

PATRÍCIA SILVANA DA SILVA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE  
ANÁLOGOS DO ÁCIDO HELMINTOSPÓRICO**

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

VIÇOSA  
MINAS GERAIS - BRASIL  
MARÇO - 2000

PATRÍCIA SILVANA DA SILVA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE  
ANÁLOGOS DO ÁCIDO HELMINTOSPÓRICO**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do curso de Agroquímica, para obtenção do título de “*Magister Scientiae*”.

APROVADA: 13 de agosto de 1999.

---

Prof. Antônio Jacinto Demuner  
(Conselheiro)

---

Prof. Antônio Alberto da Silva  
(Conselheiro)

---

Prof<sup>a</sup> Célia Regina A. Maltha

---

Prof<sup>a</sup> Dorila Piló Veloso

---

Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa  
(Orientador)

A Deus.

Aos meus pais José Carlos e Delzina.

Ao meu irmão Alexandre.

Ao Almir, meu esposo,

cujo amor é meu alimento e amparo.

Ao meu filho Felipe,

cujo sorriso me impulsiona e enche de esperanças.

## **AGRADECIMENTO**

À Universidade Federal de Viçosa, pela oportunidade de realização deste trabalho de pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudo.

Ao Professor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa, pela orientação segura e competente, pelo pulso firme, por sua valiosa colaboração no desenvolvimento do trabalho e da dissertação, pelo incentivo constante e por sua amizade.

Aos professores Antônio Jacinto Demuner e Célia Regina Maltha, pelas sugestões, pela cooperação, amizade e pelo estímulo permanente.

Ao professor Antônio Alberto da Silva, pela orientação na realização dos ensaios biológicos e pela paciência e disposição constantes.

Ao técnico do Laboratório de Herbicida na Planta, Luís, pelo auxílio e pela disponibilidade dispensados.

Aos técnicos Antônio Carlos e Ricardo, pela presteza e amizade.

À secretária Solange Starling, pela atenção, competência e amizade em todo o processo do trabalho.

Aos professores e amigos do laboratório (LASA): Alberto, Allan, Arlindo, Cassiano, Elson, Itamar, Jéferson, Leonardo, Lucimar, Mayura, Marco

Aurélio, Maria Lúcia, Remilson, Roqueline, Silvino e Sinval, pela colaboração e pelos ótimos momentos durante o trabalho.

Ao professor Gulab e ao técnico Eduardo, pela obtenção dos espectros de massa dos compostos.

Ao meu grande amigo Leandro, pela amizade e presteza demonstrada.

Em especial, aos meus amigos e companheiros, que nas horas mais difíceis me apoiaram e nas mais alegres comemoraram comigo: Adilson, Fernando, Keyla, Larissa e Lourdes.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram de forma positiva para o desenvolvimento deste trabalho.

## **BIOGRAFIA**

PATRÍCIA SILVANA DA SILVA, filha de José Carlos da Silva e Delzina Ribeiro da Silva, nasceu em Santo André, São Paulo, em 30 de março de 1975.

Em julho de 1997, recebeu o título de Bacharelado e Licenciatura em Química pela Universidade Federal de Viçosa.

Em agosto de 1997, iniciou os estudos no curso de Mestrado em Agroquímica, área de concentração em Química de Produtos Naturais e Síntese de Agroquímicos, na Universidade Federal de Viçosa, submetendo-se à defesa de tese em 13 de agosto de 1999.

## CONTEÚDO

	Página
LISTA DE QUADROS.....	x
LISTA DE FIGURAS.....	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xviii
EXTRATO.....	xx
ABSTRACT.....	xxii
INTRODUÇÃO.....	1
<b>CAPÍTULO 1</b>	<b>3</b>
SÍNTESE DE ANÁLOGOS DO ÁCIDO HELMINTOSPÓRICO.....	3
1. INTRODUÇÃO.....	3
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	17
2.1. Generalidades metodológicas.....	17
2.2. Procedimentos sintéticos.....	19
2.2.1. Preparo da amálgama Zn-Cu.....	19
2.2.2. Preparo da 1,1,3,3-tetrabromo-4-metilpentan-2-ona [1].....	19
2.2.3. Reação de obtenção de 3-hidroximetil-2-metilfurano [3].....	20
2.2.4. Tentativa de preparo do 2,3-dimetilfurano [4].....	22

	Página
2.2.5. Preparo do 7-hidroximetil-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo- [3.2.1]oct-6-en-3-ona [6] e do 7-hidroximetil-2 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ - metil-8-oxabicyclo-[3.2.1]oct-6-en-3-ona [7].....	24
2.2.6. Preparo do 7-hidroximetil-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo- [3.2.1]oct-6-en- <i>endo</i> -3-ol [8] e do 7-hidroximetil-4 $\alpha$ -isopropil- 1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en- <i>exo</i> -3-ol [9].....	27
2.2.7. Tentativa de preparo do S-metil[7-(S-metilditiocarbonatometil)- 4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-il]ditiocar- bonato [10].....	31
2.2.8. Tentativa de preparo do 7-(carboximetil)-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ - metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [11].....	33
2.2.9. Tentativa de preparo do 4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ ,7-dimetil-8- oxabicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-ona [12].....	34
2.2.10. Preparo do 7-formil-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo- [3.2.1]oct-6-en-3-ona [13] e do 7-clorometil-4 $\alpha$ -isopropil- 1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-ona [14].....	35
2.2.11. Preparo do ácido 4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-3-oxo-8-oxabicyclo- [3.2.1]oct-6-en-7-óico [15].....	38
2.2.12. Preparo do 7-formil-2 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo- [3.2.1]-oct-6-en-3-ona [16].....	40
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	42
3.1. Preparo da 1,1,3,3-tetrabromo-4-metilpentan-2-ona [1].....	42
3.2. Síntese do 3-hidroximetil-2-metilfurano [3] e tentativa de preparo do 2,3-dimetilfurano [4].....	44
3.3. Reações de cicloadição: preparo do 7-hidroximetil-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ - metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [6], 7-hidroximetil-2 $\alpha$ - isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [7] e tentativa de síntese do 7-(carboximetil)-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8- oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [11].....	47



	Página
3.4. Preparo do 7-hidroximetil-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo-[3.2.1]oct-6-en-endo-3-ol [8] e do 7-hidroximetil-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo-[3.2.1]oct-6-en-exo-3-ol [9].....	61
3.5. Tentativa de síntese do S-metil[7-(S-metilditiocarbonatometil)-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-il]ditiocarbonato [10] a partir do diol [8].....	76
3.6. Tentativa de síntese do 4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ ,7-dimetil-8-oxabicyclo-[3.2.1]oct-6-en-3-ona [12].....	78
3.7. Preparo dos aldeídos 7-formil-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ ,7-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [13] e 7-formil-2 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ ,7-dimetil-8-oxabicyclo-[3.2.1]oct-6-en-3-ona [16].....	79
3.8. Preparo do ácido 4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-3-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-óico [15].....	96
4. RESUMO E CONCLUSÕES.....	100
<b>CAPÍTULO 2</b>	101
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE ANÁLOGOS DO ÁCIDO HELMINTOSPÓRICO.....	101
1. INTRODUÇÃO.....	101
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	104
2.1. Generalidades metodológicas.....	104
2.2. Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados sobre o desenvolvimento inicial do sistema radicular de plantas de sorgo ( <i>Sorghum bicolor</i> ) e de pepino ( <i>Cucumis sativus</i> ).....	105
2.3. Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados sobre o desenvolvimento inicial do sistema radicular e da parte aérea de plantas de sorgo ( <i>Sorghum bicolor</i> ), de pepino ( <i>Cucumis sativus</i> ), de desmódio ( <i>Desmodium tortuosum</i> ) e de capim-braquiária ( <i>Brachiaria decumbens</i> ).....	106

	Página
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	108
3.1. Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados sobre o desenvolvimento inicial do sistema radicular de plantas de sorgo ( <i>Sorghum bicolor</i> ) e de pepino ( <i>Cucumis sativus</i> ).....	108
3.2. Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados sobre o desenvolvimento inicial do sistema radicular e da parte aérea de plantas de sorgo ( <i>Sorghum bicolor</i> ), de pepino ( <i>Cucumis sativus</i> ), de desmódio ( <i>Desmodium tortuosum</i> ) e de capim-braquiária ( <i>Brachiaria decumbens</i> ).....	112
4. RESUMO E CONCLUSÕES.....	126
RESUMO E CONCLUSÕES.....	128
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	130

## LISTA DE QUADROS

	Página
<b>CAPÍTULO 1</b>	
1 Valores de deslocamento químico ( $\delta$ ) para os hidrogênios H-2 $\beta$ , H-2 $\alpha$ e H-4 para os compostos [6], [8] e [9] .....	64
<b>CAPÍTULO 2</b>	
1 Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plantas de <i>Sorghum bicolor</i> , 48 horas após a semeadura, cultivadas em areia lavada (teste em placa de Petri) .....	109
2 Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plantas de <i>Cucumis sativus</i> , 48 horas após a semeadura, cultivadas em areia lavada (teste em placa de Petri) .....	111
3 Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa verde da parte aérea e das raízes de plantas de <i>Sorghum bicolor</i> cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura .....	113

	Página
4 Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca da parte aérea e das raízes de plantas de <i>Sorghum bicolor</i> cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura .....	115
5 Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa verde da parte aérea e das raízes de plantas de <i>Cucumis sativus</i> cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura .....	116
6 Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca da parte aérea e das raízes de plantas de <i>Cucumis sativus</i> cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura .....	118
7 Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa verde da parte aérea e das raízes de plantas de <i>Desmodium tortuosum</i> cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura .....	120
8 Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca da parte aérea e das raízes de plantas de <i>Desmodium tortuosum</i> cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura .....	121
9 Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa verde da parte aérea e das raízes de plantas de <i>Brachiaria decumbens</i> cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura .....	123

10	Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca da parte aérea e das raízes de plantas de <i>Brachiaria decumbens</i> cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura .....	124
----	--	-----

## LISTA DE FIGURAS

	Página
<b>CAPÍTULO 1</b>	
1 Síntese total do helmintosporal [IX] a partir da (-)-carvomentona [XX] (COREY e NOZOE, 1965). .....	10
2 Proposta de síntese de análogos do ácido helmintospórico [X]. .....	15
3 Síntese da 1,1,3,3-tetrabromo-4-metilpentan-2-ona [1] a partir da 4-metilpentan-2-ona. ....	42
4 Mecanismo de halogenação de compostos carbonílicos. ....	43
5 Síntese do 2,3-dimetilfurano [4] a partir do 2-metil-3-furanocarboxilato de metila [2]. ....	44
6 Tentativa de desoxigenação do 3-hidroximetil-2-metilfurano [3] para formação de 2,3-dimetilfurano [4].....	46
7 Síntese dos oxabícclos [6] e [7] a partir da tetrabromocetona [1] e do 3-hidroximetil-2-metilfurano [3]. ....	48
8 Espectro no infravermelho (NaCl) do álcool [6]. ....	51
9 Espectro no infravermelho (NaCl) do álcool [7]. ....	52
10 Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do álcool [6]. ....	53
11 Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do álcool [6]. ....	54

	Página
12	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ obtido pela técnica DEPT 135 (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do álcool [6]. ..... 55
13	Espectro de massas do álcool [6]. ..... 56
14	Proposta mecanística de fragmentação para o álcool [6]. ..... 57
15	Tentativa de síntese do éster [11] a partir do furano [2] e da tetrabromocetona [1]. ..... 60
16	Tentativa de síntese do diol [8] a partir da hidroxicetona [6] com DIBAL e $\text{NaBH}_4$ em metanol. .... 61
17	Reação de adição de DIBAL sistemas com ligações duplas (WINTERFELDT, 1975). ..... 62
18	Síntese dos dióis [8] e [9] com $\text{NaBH}_4$ em etanol. .... 62
19	Possíveis posições de ataque à carbonila do álcool [6] por um agente redutor. .... 63
20	Espectro no infravermelho (KBr) do diol [8]. ..... 66
21	Espectro no infravermelho (KBr) do diol [9]. ..... 67
22	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do diol [8]. ..... 68
23	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do diol [9]. ..... 69
24	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do diol [8]. ..... 70
25	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do diol [9]. ..... 71
26	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ obtido pela técnica DEPT 135 (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do diol [8]. ..... 72
27	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ obtido pela técnica DEPT 135 (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do diol [9]. ..... 73
28	Espectro de massas do diol [8]. ..... 74
29	Espectro de massas do diol [9]. ..... 75
30	Proposta de síntese do oxabicyclo [25] a partir de [8], via redução de Barton. .... 76
31	Tentativa de redução do oxabicyclo [6] para formar o 4 <b>a</b> -isopropil-1 <b>a</b> ,7-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [12]. ..... 78

	Página
32	Reação de obtenção do aldeído [13], via oxidação de Swern a partir do álcool [6]. ..... 79
33	Espectro no infravermelho (NaCl) do aldeído [13]. ..... 82
34	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do aldeído [13]. ..... 83
35	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do aldeído [13]. ..... 84
36	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ obtido pela técnica DEPT 135 (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do aldeído [13]. ..... 85
37	Espectro de massas do aldeído [13]. ..... 86
38	Mecanismo de fragmentação do aldeído [13]. ..... 87
39	Espectro no infravermelho (NaCl) do oxabicyclo [14]. ..... 89
40	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (200 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do oxabicyclo [14]. ..... 90
41	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do oxabicyclo [14]. ..... 91
42	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ obtido pela técnica DEPT 135 (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do oxabicyclo [14]. ..... 92
43	Espectro de massas do oxabicyclo [14]. ..... 93
44	Mecanismo de ativação de dimetilsulfóxido com cloreto de oxalila. 94
45	Mecanismo da reação de oxidação de álcoois com dimetilsulfóxido ativado. .... 95
46	Oxidação do aldeído [13] a ácido carboxílico [15]. ..... 96
47	Espectro no infravermelho (KBr) do ácido [15]. ..... 98
48	Novos compostos análogos do ácido helmintospórico. .... 99

## CAPÍTULO 2

1	Análogos do ácido helmintospórico utilizados na avaliação do potencial herbicida sobre plantas de <i>Sorghum bicolor</i> e <i>Cucumis sativus</i> . ..... 109
2	Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plantas de <i>Sorghum bicolor</i> cultivadas em placas de Petri, 48 horas após a semeadura. .... 110



	Página
3 Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plantas de <i>Cucumis sativus</i> cultivadas em placas de Petri, 48 horas após a semeadura. ....	112
4 Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa verde em plantas de <i>Sorghum bicolor</i> cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura. ....	114
5 Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca em plantas de <i>Sorghum bicolor</i> cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura. ....	115
6 Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa verde em plantas de <i>Cucumis sativus</i> cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura. ....	117
7 Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca em plantas de <i>Cucumis sativus</i> cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura. ....	118
8 Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa verde em plantas de <i>Desmodium tortuosum</i> cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura. ....	120
9 Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca em plantas de <i>Desmodium tortuosum</i> cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura. ....	121

	Página
10 Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa verde em plantas de <i>Brachiaria decumbens</i> cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura. ....	122
11 Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca em plantas de <i>Brachiaria decumbens</i> cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura. ....	123

## LISTA DE ABREVIATURAS

DCM	diclorometano
TEA	triethylamina
THF	tetrahydrofurano
DMSO	dimethylsulfoxido
DIBAL	hidreto de diisobutylaluminio
Et <sub>2</sub> Zn	diethylzinco
MVC	metilvinilcetona
AIBN	2,2'-azobis-(2-metilpropionitrila)
Bu <sub>3</sub> SnH	hidreto de tributylstanho
CSI	clorossulfonilisocianato
Na <sub>2</sub> EDTA	sal dissodico de acido dietilenoaminotetraacetico
TMS	tetramethylsilano
CCD	cromatografia em camada delgada
<i>J</i>	constante de acoplamento escalar
Hz	Hertz
δ	deslocamento quimico
T <sub>f</sub>	temperatura de fusão
R <sub>f</sub>	fator de retenção
EM	espectro de massas

$\bar{\nu}$	número de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )
m/z	razão entre massa do fragmento e sua carga elétrica
IV	infravermelho
UV	ultravioleta
RMN de $^1\text{H}$	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
RMN de $^{13}\text{C}$	ressonância magnética nuclear de carbono-13
DEPT	“Distortionless Enhancement by Polarization Transfer”
s	simpleto
d	duplete
t	triplete
dd	duplo duplete
ddd	duplo duplo duplete
m	multiplete
p.	página
v.	volume
n.	número

## EXTRATO

SILVA, Patrícia Silvana da, M.S., Universidade Federal de Viçosa, março de 2000. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de análogos do ácido helmintospórico.** Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Conselheiros: Antônio Jacinto Demuner e Antônio Alberto da Silva.

Diversas pesquisas estão sendo conduzidas visando identificar substâncias naturais com efeitos alelopáticos, a fim de avaliar a atividade biológica sobre diferentes espécies de plantas daninhas. O ácido helmintospórico e seus análogos naturais, helmintosporol e helmintosporal, são toxinas sesquiterpenóides isoladas do fungo *Helminthosporium sativum*. No presente trabalho foi sintetizada uma série de análogos do ácido helmintospórico com potencial atividade herbicida ainda não descrita na literatura. Estes compostos foram preparados inicialmente a partir da cicloadição [3+4] entre 3-hidroximetil-2-metilfurano [3] e o cátion oxialílico gerado pelo tratamento da 1,1,3,3-tetrabromo-4-metilpentan-2-ona [1] com dietilzinco, levando à obtenção dos cicloadutos dibromados correspondentes, com posterior redução, utilizando amálgama de Zn-Cu, formando, desse modo, os oxabiciclos [6] (37%) e [7] (12%). A partir destes compostos foram preparados os dióis [8] (62,8%) e [9] (30,2%), os aldeídos [13] (31,6%) e [16] (40%), o cloreto [14] (19,7%) e o ácido [15] (36,3%). A avaliação destes produtos foi feita em ensaios preliminares, sob

condições de laboratório e em casa de vegetação, com plantas de *Sorghum bicolor*, *Cucumis sativus*, *Desmodium tortuosum* e *Brachiaria decumbens*, utilizando-se uma dose fixa de 5,5 ppm do composto sintetizado. Nestes bioensaios, o diol [9] revelou-se o mais ativo sobre o desenvolvimento do sistema radical e da parte aérea das plantas testadas. O álcool [6] também mostrou algum efeito sobre o desenvolvimento de *Sorghum bicolor* e *Cucumis sativus*. Tendo em vista os bons resultados obtidos por este trabalho preliminar, novos ensaios devem ser realizados com maior número de espécies de plantas-teste e variando-se a concentração das soluções, na tentativa de se chegar a compostos cada vez mais eficientes e seletivos.

## ABSTRACT

SILVA, Patrícia Silvana da, M.S., Universidade Federal de Viçosa, March, 2000.  
**Synthesis and evaluation of the herbicidal activity of the analogous of the helminthosporic acid.** Adviser: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.  
Committee members: Antônio Jacinto Demuner and Antônio Alberto da Silva.

Several researches have being conducted for the identification of natural substances with allelopathic effects, in order to evaluate the biological activity upon different species of weeds. The helminthosporic acid and its natural analogous, helminthosporol and helminthosporal, are sesquiterpenoid toxins isolated from the *Helminthosporium sativum* fungus. In the present work a series of the helminthosporic acid analogous with potential herbicide activity not yet described in the literature were synthesized. Initially these compositions were prepared from the cycloaddition [3+4] between 3-hydroxymethyl-2-methylfuran [3] and the oxyallyl cation generated by the treatment of 1,1,3,3-tetrabromo-4-methylpentan-2-one [1] with diethylzinc, leading to the obtaining of the corresponding dibromide cycloadducts with posterior reduction, by using Zn-Cu couple, so forming the oxabicyclos [6] (37%) and [7] (12%). From these compounds, the diols [8] (62.8%) and [9] (30.2%), the aldehydes [13] (31.6%) and [16] (40%), the chloride [14] (19.7%) and the acid [15] (36.3%) were prepared. The evaluation of these products was made through preliminary assays

under either laboratory and greenhouse conditions with plants of *Sorghum bicolor*, *Cucumis sativus*, *Desmodium tortuosum* and *Brachiaria decumbens*, by using a fixed dose (5.5 ppm) of the synthesized compound . In these bioassays, the diol [9] revealed to be the most active upon the development of the root system and the aerial part of the tested plants. The alcohol [6] also showed some effect on the development of *Sorghum bicolor* and *Cucumis sativus*. Considering the good results obtained from this preliminary work, new assays should be accomplished with a larger number of the plant-test species and also varying the concentration of the solutions, in the attempt to attain more and more efficient and selective compounds.

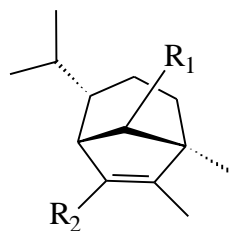


## INTRODUÇÃO

Os produtos naturais têm sido usados historicamente em numerosas aplicações nos setores de controle de fungos, plantas daninhas e insetos, na agricultura. Eles servem como modelos estruturais básicos para químicos sintéticos, que os têm utilizado no desenvolvimento de refinadas rotas e novas metodologias de síntese (RICE et al., 1998), auxiliando na busca de herbicidas mais eficazes, com menor custo e mais seguros ao ambiente e ao homem (DUKE e LYDON, 1987).

O uso de agroquímicos na agricultura é indispensável, pois as perdas de produção agrícola por competição com pragas, doenças e plantas daninhas no mundo variam entre 25 e 90% (MAROCHI, 1997). Os herbicidas, sem dúvida, são e continuarão a ser os componentes-chave no manejo integrado de controle das plantas daninhas, devido à dificuldade de se encontrar mão-de-obra no campo, além da eficácia e economia. São necessários, entretanto, cuidados técnicos para se atingir a máxima eficiência, sem poluir o solo, a água e os alimentos (SILVA et al., 1999).

Os compostos naturais helmintosporol [VIII], helmintosporal [IX] e ácido helmintospórico [X] são toxinas sesquiterpênicas isoladas do fungo *Helminthosporium sativum* (COREY e NOZOE, 1963, 1965).



[VIII]: R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>OH ; R<sub>2</sub> = CHO

[IX]: R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = CHO

[X]: R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>OH ; R<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub>H

Após a caracterização dessas substâncias, derivados destas foram preparados, com o objetivo de avaliar a atividade biológica (SAKURAI e TAMURA, 1964). Os análogos sintéticos induziram diferentes respostas em arroz e alface. A partir daí, vários pesquisadores se voltaram para a síntese de análogos das helmintosporinas, buscando verificar quais modificações estruturais eram importantes na atividade biológica e desenvolver novas metodologias para a obtenção do esqueleto bicíclico desses compostos (CUTLER et al., 1982; PIERS et al., 1975).

Uma metodologia desenvolvida por MANN e OVERTON (1987) produz análogos do ácido helmintospórico com o grupo metileno da ponte do biciclo, substituído pelo oxigênio. Utilizando esta metodologia, DEMUNER (1996) sintetizou compostos análogos ao ácido helmintospórico que apresentaram significativa atividade herbicida sobre plantas de sorgo (*Sorghum bicolor*).

O presente trabalho é constituído de duas partes. O primeiro capítulo apresenta a síntese de compostos análogos ao ácido helmintospórico, e no segundo são discutidos os resultados dos ensaios biológicos realizados com os produtos sintetizados, buscando avaliar a atividade herbicida destes sobre as seguintes plantas-teste: *Sorghum bicolor*, *Cucumis sativus*, *Desmodium tortuosum* e *Brachiaria decumbens*.

## **CAPÍTULO 1**

### **SÍNTESE DE ANÁLOGOS DO ÁCIDO HELMINTOSPÓRICO**

#### **1. INTRODUÇÃO**

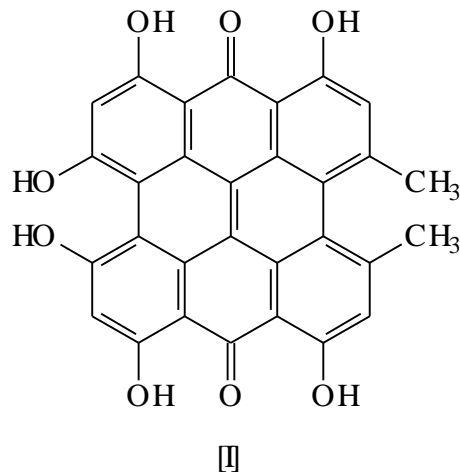
Como toda ciência, o estudo das plantas daninhas é dinâmico, por isso novas técnicas estão sempre sendo pesquisadas e incorporadas. Todavia, toda e qualquer técnica de manejo de plantas daninhas somente terá sucesso se for aplicada levando-se em conta conhecimentos detalhados da biologia das plantas infestantes da área, envolvendo principalmente conhecimentos nas áreas de morfologia e fisiologia (SILVA et al., 1999).

Devido à dificuldade de se encontrar mão-de-obra no campo, no momento preciso e na quantidade necessária, além da eficiência e, principalmente, economicidade do controle químico, o uso de herbicidas tornou-se uma prática indispensável. Outro fator que tem contribuído para a ótima aceitação dos herbicidas pelos produtores é o fato de vários herbicidas estarem cada vez mais seguros para o ambiente e o homem, sendo mais eficientes no controle de plantas daninhas específicas e com doses cada vez mais baixas (SILVA et al., 1999).

Com relação aos gastos com defensivos agrícolas no Brasil, para o controle de pragas, doenças e plantas daninhas, cerca de 56% referem-se a gastos com herbicidas, representando em torno de 7% do consumo mundial (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE DEFESA VEGETAL - ANDEF, 1997). Em termos médios, cerca de 20 a 30% do custo de produção refere-se ao controle de plantas daninhas. Em algumas culturas, como soja e cana-de-açúcar, esse percentual é ainda maior.

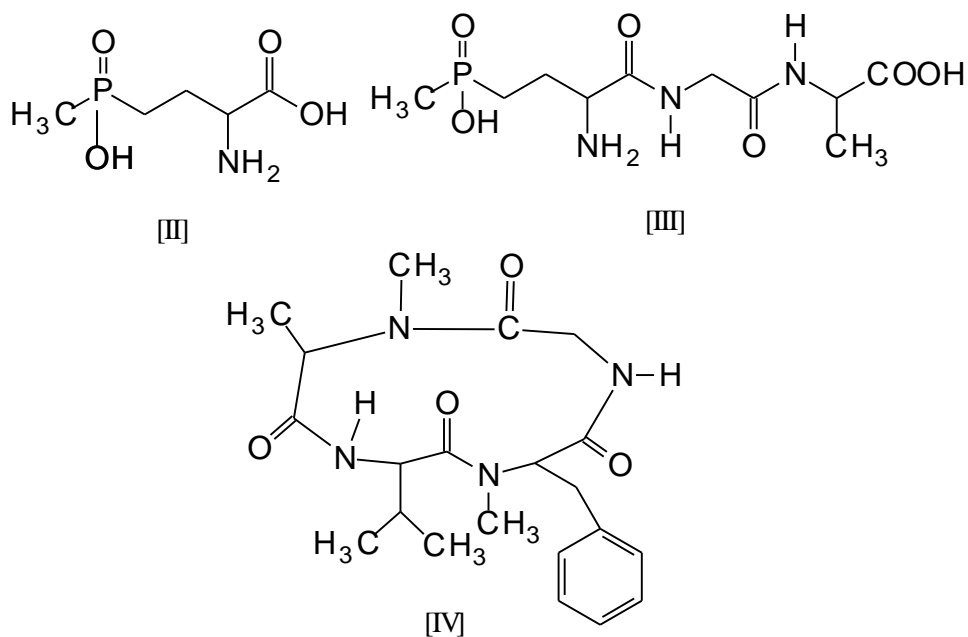
Várias pesquisas estão sendo conduzidas visando identificar substâncias naturais com efeitos alelopáticos, a fim de avaliar a atividade biológica sobre diferentes espécies de plantas daninhas (MACÍAS et al., 1998). Estes estudos constituem um ponto de partida para a síntese de novos compostos com atividade herbicida, os quais poderão vir a apresentar pequeno impacto ambiental.

As plantas têm excelente potencial em fornecer compostos- modelos para serem usados na proteção de culturas (RICE et al., 1998). Os compostos derivados de ácidos benzóicos são freqüentemente usados em alelopatia, e a sua utilidade como herbicida encontra-se nos seus derivados halogenados, como o ácido 3,6-dicloro-2-metoxibenzóico (Dicamba) e o ácido 2,3,6-triclorobenzóico (TBA) (EINHELLIG e LEATHER, 1988a). Aleloquímicos comuns, como ácido salicílico, ácido *p*-hidroxibenzóico e hidroquinonas, efetivamente suprimem o crescimento de algumas plantas daninhas, quando aplicados em forma de itálico (EINHELLIG e LEATHER, 1988b). Um composto altamente fitotóxico é a hipericina [I], um pigmento vermelho, fotodinâmico, que é tóxico a qualquer organismo vivo, devido à sua natureza fotossensibilizante. Canfeno, uma fitotoxina natural relativamente fraca, quando polialogenada, produz uma mistura de compostos denominada toxafeno, que é comercializada como herbicida e inseticida (DUKE e ABBAS, 1995).

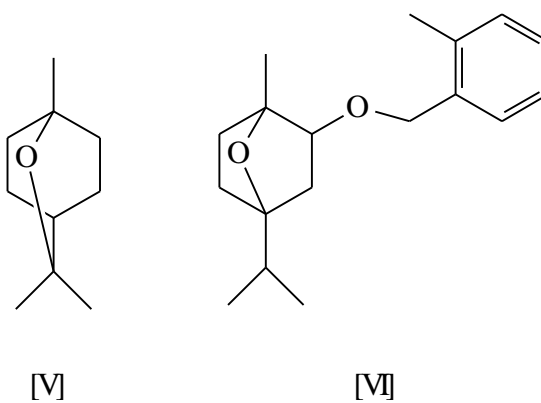


Bactérias e fungos também constituem uma rica fonte de novos metabólitos bioativos (CUTLER et al., 1982; EINHELLIG e LEATHER, 1988a). A diversidade de espécies é imensa e a produção de metabólitos pode ser manipulada pelo uso de uma variedade do meio de cultura (RICE et al., 1998). Há vantagens significativas no uso desses compostos quando comparados com os obtidos de plantas superiores, incluindo facilidade de isolamento, obtenção de quantidades consideráveis para estudo e oportunidades de produção por fermentação. A estrutura básica do ácido 4-amino-3,5,6-tricloropicolínico (Picloram), um dos princípios ativos do Tordon, é o ácido  $\alpha$ -picolínico, um alcalóide produzido por um microrganismo (EINHELLIG e LEATHER, 1988a).

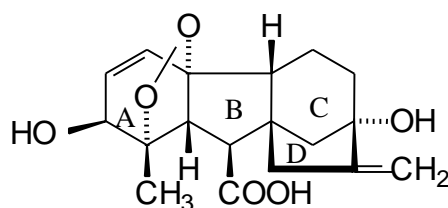
Glufosinato é uma versão sintética do fosfinitricina [II], um potente inibidor da glutamina sintetase produzida por algumas espécies de *Streptomyces*. Bialafos [III], isolado de *Streptomyces viridochromogenes*, é um tripeptídeo que é convertido em fosfinitricina durante o metabolismo da planta. Ele é um herbicida comercial produzido somente por fermentação e que mata espécies mono e dicotiledôneas, sendo efetivo em plantas perenes (EINHELLIG e LEATHER, 1988b). A tentoxina [IV] é produzida pelo patógeno de plantas *Alternaria alternata*, bem como por outras espécies de *Alternaria*. Muitas plantas daninhas importantes são altamente suscetíveis à tentoxina, ao passo que soja e milho são resistentes (MACÍAS, 1995).



Um dos primeiros compostos fitotóxicos de plantas superiores implicados em alelopátia foi o 1,8-cineol [V]. A estrutura do novo herbicida, cimetilina {4-isopropil-*exo*-1-metil-2-[(2-metilfenil)metoxi]-7-oxabicyclo[2.2.1]-heptano} [VI], é similar à do 1,8-cineol. A cimetilina representa uma nova classe de herbicida, e sua introdução no mercado ocorreu 20 anos após o 1,8-cineol ser identificado como um agente alelopático. Esta molécula contém somente átomos de carbono, hidrogênio e oxigênio, e o impacto ambiental causado por ela deve ser pequeno (DUKE e LYDON, 1987).



Considerando ainda compostos naturais que apresentam atividade biológica, são de especial importância as giberelinas. Elas são hormônios de crescimento, muito conhecidas pela habilidade em induzir a alongação de brotos em certas plantas anãs, e isto tem sido demonstrado em várias espécies de milho e ervilhas anãs (FRANKLAND e WAREINO, 1960). O principal representante desta classe é o ácido giberélico [VII] (FERRI et al., 1986).

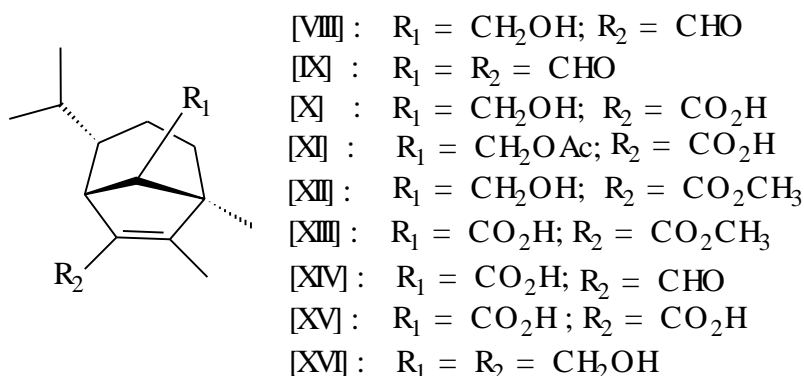


[VII]

Quando, em plantas, são encontradas substâncias com efeitos semelhantes ao do ácido giberélico, mas em quantidades muito pequenas, essas substâncias são denominadas giberelínicas. Como exemplo, pode-se citar o esteviol, obtido da planta *Stevia rebaudiana*, que ocorre no Brasil e promove alongamento em plantas de alface e de pepino. O ácido faseólico é um outro representante das substâncias giberelínicas. Encontrado no feijão, induz o crescimento de ervilha e milho anões. Este efeito é apresentado também pelas helmintosporinas, cujos principais representantes são o helmintosporol, o helmintosporal e o ácido helmintospórico (FERRI et al., 1986).

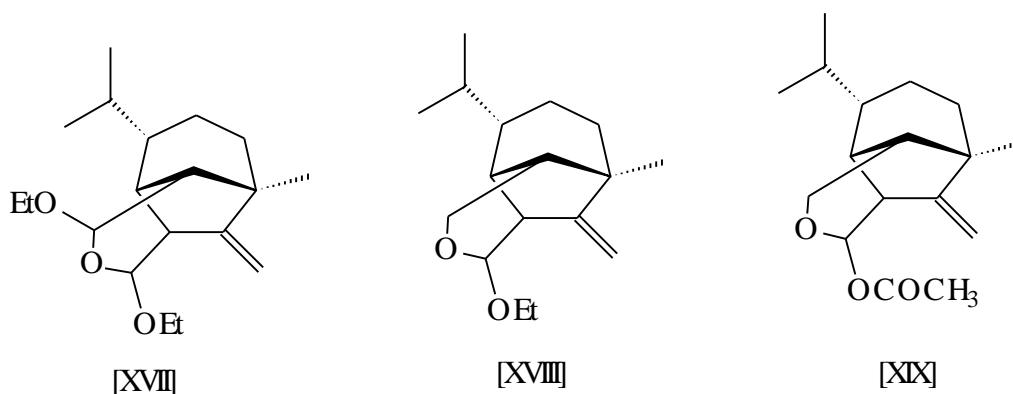
Helmintosporol [VIII] (TAMURA et al., 1965), helmintosporal [IX] (De MAYO et al., 1961) e ácido helmintospórico [X] são toxinas sesquiterpênicas naturais isoladas do meio de cultura do fungo *Cochliobolus sativus*, também chamado de *Bipolaris sorokiniana*, ou *Helminthosporium sativum*, um fungo patogênico responsável pela ferrugem e pelo apodrecimento da raiz de cereais (BRIQUET et al., 1998; COREY e NOZOE, 1963, 1965).

Helmintosporol é um aldeído regulador do crescimento de plantas que promove o crescimento de brotos em plântulas de arroz, mas inibe o crescimento de plântulas de trigo (TAMURA et al., 1965; CUTLER et al., 1982) e tem sido considerado uma toxina responsável pela destruição natural de culturas de cereais na América do Norte (CUTLER et al., 1982).



A partir da caracterização dessas substâncias, vários derivados foram preparados, com o objetivo de submetê-los a ensaios biológicos e verificar se determinadas modificações estruturais eram importantes na atividade biológica (SAKURAI e TAMURA, 1964, 1965). Com este intuito, foram sintetizados os compostos [XI], [XII], [XIII], [XIV], [XV] e [XVI], que induziram diferentes respostas em plantas de arroz e alface (SAKURAI e TAMURA, 1964; CUTLER et al., 1982). No mesmo ensaio, foi avaliado o efeito do ácido helmintospórico [X] e helmintosporol [IX] sobre plantas de alface e arroz que marcadamente promoveram crescimento de brotos.





Em um trabalho desenvolvido por De MAYO et al. (1965), foi descoberto que os compostos helmintosporol [VIII] e helmintosporal [IX] não existem como tais na cultura dos microrganismos *Helminthosporium sativum*, porém são formados pelos precursores acetais pré-helmintosporol [XVIII] e pré-helmintosporal [XVII], respectivamente, pelo tratamento com ácido, base ou por aquecimento. A atividade biológica do pré-helmintosporol [XVIII] e de seu derivado sintético, o acetato [XIX], foi estudada por CUTLER et al. (1982). Ambos inibiram o crescimento de trigo e causaram atrofiamento e cloroses em plantas de milho. O derivado acetato [XIX] também produziu necroses em plantas de feijão.

PIERS et al. (1975) prepararam, a partir da (-)-carvona, o (+)-*cis*-sativenodiol, que pode ser facilmente convertido em pré-helmintosporal [XVII] (NUKINA et al., 1975). Este, por sua vez, pode ser convertido em (+)-helmintosporal (De MAYO et al., 1965), que pode, então, ser reduzido a (+)-helmintosporol (TAMURA et al., 1965).

COREY e NOZOE (1965) desenvolveram uma rota para a síntese do helmintosporal a partir da (-)-carvomentona [XX] representada na Figura 1. Esta foi convertida em hidroximetileno derivado [XXI] e, posteriormente, em dicetona [XXII]. O passo seguinte foi a obtenção do biciclo[3.3.1]noneno com um grupo cetônico em ponte [XXIII] e sua transformação no composto [XXIV], que então originou o etileno acetal [XXV]. A desproteção de [XXV] originou o helmintosporal [IX] por hidrólise ácida.

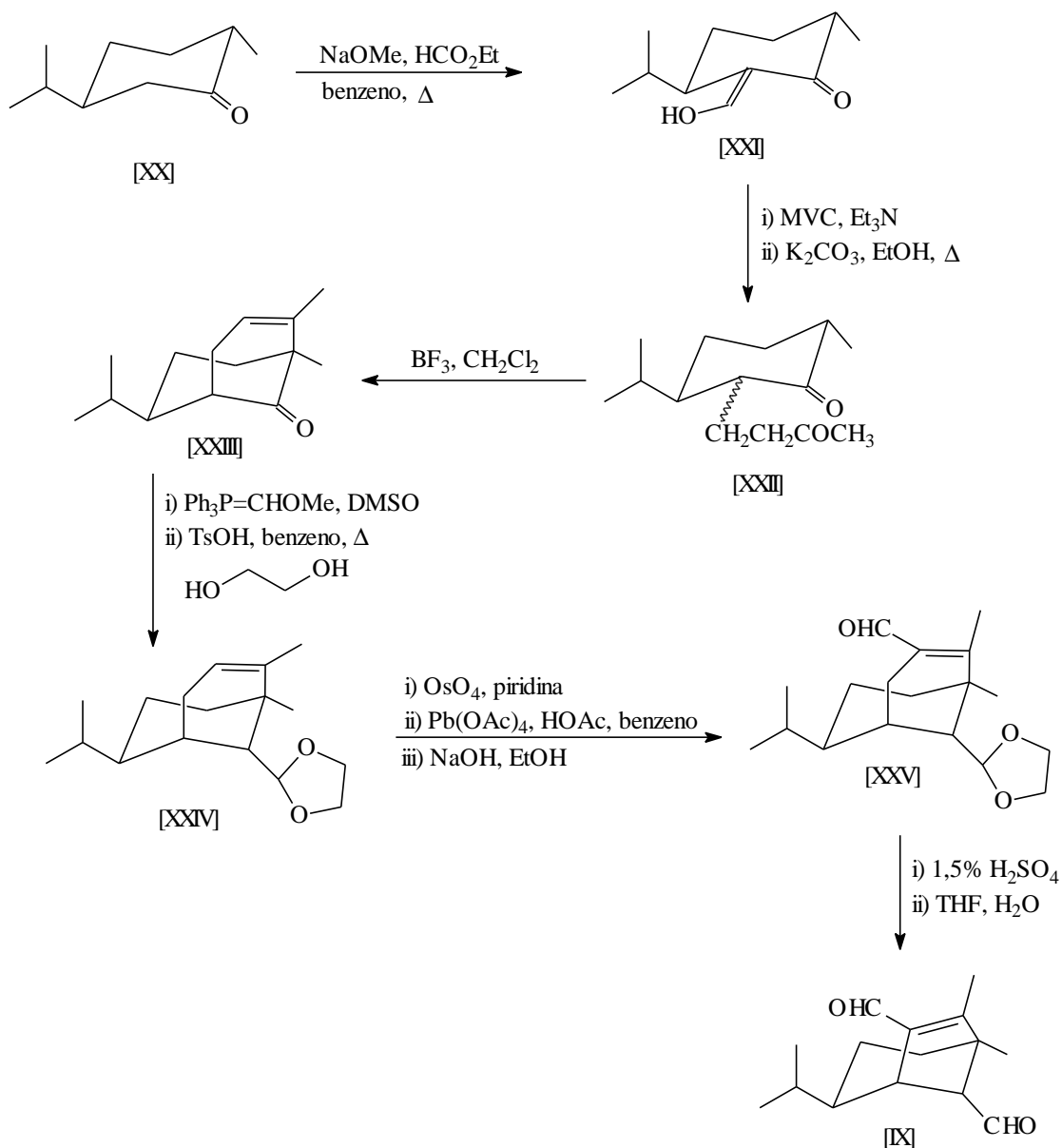
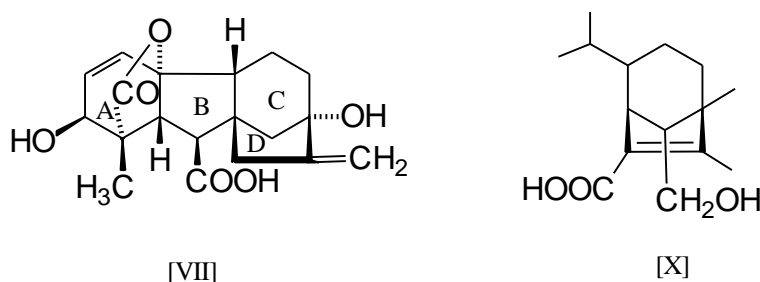


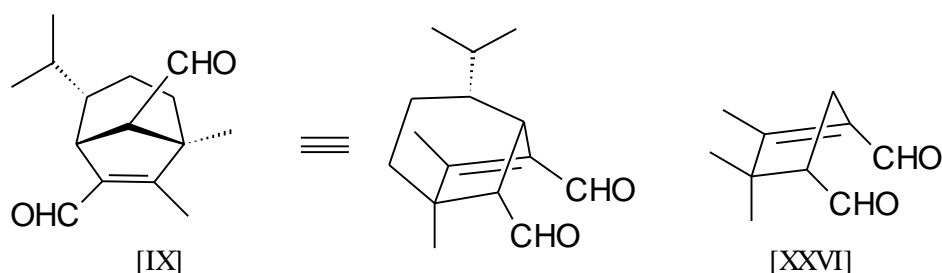
Figura 1 - Síntese total do helminthosporal [IX] a partir da (-)-carvomentona [XX] (COREY e NOZOE, 1965).

BRIGGS (1966) sugeriu que a atividade biológica do helmintosporol e do ácido helmintospórico seja devida à similaridade de suas estruturas moleculares aos anéis C e D do ácido giberélico. A comparação do modelo molecular do ácido giberélico [VII] com o ácido helmintospórico [X] indica que o sistema de anéis C e D das giberelinas sobrepõe o esqueleto de [X], com o resultante grupo carboxi em ambas as moléculas posicionando-se na mesma orientação espacial (CUTLER et al., 1982).

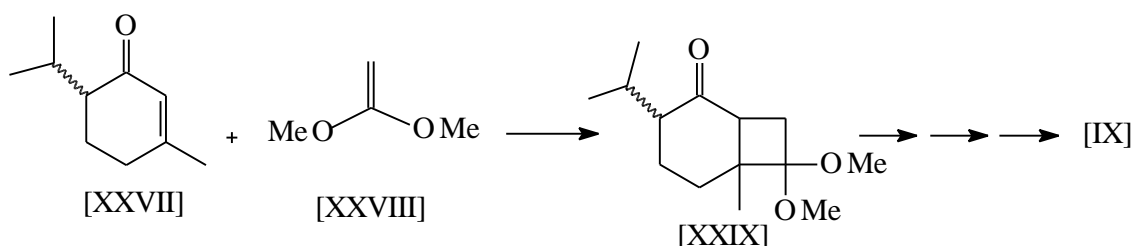


Com base nessa consideração, TURNER et al. (1978) sintetizaram alguns análogos do helmintosporol e ácidos policíclicos semelhantes ao ácido giberélico, na esperança de melhorar a atividade biológica. O grupo carboxi foi considerado potencialmente significativo para a atividade biológica através do bioensaio de promoção de crescimento em plântulas de arroz e indução de amilase em cevada.

ALLEN et al. (1979), investigando também a influência do grupo carboxi sobre a atividade biológica, produziram um análogo monoterpênóide a partir da (-)-cânfora. Quando foi avaliada a fitotoxicidade deste análogo, o dialdeído [XXVI], e de seu enantiômero, obtido a partir da (+)-cânfora, usando o ácido giberélico [VII] como padrão, os resultados mostraram a ausência de efeito inibidor ou promotor do crescimento. Dessa forma, mais uma vez foi demonstrada a importância do grupo carboxi na atividade biológica dos análogos do ácido helmintospórico.

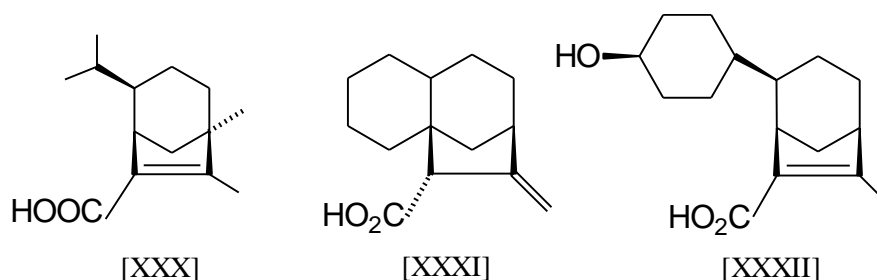


A mistura racêmica do helmintosporal [IX] e os compostos relacionados foram preparados por YANAGIYA et al. (1979). A síntese envolve um rearranjo dos fotoadutos do tipo [XXIX] produzidos pela dl-piperitona [XXVII] e 1,1-dimetoxietileno [XXVIII], que, numa seqüência de reações, origina o biciclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona e o helmintosporal [IX] propriamente dito.



O ácido helmintospórico possui um grupo hidroximetil no carbono-8, mas sua influência sobre a atividade biológica ainda não foi muito estudada. Conhecendo a importância do grupo  $3\beta$ -hidroxil no ácido giberélico para exibição da atividade biológica, KIM et al. (1994) propuseram que a hidroxila no grupo hidroximetil, no carbono-8 do ácido helmintospórico, desempenharia papel semelhante. Para averiguar essa teoria, foram sintetizados derivados do ácido helmintospórico, modificando os grupos substituintes no carbono-8. O composto que se mostrou mais ativo, inclusive mais que o ácido helmintospórico, continha uma hidroxila nesta posição. Quando se substituiu o grupo carboxila do ácido helmintospórico por um éster metílico, a atividade biológica foi extinta.

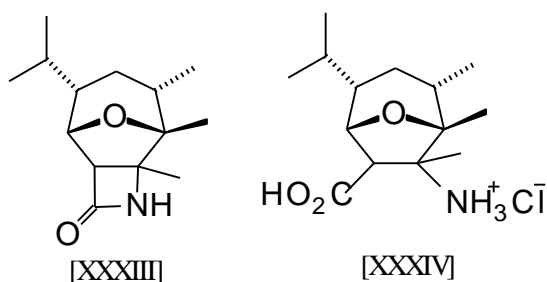
Mander e colaboradores também realizaram alguns trabalhos para avaliar o efeito dos análogos das helmintosporinas. Submetendo esses compostos a bioensaios com cevada, esses autores concluíram que o grupo alquil no carbono-7, para moléculas do tipo [XXX], contribuiu significativamente para a atividade, mas que a ligação olefínica tem menor efeito (TURNER et al., 1978). Verificou-se também que a presença do grupo hidroximetil nos compostos análogos era desnecessária (COOMBE et al., 1974). Eles prepararam também análogos tricíclicos, como [XXXI] e [XXXII], cujas atividades biológicas são consistentes com a hipótese de Briggs (MANDER et al., 1974).



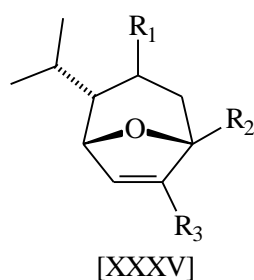
Em um estudo realizado por PARK et al. (1993), helmintosporol e ácido helmintospórico inibiram significativamente a atividade da enzima ACAT (colesterol aciltransferase), que catalisa a síntese do éster colesterila de acil-CoA e colesterol.

BRIQUET et al. (1998), investigando o efeito do helmintosporol em plantas, avaliaram que este afeta drasticamente a permeabilidade das membranas de algumas organelas celulares a prótons e ânions, inibindo a fosforilação oxidativa mitocondrial, a fosforilação em cloroplastos e o bombeamento de prótons através da membrana plasmática da célula. Neste mesmo trabalho, é reportado que o helmintosporol inibe a oxidação a malato e a succinato e, também, a fosforilação oxidativa de plantas.

Trabalhos semelhantes aos de Mander foram realizados por MANN e OVERTON (1985, 1987), nos quais foi descoberto que o grupo hidroximetil dos derivados do ácido helmintospórico não era essencial para a atividade reguladora do crescimento das plantas de alface e arroz. MANN e OVERTON (1987) sintetizaram dois análogos do ácido helmintospórico com um oxigênio em ponte, utilizando a metodologia de cicloadição entre cátions oxalílicos e furanos substituídos. Dos compostos sintetizados, a  $\beta$ -lactama [XXXIII] e o aminoácido hidrocloreto [XXXIV] apresentaram modesta atividade contra uma variedade de planta daninha.



Utilizando a mesma metodologia de cicloadição entre cátions oxalílicos e dienos, DEMUNER et al. (1998) obtiveram análogos do ácido helmintospórico, variando os grupos substituintes na molécula [XXXV]. Os resultados da avaliação biológica demonstraram que a presença de substituintes no carbono-1 e no carbono-7 tem influência na atividade destes compostos sobre plantas de sorgo.



Considerando a importância dos produtos naturais na agricultura, a comprovada atividade biológica do ácido helmintospórico e de seus análogos e a chance de se obterem compostos que sejam mais efetivos como herbicidas e menos danosos ao ambiente, este trabalho objetivou dar continuidade aos estudos realizados por DEMUNER et al. (1998), realizando a síntese de sesquiterpenos análogos do ácido helmintospórico [X] e avaliando a atividade herbicida destes compostos sobre algumas culturas e plantas daninhas ainda não estudadas.

As sínteses foram planejadas conforme proposta apresentada na Figura 2, visando à obtenção de uma série de substâncias para análise da relação estrutura química - atividade biológica.

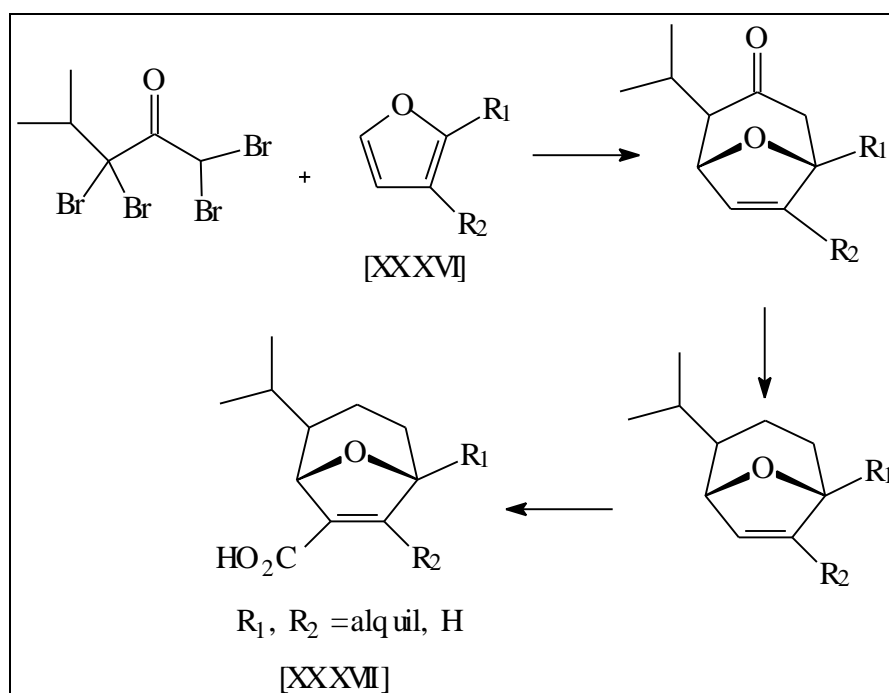


Figura 2 - Proposta de síntese de análogos do ácido helmintospórico [X].

Como já havia sido demonstrado em alguns trabalhos que o grupo hidroximetil no carbono-8 da molécula do ácido helmintospórico não influenciava a atividade biológica do composto, para o presente trabalho optou-se

por utilizar uma metodologia descrita para a formação de substâncias carboxílicas de anéis de sete membros, do tipo [XXXVII], que utiliza reações de cicloadição [3+4] entre cátions oxialílicos, gerados *in situ*, e furanos substituídos (MANN, 1986; NOYORI, 1979; HOFFMANN, 1973; HOFFMANN et al., 1984), que origina compostos com um átomo de oxigênio em ponte.

Utilizou-se dietilzinco para produção de cátions oxialílicos. A cicloadição foi realizada utilizando furanos substituídos do tipo [XXXVI]. A cetona produzida através desta reação foi submetida à reação de redução da carbonila, para posterior desoxigenação. A introdução do grupo carboxílico seria tentada através da formação da  $\beta$ -lactama para uma posterior degradação de Hoffmann, visando à obtenção do aminoácido e, finalmente, à produção de [XXXVII]. Realizou-se também a cicloadição para obter compostos com o grupo hidroximetil na posição carbono-7, com posterior oxidação deste grupo a aldeído e a ácido carboxílico.

Os ensaios biológicos relativos às substâncias análogas do ácido helmintospórico são apresentados e discutidos no capítulo 2.



## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1. Generalidades metodológicas

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos através de pastilhas de KBr a 1%, quando as amostras eram sólidas ou em filmes líquidos, e em placas de NaCl, quando oleosas, em espectrofotômetro Perkin Elmer FTIR 1000 (Departamento de Química, UFV).

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ , 200 MHz) e de carbono 13 (RMN de  $^{13}\text{C}$ , 50 MHz) foram registrados em espectrômetro DPX200 (Departamento de Química, ICEX-UFMG). No caso de espectroscopia de carbono 13, foi utilizada a técnica DEPT 135, na qual os sinais para carbonos secundários aparecem em fase negativa em relação à linha-base; para carbonos primários e terciários, em fase oposta; e para quaternários, eles não aparecem. Utilizou-se clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente e tetrametilsilano (TMS) como padrão interno de referência ( $\delta = 0$ ). As constantes de acoplamento escalar ( $J$ ) foram expressas em Hertz (Hz), e os deslocamentos químicos, em  $\delta$ .

Os espectros de massas foram obtidos em aparelho de cromatografia gasosa acoplado com detector de massas SHIMADZU, modelo QP5000

(Departamento de Química, UFV). As condições utilizadas foram: temperatura do injetor, 250 °C; temperatura do detector FID (Range 1), 300 °C; temperatura da coluna programada inicialmente a 60 °C, variando 5 °C min<sup>-1</sup> até atingir 200 °C; e coluna BP1 (30 m x 0,22 mm di).

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

Para cromatografia em camada delgada (CCD) analítica, utilizaram-se placas de sílica com indicador de fluorescência (sílica-gel 60 GF<sub>254</sub>), com 0,25 mm de espessura, por meio de uma mistura de 1:2 de sílica/água. As separações cromatográficas em coluna foram feitas utilizando-se sílica-gel 60 (70-230 mesh ASTM, MERCK) como fase estacionária.

Os solventes utilizados foram de grau P.A., devidamente secos. De modo geral, foram secados por refluxo sobre um agente secante, destilados e armazenados com peneira molecular, sob atmosfera de nitrogênio, de acordo com os procedimentos descritos por PERRIM e ARMAREGO (1988).

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

As placas cromatográficas foram reveladas com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (12 g do ácido/250 mL de etanol) e solução aquosa de KMnO<sub>4</sub> (3 g de KMnO<sub>4</sub>, 20 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 mL de NaOH 5% e 300 mL de água) após terem sido observadas sob lâmpada ultravioleta ( $\lambda = 254$  nm) (CASEY et al., 1990).

Na purificação por recristalização, utilizou-se o método de pares de solventes, descrito por GONÇALVES et al. (1988). Neste método, o composto é dissolvido em um solvente solúvel a frio, adicionando-se a seguir, a quente, um outro solvente no qual ele seja muito pouco solúvel. A mistura é resfriada até a recristalização, e por filtração ou decantação separam-se os cristais da água-mãe.

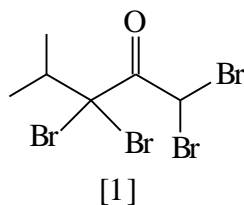
## 2.2. Procedimentos sintéticos

### 2.2.1. Preparo da amálgama Zn-Cu

A uma mistura de acetato de cobre monohidratado (6,0 g; 30 mmol) em ácido acético glacial (100 mL), mantida a 100 °C e sob agitação magnética vigorosa, foi adicionado zinco em pó (108 g, 1,65 mol). A mistura foi mantida sob aquecimento por mais cinco minutos e também sob agitação, para prevenir a precipitação do acetato de zinco.

Logo após, o sólido foi decantado e o ácido acético desprezado por sifonação. O sólido foi lavado com ácido acético a quente (100 mL) e, posteriormente, com éter dietílico (3 x 50 mL). O material foi secado através de um fluxo contínuo de nitrogênio e armazenado sob atmosfera inerte, o que resultou na obtenção de 97,30 g da amálgama Zn-Cu.

### 2.2.2. Preparo da 1,1,3,3-tetrabromo-4-metilpentan-2-ona [1]



Em um balão de fundo redondo bitubulado (250 mL), acoplado a um funil de adição e a um condensador contendo 4-metilpentan-2-ona (12,5 mL; 100 mmol) e tribrometo de fósforo (1 mL), foi adicionado bromo (64,0 g; 400 mmol), gota a gota, durante 1,5 h. A mistura permaneceu sob agitação magnética a 0 °C até a completa adição do bromo, sendo então mantida à temperatura ambiente por mais 16 h.

Após este tempo, adicionou-se diclorometano (50 mL) e, em seguida, a solução foi lavada sucessivamente com água (50 mL), solução aquosa saturada de

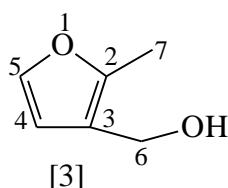
bicarbonato de sódio (2 x 80 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (80 mL), secada com sulfato de magnésio anidro e filtrada. Após concentração em evaporador rotatório, foi obtido um óleo viscoso amarelo-claro, que foi caracterizado como 1,1,3,3-tetrabromo-4-metilpentan-2-ona [1] (41 g; 99,3 mmol; 99,3%).

**CCD:**  $R_f = 0,74$  (hexano : éter dietílico, 6:1).

**IV** (filme líquido,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ : 3.010, 2.950, 2.920, 1.735, 1.470, 1.405, 1.385, 1.210, 1.110 e 830.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,16 (d, 6H,  $J = 6,4$  Hz, 2 x  $\text{CH}_3$ ), 2,64 (septeto, 1H,  $J_{4,5} = J_{4,6} = 6,4$  Hz,  $\text{CHMe}_2$ ) e 6,33 (s, 1H,  $\text{CHBr}_2$ ).

### 2.2.3. Reação de obtenção de 3-hidroximetil-2-metilfurano [3]



#### **Método A:** Redução com hidreto de lítio e alumínio ( $\text{LiAlH}_4$ )

Em um balão de fundo redondo bitubulado (100 mL), mantido sob atmosfera inerte e a 0 °C, adicionaram-se THF anidro (15 mL) e  $\text{LiAlH}_4$  (332 mg; 10,5 mmol). Em seguida, foi adicionada solução de 2-metil-3-furanocarboxilato de metila [2] (1,0 g; 0,9 mL; 7,14 mmol) em 5 mL de THF anidro. A mistura resultante permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 22 h, e a 55 °C, por 10 h. Como a reação não progredia, o que foi evidenciado pela análise da mistura por CCD, adicionou-se mais  $\text{LiAlH}_4$  (200 mg; 5,3 mmol); cinco horas

depois, uma pequena quantidade do material de partida havia sido consumida, mas a reação não se completou.

Procedeu-se então à elaboração da mistura reacional, adicionando-se 10 gotas de água. Ocorreu a formação de gel e a suspensão tornou-se amarela. Foi adicionado então HCl 2 mol L<sup>-1</sup> (aproximadamente 4 mL), com cuidado, para evitar decomposição dos compostos furânicos. O excesso de THF foi retirado em evaporador rotatório sob pressão reduzida a 40 °C. Em um funil de separação, a mistura foi extraída com éter dietílico (4 x 20 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo marrom-escuro. Após o fracionamento por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano : éter dietílico, 1:1), obteve-se o produto [3] (97,8 mg; 0,87 mmol; 12,2%), sob a forma de um óleo viscoso amarelo que escurecia rapidamente.

#### **Método B:** Redução com hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL)

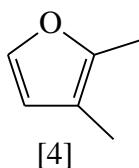
Em um balão bitubulado de fundo redondo (200 mL) adicionaram-se 2-metil-3-furanocarboxilato de metila [2] (1,0 g; 7,14 mmol) e 25 mL de THF sob atmosfera de nitrogênio. Sob agitação magnética e em banho de gelo com acetona e cloreto de sódio (-15 °C), adicionou-se solução de DIBAL em hexano (1 mol L<sup>-1</sup>; 17 mL; 17 mmol). Após 12 h, à solução amarelada foram adicionadas 15 gotas de água destilada. Imediatamente ocorreu a formação de gel, o qual foi filtrado através de um funil de placa sinterizada, lavando-se bem com diclorometano. Procedeu-se então à extração do filtrado com diclorometano (5 x 20 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro e filtrada, e o solvente foi retirado em evaporador rotatório. O material foi submetido a fracionamento em coluna de sílica-gel (hexano: éter dietílico, 1:1), resultando na obtenção do composto [3] como um óleo amarelo-claro (764,1 mg; 6,82 mmol; 95,5%).

**CCD:**  $R_f = 0,28$  (hexano : éter dietílico, 1:1).

**IV** (filme líquido,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ : 3.500, 3.100, 2.950, 2.900, 2.350, 1.640, 1.520, 1.370, 1.230, 1.140, 1.080, 1.050, 1.000, 930, 880 e 710.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,28 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,17 (s, 1H, OH), 4,47 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 6,36 (d, 1H,  $J_{4,5} = 1,9$  Hz, H-4) e 7,25 (d, 1H,  $J_{5,4} = 1,9$  Hz, H-5).

#### 2.2.4. Tentativa de preparo do 2,3-dimetilfurano [4]

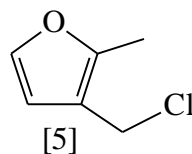


#### Método A: Redução com $\text{ZnI}_2$ e $\text{NaCNBH}_3$

A um balão bitubulado de fundo redondo (50 mL) foram adicionados o álcool 3-hidroximetil-2-metilfurano [3] (80 mg; 0,7 mmol) e 10 mL de diclorometano seco, sob atmosfera inerte e agitação magnética constante. Sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se iodeto de zinco (335 mg; 1,05 mmol) e, logo após, cianoboridreto de sódio (94,5 mg; 1,5 mmol). A solução mudou de cor, passando de amarelo-claro a laranja após 20 minutos. No entanto, mesmo após cinco horas, constatou-se, por cromatografia em camada delgada, que o material de partida não havia reagido totalmente.

A mistura foi filtrada sob celite e lavada com diclorometano. Não foi possível recuperar o álcool [3], nem qualquer produto na forma pura.

**Método B:** Síntese de 3-clorometil-2-metilfurano [5] e tentativa de redução com  $\text{LiAlH}_4$



A uma mistura contendo o álcool [3] (1,0 g; 8,9 mmol), éter dietílico seco (15 mL) e solução de piridina (1,6 mL; 20 mmol) em éter dietílico seco (5 mL), em um balão de fundo redondo (50 mL), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se lentamente, através de uma seringa e com agitação constante, cloreto de tionila (1,5 mL; 20 mmol). A solução tornou-se pastosa e branca e, após 30 minutos, amarela. Após 20 h, a análise da mistura reacional por CCD indicou que o material de partida havia sido consumido com a formação de um produto principal. A coloração do material era marrom.

Foram adicionados água (15 mL) em banho de gelo e solução de HCl 2 mol L<sup>-1</sup> (10 mL). A solução resultante foi submetida à extração com éter dietílico (3 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaOH 2 mol L<sup>-1</sup> (10 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (10 mL), secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se um óleo escuro. A análise por cromatografia em camada delgada indicava a presença de um ponto com um  $R_f = 0,79$  (hexano : éter etílico, 4:1) já acompanhado por material decomposto.

O produto foi imediatamente utilizado na reação seguinte, para evitar que se decompusesse.

Ao material obtido na reação anterior (400 mg; 4,17 mmol) foi adicionado éter dietílico seco (20 mL) em um balão de fundo redondo bitubulado (50 mL), sob atmosfera inerte e agitação vigorosa.  $\text{LiAlH}_4$  (250 mg; 6,65 mmol) foi adicionado à solução resfriada em banho de gelo a 0 °C. Após seis horas, a análise cromatográfica indicava que o material de partida não havia reagido; a

mistura reacional foi refluxada por duas horas. Mesmo assim, o material de partida não foi consumido.

Foi adicionada água (7 mL) à reação, cuidadosamente, a 0 °C, seguida da adição de 3 mL de ácido sulfúrico (1:4 v/v), e então mais 4 mL de água. A extração foi realizada com éter dietílico (3 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com NaOH 2 mol L<sup>-1</sup> (20 mL) e novamente com água (20 mL), e depois secada com sulfato de magnésio anidro e filtrada.

O éter foi destilado à temperatura de 32 - 34 °C. Depois de retirado o éter dietílico, restou uma solução amarela, que foi destilada através de um aparelho de destilação comum, obtendo-se duas frações incolores retiradas à temperatura de 34 - 36 °C (fração 1) e 40 - 45 °C (fração 2), restando ainda no balão um líquido amarelo que não foi destilado até uma temperatura de 70 °C. Por análise em CCD, as frações 1 e 2 não continham qualquer produto, e o líquido restante da destilação apresentou um ponto com R<sub>f</sub> = 0,78 maior que o do material de partida (hexano : éter etílico, 10:1). Analisando o líquido amarelo por RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, constatou-se que o composto desejado, [4], não havia se formado e que o óleo se tratava de material polimérico.

#### **2.2.5. Preparo do 7-hidroxi-2a-isopropil-1a-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [6] e do 7-hidroxi-2a-isopropil-1a-metil-8-oxabicyclo-[3.2.1]oct-6-en-3-ona [7]**

A um balão bitubulado (300 mL), sob atmosfera de nitrogênio, agitação magnética e a 0 °C, foram adicionados 2-hidroxi-2a-metilfurano [3] (1,0 g; 8,92 mmol), 1,1,3,3-tetrabromo-4-metilpentan-2-ona [1] (2,0 mL; 10,0 mmol) e benzeno seco (120 mL). Com o auxílio de um funil de adição, foi adicionada gota-a-gota ao balão uma solução de dietilzinco em hexano (1 mol L<sup>-1</sup>; 25 mL; 25 mmol) por aproximadamente 1,5 h. A análise da mistura reacional por CCD indicou que o produto formado (dibromocicloaduto) apresentava R<sub>f</sub> = 0,64 (hexano : éter dietílico, 1:2) bem próximo ao do material de partida. A reação foi deixada sob agitação por mais 10 h; em seguida, adicionou-se solução aquosa

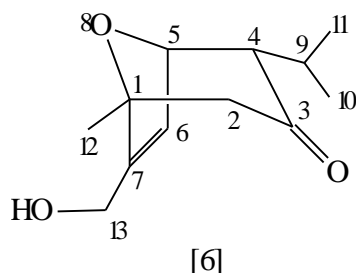


saturada de cloreto de amônio (100 mL). A solução foi filtrada em celite e lavada com diclorometano. O filtrado foi extraído com diclorometano (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (40 mL), secada com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, fornecendo um óleo escuro.

A uma solução metanólica saturada com cloreto de amônio (30 mL de metanol e 3,5 g de NH<sub>4</sub>Cl), sob agitação magnética, em um balão de fundo redondo (250 mL), adicionou-se uma solução do dibromocicloaduto (3,0 g) em metanol (15 mL). A esta mistura acrescentou-se, em porções, a amálgama Zn-Cu (8 g), à temperatura ambiente. Ocorreu a formação de dois produtos, [6] e [7], cujos R<sub>f</sub> são 0,45 e 0,36 (hexano : éter etílico, 1:2), respectivamente. Após seis horas, a reação foi elaborada.

O material sólido foi removido por filtração em celite e lavado com metanol. Ao filtrado adicionou-se solução saturada de Na<sub>2</sub>EDTA (45 mL), agitou-se e filtrou-se sobre celite com uma camada fina de sílica, lavando-se com acetona. O filtrado foi parcialmente concentrado, obtendo-se um óleo, que foi transferido para um funil de separação, juntamente com mais solução saturada de Na<sub>2</sub>EDTA (30 mL). A fase aquosa foi extraída com diclorometano (5 x 30 mL), e a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. O óleo escuro obtido foi submetido a fracionamento em coluna de sílica-gel (hexano : éter dietílico, 1:1), fornecendo o 7-hidroximetil-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [6] (677 mg; 3,22 mmol; 37%) e seu isômero 7-hidroximetil-2 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [7] (225 mg; 1,07 mmol; 12%).

**Dados referentes ao composto [6]:**



**CCD:**  $R_f = 0,45$  (hexano : éter dietílico, 1:2).

**IV** (filme líquido,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ : 3.440, 2.961, 2.872, 1.707, 1.465, 1.380, 1.326, 1.196, 1.164, 1.041, 1.010, 963, 941, 874, 852 e 796.

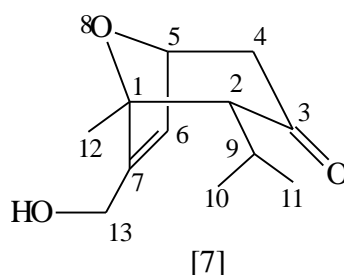
**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,90 (d, 3H,  $J_{10,9} = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ -10), 1,05 (d, 3H,  $J_{11,9} = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11), 1,45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -12), 2,00 (octeto aparente, 1H,  $J_{9,10} = J_{9,11} = J_{9,4} = 7,0$  Hz, H-9), 2,28 (s, 1H, OH), 2,42 (d, 1H,  $J_{2\alpha,2\beta} = 14,8$  Hz, H-2 $\alpha$ ), 2,53 (d, 1H,  $J_{2\beta,2\alpha} = 14,8$  Hz, H-2 $\beta$ ), 2,54 (dd, 1H,  $J_{4,9} = 7,3$  Hz,  $J_{4,5} = 3,0$  Hz, H-4), 4,13 (d, 1H,  $J_{13b,13a} = 14,9$  Hz, H-13b), 4,28 (d, 1H,  $J_{13a,13b} = 14,9$  Hz, H-13a), 4,98 (dd, 1H,  $J_{5,4} = 3,0$  Hz,  $J_{5,6} = 1,5$  Hz, H-5) e 6,02 (d, 1H,  $J_{6,5} = 1,5$  Hz, H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19,9\* (C-10), 21,5\* (C-11), 22,5\* (C-9), 24,5\* (C-12), 52,3 (C-2), 58,1 (C-13), 61,2 (C-4), 78,6 (C-5), 86,2 (C-1), 126,6 (C-6), 149,1 (C-7) e 207,5 (C-3).

**EM, m/z (%):** 210 ( $\text{M}^+$ , 3), 192 (6), 111 (65), 107 (8), 83 (13), 69 (46), 55 (16) e 43 (100).

\* As atribuições podem estar trocadas.

**Dados referentes ao composto [7]:**



**CCD:**  $R_f = 0,36$  (hexano : éter dietílico, 1:2).

**IV** (filme líquido,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ : 3.430, 2.961, 2.874, 1.704, 1.668, 1.464, 1.381, 1.198, 1.162, 1.041, 933 e 867.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,90 (d, 3H,  $J_{10,9} = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ -10), 1,19 (d, 3H,  $J_{11,9} = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11), 1,53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -12), 1,90\* (m, 1H, H-9), 2,23 (d, 1H,  $J_{4\alpha,4\beta} = 18,0$  Hz, H-4 $\alpha$ ), 2,49\* (m, 2H, H-2 e OH), 2,78 (dd, 1H,  $J_{4\beta,4\alpha} = 18,0$  Hz e  $J_{4\beta,5} = 5,9$  Hz, H-4 $\beta$ ), 4,35 (sl, 2H, H-13a e H-13b), 4,92 (d, 1H,  $J_{5,4\beta} = 5,9$  Hz, H-5) e 6,24 (m, 1H, H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19,4\*\* (C-10), 21,5\*\* (C-11), 25,1\*\* (C-9), 26,4\*\* (C-12), 44,6 (C-2), 59,7 (C-13), 68,4 (C-4), 72,1 (C-5), 86,2 (C-1), 125,9 (C-6), 149,4 (C-7) e 207,8 (C-3).

\* Sinal mal resolvido.

\*\* As atribuições podem estar trocadas.

**2.2.6. Preparo do 7-hidroximetil-4a-isopropil-1a-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-endo-3-ol [8] e do 7-hidroximetil-4a-isopropil-1a-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-exo-3-ol [9]**

**Método A:** Redução com boridreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ) em metanol

A um balão de fundo redondo (25 mL), contendo o cicloaduto [6] (270 mg; 1,28 mmol) e metanol (15 mL), adicionou-se boridreto de sódio

(50,4 mg; 1,33 mmol). Um tubo contendo cloreto de cálcio ( $\text{CaCl}_2$ ) anidro foi adaptado ao balão. A mistura resultante permaneceu sob agitação magnética por 10 horas, sendo então adicionado mais  $\text{NaBH}_4$  (50 mg; 1,31 mmol). Como após oito horas o material de partida não havia sido consumido, adaptou-se um sistema de refluxo, e a reação permaneceu em aquecimento por mais quatro horas.

Após esse tempo, não se observou, através da análise por CCD, qualquer progresso da reação. A mistura foi, então, elaborada por meio da adição de água destilada (cinco gotas) e evaporação do metanol sob pressão reduzida em evaporador rotatório. A fase aquosa foi submetida à extração com diclorometano (3 x 15 mL). O extrato orgânico foi secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida, o que resultou na obtenção de um óleo escuro. O fracionamento deste óleo por cromatografia em coluna de sílica-gel não permitiu isolar nenhum composto na forma pura.

#### **Método B:** Redução com hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL)

A uma solução da cetona [6] (360 mg; 1,71 mmol) em diclorometano seco (15 mL), sob atmosfera de nitrogênio e a  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ , foi adicionada, lentamente, solução de DIBAL em hexano ( $1\text{ mol L}^{-1}$ ; 2 mL; 2 mmol). A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética por 24 h, antes da adição de outra porção de DIBAL ( $1\text{ mol L}^{-1}$  em hexano; 0,5 mL; 0,5 mmol). Após 48 horas de reação, a análise da mistura por cromatografia em camada delgada revelou que o material de partida havia sido consumido.

O excesso de DIBAL foi destruído com solução de cloreto de amônio saturado (10 mL), juntamente com uma solução saturada de  $\text{Na}_2\text{EDTA}$  (10 mL). O gel formado foi filtrado, procedendo-se em seguida à extração da mistura com diclorometano (3 x 15 mL). O extrato orgânico foi secado com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrado e concentrado em evaporador rotatório. Obteve-se um óleo escuro que, por análise em cromatografia em camada delgada, era composto por grande

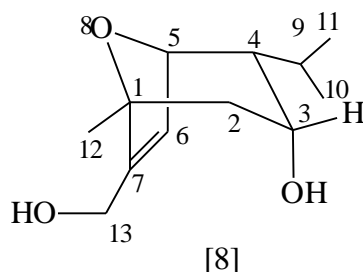
número de subprodutos sem a presença de um componente principal. Não foi possível a separação desta mistura por cromatografia em coluna de sílica-gel.

### **Método C:** Redução com NaBH<sub>4</sub> em etanol

A um balão de fundo redondo (25 mL) adicionaram-se a hidroxiketona [6] (90 mg; 0,43 mmol), etanol (10 mL) e NaBH<sub>4</sub> (50 mg; 1,30 mmol). Adaptou-se um condensador e um tubo com cloreto de cálcio anidro. Deixou-se a reação sob refluxo por quatro horas a uma faixa de temperatura de 50-55 °C, até que a análise por cromatografia em camada delgada demonstrasse que todo o material de partida havia sido consumido.

Foram adicionados 10 mL de água gelada ao balão resfriado com gelo. O produto foi extraído com diclorometano (3 x 10 mL), secado com sulfato de magnésio anidro, filtrado e concentrado em evaporador rotatório sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo amarelo composto por dois produtos, com os seguintes valores de R<sub>f</sub> = 0,33 e 0,14 (hexano : éter dietílico, 1:5). Após fracionamento em coluna de sílica-gel (hexano : éter dietílico, 1:5), foram obtidos os compostos [8] (58,0 mg; 0,27 mmol; 62,8%) e seu isômero [9] (27,0 mg; 0,13 mmol; 30,2%) como cristais brancos.

### **Dados referentes ao diol [8]:**



**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,33 (hexano : éter dietílico, 1:5).

**T<sub>f</sub>** = 92 - 94 °C.

**IV** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ : 3.490, 3.367, 3.227, 2.969, 2.937, 2.869, 1.654, 1.473, 1.458, 1.382, 1.301, 1.199, 1.149, 1.037, 1.007, 871, 836, 798, 724 e 651.

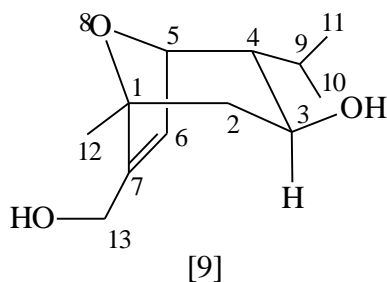
**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (d, 3H,  $J_{10,9}$  = 6,5 Hz,  $\text{CH}_3$ -10), 1,02 (d, 3H,  $J_{11,9}$  = 6,5 Hz,  $\text{CH}_3$ -11), 1,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -12), 1,47-1,72 (m, 2H, H-9 e H-2 $\beta$ ), 1,95-1,97 (m, 2H, H-4 e H-2 $\alpha$ ), 2,55 (s, 1H, OH), 3,05 (s, 1H, OH), 4,09 (d, 1H,  $J_{13a,13b}$  = 12,6 Hz, H-13a), 4,13 (s, 1H, H-3), 4,30 (d, 1H,  $J_{13b,13a}$  = 12,6 Hz, H-13b), 4,75 (s, 1H, H-5) e 6,19 (s, 1H, H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20,5\* (C-10), 21,3\* (C-11), 22,1\* (C-9), 25,6\* (C-12), 41,8 (C-2), 48,7 (C-4), 58,0 (C-13), 66,7 (C-3), 79,3 (C-5), 82,6 (C-1), 130,5 (C-6) e 148,4 (C-7).

**EM, m/z (%)**: 212 ( $\text{M}^+$ , 3), 194 (2), 181 (2), 151 (2), 109 (14), 95 (11), 69 (8), 55 (13) e 43 (100).

\* As atribuições podem estar trocadas.

#### Dados referentes ao diol [9]:



**CCD**:  $R_f$  = 0,14 (hexano : éter dietílico, 1:5).

**T<sub>f</sub>** = 122 - 124 °C.

**IV** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ : 3.373, 2.957, 2.931, 2.873, 1.654, 1.465, 1.378, 1.312, 1.213, 1.161, 1.033, 969, 857, 805 e 785.

**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,90 (d, 3H,  $J_{10,9}$  = 6,9 Hz,  $\text{CH}_3$ -10), 1,08 (d, 3H,  $J_{11,9}$  = 6,9 Hz,  $\text{CH}_3$ -11), 1,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -12), 1,37-1,55 (m, 2H, H-2 $\beta$  e H-2 $\alpha$ ), 1,80-2,12 (m, 4H, 2 x OH, H-4 e H-9), 3,55-3,67 (m, 1H, H-3), 4,13 (d, 1H,

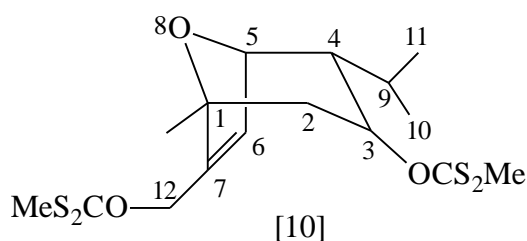
$J_{13a,13b} = 14,7$  Hz, H-13a), 4,27 (d,  $J_{13b,13a} = 14,7$  Hz, H-13b), 4,70 (s, 1H, H-5) e 5,87 (d, 1H,  $J_{6,5} = 1,7$  Hz, H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20,0\* (C-10), 21,9\* (C-11), 22,2\* (C-9), 26,9\* (C-12), 41,5 (C-2), 51,16 (C-4), 58,4 (C-13), 68,2 (C-3), 78,5 (C-5), 83,7 (C-1), 125,2 (C-6) e 146,8 (C-7).

**EM, m/z (%)**: 212 ( $\text{M}^+$ , 3), 194 (2), 181 (3), 151 (13), 109 (9), 95 (17), 69 (8), 55 (19) e 43 (100).

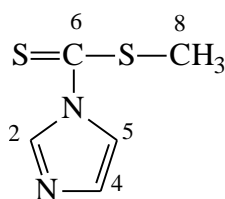
\* As atribuições podem estar trocadas.

### 2.2.7. Tentativa de preparo do S-metil[7-(S-metilditiocarbonatometil)-4a-isopropil-1a-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-il]ditiocarbonato [10]



Em um balão bitubulado (25 mL), contendo uma solução do diol [8] (100 mg; 0,47 mmol), em THF seco (10 mL), sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados, sob agitação magnética, hidreto de sódio (140 mg; 80% em óleo mineral; 4,31 mmol) e imidazol (30 mg; 0,45 mmol), em THF seco (5 mL). A mistura reagente foi deixada sob refluxo, a 70 °C, por quatro horas, tornando-se amarronzada. Após este tempo, foi adicionado dissulfeto de carbono (0,40 mL; 6,45 mmol), deixando-se a solução sob refluxo por 1,5 h. Então foi adicionado iodeto de metila (0,40 mL; 6,25 mmol), e a solução resultante foi deixada sob refluxo por mais uma hora, quando a reação mostrou-se completa por cromatografia em camada delgada, apresentando apenas um produto com  $R_f = 0,57$  (hexano : éter etílico, 1:2). A reação apresentava coloração marrom-escura.

Finalmente, após resfriamento, adicionou-se solução aquosa saturada de cloreto de amônio (10 mL) à mistura reacional e procedeu-se à extração com diclorometano (3 x 10 mL). A solução orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bissulfito de sódio (15 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (15 mL), secada com MgSO<sub>4</sub> anidro e filtrada. O material foi concentrado, através de um fluxo contínuo de gás nitrogênio em um banho de água mantido à temperatura de 40 °C, até completa retirada do solvente. Obteve-se um óleo marrom, que, fracionado em coluna de sílica-gel (hexano : éter etílico, 4:1), possibilitou a separação do produto, um óleo amarelo-claro. No entanto, o composto desejado não havia sido formado, fornecendo somente um derivado sulfurado do imidazol.



**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,57 (hexano : éter dietílico, 1:2).

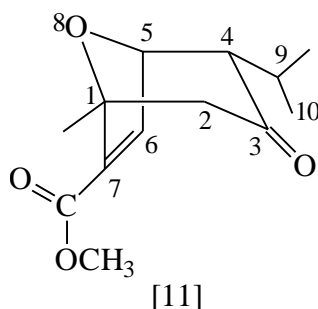
**IV** (filme líquido, cm<sup>-1</sup>)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ : 3.119, 2.921, 1.636, 1.369, 1.273, 1.223, 1.091, 1.056, 1.007 e 835.

**RMN de <sup>1</sup>H** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,8 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,15 (dd, 1H,  $J_{4,2}$  = 0,8 Hz,  $J_{4,5}$   $\cong$  1,5 Hz, H-4), 7,83 (dd, 1H,  $J_{5,2}$   $\cong$   $J_{5,4}$   $\cong$  1,5 Hz, H-5) e 8,53 (dd, 1H,  $J_{2,4}$  = 0,8 Hz,  $J_{2,5}$   $\cong$  1,5 Hz, H-2).

**RMN de <sup>13</sup>C** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 19,7 (C-8), 117,7 (C-5), 131,5 (C-2), 135,6 (C-4) e 198,9 (C-6).



### 2.2.8. Tentativa de preparo do 7-(carboximetil)-4a-isopropil-1a-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [11]



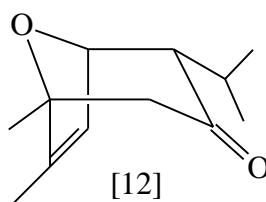
A um balão bitubulado (300 mL), sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados, sob agitação magnética e a 0 °C, 2-metil-3-furancarboxilato de metila [2] (500 mg; 3,57 mmol), 1,1,3,3-tetrabromo-4-metilpentan-2-ona [1] (1,0 mL; 5,0 mmol) e benzeno seco (60 mL). Com o auxílio de um funil de adição, foi adicionada gota-a-gota, ao balão, uma solução de dietilzinco em hexano (1 mol L<sup>-1</sup>; 10 mL; 10 mmol) por aproximadamente uma hora. A análise da mistura reacional por CCD indicou a presença de um ponto com R<sub>f</sub> = 0,83 (hexano: éter dietílico, 1:2) igual ao do furano de partida. A reação foi deixada sob agitação por 24 horas, sendo, então elaborada.

Foi adicionada solução aquosa saturada de cloreto de amônio (50 mL) e filtrou-se a solução em celite, lavando com diclorometano. O filtrado foi extraído com diclorometano (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (30 mL), secada com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se um óleo escuro.

A uma solução metanólica saturada com cloreto de amônio (20 mL de metanol e 2,5 g de NH<sub>4</sub>Cl), sob agitação magnética, em um balão de fundo redondo (250 mL), adicionou-se a solução do óleo escuro (2,5 g, obtidos anteriormente em 10 mL de metanol). A esta mistura acrescentou-se, em porções, amálgama de Zn-Cu (5 g), à temperatura ambiente. Após oito horas, a reação foi elaborada, removendo-se o material sólido por filtração em celite. Ao filtrado

adicionou-se solução saturada de Na<sub>2</sub>EDTA (30 mL), agitou-se e filtrou-se em celite com uma camada fina de sílica. O filtrado foi parcialmente concentrado, obtendo-se um óleo. Este material foi transferido para um funil de separação, ao qual foi acrescentada mais solução saturada de Na<sub>2</sub>EDTA (20 mL), sendo, então, extraído com diclorometano (5 x 20 mL). A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. Foi obtido um óleo alaranjado, que, após fracionamento em coluna de sílica-gel (hexano : éter dietílico, 50:1), levou à recuperação de 300 mg do material de partida.

### 2.2.9. Tentativa de preparo do 4a-isopropil-1a,7-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-ona [12]



A um balão de fundo redondo bitubulado (50 mL) adicionaram-se o cicloaduto [6] (100 mg; 0,5 mmol) e 15 mL de diclorometano seco, sob atmosfera inerte e agitação magnética. Sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se ZnI<sub>2</sub> (240 mg, 0,75 mmol), seguido de NaCNBH<sub>3</sub> (105 mg; 1,7 mmol). A reação foi mantida sob agitação por cinco horas, quando se constatou, por cromatografia em camada delgada, que o material de partida não havia reagido.

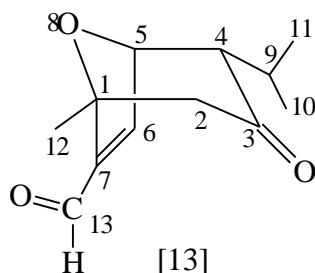
A mistura foi filtrada em celite e lavada com diclorometano. Foi possível recuperar 53 mg da hidroxiketona de partida [6].

### **2.2.10. Preparo do 7-formil-4a-isopropil-1a-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [13] e do 7-clorometil-4a-isopropil-1a-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-ona [14]**

A um balão de fundo redondo bitubulado (25 mL), sob atmosfera inerte, foram adicionados diclorometano seco (10 mL) e cloreto de oxalila (0,10 mL; 1,1 mmol), deixando-se sob agitação magnética. Em seguida, resfriou-se o meio reacional a -78 °C e adicionou-se, lentamente, dimetilsufóxido (0,15 mL; 1,94 mmol) dissolvido em diclorometano seco (3 mL). Após 45 minutos, adicionou-se o cicloaduto [6] (160 mg; 0,76 mmol) dissolvido em diclorometano seco (3 mL). Manteve-se a temperatura a -78 °C por mais uma hora e 45 minutos e então adicionou-se trietilamina (0,70 mL; 5,0 mmol), mantendo-se o sistema resfriado por mais 30 minutos. A solução apresentava coloração amarela. Após 21 horas, como a reação, de coloração marrom, não progredia, foi encerrada. Haviam sido formados dois produtos, de acordo com a análise por CCD,  $R_f = 0,82$  e  $0,74$  (hexano : éter etílico, 1:2).

A reação foi elaborada pela adição de água destilada (15 mL), e a mistura, extraída com diclorometano (4 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com ácido clorídrico 1% (7 mL), solução aquosa de bicarbonato de sódio 5% (7 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (10 mL) e, em seguida, secada com sulfato de magnésio anidro. Foi, então, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, resultando na obtenção de um óleo marrom. O material foi fracionado em coluna de sílica-gel (hexano : éter etílico, 5:1), levando à obtenção de dois compostos, identificados como [13] (50 mg; 0,24 mmol; 31,6%) e [14] (33 mg; 0,15 mmol; 19,7%).

**Dados referentes ao composto [13]:**



**CCD:**  $R_f = 0,21$  (hexano: éter dietílico, 5:1), óleo amarelo-palha.

**IV** (filme líquido,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ : 3.407, 3.074, 2.963, 2.935, 2.874, 2.735, 1.712 (CO), 1.683 (CHO), 1.607, 1.467, 1.380, 1.327, 1.285, 1.197, 1.169, 1.053, 1.025, 963, 875, 850, 757, 696 e 635.

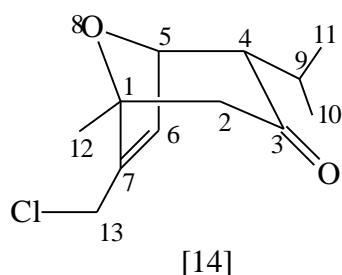
**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,93 (d, 3H,  $J_{10,9} = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ -10), 1,07 (d, 3H,  $J_{11,9} = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11), 1,64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -12), 2,01-2,21 (octeto aparente, 1H,  $J_{9,11} = J_{9,10} = J_{9,4} = 6,8$  Hz, H-9), 2,49 (d, 1H,  $J_{2\alpha,2\beta} = 15,4$  Hz, H-2 $\alpha$ ), 2,55 (d, 1H,  $J_{2\beta,2\alpha} = 15,4$  Hz, H-2 $\beta$ ), 2,63 (dd, 1H,  $J_{4,9} = 6,8$  Hz e  $J_{4,5} = 4,8$  Hz, H-4), 5,18 (dd, 1H,  $J_{5,4} = 4,8$  Hz e  $J_{5,6} = 1,9$  Hz, H-5), 7,09 (d, 1H,  $J_{6,5} = 1,9$  Hz, H-6) e 9,76 (s, 1H, H-13).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20,2\* (C-10), 21,7\* (C-11), 22,3\* (C-9), 24,5\* (C-12), 51,5 (C-2), 61,1 (C-4), 78,8 (C-5), 84,3 (C-1), 149,1 (C-6), 149,6 (C-7), 186,3 (C-13) e 205,4 (C-3).

**EM, m/z (%)**: 208 ( $\text{M}^+$ , 3), 180 (3), 179 (19), 151 (10), 137 (32), 109 (21), 83 (14), 69 (95), 55 (16) e 43 (100).

\* As atribuições podem estar trocadas.

**Dados referentes ao composto [14]:**



**CCD:**  $R_f = 0,29$  (hexano: éter dietílico, 5:1), óleo amarelo-palha.

**IV** (filme líquido,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ : 2.962, 2.932, 2.872, 1.710, 1.459, 1.438, 1.381, 1.327, 1.264, 1.167, 1.020, 963, 948, 875, 739 e 647.

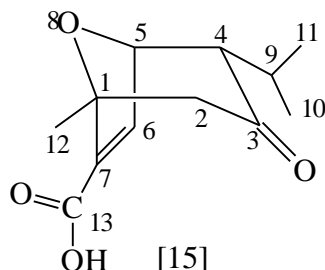
**RMN de  $^1\text{H}$**  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,87 (d, 3H,  $J_{10,9} = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_3$ -10), 1,05 (d, 3H,  $J_{11,9} = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11), 1,49 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -12), 1,97-2,11 (m, 1H, H-9), 2,43-2,56 (m, 3H, H-2 $\beta$ , H-2 $\alpha$  e H-4), 4,07 (d complexo, 2H, H-13b e H-13a), 4,93-4,98 (m, 1H, H-5) e 6,17 (s largo, 1H, H-6).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20,0\* (C-10), 21,5\* (C-11), 22,4\* (C-9), 24,6\* (C-12), 37,7 (C-13), 52,1 (C-2), 60,8 (C-4), 78,6 (C-1), 84,8 (C-5), 131,3 (C-6), 145,1 (C-7) e 206,2 (C-3).

**EM, m/z (%)**: 228 ( $\text{M}^+$ , 3), 213 (1), 185 (8), 150 (17), 129 (40), 121 (6), 108 (19), 95 (24), 69 (63), 55 (11) e 43 (100).

\* As atribuições podem estar trocadas.

### 2.2.11. Preparo do ácido 4a-isopropil-1a-metil-3-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-7-óico [15]



#### **Método A:** Tentativa com peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Foram adicionados, a um balão de fundo redondo (25 mL), o aldeído [13] (80 mg; 0,4 mmol), tetraidrofurano (10 mL) e peróxido de hidrogênio 30% (1 mL). A solução permaneceu sob agitação por cinco horas. Após este intervalo de tempo, como a reação não ocorreu, foi adicionada solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, procedendo-se à extração com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (20 mL), secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O óleo obtido foi fracionado em coluna de sílica-gel (hexano : éter dietílico, 1:1), mas nenhum produto foi isolado, bem como não foi possível recuperar o material de partida.

#### **Método B:** Com óxido de prata

Dissolveu-se hidróxido de sódio (43 mg; 1,06 mmol) em 3 mL de água e adicionou-se nitrato de prata (88 mg; 0,53 mmol) em um balão de fundo redondo (50 mL). A reação foi resfriada em um banho de gelo e a ela adicionado o aldeído [13] (50 mg; 0,24 mmol), dissolvido em 2 mL de etanol. Manteve-se o meio reacional em agitação e à temperatura ambiente por quatro horas, até que a

análise por cromatografia em camada delgada indicou que o material de partida havia reagido totalmente.

A reação foi submetida à filtração, e o material sólido foi lavado com água quente e, após, com diclorometano. Acidificou-se o filtrado com ácido clorídrico 2 mol L<sup>-1</sup> (7 gotas), até pH 3. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (5 x 10 mL), e a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo escuro que após ser fracionado em coluna de sílica-gel (éter dietílico), forneceu o ácido [15] como um sólido cristalino branco (78 mg; 0,35 mmol; 36,3%).

**CCD:** R<sub>f</sub> = 0,30 (éter dietílico).

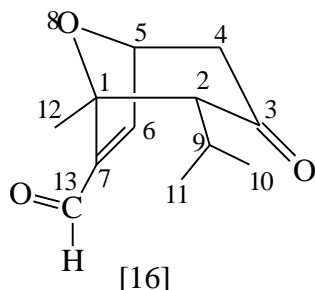
**IV** (filme líquido, cm<sup>-1</sup>)  $\bar{\nu}_{\text{máx}}$ : 2.500-3.200, 2.965, 2.882, 1.713, 1.616, 1.429, 1.381, 1.177, 1.068, 1.021, 766 e 739.

**RMN de <sup>1</sup>H\*** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,83 (d, 3H,  $J_{10,9}$  = 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>-10), 0,90 (d, 3H,  $J_{11,9}$  = 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>-11), 1,43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-12), 2,05-2,27 (m, 1H, H-9), 2,49 (d, 1H,  $J_{2\alpha,2\beta}$  = 16,5 Hz, H-2 $\alpha$ ), 2,59 (d, 1H,  $J_{2\beta,2\alpha}$  = 16,5 Hz, H-2 $\beta$ ), 4,75 (d, 1H,  $J_{5,6}$  = 1,9 Hz, H-5) e 7,41 (d, 1H,  $J_{6,5}$  = 1,9 Hz, H-6).

**EM, m/z** (%): 178 (6), 152 (21), 151 (10), 126 (21), 110 (86), 97 (40), 84 (16), 69 (52), 55 (25) e 43 (100).

\* Os sinais referentes ao -COOH e ao H-4 não foram observados no espectro.

### 2.2.12. Preparo do 7-formil-2a-isopropil-1a-metil-8-oxabícclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [16]



A um balão de fundo redondo bitubulado (25 mL), sob atmosfera inerte, adicionaram-se diclorometano seco (10 mL) e cloreto de oxalila (0,12 mL; 1,31 mmol) e deixou-se sob agitação magnética. Em seguida, resfriou-se o meio reacional a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  e adicionou-se, lentamente, dimetilsufóxido (0,18 mL; 2,30 mmol) dissolvido em diclorometano seco (3 mL). Após 45 minutos, adicionou-se o cicloaduto [7] (190 mg; 0,90 mmol) dissolvido em diclorometano seco (3 mL). Manteve-se a temperatura a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  por mais uma hora e 45 minutos e, então, adicionou-se trietilamina (0,83 mL; 5,94 mmol), mantendo-se o sistema resfriado por mais 30 minutos. A solução apresentava coloração amarela. Após 18 horas, a reação, de coloração marrom, foi encerrada. Havia sido formado um produto com  $R_f = 0,45$  (hexano : éter dietílico, 1:1), de acordo com a análise da mistura por CCD.

Adicionou-se água destilada (15 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (4 x 15 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de ácido clorídrico 1% (7 mL), solução aquosa de bicarbonato de sódio 5% (7 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (10 mL) e, em seguida, secada com sulfato de magnésio anidro. Foi então filtrada e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se um óleo marrom. O material oleoso foi fracionado em coluna de sílica-gel (hexano : éter dietílico, 3:1), levando à obtenção de um óleo amarronzado (74,9 mg; 0,36 mmol; 40%).



**CCD:**  $R_f = 0,45$  (hexano: éter dietílico, 1:1).

**RMN de  $^1\text{H}$ \*** (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,95 (d, 3H,  $J_{10,9} = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ -10), 1,09 (d, 3H,  $J_{11,9} = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ -11), 1,65 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -12), 2,00-2,27\*\* (m, 1H, H-9), 2,53\*\* (dd, 1H,  $J_{4\beta,4\alpha} = 16,0$  Hz e  $J_{4\beta,5} = 1,5$  Hz, H-4 $\beta$ ), 5,08\*\* (m, 1H, H-5), 7,10 (d, 1H,  $J_{6,5} = 1,5$  Hz, H-6) e 9,78 (s, 1H, H-13).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20,8\*\*\* (C-10), 21,4\*\*\* (C-11), 21,6\*\*\* (C-9), 28,3\*\*\* (C-12), 51,5 (C-4), 59,6 (C-2), 78,3 (C-5), 83,9 (C-1), 149,2 (C-6), 150,6 (C-7), 186,3 (C-13) e 207,3 (C-3).

\* O sinal referente ao H-4 $\alpha$  não foi observado no espectro.

\*\* Sinal mal resolvido.

\*\*\* As atribuições podem estar trocadas.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. Preparo da 1,1,3,3-tetrabromo-4-metilpentan-2-ona [1]

De acordo com o objetivo proposto anteriormente, de preparar novos compostos análogos ao ácido helmintospórico (Figura 2) com potencial atividade herbicida e, ou, reguladora do crescimento de plantas, iniciou-se este trabalho pela síntese da 1,1,3,3-tetrabromo-4-metilpentan-2-ona [1], por não ser disponível comercialmente, a partir da 4-metilpentan-2-ona.

No procedimento utilizado, uma mistura de 4-metilpentan-2-ona e  $\text{PBr}_3$  foi tratada com quatro equivalentes de bromo elementar (Figura 3). A reação foi realizada em banho de gelo, adicionando-se o bromo bem lentamente, devido à liberação de ácido bromídrico (HBr).

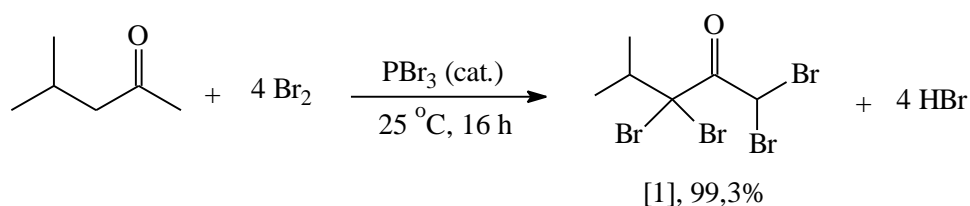


Figura 3 - Síntese da 1,1,3,3-tetrabromo-4-metilpentan-2-ona [1] a partir da 4-metilpentan-2-ona.

A halocetona [1] foi obtida como um líquido amarelado, de alta densidade e com propriedades lacrimejantes. A análise do produto bruto por cromatografia em camada delgada indicava que não havia a presença de outros compostos polibromados (tri, di ou monobromados) juntamente com a 1,1,3,3-tetrabromopentan-2-ona [1]. O rendimento da reação foi de 99,3%, e a estrutura do produto foi confirmada pela análise de seu espectro no infravermelho e de RMN de  $^1\text{H}$ .

O espectro no infravermelho apresentou uma banda em  $1.735\text{ cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento da carbonila. Este valor é ligeiramente maior que o encontrado em cetonas alifáticas não-halogenadas ( $1.710\text{ cm}^{-1}$ ) (SILVERSTEIN et al., 1991).

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou um duplete ( $J= 6,4\text{ Hz}$ ) em  $\delta 1,16$ , devido ao sinal dos hidrogênios dos grupos metila; um septeto ( $J= 6,4\text{ Hz}$ ) em  $\delta 2,64$ , devido ao hidrogênio do grupo metínico  $\text{CHMe}_2$ ; e um simpleto em  $\delta 6,33$ , devido ao hidrogênio metínico  $\text{CHBr}_2$ .

As cetonas que têm hidrogênios- $\alpha$  reagem facilmente com halogênios por substituição. As velocidades dessas reações são aceleradas quando se adicionam ácidos ou bases e a substituição ocorre exclusivamente nos carbonos- $\alpha$  (MARCH, 1992; SOLOMONS, 1992). O mecanismo para a halogenação com  $\text{PBr}_3$  envolve inicialmente a formação de um intermediário fosforado, que reage com uma molécula de bromo, conforme é mostrado na Figura 4.

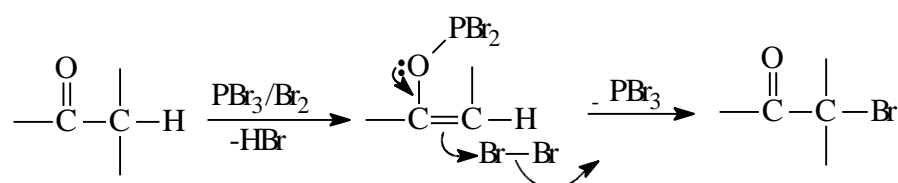


Figura 4 - Mecanismo de halogenação de compostos carbonílicos.

### 3.2. Síntese do 3-hidroximetil-2-metilfurano [3] e tentativa de preparo do 2,3-dimetilfurano [4]

O passo seguinte seria a obtenção do 2,3-dimetilfurano [4], a partir do 2-metil-3-furanocarboxilato de metila [2], por não ser disponível comercialmente, seguindo a metodologia descrita por RICE e DYER (1975).

Para isso, o 2-metil-3-furanocarboxilato de metila [2] foi tratado com hidreto de lítio e alumínio ( $\text{LiAlH}_4$ ), a  $0^\circ\text{C}$ . Após 37 horas, o álcool foi obtido, mas com rendimento de 12,2% (Figura 5).

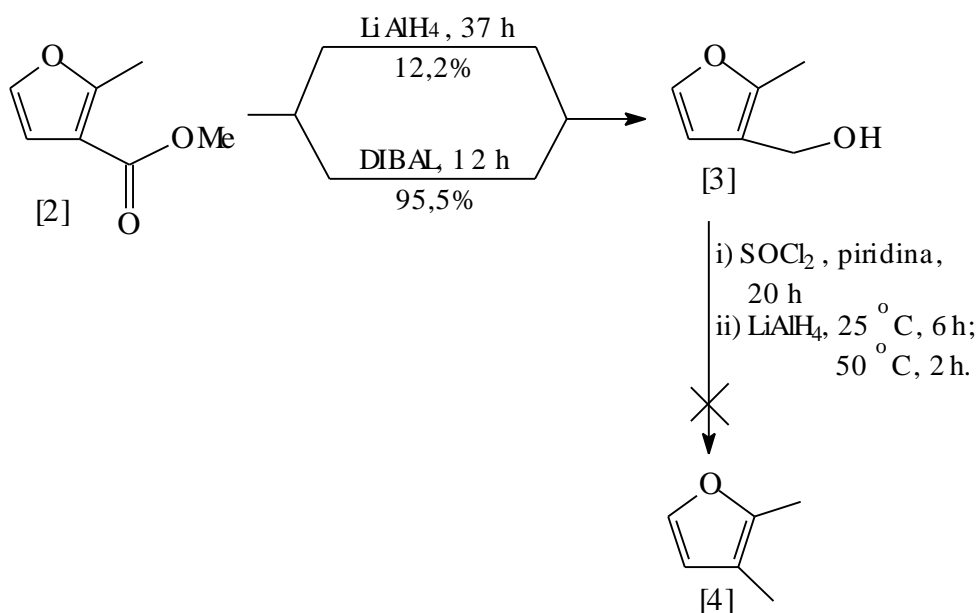


Figura 5 - Síntese do 2,3-dimetilfurano [4] a partir do 2-metil-3-furanocarboxilato de metila [2].

Buscou-se, então, outra metodologia para reduzir o éster furânico ao hidroximetilfurano [3], o que foi conseguido com o tratamento de [2] com solução de hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL).

O 2-metil-3-furanocarboxilato de metila [2] foi tratado com dois equivalentes da solução de DIBAL em hexano ( $1\text{ mol L}^{-1}$ ), em THF seco, por

12 horas. Após a elaboração e purificação em coluna de sílica-gel, obteve-se um óleo amarelado com rendimento de 95,5%.

O composto obtido foi caracterizado através de análise dos espectros no IV, RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ .

O espectro no infravermelho da substância apresentou bandas em  $3.500\text{ cm}^{-1}$ , relativas ao estiramento do grupo OH, e  $1.140\text{ cm}^{-1}$ , devido ao estiramento C-O.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de [3] apresentou um simpleto referente à metila em  $\delta$  2,28, um simpleto relativo ao hidrogênio da hidroxila em  $\delta$  4,17, um simpleto em  $\delta$  4,47 atribuído aos hidrogênios metilênicos do grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$  e dupletos em  $\delta$  6,36 e  $\delta$  7,25 relativos aos hidrogênios do anel furânico.

A redução de ácidos carboxílicos e seus ésteres correspondentes a álcoois é um processo fácil de ser realizado com a utilização de DIBAL e com algumas vantagens em relação a outros reagentes redutores, como, por exemplo, condições menos drásticas, temperaturas baixas, etc. O composto a ser reduzido deve ser tratado com dois equivalentes do reagente. Primeiramente, o éster é reduzido a aldeído, e este, posteriormente, a álcool (WINTERFELDT, 1975).

Com o objetivo de sintetizar o 2,3-dimetilfurano [4], o álcool [3] foi submetido à reação com cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ) e piridina. Após 20 horas, a cromatografia em camada delgada indicou que o material de partida havia sido consumido. WINBERG et al. (1960) e MANN e OVERTON (1987), utilizando essas mesmas condições, relatam a decomposição do 3-clorometil-2-metilfurano à temperatura ambiente em menos de 24 horas, com a formação de um óleo viscoso de coloração castanha. Por isso, foi feita a elaboração da reação e imediatamente o material obtido foi submetido à redução com  $\text{LiAlH}_4$ . Após seis horas de reação à temperatura ambiente e duas horas sob refluxo a  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , o material de partida ainda não havia sido totalmente consumido; mesmo assim, a reação foi elaborada, e procedeu-se à purificação através de destilação com coluna de Vigreux e depois com aparelho de destilação simples, obtendo-se três frações. No entanto, nenhum composto puro foi obtido.

É possível que, durante a reação, o 3-clorometil-2-metilfurano, formado pelo tratamento de [3] com cloreto de tionila, tenha se decomposto e formado material polimérico. Resultados semelhantes são encontrados na literatura. TANIS (1982), utilizando a metodologia de WINBERG et al. (1960) para síntese do 3-clorometilfurano a partir do 3-hidroximetilfurano, observou que se tratava de uma reação exotérmica, dificultando o controle da temperatura interna da mistura reagente e a obtenção do produto desejado. DEMUNER (1996), utilizando a mesma metodologia para síntese do 2,3-dimetilfurano [4], relata a formação de material polimérico.

Uma outra tentativa de obtenção do 2,3-dimetilfurano [4] foi a reação de desoxigenação a partir do 3-hidroximetil-2-metilfurano [3] (Figura 6). Essa metodologia, desenvolvida por LAU et al. (1986) e utilizada por COSTA et al. (1994), permite a desoxigenação redutiva de aldeídos e cetonas benzílicos e alilílicos e furanometanol, utilizando iodeto de zinco ( $ZnI_2$ ) e cianoboridreto de sódio ( $NaCNBH_3$ ).

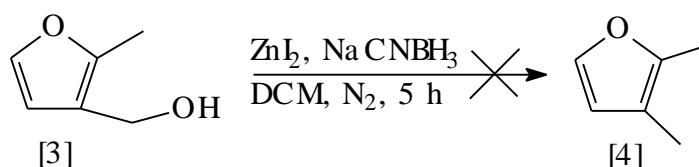


Figura 6 - Tentativa de desoxigenação do 3-hidroximetil-2-metilfurano [3] para formação de 2,3-dimetilfurano [4].

A reação foi realizada sob atmosfera de nitrogênio, devido à alta toxicidade dos reagentes. A coloração da solução mudou de amarelo para laranja após a adição de  $ZnI_2$  e  $NaCNBH_3$ . Após cinco horas de reação, constatou-se, por análise em cromatografia em camada delgada, que o material de partida não havia reagido e que nenhum produto havia sido formado.

Uma vez que as tentativas de síntese do 2,3-dimetilfurano [4] não conduziram a resultados satisfatórios, buscou-se realizar as reações de cicloadição entre a tetrabromocetona [1] e o 3-hidroxi metil-2-metilfurano [3] e também com o 2-metil-3-furanocarboxilato de metila [2].

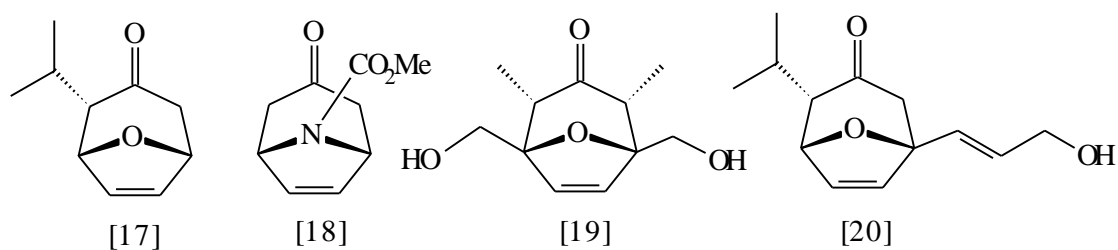
### **3.3. Reações de cicloadição: preparo do 7-hidroxi metil-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [6], 7-hidroxi metil-2 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [7] e tentativa de síntese do 7-(carboxi metil)-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [11]**

Uma vez preparados a 1,1,3,3-tetrabromo-4-metilpentan-2-ona [1] e 3-hidroxi metil-2-metilfurano [3], foi sintetizado o 7-hidroxi metil-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [6], um análogo do ácido helmintosporico, utilizando a metodologia de cicloadição do tipo [3+4] descrita por BARBOSA e MANN (1996).

A formação de cátions oxialílicos a partir de  $\alpha,\alpha'$ -dialocetonas e  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraalocetonas pode ser realizada utilizando-se diferentes agentes redutores: Zn-Cu,  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ , NaI/Cu, Zn/Ag,  $\text{Et}_3\text{N}$  (metanol),  $\text{Et}_3\text{N}$  ( $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ), etc. (DEMUNER et al., 1997).

Como outra alternativa, recentemente, MANN e BARBOSA (1992) desenvolveram um novo método de geração de cátions oxialílicos a partir de  $\alpha,\alpha'$ -dibromocetonas e  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrabromocetonas, por tratamento com dietilzinco ( $\text{Et}_2\text{Zn}$ ). Os cátions gerados por este método reagem com furano, alquifurano e N-carboxi metilpirrol, resultando na formação dos biciclos correspondentes. A utilização desta metodologia permite o preparo de biciclos do tipo [17] (BARBOSA et al., 1993) e [18] (MANN e BARBOSA, 1992), com rendimentos da ordem de 50-60%, sem que seja necessário o uso de  $(\text{Fe}_2\text{CO})_9$ , conforme descrito por NOYORI e HAYAKAWA (1983), o único reagente até então disponível para o preparo desses compostos, com o agravante de ser muito mais caro e tóxico (DEMUNER et al., 1997). O uso de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  permite também

preparar compostos como [19] e [20] diretamente a partir de furilálcoois, sem a necessidade de proteção da hidroxila.



Dessa forma, foi realizada a cicloadição entre [1] e [3]. A reação envolve duas etapas: a primeira, com a formação de cátions oxialílicos como intermediários, originou os cicloadutos dibromados [21] e [22]; e na segunda, com a redução de [21] e [22], obtêm-se as cetonas [6] e [7] (Figura 7).

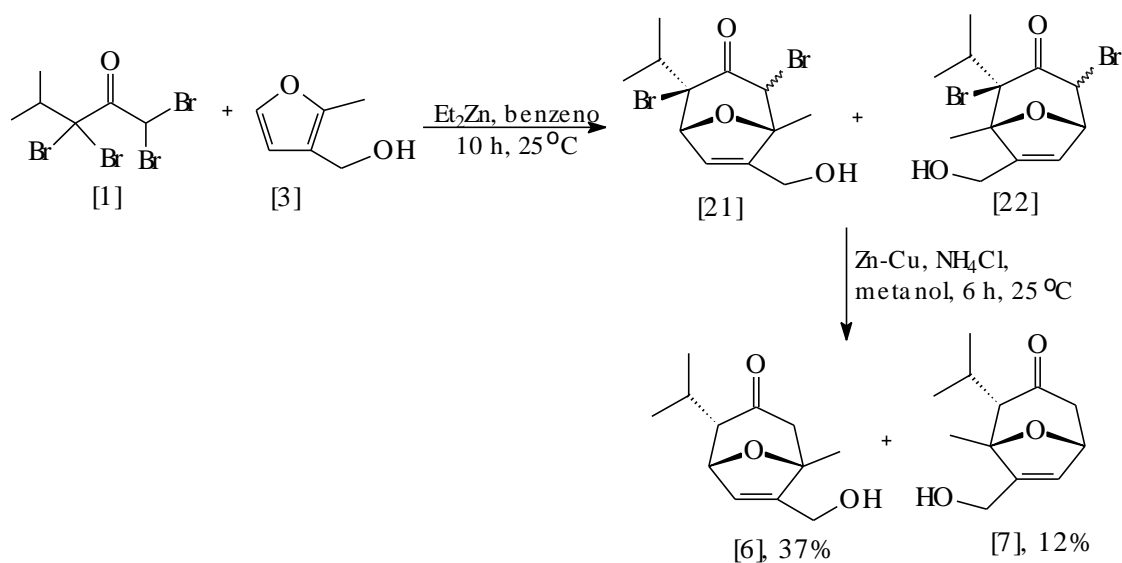


Figura 7 - Síntese dos oxabíciclos [6] e [7] a partir da tetrabromocetona [1] e do 3-hidroximetil-2-metilfurano [3].



Assim, ao 3-hidroxi-2-metilfurano [3], dissolvido em benzeno seco, foi adicionada a 1,1,3,3-tetrabromopentan-2-ona [1] sob atmosfera de nitrogênio. Após resfriamento em banho de gelo e com o auxílio de um funil de adição, a solução de dietilzinco foi adicionada de forma bastante lenta, para que a reação de cicloadição [3+4] fosse favorecida. Após 10 horas, a reação foi elaborada, e o material foi obtido na forma de um óleo marrom. A mistura dos cicloadutos dibromados foi então submetida à redução com amálgama de Zn-Cu, em solução saturada de cloreto de amônio, em metanol sob agitação magnética por seis horas, à temperatura ambiente.

Após elaboração da mistura reacional, o óleo marrom-escuro obtido foi submetido a fracionamento cromatográfico em coluna de sílica-gel, tendo como eluente hexano e éter dietílico, na proporção de 1:1. Da purificação foram isolados os produtos [6] e [7], com os rendimentos de 37% e 12%, respectivamente.

A confirmação estrutural dos compostos [6] e [7] foi feita, inicialmente, pela análise dos seus espectros no infravermelho (Figuras 8 e 9), que apresentaram bandas em 3.440 e 3.430  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas ao estiramento do grupo OH dos isômeros [6] e [7], respectivamente, e em 1.707 e 1.704  $\text{cm}^{-1}$ , referentes ao estiramento da ligação da carbonila cetônica (C=O), agora em número de onda menor que o da cetona de partida [1].

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de [6] (Figura 10) apresentou dois dupletos ( $J_{10,9}=J_{11,9}= 6,8$  Hz) em  $\delta$  0,90 e  $\delta$  1,05, característicos de metilas de grupo isopropila, e um simpleto em  $\delta$  1,45, devido à metila ligada ao C-1. Apresentou, ainda, dois dupletos ( $J_{2\beta,2\alpha}=J_{2\alpha,2\beta}= 14,8$  Hz) centrados em  $\delta$  2,42 e  $\delta$  2,53, atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-2 $\beta$  e H-2 $\alpha$ , e um duplo duplo ( $J_{4,9}= 7,3$  Hz e  $J_{4,5}= 3,0$  Hz) em  $\delta$  2,54, referente ao hidrogênio H-4. Para o H-9, era esperado um sinal na forma de um septeto duplo, devido ao acoplamento deste com o hidrogênio H-4 e os hidrogênios das duas metilas do grupo isopropila; no entanto, foi observado um octeto ( $J= 7,0$  Hz) em  $\delta$  2,00. É provável que tenha ocorrido a sobreposição dos sinais, originando um sinal alargado. O grupo OH apresentou um simpleto em  $\delta$  2,28. Foram ainda observados dois dupletos

( $J_{13a,13b}=J_{13b,13a}= 14,9$  Hz) em  $\delta$  4,13 e  $\delta$  4,28, relativos aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$ ; um duplo duplete ( $J_{5,4}= 3,0$  Hz e  $J_{5,6}= 1,5$  Hz) em  $\delta$  4,98, devido ao hidrogênio do carbono da ponte (C-5); e, finalmente, um sinal em  $\delta$  6,02 ( $J_{6,5}= 1,5$  Hz), atribuído ao hidrogênio da ligação dupla (C-6). O valor de  $J= 3,0$  Hz para o H-4 indica que o grupo isopropila encontra-se na posição equatorial na molécula, porque, se este se encontrasse na posição axial, era esperado um valor menor para a constante de acoplamento do H-4 com o H-5.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do cicloaduto [6] apresentou sinais em  $\delta$  19,9, 21,5 e 24,5, correspondentes aos grupos metilas;  $\delta$  58,1, referente ao carbono do grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$ ;  $\delta$  78,6 e 86,2 devidos aos carbonos da ponte;  $\delta$  126,6 e  $\delta$  149,1, relativos aos carbonos da dupla ligação; e em  $\delta$  207,5, atribuído ao carbono da carbonila (Figura 11). O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido pela técnica DEPT 135 (Figura 12) mostra os sinais relativos aos carbonos C-2 e C-13 em fase oposta aos demais, como era previsto.

No espectro de massas do álcool [6] (Figura 13), foram observados os picos referentes ao íon molecular em  $m/z=210$ , ao íon resultante da perda de uma molécula de  $\text{H}_2\text{O}$  ( $m/z=192$ ) e ao íon  $m/z=69$  muito intenso (46%); o pico  $m/z=111$ , também bastante intenso devido à sua grande estabilidade (65%); e o pico-base referente ao fragmento isopropila ( $m/z=43$ ). As propostas mecanísticas para as fragmentações  $m/z$  69 e 43 comuns a todas as moléculas são representadas na Figura 14, assim como a perda de uma molécula de água e a formação do fragmento  $m/z=111$  para o álcool [6].

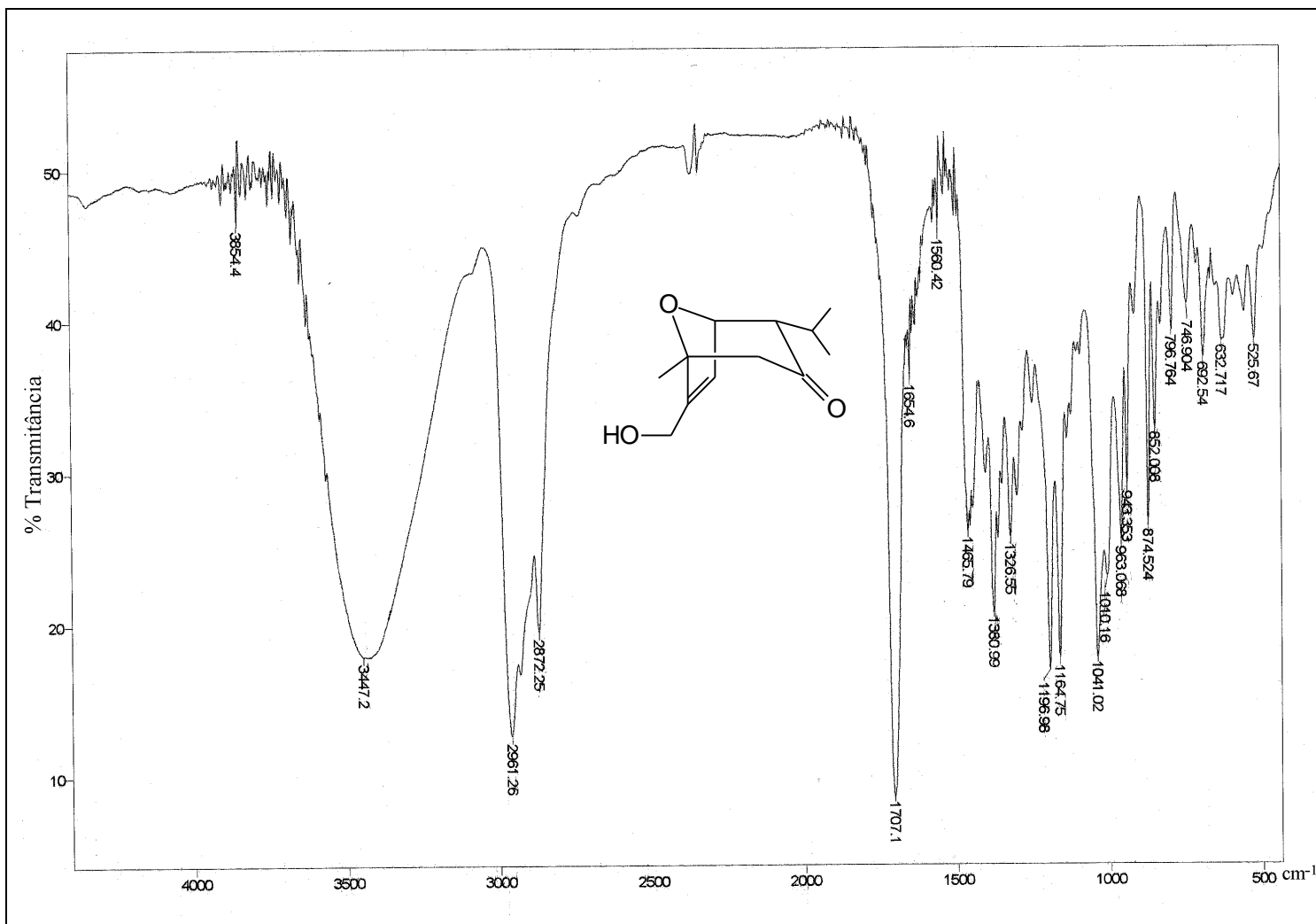


Figura 8 - Espectro no infravermelho (NaCl) do álcool [6].

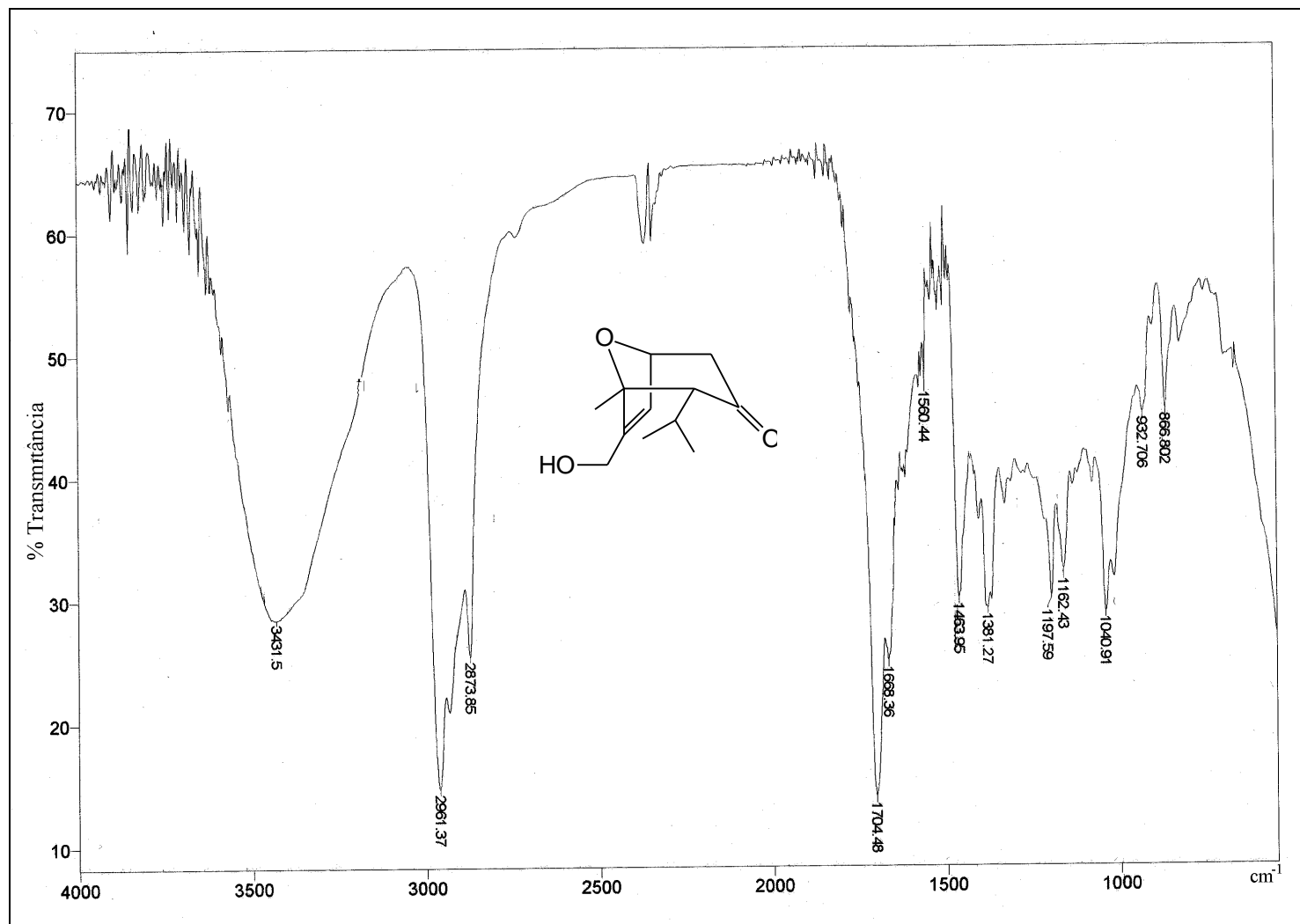


Figura 9 - Espectro no infravermelho (NaCl) do álcool [7].

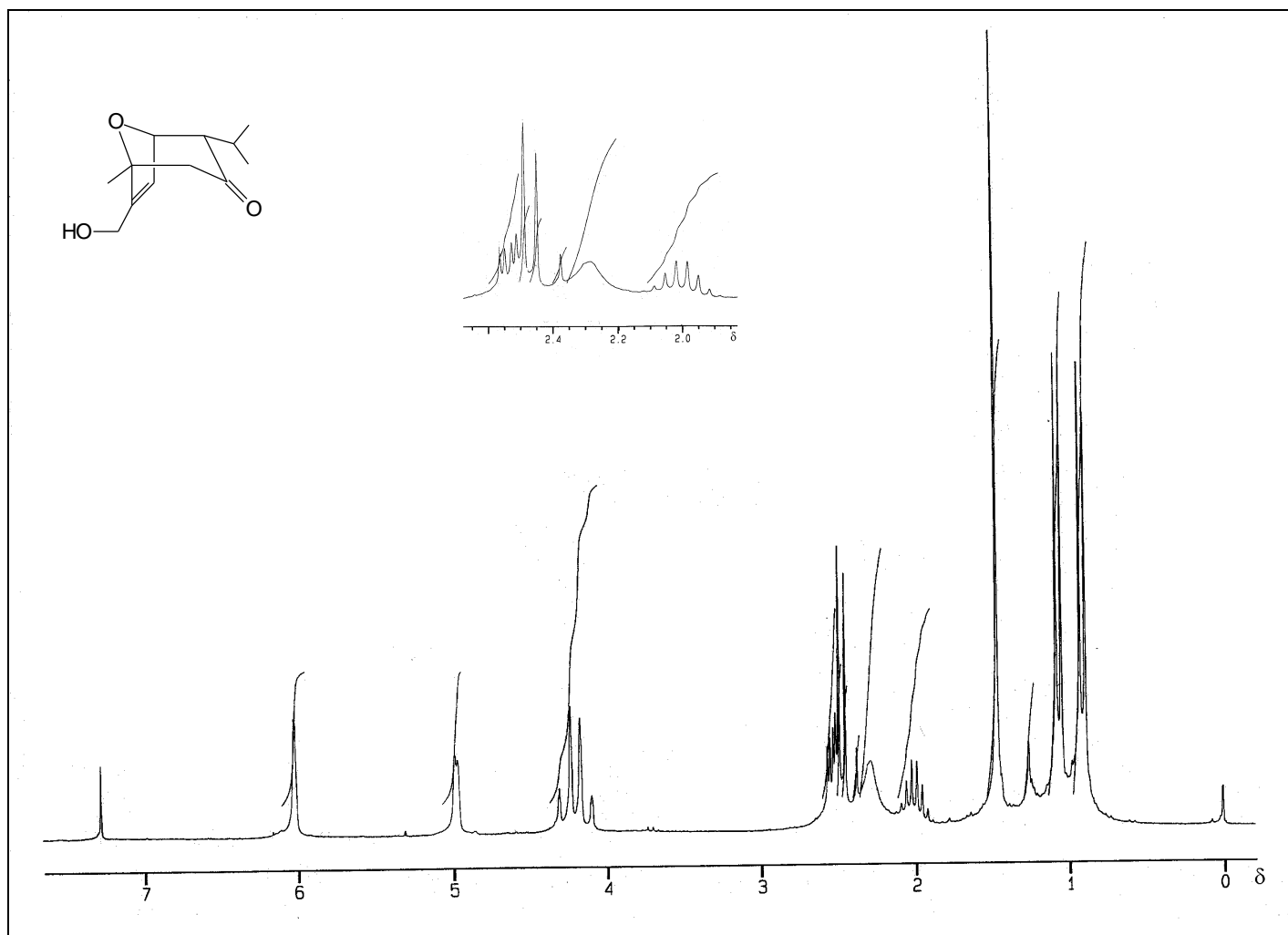


Figura 10 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do álcool [6].

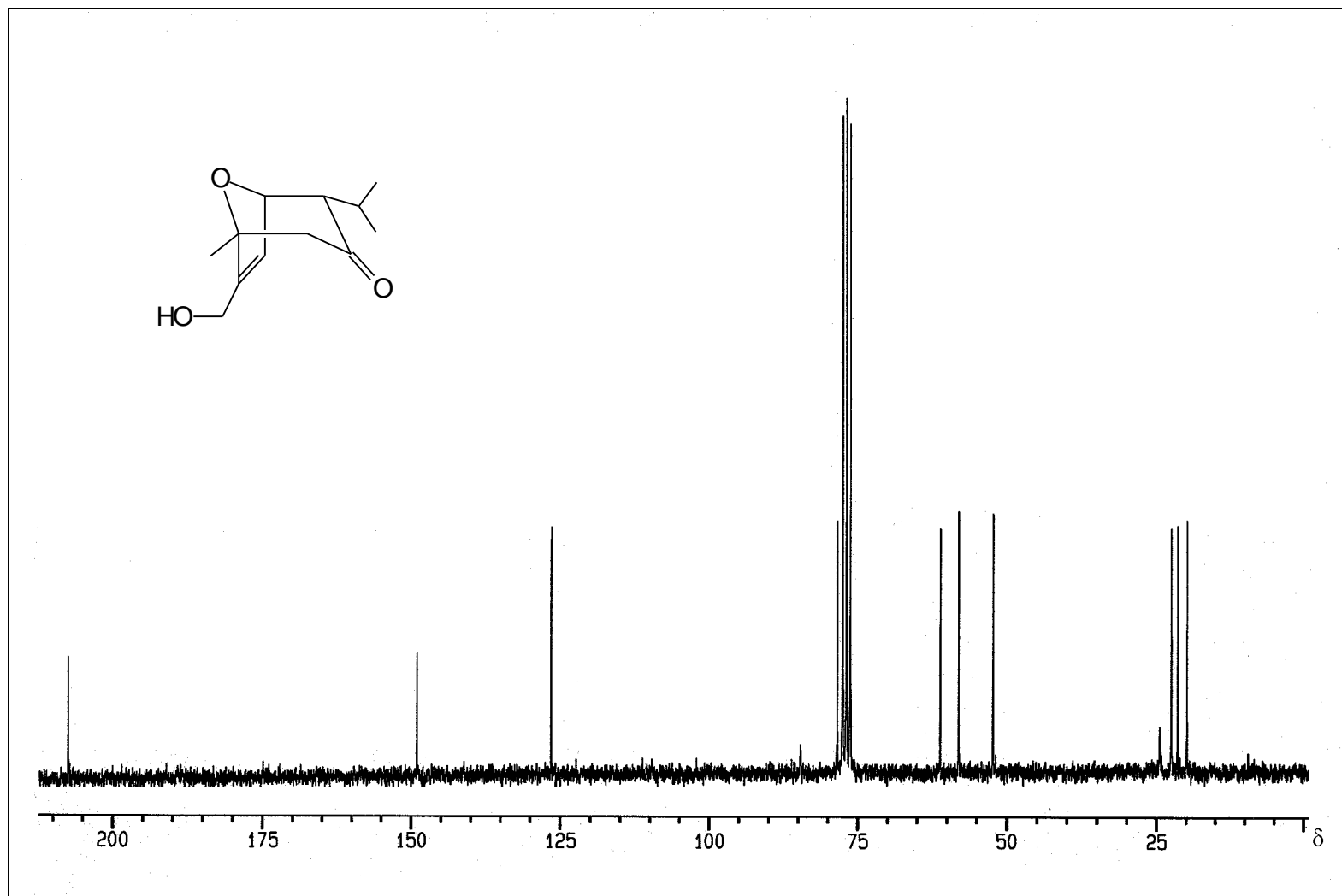


Figura 11 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do álcool [6].

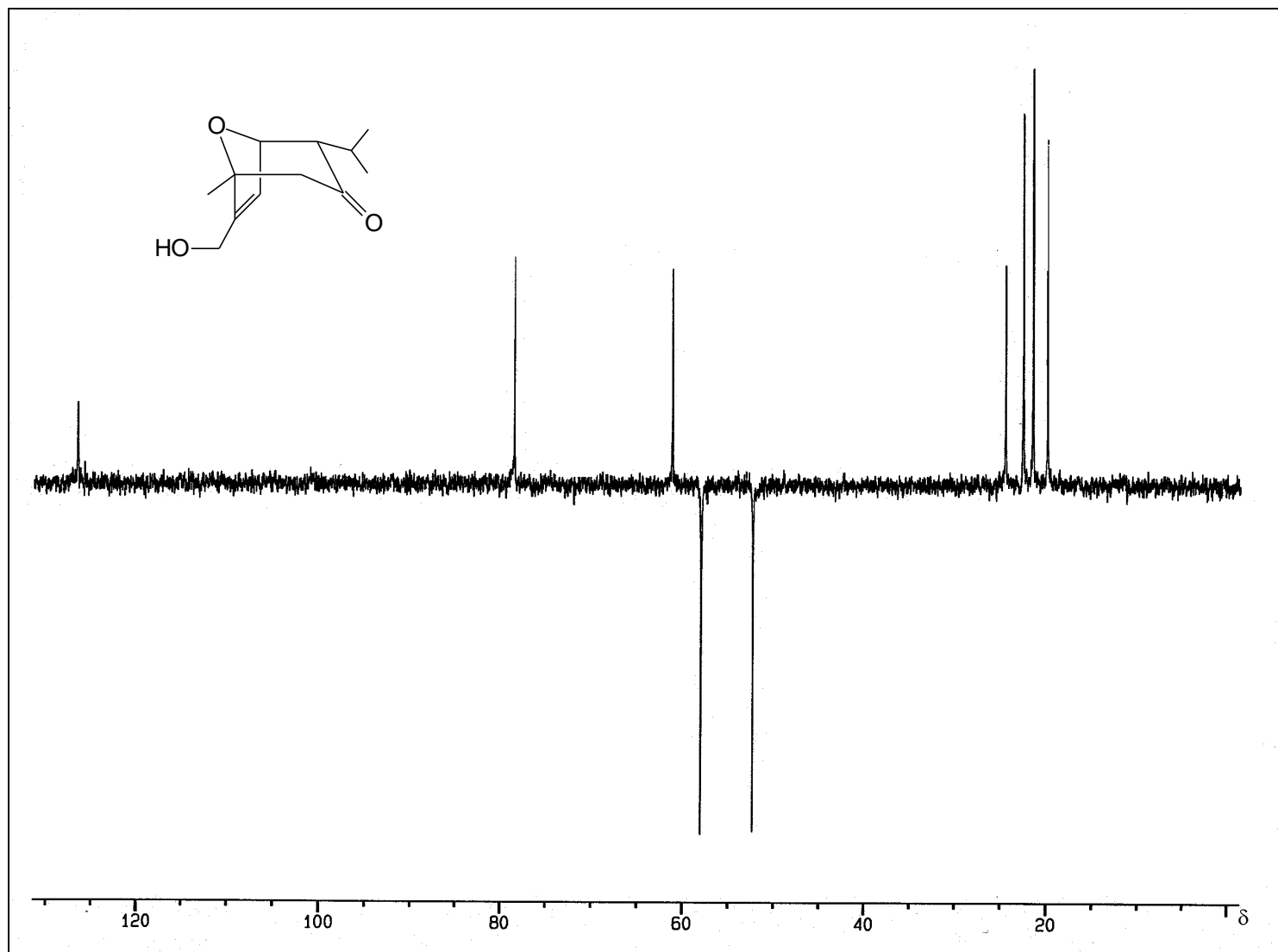


Figura 12 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido pela técnica DEPT 135 (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do álcool [6].

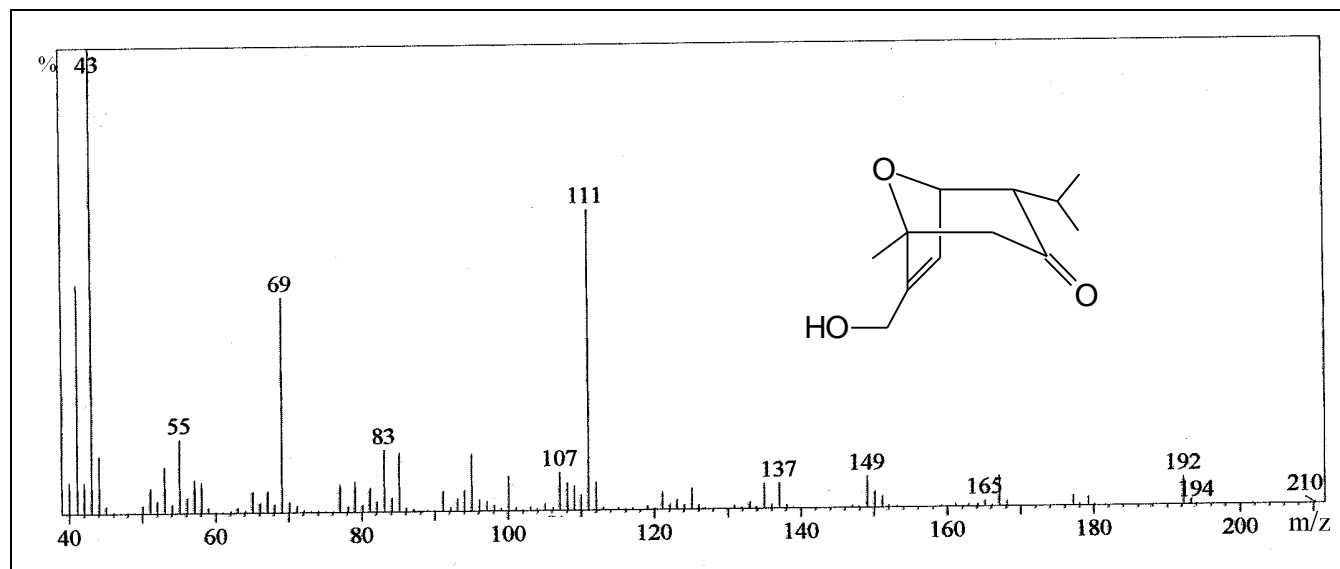


Figura 13 - Espectro de massas do álcool [6].



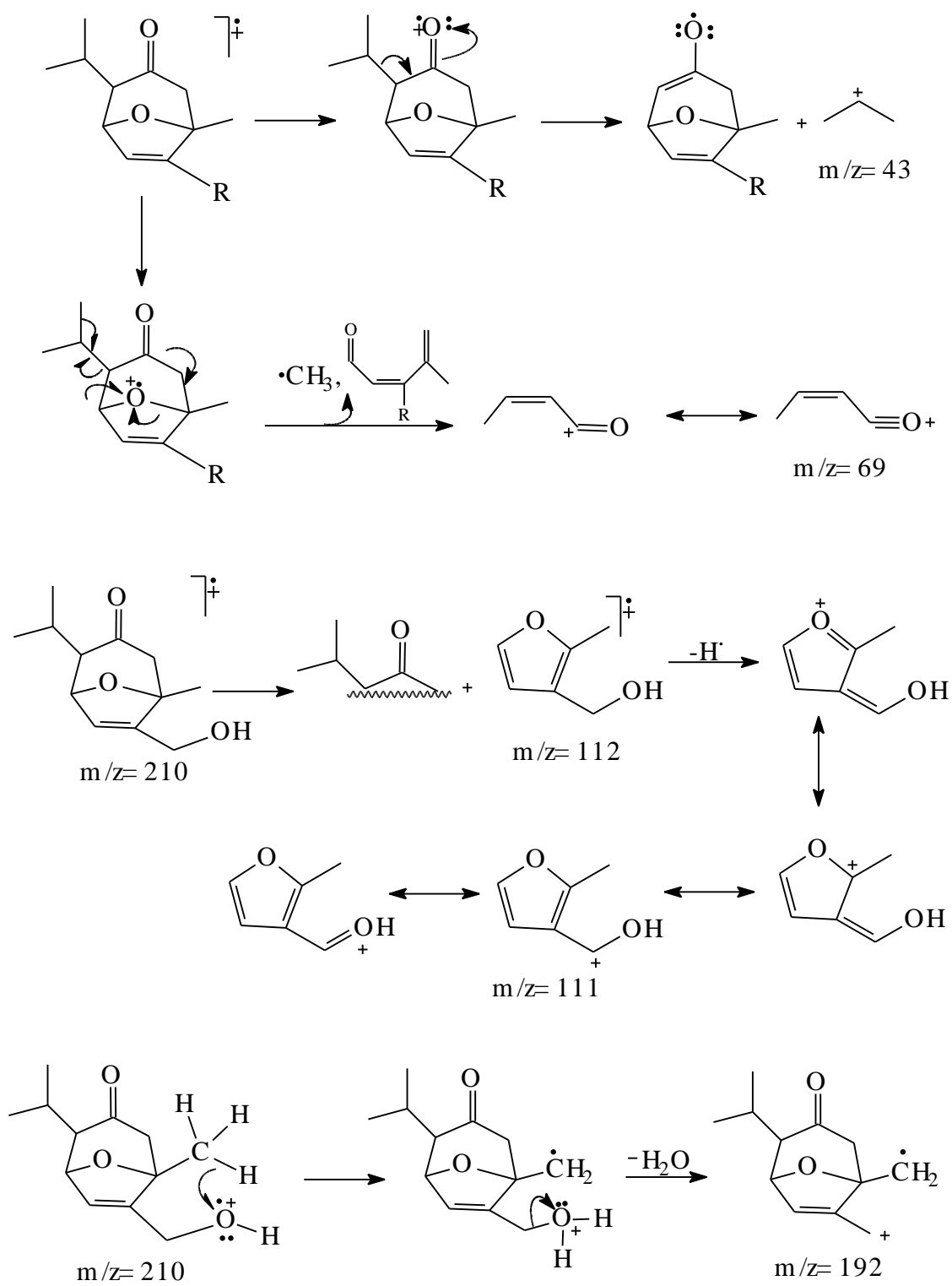
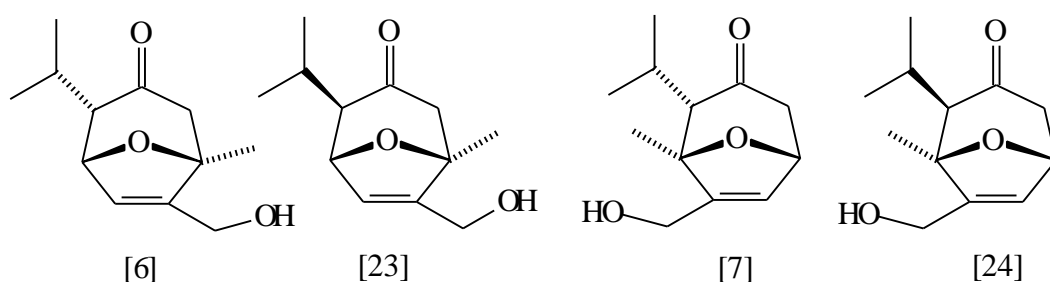


Figura 14 - Proposta mecânica de fragmentação para o álcool [6].

A análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  auxiliou a identificação do isômero [7]. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou dois dupletos ( $J_{10,9} = J_{11,9} = 6,8$  Hz) em  $\delta$  0,90 e  $\delta$  1,19, relativos às metilas do grupo isopropila, e um simpleto em  $\delta$  1,53, devido à metila do carbono da ponte (C-1). Apresentou também um multipletto em  $\delta$  1,90, referente ao hidrogênio do C-9, e um outro multipletto em  $\delta$  2,49, relativo ao hidrogênio do C-2 e ao grupo hidroxila. Foi observado para o hidrogênio metilênico H-4 $\alpha$  um dupletto ( $J_{4\alpha,4\beta} = 18,0$  Hz) em  $\delta$  2,23 e um duplo dupletto ( $J_{4\beta,4\alpha} = 18,0$  Hz e  $J_{4\beta,5} = 5,9$  Hz) em  $\delta$  2,78 atribuído ao H-4 $\beta$ . Um simpleto alargado em  $\delta$  4,35 foi atribuído aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$ . Foi observado também um dupletto ( $J_{5,4\beta} = 5,9$  Hz) em  $\delta$  4,92, relativo ao hidrogênio do carbono da ponte (H-5), e, finalmente, um sinal em  $\delta$  6,24 como um multipletto, atribuído ao hidrogênio da dupla ligação (C-6).

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do álcool [7] apresentou sinais em  $\delta$  19,4, 21,5 e 26,4, correspondentes aos grupos metila; em  $\delta$  59,7, referente ao carbono do grupo  $\text{CH}_2\text{OH}$ ; em  $\delta$  72,1 e  $\delta$  86,2, devidos aos carbonos da ponte; em  $\delta$  125,9 e  $\delta$  149,4, relativos aos carbonos da dupla ligação; e em  $\delta$  207,8, atribuído ao carbono da carbonila.

O processo de cicloadição entre a cetona [1] e o furano [3] poderia formar os isômeros [6], [23], [7] e [24].



Pela análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , chega-se à conclusão de que o composto trata-se de um dos isômeros [7] ou [24], devido à presença dos sinais em  $\delta$  2,23 como um dupletto e em  $\delta$  2,78 como um duplo dupletto, relativos aos

hidrogênios 4 $\alpha$  e 4 $\beta$ , respectivamente. Isto só poderia ocorrer devido à presença de um hidrogênio no C-5. Este hidrogênio acopla com o H-4 $\beta$ , e o sinal aparece na forma de um duplete em  $\delta$  4,92. O acoplamento entre os hidrogênio H-5 e H-4 $\alpha$  não é observado, devido à posição dos dois hidrogênios no biciclo, pois o ângulo diedro existente entre eles é próximo de 90°. Estes sinais estão de acordo com os sinais esperados para as estruturas de [7], isômero  $\alpha$ , ou [24], isômero  $\beta$ .

Buscando ser mais preciso em relação à estrutura do composto, pode-se afirmar, com base em trabalhos encontrados na literatura, que a formação do isômero  $\alpha$  é favorecida nas reações de cicloadição desse tipo. MANN e OVERTON (1987) sintetizaram uma série de compostos utilizando reações de cicloadição do tipo [3+4] com cátions oxialílicos e furanos com diferentes substituições. Os compostos formados preferencialmente possuíam o grupo isopropil em posição equatorial.

O rendimento obtido nessa reação de cicloadição está de acordo com os encontrados na literatura para reações de cicloadição dessa natureza. Trabalhos desenvolvidos por DEMUNER et al. (1998), BARBOSA et al. (1993), MANN e BARBOSA (1992), DREW et al. (1987), MANN e OVERTON (1987) e MANN e OVERTON (1985) também apresentam rendimentos na faixa de 50-60%.

LAUTENS et al. (1996), estudando algumas reações de cicloadição, utilizando dietilzinco, observaram que o solvente que proporcionou melhor rendimento para suas reações foi o tetraidrofurano. MANN e BARBOSA (1992), em seus trabalhos, avaliaram o efeito de diferentes solventes e chegaram à conclusão de que benzeno seria a melhor opção para as reações de cicloadição com dietilzinco. Dessa forma, resolveu-se avaliar a influência do solvente nesta reação de cicloadição em particular. Foram utilizados os solventes benzeno e tetraidrofurano e verificou-se que a reação realizada com benzeno (49%) apresentava maior rendimento que com THF (32%). No entanto, em ambas ocorreu a formação dos dois isômeros [6] e [7].

Prosseguindo com os objetivos propostos, procedeu-se à tentativa de síntese do éster [11]. Apesar de os ésteres análogos do ácido helmintospórico não apresentarem atividade biológica, como já foi demonstrado nos trabalhos

desenvolvidos por KIM et al. (1994), foi proposta a síntese do éster [11], a fim de avaliar o efeito deste composto em particular sobre o desenvolvimento de algumas plantas e também com a intenção de se obter um análogo com substituição oxigenada diferente da do ácido helmintospórico, o 7-(carboximetil)-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [11]. Foi, então, realizada a reação de cicloadição entre a tetrabromocetona [1] e o 2-metil-3-furanocarboxilato de metila [2] (Figura 15).

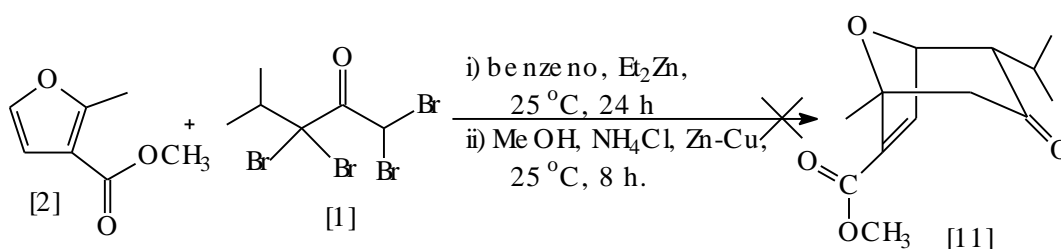


Figura 15 - Tentativa de síntese do éster [11] a partir do furano [2] e da tetrabromocetona [1].

Para isso, uma solução do éster furânico em benzeno seco foi tratada com dietilzinco. O acompanhamento da reação por 24 horas, através de cromatografia em camada delgada, não mostrou variação no  $R_f$  do reagente, em relação ao do material de partida. Após 24 horas, a reação foi elaborada e um óleo escuro foi obtido. A análise do seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostrou tratar-se do 2-metil-3-furanocarboxilato de metila [2], que havia sido recuperado.

O fato de não ter sido observada a formação do produto desejado era, em parte, esperado, pois a presença de substituintes retiradores de elétrons em furanos faz com que estes se tornem pouco reativos diante das reações de cicloadição catiônica (MANN e OVERTON, 1985). Resultados semelhantes foram obtidos por DEMUNER (1996) e MANN e OVERTON (1987).

### 3.4. Preparo do 7-hidroximetil-4a-isopropil-1a-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-endo-3-ol [8] e do 7-hidroximetil-4a-isopropil-1a-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-exo-3-ol [9]

Uma vez realizada a reação de cicloadição com a obtenção das cetonas [6] e [7], procedeu-se então à reação de redução da carbonila. Foram utilizadas três metodologias para a redução do grupo cetônico a álcool. Uma delas foi a tentativa de redução utilizando DIBAL (hidreto de diisobutilalumínio), já utilizada por BARBOSA et al. (1993) com sucesso. O cicloaduto foi tratado com solução de DIBAL em hexano (1 mol L<sup>-1</sup>), em diclorometano (Figura 16). No entanto, após elaboração, percebeu-se a formação de vários subprodutos. Após fracionamento em coluna de sílica-gel, não foi possível obter qualquer produto puro.

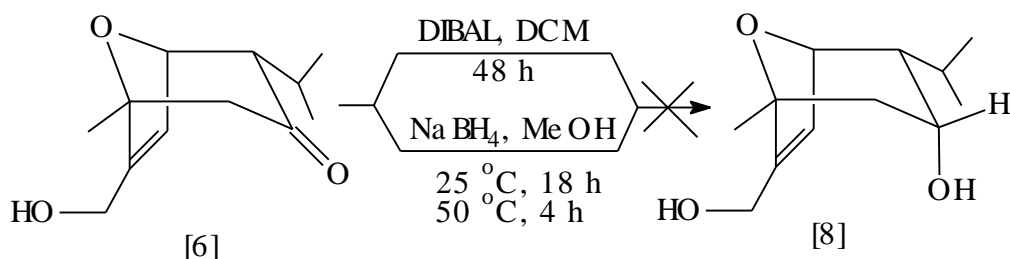


Figura 16 - Tentativa de síntese do diol [8] a partir da hidroxicetona [6] com DIBAL e NaBH<sub>4</sub> em metanol.

Uma possível explicação para a formação de vários subprodutos nesta reação é a de que o DIBAL também é reativo diante de átomos de carbono com múltiplas ligações (WINTERFELDT, 1975). É possível que, além da redução da carbonila, também tenha ocorrido uma reação de adição à dupla ligação da molécula [6], como mostrado na Figura 17. Assim, haveria mais de um produto formado na reação (produtos da redução, da adição e também resultantes da combinação destas reações), sem que nenhum deles fosse formado preferencialmente.

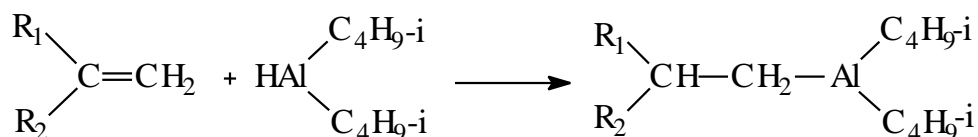


Figura 17 - Reação de adição de DIBAL a sistemas com ligações duplas (WINTERFELDT, 1975).

Uma outra metodologia testada para a redução do oxabicyclo [6] foi a reação com boridreto de sódio em metanol, já utilizada por ANDREÃO (1998), DEMUNER (1996) e MANN e OVERTON (1987) (Figura 16). Após o tratamento de [6] com o agente redutor, NaBH<sub>4</sub>, em metanol por 22 horas (quatro horas sob refluxo), a reação foi elaborada. Novamente, o resultado foi semelhante ao da reação com DIBAL, ocorrendo a formação de vários subprodutos.

Com base em um trabalho desenvolvido por MANN e OVERTON (1987), procedeu-se à realização desta mesma reação utilizando etanol como solvente. A reação levou à obtenção de uma mistura diastereoisomérica dos dióis [8] e [9] (Figura 18).

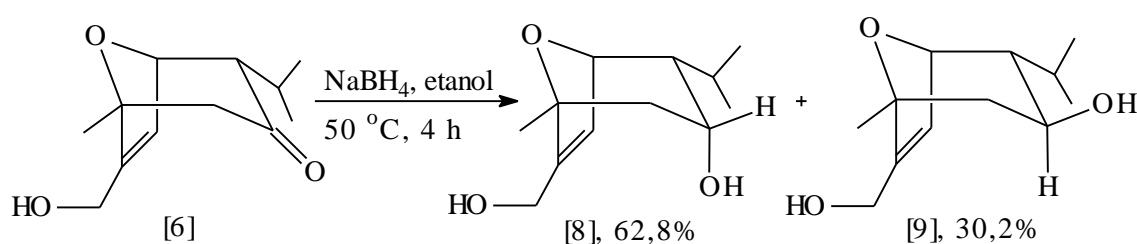


Figura 18 - Síntese dos dióis [8] e [9] com NaBH<sub>4</sub> em etanol.

Devido à diferença de polaridade entre os dois isômeros, confirmada através da análise da mistura reacional por CCD, os produtos foram efetivamente

isolados e purificados por cromatografia em coluna de sílica-gel. O rendimento do diastereoisômero menos polar, o diol *endo* [8], obtido sob a forma de sólido cristalino, foi de 62,8%, e o rendimento do diastereoisômero mais polar, o diol *exo* [9], também obtido sob a forma de um sólido cristalino, foi de 30,2%. Pode-se explicar essa proporção de isômeros *endo* : *exo* - 2:1 de acordo com a Figura 19. Devido a fatores espaciais, a aproximação do agente redutor ocorre preferencialmente pela face superior, com conseqüente formação do produto principal, possuindo a hidroxila na posição axial.

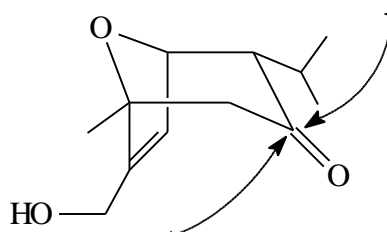


Figura 19 - Possíveis posições de ataque à carbonila do álcool [6] por um agente redutor.

A confirmação estrutural dos isômeros deu-se pela análise dos espectros no IV e de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ .

As Figuras 20 e 21 apresentam os espectros no IV de [8] e [9], respectivamente. Verifica-se nos espectros a ausência da banda de absorção em  $1.707\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento da ligação da carbonila cetônica do material de partida [6], e a presença de absorções em  $3.490$ ,  $3.367$  e  $3.227\text{ cm}^{-1}$ , características da presença dos grupos OH [8], e  $3.373\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento dos grupos OH para [9]. Apresentam também bandas em  $1.149$  e  $1.037\text{ cm}^{-1}$  para [8] e  $1.161$  e  $1.033\text{ cm}^{-1}$  para [9], referentes ao estiramento C-O.

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de [8] e [9] (Figuras 22 e 23, respectivamente), observou-se que a ausência do grupo cetônico nos produtos levou os sinais dos hidrogênios H-2 $\beta$ , H-2 $\alpha$  e H-4 a aparecerem mais blindados,

em relação a seus equivalentes na cetona de partida [6], e para o isômero *exo* [9] esta influência foi ainda mais pronunciada do que para seu par isomérico *endo* [8], como pode ser observado pelo Quadro 1. Observou-se ainda o aparecimento dos sinais do H-3 ( $\delta$  3,55-3,67, *exo* e  $\delta$  4,13, *endo*) e de mais um hidrogênio hidroxílico em cada espectro.

Quadro 1 - Valores de deslocamento químico ( $\delta$ ) para os hidrogênios H-2 $\beta$ , H-2 $\alpha$  e H-4, para os compostos [6], [8] e [9]

	[6] ( $\delta$ )	[8] ( $\delta$ )	[9] ( $\delta$ )
H-2 $\beta$	2,42	1,47-1,72	1,37-1,55
H-2 $\alpha$	2,53	1,95-1,97	1,37-1,55
H-4	2,54	1,95-1,97	1,80-2,12

Segundo FLEMING e WILLIAMS (1987), quando o ângulo diedro entre dois hidrogênios vizinhos for próximo de 90°, é possível que não ocorra acoplamento entre eles. O isômero *exo*, como pode ser observado pelo seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 23), apresenta o grupo OH em posição equatorial. Isto faz com que o hidrogênio H-3 esteja a 90° em relação ao hidrogênio H-2 $\alpha$ , não havendo acoplamento entre eles. Já para o isômero *endo* (Figura 22), que possui a hidroxila em posição axial, seu hidrogênio H-3 encontra-se a 90° em relação aos hidrogênios H-2 $\beta$  e H-4. Por isso, verifica-se que o sinal relativo ao H-3 no isômero *exo* [9] apresenta-se mais complexo ( $\delta$  3,55-3,67, m) que o sinal relativo ao isômero *endo* [8] ( $\delta$  4,13, s), demonstrando o acoplamento entre os hidrogênios vizinhos.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos isômeros [8] (Figuras 24 e 26) e [9] (Figuras 25 e 27) apresentam os sinais para as metilas do isômero [8] em  $\delta$  20,5, 21,3 e 25,6, e para [9], em  $\delta$  20,0, 21,9 e 26,9; e para os C-3 do diol [8],  $\delta$  66,7, e  $\delta$  68,2 para [9]. Em  $\delta$  79,3 e  $\delta$  82,6 encontram-se os sinais relativos aos carbonos



da ponte para o diol *endo*, e em  $\delta$  78,5 e  $\delta$  83,7, para os carbonos do diol *exo*. Os sinais para o C-3 agora aparecem nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtidos pela técnica DEPT 135 em  $\delta$  66,7 para o diol [8] e em  $\delta$  68,2 para o diol [9].

No espectro de massas (Figuras 28 e 29), foram observados os picos referentes aos íons moleculares em  $m/z=212$ ; os picos referentes aos fragmentos resultantes da perda de água em  $m/z=194$  e conseqüente perda do grupo isopropila ( $m/z=151$ ); e os referentes aos íons isopropil em  $m/z=43$  (pico-base). É observado também o pico em  $m/z=181$ , devido ao fragmento resultante da perda do radical  $\text{CH}_2\text{OH}$ .

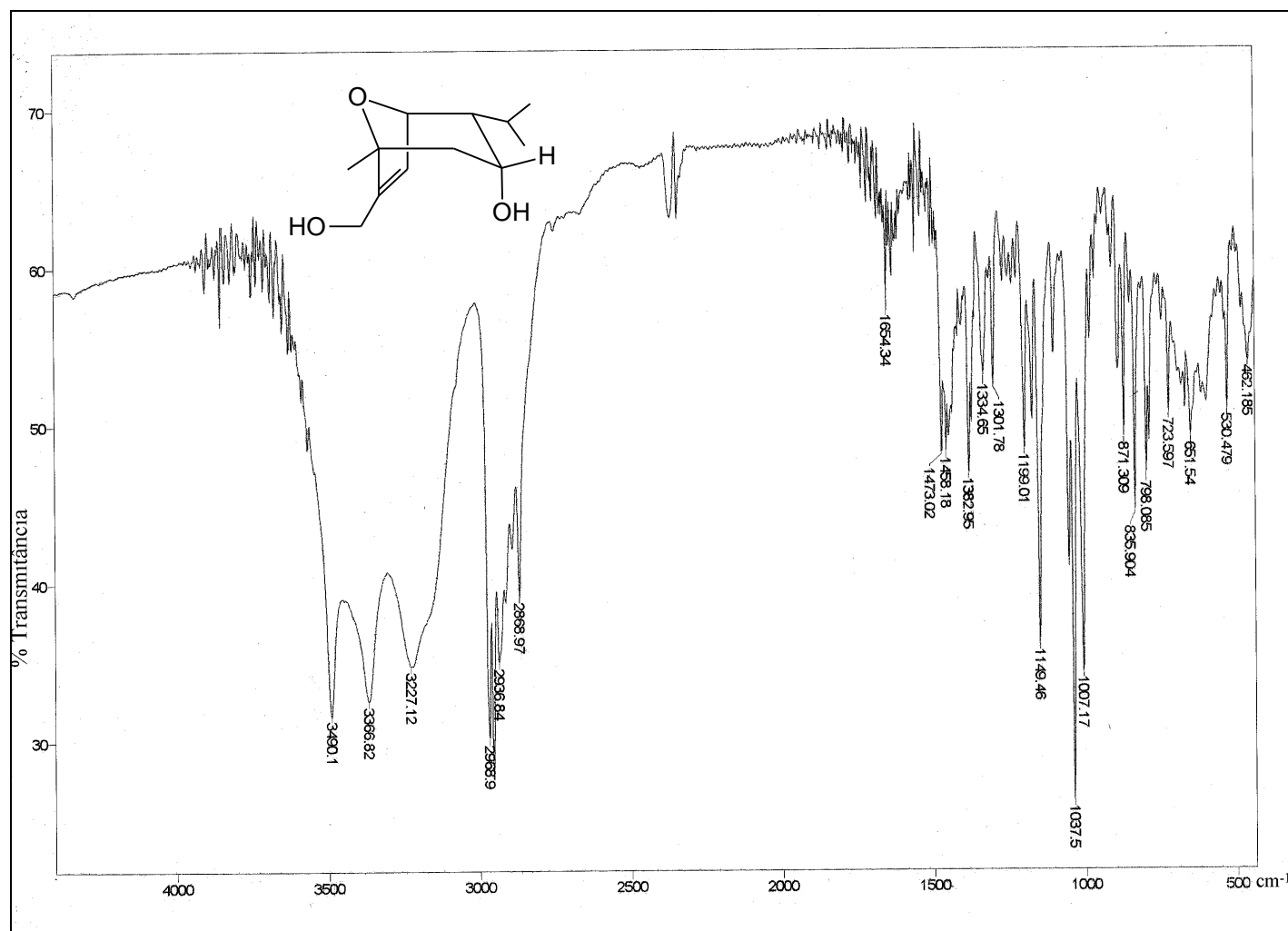


Figura 20 - Espectro no infravermelho (KBr) do diol [8].

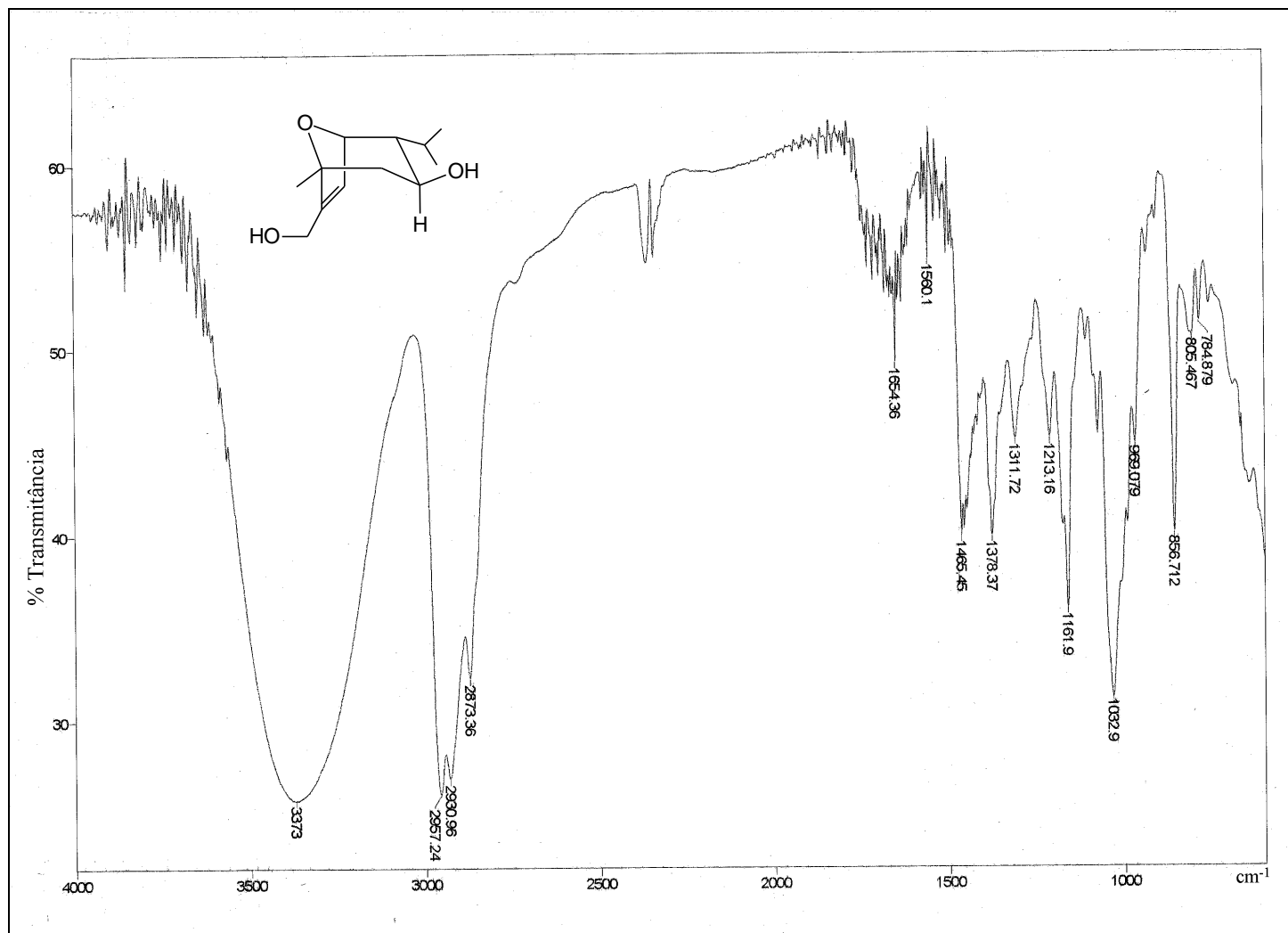


Figura 21 - Espectro no infravermelho (KBr) do diol [9].

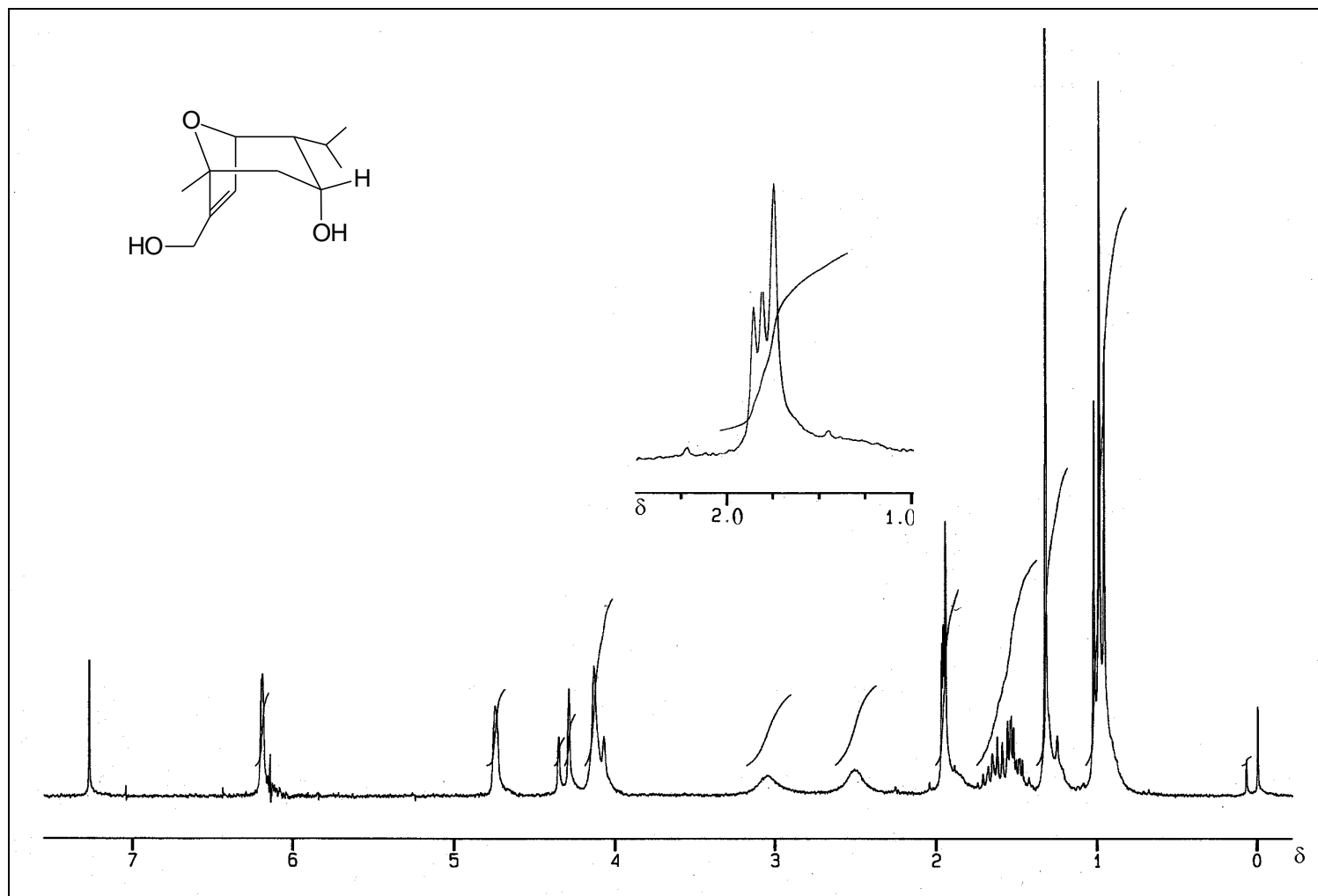


Figura 22 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do diol [8].

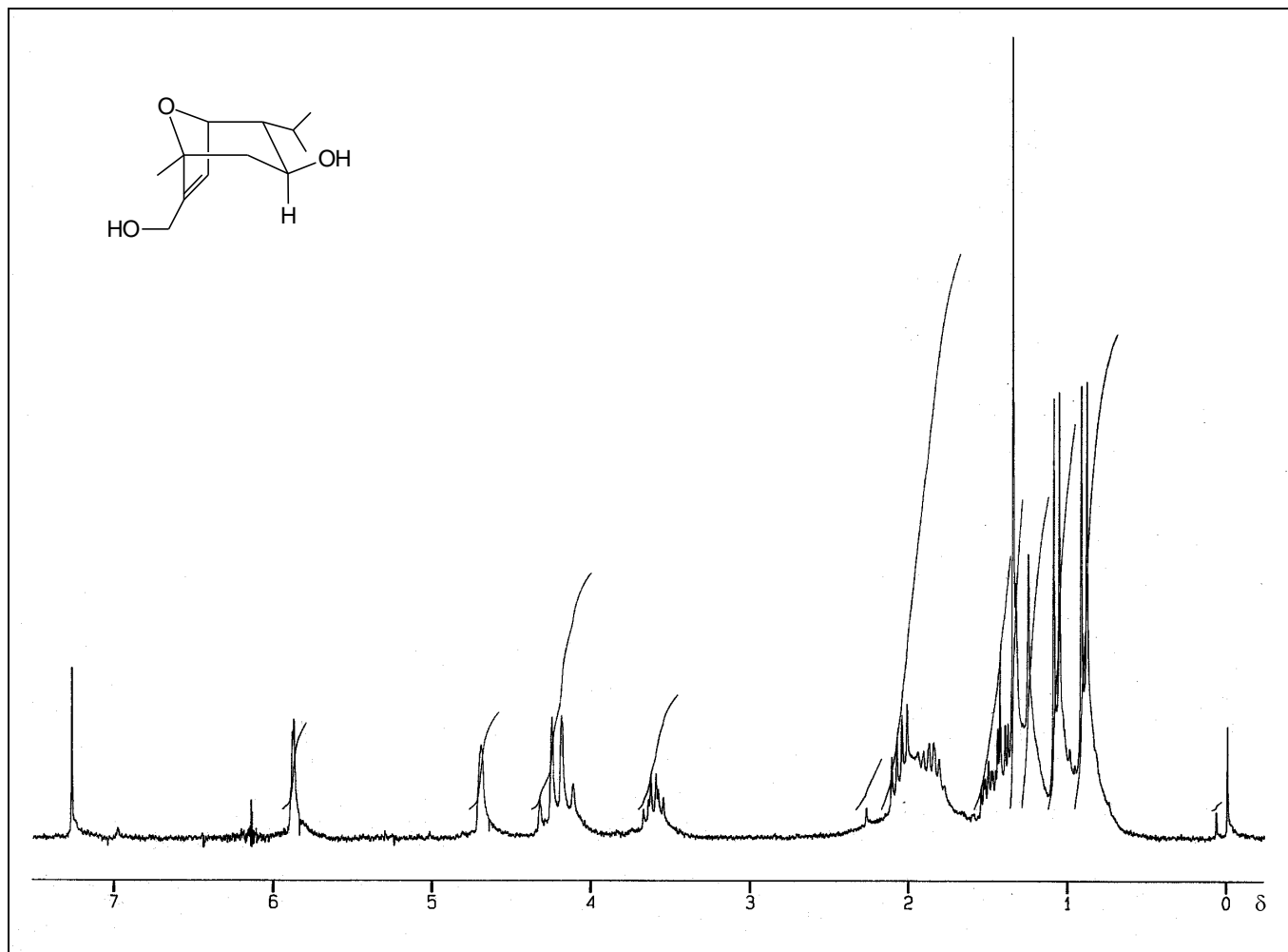


Figura 23 - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do diol [9].

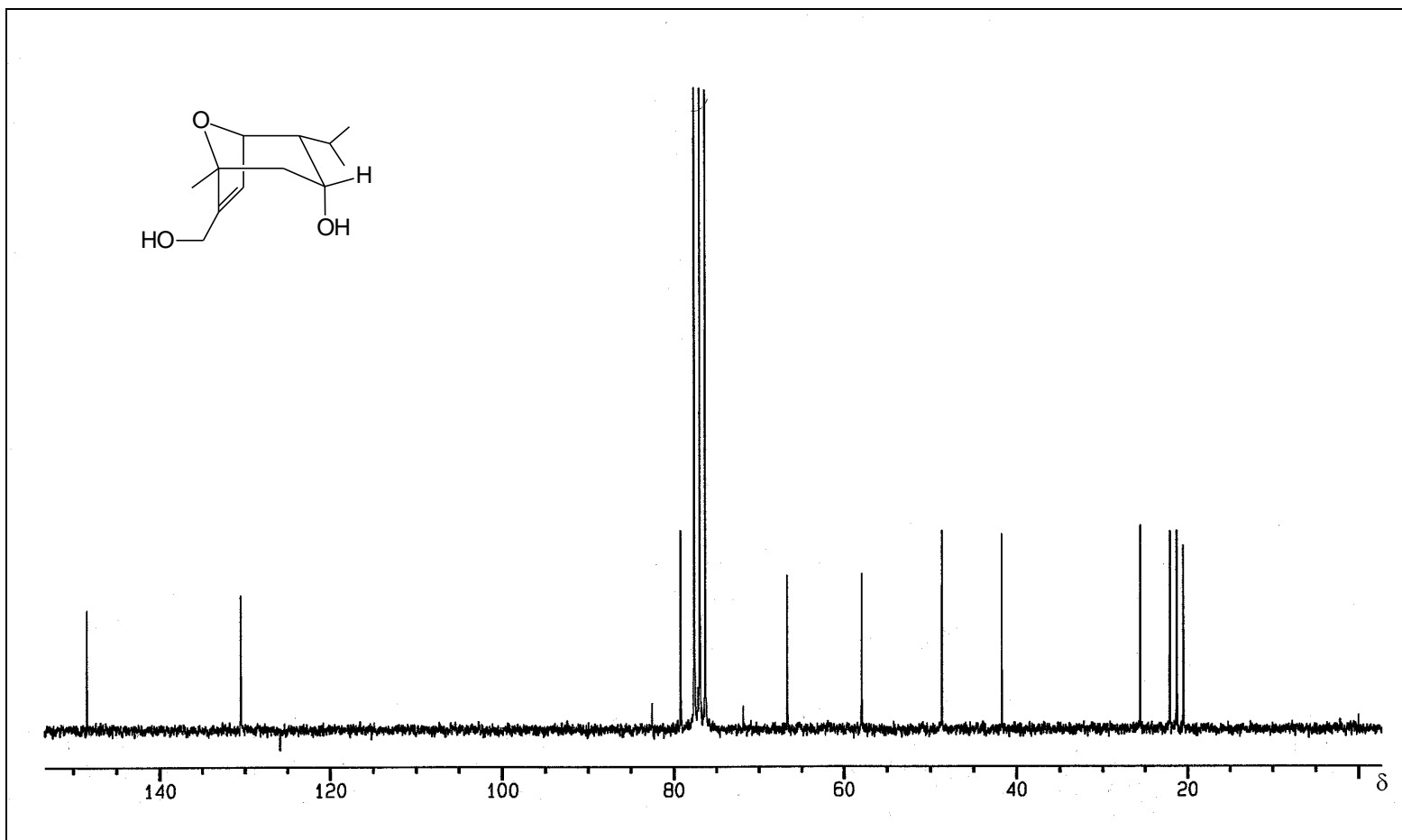


Figura 24 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do diol [8].

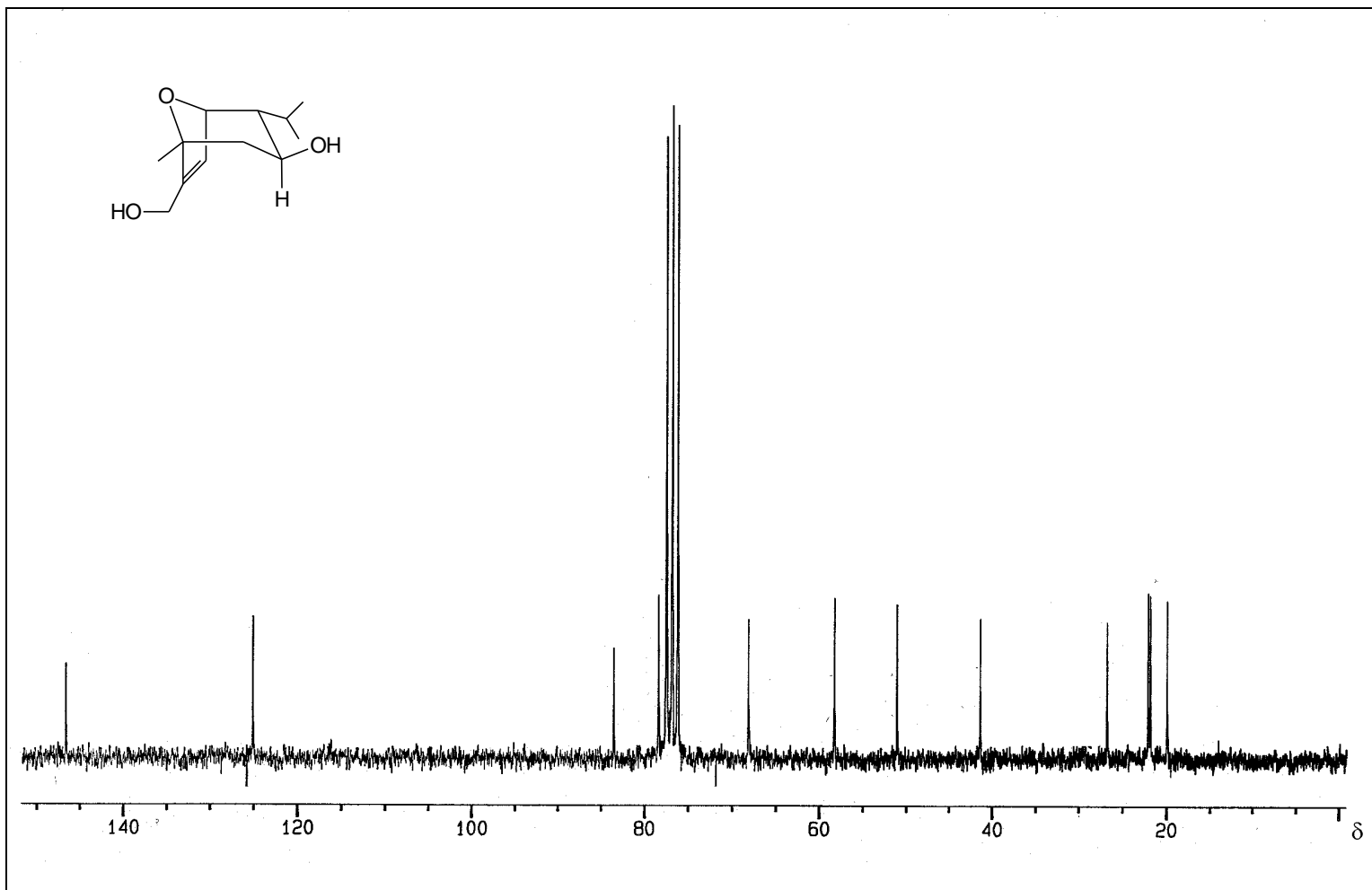


Figura 25 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do diol [9].

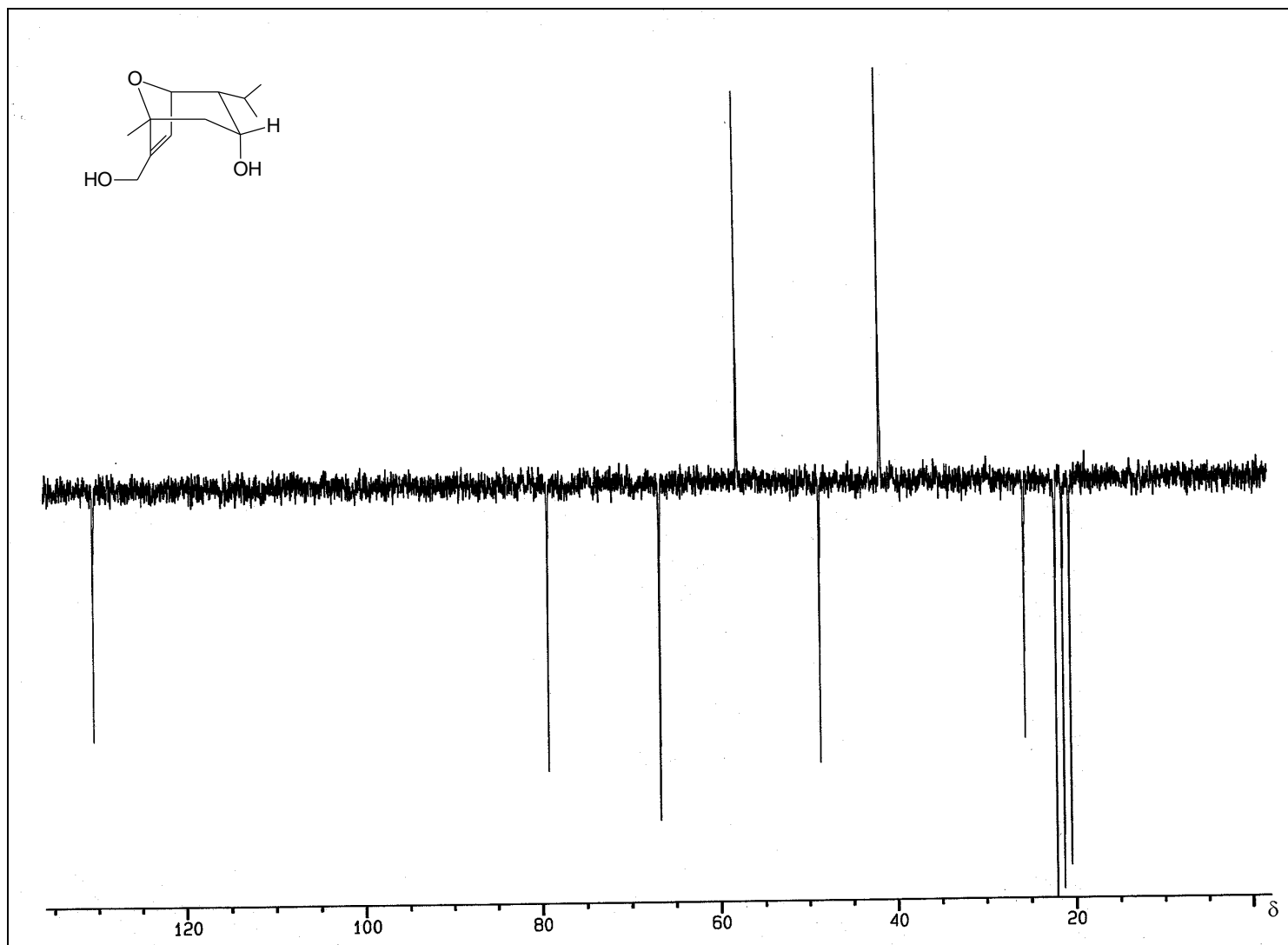


Figura 26 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido pela técnica DEPT 135 (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do diol [8].



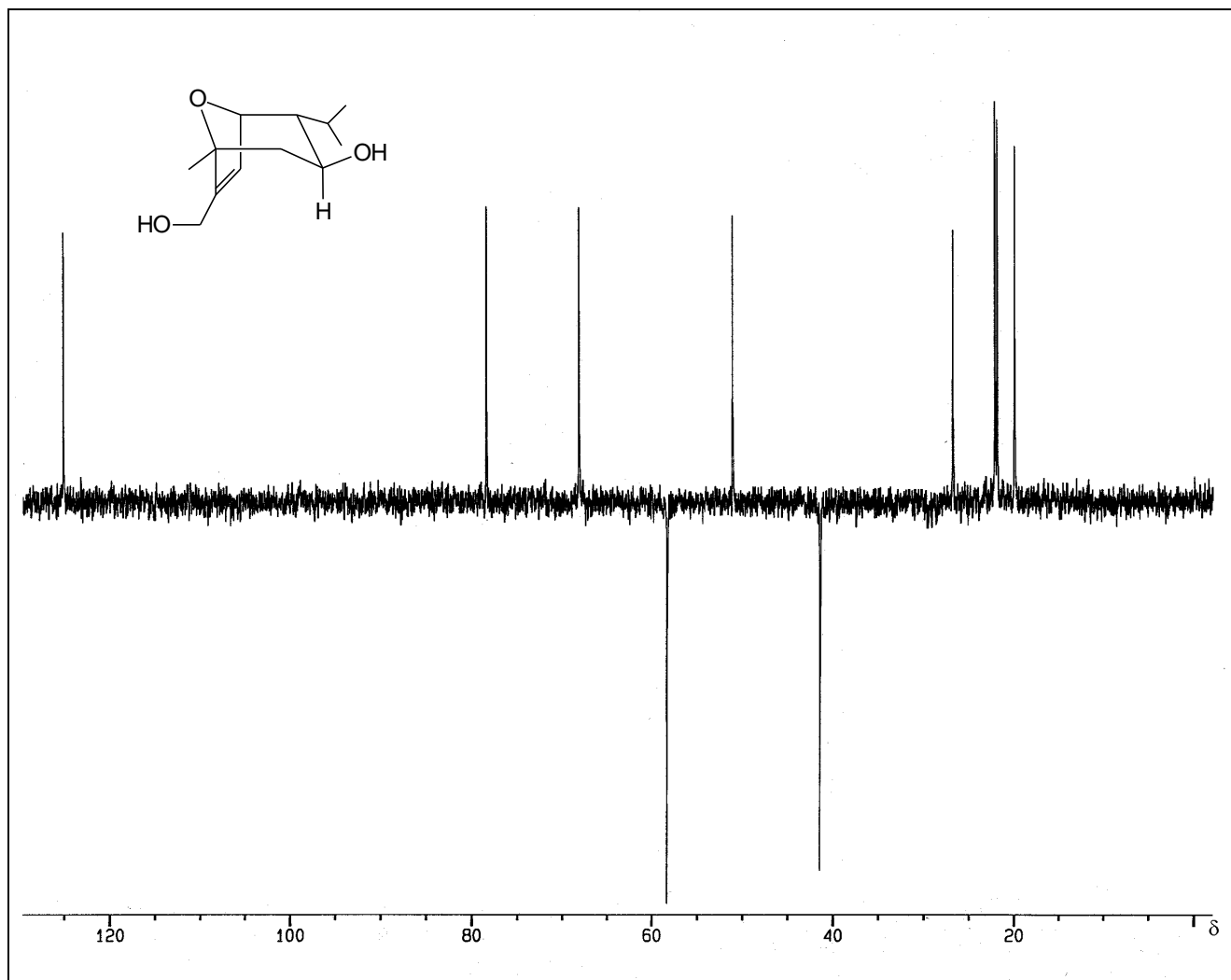


Figura 27 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido pela técnica DEPT 135 (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do diol [9].

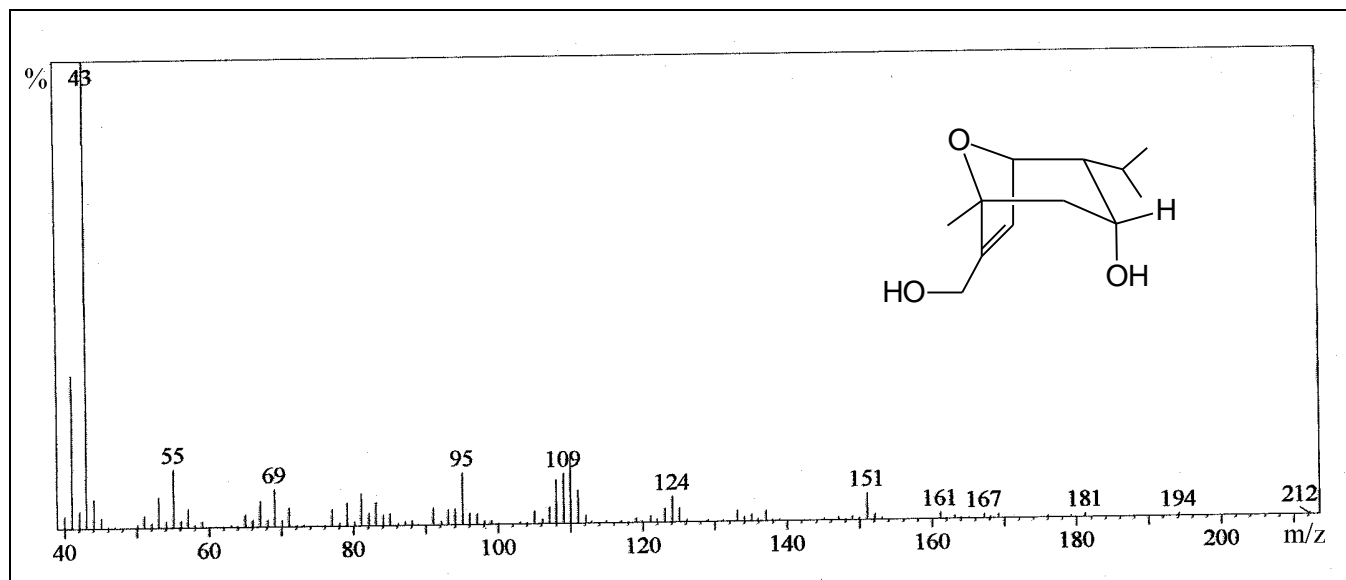


Figura 28 - Espectro de massas do diol [8].

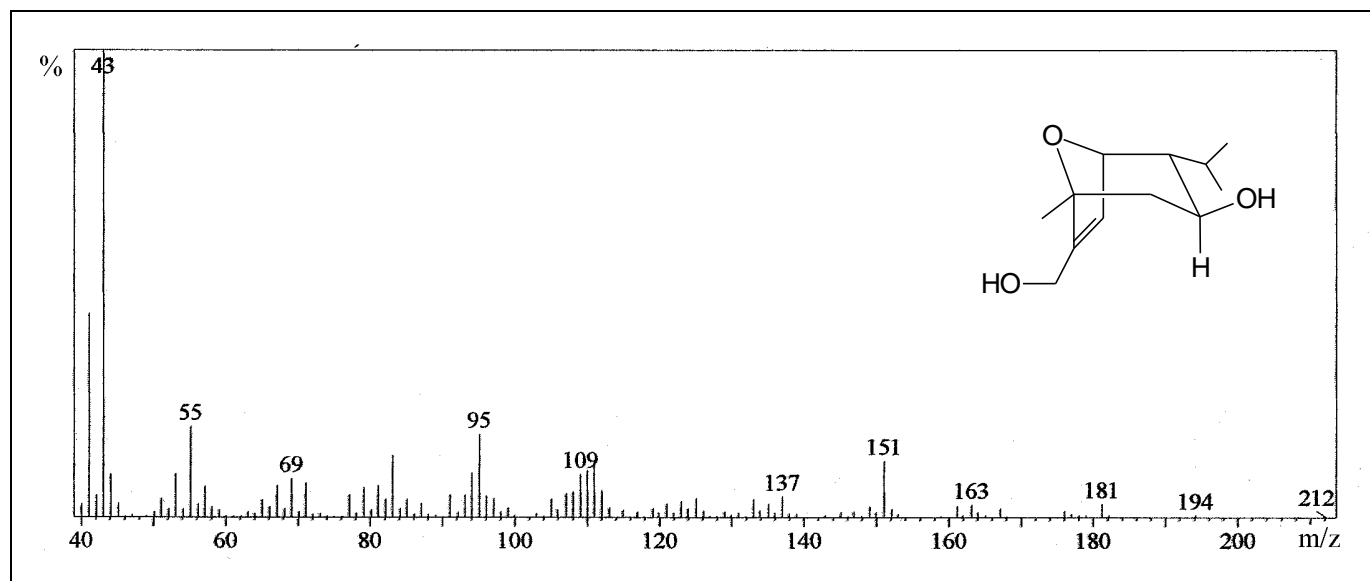


Figura 29 - Espectro de massas do diol [9].

### 3.5. Tentativa de síntese do S-metil[7-(S-metilditiocarbonatometil)-4a-isopropil-1a-metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-il]ditiocarbonato [10] a partir do diol [8]

Uma vez estabelecida uma metodologia para a síntese do oxabicyclo [6] e sua redução aos dióis [8] e [9], a próxima etapa proposta consistia na redução a  $\text{CH}_2$  e a  $\text{CH}_3$  dos dois grupos hidroxilas, para, dessa forma, obter o alqueno [25]. Para isso, foi proposta a seqüência de reações representada na Figura 30.

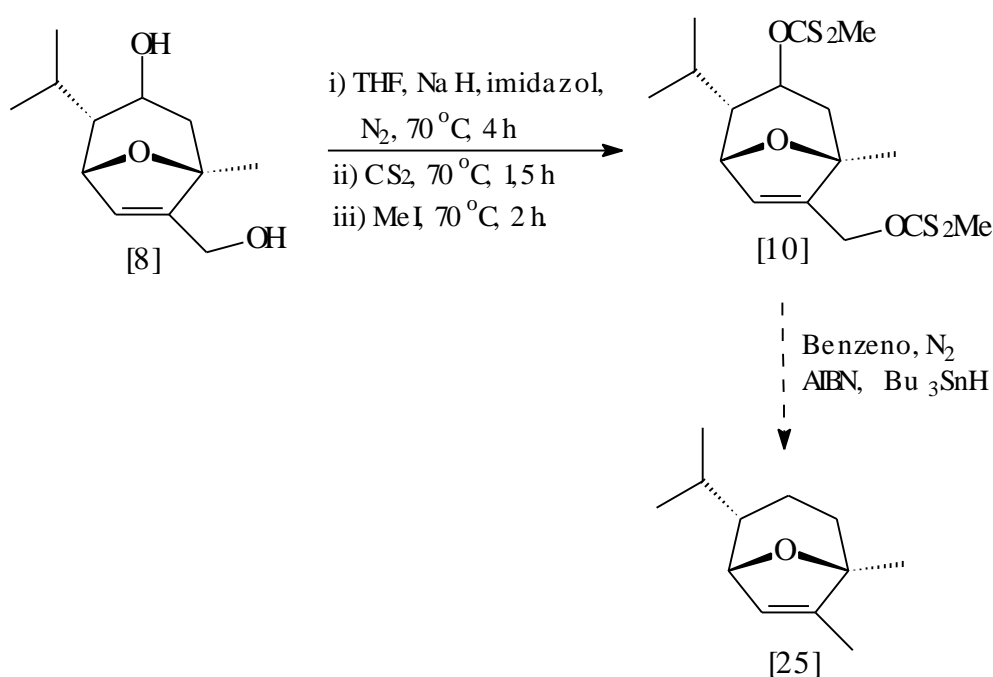


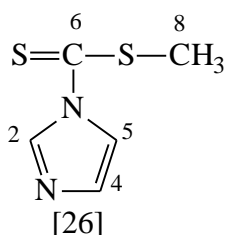
Figura 30 - Proposta de síntese do oxabicyclo [25] a partir de [8], via redução de Barton.

No presente trabalho foi utilizada a metodologia desenvolvida por BARTON et al. (1990), conhecida como redução de Barton. Esta metodologia, testada por DEMUNER (1996) e MANN e OVERTON (1987) em moléculas semelhantes, envolve inicialmente a conversão do álcool no xantato correspondente, que é posteriormente reduzido com hidreto de tributilestano na

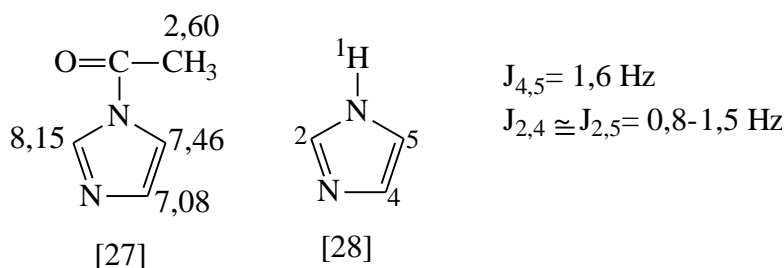
presença de 2,2'-azobis-(2-metilpropionitrila) (AIBN), originando o composto [25] (Figura 30).

A cetona [6] já havia sido convertida no diol [8], como mostrado anteriormente. Este foi tratado com dois equivalentes de cada reagente, hidreto de sódio e imidazol, por quatro horas a 70 °C; dissulfeto de carbono por 1,5 h, a 70 °C; e, finalmente, com iodeto de metila por uma hora, também a 70 °C. Após purificação, isolou-se um composto (óleo amarelo-claro), que não correspondeu ao produto desejado.

O composto formado, depois de devidamente purificado, mostrou tratar-se, através da análise dos seus espectros no infravermelho, de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , do N-[S-metilditiocarbamato]imidazol [26].



As atribuições foram feitas comparando-se os valores de  $\delta$  e  $J$  com os encontrados na literatura para o N-acetilimidazol [27] e imidazol [28], respectivamente (JACKMAN e STERNHELL, 1969).



No espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , o sinal relativo ao H-2 aparece como um duplo duplo em  $\delta$  8,53, devido ao acoplamento com o H-4 ( $J=0,8$  Hz) e com o

H-5 ( $J= 1,5$  Hz). Este seria o hidrogênio mais desblindado, o que está de acordo com os dados obtidos para o N-acetilimidazol [27], e as constantes de acoplamento também estão de acordo com os valores já descritos na literatura para o imidazol [28]. O duplo duplete em  $\delta$  7,83 ( $J\cong 1,5$  Hz) foi atribuído ao H-5, e o sinal em  $\delta$  7,15 aparece como outro duplo duplete, devido ao acoplamento de H-4 com H-2 ( $J= 0,8$  Hz) e com H-5 ( $J\cong 1,5$  Hz).

Dessa forma, pode-se concluir que o composto esperado [10] não havia sido formado. Faz-se necessário, entretanto, que em futuros trabalhos esta reação venha a ser repetida, o que não foi realizado por falta de material.

### 3.6. Tentativa de síntese do 4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ ,7-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [12]

Já que não foi possível obter o xantato a partir do diol [8], o que permitiria a posterior desoxigenação do grupo hidroximetil no carbono-7, procedeu-se à tentativa de redução do grupo hidroximetil presente no composto [6], utilizando  $ZnI_2$  e  $NaCNBH_3$ , conforme metodologia descrita por LAU et al. (1986) e COSTA et al. (1994) (Figura 31). Uma vez obtido, o composto [12] poderia ser então convertido em [25] (BARBOSA et al., 1993).

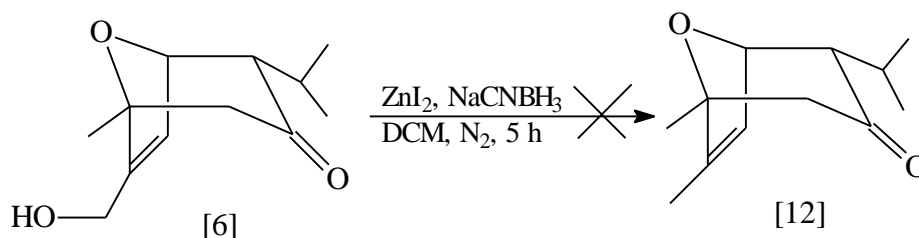


Figura 31 - Tentativa de redução do oxabicyclo [6] para formar o 4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ ,7-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona [12].

A reação foi realizada sob atmosfera de nitrogênio, devido à alta toxicidade dos reagentes. Após cinco horas, constatou-se, por análise por cromatografia em camada delgada, que o material de partida não havia reagido e que nenhum produto havia sido formado.

Uma possível explicação para a não-formação do composto desejado seria a de que, no trabalho original, a redução é realizada em aldeídos e cetonas benzílicas ou alílicas ou em álcoois terciários e, no caso em particular, tem-se um álcool primário.

### 3.7. Preparo dos aldeídos 7-formil-4a-isopropil-1a,7-dimetil-8-oxabicyclo-[3.2.1]oct-6-en-3-ona [13] e 7-formil-2a-isopropil-1a,7-dimetil-8-oxabicyclo-[3.2.1]oct-6-en-3-ona [16]

Com objetivo de avaliar o efeito do grau de oxidação na atividade biológica da molécula, foi sintetizado o aldeído [13]. Várias metodologias são descritas para a oxidação de álcoois a aldeídos (MARCH, 1992). Buscou-se um método que não utilizasse condições drásticas, que não se realizasse em meio ácido, para evitar a decomposição do cicloaduto de partida, e que preservasse a ligação dupla nos produtos finais.

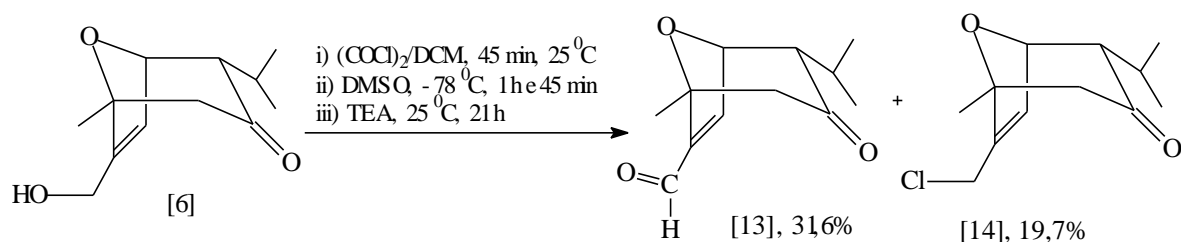


Figura 32 - Reação de obtenção do aldeído [13], via oxidação de Swern a partir do álcool [6].

Com esse intuito, o aldeído [13] foi preparado através da oxidação do álcool [6], seguindo a metodologia descrita por MANCUSO et al. (1978),

conhecida como oxidação de Swern. Assim, a uma mistura de cloreto de oxalila e diclorometano foi adicionado dimetilsulfóxido. A ativação do dimetilsulfóxido foi realizada à baixa temperatura (-78 °C), adicionando-se o dimetilsulfóxido bem lentamente, uma vez que o cloreto de oxalila reage violenta e exotermicamente com este à temperatura ambiente.

Após 45 minutos, adicionou-se o álcool [6] e manteve-se a temperatura a -78 °C por mais uma hora e 45 minutos, quando, então, adicionou-se trietilamina. A mistura reacional permaneceu por mais 21 horas sob agitação magnética e à temperatura ambiente.

O primeiro indício da formação dos produtos deu-se pelo aparecimento de dois pontos, um que absorve luz UV e outro não, em cromatografia em camada delgada, com valores de  $R_f$  0,21 e 0,29, maiores que o do material de partida. Após a elaboração da mistura reacional, seguida da separação por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando como eluente hexano: éter etílico (5:1), foram obtidos o aldeído [13] (31,6%) e o cicloaduto clorado [14] (19,7%).

Foram observados os mesmos resultados quando a reação foi realizada sem atmosfera de nitrogênio, adaptando-se um tubo de cloreto de cálcio anidro ao balão da reação.

A confirmação da estrutura do composto deu-se, inicialmente, pela análise do espectro no infravermelho. No espectro do aldeído [13] (Figura 33), verificou-se a ausência da forte absorção em  $3.440\text{ cm}^{-1}$ , anteriormente atribuída à hidroxila alcoólica do material de partida [6], e o aparecimento de uma banda relativa ao estiramento da ligação da carbonila aldeídica conjugada em  $1.683\text{ cm}^{-1}$ .

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 34), a formação do aldeído foi evidenciada pelo aparecimento de um simpleto em  $\delta$  9,76 atribuído ao H-13, do aldeído.

Pôde-se observar também que o sinal do hidrogênio H-6 ( $J_{6,5} = 1,9\text{ Hz}$ ) da ligação dupla apresentou-se mais desblindado ( $\delta$  7,09) em relação ao material de partida ( $\delta$  6,02), devido à presença da carbonila conjugada.



A obtenção do aldeído foi confirmada através da análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figuras 35 e 36), onde se observou a ausência do sinal registrado em  $\delta$  58,1, anteriormente atribuído ao carbono C-13 do  $\text{CH}_2\text{OH}$  do oxabicyclo [6] e ao aparecimento do sinal de C-13 em  $\delta$  186,3. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido pela técnica DEPT 135 (Figura 36) apresentou os sinais em  $\delta$  51,5, devido ao C-2, em fase oposta aos demais e não mais o sinal relativo ao C-13 em fase oposta.

O espectro de massas representado na Figura 37 indicou a presença do pico referente ao íon molecular em  $m/z=208$ ; do pico do íon resultante da perda do radical  $-\text{CHO}$  em  $m/z=179$  e da conseqüente perda de monóxido de carbono (CO) em  $m/z=151$ ; do pico referente ao fragmento resultante da perda do grupo isopropila em  $m/z=165$ ; de um pico em  $m/z=69$  bastante intenso (95%); e de um referente ao íon isopropila em  $m/z=43$  (pico-base). Pode-se explicar a intensidade do pico em  $m/z=69$  pela grande estabilidade do íon formado. Os fragmentos referentes aos íons  $m/z$  43 e  $m/z$  69 estão representados na Figura 14, e os demais, na Figura 38.

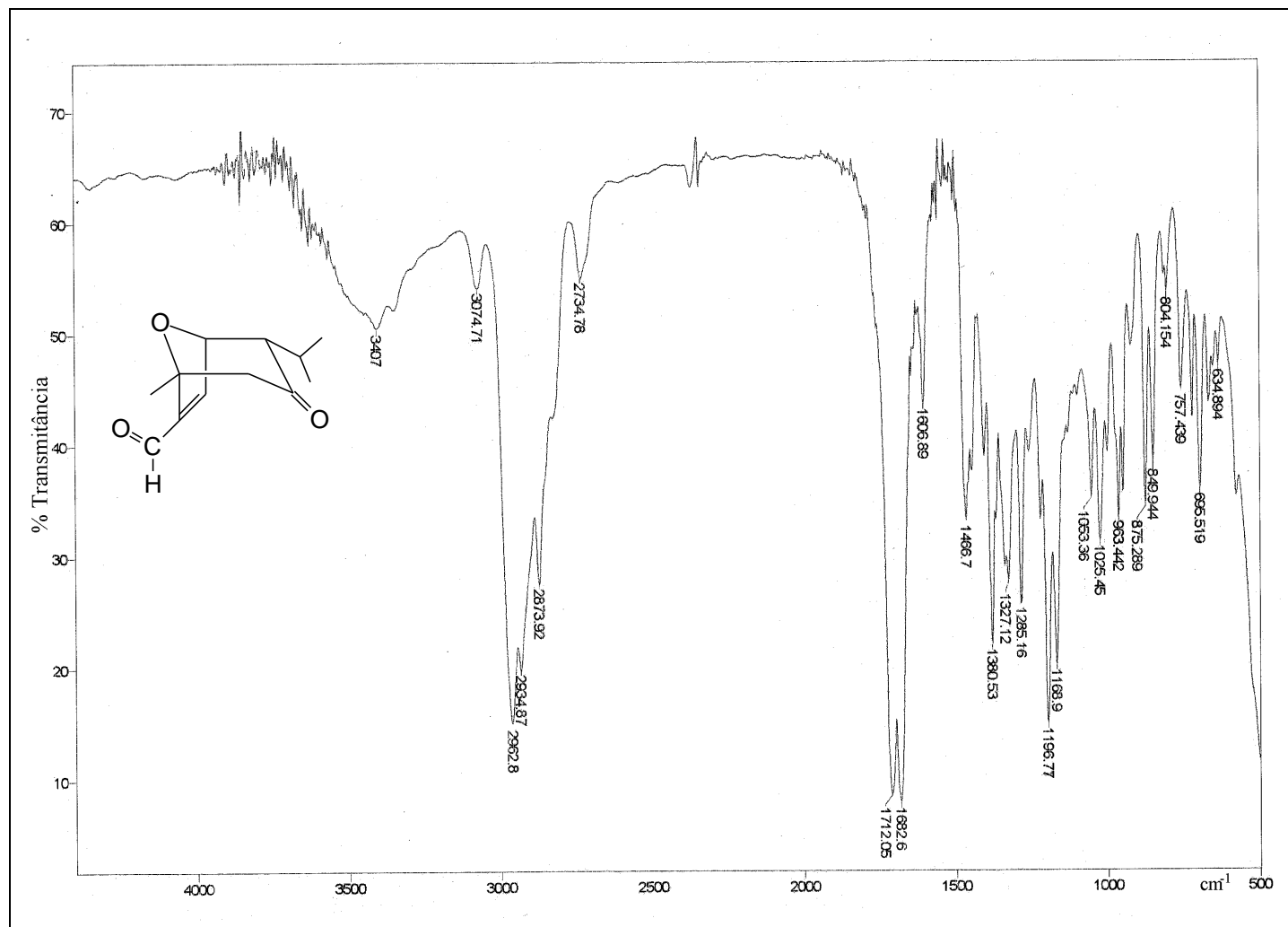


Figura 33 - Espectro no infravermelho (NaCl) do aldeído [13].

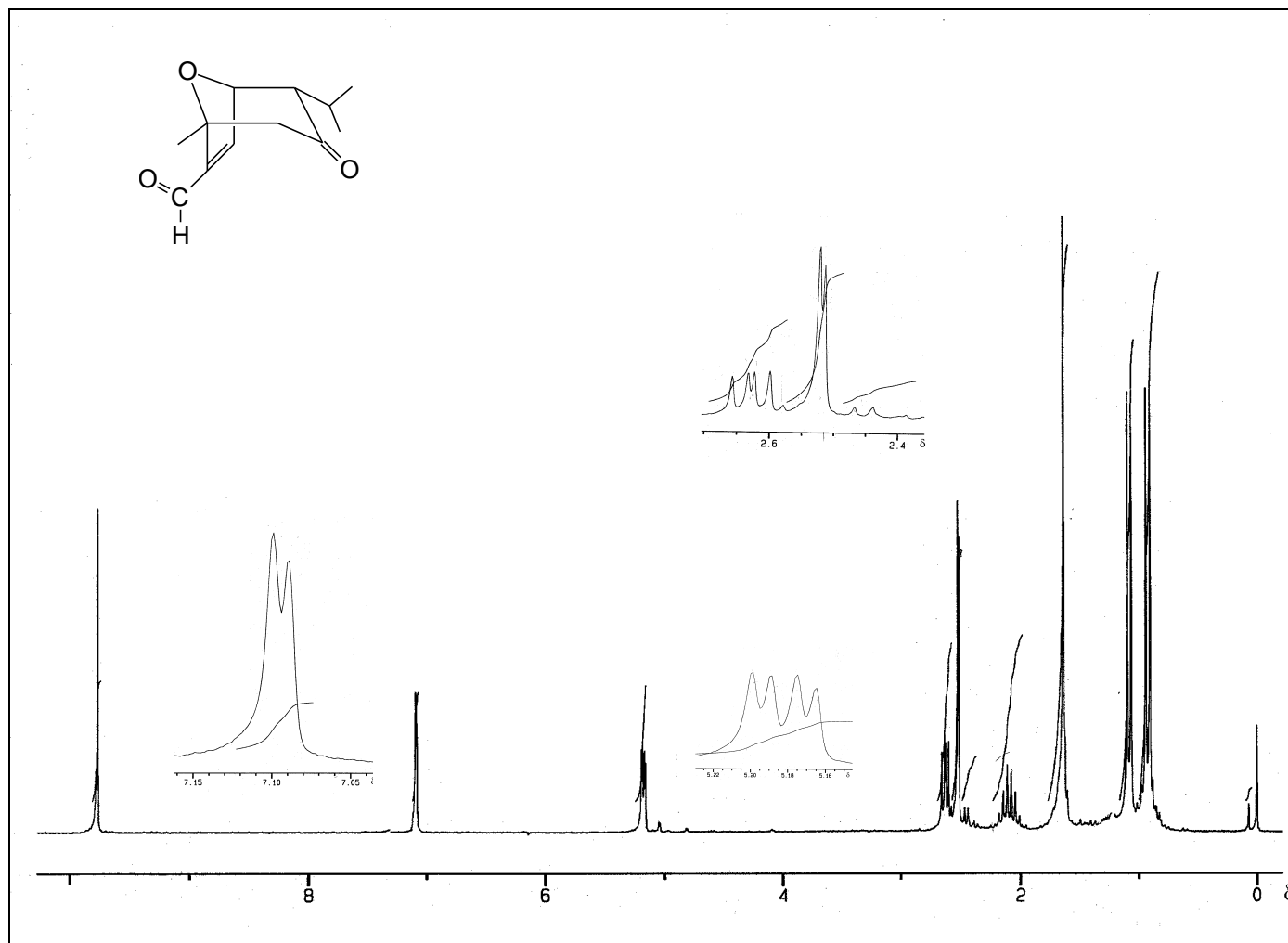


Figura 34 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aldeído [13].

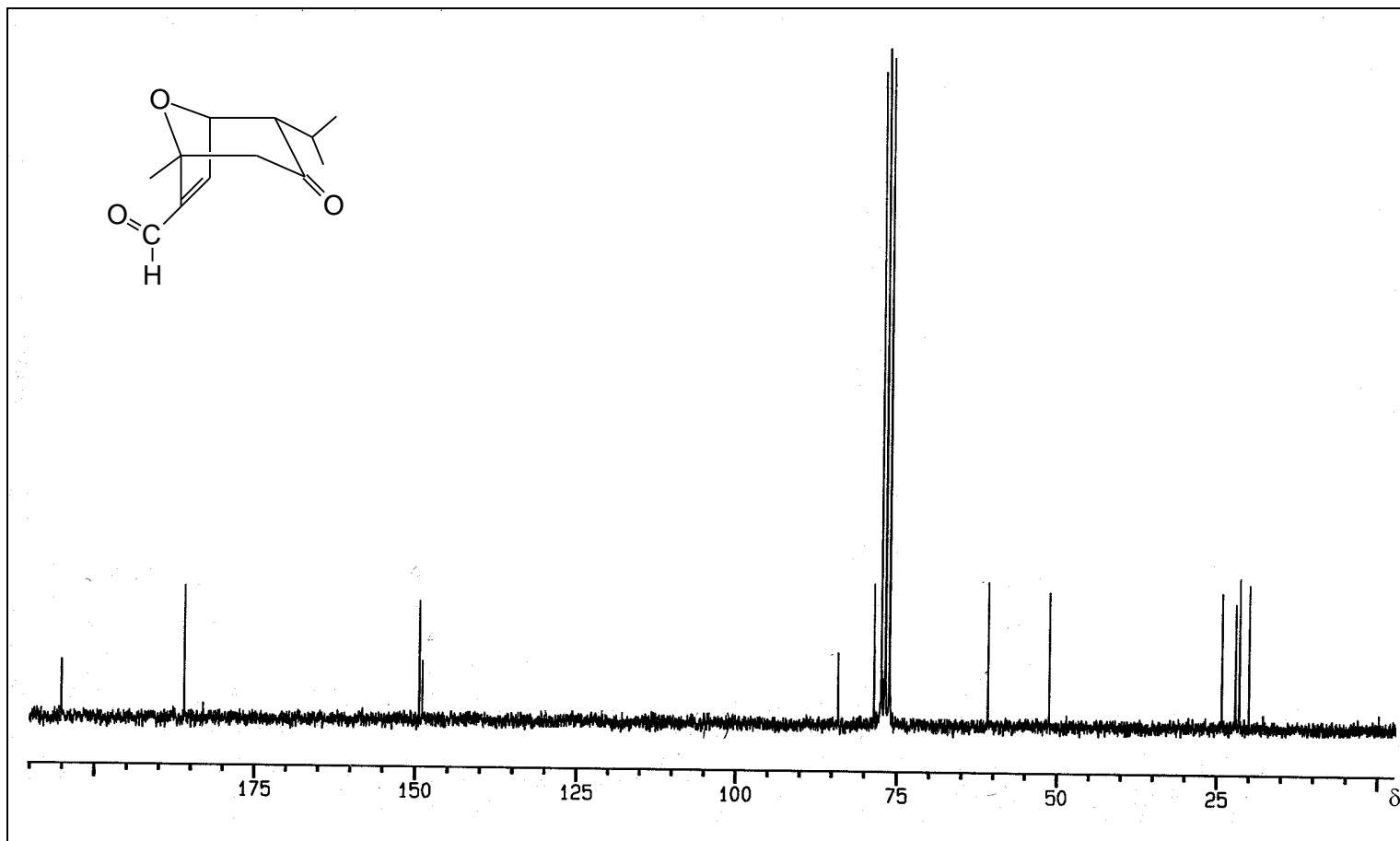


Figura 35 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do aldeído [13].

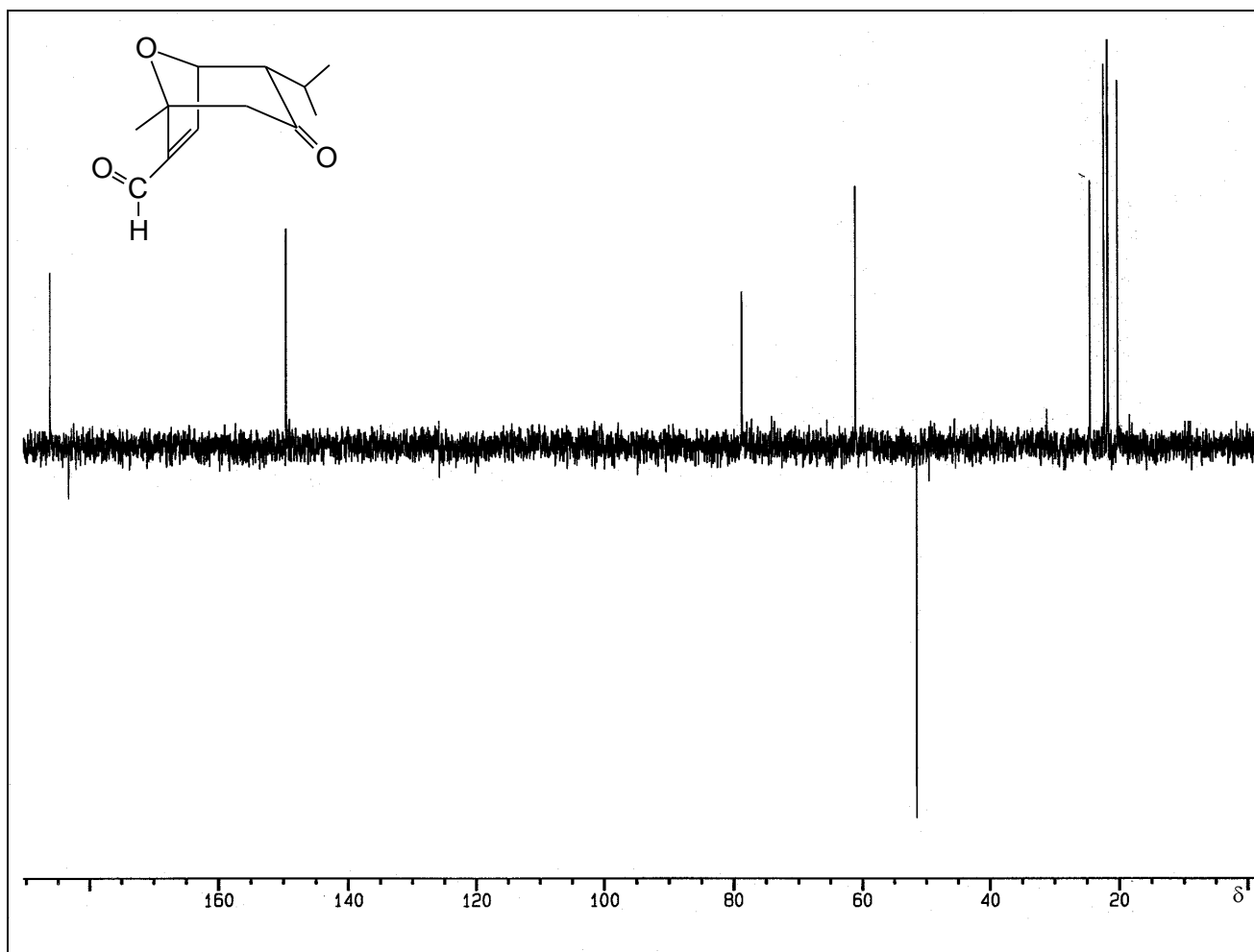


Figura 36 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido pela técnica DEPT 135 (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do aldeído [13].

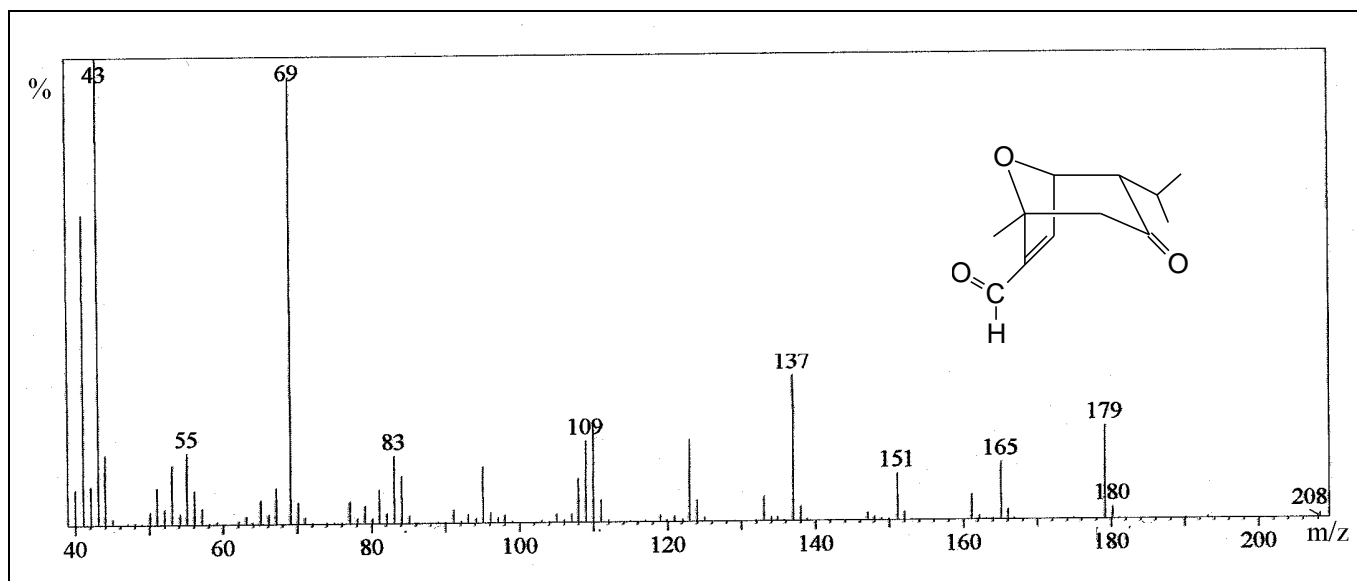


Figura 37 - Espectro de massas do aldeído [13].

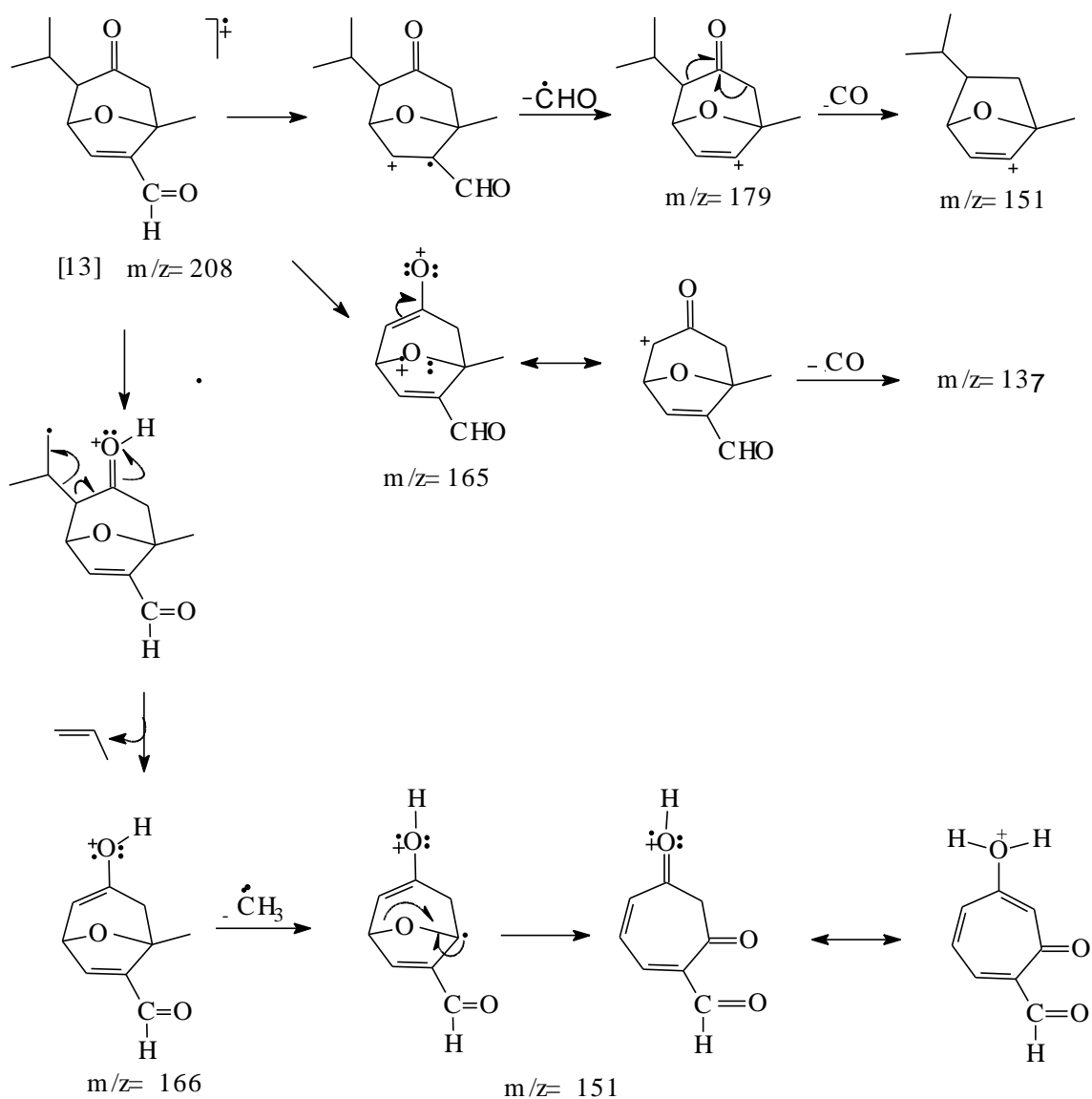


Figura 38 - Mecanismo de fragmentação do aldeído [13].

A estrutura do composto [14] foi confirmada, inicialmente, pela análise do espectro no IV (Figura 39).

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresentou um sinal em  $\delta$  4,07, que foi atribuído aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2\text{Cl}$ , e verificou-se a ausência do hidrogênio hidroxílico em  $\delta$  2,28 (Figura 40).

O aparecimento de um sinal nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figuras 41 e 42) em  $\delta$  37,7, atribuído ao carbono C-13 do grupo  $\text{CH}_2\text{Cl}$ , em fase oposta aos demais no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  obtido pela técnica DEPT 135, e o desaparecimento do sinal do carbono correspondente no material de partida em  $\delta$  58,1 confirmaram a estrutura do cicloaduto halogenado [14].

O espectro de massas representado na Figura 43 indicou a presença do pico referente ao íon molecular em  $m/z=228$ ; do pico do íon resultante da perda de uma metila em  $m/z=213$ ; do pico referente ao fragmento resultante da perda do grupo isopropila em  $m/z=185$ ; de um pico em  $m/z=69$  bastante intenso (63%); e de um pico referente ao íon isopropila em  $m/z=43$  (pico-base).



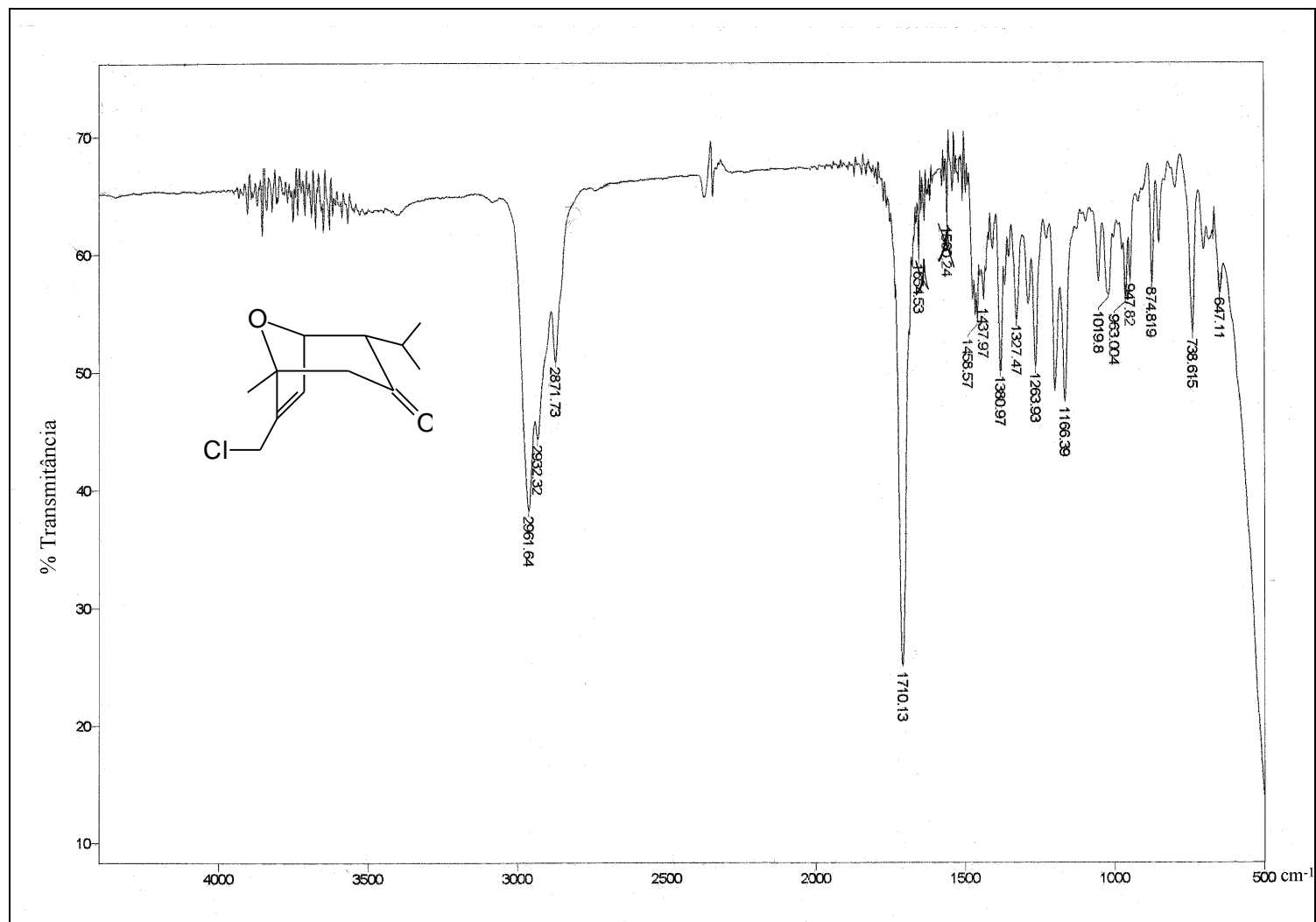


Figura 39 - Espectro no infravermelho (NaCl) do oxabicyclo [14].

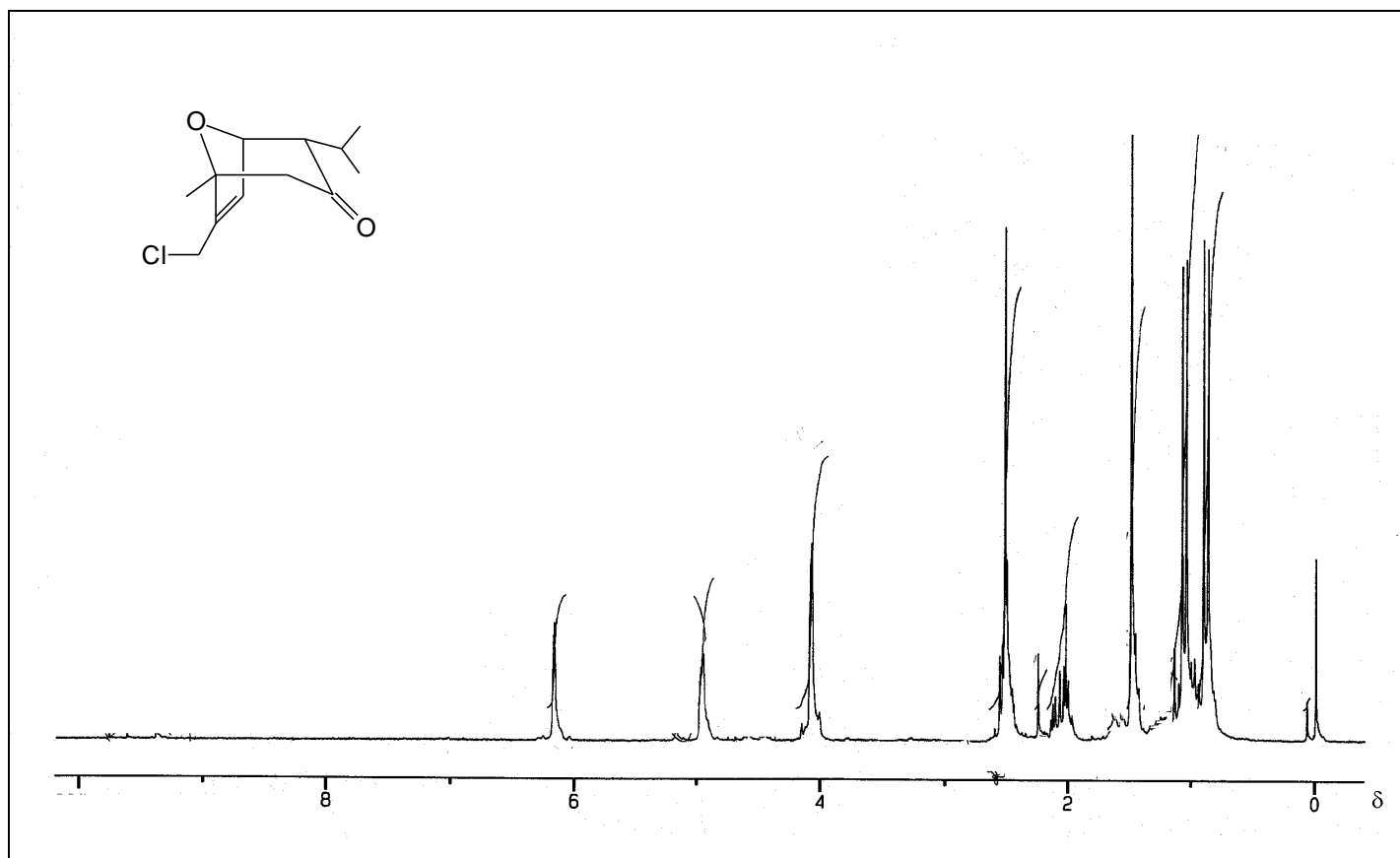


Figura 40 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do oxabicyclo [14].

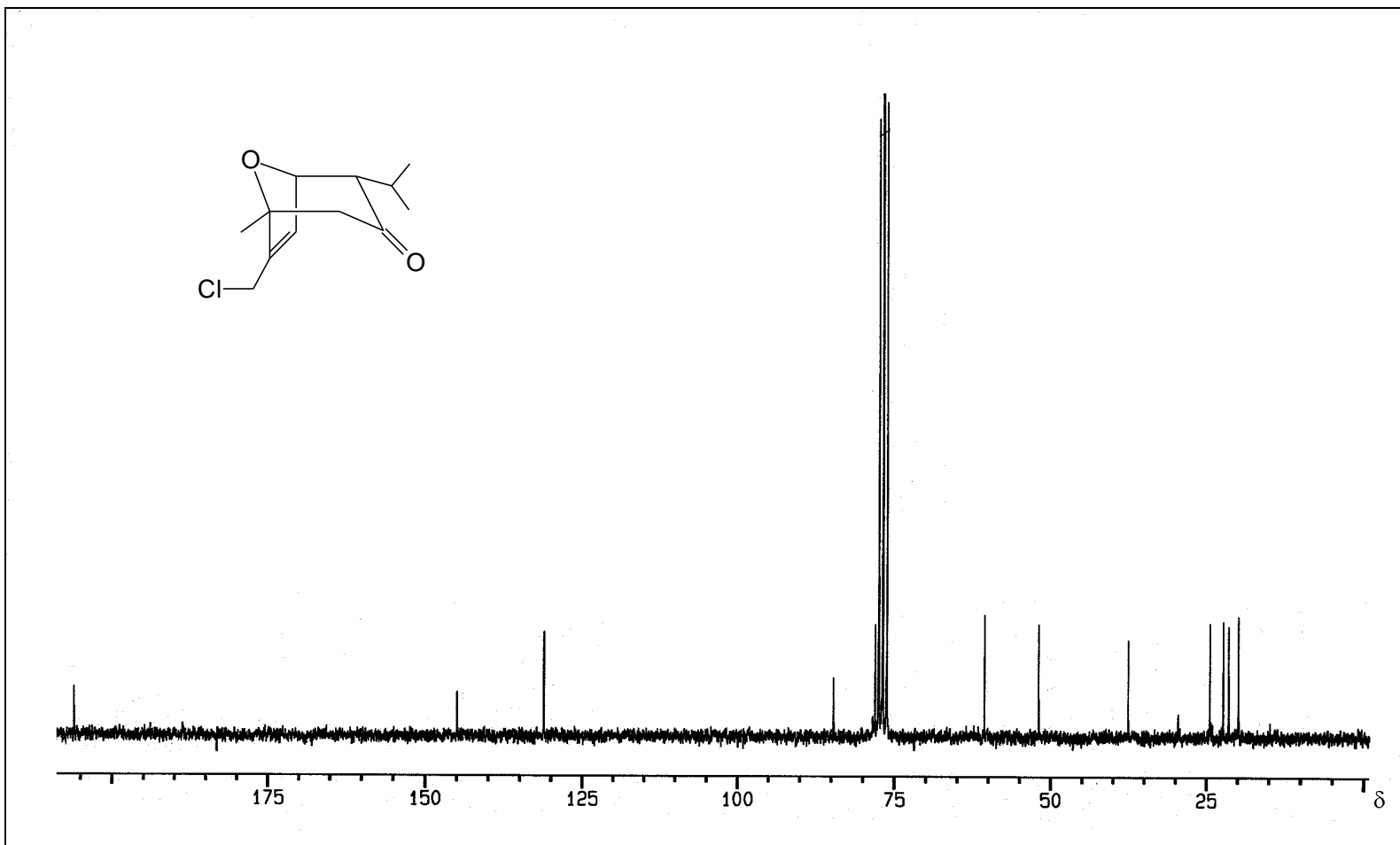


Figura 41 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do oxabiclo [14].

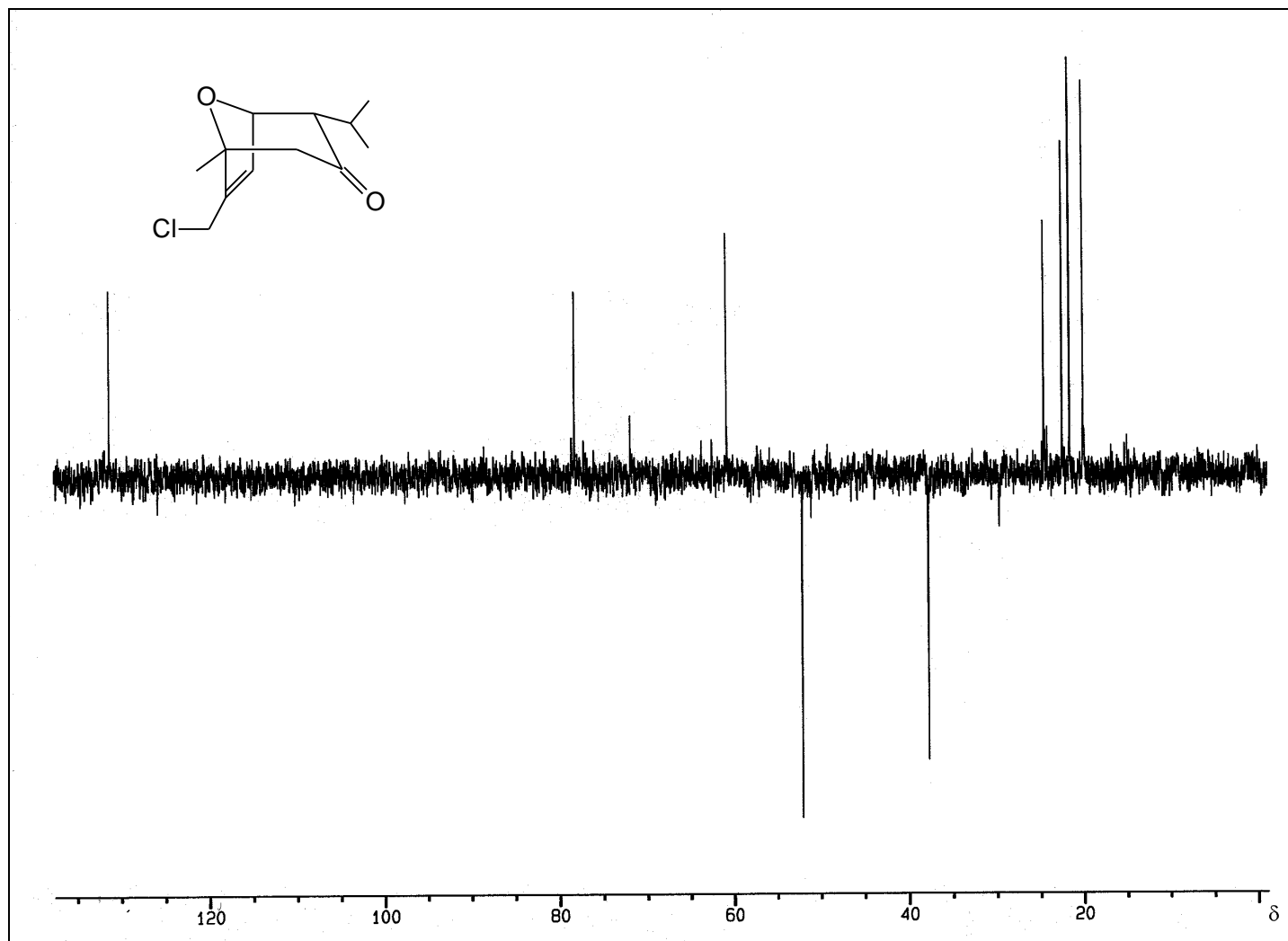


Figura 42 - Espectro de RMN de <sup>13</sup>C obtido pela técnica DEPT 135 (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do oxabicyclo [14].

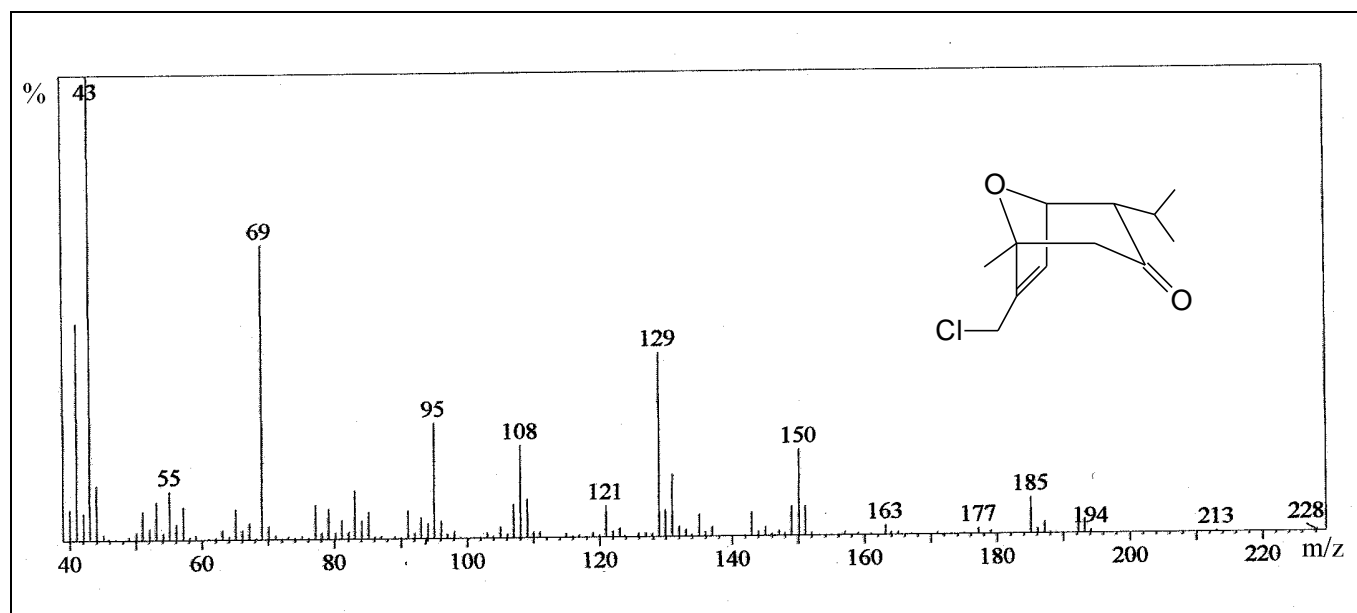


Figura 43 - Espectro de massas do oxabicyclo [14].

A natureza nucleofílica do oxigênio sulfinil de sulfóxidos tem sido usada em síntese, mais notavelmente na oxidação de álcoois primários e secundários a aldeídos e cetonas, usando dimetilsulfóxido (DMSO). A oxidação de álcoois primários a aldeídos com este oxidante não resulta na formação de ácidos carboxílicos, em contraste com outros oxidantes, porque o aldeído é formado em condições anidras, onde não ocorre hidratação, necessária para a conversão a ácido carboxílico.

Vários reagentes podem ser utilizados para ativar o dimetilsulfóxido: anidrido acético, anidrido trifluoroacético, trióxido de enxofre e piridina, cloreto de oxalila, cloreto de tionila, etc. Indubitavelmente, o mais popular reagente utilizado para ativar o dimetilsulfóxido durante a oxidação é o cloreto de oxalila, o que torna a reação conhecida como oxidação de Swern (TROST e FLEMING, 1993). Temperaturas de aproximadamente  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  são utilizadas para formar o intermediário dimetilsulfóxido ativado [29], que surge pela perda espontânea de dióxido e monóxido de carbono do sal inicialmente formado (Figura 44) (MANCUSO et al., 1978).

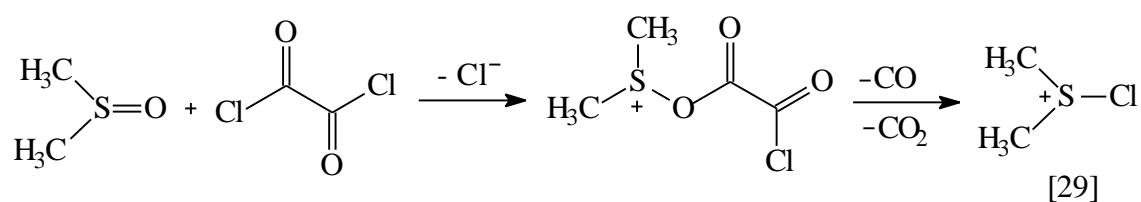


Figura 44 - Mecanismo de ativação de dimetilsulfóxido com cloreto de oxalila.

Após a ativação, ocorre então a reação de [29] com o álcool a ser oxidado (Figura 45). A reação requer a adição de base, geralmente trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), e resulta na formação de uma ílida [30], que se quebra, originando o composto carbonílico.

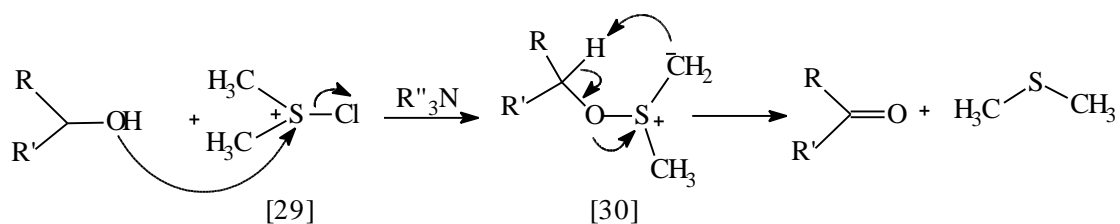


Figura 45 - Mecanismo da reação de oxidação de álcoois com dimetilsulfóxido ativado.

Em alguns trabalhos, tem sido constatado que a reação de Swern, que utiliza cloreto de oxalila como ativante do dimetilsulfóxido, fornece um outro produto além do composto carbonílico esperado, que é o da cloração eletrofílica (TROST e FLEMING, 1993), em concordância com o resultado encontrado no presente trabalho.

Após a síntese do aldeído [13] a partir do álcool [6], realizou-se também a reação de oxidação de Swern com o álcool [7], esperando que o aldeído obtido fosse mais estável que a molécula de partida [7]. A reação foi realizada de forma análoga à da obtenção do aldeído [13]. O álcool [7] foi tratado com cloreto de oxalila e dimetilsulfóxido e, finalmente, com trietilamina. A fase orgânica, após extração da mistura reacional, foi fracionada em coluna de sílica-gel e um composto foi obtido sob a forma de um óleo já amarronzado.

A formação do aldeído [16] foi evidenciada pela presença, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , de um simpleto em  $\delta$  9,78, atribuído ao hidrogênio aldeídico H-13. Os sinais das metilas em  $\delta$  0,95, 1,09 e 1,65, do hidrogênio da ponte H-5 em  $\delta$  5,08 e do H-6 da dupla ligação em  $\delta$  7,10 demonstram que o biciclo manteve-se intacto.

O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  indicou os sinais para os carbonos dos grupos cetônico ( $\delta$  207,3) e aldeídico ( $\delta$  186,3).

### 3.8. Preparo do ácido 4a-isopropil-1a-metil-3-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-óico [15]

Com o objetivo de avaliar a influência do grau de oxidação de análogos do ácido helmintospórico na atividade reguladora do crescimento de plantas, realizou-se a oxidação do aldeído [13] a ácido carboxílico [15].

Na literatura são descritos vários reagentes utilizados para a oxidação de aldeídos a ácidos ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{MnO}_2$ , etc.) (MARCH, 1992). Optou-se então pela utilização de peróxido de hidrogênio. A reação foi realizada pela adição do aldeído [13] a uma solução de peróxido de hidrogênio 30% em tetraidrofurano. No entanto, nenhum produto foi obtido. É possível que as condições do meio reacional tenham sido muito drásticas e que o material de partida tenha se decomposto.

O óxido de prata (I), gerado *in situ*, é um reagente muito utilizado para realizar a oxidação de aldeídos a ácidos carboxílicos (ZORETIC e CHAMBERS, 1985; BALDWIN e BLACK, 1984; BAKER e COATES, 1979). Procurando um método mais brando, com o objetivo de preservar a dupla ligação alílica, optou-se pela oxidação com óxido de prata ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ) (Figura 46).

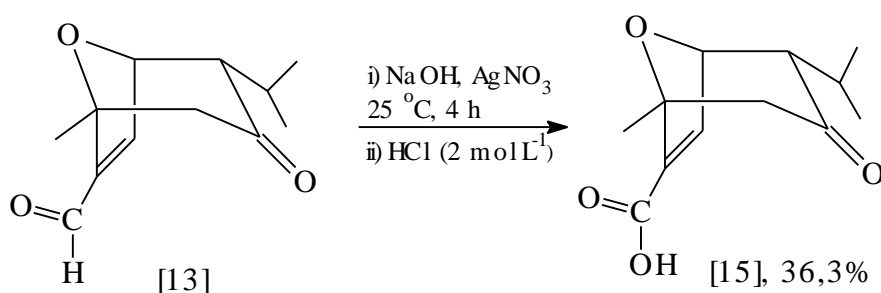


Figura 46 - Oxidação do aldeído [13] a ácido carboxílico [15].

A reação foi realizada em balão aberto e pela adição sucessiva de hidróxido de sódio (NaOH) e nitrato de prata ( $\text{AgNO}_3$ ). Após 10 minutos,



adicionou-se o aldeído a 0 °C e manteve-se o meio reacional sob agitação por quatro horas. A análise por cromatografia em camada delgada indicou a formação do produto através do aparecimento de uma mancha bem próxima ao ponto de aplicação na placa cromatográfica, característica de ácidos carboxílicos. A reação foi então elaborada e purificada em coluna cromatográfica de sílica-gel. Obteve-se um sólido cristalino branco com rendimento de 36,3%.

A estrutura do composto [15] foi confirmada, inicialmente, pela análise do espectro no IV (Figura 47), com o aparecimento da banda na faixa de 2.500-3.200  $\text{cm}^{-1}$ , relativa ao estiramento da hidroxila de ácido carboxílico.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foram observados dois dupletos ( $J_{10,9}=J_{11,9}=6,8$  Hz) em  $\delta$  0,83 e  $\delta$  0,90, relativos às duas metilas do grupo isopropila; um simpleto em  $\delta$  1,43, atribuído à metila do carbono da ponte; e um multipeto na faixa de  $\delta$  2,05-2,27 do H-9. Foram encontrados também dois dupletos ( $J_{2\alpha,2\beta}=J_{2\beta,2\alpha}=16,5$  Hz) em  $\delta$  2,49 e  $\delta$  2,59, atribuídos aos hidrogênios H-2 $\alpha$  e H-2 $\beta$ , respectivamente; e dois dupletos ( $J_{5,6}=J_{6,5}=1,9$  Hz) em  $\delta$  4,75 e  $\delta$  7,41, referentes aos hidrogênios H-5 e H-6, respectivamente. O sinal esperado para o H-4 como um duplo dupeto não foi observado, pois o espectro apresentava sinais de impurezas e o sinal referente à hidroxila do ácido não apareceu no espectro.

No espectro de massas, a observação do pico referente ao íon molecular em  $m/z=224$  não foi evidenciada; no entanto, o espectro apresentou um pico intenso em  $m/z=110$  (86%), um fragmento muito estável, o pico em  $m/z=69$  razoavelmente intenso (52%) e o pico-base referente ao íon isopropila em  $m/z=43$ .

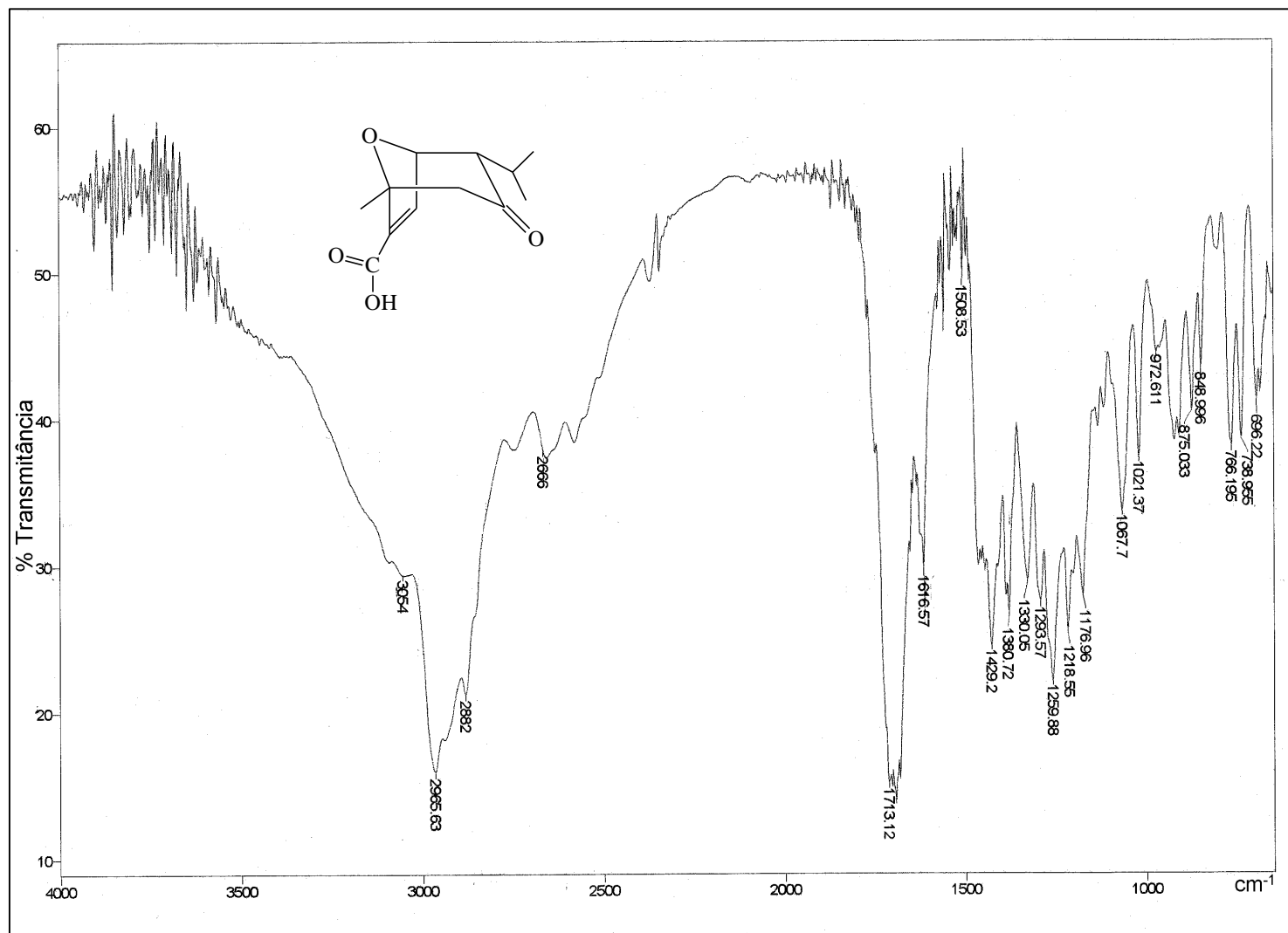


Figura 47 – Espectro no infravermelho (KBr) do ácido [15].

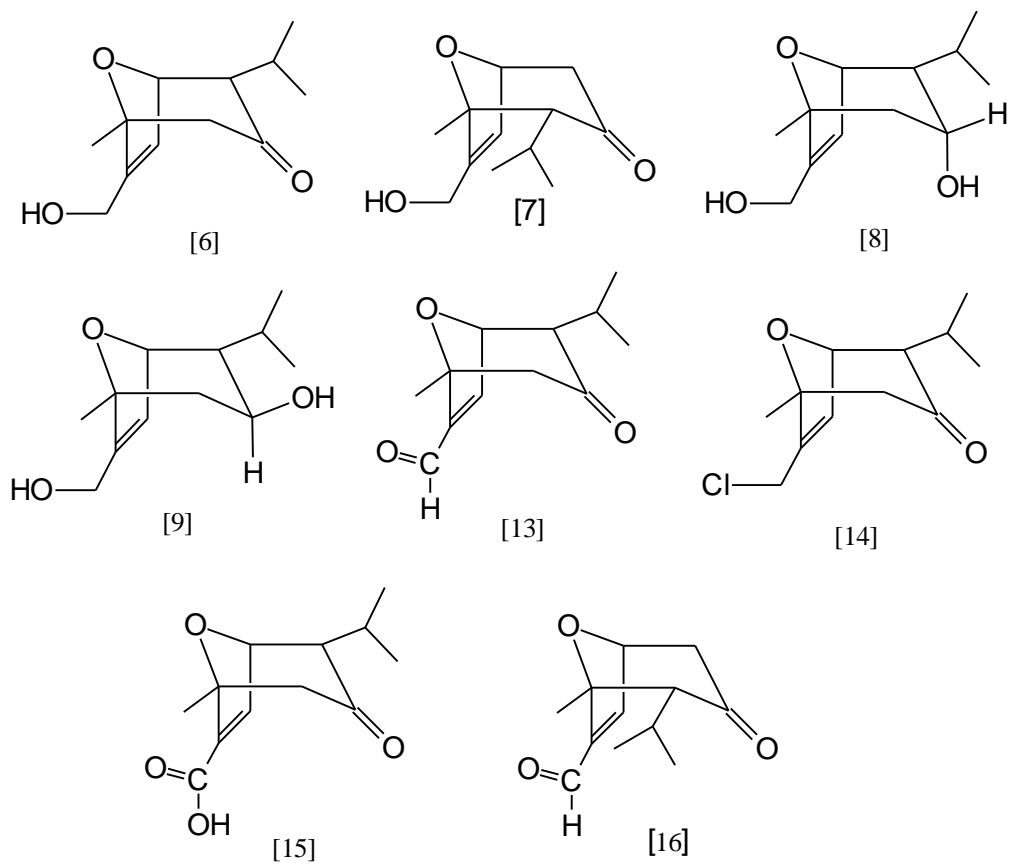


Figura 48 - Novos compostos análogos do ácido helmintospórico.

#### 4. RESUMO E CONCLUSÕES

Nesta etapa do trabalho buscou-se sintetizar análogos do ácido helmintospórico [X] (Figura 48). Foi obtido o composto 3-hidroximetil-2-metilfurano [3], que serviu como material de partida para a reação de cicloadição com a 1,1,3,3-tetrabromo-4-metilpentan-2-ona [1]. Desta reação foram formados os álcoois [6] e [7]. Através da reação de redução do oxabicyclo [6] com DIBAL, foram sintetizados os dióis [8] e [9]. A reação de oxidação de Swern do composto [6] forneceu o aldeído [13] e o oxabicyclo clorado [14]. O ácido carboxílico [15] foi obtido pela oxidação do aldeído [13] com óxido de prata, e o aldeído [16] foi sintetizado pela oxidação de Swern do álcool [7].

Tendo em vista os rendimentos obtidos nas reações, que estão de acordo com os apresentados na literatura para reações deste tipo, pode-se concluir que as metodologias aplicadas apresentaram-se adequadas e que ainda é possível e viável a síntese de grande número de novos análogos.

## **CAPÍTULO 2**

### **AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE ANÁLOGOS DO ÁCIDO HELMINTOSPÓRICO**

#### **1. INTRODUÇÃO**

A avaliação do potencial de um agente para produzir um herbicida comercialmente bem sucedido requer uma série de testes convincentemente seguros, cujos procedimentos demandam sempre grande quantidade de amostra e recursos (RICE et al., 1998). Todavia, ensaios simples realizados em laboratórios e casa de vegetação são essenciais para se obterem as primeiras indicações de atividade, sendo por isso empregados pela maioria da companhias agroquímicas. Os bioensaios são utilizados para se avaliar o potencial dos novos produtos, como herbicidas, fungicidas, etc., e também para explorar a melhor forma de se aplicá-los (STREIBIG e KUDSK, 1993).

Na maioria dos casos, os novos compostos são insolúveis em água e devem ser preparados em formulações adequadas para o uso. Isto pode ser feito, primeiramente, pela dissolução do produto em um solvente orgânico, adição de

um emulsificante e, então, diluição em água. Dessa forma, emulsões ou dispersões são obtidas (STREIBIG e KUDSK, 1993).

Para determinar as propriedades herbicidas de uma substância, o composto deverá ser aplicado diretamente no substrato antes da emergência da planta-teste (em pré-emergência), ou diretamente sobre a parte aérea da planta já emergida (em pós-emergência). Quando o composto é aplicado diretamente no substrato, este poderá impedir a germinação ou o desenvolvimento inicial da planta inteira ou de parte dela. Estes compostos iriam ser absorvidos pela radícula e, ou, pelo caulículo das plantas durante a emergência, podendo interferir em diferentes processos bioquímicos e fisiológicos. Entretanto, alguns compostos poderão ter maior eficiência quando aplicados diretamente nas folhas das plantas. Estes poderão penetrar com facilidade no tecido foliar, destruindo-o, ou se translocarem para alguma outra parte da planta, interferindo em alguma rota metabólica e podendo levar a espécie à morte (STREIBIG e KUDSK, 1993).

Há dois diferentes tipos de respostas mais comumente avaliados nos ensaios biológicos: a) resposta de partes específicas da planta, consistindo na inibição ou na alongação do caule e, ou, das raízes, multiplicação celular, cloroses ou necroses, além de várias mudanças morfológicas; e b) resposta total da planta, normalmente avaliada quanto ao acúmulo de matéria seca pela planta (crescimento), além de sintomas de toxicidade (SANTELMANN, 1977).

Normalmente, as espécies de plantas que apresentam rápido crescimento inicial e fácil germinação são preferidas para os ensaios biológicos. Devem ser testadas plantas de famílias diferentes para se avaliar o potencial herbicida, isto porque um produto pode ser inofensivo para um grupo de plantas e simplesmente matar outros. Em testes preliminares de atividade herbicida, as espécies mais utilizadas são: *Lipidium virginicum* (mastruço), *Lactuca sativa* (alface), *Sorghum bicolor* (sorgo) e *Cucumis sativus* (pepino). Todavia, plântulas de cebola (*Allium cepa*) e rabanete (*Raphanus sativus*) podem também ser utilizadas (BARUAH et al., 1994).

Neste trabalho, na avaliação do potencial herbicida dos diversos compostos sintetizados foram realizados testes biológicos com as seguintes

espécies indicadoras: sorgo (*Sorghum bicolor*), pepino (*Cucumis sativus*), capim-braquiária (*Brachiaria decumbens*) e desmódio (*Desmodium tortuosum*).

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1. Generalidades metodológicas

Os ensaios biológicos foram realizados no Laboratório de Herbicida na Planta e em sala de crescimento do Departamento de Fitotecnia da UFV, utilizando-se areia lavada como substrato.

Para o preparo do substrato, a areia comum foi tratada com ácido muriático na proporção de 60 mL do HCl comercial/litro de água, permanecendo em contato com o ácido por 72 horas, para eliminação das partículas orgânicas. Em seguida, a areia foi lavada em água corrente até a retirada do excesso de ácido e tratada com solução aquosa de hidróxido de sódio (NaOH) 0,1 mol L<sup>-1</sup>, por 10 minutos, para dispersão das argilas. Novamente, a areia foi lavada com água corrente até a retirada do excesso de NaOH, alcançando um pH próximo de 7,0. A areia, então, foi secada ao ar e peneirada em malha de 2 mm.

As soluções utilizadas para avaliar o potencial herbicida dos produtos sintetizados foram preparadas conforme metodologia desenvolvida por ANDREÃO (1998), constituída de uma mistura contendo xileno, pentan-3-ona, Tween 40 (monopalmitato de polioxietenosorbitano) e o composto a ser testado, completando-se o volume com água destilada.



O efeito da formulação adotada foi avaliado preparando-se uma solução controle, com os mesmos componentes e as mesmas quantidades usados para o preparo das soluções dos compostos a serem testados.

Para o bom desenvolvimento das plantas-teste, cultivadas em vasos, elas foram irrigadas periodicamente com uma solução nutritiva, utilizando-se 4 g de adubo, marca “Ouro Verde”, cuja composição é: B (0,05%), Ca (1,1%), Fe (0,1%), K<sub>2</sub>O (20%), Mg (0,4%), Mn (0,03%), N (15%), S (4%), P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (15%) e Zn (0,05%), por litro de água.

Os experimentos foram conduzidos em um delineamento experimental inteiramente casualizado. Os dados obtidos foram analisados estatisticamente, e para comparações das médias foi utilizado o teste de Tukey a 5% de probabilidade e, também, histogramas.

## **2.2. Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados sobre o desenvolvimento inicial do sistema radicular de plantas de sorgo (*Sorghum bicolor*) e de pepino (*Cucumis sativus*)**

Neste experimento, conduzido no Laboratório de Herbicida na Planta do Departamento de Fitotecnia - UFV, em placas de Petri, o delineamento experimental utilizado foi o inteiramente casualizado, com oito tratamentos e quatro repetições. Foram avaliados o álcool [6], os dióis [8] e [9], o aldeído [13], o cloreto [14] e o ácido [15], conforme a Figura 1, a uma concentração de 5,5 ppm, mais uma testemunha controle. A formulação utilizada foi composta por xileno (120 µL), pentan-3-ona (40 µL), Tween 40 (três gotas) e um composto a ser testado (10 mg), completando o volume para 200 mL com água destilada.

Para preparação dos tratamentos, foram colocados 600 g do substrato (areia lavada) em saco plástico de polietileno, umedecido com 80 mL da solução a 50 ppm do composto a ser avaliado. Após a homogeneização do substrato e produto, esta mistura foi colocada em oito placas de Petri, que constituíam as unidades experimentais. Cada conjunto de quatro placas recebeu oito sementes de sorgo e oito de pepino pré-germinadas no seu terço superior. As sementes de sorgo e de pepino foram pré-germinadas por 18 horas, numa temperatura

constante de 28 °C. As sementes foram dispostas em linha reta, com as radículas voltadas para baixo. As placas foram então tampadas e vedadas com uma fita adesiva, para evitar volatilização do produto e evaporação da água. Em seguida, foram colocadas no germinador a uma temperatura constante de 28 °C, inclinadas 75 °, de tal modo que as raízes pudessem crescer em contato com a tampa da placa e serem observadas sem a necessidade de abri-las. Passadas 48 horas, foi feita a medida do comprimento das radículas, sendo calculado um valor médio por placa.

Os dados tabulados foram analisados estatisticamente, e para a comparação das médias utilizou-se o teste de Tukey a 5% de probabilidade. Para melhor visualização dos resultados, os dados foram transformados em porcentagem, considerando-se como 100% de crescimento o tratamento controle. A partir desses valores, calculou-se a porcentagem de inibição do crescimento do sistema radicular das plantas de sorgo e pepino, para cada composto testado. Os dados são apresentados em histogramas.

### **2.3. Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados sobre o desenvolvimento inicial do sistema radicular e da parte aérea de plantas de sorgo (*Sorghum bicolor*), de pepino (*Cucumis sativus*), de desmódio (*Desmodium tortuosum*) e de capim-braquiária (*Brachiaria decumbens*)**

Neste ensaio, realizado na sala de crescimento do Departamento de Fitotecnia - UFV, em vasos contendo areia lavada, foram conduzidos quatro experimentos, com *Cucumis sativus*, *Sorghum bicolor*, *Desmodium tortuosum* e *Brachiaria decumbens*. Em todos os ensaios foram avaliados os compostos [6], [8], [9], [13] e [15] e controle, porém agora sobre o desenvolvimento do sistema radicular e da parte aérea das plantas. De maneira semelhante ao experimento em placas de Petri, o substrato foi tratado com os diferentes produtos sintetizados a 5,5 ppm, acrescentando-se também a testemunha controle.

Foram colocados 960 g do substrato areia lavada em um saco plástico de polietileno, o qual foi uniformemente umedecido com 120 mL da solução a 50 ppm do composto a ser testado.

Este substrato já umedecido foi distribuído uniformemente pelas seis unidades experimentais, constituídas de vasos plásticos com capacidade de 0,20 dm<sup>3</sup>. Em cada vaso, sete sementes foram semeadas a 1,0 cm de profundidade, para o caso das plantas de *Sorghum bicolor* e *Cucumis sativus*, e dez sementes para o caso de *Desmodium tortuosum* e *Brachiaria decumbens*.

O experimento foi mantido na sala de crescimento, com luminosidade e temperatura controladas e com fotoperíodo de 12 horas. A temperatura durante o período de luz variou entre 32 e 37 °C.

Os vasos foram irrigados com água destilada três vezes ao dia, repondo-se a água evapotranspirada, buscando-se manter a umidade do substrato constante em 13,3% p/p para permitir o máximo crescimento das plantas. Eles também foram irrigados, três vezes por semana, com solução nutritiva comercial.

Quinze dias após a semeadura, das sementes, procedeu-se à colheita das plantas, determinando-se a biomassa verde da parte aérea e do sistema radicular. Estas partes das plantas foram então secadas por 72 horas em estufa de ventilação forçada a 75 °C, determinando-se, em seguida, a biomassa seca da parte aérea e do sistema radicular.

Neste experimento, o delineamento experimental utilizado foi o inteiramente casualizado, com seis repetições, sendo uma repetição descartada antes da colheita, para se obter maior uniformidade entre as demais.

Os dados colhidos foram tabulados e analisados estatisticamente. Para a comparação das médias, utilizou-se o teste de Tukey a 5%. Em seguida, os dados foram transformados em porcentagem, considerando-se como 100% de crescimento o tratamento controle. A partir destes valores, calculou-se a porcentagem de inibição do crescimento do sistema radicular e da parte aérea das plantas avaliadas, para cada composto testado. Esses dados são também apresentados em histogramas.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados sobre o desenvolvimento inicial do sistema radicular de plantas de sorgo (*Sorghum bicolor*) e de pepino (*Cucumis sativus*)

Uma vez sintetizados e identificados os análogos do ácido helmintospórico, foi iniciada a avaliação do potencial herbicida dos compostos cujas estruturas são mostradas na Figura 1.

Os efeitos dos compostos sintetizados sobre o desenvolvimento do sistema radicular de *Sorghum bicolor* e de *Cucumis sativus*, em testes realizados em placas de Petri, na concentração de 5,5 ppm, estão apresentados nos Quadros 1 e 2 e nas Figuras 2 e 3, respectivamente.

Observa-se, no Quadro 1, que não houve efeito significativo dos diferentes compostos sintetizados sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plantas de sorgo, observando-se apenas efeitos inibitórios menores que 10%. Estes resultados também são apresentados em histogramas na Figura 2.

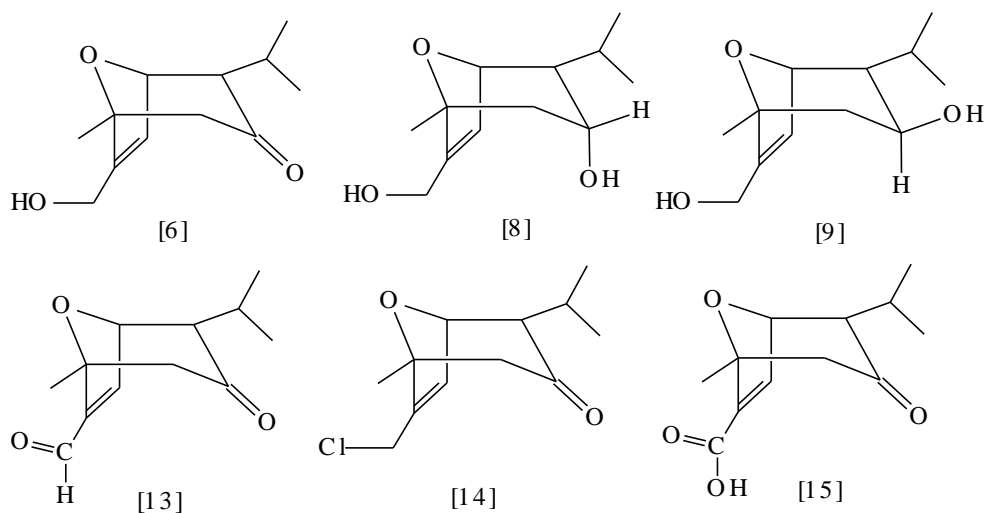


Figura 1 - Análogos do ácido helmintospórico utilizados na avaliação do potencial herbicida sobre plantas de *Sorghum bicolor* e *Cucumis sativus*.

Quadro 1 - Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plantas de *Sorghum bicolor*, 48 horas após a semeadura, cultivadas em areia lavada (teste em placa de Petri)

Tratamentos (Produtos)**	Comprimento raízes (cm)	Porcentagem de inibição* (%)
Água	6,32 a	11,6
Controle	7,15 a	0,0
[6]	6,45 a	9,8
[8]	6,58 a	8,0
[9]	6,84 a	4,3
[13]	6,56 a	8,2
[14]	7,05 a	1,4
[15]	6,67 a	6,7
CV (%)	10,25	-

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

\*\* Especificados na Figura 1.

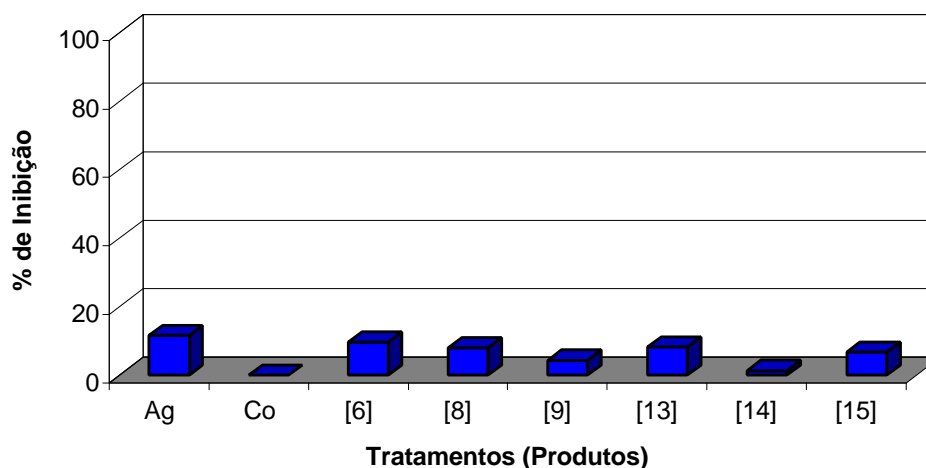


Figura 2 - Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plantas de *Sorghum bicolor* cultivadas em placas de Petri, 48 horas após a semeadura.

Os efeitos de compostos sobre as plantas de pepino estão apresentados no Quadro 2 e na Figura 3. Verifica-se para esta espécie efeito de inibição do crescimento do sistema radicular significativo, em relação à testemunha (controle). Os compostos que provocaram maior inibição foram [8] (27,5%) e [14] (20,0%), seguidos de [9] (18,7%) e [15] (18,1%). Estes resultados mostram, possivelmente, maior efeito inibitório destes compostos sobre plantas dicotiledôneas.

Nos ensaios realizados em placas de Petri, observou-se que o efeito Controle foi semelhante ao teste realizado com água, não indicando ação dos solventes utilizados na formulação (xileno, pentan-3-ona e Tween 40) sobre o desenvolvimento das plantas-teste, o que permitiu usá-los com segurança.

Quadro 2 - Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plantas de *Cucumis sativus*, 48 horas após a semeadura, cultivadas em areia lavada (teste em placa de Petri)

Tratamentos (produtos)	Comprimento raízes (cm)	Porcentagem de inibição* (%)
Água	5,10 ab	5,7
Controle	5,41 ab	0,0
[6]	6,06 a	-12,0
[8]	3,92 b	27,5
[9]	4,40 b	18,7
[13]	4,80 ab	11,3
[14]	4,33 b	20,0
[15]	4,43 b	18,1
CV (%)	13,41	-

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

De modo geral, os compostos testados não causaram forte inibição do sistema radicular de sorgo e de pepino. Este fato evidencia que esses produtos avaliados não afetam o desenvolvimento inicial do sistema radicular. Todavia, estes produtos poderão ter o seu sítio de ação em outra parte da planta ou, talvez, possam atuar modificando o metabolismo das espécies sensíveis.

Buscando avaliar essas suposições e obter resultados mais seguros, optou-se, então, por realizar outro experimento, testando os compostos sobre plantas de *Sorghum bicolor*, *Cucumis sativus*, *Desmodium tortuosum* e *Brachiaria decumbens*, agora em condições mais elaboradas e mais próximas da realidade, sendo avaliada a ação dos produtos sobre o desenvolvimento total das plantas-teste.

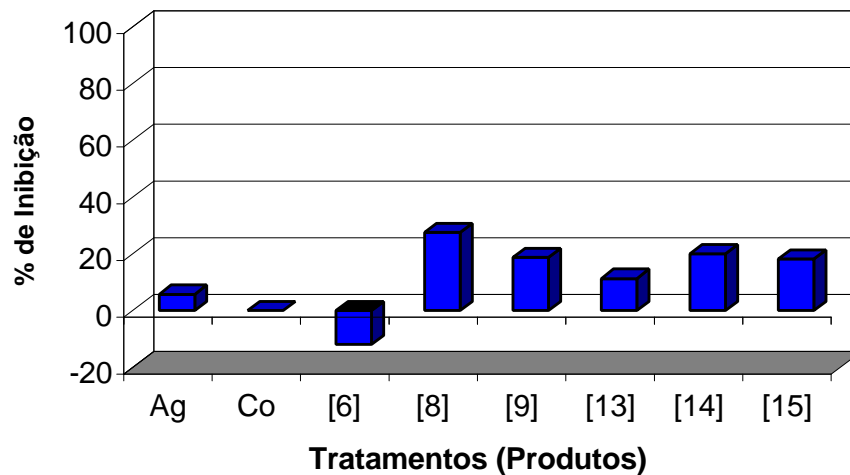


Figura 3 - Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o desenvolvimento do sistema radicular de plantas de *Cucumis sativus* cultivadas em placas de Petri, 48 horas após a semeadura.

### 3.2. Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados sobre o desenvolvimento inicial do sistema radicular e da parte aérea de plantas de sorgo (*Sorghum bicolor*), de pepino (*Cucumis sativus*), de desmódio (*Desmodium tortuosum*) e de capim-braquiária (*Brachiaria decumbens*)

Foram avaliados em quatro experimentos, em condições de Sala de Crescimento, o potencial herbicida dos compostos sintetizados [6], [8], [9], [13] e [15] sobre o desenvolvimento do sistema radicular e da parte aérea. Estes experimentos foram instalados em vasos contendo areia lavada como substrato, previamente umedecida com uma solução com os compostos na dose de 5,5 ppm, seguindo a metodologia descrita por CRAFTS (1935) e modificada por PARKER (1965). As plantas-teste utilizadas foram: sorgo (*Sorghum bicolor*), no experimento 1; pepino (*Cucumis sativus*), no experimento 2; desmódio (*Desmodium tortuosum*), no experimento 3; e capim-braquiária (*Brachiaria decumbens*), no experimento 4.

Nos Quadros 3 e 4 estão resumidas as observações feitas acerca dos efeitos dos produtos aos 15 dias após a semeadura sobre o desenvolvimento do



sistema radicular e da parte aérea em plantas de sorgo, representados como biomassas verde e seca, respectivamente. Destas observações, foi calculada a porcentagem de inibição do sistema radicular e da parte aérea, em relação ao controle; estes resultados estão também apresentados nas Figuras 4 e 5.

Quadro 3 - Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa verde da parte aérea e das raízes de plantas de *Sorghum bicolor* cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura

Tratamentos (produtos)	Biomassa verde* (g)			
	Parte aérea	% de inibição	Raiz	% de inibição
Água	0,482 ab	7,7	0,432 ab	8,5
Controle	0,522 a	0,0	0,472 a	0,0
[13]	0,472 ab	9,6	0,434 ab	8,1
[8]	0,468 ab	10,3	0,404 ab	14,4
[6]	0,434 b	16,9	0,416 ab	11,9
[9]	0,432 b	17,2	0,348 b	26,3
[15]	0,420 b	19,5	0,352 b	25,4
CV (%)	9,332	-	12,983	-

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

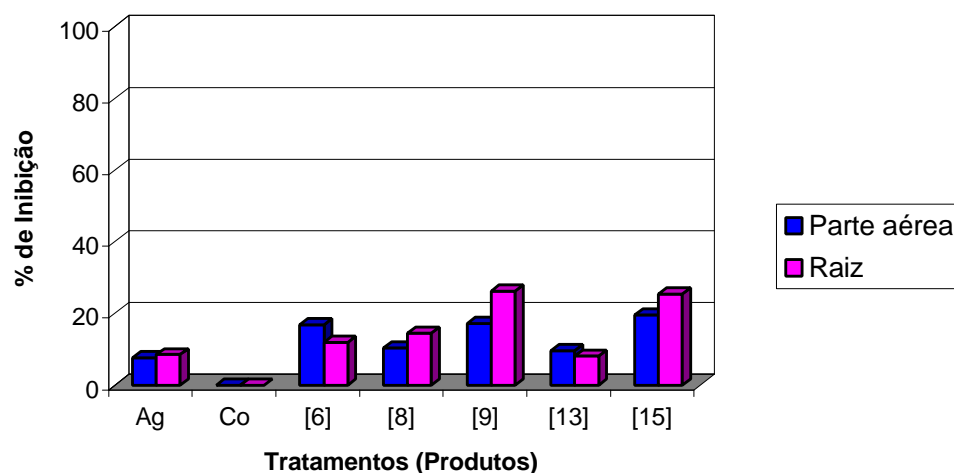


Figura 4 - Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa verde em plantas de *Sorghum bicolor* cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a sementeira.

No exame dos resultados obtidos da ação dos produtos sintetizados sobre a parte aérea de plantas de sorgo, constatou-se (Quadro 3) que os compostos [6], [9] e [15] promoveram maior inibição da parte aérea (16,9, 17,2 e 19,5%), respectivamente, considerando-se a biomassa verde. Quando se comparam os efeitos na biomassa seca, observa-se que o composto [6] foi o mais ativo, com 22,1% de inibição. O efeito fitotóxico destes compostos na parte aérea não causou nenhum tipo de clorose ou necrose. Os compostos [9] (26,3; 30,5%) e [15] (25,4; 36,1%) foram aqueles que apresentaram maior inibição no acúmulo de biomassa verde e seca do sistema radicular de plantas de sorgo.

Quadro 4 - Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca da parte aérea e das raízes de plantas de *Sorghum bicolor* cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura

Tratamentos (produtos)	Biomassa seca* (g)			
	Parte aérea	% de inibição	Raiz	% de inibição
Água	0,063 ab	7,3	0,032 ab	11,1
Controle	0,068 a	0,0	0,036 a	0,0
[8]	0,062 ab	8,8	0,028 ab	22,2
[13]	0,062 ab	8,8	0,033 ab	8,3
[9]	0,060 ab	11,8	0,025 ab	30,5
[15]	0,055 ab	19,1	0,023 b	36,1
[6]	0,053 b	22,1	0,029 ab	19,4
CV (%)	12,145	-	20,216	-

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

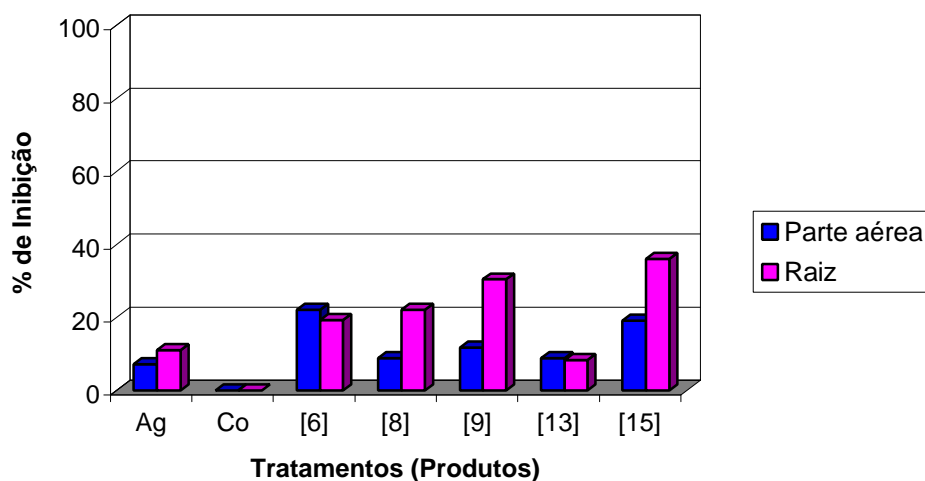


Figura 5 - Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca em plantas de *Sorghum bicolor* cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura.

Podem-se observar, nos Quadros 5 e 6 e nas Figuras 6 e 7, os resultados para o acúmulo de biomassas verde e seca de plantas de pepino, respectivamente. O composto [9] apresentou a maior inibição da parte aérea e das raízes, avaliando-se tanto a biomassa verde quanto a seca. Observou-se que a inibição foi maior no sistema radicular (44,9 e 40% para as biomassas verde e seca, respectivamente) que na parte aérea (40,0 e 29,3%). Outro composto com boa atividade foi o álcool [6]. Este apresentou atividade inibitória na parte aérea (23,7 e 20,7%) e no sistema radicular (20,8 e 6,7%). Foi constatado que os compostos [8] e [13] inibiram o desenvolvimento das raízes quando foi avaliada a biomassa seca (26,7%); o mesmo efeito não se manifestou quando se avaliou o acúmulo de biomassa verde. Os sintomas de toxicidade destes compostos na parte aérea caracterizaram-se pelo amarelamento das folhas das plantas de pepino, o que não foi observado nas folhas das plantas tratadas somente com os solventes (controle).

Quadro 5 - Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa verde da parte aérea e das raízes de plantas de *Cucumis sativus* cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura

Tratamentos (produtos)	Biomassa verde* (g)			
	Parte aérea	% de inibição	Raiz	% de inibição
Água	1,124 a	3,4	0,406 ab	-6,0
Controle	1,164 a	0,0	0,432 a	0,0
[8]	1,006 ab	13,6	0,368 ab	14,8
[15]	0,994 ab	14,6	0,418 a	3,2
[13]	0,952 ab	18,2	0,364 ab	15,7
[6]	0,888 ab	23,7	0,342 ab	20,8
[9]	0,722 b	40,0	0,238 b	44,9
CV (%)	18,515	-	22,901	-

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

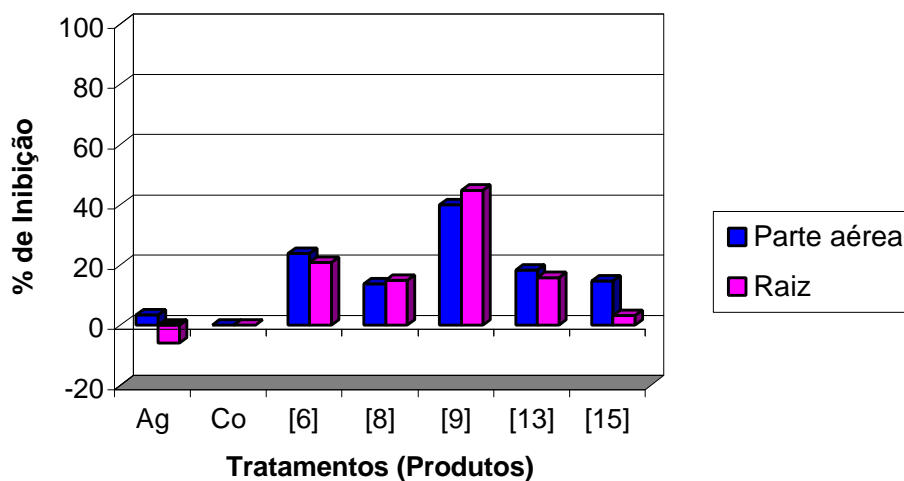


Figura 6 - Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa verde em plantas de *Cucumis sativus* cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura.

De acordo com os dados obtidos, concluiu-se que os compostos sintetizados apresentaram maior efeito sobre a parte aérea e as raízes das plantas de pepino, contrariamente aos resultados obtidos nos testes de placa de Petri. Assim, a questão proposta anteriormente, sobre a necessidade de mais tempo para que o composto pudesse ser assimilado e metabolizado pela planta, parece correta. Foi verificado também que o composto tem outros sítios de ação, porque ocorreu também inibição da parte aérea da planta.

Quadro 6 - Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca da parte aérea e das raízes de plantas de *Cucumis sativus* cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura

Tratamentos (produtos)	Biomassa seca* (g)			
	Parte aérea	% de inibição	Raiz	% de inibição
Água	0,062 a	-6,9	0,017 a	-13,3
Controle	0,058 ab	0,0	0,015 ab	0,0
[15]	0,056 ab	3,4	0,016 ab	-6,7
[8]	0,053 ab	8,6	0,011 ab	26,7
[13]	0,053 ab	8,6	0,011 ab	26,7
[6]	0,046 ab	20,7	0,014 ab	6,7
[9]	0,041 b	29,3	0,009 b	40,0
CV (%)	18,734	-	29,223	-

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

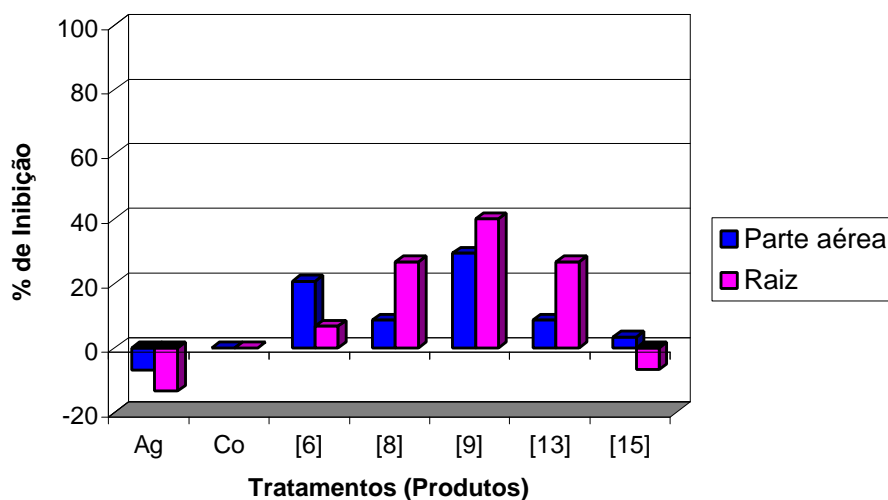


Figura 7 - Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca em plantas de *Cucumis sativus* cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura.

A avaliação dos resultados obtidos para os compostos sobre plantas de desmódio (*Desmodium tortuosum*) está apresentada nos Quadros 7 e 8 e nas Figuras 8 e 9.

Verificou-se nesses tratamentos uma diferença significativa entre os produtos sintetizados quanto ao acúmulo de biomassa das plantas tratadas, em relação ao controle.

Avaliando o acúmulo de matéria verde, constatou-se que todos os compostos apresentaram atividade inibitória sobre o desenvolvimento da parte aérea das plantas, porém os compostos [13] (39,4%) e [9] (63,6%) apresentaram a maior ação inibitória. Estes compostos também apresentaram elevada atividade inibitória do sistema radicular, destacando-se o [6] (43,5%), o [13] (43,5%) e o [9] (78,3%).

Comparando os resultados obtidos para o acúmulo de biomassa seca, constataram-se resultados semelhantes para a parte aérea ([6] 37,8%, [9] 43,2% e [13] 45,9%) e para as raízes ([9] 76% e [13] 68%), com exceção da forte inibição do sistema radicular apresentada pelo composto [8] (72%). Estes resultados indicam alto potencial herbicida deste grupo de compostos (derivados do ácido helmintospórico) para controle de plantas daninhas de espécies próximas do *Desmodium tortuosum*, ou seja, da mesma família.

Quadro 7 - Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa verde da parte aérea e das raízes de plantas de *Desmodium tortuosum* cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura

Tratamentos (produtos)	Biomassa verde* (g)			
	Parte aérea	% de inibição	Raiz	% de inibição
Água	0,080 a	-21,2	0,029 a	-26,1
Controle	0,066 ab	0,0	0,023 ab	0,0
[8]	0,048 bc	27,3	0,014 bc	39,1
[6]	0,048 bc	27,3	0,013 bc	43,5
[15]	0,043 bcd	34,8	0,014 bc	39,1
[13]	0,040 cd	39,4	0,013 bc	43,5
[9]	0,024 d	63,6	0,005 c	78,3
CV (%)	23,485	-	39,748	-

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

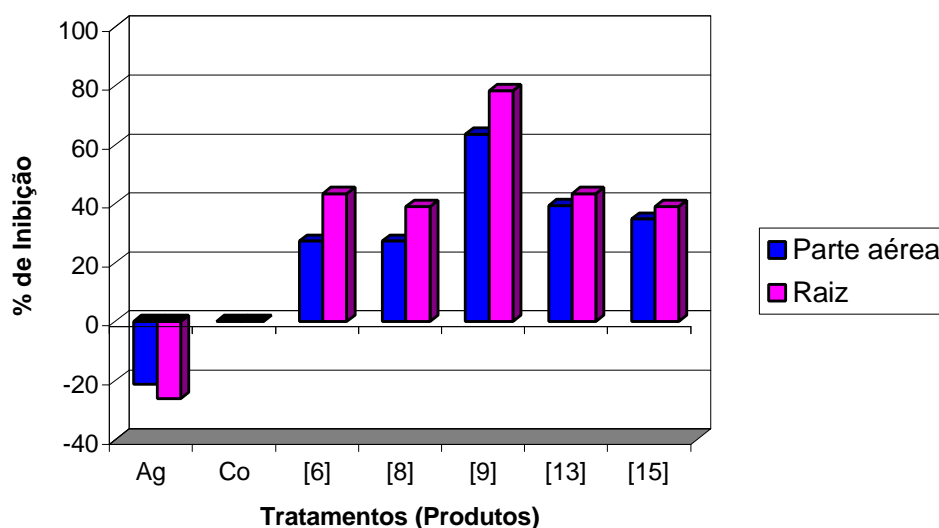


Figura 8 - Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa verde em plantas de *Desmodium tortuosum* cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura.



Quadro 8 - Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca da parte aérea e das raízes de plantas de *Desmodium tortuosum* cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura

Tratamentos (produtos)	Biomassa seca* (g)			
	Parte aérea	% de inibição	Raiz	% de inibição
Água	0,0085 a	-14,9	0,0021 ab	-16,0
Controle	0,0075 a	0,0	0,0025 a	0,0
[15]	0,0051 b	31,1	0,0009 bc	64,0
[8]	0,0050 b	32,4	0,0007 bc	72,0
[6]	0,0046 b	37,8	0,0011 bc	56,0
[9]	0,0042 b	43,2	0,0006 c	76,0
[13]	0,0040 b	45,9	0,0008 bc	68,0
CV (%)	19,027	-	27,529	-

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

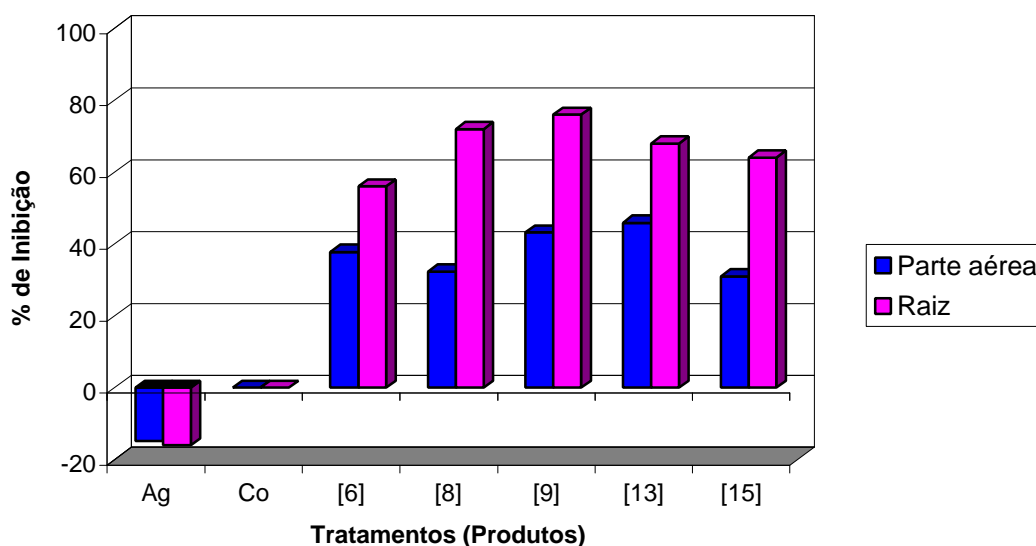


Figura 9 - Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca em plantas de *Desmodium tortuosum* cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura.

Os Quadros 9 e 10 apresentam os resultados obtidos pela ação dos compostos sintetizados sobre o acúmulo de matéria verde e seca, na parte aérea e nas raízes de *Brachiaria decumbens*.

Constatou-se, novamente, que o produto [9] foi o que apresentou maior atividade inibitória, tanto para o acúmulo de biomassa verde quanto para o de biomassa seca da parte aérea e, ou, do sistema radicular (40,9 e 56,7%, respectivamente). De acordo com o teste, os compostos mais ativos no acúmulo de biomassa seca da parte aérea foram [9] (40,9%) e [6] (18,2%), e do sistema radicular foram [9] (56,7%), [6] (19,6%) e [8] (15,5%). Quanto ao efeito inibitório sobre a produção de matéria verde, observa-se que o composto [9] foi o único que apresentou atividade significativa no desenvolvimento de raízes (68,3%) e que, da parte aérea, foram os produtos [9] (50,8%) e [6] (16,6%).

A fitotoxicidade causada pelo composto [9] foi evidenciada pela redução no porte das plantas de capim-braquiária, caracterizando-se pelo menor desenvolvimento da parte aérea e do sistema radicular. Observou-se, também, diminuição no número de raízes secundárias e encurtamento destas.

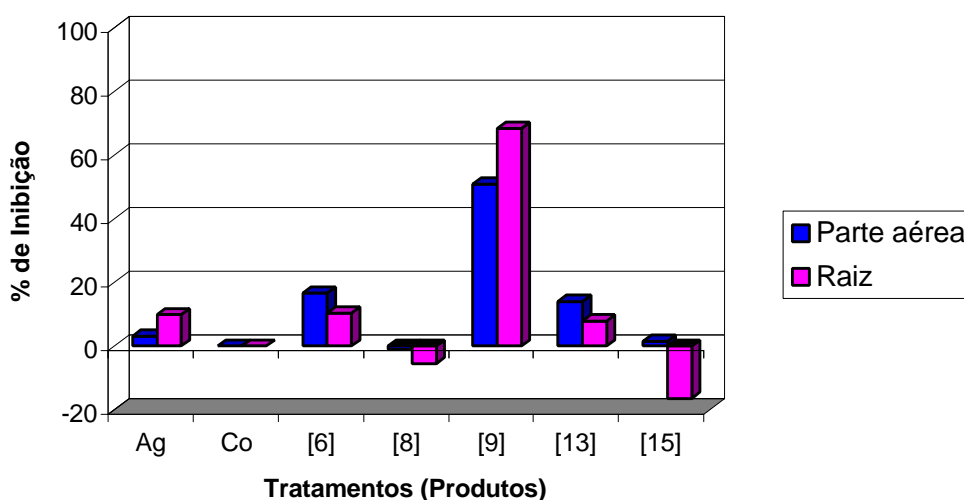


Figura 10 - Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa verde em plantas de *Brachiaria decumbens* cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura.

Quadro 9 - Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa verde da parte aérea e das raízes de plantas de *Brachiaria decumbens* cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura

Tratamentos (produtos)	Biomassa verde* (g)			
	Parte aérea	% de inibição	Raiz	% de inibição
Água	0,187 a	3,1	0,148 a	9,8
Controle	0,193 a	0,0	0,164 a	0,0
[8]	0,195 a	-1,0	0,173 a	-5,5
[15]	0,190 a	1,55	0,191 a	-16,5
[13]	0,166 a	14,0	0,151 a	7,9
[6]	0,161 a	16,6	0,147 ab	10,4
[9]	0,095 b	50,8	0,052 b	68,3
CV (%)	17,667	-	32,190	-

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

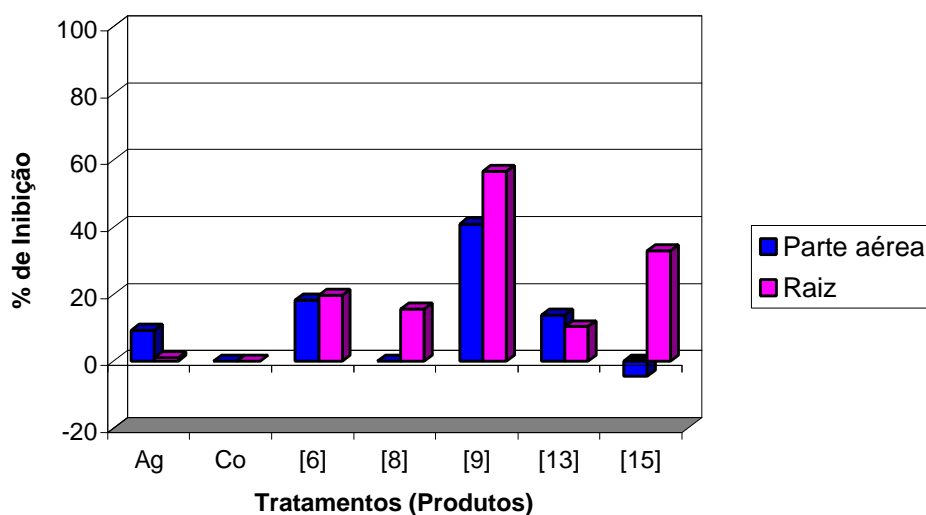


Figura 11 - Efeito dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca em plantas de *Brachiaria decumbens* cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura.

Quadro 10 - Efeitos dos análogos do ácido helmintospórico sintetizados, na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca da parte aérea e das raízes de plantas de *Brachiaria decumbens* cultivadas em vasos contendo areia lavada, 15 dias após a semeadura

Tratamentos (produtos)	Biomassa seca* (g)			
	Parte aérea	% de inibição	Raiz	% de inibição
Água	0,020 ab	9,1	0,0096 a	1,0
Controle	0,022 a	0,0	0,0097 a	0,0
[15]	0,023 a	-4,5	0,0065 ab	33,0
[8]	0,022 a	0,0	0,0082 ab	15,5
[13]	0,019 ab	13,6	0,0087 ab	10,3
[6]	0,018 ab	18,2	0,0078 ab	19,6
[9]	0,013 b	40,9	0,0042 b	56,7
CV (%)	20,243	-	28,818	-

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

Nos ensaios realizados, não foi possível utilizar como padrão de referência o ácido helmintospórico, por este não estar disponível no laboratório.

Uma possível comparação entre os resultados observados nesta pesquisa e aqueles encontrados na literatura para compostos análogos ao ácido helmintospórico testados torna-se difícil, devido às diferentes metodologias utilizadas na realização dos ensaios.

Todavia, constatou-se que o composto [9] foi o que apresentou maior atividade herbicida, em geral, tanto na parte aérea quanto no sistema radicular das plantas testadas. A ação fitotóxica deste diol [9], 7-hidroximetil-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-*exo*-ol, parece estar relacionada com a sua estrutura química, uma vez que o seu par isomérico, o diol [8], 7-hidroximetil-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-*endo*-ol, não apresentou, nas mesmas condições experimentais, praticamente nenhum efeito

herbicida. Pode-se constatar, também, que este composto apresentou ação inibitória tanto em plantas gramíneas (sorgo e capim-braquiária) quanto em dicotiledôneas (pepino e desmódio), ou seja, parece não ser seletivo.

Procurando relacionar a atividade biológica com o grau de oxidação do composto, foram avaliados o álcool [6], 7-hidroximetil-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona, o aldeído [13], 7-formil-4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona, e o ácido [15], ácido 4 $\alpha$ -isopropil-1 $\alpha$ -metil-3-oxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-7-óico. Foi observado que o ácido carboxílico [15] apresentou o menor efeito fitotóxico, com exceção das plantas de sorgo. Isto talvez possa ser devido ao seu alto grau de oxidação, o que de alguma forma pode dificultar a sua metabolização no interior da planta. Já o aldeído [13], com menor grau de oxidação, apresentou atividade inibitória em plantas de *Desmodium tortuosum* e pequeno efeito em plantas de *Cucumis sativus*. Por outro lado, o álcool [6] apresentou pequeno efeito em *Brachiaria decumbens* e maior ação em *Desmodium tortuosum* e *Cucumis sativus*. De forma geral, verificou-se que, quanto maior o grau de oxidação no carbono-7 do esqueleto bicíclico de análogos do ácido helmintospórico, menor a atividade biológica. Isto pode ser evidenciado pela própria estrutura da molécula do ácido helmintospórico, que possui nesta posição um grupo metila, ou seja, um grau de oxidação menor que o dos compostos testados.

#### 4. RESUMO E CONCLUSÕES

Para avaliação da atividade biológica, foram testados seis compostos análogos do ácido helmintospórico em placa de Petri e cinco em vasos de areia.

Os testes em placas de Petri para avaliar o efeito dos compostos no sistema radicular foram realizados utilizando-se plantas de *Sorghum bicolor* e *Cucumis sativus*. Os compostos sintetizados não apresentaram atividade biológica significativa, visto que a porcentagem de inibição do desenvolvimento do sistema radicular não ultrapassou 10%.

Em vasos de areia, foi avaliado o efeito dos compostos sobre o desenvolvimento da parte aérea e do sistema radicular das plantas de *Sorghum bicolor*, *Cucumis sativus*, *Desmodium tortuosum* e *Brachiaria decumbens*. Os diversos produtos causaram diferentes efeitos em cada planta testada, podendo se observar que um mesmo produto pode agir de forma distinta sobre o sistema radicular e a parte aérea de uma mesma espécie. O produto que apresentou maior atividade inibitória tanto na parte aérea quanto no sistema radicular foi o diol [9]: *Cucumis sativus* (29,3% e 40,05), *Desmodium tortuosum* (45,9% e 68,0%) e *Brachiaria decumbens* (40,9% e 56,7%), respectivamente, avaliando-se a biomassa seca das plantas.

Pôde-se observar também relação entre o grau de oxidação dos grupos no carbono-7 das moléculas e o efeito de inibição do crescimento das plantas-teste:

quanto menor o grau de oxidação, maior a atividade biológica. O álcool [6], na maior parte dos resultados, apresentou maior efeito que o aldeído [13] e o ácido [15].

De modo geral, todos os compostos apresentaram algum efeito de inibição do crescimento de plantas. Este fato justifica a continuidade do projeto, procurando-se sintetizar novos compostos análogos ao ácido helmintospórico na busca do desenvolvimento de novos herbicidas.

## RESUMO E CONCLUSÕES

Durante o desenvolvimento deste trabalho foram sintetizados oito análogos do ácido helmintospórico: [6], [8], [7], [9], [13], [14], [15] e [16], dos quais os últimos seis são inéditos. Através da reação de cicloadição entre os compostos [1] e [2] foram obtidos os álcoois isoméricos [6] e [7]. A oxidação de ambos forneceu os aldeídos [13] e [16], respectivamente. O cloreto [14] foi formado na reação de oxidação do aldeído [13]; a redução de [6] originou os dióis [8] e [9]; e a oxidação de [13] formou o ácido [15].

Os compostos [6], [8], [9], [13], [14] e [15] foram testados, a fim de se avaliar a sua atividade herbicida no desenvolvimento do sistema radicular de *Sorghum bicolor* e *Cucumis sativus* em placa de Petri. A ação herbicida destes compostos, com exceção do [14], foi também avaliada sobre o desenvolvimento da parte aérea e do sistema radicular em plantas de *Sorghum bicolor*, *Cucumis sativus*, *Desmodium tortuosum* e *Brachiaria decumbens*.

Os ensaios foram realizados utilizando-se areia lavada como substrato e os produtos foram testados a uma concentração final de 5,5 ppm.

Pelos resultados dos ensaios biológicos, pode-se concluir que os compostos testados apresentaram atividades diferenciadas sobre as espécies de plantas e, ainda, para a parte aérea e o sistema radicular. Dentre os compostos testados, pode-se destacar o efeito do diol [9], que apresentou o maior percentual



de inibição sobre o sistema radicular e a parte aérea de *Cucumis sativus* (40,0% e 29,3%), *Desmodium tortuosum* (68,0% e 45,9%) e *Brachiaria decumbens* (56,7% e 40,9%), respectivamente, considerando-se biomassa seca. Pode-se salientar também o efeito inibitório causado pelo álcool [6] no desenvolvimento da parte aérea e do sistema radicular de *Sorghum bicolor* (22,1% e 19,4%), *Cucumis sativus* (20,7% e 6,7%) e *Brachiaria decumbens* (18,2% e 19,6%).

A ação inibitória dos vários análogos do ácido helmintospórico sintetizados contra o crescimento de plantas justifica a continuidade do projeto, podendo ser realizada a síntese de novos compostos análogos ao ácido helmintospórico e à avaliação do efeito de inibição do crescimento de plantas, procurando chegar a um novo herbicida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDREÃO, A. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de compostos derivados do 2a,4a-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-ona.** Viçosa, MG:UFV, 1998. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, 1998.
- ALLEN, M.S., LAMB, N., MONEY, T., SALISBURY, P. **Journal of the Chemical Society, Chem. Commun.**, p. 112, 1979.
- ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE DEFESA VEGETAL - ANDEF. **Defesa Vegetal**, São Paulo, janeiro de 1997.
- BALDWIN, J.E., BLACK, K.A. Complete Kinetic analysis of thermal stereomutations among the eight 2,3-dideuterio-2-(methoxymethyl)-spiro[cyclopropane-1,1'-indenes]. **Journal of the American Chemical Society**, v.106, n. 4, p. 1029-1040, 1984.
- BAKER, W.R., COATES, R.M. Synthesis of 4,5,6,7-tetrahydro-1(3H)-isobenzofuranones by reaction of *N,N*-dimethyl-2-lithio-1-cyclohexene-carboxamide with aldehydes and ketones. **Journal of Organic Chemistry**, v. 44, n. 6, p. 1022-1024, 1979.

- BARBOSA, L.C.A., DEMUNER, A.J., MANN, J., VELOSO, D.P. Novel rearrangement of 2*a*-isopropyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one producing the monoterpene 3-hydroxyphellandral. **Journal of the Chemical Society. Perkin Trans.**, v. 1, p. 585-587, 1993.
- BARBOSA, L.C.A., MANN, J. The use of diethylzinc for the generation of oxyallyl carbocations from polybromo ketones and their reactions with substituted furans. **Synthesis**, p. 31-33, 1996.
- BARUAH, N.C., SARMA, J.C., SARMA, S., SARMA, R.P. Seed germination and growth inhibitory cadinenes from *Eupatorium adenophorum* Spreng. **Journal of Chemical Ecology**, v. 20, n. 8, p. 1885-1892, 1994.
- BARTON, D.H.R., JANG, D.O., JASZBERENYI, J.C. On the mechanism of deoxygenation of secondary alcohols by tin hydride reduction of methyl xanthates and other thiocarbonyl derivatives. **Tetrahedron Letters**, v. 31, n. 28, p. 3991-3994, 1990.
- BRIGGS, D.E. Gibberellin-like activity of helminthosporol and helminthosporic acid. **Nature**, v. 210, p. 418-419, 1966.
- BRIQUET, M., VILRET, D., GOBLET, P., MESA, M., ELOY, M.C. Plant cell membranes as biochemical targets of the phytoxin helminthosporol. **Journal of Bioenergetics and Biomembranes**, v. 30, n. 3, p. 285-295, 1998.
- CASEY, M., LEONARD, J., LYGO, B., PROCTER, G. **Advanced Practical Organic Chemistry**. New York: Chapman & Hall, 1990. 264p.
- COOMBE, B.G., MANDER, L.N., PALEG, L.G., TURNER, J.V. Gibberellin-like activity of helminthosporic acid analogues. **Australian Journal Plant Physiology**, v. 1, p. 473-481, 1974.
- COREY, E.J., NOZOE, S. The total synthesis of helminthosporol. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, p. 3527-3528, 1963.
- COREY, E.J., NOZOE, S. The total synthesis of helminthosporol. **Journal of the American Chemical Society**, v. 87, n. 24, p. 5728-5733, 1965.

- COSTA, J.S., LIMA, E.L.S., MPALLATINOS, M.A. Deoxygenation of furanmethanols with  $ZnI_2-NaCNBH_3$ : an efficient protocol for the preparation of 2- and 3-alkylfuran compounds. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 5, n. 2, p. 113-116, 1994.
- CRAFTS, A.S. The toxicity of sodium arsenite and sodium chlorate in four californian soils. **Hilgardia**, v.9, n.43, p. 461-498, 1935.
- CUTLER, H.G., CRUMLEY, F.G., COX, R.H., DAVIS, E.E., HARPER, J.L., COLE, R.J., SUMMER, D.R. Prehelminthosporol and prehelminthosporol acetate: plant growth regulating properties. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v.30, n.4, p. 658-662, 1982.
- De MAYO, P., SPENCER, E.Y., WHITE, R.W. Helminthosporal, the toxin from *Helminthosporium sativum*: isolation and characterisation. **Canadian Journal of Chemistry**, v.39, p. 1608-1612, 1961.
- De MAYO, P., WILLIAMS, R.E., SPENCER, E.Y. The immediate precursors of helminthosporal and helminthosporol. **Canadian Journal of Chemistry**, v.43, p. 1357-1365, 1965.
- DEMUNER, A.J. **Síntese de derivados do ácido 6a,7b-di-hidroxivouacapan-17b-óico e de análogos do ácido helmintospórico visando estudos de atividades analgésica e reguladora do crescimento de plantas.** Belo Horizonte, MG:UFMG, 1996. 224p. Dissertação (Doutorado em Ciências) - Universidade Federal de Minas Gerais, 1996.
- DEMUNER, A.J., BARBOSA, L.C.A, VELOSO, D.P. Cicloadições [3+4] via cátions oxialfílicos: aplicações em sínteses orgânicas. **Química Nova**, v. 20, n. 1, p. 18-28, 1997.
- DEMUNER, A.J., BARBOSA, L.C.A, VELOSO, D.P. New 8-oxabicyclo-[3.2.1]oct-6-en-3-one derivatives with plant growth regulatory activity. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**., v. 46, n. 3, p. 1173-1176, 1998.

- DREW, M.G.B., MANN, J., HOLLAND, H.J., LEWIS, T. The synthesis of an oxa analogue of helminthosporic acid. **Journal of Chemical Research**, p. 389, 1987.
- DUKE, S.O., ABBAS, H.K. Natural products with potential use as herbicides. **ALLELOPATHY - Organisms, Processes and, Applications**. American Chemical Society Symposium Serie 582, p. 350-362, 1995.
- DUKE, S.O., LYDON, J. Herbicides from natural compounds. **Weed Technology**, v. 1, p. 122-128, 1987.
- EINHELLIG, F.A., LEATHER, G.R. Bioassay of naturally occurring allelochemicals for phytotoxicity. **Journal of Chemical Ecology**, v. 14, n. 10, p. 1829-1844, 1988a.
- EINHELLIG, F.A., LEATHER, G.R. Potentials for exploiting allelopathy to enhance crop production. **Journal of Chemical Ecology**, v. 14, n. 10, p. 1821-1829, 1988b.
- FLEMING, I., WILLIAMS, D.H. **Spectroscopic Methods in Organic Chemistry**. 4.ed., Maidenhead-Berkshire: McGraw-Hill Book Company (UK) Limited, 1987, 246p.
- FERRI, M.G., METIVIER, J.R., VÁLIO, I.F.M. et al. **Fisiologia Vegetal I**. São Paulo: EPU, 1986. 362p.
- FRANKLAND, B., WAREINO, P.F. Effect of gibberellic acid on hypocotyl growth of lettuce seedlings. **Nature**, v. 185, p. 255-256, 1960.
- GONÇALVES, D., WAL, E., ALMEIDA, R.R. **Química Orgânica Experimental**. São Paulo: Mcgraw-Hill, 1988. 269p.
- HOFFMANN, H.M.R. Syntheses of seven- and five-membered rings from allyl cations. **Angewandte Chemie - international edition in english**, v. 12, n. 10, p. 819-835, 1973.

- HOFFMANN, H.M.R., WEBER, A., GIGUERE, R.J. 2,2,4,4-Tetramethyl-3-methylenebicyclo[3.2.1]oct-6-ene. **Chem. Ber.**, v. 117, p. 3325-3329, 1984.
- JACKMAN, L.M., STERNHELL, S. **Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry**. 2.ed. New York: Pergamon Press, 1969. 456p.
- KIM, B., ASAMI, T., SOH, C., MUROFUSHI, N., YOSHIDA, S. Novel compound stimulates amylase induction in barley seeds. **Bioorganic & Medicinal Chemical Letters**, v. 4, n. 15, p. 1847-1850, 1994.
- LAU, C.K., DUFRESNE, C., BELANGER, P.C., PIETRÉ, S., SHELGETZ, J. Reductive deoxygenation of aryl aldehydes and ketones and benzylic, allylic, and tertiary alcohols by  $ZnI_2$ - $NaCNBH_3$ . **Journal of Organic Chemistry**, v. 51, n.15, p. 3038-3043, 1986.
- LAUTENS, M., ASPIOTIS, R., COLUCCI, J. Diastereoselective intermolecular [4+3] cycloadditions via an extended transition state: a route to enantiomerically enriched cycloadducts. **Journal of the American Chemical Society**, v. 118, n. 44, p. 10930-10931, 1996.
- MACÍAS, F.A. Allelopathy in the search for natural herbicide models. **ALLELOPATHY - Organisms, Processes, and Applications**. American Chemical Society Symposium Series 582, p. 310-329, 1995.
- MACÍAS, F.A., VARELA, R.M., TORRES, A., OLIVA, R.M., MOLINILLO, M.G. Bioactive norsesquiterpenes from *Helianthus annuus* with potential allelopathic activity. **Phytochemistry**, v. 48, n. 4, p. 631-636, 1998.
- MANCUSO, A.J., HUANG, S.L., SWERN, D. Oxidation of long-chain and related alcohols to carbonyls by dimethyl sulfoxide "activated" by oxalyl chloride. **Journal of Organic Chemistry**, v. 43, n. 12, p. 2480-2482, 1978.
- MANDER, L.N., PRAGER, R.H. TURNER, J.V. Synthetic plant growth-regulators. II. The preparation of tricyclic helminthosporic acid analogues with gibberellin-like properties. **Australian Journal Chemistry**, v. 27, p. 2645-2656, 1974.

- MANN, J. The synthetic utility of oxallyls cations. **Tetrahedron**, v. 42, p. 4611-4659, 1986.
- MANN, J., OVERTON, H.J. Synthetic utility of oxallyls: preparation of an analogue helminthosporic acid. **Tetrahedron Letters**, v. 26, n. 49, p. 6133-6136, 1985.
- MANN, J., OVERTON, H.J. Cycloaddition reactions of polysubstituted furans with oxyallyl carbocations. **Tetrahedron**, v. 43, n. 11, p. 2533-2542, 1987.
- MANN, J., BARBOSA, L.C.A.. An efficient route to the tropane alkaloids. **Journal of the Chemical Society. Perkin Trans.**, v. 1, p. 787-790, 1992.
- MARCH, J. **Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure**. 4.ed. New York: John Wiley & Sons, 1992, 1346p.
- MAROCHI, A.I. Pontos chaves para o sucesso de aplicações noturnas de herbicidas. p.286. **XXI Congresso brasileiro da ciência das plantas daninhas**. Caxambu/MG, 06 a 11 de julho de 1997.
- NOYORI, R. Organic synthesis via the polybromo ketone-iron carbonyl reaction. **Account Chemical Research**, v. 12, p. 61-66, 1979.
- NOYORI, R., HAYAKAWA, Y. Reductive dehalogenation of polyhaloketones with low-valent metals and related reducing agents. **Organic Reactive**, v. 29, p. 163-340, 1983.
- NUKINA, M., HATTORI, H., MARUMO, S. *cis*-Sativenediol, a plant growth promotor, produced by fungi. **Journal of the American Chemical Society**, v. 97, p. 2542, 1975.
- PARK, J.K., HASUMI, K., ENDO, A. Inhibition of acyl-CoA: cholesterol acyltransferase by helminthosporol and its related compounds. **The Journal of Antibiotics**, v. 46, n. 8, p. 1303-1305, 1993.

- PARKER, C. A rapid bioassay method for the detection of herbicides which inhibit photosynthesis. **Weed Research**, v. 5, p. 181-184, 1965.
- PERRIM, D.D., ARMAREGO, W.L.F. **Purification of laboratory chemicals**. 3.ed. Oxford: Pergation, 1988. 340p.
- PIERS, E., GERAGTHY, M.B., SMILLIE, R.D., SOUCY, M. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 53, p. 2849, 1975.
- RICE, K.C., DYER, J.R. A practical synthesis of 2,3-dimethylfuran and an efficient stereoselective preparation of Z-3-methyl-2-pentene-1,4-diol. **Journal Heterocyclic Chemistry**, v. 12, p. 1325-1326, 1975.
- RICE, M.J., LEGG, M., POWELL, K.A. Natural products in agriculture - a view from the industry. **Pesticide Science**, v. 52, p. 184-188, 1998.
- SAKURAI A., TAMURA, S. Syntheses of several compounds related to helminthosporol and their plant-growth regulating activities. **Agriculture Biology Chemistry**, v. 28, p. 337-338, 1964.
- SAKURAI A., TAMURA, S. Syntheses of several compounds related to helminthosporol and their plant-growth regulating activities. **Agriculture Biology Chemistry**, v. 29, n. 5, p. 407-411, 1965.
- SANTELMANN, P.W. Herbicide bioassay. In: TRUELOVE, B. (Ed.). **Research methods in weed science**. 2.ed. Auburn: Auburn Printing, 1977, p. 79-88.
- SILVA, A.A., SILVA, J.F., FERREIRA, F.A. FERREIRA, L.R., SILVA, J.F. **Proteção de plantas** - Módulo 3 - Controle de plantas daninhas. Associação Brasileira de Educação Agrícola Superior - ABEAS. Viçosa, MG: Impr. Univ., 1999. 260p.
- SILVERSTEIN, R.M., BASSLER, G.C., MORRIL, T.C. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 5.ed. New York: John Wiley & Sons, 1991. 419p.



- SOLOMONS, T.W.G. **Organic Chemistry**. 5.ed., New York: John Wiley & Sons, 1992, 1198p.
- STREIBIG, J.C., KUDSK, P. **Herbicide Bioassays**. New York: CRC Press, 1993, 270p.
- TAMURA, S., SAKURAI, A., KAINUMA, K., TAKAI, M. Isolation of helminthosporol as a natural plant growth-regulator and its chemical structure. **Agriculture Biology Chemistry**, v. 29, n. 5, p. 216, 1965.
- TANIS, S.P. A simple synthesis of 3-substituted furans. The preparations of dendrolasin, perillene and congeners. **Tetrahedron Letters**, v. 23, p. 3115-318, 1982.
- TROST, B.M, FLEMING, I. **Comprehensive Organic Synthesis - Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry**, v. 7. Oxford: Pergamon Press, 1993. 375p.
- TURNER, J.V., MANDER, L.N., COOMBE, B.G. Molecular structure and gibberellin activity. II. Further studies on helminthosporic acid analogues. **Australian Journal Plant Physiology**, v. 5, p. 347-355, 1978.
- WINBERG, H.E., FAWCETT, F.S., MOCHEL, W.E., THEOBALD, C.W. **Journal of the American Chemical Society**, v.82, p. 1428, 1960.
- WINTERFELDT, E. Applications of diisobutylaluminium hydride (DIBAH) and triisobutylaluminium (TIBA) as reducing agents in organic synthesis. **Synthesis**, p. 617-630, 1975.
- YANAGIYA, M., KANEKO, K., KAJI, T., MATSUMOTO, T. New synthesis of dl-sativene, dl-copacamphene, dl-cis-sativenediol and dl-helminthosporal. **Tetrahedron Letters**, n. 20, p. 1761-1764, 1979.
- ZORETIC, P.A., CHAMBERS, R. J. Stereospecific synthesis of secondary allylic alcohols: selenoxide chemistry. **Journal of Organic Chemistry**, v. 50, n. 16, p. 2981-2987, 1985.