

ULISSES ALVES PEREIRA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DE
8-OXABICICLO[3.2.1]OCT-6-EN-3-ONA SUBSTITUÍDOS E DE
OZONÍDEOS DERIVADOS**

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

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2008**

ULISSES ALVES PEREIRA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DE
8-OXABICICLO[3.2.1]OCT-6-EN-3-ONA SUBSTITUÍDOS E DE
OZONÍDEOS DERIVADOS**

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

APROVADA: 04 de abril de 2008.

Prof. Sergio Antonio Fernandes
(Co-orientador)

Prof^a. Célia Regina Álvares Matha
(Co-orientadora)

Prof. Antônio Alberto da Silva

Prof^a. Rossimiriam Pereira de Freitas Gil

Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa
(Orientador)

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e por guiar meus passos.

Aos meus pais Luiz e Helenice e à minha irmã Narjara, pelo amor, carinho e apoio incondicional.

À Universidade Federal de Viçosa, pela oportunidade concedida.

Ao professor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa, pela orientação.

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

Aos professores Antônio Jacinto Demuner, Célia Regina Álvares Maltha e Sergio Antonio Fernandes, pela co-orientação e atenção no desenvolvimento deste trabalho.

Ao técnico do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), José Luiz. Aos técnicos do Laboratório de Celulose e Papel, Oldair e Maurício. Ao técnico do Laboratório de Sementes, Leacir. A todos eles, pela assistência sempre que solicitados.

À Marisa, pela atenção e disposição em ajudar.

Aos colegas e amigos do LASA, Cássia, Cleiton, Cristiana, Fabrício, Filipe, Flaviano, Fred, Guilherme, Jodieh, Juliana, Karla, Keylla, Kamilla, Larisse, Léo, Marcelo, Márcio, Raphael, Róbson, Vagner, Vanderlúcia, Vânia, Vanessa e Patrícia, pela atenção, pelo carinho e pela ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

À galera incrível da Química 2001 - UFV, Cristiana, Ígor, Luciana, Natércia, Onel, Simone e Thábata.

Aos meus amigos e colegas, André, Carol Jardim, Flávia Abreu e Pauline, pelo apoio e pela atenção.

Aos meus colegas e amigos de república e de Piraúba.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

BIOGRAFIA

ULISSES ALVES PEREIRA, filho de Luiz Alves Pereira e Helenice Alves Pereira, nasceu em Ubá, Minas Gerais, em 3 de abril de 1983.

Em 2001, ingressou no Curso de Licenciatura e Bacharelado em Química da Universidade Federal de Viçosa, diplomando-se em maio de 2006.

Durante esse período, foi bolsista de Iniciação Científica por dois anos do programa de bolsas do CNPq, onde desenvolveu pesquisas na área de Síntese Orgânica.

Em maio de 2006, ingressou no programa de Pós-Graduação em Agroquímica, área de concentração Química Orgânica, em nível de mestrado, na Universidade Federal de Viçosa, MG.

Em abril de 2008, submeteu-se à defesa de dissertação para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	v
RESUMO	vi
ABSTRACT	viii
1. Introdução	1
1.2. Revisão de Literatura	4
1.2.1. Artemisinina e a ligação endoperóxido	4
1.2.2. Reação de cicloadição [4+3]	8
2. Material e métodos	11
2.1. Técnicas experimentais	11
2.2. Técnicas espectroscópicas	11
2.3. Purificação e preparo de reagentes e solventes	12
2.3.1. Purificação do tetraidrofurano (THF)	12
2.3.2. Secagem do diclorometano	12
2.3.3. Secagem do éter dietílico	12
2.3.4. Secagem da acetonitrila	13
2.3.5. Geração de ozônio	13
2.4. Procedimentos sintéticos	14
2.5. Ensaio biológico	36
3. Resultados e discussão	38
3.1. Síntese da 2,4-dibromopentan-3-ona [8]	38
3.2. Síntese do 3-hidroximetil-2-metilfurano [9]	44
3.3. Síntese do 3-(metoximetil)-2-metilfurano [10]	50
3.4. Síntese dos cicloadutos	54
3.5. Síntese dos ozonídeos	67
3.6. Ensaio biológico	79
4. Conclusões	90
5. Referências bibliográficas	91

LISTA DE ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/EM	Cromatografia gasosa/Espectrometria de massas
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Dupleto
d compl	Dupleto complexo
DCM	Diclorometano
dd	Dupleto duplo
dqd	Duplo quarteto duplo
HETCOR	Heteronuclear Correlation
Hz	Hertz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
m	Multipleteo
<i>m/z</i>	Relação massa/carga dos fragmentos do EM
q	Quarteto
q compl	Quarteto complexo
qd	Quarteto duplo
quint	Quinteto
quint compl	Quinteto complexo
quint d	Quinteto duplo
R_f	Fator de retenção
RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de carbono
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
t	Tripleteo
T_f	Temperatura de fusão
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento químico

RESUMO

PEREIRA, Ulisses Alves, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, abril de 2008. **Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona substituídos e de ozonídeos derivados.** Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Co-Orientadores: Célia Regina Álvares Maltha e Sergio Antonio Fernandes.

A artemisinina é uma lactona sesquiterpênica isolada das folhas de *Artemisia annua* L. Já foi demonstrado que essa lactona exibe atividade fitotóxica contra várias espécies de plantas monocotiledôneas e dicotiledôneas. Essa atividade biológica observada tem sido associada com a presença da ligação endoperóxido na estrutura desse composto. No presente trabalho, uma série de ozonídeos, possuindo a ligação endoperóxido, foi sintetizada e avaliada em termos de suas atividades fitotóxicas. Os ozonídeos foram preparados a partir de 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona substituídos, que foram obtidos via reação de cicloadição [4+3] entre cátions oxialílicos e furanos. O carbocátion, por sua vez, foi gerado *in situ* a partir da 2,4-dibromopentan-3-ona. Nove ozonídeos foram obtidos: 2,3-*exo*,5-*exo*-6-tetrametil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (100%), 2,3-*exo*,5-*exo*-trimetil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (100%), 1,2,3-*exo*,5-*exo*-tetrametil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (7%), 2-acetil-3-*exo*,5-*exo*-dimetil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (98%), 2-etil,3-*exo*,5-*exo*-dimetil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (100%), 3-*exo*,5-*exo*-dimetil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (99%), 2,3-*exo*,5-*exo*-trimetil-1-(metoxicarbonil)-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (50%), 1-hidroximetil-2,3-*exo*,5-*exo*-trimetil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (75%) e 2,3-*exo*,5-*exo*-trimetil-1-(metoximetil)-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona (100%). As atividades fitotóxicas dos ozonídeos sintetizados, bem como dos 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona substituídos, foram avaliadas sobre a germinação e o crescimento radicular de sorgo (*Sorghum bicolor* L.) e pepino (*Cucumis sativus* L.), nas concentrações de $7,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ e $7,5 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹. Entre os oxabicyclos, a substância mais fitotóxica foi a 7-(metoxicarbonil)-

1,2 α ,4 α -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona, inibindo o crescimento radicular de pepino e sorgo em 34,3 e 53,0%, respectivamente, a $7,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹. Entre os ozonídeos, a maior atividade fitotóxica foi provocada pelo composto 2,3-*exo*,5-*exo*-6-tetrametil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona, que inibiu o crescimento de sorgo em 48,3% a $7,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹.

ABSTRACT

PEREIRA, Ulisses Alves, M. Sc., Universidade Federal de Viçosa, april, 2008.
Synthesis and phytotoxic evaluation of 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one derivates and corresponding ozonides Adviser: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Co-Advisers: Célia Regina Álvares Maltha and Sergio Antonio Fernandes.

Artemisinin is a sesquiterpene lactone isolated from the leaves of *Artemisia annua* L. It has been demonstrated that this lactone exhibits phytotoxic activity against various monocotyledonous and dicotyledonous species. The observed biological activity has been associated with the presence of the endoperoxide moiety in the structure of this compound. In the present investigation, a series of ozonides, possessing the endoperoxide moiety, was synthesized and evaluate in terms of their phytotoxic activities. The ozonides were prepared from the 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one derivates, which were obtained via [4+3] cycloaddition between oxyallyl carbocation and pertinent furans. The carbocation, in turns, was generated *in situ* from the 2,4-dibromopentan-3-one. Nine ozonides were obtained namely: 2,3-*exo*,5-*exo*-6-tetramethyl-8,9,10,11-tetraoxatricyclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-one (100%), 2,3-*exo*,5-*exo*-trimethyl-8,9,10,11-tetraoxatricyclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-one (100%), 1,2,3-*exo*,5-*exo*-tetramethyl-8,9,10,11-tetraoxatricyclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-one (7%), 2-acetyl-3-*exo*,5-*exo*-dimethyl-8,9,10,11-tetraoxatricyclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-one (98%), 2-ethyl,3-*exo*,5-*exo*-dimethyl-8,9,10,11-tetraoxatricyclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-one (100%), 3-*exo*,5-*exo*-dimethyl-8,9,10,11-tetraoxatricyclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-one (99%), 2,3-*exo*,5-*exo*-trimethyl-1-(methoxycarbonyl)-8,9,10,11-tetraoxatricyclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-one (50%), 1-hydroxymethyl-2,3-*exo*,5-*exo*-trimethyl-8,9,10,11-tetraoxatricyclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-one (75%), 2,3-*exo*,5-*exo*-trimethyl-1-(methoxymethyl)-8,9,10,11-tetraoxatricyclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-one (100%). The phytotoxic activity of the synthesized ozonides as well as the 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one derivates, was evaluated against sorghum (*Sorghum bicolor* L.) and cucumber (*Cucumis sativus* L.), at 7.5×10^{-4} mol L⁻¹ and 7.5×10^{-5} mol L⁻¹. Among the oxabicyclos, the most phytotoxic substance was 7-(methoxycarbonyl)-1,2 α ,4 α -trimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one, inhibiting the root growth of

cucumber and sorghum by 34.3% and 53.0%, respectively, at $7.5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$. Concerning the ozonides, the best result was achieved with compound 2,3-exo,5-exo-6-tetramethyl-8,9,10,11-tetraoxatricyclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-one which inhibited root growth of sorghum by 48.3% at $7.5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

1. Introdução

As técnicas modernas de controle de pragas têm ocasionado grandes mudanças na agricultura. Antes do advento da química orgânica sintética, os agricultores utilizavam ferramentas pouco eficientes para combater doenças, insetos e plantas daninhas que atingiam as plantações, o que acarretava perdas consideráveis das colheitas.

O controle dessas pragas evoluiu muito no século 20. Antes de 1950, as ferramentas de proteção das colheitas incluíam a remoção mecânica das plantas daninhas, pouco uso de compostos orgânicos sintéticos e emprego de compostos inorgânicos tóxicos, incluindo sais de cobre e arsênio (WHEELER, 2002).

Somente a partir desse período, os herbicidas químicos tornaram-se insumos importantes no combate a plantas daninhas, devido à sua eficiência, à dificuldade de encontrar mão-de-obra no campo no momento preciso e na quantidade necessária e, principalmente, à economicidade.

Todos os conceitos para definir plantas daninhas baseiam-se na sua indesejabilidade em relação a uma atividade humana, uma vez que acarretam prejuízos, pois competem com outras culturas por água, luz e nutrientes minerais. É estimado que de 20 a 30% do custo de produção de uma lavoura se deve ao controle dessas espécies (SILVA e SILVA, 2007).

Apesar de haver no mercado grande número de compostos para controlar as mais diversas plantas daninhas, insetos, fungos e outros organismos, existe uma demanda crescente por novos produtos, uma vez que os organismos desenvolvem resistência a tais compostos após certo tempo de contato com eles. Com isso, eles passam a ser menos efetivos e muitas vezes perdem totalmente a atividade (BARBOSA, 2004).

De acordo com LORENZI (2006), o fenômeno da resistência de plantas daninhas aos herbicidas já é um fato no Brasil, e alguns casos já têm sido constatados e relatados. Isso se deve ao uso prolongado de um mesmo herbicida, ou ao uso continuado de herbicidas que apresentam o mesmo mecanismo de ação nas plantas.

Outro aspecto importante associado ao uso indiscriminado de herbicidas é o impacto que eles causam ao ambiente pelo risco de contaminação do solo, água e alimentos, o que faz com que todas as pessoas estejam inevitavelmente expostas a esses compostos (BOLOGNESI, 2003).

Nesse contexto, o controle químico de plantas daninhas tem sido um campo de pesquisa dinâmico, com constante inovação (DUKE *et al.*, 2000), em que o objetivo das pesquisas mundiais é obter herbicidas mais eficazes, utilizados em doses menores, mais seguros para o homem e para o ambiente (SILVA e SILVA, 2007).

A necessidade de substâncias de amplo espectro de ação herbicida para o controle das plantas daninhas, juntamente com a resistência observada em algumas dessas espécies, tem aumentado os esforços em programas de síntese química, o que contribui para que os herbicidas se tornem um dos mais importantes insumos agrícolas da agricultura moderna ou industrial. Portanto, é fundamental analisar o contexto em que emergem os organossintéticos para compreender sua inserção atual (MORAGAS e SCHEIDER, 2003).

Na busca por esses novos compostos, produtos naturais têm sido utilizados como modelo. De acordo com DUKE *et al.* (2002), o isolamento de compostos naturais a partir de plantas e microrganismos é talvez a melhor abordagem para a descoberta de fitotoxinas naturais e novos sítios de ação herbicida. Assim, é importante o estudo do metabolismo secundário dessas espécies, uma vez que elas podem fornecer compostos com potencial uso como herbicida e que sejam menos agressivos ao homem e ao meio ambiente.

Esses compostos capazes de influenciar o desenvolvimento de outras espécies são conhecidos como aleloquímicos, e as interações nas quais a planta usa estes compostos são consideradas fenômenos de alelopatia (DUKE e LYNDON, 1987), podendo ser de grande importância na agricultura para o controle de plantas daninhas (CHON *et al.*, 2005).

A descoberta desses compostos com atividade biológica definida consiste no estágio inicial do processo para a pesquisa por novos agroquímicos (WALTER, 2002).

Seguindo a identificação da substância química natural e fitotóxica, intensa pesquisa e testes são feitos para aperfeiçoar a estrutura, entender sua ação e analisar sua compatibilidade ambiental. A modificação molecular se

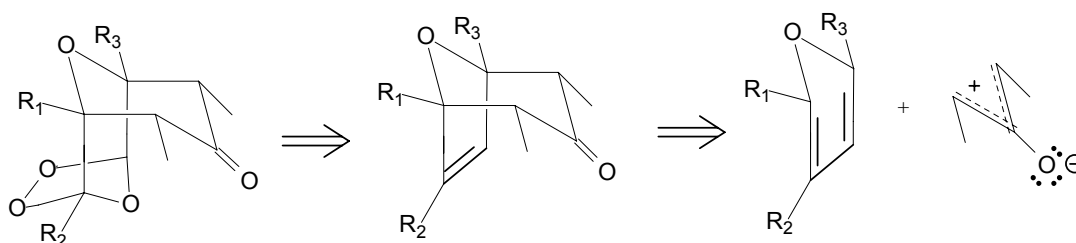
constitui, certamente, no método mais usado e recompensador para otimizar essa atividade. Diferentes transformações químicas podem ser realizadas em uma molécula, dependendo da natureza de seus grupos funcionais. Inicialmente, procura-se introduzir grupos que alterem o comportamento lipofílico do composto em estudo. Também são avaliados os efeitos na atividade biológica decorrentes da presença de grupos doadores e receptores de elétrons (LEIN *et al.*, 2004).

As novas moléculas sintetizadas são então submetidas a testes biológicos e toxicológicos para identificar potenciais compostos, que posteriormente passam novamente por processos de otimização da estrutura para desenvolver produtos comerciais (DUKE *et al.*, 2000). Desse modo, são gastos de 10 a 12 anos para desenvolver um composto químico e inseri-lo no mercado (LEIN *et al.*, 2004).

Dentre os diversos produtos naturais com atividade herbicida comprovada, a artemisinina é destacada no presente trabalho como modelo para a descoberta de novas fitotoxinas.

Considerando-se que a fitotoxicidade da artemisinina está associada fundamentalmente à ligação endoperóxido, este trabalho teve como objetivos sintetizar ozonídeos derivados de 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona substituídos e avaliar as atividades fitotóxicas de todos esses compostos, em busca de novas moléculas biologicamente ativas.

Para a síntese desses compostos, utilizaram-se furanos de diferentes padrões de substituição, conforme análise retrossintética apresentada no Esquema 1.

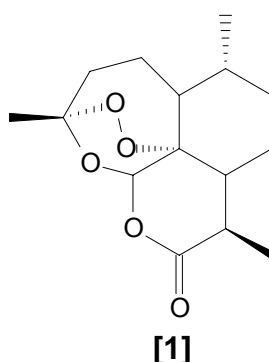


Esquema 1 - Análise retrossintética para obtenção dos ozonídeos.

1.2. Revisão de Literatura

1.2.1. Artemisinina e a ligação endoperóxido

Artemisinina [1], também conhecida como qinghaosu, é uma lactona sesquiterpênica com uma ligação endoperóxido, isolada de *Artemisia annua* L. Esse constituinte ativo é extraído das folhas da tradicional erva chinesa qinghao (EL-FERALY *et al.*, 1986), sendo utilizada como uma droga antimalárica (JEFFORD, 2001).



Com relação às lactonas sesquiterpênicas, alguns estudos têm sido realizados sobre a correlação estrutura-atividade biológica delas e também sobre seus modos de ação nas plantas (MACÍAS *et al.*, 1999, 1992).

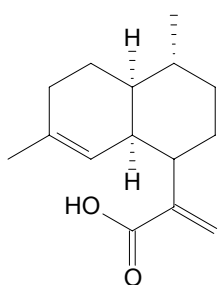
DUKE *et al.* (1987) demonstraram que a artemisinina é uma fitotoxina seletiva e que a unidade endoperóxido é essencial para a sua fitotoxicidade.

DAYAN *et al.* (1999) estudaram a fitotoxicidade de uma série de análogos sintéticos sesquiterpênicos à artemisinina. Esse estudo mostrou que a maioria desses compostos inibiu a germinação de sementes de monocotiledôneas e o crescimento de raízes de dicotiledôneas.

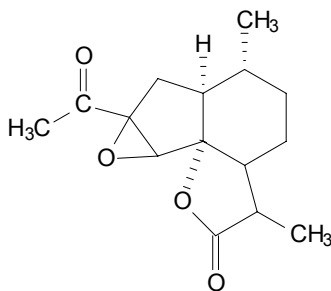
Um estudo comparativo entre a artemisinina e dois herbicidas comumente utilizados, 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenóxiacético) e glifosato (*N*-fosfometil glicina), revelou o potencial herbicida desse composto. Esse estudo mostra que a artemisinina pode ser muito útil na agricultura (CHEN e POLATNICK, 1991). Além disso, o impacto ambiental causado por essa substância deve ser menor, por não ser tóxica ao homem, exceto em elevadas quantidades (MESHNICK, 2002).

STILES *et al.* (1994) demonstraram que a artemisinina e o ácido arteanuico [2] são biologicamente ativos em plantas, alterando os níveis de clorofila, fotossíntese e atividade respiratória, sendo o efeito da artemisinina maior que o do ácido, em todos os parâmetros testados, sobre *Lemna minor*.

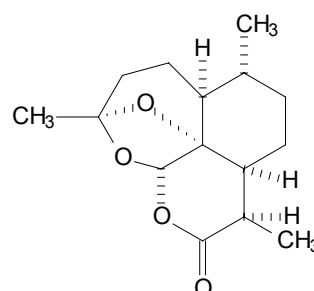
CHEN e LEATHER (1990) realizaram um estudo avaliando a atividade da artemisinina [1] e de alguns compostos relacionados (ácido arteanuico [2], arteanuino B [3], deoxiartemisinina [4], ácido artesúnicico [5], artelinato de sódio [6] e santonina [7]), na indução do crescimento da raiz de feijão da espécie *Phaseolus aureus*. Para artemisinina, ácido artesúnicico e artelinato de sódio foi verificada inibição sobre a raiz desse feijão. Observa-se que a presença da ligação endoperóxido é comum à estrutura desses compostos.



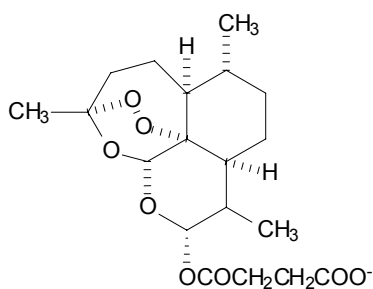
[2]



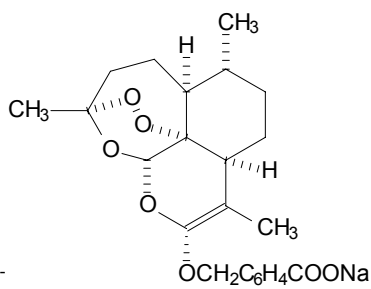
[3]



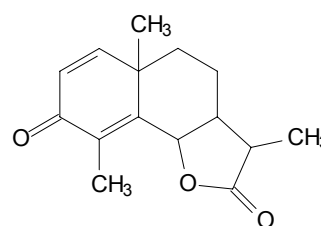
[4]



[5]



[6]



[7]

O trabalho de BAGCHI *et al.* (1998) também demonstrou que a artemisinina é um agente fitotóxico que atua na inibição da germinação de sementes e crescimento radicular de várias espécies de plantas monocotiledôneas e dicotiledôneas.

Apesar de comprovada a atividade fitotóxica dessa substância por vários pesquisadores, seu modo de ação é desconhecido (DUKE e OLIVA, 2004).

Sabe-se, entretanto, que o estresse oxidativo não é responsável por sua toxicidade (DUKE e DAYAN, 2006).

Contudo, os resultados apresentados nos trabalhos anteriormente citados suportam a consideração de que a artemisinina pode desempenhar importante papel na agricultura. Assim, esse composto pode ser considerado um importante produto natural para a medicina no combate à malária, e para a agricultura (CHEN e POLATNICK, 1991), no controle de plantas daninhas (STILES *et al.*, 1994).

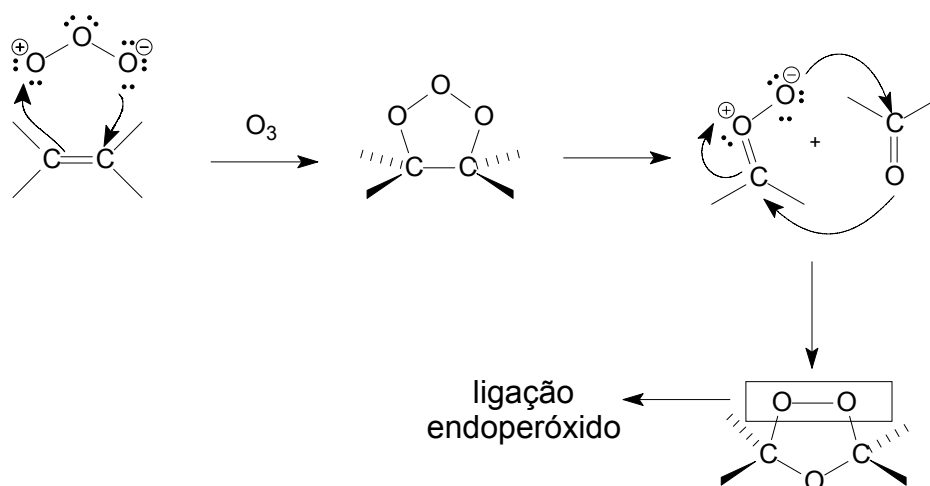
Produtos naturais fitotóxicos são em geral estruturalmente mais complexos que os herbicidas sintéticos e poderiam não ser tradicionalmente obtidos através de métodos sintéticos tradicionais, uma vez que tendem a ser limitados pelo custo e pelo tempo gasto para se obter a molécula-alvo. No caso da artemisinina, a síntese total e estereosseletiva foi descrita em dez etapas (AVERY *et al.*, 1992).

A extração em grande escala dessa substância também seria de certa forma inviável, considerando fatores como o tempo de cultivo da espécie em questão, custo no plantio, manejo, colheita, armazenamento e extração, por exemplo.

Como já mencionado, a ligação endoperóxido é essencial para a fitotoxicidade da artemisinina. Portanto, a modificação estrutural, com preservação dessa unidade, deve constituir um método de busca por novas moléculas biologicamente ativas.

Para a formação dessa ligação, pode-se utilizar a reação de ozonólise de alquenos, que é um método capaz de introduzir átomos de oxigênio na molécula na forma de ligação endoperóxido (ODINOKOV e TOLSTIKOV, 1981).

O mecanismo dessa reação tem sido amplamente investigado e foi comprovado pela técnica de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^{17}O por GELETNEKY e BERGER (1998). Esse mecanismo ocorre conforme apresentado no Esquema 2 a seguir.



Esquema 2 - Mecanismo de formação dos ozonídeos.

Entretanto, ozonídeos são descritos na literatura como espécies instáveis (ORNUM *et al.*, 2006), razão pela qual constitui um desafio o preparo desses compostos. Por outro lado, BARBOSA *et al.* (1996) demonstraram que os ozonídeos preparados a partir de 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona substituídos são especialmente estáveis.

Além disso, já é bastante descrito na literatura que alguns derivados desses oxabicyclos possuem atividade fitotóxica comprovada (BARBOSA *et al.*, 2003; COSTA *et al.*, 1999; DEMUNER *et al.*, 1998). Esses derivados ativos são semelhantes ao helmintosporal e ácido helmintospórico (Figura 1), que são metabólitos secundários isolados de culturas do fungo *Helminthosporium sativum* e apresentam atividade regulatória do crescimento de plantas (BRIGGS, 1966).

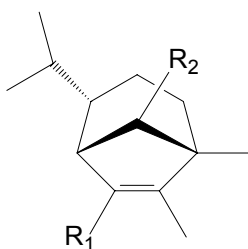
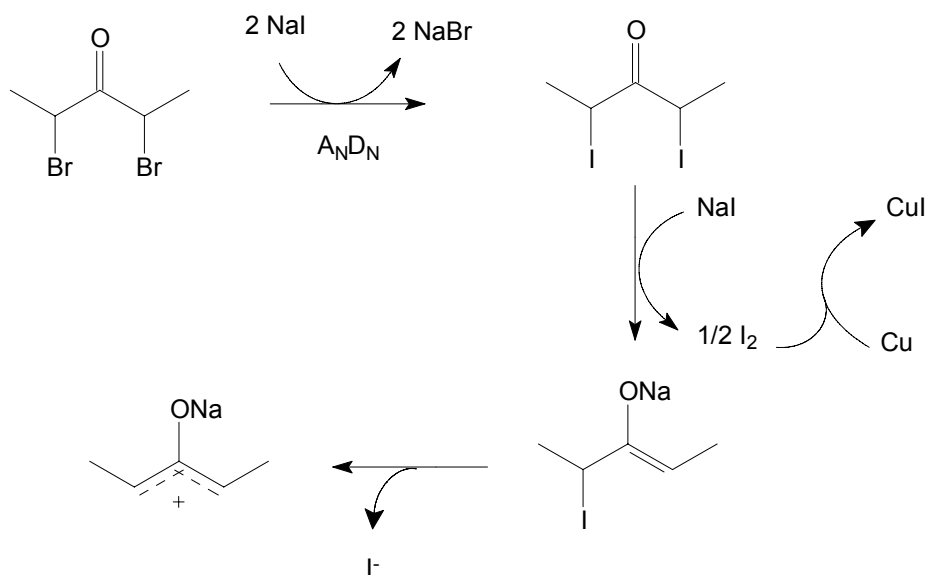


Figura 1 - Helmintosporal ($R_1=R_2=CHO$) e ácido helmintospórico ($R_1=COOH$, $R_2=CH_2OH$).

1.2.2. Reação de cicloadição [4+3]

Reações pericíclicas são processos simultâneos que ocorrem por um estado de transição no qual mais de uma ligação é formada ou quebrada em um ciclo (CARRUTHERS e COLDHAM, 2004). Como exemplo desse tipo de reação, tem-se a reação de cicloadição [4+3]. Em termos eletrônicos, de acordo com as regras de Woodward-Hoffmann, essa reação é uma cicloadição iônica do tipo $[\pi 4_s + \pi 2_s]$, uma vez que estão envolvidos seis elétrons π no processo. Entretanto, em termos sintéticos, é classificada como cicloadição [4+3], uma vez que estão envolvidos duas espécies com quatro e três átomos de carbono cada (DEMUNER *et al.*, 1997).

Na síntese de 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona substituídos, necessários para a síntese dos ozonídeos, utiliza-se a reação de cicloadição [4+3] entre um cátion oxialílico (fonte de três carbonos) e um dieno (unidade com quatro carbonos). O cátion oxialílico é gerado *in situ* a partir da 2,4-dibromopentan-3-ona pelo uso de NaI e cobre, em acetonitrila, de acordo com o descrito por ASHCROFT e HOFFMANN (1978). O processo ocorre conforme ilustrado no Esquema 3.



Esquema 3 - Geração do cátion oxialílico.

Mecanicamente, considera-se que a reação de formação do cátion oxialílico ocorre via uma série de intermediários reativos. A formação da diiodocetona é rápida e ocorre com precipitação de NaBr, que, ao contrário de NaI, é muito menos solúvel em acetonitrila. A precipitação de NaBr é geralmente completada em cerca de 30 segundos de reação nas condições descritas. A 2,4-diiodopentan-3-ona pode ser isolada, porém este composto é sensível à luz e sofre rápida decomposição.

Nos próximos dois estágios, ocorre o ataque nucleofílico do íon iodeto a um átomo de iodo da 2,4-diiodopentan-3-ona, formando iodo molecular, o qual é capturado pelo cobre metálico. Finalmente, ocorre a lenta reação de eliminação (D_N) para gerar o cátion oxialílico de sódio (RAWSON *et al.*, 1979).

De acordo com HOFFMANN *et al.* (1972), os cátions oxialílicos podem se apresentar nas conformações em W, U ou foice, sendo a primeira a mais estável e, portanto, predominante (Figura 2).

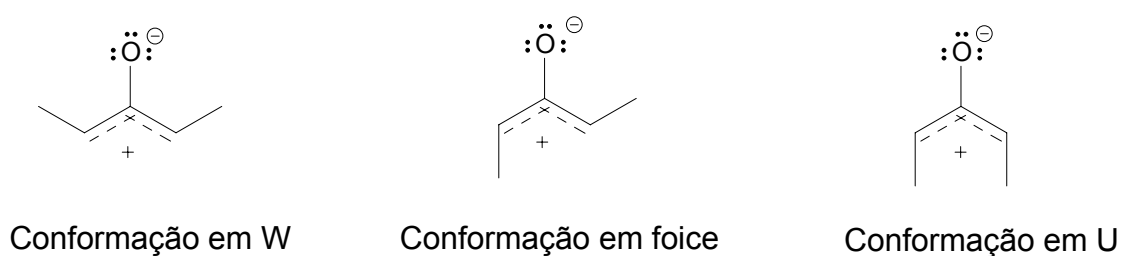
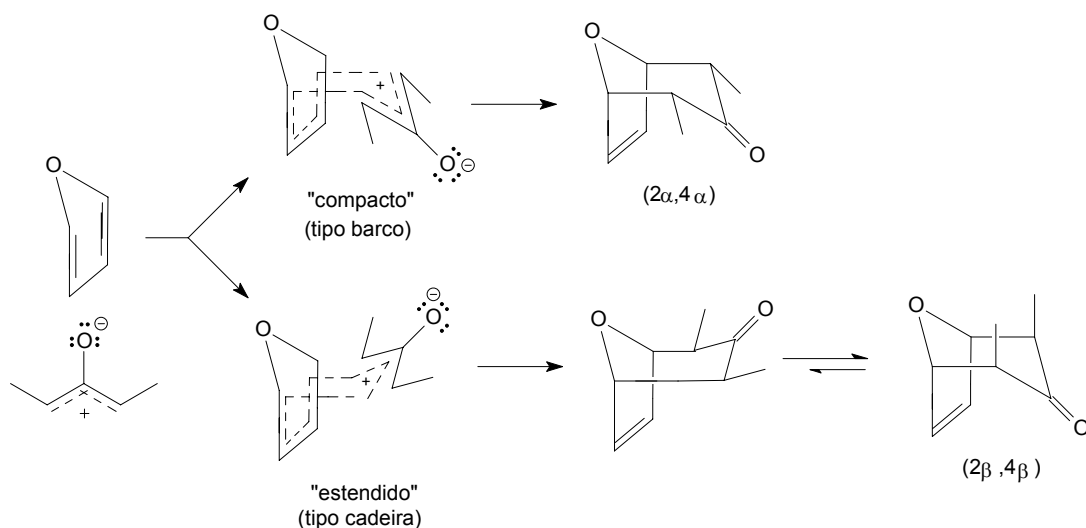


Figura 2 - Possíveis conformações para o cátion oxialílico.

A reação de cicloadição do cátion oxialílico na conformação em W com o furano pode proceder via estado de transição compacto ou estendido, resultando em produtos com estereoquímica $\alpha\alpha$ ou $\beta\beta$, respectivamente (Esquema 4). A razão entre as quantidades formadas dos estereoisômeros $\alpha\alpha$ e $\beta\beta$ é um reflexo da contribuição de cada estado de transição (compacto ou estendido) para o mecanismo da cicloadição.



Esquema 4 - Mecanismo para formação de cicloadutos $\alpha\alpha$ e $\beta\beta$ a partir do furano e cátion oxialílico, gerado *in situ*.

No estado de transição estendido, a conformação inicial do produto é termodinamicamente desfavorável, e o anel é então convertido na conformação mais estável (RAWSON *et al.*, 1979).

O resultado da estereoquímica na reação de cicloadição [4+3] depende do agente redutor utilizado na reação e tem sido relacionado diretamente à eletrofilicidade do cátion oxialílico. Quanto mais eletrofílico for esse cátion, maior a probabilidade de reagir pelo modo estendido (HOFFMANN, 1973, 1984). O modo compacto é favorecido quando NaI/Cu é empregado (HOFFMANN, 1984; LUBINEAU e BOUCHAIN, 1997).

2. Material e métodos

2.1. Técnicas experimentais

Para a cromatografia em camada delgada (CCD), foram preparadas placas de sílica (sílica gel 60G – F254 com indicador de fluorescência) com 0,25 mm de espessura, por meio de uma mistura na proporção de 1:2 de sílica:água. Em algumas situações foram usadas placas Polygram-UV₂₅₄ 0,20 mm Macherey - Nagel (20 x 20 cm). Após a eluição, as placas foram observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 e 5 mL de KOH 5% em 300 mL de água) ou solução de ácido fosfomolibdico (12 g de $2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 2\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ em 250 mL de etanol).

As separações foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 (70-230 mesh) ou sílica gel 60 (230-400 mesh), como fase estacionária.

As temperaturas de fusão (não corrigidas) foram determinadas em aparelho MQAPF-301.

2.2. Técnicas espectroscópicas

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetro Perkin Elmer Spectrum 1000 (Departamento de Química – UFV). As amostras foram analisadas em forma de filme vítreo, depositado entre placas de iodeto de cério ou brometo de potássio, sendo utilizado diclorometano para dissolução das amostras.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em aparelho Varian Mercury 300 MHz. Utilizou-se clorofórmio deuterado como solvente, e os espectros foram referenciados pelo sinal do CHCl_3 ($\delta = 7,27$). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento Shimadzu GC/MS-QP5050A.

2.3. Purificação e preparo de reagentes e solventes

2.3.1. Purificação do tetraidrofurano (THF)

A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de THF e 12 g de hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema sob refluxo durante 20 horas. Em seguida, destilou-se o THF, transferindo-o para outro balão de 500 mL, contendo sódio metálico. Deixou-se a mistura sob refluxo, durante uma hora. A seguir, adicionou-se benzofenona ao balão contendo o THF, deixando o sistema sob refluxo até que a mistura reacional adquirisse a coloração azul. Após a mudança na coloração, destilou-se o THF anidro, que foi armazenado sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.3.2. Secagem do diclorometano

A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de diclorometano e 3 g de hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema sob refluxo durante três horas. Em seguida, destilou-se o diclorometano anidro, que foi armazenado sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.3.3. Secagem do éter dietílico

A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de éter dietílico e 12 g de hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema sob refluxo durante 20 horas. Em seguida, destilou-se o éter, transferindo-o para outro balão de 500 mL, contendo sódio metálico. Deixou-se a mistura sob refluxo, durante uma hora. A seguir, adicionou-se benzofenona ao balão contendo o THF, deixando o sistema sob refluxo até que a mistura reacional adquirisse a coloração azul. Após a mudança na coloração, destilou-se o éter anidro, que foi armazenado sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.3.4. Secagem da acetonitrila

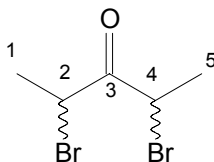
Em um béquer de 500 mL, 300 mL de acetonitrila foram misturados com aproximadamente 10 g de sílica gel. A seguir, a mistura foi filtrada e a acetonitrila recolhida em um balão de 500 mL, onde posteriormente foram adicionados aproximadamente 3 g de hidreto de cálcio. Deixou-se essa mistura em refluxo por três horas. Em seguida, destilou-se a acetonitrila, que foi armazenada sobre peneira molecular de 4 Å em um frasco de vidro âmbar, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

2.3.5. Geração de ozônio

O ozônio foi produzido a partir de oxigênio puro em um reator de laboratório (Sumitomo Precision Products, modelo SG01A, Japão). O fluxo da mistura oxigênio e ozônio, bem como a concentração de ozônio, não foi determinado.

2.4. Procedimentos sintéticos

2,4-dibromopentan-3-ona [8]



Em um balão bitubulado de fundo redondo (50 mL), contendo pentan-3-ona (5,00 g, 58,11 mmol) e HBr 48% (15 mL), sob agitação magnética e a 0 °C, foi adicionado bromo (18,57 g, 5,97 mL, 116,21 mmol) através de um funil de adição, por um período de trinta minutos.

A reação foi mantida sob agitação magnética e temperatura ambiente por uma hora. Em seguida, o excesso de HBr foi removido pela passagem de nitrogênio gasoso na mistura reacional.

A seguir, foram adicionados 15 mL de água destilada no meio reacional e foi feita extração com diclorometano (2 x 60 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (1 x 30 mL) e NaCl (1 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida à temperatura de 40 °C, produzindo um líquido amarelo claro lacrimejante (13,10 g, 57,51 mmol, 93%), identificado como produto [8].

Característica: líquido amarelo.

CCD: R_f= isômeros: 0,56 e 0,35 (hexano:éter dietílico, 5:1 v/v).

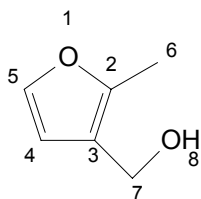
IV (Csl, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$ 2979; 2925; 1725; 1443; 1377; 1346; 1196; 1117; 1019; 1007; 641.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃; δ CHCl₃ 7,27) δ 1,87 (d, 6H, $J_{1,2}=J_{5,4}=6,9$, H-1 e H-5); 1,80 (d, 6H, $J_{1,2}=J_{5,4}=6,6$, H-1 e H-5); 4,75 (q, 2H, $J_{2,1}=J_{4,5}=6,9$, H-2 e H-4); 4,98 (q, 2H, $J_{2,1}=J_{4,5}=6,6$, H-2 e H-4).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) (para os dois isômeros) δ 21,99 e 19,74 (C-1 e C-5); 44,28 e 44,08 (C-2 e C-4); 198,60 e 196,26 (C-3).

EM, m/z (%) 242 ([M⁺], C₅H₈OBr₂, 3); 244 ([M+2], 5); 246 ([M+4], 2); 137 (22); 135 (23); 109 (34); 107 (35); 57 (5); 56 (100); 55 (28); 41 (7); 39 (12).

3-hidroximetil-2-metilfurano [9]



A um balão de fundo redondo (125 mL) contendo LiAlH_4 (2,03 g, 53,55 mmol) e THF anidro (50 mL), mantido sob atmosfera inerte de nitrogênio e à temperatura ambiente, foi adicionada lentamente a solução de 2-metil-3-furanocarboxilato de metila (5,00 g, 35,70 mmol) em 40 mL de THF. Após duas horas, observou-se por CCD o consumo do 2-metil-3-furanocarboxilato de metila.

Para elaboração da reação, foi adicionada H_2O (100 mL), e o sólido formado foi removido por filtração a vácuo sobre celite. A solução foi extraída com diclorometano (2 x 100 mL), e a fase orgânica, seca com MgSO_4 anidro e concentrada em evaporador rotatório à pressão reduzida. Após purificação por coluna cromatográfica (hexano:éter dietílico; 1:1 v/v), obteve-se como produto um líquido incolor em 74% de rendimento (2,92 g, 26,09 mmol), que foi identificado como o produto [9].

Característica: líquido incolor.

CCD: $R_f = 0,27$ (hexano:éter dietílico, 1:1 v/v).

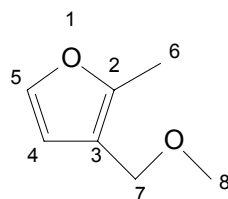
IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3650-3100; 2924; 2879; 1629; 1516; 1437; 1417; 1211; 1139; 1046; 999; 939; 893; 848; 730; 621; 603.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 2,27-2,28 (m, 3H, H-6); 4,45-4,46 (m, 2H, H-7); 6,34-6,36 (m, 1H, H-4); 7,24-7,25 (m, 1H, H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 11,51 (C-6); 56,53 (C-7); 110,83 (C-4); 118,71 (C-3); 140,49 (C-5); 149,23 (C-2).

EM, m/z (%) 112 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$, 64); 109 (9); 97 (13); 95 (38); 94 (84); 86 (61); 84 (100); 83 (32); 81 (10); 69 (14); 67 (11); 66 (20); 65 (14); 56 (11); 55 (75); 53 (31); 51 (84); 50 (27).

3-(metoximetil)-2-metilfurano [10]



Em um balão de fundo redondo bitubulado, adicionou-se hidreto de sódio em óleo mineral (2,25 g, 70,28 mmol). Em seguida, adicionou-se o álcool [9] (0,50 g, 4,46 mmol) dissolvido em 40 mL de THF. O meio reacional foi mantido sob agitação magnética e refluxo, a 70 °C, sob atmosfera de nitrogênio, por duas horas. Decorrido esse tempo, a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e adicionou-se solução de iodeto de metila (11,41 g, 80,32 mmol; 25 mL de THF) em um período de vinte minutos. A mistura foi mantida sob agitação magnética por duas horas e, no final desse período, evidenciou-se por CCD que o composto [9] havia sido consumido. O THF foi removido em evaporador rotatório e adicionaram-se 40 mL de água. A solução foi extraída com éter dietílico (4 x 40 mL), e a fase orgânica, lavada com solução saturada de cloreto de sódio (40 mL), seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada em evaporador rotatório.

Fez-se a purificação da mistura em coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando-se hexano:éter dietílico (8:1 v/v) como eluente. Obteve-se o composto desejado como líquido incolor (2,48 g, 19,67 mmol, 49%).

Característica: Líquido incolor.

CCD: $R_f = 0,34$ (hexano:éter dietílico, 15:1 v/v).

IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3114; 2983; 2924; 2859; 2818; 1629; 1515; 1448; 1219; 1191; 1139; 1093; 1041; 894; 731; 605.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 2,28 (s, 3H, H-6); 3,32 (s, 3H, H-8); 4,25 (s, 2H, H-7); 6,32 (d compl, 1H, $J_{4,5}=1,8$, H-4); 7,25 (d compl, 1H, $J_{5,4}=1,8$, H-5).

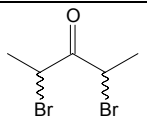
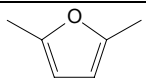
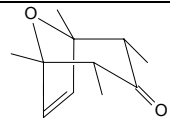
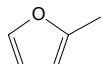
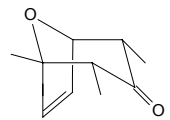
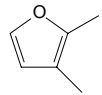
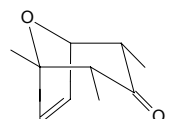
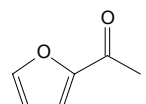
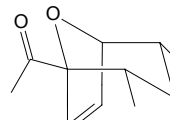
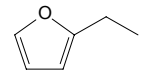
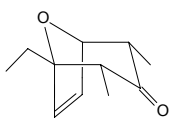
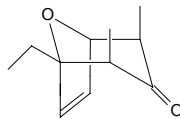
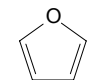
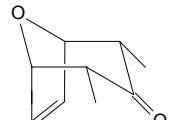
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 11,81 (C-6); 57,80 (C-7); 66,05 (C-8); 111,58 (C-4); 116,19 (C-3); 140,58 (C-5); 150,17 (C-2).

Procedimento geral para a síntese dos cicloadutos

Em um balão bitubulado de fundo redondo (100 mL), adicionaram-se cobre metálico e iodeto de sódio. Sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados acetonitrila anidra e o furano. A essa mistura, sob agitação magnética e a 0 °C, adicionou-se 2,4-dibromopentan-3-ona solubilizada em acetonitrila anidra, gota a gota, por um período de trinta minutos. Esse sistema foi mantido sob agitação magnética à temperatura ambiente por dezesseis horas. A Tabela 1 apresenta as quantidades de reagentes e solventes utilizadas nessas reações.

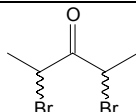
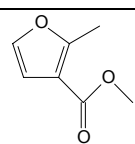
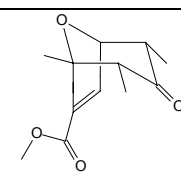
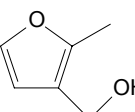
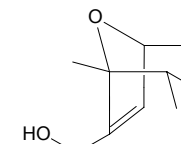
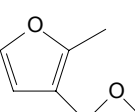
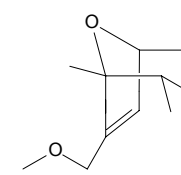
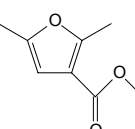
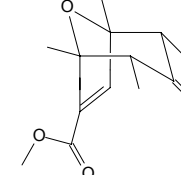
A mistura reacional foi transferida para um erlenmeyer contendo diclorometano (50 mL), H₂O (50 mL) e gelo (50 mL). A solução foi filtrada a vácuo sobre celite e extraída com diclorometano (2 x 40 mL). À fase orgânica adicionou-se solução de NH₄OH 35% (50 mL). Filtrou-se novamente a vácuo sobre celite. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com solução de NH₄OH 35% (2 x 50 mL) até esta não apresentar coloração azul. O filtrado foi lavado com solução saturada de cloreto de sódio (30 mL), seco com sulfato de magnésio anidro e concentrado em evaporador rotatório, para obtenção do material bruto da reação, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel.

Tabela 1 - Condições reacionais para o preparo dos cicloadutos [11]-[20]

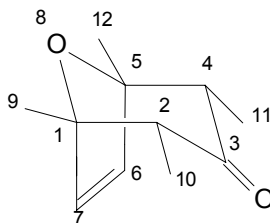
Furano (g; mmol)	 (g; mmol) (acetonitrila)	NaI (g; mmol) (acetonitrila)	Cu (g; mmol) (acetonitrila)	Mistura de solventes para purificação por cromatografia em coluna	Cicloaduto/[código]	Rendimento (mg; %)
 (0,51; 5,33)	1,00; 4,10 (12 mL)	2,46; 16,42	0,78; 12,27 (20 mL)	hexano:diclorometano 1:1,5 v/v	 [11]	408; 55
 (0,88; 10,66)	2,00; 8,20 (24 mL)	4,92; 32,84	1,56; 24,55 (40 mL)	hexano:diclorometano 1:1,5 v/v	 [12]	758; 56
 (1,02; 10,66)	2,00; 8,20 (24 mL)	4,92; 32,84	1,56; 24,55 (40 mL)	hexano:diclorometano 1:1,5 v/v	 [13]	710; 48
 (1,17; 10,66)	2,00; 8,20 (24 mL)	4,92; 32,84	1,56; 24,55 (40 mL)	hexano:éter dietílico 10:1 v/v	 [14]	372; 23
 (1,02; 10,66)	2,00; 8,20 (24 mL)	4,92; 32,84	1,56; 24,55 (40 mL)	hexano:éter dietílico 14:1 v/v	 [15] +  [15b]	823; 56 [15] 25; 2 [15b]
 (0,73; 10,66)	2,00; 8,20 (24 mL)	4,92; 32,84	1,56; 24,55 (40 mL)	hexano:éter dietílico 5:1 v/v	 [16]	676; 54

Continua...

Tabela 1 - Cont.

Furano (g; mmol)	 (g; mmol) (acetonitrila)	NaI (g; mmol) (acetonitrila)	Cu (g; mmol) (acetonitrila)	Mistura de solventes para purificação por cromatografia em coluna	Cicloaduto/[código]	Rendimento (mg; %)
 (1,49; 10,66)	2,00; 8,20 (24 mL)	4,92; 32,84 (40 mL)	1,56; 24,55	hexano:éter dietílico 7:1 v/v	 [17]	512; 28
 (0,60; 5,33)	1,00; 4,10 (12 mL)	2,46; 16,42 (20 mL)	0,78; 12,27	hexano:éter dietílico 2:1 v/v	 [18]	208; 26
 (1,34; 10,66)	2,00; 8,20 (24 mL)	4,92; 32,84 (40 mL)	1,56; 24,55	hexano:éter dietílico 2:1 v/v	 [19]	790; 46
 (1,49; 10,66)	2,00; 8,20 (24 mL)	4,92; 32,84 (40 mL)	1,56; 24,55	hexano:éter dietílico 5:1 v/v	 [20]	178; 9

- **Dados referentes ao composto 1,2 α ,4 α ,5-tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [11]**



Característica: sólido branco.

T_f: 73,8-75,0 °C.

CCD: R_f= 0,36 (hexano:diclorometano, 1:1,5 v/v).

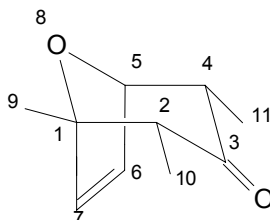
IV (Csl, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$ 3055; 2976; 2935; 2875; 1705; 1453; 1376; 1336; 1169; 975; 737; 617; 474.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 1,00 (d, 6H, $J_{10,2}=J_{11,4}=6,9$, H-10 e H-11); 1,48 (s, 6H, H-9 e H-12); 2,52 (q, 2H, $J_{2,10}=J_{4,11}=6,9$, H-2 e H-4); 6,02 (s, 2H, H-6 e H-7).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 10,54 (C-10 e C-11); 22,21 (C-9 e C-12); 55,07 (C-2 e C-4); 87,69 (C-1 e C-5); 136,38 (C-6 e C-7); 209,82 (C-3).

EM, m/z (%) 180 ([M⁺], C₁₁H₁₆O₂, 7); 137 (22); 124 (19); 123 (21); 110 (8); 109 (100); 95 (12); 81 (14); 79 (11); 67 (8); 55 (16); 53 (17); 51 (6); 43 (96); 41 (31); 39 (27).

- **Dados referentes ao composto 1,2 α ,4 α -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [12]**



Característica: óleo amarelo.

CCD: R_f= 0,31 (hexano:diclorometano, 1:1,5 v/v).

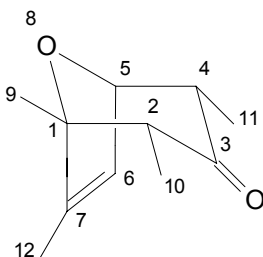
IV (Csl, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$ 3079; 2974; 2936; 2875; 1711; 1377; 1166; 1075; 1018; 910; 740; 525.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 0,95 (d, 3H, $J_{11,4}=6,9$, H-11); 1,00 (d, 3H, $J_{10,2}=6,9$, H-10); 1,49 (s, 3H, H-9); 2,55 (q, 1H, $J_{2,10}=6,9$, H-2); 2,76 (qd, 1H, $J_{4,5}=4,8$, $J_{4,11}=6,9$, H-4); 4,83 (dd, 1H, $J_{5,4}=4,8$, $J_{5,6}=1,8$, H-5); 6,11 (d, 1H, $J_{7,6}=6,0$, H-7); 6,23 (dd, 1H, $J_{6,5}=1,8$, $J_{6,7}=6,0$, H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 10,27 (C-10); 10,63 (C-11); 21,85 (C-9); 49,81 (C-4); 55,89 (C-2); 82,78 (C-5); 88,09 (C-1); 133,38 (C-6); 136,81 (C-7); 209,60 (C-3).

EM, m/z (%) 166 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$, 11); 151 (14); 123 (6); 110 (20); 109 (50); 95 (100); 81 (11); 67 (21); 55 (18); 54 (6); 53 (16); 51 (8); 43 (72); 41 (45); 39 (48).

- **Dados referentes ao composto 1,2 α ,4 α ,7-tetrametil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [13]**



Característica: óleo amarelo.

CCD: $R_f= 0,29$ (hexano:diclorometano, 1:1,5 v/v).

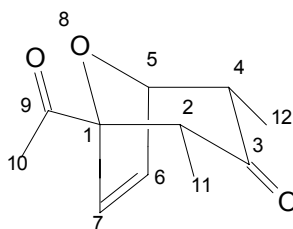
IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 2977; 2937; 2874; 1710; 1643; 1449; 1375; 1168; 1023; 903; 864.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 0,93 (d, 3H, $J_{11,4}=6,9$, H-11); 1,04 (d, 3H, $J_{10,2}=7,2$, H-10); 1,46 (s, 3H, H-9); 1,76 (dd, 3H, $J_{12,6}=1,7$, $J_{12,5}=1,1$, H-12); 2,64 (q, 1H, $J_{2,10}=7,2$, H-2); 2,74 (qd, 1H, $J_{4,11}=6,9$, $J_{4,5}=4,8$, H-4); 4,64-4,68 (m, 1H, H-5); 5,80-5,83 (m, 1H, H-6);

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 9,88 (C-10); 10,57 (C-11); 14,54 (C-12); 20,60 (C-9); 49,64 (C-4); 56,52 (C-2); 81,00 (C-5); 88,67 (C-1); 126,37 (C-6); 146,40 (C-7); 210,03 (C-3).

EM, m/z (%) 180 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$, 23), 165 (20); 137 (6); 124 (17); 123 (52); 109 (100); 96 (13); 95 (26); 81 (16); 79 (12); 67 (10); 55 (16); 53 (14); 43 (61); 40 (30); 39 (25).

- Dados referentes ao composto **1-acetil-2 α ,4 α -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [14]**



Característica: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,35$ (hexano:éter dietílico, 10:1 v/v).

IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3091; 2977; 2938; 2877; 1715; 1679; 1570; 1458; 1379; 1360; 1161; 1059; 933; 811; 743; 614.

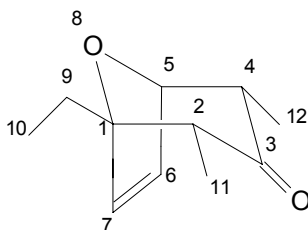
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 0,97 (d, 3H, $J_{11,2}=7,1$, H-11); 0,99 (d, 3H, $J_{12,4}=6,9$, H-12); 2,32 (s, 3H, H-10); 2,75 (qd, 1H, $J_{2,4}=0,3$, $J_{2,11}=7,1$, H-2); 2,85 (dq, 1H, $J_{4,2}=0,3$, $J_{4,5}=4,8$, $J_{4,12}=6,9$, H-4); 4,94 (dd, 1H, $J_{5,6}=1,8$, $J_{5,4}=4,8$, H-5); 6,36 (dd, 1H, $J_{6,5}=1,8$, $J_{6,7}=6,0$, H-6); 6,43 (d, 1H, $J_{7,6}=6,0$, H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (C-11); 10,61 (C-12); 25,73 (C-10); 50,16 (C-4); 52,00 (C-2); 83,27 (C-5); 94,87 (C-1); 132,59 (C-7); 134,40 (C-6); 205,02 (C-9)*; 207,53 (C-3)*.

EM, m/z (%) 194 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$, 1); 138 (96); 137 (6); 134 (5); 96 (20); 95 (76); 81 (13); 67 (32); 65 (10); 55 (12); 43 (100); 41 (39); 39 (30).

* as atribuições podem estar invertidas.

- Dados referentes ao composto **1-etil-2 α ,4 α -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [15]**



Característica: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,33$ (hexano:éter dietílico, 14:1 v/v).

IV (Csl, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$ 3077; 2971; 2937; 2878; 1711; 1460; 1377; 1344; 1025; 938; 812; 892; 742.

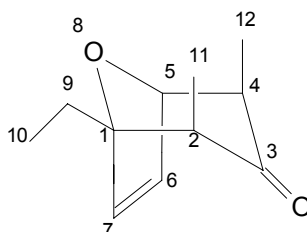
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 0,95 (d, 3H, $J_{11,2}=6,9$, H-11); 0,96 (dd, 3H, $J_{10,9a}=J_{10,9b}=7,5$, H-10); 0,97 (d, 3H, $J_{12,4}=7,2$, H-12); 1,77 (qd, 1H, $J_{9b,10}=7,5$, $J_{9b,9a}=15,0$, H-9b); 1,86 (qd, 1H, $J_{9a,10}=7,5$, $J_{9a,9b}=15,0$, H-9a); 2,60 (q, 1H, $J_{2,11}=6,9$, H-2); 2,75 (qd, 1H, $J_{4,5}=4,5$, $J_{4,12}=7,2$, H-4); 4,83 (dd, 1H, $J_{5,4}=4,5$, $J_{5,6}=1,6$, H-5); 6,06 (d, 1H, $J_{7,6}=6,0$, H-7); 6,23 (dd, 1H, $J_{6,5}=1,6$, $J_{6,7}=6,0$, H-6).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (C-10)*; 9,91 (C-12)*; 10,65 (C-11)*; 27,04 (C-9); 49,95 (C-4); 53,83 (C-2); 82,75 (C-5); 90,94 (C-1); 133,58 (C-6); 136,07 (C-7); 210,04 (C-3).

EM, m/z (%) 180 ([M⁺], C₁₁H₁₆O₂, 30); 165 (35); 124 (31); 123 (97); 109 (91); 96 (14); 95 (100); 81 (23); 67 (38); 65 (13); 57 (36); 55 (28); 52 (16); 41 (67); 39 (47).

* as atribuições podem estar invertidas.

- Dados referentes ao composto 1-etil-2 β ,4 β -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [15b]



Característica: óleo amarelo.

CCD: R_f= 0,20 (hexano:éter dietílico, 14:1 v/v).

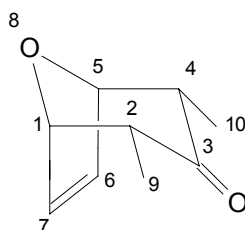
IV (Csl, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$ 2973; 2938; 2878; 1707; 1455; 1371; 1334; 1220; 1089; 1039; 941; 893; 815; 726.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 0,92 (dd, 3H, $J_{10,9a}=J_{10,9b}=7,5$, H-10); 1,21 (d, 3H, $J_{11,2}=7,5$, H-11); 1,32 (d, 3H, $J_{12,4}=7,5$, H-12); 1,64 (qd, 1H, $J_{9b,9a}=15,0$, $J_{9b,10}=7,5$, H-9b); 1,80 (qd, 1H, $J_{9a,9b}=15,0$, $J_{9a,10}=7,5$, H-9a); 2,22-2,32 (m, 2H, H-2 e H-4); 4,64 (d, 1H, $J_{5,6}=1,6$, H-5); 6,06 (d, 1H, $J_{7,6}=6,1$, H-7); 6,18 (dd, 1H, $J_{6,5}=1,6$, $J_{6,7}=6,1$, H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (C-10); 14,58 (C-11); 17,71 (C-12); 25,60 (C-9); 49,45 (C-2); 52,55 (C-4); 82,62 (C-5); 88,25 (C-1); 133,99 (C-6); 135,90 (C-7); 215,11 (C-3).

EM, m/z (%) 180 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$, 21); 165 (29); 124 (29); 123 (92); 109 (90); 96 (13); 95 (100); 81 (20); 79 (9); 77 (8); 67 (41); 57 (34); 55 (26); 53 (15); 43 (23); 41 (61); 40 (9); 39 (47).

- Dados referentes ao composto 2 α ,4 α -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [16]



Característica: sólido incolor.

T_f: 43,0-43,7 °C.

CCD: R_f= 0,28 (hexano:éter dietílico, 5:1 v/v).

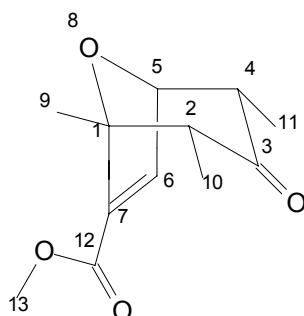
IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3083; 2969; 2935; 2875; 1711; 1377; 1337; 1155; 1052; 933; 815; 728; 531.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 0,95 (d, 6H, $J_{9,2}=J_{10,4}=6,9$, H-9 e H-10); 2,79 (dq, 2H, $J_{2,1}=J_{4,5}=4,5$, $J_{2,4}=J_{4,2}=0,6$, $J_{2,9}=J_{4,10}=6,9$, H-2 e H-4); 4,83 (d, 2H, $J_{1,2}=J_{5,4}=4,5$, H-1 e H-5); 6,31-6,32 (m, 2H, H-6 e H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 10,38 (C-9 e C-10); 50,60 (C-2 e C-4); 82,95 (C-1 e C-5); 133,77 (C-6 e C-7); 209,35 (C-3).

EM, m/z (%) 152 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$, 14); 137 (7); 109 (4); 96 (43); 95 (31); 82 (6); 81 (100); 68 (8); 67 (15); 55 (12); 53 (12); 43 (8); 41 (27); 40 (9); 39 (36).

- Dados referentes ao composto 7-(metoxicarbonil)-1,2 α ,4 α -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [17]



Característica: óleo amarelo.

CCD: $R_f= 0,34$ (hexano:éter dietílico, 7:1 v/v).

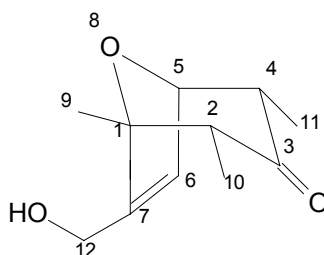
IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3089; 2980; 2940; 2875; 1713; 1613; 1438; 1379; 1265; 1227; 1165; 1090; 1025; 916; 861; 762; 695; 529.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δCHCl_3 7,27) δ 0,98 (d, 3H, $J_{11,4}=7,2$, H-11); 1,05 (d, 3H, $J_{10,2}=7,2$, H-10); 1,69 (s, 3H, H-9); 2,67 (q, 1H, $J_{2,10}=7,2$, H-2); 2,85 (qd, 1H, $J_{4,5}=5,1$, $J_{4,11}=7,2$, H-4); 3,72 (s, 3H, H-13); 4,87 (dd, 1H, $J_{5,4}=5,1$, $J_{5,6}=2,1$, H-5); 7,12 (d, 1H, $J_{6,5}=2,1$, H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (C-10); 10,39 (C-11); 21,34 (C-9); 49,49 (C-4); 52,04 (C-13); 56,82 (C-2); 80,94 (C-5); 88,52 (C-1); 141,20 (C-7); 144,83 (C-6); 163,24 (C-12); 208,59 (C-3).

EM, m/z (%) 224 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$, 15); 209 (8); 192 (7); 177 (22); 168 (40); 167 (34); 165 (7); 153 (91); 149 (12); 136 (7); 135 (23); 121 (16); 109 (75); 107 (11); 93 (10); 79 (15); 65 (15); 56 (14); 55 (29); 53 (20); 43 (100); 41 (30); 39 (35).

- Dados referentes ao composto 7-hidroximetil-1,2 α ,4 α -trimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [18]



Característica: sólido branco.

T_f : 68,0-68,9 °C.

CCD: $R_f = 0,27$ (hexano:éter dietílico, 2:1 v/v).

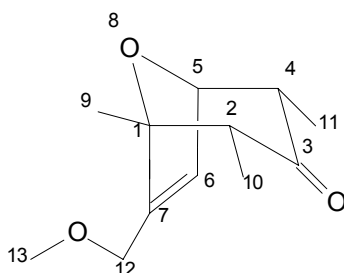
IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3600-3100; 2977; 2937; 2875; 1708; 1449; 1377; 1325; 1168; 1037; 977; 940; 907; 864; 801; 689; 523.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 0,95 (d, 3H, $J_{11,4}=6,9$, H-11); 1,03 (d, 3H, $J_{10,2}=7,2$, H-10); 1,48 (s, 3H, H-9); 1,88 (s, 1H, -OH); 2,66 (q, 1H, $J_{2,10}=7,2$, H-2); 2,79 (qd, 1H, $J_{4,5}=4,5$, $J_{4,11}=6,9$, H-4); 4,21-4,22 (m, 2H, H-12); 4,75-4,78 (m, 1H, H-5); 6,11-6,13 (m, 1H, H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 9,71 (C-10); 10,49 (C-11); 20,82 (C-9); 49,65 (C-4); 56,54 (C-2); 59,96 (C-12); 81,43 (C-5); 88,22 (C-1); 127,02 (C-6); 150,72 (C-7); 209,64 (C-3).

EM, m/z (%) 196 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$, 7); 139 (21); 125 (27); 122 (20); 120 (16); 111 (14); 109 (56); 95 (11); 79 (15); 77 (12); 57 (11); 55 (30); 53 (13); 43 (100); 41 (35); 39 (30); 31 (10).

- Dados referentes ao composto **1,2 α ,4 α -trimetil-7-(metoximetil)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [19]**



Característica: óleo incolor.

CCD: $R_f = 0,40$ (hexano:éter dietílico, 2:1 v/v).

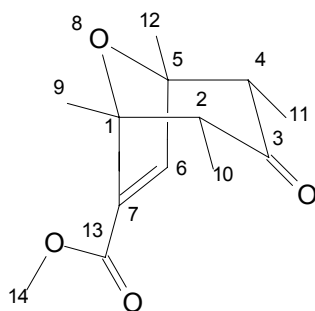
IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 2978; 2935; 2875; 2827; 1710; 1449; 1377; 1197; 1168; 1115; 1097; 1023; 907; 865; 803; 525.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 0,95 (d, 3H, $J_{11,4}=6,9$, H-11); 1,03 (d, 3H, $J_{10,2}=7,2$, H-10); 1,47 (s, 3H, H-9); 2,64 (q, 1H, $J_{2,10}=7,2$, H-2); 2,78 (qd, 1H, $J_{4,5}=4,5$, $J_{4,11}=6,9$, H-4); 3,30 (s, 3H, H-13); 3,90-3,94 (m, 1H, H-12a); 4,00-4,04 (m, 1H, H-12b); 4,75-4,77 (m, 1H, H-5); 6,09-6,11 (m, 1H, H-6).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 9,69 (C-10); 10,53 (C-11); 20,87 (C-9); 49,56 (C-4); 56,57 (C-2); 58,53 (C-13); 69,17 (C-12); 81,43 (C-5); 88,23 (C-1); 128,87 (C-6); 147,07 (C-7); 209,44 (C-3).

EM, m/z (%) 210 ($[M^+]$, $C_{12}H_{18}O_3$, 4); 178 (17); 163 (12); 153 (15); 139 (14); 125 (30); 123 (10); 122 (60); 121 (29); 109 (49); 107 (13); 95 (16); 81 (10); 79 (27); 77 (17); 55 (20); 53 (13); 45 (42); 43 (100); 39 (23).

- **Dados referentes ao composto 1,2 α ,4 α ,5-tetrametil-7-(metoxicarbonil)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [20]**



Característica: óleo amarelo.

CCD: $R_f = 0,26$ (hexano:éter dietílico, 5:1 v/v).

IV (Csl, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{max}$ 3086; 2979; 2939; 2875; 1722; 1712; 1619; 1438; 1378; 1339; 1273; 1166; 1042; 975; 891; 768.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 1,02 (d, 3H, $J_{11,4}=7,2$, H-11); 1,05 (d, 3H, $J_{10,2}=6,9$, H-10); 1,51 (s, 3H, H-12); 1,68 (s, 3H, H-9); 2,59 (q, 1H, $J_{2,10}=6,9$, H-2); 2,63 (q, 1H, $J_{4,11}=7,2$, H-4); 3,70 (s, 3H, H-14); 6,92 (s, 1H, H-6).

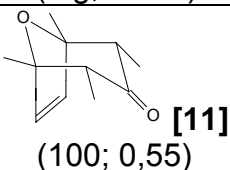
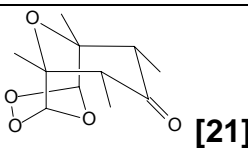
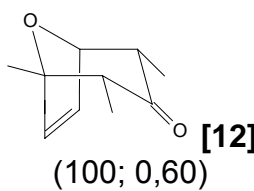
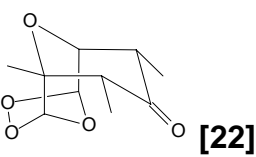
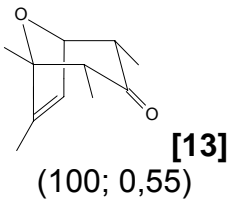
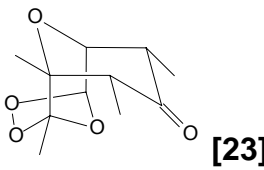
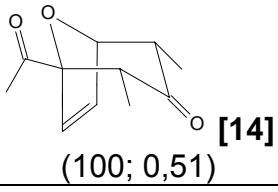
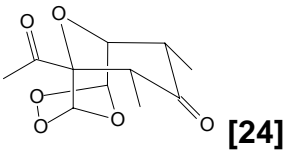
RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 10,04 (C-10); 10,33 (C-11); 21,66 (C-9); 21,82 (C-12); 51,94 (C-14); 54,89 (C-2); 55,98 (C-4); 85,84 (C-5); 88,04 (C-1); 140,67 (C-7); 147,64 (C-6); 163,32 (C-13); 208,82 (C-3).

EM, m/z (%) 238 ($[M^+]$, $C_{13}H_{18}O_4$, 4); 206 (26); 179 (20); 167 (48); 163 (22); 151 (13); 137 (12); 135 (18); 123 (27); 122 (11); 79 (14); 77 (11); 55 (14); 53 (11); 43 (100); 41 (12); 39 (12).

Procedimento geral para a síntese dos ozonídeos

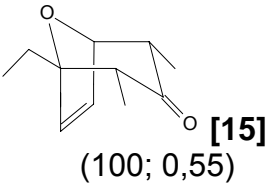
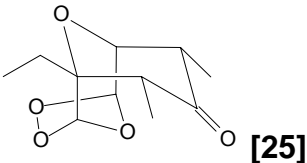
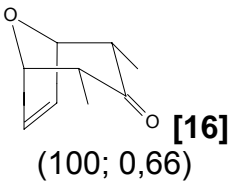
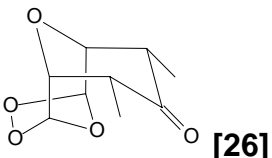
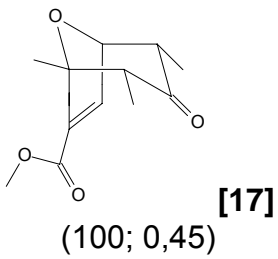
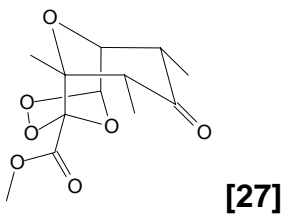
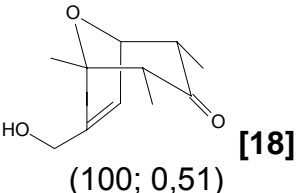
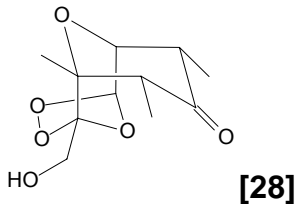
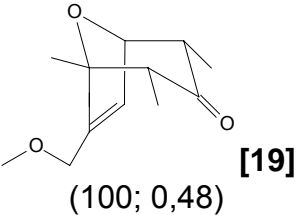
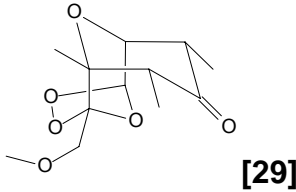
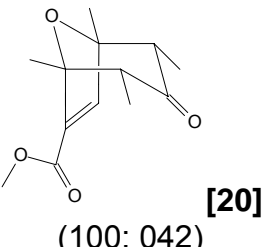
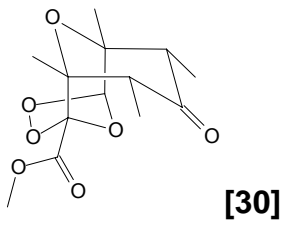
A um balão de 250 mL foi adicionado o cicloaduto (100 mg), solubilizado em aproximadamente 120 mL de diclorometano seco. Resfriou-se o sistema a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e em seguida passou-se um fluxo de ozônio no sistema por um período de cinco minutos, quando se observou uma coloração azul na solução e julgou-se que a reação havia terminado. O excesso de ozônio foi removido pela passagem de uma corrente de nitrogênio gasoso na solução por um período de 10 minutos. O solvente foi evaporado e os ozonídeos [21], [22], [24], [25], [26] e [29] foram obtidos sem a necessidade de posterior purificação, enquanto os ozonídeos [27] e [28] foram recristalizados com éter dietílico. Já o ozonídeo [23] foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se como fase móvel a mistura hexano:éter dietílico (1:1 v/v). O ozonídeo [30] não foi obtido.

Tabela 2 - Dados referentes ao preparo dos ozonídeos

Cicloaduto (mg; mmol)	Característica	Ozonídeo/[código]	Rendimento (mg; %)
 [11] (100; 0,55)	sólido branco	 [21]	(126; 100)
 [12] (100; 0,60)	sólido branco	 [22]	(128; 100)
 [13] (100; 0,55)	óleo incolor	 [23]	(9; 7)
 [14] (100; 0,51)	sólido branco	 [24]	(122; 98)

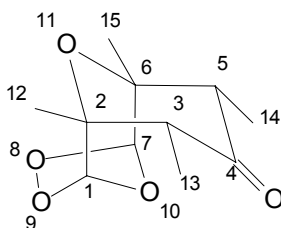
Continua...

Tabela 2 - Cont.

Cicloaduto (mg; mmol)	Característica	Ozonídeo/[código]	Rendimento (mg; %)
 [15] (100; 0,55)	sólido branco	 [25]	(126; 100)
 [16] (100; 0,66)	sólido branco	 [26]	(130; 99)
 [17] (100; 0,45)	sólido branco	 [27]	(66; 50)
 [18] (100; 0,51)	sólido branco	 [28]	(93; 75)
 [19] (100; 0,48)	sólido amarelo	 [29]	(123; 100)
 [20] (100; 0,42)	x	 [30]	x

x : o composto não foi obtido.

- Dados referentes ao composto 2,3-exo,5-exo-6-tetrametil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona [21]



Característica: sólido branco.

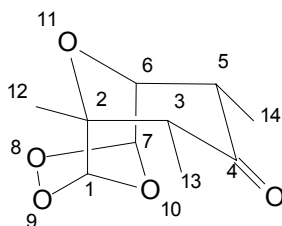
$T_f = 109,5-110,7\text{ }^\circ\text{C}$.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 2987; 2944; 1711; 1453; 1376; 1320; 1299; 1247; 1183; 1061; 939; 865; 798; 681; 609; 551.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 1,18 (d, 6H, $J_{13,3}=J_{14,5}=7,2$, H-13 e H-14); 1,32 (s, 6H, H-12 e H-15); 2,51 (q, 2H, $J_{3,13}=J_{5,14}=7,2$, H-3 e H-5); 5,45 (s, 2H, H-1 e H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 9,75 (C-13 e C-14); 21,32 (C-12 e C-15); 51,18 (C-3 e C-5); 78,45 (C-2 e C-6); 101,30 (C-1 e C-7); 206,88 (C-4).

- Dados referentes ao composto 2,3-exo,5-exo-trimetil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona [22]



Característica: sólido branco.

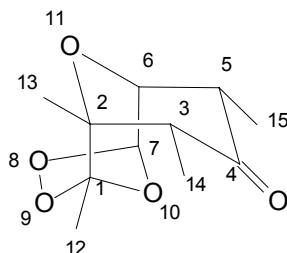
$T_f = 102,5-103,4\text{ }^\circ\text{C}$.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 2982; 2941; 2878; 1713; 1383; 1187; 1077; 941; 881; 853; 789; 669.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 1,14 (d, 3H, $J_{14,5}=7,2$, H-14); 1,18 (d, 3H, $J_{13,3}=6,9$, H-13); 1,32 (s, 3H, H-12); 2,54 (qd, 1H, $J_{3,5}=1,2$, $J_{3,13}=6,9$, H-3); 2,88 (quint d, 1H, $J_{5,3}=1,2$, $J_{5,6}=J_{5,14}=7,2$, H-5); 4,06 (dd, 1H, $J_{6,5}=7,2$, $J_{6,7}=1,2$, H-6); 5,46 (s, 1H, H-1); 5,69-5,70 (m, 1H, H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 9,52 (C-13); 9,96 (C-14); 21,34 (C-12); 45,29 (C-5); 51,81 (C-3); 76,42 (C-6); 79,57 (C-2); 99,31 (C-1); 102,14 (C-7); 207,14 (C-4).

- Dados referentes ao composto 1,2,3-exo,5-exo-tetrametil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona [23]



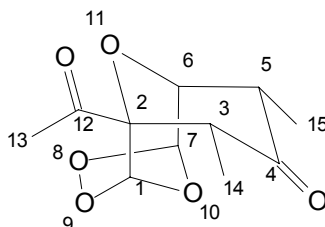
Característica: óleo incolor.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 2983; 2943; 2878; 1715; 1624; 1462; 1388; 1287; 1197; 1166; 1078; 959; 934; 885; 843; 677.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 1,13 (d, 3H, $J_{15,5}=6,9$, H-15); 1,22 (d, 3H, $J_{14,3}=7,2$, H-14); 1,37 (s, 3H, H-13); 1,50 (s, 3H, H-12); 2,70 (qd, 1H, $J_{3,5}=1,2$, $J_{3,14}=7,2$, H-3); 2,89 (quint d, 1H, $J_{5,3}=1,2$, $J_{5,6}=J_{5,15}=6,9$, H-5); 4,13 (dd, 1H, $J_{6,5}=6,9$, $J_{6,7}=1,5$, H-6); 5,68 (d compl, 1H, $J_{7,6}=1,5$, H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 9,85 (C-15); 11,14 (C-14); 18,23 (C-13); 21,70 (C-12); 45,20 (C-5); 52,90 (C-3); 77,10 (C-6); 83,47 (C-2); 101,30 (C-7); 109,94 (C-1); 207,26 (C-4).

- Dados referentes ao composto 2-acetil-3-exo,5-exo-dimetil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona [24]



Característica: sólido branco.

T_f = 128,7-129,6 °C.

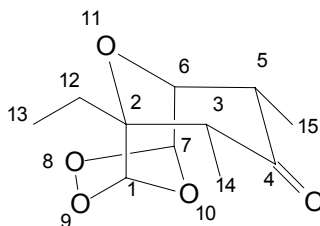
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 2983; 2943; 1716; 1418; 1382; 1363; 1239; 1188; 1163; 1093; 1071; 1038; 940; 879; 797; 679; 599; 559.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 1,13 (d, 3H, $J_{14,3}=7,2$, H-14); 1,18 (d, 3H, $J_{15,5}=6,9$, H-15); 2,31 (s, 3H, H-13); 2,61 (qd, 1H, $J_{3,5}=1,2$, $J_{3,14}=7,2$, H-3); 2,99 (quint d, 1H, $J_{5,3}=1,2$, $J_{5,6}=J_{5,15}=6,9$, H-5); 4,22 (dd, 1H, $J_{6,5}=6,9$, $J_{6,7}=0,9$, H-6); 5,73 (d compl, 1H, H-7); 6,08 (s largo, 1H, H-1).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (C-14); 9,86 (C-15); 25,11 (C-13); 45,74 (C-5); 47,52 (C-3); 77,26 (C-6); 84,95 (C-2); 99,45 (C-7); 100,28 (C-1); 204,79 (C-4)*; 205,10 (C-12)*.

* as atribuições podem estar invertidas.

- **Dados referentes ao composto 2-etil,3-exo,5-exo-dimetil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona [25]**



Característica: sólido branco.

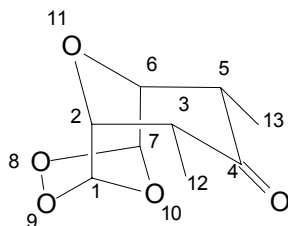
$T_f = 95,5-96,7$ °C.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 2977; 2941; 2883; 1714; 1464; 1382; 1177; 989; 936; 883; 789; 675; 624; 565.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 0,98 (dd, 3H, $J_{13,12a}=J_{13,12b}=7,5$, H-13); 1,12 (d, 3H, $J_{14,3}=7,2$, H-14); 1,14 (d, 3H, $J_{15,5}=7,2$, H-15); 1,27 (qd, 1H, $J_{12a,12b}=15,0$, $J_{12a,13}=7,5$, H-12a); 1,83 (qd, 1H, $J_{12b,12a}=15,0$, $J_{12b,13}=7,5$, H-12b); 2,68 (qd, 1H, $J_{3,5}=1,2$, $J_{3,14}=7,2$, H-3); 2,86 (quint d, 1H, $J_{5,3}=1,2$, $J_{5,15}=J_{5,6}=7,2$, H-5); 4,06 (dd, 1H, $J_{6,5}=7,2$, $J_{6,7}=0,9$, H-6); 5,41 (s, 1H, H-1); 5,70 (d compl, 1H, $J_{7,6}=0,9$, H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 6,18 (C-13); 8,95 (C-14); 9,96 (C-15); 25,58 (C-12); 45,27 (C-5); 47,01 (C-3); 76,46 (C-6); 81,41 (C-2); 99,53 (C-7); 102,56 (C-1); 208,00 (C-4).

- Dados referentes ao composto **3-exo,5-exo-dimetil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona [26]**



Característica: sólido branco.

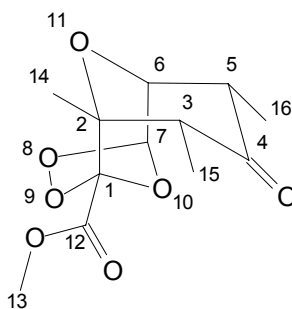
$T_f = 90,3-93,2$ °C.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 2977; 2941; 2878; 1713; 1463; 1448; 1380; 1273; 1177; 1090; 1060; 937; 891; 857; 661; 559.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 1,15 (d, 6H, $J_{12,3}=J_{13,5}=7,0$, H-12 e H-13); 2,92 (quint compl, 2H, $J_{3,2}=J_{3,12}=J_{5,6}=J_{5,13}=7,0$, H-3 e H-5); 4,07 (dd, 2H, $J_{2,3}=J_{6,5}=7,0$, $J_{2,1}=J_{6,7}=1,0$, H-2 e H-6); 5,71 (d, 2H, $J_{1,2}=J_{7,6}=1,0$, H-1 e H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 9,74 (C-12 e C-13); 45,91 (C-3 e C-5); 77,32 (C-2 e C-6); 100,13 (C-1 e C-7); 207,46 (C-4).

- Dados referentes ao composto **2,3-exo,5-exo-trimetil-1-(metoxicarbonil)-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona [27]**



Característica: sólido branco.

$T_f = 104,2-105,8$ °C.

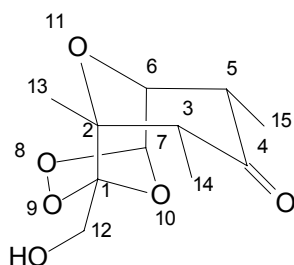
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 2994; 2943; 2889; 1755; 1700; 1446; 1383; 1323; 1185; 1120; 1097; 1053; 992; 865; 885; 670; 555; 483.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 1,06 (d, 3H, $J_{15,3}=7,3$, H-15); 1,15 (d, 3H, $J_{16,5}=6,5$, H-16); 1,54 (s, 3H, H-14); 2,62 (q compl, 1H, $J_{3,15}=7,3$,

H-3); 2,90 (quint compl, 1H, $J_{5,6}=J_{5,16}=6,5$, H-5); 3,83 (s, 3H, H-13); 4,16 (dd, 1H, $J_{6,5}=6,5$, $J_{6,7}=1,2$, H-6); 5,90 (d, 1H, $J_{7,6}=1,2$, H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (C-15); 9,80 (C-16); 22,17 (C-14); 45,01 (C-5); 52,26 (C-3); 53,83 (C-13); 76,39 (C-6); 83,05 (C-2); 102,47 (C-7); 105,00 (C-1); 162,72 (C-12); 205,97 (C-4).

- Dados referentes ao composto **1-hidroximetil-2,3-exo,5-exo-trimetil-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona [28]**



Característica: sólido branco.

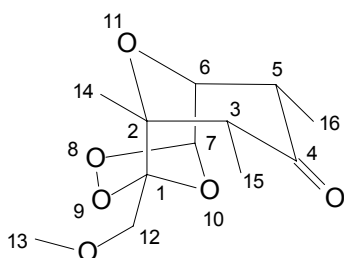
T_f = 108,4-109,8 °C.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 3640-3280; 2996; 2980; 2949; 2883; 1719; 1382; 1296; 1185; 1159; 1078; 1015; 949; 936; 874; 751; 699; 640; 570.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δ_{CHCl_3} 7,27) δ 1,14 (d, 3H, $J_{15,5}=7,0$, H-15); 1,19 (d, 3H, $J_{14,3}=7,2$, H-14); 1,33 (s, 3H, H-13); 1,90 (s, 1H, -OH); 2,70 (q compl, 1H, $J_{3,14}=7,2$, H-3); 2,91 (quint compl, 1H, $J_{5,6}=J_{5,15}=7,0$, H-5); 3,74 (d, 1H, $J_{12b,12a}=13,2$, H-12b); 3,92 (d, 1H, $J_{12a,12b}=13,2$, H-12a); 4,18 (dd, 1H, $J_{6,5}=7,0$, $J_{6,7}=1,2$, H-6); 5,77 (d compl, 1H, H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 9,85 (C-15); 10,69 (C-14); 21,34 (C-13); 45,20 (C-5); 52,64 (C-3); 58,32 (C-12); 77,03 (C-6); 82,70 (C-2); 101,53 (C-7); 110,07 (C-1); 206,61 (C-4).

- Dados referentes ao composto **2,3-exo,5-exo-trimetil-1-(metoximetil)-8,9,10,11-tetraoxatriciclo[5.2.1.1^{2,6}]undecan-4-ona [29]**



Característica: sólido amarelo.

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$ 2993; 2947; 2883; 2819; 1705; 1472; 1455; 1381; 1206; 1167; 1118; 1093; 1054; 977; 950; 931; 894; 885; 842; 677.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 ; δCHCl_3 7,27) δ 1,12 (d, 3H, $J_{16,5}=6,8$, H-16); 1,21 (d, 3H, $J_{15,3}=7,5$, H-15); 1,36 (s, 3H, H-14); 2,70 (qd, 1H, $J_{3,5}=1,2$, $J_{3,15}=7,5$, H-3); 2,89 (quint d, 1H, $J_{5,3}=1,2$, $J_{5,6}=J_{5,16}=6,8$, H-5); 3,40 (s, 3H, H-13); 3,66 (d, 2H, $J_{12a,12b}=J_{12b,12a}=3,0$, H-12a e H-12b); 4,15 (dd, 1H, $J_{6,5}=6,8$, $J_{6,7}=1,2$, H-6); 5,74 (d, 1H, $J_{7,6}=1,2$, H-7).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 9,83 (C-16); 10,49 (C-15); 21,55 (C-14); 45,16 (C-3); 52,73 (C-5); 60,58 (C-13); 69,38 (C-12); 76,87 (C-6); 83,03 (C-2); 100,92 (C-7); 109,54 (C-1); 206,73 (C-4).

2.5. Ensaio biológicos

2.5.1. Ensaio biológicos para avaliação da atividade dos compostos [11]-[22], [24]-[29] e artemisinina sobre o crescimento radicular e a germinação de sementes de pepino (*Cucumis sativus*) e sorgo (*Sorghum bicolor*)

Os experimentos, que objetivavam avaliar a atividade fitotóxica dos compostos [11]-[22], [24]-[29] e artemisinina sobre o crescimento radicular e a germinação das sementes de pepino (*Cucumis sativus*) e de sorgo (*Sorghum bicolor*), foram realizados no Laboratório de Sementes do Departamento de Engenharia Florestal da UFV. Esses compostos foram avaliados nas concentrações de $7,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $7,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$. O composto [23] não foi avaliado devido à pequena quantidade de material obtida na reação de preparo desse composto.

2.5.1.1. Preparo das soluções utilizadas no ensaio biológico

Em um balão volumétrico de 25 mL, foram preparadas soluções em diclorometano dos compostos submetidos a esse ensaio nas concentrações de $10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ e $10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

2.5.1.2. Avaliação da atividade dos compostos [11]-[22], [24]-[29] e artemisinina sobre o crescimento radicular e a germinação de pepino (*Cucumis sativus*)

O experimento foi conduzido com 21 tratamentos (compostos [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [24], [25], [26], [27], [28], [29], artemisinina e controle) e com cinco repetições. Foram avaliados o crescimento radicular e a porcentagem de germinação das sementes.

Cada tratamento foi composto por cinco placas de Petri (9 cm de diâmetro por 3 cm de altura), às quais inicialmente foram adicionados 3 mL da solução de determinado composto. Após evaporação do solvente, adicionaram-se 4 mL de água destilada e 20 sementes de pepino (*Cucumis sativus*). No

experimento de controle foi realizado o mesmo processo, mas sem a presença de algum composto.

As placas de Petri foram fechadas e levadas à câmara para germinação a $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, onde permaneceram por 72 horas. Após esse período, contaram-se as sementes que germinaram e mediu-se o crescimento radicular das plântulas. Foi calculada a média do crescimento radicular e a porcentagem de inibição do crescimento das raízes em relação ao tratamento controle. Para comparação das médias, utilizou-se o teste de Tukey a 5% de probabilidade.

2.5.1.3. Avaliação da atividade dos compostos [11]-[22], [24]-[29] e artemisinina sobre o crescimento radicular e a germinação de sorgo (*Sorghum bicolor*)

Para avaliar a atividade fitotóxica dos compostos [11]-[22], [24]-[29] e artemisinina sobre o crescimento radicular de sorgo, utilizou-se a mesma metodologia do ensaio anterior.

3. Resultados e discussão

3.1. Síntese da 2,4-dibromopentan-3-ona [8]

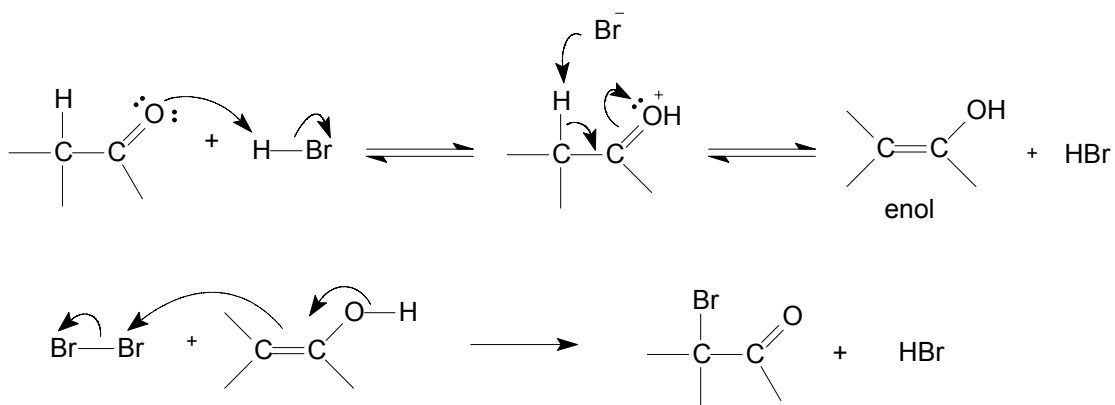
A primeira etapa do desenvolvimento deste trabalho consistiu na síntese da 2,4-dibromopentan-3-ona [8] por meio da halogenação convencional de compostos carbonílicos, utilizando-se bromo elementar em meio ácido.

O preparo desse composto ocorreu facilmente a partir da bromação da pentan-3-ona, em solução aquosa de HBr 48%, com dois equivalentes de bromo, o que pôde ser evidenciado pelo rápido desaparecimento da cor castanha do bromo quando em contato com a solução ácida de pentan-3-ona.

Como grande quantidade de HBr é liberada, a reação foi realizada em banho de gelo e fez-se o controle da taxa de adição de bromo para que se pudesse permitir a exaustão do ácido formado. O término da reação foi evidenciado por CCD, pelo consumo da cetona de partida. Também foi possível observar dois novos sinais: um referente ao composto *meso* (2*R*,4*S*)-2,4-dibromopentan-3-ona; e outro referente à mistura racêmica, composta de (2*R*,3*R*)-2,4-dibromopentan-3-ona e (2*S*,3*S*)-2,4-dibromopentan-3-ona.

Na etapa de elaboração, atenção especial deve ser tomada, uma vez que o produto é um potente lacrimojante, além de ser facilmente absorvido pela pele, podendo causar irritação (ASHCROFT e HOFFMANN, 1978). Esse produto foi obtido na forma de líquido amarelo-claro em 93% de rendimento bruto e armazenado em frasco de vidro âmbar sob atmosfera de nitrogênio, não sendo submetido a posterior purificação.

A halogenação ocorre pela lenta formação de um enol, seguida pela rápida reação deste com o halogênio, conforme mecanismo apresentado no Esquema 5.



Esquema 5 - Mecanismo para halogenação de cetonas catalisada por ácido.

No espectro no IV do composto **[8]** (Figura 3), é possível observar um sinal intenso em 1725 cm^{-1} , referente ao estiramento da carbonila, estando este sinal deslocado para maior número de onda em relação ao sinal correspondente da pentan-3-ona (1718 cm^{-1}), devido à presença dos átomos de bromo, que são fortes retiradores de elétrons (BARBOSA, 2007).

A estrutura do composto, bem como o grau de pureza em que foi obtido, pode ser confirmada pelos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H (Figura 4), é possível observar a duplicação de sinais referentes ao composto *meso* e à mistura racêmica. Os quartetos em $\delta = 4,75$ e $4,98$ referem-se aos hidrogênios α do composto *meso* e da mistura racêmica, respectivamente (PARVEZ *et al.*, 2002). Os dupletos em $\delta = 1,80$ e $1,87$ são referentes aos hidrogênios metílicos.

A duplicação de sinais também é observada no espectro de RMN de ^{13}C desse composto (Figura 5). Os sinais para os carbonos α apresentam maior valor de deslocamento químico ($\delta = 44,28$ e $44,08$) que aqueles das metilas ($\delta = 21,99$ e $19,74$), em razão da proximidade ao átomo de bromo fortemente eletronegativo. Os sinais para as duas carbonilas são observados em $\delta = 196,26$ e $198,60$.

No espectro de massas (Figura 6) observa-se a presença dos íons $[\text{M}^+]$, $[\text{M}+2]$ e $[\text{M}+4]$, com intensidades relativas de 2,5, 4,8 e 2,1% respectivamente. Esses sinais estão de acordo com a presença de dois átomos de bromo na molécula, devido às abundâncias relativas dos isótopos de ^{79}Br e ^{81}Br .

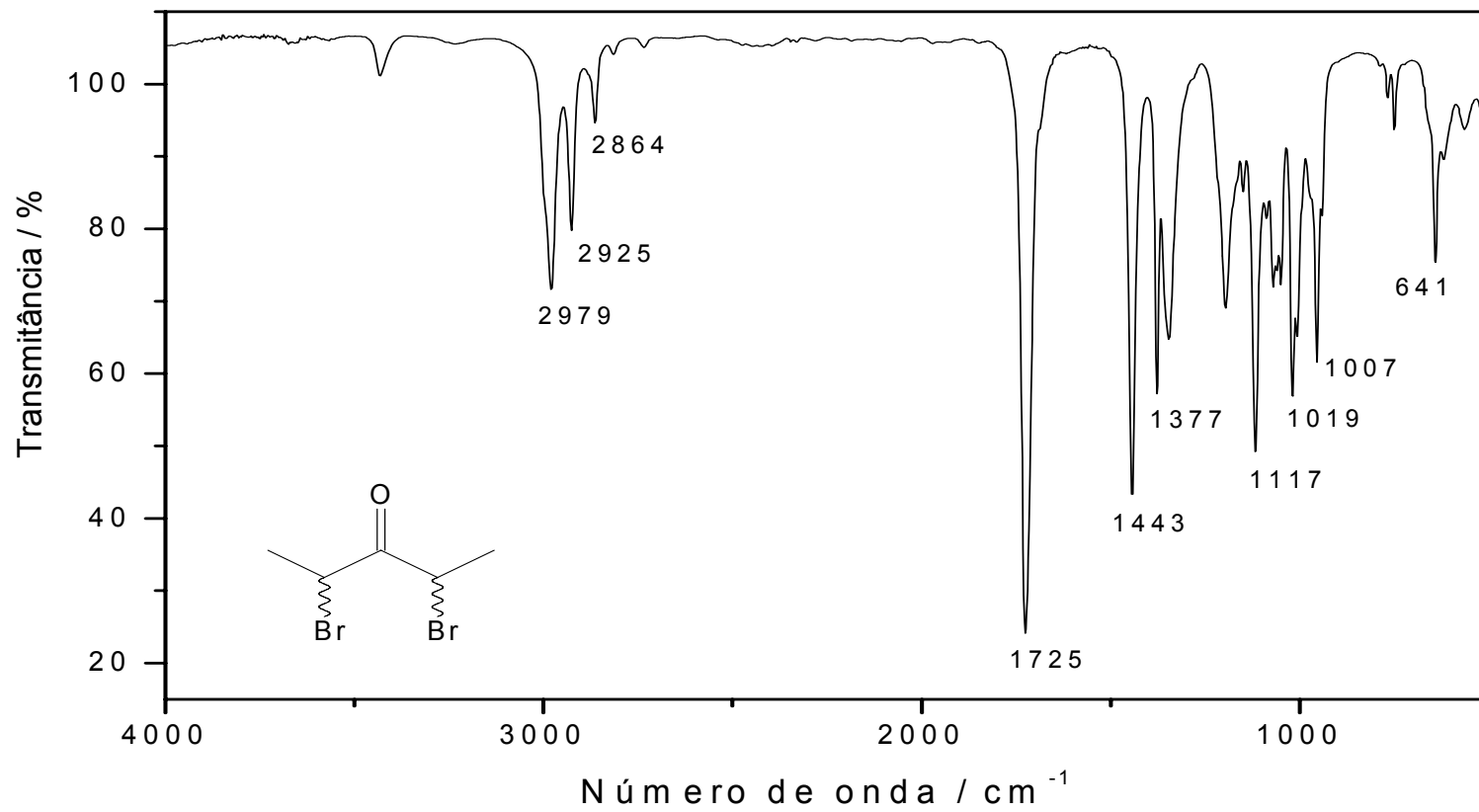


Figura 3 - Espectro no infravermelho (IV) do composto [8].

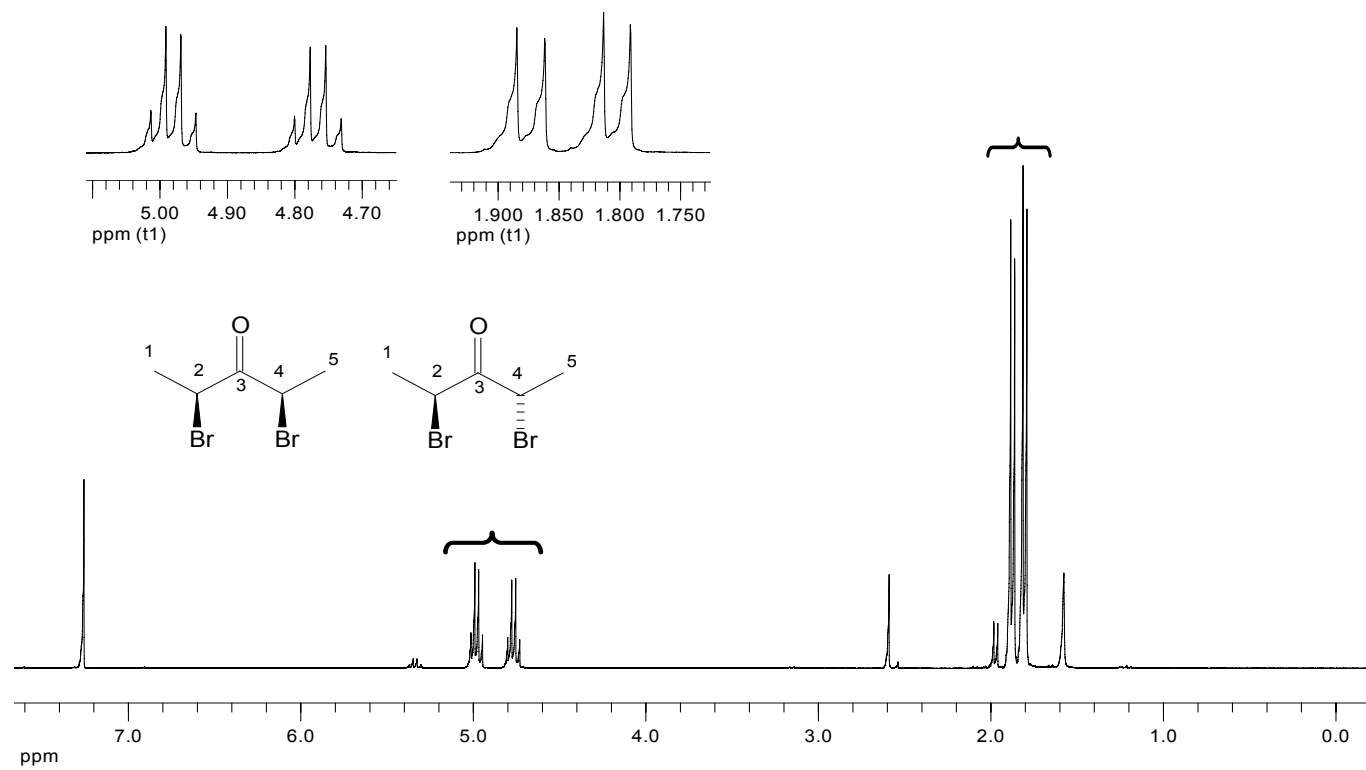


Figura 4 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [8].

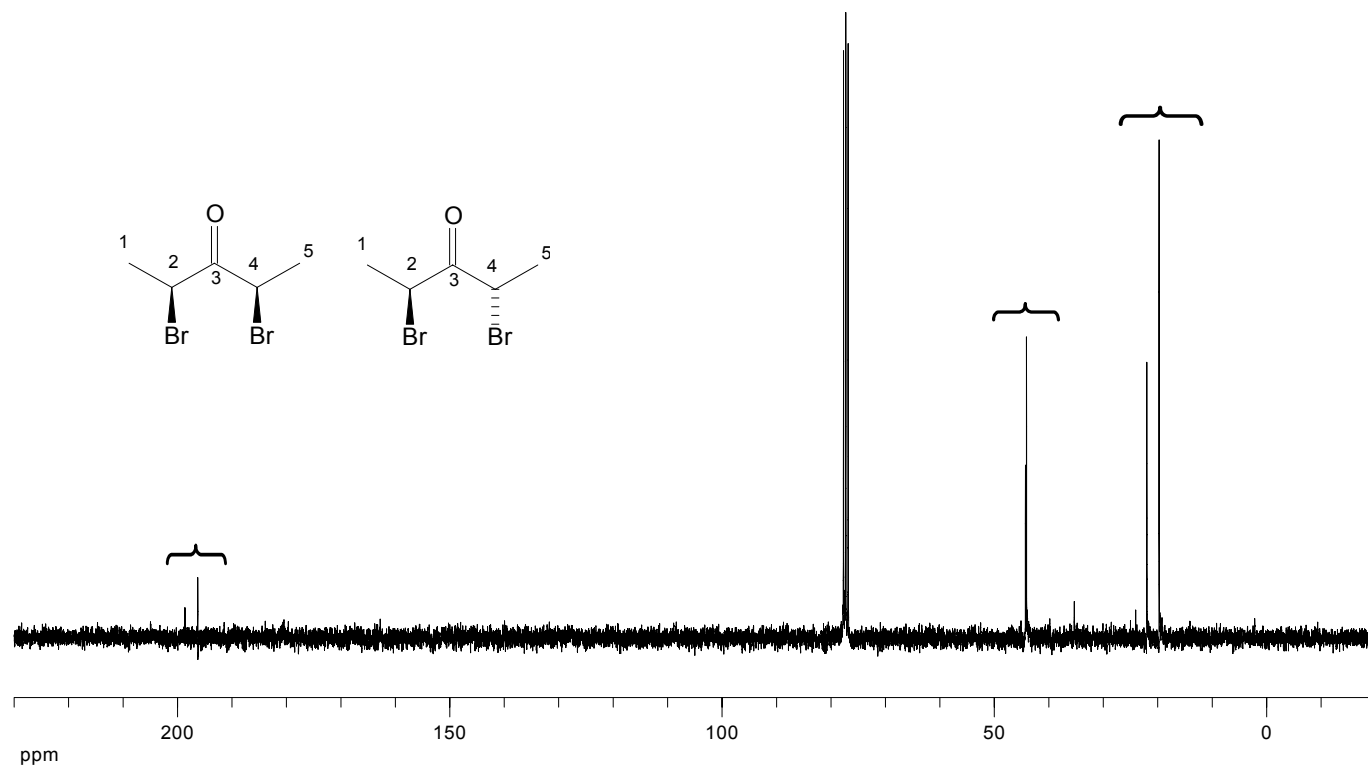


Figura 5 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [8].

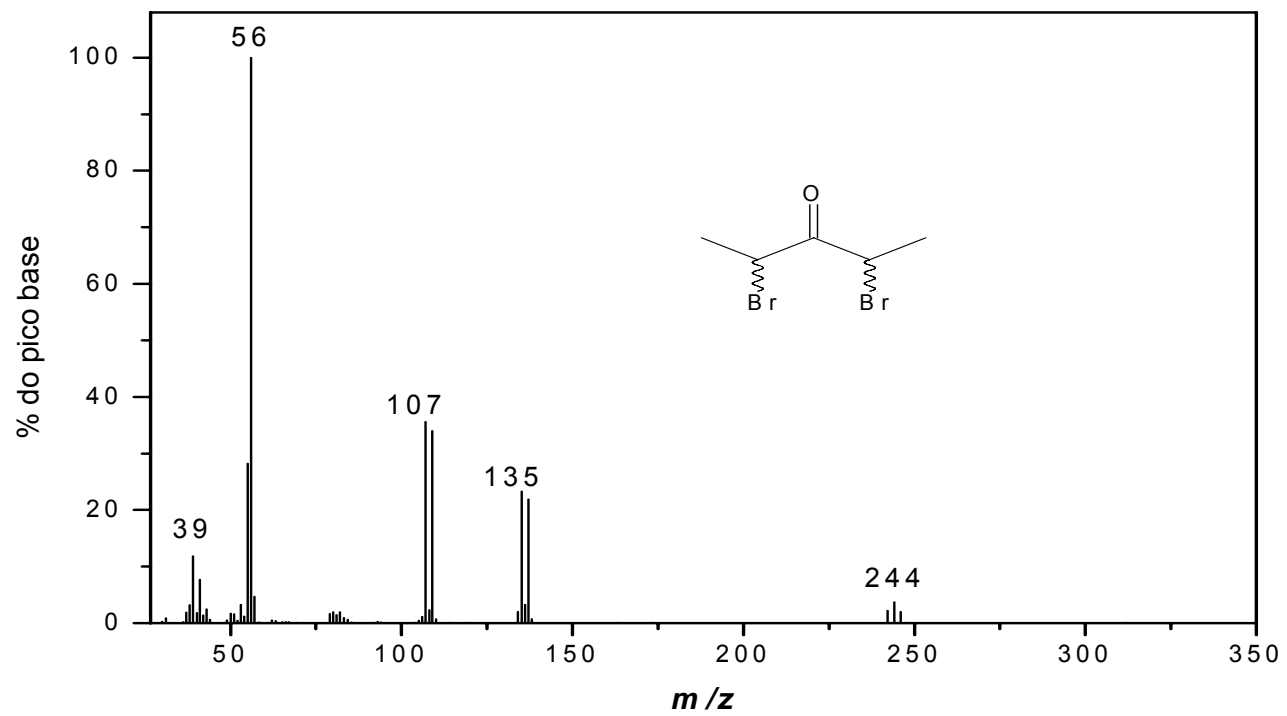


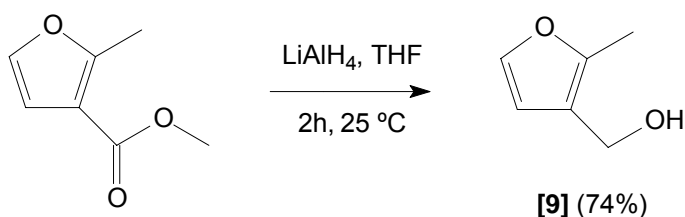
Figura 6 - Espectro de massas do composto [8].

3.2. Síntese do 3-hidroximetil-2-metilfurano [9]

Para realização das reações de cicloadição [4+3] foram utilizados diferentes furanos, visando preparar cicloadutos que apresentassem variações quanto aos seus substituintes e grupos funcionais.

A maior parte desses furanos foi adquirida comercialmente, exceto o 3-hidroximetil-2-metilfurano [9] e 3-(metoximetil)-2-metilfurano [10], que foram obtidos com bons rendimentos partindo-se do 2-metil-3-furanocarboxilato de metila, disponível comercialmente.

Para a síntese do 3-hidroximetil-2-metilfurano [9] (Esquema 6), fez-se a redução do 2-metil-3-furanocarboxilato de metila com LiAlH_4 , conforme o trabalho realizado por DEMUNER *et al.* (1998).



Esquema 6 - Preparo do 3-hidroximetil-2-metilfurano [9].

Decorridas duas horas da reação de redução do 2-metil-3-furanocarboxilato de metila, observou-se por CCD o consumo total desse material de partida e a formação de um produto com R_f inferior ao desse material, o que caracteriza um composto mais polar, revelando a formação do álcool desejado.

Na etapa de elaboração, a adição de água deve ser lenta, uma vez que ela reage violentamente com LiAlH_4 , adicionado em excesso, havendo intensa liberação de hidrogênio.

Após purificação por coluna cromatográfica, o álcool [9] foi obtido em 74% de rendimento. DEMUNER *et al.* (1998) obtiveram 72% de rendimento para a mesma reação.

A confirmação da estrutura de [9] foi feita através da análise dos espectros no IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e EM. O espectro no IV do 3-hidroximetil-2-metilfurano [9] (Figura 7) apresentou uma banda de absorção já esperada,

forte e larga em $3600\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$, referente ao estiramento da ligação O-H. A banda em 1046 cm^{-1} é referente ao estiramento da ligação C-O-C de éter.

No espectro de RMN de ^1H do mesmo furano (Figura 8), é possível observar a presença de sinais referentes a todos os átomos de hidrogênio dessa molécula, exceto o sinal para o hidrogênio da hidroxila, que provavelmente não apareceu devido à troca rápida desse hidrogênio com impurezas ácidas presentes no clorofórmio, solvente utilizado na aquisição dos dados de RMN (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000). DEMUNER *et al.* (1998) observaram o sinal referente ao hidrogênio dessa hidroxila em $\delta = 4,38$, também utilizando clorofórmio como solvente.

No espectro de RMN de ^{13}C de **[9]** (Figura 9), os átomos de carbono C-2 e C-5 ($\delta = 149,23$ e $\delta = 140,49$, respectivamente) encontram-se em maiores valores de δ em relação a C-3 e C-4 ($\delta = 118,71$ e $\delta = 110,83$, respectivamente), por estarem mais próximos ao átomo de oxigênio, o que torna fácil a atribuição desses sinais. Para o carbono ligado à hidroxila, atribuiu-se o sinal em $\delta = 56,53$ e, para a metila, o sinal em $\delta = 11,51$.

A fórmula molecular do composto **[9]** foi confirmada no espectro de massas (Figura 10), que apresenta o sinal do íon molecular $[\text{M}^+]$ em $m/z = 112$. O sinal em $m/z = 94$ foi atribuído ao fragmento oriundo da perda de uma molécula de água $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$.

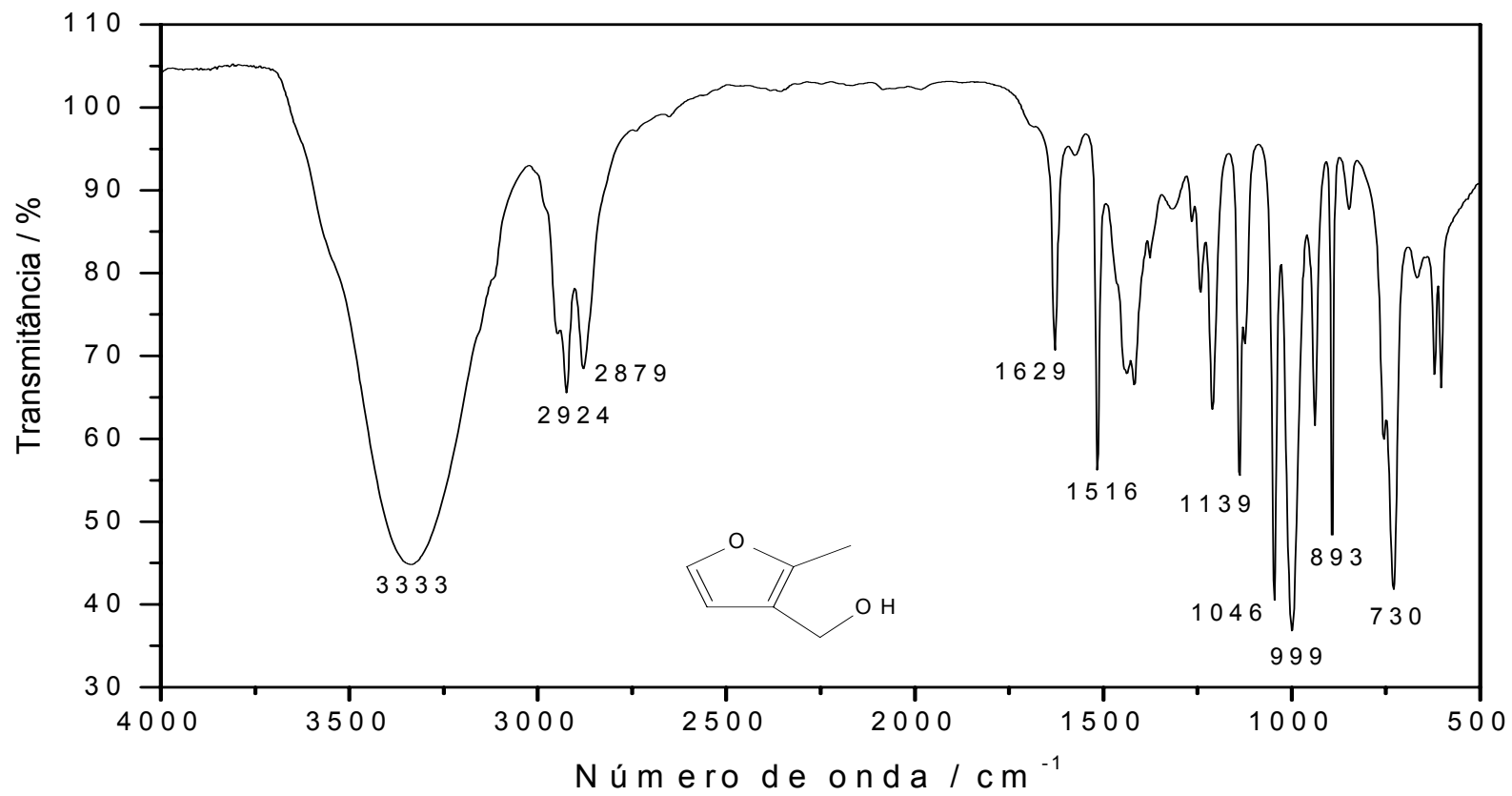


Figura 7 - Espectro no infravermelho (IV) do composto [9].

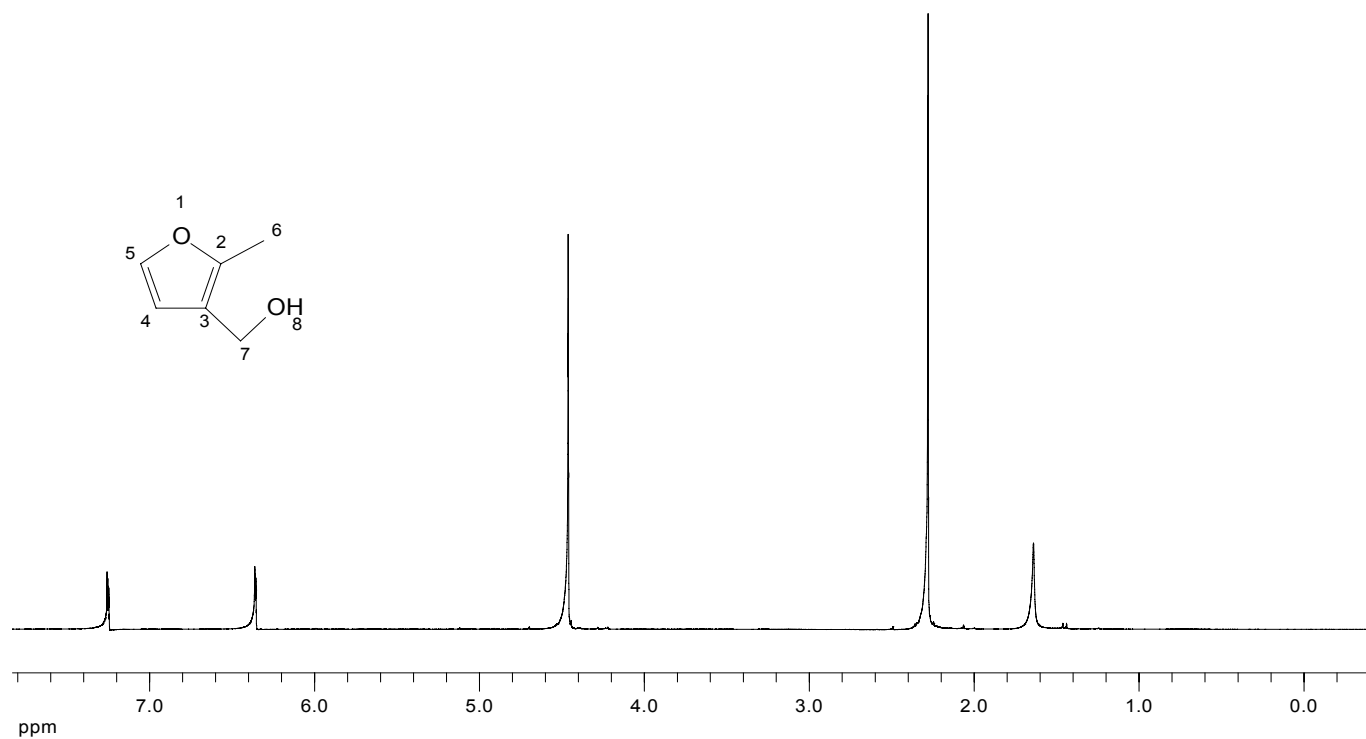


Figura 8 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **[9]**.

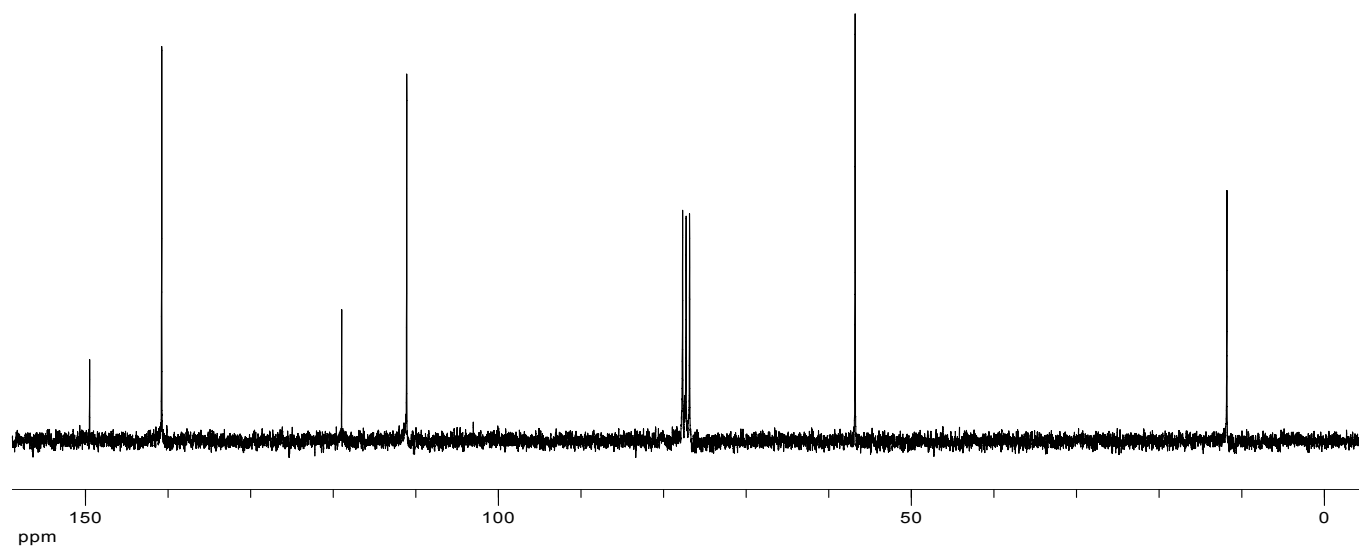
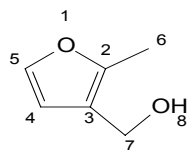


Figura 9 - Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto [9].

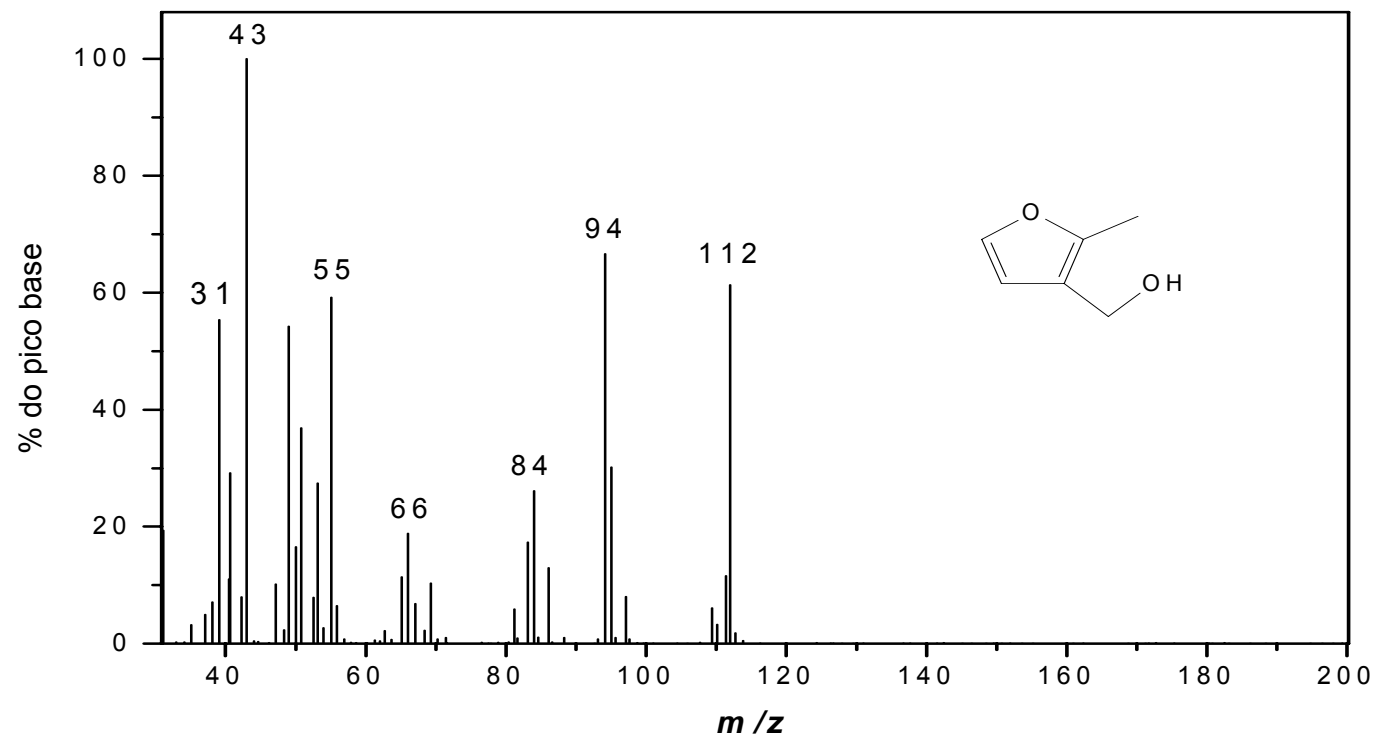
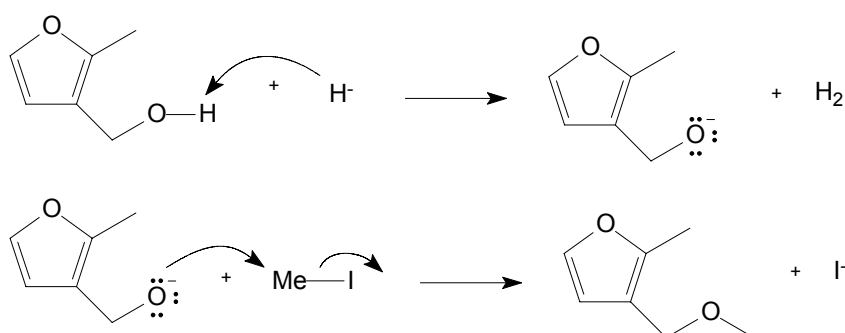


Figura 10 - Espectro de massas do composto [9].

3.3. Síntese do 3-(metoximetil)-2-metilfurano [10]

Partindo do álcool 3-hidroximetil-2-metilfurano [9], fez-se uma reação de alquilação para obtenção do 3-(metoximetil)-2-metilfurano [10], conforme metodologia modificada descrita por LODGE e HEATHCOCK (1987). A primeira etapa da reação consiste na abstração do próton do álcool com hidreto de sódio (NaH). Em seguida, ocorre a reação de substituição nucleofílica com iodeto de metila (MeI), via reação A_ND_N , com formação do éter desejado. Essa reação é conhecida como síntese de Williamson, e o mecanismo ocorre conforme Esquema 7.



Esquema 7 - Mecanismo de formação de éter.

Duas horas após adição de MeI, nenhum material de partida foi visível por CCD. A mistura reacional foi então resfriada em banho de gelo e interrompida com adição lenta de água.

Após purificação por coluna cromatográfica de sílica gel, obteve-se o 3-(metoximetil)-2-metilfurano [10] como um líquido incolor em 49% de rendimento.

No espectro no IV desse composto (Figura 11), verificou-se a ausência da banda de absorção referente à hidroxila do material de partida.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 12) e de ^{13}C (Figura 13) de [10], observam-se os mesmos sinais, em regiões muito próximas, dos espectros do material de partida [9], além dos sinais em $\delta = 3,32$ no espectro de RMN de ^1H e $\delta = 66,05$ no espectro de RMN de ^{13}C . Esses sinais são referentes aos hidrogênios H-8 e ao carbono C-8, respectivamente, que foram adicionados ao composto [9] pela síntese realizada.

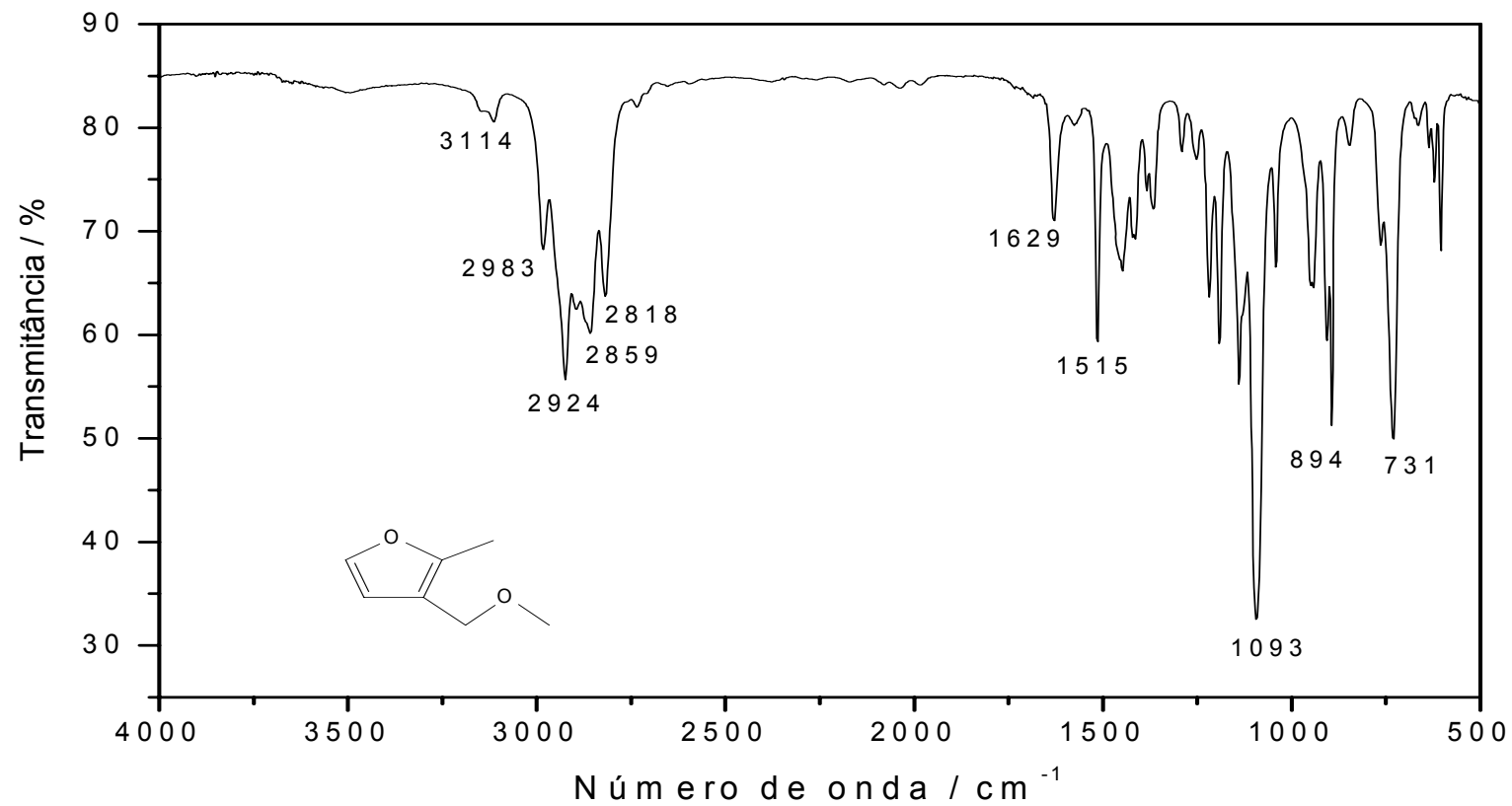


Figura 11 - Espectro no infravermelho (IV) do composto [10].

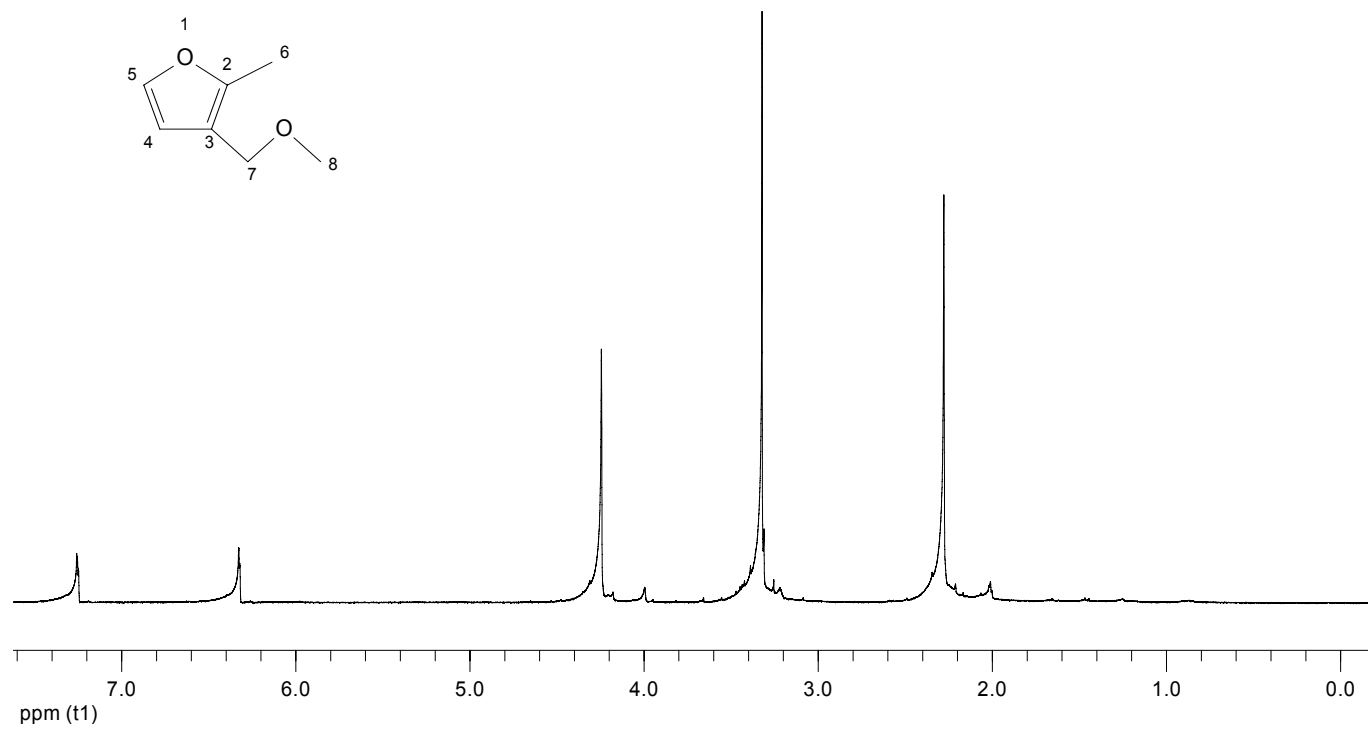


Figura 12 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **[10]**.

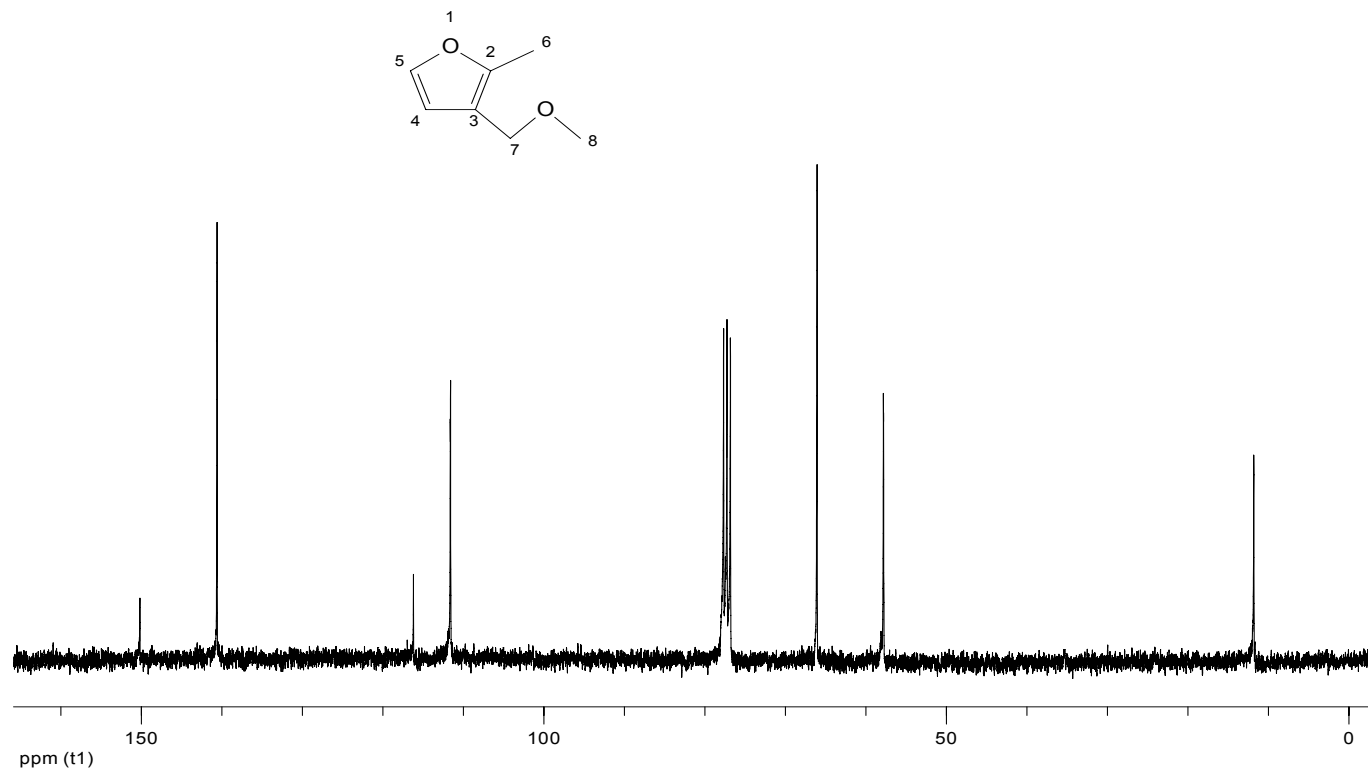


Figura 13 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **[10]**.

3.4. Síntese dos cicloadutos

Na síntese dos cicloadutos preparados neste trabalho, utilizou-se a reação de cicloadição [4+3] entre um cátion oxialílico (fonte de três carbonos) e um dieno (unidade com quatro carbonos). O cátion oxialílico foi gerado *in situ* a partir da 2,4-dibromopentan-3-ona pelo uso de NaI e cobre, em acetonitrila, conforme descrito por ASHCROFT e HOFFMANN (1978).

A Tabela 3 apresenta os cicloadutos sintetizados e os rendimentos em que foram obtidos.

Tabela 3 - Cicloadutos sintetizados

R ₁	R ₂	R ₃	Produto	Rendimento (%)
CH ₃	H	CH ₃	[11]	55
CH ₃	H	H	[12]	56
CH ₃	CH ₃	H	[13]	48
(CO)CH ₃	H	H	[14]	23
CH ₂ CH ₃	H	H	[15]	56
			[15b]*	2
H	H	H	[16]	54
CH ₃	(CO)OCH ₃	H	[17]	28
CH ₃	CH ₂ OH	H	[18]	26
CH ₃	CH ₂ OCH ₃	H	[19]	46
CH ₃	(CO)OCH ₃	CH ₃	[20]	9

* O composto **[15b]** é o diastereoisômero de **[15]**, em que R₁=CH₂CH₃, R₂=H, R₃=H. Suas metilas estão em posição ββ.

Em todos os casos das moléculas sintetizadas neste trabalho, foi obtida alta seletividade *cis/trans* e *endo/exo*. A alta estereosseletividade *cis* pode ser interpretada com base na adoção preferencial da conformação W pelo cátion oxialílico e o mecanismo sincronizado da reação de cicloadição. A formação preferencial dos isômeros *endo* pode ser devido ao fato de que a aproximação estendida, conduzindo à formação do produto *exo*, é desestabilizada pela repulsão espacial dos grupos metil do cátion oxialílico com o furano e seus substituintes (MONTAÑA e GRIMA, 2002).

A presença dos substituintes do furano também influencia o rendimento das reações, devido à dificuldade de aproximação do cátion oxialílico ao furano. Quanto maior o número de substituintes presentes no anel furânico e quanto mais volumosos forem esses substituintes, menor será o rendimento da reação. O baixo rendimento obtido no preparo do composto **[20]** (9%) pode ser atribuído à instabilidade alcançada no estado de transição da reação, em decorrência da utilização do 2,5-dimetil-3-carboximetilfurano, sendo este um dieno trissubstituído altamente impedido e também com um grupo (COOMe) retirador de elétrons.

De acordo com MONTAÑA *et al.* (1997), que estudaram a influência de fatores espaciais e eletrônicos de furanos substituídos em C-2 sobre o rendimento das reações de cicloadição [4+3], a presença de grupos retiradores de elétrons no furano também diminui o rendimento das reações.

Por analogia, observou-se também no presente trabalho que furanos substituídos em outras posições resultaram em menores rendimentos das reações quando os substituintes acil e carboximetil, retiradores de elétrons, estavam presentes. Isso ocorreu no preparo dos compostos **[14]**, **[17]** e **[20]**, que foram obtidos com rendimentos de 23, 28 e 9%, respectivamente.

Os melhores resultados foram obtidos para a reação envolvendo o 2-metilfurano e 2-etilfurano, em que seus respectivos bicíclicos **[12]** e **[15]** foram obtidos em 56% de rendimento. A utilização do 2,3-dimetilfurano, 3-hidroximetil-2-metilfurano e 3-(metoximetil)-2-metilfurano no preparo dos compostos **[13]**, **[18]** e **[19]**, respectivamente, resultou em rendimentos menores desses produtos em relação aos citados anteriormente, devido ao estado de transição mais impedido.

Somente a reação envolvendo o 2-etilfurano permitiu o isolamento dos cicloadutos estereoisoméricos **[15]** e **[15b]**, em rendimentos de 56 e 2%, respectivamente, comprovando a menor estabilização do estado de transição estendido. Para as demais reações, não foi isolado nenhum produto com as metilas em posição $\beta\beta$.

Uma análise importante a respeito da formação dos produtos *endo* ou *exo* é o valor da constante de acoplamento vicinal J para os hidrogênios nas posições 2 e 4 dos cicloadutos. De acordo com VINTER e HOFFMANN (1974), as constantes de acoplamento vicinal no 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona possuem valores conforme apresentado na Figura 14.

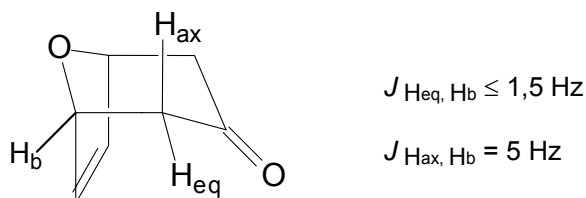


Figura 14 - Acoplamento vicinal em 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-ona.

MONTAÑA *et al.* (1997), estudando o composto 2,4-dimetil-1-metóxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona, mostraram que o diastereoisômero *endo* deste composto adota uma estrutura particular em que o ângulo diedro H4-C4-C5-H5 é próximo a 45° . Para o diastereoisômero *exo* o ângulo diedro H4-C4-C5-H5 é de aproximadamente 90° (Figura 15).

De acordo com estudos desses mesmos autores, a estrutura dos oxabicyclos tem poucos graus de conformações livres e as estruturas *endo* ou *exo* podem ser estabelecidas com base na constante de acoplamento de H-4 e H-5. No isômero *endo* tem-se $J_{4,5} = 4,5-5,0 \text{ Hz}$, e no isômero *exo*, $J_{4,5} < 1,5 \text{ Hz}$.

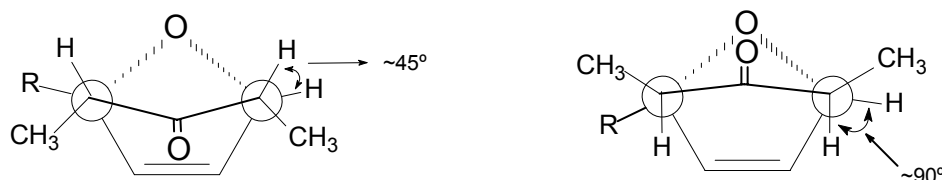


Figura 15 - Projeção de Newman para os diastereoisômeros análogos ao 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona.

Para os oxabicyclos sintetizados no presente trabalho, as constantes de acoplamento vicinal para os hidrogênios H-2 e H-4 apresentaram valores variando de 4,5 a 5,1 Hz, o que comprova mais uma vez a síntese de produtos passando pelo estado de transição mais estável, que resultou em cicloadutos $\alpha\alpha$. Para o único produto isolado com estereoquímica $\beta\beta$ [**15b**], não foi possível calcular a constante de acoplamento para H-4, uma vez que o sinal referente a este hidrogênio aparece como um multiplete com o sinal referente à H-2 da mesma molécula.

De uma outra forma, foi possível confirmar a estrutura de [**15b**]. No isômero *endo*, grupos metila ligados a C-2 e C-4 aparecem em região de menor valor de deslocamento químico ([**15**], C-11 $\delta=10,65$, C-12 $\delta=9,91$) do que aqueles no isômero *exo* ([**15b**], C-11 $\delta=14,58$, C-12 $\delta=17,71$), devido às interações 1,3-dipolares que exercem efeito de desblindagem entre os grupos metil e o oxigênio em ponte. Essa interação acontece no diastereoisômero *exo*, mas não no *endo*, no qual as metilas estão orientadas em direção à ligação dupla.

Analisando os deslocamentos químicos de H-2 e H-4 nos isômeros [**15**] e [**15b**], observa-se que esses hidrogênios estão desblindados na estrutura *endo* ([**15**], H-2 $\delta=2,60$, H-4 $\delta=2,75$) em comparação com a *exo* ([**15b**], H-2 e H-4 $\delta=2,22-2,32$) devido às mesmas interações eletrostáticas de desblindagem com o oxigênio em ponte (MONTAÑA *et al.*, 1997).

Em todas as reações de cicloadição, os cicloadutos foram preparados segundo uma mesma metodologia sintética, sendo posteriormente isolados da mistura reacional e purificados por cromatografia em coluna de sílica gel e caracterizados por espectroscopia no infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C ,

experimentos bidimensionais em RMN (COSY, HETCOR) e espectrometria de massas.

Os espectros obtidos para os cicloadutos sintetizados apresentaram grande semelhança; as únicas variações observadas se referem aos substituintes de cada furano inicialmente utilizado nas reações de cicloadição. Portanto, a discussão feita a seguir é baseada nos dados do composto **[12]**, mas pode ser estendida aos demais cicloadutos sintetizados.

A confirmação estrutural do composto **[12]** foi feita inicialmente, pela análise de seu espectro no infravermelho (Figura 16), onde foi possível observar uma banda em 3079 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ e outra em 1710 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação da carbonila (C=O), agora em número de ondas menor que o da cetona de partida **[8]**.

O espectro de RMN de ^1H de **[12]** (Figura 17) apresentou dois dupletos duplos: um em $\delta = 4,83$ (H-5, $J_{5,4} = 4,8\text{ Hz}$, $J_{5,6} = 1,8\text{ Hz}$) e outro em $\delta = 6,23$ (H-6, $J_{6,5} = 1,8\text{ Hz}$, $J_{6,7} = 6,0\text{ Hz}$). Esse espectro apresentou ainda um quarteto referente a H-2 centrado em $\delta = 2,55$ e um quarteto duplo em $\delta = 2,76$ atribuído ao hidrogênio H-4. Para os hidrogênios H-11 e H-10, que apresentaram dupletos centrados em $\delta = 0,95$ e $1,00$, respectivamente, as atribuições só puderam ser realizadas com segurança através da interpretação do mapa de contornos COSY (Figura 18), devido à proximidade desses sinais.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 19), observa-se que os carbonos C-7 e C-6 ($\delta = 136,81$ e $133,38$, respectivamente) estão menos blindados que C-1 e C-5 ($\delta = 88,09$ e $82,78$, respectivamente), e estes menos blindados que C-2 e C-4 ($\delta = 55,89$ e $49,81$, respectivamente), devido à proximidade de grupos retiradores de elétrons. Ainda assim, para cada par citado anteriormente, observam-se sinais próximos, o que pode tornar a atribuição um pouco imprecisa. Dessa forma, os sinais referentes a esses pares só puderam ser elucidados de forma segura com a interpretação do mapa de contornos HETCOR dessa molécula, como é mostrado na Figura 20.

Nos espectros de massas dos bicíclicos sintetizados **[11]-[20]**, não foi observado nenhum pico em comum que fosse razoavelmente intenso; portanto, as diferentes estruturas, apesar de similares, sofrem diferentes fragmentações de acordo com os substituintes do furano usado como precursor do bicíclico.

No espectro de massas de **[12]** (Figura 21), foram observados os picos referentes ao íon molecular em $m/z= 166$; o pico base em $m/z= 95$, atribuído a um cátion alílico e, portanto, altamente estável; e o pico em $m/z= 109$ bastante intenso (50%), também atribuído a um cátion alílico. As propostas mecanísticas para as fragmentações dos íons anteriormente citados, assim como a proposta para a formação de outros fragmentos razoavelmente estáveis em $m/z= 151$, 81, 67 e 55, são apresentadas no Esquema 8.

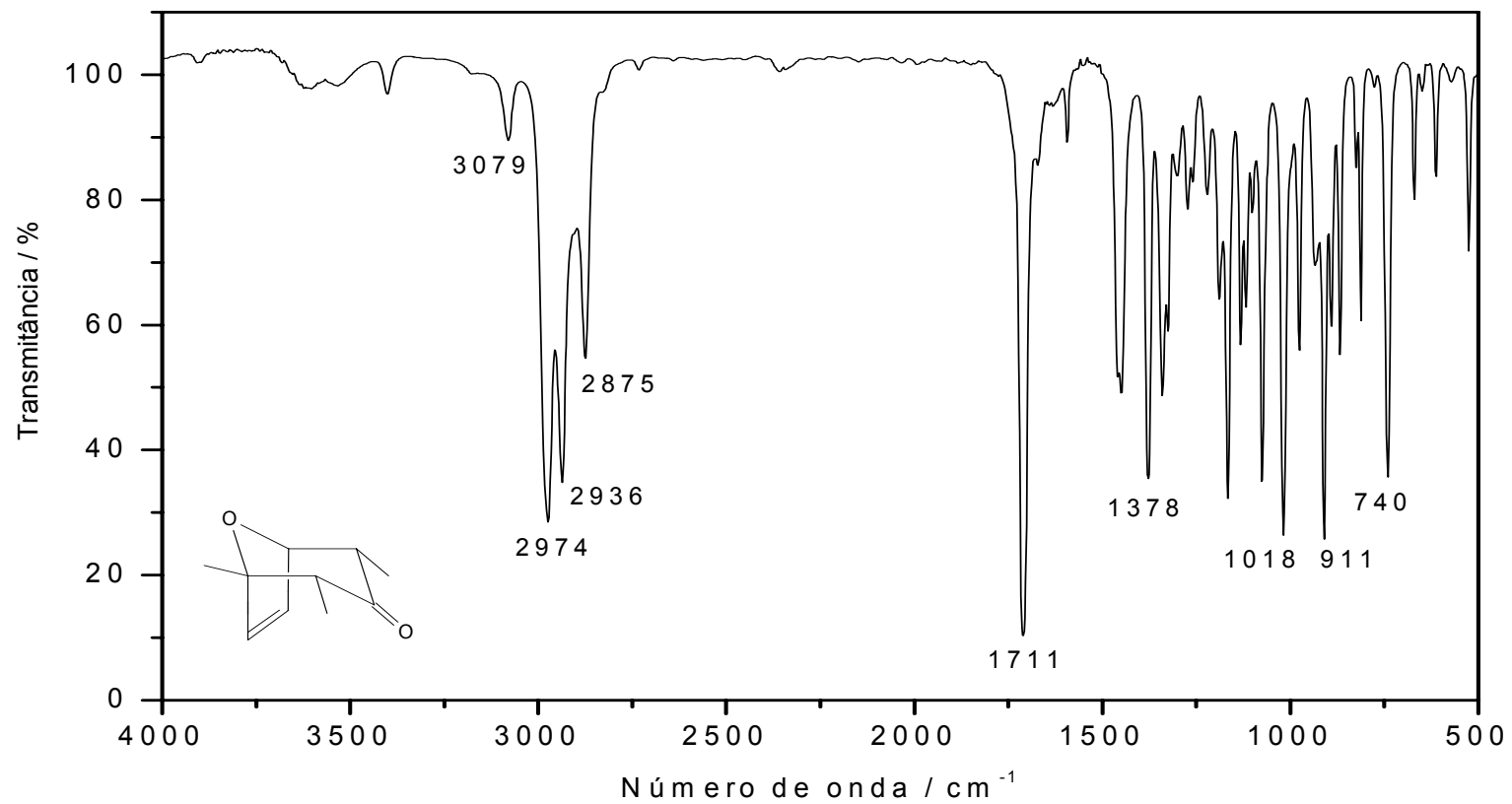


Figura 16 - Espectro no infravermelho (IV) do composto [12].

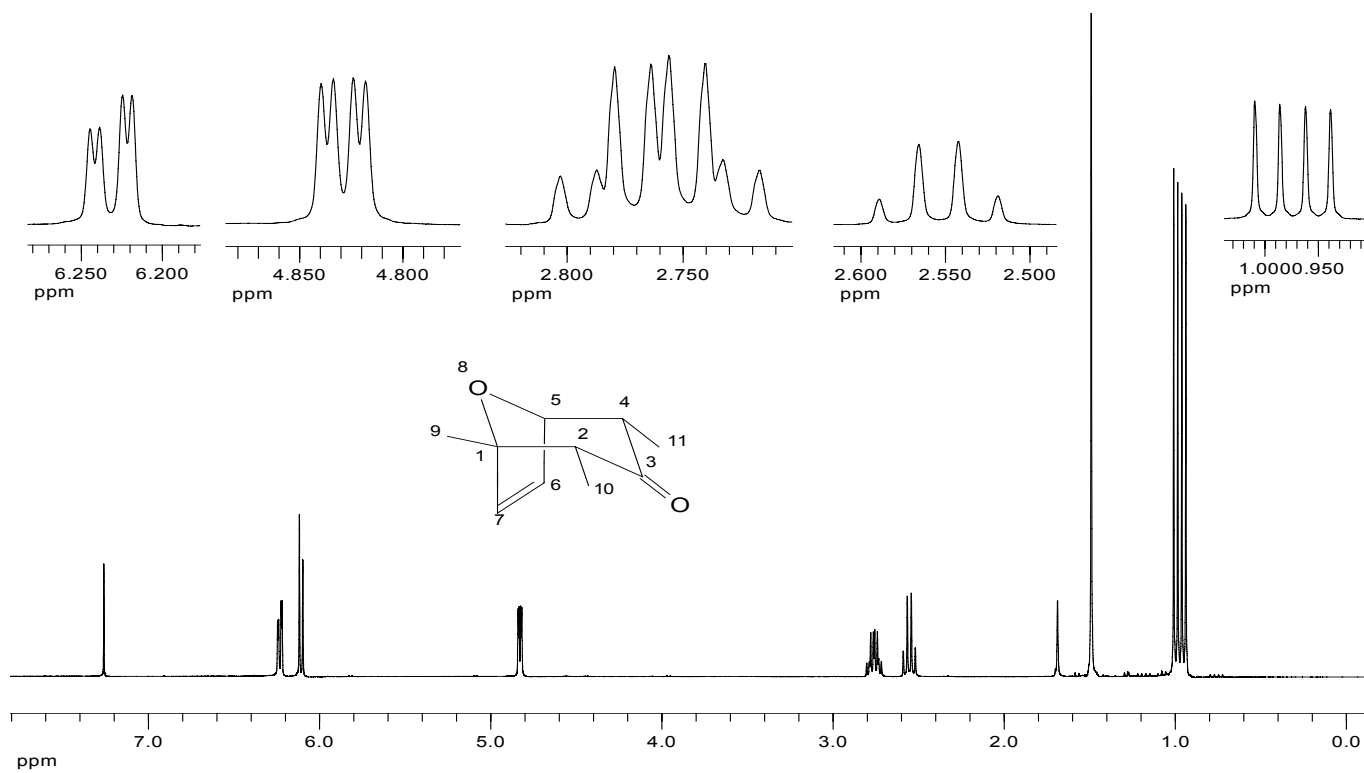


Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [12].

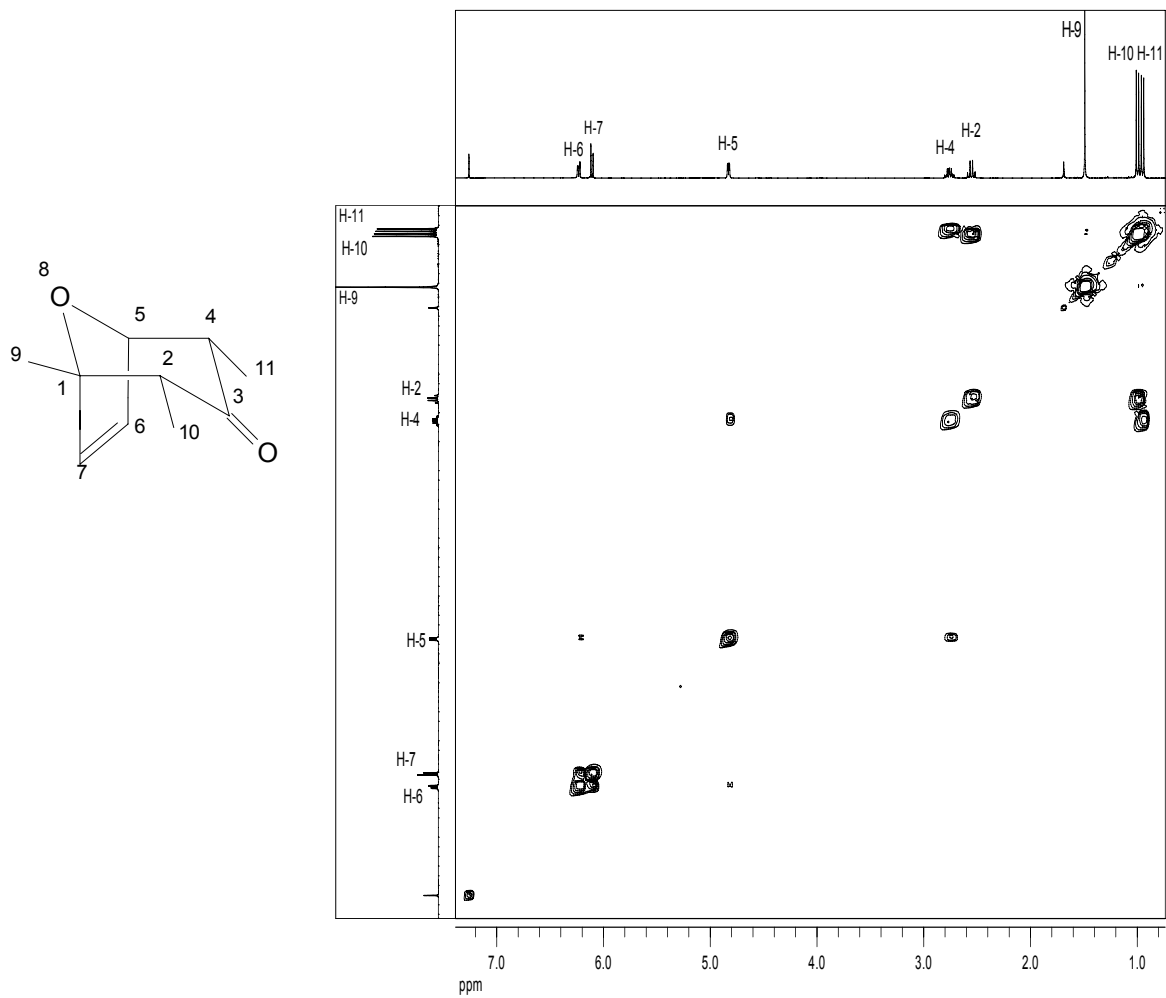


Figura 18 - Mapa de contornos COSY do composto [12].

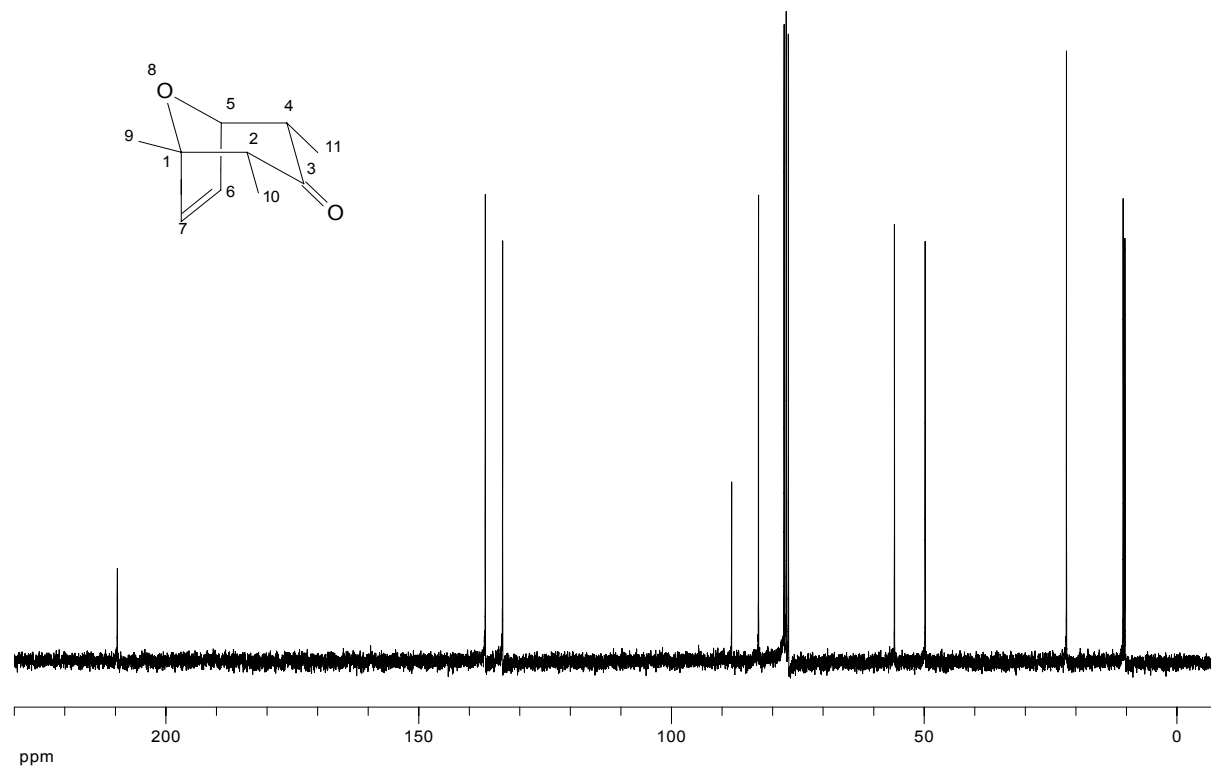


Figura 19 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [12].

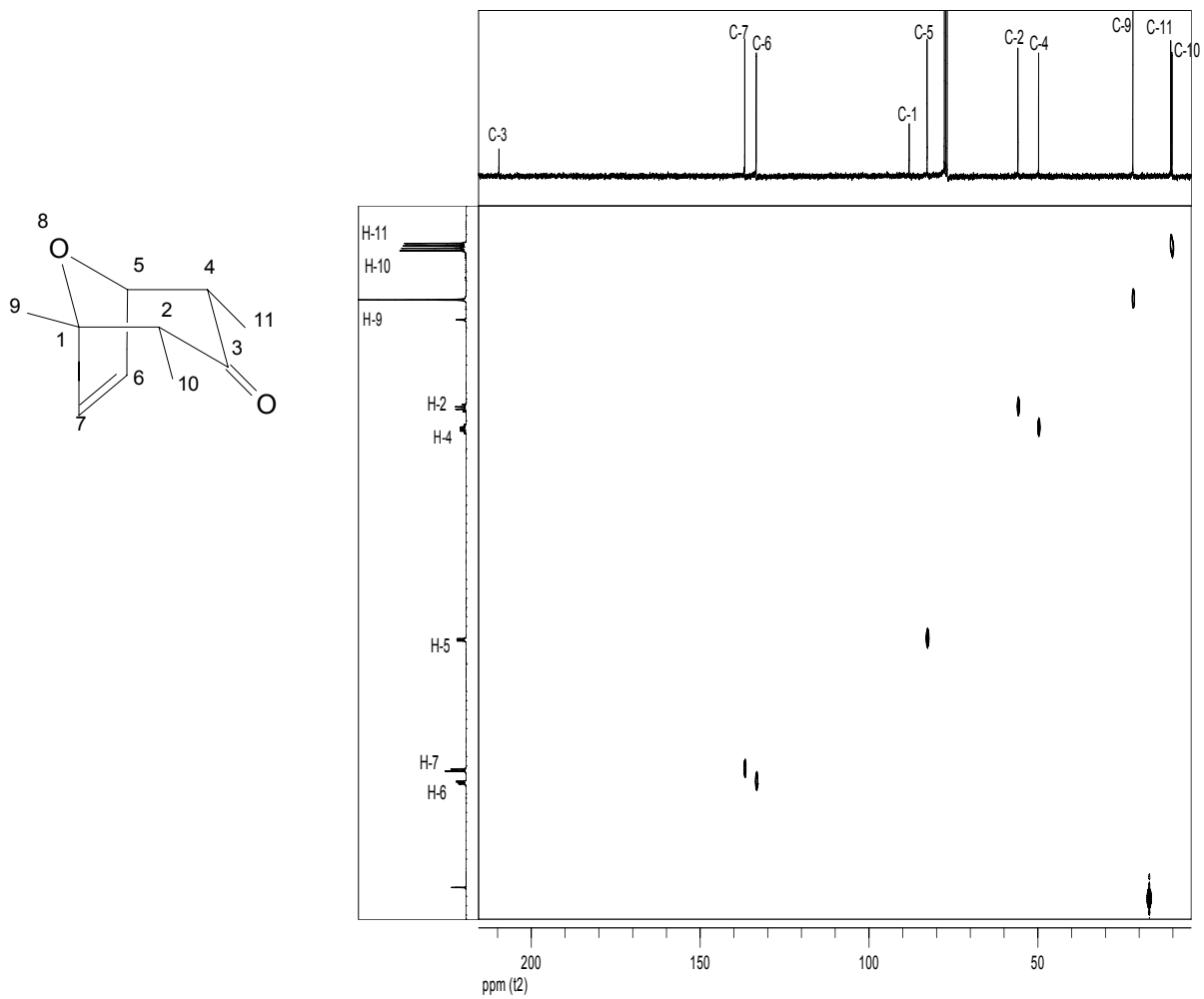


Figura 20 - Mapa de contornos HETCOR do composto [12].

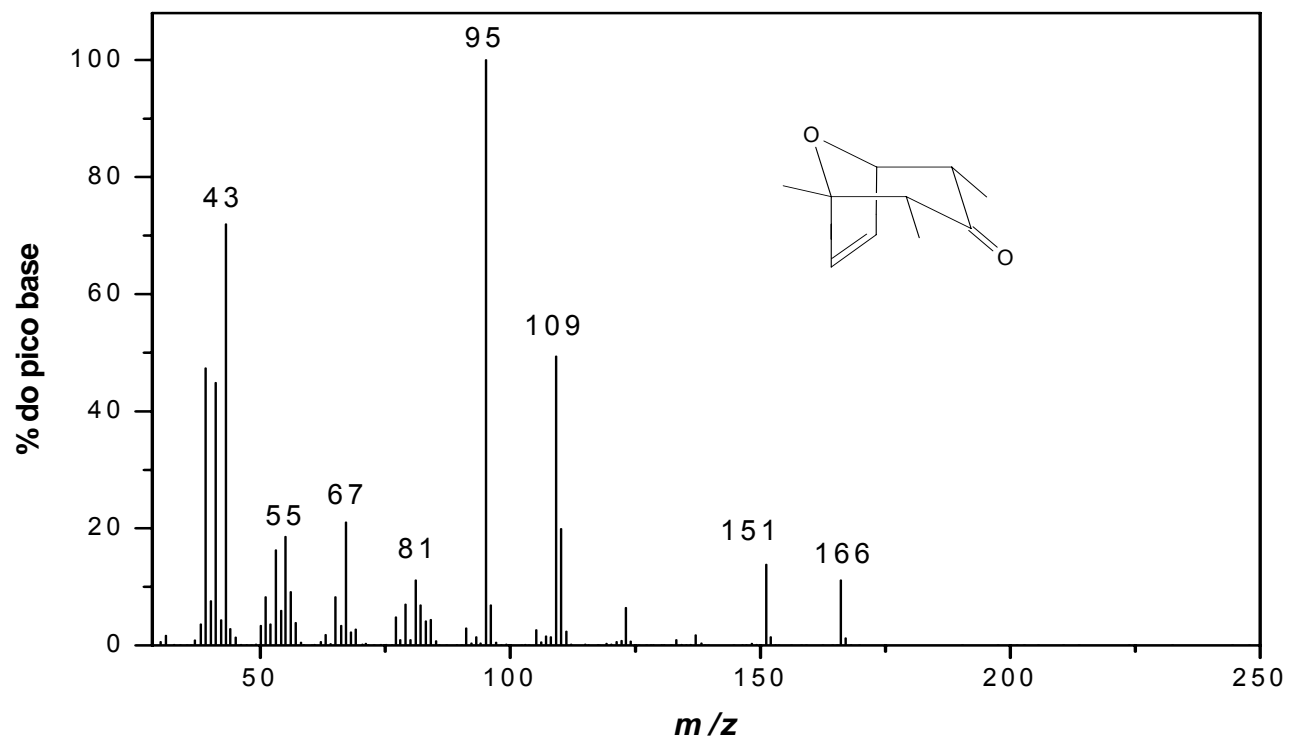
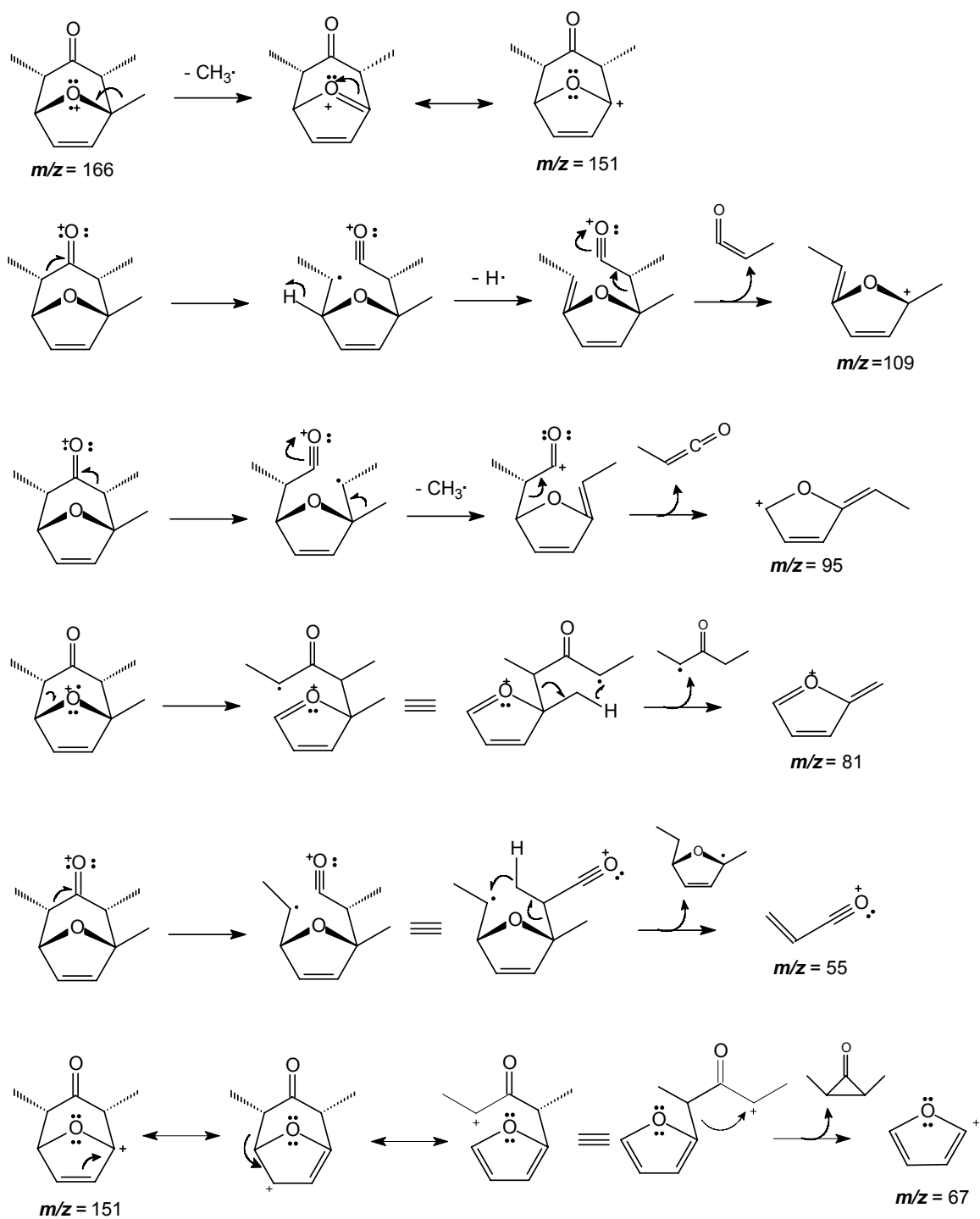


Figura 21 - Espectro de massas do composto [12].



Esquema 8 - Proposta mecanística de fragmentação para o bicyclo [12].

3.5. Síntese dos ozonídeos

Para a síntese dos ozonídeos, os cicloadutos [11]-[20] foram solubilizados em diclorometano seco e o sistema foi resfriado a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A seguir, o ozônio foi passado através dessa solução, até que uma coloração azul foi observada. De acordo com ORNUM *et al.* (2006), essa cor indica o término da reação e ozônio em excesso no meio reacional.

Os ozonídeos preparados neste trabalho, bem como os rendimentos em que foram obtidos, são apresentados na Tabela 4.

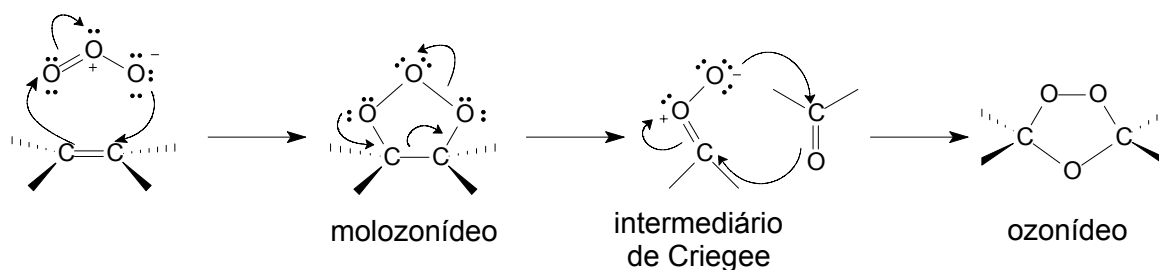
Tabela 4 - Ozonídeos preparados

$\text{[11] - [20]} \xrightarrow[-78\text{ }^{\circ}\text{C}]{\text{O}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2} \text{[21] - [29]}$

Reagente	R ₁	R ₂	R ₃	Produto	Rendimento (%)
[11]	CH ₃	H	CH ₃	[21]	100
[12]	CH ₃	H	H	[22]	100
[13]	CH ₃	CH ₃	H	[23]	7
[14]	(CO)CH ₃	H	H	[24]	98
[15]	CH ₂ CH ₃	H	H	[25]	100
[16]	H	H	H	[26]	99
[17]	CH ₃	(CO)OCH ₃	H	[27]	50
[18]	CH ₃	CH ₂ OH	H	[28]	75
[19]	CH ₃	CH ₂ OCH ₃	H	[29]	100
[20]	CH ₃	(CO)OCH ₃	CH ₃	[30]	x

x: o composto não foi obtido.

Para entender as condições reacionais utilizadas, deve-se primeiro entender detalhadamente o mecanismo de ozonólise, desenvolvido por Criegee, que descreve a formação dos ozonídeos por um mecanismo de três etapas (CRIEGEE, 1975), conforme mostrado no Esquema 9.



Esquema 9 - Mecanismo de formação do ozonídeo.

Inicialmente ocorre a cicloadição entre o ozônio e o alqueno, levando à formação do molozonídeo, também chamado de ozonídeo primário ou 1,2,3-trioxolano. Esta espécie é bastante instável e se cliva via reação de cicloreversão, gerando um composto carbonílico e um óxido de carbonila, algumas vezes chamado de intermediário de Criegee. O óxido de carbonila pode ser considerado um outro 1,3-dipolo, e este reage rapidamente com o composto carbonílico via reação de cicloadição, formando o ozonídeo, também chamado de ozonídeo final, ozonídeo secundário, 1,2,4-trioxolano ou simplesmente ozonídeo (KUCZKOWSKI, 1992; MARCH, 1992).

É importante, portanto, utilizar diclorometano seco nessa reação, pois, dependendo do solvente em que a reação é feita, uma variedade de reações paralelas pode ocorrer, uma vez que o óxido de carbonila é extremamente reativo. Por exemplo, se o solvente é participante da reação, como álcoois ou ácidos carboxílicos, alcoxi hidroperóxidos ou aciloxi hidroperóxidos são formados como produtos principais (Esquema 10). No caso de solventes não participantes, como hexano, tetracloreto de carbono, diclorometano, clorofórmio ou éter, ocorre a formação do ozonídeo (KULA, 1999).

Nas reações de preparo dos ozonídeos [27] e [28], após evaporação do solvente, observou-se por CCD e espectroscopia de RMN de ^1H que haviam sido formados mais de um produto na reação de ozonólise de [17] e [18]. Esses materiais foram submetidos à recristalização com éter dietílico, e os ozonídeos [27] e [28] foram obtidos com rendimentos de 50 e 75%, respectivamente.

Os menores rendimentos obtidos para essas reações podem ser justificados pela presença da hidroxila alílica em [18] e do grupo carboximetil vinílico em [17].

Como se sabe do mecanismo da reação de ozonólise, durante a reação ocorre a formação do intermediário de Criegee (ou óxido de carbonila), sendo esse muito reativo. Esse intermediário pode ser capaz de promover um ataque intramolecular e abstrair o próton da hidroxila alílica em [18], conforme trabalho de PARYZEK *et al.* (1990). Na reação de ozonólise de [17], que possui um grupo carboximetil vinílico, diversas outras reações podem ocorrer, conforme trabalho de PENG *et al.* (2001), que estudaram a ozonólise de cetona α,β -insaturada. Assim, justificam-se os menores rendimentos para essas reações, porém os produtos resultantes de tais processos paralelos à reação de formação do ozonídeo não foram isolados.

Na síntese do ozonídeo [23], observou-se por CCD e espectroscopia de RMN de ^1H que haviam sido formados diversos produtos. A reação foi então repetida mais duas vezes, mas obteve-se o mesmo resultado. Assim, tentou-se fazer recristalização do material obtido com diversos solventes, o que não foi possível. Portanto, o material foi submetido a fracionamento cromatográfico em coluna de sílica gel, tendo como eluente hexano e éter dietílico na proporção de 1:1 v/v. Da purificação foi obtido o produto [23], com rendimento de 7%.

Diferentemente dos cicloadutos [17] e [18], que possuem grupos com elevados potenciais para reagir com os intermediários da reação de ozonólise, o cicloaduto [13] só possui duas metilas provenientes do 2,3-dimetilfurano utilizado como precursor, o que a princípio não justifica a formação de outros produtos. Provavelmente deve ocorrer a formação de algum intermediário instável que impede a formação preferencial do ozonídeo desejado, visto que este foi obtido com rendimento de 7%.

Na tentativa de síntese do ozonídeo [30], também foi evidenciado por CCD e espectroscopia de RMN de ^1H a formação de diversos compostos; entretanto, após fracionamento cromatográfico da mistura, não se obteve o produto desejado. A estrutura de [20] se assemelha à de [17], apresentando um grupo carboximetil vinílico, além de uma metila adicional ligada ao carbono 5. Pode-se pensar, conforme citado para o preparo de [27], que provavelmente a carbonila vinílica esteja ocasionando reações paralelas, causando impedimento à formação do ozonídeo.

Em todos os casos, os isômeros *exo* dos ozonídeos foram formados exclusivamente. Esse resultado também está de acordo com os trabalhos de BARBOSA *et al.* (1992, 1996, 2002). De acordo com os mesmos trabalhos, a seletividade da adição de ozônio à dupla ligação pode ser entendida considerando-se o impedimento espacial na face *endo* dos oxabiciclos, decorrente da disposição dos substituintes metil em C-2 e C-4. Como todos os oxabiciclos submetidos à reação de ozonólise são os isômeros $\alpha\alpha$, a face *endo* é impedida; logo, o ozônio ataca pela face *exo*. Dessa forma, a ponte endoperóxido dos ozonídeos formados é sempre *exo* e nunca *endo* para os casos estudados.

As estruturas dos ozonídeos obtidos [21]-[29] foram definidas mediante análises espectroscópicas, cujos resultados confirmaram as estruturas propostas e fórmulas moleculares, em todos os casos.

Comparando os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos ozonídeos e dos cicloadutos correspondentes, verifica-se que os deslocamentos químicos dos átomos de carbono da ligação dupla nos cicloadutos (C-6 e C-7), bem como os respectivos hidrogênios (H-6 e H-7), encontram-se menos blindados quando comparados aos átomos correspondentes nos ozonídeos. Isso indica que, apesar de existirem dois átomos de oxigênio ligados aos carbonos C-1 e C-7 dos ozonídeos, estes se encontram mais blindados que os átomos de carbono correspondentes nos cicloadutos (C-7 e C-6, respectivamente) que possuem hibridação sp^2 (Tabela 5).

Tabela 5 - Deslocamentos químicos dos átomos de carbono C-6 e C-7 e hidrogênio H-6 e H-7 dos cicloadutos e dos átomos de carbono C-7 e C-1 e hidrogênio H-7 e H-1 dos ozonídeos

Substituintes			Cicloadutos				Ozonídeos					
R ₁	R ₂	R ₃	Composto	H-6	H-7	C-6	C-7	Composto	H-7	H-1	C-7	C-1
CH ₃	H	CH ₃	[11]	6,02	6,02	136,38	136,38	[21]	5,45	5,45	101,30	101,30
CH ₃	H	H	[12]	6,23	6,11	133,38	136,81	[22]	5,69-570	5,46	102,14	99,31
CH ₃	CH ₃	H	[13]	5,80-5,83	-	126,37	146,40	[23]	5,68	-	101,30	109,94
(CO)CH ₃	H	H	[14]	6,36	6,43	134,40	132,59	[24]	5,73	6,08	99,45	100,28
CH ₂ CH ₃	H	H	[15]	6,23	6,06	133,58	136,07	[25]	5,70	5,41	99,53	102,56
H	H	H	[16]	6,32	6,32	133,77	133,77	[26]	5,71	5,71	100,13	100,13
CH ₃	(CO)OCH ₃	H	[17]	7,12	-	144,83	141,20	[27]	5,90	-	105,00	102,47
CH ₃	CH ₂ OH	H	[18]	6,11-6,13	-	127,02	150,72	[28]	5,77	-	110,07	101,53
CH ₃	CH ₂ OCH ₃	H	[19]	6,09-6,11	-	128,87	147,07	[29]	5,74	-	109,54	100,92
CH ₃	(CO)OCH ₃	CH ₃	[20]	6,92	-	147,64	140,67	[30]	x	x	x	x

X: composto não obtido.

Os espectros obtidos para os ozonídeos sintetizados apresentaram grande semelhança; as únicas variações observadas se referem aos substituintes de cada furano inicialmente utilizado nas reações de cicloadição. Portanto, a discussão feita a seguir é baseada nos dados do ozonídeo **[24]**, mas pode ser estendida aos demais ozonídeos sintetizados.

No espectro no infravermelho de **[24]** (Figura 22), observou-se para os estiramentos das duas carbonilas uma banda intensa em 1716 cm^{-1} , pois as duas bandas referentes a essas carbonilas encontram-se sobrepostas, resultando em apenas uma. O sinal em 3091 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ e o sinal em 1679 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$ do cicloaduto correspondente **[14]** estão ausentes no espectro do ozonídeo **[24]**.

O espectro de RMN de ^1H de **[24]** (Figura 23) apresentou um simpleto em $\delta = 6,08$ para H-1; um quinteto duplo centrado em $\delta = 2,99$, referente a H-5; e um quarteto duplo em $\delta = 2,61$, referente a H-3. Para os hidrogênios H-13, observou-se um simpleto em $\delta = 2,31$, e para os hidrogênios metílicos H-14 e H-15 foram observados dois dupletos em $\delta = 1,13$ e $1,18$, respectivamente. A interpretação desses sinais pôde ser feita com segurança pela análise do mapa de contornos COSY (Figura 24) do mesmo composto.

No espectro de RMN de ^{13}C de **[24]** (Figura 25), é possível observar a presença de pares de sinais, como para C-1 e C-7 ($\delta = 100,28$ e $\delta = 99,45$, respectivamente), C-3 e C-5 ($\delta = 47,52$ e $\delta = 45,74$, respectivamente) e C-15 e C-14 ($\delta = 9,86$ e $\delta = 8,79$, respectivamente). Portanto, para uma atribuição precisa desses sinais, foi necessária a interpretação do mapa de contornos HETCOR da mesma molécula (Figura 26). Os sinais em $\delta = 204,79$ e $\delta = 205,10$ são referentes às duas carbonilas presentes na molécula; entretanto, eles não puderam ser diferenciados pela proximidade de seus deslocamentos químicos, mas a presença deles confirma a estrutura do produto. Os sinais referentes aos átomos de carbono C-2 ($\delta = 84,95$) e C-6 ($\delta = 77,26$) são facilmente distinguíveis, pois C-2 encontra-se próximo à carbonila que exerce efeito retirador de elétrons, ocasionando menor blindagem desse carbono em relação ao carbono C-6.

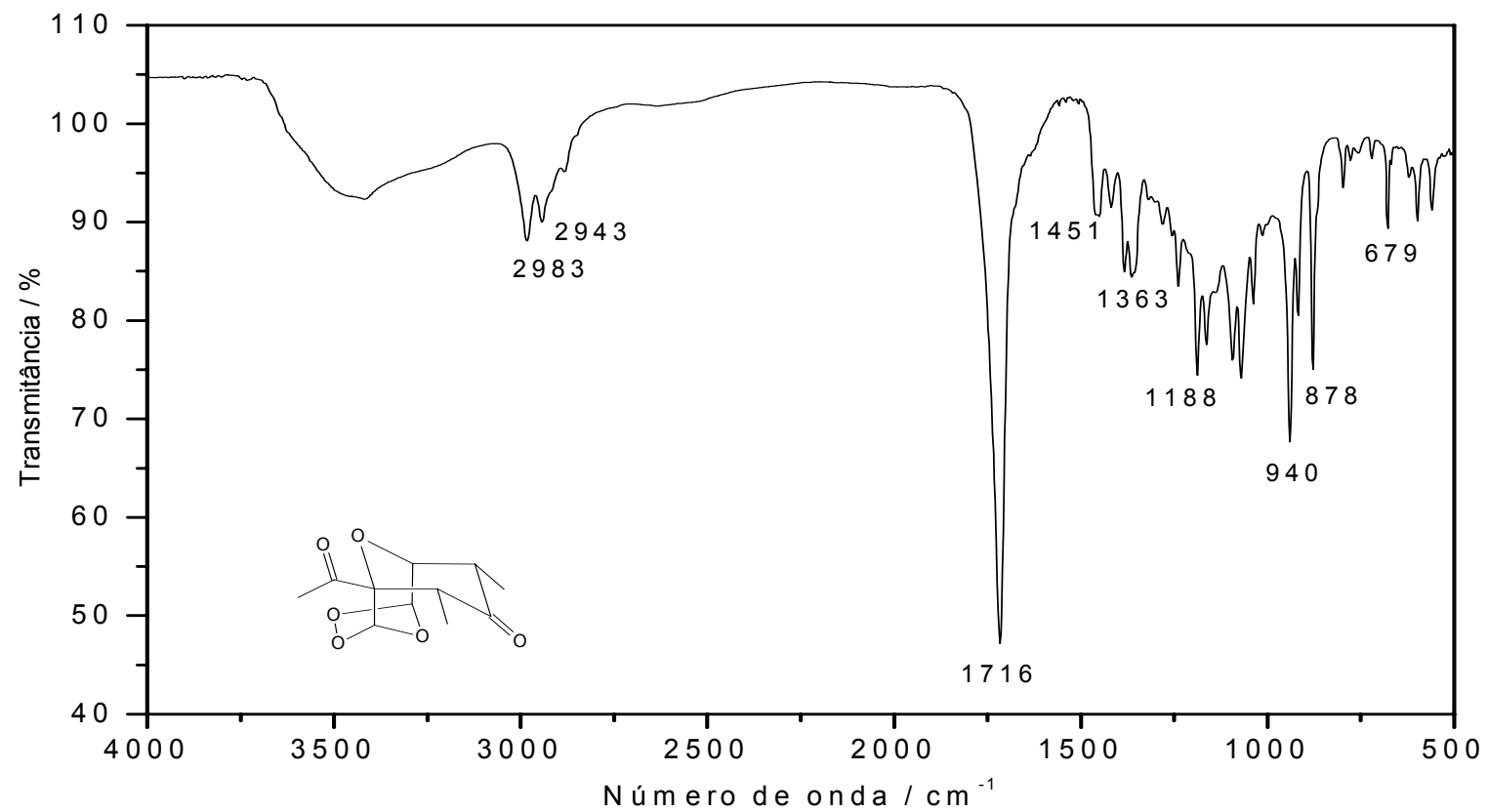


Figura 22 - Espectro no infravermelho (IV) do composto [24].

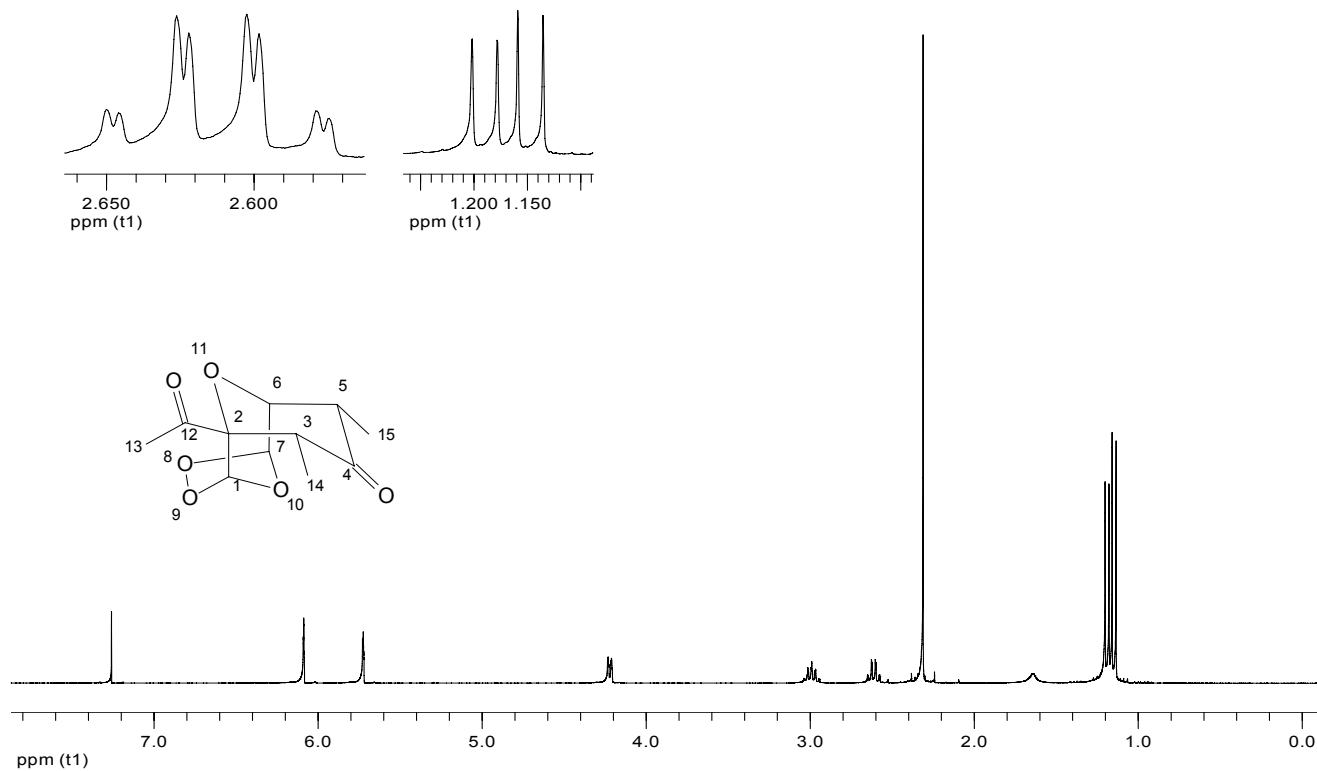


Figura 23 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto [24].

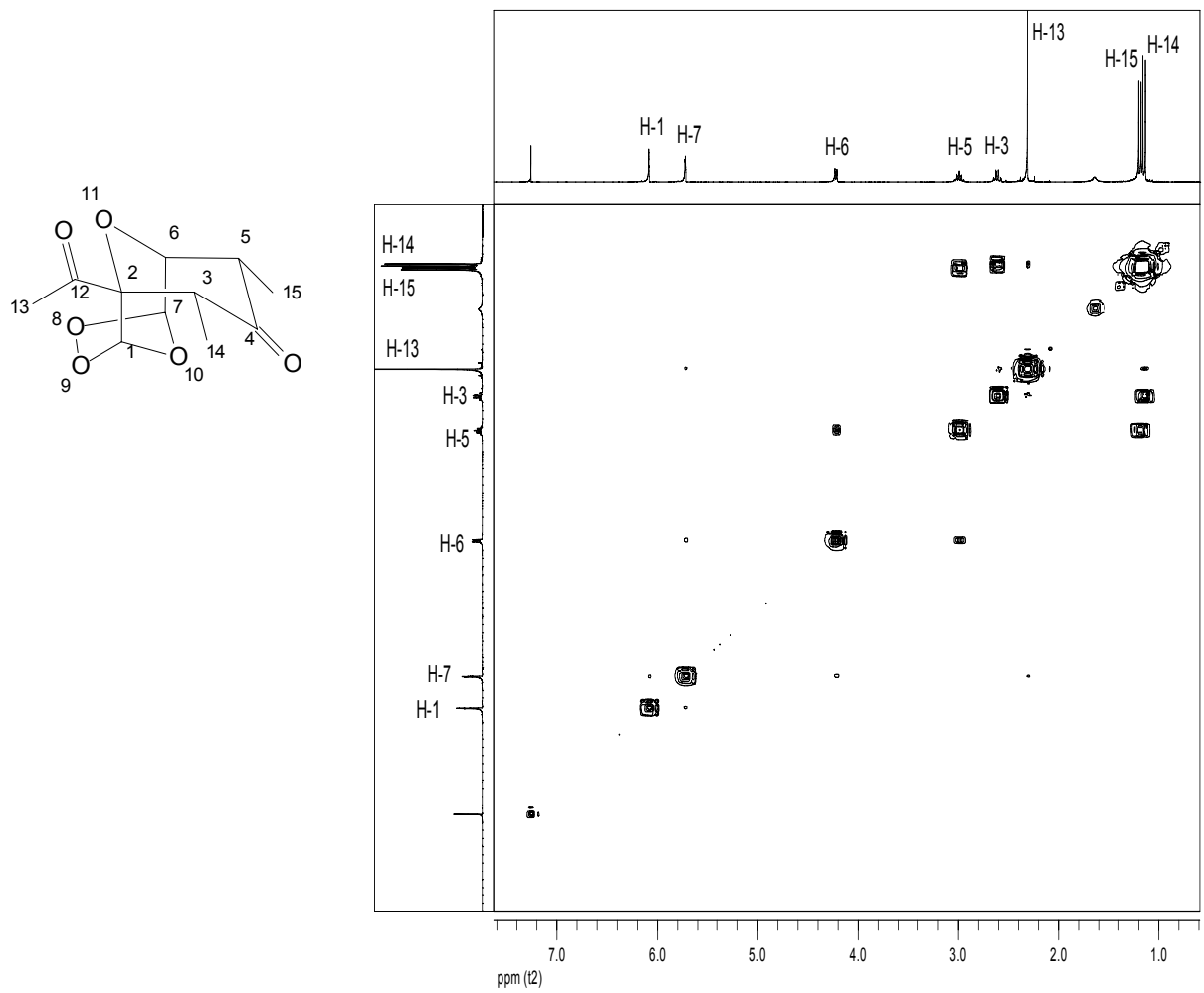


Figura 24 - Mapa de contornos COSY do composto [24].

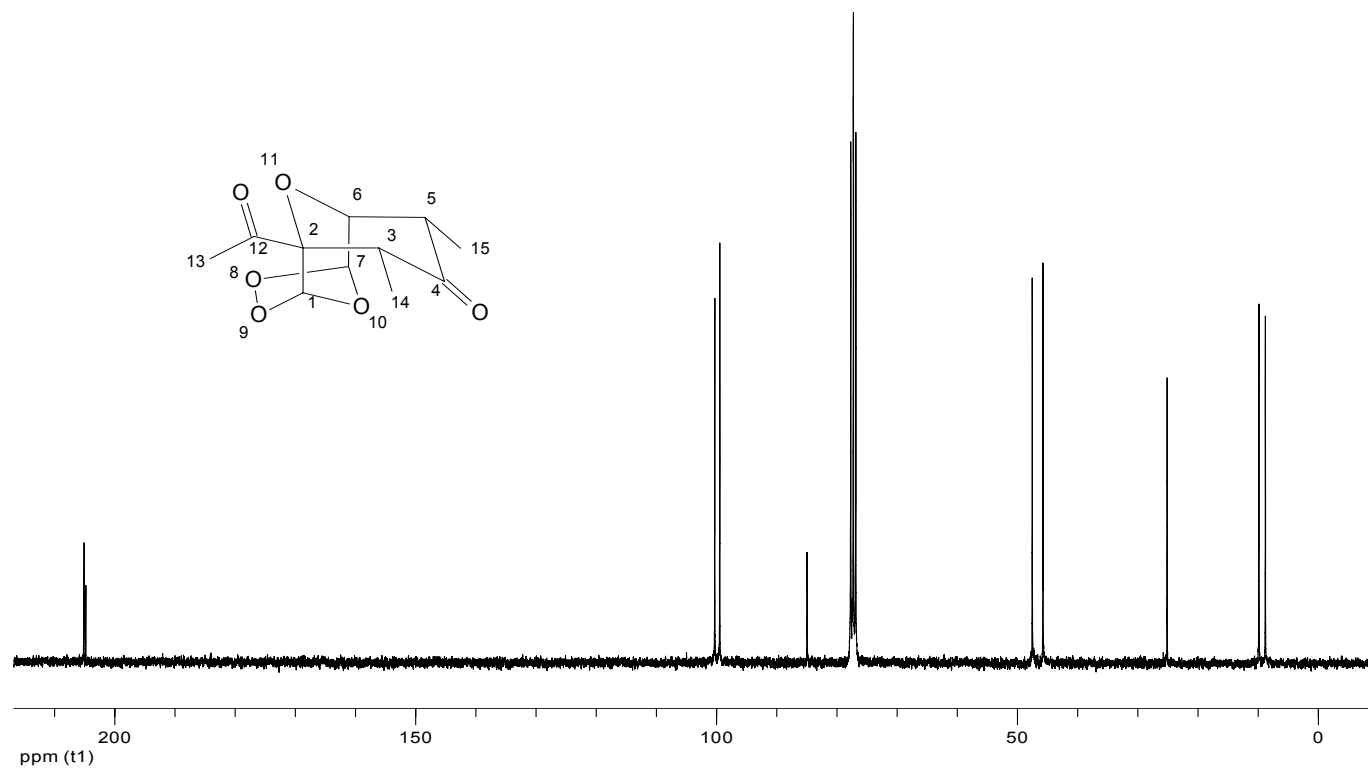


Figura 25 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto [24].

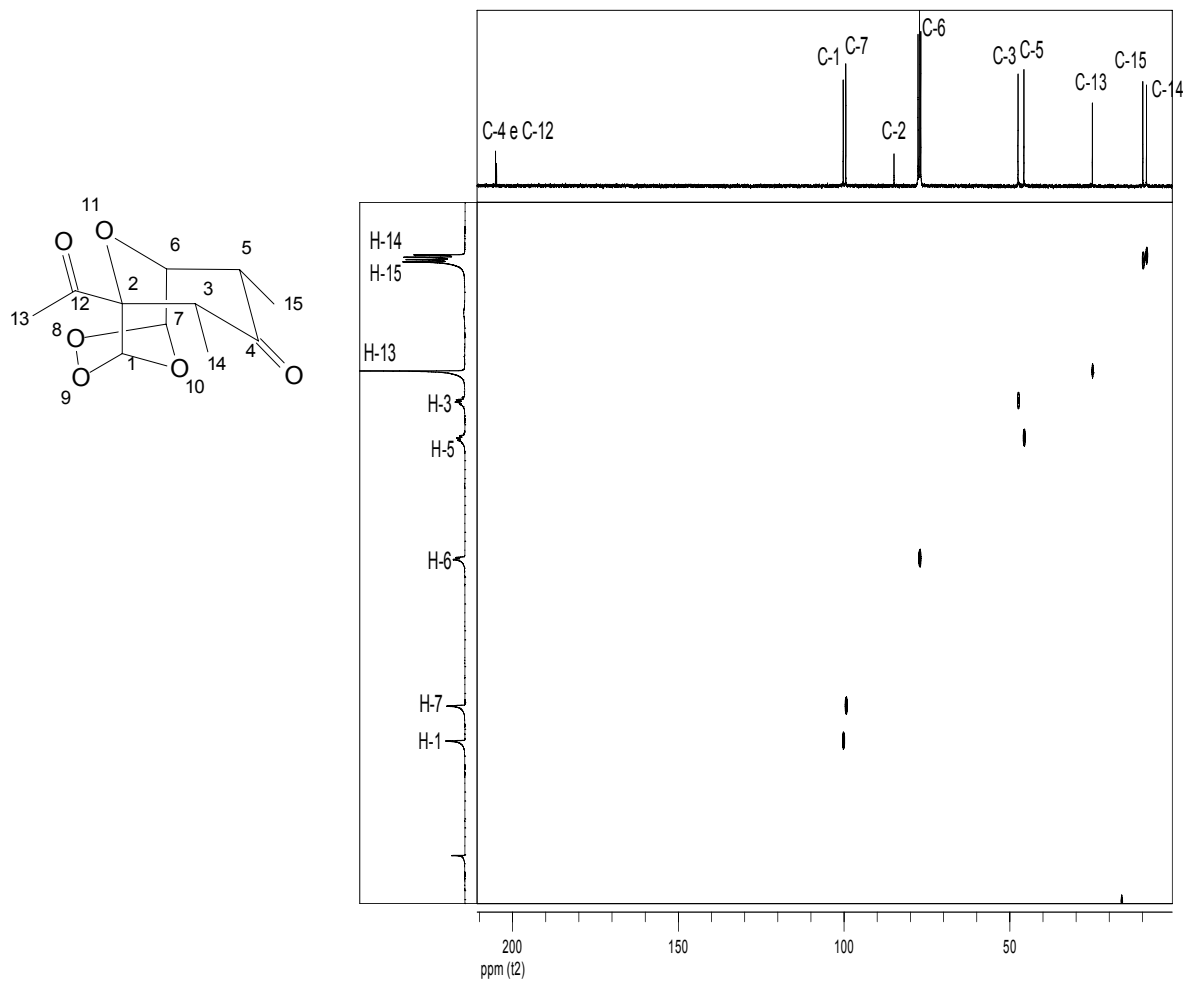


Figura 26 - Mapa de contornos HETCOR do composto [24].

3.6. Ensaio biológicos

3.6.1. Ensaio biológicos para avaliação da atividade dos compostos [11]-[20] sobre o crescimento radicular e a germinação de sementes de pepino e sorgo

Os efeitos dos compostos [11]-[20] (Figura 27) sobre a germinação e o crescimento do sistema radicular de sorgo (*Sorghum bicolor*) e de pepino (*Cucumis sativus*), em testes realizados em placas de Petri nas concentrações de $7,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$ e $7,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, estão apresentados nas Tabelas 6 e 7 e na Figura 28.

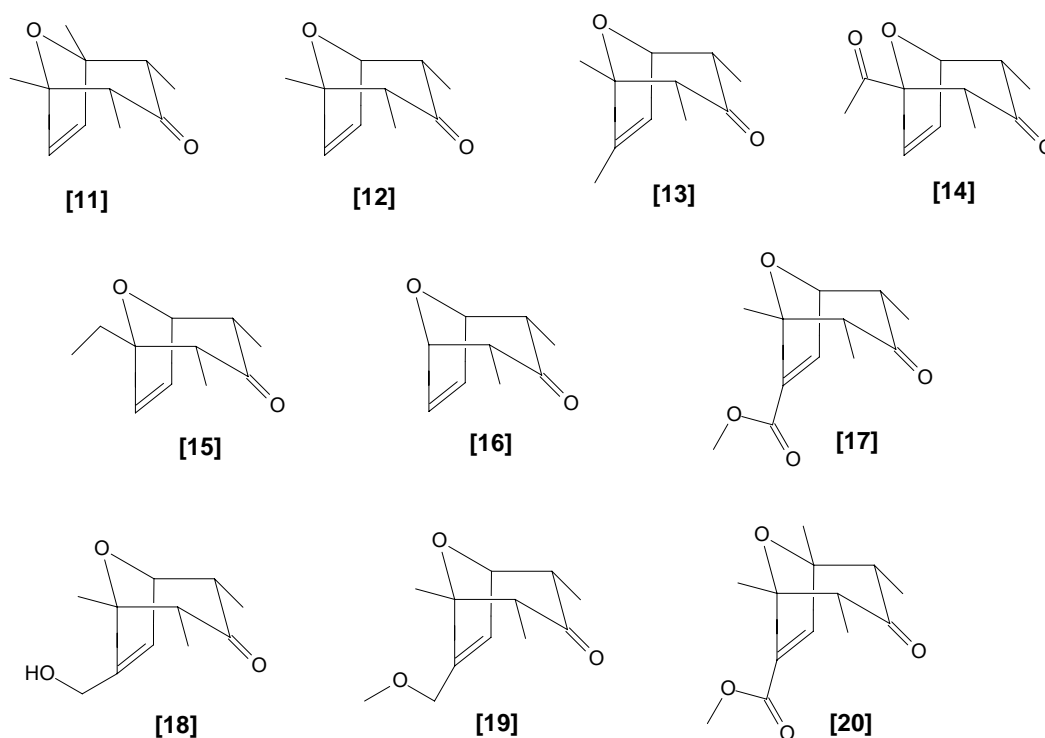


Figura 27 - Cicloadutos sintetizados submetidos aos bioensaios para avaliação da atividade fitotóxica.

Tabela 6 - Efeito dos compostos **[11]-[20]**, nas concentrações de $7,5 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ e $7,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre a germinação e o crescimento do sistema radicular de *Cucumis sativus*, 72 horas após a semeadura

Tratamentos	<i>Cucumis sativus</i>					
	$7,5 \times 10^{-5}$ mol L ⁻¹			$7,5 \times 10^{-4}$ mol L ⁻¹		
	Comprimento das raízes/cm*	% inibição	% germinação	Comprimento das raízes/cm*	% inibição	% germinação
Controle	5,59 a	0,0	100	5,59 a	0,0	100
[11]	5,63 a	-0,7	99	5,14 ab	8,1	99
[12]	5,20 a	7,0	98	5,62 a	-0,5	96
[13]	4,82 a	13,8	99	4,01 bc	28,3	98
[14]	5,24 a	6,3	99	4,84 abc	13,4	100
[15]	5,18 a	7,3	96	4,91 abc	12,2	100
[16]	6,11 a	-9,3	98	5,45 a	2,5	97
[17]	5,89 a	-5,4	96	3,67 c	34,3	97
[18]	5,34 a	4,5	98	5,31 ab	5,0	98
[19]	5,48 a	2,0	98	4,79 abc	14,3	98
[20]	5,88 a	-5,2	97	4,73 abc	15,4	100

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

Tabela 7 - Efeito dos compostos **[11]-[20]**, nas concentrações de $7,5 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ e $7,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre a germinação e o crescimento do sistema radicular de *Sorghum bicolor*, 72 horas após a semeadura

Tratamentos	<i>Sorghum bicolor</i>					
	$7,5 \times 10^{-5}$ mol L ⁻¹			$7,5 \times 10^{-4}$ mol L ⁻¹		
	Comprimento das raízes/cm*	% inibição	% germinação	Comprimento das raízes/cm*	% inibição	% germinação
Controle	3,15 a	0,0	95	3,72 a	0,0	93
[11]	3,16 a	-0,3	94	3,59 a	3,5	96
[12]	3,35 a	-6,3	93	3,81 a	-2,4	97
[13]	3,15 a	0,0	95	3,39 ab	8,9	96
[14]	3,24 a	-2,9	93	3,48 ab	6,5	93
[15]	3,40 a	-7,9	91	3,63 a	2,4	96
[16]	2,96 a	6,0	97	3,69 a	0,8	91
[17]	3,51 a	-11,4	89	1,75 c	53,0	95
[18]	3,05 a	3,2	89	3,47 ab	6,7	96
[19]	2,96 a	6,0	91	3,23 ab	13,2	93
[20]	3,49 a	-10,8	93	2,62 bc	29,6	91

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

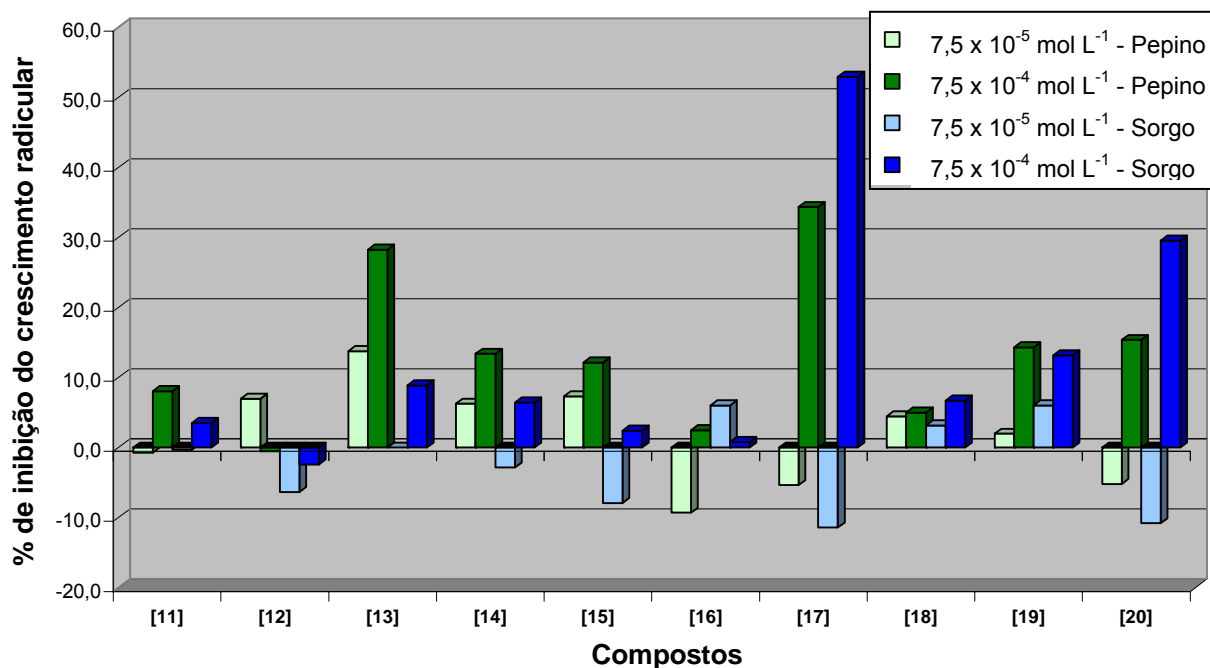


Figura 28 - Efeito dos compostos [11]-[20], nas concentrações de $7,5 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ e $7,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, sobre o crescimento do sistema radicular de *Sorghum bicolor* e *Cucumis sativus*, 72 horas após a sementeira.

Os resultados obtidos com os oxabaciclos na concentração de $7,5 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ para sorgo e pepino mostram baixas taxas de inibição e até mesmo de indução do crescimento radicular dessas espécies; sendo que esses valores de indução e inibição não diferem entre si a 5% de probabilidade pelo teste de Tukey.

Os compostos [17] e [20] na concentração de $7,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹ foram os mais ativos, pois inibiram o crescimento radicular de pepino em 34,3 e 15,4%, respectivamente, e de sorgo em 53,0 e 29,6%, respectivamente. Esses são os únicos compostos que apresentam o grupo éster α,β -insaturado, o que sugere que este seja um requerimento estrutural para a fitotoxicidade provocada por essas moléculas. No entanto, é interessante notar que os compostos [17] e [20], quando avaliados a $7,5 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹, induziram o crescimento das raízes de sorgo em 11,4 e 10,8%, respectivamente.

Segundo CHAVES *et al.* (2006), que sintetizaram e avaliaram a atividade fitotóxica de oxabaciclos semelhantes aos preparados neste trabalho,

os compostos que possuíam grupos carbonila α,β -insaturado ou éster α,β -insaturado, conforme os compostos [17] e [20], apresentaram os melhores resultados de inibição sobre o crescimento das raízes de sorgo, sugerindo novamente a importância dessa unidade para o aumento da atividade fitotóxica desses compostos.

De acordo com MACÍAS *et al.* (1992), a presença de grupos que podem reagir com nucleófilos é um dos fatores fundamentais para que o composto apresente atividade fitotóxica. Essa pode ser a explicação para o fato de os compostos [17] e [20] terem apresentado maior atividade inibitória, já que eles possuem em sua estrutura um aceptor de Michael (éster α,β -insaturado), o que não se observa na estrutura dos demais compostos.

Analogamente ao helmintosporal e ácido helmintospórico, o oxabicyclo [13] possui uma metila ligada ao carbono C-1 e outra ao carbono C-7, o que torna sua estrutura ainda mais semelhante à desses compostos naturais. Entretanto, os resultados de inibição para [13] estão como intermediários entre os compostos mais ativos ([17] e [20]) e os demais compostos, como pode se observar na Figura 28. Esse composto inibiu o crescimento das raízes de sorgo e pepino em 8,9 e 28,3%, respectivamente, na concentração de $7,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹.

Os demais compostos com grupos alquil ligados ao esqueleto do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona, sejam grupos metil, como nos compostos [11] e [12], ou etil, como no composto [15], quando comparados com o composto [16], que não apresenta substituintes em C-1 e C-5, não causaram inibições que fossem estatisticamente diferentes entre si, tanto para sorgo quanto para pepino, nas duas concentrações avaliadas. Isso sugere que tais tipos de substituintes, independentemente da posição em que se encontram, não influenciam significativamente a atividade fitotóxica dos compostos avaliados no presente trabalho.

Comparando as estruturas dos compostos [17], [18] e [19], pode-se observar que elas se diferenciam apenas quanto aos grupos ligados no carbono C-7. A comparação dos resultados obtidos nos bioensaios mostra novamente que a fitotoxicidade é influenciada pela presença do grupo éster α,β -insaturado de [17]. Os compostos [18] e [19] que possuem grupos

hidroximetil e metoximetil, respectivamente, apresentaram valores de inibição inferiores, em relação à **[17]**, sobre sorgo e pepino na maior concentração avaliada. Como exemplo, **[17]** inibiu em 53,0% o crescimento das raízes de sorgo na concentração de $7,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, ao passo que **[18]** e **[19]** inibiram somente 6,7 e 13,2%, respectivamente, nessa mesma condição.

De acordo com os resultados deste bioensaio, nenhum dos compostos avaliados teve efeito significativo na germinação de pepino e sorgo nas concentrações testadas.

Com base em estudos de vários análogos ao ácido helmintospórico, TURNER *et al.* (1974) sugeriram que a ligação dupla desses compostos tem efeito pouco significativo na atividade biológica. Por isso, seria interessante a modificação estrutural dessa unidade, buscando-se melhoria na atividade biológica.

Neste trabalho, a ligação dupla dos oxabícciclos foi convertida em ozonídeo. Esses compostos possuem a ligação endoperóxido, assim como a artemisinina, cuja atividade fitotóxica está fundamentalmente associada a essa ligação. Portanto, é interessante que esses ozonídeos sejam submetidos a bioensaios para avaliar suas atividades fitotóxicas, juntamente com a artemisinina como padrão de comparação.

A atividade fitotóxica dos ozonídeos preparados neste trabalho (**[21]**, **[22]**, **[24]-[29]**), juntamente com a artemisinina, é apresentada na seção a seguir.

3.6.2. Ensaios biológicos para avaliação da atividade dos compostos [21], [22], [24]-[29] e artemisinina sobre o crescimento radicular e a germinação de sementes de pepino e sorgo

A atividade dos compostos [21], [22], [24]-[29] e artemisinina (Figura 29) sobre a germinação e o desenvolvimento do sistema radicular de sementes de sorgo (*Sorghum bicolor*) e pepino (*Cucumis sativus*), dada como porcentagem do controle, é apresentada nas Tabelas 8 e 9 e na Figura 30.

O composto [23] não foi avaliado nesse bioensaio, uma vez que foi obtido em pequena quantidade.

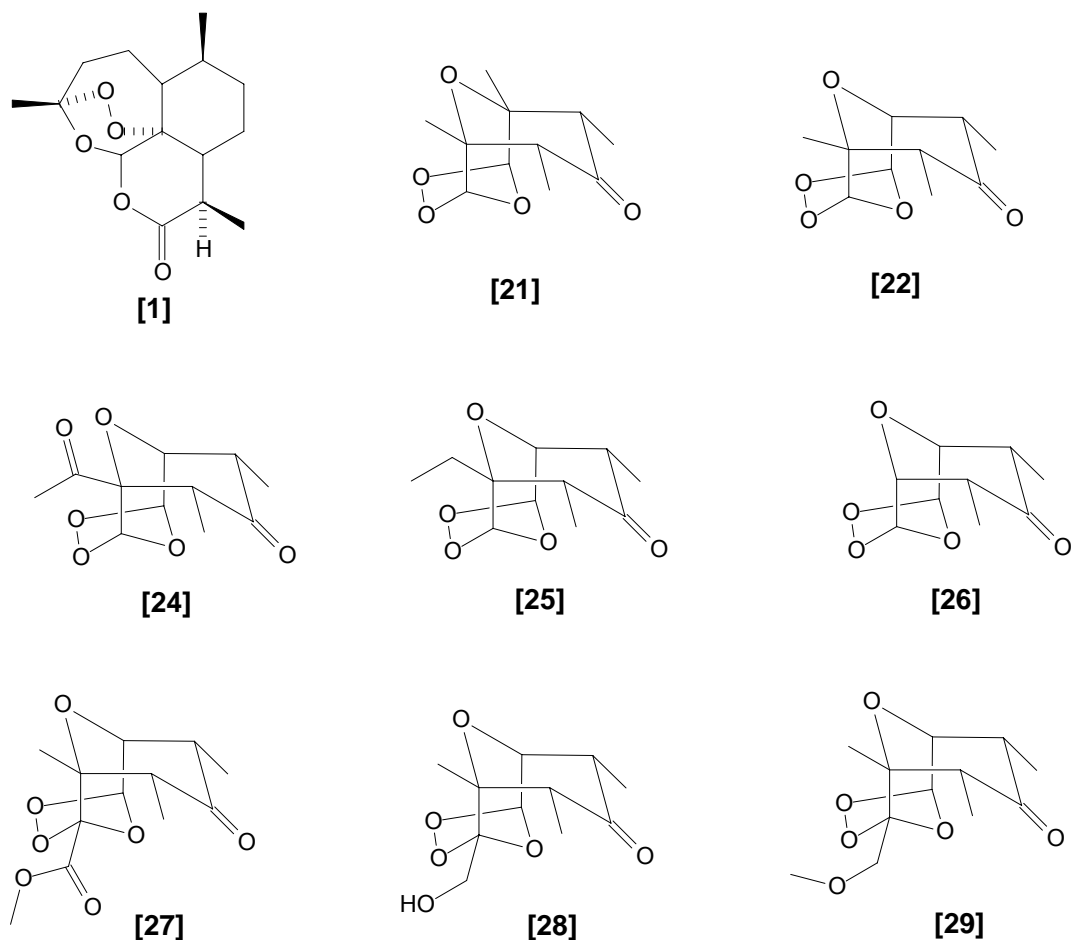


Figura 29 - Artemisinina e ozonídeos submetidos aos bioensaios para avaliação da atividade fitotóxica.

Tabela 8 - Efeito dos compostos [21], [22], [24]-[29] e artemisinina, nas concentrações de $7,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e $7,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, sobre a germinação e o crescimento do sistema radicular de *Cucumis sativus*, 72 horas após a semeadura

Tratamentos	<i>Cucumis sativus</i>					
	$7,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$			$7,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$		
	Comprimento das raízes/cm*	% inibição	% germinação	Comprimento das raízes/cm*	% inibição	% germinação
Controle	5,59 a	0,0	100	5,59 a	0,0	100
Artemisinina	3,82 b	31,7	99	3,54 c	36,7	99
[21]	5,78 a	-3,4	99	3,67 bc	34,3	95
[22]	5,87 a	-5,0	98	5,37 ab	3,9	99
[24]	6,13 a	-9,7	97	5,60 a	-0,2	100
[25]	5,55 a	0,7	99	7,00 a	-25,2	100
[26]	5,25 ab	6,1	96	5,49 a	1,8	98
[27]	5,82 a	-4,1	97	5,82 a	-4,1	100
[28]	5,45 a	2,5	97	6,18 a	-10,6	100
[29]	5,97 a	-6,8	96	6,62 a	-18,4	100

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

Tabela 9 - Efeito dos compostos [21], [22], [24]-[29] e artemisinina, nas concentrações de $7,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e $7,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, sobre a germinação e o crescimento do sistema radicular de *Sorghum bicolor*, 72 horas após a semeadura

Tratamentos	<i>Sorghum bicolor</i>					
	$7,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$			$7,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$		
	Comprimento das raízes/cm*	% inibição	% germinação	Comprimento das raízes/cm*	% inibição	% germinação
Controle	3,67 ab	0,0	92	4,35 ab	0,0	96
Artemisinina	0,81 c	77,9	90	0,61 e	86,0	93
[21]	3,17 b	13,6	96	2,25 d	48,3	94
[22]	4,20 a	-14,4	95	3,59 bc	17,5	98
[24]	3,70 ab	-0,8	97	3,86 ab	11,3	87
[25]	3,68 ab	-0,3	96	2,98 cd	31,5	93
[26]	4,17 a	-13,6	92	3,76 ab	13,6	88
[27]	3,66 ab	0,3	90	3,79 ab	12,9	96
[28]	3,88 ab	-5,7	94	4,38 a	-0,7	89
[29]	3,55 ab	3,3	95	3,77 ab	13,3	95

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

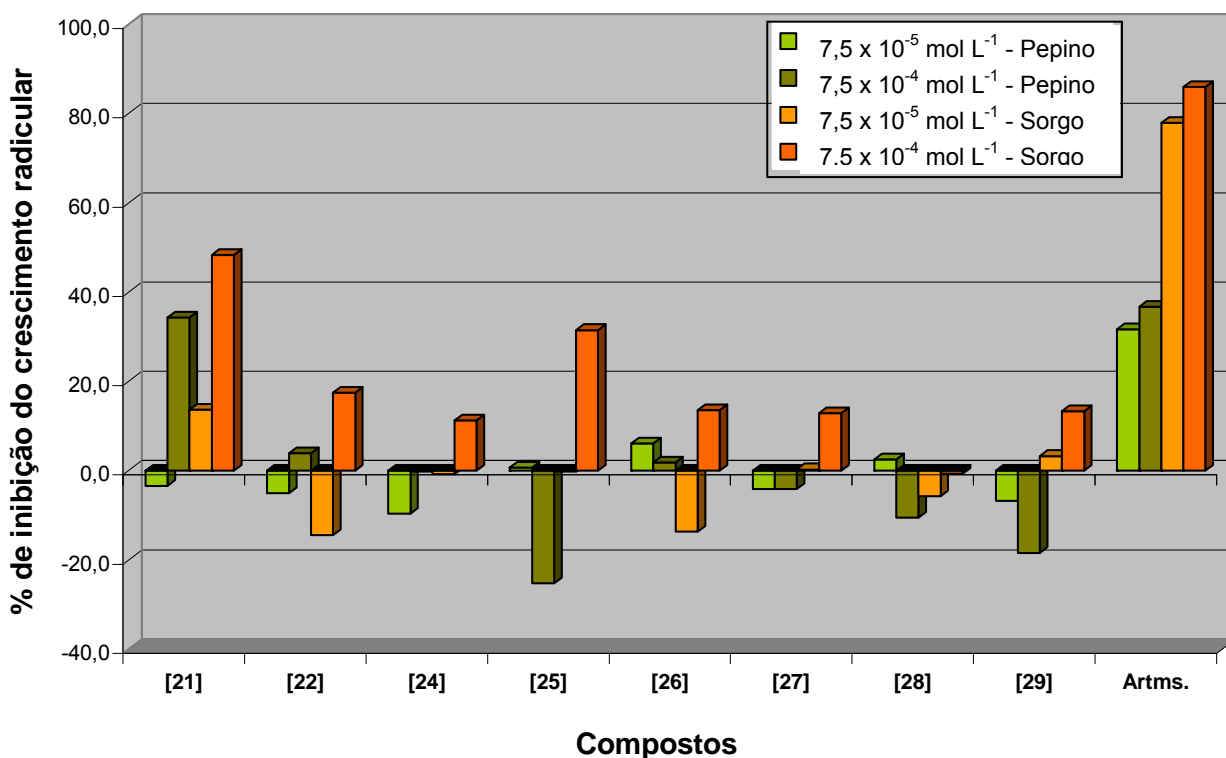


Figura 30 - Efeito dos compostos [21], [22], [24]-[29] e artemisinina, nas concentrações de $7,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ e $7,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, sobre o crescimento do sistema radicular de *Sorghum bicolor* e *Cucumis sativus*, 72 horas após a sementeira.

De acordo com os resultados obtidos para inibição do crescimento das raízes de sorgo e pepino, observa-se na Figura 30 que os ozonídeos, na maior parte dos casos, são mais fitotóxicos ao sorgo, que é uma espécie monocotiledônea.

Avaliando o efeito de todos os compostos sobre pepino na concentração de $7,5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$, observa-se que os resultados mais expressivos foram obtidos para a artemisinina e para o ozonídeo [26], já que foram capazes de inibir o crescimento dessas raízes em 31,7 e 6,1%, respectivamente.

Na concentração de $7,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$, a artemisinina e o composto [21] apresentaram os melhores resultados de inibição sobre pepino, com taxas de 36,7 e 34,3%, respectivamente. Nessa mesma concentração, o composto [25] causou a maior indução do crescimento dessa espécie (25,2%). Outros

compostos, como [27], [28] e [29], também induziram o crescimento da raiz de pepino na mesma concentração, em 4,1, 10,6 e 18,4%, respectivamente.

Nos ensaios realizados com sorgo, tanto na concentração de $7,5 \times 10^{-5}$ mol L⁻¹ quanto na de $7,5 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, os melhores resultados foram obtidos para a artemisinina e o ozonídeo [21]. Na menor concentração testada, a artemisinina e [21] inibiram o crescimento dessa espécie em 77,9 e 13,6%, respectivamente, e, na maior concentração, as inibições foram de 86,0 e 48,3%, respectivamente.

Para os compostos [27], [28] e [29] que apresentam os grupos carboximetil, hidroximetil e metoximetil, respectivamente, ligados ao carbono C-1 desses ozonídeos, foram obtidas baixas porcentagens de inibição e até mesmo indução do crescimento das raízes testadas; esses resultados de fitotoxicidade não diferem entre si de acordo com o teste de Tukey aplicado.

Ao contrário dos resultados de fitotoxicidade sobre o crescimento radicular proporcionados pelos cicloadutos, em que foi possível descobrir requerimentos estruturais que revelavam maior atividade fitotóxica, no caso dos ozonídeos, não foi possível fazer essa correlação estrutura-atividade, pois os resultados de fitotoxicidade desses compostos foram bastante aleatórios.

Não foi possível comparar as diferenças entre a fitotoxicidade dos cicloadutos mais ativos [13], [17] e [20] e seus ozonídeos correspondentes, pois o único ozonídeo obtido derivado desses cicloadutos e submetido à bioensaio foi o [27]. Observou-se somente que o cicloaduto [17] foi mais ativo que o correspondente ozonídeo [27].

Assim como se observou nos ensaios em que se utilizaram os cicloadutos, os ozonídeos também não foram capazes de influenciar a germinação das sementes de sorgo e pepino.

4. Conclusões

Este trabalho contribuiu para a descoberta de fitotoxinas sintéticas, pois consistiu na síntese e investigação do potencial fitotóxico de 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona substituídos e de ozonídeos correspondentes.

Os resultados das reações de cicloadição indicaram que, quanto menor o número de substituintes presentes no furano, maiores são os rendimentos dessas reações. Quanto às reações de ozonólise, a presença de grupos funcionais próximos à ligação dupla, como álcoois e ésteres, diminui o rendimento delas, uma vez que esses grupos podem reagir com os intermediários dessa reação.

Os resultados do teste de inibição do crescimento radicular das plântulas de sorgo e pepino para os cicloadutos mostraram que os compostos **[17]** e **[20]** foram os mais ativos, sendo estes os únicos que apresentam o grupo éster α,β -insaturado, o que sugere que este seja um requerimento estrutural necessário para a fitotoxicidade provocada por essas moléculas.

No tocante à fitotoxicidade dos ozonídeos, os resultados indicaram que o crescimento das raízes de sorgo foi mais suscetível à ação desses compostos. Nesse bioensaio, o melhor resultado obtido foi para **[21]**, que causou inibição do crescimento das raízes de sorgo em 48,3% na concentração de $7,5 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$.

Diante da facilidade de obtenção dos ozonídeos a partir dos cicloadutos sintetizados, e dos resultados da avaliação da fitotoxicidade de ambos os compostos, é interessante que se dê continuidade a este tipo de investigação, para que novas moléculas fitotóxicas possam ser descobertas.

5. Referências bibliográficas

ASHCROFT, M. R.; HOFFMANN, H. M. R. Bicyclic ketones for tropinone synthesis: 2 α ,4 α -dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one. **Org. Synth.**, v. 58, p. 17-24, 1978.

AVERY, M. A.; CHONG, W. K. M.; JENNINGS-WHITE, C. Stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin, the antimalarial drug constituent of *Artemisia annua* L. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 114, p. 974-979, 1992.

BAGCHI, G. D.; JAIN, D. C.; KUMAR, S. The phytotoxic effects of the artemisinin related compounds of *Artemisia annua*. **J. Med. Aromat. Plant Sci.**, v. 20, p. 5-11, 1998.

BARBOSA, L. C. A.; CUTLER, D.; MANN, J.; CRABBE, M. J.; KIRBY, G. C.; WARHURST, D. C. The design, synthesis and biological evaluation of stable ozonides with antimalarial activity. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, v. 11, p. 1101-1105, 1996.

BARBOSA, L. C. A.; CUTLER, D.; MANN, J.; KIRBY, G. C.; WARHURST, D. C. Synthesis of some stable ozonides with anti-malarial activity. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, v. 24, p. 3251-3252, 1992.

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

BARBOSA, L. C. A.; MALTHA, C. R. A.; ALVARENGA, E. S. Síntese e avaliação da atividade antimalárica de novos ozonídeos. **Ecl. Quím.**, v. 27, p. 171-183, 2002.

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

BARBOSA, L. C. A. **Os pesticidas o homem e o meio ambiente**. Viçosa: Editora UFV, 2004. 215p.

BOLOGNESI, C. Genotoxicity of pesticides: a review of human biomonitoring studies. **Mutat. Res.**, v. 543, p. 251-272, 2003.

BRIGGS, D. M. Gibberellin-like activity of helminthosporol and helminthosporic acid. **Nature**, v. 210, p. 418-419, 1966.

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

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

CHEN, P. K.; LEATHER, G. R. Plant growth regulatory activities of artemisinin and its related compounds. **J. Chem. Ecol.**, v. 16, n. 6, 1990.

CHEN, P. K.; POLATINICK, M. Comparative study on artemisinin, 2,4-D, and glyphosate. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 39, p. 991-994, 1991.

CHON, S.; JANG, H.; KIM, D.; KIM, Y.; BOO, H; KIM, Y. Allelopathic potential in lettuce (*Lactuca sativa* L.) plants. **Sci. Hortic.**, v. 106, p. 309-317, 2005.

COSTA, A. V.; BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; SILVA, A. A. Synthesis and herbicidal activity of 2 α ,4 α -dimethyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one derivatives. **J. Agric. Food Chem.**, v. 47, p. 4807-4814, 1999.

CRIEGEE, R. Mechanism of Ozonolysis. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, v. 14, n. 11, p. 745-752, 1975.

CUMMINS, W. J.; DREW, M. G. B.; MANN, J.; WALSH, E. B. Isolation and characterization of a stable ozonide during an attempted synthesis of structural analogues of sarkomycin. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1**, p. 167-171, 1983.

DAYAN, F. E.; HERNÁNDEZ, A.; ALLEN, S. N.; MORAES, R. M.; VROMAN, J. A.; AVERY, M. A.; DUKE, S. O. Comparative phytotoxicity of artemisinin and several sesquiterpene analogues. **Phytochemistry**, v. 50, p. 607-6014, 1999.

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

DEMUNER, A. J.; BARBOSA, L. C. A.; PILÓ-VELOSO, D. New 8-oxabicyclo [3.2.1]oct-6-en-3-one derivatives with plant growth regulatory activity. **J. Agric. Food Chem.**, v. 46, p. 1173-1176, 1998.

DUKE, S. O.; DAYAN, F. E. Allelochemicals with unknown sites of action. In: REIGOSA, M. J.; PEDROL, N.; GONZÁLES, L. **Allelopathy: a physiological process with ecological implications**. Dordrecht: Springer, 2006. 637p.

DUKE, S. O.; DAYAN, F. E.; RIMANDO, A. M.; SCHARADER, K. K.; ALIOTTA, G.; OLIVA, A.; ROMAGNI, J. G. Chemicals from nature for weed management. **Weed Sci.**, v. 50, p. 138-151, 2002.

DUKE, S. O.; LYNDON, J. Herbicides from natural compounds. **Weed Technol.**, v. 1, p. 122-128, 1987.

DUKE, S. O.; OLIVA, A. Mode of action of phytotoxic terpenoids. In: MACÍAS, F. A.; GALINDO, J. C. G.; MOLINILLO, J. M. G.; CUTLER, H. G. **Allelopathy: chemistry and mode of action of allelochemicals**. Danvers: CRC press, 2004. Cap. 10, p. 201-216.

DUKE, S. O.; ROMAGNI, J. G.; DAYAN, F. E. Natural products as sources for news mechanisms of herbicidal action. **Crop Prot.**, v. 19, p. 53-589, 2000.

DUKE, S. O.; VAUGHIN, K. C.; JR, E. M. C.; ELSOHLY, H. N. Artemisinin, a constituent of Annual Wormwood (*Artemisia annua*), is a selective phytotoxin. **Weed Sci.**, v. 35, p. 499-505, 1987.

EL-FERALY, F. S.; AL-MESHAL, I. A.; AL-YAHYA, M. A.; HIFNAWY, M. On the possible role of qinghao acid in the biosynthesis of artemisinin. **Phytochemistry**, v. 25, n. 12, p. 2777-2778, 1986.

GELETNEKY, C.; BERGER, S. The mechanism of ozonolysis revisited by ¹⁷O-NMR spectroscopy. **Eur. J. Org. Chem.**, v. 8, p. 1625-1627, 1998.

HOFFMANN, H. M. R.; CLEMENS, K. E.; SMITHERS, R. H. Stereospecific generation of 2-oxyallylic cations from two new sources. Steric course of cycloaddition to conjugated dienes. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 94, n. 1, p. 3940-3946, 1972.

HOFFMANN, H. M. R. Syntheses of seven- and five-membered rings from allyl cations. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, v. 12, n. 10, p. 819-835, 1973.

HOFFMANN, H. M. R. The cycloaddition of cations to 1,3-dienes: general method for the synthesis of seven-membered carbocycles. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, v. 23, n. 1, p. 1-19, 1984.

JEFFORD, C. W. Why artemisinin and certain synthetic peroxides are potent antimalarials. Implications for the mode of action. **Curr. Med. Chem.**, v. 8, p. 1803-1826, 2001.

KUCZKOWSKI, R. The structure and mechanism of formation of ozonides. **Chem. Soc. Rev.**, v. 21, n. 1, p. 79-83, 1992.

KULA, J. Safer ozonolysis reactions: a compilation of laboratory experience. **Chemical Health & Safety**, v. 6, n. 1, p. 21-22, 1999.

LEIN, W.; BÖRNKE, F.; REINDL, A.; EHRHARDT, T.; STITT, M.; SONNEEWALD, U. Target-based discovery of novel herbicides. **Curr. Opin. Plant Biol.**, v. 7, p. 219-225, 2004.

LODGE, E. P.; HEATHCOCK, C. H. Steric Effects, as well σ^* -orbitals energies, are important in diastereoface differentiation in additions to chiral aldehydes. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 109, p. 3353-3361, 1987.

LORENZI, H. **Manual de identificação e controle de plantas daninhas**. 6.ed. Nova Odessa: Editora Plantarum, 2006. 339p.

LUBINEAU, A.; BOUNCHAIN, G. Water-promoted reaction: generation of oxyallyl intermediates and their [4+3] cycloadditions with furan and cyclopentadiene. Facile access to bridged-cycloheptenones. **Tetrahedron Lett.**, v. 38, n. 46, p. 8031-8032, 1997.

MACÍAS, F. A.; GALINDO, J. C. G.; CASTELLANO, D.; VELASCO, R. F.; Sesquiterpene Lactones with Potential Use as Natural Herbicide Models (I): *trans,trans*-Germacranolides. **J. Agric. Food Chem.**, v. 47, p. 4407-4414, 1999.

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

MARCH, J. **Advanced Organic Chemistry**. 4.ed. New York: Wiley-Interscience Publication, 1992. 1495p.

MESHNICK, S. R. Artemisinin: mechanisms of action, resistance and toxicity. **Int. J. Parasitol.**, v. 32, p. 1655-1660, 2002.

MONTAÑA, A. M.; GRIMA, P. M. Induction of asymmetry on the [4+3] cycloaddition reaction of C2-functionalized furans. **Tetrahedron Lett.**, v. 43, p. 2017-2021, 2002.

MONTAÑA, A. M.; RIBES, S.; GRIMA, P. M.; GARCÍA, F.; SOLANS, X.; FONT-BARDIA, M. 2-Functionalized furans as precursors of versatile cycloheptane synthons. **Tetrahedron**, v. 53, n. 34, p. 11669-11684, 1997.

MORAGAS, W. M.; SCHEIDER, M. O. Biocidas: suas propriedades e seu histórico no Brasil. **Caminhos da geografia, Revista On-line**, v. 3, n. 10, p. 26-40, 2003.

ODINOKOV, V. N.; TOLSTIKOV, G. A. Ozonolysis – A modern method in the chemistry of olefins. **Russ. Chem. Rev.**, v. 50, n. 7, p. 1207-1251, 1981.

ORNUM, S. G. V.; CHAMPEAU, R. M.; PARIZA, R. Ozonolysis applications in drug synthesis. **Chem. Rev.**, v. 106, p. 2990-3001, 2006.

PARVEZ, M.; KABIR, S. M. H.; SORENSEN, T. S.; SUN, F.; WATSON, B. Assigning structures to diastereomeric aliphatic α,α' -dibromo ketones. **Can. J. Chem.**, v. 80, p. 413-417, 2002.

PARYZEK, Z.; MARTYNOW, J.; SWOBODA, W. Reaction of ozone with steroidal allylic alcohols: evidence for intramolecular interception of the Criegee carbonyl/carbonyl oxide intermediate. **J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1**, v. 4, p. 1220-1221, 1990.

PENG, H.; OTTERNESS, D. M.; ABRAHAM, R. T.; ZALKOW, L. H. Cdc25A protein phosphatase inhibitors from anomalous ozonolysis of 5,6-*seco*-5-oxo-3-cholesten-6-oic acid. **Tetrahedron**, v. 57, p. 1891-1896, 2001.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of laboratory chemicals**. 3.ed. Londres: Butterworth-Heinemann Ltd., 1994. 340p.

RAWSON, D. I.; CARPENTER, B. K.; HOFFMANN, H. M. R. Loss of allyl cation configuration in cycloadditions to electron-rich conjugated dienes. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 101, n. 7, p.1786-1793, 1979.

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

SILVERSTEIN, R. M., WEBSTER, F. X.; **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 6.ed. Rio de Janeiro: LTC - Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2000. 460p.

STILES, L. H.; LEATHER, G. R.; CHEN, P. K. Effects of two sesquiterpene lactones isolated from *Artemisia annua* on physiology of *Lemna minor*. **J. Chem. Ecol.**, v. 20, n. 4, p. 969-978, 1994.

TURNER, J. V.; MANDER, L. N.; COOMBE, B. G. Molecular structure and gibberellin activity. II. Further studies on helminthosporic acid analogues. **Aust. J. Plant Physiol.**, v. 1, p. 473-481, 1974.

VINTER, J. G.; HOFFMANN, H. M. R. Cycloadditions of cyclic allyl cations to furan. Configuration and conformational analysis of the resulting bridged six-membered rings. Isolation and identification of boat and chair atropisomers. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 96, n. 17, p. 5466-5478, 1974.

WALTER, M. W. Structure-based design of agrochemicals. **Nat. Prod. Rep.**, v. 19, p. 278-291, 2002.

WHEELER, W. B. Role of research and regulation in 50 years of pest management in agriculture. **J. Agric. Food Chem.**, v. 50, n. 15, p. 4151-4155, 2002.