

PAULINE MARTINS DE BARROS

**SÍNTESE E ESTUDO DA ATIVIDADE FUNGICIDA DO
AVENACIOLÍDEO E DE NOVAS BIS-LACTONAS ANÁLOGAS**

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

**VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2008**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

PAULINE MARTINS DE BARROS

**SÍNTESE E ESTUDO DA ATIVIDADE FUNGICIDA DO
AVENACIOLÍDEO E DE NOVAS BIS-LACTONAS ANÁLOGAS**

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

APROVADA: 08 de fevereiro de 2008.

Prof. Elson Santiago de Alvarenga
(Co-orientador)

Prof. Laércio Zambolim
(Co-orientador)

Prof. Pedro de A. Castelo Branco

Prof^a. Sílvia Ribeiro de Souza e Silva

Prof^a. Mayura Marques Magalhães Rubinger
(Orientadora)

Dedico este trabalho aos meus pais
Luiz e Abigair pelo incentivo e apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter sempre guiado meus passos e por ter me dado oportunidades de realizar projetos como este.

Aos meus pais Luiz e Abigail pelo amor e incentivo durante toda minha vida.

Às minhas irmãs pelo carinho e apoio.

Ao meu namorado Carlos, pelo amor, carinho e apoio incondicional durante este período.

À Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Química, por possibilitarem o desenvolvimento deste trabalho.

Ao CNPQ pela concessão da bolsa de estudo.

À minha orientadora Mayura M. M. Rubinger, pela orientação, paciência e profissionalismo.

Ao professor Élon Santiago de Alvarenga pelas sugestões e obtenção de espectros de RMN.

Aos professores, Luiz Cláudio A. Barbosa, Célia Regina A. Maltha e Antônio Jacinto Demuner pela permissão da utilização de equipamentos do LASA para a obtenção dos espectros de massa.

Ao professor Laércio Zambolim e Leandro de Carvalho Alves pela grande ajuda nos ensaios biológicos.

Aos técnicos Márcio e José Luís, pela boa vontade demonstrada para a obtenção dos espectros no infravermelho e de massa, respectivamente.

Às funcionárias do DEQ, Dona Onesina, Lucinha e Marisa, por serem tão prestativas e atenciosas.

Aos amigos do laboratório e da UFV, Leandro de Carvalho, Leandro Marcos, Diego, Isabel, Gabriela, Rafaela, Tiago, Elisa, Odilaine e Luís Gustavo pela ajuda e compartilhamento de conhecimento.

À Cris pela amizade e companheirismo ao longo desses anos.

Ao Ulisses pela amizade e ajuda nas horas difíceis.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

BIOGRAFIA

PAULINE MARTINS DE BARROS, filha de Luiz Teixeira de Barros e Abigail Martins de Barros, nasceu em Ipatinga, Minas Gerais, em 12 de dezembro de 1981.

Em 2002, ingressou na Universidade Federal de São João Del-Rei, onde concluiu o curso de Licenciatura em Química em 2005.

Em fevereiro de 2006, começou o curso de Pós-Graduação em Agroquímica, sendo a área de concentração Síntese de Agroquímicos.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	viii
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xi
INTRODUÇÃO GERAL.....	01
CAPÍTULO 1. SÍNTESE DO AVENACIOLÍDEO E DE TRÊS NOVAS BIS-LACTONAS ANÁLOGAS.....	03
1.1. INTRODUÇÃO.....	03
1.2. MATERIAIS e MÉTODOS.....	09
1.2.1. Tratamento de Reagentes e Solventes.....	09
1.2.1.1. Tratamento de Acetona.....	09
1.2.1.2. Tratamento de Diclorometano.....	09
1.2.1.3. Tratamento de Tetraidrofurano (THF).....	09
1.2.1.4. Tratamento de Tolueno.....	10
1.2.1.5. Tratamento de Éter Dietílico.....	10
1.2.1.6. Tratamento de Ácido Acético.....	10
1.2.1.7. Purificação de Cloreto de Zinco.....	10
1.2.1.8. Ativação de Peneira Molecular.....	11
1.2.2. Preparo de Reagentes.....	11
1.2.2.1. Preparo do Oxidante Dicromato de Piridínio (PDC).....	11
1.2.2.2. Preparo do Reagente de Jones.....	11
1.2.2.3. Preparo do Sal de Wittig Brometo de Heptiltrifenilfosfônio.....	12
1.2.3. Técnicas Experimentais.....	12
1.2.3.1. Cromatografia em camada delgada.....	12
1.2.3.2. Cromatografia em coluna.....	12
1.2.4. Aparelhos e Equipamentos.....	13
1.2.4.1. Temperatura de Fusão.....	13
1.2.4.2. Rotação Específica.....	13
1.2.4.3. Análise Elementar.....	13
1.2.4.4. Outros equipamentos.....	14
1.2.5. Técnicas Espectroscópicas.....	14

1.2.5.1. Infravermelho.....	14
1.2.5.2. Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	14
1.2.5.3. Espectrometria de Massas.....	15
1.2.6. Desenvolvimento Experimental.....	15
1.2.6.1. Síntese de 1,2:5,6-di- <i>O</i> -Isopropilideno- α - <i>D</i> -glicofuranose [II].....	15
1.2.6.2. Síntese de 1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno- α - <i>D</i> -ribo-hexofuran-3-ulose [III].....	16
1.2.6.3. Síntese de 3-(<i>E</i> , <i>Z</i>)- <i>C</i> -(carbometoximetilideno)-3-desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno- α - <i>D</i> -alofuranose [IV].....	18
1.2.6.4. Síntese de 3- <i>C</i> -(carbometoximetil)-3-desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno- α - <i>D</i> -alofuranose [V].....	19
1.2.6.5. Síntese de 3-desoxi-3- <i>C</i> -(carbometoximetil)-1,2- <i>O</i> -isopropilideno- α - <i>D</i> -alofuranose [VI].....	20
1.2.6.6. Síntese de 3-desoxi-3- <i>C</i> -(carbometoximetil)-1,2- <i>O</i> -isopropilideno- α - <i>D</i> -ribofuranose [VII].....	20
1.2.6.7. Síntese de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-{2-[(<i>Z</i>)-alquenil]-4,5-isopropilidenodioxitetraidrofuran-3-il}acetato de metila [VIII].....	22
1.2.6.8. Síntese de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(alquil-4,5-isopropilidenodioxitetraidrofuran-3-il)acetato de metila [IX].....	27
1.2.6.9. Síntese de (1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-6-alquil-8-hidroxi-2,7-dioxabicciclo[3.3.0]octan-3-ona [$X\beta$] e (1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-6-alquil-8-hidroxi-2,7-dioxabicciclo[3.3.0]octan-3-ona [$X\alpha$].....	31
1.2.6.10. Síntese de (1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-alquil-2,7-dioxabicciclo[3.3.0]octano-3,8-diona [XI].....	36
1.2.6.11. Síntese de (1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-alquil-4-metilideno-2,7-dioxabicciclo[3.3.0]octano-3,8-diona [XIII].....	40
1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	46
1.3.1. Síntese de 1,2:5,6-di- <i>O</i> -Isopropilideno- α - <i>D</i> -glicofuranose [II].....	46
1.3.2. Síntese de 1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno- α - <i>D</i> -ribo-hexofuran-3-ulose [III].....	49
1.3.3. Síntese de 3-(<i>E</i> , <i>Z</i>)- <i>C</i> -(carbometoximetilideno)-3-desoxi-1,2:5,6-di- <i>O</i> -isopropilideno- α - <i>D</i> -alofuranose [IV].....	52

1.3.4. Síntese de 3-C-(carbometoximetil)-3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-alofuranose [V].....	54
1.3.5. Síntese de 3-desoxi-3-C-(carbometoximetil)-1,2-O-isopropilideno- α -D-alofuranose [VI].....	55
1.3.6. Síntese de 3-desoxi-3-C-(carbometoximetil)-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose [VII].....	57
1.3.7. Síntese de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-{2-[(<i>Z</i>)-alquenil]-4,5-isopropilidenodioxitetraidrofuran-3-il}acetato de metila [VIII].....	61
1.3.8. Síntese de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-(alquil-4,5-isopropilideno-dioxitetraidrofuran-3-il)acetato de metila [IX].....	72
1.3.9. Síntese de (1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-6-alquil-8-hidroxi-2,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan-3-ona [$X\beta$] e (1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-6-alquil-8-hidroxi-2,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan-3-ona [$X\alpha$].....	80
1.3.10. Síntese de (1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-(alquil)-2,7-dioxabicyclo[3.3.0]octano-3,8-diona [XI].....	92
1.3.11. Síntese de (1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-(alquil)-4-metilideno-2,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan-3,8-diona [XIII].....	101
1.4. CONCLUSÕES.....	114
CAPÍTULO 2. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FUNGICIDA DO AVENACIOLÍDEO E DE TRÊS NOVAS BIS-LACTONAS ANÁLOGAS.....	115
2.1. INTRODUÇÃO.....	115
2.2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	118
2.2.1. Preparo das amostras para os testes biológicos.....	118
2.2.2. Preparo do meio de cultura.....	118
2.2.3. Repicagem dos fungos.....	119
2.2.4. Montagem dos ensaios biológicos.....	119
2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	121
2.4. CONCLUSÕES.....	126
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	127

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AcOEt	Acetato de etila
AcOH	Ácido acético
AcONa	Acetato de sódio
BDA	Batata-dextrose-ágar
Bu	Grupo butil(a)
CCD	Cromatografia em camada delgada
CMM	Carbonato de metilmetoximagnésio
COSY	<i>Correlated spectroscopy</i>
CG/EM	Cromatografia gasosa/Espectrometria de massas
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
ddq	Duplo dupleto quádruplo
ddt	Duplo dupleto triplo
dqd	Duplo quarteto duplo
dtd	Duplo tripleto duplo
DEPT	<i>Distortionless enhancement by polarization transfer</i>
DMF	Dimetilformamida
Et	Grupo etil(a)
Hz	Hertz
FM	Fórmula molecular
Isoprop	Grupo isopropil (a)
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
Me	Grupo metil(a)
MM	Massa molar

m/z	Relação massa/carga dos fragmentos no EM
PDC	Dicromato de piridínio
Ph	Grupo fenil(a)
q	Quarteto
R	Grupo alquila
R_f	Fator de retenção em cromatografia em camada delgada
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Simpleto
sl	Sinal largo
t	Tripleto
T	Transmitância
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -butóxido de potássio
td	Tripleto duplo
T_f	Temperatura de fusão
THF	Tetraidrofurano
UV	Ultravioleta
δ	Deslocamento químico
ν	Número de onda

RESUMO

BARROS, Pauline Martins, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2008. **Síntese e estudo da atividade fungicida do avenaciolídeo e de novas bis-lactonas análogas.** Orientadora: Mayura Marques Magalhães Rubinger. Co-orientadores: Elson Santiago de Alvarenga e Laércio Zambolim.

A rota sintética utilizada neste trabalho teve como material de partida um carboidrato, a D-glicose. Os carboidratos são muito úteis como precursores sintéticos, principalmente por possuírem pureza enantiomérica e a presença de muitos grupos funcionais. A partir da D-glicose, várias reações foram realizadas, obtendo-se um total de 30 compostos, sendo 18 deles inéditos. Os compostos finais das diversas rotas sintéticas são (1*R*,5*R*,6*R*)-6-alkuil-4-metilideno-2,7-dioxabicyclo[3.3.0]octano-3,8-diona, sendo os grupos alquila: propila [XIIIa], butila [XIIIb], 3-metilbutila [XIIIc] e octila [XIId]. A bis-lactona [XIId] é o (-)-avenaciolídeo, um produto natural isolado de culturas de *Aspergillus avenaceus*, que apresenta atividade fungicida. O avenaciolídeo e os análogos sintéticos foram submetidos a ensaios biológicos, nas concentrações de 1000 e 3000 ppm, para a avaliação da atividade fungicida frente ao fungo *Colletotrichum gloeosporioides*. Todos os compostos foram ativos. O avenaciolídeo foi o composto mais ativo, com porcentagens de inibição de 48,5% a 1000 ppm, e 75,9% a 3000 ppm, em relação ao tebuconazol, princípio ativo do fungicida comercial Folicur®. As porcentagens de inibição para os análogos [XIIIa], [XIIIb] e [XIIIc] na concentração de 1000 ppm foram iguais a 31,9%, 32,5% e 34,1%, respectivamente e, a 3000 ppm foram iguais a 44,3%, 64,0% e 60,0%, respectivamente. Esses resultados indicam que a cadeia lateral mais extensa aumenta a atividade dessas bis-lactonas.

ABSTRACT

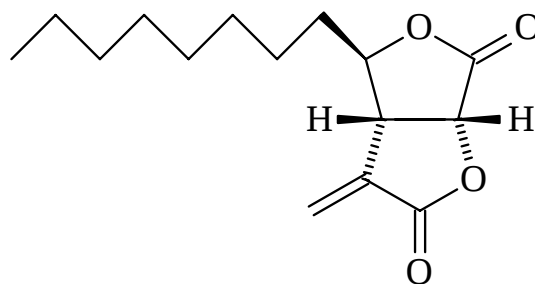
BARROS, Pauline Martins, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, february, 2008. **Synthesis and study of the antifungal activity of avenaciolide and new bis-lactones analogues.** Adviser: Mayura Marques Magalhães Rubinger. Co-Advisers: Elson Santiago de Alvarenga and Laércio Zambolim.

The synthetic route used in this present work has as starting material the carbohydrate D-glucose. Carbohydrates are very useful as synthetic precursors, mainly due to the enantiomeric purity and the presence of many functional groups. From the D-glucose, several reactions were carried out, obtaining a total of 30 compounds, and 18 of them are new compounds. The final compounds of the various synthetic routes are (1*R*,5*R*,6*R*)-6-alkyl-4-methylidene-2,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan-3-ones, and the alkyl groups are: propyl [XIIIa], butyl [XIIIb], 3-methylbutyl [XIIIc] and octyl [XIId]. The bis-lactone [XIId] is the natural product (-)avenaciolide, which can be isolated from cultures of *Aspergillus avenaceus*, possessing antifungal activity. The avenaciolide and the synthetic analogues were subjected to biological tests, at concentrations of 1000 and 3000 ppm, for the evaluation of the antifungal activity against *Colletotrichum gloeosporioides*. All compounds were active. Avenaciolide was the most active compound, with percentages of inhibition of 48.5% at 1000 ppm, and 75.9% at 3000 ppm, in relation to tebuconazol, active component of the commercial fungicide Folicur®. The percentage of inhibition for the analogues [XIIIa], [XIIIb] and [XIIIc] at the concentration of 1000 ppm were 31.9%, 32.5% and 34.1%, respectively, and at 3000 ppm were 44.3%, 64.0% and 60.0%, respectively. These results indicate that a longer side chain increases the activity of the bis-lactones.

INTRODUÇÃO GERAL

Os defensivos químicos constituem um dos meios mais eficientes no controle de doenças de plantas. Existem no mercado dezenas de princípios ativos com ação fungicida, mas o desenvolvimento de resistência justifica estudos constantes para a produção de novos compostos ativos (ZAMBOLIM et al., 2007). Além disso, vários fungicidas comerciais contêm metais pesados ou são tóxicos a outros seres vivos, e problemas ambientais resultantes de seu uso também indicam a necessidade de se procurarem agroquímicos mais específicos e menos persistentes no ambiente.

O avenaciolídeo, uma bis- γ -lactona isolada de culturas de *Aspergillus avenaceus*, é ativo contra diversos fungos e bactérias (BROOKES et al., 1963).



Avenaciolídeo

Em trabalhos anteriores foram preparados análogos ao avenaciolídeo contendo diferentes grupos alquila em substituição ao grupo octila e alguns análogos aromáticos (CASTELO-BRANCO et al., 2007; MAGATON et al., 2007).

Em testes *in vitro*, todas as bis-lactonas preparadas neste trabalho foram ativas contra *Colletotrichum gloeosporioides*. Esses fungos atacam diversos cultivares importantes, como os de café, feijão, mamão, uva, manga e banana (ZAMBOLIM et al., 2002). Foram testados também os precursores sintéticos, que não apresentaram atividade nos testes realizados, indicando a importância do esqueleto bis- γ -lactônico e da dupla ligação exocíclica

conjugada à carbonila. A atividade parece variar também com a extensão da cadeia lateral (MAGATON et al., 2007).

Os objetivos deste trabalho foram sintetizar o avenaciolídeo e três análogos, caracterizar os novos compostos sintetizados e intermediários por análise elementar, espectroscopias no infravermelho e de ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas, temperaturas de fusão e rotação específica, estudar a atividade fungicida dos compostos sintetizados frente a *Colletotrichum gloeosporioides*, avaliar hipóteses anteriores de influências de grupos substituintes e da extensão da cadeia lateral na atividade fungicida e ampliar os estudos relacionados à síntese de novos fungicidas.

Este trabalho está organizado em dois capítulos. O primeiro descreve a síntese e a caracterização de todos os compostos obtidos e o segundo descreve os ensaios biológicos realizados.

CAPÍTULO 1

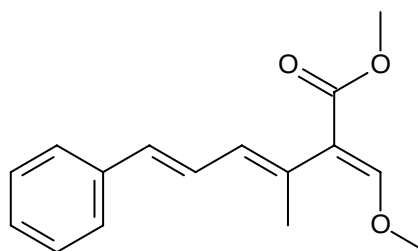
SÍNTESE DO AVENACIOLÍDEO E DE TRÊS NOVAS BIS-LACTONAS ANÁLOGAS

1.1. INTRODUÇÃO

Os pesticidas são essenciais para a produção de alimentos, pois mantêm o rendimento das culturas e a qualidade dos produtos agrícolas, mas podem ser poluentes perigosos e seu uso é constantemente questionado. Os fungicidas modernos têm sido desenvolvidos com o objetivo de minimizar o risco toxicológico e obter maior atividade com doses menores (FERNANDES et al., 2004).

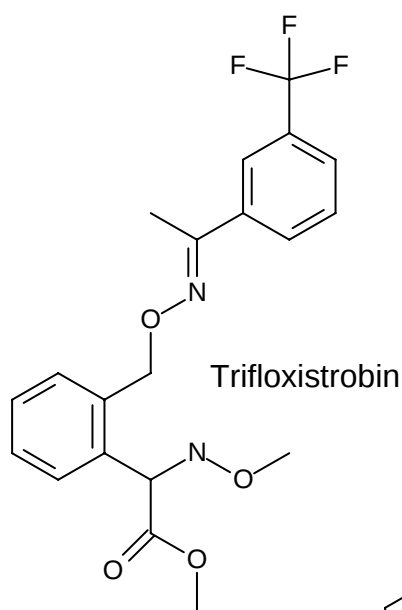
A descoberta de novos fungicidas pode ser feita através do estudo de produtos naturais (GULLINO, 2000). Os produtos naturais ativos geralmente estão presentes em pequenas quantidades nos seres vivos. Assim, para estudar sua atividade, obter maiores quantidades dessas substâncias, ou mesmo para preparar compostos mais ativos de estruturas semelhantes, a preparação de análogos pela via sintética é muito utilizada.

As estrobilurinas, por exemplo, constituem uma classe de fungicidas relativamente nova no mercado e são análogos sintéticos de um produto natural, a estrobilurina A, isolada de fungos *Strobilurus tenacellus* (ANKE et al., 1977). Pesquisas com a finalidade de sintetizar análogos a produtos naturais ativos têm levado a numerosas patentes e publicações (GOLD et al., 1996). Os análogos sintéticos da estrobilurina A, por exemplo, são menos voláteis e mais estáveis fotoquimicamente que o produto natural.

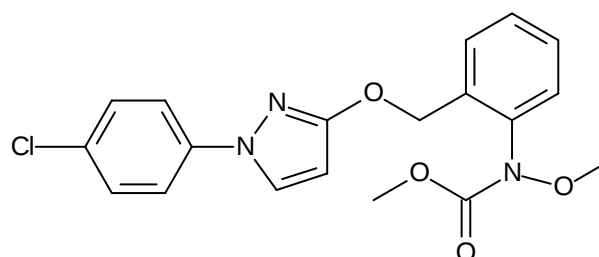


Estrobilurina A

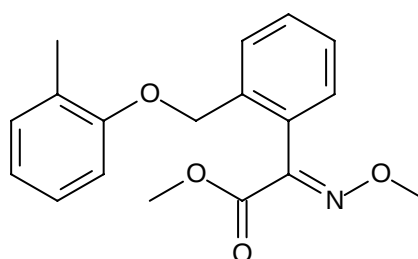
Alguns análogos sintéticos da Estrobilurina A presentes no mercado são o trifloxistrobin, piraclostrobin e kresoxim-metil que são os princípios ativos dos produtos comerciais Flint 500 WG®, Comet® e Stroby®, respectivamente. Trifloxistrobin e piraclostrobin são ativos contra *Cercospora beticola*, um fungo que ataca a beterraba (KARADIMOS, 2005).



Trifloxistrobin



Piraclostrobin



Kresoxim-metil

γ -Lactonas são estruturas abundantes em produtos naturais com atividade biológica (KHAN et al., 2006). Entre uma variedade de produtos naturais com atividade biológica, os compostos carbonílicos α , β insaturados têm recebido atenção especial, pois exibem atividades biológicas diversas

como: bactericida, antitumoral, fungicida, inibição do crescimento de plantas, entre outras (TAKEI et al., 1980).

O Avenaciolídeo (**1**), uma bis- γ -lactona (Figura 1.1), é um fungicida natural que foi isolado por Brookes, Tidd e Turner de culturas de *Aspergillus avenaceus* (BROOKES et al., 1963), contendo três centros quirais.

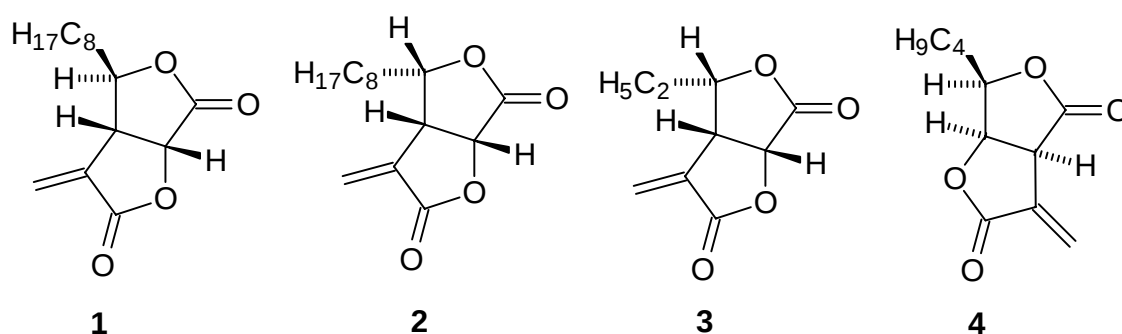


Figura 1.1. Metabólitos secundários de estrutura bis- γ -lactônica isolados de culturas de fungos.

Avenaciolídeo (**1**), isoavenaciolídeo (**2**) e etisolídeo (**3**) (Figura 1.1) constituem um trio de metabólitos isolados de culturas de *Aspergillus* e *Penicillium*. O canadensolídeo (**4**) foi isolado de culturas de *Penicillium canadense* (McCORKINDALE et al., 1968). O avenaciolídeo é o que exibe a maior e mais diversa atividade biológica, como a inibição da germinação de esporos de fungos e ação antibacteriana (BROOKES et al., 1963).

Apesar desses compostos não serem estruturalmente complexos do ponto de vista dos padrões atuais, a estrutura altamente funcionalizada, as atividades biológicas apresentadas e a especificidade estereoquímica dessas bis-lactonas têm atraído a atenção dos pesquisadores em síntese orgânica. Em seu artigo de revisão, Martín e colaboradores descrevem as diversas rotas sintéticas utilizadas até 1998 para a síntese do avenaciolídeo (MARTÍN et al., 1998). Desde então, outras propostas de rotas sintéticas para a síntese do avenaciolídeo continuam a ser publicadas (CHEN et al., 1999; ALCÁZAR et al., 2000; AGGARWAL et al., 2004; YU et al., 2006; BRAUKMULLER e BRUCKNER, 2006).

A primeira síntese do avenaciolídeo foi realizada por PARKER e JOHNSON (1973). O avenaciolídeo foi obtido como uma mistura racêmica, pois a rota sintética não teve como material de partida um composto quiral e nenhum reagente foi utilizado de modo a induzir uma estereoquímica definida no produto final.

Devido à enantiosseletividade dos quimiorreceptores na natureza, muitas vezes apenas um dos enantiômeros apresenta atividade biológica, e o outro é inativo ou pode apresentar atividades diferentes (ANDERSON e FRASER-REID, 1975).

Neste trabalho o objetivo foi preparar o (-)-avenaciolídeo e análogos com a mesma configuração do produto natural isolado por Brookes et al. (1963), seguindo metodologias descritas por SCHMIDT (1962), ROSENTHAL e NGUYEN (1969), ANDERSON e FRASER-REID (1985) e PARKER e JOHNSON (1973).

A rota sintética proposta por ANDERSON e FRASER-REID (1975 e 1985) já foi utilizada com sucesso na preparação de diversos análogos opticamente ativos com variação da cadeia lateral e também de grupos funcionais (CASTELO-BRANCO et al., 2007; MAGATON et al., 2007). A mesma rota utilizada neste trabalho teve como material de partida um carboidrato, a D-glicose, conforme mostra a Figura 1.2. A rota inicia-se com a proteção de quatro hidroxilas da D-glicose [I] (SCHMIDT, 1962), levando à obtenção de [II], que foi oxidado com PDC (dicromato de piridínio), formando a cetona [III], posteriormente submetida a uma reação de Witting-Horner, formando o éster [IV] contendo o grupo precursor de um dos anéis lactônicos. Sua hidrogenação forneceu o composto [V] que, após ser submetido a hidrólise ácida seletiva na presença de H_2SO_4 , gerou o diol [VI]. Uma clivagem oxidativa de [VI] com $NaIO_4$ formou o aldeído [VII]. Esse aldeído, já descrito na literatura (ROSENTHAL e NGUYEN, 1969), é o precursor-chave do avenaciolídeo (ANDERSON e FRASER-REID, 1985) e de todas as bis-lactonas análogas inéditas descritas nesta dissertação. Para tanto, o aldeído [VII] foi submetido a reações com diferentes sais de Wittig, na presença de butilítio, formando os compostos [VIII]. Após hidrogenação, utilizando Pd/C como catalisador e posterior hidrólise ácida, foram produzidas as estruturas bicíclicas [X] (mistura de epímeros) que, por

oxidação, forneceram as bis-lactonas [XI]. O grupo metilênico exocíclico foi então adicionado via intermediários ácidos, seguindo a metodologia descrita por PARKER e JOHNSON (1973), obtendo-se assim o avenaciolídeo e três análogos desejados [XIII].

Os análogos [XIIIa], [XIIIb] e [XIIIc] obtidos apresentam diferentes grupos substituintes alifáticos R que os distinguem do produto natural avenaciolídeo [XIId]. Ensaio biológico frente ao fungo *Colletotrichum gloeosporioides* com esses compostos (descritos no capítulo 2 desse trabalho) permitirão avaliar a importância da cadeia lateral e da dupla ligação exocíclica para a atividade fungicida dos compostos.

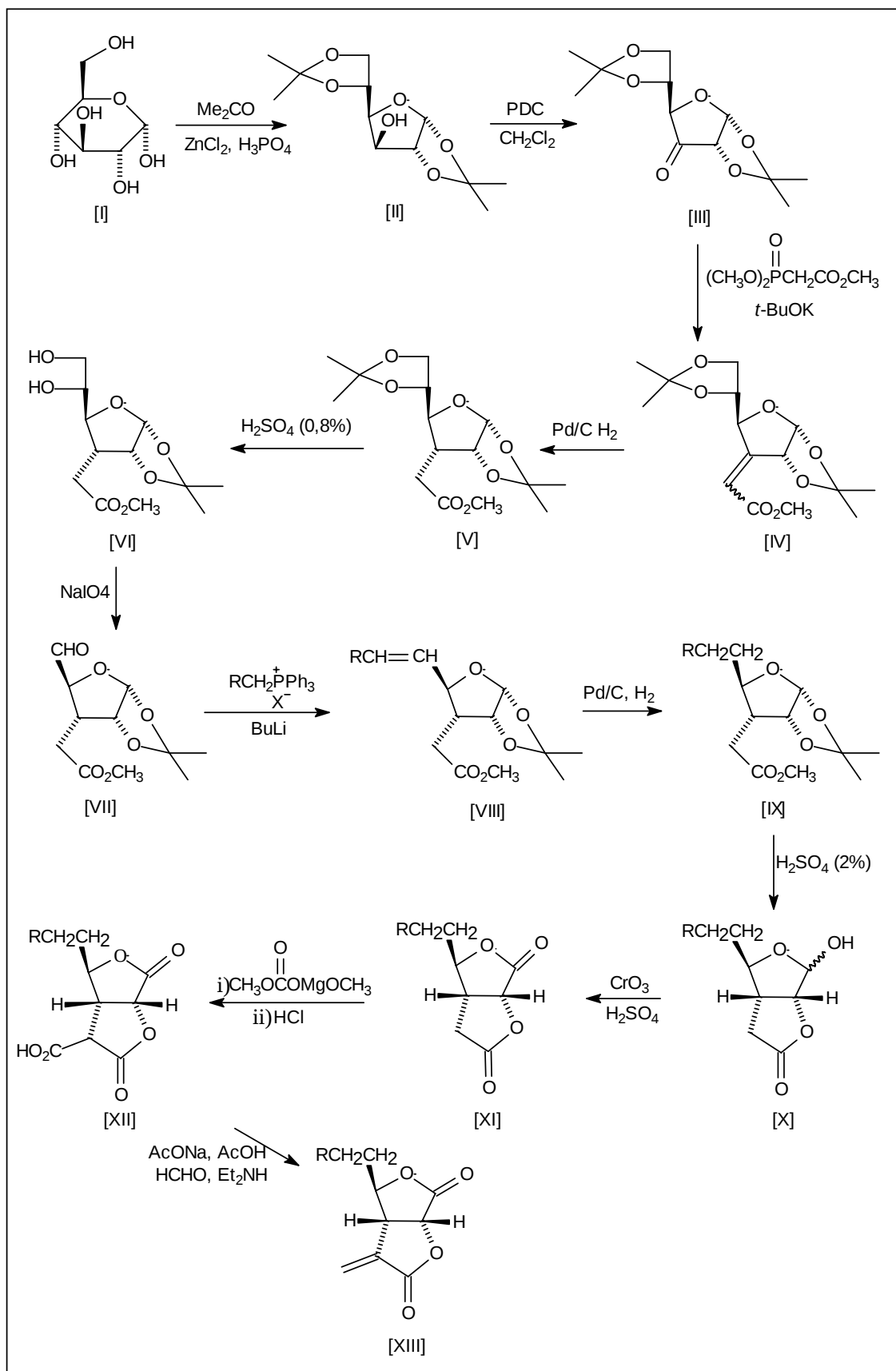


Figura 1.2. Rota sintética usada neste trabalho para a obtenção do avenaciólídeo e análogos opticamente ativos.

1.2. MATERIAIS E MÉTODOS

1.2.1. Tratamento de Reagentes e Solventes

1.2.1.1. Tratamento de Acetona

Para a secagem da acetona foram adicionadas 40 g de carbonato de potássio a 600 mL de acetona. A mistura foi deixada sob refluxo por 2 horas, em seguida, destilou-se e armazenou-se em frasco vedado contendo peneira molecular 4Å (PERRIN e ARMAREGO, 1996).

1.2.1.2. Tratamento de Diclorometano

O diclorometano foi tratado com hidreto de cálcio na proporção de 2 a 2,5% m/v, sob refluxo por 2 horas, destilado e armazenado em frasco vedado contendo peneira molecular 4Å (PERRIN e ARMAREGO, 1996).

1.2.1.3. Tratamento de Tetraidrofurano (THF)

O tetraidrofurano (THF) foi tratado com raspas de sódio metálico e deixado sob refluxo por 5 horas. Após esse tempo o THF foi destilado, recolhido e novamente tratado com mais sódio por mais 3 horas. Adicionou-se, então, benzofenona, deixando-se sob refluxo até que a solução obtivesse coloração azul. Então, o THF foi destilado e armazenado em recipiente vedado, contendo peneira molecular 4Å (PERRIN e ARMAREGO, 1996).

1.2.1.4. Tratamento de Tolueno

O tolueno foi tratado com raspas de sódio metálico, ficando sob refluxo por 3 horas. Após este período de tempo acrescentou-se

1.2.1.8. Ativação da Peneira Molecular

A peneira molecular 3Å, pulverizada e previamente pesada, foi ativada por aquecimento a uma temperatura de aproximadamente 300 °C em mufla, durante 5 horas. Após esse tempo retirou-se a peneira molecular e deixou-se resfriar em dessecador.

1.2.2. Preparo de Reagentes

1.2.2.1. Preparo do Oxidante Dicromato de Piridínio (PDC)

A um béquer de 500 mL contendo uma solução de óxido de crômio(VI) (34,0 g de CrO_3 em 34,0 mL de água destilada), em banho de gelo e sal, adicionaram-se gradualmente 28 mL de piridina. A esta solução adicionaram-se 300 mL de acetona gelada. A mistura foi agitada com um bastão de vidro. Formaram-se cristais alaranjados (50,9 g, 79,8% de rendimento), que foram filtrados a vácuo e lavados com acetona gelada.

1.2.2.2. Preparo do Reagente de Jones

O reagente de Jones foi preparado dissolvendo-se 6,67 g de CrO_3 em 5,75 mL de H_2SO_4 concentrado e 10 mL de água destilada. O volume da solução foi completado para 25 mL com água destilada.

1.2.2.3. Preparo do Sal de Wittig Brometo de Heptiltrifenilfosfônio [Ph₃P(CH₂)₆CH₃Br] (d)

A um balão bitubulado contendo 15,00 g (0,0572 mol) de trifenilfosfina e sob atmosfera de nitrogênio, foram acrescentados 20 mL de tolueno seco e, em seguida, 9,00 mL (0,0572 mol) do haleto CH₃(CH₂)₆Br. O sistema foi deixado sob refluxo e agitação magnética a 140 °C até que o sal de Wittig precipitasse. O sal foi filtrado e lavado com éter dietílico seco, obtendo-se (18,90 g, 75% de rendimento).

Os demais sais de Wittig foram obtidos comercialmente (ALDRICH):

- a)** Brometo de etiltrifenilfosfônio (Ph₃PCH₂CH₃Br)
- b)** Brometo de propiltrifenilfosfônio (Ph₃PCH₂CH₂CH₃Br)
- c)** Brometo de isobutiltrifenilfosfônio [Ph₃PCH₂CH(CH₃)₂Br]

1.2.3. Técnicas Experimentais

1.2.3.1. Cromatografia em camada delgada

Foram utilizadas placas prontas da ALDRICH de sílica gel 60 (espessura de 250 μm) sobre vidro. Utilizaram-se como reveladores câmara de luz UV de λ = 254 nm e solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (4,0 g de ácido / 100 mL de etanol).

1.2.3.2. Cromatografia em coluna

A purificação das substâncias foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel 60 (70-230 mesh) como fase estacionária. O eluente usado varia de acordo com a substância a ser purificada.

Na maioria dos casos foi utilizada sílica-gel recuperada da seguinte forma:

Para cada 200 g de sílica-gel adicionaram-se duas alíquotas de 130,0 mL de peróxido de hidrogênio a 30% com intervalo de 1 hora entre cada adição. Deixou-se a sílica exposta ao sol por um período de 5 horas. Filtrou-se a vácuo e lavou-se com 4 L de água destilada. A sílica foi ativada na estufa a 125 °C durante 48 horas.

1.2.4. Aparelhos e equipamentos

1.2.4.1. Temperatura de Fusão

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-301 MICROQUÍMICA, sem correção.

1.2.4.2. Rotação Específica

As medidas de rotação específica foram realizadas em um polarímetro Bellingham+Stanley Model D. A concentração dos compostos é dada em g.100 mL^{-1} .

1.2.4.3. Análise Elementar

As análises elementares de carbono e hidrogênio foram realizadas em um aparelho Perkin-Elmer CHN 2400, na Central Analítica do Instituto de Química da USP.

1.2.4.4. Outros equipamentos

Outros instrumentos utilizados durante o trabalho: evaporador rotatório para remoção de solventes sob pressão reduzida; estufa para secagem de vidrarias e ativação da sílica gel; mufla para ativação de peneira molecular 3Å; aquecedor/agitador magnético; balança de precisão (0,0001g) e câmara reveladora UV $\lambda = 254\text{nm}$ (ESPECTRLINE modelo CM10).

1.2.5. Técnicas Espectroscópicas

1.2.5.1. Infravermelho

Os espectros no infravermelho foram registrados a partir de pastilhas de KBr para os compostos sólidos. Para os compostos oleosos a análise foi feita espalhando-se a amostra sobre um cristal de CsI. Em alguns casos as amostras sólidas foram dissolvidas em diclorometano e a solução espalhada sobre um cristal de CsI. O espectro foi obtido após evaporação do solvente. As análises foram realizadas com um espectrofotômetro PERKIN ELMER SPECTRUM 1000, no Departamento de Química-UFV.

1.2.5.2. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

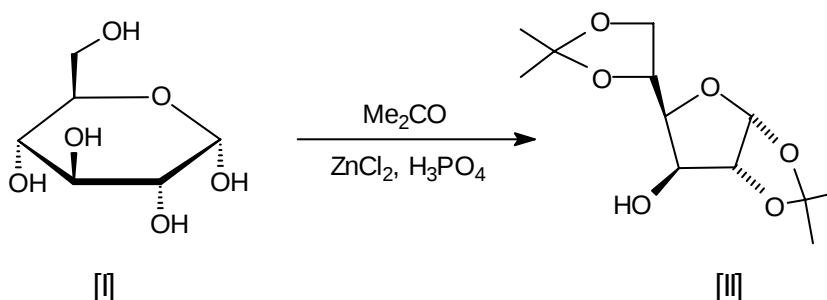
Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H , 300, 200 e 400 MHz) e de carbono (RMN de ^{13}C , 75, 50 e 100 MHz) foram obtidos em espectrômetros VARIAN MERCURY 300 (Departamento de Química - UFV) e BRUKER AVANCE DRX 200 e DPX 400 (Departamento de Química – UFMG), respectivamente. O clorofórmio deuterado (CDCl_3) foi o solvente utilizado e o tetrametilsilano (TMS) foi o padrão de referência interna ($\delta = 0$). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

1.2.5.3. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas foram obtidos em um equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV. As separações ocorreram em uma coluna DB-5 ms de 30m x 0,25 mm de diâmetro e 0,25 um de espessura com a seguinte programação de temperatura: 80 °C inicial, 6 °C/ min até 220 °C. A energia da ionização foi de 70 eV e detector usado foi o de massa.

1.2.6. Desenvolvimento Experimental

1.2.6.1. Síntese de 1,2:5,6-di-O-Isopropilideno- α -D-glicofuranose [II].



A um balão de fundo redondo de 1000 mL contendo 75,48 g (0,42 mol) de α -D-glicose anidra (CARLO ERBA) foram adicionados, sob agitação magnética, 500 mL de acetona seca, 60,32 g (0,44 mol) de ZnCl_2 anidro (CROMOLINE) pulverizado e 2,20 mL (3,75 g, 0,038 mol) de ácido fosfórico 85% (MERCK). A reação foi monitorada por CCD. A mistura foi agitada por 30 horas a temperatura ambiente e a D-glicose [I] (29,69 g, 0,16 mol) que não reagiu foi coletada por filtração e lavada com 500 mL de acetona. Os filtrados reunidos foram resfriados e alcalinizados com solução de hidróxido de sódio (VETEC) [42,60 g (1,06 mol) de NaOH em 42 mL de água destilada]. O material inorgânico insolúvel de cor branca formado foi removido por filtração e lavado com acetona. Os filtrados reunidos, de cor

amarela-palha, foram concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com 100 mL de água destilada e extraído com clorofórmio (5 x 60 mL). Secou-se com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se a fase orgânica em evaporador rotatório. Os cristais obtidos foram recrystalizados em clorofórmio-hexano (1:2 v/v), obtendo-se cristais brancos de [II] (54,85 g, 0,21 mol, 83%).

Produto [II]:

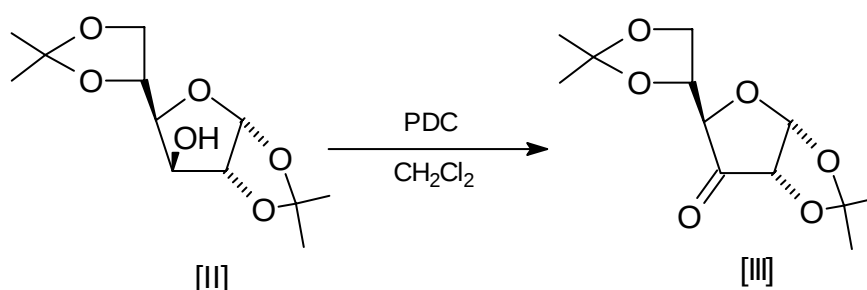
FM: C₁₂H₂₀O₆ (**MM:** 260,28 g.mol⁻¹)

Aspecto: Cristais brancos.

T_f: 108,7-109,5 °C; **CCD: R_f:** 0,38 (hexano/AcOEt 2:1)

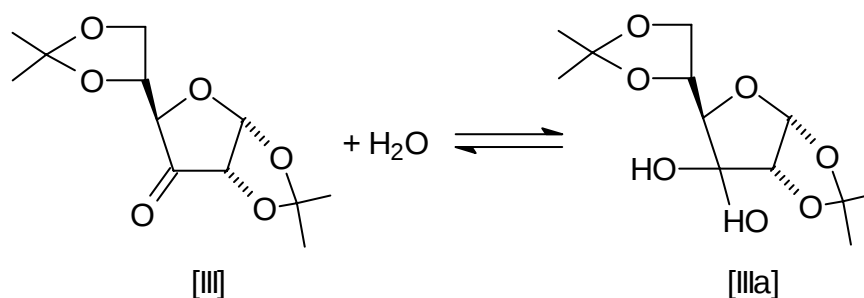
Infravermelho (KBr, ν_{máx}/cm⁻¹): 3428, 2984, 2950, 2934, 2901, 2871, 1456, 1426, 1374, 1318, 1287, 1248, 1221, 1161, 1119, 1091, 1069, 1031, 1006, 942, 934, 885, 857, 846, 783, 693, 663, 639.

1.2.6.2. Síntese de 1,2:5,6-di-O-isopropilideno-α-D-ribo-hexofuran-3-ulose [III]



A um balão de fundo chato (500 mL) contendo a diacetona-*D*-glicose [II] (15,00 g, 0,058 mol) solubilizada em 350 mL de diclorometano seco, foram acrescentados, sob agitação, o oxidante PDC (32,50 g, 0,088 mol), 45g de peneira molecular 3Å previamente triturada e ativada na mufla a 300°C durante 5h, e 5,75 mL de ácido acético glacial seco. Ao balão foi adaptado um tubo contendo cloreto de cálcio anidro e o sistema foi deixado sob agitação durante 18 horas. O final da reação foi determinado por análise cromatográfica (CCD). A mistura foi filtrada em funil de placa porosa e lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado em evaporador

rotatório. Ao concentrado foi acrescentado éter dietílico seco e, posteriormente, Na_2SO_4 anidro. A mistura foi filtrada em funil de placa porosa e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório. O produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel, usando como eluente AcOEt. Foi obtida uma mistura da cetona [III] com seu hidrato [IIIa] (13,82 g, 93%)



Produto [III]

FM [III]: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (**MM [III]:** 258,26 g.mol⁻¹)

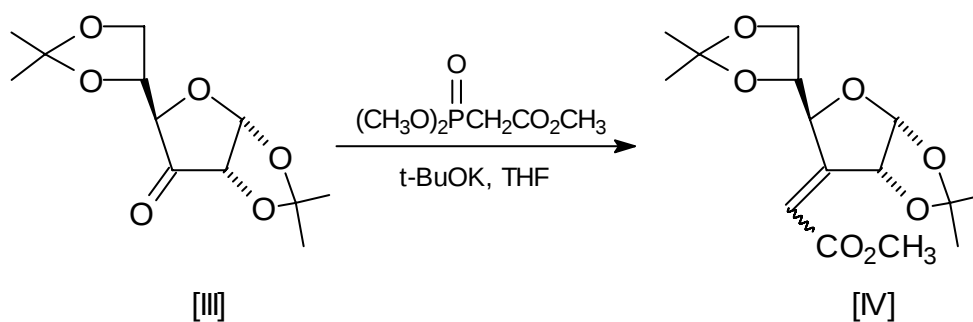
Aspecto: Cristais brancos.

***T_f*:** 74,6-75,6 °C; **CCD: *R_f*:** 0,26 [IIIa], 0,57 [III] (Hexano/AcOEt 3:1).

Infravermelho de [III]: (Csl, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3436, 2988, 2938, 2902, 1771, 1455, 1375, 1258, 1216, 1156, 1072, 1026, 872, 847. (Obs: Espectro obtido logo após a síntese de [III]).

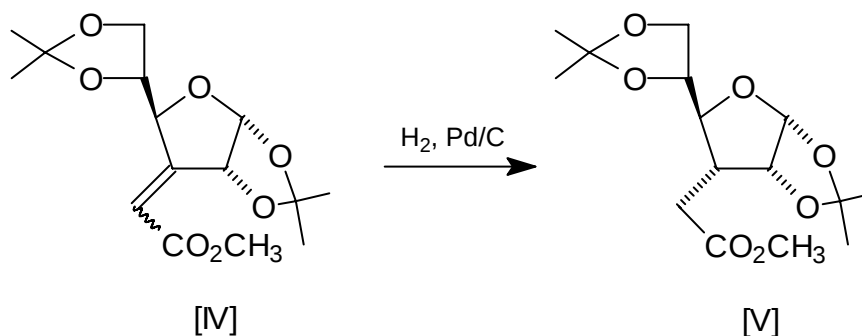
Infravermelho de [III + IIIa] (Csl, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3416, 2988, 2938, 2906, 1772, 1633, 1456, 1375, 1260, 1217, 1163, 1073, 1002, 873, 847, 794, 736. (Obs: Espectro obtido 24 horas após a síntese de [III]).

1.2.6.3. Síntese de 3-(*E,Z*)-C-(carbometoximetilideno)-3-desoxi-1,2;5,6-di-*O*-isopropilideno- α -*D*-alofuranose [IV].



A um balão bitubulado (500 mL), contendo *tert*-butóxido de potássio 95%, (7,87 g, 0,067 mol), e sob atmosfera de nitrogênio e agitação

1.2.6.4. Síntese de 3-C-(carbometoximetil)-3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-alofuranose [V].



Os ésteres insaturados [IV] (11,00 g, 0,035 mol) foram solubilizados em 200 mL de AcOEt e 0,30 g de Pd/C 10% foram adicionados ao sistema. Em um balão de fundo redondo a mistura foi deixada sob agitação em atmosfera de H₂ durante 72 horas, sendo o hidrogênio repostado três vezes ao dia e a reação foi acompanhada por CCD. A mistura foi então, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se o composto [V] (9,77 g, 88,3%).

Produto [V]

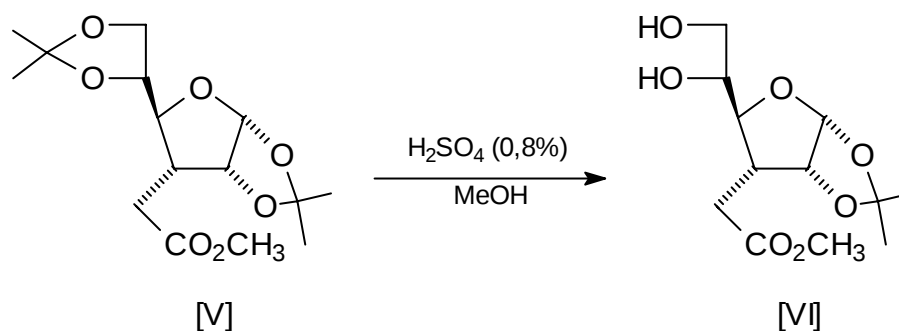
FM: C₁₅H₂₄O₇ (**MM:** 316,34 g.mol⁻¹)

Aspecto: Cristais brancos.

T_f: 85,5-87,0°C; **CCD: R_f:** 0,68 (hexano/AcOEt 3:1).

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx}}$ /cm⁻¹): 2993, 2977, 2937, 2900, 1735, 1456, 1442, 1426, 1384, 1374, 1336, 1269, 1244, 1205, 117, 1134, 1099, 1062, 1045, 1019, 987, 960, 950, 916, 879, 856, 803, 661.

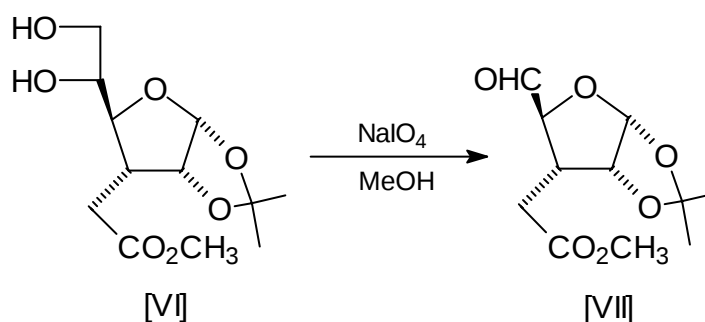
1.2.6.5. Síntese de 3-desoxi-3-C-(carbometoximetil)-1,2-O-isopropilideno- α -D-alofuranose [VI]



Em um balão de fundo redondo o composto [V] (9,75g, 0,031 mol) foi solubilizado em 60 mL de MeOH e 10 mL de uma solução aquosa de H_2SO_4 0,8% foi adicionado ao sistema, que foi deixado sob agitação por 48 horas. Foram acrescentados mais 5 mL da solução H_2SO_4 0,8%, deixando-se sob agitação por mais 48 horas.

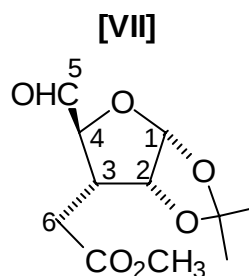
A mistura reacional foi neutralizada com solução de Na_2CO_3 10% e o MeOH foi eliminado em evaporador rotatório. A solução aquosa do produto [VI] assim obtida foi utilizada na etapa seguinte, sem purificação.

1.2.6.6. Síntese de 3-desoxi-3-C-(carbometoximetil)-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose [VII]



À solução contendo o diol [VI], obtida conforme descrito no procedimento anterior, foi acrescentada uma solução de NaIO_4 (7,65 g, 0,036 mol) dissolvido em 100 mL de água destilada.

A mistura foi agitada e o pH mantido em torno de 7 pela adição de solução de NaOH 0,25 mol.L⁻¹. Após duas horas e meia a mistura reacional foi extraída com AcOEt (5 x 90 mL), secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotatório. O produto [VII] foi purificado em coluna cromatográfica de sílica-gel, usando como eluente hexano/AcOEt 1:1, obtendo-se o composto [VII] (5,11g, 67,9% de rendimento a partir de [V]).



Produto [VII]

FM: C₁₁H₁₆O₆ (**MM** :244,23 g.mol⁻¹)

Aspecto: Óleo incolor

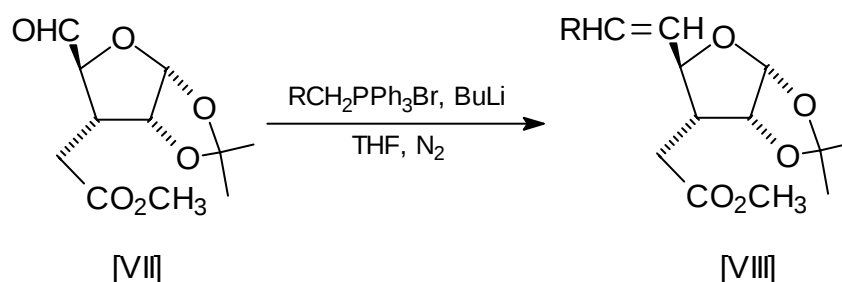
CCD: *R_f* : 0,40 (hexano/AcOEt 1:1).

Infravermelho (Csl, ν_{máx}/cm⁻¹): 3453, 2987, 2953, 1736, 1438, 1416, 1381, 1374, 1331, 1218, 1167, 1126, 1079, 1019, 916, 874, 792, 678.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (s, 3H, **Me**-isoprop), 1,50 (s, 3H, **Me**-isoprop), 2,40-2,83 (m, 1H, **H3**), 2,66 (dd, 1H, *J*_{6a,3}=4,4 Hz, *J*_{6a,6b}=17,3 Hz, **H6a**), 2,77 (dd, 1H, *J*_{6b,3}=10 Hz, *J*_{6b,6a}=17,3 Hz, **H6b**), 3,70 (s, 3H, **OMe**), 4,08 (dd, 1H, *J*_{4,3}=10,7 Hz, *J*_{4,5}=2,5 Hz, **H4**), 4,84 (pseudo t, 1H, *J*~3,9 Hz, **H2**), 5,95 (d, 1H, *J*_{1,2}=3,4 Hz, **H1**), 9,67 (d, 1H, *J*_{5,4}=2,5 Hz, **H5**).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 26,4 (**Me**-isoprop), 26,8 (**Me**-isoprop), 28,8 (**C6**), 41,9 (**C3**), 51,9 (**OMe**), 80,6 (**C4**), 83,5 (**C2**), 106,1 (**C1**), 112,7 (**CMe**)₂, 171,9 (**C=O**), 200,3 (**C5**).

1.2.6.7. Síntese de (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-{2-[(*Z*)-alquenil]-4,5-isopropilideno-dioxitetraidrofuran-3-il}acetato de metila [VIII]



A um balão bitubulado contendo o sal de Wittig apropriado (Tabela 1.1) e sob atmosfera de N₂, foi acrescentado THF seco, butilítio (2,0 mol.L⁻¹ em hexano) e após 30 minutos, o aldeído solubilizado em THF seco (Tabela 1.1). O progresso da reação foi acompanhado por CCD. O sistema foi mantido sob agitação durante 24 horas. Após este tempo, o THF foi eliminado em evaporador rotatório, acrescentou-se água à mistura e extraiu-se com Et₂O. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica de sílica-gel, usando como eluente hexano/AcOEt 4:1. As condições utilizadas na elaboração das reações, assim como os rendimento estão listados na Tabela 1.2.

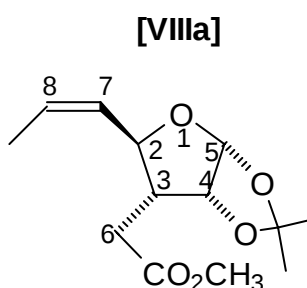
Tabela 1.1. Reagentes e solventes utilizados nas reações de Wittig.

Sal de Wittig* / g (mol)	THF / mL	Butilítio / mL (mol)	Aldeído[VII] / g (mol)	THF / mL
a- 16,47 (0,044)	65	16,5 (0,033)	5,42 (0,022)	20
b- 10,79 (0,028)	45	8,2 (0,016)	3,43 (0,014)	15
c- 4,50 (0,011)	35	5,7 (0,011)	1,63 (0,0067)	10
d- 7,22 (0,016)	30	8,0 (0,016)	2,29 (0,0094)	12

*As fórmulas dos sais de Wittig a, b, c, d encontram-se no item 1.2.2.3

Tabela 1.2. Condições utilizadas na elaboração das reações e seus respectivos rendimentos.

Produto	[VIIIa]	[VIIIb]	[VIIIc]	[VIId]
Água/ mL	50	40	30	35
Éter/ mL	4 x 50	4 x 40	4 x 30	4 x 35
Massa obtida/ g	1,42	0,97	0,49	0,95
Rendimento/ %	25,0	25,5	25,9	31,0



Produto [VIIIa]

FM: C₁₃H₂₀O₅ (**MM** = 256,29 g.mol⁻¹)

Análise elementar: Calculado: C: 60,91%; H: 7,86%

Experimental: C: 61,19%; H: 8,11%

Aspecto: sólido branco

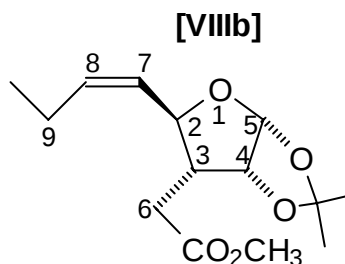
T_f: 56,5-57,7 °C; **CCD:** **R_f:** 0,56 (hexano/AcOEt 5:1).

Infravermelho (KBr, ν_{máx}/cm⁻¹): 3017, 2993, 2948, 2902, 2856, 1735, 1662, 1455, 1417, 1436, 1384, 1373, 1333, 1246, 1208, 1169, 1134, 1092, 1064, 1033, 1016, 961, 906, 883, 871, 845, 733, 697, 670.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (s, 3H, **Me**-isoprop), 1,54 (s, 3H, **Me**-isoprop), 1,70 (dd, 3H, *J*_{Me, 7}=1,8 Hz, *J*_{Me, 8}=7,2 Hz, **Me**), 2,08-2,18 (m, 1H, **H3**), 2,26 (dd, 1H, *J*_{6a, 3}=4,2 Hz, *J*_{6a, 6b}=16,8 Hz, **H6a**), 2,64 (dd, 1H, *J*_{6b, 3}=10,5 Hz, *J*_{6b, 6a}= 16,8 Hz, **H6b**), 3,70 (s, 3H, **OMe**), 4,57 (pseudo t, 1H, *J*~9,6 Hz, **H2**), 4,80 (pseudo t, 1H, *J*~4,1 Hz, **H4**), 5,29 (ddq, 1H, *J*_{7, Me}= 1,8 Hz, *J*_{7, 2}=9,3 Hz, *J*_{7, 8}=10,8 Hz, **H7**), 5,76 (dq, *J*_{8, 2}=0,96 Hz, *J*_{8, Me}= 7,2 Hz, *J*_{8, 7}= 10,8 Hz, **H8**), 5,86 (d, 1H, *J*_{5, 4}=3,9 Hz, **H5**).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 13,6 (**Me**), 26,2 (**Me-isoprop**), 26,5 (**Me-isoprop**), 28,8 (**C6**), 46,0 (**C3**), 51,7 (**OMe**), 75,3 (**C2**), 80,5 (**C4**), 104,9 (**C5**), 111,4 (**CMe₂**), 127,2 (**C8**), 130,5 (**C7**), 172,5 (**C=O**).

EM, m/z (%) : 241 (7,7, $\text{M}^+ - \text{Me}$), 121 (29), 100 (18), 99 (11), 97 (14), 93 (15), 81 (16), 79 (13), 71 (30), 69 (21), 59 (53), 55 (17), 53 (10), 43 (100), 42 (16), 41 (68), 39 (34), 31 (17).



Produto [VIIIb]

FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (**MM:** 270,31 g.mol⁻¹)

Análise elementar: Calculado: C: 62,20%; H: 8,20%

Experimental: C: 63,55%; H: 8,46%

Aspecto: sólido branco

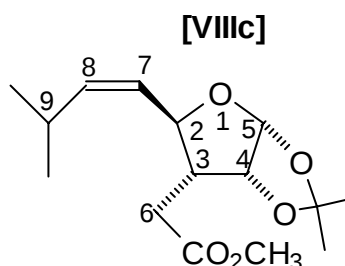
T_f : 58,4-59 °C; **CCD:** R_f : 0,59 (hexano/AcOEt 5:1).

Infravermelho (KBr, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2981, 2904, 2876, 1734, 1664, 1457, 1435, 1419, 1383, 1373, 1330, 1246, 1208, 1169, 1135, 1093, 1066, 1044, 1020, 982, 965, 909, 883, 872, 844, 797, 742, 668.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,00 (t, 3H, $J_{\text{Me}, 9}=7,5$ Hz, **Me**), 1,32 (s, 3H, **Me-isoprop**), 1,52 (s, 3H, **Me-isoprop**), 2,00-2,20 (m, 3H, **H3** e **H9**), 2,26 (dd, 1H, $J_{6a, 3}=4,2$ Hz, $J_{6a, 6b}=16,8$ Hz, **H6a**), 2,62 (dd, 1H, $J_{6b, 3}=10,6$ Hz, $J_{6b, 6a}=16,8$ Hz, **H6b**), 3,68 (s, 3H, **OMe**), 4,52 (pseudo t, 1H, $J\sim 9,7$ Hz, **H2**), 4,77 (pseudo t, 1H, $J\sim 4,2$ Hz, **H4**), 5,23 (ddt, 1H, $J_{7, 9}=1,6$ Hz, $J_{7, 2}=9,3$ Hz, $J_{7, 8}=10,8$ Hz, **H7**), 5,67 (dtd, 1H, $J_{8, 2}=0,9$ Hz, $J_{8, 9}=7,6$ Hz, $J_{8, 7}=10,8$ Hz, **H8**), 5,84 (d, 1H, $J_{5, 4}=3,9$ Hz, **H5**).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 14,6 (**Me**), 21,6 (**C9**), 26,5 (**Me-isoprop**), 26,8 (**Me-isoprop**), 29,1 (**C6**), 46,2 (**C3**), 52,0 (**OMe**), 75,9 (**C2**), 80,8 (**C4**), 105,2 (**C5**), 111,7 (**CMe₂**), 125,9 (**C8**), 138,3 (**C7**), 172,8 (**C=O**).

EM, m/z (%): 270 (0,01, M^+), 255 (7,0, M^+-Me), 180 (13), 153 (15), 135 (13), 127 (11), 107 (12), 100 (22), 99 (11), 97 (14), 95 (12), 93 (12), 85 (27), 83 (15), 79 (15), 69 (12), 67 (15), 59 (57), 57 (12), 55 (31), 43 (100), 42 (11), 41 (63), 39 (30), 31 (17).



Produto [VIIIc]

FM: $C_{15}H_{24}O_5$ (**MM:** 284,34 g.mol⁻¹)

Análise elementar: Calculado: C: 63,34%; H: 8,50 %

Experimental: C: 63,06%; H: 8,46%

Aspecto: sólido branco

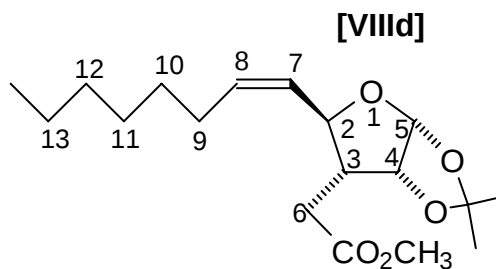
T_f : 72,5-73,0 °C; **CCD: R_f :** 0,62 (hexano/AcOEt 5:1).

Infravermelho (Csl, $\nu_{\max}/cm^{-1}$): 3014, 2978, 2960, 2910, 2871, 1731, 1668, 1453, 1439, 1417, 1382, 1372, 1329, 1268, 1241, 1208, 1165, 1135, 1094, 1069, 1045, 1015, 985, 967, 908, 883, 871, 848, 822, 763, 704, 672.

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0,97 (pseudo t, 6H, $J \sim 6,1$ Hz, **Me** e **Me**), 1,32 (s, 3H, **Me-isoprop**), 1,52 (s, 3H, **Me-isoprop**), 2,07-2,16 (m, 2H, **H3** e **H9**), 2,27 (dd, 1H, $J_{6a,3}=4,0$ Hz, $J_{6a,6b}=16,8$ Hz, **H6a**), 2,62 (dd, 1H, $J_{6b,3}=10,5$ Hz, $J_{6b,6a}=16,8$ Hz, **H6b**), 3,70 (s, 3H, **OMe**), 4,51 (pseudo t, 1H, $J \sim 9,7$ Hz, **H2**), 4,77 (pseudo t, 1H, $J \sim 4,2$ Hz, **H4**), 5,14 (dd, 1H, $J_{7,2}=9,3$ Hz, $J_{7,8}=10,8$ Hz, **H7**), 5,51 (pseudo t, 1H, $J \sim 10,5$ Hz, **H8**), 5,83 (d, 1H, $J_{5,4}=3,9$ Hz, **H5**).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 23,4 (**Me**), 23,7 (**Me**), 26,5 (**Me-isoprop**), 26,9 (**Me-isoprop**), 27,5 (**C9**), 29,2 (**C6**), 46,1 (**C3**), 51,9 (**OMe**), 76,2 (**C2**), 80,7 (**C4**), 105,2 (**C5**), 111,7 (**CMe₂**), 123,9 (**C8**), 144,2 (**C7**), 172,7 (**C=O**).

EM, m/z (%): 284 (0,02, M^+), 269 (4,5, M^+-Me), 194 (15), 153 (11), 127 (13), 107 (25), 100 (24), 99 (29), 97 (30), 96 (11), 95 (12), 93 (11), 81 (20), 79 (13), 69 (22), 67 (13), 59 (57), 55 (33), 43 (100), 41 (66), 39 (20), 31 (13).



Produto [VIIIId]

FM: C₁₈H₃₀O₅ (**MM:** 326,42 g.mol⁻¹)

Aspecto: sólido branco

T_f: 54,0-54,7 °C; **CCD:** **R_f:** 0,66 (hexano/AcOEt 5:1).

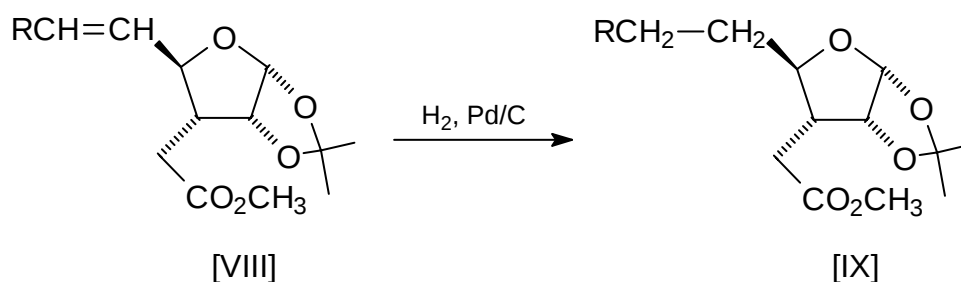
Infravermelho: (Csl, ν_{máx}/cm⁻¹): 2985, 2955, 2929, 2855, 1737, 1661, 1456, 1436, 1415, 1380, 1373, 1327, 1249, 1214, 1167, 1133, 1091, 1073, 1023, 967, 912, 872, 745, 723, 698, 669.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (t, 3H, J_{Me, 13}=6,7 Hz, **Me**), 1,23-1,32 (m, 8H, **H10-H13**), 1,32 (s, 3H, **Me-isoprop**), 1,53 (s, 3H, **Me-isoprop**), 2,05-2,12 (m, 3H, **H3 e H9**), 2,30 (dd, 1H, J_{6a, 3}=4,0 Hz, J_{6a, 6b}=16,7 Hz, **H6a**), 2,62 (dd, 1H, J_{6b, 3}=10,5 Hz, J_{6b, 6a}=16,7 Hz, **H6b**), 3,70 (s, 3H, **OMe**), 4,52 (pseudo t, 1H, J~9,7 Hz, **H2**), 4,78 (t, 1H, J~4,1 Hz, **H4**), 5,27 (ddt, 1H, J_{7, 9}=1,4 Hz, J_{7, 2}=9,3 Hz, J_{7, 8}=10,7 Hz, **H7**), 5,67 (dtd, 1H, J_{8, 2}=0,9 Hz, J_{8, 9}=7,5 Hz, J_{8, 7}=10,9 Hz, **H8**), 5,84 (d, 1H, J_{5, 4}=3,7 Hz, **H5**).

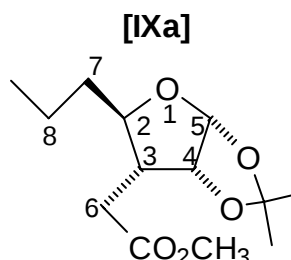
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ 14,1 (**Me**), 22,6 (**C13**), 26,3 (**Me-isoprop**), 26,6 (**Me-isoprop**), 27,9 (**C12**), 28,9 (**C11**), 29,2 (**C10**), 29,6 (**C6**), 31,7 (**C9**), 46,1 (**C3**), 51,7 (**OMe**), 75,8 (**C2**), 80,6 (**C4**), 104,9 (**C5**), 111,4 (**CMe₂**), 126,3 (**C8**), 136,7 (**C7**), 172,5 (**C=O**).

EM, m/z (%): 326 (0,09, M⁺), 311 (4, M⁺-Me), 236 (18), 139 (12), 128 (10), 127 (21), 100 (31), 99 (13), 97 (20), 96 (17), 95 (13), 83 (11), 81 (28), 79 (25), 69 (25), 67 (29), 59 (60), 57 (26), 55 (42), 43 (100), 41 (70), 39 (16), 31 (12).

1.2.6.8. Síntese de (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(alquil-4,5-isopropilidenodioxitetraidrofuran-3-il)acetato de metila [IX]



Os alquenos (1,40 g de [VIIIa], 0,93g de [VIIIb], 0,46g de [VIIIc] e 0,92 g de [VIId]) foram solubilizados em 80 mL de AcOEt e hidrogenados na presença de 0,050 g de Pd/C 10%. O sistema foi deixado em agitação magnética sob atmosfera de H₂ durante 24 horas. Após o término da reação, verificado por CCD, a mistura foi filtrada para a remoção do catalisador e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se 1,13 g (80%) de [IXa], 0,76 g (81%) de [IXb], 0,40g (86%) de [IXc] e 0,85 g (92%) de [IXd].



Produto [IXa]

FM: C₁₃H₂₂O₅ (**MM:** 258,30 g.mol⁻¹)

Análise elementar: Calculado: C: 60,44%; H: 8,59%

Experimental: C: 60,43%; H: 8,39%

Aspecto: óleo incolor

CCD: *R_f* : 0,59 (hexano/AcOEt 5:1).

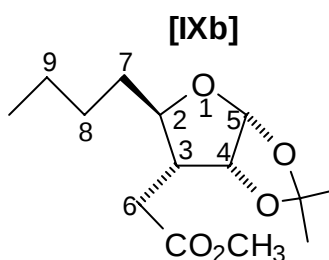
$[\alpha]_D^{25} = +72,5^\circ$ (2,76 g/100 mL, CHCl₃)

Infravermelho: (Csl, ν_{máx}/cm⁻¹): 2957, 2935, 2872, 1738, 1457, 1437, 1415, 1380, 1372, 1334, 1250, 1214, 1169, 1131, 1096, 1061, 1023, 951, 914, 874, 802, 653.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,91 (t, 3H, $J_{\text{Me}, 8}=6,9$ Hz, **Me**), 1,30 (s, 3H, **Me-isoprop**), 1,34-1,44 (m, 2H, **H8**), 1,47 (s, 3H, **Me-isoprop**), 1,50-1,57 (m, 2H, **H7**), 1,98-2,08 (m, 1H, **H3**), 2,31 (dd, 1H, $J_{6a, 3}=3,9$ Hz, $J_{6a, 6b}=16,8$ Hz, **H6a**), 2,65 (dd, 1H, $J_{6b, 3}=10,3$ Hz, $J_{6b, 6a}=16,8$ Hz, **H6b**), 3,70 (s, 3H, **OMe**), 3,71-3,78 (m, 1H, **H2**), 4,75 (pseudo t, 1H, $J\sim 4,4$ Hz, **H4**), 5,80 (d, 1H, $J_{5, 4}=3,9$ Hz, **H5**).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 14,4 (**Me**), 19,4 (**C8**), 26,5 (**Me-isoprop**), 26,7 (**Me-isoprop**), 29,7 (**C6**), 34,8 (**C7**), 44,9 (**C3**), 52,0 (**OMe**), 80,2 (**C2**), 81,1 (**C4**), 104,8 (**C5**), 111,4 (**CMe₂**), 172,9 (**C=O**)

EM, m/z (%): 243 (18, M^+-Me), 169 (13), 157 (20), 151 (10), 123 (11), 100 (11), 99 (11), 97 (12), 95 (11), 81 (14), 71 (10), 69 (11), 59 (44), 55 (22), 43 (100), 41 (50), 39 (20), 31 (14).



Produto [IXb]

FM: $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (**MM:** 272,33 g.mol $^{-1}$)

Análise elementar: Calculado: C: 61,72%; H: 8,88%

Experimental: C: 62,01% ; H: 9,03%

Aspecto: óleo incolor

CCD: R_f : 0,62 (hexano/AcOEt 5:1).

$[\alpha]_D^{25} = +88,5^\circ$ (1,92 g/100 mL, CHCl_3)

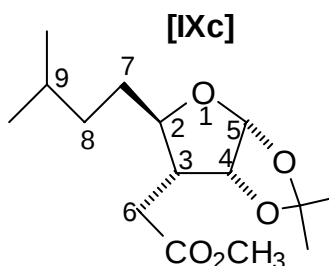
Infravermelho: (Csl, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2986, 2955, 2934, 2870, 1739, 1456, 1437, 1415, 1380, 1372, 1334, 1253, 1213, 1168, 1131, 1097, 1063, 1020, 965, 920, 875, 802, 652.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (t, 3H, $J_{\text{Me}, 9}=7,2$ Hz, **Me**), 1,32 (s, 3H, **Me-isoprop**), 1,32-1,45 (m, 4H, **H8** e **H9**), 1,48 (s, 3H, **Me-isoprop**), 1,55-1,63 (m, 2H, **H7**), 1,98-2,08 (m, 1H, **H3**), 2,32 (dd, 1H, $J_{6a, 3}=4,2$ Hz, $J_{6a, 6b}=16,9$ Hz, **H6a**), 2,65 (dd, 1H, $J_{6b, 3}=10,3$ Hz, $J_{6b, 6a}=16,9$ Hz, **H6b**), 3,70 (s, 3H,

OMe), 3,72-3,77 (m, 1H, **H2**), 4,74 (pseudo t, 1H, $J_{\sim 4,4}$ Hz, **H4**), 5,80 (d, 1H, $J_{5,4}=3,6$ Hz, **H5**).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 13,9 (**Me**), 22,8 (**C9**), 26,3 (**Me-isoprop**), 26,5 (**Me-isoprop**), 28,1 (**C6**), 29,5 (**C8**), 32,2 (**C7**), 44,8 (**C3**), 51,7 (OMe), 80,4 (**C2**), 81,0 (**C4**), 104,6 (**C5**), 111,2 (**CMe₂**), 172,6 (**C=O**).

EM, m/z (%): 257 (18, M^+-Me), 183 (10), 165 (12), 157 (26), 100 (14), 99 (10), 97 (15), 95 (13), 85 (10), 69 (14), 59 (50), 57 (16), 55 (23), 43 (100), 41 (60), 39 (20), 31 (13).



Produto [IXc]

FM: $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_5$ (**MM:** 286,35 g.mol⁻¹)

Análise elementar: Calculado: C: 62,9 %; H: 9,15 %

Experimental: C: 63,31 %; H: 9,20 %

Aspecto: óleo incolor

CCD: R_f : 0,60 (hexano/AcOEt 5:1).

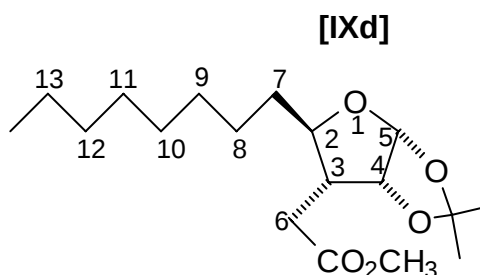
$[\alpha]_D^{25} = +110^\circ$ (1,00 g/100 mL, CHCl_3)

Infravermelho: (Csl, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2954,2935, 2869, 1737, 1467, 1437, 1415, 1380, 1372, 1333, 1251, 1213, 1168, 1131, 1099, 1069, 1022, 918, 875, 801, 653.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (dd, 6H, $J_{\text{Me},8}=1,4$ Hz, $J_{\text{Me},9}=6,5$ Hz, **Me e Me**), 1,30 (s, 3H, **Me-isoprop**), 1,35-1,43 (m, 3H, **H8 e H9**), 1,47 (s, 3H, **Me-isoprop**), 1,52-1,59 (m, 2H, **H7**), 1,99-2,10 (m, 1H, **H3**), 2,32 (dd, 1H, $J_{6a,3}=4,1$ Hz, $J_{6a,6b}=16,9$ Hz, **H6a**), 2,65 (dd, 1H, $J_{6b,3}=10,4$ Hz, $J_{6b,6a}=16,9$ Hz, **H6b**), 3,70 (s, 3H, OMe), 3,70-3,76 (m, 1H, **H2**), 4,75 (pseudo t, 1H, $J_{\sim 4,4}$ Hz, **H4**), 5,80 (d, 1H, $J_{5,4}=3,9$ Hz, **H5**).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 22,6 (**Me**), 22,7 (**Me**), 26,5 (**Me**-isoprop), 26,7 (**Me**-isoprop), 28,3 (**C9**), 29,7 (**C6**), 30,5 (**C8**), 35,2 (**C7**), 45,0 (**C3**), 52,0 (**OMe**), 80,7 (**C2**), 81,2 (**C4**), 104,8 (**C5**), 111,4 (**CMe₂**), 172,9 (**C=O**).

EM, m/z (%): 271 (21, $\text{M}^+ - \text{Me}$), 197 (11), 179 (10), 157 (35), 109 (12), 100 (16), 99 (14), 97 (18), 95 (14), 85 (11), 81 (12), 69 (20), 59 (50), 55 (22), 43 (100), 41 (51), 39 (13), 31 (11).



Produto [IXd]

FM: $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_5$ (**MM:** 328,43 g.mol⁻¹)

Análise elementar: Calculado: C: 65,80%; H: 9,82%

Experimental: C: 65,91% ; H: 9,83%

Aspecto: óleo incolor

CCD: R_f : 0,65 (hexano/AcOEt 5:1).

$[\alpha]_D^{25} = +97,2^\circ$ (1,44 g/100mL, CHCl_3)

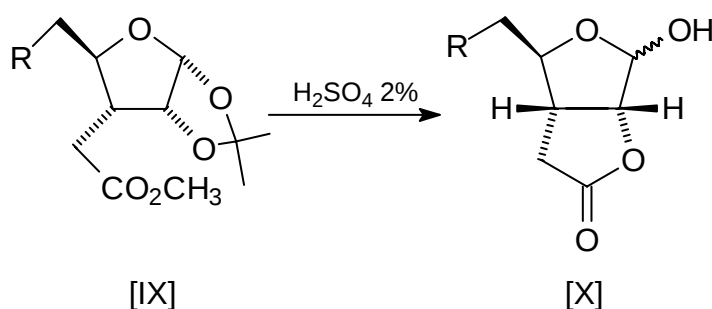
Infravermelho: (Csl, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2984, 2953, 2927, 2855, 1738, 1458, 1437, 1372, 1333, 1250, 1213, 1167, 1131, 1099, 1076, 1022, 874, 803, 722, 653.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,87 (t, 3H, $J_{\text{Me}, 13}=6,8$ Hz, **Me**), 1,20-1,29 (m, 14H, **H7-H13**), 1,30 (s, 3H, **Me**-isoprop), 1,48 (s, 3H, **Me**-isoprop), 1,99-2,10 (m, 1H, **H3**), 2,31 (dd, 1H, $J_{6a, 3}=4,1$ Hz, $J_{6a, 6b}=16,8$ Hz, **H6a**), 2,65 (dd, 1H, $J_{6b, 3}=10,5$ Hz, $J_{6b, 6a}=16,8$ Hz, **H6b**), 3,70 (s, 3H, **OMe**), 3,70-3,75 (m, 1H, **H2**), 4,75 (pseudo t, 1H, $J \sim 4,2$ Hz, **H4**), 5,80 (d, 1H, $J_{5, 4}=3,9$ Hz, **H5**).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 14,3 (**Me**), 22,9 (**C13**), 26,2 (**C12**), 26,5 (**Me**-isoprop), 26,7 (**Me**-isoprop), 29,4 (**C11**), 29,7 (**C10**), 29,8 (**C9**), 30,0 (**C6**), 32,0 (**C8**), 32,8 (**C7**), 45,0 (**C3**), 52,0 (**OMe**), 80,5 (**C2**), 81,2 (**C4**), 104,8 (**C5**), 111,4 (**CMe₂**), 172,9 (**C=O**).

EM, m/z (%): 313 (22, $M^+ - Me$), 253 (11), 161 (11), 157 (43), 100 (18), 99 (11), 97 (21), 95 (13), 81 (16), 71 (10), 69 (19), 67 (14), 59 (52), 57 (17), 55 (31), 43 (100), 41 (56), 39 (11).

1.2.6.9. Síntese de (1*R*,5*R*,6*R*,8*R*)-6-alkuil-8-hidroxi-2,7-dioxabiccilo [3.3.0]octan-3-ona [X β] e (1*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-6-alkuil-8-hidroxi-2,7-dioxabiccilo[3.3.0]octan-3-ona [X α].



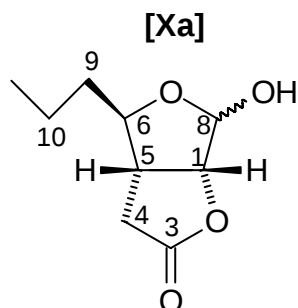
A um balão de fundo redondo (100 mL), contendo [IXa], [IXb], [IXc] ou [IXd] foram acrescentados 1,4-dioxano e solução de H₂SO₄ 2%. As condições utilizadas nas reações se encontram detalhadas na Tabela 1.3.

Tabela 1.3. Condições utilizadas para as reações de hidrólise dos compostos [IX].

Composto [IX] Quantidade/ g (mmol)	Volume de 1,4-dioxano/ mL	Volume de H ₂ SO ₄ 2%/ mL
[IXa] 1,11 (4,29)	75,0	28,0
[IXb] 0,71 (2,62)	46,5	18,3
[IXc] 0,30 (1,04)	19,0	7,3
[IXd] 0,81 (2,46)	44,0	17,0

O sistema foi deixado em refluxo e agitação durante 3 horas. Após o resfriamento, a mistura foi extraída com Et₂O (130 mL/mmol). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (30 mL/mmol), secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica de sílica-gel, usando como eluente hexano/AcOEt

2:1, obtendo-se misturas de isômeros com a hidroxila em α e β ([Xa α] e [Xa β], 0,49 g, 61,3%), ([Xb α] e [Xb β], 0,38 g, 73,3%), ([Xc α] e [Xc β], 0,18 g, 79,7%), ([Xd α] e [Xd β], 0,46 g, 73,4%).



Produtos [Xa α] e [Xa β]

FM: C₉H₁₄O₄ (**MM:** 186,20 g.mol⁻¹)

Análise elementar: Calculado: C: 58,05%; H: 7,58%

Experimental: C: 57,03; H: 7,59%

Aspecto: óleo incolor

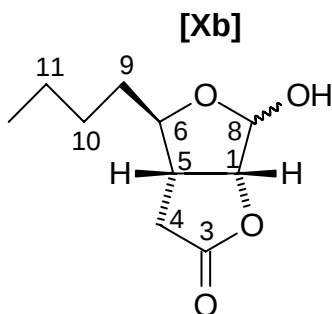
CCD: *R_f*: 0,26 (hexano/AcOEt 2:1).

Infravermelho: (Csl, $\nu_{\text{máx}}$ /cm⁻¹): 3406, 2959, 2934, 2873, 1781, 1636, 1465, 1418, 1360, 1293, 1240, 1163, 1079, 1045, 1001, 972, 932, 912, 819, 775, 742, 694.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,91-0,97 (m, 4,5H, Me α e Me β), 1,30-1,65 (m, 7H, (H9 α , H10 α) e (H9 β , H10 β e OH β)), 1,70-1,80 (m, 0,5H, OH α), 2,45 (d, 1H, $J_{4a\beta, 4b\beta}$ =17,1 Hz, H4a β), 2,48-2,53 (m, 0,5H, H4a α), 2,70-2,94 (m, 3H, (H4b α , H5 α) e (H4b β , H5 β)), 3,89-3,92 (m, 1,5H, H6 α e H6 β), 4,85 (d, 1H, $J_{1\beta, 5\beta}$ =6,0 Hz, H1 β), 4,88-4,91 (m, 0,5H, H1 α), 5,50 (d, 0,5H, $J_{8\alpha, 1\alpha}$ =3,9 Hz, H8 α), 5,53 (s, 1H, H8 β).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,1 (Me β), 14,2 (Me α), 19,1 (C10 α), 19,4 (C10 β), 33,5 (C4 α), 34,2 (C4 β), 37,0 (C9 α), 39,8 (C9 β), 42,2 (C5 α), 42,8 (C5 β), 82,5 (C6 α), 83,3 (C1 α), 87,9 (C6 β), 88,6 (C1 β), 95,7 (C8 α), 101,0 (C8 β), 176,0 (C3 β), 177,0 (C3 α).

EM, m/z (%): 168 (0,1, M⁺-H₂O), 143 (58), 141 (0,9), 113 (4), 112 (38), 98 (10), 97 (76), 86 (14), 85 (84), 84 (11), 83 (38), 81 (24), 73 (10), 68 (65), 57 (59), 55 (100), 53 (17), 44 (16), 43 (69), 41 (94), 39 (54), 31 (56).



Produtos [Xb α] e [Xb β]

FM: C₁₀H₁₆O₄(**MM:** 200,22 g.mol⁻¹)

Análise elementar: Calculado: C: 59,99%; H: 8,06%

Experimental: C: 58,63%; H: 8,01%

Aspecto: óleo incolor

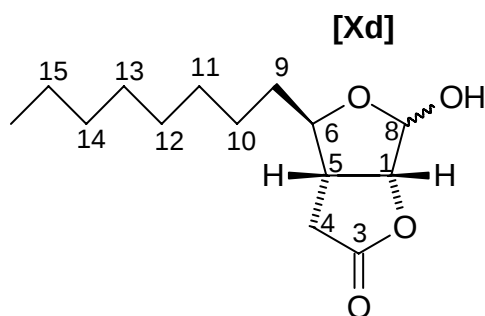
CCD: *R_f*: 0,35 (hexano/AcOEt 2:1).

Infravermelho: (Csl, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3409, 2955, 2932, 2869, 1782, 1636, 1465, 1418, 1359, 1342, 1293, 1236, 1162, 1079, 1047, 978, 947, 902, 879, 812, 780, 731, 694.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (t, 4,5H, *J*_{Me α} e Me β , *11*=6,5 Hz, **Me α** e **Me β**), 1,28-1,42 (m, 9H, (**H9 α** , **H10 α** , **H11 α**) e (**H9 β** , **H10 β** , **H11 β**)), 1,58-1,67 (m, 1H, **OH β**), 1,74-1,82 (m, 0,5H, **OH α**), 2,46 (d, 1H, *J*_{4a β} , 4b β =17,5 Hz, **H4a β**), 2,51 (dd, 0,5H, *J*_{4a α} , 5 α =4,1 Hz, *J*_{4a α} , 4b α =17,5 Hz, **H4a α**), 2,63-2,92 (m, 3H, (**H4b α** , **H5 α**) e (**H4b β** , **H5 β**)), 3,92 (q, 1H, *J*_{6 β} , 9a β =*J*_{6 β} , 9b β =*J*_{6 β} , 5 β =6,3 Hz, **H6 β**), 3,99 (q, 0,5H, *J*_{6 α} , 9a α =*J*_{6 α} , 9b α =*J*_{6 α} , 5 α =6,4 Hz, **H6 α**), 4,85 (d, 1H, *J*_{1 α} , 5 α =6,1 Hz, **H1 β**), 4,87-4,90 (m, 0,5H, **H1 α**), 5,52 (d, 0,5H, *J*_{8 α} , 1 α =4,0 Hz, **H8 α**), 5,54 (s, 1H, **H8 β**).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 13,9 (**Me α**), 14,0 (**Me β**), 22,4 (**C11 β**), 22,6 (**C11 α**), 27,7 (**C10 α**), 28,1 (**C10 β**), 33,3 (**C4 α**), 33,9 (**C4 β**), 34,4 (**C9 α**), 37,2 (**C9 β**), 42,1 (**C5 α**), 42,6 (**C5 β**), 82,3 (**C6 α**), 83,3 (**C1 α**), 88,0 (**C6 β**), 88,4 (**C1 β**), 95,6 (**C8 α**), 100,9 (**C8 β**), 175,6 (**C3 β**), 176,5 (**C3 α**).

EM, m/z (%): 200 (0,2, M⁺), 182 (0,06, M⁺-H₂O), 143 (67), 141 (0,7), 126 (20), 125 (14), 113 (3), 98 (17), 97 (59), 95 (12), 87 (12), 86 (15), 85 (81), 84 (22), 83 (27), 82 (13), 81 (12), 71 (12), 70 (31), 69 (49), 68 (29), 67 (13), 57



Produtos [Xd α] e [Xd β]

FM: C₁₄H₂₄O₄ (**MM:** 256,33 g.mol⁻¹)

Análise elementar: Calculado: C: 65,60%; H: 9,44%

Experimental: C: 65,52%; H: 9,33%

Aspecto: sólido branco

T_f: 65,9-67,0 °C; **CCD: R_f:** 0,44 (hexano/AcOEt 2:1).

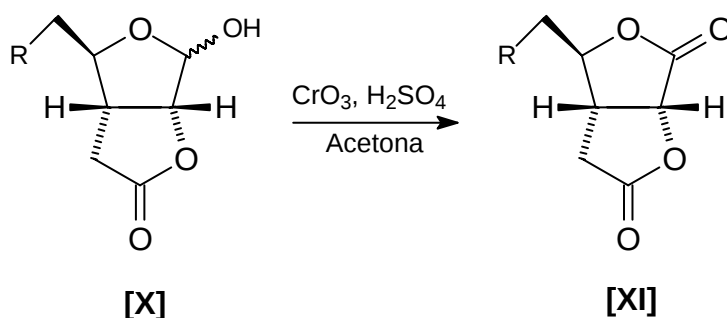
Infravermelho: (KBr, $\nu_{\text{máx}}$ /cm⁻¹): 3236, 2953, 2928, 2855, 1781, 1468, 1454, 1423, 1357, 1333, 1295, 1245, 1225, 1160, 1078, 1047, 1023, 980, 918, 901, 779, 724, 694.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,92 (t, 4,5H, $J_{\text{Me}\alpha, 15\alpha}$ =6,6 Hz, **Me α** e **Me β**), 1,3 (sl, 18H, (**H9 α -H14 α**) e (**H9 β -H14 β**)), 1,55-1,66 (m, 1H, **OH β**), 1,70-1,79 (m, 0,5H, **OH α**), 2,41-2,53 (m, 1,5H, **H4 $\alpha\alpha$** , **H4 $\alpha\beta$**), 2,61-2,93 (m, 3H, (**H4 $b\alpha$** , **H5 α**) e (**H4 $b\beta$** , **H5 β**)), 3,88-4,01 (m, 1,5H, **H6 α** , **H6 β**), 4,85 (d, 1H, $J_{1\beta, 5\beta}$ =6,0 Hz, **H1 β**), 4,88-4,91 (m, 0,5H, **H1 α**), 5,50 (d, 0,5H, $J_{8\alpha, 1\alpha}$ =3,9 Hz, **H8 α**), 5,54 (s, 1H, **H8 β**).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,3 (**Me α** e **Me β**), 22,9 (**C15 α** e **C15 β**), 25,9 (**C14 α**), 26,3 (**C14 β**), 29,4 (**C13 β**), 29,6 (**C13 α**), 29,7 (**C12 α** e **C12 β**), 32,1 (**C11 α** e **C11 β**), 33,6 (**C4 α** e **C4 β**), 34,2 (**C10 β**), 34,9 (**C10 α**), 37,8 (**C9 α** e **C9 β**), 42,4 (**C5 α**), 42,9 (**C5 β**), 82,5 (**C6 α**), 83,6 (**C1 α**), 88,3 (**C6 β**), 88,6 (**C1 β**), 95,9 (**C8 α**), 101,1 (**C8 β**), 175,9 (**C3 β**), 176,7 (**C3 α**).

EM, m/z (%): 256 (0,05, M⁺), 238 (0,14, M⁺- H₂O), 143 (63), 141 (3), 113 (5), 98 (15), 97 (40), 96 (11), 95 (11), 85 (50), 84 (18), 83 (28), 82 (11), 81 (18), 71 (15), 70 (32), 69 (45), 68 (19), 67 (21), 57 (47), 56 (16), 55 (73), 54 (12), 53 (12), 44 (14), 43 (59), 42 (32), 41 (100), 39 (33), 32 (10), 31 (21).

1.2.6.10. Síntese de (1*R*,5*R*,6*R*)-6-alquil-2,7-dioxabicyclo[3.3.0]octano-3,8-diona [XI].

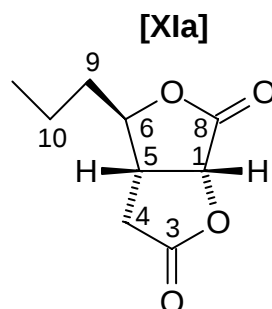


As misturas de compostos bicíclicos [Xa], [Xb], [Xc] e [Xd] foram dissolvidas em acetona e metade da quantidade do reagente de Jones foi adicionada gota-a-gota sob agitação. Após 5 minutos, a outra metade foi adicionada. Acrescentaram-se CH₂Cl₂ e água à mistura reacional, e o sistema bifásico foi transferido para um funil de separação. Separadas as fases, a fase aquosa ainda foi extraída mais uma vez com CH₂Cl₂. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de NaHCO₃, secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada. As condições utilizadas nas reações encontram-se detalhadas na Tabela 1.4.

Tabela 1.4. Condições utilizadas nas reações de oxidação de Jones.

Composto [X]		Volume (em mL) adicionado de				
Quantidade/ g (mmol)		Acetona	Reagente de Jones	CH ₂ Cl ₂	Água	NaHCO ₃
[Xa]	0,46 (2,47)	35	1,7 + 1,7	50 + 30	25	2 x 20
[Xb]	0,32 (1,61)	22,5	1,1 + 1,1	40 + 25	20	2 x 15
[Xc]	0,16 (0,75)	10	0,5 + 0,5	30 + 20	15	2 x 10
[Xd]	0,44 (1,71)	24	1,2 + 1,2	50 + 30	25	2 x 20

Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, usando como eluente hexano/AcOEt 2:1, obtendo-se 0,320 g (70,3%) de [XIa], 0,224 g (70,1%) de [XIb], 0,12 g (77,9%) de [XIc], e 0,30 g (68,7%) de [XIId].



Produto [XIa]

FM: C₉H₁₂O₄ (**MM:** 184,18 g.mol⁻¹)

Análise elementar: Calculado: C: 58,68%; H: 6,57%

Experimental: C: 57,82%; H: 6,48%

Aspecto: sólido branco

T_f: 30,8-31,2 °C; **CCD: R_f:** 0,29 (hexano/AcOEt 2:1).

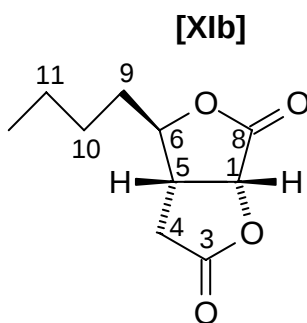
[α]_D²⁵ = +114° (1,92 g/100 mL, CHCl₃)

Infravermelho: (Csl, ν_{máx}/cm⁻¹): 2962, 2936, 2874, 1778, 1466, 1417, 1364, 1281, 1245, 1216, 1150, 1074, 1010, 971, 948, 904, 861, 835, 786, 753, 727, 687, 632.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,97 (t, 3H, J_{Me, 10}=7,4 Hz, **Me**), 1,35-1,55 (m, 2H, **H10**), 1,62-1,80 (m, 2H, **H9**), 2,54 (dd, 1H J_{4a, 5}=3,9 Hz, J_{4a, 4b}=18,0 Hz, **H4a**), 2,94 (dd, 1H, J_{4b, 5}=9,6 Hz, J_{4b, 4a}=18,2 Hz, **H4b**), 3,01-3,10 (m, 1H, **H5**), 4,35 (td, 1H, J_{6, 9a}=J_{6, 9b}=5,4 Hz, J_{6, 5}=7,5 Hz, **H6**), 5,00 (d, 1H, J_{1, 5}=7,8 Hz, **H1**).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 13,8 (**Me**), 18,5 (**C10**), 32,0 (**C4**), 37,6 (**C9**), 40,3 (**C5**), 77,2 (**C1**), 84,9 (**C6**), 170,4 (**C3**), 174,1 (**C8**).

EM, m/z (%): 184 (0,03, M⁺), 141 (0,8), 113 (19), 112 (17), 98 (13), 97 (52), 85 (16), 84 (50), 83 (39), 81 (18), 71 (13), 70 (19), 69 (41), 68 (23), 57 (35), 56 (29), 55 (100), 43 (43), 42 (52), 41 (80), 40 (16).



Produto [XIb]

FM: C₁₀H₁₄O₄ (**MM:** 198,21 g.mol⁻¹)

Análise elementar: Calculado: C: 60,59%; H: 7,12%

Experimental: C: 60,70%; H: 7,13%

Aspecto: sólido branco

T_f: 74,8-75,6 °C; **CCD: R_f:** 0,36 (hexano/AcOEt 2:1).

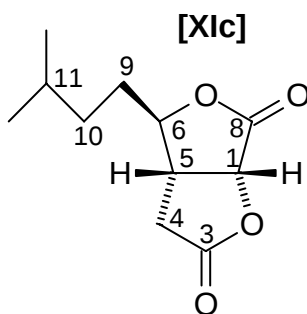
[α]_D²⁵ = +103,2° (1,84 g/100 mL, CHCl₃)

Infravermelho: (Csl, ν_{máx}/cm⁻¹): 2957, 2933, 2871, 1795, 1760, 1467, 1417, 1365, 1327, 1307, 1243, 1227, 1163, 1133, 1089, 1079, 1056, 1026, 991, 967, 933, 886, 864, 737, 670.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,93 (t, 3H, J_{Me, 11}=7,0 Hz, **Me**), 1,35-1,48 (m, 4H, **H10**, **H11**), 1,68-1,79 (m, 2H, **H9**), 2,57 (dd, 1H J_{4a, 5}=4,0 Hz, J_{4a, 4b}=18,4 Hz, **H4a**), 2,94 (dd, 1H, J_{4b, 5}=9,6 Hz, J_{4b, 4a}=18,0Hz, **H4b**), 3,03-3,10 (m, 1H, **H5**), 4,33-4,37 (m, 1H, **H6**), 5,00 (d, 1H, J_{1, 5}=7,6 Hz, **H1**).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 13,7 (**Me**), 22,2 (C11), 26,9 (**C4**), 32,8 (**C10**), 35,1 (**C9**), 40,1 (**C5**), 77,0 (**C1**), 84,7 (**C6**), 169,9 (**C3**), 173,7 (**C8**).

EM, m/z (%): 141 (0,2), 113 (19), 111 (10), 98 (18), 97 (48), 85 (25), 84 (43), 83 (25), 70 (33), 69 (41), 68 (28), 57 (40), 56 (28), 55 (100), 44 (23), 43 (36), 42 (40), 41 (75), 40 (15), 39 (54).



Produto [Xlc]

FM: C₁₁H₁₆O₄(**MM:** 212,23 g.mol⁻¹)

Análise elementar: Calculado: C: 62,26%; H: 7,60%

Experimental: C: 61,63%; H: 7,53%

Aspecto: sólido branco

T_f: 75,6-76,0 °C; **CCD: R_f:** 0,42 (hexano/AcOEt 2:1).

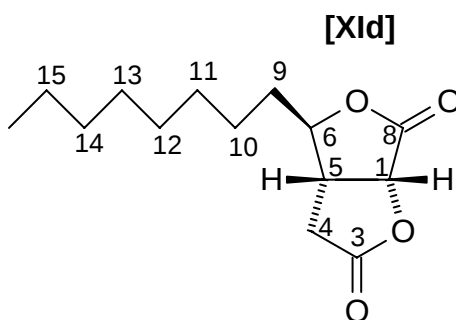
[α]_D²⁵ = +83,3° (0,60 g/100mL, CHCl₃)

Infravermelho: (Csl, ν_{máx}/cm⁻¹): 2956, 2931, 2871, 1777, 1468, 1416, 1386, 1367, 1306, 1295, 1274, 1245, 1221, 1155, 1074, 998, 970, 929, 918, 900, 864, 788, 689, 633.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (d, 6H, J_{Me, 11}=6,6 Hz, **Me e Me**), 1,17-1,41 (m, 2H, **H10**), 1,51-1,65 (m, 1H, **H11**), 1,69-1,77 (m, 2H, **H9**), 2,54 (dd, 1H J_{4a, 5}=3,8 Hz, J_{4a, 4b}=18,0 Hz, **H4a**), 2,94 (dd, 1H, J_{4b, 5}=9,6 Hz, J_{4b, 4a}=18,0 Hz, **H4b**), 3,01-3,10 (m, 1H, **H5**), 4,29-4,35 (m, 1H, **H6**), 5,00 (d, 1H, J_{1, 5}=7,5 Hz, **H1**).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 22,5 (**Me**), 22,6 (**Me**), 27,9 (**C11**), 33,0 (**C4**), 33,5 (**C10**), 33,9 (**C9**), 40,3 (**C5**), 77,2 (**C1**), 85,4 (**C6**), 170,2 (**C3**), 174,0 (**C8**).

EM, m/z (%): 141 (0,7), 113 (34), 108 (18), 98 (12), 97 (40), 95 (10), 85 (43), 84 (36), 83 (30), 82 (13), 81 (16), 71 (13), 70 (44), 69 (68), 68 (24), 67 (23), 57 (43), 56 (42), 55 (69), 53 (10), 44 (13), 43 (77), 42 (33), 41 (100), 40 (15), 39 (55).



Produto [Xld]

FM: C₁₄H₂₂O₄(**MM:** 254,31 g.mol⁻¹)

Análise elementar: Calculado: C: 66,12%; H: 8,72%

Experimental: C: 66,10%; H: 8,79%

Aspecto: sólido branco

T_f : 38,3-39,1 °C; **CCD:** **R_f :** 0,48 (hexano/AcOEt 2:1).

$[\alpha]_D^{25}$ = +177,4° (1,24 g/100 mL, CHCl₃)

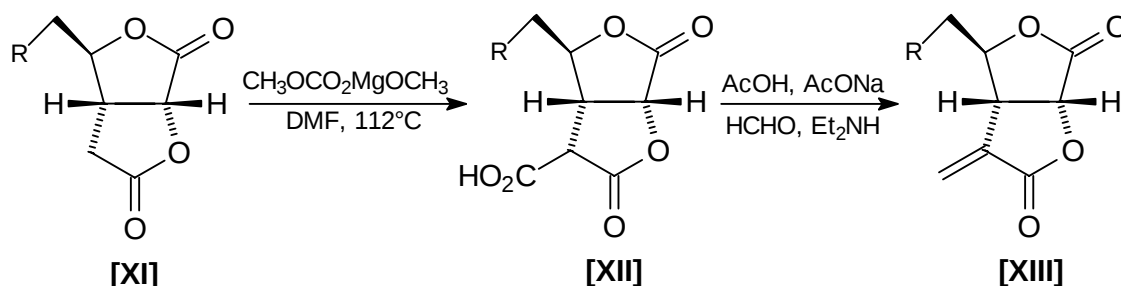
Infravermelho: (Csl, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2953, 2924, 2852, 1782, 1464, 1414, 1376, 1355, 1289, 1247, 1215, 1145, 1129, 1079, 1054, 1002, 977, 928, 901, 853, 790, 723, 692, 637.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,84-088 (t, 3H, $J_{\text{Me}, 15}$ =6,7 Hz, **Me**), 1,25 (sL, 12H, **H10-H15**), 1,64-1,76 (m, 2H, **H9**), 2,54 (dd, 1H $J_{4a, 5}$ =3,6 Hz, $J_{4a, 4b}$ =18,0 Hz, **H4a**), 2,94 (dd, 1H, $J_{4b, 5}$ =9,6 Hz, $J_{4b, 4a}$ =18,0 Hz, **H4b**), 3,01-3,09 (m, 1H, **H5**), 4,34 (td, 1H, $J_{6, 9a}$ = $J_{6, 9b}$ =5,3 Hz, $J_{6, 5}$ =7,2 Hz, **H6**), 4,99 (d, 1H, $J_{1, 5}$ =7,5 Hz, **H1**).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,0 (**Me**), 22,5 (**C15**), 24,8 (**C14**), 29,0 (**C13**), 29,1 (**C12**), 29,2 (**C11**), 31,7 (**C4**), 32,7 (**C10**), 35,3 (**C9**), 40,0 (**C5**), 77,0 (**C1**), 84,8 (**C6**), 169,9 (**C3**), 173,7 (**C8**).

EM, m/z (%): 254 (0,04, M^+), 141 (3), 113 (16), 98 (18), 97 (43), 96 (10), 95 (22), 85 (16), 84 (32), 83 (31), 82 (16), 81 (22), 71 (15), 70 (36), 69 (45), 68 (21), 67 (22), 57 (39), 56 (21), 55 (67), 54 (16), 43 (61), 42 (30), 41 (100), 40 (11), 39 (36).

1.2.6.11. Síntese de (1*R*,5*R*,6*R*)-6-alkuil-4-metilideno-2,7-dioxabicyclo [3.3.0]octano-3,8-diona [XIII]



A um balão bitubulado (25 mL ou 50 mL), contendo os compostos [XIa], [XIb], [XIc] ou [XId], e sob atmosfera de nitrogênio, foi acrescentada solução de carbonato de metilmetoximagnésio (CMM), 2,0 mol.L⁻¹. O

sistema foi deixado sob refluxo e agitação a 112°C durante 5 horas. Após este período de tempo, o aquecimento foi interrompido e, após resfriamento, acrescentou-se uma mistura de HCl 6 mol.L⁻¹/éter dietílico (5:1, 12 mL/mmol) ao balão. O sistema foi deixado sob agitação até a dissolução de todo o precipitado. A mistura foi, então, extraída com éter dietílico. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de NaCl, secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas.

As condições utilizadas nas reações se encontram detalhadas na Tabela 1.5.

Tabela 1.5. Condições utilizadas na síntese dos ácidos dilactônicos [XII]

Composto [XI]	Volume (em mL) adicionado de			
Quantidade/ g (mmol)	CMM (mL)	HCl/Et ₂ O (mL)	Et ₂ O (mL)	Sol. Sat. NaCl (mL)
[XIa] (0,28, 1,52)	10	18	2 x 15	15
[XIb] (0,18, 0,91)	6,0	11	2 x 15	15
[XIc] (0,09, 0,42)	2,7	5,0	2 x 10	10
[XIId] (0,27, 1,06)	6,9	12	2 x 15	15

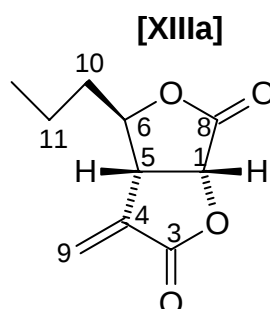
Para a metilenação descarboxilativa dos ácidos dilactônicos [XIa], [XIb], [XIc] e [XIId] assim obtidos, acetato de sódio (0,30 g) foi dissolvido em ácido acético (12 mL) e misturado com uma solução contendo 9,0 mL de formol (38%) e 3 mL de dietilamina. Uma porção desta mistura foi adicionada ao ácido dilactônico [XII] contido em um balão. A mistura reacional foi agitada vigorosamente durante 3 minutos e, em seguida, colocada em banho-maria durante 5 minutos. Após seu resfriamento, uma mistura de Et₂O e água foi adicionada ao sistema. As fases foram separadas em um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com água (3 x 10 mL), secada com Na₂SO₄ anidro e concentrada. As condições utilizadas nas reações encontram-se detalhadas na Tabela 1.6.

Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica de sílica gel, usando como eluente hexano/AcOEt 2:1, obtendo-se 44,7 mg (15%) de

[XIIIa], 21,9 mg (12%) de [XIIIb], 17,9 mg (19%) de [XIIIc], e 31 mg (11%) de [XIId].

Tabela 1.6. Condições utilizadas nas reações de metilenação descarboxilativa dos ácidos [XII].

Ácido dilactônico	Solução (AcONa, AcOH, Et ₂ NH, HCHO) / mL	Et ₂ O + H ₂ O / mL
[XIIa]	3,2	50 + 25
[XIIb]	2,0	40 + 20
[XIIc]	1,5	30 + 15
[XIId]	2,0	40 + 20



Produto [XIIIa]

FM: C₁₀H₁₂O₄(**MM:** 196,2 g.mol⁻¹)

Análise elementar: Calculado: C: 61,21%; H: 6,17%

Experimental: C: 61,11%; H: 6,17%

Aspecto: óleo incolor

CCD: *R_f*: 0,35 (hexano/AcOEt 2:1).

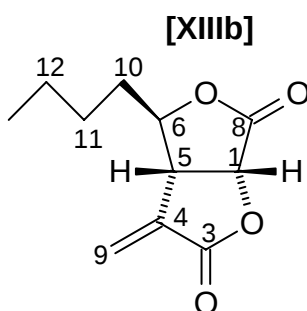
$[\alpha]_D^{25} = -20,0^\circ$ (1,24 g/100 mL, CHCl₃)

Infravermelho: (Csl, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2962, 2936, 2875, 1778, 1663, 1466, 1406, 1361, 1297, 1269, 1231, 1105, 1060, 1009, 959, 887, 811, 668, 614.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,94 (t, 3H, $J_{\text{Me}, 11}=6,9$ Hz, **Me**), 1,35-1,55 (m, 2H, **H11**), 1,75-1,90 (m, 2H, **H10**), 3,55-3,59 (m, 1H, **H5**), 4,43 (td, 1H, $J_{6, 10a}=J_{6, 10b}=4,0$ Hz, $J_{6, 5}=9,3$ Hz, **H6**), 5,04 (d, 1H, $J_{1, 5}=8,4$ Hz, **H1**), 5,87 (d, 1H, $J_{9a, 9b}=2,1$ Hz, **H9a**), 6,48 (d, 1H, $J_{9b, 9a}=2,4$ Hz, **H9b**).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 13,9 (**Me**), 18,5 (**C11**), 38,3 (**C10**), 44,4 (**C5**), 74,6 (**C1**), 85,2 (**C6**), 126,6 (**C9**), 134,8 (**C4**), 167,8 (**C3**), 170,1 (**C8**).

EM, m/z (%): 153 (5), 125 (8), 124 (11), 110 (14), 109 (43), 97 (12), 96 (100), 95 (14), 82 (11), 81 (28), 71 (39), 69 (12), 68 (56), 67 (30), 55 (24), 53 (28), 52 (16), 51 (15), 43 (27), 41 (60), 40 (30), 39 (55).



Produto [XIIIb]

FM: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (**MM:** 210,20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)

Análise elementar: Calculado: C: 62,85%; H: 6,71%

Experimental: 58,06%; H: 6,35%

Aspecto: óleo incolor

CCD: R_f : 0,45 (hexano/ AcOEt 2:1).

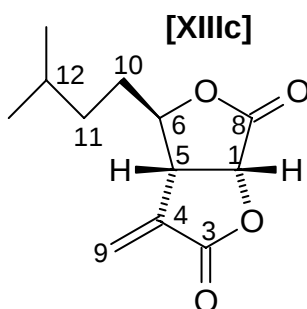
$[\alpha]_D^{25} = -29,58^\circ$ (0,68 g/100 mL, CHCl_3)

Infravermelho: (Csl, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2957, 2932, 2871, 1780, 1735, 1664, 1466, 1435, 1407, 1354, 1295, 1262, 1220, 1193, 1106, 1062, 1029, 1015, 968, 915, 810, 736, 694, 668, 611.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0,94 (t, 3H, $J_{\text{Me}, 12}=6,9$ Hz, **Me**), 1,33-1,52 (m, 4H, **H11**, **H12**), 1,75-1,87 (m, 2H, **H10**), 3,53-3,59 (m, 1H, **H5**), 4,43 (td, 1H, $J_{6, 10a}=J_{6, 10b}=3,9$ Hz, $J_{6, 5}=9,3$ Hz, **H6**), 5,07 (d, 1H, $J_{1, 5}=8,4$ Hz, **H1**), 5,87 (d, 1H, $J_{9a, 9b}=2,1$ Hz, **H9a**), 6,48 (d, 1H, $J_{9b, 9a}=2,4$ Hz, **H9b**).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 14,1 (**Me**), 22,5 (**C12**), 27,1 (**C11**), 35,9 (**C10**), 44,4 (**C5**), 74,5 (**C1**), 85,4 (**C6**), 126,6 (**C9**), 134,8 (**C4**), 167,7 (**C3**), 169,9 (**C8**).

EM, m/z (%): 153 (3), 125 (7), 124 (18), 110 (13), 109 (32), 97 (13), 96 (100), 85 (30), 82 (10), 81 (22), 69 (12), 68 (40), 67 (26), 57 (16), 55 (15), 53 (24), 52 (11), 51 (12), 43 (11), 41 (56), 40 (27), 39 (50).



Produto [XIIIc]

FM: C₁₂H₁₆O₄ (**MM:** 224,2 g.mol⁻¹)

Análise elementar: Calculado: C: 64,28%; H: 7,19%

Experimental: 62,45%; H: 6,99%

Aspecto: óleo incolor

CCD: *R_f*: 0,52 (hexano/AcOEt 2:1).

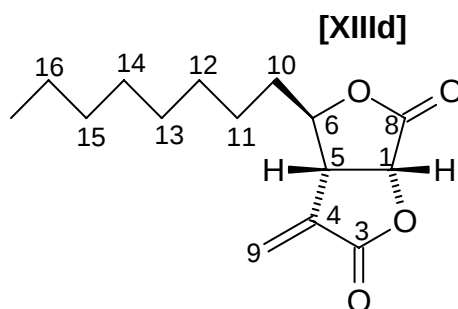
$[\alpha]_D^{25} = -41,9^\circ$ (0,72 g/100 mL, CHCl₃)

Infravermelho: (Csl, $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2956, 2931, 2870, 1781, 1665, 1468, 1406, 1387, 1366, 1350, 1293, 1265, 1220, 1193, 1105, 1061, 1024, 1000, 983, 957, 917, 810, 736, 668, 614.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,91 (d, 6H, $J_{\text{Me}, 12}=6,6$ Hz, **Me e Me**), 1,24-1,44 (m, 2H, **H11**), 1,54 -1,68 (m, 1H, **H12**), 1,77-1,84 (m, 2H, **H10**), 3,53-3,59 (m, 1H, **H5**), 4,41 (td, 1H, $J_{6, 10a}=J_{6, 10b}=3,8$ Hz, $J_{6, 5}=9,3$ Hz, **H6**), 5,04 (d, 1H, $J_{1, 5}=8,4$ Hz, **H1**), 5,88 (d, 1H, $J_{9a, 9b}=2,1$ Hz, **H9a**), 6,47 (d, 1H, $J_{9b, 9a}=2,4$ Hz, **H9b**).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 22,5 (**Me**), 22,6 (Me), 27,9 (**C12**), 33,9 (**C11**), 34,2 (**C10**), 44,3 (**C5**), 74,5 (**C1**), 85,7 (**C6**), 126,6 (**C9**), 134,8 (**C4**), 167,7 (**C3**), 170,0 (**C8**).

EM, m/z (%): 153 (0,4), 125 (8), 124 (12), 109 (25), 99 (16), 97 (16), 96 (100), 95 (12), 85 (15), 82 (13), 81 (29), 79 (12), 69 (24), 68 (36), 67 (22), 55 (16), 53 (20), 52 (11), 51 (10), 43 (48), 41 (70), 40 (26), 39 (51).



Produto [XIIId]

FM: C₁₅H₂₂O₄(**MM:** 266,3 g.mol⁻¹)

Análise elementar: Calculado: C: 67,65%; H: 8,33%

Experimental: 68,26%; H: 7,94%

Aspecto: sólido branco

T_f: 44,4-45,0 °C; **CCD:** **R_f:** 0,61 (hexano/AcOEt 2:1).

[α]_D²⁵ = -33,3° (0,60 g /100 mL, CHCl₃)

Infravermelho: (Csl, ν_{máx}/cm⁻¹): 2955, 2925, 2855, 1785, 1729, 1665, 1463, 1377, 1291, 1260, 1217, 1101, 1071, 1018, 967, 801, 743, 704.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,88 (t, 3H, J_{Me, 16}= 6,6 Hz, **Me**), 1,27 (sL, 12H, **H11-H16**), 1,76-1,84 (m, 2H, **H10**), 3,52-3,58 (m, 1H, **H5**), 4,43 (td, 1H, J_{6, 10a}=J_{6, 10b}=4,0 Hz, J_{6, 5}=9,0 Hz, **H6**), 5,03 (d, 1H, J_{1, 5}=8,4 Hz, **H1**), 5,87 (d, 1H, J_{9a, 9b}=2,1 Hz, **H9a**), 6,48 (d, 1H, J_{9b, 9a}=2,4 Hz, **H9b**).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 14,3 (**Me**), 22,9 (**C16**), 25,1 (**C15**), 29,4 (**C13** e **C14**), 29,6 (**C12**), 32,0 (**C11**), 36,3 (**C10**), 44,4 (**C5**), 74,5 (**C1**), 85,4 (**C6**), 126,6 (**C9**), 134,8 (**C4**), 167,7 (**C3**), 169,9 (**C8**).

EM, m/z (%): 153 (0,5), 141 (11), 125 (6), 124 (13), 110 (13), 109 (26), 97 (14), 96 (100), 82 (13), 81 (26), 79 (11), 71 (13), 69 (20), 68 (34), 67 (27), 57 (28), 55 (31), 53 (18), 43 (46), 42 (11), 41 (82), 40 (22), 39 (36).

1.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos durante a realização de cada etapa da rota sintética (Figura 1.2, página 8) serão discutidos a seguir. Os dados obtidos pelas técnicas de espectroscopia no infravermelho, RMN de ^1H e ^{13}C , COSY, e espectrometria de massa serão analisados de modo a comprovar as estruturas propostas para os novos compostos sintetizados neste trabalho.

1.3.1. Síntese de 1,2:5,6-di-O-Isopropilideno- α -D-glicofuranose [II]

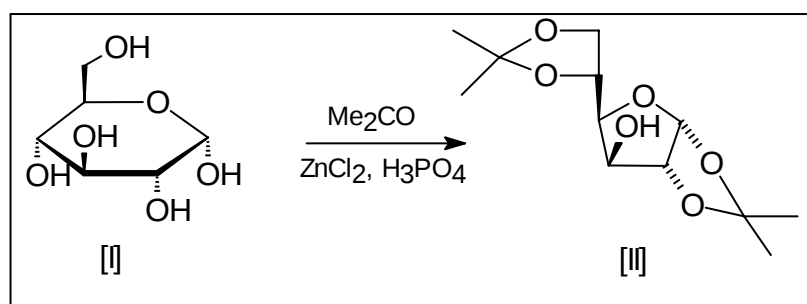


Figura 1.3. Proteção das hidroxilas nos carbonos 1, 2, 5 e 6 da α -D-glicose.

A diacetona-D-glicose [II] foi obtida a partir da proteção da α -D-glicose [I], com acetona em meio ácido, com rendimento de 83% (Figura 1.3), de acordo com o método descrito por SCHMIDT (1962). O composto [II] também pode ser obtido comercialmente (ALDRICH), entretanto a sua síntese reduz o custo da rota sintética.

Os isopropilidenos são derivados muito úteis de açúcares e podem ser formados em açúcares cíclicos pela reação da acetona com grupos hidroxilas adjacentes (SCHMIDT, 1962). O acetal formado tem a função de proteger os grupos hidroxilas de reações indesejáveis, como a reação de oxidação utilizada na segunda etapa da rota sintética (Figura 1.2). Os acetais sofrem hidrólise em meio ácido, mas são estáveis em meios básico e neutro. Devido a esta propriedade, a formação do acetal é um método conveniente para proteger as hidroxilas de reações indesejáveis em soluções básicas ou neutras (KOCIENSKI, 1994). O catalisador da reação

foi o ácido de Lewis, ZnCl_2 . O mecanismo proposto para a reação é exemplificado na figura 1.4. De modo semelhante foram protegidas as hidroxilas 1 e 2.

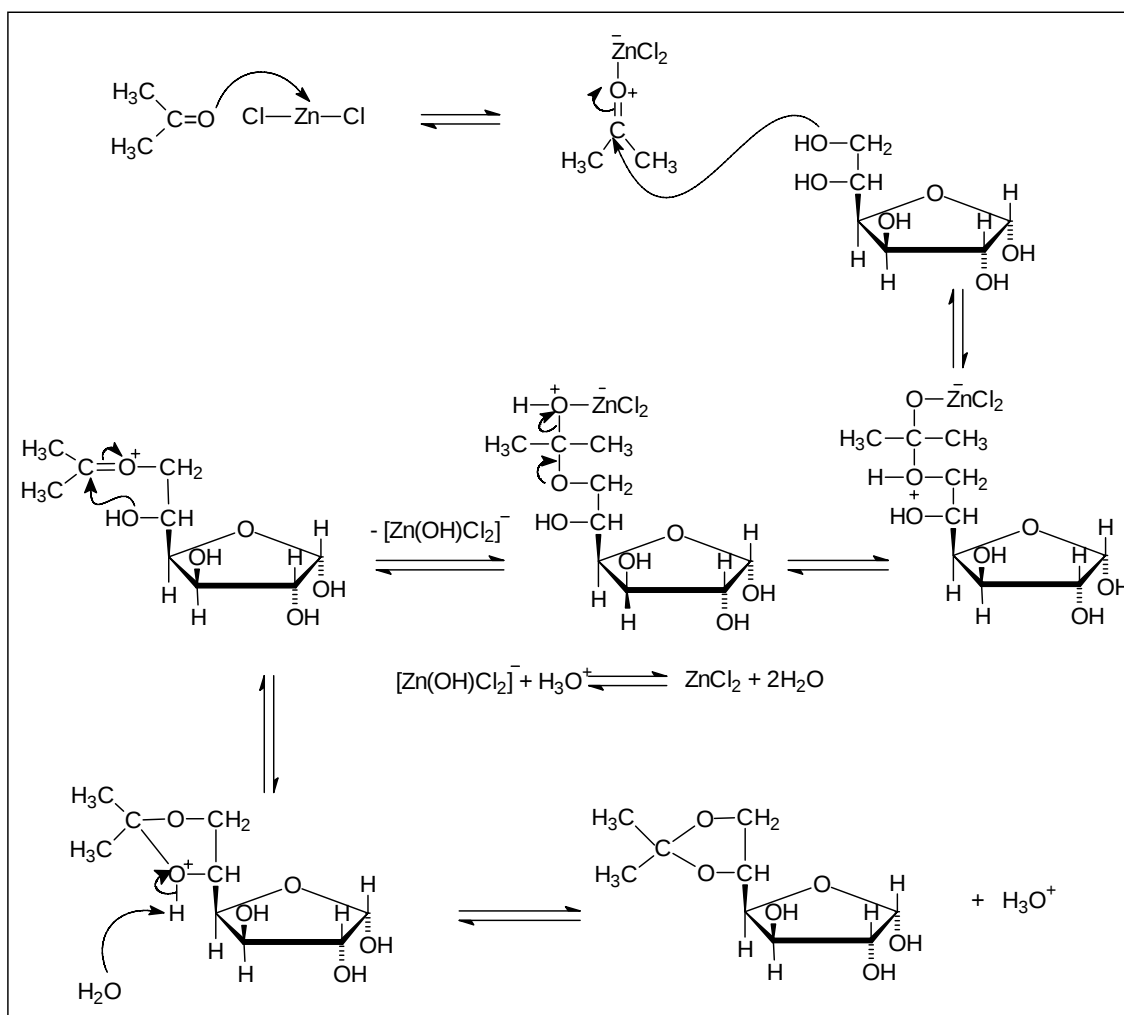


Figura 1.4. Mecanismo de proteção das hidroxilas 5 e 6 da α -D-glicose [I].

A D-glicose existe em solução na forma de cadeia aberta em equilíbrio com as formas isoméricas de anéis hemiacetais de seis membros (piranoses, componentes majoritários) e de cinco membros (furanoses) (Figura 1.5). A configuração em anel de 5 membros, com a hidroxila anomérica em α , é requerida para a reação de formação da diacetona-D-glicose [II].

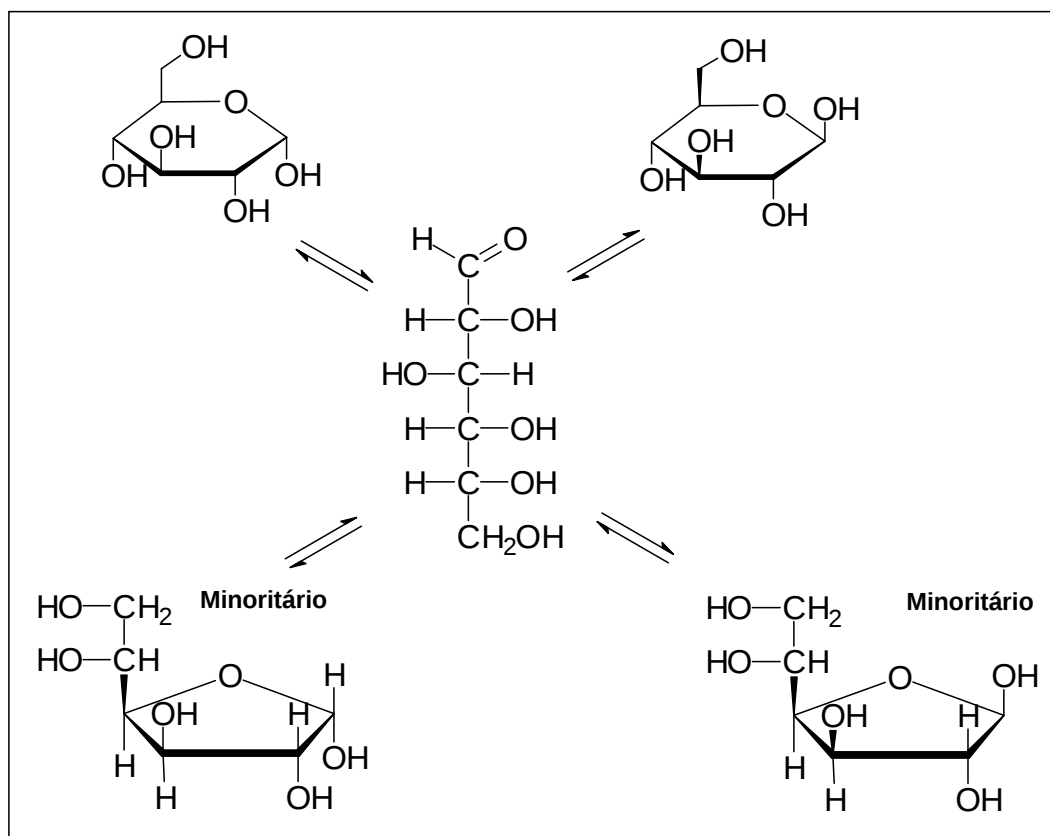


Figura 1.5. Formas isoméricas da *D*-glicose

A diacetona-*D*-glicose [II] formada foi facilmente separada por filtração da *D*-glicose [I] durante a elaboração da reação já que o composto [II] é solúvel em acetona, e a *D*-glicose [I] residual, não. Os cristais de [II] obtidos fundiram na faixa de temperatura de 108,7-109,5 °C e o produto comercialmente disponível (ALDRICH) apresentou temperaturas semelhantes, na faixa de 108,9-109,5 °C, sendo ambos os dados obtidos no mesmo aparelho de ponto de fusão. No espectro no infravermelho do composto [II] preparado (Figura 1.6), a banda em 3428 cm⁻¹ indica a presença de hidroxila. As bandas de estiramento simétrico e assimétrico das diversas ligações C-H aparecem na região entre 2984 e 2871 cm⁻¹ e as bandas correspondentes aos diversos estiramentos C-O-C da molécula se encontram na região entre 1006 e 1161 cm⁻¹. Este espectro é idêntico ao do produto comercial.

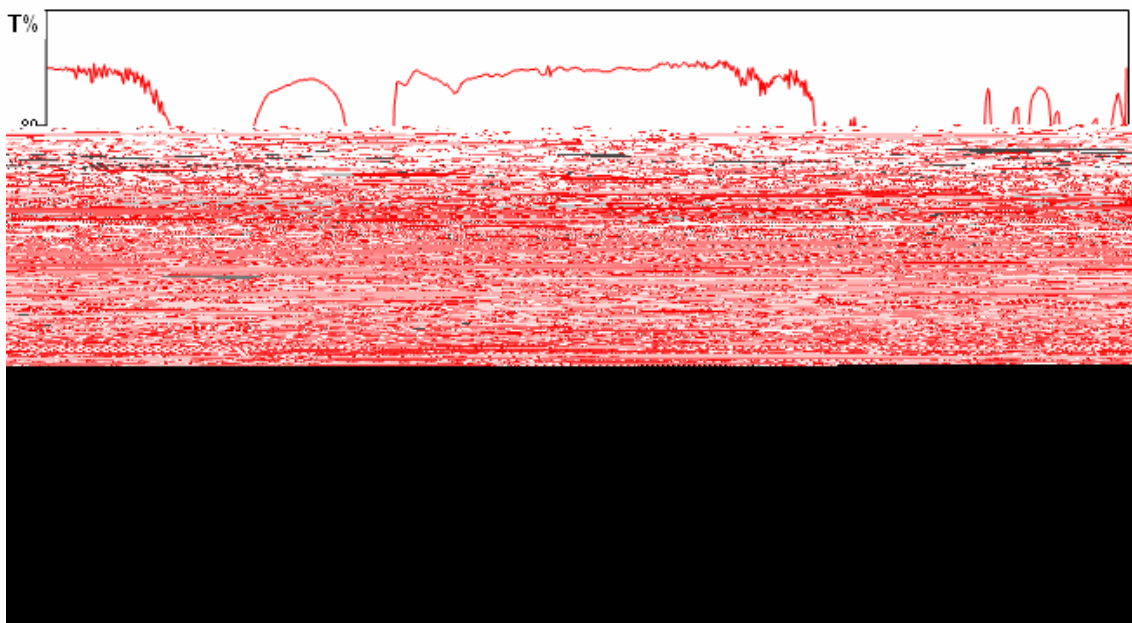


Figura 1.6. Espectro no infravermelho (KBr) da diacetona-*D*-glicose [II].

1.3.2. Síntese de 1,2:5,6-di-*O*-isopropilideno- α -*D*-ribo-hexofuran-3-ulose [III]

A diacetona-*D*-glicose [II] foi oxidada seguindo o método de CZERNECKI et al. (1985), obtendo-se [III] com rendimento de 92,9% (Figura 1.7).

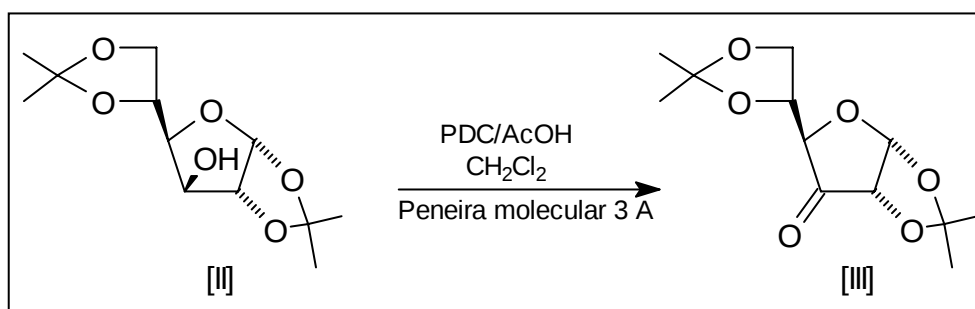


Figura 1.7. Oxidação da diacetona-*D*-glicose [II].

O oxidante utilizado foi o dicromato de piridínio (PDC). O PDC foi preparado a partir de piridina e solução de anidrido crômico (Figura 1.8). Os cristais alaranjados formados são insolúveis em acetona gelada e podem ser isolados por filtração e lavados com acetona a frio.

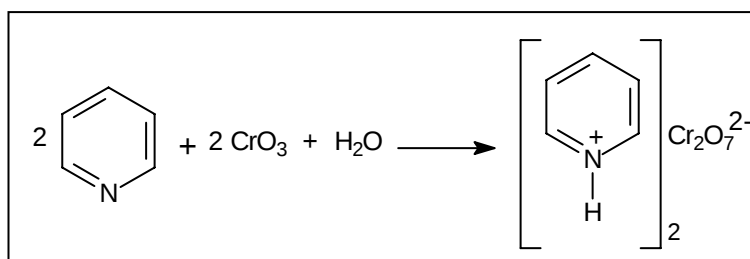


Figura 1.8. Síntese do PDC

Diversas condições de reação para a oxidação da diacetona-*D*-glicose [II] foram testadas (PEREIRA, 2000) e o melhor rendimento foi obtido quando o PDC foi utilizado como agente oxidante, na presença de peneira molecular 3 Å e ácido acético (AcOH) (CZERNECKI et al, 1985). A velocidade da reação é grandemente aumentada com a adição do AcOH e da peneira molecular, passando de cerca de sete dias (com rendimento de 44% e excesso de PDC de 6:1) para cinco horas na presença desses catalisadores, com rendimento de cerca de 95% (PEREIRA, 2000). Para bons resultados nesta oxidação, é preciso que o PDC esteja finamente triturado, o CH_2Cl_2 e AcOH estejam anidros e a peneira molecular pulverizada seja usada imediatamente após a ativação em mufla a 300 °C por 5 horas e resfriamento em dessecador.

O espectro no infravermelho do composto [III] (Figura 1.9), apresentou a banda em 1771 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$ da cetona formada. Observou-se também uma absorção em 3436 cm^{-1} característica de hidroxilas. Verificou-se que, com o passar do tempo, a banda referente à hidroxila tornava-se mais intensa enquanto aquela em 1771 cm^{-1} diminuía em intensidade, até quase desaparecer. Concluiu-se que a cetona sofria hidratação, formando o hidrato correspondente [IIIa] (Figura 1.10).

Assim, para um melhor rendimento da etapa seguinte da rota sintética, o ideal é manter a cetona [III] em ambiente seco até a sua utilização.

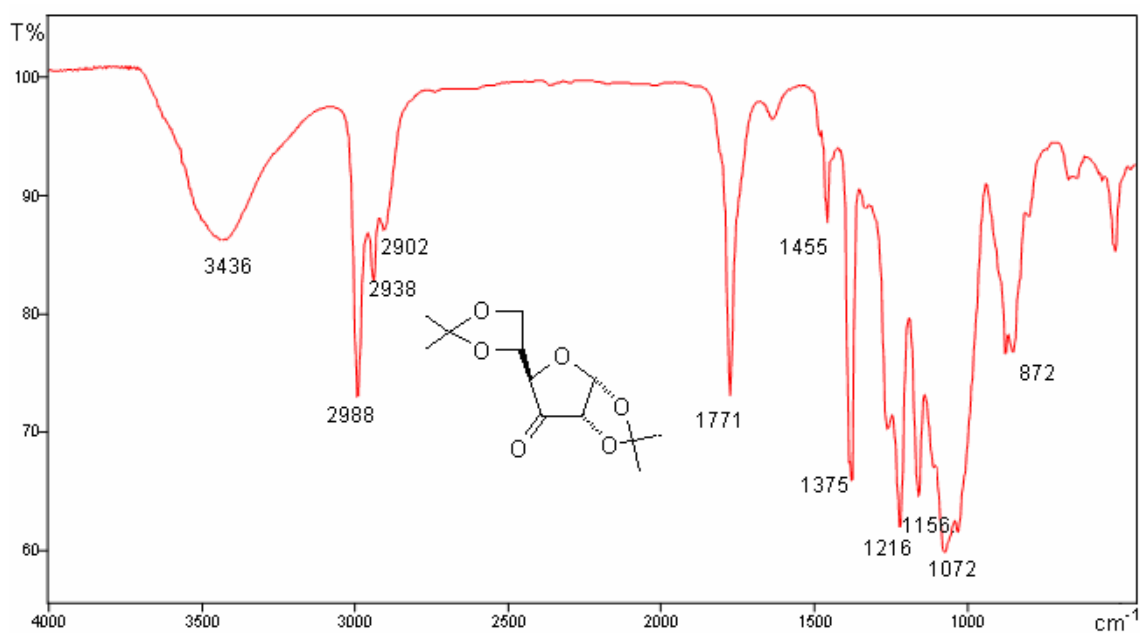


Figura 1.9. Espectro no infravermelho (Csl) do produto da oxidação da diacetona-*D*-glicose logo após a reação.

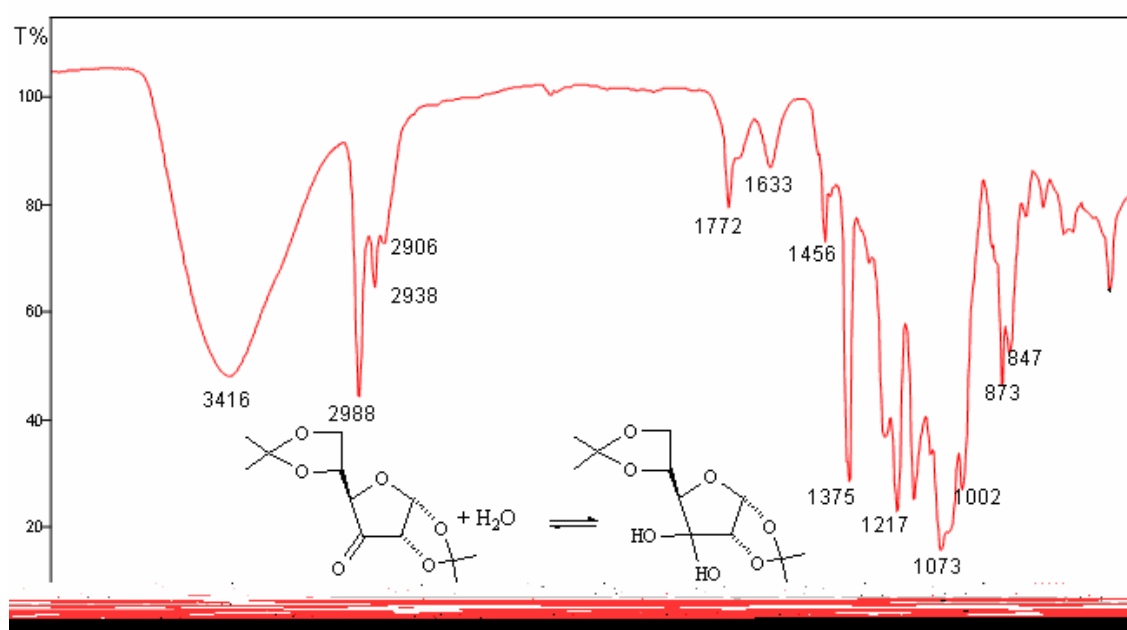


Figura 1.10. Espectro no infravermelho (Csl) do produto da oxidação da diacetona-*D*-glicose 24 horas após a reação.

1.3.3. Síntese de 3-(*E,Z*)-C-(carbometoximetilideno)-3-desoxi-1,2;5,6-di-O-isopropilideno- α -D-alofuranose [IV].

Para a introdução da cadeia lateral precursora de um dos anéis lactônicos, utilizou-se uma reação de Wittig modificada, conhecida como reação de Wittig-Horner (MARCH, 1992), de acordo com o procedimento descrito por ROSENTHAL e NGUYEN (1969). A reação envolve o uso de um éster fosfonato ao invés de um sal de trifenilfosfônio. O ilídeo foi obtido pela reação entre 2-dimetoxifosforiletanoato de metila e *tert*-butóxido de potássio. O ilídeo reagiu com a cetona [III] para a formação da mistura de isômeros *E* e *Z* [IV], com rendimento de 71,9 % (Figura 1.11).

A formação dos isômeros pôde ser detectada por CCD sob revelação em câmara de luz UV ($\lambda = 254$ nm) ou com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico. Na placa observam-se duas manchas muito próximas correspondendo aos isômeros *E* e *Z*. Os isômeros não foram separados pois ambos seriam hidrogenados na próxima etapa da rota sintética, transformando-se no mesmo produto.

No espectro no infravermelho (Figura 1.12) dos compostos [IV], observou-se uma banda em 1723 cm

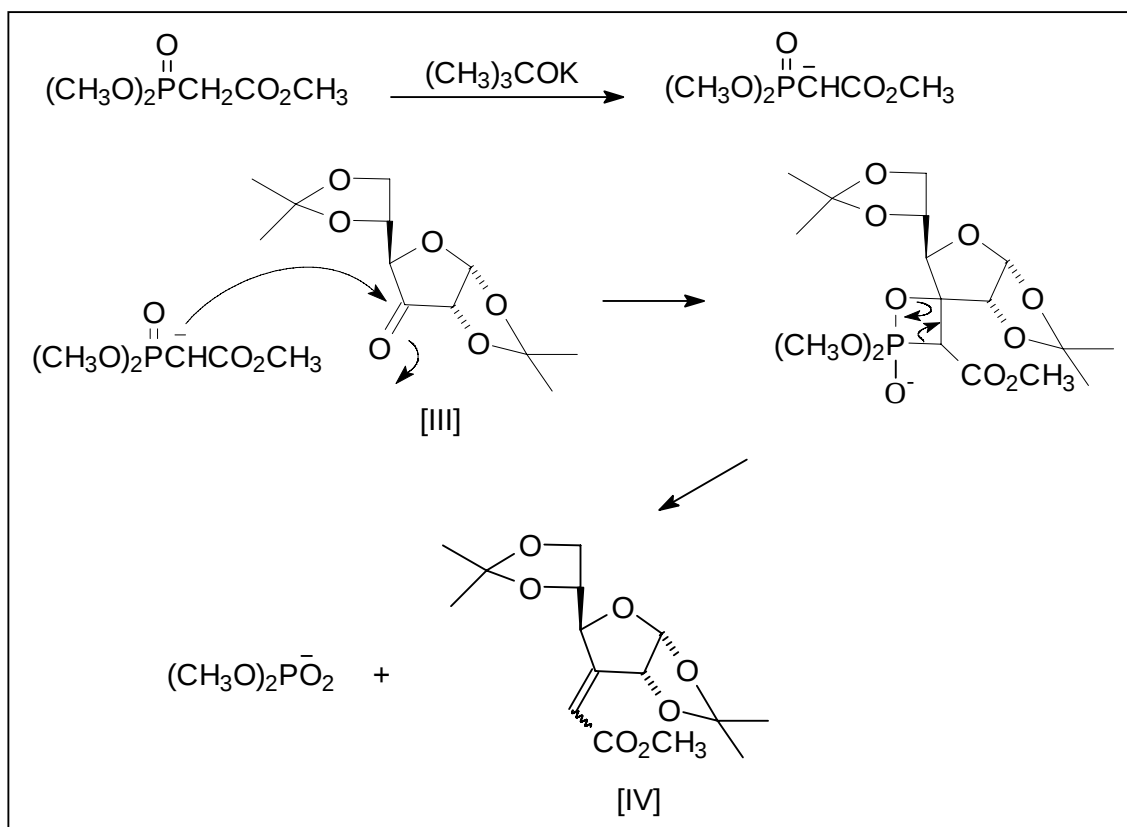


Figura 1.11. Mecanismo para a reação de Wittig-Horner.

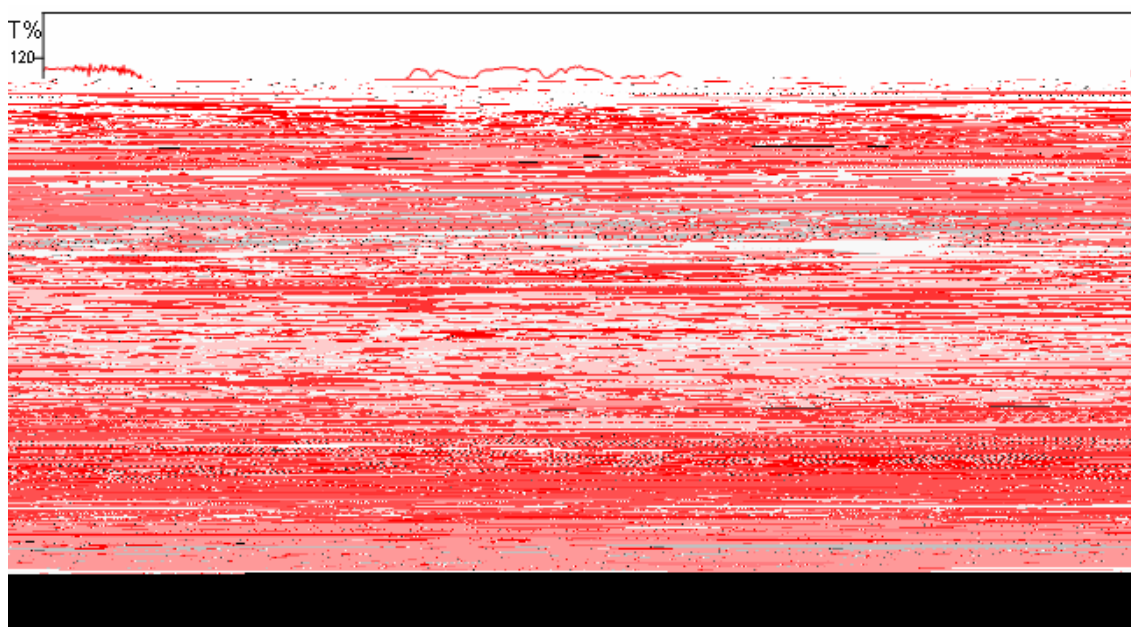


Figura 1.12. Espectro no infravermelho (KBr) da mistura de isômeros *E* e *Z* [IV].

1.3.4. Síntese de 3-C-(carbometoximetil)-3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilideno- α -D-alofuranose [V].

Os ésteres insaturados *E* e *Z* [IV] foram solubilizados em AcOEt e hidrogenados sob atmosfera de H₂ na presença do catalisador Pd/C, formando [V] com rendimento de 88,3%. O catalisador heterogêneo de hidrogenação normalmente envolve platina, paládio, níquel ou ródio finamente divididos, depositados em uma superfície de carbono. O gás hidrogênio introduzido na atmosfera do recipiente da reação adsorve-se ao metal (Figura 1.13) e os elétrons desemparelhados da superfície do metal se emparelham com os elétrons do hidrogênio e ligam o hidrogênio à superfície. A colisão de um alqueno com a superfície contendo o hidrogênio adsorvido também provoca a adsorção do alqueno. Ocorre uma transferência dos átomos de hidrogênio ao composto orgânico, e isso reduz a dupla ligação antes que a molécula orgânica deixe a superfície do catalisador. Como consequência, ambos os átomos de hidrogênio geralmente são adicionados do mesmo lado da molécula (adição *sin*).

Devido ao efeito estérico do grupo isopropilideno diretamente ligado ao anel, a adição de hidrogênio ocorreu pela face de cima da molécula.

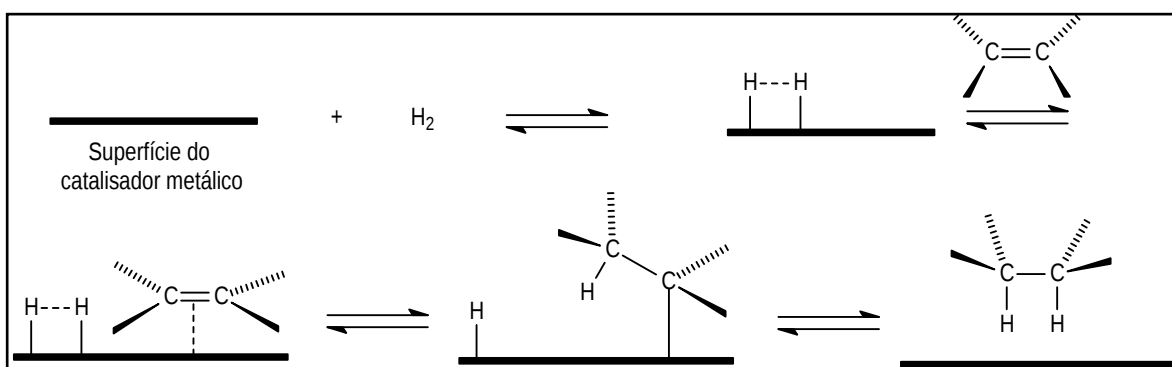


Figura 1.13. Mecanismo da hidrogenação catalítica.

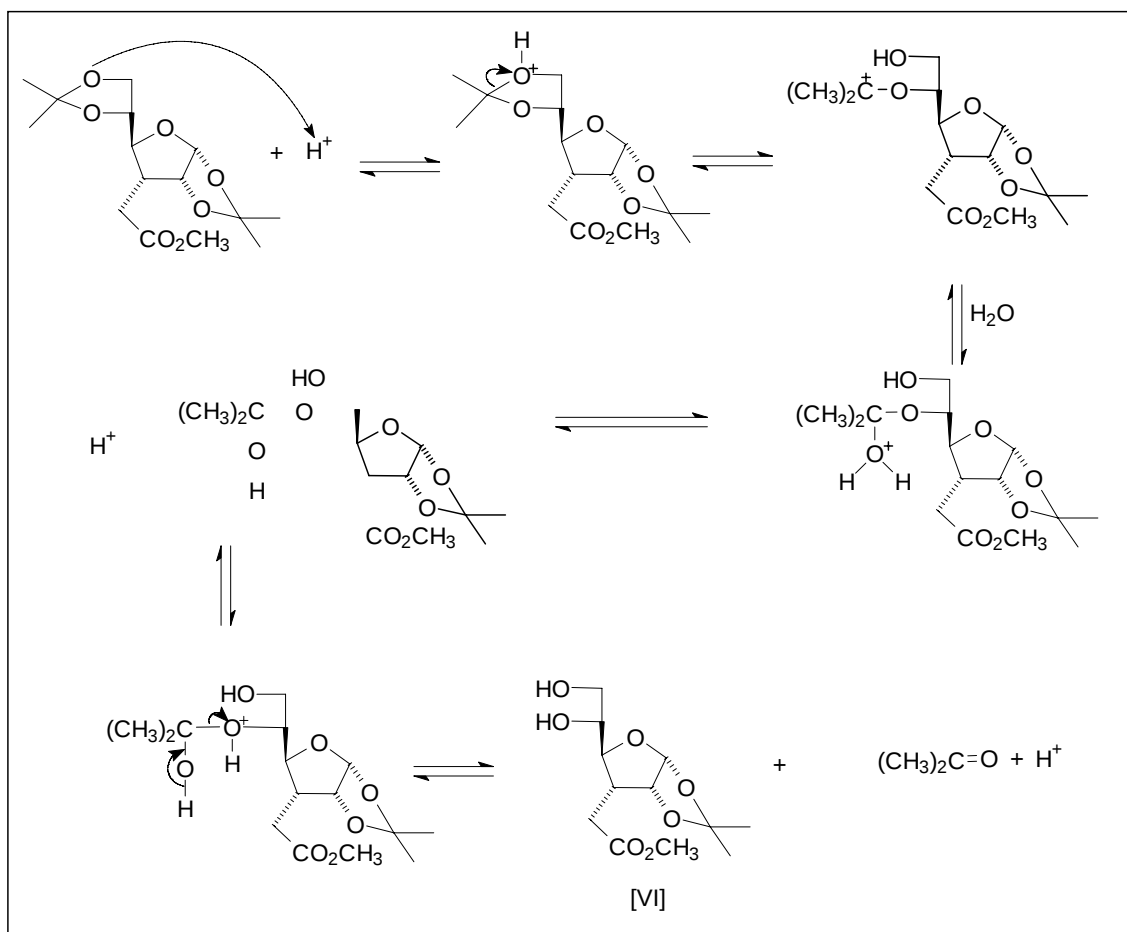
Figura 1.14. Espectro no infravermelho (KBr) do composto [V].

No espectro do composto [V] no infravermelho (Figura 1.14) não foi

hidrólise em meio ácido. Entretanto, em alguns casos, dois grupos isopropilideno na mesma molécula podem apresentar diferentes velocidades de hidrólise e, portanto é possível removê-los seletivamente (SCHMIDT, 1962). Somente um grupo isopropilideno foi hidrolisado inicialmente. Para isso, a reação foi realizada em condições brandas, utilizando pequena quantidade de solução de H_2SO_4 0,8 %, à temperatura ambiente (Figura 1.15), de acordo com o método descrito por ROSENTHAL e NGUYEN (1969). A maior estabilidade do sistema de anéis de cinco membros fundidos torna o grupo isopropilideno ligado aos carbonos 4 e 5 mais facilmente hidrolisável que aquele pertencente ao biciclo.

A reação foi constantemente monitorada por CCD para evitar que o grupo isopropilideno diretamente ligado ao anel também fosse hidrolisado. Enquanto a mancha relativa ao composto de partida [V] podia ser visualizada com um R_f igual a 0,68 (Hexano:AcOEt 3:1), o produto [VI], bem mais polar e com duas hidroxilas livres, apresentava um R_f menor no mesmo eluente. O produto hidrolisado podia ser visualizado com um R_f igual a 0,22 (Hexano/AcOEt 1:1). Caso surgisse uma mancha de R_f inferior a 0,22, devida à hidrólise do segundo grupo isopropilideno, a reação seria interrompida com a adição de base.

Diferentemente do procedimento descrito por ROSENTHAL e NGUYEN (1969), o produto [VI] não foi isolado e caracterizado. Após a hidrólise, o meio reacional foi neutralizado com solução a 10 % de Na_2CO_3 e o metanol foi eliminado sob pressão reduzida, sendo o concentrado utilizado diretamente na próxima etapa da rota sintética. Segundo a literatura (PEREIRA, 2000), esta alteração na elaboração da reação leva a um aumento no rendimento para a obtenção do produto seguinte, [VII].



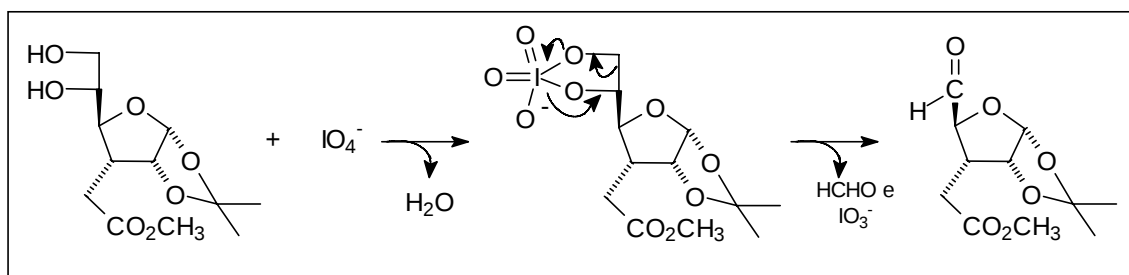


Figura 1.16. Clivagem oxidativa do diol para a formação do aldeído

O espectro no infravermelho para o aldeído [VII] (Figura 1.17) mostra uma banda relativamente larga em 1736 cm^{-1} , correspondendo aos estiramentos das carbonilas do éster e aldeído que estariam sobrepostas. Uma banda em 3454 cm^{-1} também foi observada, o que pode indicar a formação de hidrato de aldeído (Figura 1.18).

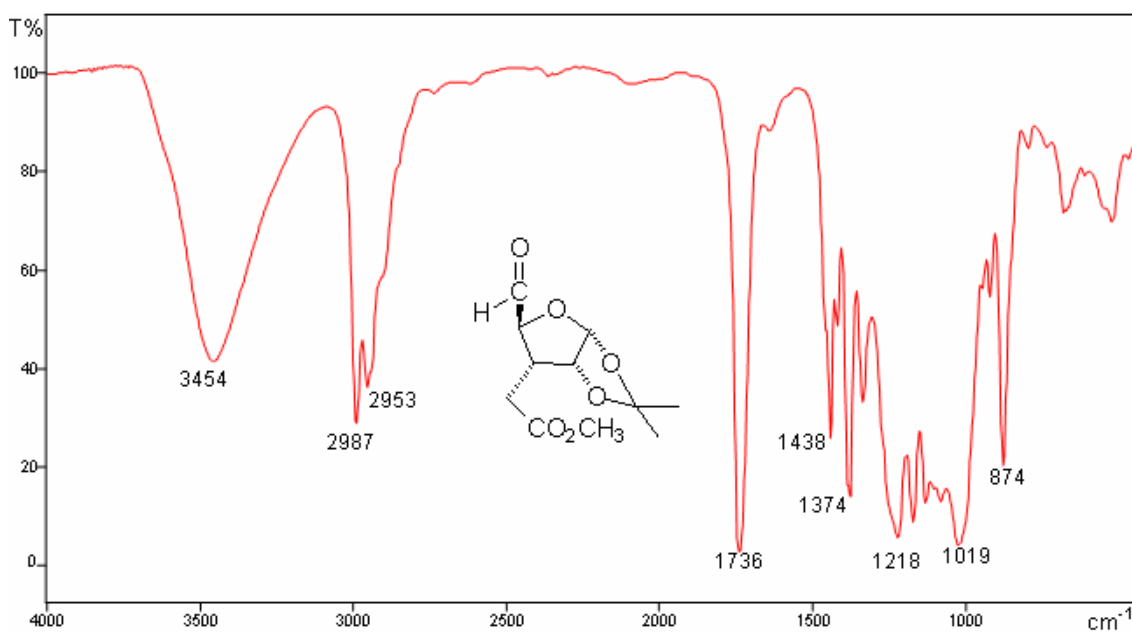


Figura 1.17. Espectro no infravermelho (Filme sobre Csl) para o aldeído [VII].

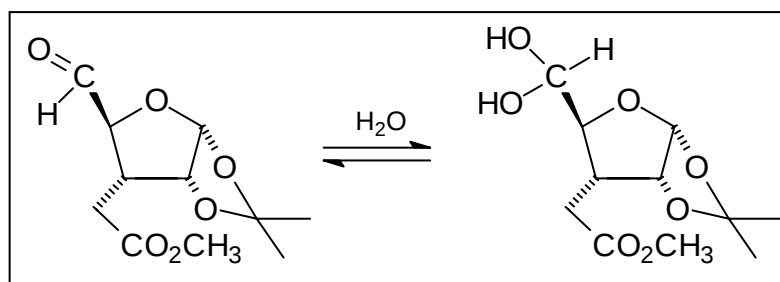


Figura 1.18. Esquema de uma possível formação de hidrato do aldeído [VII].

Entretanto, os espectros de RMN de ^1H (Figura 1.19, Tabela 1.7) e de ^{13}C (Tabela 1.8) de uma amostra de [VII] não evidenciaram a formação do hidrato, pois somente os sinais referentes ao aldeído foram observados.

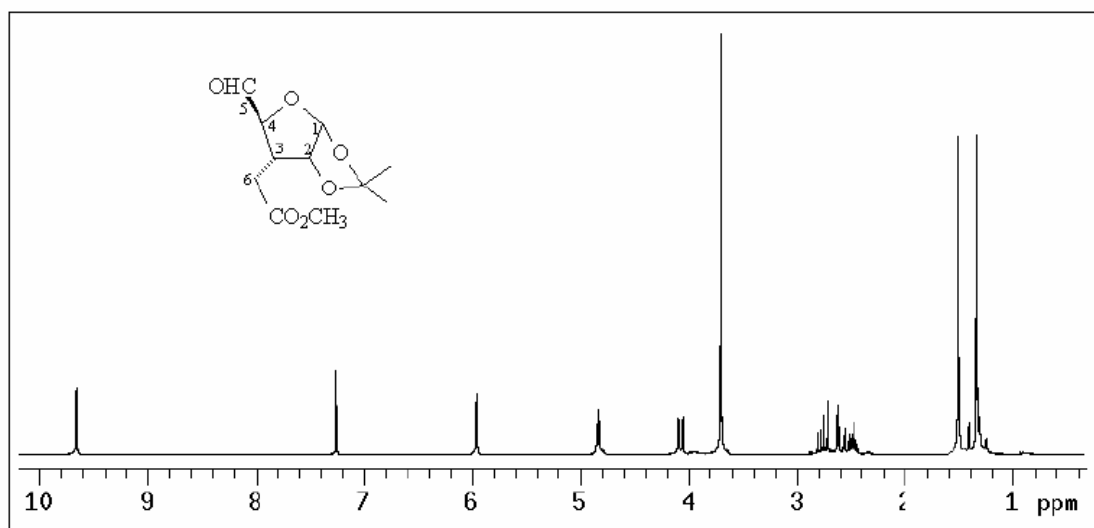


Figura 1.19. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), para o aldeído [VII].

A tabela 1.7 mostra as atribuições dos sinais observados no espectro de RMN de ^1H do aldeído [VII]. O duplete em δ 9,67 é característico de hidrogênio de aldeído o que confirma a obtenção de [VII]. O H4 acopla com o hidrogênio do aldeído (H5) e com o H3, originando um duplete duplo em δ 4,08. Os demais sinais estão de acordo com a estrutura molecular proposta para o composto [VII].

Tabela 1.7. Análise e atribuições dos sinais observados no espectro de RMN de ^1H de [VII] a 200 MHz, em CDCl_3 .

Atribuição	$\delta^1\text{H}$ [VII]
H1	5,95 (d) $J_{1,2}=3,4$ Hz
H2	4,84 (pseudo t) $J \sim 3,9$ Hz
H3	2,40-2,83 (m)
H4	4,08 (dd) $J_{4,5}=2,5$ Hz, $J_{4,3}$
H5 (CHO)	
H6a	
H6b	
OMe	
Me-isop	
Me-isop	

Tabela 1.8. Análise e atribuições dos sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C de [VII] a 50 MHz, em CDCl_3 .

Atribuição	$\delta^{13}\text{C}$ [VII]
C1	106,1
C2	83,5
C3	41,9
C4	80,6
C5 (CHO)	200,3
C6	28,8
Me-isoprop	26,4
Me-isoprop	26,8
$\underline{\text{C}}\text{Me}_2$	112,7
OMe	51,9
C=O	171,9

1.3.7. Síntese de (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-{2-[(*Z*)-2-alquenil]-4,5-isopropilideno-dioxitetraidrofuran-3-il}acetato de metila [VIII]

A reação de Wittig é largamente empregada em síntese orgânica, já que é um método muito útil para a síntese de olefinas. A reação acontece entre um ílideo de fósforo e um aldeído ou cetona.

Os ílideos de fósforos são facilmente preparados (Figura 1.21) a partir de um sal de Wittig e uma base. O sal de Wittig pode ser sintetizado pela reação entre a trifenilfosfina e um haleto de alquila (Figura 1.20). A trifenilfosfina reage com o haleto de alquila sob refluxo e atmosfera de N_2 , através de um mecanismo tipo $\text{S}_{\text{N}}2$.

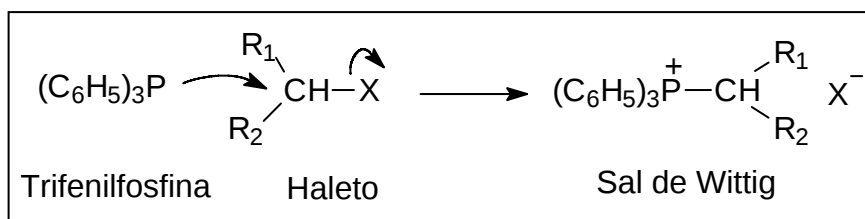


Figura 1.20. Preparação de sais de Wittig

Neste trabalho, foram utilizados 4 sais de Wittig, sendo eles:

- a- $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_3 \text{Br}^-$
- b- $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \text{Br}^-$
- c- $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \text{Br}^-$
- d- $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \text{Br}^-$

O sal de Wittig (d) foi sintetizado a partir do haleto de alquila correspondente (item 1.2.2.3). Os demais foram obtidos comercialmente (ALDRICH).

Os sais de Wittig reagiram, então, com butilítio (BuLi), sob atmosfera inerte para a formação de cada ílideo. Após a formação do ílideo, o aldeído foi acrescentado ao sistema, o que levou à formação das olefinas [VIIIa], [VIIIb], [VIIIc] e [VIId] (Figura 1.22) com rendimentos entre 25 e 31%. O mecanismo proposto para a reação está apresentado na Figura 1.21. Os baixos rendimentos foram devidos, provavelmente à presença de uma impureza presente na amostra do aldeído, responsável pela intensa banda de O-H no infravermelho.

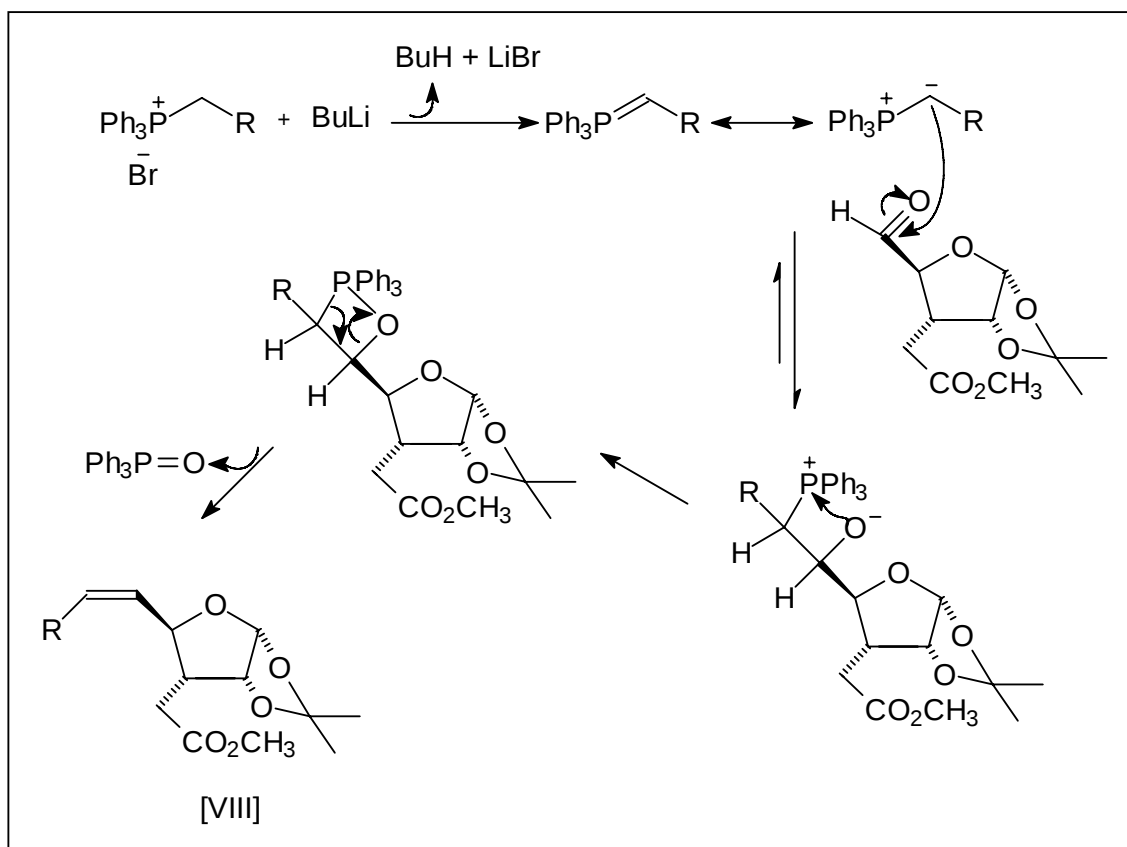


Figura 1.21. Mecanismo para a reação de Wittig

A figura 1.22 mostra os produtos obtidos a partir das reações de Wittig realizadas. É importante observar que a numeração dos átomos de carbono nas estruturas da figura 1.22 não coincide com a nomenclatura, tendo sido utilizada na atribuição dos sinais observados nos espectros de RMN, facilitando a interpretação e comparação dos dados.

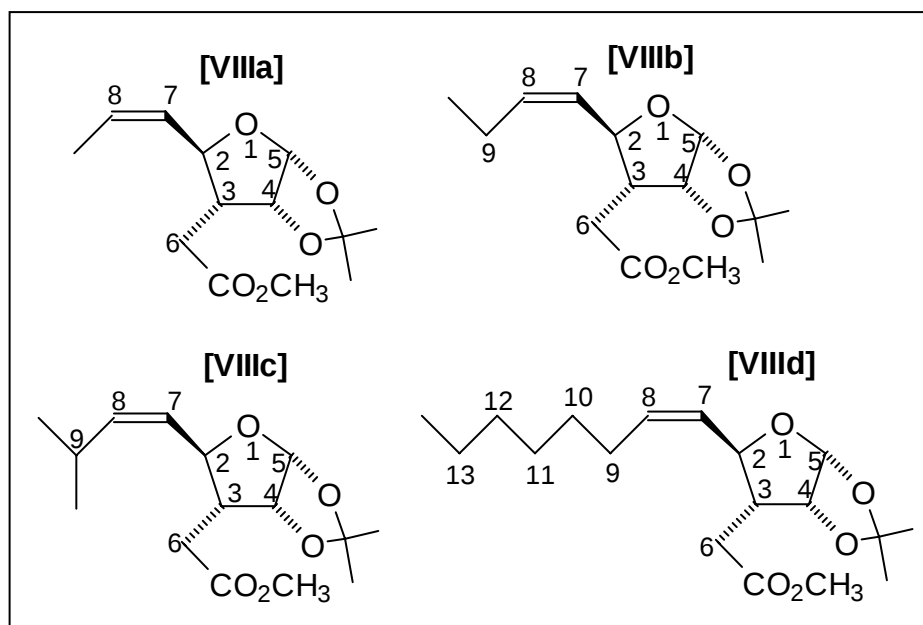


Figura 1.22. Produtos obtidos através das reações de Wittig.

Os espectros no infravermelho dos compostos [VIII] apresentaram uma banda próxima a 1660 cm^{-1} correspondendo ao estiramento da ligação dupla C=C. O espectro do composto [VIIIa] apresentou, ainda, uma banda em 3017 cm^{-1} (Figura 1.23) confirmando a presença de hidrogênio ligado a carbono sp^2 ($=\text{C-H}$). Estas bandas evidenciaram a formação das olefinas.

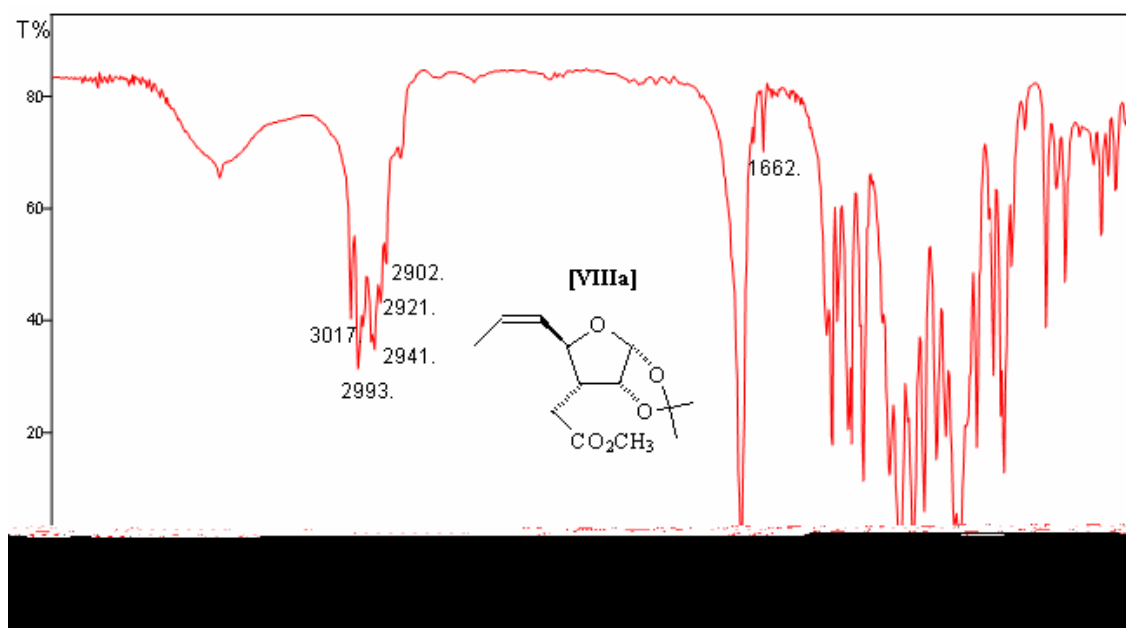


Figura 1.23. Espectro do composto [VIIIa] no infravermelho (KBr).

Os dados de RMN de ^1H para todos os compostos estão listados na Tabela 1.8. Os hidrogênios da dupla ligação, H7 e H8, apareceram com deslocamentos químicos esperados nos espectros de todos os compostos [VIII]. Os sinais de H7 foram observados na faixa de δ 5,10-5,32, e os dos hidrogênios H8 apareceram na faixa de δ 5,47-5,80.

Como exemplo, o espectro de RMN de ^1H do composto [VIIIa] encontra-se na figura 1.24. O sinal do CH_3 ligado ao C8 aparece nesse espectro em δ 1,70 e é um duplete duplo, já que o CH_3 acopla com H8 e H7 com constantes de acoplamento de 7,2 e 1,8 Hz, respectivamente. O sinal de H8 foi observado em δ 5,76 como um duplo quarteto duplo, devido a acoplamentos com H7, CH_3 e H2 com constantes iguais a 10,8, 7,2 e 0,96 Hz, respectivamente. O sinal do H7 apareceu em δ 5,29 (Figura 1.24). Seu aspecto mais complexo se deve ao acoplamento com os hidrogênios H8, H2 e com os hidrogênios do grupo CH_3 com constantes de acoplamento de 10,8, 9,3 e 1,8 Hz respectivamente. A constante de 10,8 Hz encontrada para o acoplamento entre os hidrogênios olefínicos é típica de hidrogênios em *cis* (SILVERSTEIN, 2000), confirmando a estrutura *Z* proposta para este composto. A seletividade na formação do produto *Z* está relacionada ao uso do sal de trifenilfosfônio (SCHLOSSER e SCHAUB, 1982).

Tabela 1.8. Deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento J (Hz) dos sinais observados nos espectros de RMN de ^1H dos compostos [VIII], a 300 MHz, em CDCl_3

Atribuição	$\delta^1\text{H}$ [VIIIa]	$\delta^1\text{H}$ [VIIIb]	$\delta^1\text{H}$ [VIIIc]	$\delta^1\text{H}$ [VIId]*
H2	4,57 (pseudo t) $J_{\sim 9,6}$	4,52 (pseudo t) $J_{\sim 9,7}$	4,51 (pseudo t) $J_{\sim 9,7}$	4,52 (pseudo t) $J_{\sim 9,7}$
H3	2,08-2,18 (m)	2,00-2,20 (m)	2,07-2,16 (m)	2,05-2,12 (m)
H4	4,80 (pseudo t) $J_{\sim 4,1}$	4,77 (pseudo t) $J_{\sim 4,2}$	4,77 (pseudo t) $J_{\sim 4,2}$	4,78 (pseudo t) $J_{\sim 4,1}$
H5	5,86 (d) $J_{5,4}=3,9$	5,84 (d) $J_{5,4}=3,9$	5,83 (d) $J_{5,4}=3,9$	5,84 (d) $J_{5,4}=3,7$
H6a	2,26 (dd) $J_{6a,3}=4,2$, $J_{6a,6b}=16,8$	2,26 (dd) $J_{6a,3}=4,2$, $J_{6a,6b}=16,8$	2,27 (dd) $J_{6a,3}=4,0$, $J_{6a,6b}=16,8$	2,30 (dd) $J_{6a,3}=4,0$, $J_{6a,6b}=16,7$
H6b	2,64 (dd) $J_{6b,3}=10,5$, $J_{6b,6a}=16,8$	2,62 (dd) $J_{6b,3}=10,6$, $J_{6b,6a}=16,8$	2,62 (dd) $J_{6b,3}=10,5$, $J_{6b,6a}=16,8$	2,62 (dd) $J_{6b,3}=10,5$, $J_{6b,6a}=16,7$
H7	5,29 (ddq) $J_{7,\text{Me}}=1,8$, $J_{7,2}=9,3$, $J_{7,8}=10,8$	5,23 (ddt) $J_{7,9}=1,6$, $J_{7,2}=9,3$, $J_{7,8}=10,8$	5,14 (dd) $J_{7,2}=9,3$, $J_{7,8}=10,8$	5,27 (ddt) $J_{7,9}=1,4$, $J_{7,2}=9,3$, $J_{7,8}=10,7$
H8	5,76 (dq) $J_{8,2}=0,96$, $J_{8,\text{Me}}=7,2$, $J_{8,7}=10,8$	5,67 (dtd) $J_{8,2}=0,9$, $J_{8,9}=7,6$, $J_{8,7}=10,8$	5,51 (pseudo t) $J_{\sim 10,5}$	5,67 (dtd) $J_{8,2}=0,9$, $J_{8,9}=7,5$, $J_{8,7}=10,9$
H9	-----	2,00-2,20 (m)	2,07-2,16 (m)	2,05-2,12 (m)
H10-H13	-----	-----	-----	1,23-1,30 (m)
Me	1,70 (dd) $J_{\text{Me},7}=1,8$, $J_{\text{Me},8}=7,2$	1,00 (t) $J_{\text{Me},9}=7,5$	0,97 (pseudo t) $J_{\sim 6,15}$	0,88 (t) $J_{\text{Me},13}=6,7$
Me	-----	-----	0,97 (pseudo t) $J_{\sim 6,15}$	-----
Me-isoprop	1,34 (s)	1,32 (s)	1,32 (s)	1,32 (s)
Me-isoprop	1,54 (s)	1,52 (s)	1,52 (s)	1,53 (s)
OMe	3,70 (s)	3,68 (s)	3,70 (s)	3,70 (s)

*Espectro obtido a 200 MHz.

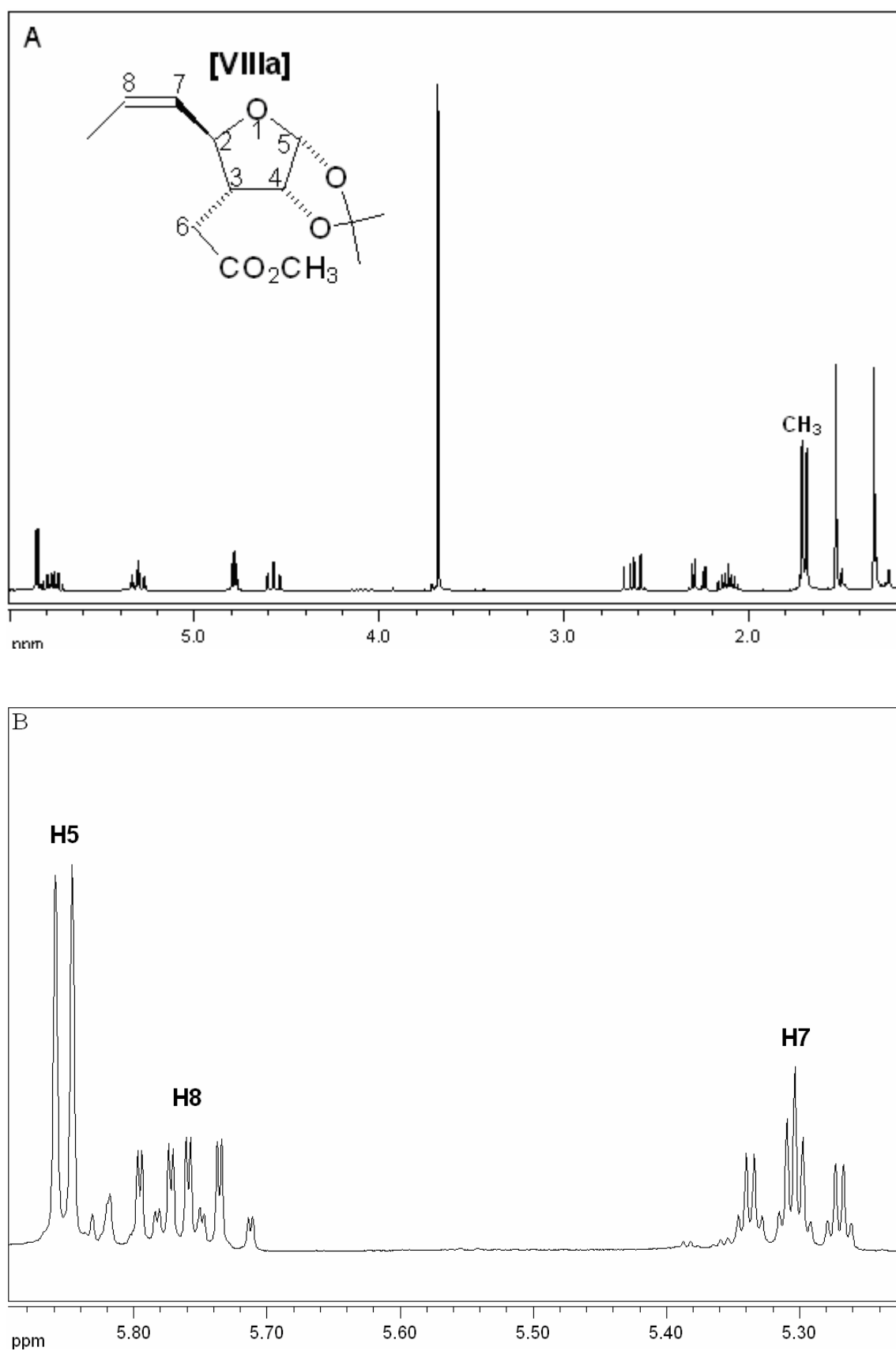


Figura 1.24. (A) Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de [VIIIa], (B) expansão dos sinais na região entre δ 5,2 e 5,9.

A constante de acoplamento entre H7 e H8 para os demais compostos também confirmou a estrutura Z para as olefinas. Uma pequena quantidade do produto *E* pode ter sido formada, já que alguns sinais nos espectros dos compostos apareceram duplicados, mas com intensidade muito baixa (Figura 1.24(B)), o que impediu a sua caracterização. As análises elementares de C e H realizadas com amostras dos compostos [VIII] descartam a presença de quantidades apreciáveis de outros compostos com fórmulas moleculares diferentes, uma vez que os erros relativos estiveram sempre abaixo de 5%. As estreitas faixas de fusão e a ausência de uma segunda mancha nas placas de CCD indicam que, se os isômeros *E* estão presentes, as suas quantidades são realmente muito pequenas.

As estruturas dos compostos [VIII] são semelhantes, cujas diferenças estão na cadeia lateral adicionada ao aldeído através das reações de Wittig. Assim, seus espectros de RMN também apresentam o mesmo aspecto geral. Os sinais devidos a H5, H4, H3, H2, H6a e b em todos os compostos, apresentaram-se como duplete, tripleto, multiplete, tripleto e duplete duplo respectivamente (Tabela 1.8). Os sinais referentes ao H4 aparecem como tripletos, pois as constantes de acoplamento entre H4 e H5 ou H3 são muito próximas e iguais a aproximadamente 4,8 Hz. O mesmo ocorre com o H2, cujo sinal aparece como tripleto devido ao acoplamento com H3 e H7 com $J_{2,3}$ e $J_{2,7}$ aproximadamente iguais a 9,7 Hz. Os demais sinais relacionados na Tabela 1.8 estão de acordo com as estruturas propostas para esses compostos.

Os dados de RMN de ^{13}C (Tabela 1.9) também evidenciaram a formação dos compostos [VIII]. Os átomos de carbono sp^2 de alquenos são observados na faixa de 110-150 ppm (SILVERSTEIN, 2000). Os sinais dos carbonos C7 apareceram na faixa de δ 130-144 e os sinais para dos C8 apareceram na faixa de δ 123-127.

Como exemplo, o espectro de RMN de ^{13}C do composto [VIIIa] está representado na Figura 1.25. Nesta figura podem ser facilmente identificados os sinais de todos os átomos de carbono do composto [VIIIa], observando-se a presença de apenas um sinal na região das carbonilas e dos sinais esperados para os carbonos C7 e C8 e Me da cadeia lateral propenila.

Verifica-se aqui também que, se houve a formação de um isômero *E* desse composto, ele está presente em quantidades muito pequenas.

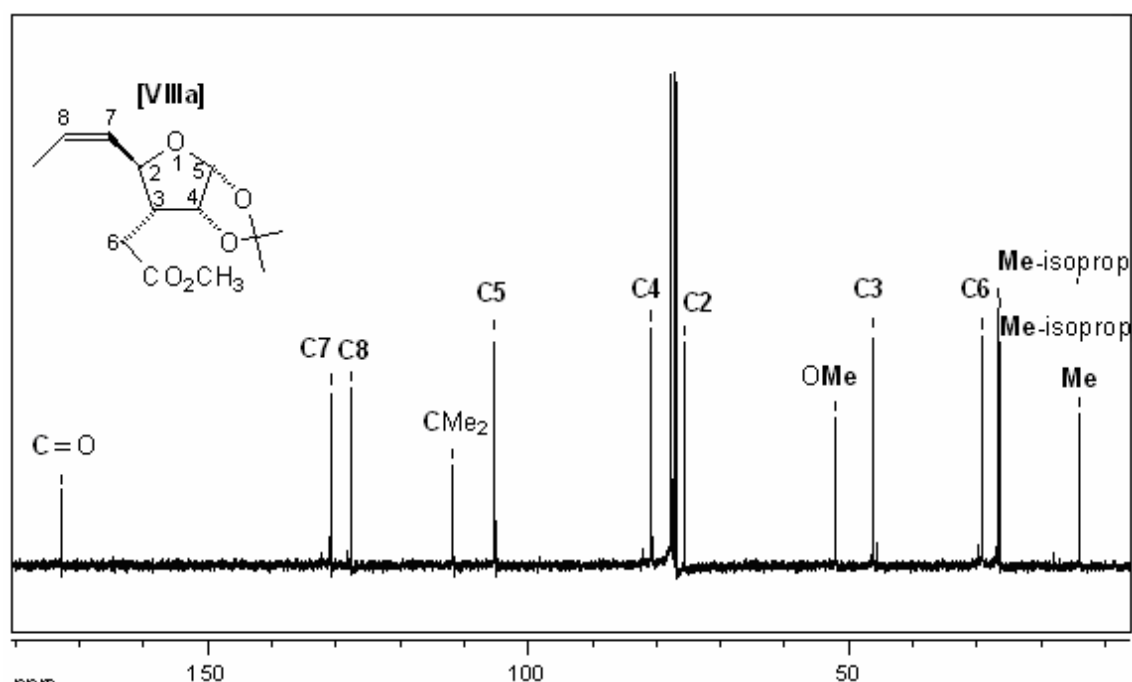


Figura 1.25. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de [VIIIa].

Tabela 1.9. Dados obtidos dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos [VIIIa], [VIIIb] e [VIIIc] a 75 MHz, e [VIId] a 50 MHz, em CDCl_3 .

Atribuição	$\delta^{13}\text{C}$ [VIIIa] (DEPT)*	$\delta^{13}\text{C}$ [VIIIb] (DEPT)*	$\delta^{13}\text{C}$ [VIIIc]	$\delta^{13}\text{C}$ [VIId] (DEPT)*
C2	75,3 (+)	75,9 (+)	76,2	75,8(+)
C3	46,0 (+)	46,2(+)	46,1	46,1(+)
C4	80,5(+)	80,8(+)	80,7	80,6(+)
C5	104,9 (+)	105,2(+)	105,2	104,9 (+)
C6	28,8 (-)	29,1 (-)	29,2	29,6(-)
C7	130,5 (+)	138,3 (+)	144,2	136,7(+)
C8	127,2 (+)	125,9(+)	123,9	126,3(+)
C9	-----	21,6(-)	27,5	31,7(-)
C10	-----	-----	-----	29,2(-)
C11	-----	-----	-----	28,9(-)
C12	-----	-----	-----	27,9 (-)
C13	-----	-----	-----	22,6(-)
Me	13,6 (+)	14,6(+)	23,4	14,1(+)
Me	-----	-----	23,7	-----
<u>Me</u> -isoprop	26,2 (+)	26,5(+)	26,5	26,3 (+)
<u>Me</u> -isoprop	26,5 (+)	26,8 (+)	26,9	26,6 (+)
<u>C</u> Me ₂	111,4	111,7	111,7	111,4
OMe	51,7 (+)	52,0(+)	51,9	51,7 (+)
C=O	172,5	172,8	172,7	172,5

*(+) e (-): Sinais observados nas fases positiva e negativa do subespectro DEPT 135, respectivamente.

Os subespectros de DEPT obtidos para os compostos [VIIIb] e [VIId] evidenciaram a introdução da cadeia lateral, pelo aumento do número de

sinais referentes a grupos CH_2 , quando comparados ao aldeído [VII] de partida.

Os espectros de massas dos compostos [VIII] são muito semelhantes. Os compostos [VIIIb], [VIIIc] e [VIId] apresentaram os picos referentes ao íon molecular em m/z 270, 284 e 326 com intensidades de 0,01, 0,02 e 0,09%, respectivamente.

O pico resultante da perda de um radical metila a partir do íon molecular ($M^{\bullet+}-15$)⁺ foi observado nos espectros de todos os compostos em m/z 241 [VIIIa], m/z 255 [VIIIb], m/z 269 [VIIIc] e m/z 311 [VIId]. Existem 4 grupos metila a serem perdidos na molécula, provavelmente um dos grupos metila do grupo isopropilideno é perdido com maior facilidade pois a carga positiva formada pode ser deslocalizada por ressonância (Figura 1.27).

Como exemplo, o espectro de massa para o composto [VIIIa] está representado na Figura 1.26.

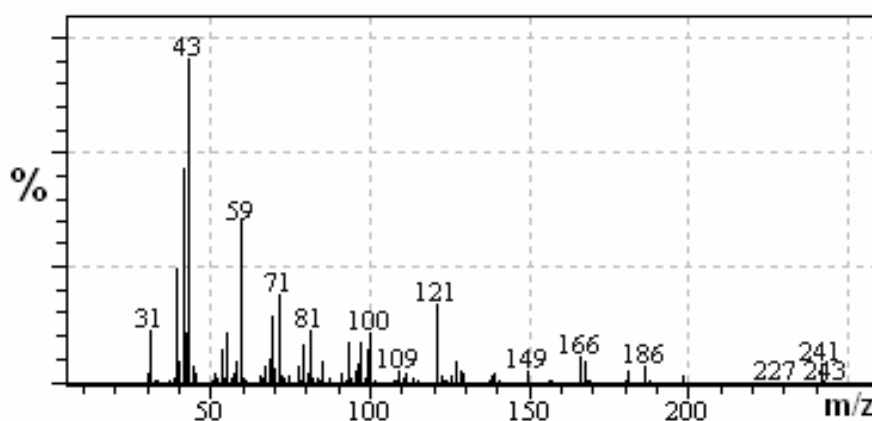


Figura 1.26. Espectro de massas para o composto [VIIIa].

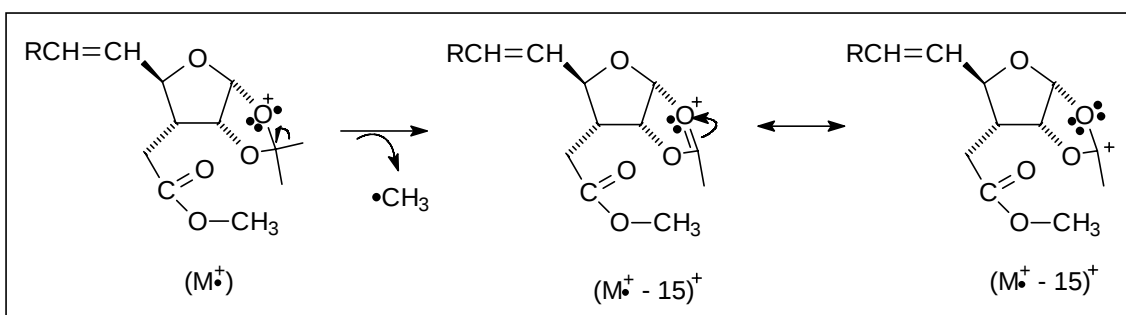
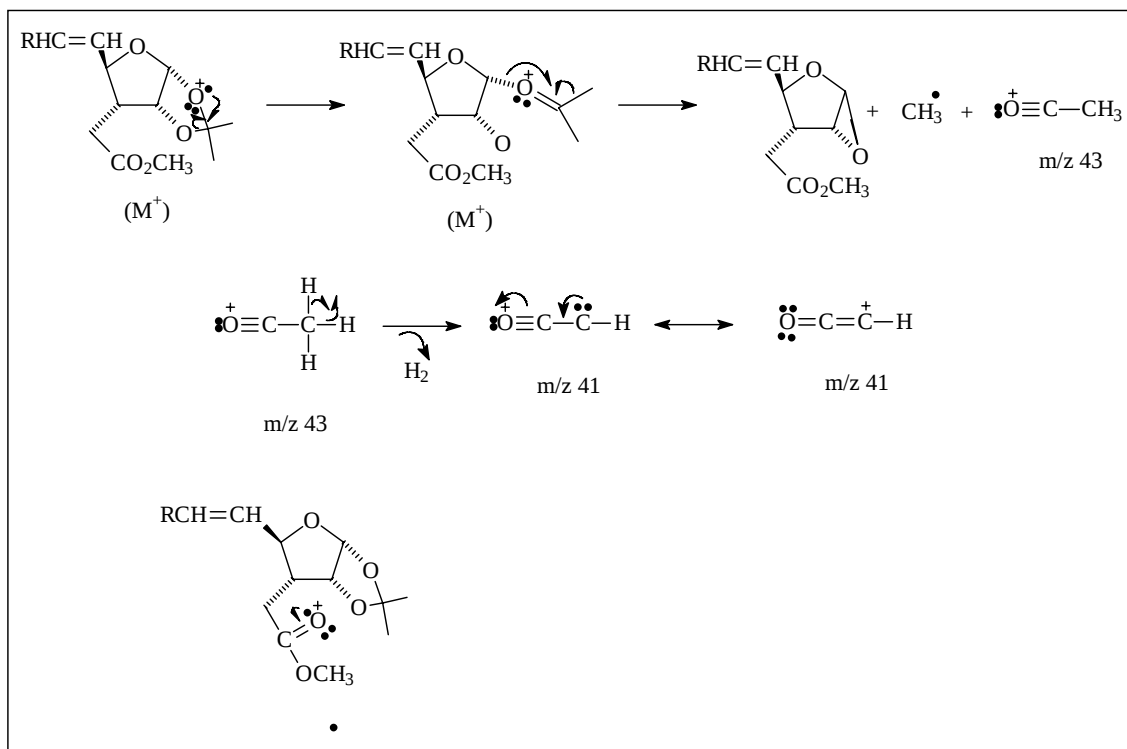


Figura 1.27. Mecanismo de fragmentação proposto para a perda de um radical metila.

Alguns picos de alta intensidade que aparecem em m/z 41, 43 e 59 são comuns aos espectros de todos os compostos [VIII]. As fragmentações que lhes dão origem são mostradas na Figura 1.28.



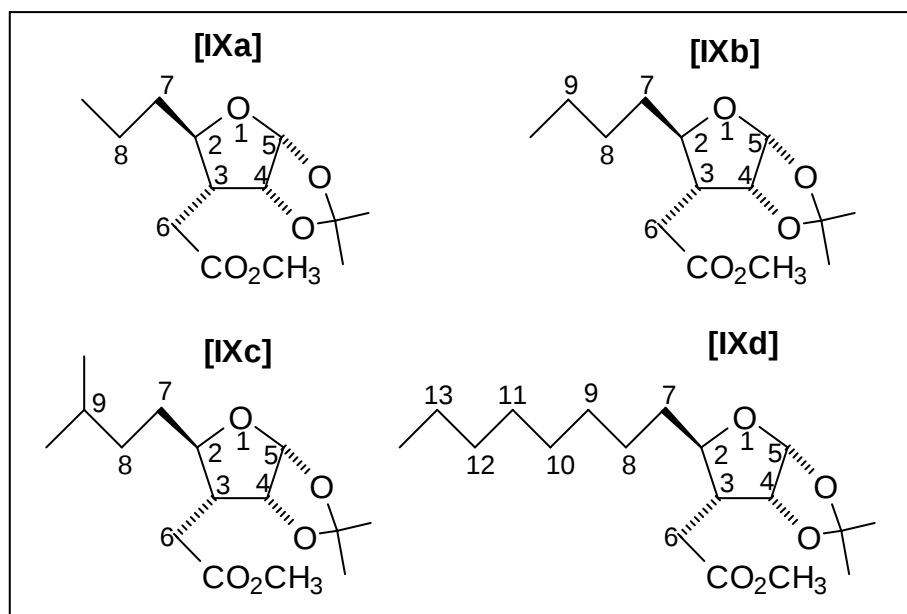


Figura 1.29. Produtos obtidos através das reações de hidrogenação dos compostos [VIII].

Os espectros dos compostos [IX] no infravermelho são semelhantes aos de seus precursores. A principal diferença está ausência da banda próxima a 1600 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação C=C observada nos espectros dos alkenos de partida (Figura 1.23). Para comparação, o espectro do composto [IXa] está representado na Figura 1.30.

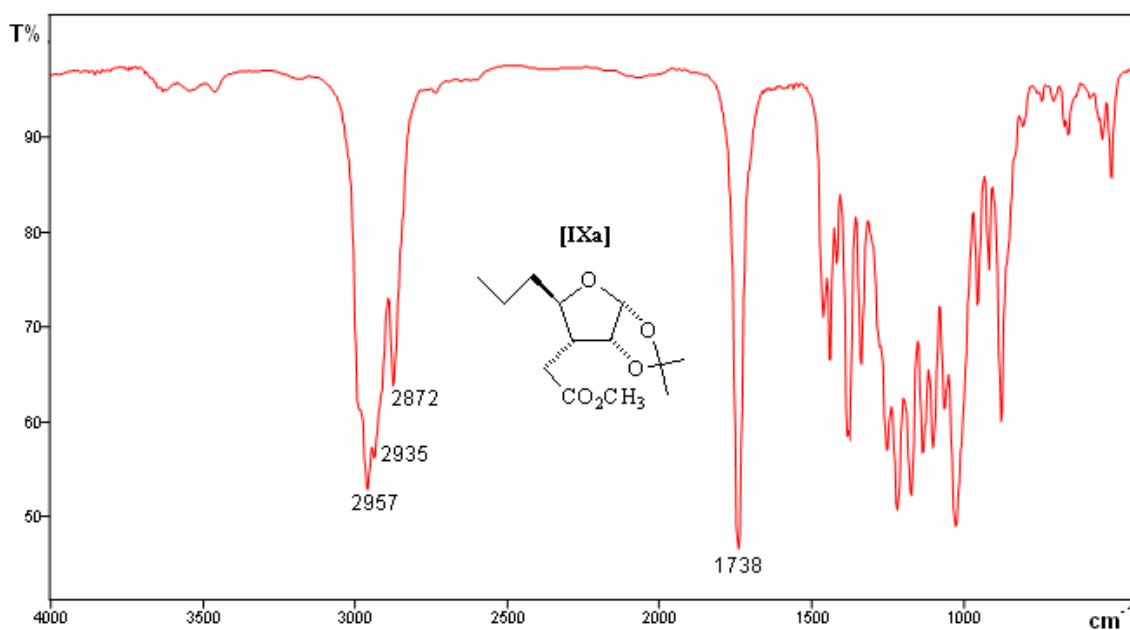


Figura 1.30. Espectro do composto [IXa] no infravermelho (CsI).

Os dados obtidos dos espectros de RMN de ^1H dos compostos [IX] estão analisados na Tabela 1.10.

Os sinais dos hidrogênios H7 e H8 nos espectros de RMN de ^1H dos compostos [IX] apresentaram-se como multipletos em torno de δ 1,2-1,6. A presença desses sinais com áreas correspondentes a dois hidrogênios, cada, e o desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios da dupla ligação observados nos espectros dos compostos [VIII] de partida (Figura 1.24) confirmaram a hidrogenação. Para comparação, o espectro de RMN de ^1H do composto [IXa] está apresentado na Figura 1.31.

Os sinais de H5, H4, H3, H2, H6a e H6b nos espectros de todos os compostos [IX] apresentaram-se como duplete, tripleto, multiplete, multiplete e duplete duplo respectivamente. O sinal de H4 aparece como um tripleto, pois $J_{4,5}$ e $J_{4,3}$ são aproximadamente iguais a 4 Hz. Os hidrogênios H6a e H6b apresentaram-se como dupletos duplos pois acoplam-se entre si ($J_{6a,6b} \sim 17$ Hz), e com H3 ($J_{6a,3} \sim 4$ Hz e $J_{6b,3} \sim 10$ Hz). Os demais sinais estão interpretados na Tabela 1.10 e estão de acordo com as estruturas moleculares propostas para esses compostos.

Tabela 1.10. Deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento J (Hz) dos sinais observados nos espectros de RMN de ^1H dos compostos [IX], a 300 MHz, em CDCl_3

Atribuição	$\delta^1\text{H}$ [IXa]	$\delta^1\text{H}$ [IXb] *	$\delta^1\text{H}$ [IXc]	$\delta^1\text{H}$ [IXd]
H2	3,71-3,78 (m)	3,72-3,77 (m)	3,70-3,76 (m)	3,70-3,75 (m)
H3	1,98-2,08 (m)	1,98-2,08 (m)	1,99-2,10 (m)	1,99-2,10 (m)
H4	4,75 (pseudo t) $J_{\sim 4,4}$	4,74 (pseudo t) $J_{\sim 4,4}$	4,75 (pseudo t, $J_{\sim 4,4}$	4,75 (pseudo t) $J_{\sim 4,2}$
H5	5,80 (d) $J_{5,4}=3,9$	5,80 (d) $J_{5,4}=3,6$	5,80 (d) $J_{5,4}=3,9$	5,80 (d) $J_{5,4}=3,9$
H6a	2,31 (dd), $J_{6a,3}=3,9$, $J_{6a,6b}=16,8$	2,32 (dd) $J_{6a,3}=4,2$, $J_{6a,6b}=16,9$	2,32 (dd) $J_{6a,3}=4,1$, $J_{6a,6b}=16,9$	2,31 (dd) $J_{6a,3}=4,1$, $J_{6a,6b}=16,8$
H6b	2,65 (dd) $J_{6b,3}=10,3$, $J_{6b,6a}=16,8$	2,65 (dd) $J_{6b,3}=10,3$, $J_{6b,6a}=16,9$	2,65 (dd) $J_{6b,3}=10,4$, $J_{6b,6a}=16,9$	2,65 (dd) $J_{6b,3}=10,5$, $J_{6b,6a}=16,8$
H7	1,50-1,57 (m)	1,55-1,63 (m)	1,52-1,59 (m)	1,20-1,29 (m)
H8	1,34-1,44 (m)	1,32-1,45 (m)	1,35-1,43 (m)	1,20-1,29 (m)
H9	-----	1,32-1,45 (m)	1,35-1,43 (m)	1,20-1,29 (m)
H10-H13	-----	-----	-----	1,20-1,29 (m)
Me	0,91 (t) $J_{\text{me},8}=6,9$	0,89 (t) $J_{\text{me},9}=7,2$	0,87(dd) $J_{\text{Me},8}=1,4$, $J_{\text{Me},9}=6,5$	0,87 (t) $J_{\text{me},13}=6,8$
Me	-----	-----	0,87 (dd) $J_{\text{Me},8}=1,4$, $J_{\text{Me},9}=6,5$	-----
Me-isoprop	1,30 (s)	1,32 (s)	1,30 (s)	1,30 (s)
Me-isoprop	1,47 (s)	1,48 (s)	1,47 (s)	1,48 (s)
OMe	3,70 (s)	3,70(s)	3,70 (s)	3,70(s)

*Espectro obtido a 400 MHz.

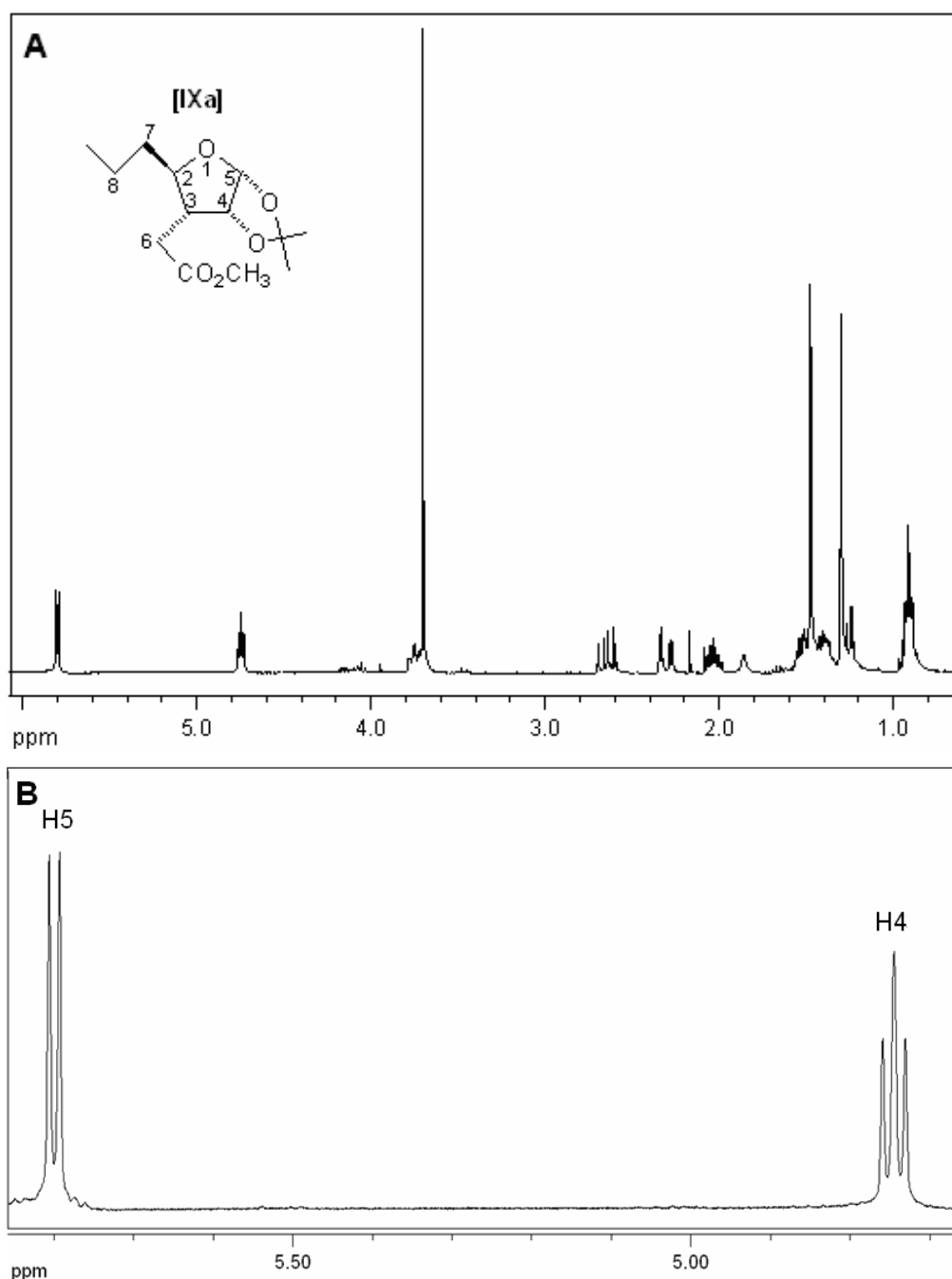


Figura 1.31. (A) Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de [IXa], (B) expansão dos sinais na região entre δ

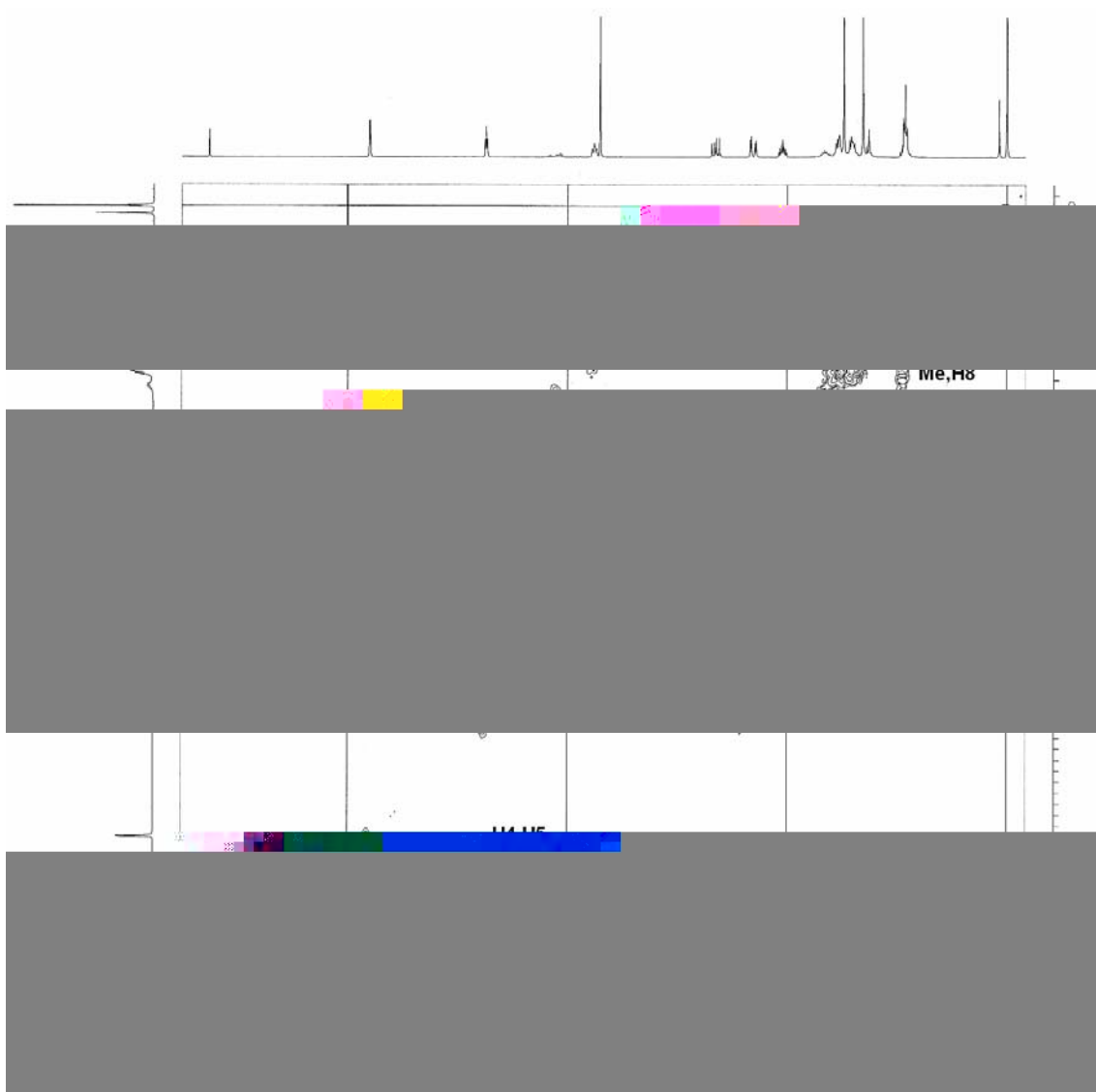


Figura 1.32. Mapa de contornos COSY (CDCl₃, 400 MHz) de [IXa].

Os dados obtidos a partir dos espectros de RMN de ¹³C (Tabela 1.11) também evidenciaram a ocorrência da hidrogenação. Os sinais referentes aos carbonos sp² de alqueno não mais aparecem nos espectros dos compostos hidrogenados. Os sinais referentes aos carbonos C6 e C7 agora aparecem na região entre δ 29 e 35, exceto no caso de [IXa] em que C7 é um grupo metila, gerando, assim um sinal em δ 19,2. O espectro de RMN de ¹³C para o composto [IXa] está representado na Figura 1.33. Os subespectros de DEPT 135 obtidos para os compostos [IXa], [IXb] e [IXd] (Tabela 1.11), em comparação com o mesmo experimento realizado com os alqueno de partida [VIII] (Tabela 1.9), mostraram o aumento no número de sinais em fase negativa referentes a grupos metileno (CH₂), outro fator que

evidenciou a ocorrência da reação. Os demais listados na Tabela 1.11 confirmaram as estruturas dos compostos [IX].

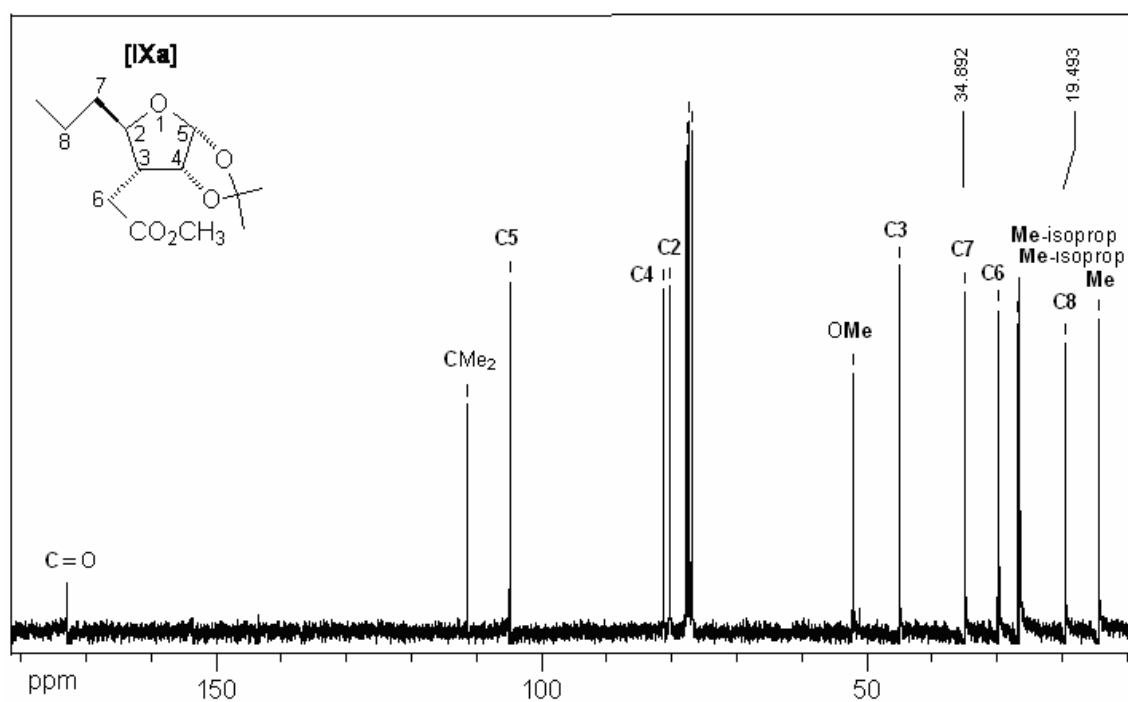


Figura 1.33. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de [IXa].

Tabela 1.11. Dados obtidos dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos [IXa], [IXc] e [IXd] a 75 MHz, e [IXb] a 100 MHz, em CDCl_3 .

Atribuição	$\delta^{13}\text{C}$ [IXa] (DEPT)*	$\delta^{13}\text{C}$ [IXb] (DEPT)*	$\delta^{13}\text{C}$ [IXc]	$\delta^{13}\text{C}$ [IXd] (DEPT)*
C2	80,2(+)	80,4(+)	80,7	80,5(+)
C3	44,9(+)	44,8(+)	45,0	45,0(+)
C4	81,1(+)	81,0(+)	81,2	81,2(+)
C5	104,8(+)	104,6(+)	104,8	104,8(+)
C6	29,7(-)	28,1(-)	29,7	30,0(-)
C7	34,8(-)	32,2(-)	35,2	32,8(-)
C8	19,4(-)	29,5(-)	30,5	32,0(-)
C9	-----	22,8(-)	28,3	29,8(-)
C10	-----	-----	-----	29,7(-)
C11	-----	-----	-----	29,4(-)
C12	-----	-----	-----	26,2(-)
C13	-----	-----	-----	22,9(-)
Me	14,4(+)	13,9(+)	22,6	14,3(+)
Me	-----	-----	22,7	-----
<u>Me</u> -isoprop	26,5(+)	26,3(+)	26,5	26,5(+)
<u>Me</u> -isoprop	26,7(+)	26,5(+)	26,7	26,7(+)
<u>C</u> Me ₂	111,4	111,2	111,4	111,4
OMe	52,0(+)	51,7(+)	52,0	52,0(+)
C=O	172,9	172,6	172,9	172,9

*(+) e (-): Sinais observados nas fases positiva e negativa do subespectro DEPT 135, respectivamente.

Os espectros de massas dos compostos [IX] são muito semelhantes. O pico referente ao íon molecular não foi observado em nenhum deles, mas todos apresentaram o pico referente à perda de um radical metila ($\text{M}^+ - 15$)⁺

em m/z 243 (18%), 257 (18%), 271 (21%), 313 (22%) para os compostos [IXa], [IXb], [IXc] e [IXd], respectivamente. Os picos de alta intensidade em m/z 41, 43 e 59, são comuns aos compostos [VIII] e [IX] (Figura 1.28). Para comparação com o espectro de [VIIIa] apresentado na Figura 1.26, o espectro de massa de [IXa] está mostrado na Figura 1.34.

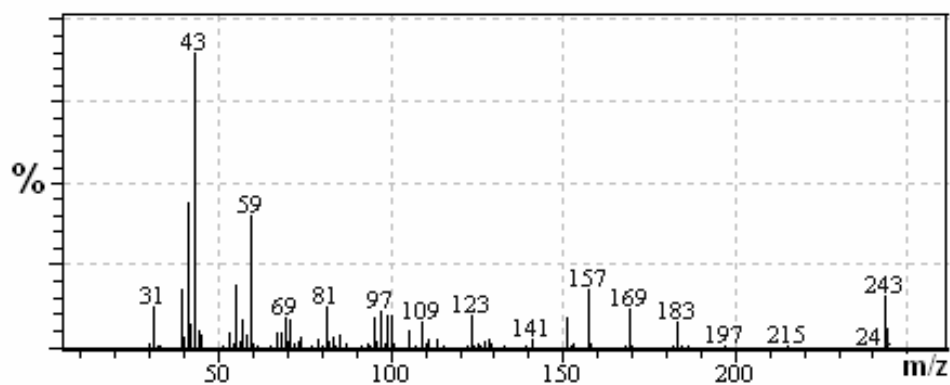


Figura 1.34. Espectro de massas para o composto [IXa].

1.3.9. Síntese de (1*R*,5*R*,6*R*,8*R*)-6-alkil-8-hidroxi-2,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan-3-ona [X β] e (1*R*,5*R*,6*R*,8*S*)-6-alkil-8-hidroxi-2,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan-3-ona [X α].

Os ésteres [IXa], [IXb], [IXc] e [IXd] foram hidrolisados na presença de solução de H_2SO_4 2% e *p*-dioxano sob refluxo, seguindo o procedimento descrito por ANDERSON e FRASER REID (1985), obtendo-se as misturas de epímeros [Xa], [Xb], [Xc] e [Xd] com OH em α e em β (Figura 1.35), com rendimentos entre 61 e 80%. A numeração dos átomos de carbono adotada na figura 1.35 não coincide com a nomenclatura e visou facilitar a interpretação e comparação dos dados de RMN. Um mecanismo proposto para a reação de hidrólise e ciclização está representado na Figura 1.36.

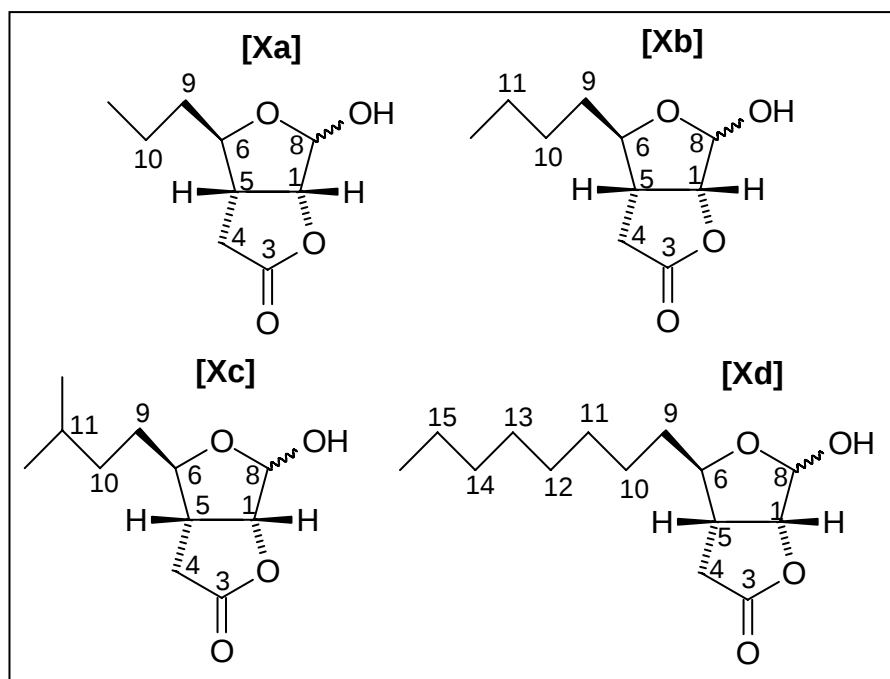


Figura 1.35. Produtos obtidos a partir da hidrólise ácida dos compostos [IX].

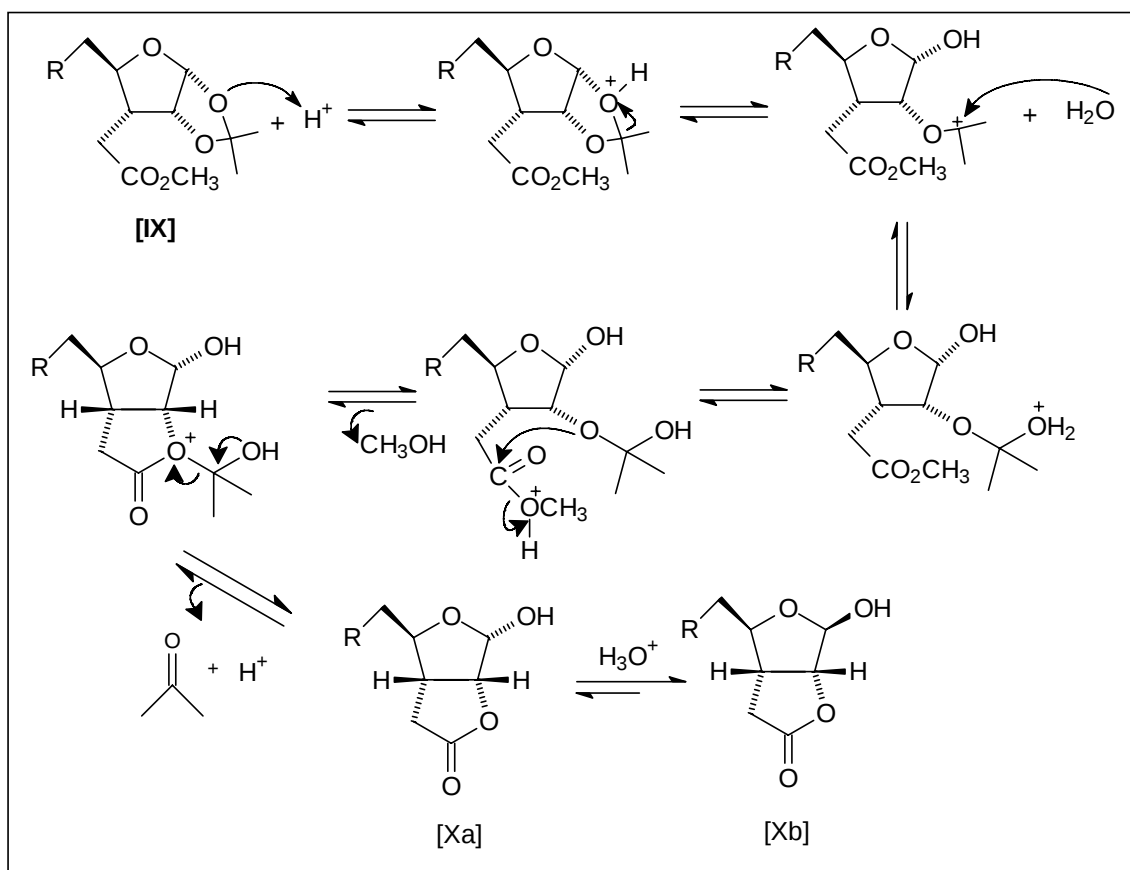


Figura 1.36. Mecanismo proposto para a reação de hidrólise de [IX].

Os espectros no infravermelho dos compostos [X] apresentaram uma banda próxima a 3400 cm^{-1} referente ao estiramento da hidroxila e outra

próxima a 1780 cm^{-1} referente ao estiramento da carbonila da lactona formada. Essas duas bandas evidenciaram o sucesso da reação de hidrólise e ciclização. Como exemplo, e para permitir uma comparação com o espectro do precursor [IXa] (Figura 1.30), o espectro da mistura de epímeros [Xa] está apresentado na Figura 1.37.

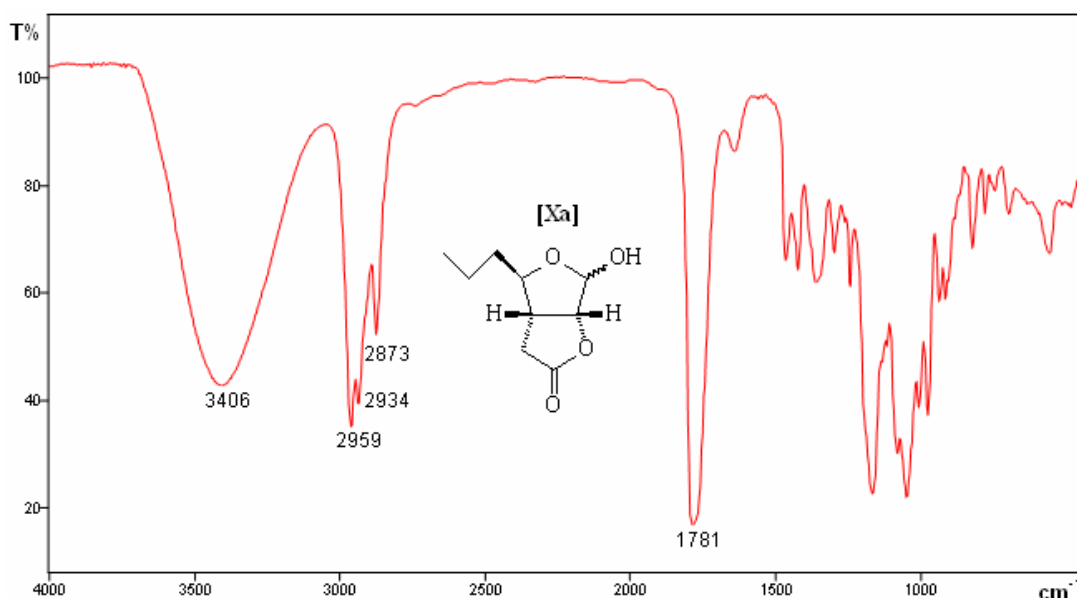


Figura 1.37. Espectro de [Xa] no infravermelho (Csl).

O espectro de RMN de ^1H da mistura de epímeros [Xa] está representado na Figura 1.38 (A e B) e pode ser comparado ao espectro de seu precursor [IXa] mostrado na Figura 1.31. Pode-se verificar a presença de dois compostos estruturalmente semelhantes na amostra [Xa] devido à duplicação da maioria dos sinais em seu espectro. O mesmo ocorre com os demais compostos [X], cujos dados de RMN de ^1H estão listados e analisados na Tabela 1.12 (a e b).

Para explicar esses fatos, propõe-se que o isômero α inicialmente formado sofra epimerização, levando à inversão da configuração do carbono, formando o isômero β . Sendo este mais estável, o equilíbrio é deslocado para a sua formação. Pela integração dos sinais nos espectros de RMN de ^1H , foi possível observar que a proporção entre os produtos α e β obtidos foi de 1:2, respectivamente.

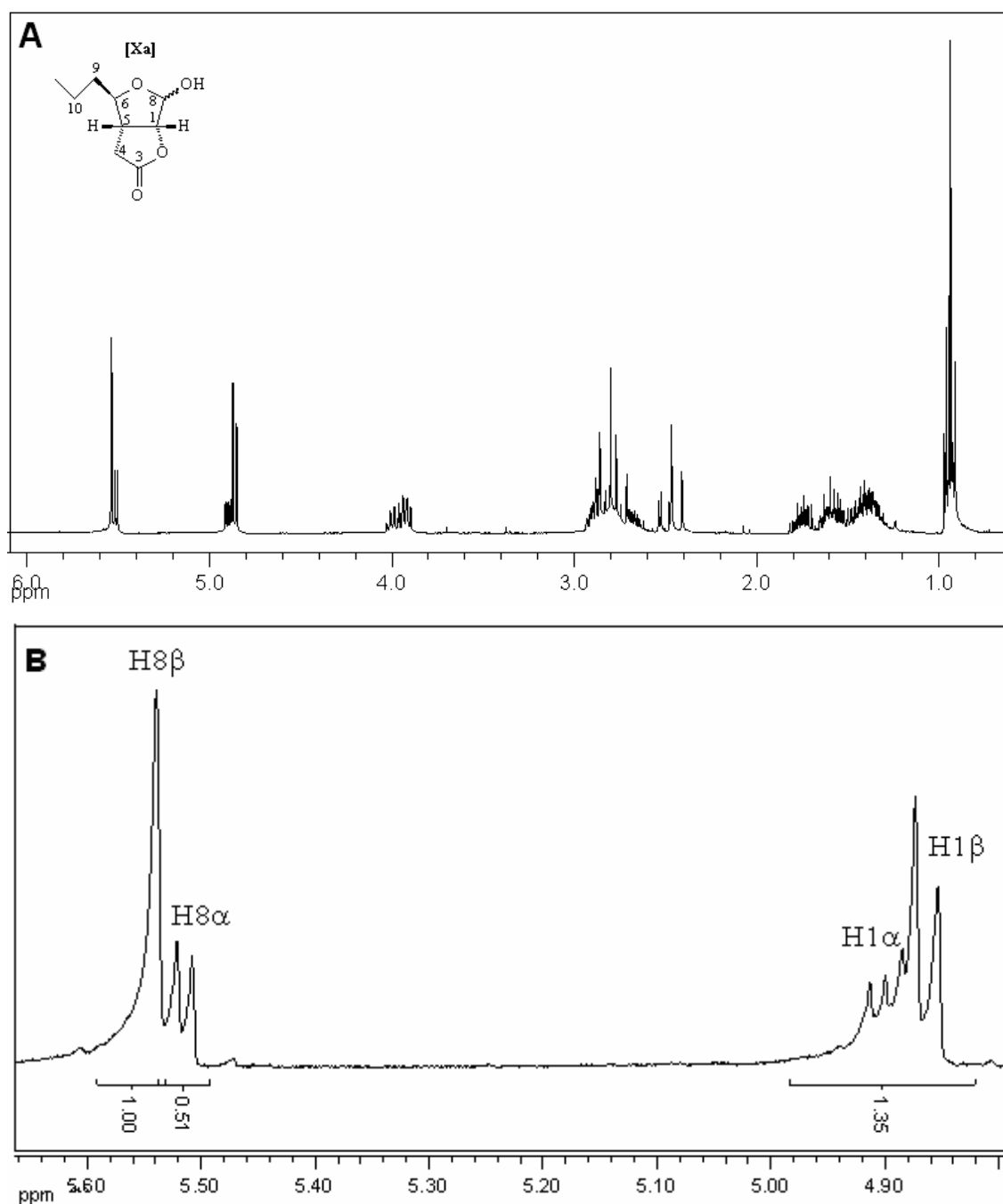


Figura 1.38. (A) Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de [Xa], (B) expansão dos sinais na região entre δ 4,8-5,6.

Os sinais referentes aos hidrogênios H8 dos isômeros β de todos os compostos [X] apresentaram-se como simpletos (Figura 1.38 e Tabela 1.12), indicando que H8 não acopla com H1, pois devem estar a 90° um do outro (Figura 1.39). Consequentemente, os sinais referentes aos H1 nos isômeros β apareceram como dupletos (Figura 1.38) já que acoplam somente com H5.

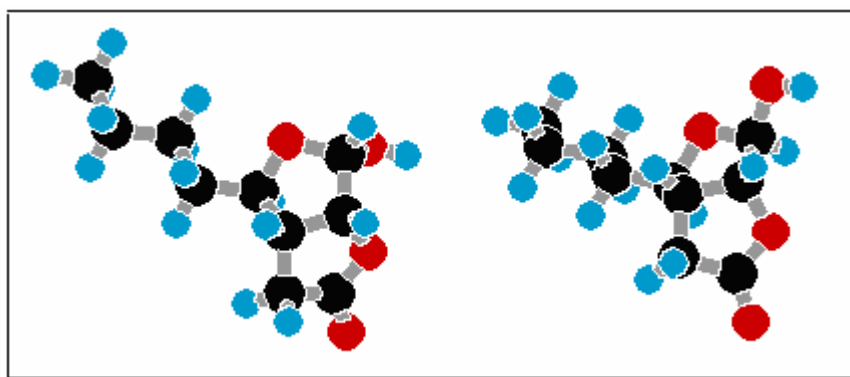


Figura 1.39. Modelos moleculares de $[Xb\alpha]$ e $[Xb\beta]$, respectivamente.

Os sinais referentes aos H8 nos espectros de todos os isômeros $[X\alpha]$ apresentaram-se como dupletos, pois H8 se acopla com H1 com uma constante $J_{8,1}$ de aproximadamente 4 Hz. A multiplicidade dos sinais de H1 nos isômeros α não pôde ser determinada com clareza pois esses sinais estão parcialmente sobrepostos aos dos hidrogênios H1 dos epímeros β . Mas pode-se deduzir que se tratam de dupletos duplos já que H1 se acopla com H5 e com H8.

O mapa de contornos COSY para o composto $[Xa]$ está representado na Figura 1.40. Os dados obtidos do mapa confirmaram as atribuições dos sinais do seu espectro de RMN de 1H . Pelo mapa é possível observar os acoplamentos entre $H1\alpha$ e $H8\alpha$, $H1\alpha$ e $H5\alpha$, $H1\beta$ e $H5\beta$, entre outros.

Os demais sinais listados na Tabela 1.12 (a e b) estão de acordo com as estruturas propostas.

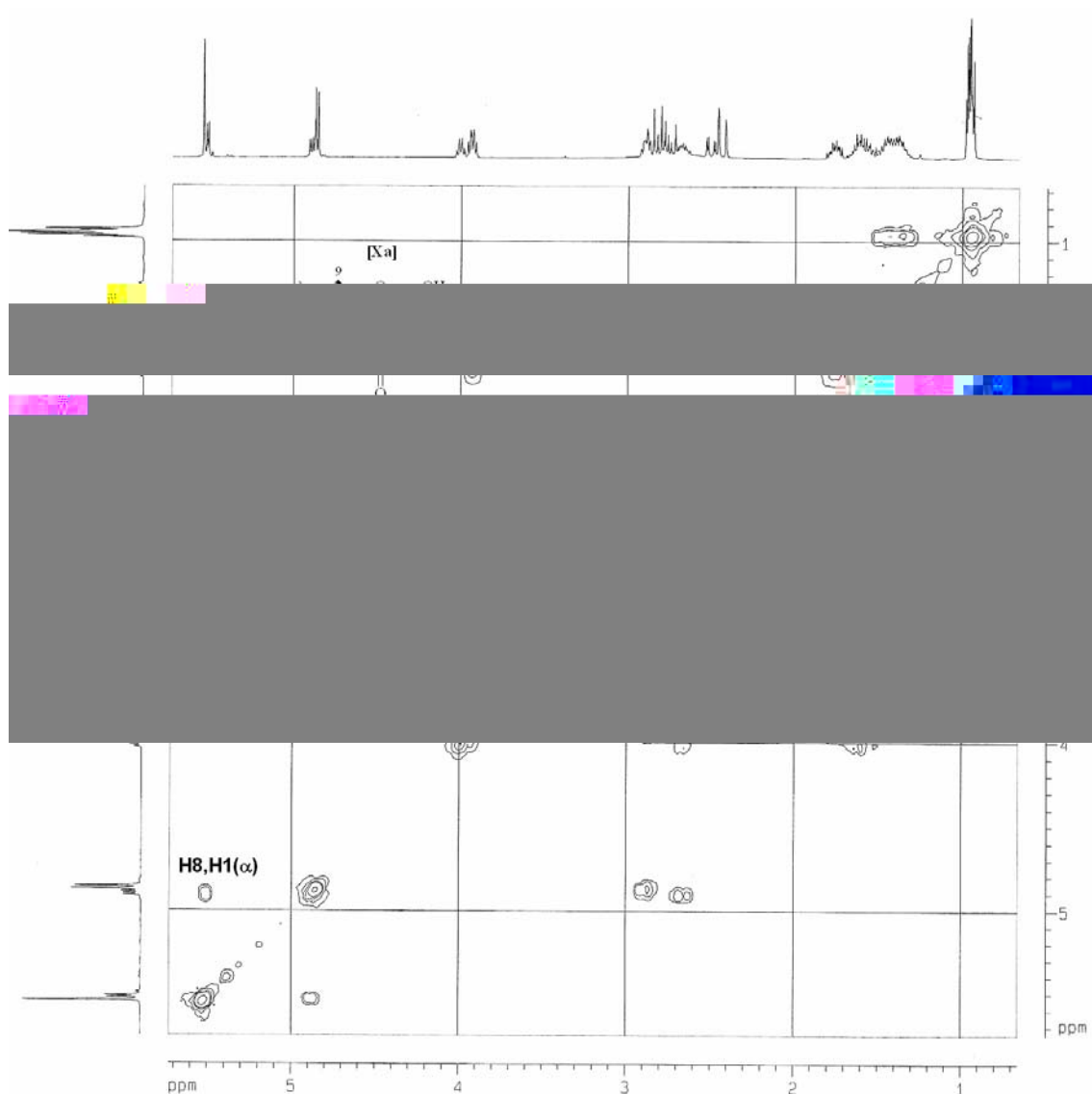


Figura 1.40. Mapa de contornos COSY (CDCl_3 , 400 MHz) para [Xa].

Tabela 1.12 (a). Deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento J (Hz) dos sinais observados nos espectros de RMN de ^1H das misturas de epímeros [Xa] a 300 MHz, em CDCl_3 e [Xb] a 400 MHz, em CDCl_3 .

Atribuição	$\delta\ ^1\text{H}$ [Xa β]	$\delta\ ^1\text{H}$ [Xa α]	$\delta\ ^1\text{H}$ [Xb β]*	$\delta\ ^1\text{H}$ [Xb α]*
H1	4,85 (d) $J_{1,5}=6,0$	4,88-4,91 (m)	4,85 (d) $J_{1,5}=6,1$	4,87-4,90 (m)
H4a	2,45 (d) $J_{4a,4b}=17,1$	2,48-2,53 (m)	2,46 (d) $J_{4a,4b}=17,5$	2,51 (dd) $J_{4a,5}=4,1$, $J_{4a,4b}=17,5$
H4b, H5	2,70-2,94 (m)	2,70-2,94 (m)	2,63-2,92 (m)	2,63-2,92 (m)
H6	3,89-3,92 (m)	3,89-3,922 (m)	3,92 (q) $J_{6,9a}=J_{6,9b}=J_{6,5}=6,3$	3,99 (q), $J_{6,9a}=J_{6,9b}=J_{6,5}=6,4$
H8	5,53 (s)	5,50 (d) $J_{8,1}=3,9$	5,54 (s)	5,52 (d) $J_{8,1}=4,0$
H9	1,30-1,65 (m)	1,30-1,65 (m)	1,28-1,42 (m)	1,28-1,42 (m)
H10	1,30-1,65 (m)	1,30-1,65 (m)	1,28-1,42 (m)	1,28-1,42 (m)
H11	-----	-----	1,28-1,42 (m)	1,28-1,42 (m)
Me	0,91-0,97 (m)	0,91-0,97 (m)	0,91 (t) $J_{\text{Me},11}=6,5$	0,91(t) $J_{\text{me},11}=6,5$
OH	1,30-1,65 (m)	1,70-1,80 (m)	1,58-1,67 (m)	1,74-1,82 (m)

*Espectro obtido a 400 MHz.

Tabela 1.12 (b). Deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento J (Hz) dos sinais observados nos espectros de RMN de ^1H dos compostos [Xc] e [Xd], a 300 MHz, em CDCl_3

Atribuição	$\delta\ ^1\text{H}$ [Xc β]	$\delta\ ^1\text{H}$ [Xc α]	$\delta\ ^1\text{H}$ [Xd β]	$\delta\ ^1\text{H}$ [Xd α]
H1	4,85 (d) $J_{1,5}=6,0$	4,87-4,91 (m)	4,85 (d) $J_{1,5}=6,0$	4,88-4,91 (m)
H4a	2,41-2,53 (m)	2,41-2,53 (m)	2,41-2,53 (m)	2,41-2,53 (m)
H4b, H5	2,62-2,93 (m)	2,62-2,93 (m)	2,61-2,93 (m)	2,61-2,93 (m)
H6	3,85-3,99 (m)	3,85-3,99 (m)	3,88-4,01 (m)	3,88-4,01 (m)
H8	5,53 (s)	5,50(d) $J_{8,1}=3,9$	5,54 (s)	5,50 (d) $J_{8,1}= 3,9$
H9	1,50-1,85 (m)	1,50-1,85(m)	1,3 (sL)	1,3 (sL)
H10	1,10-1,40 (m)	1,1-1,4 (m)	1,3 (sL)	1,3 (sL)
H11	1,50-1,85 (m)	1,50-1,85 (m)	1,3 (sL)	1,3 (sL)
H12-H15	-----	-----	1,3 (sL)	1,3 (sL)
Me	0,87-0,94 (m)	0,87-0,94 (m)	0,92 (t) $J_{\text{Me},15}= 6,6$	0,87 (t) $J_{\text{Me},15}= 6,6$
Me	0,87-0,94 (m)	0,87-0,94 (m)	-----	-----
OH	1,10-1,40 (m)	1,50-1,85 (m)	1,55-1,66 (m)	1,70-1,79 (m)

A maioria dos sinais também apareceu duplicada nos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos [X], o que também evidenciou a formação dos isômeros α e β . Os principais sinais que caracterizaram os isômeros foram aqueles referentes aos carbonos C8 que apareceram em torno de δ 101 para os isômeros β e de δ 96 para os isômeros α . O espectro de RMN de ^{13}C de [Xa] está representado na Figura 1.41. Os dados referentes a todos os compostos estão listados na Tabela 1.13. Todos os sinais observados confirmam as estruturas propostas.

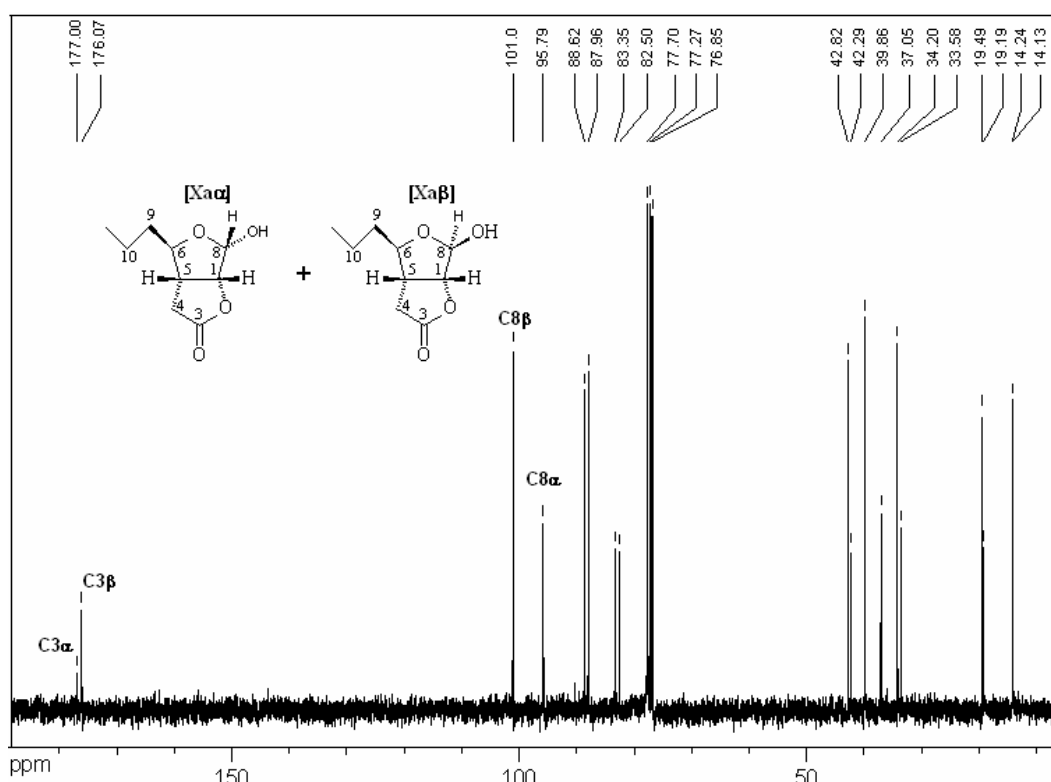


Figura 1.41. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de [Xa].

Tabela 1.13. Dados obtidos dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos [Xa], [Xc] e [Xd] a 75 MHz, e [Xb] a 100 MHz, em CDCl_3 .

Atribuição	$\delta^{13}\text{C}$ [Xa β] (DEPT)*	$\delta^{13}\text{C}$ [Xa α] (DEPT)*	$\delta^{13}\text{C}$ [Xb β] (DEPT)*	$\delta^{13}\text{C}$ [Xb α] (DEPT)*	$\delta^{13}\text{C}$ [Xc β]	$\delta^{13}\text{C}$ [Xc α]	$\delta^{13}\text{C}$ [Xd β]	$\delta^{13}\text{C}$ [Xd α]
C1	88,6(+)	83,3(+)	88,4(+)	83,3(+)	88,6	83,8	88,6	83,6
C3	176,0	177,0	175,6	176,5	176,0	176,8	175,9	176,7
C4	34,2(-)	33,5(-)	33,9(-)	33,3(-)	34,2	34,8	33,6	33,6
C5	42,8(+)	42,2(+)	42,6(+)	42,1(+)	42,8	42,3	42,9	42,4
C6	87,9(+)	82,5(+)	88,0(+)	82,3(+)	88,6	82,5	88,3	82,5
C8	101,0(+)	95,7(+)	100,9(+)	95,6(+)	101,0	95,8	101,1	95,9
C9	39,8(-)	37,0(-)	37,2(-)	34,4(-)	35,7	35,2	37,8	37,8
C10	19,4(-)	19,1(-)	28,1(-)	27,7(-)	32,8	33,6	34,2	34,9
C11	-----	-----	22,4(-)	22,6(-)	28,1	28,2	32,1	32,1
C12	-----	-----	-----	-----	-----	-----	29,7	29,7
C13	-----	-----	-----	-----	-----	-----	29,4	29,6
C14	-----	-----	-----	-----	-----	-----	26,3	25,9
C15	-----	-----	-----	-----	-----	-----	22,9	22,9
Me	14,1(+)	14,2(+)	14,0(+)	13,9(+)	22,7	22,8	14,3	14,3
Me	-----	-----	-----	-----	22,7	22,8	-----	-----

*(+) e (-): Sinais observados nas fases positiva e negativa do subespectro DEPT 135, respectivamente.

Os espectros de massas obtidos para as misturas de epímeros [Xa], [Xb], [Xc] e [Xd] são semelhantes. Somente [Xb] e [Xd] apresentaram picos referentes ao íon molecular em m/z 200 (0,2%) e 256 (0,05%), respectivamente.

A perda de uma molécula de água é comum em álcoois (SILVERSTEIN, 2000) e todos os compostos apresentaram picos referentes a $[M^+ - H_2O]^+$, em m/z 168 (0,1%) para [Xa], m/z 182 (0,06%) para [Xb], m/z 196 (0,16%) para [Xc] e m/z 238 (0,14%) para [Xd]. O mecanismo de fragmentação proposto para a formação do pico $[M^+ - H_2O]^+$ está representado na Figura 1.42.

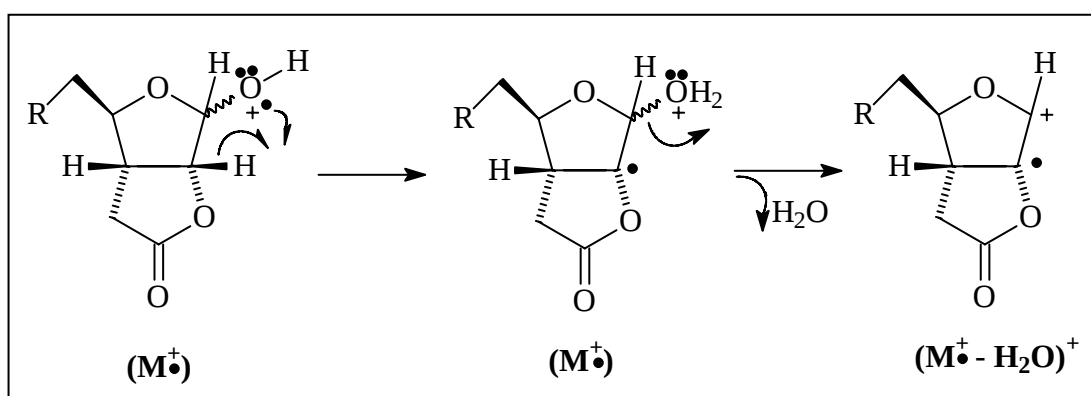


Figura 1.42. Mecanismo de fragmentação proposto para a formação de $[M^+ - H_2O]^+$.

Alguns picos de maior intensidade como m/z 143, 85 e 55 são comuns a todos os compostos e o mecanismo de fragmentação para a formação dos mesmos está representado na Figura 1.44. Como exemplo, o espectro de massa da mistura de epímeros [Xa α] e [Xa β] está apresentado na Figura 1.43.

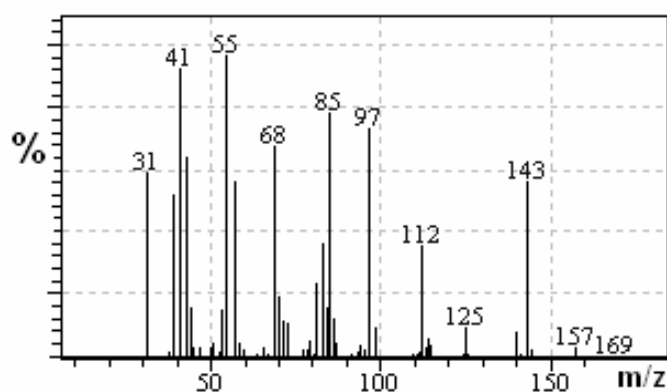


Figura 1.43. Espectro de massas de $[X\alpha\alpha]$ e $[X\alpha\beta]$

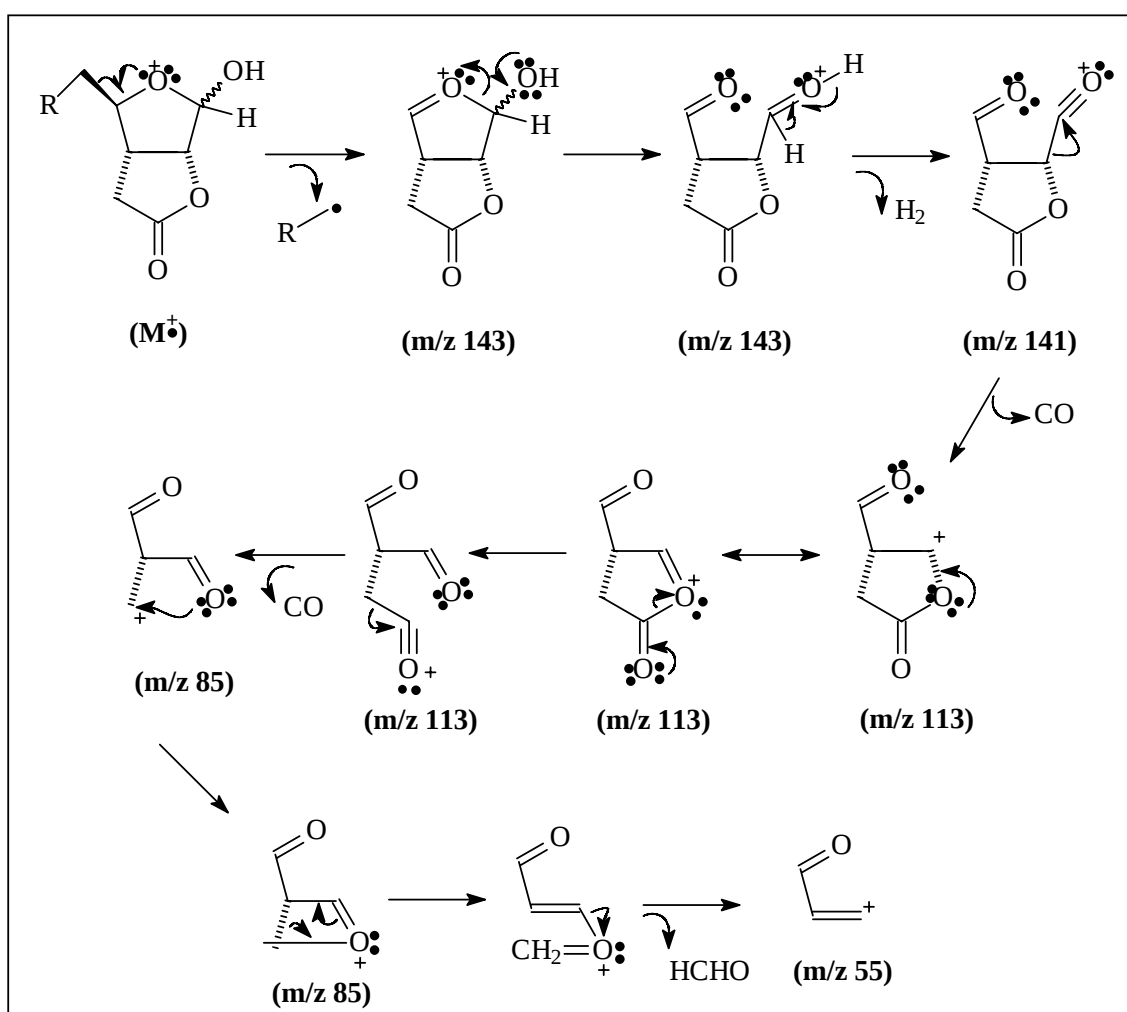


Figura 1.44. Propostas de fragmentações para a formação de picos de m/z 143, 85 e 55.

Não foi necessário separar os isômeros [$X\alpha$

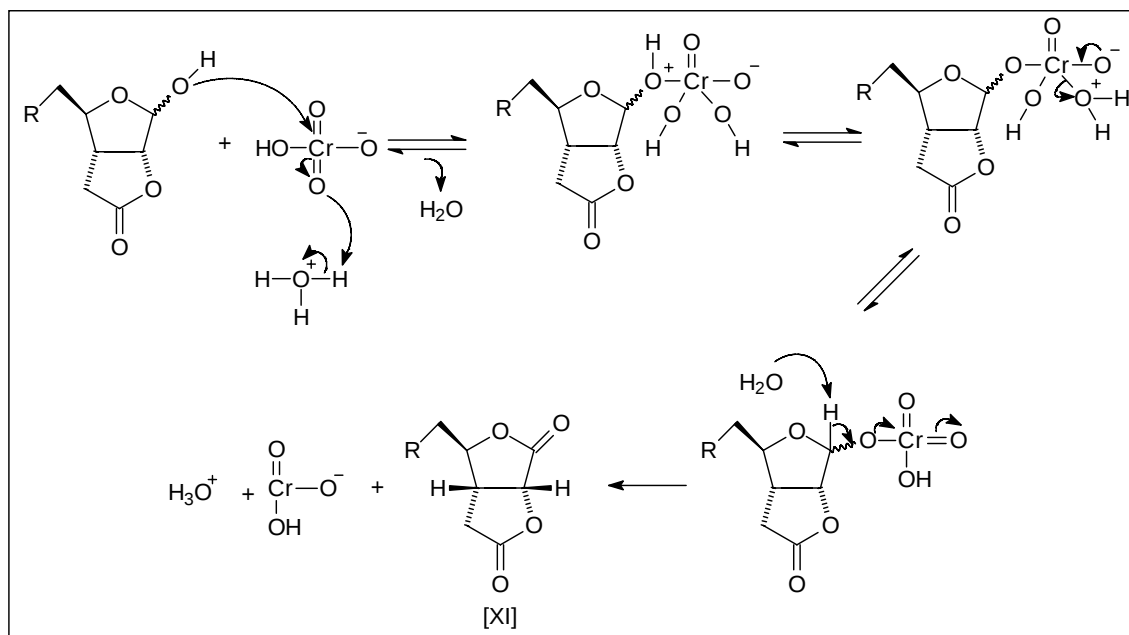


Figura 1.46. Mecanismo proposto para a reação de oxidação.

Os espectros no infravermelho dos compostos [XIa], [XIc] e [XIId] apresentaram uma banda alargada, próxima a 1780 cm^{-1} , referente ao estiramento das carbonilas de lactona. Como exemplo, a Figura 1.47 mostra o espectro de [XIa]. No espectro de [XIb] foi possível observar as duas bandas de $\nu_{\text{C=O}}$ (Figura 1.48). A principal característica nesses espectros que evidenciou a reação de oxidação foi o desaparecimento da banda próxima a 3400 cm^{-1} , presente nos espectros dos compostos [X] de partida (Figura 1.37).

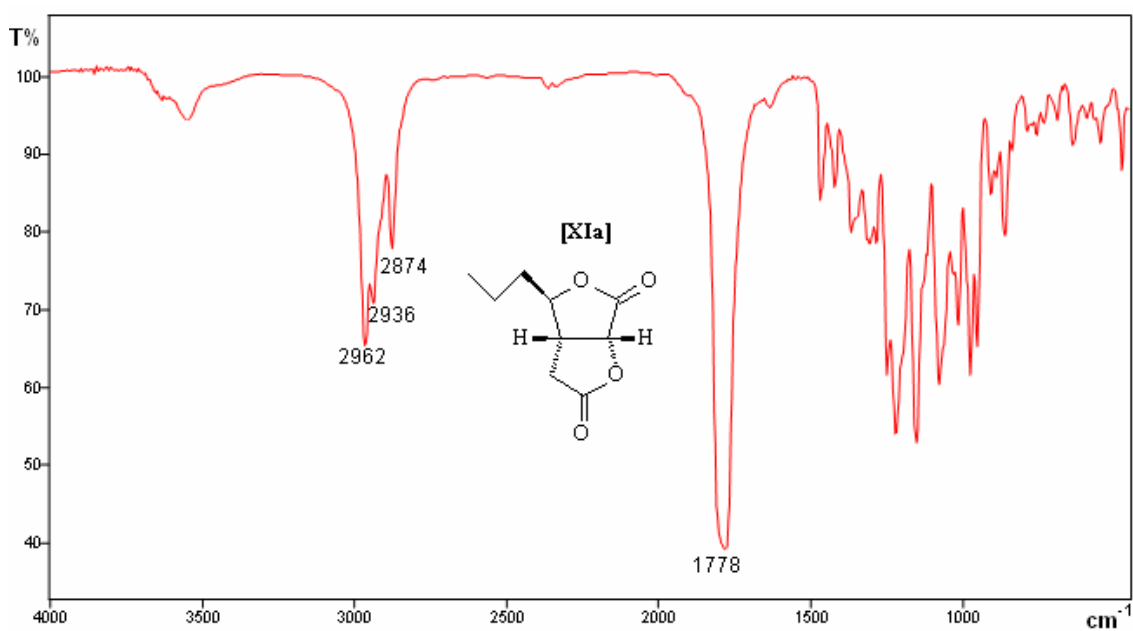


Figura 1.47. Espectro de [XIa] no infravermelho (Csl).

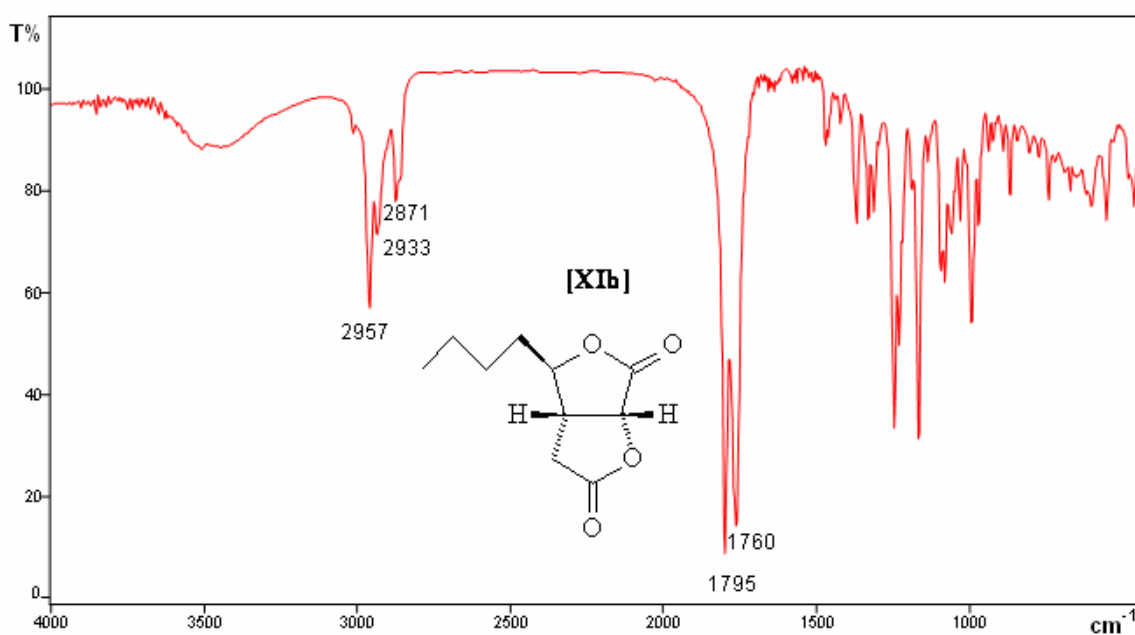


Figura 1.48. Espectro de [XIb] no infravermelho (Csl).

Os sinais presentes nos espectros de RMN de ^1H dos compostos [XI] não mais aparecem duplicados como observado nos espectros dos precursores [X]. Como exemplo, o espectro de [Xa] está apresentado na Figura 1.49 (A e B). Os dados de RMN de ^1H para todos os compostos estão listados e analisados na Tabela 1.14.

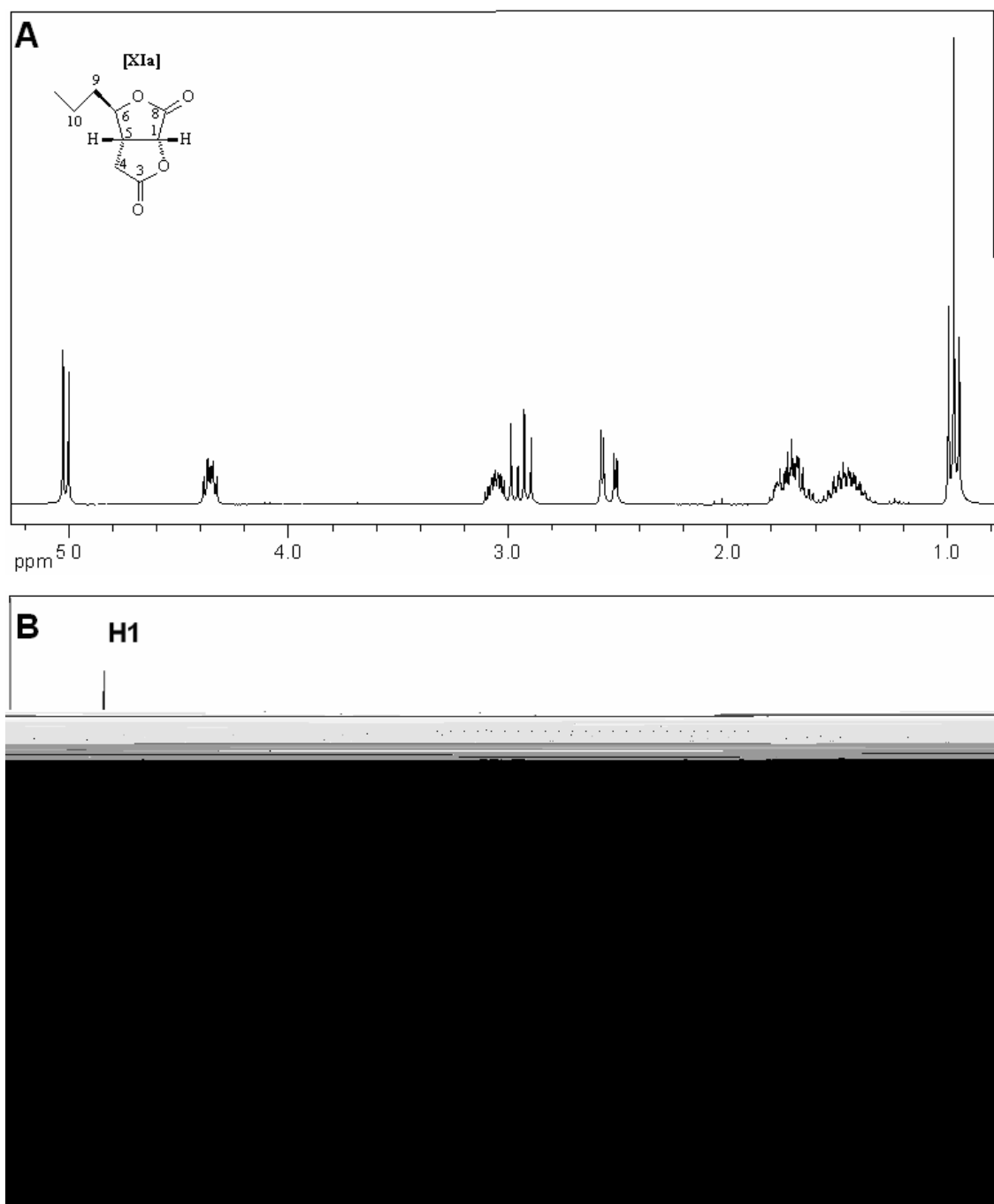


Figura 1.49 (A). Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de [XIa]. (B) expansão dos sinais na região entre δ 4,3-5,1.

Tabela 1.14. Deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento J (Hz) dos sinais observados nos espectros de RMN de ^1H dos compostos [XI], a 300 MHz, em CDCl_3

Atribuição	δ ^1H [XIa]	δ ^1H [XIb]*	δ ^1H [XIc]	δ ^1H [XIId]
H1	5,00 (d) $J_{1,5}=7,8$	5,00 (d) $J_{1,5}=7,6$	5,00 (d) $J_{1,5}=7,5$	4,99 (d) $J_{1,5}=7,5$
H4a	2,54 (dd) $J_{4a,5}=3,9$, $J_{4a,4b}=18,0$	2,57 (dd) $J_{4a,5}=4,0$, $J_{4a,4b}=18,4$	2,54 (dd) $J_{4a,5}=3,8$, $J_{4a,4b}=18,0$	2,54 (dd) $J_{4a,5}=3,6$, $J_{4a,4b}=18,0$
H4b	2,94 (dd) $J_{4b,5}=9,6$, $J_{4b,4a}=18,2$	2,94 (dd) $J_{4b,5}=9,6$, $J_{4b,4a}=18,0$	2,94 (dd) $J_{4b,5}=9,6$, $J_{4b,4a}=18,0$	2,94 (dd) $J_{4b,5}=9,6$, $J_{4b,4a}=18,0$
H5	3,01-3,10 (m)	3,03-3,10 (m)	3,01-3,10 (m)	3,01-3,09 (m)
H6	4,35 (td) $J_{6,9a}=J_{6,9b}=5,4$, $J_{6,5}=7,5$	4,33-4,37 (m)	4,29-4,35 (m)	4,34 (td) $J_{6,9a}=J_{6,9b}=5,3$, $J_{6,5}=7,2$
H9	1,62-1,80 (m)	1,68-1,79 (m)	1,69-1,77 (m)	1,64-1,76 (m)
H10	1,35-1,55 (m)	1,35-1,48 (m)	1,17-1,41 (m)	1,25 (sL)
H11	-----	1,35-1,48(m)	1,51-1,65 (m)	1,25 (sL)
H12-H15	-----	-----	-----	1,25 (sL)
Me	0,97 (t) $J_{\text{Me},10}=7,4$	0,93 (t) $J_{\text{Me},11}=7,0$	0,88 (d) $J_{\text{Me},11}=6,6$	0,86 (t) $J_{\text{Me},15}=6,7$ Hz)
Me	-----	-----	0,88 (d) $J_{\text{Me},11}=6,6$	-----

*Espectro obtido a 400 MHz

A principal evidência da ocorrência da oxidação foi o desaparecimento do sinal de H8 que estava presente nos espectros dos precursores [X] (Figura 1.38). Além disso, o sinal referente ao hidrogênio H1 para todos os compostos [XI] agora aparece como duplete, pois só se acopla com H5 ($J_{1,5} \sim 7,5$ Hz).

Os sinais dos hidrogênios H4a, H4b e H5 nos espectros dos compostos [XI] apresentaram-se como duplete duplo, duplete duplo e multiplete respectivamente (Tabela 1.14).

O sinal de H6 nos compostos [XIa] e [XIc] apareceu como triplete duplo, pois H6 acopla-se com H5 ($J_{6,5} \sim 7,5$ Hz) e com H9a e H9b, sendo as constantes de acoplamento $J_{6,9a}$ e $J_{6,9b}$ aproximadamente iguais a 5 Hz. O sinal de H6 no espectro de [XIb] apareceu como multiplete. Os demais sinais relacionados na Tabela 1.14 estão de acordo com as fórmulas estruturais propostas para os compostos [XI] (Figura 1.45).

A análise do mapa de contornos COSY obtido para [XIa] (Figura 1.50) confirma as atribuições de seus sinais de RMN de ^1H . No mapa é possível observar que H1 acopla-se com H5; H4a e H4b acoplam-se mutuamente e com H5; H5 acopla-se ainda com H6; H6 acopla-se com H5, H9a e H9b; os H9 acoplam-se, ainda, com H10; e H10 acopla-se também com os hidrogênios do grupo CH_3 .

Os espectros de RMN de ^{13}C dos compostos [XI] também comprovaram a ocorrência da oxidação dos precursores [X]. O espectro de [XIa] está representado na (Figura 1.51). Os dados referentes a todos os compostos [XI] estão listados na Tabela 1.15. Os sinais mais característicos foram aqueles referentes aos carbonos das duas carbonilas que apareceram em torno de $\delta 170$ para C8 e de $\delta 174$ para C3.

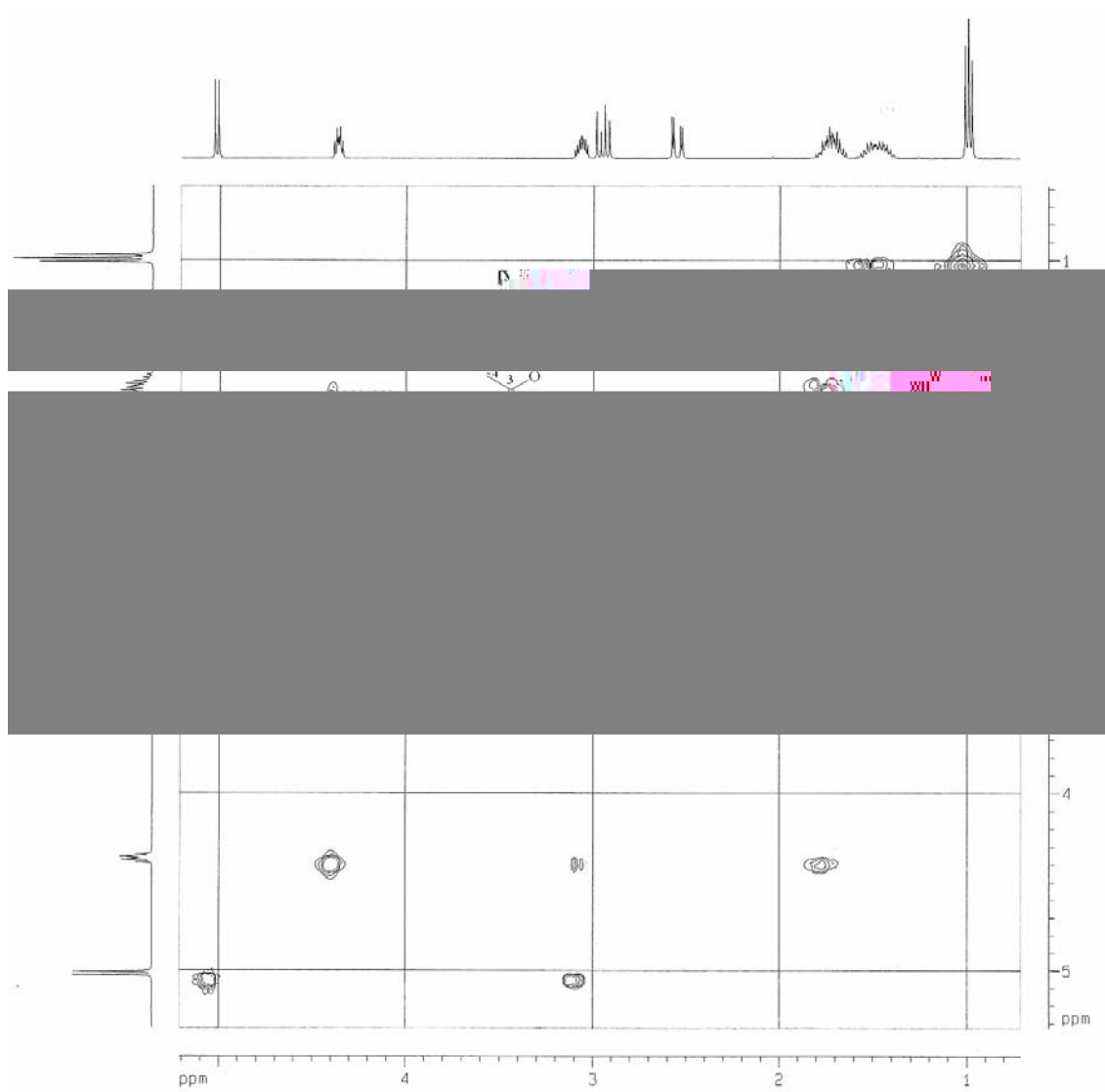


Figura 1.50. Mapa de contornos COSY de [Xla] (CDCl₃, 400 MHz)

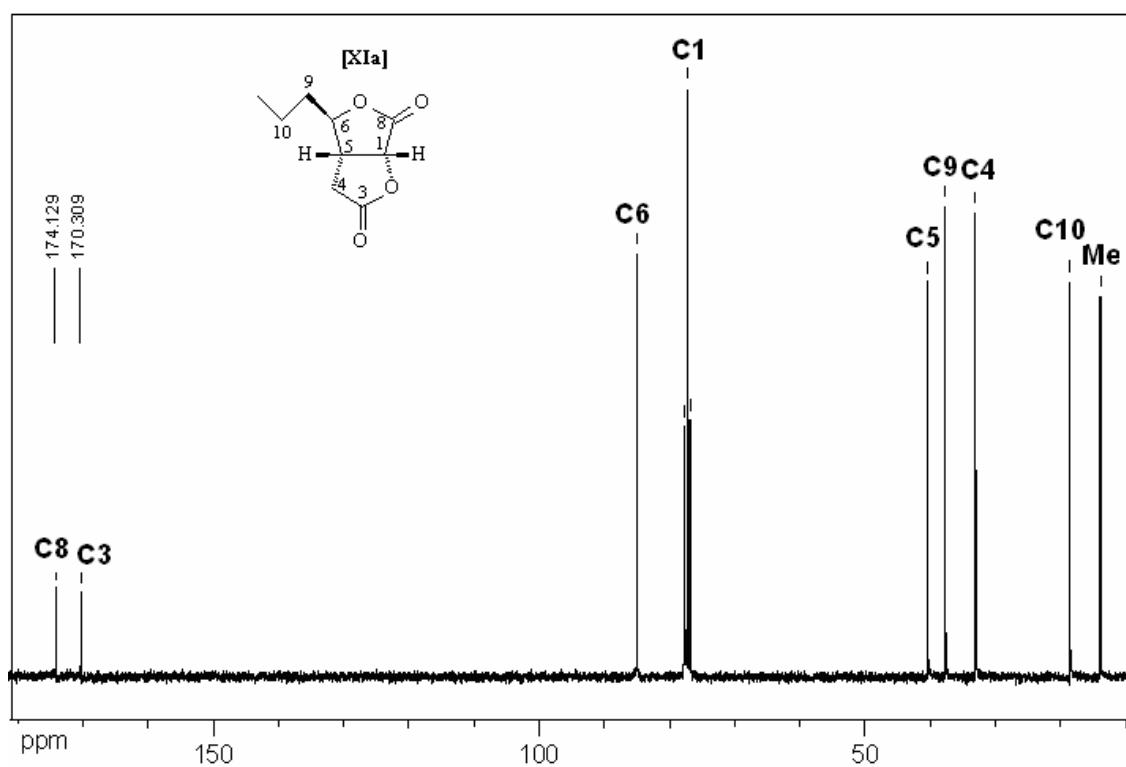


Figura 1.51. Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de [XIa].

Tabela 1.15. Dados obtidos dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos [XIa], [XIc] e [XIId] a 75 MHz e [XIb] a 100 MHz, em CDCl_3 .

Atribuição	$\delta^{13}\text{C}$ [XIa] (DEPT)*	$\delta^{13}\text{C}$ [XIb] (DEPT)*	$\delta^{13}\text{C}$ [XIc]	$\delta^{13}\text{C}$ [XIId] (DEPT)*
C1	77,2(+)	77,0(+)	77,2	77,0(+)
C3	170,3	169,9	170,2	169,9
C4	32,0(-)	26,9(-)	33,0	31,7(-)
C5	40,3(+)	40,1(+)	40,3	40,0(+)
C6	84,9 (+)	84,7(+)	85,4	84,8(+)
C8	174,1	173,7	174,0	173,7
C9	37,6(-)	35,1(-)	33,9	35,3(-)
C10	18,5(-)	32,8(-)	33,5	32,7(-)
C11	-----	22,2(-)	27,9	29,2(-)
C12	-----	-----	-----	29,1(-)
C13	-----	-----	-----	29,0(-)
C14	-----	-----	-----	24,8(-)
C15	-----	-----	-----	22,5(-)
Me	13,8(+)	13,7(+)	22,5	14,0(+)
Me	-----	-----	22,6	-----

*(+) e (-): Sinais observados nas fases positiva e negativa do subespectro DEPT 135, respectivamente.

Os espectros de massas obtidos para os compostos [XI] são semelhantes. Entretanto, somente [XIa] e [XIId] apresentaram o pico referente ao íon molecular, em m/z 184 (0,03%) e 254 (0,04%), respectivamente. Alguns picos que ocorrem em m/z 113, m/z 85, e m/z 55 são comuns a todos os compostos e o mecanismo de fragmentação proposto para a formação dos mesmos é semelhante àquele mostrado na Figura 1.44. A diferença, neste caso é a formação do cátion de m/z 141 (Figura 1.52), em vez do cátion de m/z 143 (Figura 1.44). O espectro de [XIa]

está representado na Figura 1.53 e pode ser comparado ao espectro de seu precursor apresentado na figura 1.43.

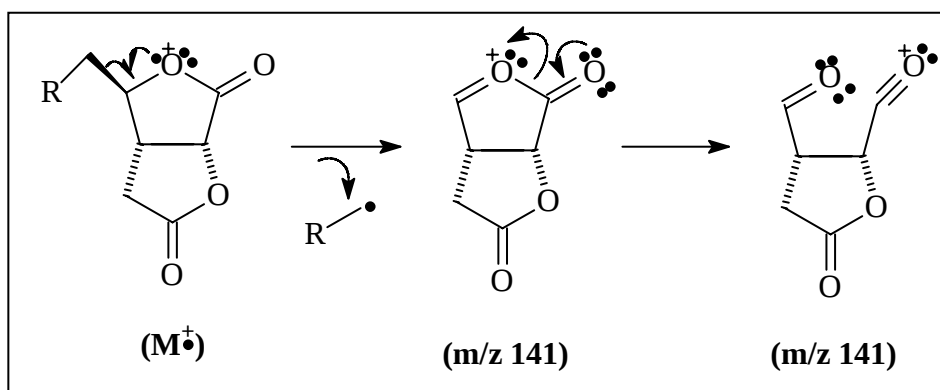


Figura 1.52. Proposta de fragmentação do íon molecular responsável pelo pico em $m/z\ 141$ nos espectros de massas dos compostos [XI].

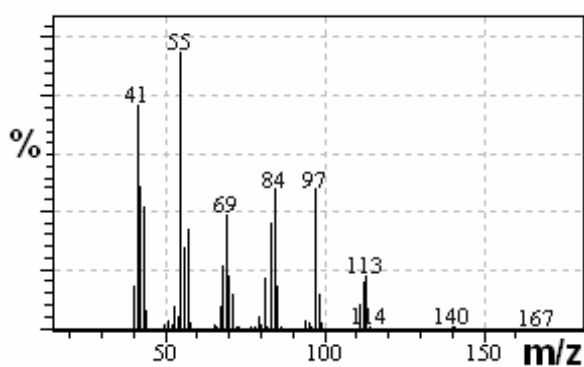


Figura 1.53. Espectro de massas de [XIa]

1.3.11. Síntese de (1*R*,5*R*,6*R*)-6-alkil-4-metilideno-2,7-dioxabicyclo [3.3.0]octano-3,8-diona [XIII]

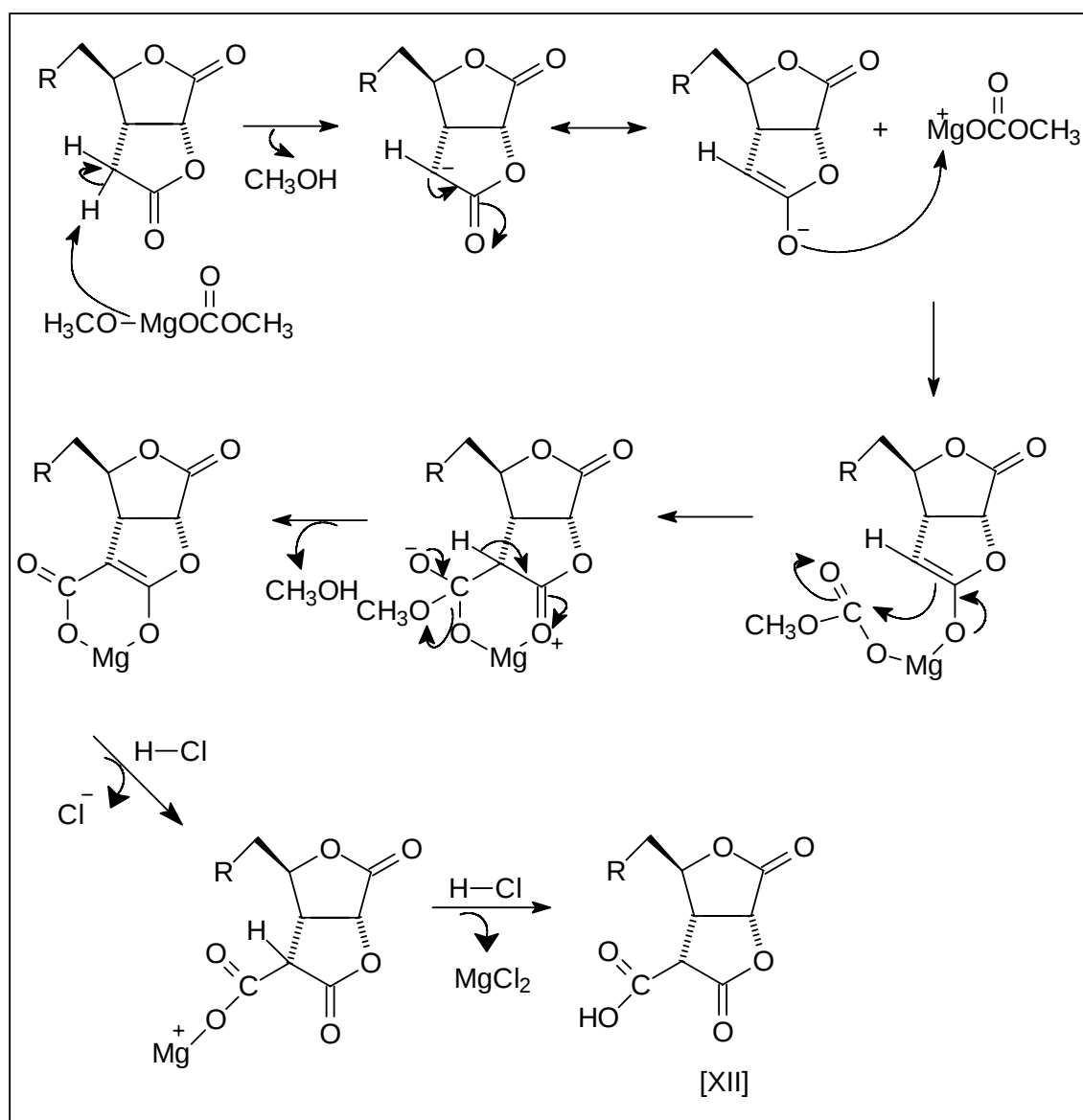


Figura 1.54. Mecanismo proposto para a reação de formação dos ácidos carboxílicos [XII].

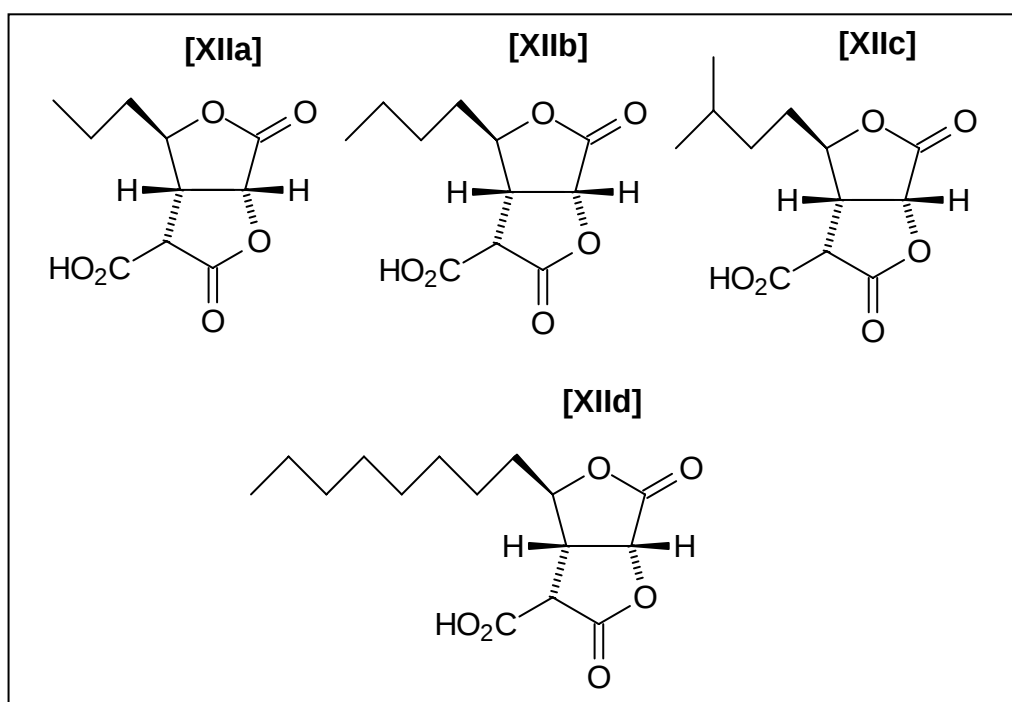
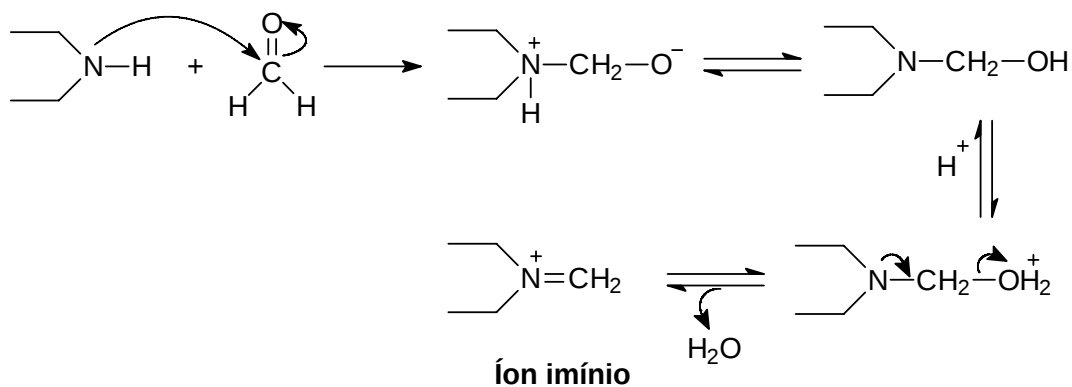


Figura 1.55. Ácidos dilactônicos intermediários [XII]

Os ácidos [XII] não foram isolados. A eles foi adicionada uma solução de acetato de sódio em ácido acético, previamente misturada a uma solução de formol e dietilamina. Os produtos foram isolados após aquecimento da mistura reacional em banho-maria e extração com éter dietílico, obtendo-se os compostos [XIII] (Figura 1.57) com rendimentos entre 11 e 19%. A numeração para os átomos de carbono adotada na Figura 1.57 não coincide com a nomenclatura e visou facilitar a comparação dos dados de RMN.

O mecanismo proposto para a formação da dupla ligação exocíclica está representado na Figura (1.56).

1ª Etapa: Formação do íon imínio



2ª Etapa: Descarboxilação dos ácidos carboxílicos e reação com o íon imínio

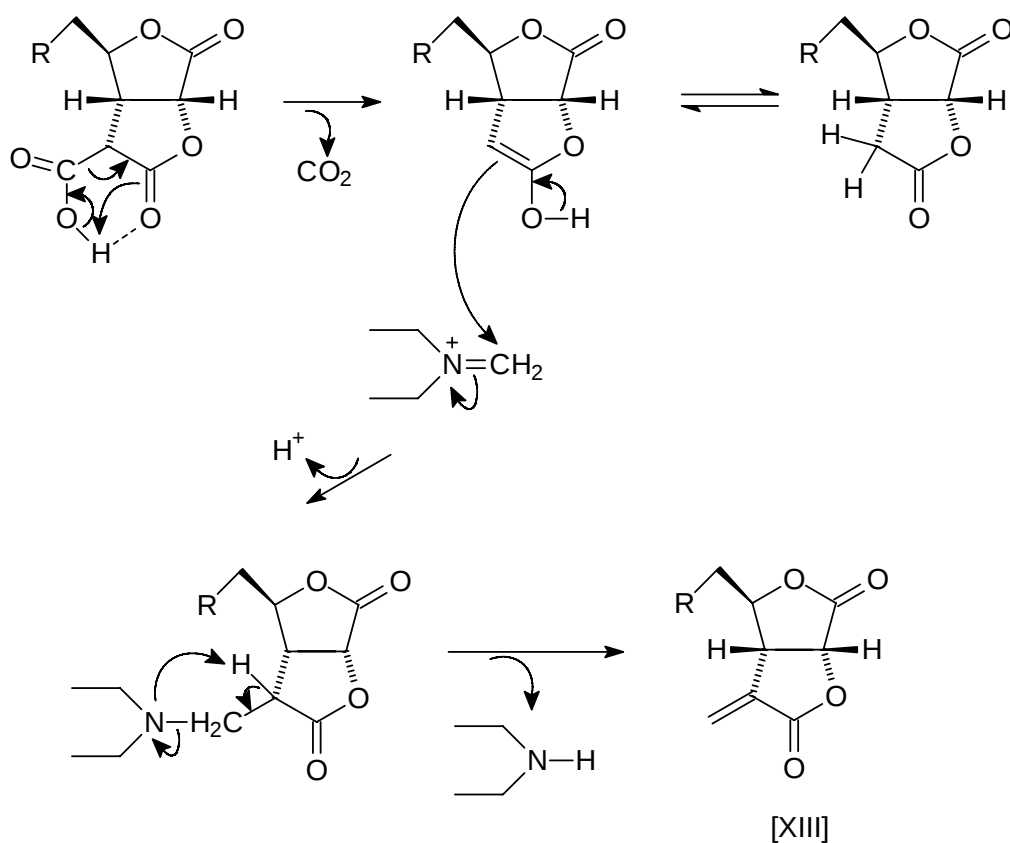


Figura 1.56. Mecanismo proposto para a descarboxilação dos ácidos [XII] e adição da dupla ligação exocíclica ao sistema bicíclico.

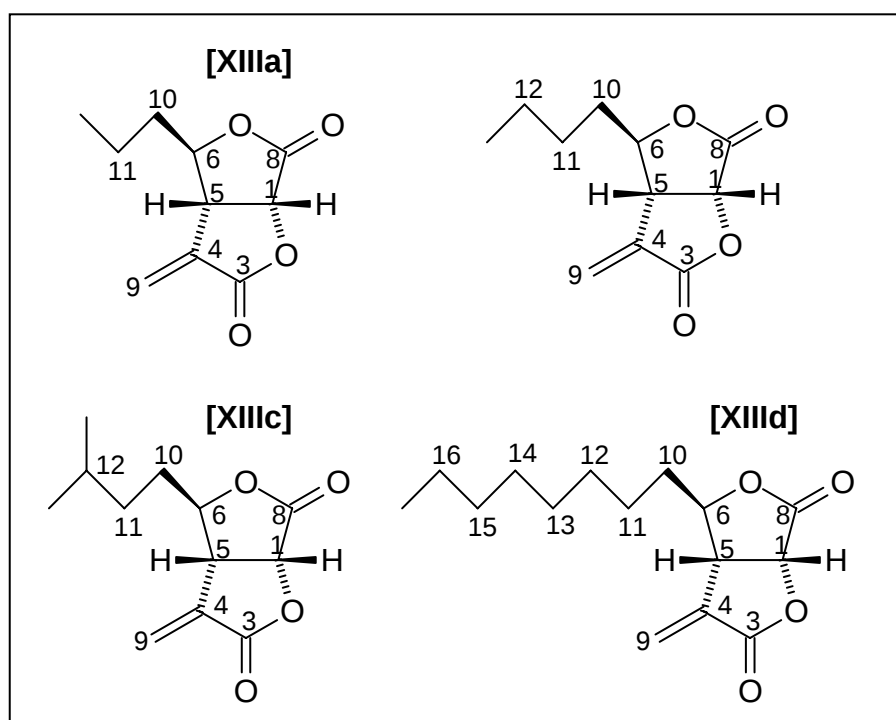


Figura 1.57. Produtos [XIII] obtidos.

Os espectros no infravermelho dos compostos [XIII] evidenciaram a formação da dupla ligação, já que todos eles apresentaram uma banda próxima a 1665 cm^{-1} , característica de estiramento da ligação C=C. O espectro de [XIIIa] está apresentado na Figura 1.58 e pode ser comparado ao de seu precursor mostrado na Figura 1.47.

Nos espectros dos compostos [XIIIa] e [XIIIc] as bandas das duas carbonilas sobrepostas formaram uma única banda alargada próxima a 1780 cm^{-1} (Figura 1.58). Já nos espectros dos compostos [XIIIb] (Figura 1.59) e [XIIIId], foi possível observar duas bandas distintas.

A absorção menos intensa em 1735 cm^{-1} (Figura 1.59) é referente à carbonila em C3, pois está conjugada à dupla ligação, o que enfraquece a ligação C=O, diminuindo seu caráter de dupla ligação. A banda em 1780 cm^{-1} é referente à carbonila em C8, pois se trata de carbonila de γ -lactona e não está conjugada.

As bandas observadas no espectro do avenaciolídeo [XIIIId] estão de acordo com os dados obtidos por BROOKES et al (1963) e ANDERSON e FRASER-REID (1985).

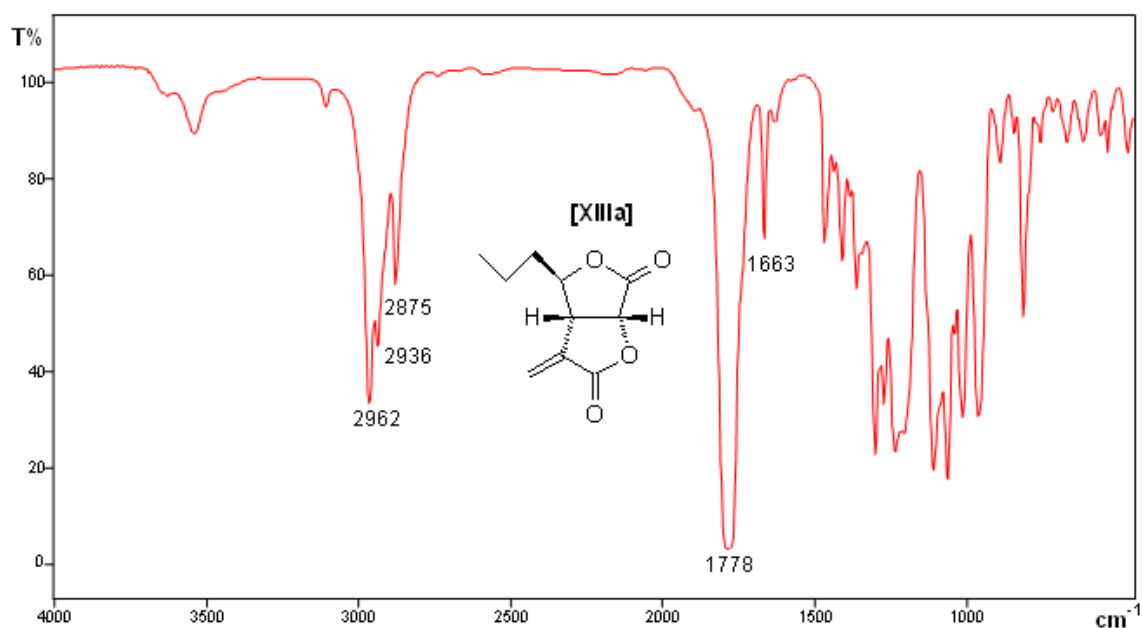


Figura 1.58. Espectro de [XIIIa] no infravermelho (Csl).

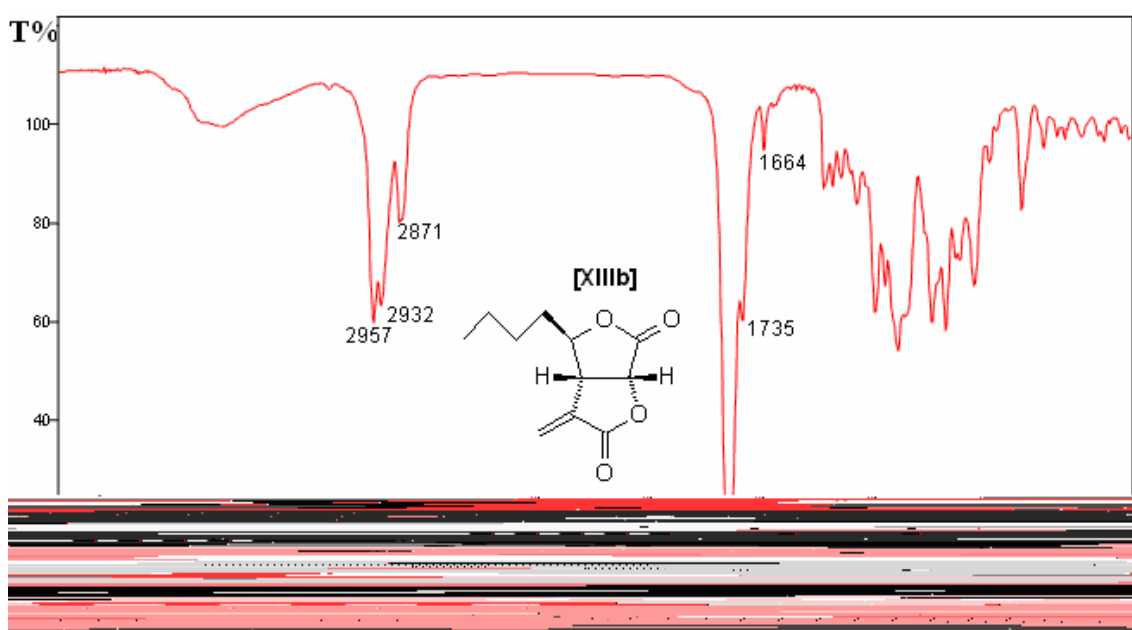


Figura 1.59. Espectro de [XIIIb] no infravermelho (Csl).

Os dados de RMN de ^1H para os compostos [XIII] estão listados e analisados na Tabela 1.16. O espectro de RMN de ^1H do composto [XIIIa] está representado na (Figura 1.60) e pode ser comparado ao de seu precursor [XIa], mostrado na Figura 1.49.

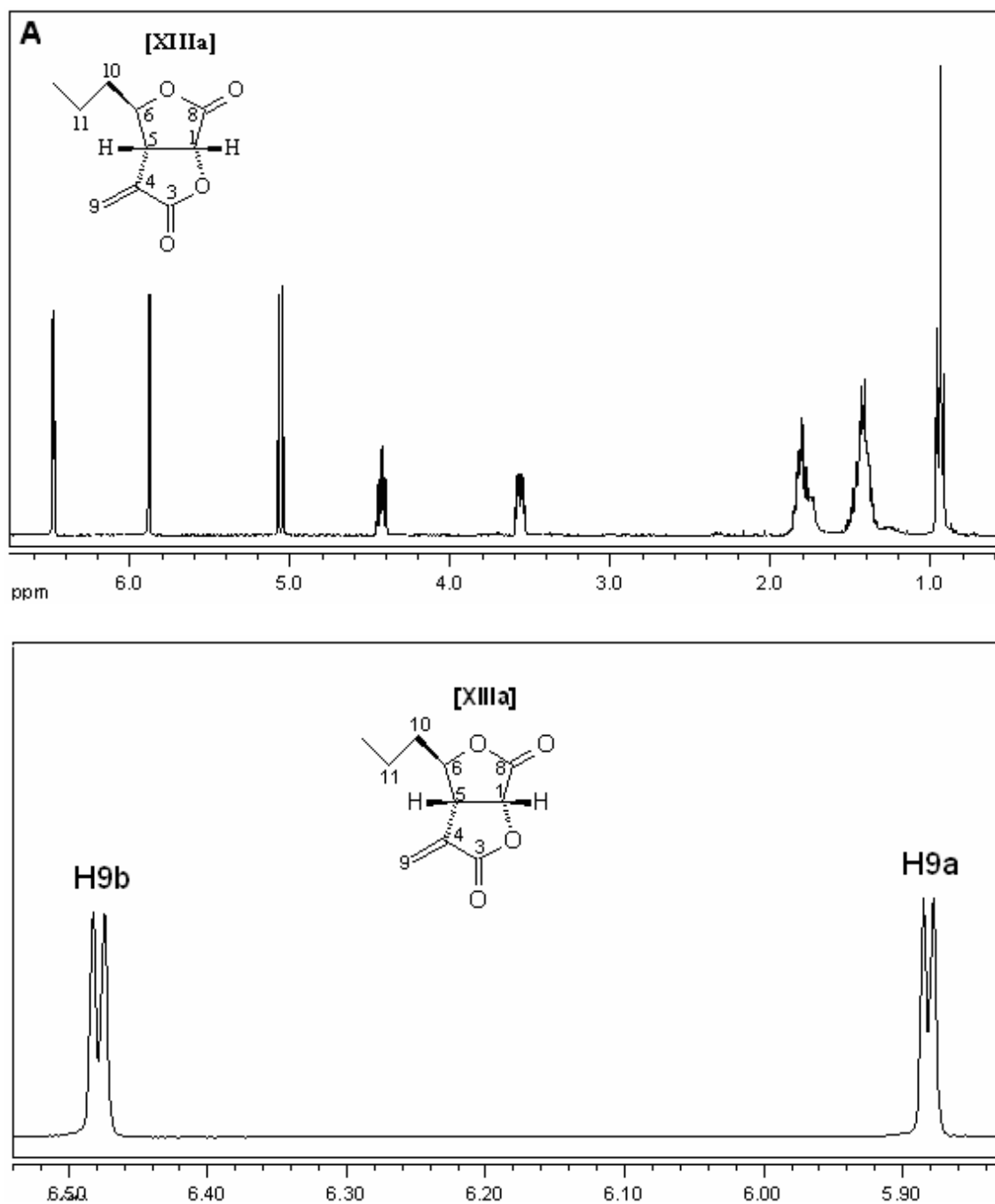


Figura 1.60 (A). Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) de [XIIIa]. (B) expansão dos sinais na região entre δ 5,8 e 6,5.

Os sinais mais característicos e que comprovaram a formação dos produtos [XIII] foram aqueles referentes aos hidrogênios da dupla ligação que apareceram próximos a δ 5,9 (hidrogênios H9a) e δ 6,5 (H9b). Esses sinais apareceram como dupletos já que H9a e H9b só acoplam entre si com J aproximadamente iguais a 2 Hz.

Para todos os compostos [XIII], o H1 acopla-se com H5 ($J_{1,5} \sim 8$ Hz), o que gera dupletos referentes a H1 observados em torno de δ 5,0. O H6 também acopla-se com H5 ($J_{6,5} \sim 9$ Hz) e com H10a e H10b ($J_{6,10a} = J_{6,10b} \sim 4$ Hz), explicando a multiplicidade do sinal de H6 (tripletos duplos) próximos a δ 4,4. Assim, o sinal do hidrogênio H5 é observado como um multipletto (δ 3,5-3,6) nos espectros de todos os compostos [XIII].

Os dados obtidos no espectro de [XIIIId] (300 MHz) estão de acordo com os obtidos para o produto natural (-)-avenaciolídeo (BROOKES et al., 1963) e com os obtidos para o (-)-avenaciolídeo sintetizado por ANDERSON e FRASER-REID (1985), ambos obtidos a 60 MHz. Os dados obtidos do espectro de RMN de ^1H do produto natural isolado por BROOKES et al. (1963) confirmaram que o produto isolado possuía um grupo metileno terminal, pela observação da presença de dois dupletos referentes aos hidrogênios H9a e H9b. O mesmo foi observado no espectro do composto [XIIIId] sintetizado neste trabalho. Segundo a literatura, em espectros obtidos a 60 MHz, os sinais de H1, H5 e H6 (BROOKES et al., 1963, ANDERSON e FRASER-REID, 1985) apresentaram-se como dupletto, multipletto e multipletto, respectivamente. Devido à obtenção do espectro do avenaciolídeo preparado neste trabalho (Composto [XIIIId]) a 300 MHz, pôde-se determinar que o sinal de H6 é um triplete duplo e não um multipletto, pois H6 se acopla com H5 com $J = 9,0$ Hz, e com H10a e H10b ($J_{6,10a} = J_{6,10b} = 4,0$ Hz). Os sinais referentes hidrogênios da cadeia lateral alquila também estão de acordo com os dados relatados na literatura.

Tabela 1.16. Deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento J (Hz) dos sinais observados nos espectros de RMN de ^1H dos compostos [XIII], a 300 MHz, em CDCl_3

Atribuição	δ ^1H [XIIIa]	δ ^1H [XIIIb]	δ ^1H [XIIIc]	δ ^1H [XIId]
H1	5,03 (d) $J_{1,5}=8,3$	5,07 (d) $J_{1,5}=8,4$	5,04 (d) $J_{1,5}=8,4$	5,03 (d) $J_{1,5}=8,4$
H5	3,50-3,60 (m)	3,53-3,59 (m)	3,53-3,59 (m)	3,52-3,58 (m)
H6	4,43 (td) $J_{6,10a}=J_{6,10b}=4,0$, $J_{6,5}=9,3$	4,43 (td) $J_{6,10a}=J_{6,10b}=3,9$, $J_{6,5}=9,3$	4,41 (td) $J_{6,10a}=J_{6,10b}=3,8$, $J_{6,5}=9,3$	4,43 (td) $J_{6,10a}=J_{6,10b}=4,0$ Hz, $J_{6,5}=9,0$
H9a	5,85 (d) $J_{9a,9b}=2,1$	5,87 (d) $J_{9a,9b}=2,1$	5,88 (d) $J_{9a,9b}=2,1$	5,87 (d) $J_{9a,9b}=2,1$
H9b	6,47 (d) $J_{9b,9a}=2,4$	6,48 (d) $J_{9b,9a}=2,4$	6,47 (d) $J_{9b,9a}=2,4$	6,48 (d) $J_{9b,9a}=2,4$
H10	1,70-1,90 (m)	1,75-1,87 (m)	1,77-1,84 (m)	1,76-1,84 (m)
H11	1,42-1,58 (m)	1,33-1,52 (m)	1,24-1,44 (m)	1,27 (sL)
H12	-----	1,33-1,52 (m)	1,54-1,68 (m)	1,27 (sL)
H13-H16	-----	-----	-----	1,27 (sL)
Me	0,94 (t) $J_{\text{Me},11}= 6,9$	0,94 (t) $J_{\text{Me},12}= 6,9$	0,91 (d) $J_{\text{Me},12}= 6,6$	0,88 (t) $J_{\text{Me},16}= 6,6$
Me	-----	-----	0,91 (d) $J_{\text{Me},12}= 6,6$	-----

Os espectros de RMN de ^{13}C também comprovaram a formação dos compostos [XIII]. Os dados referentes a todos os compostos [XIII] estão listados na Tabela 1.17. Como exemplo, o espectro de [XIIIa] está representado na (Figura 1.61) e pode ser comparado ao de seu precursor [XIa], mostrado na Figura 1.51. Os sinais mais característicos foram aqueles referentes aos carbonos da dupla ligação exocíclica C4 e C9, que apareceram em todos os compostos em δ 134,8 e 126,6, respectivamente. Os subespectros de DEPT auxiliaram nas atribuições dos sinais de ^{13}C (Tabela 1.17). Todos os sinais observados estão de acordo com as estruturas propostas para os compostos [XIII].

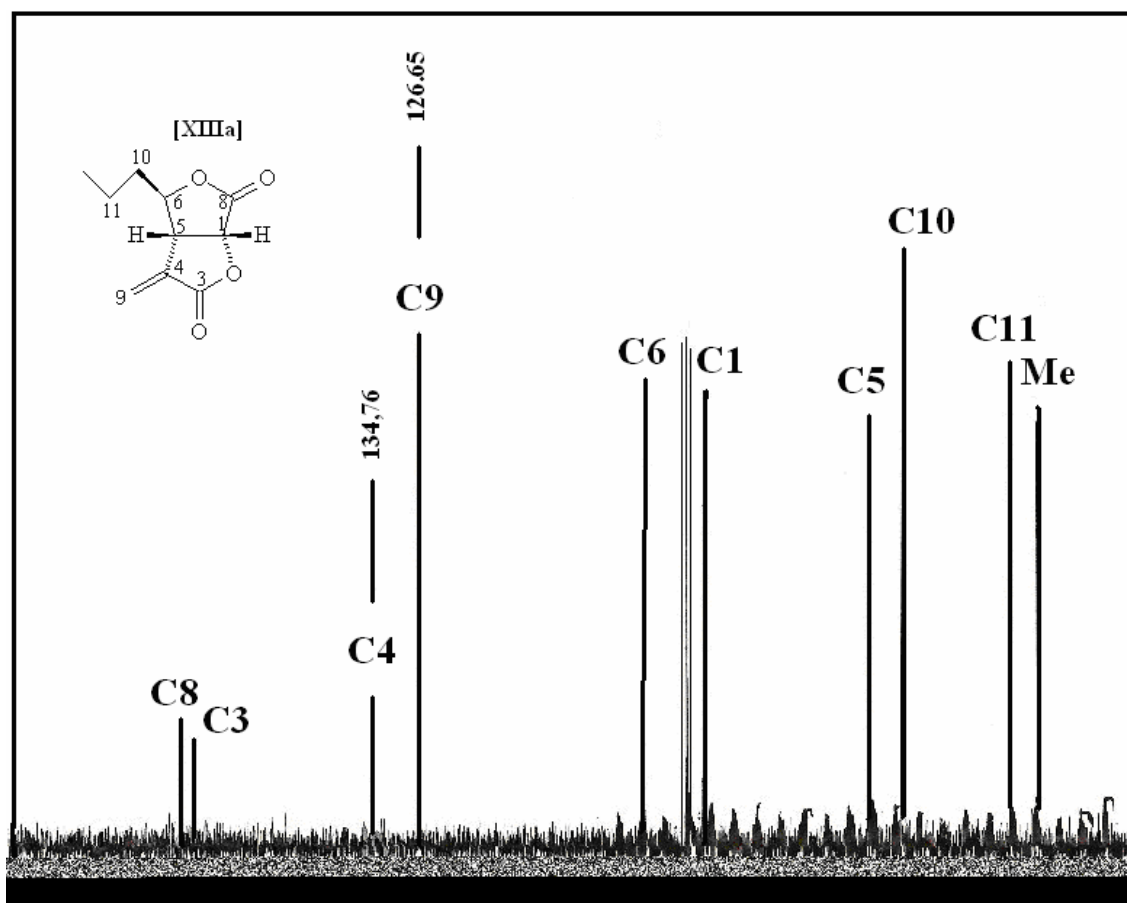


Figura 1.61. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) de [XIIIa].

BROOKES et al. (1963) e ANDERSON e FRASER-REID (1985) não relatam dados de ^{13}C para o (-)-avenaciolídeo. Os dados obtidos do espectro de ^{13}C de [XIIIId] estão de acordo com aqueles relatados por RODRÍGUES et al. (1996) para o (-)-avenaciolídeo.

Tabela 1.17. Dados obtidos dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos [XIII] a 75 MHz, em CDCl_3 .

Atribuição	$\delta^{13}\text{C}$ [XIIIa] DEPT*	$\delta^{13}\text{C}$ [XIIIb] DEPT*	$\delta^{13}\text{C}$ [XIIIc]	$\delta^{13}\text{C}$ [XIId] DEPT*
C1	74,6(+)	74,5 (+)	74,5	74,5 (+)
C3	167,8	167,7	167,7	167,7
C4	134,8	134,8	134,8	134,8
C5	44,4(+)	44,4(+)	44,3	44,4(+)
C6	85,2 (+)	85,4(+)	85,7	85,4(+)
C8	170,1	169,9	170,0	169,9
C9	126,6(-)	126,6 (-)	126,6	126,6(-)
C10	38,3(-)	35,9 (-)	34,2	36,3 (-)
C11	18,5(-)	27,1 (-)	33,9	32,0(-)
C12	-----	22,5(-)	27,9	29,6(-)
C13	-----	-----	-----	29,4(-)
C14	-----	-----	-----	29,4(-)
C15	-----	-----	-----	25,1(-)
C16	-----	-----	-----	22,9(-)
Me	13,9(+)	14,1(+)	22,5	14,3 (+)
Me	-----	-----	22,6	-----

*(+) e (-): Sinais observados nas fases positiva e negativa do subespectro DEPT 135, respectivamente.

A literatura não apresenta o espectro de massas do avenaciolídeo. Os espectros obtidos para os compostos [XIII] são semelhantes entre si. Como exemplo, o espectro de massa de [XIIIa] está apresentado na Figura 1.62. Nenhum dos compostos apresentou o pico referente ao íon molecular. O pico base nos espectros de todos os compostos aparece em m/z 96. Outros picos comuns ocorrem em m/z 68 e m/z 97 e o mecanismo de fragmentação

proposto para a formação dos picos citados está apresentado na Figura 1.63.

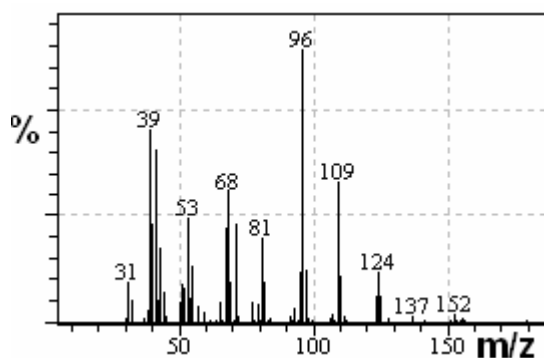


Figura 1.62. Espectro de massas de [XIIIa]

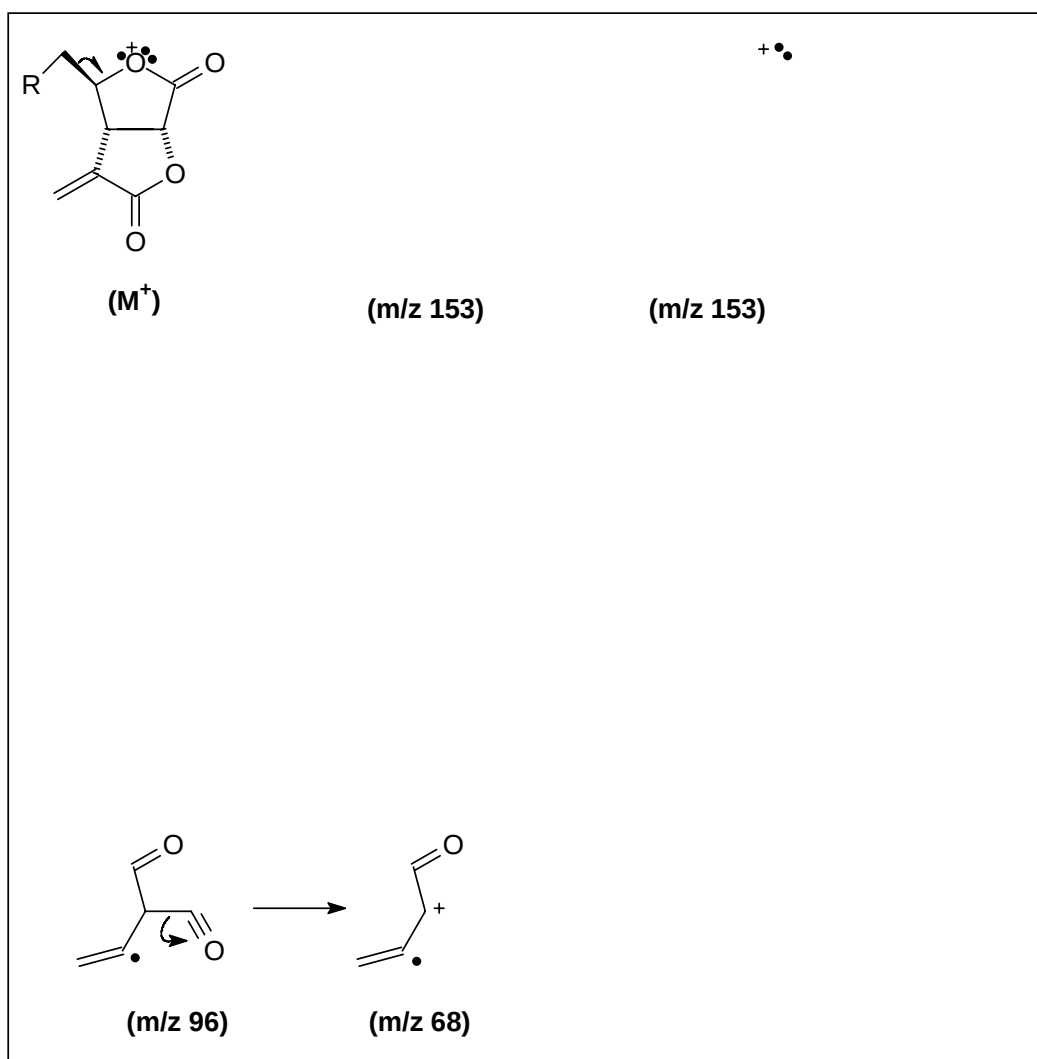


Figura 1.63. Mecanismo de fragmentação proposto para a formação de m/z 68, m/z 96 e m/z 97.

As medidas de rotação específica para o avenaciólídeo obtidas por BROOKES et al (1963) e ANDERSON e FRASER-REID (1985) foram respectivamente: $[\alpha]_D^{26,5} = -41,6^\circ$ (1,20 g /100 mL, EtOH) e $[\alpha]_D^{29,5} = -41,0^\circ$ (0,274 g /100 mL, EtOH). A rotação específica de [XIIId] obtida neste trabalho foi $[\alpha]_D^{25} = -33,3^\circ$ (0,60 g /100 mL, CHCl₃). Embora realizada em concentração e solvente diferentes, esta medida indicou que o produto obtido tem a mesma estereoquímica do produto natural isolado por BROOKES et al (1963). Os análogos sintéticos ao avenaciólídeo também foram obtidos com a mesma estereoquímica do produto natural, confirmando assim que a estereoquímica dos intermediários sintéticos foi mantida ao longo da rota.

A ação dos compostos [XIII] contra *Colletotrichum gloeosporioides* foi estudada. Esses resultados estão apresentados e discutidos no capítulo 2 desta dissertação.

1.4. CONCLUSÕES

A partir da D-glicose, uma série de reações seguindo os procedimentos semelhantes àqueles descritos por SCHMIDT (1962), CZERNECKI (1985) e ROSENTHAL e NGUYEN (1969) permitiu a obtenção em escala de gramas do aldeído 3-desoxi-3-C-(carbometoximetil)-1,2-O-isopropilideno- α -D-ribofuranose [VII], intermediário-chave para a preparação do avenaciolídeo e bis-lactonas análogas. A partir do aldeído [VII] seguindo a estratégia descrita por ANDERSON E FRASER-REID (1985) foram preparados 24 compostos, sendo 18 deles inéditos.

Todos os compostos sintetizados a partir do aldeído [VII] tiveram suas estruturas comprovadas por espectroscopias no infravermelho e de ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H e ^{13}C), espectrometria de massa, análise elementar, rotação específica e temperatura de fusão.

Os produtos finais da rota sintética foram (1*R*,5*R*,6*R*)-6-alkuil-4-metilideno-2,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan-3,8-dionas, com os grupos alkila: propila, [XIIIa], butila [XIIIb], 3-metilbutila [XIIIc] e octila [XIId]. O composto [XIId] têm a mesma estrutura química do produto natural avenaciolídeo e os demais compostos [XIII] são bis-lactonas análogas.

CAPÍTULO 2

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FUNGICIDA DO AVENACIOLÍDEO E DE TRÊS NOVAS BIS-LACTONAS ANÁLOGAS.

2.1. INTRODUÇÃO

Os fungicidas são de importância vital para o controle efetivo de certas doenças de plantas causadas por fungos, que podem reduzir o rendimento das culturas (GULLINO et al., 2000).

As plantações estão sujeitas ao ataque de doenças fúngicas. Os efeitos do parasitismo fúngico incluem diminuição do poder de germinação, odor desagradável, mudanças químicas e nutricionais, perda de qualidade e produção de compostos tóxicos, as micotoxinas (POMERANS, 1982). Isto diminui a qualidade dos alimentos, resultando em perdas econômicas (PASTER e BULLERMAN, 1988). A antracnose, por exemplo, é uma doença causada por espécies de *Colletotrichum* que atacam fruteiras tropicais e subtropicais. Por exemplo, *C. gloeosporioides* ataca muitas frutas como banana, mamão, melancia, manga e uva (BERGAMIN FILHO, 1995). Em

estimado para 2010 é de 50 bilhões de dólares. Em 1995, somente os fungicidas possuíam uma fração de 6,5 bilhões de dólares desse mercado (FERNANDES et al., 2004).

Os dois principais tipos de fungicidas existentes são os protetores ou residuais, e os sistêmicos. Os fungicidas protetores são aqueles que ao serem aplicados exercem uma barreira tóxica externamente, protegendo a planta contra infecções, não apresentando ação em profundidade, pois não são translocados dentro da planta, sendo seu modo de ação genérico. Os fungicidas sistêmicos são translocados à distância do local de aplicação nas plantas, protegendo-as contra novas infecções e erradicam os patógenos já estabelecidos. O modo de ação dos fungicidas sistêmicos é específico, ou seja, eles agem em um determinado sítio do metabolismo do fungo. O modo de ação biológica varia, portanto, entre os fungicidas sistêmicos e protetores, e também entre os diferentes grupos de fungicidas sistêmicos. O fenômeno da resistência ocorre comumente com o uso extensivo de fungicidas sistêmicos (ZAMBOLIM, 2006).

A resistência é uma adaptação estável e herdável do fungo a uma determinada dose de um fungicida, geralmente com modo de ação específico, resultando em perda de sensibilidade (ZAMBOLIM et al., 2007) e pode ser explicada, em parte, como consequência de mudanças genéticas do fungo. As mudanças genéticas na célula fúngica, que se originam de mutações, podem ser distribuídas na população. O mecanismo de resistência dos fungos aos fungicidas pode ser explicado, em parte, devido a mudanças nas células fúngicas, de tal modo que o fungicida não atinja o sítio de ação. Isto pode acontecer devido a decréscimos na permeabilidade da membrana, ou ao aumento da capacidade do fungo de detoxificar o fungicida (conversão em compostos não tóxicos). Quando o produto químico atinge o sítio de ação, a resistência pode surgir devido ao decréscimo da afinidade pelo local de ação do fungicida, ou a outros tipos de mudança no metabolismo dos fungos, resultando numa compensação do efeito do sítio bloqueado (ZAMBOLIM, 2006). A causa do surgimento na população de organismos insensíveis é explicada pelo uso indiscriminado de defensivos agrícolas ao longo dos anos (ZAMBOLIM et al., 2007).

O principal interesse nas pesquisas relacionadas a fungicidas, é a busca de composto com novos modos de ação, já que o fenômeno da resistência é cada vez mais freqüente. Apesar da produção de defensivos agrícolas já ser expressiva, não deixa de ser necessária a síntese de novos defensivos, de preferência mais eficazes e menos tóxicos para o ser humano.

Foi verificado em ensaios preliminares *in vitro* contra *Colletotrichum gloeosporioides* que no caso de compostos com grupos R alifáticos, a atividade das bis-lactonas análogas ao avenaciolídeo parece aumentar com a extensão da cadeia lateral (MAGATON et al., 2007). Também ficou evidenciada a importância da dupla ligação exocíclica vizinha à carbonila para a atividade observada, pois independentemente dos grupos R utilizados (aromáticos ou alifáticos) as bis- γ -lactonas [XI], semelhantes àsquelas mostradas na Figura 1.2 foram inativas enquanto bis- γ -lactonas do tipo [XIII] foram ativas. Precursores bicíclicos contendo grupo hidroxila em C6 (semelhante à estrutura X, Figura 1.2) também foram inativos (CASTELO-BRANCO et al., 2007; MAGATON et al., 2007, PEREIRA, 2000).

O avenaciolídeo [XIIId] e mais três análogos [XIIIa], [XIIIb] e [XIIIc] sintetizados neste trabalho (Figura 1.57), foram submetidos a ensaios biológicos para a avaliação de seu potencial fungicida frente ao fungo *Colletotrichum gloeosporioides*. Trata-se do primeiro estudo sobre a atividade do próprio avenaciolídeo comparado aos seus análogos. Assim, o objetivo desse trabalho foi estudar a atividade do avenaciolídeo frente a esse fungo para comparação com os resultados obtidos para análogos anteriormente estudados. Além disso, em trabalhos anteriores (MAGATON et al., 2007), foi levantada a hipótese de que a atividade é aumentada com a extensão da cadeia. Testes com os novos análogos preparados neste trabalho, de cadeias alquila diferentes permitirão confirmar essas hipóteses.

2.2. MATERIAIS E MÉTODOS

Os ensaios biológicos foram realizados no laboratório de Proteção de Plantas, do Departamento de Fitopatologia da UFV.

O potencial fungicida do avenaciolídeo [XIIId] e dos três análogos sintetizados [XIIIa], [XIIIb] e [XIIIc] foi avaliado sobre o fungo *Colletotrichum gloeosporioides*, que foi isolado de tecidos doentes de mamão.

2.2.1. Preparo das amostras para os testes biológicos

Soluções a 1000 e 3000 ppm em CH_2Cl_2 foram preparadas com os compostos [XIIIa], [XIIIb], [XIIIc] e [XIIId].

Discos de papéis “Blank” estéreis de 6 mm de diâmetro foram introduzidos nas soluções e, após 5 minutos, estes foram retirados com o auxílio de uma pinça e colocados sobre papéis filtro, para a evaporação do solvente.

Utilizaram-se como controles negativos (brancos) discos mergulhados em CH_2Cl_2 e, como padrão positivo, o tebuconazol, na forma do fungicida comercial Folicur® (Bayer). As amostras para o branco e para o tebuconazol foram preparadas do mesmo modo que as das substâncias em teste.

Três repetições foram realizadas para cada tratamento e um disco de papel foi utilizado para cada repetição.

2.2.2. Preparo de meio de cultura

A um erlenmeyer de 250 mL contendo 3,9 g de BDA (Batata-dextrose-Ágar, DIFCO) foram adicionados 100 mL de água destilada. A mistura foi agitada vigorosamente por cerca de 3 minutos. O erlenmeyer foi vedado com bucha de algodão e papel alumínio. Dessa forma foram preparados 7 erlenmeyeres e estes sistemas foram autoclavados a 120°C durante 15 minutos, a uma pressão de 1,2 kgf cm⁻².

Um erlenmeyer contendo 100 mL de água destilada foi vedado com bucha de algodão e papel alumínio e em seguida foi autoclavado junto com

os meios de cultura. Os meios de cultura e a água após serem autoclavados foram armazenados em local limpo e usados após 10 dias.

2.2.3. Repicagem dos fungos

O meio de cultura BDA preparado como descrito no item 2.2.2 foi aquecido em forno microondas até que se fundisse. O meio de cultura, após o aquecimento, foi agitado para a homogeneização até que a temperatura do sistema estivesse próxima de 45°C. Cerca de 50 mg de sulfato de estreptomicina foram adicionados ao meio, sob agitação. Com o auxílio de uma seringa transferiram-se cerca de 15 mL do meio de cultura para cada placa de Petri. Antes da solidificação do BDA nas placas, os fungos foram repicados sobre as placas e estas foram vedadas com papel filme e transferidas para a estufa incubadora, com temperatura controlada em 23°C, sob um regime de oito horas de luz.

2.2.4. Montagem dos ensaios biológicos

Os ensaios biológicos foram realizados 10 dias após a repicagem dos fungos. Verteram-se cerca de 10 mL de água esterilizada sobre cada placa de Petri contendo os esporos dos fungos. Com um bastão esterilizado, foi feita uma varredura sobre o meio de cultura, e filtrou-se com gase estéril, adaptada a um béquer. Da suspensão filtrada foi feito o cálculo da concentração de conídeos/mL com o auxílio de um hematocitômetro (câmara de Neubauer) (Figura 2.1) e de um microscópio (OLYMPUS CX41).

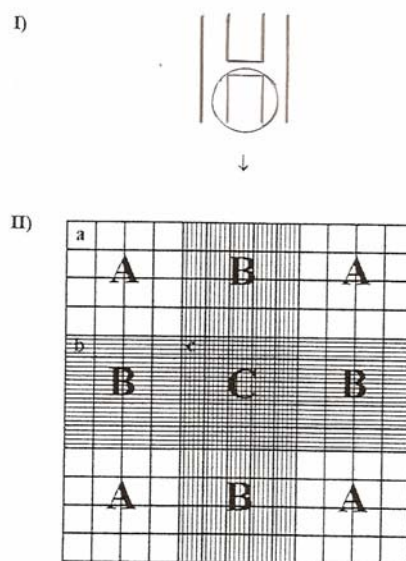


Figura 2.1. Esquema de um hematócrito tipo Neubauer.

O hematócrito consiste de uma lâmina retangular, tendo no centro dois compartimentos delimitados, um ao lado do outro, cada um com uma superfície de 9 mm^2 e profundidade de $0,1 \text{ mm}$, circundados por uma pequena canaleta. Cada um dos seus compartimentos é, por sua vez, dividido em nove compartimentos de 1 mm^2 de área. Esses nove compartimentos são de três tipos: “A”, “B” e “C” (Figura 2.1). Os compartimentos “A” estão localizados nos quatro cantos e subdivididos em 16 quadrados (“a”). Destes quadrados “a”, selecionaram-se, aleatoriamente, cinco, sendo feita a leitura do número de conídeos em cada um deles com o auxílio de um microscópio. A concentração de conídeos por mL de suspensão foi calculada multiplicando-se o número médio de conídeos em “a” por $1,6 \times 10^6$, encontrando-se o valor de $8,5 \times 10^7$ conídeos/mL.

Foram adicionados $0,64 \text{ mL}$ da suspensão de conídeos filtrada a 100 mL do meio de cultura fundido, estando este a uma temperatura de aproximadamente 45°C , obtendo-se uma concentração final de $5,4 \times 10^5$ conídeos/mL no meio de cultura. Acrescentaram-se 50 mg de sulfato de estreptomicina ao sistema, sob agitação.

Cerca de 15 mL do meio de cultura contendo os conídeos e o sulfato de estreptomicina foram transferidos para cada placa de Petri. Após a solidificação do meio de cultura, colocou-se sobre cada placa um disco de papel contendo as substâncias em teste, o tebuconazol ou o branco.

Os conjuntos foram incubados à temperatura de 23°C, e os halos de inibição medidos após 48 horas.

2.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos [XIIIa], [XIIIb], [XIIIc] e [XIIId] (Figura 2.2) foram submetidos aos testes biológicos frente ao fungo *Colletotrichum gloeosporioides*. Os precursores sintéticos dos compostos não foram testados, pois em trabalhos anteriores (PEREIRA, 2000; CASTELO BRANCO et al., 2007; MAGATON et al., 2007) foi constatado que somente as bislactonas com a dupla ligação exocíclica possuem atividade fungicida.

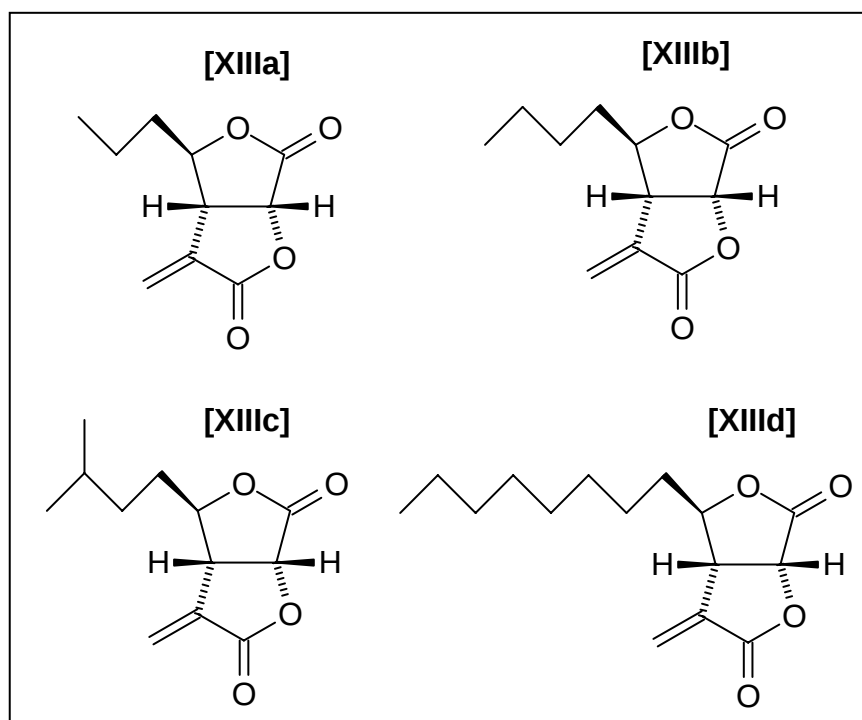
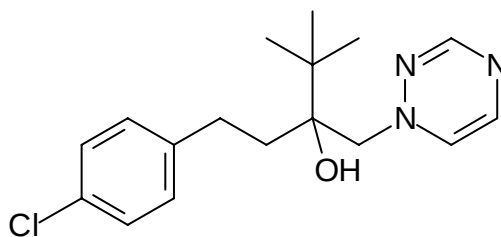


Figura 2.2. Compostos submetidos aos testes biológicos

A testemunha (padrão) utilizada neste trabalho foi o tebuconazol, princípio ativo do fungicida comercial Folicur®. O tebuconazol é um dos fungicidas mais utilizados na agricultura, com capacidade sistêmica e ação preventiva e curativa no combate a diversas doenças de plantas causadas por fungos. O fungicida é ativo, por exemplo, contra *Fusarium subglutinans*

(abacaxi), *Alternaria porri* (alho), *Cercospora arachidicola* (amendoim), *Bipolaris oryzae* (arroz), *Mycosphaerella musicola* (banana), *Alternaria solani* (batata), *Crinipellis pernicioso* (cacau), *Colletotrichum gloeosporioides* (mamão), *Ascochyta coffeae* (café), *Alternaria alternata* (feijão) (VALE et al., 1997). O princípio ativo no Folicur® é o tebuconazol. Ele é constituído por uma emulsão de óleo em água com 200 g/L de tebuconazol.



Tebuconazol

Todos os compostos testados inibiram o crescimento dos fungos. As Figuras 2.3 (A e B) mostram uma placa representativa de cada amostra nas concentrações de 1000 e 3000 ppm, após 48 horas de incubação.

O tebuconazol apresentou diâmetro médio de inibição de 36,3 mm na concentração de 1000 ppm e 39,5 mm na concentração de 3000 ppm. Os diâmetros dos halos de inibição para os compostos testados, assim como as porcentagens de inibição comparadas ao padrão tebuconazol (controle) estão listados na Tabela 2.1.

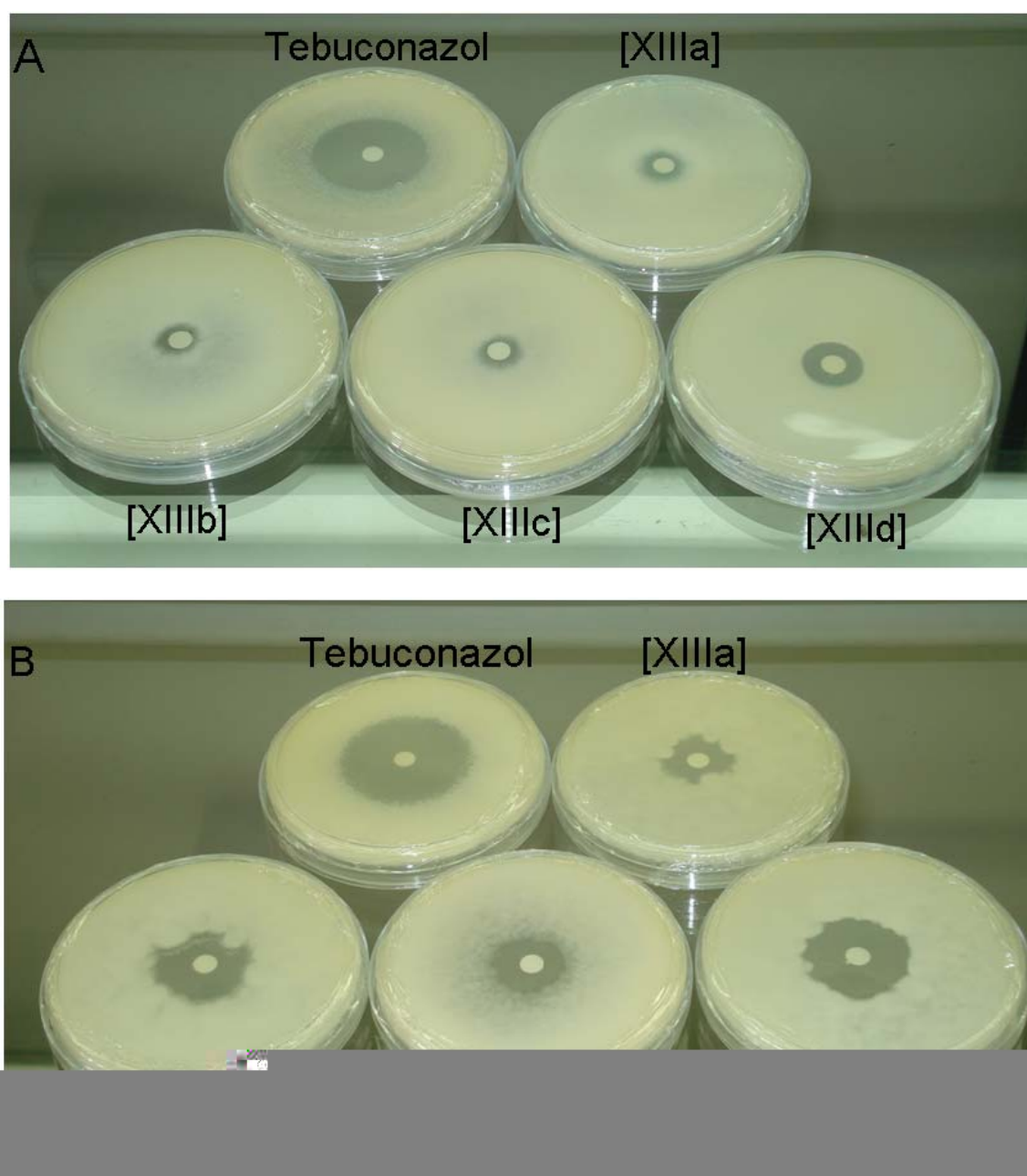


Figura 2.3. Resultados após 48 horas de incubação estando as amostras em teste nas concentrações de (A) 1000 ppm, e (B) 3000 ppm.

Tabela 2.1. Diâmetro médio e porcentagem de inibição do crescimento de *Colletotrichum gloeosporioides*, após 48 horas, sob tratamentos a 1000 e 3000 ppm.

Tratamento	Médias* (mm) (1000 ppm)	Médias* (mm) (3000 ppm)	Inibição (%) (1000 ppm)	Inibição (%) (3000 ppm)
Branco	0,0(f)	0,0(f)	0	0
Controle [#]	36,3(a)	39,5(a)	100	100
[XIIIa]	11,6(e)	17,5(d)	31,9	44,3
[XIIIb]	11,8(e)	25,3(b,c)	32,5	64,0
[XIIIc]	12,4(e)	23,7(c)	34,1	60,0
[XIId]	17,6(d)	30,0(b)	48,5	75,9

*Médias de três repetições. Medidas com a mesma letra não diferem entre si pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

[#]Tebuconazol (na formulação do Folicur®)

Os compostos testados tiveram menor halo de inibição que o tebuconazol (padrão para 100% de atividade), sendo o avenaciolídeo [XIId] o composto mais ativo entre eles com porcentagem de inibição de 48,5% em 1000 ppm, e 75,9 % em 3000 ppm. A 1000 ppm não foi possível diferenciar estatisticamente os resultados da utilização dos compostos [XIIIa], [XIIIb] e [XIIIc] como fungicidas. O composto [XIIIa] é o que possui a menor cadeia lateral e foi o menos ativo a 3000 ppm. Este resultado confirma a hipótese lançada por MAGATON et al. (2007), de que a maior extensão da cadeia ligada a C6 leva a uma maior atividade fungicida dessas bis-lactonas. É interessante notar que a variação da atividade das bis-lactonas com a concentração é mais acentuada que aquela observada em relação ao padrão tebuconazol. O tebuconazol é um fungicida sistêmico e inibe a biossíntese do ergosterol, afetando a permeabilidade da membrana celular e, conseqüentemente, o desenvolvimento do micélio do fungo.

Em trabalhos anteriores foi constatado que a dupla ligação exocíclica (em C4) é de fundamental importância para atividade dessa classe de compostos (PEREIRA, 2000; CASTELO BRANCO et al., 2007; MAGATON

et al., 2007). A presença dessa ligação sugere algum mecanismo de ação envolvendo a adição tipo Michael de enzimas à dupla ligação (Figura 2.4).

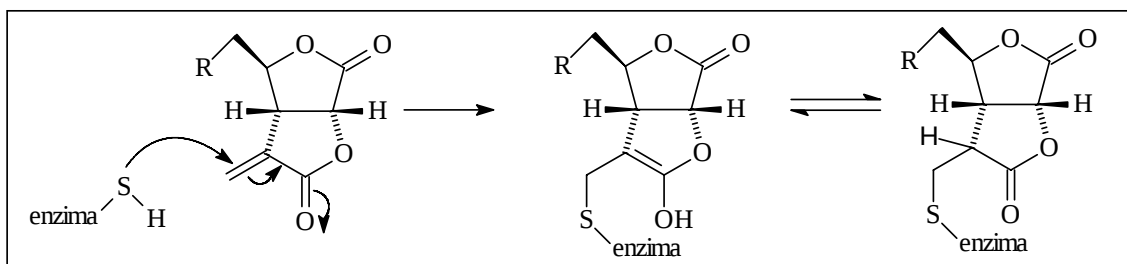


Figura 2.4. Adição de Michael de enzimas à dupla ligação exocíclica

Assim, os compostos sintetizados podem atuar em múltiplos sítios do metabolismo fúngico. Várias enzimas possuem enxofre em sua estrutura e exercem várias funções em todo o metabolismo do fungo (ALBERTS, 2002). A princípio, todas essas enzimas podem reagir com esses fungicidas, mudando sua estrutura, afetando o metabolismo dos fungos em vários sítios de ação.

2.4. CONCLUSÕES

O avenaciolídeo e os três análogos sintéticos sintetizados neste trabalho mostraram-se ativos contra o fungo *Colletotrichum gloeosporioides*. O avenaciolídeo foi o composto mais ativo, com porcentagens de inibição de 48,5% a 1000 ppm, e 75,9% a 3000 ppm em comparação ao tebuconazol. As porcentagens de inibição para os análogos [XIIIa], [XIIIb] e [XIIIc] na concentração de 1000 ppm não puderam ser diferenciadas estatisticamente, apresentando valores entre 32 e 34%. A 3000 ppm [XIIIa], que apresenta a cadeia lateral alquila mais curta, foi menos ativo que os demais compostos testados. Conclui-se, que a cadeia lateral mais extensa aumenta a atividade dessas bis-lactonas.

Os compostos testados devem ser fungicidas com múltiplos sítios de ação, já que as enzimas de diferentes partes do metabolismo dos fungos contêm enxofre e essas podem estar se adicionando à dupla ligação exocíclica, mudando sua estrutura e prejudicando o metabolismo do fungo em vários pontos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, V. K; DAVIES, P. W.; SCHIMIDT, A. T. Asymmetric synthesis of avenaciolide via cascade palladium catalysed cyclisation-carbonylation of bromodienes. **Chemical Communications**, p. 1232-1233, 2004.

ALBERTS, B. **Fundamentos da biologia celular: uma introdução à biologia molecular da célula**. Porto alegre: ArtMed, 2002. 757p.

ALCÁZAR, E.; KASSOU, M.; MATHEU, I.; CASTILLÓN, S. The Enantioselective Formal Synthesis of (+)- Avenaciolide and (+)- Isoavenaciolide from Tri-O-acetyl-D-glucal Using a Ring Contraction Reaction as the key step. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 2285-2289, 2000.

ANDERSON, R. C.; FRASER-REID, B. A Synthesis of Optically Active Avenaciolide from D-glucose. The Correct stereochemistry of the Natural Product. **Journal of the American chemical Society**, v. 97, n. 13, p. 3870-3871, 1975.

ANDERSON, R. C.; FRASER-REID, B. Synthesis of Bis- γ -lactones from "Diacetone Glucose" - Optically Active Avenaciolide and Isoavenaciolide. **Journal of Organic Chemistry**, v.50, N.24, p.4781-4786,1985.

ANKE, T.; OBERWINKLER, F.; STEGLICH, W.; SCHRAMM, G. The strobilurins - new antifungal antibiotics from the basidiomycete *Strobilurus tenacellus*. **Journal of antibiotics** v.30, p.806-810, 1977.

BARBOSA. L. C. A. **Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos**. 1 ed, Viçosa: Ed. UFV, 2007. 189p.

BERGAMIN FILHO, A.; KIMATI, H.; AMORIM L. eds, **Manual de Fitopatologia – Princípios e Conceitos**. v1, São Paulo: Ed. Ceres, 1995, 919p.

BRAUKMUELLER, S.; BRUCKNER, R. Enantioselective Butenolide Preparation for Straightforward Asymmetric Syntheses of γ -lactones - Paraconic Acids, Avenaciolide , and Hydroxylated Eleutherol. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 2110-2118, 2006.

BROOKES, D.; TIDD, B. K.; TURNER, W. B. Avenaciolide, Antifungal Lactone from *Aspergillus avenaceus*. **Biochemistry Journal**, v. 68, n. 647, p. 5385-5391, 1963.

CAPDEVILLE, G.; SOUZA, M. T.; SANTOS, J. R. P.; MIRANDA, S. P.; CAETANO, A. R.; TORRES, F. A. G. Selection and testing of epiphytic yeasts to control anthracnose in post-harvest of papaya fruit. **Scientia Horticulturae**. v. 111, p. 179-185, 2007.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis**. 3. ed., New York: John Wiley & Sons, 1993. 800p.

CASTELO-BRANCO, P. A.; RUBINGER, M. M. M; ALVES, L.C; BARROS, P. M. ; PEREIRA, S. G. ; MELLO, V. J. ; VELOSO, D. P; ZAMBOLIM, L. Synthesis and Antifungal Activity of Aromatic Bis-gamma-lactones Analogous to Avenaciolide. **Chemistry & Biodiversity**. v.4, p. 2745-2754, 2007.

CHEN, M. J.; NARKUNAN, K.; LIU, R. S. Total Synthesis of Natural Bicyclic Lactones (+)-Dihydrocanadensolide, ($\pm$)- Avenaciolide , and ($\pm$)-Isoavenaciolide via Tungsten- -Allyl Complexes. **Journal of Organic Chemistry** . v. 64, p. 8311-8318, 1999.

CZERNECKI, S.; GEORGOULOUIS.; STEVENS, C. L.; VIJAYAKUMARAN, K. Pyridinium Dichromate Oxidation, Modifications Enhancing its Synthetic Utility. **Tetrahedron Letters**, v. 26, p. 1699-1702, 1985.

EMBRAPA (Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária), <http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Feijao/FeijaoIrrigadoNoroesteMG/doencas.htm>, 2006.

FERNANDES, J. M., PRESTES, A. M., PICININI, E. C. **Revisão anual de patologia de plantas**. Vol. 12. Passo fundo: Berthier, 2004, 403p.

GOLD, R. E.; AMMERMAN, E.; KOHLE, H.; LEINHOS, G. M. E.; LORENZ, G.; SPEAKMAN, J. B.; STARK-URNAU, M.; SAUTER, H. The Synthetic Strobilurin BAS 490 F: Profile of a Modern Fungicide. **Modern Fungicides and Antifungal Compounds**. INTERCEPT ANDOVER, **1996**, p.79-92.

GULLINO, M. L., LEROUX. P., SMITH, C. M., 2000. Uses and challenges of novel compounds for plant disease control. **Crop Protection**. V. 19, p. 1-11, 2000.

KARADIMOS, D. A.; KARAOGLANIDIS, G. S.; KLONARI, K. T. Biological activity and physical modes of action of the Q0 inhibitor fungicides trifloxystrobin and pyraclostrobin against *Cercospora beticola*. **Crop Protection**. V. 24, p. 23-29, 2005.

KHAN, F. A.; RAO, C. N. An efficient synthesis of diquinane-based bis- γ -lactones. **Tetrahedron letters**, v. 47, p. 7567-7570, 2006.

KOCIENSKI, P. J. Protecting groups. New York: Thieme Medical Publishers, 1994. 260p.

MAGATON, A. S.; RUBINGER, M. M. M.; MACEDO-JÚNIOR, F. C.; ZAMBOLIM, L. Synthesis and Antifungal Activity of New Bis- γ -lactones

Analogous to Avenaciolide. **Journal of the Brazilian Chemical Society**. v. 18, p. 284-290, 2007.

MARCH, J. **Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure**, 4. ed., New york: Jonh Wiley & Sons, 1992, 1495p.

MARTÍN, V. S.; RODRÍGUES, C. M.; MARTÍN, T. Syntheses of avenaciolide and related bislactones. A review. **Organic Preparations and Procedures Int.**, v.30, n.3, p. 291-324, 1998.

McCORKINDALE, N. J.; WRIGHT, J. L. C.; BRIAN, P W.; CLARKE, S. A.;

RODRÍGUES, C. M.; MARTÍN, T.; MARTÍN, V. S. A New Stereoselective Synthesis of (-)-Isoavenaciolide and (-)-Avenaciolide. **Journal of Organic Chemistry**, v. 61, p. 8448-8452, 1996.

ROSENTHAL, A.; NGUYEN, L. Branched-Chain Sugar Nucleosides. I. 9-[deoxy-3-C-(2'-hydroxyethyl)- β -D-allofuranosyl]adenine and 9-[deoxy-3-C-(2'-hydroxyethyl)- β -D-ribofuranosyl]adenine. **Journal of Organic Chemistry**, v.34, n.4, p.1029-1034, 1969.

SCHLOSSER, M.; SCHAUB, B. *Cis* Selectivity of "Salt-Free" Wittig Reactions: A "Leeward Approach" of the Aldehyde at the Origin? **Journal of the American Chemical Society**, v. 104, p. 5821-5823, 1982.

SCHMIDT, O. T. Isopropylidene Derivatives. **Methods in Carbohydrate Chemistry**, v.2, p. 318-325, 1962.

SILVERSTEIN, R.M., WEBSTER, F.X. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**, 6 ed., Rio de Janeiro: LTC, 2000, 460 p.

TAKEI, H.; FUKUDA, Y.; TAGUCHI, T.; KAWARA, T.; MIZUTANI, H.; MUKUTA, T. Total Synthesis of ($\pm$)- Avenaciolide and its Analogues. **Chemistry Letters**, p. 1311-1414, 1980.

VALE, F. X. R.; ZAMBOLIM, L. **Controle de doenças de plantas: Grandes Culturas**. V.1, Viçosa: Ed. UFV, 1997, 548p.

VALE, F. X. R.; ZAMBOLIM, L. **Controle de doenças de plantas: Grandes Culturas**. V.2, Viçosa: Ed. UFV, 1997, 578p.

YU, C. M.; YOUN, J.; JUNG, J. Asymmetric Sequential Allylic Transfer Reaction for the Synthesis of 2-(1-stannylvinyl)-1,3-diols: Concise Synthesis of (-)- Avenaciolide and (-)-Isoavenaciolide. **Angewandte Chemie**, v. 45, n. 10, p. 1553-1556, 2006.

ZAMBOLIM, L.; VENÂNCIO; VALE, F. X; MONTEIRO, A. J. A; COSTA, H. Controle de doenças de plantas fruteiras. Viçosa: Ed. UFV, 2002, 674p.

ZAMBOLIM, L. **Especialização em Proteção de Plantas. Módulo 7. Controle de Doenças de Plantas. Módulo 7.4. Fungicidas Sistêmicos, Modo de Ação, Translocação e Uso.** Viçosa: Ed. UFV, 2006. 27p.

ZAMBOLIM, L. **Especialização em Proteção de Plantas. Módulo 7. Controle de Doenças de Plantas. Módulo 7.3. Fungicidas de Contato, Modo de Ação e Usos,** Viçosa: Ed. UFV, 2006. 133p.

ZAMBOLIM, L.; VENÂNCIO, W. S.; OLIVEIRA, S. H. F. **Manejo da Resistência de Fungos a Fungicidas.** Viçosa: Ed. UFV, 2007, 168p.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)