

SÍNTESE E ATIVIDADE FITOTÓXICA DE 2-FENIL-6,7-EXO-ISOPROPILIDENODIOXI-8-OXABICICLO [3.2.1]OCT-2-ENO

Luiz Cláudio A. Barbosa*, Antônio J. Demuner e Adilson V. Costa

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

Eduardo E. L. Borges

Departamento de Engenharia Florestal - UFV - 36571-000 - Viçosa - MG

John Mann

Chemistry Department - University of Reading - RG6 6AD - Reading - UK

Recebido em 13/5/99; aceito em 12/11/99

SYNTHESIS AND PHYTOTOXIC ACTIVITY OF 2-PHENYL-6,7-EXO - ISOPROPYLIDENE-DIOXI-8-OXABICYCLO[3.2.1]OCT-2-ENE. The [3+4] cycloaddition between furan and the oxyallyl cation generated from 1-bromo-1-phenylpropan-2-one (4), resulted in the formation of 2-phenyl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-one (5) in 30% yield. This compound was further converted into 2-phenyl-6,7-*exo*-isopropylidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-ene (13) in 35.4% yield. The selective effect of compound (13) and its isomer 3-phenyl-6,7-*exo*-isopropylidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-ene (1a) on the radicle growth of *Sorghum bicolor* L. (sorghum) and *Cucumis sativus* L. (cucumber) were evaluated. For both plants, compound 13 showed to be more potent than its isomer 1a.

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

INTRODUÇÃO

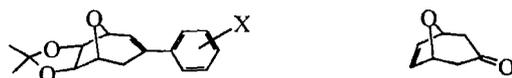
A reação de cicloadição [3+4], envolvendo cátions oxialílicos e dienos constitui-se em uma metodologia versátil e extremamente útil para a construção de compostos carbocíclicos com anéis de sete membros¹⁻³.

Essa metodologia tem sido utilizada para o preparo de diversos compostos, análogos a produtos naturais, bem como novas moléculas biologicamente ativas⁴⁻⁸.

Dentre as diversas classes de compostos biologicamente ativos, destacam-se os agroquímicos, cujo mercado movimenta anualmente em torno de U\$ 30 bilhões⁹. No Brasil a indústria de agroquímicos tem crescido continuamente, sendo que em 1997 as vendas destes produtos atingiram U\$ 2.1 bilhões¹⁰.

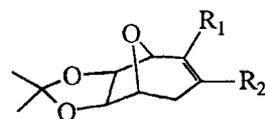
Em vista da importância econômica dos agroquímicos, diversos trabalhos realizados em nosso laboratório têm visado a descoberta de novas classes de compostos com atividade herbicida ou reguladora de crescimento de plantas¹¹⁻¹³.

Em estudos recentes descobrimos que compostos com estrutura geral 3-*aril*-6,7-*exo*-isopropilidenedioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (1), derivados do oxabicyclo (2), na concentração de 6 µg mL⁻¹ possui acentuada atividade herbicida, contra uma série de culturas e de plantas daninhas de interesse econômico¹⁴.



(1) X = H, alquil, OCH₃, F, Cl, NMe₂ (2)

Dentre os compostos preparados (1), foi observado que a natureza e a posição dos grupos substituintes no anel aromático influenciam na atividade biológica²⁶. Assim, de modo a avaliar a influência da posição de ligação do anel aromático na estrutura alifática, sobre a atividade biológica, com vistas a obtenção de moléculas mais ativas, neste trabalho descrevemos a síntese do composto (13). Apresentamos também os resultados dos ensaios biológicos realizados com (13), comparados ao seu isômero (1a).



(1a) R₁ = H, R₂ = *fenil*

(13) R₁ = *fenil*, R₂ = H

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimentos Experimentais Gerais: As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho Kofler R Winkel Sottingen, modelo 17717 e foram corrigidos. Os espectros no infravermelho foram registrados em pastilhas de KBr ou em solução de clorofórmio, em um espectrômetro Perkin Elmer FTIR 1000, na região de 4000 a 600 cm⁻¹. Os espectros de RMN de ¹H foram obtidos em um espectrômetro Perkin Elmer R34 (220 MHz) na Universidade de Reading (Inglaterra), ou em um aparelho Bruker WM400 (400 MHz), utilizando-se CDCl₃ como solvente e TMS como referência interna. Os espectros de massa foram obtidos em um espectrômetro V.G. Analytical ZAB-IF, operando a 70 eV.

Para as separações cromatográficas em coluna utilizou-se sílica gel 60 (70-230 mesh-ASTM, Merck). Para análises por cromatografia em camada delgada utilizou-se placas de sílica gel Camlab-Polygram SILK/UV254, com 0,25 mm de espessura.

Os solventes para as reações e para as separações cromatográficas foram purificados e secos de acordo com os procedimentos descritos na literatura²³.

Procedimentos sintéticos

1-bromo-1-fenilpropan-2-ona (4). A um balão de fundo redondo foi adicionado 1-fenilpropan-2-ona (3) (13,4 g, 100 mmol), N-bromosuccinimida (17,8 g, 100 mmol), quantidade catalítica de peróxido de benzoíla (0,1 g) e tetracloreto de carbono (500 mL). A mistura reacional foi iluminada com lâmpada de tungstênio (150 W) por 20 horas. O precipitado formado foi eliminado por

filtração e o filtrado concentrado em evaporador rotatório obtendo-se um óleo amarelo claro que foi caracterizado como 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona (**4**) (21,3 g, 100 mmol, 100%). IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3070, 1720, 1500, 1460, 1360, 1150, 750, 700. RMN de ^1H (CDCl_3 , 220 MHz) δ : 2,20 (s, 3H, CH_3), 5,30 (s, 1H, CH), 7,20 - 7,50 (m, 5H, aromático). EM, m/z (%): 212/214 (M^+ , 15), 171/169 (M - COCH_3 , 100), 90 (73).

2-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (5a+5b). A uma solução de furano (65 mL, 895 mmol) em 2,2,2-trifluoroetanol (55 mL, 755 mmol), mantida sob agitação magnética, atmosfera de nitrogênio e a 0°C foi adicionada trietilamina (10,5 mL, 75 mmol). A esta mistura foi adicionado lentamente, através de seringa, 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona (**4**) (10,6 g, 50 mmol). Após 90 horas de reação à temperatura ambiente, foi adicionada água (150 mL) e a mistura foi submetida à extração com éter de petróleo (5 x 50 mL). A fração orgânica foi seca sobre MgSO_4 e concentrada em evaporador rotatório. O óleo obtido foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se éter de petróleo/éter dietílico (1:1) como eluente, o que resultou na obtenção de uma mistura dos isômeros (**5a + 5b**) (2,9 g, 13,5% de **5a**; 16,5% de **5b**), 58% do éster (**6**) e do oxabicyclo (**7**) em 0,8% de rendimento. Apesar dos compostos **5a** e **5b** serem de difícil separação por cromatografia em coluna, foi possível obter uma amostra pura de cada um deles para caracterização espectroscópica.

2 β -fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (5a): $T_f = 115-117^\circ\text{C}$, sólido branco. $R_f = 0,30$ (hexano: éter dietílico 1:1); IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3075, 3040, 2990, 2930, 1715, 1617, 1580, 1500, 1456, 1340, 1150, 1050, 980, 850, 750. RMN de ^1H (CDCl_3 , 220 MHz) δ : 2,38 (dt, 1H, $J_{4\alpha,4\beta}=16,5$, $J_{4\alpha,5}=J_{4\alpha,6}=1,5$, $\text{H}4\alpha$), 2,90 (dd, 1H, $J_{4\beta,4\alpha}=16,5$, $J_{4\beta,5}=5$, $\text{H}4\beta$), 3,50 (d, 1H, $J_{2,1}=1,5$, $\text{H}2$), 5,14 (dt, 1H, $J_{5,4\beta}=5$, $J_{5,4\alpha}=J_{5,6}=1,5$, $\text{H}5$), 5,24 (t, 1H, $J_{1,2}=J_{1,7}=1,5$, $\text{H}1$), 6,49 (dd, 1H, $J_{7,6}=6$, $J_{7,1}=1,5$, $\text{H}7$), 6,54 (dd, 1H, $J_{6,7}=6$, $J_{6,5}=1,5$, $\text{H}6$), 7,32 (m, 3H, aromático), 7,55 (m, 2H, aromático). EM, m/z : 200 (M^+), 175, 151, 128/129, 118/119, 90/91, 81.

2 α -fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (5b): $T_f = 101-102^\circ\text{C}$, sólido branco. $R_f = 0,27$ (hexano: éter dietílico 1:1); IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3080, 3040, 2980, 2930, 2860, 1717, 1615, 1570, 1500, 1450, 1340, 1160, 1040, 980, 850, 790, 700. RMN de ^1H (CDCl_3 , 220 MHz) δ : 2,44 (d, 1H, $J_{4\alpha,4\beta}=16,5$, $\text{H}4\alpha$), 2,88 (dd, 1H, $J_{4\beta,4\alpha}=16,5$, $J_{4\beta,5}=5$, $\text{H}4\beta$), 4,06 (d, 1H, $J_{2,1}=4,5$, $\text{H}2$), 5,02 (dd, 1H, $J_{1,2}=4,5$, $J_{1,7}=1,8$, $\text{H}1$), 5,14 (dd, 1H, $J_{5,4\beta}=5$, $J_{5,6}=1,8$, $\text{H}5$), 6,32 (dd, 1H, $J_{7,6}=6$, $J_{7,1}=1,8$, $\text{H}7$), 6,43 (dd, 1H, $J_{6,7}=6$, $J_{6,5}=1,8$, $\text{H}6$), 7,12 (m, 2H, aromático), 7,3 (m, 3H, aromático). EM, m/z : 200 (M^+), 175, 151, 128/129, 118/119, 90/91, 81.

Propanoato de 3-fenil-2',2',2'-trifluoroetila (6): $R_f = 0,5$ (hexano: éter dietílico 1:1); IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3066, 3031, 2972, 1760, 1677, 1605, 1585, 1496, 1453, 1414, 1359, 1282, 1169, 1081, 1061, 1031, 976, 908, 842, 752, 700. RMN de ^1H (CDCl_3 , 220 MHz) δ : 2,5-3,2 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 4,4 (q, 2H, $\text{H}_{\text{H,F}}=8,5$, CH_2), 7,0-7,4 (m, 5H, aromático).

4 α -bromo-2 β -fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (7). $T_f = 143-146^\circ\text{C}$ (decompõe), sólido branco; $R_f = 0,85$ (hexano: éter dietílico 1:2); IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3050, 3020, 2980, 2960, 2930, 1720, 1580, 1480, 1430, 1315, 1200, 1090, 950, 750, 680. RMN de ^1H (CDCl_3 , 220 MHz) δ : 3,83 (s, 1H, $\text{H}2$), 4,82 (dd, 1H, $J_{4\beta,5}=4,7$, $J_{4\beta,6}=0,8$, $\text{H}4\beta$), 5,20 (dd, 1H, $J_{5,4\beta}=4,7$, $J_{5,6}=1,8$, $\text{H}5$), 5,27 (dd, 1H, $J_{1,7}=1,8$, $J_{1,2}=0,8$, $\text{H}1$), 6,51 (ddd, 1H, $J_{6,7}=6$, $J_{6,5}=1,8$, $J_{6,4\beta}=0,8$, $\text{H}6$), 6,60 (dd, 1H, $J_{7,6}=6$, $J_{7,1}=1,8$, $\text{H}7$), 7,30 (m, 3H, aromático), 7,50 (m, 2H, aromático). EM, m/z (%): 296,0288/298,0269 [$(\text{M}+\text{NH}_4)^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}$ requer 296,0286/298,0266, 100/99], 218 (32), 216 (22), 119 (43).

2-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (11a + 11b). A uma mistura dos alquenos (**5a + 5b**) (320 mg, 1,6 mmol), foi adicionada acetona (20 mL), éter dietílico (2 mL), peróxido de hidrogênio (H_2O_2 100%, 2,8 mL, 26 mmol) e logo em seguida, tetróxido de ósmio (solução a 2,5% em *tert*-butanol, 0,32 mL, 0,024 mmol). Após 17 horas sob agitação à temperatura ambiente, foi adicionado à mistura reacional $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3(\text{s})$ (500 mg) e a mesma deixada sob agitação por 30 minutos. Após este período de tempo foi adicionada água (30 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (5 x 50 mL). A mistura resultante foi seca sobre MgSO_4 , filtrada para eliminar o material sólido e concentrada sob pressão reduzida fornecendo um óleo viscoso. A este material adicionou-se acetona anidra (50 mL), CuSO_4 anidro (5 g) e ácido *p*-toluenossulfônico (20 mg). Um tubo contendo CaCl_2 anidro foi adaptado ao balão. A mistura foi deixada sob agitação, durante quatro dias. Após este tempo, a suspensão foi filtrada e a fase líquida, neutralizada com solução de NaHCO_3 , sendo, a seguir, concentrada sob pressão reduzida. O material obtido foi então cromatografado em coluna de sílica (Hexano/ Et_2O 1:1), levando à obtenção de uma mistura dos acetônidos (**11a + 11b**) (384 mg, 1,40 mmol, 88%). Uma amostra do isômero **11a** (com o grupamento fenila na posição axial) foi obtida na forma pura, e seus dados espectroscópicos são apresentados a seguir. $R_f = 0,43$ (hexano: éter dietílico 1:2); $T_f = 136-138^\circ\text{C}$, sólido branco; IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3050, 3020, 2960, 1720, 1600, 1520, 1450, 1360, 1230, 1160, 1080, 1040, 980, 860, 770, 680. RMN de ^1H (CDCl_3 , 220 MHz) δ : 1,18 (s, 3H, CH_3), 1,36 (s, 3H, CH_3), 2,16 (d, 1H, $J_{4\alpha,4\beta}=16,4$, $\text{H}4\alpha$), 2,67 (dd, 1H, $J_{4\beta,4\alpha}=16,4$, $J_{4\beta,5}=5,6$, $\text{H}4\beta$), 3,38 (s, 1H, $\text{H}2$), 4,30 (d, 1H, $J_{5,4\beta}=5,6$, $\text{H}5$), 4,48 (d, 1H, $J_{6,7}=5,6$, $\text{H}6$), 4,60 (d, 1H, $J_{7,6}=5,6$, $\text{H}7$), 4,7 (s, 1H, $\text{H}1$), 7,15 (m, 3H, aromático), 7,35 (m, 2H, aromático). Análise elementar: Encontrado C 69,96%; H 6,74%, $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$ requer C 70,05%; H 6,61%.

2-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3 β -ol (12a + 12b). Em um balão de fundo redondo, foi adicionado uma mistura dos isômeros **11a + 11b** (330 mg, 1,2 mmol), etanol e diclorometano (10:1 mL), seguido de boroidreto de sódio (16,9 mg, 0,45 mmol). Após 20 horas sob agitação magnética, adicionou-se água (15 mL) e a mistura de etanol/ diclorometano foi evaporada sob pressão reduzida. A mistura aquosa foi submetida à extração com diclorometano (3 x 25 mL). A solução orgânica foi seca sobre MgSO_4 e concentrada em evaporador rotatório fornecendo um sólido branco que foi submetido à cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando-se uma mistura de hexano e éter dietílico (1:4) como eluente, o que forneceu uma mistura inseparável dos álcoois **12a e 12b** em 53% de rendimento (177 mg; 0,64 mmol). $R_f = 0,21$ (hexano: éter dietílico 1:4); $T_f = 148-157^\circ\text{C}$ (faixa larga devido a mistura), sólido branco. IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3580 (OH), 3040, 2980, 2940, 1604, 1500, 1460, 1380, 1240, 1170, 1080, 960, 720. EM, m/z (%): 276 (M^+ , 9), 261 (44), 216 (10), 175 (100), 91 (95). RMN de ^1H para **12a** (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,10 (d, 1H, $J_{\text{OH},3}=9,6$, OH), 1,33 (s, 3H, CH_3), 1,48 (s, 3H, CH_3), 1,77 (m, 1H, $\text{H}4\beta$), 1,87 (ddd, 1H, $J_{4\alpha,5}=1,87$, $J_{4\alpha,3}=6,10$, $J_{4\alpha,4\beta}=13,42$, $\text{H}4\alpha$), 3,04 (dl, 1H, $\text{H}2$), 3,78 (m, 1H, $\text{H}3$), 4,47 (sl, 1H, $\text{H}1$), 4,39 (dd, 1H, $J_{5,4\alpha}=J_{5,4\beta}=1,87$, $\text{H}5$), 4,64 (s, 2H, $\text{H}6$ e $\text{H}7$), 7,59 (m, 2H-orto, aromático), 7,33-7,37 (m, 3H-meta/para, aromático). RMN de ^1H para **12b** (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1,08 (s, 1H, OH), 1,25 (s, 3H, CH_3), 1,43 (s, 3H, CH_3), 1,73 (m, 1H, $\text{H}4\beta$), 1,81 (ddd, 1H, $J_{4\alpha,5}=2,1$, $J_{4\alpha,3}=5,78$, $J_{4\alpha,4\beta}=13,16$, $\text{H}4\alpha$), 2,96 (dd, 1H, $J_{2,1}=3,6$, $J_{2,3}=10,76$, $\text{H}2$), 4,00 (m, 1H, $\text{H}3$), 4,21 (d, 1H, $J_{1,2}=3,6$, $\text{H}1$), 4,37 (m, 1H, $\text{H}5$), 4,56 (s, 2H, $\text{H}6$ e $\text{H}7$), 7,28-7,38 (m, 5H, aromático).

2-fenil-6,7-exo-isopropilidenodioxo-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (13). A um balão de fundo redondo (25 mL) adicionou-se uma mistura dos álcoois (**12a + 12b**) (70 mg; 0,27 mmol),

seguido de piridina (1,5 mL; 1,47g; 18,85 mmol) e cloreto de tionila (0,5 mL; 0,815g; 8,0 mmol). A solução resultante foi mantida sob agitação magnética em banho de gelo por três horas. Após esse tempo, adicionaram-se cerca de 10 gotas de HCl (2M) à mistura. O produto foi extraído com éter de petróleo (4 x 20 mL) e as frações reunidas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio (30 mL) e secada com MgSO₄. Após filtração, a solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se um sólido de cor marrom. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se como eluente hexano/éter dietílico 5:1, para fornecer o alqueno (**13**) em 76,0% de rendimento (53,2 mg, 0,206 mmol.). T_r = 146-148°C, sólido branco; IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3080, 3030, 3010, 2991, 1654, 1560, 1458, 1377, 1242, 1207, 1162, 1084, 1060, 1044, 810, 755. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1,28 (s, 3H, CH₃), 1,59 (s, 3H, CH₃), 2,00 (dd, 1H, J_{4 α ,4 β} = 17,7, J_{4 α ,3} = 3,0, H4 α), 2,80 (ddd, 1H, J_{4 β ,4 α} = 17,7, J_{4 β ,5} = 6,3, J_{4 β ,3} = 3,0, H4 β), 4,45 (d, 1H, J_{5,4 β} = 6,3, H5), 4,60 (d, 1H, J_{6,7} = 5,5, H5), 4,75 (d, 1H, J_{7,6} = 5,5, H7), 4,90 (s, 1H, H1), 5,96 (t, 1H, J_{3,4 α} = J_{3,4 β} = 3,0, H3), 7,25-7,40 (m, 5H, anel aromático). Análise elementar: encontrado C 74,42%; H 7,19 %; C₁₆H₁₈O₃ requer C 74,39%; H 7,02%.

Ensaios Biológicos

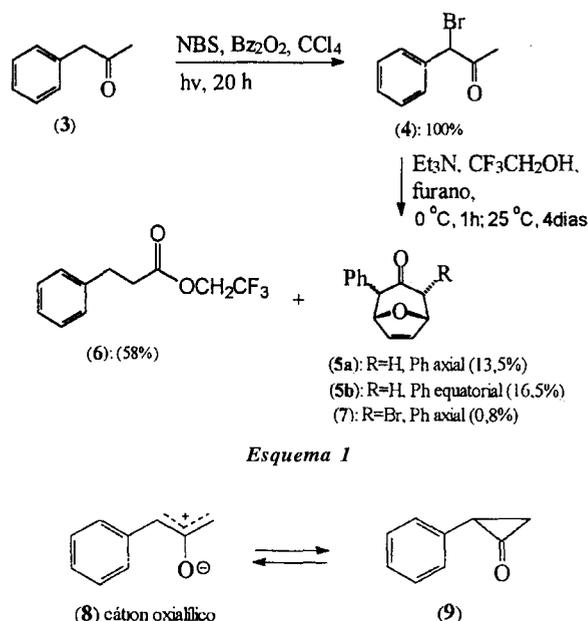
Os ensaios biológicos foram realizados de acordo com a metodologia descrita na literatura²⁴, com sementes de *Sorghum bicolor* L. (sorgo) e *Cucumis sativus* L. (pepino). Foram preparadas soluções dos compostos (**1a**) e (**13**) em diclorometano, nas concentrações de 100 e 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Os experimentos foram conduzidos em placas de Petri de 6 cm de diâmetro, nas quais foram colocados duas folhas de papel de filtro. Em cada placa foram adicionados 2 mL de cada solução, e deixadas à temperatura ambiente até evaporação total do solvente. Em seguida adicionou-se 2 mL de água, seguido por 20 sementes da planta teste, previamente esterilizadas por imersão durante 10 minutos em solução a 20% de hipoclorito de sódio. As placas foram incubadas a 25°C, sob luz fluorescente (8 x 40 W), por um período de três dias, quando os comprimentos das raízes foram então medidos. As raízes foram separadas das partes aéreas, e secas em estufa à massa constante. Em seguida as massas das mesmas foram determinadas em balança analítica. As porcentagens de inibição foram calculadas com base nos dados obtidos nos experimentos de controle, realizados nas mesmas condições descritas. O delineamento experimental foi inteiramente casualizado com cinco repetições. Os dados foram analisados utilizando-se o teste de Tukey²⁵.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Cátions oxalílicos podem ser preparados pelo tratamento de α -bromocetonas com bases¹⁵. Assim a 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona (**4**), requerida como material de partida, foi obtida por meio de bromação benzílica da 1-fenilpropan-2-ona (**3**) com N-bromosuccinimida na presença de luz e quantidade catalítica de peróxido de benzoíla.

O tratamento da cetona (**4**) com trietilamina, em 2,2,2-trifluoroetanol levou à formação do cátion oxalílico correspondente (**8**), que reagiu com furano resultando na formação de uma mistura isomérica do 2-fenil-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (**5a**, **5b** 4,5:5,5), em 30 % de rendimento. A mesma reação foi realizada em metanol, entretanto mesmo após 3 dias nenhum produto foi detectado pela análise da mistura reacional por cromatografia em camada delgada.

O principal produto isolado da reação acima (Esquema 1) foi o éster **6** (58%). A formação deste composto sugere que a fenilciclopropanona (**9**), um tautômero do cátion oxalílico (**8**), tenha sido formada, possivelmente via um mecanismo à semelhança do rearranjo de Favorskii¹⁶.



O ataque nucleofílico do 2,2,2-trifluoroetanol ao carbono carbonílico de **9** resulta na formação do éster **6**. Se o equilíbrio entre **8** e **9** ocorre, ou se esses intermediários foram formados por rotas distintas é difícil de saber. Entretanto a segunda hipótese é um pouco mais viável, já que a abertura do anel ciclopropanona para gerar seu intermediário dipolar do tipo **8** é energeticamente desfavorável¹⁷.

A diferenciação entre os isômeros **5a** e **5b** foi feita pela análise de seus respectivos espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio.

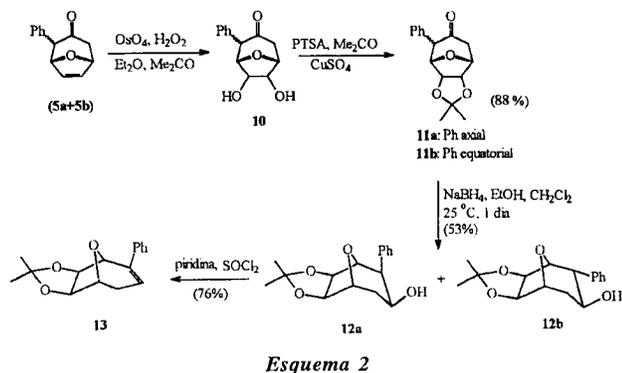
No caso do isômero com o grupo fenil na posição equatorial (**5b**) o sinal referente ao hidrogênio H-2 apresentou-se como um duplete ($J=4,5$ Hz) em δ 4,06, e para o isômero **5a** (fenil na posição axial) o sinal de H-2 foi um simpleto em δ 3,5. Neste caso, como o ângulo diedro entre H-2 e H-1 aproximase de 90°, o valor da constante de acoplamento vicinal é zero¹⁸. A maior desblindagem do H-2 na posição axial (**5b**) em relação à posição equatorial (**5a**) é devida à interação da ligação C-H com os elétrons do sistema π da carbonila¹.

Finalmente, o isolamento do bromooxabicyclo a partir desta reação de cicloadição é surpreendente, especialmente levando-se em consideração que o espectro de RMN de ¹H da bromopropanona **4** não revelou a presença de 1,3-dibromo-1-fenilpropan-2-ona, o possível precursor de **7**. Resultados semelhantes foram obtidos por Hoffmann e Iqbal²⁰, que isolaram cicloadutos dibromados e tribromados a partir de tribromocetonas e tetrabromocetonas, respectivamente, na presença de borato de trietila. A possibilidade de ocorrência de reação de desproporcionamento da bromocetona, com formação de dibromocetona foi descartada de acordo com resultados de experimentos realizados.

Devido à dificuldade de separação dos isômeros **5a** e **5b** e, considerando que durante a última etapa programada da síntese, os dois isômeros devem fornecer o mesmo produto, uma mistura dos mesmos foi submetida à reação de *cis*-diidroxilação com quantidade catalítica de tetróxido de ósmio, na presença de excesso de peróxido de hidrogênio. O diol (**10**) resultante foi convertido no acetoneído correspondente por tratamento com acetona e quantidade catalítica de ácido *para*-toluenossulfônico (PTSA).

A análise da mistura reacional por cromatografia em camada delgada revelou a presença de dois isômeros (**11a** e **11b**), com R_f's muito próximos e, portanto, de difícil separação. Entretanto uma amostra do isômero **11a** (Ph na posição

axial) foi obtida na forma pura e totalmente caracterizada. O espectro de RMN de ^1H deste composto (**11a**) apresentou dois simpletos em δ 1,18 e δ 1,36 referentes às ressonâncias das metilas do grupo isopropilidenodioxi. Os sinais referentes aos hidrogênios H-6 e H-7 apareceram como dupletos ($J=5,6$ Hz) em δ 4,48 e δ 4,60. O simpleto em δ 3,38 foi atribuído a H-2, confirmando assim a presença do grupo fenil na posição axial. Uma amostra dos isômeros **11a:11b** foi então submetida a redução com NaBH_4 em etanol e diclorometano, o que resultou na obtenção de 53% dos álcoois **12a** e **12b**, como uma mistura inseparável por cromatografia em coluna de sílica gel.



Esquema 2

A análise completa do espectro de RMN de ^1H (400 MHz) desta mistura de álcoois foi possível com auxílio dos gráficos de contorno H-H COSY. Os dados de NOE obtidos (Figura 1) foram particularmente úteis na atribuição da estereoquímica do carbono 3. Em ambos os casos o grande valor de NOE (11% para **12a** e 10% para **12b**) observado para os hidrogênios H6/H7 quando H3 foi irradiado, confirma que a hidroxila encontra-se localizada na posição equatorial. Estes resultados sugerem que o ataque do BH_4^- pela face β de **11a** e **11b** é impedido pela presença do grupamento fenila quer na posição axial ou na equatorial.

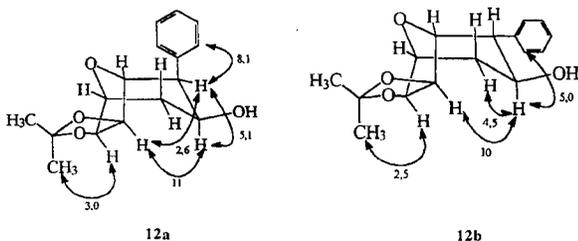


Figura 1. Principais dados de NOE (%) para os isômeros **12a** e **12b**.

Inicialmente foi feita a tentativa de desidratação da mistura dos álcoois **12a** + **12b** com HCl 2M em acetona. Mesmo após 3 dias de reação à temperatura ambiente, não se observou a formação de qualquer produto. Esses álcoois foram então desidratados com piridina e cloreto de tionila²¹, o que resultou na formação do produto desejado em 76% de rendimento.

O espectro do produto desta reação na região do infravermelho revelou a ausência de absorção na região de estiramento de hidroxila, bem como apresentou uma absorção em 1654 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{C}$ do alqueno. O espectro de RMN de ^1H do alqueno (**13**) apresentou um tripleto em δ 5,96 ($J=3$ Hz) referente à absorção do hidrogênio H-3. As demais absorções foram compatíveis com a estrutura esperada.

Na pesquisa por novas moléculas com atividade fitotóxica

normalmente utilizam-se, em ensaios preliminares, plantas que apresentam respostas visíveis, mesmo na presença de baixas concentrações das substâncias que estão sendo avaliadas. As plantas com crescimento rápido são preferidas, como *Laetuca sativa* L. (alface), *Sorghum bicolor* (sorgo), *Cucumis sativus* L. (pepino)²².

Neste trabalho foram utilizadas plantas de sorgo (monocotiledônea) e de pepino (dicotiledônea).

Na Figura 2 são encontrados os resultados de porcentagem de inibição do crescimento radicular de sorgo e pepino, causado pelos compostos **1a** e **13**. Apesar de ter sido observada maior porcentagem de inibição a $250\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$, o resultado não foi estatisticamente diferente do obtido na concentração de $100\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$.

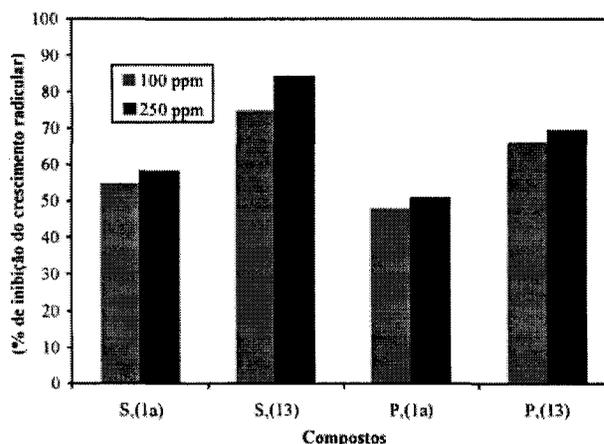


Figura 2. Efeito dos compostos (**1a**) e (**13**) sobre o crescimento radicular de plantas de *Sorghum bicolor* (sorgo, S) e *Cucumis sativus* (pepino, P), nas concentrações de $100\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$ e $250\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$, após 48 horas de incubação a 25°C .

O isômero **13** mostrou-se significativamente mais ativo que o isômero **1a**. Naquele, a inibição do comprimento da radícula e da biomassa foram significativamente maiores, tanto para o sorgo, quanto para o pepino. Os resultados de inibição do crescimento da radícula são semelhantes aos obtidos por Barbosa et al. (1997)¹¹ quando utilizaram outros derivados do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (**2**), na concentração de 1.000 ppm, em sementes de sorgo. Observa-se que a sensibilidade do sorgo aos inibidores foi ligeiramente maior que o pepino. O comprimento da radícula de ambas as espécies apresentou sensibilidade um pouco maior ao inibidor em relação à massa das mesmas.

CONCLUSÃO

De acordo com a proposta de síntese, o 2-fenil-6,7-*exo*-isopropileno-dioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (**13**) foi preparado em 5 etapas a partir da 1-bromo-1-fenilpropan-2-ona com um rendimento total de 10,6%. Este composto mostrou-se mais fitotóxico que seu isômero 3-fenil-6,7-*exo*-isopropileno-dioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (**1a**), para plantas de sorgo e pepino. Estes resultados demonstram que a posição do grupo aromático na estrutura do composto influencia na atividade biológica. Dessa forma esta metodologia sintética deve ser otimizada e utilizada para o preparo de outros derivados do 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (**2**), com vistas ao desenvolvimento de novos herbicidas.

AGRADECIMENTOS

Os autores expressam seus agradecimentos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão das bolsas de Pós-graduação (AVC) e de Pesquisa (LCAB), e pelo apoio financeiro através do programa PADCT 3. Agradecem ainda à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal

de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

1. Hoffmann, H. M. R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1973**, *12*, 819.
2. Hoffmann, H. M. R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 1.
3. Mann, J.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4611.
4. Demuner, A. J.; Barbosa, L. C. A.; Veloso, D. P.; *Quim. Nova* **1997**, *20*, 18.
5. Barbosa, L. C. A.; Mann, J.; Wilde, P. D.; Finch, M. W.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4619.
6. Barbosa, L. C. A.; Cutler, D.; Mann, J.; Kirby, G. G.; Warhurst, D. C.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1992**, *1*, 3253.
7. Barbosa, L. C. A.; Mann, J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1992**, *1*, 337.
8. Barbosa, L. C. A.; Demuner, A. J.; Mann, J.; Veloso, D. P.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1993**, *1*, 585.
9. Food and Agricultural Organization, Press Release 98/19 UNEP/FAO. http://www/fao.org/WAICENT/OIS/PRESS_NE/PRESSENG/1998/pren9819.htm
10. ANDEF – Associação Nacional de Defesa Vegetal, Informação pessoal.
11. Barbosa, L. C. A.; Demuner, A. J.; Mann, J.; Borges, E. E. L.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8*, 19.
12. Demuner, A. J.; Barbosa, L. C. A.; Veloso, D. P.; *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 1173.
13. Demuner, A. J.; Barbosa, L. C. A.; Pilo-Veloso, D.; Ferreira-Alves, D. L.; Howarth, O. W.; *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 770.
14. Conceição, G. A.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Viçosa, UFV, Minas Gerais, 1995.
15. Mann, J.; Usmani, A. A.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1980**, 1119.
16. Fort, A. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2620.
17. Liebman, J. F.; Greenberg, A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 123.
18. Jackman, L. M.; Sternell, S.; "Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, London, England, 1972.
19. Demuner, A. J., Barbosa, L. C. A., Veloso, D. P., Howarth, O. W.; *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 61.
20. Hoffmann, H. M. R.; Iqbal, M. N.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4487.
21. Berstein, S.; Allen, W. S.; *J. Org. Chem.* **1954**, *77*, 1028.
22. Baruah, N. C.; Sarma, J. C.; Sarma, S. and Sarma, R. P.; *J. Chem. Ecol.* **1994**, *20*, 1885.
23. Perrin, D. D.; Amarego, W. L.; *Purification of Laboratory Chemicals*, Butterworth-Heinemann Ltd., Londres, 3rd ed., 1988.
24. Einhellig, F. A., Schan, M. K.; Rasmunsem, J. A.; *Plant Growth Regulators* **1983**, 251.
25. Gomes, F. P.; *Curso de Estatística Experimental*, Nobel, Piracicaba, 3rd ed., 1990.
26. Barbosa, L. C. A.; Conceição, G. J. A.; Demuner, A. J.; Silva, A. A.; Mann, J.; Veloso, D. P.; *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 929.