

SÍNTESE DE NOVAS FITOTOXINAS DERIVADAS DO 8-OXABICICLO[3.2.1]OCT-6-EN-3-ONA

Luiz C. A. Barbosa*, Célia R. A. Maltha, Antônio J. Demuner e Flávia R. Ganen

Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, 36571-000 Viçosa - MG

Antônio A. da Silva

Departamento de Fitotecnia, Universidade Federal de Viçosa, 36571-000 Viçosa - MG

Recebido em 27/4/04; aceito em 22/9/04; publicado na web em 2/2/05

SYNTHESIS OF NEW PHYTOTOXINS DERIVED FROM 8-OXABICICLO[3.2.1]OCT-6-EN-3-ONE. The [4+3] cycloaddition was utilized in order to prepare 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one (**1**) derivatives. The correspondent acetone **6** was converted into several alcohols (**11-16**). Addition of aryllithium reagents to **6** resulted in 3-(2-fluorophenyl)-6,7-*exo*-isopropylidenedioxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 α -ol (**11**, 72%) and 3-(2,4-dimethoxyphenyl)-6,7-*exo*-isopropylidenedioxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 α -ol (**16**, 20%). The 3-butyl-6,7-*exo*-isopropylidenedioxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 α -ol (**15**, 56%) was obtained through a Grignard reaction. Reduction of **6** resulted in 6,7-*exo*-isopropylidenedioxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol (**7**, 62%) and 6,7-*exo*-isopropylidenedioxy-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 α -ol (**8**, 20%). The alcohols were treated with thionyl chloride in pyridine, and the corresponding alkenes were obtained with 31-80% yield. The effect of these compounds on the development of radicle and aerial parts of *Sorghum bicolor* was evaluated.

Keywords: [4+3] cycloaddition; oxyallyl cations; herbicides.

INTRODUÇÃO

A utilização de herbicidas é a principal estratégia utilizada para o controle de plantas daninhas na agricultura empresarial. Esses produtos são largamente utilizados devido à alta eficiência observada, fácil utilização, ação rápida e ao custo bastante acessível. Todavia o uso repetido de um mesmo herbicida exerce elevada pressão de seleção sobre a população de plantas daninhas, o que promove a seleção de biótipos resistentes a esses produtos¹.

O potencial biológico de uma classe de compostos está intimamente relacionado com a natureza dos grupos funcionais e/ou substituintes presentes na molécula. Nesse sentido, a indústria agroquímica está constantemente desenvolvendo novas metodologias de síntese orgânica com o objetivo de disponibilizar no mercado novos compostos cada vez mais seletivos, eficientes e seguros sob o ponto de vista ambiental². Por exemplo, o composto imazapir é um herbicida não seletivo enquanto o imazetapir (Figura 1), pertencente à mesma classe do imazapir e que difere apenas pela presença de um grupo etil no anel piridínico³, é seletivo para a cultura da soja⁴. Além dessas características, o imazapir apresenta persistência no solo muito superior ao imazetapir podendo, assim, causar maior impacto ambiental⁴. Essa diferença de interação entre as moléculas e o ambiente devido a pequenas modificações estruturais, juntamente com a diferença observada na atividade herbicida, reflete a necessidade de se investir nos processos de modificação molecular a partir de com-

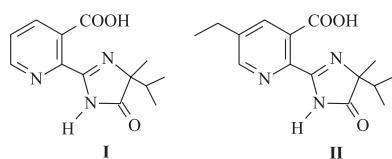


Figura 1. Estruturas do imazapir (I) e imazetapir (II)

postos de ação conhecida para a busca de novos compostos com elevado poder comercial.

Bioensaios realizados utilizando diversas espécies de culturas e de plantas daninhas como plantas indicadoras evidenciaram o potencial herbicida de derivados do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (**1**)⁵⁻¹¹, obtido pela reação de cicloadição [4+3] entre cátions oxialílicos e dienos (Figura 2)¹².

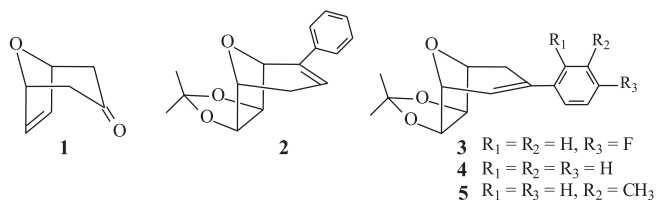


Figura 2. Derivados do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (1)

Em um dos bioensaios realizados observou-se que a inibição de crescimento sobre o sistema radicular de *Sorghum bicolor* L. causada pelo composto **2**, na concentração de 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$, foi de 83%⁶. Para os compostos **3**, **4** e **5**, na concentração de 6,6 $\mu\text{g g}^{-1}$, também foi observada inibição sobre o crescimento radicular de *S. bicolor* (54,4, 59,4 e 66,3%, respectivamente)¹⁰. Resultados surpreendentes foram ainda obtidos com os compostos **3**, **4** e **5** que, na concentração de 6,6 $\mu\text{g g}^{-1}$, causaram 100% de mortalidade em plantas de *Cucumis sativus* L.¹⁰

Diversos trabalhos de síntese abordando uma mesma metodologia sintética são descritos sequencialmente na literatura para a obtenção de compostos análogos a um protótipo de ação conhecida. Estes trabalhos apresentam o preparo de compostos com variação de grupos funcionais e/ou substituintes, o que permite estabelecer uma correlação estrutura-atividade biológica¹³⁻¹⁵. Considerando-se o potencial herbicida de alquenos derivados do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (**1**)¹⁰ e a eficácia da estratégia de "screening" aleatório na descoberta de novos compostos com atividade fitotóxica³, apresentamos nesse trabalho a síntese de novos derivados (**7** a **11** e **15** a **19**) do oxabicyclo **1** com o objetivo de avaliar a atividade fitotóxica dos mes-

*e-mail: lcab@ufv.br

mos e dar continuidade ao estudo iniciado anteriormente¹⁰, visando a descoberta de novas moléculas com potencial herbicida que possam ser incorporadas ao processo produtivo.

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimentos experimentais gerais

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho Kofler R Winkel Sotting e corrigidas. Os espectros na região do infravermelho obtidos em espectrômetro Perkin Elmer FTIR 1000, na região de 4000 a 600 cm⁻¹, foram registrados utilizando-se pastilhas de KBr para os compostos sólidos, ou como filme líquido no caso de amostras oleosas. Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C foram obtidos em espectrômetro Bruker DRX 400, utilizando-se CDCl₃ como solvente e TMS como referência interna. Os espectros de massas foram obtidos em espectrômetro V. G. Analytical ZAB-IF.

Os reagentes utilizados nas reações e os solventes utilizados para cromatografia em coluna de sílica gel foram previamente purificados e secados de acordo com os procedimentos descritos na literatura¹⁶. Todas as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada utilizando-se placas de sílica gel Camlab-Polygram SILK/UV₂₅₄ com 0,25 mm de espessura. Para a purificação dos compostos utilizou-se a cromatografia em coluna de sílica gel 60 (70-230 mesh-ASTM, Merck).

O composto **1** foi sintetizado conforme procedimento descrito na literatura⁵. Os compostos **6**, **12**, **13** e **14** foram novamente preparados, visando a avaliação da fitotoxicidade. Os dados físicos e espectroscópicos de **6**, **12**, **13** e **14** foram descritos anteriormente¹⁰.

Procedimentos sintéticos

6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3β-ol (7) e *6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3α-ol (8)*: A uma solução do acetoneo **6** (0,495 g, 2,5 mmol), em metanol anidro (30 mL) sob agitação magnética, adicionou-se boroidreto de sódio (0,168 g, 4,44 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética por 5 h, e aquecida a 40 °C durante 2 h. Em seguida, foram adicionadas dez gotas de água gelada, sob agitação magnética, e a mistura foi concentrada em evaporador rotatório. O fracionamento do sólido obtido, por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/Et₂O 1:4), forneceu os álcoois isoméricos **7** (0,31 g, 1,55 mmol, 62%) e **8** (0,1 g, 0,5 mmol, 20%). Dados para **7**: T_f = 156-157,3 °C. **IV** (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3350, 3000, 2900, 1470, 1370, 1250, 1150, 1075, 1000, 860, 725, 650. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,31 (s, Me); 1,48 (s, Me); 1,61 (ddd, J_{2β,2α} = J_{4β,4α} = 12,8 Hz, J_{2β,3} = J_{4β,3} = 11,9 Hz, J_{2β,1} = J_{4β,1} = 4,1 Hz, H-2β, H-4β); 1,69 (s, OH); 1,96 (dd, J_{2α,2β} = J_{4α,4β} = 12,8 Hz, J_{2α,3} = J_{4α,3} = 5,7 Hz, H-2α, H-4α); 3,63 (m, H-3); 4,29 (dd, J₁ ≅ 2,9 Hz, J₂ ≅ 2,3 Hz, H-1, H-5); 4,51 (s, H-6, H-7). **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 111,66 (CMe₂); 83,06 (C-6, C-7); 79,31 (C-1, C-5); 62,99 (C-3); 37,41 (C-2, C-4); 25,99 (Me); 24,47 (Me). **EM, m/z** (%): 185,00 ([C₉H₁₃O₄]⁺, M-15, 15); 107,00 (5); 97,00 (10), 83,00 (10); 79,00 (10); 59,00 (20); 43,00 (100). Dados para **8**: T_f = 142-143,7 °C. **IV** (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3450, 3000, 2900, 1460, 1420, 1375, 1260, 1100, 950, 850, 700. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,34 (s, Me); 1,49 (s, Me); 1,52 (s, OH); 1,67 (ddd, J_{2β,2α} = J_{4β,4α} = 15,1 Hz, J_{2β,3} = J_{4β,3} = 1,3 Hz, J_{2β,1} = J_{4β,1} = 0,9 Hz, H-2β, H-4β); 2,09 (dt, J_{2α,2β} = J_{4α,4β} = 15,1 Hz, J_{2α,1} = J_{4α,5} ≅ J_{2α,3} = J_{4α,3} = 4,7 Hz, H-2α, H-4α); 4,10 (m, H-3); 4,21 (dd, J_{1,2α} = J_{5,4α} = 4,7 Hz, J_{1,2β} = J_{5,4β} = 0,9 Hz, H-1, H-5); 5,05 (s, H-6, H-7). **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 111,33 (CMe₂); 83,73 (C-6, C-7); 79,22 (C-1, C-5); 63,61 (C-3); 35,49 (C-2, C-4); 26,13 (Me); 24,57 (Me). **EM, m/z** (%): 185,00 ([C₉H₁₃O₄]⁺, M-15, 12); 107,00 (5); 97,00 (10), 83,00 (10); 79,00 (10); 59,00 (20); 43,00 (100).

3α-cloro-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (9) e *3β-cloro-6,7-exo-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (10)*: A uma mistura dos álcoois **7** e **8** (0,10 g; 0,5 mmol) em piridina anidra (4 mL, 4,97 mmol) foi adicionado cloreto de tionila (2 mL, 27,4 mmol). A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética durante 7 h e, em seguida, resfriada em banho de gelo para adição de gotas de solução de HCl (2 mol L⁻¹) até a completa neutralização do excesso de piridina. O produto foi extraído com diclorometano (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, secada sobre MgSO₄ anidro e concentrada em evaporador rotatório. A purificação do material obtido, por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/Et₂O 4,5:1), forneceu os cloretos **9** (0,034 g, 0,16 mmol, 32%) e **10** (0,003 g, 0,01 mmol, 2%). Dados para **9**: T_f = 104-105,5 °C. **IV** (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 2960, 2900, 1650, 1450, 1400, 1250, 1100, 1050, 850. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,36 (s, Me); 1,49 (s, Me); 2,03 (dd, J_{2β,2α} = J_{4β,4α} = 16,0 Hz, J_{2β,3} = J_{4β,3} = 0,9 Hz, H-2β, H-4β); 2,40 (ddd, J_{2α,2β} = J_{4α,4β} = 16,0 Hz, J_{2α,3} = J_{4α,3} = 6,0 Hz, J_{2α,1} = J_{4α,5} = 4,6 Hz, H-2α, H-4α); 4,27 (dd, J_{1,2α} = J_{5,4α} = 4,6 Hz, J_{1,2β} = J_{5,4β} = 0,8 Hz, H-1, H-5); 4,40 (2t, J_{3,2α} = J_{3,4α} = 6,0 Hz, J_{3,2β} = J_{3,4β} = 0,9 Hz, H-3); 5,00 (s, H-6, H-7). **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 111,32 (CMe₂); 83,02 (C-6, C-7); 79,30 (C-1, C-5); 52,35 (C-3); 35,92 (C-2, C-4); 26,06 (Me); 24,56 (Me). **EM, m/z** (%): 218,00 (M⁺, 85); 203,00 (100); 183,00 (50), 167,00 (35); 131,00 (27); 125,00 (40); 95,00 (23). Dados para **10**: T_f = 88-89,8 °C. **IV** (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 2960, 2900, 1650, 1450, 1400, 1250, 1100, 1050, 850. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,26 (s, Me); 1,32 (s, Me); 2,01 (ddd, J_{2β,2α} = J_{4β,4α} = 13,0 Hz, J₂ ≅ 13,0 Hz, J₃ = 4,0 Hz, H-2β, H-4β); 2,10 (dd, J_{2α,2β} = J_{4α,4β} = 13,0 Hz, J₂ = 5,8 Hz, H-2α, H-4α); 3,81 (m, H-3); 4,28 (m, H-1, H-5); 4,55 (s, H-6, H-7). **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 111,30 (CMe₂); 82,79 (C-6, C-7); 80,02 (C-1, C-5); 50,63 (C-3); 38,67 (C-2, C-4); 25,95 (Me); 24,48 (Me).

3-(2-fluorofenil)-6,7-exo-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3α-ol (11): A uma solução de 1-bromo-2-fluorobenzene (0,441 g, 2,52 mmol), em THF anidro (5 mL), foram adicionados 2 mL de solução de butil lítio (1,6 mol L⁻¹, em hexano, 3,2 mmol) a -78 °C. Após 1,5 h, adicionou-se a solução do acetoneo **6** (0,2 g, 1,01 mmol, 3 mL de THF anidro). A mistura foi mantida a -78 °C durante 1 h e, em seguida, à temperatura ambiente por 3 h. Foram adicionados 10 mL de água e o produto foi extraído com diclorometano (3 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), secada sobre MgSO₄ anidro e concentrada em evaporador rotatório. A purificação do sólido obtido, por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/Et₂O 1:1), forneceu o álcool **11** (0,211 g, 0,72 mmol, 72%). T_f = 169-170 °C. **IV** (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3420, 3000, 2900, 1625, 1500, 1450, 1350, 1225, 1100, 900, 750. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,37 (s, Me); 1,51 (s, Me); 1,92 (d, J_{2α,2β} = J_{4α,4β} = 14,8 Hz, H-2α, H-4α); 2,05 (s, OH); 2,54 (dd, J_{2β,2α} = J_{4β,4α} = 14,8 Hz, J_{2β,1} = J_{4β,5} = 4,7 Hz, H-2β, H-4β); 4,35 (d, J_{1,2β} = J_{5,4β} = 4,7 Hz, H-1, H-5); 5,16 (s, H-6, H-7); 7,05 (ddd, J_{3,F} = 12,7 Hz, J_{3,4} = 8,1 Hz, J_{3,5} = 1,2 Hz, H-3'); 7,13 (ddd, J_{5,6} = 8,1 Hz, J_{5,4} = 7,6 Hz, J_{5,3} = 1,2 Hz, H-5'); 7,24-7,29 (m, J_{4,6} = 1,8 Hz, H-4'); 7,39 (ddd, J_{6,5} = 8,1 Hz, J_{6,F} = 8,1 Hz, J_{6,4} = 1,8 Hz, H-6'). **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 159,90 (d, J = 243,7 Hz, C-2'); 136,68 (d, J = 9,9 Hz, C-1'); 129,00 (d, J = 8,9 Hz, C-6'); 125,40 (d, J = 8,2 Hz, C-4'); 123,81 (d, J = 3,0 Hz, C-5'); 116,16 (d, J = 23,2 Hz, C-3'); 110,85 (CMe₂); 83,21 (C-6, C-7); 79,05 (C-1, C-5); 70,86 (C-3); 39,05 (C-2, C-4); 25,76 (Me); 24,28 (Me). **EM, m/z** (%): 279,10 ([C₁₅H₁₆O₄F]⁺, M-15, 100); 218,98 (25); 201,02 (20), 173,07 (25), 123,02 (100), 43,00 (74).

3-butil-6,7-exo-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3α-ol (15): A uma solução de magnésio (0,245 g, 10,1 mmol) e alguns

cristais de iodo, em THF anidro (3 mL), adicionou-se 1 mL de uma solução de 1-bromobutano (1,38 g, 10,1 mmol, 2 mL de THF anidro), sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 30 min. Em seguida, adicionou-se o restante da solução de 1-bromobutano (1 mL), mantendo-se a agitação magnética por 2 h. Logo após foi adicionada a solução do acetoneídeo **6** (0,2 g, 1,01 mmol, 4 mL de THF anidro) em um intervalo de 20 min. A agitação magnética foi mantida durante 17 horas. Adicionou-se em seguida 60 mL de solução saturada de NH_4Cl e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (20 mL), secada sobre MgSO_4 anidro e concentrada em evaporador rotatório. O sólido obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel (hexano/ AcOEt 3:1) fornecendo o álcool **15** (0,146 g, 0,57 mmol, 56%). $T_f = 200\text{-}202\text{ }^\circ\text{C}$. **IV** (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3450, 2950, 2840, 1450, 1375, 1260, 1200, 1150, 1050, 850, 800, 675. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,90 (t, H-4'); 1,28 (m, H-2', H-3'); 1,33 (s, Me); 1,38 (m, H-1'); 1,49 (s, Me); 1,57 (s, OH); 1,61 (d, $J_{2\alpha,2\beta} = J_{4\alpha,4\beta} = 14,6$ Hz, H-2 α , H-4 α); 1,87 (dd, $J_{2\beta,2\alpha} = J_{4\beta,4\alpha} = 14,6$ Hz, $J_{2\beta,1} = J_{4\beta,5} = 4,6$ Hz, H-2 β , H-4 β); 4,23 (d, $J_{1,2\beta} = J_{5,4\beta} = 4,6$ Hz, H-1, H-5); 5,00 (s, H-6, H-7). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 111,10 (CMe_2); 83,52 (C-6, C-7); 79,40 (C-1, C-5); 70,13 (C-3); 45,46 (C-2, C-4); 39,86 (C-1'); 26,17 (Me); 24,59 (Me); 24,59 (C-2'); 22,96 (C-3'); 14,01 (C-4').

3-(2,4-dimetoxifenil)-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 α -ol (16): O álcool **16** foi preparado de acordo com o procedimento descrito para o composto **11**, utilizando-se 1-bromo-2,4-dimetoxibenzeno (2 mmol), butil lítio (2,52 mmol), acetoneídeo **6** (0,5 mmol), obtendo-se um rendimento de 20% (0,033 g, 0,1 mmol). $T_f = 152\text{-}153,5\text{ }^\circ\text{C}$. **IV** (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3400, 2910, 2900, 1610, 1580, 1500, 1450, 1400, 1400, 1260, 1200, 1150, 1100, 1050, 850, 800. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,37 (s, Me); 1,51 (s, Me); 1,51 (s, OH); 2,07 (d, $J_{2\alpha,2\beta} = J_{4\alpha,4\beta} = 14,5$ Hz, H-2 α , H-4 α); 2,36 (dd, $J_{2\beta,2\alpha} = J_{4\beta,4\alpha} = 14,5$ Hz, $J_{2\beta,1} = J_{4\beta,5} = 4,5$ Hz, H-2 β , H-4 β); 3,79 (s, OMe); 3,87 (s, OMe); 4,31 (d, $J_{1,2\beta} = J_{5,4\beta} = 4,5$ Hz, H-1, H-5); 5,20 (s, H-6, H-7); 6,43 (dd, $J_{5',6'} = 8,7$ Hz, $J_{5',3'} = 2,5$ Hz, H-5'); 6,49 (d, $J_{3',5'} = 2,5$ Hz, H-3'); 7,13 (d, $J_{6',5'} = 8,3$ Hz, H-6'). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 156,85 (C-2'); 158,93 (C-4'); 126,24 (C-1'); 123,95 (C-6'); 102,95 (C-5'); 98,74 (C-3'); 108,17 (CMe_2); 82,56 (C-6, C-7); 78,78 (C-1, C-5); 70,77 (C-3); 54,36 (OMe); 54,35 (OMe); 38,68 (C-2, C-4); 25,19 (Me); 23,65 (Me). **EM, m/z** (%): 336,15 ($[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6]^+$, 25); 318,14 ($[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5]^+$, 15); 260,10 (7), 231,00 (22); 217,07 (23); 166,00 (10); 165,06 (100); 138,07 (10); 83,92 (12).

3-(2-fluorofenil)-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (17), *3-(3-fluorofenil)-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (18)* e *3-(3-clorofenil)-6,7-exo-isopropilidenodioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (19)*: Os alquenos **17**, **18** e **19** foram preparados de acordo com o procedimento descrito para os cloretos **9** e **10**, e obtidos com rendimentos de 48, 80 e 31%, respectivamente. As reações foram encerradas após 3 h. Dados para **17**: 0,135 g, 0,48 mmol. $T_f = 94\text{-}95\text{ }^\circ\text{C}$. **IV** (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3040, 3000, 2950, 1650, 1500, 1450, 1250, 1075, 850, 750. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,34 (s, Me); 1,54 (s, Me); 2,23 (d, $J_{4\alpha,4\beta} = 17,8$ Hz, H-4 α); 2,9 (ddd, $J_{4\beta,4\alpha} = 17,8$ Hz, $J_{4\beta,5} = 5,9$ Hz, $J_{4\beta,2} = 0,9$ Hz, H-4 β); 4,48 (d, $J_{5,4\beta} = 5,9$ Hz, H-5); 4,56 (d, $J_{1,2} = 4,9$ Hz, H-1); 4,67 (d, $J_{6,7} = 5,6$ Hz, H-6); 4,77 (d, $J_{7,6} = 5,6$ Hz, H-7); 6,18 (dd, $J_{2,1} = 4,9$ Hz, $J_{2,4\beta} = 0,9$ Hz, H-2), 7,03 (dd, $J_{3',4'} = 8,0$ Hz, $J_{3',F} = 11,5$ Hz, H-3'); 7,09 (dd, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 7,7$ Hz, H-5'); 7,19-7,26 (m, H-4', H-6'). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 160,20 (d, $J = 274,0$ Hz, C-2'); 131,51 (C-3); 130,25 (C-2); 129,26 (d, $J = 7,7$ Hz, C-4'); 127,51 (d, $J = 5,5$ Hz, C-6'); 127,37 (C-1'); 124,16 (d, $J = 3,5$ Hz, C-5'); 116,00 (d, $J = 22,5$ Hz, C-3'); 112,50 (CMe_2); 85,89 e 85,69 (C-6, C-7); 79,34 (C-1); 76,78 (C-5); 31,75 (C-4); 26,25 (Me);

24,92 (Me). **EM, m/z** (%): 276,12 ($[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{F}]^+$, 44); 261,09 ($[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{F}]^+$, 16); 217,98 (30); 190,00 (24); 189,07 (100); 175,02 (82); 146,03 (26); 133,00 (22), 109,05 (15); 83,92 (35); 48,97 (50). Dados para **18**: 0,075 g, 0,27 mmol. $T_f = 97\text{-}98\text{ }^\circ\text{C}$. **IV** (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3000, 2900, 1610, 1580, 1375, 1275, 1200, 1075, 870, 800. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,33 (s, Me); 1,54 (s, Me); 2,19 (d, $J_{4\alpha,4\beta} = 17,5$ Hz, H-4 α); 2,93 (ddd, $J_{4\beta,4\alpha} = 17,5$ Hz, $J_{4\beta,5} = 6,0$ Hz, $J_{4\beta,2} = 1,1$ Hz, H-4 β); 4,54 (d, $J_{5,4\beta} = 6,0$ Hz, H-5); 4,59 (d, $J_{6,7} = 6,0$ Hz, H-6); 4,61 (d, $J_{7,6} = 6,0$ Hz, H-7); 4,72 (d, $J_{1,2} = 5,6$ Hz, H-1); 6,33 (dt, $J_{2,1} = 5,6$ Hz, $J_{2,4\beta} = 1,12$ Hz, H-2), 6,97 (tdd, $J_{4',F} = J_{4',5'} = 8,0$ Hz, $J_{4',2'} = 2,3$ Hz, $J_{4',6'} = 0,8$ Hz, H-4'); 7,03 (dt, $J_{2',F} = 10,5$ Hz, $J_{2',4'} = J_{2',6'} = 2,3$ Hz, H-2'); 7,19 (dt, $J_{6',5'} = 8,0$ Hz, $J_{6',4'} = 0,8$ Hz, H-6'); 7,28 (td, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 8,0$ Hz, $J_{5',F} = 6,0$ Hz, H-5'). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 162,97 (d, $J_{C,F} = 244,1$ Hz, C-3'); 140,94 (d, $J_{C,F} = 7,4$ Hz, C-1'); 133,60 (C-3); 129,93 (d, $J_{C,F} = 8,4$ Hz, C-5'); 124,25 (C-2); 120,38 (d, $J_{C,F} = 2,6$ Hz, C-6'); 114,75 (d, $J_{C,F} = 21,1$ Hz, C-4'); 112,38 (CMe_2); 111,76 (d, $J_{C,F} = 22,1$ Hz, C-2'); 85,64 (C-1); 79,10 (C-5), 76,70 (C-6 e C-7); 30,41 (C-4); 26,22 (Me); 24,88 (Me). **EM, m/z** (%): 294,09 ($[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{F}+\text{NH}_4]^+$, 12); 277,12 ($[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{F}]^+$, 15); 218,98 (100); 175,01 (45); 146,02 (12). Dados para **19**: 0,055 g, 0,19 mmol. $T_f = 93\text{-}94,2\text{ }^\circ\text{C}$. **IV** (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3000, 2900, 1600, 1550, 1260, 1200, 1100, 850, 760. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,35 (s, Me); 1,56 (s, Me); 2,21 (d, $J_{4\alpha,4\beta} = 16,6$ Hz, H-4 α); 2,95 (ddd, $J_{4\beta,4\alpha} = 16,6$ Hz, $J_{4\beta,5} = 6,0$ Hz, $J_{4\beta,2} = 0,9$ Hz, H-4 β); 4,55 (d, $J_{5,4\beta} = 6,0$ Hz, H-5); 4,61 (d, $J_{7,6} = 6,0$ Hz, H-7); 4,63 (d, $J_{6,7} = 6,0$ Hz, H-6); 4,73 (d, $J_{1,2} = 5,6$ Hz, H-1); 6,33 (dt, $J_{2,1} = 5,6$ Hz, $J_{2,4\beta} = 0,9$ Hz, H-2), 7,23-7,28 (m, H-4', H-5', H-6'); 7,34 (s, H-2'). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 140,56 (C-3); 134,55 (C-1'); 133,58 (C-3'); 129,69 (C-5'); 127,90 (C-6'); 125,08 (C-4'); 124,45 (C-2); 122,91 (C-2'); 112,43 (CMe_2); 85,77 (C-1); 79,12 (C-5), 77,32 (C-6 e C-7); 30,44 (C-4); 26,24 (Me); 24,94 (Me). **EM, m/z** (%): 292 ($[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Cl}]^+$, 3); 277 ($[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Cl}]^+$, 5); 234 (15); 205 (75); 191 (55); 153 (30); 141 (35); 43 (100).

1-(3-fluorofenil)butano-1,4-diol (27): **IV** (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3350, 2930, 2850, 1620, 1575, 1500, 1450, 1250, 1100, 1050, 850, 760, 680. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,60-1,70 (m, H-3); 1,77-1,89 (m, H-2, OH); 3,62-3,72 (m, H-4); 4,71 (dd, $J_1 = 7,4$ Hz, $J_2 = 4,9$ Hz, H-1); 6,95 (tdd, $J_{4',F} = J_{4',5'} = 8,0$ Hz, $J_{4',2'} = 2,3$ Hz; $J_{4',6'} = 0,8$ Hz, H-4'); 7,09 (m, H-2', H-6'); 7,28 (td, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 8,0$ Hz, $J_{5',F} = 6,0$ Hz; H-5'). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 162,43 (d, $J_{C,F} = 244,4$ Hz, C-3'); 147,46 (d, $J_{C,F} = 6,7$ Hz, C-1'); 129,86 (d, $J_{C,F} = 8,3$ Hz, C-5'); 121,32 (d, $J_{C,F} = 2,5$ Hz, C-6'); 114,14 (d, $J_{C,F} = 21,1$ Hz, C-4'); 112,67 (d, $J_{C,F} = 21,5$ Hz, C-2'); 73,58 (C-1); 62,71 (C-4); 35,88 (C-2); 28,88 (C-3).

1-(3-fluorofenil)tetraidrofurano (28): **IV** (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 2953, 2850, 1616, 1591, 1489, 1447, 1274, 1138, 1058, 872, 788, 694. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,73-1,85 (m, H-4a); 1,96-2,03 (m, H-4b, H-3a); 2,28-2,36 (m, H-3b); 3,93 (ddd, $J_1 = 15,0$ Hz, $J_2 = 8,2$ Hz, $J_3 = 1,4$ Hz, H-5a); 4,08 (ddd, $J_1 = 15,0$ Hz, $J_2 = 8,2$ Hz; $J_3 = 1,4$ Hz, H-5b); 4,88 (t, $J = 7,1$ Hz, H-1); 6,93 (tdd, $J_{4',F} = J_{4',5'} = 8,0$ Hz, $J_{4',2'} = 2,3$ Hz; $J_{4',6'} = 0,8$ Hz, H-4'); 7,05 (dt, $J_{2',F} = 10,5$ Hz, $J_{2',4'} = J_{2',6'} = 2,3$ Hz; H-2'); 7,08 (d, $J_{6',5'} = 8,0$ Hz, H-6'); 7,27 (td, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 8,0$ Hz, $J_{5',F} = 6,0$ Hz, H-5'). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): 165,92 (d, $J_{C,F} = 243,8$ Hz, C-3'); 149,36 (d, $J_{C,F} = 6,8$ Hz, C-1'); 132,72 (d, $J_{C,F} = 7,9$ Hz, C-5'); 124,09 (d, $J_{C,F} = 2,8$ Hz, C-6'); 116,81 (d, $J_{C,F} = 21,2$ Hz, C-4'); 115,42 (d, $J_{C,F} = 22,1$ Hz, C-2'); 82,93 (C-2); 71,72 (C-5); 39,32 (C-3); 28,87 (C-4).

Ensaios biológicos

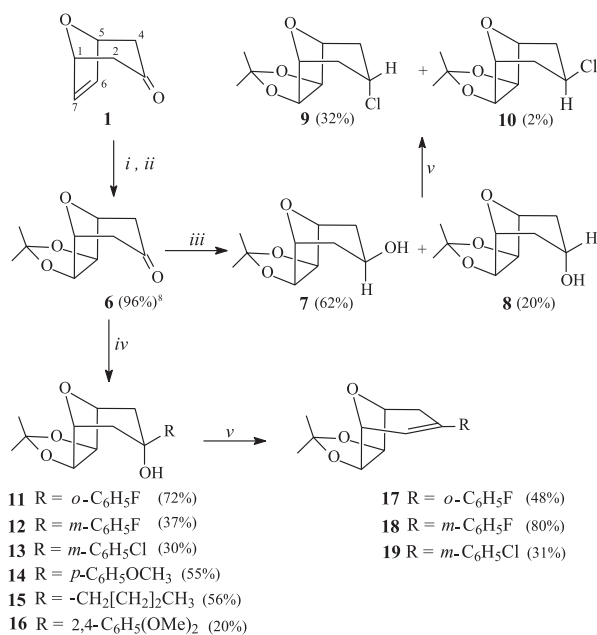
Para avaliação da atividade herbicida dos compostos **6**, **7**, **8**, **9**, **11**, **12**, **13**, **14**, **17** e **19** foram realizados ensaios utilizando-se o *Sorghum bicolor* L. como planta indicadora, de acordo com a metodo-

logia descrita na literatura¹⁷. A solução estoque foi preparada dissolvendo-se 5 mg de cada composto em 20 µL de pentan-3-ona e 60 µL de xileno. A essa solução foram adicionadas duas gotas do surfactante Tween 40, sendo o volume final da solução completado com água destilada para 100 mL. Uma solução de mesma composição, porém sem o composto a ser avaliado, foi utilizada como tratamento controle. O experimento para avaliação da fitotoxicidade sobre o desenvolvimento do sistema radicular e da parte aérea de *S. bicolor* foi conduzido em potes plásticos, aos quais se adicionou uma mistura de areia lavada e a solução do composto a ser avaliado. O delineamento experimental foi inteiramente casualizado com cinco repetições. Cada composto foi avaliado na concentração de 5,5 ppm. Em cada pote foram semeadas cinco sementes da espécie indicadora a 1 cm de profundidade, sendo os mesmos mantidos em sala de crescimento sob luminosidade e temperatura controladas (fotoperíodo de 12 h, temperatura 25 ± 3 °C, radiação fotossinteticamente ativa $300 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$), irrigados três vezes ao dia com água destilada, e três vezes por semana com solução nutritiva comercial. No vigésimo dia após a semeadura foram feitas avaliações visuais seguindo a escala da ALAM (Associação Latino-Americana de Malezas), atribuindo-se valores de zero (ausência de fitotoxicidade) a 100 (morte total da planta). O ensaio para avaliação do efeito dos compostos sobre o acúmulo de biomassa seca do sistema radicular e da parte aérea de *S. bicolor* foi realizado sob as mesmas condições descritas acima, porém utilizando-se solo como substrato. Todos os dados obtidos foram analisados estatisticamente, e para comparação de médias utilizou-se o teste de Tukey a 5% de probabilidade¹⁸.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Síntese

Álcoois e alquenos derivados do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (**1**) foram preparados de acordo com a metodologia apresentada no Esquema 1. Em trabalho anterior¹⁰ já havia sido relatada a síntese dos álcoois **12**, **13** e **14** dos quais apenas **14** resultou no alqueno



Esquema 1. i) OsO₄, H₂O₂, acetona, Et₂O, 3 dias, 25 °C; ii) acetona, PTSA, CuSO₄, 7 dias, 25 °C; iii) NaBH₄, MeOH, 5 h, 25 → 40 °C, 2 h; iv) BuLi, THF, -78 °C, 5,5 h (**11**), 26 h (**14** e **16**), H₃O⁺; **12**, **13** e **15**: a) ArMgBr, THF, 24 h, b) NH₄Cl (aq.); v) SOCl₂, Piridina, 25 °C, 3 h (**17**, **18**, **19**); 7 h (**9**, **10**).

correspondente (84%), que causou 45% de inibição sobre a raiz de *S. bicolor*. Naquele estudo, cujo propósito foi a síntese e avaliação da fitotoxicidade de alquenos, não foram realizados ensaios com os álcoois precursores. Em outro estudo paralelo de investigação do potencial fitotóxico de derivados do 2,4-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (**20**) sobre *S. bicolor* realizou-se o “screening” aleatório utilizando-se os álcoois **21**, **22** e **23** e os alquenos **24**, **25** e **26** (Figura 3), na concentração de 6,6 µg g⁻¹. Neste caso, os álcoois **21**, **22** e **23** causaram 100% de inibição, enquanto os alquenos **24**, **25** e **26** causaram 15, 32 e 37%, respectivamente⁹.

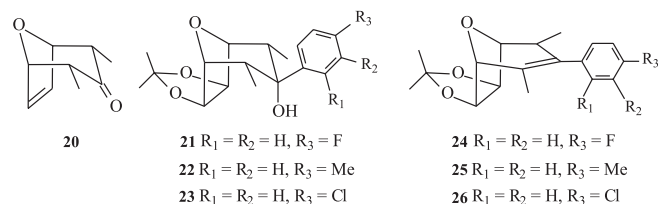


Figura 3. Álcoois e alquenos derivados do 2,4-dimetil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (**20**)

Os resultados obtidos com os compostos **21**, **22** e **23** motivaram-nos, então, a preparar novamente os álcoois **12**, **13** e **14** objetivando-se avaliar a atividade fitotóxica dos mesmos.

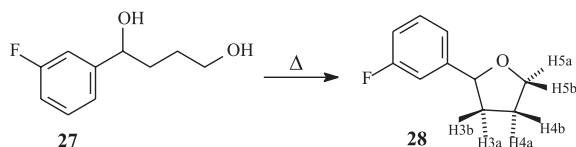
Os cátions oxialfílicos são de grande utilidade sintética por representarem intermediários no processo de síntese de diversos produtos naturais e estruturas correlacionadas; particularmente, a reação de cicloadição [4+3] entre um cátion oxialfílico, gerado *in situ* a partir de α -halocetonas, e dienos gera cicloheptenos funcionalizados em diferentes posições¹². A metodologia proposta iniciou-se com o preparo da 1,1,3,3-tetrabromopropanona, que foi obtida com rendimento de 88%, conforme procedimento descrito na literatura¹⁹. O tratamento da 1,1,3,3-tetrabromopropanona com amálgama Zn/Ag, em THF, resultou no cátion oxialfílico correspondente, cuja reação com furano forneceu uma mistura de 2,4-dibromo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (cicloadutos dibromados, não isolados). A redução dessa mistura com amálgama Zn/Cu, em presença de metanol, resultou no oxabicyclo **1**. Em seguida, foi feita a oxidação de **1** com peróxido de hidrogênio, catalisada com tetróxido de ósmio. Essa reação resultou no diol correspondente, o qual foi convertido no acetonídeo **6**, sem purificação prévia, mediante reação com acetona em presença de ácido *p*-toluenossulfônico e sulfato de cobre anidro.

Para a conversão do acetonídeo **6** nos álcoois derivados foram empregadas metodologias distintas. O tratamento de **6** com boroidreto de sódio, em metanol, forneceu os álcoois **7** (isômero *exo*, 62%) e **8** (isômero *endo*, 20%). A predominância relativa do isômero *exo* sobre o *endo* é decorrente da maior facilidade de ataque do agente redutor à face *endo* da molécula. Estudos conformacionais²⁰ mostraram que o anel de seis membros nestes sistemas bicíclicos não adota verdadeiramente uma conformação em cadeira, pois a região do grupo carbonila encontra-se bem próxima ao plano das ligações C1-C2 e C3-C4. As absorções em 3350 e 3450 cm⁻¹, observadas no espectro no infravermelho, identificaram o grupo hidroxila nas estruturas de **7** e **8**, respectivamente. A multiplicidade dos sinais observada nos espectros de RMN ¹H para os hidrogênios metilênicos H2 e H4 é, notadamente, determinada pela posição relativa de ambos com o hidrogênio H3. Por exemplo, o duplo duplo duplete em δ 1,67, atribuído aos hidrogênios metilênicos H2 β e H4 β no espectro de **8**, mostrou claramente o acoplamento geminal ($J_{2\beta,2\alpha} = J_{4\beta,4\alpha} = 15,2$ Hz) e o desdobramento do duplete pelo acoplamento com os hidrogênios vicinais H1, H3 e H5 ($J_{2\beta,3} = J_{4\beta,3} = 1,3$ Hz, $J_{2\beta,1} = J_{4\beta,5} = 0,9$ Hz). Embora os hidrogênios metilênicos H2 β e H4 β de **7** também apresentem a mesma multiplicidade que foi observada em **8**, foi possível

estabelecer inequivocamente a estereoquímica do carbono C3 em ambos os casos, uma vez que o ângulo diedro (ϕ) entre H2 β e H3 é próximo a 180° em **7**, e se aproxima de 60° no caso de **8**. Em função dessa disposição espacial, o álcool **7** foi identificado mediante a interpretação do sinal em $\delta = 1,61$, que apresentou duas constantes de acoplamento de valor superior a 10 Hz ($J_{2\beta,2\alpha} = J_{4\beta,4\alpha} = 12,8$ Hz, $J_{2\beta,3} = J_{4\beta,3} = 11,9$ Hz, $J_{2\beta,1} = J_{4\beta,1} = 4,1$ Hz), já que o sinal em $\delta = 1,67$ somente apresentou uma constante de acoplamento com valor superior a 10 Hz.

Os álcoois **11** (72%) e **16** (20%) foram obtidos empregando-se a metodologia envolvendo aril lítio, preparado *in situ* a partir de butil lítio e brometo de arila⁹. O grupo hidroxila foi confirmado pela análise dos espectros no infravermelho obtidos para os álcoois **11** e **16**, que apresentaram absorções em 3420 e 3400 cm⁻¹, respectivamente. Os espectros de RMN ¹H dos álcoois oriundos do acetônio **6** apresentaram modificação aparente de deslocamento químico para os hidrogênios metilênicos H2 e H4, quando comparados com o espectro de **6**. A presença da hidroxila confere maior blindagem a esses hidrogênios, o que acarreta diminuição do valor de deslocamento químico dos mesmos. A obtenção dos álcoois *endo* **11-16** está de acordo com os resultados obtidos anteriormente¹⁰ para aril álcoois derivados do acetônio **6**. A estereoquímica do carbono C3 é determinada pela maior facilidade de ataque dos reagentes organometálicos (Grignard¹⁰ ou aril lítio) à face *exo* da molécula que, além de menos impedida, permite a coordenação do cátion metálico com o átomo de oxigênio em ponte. A fórmula molecular C₁₈H₂₄O₆ do álcool **16** foi confirmada no espectro de massas, que apresentou o sinal do íon molecular em *m/z* 336,15. No caso de **11** não se observou no espectro o sinal relativo ao íon molecular. O sinal de maior massa (*m/z* 279,1) foi atribuído ao fragmento oriundo da perda de um grupo metil (M-15), que representa também o sinal de maior intensidade relativa (pico base).

A reação de **6** com brometo de 3-fluorofenilmagnésio forneceu o álcool **12** (37%), conforme procedimento descrito anteriormente¹⁰. Surpreendentemente isolou-se, além do produto desejado, o 1-(3-fluorofenil)butano-1,4-diol (**27**), com rendimento de 16% (Esquema 2), resultante do acoplamento do reagente de Grignard formado e o solvente, tetraidrofurano. Embora somente **27** tenha sido isolado, observou-se no decorrer da reação (monitoramento por cromatografia em camada delgada) a formação de uma mistura complexa, cujos compostos provavelmente resultem de desproporcionamento do reagente de Grignard, isomerização por via radicalar, dimerização ou ataque do reagente ao solvente²¹. A confirmação da estrutura proposta para o diol **27** deu-se, indiretamente, com a formação do éter **28** (obtido com rendimento de 93%) a partir da desidratação do mesmo, sob aquecimento²².



Esquema 2.

O álcool **15**, resultante da adição do grupo butil à carbonila de **1**, foi obtido com rendimento de 56% empregando-se a metodologia de Grignard e também obtido pela reação com butil lítio, porém com rendimento de 25%. A absorção em 3450 cm⁻¹, observada no espectro no infravermelho, identificou o grupo hidroxila na estrutura de **15**. O espectro de RMN ¹³C apresentou sinais em δ 14,01, δ 22,96, δ 24,59 e δ 39,86, que caracterizaram o grupo butil.

Das tentativas realizadas anteriormente para a desidratação dos álcoois **12**, **13** e **14** com HCl, em acetona, somente a reação com **14**

resultou no alqueno desejado¹⁰. Possivelmente os alquenos derivados de **12** e **13** não foram obtidos em decorrência da presença dos grupos *m*-fluorofenil e *m*-clorofenil, que diminuem a estabilidade relativa dos respectivos carbocátions, intermediários desta reação. Embora se tenha verificado, no caso da desidratação de **16**, o consumo do material de partida durante a reação, não se observou a formação do alqueno desejado. A reação forneceu um produto de aspecto oleoso que não se revelou sobre luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) e com solução reveladora de KMnO₄, sendo esses resultados impróprios com a identidade e propriedades de um alqueno. Para a desidratação dos álcoois **11**, **12** e **13** utilizou-se a reação com cloreto de tionila, em presença de piridina²³. As estruturas dos alquenos foram definidas mediante análises espectroscópicas, cujos resultados confirmaram as estruturas propostas e fórmulas moleculares, em todos os casos. Os espectros de RMN ¹H e ¹³C dos alquenos **17**, **18** e **19** apresentaram modificações aparentes, em relação aos espectros dos álcoois precursores. A perda de simetria molecular ocasionou aumento do número de sinais nos espectros e alterações no padrão de multiplicidade para alguns sinais no espectro de RMN ¹H. Por exemplo, os hidrogênios equivalentes H1 e H5, observados como um duplete em δ 4,35 no espectro de **11**, apresentaram-se como dupletos distintos no espectro de **17** (δ 4,56 e 4,48, respectivamente). O acoplamento vicinal entre os hidrogênios H6 e H7, ausente nos álcoois, ocorreu nos alquenos, cujos espectros apresentaram dois dupletos (δ 4,67 e 4,77, respectivamente) que foram atribuídos a esses hidrogênios. A reação de desidratação dos álcoois **7** e **8** com cloreto de tionila, em presença de piridina, forneceu os produtos clorados **9** e **10**. Os espectros de RMN ¹³C, que apresentaram um total de 7 sinais, juntamente com os espectros de RMN ¹H, evidenciaram a natureza simétrica dos produtos obtidos. O espectro de massas obtido para o cloreto **9** apresentou sinal do íon molecular em *m/z* 218, que está de acordo com a fórmula molecular C₁₀H₁₅O₃Cl. A reação de desidratação de **7** e **8** foi realizada repetidas vezes e, do mesmo modo, somente foram obtidos como produtos os derivados clorados **9** e **10**.

Ensaios biológicos

Dos compostos submetidos à avaliação da atividade herbicida sobre a parte aérea e o sistema radicular de *S. bicolor*, utilizando-se areia lavada como substrato (Tabela 1), apenas **8**, **9** e **17** mostraram-se inativos. Os demais compostos causaram inibição sobre a parte

Tabela 1. Fitotoxicidade dos compostos **6**, **7**, **8**, **9**, **11**, **12**, **13**, **14**, **17** e **19**, na concentração de 5,5 ppm, sobre o desenvolvimento da parte aérea e do sistema radicular de *Sorghum bicolor* L., em areia lavada, 20 dias após a semeadura

Tratamentos	% de Fitotoxicidade *	
	Parte aérea	Raiz
Controle	0,0d	0,0e
6	75,6a	93,6a
7	15,2c	0,0d
8	0,0d	0,0e
9	0,0d	0,0e
11	36,0b	76,0b
12	15,8c	17,0d
13	2,4d	3,0e
14	74,0a	93,6a
17	0,0d	0,0e
19	31,6b	63,0c

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

aérea e raiz do sorgo, sendo a maior inibição observada sobre a raiz provocada pelo acetnídeo **6** (93,6%) e pelo álcool **14** (93,6%). Exceção ocorreu com o álcool **7**, que somente causou inibição sobre o desenvolvimento da parte aérea (15,2%). Os resultados obtidos nesse ensaio permitiram estabelecer a correlação estrutural preliminar dos derivados do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (**1**) com a atividade herbicida. Ao se comparar os resultados do acetnídeo **6** com aqueles do álcool **8**, produto da redução do composto **6**, nota-se que a atividade herbicida sobre a parte aérea e raiz foi extinta, sendo o composto **8** inativo nessas condições. Esses resultados atribuem, inicialmente, o efeito de inibição à presença do grupo carbonila na molécula. Entretanto, o álcool **14** mostrou-se tão ativo quanto o acetnídeo **6**, pois os resultados não diferem estatisticamente entre si. Portanto, a atividade fitotóxica não é dependente do grupo carbonila. Há de se considerar também a notável influência do grupo 4-metoxifenil, cujas propriedades físico-químicas certamente contribuem para uma maior eficácia na inibição, em relação aos álcoois **11**, **12** e **13**.

A fitotoxicidade observada sobre a parte aérea e raiz com os álcoois **11** e **12** (Tabela 1) mostra que a presença do átomo de flúor em posição *orto* no anel benzênico confere significativa melhoria de atividade herbicida, em relação à substituição em *meta*. Considerando-se ainda uma mesma posição de substituição no anel benzênico (substituição em *meta*), observa-se que a atividade é dependente do tipo de halogênio, pois a inibição causada pelo álcool **13** foi inferior à de **12**. A influência do padrão de substituição do anel aromático halogenado na atividade observada com os alquenos **17** e **19** mostrou-se contrária em relação aos álcoois precursores **11** e **13**, respectivamente. Observa-se no caso do composto **19** que a presença do átomo de cloro em posição *meta* conferiu maior atividade, contrariamente ao observado com o álcool **13**, que apresentou o menor percentual de inibição entre os aril álcoois substituídos. Considerando-se a substituição em posição *orto* pelo átomo de flúor, nota-se perda total de atividade do alqueno **17**, em relação ao álcool **11**, o qual apresentou expressiva taxa de inibição (76%) sobre o sistema radicular de *S. bicolor*.

No ensaio em que se utilizou solo como substrato para desenvolvimento da planta indicadora buscou-se avaliar a fitotoxicidade através da resposta total da planta, em função do acúmulo de biomassa seca. Os resultados obtidos estão apresentados em percentagem de

Tabela 2. Efeito dos compostos **6**, **7**, **8**, **9**, **11**, **12**, **13**, **14**, **17** e **19** na concentração de 5,5 ppm, sobre o acúmulo de biomassa seca da parte aérea e do sistema radicular de *Sorghum bicolor* L., em solo, 20 dias após a semeadura

Tratamentos	Biomassa seca			
	Parte aérea		Raiz	
	g/planta	% inibição *	g/planta	% inibição *
Controle	0,1256abc	0,0	0,1236abc	0,0
6	0,0786cd	37,4	0,1154abc	6,6
7	0,1340ab	-6,7	0,1352ab	-9,0
8	0,1162abcd	7,5	0,1288abc	-4,0
9	0,1440a	-14,6	0,0974abc	21,2
11	0,0940bcd	25,2	0,0650c	47,4
12	0,1200abc	4,5	0,0816bc	34,0
13	0,1254abc	0,2	0,1074abc	13,1
14	0,0710d	43,5	0,0686bc	44,5
17	0,1200abc	4,5	0,078bc	36,9
19	0,952bcd	24,2	0,1206abc	2,4

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

inibição do crescimento da raiz e parte aérea de *S. bicolor* em relação ao tratamento controle (Tabela 2). A baixa inibição causada pelo acetnídeo **6** sobre a raiz (6,6%) e parte aérea (37,4%), em relação ao ensaio realizado em areia lavada (93,6 e 75,6%, respectivamente), evidenciou o grau de especificidade de um ensaio em função do tipo de resposta obtida. Não há incompatibilidade nesse tipo de resultado, uma vez que a diminuição de biomassa não necessariamente se correlaciona com a observação de fitotoxicidade. Pode-se obter, por exemplo, diminuição do diâmetro da raiz ou do número de raízes secundárias sem que ocorra diminuição no comprimento da raiz principal. Observa-se também que a atividade sobre a planta varia em função da parte considerada, pois um mesmo composto (**8** e **9**) pode causar estímulo ou inibição de crescimento em diferentes partes da planta.

CONCLUSÃO

Para avançar na investigação do potencial fitotóxico de derivados do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (**1**) foram preparados novos álcoois e alquenos. Os álcoois foram obtidos com rendimentos de 20-72%, em um total de três etapas, partindo-se da reação de cicloadição [4+3] entre furano e 1,1,3,3-tetrabromopropanona, e os alquenos obtidos com rendimentos de 31-80% pela desidratação dos álcoois correspondentes.

Os resultados obtidos com os compostos sintetizados mostraram uma variação de efeito em decorrência das condições de ensaio, tipo de substrato e parte da planta avaliada. No ensaio utilizando-se areia lavada como substrato para o desenvolvimento das plantas indicadoras os compostos causaram, em geral, maior inibição sobre o desenvolvimento da raiz, quando comparados com o resultado do ensaio em que se utilizou solo como substrato. Possivelmente, quando se utilizou solo como substrato parte do composto foi neutralizado pelas cargas dos colóides do solo, ocorrendo a sorção. Também para alguns dos compostos, a elevada porosidade do substrato areia lavada pode ter permitido a lixiviação desses compostos para a parte inferior dos potes. Esse fato pode ter reduzido a absorção desses compostos pelas raízes das plantas-teste e, conseqüentemente, seus efeitos danosos às mesmas.

AGRADECIMENTOS

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudo (F. A. Ganen), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelas bolsas de pesquisa (A. J. Demuner e L. C. A. Barbosa), à Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG) e ao CNPq pelo apoio financeiro. Agradecemos o Prof. Dr. B. L. Hensen (México, UNAM) pelas sugestões apresentadas durante a discussão de resultados dos ensaios biológicos.

REFERÊNCIAS

- Rodrigues, B. N.; Almeida, F. A.; *Guia de Herbicidas*, 4ª ed., Edição dos Autores: Londrina, 1998.
- Ragsdale, N. N.; Kearney, P. C.; Plimmer, J. R.; *Eighth International Congress of Pesticide Chemistry*, American Chemical Society: Washington, USA, 1995.
- Cobb, A.; *Herbicides and Plant Physiology*, Chapman & Hall: London, 1992.
- Vargas, L.; Silva, A. A.; Borém, A.; Rezende, S. T.; Ferreira, F. A.; Sedyama, C. S.; *Resistência de Plantas Daninhas a Herbicidas*, Ed. UFV: Viçosa, 1999.
- Barbosa, L. C. A.; Demuner, A. J.; Borges, E. E. L.; Mann, J.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, 8, 19.
- Barbosa, L. C. A.; Demuner, A. J.; Costa, A. V.; Borges, E. E. L.; Mann, J.; *Quim. Nova* **2000**, 23, 461.

7. Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Borges, E. E. L.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 203.
8. Barbosa, L. C. A.; Demuner, A. J.; Maltha, C. R. A.; Silva, P. S.; Silva, A. A.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 655.
9. Costa, A. V.; Barbosa, L. C. A.; Demuner, A. J.; Silva, A. A.; *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 4807.
10. Barbosa, L. C. A.; Conceição, G. J. A.; Demuner, A. J.; Silva, A. A.; Mann, J.; Piló-Veloso, D.; *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 929.
11. Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Demuner, A. J.; Filomeno, C. A.; Silva, A. A.; *Quim. Nova* **2004**, *27*, 241.
12. Demuner, A. J.; Barbosa, L. C. A.; Piló-Veloso, D.; *Quim. Nova* **1997**, *20*, 18.
13. Elliot, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Johnson, D. M.; Pulman, D. A.; *Pestic. Sci.* **1987**, *18*, 223.
14. Elliot, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Johnson, D. M.; Pulman, D. A.; *Pestic. Sci.* **1987**, *18*, 229.
15. Elliot, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Johnson, D. M.; Pulman, D. A.; *Pestic. Sci.* **1987**, *18*, 239.
16. Perrin, D. D.; Armarego, W. L.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed., Butterworth-Heinemann Ltd.: Londres, 1988.
17. Barbosa, L. C. A.; Alvarenga, E. S.; Demuner, A. J.; Figueiredo, R.; Silva, A. A.; *Pest. Manag. Sci.* **2003**, *59*, 1043.
18. Gomes, F. P.; *Curso de Estatística Experimental*, 3a ed., Nobel: Piracicaba, 1990.
19. Aschroft, M. R.; Hoffmann, H. M. R.; *Org. Synth.* **1978**, *55*, 17.
20. Hoffmann, H. M. R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1973**, *12*, 819.
21. Walborski, H. M.; *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 286.
22. Ao se utilizar éter dietílico como solvente em algumas reações de Grignard (resultados não publicados), observou-se semelhantemente a formação dos compostos 1-(4-clorofenil)etanol e 1-(4-metoxifenil)etanol, cujas estruturas foram confirmadas pela análise dos dados espectroscópicos.
23. Berstein, S.; Allen, W. S. J.; *Org. Chem.* **1954**, *77*, 1028.