxialílico gerado a partir do 2,4-dibromopentan-3-ona e o 2,5-dimetilfurano. Essa reação forneceu o 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [5], que, após a reação com peróxido de hidrogênio catalisada por tetróxido de ósmio, produziu o diol [6] (não isolado), que foi convertido no 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona [7], pela adição da acetona em presença do ácido *p*-toluenossulfônico. O acetonídeo [7], por sua vez, foi transformado em álcoois por reações via alquil lítio, reagente de Grignard e redução com boridreto de sódio, seguidas por desidratação com cloreto de tionila em piridina, para fornecer os alquenos correspondentes. A avaliação da atividade biológica dos compostos sintetizados foi realizada por meio de ensaios biológicos, utilizando-se plantas de *Lactuca sativa* L. (alface), *Sorghum bicolor* L. (sorgo) e *Cucumis sativus* L. (pepino). Os compostos

sintetizados não causaram inibição significativa do crescimento do sistema radicular das plantas testadas. Todavia, novos testes serão realizados, pois esses compostos poderão interferir em outros processos vitais das plantas, que poderão se manifestar mais tarde ou em outra parte da planta.

ABSTRACT

FILOMENO, Claudinei Andrade, M. S., Universidade Federal de Viçosa, December 2001. **Synthesis and evaluation of herbicide activity from compounds of the 3-alkyl-1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetramethyl-6,7-*exo*-isopropylidenedioxy-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-ene type.** Adviser: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Committee Members: Célia Regina Álvares Maltha and Antônio Alberto da Silva.

Due to the great demand of efficient products and that they cause small environmental impact for the control of harmful plants, it took place this work with the objective of synthesizing new compounds with herbicide activity. For this alcohol and derived alkenes of the composition 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetramethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one were synthesized, unpublished. The sequences of syntheses were initiated by means of the cycloaddition reaction [3+4] among the oxyallyl cation, generated starting from the 2,4-dibromopentan-3-one, and the 2,5-dimethylfuran. This reaction supplied the 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetramethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one [5], that after reaction with peroxide of hydrogen catalyzed by osmium tetroxide, produced the diol [6] (not isolated), that was transformed into the 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetramethyl-6,7-*exo*-isopropylidenedioxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-one [7], for the addition of the acetone in presence of the acid p-toluenesulfonic. The acetone [7] for its time, it was transformed in alcohols by reactions through alkyl lithium, reagents of Grignard and reduction with borane of sodium, proceeded by dehydration with thionyl chloride in pyridine, to supply the corresponding alkenes. The evaluation of the biological activity of the synthesized compounds, it was accomplished by means of biological assays, using plants of *Lactuca sativa* L., *Sorghum bicolor* L. and *Cucumis sativus* L. The

synthesized compositions didn't cause significant inhibition of the growth of the system radicular of the tested plants. Though, new tests will be accomplished because, those compositions can interfere in another vital processes of the plants, that can show later or in another part of the plant.

1. INTRODUÇÃO

O controle químico de plantas daninhas é prática comum na agricultura. O mercado mundial de herbicidas em 1997 movimentou em torno de 15 bilhões de dólares, estando cerca de 12% na América Latina e 5 a 7% no Brasil (GRIMES, 1998). Além disso, existe expectativa de aumento de consumo de herbicidas, principalmente em países com grande potencial de expansão da área cultivada.

A demanda cada vez maior de alimentos para uma população crescente de consumidores e decrescente de produtores indica que a agricultura precisa ser mais eficiente, no sentido de utilizar menos mão-de-obra para produção de maior quantidade de alimentos.

Em consequência disso, a alta eficiência do controle químico das plantas daninhas, aliada a economicidade e rapidez da operação, tornou o uso de herbicidas prática indispensável. Deve-se ressaltar que o herbicida é apenas uma ferramenta a mais no controle de plantas daninhas, sendo sempre recomendado um programa de controle integrado. Nesse programa, para obter controle eficiente, econômico e que preserve a qualidade ambiental e a saúde do homem, associam-se os diversos métodos disponíveis (preventivo, mecânico, físico, cultural, biológico e químico), levando em consideração as espécies daninhas infestantes, o tipo de solo, a topografia da área, os equipamentos disponíveis na propriedade, as condições ambientais e o nível cultural do agricultor.

Segundo RODRIGUES e ALMEIDA (1998), o controle químico de plantas daninhas, hoje, é um típico setor de tecnologia de ponta e, por isso mesmo, um campo

no qual está muito presente o desafio maior do agronegócio brasileiro, que é o de conciliar, no seu processo, os conceitos de competitividade, sustentabilidade e equidade.

1.1. Plantas daninhas

Definir planta daninha nem sempre é fácil, devido à evolução e complexidade que atualmente atingiu a Ciência das Plantas Daninhas. Entretanto, todos os conceitos baseiam-se na sua indesejabilidade em relação a uma atividade humana. Uma planta cultivada também pode ser daninha se ela ocorrer numa área de outra cultura, como a presença do milho em cultura da soja e da aveia em cultura do trigo. Por esse motivo, FISCHER (1973) afirmou que planta daninha é qualquer planta que ocorre onde não é desejada.

Na verdade, num conceito mais amplo, uma planta só deve ser considerada daninha se estiver direta ou indiretamente prejudicando uma atividade humana. Por exemplo, plantas interferindo no desenvolvimento de culturas comerciais, plantas tóxicas em pastagens, plantas ao lado de refinarias de petróleo, plantas estranhas no jardim etc. Numa cultura, qualquer planta estranha que vier a afetar a produtividade e, ou, a qualidade do produto produzido ou interferir negativamente no processo da colheita é considerada daninha (SILVA et al., 2001).

Aproximadamente, 56% das despesas com defensivos agrícolas no Brasil para controle de pragas, doenças e plantas daninhas são com herbicidas, o que representa em torno de 7% do consumo mundial (ANDEF, 1998). Em termos médios, cerca de 20 a 30% do custo de produção refere-se ao controle de plantas daninhas. Em algumas culturas, como soja e cana-de-açúcar, esse percentual é ainda maior.

1.2. Herbicidas

As pesquisas visando ao controle químico de plantas daninhas foram iniciadas entre 1897 e 1900, quando pesquisadores da França, Alemanha e EUA evidenciaram a ação dos sais de cobre sobre algumas plantas de folhas largas. Em 1908, o sulfato ferroso foi avaliado por Bolley, nos Estados Unidos, para controle de plantas daninhas de folhas largas na cultura do trigo. Todavia, o controle químico tornou-se realmente importante a partir de 1942, com a descoberta da ação herbicida do 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético) por Zimmermann e Hitchcock (SILVA et al., 2001).

A partir de 1950, surgiram novos compostos orgânicos com atividade herbicida: amidas (1952), carbamatos (1951), triazinas simétricas (1956) etc. Atualmente, o Glyphosate, devido à sua versatilidade de uso e ao pequeno impacto ambiental, tornou-se um dos herbicidas mais populares do mundo (SHIOZAKI, 2001). Todavia, o desenvolvimento de espécies de plantas daninhas resistentes aos herbicidas tem obrigado os agricultores a fazer rotação de herbicidas com diferentes mecanismos de ação, visando evitar a perda da eficácia desses produtos, o que pode levar ao aumento nos custos de produção (DUKE e LINDON, 1993).

Esse fato foi comprovado por BURNSIDE (1992), que afirmou que o uso indiscriminado de herbicidas propiciou o desenvolvimento de muitos casos de resistência a tais compostos por diversas espécies daninhas. Devido a esse desenvolvimento de resistência pelas plantas daninhas aos herbicidas correntemente em uso, além de fatores ambientais, toxicológicos e econômicos, o desenvolvimento de novos compostos, com diferentes mecanismos de ação, é cada vez mais urgente, visando ao manejo integrado das plantas daninhas (GREENHALGHAND e ROBERTS, 1987).

Por ser o controle químico de plantas daninhas técnica eficiente, econômica e indispensável, com grande potencial no agronegócio mundial, há necessidade de pesquisas para desenvolver novos herbicidas, já que a resistência de plantas daninhas a alguns deles é evidente.

O objetivo deste trabalho foi sintetizar novos compostos com atividades herbicidas, procurando obter produtos eficazes em pequenas doses e seguros para o homem e o ambiente.

1.3. Síntese de novos agroquímicos

Uma das etapas iniciais na descoberta de novos fármacos e agroquímicos é a identificação de compostos protótipos que apresentem atividades biológicas desejáveis. A descoberta de novas moléculas e a possibilidade de realizar triagem simultânea de elevado número de compostos em curto intervalo de tempo estão aumentando a quantidade de moléculas potencialmente ativas (FURLÁN et al., 1996).

Modificações estruturais em compostos protótipos, de origem natural ou não, podem levar à obtenção de compostos com maior atividade biológica. O efeito dessas

alterações estruturais sobre a atividade biológica pode ser avaliado qualitativamente por estudos de SAR (SAR – “Structure-Activity Relationship”) (ALVARADO et al., 1992).

Uma vez obtido o composto biologicamente ativo, iniciam-se os estudos envolvendo modificação molecular, que se constitui, certamente, no método mais usado e recompensador para otimizar essa atividade. Diferentes transformações químicas podem ser realizadas em uma molécula, dependendo da natureza de seus grupos funcionais. Inicialmente, procura-se introduzir grupos que alterem o comportamento lipofílico do composto em estudo. Também, são avaliados os efeitos na atividade biológica decorrentes da presença de grupos doadores e receptores de elétrons (YUNES e FILHO, 1998).

Os compostos cíclicos são amplamente encontrados na natureza, dentre os quais aqueles possuindo anéis de cinco e seis membros são os mais abundantes. Entretanto, compostos com anéis menores ou maiores que estes são de grande importância e têm sido objeto de desenvolvimento de muitas metodologias de síntese (DEMUNER et al., 1997). Diferentemente da síntese de compostos com anéis de seis membros que podiam ser obtidos pela reação de Diels-Alder, uma cicloadição [2+4], o preparo de carbocíclicos com sete membros envolvia, até 1962, reações de expansão e, ou, contração de anéis (HOFFMANN, 1973). Em 1962, Fort descreveu um procedimento para o preparo direto de carbociclos de sete membros, através da reação de cicloadição [3+4] entre um cátion oxialílico (fonte de três carbonos) e um dieno (unidade com quatro carbonos), como mostrado na Figura 1.

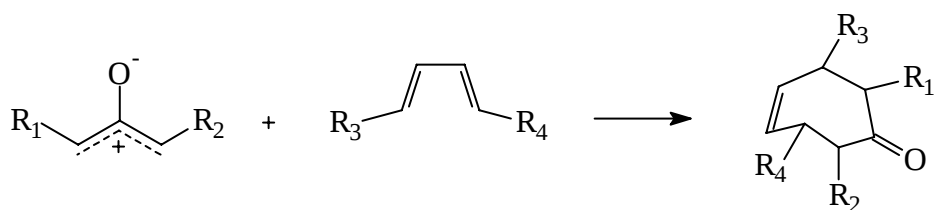
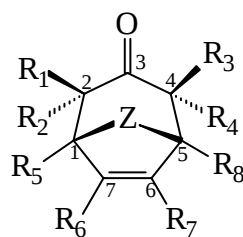


Figura 1 – Reação de cicloadição [3+4].

Neste trabalho, utilizou-se a reação de cicloadição [3+4] para preparar os cicloadutos [2] (Figura 2) e [5] (Figura 5), que foram submetidos a várias transformações químicas, visando à obtenção de diferentes alquenos. A reação de cicloadição [3+4] é bastante versátil e gera cicloadutos como a estrutura a seguir, com grande potencial para modificações químicas.



A proposta inicial deste trabalho teve como objetivo sintetizar compostos derivados do 2 α ,4 α ,N-trimetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [2] (Figura 2), para um estudo comparativo da atividade biológica entre compostos nitrogenados (esqueleto 8-azabicyclo) e compostos oxigenados (esqueleto 8-oxabicyclo) sintetizados por CONCEIÇÃO (1995) (Figura 3) e COSTA (1997) (Figura 4).

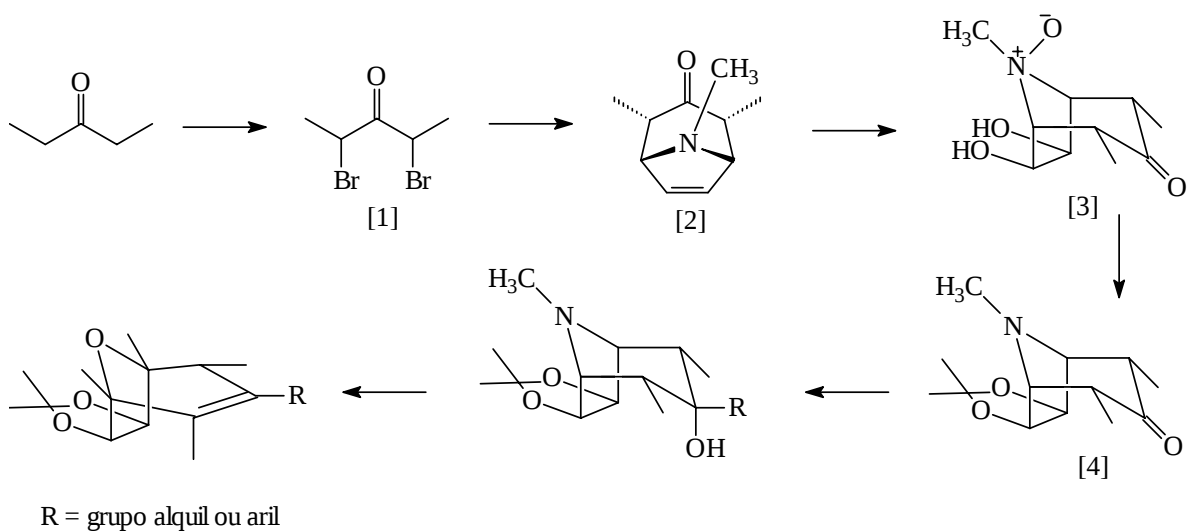


Figura 2 – Proposta geral de síntese de alkenos derivados do 2 α ,4 α ,N-trimetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona.

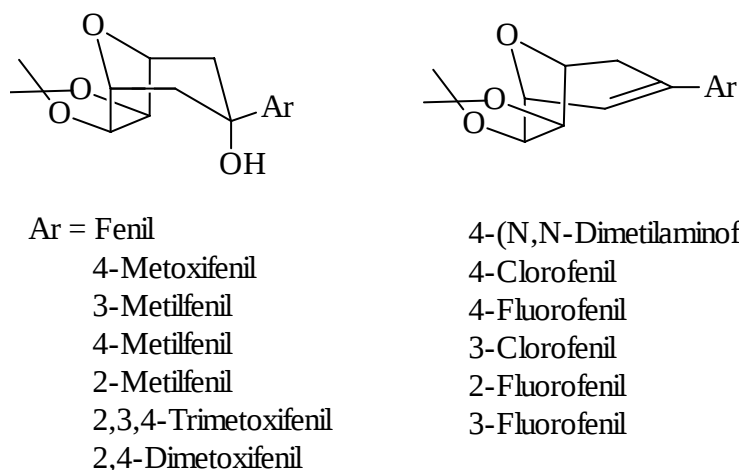


Figura 3 – Compostos sintetizados por CONCEIÇÃO (1995).

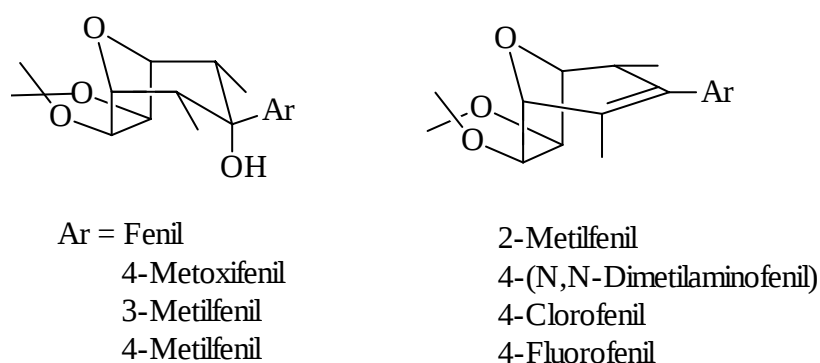


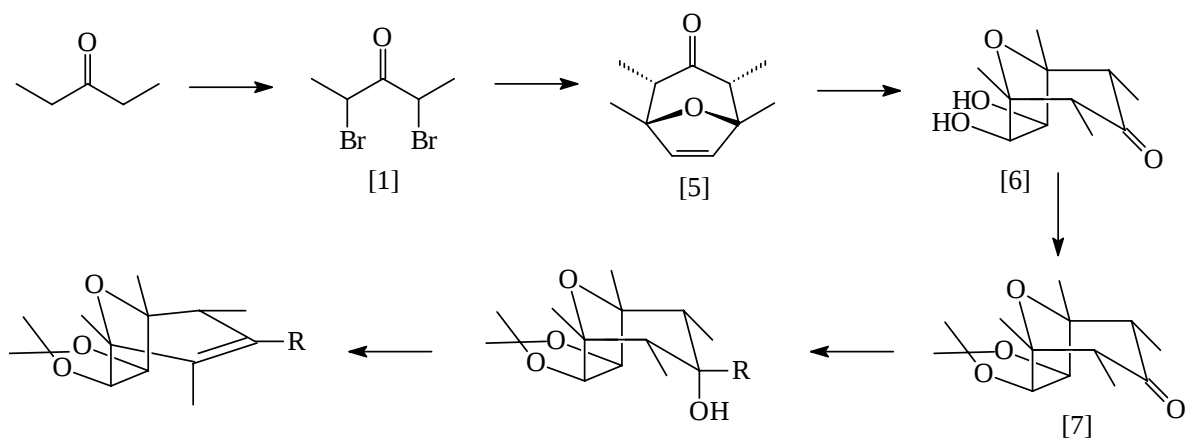
Figura 4 – Compostos sintetizados por COSTA (1997).

A segunda proposta de síntese teve como objetivo sintetizar derivados do 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [5] (Figura 5), visando dar continuidade aos estudos realizados por CONCEIÇÃO (1995) e COSTA (1997), que descreveram a síntese e a avaliação de atividade herbicida de diversos novos compostos heterocíclicos, cujos resultados foram bastante promissores.

A rota sintética para o preparo dos compostos derivados de [2] e [5] envolveu um total de seis etapas, conforme mostrado nas Figuras 2 e 5.

Para o preparo dos derivados 8-azabicyclo e 8-oxabicyclo, foi realizada inicialmente a reação de cicloadição [3+4] entre a 2,4-dibromopentan-3-ona [1] e N-metilpirrol (preparo de [2]) e 2,5-dimetilfurano (preparo de [5]). Os dióis derivados de [2] e [5] foram obtidos pela reação de *sin*-diidroxilação com tetróxido de ósmio e, em seguida, preparados os respectivos acetônídeos, através da reação com acetona, em meio

ácido. Os acetonídeos foram convertidos em diferentes álcoois, e a reação de desidratação deles resultou nos alquenos correspondentes.



R = grupo alquil ou aril

Figura 5 – Proposta geral de síntese de alquilalquenos derivados do 1α,2α,4α,5α-tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [5].

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Generalidades metodológicas

Para a síntese dos compostos, foram utilizados reagentes de grau P.A., sendo os solventes devidamente secados por refluxo sobre um agente secante, destilado e armazenado sobre peneira molecular e atmosfera de nitrogênio, de acordo com os procedimentos descritos por PERRIM e ARMAREGO (1988).

Para cromatografia em camada delgada (CCD), prepararam-se placas de sílica (sílica-gel 60 G - F254 com indicador de fluorescência) com 0,25 mm de espessura, utilizando uma mistura de 1:2 de sílica/água. As separações cromatográficas em coluna foram realizadas, utilizando-se sílica-gel 60 (70-230 mesh) como fase estacionária.

As placas de CCD foram reveladas com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (12 g de $2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 20\text{MoO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /250 mL de etanol) ou solução alcoólica de 2,4-dinitrofenilidrazina (2 g de 2,4-dinitrofenilidrazina, 100 mL de metanol, 4 mL de H_2SO_4 concentrado), após terem sido observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ nm).

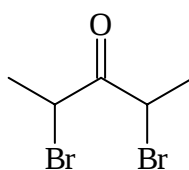
As fases orgânicas foram concentradas sob pressão reduzida, utilizando-se evaporador rotatório.

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em pastilhas de KBr ou, no caso de compostos oleosos, em células de NaCl, em espectrômetro Perkin Elmer, no Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa (UFV), em Viçosa, MG.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300 MHz) e de carbono 13 (RMN de ^{13}C , 75 MHz) foram registrados em espectrômetro VARIAN MERCURY 300 (Departamento de Química-UFV). Utilizou-se clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno de referência ($\delta = 0$). As constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hertz (Hz).

2.2. Procedimentos sintéticos

2,4-dibromopentan-3-ona [1]



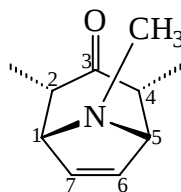
A um balão bitubulado de fundo redondo (250 mL) contendo pentan-3-ona (20,0 mL; 17,2 g; 198 mmol) e 40 mL de HBr 48%, foi adicionado, sob agitação magnética e a 0 °C, bromo (20,0 mL; 62 g; 388 mmol), via funil de adição, durante o período de uma hora. A reação foi deixada sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 16 horas. Em seguida, foi removido o excesso de HBr por meio de sucção a vácuo e feita a extração com DCM (2 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada, sequencialmente, com soluções saturadas de NaHCO_3 (2 x 50 mL) e NaCl (2 x 50 mL). O extrato foi secado sobre MgSO_4 e concentrado sob pressão reduzida, resultando na obtenção da cetona [1], como um óleo amarelo-claro, com 95% de rendimento (45,8 g; 188 mmol).

IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3433; 2979; 2925; 2864; 1725; 1442; 1377; 1348; 1266; 1196; 1117; 1070; 1049; 1019; 954; 739.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,75 (d, $J_{1,2} = J_{5,4} = 6,9$ Hz, H-1 e H-5); 4,94 (q, $J_{2,1} = J_{4,5} = 6,9$ Hz, H-2 e H-4).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 196,12 (C-3); 44,11 (C-2 e C-4); 19,77 (C-1 e C-5).

2 α , 4 α , N-trimetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [2]



A um balão bitubulado de fundo redondo de 150 mL, sob atmosfera de nitrogênio, a 0 °C, contendo acetonitrila (48 mL), cobre (3,7 g; 58,3 mmol) e iodeto de sódio (3,7 g; 24,7 mmol), foi adicionado N-metilpirrol (6,41 g; 79 mmol). Em seguida, adicionou-se, através de funil de adição, 2,4-dibromopentan-3-ona (8,25 g; 34 mmol) em acetonitrila (20 mL), durante 20 minutos. A mistura foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 18 horas. Depois, foram adicionados 50 mL de DCM à mistura, que foi vertida sobre um erlenmeyer contendo 80 mL de água e 80 mL de gelo. O material sólido foi filtrado sobre camada de Celite. À mistura orgânica foram adicionados 20 mL de solução aquosa de NH₄OH 25%, e a mistura foi filtrada sobre Celite. Esse procedimento foi repetido três vezes. Em seguida, o filtrado foi lavado com 30 mL de solução saturada de NaCl, secado sobre MgSO₄ e concentrado sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo marrom-escuro. O óleo foi cromatografado em coluna de sílica-gel (éter dietílico), levando-se à obtenção do cicloaduto [2] como um óleo amarelo com 50% de rendimento (2,82 g; 17,1 mmol).

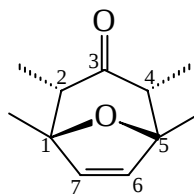
R_f = 0,53 (éter dietílico)

IV $\nu_{\max}$ (KBr, cm⁻¹): 2968; 2935; 2873; 2792, 1708; 1375; 1318; 1258; 1135; 1072; 1002; 980; 932; 876; 800; 735; 711.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,95 (d, $J_{\text{Me},2} = J_{\text{Me},4} = 6,9$ Hz, 2-Me e 4-Me); 2,33 (s, N-Me); 2,73 (dq, $J_{2,1} = J_{4,5} = 3,3$ Hz, $J_{2,\text{Me}} = J_{4,\text{Me}} = 6,9$ Hz, H-2 e H-4); 3,54 (d, $J_{1,2} = J_{5,4} = 3,3$ Hz, H-1 e H-5); 6,13 (s, H-6 e H-7).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 210,61 (C-3); 132,58 (C-6 e C-7); 71,86 (C-1 e C-5); 50,12 (C-2 e C-4); 40,56 (N-Me); 12,09 (2-Me e 4-Me).

1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [5]



A um balão bitubulado de fundo redondo de 500 mL contendo acetonitrila (120 mL), cobre (20 g; 315 mmol), iodeto de sódio (20 g; 133 mmol) e 2,5-dimetilfurano (7,9 g; 82 mmol), sob atmosfera de nitrogênio e a 0 °C, foi adicionada, via funil de adição, a 2,4-dibromopentan-3-ona (20 g; 82 mmol) em acetonitrila (20 mL) durante um período de 30 minutos. Após essa adição, a mistura foi deixada à temperatura ambiente e mantida sob agitação magnética por 18 horas. Em seguida, foram adicionados 100 mL de DCM à mistura, que foi vertida em um erlenmeyer contendo 50 mL de água e 50 mL de gelo. A mistura foi filtrada em Celite. A fase orgânica do filtrado foi separada e a fase aquosa, extraída com DCM (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos, aos quais se adicionou solução aquosa de NH₄OH 25% (40 mL). A mistura resultante foi filtrada em Celite novamente, separando-se, em seguida, a fase orgânica. Esse procedimento foi repetido mais duas vezes, quando, então, a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (20 mL), secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, resultando na obtenção de um óleo castanho. A purificação deste óleo por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/Et₂O 8:1) forneceu o alqueno [5] como um sólido amarelo, com 37% de rendimento (5,5 g; 30,5 mmol).

R_f = 0,33 (hexano/Et₂O 8:1)

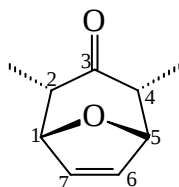
T_f = 71-73 °C

IV ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 2977; 2935; 2875; 1706; 1453; 1375; 1336; 1308; 1168; 1112; 1087; 1043; 1015; 976; 947; 935; 904; 879; 757.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,98 (d, J_{Me,2} = J_{Me,4} = 6,9 Hz, 2-Me e 4-Me); 1,47 (s, 1-Me e 5-Me); 2,51 (q, J_{2,Me} = J_{4,Me} = 6,9 Hz, H-2 e H-4); 6,00 (s, H-6 e H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 209,86 (C-3); 136,36 (C-6 e C-7); 87,68 (C-1 e C-5); 55,06 (C-2 e C-4); 22,18 (1-Me e 5-Me); 10,49 (2-Me e 4-Me).

2 α ,4 α -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [8]



A um balão bitubulado de fundo redondo de 500 mL contendo acetonitrila (60 mL), cobre (4,7 g; 74 mmol), iodeto de sódio (4,7 g; 31,3 mmol) e furano (7,4 g; 96,7 mmol), sob atmosfera de nitrogênio e a 0 °C, foi adicionada, via funil de adição, a 2,4-dibromopentan-3-ona (10 g, 41 mmol) em acetonitrila (20 mL), durante um período de 30 minutos. Após essa adição, a mistura foi deixada à temperatura ambiente e mantida sob agitação magnética por 18 horas. Em seguida, foram adicionados 40 mL de DCM à mistura, que foi vertida em um erlenmeyer contendo 50 mL de água e 50 mL de gelo. A mistura foi filtrada em Celite. A fase orgânica do filtrado foi separada e a fase aquosa, extraída com DCM (2 x 50 mL). Os extratos orgânicos foram reunidos, aos quais se adicionou solução aquosa de NH_4OH 25% (40 mL). A mistura resultante foi filtrada em Celite novamente, separando-se, em seguida, a fase orgânica. Esse procedimento foi repetido mais duas vezes, quando então a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl (20 mL), secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida, resultando na obtenção de um óleo castanho. A purificação deste óleo por cromatografia em coluna de sílica-gel (éter de petróleo/ Et_2O 3:1) forneceu o alqueno [8] como um óleo viscoso amarelo, em 43% de rendimento (2,9 g; 19,2 mmol).

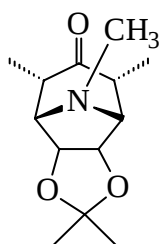
R_f = 0,33 (éter de petróleo/ Et_2O 3:1)

IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 2969; 2935; 2875; 1710; 1448; 1377; 1336; 1222; 1154; 1052; 980; 961; 933; 916; 861; 815; 728.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,88 (d, $J_{\text{Me},2} = J_{\text{Me},4} = 7,2$ Hz, 2-Me e 4-Me); 2,72 (dq, $J_{2,\text{Me}}=J_{4,\text{Me}} = 7,2$ Hz, $J_{2,1}=J_{4,5} = 4,5$ Hz, H-2 e H-4); 4,77 (d, $J_{1,2} = J_{5,4} = 4,5$ Hz, H-1 e H-5); 6,26 (s, H-6 e H-7).

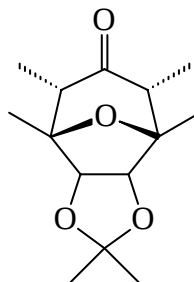
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 209,87 (C-3); 133,69 (C-6 e C-7); 82,86 (C-1 e C-5); 50,52 (C-2 e C-4); 10,28 (2-Me e 4-Me).

Tentativa de síntese da 2 α ,4 α ,N-trimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-azabicyclo [3.2.1]octan-3-ona [4]



A um balão de fundo redondo (100 mL) foram adicionados cicloaduto [2] (100 mg; 0,6 mmol), acetona (2 mL), éter dietílico (0,5 mL), peróxido de hidrogênio (30% v/v, 1 mL) e tetróxido de ósmio (0,5 mL, solução 2,5% m/v em *t*-butanol, 0,05 mmol). O balão foi recoberto com papel-alumínio e a solução, mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por quatro dias. Após esse tempo, adicionou-se bissulfito de sódio, até que todo o peróxido fosse consumido. A mistura resultante foi secada sobre MgSO_4 e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelo. A análise do óleo obtido, por espectroscopia no infravermelho, indicou que o intermediário, diol [3], desejado não foi formado, não podendo levar à formação de [4].

1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona
[7]



A um balão de fundo redondo (250 mL) foram adicionados cicloaduto [5] (0,45 g; 2,5 mmol), acetona (10 mL), éter dietílico (0,5 mL), peróxido de hidrogênio (30% v/v, 5 mL) e tetróxido de ósmio (0,5 mL, solução a 2,5% m/v em *t*-butanol, 0,05 mmol). O balão foi recoberto com papel-alumínio e a solução, mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por quatro dias. Após esse tempo, verificou-se que a coloração escura da solução passou a incolor, indicando o término da reação. Adicionou-se, então, bissulfito de sódio até que todo o peróxido fosse consumido. A mistura resultante foi secada sobre MgSO₄ e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido marrom-escuro (diol [6]), que foi utilizado, sem ser purificado, na reação subsequente.

Ao sólido obtido foram adicionados acetona anidra (30 mL), sulfato de cobre anidro (2,5 g) e ácido *p*-toluenossulfônico (40 mg), e ao balão foi conectado um tubo de cloreto de cálcio anidro. A mistura permaneceu sob agitação magnética por 5 dias. Após esse tempo, o material sólido foi removido por filtração e o filtrado, neutralizado com carbonato de sódio, sendo, em seguida, concentrado sob pressão reduzida, o que resultou na obtenção de um óleo escuro. Este óleo foi cromatografado em coluna de sílica-gel (hexano/Et₂O 8:1), levando à obtenção do acetonídeo [7], como um sólido branco, com 38% de rendimento (2,95 g; 11,6 mmol).

R_f = 0,4 (hexano/Et₂O 8:1)

T_f = 158-160 °C

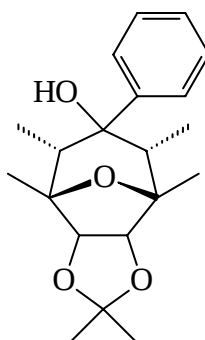
Análise elementar: encontrados C 66,13% e H 8,55%; $C_{14}H_{22}O_4$ requer C 66,12% e H 8,72%.

IV $\nu_{\max}$ (KBr, cm^{-1}): 2988; 2934; 1707; 1376; 1333; 1306; 1271; 1251; 1215; 1175; 1091; 1018; 982; 894; 871.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,03 (d, $J_{Me,2} = J_{Me,4} = 6,9$ Hz, 2-Me e 4-Me); 1,26 (s, Me); 1,38 (s, 1-Me e 5-Me); 1,49 (s, Me); 2,58 (q, $J_{2,Me} = J_{4,Me} = 6,9$ Hz, H-2 e H-4); 4,18 (s, H-6 e H-7).

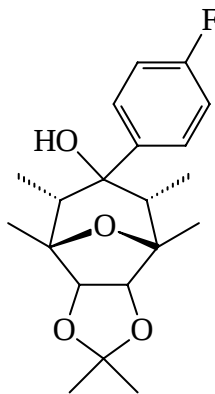
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 209,42 (C-3); 112,08 ($C(Me)_2$); 86,41 (C-6 e C-7); 82,06 (C-1 e C-5); 53,97 (C-2 e C-4); 26,23 (Me); 25,05 (Me); 19,09 (1-Me e 5-Me); 9,47 (2-Me e 4-Me).

Tentativa de síntese do 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-fenil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [9]



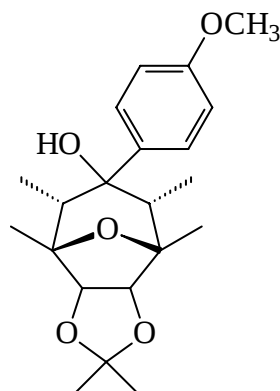
A um balão de fundo redondo bitubulado (125 mL), adicionaram-se bromobenzeno (210 mg; 1,31 mmol) e THF anidro (30 mL). Em seguida, sob atmosfera de nitrogênio, agitação magnética e a -78 °C, adicionou-se butil lítio (1,0 mL; solução 1,6 mol/L em hexano, 1,6 mmol) à solução. Após 1 hora, foi adicionado o acetnídeo [7] (150 mg; 0,6 mmol em 5 mL de THF), sendo a mistura mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 16 horas. Em seguida, a reação foi interrompida, adicionando-se água (20 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (5 x 20 mL). Os extratos foram reunidos, lavados com solução saturada de NaCl (30 mL), secados sobre $MgSO_4$ e concentrados sob pressão reduzida, obtendo-se um material sólido

Tentativa de síntese do 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-(4-fluorofenil)-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [10]



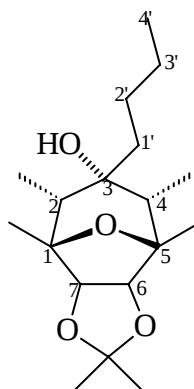
16

Tentativa de síntese do 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-(4-metoxifenil)-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [11]



A um balão de fundo redondo bitubulado (125 mL), adicionaram-se 4-bromoanisol (235 mg; 1,26 mmol) e THF anidro (30 mL). Em seguida, sob atmosfera de nitrogênio, agitação magnética e a -78 °C, adicionou-se butil lítio (1,0 mL; solução 1,6 mol/L em hexano, 1,6 mmol) à solução. Após 1 hora foi adicionado o acetônio [7] (150 mg; 0,6 mmol em 5 mL de THF), sendo a mistura mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 16 horas. Em seguida, a reação foi interrompida, adicionando-se água (20 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (5 x 20 mL). Os extratos foram reunidos, lavados com solução saturada de NaCl (30 mL), secados sobre MgSO₄ e concentrados sob pressão reduzida, obtendo-se um material sólido amarelo. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/Et₂O 2:1), resultando apenas na recuperação do material de partida [7].

1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-butil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [12]



A um balão de fundo redondo bitubulado (125 mL), adicionaram-se acetônio [7] (300 mg; 1,18 mmol) e THF anidro (30 mL). Em seguida, sob atmosfera de nitrogênio, agitação magnética e a -78 °C, adicionou-se butil lítio (2,0 mL; solução 1,6 mol/L em hexano, 3,2 mmol) à solução, sendo a mistura mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 16 horas. Em seguida, a reação foi interrompida, adicionando-se água (10 mL). A mistura foi extraída com DCM (5 x 20 mL). Os extratos foram reunidos, lavados com solução saturada de NaCl (30 mL), secados sobre MgSO₄ e concentrados sob pressão reduzida, obtendo-se um material sólido amarelo. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/Et₂O 4:1), resultando no isolamento do álcool [12] como um sólido branco com 92% de rendimento (0,34 g; 1,09 mmol).

R_f = 0,32 (hexano/Et₂O 4:1)

T_f = 163-165 °C

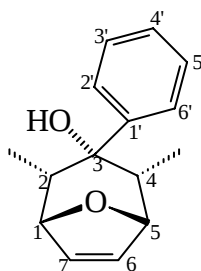
Análise elementar: encontrados C 70,06% e H 10,34%; C₁₈H₃₂O₄ requer C 69,19% e H 10,32%.

IV ν_{max} (KBr, cm⁻¹): 3442; 2930; 1382; 1250; 1208; 1090; 1018; 889.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,89 (t, J_{4',3'} = 6,9 Hz, H-4'); 0,93 (d, J_{2,Me} = J_{4,Me} = 7,2 Hz, 2-Me e 4-Me); 1,12-1,20 (m, H-1' e H-2'); 1,21-1,32 (m, H-3'); 1,27 (s, 1-Me e 5-Me); 1,34 (s, Me); 1,49 (s, Me); 1,58 (s, OH); 1,75 (q, J_{2,Me} = J_{4,Me} = 7,2 Hz, H-2 e H-4); 4,83 (s, H-6 e H-7).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 111,17 (C(Me)₂); 84,05 (C-6 e C-7); 82,93 (C-1 e C-5); 75,22 (C-3); 43,60 (C-2 e C-4); 38,43 (C-1'); 27,58 (C-2'); 26,48 (Me); 25,34 (Me); 23,37 (C-3'); 20,35 (1-Me e 5-Me); 14,19 (C-4'); 9,68 (2-Me e 4-Me).

2 α ,4 α -dimetil-3-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3 β -ol [13]



A um balão de fundo redondo bitubulado (125 mL), adicionaram-se bromobenzeno (530 mg; 3,37 mmol) e THF anidro (30 mL). Em seguida, sob atmosfera de nitrogênio, agitação magnética e a -78 °C, adicionou-se butil lítio (3,0 mL; solução 1,6 mol/L em hexano, 4,8 mmol) à solução. Após 1 hora, foi adicionado o alqueno [8] (300 mg; 1,97 mmol), sendo a mistura mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 12 horas. Em seguida, a reação foi interrompida, adicionando-se água (20 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (5 x 20 mL). Os extratos foram reunidos, lavados com solução saturada de NaCl (30 mL), secados sobre MgSO₄ e concentrados sob pressão reduzida, obtendo-se um material sólido amarelo. O sólido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/Et₂O 2:1), levando à obtenção do álcool [13] como um sólido, branco cristalino, com 87% de rendimento (395 mg; 1,72 mmol).

R_f = 0,32 (hexano/Et₂O 2:1)

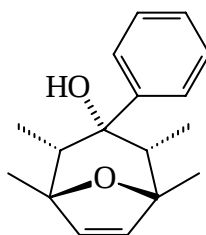
T_f = 108-110 °C

IV v_{max} (KBr, cm⁻¹): 3585; 2965; 2925; 2872; 1495; 1461; 1446; 1376; 1330; 1164; 1102; 1050; 982; 960; 936; 898; 700; 653; 577; 543.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,68 (d, J_{Me,2} = J_{Me,4} = 7,2 Hz, 2-Me e 4-Me); 2,30 (s, OH); 2,49 (dq, J_{2,Me} = J_{4,Me} = 7,2 Hz, J_{2,1} = J_{4,5} = 3,6 Hz, H-2 e H-4); 4,65 (d, J_{6,7} = J_{7,6} = 3,6 Hz, H-6 e H-7); 6,66 (s, H-6 e H-7); 7,17-7,24 (m, H-4'); 7,27-7,35 (m, H-3' e H-5'); 7,41-7,47 (m, H-2' e H-6').

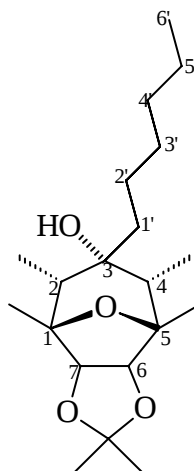
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 146,25 (C-1'); 136,09 (C-6 e C-7); 127,88 (C-2' e C-6'); 126,46 (C-4'); 125,95 (C-3' e C-5'); 83,16 (C-1 e C-5); 77,77 (C-3); 44,41 (C-2 e C-4); 10,40 (2-Me e 4-Me).

Tentativa de síntese do 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3 β -ol [14]



A um balão de fundo redondo bitubulado (50 mL) contendo 60 mg de Mg, alguns cristais de iodo e 5 mL de THF anidro, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se, via funil de adição, a metade de uma solução de bromobenzeno (0,24 mL; 2,24 mmol) em 7 mL de THF. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 30 minutos e o restante da solução de bromobenzeno, adicionado em um período de 1 hora. Após esse tempo, adicionaram-se 5 mL de THF, sendo a mistura mantida sob agitação magnética por 3 horas. Em seguida, 8 mL de uma solução do cicloaduto [5] (100 mg; 0,56 mmol) em 8 mL de THF foram adicionados lentamente à mistura reacional, por um período de 1 hora, sendo a mistura mantida sob agitação magnética por 17 horas. Após este tempo, adicionaram-se 15 mL de solução saturada de NH_4Cl , seguido de extração com DCM (4 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução saturada de NaCl e secada com MgSO_4 anidro. A fase orgânica foi filtrada e concentrada em evaporador rotatório, o que resultou na obtenção de um óleo amarelo. O óleo resultante foi cromatografado em coluna de sílica-gel (hexano/ Et_2O 2:1), levando-se apenas à recuperação do material de partida [5].

**1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-hexil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]
octan-3 β -ol [15]**



A um balão de fundo redondo bitubulado (125 mL) contendo 300 mg de Mg, alguns cristais de iodo e 6 mL de THF anidro, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se, por um período de 1 hora, via funil de adição, a metade de uma solução de bromoexano (1,95 g; 11,8 mmol, em 12 mL de THF). A mistura foi mantida sob agitação magnética por 30 minutos e o restante da solução de bromoexano, adicionado em um período de 1 hora. Após esse tempo, adicionaram-se 6 mL de THF, sendo a mistura mantida sob agitação magnética por 1 hora. Em seguida, 12 mL de uma solução do acetnídeo [7] (600 mg; 2,36 mmol) em 12 mL de THF foram adicionados, lentamente, à mistura reacional, por um período de 1 hora, sendo a mistura mantida sob agitação magnética por mais 1 hora. Após esse tempo, adicionaram-se 20 mL de solução saturada de NH₄Cl, seguido de extração com DCM (5 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução saturada de NaCl e secada com MgSO₄ anidro. A fase orgânica foi filtrada e concentrada em evaporador rotatório, o que resultou na obtenção de sólido amarelo. O sólido resultante foi cromatografado em coluna de sílica-gel (hexano/Et₂O 4:1), levando-se ao isolamento do álcool [15] como um sólido branco com 76% de rendimento (608 mg; 1,78 mmol).

R_f = 0,23 (hexano/Et₂O 4:1)

T_f = 147-149 °C

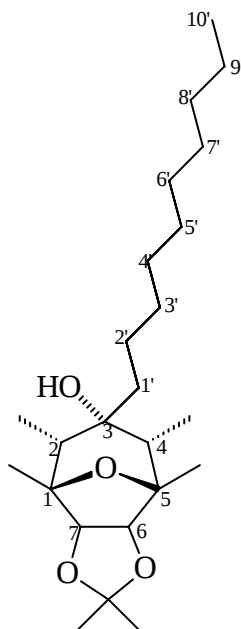
Análise elementar: encontrados C 70,60% e H 10,13%; $C_{20}H_{36}O_4$ requer C 70,59% e H 10,59%.

IV $\nu_{\max}$ (KBr, cm^{-1}): 3440; 2976; 2932; 2859; 1465; 1382; 1368; 1251; 1208; 1168; 1156; 1139; 1113; 1092; 1073; 1019; 979; 963; 947; 883; 826; 796; 538.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,84 (t, $J_{6',5'} = 6,0$ Hz, H-6'); 0,89 (d, $J_{Me,2} = J_{Me,4} = 6,9$ Hz, 2-Me e 4-Me); 1,12-1,45 (m, H-1', H-2', H-3', H-4', H-5', OH); 1,22 (s, 1-Me e 5-Me); 1,29 (s, Me); 1,45 (s, Me); 1,72 (q, $J_{2,Me} = J_{4,Me} = 7,2$ Hz, H-2 e H-4); 4,78 (s, H-6 e H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 111,17 ($C(Me)_2$); 84,05 (C-6 e C-7); 82,94 (C-1 e C-5); 77,44 (C-1'); 75,25 (C-3); 43,61 (C-2 e C-4); 38,73 (C-2'); 31,89 (C-3'); 29,94 (C-4'); 26,48 (Me); 25,35 (Me); 22,81 (C-5'); 20,34 (1-Me e 5-Me); 14,30 (C-6'); 9,68 (2-Me e 4-Me).

1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-decil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [16]



A um balão de fundo redondo bitubulado (125 mL) contendo 300 mg de Mg, alguns cristais de iodo e 6 mL de THF anidro, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-

se, por um período de 1 hora, via funil de adição, a metade de uma solução de bromodecano (2,6 g; 11,7 mmol, em 12 mL de THF). A mistura foi mantida sob agitação magnética por 30 minutos, sendo o restante da solução de bromodecano adicionado em um período de 1 hora. Após esse tempo, adicionaram-se 6 mL de THF, e a mistura foi mantida sob agitação magnética por 1 hora. Em seguida, 12 mL de uma solução do acetnídeo [7] (600 mg; 2,36 mmol) em 12 mL de THF foram adicionados lentamente à mistura reacional, por um período de 1 hora, sendo a mistura mantida sob agitação magnética por mais 1 hora. Após esse tempo, adicionaram-se 20 mL de solução saturada de NH_4Cl , seguindo uma extração com DCM (5 x 20 mL). A fase orgânica foi reunida, lavada com solução saturada de NaCl e secada com MgSO_4 anidro. A fase orgânica foi filtrada e concentrada em evaporador rotatório, o que resultou na obtenção de sólido amarelo. O sólido resultante foi cromatografado em coluna de sílica-gel (hexano/ Et_2O 4:1), levando ao isolamento do álcool [16] como um sólido branco em 80% de rendimento (747 mg; 1,88 mmol).

$R_f = 0,3$ (hexano/ Et_2O 4:1)

$T_f = 106-108\text{ }^\circ\text{C}$

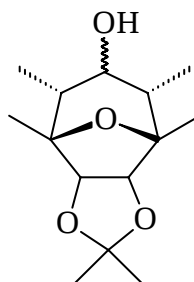
Análise elementar: encontrados C 73,46% e H 11,28%; $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_4$ requer C 72,68% e H 11,18%.

IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3445; 2977; 2924; 2851; 1464; 1382; 1253; 1212; 1167; 1139; 1092; 1071; 1019; 979; 962; 946; 884.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,83 (t, $J_{10',9'} = 6,6\text{ Hz}$, H-10'); 0,88 (d, $J_{\text{Me},2} = J_{\text{Me},4} = 6,9\text{ Hz}$, 2-Me e 4-Me); 1,03-1,42 (m, H-1', H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', H-7', H-8', H-9', OH), 1,21 (s, 1-Me e 5-Me); 1,29 (s, Me); 1,44 (s, Me), 1,70 (q, $J_{2,\text{Me}} = J_{4,\text{Me}} = 7,2\text{ Hz}$, H-2 e H-4); 4,78 (s, H-6 e H-7).

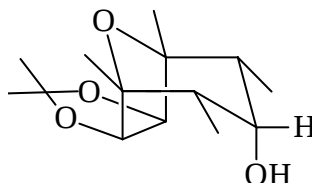
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 111,17 ($\text{C}(\text{Me})_2$); 84,05 (C-6 e C-7); 82,94 (C-1 e C-5); 75,24 (C-3); 43,61 (C-2 e C-4); 38,73 (C-1'); 32,11 (C-2'); 30,28 (C-3'); 29,92 (C-4'); 29,82 (C-5'); 29,68 (C-6'); 29,59 (C-7'); 29,54 (C-8'); 26,47 (Me); 25,37 (Me); 22,90 (C-9'); 20,33 (1-Me e 5-Me); 14,34 (C-10'); 9,68 (2-Me e 4-Me).

1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol
[17]



A um balão de fundo redondo (25 mL) contendo o acetonídeo [7] (300 mg; 1,17 mmol) e metanol anidro (20 mL), adicionou-se NaBH₄ (45 mg; 1,17 mmol). Um tubo contendo CaCl₂ anidro foi adaptado ao balão. A mistura resultante permaneceu sob agitação magnética por 2 horas. Em seguida, adicionaram-se algumas gotas de água destilada e concentrou-se a mistura em evaporador rotatório. Foi obtido um sólido amarelo, que, após a cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/Et₂O 2:1), levou à obtenção dos álcoois isoméricos [17a] (sólido branco, 272 mg; 1,063 mmol, 90%) e [17b] (sólido branco, 24 mg; 0,095 mmol, 8%).

Dados para o álcool [17a]:



R_f = 0,3 (hexano/Et₂O 4:1)

T_f = 176-178 °C

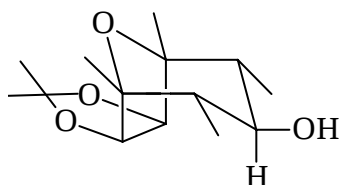
Análise elementar: encontrados C 65,29% e H 9,23%; C₁₄H₂₄O₄ requer C 65,60% e H 9,44%.

IV v_{max} (KBr, cm⁻¹): 3445; 2980; 2908; 1450; 1382; 1369; 1266; 1250; 1209; 1086; 1071; 1027; 975; 942; 893; 859; 825; 770; 731.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,02 (d, $J_{\text{Me},2} = J_{\text{Me},4} = 7,2$ Hz, 2-Me e 4-Me); 1,26 (s, 1-Me e 5-Me); 1,33 (s, Me); 1,49 (s, Me); 1,61 (s, OH); 1,83 (dq, $J_{2,\text{Me}} = J_{4,\text{Me}} = 7,3$ Hz, $J_{2,3} = J_{4,3} = 3,7$ Hz, H-2 e H-4); 3,63 (t, $J_{3,2} = J_{3,4} = 3,7$ Hz, H-3); 4,82 (s, H-6 e H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 111,32 ($\text{C}(\text{Me})_2$); 83,92 (C-6 e C-7); 83,03 (C-1 e C-5); 73,37 (C-3); 43,91 (C-2 e C-4); 26,46 (Me); 25,30 (Me); 19,31 (1-Me e 5-Me); 13,26 (2-Me e 4-Me).

Dados para o álcool [17b]:



$R_f = 0,26$ (hexano/ Et_2O 8:1)

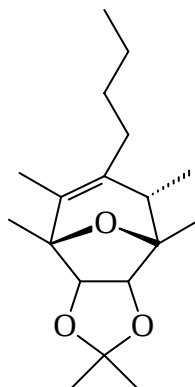
$T_f = 127\text{-}129\text{ }^\circ\text{C}$

IV ν_{max} (KBr, cm^{-1}): 3443; 2924; 1731; 1463; 1379; 1213; 1169; 1135; 1086; 950; 897; 828; 790; 743.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,02 (d, $J_{\text{Me},2} = J_{\text{Me},4} = 7,2$ Hz, 2-Me e 4-Me); 1,26 (s, 1-Me e 5-Me); 1,33 (s, Me); 1,49 (s, Me); 1,59 (s, OH); 1,82 (dq, $J_{2,\text{Me}} = J_{4,\text{Me}} = 7,2$ Hz, $J_{2,3} = J_{4,3} = 3,9$ Hz, H-2 e H-4); 3,62-3,68 (m, H-3); 4,82 (s, H-6 e H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 111,30 ($\text{C}(\text{Me})_2$); 83,93 (C-6 e C-7); 83,03 (C-1 e C-5); 73,31 (C-3); 43,93 (C-2 e C-4); 26,46 (Me); 25,31 (Me); 19,30 (1-Me e 5-Me); 13,27 (2-Me e 4-Me).

1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-butil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno [18]



A um balão de fundo redondo (25 mL), adicionaram-se álcool [12] (100 mg; 0,32 mmol), piridina (3 mL; 2,94 g, 37,7 mmol) e cloreto de tionila (1 mL; 1,63 g; 13,7 mmol); em seguida, adaptou-se um tubo com cloreto de cálcio. A solução resultante foi mantida sob agitação magnética e banho de gelo por 1 hora. Após esse intervalo de tempo, adicionaram-se lentamente à mistura algumas gotas de HCl 2 mol/L, até que não se notasse mais a liberação de vapores, e em seguida se extraiu o produto com DCM (5 x 20 mL). O extrato orgânico foi lavado com solução saturada de NaCl, secado sobre MgSO₄ e concentrado sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo marrom-escuro. O produto foi cromatografado em coluna de sílica-gel (hexano/Et₂O 10:1), levando à obtenção do alqueno [18] como um óleo amarelo viscoso com 90% de rendimento (84,8 mg; 0,288 mmol).

R_f = 0,25 (hexano/Et₂O 10:1)

Análise elementar: encontrados C 71,58% e H 9,55%; C₁₈H₃₀O₃ requer C 73,42% e H 10,23%.

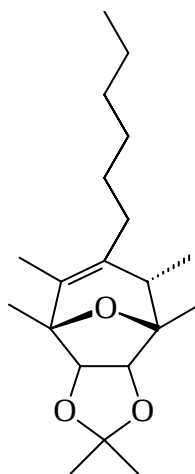
IV $\nu_{\max}$ (KBr, cm⁻¹): 2858; 1731; 1456; 1377; 1342; 1278; 1255; 1208; 1164; 1126; 1083; 1057; 1019; 961; 911; 892; 875; 825.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,87 (t, $J_{4',3'}$ = 6,9 Hz, H-4'); 0,97 (d, $J_{Me,4}$ = 7,5 Hz, 4-Me); 1,23 (s, 5-Me); 1,27-1,31 (m, 2xMe, H-2' e H-3'); 1,49 (s, 1-Me); 1,59 (s, 2-

Me); 1,82-2,28 (2m, H-1'); 2,39-2,45 (m, H-4); 4,27 (d, $J_{6,7} = 5,7$ Hz, H-6); 4,49 (d, $J_{7,6} = 5,7$ Hz, H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 134,05 (C-2); 130,57 (C-3); 111,92 ($\text{C}(\text{Me})_2$); 86,13 (C-6); 84,20 (C-5); 82,61 (C-7); 82,10 (C-1); 41,39 (C-4); 30,52 (C-2'); 29,92 (C-3'); 28,67 (C-1'); 26,52 (1-Me); 25,52 (5-Me); 22,99 (C-4'); 20,21 (Me); 17,21 (Me); 14,17 (2-Me); 13,43 (4-Me).

1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-hexil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno [19]



A um balão de fundo redondo (25 mL), adicionaram-se álcool [15] (200 mg; 0,59 mmol), piridina (3 mL; 2,94 g; 37,7 mmol) e cloreto de tionila (1 mL; 1,63 g; 13,7 mmol); em seguida, adaptou-se um tubo com cloreto de cálcio. A solução resultante foi mantida sob agitação magnética e banho de gelo por 1 hora. Após esse intervalo de tempo, adicionaram-se lentamente à mistura algumas gotas de HCl 2 mol/L, até que não se notasse mais a liberação de vapores, e em seguida se extraiu o produto com DCM (5 x 20 mL). O extrato orgânico foi lavado com solução saturada de NaCl, secado sobre MgSO_4 e concentrado sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo marrom-escuro. O produto foi cromatografado em coluna de sílica-gel (hexano/ Et_2O 10:1), levando-se à obtenção do alqueno [19] como um óleo amarelo viscoso com 88% de rendimento (165 mg; 0,51 mmol).

$R_f = 0,33$ (hexano/ Et_2O 10:1)

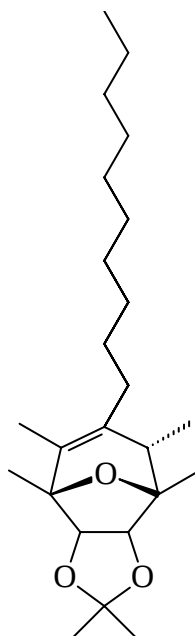
Análise elementar: encontrados C 73,83% e H 9,72%; $C_{20}H_{34}O_3$ requer C 74,49% e H 10,63%.

IV $\nu_{\max}$ (KBr, cm^{-1}): 2930; 2857; 1458; 1378; 1255; 1209; 1163; 1126; 1084; 1056; 1025; 959; 912; 882; 734.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,83 (t, $J_{6',5'} = 6,6$ Hz, H-6'); 0,95 (d, $J_{Me,4} = 7,2$ Hz, 4-Me); 1,21 (s, 5-Me); 1,22-1,42 (m, 2xMe, H-2', H-3', H-4', H-5'); 1,47 (s, 1-Me); 1,58 (s, 2-Me); 1,84-2,02 (2m, H-1'); 2,42 (m, H-4); 4,26 (d, $J_{6,7} = 5,7$ Hz, H-6); 4,47 (d, $J_{7,6} = 5,7$ Hz, H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): 134,07 (C-2); 130,53 (C-3); 111,89 ($C(Me)_2$); 86,13 (C-6); 84,18 (C-5); 82,61 (C-7); 82,09 (C-1); 41,42 (C-4); 31, 91 (C-2'); 29,60 (C-3'); 28,97 (C-1'); 28,30 (C-4'); 26,53 (1-Me); 25,55 (5-Me); 22,85 (C-5'); 20,22 (Me); 17,22 (Me); 14,30 (C-6'); 14,18 (2-Me); 13,44 (4-Me).

1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-decil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno [20]



A um balão de fundo redondo (25 mL), adicionaram-se álcool [16] (200 mg; 0,5 mmol), piridina (3 mL; 2,94 g; 37,7 mmol) e cloreto de tionila (1 mL; 1,63 g; 13,7

mmol); em seguida, adaptou-se um tubo com cloreto de cálcio. A solução resultante foi mantida sob agitação magnética e banho de gelo por 1 hora. Após esse intervalo de tempo, adicionaram-se lentamente à mistura algumas gotas de HCl 2 mol/L até que não se notassem mais vapores, e em seguida se extraiu o produto com DCM (5 x 20 mL). O extrato orgânico foi lavado com solução saturada de NaCl, secado sobre MgSO₄ e concentrado sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo marrom-escuro. O produto foi cromatografado em coluna de sílica-gel (hexano/Et₂O 10:1), levando à obtenção do alqueno [20] como um óleo amarelo viscoso com 83% de rendimento (157 mg; 0,41 mmol).

R_f = 0,35 (hexano/Et₂O 10:1)

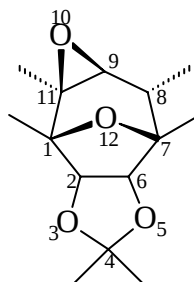
Análise elementar: encontrados C 75,30% e H 10,21%; C₂₄H₄₂O₃ requer C 76,14% e H 11,18%.

IV $\nu_{\max}$ (KBr, cm⁻¹): 2925; 2854; 2243; 1378; 1344; 1255; 1209; 1166; 1127; 1085; 1057; 1020; 959; 911; 875; 734.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,84 (t, J_{10',9'} = 6,0 Hz, H-10'); 0,95 (d, J_{Me,4} = 7,5 Hz, 4-Me); 1,29 (s, 5-Me); 1,16-1,32 (m, 2xMe, H-2', H-3', H-4', H-5', H-6', H-7', H-8' e H-9'); 1,48 (s, 1-Me); 1,58 (s, 2-Me); 1,80-2,06 (2m, H-1'); 2,42 (m, H-4); 4,26 (d, J_{6,7} = 6,0 Hz, H-6); 4,48 (d, J_{7,6} = 6,0 Hz, H-7).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 134,16 (C-2); 130,56 (C-3); 111,95 (C(Me)₂); 86,16 (C-6); 84,23 (C-5); 82,64 (C-7); 82,12 (C-1); 41,43 (C-4); 32,13 (C-2'); 31,83 (C-3'); 29,98 (C-4'); 29,87 (C-5'); 29,74 (C-6'); 29,58 (C-7'); 29,00 (C-1'); 28,37 (C-8'); 26,55 (1-Me); 25,55 (5-Me); 22,92 (C-9'); 20,24 (Me); 17,24 (Me); 14,35 (C-10'); 14,21 (2-Me); 13,47 (4-Me).

1,4,4,7,8,11-hexametil-3,5,10,12-tetraoxatetraciclo[5.4.1.0]dodecano [21]



A um balão de fundo redondo (25 mL), adicionaram-se o álcool [17a] (100 mg; 0,39 mmol), piridina (3 mL; 2,94 g; 37,7 mmol) e cloreto de tionila (1 mL; 1,63 g; 13,7 mmol); em seguida, adaptou-se um tubo com cloreto de cálcio. A solução resultante foi mantida sob agitação magnética e banho de gelo por 1 hora. Após esse intervalo de tempo, adicionaram-se lentamente à mistura algumas gotas de HCl 2 mol/L até que não se notassem mais vapores; em seguida, extraiu-se o produto com DCM (5 x 20 mL). O extrato orgânico foi lavado com solução saturada de NaCl, secado sobre MgSO₄ e concentrado sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo marrom-escuro. O produto foi cromatografado em coluna de sílica-gel (hexano/Et₂O 4:1), levando-se à obtenção do composto [21] como um sólido branco com 23% de rendimento (23 mg; 0,09 mmol).

R_f = 0,27 (hexano/Et₂O 4:1)

IV v_{max} (KBr, cm⁻¹): 3425; 2977; 1455; 1379; 1370; 1353; 1279; 1255; 1213; 1167; 1140; 1117; 1081; 1058; 1043; 1017; 977; 955; 874; 660; 579.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,14 (d, J_{Me,8} = 7,5 Hz, 8-Me); 1,23 (s, 4-Me); 1,36 (s, 11-Me); 1,48 (s, 4-Me); 1,52 (s, 7-Me); 1,63 (s, 1-Me); 2,50 (dq, J_{8,Me} = 7,5 Hz, J_{8,9} = 0,9 Hz, H-8); 2,55 (d, J_{9,8} = 0,9 Hz, H-9); 4,53 (d, J_{2,6} = 6,0 Hz, H-2); 4,78 (d, J_{6,2} = 6,0 Hz, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 112,50 (C-4); 84,23 (C-1); 83,84 (C-6); 82,59 (C-7); 81,20 (C-5); 51,58 (C-11); 47,00 (C-9); 40,00 (C-8); 26,42 (7-Me); 25,66 (11-Me); 25,36 (1-Me); 20,73 (4-Me); 18,66 (4-Me); 17,95 (8-Me).

2.3. Ensaios biológicos

Material e método

Os ensaios foram realizados no Laboratório de Germinação de Sementes, na Silvicultura, pertencentes ao Departamento de Engenharia Florestal da UFV, utilizando-se soluções dos álcoois [12], [13], [15], [16], [17a] e dos alquenos [18], [19] e [20] em diclorometano, na concentração de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$, conforme metodologia descrita por BARBOSA et al. (2001). De cada solução foram retirados 2 mL e colocados separadamente em placas de Petri de 6 cm de diâmetro, ficando estas expostas à temperatura ambiente até a evaporação do solvente. Em seguida foram adicionados, em cada placa, 2 mL de água e 20 sementes da planta-teste. A atividade biológica do composto [13] foi analisada em plantas de *Lactuca sativa* L. (alface) e *Cucumis sativus* L. (pepino). Para avaliar a ação herbicida do composto [13], utilizou-se apenas água, como controle e também um tratamento branco, no qual se utilizaram diclorometano e água. A atividade biológica dos demais compostos foram avaliados em plantas de *Sorghum bicolor* L. (sorgo) e *Cucumis sativus* L. (pepino). Neste ensaio, também se realizou o tratamento-controle, no qual se utilizou apenas água. Após a instalação dos experimentos, as placas foram incubadas a 25 °C, sob luz fluorescente (8 x 40 W), por um período de dois dias. Após esse período, foram medidos os comprimentos das raízes. As porcentagens de inibição foram calculadas com base nos dados obtidos no tratamento-controle. Os dados referentes ao composto [13] foram oriundos de cinco repetições e comparados unicamente com o controle e com o tratamento branco, por meio de gráficos. Os referentes aos demais compostos foram analisados estatisticamente, e para comparação das médias se utilizou o teste de Duncan a 5% de probabilidade (FONSECA e MARTINS, 1996). Neste experimento, empregou-se o delineamento experimental inteiramente casualizado, com quatro repetições.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A rota sintética proposta para o preparo dos compostos contendo anéis de sete membros iniciou-se com a metodologia de cicloadição [3+4], que utiliza cátions oxialílicos, gerados *in situ* a partir de halocetonas e dienos (DEMUNER et al., 1997).

3.1. Preparo de cicloadutos via reações de cicloadição [3+4]

A base inicial da síntese deste trabalho envolve substâncias contendo anéis de sete membros, cuja metodologia abrangeu a formação de cátions oxialílicos.

2 α ,4 α ,N-trimetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [2]

A síntese de compostos azabicyclos que são análogos aos oxabicyclos sintetizados por CONCEIÇÃO (1995) e COSTA (1997) tinha como objetivo verificar se estes apresentavam atividade herbicida como alguns oxabicyclos. Para o preparo do cicloaduto [2] foi feita, inicialmente, a reação de bromação da pentan-3-ona para obtenção da 2,4-dibromopentan-3-ona [1], com rendimento de 95% (Figura 6) (COSTA, 1997).

A reação de cicloadição [3+4] entre o cátion oxialílico, gerado a partir de [1], e o N-metilpirrol forneceu o azabicyclo [2], com rendimento de 50% (COWLING e MANN, 1978).

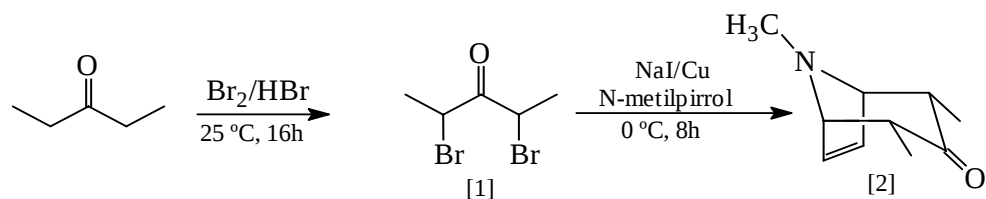


Figura 6 – Síntese do azabiciclo [2] a partir da 2,4-dibromopentan-3-ona e N-metilpirrol.

O mecanismo de formação do cátion oxialílico (Figura 7) inicia-se pelo deslocamento do íon brometo pelo íon iodeto. Logo após essa etapa ocorre remoção redutiva de um átomo de iodo pelo íon iodeto, formando iodo molecular, o qual é capturado pelo cobre. A seguir ocorre a eliminação de um íon iodeto, resultando no cátion oxialílico [22], que é estabilizado quando tratado com reagentes metálicos, NaI por exemplo, que complexam com o oxigênio da carbonila cetônica. O cátion oxialílico torna-se mais estabilizado tanto pela presença de grupos elétron-doadores nas posições α e α' quanto pelo aumento no caráter covalente da ligação oxigênio-metal (DEMUNER et al., 1997).

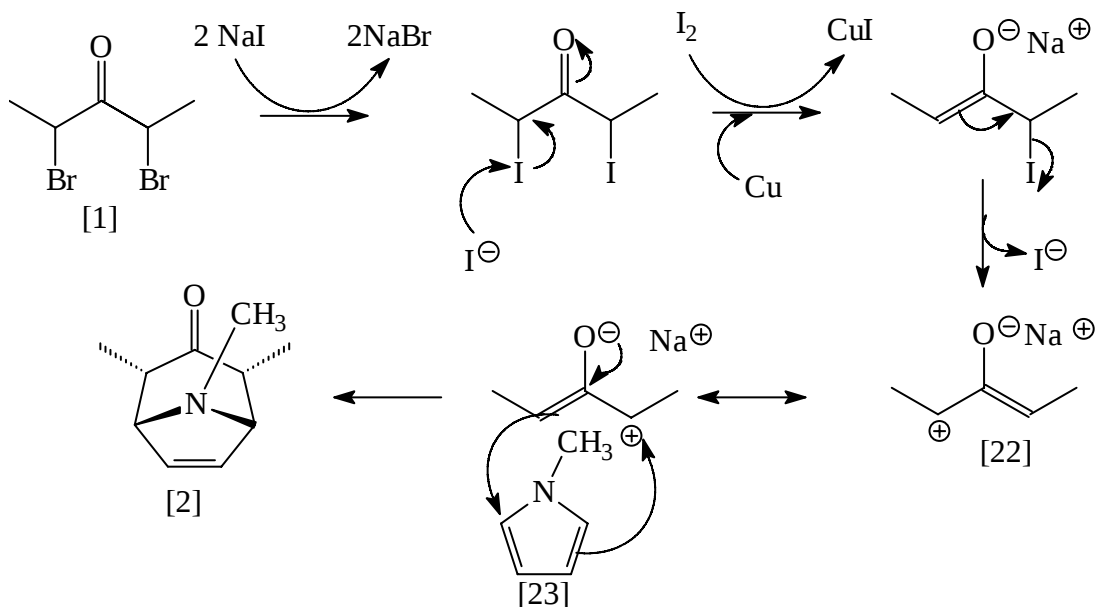
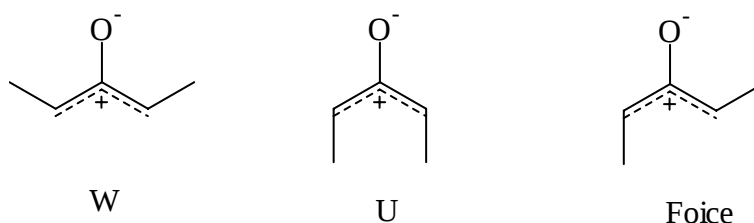


Figura 7 – Formação *in situ* do cátion oxialílico e sua reação com N-metilpirrol.

Os requerimentos estruturais mínimos necessários para formação de cátions oxialílicos estáveis o suficiente para participarem de reações de cicloadição [3+4] indicam que as dialocetonas que apresentam grupos alquil, aril ou bromo nas posições α e, ou, α' são bons precursores de cátions oxialílicos. No entanto, compostos que não apresentam grupos elétron-doadores nas posições α e, ou, α' não podem ser usados, uma vez que eles levam à formação de cátions oxialílicos muito lábeis, que se polimerizam rapidamente. Quanto maior o número de grupos elétron-doadores nas posições α e α' , maior será a estabilidade do cátion resultante (HOFFMANN et al., 1972).

De acordo com HOFFMANN (1973), os cátions oxialílicos podem se apresentar nas conformações W, U ou foice, sendo a conformação em W mais estável e, portanto, a predominante.



Considerando, portanto, a reação entre o cátion oxialílico dissustituído na conformação em W e um dieno cíclico, o cicloaduto resultante mais estável seria formado pela estereoquímica $\alpha\alpha$ ou $\beta\beta$. De modo geral, a cicloadição entre cátion oxialílico e o N-metilpirrol se dá com aproximação do cátion oxialílico pelo lado *exo* da molécula, mais estável. Dessa forma, os grupos metilas estarão predominantemente nas posições $\alpha\alpha$. No entanto, podem-se formar, em pequenas quantidades, compostos com metilas nas posições $\alpha\beta$ e também $\beta\beta$.

Na síntese do composto [2] foi observado, pelas análises do espectro de RMN de ^1H (Figura 8), que, preferencialmente, a conformação W formou-se, o que pode ser concluído pelos sinais em δ 2,73 (dq, $J_{2,\text{Me}} = J_{4,\text{Me}} = 6,9$ Hz e $J_{2,1} = J_{4,5} = 3,3$ Hz), relativos aos hidrogênios H-2 e H-4; em δ 0,95 (d, $J_{\text{Me},2} = J_{\text{Me},4} = 6,9$ Hz), relativos aos hidrogênios metílicos em posição α à carbonila (2-CH₃ e 4-CH₃); em δ 2,33, um simpleto relativo aos hidrogênios do grupo N-CH₃; em δ 3,54 (d, $J_{1,2} = J_{5,4} = 3,3$ Hz), relativos aos hidrogênios H-1 e H-5; e em δ 6,13, um simpleto atribuído aos hidrogênios H-6 e H-7.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 9), a obtenção do azabíciclo [2] foi confirmada pela presença do sinal em δ 210,61, atribuído à carbonila cetônica do carbono C-3, e também pela presença do sinal em δ 40,56, atribuído ao carbono do grupo N-CH_3 .

No espectro no IV (Figura 10), foi observada uma banda de absorção em 1.708 cm^{-1} , que foi atribuída ao estiramento C=O .

1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-8-oxabíciclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [5] e 2 α ,4 α -dimetil-8-oxabíciclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [8]

A síntese de compostos oxabíciclos, derivados de [5], análogos aos sintetizados por CONCEIÇÃO (1995) e COSTA (1997), teve como objetivo verificar se estes apresentavam atividade herbicida como alguns oxabíciclos, sintetizados anteriormente. Já a síntese do oxabíciclo [8] (sintetizado por COSTA, 1997) foi realizada com o objetivo de comparar a atividade herbicida de compostos derivados, sem a presença do grupo isopropilidenodioxí, com análogos sintetizados por COSTA (1997), já que esses compostos apresentaram grande potencial herbicida.

A reação de cicloadição [3+4] do cátion oxialílico gerado a partir de [1] e 2,5-dimetilfurano forneceu o cicloaduto [5] (37% de rendimento), e a reação entre o cátion oxialílico, gerado a partir de [1], e o furano forneceu o cicloaduto [8] (43% de rendimento) (Figura 11).

Os rendimentos para reações de cicloadição [3+4], utilizando cátions oxialílicos, são, geralmente, da ordem de 50-60% (DEMUNER et al., 1997). A reação de cicloadição para formação de [5] teve menor rendimento em razão, provavelmente, do impedimento estereoespacial gerado pelas metilas do 2,5-dimetilfurano.

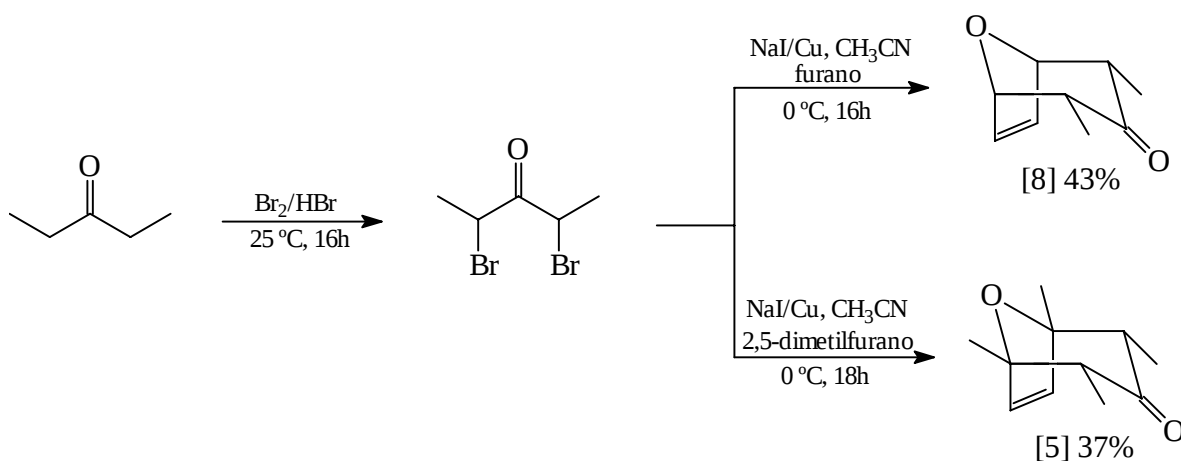


Figura 11 – Síntese dos oxabiciclo [5] e [8] a partir da pentan-3-ona.

Como descrito anteriormente, a formação do cicloaduto com as metilas 2 e 4 nas posições $\alpha\alpha$ é preferencial, porque o cátion oxialílico dissustituído, estabilizado pela presença de grupos elétron-doadores nas posições α e α' e na sua conformação mais estável em W, reage com o dieno cíclico, aproximando-se pelo lado *exo* da molécula, que é mais estável.

No espectro no IV, para o cicloaduto [5] (Figura 12), foi observada uma banda de absorção em 1.705 cm^{-1} , que foi atribuída ao estiramento $\text{C}=\text{O}$, uma banda de absorção fraca em 1.597 cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$; e uma banda de absorção em 1.168 cm^{-1} , atribuída ao estiramento assimétrico da ligação $\text{C}-\text{O}-\text{C}$.

No espectro de RMN de ^1H , para o cicloaduto [5] (Figura 13), foram observados sinais em δ 2,51 (q, $J_{2,\text{Me}} = J_{4,\text{Me}} = 6,9\text{ Hz}$), relativos aos hidrogênios H-2 e H-4; e em δ 0,98 (d, $J_{\text{Me},2} = J_{\text{Me},4} = 6,9\text{ Hz}$), relativos aos hidrogênios metílicos 2- CH_3 e 4- CH_3 . Também, foi observado um simpleto em δ 1,47, relativo aos hidrogênios metílicos em posição α ao oxigênio em ponte (1- CH_3 e 5- CH_3).

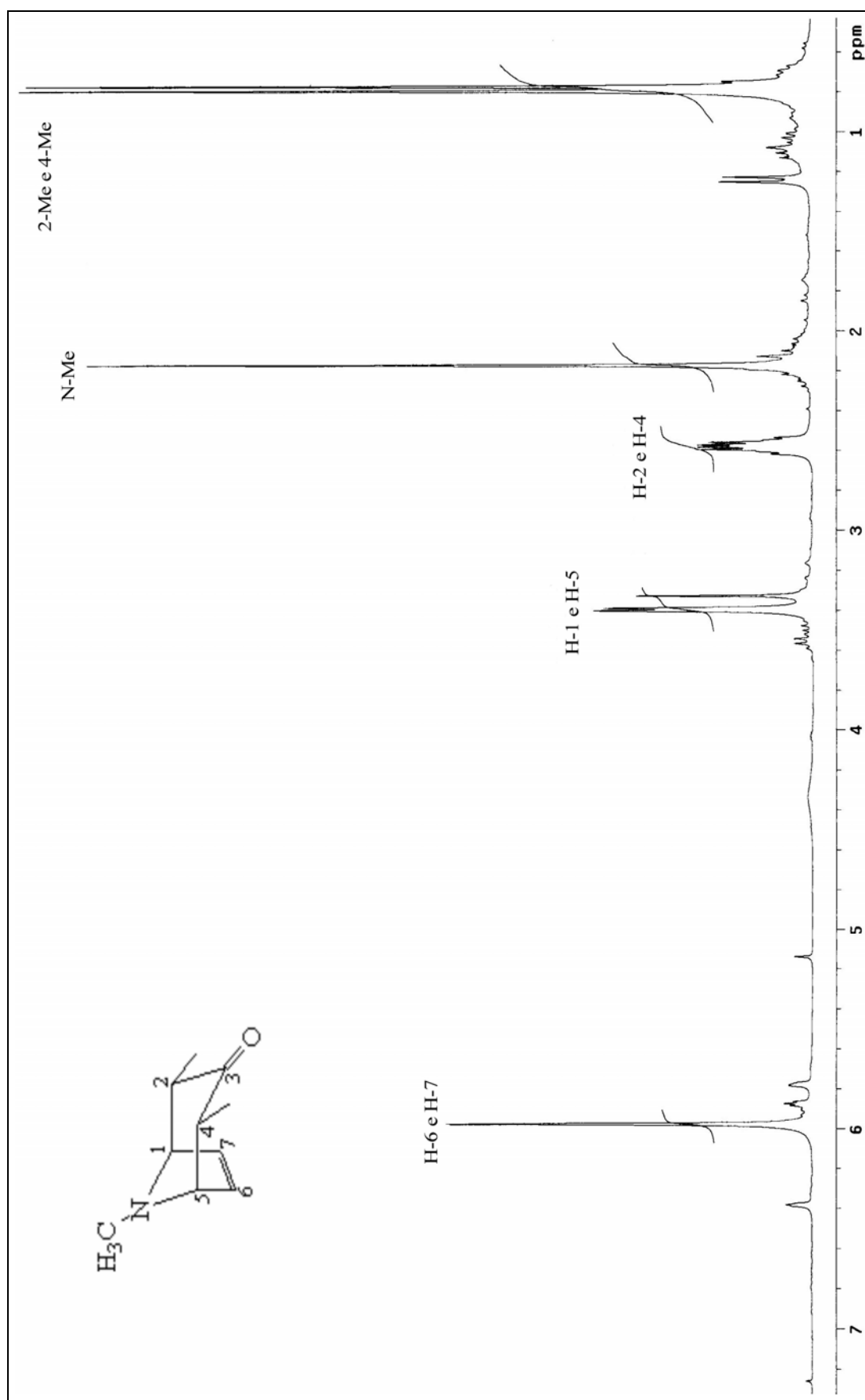


Figura 8 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do azabicyclo [2].

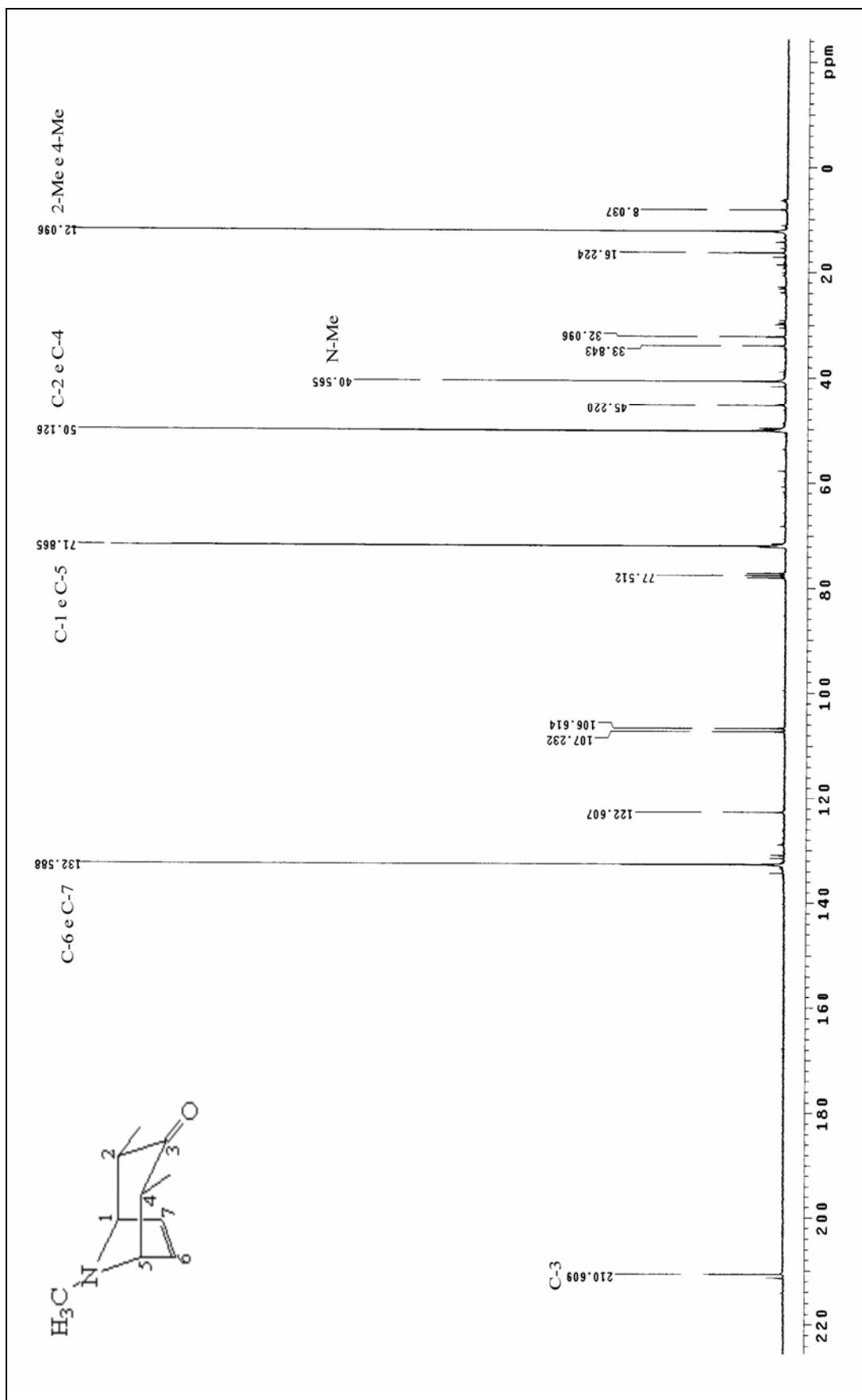


Figura 9 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do azabíciclo [2].

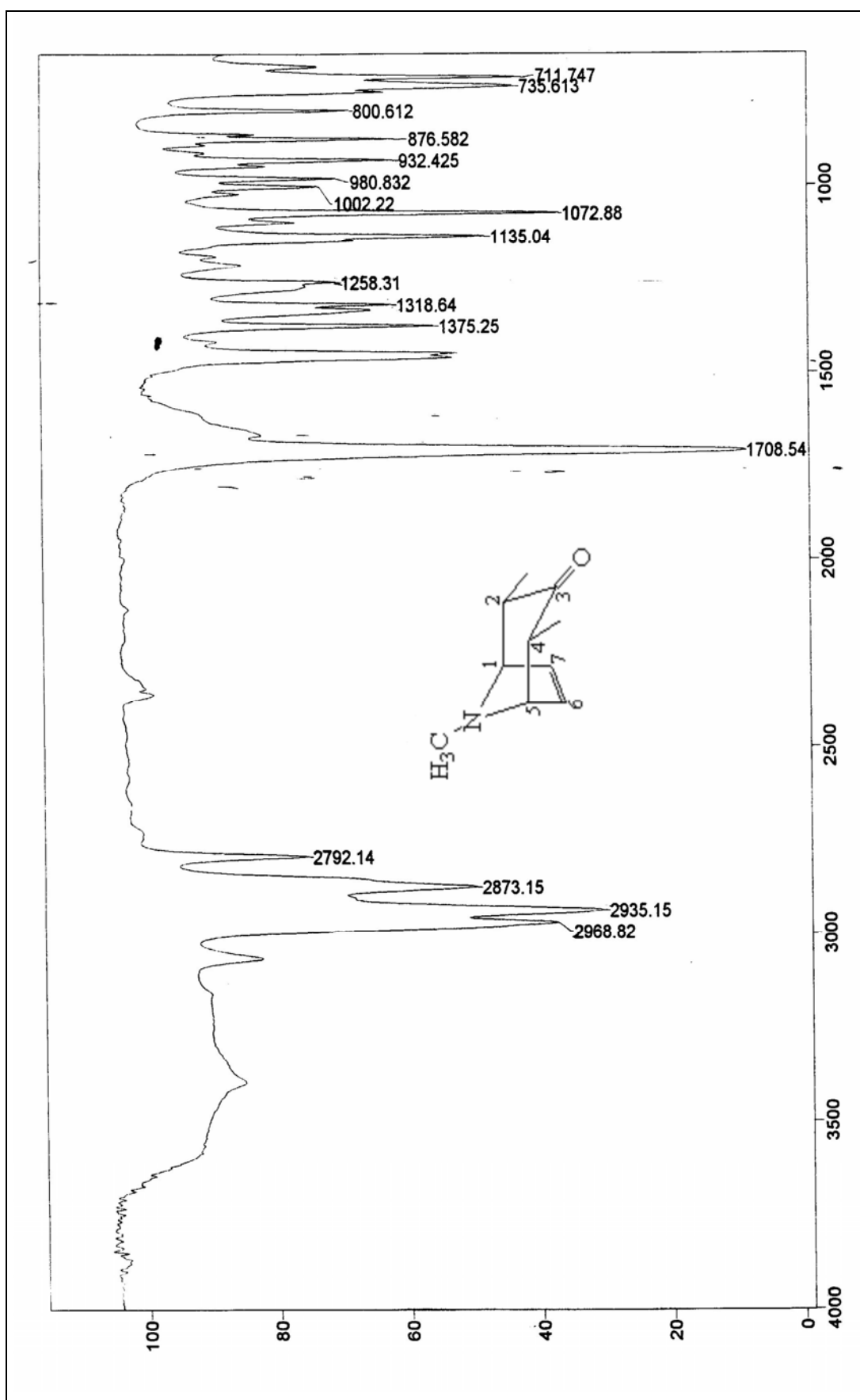


Figura 10 – Espectro no infravermelho (NaCl) do azabicyclo [2].

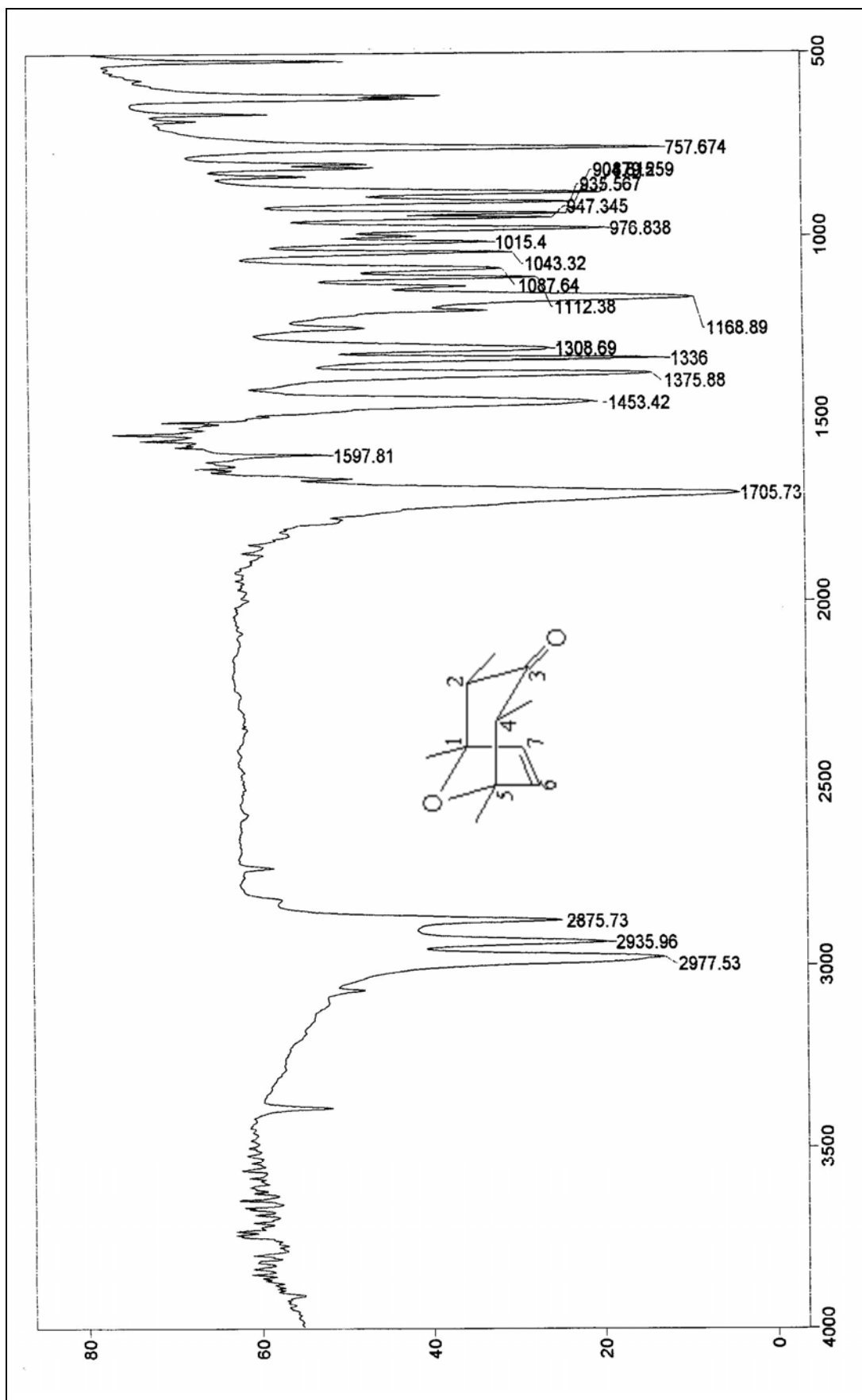


Figura 12 – Espectro no infravermelho (KBr) do oxabicyclo [5].

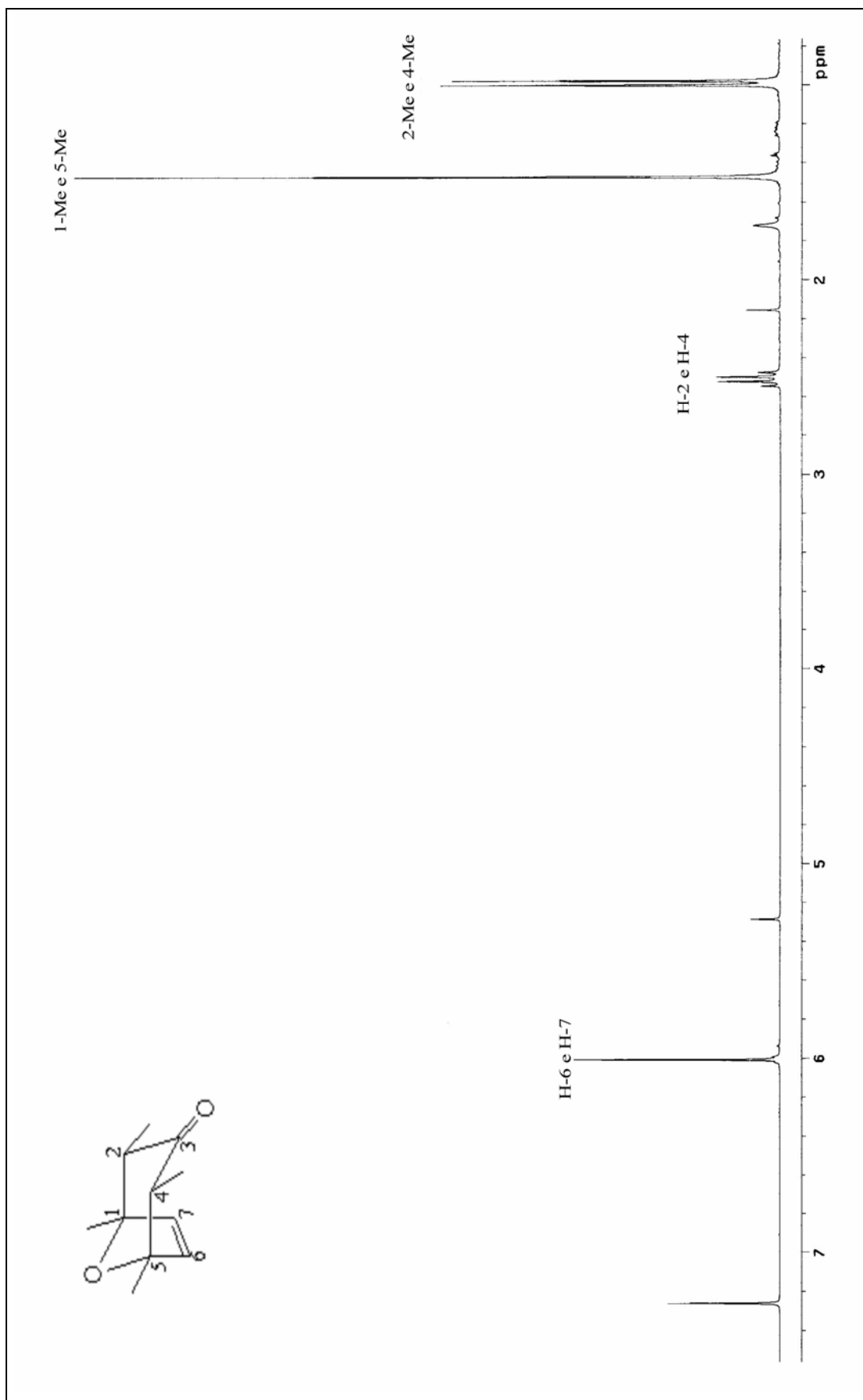


Figura 13 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do oxabicyclo [5,2,0] non-2-one [5].

3.2. Preparo de acetônídeos

Vários são os reagentes que promovem a adição de dois grupos hidroxilas em uma ligação dupla. O tetróxido de ósmio e o permanganato de potássio, em meio básico, formam o *cis*-diol, para o lado menos impedido da ligação dupla. O tetróxido de ósmio se adiciona a uma velocidade menor, mas quase quantitativamente. O uso do OsO₄ é reduzido por ser economicamente inviável e extremamente tóxico. O seu uso é limitado a reações em pequena escala para o caso de materiais escassos. Porém, o mesmo resultado pode ser obtido pelo uso de H₂O₂, com quantidade catalítica de OsO₄. *t*-butil hidroperóxido em solução alcalina; N-metilmorfina-N-óxido e K₃Fe(CN)₆ podem substituir H₂O₂ no procedimento. Já o permanganato de potássio, que é um agente oxidante muito forte, não é convenientemente usado, pois pode oxidar a glicóis, o que não é o objetivo desta síntese (MARCH, 1992).

No método catalítico, utiliza-se o tetróxido de ósmio na presença de um co-oxidante, por exemplo peróxido de hidrogênio, que leva à hidrólise oxidativa dos complexos intermediários formados entre o ósmio (VI) e a olefina, regenerando o tetróxido de ósmio (Figura 14) (SHORÖDER, 1980; LOHRAY, 1993).

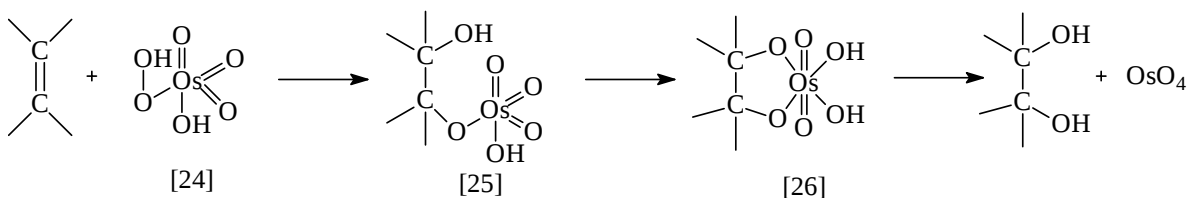


Figura 14 – Mecanismo provável para reação de *sin*-diidroxilação de alquenos catalisada por tetróxido de ósmio.

A adição de peróxido de hidrogênio ao tetróxido de ósmio forma o ácido peroxiósrmico [24], que reage com a olefina, fornecendo o éster [25]. A hidrólise ocorre com a clivagem do complexo de ósmio (VIII) [26], levando ao correspondente diol e regenerando o tetróxido de ósmio.

A formação de acetônídeos é comumente usada para proteção de 1,2- e 1,3-dióis. Quando um 1,2-diol reage com uma cetona, acetona por exemplo, na presença de um catalisador ácido, o acetônídeo é formado. Os métodos mais comuns para formação de

acetonídeos são reação do diol com 2-metoxipropeno na presença de um ácido como HBr anidro ou reação de acetona com um catalisador ácido (SMITH, 1994).

Tentativa de síntese da 2 α ,4 α ,N-trimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona [4]

A tentativa de síntese do acetonídeo [4], para obtenção dos álcoois e alquenos propostos na Figura 2, foi realizada de acordo com a metodologia descrita por COSTA (1997). O cicloaduto [2] seria convertido no diol [3], intermediário, pela *sin*-diidroxilação, em peróxido de hidrogênio, catalisada por tetróxido de ósmio. Uma vez obtido o diol [3], este seria convertido no acetonídeo [4] pela reação com acetona, catalisada por ácido.

Ao cicloaduto [2] foi adicionado peróxido de hidrogênio e tetróxido de ósmio, logo após ser dissolvido em acetona e éter dietílico. Para diminuir a decomposição do peróxido de hidrogênio pela ação da luz, o balão de reação foi recoberto com papel alumínio. Após quatro dias, a reação, que inicialmente apresentava coloração marrom-escura, foi interrompida. Após a elaboração foi obtido um óleo amarelo. A análise do espectro no infravermelho indicou que o diol [3] não havia sido formado, e então se decidiu por não dar prosseguimento à síntese de compostos derivados da 2 α ,4 α ,N-trimetil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona.

Provavelmente, o insucesso dessa reação pode ser decorrente da presença do átomo de nitrogênio em [2], que poderia levar à formação de um N-óxido durante a reação de oxidação da ligação dupla, e nesse caso poderia impedir a formação do diol [3] (Figura 15). Segundo MARCH (1992), aminas terciárias são convertidas em N-óxidos, através de oxidação, em que peróxido de hidrogênio e perácidos são utilizados.

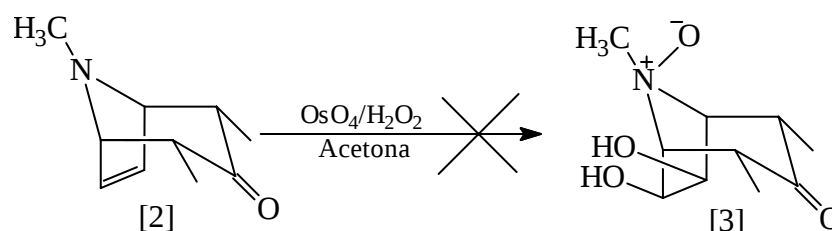


Figura 15 – Tentativa de formação do diol [3].

1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [7].

A síntese do acetonídeo [7], para obtenção dos álcoois e alquenos correspondentes (Figura 3), foi realizada através da transformação do oxabicyclo [5] em [7]. O preparo de [7] foi realizado de acordo com a metodologia descrita por SATO et al. (1984), com algumas modificações. O alqueno [5] foi convertido no diol [6], intermediário não isolado, pela *sin*-diidroxilação, em peróxido de hidrogênio, catalisada por tetróxido de ósmio. O diol [6] foi convertido no acetonídeo [7] a partir da reação com acetona, catalisada por ácido (Figura 16).

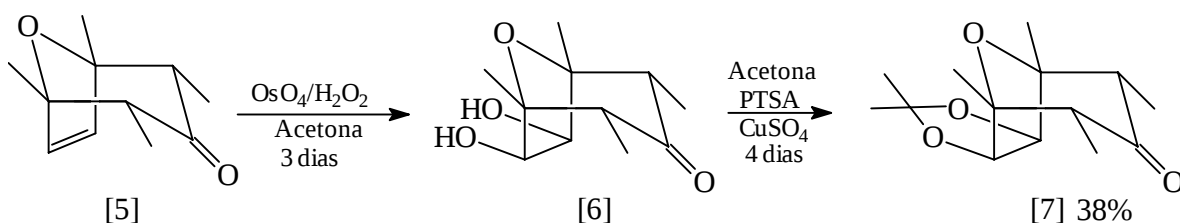


Figura 16 – Síntese do acetonídeo [7].

A síntese do acetonídeo [7] foi realizada em duas etapas. A etapa 1 foi realizada conforme descrito na tentativa de formação do acetonídeo [4], em que a coloração castanho-escuro observada no início da reação desapareceu após três dias, e a mistura tornou-se incolor. Essa observação indicou o fim da reação, que também foi confirmado pela análise por cromatografia de camada delgada. Vale a pena ressaltar que, em uma das repetições dessa reação, a análise por cromatografia em camada delgada indicou, também, a antecipada formação do composto [7], que inclusive se cristalizou, após a elaboração dessa etapa. A formação de cristais de [7] ocorreu devido à presença da acetona, que foi usada como solvente.

Na etapa 2, conversão de [6] em [7], ao produto bruto obtido na etapa 1 foram adicionados acetona anidra, quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico e sulfato de cobre anidro, para remover a água formada durante a reação. O acetonídeo [7] foi obtido como um sólido branco e com rendimento de 42%.

O espectro de RMN de ^1H do acetonídeo [7] (Figura 17) foi conclusivo a respeito de sua estrutura, onde foram observados dois simpletos em δ 1,26 e δ 1,49,

relativos às duas metilas do grupo isopropilidenodioxi, e também um simpleto em δ 4,18, que foi atribuído aos hidrogênios H-6 e H-7. Nota-se, nessa figura, que o sinal dos hidrogênios H-6 e H-7 em δ 4,18 ocorreu em uma região de maior blindagem do espectro, em relação ao sinal desses mesmos hidrogênios no espectro do alqueno [5] em δ 6,00.

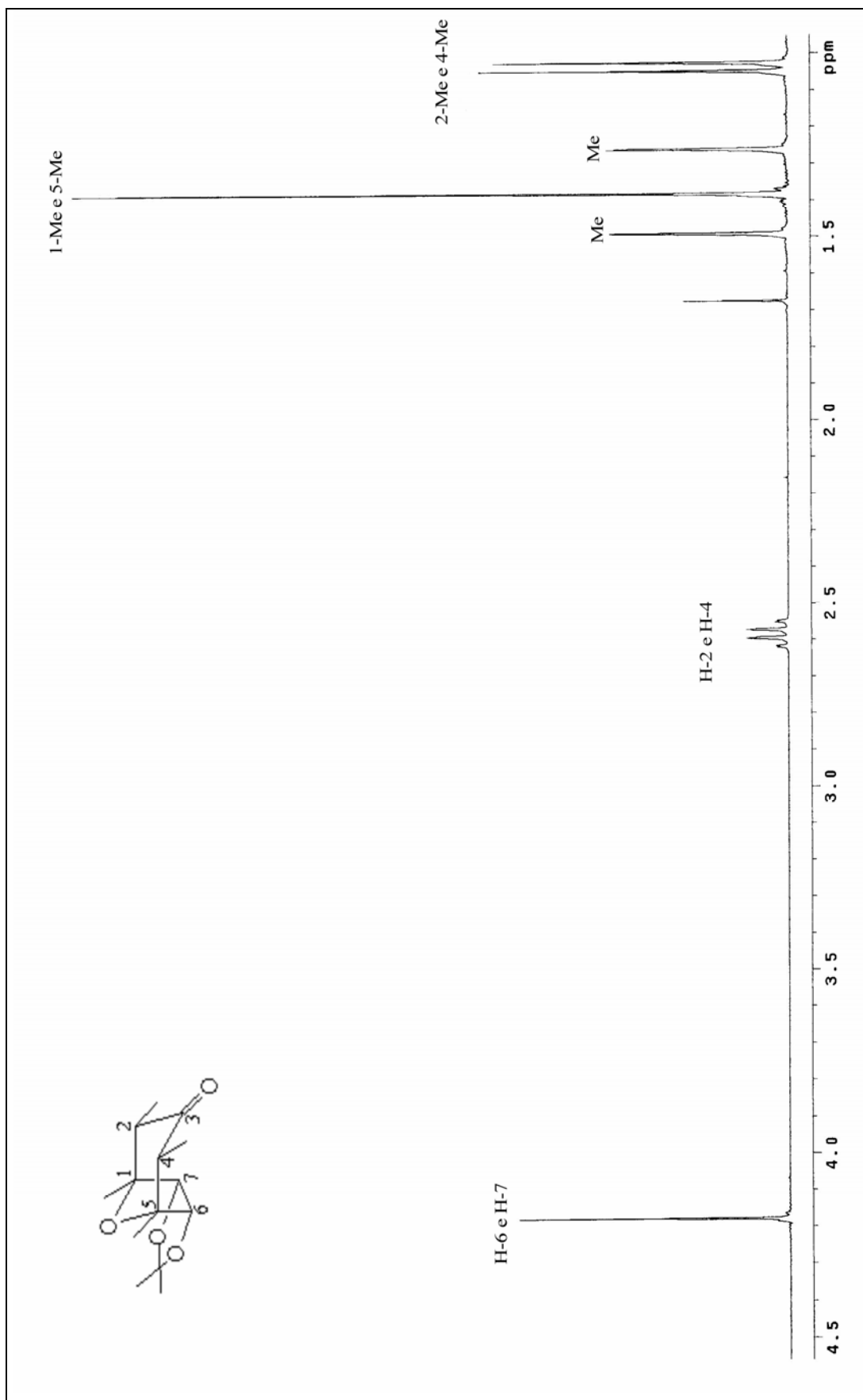


Figura 17 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do acetônídeo [7].

3.3. Preparo de álcoois

Uma vez obtido o acetonídeo [7], partiu-se para a etapa de preparo dos álcoois. Os álcoois foram obtidos através de reações de adição nucleofílica à carbonila (reação com ArLi ou RLi e reação de Grignard) e também reação de redução com NaBH_4 .

Reagentes de organolítio e organomagnésio são altamente reativos em presença de compostos carbonílicos, como aldeídos e cetonas, e levam à formação dos respectivos álcoois. As reações consideradas nessas sínteses envolvem a adição à carbonila da cetona ($\text{C}=\text{O}$), que é fortemente polar, cujas espécies nucleofílicas atacam o carbono carbonílico e as espécies eletrofílicas o átomo de oxigênio. A adição de espécies contendo carbonos nucleofílicos, incluindo compostos organometálicos, enolatos e enóis, a grupos carbonílicos é um dos principais métodos para formação de ligações carbono-carbono (MARCH, 1992).

A adição de reagentes de Grignard também é um bom método para se obterem álcoois a partir de aldeídos e cetonas. Nos compostos organometálicos de magnésio, as ligações carbono-metal têm considerável caráter iônico. Tal fato é o responsável pelas altas nucleofilicidade e basicidade que caracterizam tais compostos (CAREY e SUNDBERG, 1994). Em muitos casos, a hidrólise é feita com solução diluída de HCl ou H_2SO_4 , mas, no caso de álcool terciário, a hidrólise ácida não pode ser feita, porque esses álcoois são facilmente desidratados nessas condições. Em tais casos, utiliza-se uma solução aquosa de cloreto de amônio.

Vários são os reagentes usados para redução de compostos carbonílicos, mas os mais comuns são o hidreto de alumínio e lítio (LiAlH_4) e o boridreto de sódio (NaBH_4). Esses reagentes têm duas vantagens principais em relação a outros agentes redutores: não reduzem ligação dupla ou tripla entre carbonos e contêm muitos hidrogênios utilizáveis para redução em uma quantia pequena de reagente. No LiAlH_4 , por exemplo, todos os quatro hidrogênios são utilizáveis para redução, já o NaBH_4 tem ação semelhante, mas é mais seletivo que o LiAlH_4 e pode ser usado em água ou solventes alcoólicos. O mecanismo desses reagentes envolve a transferência nucleofílica do hidreto ao grupo carbonílico, em que os compostos de boro e alumínio, que são ácidos de Lewis, reagem como eletrófilos no oxigênio da carbonila, facilitando a transferência do hidreto (MARCH, 1992).

Tentativas de síntese dos $1\alpha,2\alpha,4\alpha,5\alpha$ -tetrametil-3-aril-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -óis [9], [10], [11].

A tentativa de síntese de compostos do tipo $1\alpha,2\alpha,4\alpha,5\alpha$ -tetrametil-3-aril-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -óis (Figura 18) foi realizada, inicialmente, via reação com ArLi, pois esta foi a metodologia que levou a melhores rendimentos no caso dos álcoois preparados por COSTA (1997), que diferem dos álcoois [9], [10] e [11] por não apresentarem grupos metilas nos carbonos 1 e 5.

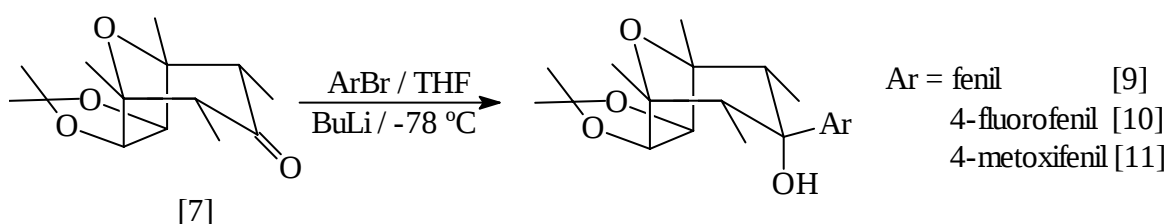


Figura 18 – Reação geral da síntese dos álcoois via ArLi.

As reações foram realizadas através da adição de butil lítio a uma solução de brometo de arila em THF. A mistura ficou sob agitação magnética por um período de uma hora, e logo após se adicionou o acetonídeo [7]. Após quatro horas, a análise por cromatografia em camada delgada evidenciou a presença de uma substância com mesmo coeficiente de retenção do material de partida [7]. Para confirmar a natureza da substância presente na mistura, partiu-se para a elaboração desta. A análise do espectro no IV e RMN de ^1H indicou que o produto não havia sido formado, sendo recuperado o material de partida.

O fato de não terem sido formados compostos do tipo $1\alpha,2\alpha,4\alpha,5\alpha$ -tetrametil-3-aril-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -óis pode ser devido à presença dos grupos metilas ligados aos carbonos 1 e 5 (Figura 19), que podem estar também influenciando as metilas ligadas nos carbonos 2 e 4. Desse modo, ocorreria um impedimento espacial ao ataque à carbonila cetônica por um reagente nucleofílico volumoso, como é o caso de um grupo aromático.

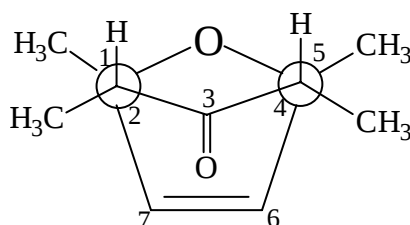


Figura 19 – Projeção de Newman para o oxabicyclo [5].

**1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-butil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]
octan-3 β -ol [12]**

Diante dos resultados obtidos nas reações com os haletos de arila, foi realizada a reação com butil lítio, visando à adição do grupo butil à carbonila do acetônídeo [7] para obtenção do álcool [12] (Figura 20).

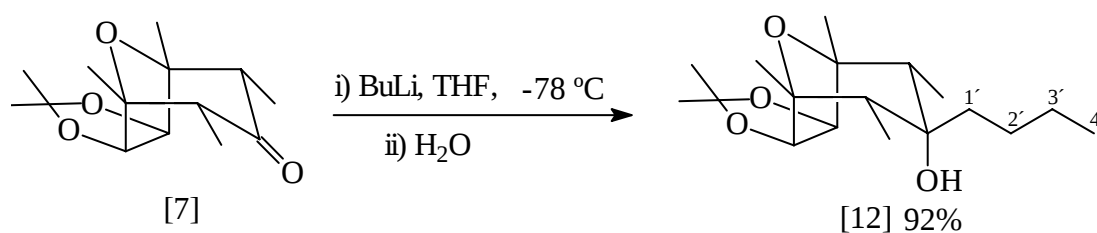


Figura 20 – Síntese do álcool [12].

A reação foi realizada de acordo com a metodologia descrita por ANDREÃO (1998), sendo adicionado grande excesso de butil lítio a uma solução de acetônídeo em THF anidro, sob atmosfera de nitrogênio e à temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após 2 horas de reação, verificou-se, através de cromatografia em camada delgada, que o material de partida havia sido consumido. A análise do espectro no IV, RMN de ^1H e ^{13}C indicou que o álcool [12] havia sido formado.

A obtenção de [12] indicou que compostos do tipo 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-alkuil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -óis podem ser obtidos por reações de adição nucleofílica onde o reagente nucleofílico é um grupo alquil. Nesse caso, a presença dos grupos metilas ligados aos carbonos 1 e 5, que podem estar influenciando as metilas ligadas aos carbonos 2 e 4, não ocasiona impedimento espacial ao ataque à carbonila cetônica por um reagente nucleofílico pouco volumoso.

A estrutura do álcool [12] foi confirmada pela análise do espectro no IV (Figura 21), que apresentou banda de absorção em 3.442 cm^{-1} , atribuída ao estiramento do grupo O–H.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 22), observou-se um sinal em δ 1,75 (q, $J_{2,\text{Me}} = J_{4,\text{Me}} = 7,2\text{ Hz}$), referente aos hidrogênios H-2 e H-4, que reflete a alteração de deslocamento químico decorrente da presença do grupo OH, uma vez que na cetona de partida [7] o sinal desses hidrogênios ocorre em δ 2,58.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23), o aparecimento do sinal em δ 75,22, atribuído ao carbono 3, e os sinais em δ 14,19; 23,37; 27,58; e 38,43, que foram atribuídos aos carbonos 4', 3', 2' e 1', respectivamente, do grupo butil, confirmaram a obtenção do álcool [12].

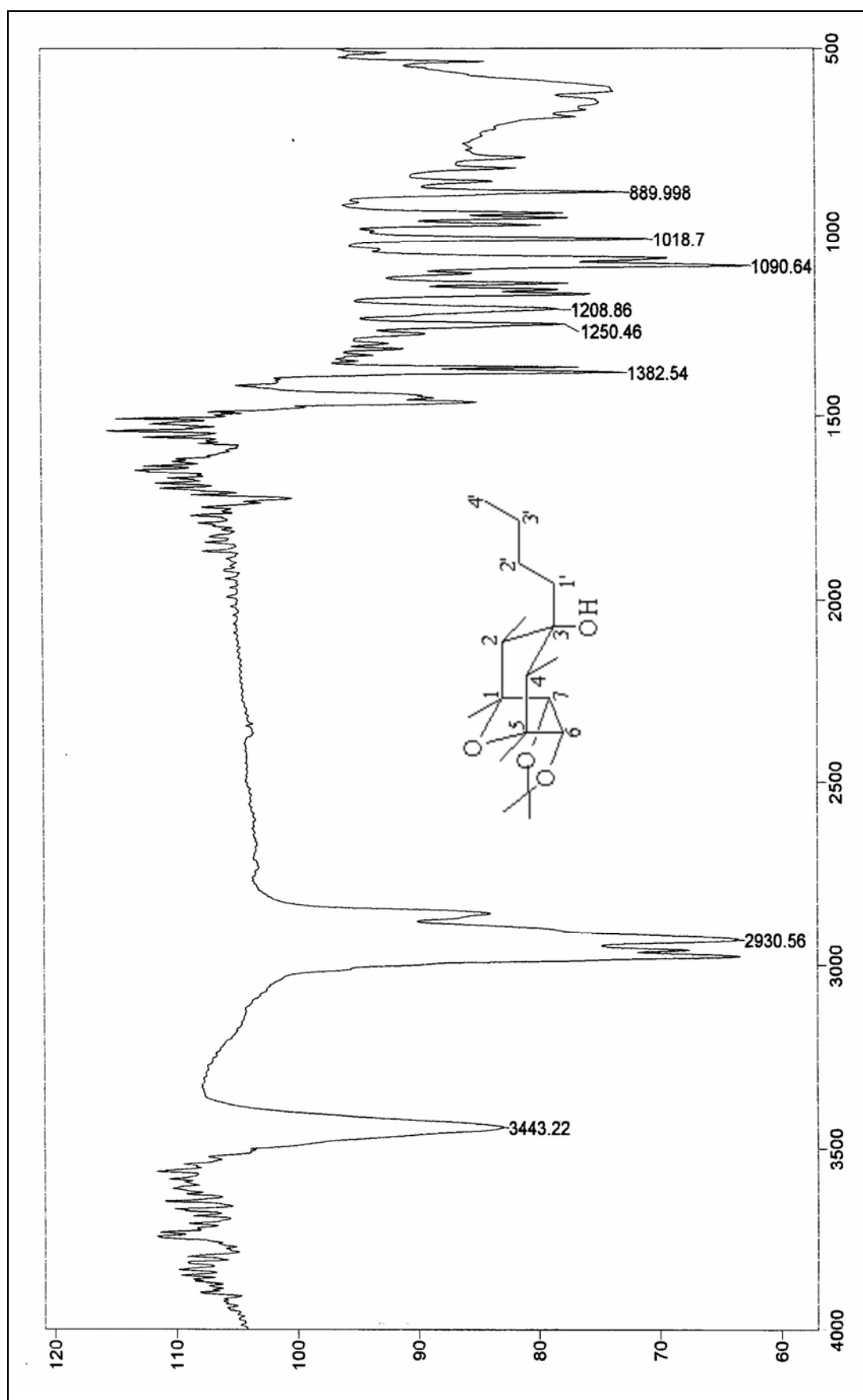


Figura 21 – Espectro no infravermelho (KBr) do álcool [12].

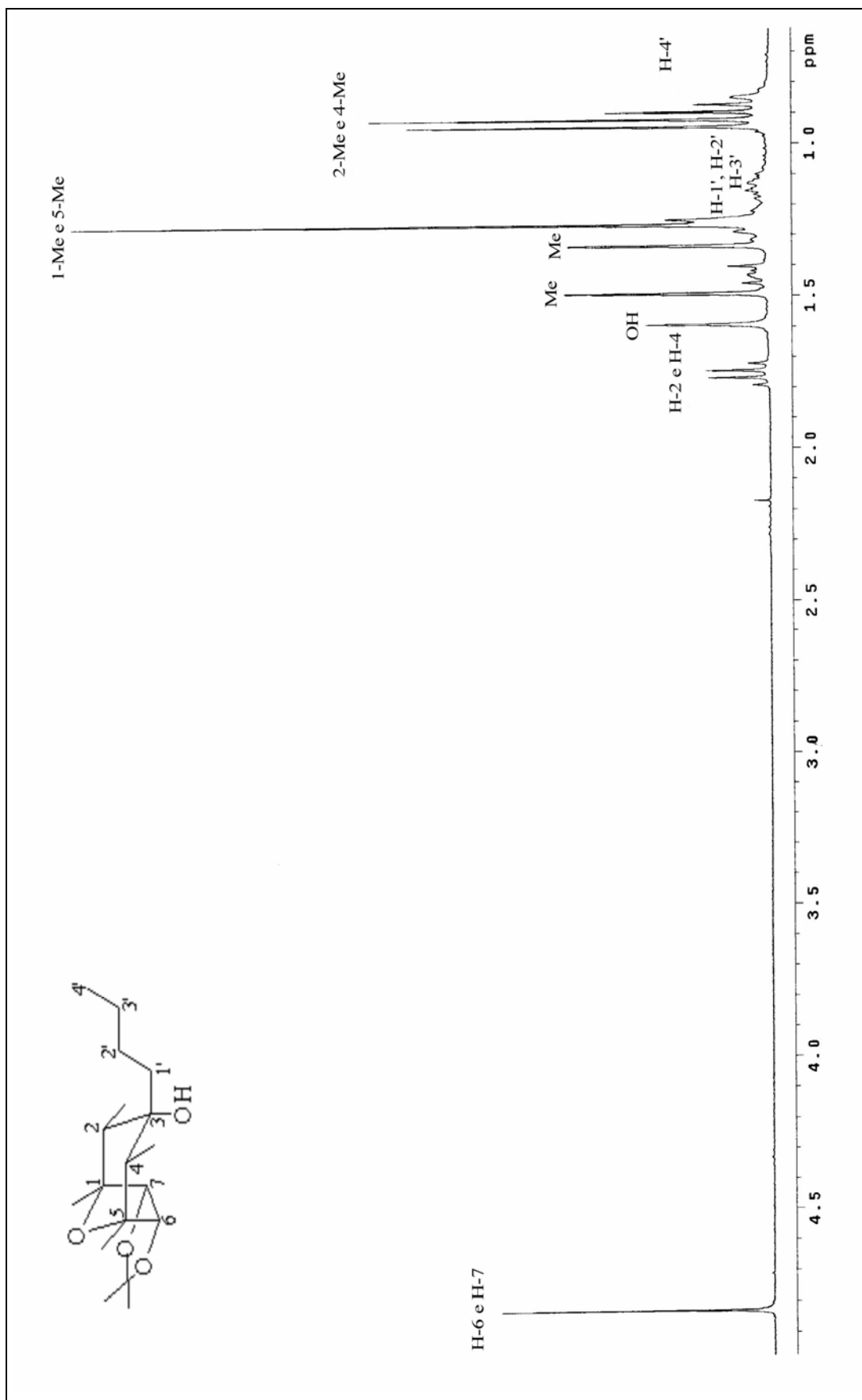


Figura 22 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do álcool [12].

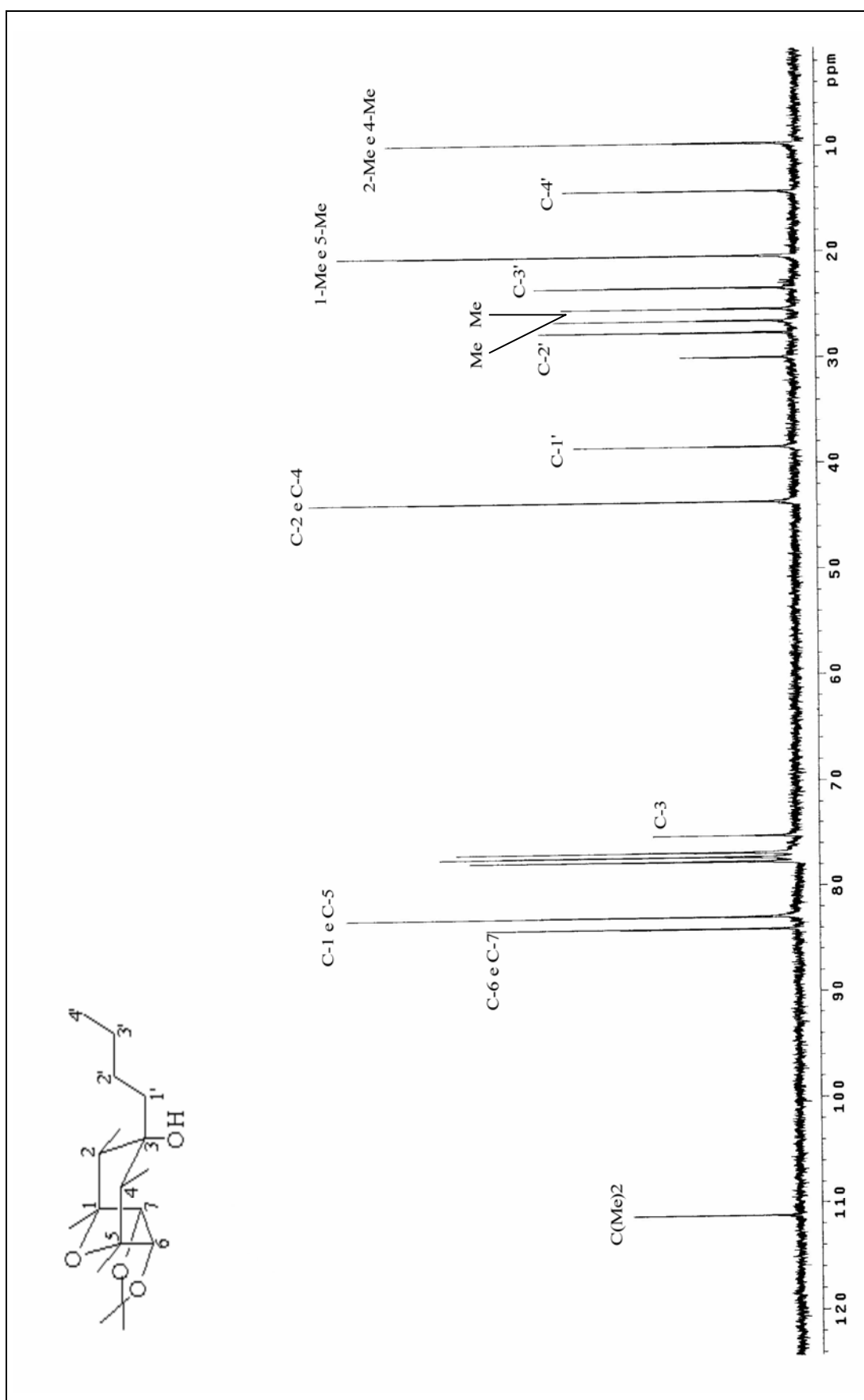


Figura 23 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do álcool [12].

2 α ,4 α -dimetil-3-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ol [13]

Os álcoois e alquenos derivados do 2 α ,4 α -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [8], sintetizados por COSTA (1997), exibiram um grande potencial herbicida. A fim de comparar a atividade herbicida desses compostos com a de compostos análogos, sem a presença do grupo isopropilidenodioxí, o álcool [13] foi sintetizado. Para o preparo de [13], foi feita, inicialmente, a reação de cicloadição entre a 2,4-dibromopent-3-ona e o furano, para obtenção do cicloaduto [8] (43%). O álcool [13] foi preparado através da metodologia descrita nas tentativas de síntese de dos álcoois [9], [10] e [11] (Figura 24) e obtido na forma de cristais claros, com um rendimento de 90%.

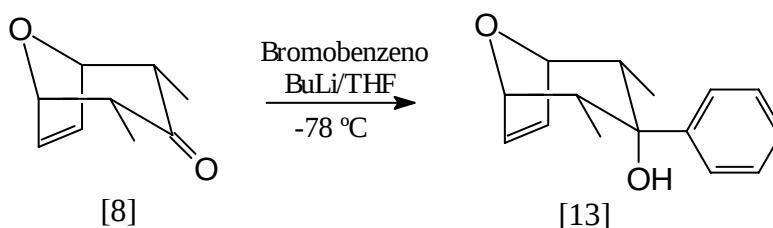


Figura 24 – Síntese do álcool [13].

A estrutura de [13] foi confirmada pela análise do espectro no IV (Figura 25), onde foi possível observar o aparecimento de uma banda de absorção em 3.585 cm⁻¹, referente à ligação do O-H do grupo hidroxila, e uma de absorção em 1.495 cm⁻¹, referente ao estiramento das ligações C=C do grupo fenila.

No espectro de RMN de ¹H do álcool [13] (Figura 26) foi observada a presença do sinal em δ 2,49 (dq, $J_{2,Me} = J_{4,Me} = 7,2$ Hz e $J_{2,1} = J_{4,5} = 3,6$ Hz), relativo aos hidrogênios H-2 e H-4, e de um simpleto em δ 6,66, referente aos hidrogênios H-6 e H-7. Os multipletos em δ 7,17-7,24, referente ao hidrogênio H-4'; em δ 7,27-7,35, referente aos hidrogênios H-3' e H-5'; e em δ 7,41-7,47, referente aos hidrogênios H-2' e H-6', confirmaram a presença do anel aromático na molécula. No grupo hidroxila, foi observado um simpleto em δ 2,30.

No espectro de RMN de ¹³C (Figura 27), a obtenção do álcool [13] foi confirmada pela presença do sinal em δ 77,77, que foi atribuído ao carbono 3, e também

pelos sinais em δ 146,25; 127,88; 126,46; e 125,95, atribuídos aos carbonos C-1', C-2' e C-6', C-4' e C-3' e C-5', respectivamente, do grupo fenil.

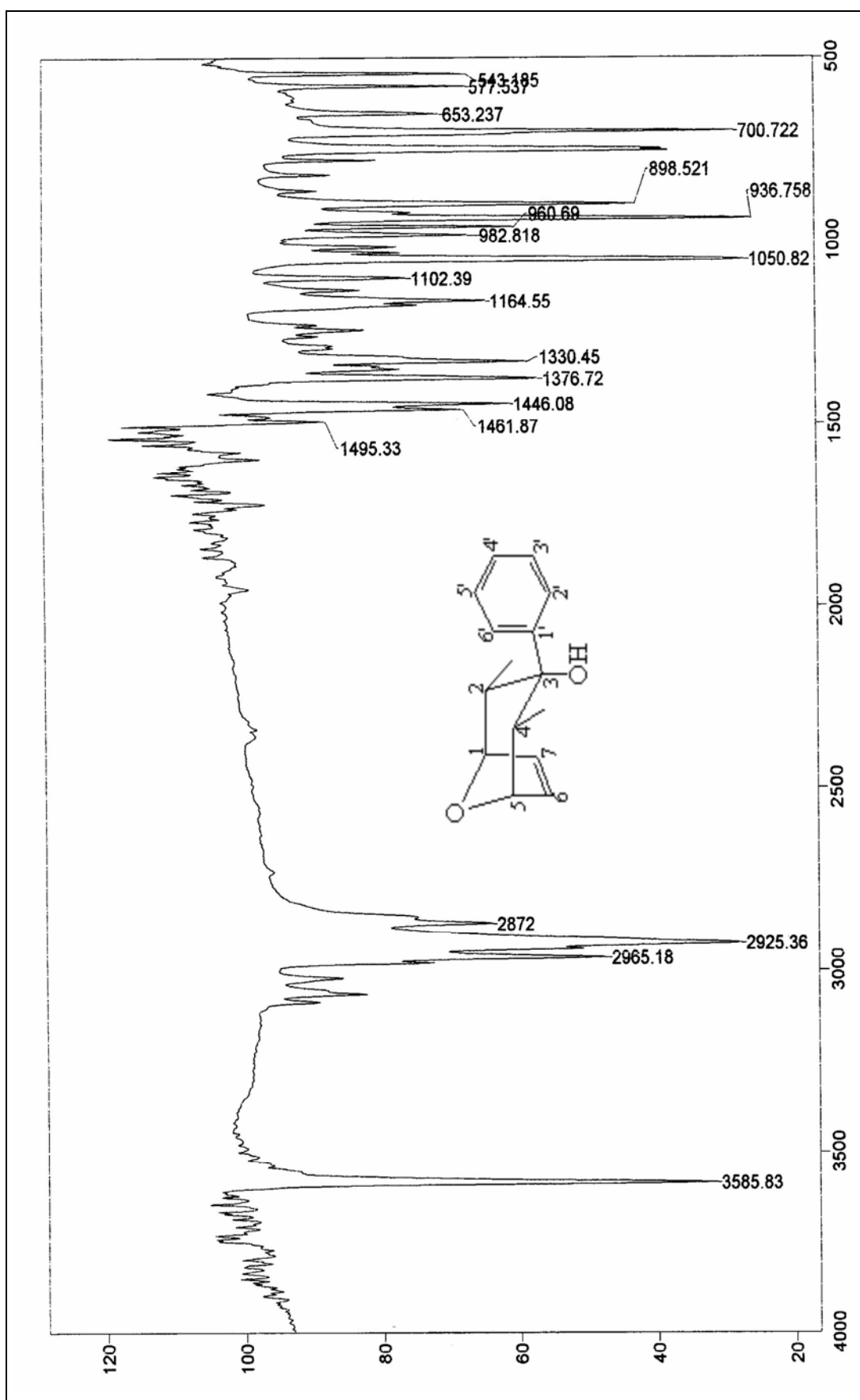


Figura 25 – Espectro no infravermelho (KBr) do álcool [13].

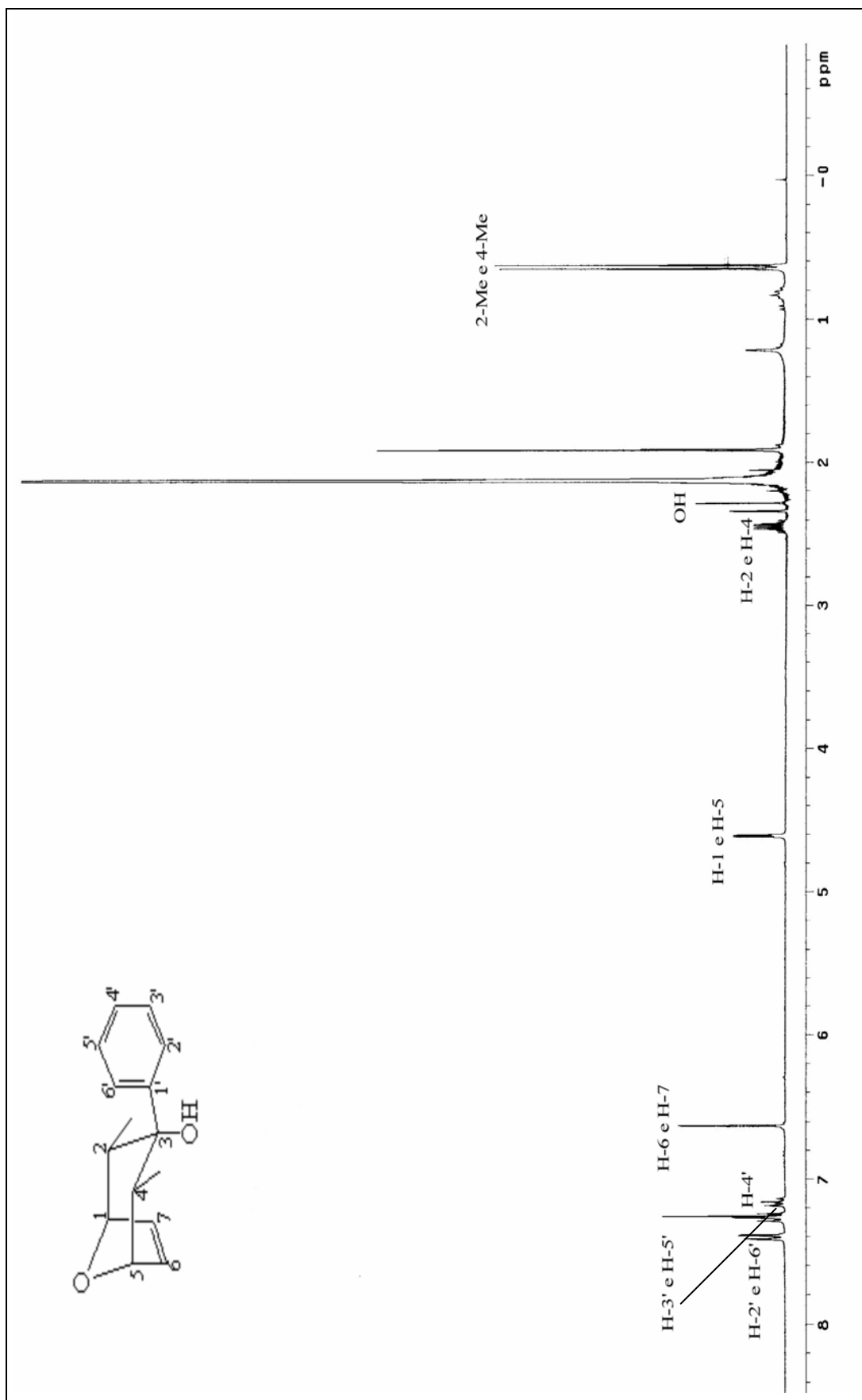


Figura 26 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do álcool [13].

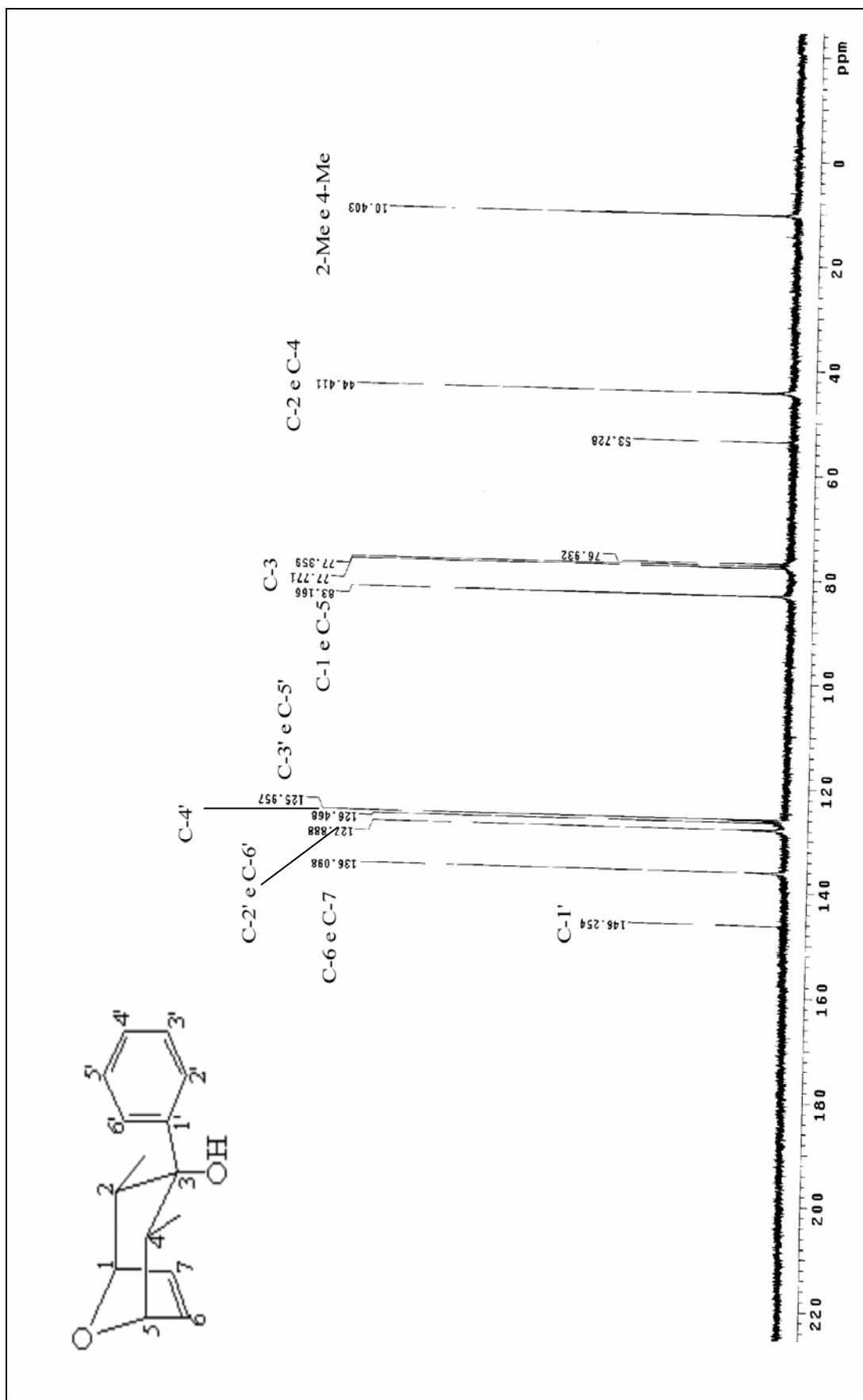


Figura 27 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do álcool [13].

Tentativa de preparo do 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octa-6-en-3 β -ol [14]

O preparo de aril álcoois, através de reação de adição nucleofílica, a partir do acetônídeo [7] via reação com aril lítio, descrita anteriormente, não foi possível. Uma tentativa de síntese do aril álcool [14] (Figura 28) foi realizada por meio de reação entre o cicloaduto [5] e o reagente de Grignard do tipo ArMgBr. Essa tentativa visou verificar se a síntese de derivados do tipo 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-aril-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -óis estaria limitada ao tipo de metodologia empregada ou a um fator estrutural na molécula.

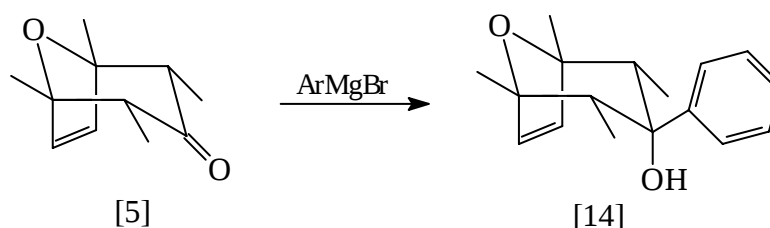


Figura 28 – Síntese de aril álcoois via reagente de Grignard.

Na tentativa de obtenção do álcool [14], foi inicialmente preparado o reagente de Grignard, através da adição de solução do bromobenzeno em THF anidro a uma mistura de Mg, alguns cristais de iodo e THF anidro. Após a formação do reagente de Grignard, o cicloaduto [5] foi adicionado à mistura. Após 2 horas sob agitação magnética, a reação foi elaborada, e o material de partida, cicloaduto [5], foi recuperado, como na reação via aril lítio. Novamente, constatou-se que a formação de compostos com esqueletos carbônicos do tipo 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-aril-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -óis não foi possível, evidenciando a influência do nucleófilo nessas reações. Concluiu-se que existe fator estrutural na molécula de esqueleto carbônico 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [5], que impede a adição nucleofílica à carbonila cetônica por um grupo volumoso.

1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-alkuil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ois [15] e [16]

O preparo de aril álcoois, através da adição nucleofílica, pelos métodos de reações com aril lítio e reagente de Grignard, não foi possível. A presença dos grupos metilas nos carbonos 1 e 5, do cicloaduto [5] e do acetonídeo [7] causa impedimento espacial da adição nucleofílica à carbonila cetônica por um grupo volumoso. Como a adição nucleofílica do grupo butil à carbonila cetônica, através de reação com butil lítio, foi possível para o preparo do álcool [12], partiu-se para a síntese de dois novos álcoois, através da reação de Grignard, com substituintes alquil (RMgX).

A síntese dos álcoois [15] e [16] (Figura 29) foi realizada a partir da reação de adição nucleofílica do acetonídeo [7] com reagente de Grignard, que foi preparado a partir do Mg metálico e do brometo de alquila, na presença de THF e alguns cristais de iodo.

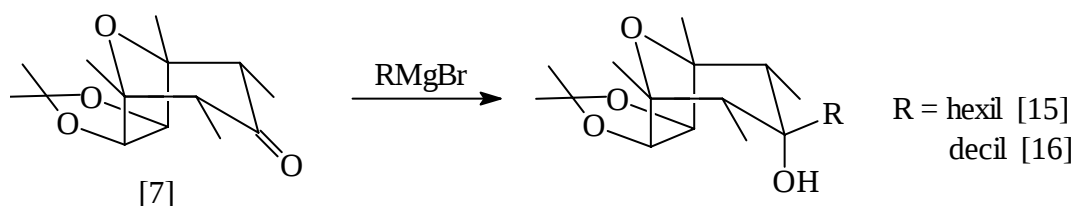
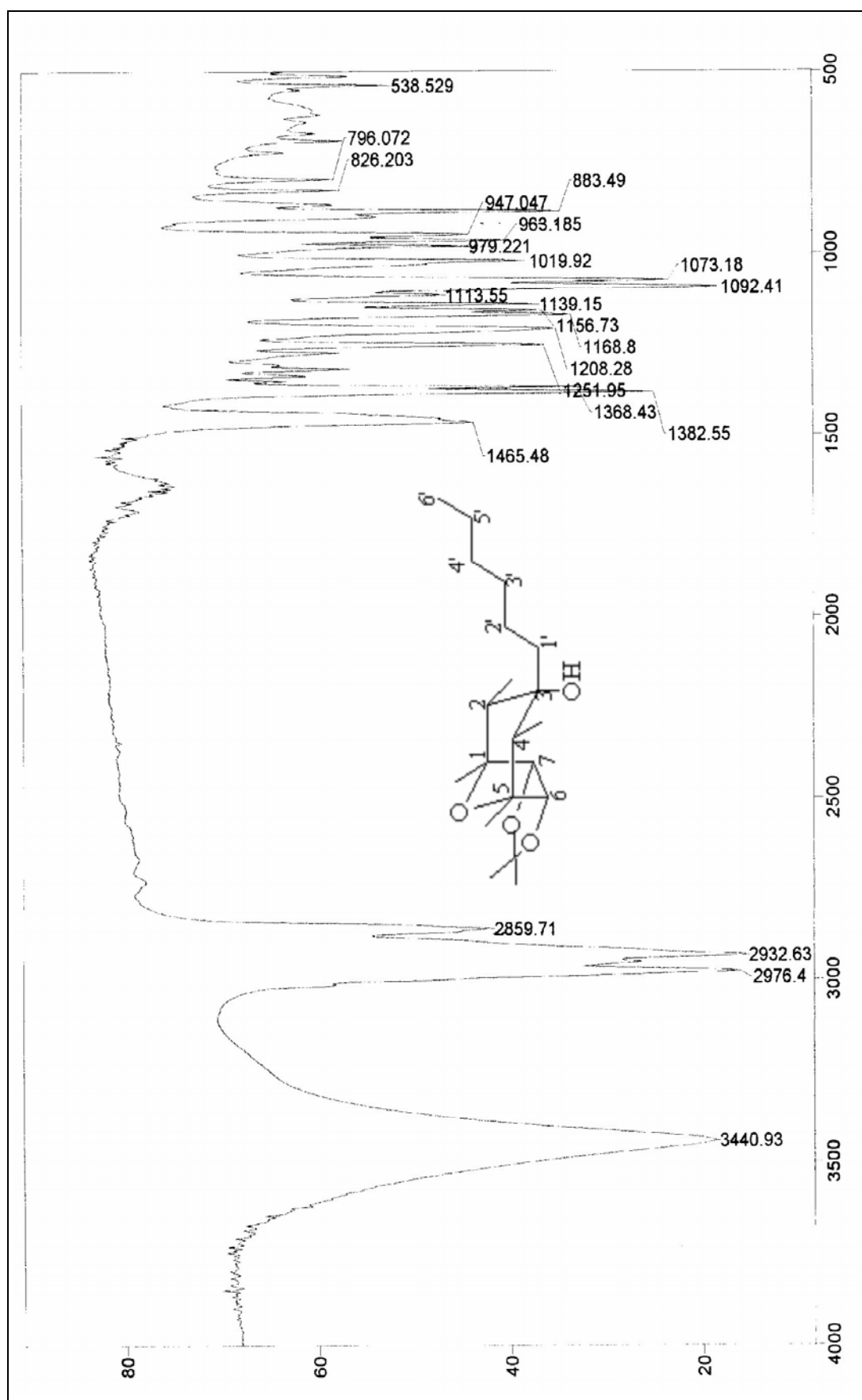


Figura 29 – Esquema geral de síntese dos alquil álcoois.

Para obtenção do álcool [15] foi preparado, inicialmente, o reagente de Grignard, através da adição de solução de bromoexano em THF anidro a uma mistura de Mg, alguns cristais de iodo e THF anidro. Após a formação do reagente de Grignard, o acetonídeo [7] foi adicionado à mistura. Após 2 horas sob agitação magnética, a reação foi elaborada, sendo o álcool [15] obtido na forma de um sólido branco com rendimento de 76%. O álcool [16] foi obtido de forma semelhante, também como um sólido branco e com rendimento de 80%.

No espectro no IV, do álcool [15] (Figura 30), foi observada uma banda de absorção forte em 3.440 cm^{-1} , que foi atribuída ao estiramento do grupo O-H. No espectro de RMN de ^1H para o álcool [15] (Figura 31), foram observados sinais em δ 0,84 (t, $J_{6',5'} = 6,0\text{ Hz}$), referentes a H-6'; e um multiplete em δ 1,12–1,45, que foi

atribuído aos outros hidrogênios do grupo alquil (H-1', H-2', H-3', H-4', H-5') e ao grupo OH. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 32), o aparecimento do sinal em δ 75,25, atribuído ao carbono 3, dos sinais em δ 14,30; 22,82; 29,94; 31,89; 38,73; e 77,44, atribuídos aos carbonos 6', 5', 4', 3', 2' e 1', respectivamente, do grupo hexil, confirmou a obtenção do álcool [15].



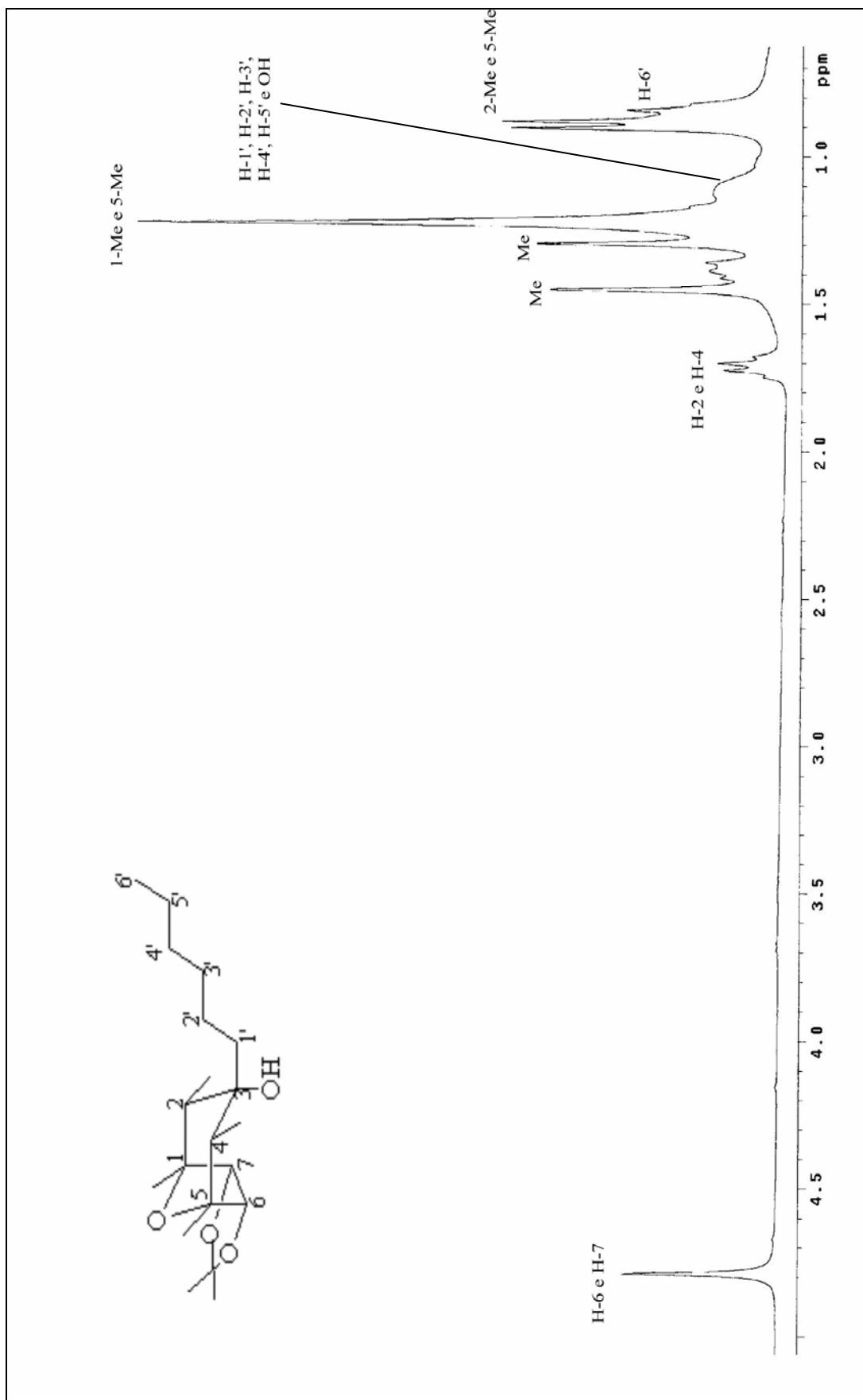
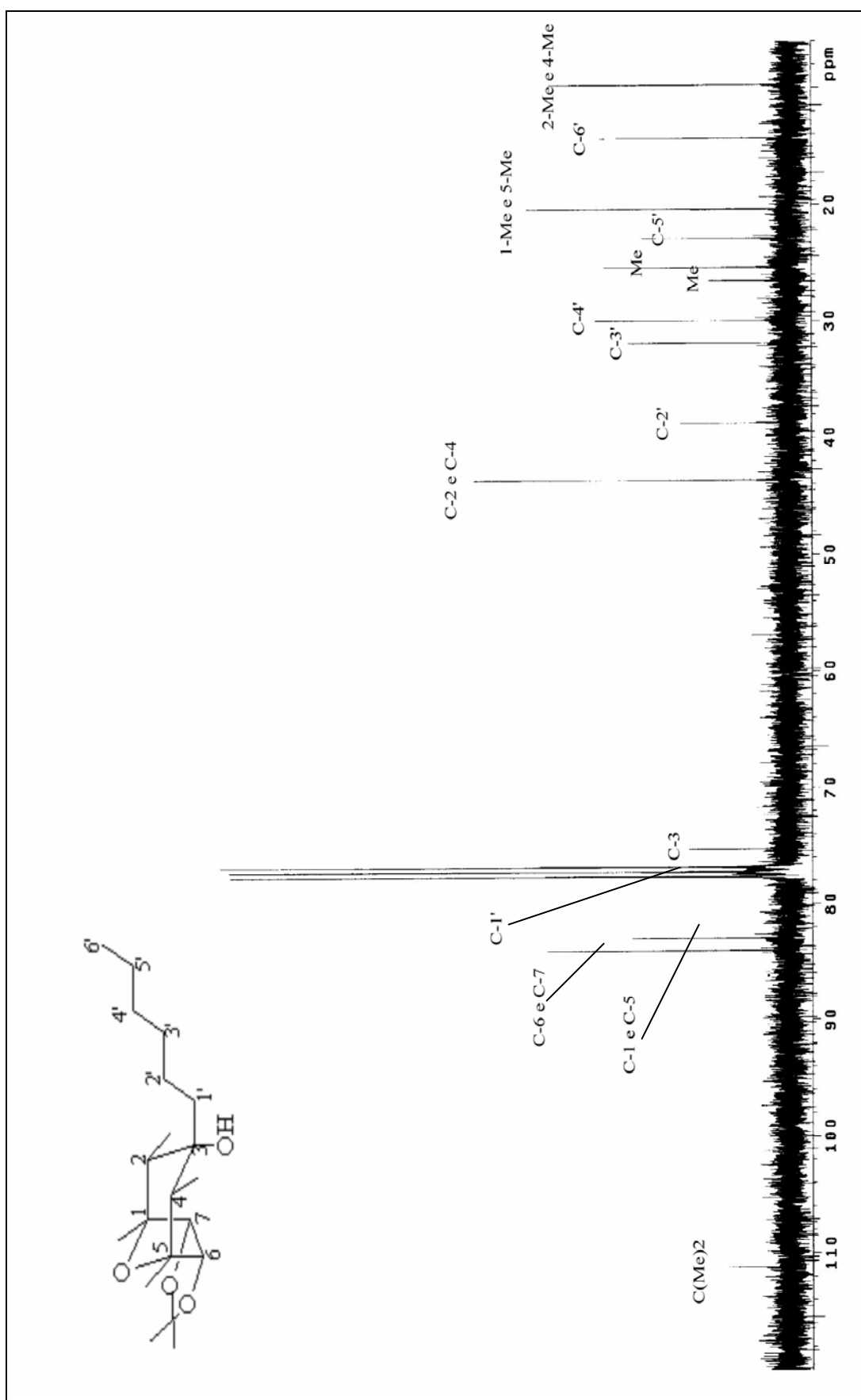


Figura 31 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do álcool [15].



Síntese dos 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3- β -óis [17a] e [17b]

A síntese desses álcoois foi realizada a partir da reação de redução da cetona [7] com NaBH₄, em metanol (Figura 33).

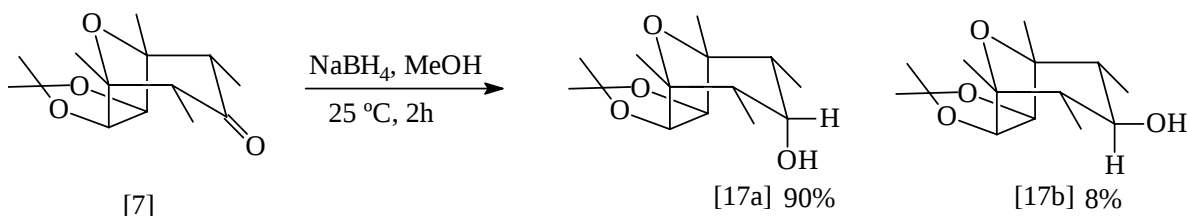


Figura 33 – Síntese dos álcoois [17a] e [17b].

A reação de redução do acetonídeo [7] com boridreto de sódio, em metanol, levou à obtenção de uma mistura diastereoisomérica dos álcoois [17a] e [17b]. Devido à diferença de polaridade entre os dois isômeros, confirmada através da análise da mistura reacional por cromatografia em camada delgada, os produtos foram efetivamente isolados e purificados por cromatografia em coluna de sílica-gel. Os álcoois isoméricos [17a] e [17b] foram obtidos na proporção de 1:9, com um rendimento total de 98%. O rendimento do diastereoisômero [17b] (isômero *exo*), obtido como sólido branco, foi de 8%, e o rendimento do diastereoisômero [17a] (isômero *endo*), também obtido como sólido branco, foi de 90%. A obtenção da mistura dos diastereoisômeros é perfeitamente justificável, uma vez que o ataque à carbonila pelo agente redutor pode ser feito pelas duas faces do grupo carbonila. A formação do álcool com a hidroxila na posição axial [17a] foi predominante porque, na conformação adotada pela cetona [7], a posição equatorial de ataque é menos impedida e, portanto, deve ser preferida pelo redutor BH₄⁻.

A obtenção dos isômeros *endo* [17a] e *exo* [17b] foi evidenciada pela análise dos espectros no IV, RMN de ¹H e ¹³C. No espectro do IV para o isômero *endo* [17a] (Figura 34), foi observada uma banda de absorção em 3.445 cm⁻¹ e para o isômero *exo* [17b] (Figura 35), uma banda de absorção em 3.442 cm⁻¹, ambas atribuídas ao estiramento da ligação OH.

No espectro de RMN de ¹H para o isômero *endo* (Figuras 36), foram observados sinais em δ 1,83 (dq, $J_{2,\text{Me}} = J_{4,\text{Me}} = 7,3$ Hz, $J_{2,3} = J_{4,3} = 3,7$ Hz), relativos aos

hidrogênios H-2 e H-4, que apareceram em região de maior blindagem, em relação aos mesmos sinais na cetona de partida [7], um simpleto em δ 1,61, que foi atribuído ao hidrogênio hidroxílico OH e um tripleto em δ 3,63 (t, $J_{3,OH} = 3,6$ Hz), atribuído ao hidrogênio H-3. No espectro de RMN de 1H para o isômero *exo* (Figuras 37), foram observados sinais em δ 1,82 (dq, $J_{2,Me} = J_{4,Me} = 7,2$ Hz, $J_{2,3} = J_{4,3} = 3,9$ Hz), relativos aos hidrogênios H-2 e H-4; um simpleto em δ 1,59, que foi atribuído ao hidrogênio hidroxílico OH; e um multipeto em de δ 3,62-3,68, atribuído ao hidrogênio H-3.

A diferença de multiplicidade para o sinal de H-3 confirmou a obtenção dos isômeros, pois os acoplamentos dos hidrogênios H-3 em [17a] ocorre somente com os hidrogênios H-2 e H-4 (tripleto), ao passo que em [17b] o acoplamento, além de ocorrer com os hidrogênios H-2 e H-4, ocorre com os hidrogênios metílicos em C-2 e C-4 (acoplamento a longa distância).

No espectro de RMN de ^{13}C para o isômero *endo* (Figura 38) e para o isômero *exo* (Figura 39), a obtenção dos álcoois [17a] e [17b] foi confirmada pela presença dos sinais, respectivamente em δ 73,37 e δ 73,31, atribuídos ao carbono C-3.

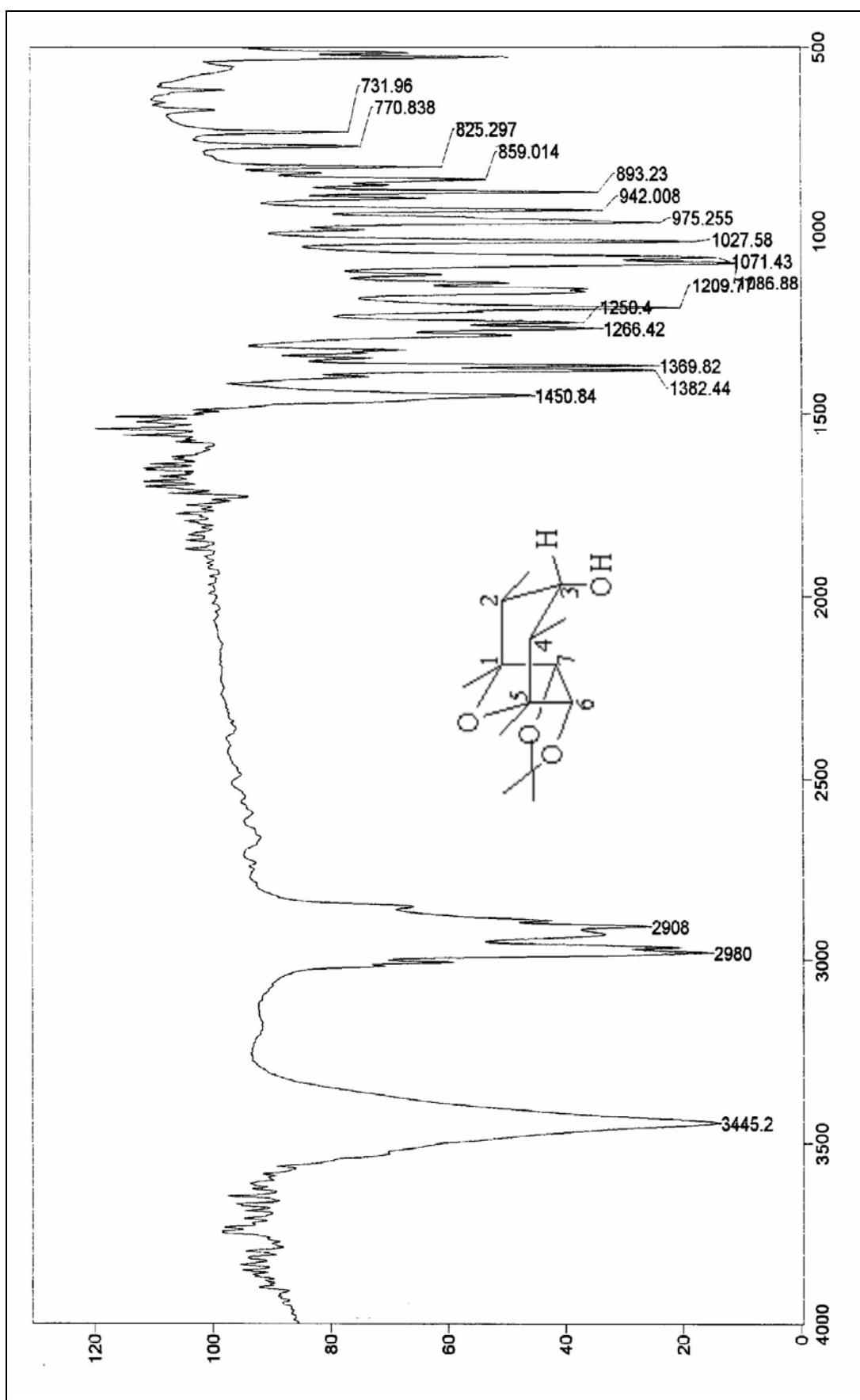


Figura 34 – Espectro no infravermelho (KBr) do álcool [17a].

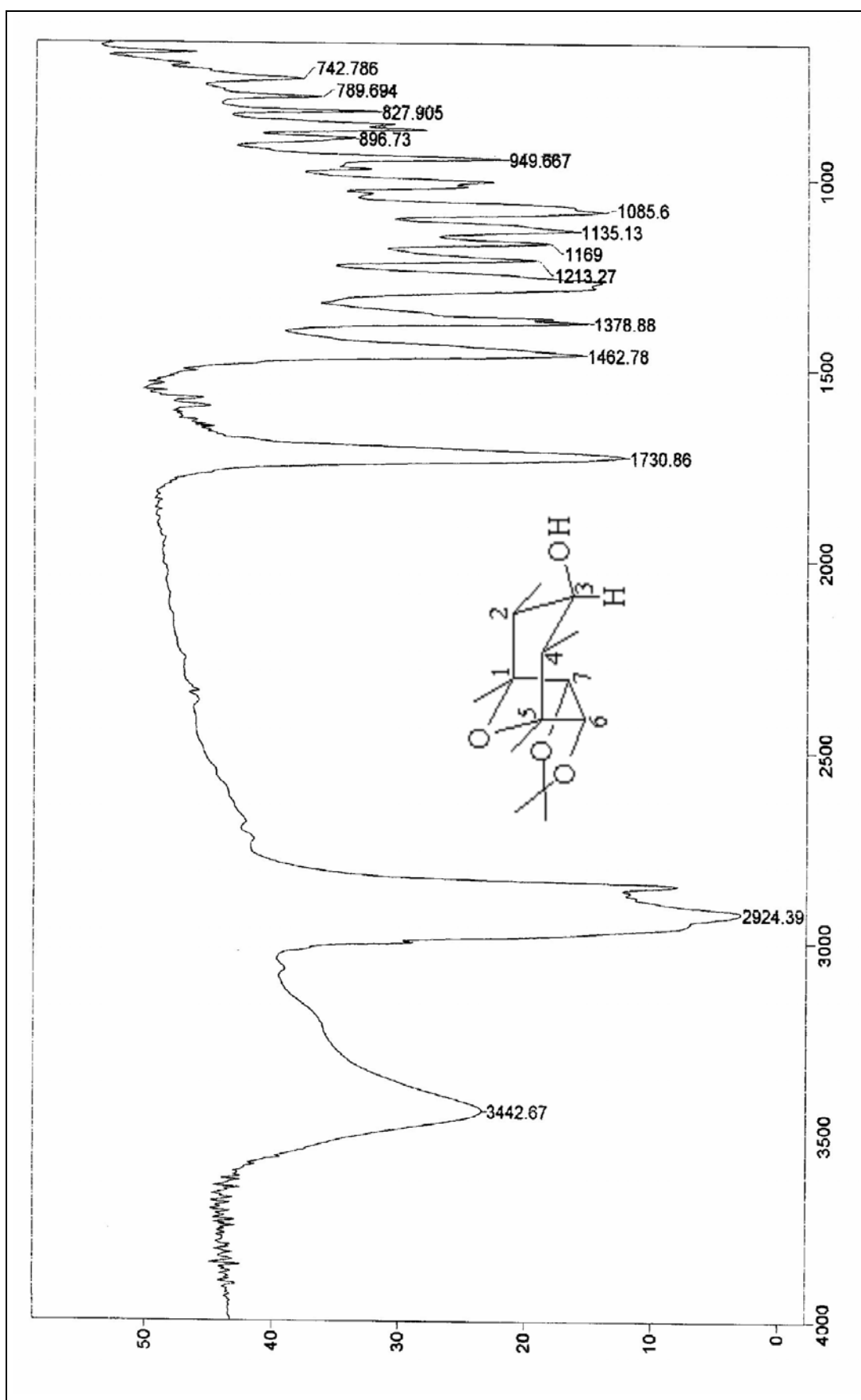


Figura 35 – Espectro no infravermelho (KBr) do álcool [17b].

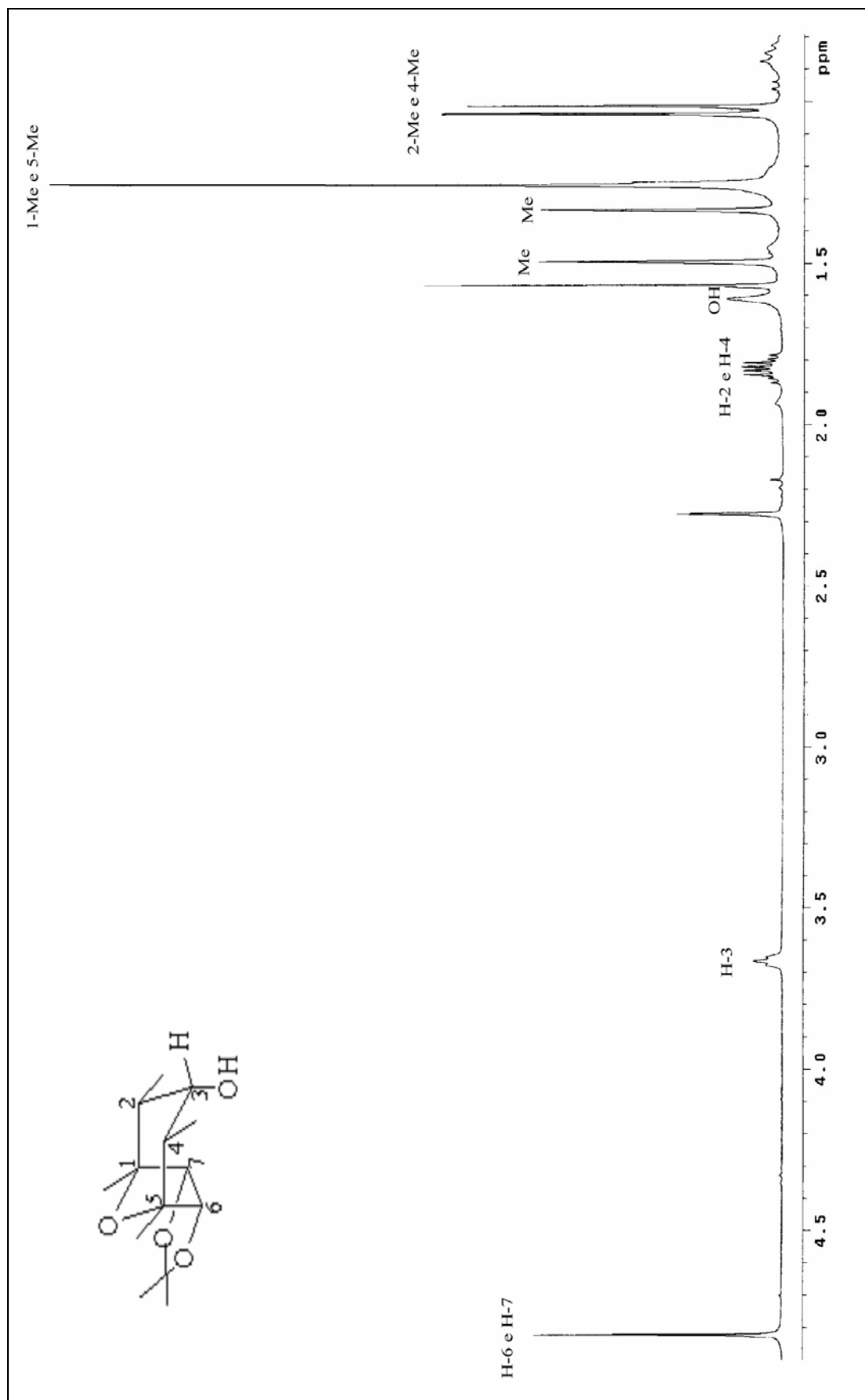


Figura 36 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do álcool [17a].

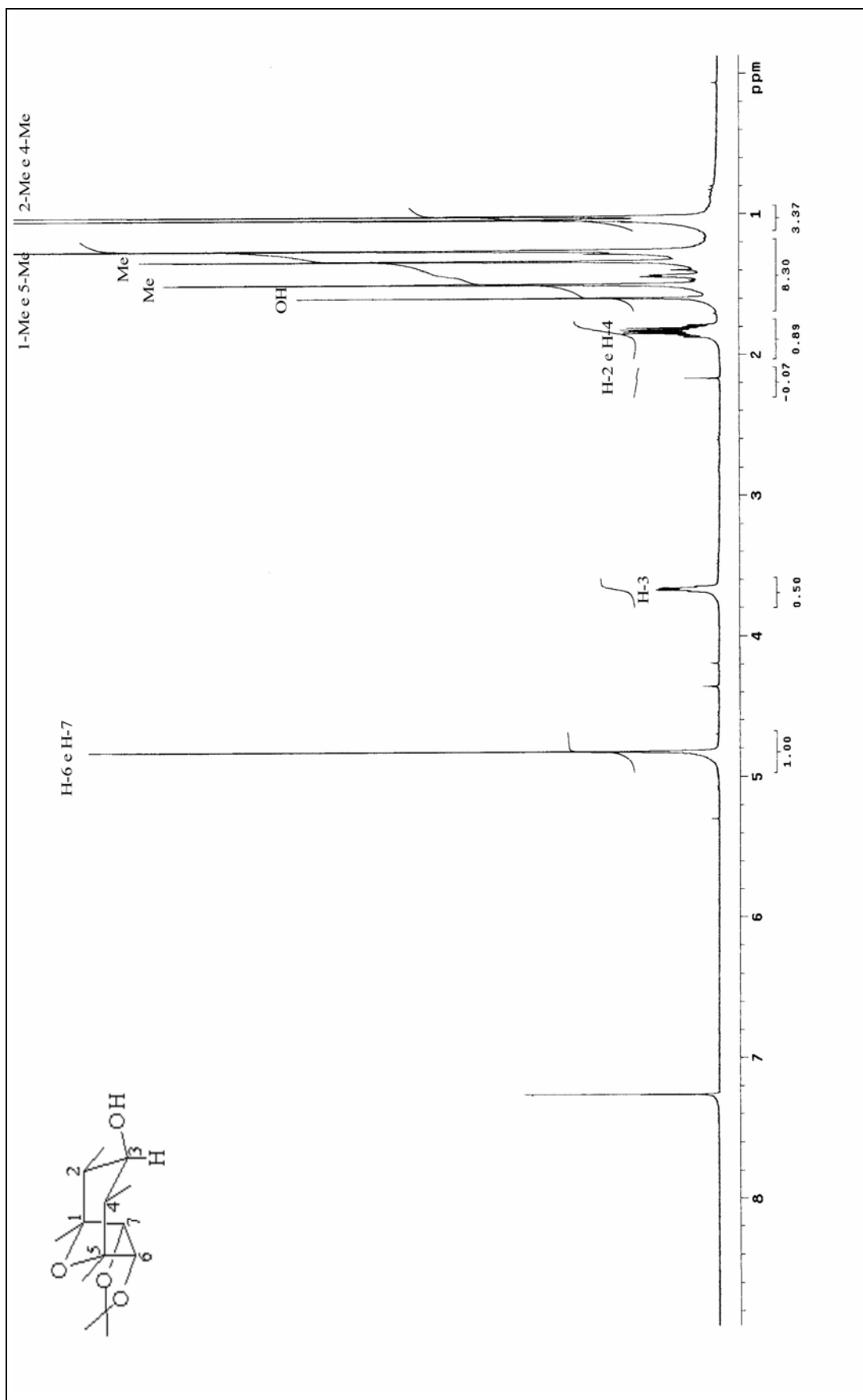


Figura 37 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do álcool [17b].

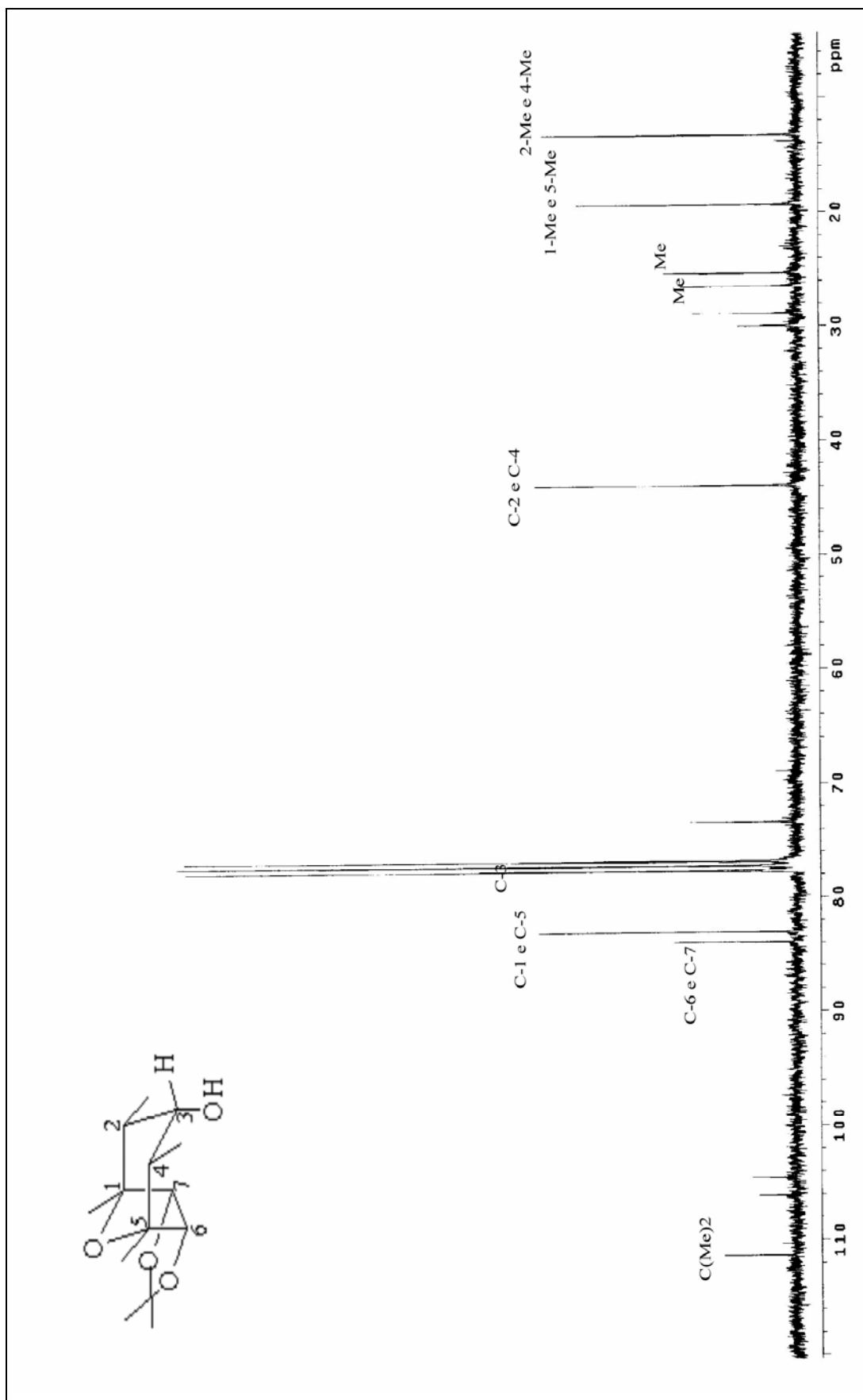


Figura 38 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do álcool [17a].

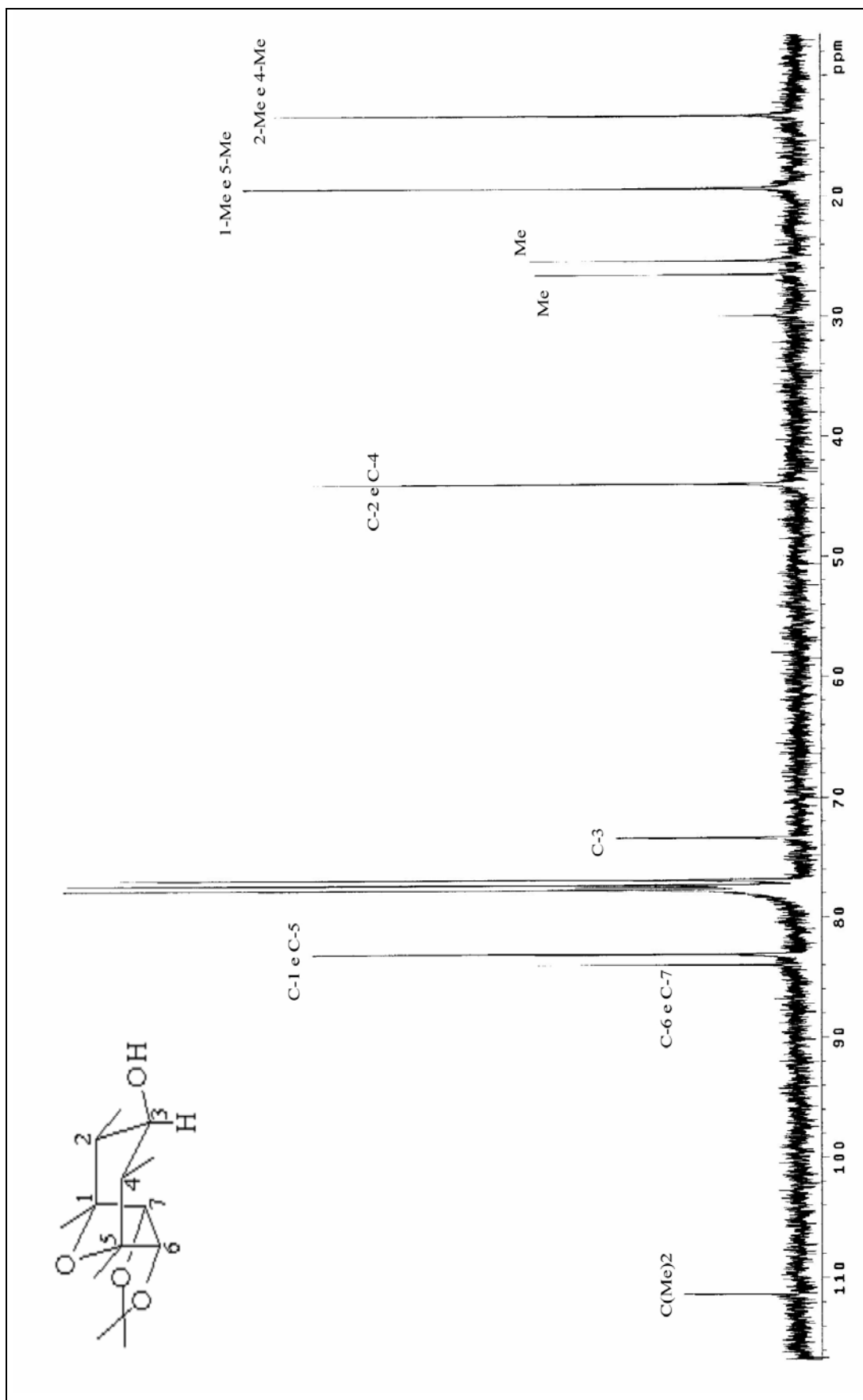


Figura 39 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do álcool [17b].

3.4. Preparo de alquenos

A desidratação de álcoois é uma reação de eliminação importante que ocorre em meio ácido, onde a função do ácido é converter o grupo hidroxila, através da protonação, em um melhor grupo abandonador. O mecanismo de reação envolve um carbocátion, intermediário, onde a eliminação, E1, fornece o alqueno mais substituído. Os álcoois terciários são mais reativos que os secundários, que por sua vez são mais reativos que os primários (CAREY e SUNDBERG, 1994).

Muitos são os reagentes utilizados no processo de desidratação de álcoois; particularmente álcoois terciários e secundários, quando tratados com POCl₃-piridina ou SOCl₂-piridina, podem sofrer desidratação. O SOCl₂-piridina é um bom reagente para promover a reação de desidratação, pois forma um melhor grupo abandonador (OSOCl) (WILKINSON, 1979).

1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-alkuil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-enos [18], [19], [20]

Uma vez obtidos os alkul álcoois a partir do acetonídeo [7], partiu-se para a etapa de preparo dos alquenos. A síntese dos alquenos [18], [19] e [20] (Figura 40) foi realizada, utilizando-se cloreto de tionila (SOCl₂) e piridina a cada álcool.

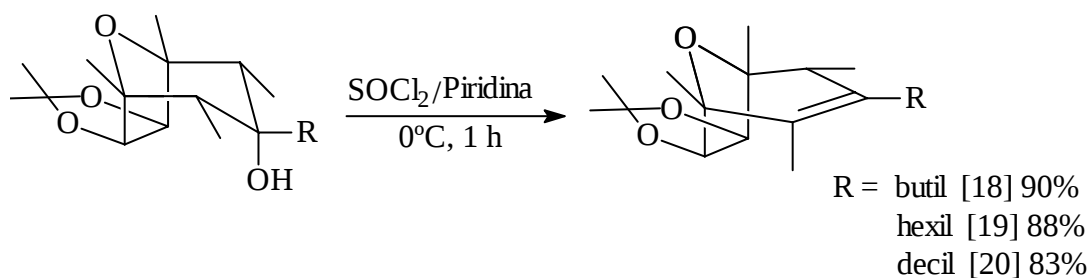


Figura 40 – Esquema geral para síntese dos alkul alquenos.

A confirmação das estruturas dos alquenos foi feita pela análise dos dados espectroscópicos. No espectro do IV do alqueno [18] (Figura 41), não foi observado banda de absorção relativa à deformação axial da ligação dupla olefínica C=C, pois essa absorção em alquenos tetrassubstituídos pode ser extremamente fraca ou, mesmo,

ausente (SILVERSTEIN et al., 1994). No espectro de RMN de ^1H de [18] (Figura 42), observou-se maior número de sinais em relação ao espectro do álcool [12], devido à perda de simetria molecular. Assim, os hidrogênios H-6 e H-7, em acoplamento vicinal com $J = 5,7$ Hz, apareceram como dupletos em δ 4,27 e δ 4,49, respectivamente. O hidrogênio H-4 apresentou-se como um multipletto em δ 2,42. No espectro de RMN de ^{13}C de [18] (Figura 43), foram observados sinais em δ 134,05 e 130,57, atribuídos aos carbonos olefínicos C-2 e C-3, respectivamente.

1,4,4,8,7,11-hexametil-3,5,10,12-tetraoxatetraciclo[5.4.1.0]dodecano [21]

O álcool diastereoisomérico principal [17a], obtido através da reação de redução do acetonídeo [7], foi submetido à desidratação com cloreto de tionila (SOCl_2) e piridina, conforme metodologia descrita anteriormente.

Após a purificação da mistura reacional, obteve-se um sólido branco em 23% de rendimento. Os dados espectroscópicos indicaram que o sólido obtido não era o alqueno esperado, e sim o epóxido [21] (Figura 44).

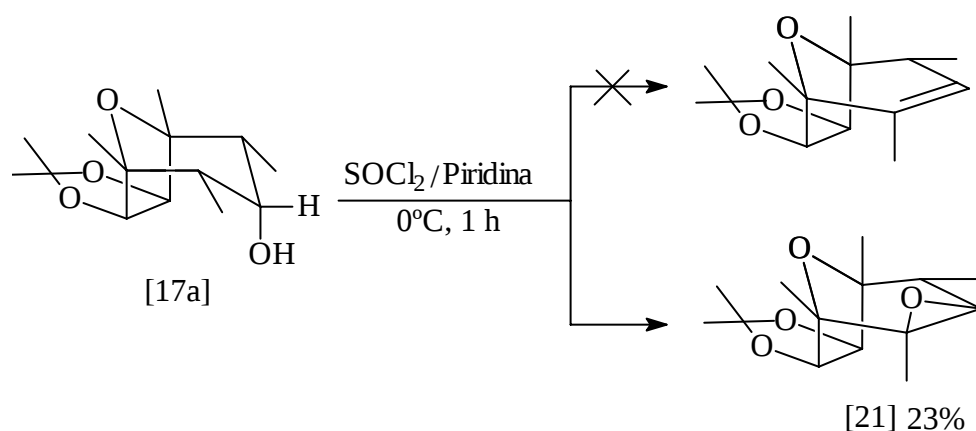


Figura 44 – Síntese do epóxido [21].

A confirmação da estrutura do epóxido [21] foi feita pela análise dos dados espectroscópicos. No espectro de RMN de ^1H (Figura 45), observaram-se sinais em δ 1,36, um simpleto relativo aos hidrogênios metílicos 11-Me; e em δ 2,55 (d, $J_{9,8} = 0,9$ Hz), relativo ao hidrogênio H-9. O hidrogênio H-8 apresentou-se como um duplo quarteto em δ 2,50, com constante de acoplamento $J = 0,9$ Hz. A constante de acoplamento possui baixo valor, pois o ângulo entre os hidrogênios H-8 e H-9 é

próximo a 90°. Os hidrogênios H-2 e H-6, em acoplamento vicinal com $J = 6,0$ Hz, apareceram como dupletos em δ 4,53 e δ 4,78, respectivamente. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 46), foram observados sinais em δ 112,50, atribuídos ao carbono C-4; e em δ 51,58 e 47,00, atribuídos aos carbonos do epóxido C-9 e C-11, respectivamente. Essas atribuições foram confirmadas com o auxílio dos espectros obtidos pelas técnicas de COSY e HETCOR. No espectro obtido pela técnica de COSY (Figura 47), observou-se a correlação entre os hidrogênios H-2 (δ 4,53) e H-6 (δ 4,78), bem como a correlação entre os hidrogênios H-8 (δ 2,50) e os hidrogênios metílicos 8-Me (δ 1,14). No espectro obtido pela técnica de HETCOR (Figura 48), verificaram-se as correlações entre os hidrogênios e os respectivos átomos de carbono.

Informações adicionais obtidas através de experimentos de nOe diferencial permitiram também a confirmação correta da estereoquímica proposta para o epóxido [21]. Na Figura 49, apresentam-se os dados de nOe obtidos para o epóxido [21].

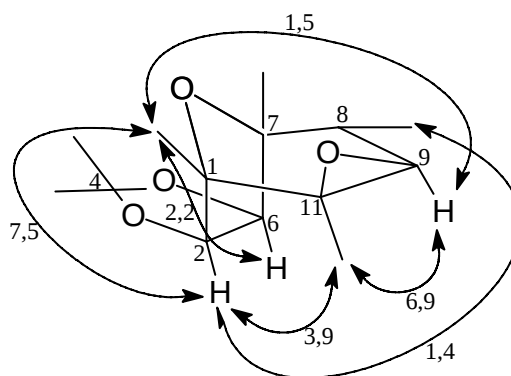


Figura 49 – Principais dados de nOe (%) para o epóxido [21].

A estereoquímica *cis* dos grupos metilas no anel de sete membros foi demonstrada pela observação de nOe (1,5%) em H-9 e em H-6 (2,2%). Quando a irradiação foi feita sobre os hidrogênios metílicos em C-1, também foi observado nOe em H-2 (1,4%) nessa irradiação. Ao irradiar os hidrogênios metílicos em C-11, verificou-se nOe (6,9%) em H-9. A maior blindagem do hidrogênio H-2 (δ 4,53), em relação ao hidrogênio H-6 (δ 4,78), levou à observação de nOe (7,5%) com os hidrogênios metílicos em C-1, mediante a irradiação sobre H-2.

A proposta de mecanismo para desidratação dos álcoois utilizando piridina e cloreto de tionila envolve o ataque do par de elétrons do oxigênio do grupo hidroxila ao

átomo de enxofre do cloreto de tionila, com liberação de um íon cloreto. Em seguida, ocorre a abstração de um átomo de hidrogênio em posição α ao carbono hidroxilado com a formação sincronizada da ligação dupla C=C, seguida da liberação de SO₂ e HCl. Esse ataque ocorre tanto no H-2 como no H-4, com a mesma probabilidade, levando à formação de enantiômeros, conforme apresentado na Figura 50. Após a formação do alqueno, possivelmente o SO₂ oxidou a ligação dupla, formando o epóxido.

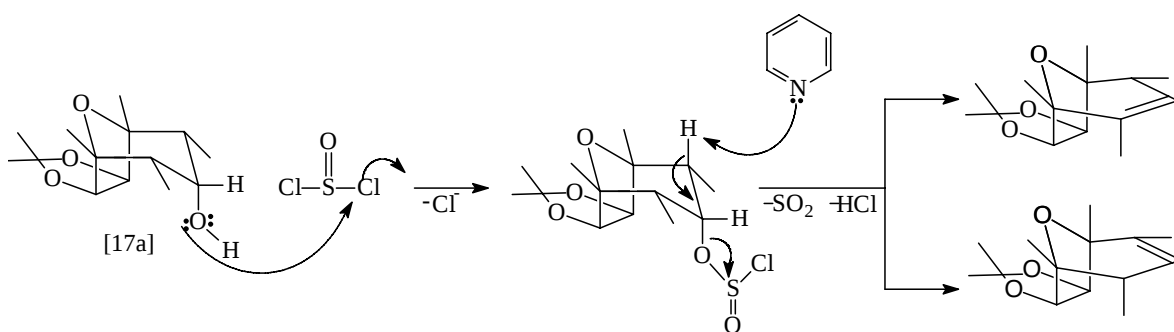


Figura 50 – Proposta de mecanismo de desidratação do álcool [17a] com cloreto de tionila.

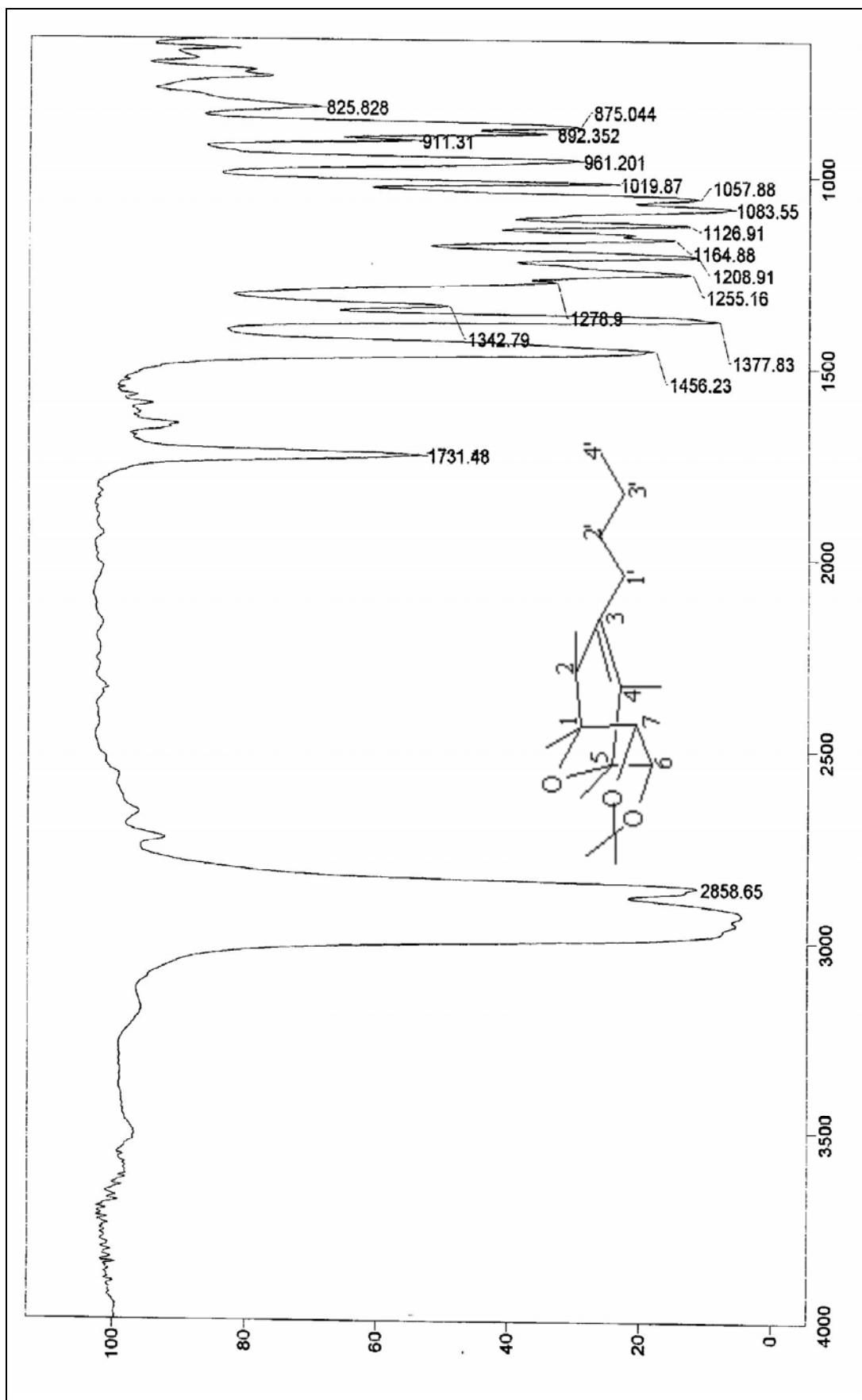


Figura 41 – Espectro no infravermelho (NaCl) do alqueno [18].

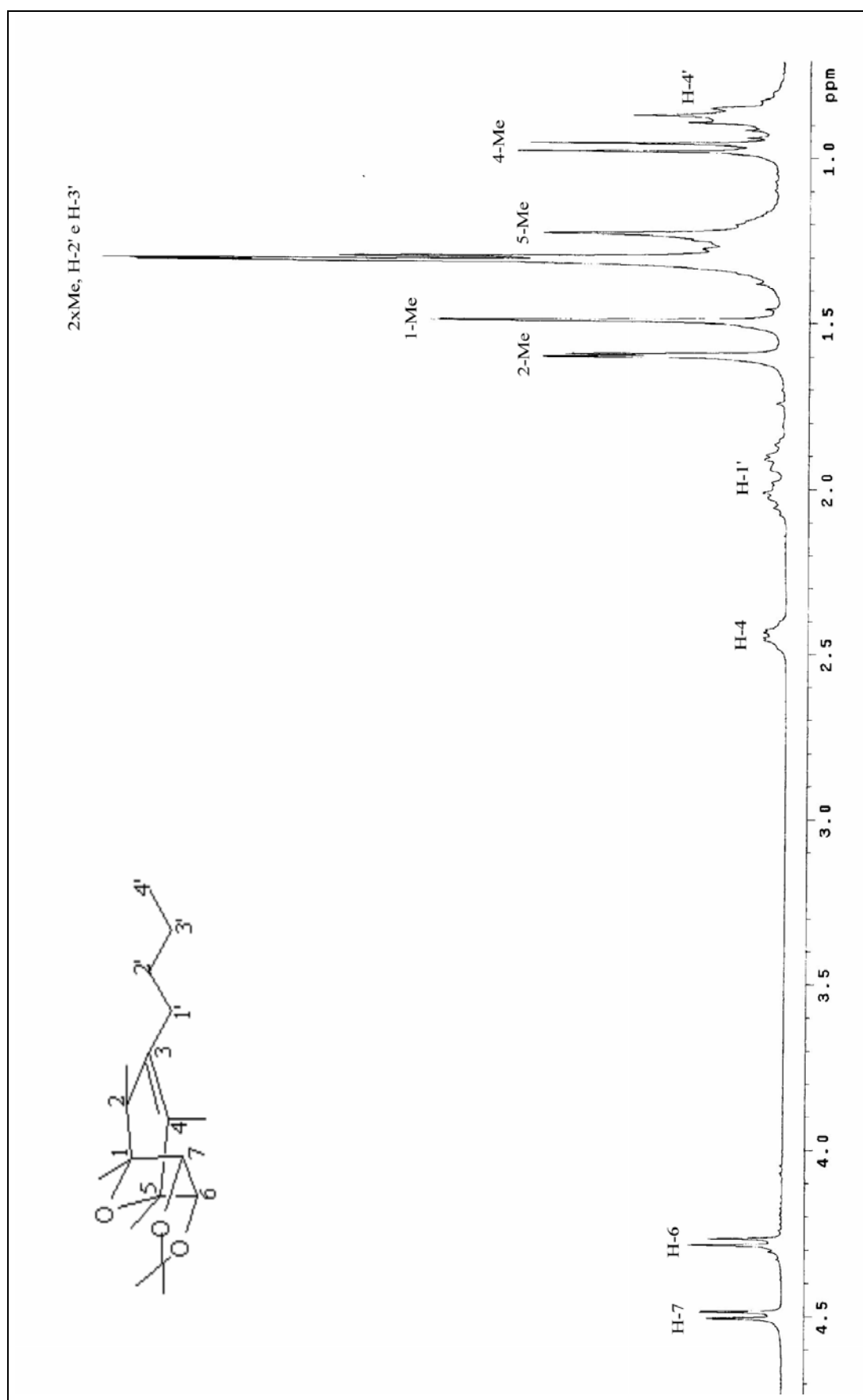


Figura 42 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do alqueno [18].

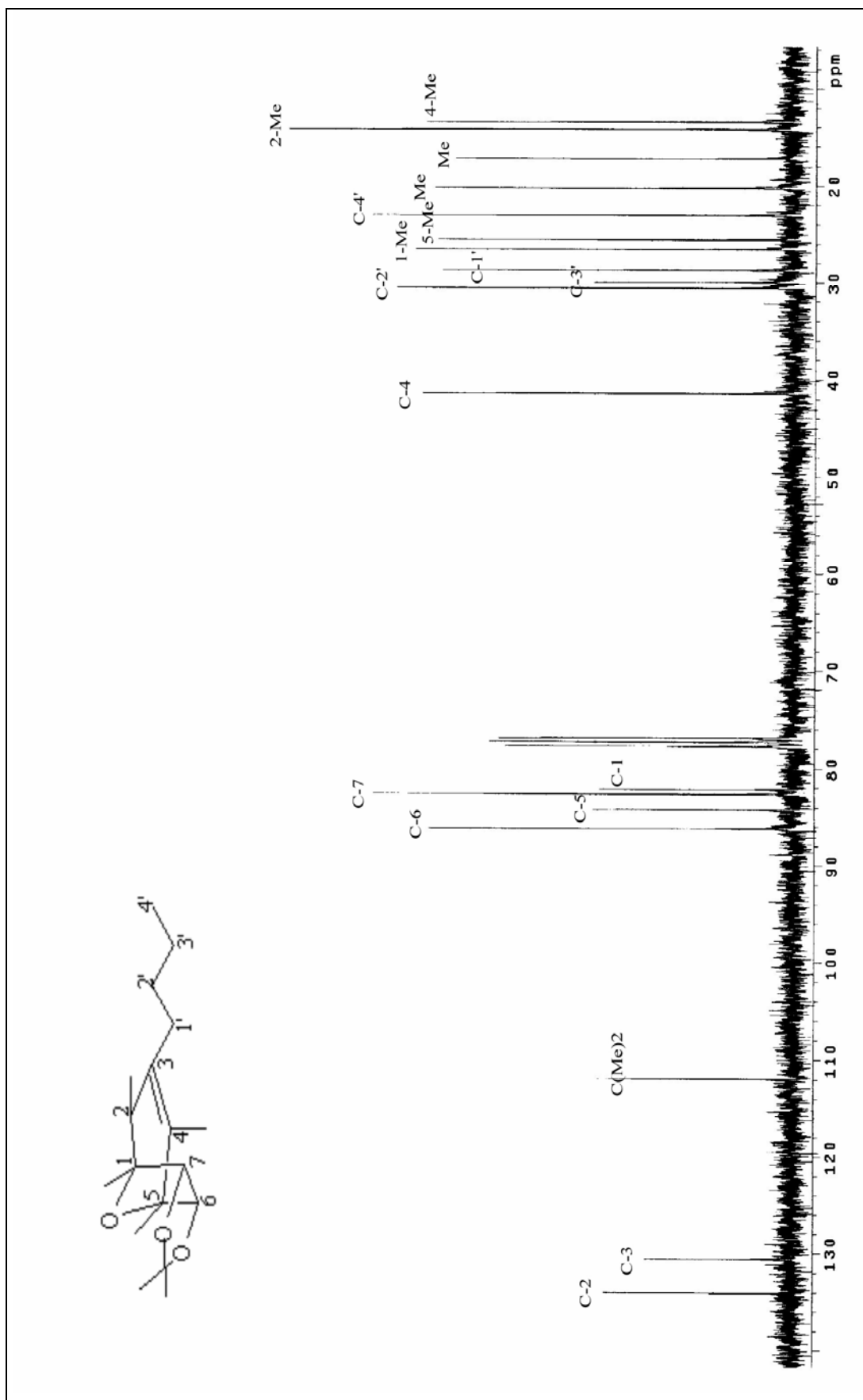


Figura 43 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do alqueno [18].

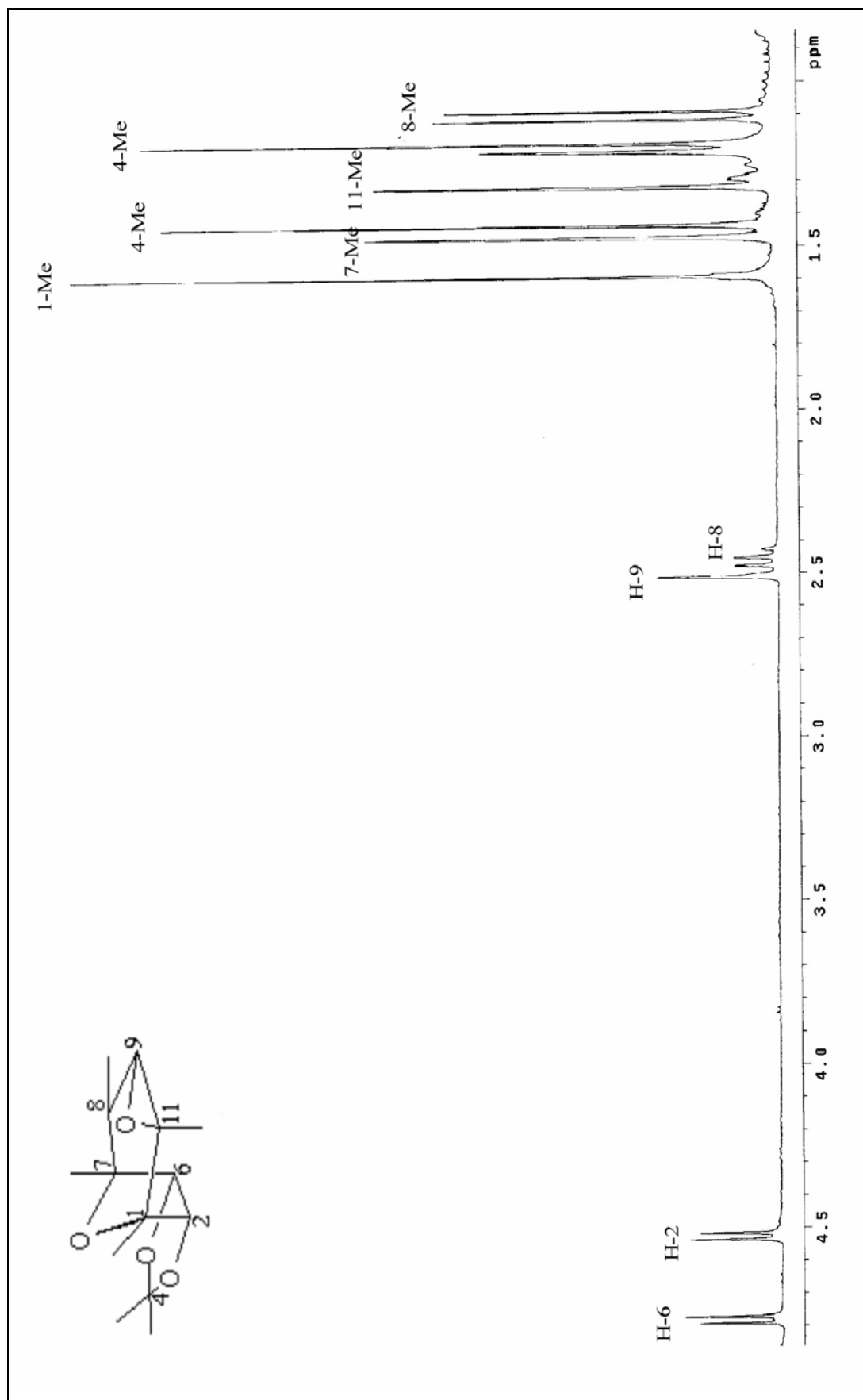


Figura 45 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do epóxido [21].

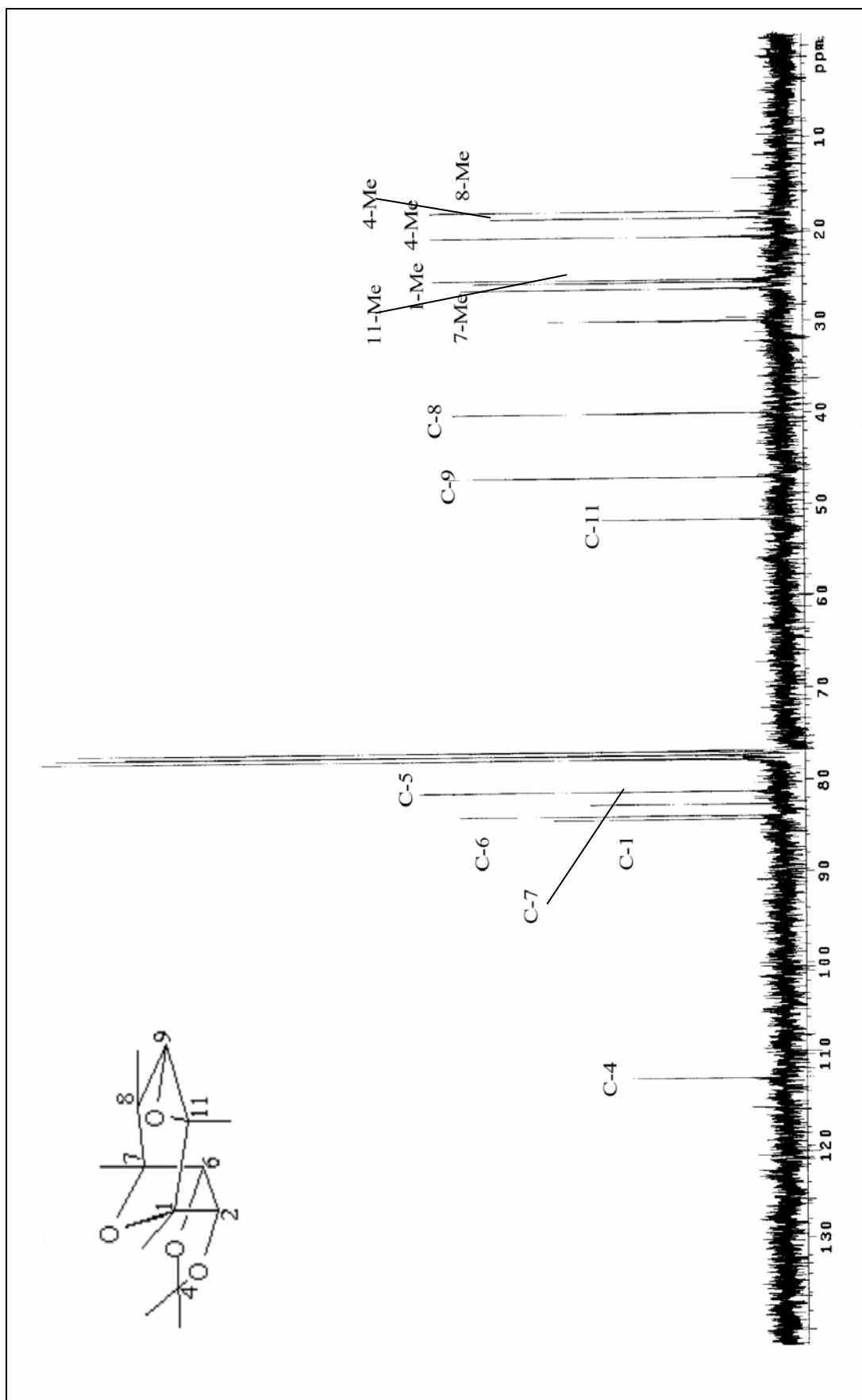


Figura 46 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do epóxido [21].

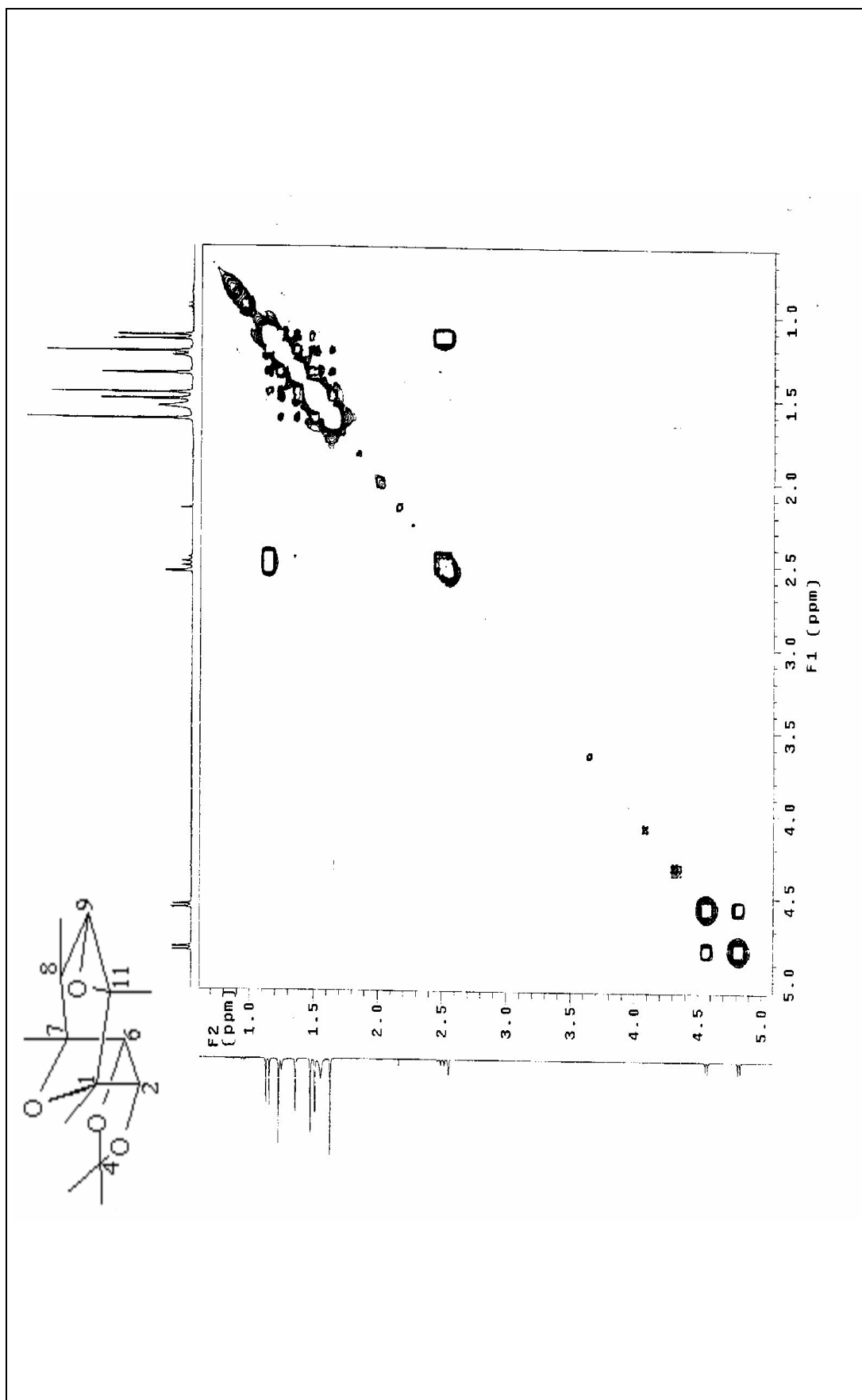


Figura 47 – Espectro COSY de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do epóxido [21].

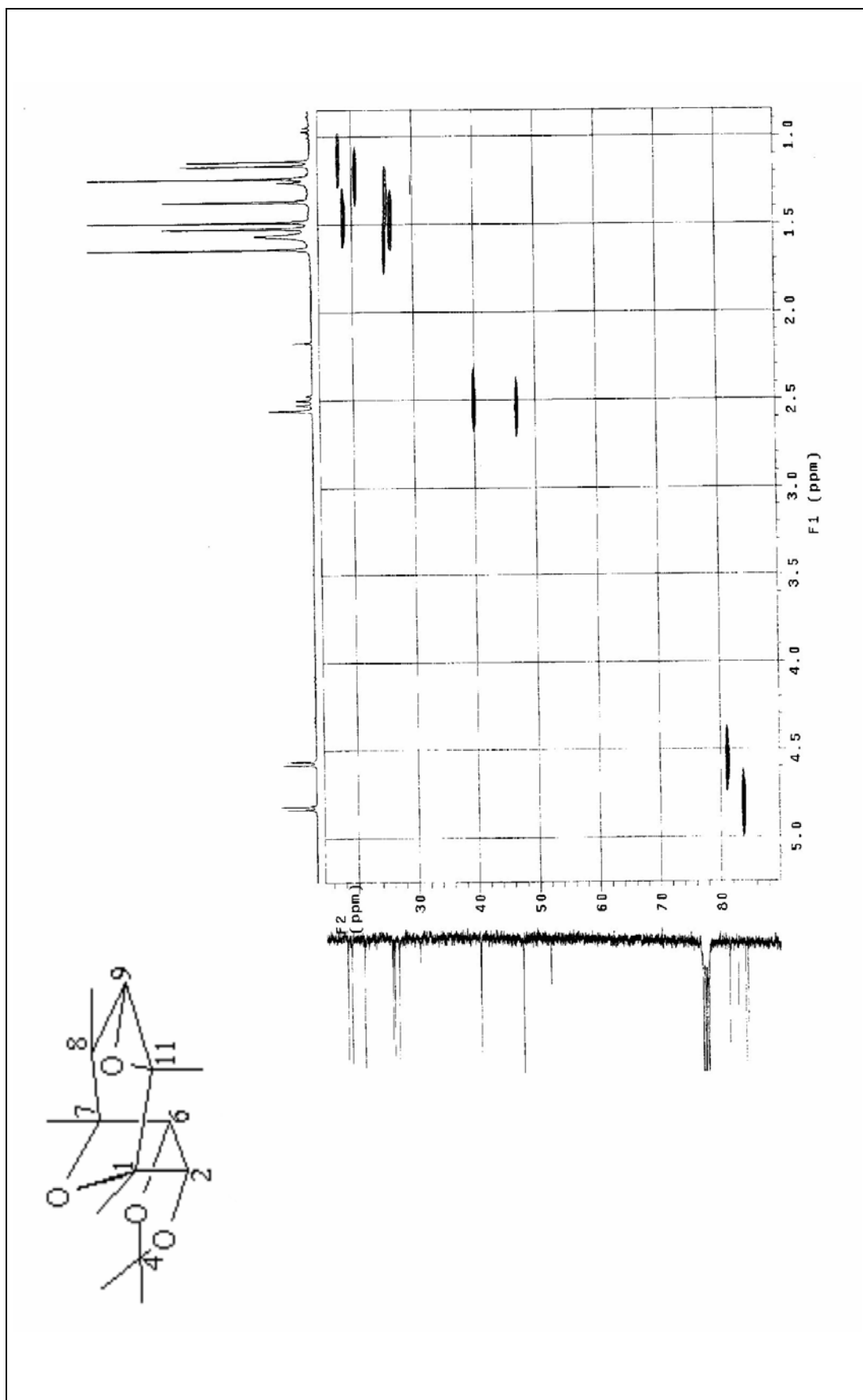


Figura 48 – Espectro HETCOR de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do epóxido [21].

3.5. Ensaios biológicos

Uma vez sintetizados e identificados os álcoois [12], [13], [15], [16] e [17a] e os alquenos [18], [19] e [20], derivados do esqueleto 8-oxabicyclo (Figura 1), foi iniciada a avaliação do potencial herbicida, utilizando-se plantas indicadoras de *Lactuca sativa* (alface), *Sorghum bicolor* (sorgo) e *Cucumis sativus* (pepino).

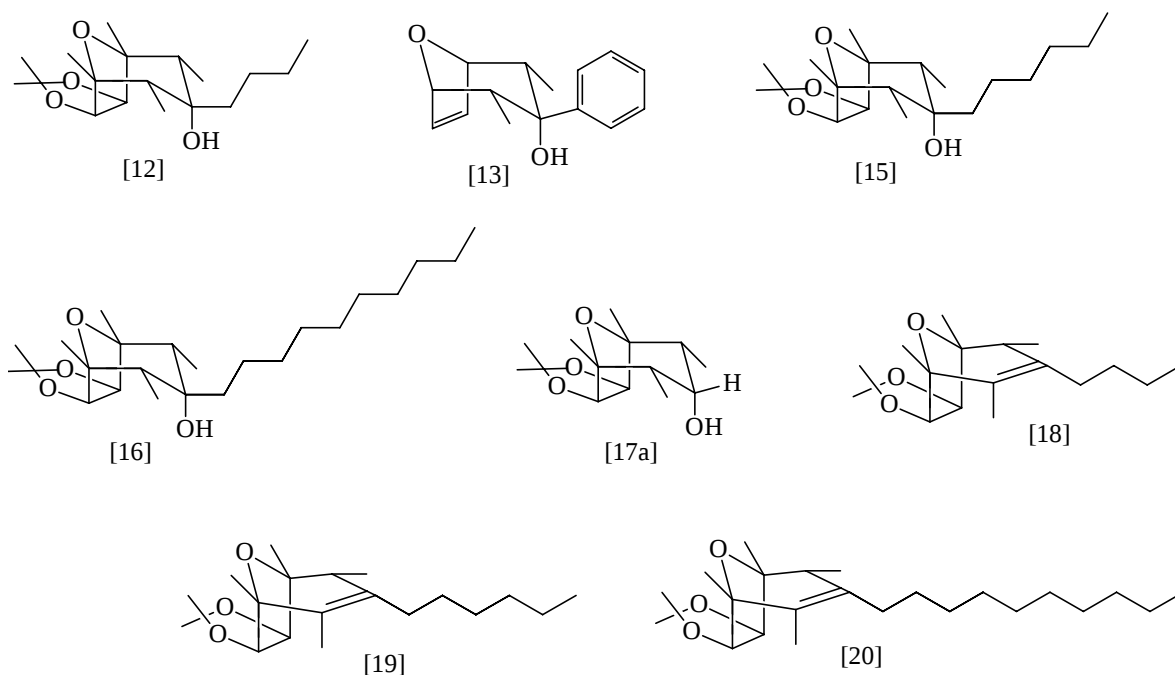


Figura 51 – Estruturas dos compostos submetidos à avaliação da atividade herbicida.

Para avaliação da atividade herbicida dos compostos sintetizados, foram realizados bioensaios conforme a metodologia utilizada por BARBOSA et al. (2001). As espécies utilizadas foram aquelas de crescimento rápido e permitem respostas visíveis em curto intervalo de tempo. Os efeitos dos compostos sintetizados sobre o desenvolvimento do sistema radicular de alface, sorgo e pepino, em testes realizados em placas de Petri, com os compostos [12], [13], [15], [16], [17a], [18], [19] e [20], em doses aplicadas na concentração de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$, estão apresentados nos Quadros 1 e 2 e nas Figuras 52, 53, 54 e 55, respectivamente.

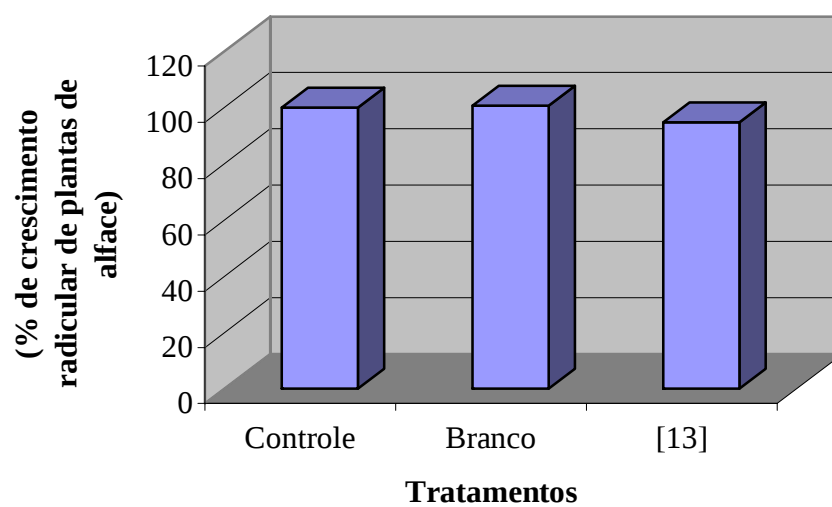


Figura 52 – Efeito do composto [13] nas concentrações de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ sobre o crescimento radicular de plantas de alface cultivadas em placa de Petri.

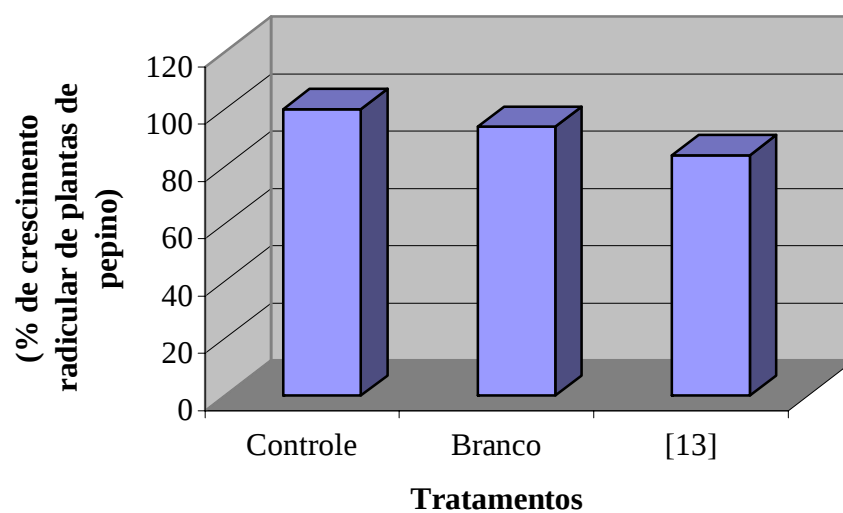


Figura 53 – Efeito do composto [13] nas concentrações de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ sobre o crescimento radicular de plantas de pepino cultivadas em placa de Petri.

Observa-se na Figura 52 que o composto [13] na concentração de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ praticamente não afetou o crescimento do sistema radicular de plantas de alface. Todavia, esse mesmo composto, aplicado na mesma dose, inibiu em 16,2% o crescimento do sistema radicular do pepino (Figura 53).

Este ensaio isolado foi realizado com o objetivo de comparar a atividade herbicida de [13] com o seu acetonídeo análogo sintetizado por COSTA (1997), em que foi observada alta atividade herbicida.

Quadro 1 – Efeitos dos compostos [12], [15], [16], [17a], [18], [19] e [20], na concentração de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$, sobre o crescimento radicular de plantas de sorgo cultivadas em placas de Petri

Tratamentos (Produtos)	Comprimento de Raízes (cm)*	Porcentagem de Inibição (%)
Controle	0,77 a	0
[12]	0,77 a	0
[15]	0,90 a	-16,9
[16]	0,97 a	-26,0
[17a]	0,77 a	0
[18]	0,87 a	-12,2
[19]	0,92 a	-19,5
[20]	0,92 a	-19,5
CV (%)	16,55	-

* Médias seguidas de uma mesma letra não diferem entre si, a 5% de probabilidade, pelo teste de Duncan.

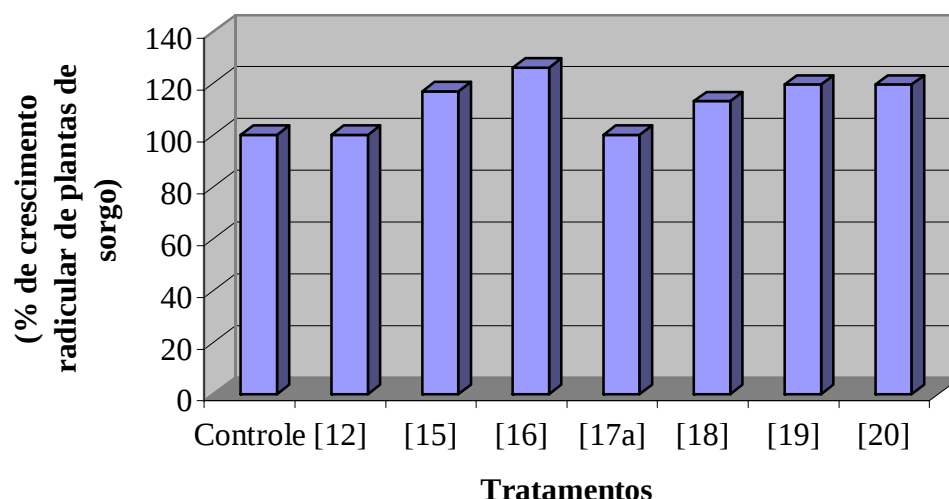


Figura 54 – Efeitos dos compostos [12], [15], [16], [17a], [18], [19] e [20], na concentração de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$, sobre o crescimento radicular de plantas de sorgo cultivadas em placas de Petri.

Com relação aos efeitos dos produtos [12], [15], [16], [17a], [18], [19] e [20] na dose de 2 mL, por placa de Petri de 6 cm de diâmetro, e na concentração de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$, sobre plantas de sorgo cultivadas em placas de Petri, observa-se (Quadro 1 e Figura 54) que nenhum desses produtos inibiu o crescimento radicular de plantas de sorgo. Observa-se também, inclusive, maior crescimento das raízes do sorgo quando as sementes desta espécie foram tratadas com os produtos [15], [16], [18], [19] e [20]. Todavia, esse “maior” crescimento, 26% superior ao do controle, com o produto [16] não foi significativo quando se aplicou o teste de Duncan a 5% de probabilidade.

Quanto aos efeitos desses compostos sobre as plantas de pepino (Quadro 2 e Figura 55), verificou-se que os compostos [19], [17a], [16] e [20] inibiram o crescimento do sistema radicular, em relação à testemunha (controle), em 42,7; 40,0; 13,3%; e 9,3%, respectivamente. Tais resultados indicam possível efeito inibitório desses compostos sobre plantas dicotiledôneas, porém não diferindo do tratamento-controle. No entanto, esse bioensaio precisa ser repetido, pois o alto coeficiente de variação (48,53%) encontrado indica falhas no desenvolvimento do experimento.

Quadro 2 – Efeitos dos compostos [12], [15], [16], [17a], [18], [19] e [20] sobre o crescimento radicular de plantas de *Cucumis sativus* L. (pepino), na concentração de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$, após 48 horas de incubação a 25°C

Tratamentos (Produtos)	Comprimento de Raízes (cm)*	Porcentagem de Inibição (%)
Controle	0,75 a	0
[12]	1,03 a	-37,33
[15]	1,05 a	-40,00
[16]	0,65 a	13,33
[17a]	0,45 a	40,00
[18]	0,95 a	-26,67
[19]	0,43 a	42,67
[20]	0,68 a	9,33
CV (%)	48,53	-

* Médias seguidas da mesma letra não diferem entre si, a 5% de probabilidade, pelo teste de Duncan.

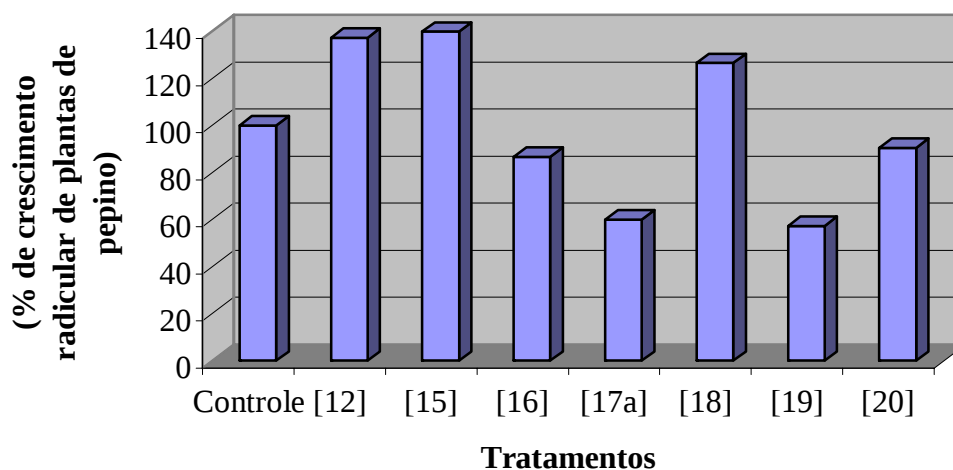


Figura 55 – Efeitos dos compostos [12], [15], [16], [17a], [18], [19] e [20], na concentração de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$, sobre o crescimento radicular de plantas de pepino cultivadas em placas de Petri.

De modo geral, os compostos testados não causaram inibição significativa no crescimento do sistema radicular de plantas de sorgo e pepino. Esse fato evidencia que os produtos avaliados não afetaram o desenvolvimento inicial do sistema radicular das espécies avaliadas. Todavia, novos testes precisam ser realizados, pois esses produtos poderão interferir em outras espécies e também em outros processos vitais das plantas, cujos sintomas de fitotoxicidade somente se manifestarão mais tarde ou em outra parte da planta.

4. RESUMO E CONCLUSÕES

Devido à alta atividade biológica dos álcoois e alquenos sintetizados por COSTA (1997), este trabalho teve como objetivos sintetizar compostos análogos a esses, inéditos na literatura, e verificar sua atividade biológica, em diversas espécies de plantas.

Inicialmente, foi obtido o $2\alpha,4\alpha,N$ -trimetil-8-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [2] (50% de rendimento), preparado pela reação de cicloadição [3+4] entre o cátion oxialílico gerado a partir da 2,4-dibromopentan-3-ona [1] (95% de rendimento) e N-metilpirrol. A tentativa de síntese do acetnídeo [4], a partir de [2], foi realizada por meio da reação do peróxido de hidrogênio catalisada por tetróxido de ósmio, em que o diol [3], intermediário, deveria ser formado. Como o diol não foi formado, supõe-se que tenha ocorrido apenas reação de oxidação com o nitrogênio do azabicyclo [2], que formaria um N-óxido.

Em uma outra proposta de trabalho, o cicloaduto $1\alpha,2\alpha,4\alpha,5\alpha$ -tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [5] foi sintetizado por meio da reação de cicloadição [3+4] entre o cátion oxialílico gerado a partir da 2,4-dibromopentan-3-ona [1] e o 2,5-dimetilfurano. O acetnídeo $1\alpha,2\alpha,4\alpha,5\alpha$ -tetrametil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona [7] (38% de rendimento), material de partida para as sínteses dos álcoois $1\alpha,2\alpha,4\alpha,5\alpha$ -tetrametil-3-butil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [12] (92% de rendimento), $1\alpha,2\alpha,4\alpha,5\alpha$ -tetrametil-3-hexil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [15] (76% de rendimento) e $1\alpha,2\alpha,4\alpha,5\alpha$ -tetrametil-3-decil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-

oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [16] (80% de rendimento) e 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [17] (98% de rendimento), foi obtido a partir da reação do cicloaduto [5] com peróxido de hidrogênio, catalisada por tetróxido de ósmio. Desse modo, obteve-se o diol [6], que foi transformado em [7] pela reação com acetona em presença do ácido *p*-toluenossulfônico.

Para o preparo dos álcoois foram utilizadas três metodologias. Para obtenção do álcool [12] foi realizada a reação com butil lítio e para o preparo dos álcoois [15] e [16], a metodologia de Grignard. O álcool [17] foi sintetizado a partir da reação de redução com boridreto de sódio, fornecendo uma mistura diastereoisomérica, isômero *endo* [17a] (90% de rendimento) e isômero *exo* [17b] (8% de rendimento).

Foram feitas várias tentativas para sintetizar compostos do tipo aril álcoois a partir do acetônio [7], partindo-se de reações com aril lítio e reagente de Grignard. Entretanto, os resultados indicaram que nucleófilos volumosos não podem ser adicionados à carbonila do composto [7], provavelmente devido ao impedimento espacial. Também, foi sintetizado o álcool 2 α ,4 α -dimetil-3-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol [13] a partir do cicloaduto [8], via reação com aril lítio, para comparar sua atividade biológica com o seu análogo sintetizado por COSTA (1997).

Este trabalho resultou também na síntese dos alquenos 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-butil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno [18] (90% de rendimento), 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-hexil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno [19] (88% de rendimento) e 1 α ,2 α ,4 α ,5 α -tetrametil-3-decil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno [20] (83% de rendimento), a partir da desidratação dos álcoois, via reação com cloreto de tionila e piridina.

Todos esses compostos foram submetidos a teste biológico, para avaliação da atividade herbicida. Para isso foram realizados testes em placa de Petri, avaliando-se o crescimento radicular das plantas-teste *Lactuca sativa* L. (alface) e *Cucumis sativus* L. (pepino) para o composto [13] e *Sorghum bicolor* L. (sorgo) e *Cucumis sativus* L. (pepino) para os outros compostos.

Nas condições deste ensaio, não foi identificado composto com elevada potencial atividade herbicida sobre o desenvolvimento radicular das plantas-teste avaliadas. Esses resultados não são conclusivos no que se refere ao potencial herbicida dos compostos, pois se avaliaram apenas seus efeitos sobre o crescimento inicial do

sistema radicular. Desse modo, novos experimentos, utilizando novas metodologias e também novas plantas-teste, deverão ser realizados buscando avaliar possíveis efeitos desses compostos sobre outros processos vitais das plantas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVARADO, S. I.; CREWS, A. D.; WEPPLLO, P. J.; DOEHNER, R. F.; BRADY, T. E.; GANCE, D. M.; LITTLE, D. L. Discovery of a new class of herbicides: sulfonyl carboxamidas, p.75-80. In: BAKER, D. R.; FENYES, J. G.; STEFFENS, J. (Eds.). **Synthesis and chemistry of agrochemicals III**. [S.l.: s.n.], 1992.

ANDREÃO, A. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de compostos derivados do 2 α ,4 α -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona**. Viçosa, MG: UFV, Impr. Univ., 1998. 155 f. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE DEFESA VEGETAL - ANDEF. **Defesa vegetal**. São Paulo, janeiro de 1997.

BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; BORGES, E. E. L. Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de lactones derivadas do 2,4-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona. **Química Nova**. 2001 (No prelo).

BURNSIDE, O. C. Rationale for developing herbicide-resistant crops. **Weed technology**, Champain, v.6, n.3, p.621-625, 1992.

CAREY, M. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced organic chemistry**; reactions and synthesis, part b. 4. ed. New York: Plenum Press, 1994. 800 p.

CONCEIÇÃO, G.A. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de compostos do tipo 3-aril-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno**. Viçosa, MG: UFV, Impr. Univ., 1995. 169 f. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.

COSTA, A. V. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de compostos do tipo 3-aril-2 α ,4 α -dimetil-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno**. Viçosa, MG: UFV, Impr. Univ., 1997. 167 f. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, Viçosa.

COWLING, A. P.; MANN, J. J.C.S. **Perkin I**. [S.l.: s.n.], 1978. p.1564-1568.

DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; PILÓ-VELOSO, D. Cicloadições [3+4] via cátions oxalílicos: aplicações em sínteses orgânicas. **Química nova**, v.20, n.1, p.18-29, 1997.

DUKE, S. O.; LYDON, J. Natural phytotoxins as herbicides, p. 110-124. In: DUKE, S.O.; MENN, J.J.; PLIMMER, J.R. (Eds.). **Pest control with enhanced environmental safety**. Washington: ACS symposium series, 1993. 524 p.

FISCHER, H. H. Conceito de ervas daninhas. In: RODRIGUES, J. J.; WILLIAN, R. D. (Eds.). **Curso intensivo de controle químico de ervas daninhas**. Viçosa, MG: UFV, Impr. Univ., 1973. p.1-74.

FONSECA, J. S.; MARTINS, G. A. **Curso de estatística**. 6. ed., São Paulo: Atlas, 1996.

FURLÁN, R. L. E.; LABADIE, G. R.; PELLEGRINET, S. C.; PONZO, V. L. Química combinatoria: estratégia para la generación de diversidad molecular. **Química nova**, v.19, n.4, p.411-422, 1996.

GREENHALGHAND, R.; ROBERTS, T. R. **Pesticide science and biotechnology**. Oxford-Uk: Blackwells, 1987. 604 p.

GRIMES, A. **World agrochemical markets**. [S.l.]: Agrow Reports, Richmond, PJB Publications Ltd., 1998. p.1-22.

HOFFMANN, H. M. R. **Angew. Chem. Int. Ed. England**, v.12, p.819, 1973.

HOFFMANN, H. M. R.; CLEMENS, K. E.; SMITHERS, R. H. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 94, p. 3940, 1972.

HOFFMANN, H. M. R. The cicloaddition of allyl cations to 1,3-dienes: general method for the syntesis of Seven-membered carbocycles. **Angew. Chem. Int. Ed. England**, v.23, n.1, p.1-19, 1984.

LOHRAY, B. B. Recent advances in the asymmetric dihydroxylation of alkenes. **Tetrahedron**, Asymmetry, v.3, n.11, p.1317-1349, 1993.

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

MARCH, J. **Advanced organic chemistry**. 4. ed. New York: John Wiley e Sons, 1992. 1495 p.

PERRIM, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of laboratory chemicals**. 3. ed. Oxford: Pergation, 1988. 340 p.

RODRIGUES, B. N.; ALMEIDA, F. S. **Guia de herbicidas**. 4. ed. Londrina, PR: [s.n.], 1998. 648 p.

SATO, T.; HAYAKAWA, Y.; NOYORI, R. A stereocontrolled total synthesis of C-nucleosides. **Bull. Chem. Soc. Jpn**, v.57, n.9, p.2515-2525, 1984.

SCHRÖDER, M. Osmium tetroxide cishydroxylation of unsaturated substrates. **Chem. Rev.**, v.80, n.2, p.187-231, 1980.

SCHRÖDER, D.; MUELLER-SCHAERER, H.; STINSON, C. S. An european weed survey in 10 major crop systems to identify targets for biological control. **Weed Res.**, v.33, n.6, p.449-458, 1993.

SHIOZAKI, M. Synthesis of hydantocidin and C-2-thioxo-hydantocidin. **Carbohydrate Research**, n. 335, p. 147-150, 2001.

SILVA, A. A.; FERREIRA, F. A.; FERREIRA, L. R. **Biologia e controle de plantas daninhas**. Viçosa, MG: UFV, Impr. Univ., 2001. 145 p.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. **Spectrometric identification of organic compounds**. 6. ed. New York: John Wiley & Sons, 1994. 419 p.

SMITH, M. B. **Organic synthesis**. [S.l.]: International Editions, 1994. 793 p.

WILKINSON, S. G. **Comprehensive organic chemistry, the synthesis and reactions of organic compounds**. New York: Pergamon Press, 1979. v.1, 1227 p.

YUNES, R. A.; FILHO, V. C. Estratégias para obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. **Química nova**, v.21, n.1, p.99-105, 1998.