

REMILSON FIGUEIREDO

NOVOS COMPOSTOS AROMÁTICOS E ALIFÁTICOS DERIVADOS DO
2a,4a-DIMETIL-8-OXABICICLO[3.2.1]OCT-6-EN-3-ONA, COM
ATIVIDADE HERBICIDA

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

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
SETEMBRO DE 1999

REMILSON FIGUEIREDO

NOVOS COMPOSTOS AROMÁTICOS E ALIFÁTICOS DERIVADOS DO
2a,4a-DIMETIL-8-OXABICICLO[3.2.1]OCT-6-EN-3-ONA, COM
ATIVIDADE HERBICIDA

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

APROVADA: 19 de janeiro de 1999.

Prof. Antônio Jacinto Demuner
(Conselheiro)

Prof. Antônio Alberto da Silva
(Conselheiro)

Prof^a Célia Regina A. Maltha

Prof. Elson Santiago de Alvarenga

Prof. Luiz Cláudio de Almeida Barbosa
(Orientador)

A Deus.

Aos meus pais Remy e Arlette.

Ao Romário.

À Nil.

AGRADECIMENTO

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

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

Ao Professor Luiz Cláudio de Almeida Barbosa, por sua orientação segura e competente, pela dedicação, amizade e atenção durante a realização deste trabalho.

Aos Professores Antônio Jacinto Demuner e Célia Regina A. Maltha, pela amizade e pelas sugestões que tanto contribuíram para a melhoria deste trabalho.

Ao Professor Antônio Alberto e aos colegas do Departamento de Fitotecnia, pela valiosa colaboração na realização dos ensaios biológicos.

À estudante de Iniciação Científica Rita de Cássia Pereira, pela amizade e fundamental colaboração prestada na realização deste trabalho.

Aos amigos do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), em especial a Jeferson, Adilson, Mauro, Fernando Barcelos, Almir, Patrícia, Alessandra, Géssy, Larissa, Vanderlúcia, Maria Lúcia, Carlos, Vagner, Leonardo, Flávia, Bárbara, Ângelo, Rita, Lurdes, Pedro, Fernando, Vanessa, Cassiano, Luciano, Roqueline e Silvino, pela agradável convivência e amizade.

Aos técnicos do LASA, Sr. Antônio e Ricardo, pela atenção, amizade e disponibilidade.

Ao amigo Alex e ao professor Gulab, pela obtenção dos espectros de massa.

À secretária da Pós-Graduação Solange Starling, pela dedicação e pelo auxílio.

Aos amigos do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa.

A toda a minha família, pelo apoio constante e incondicional. Em especial, ao meu irmão Romário, pela atenção, presença e pelo carinho junto aos nossos pais.

À Nilceia, pelo incentivo e, principalmente, pela paciência nos momentos mais difíceis.

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

BIOGRAFIA

REMILSON FIGUEIREDO, filho de Remy Figueiredo e Maria Arlette Caretta Figueiredo, nasceu em Castelo, Espírito Santo, em 4 de janeiro de 1972.

Em 1992, ingressou na Universidade Federal de Viçosa (UFV), onde, em setembro de 1997, recebeu o título de Bacharel em Química.

Em outubro 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.

CONTEÚDO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
EXTRATO.....	xi
ABSTRACT.....	xiii
INTRODUÇÃO.....	1
CAPÍTULO 1	
SÍNTESE DE NOVOS HERBICIDAS DERIVADOS DO 2a,4a-DIMETIL-8-OXABICICLO-[3.2.1]OCT-6-EN-3-ONA.....	
	4
1. INTRODUÇÃO.....	4
1.1. Desenvolvimento de novos agroquímicos.....	4
1.2. Desenvolvimento de novos herbicidas a partir do 8-oxabicyclo- [3.2.1]oct-6-en-3-ona.....	9
2. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	13
2.1. Síntese dos álcoois do tipo 3-aryl-2a,4a-dimetil-6,7- <i>exo</i> - isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3a-ol.....	14
2.1.1. Análise dos dados físicos e espectroscópicos dos álcoois [5] - [8].....	16

	Página
2.1.2. Análise dos dados físicos e espectroscópicos dos álcoois [9] e [10].....	28
2.1.3. Análise dos dados físicos e espectroscópicos do álcool [11].....	38
2.2. Síntese dos álcoois do tipo 3-alkil-2 a ,4 a -dimetil-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 a -ol.....	40
2.3. Desidratação dos álcoois [5] – [9], [13] – [15] e [25] com SOCl ₂ e piridina.....	51
2.4. Síntese do alqueno 2,4 a -dimetil-3-(2,4-dimetoxifenil)-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno, [21], via reação de desidratação do álcool [9] com BF ₃ .OEt ₂	62
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	65
3.1. Generalidades metodológicas.....	65
3.2. Desenvolvimento experimental.....	67
3.2.1. Síntese dos álcoois do tipo 3-aryl-2 a ,4 a -dimetil-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 a -ol.....	67
3.2.2. Síntese dos álcoois do tipo 3-alkil-2 a ,4 a -dimetil-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 a -ol.....	75
3.2.3. Síntese dos alquenos do tipo 2,4 a -dimetil-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno, via reação de desidratação com SOCl ₂ e piridina.....	82
3.2.4. Síntese do alqueno 2,4 a -dimetil-3-(2,4-dimetoxifenil)-6,7- <i>exo</i> -isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno [21], via reação de desidratação do álcool [9] com BF ₃ .OEt ₂	91
4. RESUMO E CONCLUSÕES.....	93

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE NOVOS DERIVADOS DO 2a,4a-DIMETIL-8-OXABICICLO[3.2.1]OCT-6-EN-3-ONA.....	94
1. INTRODUÇÃO.....	94
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	96
2.1. Avaliação da atividade biológica dos novos compostos sintetizados.....	96
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	99
4. RESUMO E CONCLUSÕES.....	118
RESUMO E CONCLUSÕES.....	120
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	122

LISTA DE ABREVIATURAS

CCD	cromatografia em camada delgada
CDCl_3	deuteroclorofórmio
DCM	diclorometano
s	simpleto
d	duplete
t	tripleto
dd	duplo duplete
dq	duplo quarteto
dt	duplo tripleto
Et_2O	éter dietílico
EM	espectrômetro de massas
IV	infravermelho
J	constante de acoplamento em Hertz
Me	grupamento metila
MeCN	acetonitrila
M	multiplete
m/z	razão entre a massa do fragmento e sua carga elétrica
T_f	temperatura de fusão
PTSA	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
R_f	fator de retenção
RMN de ^{13}C	ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN de ^1H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
THF	tetraidrofurano
δ	deslocamento químico

EXTRATO

FIGUEIREDO, Remilson, M.S., Universidade Federal de Viçosa, setembro de 1999. **Novos compostos aromáticos e alifáticos derivados do 2 α ,4 α -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona, com atividade herbicida.** Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Conselheiros: Antônio Jacinto Demuner e Antônio Alberto da Silva.

Buscando desenvolver novos compostos com atividade herbicida, foram sintetizados vários derivados inéditos da cetona 2 α ,4 α -dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona. Dentre estes compostos, foram obtidos sete álcoois aromáticos a partir de nucleófilos do tipo arilítio, nos quais os grupos arilas são o 4-metoxifenil [5] (rendimento de 70,1 %), o 4-etilfenil [6] (81,7 %), o 4-butilfenil [7] (78,4 %), o 4-*tert*-butilfenil [8] (80,7 %), o 2,4-dimetoxifenil [9] (75,2 %), o 2-etilfenil [10] (11,6 %) e o *para*-bromofenoxifenil [11] (24,0 %). Os cinco primeiros, por intermédio de reações de desidratação com cloreto de tionila e piridina, levaram à formação dos respectivos alquenos: [17] (75,7 %), [18] (74,0 %), [19] (83,0 %), [20] (72,5 %) e [21] (9,5 %). Foram, ainda, obtidos quatro álcoois alifáticos a partir de reagentes de Grignard com 2, 4, 6 e 8 átomos de carbono, respectivamente [13] (78,3 %), [14] (85,2 %), [15] (81,0 %) e [25] (92,0 %), os quais foram convertidos nos alquenos [22] (77,5 %), [23] (77,0 %), [24] (66,0 %) e [26] (61,9 %). Os

compostos obtidos foram testados, a fim de se avaliar a sua atividade herbicida. Os ensaios foram realizados utilizando-se areia lavada como substrato, e os produtos foram testados a uma concentração final de 5,5 mg kg⁻¹. A toxicidade foi avaliada sobre a parte aérea e o sistema radicular das seguintes plantas-teste: *Sorghum bicolor*, *Cucumis sativus*, *Lactuca sativa*, *Euphorbia heterophylla*, *Brachiaria decumbens* e *Desmodium tortuosum*. Os compostos testados apresentaram atividades diferenciadas sobre as diferentes espécies de plantas e, ainda, sobre a parte aérea e o sistema radicular. Dentre os compostos aromáticos testados, pode-se destacar o efeito do álcool [5], que causou o maior percentual de inibição sobre o sistema radicular e a parte aérea do *Sorghum bicolor* (57,72 e 70,11 %), da *Brachiaria decumbens* (61,53 e 44,12 %) e do *Desmodium tortuosum* (68,00 e 48,68 %). Os alquenos [23] e [24] foram os compostos alifáticos que causaram a maior percentagem de inibição, reduzindo em, respectivamente, 65,21 e 61,24 % o crescimento da parte aérea de *Sorghum bicolor*.

ABSTRACT

FIGUEIREDO, Remilson, M.S., Universidade Federal de Viçosa, September, 1999. **New aromatic and alifatic compounds derivatives from 2 α ,4 α -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one, with herbicide activity.** Adviser: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Committee members: Antônio Jacinto Demuner and Antônio Alberto da Silva.

With the purpose of developing new compounds with herbicide activity, several derivatives from cetone 2 α ,4 α -dimethyl-6,7-isopropylidenedioxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-one were synthetized, which weren't described yet in the literature. Among the compounds, were obtained seven aromatic alcohols starting from nucleofiles of the type aryllithium, in which the aryl groups are the 4-metoxyphenyl [5] (yield of 70,1 %), 4-ethylphenyl [6] (81,7 %), 4-butylphenyl [7] (78,4 %), 4-tert-butylphenyl [8] (80,7 %), 2,4-dimetoxiphenyl [9] (75,2 %), 2-ethylphenyl [10] (11,6 %) and *para*-bromofenoxyphenyl [11] (24,0 %). The first five alcohols, through dehydration reactions with thionyl chloride in pyridine, took the formation of the respectives alkenes [17] (75,7 %), [18] (74,0 %), [19] (83,0 %), [20] (72,5 %) and [21] (9,5 %). It was still obtained four alifatic alcohols starting from reagents of Grignard with 2, 4, 6 and 8 atoms of carbon, respectively [13] (78,3 %), [14] (85,2 %), [15] (81,0 %) and [25] (92,0 %), which were transformed into alkenes [22] (77,5 %), [23] (77,0 %), [24] (66,0 %) and [26] (61,9 %). The obtained compounds were tested in order to

evaluate their herbicide activity. The bioassays were carried using washed sand as substrate, and the products were tested to a final concentration of 5,5 mg kg⁻¹. The toxicity was evaluated on the aerial parts and on the roots of the following plants-test: *Sorghum bicolor*, *Cucumis sativus*, *Lactuca sativa*, *Euphorbia heterophylla*, *Brachiaria decumbens* and *Desmodium tortuosum*. The tested compounds presented differentiated activities about the different species of plants, and still in the aerial parts and roots. Among the tested aromatic compounds it can stand out the effect of the alcohol [5], that caused the largest percentage of inhibition about the roots and aerial parts of *Sorghum bicolor* (57,72 and 70,11 %), *Brachiaria decumbens* (61,53 and 44,12 %) and *Desmodium tortuosum* (68,00 and 48,68 %). The alkenes [23] and [24] were the alifatic compounds that presented the largest inhibition percentage, reducing in, respectively, 65,21 and 61,24 % the growth of the aerial parts of *Sorghum bicolor*.

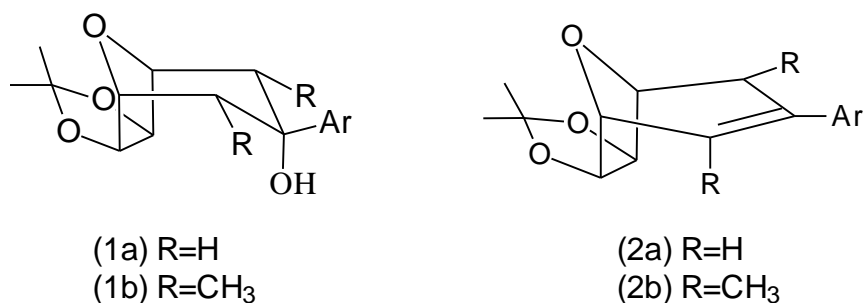
INTRODUÇÃO

O uso dos agroquímicos na agricultura atual 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). Esses insumos, associados a outros métodos culturais e biológicos, como variedades resistentes e melhor conhecimento de inimigos naturais e dos níveis de danos econômicos causados pelas pragas e doenças, podem auxiliar na produção de alimentos saudáveis, em quantidade e preços viáveis para enfrentar o desafio de alimentar a população mundial crescente (PIO, 1997).

O desenvolvimento na área de química tem progredido no sentido de buscar produtos mais seguros ao homem e ao meio ambiente, bem como compostos com maior atividade biológica, uma vez que o uso de agroquímicos na agricultura e em outras atividades deverá continuar, nas próximas décadas, a desempenhar importante papel na produção de alimentos e fibras (LARA, 1992).

Desse modo, vários centros de pesquisa trabalham na tentativa de desenvolver novos agroquímicos de maior especificidade, menor ação residual e que satisfaçam às exigências do mercado em relação à economia e praticidade. Neste sentido, os pesquisadores do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) vêm sintetizando novos compostos com potencial atividade herbicida. Vários compostos já foram sintetizados e submetidos a testes

preliminares, a fim de se avaliar a sua atividade herbicida. Como exemplo, foram sintetizadas e submetidas à avaliação da atividade herbicida diversas quinonas (FERREIRA, 1998). Foi também descoberta uma nova classe de herbicidas, derivados do composto 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona. Dentro desta linha, foi preparado um grande número de compostos do tipo 3-aryl-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ol (1a) e 3-aryl-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-eno (2a) (CONCEIÇÃO, 1995; GANEM, 1998).



Uma outra classe de compostos análogos a 1a e 2a, contendo duas metilas nas posições dois e quatro (1b e 2b), foi também sintetizada por COSTA (1997) e ANDREÃO (1998).

Considerando que vários dos compostos do tipo 1 e 2 apresentaram elevada atividade herbicida e que as possibilidades de substituição no anel aromático (Ar) não foram totalmente exploradas, decidiu-se sintetizar novos análogos. Dessa forma, buscou-se avaliar a influência de alterações estruturais nessa parte da molécula sobre a atividade biológica dessa classe de herbicidas.

Além de terem sido sintetizados novos compostos com variações na porção aromática da molécula, foram também obtidos análogos alifáticos, nos quais a porção aromática foi substituída por vários grupos alquila e um derivado do tipo éter bifenílico.

O presente trabalho foi dividido em dois capítulos. No primeiro é apresentada a síntese de 17 novos derivados do 2,4-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-ona e, no segundo, são discutidos os resultados dos ensaios biológicos realizados com os produtos sintetizados, visando avaliar a atividade herbicida destes.

CAPÍTULO 1

SÍNTESE DE NOVOS HERBICIDAS DERIVADOS DO 2*a*,4*a*-DIMETIL-8-OXABICICLO[3.2.1]OCT-6-EN-3-ONA

1. INTRODUÇÃO

1.1. Desenvolvimento de novos agroquímicos

A busca por agroquímicos de maior eficácia e seletividade tem levado diversos pesquisadores a trabalhar intensivamente no preparo de novos compostos. Neste sentido, muitas estratégias têm sido empregadas na busca de novos compostos ativos (COBB, 1992).

Uma dessas metodologias baseia-se no planejamento racional de inibidores enzimáticos específicos, o que exige conhecimento mais aprofundado tanto do mecanismo de ação do herbicida como dos processos bioquímicos e fisiológicos do organismo causador da doença. Apesar de estimulante, não existem até o momento registros na literatura que comprovem a viabilidade desta estratégia. DODGE (1987) cita vários exemplos de tentativas de planejar

compostos como inibidores enzimáticos, que foram potentes *in vitro*, mas comercialmente inviáveis.

Outra estratégia consiste na utilização de herbicidas conhecidos, como modelos para o preparo de novos compostos. Este método é seletivo e baseia-se na verificação da atividade biológica em compostos estruturalmente análogos ou que, através de modificações químicas, se tornem semelhantes a outros sabidamente ativos contra uma determinada planta. Utilizando este método, aumenta-se a probabilidade de obtenção de compostos análogos com maior atividade e menor toxicidade em relação ao herbicida precursor.

Também o método denominado “screening” aleatório de novos compostos químicos tem sido largamente empregado na pesquisa, visando a descoberta de novos agroquímicos.

Com base na estratégia de síntese de análogos, uma das técnicas mais utilizadas atualmente é a QSAR (“Quantitative Structure-Activity Relationship”), que designa o ramo de conhecimento que lida com as relações entre a estrutura química e a atividade biológica (GAUDIO, 1996).

Uma vez obtido o composto biologicamente ativo, pode-se lançar mão de estudos envolvendo modificação molecular, também chamado de variação molecular ou manipulação molecular, que se constitui, certamente, no método mais usado e recompensador para otimizar essa atividade. Diferentes transformações químicas podem ser realizadas com uma molécula, dependendo da natureza de seus grupos funcionais. Inicialmente, realizam-se modificações procurando introduzir grupos que conferem ao composto em estudo maior ou menor hidrofobicidade ou grupos doadores e, ou, receptores de elétrons, permitindo posteriormente a aplicação do método quantitativo de correlação entre a estrutura química e a atividade biológica (QSAR) (YUNES e FILHO, 1998).

O paradigma QSAR nasceu em 1870, quando Crum-Brown e Fraser propuseram que a resposta biológica era uma função da estrutura química. Em 1893, Richet propôs que a toxicidade de alguns álcoois, éteres e cetonas era inversamente proporcional à sua solubilidade em água. Em 1939, Ferguson

estudou cuidadosamente a relação entre diversas propriedades (solubilidade em água, coeficiente de partição, capilaridade e pressão de vapor) e a atividade tóxica, ao longo de séries homólogas e de séries correlatas de compostos (GAUDIO, 1996).

Em 1964, Hansch e Fujita, com base na formulação das constantes numéricas dos efeitos eletrônicos de Hammett e efeitos estéricos de Taft, propuseram, graças à evolução da tecnologia computacional, um avanço do paradigma QSAR que correlacionou a resposta biológica com os parâmetros hidrofóbicos, eletrônicos, estéricos e de polarizabilidade. Com o estabelecimento de uma combinação linear das constantes hidrofóbicas e eletrônicas, essas duas propriedades diferentes dos substituintes foram definidas de forma a estabelecer o caráter constitutivo aditivo do coeficiente de partição. Desse modo, o ano de 1964 assinalou o desenvolvimento do estudo das relações estrutura-atividade, fazendo surgir os principais modelos clássicos de estudo de QSAR, com o qual podem ser feitas estimativas razoáveis e confiáveis da atividade de milhares de compostos orgânicos em sistemas diferentes (MONTANARI, 1995).

A aplicação desse método auxilia na predição de novos grupos ou átomos a serem introduzidos em determinada molécula para torná-la mais ativa, proporcionando, assim, muitas vantagens aos químicos (YUNES e FILHO, 1998).

Um exemplo da utilização do método QSAR na síntese de novos herbicidas é citado por ROY (1998), o qual trabalhou com alguns fosfonamidatos. Compostos organofosforados são reconhecidos no setor de defensivos agrícolas pela sua versatilidade de ação biológica. Vários grupos de compostos organofosforados, derivados de ácido fosfônico e fosfonamidatos, são distintivamente classificados pela sua fitotoxicidade e propriedades sobre as plantas daninhas. Entretanto, fosfonamidatos necessitam de maior estudo envolvendo a síntese de novos herbicidas. Assim, uma série de monoamidatos e diamidatos derivados do ácido 1,1-dicloroetilfosfônico foram preparados, fazendo-se em seguida um “screening” para avaliar sua atividade herbicida, analisando os resultados através da técnica de QSAR. Para este estudo,

sintetizou-se uma série de compostos, variando os grupos alquila (R e R'), conforme mostrado na Figura 1.

A atividade dos compostos sintetizados foi avaliada em monocotiledôneas e dicotiledôneas, e os resultados foram comparados com um herbicida-padrão (anilofos). O composto derivado da série O-fenil-N-alkil/aryl 2-cloroetil fosfonamidato que apresentou melhor efeito fitotóxico foi o derivado O-fenil-N-propil, e todos os outros compostos também apresentaram ótima atividade, principalmente sobre as dicotiledôneas (mostarda). Observou-se também redução do efeito fitotóxico com o aumento do número de átomos de carbono no grupo alquila.

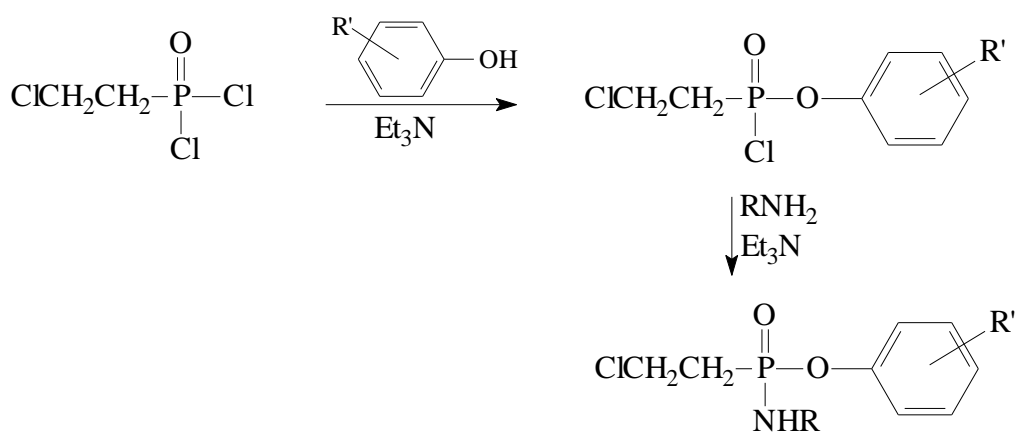


Figura 1 - Esquema de síntese de novos herbicidas fosforados.

Um outro exemplo da aplicação da técnica de QSAR, para o desenvolvimento de novos herbicidas, consiste na síntese de derivados da dimetoxipirimidina, realizada por FUJITA et al. (1998). Neste estudo, um grande número de derivados do ácido O-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)salicílico e seus análogos sulfurados foram sintetizados e avaliados (Figura 2). O efeito dos substituintes no anel benzênico e a atividade inibitória foram analisados quantitativamente através de estudos de parâmetros físico-químicos. Com base

nos resultados obtidos, pôde-se concluir que a presença do grupo carboxílico na molécula é indispensável para a atividade herbicida. Observou-se também que, quando os substituintes forem grupos halogênicos, a atividade diminui com o aumento do raio atômico.

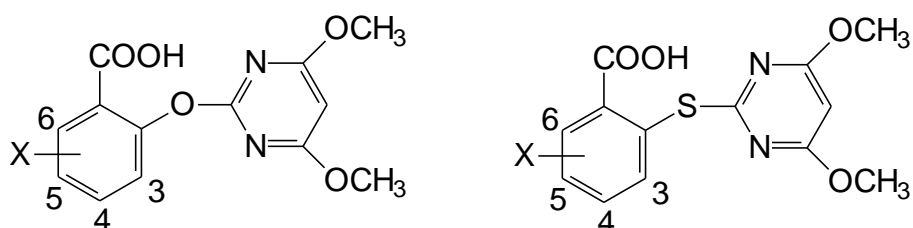


Figura 2 - Esqueleto básico para síntese de derivados do O-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)salicílico e seus análogos sulfurados.

Também relacionada com a estratégia de síntese de derivados, a química combinatória é uma promissora metodologia para a síntese de novos agroquímicos. Trata-se de técnica automatizada usada para planejar a síntese e, ainda, testar grande quantidade de compostos em uma pequena fração de tempo (MACNEAL, 1998). Nesse contexto, a química combinatória é de grande utilidade no desenvolvimento de novos fármacos e de agentes de proteção às culturas agrícolas (ZECHEL et al., 1996).

Uma das etapas iniciais no descobrimento de novos fármacos e agroquímicos é a identificação de compostos-modelo que apresentem atividades biológicas potencialmente úteis. Durante muitos anos têm-se utilizado os produtos naturais como fontes de compostos-modelo. O descobrimento de novas moléculas e a possibilidade de se realizar o “screening” simultâneo de um alto número de compostos em pouco tempo estão aumentando a oferta de moléculas potencialmente ativas (FURLÁN et al., 1996).

O “screening” de extratos de produtos naturais pode ser considerado o principal caminho para gerar um largo número de compostos distintos e

singulares para teste. Entretanto, o advento da química combinatória tornou possível, por meio de síntese orgânica e do acesso a laboratórios automatizados, muitas mudanças para a posição preeminente dos produtos naturais. A química combinatória tem a habilidade de desenhar os compostos, não somente em termos de estrutura, mas também em acessibilidade sintética, números e relação de componentes em mistura, polaridade, diversidade, novidade e eliminação de grupos funcionais indesejáveis (POWELL et al., 1998).

1.2. Desenvolvimento de novos herbicidas a partir do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona

CONCEIÇÃO (1995) deu início a uma série de estudos visando sintetizar e avaliar a atividade herbicida de uma nova linha de compostos heterocíclicos. Para isso, a partir do acetonídeo [V], sintetizado conforme o esquema da Figura 3, foram preparados vários alquenos aromáticos com estrutura geral [VII], em que o grupo arila apresenta diferentes grupos substituintes (flúor, bromo, metil e metoxi) nas posições *orto*, *meta* e *para* do anel aromático.

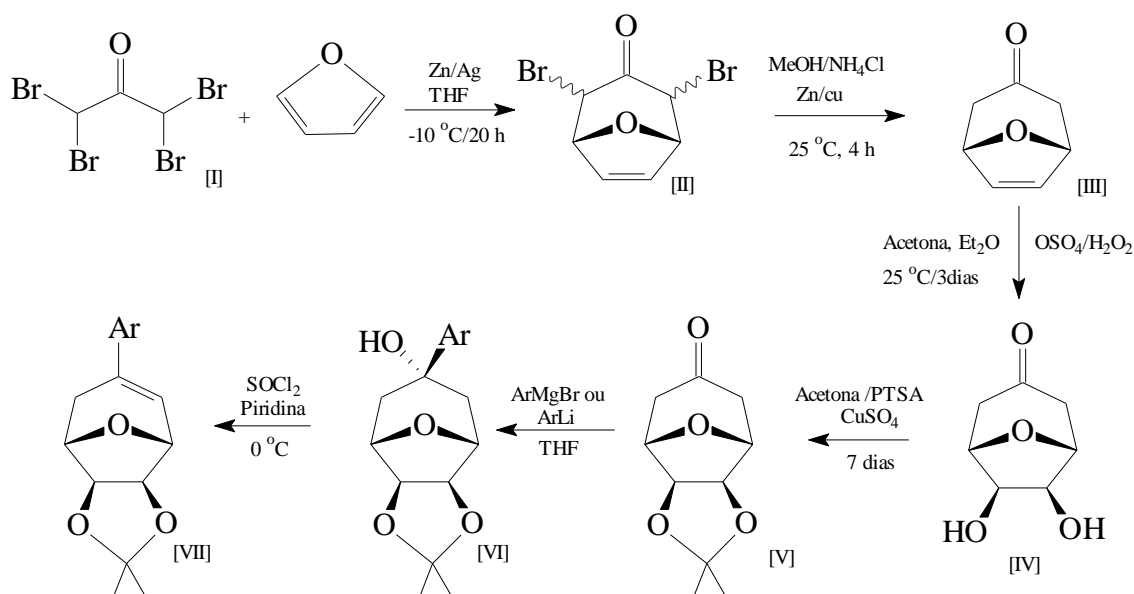


Figura 3 - Esquema geral de síntese dos arilalquenos derivados do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona.

Após a síntese, os alquenos foram submetidos a testes para a avaliação da atividade herbicida, e vários deles mostraram-se bastante ativos. Dentre os compostos testados, destaca-se o 3-(3-metilfenil)-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno, que causou inibição de 66 % sobre o desenvolvimento do sistema radicular de sorgo (cultivar BR007B) a uma concentração de 6,6 ppm (CONCEIÇÃO, 1995).

Mediante os resultados apresentados, verificou-se que se tratava de uma nova e promissora classe de compostos com potencial atividade herbicida. GANEM (1998), dando continuidade a esse trabalho, sintetizou vários novos análogos aromáticos. Os compostos sintetizados também foram submetidos à avaliação da atividade herbicida.

COSTA (1997) e ANDREÃO (1998), com objetivo de explorar ainda mais essa classe de moléculas, introduziram duas metilas nas posições 2 e 4 do esqueleto básico estudado por CONCEIÇÃO (1995) e GANEM (1998). Conforme o esquema da Figura 4, foi obtido o acetônio [4], e a partir deste foram sintetizados vários análogos aromáticos, semelhantes aos descritos anteriormente.

Os compostos obtidos, incluindo os álcoois, tiveram a sua atividade herbicida avaliada, apresentando, em vários casos, elevada eficiência. Pode-se observar que, em alguns casos, os álcoois apresentaram maior atividade que os alquenos correspondentes. Dentre estes compostos, pode-se destacar o álcool 3-(4-fluorofenil)-2 α ,4 α -dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ol, que, a uma concentração de 6,6 ppm, causou inibição de 86,2 % sobre a parte aérea de *Sorghum bicolor* e de 23,9 % sobre a parte aérea de *Cucumis sativus*, cultivados em solo; dessa forma, observou-se seletividade relativa entre monocotiledôneas e dicotiledôneas. Este mesmo composto teve sua atividade testada em algumas plantas daninhas: sobre *Pennisetum setosum*, ele causou 39,78 % de inibição; sobre *Bidens pilosa*, 57,05 %; e sobre *Desmodium tortuosum*, 73,20 %, sobre a parte aérea, a uma concentração de 6,6 ppm, sendo as plantas cultivadas em areia.

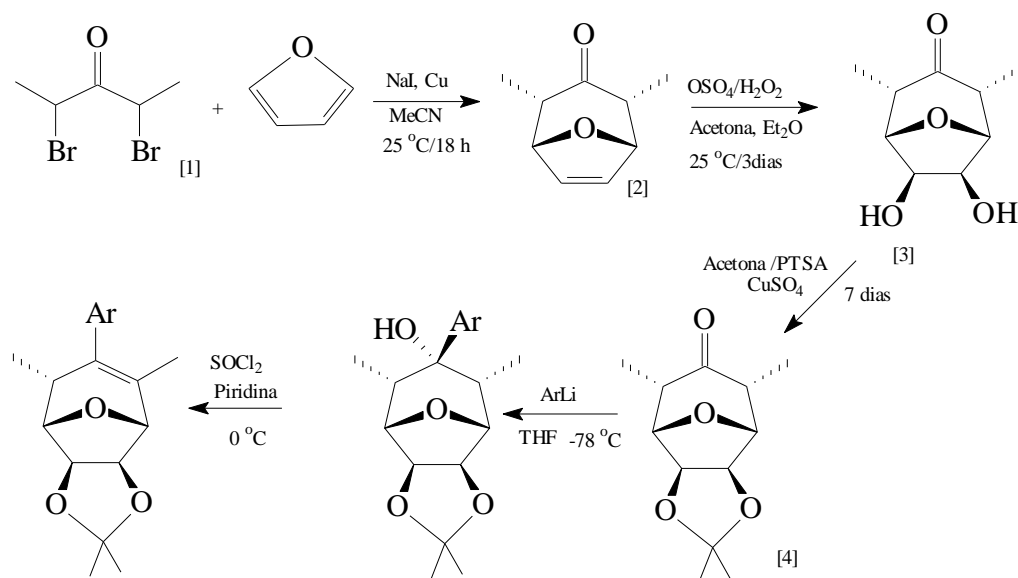
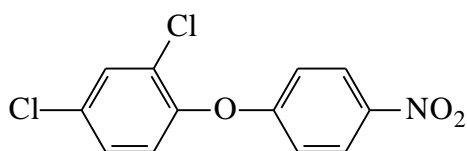


Figura 4 - Esquema geral de síntese dos compostos derivados do 2 α ,4 α -dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona.

Com base nos resultados mencionados, pode-se concluir que a série de compostos aromáticos sintetizados, derivados do 2,4-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-ona, constitui uma nova classe de compostos orgânicos com eficiente atividade herbicida.

Um dos objetivos deste trabalho foi ampliar a série de compostos aromáticos sintetizados, contribuindo, dessa forma, para uma melhor avaliação do potencial herbicida dessa classe de compostos.

Vários éteres difenólicos apresentam atividade herbicida, sendo comercializados desde 1960, como é o caso do *nitrofen* (CREMLYN, 1990). Neste trabalho, buscou-se também associar a atividade destes compostos com a dos oxabicyclos, tornando essa nova classe de compostos ainda mais eficiente.



nitrofen

ANDREÃO (1998) sintetizou, além dos compostos aromáticos, um derivado alifático do oxabicyclo [4], o 3-butil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo-[3.2.1]octan-3 α -ol. Nos testes para avaliação da atividade herbicida, esse composto mostrou-se ativo, causando inibição de 90 % sobre o sistema radicular de *Sorghum bicolor*, a uma concentração de 5,5 ppm. Dessa forma, aumentaram-se as possibilidades de se explorar o oxabicyclo [4], agora utilizando-se grupos alifáticos. Nesse sentido, buscou-se ainda, no presente trabalho, sintetizar uma série de novos compostos alifáticos derivados do oxabicyclo [4] (Figura 5).

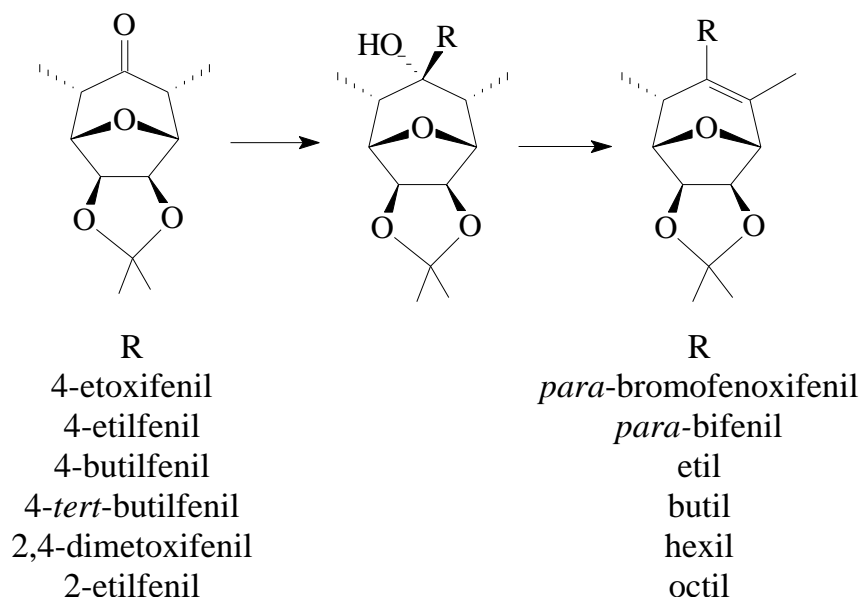


Figura 5 - Proposta de síntese para os derivados do 2 α ,4 α -dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-ona.

2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente trabalho envolveu a síntese de novos álcoois e alquenos derivados do **2a,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona** [4]. Em trabalhos anteriores, COSTA (1997) e ANDREÃO (1998) sintetizaram vários compostos derivados do acetonídeo [4]. Em testes para avaliação da atividade herbicida, vários desses compostos apresentaram-se bastante ativos contra culturas e plantas daninhas. Tais dados estimularam e justificaram maiores estudos envolvendo esse tipo de composto.

Dessa forma, o acetonídeo [4] foi utilizado como material de partida para a síntese de diversos novos compostos alifáticos e aromáticos. Assim, o composto [4] foi então sintetizado em quantidade suficiente (11,5 g) para o preparo dos derivados de interesse, empregando-se a metodologia descrita por COSTA (1997) e ANDREÃO (1998). Segundo esta metodologia, a partir da pentan-3-ona foi sintetizada a dibromocetona [1], que, através de uma reação de cicloadição [3 + 4] com o furano, levou à formação do cicloaduto [2], que foi submetido a *sin* diidroxilação para a obtenção do diol [3]. O acetonídeo [4] foi formado pela reação do diol [3] com acetona. O esquema dessa síntese está representado na Figura 6.

Todos os detalhes envolvendo a metodologia da síntese de [4], citada anteriormente, foram descritos e discutidos nos trabalhos de COSTA (1997) e ANDREÃO (1998). Os rendimentos das reações, para as diferentes etapas da rota sintética, são apresentados na Figura 6.

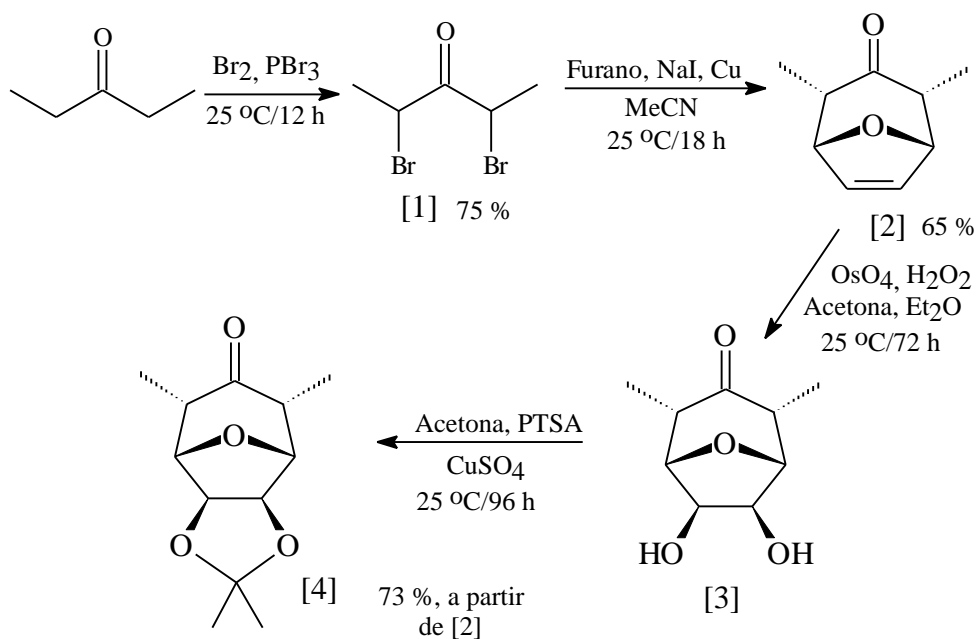


Figura 6 - Rota sintética para o preparo do acetonídeo [4].

2.1. Síntese dos álcoois do tipo 3-aryl-2a,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3a-ol

A síntese de álcoois aromáticos, derivados do 2a,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona, pode ser conduzida através de reação de Grignard (CONCEIÇÃO, 1995) ou por meio da adição de compostos do tipo arilítio (COSTA, 1997). Nesta parte do trabalho, optou-se pela reação com arilítio, uma vez que a formação de produtos secundários é significativamente menor quando se usa essa metodologia (COSTA, 1997).

Conseqüentemente o rendimento das reações é geralmente maior e, ainda, a purificação dos produtos torna-se mais fácil.

A primeira etapa da síntese envolve a formação, *in situ*, do arilítio. Este reagente foi formado reagindo-se o brometo de arila com butilítio. No processo de síntese, adicionou-se o butilítio ao brometo dissolvido em THF anidro. A reação foi conduzida em atmosfera de nitrogênio, baixa temperatura (-78 °C) e utilizando-se vidraria rigorosamente seca. Esses cuidados são necessários, pois os compostos do tipo organolítio são muito reativos e decompõem-se na presença de umidade, formando hidróxido de lítio e o hidrocarboneto correspondente.

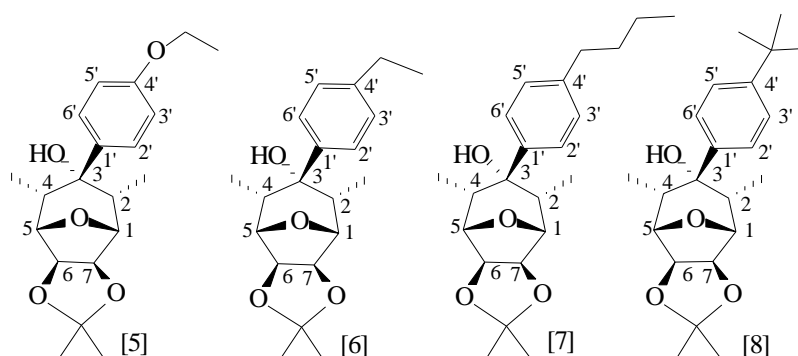
Uma vez formado o arilítio, adicionou-se ao meio reacional o acetônio [4], também dissolvido em THF anidro. A solução permaneceu sob agitação magnética por aproximadamente duas horas. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada, e a formação do produto pôde ser evidenciada pelo aparecimento de uma mancha, visível sob radiação ultravioleta, com R_f geralmente menor que a do material de partida. Com a evidência da formação do produto, a reação foi interrompida, adicionando-se água ao sistema. Após a extração, o produto resultante, geralmente um sólido amarelado, foi separado por cromatografia em coluna. Para eliminar algumas impurezas remanescentes desse processo, o produto foi submetido à recristalização em uma mistura de hexano e DCM. Em seguida, foram obtidos os dados espectroscópicos e a temperatura de fusão.

Esta metodologia foi empregada utilizando-se oito brometos de arila diferentes. Os produtos e o rendimento das reações são mostrados no esquema apresentado no Quadro 1. Os compostos [5] – [8], que não possuem substituintes na posição *orto*, apresentaram rendimentos superiores a 70 %. Os álcoois [9] e [10], que possuem substituintes na posição *orto*, apresentaram rendimentos bastante distintos: o álcool [9] foi formado com rendimento de 75,2 % e o álcool [10] foi obtido com um rendimento de apenas 11,6 %; entretanto, a reação só foi realizada uma vez, e provavelmente o rendimento pode ser melhorado com novas tentativas. O composto [11] apresentou rendimento de 24 % e o álcool [12] não

foi formado; em ambos os casos, também só foi feita uma tentativa de síntese, o que leva a acreditar, com base nos rendimentos anteriores, que tais resultados podem ser otimizados.

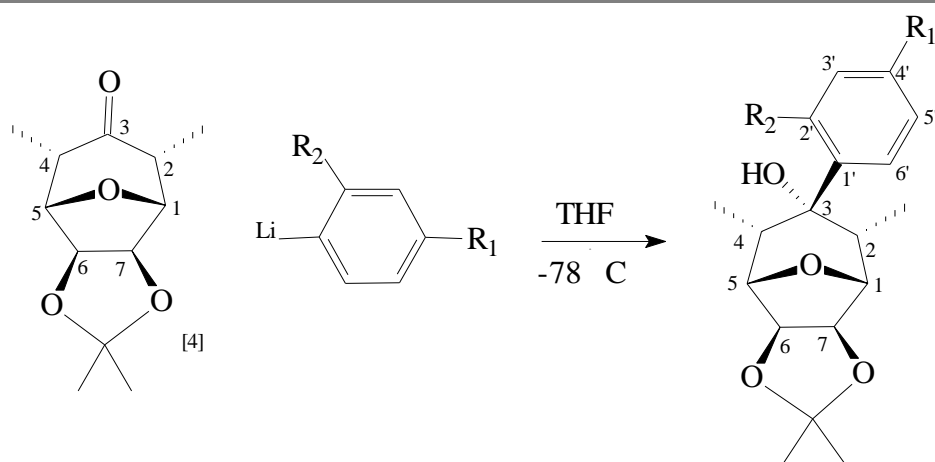
Para fins de discussão dos dados espectroscópicos, os compostos sintetizados foram separados em três grupos distintos, segundo as suas características estruturais. O primeiro grupo foi formado pelos álcoois [5], [6], [7] e [8], que apresentam apenas um grupo substituinte alifático na posição *para* do anel aromático; o segundo foi constituído pelos álcoois [9] e [10], que possuem um grupamento substituinte alifático na posição *orto* do anel aromático; e o terceiro foi formado pelo composto [11], que apresenta dois anéis benzênicos.

2.1.1. Análise dos dados físicos e espectroscópicos dos álcoois [5] – [8]



Os álcoois [5], [6], [7] e [8] apresentam uma característica estrutural comum, que é a presença de apenas um grupo substituinte no anel aromático, o qual está localizado na posição *para*. A primeira evidência da formação desses compostos se deu pela observação das placas cromatográficas durante a reação. Podem ser observados o consumo do material de partida e a formação do produto, o qual apresentou R_f menor que o do acetonídeo de partida, e, devido à presença do anel aromático, ele absorve luz ultravioleta.

Quadro 1 - Esquema geral de síntese dos álcoois aromáticos e rendimento dos produtos formados



Álcool [N ^o]	R ₁	R ₂	Rendimento (%)
[5]	-O-CH ₂ CH ₃	H	70,1
[6]	-CH ₂ CH ₃	H	81,7
[7]	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	78,4
[8]	-C(CH ₃) ₃	H	80,7
[9]	-OCH ₃	-OCH ₃	75,2
[10]	H	-CH ₂ CH ₃	11,6
[11]	-OPh- <i>p</i> -Br	H	24,0
[12]	-Ph	H	00,0

Quadro 2 - Temperatura de fusão e dados dos espectros no infravermelho para os álcoois [5] – [8]

Composto	T _f (°C)	$\bar{\nu}$ OH (cm ⁻¹)	$\bar{\nu}$ =CH (cm ⁻¹)	$\bar{\nu}$ C=C (cm ⁻¹)
[5]	141,0-143,0	3.538 e 3.442	3.050	1.608, 1.510 e 1.458
[6]	189,3-190,6	3.454	3.100 e 3.050	1.508 e 1.458
[7]	148,4-149,5	3.480	3.050	1.560 e 1.508
[8]	107,2-108,3	3.463	3.090	1.560 e 1.508

Todos os produtos obtidos após o fracionamento por coluna de sílica-gel foram submetidos à recristalização em uma mistura de hexano e DCM. Após esse procedimento, como pode ser observado no Quadro 2, os quatro compostos apresentaram estreita faixa de temperatura de fusão, confirmando que eles encontravam-se devidamente puros.

O mecanismo de adição do arilítio se dá pela face menos impedida da carbonila, resultando na formação do álcool com a hidroxila na posição *endo*. A formação exclusiva deste álcool pode ser confirmada pelos dados espectroscópicos, que indicam a ausência de misturas diastereoisoméricas.

A análise dos espectros no infravermelho revela a presença de bandas na região de 3.442 a 3.538 cm⁻¹, características da presença do grupamento OH. Essa observação, aliada à ausência do grupamento carbonílico, caracterizada pela inexistência do estiramento na região próxima a 1.710 cm⁻¹, torna evidente a formação dos álcoois. As bandas presentes na região de 3.000 a 3.100 cm⁻¹ caracterizam a presença de hidrogênios ligados a carbonos sp², de duplas ligações (C=C). As absorções observadas em torno de 1.608, 1.510 e 1.458 cm⁻¹ são atribuídas às ligações C=C e confirmam a presença do anel aromático na molécula. Os dados espectroscópicos obtidos através da análise dos espectros no infravermelho dos compostos [5] – [8] confirmam a presença da hidroxila e dos grupos aromáticos.

Os dados de RMN de ^1H , listados no Quadro 3, mostram sinais que caracterizam o esqueleto básico proveniente do acetonídeo [4] em todos os quatro álcoois. Este pode ser confirmado pela presença do mesmo padrão de sinais no espectro do acetonídeo [4] e nos dos álcoois. A redução da carbonila, com conseqüente formação do álcool, provoca pequenos desvios no deslocamento químico e nos valores das constantes de acoplamento (J) dos sinais dos hidrogênios dos álcoois, quando comparados com os do acetonídeo [4]. O duplete entre δ 4,09 e 4,10 é atribuído aos hidrogênios 1 e 5. O duplo quarteto com δ entre 2,32 e 2,36 é atribuído aos hidrogênios 2 e 4. Os hidrogênios 6 e 7 são observados como simpleto entre δ 5,05 e 5,07. Os sinais entre δ 1,59 e 1,63 são atribuídos aos hidrogênios das hidroxilas. A presença do anel aromático é confirmada pelos sinais entre δ 6,85 e 7,34, característicos de hidrogênios ligados a carbonos de dupla ligação.

O grupo substituinte no anel aromático do álcool [5] pode ser confirmado pelo quarteto em $\delta = 4,02$ ($J = 7,0$ Hz), integrado para dois hidrogênios e atribuído ao CH_2 , e pelo tripleto em $\delta = 1,41$, ($J = 7,0$ Hz), integrado para três hidrogênios e atribuído ao CH_3 .

No álcool [6], a presença do quarteto em $\delta = 2,64$ ($J = 7,6$ Hz), integrado para dois hidrogênios e atribuído ao CH_2 , e a do tripleto em $\delta = 1,23$, ($J = 7,6$ Hz), integrado para três hidrogênios e atribuído ao CH_3 , confirmam a presença do substituinte no anel aromático.

No caso do álcool [7], observou-se um duplo duplete em $\delta = 2,63$ ($J = 7,3$ e $J \cong 7,3$ Hz), integrado para dois hidrogênios e atribuído ao CH_2 ligado ao anel aromático. Os multipletos com δ entre 1,20 – 1,43 e 1,55 – 1,67, integrados para dois hidrogênios e atribuídos aos outros dois grupos CH_2 , e o tripleto em $\delta = 0,92$ ($J = 7,3$ Hz), integrado para três hidrogênios e atribuído ao CH_3 , confirmam a presença do grupo *tert*-butil no anel aromático do álcool [7].

A presença do grupo *tert*-butil no anel aromático do álcool [8] pode ser confirmada pelo simpleto em $\delta = 1,31$, integrado para nove hidrogênios e atribuído aos três grupos CH_3 .

Os dados de RMN de ^{13}C , apresentados no Quadro 4, consolidam as informações obtidas pelos dados de RMN de ^1H , tornando ainda mais segura a caracterização desses compostos. O sinal da carbonila, $\delta = 180,75$, presente no espectro do acetonídeo [4], não é observado nos espectros dos produtos formados. Estes, entretanto, apresentam um sinal com deslocamento químico variando de $\delta = 72$ a 77 , referente ao carbono 3, ligado à hidroxila. Os sinais dos carbonos do anel aromático (1' a 6') podem ser observados na região de $\delta = 114,03$ a $157,84$.

Quadro 3 - Dados de RMN de ^1H para o acetonídeo [4] e os álcoois [5] – [8]

H	[4] $\delta(\text{m,J})^*$	[5] $\delta(\text{m,J})$	[6] $\delta(\text{m,J})$	[7] $\delta(\text{m,J})$	[8] $\delta(\text{m,J})$
1 e 5	4,34(d,6,0)	4,09(d,4,0)	4,10(d,4,0)	4,10(d,4,1)	4,10(d,4,1)
2 e 4	2,76(dq,7,0;6,0)	2,32(dq,7,2;4,0)	2,36(dq,7,2;4,0)	2,36(dq,7,2;4,1)	2,36(dq,7,2;4,1)
6 e 7	4,35(s)	5,05(s)	5,07(s)	5,06(s)	5,07(s)
2xMe	1,03(d,7,0)	0,72(d,7,2)	0,71(d,7,2)	0,71(d,7,2)	0,72(d,7,2)
-Me	1,24(s)	1,37(s)	1,37(s)	1,37(s)	1,37(s)
-Me	1,46(s)	1,51(s)	1,52(s)	1,52(s)	1,52(s)
-OH	-	1,59(s)	1,63(s)	1,63(s)	1,61(s)
2' e 6'	-	7,23(d,8,9)	7,24(d,8,6)	7,23(d,8,5)	7,23(d,8,7)
3' e 5'	-	6,85(d,8,9)	7,16(d,8,6)	7,14(d,8,5)	7,34(d,8,7)
CH ₂	-	4,02(q,7,0)	2,64(q,7,6)	2,63(dd,7,3;~7,3)	-
CH ₂	-	-	-	1,55-1,67(m)	-
CH ₂	-	-	-	1,25-1,43(m)	-
Me	-	1,41(t,7,0)	1,23(t,7,6)	0,92(t,7,3)	1,31(s)

*m = multiplicidade; J em Hz.

Os espectros de massas dos compostos [5] a [8] estão consistentes com as respectivas estruturas. Observa-se que somente o espectro de massas do álcool [5] apresenta sinal referente ao pico do íon molecular, em $m/z = 348(2,5 \%)$. Os demais álcoois [6], [7] e [8] apresentam o pico $[\text{M} - 15]^+$, respectivamente, em

$m/z = 217(17 \%)$, $m/z = 345(33 \%)$ e $m/z = 345(22 \%)$, referentes aos fragmentos resultantes da perda de um grupo metila, a partir do íon molecular (fragmento B, Figura 7). Esses dados são extremamente importantes, pois confirmam a massa molecular desses compostos. Outra fragmentação bastante importante, e comum a todos os álcoois aromáticos, é a que leva à formação de um íon constituído pelo grupo aromático ligado ao carbono 3 e pelo oxigênio ligado a este (fragmento A, Figura 7). Para os álcoois [5] e [7], esta fragmentação leva à formação dos respectivos picos em $m/z = 149(100 \%)$ e $161(100 \%)$, que representam os picos-base dos espectros. Nos espectros de massas dos álcoois [6] e [8], os picos referentes ao fragmento A são $m/z = 133(91 \%)$ e $m/z = 161(80 \%)$, respectivamente. Ambas as propostas de fragmentação mostram-se muito coerentes, uma vez que os íons formados (fragmentos A e B) apresentam-se de forma bastante estável, devido à possibilidade de apresentarem diferentes estruturas de ressonância. As propostas de fragmentação são apresentadas na Figura 7.

Quadro 4 - Dados de RMN de ^{13}C para o acetnídeo [4] e os álcoois [5] – [8]

C	[4] δ	[5] δ	[6] δ	[7] δ	[8] δ
1 e 5	80,14	80,66	80,65	80,65	80,67
2 e 4	48,29	42,76	42,66	42,65	42,61
3	180,75	76,75	76,91	72,13	72,11
6 e 7	85,40	84,32	84,30	84,30	84,52
2xMe	9,24	9,57	9,60	9,60	9,66
-Me	24,49	24,67	24,65	24,65	24,66
-Me	25,88	26,22	26,19	26,19	26,20
C	111,72	111,04	111,02	111,01	111,02
1'	-	136,81	142,09	141,52	141,72
2' e 6'	-	126,02	127,64	128,19	125,05
3' e 5'	-	114,03	124,79	124,71	124,50
4'	-	157,84	142,79	142,04	149,72
CH ₂ *	-	63,42	28,22	35,05	34,35
CH ₂	-	-	-	33,45	-
CH ₂	-	-	-	22,38	-
Me	-	14,86	15,30	13,92	31,31

*Apenas C para o álcool [8].

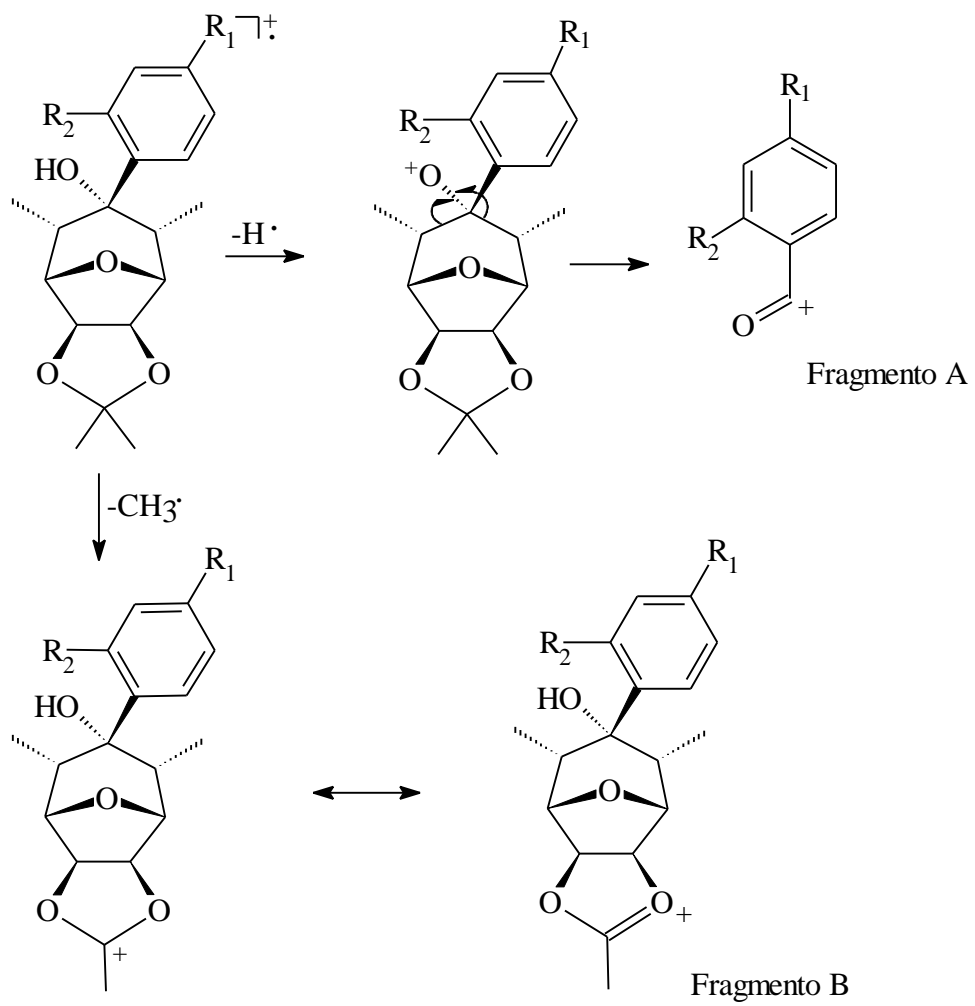


Figura 7 - Mecanismo de fragmentação dos álcoois aromáticos.

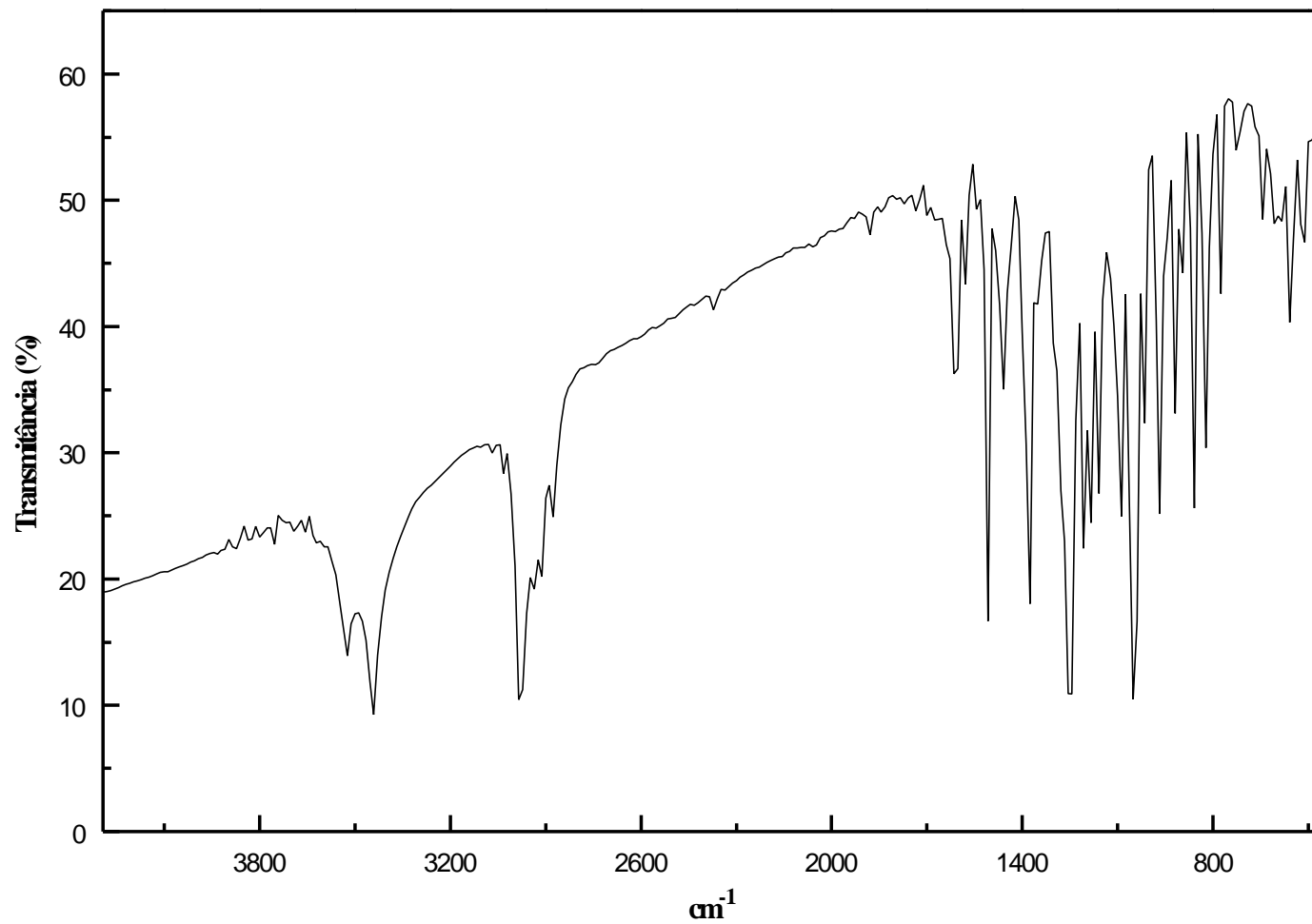


Figura 8 - Espectro no infravermelho (KBr) do álcool [5].

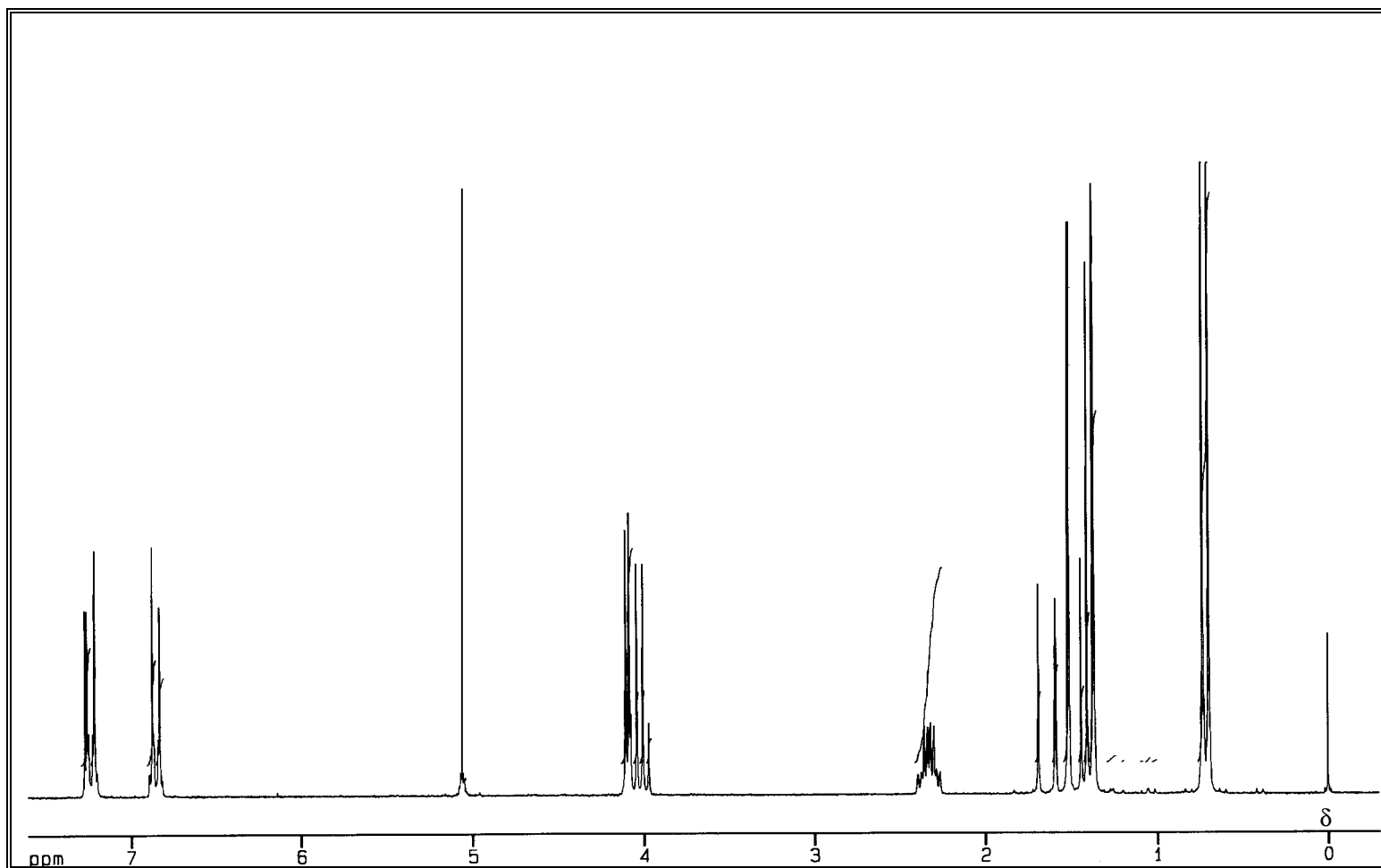


Figura 9 - Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do álcool [5].

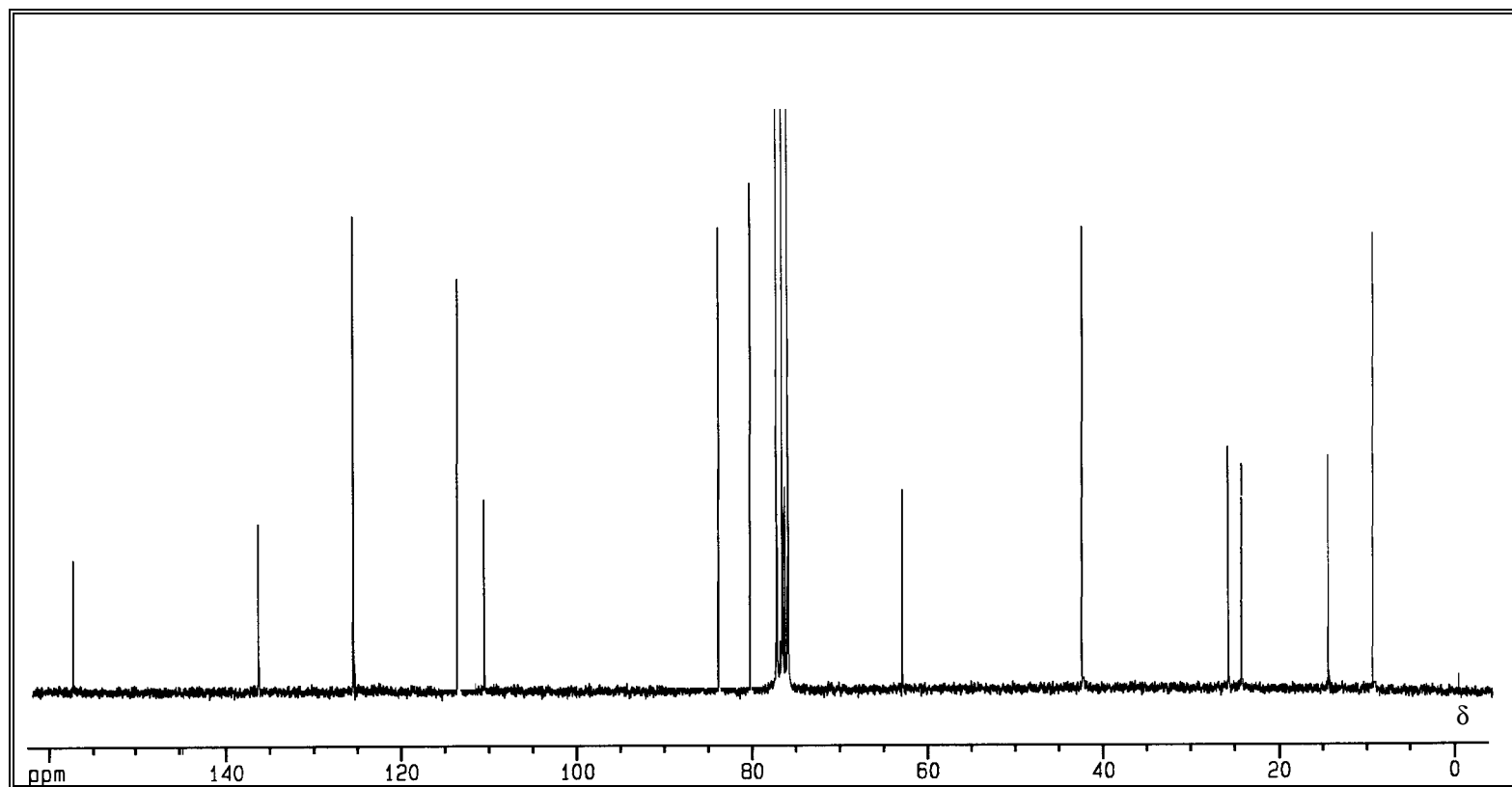


Figura 10 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do álcool [5].

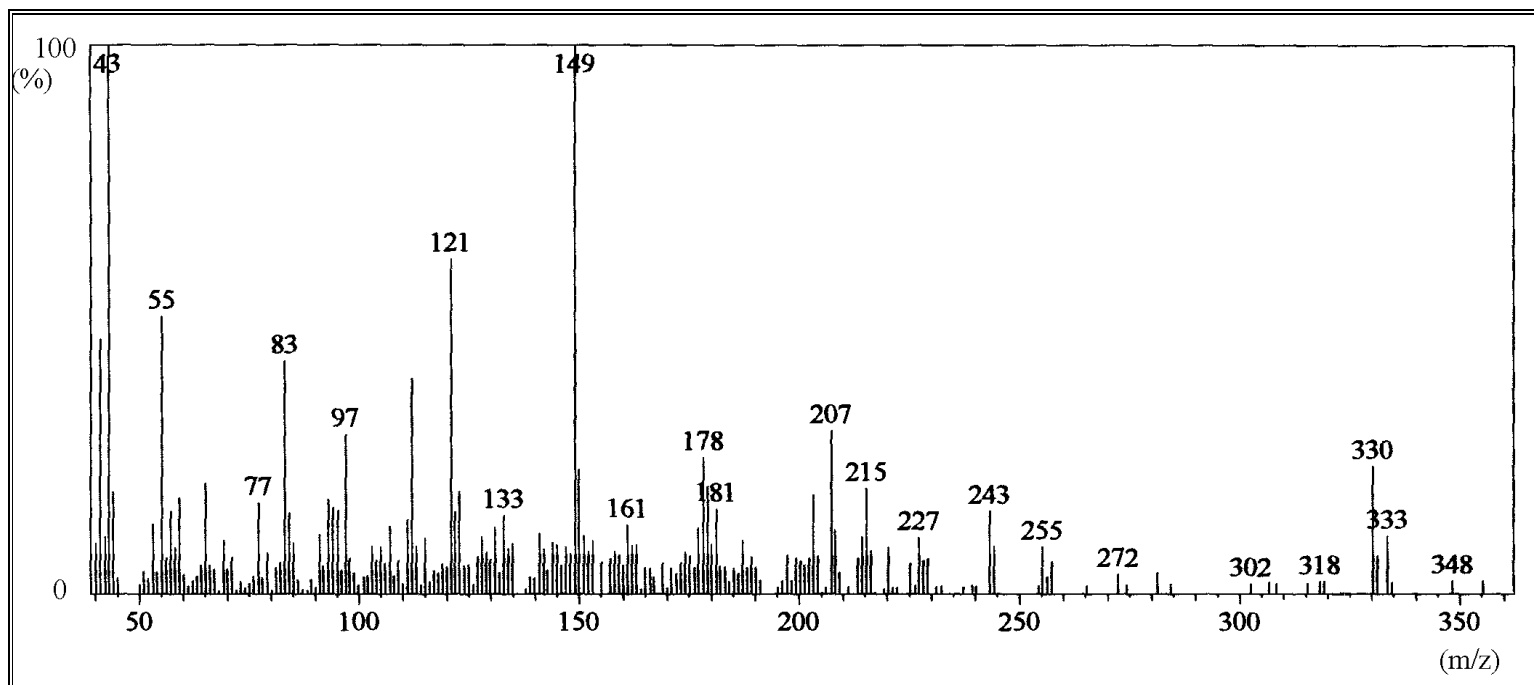
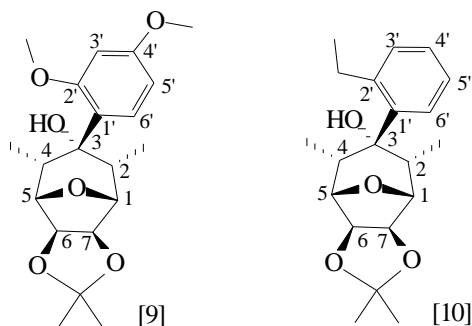


Figura 11 - Espectro de massas do álcool [5].

2.1.2. Análise dos dados físicos e espectroscópicos dos álcoois [9] e [10]



Esses compostos se distinguem dos demais álcoois sintetizados por apresentarem um grupo substituinte na posição *orto* do anel aromático. ANDREÃO (1998) observou que a presença desses grupos nos brometos de arila dificulta a reação de adição à carbonila, provavelmente devido a fatores de impedimento espacial. Este fato, de forma isolada, poderia explicar o baixo rendimento na formação do álcool [10] (11,6 %). Entretanto, a reação para o preparo do álcool [9] apresentou bom rendimento (75,2 %), semelhantemente àqueles dos álcoois não substituídos na posição *orto*. Assim, o baixo rendimento na formação do composto [10] não pode ser atribuído somente a esse fato.

A confirmação da estrutura dos compostos [9] e [10] se deu pela análise dos dados de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e EM.

O álcool [9] apresentou estreita faixa de temperatura de fusão, confirmando que ele se encontra devidamente purificado. Já o composto [10] apresentou faixa alargada, indicando a presença de impurezas. Este composto foi obtido em pequena quantidade, tornando-se difícil a sua purificação. Mesmo submetido a fracionamento em coluna cromatográfica e a sucessivas recristalizações, o produto permaneceu impuro. A temperatura de fusão de cada composto é apresentada no Quadro 5.

Quadro 5 - Temperatura de fusão e dados dos espectros no infravermelho para os álcoois [9] e [10]

Composto	T _f (°C)	$\bar{\nu}$ OH (cm ⁻¹)	$\bar{\nu}$ =CH (cm ⁻¹)	$\bar{\nu}$ C=C (cm ⁻¹)
[9]	156,6-157,6	3.476	3.092	1.613, 1.583 e 1.502
[10]	130,0-150,0	3.490 e 3.538	3.066	1.458

Os dados dos espectros no infravermelho (Quadro 5) confirmam, através das bandas entre 3.476, 3.538 e 3.490 cm⁻¹, a presença do grupamento OH em ambos os álcoois. As absorções em 3.066 e 3.092 cm⁻¹ indicam a presença de hidrogênio ligado a carbono de dupla ligação. A presença do anel aromático pode ser evidenciada pelas bandas na região entre 1.613 e 1.458 cm⁻¹.

Os espectros de RMN de ¹H dos álcoois [9] e [10] apresentaram alguns dos sinais “dobrados”. Através de uma análise cuidadosa destes espectros, pode-se constatar que a proporção entre as áreas de sinais duplicados mantém-se constante para todos os grupos de sinais que apresentam esta característica. Observa-se ainda que, somando as áreas de um sinal “dobrado”, a relação hidrogênio-área integrada se equivale à observada para sinais que não se mostram duplicados. Essas evidências levam à conclusão de que estes compostos apresentam duas conformações preferenciais.

A presença do anel aromático no álcool [9] pode ser confirmada pelo multipeto em $\delta = 6,48-6,58$, atribuído aos hidrogênios 3' e 5', dos respectivos confôrmeros A e B, blindados pelas metoxilas na posição *orto*, e pelos dupletos em $\delta = 7,28$ (J = 7,2 Hz) e $\delta = 7,13$ (J = 8,6 Hz), atribuídos ao hidrogênio 6', de cada um dos confôrmeros A e B, respectivamente. As metoxilas aparecem como simpletos em $\delta = 3,83$ e $\delta = 3,89$.

A existência das conformações pode ser explicada pela dificuldade de rotação na ligação entre o carbono 3 e o carbono 1' do anel aromático. O impedimento espacial causado pela presença de grupos volumosos na posição 2'

do anel aromático, juntamente com o das metilas ligadas aos carbonos 2 e 4, causa esta dificuldade de rotação do anel aromático. Dessa maneira, pode-se supor que um dos confômeros existentes apresenta o grupo substituinte da posição 2' do anel aromático voltado para o mesmo plano da hidroxila, e o outro apresenta este grupo voltado para o plano contrário ao da hidroxila.

Com relação ao álcool [10], pode-se caracterizar a presença do anel aromático pelo multiplete com δ entre 7,10-7,45, atribuído aos hidrogênios 3', 4', 5' e 6', de ambos os confômeros. O grupo etil pode ser caracterizado pela presença dos quartetos em $\delta = 2,88$ ($J = 7,5$ Hz) e $\delta = 3,00$ ($J = 7,4$ Hz), atribuídos aos grupos CH_2 dos confômeros A e B, e pelos tripletos em $\delta = 1,21$ e $\delta = 1,24$, atribuídos aos grupos CH_3 dos respectivos confômeros A e B.

Quadro 6 - Dados de RMN de ^1H para os álcoois [9] e [10]

H	[9] $\delta(\text{m},\text{J})^*$	[9] $\delta(\text{m},\text{J})$	[10] $\delta(\text{m},\text{J})$	[10] $\delta(\text{m},\text{J})$
	Confômero A	Confômero B	Confômero A	Confômero B
1 e 5	4,08(d,3,6)	4,08(d,3,6)	4,14(d,4,4)	4,09(d,3,6)
2 e 4	3,05-3,18(m)	2,25-2,31(m)	2,65-2,78(m)	2,44-2,49(m)
6 e 7	5,08(s)	5,16(s)	5,06(s)	5,06(s)
2xMe	0,71(d,7,3)	0,87(d,7,1)	0,71(d,7,2)	0,81(d,7,2)
-Me	1,40(s)	1,40(s)	1,38(s)	1,38(s)
-Me	1,54(s)	1,54(s)	1,52(s)	1,52(s)
-OH	1,61(s)	1,71(s)	1,64(s)	1,64(s)
3'	6,48-6,58(m)	6,48-6,58(m)	7,10-7,45(m)	7,10-7,45(m)
4'	-	-	7,10-7,45(m)	7,10-7,45(m)
5'	6,48-6,58(m)	6,48-6,58(m)	7,10-7,45(m)	7,10-7,45(m)
6'	7,28(d,7,2)	7,13(d,8,6)	7,10-7,45(m)	7,10-7,45(m)
-OMe	3,83(s)	3,83(s)	-	-
-OMe	3,83(s)	3,89(s)	-	-
CH_2	-	-	2,88(q,7,5)	3,00(q,7,4)
CH_3	-	-	1,21(t,7,5)	1,24(t,7,4)

* m = multiplicidade; J em Hz.

Assim como nos espectros de RMN de ^1H , vários sinais dos espectros de RMN de ^{13}C aparecem “dobrados”, confirmando assim a presença dos álcoois sob a forma de confôrmeros. Os dados de RMN de ^{13}C para os álcoois [9] e [10] são apresentados no Quadro 7.

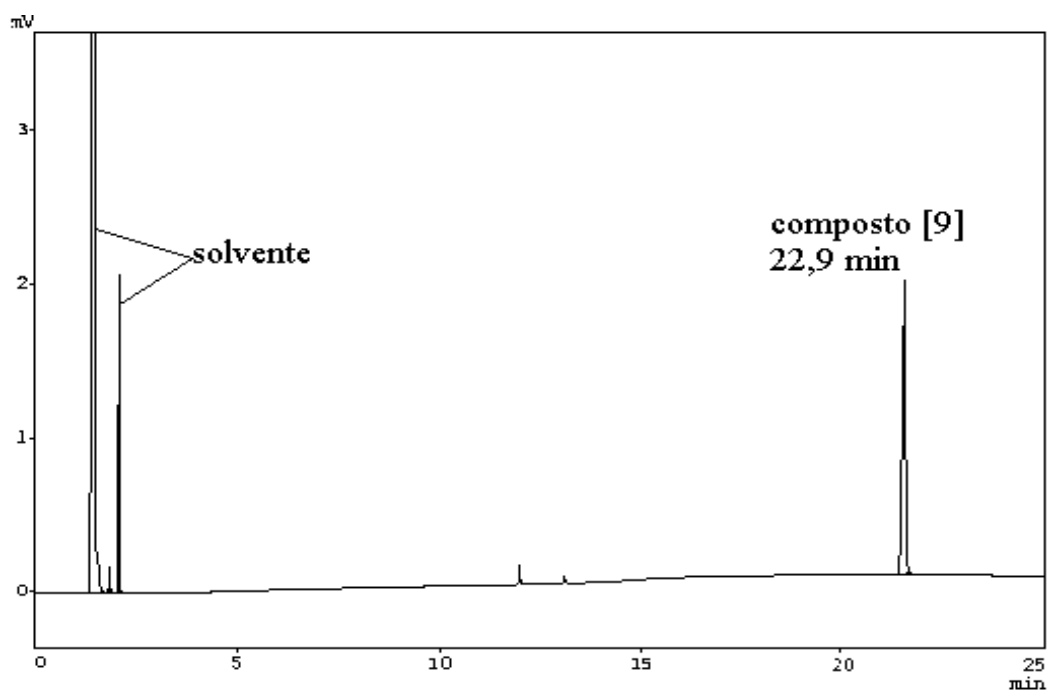
Quadro 7 - Dados de RMN de ^{13}C para os álcoois [9] e [10]

C	[9] δ	[9] δ	[10] δ	[10] δ
	Confôrmero A	Confôrmero B	Confôrmero A	Confôrmero B
1 e 5	80,88	80,75	80,72	80,60
2 e 4	37,92	44,32	40,45	44,37
3	79,54	79,54	76,82	76,82
6 e 7	84,30	84,64	84,45	84,32
2xMe	10,53	10,00	9,99	10,18
-Me	24,84	24,62	24,84	24,66
-Me	26,28	26,20	26,32	26,21
C	111,03	110,63	111,28	111,02
1'	124,25	123,66	140,25	140,25
2'	156,58	159,32	140,99	143,34
3'	99,51	99,98	126,08	126,08
4'	160,11	159,53	131,88	132,05
5'	103,34	106,11	125,27	125,27
6'	128,16	128,16	127,40	126,97
-OMe	55,10	55,30	-	-
-OMe	55,25	56,42	-	-
CH ₂	-	-	26,38	28,38
Me	-	-	17,25	18,24

Como pode ser observado na Figura 12, o cromatograma de uma amostra do álcool [9] mostra que o composto encontra-se devidamente puro. A estreita faixa da temperatura de fusão também indica que o composto apresenta-se livre de impurezas. Assim, a presença de dados duplicados, para RMN de ^1H e ^{13}C , indica que o composto encontra-se sob a forma de confôrmeros.

Todos os espectros de massas foram obtidos em um aparelho de CG/EM. A grande vantagem desta técnica é que, antes de serem fragmentados, os compostos passam por uma coluna cromatográfica. Como a cromatografia gasosa é extremamente eficiente na separação dos constituintes de uma mistura, os espectros obtidos oferecem segurança ainda maior na caracterização dos produtos analisados.

As informações obtidas nos espectros de massas também confirmam a estrutura dos compostos [9] e [10]. O espectro do álcool [9] apresentou um pico em $m/z = 364$ (1 %), correspondente ao íon molecular, além do pico em $m/z = 346$ (6 %), referente ao íon $[M-18]^+$, formado pela perda de uma molécula de água, fato bastante comum em espectros de massas de álcoois (SILVERSTEIN et al., 1991). No espectro do composto [10] não foi observado o pico do íon molecular ($m/z = 332$). Entretanto, o fragmento formado pela perda de um grupo metila a partir do íon molecular foi observado em $m/z = 317$ (22 %). Ambos os álcoois apresentaram o pico referente ao fragmento do íon formado pelo grupo aromático mais o carbono 3, ligado ao oxigênio (fragmento A da Figura 7). No caso do álcool [9], este pico aparece em $m/z = 165$, e para o composto [10], em $m/z = 133$. Esta fragmentação é comum aos álcoois aromáticos sintetizados e contribui de forma decisiva para sua identificação.



Coluna (BP1, 0,22 mm, 30m), temperatura (100 – 250 °C, 10 °C/min)
Injetor (auto-injetor), temperatura 250 °C
Detector (FID), temperatura 300 °C
Fluxo 1,7 mL/min (200 KPa)

Figura 12 - Cromatograma de uma amostra do álcool [9].

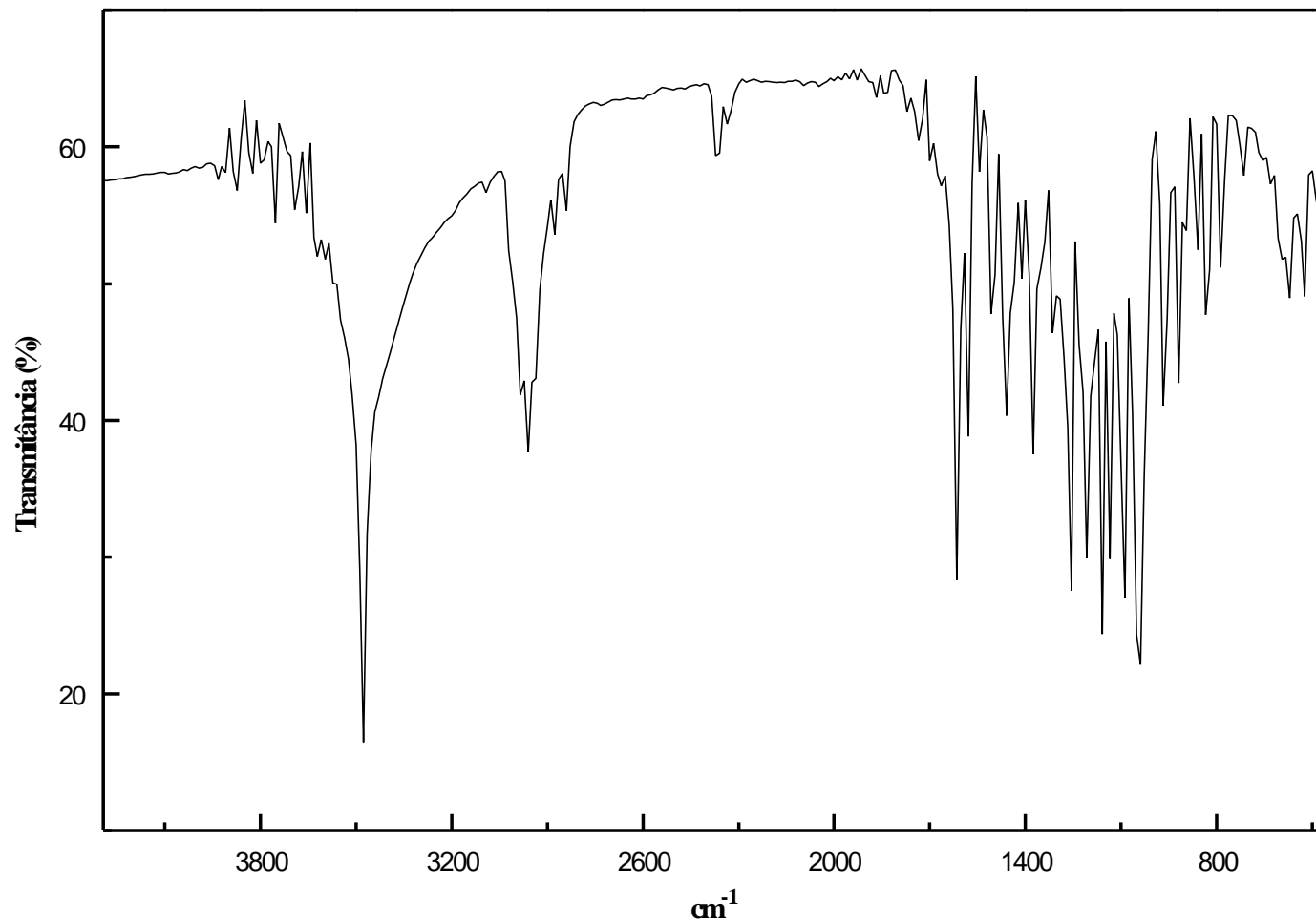


Figura 13 - Espectro no infravermelho do álcool [9].

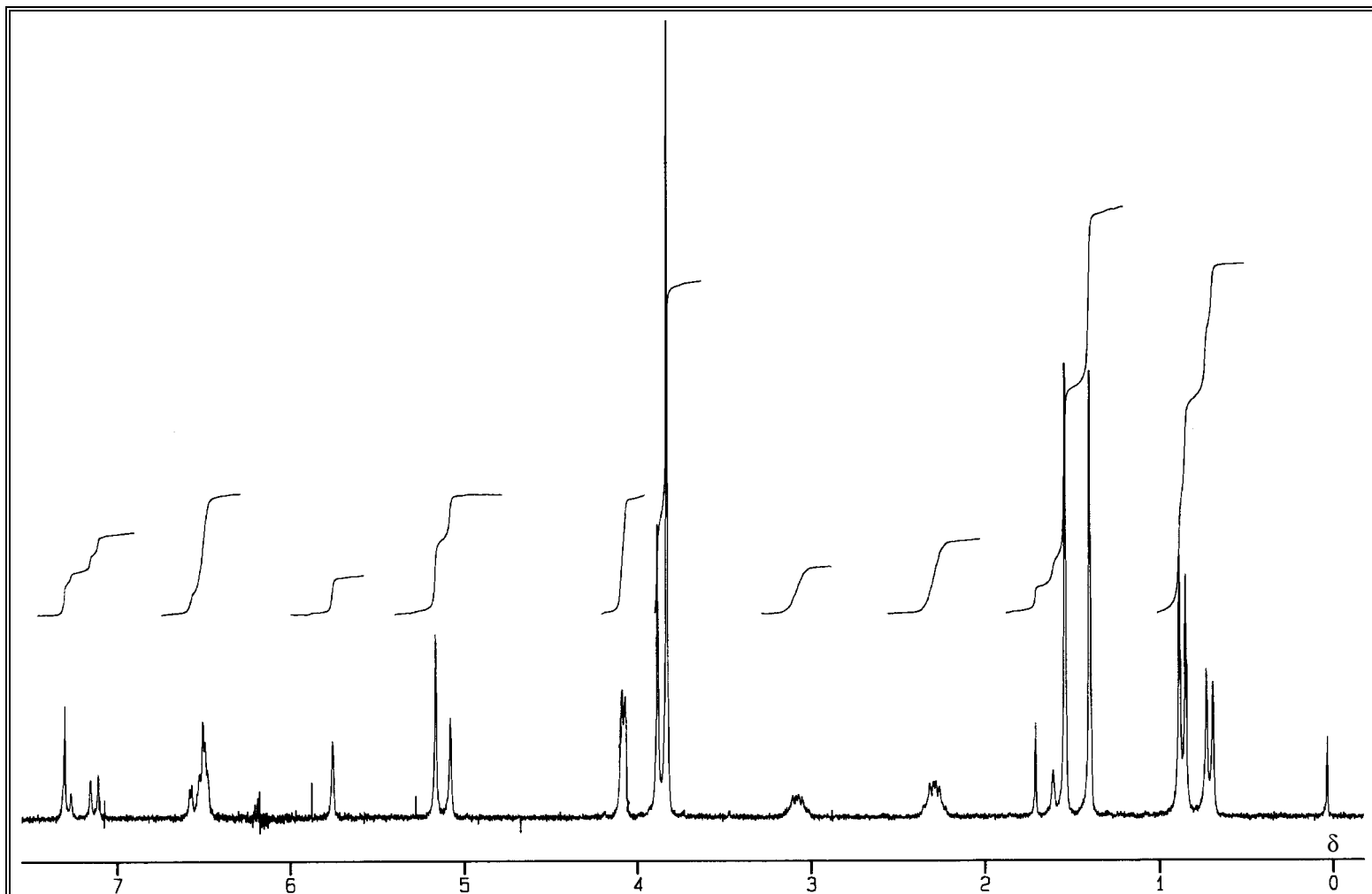


Figura 14 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz CDCl₃) para o álcool [9].

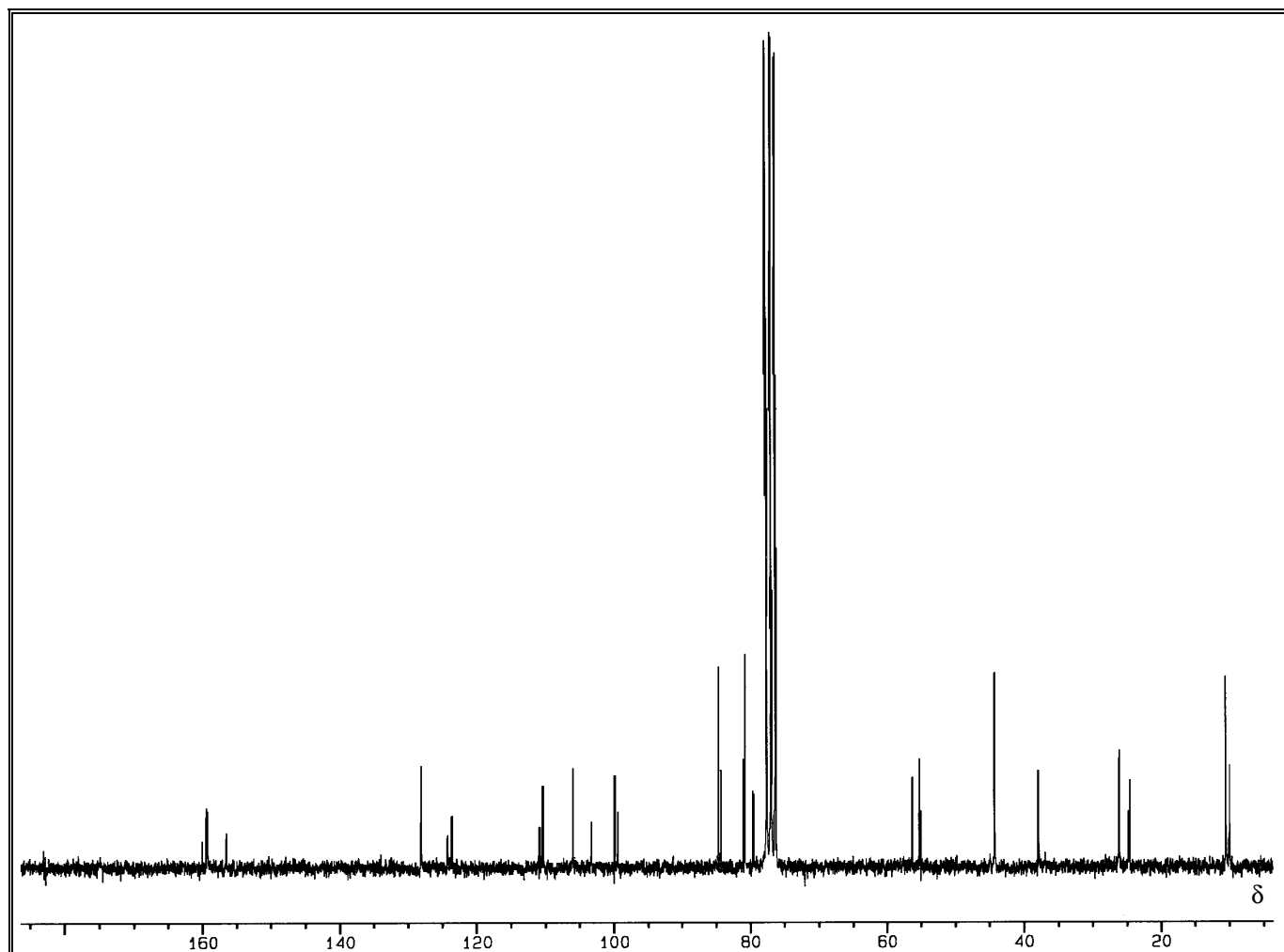


Figura 15 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do álcool [9].

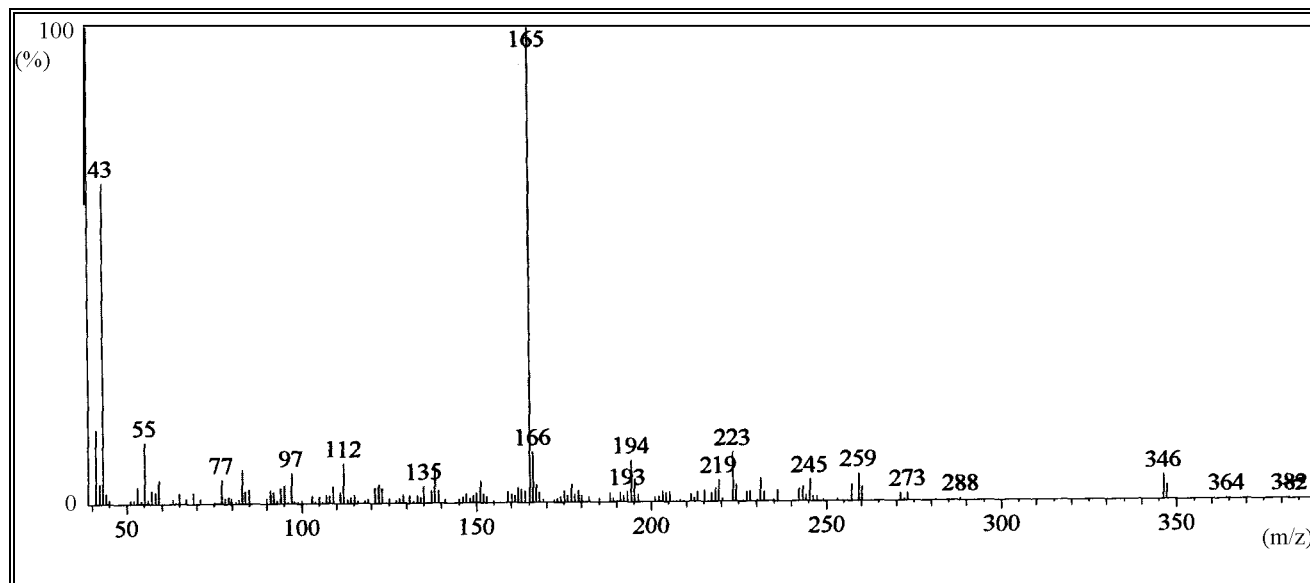
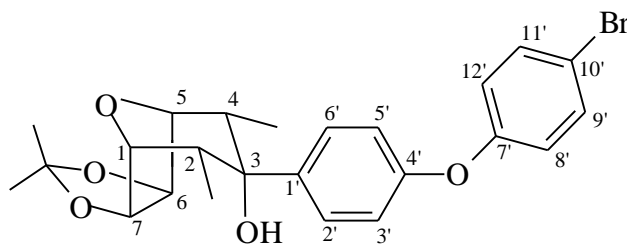


Figura 16 - Espectro de massas do álcool [9].

2.1.3. Análise dos dados físicos e espectroscópicos do álcool [11]



O álcool [11] apresenta um éter bifenílico em sua estrutura. A reação de síntese deste composto apresentou baixo rendimento (24 %). Só foi feita uma tentativa de se sintetizar este composto, e, através da análise por cromatografia em camada delgada, pôde-se observar a formação de diversos subprodutos. Após a purificação por cromatografia em coluna e sucessivas tentativas de recristalização em hexano e DCM, a temperatura de fusão do composto foi de 125-155 °C, indicando a presença de impurezas. Pela análise dos dados físicos e espectroscópicos, pode-se observar que o produto foi formado; entretanto, ele não se encontra devidamente puro. CONCEIÇÃO (1995), no desenvolvimento do seu trabalho, obteve álcoois com mesmo R_f da cetona de partida. Esse fato também ocorreu com o álcool [11], dificultando sensivelmente sua purificação.

O espectro no IV confirma a presença da hidroxila através da banda em 3.506 cm^{-1} , porém a banda em 1.717 cm^{-1} sugere a presença da cetona de partida. Os hidrogênios ligados aos carbonos do anel aromático podem ser evidenciados pelo sinal em 3.050 cm^{-1} . As absorções próximas a 1.608 , 1.506 e 1.458 cm^{-1} confirmam a presença do grupamento aromático.

Os dados de RMN de ^1H são apresentados no Quadro 8. A presença da hidroxila pode ser confirmada pelo simpleto em $\delta = 1,61$. O anel aromático pode ser evidenciado pelo multiplete em $\delta = 6,86\text{--}7,46$, integrado para oito hidrogênios e atribuído aos $\text{H}_{2'}\text{--H}_{12'}$. Além dos sinais do álcool, foram observados os sinais referentes ao acetonídeo [4].

A análise dos dados do espectro de massas confirma a formação do produto desejado. O álcool [11] apresentou os picos em $m/z = 461/469(2\%)$ $[M-15]^+$, referentes aos fragmentos resultantes da perda de uma metila a partir do íon molecular. Essa informação é especialmente importante, pois, além de confirmar a massa molecular do produto, comprova também a presença do bromo.

Quadro 8 - Dados de RMN 1H para o álcool [11]

H	[11] $\delta(m,J)^*$	H	[11] $\delta(m,J)$
1 e 5	4,11(d,4,0)	-OH	1,61(s)
2 e 4	2,35(dq,7,2;4,0)	2' e 6'	6,86-7,46(m)
6 e 7	5,06(s)	3' e 5'	6,86-7,46(m)
2xMe	0,74(d,7,2)	8' e 12'	6,86-7,46(m)
-Me	1,37(s)	9' e 11'	6,86-7,46(m)
-Me	1,52(s)		

* m = multiplicidade; J em Hz

Apesar de vários álcoois terem sido sintetizados utilizando-se esta metodologia, após duas tentativas não se obteve sucesso na formação do álcool [12]. Pela análise das placas de cromatografia em camada delgada, pôde-se observar que os materiais de partida, tanto o brometo de arila como o acetônio, não foram efetivamente consumidos. Uma explicação para o insucesso da reação seria a não-formação do bifenilítio.

2.2. Síntese dos álcoois do tipo 3-alkuil-2a,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3a-ol

Os álcoois [13] - [15], diferentemente dos compostos até o momento analisados, não apresentam grupamentos aromáticos em suas estruturas, sendo formados a partir de brometos alifáticos. Este tipo de composto ainda não foi muito estudado, tendo sido sintetizado apenas o 3-butil-2a,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3a-ol, (ANDREÃO, 1998).

Os álcoois aromáticos foram produzidos a partir da reação de adição de um organolítio à carbonila do acetônio [4]. Os organolítios foram obtidos reagindo-se os brometos de arila com butilítio. A reação de transferência do metal se processa no sentido de se formar o organolítio mais estável, sendo, assim, a transferência do metal do butilítio normalmente efetiva para haletos de alquênica e de arila. Isto ocorre devido à maior estabilidade do carbânion sp^2 , em comparação com o carbânion sp^3 (CAREY e SUNDBERG, 1993). Não sendo viável a obtenção de organolítios alifáticos, a partir do butilítio, optou-se pela reação de Grignard para a formação dos álcoois alifáticos.

A primeira etapa da síntese dos álcoois alifáticos consiste na formação do reagente de Grignard. Para isso, o brometo de alquila, diluído em THF, é lentamente adicionado a um balão contendo magnésio (Mg) metálico, alguns cristais de iodo e THF, permanecendo o material sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética. Trinta minutos após o término da adição do brometo de alquila, praticamente todo o magnésio foi consumido, indicando que o reagente de Grignard foi formado. Inicia-se, então, a adição do acetônio [4], também dissolvido em THF. Após a adição, a solução permanece sob agitação magnética por aproximadamente duas horas. A análise da mistura reacional por cromatografia em camada delgada indicou o término da reação, evidenciando a formação do produto e o consumo do material de partida. Normalmente o produto apresenta um R_f menor que o da cetona de partida. A reação é interrompida e filtrada, para eliminar o excesso de magnésio. Após a extração, o

material sólido resultante é separado por cromatografia em coluna. O produto isolado é submetido a uma recristalização em uma mistura de hexano e DCM. Estando o composto suficientemente puro, foram obtidos os dados espectroscópicos e a temperatura de fusão.

Utilizando-se esta metodologia, foram sintetizados três álcoois alifáticos inéditos, [13], [14] e [15], além do álcool [25] sintetizado por ANDREÃO (1998). O álcool [16] também foi formado durante a síntese do composto [14]. Um esquema geral da reação e o rendimento dos produtos são mostrados no Quadro 9.

Quadro 9 - Esquema geral de síntese dos álcoois alifáticos e rendimento dos produtos formados

R	Álcool	Rendimento (%)
Etil	[13]	78,3
Butil	[25]	92,0
Hexil	[14]	85,0*
Octil	[15]	81,0

* O composto [16] (R = H) foi produzido com 3 % de rendimento durante a síntese do álcool [14].

O álcool [25] foi anteriormente sintetizado por ANDREÃO (1998), utilizando o butilítio como nucleófilo, obtendo-se rendimento de 43,2 %. Neste trabalho, utilizou-se o reagente de Grignard, obtendo-se o produto desejado com

rendimento expressivamente maior (92,0 %). Dessa forma, foi possível demonstrar que esta metodologia apresenta-se mais adequada para a síntese deste composto.

Durante a síntese do álcool [14] houve a formação do álcool [16], em quantidade suficiente para que este fosse isolado durante a purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel. As adições de Grignard são sensíveis a efeitos estereoespaciais, e, com cetonas impedidas, é observado um processo competitivo envolvendo a redução da carbonila. Esta redução é mais comum quando a carbonila e o reagente de Grignard são espacialmente impedidos, e o rendimento da reação se eleva com o aumento do impedimento estereoespacial (CAREY e SUNDBERG, 1993; SMITH, 1994). O álcool [16], formado durante a síntese do composto [14], é um exemplo de produto desse tipo de reação. Uma proposta para o mecanismo de formação do álcool [16] é apresentada na Figura 17. Este álcool não foi isolado durante a síntese dos álcoois [13] e [15], entretanto, não se pode descartar a possibilidade de ele ter sido formado em menor quantidade, dificultando o seu isolamento. ANDREÃO (1998) sintetizou o álcool [16] através da redução do acetonídeo [4] com NaBH_4 . Os dados espectroscópicos obtidos para o álcool [16] são iguais aos anteriormente observados por este autor.

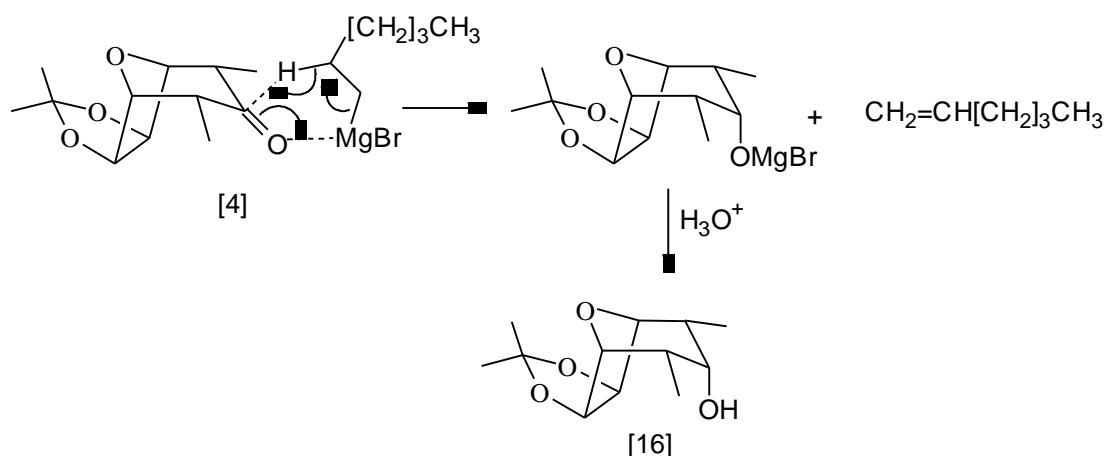


Figura 17 - Proposta de mecanismo para a formação do álcool [16].

Como pode ser observado no Quadro 10, os compostos sintetizados apresentam estreita faixa de temperatura de fusão, confirmando o fato de que eles encontram-se devidamente puros.

A análise dos espectros no infravermelho revela a presença de bandas na região de 3.400 a 3.527 cm^{-1} , características da presença do grupamento OH. Esta observação, aliada à inexistência de estiramento na região próxima a 1.710 cm^{-1} , característica do grupamento carbonílico, torna evidente a formação dos álcoois. Os dados dos espectros no infravermelho podem ser observados no Quadro 10.

Quadro 10 - Temperatura de fusão e dados dos espectros no infravermelho para os álcoois [13] – [16] e [25]

Composto	T_f ($^{\circ}\text{C}$)	$\bar{\nu}$ OH (cm^{-1})
[13]	127,4-128,3	3.427
[25]	131,2-132,6	3.410
[14]	120,7-122,2	3.420
[15]	89,5-91,4	3.410
[16]	151,0-152,0	3.400

Os dados de RMN de ^1H para os álcoois [13] – [16] e [25] estão listados no Quadro 11.

O álcool [13] pode ser caracterizado pela presença do quarteto em $\delta = 1,47$ ($J = 7,5$), integrado para dois hidrogênios e atribuído ao CH_2 , e do tripleto em $\delta = 0,80$ ($J = 7,5$), integrado para três hidrogênios e atribuído ao CH_3 .

Os dados espectroscópicos obtidos para o álcool [25] estão coerentes com os descritos por ANDREÃO (1998). A presença do grupo butil pode ser caracterizada pelo tripleto em $\delta = 0,89$ ($J = 6,9$ Hz), integrado para três hidrogênios e atribuído ao CH_3 , e pelo multiplete em $\delta = 1,05$ - $1,44$, integrado para seis hidrogênios e atribuído aos grupos CH_2 .

A presença do tripleto em $\delta = 0,88$ ($J = 6,8$ Hz), integrado para três hidrogênios e atribuído ao CH_3 , e do multipletto em $\delta = 1,13$ - $1,43$, integrado para dez hidrogênios e atribuído aos grupos CH_2 , confirma a presença do grupo hexil no álcool [14].

Já o álcool [15] pode ser caracterizado pela presença do tripleto em $\delta = 0,84$ ($J = 6,7$ Hz), integrado para três hidrogênios e atribuído ao CH_3 , e do multipletto em $\delta = 1,16$ - $1,42$, integrado para 14 hidrogênios e atribuído aos grupos CH_2 .

No espectro de RMN de ^1H do álcool [16], pode-se observar o sinal dos hidrogênios 2 e 4 como multipletto em $\delta = 1,97$ - $2,12$, integrado para dois hidrogênios. O hidrogênio 3 pode ser observado como um tripleto complicado em $\delta = 3,68$ ($J = 3,31$ Hz). O sinal para o hidrogênio da hidroxila pode ser observado como um simpleto em $\delta = 1,68$.

Quadro 11 - Dados de RMN de ^1H para os álcoois [13] – [16] e [25]

H	[13] $\delta(\text{m},\text{J})^*$	[25] $\delta(\text{m},\text{J})$	[14] $\delta(\text{m},\text{J})$	[15] $\delta(\text{m},\text{J})$	[16] $\delta(\text{m},\text{J})$
1 e 5	3,95(d,4,1)	3,94(d,4,1)	3,94(d,4,1)	3,94(d,4,1)	3,95(d,3,7)
2 e 4	2,02(dq,7,2;4,1)	2,01(dq,7,2;4,1)	2,01(dq,7,2;4,1)	2,01(dq,7,2;4,1)	1,97-2,12(m)
3	-	-	-	-	3,68(t,3,3)
6 e 7	4,97(s)	4,95(s)	4,96(s)	4,96(s)	4,95(s)
2xMe	0,92(d,7,2)	0,92(d,7,2)	0,92(d,7,2)	0,92(d,7,2)	1,01(d,7,3)
-Me	1,33(s)	1,33(s)	1,33(s)	1,33(s)	1,33(s)
-Me	1,48(s)	1,48(s)	1,48(s)	1,48(s)	1,48(s)
-OH	1,68(s)	1,63(s)	1,67(s)	1,68(s)	1,68(s)
CH_2	1,47(q,7,5)	1,051,44(m)**	1,13-1,43(m)***	1,16-1,42(m)****	-
Me	0,80(t,7,5)	0,89(t,6,9)	0,88(t,6,8)	0,84(t,6,7)	-

* m = multiplicidade; J em Hz.

** Integrado para seis hidrogênios, correspondendo a três grupos CH_2 .

*** Integrado para dez hidrogênios, correspondendo a cinco grupos CH_2 .

**** Integrado para 14 hidrogênios, correspondendo a sete grupos CH_2 .

Os dados de RMN de ^{13}C para os álcoois [13] – [16] e [25] podem ser observados no Quadro 12.

Quadro 12 - Dados de RMN de ^{13}C para os álcoois [13] - [16] e [25]

C	[13] δ	[25] δ	[14] δ	[15] δ	[16] δ
1 e 5	80,72	80,68	80,70	80,67	80,86
2 e 4	36,61	37,33	37,36	37,33	37,47
3	74,44	74,14	74,16	74,13	71,15
6 e 7	84,51	84,62	84,54	84,51	83,29
2xMe	9,41	9,48	9,51	9,48	12,77
-Me	24,69	24,64	24,66	24,63	24,61
-Me	26,20	26,16	26,18	26,15	26,18
C	110,90	110,87	110,88	110,85	111,10
CH ₂	30,33	37,63	37,97	37,93	-
CH ₂	-	27,14	31,63	31,82	-
CH ₂	-	23,10	29,69	30,00	-
CH ₂	-	-	24,92	29,36	-
CH ₂	-	-	22,55	29,16	-
CH ₂	-	-	-	24,91	-
CH ₂	-	-	-	22,61	-
Me	9,38	13,90	14,04	14,06	-

A formação desses álcoois pode ser confirmada pela presença dos sinais de δ entre 71,15 – 74,44, atribuídos ao carbono 3 ligado à hidroxila. Os espectros de RMN de ^{13}C dos álcoois alifáticos se assemelham aos dos álcoois aromáticos. As principais diferenças nos espectros dos compostos alifáticos são a ausência dos sinais dos carbonos do anel aromático e a presença dos sinais dos grupos CH₂ e CH₃ em $\delta = 9 - 38$, para os álcoois [13], [25], [14] e [15]. Como se espera, o álcool [16] não apresenta sinais para grupos substituintes.

Pela análise dos espectros de massas, pode-se confirmar a estrutura dos compostos sintetizados. Foi observada no espectro dos álcoois [13], [25], [14], [15] e [16] a presença dos picos referentes ao íon $[\text{M}-15]^+$, respectivamente m/z

241(24 %), m/z 269(100 %), m/z 297(14 %), m/z 325(14 %) e m/z 213(23 %), proveniente da perda de uma metila a partir do íon molecular. Esse tipo de fragmentação também pode ser observado nos álcoois aromáticos, tornando-se um argumento de extrema importância para caracterização dessa classe de compostos. O fragmento $R-(CO)^+$, semelhantemente ao observado para os álcoois aromáticos (Figura 7), não foi observado para estes compostos. Nos álcoois aromáticos, a possibilidade de deslocalização dos elétrons do anel aromático estabiliza o cátion formado. Para o caso dos compostos alifáticos, não existe a possibilidade da ressonância e, por isso, o cátion formado não se apresenta suficientemente estável.

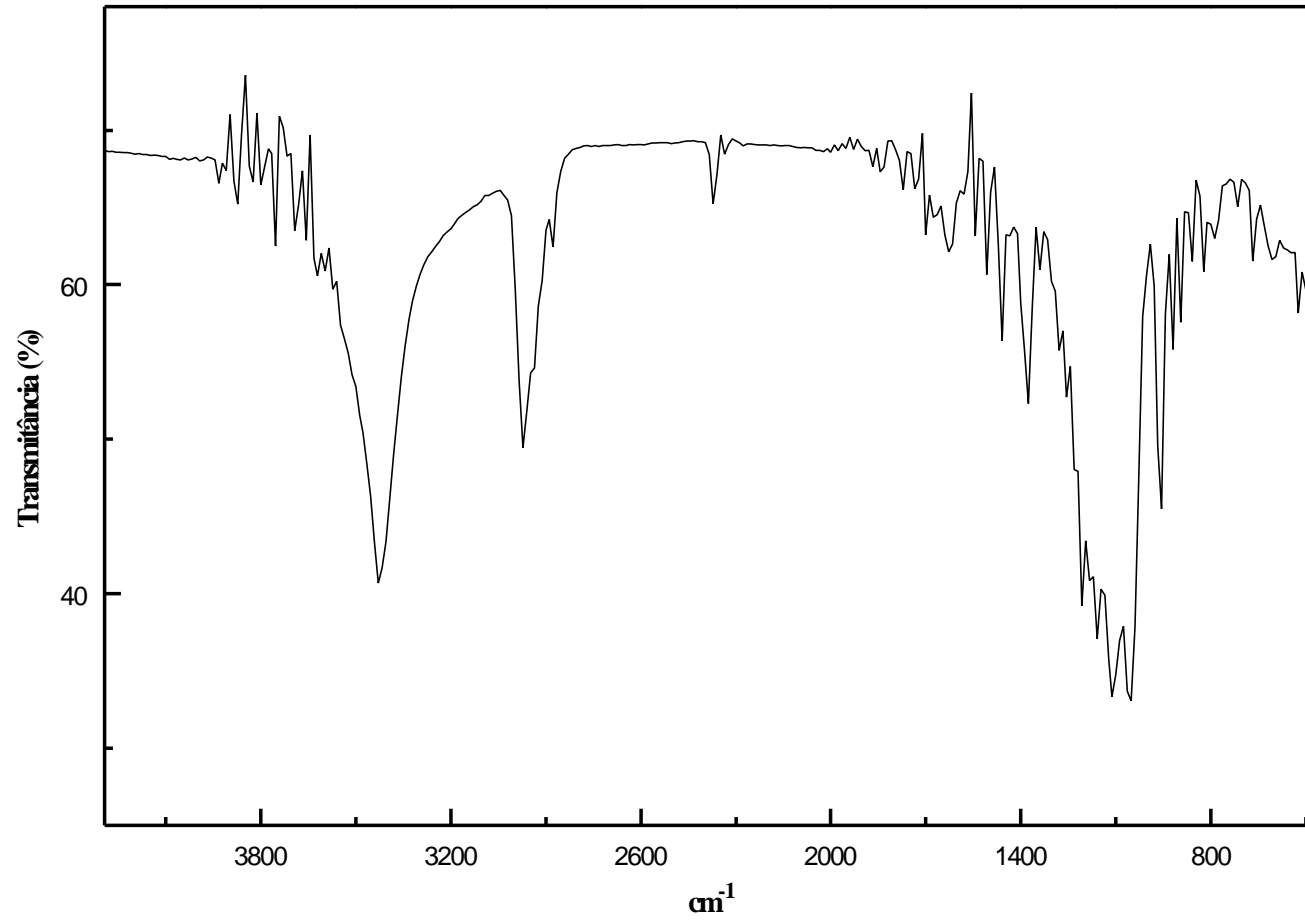


Figura 18 - Espectro no infravermelho do álcool [13].

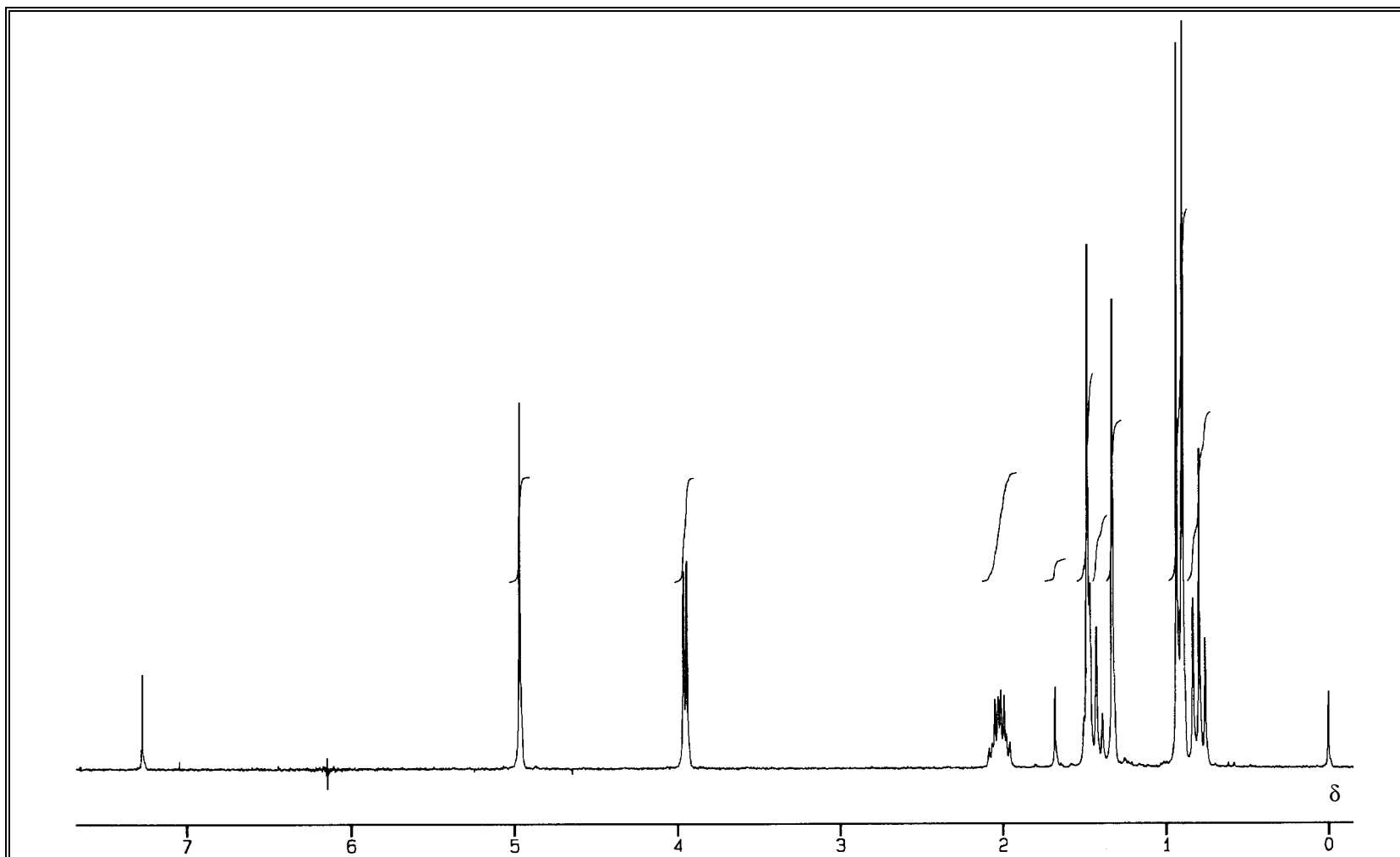


Figura 19 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) para o álcool [13].

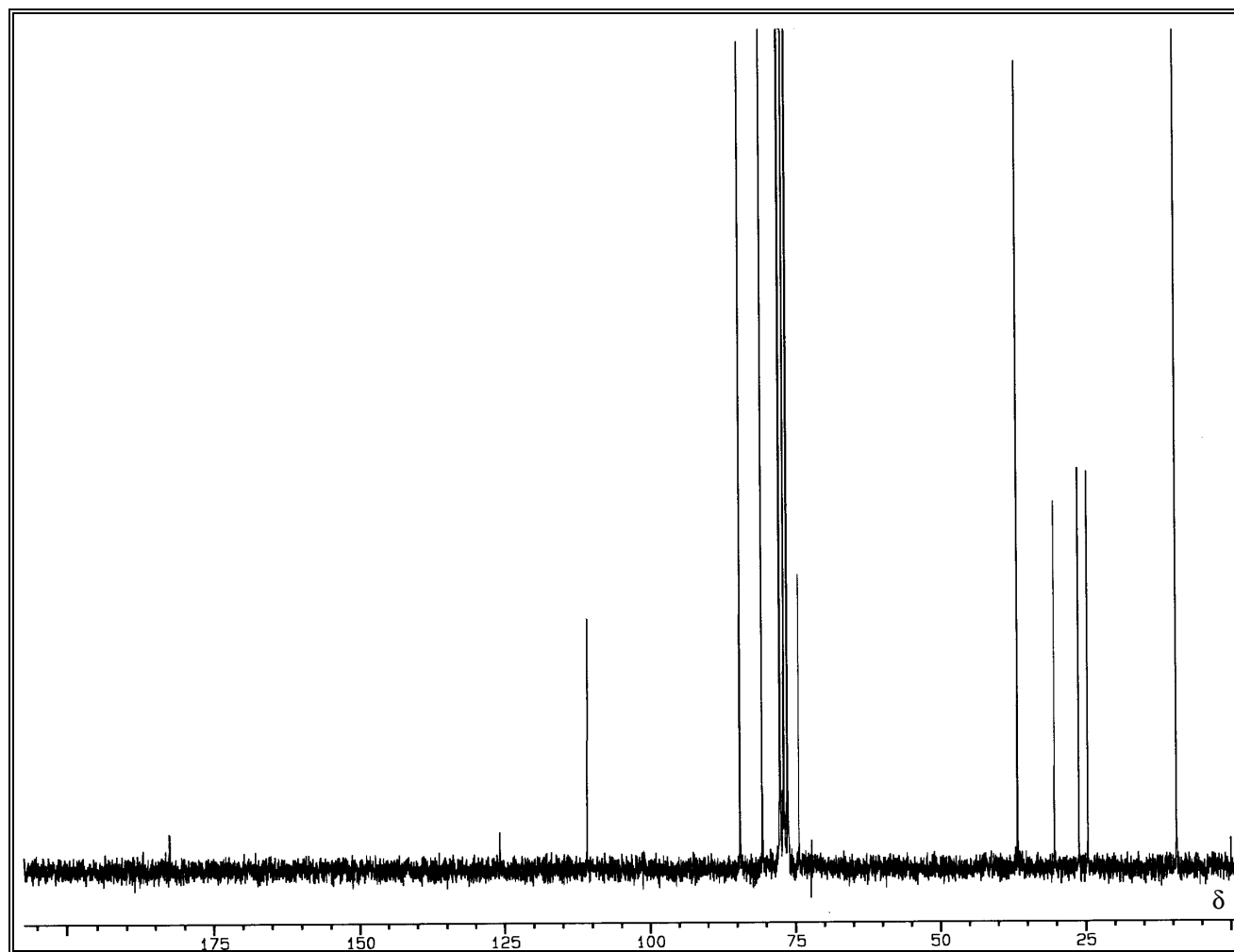


Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) para o álcool [13].

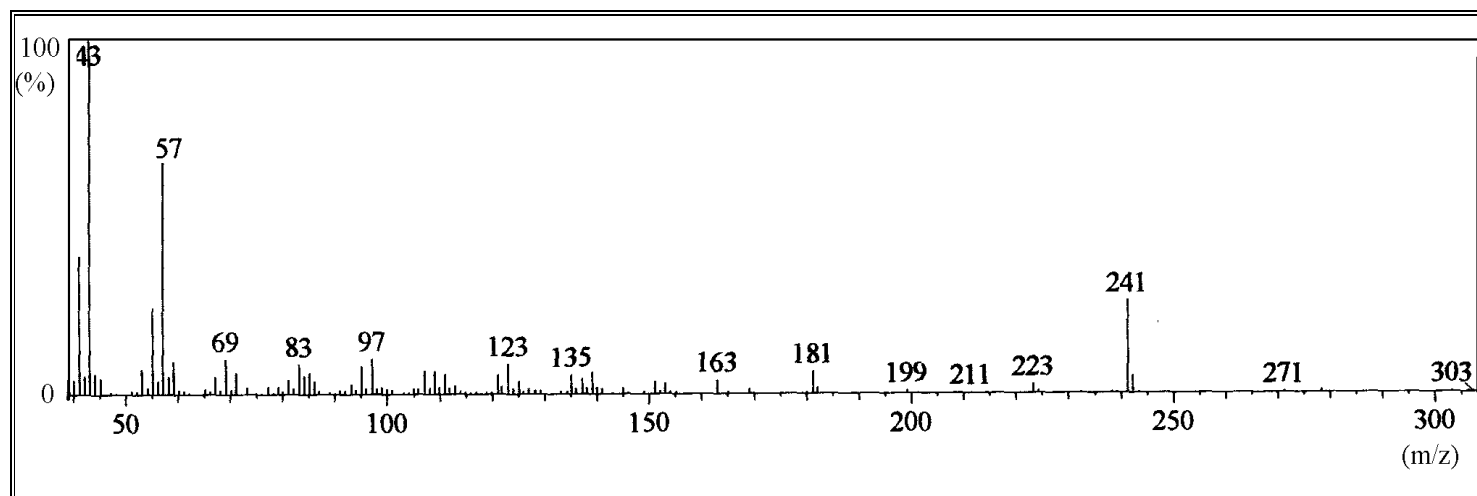


Figura 21 - Espectro de massas do álcool [13].

2.3. Desidratação dos álcoois [5] – [9], [13] – [15] e [25] com SOCl_2 e piridina

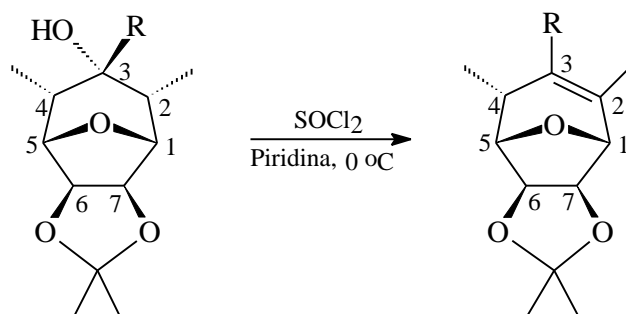
Todos os álcoois sintetizados anteriormente, em quantidade suficiente, foram tratados com cloreto de tionila e piridina, a fim de produzir os alquenos correspondentes. Foi empregada uma metodologia, com base na descrita por WILKINSON (1979), que consiste em adicionar excesso de SOCl_2 sobre o álcool, dissolvido em piridina, mantendo a solução sob agitação magnética e banho de gelo. Após duas horas, a reação foi interrompida e o produto extraído com DCM. O material obtido, geralmente na forma de um óleo castanho, foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel.

A proposta mecanística para a desidratação de álcoois terciários, utilizando-se cloreto de tionila e piridina, envolve o ataque do par de elétrons do oxigênio do grupo hidroxila ao átomo de enxofre do cloreto de tionila, com a liberação de um íon cloreto. Em seguida, ocorre a abstração, pela piridina, de um próton da molécula, com a formação sincronizada da dupla ligação ($\text{C}=\text{C}$), com liberação de SO_2 e Cl^- . Este ataque pode ocorrer tanto no H2 quanto no H4, levando à formação de enantiômeros, na mesma proporção.

Conforme pode ser observado no Quadro 13, nove álcoois foram utilizados na tentativa de produzir os seus respectivos alquenos. Dentre estes, os álcoois [5] – [9] são aromáticos e os [13] – [15] e [25] são alifáticos. De forma geral, ambas as classes apresentaram bom rendimento nas reações de desidratação com SOCl_2 e piridina. Utilizando-se esta metodologia, apenas o álcool [9] não sofreu a desidratação e, conseqüentemente, não houve a formação do alqueno [21].

Durante a síntese dos alquenos, a evolução das reações foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. Como os alquenos são menos polares que seus álcoois correspondentes, a formação dos produtos pode ser evidenciada pelo aparecimento de uma mancha com R_f maior que a do álcool de partida. Os alquenos aromáticos também podem ser evidenciados examinando-se as placas cromatográficas sob luz ultravioleta, onde se apresentaram como manchas azuis.

Quadro 13 - Esquema geral de síntese dos alquenos e rendimento dos produtos formados



R	Álcool	Alqueno	Rendimento (%)
4-etoxifenil	[5]	[17]	75,7
4-etilfenil	[6]	[18]	74,0
4-butilfenil	[7]	[19]	83,0
4- <i>ter</i> -butilfenil	[8]	[20]	72,5
2,4-dimetoxifenil	[9]	[21]	00,0
etil	[13]	[22]	77,5
butil	[25]	[26]	61,9*
hexil	[14]	[23]	77,0
octil	[15]	[24]	66,0

* O alqueno [26] foi anteriormente sintetizado por ANDREÃO (1998) com rendimento de 41,4 %.

Apenas os alquenos [17] e [20] mostraram-se sólidos à temperatura ambiente; os demais apresentaram-se como um óleo viscoso.

A análise dos dados dos espectros no infravermelho mostra a ausência de bandas características da presença da hidroxila, próximo a 3.500 cm^{-1} , o que consiste na principal evidência da formação dos alquenos. As bandas características das ligações C=C, formadas pela desidratação, não foram observadas. Segundo SILVERSTEIN et al. (1991), alquenos tetrassubstituídos apresentam bandas referentes à dupla ligação em $1.675 - 1.665\text{ cm}^{-1}$, podendo ser extremamente fracas ou mesmo ausentes.

Com relação aos espectros de RMN de ^1H , pode-se observar que vários conjuntos de hidrogênios, que nos álcoois mostram-se equivalentes, nos alquenos

apresentam sinais diferentes entre si. A formação da dupla ligação entre o carbono 2 e o 3 gera uma assimetria na molécula e, conseqüentemente, provoca essa diferenciação dos hidrogênios. Os hidrogênios 1 e 5, que nos álcoois apresentam-se como um duplete em $\delta = 3,94 - 4,10$, nos alquenos aparecem como um simpleto em $\delta = 4,10 - 4,25$, atribuído ao hidrogênio 1, e um duplete em $\delta = 4,14 - 4,31$, atribuído ao hidrogênio 5. Os hidrogênios 6 e 7, que nos álcoois apresentam-se como um simpleto em $\delta = 4,95 - 5,07$, nos alquenos aparecem como um duplete em $\delta = 4,49 - 4,67$, atribuído ao hidrogênio 6, e um duplete em $\delta = 4,71 - 4,83$, atribuído ao hidrogênio 7. Ainda, pode-se observar que, devido à ausência da hidroxila, os sinais destes hidrogênios, para os alquenos, aparecem mais próximos ao TMS, quando comparados com os dos álcoois. Os dados de RMN de ^1H para os alquenos [17] – [20] (aromáticos) são mostrados no Quadro 14, e para os alquenos [22] – [25] (alifáticos), no Quadro 15.

Quadro 14 - Dados de RMN de ^1H para os alquenos [17] – [20]

H	[17] $\delta(\text{m},\text{J})^*$	[18] $\delta(\text{m},\text{J})$	[19] $\delta(\text{m},\text{J})$	[20] $\delta(\text{m},\text{J})$
1	4,24(s)	4,25(s)	4,25(s)	4,24(s)
4	2,97-3,10(m)	2,95-3,10(m)	2,95-3,10(m)	2,95-3,10(m)
5	4,30(d,5,5)	4,31(d,5,5)	4,31(d,5,4)	4,31(d,5,4)
6	4,64(d,5,8)	4,67(d,5,7)	4,66(d,5,7)	4,67(d,5,7)
7	4,83(d,5,8)	4,84(d,5,7)	4,84(d,5,7)	4,84(d,5,7)
2-Me	1,56(d,2,4)	1,56(d,2,4)	1,56(d,2,4)	1,57(d,2,4)
4-Me	0,74(d,7,5)	0,74(d,7,5)	0,73(d,7,5)	0,74(d,7,5)
-Me	1,36(s)	1,36(s)	1,36(s)	1,36(s)
-Me	1,54(s)	1,54(s)	1,54(s)	1,55(s)
2' e 6'	6,94(d,8,9)	6,93(d,8,6)	6,92(d,8,0)	6,93(d,8,3)
3' e 5'	6,84(d,8,9)	7,14(d,8,6)	7,12(d,8,0)	7,31(d,8,3)
CH ₂	4,02(q,7,0)	2,64(q,7,6)	2,59(t,7,6)	-
CH ₂	-	-	1,50-1,73(m)	-
CH ₂	-	-	1,26-1,44(m)	-
Me	1,41(t,7,0)	1,24(t,7,6)	0,93(t,7,2)	1,31(s)

* m = multiplicidade; J em Hz.

Quadro 15 - Dados de RMN de ^1H para os alquenos [22] – [25]

H	[22] $\delta(\text{m,J})^*$	[25] $\delta(\text{m,J})$	[23] $\delta(\text{m,J})$	[24] $\delta(\text{m,J})$
1	4,10(s)	4,10(s)	4,10(s)	4,10(s)
4	2,67-2,84(m)	2,69-2,85(m)	2,67-2,75(m)	2,67-2,71(m)
5	4,14(d,5,5)	4,17(d,5,5)	4,17(d,5,4)	4,16(d,5,5)
6	4,50(d,5,8)	4,50(d,5,8)	4,49(d,5,7)	4,49(d,5,7)
7	4,71(d,5,8)	4,71(d,5,8)	4,71(d,5,7)	4,71(d,5,7)
2-Me	1,63(d,2,4)	1,63(d,2,1)	1,63(d,2,3)	1,63(d,2,1)
4-Me	0,99(d,7,5)	0,98(d,7,5)	0,97(d,7,5)	0,97(d,7,5)
-Me	1,32(s)	1,32(s)	1,32(s)	1,31(s)
-Me	1,51(s)	1,51(s)	1,51(s)	1,51(s)
CH_2	1,77-2,17(m)	1,82-2,12(m)	1,93-2,08(m)	1,82-2,08(m)
CH_2	-	1,13-1,42(m)**	1,16-1,40(m)***	1,07-1,45(m)****
Me	0,92(t,7,6)	0,89(t,6,5)	0,88(t,6,7)	0,88(t,6,4)

* m = multiplicidade; J em Hz.

** Integrado para quatro hidrogênios, correspondendo a dois grupos CH_2 .

*** Integrado para oito hidrogênios, correspondendo a quatro grupos CH_2 .

**** Integrado para 12 hidrogênios, correspondendo a seis grupos CH_2 .

Os dados de RMN de ^{13}C para os alquenos [17] – [20] (aromáticos) são apresentados no Quadro 16, e para os alquenos [22] – [25] (alifáticos), no Quadro 17. Estes dados confirmam a formação dos alquenos pela ausência do sinal na faixa de $\delta = 71,15 - 76,91$, atribuído ao carbono 3 ligado à hidroxila, e pela presença dos sinais em $\delta = 126,35 - 135,52$, atribuídos aos carbonos sp^2 da ligação dupla formada. Devido à assimetria da molécula, pode-se observar aumento no número de sinais nos espectros dos alquenos, quando comparados com os dos álcoois. Assim, como nos espectros de RMN de ^1H , observa-se que vários sinais presentes nos espectros de RMN de ^{13}C apresentam-se mais blindados nos alquenos, quando comparados com os dos álcoois.

Os dados dos espectros de massas confirmam a caracterização dos alquenos sintetizados. Todos os compostos apresentaram em seu espectro de massas o pico referente ao íon molecular. A perda da metila do grupo isopropilidenedioxi foi observada em todos os alquenos, exceto para o [17]. Estes dados são apresentados no Quadro 18.

Quadro 16 - Dados de RMN de ^{13}C para os alquenos [17] – [20]

C	[17] δ	[18] δ	[19] δ	[20] δ
1	80,61	80,62	80,61	80,60
2	130,79	129,05	129,01	129,02
3	135,08	135,43	135,43	135,52
4	35,61	35,56	35,55	35,55
5	81,89	81,88	81,85	81,86
6	84,74	84,74	84,74	84,71
7	84,81	84,79	84,77	84,76
2-Me	16,77	16,77	16,76	16,76
4-Me	14,04	14,03	14,01	14,01
-Me	24,97	24,97	24,96	24,97
-Me	26,28	26,27	26,26	26,26
C	112,07	112,10	112,07	112,05
1'	129,14	135,84	135,79	135,36
2' e 6'	129,53	127,54	128,07	128,06
3' e 5'	114,06	128,39	128,29	124,87
4'	157,65	142,53	141,22	149,39
CH ₂ *	63,36	28,50	35,33	34,04
CH ₂	-	-	33,52	-
CH ₂	-	-	22,41	-
Me	14,89	15,37	13,95	31,34

* Apenas C para o alqueno [20].

Quadro 17 - Dados de RMN de ^{13}C para os alquenos [22] - [24]

C	[22] δ	[25] δ	[23] δ	[24] δ
1	80,56	80,55	80,57	80,57
2	126,35	126,76	126,74	126,74
3	134,72	133,33	133,39	133,39
4	33,31	33,48	33,50	33,49
5	81,92	81,92	81,94	81,94
6	84,50	84,50	84,51	84,51
7	84,72	84,77	84,78	84,77
2-Me	15,24	15,92	15,46	15,47
4-Me	13,13	13,26	13,13	13,27
-Me	24,93	24,91	24,95	24,96
-Me	26,26	26,24	26,26	26,26
C	112,01	112,00	112,03	112,02
CH ₂	21,15	30,03	31,72	31,89
CH ₂	-	27,75	29,89	29,64
CH ₂	-	22,67	29,30	29,47
CH ₂	-	-	27,83	29,27
CH ₂	-	-	22,63	28,07
CH ₂	-	-	-	27,86
CH ₂	-	-	-	22,67
Me	12,58	13,97	14,08	14,10

Quadro 18 - Dados dos espectros de massa para os alquenos [17] – [20] e [21] – [24]

Alqueno	Íon molecular [m/z (%)]	Perda da metila [m/z (%)]
[17]	330 (33)	-
[18]	314 (32)	299 (16)
[19]	342 (22)	227 (13)
[20]	342 (11)	227 (6)
[22]	238 (17)	223 (19)
[23]	294 (7)	279 (8)
[24]	322 (9)	307 (6)

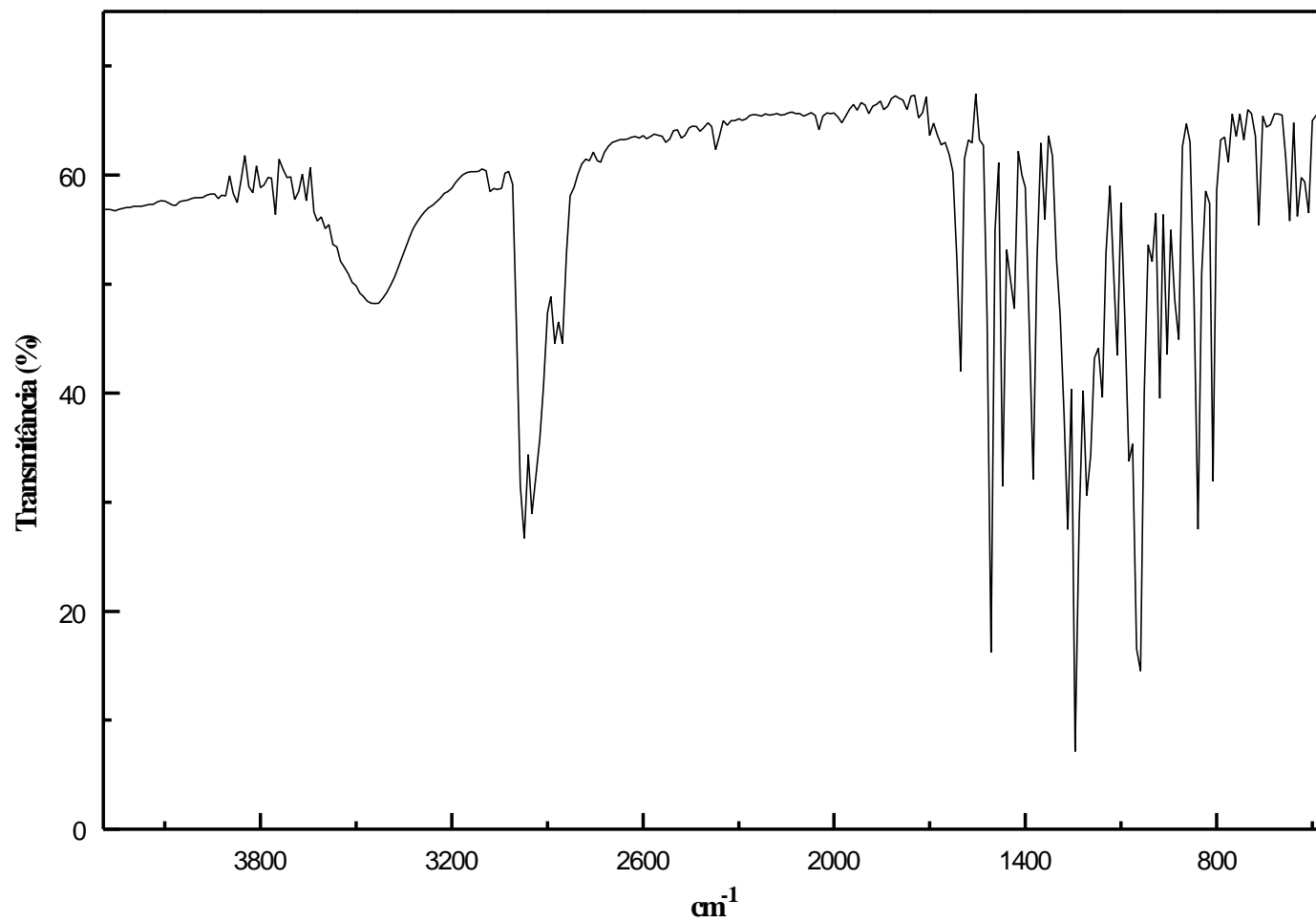


Figura 22 - Espectro no infravermelho (KBr) do alqueno [17].

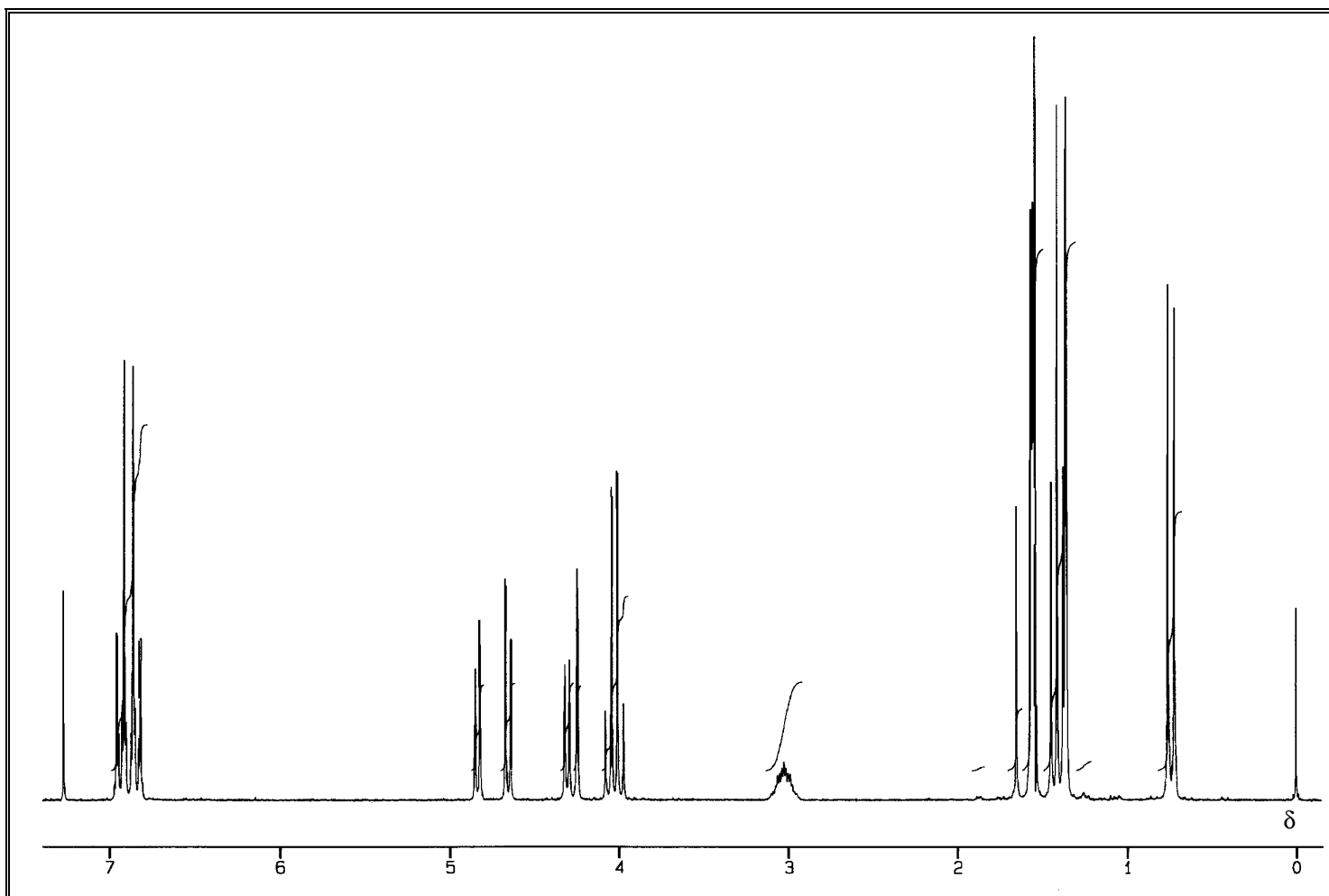


Figura 23 - Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do alqueno [17].

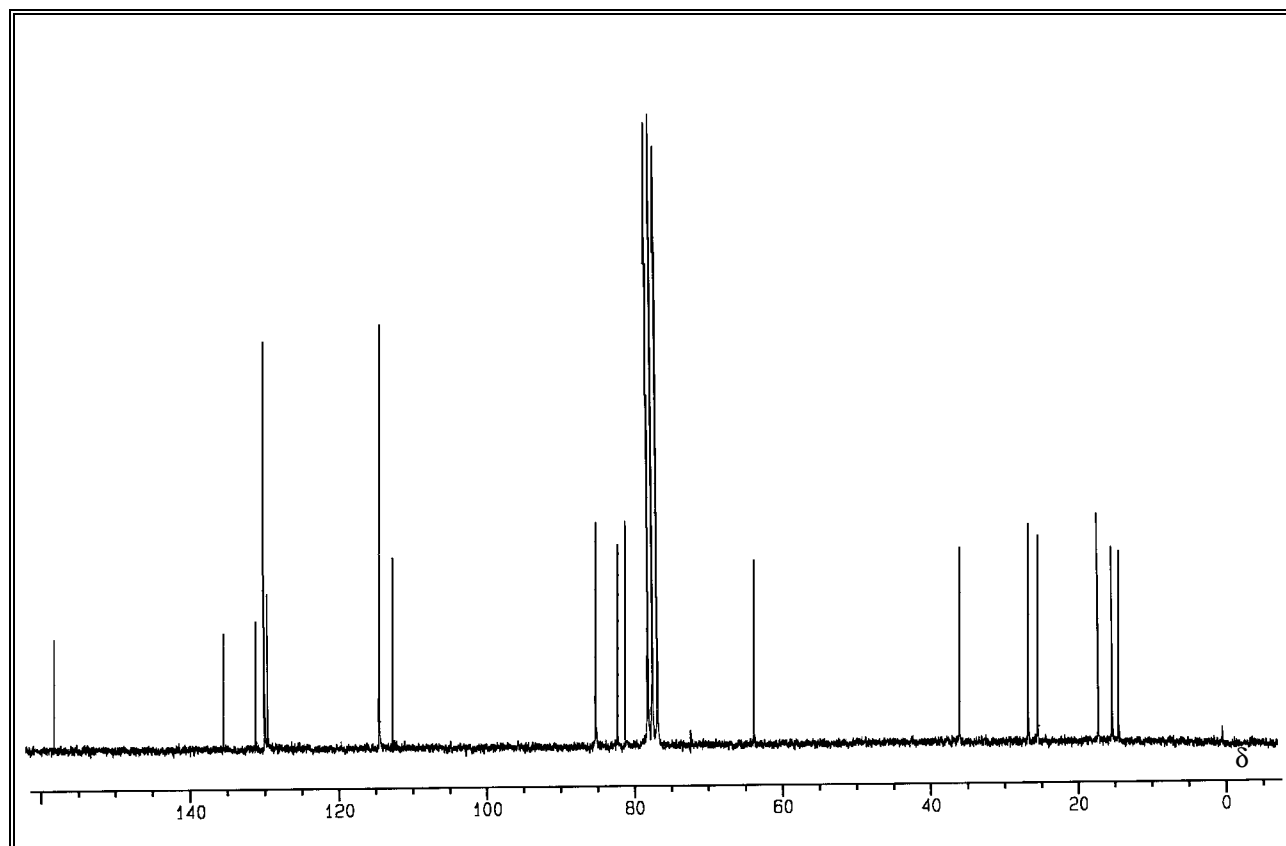


Figura 24 - Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do alqueno [17].

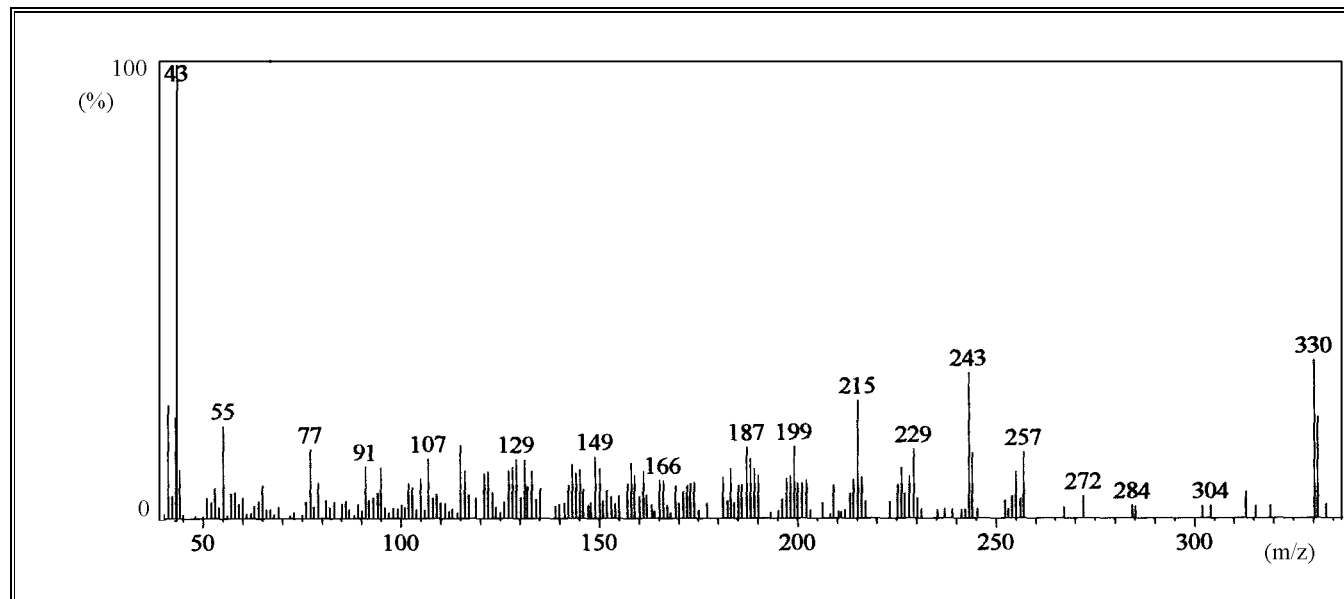
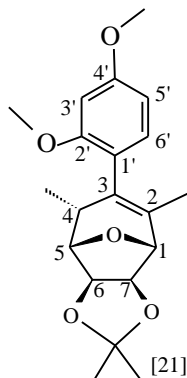


Figura 25 - Espectro de massas do alqueno [17].

2.4. Síntese do alqueno 2,4a-dimetil-3-(2,4-dimetoxifenil)-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno, [21], via reação de desidratação do álcool [9] com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$



Uma vez que não se obteve sucesso na tentativa de síntese do alqueno [21], por intermédio da reação de desidratação do álcool [9] com cloreto de tionila e piridina, decidiu-se usar uma segunda metodologia para sua obtenção. Optou-se por utilizar $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como agente desidratante (HUA, 1986). Assim, dissolveu-se o álcool [9] em DCM e, a seguir, adicionou-se o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, mantendo-se o sistema sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética por 16 horas. Interrompeu-se então a reação e, após a elaboração, obteve-se um óleo castanho. O material obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, obtendo-se um óleo. A seguir, foram obtidos os dados espectroscópicos do composto isolado.

Os dados do espectro no infravermelho indicam que a hidroxila presente no álcool de partida não se encontra no produto formado. A presença do anel aromático pode ser confirmada pelas bandas em 1.609, 1.578 e 1.506 cm^{-1} , atribuídas aos estiramentos das ligações duplas C=C. Dessa maneira, pode-se concluir que o produto desejado havia sido formado.

Observando os dados de RMN de ^1H , pode-se perceber que, assim como no álcool [9], vários sinais para o alqueno [21], derivado deste, apresentam-se “dobrados” e indicam a presença de dois confôrmeros. A presença do alqueno pode ser confirmada pelo duplete em $\delta = 4,65$ ($J = 5,8$ Hz), atribuído ao H6 dos

confôrmers A e B, e pelos dupletos em $\delta = 4,81$ ($J = 5,8$ Hz) e $\delta = 4,86$ ($J = 5,8$ Hz), atribuídos ao H7 dos respectivos confôrmers A e B. A não-equivalência desses hidrogênios confirma a presença da ligação dupla na molécula. Os sinais entre $\delta = 6,34 - 6,85$ confirmam a presença do anel aromático. Além dos sinais referentes ao composto [21], podem ainda ser observados no espectro obtido os multipletos em $\delta = 1,10 - 1,30$ e $0,80 - 0,90$, que sugerem a presença de hidrocarbonetos alifáticos, como contaminantes.

Quadro 19 - Dados de RMN de ^1H para o alqueno [21]

H	[21] $\delta(\text{m,J})^*$	[21] $\delta(\text{m,J})$
	Confôrmere A	Confôrmere B
1	4,24-4,29(m)	4,24-4,29(m)
4	2,80-2,95(m)	2,15-1,30(m)
5	4,24-4,29(m)	4,24-4,29(m)
6	4,65(d,5,8)	4,65(d,5,8)
7	4,81(d,5,8)	4,86(d,5,8)
2-Me	1,56(d,2,5)	1,39(d,2,5)
4-Me	0,66(d,7,6)	0,71(d,7,5)
-Me	1,36(s)	1,37(s)
-Me	1,55(s)	1,55(s)
3'	6,34-6,47(m)	6,34-6,47(m)
5'	6,34-6,47(m)	6,34-6,47(m)
6'	6,86(d,8,7)	6,75(d,8,3)
-OMe	3,74(s)	3,75(s)
-OMe	3,81(s)	3,81(s)

* m = multiplicidade; J em Hz.

Assim como no espectro de RMN de ^1H , o espectro de RMN de ^{13}C também apresentou vários sinais “dobrados”. A presença do alqueno pode ser confirmada pelos sinais do carbono 2 em $\delta = 129,55$ e $128,30$, respectivamente para os confôrmers A e B, e do carbono 3 em $\delta = 130,34$ e $133,69$, para os

respectivos confômeros A e B, desblindados pela dupla ligação. Também podem ser observados vários sinais entre $\delta = 31,93 - 22,70$, atribuídos às impurezas.

O composto [21] apresentou em seu espectro de massas o pico referente ao íon molecular, $m/z = 346(M^+, 28 \%)$. A perda de um grupo metila, a partir do íon molecular, também foi evidenciada pela presença do pico referente ao íon em $m/z = 331[(M - 15)^+, 8 \%]$.

Quadro 20 - Dados de RMN de ^{13}C para o alqueno [21]

C	[21] δ Confômero A	[21] δ Confômero B
1	80,78	80,62
2	129,55	128,30
3	130,34	133,69
4	33,70	36,33
5	81,74	81,74
6	84,86	84,86
7	85,01	85,01
2-Me	16,76	16,86
4-Me	14,11	12,69
-Me	25,02	25,10
-Me	26,29	26,33
C	111,09	112,07
1'	119,50	120,50
2'	157,87	158,08
3'	98,49	98,49
4'	160,20	160,00
5'	103,69	104,22
6'	129,05	131,96
-OMe	55,30	55,30
-OMe	55,42	55,42

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Generalidades metodológicas

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

O magnésio utilizado nas reações de Grignard foi previamente triturado e lavado com éter etílico, para, a seguir, ser seco em estufa por 16 horas a 120 °C.

Para cromatografia em camada delgada (CCD) analítica, foram utilizadas placas de sílica-gel com 0,25 mm de espessura, preparadas com uma mistura de sílica e água destilada na razão de 1:2 (sílica-gel G com 13% de CaSO₄, contendo indicador de fluorescência F254). As separações cromatográficas em coluna foram realizadas utilizando-se sílica-gel 60 (70-230 mesh ASTM, MERCK) como fase estacionária. Como eluentes foram utilizadas misturas de hexano e éter dietílico, de grau P.A., previamente destilados.

As placas cromatográficas foram reveladas com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (12 g/250 mL de etanol) ou solução aquosa de KMnO₄ (3 g

de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 , 5 mL de NaOH 5 %, 300 mL água), após terem sido observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$).

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

Nas purificações 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 em que ele seja 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, separam-se os cristais da água-mãe.

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho KOFLER WINKEL modelo 17717 e MQAPF-301 modelo Q 120 A3, com as devidas correções.

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetro PERKIM ELMER SPECTRUM 1000 (Departamento de Química - UFV) e espectrômetro MATTSON INSTRUMENTS FTIR 3000 (Departamento de Química, ICEX-UFMG), na faixa de 500 a 4.000 cm^{-1} . As amostras sólidas foram analisadas em pastilhas de KBr, e as líquidas, em filmes sobre placas de NaCl.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 200 MHz) e de carbono 13 (RMN de ^{13}C , 50 MHz) foram registrados em espectrômetro BRUKER DPX200 (Departamento de Química, ICEX - UFMG). No caso da espectroscopia de carbono 13, também foi utilizada a técnica DEPT 135, na qual os sinais para os grupos CH_2 aparecem em fase contrária à dos grupos CH e CH_3 . Para os carbonos não-hidrogenados, estes sinais não são observados. Utilizou-se clorofórmio deuterado (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).

Os espectros de massas foram obtidos em um aparelho CG/MS - QP 5000 Shimadzu; coluna (DB-1, 0,25 mm, 30 m, temperatura 100 – 250 °C, 10 °C/min); injetor (auto-injetor, temperatura 250 °C); e fluxo 1,7 mL/min, 200 Kpa) (Departamento de Química - UFV).

3.2. Desenvolvimento experimental

3.2.1. Síntese dos álcoois do tipo 3-*aril-2a,4a*-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3a-ol

Procedimento geral

A um balão de fundo redondo bitubulado (100 mL) foram adicionados o brometo de arila e o THF anidro (10 mL ou 5 mL¹). Fez-se vácuo no sistema e este foi então mantido sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética. O balão foi resfriado a -78 °C, para então ser adicionado o butilítio. Após uma hora, acrescentou-se o acetonídeo [4] previamente dissolvido em THF anidro (15 mL ou 8 mL¹). A solução permaneceu sob agitação magnética e à temperatura ambiente por três horas. Em seguida interrompeu-se a reação, acrescentando-se água destilada (20 mL). A solução foi parcialmente concentrada em evaporador rotatório, e o produto foi extraído com DCM (5 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (20 mL), secada sobre MgSO₄ e concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido amarelado. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, e o produto obtido foi recristalizado em uma mistura de hexano e diclorometano.

Este procedimento foi empregado nas reações, objetivando o preparo dos compostos [5] - [12]. As quantidades de reagentes e os rendimentos para cada reação são mostrados no Quadro 21.

¹ O menor volume foi utilizado na síntese dos compostos [10], [11] e [12].

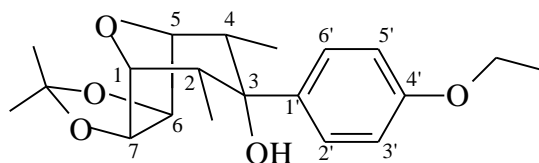
Quadro 21 - Reagentes e suas quantidades utilizadas na síntese dos compostos [5] - [12] e rendimento das reações

Brometo de Arila			Butilítio *		Acetonídeo [4]		Produto		
Nome	(mg)	(mmol)	(mL)	(mmol)	(mg)	(mmol)	Nº	(mg)	(%)
1-bromo-4-etoxibenzeno	880	4,80	3,00	4,80	600	2,65	[5]	647	70,1
1-bromo-4-etilbenzeno	740	4,00	2,50	4,00	800	3,54	[6]	910	81,7
1-bromo-4-butilbenzeno	597	2,80	1,80	2,88	600	2,65	[7]	748	78,4
1-bromo-4-t-butilbenzeno	640	3,00	1,90	3,04	600	2,65	[8]	770	80,7
1-bromo-2,4-dimetoxibenzeno	651	3,00	1,90	3,04	600	2,65	[9]	726	75,2
1-bromo-2-etilbenzeno	122	0,66	0,42	0,66	100	0,44	[10]	17	11,6
4-bromofenil éter	144	0,44	0,30	0,48	100	0,44	[11]	51	24,0
4-bromobifenila	112	0,48	0,30	0,48	100	0,44	[12]	0	00,0

* Solução comercial 1,6 mol/L, em hexano.

Dados físicos e espectroscópicos dos compostos preparados:

3-(4-etoxifenil)-2a,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3a-ol [5]



$T_f = 141-143\text{ }^\circ\text{C}$, **CCD**: $R_f = 0,27$ (hexano/éter 5:2).

IV (KBr, $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3.538, 3.442, 3.050, 2.982, 2.900, 2.886, 1.608, 1.510, 1.458, 1.375, 1.253, 1.203, 1.180, 1.060, 1.047, 967, 863, 818.

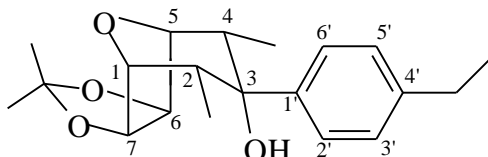
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,72 (d, 6H, $J = 7,2$, 2xMe), 1,37 (s, 3H, Me), 1,41 (t, 3H, $J = 7,0$, Me), 1,51 (s, 3H, Me), 1,59 (s, 1H, OH), 2,32 (dq, 2H, $J_{2,\text{Me}} = J_{4,\text{Me}} = 7,2$ e $J_{2,1} = J_{4,5} = 4,0$, H2 e H4), 4,02 (q, 2H, $J = 7,0$, CH_2),

4,09 (d, 2H, $J_{1,2} = J_{5,4} = 4,0$, H1 e H5), 5,05 (s, 2H, H6 e H7), 6,85 (d, 2H, $J = 8,9$, H3' e H5'), 7,23 (d, 2H, $J = 8,9$, H2' e H6').

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 157,84 (C4'), 136,81 (C1'), 126,02 (C2' e C6'), 114,03 (C3' e C5'), 111,04 (CMe₂), 84,32 (C6 e C7), 80,66 (C1 e C5), 76,75 (C3), 63,42 (CH₂), 42,76 (C2 e C4), 26,22 (Me), 24,67 (Me), 14,86 (Me), 9,57 (2xMe).

EM, m/z(%): 348(M⁺, 2,5), 333(10), 331(6), 330(23), 255(16), 243(15), 227(10), 215(19), 208(12), 207(30), 181(16), 178(25), 150(23), 149(100), 133(14), 121(61), 113(39), 97(28), 83(42), 77(24), 65(16), 55(50), 44(19), 43(100).

3-(4-etilfenil)-2a,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]-octan-3a-ol [6]



T_f = 189,3-190,6 °C, **CCD:** R_f = 0,31 (hexano/éter 2:1).

IV (KBr, $\hat{n}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3.454, 3.100, 3.050, 2.974, 2.900, 2.880, 1.508, 1.458, 1.380, 1.370, 1.261, 1.209, 1.166, 1.095, 1.059, 957, 868, 817.

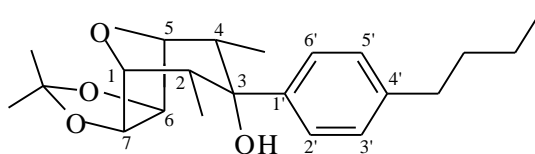
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,71 (d, 6H, $J = 7,2$, 2xMe), 1,23 (t, 3H, $J = 7,6$, Me), 1,37 (s, 3H, Me), 1,52 (s, 3H, Me), 1,63 (s, 1H, OH), 2,36 (dq, 2H, $J_{2,\text{Me}} = J_{4,\text{Me}} = 7,2$ e $J_{2,1} = J_{4,5} = 4,0$, H2 e H4), 2,64 (q, 2H, $J = 7,6$, CH₂),

4,10 (d, 2H, $J_{1,2} = J_{5,4} = 4,0$, H1 e H5), 5,07 (s, 2H, H6 e H7), 7,16 (d, 2H, $J = 8,6$, H3' e H5'), 7,24 (d, 2H, $J = 8,6$, H2' e H6').

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 142,79 (C4'), 142,09 (C1'), 127,64 (C2' e C6'), 124,79 (C3' e C5'), 111,02 (CMe₂), 84,30 (C6 e C7), 80,65 (C1 e C5), 76,91 (C3), 42,66 (C2 e C4), 28,22 (CH₂), 26,19 (Me), 24,65 (Me), 15,30 (Me), 9,60 (2xMe).

EM, m/z(%): 317([M-15]⁺, 17), 191(11), 162(9), 133(91), 112(21), 97(14), 83(24), 77(24), 55(27), 43(100).

3-(4-butilfenil)-2a,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3a-ol [7]



T_f = 148,4-149,5 °C, **CCD:** R_f = 0,30 (hexano/éter 2:1).

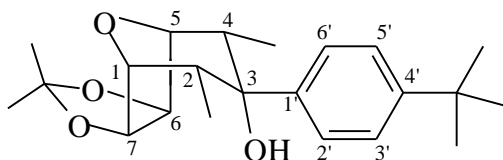
IV (KBr, \hat{n}_{max} /cm⁻¹): 3.480, 3.050, 2.982, 2.930, 2.860, 1.560, 1.508, 1.384, 1.204, 1.096, 1.057, 968, 866, 820.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,71 (d, 6H, $J = 7,2$, 2xMe), 0,92 (t, 3H, $J = 7,3$, Me), 1,25-1,43 (m, 2H, CH₂), 1,37 (s, 3H, Me), 1,52 (s, 3H, Me), 1,55-1,67 (m, 2H, CH₂), 1,63 (s, 1H, OH), 2,36 (dq, 2H, $J_{2,\text{Me}} = J_{4,\text{Me}} = 7,2$ e $J_{2,1} = J_{4,5} = 4,1$, H2 e H4), 2,63 (dd, 2H, $J_a \cong J_b \cong 7,3$, CH₂), 4,10 (d, 2H, $J_{1,2} = J_{5,4} = 4,1$, H1 e H5), 5,06 (s, 2H, H6 e H7), 7,14 (d, 2H, $J = 8,5$, H3' e H5'), 7,23 (d, 2H, $J = 8,5$, H2' e H6').

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 142,04 ($\text{C4}'$), 141,52 ($\text{C1}'$), 128,19 ($\text{C2}'$ e $\text{C6}'$), 124,71 ($\text{C3}'$ e $\text{C5}'$), 111,01 (CMe_2), 84,30 (C6 e C7), 80,65 (C1 e C5), 72,13 (C3), 42,65 (C2 e C4), 35,05 (CH_2), 33,45 (CH_2), 26,19 (Me), 24,65 (Me), 22,38 (CH_2), 13,92 (Me), 9,60 ($2\times\text{Me}$).

EM, m/z(%): 345($[\text{M}-15]^+$, 33), 232(14), 219(24), 190(17), 161(100), 147(22), 133(15), 112(57), 97(30), 91(46), 83(53), 69(11), 57(41), 55(54), 43(100).

3-(4-*tert*-butilfenil)-2a,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo-[3.2.1]octan-3a-ol [8]



T_f = 107,2-108,3 °C, **CCD:** R_f = 0,30 (hexano/éter 2:1).

IV (KBr, $\hat{n}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3.463, 3.090, 3.058, 2.975, 2.944, 2.880, 1.560, 1.508, 1.378, 1.367, 1.261, 1.210, 1.091, 1.056, 1.037, 971, 959, 869, 819.

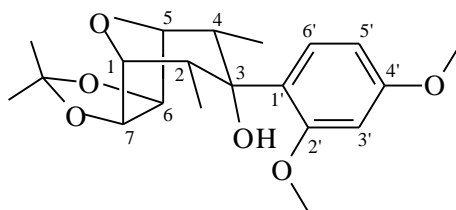
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,72 (d, 6H, $J = 7,2$, $2\times\text{Me}$), 1,31 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$), 1,37 (s, 3H, Me), 1,52 (s, 3H, Me), 1,61 (s, 1H, OH), 2,36 (dq, 2H, $J_{2,\text{Me}} = J_{4,\text{Me}} = 7,2$ e $J_{2,1} = J_{4,5} = 4,1$, H2 e H4), 4,10 (d, 2H, $J_{1,2} = J_{5,4} = 4,1$, H1 e H5), 5,07 (s, 2H, H6 e H7), 7,23 (d, 2H, $J = 8,7$, H2' e H6'), 7,34 (d, 2H, $J = 8,7$, H3' e H5').

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 149,72 ($\text{C4}'$), 141,72 ($\text{C1}'$), 125,05 ($\text{C2}'$ e $\text{C6}'$), 124,50 ($\text{C3}'$ e $\text{C5}'$), 111,02 (CMe_2), 84,52 (C6 e C7), 80,67 (C1 e

C5), 72,11 (C3), 42,61 (C2 e C4), 34,35 (C), 31,31 (3xMe), 26,20 (Me), 24,66 (Me), 9,66 (2xMe).

EM, m/z(%): 345([M-15]⁺, 22), 219(14), 190(10), 175(16), 161(80), 112(30), 97(19), 91(46), 83(28), 57(80), 55(25), 43(100).

3-(2,4-dimetoxifenil)-2a,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo-[3.2.1]octan-3a-ol [9]



T_f = 156,6-157,6 °C, **CCD:** R_f = 0,27 (hexano/éter 1:1).

IV (KBr, n_{max}/cm⁻¹): 3.476, 3.092, 2.958, 2.944, 2.876, 2.842, 1.613, 1.583, 1.502, 1.439, 1.311, 1.260, 1.213, 1.162, 1.089, 1.045, 922, 864, 839.

Confôrmero A

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 0,71 (d, 2H, J = 7,3, 6H, 2xMe), 1,40 (s, 3H, Me), 1,54 (s, 3H, Me), 1,61 (s, 1H, OH), 3,05-3,18 (m, 2H, H2 e H4), 3,83 (s, 6H, 2xOMe), 4,08 (d, 2H, J_{1,2} = J_{5,4} = 3,6, H1 e H5), 5,08 (s, 2H, H6 e H7), 6,48-6,58 (m, 2H, H3' e H5'), 7,28 (d, 1H, J = 7,2, H6').

Confôrmero A

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 160,11 (C4'), 156,58 (C2'), 128,16 (C6'), 124,25 (C1'), 111,03 (CMe₂), 103,34 (C5'), 99,51 (C3'), 84,30 (C6 e

C7), 80,88 (C1 e C5), 79,54 (C3), 55,25 (OMe), 55,10 (OMe), 37,92 (C2 e C4), 26,28 (Me), 24,84 (Me), 10,53 (2xMe).

Confômero B

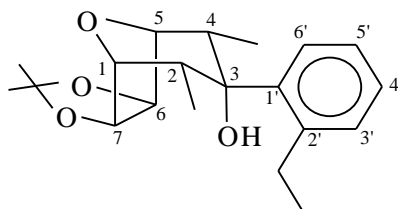
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,87 (d, 2H, $J = 7,1$, 6H, 2xMe), 1,40 (s, 3H, Me), 1,54 (s, 3H, Me), 1,71 (s, 1H, OH), 2,25-2,31 (m, 2H, H2 e H4), 3,83 (s, 3H, OMe), 3,88 (s, 3H, OMe), 4,08 (d, 2H, $J_{1,2} = J_{5,4} = 3,6$, H1 e H5), 5,16 (s, 2H, H6 e H7), 6,48-6,58 (m, 2H, H3' e H5'), 7,13 (d, 1H, $J = 8,6$, H6').

Confômero B

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 159,53 (C4'), 159,32 (C2'), 128,16 (C6'), 123,66 (C1'), 110,63 (CMe_2), 106,11 (C5'), 99,98 (C3'), 84,64 (C6 e C7), 80,75 (C1 e C5), 79,54 (C3), 56,42 (OMe), 55,30 (OMe), 44,32 (C2 e C4), 26,20 (Me), 24,62 (Me), 10,00 (2xMe).

EM, m/z(%): 364(M^+ , 1), 346($[\text{M}-18]^+$, 6), 259(7), 245(6), 223(10), 194(8), 165(100), 135(8), 112(9), 97(7), 93(8), 55(13), 43(67).

3-(2-etilfenil)-2a,4a-dimetil-6,7-exo-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]-octan-3a-ol [10]



T_f = 130-150 °C, **CCD:** R_f = 0,30 (hexano/éter 2:1).

IV (KBr, $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3.490, 3.066, 2.964, 2.944, 2.882, 1.458, 1.384, 1.262, 1.204, 1.084, 1.044, 971, 955, 864, 757.

Confômero A

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,71 (d, 2H, $J = 7,2$, 6H, 2xMe), 1,21 (t, 3H, $J = 7,5$, Me), 1,38 (s, 3H, Me), 1,52 (s, 3H, Me), 1,64 (s, 1H, OH), 2,65-2,78 (m, 2H, H2 e H4), 2,88 (q, 2H, $J = 7,5$, CH_2), 4,14 (d, 2H, $J_{1,2} = J_{5,4} = 4,4$, H1 e H5), 5,06 (s, 2H, H6 e H7), 7,10-7,45 (m, 4H, H3', H4', H5' e H6').

Confômero A

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 140,99 ($\text{C}2'$), 140,25 ($\text{C}1'$), 131,88 ($\text{C}4'$), 127,40 ($\text{C}6'$), 126,08 ($\text{C}3'$), 125,27 ($\text{C}5'$), 111,28 (CMe_2), 84,45 ($\text{C}6$ e $\text{C}7$), 80,72 ($\text{C}1$ e $\text{C}5$), 76,82 ($\text{C}3$), 40,45 ($\text{C}2$ e $\text{C}4$), 26,38 (CH_2), 26,32 (Me), 24,84 (Me), 17,25 (Me), 9,99 (2xMe).

Confômero B

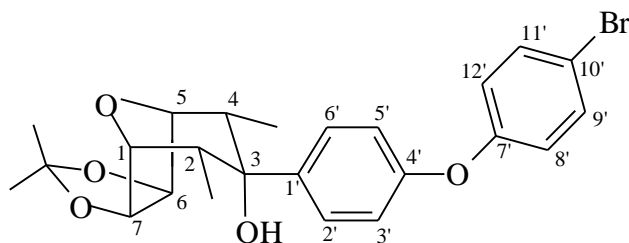
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,81 (d, 2H, $J = 7,2$, 6H, 2xMe), 1,24 (t, 3H, $J = 7,4$, Me), 1,38 (s, 3H, Me), 1,52 (s, 3H, Me), 1,64 (s, 1H, OH), 2,44-2,49 (m, 2H, H2 e H4), 3,00 (q, 2H, $J = 7,4$, CH_2), 4,09 (d, 2H, $J_{1,2} = J_{5,4} = 3,6$, H1 e H5), 5,06 (s, 2H, H6 e H7), 7,10-7,45 (m, 4H, H3', H4', H5' e H6').

Confômero B

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 143,34 ($\text{C}2'$), 140,25 ($\text{C}1'$), 132,05 ($\text{C}4'$), 126,97 ($\text{C}6'$), 126,08 ($\text{C}3'$), 125,27 ($\text{C}5'$), 111,02 (CMe_2), 84,32 ($\text{C}6$ e $\text{C}7$), 80,60 ($\text{C}1$ e $\text{C}5$), 76,82 ($\text{C}3$), 44,37 ($\text{C}2$ e $\text{C}4$), 28,38 (CH_2), 26,21 (Me), 24,66 (Me), 18,24 (Me), 10,18 (2xMe).

EM, m/z (%): 317($[\text{M}-15]^+$, 22), 199(5), 187(9), 173(6), 145(13), 133(68), 112(20), 105(11), 97(10), 83(19), 55(22), 43(100).

3-(*para*-bromofenoxifenil)-2*a*,4*a*-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxa-biciclo[3.2.1]octan-3*a*-ol [11]



T_f = 125-155 °C, **CCD**: R_f = 0,31 (hexano/éter 1:1).

IV (KBr, $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3.506, 3.050, 2.984, 2.942, 2.882, 1.654, 1.560, 1.506, 1.458, 1.374, 1.237, 1.161, 1.092, 1.049, 1.010, 970, 864, 821.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 0,74 (d, 6H, J = 7,2, 2xMe), 1,37 (s, 3H, Me), 1,52 (s, 3H, Me), 1,61 (s, 1H, OH), 2,35 (dq, 2H, J_{2,Me} = J_{4Me} = 7,2 e J_{2,1} = J_{4,5} = 4,0, H2 e H4), 4,11 (d, 2H, J_{1,2} = J_{5,4} = 4,0, H1 e H5), 5,06 (s, 2H, H6 e H7), 6,86-7,46 (m, 8H, H2'-H12').

EM, m/z(%): 461(2), 459([M-15]⁺, 2), 211(25), 169(2), 153(3), 141(5), 123(3), 95(7), 85(10), 55(14), 43(100).

3.2.2. Síntese dos álcoois do tipo 3-alkuil-2*a*,4*a*-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3*a*-ol

Procedimento geral

A um balão de fundo redondo de três vias (100 mL) foram adicionados magnésio, alguns cristais de iodo e THF anidro (6 mL). Fez-se vácuo no sistema

e este foi então mantido sob atmosfera de nitrogênio e agitação magnética. Por intermédio de um funil de adição, adicionou-se lentamente o brometo (diluído em 12 mL de THF anidro). Quando aproximadamente 50 % desta solução havia sido adicionada, acrescentou-se mais THF anidro (12 mL) ao funil de adição e concluiu-se, então, a adição, que durou 90 minutos. A solução permaneceu sob agitação por 30 minutos e, a seguir, iniciou-se a adição do acetonídeo [4], previamente dissolvido em THF anidro (12 mL). A adição durou 40 minutos e em seguida a solução permaneceu sob agitação magnética por mais duas horas. Interrompeu-se então a reação, acrescentando-se uma solução saturada de NH_4Cl (20 mL). O material sólido foi filtrado e extraiu-se o produto com DCM (5 x 20 mL). Os extratos orgânicos reunidos foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (20 mL), secados sobre MgSO_4 e concentrados sob pressão reduzida. Obteve-se um material sólido, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, e o produto isolado foi recristalizado em uma mistura de hexano e diclorometano.

Este procedimento foi empregado para o preparo dos compostos [13], [14], [15] e [25]. Durante a síntese do composto [14] também foi isolado o composto [16]. As quantidades de reagentes e os rendimentos para cada reação são mostrados no Quadro 22.

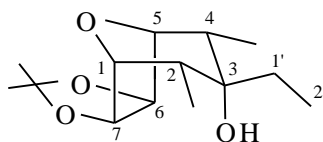
Quadro 22 - Reagentes e suas quantidades utilizadas na síntese dos compostos [13], [14], [15] e [25] e rendimento das reações

Brometo de Alquila			Magnésio		Acetonídeo [4]		Produto		
Nome	(mg)	(mmol)	(mg)	(mmol)	(mg)	(mmol)	Nº	(mg)	(%)
1-bromoetano	2.888	26,50	700	28,80	600	2,65	[13]	531	78,3
1-bromobutil	1.213	8,85	237	9,7	400	1,77	[25]	463	92,0
1-bromoexano	2.187	13,25	354	14,58	600	2,65	[14]*	705	85,2
1-bromoocetano	2.563	13,27	355	14,60	600	2,65	[15]	729	81,0

* Também foi isolado o composto [16] (18 mg, 3% de rendimento).

Dados referentes aos compostos obtidos:

3-etil-2a,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3a-ol [13]



T_f = 127,4-128,3 °C, **CCD:** R_f = 0,29 (hexano/éter 3:2).

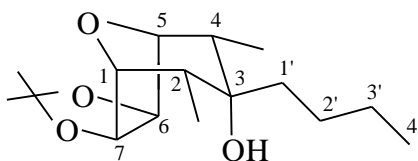
IV (KBr, $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3.427, 2.965, 2.950, 2.882, 1.384, 1.216, 1108, 1.060, 958, 864, 784.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 0,80 (t, 3H, J = 7,5, Me), 0,92 (d, 6H, J = 7,2, 2xMe), 1,33 (s, 3H, Me), 1,47 (q, 2H, J = 7,5, CH₂), 1,48 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 1H, OH), 2,02 (dq, 2H, J_{2,Me} = J_{4Me} = 7,2 e J_{2,1} = J_{4,5} = 4,1, H2 e H4), 3,95 (d, 2H, J_{1,2} = J_{5,4} = 4,1, H1 e H5), 4,97 (s, 2H, H6 e H7).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 110,90 (CMe₂), 84,51 (C6 e C7), 80,72 (C1 e C5), 74,44 (C3), 36,61 (C2 e C4), 30,33 (CH₂), 26,20 (Me), 24,69 (Me), 9,41 (2xMe), 9,38 (Me).

EM, m/z(%): 241([M-15]⁺, 24), 223(3), 181(6), 163(4), 135(5), 123(7), 97(10), 83(9), 69(9), 57(65), 55(23), 43(100).

3-butyl-2a,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3a-ol [25]



T_f = 131,2-132,6 °C, **CCD**: R_f = 0,26 (hexano/éter 5:1).

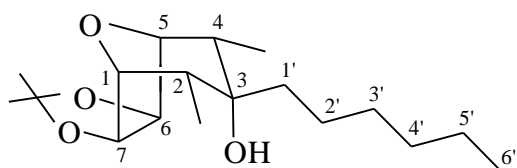
IV (KBr, $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3.410, 2.980, 2.920, 1.450, 1.350, 1.200, 1.150, 1.050, 970, 940, 880, 860, 740.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 0,89 (t, 3H, J = 6,9, Me), 0,92 (d, 6H, J = 7,2, 2xMe), 1,05-1,44 (m, 6H, 3xCH₂), 1,33 (s, 3H, Me), 1,48 (s, 3H, Me), 1,63 (s, 1H, OH), 2,01 (dq, 2H, J_{2,Me} = J_{4Me} = 7,2 e J_{2,1} = J_{4,5} = 4,1, H2 e H4), 3,94 (d, 2H, J_{1,2} = J_{5,4} = 4,1, H1 e H5), 4,95 (s, 2H, H6 e H7).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 110,87 (CMe₂), 84,62 (C6 e C7), 80,68 (C1 e C5), 74,14 (C3), 37,63 (CH₂), 37,33 (C2 e C4), 27,14 (CH₂), 26,16 (Me), 24,64 (Me), 23,10 (CH₂), 13,90 (Me) 9,48 (2xMe).

EM, m/z(%): 269([M-15]⁺, 100), 253(4), 207(33), 167(15), 151(11), 107(15), 85(36), 43(71).

3-hexil-2a,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3a-ol [14]



T_f = 120,7-122,2 °C, **CCD**: R_f = 0,27 (hexano/éter 2:1).

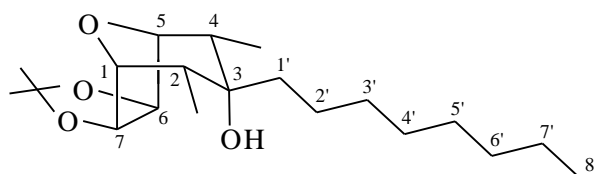
IV (KBr, $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3.420, 2.960, 2.940, 2.885, 1.730, 1.460, 1.380, 1.210, 1.045, 960, 864, 784.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 0,88 (t, 3H, J = 6,8, Me), 0,92 (d, 6H, J = 7,2, 2xMe), 1,13 – 1,43 (m, 10H, 5xCH₂), 1,33 (s, 3H, Me), 1,48 (s, 3H, Me), 1,67 (s, 1H, OH), 2,01 (dq, 2H, J_{2,Me} = J_{4Me} = 7,2 e J_{2,1} = J_{4,5} = 4,1, H2 e H4), 3,94 (d, 2H, J_{1,2} = J_{5,4} = 4,1, H1 e H5), 4,96 (s, 2H, H6 e H7).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 110,88 (CMe₂), 84,54 (C6 e C7), 80,70 (C1 e C5), 74,16 (C3), 37,97 (CH₂), 37,36 (C2 e C4), 31,63 (CH₂), 29,69 (CH₂), 26,18 (Me), 24,92 (CH₂), 24,66 (Me), 22,55 (CH₂), 14,04 (Me), 9,51 (2xMe).

EM, m/z(%): 297([M-15]⁺, 14), 279(5), 237(4), 219(2), 191(3), 177(3), 109(6), 95(9), 85(7), 69(6), 57(16), 55(23), 43(100).

2a,4a-dimetil-3-octil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicciclo[3.2.1]octan-3a-ol [15]



T_f = 89,5-91,4 °C, **CCD**: R_f = 0,30 (hexano/éter 5:2).

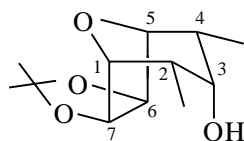
IV (KBr, $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3.410, 2.980, 2.940, 2.850, 1.460, 1.370, 1.210, 1.050, 960, 920, 870, 690.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 0,84 (t, 3H, J = 6,7, Me), 0,92 (d, 6H, J = 7,2, 2xMe), 1,16 – 1,42 (m, 14H, 7xCH₂), 1,33 (s, 3H, Me), 1,48 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 1H, OH), 2,01 (dq, 2H, J_{2,Me} = J_{4Me} = 7,2 e J_{2,1} = J_{4,5} = 4,1, H2 e H4), 3,94 (d, 2H, J_{1,2} = J_{5,4} = 4,1, H1 e H5), 4,96 (s, 2H, H6 e H7).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 110,85 (CMe₂), 84,51 (C6 e C7), 80,67 (C1 e C5), 74,13(C3), 37,93 (CH₂), 37,33 (C2 e C4), 31,82 (CH₂), 30,00 (CH₂), 29,36 (CH₂), 29,16 (CH₂), 26,15 (Me), 24,91 (CH₂), 24,63 (Me), 22,61 (CH₂), 14,06 (Me), 9,48 (2xMe).

EM, m/z(%): 325([M-15]⁺, 14), 307(2), 265(3), 221(2), 141(3), 123(6), 109(7), 95(12), 83(7), 71(11), 57(29), 55(32), 43(100).

3-etil-2a,4a-dimetil-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3a-ol [16]



T_f = 151-152 °C, **CCD**: R_f = 0,28 (hexano/éter 1:1).

IV (KBr, $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3.400, 2.990, 2.900, 1.450, 1.390, 1.370, 1.270, 1.200, 1.100, 1.050, 970, 950, 890, 850, 760.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 1,01 (d, 6H, J = 7,3, 2xMe), 1,33 (s, 3H, Me), 1,48 (s, 3H, Me), 1,68 (s, 1H, OH), 1,97-2,12 (m, 2H, H2 e H4), 3,68 (t, 1H, J = 3,3, H3), 3,95 (d, 2H, J_{1,2} = J_{5,4} = 3,7, H1 e H5), 4,95 (s, 2H, H6 e H7).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 111,10 (CMe₂), 83,29 (C6 e C7), 80,86 (C1 e C5), 71,15 (C3), 37,47 (C2 e C4), 26,18 (Me), 24,61 (Me), 12,77 (2xMe).

EM, m/z(%): 213([M-15]⁺, 23), 153(12), 135(3), 111(6), 107(5), 84(8), 69(17), 59(19), 55(22), 43(100).

3.2.3. Síntese dos alquenos do tipo 2,4*a*-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno, via reação de desidratação com SOCl₂ e piridina

Procedimento geral

Em um balão de fundo redondo (25 mL) dissolveu-se o álcool em piridina e adicionou-se SOCl₂. Acoplou-se ao balão um tubo de CaCl₂ e a solução permaneceu sob agitação magnética e banho de gelo por duas horas. Após este tempo, interrompeu-se a reação, acrescentando cuidadosamente algumas gotas de HCl (2 mol/L, 10 gotas, aproximadamente), e extraiu-se o produto com DCM (5 x 20 mL). Os extratos orgânicos reunidos foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (20 mL), secados sobre MgSO₄ e concentrados sob pressão reduzida. Obteve-se um material oleoso castanho, que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel.

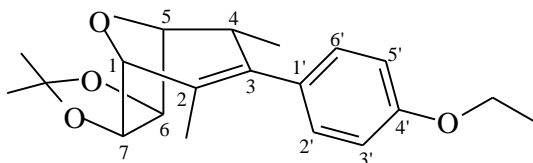
Este procedimento foi empregado na tentativa de preparo dos compostos [17] - [24] e [26]. As quantidades de reagentes e os rendimentos para cada reação são mostrados no Quadro 23.

Quadro 23 - Reagentes e suas quantidades utilizadas na síntese dos compostos [17] - [24] e [26] e rendimento das reações

Álcool			SOCl ₂		Piridina		Produto		
N ^o	(mg)	(mmol)	(mL)	(mmol)	(mL)	(mmol)	N ^o	(mg)	(%)
[5]	390	1,12	2,5	40,0	8,0	100,0	[17]	280	75,7
[6]	450	1,35	2,5	40,0	8,0	100,0	[18]	315	74,0
[7]	440	1,22	2,5	40,0	8,0	100,0	[19]	346	83,0
[8]	435	1,21	2,5	40,0	8,0	100,0	[20]	300	72,5
[9]	100	0,27	1,0	16,0	3,0	37,5	[21]	0	00,0
[13]	250	0,98	2,0	32,0	5,0	62,5	[22]	180	77,5
[25]	150	0,53	1,5	24,0	4,0	50,0	[26]	94	62,0
[14]	370	1,18	2,5	40,0	8,0	100,0	[23]	270	77,0
[15]	480	1,41	2,5	40,0	8,0	100,0	[24]	300	66,0

Dados físicos e espectroscópicos dos alquenos preparados:

3-(4-etoxifenil)-2,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]-oct-2-eno [17]



$T_f = 132,7-134,7 \text{ } ^\circ\text{C}$, **CCD**: $R_f = 0,33$ (hexano/éter 5:2).

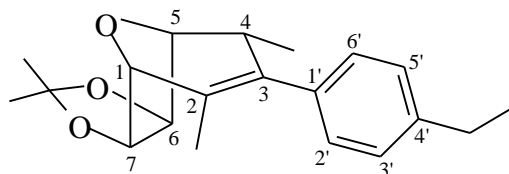
IV (KBr, $\tilde{\nu}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3.050, 2.970, 2.943, 2,847, 1.609, 1.508, 1.473,1.390, 1.370, 1.270, 1.242, 1.203, 1.178, 1.054, 1.041, 976, 862, 814.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,74 (d, 3H, $J = 7,5$, 4-Me), 1,36 (s, 3H, Me), 1,41 (t, 3H, $J = 7,0$, Me), 1,54 (s, 3H, Me), 1,56 (d, 3H, $J = 2,4$, 2-Me), 2,97-3,10 (m, 1H, H4), 4,02 (q, 2H, $J = 7,0$, CH_2), 4,24 (s, 1H, H1), 4,30 (d, 1H, $J = 5,5$, H5), 4,64 (d, 1H, $J = 5,8$, H6), 4,83 (d, 1H, $J = 5,8$, H7), 6,84 (d, 2H, $J = 8,9$, H3' e H5'), 6,94 (d, 2H, $J = 8,9$, H2' e H6').

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 157,65 ($\text{C4}'$),135,08 (C3), 130,79 (C2), 129,53 ($\text{C2}'$ e $\text{C6}'$), 129,14 ($\text{C1}'$), 114,06 ($\text{C3}'$ e $\text{C5}'$), 112,07 (CMe_2), 84,81 e 84,74 (C6 e C7), 81,89 e 80,61 (C1 e C5), 63,36 (CH_2), 35,61 (C4), 26,28 (Me), 24,97 (Me), 16,77 (2-Me), 14,89 (Me), 14,04 (4-Me).

EM, m/z (%): 331($[\text{M}+1]^+$, 20), 330(M^+ , 33), 257(14), 244(14), 243(30), 229(14), 215(25), 199(15), 187(14), 149(13), 129(18), 107(12), 91(11), 77(14), 55(19), 43(100).

3-(4-etilfenil)-2,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno [18]



Óleo amarelo-pálido, **CCD**: $R_f = 0,29$ (hexano/éter 10:1).

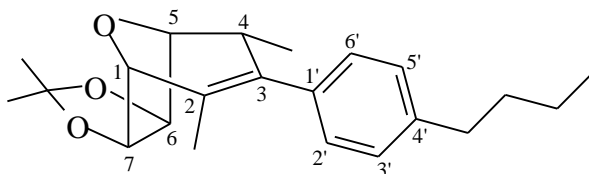
IV (NaCl, $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3.050, 2.963, 2.940, 2,874, 1.654, 1.600, 1.508, 1.458, 1.377, 1.269, 1.207, 1.161, 1.083, 1.058, 1.044, 980, 864, 839.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,74 (d, 3H, $J = 7,5$, Me4), 1,24 (t, 3H, $J = 7,6$, Me), 1,36 (s, 3H, Me), 1,54 (s, 3H, Me), 1,56 (d, 3H, $J = 2,6$, 2-Me), 2,64 (q, 2H, $J = 7,6$, CH_2), 2,95-3,10 (m, 1H, H4), 4,25 (s, 1H, H1), 4,31 (d, 1H, $J = 5,4$, H5), 4,67 (d, 1H, $J = 5,7$, H6), 4,84 (d, H, $J = 5,7$, H7), 6,93 (d, 2H, $J = 8,6$, H2' e H6'), 7,14 (d, 2H, $J = 8,6$, H3' e H5').

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 142,53 (C4'), 135,84 (C1'), 135,43 (C3), 129,05 (C2), 128,39 (C3' e C5'), 127,54 (C2' e C6'), 112,10 (CMe_2), 84,79 e 84,74 (C6 e C7), 81,88 e 80,62 (C1 e C5), 35,56 (C4), 28,50 (CH_2), 26,27 (Me), 24,97 (Me), 16,77 (2-Me), 15,37 (Me), 14,03 (4-Me).

EM, m/z (%): 315(14), 314(M^+ , 32), 299(16), 227(44), 213(16), 199(36), 181(14), 141(13), 128(19), 115(17), 91(15), 77(14), 55(11), 43(100).

3-(4-butilfenil)-2,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]-oct-2-eno [19]



Óleo amarelo-pálido, **CCD**: $R_f = 0,31$ (hexano/éter 6:1).

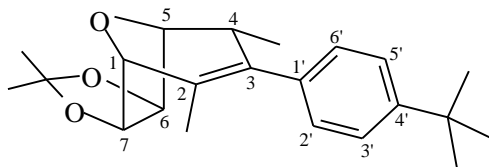
IV (NaCl, $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3.072, 3.050, 3.020, 2.956, 2.854, 1.508, 1.458, 1.378, 1.269, 1.207, 1.161, 1.110, 1.078, 1.044, 980, 864, 839.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,73 (d, 3H, $J = 7,5$, 4-Me), 0,93 (t, 3H, $J = 7,2$, Me), 1,26-1,44 (m, 2H, CH_2), 1,36 (s, 3H, Me), 1,50-1,73 (m, CH_2), 1,54 (s, 3H, Me), 1,56 (d, 3H, $J = 2,4$, 2-Me), 2,59 (t, 2H, $J = 7,6$, CH_2), 2,95-3,10 (m, 1H, H4), 4,25 (s, 1H, H1), 4,31 (d, 1H, $J = 5,4$, H5), 4,66 (d, 1H, $J = 5,7$, H6), 4,84 (d, 1H, $J = 5,7$, H7), 6,92 (d, 2H, $J = 8,0$, H2' e H6'), 7,12 (d, 2H, $J = 8,0$, H3' e H5').

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 141,22 (C4'), 135,79 (C1'), 135,43 (C3), 129,01 (C2), 128,29 (C3' e C5'), 128,07 (C2' e C6'), 112,07 (CMe_2), 84,77 e 84,74 (C6 e C7), 81,85 e 80,61 (C1 e C5), 35,55 (C4), 35,33 (CH_2), 33,52 (CH_2), 26,26 (Me), 24,96 (Me), 22,41 (CH_2), 16,76 (2-Me), 14,01 (4-Me), 13,95 (Me).

EM, m/z (%): 343($[\text{M}+1]^+$, 9), 342(M^+ , 22), 327(13), 255(31), 241(12), 227(22), 213(10), 199(16), 181(13), 161(13), 143(12), 128(14), 115(14), 91(12), 57(31), 55(11), 43(100).

**3-(4-*tert*-butilfenil)-2,4*a*-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo-
[3.2.1]oct-2-eno [20]**



T_f = 121,8-122,5 °C, **CCD**: R_f = 0,29 (hexano/éter 6:1).

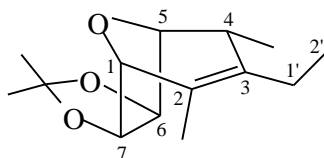
IV (KBr, $\tilde{\nu}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3.078, 3.038, 2.963, 2.870, 1.508, 1.452, 1.364, 1.233, 1.158, 1.080, 976, 872.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 0,74 (d, 3H, J = 7,5, 4-Me), 1,31 (s, 9H, 3xMe), 1,36 (s, 3H, Me), 1,55 (s, 3H, Me), 1,57 (d, 3H, J = 2,4, 2-Me), 2,95-3,10 (m, 1H, H4), 4,24 (s, 1H, H1), 4,31 (d, 1H, J = 5,4, H5), 4,67 (d, 1H, J = 5,7, H6), 4,84 (d, 1H, J = 5,7, H7), 6,93 (d, 2H, J = 8,3, H2' e H6'), 7,31 (d, 2H, J = 8,3, H3' e H5').

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (J/Hz): 149,39 (C4'), 135,52 (C3), 135,36 (C1'), 129,02 (C2), 128,06 (C2' e C6'), 124,87 (C3' e C5'), 112,05 (CMe₂), 84,76 e 84,71 (C6 e C7), 81,86 e 80,60 (C1 e C5), 35,55 (C4), 34,04 (C), 31,34 (3xMe), 26,26 (Me), 24,97 (Me), 16,76 (2-Me), 14,01 (4-Me).

EM, m/z(%): 343([M+1]⁺, 5), 342(M⁺, 11), 327(6), 255(11), 241(6), 227(11), 209(5), 199(10), 181(7), 161(7), 141(6), 128(7), 115(7), 91(7), 57(100), 55(5), 43(58).

3-etil-2,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno
[22]



Óleo amarelo-pálido, **CCD**: $R_f = 0,31$ (hexano/éter 6:1).

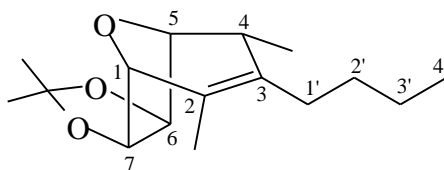
IV (NaCl, $\hat{n}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2.974, 2.936, 2.878, 1.654, 1.560, 1.462, 1.377, 1.210, 1.060, 978, 861, 785.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,92 (t, 3H, $J = 7,6$, Me), 0,99 (d, 3H, $J = 7,5$, 4-Me), 1,32 (s, 3H, Me), 1,51 (s, 3H, Me), 1,63 (d, 3H, $J = 2,4$, 2-Me), 1,77-2,17 (m, 2H, CH_2), 2,67-2,84 (m, 1H, H4), 4,10 (s, 1H, H1), 4,14 (d, 1H, $J = 5,5$, H5), 4,50 (d, 1H, $J = 5,8$, H6), 4,71 (d, 1H, $J = 5,8$, H7).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 134,72 (C3), 126,35 (C2), 112,01 (CMe_2), 84,72 e 84,50 (C6 e C7), 81,92 e 80,56 (C1 e C5), 33,31 (C4), 26,26 (Me), 24,93 (Me), 21,15 (CH_2), 15,24 (2-Me), 13,13 (4-Me), 12,58 (Me).

EM, m/z(%): 239($[\text{M}+1]^+5$), 238(M^+ , 17), 223(19), 178(5), 165(12), 151(37), 137(11), 123(44), 107(13), 95(14), 81(13), 55(21), 43(100).

3-butil-2,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno
[26]



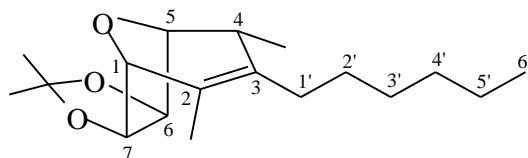
Óleo amarelo-pálido, **CCD**: $R_f = 0,26$ (hexano/éter 6:1).

IV (NaCl, n_{\max}/cm^{-1}): 2.950, 2,850, 1.630, 1.460, 1.270, 1.240, 1.160, 1.070, 1.040, 960, 860.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,89 (t, 3H, J = 6,5, Me), 0,98 (d, 3H, J = 7,5, 4-Me), 1,13-1,42 (m, 4H, 2x CH_2), 1,32 (s, 3H, Me), 1,51 (s, 3H, Me), 1,63 (d, 3H, J = 2,1, 2-Me), 1,82-2,12 (m, 2H, CH_2), 2,69-2,85 (m, 1H, H4), 4,10 (s, 1H, H1), 4,17 (d, 1H, J = 5,5, H5), 4,50 (d, 1H, J = 5,8, H6), 4,71 (d, 1H, J = 5,8, H7).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 133,33 (C3), 126,76 (C2), 112,00 (CMe_2), 84,77 e 84,50 (C6 e C7), 81,96 e 80,55 (C1 e C5), 33,48 (C4), 30,03 (CH_2), 27,75 (CH_2), 26,24 (Me), 24,91 (Me), 22,67 (CH_2), 15,92 (2-Me), 13,97 (Me), 13,26 (4-Me).

3-hexil-2,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno
[23]



Óleo amarelo-pálido, **CCD**: $R_f = 0,33$ (hexano/éter 9:1).

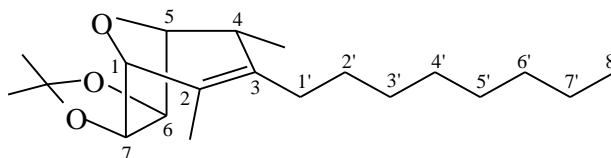
IV (NaCl, $\hat{n}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2.930, 2,850, 1.460, 1.370, 1.220, 1.200, 1.150, 1.070, 1.030, 970, 850.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,88 (t, 3H, J = 6,7, Me), 0,97 (d, 3H, J = 7,5, 4-Me), 1,16-1,40 (m, 8H, 4x CH_2), 1,32 (s, 3H, Me), 1,51 (s, 3H, Me), 1,63 (d, 3H, J = 2,3, 2-Me), 1,93-2,08 (m, 2H, CH_2), 2,67-2,75 (m, 1H, H4), 4,10 (s, 1H, H1), 4,17 (d, 1H, J = 5,4, H5), 4,49 (d, 1H, J = 5,7, H6), 4,71 (d, 1H, J = 5,7, H7).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 133,39 (C3), 126,74 (C2), 112,03 (CMe_2), 84,78 e 84,51 (C6 e C7), 81,94 e 80,57 (C1 e C5), 33,50 (C4), 31,72 (CH_2), 29,89 (CH_2), 29,30 (CH_2), 27,83 (CH_2), 26,26 (Me), 24,95 (Me), 22,63 (CH_2), 15,46 (2-Me), 14,08 (Me), 13,13 (4-Me).

EM, m/z(%): 295($[\text{M}+1]^+$, 3), 294(M^+ , 7), 279(8), 219(4), 180(7), 169(8), 151(12), 123(13), 109(7), 95(8), 68(9), 55(19), 43(100).

2,4a-dimetil-3-octil-6,7-*exo*-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno
[24]



Óleo amarelo-pálido, **CCD**: $R_f = 0,33$ (hexano/éter 9:1).

IV (NaCl, $\hat{n}_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 2.920, 2,840, 1.450, 1.370, 1.260, 1.230, 1.210, 1.170, 1.075, 1.040, 970, 870.

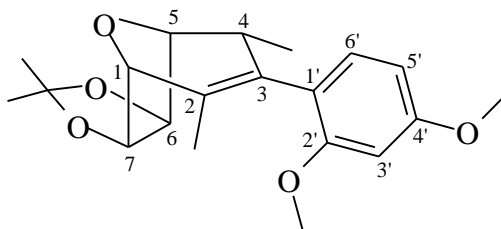
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,88 (t, 3H, $J = 6,4$, Me), 0,97 (d, 3H, $J = 7,5$, 4-Me), 1,07-1,45(m, 12H, $6 \times \text{CH}_2$), 1,31 (s, 3H, Me), 1,51 (s, 3H, Me), 1,63 (d, 3H, $J = 2,1$, 2-Me), 1,82-2,08 (m, 2H, CH_2), 2,67-2,71 (m, 1H, H4), 4,10 (s, 1H, H1), 4,16 (d, 1H, $J = 5,5$, H5), 4,49 (d, 1H, $J = 5,7$, 1H, H6), 4,71 (d, 1H, $J = 5,7$, H7).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 133,39 (C3), 126,74 (C2), 112,02 (CMe_2), 84,77 e 84,51 (C6 e C7), 81,94 e 80,57 (C1 e C5), 33,49 (C4), 31,89 (CH_2), 29,64 (CH_2), 29,47 (CH_2), 29,27 (CH_2), 28,07 (CH_2), 27,86 (CH_2), 26,26 (Me), 24,96 (Me), 22,67 (CH_2), 15,47 (2-Me), 14,10 (Me), 13,27 (4-Me).

EM, m/z(%): 323($[\text{M}+1]^+$, 6), 322(M^+ , 9), 307(6), 264(5), 235(8), 197(10), 165(7), 151(17), 123(16), 109(10), 95(11), 71(12), 57(28), 55(22), 43(100).

3.2.4. Síntese do alqueno 2,4a-dimetil-3-(2,4-dimetoxifenil)-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno [21], via reação de desidratação do álcool [9] com $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Em um balão de fundo redondo (25 mL) dissolveu-se o álcool [9] (100 mg, 0,27 mmol) em DCM (5 mL). Fez-se vácuo no sistema e este foi então mantido sob atmosfera de nitrogênio. A seguir, acrescentou-se o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (39 mg, 0,034 mL, 0,27 mmol) e a solução permaneceu sob agitação magnética por 16 horas. Interrompeu-se então a reação, adicionando água destilada (15 mL). Extraíu-se o produto com DCM (5 x 20 mL), e os extratos orgânicos reunidos foram lavados com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (20 mL), secados sobre MgSO_4 e concentrados sob pressão reduzida. Obteve-se um óleo castanho (70 mg), que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (Hexano/ Et_2O 2:1), levando à obtenção do alqueno [21] (óleo claro, 9 mg, 0,026 mmol), com 9,5 % de rendimento.



Óleo amarelo-pálido, **CCD**: $R_f = 0,30$ (hexano/éter 2:1).

IV (NaCl , $\hat{n}_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 2.964, 2.924, 2.856, 1.609, 1.578, 1.506, 1.377, 1.300, 1.207, 1.158, 1.043, 979, 864.

Confômero A

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,66 (d, 3H, $J = 7,6$, 4-Me), 1,36 (s, 3H, Me), 1,56 (d, 3H, $J = 2,5$, 2-Me), 1,55 (s, 3H, Me), 2,80-2,95 (m, 1H, H4), 3,74 (s, 3H, OMe), 3,81 (s, 3H, OMe), 4,24-4,29 (m, 2H, H1 e H5), 4,65 (d, 1H,

J = 5,8, H6), 4,81 (d, 1H, J = 5,8, H7), 6,34-6,47 (m, 2H, H3'e H5'), 6,86 (d, 1H, J = 8,7, H6').

Confôrmero A

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 160,20 (C4') 157,87 (C2'), 130,34 (C3), 129,55 (C2), 129,05 (C6'), 119,50 (C1'), 111,09 (CMe₂), 103,69 (C5'), 98,49 (C3'), 85,01 e 84,86 (C6 e C7), 81,74 e 80,78 (C1 e C5), 55,42 (OMe), 55,30 (OMe), 33,70 (C4), 26,29 (Me), 25,02 (Me), 16,76 (2-Me), 14,11 (4-Me).

Confôrmero B

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 0,71 (d, 3H, J = 7,5, 4-Me), 1,37 (s, 3H, Me), 1,39 (d, 3H, J = 2,5, 2-Me), 1,55 (s, 3H, Me), 2,15-2,30 (m, 1H, H4), 3,75 (s, 3H, OMe), 3,81 (s, 3H, OMe), 4,24-4,29 (m, 2H, H1 e H5), 4,65 (d, 1H, J = 5,8, H6), 4,86 (d, 1H, J = 5,8, H7), 6,34-6,47 (m, 2H, H3'e H5'), 6,75 (d, 1H, J = 8,3, H6').

Confôrmero B

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (J/Hz): 160,00 (C4') 158,08 (C2'), 133,69 (C3), 128,30 (C2), 131,96 (C6'), 120,50 (C1'), 112,07 (CMe₂), 104,22 (C5'), 98,49 (C3'), 85,01 e 84,86 (C6 e C7), 81,74 e 80,62 (C1 e C5), 55,42 (OMe), 55,30 (OMe), 36,33 (C4), 26,33 (Me), 25,10 (Me), 16,86 (2-Me), 12,69 (4-Me).

EM, m/z(%): 347(10), 346(M⁺, 28), 331(8), 273(9), 259(31), 245(14), 231(30), 165(11), 138(31), 121(18), 115(11), 91(10), 77(11), 55(13), 43(100).

4. RESUMO E CONCLUSÕES

Nesta etapa do trabalho, buscou-se sintetizar novos derivados do **2a,4a-dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona** [4]. Foram sintetizados sete álcoois aromáticos, utilizando-se nucleófilos do tipo arilítio. Dentre estes álcoois, quatro apresentam substituintes somente na posição *para* do anel aromático, [5], [6], [7] e [8], dois possuem substituintes na posição *orto*, [9] e [10], e um apresenta dois anéis benzênicos na estrutura [11]. Diversificando ainda mais os derivados da cetona [4], foram obtidos quatro álcoois alifáticos, [13], [14], [15] e [25], produzidos através de reações de Grignard. Juntamente com o álcool [14], foi produzido o álcool [16], produto da redução da carbonila.

Com exceção dos álcoois [10], [11] e [16], todos os compostos anteriormente sintetizados foram submetidos à reação de desidratação com cloreto de tionila e piridina. Utilizando esta metodologia, foram obtidos oito alquenos: [17], [18], [19] e [20], derivados dos álcoois aromáticos; e [22], [23], [24] e [26], derivados dos álcoois alifáticos. O alqueno [21] foi obtido pela desidratação do álcool [9] na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Este alqueno não foi formado utilizando-se cloreto de tionila e piridina. Tendo em vista os bons rendimentos obtidos nas reações, pode-se concluir que as metodologias aplicadas apresentaram-se adequadas e que ainda é possível e viável a síntese de um grande número de novos análogos.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE HERBICIDA DE NOVOS DERIVADOS DO 2a,4a-DIMETIL-8-OXABICICLO[3.2.1]OCT-6-EN-3-ONA

1. INTRODUÇÃO

Os herbicidas constituem e continuarão sendo, no futuro, o componente-chave no sistema de manejo integrado de plantas daninhas (MACIAS, 1995). Começando com o 2,4-D, herbicidas sintéticos têm sido usados por aproximadamente 50 anos. Virtualmente, toda terra utilizada para agricultura, em países desenvolvidos, é tratada pelo menos uma vez por ano com um herbicida. Todavia, verifica-se uma constante substituição destes por novos compostos que apresentem maior especificidade de controle e melhores características ambientais, toxicológicas e econômicas (DUKE e ABBAS, 1995).

Segundo DUKE e ABBAS (1995), o sucesso na descoberta de novos herbicidas está na síntese de compostos orgânicos e no teste da atividade biológica através de bioensaios. Quando o composto testado apresenta atividade biológica significativa, é interessante um estudo da relação estrutura-atividade (QSAR), o qual deverá ser feito com o objetivo de maximizar suas propriedades.

Esta estratégia tem apresentado ótimo resultado no preparo de novas classes de herbicidas mais seguros e específicos.

As avaliações da atividade herbicida sobre uma planta, por meio de ensaios biológicos, podem ser realizadas por medições de partes específicas (como crescimento da parte aérea ou do sistema radicular), por multiplicação de células ou por determinação da biomassa das plantas inteiras (ANDREÃO, 1998).

A planta-teste deverá ser sensível ao produto em estudo e apresentar respostas visíveis, mesmo em concentrações baixas. Desse modo, as plantas que possuem rápido crescimento são ideais nesses ensaios. Em testes preliminares de atividade, as plantas mais utilizadas são *Lipidium virginicum* (mastruço), *Lactuca sativa* (alface), *Sorghum bicolor* (sorgo) e *Cucumis sativus* (pepino). Todavia, plântulas de cebola (*Allium cepa* L.) e rabanete (*Raphanus sativus* L.) podem também ser utilizadas (BARUAH et al., 1994).

A eficiência de um herbicida e sua toxicidade para plantas e animais, assim como sua possibilidade de uso na agricultura, dependem de sua formulação. Isto ocorre porque os compostos com atividade herbicida são aplicados diretamente sobre as plantas (em pós-emergência) ou diretamente no solo (em pré-emergência). Em ambos os casos, os herbicidas, para atuarem, precisam ser absorvidos e translocados pelas plantas até o seu sítio de ação. Para que isto seja possível, estes produtos são formulados de diferentes formas, segundo suas características químicas. Normalmente, os herbicidas são formulados nas formas sólida e líquida, e alguns como fumegantes. Nas formulações sólidas têm-se os pós solúveis, pós molháveis, grânulos dispersíveis em água, granulados e pastilhas. As formulações líquidas incluem soluções, concentrados emulsionáveis e suspensões aquosas ou “flowables” (LORENZI, 1994).

Neste trabalho, optou-se por trabalhar com uma formulação líquida, em que cada novo produto químico sintetizado foi dissolvido em uma mistura de xileno e pentan-3-ona, para ser emulsionado em água, com auxílio de Tween 40 (ANDREÃO, 1998).

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Avaliação da atividade biológica dos novos compostos sintetizados

Com o objetivo de avaliar a atividade biológica dos novos compostos sintetizados, os álcoois [5] – [9], [13] – [15] e [25] e os alquenos [17] – [20], [22] – [24] e [26] (Fig. 1), foram realizados 12 bioensaios, sendo dois com cada espécie de planta-teste. As plantas utilizadas foram sorgo (*Sorghum bicolor*), pepino (*Cucumis sativus*), alface (*Lactuca sativa*), desmódio (*Desmodium tortuosum*), leiteiro (*Euphorbia heterophylla*) e braquiária (*Brachiaria decumbens*). A metodologia empregada nestes testes foi utilizada com sucesso por ANDREÃO (1998) para avaliar compostos semelhantes a estes. Esta metodologia permite mensurar os efeitos destes compostos sobre as plantas-teste.

Os bioensaios foram realizados no Laboratório de Herbicida na Planta do Departamento de Fitotecnia da UFV. Como substrato para o crescimento das plantas, utilizou-se para todos os ensaios areia lavada. Para obtenção deste substrato a areia foi lavada com ácido muriático (60 mL L⁻¹ de água), permanecendo na solução por 48 horas. A seguir, a areia foi lavada com água, para eliminar o excesso de ácido, e posteriormente foi tratada com hidróxido de sódio (0,1 mol L⁻¹), por cinco minutos. Novamente a areia foi lavada em água corrente até a obtenção de pH próximo a 6,5, sendo então secada ao ar.

Os novos compostos a terem o seu potencial herbicida avaliado (5 mg de cada composto) foram dissolvidos (formulados) em uma mistura contendo xileno (60 μL), pentan-3-ona (20 μL) e Tween 40 (monopalmitato de polioxietileno-sorbitano, 2 gotas). Essa mistura teve o volume completado para 100 mL com água destilada. Foi ainda preparada uma solução-controle (branco) contendo os mesmos componentes e as mesmas quantidades usadas para o preparo das soluções dos compostos a serem testados, exceto os componentes já avaliados.

Em todos os ensaios foram utilizados vasos plásticos com capacidade para 0,10 dm^3 , contendo 164 g da areia lavada. Estes, após receberem as sementes da planta-teste, foram uniformemente umedecidos com 18 mL da solução a 50 mg L^{-1} do composto a ser avaliado, sendo de 5,5 mg kg^{-1} a concentração final deste. Após isto, estes vasos foram levados para a sala de crescimento, onde tiveram o seu teor de água mantido constante até a colheita das plantas, 20 dias após o plantio. Três vezes por semana, após a emergência, promoveu-se uma adubação com solução nutritiva preparada segundo a metodologia descrita por STEINER (1984). A composição da mistura foi: MgSO_4 2 mol L^{-1} (1 mL L^{-1}), KH_2PO_4 1 mol L^{-1} (1 mL L^{-1}), $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 2 mol L^{-1} (0,75 mL L^{-1}), $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 2 mol L^{-1} (0,75 mL L^{-1}), KCl 2 mol L^{-1} (3 mL L^{-1}), Fe-EDTA 40 mL L (1 mL L^{-1}) e Micro-Fe (1 mL L^{-1}).

Vinte dias após o plantio das plantas-teste, fez-se a colheita, separando a parte aérea do sistema radicular. Cada parte foi separadamente acomodada em sacos de papel e secadas em estufa por 72 horas a 75 °C. Em seguida, determinou-se a biomassa seca da parte aérea e do sistema radicular. Os dados colhidos foram analisados estatisticamente. Calculou-se ainda a percentagem de inibição do crescimento do sistema radicular e da parte aérea, tendo como referência os resultados obtidos nos experimentos-controle (branco).

Todos os experimentos foram feitos adotando-se um delineamento experimental inteiramente casualizado, com quatro repetições. Os dados obtidos foram analisados estatisticamente e, para comparação das médias, utilizou-se o teste de Tukey a 5% de probabilidade.

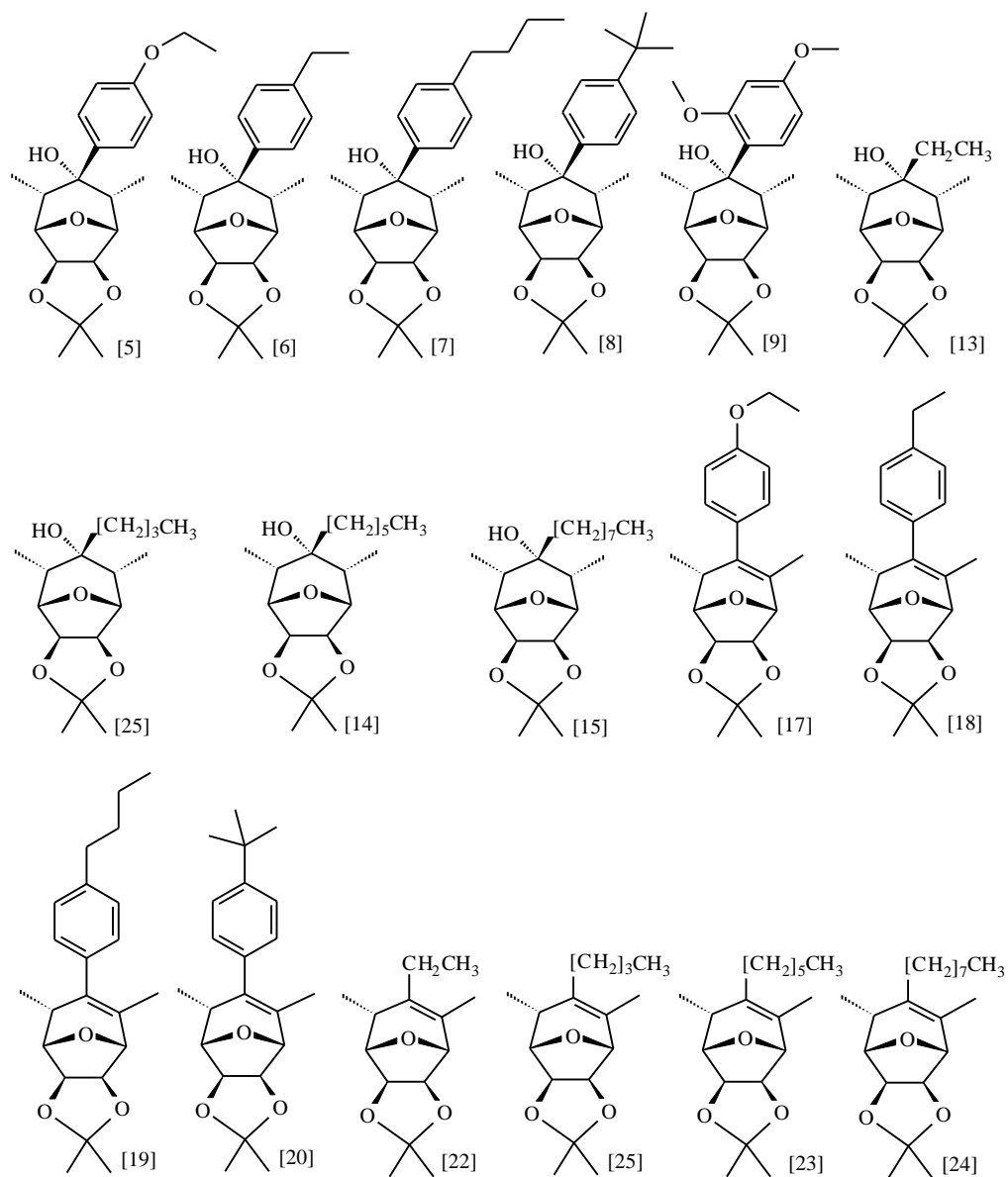


Figura 1 - Estrutura dos compostos submetidos à avaliação da atividade herbicida.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos Quadros 1 e 2 são apresentados os valores de acúmulo de biomassa seca para a parte aérea e o sistema radicular de *Sorghum bicolor*, cultivado em areia lavada, após 20 dias de tratamento com os compostos aromáticos e alifáticos, na concentração de $5,5 \text{ mg kg}^{-1}$.

Entre os compostos aromáticos expostos na Figura 2, ressalta-se, principalmente, o efeito do álcool [5] sobre o desenvolvimento da parte aérea e do sistema radicular do *Sorghum bicolor*, apresentando em ambos os casos maior atividade herbicida que os demais compostos testados, com percentagens de inibição de 70,11 e 57,72 %, respectivamente, indicando boa atividade herbicida.

Já entre os compostos alifáticos (Figura 3), pode-se observar que os alquenos [23] e [24] apresentam a maior atividade herbicida, respectivamente 65,21 e 61,24 % de inibição sobre a parte aérea e 53,85 e 44,72 % de inibição sobre o sistema radicular de *Sorghum bicolor*, valores estes um pouco inferiores aos dos aromáticos.

Quadro 1 - Efeito dos compostos aromáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Sorghum bicolor*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio

<i>Sorghum bicolor</i>				
Tratamentos (Produtos)	Biomassa seca (mg)*		% de inibição	
	Parte aérea	Raízes	Parte aérea	Raízes
Água	18,9 ab	7,1 ab	0,00	-15,85
Branco	18,9 ab	6,1 ab	0,00	0,00
[5]	5,6 b	2,6 b	70,11	57,72
[6]	20,8 a	10,8 a	-10,58	-77,04
[7]	19,3 a	3,5 b	-2,25	43,49
[8]	19,6 a	10,9 a	-3,48	-78,68
[9]	9,6 ab	6,1 ab	49,47	0,00
[17]	17,9 ab	11,0 a	5,03	-80,33
[18]	13,8 ab	5,2 ab	26,98	14,75
[19]	8,7 ab	3,5 b	54,10	42,28
[20]	11,5 ab	6,1 ab	39,15	0,00
CV (%)	36,44	36,91	-	-

* As médias seguidas das mesmas letras em uma mesma coluna não diferem significativamente pelo teste de Tukey, a 5% de probabilidade.

Quadro 2 - Efeito dos compostos alifáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Sorghum bicolor*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio

<i>Sorghum bicolor</i>				
Tratamentos (Produtos)	Biomassa seca (mg)*		% de inibição	
	Parte aérea	Raízes	Parte aérea	Raízes
Água	18,9 ab	7,1 abc	0,00	-15,85
Branco	18,9 ab	6,1 abc	0,00	0,00
[13]	15,6 abc	7,6 abc	17,26	-23,17
[14]	10,7 bc	4,6 abc	43,38	24,59
[15]	22,3 a	7,8 abc	-17,86	-27,24
[22]	16,8 abc	8,9 a	11,11	-42,68
[23]	6,7 c	2,9 c	65,21	53,85
[24]	7,3 c	3,4 bc	61,24	44,72
[25]**	16,0 abc	4,0 bc	15,08	34,68
[26]**	14,8 abc	3,7 bc	21,43	38,71
CV (%)	31,42	35,03	-	-

* As médias seguidas das mesmas letras em uma mesma coluna não diferem significativamente pelo teste de Tukey, a 5% de probabilidade.

** Dados abstraídos de ANDREÃO (1998).

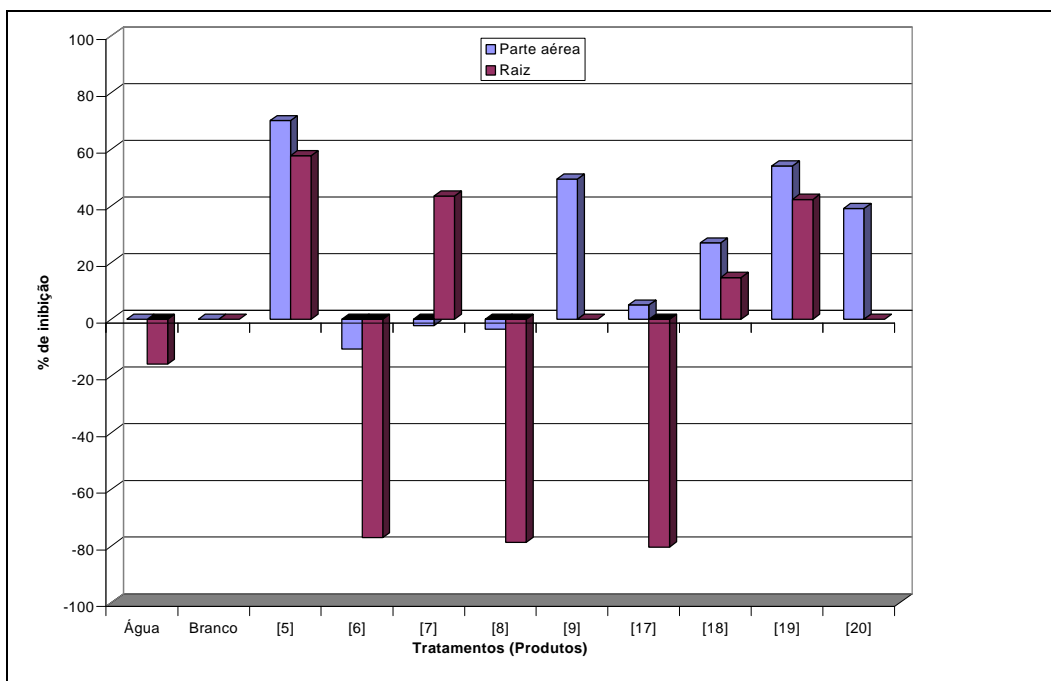


Figura 2 - Efeito dos compostos aromáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Sorghum bicolor*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio.

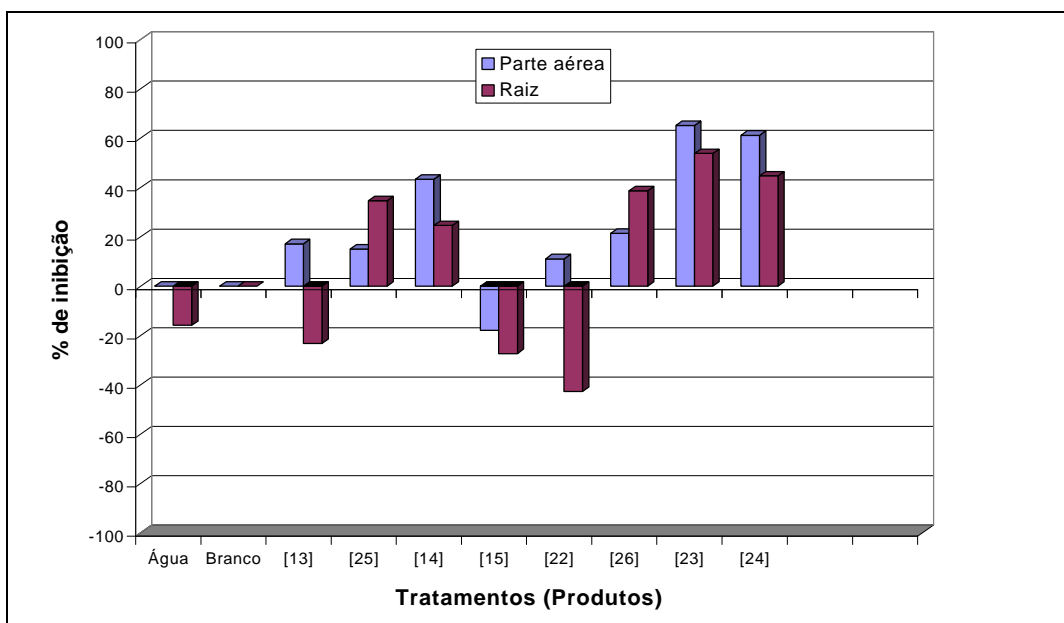


Figura 3 - Efeito dos compostos alifáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Sorghum bicolor*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio.

Quanto aos efeitos de inibição do crescimento da parte aérea e do sistema radicular de *Cucumis sativus*, os dados são apresentados nos Quadros 3 e 4 e nas Figuras 4 e 5.

Quadro 3 - Efeito dos compostos aromáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Cucumis sativus*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio

<i>Cucumis sativus</i>				
Tratamentos (Produtos)	Biomassa seca (mg)*		% de inibição	
	Parte aérea	Raízes	Parte aérea	Raízes
Água	48,9 ab	7,7 a	-7,80	0,00
Branco	45,3 ab	7,7 a	0,00	0,00
[5]	37,1 b	7,9 a	18,15	-2,61
[6]	44,5 ab	14,2 a	1,87	-85,02
[7]	43,0 ab	13,1 a	5,09	-70,68
[8]	44,5 ab	9,1 a	1,77	-19,22
[9]	39,4 b	10,4 a	13,02	-36,16
[17]	50,5 ab	10,7 a	-11,48	-38,96
[18]	47,4 ab	11,3 a	-4,61	-49,35
[19]	36,1 b	10,4 a	20,20	-35,83
[20]	56,7 a	13,1 a	-25,04	-70,36
CV (%)	14.68	30.31	-	-

* As médias seguidas das mesmas letras em uma mesma coluna não diferem significativamente pelo teste de Tukey, a 5% de probabilidade.

Quadro 4 - Efeito dos compostos alifáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Cucumis sativus*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio

<i>Cucumis sativus</i>				
Tratamentos (Produtos)	Biomassa seca (mg)*		% de inibição	
	Parte aérea	Raízes	Parte aérea	Raízes
Água	48,9 a	7,7 a	-7,80	0,00
Branco	45,3 a	7,7 a	0,00	0,00
[13]	44,4 a	9,4 a	1,99	-22,48
[14]	45,1 a	10,3 a	0,50	-34,85
[15]	43,8 a	12,4 a	3,42	-61,89
[22]	48,2 a	9,1 a	-6,29	-18,89
[23]	45,4 a	13,2 a	-0,71	-72,31
[24]	49,1 a	13,0 a	-8,27	-70,03
[25]	43,9 a	8,7 a	2,98	-13,32
[26]	32,5 b	5,5 b	28,22	28,89
CV (%)	20,17	21,88	-	-

* As médias seguidas das mesmas letras em uma mesma coluna não diferem significativamente pelo teste de Tukey, a 5% de probabilidade.

Verificou-se que não houve inibição apreciável do crescimento em nenhum tratamento, tanto da parte aérea quanto do sistema radicular. Pôde-se observar, entretanto, estímulo no crescimento das raízes, provocado por vários compostos, destacando-se, entre os compostos aromáticos, o álcool [6], com 85,02 %, e, entre compostos alifáticos, os alquenos [20], [23] e [24], com valores acima de 70 % de estímulo do crescimento. Todavia, vale ressaltar que esses dados precisam ser confirmados, uma vez que se verificou alto coeficiente de variação, indicando possíveis falhas no processo de condução do ensaio.

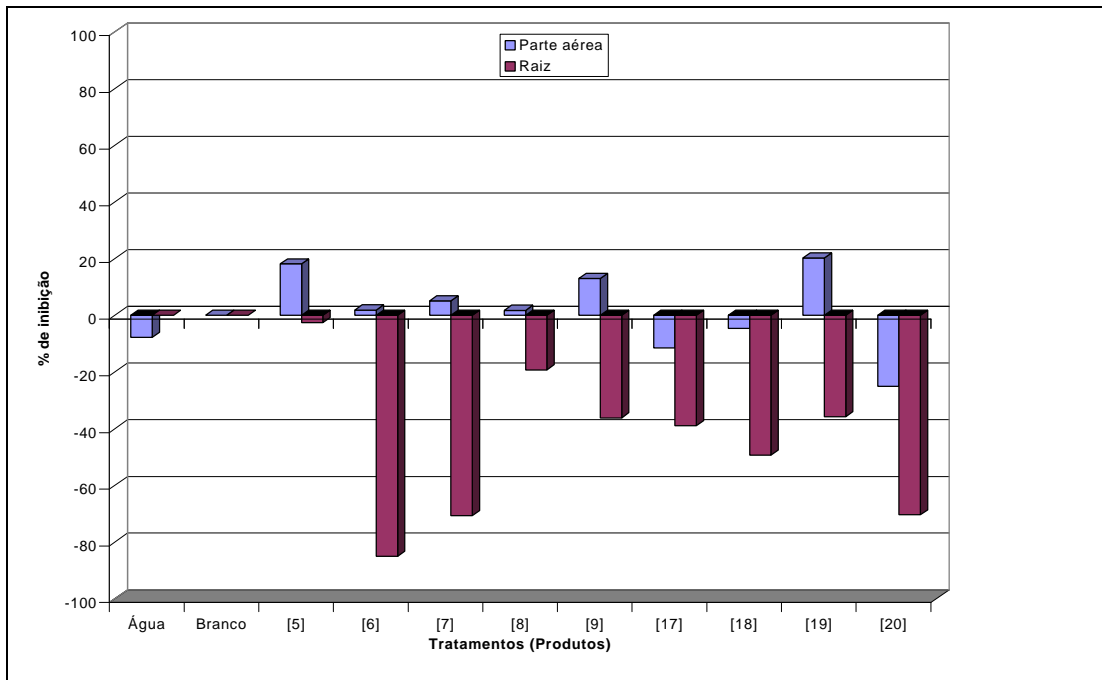


Figura 4 - Efeito dos compostos aromáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Cucumis sativus*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio.

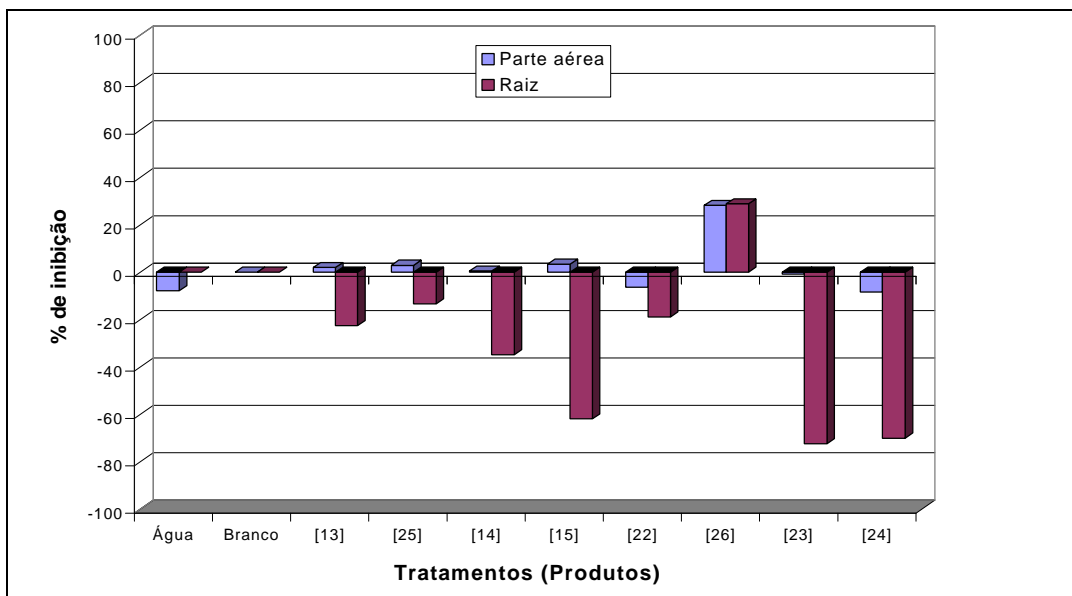


Figura 5 - Efeito dos compostos alifáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Cucumis sativus*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio.

A atividade herbicida sobre as plantas de *Lactuca sativa* está apresentada nos Quadros 6 e 7 e nas Figuras 6 e 7. Entre os produtos aromáticos testados, apenas o álcool [9], sobre o sistema radicular, apresentou percentagem de inibição acima de 50 %. Entretanto, não houve diferença significativa entre as médias dos tratamentos para o sistema radicular, assim como também para a parte aérea. Entre os alifáticos, não houve nenhum composto que apresentasse inibição significativa.

Quadro 6 - Efeito dos compostos aromáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Lactuca sativa*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio

<i>Lactuca sativa</i>				
Tratamentos (Produtos)	Biomassa seca (mg)*		% de inibição	
	Parte aérea	Raízes	Parte aérea	Raízes
Água	10,1 a	5,8 a	-12,64	-6,94
Branco	8,9 a	5,4 a	0,00	0,00
[5]	7,3 a	3,5 a	18,26	35,65
[6]	6,8 a	3,9 a	23,03	28,24
[7]	7,9 a	4,2 a	11,23	21,76
[8]	8,5 a	3,5 a	5,34	35,18
[9]	5,7 a	2,4 a	35,96	56,48
[17]	7,3 a	4,2 a	17,70	21,76
[18]	7,0 a	2,9 a	20,79	46,30
[19]	7,9 a	4,5 a	10,7	15,74
[20]	9,2 a	6,2 a	-3,37	-15,28
CV (%)	22,77	38,25	-	-

* As médias seguidas das mesmas letras em uma mesma coluna não diferem significativamente pelo teste de Tukey, a 5% de probabilidade.

Quadro 7 - Efeito dos compostos alifáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Lactuca sativa*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio

<i>Lactuca sativa</i>				
Tratamentos (Produtos)	Biomassa seca (mg)*		% de inibição	
	Parte aérea	Raízes	Parte aérea	Raízes
Água	10,1 a	5,8 b	-12,64	-6,94
Branco	8,9 a	5,4 b	0,00	0,00
[13]	9,4 a	4,7 b	-5,34	12,50
[14]	9,1 a	3,8 b	-2,24	28,70
[15]	12,4 a	5,7 b	-39,04	-6,02
[22]	11,0 a	6,0 b	-23,59	-12,03
[23]	8,6 a	4,4 b	3,09	18,52
[24]	8,1 a	4,5 b	8,43	17,59
[25]	8,5 a	9,4 a	3,89	-73,37
[26]	7,1 b	3,4 b	20,20	36,09
CV (%)	34,02	40,13	-	-

* As médias seguidas das mesmas letras em uma mesma coluna não diferem significativamente pelo teste de Tukey, a 5 % de probabilidade.

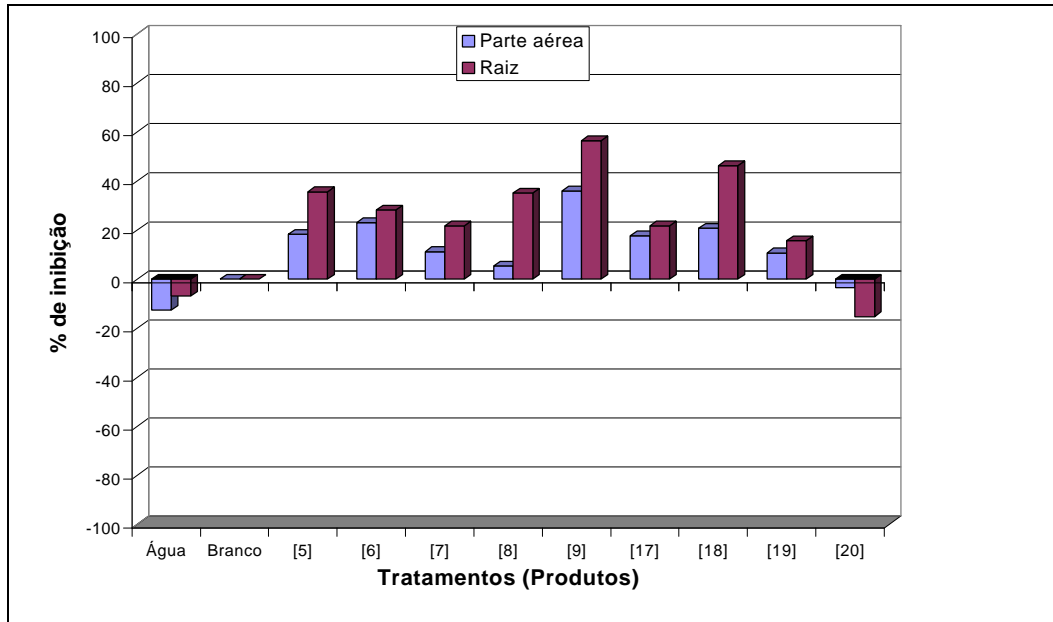


Figura 6 - Efeito dos compostos aromáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Lactuca sativa*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio.

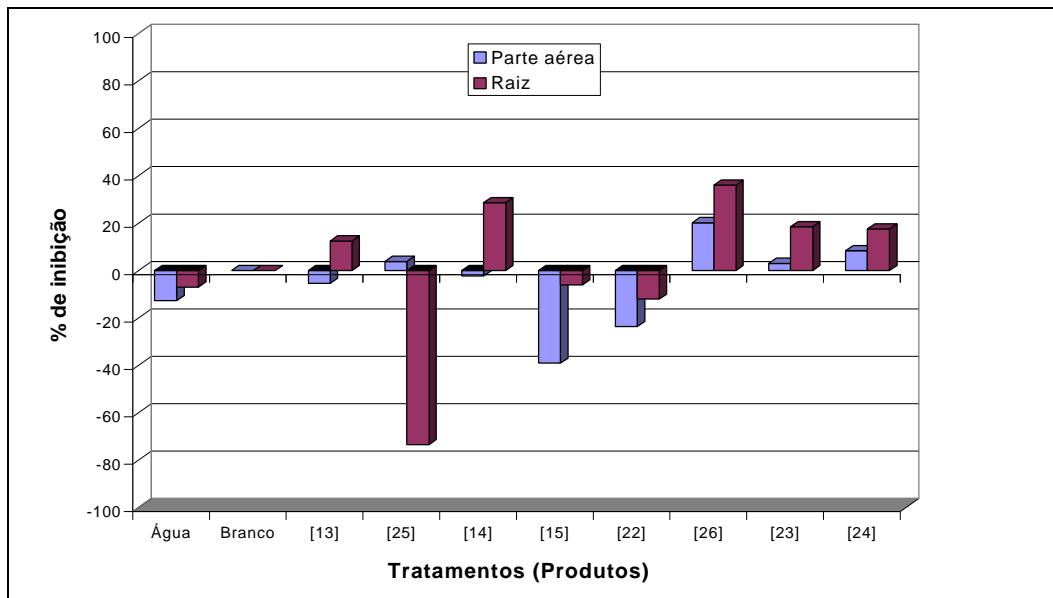


Figura 7 - Efeito dos compostos alifáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Lactuca sativa*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio.

Nos Quadros 8 e 9 e nas Figuras 8 e 9 estão apresentados os resultados obtidos pela ação dos compostos testados sobre o acúmulo de biomassa seca da parte aérea e do sistema radicular de *Euphorbia heterophylla*. Verifica-se, no Quadro 8 e na Figura 8, que, entre os compostos aromáticos, o mais ativo foi o álcool [9], causando inibição de 45,45 % sobre a parte aérea e de 44,88 % em relação ao sistema radicular. Já os compostos alifáticos (Quadro 9 e Figura 9) apresentaram pequena percentagem de inibição, sendo o álcool [13] o mais ativo, com inibição de apenas 35,35 % sobre a parte aérea.

Quadro 8 - Efeito dos compostos aromáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Euphorbia heterophylla*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio

<i>Euphorbia heterophylla</i>				
Tratamentos (Produtos)	Biomassa seca (mg)*		% de inibição	
	Parte aérea	Raízes	Parte aérea	Raízes
Água	9,7 b	3,4 ab	2,02	-35,4
Branco	9,9 b	2,5 bcde	0,00	0,00
[5]	8,7 b	1,9 de	12,12	25,20
[6]	8,8 b	2,6 bcde	11,11	-2,36
[7]	11,0 b	2,7 bcd	-11,11	-6,30
[8]	9,7 b	4,0 a	2,02	-57,48
[9]	5,4 b	1,4 e	45,45	44,88
[17]	10,6 b	1,9 cde	-7,07	25,20
[18]	10,3 b	2,5 bcde	-4,04	0,00
[19]	17,6 a	2,0 cde	-77,78	21,26
[20]	9,6 b	3,1 abc	3,03	-39,00
CV (%)	74,07	18,11	-	-

* As médias seguidas das mesmas letras em uma mesma coluna não diferem significativamente pelo teste de Tukey, a 5 % de probabilidade.

Quadro 9 - Efeito dos compostos alifáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Euphorbia heterophylla*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio

<i>Euphorbia heterophylla</i>				
Tratamentos (Produtos)	Biomassa seca (mg)*		% de inibição	
	Parte aérea	Raízes	Parte aérea	Raízes
Água	9,7 ab	3,4 a	2,02	-35,4
Branco	9,9 ab	2,5 a	0,00	0,00
[13]	6,4 b	2,4 a	35,35	5,51
[14]	10,2 ab	2,3 a	-3,03	9,45
[15]	8,2 ab	2,3 a	17,17	9,45
[22]	9,0 ab	2,4 a	9,09	5,51
[23]	10,4 ab	3,6 a	-5,05	-41,73
[24]	12,0 a	3,7 a	-21,21	-45,66
[25]	7,2 b	2,0 a	26,82	21,50
[26]	7,8 ab	2,8 a	21,24	-10,24
CV (%)	19,19	29,57	-	-

* As médias seguidas das mesmas letras em uma mesma coluna não diferem significativamente pelo teste de Tukey, a 5 % de probabilidade.

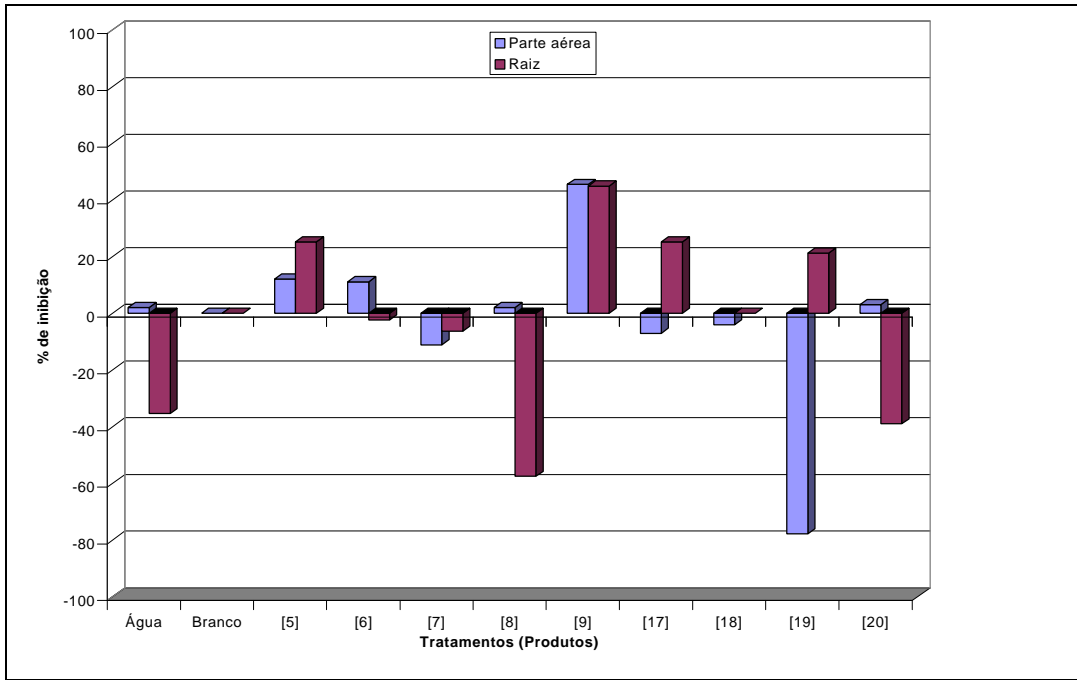


Figura 8 - Efeito dos compostos aromáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Euphorbia heterophylla*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio.

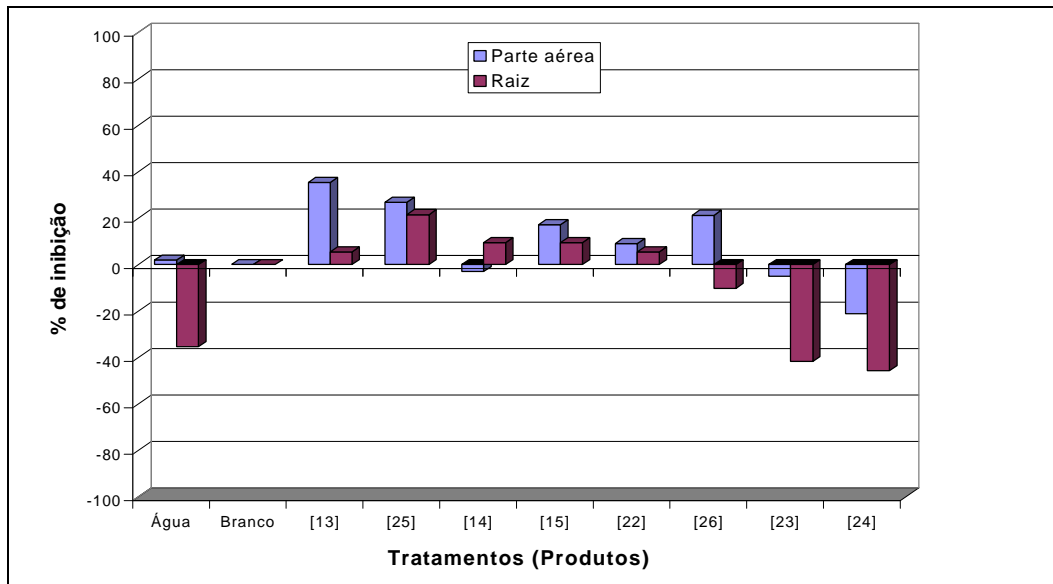


Figura 9 - Efeito dos compostos alifáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Euphorbia heterophylla*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio.

Quanto ao efeito dos compostos sobre a *Brachiaria decumbens*, os dados são apresentados nos Quadros 10 e 11 e nas Figuras 10 e 11. O efeito dos produtos testados foi mais expressivo no sistema radicular. Entre os compostos aromáticos, o álcool [5] apresentou o melhor desempenho, com 61,53 % de inibição, seguido do álcool [6], com 53,84 %. Com 46,15 %, o álcool [14] mostrou-se o composto mais ativo entre os alifáticos. Com relação à parte aérea, o composto mais ativo também foi o álcool aromático [5], com 44,12 % de inibição.

Quadro 10 - Efeito dos compostos aromáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Brachiaria decumbens*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio

<i>Brachiaria decumbens</i>				
Tratamentos (Produtos)	Biomassa seca (mg)*		% de inibição	
	Parte aérea	Raízes	Parte aérea	Raízes
Água	3,6 a	1,0 abc	-5,88	23,07
Branco	3,4 ab	1,3 a	0,00	0,00
[5]	1,9 e	0,5 d	44,12	61,53
[6]	3,3 abc	0,6 cd	2,94	53,84
[7]	3,5 a	1,0 abc	-2,94	23,84
[8]	3,3 ab	0,9 abcd	2,94	30,77
[9]	2,7 cd	0,8 bcd	20,58	38,46
[17]	3,3 abc	1,2 ab	2,94	7,69
[18]	2,9 bcd	1,0 abc	14,71	23,84
[19]	2,6 d	0,7 cd	23,53	46,15
[20]	3,3 ab	1,0 abc	2,94	23,84
CV (%)	8,07	21,27	-	-

* As médias seguidas das mesmas letras em uma mesma coluna não diferem significativamente pelo teste de Tukey, a 5% de probabilidade.

Quadro 11 - Efeito dos compostos alifáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Brachiaria decumbens*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio

<i>Brachiaria decumbens</i>				
Tratamentos (Produtos)	Biomassa seca (mg)*		% de inibição	
	Parte aérea	Raízes	Parte aérea	Raízes
Água	3,6 ab	1,0 ab	-5,88	23,08
Branco	3,4 ab	1,3 a	0,00	0,00
[13]	3,2 b	1,0 ab	5,88	23,08
[14]	3,1 b	0,7 b	8,82	46,15
[15]	4,7 a	1,0 ab	-38,23	23,08
[22]	2,8 b	0,9 ab	17,65	30,76
[23]	3,1 b	0,9 ab	8,53	30,76
[24]	3,0 b	0,8 ab	11,76	38,46
CV (%)	17,29	23,49	-	-

* As médias seguidas das mesmas letras em uma mesma coluna não diferem significativamente pelo teste de Tukey, a 5% de probabilidade.

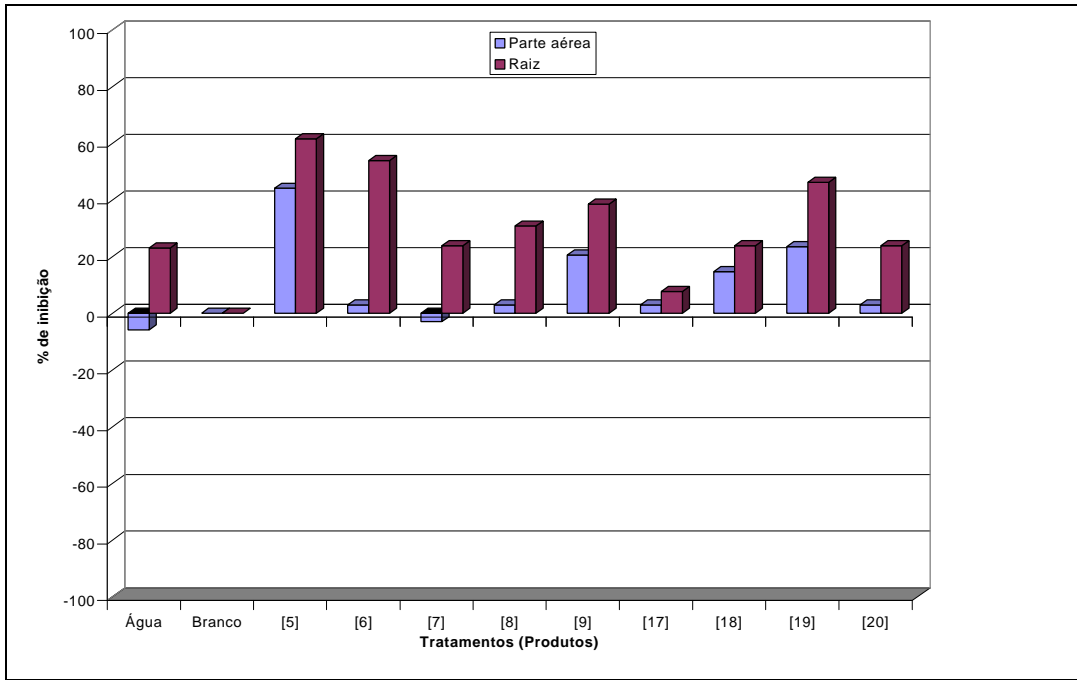


Figura 10 - Efeito dos compostos aromáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Brachiaria decumbens*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio.

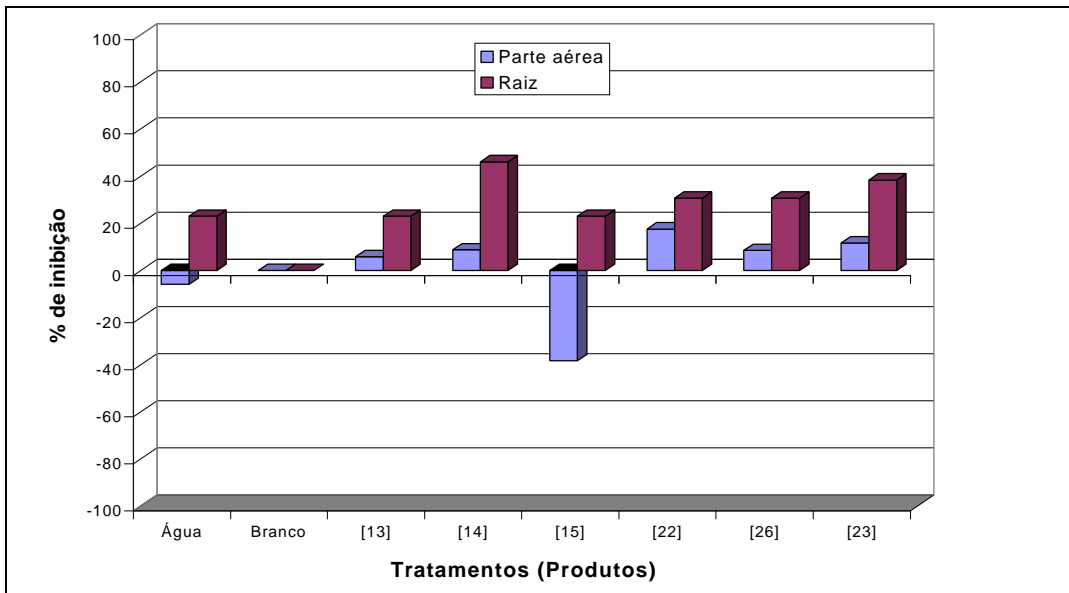


Figura 11 - Efeito dos compostos alifáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Brachiaria decumbens*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio.

Os dados relativos aos ensaios realizados com *Desmodium tortuosum* são apresentados nos Quadros 12 e 13 e nas Figuras 12 e 13. Dentre os compostos aromáticos testados, destaca-se o efeito do álcool [5], que apresentou percentagem de inibição de 68,00 % sobre o sistema radicular e 48,61 % sobre a parte aérea.

Em relação aos compostos alifáticos, em geral, a inibição do crescimento foi menor, comparada com a dos aromáticos. O álcool [13] apresentou a maior percentagem de inibição (44,00 %) sobre o sistema radicular.

Quadro 12 - Efeito dos compostos aromáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Desmodium tortuosum*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio

<i>Desmodium tortuosum</i>				
Tratamentos (Produtos)	Biomassa seca (mg)*		% de inibição	
	Parte aérea	Raízes	Parte aérea	Raízes
Água	6,5 ab	2,8 a	14,47	-12,00
Branco	7,6 a	2,5 ab	0,00	0,00
[5]	3,9 c	0,8 d	48,68	68,00
[6]	5,9 ab	1,7 c	22,37	32,00
[7]	5,3 bc	1,8 c	30,26	28,00
[8]	7,5 a	1,8 bc	1,31	28,00
[9]	4,9 bc	1,5 c	35,52	40,00
[17]	7,5 a	2,1 bc	1,31	16,00
[18]	5,4 bc	1,7 c	28,95	32,00
[19]	6,1 ab	1,8 bc	19,73	28,00
[20]	7,4 a	1,7 c	2,63	32,00
CV (%)	12,51	15,32	-	-

* As médias seguidas das mesmas letras em uma mesma coluna não diferem significativamente pelo teste de Tukey, a 5 % de probabilidade.

Quadro 13 - Efeito dos compostos alifáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Desmodium tortuosum*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio

<i>Desmodium tortuosum</i>				
Tratamentos (Produtos)	Biomassa seca (mg)*		% de inibição	
	Parte aérea	Raízes	Parte aérea	Raízes
Água	6,5 ab	2,8 a	14,47	-12,00
Branco	7,6 ab	2,5 ab	0,00	0,00
[13]	5,6 b	1,4 d	26,31	44,00
[14]	5,5 b	1,6 cd	27,63	36,00
[15]	8,3 a	1,8 bcd	-9,21	28,00
[22]	7,5 ab	2,3 abc	1,32	8,00
[23]	6,3 ab	1,8 bcd	17,10	28,00
[24]	8,3 a	2,0 bcd	-9,21	20,00
CV (%)	13,61	16,18	-	-

* As médias seguidas das mesmas letras em uma mesma coluna não diferem significativamente pelo teste de Tukey, a 5 % de probabilidade.

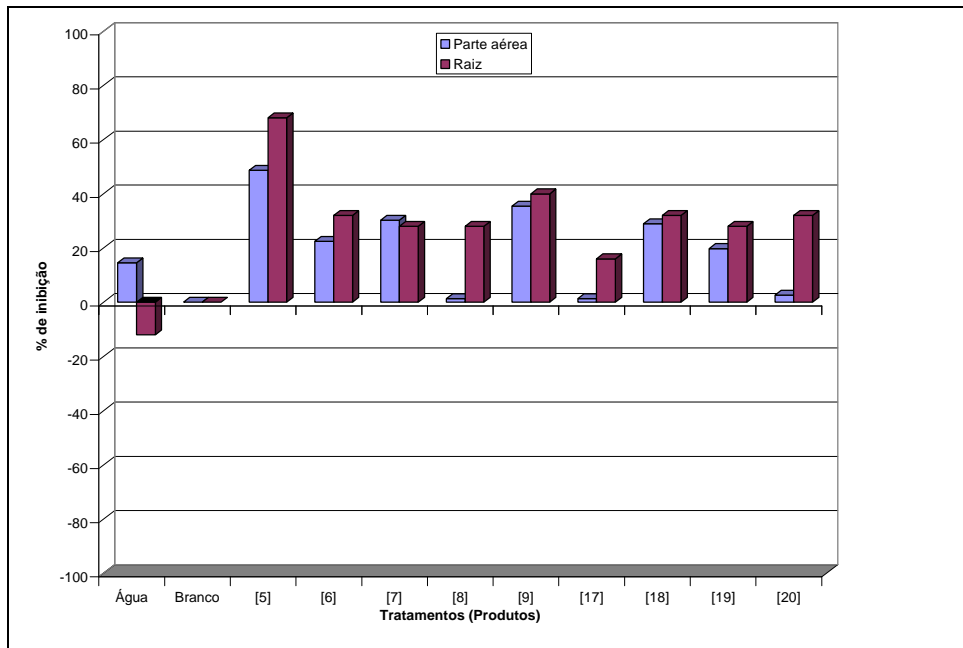


Figura 12 - Efeito dos compostos aromáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Desmodium tortuosum*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio.

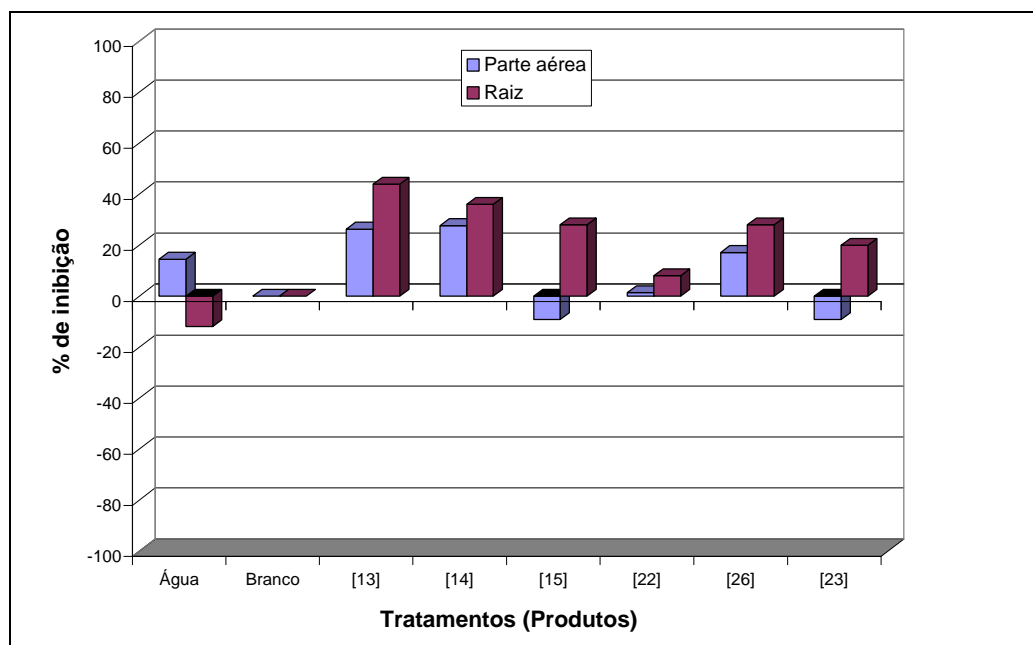


Figura 13 - Efeito dos compostos alifáticos sobre o acúmulo de biomassa seca na parte aérea e no sistema radicular de *Desmodium tortuosum*, cultivado em areia lavada, 20 dias após o plantio.

4. RESUMO E CONCLUSÕES

Foram testados, para avaliação da atividade herbicida, 15 compostos inéditos, sintetizados a partir do 2 α ,4 α -dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona. Os testes foram realizados com seis espécies de plantas diferentes, sendo elas *Sorghum bicolor*, *Cucumis sativus*, *Lactuca sativa*, *Euphorbia heterophylla*, *Brachiaria decumbens* e *Desmodium tortuosum*.

Os diversos produtos apresentaram diferentes percentagens de inibição para cada planta, podendo-se observar que um mesmo produto pode agir de forma distinta sobre o sistema radicular e a parte aérea, de uma mesma espécie. Dentre os compostos aromáticos testados, pode-se destacar o efeito do álcool [5], que apresentou o maior percentual de inibição sobre o sistema radicular e a parte aérea do *Sorghum bicolor* (57,72 e 70,11 %), da *Brachiaria decumbens* (61,53 e 44,12 %) e do *Desmodium tortuosum* (68,00 e 48,68 %), mostrando, assim, elevado potencial herbicida.

Embora não se tenha conseguido estabelecer uma relação entre as estruturas e o efeito de inibição do crescimento das plantas-teste, parece que a presença do éter aromático influencia de forma positiva, visto que os álcoois [5] e [9] foram os que apresentaram os melhores efeitos de inibição.

Para os compostos alifáticos, também não foi possível estabelecer uma relação entre o tamanho da cadeia alifática e a atividade do composto. Todavia, verificou-se que, genericamente, os compostos alifáticos foram menos ativos

como herbicidas que os aromáticos. Quanto à ação dos alquenos, foi verificado que os compostos [23] e [24] causaram a maior percentagem de inibição, reduzindo em, respectivamente, 65,21 e 61,24 % o crescimento da parte aérea de *Sorghum bicolor*. Entretanto, sobre as demais espécies testadas, estes compostos apresentaram baixa atividade herbicida.

RESUMO E CONCLUSÕES

Durante o desenvolvimento deste trabalho, foram sintetizados vários derivados inéditos da cetona 2 α ,4 α -dimetil-6,7-*exo*-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona. Dentre estes compostos, foram obtidos sete álcoois aromáticos: [5], [6], [7], [8], [9], [10] e [11]. Os cinco primeiros, por intermédio de reações de desidratação, levaram à formação dos respectivos alquenos: [17], [18], [19], [20] e [21]. Foram ainda obtidos três álcoois alifáticos, [13], [14] e [15], os quais foram convertidos nos alquenos [22], [23] e [24].

Com exceção dos álcoois [10] e [11] e do alqueno [21], todos os compostos foram testados, a fim de se avaliar a sua atividade herbicida. Os ensaios foram realizados utilizando-se areia lavada como substrato, e os produtos foram testados a uma concentração final de 5,5 mg kg⁻¹. A toxicidade foi avaliada sobre a parte aérea e o sistema radicular das seguintes plantas-teste: *Sorghum bicolor*, *Cucumis sativus*, *Lactuca sativa*, *Euphorbia heterophylla*, *Brachiaria decumbens* e *Desmodium tortuosum*.

Pelos resultados dos testes, pôde-se concluir que os compostos testados apresentam atividades diferenciadas sobre as diferentes espécies de plantas e, ainda, para a parte aérea e o sistema radicular. Dentre os compostos aromáticos testados, pode-se destacar o efeito do álcool [5], que apresentou o maior percentual de inibição sobre o sistema radicular e a parte aérea do *Sorghum bicolor* (57,72 e 70,11 %), da *Brachiaria decumbens* (61,53 e 44,12 %) e do

Desmodium tortuosum (68,00 e 48,68 %). Os alquenos [23] e [24] foram os compostos alifáticos que apresentaram a maior percentagem de inibição, reduzindo em, respectivamente, 65,21 e 61,24 % o crescimento da parte aérea de *Sorghum bicolor*. Tendo sido sintetizado vários compostos análogos, a partir do 2 α ,4 α -dimetil-6,7-exo-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona, com vários deles apresentando-se ativos contra o crescimento de diversas espécies de plantas, futuros estudos utilizando técnicas de QSAR poderão indicar novos rumos para a síntese de compostos com maior potencial de inibição.

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. 155p. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, 1998.
- BARUAH, N.C., SARMA, J.C., SARMA, S., et al. Seed germination and growth inhibitory cadinenes from *Eupatorium adenophorum* Spreng. **Journal of chemical ecology**, v.20, n.8, p.1885-1892, 1994.
- CAREY, F.A., SUNDBERG, R.J. **Advanced organic chemistry, part B: reactions and synthesis.** 3.ed. New York: John Wiley & Sons, 1993. v.2, 800p.
- COBB, A. **Herbicides and plant physiology.** London: Chapman & Hall, 1992, 176 p.
- CONCEIÇÃO, G.A. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de compostos do tipo 3-aril-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno.** Viçosa, MG:UFV, 1995. 169p. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, 1995.
- COSTA, A.V. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de compostos do tipo 3-aril-2a,4a-dimetil-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno.** Viçosa, MG:UFV, 1997. 167p. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, 1997.

- CREMLYN, R.J. **Agrochemicals: preparation and mode of action**, London, John Wiley e Sons, 1990. 396p.
- DODGE, A.D. Potential new targets for herbicides. **Pesticide science**, v.20, p. 301-313, 1987.
- DUKE, S.O., ABBAS, H.K. Natural products with potencial use as herbicides. **ALLELOPATHY - Organisms, Processes, and Applicatons**. American Chemical Society Simposium Series 582, p 350-362, 1995.
- FERREIRA, M.L. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de quinonas**. Viçosa, MG:UFV, 1998. 151p. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, 1998.
- FUJITA, T., SHIMIZU, T., MIYAZAWA, T., YOSHIDA, F., WADA, N. e NEZU, Y. Dimethoxypyrimidines as novel herbicides. Part 4. Quantitative structure – activity relationships of dimethoxypyrimidines(thio)salicylic acids. **Pesticide science**, v.52, p. 343-353, 1998.
- FURLÁN, R.L.E., LABADIE, G.R., PELLEGRINET, S.C., PONZO, V.L. Química combinatória: Estratégia para la generacion de diversidade molecular. **Química nova**, v.19, n.4, p.411-422, 1996.
- GANEM, F.R. **Síntese e avaliação da atividade herbicida de derivados do 8-oxabicyclo[3.2.1]-oct-6-en-3-ona**. Viçosa, MG:UFV, 1998. 98p. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Viçosa, 1998.
- GAUDIO, A.C. Modelos clássicos de estudos quantitativos das relações entre estrutura química e atividade biológica. **Química nova**, v.19, n.3, p. 278-289, 1996.
- GONÇALVES, D., WAL, E., ALMEIDA, R.R. **Química orgânica experimental**. São Paulo:Mcgraw-Hill, 1988. 269p.
- HUA, D.H. Assimetry total syntesis of (+)-pentalenene via chiral sulfinylallyl anions. Hidrolytic ring closure of enol thiother ketones. **Journal of american chemistry society**, v.108, p.3835-3837, 1986.
- LARA, W.H. Pesticidas. **Química nova**, v.15, n.2, p.161-166, 1992.

- LORENZI, H. **Manual de identificação e controle de plantas daninhas**. 4.ed. São Paulo:Plantarum, 1994. 299p.
- MACIAS, F.A. Allelopathy in the search for natural herbicide models. **ALLELOPATHY - Organisms, Processes, and Applications**. American Chemical Society Symposium Series 582, p310-329, 1995.
- MACNEAL, J. Efforts in combinatorial chemistry. **Today's chemist at work**, v.7, n.1, p.34-36, 1998.
- MAROCHI, A.I. Pontos chaves para o sucesso de aplicações noturnas de herbicidas. **XXI Congresso brasileiro da ciência das plantas daninhas**. Caxambu/MG, 06 a 11 de julho de 1997.
- MONTANARI, C.A. Química medicinal: contribuição e perspectiva no desenvolvimento da farmacoterapia. **Química nova**, v.18, n.1, p.56-64, 1995.
- PERRIM, D.D., ARMAREGO, W.L.F. **Purification of laboratory chemicals**. 3.ed. Oxford:Pergamon Press, 1988. 340p.
- PIO, L.C. Caracterização de equipamentos adequados para aplicação de herbicidas. **XXI Congresso brasileiro da ciência das plantas daninhas**, Caxambu/MG, 06 a 11 de julho de 1997.
- POWELL, K.A., LEGG, M. e RICE, M.J. Natural products in agriculture- A view from the industry. **Pesticide science**, v.52, p.184-188, 1998.
- ROY, N.K. e DAS, S.K. Preparation of some novel phosphoramidates, their phytotoxicity and herbicidal properties,. **Pesticide science**, v.52, p.263-267, 1998.
- SILVERSTEIN, R.M., BASSLER, G.C., MORRIL, T.C. **Spectrometric identification of organics compounds**. 5.ed. New York:John Wiley & Sons, 1991. 419p.
- SMITH, M.B. **Organic synthesis**. International editions:McGraw-Hill, 1994. 1595p.

STEINER, A.A.D. Universal nutrient solution. In: **Prosigns of pesquise international congress on soillers culture** , ISOSC. Lunteren, p.633-634, 1984.

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

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

ZECHEL, A.L.C., FELD, H., BUSSCHE, C.V. e BALKENHOHL, F. Combinatorial synthesis of small organic molecules **Angewandte Chemie - international edition in english**, v.35, p 2288–2337, 1996.