



UFRRJ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
ORGÂNICA

DISSERTAÇÃO

SÍNTESE, MODELAGEM MOLECULAR E AVALIAÇÃO DA
ATIVIDADE INSETICIDA DE NOVOS PIRETRÓIDES DO
TIPO ÉTER DE OXIMA



RODNEY SANTOS

2006



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

SÍNTESE, MODELAGEM MOLECULAR E AVALIAÇÃO DA
ATIVIDADE INSETICIDA DE NOVOS PIRETRÓIDES DO TIPO ÉTER
DE OXIMA

RODNEY SANTOS

Sob a orientação do Professor

Dr. Marco Edilson Freire de Lima

e co-orientação do Professor

Dr. Carlos Mauricio R. Sant'Anna

Dissertação submetida como requisito parcial
para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**
em Química Orgânica, na área de
concentração de Síntese Orgânica.

Seropédica, RJ

Agosto de 2006

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

RODNEY SANTOS

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**
em Química Orgânica, na área de concentração de Síntese Orgânica.

Dissertação aprovada em 23 de agosto de 2006.

Prof. Marco Edilson Freire de Lima (Dep. de Química/ICE/UFRRJ)
(Orientador e Presidente)

Prof. Carlos Maurício Rabello de Sant'Anna (Dep. de Química/ICE/UFRRJ)
(Co-orientador)

Prof. Jose Daniel Figueroa Villar (IME-RJ)

Profa. Magaly Girão de Albuquerque (DQO/IQ/UFRRJ)

Prof. Gonzalo Efraim Moya (IB/UFRRJ)
(Membro suplente)

DEDICATÓRIA

**Agradeço e dedico este trabalho a DEUS,
aos meus pais Heron Severino Santos e
Vera Lucia de Souza Santos e irmãos
Eduardo, Elder e Pricila.**

...é necessário sempre acreditar que um sonho é possível, que o céu é o limite e que você é imbatível...é o que me mantém vivo....

Racionais

AGRADECIMENTOS

Nesta jornada longa da minha vida, este pequeno período não é suficiente para compartilhar a minha satisfação por todos que indireta ou diretamente me ajudaram a chegar neste momento.

Antes de tudo quero agradecer a Deus, por todas as vitórias incontestáveis e magníficas que tem me proporcionado desde meu nascimento até hoje.

Aos meus pais pelo apoio incondicional em todas as decisões que outrora tomei em minha vida.

Meu grande amor, amiga e companheira Dannielli que se mostrou ser uma pessoa maravilhosa e por sempre estar ao meu lado ajudando e sempre me apoiando nos momentos difíceis.

Ao Dr. Eduardo Cesar Prata, médico do hospital de oncologia no Rio de Janeiro (INCA) que foi iluminado por Deus e que através de seus cuidados estou hoje aqui, devoto a sua aplicação na função de salvar vidas.

Ao meu amigo, Pr. Julio César Rangel, por suas palavras de incentivo e conforto nos momentos de dificuldade que me impulsionaram varias vezes quando pensei em desistir.

A minha amada Igreja Batista do Conforto, em especial a Dona Lecy e Sr. Joaquim.

Aos meus grandes amigos Wellison, Pierre e Cleber pelo companheirismo, ajuda e amizade que foram fundamentais para meu trabalho e obtenção de conhecimento, principalmente nos momentos tensão.

Aos Professores Marco Edilson e Carlos Maurício pela oportunidade, por creditar a mim a execução deste trabalho, pela paciência e confiança depositada.

À Professora Rosane Nora por todas as dicas no laboratório e total apoio nos momentos mais difíceis durante o curso.

Ao professor José Carlos Ferreira Neto nos e-mails diariamente respondidos que me forneceram suporte para entrar no programa de pós-graduação da UFRRJ.

Aos professores, João Batista, Mario Geraldo, Aurélio e Francisco pelo conhecimento adquirido durante todo meu curso de pós-graduação em química que me tornaram o que sou hoje.

Aos amigos da graduação: Breno, Vitor Hugo e Natália pela amizade e convívio durante a fase experimental.

Aos amigos de Volta Redonda: Dudu, Léo Medeiros, Calos Zarden, pelo apoio em momentos de descontração nos finais de semana.

Aos meus amigos de Clariant: Gilberto Simioni, Pedro Carreiro, Luiz Carlos Silva, Ricardo A. Pinto, Marlon Fernandez, Gleydston Neri dos Santos, Gesiene Peixoto Oliveira; aos companheiros da produção da fábrica química (FQ): Lopes Brás, Rogério Gastão e todos os outros que não lembrei mas fizeram parte de uma longa parte da minha vida.

Aos todos os amigos da pós-graduação pelo convívio.

Ao Professor Moya e ao amigo e aluno de iniciação científica Elio Barbieri, pela disponibilização do laboratório de Entomologia na área de Parasitologia do Departamento de Biologia e pelas avaliações de atividade inseticida.

À Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro pela oportunidade.

À CAPES por fornecer a bolsa.

E a todos aqueles que sempre torcem pelo meu sucesso, ajudando e incentivando-me.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS	XI
ÍNDICE DE FIGURAS	XIV
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	XVI
ÍNDICE DE ESPECTROS	XVII
RESUMO.....	XXII
ABSTRACT	XXIII
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	XXIV
CAPÍTULO 1.....	1
1.1 INTRODUÇÃO.....	2
1.2 PRINCIPAIS INSETICIDAS SINTÉTICOS.....	7
1.2.1 ORGANOCORADOS	7
1.2.2 ORGANOFOSFORADOS E CARBAMATOS.....	10
1.3 INSETICIDAS DE ORIGEM VEGETAL.....	12
1.3.1 PIRETRÓIDES	13
1.3.1.1 RELAÇÃO ESTRUTURA –ATIVIDADE EM PIRETRÓIDES	22
1.3.1.2 OS PIRETRÓIDES E O MEIO AMBIENTE	26
1.3.2 A BUSCA POR NOVOS INSETICIDAS NATURAIS	27
1.3.3 ROTENÓIDES.....	29
1.3.4 ALCALÓIDES.....	30
1.3.5 TERPENÓIDES	34
1.3.6 LIMONÓIDES.....	36
1.3.7 FURANOCUMARINAS.....	39
1.3.8 ROCAGLAMIDAS.....	40
1.3.9 JUVENÓIDES.....	41
2 CAPÍTULO 2.....	44
2.1 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS	45
3 CAPÍTULO 3.....	52
3.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
3.1.1 METODOLOGIA SINTÉTICA.....	53
3.1.2 OBTENÇÃO DO ISOSAFROL 22.....	54
3.1.3 OBTENÇÃO DA INDANONA 23	56
3.1.4 PREPARAÇÃO DOS AGENTES ALQUILANTES.....	64
3.1.4.1 ALQUILAÇÃO DA VANILINA 40.....	65
3.1.4.2 OBTENÇÃO DOS ÁLCOOIS A PARTIR DOS INTERMEDIÁRIOS 41, 42, 43 E DO PIPERONAL 38	70
3.1.4.3 OBTENÇÃO DE HALETOS A PARTIR DOS INTERMEDIÁRIOS 44, 45, 46, 47 E 3-FENOXIFENIL-METANOL 39	73
3.1.5 OBTENÇÃO DA OXIMA 24.....	77
3.1.6 OBTENÇÃO DOS ÉTERES DE OXIMA (13 - 19).....	82
3.1.7 MODELAGEM MOLECULAR	95
3.1.8 ENSAIOS BIOLÓGICOS.....	104

4	CAPÍTULO 4	111
4.1	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	112
5	CAPÍTULO 5	114
5.1	MATÉRIAS E MÉTODOS.....	115
5.1.1	SOLVENTES E REAGENTES.....	115
5.1.2	CROMATOGRAFIA.....	115
5.1.3	EQUIPAMENTOS.....	116
5.2	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	117
5.2.1	Preparação do 6,7-Metilenodioxipropenilbenzeno 22 (LIMA, 1989).....	117
5.2.2	Preparação da 2-Metil-(6,7-metilenodioxo)-indanona 23 (WITIAK <i>et al.</i> , 1974; BARREIRO & LIMA, 1992).....	119
5.2.2.1	2-Metil-(6,7-metilenodioxo)-indanona 23.....	120
5.2.2.2	2,2-Hidroxi-metil-(6,7-metilenodioxo)-indanona 37.....	121
5.2.3	Experimental geral para preparação dos derivados de alquilação da vanilina 40 (DIDIER <i>et al.</i> , 2003).....	122
5.2.3.1	3,4-Dimetoxibenzaldeído 41.....	123
5.2.3.2	3-Metoxi-4-isopropoxibenzaldeído 42.....	124
5.2.3.3	4-Benziloxi-3-metoxibenzaldeído 43.....	125
5.2.4	Experimental geral para a preparação de álcoois (GABRIEL, 2000).....	126
5.2.4.1	1-Hidroximetil-3,4-metilenodioxo-benzeno 44.....	127
5.2.4.2	1-Hidroximetil-4,5-dimetoxi-benzeno 45.....	128
5.2.4.3	1-Hidroximetil-4-metoxi-5-isopropoxi-benzeno 46.....	129
5.2.4.4	1-Hidroximetil-4-metoxi-5-benziloxi-benzeno 47.....	131
5.2.5	Experimental geral para a preparação dos halogenetos (SHINKAI <i>et al.</i> , 1985).....	133
5.2.5.1	1-Clorometil-3-fenoxibenzeno 48.....	134
5.2.5.2	1-Clorometil-3,4-metilenodioxo-benzeno 49.....	136
5.2.5.3	4-(Clorometil)-1,2-dimetoxibenzeno 50.....	137
5.2.5.4	4-(Clorometil)-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno 51.....	139
5.2.5.5	1-(Benziloxi)-4-(clorometil)-2-metoxibenzeno 52.....	141
5.2.6	Síntese e purificação do (5 <i>E/Z</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona oxima 24 (SAEED <i>et al.</i> , 2004).....	143
5.2.7	Experimental geral de preparação dos éteres de oxima (13 - 19), (ROSSELLO <i>et al.</i> , 2002).....	146
5.2.7.1	(5 <i>E/Z</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13.....	147
5.2.7.1.1	(5 <i>E</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13- <i>E</i>	148
5.2.7.1.2	(5 <i>Z</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13- <i>Z</i>	150
5.2.7.2	(5 <i>E/Z</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -benziloxima 14.....	152
5.2.7.2.1	(5 <i>E</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -benziloxima 14- <i>E</i>	153
5.2.7.2.2	(5 <i>Z</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -benziloxima 14- <i>Z</i>	155
5.2.7.3	(5 <i>E/Z</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3,4-dimetoxi benzil) oxima 15.....	157

5.2.7.3.1	(5 <i>E</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3,4-dimetoxi benzil)oxima 15- <i>E</i>	158
5.2.7.4	(5 <i>E/Z</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>] [1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-metoxi-4-iso propoxibenzil) oxima 16	160
5.2.7.4.1	(5 <i>E</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-metoxi-4-isopro poxibenzil)oxima 16- <i>E</i>	161
5.2.7.5	(5 <i>E/Z</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>] [1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(4-benziloxi-3-metoxibenzil) oxima 17	163
5.2.7.5.1	(5 <i>E</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>] [1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(4-benziloxi-3-metoxibenzil) oxima 17- <i>E</i>	164
5.2.7.6	(5 <i>E/Z</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>] [1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(1,3-benzodio xol-5-ilmetil)oxima 18	166
5.2.7.6.1	(5 <i>E</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima 18- <i>E</i>	167
5.2.7.6.2	(5 <i>Z</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima 18- <i>Z</i>	169
5.2.7.7	(5 <i>E/Z</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil) oxima 19	171
5.2.7.7.1	(5 <i>E</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>] [1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil) oxima 19- <i>E</i>	172
5.2.7.7.2	(5 <i>Z</i>)-6-Metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil) oxima 19- <i>Z</i>	174
5.3	TESTES BIOLÓGICOS	176
5.3.1	Ensaio de letalidade sobre <i>Musca domestica</i>	176
5.4	MODELAGEM MOLECULAR	180
6	CAPÍTULO 6	182
6.1	ESPECTROS	182
7	CAPÍTULO 7	276
7.1	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	276

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Comparação das toxicidades de classes de inseticidas (ELLIOTT, 1978) **	25
Tabela 2. Comparação das doses de alguns inseticidas aplicados no campo	26
Tabela 3. Alguns derivados da rocaglamida com potente atividade inseticida sobre <i>Spodoptera littoralis</i> (NUGROHO <i>et al.</i> , 1997 & 1999)	40
Tabela 4. Atribuições das absorções observadas nos espectros de infravermelho para os compostos 41, 42 e 43	67
Tabela 5. Atribuições das absorções observadas no infravermelho para os compostos 44, 45, 46, 47	71
Tabela 6. Atribuições das absorções observadas no infravermelho para os compostos 48, 50, 51 e 52	75
Tabela 7. Comparação das atribuições de RMN ¹³ C das posições 1 e 2 para os haletos 49, 50, 51, 52 e os álcoois correspondentes	76
Tabela 8. Atribuições das absorções observadas nos espectros de I.V. para os compostos 13- <i>E</i> e 13- <i>Z</i>	86
Tabela 9. Principais atribuições dos sinais de RMN ¹ H, dos diastereoisômeros 13- <i>E</i> e 13- <i>Z</i>	87
Tabela 10. Principais bandas de absorção identificando alguns grupamentos para os produtos 14- <i>E</i> , 18- <i>E</i> e 19- <i>E</i>	90
Tabela 11. Atribuições dos principais sinais de carbonos quaternários em RMN ¹³ C, para os diastereoisômeros 14- <i>E</i> e 14- <i>Z</i> ; 18- <i>E</i> e 18- <i>Z</i> ; 19- <i>E</i> e 19- <i>Z</i>	91
Tabela 12. ΔH _f dos éteres de oxima sintetizados (13 - 19) e de Bull e colaboradores 11 e 12 após minimização da energia encontrada através do programa MOPAC 2002	96
Tabela 13. DL ₁₀ , DL ₅₀ e DL ₉₀ , das estruturas 13- <i>E</i> , 14- <i>Z</i> e 19- <i>Z</i> em machos, após 24 horas	108
Tabela 14. DL ₁₀ , DL ₅₀ e DL ₉₀ , das estruturas 13- <i>E</i> , 14- <i>Z</i> e 19- <i>Z</i> em machos, após 48 horas	108
Tabela 15. DL ₁₀ , DL ₅₀ e DL ₉₀ , das estruturas 13- <i>E</i> , 14- <i>Z</i> e 19- <i>Z</i> em fêmeas após, 24 horas	109
Tabela 16. DL ₁₀ , DL ₅₀ e DL ₉₀ , das estruturas 13- <i>E</i> , 14- <i>Z</i> e 19- <i>Z</i> em fêmeas, após 48 horas	109
Tabela 17. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o isosafrol 22 em CDCl ₃ (Espectros 3 e 4, páginas 184 e 185).....	118
Tabela 18. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para a indanona 23 em CDCl ₃ (Espectros 12 e 10 , página 190 e 189)	120
Tabela 19. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para 2,2-hidroxi- metil-(6,7-metilenodioxo)-indanona 37 em CDCl ₃ (Espectros 15 e 16, páginas 191 e 192)	121
Tabela 20. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o 3,4- dimetoxibenzaldeído 41 em CDCl ₃ (Espectros 20 e 19, páginas 194 e 193)	123
Tabela 21. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o 3-metoxi-4- isopropoxibenzaldeído 42 em CDCl ₃ (Espectros 24 e 23 , páginas 196 e 195).....	124
Tabela 22. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o 4-benziloxi-3- metoxibenzaldeído 43 em CDCl ₃ (Espectros 28 e 27, página 198).....	125
Tabela 23. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o 1-hidroxi-3,4- metilenodioxo-benzeno 44 em CDCl ₃ (Espectros 32 e 30, páginas 200 e 199).....	127
Tabela 24. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o 1-hidroximetil -4,5-dimetoxi-benzeno 45 em CDCl ₃ (Espectros 36 e 34 , páginas 202 e 201)	128

Tabela 25. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o 1-hidroximetil-4-metoxi-5-isopropoxi-benzeno 46 em CDCl ₃ (Espectros 40 e 38 , páginas 204 e 203)	130
Tabela 26. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o 1-hidroximetil-4-metoxi-5-benziloxi-benzeno 47 em CDCl ₃ (Espectros 44 e 42, páginas 206 e 205) .	132
Tabela 27. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o do 1-clorometil-3-fenoxibenzeno 48 em CDCl ₃ (Espectros 48 e 46, páginas 208 e 207)	135
Tabela 28. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o do 1-clorometil-3,4-metilenodioxo-benzeno 49 em CDCl ₃ (Espectros 52 e 50, páginas 210 e 209).....	136
Tabela 29. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenzeno 50 em CDCl ₃ (Espectros 56 e 54, páginas 212 e 211)	138
Tabela 30. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno 51 em CDCl ₃ (Espectros 60 e 58, páginas 214 e 213)	140
Tabela 31. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o 1-(benziloxi)-4-(clorometil)-2-metoxibenzeno 52 em CDCl ₃ (Espectros 64 e 62, páginas 216 e 215)	142
Tabela 32. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidroxido-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona oxima 24- <i>E</i> em CDCl ₃ (Espectros 68 e 66, páginas 219 e 217).....	144
Tabela 33. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidroxido-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona oxima 24- <i>Z</i> em CDCl ₃ (Espectros 68 e 66, páginas 219 e 217).....	145
Tabela 34. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13- <i>E</i> em CDCl ₃ (Espectros 73 e 72, páginas 223 e 222)	149
Tabela 35. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13- <i>Z</i> em CDCl ₃ (Espectros 75 e 76, páginas 225 e 226)	151
Tabela 36. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -benziloxima 14- <i>E</i> em CDCl ₃ (Espectros 87 e 86, páginas 235 e 234)	154
Tabela 37. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -benziloxima 14- <i>Z</i> em CDCl ₃ (Espectros 93 e 92, páginas 240 e 239)	156
Tabela 38. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3,4-dimetoxibenzil) oxima 15- <i>E</i> em CDCl ₃ (Espectros 98 e 97, páginas 244 e 243)	159
Tabela 39. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-metoxi-4-isopropoxibenzil) oxima 16- <i>E</i> em CDCl ₃ (Espectros 104 e 103, páginas 249 e 248)	162
Tabela 40. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(4-benziloxi-3-metoxibenzil) oxima 17- <i>E</i> em CDCl ₃ (Espectros 110 e 109, páginas 254 e 253).....	165
Tabela 41. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> - indeno [5,6- <i>d</i>] [1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil) oxima 18- <i>E</i> em CDCl ₃ (Espectros 116 e 115, páginas 260 e 259)	168
Tabela 42. Atribuições de RMN ¹ H (200 MHz) e RMN ¹³ C (50,3 MHz) para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>] [1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxi ma 18- <i>Z</i> em CDCl ₃ (Espectros 121 e 120, páginas 264 e 263).....	170

Tabela 43. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil)oxima 19- <i>E</i> em CDCl_3 (Espectros 127 e 125, páginas 269 e 267)	173
Tabela 44. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil)oxima 19- <i>Z</i> em CDCl_3 (Espectros 133 e 132, páginas 274 e 275)	175

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Um trabalhador borrifando pesticidas, para erradicar insetos e outras pragas, usando equipamentos de proteção individual (www.pan-europe.info, 2006)	2
Figura 2. Consumo de inseticidas na EU e alguns países vizinhos de 1996 a 1998 (www.pan-europe.info, 2006)	5
Figura 3. Histórico financeiro do arrecadamento em vendas de pesticidas no Brasil (www.cedoc.ensp.fiocruz.br, 2006).....	6
Figura 4. Evolução da venda de pesticidas por classe no Brasil (www.cedoc.ensp.fiocruz.br, 2006).....	6
Figura 5. Estrutura do inseticida organoclorado DDT (LARA & BATISTA, 1992).....	7
Figura 6. Estruturas químicas de compostos da classe dos organofosforados (MURPHY, 1996).....	11
Figura 7. Estruturas do herbicida 2,4-D (COATS, 1994).....	13
Figura 8. Flores de <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> , usadas para extração do piretro (SOUSA, 2002).....	14
Figura 9. Estruturas dos constituintes inseticidas do piretro (HIRATA, 1995)	15
Figura 10. Estruturas dos estereoisômeros da aletrina. *Bioaletrina é o isômero mais potente (HIRATA, 1995)	16
Figura 11. Estruturas dos estereoisômeros da resmetrina. *Bioresmetrina: isômero mais potente (ELLIOTT <i>et al.</i> , 1967)	17
Figura 12. Estruturas dos estereoisômeros da fenotrina. *Isômero mais potente (HIRATA, 1995).....	18
Figura 13. Estruturas dos estereoisômeros da permetrina. *Biopermitrina: Isômero mais potente (ELLIOTT <i>et al.</i> , 1973)	18
Figura 14. Modificações estruturais na molécula da bioresmetrina alterando sua fotoestabilidade (HIRATA, 1995).....	19
Figura 15. Comparação entre as estruturas da permetrina e da deltametrina, ressaltando as diferenças estruturais (ELLIOTT & JANES, 1978).....	20
Figura 16. Estruturas dos estereoisômeros do fenvalerato (OHNO <i>et al.</i> , 1976).....	20
Figura 17. Novos piretróides da classe dos éteres de oxima com alta atividade inseticida (BULL <i>et al.</i> , 1980).....	21
Figura 18. Etofenprox, um piretróide com profundas modificações estruturais (ELLIOTT, 1989).....	21
Figura 19. Estruturas da piretrina I e piretrina II, evidenciando os grupos metila e metoxicarbonila, respectivamente (BRIGGS <i>et al.</i> , 1974).....	23
Figura 20. Regiões de atuação dos piretróides, organoclorados e organofosforados no sistema nervoso dos insetos.....	23
Figura 21. Similaridade estrutural entre o esfenvalerato e a deltametrina (HIRATA, 1995).....	24
Figura 22. Reações químicas envolvidas na degradação de piretróides (DEMOUTE, 1989).....	25
Figura 23. Estrutura química da nicotina, normicotina e anabasina (PACHLATKO, 1998).....	28
Figura 24. Estruturas de alguns rotenóides com atividade inseticida (BOYCE <i>et al.</i> , 1974).....	29
Figura 25. Estrutura da veratridina (GODFREY, 1995)	30
Figura 26. Estrutura da estemofolina (PILLI & OLIVEIRA, 2000)	31
Figura 27. Estrutura dos constituintes dos extratos metanólicos de <i>Corydalis bulbosa</i> (Papaveraceae), planta utilizada na medicina popular chinesa (MIYAZAWA <i>et al.</i> , 1998)	32
Figura 28. Alquenilamidas com atividade inseticida (PAULA <i>et al.</i> , 2000).....	33

Figura 29. Semelhança estrutural entre a nicotina e a acetilcolina. Os valores são dados em Å (GODFREY, 1995).....	33
Figura 30. Estruturas dos 1,2-epoxipulegona, bem como dos grupos cadinano e diidro-β-agarofurano (GONZALEZ <i>et al.</i> , 1997 & PORTER <i>et al.</i> , 1995)	35
Figura 31. Estrutura de diterpenos úteis no controle de insetos (SERRANO <i>et al.</i> , 1999).....	35
Figura 32. Nortriterpenos do tipo quinona-metídeos (REMBOLD <i>et al.</i> , 1989)	36
Figura 33. Estrutura da azadirachtina, um inseticida natural (REMBOLD <i>et al.</i> , 1989)	37
Figura 34. Estrutura da salinina e de um derivado obtido por reação de hidrogenação (YAMASAKI & KLOCKE, 1989).....	38
Figura 35. Estrutura da toosendanina (YAMASAKI & KLOCKE, 1989).....	38
Figura 36. Estruturas de furanocumarinas ativas contra as larvas de <i>H. virescens</i> e <i>Papilio polyxenes</i> (KLOCKLE <i>et al.</i> , 1989)	39
Figura 37. Exemplos de juvenóides (GODFREY, 1995).....	41
Figura 38. Estruturas dos compostos da classe dos éteres de oxima sintetizados por Bull e colaboradores (BULL <i>et al.</i> , 1980).....	48
Figura 39. Estrutura química geral dos piretróides, adotada por Ford e colaboradores (FORD <i>et al.</i> , 2002).....	51
Figura 40. Subproduto de reação: 2,2-hidroxi-metil-(6,7-metilenodioxi)-indanona 37.....	61
Figura 41. Estrutura química e nomenclatura dos precursores comerciais utilizados na preparação dos agentes alquilantes.....	65
Figura 42. Proposta do efeito anisotrópico desprotetor dos pares eletrônicos do oxigênio sobre os núcleos próximos de hidrogênio para o produto 24.....	80
Figura 43. Numeração usada uma das moléculas sintetizadas por Bull e colaboradores e ligações avaliadas no estudo conformacional.....	95
Figura 44. Estruturas 12- <i>E</i> e 19- <i>E</i> após otimização (método PM3) e os ângulos diedros envolvidos no estudo conformacional	97
Figura 45. Gráficos 3D de energia potencial: Estruturas 11- <i>E</i> e 12- <i>E</i>	97
Figura 46. Gráficos 3D de energia potencial: Estruturas 14- <i>E</i> , 14- <i>Z</i> , 18- <i>E</i> , 18- <i>Z</i> , 19- <i>E</i> e 19- <i>Z</i>	98
Figura 47. Gráficos 3D de energia potencial: Estruturas 13- <i>E</i> e 13- <i>Z</i>	99
Figura 48. Gráficos 3D de energia potencial: Estruturas 15- <i>E</i> , 15- <i>Z</i> , 16- <i>E</i> , 16- <i>Z</i> , 17- <i>E</i> e 17- <i>Z</i>	100
Figura 49. Relação entre o aumento da atividade inseticida e estrutura química para as moléculas 13- <i>E</i> , 14- <i>Z</i> e 19- <i>Z</i>	102
Figura 50. Estrutura química dos nicotinóides 60, 61, e 62 (TOMIZAWA & CASIDA, 2005).....	103
Figura 51. Estruturas dos neonicotinóides 60- <i>E</i> e do éter de oxima 13- <i>E</i> , e sobreposição das estruturas químicas otimizados pelo método PM3 (STEWART, 1989)	104
Figura 52. Formas evolutivas da <i>Musca domestica</i> L (<i>University of Nebraska- Department of Entomology</i>)	106
Figura 53. Estruturas dos éteres de oxima avaliados quanto às suas atividades inseticidas frente a <i>Musca domestica</i>	107
Figura 54. Estruturas químicas: 62 e 13- <i>E</i> com atividade inseticida contra <i>Musca domestica</i>	110
Figura 55. Vista lateral de uma das gaiolas utilizadas para acondicionar moscas	176
Figura 56. Ciclo de vida da mosca doméstica (SOUZA, 2002)	177
Figura 57. Uso do aspirador de pó, auxiliando a captura dos mucídeos e copos do sistema de anestisiar insetos.....	178
Figura 58. Aplicação do composto no protórax do inseto.....	179
Figura 59. Fracos de contenção das moscas após aplicação dos compostos-testes.....	180

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Reação de produção do carbamato mundialmente conhecido como Sevin.....	11
Esquema 2. Estrigol e seu análogo, preparado a partir do safrol 3.....	45
Esquema 3. Metodologia de protonação diastereosseletiva de alquil-arilcetenos.....	46
Esquema 4. Metodologia de obtenção de derivados com potencial atividade inseticida relacionados estruturalmente com o etofenprox 16.....	47
Esquema 5. Éteres de oxima derivados do safrol 3.....	49
Esquema 6. Estrutura do derivado éter de oxima proposto 19 e do derivado descrito na literatura com elevada atividade inseticida 11.....	50
Esquema 7. Análise retrossintética para os análogos 13, 14, 15, 16, 17, 18 e 19.....	53
Esquema 8. Reação de isomerização do safrol 3, catalisada por base.....	55
Esquema 9. Proposta de fragmentação para o isosafrol 22.....	56
Esquema 10. Reação de construção do esqueleto do tipo indanona a partir do substrato 25...	57
Esquema 11. Tentativa de obtenção do esqueleto do indanônico 27 a partir do safrol 3, usando o complexo do tipo π -alilpaládio.....	57
Esquema 12. Formação do intermediário de Vielsmeyer-Haack (V.H.).....	58
Esquema 13. Esquema mostrando a formação da indanona 23.....	59
Esquema 14. Conformações dos intermediários formados a partir da reação do isosafrol 22 com o reativo de V.H. 30.....	60
Esquema 15. Proposta de fragmentação da indanona 23.....	62
Esquema 16. Proposta de fragmentação do subproduto de reação 37.....	64
Esquema 17. Reação de <i>O</i> -alquilação da vanilina 40.....	66
Esquema 18. Proposta de fragmentação para o composto 41.....	68
Esquema 19. Proposta de fragmentação para os compostos 42 e 43.....	69
Esquema 20. Reação de formação de álcoois a partir dos compostos 38, 41, 42 e 43.....	70
Esquema 21. Proposta de fragmentação comum para os produtos 44, 45, 46 e 47.....	72
Esquema 22. Reação de formação dos halogenetos com cloreto de tionila.....	74
Esquema 23. Proposta de fragmentação para comum para os compostos 48, 49, 50, 51 e 52.....	77
Esquema 24. Reação de formação da oxima 24.....	78
Esquema 25. Proposta de fragmentação para a oxima <i>E/Z</i> -24.....	81
Esquema 26. Reação de formação do éter de oxima 55.....	82
Esquema 27. Alternativa sintética para produção de éteres de oxima.....	83
Esquema 28. Proposta de formação do intermediário 59, a partir da oxima 24 e dos éteres de oxima (13 - 19).....	84
Esquema 29. Proposta de fragmentação para os diastereoisômeros 13- <i>E</i> e 13- <i>Z</i>	89
Esquema 30. Proposta de fragmentação para os diastereoisômeros 14- <i>E/Z</i> , 18- <i>E/Z</i> e 19- <i>E/Z</i> ...	93
Esquema 31. Esquema geral da sequência sintética desenvolvida para a obtenção de novos éteres de oxima (13 - 19).....	94

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1. Espectro de massas para o isosafrol 22	183
Espectro 2. Expansão do espectro de RMN ¹ H para o isosafrol 22	184
Espectro 3. Espectro de RMN ¹ H para o isosafrol 22	184
Espectro 4. Espectro de RMN ¹³ C para o isosafrol 22	185
Espectro 5. Espectro de IV para o isosafrol 22	185
Espectro 6. Experimento de HOMOCOSY para o isosafrol 22	186
Espectro 7. Experimento de HETCOR para o isosafrol 22	187
Espectro 8. Espectro de massas para a indanona 23	188
Espectro 9. Espectro de I.V. para a indanona 23	188
Espectro 10. Espectro de RMN ¹³ C para a indanona 23	189
Espectro 11. Expansão do espectro de RMN ¹ H para a indanona 23	189
Espectro 12. Espectro de RMN ¹ H para a indanona 23	190
Espectro 13. Espectro de IV para o subproduto 37	190
Espectro 14. Espectro de massas para o subproduto 37	191
Espectro 15. Espectro de RMN ¹ H para o subproduto 37	191
Espectro 16. Espectro de RMN ¹³ C para o subproduto 37	192
Espectro 17. Espectro de IV para o 3,4-dimetoxibenzaldeído 41	192
Espectro 18. Espectro de massas para o 3,4-dimetoxibenzaldeído 41	193
Espectro 19. Espectro de RMN ¹³ C para o 3,4-dimetoxibenzaldeído 41	193
Espectro 20. Espectro de RMN ¹ H para o 3,4-dimetoxibenzaldeído 41	194
Espectro 21. Espectro de IV para o 3-metoxi-4-isopropoxibenzaldeído 42	194
Espectro 22. Espectro de massas para o 3-metoxi-4-isopropoxibenzaldeído 42	195
Espectro 23. Espectro de RMN ¹³ C para o 3-metoxi-4-isopropoxibenzaldeído 42	195
Espectro 24. Espectro de RMN ¹ H para o 3-metoxi-4-isopropoxibenzaldeído 42	196
Espectro 25. Espectro de massas para o 4-benziloxi-3-metoxibenzaldeído 43	196
Espectro 26. Espectro de IV para o 4-benziloxi-3-metoxibenzaldeído 43	197
Espectro 27. Espectro de RMN ¹³ C para o 4-benziloxi-3-metoxibenzaldeído 43	198
Espectro 28. Espectro de RMN ¹ H para o 4-benziloxi-3-metoxibenzaldeído 43	198
Espectro 29. Espectro de IV para o 1-hidroximetil-3,4-metilenodioxi-benzeno 44	199
Espectro 30. Espectro de RMN ¹³ C para o 1-hidroximetil-3,4-metilenodioxi-benzeno 44	199
Espectro 31. Espectro de massas para o 1-hidroximetil-3,4-metilenodioxi-benzeno 44	200
Espectro 32. Espectro de RMN ¹ H para o 1-hidroximetil-3,4-metilenodioxi-benzeno 44	200
Espectro 33. Espectro de IV para o 1-hidroximetil-4,5-dimetoxi-benzeno 45	201
Espectro 34. Espectro de RMN ¹³ C para o 1-hidroximetil-4,5-dimetoxi-benzeno 45	201
Espectro 35. Espectro de massas para o 1-hidroximetil-4,5-dimetoxi-benzeno 45	202
Espectro 36. Espectro de RMN ¹ H para o 1-hidroximetil-4,5-dimetoxi-benzeno 45	202
Espectro 37. Espectro de IV para o 1-hidroximetil-4-metoxi-5-isopropoxi-benzeno 46	203
Espectro 38. Espectro de RMN ¹³ C para o 1-hidroximetil-4-metoxi-5-isopropoxi-benzeno 46	203
Espectro 39. Espectro de massas para o 1-hidroximetil-4-metoxi-5-isopropoxi-benzeno 46	204
Espectro 40. Espectro de RMN ¹ H para o 1-hidroximetil-4-metoxi-5-isopropoxi-benzeno 46	204
Espectro 41. Espectro de IV para o 1-hidroximetil-4-metoxi-5-benziloxi-benzeno 47	205
Espectro 42. Espectro de RMN ¹³ C para o 1-hidroximetil-4-metoxi-5-benziloxi-benzeno 47	205
Espectro 43. Espectro de massas para o 1-hidroximetil-4-metoxi-5-benziloxi-benzeno 47	206
Espectro 44. Espectro de RMN ¹ H para o 1-hidroximetil-4-metoxi-5-benziloxi-benzeno 47	206
Espectro 45. Espectro de IV para o 1-clorometil-3-fenoxibenzeno 48	207

Espectro 46. Espectro de RMN ¹³ C para o 1-clorometil-3-fenoxibenzeno 48	207
Espectro 47. Espectro de massas para o 1-clorometil-3-fenoxibenzeno 48	208
Espectro 48. Espectro de RMN ¹ H para o 1-clorometil-3-fenoxibenzeno 48	208
Espectro 49. Espectro de IV para o 1-clorometil-3,4-metilenodioxi-benzeno 49	209
Espectro 50. Espectro de RMN ¹³ C para o 1-clorometil-3,4-metilenodioxi-benzeno 49	209
Espectro 51. Espectro de massas para o 1-clorometil-3,4-metilenodioxi-benzeno 49	210
Espectro 52. Espectro de RMN ¹ H para o 1-clorometil-3,4-metilenodioxi-benzeno 49	210
Espectro 53. Espectro de IV para o 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenzeno 50	211
Espectro 54. Espectro de RMN ¹³ C para o 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenzeno 50	211
Espectro 55. Espectro de massas para o 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenzeno 50	212
Espectro 56. Espectro de RMN ¹ H para o 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenzeno 50	212
Espectro 57. Espectro de IV para o 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno 51	213
Espectro 58. Espectro de RMN ¹³ C para o 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno 51	213
Espectro 59. Espectro de massas para o 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno 51	214
Espectro 60. Espectro de RMN ¹ H para o 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno 51	214
Espectro 61. Espectro de IV para o 1-(benziloxi)- 4-(clorometil)-2-metoxibenzeno 52	215
Espectro 62. Espectro de RMN ¹³ C para o 1-(benziloxi)- 4-(clorometil)-2-metoxibenzeno 52	215
Espectro 63. Espectro de massas para o 1-(benziloxi)- 4-(clorometil)-2-metoxibenzeno 52	216
Espectro 64. Espectro de RMN ¹ H para o 1-(benziloxi)- 4-(clorometil)-2-metoxibenzeno 52	216
Espectro 65. Espectro de IV para o (5 <i>E/Z</i>)-6-metil-6,7-diidroxi-5 <i>H</i> -ideno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona oxima 24	217
Espectro 66. Espectro de RMN ¹³ C para o (5 <i>E/Z</i>)-6-metil-6,7-diidroxi-5 <i>H</i> -ideno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona oxima 24	217
Espectro 67. Espectro de massas para o (5 <i>E/Z</i>)-6-metil-6,7-diidroxi-5 <i>H</i> -ideno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona oxima 24	218
Espectro 68. Espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>E/Z</i>)-6-metil-6,7-diidroxi-5 <i>H</i> -ideno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona oxima 24	219
Espectro 69. Espectro de IV para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13- <i>E</i>	219
Espectro 70. Espectro de massas para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13- <i>E</i>	220
Espectro 71. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13- <i>E</i>	221
Espectro 72. Espectro de RMN ¹³ C para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13- <i>E</i>	222
Espectro 73. Espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13- <i>E</i>	223
Espectro 74. Espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>E/Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13	224
Espectro 75. Espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13- <i>Z</i>	225
Espectro 76. Espectro de RMN ¹³ C para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13- <i>Z</i>	226
Espectro 77. Espectro de IV para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13- <i>Z</i>	227

Espectro 78. Espectros de DEPT (90° e 135°) do (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13- <i>Z</i>	227
Espectro 79. Espectro de massas para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13- <i>Z</i>	228
Espectro 80. Experimento de NOE para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13- <i>E</i>	229
Espectro 81. Experimento de NOE para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13- <i>Z</i>	230
Espectro 82. Experimento de HETCOR para o (5 <i>E/Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -metiloxima 13	231
Espectro 83. Espectro de IV para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -benziloxima 14- <i>E</i>	232
Espectro 84. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -benziloxima 14- <i>E</i>	232
Espectro 85. Espectro de massas para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -benziloxima 14- <i>E</i>	233
Espectro 86. Espectro de RMN ¹³ C para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -benziloxima 14- <i>E</i>	234
Espectro 87. Espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -benziloxima 14- <i>E</i>	235
Espectro 88. Expansão do espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -benziloxima 14- <i>E</i>	236
Espectro 89. Espectro de IV para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -benziloxima 14- <i>Z</i>	237
Espectro 90. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -benziloxima 14- <i>Z</i>	237
Espectro 91. Espectro de massas para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -benziloxima 14- <i>Z</i>	238
Espectro 92. Espectro de RMN ¹³ C para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -benziloxima 14- <i>Z</i>	239
Espectro 93. Espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -benziloxima 14- <i>Z</i>	240
Espectro 94. Espectro de IV para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3,4-dimetoxibenzil)oxima 15- <i>E</i>	241
Espectro 95. Espectro de DEPT (90° e 135°) para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3,4-dimetoxibenzil)oxima 15- <i>E</i>	241
Espectro 96. Espectro de massas para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3,4-dimetoxibenzil)oxima 15- <i>E</i>	242
Espectro 97. Espectro de RMN ¹³ C para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3,4-dimetoxibenzil)oxima 15- <i>E</i>	243
Espectro 98. Espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3,4-dimetoxibenzil)oxima 15- <i>E</i>	244
Espectro 99. Expansão do espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3,4-dimetoxibenzil)oxima 15- <i>E</i>	245
Espectro 100. Espectro de IV para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-metoxi-4-isopropoxibenzil)oxima 16- <i>E</i>	246
Espectro 101. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-metoxi-4-isopropoxibenzil)oxima 16- <i>E</i>	246
Espectro 102. Espectro de massas para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-metoxi-4-isopropoxibenzil)oxima 16- <i>E</i>	247

Espectro 103. Espectro de RMN ¹³ C para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-metoxi-4-isopropoxibenzil)oxima 16- <i>E</i>	248
Espectro 104. Espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-metoxi-4-isopropoxibenzil)oxima 16- <i>E</i>	249
Espectro 105. Expansão do espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-metoxi-4-isopropoxibenzil)oxima 16- <i>E</i>	250
Espectro 106. Espectro de IV para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(4-benziloxi-3-metoxibenzil) oxima 17- <i>E</i>	251
Espectro 107. Espectro de massas para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(4-benziloxi-3-metoxibenzil) oxima 17- <i>E</i>	251
Espectro 108. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(4-benziloxi-3-metoxibenzil)oxima 17- <i>E</i>	252
Espectro 109. Espectro de RMN ¹³ C para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(4-benziloxi-3-metoxibenzil)oxima 17- <i>E</i>	253
Espectro 110. Espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(4-benziloxi-3-metoxibenzil)oxima 17- <i>E</i>	254
Espectro 111. Expansão do espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(4-benziloxi-3-metoxibenzil)oxima 17- <i>E</i>	255
Espectro 112. Espectro de IV para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima 18- <i>E</i>	256
Espectro 113. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima 18- <i>E</i>	257
Espectro 114. Espectro de massas para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima 18- <i>E</i>	258
Espectro 115. Espectro de RMN ¹³ C para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima 18- <i>E</i>	259
Espectro 116. Espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima 18- <i>E</i>	260
Espectro 117. Espectro de IV para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima 18- <i>Z</i>	261
Espectro 118. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima 18- <i>Z</i>	261
Espectro 119. Espectro de massas para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima 18- <i>Z</i>	262
Espectro 120. Espectro de RMN ¹³ C para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima 18- <i>Z</i>	263
Espectro 121. Espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima 18- <i>Z</i>	264
Espectro 122. Espectro de IV para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil) oxima 19- <i>E</i>	265
Espectro 123. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil) oxima 19- <i>E</i>	265
Espectro 124. Espectro de massas para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil) oxima 19- <i>E</i>	266
Espectro 125. Espectro de RMN ¹³ C para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil) oxima 19- <i>E</i>	267
Espectro 126. Expansão do espectro de RMN ¹³ C para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil) oxima 19- <i>E</i>	268
Espectro 127. Espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil) oxima 19- <i>E</i>	269

Espectro 128. Expansão do espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>E</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil) oxima 19- <i>E</i>	270
Espectro 129. Espectro de IV para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil) oxima 19- <i>Z</i>	271
Espectro 130. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno [5,6- <i>d</i>][1,3]dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil) oxima 19- <i>Z</i>	272
Espectro 131. Espectro de massas para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil) oxima 19- <i>Z</i>	273
Espectro 132. Espectro de RMN ¹³ C para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil) oxima 19- <i>Z</i>	274
Espectro 133. Espectro de RMN ¹ H para o (5 <i>Z</i>)-6-metil-6,7-diidro-5 <i>H</i> -indeno[5,6- <i>d</i>][1,3] dioxol-5-ona <i>O</i> -(3-fenoxibenzil) oxima 19- <i>Z</i>	275

RESUMO

SANTOS, Rodney. Síntese, modelagem molecular e avaliação da atividade inseticida de novos piretróides do tipo éter de oxima. RJ. Seropédica: UFRRJ, 2006. (Dissertação, Mestrado em Química Orgânica, Síntese Orgânica)

Este trabalho se insere numa linha de pesquisa que tem como objetivo principal a síntese de moléculas com potencial atividade inseticida, usando como material de partida produtos naturais abundantes. Descrevemos aqui a síntese e a avaliação da atividade inseticida de sete novos derivados, da classe dos éteres de oxima, preparados a partir do alilbenzeno natural, safrol. Os produtos finais foram obtidos em mistura de isômeros (*E/Z*), os quais foram separados através das técnicas cromatográficas disponíveis e devidamente caracterizados pelos métodos convencionais de análise (RMN ^1H , RMN ^{13}C , IV e EM). Alguns dos derivados avaliados mostraram-se ativos contra *Musca domestica*, sendo promissores protótipos no desenvolvimento de novos inseticidas.

Utilizou-se a técnica de modelagem molecular na análise do perfil conformacional destes compostos, na busca de uma racionalização do perfil de atividade observado. Os resultados descritos neste trabalho indicam que os compostos de maior atividade possam atuar com mecanismos de ação de piretróides e/ou de neonicotinóides.

ABSTRACT

This work is part of research program that has as main objective the synthesis of new molecules with potential insecticide activity using abundant natural products as starting materials. We describe herein the synthesis and evaluation of insecticide profile of seven new oxime-ether derivatives, prepared from natural safrole. The final products were obtained as a mixture of isomers (*E/Z*) which were separated by conventional chromatographic methods and were characterized by usual techniques (NMR¹H, NMR ¹³C, IR, MS). Some evaluated derivatives showed activity against *Musca domestica* and could be seen as promising prototypes for the development of new insecticides.

The utilization of molecular modelling methods allowed us to obtain the conformational profile for our compounds. These results provided a better rationalization of the insecticide activity of these compounds and suggest that the more active compounds could act by two different mechanisms: as pyrethroids and/or neonicotinoids.

ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Å	Angstrom
aq.	Aquoso
C	Carbono
CCF	Cromatografia em camada fina
CG	Cromatografia em fase gasosa
CG-MS	Cromatografia gasosa acoplada à espectroscopia de massas
cm ⁻¹	Centímetro recíproco (número de ondas)
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
dq	Quinteto de dubletos
DL ₁₀	Dose letal para 10%
DL ₅₀	Dose letal para 50%
DL ₉₀	Dose letal para 90%
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>E</i>	Entgegen (de lado oposto)
EM	Espectrometria de massas
EMIE	Espectrometria de massas por impacto de elétrons
eV	Elétron-Voltz
H	Hidrogênio
H's	Hidrogênios
HETCOR	Heteronuclear shift correlation
HOMOCOSY	Homonuclear Correlated Spectroscopy
Hz	Hertz
IC ₅₀	Concentração inibitória para 50%
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento
m	Multipleto
mmol	Milimol
m/Z	Razão massa-carga

NOE	Nuclear Overhauser effect
p.e.	Ponto de ebulição
p.f.	Ponto de fusão
ppm	Partes por milhão
R	Rectus
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
S	Sinister
s	Sinpleto
SAR	Structure Activity Relationship (Relação Estrutura Atividade)
sl	Sinal largo
SNC	Sistema nervoso central
ss	Superseco
t	Tripleto
t.a.	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
THF	Tetraidrofurano
Tr	Tempo de retenção
V.H.	Vielsmeyer-Haack
v/v	Volume por volume
Z	Zusammen (do mesmo lado)
Δ	Aquecimento à temperatura de refluxo
δ	Deslocamento químico
μg	Micrograma
μl	Microlitro
♀	Fêmea
ΔH _f	Calor de formação
3D	Tridimensional

The logo of the Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro is centered in the background. It features a circular emblem with a globe and a book, surrounded by the text 'Universidade Federal RURAL do Rio de Janeiro'.

Capítulo 1

Introdução

Universidade Federal
RURAL
do Rio de Janeiro

1.1 INTRODUÇÃO

De todas as necessidades do homem, a alimentação é a de maior importância, sem a qual o progresso em outras áreas fica comprometido. Em muitos lugares onde há uma grande concentração populacional e poucas áreas para plantar, torna-se necessário um tratamento adequado das plantações a fim de aumentar a produção e abastecer toda a população. Este tratamento inclui a utilização de fertilizantes, solo apropriado para a plantação e a melhor proteção possível contra as pragas. Devido ao vigoroso crescimento das safras, além de outros fatores complexos como sua localização geográfica e sua microecologia, os problemas de pragas têm se intensificado desde os tempos mais remotos (KATSUDA, 1999).

A nomenclatura oficial para as substâncias utilizadas no controle de pragas agrícolas é produtos agrofarmacêuticos; o nome mais utilizado pelos profissionais da área agrária é produtos fitossanitários; os juristas e toxicologistas dizem produtos antiparasitários de uso agrícola; e o grande público utiliza o nome de raiz inglesa, pesticidas (FOURNIER, 1983).

Os pesticidas são categorizados pelos tipos de pestes que eles matam. Por exemplo: inseticidas matam insetos, herbicidas matam ervas daninhas, bactericidas matam bactérias, fungicidas matam fungos e algicidas matam algas. De um modo geral, muitos são nocivos também aos seres humanos e todo cuidado no manuseio é importante na preservação da vida. (Figura 1).



Figura 1. Um trabalhador borrifando pesticidas, para erradicar insetos e outras pragas, usando equipamentos de proteção individual (www.pan-europe.info, 2006)

A FAO (*Food and Agriculture Organization*), entidade que faz parte da estrutura da ONU (Organização das Nações Unidas) define os pesticidas como:

“Qualquer substância ou mistura de substâncias destinadas a prevenir, destruir ou controlar pragas, incluindo vetores de enfermidades de animais e seres humanos que prejudiquem ou interfiram na produção, processamento, estocagem, transporte ou comercialização de alimentos, produtos agrícolas, madeira e produtos da madeira, ou rações para animais, ou aqueles que podem ser administrados em animais para controle de insetos, aracnídeos, ou outras pragas internas ou externas a seus corpos. O termo inclui substâncias destinadas ao uso como reguladores de crescimento de plantas, desfolhantes, dessecantes, agentes inibidores, ou agentes destinados a prevenir a queda prematura de frutas, e substâncias aplicadas a culturas, tanto antes como depois da colheita, para prevenir a deterioração durante a estocagem ou transporte” (SCHNEIDER, 2003).

Segundo a Lei brasileira nº. 7.802, de 11 de julho de 1986, artigo 2º, são considerados agrotóxicos e produtos afins:

a) os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos;

b) substâncias e produtos, empregados como desfolhantes, dessecantes, estimulantes e inibidores de crescimento (BRASIL, 1990)”.

Ao longo de história, vários tipos de pragas, como insetos, ervas daninhas, bactérias, roedores, e outros organismos biológicos, aborreceram os humanos ou ameaçaram a saúde humana. Pessoas têm usado pesticidas há milhares de anos tentando controlar estas pragas. Os sumerianos usaram enxofre para controlar insetos a cerca de 5.000 anos atrás. O mercúrio e arsênico eram usados pelos chineses para controlar piolhos do corpo e outras pragas. Os gregos e romanos usaram óleo, cinzas, enxofre e outros materiais para proteger o gado e as colheitas de várias pragas. E as pessoas em várias culturas usavam fumaça e sal para preservar comida e manter distantes pragas (WHEELER, 2002)

Os pesticidas são substâncias largamente utilizadas na agricultura e nos lares, fazendo parte até mesmo do dia-a-dia das pessoas, visto que:

- Quem tolera ver piolhos nos cabelos de uma criança?
- Quem consegue conviver com animais domésticos infestados de pulgas e

carrapatos?

- Quem comeria uma bela fruta infestada de larvas?
- Quem consegue ficar indiferente à morte de uma árvore?

O aparecimento dos pesticidas, à primeira vista, pareceu ser a melhor solução, mas experiências mostraram que, ao longo do tempo, os insetos passaram a ser tolerantes ao tratamento intensivo com pesticidas.

Mais especificamente na área dos inseticidas, a questão é de grande complexidade, visto que homens e insetos competem, na maioria das vezes, pelos mesmos espaços e alimentos. Esta batalha retoma aos primórdios da civilização, pois os insetos sempre se apresentaram como um dos maiores desafios para o homem, competindo com ele pelo domínio do planeta. Desde o início o homem vem buscando formas de vencer esta guerra. A arma mais utilizada tem sido o controle químico dos insetos, através do uso de substâncias de origem natural ou sintética, que apresentem efeitos tóxicos sobre o inimigo. O grande perigo desta estratégia reside no fato de que, ao tentar envenenar seus adversários, o homem tem causado sérios danos a si próprio e ao planeta.

Podemos enumerar diversos fatores que têm servido de estímulo ao desenvolvimento de substâncias aplicáveis no controle químico dos insetos, dentre os quais destacamos:

- A grande competição entre o homem e os insetos por alimentos, e as grandes perdas de produtividade em diversos tipos de culturas ao redor do mundo;
- As perdas de produtividade dos rebanhos devido à ação de insetos e outros parasitas hematófagos; a transmissão de inúmeras doenças e infecções tendo como vetores os insetos;
- O desenvolvimento de resistência por alguns insetos aos inseticidas disponíveis no mercado.

Deve-se destacar que o desenvolvimento e o uso de inseticidas representam gastos da ordem de bilhões de dólares num esforço de controlar os insetos (HIRATA, 1995).

Estes fatores (citados anteriormente), tem acometido em muitas regiões do mundo, e em vários tipos de plantações, o que tem estimulado o desenvolvimento contínuo de novos pesticidas.

De acordo com o Eurostat (serviço de informação estatística da união europeia), pesticidas em geral (fungicidas, herbicidas, inseticidas e outros praguicidas) aumentaram de consumo na EU (União Europeia), no período 1992-2001 de 291.895 a 327.279,90 T, com um cume de 355.537,40 ton em 1998. A Itália e França são os maiores mercados na

EU e que responde respectivamente por 99.635 e 76.346 ton de todo o consumo de pesticidas (www.pan-europe.info). A **Figura 2**, expressa a explosão do consumo de pesticidas na Europa e alguns países vizinhos em 1998.

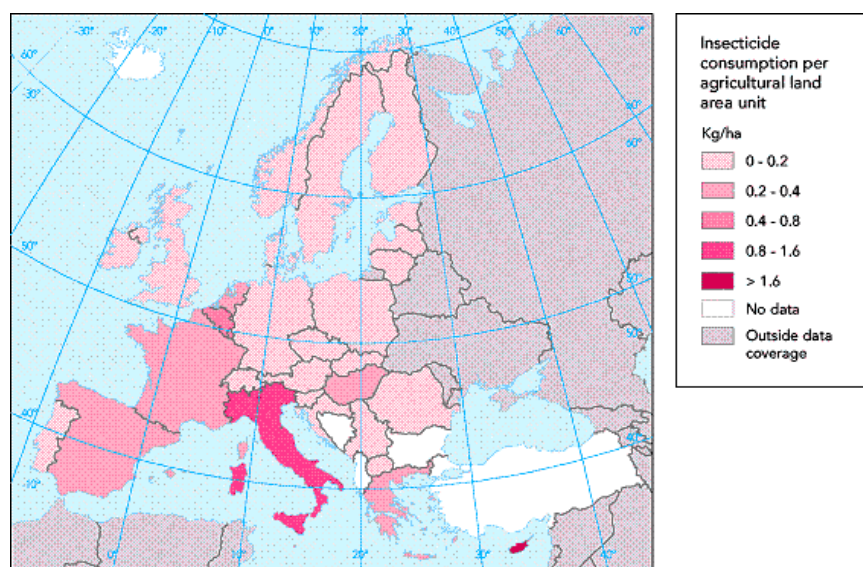


Figura 2. Consumo de inseticidas na EU e alguns países vizinhos de 1996 a 1998 (www.pan-europe.info, 2006)

Na década de 90, o mercado brasileiro de pesticidas agrícolas apresentava um expressivo crescimento no valor de US\$ 0,9727 bilhões em vendas realizadas em 1991, o que representava o quinto maior mercado mundial de pesticidas agrícolas, situando-se logo após os EUA, o Japão, a França e a ex-URSS (PAULINO, 1993). Já em 1994, segundo SINDAG (sindicato das indústrias de defensivos agrícolas), quando as vendas atingiram o valor de US\$ 1,4 bilhões, o Brasil situava-se em quarto lugar no mercado mundial de agroquímicos, superando a ex-URSS. O ano de 1997, apontava para a ascensão do Brasil ao terceiro mercado do mundo, superando a França, na medida em que se aproximava dos US\$ 2,2 bilhões arrecadados com as vendas de pesticidas agrícolas. No ano de 1998, alcançou os US\$ 2,55 bilhões. Para o ano de 1999 as estimativas indicavam que as vendas alcançariam US\$ 2,33 bilhões, registrando uma queda em relação a 1998 (SINDAG, 2000). Em 2000, 2001 e 2002, o cenário brasileiro registrou também ligeira queda, mas no ano de 2003 chegou-se ao ápice das vendas de pesticidas no Brasil, alcançando US\$ 2,90 bilhões de dólares, ocupando o quarto lugar no mundo, no consumo de agrotóxicos (www.cedoc.ensp.fiocruz.br) (**Figura 3**).

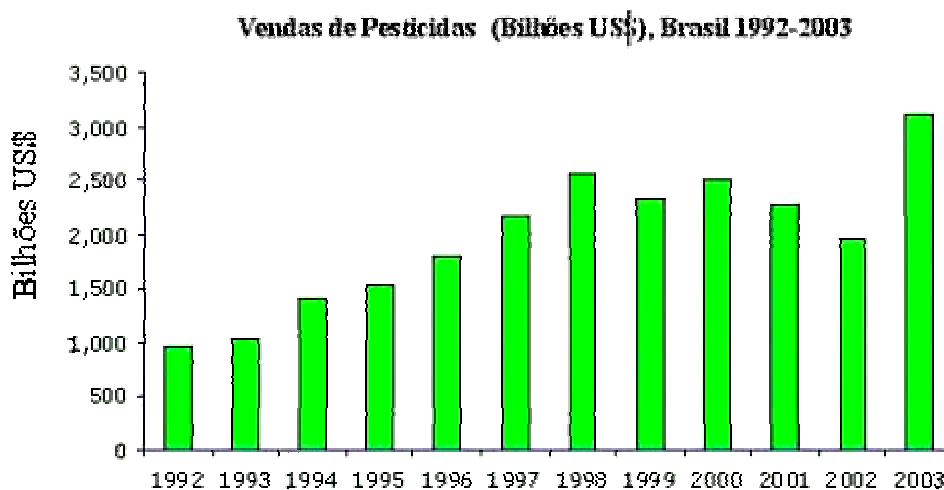


Figura 3. Histórico financeiro do arrecadamento em vendas de pesticidas no Brasil (www.cedoc.ensp.fiocruz.br, 2006)

Nessa revolução histórica do consumo de agrotóxicos, o Brasil registrou a evolução no uso de diferentes classe químicas de praguicidas, com destaque para os herbicidas. Houve também um aumento no consumo de fungicidas e uma queda no uso de inseticidas (www.cedoc.ensp.fiocruz.br) no período de 1992 à 2003 (**Figura 4**).

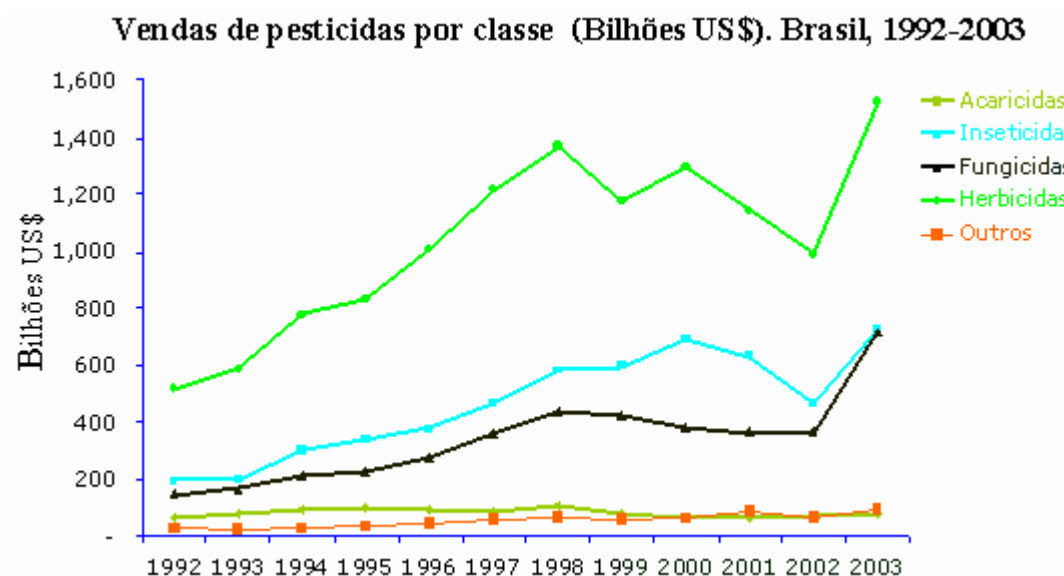


Figura 4. Evolução da venda de pesticidas por classe no Brasil (www.cedoc.ensp.fiocruz.br, 2006)

1.2 PRINCIPAIS INSETICIDAS SINTÉTICOS

Em tempos mais recentes, na Irlanda, por volta de 1845, milhares de pessoas morreram de fome em consequência de um fungo (*Alternaria solani*) que dizimou os batatais daquela região. Em Bengala, na Índia, a fome foi causa da morte de inúmeras pessoas devido à doença causada por fungo, que destruiu mais de 50% das lavouras de arroz. Em 1870, no Ceilão, Sri Lanka, a cultura de café foi devastada pela ferrugem e teve que ser substituída pela de chá. O Brasil presenciou a devastação da cultura de cacau pela vassoura-de-bruxa na região de Itabuna e Ilhéus, na Bahia na década de 60, a qual, além de consequências econômicas, ocasionou sérios problemas sociais como o êxodo rural e o desemprego, e ecológicos, como a destruição de partes da Mata Atlântica (FLORES *et al.*, 2004).

Para combater essas pragas agrícolas e encontrar um novo equilíbrio, foi introduzido o uso de diferentes produtos químicos, cujos números e eficácia não pararam de aumentar.

Dos compostos usados em grande escala, encontram-se inicialmente os organoclorados, depois os organofosforados, carbamatos e piretróides (FLORES *et al.*, 2004).

1.2.1 ORGANOCLORADOS

Os organoclorados foram os pesticidas organo-sintéticos pioneiros. Sua produção foi incentivada pela indústria de álcalis (soda cáustica), que tinha como principal subproduto o gás cloro. Esse gás, quando livre na atmosfera, torna-se extremamente indesejado, pois pode ser letal ao provocar asfixia e irritação das mucosas (LARA & BATISTA, 1992).

Dentre a imensa quantidade de compostos organoclorados, o mais conhecido é o DDT (**Figura 5**) [1,1,1-tricloro-2,2-bis-(*p*-clorofeniletano)], (LARA & BATISTA, 1992).

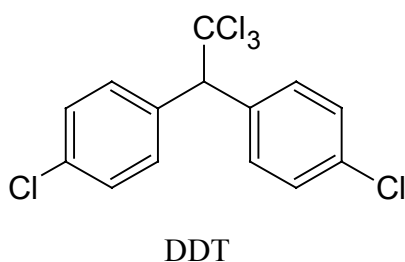


Figura 5. Estrutura do inseticida organoclorado DDT (LARA & BATISTA, 1992)

Em 1940, Paul Mueller, da companhia suíça GEISY, observou que o DDT, sintetizado por Zeidler em 1874, era um potente inseticida. A sua pronunciada propriedade inseticida, aliada à baixa solubilidade em água, alta persistência e sua forma de ação, desconhecida até aquele momento, propiciou resultados verdadeiramente notáveis e seu uso rapidamente se expandiu. Durante a Segunda Guerra Mundial, na Itália, o DDT em pó foi pulverizado na pele da população para prevenir epidemias de tifo transmitidas por piolhos, que causavam alta mortalidade. Ele foi usado, também, em grandes áreas do globo terrestre para eliminar o mosquito vetor da malária. Mais tarde, o DDT foi utilizado no controle de pragas da agricultura, particularmente em colheitas com alto rendimento (FLORES *et al.*, 2004).

O problema surgiu quando o DDT, à semelhança de todos os organoclorados, reduziu sua eficácia, obrigando o uso de dosagens cada vez maiores. Por esse motivo, procurou-se desenvolver, em grandes laboratórios especializados, fórmulas que se caracterizavam por maior eficácia e maior biodegradabilidade (FLORES *et al.*, 2004).

Embora o controle químico de pragas tenha reduzido o índice de doenças para homens e animais e incrementado a produção agrícola, estes agentes químicos podem permanecer ativos no meio ambiente por longos períodos, afetando os ecossistemas. Os efeitos desses agentes ao longo do tempo representaram um grande risco para a saúde pública, sendo necessários o monitoramento e a vigilância desses produtos em águas, solos, alimentos e ar.

Hoje, existem evidências de que consideráveis quantidades de pesticidas atingem o mar. Segundo a Academia de Ciências dos Estados Unidos, cerca de 25% da produção mundial de organoclorados chega a este ecossistema. Sabe-se que a principal rota de entrada dos organoclorados no oceano é a atmosfera. Estimativas têm indicado que a poeira transportada pelos ventos apresenta até 150 (mg de DDT) g^{-1} , enquanto as demais fontes possíveis de contaminação do oceano, no total, contribuem com apenas 1 (mg de DDT) g^{-1} . Existem, porém, evidências de que quantidades maiores estejam entrando na cadeia alimentar dos oceanos (TOPOS, <http://www.topos.com.br/cordella/prag.htm>, 2005).

É de grande importância o controle rigoroso dos efeitos não intencionais dos pesticidas sobre diversas formas de vida, incluindo o homem e o meio ambiente.

Em vários países, foram sendo fixados padrões e limites máximos de tolerância desses resíduos. No início da década de 70, os Estados Unidos, através da EPA (Environmental Protection Agency), proibiram o uso de alguns organoclorados como DDT, Aldrin, Heptacloro e Clordano. Em Portugal, no ano de 1988, foram proibidos pela portaria nº 660/88 os organoclorados Aldrin, Clordano, Dieldrin, DDT, Endrin, BHC, Heptacloro,

Hexaclorobenzeno e Canfeno clorado. No Brasil, a comercialização, distribuição e uso desses produtos foram proibidos em 3 de setembro de 1985 (FLORES *et al.*, 2004).

Nos últimos anos, uma série de órgãos internacionais tem se manifestado a respeito da contaminação com organoclorados. Em 1989, a Conferência Circumpolar fez um apelo internacional para o controle da contaminação tóxica do Ártico. Em 1992, a Comissão Mista dos Grandes Lagos, formada por cientistas dos Estados Unidos e Canadá, para tratar da contaminação dos lagos fronteiriços aos dois países, recomendou a seus governos a eliminação do cloro como matéria-prima industrial. Neste mesmo ano, a Comissão de Paris, formada por 13 países da região do Atlântico Norte e da União Européia, concordaram em eliminar as descargas de substâncias tóxicas, persistentes e biocumulativas, particularmente os organoclorados. No ano seguinte, em 1993, a Conferência do Mar do Norte, adotou o acordo da Comissão de Paris, assim como as metas prévias para a redução em 50% de vários organoclorados. Ainda em 1993, a Convenção de Barcelona, que reuniu 21 nações do Mar Mediterrâneo, concordou em eliminar a descarga de substâncias tóxicas. Dois anos depois, em 1995, os países participantes da Conferência do Mar Norte reuniram-se mais uma vez com o objetivo de fechar um acordo para eliminar a descarga de substâncias perigosas no mar. No dia 06 de dezembro de 2000 o Greenpeace devolveu, na Argentina, parte do lixo tóxico para uma indústria química. A ação da organização ambientalista faz parte da campanha mundial do Greenpeace contra a poluição tóxica. Os resíduos foram coletados no maior depósito de lixo tóxico do país, localizado num vilarejo com menos de 100 moradores, na província de Santiago del Estero. Vinte ativistas do Greenpeace, incluindo voluntários da Argentina e Inglaterra, devolveram o lixo tóxico para a indústria, em San Lorenzo, exigindo que a empresa se responsabilizasse pelos resíduos tóxicos e descontaminasse a área. Análises de laboratório indicaram a presença de Lindano, DDT, Aldrin, Dieldrin, Clordano e Heptacloro (FLORES *et al.*, 2004).

Durante uma reunião da UNEP (United Nations Environment Programme), ocorrida em maio de 2001, em Estocolmo na Suécia, representantes de 90 países, incluindo o Brasil, assinaram a convenção sobre Poluentes Orgânicos Persistentes, que visa proibir a produção e o uso de 12 substâncias orgânicas tóxicas. Os 12 poluentes, conhecidos também como “dúzia suja” são: Aldrin, Clordano, Mirex, Dieldrin, DDT, Dioxinas, Furanos, Endrin, Heptacloro, BHC e Toxafeno (FLORES *et al.*, 2004).

A Finlândia, um dos poucos países que se preocupa com o meio ambiente, não tem poupado esforços para minimizar as descargas de produtos nocivos, como os organoclorados, para o Mar Báltico. Em abril de 2002, o governo finlandês aprovou um novo programa que

visa o melhoramento do estado atual do Báltico e da sua vida marinha. Segundo este programa, as emissões de poluentes serão reduzidas à metade nos próximos 10 a 15 anos. Em maio de 2002, o World Wildlife Fund distinguiu o governo finlandês pelo seu programa de proteção do Báltico, com o distintivo Gift to the Earth, que é o mais alto reconhecimento concedido por este fundo internacional na conservação da natureza (FLORES *et al.*, 2004).

1.2.2 ORGANOFOSFORADOS E CARBAMATOS

Os inseticidas carbamatos e organofosforados são compostos anticolinesterásicos, com variado grau de toxicidade para o ser humano. Estas substâncias vêm sendo amplamente utilizadas como inseticidas, fungicidas e parasiticidas na agricultura, desde a II Guerra Mundial (MURPHY, 1996; SOARES, 1998). Foram os inseticidas mais utilizados na agricultura e nos ambientes domésticos na década de 90. Além do amplo emprego como pesticidas, alguns organofosforados têm potencial medicamentoso, com ações que os tornariam passíveis de serem utilizados no tratamento do glaucoma e da miastenia gravis, embora sejam subutilizados, por serem medicamentos de risco, tendo sua dose tóxica próxima à dose terapêutica. Estes compostos são ainda utilizados em saúde pública no controle do vetor da malária e outras doenças, como a dengue (NAMBA, 1971; CARLTON *et al.*, 1998).

Os organoclorados eram até 1957 os compostos mais usados como pesticidas, entretanto, a partir deste ano, levando-se em consideração a persistência ambiental dos organoclorados, o reconhecido potencial inseticida e a menor persistência ambiental dos organofosforados (OF), os organoclorados foram sendo substituídos pelos organofosforados e, posteriormente, em parte pelos carbamatos. Atualmente, mais de 200 compostos organofosforados e mais de 25 compostos carbamatos são produzidos e comercializados (MURPHY, 1996), sendo a principal classe de pesticida utilizada nos Estados Unidos e em todo o mundo, movimentando bilhões de dólares anualmente (CARLTON *et al.*, 1998).

Dentre os inúmeros compostos da classe dos organofosforados, os que mais se destacaram foram: diclorvos, paration e malation (**Figura 6**).

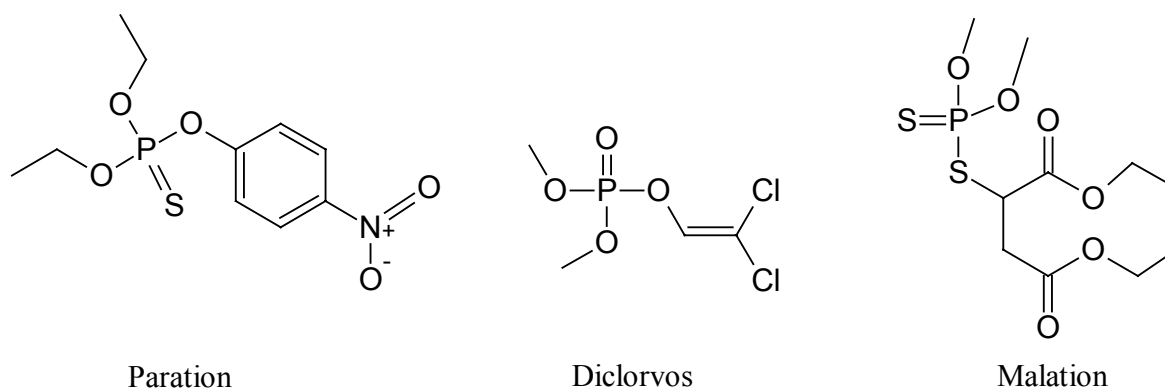
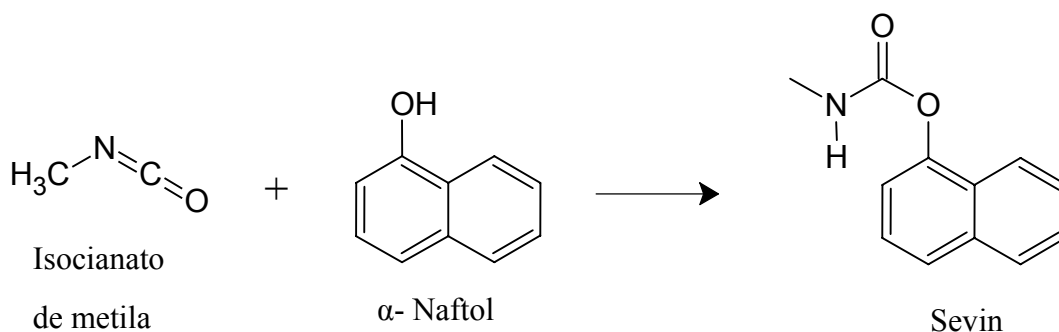


Figura 6. Estruturas químicas de compostos da classe dos organofosforados (MURPHY, 1996)

Um carbamato de propriedades inseticidas conhecidas mundialmente é o Sevin (**Esquema 1**). Este composto é obtido a partir da reação do α -naftol com isocianato de metila, um gás muito tóxico, o qual fora responsável pela morte de 1.800 pessoas por envenenamento ocasionado por vazamento numa fábrica indiana de produção de Sevin (SOLOMONS, 1996).



Esquema 1. Reação de produção do carbamato mundialmente conhecido como Sevin (SOLOMONS, 1996)

Embora inúmeros compostos de organofosforados tenham sido descobertos no início do século, o conhecimento de seus efeitos deletérios só foram relatados em 1932, quando Lang e Kreuger observaram efeitos tóxicos em ratos. A descoberta resultou em um grande número de novos usos potenciais para os compostos organofosforados, incluindo o seu uso como gases neurotóxicos, chamados de "*gases dos nervos*", os conhecidos gases de guerra *Sarin*, *Soman* e *Tabun*, que foram usados na II Guerra Mundial. Na Guerra do Golfo em

1990, houve rumores sobre a ameaça da utilização destas armas químicas, o que motivou a distribuição de máscaras contra gases e atropina para a população civil (ROSATI *et al.*, 1995), e os militares por sua vez, portavam auto-injetores contendo atropina e pralidoxima, para tratar eventual exposição aos gases neurotóxicos (CARLTON *et al.*, 1998). Recentemente, estes gases tornaram-se notórios pelo seu uso como agentes de ataques terroristas, como o que ocorreu em 19 de março de 1995, no metrô de Tóquio, no Japão, envolvendo o gás *Sarin* (CARLTON *et al.*, 1998).

A Organização Mundial de Saúde estima que ocorrem cerca de aproximadamente três milhões de envenenamentos humanos por pesticidas por ano, em todo o mundo, e cerca de mais de 220.000 mortes. Em países em desenvolvimento, como o Sri Lanka e a Índia, alarmantes números de intoxicações e óbitos são relatados (CARLTON *et al.*, 1998).

Os envenenamentos por carbamatos e organofosforados são, desta forma, um importante problema de saúde pública, especialmente nos países em desenvolvimento, nos quais ocorrem os maiores índices de morbidade e mortalidade relativa a estes produtos (CARLTON *et al.*, 1998). Isso é consequência de que, mesmo com o desenvolvimento de novas classes de inseticidas (organofosforados e carbamatos) mais biodegradáveis, a toxicidade não foi tão seletiva. Tanto pragas eram eliminadas, quanto o homem e o meio ambiente eram seriamente contaminados. Essa realidade promoveu a contínua busca de novas classe químicas que preenchessem os requisitos mínimos necessários para atuar como um inseticida ecologicamente benigno:

- Biodegradabilidade;
- Alta seletividade para insetos.

1.3 INSETICIDAS DE ORIGEM VEGETAL

No final da 2ª Guerra Mundial, o mundo ocidental passava por um período de reconstrução e de recuperação econômica, durante o qual as prioridades do desenvolvimento ficaram centradas no incentivo à produção, na garantia dos postos de trabalho, na satisfação das necessidades alimentares e na promoção das condições de conforto e bem-estar social. O desenvolvimento era prioritário e, sendo ainda pouco conhecidos os potenciais efeitos prejudiciais dos pesticidas para a saúde humana, não existia a preocupação de que tal desenvolvimento fosse sustentável. A utilização exagerada e sem critérios dessas substâncias vem, desde então, comprometendo seriamente o meio ambiente (REYS, 2001).

Por muitos anos os tradicionais inseticidas organofosforados e organoclorados predominaram dentre os demais, exterminando indiscriminadamente diversas espécies de insetos maléficos ao homem, mas também os benéficos, além de selecionarem espécies resistentes, requerendo maiores doses para erradicá-los por completo.

Até a 2ª Guerra Mundial, o piretro, a rotenona e a nicotina eram os principais produtos de origem vegetal utilizados no controle de insetos (HIRATA, 1995). Após a descoberta do inseticida DDT (**Figura 5**, página 7) [1,1,1-tricloro-2,2-bis-(p-clorofeniletano)], (LARA & BATISTA, 1992) e em 1942 do herbicida 2,4-D [ácido 2,4-dicloro-fenoxiacético] (**Figura 7**) (COATS, 1994) ocorreu uma grande revolução na agricultura, com os inseticidas sintéticos dominando completamente o mercado. Esta tendência foi gradativamente mudada, uma vez que anos depois foram feitas várias críticas aos pesticidas sintéticos, recomendando-se o uso de inseticidas naturais, principalmente o pireto, por serem praticamente atóxicos ao homem e com reduzido potencial de contaminação do meio ambiente.

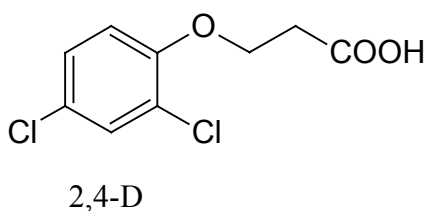


Figura 7. Estruturas do herbicida 2,4-D (COATS, 1994)

1.3.1 PIRETRÓIDES

Como exemplo de inseticida natural, destaca-se o piretro, extraído de flores de crisântemos. Este inseticida, também conhecido como pó da Pérsia, encontra-se presente em várias espécies do gênero *Chrysanthemum* da família Asteraceae (**Figura 8**). Segundo registros, o piretro foi amplamente utilizado no século XVII na região do Cáucaso e norte do Irã. Os princípios ativos deste material são as piretrinas e cinerinas, sendo que atualmente o mesmo é utilizado como inseticida doméstico.



Figura 8. Flores de *Chrysanthemum cinerariifolium*, usadas para extração do piretro (SOUSA, 2002)

O extrato de piretro, uma vez livre de pigmentos, é denominado piretrina. Os componentes inseticidas das piretrinas naturais são: ésteres dos ácidos crisantêmico e pirétrico com os álcoois piretrolona, cinerolona e jasmolona, derivados do tipo ciclopentenonas. Os crisantematos compreendem a piretrina I, a cinerina I e a jasmolina I, formando a fração de piretrinas I; ao passo que a fração de piretrinas II é composta pela piretrina II, cinerina II e a jasmolina II, sendo estes últimos piretratos (**Figura 9**) (HIRATA, 1995).

A observação da elevada atividade inseticida exibida por estas substâncias, aliada a uma baixa toxicidade a mamíferos, impulsionou as crescentes pesquisas das propriedades existentes na classe das piretrinas naturais, culminando com o advento dos análogos sintéticos das piretrinas denominados como piretróides, como veremos mais adiante (ZITO, 1983).

Atualmente, os piretróides dominam o mercado de inseticidas para fins residenciais, sendo comercializados sob diversas formas, seja líquido, aerossóis ou cartuchos empregados em pequenos aquecedores elétricos.

A grande desvantagem da utilização das piretrinas naturais, reside na facilidade com que são degradadas quando expostas ao ar e à luz solar, o que limita a sua eficácia. No vegetal, as piretrinas são estabilizadas por antioxidantes naturais, como o ácido tânico e a hidroquinona (GALEFFI & MARINI-BETTOLO, 1988).

A elaboração de novos análogos sintéticos das piretrinas deveria relacionar, então, uma atividade inseticida crescente com o aumento da estabilidade, mantendo a baixa toxicidade a outras espécies (COATS, 1994).

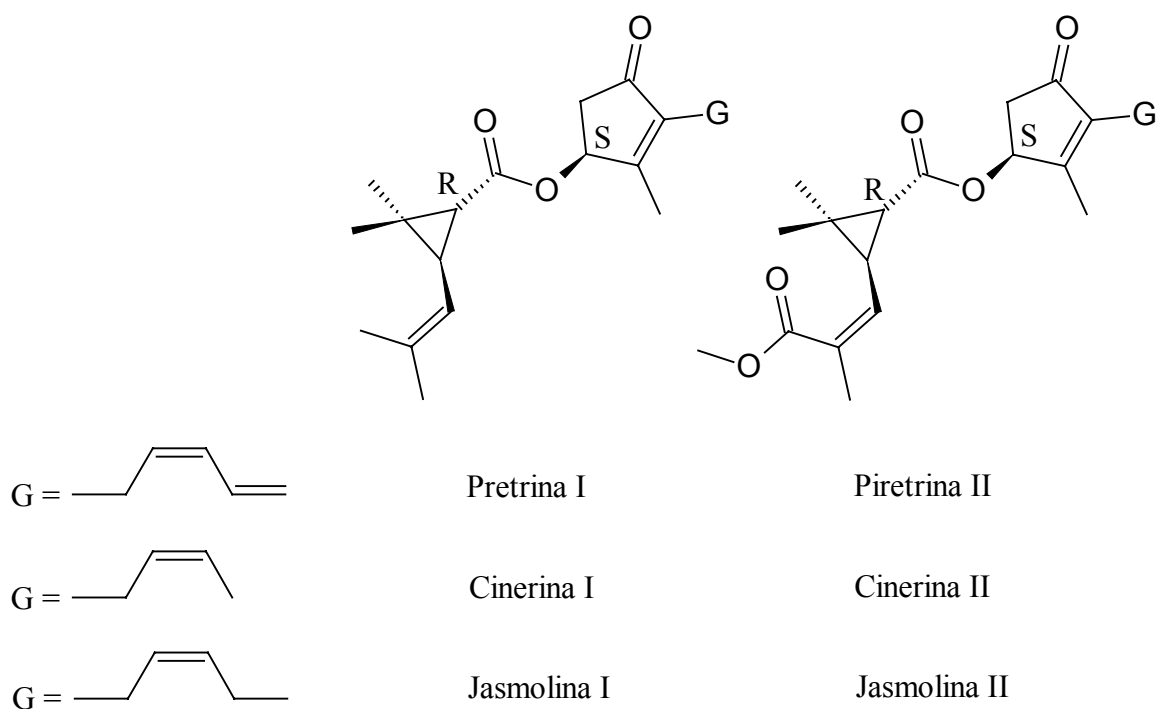


Figura 9. Estruturas dos constituintes inseticidas do piretro (HIRATA, 1995)

A química sintética dos piretróides coloca-se como uma das principais histórias de êxito no uso de produtos naturais como fonte de inspiração para a obtenção de análogos sintéticos, conduzindo à obtenção de uma série de derivados não tóxicos ao homem. A estratégia clássica utilizada no desenvolvimento de piretróides consistiu primeiramente na observação da atividade do extrato natural, seguida do isolamento e identificação dos compostos ativos. Posteriormente, foram sintetizados análogos onde se buscou, através de modificações estruturais, direcionar o aumento de atividade inseticida aliada a uma maior estabilidade (ELLIOTT & JANES, 1978).

Em 1945, foi descrita a primeira síntese do ácido crisantêmico, (CAMPBELL & HARPER, 1945), mas o grande avanço no que se refere à síntese de piretróides foi a obtenção de várias ciclopentenonas em 1949 e a síntese da aletrina, que foi o primeiro piretróide sintético comercialmente importante, obtido por síntese clássica (SCHECHTER *et al.*, 1949).

A aletrina é uma mistura de oito estereoisômeros (**Figura 10**), sendo que cada estereoisômero apresenta diferentes graus de atividade, indicando a importância da estereoquímica nesta classe de inseticidas (HIRATA, 1995).

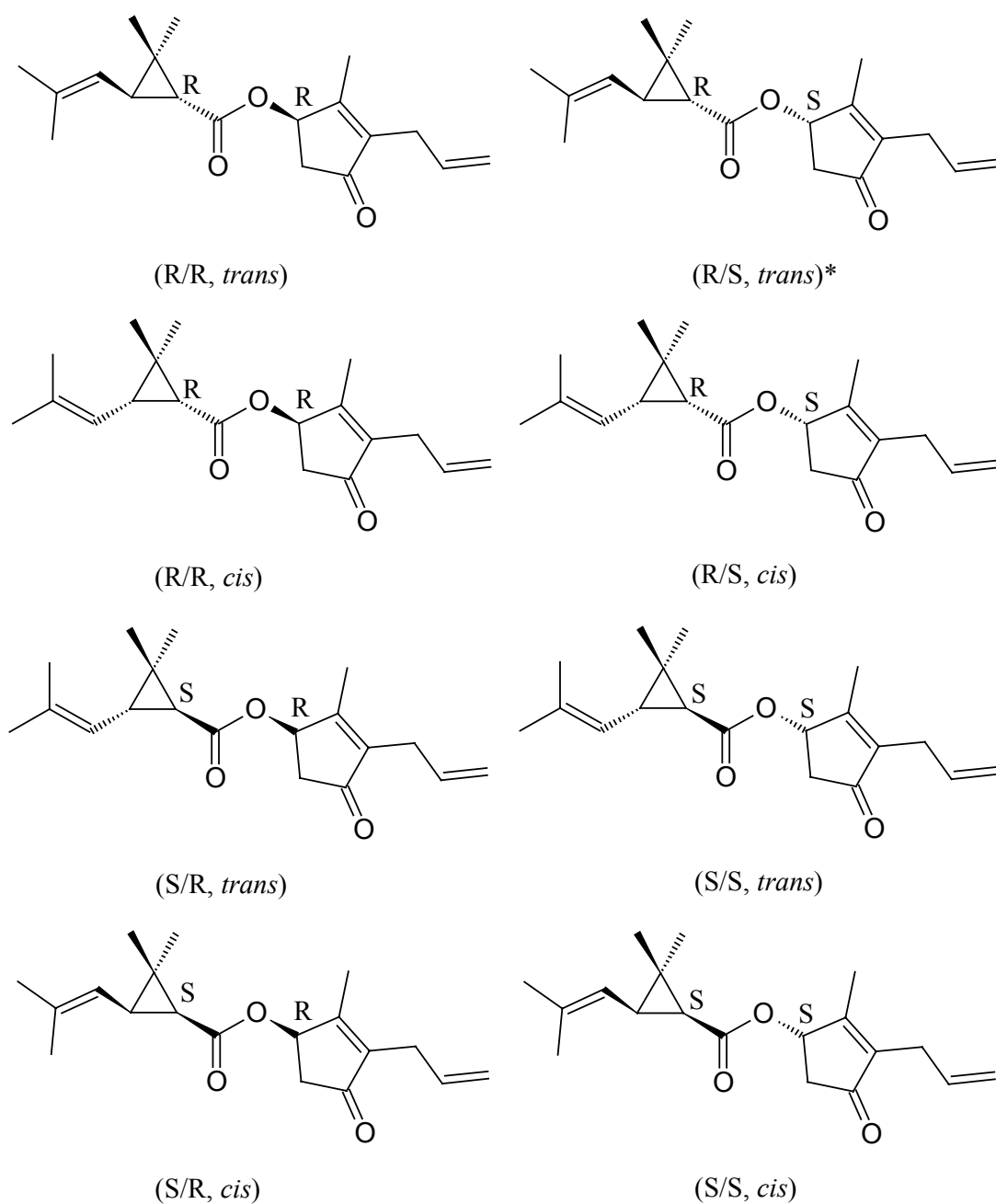


Figura 10. Estruturas dos estereoisômeros da aletrina. *Bioaletrina é o isômero mais potente (HIRATA, 1995)

A aletrina, mesmo sendo ainda instável ao ar e à luz, apresenta maior estabilidade quando comparada as piretrinas naturais.

A resmetrina, um outro importante exemplo da classe dos piretróides, teve a sua síntese descrita (ELLIOTT *et al.*, 1967) e este derivado representou um importante avanço na

área, visto que houve a substituição da subunidade ciclopentanolona pelo radical 5-benzil-3-metil-furano. Porém, a resmetrina apresentou-se ainda pouco estável à luz e ao ar, limitando as possibilidades de sua aplicação no campo (**Figura 11**).

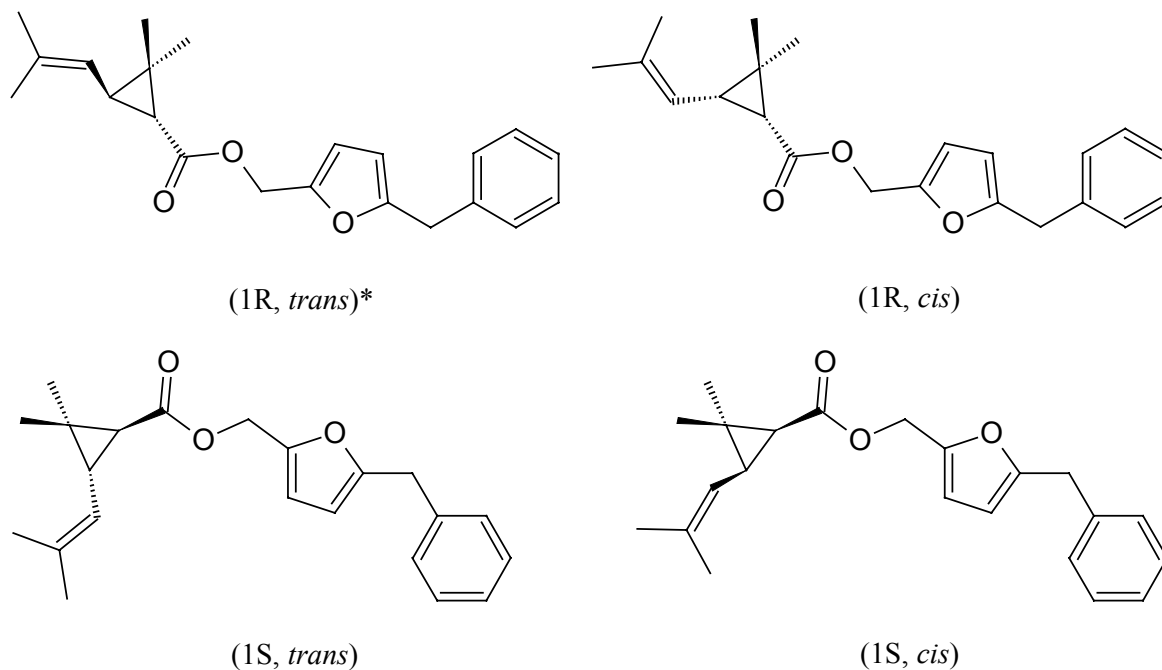


Figura 11. Estruturas dos estereoisômeros da resmetrina. *Bioresmetrina: isômero mais potente (ELLIOTT *et al.*, 1967)

Buscando aliar a otimização da atividade inseticida com a simplificação estrutural, Itaya descreveu em 1969 a síntese da fenotrina (**Figura 12**), na forma de uma mistura de quatro isômeros, sendo que esta se apresentou mais resistente à luz que a piretrina I, aletrina e resmetrina. Atribui-se a maior estabilidade observada à introdução do grupo 4-fenoxibenzílico na molécula.

A síntese da fenotrina representou um grande avanço no desenvolvimento da química dos piretróides, contribuindo para o início da era dos piretróides fotoestáveis. Contudo, apesar da maior estabilidade desta molécula em relação aos seus antecessores, ela ainda não era adequada para aplicação na agricultura (HIRATA, 1995).

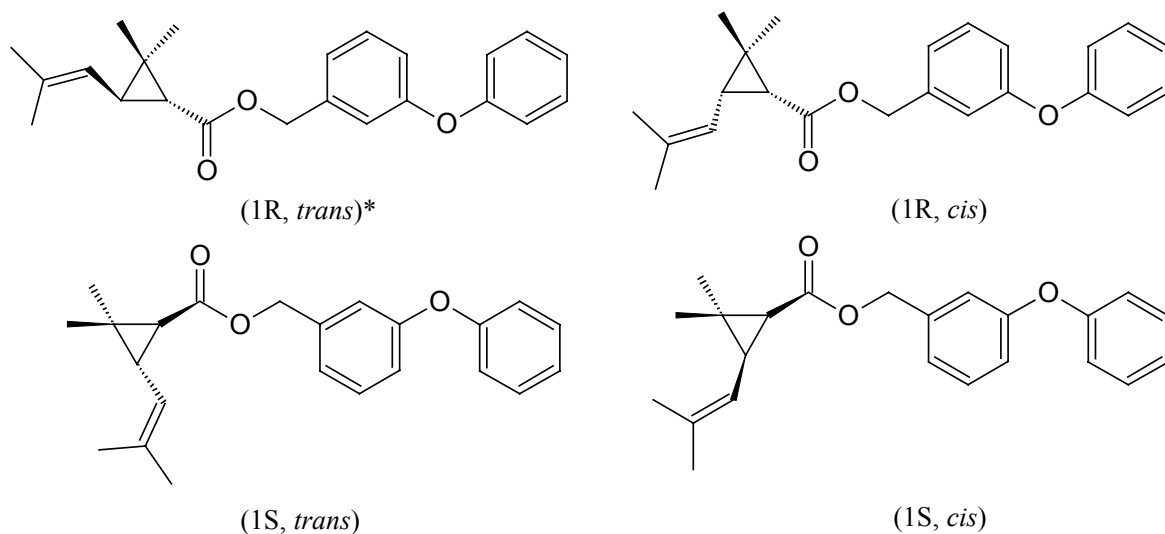


Figura 12. Estruturas dos estereoisômeros da fenotrina. *Isômero mais potente (HIRATA, 1995)

A permetrina (**Figura 13**), foi a primeira substância sintetizada desta família a apresentar estabilidade para uso no campo (ELLIOTT *et al.*, 1973). A introdução de átomos de halogênio em posição vinílica teve um efeito marcante sobre a fotoestabilidade da molécula.

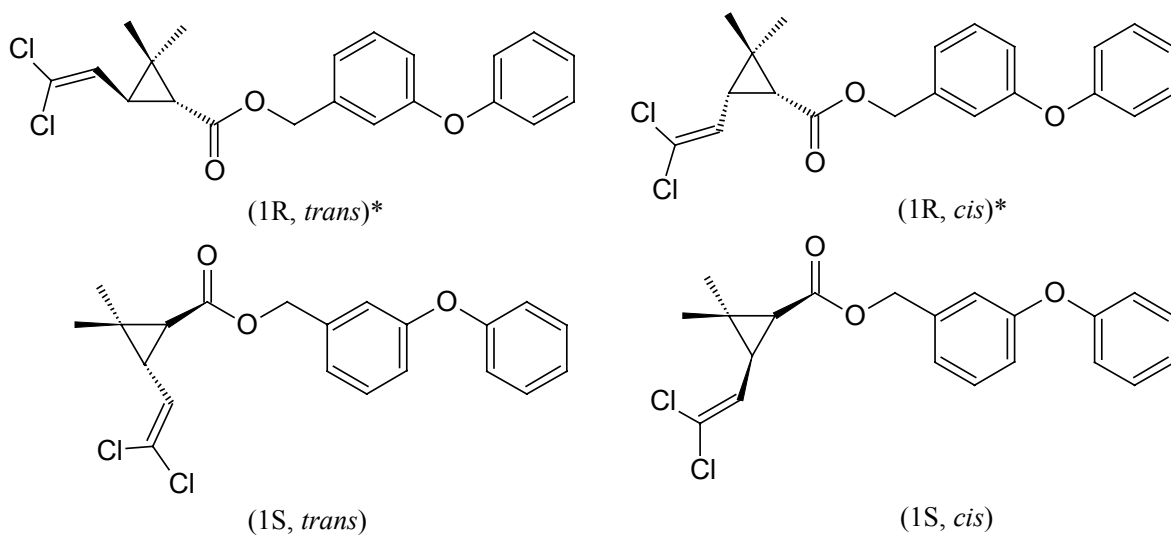


Figura 13. Estruturas dos estereoisômeros da permetrina. *Biopermetrina: Isômero mais potente (ELLIOTT *et al.*, 1973)

As modificações efetuadas na estrutura da bioresmetrina (**Figura 14**), que conduziram à obtenção da biopermetrina, resultaram num composto com maior estabilidade química, uma vez que a fotoestabilidade da permetrina é cerca de cem vezes superior a dos piretróides não halogenados (HIRATA, 1995).

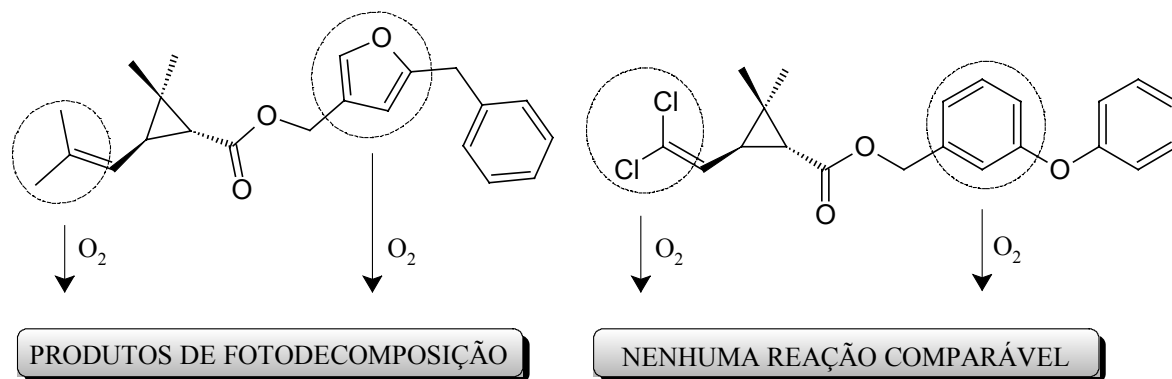


Figura 14. Modificações estruturais na molécula da bioresmetrina alterando sua fotoestabilidade (HIRATA, 1995)

As modificações estruturais introduzidas geraram análogos mais estáveis, preservando, ou mesmo potencializando, a atividade inseticida desejada. Este fato é comprovado quando se compara as atividades da bioresmetrina e da biopermetrina no inseto conhecido como besouro da mostarda (*Phaedon cochleariae*) e a persistência destas substâncias no campo. A persistência da biopermetrina é maior do que dois dias e a DL₅₀ é de 0,1 mg Kg⁻¹, enquanto que a bioresmetrina a persistência é menor do que um dia e a DL₅₀ é de 0,5 mg Kg⁻¹ (HIRATA, 1995).

Um avanço notável na química dos piretróides fotoestáveis foi a preparação da deltametrina (**Figura 15**), um dos oitos possíveis isômeros do 3-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de α -ciano-3-fenoxibenzila (ELLIOTT *et al.*, 1974).

Uma diferença marcante na estrutura da deltametrina é a presença do grupo ciano, na subunidade 3-fenoxibenzil, bem como a substituição dos átomos de cloro por bromo no grupo vinila. A configuração (1R, *cis*) do isômero mais potente da permetrina foi mantida na deltametrina, sendo que esta é cerca de dez vezes mais potente que a permetrina, e mil vezes mais do que a piretrina I (o protótipo natural), frente a diversas espécies de lepidópteros (ELLIOTT & JANES, 1978).

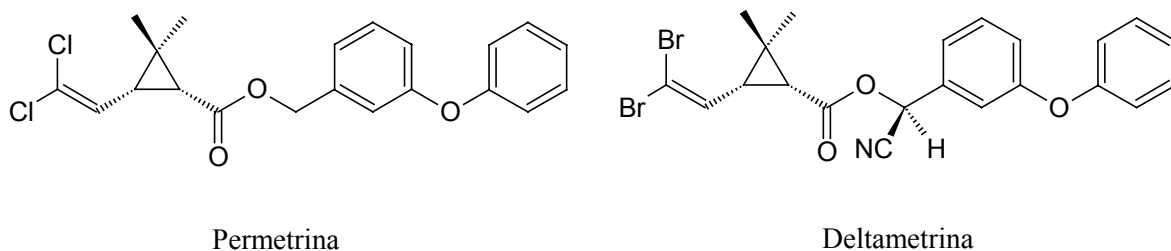


Figura 15. Comparação entre as estruturas da permetrina e da deltametrina, ressaltando as diferenças estruturais (ELLIOTT & JANES, 1978)

Em 1976, foi sintetizado o racemato do fenvalerato (**Figura 16**) (OHNO *et al.*, 1976), um marco importante no desenvolvimento da química dos piretróides, pois até então se pensava que a presença do grupo ciclopropanocarboxilato nestas moléculas era um fator estrutural essencial à atividade biológica. Embora o esfenvalerato guarde pouca semelhança estrutural com a piretrina I, o perfil das duas moléculas é bastante semelhante, como veremos adiante (**Figura 21**, página 24). O desenvolvimento desta molécula enfatiza a importância da busca de novas estruturas que possuam atividade inseticida pronunciada, aliada a uma menor complexidade estrutural.

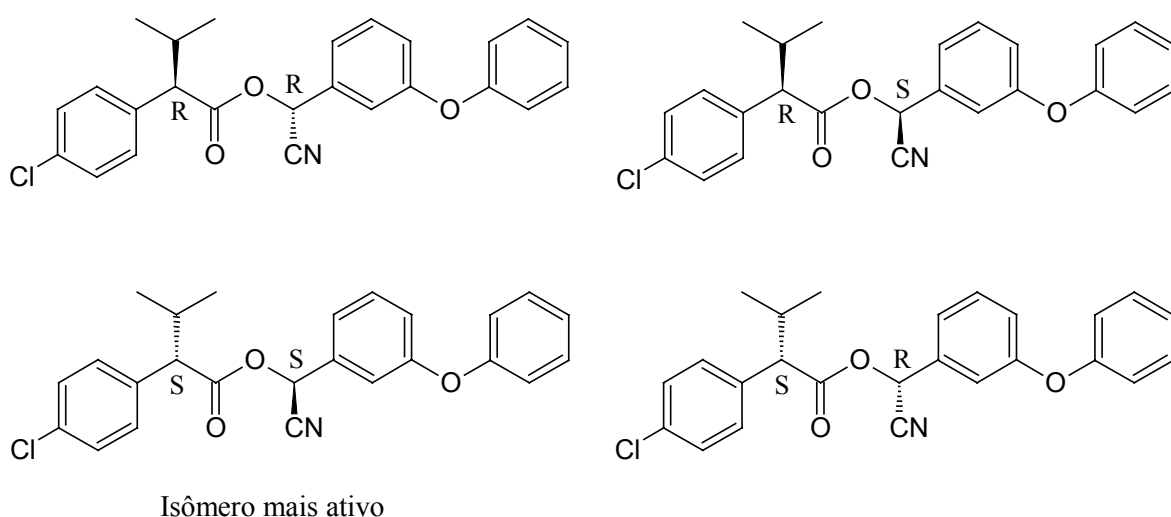


Figura 16. Estruturas dos estereoisômeros do fenvalerato (OHNO *et al.*, 1976)

Em 1980 foi sintetizada uma nova classe química, tendo como principal grupo um éter de oxima (**Figura 17**). A principal característica destas substâncias foi à simplicidade estrutural, confirmando a tese de que os piretróides mais ativos deveriam se relacionar mais com a forma estrutural do que com presença de certos grupos funcionais (BULL *et al.*, 1980).

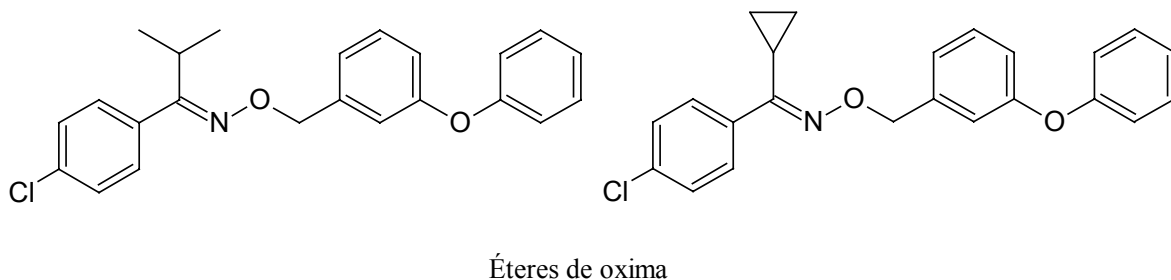


Figura 17. Novos piretróides da classe dos éteres de oxima com alta atividade inseticida (BULL *et al.*, 1980)

Apoiado na tese de simplicidade estrutural, destaca-se o Etofenprox (**Figura 18**), qual foi desenvolvido com base nos requisitos estruturais mínimos necessários à manutenção da atividade inseticida nesta classe de compostos e que hoje se sabe estar relacionada à arquitetura molecular ou “shape” da molécula. Cabe ressaltar a simplicidade estrutural desta molécula quando comparada com os piretróides do tipo éster, como, por exemplo, a ausência de centros assimétricos (ELLIOT, 1989).

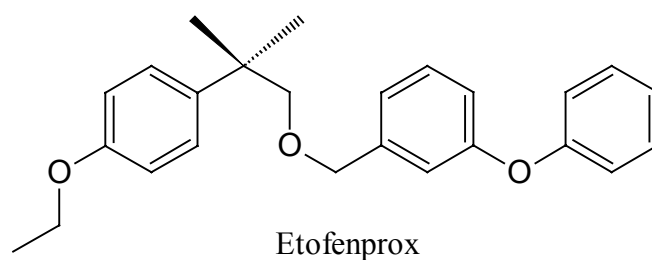


Figura 18. Etofenprox, um piretróide com profundas modificações estruturais (ELLIOT, 1989)

1.3.1.1 RELAÇÃO ESTRUTURA –ATIVIDADE EM PIRETRÓIDES

Baseados na estrutura química e nos sinais e sintomas de toxicidade em animais, os piretróides sintéticos podem ser divididos em duas classes: piretróides do tipo I e do tipo II. Em ratos, os compostos do tipo I provocam um quadro de agressividade, prostração, incoordenação e tremores, conhecido como “Síndrome T” (tremores). Esses compostos compartilham na sua estrutura química a ausência do substituinte α -ciano-3-fenoxibenzil. Os piretróides da classe II, que contêm o grupamento α -ciano substituído, provocam movimentos irregulares dos membros, contorções, salivações profusas e convulsões, que caracterizam a “Síndrome CS” (SODERLUND *et al.*, 2002).

A literatura descreve que a relação estrutura-atividade dos piretróides se relaciona melhor às comparações entre as atividades biológicas dos constituintes individuais de uma mistura do que entre misturas de diferentes inseticidas (HIRATA,1995). Tal explanação torna-se mais evidente quando a aplicamos à aletrina, uma mistura de isômeros, por haver diferença de até cem vezes na atividade biológica entre seus isômeros.

A atividade dos componentes na mistura de isômeros pode se manifestar sob formas diferenciadas, como é observado nas piretrinas, onde a piretrina II é responsável por uma paralisia imediata e temporária, após a qual o inseto se recupera, chamada “knockdown”, ao passo que a piretrina I causa a morte do inseto (BARLOW *et al.*, 1971).

A mudança do grupo metila para metoxicarbonila, da piretrina I para piretrina II (**Figura 19**), propicia um aumento na polaridade da molécula, o que de fato influencia na velocidade de chegada do composto no sítio ativo no sistema nervoso do inseto, o que elucida a ação “knockdown” da piretrina II (BRIGGS *et al.*, 1974), estando os efeitos mais prolongados, os quais de fato matam os insetos, relacionados à piretrina I (BRIGGS *et al.*, 1976).

A presença de grupos doadores ou atratores de elétrons em moléculas de organofosforados e carbamatos, tem influência direta sobre a atividade inseticida desta classe de compostos. Contudo, esse tipo de relação estrutura-atividade não é verificado na classe dos piretróides. A atividade dos compostos da classe dos inseticidas organofosforados e carbamatos se justifica pela habilidade do composto, ou de seus metabólitos, em inibir a enzima acetilcolinesterase, nas fendas sinápticas. Contudo, os piretróides não interagem com tal enzima, estando à atividade biológica dependente, intrinsecamente, da forma molecular, sendo a reatividade química de importância secundária. Daí, a pobre relação da atividade dos piretróides com os grupos que modificam a reatividade química (HIRATA, 1995).

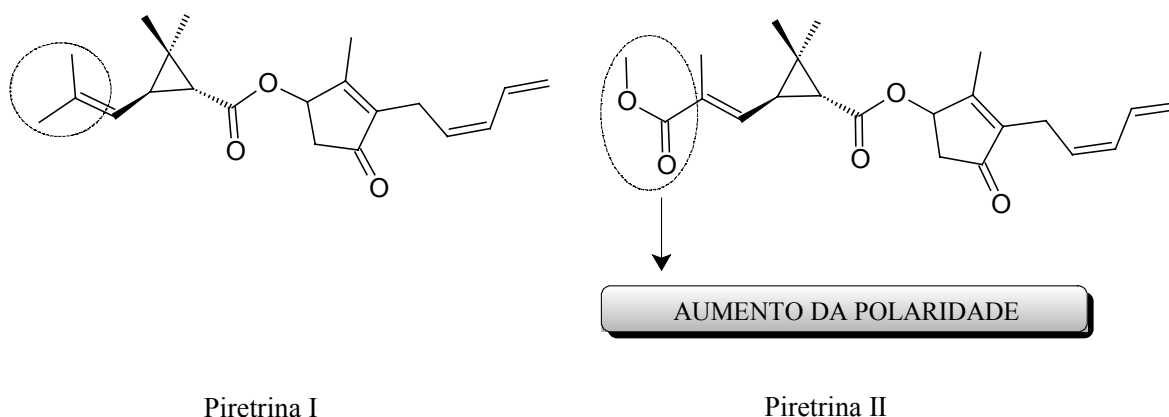


Figura 19. Estruturas da piretrina I e piretrina II, evidenciando os grupos metila e metoxicarbonila, respectivamente (BRIGGS *et al.*, 1974)

A confirmação do principal mecanismo de ação de piretróides surgiu de estudos da genética molecular que evidenciou a redução da sensibilidade neural em *Musca domestica*, indicando alterações nas funções normais das células neurais em insetos, pela modificação das cinéticas dos canais de sódio (SODERLUND *et al.*, 2002) (**Figura 20**).

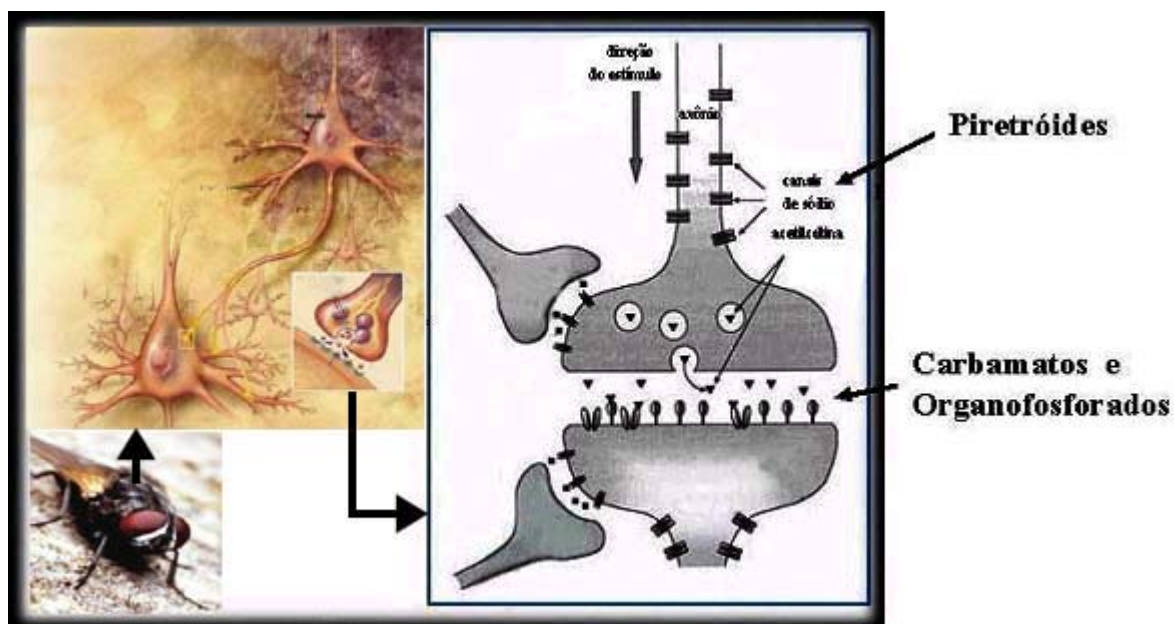


Figura 20. Regiões de atuação dos piretróides, organoclorados e organofosforados no sistema nervoso dos insetos

Em mamíferos, a ação tóxica dos piretróides deriva de sua neurotoxicidade, e ambos os tipos atuam interferindo na abertura de canais de sódio durante a geração e propagação do impulso nervoso. Os piretróides do tipo I prolongam moderadamente a abertura dos canais, resultando em descargas repetidas, enquanto os do tipo II promovem um prolongamento maior da abertura dos canais de sódio, levando à despolarização da membrana e bloqueio do potencial de ação, sem causar disparos repetitivos (BARLOW *et al.*, 2001).

Apesar de sua baixa toxicidade para mamíferos e pássaros, os piretróides são tóxicos para peixes, invertebrados aquáticos e abelhas. Estudos também revelam que invertebrados aquáticos e peixes são extremamente sensíveis aos efeitos neurotóxicos desses inseticidas, quando em contato com a água (REDDY & PHILIP, 1994; MIAN & MULLA, 1992), os quais se têm mostrado mais tóxicos para peixes do que para mamíferos e aves na mesma concentração (BRADBURY & COATS, 1989; EDWARDS *et al.*, 1986; ELLS *et al.*, 1993).

A **Figura 21** ilustra a similaridade estrutural existente entre o esfenvalerato e a deltametrina (HIRATA, 1995). O fato de o esfenvalerato possuir a estrutura da parte éster diferentes daquela apresentada pela deltametrina e, apresentar modo de ação semelhante, vem fortalecer a pressuposição de que, nos piretróides, a forma tridimensional da molécula é muito mais importante para a manifestação da atividade biológica do que a reatividade química.

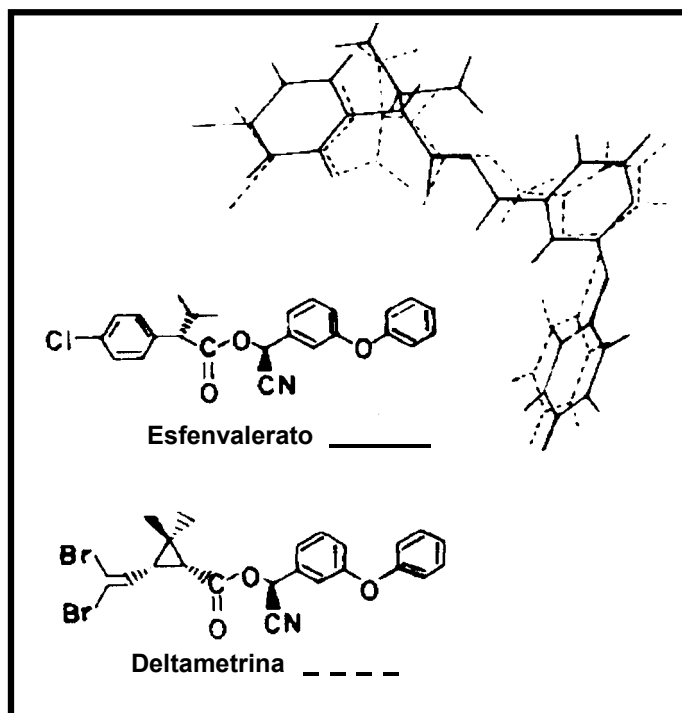


Figura 21. Similaridade estrutural entre o esfenvalerato e a deltametrina (HIRATA, 1995)

Os piretróides, quando comparados a outras classes de inseticidas apresentam reduzido potencial tóxico frente a mamíferos, como pode ser observado na **Tabela 1** (ELLIOTT, 1978).

Tabela 1. Comparação das toxicidades de classes de inseticidas (ELLIOTT, 1978) **

Classe de Inseticidas	Insetos (mg.kg ⁻¹)	Ratos (mg.kg ⁻¹)	Fator de seletividade*
Carbamatos	2,8	45	16
Organofosforados	2,0	67	33
Organoclorados	2,6	230	91
Piretróides	0,45	2000	4500

*Relação entre a DL₅₀ de ratos e insetos

**Valores dados em geométricas medidas de DL₅₀, obtidas para uma série de representativos membros de cada classe, contra quatro espécies de insetos e ratos, sem autorização para publicação das espécies e das substâncias químicas envolvidas.

A baixa toxicidade dos piretróides para os mamíferos é devido à rápida degradação metabólica e a uma possível absorção incompleta pelo trato gastrointestinal (BRIGGS *et al.*, 1974; SODERLUND *et al.*, 2002). A presença na molécula de pontos susceptíveis à reações de oxidação e hidrólise, extremamente comuns no metabolismo dos mamíferos, favorece o processo degradativo e a rápida eliminação nestes organismos. Considerando a estrutura básica dos piretróides (**Figura 22**), a hidrólise ocorre na ligação éster e quebra a molécula em dois fragmentos, uma porção ácida e outra álcool. A oxidação é geralmente o modo de degradação que envolve qualquer parte destas duas porções. Outra reação envolvida é a isomerização, usualmente iniciada pela luz do sol (DEMOUTE, 1989).

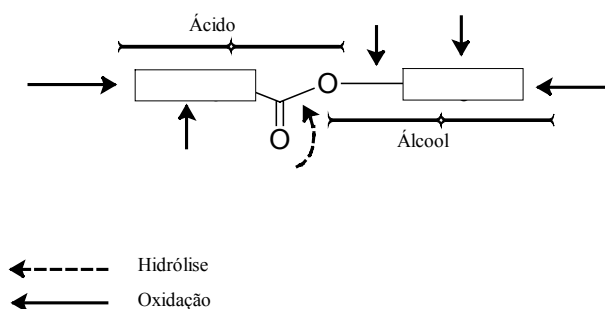


Figura 22. Reações químicas envolvidas na degradação de piretróides (DEMOUTE, 1989)

1.3.1.2 OS PIRETRÓIDES E O MEIO AMBIENTE

Embora o desenvolvimento mundial fosse indispensável, causaram-se danos ao meio ambiente, em decorrência da falta de conhecimento e planejamento com o uso de inseticidas sintéticos, o que gerou até mesmo uma certa despreocupação com as conseqüências futuras.

Os piretróides sintéticos emergiram na contra mão desta via tão deflagrada por agentes ambientalista na década de 60.

Parte da fração do inseticida aplicada no campo, ao atingir o solo, pode interagir com os componentes nele existentes, transformando-se em produtos de menor toxicidade do que as moléculas originais (DEMOUTE, J-P., 1989; KHAN *et al.*, 1993; KATAGI, 1991). A baixa pressão de vapor dos piretróides sintéticos e a sua forte absorção pela matéria orgânica do solo, concorrem para reduzir sua dispersão no ambiente, respectivamente por evaporação ou lixiviação (HIRATA, 1995).

A **Tabela 2** abaixo fornece dados das doses de indicação comercial na aplicação de alguns inseticidas, nas culturas de campo em geral, onde é verificada a vantagem da aplicação de piretróides quando comparados aos inseticidas tradicionais (ELLIOTT, 1978).

Tabela 2. Comparação das doses de alguns inseticidas aplicados no campo (ELLIOTT, 1978)

Classe	Inseticida	Dose (kg.ha ⁻¹)
Organofosforados	Paration	0,6
Carbamatos	Carbaril	0,7
Organoclorados	DDT	1,3
Piretróides	Deltametrina	0,05

Os estudos direcionados com base no binômio estrutura-atividade possibilitaram constatar que os detalhes estruturais essenciais para a toxicidade nesta classe de inseticidas estão latentes em estruturas mais simples como a do Etofenprox (**Figura 18**, página 21), um composto cuja molécula não apresenta a função éster, o anel propânico e nem outros centros assimétricos presentes nos demais piretróides até então estudados (ELLIOTT, 1989). Esta nova molécula sintetizada baseada em requisitos mínimos estruturais, apresentou uma redução valorosa na toxicidade para peixes em comparação com outros piretróides, como por exemplo a deltametrina (HIRATA, 1995).

A grande vantagem do emprego de piretróides, reside no fato destes serem mais seletivos, mais eficientes, exigindo menor quantidade de produto aplicado por hectare, por conseguinte causando uma menor agressão ao meio-ambiente, bem como uma menor exposição do agricultor aos agrotóxicos. Essa tendência vem sendo explorada em maior ritmo, desde o início da década de 80 (HIRATA, 1995).

1.3.2 A BUSCA POR NOVOS INSETICIDAS NATURAIS

Atualmente, um dos principais incentivos á busca de novos inseticidas de origem natural tem sido a suposição da opinião pública de que, inerentemente, os produtos naturais são mais seguros que os sintéticos. Apesar desta afirmação não ser sempre cientificamente comprovada, o mercado permite preços especiais para produtos chamados “orgânicos” ou “naturalmente produzidos”. De uma forma geral, os inseticidas naturais não são persistentes, ou seja, degradam-se com maior velocidade que os sintéticos, não deixando resíduos no alimento ou no meio-ambiente. Este tendência econômica, aliada ao panorama político global, tem criado grandes oportunidades para o desenvolvimento de inseticidas naturais nos laboratórios de pesquisas em universidades e indústrias em todo mundo. Para um inseticida natural ser comercialmente viável, ele não pode ser apenas eficaz, mas deve preencher uma série de requisitos, como: seletividade contra inimigos naturais, baixa toxicidade ambiental, reduzidas toxicidade em mamíferos, biodegradabilidade e ausência de fitotoxicidade.

Entre os critérios práticos que devem ser preenchidos estão: fonte de matéria-prima abundante, baixo custo, facilidade para a padronização dos compostos ativos em variedades naturais da planta, fonte potencial para patentear a tecnologia da obtenção dos compostos inseticidas.

Como foi mostrado até aqui, as piretrinas naturais serviram como compostos protótipos para o desenvolvimento de uma série de substâncias com elevadas atividades inseticidas e reduzida toxicidade. Seguindo esta mesma estratégia, muitos pesquisadores da área de produtos naturais têm demonstrado especial interesse na avaliação da atividade inseticida de diversas moléculas isoladas de fontes naturais. Estas, uma vez sendo confirmadas as suas atividades inseticidas, mesmo sendo isoladas em quantidades reduzidas, podem servir de inspiração para a descoberta de novas famílias de substâncias inseticidas de origem sintética (CROMBIE, 1999; PACHLATKO, 1998).

Inseticidas derivados de produtos naturais foram muito utilizados até 1940, principalmente a nicotina, um alcalóide extraído das folhas de *Nicotina tabacum* e *Nicotina rustica*, pertencentes à família das Solanaceae, associado a nornicotina e anabasina (**Figura 23**), (PACHLATKO, 1998).

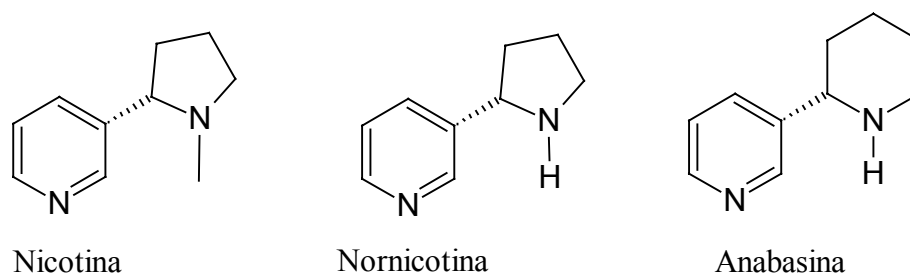


Figura 23. Estrutura química da nicotina, nornicotina e anabasina (PACHLATKO, 1998)

O ressurgimento dos inseticidas naturais nos últimos anos é devido, em parte, ao uso indiscriminado de compostos clorados e fosforados. O processo de seleção natural escolhia insetos resistentes e com a reprodução destes, novas variedades mais resistentes eram geradas, e em resposta a esse processo, a cada instante um novo inseticida era obtido. Porém, a simples introdução de novos produtos com potencial de toxidez cada vez mais elevado, não garantia o controle em médio nem mesmo curto prazo, pois a natureza, através de seus próprios mecanismos, acaba se adaptando e daí advém à resistência.

Os novos inseticidas sintéticos começaram a ser desenvolvidos para terem seletividade, atacando pragas específicas, e não destruindo inimigos naturais dos insetos, bem como serem biodegradáveis.

A persistência deixou de ser uma vantagem, pois seria preferível reduzir a população de insetos no período de maior incidência a erradicá-los por completo, o que geralmente resultava em contaminação dos alimentos, solo e porventura dos próprios agricultores.

A incorporação de substâncias alelopáticas tem sido outra abordagem de grande valia no manejo agrícola, por reduzir o uso de herbicidas, fungicidas e inseticidas, e, por conseguinte, a deterioração ambiental. Compostos voláteis como os terpenóides são liberados de plantas em regiões secas, ao passo que fitotoxinas, como compostos fenólicos, flavonóides ou alcalóides, são liberados de plantas em zonas úmidas (CHOU, 1989). Com base nessa tendência, vêm sendo pesquisados e descobertos diversos óleos essenciais e extratos de plantas como potentes agentes de controle em produtos estocados (*Tribolium castoneum*

Herbst, Sistophilus orizae L., entre outros), agindo como inseticidas por contato (SHAAYA *et al.*, 1997).

Entre os diversos compostos de origem natural com comprovada atividade inseticida, destacam-se os rotenóides, limonóides, alcalóides, terpenóides, cumarinas e rocaglamidas.

1.3.3 ROTENÓIDES

Dentre os rotenóides com atividade inseticida destaca-se a rotenona (**Figura 24**), utilizada pela primeira vez como inseticida em 1848 na Malásia, embora seu estudo químico tenha sido iniciado somente em 1892. A rotenona ocorre principalmente em leguminosas no gênero *Derris*. Na Indonésia é encontrada nos gêneros *Lanchocarpus*, na África e América do Sul nos gêneros *Tephrosie* e *Munduela* (BOYCE *et al.*, 1974; FUKAMI & NAKAJIMA, 1971).

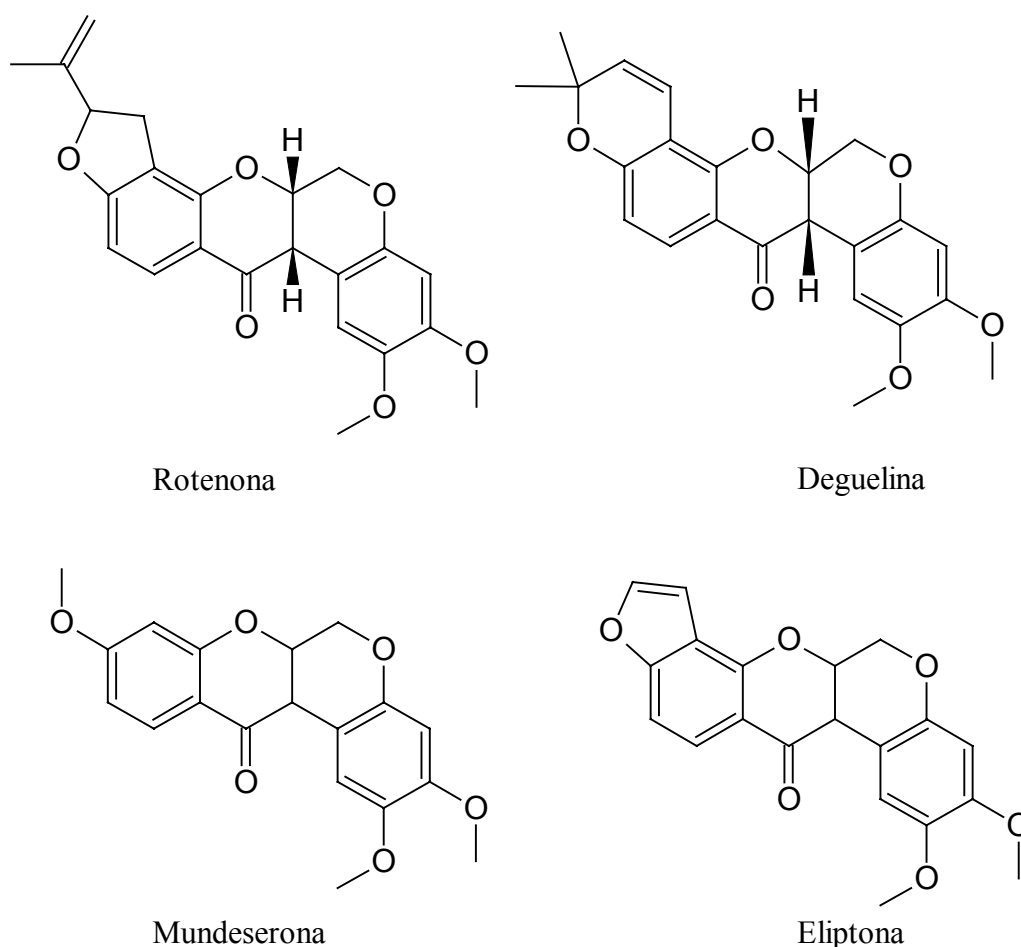
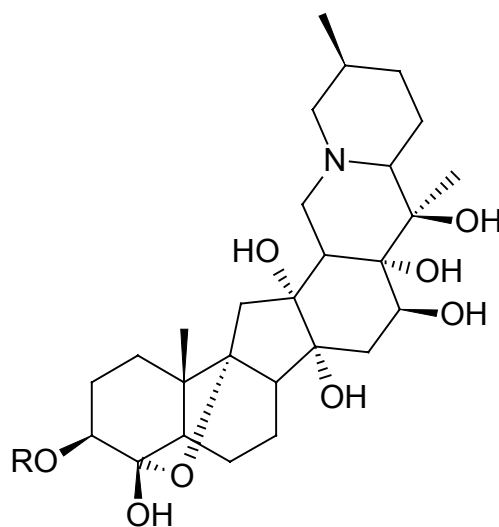


Figura 24. Estruturas de alguns rotenóides com atividade inseticida (BOYCE *et al.*, 1974)

A rotenona é o derivado desta classe com maior atividade inseticida, mas outros compostos desta família também apresentam potencial para uso como inseticida, dentre estes podemos citar a deguelina, a mundeserona e a eliptona (**Figura 24**). Em condições de campo, a rotenona sofre inativação devido à degradação fotoquímica, térmica e ao contato com ar. Esta inativação ocorre em tempo relativamente curto, com degradação completa entre dois e três dias no verão e cinco a seis dias no inverno (METCALF, 1995). Além da atividade inseticida, constam na literatura relatos que confirmam o efeito fagoinibidor dos rotenóides em lepidópteros, o que é de grande valia, pois em geral as borboletas não acarretam prejuízos à agricultura, porém suas formas jovens, as lagartas, sim (HASSAMALI *et al.*, 1989).

1.3.4 ALCALÓIDES

Os alcalóides constituem-se como uma das principais classes de produtos naturais, devido não só a sua vasta ocorrência e variado perfil estrutural, mas também às atividades biológicas que exibem. Dentre estes, destacam-se os alcalóides veratrínicos e a nicotina. Os de maior atividade inseticida são: veratridina (**Figura 25**), e seus derivados, o 3-veratroil e cevadina que, por apresentarem baixa toxicidade a insetos benéficos ao homem, ocupam lugar de importância no estudo dos inseticidas de origem natural (GODFREY, 1995).



Veratridina [R=3,4-(CH₃)₂PhCO]

Figura 25. Estrutura da veratridina (GODFREY, 1995)

Os alcalóides estemofolina, estemonina e estemopironina, isolados das folhas da espécie *Stemona japonica*, da família Stomaceae, apresentaram elevada atividade contra larvas de *Bombix morri*, quando no quarto estágio de desenvolvimento. Extratos aquosos das raízes desta família são amplamente empregados na China como inseticidas domésticos e no tratamento de parasitas humanos e de gado. Dentre estes, destaca-se a estemofolina (**Figura 26**) que apresentou uma atividade 10^4 vezes maior que os outros dois (PILLI & OLIVEIRA, 2000).

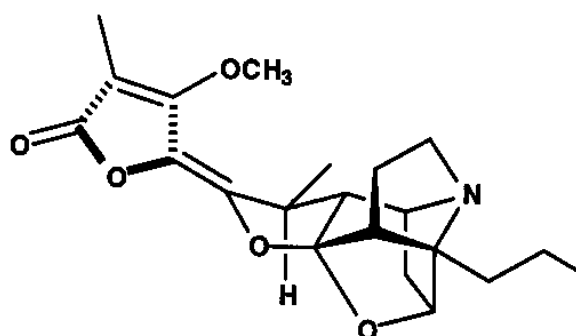
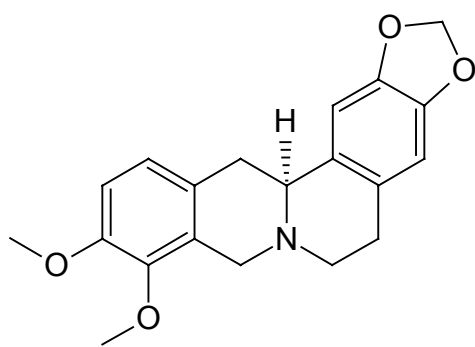


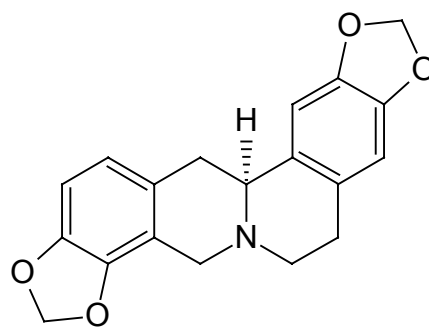
Figura 26. Estrutura da estemofolina (PILLI & OLIVEIRA, 2000)

Extratos metanólicos de *Corydalis bulbosa*, da família da Papaveraceae, também utilizada na medicina popular chinesa, demonstraram elevada atividade inseticida sobre *Drosophila melanogaster* Mein. Estudos fitoquímicos demonstraram que esta atividade é decorrente da presença de quatro alcalóides do tipo protoberbeníricos (**Figura 27**), (MIYAZAWA *et al.*, 1998).

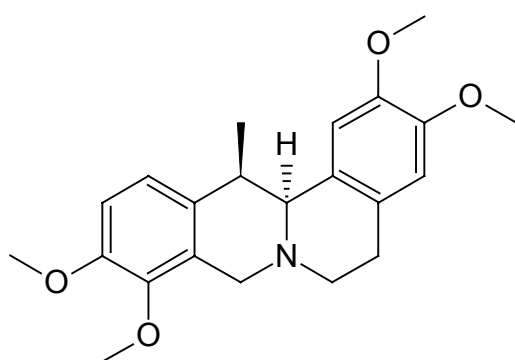
Dentre as substâncias mencionadas, a tetraidroberberina e a tetraidrocoptisina foram as que apresentaram maior atividade inseticida, respectivamente. Ensaio com a enzima acetilcolinesterase, obtida da cabeça de espécimes adultos de *Drosophila melanogaster* Mein, sugerem que a atividade tóxica destes alcalóides deve-se à inibição desta enzima (MIYAZAWA *et al.*, 1998).



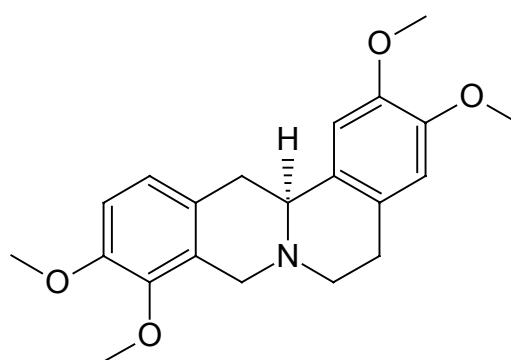
Tetraidroberberina



Tetraidrocoptisina



Coridalina



Tetraidropalmatina

Figura 27. Estrutura dos constituintes dos extratos metanólicos de *Corydalis bulbosa* (Papaveraceae), planta utilizada na medicina popular chinesa (MIYAZAWA *et al.*, 1998)

Amidas isoladas de plantas do gênero Piper (Piperaceae), apresentaram elevada atividade inseticida. Dentre estas destacamos a piperina (**Figura 28**), principal constituinte de *Piper nigrum* (PAULA *et al.*, 2000). Outras alquenilamidas estruturalmente relacionadas, como por exemplo a piltorina (**Figura 28**), isolada de *Artemisia dracunculus*, também apresentaram atividade inseticida e atividade protetora sobre cereais estocados (SAADALI *et al.*, 2001).

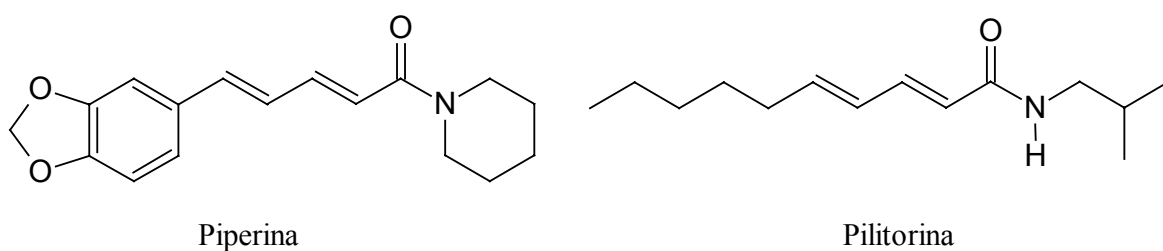


Figura 28. Alquenilamidas com atividade inseticida (PAULA *et al.*, 2000)

Como inseticida, a nicotina é provavelmente o alcalóide mais conhecido. A nicotina é altamente tóxica, com DL_{50} oral em ratos de 30mg/kg, mas é rapidamente eliminada do corpo do animal. Na presença de luz decompõe-se rapidamente. É também utilizada como inseticida de contato em ácaros.

A atividade da nicotina como inseticida está relacionada com sua semelhança na configuração e distribuição de cargas com a acetilcolina, o que a torna extremamente tóxica a muitas espécies de insetos (**Figura 29**, GODFREY, 1995).

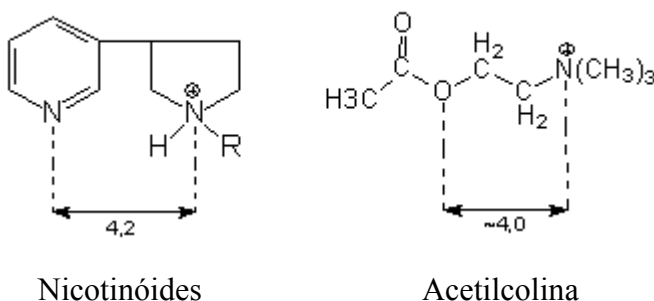


Figura 29. Semelhança estrutural entre a nicotina e a acetilcolina. Os valores são dados em Å (GODFREY, 1995)

As propriedades inseticidas da nicotina estão relacionadas essencialmente com:

- o anel piridínico;
- um nitrogênio altamente básico no anel pirrolidínico;
- a distância de 4,2 Å entre os dois átomos de nitrogênio;
- a não substituição da posição α do anel piridínico.

Entretanto, a barreira iônica ao redor do nervo sináptico do inseto impede a penetração efetiva de compostos ionizados. No caso da nicotina, o nitrogênio no anel aromático é pouco básico ($pK_a \sim 3,0$) e o nitrogênio da pirrolidina é moderadamente básico ($pK_a \sim 8,0$). Desta forma, em pH fisiológico, cerca de 90% do composto é protonado no nitrogênio pirrolidínico. Os nicotínóides que possuem ação inseticida alta geralmente apresentam-se na forma ionizada em pH fisiológico (GODFREY, 1995).

Enquanto as bases livres penetram facilmente no tecido dos insetos, o íon nicotínio, com carga positiva no nitrogênio pirrolidínico, é lento para penetrar. Alcançando o fluido corporal, um equilíbrio é estabelecido entre os dois. Como somente bases livres passam através da barreira sináptica, o íon nicotínio é metabolizado e excretado. Após a penetração através da barreira do nervo um novo equilíbrio é estabelecido entre o íon e a base livre, regenerando o íon nicotínio, o qual interage com a acetilcolinaesterase, atuando como inseticida (GODFREY, 1995).

1.3.5 TERPENÓIDES

Vários produtos naturais da classe dos terpenos apresentaram elevada atividade inseticida. Como exemplo temos a 1,2-epoxi-pulegona (**Figura 30**), monoterpene que é o principal componente inseticida de *Lippia stoechadiofolia*, planta da família Lamiaceae. Há indícios que levam a admitir que a sua ação inseticida está relacionada à inibição de acetilcolinesterase nos insetos (GODFREY, 1995). Na classe dos sesquiterpenos, encontram-se relatos sobre o efeito fagoinibidor de cerca de cinquenta sesquiterpenolactonas (PICMAN, 1986). Sesquiterpenos do grupo cadinano e diidro- β -agarofurano (**Figura 30**) demonstraram também uma elevada atividade como fagoinibidores e inseticidas (GONZALEZ *et al.*, 1997 & PORTER *et al.*, 1995). Um fagoinibidor é definido como uma substância capaz de inibir o apetite dos insetos, desta forma ele não mata diretamente, mas os indivíduos são levados à morte por fome.

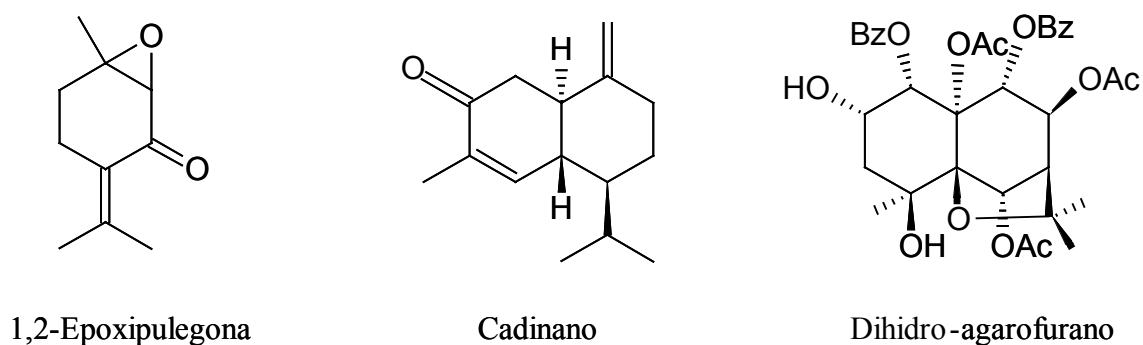


Figura 30. Estruturas dos 1,2-epoxipulegona, bem como dos grupos cadinano e diidro-agarofurano (GONZALEZ *et al.*, 1997 & PORTER *et al.*, 1995)

Um outro exemplo da classe dos terpenos que também apresenta atividade fago-inibidora é a rodojaponina III (diterpeno isolado de *Rhododendron molle*). Alguns diterpenos do grupo labdano apresentaram atividade como inibidores do crescimento larval (**Figura 31**) (SERRANO *et al.*, 1999).

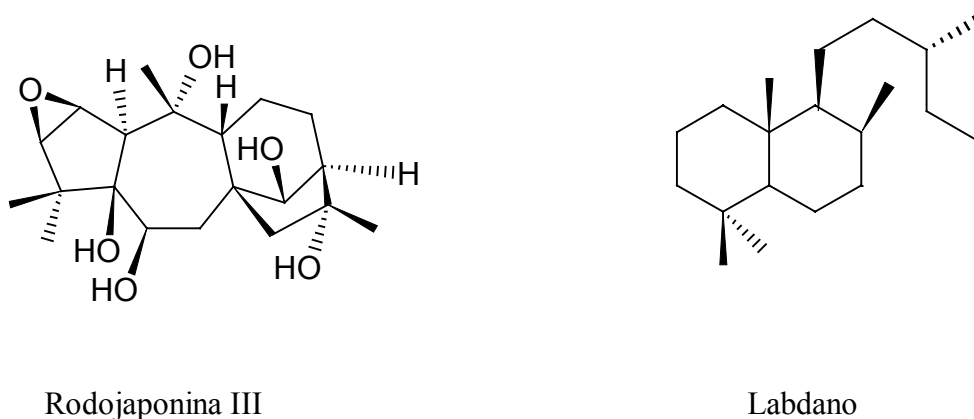


Figura 31. Estrutura de diterpenos úteis no controle de insetos (SERRANO *et al.*, 1999)

No estudo da relação estrutura-atividade dos nortriterpenos testados notou-se que a ausência de hidrogênio na posição C20 é uma característica essencial para a atividade da molécula. Dentre os nortriterpenos destacam-se as quinona-metídeos pristimerina, tingenona e a 20- α -hidroxitingenona (**Figura 32**), (REMBOLD *et al.*, 1989) isoladas de *Maytenus sp.*

(Celastraceae). Estes compostos apresentaram atividade inseticida sobre a *Cydia pomonella* L., sendo a 20- α -hidroxitingenona a mais ativa, produzindo mortalidade larval similar ao obtido com extratos contendo azadirachtina (limonóide representado na **Figura 33**, página 37).

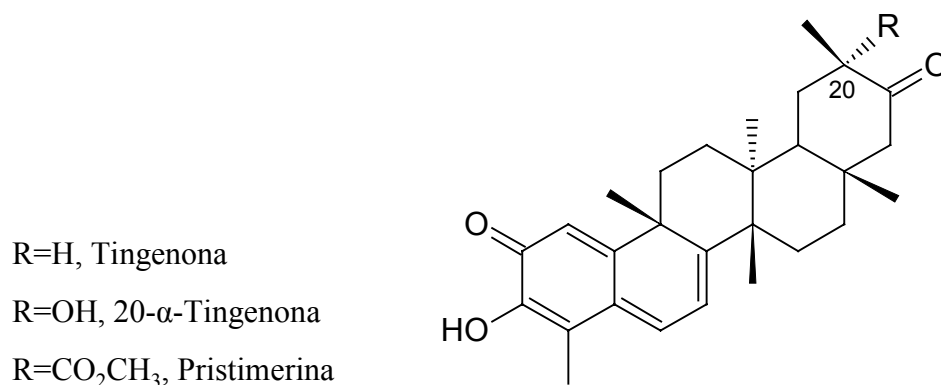


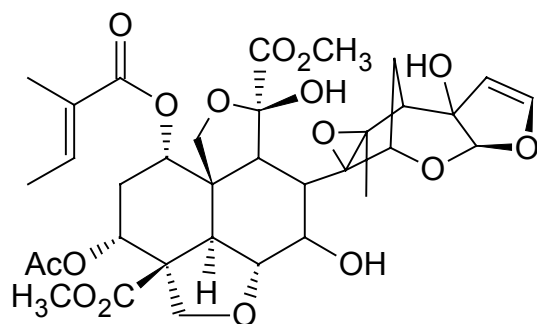
Figura 32. Nortriterpenos do tipo quinona-metídeos (REMBOLD *et al.*, 1989)

1.3.6 LIMONÓIDES

São substâncias também conhecidas como melicinas ou tetranortriterpenóides, sendo isoladas apenas de plantas pertencentes às famílias Meliaceae, Rutaceae e Caneoraceae (REMBOLD *et al.*, 1989).

Nos limonóides, a atividade inseticida exerce efeito interferindo no crescimento, como também por fagoinibição. A azadirachtina é isolada de plantas pertencentes à família Meliaceae e apresenta potente atividade inseticida. São de ocorrência restrita a duas plantas: a *Azadirachta indica*, conhecida na Índia como “neem” e a *Melia azedarach* de origem asiática e introduzida em vários países. No Brasil, é conhecida como “cinamomo” ou erva Santa-Bárbara. A azadirachtina (**Figura 33**) interfere em glândulas endócrinas que controlam a metamorfose em insetos, impedindo o desenvolvimento da ecdise (REMBOLD *et al.*, 1989).

Encontra-se no mercado o “Margosan-O”, um produto comercial que apresenta atividade fagoinibidora, e que possui como principal componente ativo a azadirachtina, a qual pode ser extraída de *Azadirachta indica*, principalmente dos frutos.



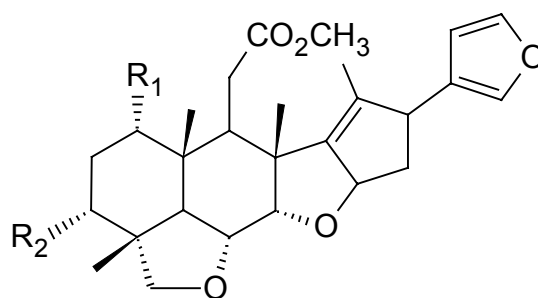
Azadirachtina

Figura 33. Estrutura da azadirachtina, um inseticida natural (REMBOLD *et al.*, 1989)

Rembold e colaboradores, desenvolveram um estudo de SAR com a azadirachtina e com outras substâncias obtidas por modificação estrutural, chegando a algumas características estruturais mínimas, necessárias à atividade inseticida (REMBOLD *et al.*, 1989):

- O sistema decalínico deve ter duas hidroxilas, para se obter atividade máxima;
- Um grupamento epóxi deve estar presente a uma distância correta entre as duas hidroxilas. Sendo que algum efeito adicional pode ser obtido das dihidroxilas e/ou grupo cetálico;
- O anel diidrofurano ou uma cadeia laretal, a uma distância correta do grupamento epóxi, aumenta a atividade de análogos de azadirachtina.

A salinina (**Figura 34**) é também extraída da *Azadirachta indica*, sendo obtida em quantidades bem maiores que a azadirachtina. Este limonóide é praticamente atóxico aos insetos, ou seja, possui baixa atividade inseticida. Porém, uma simples reação de hidrogenação, onde o grupo tigloila e o anel furano são reduzidos, transforma-o num potente inseticida, agindo sobre *Leptinotarsa decemlineata*, uma praga que ataca a batata (YAMASAKI & KLOCKE, 1989).



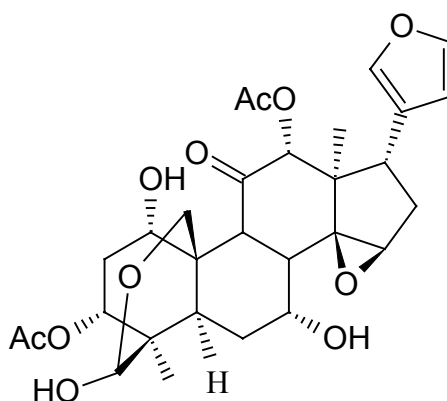
Salinina: $R_1 = \text{Tig.}$, $R_2 = \text{OAc}$

Derivado: $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$

$R_2 = \text{OAc}$

Figura 34. Estrutura da salinina e de um derivado obtido por reação de hidrogenação (YAMASAKI & KLOCKE, 1989)

A toosendanina (**Figura 35**) é outro importante limonóide encontrado em *Melia toosendan* e *Melia azedarach*. Trata-se de um potente fago-inibidor, possuindo também atividade contra pragas e fungos que atacam diversas plantas (YAMASAKI & KLOCKE, 1989).



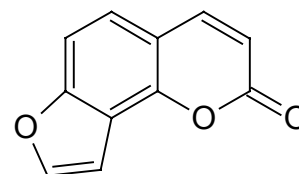
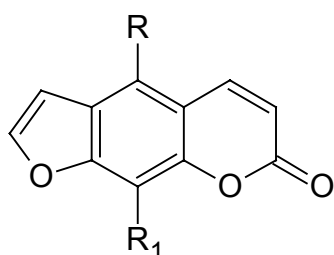
Toosendanina

Figura 35. Estrutura da toosendanina (YAMASAKI & KLOCKE, 1989)

1.3.7 FURANOCUMARINAS

São moléculas comumente encontradas em plantas das famílias Rutaceae e Umbelleferaceae. Algumas furanocumarinas, como por exemplo, a xantotoxina (**Figura 36**), isolada de *Daucus corata*, da família Umbelliferaceae, são conhecidas pela sua capacidade, quando ativadas pela luz, de reagir com bases piridínicas de RNA e DNA, impedindo, desta forma, a infestação de lagartas.

A redução da capacidade reprodutiva de borboletas, atuando em lagartas de *Papilio polyxenes*, é o modo de ação de uma furanocumarina angular, o isopsoraleno (**Figura 36**), (BEREMBAUM, 1978). Quatro furanocumarinas lineares isoladas de *Thamnosma Montana* possuem atividade contra as larvas de *H. virescens*, são elas: xantotoxina, psoraleno, bergapteno e isopimpinellina. (**Figura 36**). Destas, as três primeiras mostraram ser tóxicas, ao passo que todas inibiram o crescimento das larvas através de atividade fagoínibidora (KLOCKLE *et al.*, 1989).



R= H, R ₁ =OCH ₃	Xantotoxina
R=R ₁ =H	Psoraleno
R=OCH ₃ , R ₁ =H	Bergapteno
R=R ₁ =OCH ₃	Isopimpinellina

Isopsoraleno

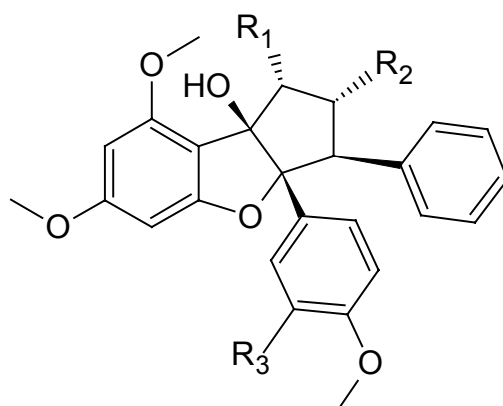
Figura 36. Estruturas de furanocumarinas ativas contra as larvas de *H. virescens* e *Papilio polyxenes* (KLOCKLE *et al.*, 1989)

1.3.8 ROCAGLAMIDAS

São amidas aromáticas que tem como esqueleto básico o sistema ciclopenta [b]benzofurano, comumente denominadas de rocaglamidas. Extratos de espécies do gênero *Agladia sp.* da família da Meliaceae apresentam elevada atividade inseticida contra várias pragas, fato este que conduziu ao isolamento de uma classe de substâncias com atividade inseticida tão potente quanto a azadirachtina ou limonóide.

A rocaglamida foi a primeira substância desta classe a ser isolada, sendo responsável pela potente atividade inseticida do extrato metanólico das folhas de *A. odorata* sobre *Peridroma Saucia*. Vários derivados da rocaglamida foram isolados e todos apresentaram elevada atividade inseticida. Na Tabela 3 são apresentados alguns desses derivados que apresentam potente atividade sobre *Spodoptera Littoalis* (NUGROHO *et al.*, 1997 & 1999).

Tabela 3. Alguns derivados da rocaglamida com potente atividade inseticida sobre *Spodoptera littoralis* (NUGROHO *et al.*, 1997 & 1999)



Derivado	R ₁	R ₂	R ₃	LC ₅₀ (ppm)	EC ₅₀ (ppm)
1	OH	CON(CH ₃) ₂	H	0,9	0,08
2	OH	CONHCH ₃	H	1,3	0,27
3	OH	CON(CH ₃) ₂	OH	1,5	0,21
4	OH	CON(CH ₃) ₂	OCH ₃	1,0	0,09
5	OH	CONH ₂	H	0,8	0,05
6	OH	CONH(CH ₂) ₄ OH	H	1,5	0,37
7	OH	CONHCH ₃	OH	1,1	0,18
8	OH	COOCH ₃	OH	1,1	0,27
9	OCOCH ₃	CONH ₂	H	2,0	0,14
Azadirachtina*				0,9	0,04

*A azadirachtina foi usada como composto de referência (Figura 31, página 36)

1.3.9 JUVENÓIDES

As diversas mudanças que ocorrem durante o desenvolvimento dos insetos são controladas por hormônios secretados pelo sistema neuroendócrino. As células neurosecretoras do protocérebro liberam um hormônio, freqüentemente denominado como hormônio do cérebro, que transmite neuromensagens às glândulas endócrinas e a outros tecidos. Alguns desses hormônios são conhecidos como hormônios juvenis (JH). Existem muitas substâncias sintéticas e naturais que imitam a ação desses hormônios e são conhecidas como “análogos de JH”.

Os “análogos de JH”, ou juvenóides, atuam de forma a suprimir a diferenciação adulta e manter o inseto na fase imatura, impedindo desta forma que eles se reproduzam. Os juvenóides podem interromper o processo de desenvolvimento do inseto, levando-o à morte, mas não provocam reações em outras classes de animais. Alguns juvenóides estão mostrados na **Figura 37** (GODFREY, 1995).

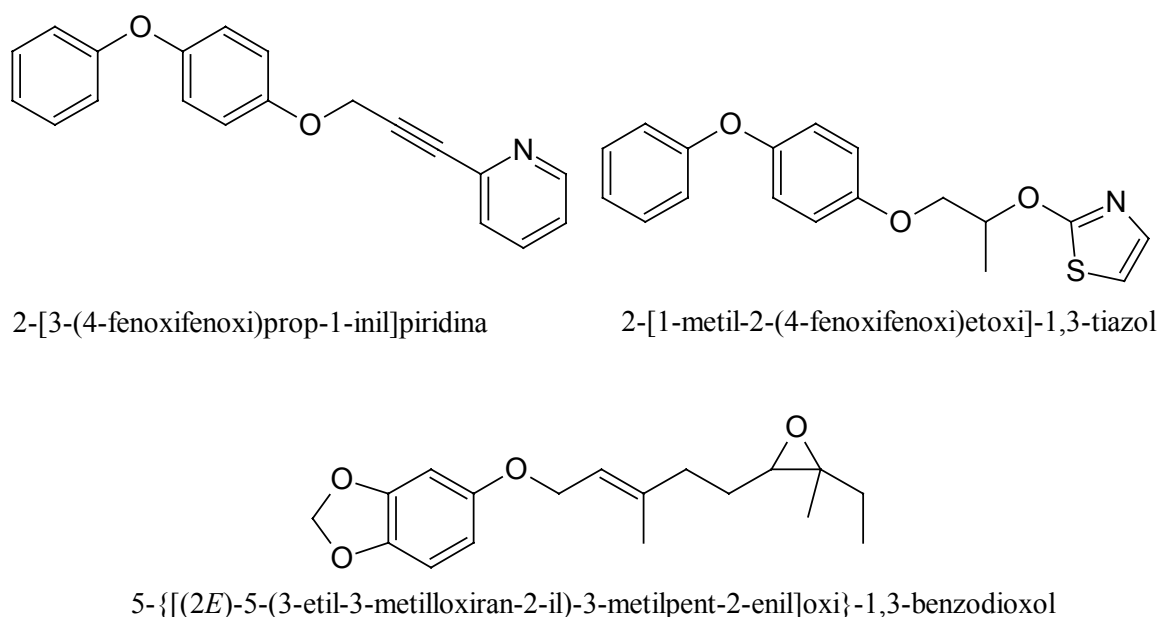


Figura 37. Exemplos de juvenóides (GODFREY, 1995)

Os juvenóides abrangem uma grande variedade de compostos acíclicos e aromáticos. Quase todos podem ser produzidos em laboratório e possuem uma característica em comum: são hormonomiméticos e afetam os processos fisiológicos em seus vários estágios.

Os juvenóides geralmente interferem na embriogênese e são letais ao embrião, entretanto também estimulam o desenvolvimento do ovário e a formação de ovos maduros.

O controle de insetos por juvenóides é baseado no fato de que nos ciclos de vida do inseto existem períodos de tempo precisos e definidos durante os quais a presença ou ausência de hormônios juvenis é vital ao inseto. A adição desses hormônios, que penetram facilmente no inseto, resulta em um desenvolvimento anormal, levando-o à morte.

Alguns dos juvenóides são seletivos em sua ação e afetam somente alguns estágios do desenvolvimento de poucas espécies. Além disso, a atividade de alguns juvenóides é específica para algumas famílias de espécies de insetos, enquanto outros juvenóides apresentam atividade contra uma grande variedade de espécies. Algumas espécies de insetos respondem a uma grande variedade de estruturas, enquanto outras são sensíveis somente a compostos específicos.

A relação entre a estrutura e a atividade obtida com um grupo de insetos freqüentemente não é aplicável para outro grupo e generalizações são muito difíceis de serem feitas. Entretanto, pequenas diferenças na atividade entre espécies de mesmo gênero costumam ser observadas. Para um tipo específico de juvenóide, mudanças em grupos funcionais que produzem um aumento na atividade em uma espécie pode causar um decréscimo em outra (MINAKUCHI & RIDDIFORD, 2006).

Os hormônios juvenis naturais e muitos juvenóides são moléculas muito flexíveis em solução e podem adotar diversas conformações. Entretanto, a conformação ativa que estes compostos assumem é muito difícil de ser determinada. Geralmente os sítios de ligação nos hormônios juvenis reconhecem características estereoquímicas com alta especificidade. Um dos possíveis isômeros ópticos ou geométricos é geralmente responsável por toda a atividade morfogenética.

Em geral o tamanho de um juvenóide corresponde a uma cadeia alifática de carbonos de 14-17 unidades ($\sim 21\text{Å}$), mas o comprimento ideal varia para as diferentes espécies de insetos.

O tamanho total e a forma da molécula, sua lipofilicidade, a ramificação ao longo do esqueleto carbônico em posições críticas, o caráter e o local das ligações olefinicas e dos centros aromáticos, a dimensão e os tipos de grupos funcionais terminais e a respectiva hidrofobicidade exercem grande influência na atividade biológica. A rigidez da molécula influencia nas possíveis conformações que o juvenóide pode adotar e pode ter um efeito principal na atividade e especificidade (MINAKUCHI & RIDDIFORD, 2006).

Como vemos nos poucos exemplos selecionados, a natureza é uma fonte rica em

produtos interessantes e com potencial aplicação na área de controle de insetos. Certamente, os produtos de origem natural continuarão sendo introduzidos no mercado e, principalmente, servindo de inspiração para a síntese de novos análogos com atividade inseticida potencializada, que sejam economicamente viáveis e que causem reduzidos impactos ambientais.

Capítulo 2

Objetivos

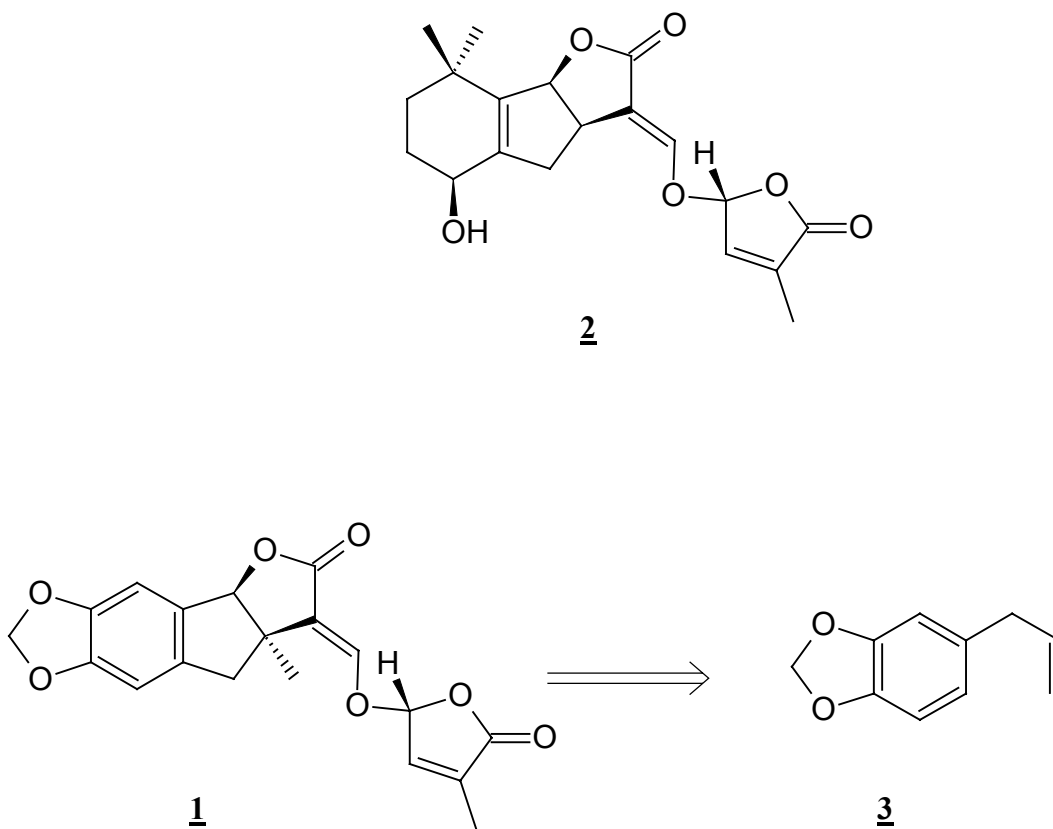
e

Justificativas

Universidade Federal
RURAL
do Rio de Janeiro

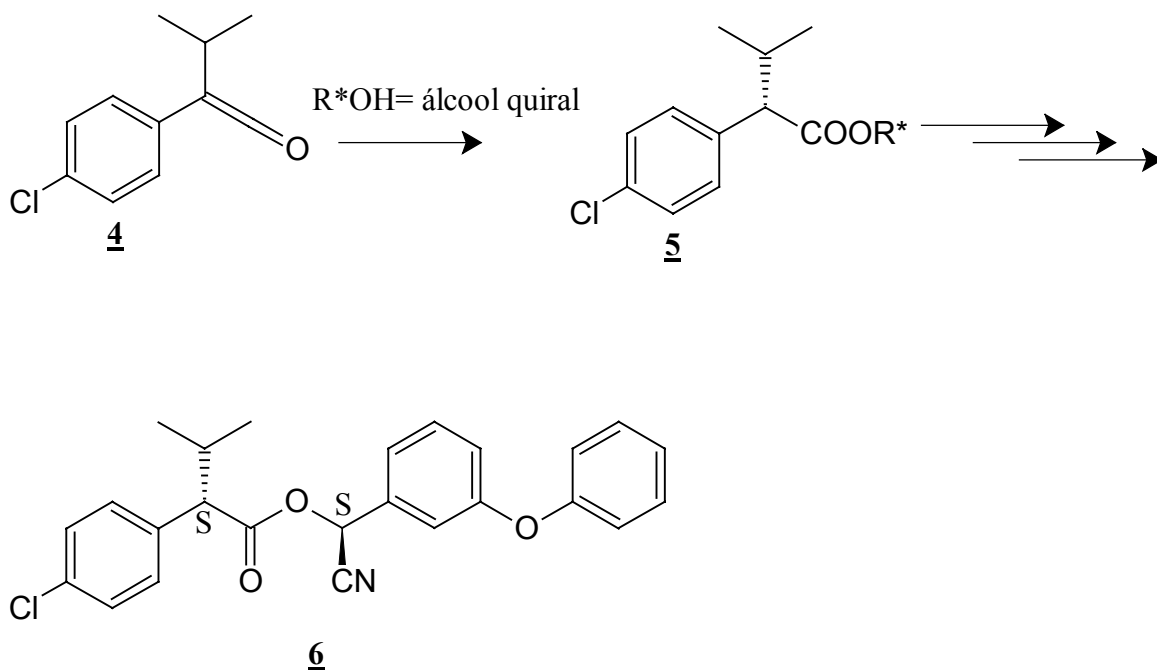
2.1 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS

Este trabalho se insere numa linha de pesquisa que visa a utilização de produtos naturais abundantes na síntese de moléculas que tenham aplicação em **Agrobiologia**, explorando a vocação da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro nesta área. Dentro deste contexto, foi descrito anteriormente em trabalho desenvolvido em nosso laboratório, a preparação do derivado pentacíclico **1**, análogo aromático do herbicida natural Estrigol **2** (**Esquema 2**), tendo com precursor o alil-benzeno natural safrol **3**, isolado de *Ocotea pretiosa* e de várias espécies do gênero *Piper* (GABRIEL *et al.*, 2000).



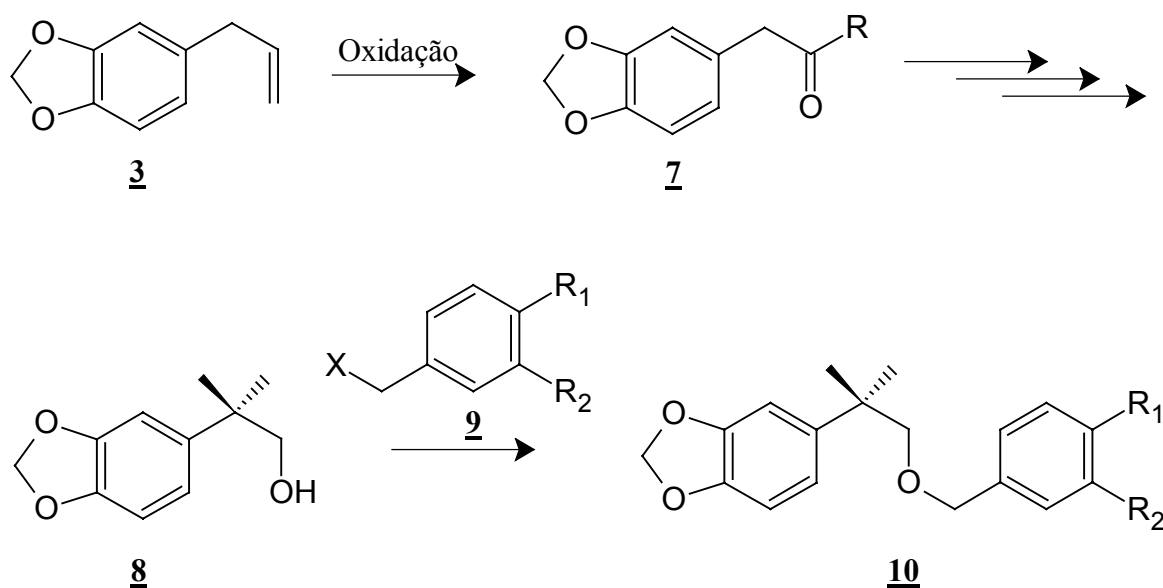
Esquema 2. Estrigol e seu análogo, preparado a partir do safrol **3** (GABRIEL *et al.*, 2000)

Também nesta linha de pesquisa, Fontes desenvolveu em nosso laboratório em seu trabalho de mestrado, um estudo sobre a aplicação da metodologia de protonação diastereosseletiva de aril-alkilcetenos **4** na síntese estereosseletiva no derivado **5**, que é um intermediário-chave na síntese do esfenvalerato **6** (**Esquema 3**), que é um inseticida comercial importante (FONTES, 2001).



Esquema 3. Metodologia de protonação diastereosseletiva de alquil-arilcetenos (FONTES, 2001)

No mesmo grupo de pesquisa, Souza em sua dissertação de mestrado (2002), desenvolveu análogos estruturalmente relacionados com um inseticida sintético de grande importância comercial, o Etofenprox (**Figura 18**, página 21), tendo como precursor o safrol **3**, passando pelo derivado carbonilado **7**, que após várias etapas gerou o álcool correspondente **8** e por último uma reação de *O*-alquilação com reagentes específicos **9**, que geraram os éteres **10** (**Esquema 4**) (SOUZA, 2002).



Esquema 4. Metodologia de obtenção de derivados com potencial atividade inseticida relacionados estruturalmente com o etofenprox **16** (SOUZA, 2002)

Dando continuidade a esta linha de pesquisa, temos como objetivo neste trabalho a utilização da matéria-prima brasileira, o alilbenzeno safrol, na preparação de uma nova série de substâncias, aplicáveis no controle de pragas. Muitos dos produtos disponíveis no mercado apresentam diversas limitações, dentre as quais podemos citar a elevada toxicidade, elevados custos (produtos importados), reduzida seletividade e permanência no ambiente por longos períodos (MARCONI, 1981; VIEIRA *et al.*, 2001).

Este trabalho vem somar esforços nesta área, sendo que nossas moléculas alvo são estruturalmente relacionadas com uma classe de piretróides que tem como funcionalidade principal, um éter do oxima. Na **Figura 38** vemos os éteres **11** e **12**, descritos por Bull e colaboradores, que demonstraram elevada atividade inseticida (BULL *et al.*, 1980).

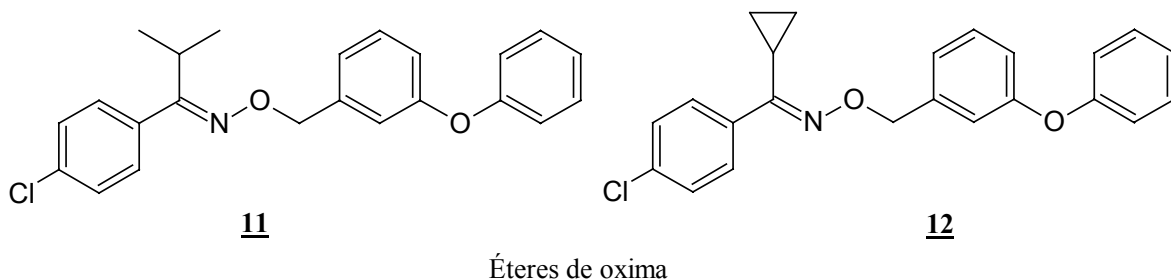


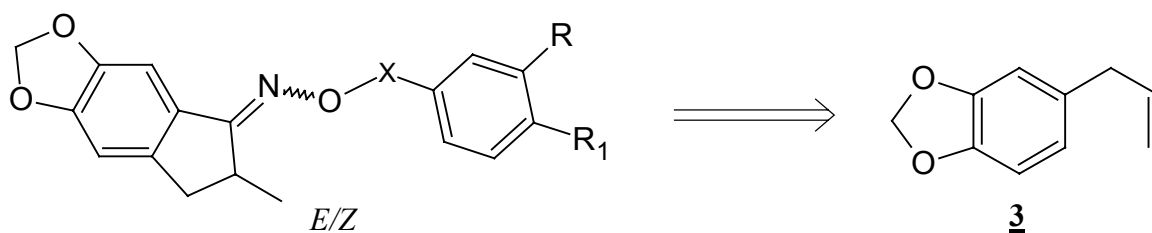
Figura 38. Estruturas dos compostos da classe dos éteres de oxima sintetizados por Bull e colaboradores (BULL *et al.*, 1980)

A abundância do safrol **3**, aliada ao fato dele ser um produto natural presente em diversos gêneros de plantas brasileiras, torna interessante a sua utilização em síntese orgânica (BARREIRO & FRAGA, 1999; COSTA, 2000; BARREIRO, 2001). Além disso, podemos citar como atrativos presentes na estrutura deste produto natural:

- O padrão de substituição do núcleo aromático (um catecol mascarado na forma de um acetal), passível de sofrer reações de abertura regioseletiva, gerando diferentes produtos (AMORIN *et al.*, 2001);
- As diversas possibilidades de manipulação sintética que o grupamento alil oferece, como por exemplo, as reações de clivagem oxidativa da olefina terminal (AMORIN *et al.*, 2001), adições eletrofílicas (COSTA *et al.*, 1984), reações de cicloadição (WITIÁK *et al.*, 1974), além de reações de ciclização envolvendo a participação da nuvem eletrônica do núcleo aromático (COSTA *et al.*, 1982).
- A elevada reatividade e regioseletividade das reações de substituição eletrofílica sobre o núcleo aromático do safrol **3** (BAYDAR *et al.*, 1988).

Estes fatores tornam este produto natural um “building block” de extrema versatilidade, sendo aplicável nas áreas de síntese de produtos naturais e química medicinal (BARREIRO, 2001).

Desta forma, face às justificativas apresentadas, o primeiro objetivo deste trabalho envolve a síntese de uma nova família de derivados do tipo éteres de oxima (**13**, **14**, **15**, **16**, **17**, **18**, **19**, Esquema 5), análogos cíclicos dos piretróides **11** e **12** (Figura 38), tendo como precursor o safrol **3**.



13 X= CH₃ (*E/Z*)*

14 X= CH₂-; R= H; R₁= H (*E/Z*)

15 X= CH₂-; R= O-CH₃; R₁= O-CH₃ (*E/Z*)

16 X= CH₂-; R= O-CH₃; R₁= O-CH(CH₃)₂ (*E/Z*)

17 X= CH₂-; R= O-CH₃; R₁= O-CH₂-C₆H₅ (*E/Z*)

18 X= CH₂-; R, R₁= O-CH₂-O (*E/Z*)

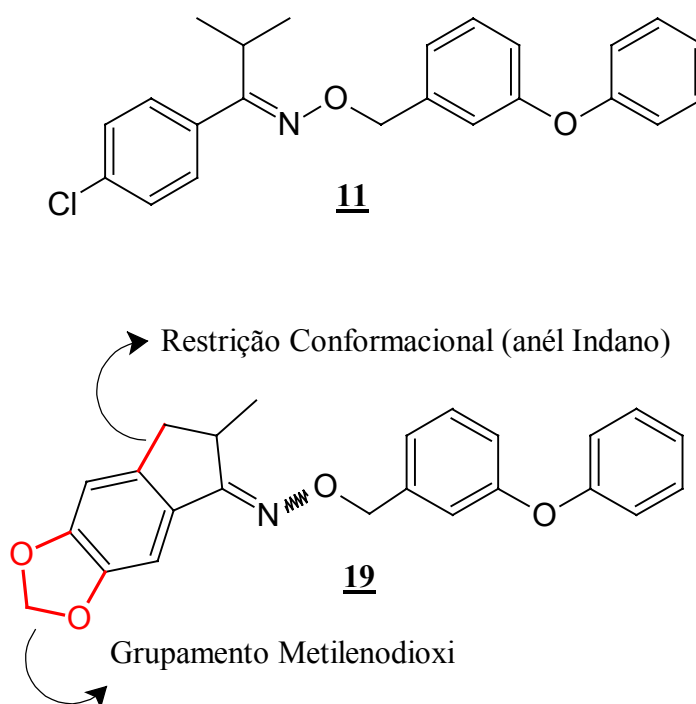
19 X= CH₂-; R= O-C₆H₅; R₁= H (*E/Z*)

* Ausência do grupo C₆H₃(*m-R, p-R1*)

Esquema 5. Éteres de oxima derivados do safrol **3**

Ao compararmos as estruturas sintéticas propostas com a da literatura a qual possui potente atividade inseticida, o éter de oxima **11** (BULL *et al.*, 1980), observa-se a presença dos grupamentos metilenodioxi e indano (**Esquema 6**).

Essas diferenças nos fornecerão subsídios para mensurar a influência da restrição conformacional imposta pelo grupamento indano e a presença do grupo metilenodioxi em relação à atividade inseticida destes novos compostos.



Esquema 6. Estrutura do derivado éter de oxima proposto **19** e do derivado descrito na literatura **11** com elevada atividade inseticida

O segundo objetivo deste trabalho visa a separação diastereoisomérica (*E/Z*) dos compostos sintetizados, que, além de fornecer um melhor esclarecimento sobre a estrutura química, identificará se um dos isômeros é mais ativo ou se em atuam em sinergismo.

O terceiro objetivo é a avaliação inseticida dos derivados obtidos sobre insetos de interesse nas áreas de saúde pública, agricultura ou medicina veterinária.

Estudos de *SAR* em inseticidas piretróides, devem se levar em consideração a sua flexibilidade e a baixa energia de barreira rotacional (FORD *et al.*, 2002). Em trabalho descrito na literatura, Ford e colaboradores, apresentaram o perfil conformacional, sob forma de gráfico de superfície, de uma série de piretróides que possuem potente atividade inseticida, admitindo como uma estrutura básica **20** (Figura 39) para este estudo, baseado nas principais características estruturais dos compostos pertencentes a esta classe.

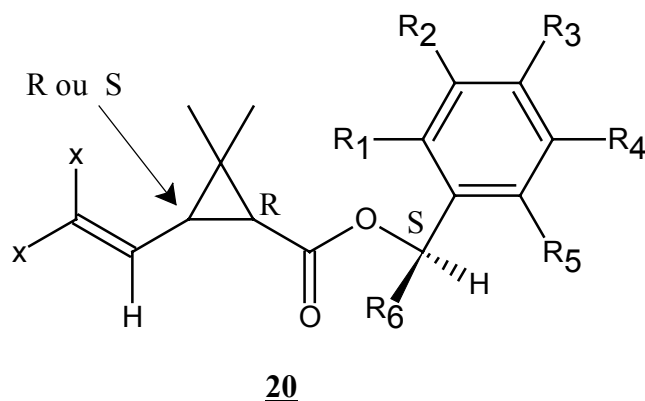


Figura 39. Estrutura química geral dos piretróides, adotada por Ford e colaboradores (FORD *et al.*, 2002)

Embora admita-se que os piretróides atuem nos canais de sódio (SODERLUND *et al.*, 2002), não se conhece o exato local da ação. Sabe-se que eles estão intimamente ligados a um receptor quiral ou a uma conformação definida (HIRATA, 1995). A baixa energia rotacional que envolve estes compostos, nos conduz a estimar com um modelo teórico, a partir de estudos de QSAR já realizados de alguns piretróides, a melhor conformação que uma estrutura deve assumir para se ter uma boa correlação entre estrutura e atividade.

O quarto objetivo se pauta no estudo conformacional da série de compostos sintetizados, juntamente com as principais estruturas do grupo de Bull, que apresentaram elevada atividade inseticida e que se relacionam estruturalmente, utilizando o método semi-empírico PM3 (STEWART, 1989), na busca de uma racionalização do perfil de atividade observado.

Capítulo 3

Resultados

e

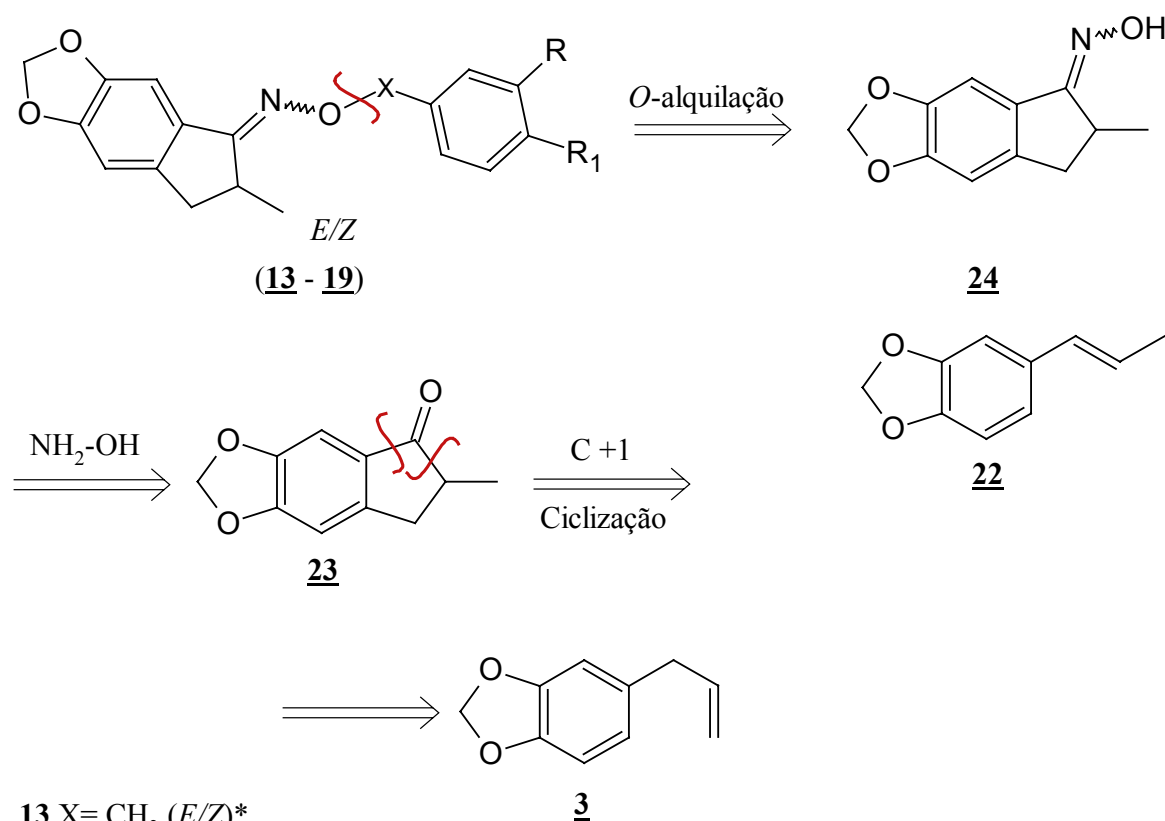
Discussão

Universidade Federal
RURAL
do Rio de Janeiro

3.1 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1.1 METODOLOGIA SINTÉTICA

A metodologia sintética proposta para a obtenção dos piretróides do tipo éteres de oxima **13**, **14**, **15**, **16**, **17**, **18** e **19** foi elaborada com base na análise retrossintética ilustrada no **Esquema 7**, onde o alil-benzeno natural, safrol **3**, aparece como material de partida.



13 $X = CH_3$ (E/Z)*

14 $X = CH_2-$; $R = H$; $R_1 = H$ (E/Z)

15 $X = CH_2-$; $R = O-CH_3$; $R_1 = O-CH_3$ (E/Z)

16 $X = CH_2-$; $R = O-CH_3$; $R_1 = O-CH(CH_3)_2$ (E/Z)

17 $X = CH_2-$; $R = O-CH_3$; $R_1 = O-CH_2-C_6H_5$ (E/Z)

18 $X = CH_2-$; $R, R_1 = O-CH_2-O$ (E/Z)

19 $X = CH_2-$; $R = O-C_6H_5$; $R_1 = H$ (E/Z)

* Ausência do grupo $C_6H_3(m-R, p-R1)$

Esquema 7. Análise retrossintética para os análogos **13**, **14**, **15**, **16**, **17**, **18** e **19**

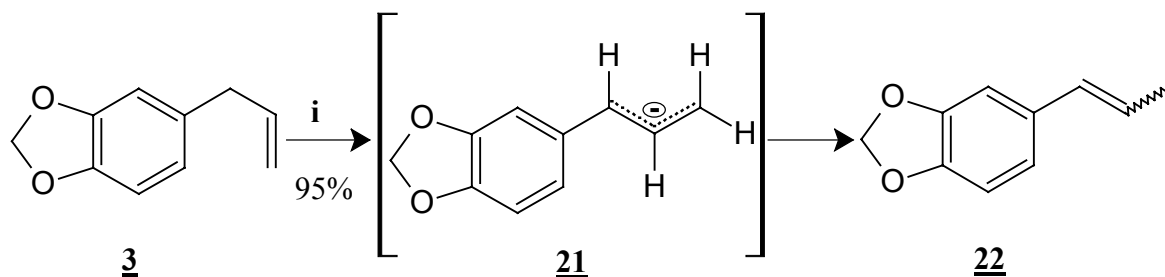
Assim, por desconexão da ligação C-O dos éteres de oxima almejados, evidenciamos como seu precursor direto a oxima **24** (**Esquema 7**, página 53), que pode gerar as substâncias-alvo através de uma reação de *O*-alquilação (SAEED *et al.*, 2004) entre o alcóxido correspondente e eletrófilos adequados (estes eletrófilos podem ser obtidos a partir dos respectivos álcoois comerciais, por halogenação; SOLOMONS, 1996). O intermediário **24** pode vir da cetona **23** correspondente, por reação com cloridrato de hidroxilamina em meio básico (SAEED *et al.*, 2004). O intermediário **23** pode ser obtido a partir do derivado estirênico, por reação de ciclização envolvendo a cadeia lateral, com concomitante homologação de um átomo de carbono (WITIAK *et al.*, 1974). Por sua vez, o produto natural **3** é o precursor direto de **22**, por reação envolvendo isomerização da ligação dupla (LIMA, 1989; BARREIRO & LIMA, 1992).

3.1.2 OBTENÇÃO DO ISOSAFROL **22**

Como pode ser visto na análise retrossintética proposta (**Esquema 7**), o primeiro intermediário a ser preparado é o isosafrol **22**, que pode ser obtido segundo a metodologia descrita por Kaiser (KAISER *et al.*, 1962) e utilizada posteriormente por Lima (LIMA, 1989; BARREIRO & LIMA, 1992). O safrol, mantido em um meio reacional básico, é isomerizado ao produto **22**, o qual é obtido na sua forma pura após destilação, em excelente rendimento. Esta reação de isomerização é favorecida devido à extensão de conjugação ocasionada pela transposição da ligação dupla da posição $\Delta^{2,3}$, para $\Delta^{1,2}$.

Vários métodos foram reportados para a obtenção do isosafrol **22**. O interesse nesta molécula é grande devido à sua utilidade em sínteses de compostos mais complexos. Encontra-se na literatura a descrição do uso de irradiação de microondas para esta reação de isomerização, na presença ou ausência de solventes (SALMORIA *et al.*, 1997; THACH *et al.*, 1993). A vantagem descrita para estes casos é a diminuição do tempo de reação, além da possibilidade de uso em escalas maiores. Outra alternativa para a isomerização de **3** a **22**, refere-se ao uso de supernucleófilos, como o reagente $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$, em presença de cloreto de cobre (REDDY & PERIASAMY, 1995).

Neste trabalho optou-se pela metodologia clássica (LIMA, 1989), usando-se KOH/*n*-butanol sob refluxo, que além de simples, e barata fornece o produto desejado em bons rendimentos (**Esquema 8**).



i. KOH, *n*-butanol, Δ , 6h, HCl 10% (v/v), 95%.

Esquema 8. Reação de isomerização do safrol 3, catalisada por base (LIMA, 1989)

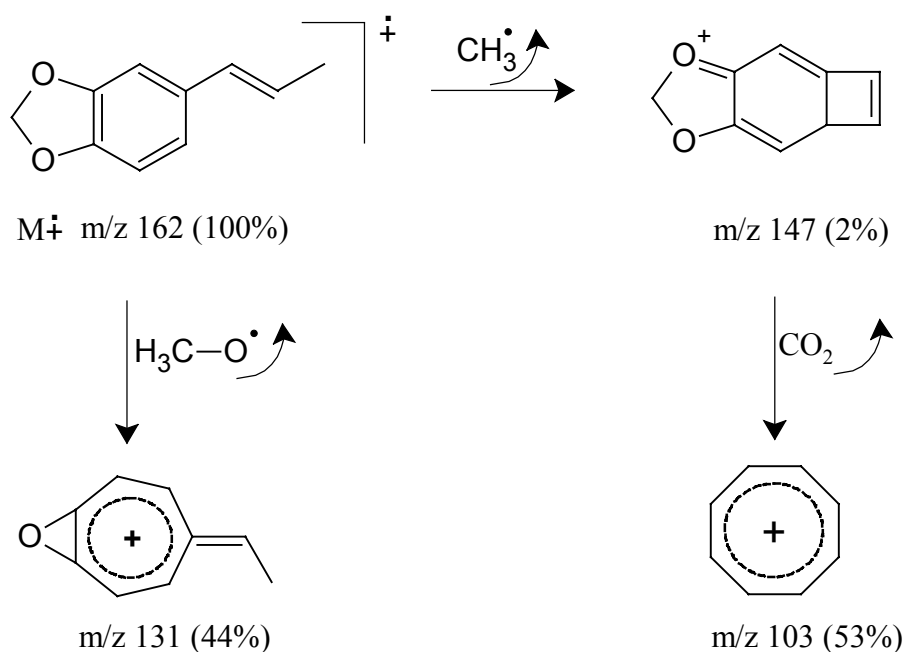
O produto isomerizado foi obtido em uma mistura de isômeros *cis-trans*, e a quantificação foi realizada através de cromatografia gasosa, determinando a relação de 1:4, para a mistura *cis-trans*, respectivamente.

Tal mistura foi também analisada por espectroscopia de RMN ^1H e RMN ^{13}C . Para a atribuição dos sinais foram utilizadas as técnicas bidimensionais de HOMOCSY e HETCOR (os espectros para o isosafrol encontram-se nas páginas de 183 à 187). Os assinalamentos descritos (**Tabela 17**, página 118) permitem confirmar o isosafrol 22.

O espectro de massas para o isosafrol 22 (**Espectro 1**, página 183) registrou o pico do íon molecular m/z 162 como pico base. Não se observou fragmentação diferenciada que distinguísse o isômero *cis* do isômero *trans*. Evidenciou-se ainda, outros fragmentos como m/z 147 como resultado da perda de um radical metila, m/z 131 com perda do radical metoxila e m/z 103 com perda de CO_2 , como os principais picos interpretados na elucidação do composto sintetizado (**Esquema 9**).

Na espectro de infravermelho, assinalou-se as principais bandas de absorção para o isosafrol 22 (**Espectro 5**, página 185) dentre os quais, destaca-se:

- ν C-H (C, sp^2): $3022,1\text{ cm}^{-1}$, para anel aromático;
- ν C-H (C, sp^3): $2889,3\text{ cm}^{-1}$, para a metila;
- ν C=C: $1874,9 - 1700\text{ cm}^{-1}$, para anel aromático, as harmônicas ou frequências de combinação;
- ν C=C: $1674,6\text{ cm}^{-1}$, para dupla ligação em *trans*;
- ν C=C (C, sp^2): $1605,4 - 1442,4\text{ cm}^{-1}$, vibração do esqueleto aromático;
- ν C-O-C: $1246,8\text{ cm}^{-1}$, para o grupamento metilenodioxí.

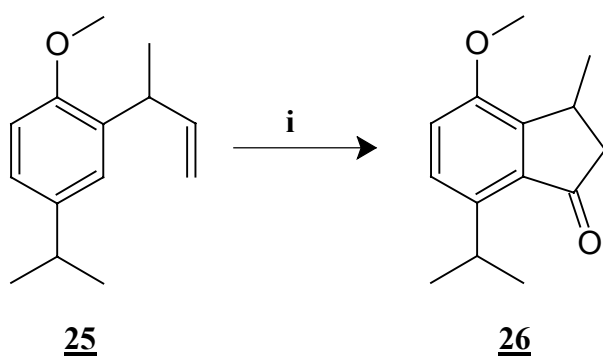


Esquema 9. Proposta de fragmentação para o isosafrol **22**

3.1.3 OBTENÇÃO DA INDANONA **23**

Como pode ser visto na análise retrossintética descrita (**Esquema 7**, página 53), uma vez obtido o isosafrol **22**, a próxima etapa da sequência sintética, consiste na obtenção da indanona **23**.

Encontram-se na literatura trabalhos que descrevem a construção de esqueletos do tipo indanona, utilizando como produto de partida compostos aromáticos com uma cadeia lateral insaturada na posição 1,2, como poderia ocorrer com o safrol **3** (BARREIRO *et al.*, 1989). O **Esquema 10** mostra a alternativa clássica, envolvendo a conversão da dupla ligação alílica em uma unidade etilcarboxila com subsequente ciclização em quatro etapas, envolvendo uma acilação de Friedel-Crafts como etapa chave. Esta alternativa não parece ser, para o caso presentemente estudado, um método sintético atraente, devido ao grande número de etapas e aos baixos rendimentos relatados.

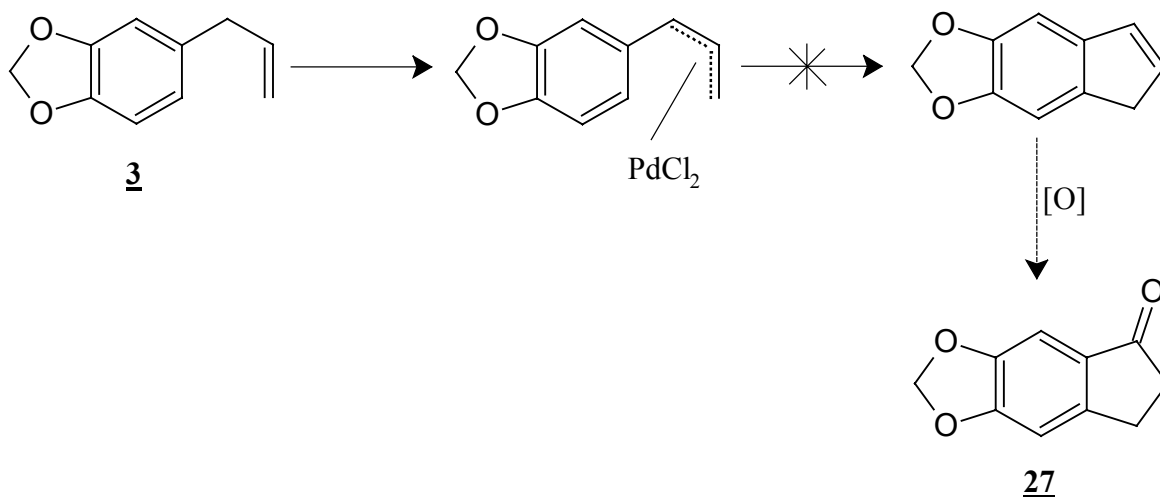


i:

a. BH_3 / THF; 43%, b. H_2O_2 , NaOH / EtOH; 21%, c. H_2CrO_4 / Acetona; 33%, d. PPA; 28%.

Esquema 10. Reação de construção do esqueleto do tipo indanona a partir do substrato **25** (BARREIRO *et al.*, 1989)

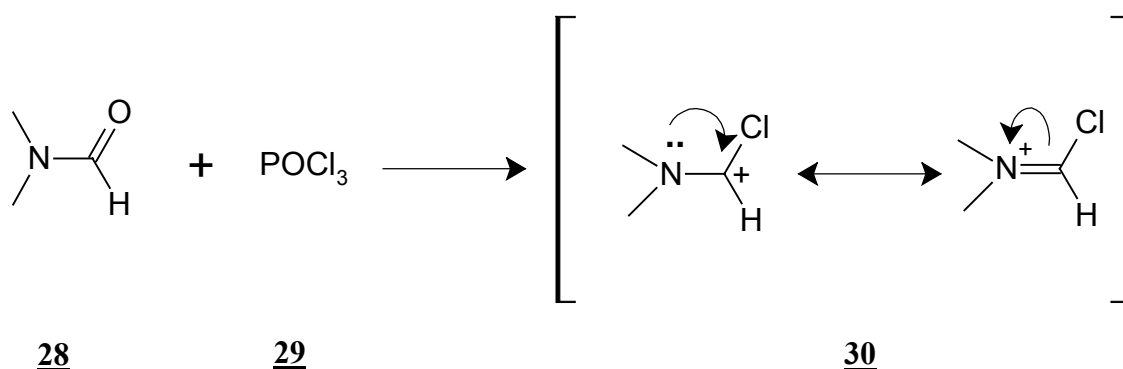
Uma provável alternativa para obtenção de intermediários do tipo indanona **27**, foi testado por César em sua tese de mestrado (CÉSAR, 1990), usando complexos do tipo π -alilpaládio, que são eletrófilos úteis em reações nucleofílicas intramoleculares (CAREY & SUNDBERG, 1993). Contudo, os resultados obtidos não foram aplicáveis à obtenção do esqueleto do tipo indano (**Esquema 11**).



Esquema 11. Tentativa de obtenção do esqueleto do indanônico **27** a partir do safrol **3**, usando o complexo do tipo π -alilpaládio (CAREY & SUNDBERG, 1993)

Outra tentativa interessante, descrita originalmente por Witiak (WITI^{AK} *et al.*, 1974) e posteriormente modificada por Barreiro e Lima (BARREIRO & LIMA, 1992), foi a que se mostrou mais adequada à presente estratégia.

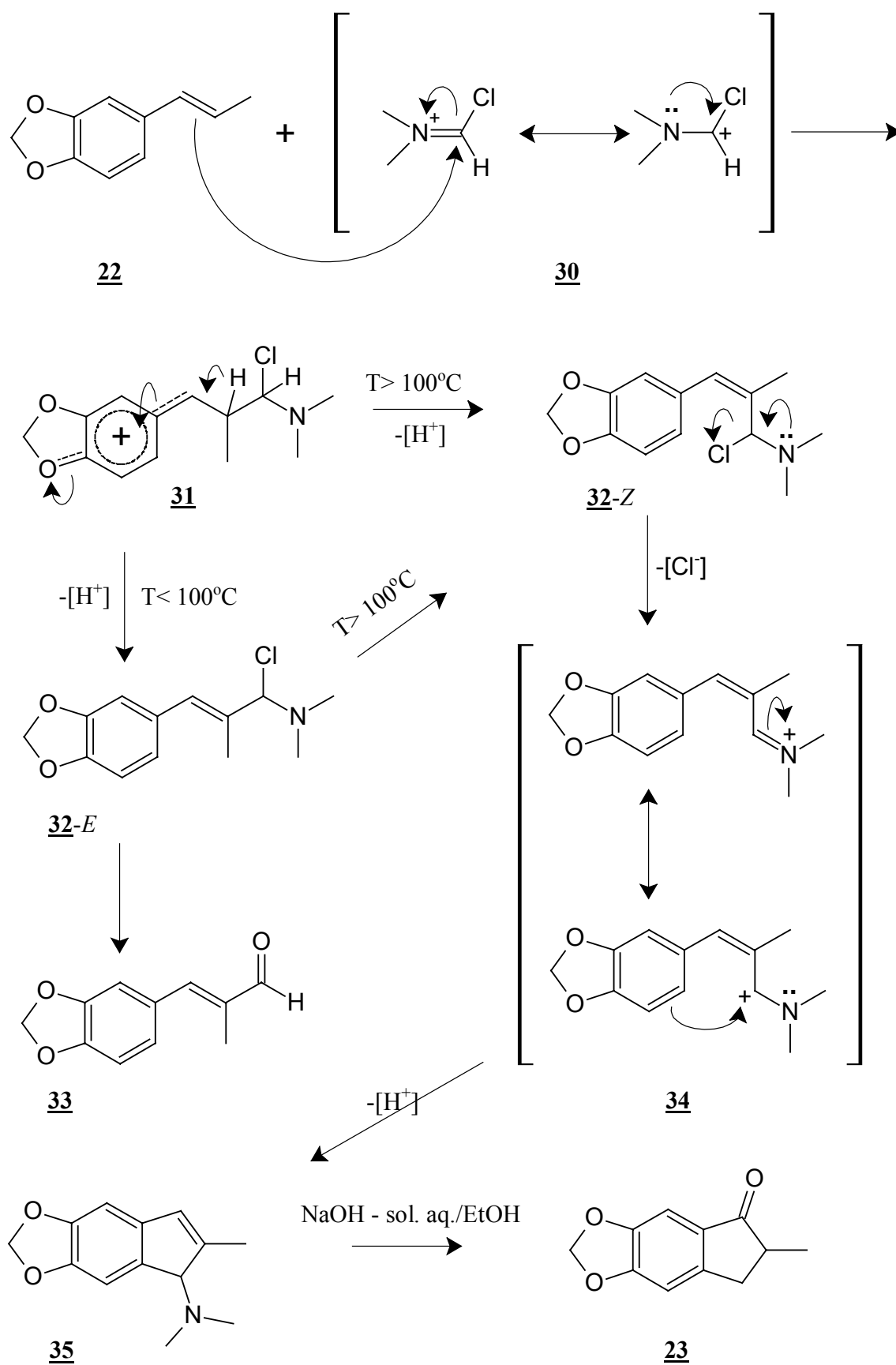
A reação de Vielsmeyer-Haack é normalmente utilizada para a introdução de uma unidade aldeídica em sistemas aromáticos, através de uma reação de substituição eletrofílica aromática, usando o reagente formado pela adição de POCl₃ **29** à dimetilformamida **28** (Esquema 12).



Esquema 12. Formação do intermediário de Vielsmeyer-Haack (V.H.)

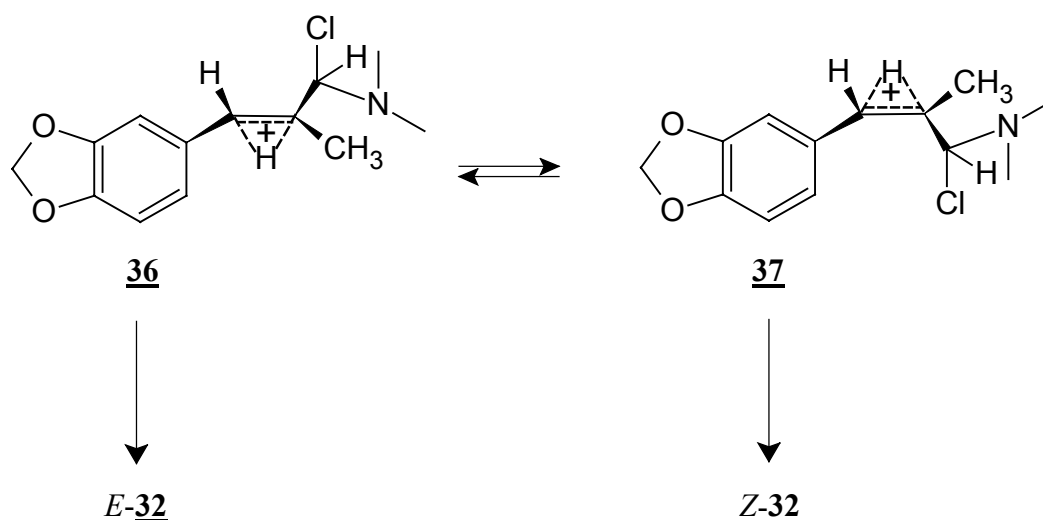
Witiak (WITI^{AK} *et al.*, 1974) realizou um estudo extensivo sobre estirenos substituídos, objetivando a construção do anel indanona usando o reagente de V.H.. Deste procedimento resulta o aminoindeno correspondente, que por hidrólise básica, fornece o composto desejado, como será visto adiante.

Após um ataque do par de elétrons da dupla ligação do estireno substituído **22**, no reativo de V.H. **30**, forma-se o intermediário **31**, o qual perde um próton para fornecer outros dois intermediários: o **32-E** e **32-Z** (Esquema 13). Observou-se a dependência da temperatura na obtenção destes produtos. Experimentos demonstraram que a reação conduzida a temperaturas na faixa de 50°C produzem, majoritariamente o aldeído **33** (Esquema 13), já que o intermediário preferencial, formado pelo controle cinético, tem configuração *E* e portanto, a ciclização fica dificultada. Sob este fato detectado, o autor conduziu as reações sob temperaturas mais elevadas (próximo a 100°C), visando obter produtos de ciclização, pelo favorecimento do controle termodinâmico (geometria *Z* do intermediário **32**). Dessa forma autor concluiu que trabalhando em temperaturas próximas a 100°C, o intermediário aminoindeno **35**, tem sua formação favorecida (Esquema 13).



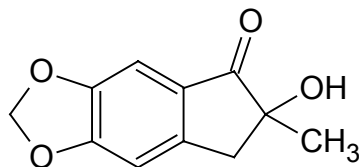
Esquema 13. Esquema mostrando a formação da indanona **23** (WITIAK *et al.*, 1974)

O mecanismo para a formação do aminoindeno **35** envolve o ataque nucleofílico dos pares de elétrons da dupla ligação do estireno substituído **22** no reagente de V.H. **30**, gerando intermediários catiônicos (**36** ou **37**, **Esquema 14**). A subsequente perda de um hidrogênio e formação do produtos com estereoquímica *E*-**32** ou *Z*-**32** depende da temperatura do meio. Do intermediário *E*, após hidrólise obtém-se o aldeído correspondente **33** e do intermediário *Z*, após também a etapa de hidrólise, obtém-se a indanona **23** em rendimento de 57%. Estudos posteriores usando o reativo de V.H. pré-aquecido (110 – 120°C) demonstraram ser este um método valioso no aumento do rendimento desta reação (ordem de 70%), constatando com o menor rendimento descrito originalmente por Witiak (LIMA, 1989; WITIAK *et al.*, 1974). Neste trabalho utilizou-se esta metodologia obtendo-se rendimentos na faixa de 60% da indanona **23** em mistura racêmica.



Esquema 14. Conformações dos intermediários formados a partir da reação do isosafrol **22** com o reativo de V.H. **30** (WITIAK *et al.*, 1974)

Após ter sido isolado do meio reacional, o produto foi submetido ao destilador tipo “bola-bola” sob pressão reduzida. Durante a metodologia de purificação por recristalização, constatou-se a presença de dois produtos, que foram caracterizados com auxílio das técnicas espectrométricas usuais, que identificaram a indanona **23**, 2-metil-(6,7-metilenodioxo)-indanona e o subproduto **37**, 2,2-hidroxi,metil-(6,7-metilenodioxo)-indanona. Este último, (**Figura 40**) não reportado na literatura pelos autores que desenvolveram esta metodologia sintética (WITIAK *et al.*, 1974).



37

Figura 40. Subproduto de reação: 2,2-hidroxi-metil-(6,7-metilenodioxo)-indanona **37**

A indanona **23** foi obtida em mistura racêmica e para melhor entendimento das atribuições dos sinais observados nas técnicas espectrométricas de identificação estrutural, foi representado a estrutura do enantiômero, que define o centro assimétrico sendo R. Como a presença deste centro assimétrico se estende até aos produtos finais, como veremos na sequência, adotou-se similar representação na elucidação dos compostos em que um centro assimétrico está envolvido.

Para a indanona **23**, identificou-se algumas das principais bandas de absorção no espectro de infravermelho como (**Espectro 9**, página 188):

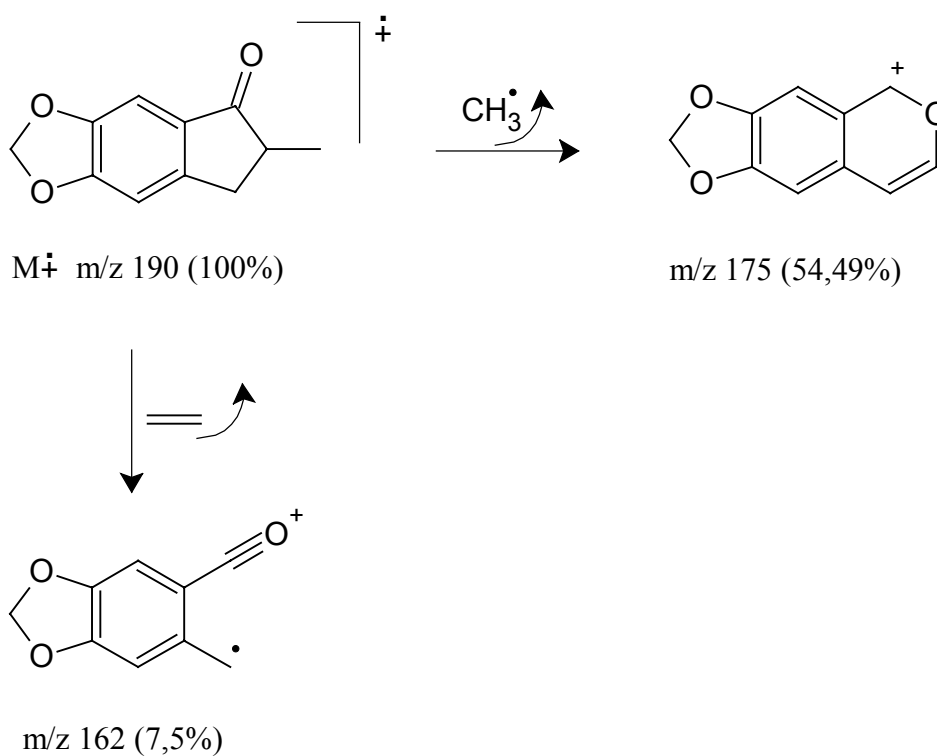
- ν C-H (C, sp^2): $3068,4\text{ cm}^{-1}$, para anel aromático;
- ν C-H (C, sp^3): $2969,3\text{ cm}^{-1}$, presença de metila e/ou metileno;
- ν_{s} C-H (C, sp^3): $2915,7\text{ cm}^{-1}$, presença de metila e/ou metileno;
- ν C=O: $1691,4\text{ cm}^{-1}$, vibração da cetona conjugada;
- ν C=C (C, sp^2): $611,3 - 1469,9\text{ cm}^{-1}$, vibração do esqueleto aromático;
- δ_{ass} C-H (C, sp^3): $1374,5\text{ cm}^{-1}$, para a metila.

No espectro de RMN ^1H da indanona **23** (**Espectro 12**, página 190), notou-se o aparecimento de dois duplo dubletos em δ 2,60 e δ 3,27 ppm, referente aos hidrogênios da posição **a** e **b**, frutos de um acoplamento geminal ($J=16,4$ e $3,69\text{ Hz}$) e vicinal ($J= 16,6$ e $7,21\text{ Hz}$), respectivamente, com o hidrogênio da posição 2, do novo centro assimétrico formado. O hidrogênio da posição 2 apresentou uma multiplicidade diferenciada. Além dos acoplamentos com os hidrogênios **a** e **b**, também acopla com a metila da posição 10. Como as constantes de acoplamento entre o hidrogênio da posição **b** ($7,21\text{ Hz}$) e os hidrogênios da metila da posição 10 ($7,04\text{ Hz}$) são muito próximas, a baixa sensibilidade do equipamento de RMN ^1H não assinalou este tipo desdobramento, originando a multiplicidade resumida que pode ser definida como “quinteto de dubletos” (**Espectro 11**, página 189). Observou-se a simplificação dos sinais atribuídos aos hidrogênios aromáticos para dois singletos. Um em δ 7,09 ppm

referente ao hidrogênio mais desprotegido na posição *orto* ao grupo retirador de elétrons, que é a cetona do anel indano e o outro em 6,81 ppm (**Tabela 18**, página 120).

No espectro de RMN de ^{13}C da cetona **23** (**Espectro 10**, página 189) nota-se o aparecimento em 207,28 ppm, característico da carbono carbonílico cetônico (**Tabela 18**, página 120).

O espectro de massas para a indanona **23** (**Espectro 8**, página 188) registrou como principais fragmentos, o íon molecular m/z 190 como pico base, o m/z 175 resultado da perda de um radical metila e o m/z 162, após perda de etileno (**Esquema 15**).



Esquema 15. Proposta de fragmentação da indanona **23**

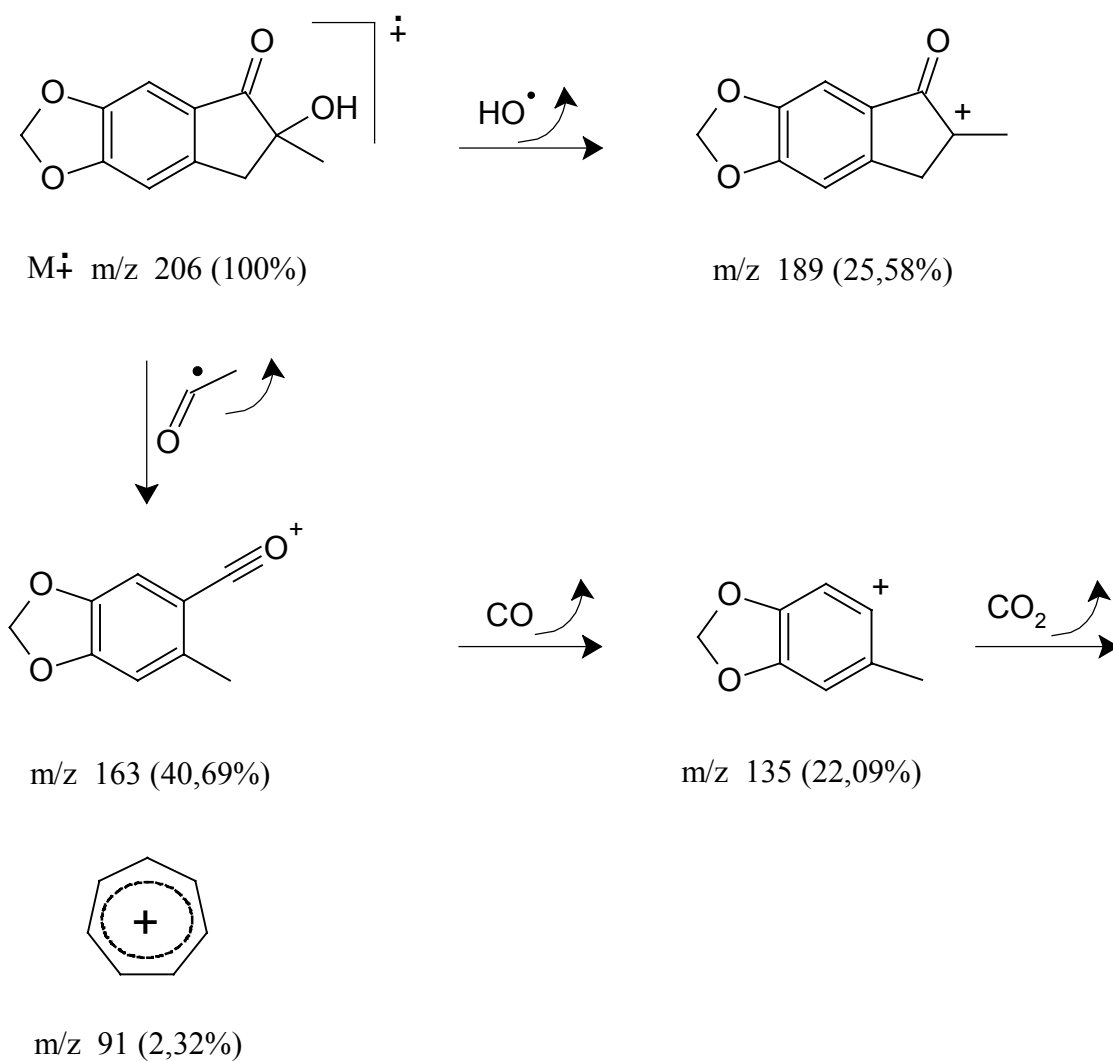
Em relação ao subproduto **37**, na espectrometria de infravermelho (**Espectro 13**, página 190), observou-se como principal sinal, uma banda aguda e fina em $3424,7\text{ cm}^{-1}$, indicativa de vibrações de deformação axial de uma ligação intramolecular de O-H. Outras bandas de absorção importantes são:

- $\nu\text{ C-H (C, sp}^2\text{)}$: $3010,7\text{ cm}^{-1}$, para anel aromático;
- $\nu\text{ C-H (C, sp}^3\text{)}$: $2976\text{ e }2924\text{ cm}^{-1}$, presença de metila e/ou metileno;
- $\nu\text{ C=C (C, sp}^2\text{)}$: $1610,9 - 1480,7\text{ cm}^{-1}$, vibração do esqueleto aromático;
- $\nu\text{ C=O}$: $1692,7\text{ cm}^{-1}$, vibração da cetona conjugada;
- $\nu\text{ C-O-C}$: $1264,1\text{ cm}^{-1}$, para o grupamento metilenodioxí.

No espectro de RMN ^1H (**Espectro 15**, página 191), constatou-se para os hidrogênios da posição 3, um dubleto em $\delta\ 3,12\text{ ppm}$, devido ao acoplamento geminal entre os hidrogênios do grupamento metileno. Para o hidrogênio aromático da posição 8, um singlete em $\delta\ 7,11\text{ ppm}$, justificado por se encontrar *orto* ao grupo retirador, que é a cetona do anel indano e para o hidrogênio da posição 5, um singlete em $\delta\ 6,81\text{ ppm}$. Um sinal importante é aquele que confirma a presença do grupamento OH, um singlete largo em $\delta\ 2,48\text{ ppm}$.

No espectro de RMN ^{13}C , (**Espectro 16**, página 192) confirmou-se a presença em $\delta\ 205,91\text{ ppm}$ do sinal característico da carbono carbonílico cetônico (**Tabela 19**, página 121).

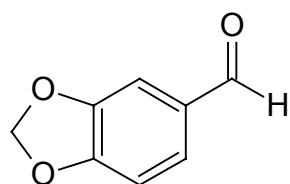
O espectro de massas para o composto **37** (**Espectro 14**, página 191), registrou o íon molecular $m/z\ 206$ como pico base e $m/z\ 189$ por perda de um radical OH, como picos mais importantes. Outros fragmentos são descritos no **Esquema 16**.



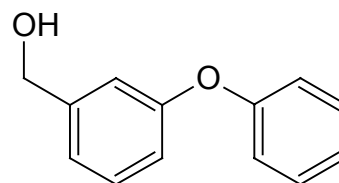
Esquema 16. Proposta de fragmentação do subproduto **37** da reação de síntese da indanona **23**

3.1.4 PREPARAÇÃO DOS AGENTES ALQUILANTES

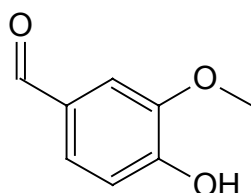
Seguindo com a proposta sintética planejada (análise retrossintética, **Esquema 7**, página 53), neste ponto faz-se necessária a preparação dos eletrófilos que serão utilizados na etapa de *O*-alquilação. Isto foi possível partindo-se dos seguintes precursores comerciais: piperonal **38**, 3-fenoxifenil-metanol **39** e vanilina **40** (**Figura 41**).



38 1,3-benzodioxol-5-carbaldeído



39 3-fenoxifenil-metanol



40 4-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído

Figura 41. Estrutura química e nomenclatura dos precursores comerciais utilizados na preparação dos agentes alquilantes

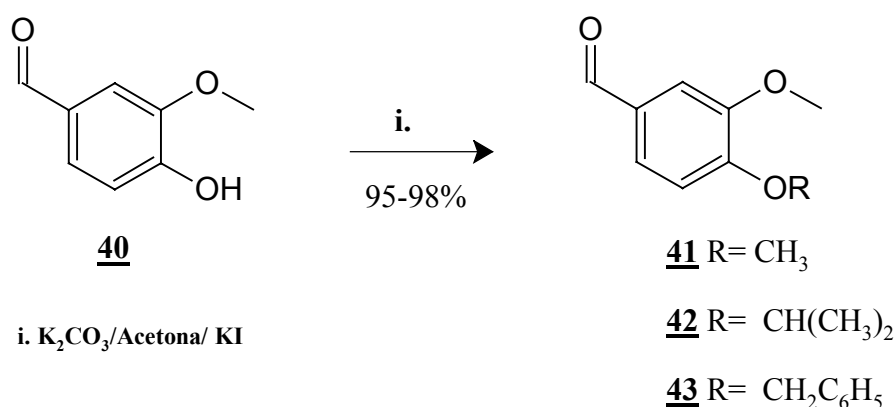
A escolha destes precursores (**Figura 41**) baseou-se na disponibilidade dos mesmos no laboratório e por aumentar o caráter lipofílico da série de derivados preparados, o que nos permitiria inferir sobre a influência desta porção na atividade biológica avaliada para os produtos finais.

3.1.4.1 ALQUILAÇÃO DA VANILINA **40**

Esta etapa requer uma simples reação de *O*-alquilação da hidroxila fenólica, produzindo os compostos (**41**, **42** e **43** - **Esquema 17**). Esta transformação pode ser facilmente realizada pela síntese de Williamson (SOLOMONS, 1996), que envolve uma reação de substituição nucleofílica, onde em meio fortemente alcalino há formação de um fenóxido, que reagirá com um haleto, um sulfonato ou um sulfato de alquila, gerando, via reação S_N2 , o éter correspondente. Na literatura, encontramos outras metodologias aplicáveis à preparação de éteres deste tipo, envolvendo, por exemplo, o uso de Ag_2O (PETTIT & KASTURI, 1961; WALKUP & CUNNINGHAM, 1987); de NaH (HART *et al.*, 1987; LODGE & HEATHCOCK, 1987); KOH/DMSO (JOHNSTONE & ROSE, 1979); ou K_2CO_3 /acetona (DIDIER *et al.*, 2003), em presença dos agentes alquilantes adequados.

Analisando estas quatro metodologias, elegemos o uso de K_2CO_3 /acetona e quantidade catalítica de KI, como melhor opção para a formação dos derivados da vanilina alquilada.

De posse da metodologia, procedemos a síntese com os seguintes haletos: iodeto de metila (para formar o composto **41**); iodeto de isopropila (para formar o composto **42**) e cloreto de benzila (para formar o composto **43**) (**Esquema 17**), que gerou os produtos esperados, em excelentes rendimentos, que variaram de 95 a 98%.



Esquema 17. Reação de *O*-alquilação da vanilina **40** (DIDIER *et al.*, 2003)

A caracterização destes intermediários foi realizada através dos métodos convencionais de análise. Nos espectros de infravermelho, notou-se algumas bandas de absorção semelhantes para os compostos **41** (**Espectro 17**, página 192), **42** (**Espectro 21**, página 194) e **43** (**Espectro 26**, página 197), indicando a presença de grupos funcionais características nestas moléculas, os quais estão destacados na **Tabela 4**:

Tabela 4. Atribuições das absorções observadas nos espectros de infravermelho para os compostos **41**, **42** e **43**

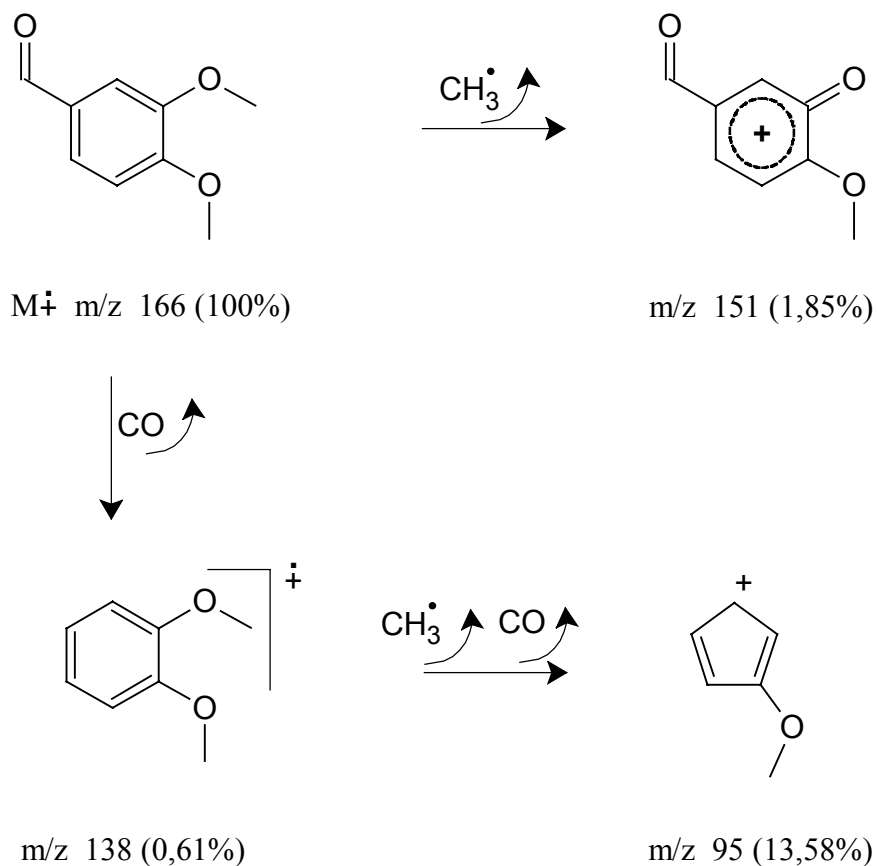
Tipos de vibrações	Produtos			Detalhes
	41	42	43	
v C-H (C, sp ²)	3077 cm ⁻¹	3075 cm ⁻¹	3060 cm ⁻¹	para o anel aromático
v C-H (C, sp ³)	2940 cm ⁻¹	2978 cm ⁻¹	2949 cm ⁻¹	presença da metila
v C=O	1682 cm ⁻¹	1685 cm ⁻¹	1677 cm ⁻¹	carbonila de aldeído conjugada
v C-H	2756 cm ⁻¹	2729 cm ⁻¹	2762 cm ⁻¹	para o aldeído
δ C-H	1397 cm ⁻¹	1390 cm ⁻¹	1394 cm ⁻¹	para o aldeído
v C-O-C	1270 cm ⁻¹	1270 cm ⁻¹	1266 cm ⁻¹	para o éter

Desta forma, presume-se que o desaparecimento da banda larga de estiramento da hidroxila fenólica, que no espectro de I.V. dos precursores aparece a ca. 3100 à 3500 cm⁻¹, e o surgimento das absorções fortes em ca. 1270 cm⁻¹, confirmam o sucesso na obtenção dos éteres desejados.

Quanto aos espectros de RMN ¹H, identificou-se a função aldeído, através do deslocamento químico assinalado para os compostos **41**, **42** e **43**, na forma de um singlete fino em δ 9,87 ppm (**Espectro 20**, página 194), δ 9,84 ppm (**Espectro 24**, página 196) e δ 9,82 ppm (**Espectro 28**, página 198), respectivamente. Nos hidrogênios aromáticos, observou-se as mesmas interações de acoplamento *orto* e *meta*, para o hidrogênio da posição 6, fornecendo um sinal na forma de um duplo dubleto em δ 7,47 ppm, com constantes de acoplamento de 8,29 e 1,72 Hz. Para o produto **42** observou-se um sinal na forma de um duplo dubleto em δ 7,45 ppm, com constantes de acoplamento de 7,21 e 1,81 Hz, e para **43** o sinal em δ 7,43 ppm, com constantes de acoplamento de 8,80 e 1,97 Hz, elucidando o padrão de substituição no anel aromático, presente nestes intermediários.

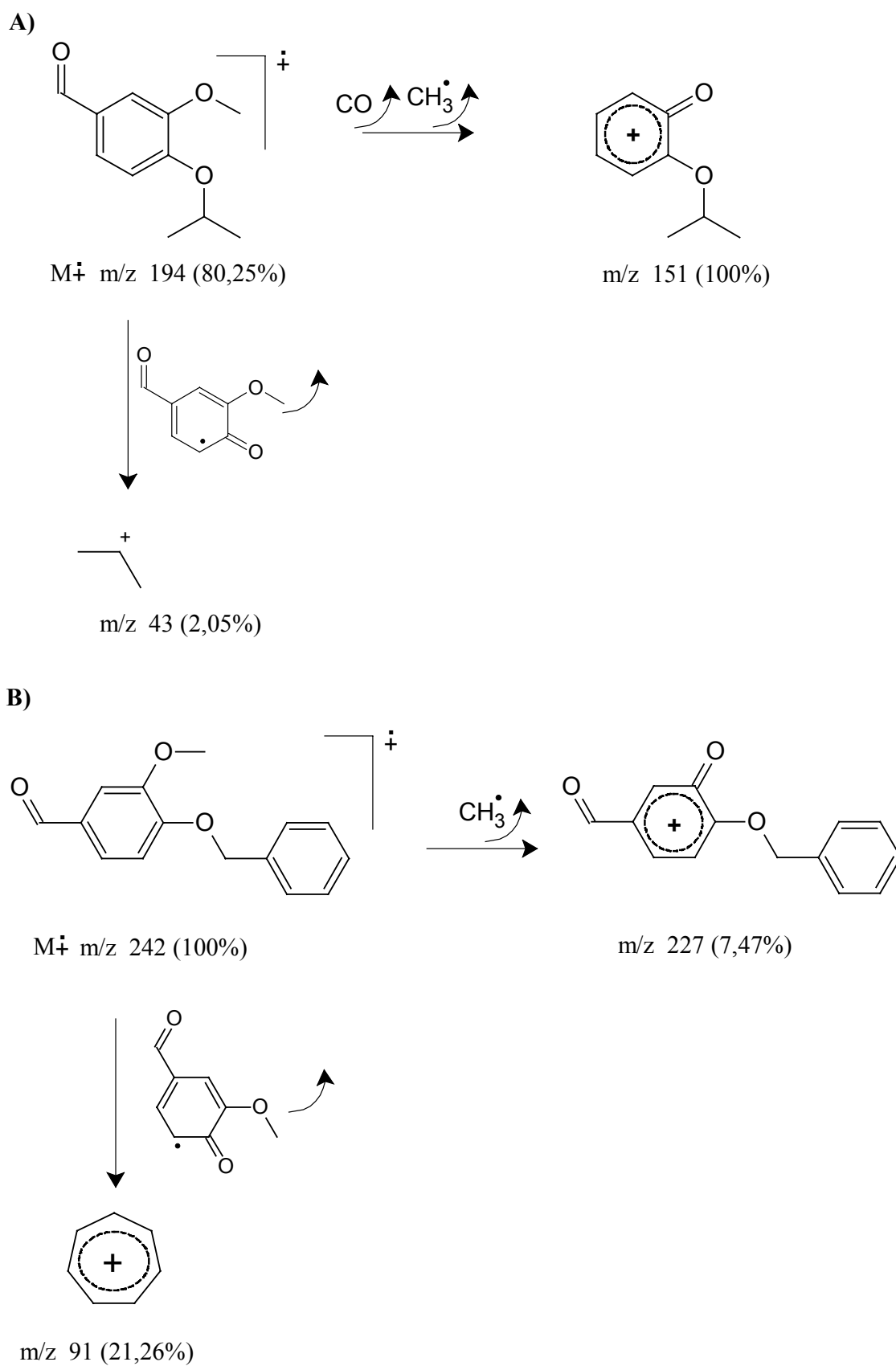
Nos espectros de RMN ¹³C, o carbono carbonílico da posição 7, que sofre a ação do grupo retirador de elétrons, se apresentou na região característica de δ 199 ppm para o composto **41** (**Espectro 19**, página 193), δ 190,84 ppm para o composto **42** (**Espectro 23**, página 195) e δ 190,75 ppm para o composto **43** (**Espectro 27**, página 198). Outros assinalamentos que confirmam as estruturas **41**, **42** e **43** podem ser visualizados na **Tabela 20** (página 123), **Tabela 21** (página 124) e **Tabela 22** (página 125) respectivamente.

Os espectros de massas dos produtos de alquilação **41** (**Espectro 18**, página 193), **42** (**Espectro 22**, página 195) e **43** (**Espectro 25**, página 196) registraram os íons moleculares m/z 166, m/z 194 e m/z 242, respectivamente. Através da fragmentação, foi possível determinar a incorporação da massa correspondente aos reagentes da reação. No **Esquema 18** a seguir, encontram-se as principais fragmentações e a intensidade dos picos para o composto **41**.



Esquema 18. Proposta de fragmentação para o composto **41**

O espectro de massas para o composto **42** registrou como pico base, o m/z 151. Um outro fragmento importante é o m/z 43, que é a porção incorporada ao produto na reação de alquilação (**Esquema 19** - entrada A). Para o produto **43**, registram-se os picos m/z 227 gerado devido a perda de um radical metil e m/z 91, um pico tetracíclico que é o fragmento da massa incorporada ao produto na reação de alquilação (**Esquema 19** - entrada B).

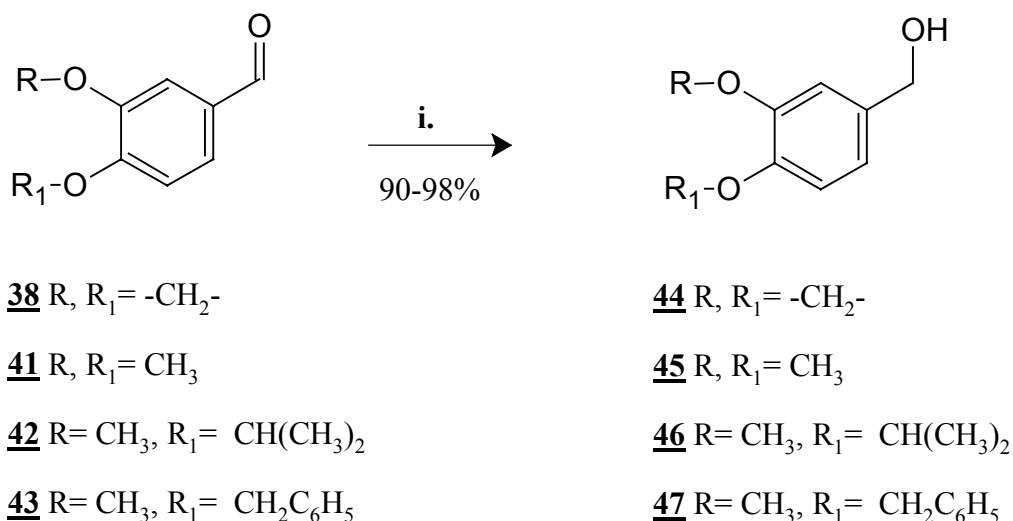


Esquema 19. Proposta de fragmentação para os compostos **42** e **43**

3.1.4.2 OBTENÇÃO DOS ÁLCOOIS A PARTIR DOS INTERMEDIÁRIOS 41, 42, 43 E DO PIPERONAL 38

Várias metodologias se aplicam a este tipo de transformação. As mais usuais são aquelas em que os aldeídos correspondentes se reduzem a álcoois primários por hidrogenação catalítica ou por uso de agentes redutores como LiAlH_4 e NaBH_4 . Outra metodologia encontrada é a reação de Cannizzaro, onde em presença de solução básica concentrada, os aldeídos que não contém hidrogênio em posição α apresentam auto-oxidação e auto-redução, com formação de um álcool e do sal de um ácido correspondente (MORRISON & BOYD, 1973).

Escolheu-se o NaBH_4 em meio alcalino (GABRIEL, 2000), um agente redutor moderado usado em muitas reações por poder ser utilizado em meio reacional aquoso, o que facilita a sua manipulação (CAREY & SUNDBERG, 1993). Esta metodologia forneceu-nos os seguintes produtos com rendimentos entre 90–98 %, após purificação (**Esquema 20**):



i. NaBH_4 / CH_3OH / NaOH aq.

Esquema 20. Reação de formação de álcoois a partir dos compostos 38, 41, 42 e 43 (GABRIEL, 2000)

Os intermediários obtidos (**Esquema 20**) foram devidamente caracterizados pelos métodos de análise usuais. Nos espectros de infravermelho dos compostos **44** (**Espectro 29**, página 199), **45** (**Espectro 33**, página 201), **46** (**Espectro 37**, página 203) e **47** (**Espectro 41**, página 205), observou-se o surgimento de uma banda de absorção em torno de 3341 cm⁻¹, resultante da deformação axial da ligação O-H, típica de grupo hidroxila de álcoois benzílicos e o desaparecimento da banda de absorção de aldeído, visualizada na forma de uma banda intensa e aguda na região de 1710 a 1685 cm⁻¹, para os aldeídos benzílicos utilizados como precursores. A **Tabela 5** descreve algumas atribuições das principais absorções observadas nos espectros de infravermelho destes intermediários.

Tabela 5. Atribuições das absorções observadas no infravermelho para os compostos **44**, **45**, **46**, **47**

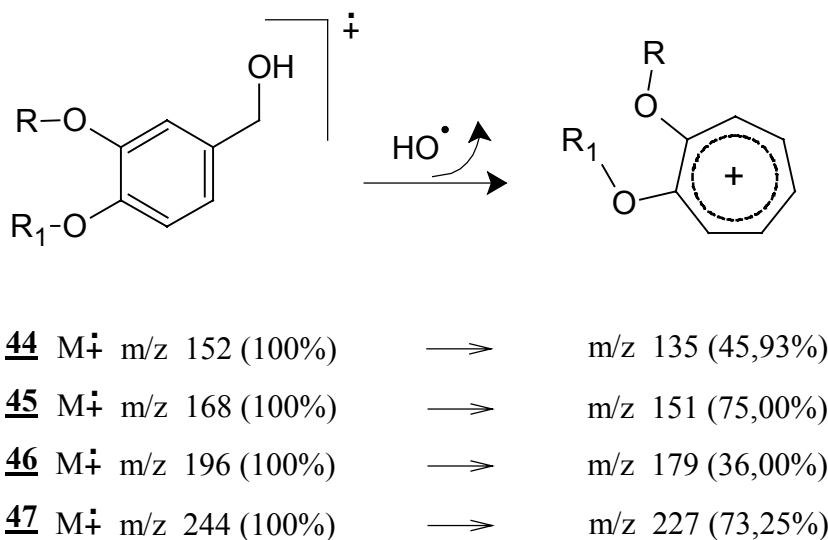
Tipos de vibrações	Produtos				Detalhes
	44	45	46	47	
v C-H (C, sp ³)	2910 cm ⁻¹	2939 cm ⁻¹	2976 cm ⁻¹	2931 cm ⁻¹	presença da metila e/ou metileno
v O-H	3299 cm ⁻¹	3396 cm ⁻¹	3349 cm ⁻¹	3354 cm ⁻¹	para O-H livre
v C=C (C, sp ²)	1600 cm ⁻¹	1597 cm ⁻¹	1591 cm ⁻¹	1590 cm ⁻¹	vibração do esqueleto aromático
v C=C (C, sp ²)	1500 cm ⁻¹	1515 cm ⁻¹	1512 cm ⁻¹	1515 cm ⁻¹	vibração do esqueleto aromático
v C-O-C	1251 cm ⁻¹	1263 cm ⁻¹	1264 cm ⁻¹	1260 cm ⁻¹	para o éter

Nos espectros de RMN ¹H destacam-se os assinalamentos referentes aos hidrogênios das hidroxilas, que geraram singletos largos. Os compostos **45** (**Espectro 36**, página 202), **46** (**Espectro 40**, página 204) e **47** (**Espectro 44**, página 206) registraram estes sinais, que variaram na faixa de δ 1,74 a δ 2,00 ppm e para o composto **44** (**Espectro 32**, página 200), em δ 3,44 ppm. As forças de ligação de hidrogênio intermolecular explica o fato dessa variação encontrada no deslocamento químico do hidrogênio da hidroxila do composto **44** em relação aos demais, que é intrinsecamente dependente da concentração, uma vez que realizou-se as análises nas mesmas condições de temperatura e solvente. A formação da ligação hidrogênio diminui a densidade eletrônica ao redor do hidrogênio e assim, causa deslocamento para frequências mais altas. Outro dado que permite confirmar a transformação química é o surgimento para todos os compostos de um singlete atribuído aos dois átomos de hidrogênio

ligados ao carbono carbinólico, que sustenta o grupo hidroxila, com deslocamentos que variaram na faixa de δ 4,62 - 4,43 ppm.

Para RMN ^{13}C , os espectros não registraram sinais na região superior a δ 160 ppm, para os compostos **44** (**Espectro 30**, página 199), **45** (**Espectro 34**, página 201), **46** (**Espectro 38**, página 203) e **47** (**Espectro 42**, página 205), indicando ausência de carbono carbonílico quaternário, típico de aldeído, mas sim sinais que variaram na faixa de δ 65 - 65,14 ppm, correspondentes aos carbonos carbinólicos oriundos da transformação química (**Tabela 23**, página 127; **Tabela 24**, página 128; **Tabela 25**, página 130; **Tabela 26**, página 132, para os respectivos produtos **44**, **45**, **46** e **47**).

Na espectrometria de massas, o principal pico para os compostos **44** (**Espectro 31**, página 200), **45** (**Espectro 35**, página 202), **46** (**Espectro 39**, página 204) e **47** (**Espectro 43**, página 206) é aquele que indica o íon molecular referente à soma de duas unidades de massa, adquiridas na reação de redução. São eles: m/z 152 (para o produto **44**), m/z 168 (para o produto **45**), m/z 196 (para o produto **46**) e m/z 244 (para o produto **47**). No **Esquema 21** é descrita a fragmentação comum da perda do radical hidroxila deste compostos, gerando íons do tipo tropílium substituído.



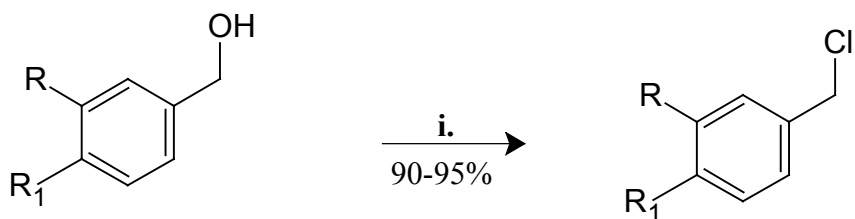
Esquema 21. Proposta de fragmentação comum para os produtos **44**, **45**, **46** e **47**

3.1.4.3 **OBTENÇÃO DE HALETOS A PARTIR DOS INTERMEDIÁRIOS 44, 45, 46, 47 E 3-FENOXIFENIL-METANOL 39**

A literatura reporta inúmeros métodos para a preparação dos mesmos. Na maioria das vezes, os cloretos são facilmente obtidos a partir da reação de um álcool com cloreto de tionila (SHINKAI *et al.*, 1985). Podem também ser obtidos a partir da reação de um álcool com POCl_3 (GOPALAKRISHNAN *et al.*, 1995) ou por reação com tricloreto de fósforo (PCl_3) (SOLOMONS, 1996), bem como, com o pentacloretro de fósforo (PCl_5), (BAYDAR *et al.*, 1988). Uma outra alternativa envolve a preparação de derivados clorados utilizando HCl concentrado, na presença de um ácido de Lewis, ZnCl_2 , sendo o álcool dissolvido em diclorometano (BAYDAR *et al.*, 1988; SOLOMONS, 1996).

Além dos derivados clorados, outros halogenetos podem ser utilizados como eletrófilos em reações de substituição nucleofílica. A literatura reporta a metodologia na qual se emprega compostos a base de fósforo, do tipo R_3PX_2 , visando preparar brometos a partir de álcoois correspondentes, seja alquil ou aril, ressaltando como característica básica neste tipo de reagente o fato de promover reação de substituição sem que ocorra eliminação ou rearranjo (WILEY *et al.*, 1964).

Elegemos então a metodologia que utiliza o cloreto de tionila, pois este reagente, em geral, propicia resultados satisfatórios, tendo a seu favor o fato dos subprodutos gerados serem todos gasosos (SO_2 e HCl), o que facilita o isolamento do produto gerado, tendo ainda como vantagem o baixo custo do material utilizado, quando comparado aos demais reagentes citados (MORRISON & BOYD, 1973). O emprego desta metodologia forneceu os produtos conforme o **Esquema 22**.



39 R= OC₆H₅, R₁= H

44 R= OCH₂O

45 R, R₁= OCH₃

46 R= OCH₃, R₁= OCH(CH₃)₂

47 R= OCH₃, R₁= OCH₂C₆H₅

48 R= OC₆H₅, R₁= H

49 R= OCH₂O

50 R, R₁= OCH₃

51 R= OCH₃, R₁= OCH(CH₃)₂

52 R= OCH₃, R₁= OCH₂C₆H₅

i. TEA/ CH₂Cl₂/ CH₃SO₂Cl

Esquema 22. Reação de formação dos halogenetos com cloreto de tionila (SHINKAI *et al.*, 1985)

Inicialmente, esta reação se mostrou muito eficiente, sem formação de subprodutos, sendo ainda de fácil purificação e isolamento na obtenção dos compostos **50** e **52**. Por outro lado, para os compostos **48**, **49** e **51**, constatou-se grande formação de subprodutos. Para sanar este problema, desenvolveu-se uma metodologia própria para obtê-los em condições mínimas para a caracterização da estrutura química e o uso. Através da experiência adquirida ao longo das tentativas de sintetizá-los, observou-se que temperaturas acima de 40°C, contato prolongado com sílica (usado na tentativa de purificação) e permanência do produto por muito tempo no meio reacional, proporcionava um aumento drástico da formação de subprodutos, acompanhado por CCF. A questão da temperatura foi facilmente resolvida, condicionando o evaporador a trabalhar em temperaturas menores que 40°C. Em relação à permanência do produto no meio reacional, foi acompanhado rigorosamente cada reação e estipulado o tempo médio de 6 horas para que fosse consumido o máximo do reagente de partida. Por último, uma coluna de vidro de aproximadamente 15 cm de altura por 5 cm de diâmetro com a base de vidro sinterizado foi acoplada a um Kitazato com uma saída para vácuo. Esta coluna foi preenchida com sílica gel e uma vez determinado o fim da reação, o meio reacional foi vertido rapidamente na coluna sob vácuo constante. Após o término da

adição da mistura reacional, adicionou-se 400 mL de uma solução de hexano/acetato de etila 9:1. Este procedimento durou aproximadamente 10 minutos. A solução do fundo do Kitazato foi imediatamente levada ao evaporador rotatório. Um outro problema observado após a finalização deste procedimento foi a impossibilidade de estocagem destes produtos, mesmo em temperatura mais baixas. O mesmo foi resolvido, realizando esta metodologia na eminência da utilização do haletos como agente alquilante. Todos os produtos foram submetidos a esta metodologia e obtidos em rendimentos que variaram entre 90-95%.

Na espectrometria de I.V., o registro de algumas bandas de absorção para os compostos **48** (**Espectro 45**, página 207), **49** (**Espectro 49**, página 209), **50** (**Espectro 53**, página 211), **51** (**Espectro 57**, página 213) e **52** (**Espectro 61**, página 215) indicam a principal mudança de função química, que é o desaparecimento da banda de O-H, em ca. 3400 cm⁻¹. Ao comparar com os espectros de seus precursores, observa-se um aumento considerável das bandas de absorção na região de 1300-1200 cm⁻¹, que é uma região característica de deformação angular simétrica fora do plano de CH₂ localizada para o grupamento CH₂-Cl, indicando a presença deste tipo de ligação nestes compostos. Na **Tabela 6** são apresentados algumas das principais bandas de absorção similares identificadas, bem como um resumo das principais atribuições.

Tabela 6. Atribuições das absorções observadas no infravermelho para os compostos **48**, **50**, **51** e **52**

Tipos de vibrações	Produtos				Detalhes
	48	50	51	52	
v C-H (C, sp ²)	3063 cm ⁻¹	3082 cm ⁻¹	3067 cm ⁻¹	3063 cm ⁻¹	para o anel aromático
v C-H (C, sp ³)	2959 cm ⁻¹	2958 cm ⁻¹	2977 cm ⁻¹	2941 cm ⁻¹	presença da metila e/ou metileno
v C=C (C, sp ²)	1586 cm ⁻¹	1600 cm ⁻¹	1593 cm ⁻¹	1590 cm ⁻¹	vibração do esqueleto aromático
v C=C (C, sp ²)	1487 cm ⁻¹	1515 cm ⁻¹	1511 cm ⁻¹	1514 cm ⁻¹	vibração do esqueleto aromático
v C-O-C	1254 cm ⁻¹	1266 cm ⁻¹	1266 cm ⁻¹	1267 cm ⁻¹	para o éter
δ CH ₂ -Cl	1214 cm ⁻¹	1241 cm ⁻¹	1234 cm ⁻¹	1230 cm ⁻¹	vibração assimétrica fora do plano

Comparando-se com os espectros de RMN ¹H de seus precursores, a ausência do sinal na forma de um singlete largo de δ 1,74 a 2,00 ppm, referente ao hidrogênio do grupamento O-H, confirma a transformação química para obtenção dos compostos **48** (**Espectro 48**,

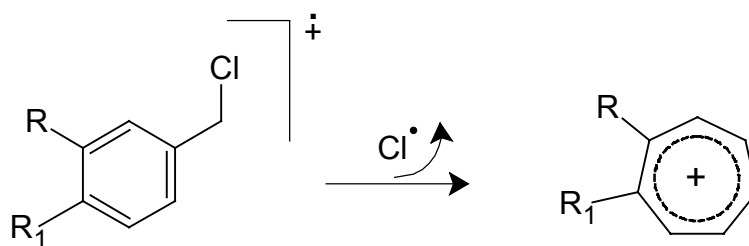
página 208), **49** (**Espectro 52**, página 210), **50** (**Espectro 56**, página 212), **51** (**Espectro 60**, página 214) e **52** (**Espectro 64**, página 216).

Ao comparar os espectros de RNM ^{13}C de seus precursores, nota-se que os valores dos carbonos da posição 1 e 2 aparecem em campo mais alto (**48** - **Espectro 46**, página 207; **49** - **Espectro 50**, página 209; **50** - **Espectro 54**, página 211; **51** - **Espectro 58**, página 213; **52** - **Espectro 62**, página 215), indicando que a provável mudança de um grupo funcional mais eletronegativo para um menos eletronegativo, é a principal influência responsável por esta mudança. Desta forma, confirma-se a troca do grupamento O-H por Cl (**Tabela 7**). Outras atribuições encontram-se na parte experimental (**Tabela 27**, página 135; **Tabela 28**, página 136; **Tabela 29**, página 138, **Tabela 30**, página 140; **Tabela 31**, página 142, para os respectivos produtos **48**, **49**, **50**, **51** e **52**).

Tabela 7. Comparação das atribuições de RMN ^{13}C das posições 1 e 2 para os haletos **49**, **50**, **51**, **52** e os álcoois correspondentes

		Produtos			
		44	45	46	47
Posição		RMN ^{13}C (δ , ppm)			
Álcoois	1	65,1	65,0	65,1	65,1
	2	134,8	133,5	134,0	137,0
		49	50	51	52
Posição		RMN ^{13}C (δ , ppm)			
Haletos	1	46,6	46,7	46,6	46,6
	2	131,3	129,9	130,1	130,4

Para os espectros de massas, nota-se os íons moleculares m/z 218, m/z 170, m/z 186, m/z 214 e m/z 262 para os produtos **48** (**Espectro 47**, página 208), **49** (**Espectro 51**, página 210), **50** (**Espectro 55**, página 212), **51** (**Espectro 59**, página 214) e **52** (**Espectro 63**, página 216), respectivamente. O fragmento mais importante é aquele que indica a perda do radical cloro e formação de um íon do tipo “tropicólio substituído”, conforme mostrado no **Esquema 23**.



48	M ⁺	m/z 218 (100%)	→	m/z 183 (60,46%)
49	M ⁺	m/z 170 (32,56%)	→	m/z 135 (100%)
50	M ⁺	m/z 186 (72,50%)	→	m/z 151 (100%)
51	M ⁺	m/z 214 (56,79%)	→	m/z 179 (8,60%)
52	M ⁺	m/z 262 (88,75%)	→	m/z 227 (93,57%)

Esquema 23. Proposta de fragmentação comum para os compostos **48**, **49**, **50**, **51** e **52**

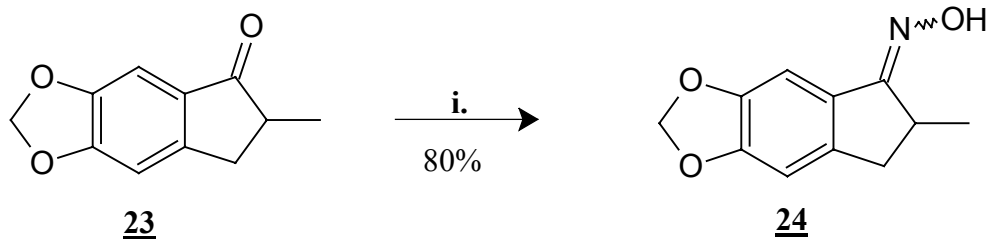
3.1.5 OBTENÇÃO DA OXIMA **24**

Como pode ser visto na estratégia sintética mostrada no **Esquema 7** (página 53), a indanona **23** é o precursor da oxima **24**, por reação de consensação da hidroxilamina com o grupo carbonílico da cetona. As oximas tem como característica a presença de uma ligação dupla carbono-nitrogênio e portanto, podem possuir isomeria geométrica (MORRISON & BOYD, 1973).

Outra reação importante que envolve estes compostos é conhecida como rearranjo de Beckmann, na qual oximas são convertidas em amidas, pela presença de uma variedade de ácidos próticos, ou mesmo pela ação de ácidos de Lewis (CAREY & SUNDBERG, 1993).

Na literatura encontram-se vários autores que utilizaram a metodologia clássica para a preparação de oximas, em que se emprega o cloridrato de hidroxilamina em meio básico (SAEED *et al.*, 2004; ROSSELLO *et al.*, 2002; BULL *et al.*, 1980).

Como nosso objetivo foi o intermediário **24**, adotou-se esta metodologia, para se ter acesso ao produto desejado (**Esquema 24**), que nos forneceu a oxima em rendimento de 80%, após purificação. O produto foi obtido como uma mistura de diastereoisômeros (*E/Z*) na razão 3:1, quantificados por CG/MS.



i. NH_2OH . HCl / NaOH / Etanol/Água

Esquema 24. Reação de formação da oxima 24 (SAEED *et al.*, 2004)

A oxima 24 foi devidamente caracterizada pelos métodos convencionais de análise. No espectro de infravermelho obtido para o composto 24 (**Espectro 65**, página 217), notou-se o surgimento de uma banda de absorção de 3207 cm^{-1} , resultante da deformação axial, típica de grupamento hidroxila. Outra informação importante é o desaparecimento de uma banda na região de 1730 cm^{-1} , característica dos compostos que contêm um grupamento carbonila, presente no espectro de I.V. da indanona 23. Outras bandas de absorção, que indicam a vibração de alguns grupamentos importantes, estão descritas abaixo (PRETSHC *et al.*, 1980):

- $\nu\text{ C-H (C, sp}^3\text{)}$: $2926,8\text{ cm}^{-1}$, presença de metila e/ou metileno;
- $\nu\text{ C=N}$: $1612,4\text{ cm}^{-1}$, para a dupla ligação da oxima;
- $\delta\text{ O-H}$: $1325,2\text{ cm}^{-1}$, O-H ligado ao grupamento C=N;
- $\nu\text{ C=C (C, sp}^2\text{)}$: $1477,2\text{ cm}^{-1}$, vibração do esqueleto aromático;
- $\delta_{\text{ass}}\text{ C-H (C, sp}^3\text{)}$: $1369,5\text{ cm}^{-1}$, para a metila;
- $\nu\text{ C-O-C}$: $1267,7\text{ cm}^{-1}$, para o grupamento metilenodioxí;
- N-O: $1036,6\text{ cm}^{-1}$ para oxima.

Em se tratando de uma mistura de diastereoisômeros, tentou-se a separação por cromatografia em camada preparativa e em coluna aberta. Mesmo depois de um extenso estudo em que realizou-se a variação da mistura de solventes, na tentativa de serem utilizados como eluentes, não obteve-se sucesso. Por mais que a técnica de cromatografia em camada fina indicasse que os diastereoisômeros estavam separados, ao realizar análises por CG/MS a resposta era outra.

Encontra-se na literatura extensos estudos descrevendo a fotoisomerização e termoisomerização de oximas (BROWN *et al.*, 1983; SUGINOME, 2004), e dessa forma, os resultados obtidos por CG/MS não são válidos para quantificar a razão de diastereoisômeros

obtidos em mistura, uma vez que não se sabe a velocidade ou condições específicas com que é conduzida a isomerização deste composto, nas elevadas temperaturas a qual foi submetido o produto durante a realização da análise. A literatura também reporta que para oximas, o diastereoisômero mais estável (termodinâmico) é o *E*, e que nas reações de isomerização prevalece a sua formação (BROWN *et al.*, 1983).

No espectro de massas, obtido por CG/MS (**Espectro 67**, página 218), observou-se no TIC a presença de dois componentes na proporção de 3:1, referentes à mistura de diastereoisômeros, ambos apresentando nos espectros de massas o íon molecular m/z 205 como pico base. Essa proporção indica que o sinal majoritário observado no TIC deve pertencer ao diastereoisômero *E*, admitindo que ocorreu termoisomerização, durante a realização da análise (BROWN *et al.*, 1983). Dessa forma, a razão entre os diastereoisômeros (*E/Z*) foi determinada pela interpretação dos dados de RMN ^1H .

Na espectrometria de RMN ^1H , onde a oxima **24** foi analisada na forma de mistura de diastereoisômeros (**Espectro 68**, página 219), observou-se o sinal atribuído aos dois átomos de hidrogênio do grupamento metilenodioxo que aparecem numa posição característica, na forma de um singletto fino e intenso, com pouca variação para os dois isômeros (δ 5,99 – δ 6,01 ppm). Integrou-se o sinal com valor para dois hidrogênios pois desta forma, qualquer sinal que pudesse ser interpretado distintamente, nos informaria a proporção dos isômeros no momento da realização da análise. Identificou-se na região atribuída hidrogênios aromáticos dois singletos, um em δ 7,93 ppm com valor integrado referente a 0,341 hidrogênio e outro em δ 7,06 ppm com valor integrado referente a 0,6318 hidrogênio, caracterizando a presença dos diastereoisômeros e a proporção em que se encontravam (2:1).

Observou-se também outros sinais na região característica de hidrogênios alifáticos, um na forma de um “quinteto de dubletos” em δ 3,55 ppm, com valor integrado referente a 0,6521 hidrogênio e outro como mutipletto em δ 3,20 ppm, com valor integrado referente a 1,2867 hidrogênios que por subtração de 1 hidrogênio, refere-se ao valor de 0,29 hidrogênio, revelando a mesma relação para os sinais anteriormente descrita e um efeito eletrônico que causa uma mudança de deslocamento químico para estes sinais. A literatura reporta para estes isômeros de oxima, o mesmo comportamento observado para o produto **24**, no qual os pares eletrônicos do oxigênio da função oxima causam um efeito anisotrópico desprotetor sobre núcleos próximos de hidrogênios (KARABATSOS & TALLER, 1968; KARABATSOS & HSI, 1967) (**Figura 42**).

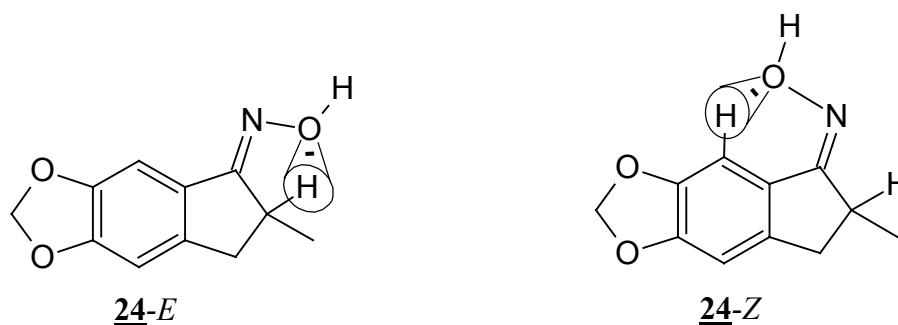
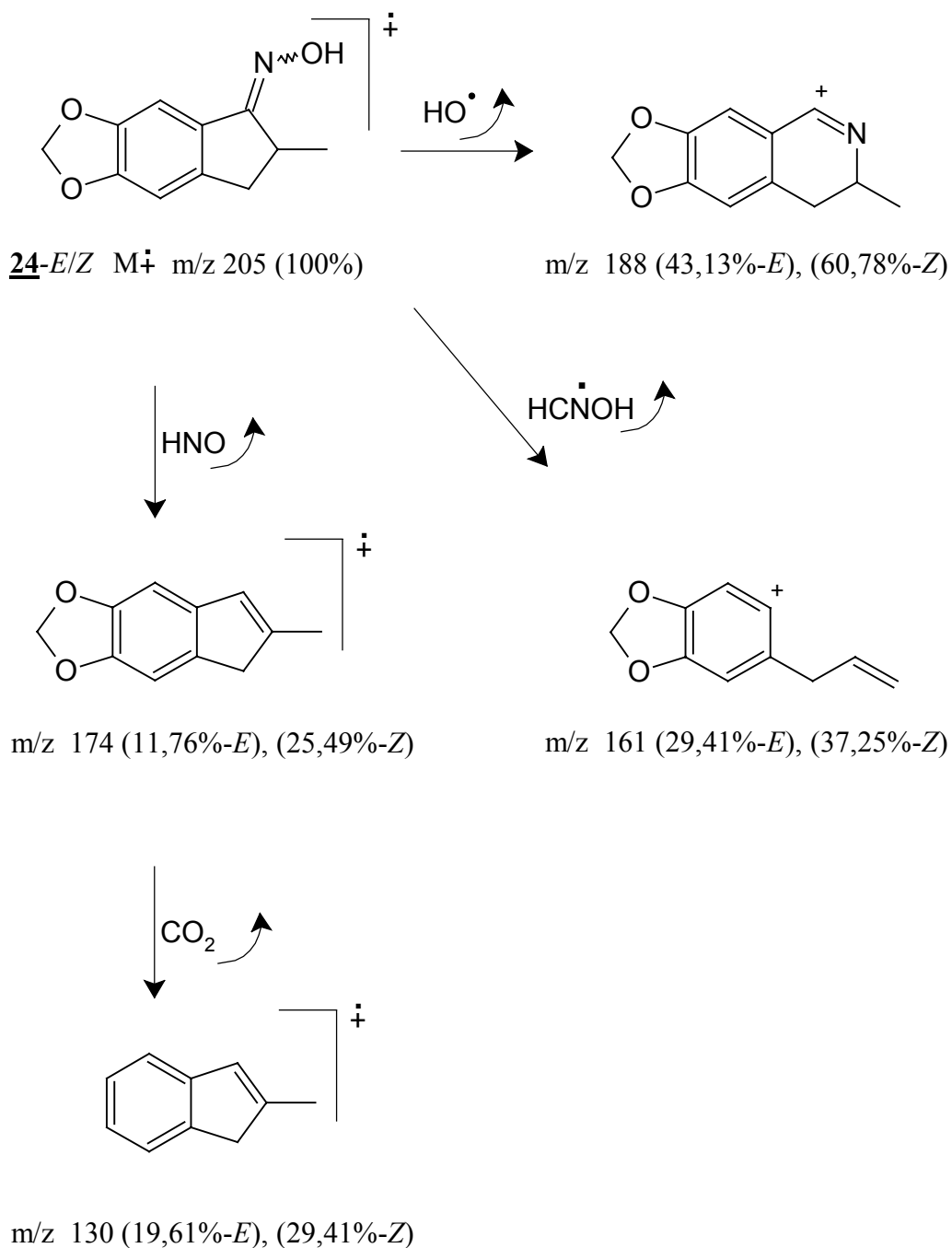


Figura 42. Proposta do efeito anisotrópico desprotector dos pares eletrônicos do oxigênio sobre os núcleos próximos de hidrogênio para o produto **24**

Baseado nesta teoria, admitiu-se que os sinais em δ 7,06 ppm na forma de um singlete e δ 3,55 ppm na forma de um “quinteto de dubletos”, pertencem ao isômero **24-E** (Tabela 32, página 144), e são referentes aos átomos de hidrogênio das posições 4 e 7, respectivamente. O átomo de hidrogênio da posição 7 é quem sofre o efeito anisotrópico de desproteção e confirma que o isômero *E* é o produto majoritário da mistura. Para o isômero **24-Z** (Tabela 33, página 145), o sinal em δ 7,96 ppm na forma de singlete, se refere ao átomo de hidrogênio da posição 4 que sofre o efeito anisotrópico de desproteção, e o sinal em δ 3,20 ppm é referente ao átomo de hidrogênio da posição 7 na forma de um mutiplete. Interpretou-se todos os outros sinais possíveis de acordo com a proporção de integração, ou seja, os menores sinais para o isômero *Z* e os maiores sinais para o isômero *E*. Cabe ressaltar a impossibilidade de atribuir a qual isômero pertence os hidrogênios das posições *a* e *b*, pois os sinais estão sobrepostos e também houve sobreposição de sinais para os hidrogênios da posição 11, apesar de ser identificada a mutiplicidade.

Na espectrometria de RMN ^{13}C (Espectro 66, página 217), os sinais em δ 167,33 ppm e δ 164,28 ppm são atribuídos ao carbono quaternário do grupamento oxima e notou-se uma diferença de proporção no espectro indicando ser o sinal em δ 167,33 ppm referente ao isômero **24-E**. O mesmo acontece para os sinais atribuídos ao carbono do grupamento metilenodioxo em δ 101,87 ppm para o isômero **24-Z** e δ 101,68 ppm para o isômero **24-E**. A completa atribuição foi possível após a separação dos diastereoisômeros obtidos na reação de *O*-alquilação subsequente.

Na espectrometria de massas notou-se, além do íon molecular, fragmentos que indicam a perda de O-H, m/z 188, além do sinal correspondente à perda do grupamento HNO, m/z 174, como os principais picos para o produto **24-E/Z** (Espectro 67, página 218). Estes e outros fragmentos podem ser visualizados no **Esquema 25**.

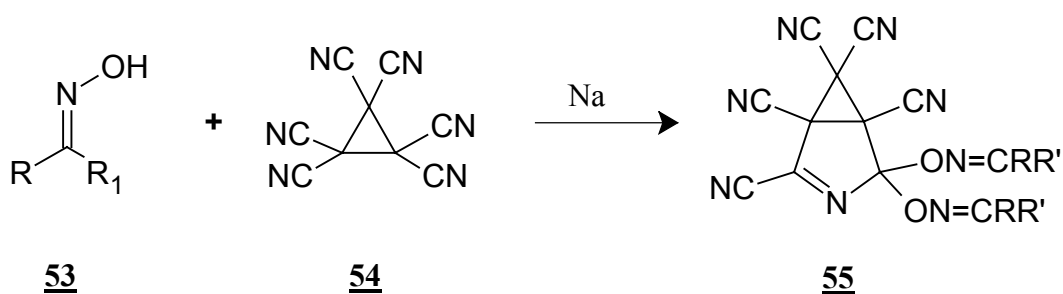


Esquema 25. Proposta de fragmentação para a oxima *E/Z*-**24**

3.1.6 OBTENÇÃO DOS ÉTERES DE OXIMA (13 - 19)

Prosseguindo com a rota sintética proposta (**Esquema 7**, página 53), nesta etapa temos a formação de piretróides do tipo éter de oxima, através de uma reação de substituição nucleofílica entre um haleto de alquila ou benzila e a hidroxila da função oxima. Para executar esta etapa pesquisamos na literatura metodologias que nos levassem à obtenção deste compostos, com emprego de uma oxima e um haleto orgânico.

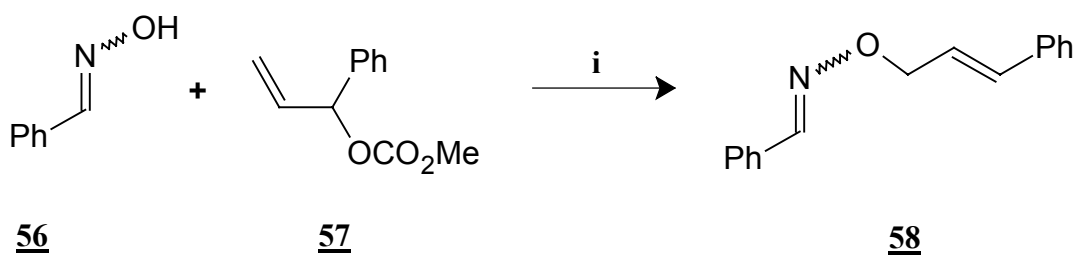
Em alguns artigos encontramos éteres de oxima obtidos diretamente de cetonas com cloridrato de *O*-alquilhidroxilamina em meio básico (HOOGENBAND *et al.*, 2005; SONG, *et al.*, 2004). Outra metodologia encontrada parte de oximas do tipo RR'C=NOH **53** (R,R'=alquil), reagindo com hexacianociclopropano **54** em presença sódio produzindo o éter de oxima **55** em rendimentos de 60 % (ABELE *et al.*, 2004), (**Esquema 26**).



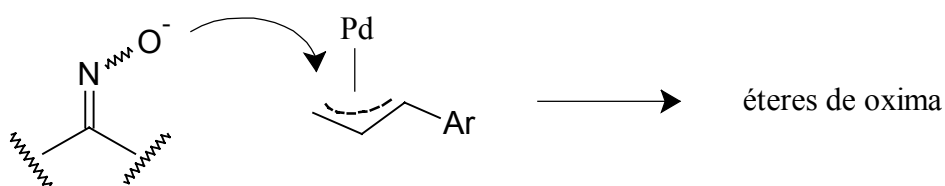
Esquema 26. Reação de formação do éter de oxima **55** (ABELE *et al.*, 2004)

Uma nova alternativa para obtenção de éteres de oxima, envolve o uso do metal de transição páladio como catalisador em condições básicas (MIYABE *et al.*, 2005). O oxigênio torna-se o átomo nucleofílico em meio básico e o paládio ativa a ligação dupla (**Esquema 27**).

As metodologias sintéticas apresentadas possuem rendimentos da ordem de 60 a 85%, mas não são viáveis para o uso em nossa rota sintética, visto que utilizam intermediários diferentes daqueles sintetizados e que conduzem aos produtos finais.

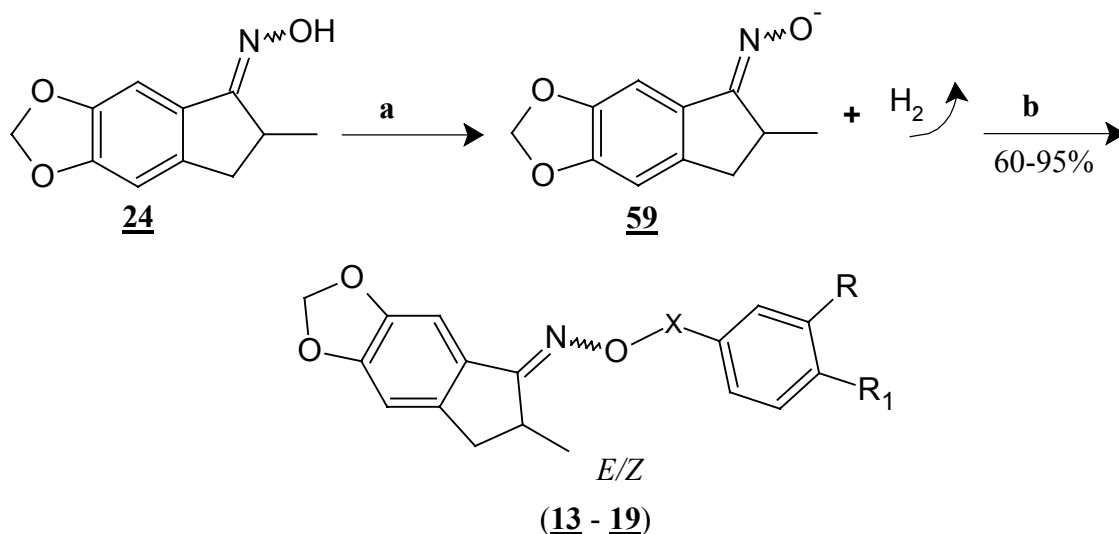


i. Pd (PPh₃)₄, 20 °C, CH₂Cl₂, K₂CO₃



Esquema 27. Alternativa sintética para produção de éteres de oxima (MIYABE *et al.*, 2005)

Para este tipo de reação é reportada uma metodologia clássica, utilizada por muitos pesquisadores, que envolve o uso de uma base forte (normalmente o NaH) em THF ou DMF, (LIU *et al.*, 2005; SAEED *et al.*, 2004; ROSSELLO *et al.*, 2002; BULL *et al.*, 1980). O NaH abstrai o hidrogênio da oxima 24, levando a formação do intermediário *in situ* 59. Este intermediário, reagirá com os haletos obtidos anteriormente e com os comerciais requeridos, para produzir os produtos desejado (**Esquema 28**).



a. Na H/DMF, b. Haletos .

13 X= CH₃ (E/Z)*

14 X= CH₂-; R= H; R₁= H (E/Z)

15 X= CH₂-; R= O-CH₃; R₁= O-CH₃ (E/Z)

16 X= CH₂-; R= O-CH₃; R₁= O-CH(CH₃)₂ (E/Z)

17 X= CH₂-; R= O-CH₃; R₁= O-CH₂-C₆H₅ (E/Z)

18 X= CH₂-; R, R₁= O-CH₂-O (E/Z)

19 X= CH₂-; R= O-C₆H₅; R₁= H (E/Z)

* Ausência do grupo C₆H₃(*m*-R, *p*-R1)

Esquema 28. Proposta de formação do intermediário **59**, a partir da oxima **24** e dos éteres de oxima (**13** - **19**) (ROSSELLO *et al.*, 2002)

Utilizou-se a metodologia com DMF (dimetilformamida) como solvente e notou-se a dificuldade de sua extração do meio reacional, uma vez que é solúvel em muitos solventes orgânicos, o seu ponto de ebulição é alto (ca. 100 °C) e os éteres de oxima obtidos poderiam ser degradados, se fossem submetidos a elevadas temperaturas durante sua extração. Para superar esta barreira, submeteu-se o produto a duas extrações.

A primeira com clorofórmio/água, para extração dos subprodutos polares, e a segunda com hexano/água para extrair a DMF, em. Não foi possível utilizar diretamente da segunda extração, pois formava-se uma solução, entre os produtos do meio reacional e hexano/água, levando-se muito tempo para a separação de fases em funil de separação. Utilizou-se ainda

HCl ou HNO₃, na tentativa do desenvolvimento de um método de precipitação de sais dos éteres de oxima, contudo, sua aplicação também demandava muito tempo, sendo descartada.

Uma vez sintetizados e extraídos todos os éteres de oxima (**13** - **19**) obtidos em mistura de diasteroiômeros, iniciou-se um trabalho de identificação de solventes que indicasse qual a melhor fórmula para separar os diastereoisômeros *E/Z*, com os métodos disponíveis em nosso laboratório.

A primeira técnica utilizada, foi a cromatografia em camada preparativa. Este método não se mostrou adequado, pois durante os procedimentos, acompanhados por CCF, não constatou em nenhum momento a obtenção do produto puro.

A segunda técnica utilizada, foi cromatografia em coluna vidro sob pressão normal atmosférica, utilizando sílica. Após alguns ajustes, este método se mostrou viável, para separação dos diastereoisômeros. As principais foram: a construção de uma coluna de vidro de 2,13 m por 1 cm de diâmetro em sinergismo com as misturas de solventes, estudadas especificamente para cada composto sintetizado (as misturas utilizadas estão descritas na parte experimental). Sabendo da possibilidade de foto e termoisomerização (BROWN *et al.*, 1983), a principal técnica que identificou a pureza dos produtos foi a CCF (cromatografia em camada fina) e posteriormente RMN ¹H. Cabe ressaltar que a literatura informa que, em se tratando de éteres de oxima (alquil ou benzil) a velocidade de isomerização diminui (SUGINOME, 2004) o que de fato, possibilitou a caracterização destes compostos.

Para a melhor compressão, será descrito a seguir detalhadamente os produtos chaves, o qual, através deles foi compreendido e elucidado os dados obtidos através das técnicas convencionais de análise (RMN ¹H, RMN ¹³C, IV e M), servindo de base de confirmação para os outros compostos.

Um dos produtos que obteve-se a separação dos diastereoisômeros foi o (*5E/Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-metiloxima **13**, e que nos forneceu subsídios para caracterizar os outros compostos por sua simplicidade estrutural.

Numa análise comparativa dos espectros do IV dos produtos **13-E** (**Espectro 69**, página 219) e **13-Z** (**Espectro 77**, página 227) com seu precursor, nota-se a ausência da banda de absorção em ca. 3207 cm⁻¹, referente a deformação axial do grupamento O-H, como a principal informação obtida nos espectros. Outras bandas de absorção que indicam a vibração de alguns grupamentos estão dispostas na **Tabela 8** (PRETSHC *et al.*, 1980):

Tabela 8. Atribuições das absorções observadas nos espectros de I.V. para os compostos **13-E** e **13-Z**

Tipos de vibrações	Produtos		Detalhes
	13-E	13-Z	
v C-H (C, sp ³)	2932 cm ⁻¹	2931 cm ⁻¹	presença da metila e/ou metileno
v C=N	1612 cm ⁻¹	1610 cm ⁻¹	banda de baixa intensidade da oxima
v C=C (C, sp ²)	1469 cm ⁻¹	1469 cm ⁻¹	vibração do esqueleto aromático
δ _{ass} C-H (C, sp ³)	1369 cm ⁻¹	1367 cm ⁻¹	para metila
v N-O	1046 cm ⁻¹	1045 cm ⁻¹	para o éter de oxima
v C-O-C	1273 cm ⁻¹	1269 cm ⁻¹	para o metilenodioxí

Os dados de RMN ¹H, do produto **13-E/Z** (**Espectro 74**, página 224), confirmam a mesma relação de obtenção dos diastereoisômeros, definida para a oxima **24** (2:1). O sinal na forma de singlete em δ 7,75 ppm pode ser atribuído ao hidrogênio aromático da posição 4 que sofre um efeito anisotrópico de desproteção (KARABATSOS & TALLER, 1968; KARABATSOS & HSI, 1967), com valor integrado referente a 0,2 hidrogênio, indicando este sinal, pertencente ao produto **13-Z**, minoritário na mistura. O sinal atribuído à presença do produto **13-E**, foi identificado como um singlete em δ 7,09 ppm para o hidrogênio aromático da posição 4 com valor integrado referente a 0,67 hidrogênio, indicando este ser o produto majoritário. Comparando-se os sinais dos espectros de RMN ¹H do produto **13-E/Z** (mistura) com os espectros dos produtos **13-E** (**Espectro 73**, página 223) e **13-Z** (**Espectro 75**, página 225) devidamente separados, notou-se os mesmos sinais atribuídos aos hidrogênios aromáticos da posição 4, confirmando a atribuição de geometria da dupla ligação nestes compostos. A **Tabela 9** apresenta os principais sinais que pertencem aos isômeros **13-E** e **13-Z**, identificando as principais diferenças que caracterizam estes compostos.

Tabela 9. Principais atribuições dos sinais de RMN ^1H , dos diastereoisômeros **13-E** e **13-Z**

Posição	Produtos	
	13-E	13-Z
	RMN ^1H (δ ppm, M*)	
4	7,07 (s)	7,74 (s)
7	3,42 (dq)	3,10 (m)
8'	2,45 (dd)	2,51 (dd)
8''	3,15 (dd)	3,10 (m)

M* - multiplicidade

Notou-se que para o isômero **13-E**, o sinal correspondente ao hidrogênio (H) da posição 7, apareceu na forma de um “quinteto de dubletos” com constante de acoplamento (J) de 7,28 e 1,85 Hz e se relaciona com a multiplicidade e J, definidos para o H da posição **a** na forma de um duplo dubleto com J=16,48 e 1,80 Hz, os Hidrogênios (H's) da metila da posição 11 sob a forma de um dubleto com J= 7,21 Hz e o H da posição **b** na forma de um duplo dubleto com J=16,48 e 7,73 Hz. Cabe ressaltar que devido às constantes de acoplamento entre os H's da metila da posição 11 (7,21 Hz) e o H da posição **b** (7,73 Hz), serem próximos, a baixa sensibilidade do equipamento de RMN ^1H não caracterizou a multiplicidade esperada de interação nuclear com hidrogênio da posição 7, originando um sinal resumido na forma de um “quinteto de dubletos”. Para o produto **13-Z**, o H da posição 7 se apresenta na mesma região referente ao H da posição **b** na forma de um multiplete, impedindo a caracterização de relacionamento das multiplicidades e constantes de acoplamento e foram atribuídos segundo a integração dos sinais. Os demais assinalamentos encontram-se na **Tabela 34**, página 149 e **Tabela 35**, página 151, para os produtos **13-E** e **13-Z**, respectivamente.

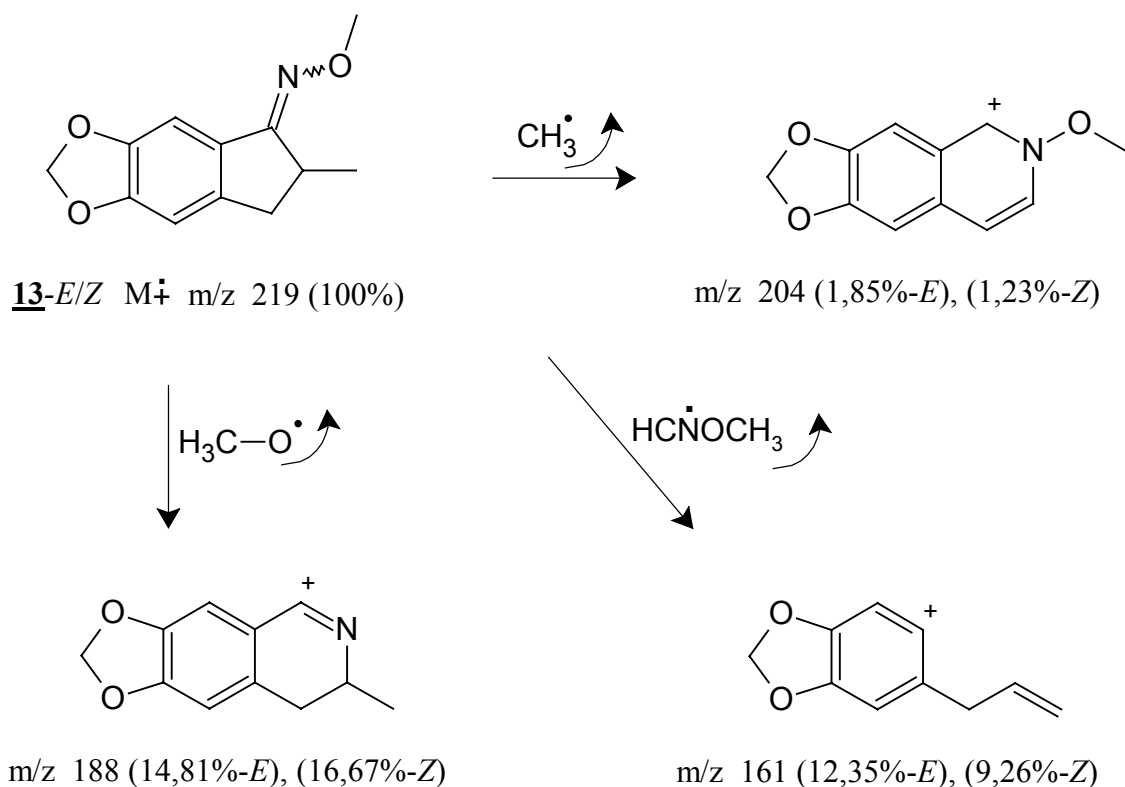
Como citado anteriormente, o método utilizado para a caracterização da geometria da dupla ligação foi RMN ^1H . Para confirmar esta configuração, realizou-se a técnica conhecida como espectrometria diferencial, usando o efeito nuclear Overhauser (NOE), onde é possível, através de uma irradiação fraca num determinado núcleo de hidrogênio em sua frequência de ressonância, afetar por NOE os hidrogênios que estiverem a uma pequena distância do núcleo irradiado, esteja ele acoplado ou não (SILVERSTEIN & WEBSTER, 1998). Irradiou-se os H's da metoxila do produto **13-Z** (**Espectro 81**, página 230) e somente para o H aromático da posição 4, apresentou NOE de 1%, confirmando que estes hidrogênios estão próximos

especialmente, justificando a geometria de dupla ligação *Z* neste composto e o mesmo foi observado quando irradiou-se os H's da metoxila para o produto **13-E** (**Espectro 80**, página 229) e apresentou NOE de 2% para os H's alifáticos da metila na posição 11.

Para espectrometria de RMN ^{13}C , os dados obtidos para os isômeros separados **13-E** e **13-Z** corroboraram a elucidação da oxima **24**, uma vez que, dados de RMN ^1H , bem como as mutiplicidades e variação dos deslocamentos químicos da maioria dos sinais é pequena, justificado pela grande semelhança entre os produtos, verificando-se o mesmo para a RMN ^{13}C . Os sinais em δ 147,38 e δ 150,17 ppm são atribuídos aos carbonos quaternários da posição 1 e 3, respectivamente, para o produto **13-E** (**Espectro 72**, página 222), enquanto que para o produto **13-Z** (**Espectro 76**, página 226), os mesmos sinais para os carbonos 1 e 3, aparecem em δ 146,53 e δ 150,17 ppm justificados por causa do efeito retirador de elétrons do oxigênio do grupamento metilenodioxí e da função oxima, por estar em posição *meta* em relação ao carbono da posição 3. O sinal atribuído ao carbono (C) da posição 2, aparece em δ 101,29 e δ 101,44 ppm, para os isômeros **13-E** e **13-Z**, respectivamente, determinado com auxílio de espectros de DEPT 90° e 135° (**13-E**, **Espectro 71**, página 221; **13-Z**, **Espectro 78**, página 227), já que estes sinais aparecem na região apropriada também para carbonos aromáticos. Com esta técnica identificou-se facilmente os sinais atribuídos aos carbonos primários da posição 11 (δ 18,45 ppm para o *E* e δ 20,39 ppm para o *Z*) e posição 12 (δ 61,57 ppm para o *E* e δ 61,84 ppm para o *Z*), o carbono terciário da posição 7 (δ 34,91 ppm para o *E* e δ 36,76 ppm para o *Z*) e o carbono secundário da posição 8 (δ 37,82 ppm para o *E* e δ 37,67 ppm para o *Z*).

Atribuiu-se os sinais referentes aos carbonos da posição 4 e 10, através da espectrometria por correlações $^1\text{H}-^{13}\text{C}$:Hetcor, do produto em mistura de diastereoisômeros, que correlaciona os núcleos de ^{13}C com os hidrogênios diretamente a eles ligado (**Espectro 82**, página 231), ou seja, acoplamentos a distância de uma ligação ($^1J_{\text{CH}}$). Com esta técnica atribuiu-se facilmente os sinais dos carbonos aromáticos da posição 4 (δ 101,02 ppm para o *E* e δ 108,68 ppm para o *Z*) e posição 10 (δ 105,17 ppm para o *E* e δ 105,13 ppm para o *Z*).

Na espectrometria de massas, observou-se o íon molecular m/z 219 com pico base, para os diastereoisômeros **13-E** (**Espectro 70**, página 220) e **13-Z** (**Espectro 79**, página 228) e o pico m/z 188, com perda do radical metoxila, como os principais fragmentos para os produtos. Não observou-se fragmentos diferenciados que pudessem distinguir os isômeros *E* e *Z*, **Esquema 29**.



Esquema 29. Proposta de fragmentação para os diastereoisômeros **13-E** e **13-Z**

Outros três produtos com sucesso na separação dos diastereoisômeros foram **14**, **18** e **19**. A seguir estão descritas as principais informações que confirmam os dados apresentados anteriormente.

Na espectrometria da região do IV, nota-se como principal informação, a ausência da banda de absorção em ca. 3207 cm^{-1} , referente à deformação axial do grupamento O-H do precursor de reação, a oxima **24**. Outros bandas de absorção semelhantes, que indicam a vibração de alguns grupamentos para os produtos **14-E** (**Espectro 83**, página 232) **18-E** (**Espectro 112**, página 256) e **19-E** (**Espectro 122**, página 265), encontram-se na **Tabela 10**, a seguir.

Tabela 10. Principais bandas de absorção identificando alguns grupamentos para os produtos **14-E**, **18-E** e **19-E**

Tipos de vibrações	Produtos			Detalhes
	14-E	18-E	19-E	
v C-H (C, sp ²)	3078 cm ⁻¹	3068 cm ⁻¹	3066 cm ⁻¹	para o anel aromático
v C-H (C, sp ³)	2961 cm ⁻¹	2954 cm ⁻¹	2960 cm ⁻¹	presença da metila e/ou metileno
v C=N	1611 cm ⁻¹	1611 cm ⁻¹	1586 cm ⁻¹	banda de baixa intensidade da oxima
v C=C (C, sp ²)	1464 cm ⁻¹	1471 cm ⁻¹	1480 cm ⁻¹	vibração do esqueleto aromático
δ _{ass} C-H (C, sp ³)	1362 cm ⁻¹	1361 cm ⁻¹	1365 cm ⁻¹	para metila
v N-O	1036 cm ⁻¹	1036 cm ⁻¹	1039 cm ⁻¹	para o éter de oxima
v C-O-C	1245 cm ⁻¹	1242 cm ⁻¹	1251 cm ⁻¹	para o metilenodioxí

Comparando os espectros dos produtos **14-Z** (Espectro 89, página 237), **18-Z** (Espectro 117, página 261) e **19-Z** (Espectro 129, página 271) com seus isômeros, as mesmas bandas de absorção caracterizadas na **Tabela 11** foram observadas, não evidenciando qualquer tipo de vibração diferenciada.

Nos espectros de RMN ¹H, para os isômeros **14-E** (Espectro 87, página 235), **18-E** (Espectro 116, página 260) e **19-E** (Espectro 127, página 269), atribuiu-se o sinal em δ 3,48, 3,41 e 3,44 ppm respectivamente, na forma de “quinteto de dubletos”, ao H da posição 7, que está sob o efeito do cone de desproteção anisotrópica causada pelos pares eletrônicos do oxigênio, e que define a geometria da dupla ligação nestes compostos como *E* (**14-E**, **Tabela 36**, página 154; **18-E**, **Tabela 41**, página 168; **19-E**, **Tabela 43**, página 173). Para os isômeros **14-Z** (Espectro 93, página 240), **18-Z** (Espectro 121, página 264) e **19-Z** (Espectro 133, página 275), a geometria *Z* da dupla ligação, foi atribuída em função do deslocamento químico do H da posição 4 em δ 7,82, 7,75 e 7,75 ppm respectivamente, na forma de um singlete (**14-Z**, **Tabela 37**, página 156; **18-Z**, **Tabela 42**, página 170; **19-Z**, **Tabela 44**, página 175).

Com a técnica de RMN ¹³C, distinguiu-se os sinais dos carbonos quaternários do grupamento éter de oxima e do núcleo aromático, através da comparação dos resultados encontrados para os diastereoisômeros separados. Os sinais em torno de δ 166 e δ 163 ppm são atribuídos ao carbono da posição 6 para os isômeros *E* e *Z* respectivamente, por se tratar do carbono quaternário pertencente a oxima. É possível distinguir os isômeros *E/Z* em função do perfil do deslocamento encontrado para estes carbonos quaternários, uma vez que o

isômero *Z*, que é o mais impedido (*sin* em relação ao grupo O-R), ocorre mais a direita do isômero menos impedido *E* (SILVERSTEIN & WEBSTER, 1998), (**Tabela 11**). Os espectros de RMN ¹³C para os produtos **14-E**, **14-Z**, **18-E**, **18-Z**, **19-E** e **19-Z**, encontram-se nas páginas, 234, 239, 259, 263, 267 e 274, respectivamente.

Tabela 11. Atribuições dos principais sinais de carbonos quartenários em RMN ¹³C, para os diastereoisômeros **14-E** e **14-Z**; **18-E** e **18-Z**; **19-E** e **19-Z**

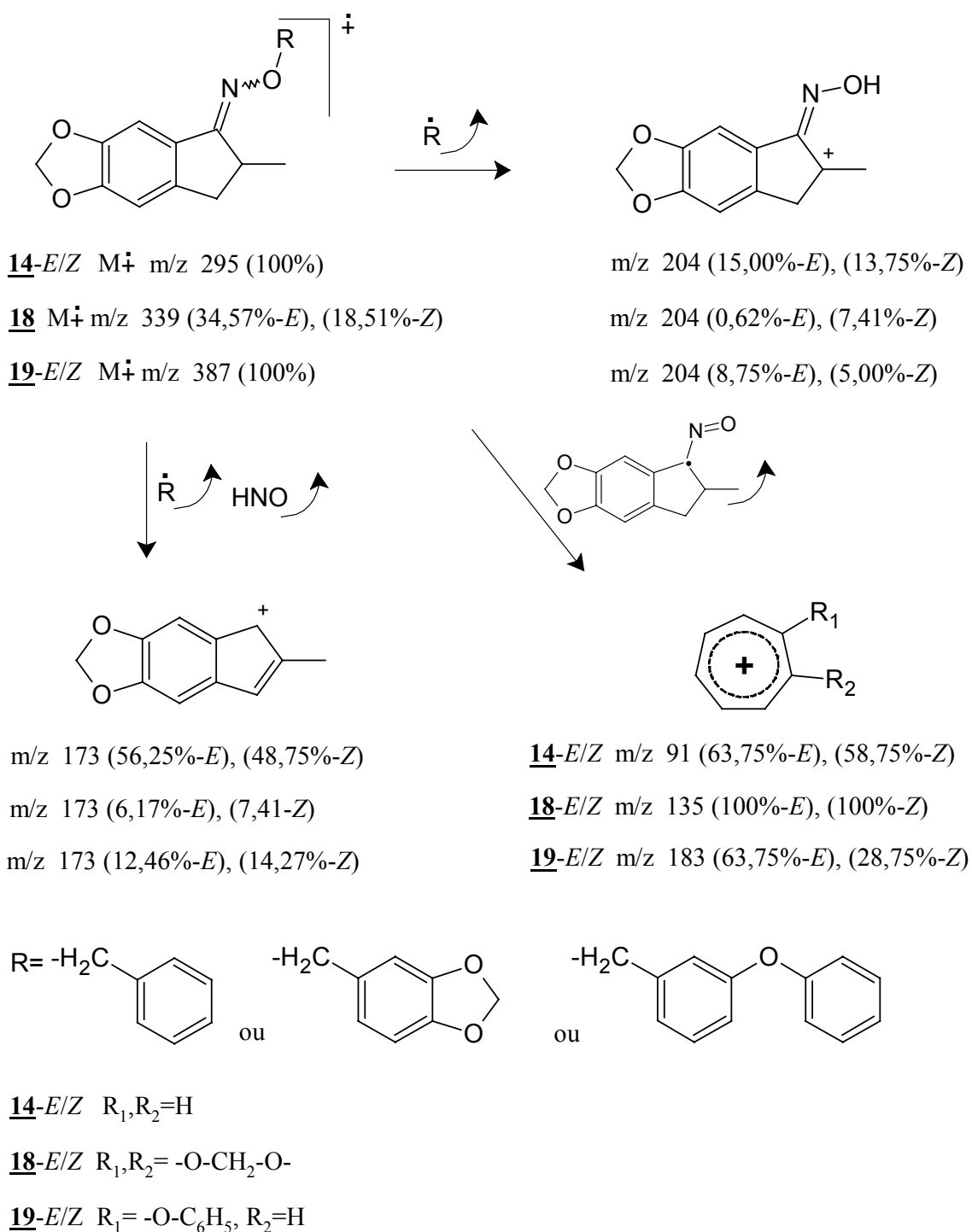
Posição	14-E	18-E	19-E
	RMN ¹³ C (δ ppm)		
1	147,51	147,04	147,22
3	150,39	150,29	150,11
5	128,64	128,76	128,43
6	166,07	165,90	165,57
9	141,65	141,52	140,37
Posição	14-Z	18-Z	19-Z
	RMN ¹³ C (δ, ppm)		
1	146,56	146,54	146,56
3	150,20	150,18	150,23
5	126,73	126,55	126,61
6	162,75	162,52	162,87
9	143,22	143,17	143,22

Os deslocamentos definidos para o carbono da posição 1 e 3, são justificados por causa da ligação com oxigênio do grupamento metilenodioxí, que é um átomo retirador de elétrons com uma diferença relativa do carbono da posição 3, que pode ser atribuída à presença do grupamento éter de oxima em posição *meta*, desprotegendo mais o núcleo do referido carbono, para os isômeros *E* e *Z*, prevalecendo o efeito retirador de elétrons por indução sobre o efeito retirador de elétrons por ressonância.

Nos espectros de massas, indentificaram-se os íons moleculares m/z 295 para os isômeros em mistura **14-E/Z** (**Espectros 85** e **91**, páginas 233 e 238, respectivamente), m/z 339 para os isômeros **18-E/Z** (**Espectros 114** e **119**, páginas 258 e 262 respectivamente) e m/z 387 para os isômeros **19-E/Z** (**Espectros 124** e **131**, páginas 266 e 273 respectivamente),

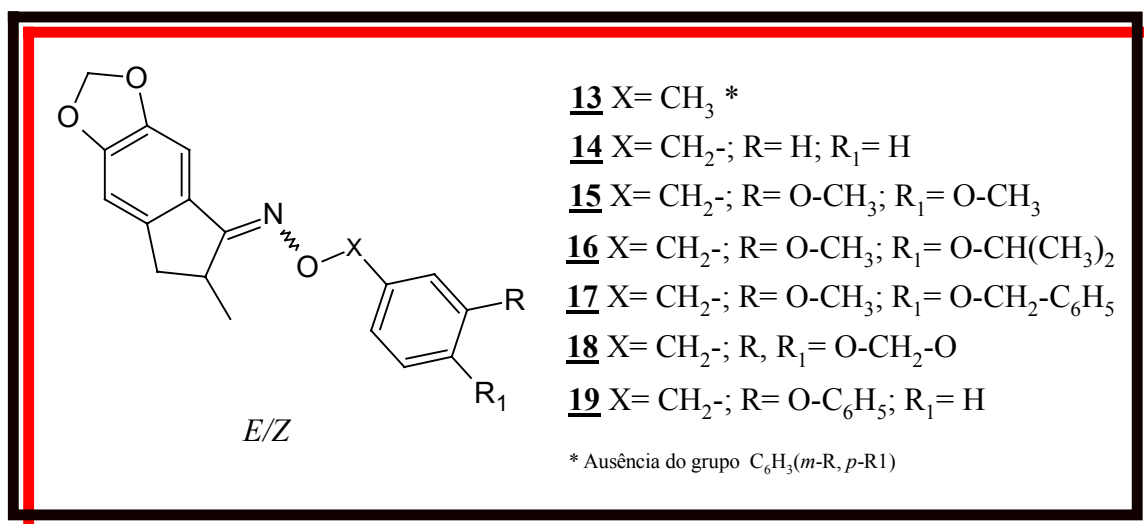
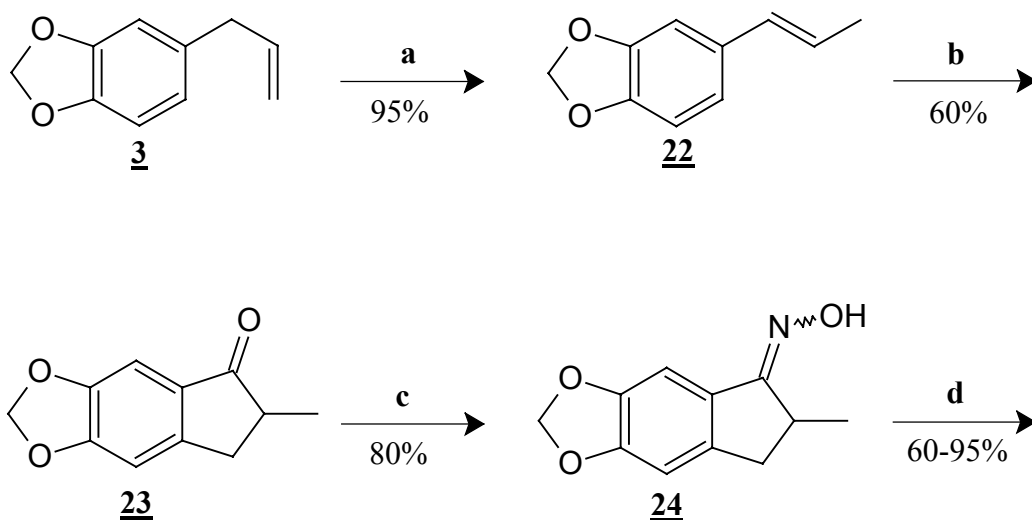
como principais picos. No **Esquema 30**, outros fragmentos comuns são descritos, bem como a intensidade dos picos.

Obteve-se a separação somente do isômero *E* dos produtos **15**, **16** e **17**, éteres de oxima derivados dos haletos preparados a partir de vanilina **40** com alto grau de pureza. Foram submetidos, separadamente às técnicas convencionais de análise e as informações obtidas confirmaram as estruturas propostas. Cabe ressaltar que os dados obtidos de espectrometria de massas que apresentaram o íon molecular m/z 355 (para o **15-E**), m/z 383 (para o **16-E**) e m/z 431 (para o **17-E**), confirmaram a obtenção dos produtos após reação de *O*-alquilação. Outras informações sobre RMN ^1H , RMN ^{13}C , IV e massas, encontram-se descritas na parte experimental.



Esquema 30. Proposta de fragmentação para os diastereoisômeros **14-E/Z**, **18-E/Z** e **19-E/Z**

No Esquema **31** a seguir descrevemos um esquema geral da rota sintética desenvolvida para a preparação dos éteres de oxima (**13-19**) bem como os rendimentos obtidos em cada etapa da sequência.



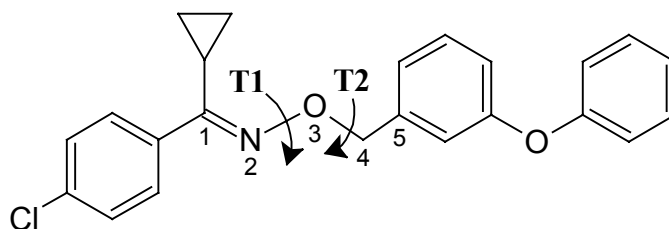
Reagentes: *a.* KOH, *n*-butanol, Δ, 6h; *b.* POCl₃, DMF, 0°C, 20 min, isosafrol **22**, 110°C, 3h, OH⁻, 24h; *c.* NH₂OH. HCl, NaOH, ETOH, H₂O; *d.* NaH, DMF, eletrófilo adequado.

Esquema 31. Esquema geral da sequência sintética desenvolvida para a obtenção de novos éteres de oxima (**13** - **19**)

3.1.7 MODELAGEM MOLECULAR

De todas as moléculas sintetizadas por Bull e colaboradores, as que apresentaram elevada atividade inseticida foram os éteres de oxima **11** e **12** (BULL *et al.*, 1980) (**Figura 38**, página 48) e escolhidas como conjunto-base. Da mistura de isômeros (*E/Z*) obtidos na produção sintética de Bull e colaboradores, somente o isômero *E* foi ativo e, por essa razão, excluiu-se estudos conformacionais para o isômero *Z*.

Com o intuito de identificar claramente as ligações químicas estudadas na análise conformacional, os átomos das ligações avaliadas nos éteres de oxima **11**, **12** e o grupo de éteres de oxima (**13-19**) foram numerados conforme exemplo abaixo (**Figura 43**).



12 (*E*)-(4-clorofenil)-(ciclopropil)metanona *O*-(3-fenoxibenzil)oxima

Figura 43. Numeração usada uma das moléculas sintetizadas por Bull e colaboradores e ligações avaliadas no estudo conformacional

A partir da estrutura **12**, rotações em torno das ligações N2-O3 (T1) e O3-C4 (T2) foram estudadas para os isômeros *E/Z*, do grupo dos éteres de oximas sintetizados (**13-19**) (**Esquema 5**, página 49) e somente para os isômeros *E* dos éteres de oxima sintetizados por Bull e colaboradores, com potente atividade inseticida (BULL *et al.*, 1980).

Após a construção das estruturas moleculares e matrizes, com auxílio dos programas PC Spartan Pro (WAVEFUNCTION, INC.), Babel (WALTERS & STAHL, 1996) e Rasmol (SAYLE, 1993), realizou-se a minimização de energia com o programa MOPAC 2002 (FUJITSU LIMITED), utilizando-se o método semi-empírico PM3 (STEWART, 1989).

Após a minimização das estruturas, obteve-se o ΔH_f , para o cálculo realizado no vácuo (**Tabela 13**).

Tabela 12. ΔH_f dos éteres de oxima sintetizados (**13** - **19**) e de Bull e colaboradores **11** e **12** após minimização da energia encontrada através do programa MOPAC 2002

Molécula	ΔH_f (kcal/mol)
11	78,43
12	40,58
13- <i>E</i>	-37,79
13- <i>Z</i>	-36,82
14- <i>E</i>	-9,60
14- <i>Z</i>	-8,66
15- <i>E</i>	-80,20
15- <i>Z</i>	-81,01
16- <i>E</i>	-93,72
16- <i>Z</i>	-91,86
17- <i>E</i>	-51,94
17- <i>Z</i>	-53,20
18- <i>E</i>	-70,21
18- <i>Z</i>	-71,09
19- <i>E</i>	-10,91
19- <i>Z</i>	-11,70

Após a otimização das estruturas, exemplificadas na **Figura 44**, foi calculada a superfície de energia potencial para os ângulos diedros selecionados, com uma varredura de 360°, em torno das ligações N2-O3 e O3-C4.

Para os éteres de oxima (**13-19**), obtidos em mistura racêmica, foi realizado o estudo conformacional apenas para um dos enantiômeros, aquele com configuração R.

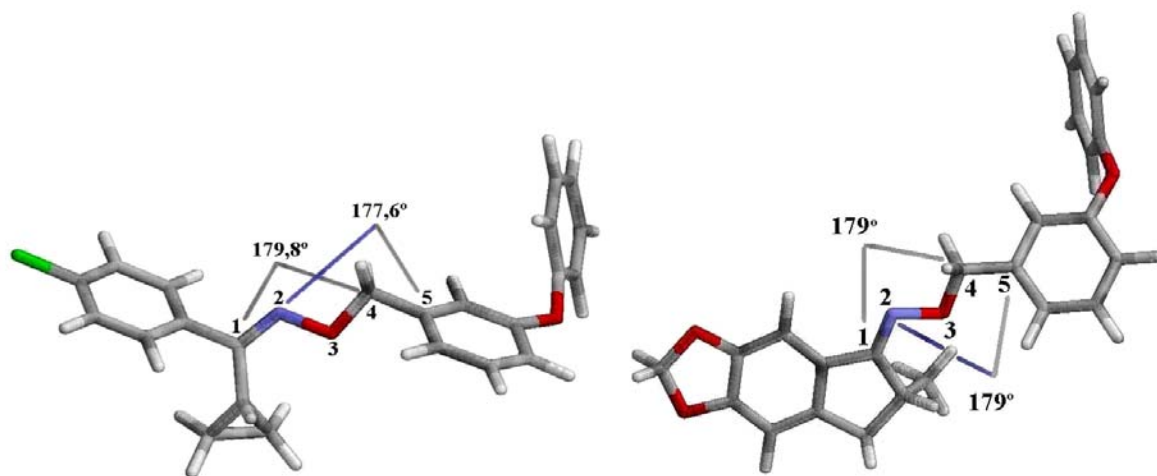


Figura 44. Estruturas 12-E e 19-E após otimização (método PM3) e os ângulos diedros envolvidos no estudo conformacional

Todos os dados obtidos foram representados em gráficos 3D, apresentando o ΔH_f em função dos ângulos T1 e T2, utilizando o programa Oringin 6.0 [MICROCAL SOFTWARE, INC.]. Na **Figura 45** estão representados os gráficos para as moléculas 11-E e 12-E. Pode ser observado que, de forma geral, o mínimo de energia para o ângulo T1 encontra-se em 180° e o máximo em 0° .

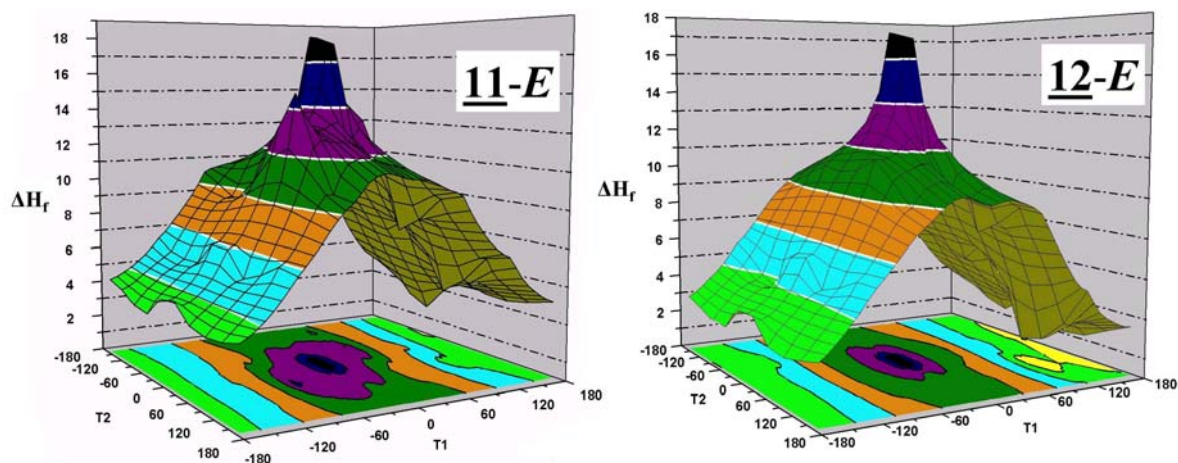


Figura 45. Gráficos 3D de energia potencial: Estruturas 11-E e 12-E

As diferenças entre os perfis conformacionais dos ângulos diedros estudados são pequenas para as moléculas **11-E** e **12-E**, indicando uma possível relação entre a estrutura (conformação) e atividade entre estes compostos.

Na **Figura 46**, encontram-se os gráficos 3D representado as superfícies de energia (ΔH_f) potencial para os moléculas **14-E**, **14-Z**, **18-E**, **18-Z**, **19-E** e **19-Z**.

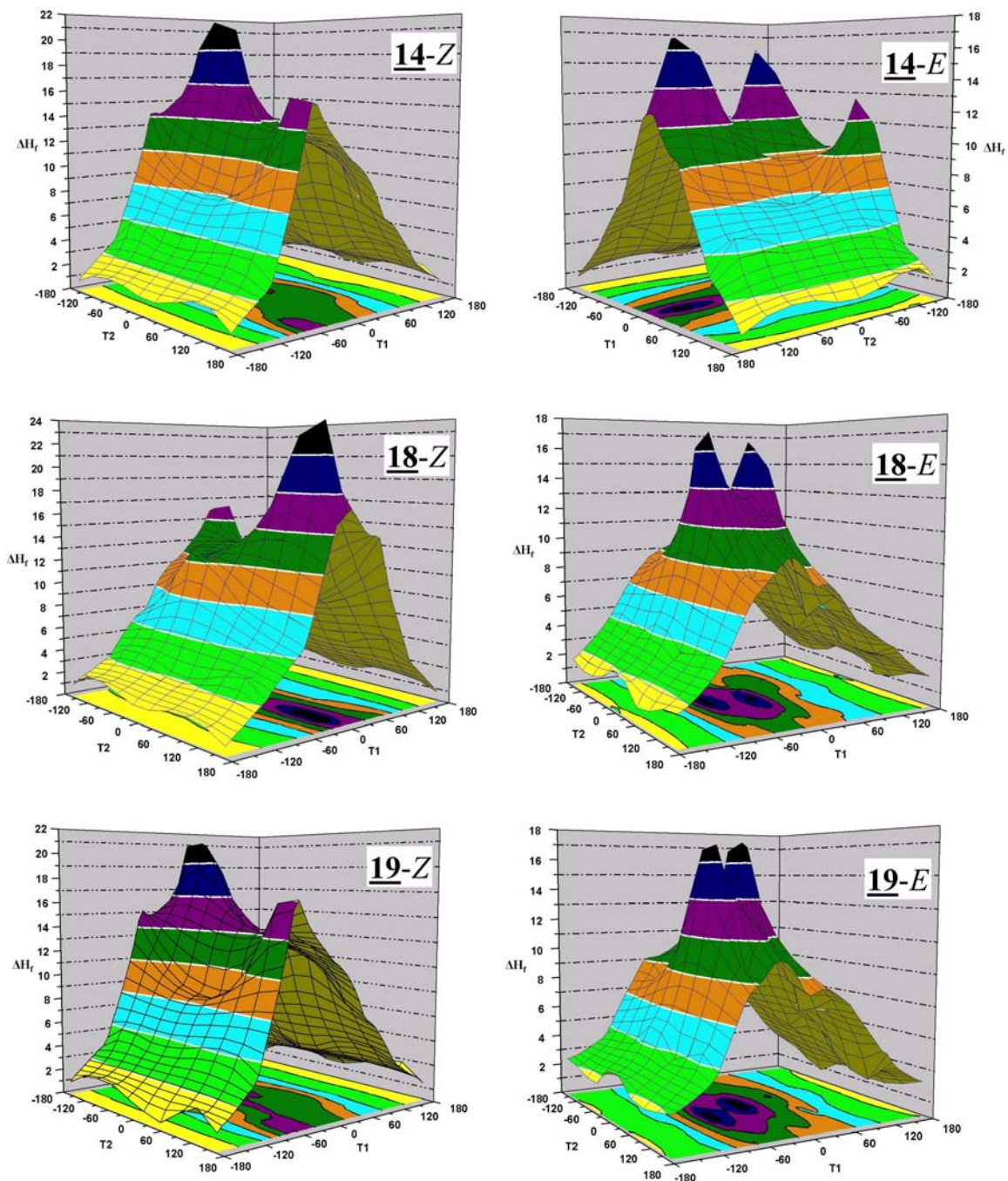


Figura 46. Gráficos 3D de energia potencial: Estruturas **14-E**, **14-Z**, **18-E**, **18-Z**, **19-E** e **19-Z**

De maneira geral, pode ser observado o valor de T1 que confere menor energia a todas as estruturas está em torno de 180°. Quando T1 tem esse valor, a energia das estruturas praticamente independe do valor de T2. As estruturas de maior energia são observadas quando T1 está próximo a 0°. Nessa região, a estabilidade das estruturas é bem mais sensível aos valores de T2. Esses perfis, em linhas gerais, se assemelham aos perfis observados para as estruturas 11-E e 12-E, mas com algumas diferenças importantes.

As moléculas **14-Z** e **19-Z** apresentaram superfícies de energia (ΔH_f) potencial muito próximas e possuem atividade inseticida contra *Musca domestica L.* (ver Ensaio Biológicos). No perfil conformacional destas estruturas, outra semelhança observada foi a existência de um mínimo local quando T1= -90° e T2= 60°. A molécula **18-Z** apresentou atividade inseticida pouco significativa e perfil conformacional semelhante ao da estrutura **16-E**, também pouco ativa, conforme será discutido a seguir. Entretanto, dos gráficos apresentados, **19-E** é a que tem a maior proximidade com o perfil encontrado para as moléculas **12-E** e **11-E**, mas nos ensaios biológicos não apresentou qualquer indicio de atividade.

Nos gráficos para as moléculas **13-E** e **13-Z** (**Figura 47**), não se encontrou qualquer relação com perfil conformacional das moléculas **11-E** e **12-E** ou com os éteres de oxima sintetizados, **14-Z** e **19-Z**, que apresentaram o perfil conformacional próximo, porém a molécula **13-E**, apresentou a maior atividade inseticida para o grupo de éteres de oxima sintetizados e avaliado quanto à atividade inseticida. Esta questão será abordada adiante.

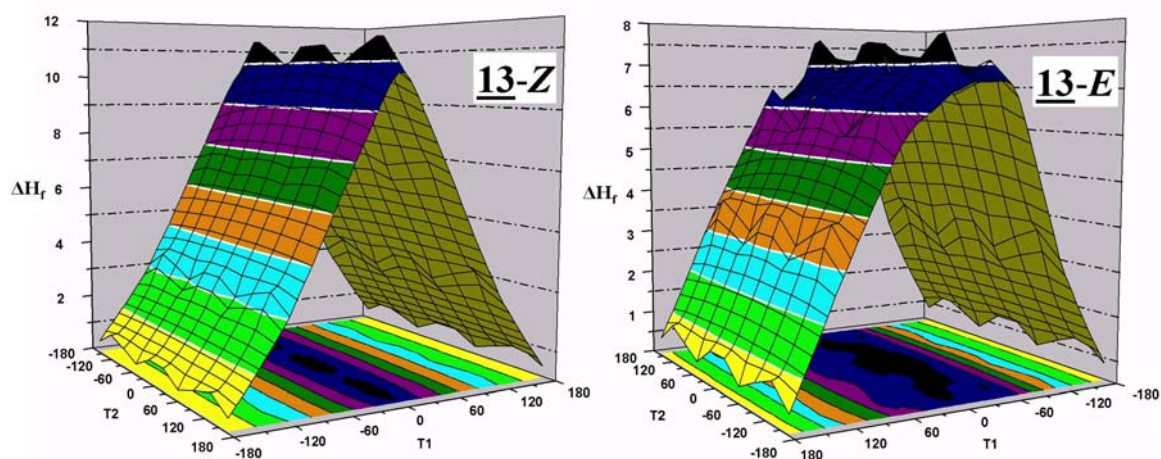


Figura 47. Gráficos 3D de energia potencial: Estruturas **13-E** e **13-Z**

Na parte sintética, obteve-se somente o isômero majoritário *E*, para as moléculas **15**, **16** e **17** em quantidade suficiente para realização dos ensaios biológicos e apenas a molécula **16-E** apresentou indícios de atividade inseticida. Na **Figura 48**, são apresentados os gráficos 3D de energia potencial, para estas moléculas e seus isômeros.

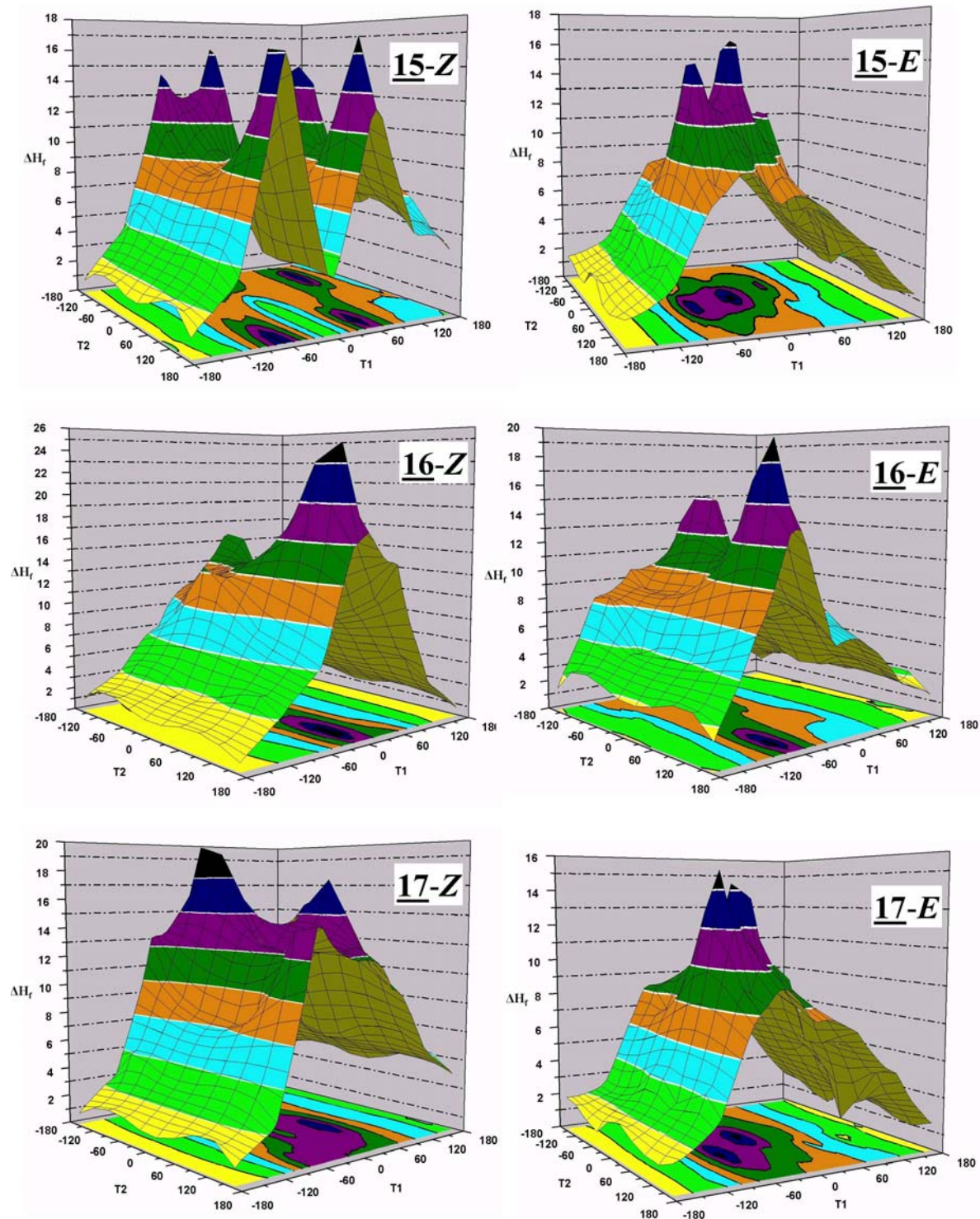


Figura 48. Gráficos 3D de energia potencial: Estruturas **15-E**, **15-Z**, **16-E**, **16-Z**, **17-E** e **17-Z**

Observou-se que a molécula **16-E** detém certa semelhança do perfil conformacional com a molécula **18-Z**, se enquadrando num perfil conformacional relativo do grupo de substâncias com atividade inseticida. O isômero **15-Z** detém um perfil conformacional bem distinto dos demais, com T1 apresentando um mínimo também em 0° e máximos em torno de +60° e -60°. Ao contrário do mínimo em 180°, a energia é mais sensível ao valor de T2 no mínimo em 0°. **17-Z** e **16-Z** apresentam um perfil conformacional próximo daqueles com atividade inseticida.

Neste estudo, observou-se que o **14-Z** e **19-Z** se relacionam com perfil conformacional e atividade. As moléculas **16-E** e **18-Z** apresentaram indícios de atividade e perfis conformacionais próximos. A molécula **13-E**, apresentou um perfil conformacional distinto, além de possuir a maior atividade inseticida (os resultados encontram-se em ensaios biológicos) entre as moléculas submetidas aos ensaios biológicos.

É possível que as estruturas **14-Z** e **19-Z** possam atuar por um outro mecanismo diferente dos piretróides, visto que a atividade inseticida dos piretróides do tipo éteres de oxima encontrados na literatura restringe-se aos isômeros *E* (LIU *et al.*, 2005; BULL *et al.*, 1980). Contudo, também é possível que a influência da restrição conformacional imposta pelo grupamento indano e a presença do grupo metilenodioxo tenham modificado o perfil de atividade biológica (por causa das mudanças estruturais), nestes éteres de oxima (**14-Z** e **19-Z**), quando comparados com os demais encontrados na literatura que possuem essa atividade. Desta forma, por estas moléculas deterem certas características dos perfis conformacionais das moléculas **11-E** e **12-E**, não se descarta a possibilidade de estarem atuando como piretróides, mesmo não apresentando atividade para seus isômeros **14-E** e **19-E**.

Comparando-se as estruturas mais potentes **13-E**, **14-Z** e **19-Z**, a principal diferença é o tamanho do grupamento ligado ao oxigênio da função éter de oxima, sugerindo este ser um dos fatores de influência na relação entre a estrutura e a atividade inseticida (**Figura 49**). Talvez essas moléculas possam atuar com dois mecanismos.

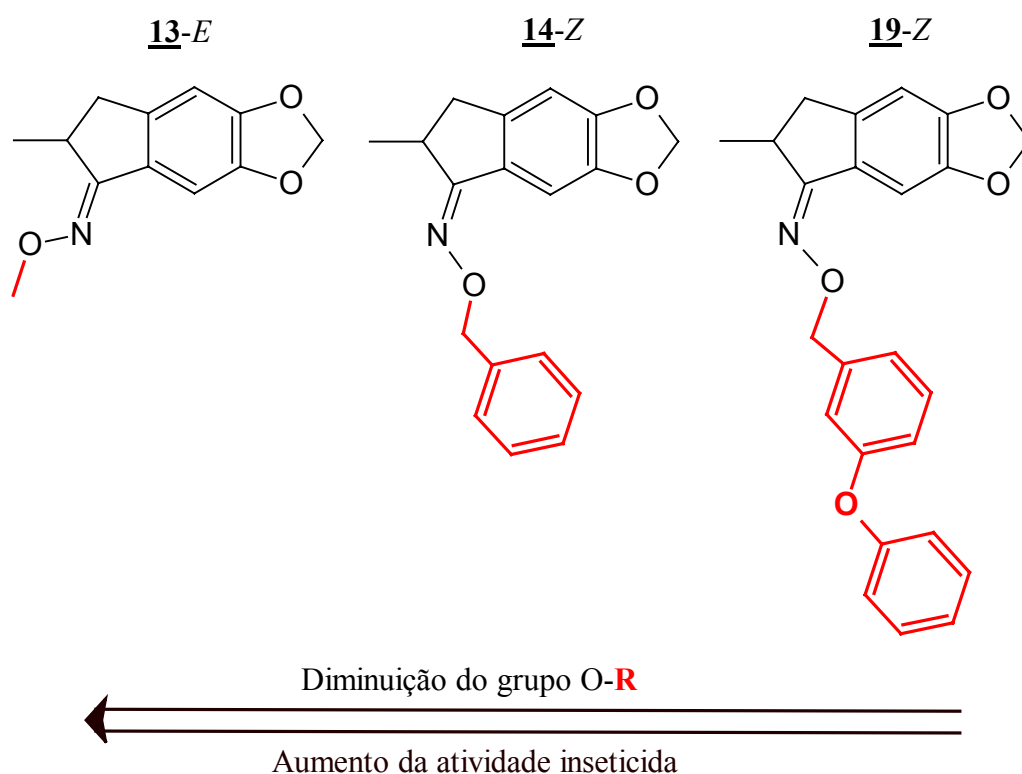
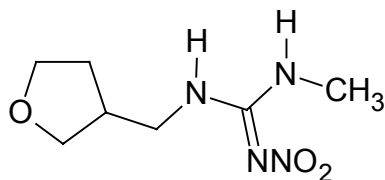


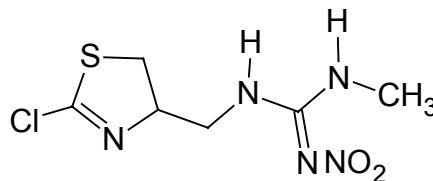
Figura 49. Relação entre o aumento da atividade inseticida e estrutura química para as moléculas **13-E**, **14-Z** e **19-Z**

Um mecanismo possível seria o dos neonicotinóides. Os neonicotinóides são a principal classe de inseticidas que emergiram nas últimas três décadas, que têm excelente ação sistêmica na proteção de colheitas contra vários tipos de pestes. Os componentes desta classe (**Figura 50**) são agonistas nicotínicos e interagem com o receptor nicotínico de modo diferente em mamíferos e insetos (**Figura 29**, página 33), o que confere maior seletividade para insetos em relação aos mamíferos. Os neonicotinóides não apresentam um grupamento amino protonável como os nicotinóides, mas sim um grupamento com alta densidade eletrônica (como os oxigênios do grupo nitro ou o nitrogênio do grupo ciano), que presumivelmente interagem com uma carga positiva em um sub-sítio catiônico (possivelmente lisina, arginina ou histidina protonadas) presente no receptor nicotínico de insetos. Isto está em contraste com a ação dos nicotinóides que são protonados (90% do nicotinóides em pH fisiológico apresentam um anel pirrolidínico protonado ($pK_a \sim 8$)). Os nicotinóides devem interagir com amino ácidos aromáticos por meio de interações cátion- π ,

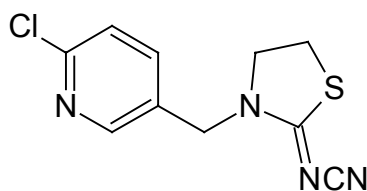
podendo se ligar nos receptores de acetilcolina em insetos e também em vertebrados (TOMIZAWA & CASIDA, 2005).



dinotefuran **60**



clothianidin **61**



thiacloprid **62**

Figura 50. Estrutura química dos nicotinóides **60**, **61**, e **62** (TOMIZAWA & CASIDA, 2005)

Na busca de semelhanças estruturais que pudessem sugerir um provável mecanismo de ação dos éteres de oxima que apresentaram atividade inseticida, comparou-se a distância das ligações dos heteroátomos da estrutura **13-E** com os do nicotinóide **60-E** (**Figura 51**).

A estrutura **13-E** possui certa semelhança com a estrutura do neonicotinóide **60-E**. Observa-se que no composto **13-E** há um oxigênio posterior à ligação C=N, um possível ponto de interação com um amino ácido protonado do receptor nicotínico, requerido para os neonicotinóides que possuem atividade inseticida (TOMIZAWA & CASIDA, 2005). Além disso, a distância entre os átomos do oxigênio 1 e oxigênio 2, destacados nas estruturas **13-E** e **60-E**, é próxima. Desta forma, propomos que o éter de oxima **13-E**, que possui a maior atividade, possa estar atuando por este mecanismo. Para outras moléculas com atividade (**14-Z** e **19-Z**), a posição geométrica de dupla ligação e o volume estérico do grupos O-R do éter de oxima, devem contribuir para a diminuição da atividade inseticida por este mecanismo, embora devam influenciar positivamente o mecanismo de ação piretróide.

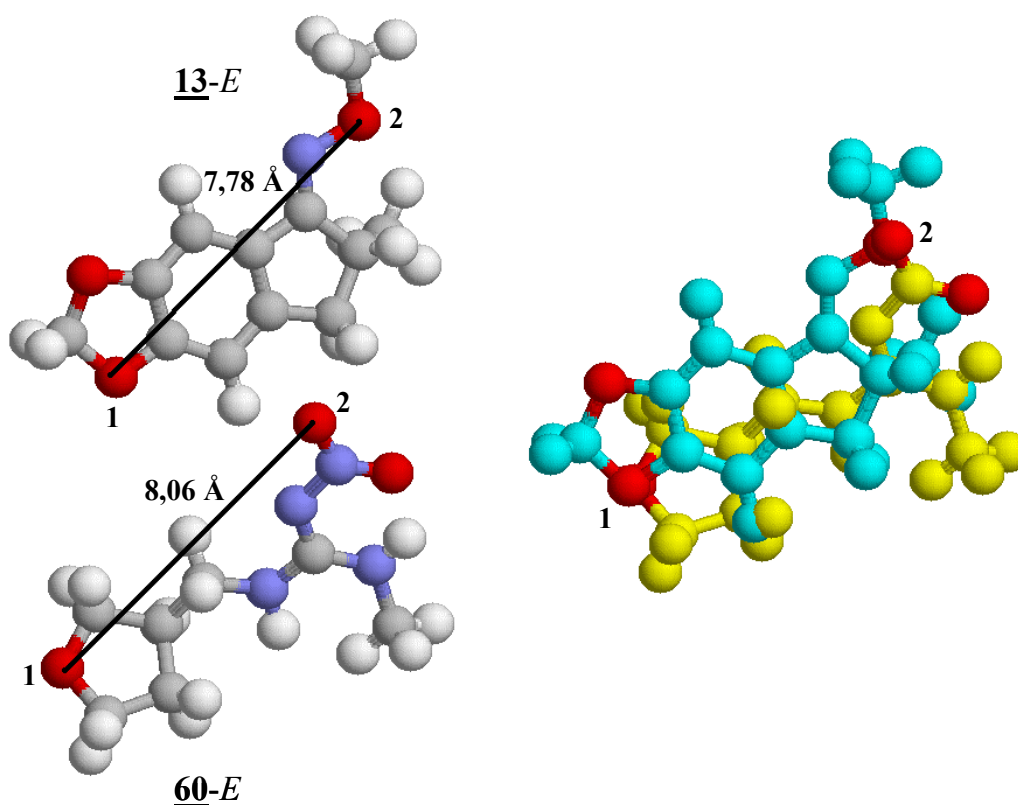


Figura 51. Estruturas dos neonicotinóides **60-E** e do éter de oxima **13-E**, e sobreposição das estruturas químicas otimizados pelo método PM3 (STEWART, 1989)

3.1.8 ENSAIOS BIOLÓGICOS

Conhecida simplesmente por mosca doméstica, a *Musca domestica* L. uma mosca que apresenta coloração ciza-escura, é um dos dípteros sinantrópicos de maior importância médico-veterinária. Apesar de apresentar aparelho bucal do tipo lambedor e não constituir um parasito direto, se estabelece como uma das espécies mais importantes na veiculação de ovos de *Dermatobia hominis*. Elevados índices de infestações por *M. domestica* causam sérios problemas em criações de animais pois, além de alimentarem-se principalmente de excrementos, mantém estreita associação com rações de animais, habitando os mais variados sistemas de produção e utilizando os mais diferentes meios de desenvolvimento larval, o que determina elevadas perdas (CAMPBELL, 1974; LYSYK & AXTELL, 1987). Estes insetos, por manterem um alto grau de associação com o ambiente modificado pelo homem, são

amplamente relacionados na literatura como causadores de diversos danos e pela transmissão de inúmeros patógenos (GUIMARÃES & PAVERO, 1983; FUKUSHIMA *et al.*, 1979; BIDAVID *et al.*, 1978), o que tem motivado a busca de métodos para promover o controle deste inseto.

Este é um problema que merece atenção em todo o mundo, mas que se agrava nas regiões onde os serviços de saneamento básico e de coleta de lixo são escassos ou mesmo inexistentes, a exemplo dos aglomerados urbanos (favelas) e das áreas rurais (GRACZYK *et al.*, 2001).

Apesar da grande evolução ocorrida nos últimos anos do controle biológico, proporcionada por inúmeros estudos envolvendo a determinação de parasitoidismos, a criação massal de microhimenópteros e o uso de fungos entomopatogênicos, os inseticidas químicos ainda são a principal solução para o controle destas moscas, entretanto, estes apresentam elevados custos e, quando mal utilizados, podem deixar resíduos não só no ambiente, mas também em indivíduos isolados, que devido a seu ciclo de vida curto, rapidamente adquirem resistência (MOGNATO, 2000). Por isso a substituição de produtos químicos por biológicos tem atraído a atenção de inúmeros pesquisadores que vêem nesta área um futuro promissor.

É oportuno ressaltar que uma mosca fêmea adulta pode viver de 15 a 25 dias e reproduzir-se de 5 a 6 vezes, gerando de 75 a 100 ovos a cada postura. Outro ponto relevante é que este vetor pode se deslocar por alguns quilômetros, carregando, por contato, os agentes patogênicos causadores de inúmeras doenças (MURVOSH & THAGGARD, 1966). A forma mais comum de controle da mosca doméstica envolve o saneamento básico, o uso de armadilhas e de inseticidas.

Este trabalho vem somar esforços nesta área, buscando o desenvolvimento de protótipos de inseticidas, visto a disponibilização dos éteres de oxima (13-E, 14-E, 14-Z, 15-E, 16-E, 17-E, 18-E, 18-Z, 19-E, 19-Z, 19-E/Z, 24-E/Z), esperando que os mesmos sejam aplicáveis no combate da mosca doméstica, como também de outros insetos nocivos ao homem.

A **Figura 52** mostra as diversas fases do ciclo evolutivo da *Musca domestica*: ovos, larva, pupa e forma adulta.

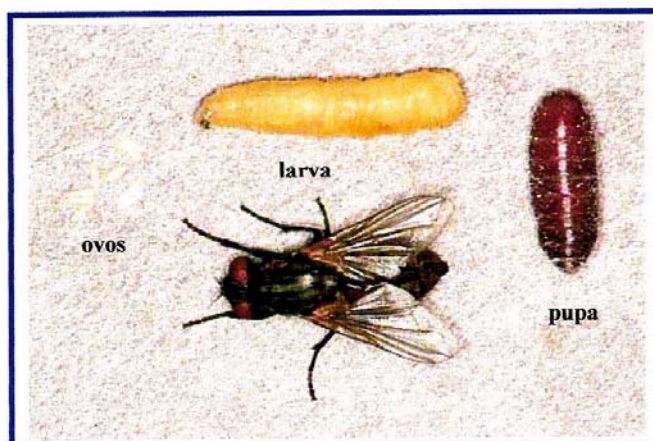


Figura 52. Formas evolutivas da *Musca domestica* L (University of Nebraska- Department of Entomology)

Executou-se os bioensaios com espécimes adultos de *Musca domestica*, imobilizados, em grupos de 20, pela exposição a atmosfera saturada de CO₂. Após aplicação tópica das soluções contendo as substâncias a serem testadas no protórax do inseto, as mesmas foram transportadas para frascos de vidro, sendo mantidas sob dieta alimentar constituída de solução de glicose. Diluíram-se todas as amostras, em cinco concentrações distintas, sendo que para cada concentração ensaiada fez-se três repetições, sempre acompanhado de um padrão (“branco”), mantendo-se as condições constantes. Este teste foi útil para que pudéssemos traçar um perfil da atividade inseticida destes compostos no combate a mosca doméstica. Na **Figura 53** estão representados as estruturas das moléculas avaliadas.

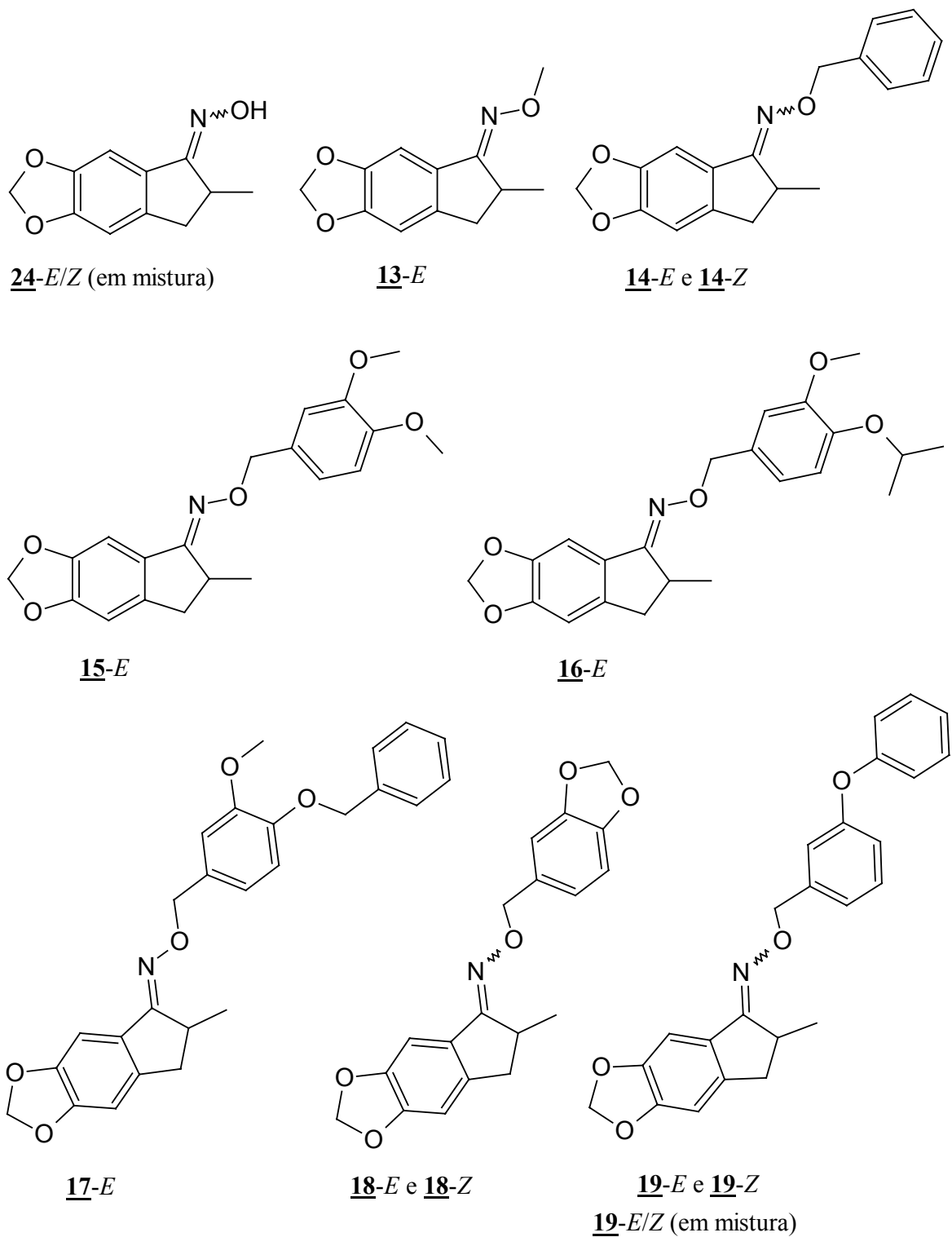


Figura 53. Estruturas dos éteres de oxima avaliados quanto às suas atividades inseticidas frente a *Musca domestica*

Utilizou-se o programa POLO-PC (Probit or Logit Analysis; RUSSEL *et al.*, 1977) para obtenção das DL₁₀, DL₅₀ e DL₉₀ (DL= dose letal). Nas **Tabelas 13, 14, 15 e 16** são apresentados os resultados obtidos nos testes de aplicação das substâncias sobre adultos machos e fêmeas, respectivamente, 24 e 48 horas após exposição.

Tabela 13. DL₁₀, DL₅₀ e DL₉₀, das estruturas **13-E**, **14-Z** e **19-Z** em machos, após 24 horas

Inseticida	<i>Musca domestica</i>					
	DL ₁₀		DL ₅₀		DL ₉₀	
	mg/ml	M	mg/ml	M	mg/ml	M
13-E	1.54	0.007	3.02	0.013	5.93	0.027
14-Z	27.82	0.093	69.28	0.232	172.52	0.576
19-Z	51.34	0.133	151.95	0.390	449.75	1.146

Tabela 14. DL₁₀, DL₅₀ e DL₉₀, das estruturas **13-E**, **14-Z** e **19-Z** em machos, após 48 horas

Inseticida	<i>Musca domestica</i>					
	DL ₁₀		DL ₅₀		DL ₉₀	
	mg/ml	M	mg/ml	M	mg/ml	M
13-E	0.86	0.004	1.94	0.009	4.37	0.020
14-Z	12.65	0.043	37.64	0.127	111.95	0.373
19-Z	41.79	0.108	69.52	0.180	115.65	0.299

Tabela 15. DL₁₀, DL₅₀ e DL₉₀, das estruturas **13-E**, **14-Z** e **19-Z** em fêmeas após, 24 horas

Inseticida	<i>Musca domestica</i>					
	DL ₁₀		DL ₅₀		DL ₉₀	
	mg/ml	M	mg/ml	M	mg/ml	M
13-E	1.57	0.007	3.37	0.015	7.23	0.033
14-Z	32.17	0.108	155.82	0.520	754.66	2.502
19-Z	72.72	0.188	173.08	0.443	411.96	1.040

Tabela 16. DL₁₀, DL₅₀ e DL₉₀, das estruturas **13-E**, **14-Z** e **19-Z** em fêmeas, após 48 horas

Inseticida	<i>Musca domestica</i>					
	DL ₁₀		DL ₅₀		DL ₉₀	
	mg/ml	M	mg/ml	M	mg/ml	M
13-E	1.15	0.005	2.89	0.013	7.27	0.033
14-Z	14.90	0.050	74.62	0.250	373.74	1.237
19-Z	46.35	0.120	107.01	0.275	247.04	0.630

Os compostos **16-E** e **18-Z** apresentaram indícios de atividade inseticida e foi impossível determinar qualquer DL, mesmo nas soluções mais concentradas. O composto **19-E/Z** (em mistura) apresentou baixa atividade inseticida, e nas concentrações em que encontravam-se as soluções, não determinou-se a DL. Não foi observado qualquer indício de atividade inseticida para o composto **19-E**, portanto, pode se concluir que não tem influência sobre atividade inseticida a presença do isômero **19-E**, sendo restrita a atividade encontrada ao isômero **19-Z**.

Nota-se que o aumento da atividade inseticida ocorre quando há diminuição do grupamento ligado ao éter de oxima.

O composto sintetizado por Bull e colaboradores **62** (Figura 54), apresentou DL₅₀ de 0,12 µg/♀mosca contra *Musca domestica* (BULL *et al.*, 1980), enquanto que o composto mais ativo da série de éteres de oxima sintetizados foi o **13-E**, com DL₅₀ de 3,37 µg/♀mosca, sendo um promissor derivado no controle e combate a insetos.

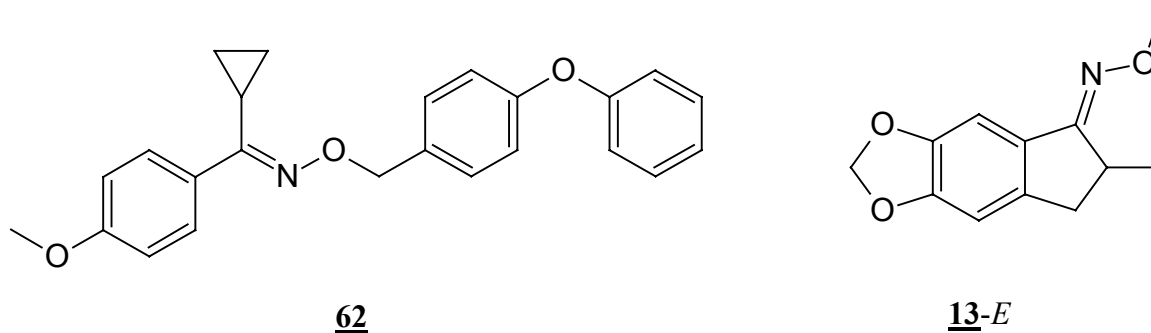


Figura 54. Estruturas químicas: **62** e **13-E** com atividade inseticida contra *Musca domestica*

Vários trabalhos descrevem que, em se tratando de éteres de oxima, com potencial atividade inseticida, somente os isômeros *E* possuem atividade (LIU *et al.*, 2005; BULL *et al.*, 1980). No grupo de éteres de oxima sintetizados, as estruturas **14-Z** e **19-Z** apresentaram atividade inseticida e não se enquadram nesta base teórica, resultado reforçado após ensaios biológicos das estrutura **19-E/Z** (em mistura) e seus isômeros (**19-E** e **19-Z**) separadamente.

Capítulo 4

Conclusões e

Perspectivas

Universidade Federal
RURAL
do Rio de Janeiro

4.1 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Este trabalho apresentou a síntese de novos inseticidas, inicialmente propostos como análogos de piretróides do tipo éteres de oxima. Obteve-se todos os produtos planejados na rota sintética proposta que teve como precursor o safrol **2**, um alil benzeno natural, estimulando o melhor aproveitamento dos recursos naturais disponíveis.

A proposta sintética desenvolvida se mostrou exequível na preparação dos compostos **13-19**, sendo realizada em 4 etapas, a partir do safrol **2**, apresentando rendimento global médio *ca.* 35%.

A metodologia de separação de diastereoisômeros por cromatografia em coluna aberta usando sílica gel foi satisfatória. Os isômeros *E* e *Z* obtidos foram caracterizados pelas técnicas de identificação estrutural usuais (RMN ¹H, RMN ¹³C, I.V. e CG/ EM) e com o auxílio de modelos da literatura.

Os resultados da avaliação da atividade inseticida dos produtos finais, obtidos sobre *Musca domestica*, denotaram ser estes compostos promissores protótipos para o desenvolvimento de novas moléculas com potencial atividade inseticida.

No estudo de modelagem molecular, os perfis conformacionais apresentados para os éteres de oxima **14-Z** e **19-Z**, ativos, são similares àqueles de piretróides propostos, do tipo éter de oxima descritos na literatura, o que nos faz sugerir o mesmo mecanismo de ação para estes compostos.

Como os compostos **16-Z** e **17-Z** apresentaram perfis conformacionais semelhantes, propõem-se que esses isômeros, não obtidos em quantidade suficiente para ensaios biológicos, possam apresentar atividade inseticida, a ser avaliada futuramente.

Evidenciou-se também um perfil conformacional distinto dos demais éteres de oxima para os compostos **13-E** (mais ativo) e **13-Z**, sugerindo que estes atuem por um outro mecanismo de ação. Por comparação estrutural com inseticidas neonicotinóides da literatura, com o qual evidenciou-se semelhanças estruturais significativas, propõem-se que estes compostos possam atuar por este mecanismo.

Como perspectivas, propomos estudos de modelagem molecular para buscar maiores evidências do mecanismo de ação de moléculas com este perfil estrutural e prever possíveis protótipos na busca de substâncias mais ativas.

Outros análogos podem ser preparados a partir desta metodologia, focando-se na variação estrutural do composto mais ativo, a molécula **13-E**.



Capítulo 5

Parte

Experimental

RURAL
do Rio de Janeiro

5.1 MATÉRIAS E MÉTODOS

5.1.1 SOLVENTES E REAGENTES

Os solventes utilizados para reações, extrações e colunas cromatográficas possuíam grau analítico e foram adquiridos dos seguintes fornecedores: Merck, Grupo Química, Riedel de-Haën e Vetec.

Quando necessárias condições reacionais anidras, alguns dos solventes utilizados foram submetidas aos seguintes tratamentos (PERRIN *et al.*, 1980):

- a) DMF e diclorometano: Refluxo sobre CaH_2 , seguido de destilação. Estes solventes foram, normalmente, estocados sobre peneira molecular (4Å);
- b) THF: Destilação na presença de Na° , tendo benzofenona como indicador e utilização imediata.
- c) Nas destilações e reações realizadas sob atmosfera inerte foi utilizado N_2 “SS” (White-Martins).

Os reagentes adquiridos comercialmente (*Aldrich Chemical Company, Inc*) foram utilizados diretamente, sem purificação prévia. O hidreto de sódio (NaH 60%) em dispersão de óleo mineral foi utilizado sem tratamento prévio, sendo feita a remoção do óleo na etapa de purificação dos produtos de alquilação. A remoção de solventes ao término das reações, bem como após extrações e purificações cromatográficas, foram realizadas em um evaporador rotatório da marca Fisatom, modelo 820.

5.1.2 CROMATOGRAFIA

Na cromatografia em coluna sob pressão atmosférica utilizou-se como adsorvente sílicagel 60 Merck, com tamanho de partícula de 35 – 70 mesh (0,063-0,200 mm) e para cromatografia em coluna “flash”, sílicagel 60 Vetec com tamanho de partícula de 230-400 mesh (0,04-0,063 mm).

Nas CCF analíticas, foram utilizadas placas de alumínio Kiessel Gel 60 F 254, com 0,2 mm de espessura Merck-Darmstadt. As placas foram reveladas em lâmpadas UV com comprimento de onda de 254 nm.

Nas CCF preparativas foi utilizado sílicagel 60 F254 (*Merck-Darmstadt*), suportado em placas de vidro 20 x 20 cm, em camada de aproximadamente 0,1 mm de espessura. As placas foram reveladas em lâmpadas de UV com comprimento de onda de 254 nm.

5.1.3 EQUIPAMENTOS

A determinação do ponto de fusão foi realizada em um aparelho Buchi 510 e os mesmos não foram corrigidos.

Os espectros na região de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro Perkin-Elmer modelo 1600 FT (DEQUIM-UFRRJ), com utilização de filmes em células de NaCl ou pastilhas de KBr, conforme a natureza da amostra, se na forma de um óleo ou de um sólido, tendo os respectivos valores numéricos medidos em cm^{-1} .

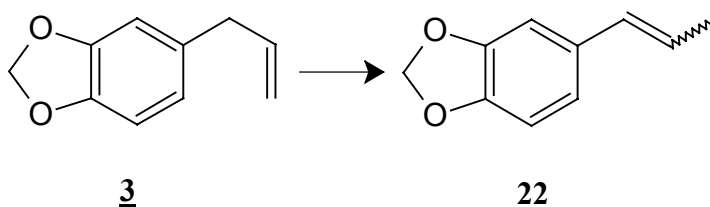
Os espectros de RMN de ^1H (200 MHz) e de ^{13}C (50,3 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Bruker AC-200 (DEQUIM-UFRRJ), sendo utilizado CDCl_3 como solvente e TMS como referência. Os valores dos deslocamentos químicos (δ) foram medidos em ppm e as constantes de acoplamento (J) medidas em Hertz.

Os espectros de massas foram obtidos em um espectrômetro de massas HP-5989A, acoplado a um cromatógrafo gasoso CGAR modelo HP-5890 série II, quadrupolo, pelo método de impacto de elétrons (70 eV), coluna capilar SE-30m x 0,25 mm x 0,25 μm ; $T_{\text{emp in}} = 250\text{ }^\circ\text{C}$, $T_{\text{det}} = 200^\circ\text{C}$, utilizando hélio como gás de arraste. Os fragmentos foram expressos pela razão entre unidades de massa e carga (m/z) e a abundância relativa dos picos em porcentagem (%).

A destilação sob baixa pressão foi realizada no aparelho Ball-Tube Distillation (*Aldrich Kugelrohr*), no laboratório da prof^a Dr^a Vera Patrocínio (NPPN-UFRJ).

5.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

5.2.1 Preparação do 6,7-Metilenodioxi-propenilbenzeno 22 (LIMA, 1989)



Em um balão de 125ml de capacidade, equipado com condensador de refluxo e agitador magnético adicionou-se 10g (62 mmol; 9,1 ml) de safrol 3 e 50 ml (150 mmol) de uma solução 3M de KOH em *n*-butanol. O meio reacional foi mantido sob agitação, à temperatura de refluxo, por aproximadamente 3 horas.

Após o término da reação evidenciado por CCF, (eluente: hexano/acetato de etila 4:1) a mistura reacional foi neutralizada com solução aquosa 10% (v/v) de HCl e a fase orgânica foi lavada sucessivamente com água destilada e solução aquosa de NaCl saturada. Obteve-se então 9,5g (8,65 ml, 95%) de isosafrol 22 por destilação sob pressão reduzida, na forma de um líquido incolor.

$^1\text{H} - ^1\text{H}$ COSY: (Espectro 6, página 186).

$^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ HETCOR ($^1J_{\text{CH}}$): (Espectro 7, página 187).

p.e.: 232-234°C - lit: 232-234 °C (*Aldrich Chemical Company, Inc.*).

IV (filme): 3022,1; 2889,3; 1849,9; 1747,6; 1674,6; 1496,1; 1442,4; 1353,4; 1246,4; 1192,6; 1099,4; 1040,8; 961,9; 937,9; 862,5; 818,3 cm^{-1} ; (Espectro 5, página 185).

EM: m/z: 162(M^+ , 100%); 147(2%); 131(44%); 119(4%); 103(53%); 91(11%); 77(31%); 63(22%); 51(27%); (Espectro 1, página 183).

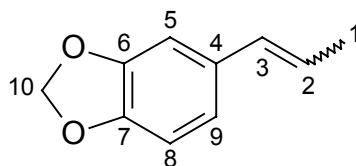
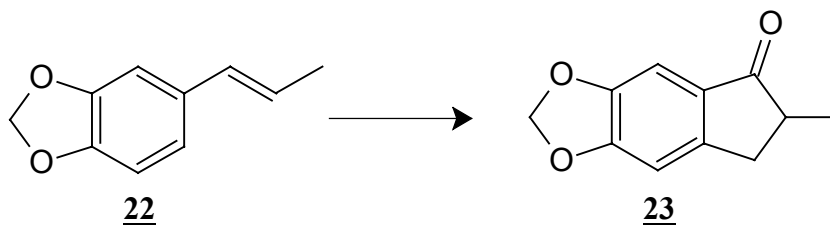


Tabela 17. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o isosafrol **22** em CDCl_3 (Espectros **3** e **4**, páginas 184 e 185)

C	RMN ^1H (δ, ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ, ppm)
1	1,83 (dd, 3H, J=1,58 e 6,32)	18,29
2	6,04 (dd, 1H, J=6,48 e 15,65)	123,88
3	6,30 (dd, 1H, J=1,58 e 15,81)	130,49
4	-	132,43
5	6,86 (s, 1H)	105,26
6	-	146,44
7	-	147,86
8	6,76 (s, 1H)	108,14
9	6,72 (s, 1H)	120,03
10	5,91 (s, 2H)	100,86

5.2.2 Preparação da 2-Metil-(6,7-metilenodioxi)-indanona 23 (WITIAK *et al.*, 1974; BARREIRO & LIMA, 1992)



Em um balão bitubulado de 25 ml de capacidade, equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e septo de borracha, contendo 5,2 ml (66,6 mmol) de DMF seco, mantido sob atmosfera de argônio, adicionou-se lentamente mantendo o sistema sob banho de gelo, 1,2 ml (12,96 mmol) de POCl₃ (recém destilado). Sob agitação magnética o sistema foi imerso em um banho de óleo estabilizado entre 110-120°C, quando adicionou-se 1,5 g (9,26 mmol; 1,37 ml) de isosafrol 22. O meio reacional foi mantido por 3 horas sob agitação. Logo após o término da reação, acompanhado por CCF (eluente: hexano/acetato de etila 4:1), o meio reacional foi vertido sobre 50 ml de gelo picado. Em seguida, a mistura foi transferida para um funil de separação onde a fase aquosa ácida foi extraída por três vezes com 10 ml de éter etílico. A fase aquosa ácida foi adicionada sobre 250 ml de uma solução previamente preparada 1:1 de água/etanol e 10 g de NaOH (250 mmol) e deixada sob vigorosa agitação durante 24 horas, à temperatura ambiente, em um balão de fundo redondo. Após esse tempo, o produto foi extraído da solução básica quatro vezes com 15 ml de clorofórmio. A fase orgânica (clorofórmio) adicionou-se água destilada e solução saturada de NaCl. Após a extração da fase orgânica, adicionou-se Na₂SO₄ anidro e posteriormente processou-se a evaporação do solvente, fornecendo 3,4 g de um óleo viscoso de coloração castanho escuro. O produto foi submetido a um destilador do tipo bola-bola, sob pressão reduzida (0,35 mmHg) e temperatura de 140–145 °C, gerando 1,65 g de produto na forma de um sólido amarelo claro. Todo produto foi vertido em 125 ml de hexano e mantido sob refluxo em temperatura ca. 50°C. Nesta temperatura observou-se a presença constante de precipitados branco, que depois de filtrados e lavados novamente com hexano, forneceu 0,57 g (32,40%) do subproduto 37 em mistura racêmica. A solução residual foi resfriada rapidamente a temperatura de ca. –20°C sem agitação e permaneceu em repouso durante 8 horas. Após este período, observou-se a formação de precipitados levemente amarelado, que depois de filtrados e lavados novamente com hexano previamente resfriado, forneceu 1,05 g (59,69%) de indanona 23 em mistura

racêmica. Os produtos obtidos apresentaram grau de pureza adequado (avaliado por CCF e por técnicas espectrométricas).

5.2.2.1 2-Metil-(6,7-metilenodioxi)-indanona **23**

p.f.: 64-65°C - lit: 63-63,5 °C (WITIAK *et al.*, 1974).

IV (KBr): 3068,4; 2969,3; 2915,7; 1691,4; 1611,5; 1495,3; 1469,9; 1374,5; 1321,7; 1296,2; 1261,0; 1153,8; 1104,3; 1065,9; 1032,4; 938,6; 859,3; 809,2 cm⁻¹; (**Espectro 9**, página 188).

EM: m/z: 190 (M⁺.100%); 175 (54,49%); 162 (7,5%); 147 (18,61%); 131 (2,91%); 115 (1,16%); 103 (7,56%); 89 (4,07%); 77 (2,91%); 63 (3,49%); (**Espectro 8**, página 188).

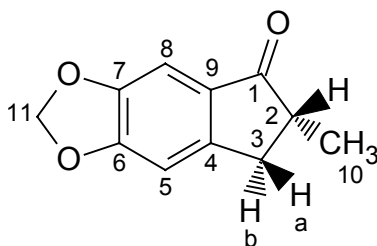


Tabela 18. Atribuições de RMN ¹H (200 MHz) e RMN ¹³C (50,3 MHz) para a indanona **23** em CDCl₃ (**Espectros 12 e 10**, página 190 e 189)

C		RMN ¹ H (δ, ppm, J, Hertz)	RMN ¹³ C (δ, ppm)
1		-	207,28
2		2,71 (dq, 1H, J=7,43 e 3,78)	42,25
3	a	2,6 (dd, 1H, J=16,4 e 3,69)	34,76
	b	3,27 (dd, 1H, J=16,6 e 7,21)	
4		-	130,58
5		6,81 (s, 1H)	102,23
6		-	148,05
7		-	150,78
8		7,09 (s, 1H)	105,48
9		-	154,12
10		1,28 (d, 3H, J=7,04)	16,41
11		6,06 (s, 2H)	102,02

5.2.2.2 2,2-Hidroxi-metil-(6,7-metilenodioxi)-indanona **37**

p.f.: 130-132 °C.

IV (KBr): 3424,7; 3010,7; 2976; 2924,4; 1692,7; 1610,9; 1480,7; 1377,5; 1326; 1264,1; 1161,1; 1122,5; 1068,3; 1027,2; 952,5; 929,1; 867,7; 847,8 cm⁻¹; (**Espectro 13**, página 190).

EM: m/z: 206 (M⁺.100%); 189 (25,58%); 177 (0,58%); 163 (40,69%); 149 (4,65%); 135 (22,09%); 119 (1,16%); 103 (2,91%); 91 (2,32%); 77 (8,14%); 63 (2,91%); 51 (5,81%); 43 (2,33%); (**Espectro 14**, página 191).

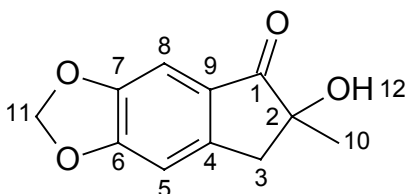
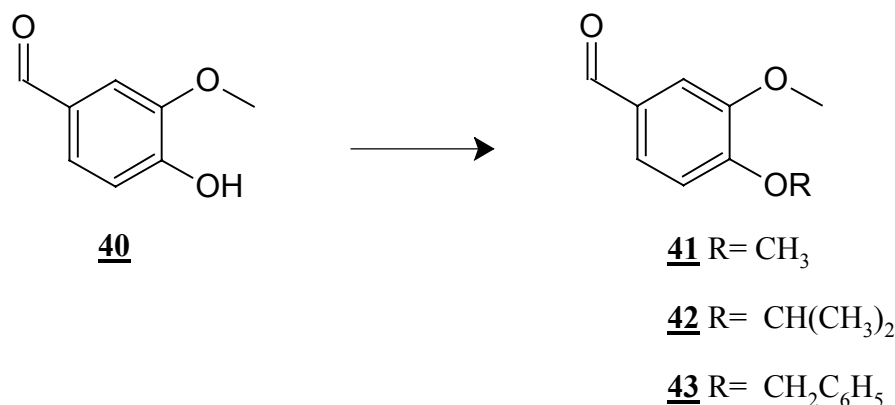


Tabela 19. Atribuições de RMN ¹H (200 MHz) e RMN ¹³C (50,3 MHz) para 2,2-hidroxi-metil-(6,7-metilenodioxi)-indanona **37** em CDCl₃ (**Espectros 15 e 16**, páginas 191 e 192)

C	RMN ¹ H (δ, ppm, J, Hertz)	RMN ¹³ C (δ, ppm)
1	-	205,91
2	-	77,64
3	3,12 (d, 2H, 2,14)	42,16
4	-	148,44
5	6,81 (s, 1H)	103,14
6	-	155,11
7	-	149,02
8	7,11 (s, 1H)	105,90
9	-	127,64
10	1,43 (s, 3H)	25,69
11	6,08 (s, 2H)	102,26
12	2,48 (s largo, 1H)	-

5.2.3 Experimental geral para preparação dos derivados de alquilação da vanilina 40 (DIDIER *et al.*, 2003)



Num balão, equipado com agitador magnético e sobre atmosfera de N₂, adicionou-se 2,25 g (14,79 mmol) de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldeído 40, dissolvidos em 150 ml de acetona. Sob agitação, adicionou-se 14,79 mmol do haleto de alquila desejado, 3,1 g (22,19 mmol) de K₂CO₃ e uma quantidade catalítica de KI. A mistura foi aquecida até atingir o refluxo. A reação prosseguiu sob condições de refluxo, acompanhada por CCF (eluído em hexano/acetato de etila 1:3) e após 24 horas observou-se o consumo de todo reagente de partida. Ao termino da reação, concentrou-se a mistura e adicionou-se solução de NaCl saturada. Em seguida procedeu-se à extração lavando a solução aquosa três vezes com 10 ml de acetato de etila. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro e filtrada e evaporada. Após purificação em coluna de vidro com sílica gel (eluente: hexano/acetato de etila 3:7), foram obtidos através do mesmo procedimento:

- 2,15 g (90%), do produto 41, na forma de um sólido branco;
- 2,43 g (85%) do produto 42 na forma de um óleo incolor;
- 3,26 g (91%) do produto 43 na forma de um sólido branco.

Este procedimento foi realizado para os seguintes haletos de alquila: iodeto de isopropila, iodeto de metila e cloreto de benzila. A seguir encontram-se as caracterizações dos compostos submetidas a esta via sintética.

5.2.3.1 3,4-Dimetoxibenzaldeído **41**

pf.: 42-44°C - lit. 42-45°C (*Aldrich Chemical Company, Inc.*)

IV (KBr): 3077,8; 3007,1; 2940,4; 2840; 2756,1; 2616,8; 2280,9; 2038,4; 1866,7; 1682,4; 1590,7; 1513; 1462; 1424,8; 1396,8; 1341,8; 1270,4; 1194; 1135; 1021,6; 963,5; 866,3 cm⁻¹; (**Espectro 17**, página 192).

EM: m/z: 166 (M⁺¹.100%); 151 (1,85%); 138 (0,61%); 119 (2,47%); 109 (2,59%); 95 (13,58%); 79 (7,4%); 63 (4,3%); 51 (2,47%); (**Espectro 18**, página 193).

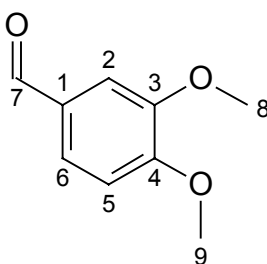


Tabela 20. Atribuições de RMN ¹H (200 MHz) e RMN ¹³C (50,3 MHz) para o 3,4-dimetoxibenzaldeído **41** em CDCl₃ (**Espectros 20 e 19**, páginas 194 e 193)

C	RMN ¹ H (δ, ppm, J, Hertz)	RMN ¹³ C (δ, ppm)
1	-	130,07
2	7,4 (d, 1H, J=1,72)	110,29
3	-	149,54
4	-	154,42
5	7,02 (d, 1H, J=8,13)	108,81
6	7,47 (dd, 1H, J=8,29 e 1,72)	126,85
7	9,87 (s, 1H)	199,09
8	3,95 (s, 3H)	55,95
9	3,98 (s, 3H)	56,14

5.2.3.2 3-Metoxi-4-isopropoxibenzaldeído **42**

IV(filme): 3074,8; 2978,6; 2934,5; 2832,9; 2729,4; 2614,1; 1997,2; 1974,2; 1685,3; 1589; 1506,9; 1463,6; 1424,2; 1390,3; 1335,1; 1269,6; 1133,8; 1032,1; 948,9; 864,9 cm^{-1} ; (**Espectro 21**, página 194).

EM: m/z: 194 (M^+ .80,25%); 183 (2,47%); 169 (1,23%); 151 (100%); 143 (1,23%); 137 (1,23%); 123 (2,47%); 109 (3,70%); 95 (1,23%); 79 (3,70%); 65 (3,70%); 51 (3,70%); 43 (1,23%); (**Espectro 22**, página 195).

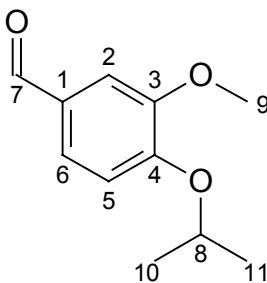


Tabela 21. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o 3-metoxi-4-isopropoxibenzaldeído **42** em CDCl_3 (**Espectros 24 e 23**, páginas 196 e 195)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	-	129,58
2	7,41 - 7,46 (m, 1H)	109,35
3	-	150,23
4	-	153,0
5	6,97 (d, 1H, J=7,87)	112,66
6	7,45 (dd, 1H, J=7,71 e 1,81)	126,58
7	9,84 (s, 1H)	190,84
8	4,7 (hepteto, 1H, J=5,96)	55,92
9	3,92 (s, 3H)	71,2
10	1,44(d, 6H, J=5,90)	21,74
11	1,44(d, 6H, J=5,90)	21,74

5.2.3.3 4-Benziloxi-3-metoxibenzaldeido **43**

pf.: 64-66°C.

IV(KBr): 3060,1; 3012; 2948,6; 2919,3; 2842,2; 2762; 2614,3; 1970,6; 1868,3; 1820; 1729,9; 1676,9; 1586,2; 1504,6; 1464,4; 1424,7; 1393,5; 1347,1; 1266,1; 1235,2; 1195,9; 1157,5; 1133,6; 1030,6; 991,6; 920,1; 862,6 cm⁻¹; (**Espectro 26**, página 197).

EM: m/z: 242 (M⁺ 100%); 227 (7,47%); 213 (5,17%); 195 (1,15%); 181 (6,32%); 165 (0,57%); 151 (0,57%); 137 (21,26%); 119 (0,57%); 105 (0,57%); 91 (21,26%); 79 (1,15%); 65 (4,02%); 51 (1,15%); (**Espectro 25**, página 196).

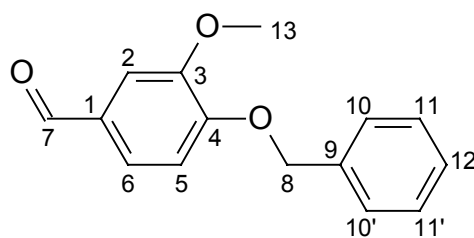
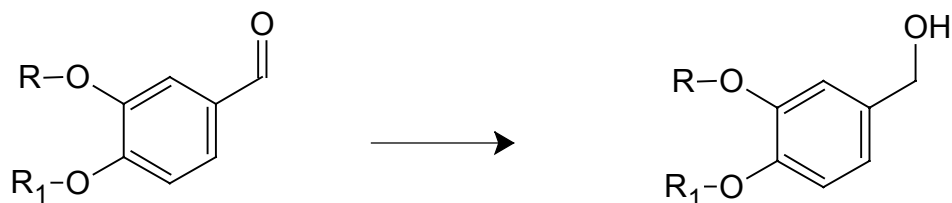


Tabela 22. Atribuições de RMN ¹H (200 MHz) e RMN ¹³C (50,3 MHz) para o 4-benziloxi-3-metoxibenzaldeido **43** em CDCl₃ (**Espectros 28 e 27**, página 198)

C	RMN ¹ H (δ, ppm, J, Hertz)	RMN ¹³ C (δ, ppm)
1	-	130,07
2	7,4 (d, 1H, J=1,97)	109,11
3	-	149,84
4	-	153,39
5	6,97 (d, 1H, J=8,25)	112,14
6	7,43 (dd, 1H, J=8,8 e 1,97)	126,43
7	9,82 (s, 1H)	190,75
8	5,24 (s, 2H)	70,63
9	-	135,83
10	7,2 - 7,45 (m, 1H)	127,07
10'	7,2 - 7,45 (m, 1H)	127,07
11	7,2 - 7,45 (m, 1H)	128,55
11'	7,2 - 7,45 (m, 1H)	128,55
12	7,2 - 7,45 (m, 1H)	128,04
13	3,93 (s, 3H)	55,83

5.2.4 Experimental geral para a preparação de álcoois (GABRIEL, 2000)



38 R, R₁ = -CH₂-

41 R, R₁ = CH₃

42 R = CH₃, R₁ = CH(CH₃)₂

43 R = CH₃, R₁ = CH₂C₆H₅

44 R, R₁ = -CH₂-

45 R, R₁ = CH₃

46 R = CH₃, R₁ = CH(CH₃)₂

47 R = CH₃, R₁ = CH₂C₆H₅

Num balão de 50 ml de capacidade, equipado com agitador magnético, adicionou-se 13,2 mmol do aldeído desejado e 13 ml de metanol. O sistema foi mantido sob agitação. Em seguida, uma solução contendo 0,5 g (13,2 mmol) de NaBH₄ em 0,5 ml de NaOH 2N, diluída em 2,5 ml de água destilada, foi adicionada lentamente, gota a gota, à solução inicial. A reação prosseguiu à temperatura ambiente e foi acompanhada por CCF. Ao término da reação, concentrou-se a mistura no evaporador rotatório e posteriormente, adicionou-se água ao resíduo de concentração. Em seguida procedeu-se à extração adicionando-se à solução aquosa, porções de 10 ml de acetato de etila (3 x 10 ml). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada, gerando um sólido branco.

A seguir descrevemos as quantidades dos substratos, processo de purificação, bem como os rendimentos obtidos para cada um dos álcoois sintetizados e os respectivos dados espectrométricos.

5.2.4.1 1-Hidroxi-3,4-metilenodioxibenzeno **44**

A partir de 2,0 g (13,2 mmol) do piperonal **38**, obteve-se 1,93 g (97%) do 1-hidroxi-3,4-metilenodioxibenzeno **44** na forma de um sólido branco, o qual foi avaliado por CCF e por técnicas espectrométricas, tendo apresentado grau de pureza adequado para ser utilizado na etapa subsequente, sem purificação prévia.

pf.: 44-47 °C.

IV (KBr): 3299,3; 3001,2; 2910,6; 2794,8; 2745,6; 2614,7; 2328,7; 2036,9; 1846,1; 1723,3; 1678,7; 1600,3; 1499,5; 1448,7; 1373; 1332,1; 1251,6; 1196,3; 1121,9; 1100; 1033; 923,8; 863,7 cm⁻¹; (**Espectro 29**, página 199).

EM: m/z: 152 (M⁺ 100%); 135 (45,93%); 123 (11,04%); 105 (1,16%); 93 (7,56%); 77 (5,81%); 65 (12,79%); 51 (3,48%); (**Espectro 31**, página 200).

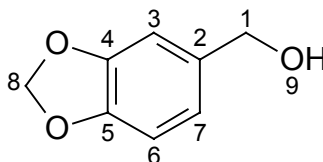


Tabela 23. Atribuições de RMN ¹H (200 MHz) e RMN ¹³C (50,3 MHz) para o 1-hidroxi-3,4-metilenodioxibenzeno **44** em CDCl₃ (**Espectros 32 e 30**, páginas 200 e 199)

C	RMN ¹ H (δ, ppm, J, Hertz)	RMN ¹³ C (δ, ppm)
1	4,43 (s, 2H)	65,14
2	-	134,8
3	6,71-6,76 (m, 1H)	107,84
4	-	147,75
5	-	147,02
6	6,71-6,76 (m, 1H)	108,14
7	6,71-6,76 (m, 1H)	120,45
8	5,87 (s, 2H)	100,96
9	3,44 (singleto largo)	-

5.2.4.2 1-Hidroximetil-4,5-dimetoxi-benzeno **45**

A partir de 2,19 g (13,2 mmol) do 3,4-dimetoxibenzaldeído **41**, obteve-se 2,17 g (98%) do 1-hidroximetil-4,5-dimetoxi-benzeno **45** na forma de um óleo incolor, o qual foi avaliado por CCF e por técnicas espectrométricas, tendo apresentado grau de pureza adequado para ser utilizado na etapa subsequente, sem purificação prévia.

IV(filme): 3396; 3072,3; 3001,8; 2939; 2874,1; 2838,4; 2602,7; 2049,2; 1597,3; 1515,4; 1461,8; 1419,8; 1324,8; 1263,4; 1238,2; 1143,1; 1027; 920,5; 857,3 cm^{-1} ; (**Espectro 33**, página 201).

EM: m/z: 168 (M^+ 100%); 151 (75%); 139 (2,33%); 125 (0,58%); 109 (0,58%); 97 (1,16%); 81 (0,58%); 65 (1,16%); 53 (0,58%); (**Espectro 35**, página 202).

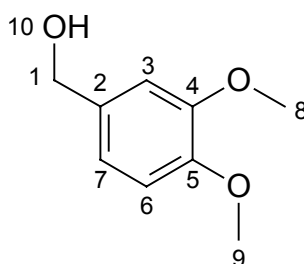


Tabela 24. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o 1-hidroximetil-4,5-dimetoxi-benzeno **45** em CDCl_3 (**Espectros 36 e 34**, páginas 202 e 201)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	4,61 (s largo, 2H)	64,99
2	-	133,5
3	6,85 (d, 1H, J=1,34)	110,30
4	-	148,90
5	-	148,35
6	6,79 (d, 1H, J=10,06)	110,87
7	6,89 (dd, 1H, J=10,39 e J=1,34)	119,21
8	3,88 ou 3,87 (s, 3H)	55,77
9	3,88 ou 3,87 (s, 3H)	55,77
10	1,96 (s largo, 1H)	-

5.2.4.3 1-Hidroximetil-4-metoxi-5-isopropoxi-benzeno 46

A partir de 2,59 g (13,2 mmol) do 3-metoxi-4-isopropoxi-benzaldeído 42, obteve-se 2,48 g (95%) do 1-hidroximetil-4-metoxi-5-isopropoxi-benzeno 46 na forma de um óleo incolor, o qual foi avaliado por CCF e por técnicas espectrométricas, tendo apresentado grau de pureza adequado para ser utilizado na etapa subsequente, sem purificação prévia.

IV(filme): 3349,3; 3065,9; 2976,6; 2933,7; 2874,2; 2640,2; 1869,1; 1591,2; 1511,6; 1462,9; 1419,1; 1378,3; 1264,4; 1231,1; 1137,4; 1112,5; 1035,5; 952; 852,1; 814,7; 772,2 cm^{-1} ; (**Espectro 37**, página 203).

EM: m/z: 196 (M^+ 100%); 179 (36%); 154 (1,74%); 137 (9,30%); 125 (1,16%); 109 (0,58%); 93 (0,58%); 77 (0,58%); 65 (1,16%), 53 (0,58%); (**Espectro 39**, página 204).

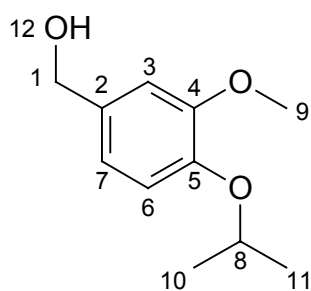


Tabela 25. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o 1-hidroximetil-4-metoxi-5-isopropoxi-benzeno **46** em CDCl_3 (**Espectros 40** e **38**, páginas 204 e 203)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	4,61 (s, 2H)	65,08
2	-	133,98
3	6,86 -6,92 (m, 1H)	110,96
4	-	148,72
5	-	146,56
6	6,86 -6,92 (m, 1H)	115,63
7	6,86 -6,92 (m, 1H)	119,24
8	4,51 (hepteto, 1H)	71,42
9	3,85 (s, 3H)	55,77
10	1,36 (d, 3H)	21,95
11	1,36 (d, 3H)	21,95
12	1,91 (s, 1H)	-

5.2.4.4 1-Hidoximetil-4-metoxi-5-benziloxi-benzeno 47

A partir de 3,22 g (13,2 mmol) do 4-benziloxi-3-metoxibenzaldeído 43, obteve-se 3,15 g (97%) do 1-hidoximetil-4-metoxi-5-benziloxi-benzeno 47 na forma de um sólido branco, o qual foi avaliado por CCF e por técnicas espectrométricas, tendo apresentado grau de pureza adequado para ser utilizado na etapa subsequente, sem purificação prévia.

pf.: 70-72°C.

IV(KBr): 3354,6; 3064,1; 3033,2; 2930,7; 2873,6; 1590; 1514,6; 1465,3; 1420,9; 1384,8; 1330,8; 1260,3; 1233,8; 1160,7; 1134,6; 1032; 1007,2; 915,4; 854,4 796,5; 742,1 cm^{-1}
(Espectro 41, página 205).

EM: m/z: 244 (M^+ 100%); 227 (73,25%); 195 (17,44%); 181 (3,49%); 167 (1,16%); 153 (4,07%); 137 (27,33%); 121 (2,32%); 107 (2,32%); 91 (63,95%); 77 (2,32%); 65 (18,60%),
(Espectro 43, página 206).

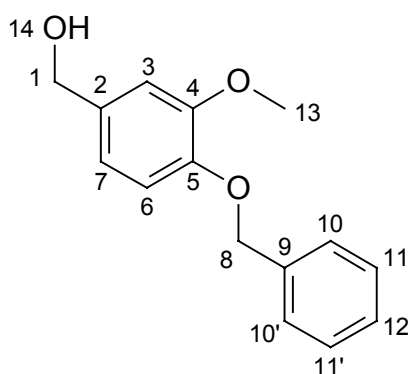
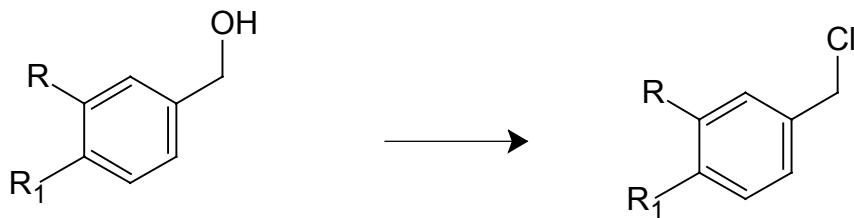


Tabela 26. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o 1-hidoximetil-4-metoxi-5-benziloxi-benzeno **47** em CDCl_3 (**Espectros 44 e 42**, páginas 206 e 205)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	4,62 (s, 2H)	65,08
2	-	137,01
3	6,96 (d, 1H, J=1,37)	110,84
4	-	169,65
5	-	147,51
6	6,87 (d, 1H, J=8,22)	113,81
7	6,82 (dd, 1H, J=8,22 e 1,71)	119,21
8	5,17 (s, 2H)	70,93
9	-	134,07
10	7,28 - 7,48 (m, 1H)	127,15
10'	7,28 - 7,48 (m, 1H)	127,15
11	7,28 - 7,48 (m, 1H)	128,43
11'	7,28 - 7,48 (m, 1H)	128,43
12	7,28 - 7,48 (m, 1H)	127,73
13	3,97 (s, 3H)	55,83
14	1,74 (s largo, 1H)	-

5.2.5 Experimental geral para a preparação dos halogenetos (SHINKAI *et al.*, 1985)



39 R= OC₆H₅, R₁= H

44 R= OCH₂O

45 R, R₁= OCH₃

46 R= OCH₃, R₁= OCH(CH₃)₂

47 R= OCH₃, R₁= OCH₂C₆H₅

48 R= OC₆H₅, R₁= H

49 R= OCH₂O

50 R, R₁= OCH₃

51 R= OCH₃, R₁= OCH(CH₃)₂

52 R= OCH₃, R₁= OCH₂C₆H₅

Num balão de 50 ml de capacidade, equipado com agitador magnético e sobre atmosfera de N₂, adicionou-se 2,0 mmol do álcool desejado e 2,63 g (2,6 mmol; 0,35 ml) de trietilamina (TEA) previamente seca. Sob agitação adicionou-se 15 ml de CH₂Cl₂ previamente seco, quando então iniciou-se o resfriamento para 0°C. Após 10 minutos de agitação, adicionou-se 0,27 g (2,4 mmol; 0,18 ml) de cloreto de metanossulfonila. A reação prosseguiu a temperatura de 0°C, com duração média de 6 horas, tendo sido acompanhado por CCF. Após o consumo máximo do reagente de partida, submeteu-se o produto ao processo de purificação, então, concentrou-se a mistura no evaporador rotatório, mantendo-se a temperatura do banho-maria, no máximo a 40°C.

A seguir descrevemos as quantidades dos substratos, processo de purificação, bem como os rendimentos obtidos para cada um dos cloretos obtidos por esta via sintética, bem como os respectivos dados espectrométricos.

5.2.5.1 1-Clorometil-3-fenoxibenzeno **48**

A partir de 0,4 g (2 mmol) do 3-fenoxifenil-metanol **39**, obteve-se 0,39 g (90%) do 1-clorometil-3-fenoxibenzeno **48**, após purificação em coluna de vidro com sílica gel sob pressão reduzida (eluente: hexano/acetato de etila 9:1), na forma de um líquido incolor o qual foi avaliado por CCF e por técnicas espectrométricas, tendo apresentado grau de pureza adequado para ser utilizado na etapa subsequente.

IV(filme): 3063,4; 2958,8; 2418,4; 1941,1; 1864,5; 1585,7; 1486,9; 1447,1; 1253,7; 1214,2; 1162,1; 1073,2; 1022,1; 962,4; 896,8; 818,3; 771 cm^{-1} ; (**Espectro 45**, página 207).

EM: m/z: 218 (M^+ 100%); 183 (60,46%); 168 (4,65%); 155 (8,14%); 141 (1,74%); 128 (2,32%); 115 (3,48%); 89 (9,30%); 77 (4,65%); 63 (5,81%); 51 (6,97%); (**Espectro 47**, página 208).

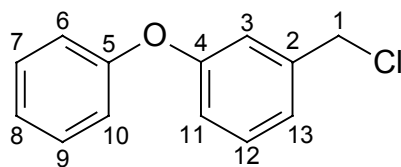


Tabela 27. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o do 1-clorometil-3-fenoxibenzeno **48** em CDCl_3 (**Espectros 48** e **46**, páginas 208 e 207)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	4,56 (s, 2H)	45,74
2	-	139,29
3	6,91-7,38 (m, 1H)	118,67 ou 118,52
4	-	157,57
5	-	156,70
6	6,91-7,38 (m, 1H)	118,67 ou 118,52
7	6,91-7,38 (m, 1H)	123,55 ou 123,12
8	6,91-7,38 (m, 1H)	119,12
9	6,91-7,38 (m, 1H)	123,55 ou 123,12
10	6,91-7,38 (m, 1H)	118,67 ou 118,52
11	6,91-7,38 (m, 1H)	118,67 ou 118,52
12	6,91-7,38 (m, 1H)	123,55 ou 123,12
13	6,91-7,38 (m, 1H)	119,12

5.2.5.2 1-Clorometil-3,4-metilenodioxibenzeno **49**

A partir de 0,3 g (2 mmol) do 1-hidroxi-3,4-metilenodioxibenzeno **44**, obteve-se 0,31 g (92%) do 1-clorometil-3,4-metilenodioxibenzeno **49**, após purificação por cromatografia em coluna com sílica gel sob pressão reduzida e utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 9:1, na forma de um líquido levemente amarelado, o qual foi avaliado por CCF e por técnicas espectrométricas, tendo apresentado grau de pureza adequado para ser utilizado na etapa subsequente.

IV(filme): 3027,5; 2918,3; 2779,3; 1619,8; 1542,9; 1496,8; 1445,4; 1363,9; 1250,9; 1195,7; 1099,7; 1038,9; 927,8; 861,8; 768,6; 727,3; 689,5 cm^{-1} ; (**Espectro 49**, página 209).

EM: m/z: 170 (M^+ 32,56%); 152 (39,53%); 135 (100%); 123 (10,46%); 105 (6,97%); 93 (13,37%); 77 (26,74%); 65 (12,79%); 51 (15,11%); (**Espectro 51**, página 210).

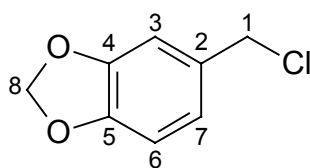


Tabela 28. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o do 1-clorometil-3,4-metilenodioxibenzeno **49** em CDCl_3 (**Espectros 52 e 50**, páginas 210 e 209)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	4,54 (s, 2H)	46,59
2	-	131,25
3	6,83 (d, 1H, 1,70)	109,08
4	-	147,89
5	-	147,74
6	6,87 (d, 1H, 8,86)	108,20
7	6,78 (dd, 1H, 8,01 e 2,89)	122,30
8	5,98 (s, 2H)	101,25

5.2.5.3 4-(Clorometil)-1,2-dimetoxibenzeno 50

A partir de 0,33 g (2 mmol) do 1-hidroximetil-4,5-dimetoxi-benzeno 45, obteve-se 0,35 g (93%) do 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenzeno 50, após purificação por cromatografia em coluna com sílica gel sob pressão reduzida e utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 9:1, na forma de um sólido levemente amarelado, o qual foi avaliado por CCF e por técnicas espectrométricas, tendo apresentado grau de pureza adequado para ser utilizado na etapa subsequente.

pf.: 56-58°C.

IV(filme): 3082,4; 2957,7; 2837,2; 2037; 1849,8; 1731,6; 1600,3; 1515,5; 1461,8; 1419,9; 1341; 1265,6; 1240,9; 1191,9; 1156,7; 1027,9; 949; 855,7; 810,9; 764,9; 724,8; 692,1 cm^{-1} ;
(**Espectro 53**, página 211).

EM: m/z: 186 (M^+ 72,5%); 151 (100%); 135 (1,25%); 107 (5,62%); 89 (1,25%); 79 (1,25%); 63 (1,25%); (**Espectro 55**, página 212).

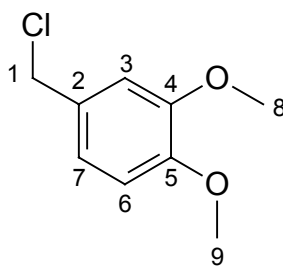


Tabela 29. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenzeno **50** em CDCl_3 (**Espectros 56 e 54**, páginas 212 e 211)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	4,58 (s,2H)	46,65
2	-	129,91
3	6,96 (d, 1H, 1,02)	111,59
4	-	149,13
5	-	149,02
6	6,94 (d, 1H, 7,50)	110,87
7	6,83 (dd, 1H, 7,50 e 1,02)	121,09
8	3,90 ou 3,88 (s, 3H)	55,87
9	3,90 ou 3,88 (s, 3H)	55,87

5.2.5.4 4-(Clorometil)-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno 51

A partir de 0,39 g (2 mmol) do 1-hidroximetil-4-metoxi-5-isopropoxi-benzeno 46, obteve-se 0,40 g (95%) do 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenzeno 51, após purificação por cromatografia em coluna com sílica gel sob pressão reduzida e utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 9:1, na forma de um óleo levemente amarelado, o qual foi avaliado por CCF e por técnicas espectrométricas, tendo apresentado grau de pureza adequado para ser utilizado na etapa subsequente.

IV(filme): 3066,5; 2976,6; 2935; 2836,5; 2062; 1881,7; 1738,9; 1592,7; 1511,9; 1462,6; 1419,3; 1378,4; 1333,2; 1265,9; 1233,8; 1137,9; 1111,5; 1035,2; 951; 853,4; 812,4 cm^{-1} ; (**Espectro 57**, página 213).

EM: m/z: 214 (M^+ 56,79%); 179 (8,6%); 137 (100%); 122 (1,85%); 107 (1,85%); 94 (3,08%); 77 (2,46%); 65 (4,32%); 51 (3,08%); (**Espectro 59**, página 214).

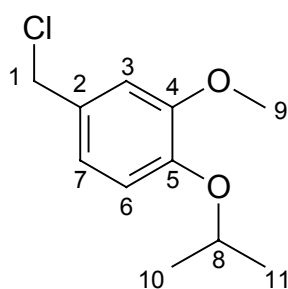


Tabela 30. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno **51** em CDCl_3 (**Espectros 60** e **58**, páginas 214 e 213)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	4,57 (s,2H)	46,61
2	-	130,07
3	6,86 (d, 1H, 1,51)	115,06
4	-	150,27
5	-	147,45
6	6,84 (d, 1H, 6,82)	112,27
7	6,91 (dd, 1H, 6,07 e 1,89)	121,00
8	4,54 (hepteto, 1H, 6,07)	71,24
9	3,87 (s, 3H)	55,83
10	1,36 ou 1,39 (s, 3H)	21,93
11	1,36 ou 1,39 (s, 3H)	21,93

5.2.5.5 1-(Benziloxi)- 4-(clorometil)-2-metoxibenzeno 52

A partir de 0,49 g (2 mmol) do 1-hidroximetil-4-metoxi-5-benziloxi-benzeno 47, obteve-se 0,49 g (93%) do 1-(benziloxi)- 4-(clorometil)-2-metoxibenzeno 52, após purificação por cromatografia em coluna, com sílica gel sob pressão reduzida e utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 9:1, na forma de um sólio amarelado, o qual foi avaliado por CCF e por técnicas espectrométricas, tendo apresentado grau de pureza adequado para ser utilizado na etapa subsequente.

pf.: 63 – 65°C.

IV(filme): 3062,6; 3032,9; 2940,7; 2885,7; 2842,1; 1977,5; 1892,7; 1695,5; 1590; 1514,4; 1461,3; 1422,2; 1387,6; 1338,9; 1266,5; 1230,1; 1197,3; 1164,9; 1135,8; 1027,1; 1000,2; 921; 853 cm^{-1} ; (**Espectro 61**, página 215).

EM: m/z: 262 (M^+ 88,75%); 241 (1,25%); 227 (92,57%); 195 (35%); 181 (7,5%); 155 (0,62%); 137 (1,25%); 107 (11,25%); 91 (100%); 77 (3,75%); 65 (7,25%); 51 (3,12%); (**Espectro 63**, página 216).

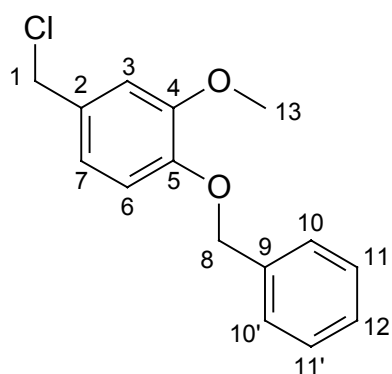
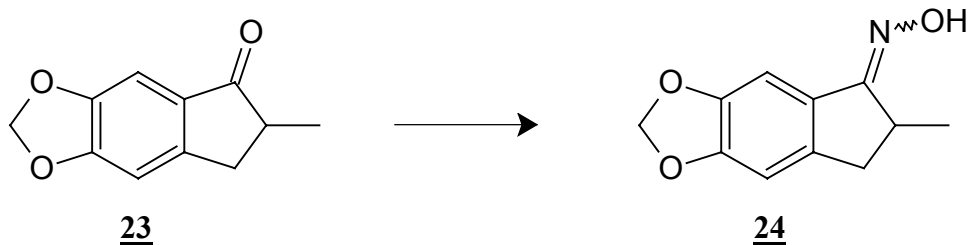


Tabela 31. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o 1-(benziloxi)-4-(clorometil)-2-metoxibenzeno **52** em CDCl_3 (Espectros **64** e **62**, páginas 216 e 215)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	4,55 (s, 2H)	46,62
2	-	130,40
3	6,84 (d, 1H, 2,06)	112,11
4	-	149,65
5	-	148,26
6	6,79 - 6,94 (m, 1H)	113,54
7	6,91 (dd, 1H, 9,94 e 2,06)	121,03
8	5,15 (s, 2H)	70,88
9	-	136,82
10	7,25 - 7,46 (m, 1H)	127,15
10'	7,25 - 7,46 (m, 1H)	127,15
11	7,25 - 7,46 (m, 1H)	128,55
11'	7,25 - 7,46 (m, 1H)	128,55
12	7,25 - 7,46 (m, 1H)	127,85
13	3,90 (s, 3H)	55,96

5.2.6 Síntese e purificação do (5E/Z)-6-Metil-6,7-diidroxi-5H-ideno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona oxima 24 (SAEED *et al.*, 2004)



Em um balão de 20 ml de capacidade, equipado com magneto adicionou-se 4 ml de etanol. Em seguida, adicionou-se 0,3 g de indanona 23, 0,48 g de cloridrato de hidroxilamina e 0,28 g de NaOH dissolvidos em 2 ml de água destilada. O sistema foi mantido sob agitação à temperatura ambiente e atmosfera normal durante 24 horas.

Verificou-se o término da reação por técnica de cromatografia em camada fina com fase móvel hexano/acetato de etila 30%. Depois de remover o excesso de solvente, promoveu-se lavagem do produto com 10 ml de água destilada em funil de Buchner. Após a secagem completa do produto, efetuou-se a pesagem e constatou-se a massa de 0,32 g de um produto na forma de um sólido branco.

Após purificação em coluna de vidro empacotada com sílica gel (eluente: tolueno /acetato de etila 7:3) obteve-se rendimento de 0,29 g (90%) da oxima 24(E/Z) na forma de um sólido branco. Este produto foi obtido em mistura de isômeros E/Z na razão de 3:1.

pf.: 64-65 °C - para a mistura de isômeros

IV(filme): 3207,8; 2926,8; 2850; 1612,4; 1477,2; 1369,3; 1325,3; 1267,7; 1242,6; 1168,8; 1119,5; 1036,6; 975,5; 940,5; 910,8; 861,6; 815,5; 719,2 cm⁻¹; (**Espectro 65**, página 217).

EM (t_r= 4,818 min) m/z: 205 (M⁺ 100%); 188 (43,13%); 174 (11,76%); 161 (29,41%); 144 (3,92%); 130 (19,61%); 115 (5,88%); 103 (13,73%); 89 (3,92%); 77 (9,80%); 63 (5,88%); 51 (5,88%); (**Espectro 67**, página 218).

EM (t_r = 4,994 min) **m/z**: 205 (M^+ 100%); 188 (60,78%); 174 (25,49%); 161 (37,25%); 144 (6,86%); 130 (29,41%); 115 (8,82%); 103 (21,57%); 89 (5,88%); 77 (15,68%); 63 (9,80%); 51 (10,78%); (**Espectro 67**, página 218).

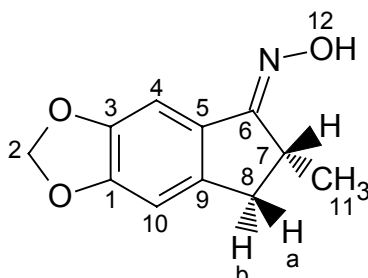


Tabela 32. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidroxi-5H-idenoc[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona oxima **24-E** em CDCl_3 (**Espectros 68 e 66**, páginas 219 e 217)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	-	147,78
2	5,99 (s, 2H)	101,68
3	-	151,63
4	7,06 (s, 0,6318H)	101,86
5	-	127,61
6	-	167,34
7	3,55 (dq, 0,65H, J= 7,15 e 1,31)	36,75
8	a 2,53 (m, 1H)	38,00
	b 3,22 (m, 1H)	
9	-	142,87
10	6,71 (s, 1H)	105,51 ou 105,32
11	1,33 (d, 3H, J=6,89)	18,23
12	9,05 (s largo, 1H)	-

Nota: Para caracterizar a oxima **24** e os éteres de oxima (**13-19**) através dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C , adotou-se numeração diferenciada da nomenclatura oficial da IUPAC, para melhor entendimento.

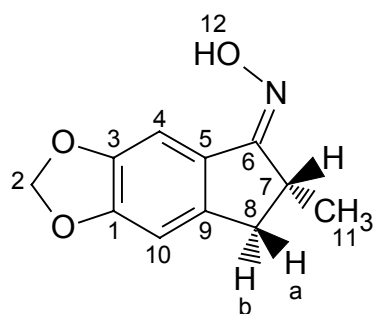
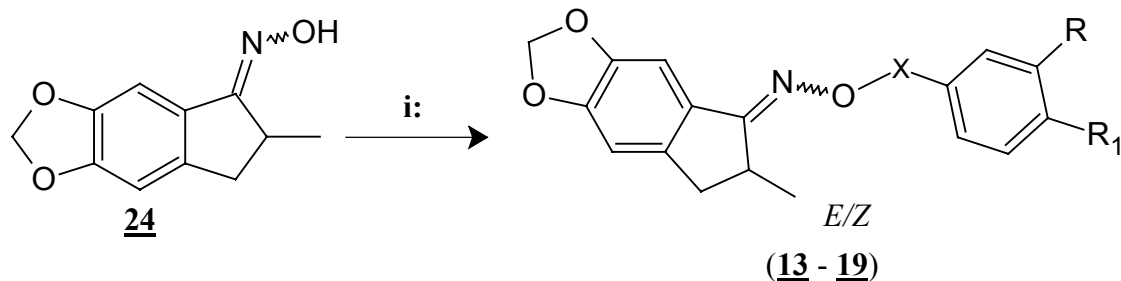


Tabela 33. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o (5Z)-6-metil-6,7-diidroxi-5H-idenociclohexa-2,5-dieno-1,3-dioxol-5-ona oxima **24-Z** em CDCl_3 (**Espectros 68 e 66**, páginas 219 e 217)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	-	147,20
2	6,01 (s, 2H)	101,87
3	-	151,11
4	7,93 (s, 0,3411H)	108,99
5	-	125,73
6	-	164,28
7	3,20 (m, 0,29H)	29,69
8	a 2,53 (m, 1H)	35,09
	b 3,22 (m, 1H)	
9	-	144,99
10	6,73 (s, 1H)	105,51 ou 105,32
11	1,33 (d, 3H, J=6,89)	20,23
12	9,05 (s largo, 1H)	-

5.2.7 Experimental geral de preparação dos éteres de oxima (13 - 19), (ROSSELLO *et al.*, 2002)



i:

a NaH/DMF, b. Haletos .

13 X= CH₃ (*E/Z*)*

14 X= CH₂-; R= H; R₁= H (*E/Z*)

15 X= CH₂-; R= O-CH₃; R₁= O-CH₃ (*E/Z*)

16 X= CH₂-; R= O-CH₃; R₁= O-CH(CH₃)₂ (*E/Z*)

17 X= CH₂-; R= O-CH₃; R₁= O-CH₂-C₆H₅ (*E/Z*)

18 X= CH₂-; R, R₁= O-CH₂-O (*E/Z*)

19 X= CH₂-; R= O-C₆H₅; R₁= H (*E/Z*)

* Ausência do grupo C₆H₃(*m-R, p-R1*)

Num balão, equipado com agitador magnético e sob atmosfera de N₂, adicionou-se 4 ml de DMF, previamente seca e em seguida 0,41 g (2,0 mmol) da oxima **24**. Sob vigorosa agitação, foi adicionada uma suspensão de 0,048 g (2,0 mmol) de NaH em 2 ml de DMF. A mistura reacional permaneceu sob agitação durante 45 minutos e então adicionou-se uma solução contendo 2,1 mmol do agente alquilante desejado em 2 ml de DMF. A mistura reacional permaneceu sob agitação vigorosa por 12 – 24 horas. Verificou-se o término da reação por técnica de cromatografia em camada fina utilizando como fase móvel hexano/acetato de etila 12%. Em seguida, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação para processo de extração sendo lavada três vezes com 10 ml de clorofórmio. Posteriormente a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, gerando um óleo pouco viscoso de coloração castanho avermelhado. Em um novo procedimento de extração, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação e lavada três vezes com 30 ml de hexano e 10 ml de água destilada. O produto da fase orgânica foi recolhido e seco sob sulfato de sódio e todo solvente foi removido no evaporado rotatório sob pressão reduzida.

Após concentração constatou-se rendimentos que variaram de 63 –95% em massa para a mistura de diastereoisômeros de todos os produtos submetidos a esta via sintética. A seguir descrevemos as quantidades dos substratos, a separação dos diastereoisômeros, bem como os rendimentos obtidos para cada um dos isômeros dos éteres de oxima sintetizados e purificados.

5.2.7.1 (5E/Z)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-metiloxima **13**

A partir de 0,41 g (2,0 mmol) da oxima **24** e 0,3 g (2,1 mmol; 0,14 ml) de iodeto de metila foi obtido, após extração em clorofórmio e hexano, 0,42 g (95%) do (5E/Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-metiloxima **13** na forma de um óleo viscoso amarelado em mistura de diastereoisômeros na proporção de 1:1, determinado por CG/EM. A reação foi completa e acompanhada por cromatografia em camada fina e espectrometria de massas (CG/EM).

Realizou-se a separação dos diastereoisômeros utilizando a técnica de cromatografia sob pressão atmosférica em coluna de vidro de 2,13 m de altura e 1 cm de diâmetro empacotada com sílicagel 60 Merck, com tamanho de partícula de 35 – 70 mesh e tendo como eluente um mistura dos solventes hexano/ clorofórmio/ acetato de etila/ tolueno na proporção de 8:1:0,5:0,5.

Após o procedimento de purificação e separação obteve-se rendimentos de 145 mg (33,11%) para o (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-metiloxima **13-E** na forma de um óleo viscoso incolor e 85 mg (19,40%) para o (5Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-metiloxima **13-Z** na forma de um óleo pouco viscoso levemente amarelado, perfazendo um rendimento total, após separação de 52,51%.

$H^1 - ^{13}C$ HETCOR ($^1J_{CH}$): da mistura, (Espectro **82**, página 231).

RMN 1H : em mistura, (Espectro **74**, página 224).

5.2.7.1.1 (5E)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-metiloxima 13-E

IV(filme): 2931,8; 2901,9; 2816,2; 2064,5; 1875,1; 1723,6; 1611,9; 1468; 1369,2; 1327,8; 1295; 1273,2; 1245,7; 1195,4; 1162,5; 1109,2; 1046,2; 944,7; 889,8; 863; 812; 764,2 cm^{-1} ;
(**Espectro 69**, página 219).

EM ($t_r= 4,230$ min) m/z: 219 (M^+ 100%); 204 (1,85%); 188 (14,81%); 174 (8,64%); 161 (12,35%); 144 (1,23%); 130 (6,17%); 116 (1,24%); 103 (4,94%); 89 (1,23%); 77 (3,70%); 63 (1,23%), 51 (1,23%); (**Espectro 70**, página 220).

DEPT (90° e 135°): (**Espectro 71**, página 221).

NOE: (**Espectro 80**, página 229).

CARACTERÍSTICA FÍSICA: Óleo viscoso, esbranquiçado.

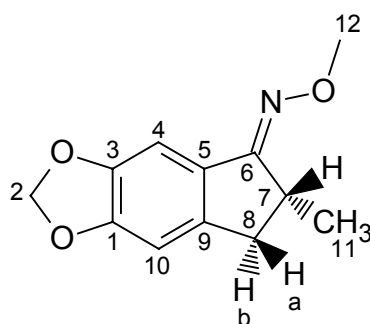


Tabela 34. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-metiloxima **13-E** em CDCl_3 (Espectros 73 e 72, páginas 223 e 222)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	-	147,38
2	5,97 (s, 2H)	101,29
3	-	150,17
4	7,07 (s, 1H)	101,02
5	-	128,58
6	-	165,48
7	3,42 (dq, 1H, J= 7,28 e 1,85)	34,91
8	a 2,45 (dd, 1H, J= 16,48 e 1,80)	37,82
	b 3,15 (dd, 1H, J= 16,48 e 7,73)	
9	-	141,34
10	6,68 (s, 1H)	105,17
11	1,26 (d, 3H, J=7,21)	18,45
12	3,93 (s, 3H)	61,57

5.2.7.1.2 (5Z)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-metiloxima 13-Z

IV(filme): 2930,5; 2900,4; 2816,1; 2073,4; 1873,7; 1746,2; 1705,5; 1655,6; 1609,9; 1499,6; 1468,7; 1366,7; 1321,9; 1303,3; 1268,5; 1163,4; 1124,3; 1044,9; 940,5; 905,1; 867,9; 816,9; 734,8 cm⁻¹; (**Espectro 77**, página 227).

EM (t_r= 4,142 min) m/z: 219 (M⁺ 100%); 204 (1,23%); 188 (16,67%); 174 (4,94%); 161 (9,26%); 147 (0,61%); 130 (4,94%); 116 (1,24%); 103 (3,70%); 89 (1,23%); 77 (1,23%); 63 (1,23%), 51 (1,23%); (**Espectro 79**, página 228).

DEPT (90° e 135°): (**Espectro 78**, página 227).

NOE: (**Espectro 81**, página 230).

CARACTERÍSTICA FÍSICA: Óleo viscoso, levemente amarelado.

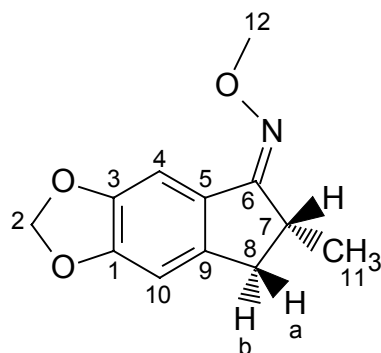


Tabela 35. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o (5*Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-metiloxima **13-Z** em CDCl_3 (**Espectros 75 e 76**, páginas 225 e 226)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	-	146,53
2	5,97 (s, 2H)	101,44
3	-	150,17
4	7,74 (s, 1H)	108,68
5	-	126,64
6	-	162,36
7	2,98 -3,22 (m, 1H)	36,76
8'	2,51 (dd, 1H, J= 15,18 e 2,45)	37,67
	a	
	b	
9	-	143,10
10	6,68 (s, 1H)	105,13
11	1,28 (d, 3H, J=6,20)	20,39
12	3,94 (s, 3H)	61,84

5.2.7.2 (5E/Z)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-benziloxima 14

A partir de 0,41 g (2,0 mmol) da oxima 24 e 0,27 g (2,1 mmol; 0,24 ml) de cloreto de benzila foi obtido, após extração em clorofórmio e hexano, 0,56 g (95%) do (5E/Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-benziloxima 14 na forma de um óleo viscoso amarelado em mistura de diastereoisômeros na proporção de 1:0,7, determinado por CG/EM. A reação foi completa e acompanhada por cromatografia em camada fina e espectrometria de massa (CG/EM).

Realizou-se a separação dos diastereoisômeros utilizando a técnica de cromatografia sob pressão atmosférica em coluna de vidro de 2,13 m de altura e 1 cm de diâmetro empacotada com sílicagel 60 Merck, com tamanho de partícula de 35 – 70 mesh e tendo como eluente um mistura dos solventes hexano/ clorofórmio/ acetato de etila/ benzeno na proporção de 8,5:0,5:0,5:0,5.

Após o procedimento de purificação e separação obteve-se rendimentos de 216,3 mg (38,59%) para o (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-benziloxima 14-E na forma de um sólido levemente amarelado e 93 mg (16,60%) para (5Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-benziloxima 14-Z, na forma de um óleo viscoso levemente avermelhado, perfazendo um rendimento total, após separação de 55,19%.

5.2.7.2.1 (5E)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-benziloxima 14-E

pf.: 90-93°C.

IV(filme): 3077,7; 3025,1; 2960,6; 2926,7; 2896,8; 2877; 2766,3; 2709,3; 2636,2; 2357,7; 2055,4; 2006,1; 1896,3; 1859,6; 1701,6; 1610,9; 1463,7; 1361,7; 1325,2; 1272,8; 1245,4; 1164,3; 1107,4; 1079,2; 1035,5; 959,6; 930,3; 899,5; 858 cm⁻¹; (**Espectro 83**, página 232).

EM (t_r= 9,974 min) m/z: 295 (M⁺ 100%); 265 (3,75%); 204 (15%); 187 (8,75%); 173 (56,25%); 160 (6,25%); 144 (17,5%); 130 (3,75%), 116 (11,25%); 103 (7,5%); 91 (63,75%); 77 (13,75%); 65 (12,5%); 51 (7,5%); (**Espectro 85**, página 233).

DEPT (90° e 135°): (**Espectro 84**, página 232).

CARACTERÍSTICA FÍSICA: Sólido branco.

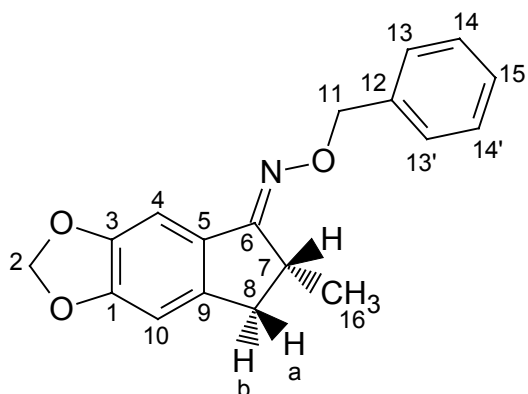


Tabela 36. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-benziloxima **14-E** em CDCl_3 (Espectros **87** e **86**, páginas 235 e 234)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	-	147,51
2	5,98 (s, 2H)	101,35
3	-	150,39
4	7,09 (s, 2H)	101,44
5	-	128,64
6	-	166,07
7	3,48 (dq, 1H, J=7,28 e 1,75)	35,21
8	a 2,47 (dd, 1H, J=16,49 e 1,75)	38,00
	b 3,17 (dd, 1H, J=16,66 e 7,89)	
9	-	141,65
10	6,70 (s, 1H)	105,35
11	5,19 (s, 2H)	76,03
12	-	138,23
13	7,28 - 7,47 (m, 1H)	128,01
13'	7,28 - 7,47 (m, 1H)	128,01
14	7,28 - 7,47 (m, 1H)	128,25
14'	7,28 - 7,47 (m, 1H)	128,25
15	7,28 - 7,47 (m, 1H)	127,61
16	1,30 (d, 1H, J=7,20)	18,62

5.2.7.2.2 (5Z)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d] [1,3]dioxol-5-ona-O-benziloxima 14-Z

IV(filme): 3064,1; 3030,8; 2921,7; 1951; 1874,1; 1802,8; 1720,1; 1655,8; 1609,9; 1543,6; 1498,9; 1468,3; 1366,2; 1325,8; 1302,2; 1269; 1249,5; 1165,2; 1110,7; 1039,3; 941,5; 864,8; 815,1 cm⁻¹; (**Espectro 89**, página 237).

EM (t_r= 9,790 min) m/z: 295 (M⁺ 100%); 265 (2,25%); 204 (13,75%); 187 (7,5%); 173 (48,75%); 160 (6,25%); 144 (12,5%); 130 (3,75%), 116 (10%); 103 (6,25%); 91 (58,75%); 77 (8,75%); 65 (10%); 51 (7,5%); (**Espectro 91**, página 238).

DEPT (90° e 135°): (**Espectro 90**, página 237).

CARACTERÍSTICA FÍSICA: Óleo viscoso, levemente amarelado.

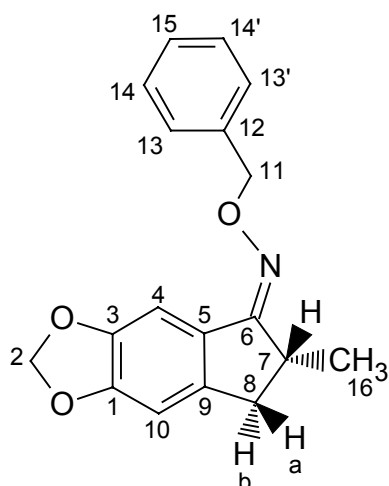


Tabela 37. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o (5Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-benziloxima **14-Z** em CDCl_3 (Espectros **93** e **92**, páginas 240 e 239)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	-	146,56
2	5,98 (2, 2H)	101,41
3	-	150,20
4	7,82 (s, 1H)	108,81
5	-	126,73
6	-	162,75
7	3,04 - 3,26 (m, 1H)	36,85
8	a 2,55 (dd, 1H, J=15,88 e 1,87)	37,67
	b 3,04 - 3,26 (m, 1H)	
9	-	143,22
10	6,72 (s, 1H)	105,17
11	5,24 (s, 2H)	76,24
12	-	138,04
13	7,28 - 7,49 (m, 1H)	127,55
13'	7,28 - 7,49 (m, 1H)	127,55
14	7,28 - 7,49 (m, 1H)	128,24
14'	7,28 - 7,49 (m, 1H)	128,24
15	7,28 - 7,49 (m, 1H)	127,85
16	1,32 (d, 3H, J=6,85)	20,42

5.2.7.3 (5E/Z)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno-[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona-O-(3,4-dimetoxi benzil) oxima 15

A partir de 0,41 g (2,0 mmol) da oxima 24 e 0,39 g (2,1 mmol) de 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenzeno 50, foi obtido após extração em clorofórmio e hexano, 0,45 g (63,60%) do (5E/Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-(3,4-dimetoxibenzil) oxima 15, como produto principal, na forma de um óleo viscoso incolor em mistura de diastereoisômeros na proporção de 2:1 determinado por CG/EM. O sistema reacional foi mantido por 48 horas. A reação não foi completa e observou-se por cromatografia em camada fina e espectrometria de massa (CG/EM) a presença de subprodutos.

Realizou-se a separação dos diastereoisômeros utilizando a técnica de cromatografia sob pressão atmosférica em coluna de vidro de 2,13 m de altura e 1 cm de diâmetro empacotada com sílicagel 60 Merck, com tamanho de partícula de 35 – 70 mesh e tendo como eluente um mistura dos solventes hexano/ acetato de etila/ tolueno na proporção de 8,5:0,5:1.

Após o procedimento de purificação e separação obteve-se rendimentos de 231 mg (32,5%) para o (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-(3,4-dimetoxi benzil) oxima 15-E, na forma de um sólido branco. Não foi obtida a separação quantitativa e qualitativa do isômero 15-Z.

5.2.7.3.1 (5E)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-onaO-(3,4-dimetoxi benzil)oxima 15-E

pf.: 103 – 105 °C

IV(filme): 3060,4; 3004,9; 2960,6; 2913,8; 2866,8; 2836,4; 2594,7; 2281,6; 2187,7; 2057,6; 1865,9; 1725,2; 1608,2; 1518; 1465,6; 1419,5; 1361,4; 1324; 1265,1; 1238,3; 1155,8; 1140,2; 1110; 1059,4; 1032,7; 964,6; 933,6; 912; 862,4; 805,7 cm⁻¹; (**Espectro 94**, página 241).

EM (t_r= 11,373 min) m/z: 355 (M⁺ 45,45 %); 341 (4,54%); 302 (9,09%); 265 (2,27%); 241 (2,27%); 205 (0,27%); 190 (2,27%); 174 (6,68%); 151 (100%); 107 (2,27%); 91 (1,58%); 77 (2,27%); 51 (1,23%); (**Espectro 96**, página 242).

DEPT (90° e 135°): (**Espectro 95**, página 241).

CARACTERÍSTICA FÍSICA: Sólido branco.

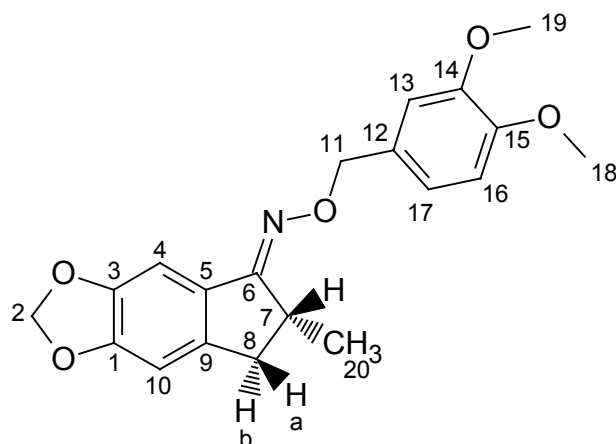


Tabela 38. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3,4-dimetoxibenzil) oxima **15-E** em CDCl_3 (Espectros **98** e **97**, páginas 244 e 243)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	-	147,48
2	5,98 (s, 2H)	101,26
3	-	150,36
4	7,07 (s, 1H)	101,41
5	-	128,67
6	-	166,04
7	3,45 (dq, 1H, J=7,25 e 1,93)	35,15
8	a 2,44 (dd, 1H, J=16,67 e 1,87)	37,91
	b 3,14 (dd, 1H, J=16,69 e 7,33)	
9	-	141,62
10	6,68 (s, 1H)	105,32
11	5,09 (s, 2H)	75,94
12	-	130,64
13	6,98 (s, 1H, J=2,00)	110,75
14	-	148,54
15	-	148,69
16	6,86 (d, 1H, J=8,67)	111,51
17	6,97 (dd, 1H, J=8,67 e 2,00)	120,70
18	3,89 ou 3,88 (s, 3H)	55,77 ou 55,71
19	3,89 ou 3,88 (s, 3H)	55,77 ou 55,71
20	1,26 (d, 3H, J=7,26)	18,56

5.2.7.4 (5E/Z)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno [5,6-*d*] [1,3] dioxol-5-ona *O*-(3-metoxi-4-isopropoxibenzil) oxima **16**

A partir de 0,41 g (2,0 mmol) da oxima **24** e 0,45 g (2,1 mmol) de 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno **51**, foi obtido após extração em clorofórmio e hexano, 0,68 g (88,65%) do (5E/Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3-metoxi-4-isopropoxibenzil) oxima **16**, como produto principal, na forma de um óleo viscoso amarelado em mistura de diastereoisômeros na proporção de 1:0,1, determinado por CG/EM. O sistema reacional foi mantido por 48 horas. A reação não foi completa e observou-se por cromatografia em camada fina e espectrometria de massa (CG/EM) a presença de subprodutos.

Realizou-se a separação dos diastereoisômeros utilizando a técnica de cromatografia sob pressão atmosférica em coluna de vidro de 2,13 m de altura e 1 cm de diâmetro empacotada com sílicagel 60 Merck, com tamanho de partícula de 35 – 70 mesh e tendo como eluente um mistura dos solventes hexano/acetato de etila/tolueno na proporção de 9:0,5:0,5.

Após o procedimento de purificação e separação obteve-se rendimentos de 476 mg (62,05%) para o (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3-metoxi-4-isopropoxibenzil) oxima **16-E**, na forma de um sólido branco. Não foi obtida a separação quantitativa e qualitativa do isômero **16-Z**.

5.2.7.4.1 (5E)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-onaO-(3-metoxi-4-isopropoxibenzil)oxima 16-E

pf.: 66 – 68°C.

IV(filme): 3055,8; 2976,7; 2919,1; 2869,5; 2637,4; 2360; 2061,1; 1865,6; 1738,5; 1697,4; 1605,1; 1512,5; 1465,1; 1419; 1367,3; 1322,4; 1264,8; 1226,4; 1161,9; 1134,1; 1112; 1032,3; 962,7; 935,7; 905,4; 857,9; 809,7; 766,5 cm⁻¹; (**Espectro 100**, página 246).

EM (t_r= 9,640 min) m/z: 383 (M⁺ 60,49%); 357 (1,23%); 340 (0,62%); 315 (1,23%); 293 (1,23%); 273 (0,62%); 251 (0,62%); 230 (0,62%); 204 (2,46%); 179 (39,51%); 160 (2,46%); 137 (8,1%); 122 (6,17%); 94 (2,46%); 77 (3,70%); 51 (3,71%); (**Espectro 102**, página 247).

DEPT (90° e 135°): (**Espectro 101**, página 246).

CARACTERÍSTICA FÍSICA: Sólido levemente amarelado.

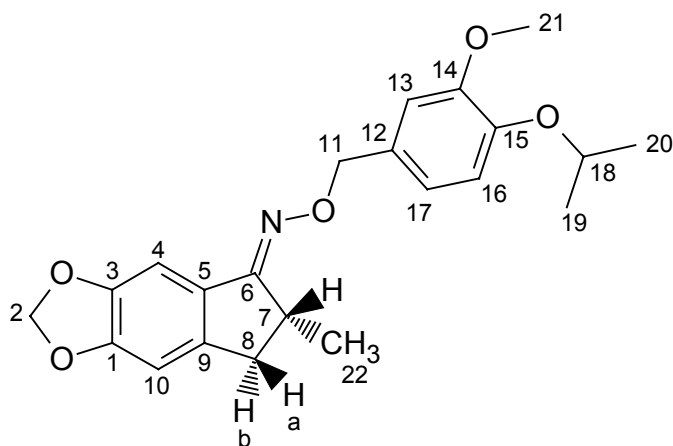


Tabela 39. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3-metoxi-4-isoproxibenzil) oxima **16-E** em CDCl_3 (**Espectros 104 e 103**, páginas 249 e 248)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	-	147,47
2	5,97 (s, 2H)	101,32
3	-	150,38
4	7,09 (s, 1H)	101,41
5	-	128,58
6	-	166,09
7	3,45 (dq, 1H, J=7,26 e 1,76)	35,19
8	a 2,43 (dd, 1H, J=16,51 e 1,46)	37,92
	b 3,15 (dd, 1H, J=16,51 e 7,73)	
9	-	141,71
10	6,68 (s, 1H)	105,32
11	5,1 (s, 2H)	76,00
12	-	130,88
13	6,98 (d, 1H, J=1,67)	112,14
14	-	150,02
15	-	146,83
16	6,87 (d, 1H, J=7,94)	115,18
17	6,94 (dd, 1H, J=7,94 e 1,67)	120,60
18	4,53 (hepteto, 1H, J=6,13)	71,24
19	1,39 ou 1,39 (s, 3H)	22,02
20	1,39 ou 1,39 (s, 3H)	22,02
21	3,86 (s, 3H)	55,81
22	1,26 (d, 3H, J=7,11)	18,56

5.2.7.5 (5*E/Z*)-6-Metil-6,7-diidro-5*H*-indeno [5,6-*d*] [1,3] dioxol-5-ona *O*-(4-benziloxi-3-metoxibenzil) oxima 17

A partir de 0,41 g (2,0 mmol) da oxima 24 e 0,51 g (2,1 mmol) de 1-(benziloxi)-4-(clorometil)-2-metoxibenzeno 52, foi obtido após extração em clorofórmio e hexano, 0,51 g (67%) do (5*E/Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(4-benziloxi-3-metoxibenzil) oxima 17, como produto principal, na forma de um óleo viscoso incolor em mistura de diastereoisômeros. O sistema reacional foi mantido por 48 horas. A reação não foi completa e observou-se por cromatografia em camada fina e espectometria de massas (CG/EM) a presença de subprodutos.

Realizou-se a separação dos diastereoisômeros utilizando a técnica de cromatografia sob pressão atmosférica em coluna de vidro de 2,13 m de altura e 1 cm de diâmetro empacotada com sílicagel 60 Merck, com tamanho de partícula de 35 – 70 mesh e tendo como eluente um mistura dos solventes hexano/ clorofórmio/ tolueno na proporção de 7,5:1:1,5.

Após o procedimento de purificação e separação obteve-se rendimentos de 274 mg (36,32%) para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(4-benziloxi-3-metoxibenzil) oxima 17-E, na forma de um sólido branco. Não foi obtida a separação quantitativa e qualitativa do isômero 17-Z.

5.2.7.5.1 (5E)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno [5,6-d] [1,3] dioxol-5-ona O-(4-benziloxi-3-metoxibenzil) oxima 17-E

pf.: 127 – 130°C.

IV(filme): 3065,6; 3035,8; 2927,5; 2870,4; 2782,4; 2599,7; 2057,2; 1985,1; 1885,3; 1842,3; 1737,6; 1697,7; 1607,9; 1514; 1467,2; 1417,2; 1373; 1329,6; 1256,3; 1236,7; 1159,7; 1138,7; 1108,9; 1082,3; 1037,3; 1004,6; 961; 916,4 cm⁻¹; (**Espectro 106**, página 251).

EM m/z: 431 (M⁺ 8,39 %); 227 (80,15%); 91 (100%), (**Espectro 107**, página 251).

DEPT (90° e 135°): (**Espectro 108**, página 252).

CARACTERÍSTICA FÍSICA: Sólido branco.

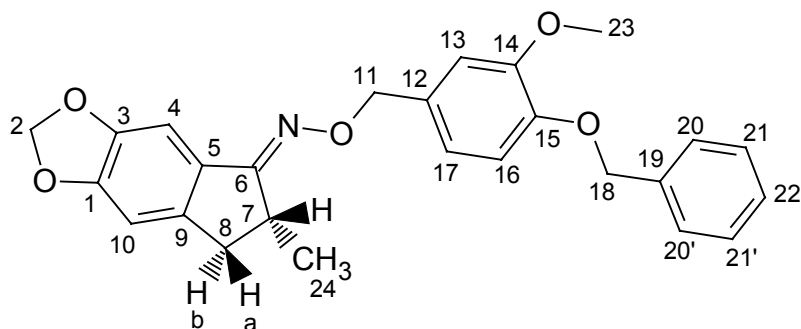


Tabela 40. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(4-benziloxi-3-metoxibenzil) oxima **17-E** em CDCl_3 (**Espectros 110 e 109**, páginas 254 e 253)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	-	147,41
2	5,98 (s, 2H)	101,31
3	-	150,23
4	7,08 (s, 1H)	101,14
5	-	128,70
6	-	165,78
7	3,45 (dq, 1H, J=7,12 e 1,76)	35,07
8	a 2,45 (dd, 1H, J=16,78 e 1,86)	37,89
	b 3,15 (dd, 1H, J=16,78 e 7,63)	
9	-	141,43
10	6,69 (s, 1H)	105,26
11	5,16 (s, 2H)	75,85
12	-	131,28
13	7,0 (d, 1H, J=1,36)	111,99
14	-	149,35
15	-	147,69
16	6,87 (d, 1H, J=9,83)	113,57
17	6,91 (dd, 1H, J=9,83 e 1,35)	120,48
18	5,09 (s, 2H)	70,88
19	-	137,10
20	7,29 -7,48 (m, 1H)	127,12
20'	7,29 -7,48 (m, 1H)	127,12
21	7,29 -7,48 (m, 1H)	128,37
21'	7,29 -7,48 (m, 1H)	128,37
22	7,29 -7,48 (m, 1H)	127,64
23	3,91 (s, 3H)	55,78
24	1,27 (d, 3H, J=7,12)	18,57

5.2.7.6 (5E/Z)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno [5,6-*d*] [1,3] dioxol-5-ona *O*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima **18**

A partir de 0,41 g (2,0 mmol) da oxima **24** e 0,46 g (2,1 mmol) de 1-clorometil-3,4-metilenodioxo-benzeno **49**, foi obtido após extração em clorofórmio e hexano, 0,65 g (96%) do (5E/Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima **18**, na forma de um óleo viscoso incolor em mistura de diastereoisômeros na proporção de 1:0,5, determinado por CG/EM. A reação foi completa e acompanhada por cromatografia em camada fina e espectrometria de massas (CG/EM).

Realizou-se a separação dos diastereoisômeros utilizando a técnica de cromatografia sob pressão atmosférica em coluna de vidro de 2,13 m de altura e 1 cm de diâmetro empacotada com sílicagel 60 Merck, com tamanho de partícula de 35 – 70 mesh e tendo como eluente uma mistura dos solventes hexano/ acetato de etila/ tolueno na proporção de 8:0,5:1.

Após o procedimento de purificação e separação obteve-se rendimentos de 305 mg (46,92%) para (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima **18-E** na forma de um sólido branco e 86 mg (13,23%) para (5Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil) oxima **18-Z**, na forma de um óleo viscoso incolor, perfazendo um rendimento total, após separação de 60,15%.

5.2.7.6.1 (5E)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima 18-E

pf.: 109 – 112°C.

IV(filme): 3068,2; 2987,5; 2954,3; 2920,1; 2863,5; 2791,7; 2360; 2037,7; 1867,6; 1610,7; 1498,1; 1470,8; 1441,4; 1361,1; 1326,8; 1292,1; 1241,7; 1188,7; 1165,7; 1097,7; 1036,4; 1000; 956,1; 938,7; 890,8; 863,5 cm⁻¹; (**Espectro 112**, página 256).

EM (t_r= 12.993 min) m/z: 339 (M⁺ 34,57%); 309 (1,23%); 294 (0,62%); 269 (3,70%); 249 (0,13%); 225 (0,13%); 204 (1,23%); 188 (1,23%); 173 (6,17%); 135 (100%); 115 (3,70%); 77 (13,58%); 65 (3,70%); 51 (6,17%); (**Espectro 114**, página 258).

DEPT (90° e 135°): (**Espectro 113**, página 257).

CARACTERÍSTICA FÍSICA: Sólido branco.

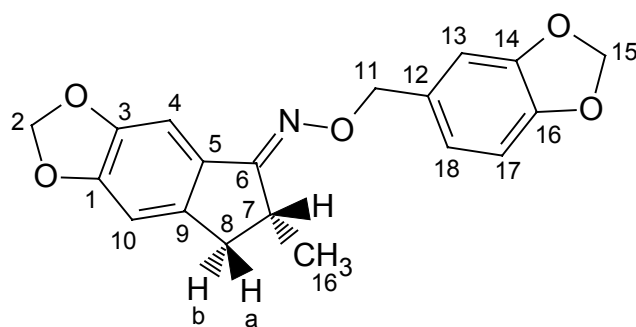


Tabela 41. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o (*5E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*- indeno [5,6-*d*] [1,3] dioxol-5-ona *O*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil) oxima **18-E** em CDCl_3 (**Espectros 116 e 115**, páginas 260 e 259)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	-	147,04
2	5,95 ou 5,97 (s, 2H)	101,39 ou 100,87
3	-	150,29
4	7,06 (s, 1H)	101,26
5	-	128,76
6	-	165,90
7	3,44 (dq, 1H, J=7,26 e 1,66)	35,13
8	a 2,44 (dd, 1H, J=16,60 e 1,47)	37,95
	b 3,15 (dd, 1H, J= 16,36 e 7,57)	
9	-	141,52
10	6,68 (s, 1H)	105,30
11	5,05 (s, 2H)	75,85
12	-	132,09
13	6,93 (d, 1H, J=1,47)	107,96
14	-	151,71
15	5,95 ou 5,97 (s, 2H)	101,39 ou 100,87
16	-	147,44
17	6,79 (dd, 1H, J=7,81)	108,81
18	6,89 (dd, 1H, J=7,81 e 1,47)	121,68
19	1,27 (d, 3H, J=6,84)	18,60

5.2.7.6.2 (5Z)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima 18-Z

IV(filme): 3056,7; 2961,8; 2917,8; 2778,1; 2068,1; 1860,2; 1690,2; 1610; 1497; 1469,5; 1445,2; 1363; 1303,8; 1250; 1166,4; 1126,1; 1098; 1039,5; 938,3; 870; 811,8; 771,6 cm^{-1} ; (**Espectro 117**, página 261).

EM ($t_r=$ 12,628 min) **m/z:** 339 (M^+ 18,51%); 309 (1,23%); 295 (1,23%); 281 (29,62%); 266 (3,70%); 234 (0,62%); 204 (7,41%); 189 (3,70%); 173 (7,41%); 135 (100%); 115 (4,94%); 77 (16,66%); 65 (4,93%); 51 (8,64%); (**Espectro 119**, página 262).

DEPT (90° e 135°): (**Espectro 118**, página 261).

CARACTERÍSTICA FÍSICA: Óleo viscoso, levemente amarelado.

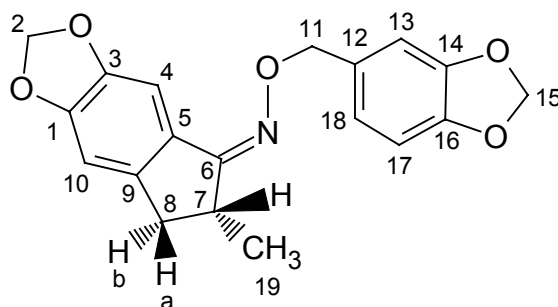


Tabela 42. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o (5Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno [5,6-d] [1,3] dioxol-5-ona O-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxi ma **18-Z** em CDCl_3 (**Espectros 121** e **120**, páginas 264 e 263)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	-	146,54
2	5,98 ou 5,96 (s, 2H)	101,35 ou 100,75
3	-	150,18
4	7,75 (s, 1H)	108,66
5	-	126,55
6	-	162,52
7	3,01 - 3,25 (m, 1H)	36,88
8	a 2,54 (dd, 1H, J=14,65 e 1,82)	37,79
	b 3,01 - 3,25 (m, 1H)	
9	-	143,17
10	6,71 (s, 1H)	105,14
11	5,09 (d, 2H)	75,48
12	-	132,13
13	6,95 (d, 1H, J=1,70)	107,81
14	-	151,11
15	5,98 ou 5,96 (s, 2H)	101,35 ou 100,75
16	-	147,23
17	6,80 (d, 1H, J=7,75)	108,93
18	6,90 (dd, 1H, J=7,99 e 1,70)	121,49
19	1,29 (d, 3H, J=6,78)	20,35

5.2.7.7 (5E/Z)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona-*O*-(3-fenoxibenzil)oxima **19**

A partir de 0,41 g (2,0 mmol) da oxima **24** e 0,46 g (2,1 mmol) de 1-(clorometil)-3-fenoxibenzeno **48**, foi obtido após extração em clorofórmio e hexano, 0,74 g (95%) do (5E/Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona-*O*-(3-fenoxibenzil)oxima **19** na forma de um óleo viscoso amarelado em mistura de diastereoisômeros na proporção de 1:0,5, determinado por CG/EM. A reação foi completa e acompanhada por cromatografia em camada fina e espectrometria de massas (CG/EM).

Realizou-se a separação dos diastereoisômeros utilizando-se a técnica de cromatografia sob pressão atmosférica em coluna de vidro de 2,13 m de altura e 1 cm de diâmetro empacotada com sílicagel 60 Merck, com tamanho de partícula de 35 – 70 mesh e tendo como eluente uma mistura dos solventes hexano/ acetato de etila/ diclorometano na proporção de 9:0,5:0,5.

Após o procedimento de purificação e separação obteve-se rendimentos de 411 mg (53,03%) para (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona-*O*-(3-fenoxibenzil)oxima **19-E** na forma de um óleo levemente incolor e 113 mg (14,58%) para (5Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona-*O*-(3-fenoxibenzil)oxima **19-Z**, na forma de um óleo viscoso incolor, perfazendo um rendimento total, após separação de 67,61%.

5.2.7.7.1 (5E)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno [5,6-d] [1,3]dioxol-5-ona O-(3-fenoxibenzil) oxima 19-E

IV(filme): 3066,2; 2959,9; 2920,9; 2778,1; 2616,6; 1939,3; 1871,2; 1585,6; 1480,3; 1365; 1327,7; 1251; 1217,4; 1163,6; 1109,4; 1038,8; 945,6; 898,1; 814,3 cm^{-1} ; (**Espectro 122**, página 265).

EM ($t_r=$ 16,995 min) **m/z:** 387(M^+ 100%); 331 (0,63%); 282 (0,63%); 262 (0,63%); 238 (0,63%); 204 (8,75%); 183 (63,75%); 173 (12,46%); 144 (8,75%), 116 (11,25%); 77 (11,25%); 51 (11,25%); (**Espectro 124**, página 266).

DEPT (90° e 135°): (**Espectro 123**, página 265).

CARACTERÍSTICA FÍSICA: Óleo viscoso, esbranquiçado.

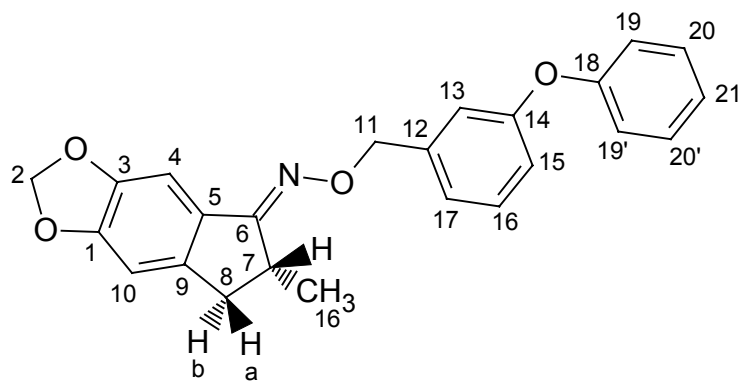


Tabela 43. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-(3-fenoxibenzil)oxima **19-E** em CDCl_3 (Espectros 127 e 125, páginas 269 e 267)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	-	147,22
2	5,96 (s, 2H)	100,98
3	-	150,11
4	6,91 - 7,34 (m, 1H)	101,14
5	-	128,43
6	-	165,57
7	3,41 (dq, 1H, J=7,24 e 1,69)	34,91
8	a 2,43 (dd, 1H, J=16,48 e 1,78)	37,67
	b 3,13 (dd, 1H, J=16,48 e 7,57)	
9	-	140,37
10	6,67 (s, 1H)	104,99
11	5,12 (d, 2H)	75,09
12	-	141,22
13	6,91 - 7,34 (m, 1H)	117,51
14	-	157,11
15	6,91 - 7,34 (m, 1H)	117,69
16	6,91 - 7,34 (m, 1H)	129,34
17	6,91 - 7,34 (m, 1H)	122,18
18	-	156,75
19	6,91 - 7,34 (m, 1H)	118,78
19'	6,91 - 7,34 (m, 1H)	118,78
20	6,91 - 7,34 (m, 1H)	129,43
20'	6,91 - 7,34 (m, 1H)	129,43
21	6,91 - 7,34 (m, 1H)	123,00
22	1,23 (d, 3H, J=7,13)	18,33

**5.2.7.7.2 (5Z)-6-Metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-onaO-(3-fenoxibenzil)
oxima 19-Z**

IV(filme): 3040; 2962; 2922,6; 2778,1; 1947,9; 1860,3; 1585,5; 1470,6; 1361,7; 1303,6; 1253,8; 1216,7; 1164,1; 1132,4; 1041; 939,7; 872,6; 820,8 cm⁻¹; (**Espectro 129**, página 271).

EM (t_r= 16,219 min) m/z: 387 (M⁺ 100%); 340 (0,63%); 297 (0,63%); 278 (0,63%); 263 (0,63%); 233 (0,63%); 204 (5%); 183 (28,75%); 173 (14,27%); 144 (3,75%), 115 (6,25%); 77 (11,25%); 51 (5%); (**Espectro 131**, página 273).

DEPT (90° e 135°): (**Espectro 130**, página 272).

CARACTERÍSTICA FÍSICA: Óleo viscoso levemente amarelado.

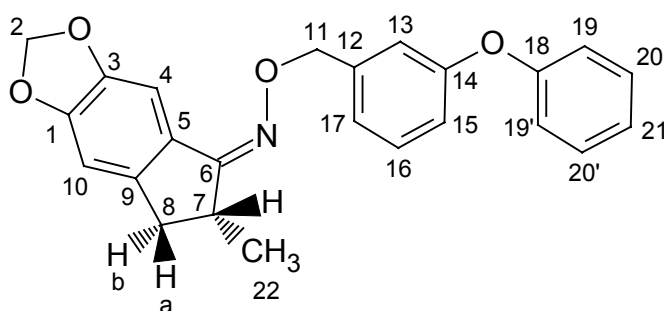


Tabela 44. Atribuições de RMN ^1H (200 MHz) e RMN ^{13}C (50,3 MHz) para o (5Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3-fenoxibenzil)oxima **19-Z** em CDCl_3 (Espectros **133** e **132**, páginas 274 e 275)

C	RMN ^1H (δ , ppm, J, Hertz)	RMN ^{13}C (δ , ppm)
1	-	146,56
2	6,00 (s, 2H)	101,41
3	-	150,23
4	7,75 (s, 1H)	108,74
5	-	126,61
6	-	162,87
7	3,02 - 3,26 (m, 1H)	36,82
8	a 2,53 (dd, 1H, J=15,04 e 1,77)	37,64
	b 3,02 - 3,26 (m, 1H)	
9	-	143,22
10	6,72 (s, 1H)	105,14
11	5,18 (s, 2H)	75,67
12	-	140,25
13	6,93 - 7,36 (m, 1H)	115,23
14	-	157,26
15	6,93 - 7,36 (m, 1H)	117,81
16	6,93 - 7,36 (m, 1H)	130,15
17	6,93 - 7,36 (m, 1H)	122,36
18	-	156,92
19	6,93 - 7,36 (m, 1H)	118,88
19'	6,93 - 7,36 (m, 1H)	118,88
20	6,93 - 7,36 (m, 1H)	129,58
20'	6,93 - 7,36 (m, 1H)	129,58
21	6,93 - 7,36 (m, 1H)	123,09
22	1,28 (d, 3H, J=6,63)	20,36

5.3 TESTES BIOLÓGICOS

5.3.1 Ensaio de letalidade sobre *Musca domestica*

Para realização dos diferentes estudos de toxicidade dos compostos sintetizados, colônias de *Musca domestica* foram estabelecidas e mantidas em laboratório. As moscas foram obtidas com auxílio de redes entomológicas no campus da UFRRJ e na Estação para Pesquisas Parasitológicas Willian Otto Neitz, a partir de iscas deixadas em campo aberto compostas por carne eqüina em início de decomposição (SANTOS, 1999). As moscas coletadas foram levadas ao Departamento de Parasitologia do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, no Laboratório de Entomologia, onde foram identificadas, separadas e acondicionadas em gaiolas de madeira (30 cm x 30 cm x 30 cm) revestida com tela de náilon e na parte anterior, uma manga de tecido de cor preta, permitindo o acesso interno a gaiola (**Figura 55**).



Figura 55. Vista lateral de uma das gaiolas utilizadas para acondicionar moscas

A alimentação dos insetos adultos foi realizada utilizando-se água e uma mistura de leite em pó integral e açúcar (1:1), ambos oferecidas em placa de Petri (10cm de diâmetro x 1,5cm) equipada com tela para anteparo de pouso para facilitar a alimentação. Para a maturação dos ovários e estímulo da oviposição, foi servida uma mistura de ração

concentrada contendo 23% de proteína bruta, farelo de trigo e água em proporções iguais. Após a oviposição, as larvas foram mantidas sob a mesma dieta citada anteriormente. A dieta era então colocada em recipientes plástico, cujas dimensões eram avaliadas de acordo com a quantidade de larvas, podendo ainda serem subdivididas em mais de um recipiente que por sua vez eram acondicionados dentro de outro recipiente maior (16cm de diâmetro x 15cm de altura) contendo serragem, que serve como substrato de pupação, cobertos com tecido de algodão fixado com liga elástica. Estes recipientes maiores ficaram abrigados para evitar a contaminação por outros insetos.

Com o abandono das larvas de último instar da dieta e com a obtenção de pulpas, estas eram selecionadas objetivando uniformidade e posteriormente acondicionadas em potes de vidro com boca larga (15cm x 6cm) cobertos com tela fina presa por elástico. Os adultos, após emergirem, eram liberados em gaiolas de madeira (30 cm x 30 cm x 30 cm).

Desta forma, foi estabelecida uma colônia de *Musca domestica* obtendo-se a segunda geração para a sequência dos ensaios biológicos. Abaixo está ilustrado o ciclo de vida da mosca doméstica (**Figura 56**).

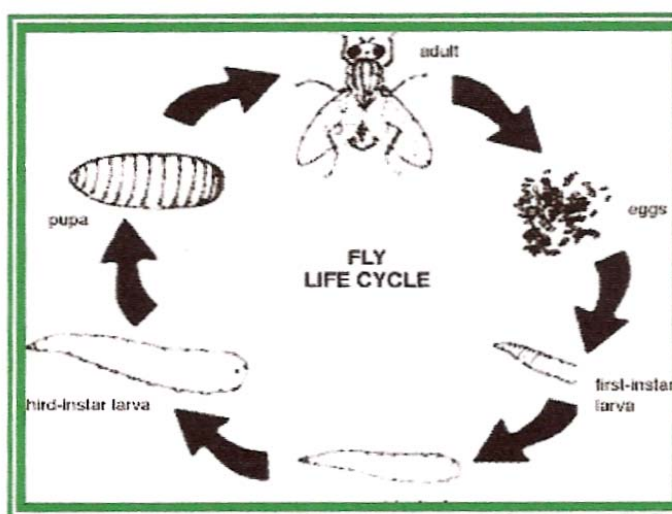


Figura 56. Ciclo de vida da mosca doméstica (SOUZA, 2002)

Com auxílio de um aspirador de pó e um pano macio preso a boca de sucção, os muscídeos são transferidos após sucção da gaiola para um dos copos do sistema, onde são “anestesiados” com CO₂ (**Figura 57**).

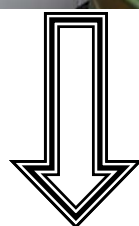


Figura 57. Uso do aspirador de pó, auxiliando a captura dos mucídeos e copos do sistema de anestislar insetos

Os insetos capturados são anestesiados no copo do sistema a esquerda, sendo posteriormente realizada a identificação e separação entre machos e fêmeas, quando então são submetidos ao tratamento com diferentes diluições dos compostos sintetizados pela aplicação tópica no protórax, com auxílio de uma micro-seringa (**Figura 58**).



Figura 58. Aplicação do composto no protórax do inseto

Foram preparadas soluções estoque para todas as 10 substâncias (**Figura 53**, página 107). Sempre partindo de soluções com concentração superior a 100 mg/ml, em solução de acetona. Uma vez preparada a solução estoque, foram feitas as devidas diluições, obtendo-se pelo menos quatro concentrações distintas, formadas por diluições seriadas, utilizando-se a relação volume-volume. A solução estoque e as diluições foram devidamente lacradas com fita de politetrafluoretileno e mantidas em refrigerador, sendo retiradas vinte minutos antes do uso e deixadas em temperatura ambiente. Em posse das diferentes concentrações as moscas adultas com até 72 horas de emergidas da forma de pupa, realizou-se a aplicação tópica de 1 μ L de cada concentração na região protorácica dos insetos. Foram realizadas quatro repetições por dose, com 20 moscas por repetição, constando de machos e fêmeas. Após a aplicação das substâncias, os insetos foram acondicionados em recipientes de vidro (10cm altura x 3cm diâmetro), com fundo forrado com disco de papel filtro, sendo sua parte superior fechada com gaze estéril, presa por liga de borracha (**Figura 59**). Estes insetos foram alimentados com solução de glicose a 20%, objetivando a observação de sua mortalidade 24 e 48 horas após a aplicação das substâncias. Em todos os testes foram utilizados grupos controles, nos quais foram aplicados unicamente o diluente (acetona). As doses letais (DL_{10} , DL_{50} e DL_{90}) foram calculadas utilizando-se o programa computacional Polo-PC (Probit or Logit Analysis; RUSSEL *et al.*, 1977).



Figura 59. Fracos de contenção das moscas após aplicação dos compostos-testes

Os valores determinados para as doses letais, encontram-se ilustrados nas tabelas **13** e **14** (página 108) e **15** e **16** (página 109).

5.4 MODELAGEM MOLECULAR

Utilizou-se os programas PC Spartan-plus (WAVEFUNCTION, INC.), Babel (WALTERS & STAHL, 1996) e Rasmol (SAYLE, 1993) para a construção da estrutura e a criação da matriz e em seqüência, procedeu-se com a minimização de energia usando o programa MOPAC 2002 (FUJITSU LIMITED), empregando metodologia semi-empírica PM3 (STEWART, 1989).

As otimizações foram interrompidas e foi preciso transformar as matrizes geradas inicialmente em coordenadas internas para coordenadas cartesianas, adicionando-se a palavra XYZ. Em seguida submeteu-se a otimização no programa MOPAC 2002 com as seguintes palavras chaves:

- PM3 NOLOG PRECISE EF GRAD VECTORS XYZ.

Após este processo, as conformações encontradas de menor energia pelo programa, foram consideradas bases iniciais das estruturas nos estudos conformacionais.

Com a matriz gerada a partir da palavra chave XYZ (coordenadas cartesianas), não foi possível identificar as conectividades dos átomos entre os ângulos diedros desejados.

Transformou-se a matriz de coordenadas cartesianas para coordenadas internas a partir da palavra chave INT.

Para realizar os procedimentos de escolha de diedros, para tal, utilizou-se o software RasMol.

A escolha dos ângulos diedros (T1 e T2) basearam-se nas menores restrições conformacionais observado para estes compostos.

Fixando um ângulo diedro e variando outro, fez-se uma varredura de 360°, gerando então, para cada novo conformêro encontrado, diferentes ΔH 's de formação.

Foram usadas as seguintes palavras chaves para executar o que se descreve acima: STEP=X e POINT=Y .: X é um ângulo e Y é o número de vezes que o ângulo X deve ser variado. Para a realização deste trabalho utilizou-se X=60 e Y=7.

Outras palavras chaves que usou-se e seus objetivos dentro do sistema são:

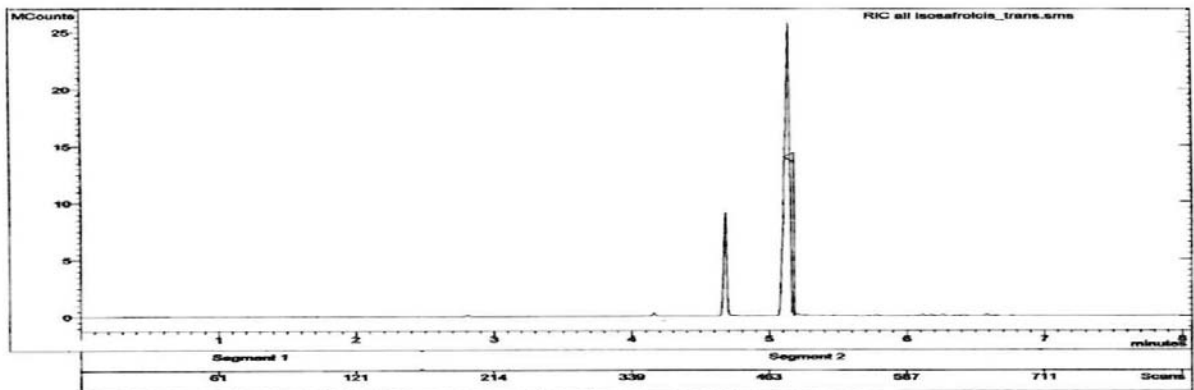
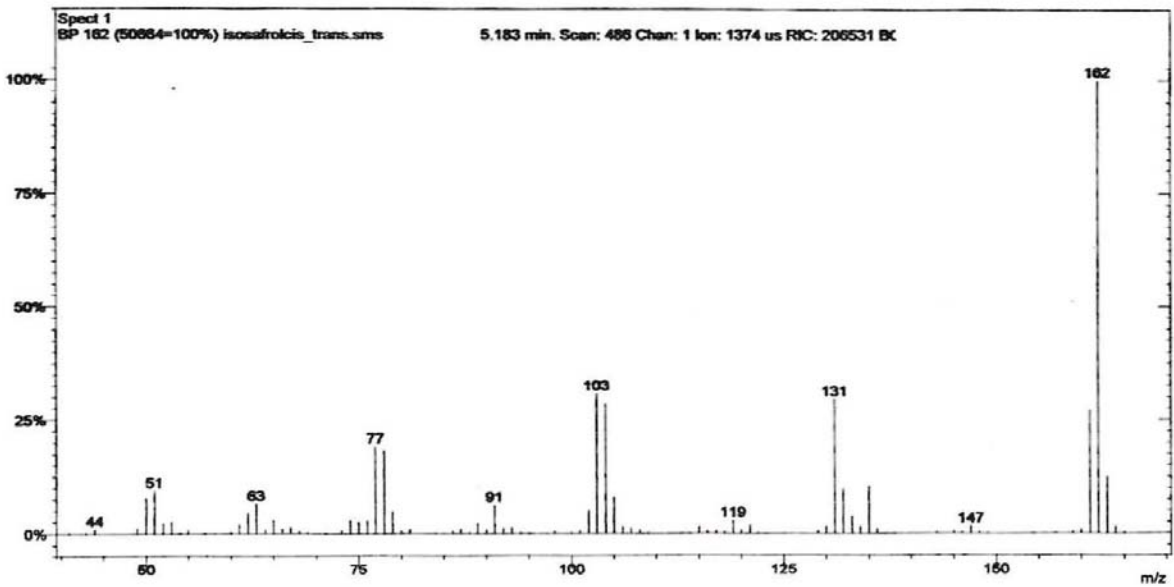
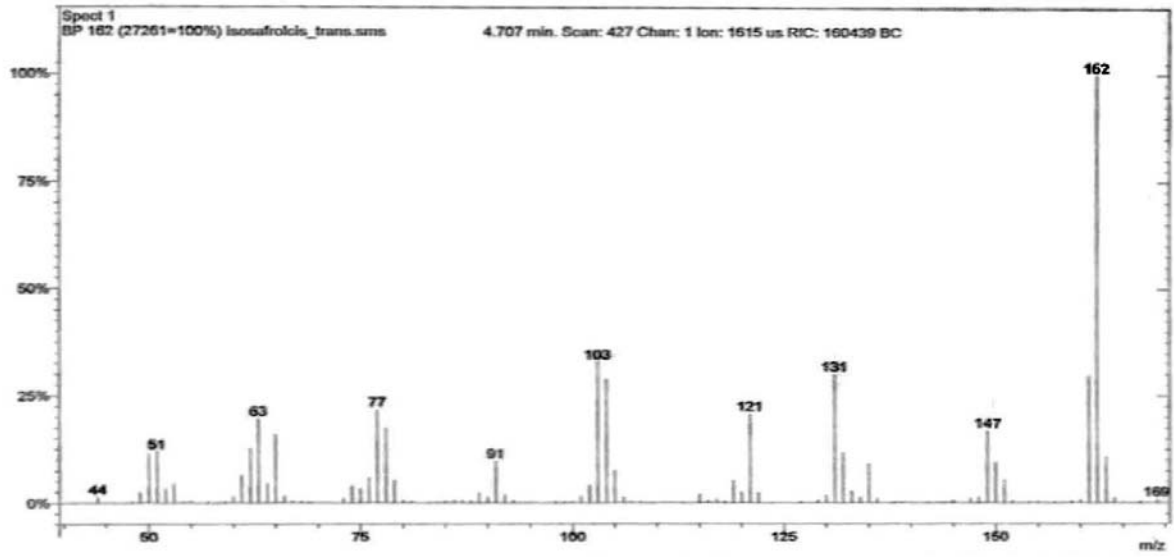
- EF -define o método de otimização da geometria;
- CYCLES=1500 - define o número de ciclos de otimização máximo geométrica do sistema;
- GRADIENTS - registra os gradientes, os coeficiente, autovalores de energia do Hamiltoniano, cargas, distâncias entre os átomos e outras grandezas que estão sendo calculados, no arquivo de saída;
- NOLOG - anula arquivos logarítmicos gerados em alguns calculos;
- PRECISE- aumenta em até 100 vezes a precisão dos caulculos.

Os principais arquivos de saída são .arc e .out. O arquivo .arc é um resumo do arquivo .out e são registrados o calor de formação, energia eletrônica, energia de repulsão dos elétrons do caroço, gradiente de normalização, dipolo, carga do sistema, número de ciclos, coeficientes das funções de onda, distância entre os átomos, autovalores de energia do hamiltoniano, tempo computacional e geometria otimizada. O arquivo .out registra os resultados mostrados no arquivo .arc e também uma matriz com o comprimento de ligação entre os átomos, o número de níveis ocupados, dimensões da molécula, informações sobre cada ciclo, a geometria otimizada em coordenadas cartesianas e internas e outras grandezas.

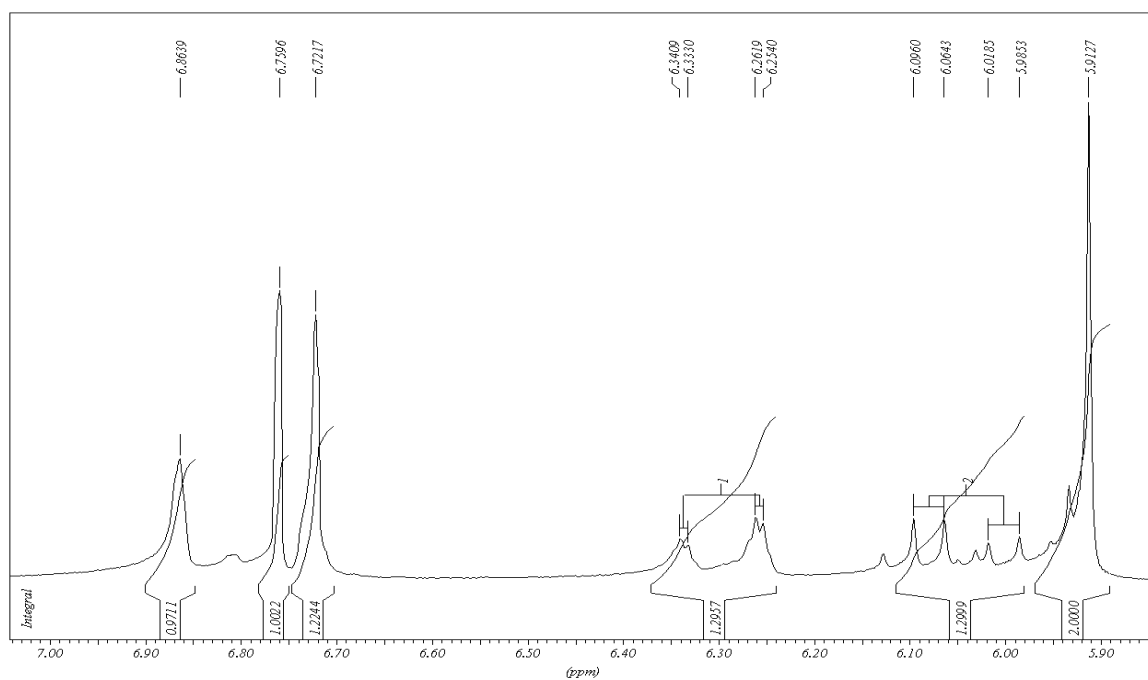
The logo of the Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro is centered in the background. It features a circular emblem with a building illustration and the text 'Universidade Federal RURAL do Rio de Janeiro' in a light blue font.

Capítulo 6

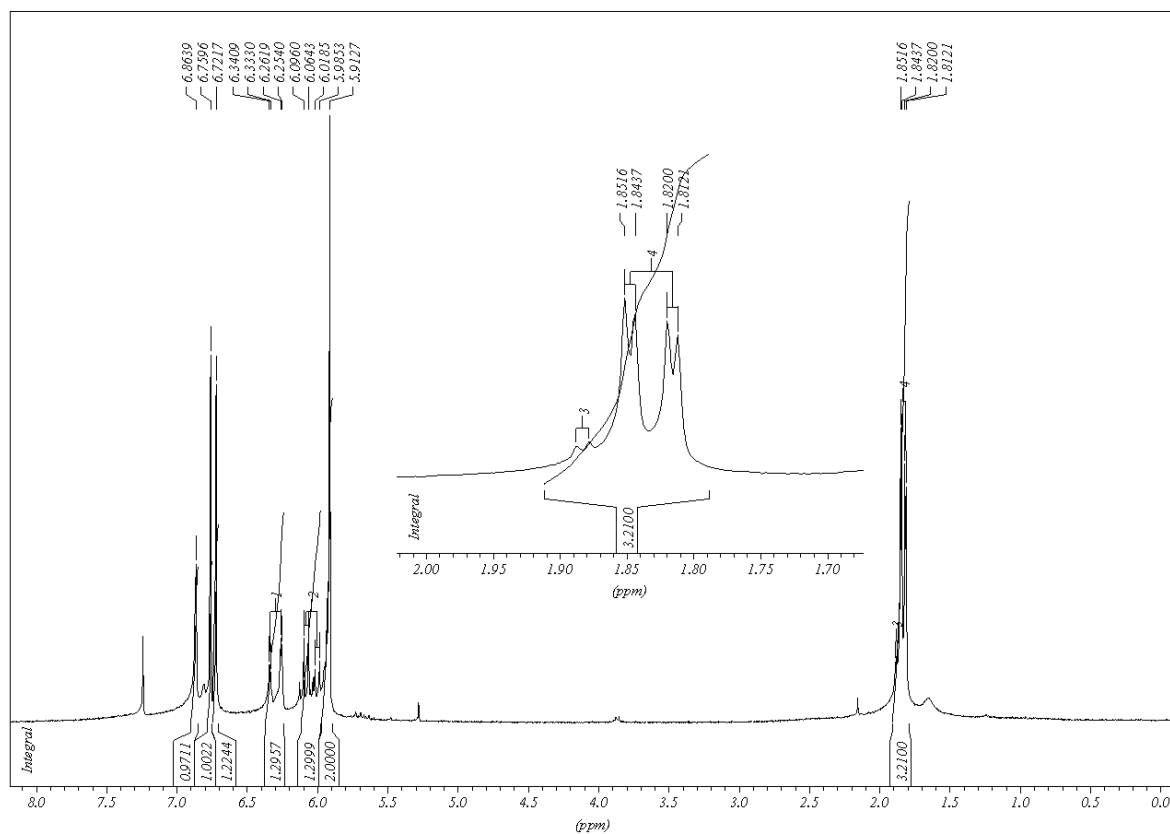
Espectros



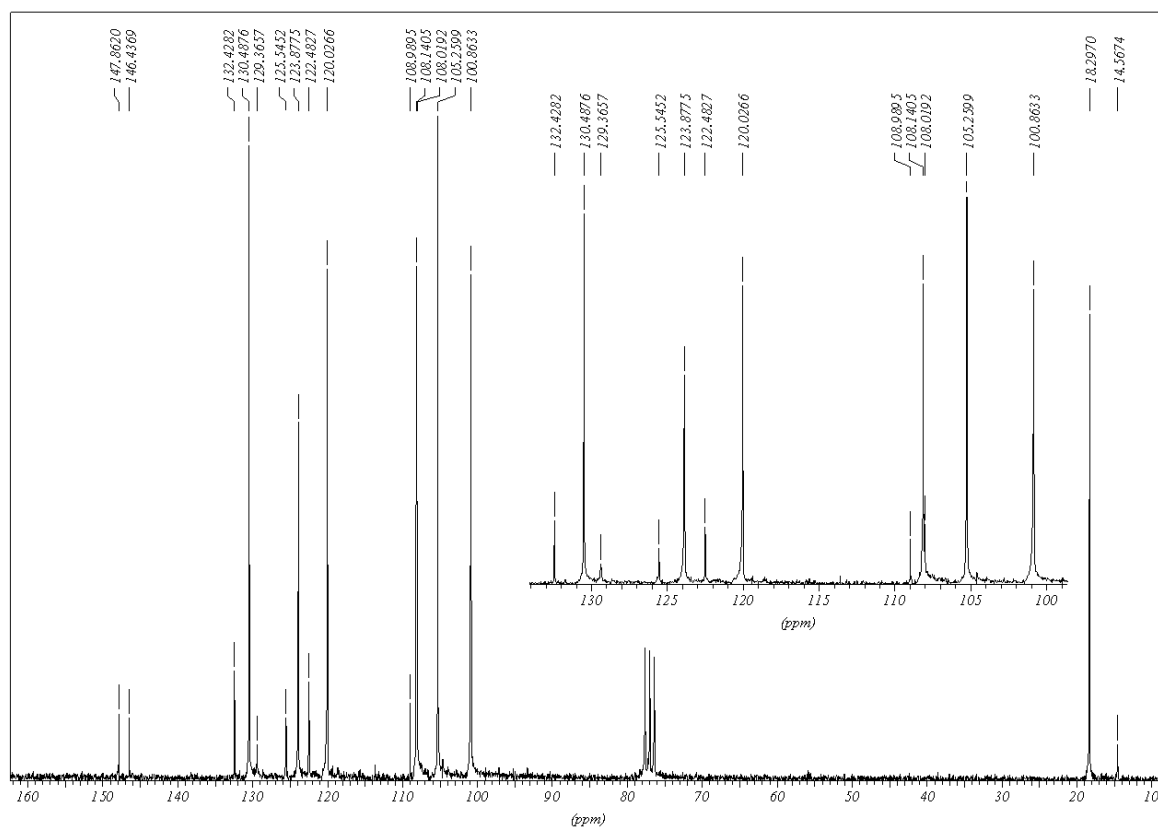
Espectro 1. Espectro de massas para o isosafrol 22



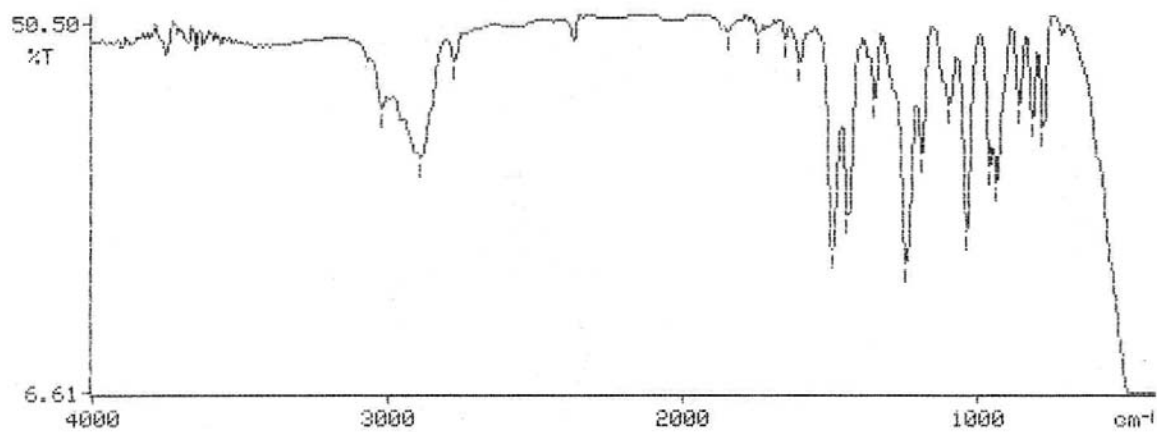
Espectro 2. Expansão do espectro de RMN ^1H para o isosafrol **22**



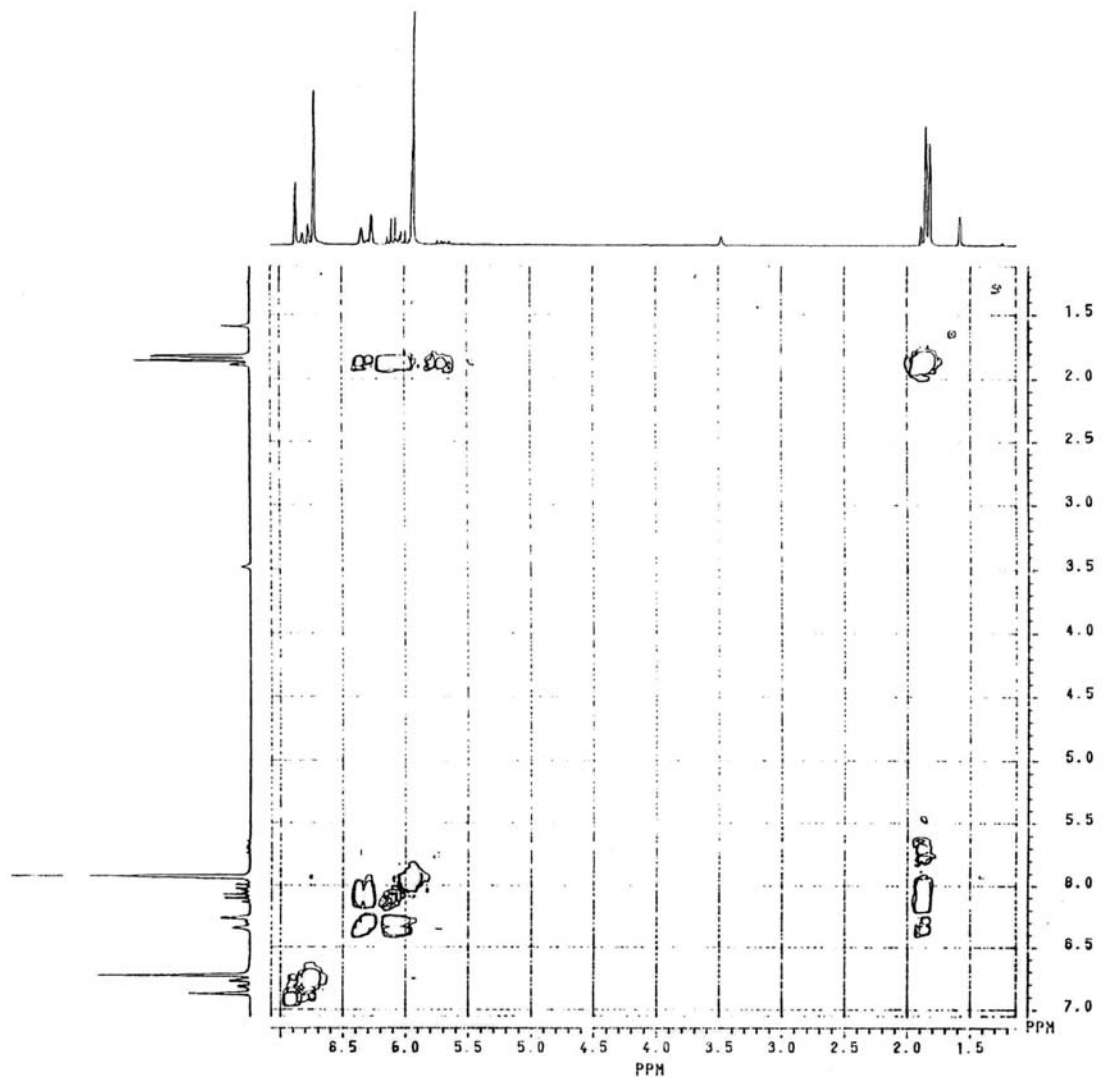
Espectro 3. Espectro de RMN ^1H para o isosafrol **22**



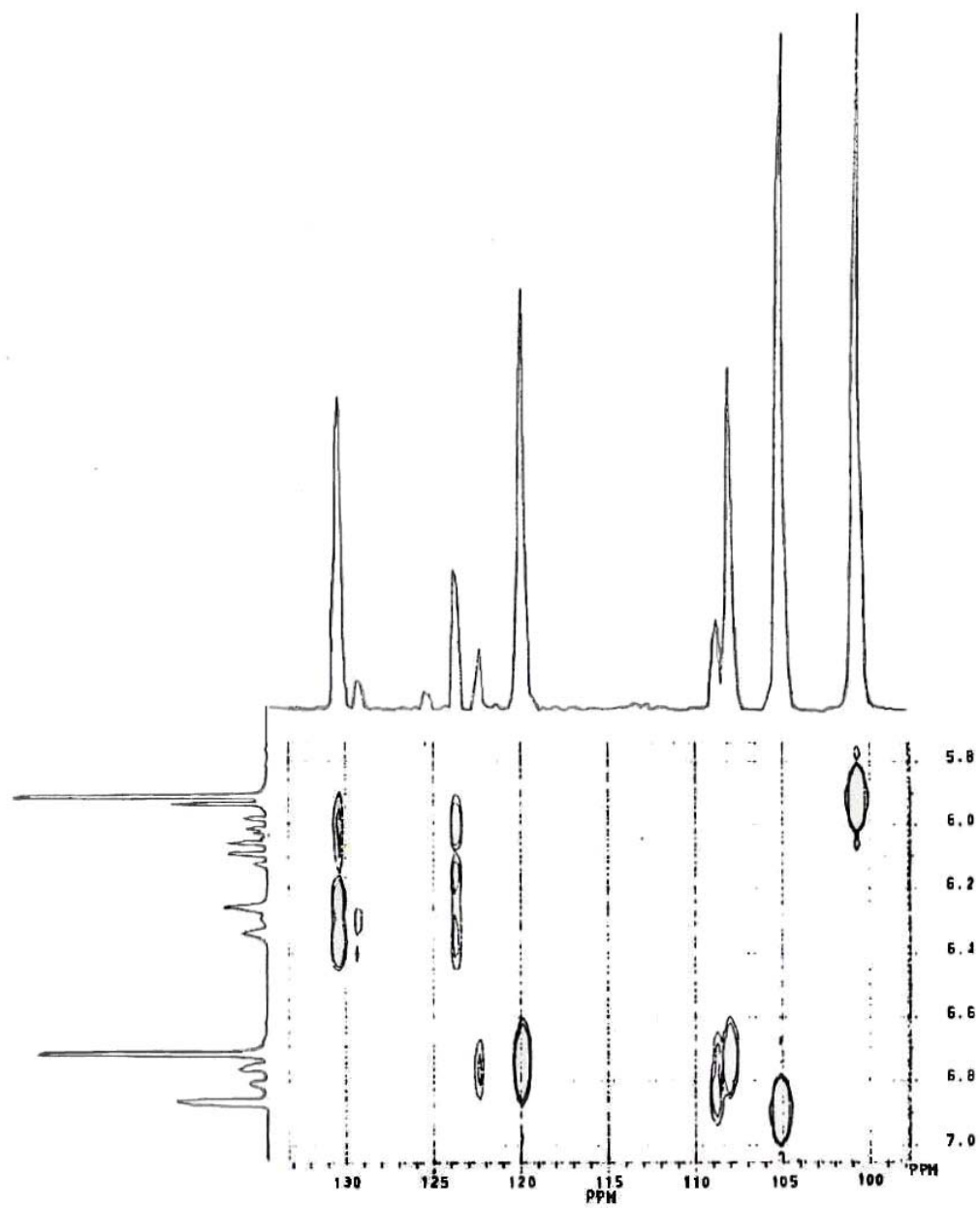
Espectro 4. Espectro de RMN ^{13}C para o isosafrol 22



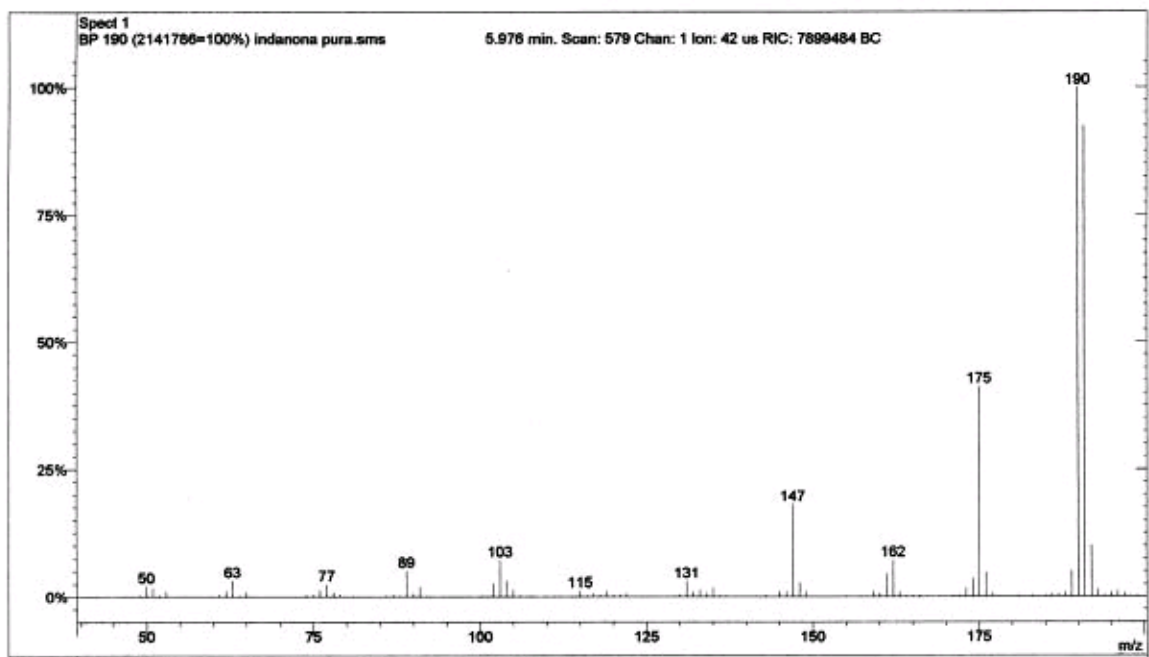
Espectro 5. Espectro de IV para o isosafrol 22



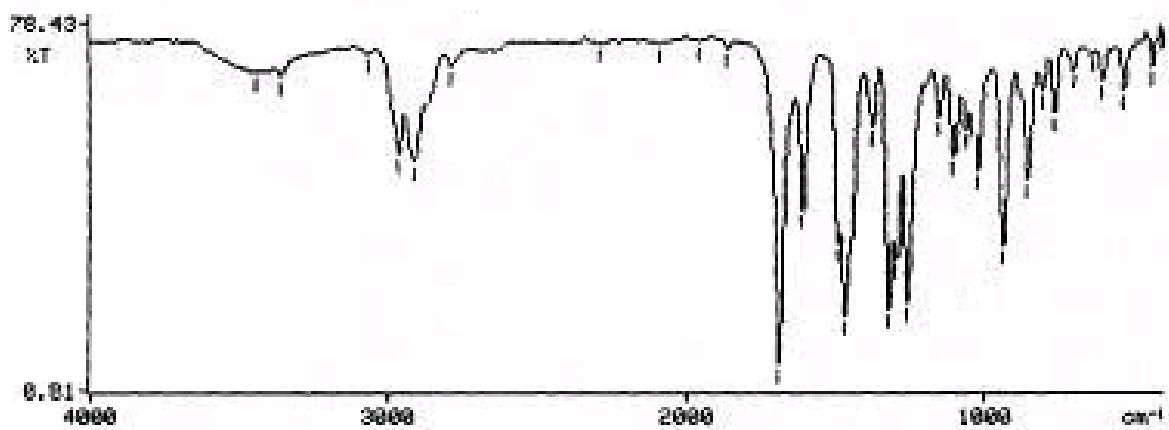
Espectro 6. Experimento de HOMOCOSY para o isosafrol 22



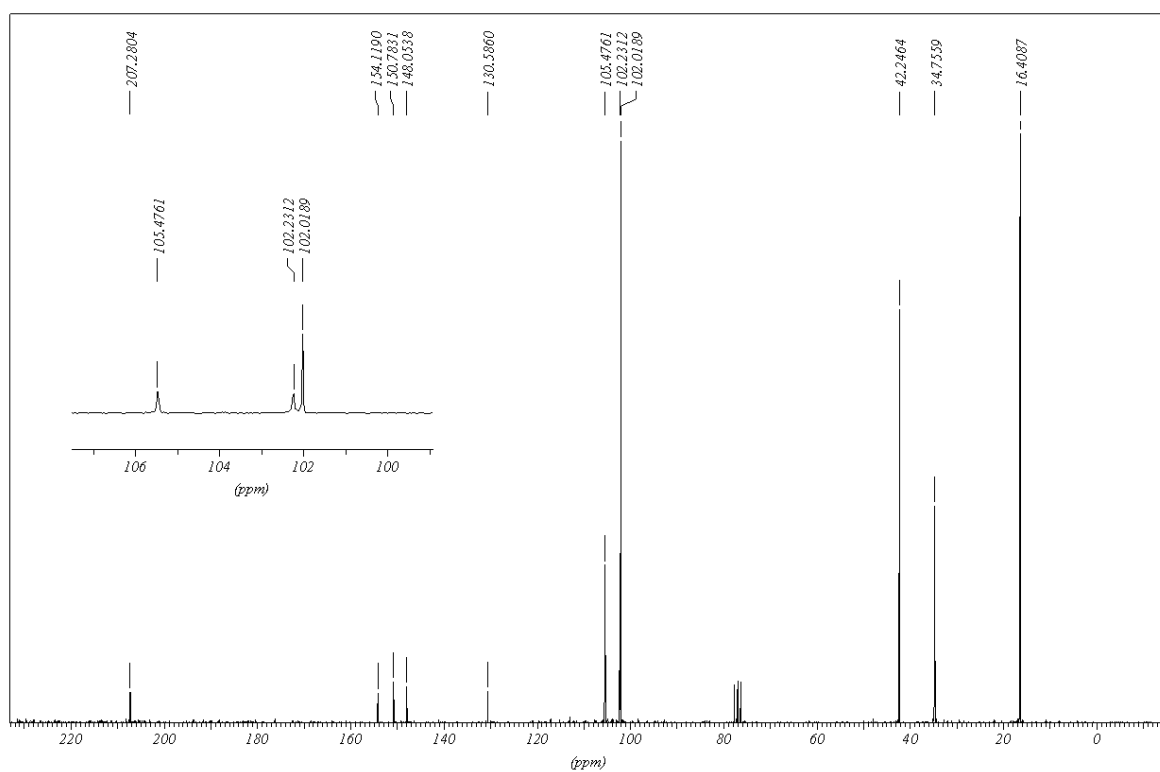
Espectro 7. Experimento de HETCOR para o isosafrol 22



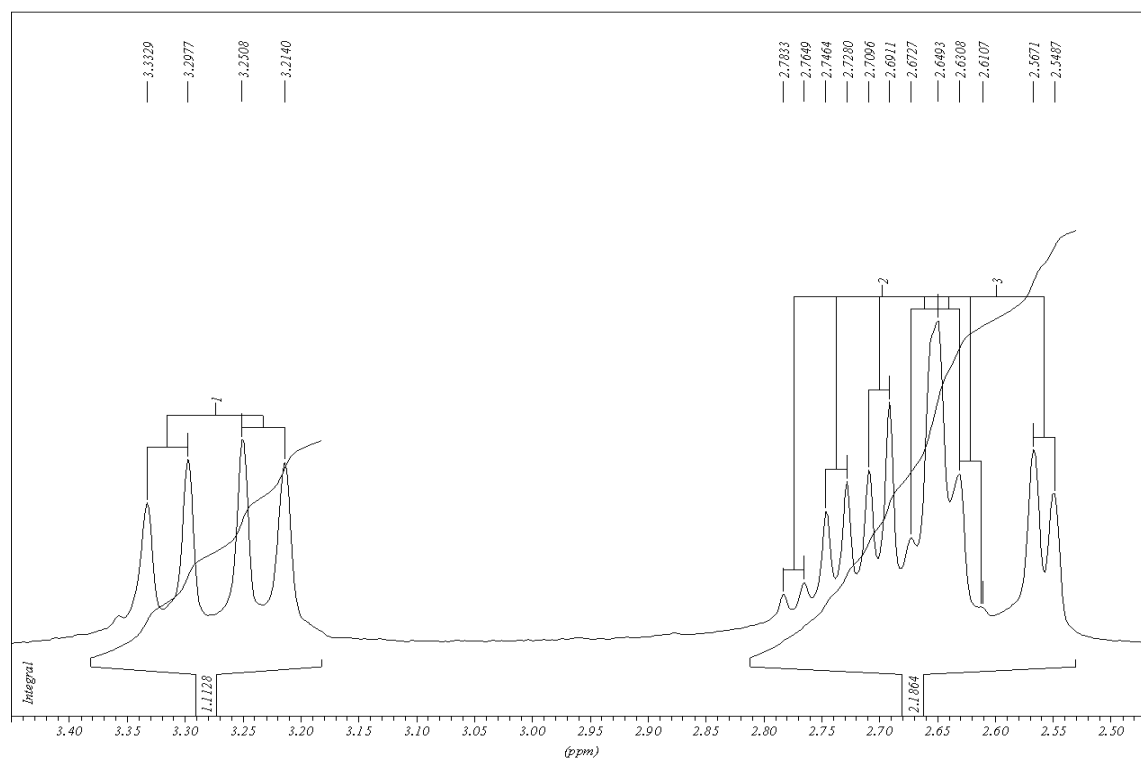
Espectro 8. Espectro de massas para a indanona 23



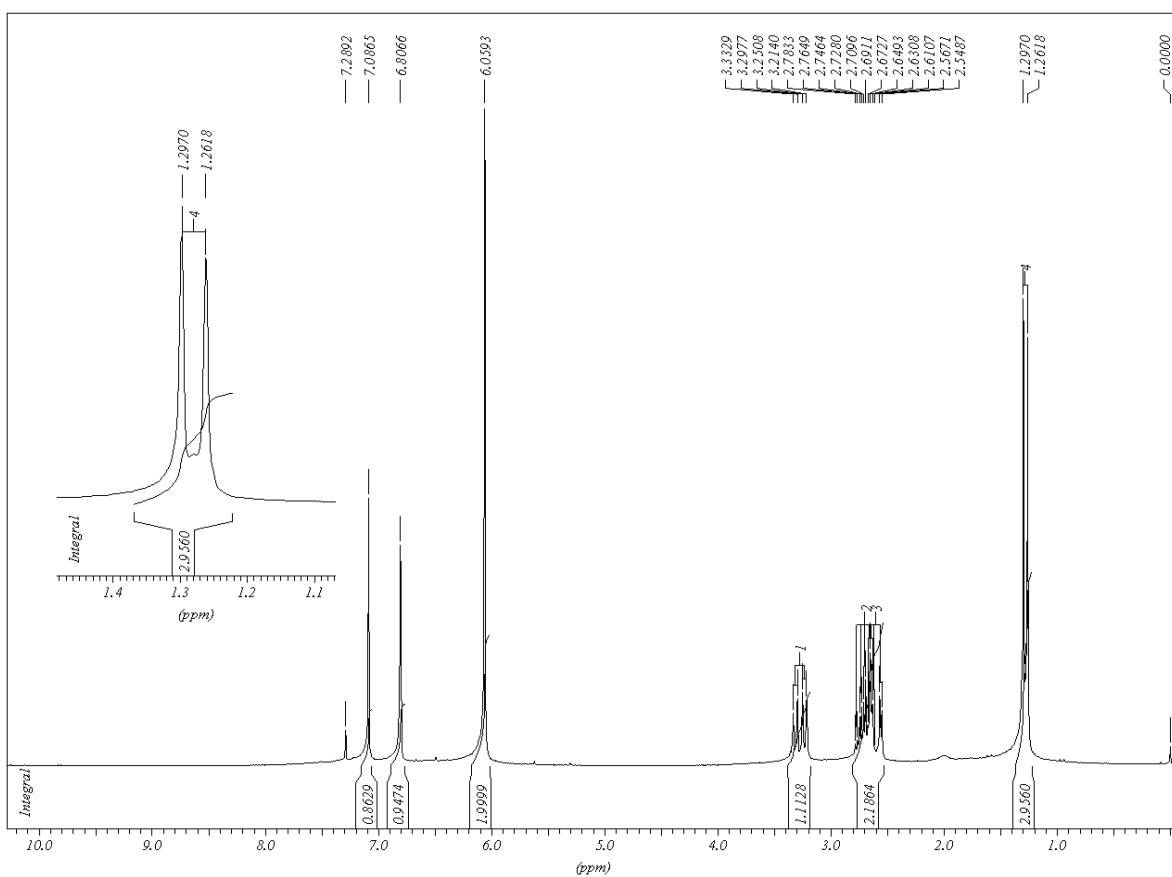
Espectro 9. Espectro de I.V. para a indanona 23



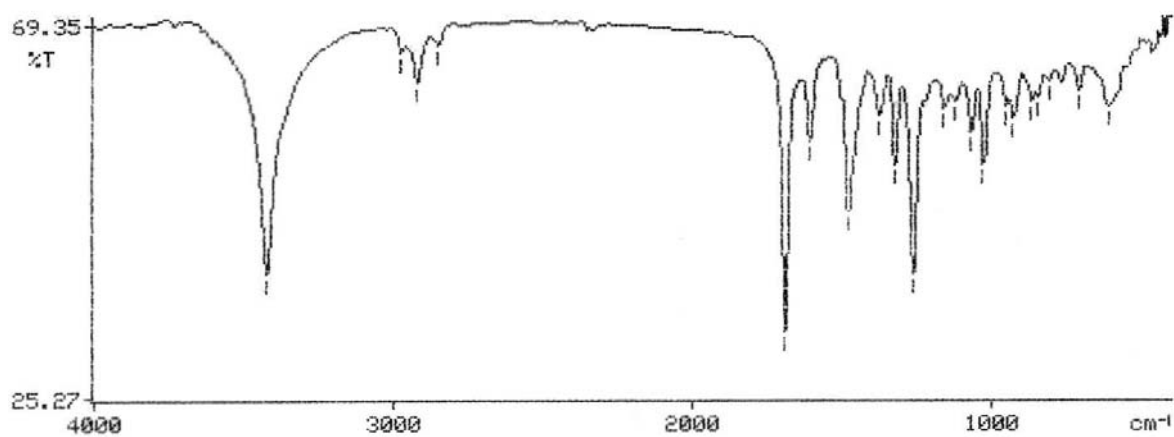
Espectro 10. Espectro de RMN ^{13}C para a indanona **23**



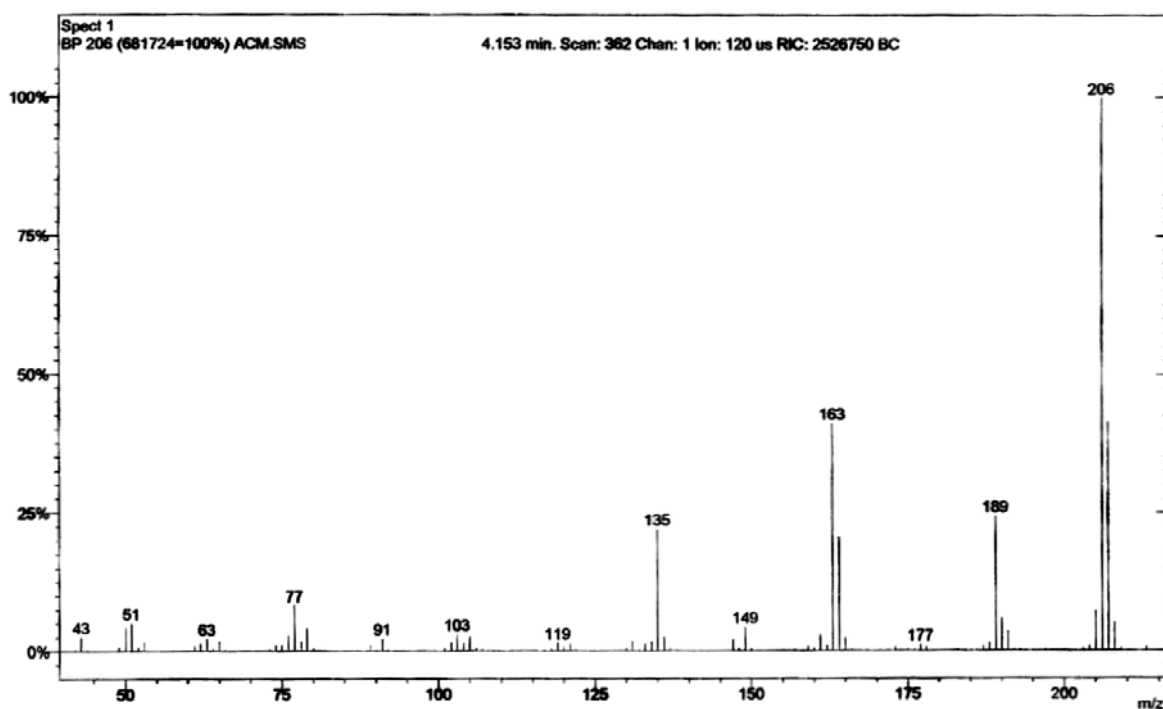
Espectro 11. Expansão do espectro de RMN ^1H para a indanona **23**



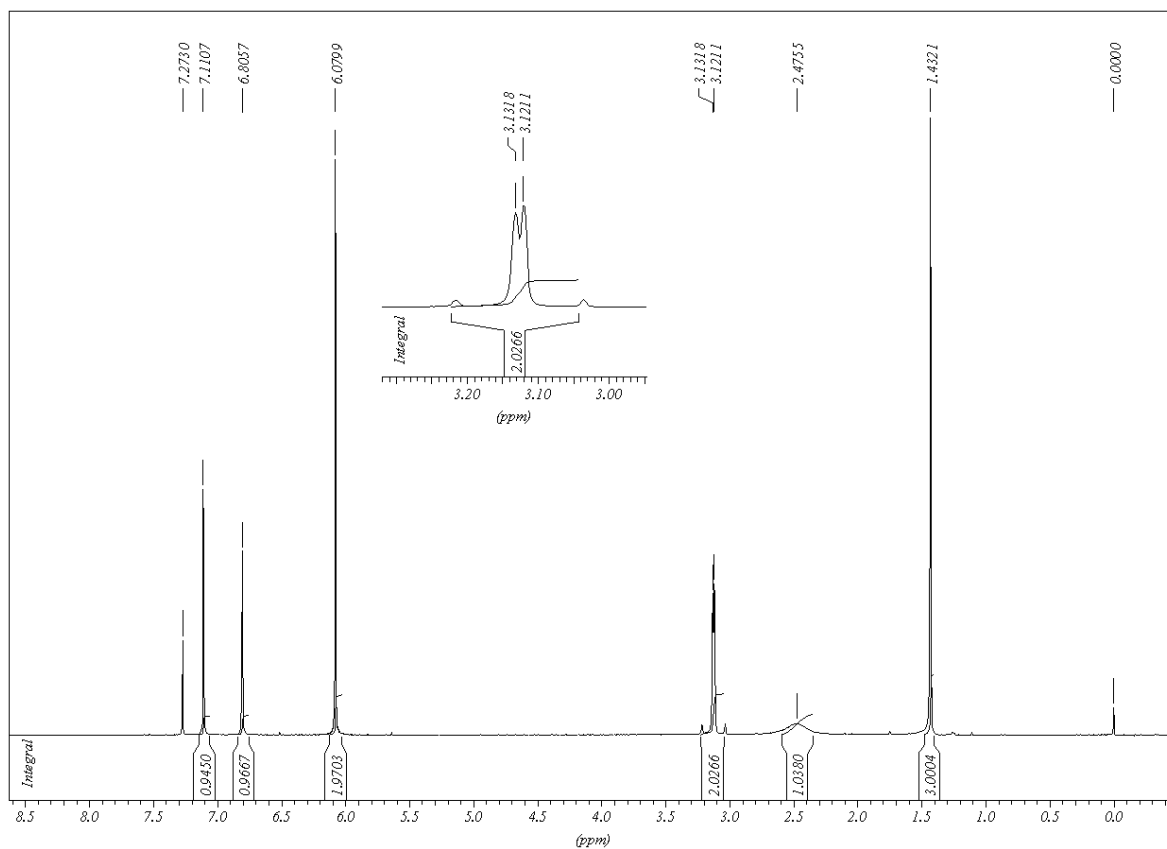
Espectro 12. Espectro de RMN ^1H para a indanona 23



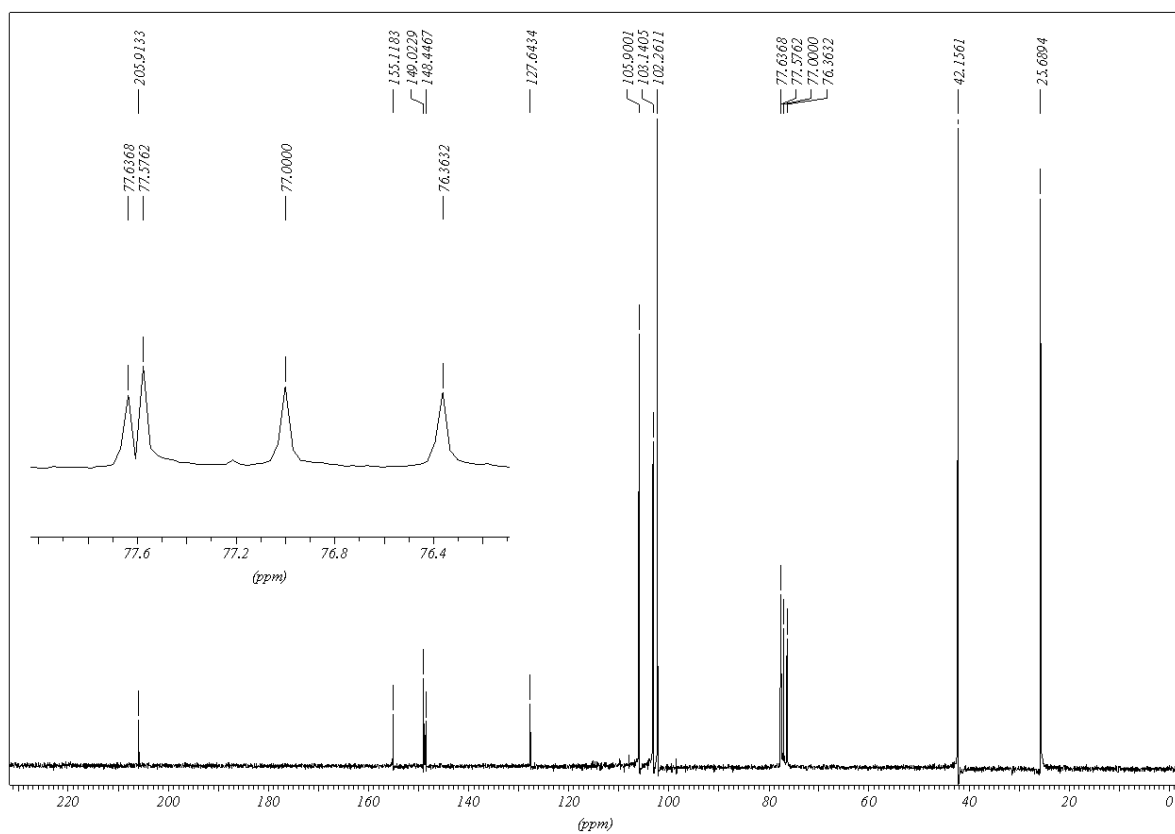
Espectro 13. Espectro de IV para o subproduto 37



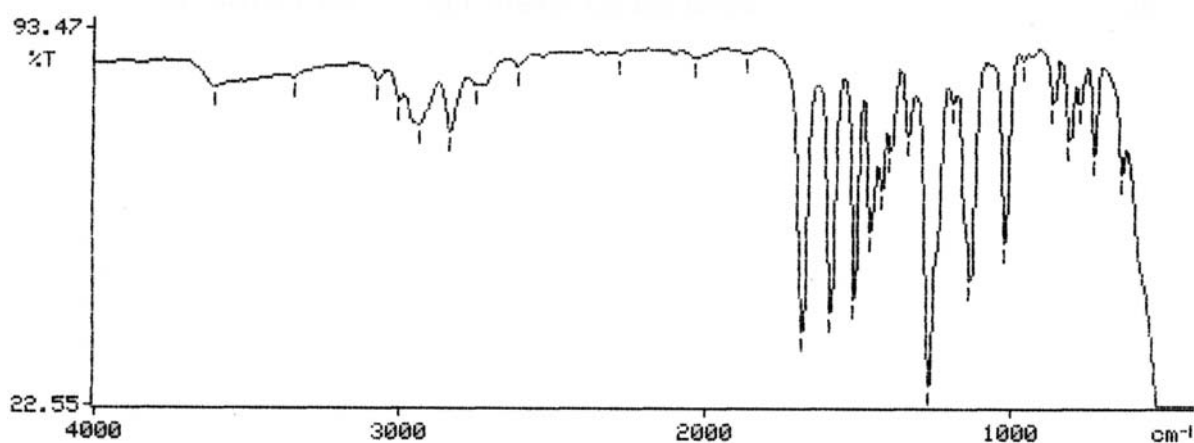
Espectro 14. Espectro de massas para o subproduto 37



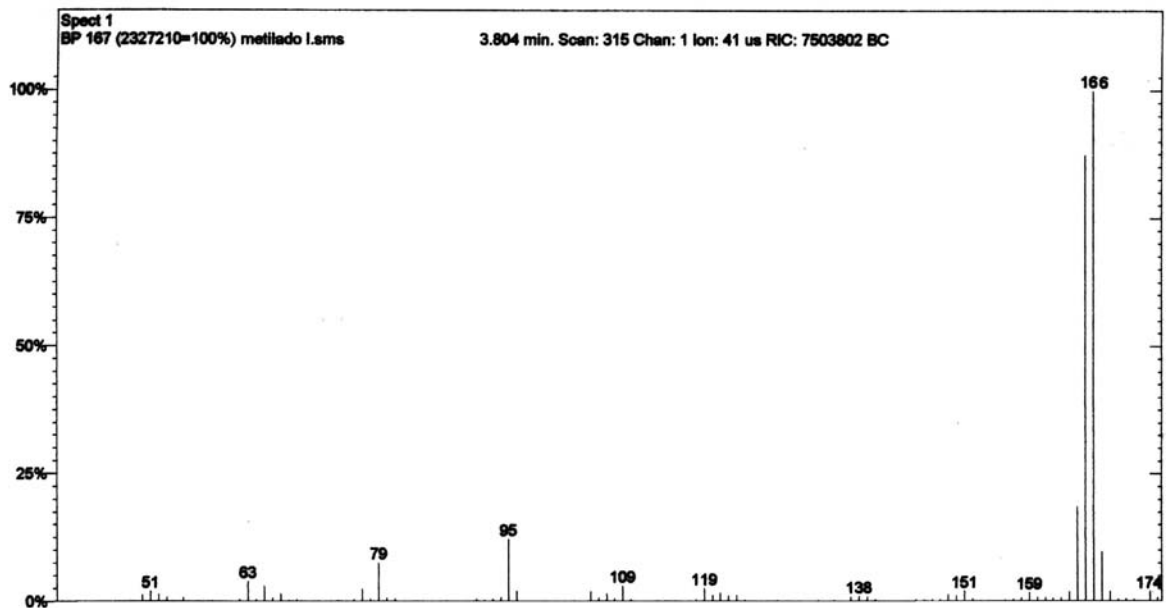
Espectro 15. Espectro de RMN ¹H para o subproduto 37



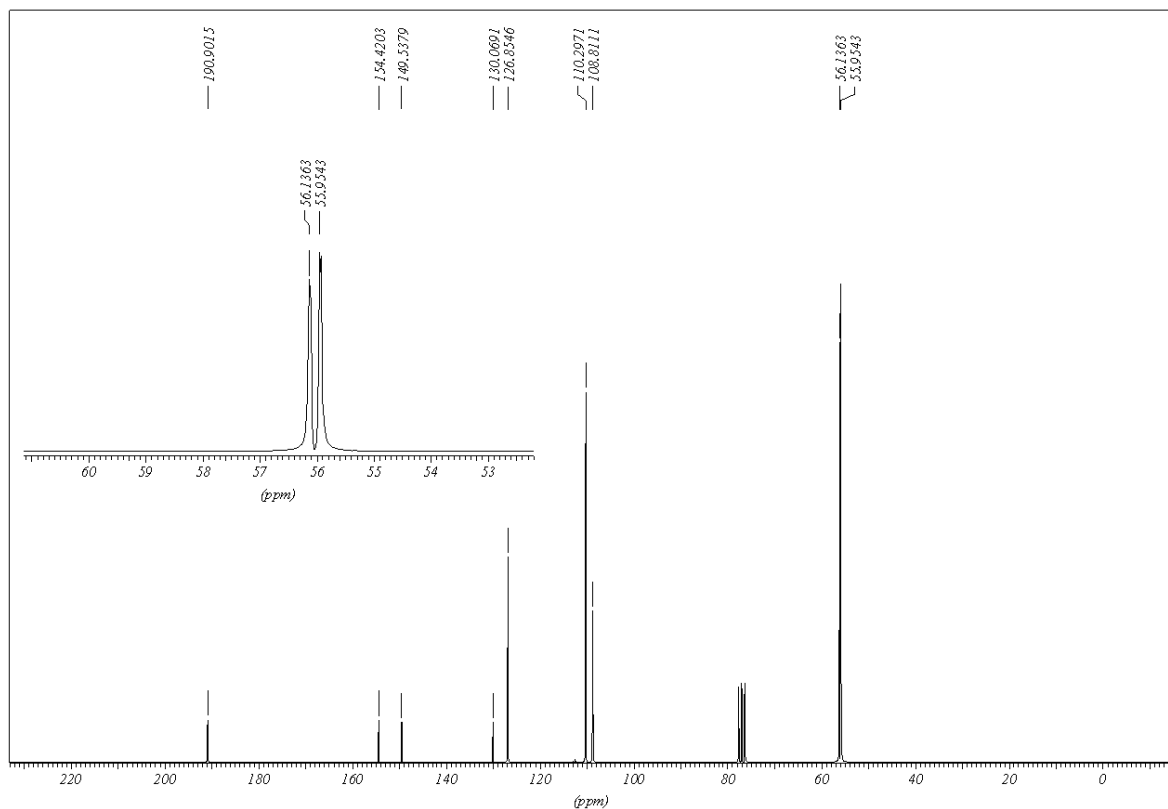
Espectro 16. Espectro de RMN ^{13}C para o subproduto **37**



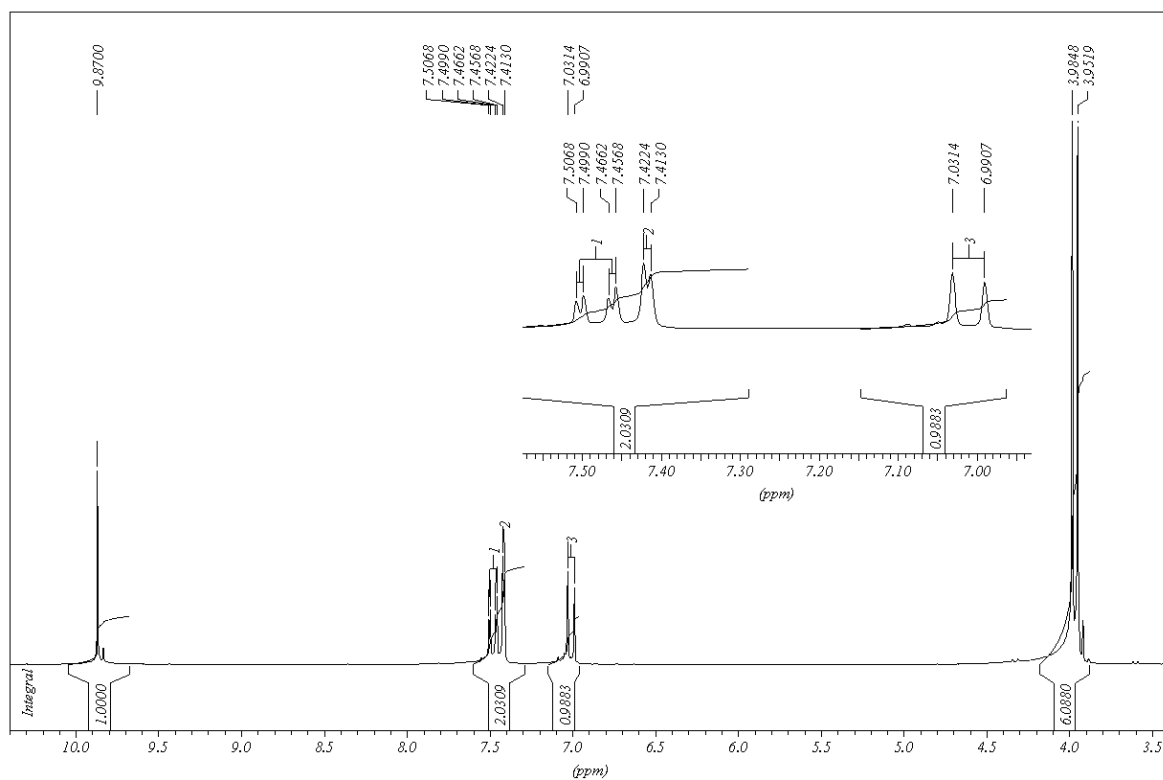
Espectro 17. Espectro de IV para o 3,4-dimetoxibenzaldeído **41**



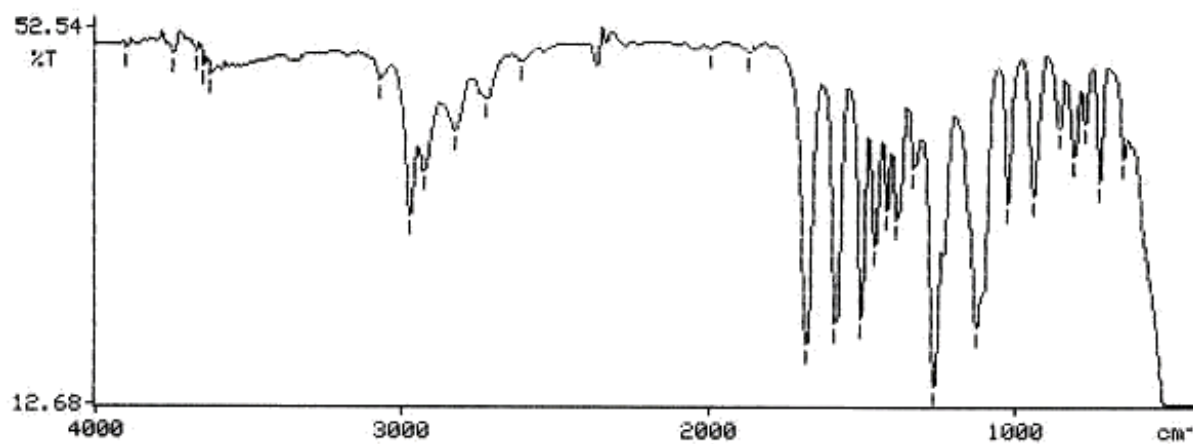
Espectro 18. Espectro de massas para o 3,4-dimetoxibenzaldeído **41**



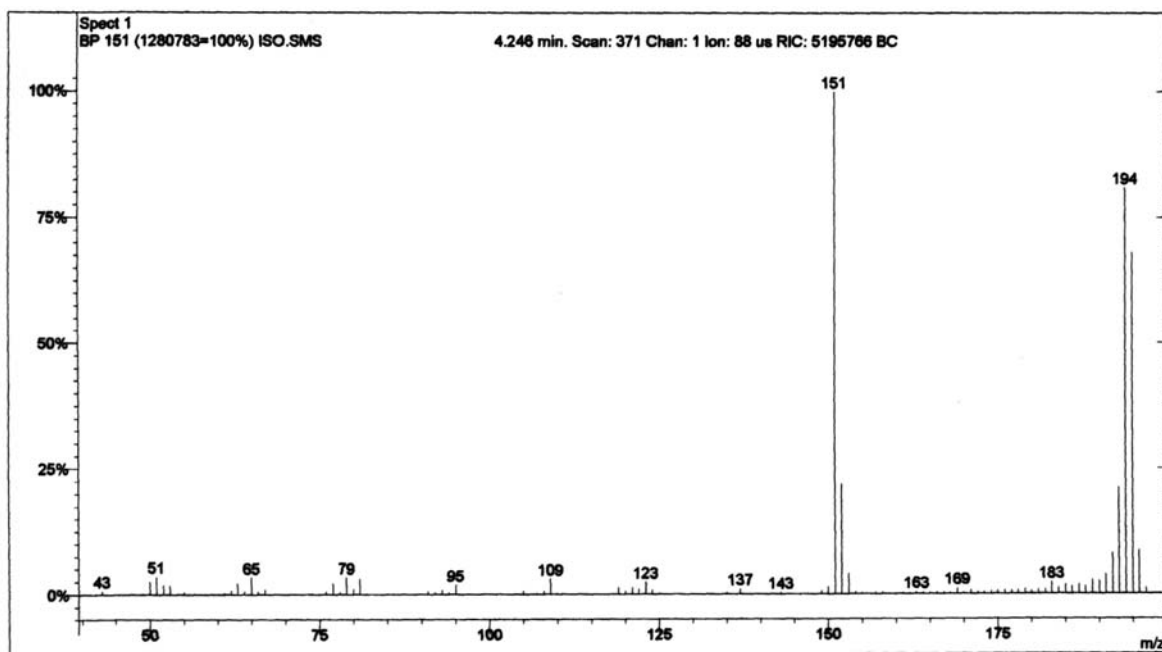
Espectro 19. Espectro de RMN ^{13}C para o 3,4-dimetoxibenzaldeído **41**



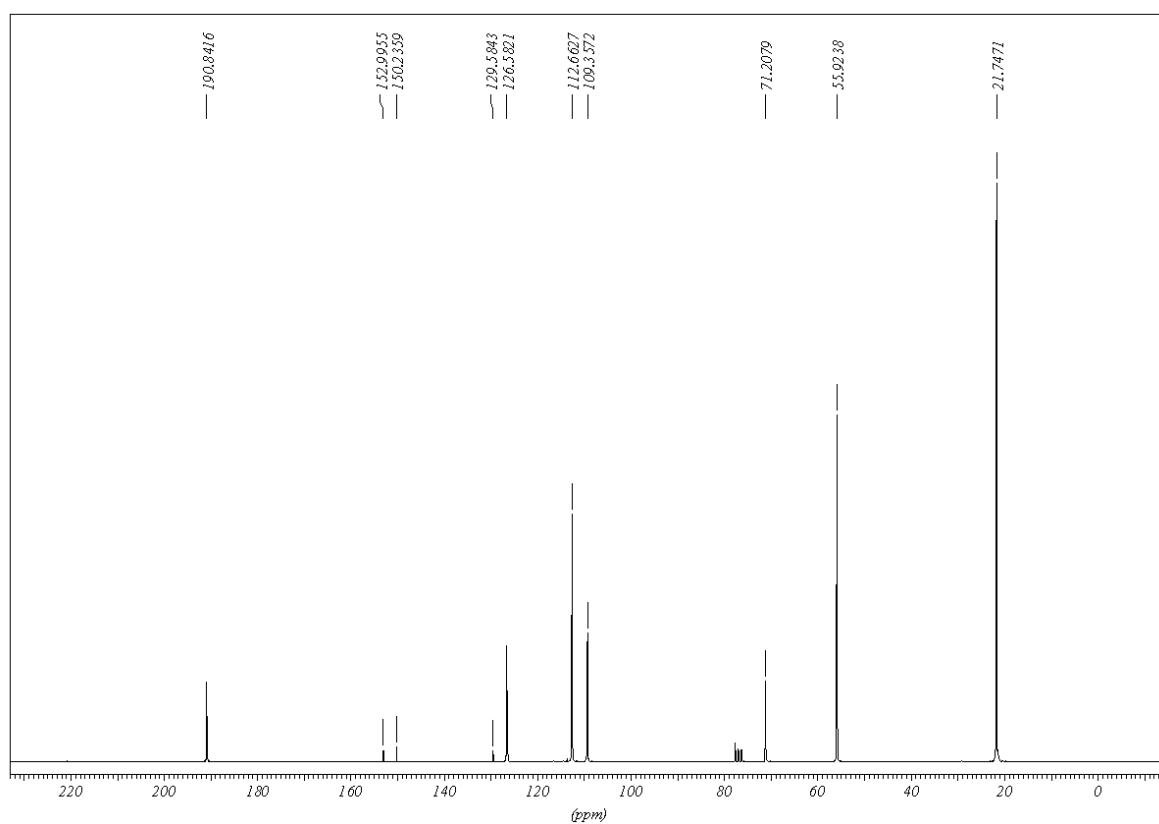
Espectro 20. Espectro de RMN ^1H para o 3,4-dimetoxibenzaldeído **41**



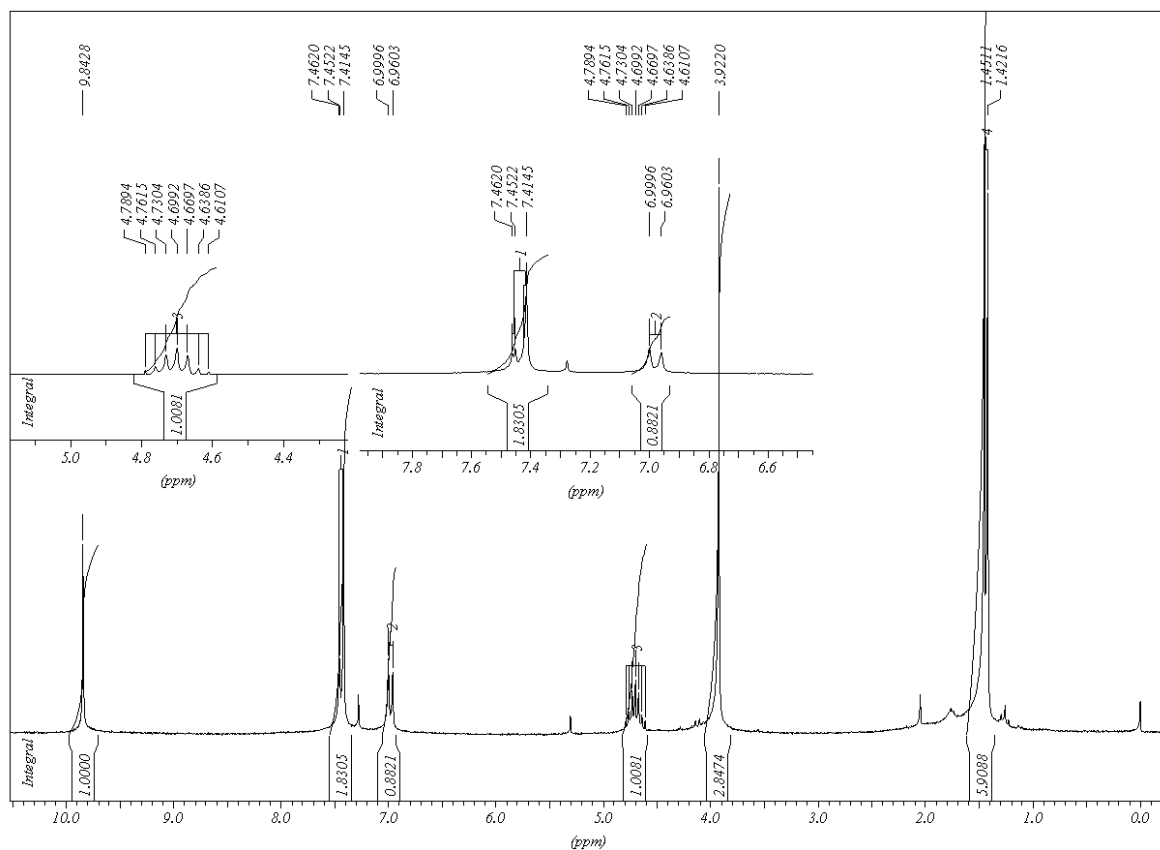
Espectro 21. Espectro de IV para o 3-metoxi-4-isopoxibenzaldeído **42**



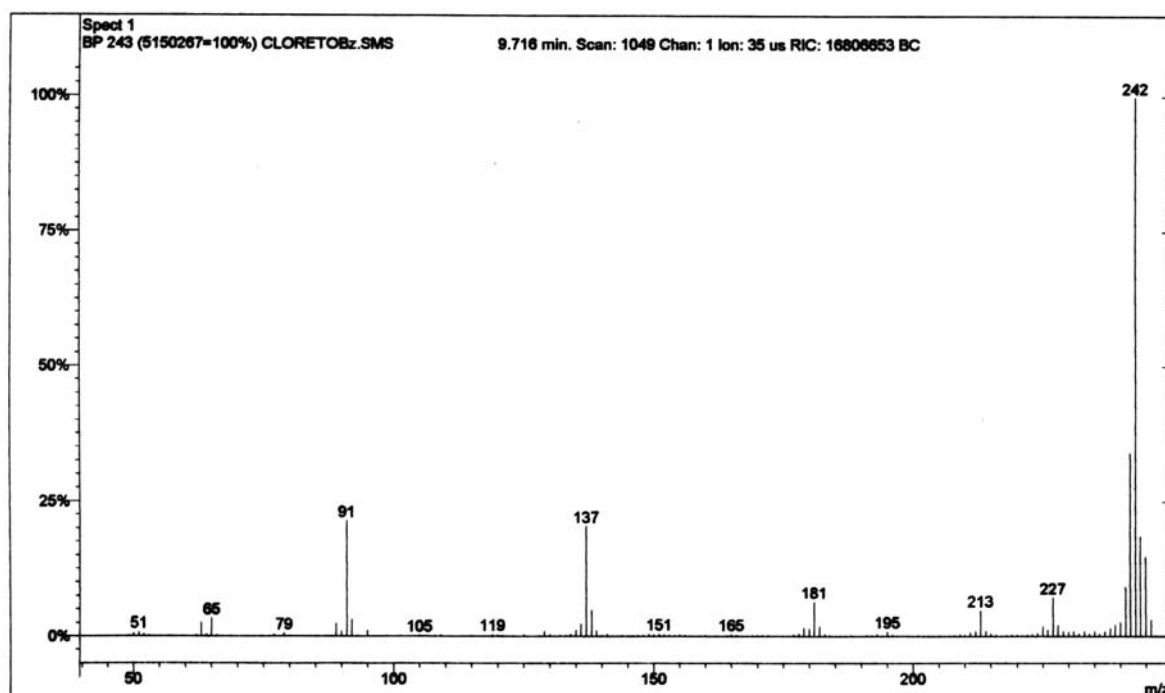
Espectro 22. Espectro de massas para o 3-metoxi-4-isopropoxibenzaldeído 42



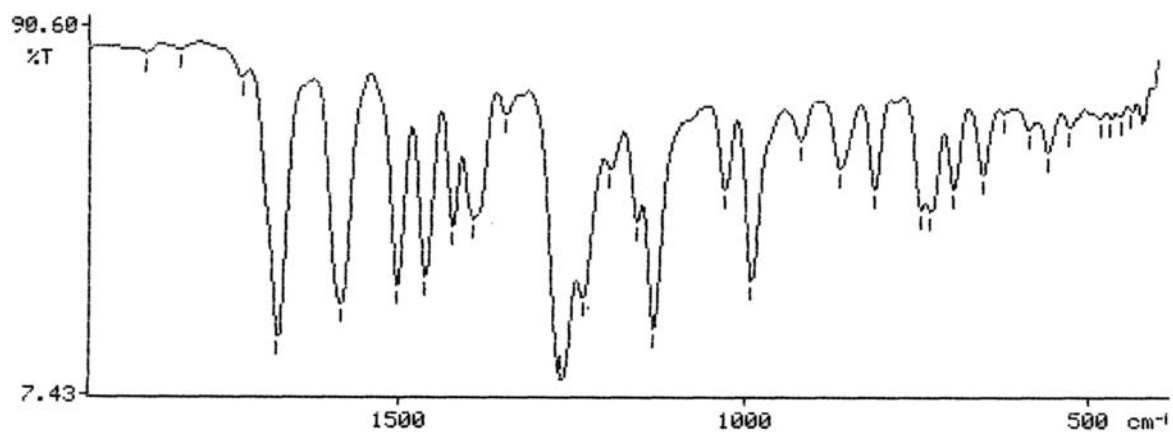
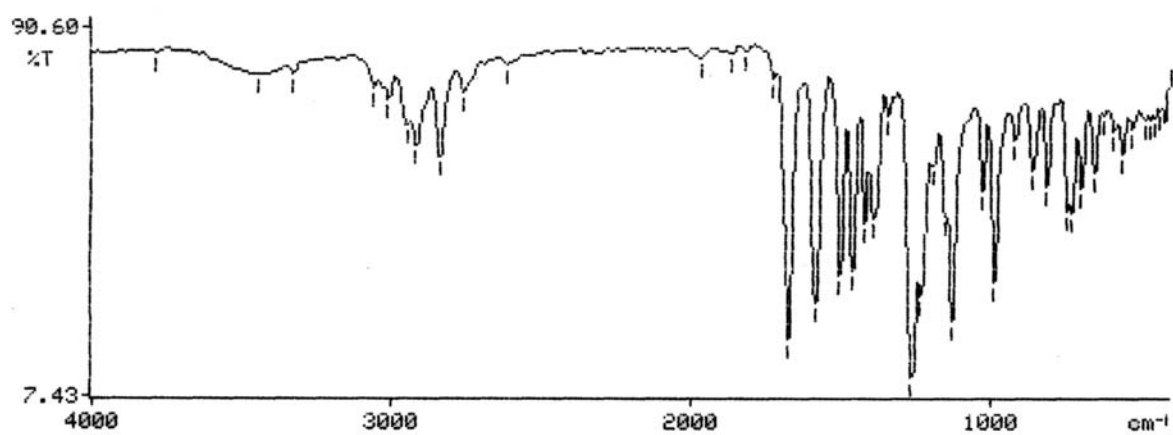
Espectro 23. Espectro de RMN ^{13}C para o 3-metoxi-4-isopropoxibenzaldeído 42



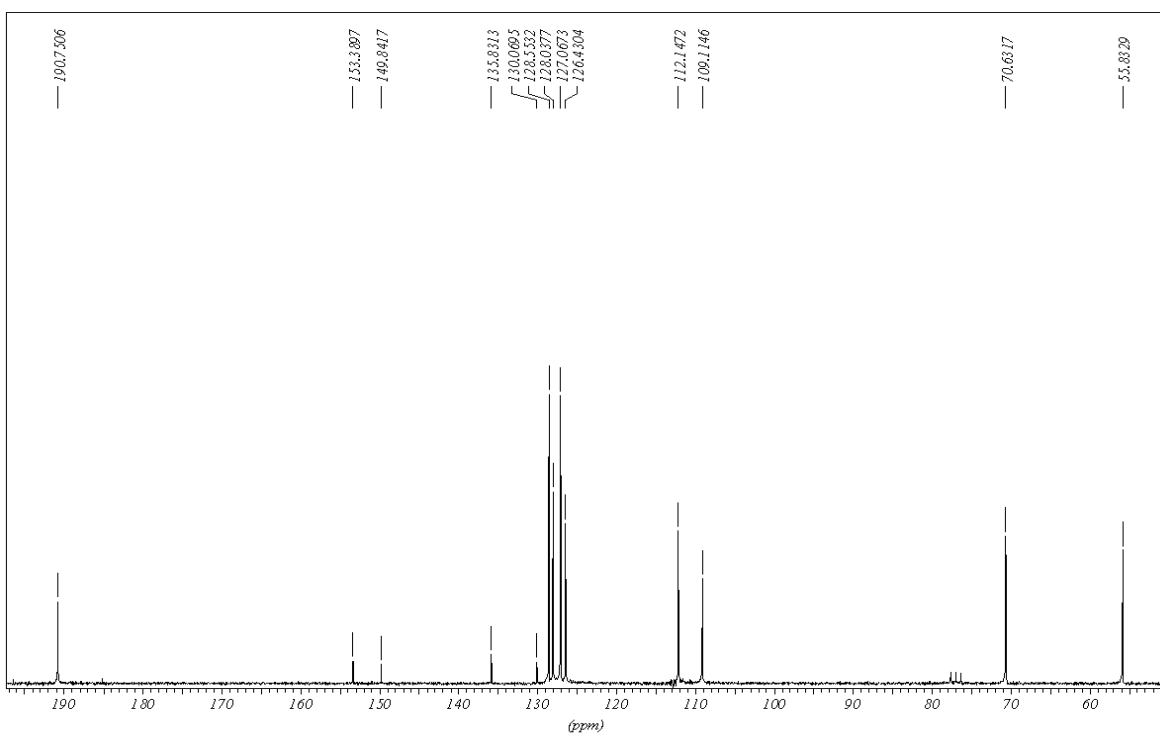
Espectro 24. Espectro de RMN ^1H para o 3-metoxi-4-isopropoxibenaldeido 42



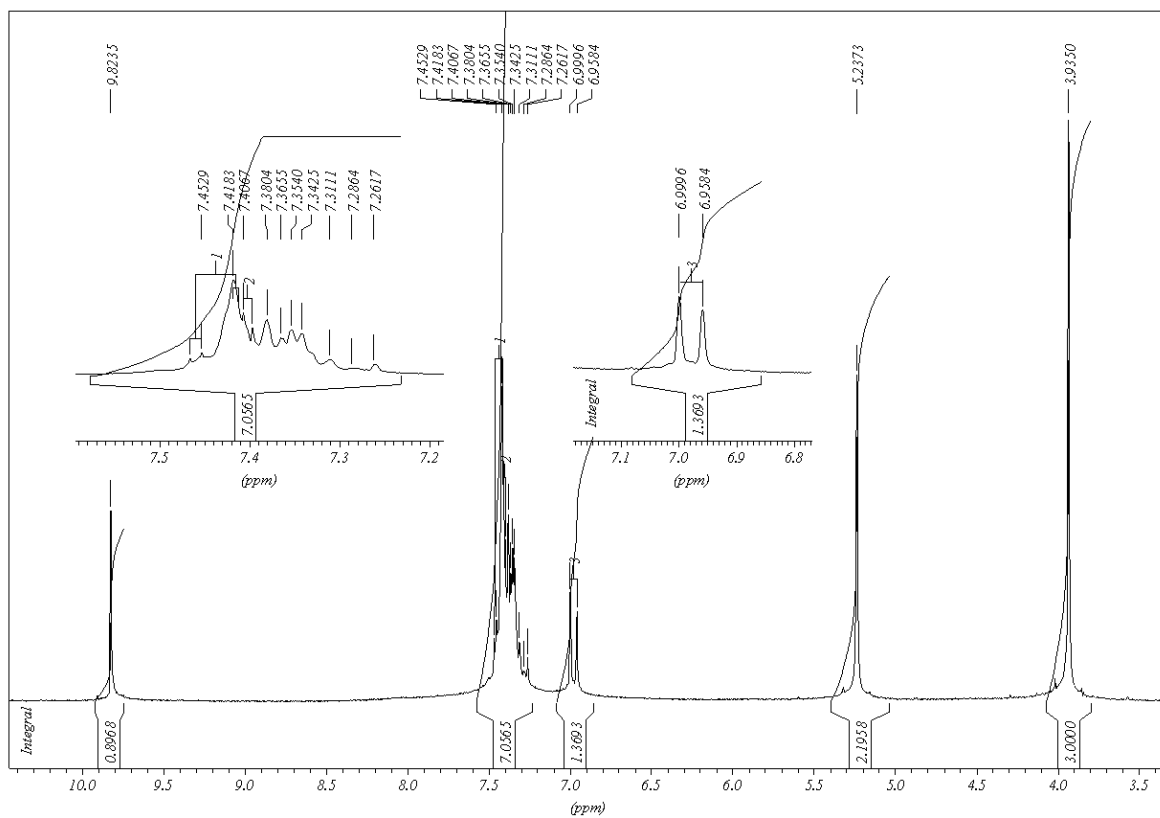
Espectro 25. Espectro de massas para o 4-benziloxi-3-metoxibenaldeido 43



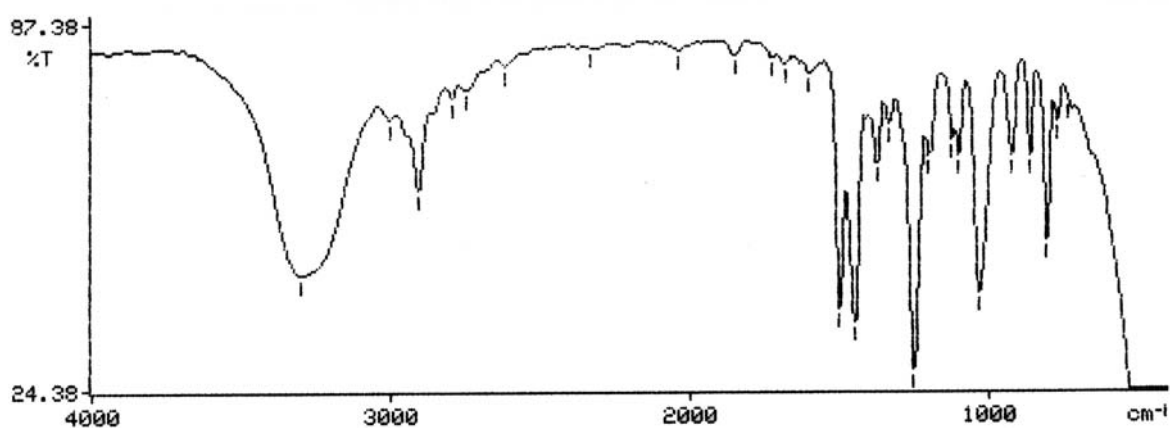
Espectro 26. Espectro de IV para o 4-benziloxi-3-metoxibenzaldeido 43



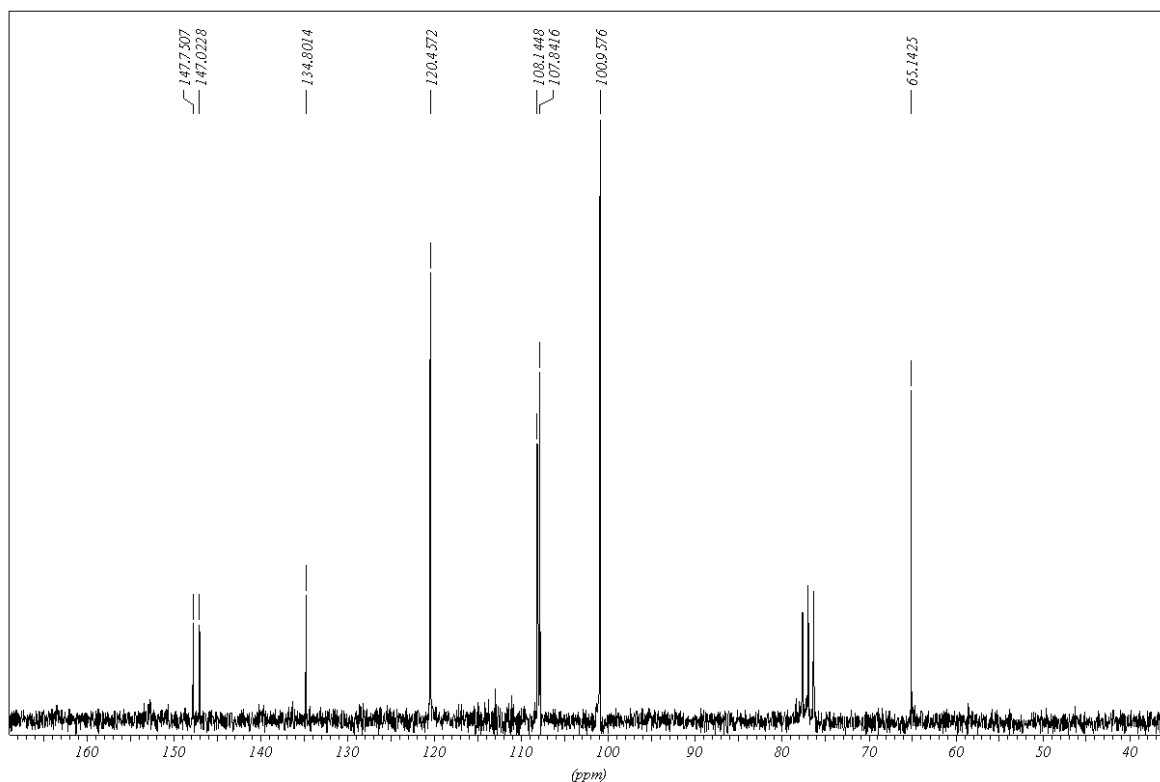
Espectro 27. Espectro de RMN ^{13}C para o 4-benziloxi-3-metoxibenzaldeido **43**



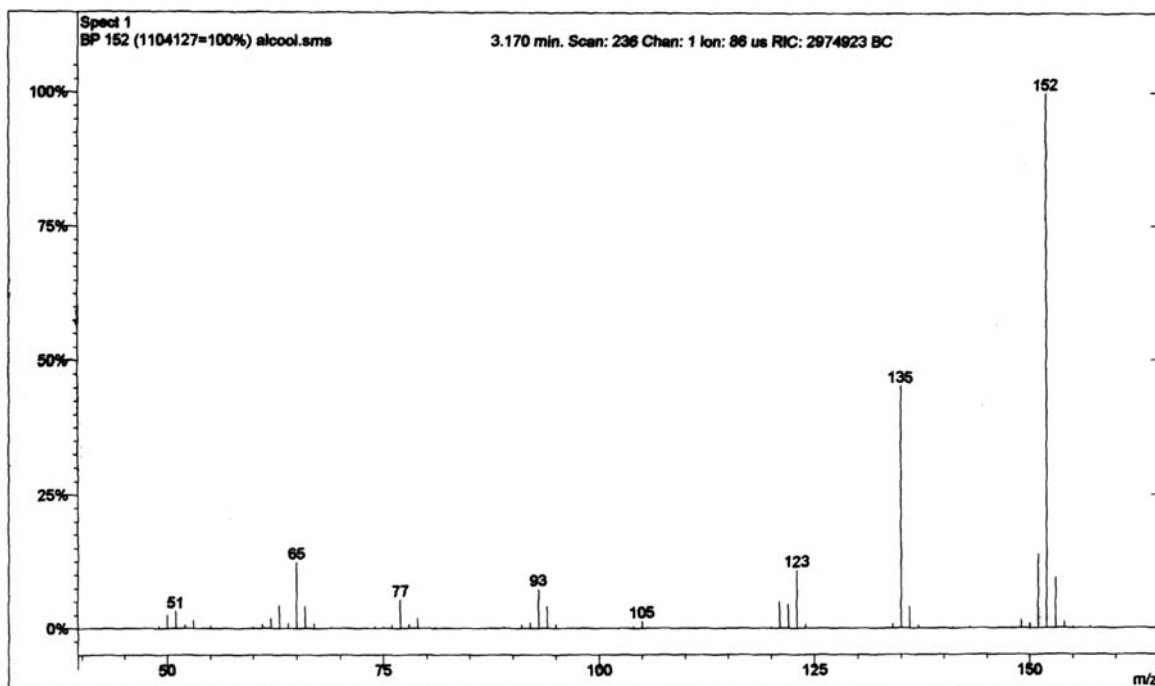
Espectro 28. Espectro de RMN ^1H para o 4-benziloxi-3-metoxibenzaldeido **43**



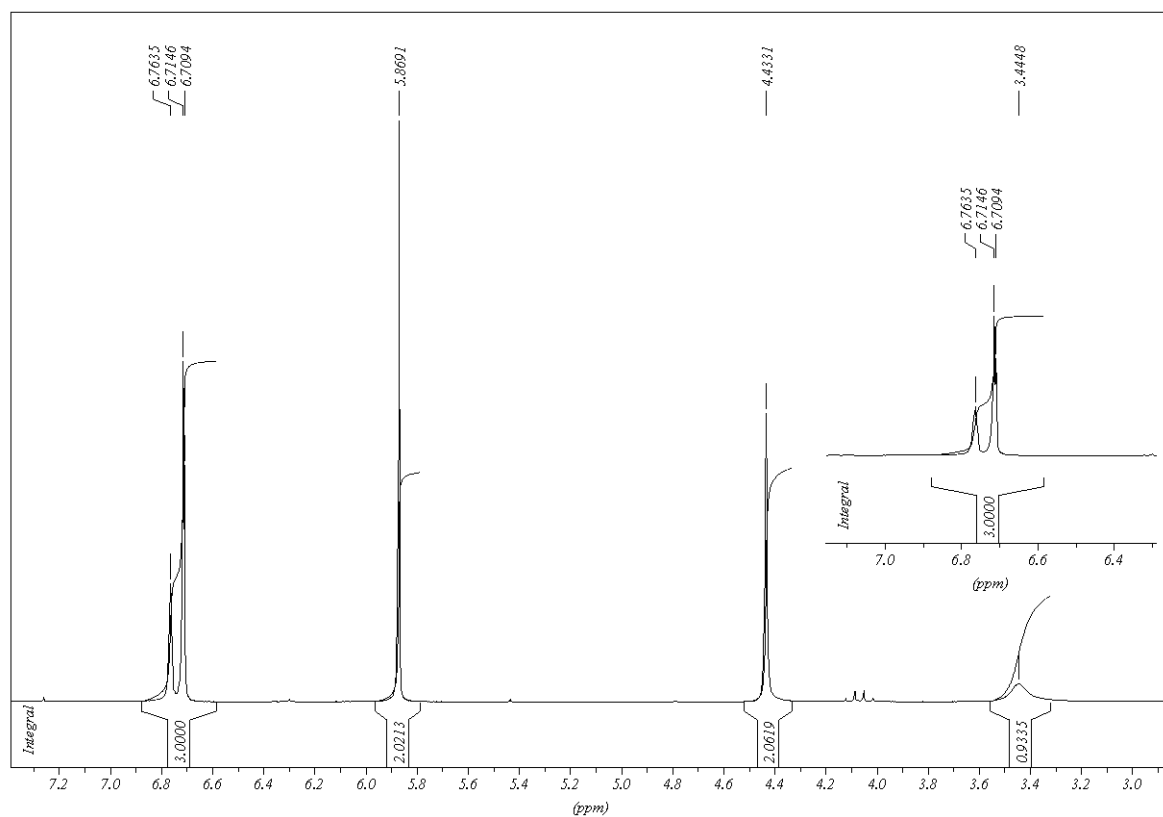
Espectro 29. Espectro de IV para o 1-hidroximetil-3,4-metilenodioxi-benzeno 44



Espectro 30. Espectro de RMN ^{13}C para o 1-hidroximetil-3,4-metilenodioxi-benzeno 44



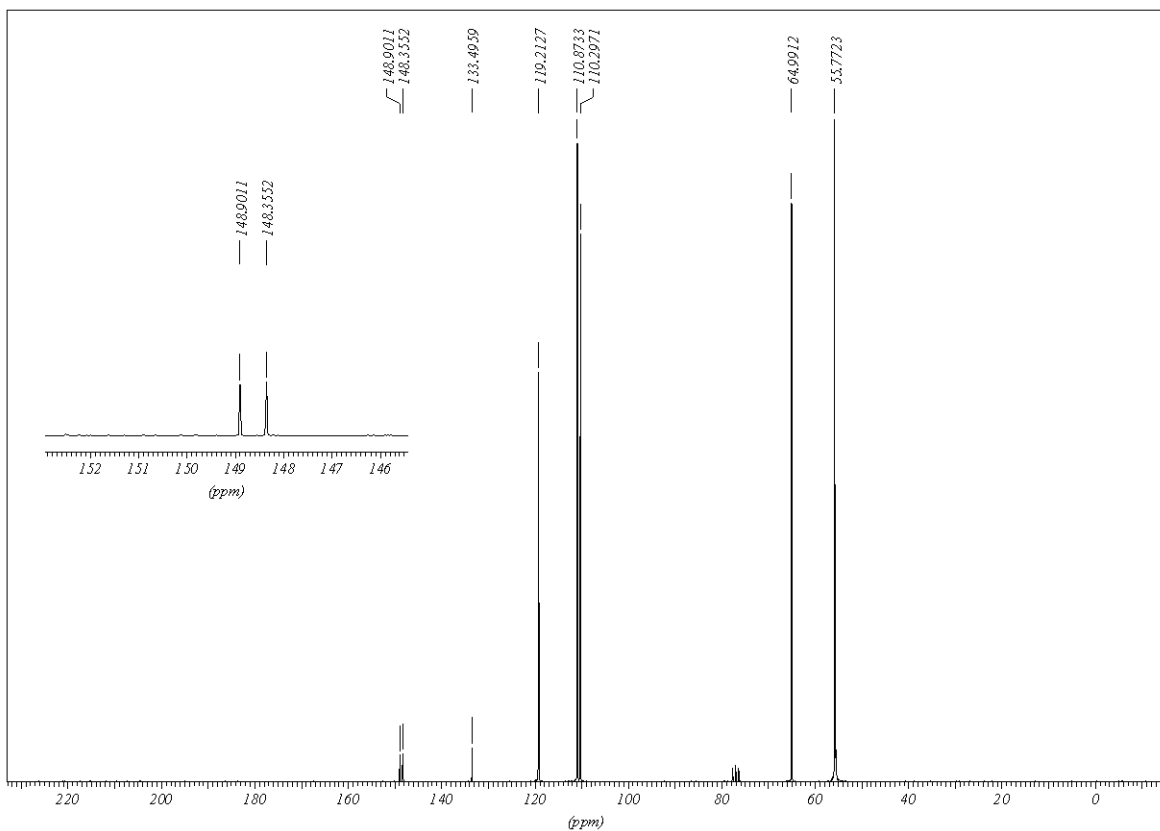
Espectro 31. Espectro de massas para o 1-hidroxiometil-3,4-metilenodioxibenzeno **44**



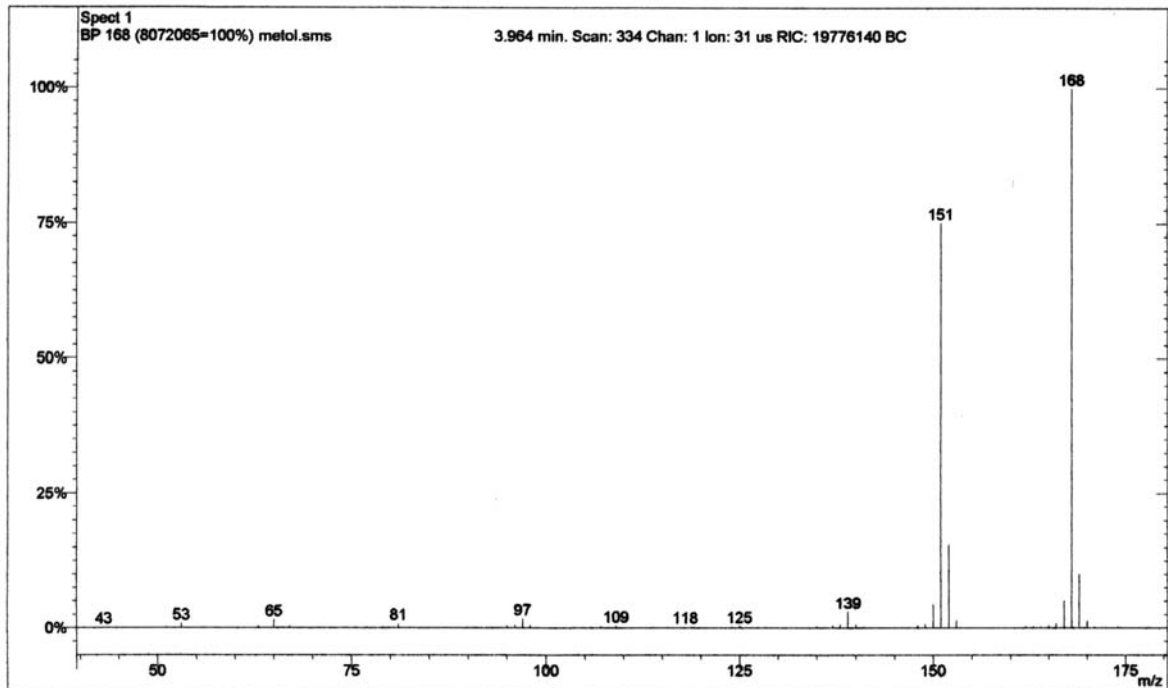
Espectro 32. Espectro de RMN ^1H para o 1-hidroxiometil-3,4-metilenodioxibenzeno **44**



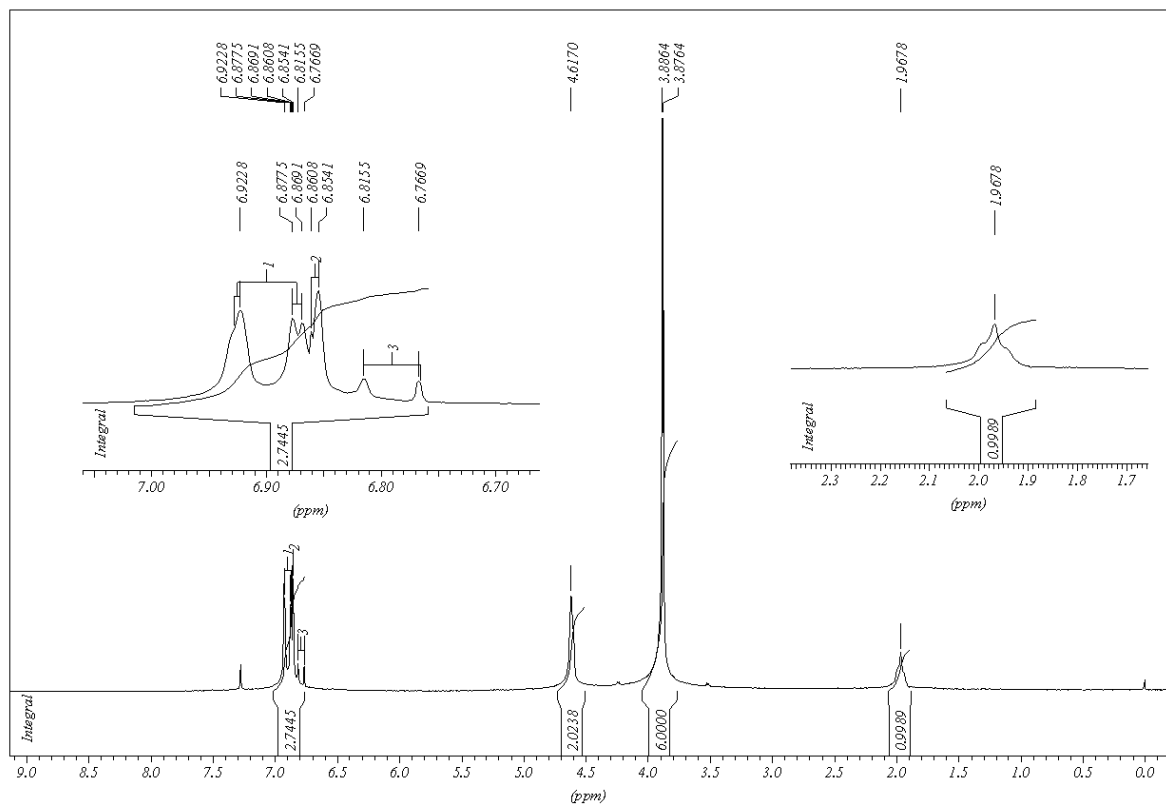
Espectro 33. Espectro de IV para o 1-hidroximetil-4,5-dimetoxi-benzeno 45



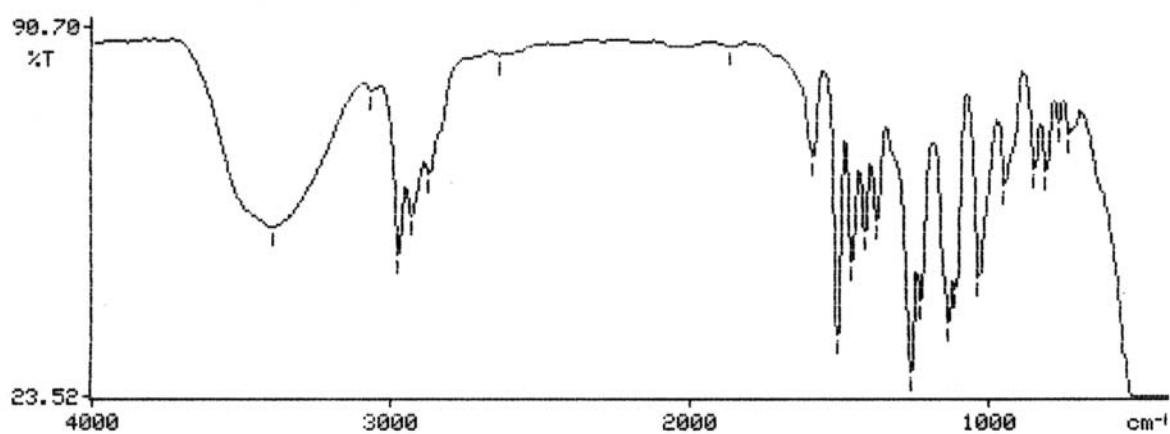
Espectro 34. Espectro de RMN ^{13}C para o 1-hidroximetil-4,5-dimetoxi-benzeno 45



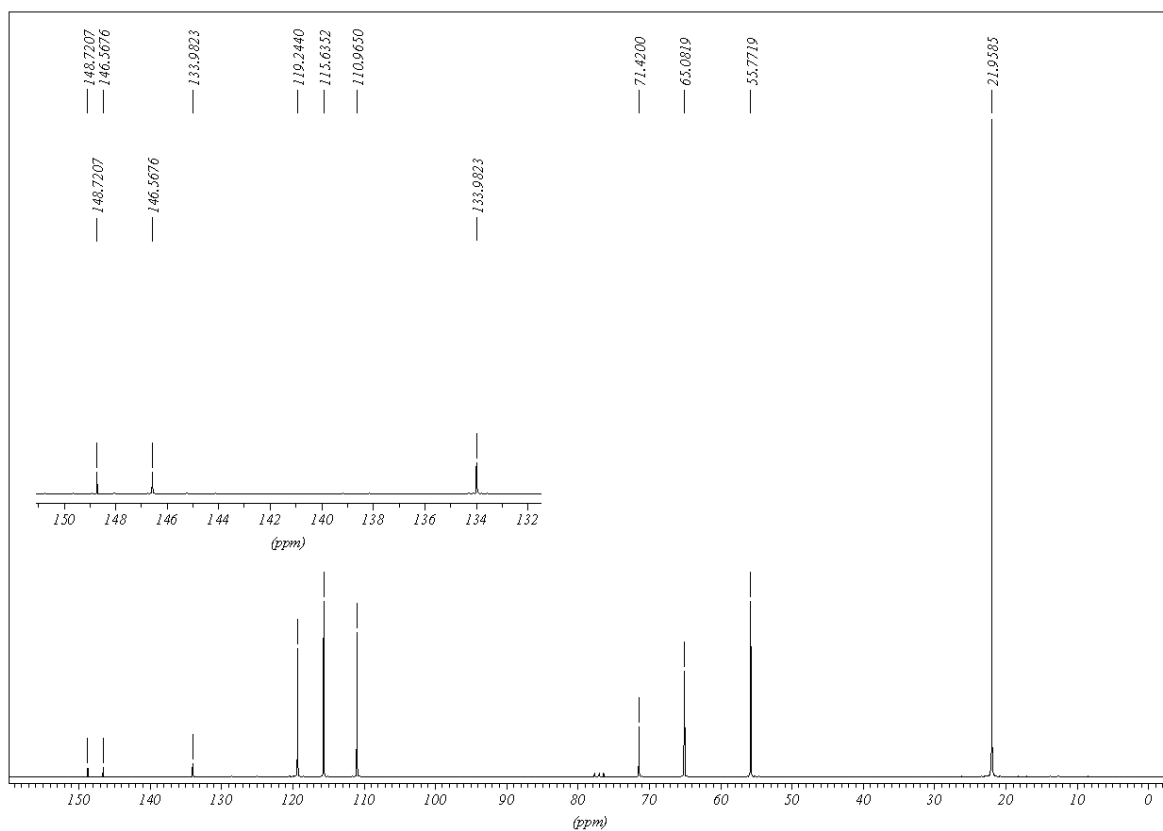
Espectro 35. Espectro de massas para o 1-hidroximetil-4,5-dimetoxi-benzeno 45



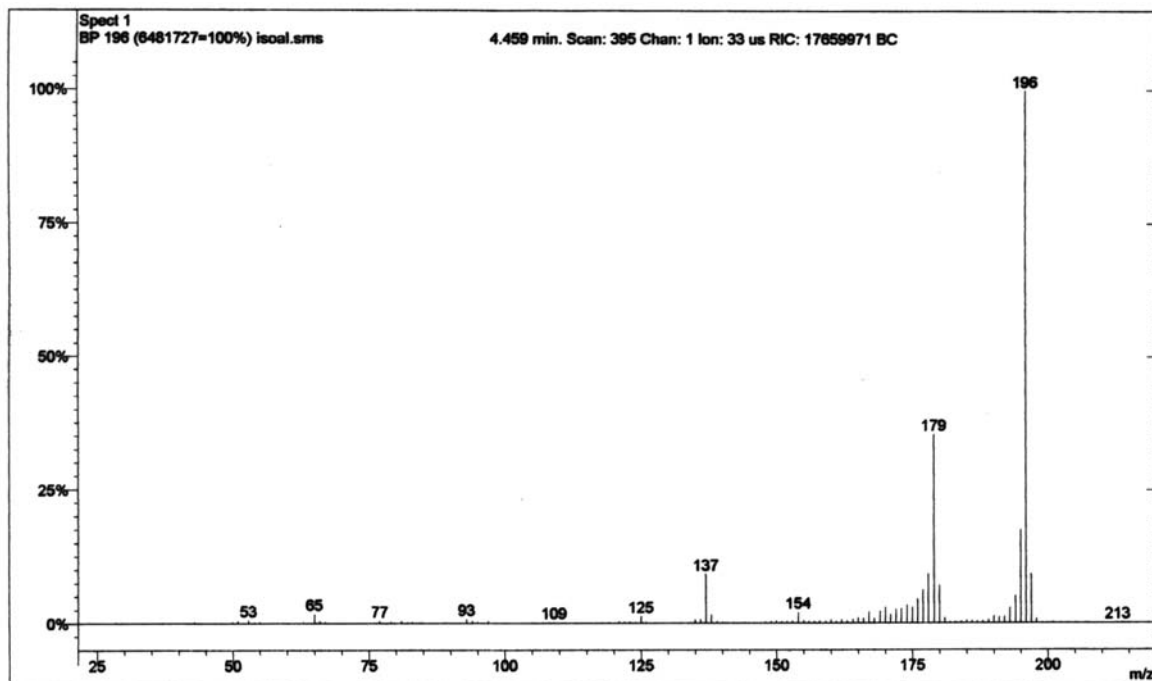
Espectro 36. Espectro de RMN ^1H para o 1-hidroximetil-4,5-dimetoxi-benzeno 45



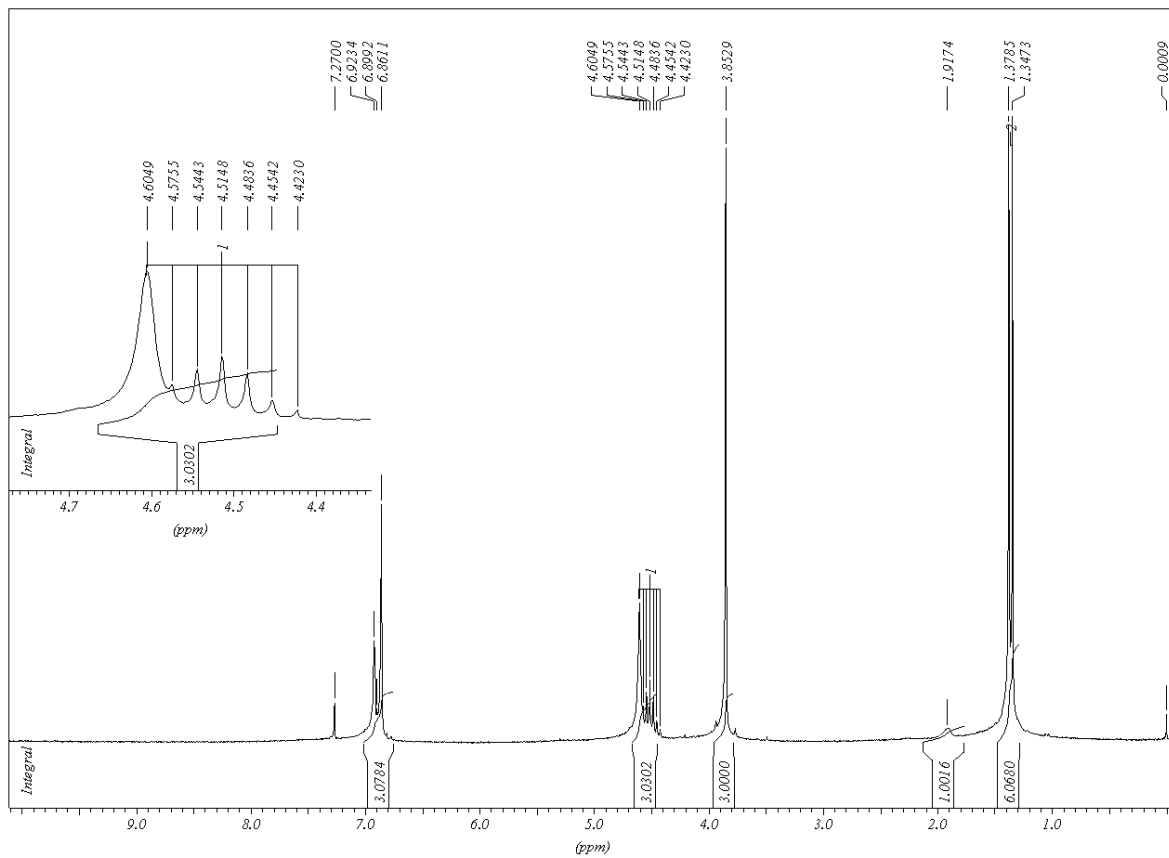
Espectro 37. Espectro de IV para o 1-hidroximetil-4-metoxi-5-isopropoxi-benzeno **46**



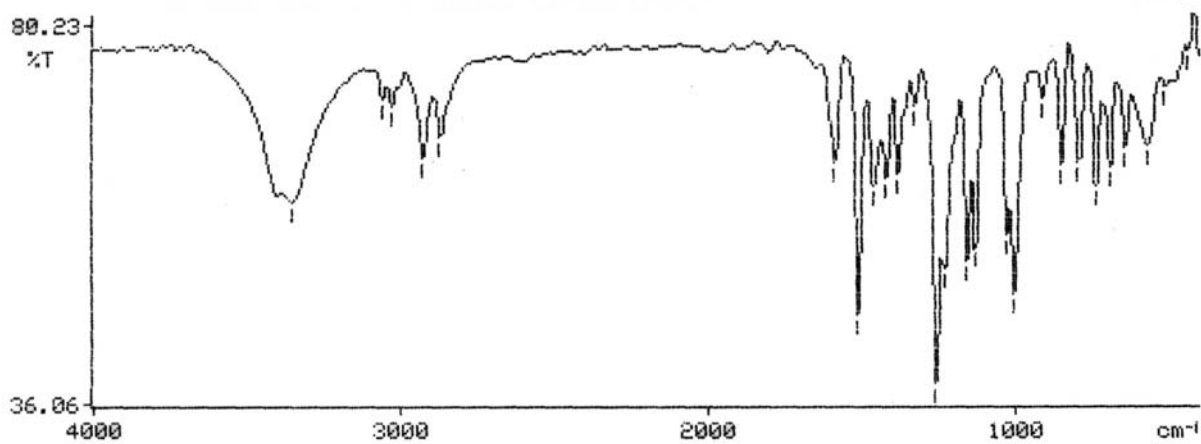
Espectro 38. Espectro de RMN ^{13}C para o 1-hidroximetil-4-metoxi-5-isopropoxi-benzeno **46**



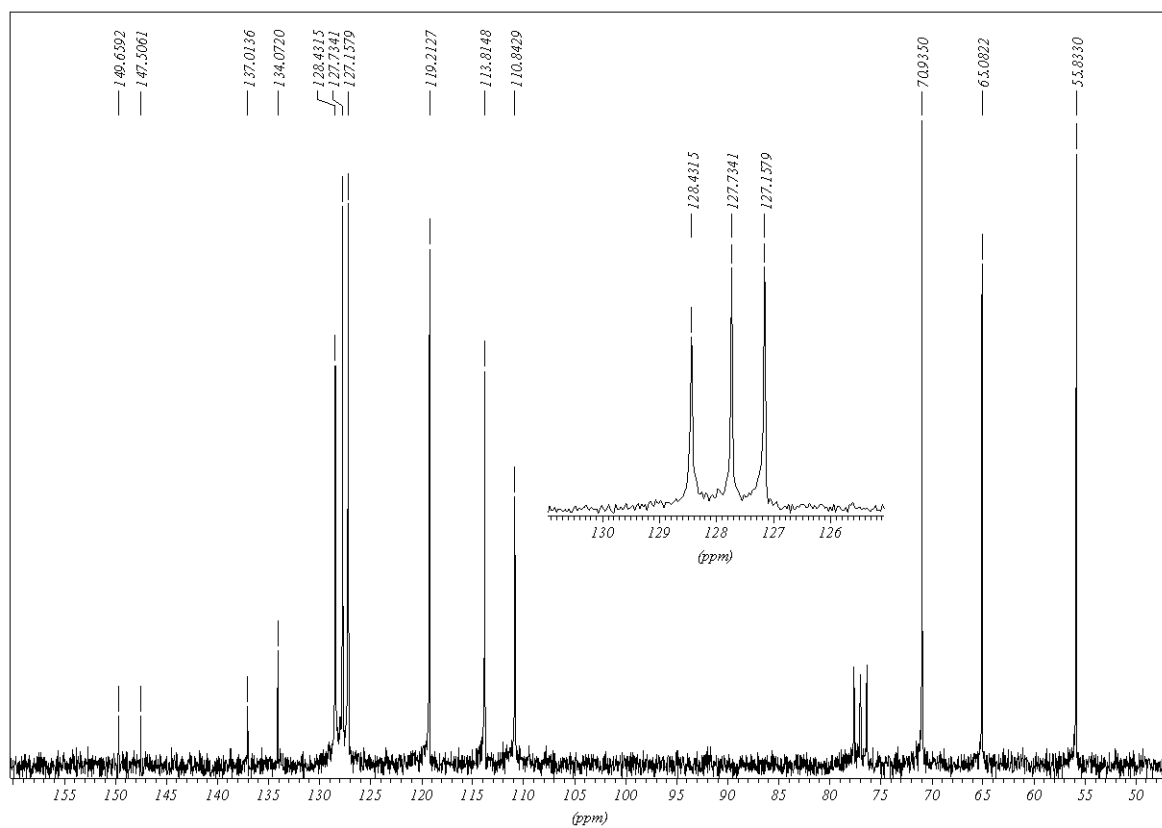
Espectro 39. Espectro de massas para o 1-hidroximetil-4-metoxi-5-isopropoxi-benzeno **46**



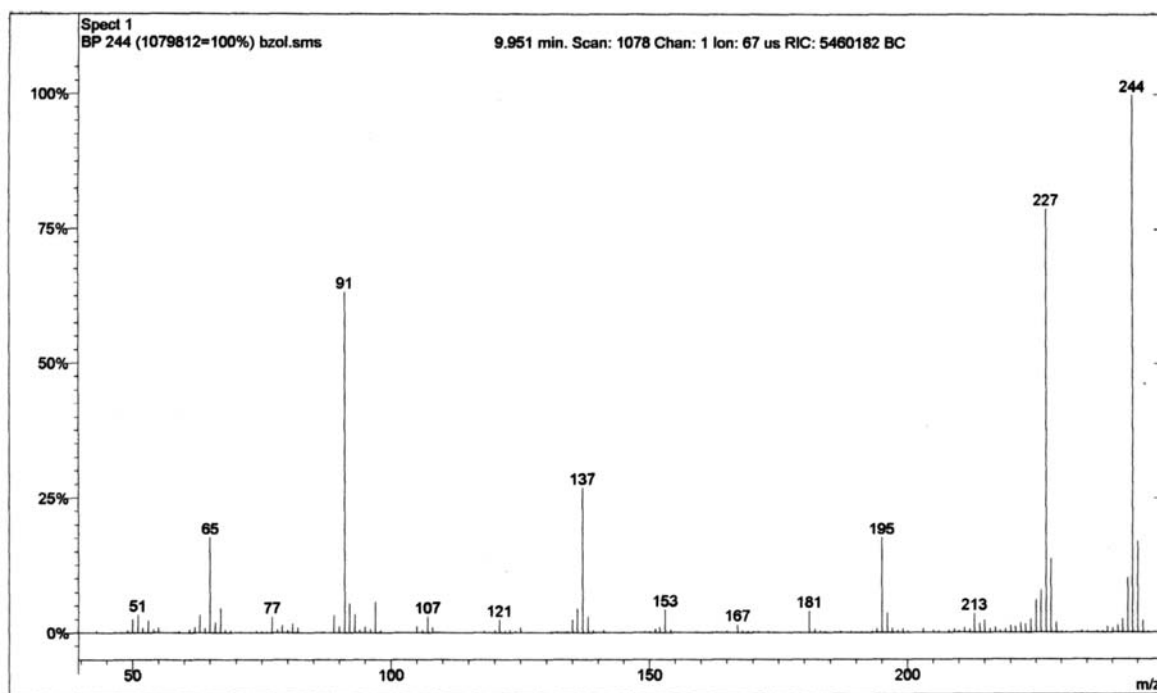
Espectro 40. Espectro de RMN ^1H para o 1-hidroximetil-4-metoxi-5-isopropoxi-benzeno **46**



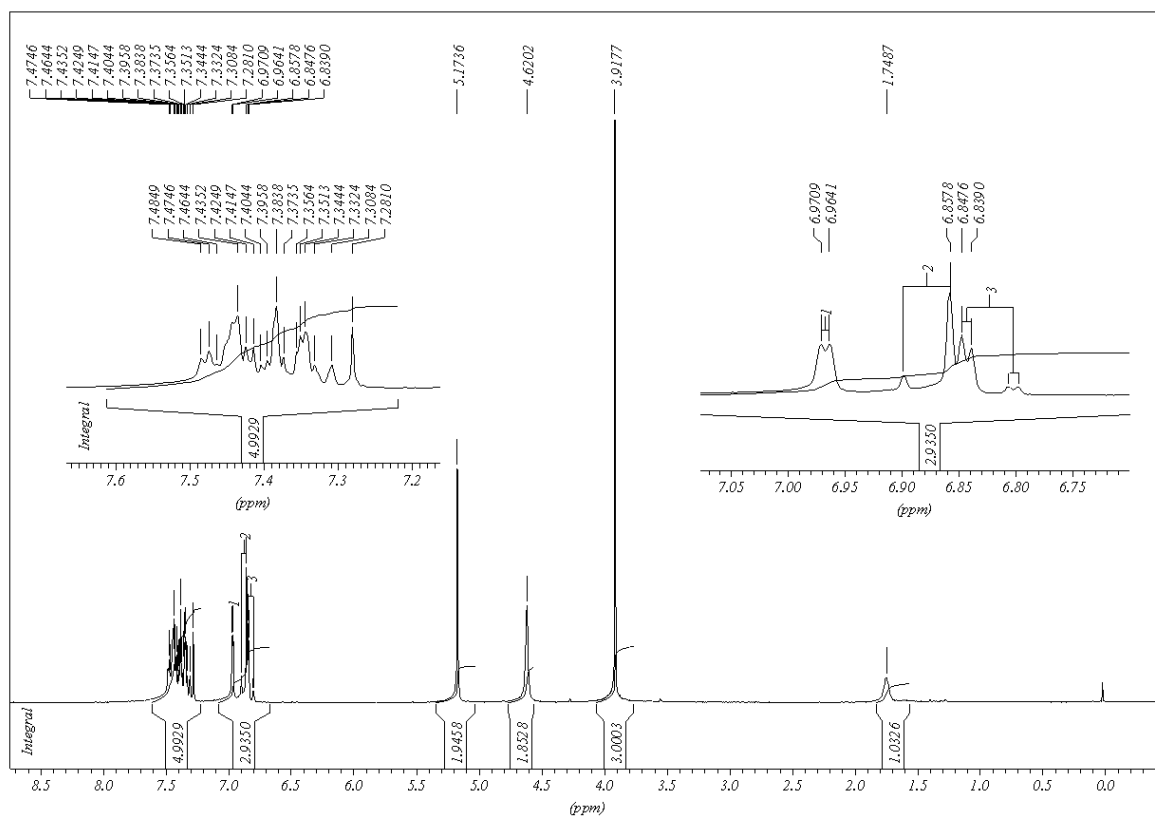
Espectro 41. Espectro de IV para o 1-hidoximetil-4-metoxi-5-benziloxi-benzeno 47



Espectro 42. Espectro de RMN ^{13}C para o 1-hidoximetil-4-metoxi-5-benziloxi-benzeno 47



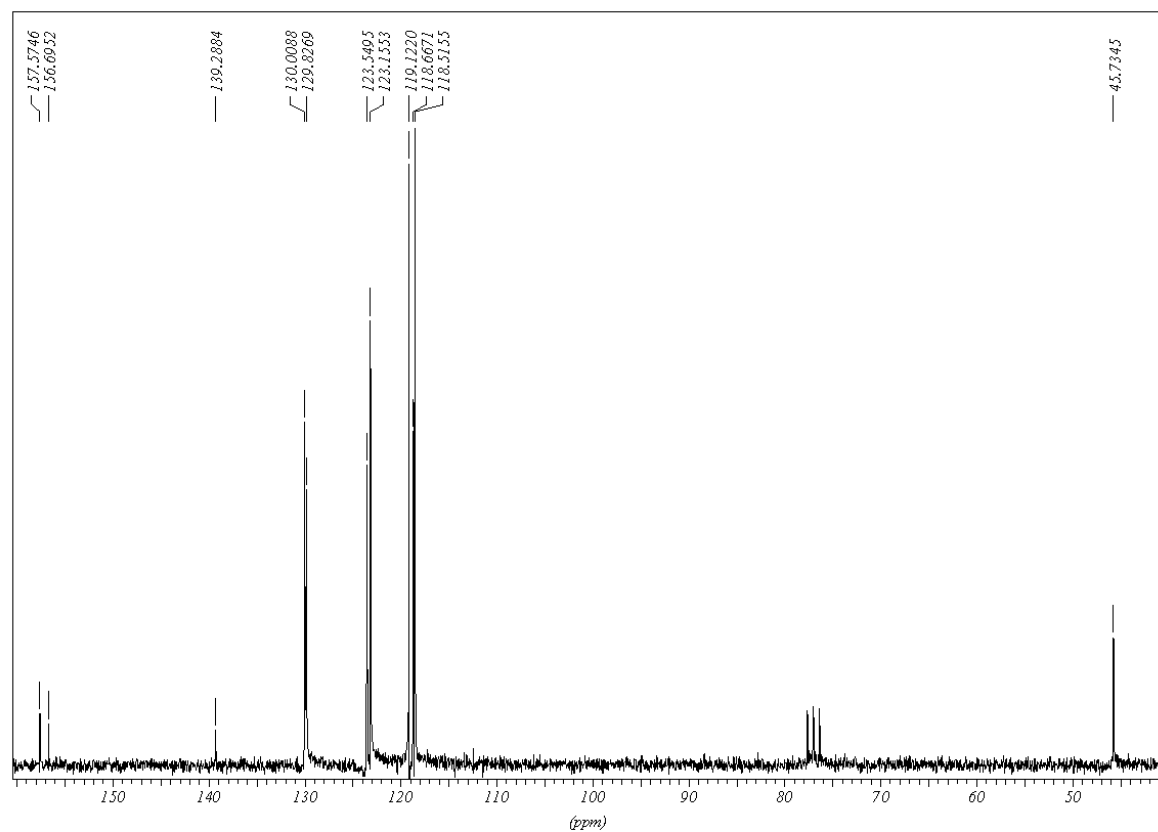
Espectro 43. Espectro de massas para o 1-hidoximetil-4-metoxi-5-benziloxi-benzeno **47**



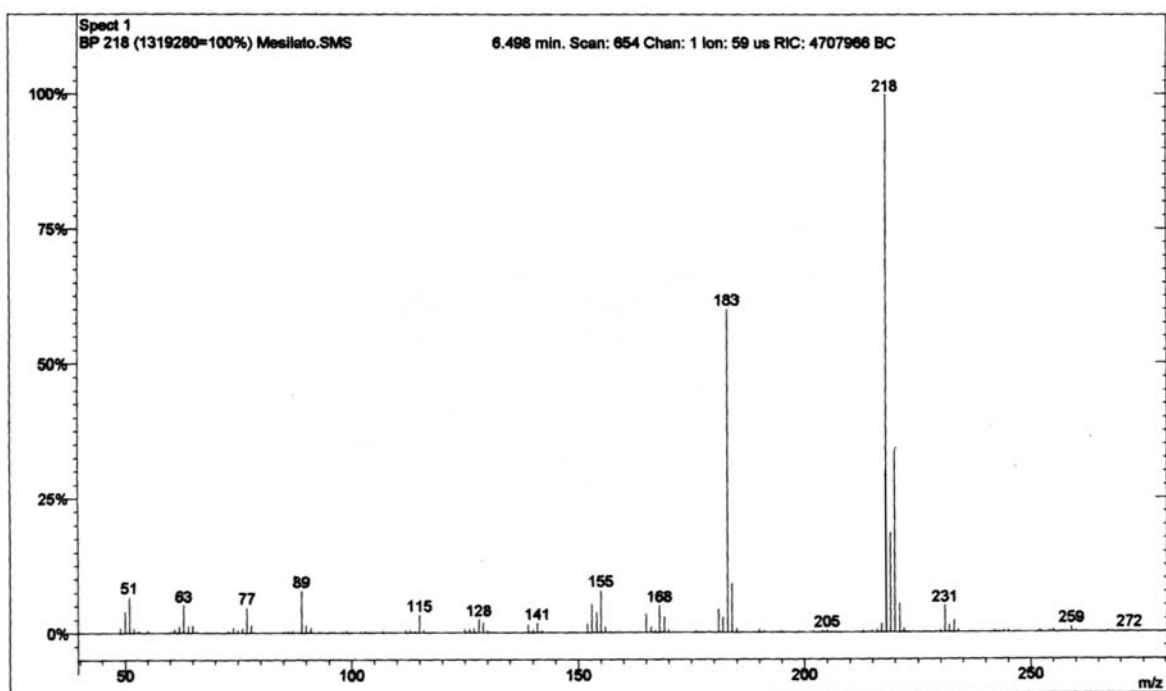
Espectro 44. Espectro de RMN ^1H para o 1-hidoximetil-4-metoxi-5-benziloxi-benzeno **47**



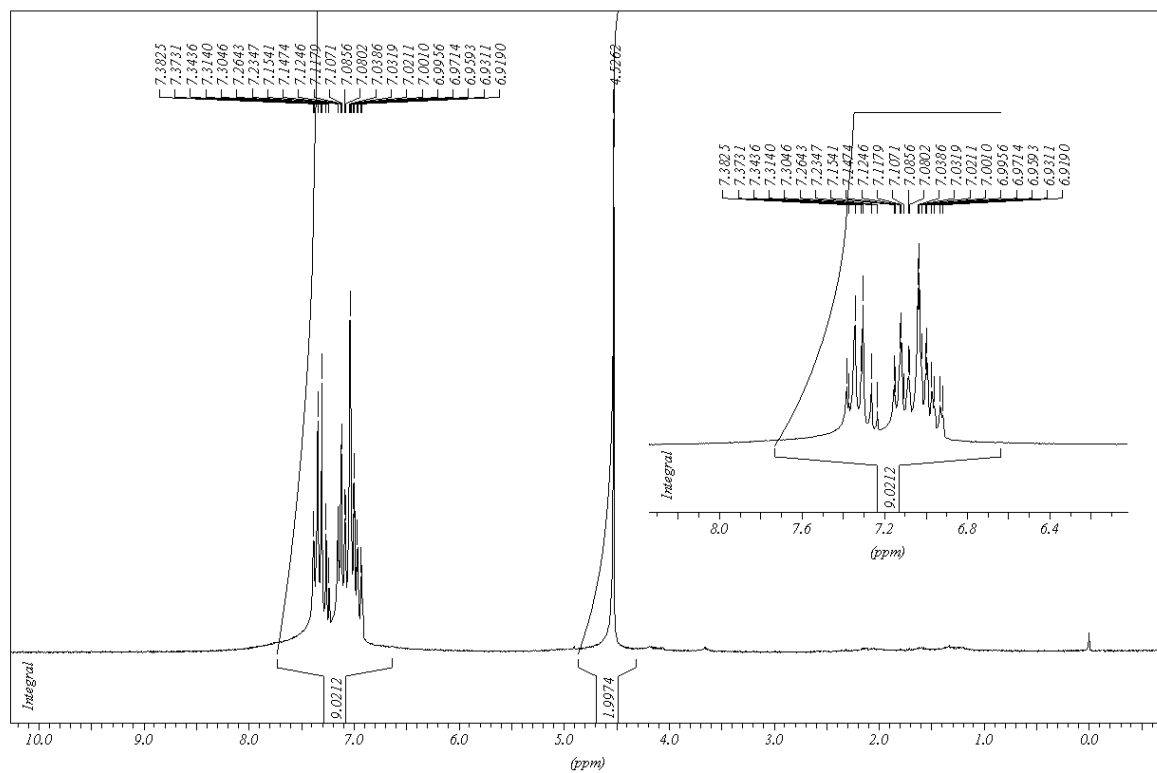
Espectro 45. Espectro de IV para o 1-clorometil-3-fenoxibenzeno **48**



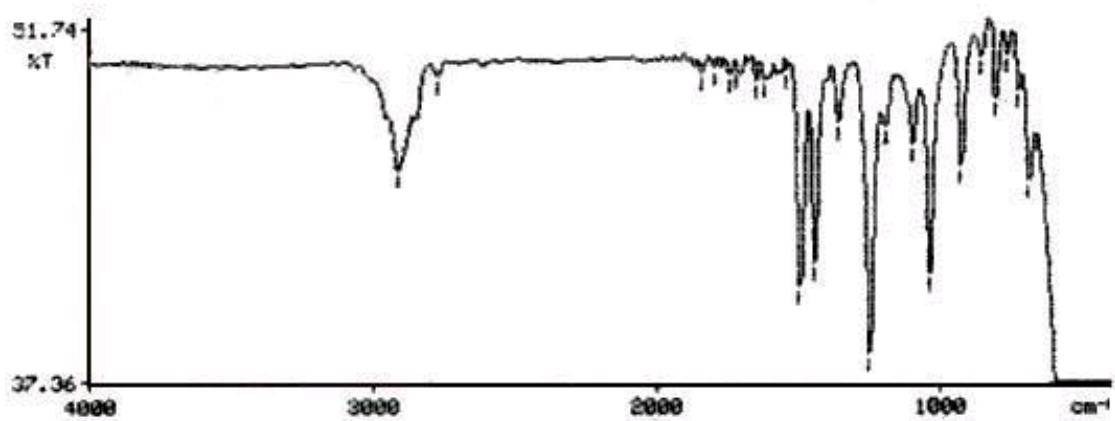
Espectro 46. Espectro de RMN ^{13}C para o 1-clorometil-3-fenoxibenzeno **48**



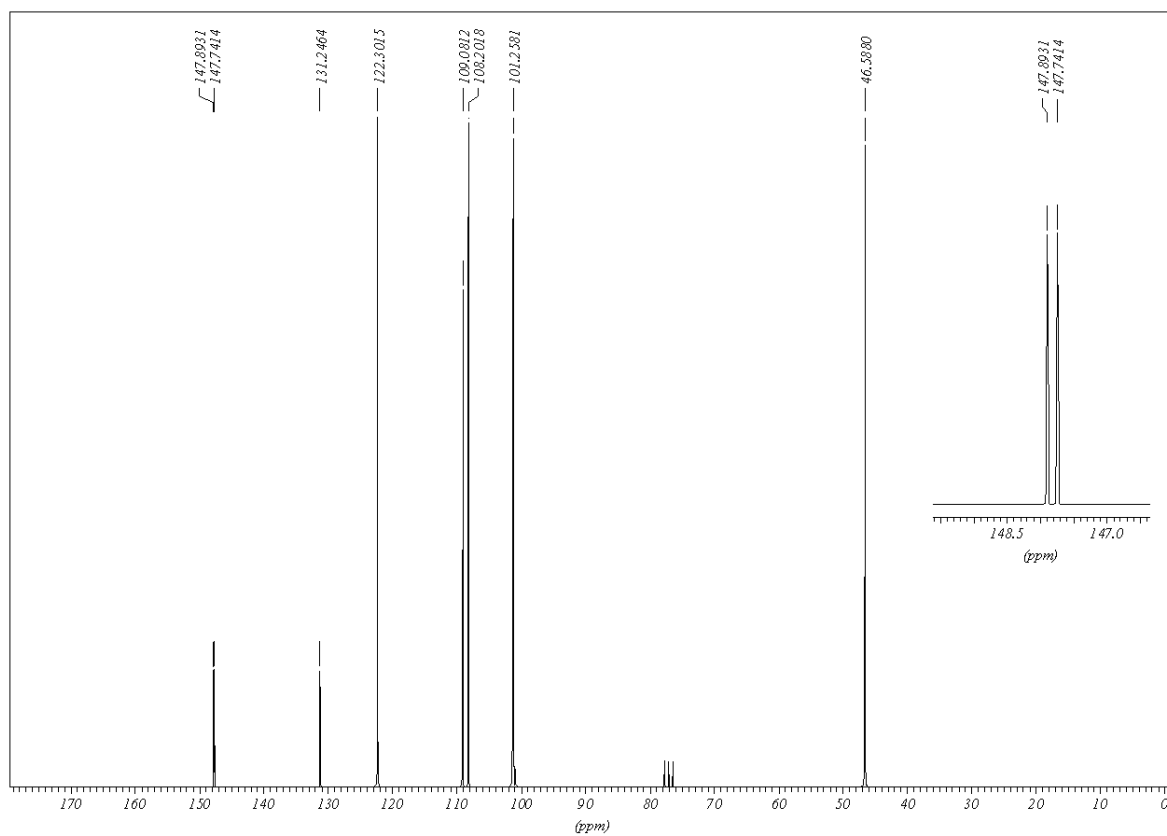
Espectro 47. Espectro de massas para o 1-clorometil-3-fenoxibenzeno **48**



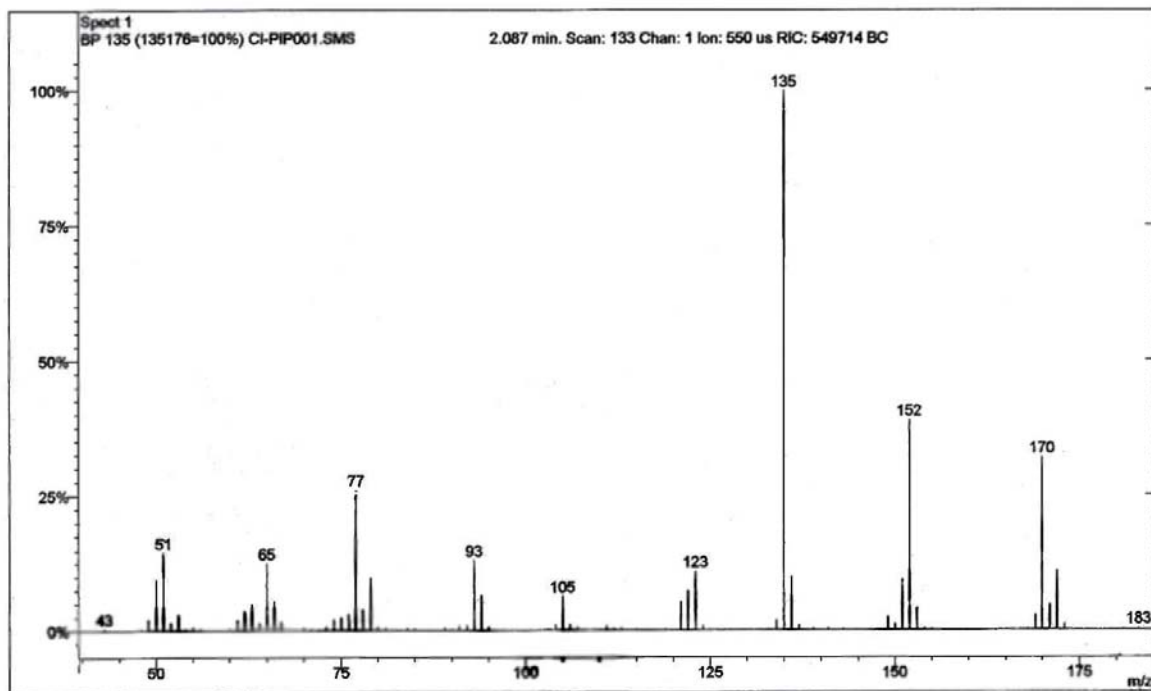
Espectro 48. Espectro de RMN ^1H para o 1-clorometil-3-fenoxibenzeno **48**



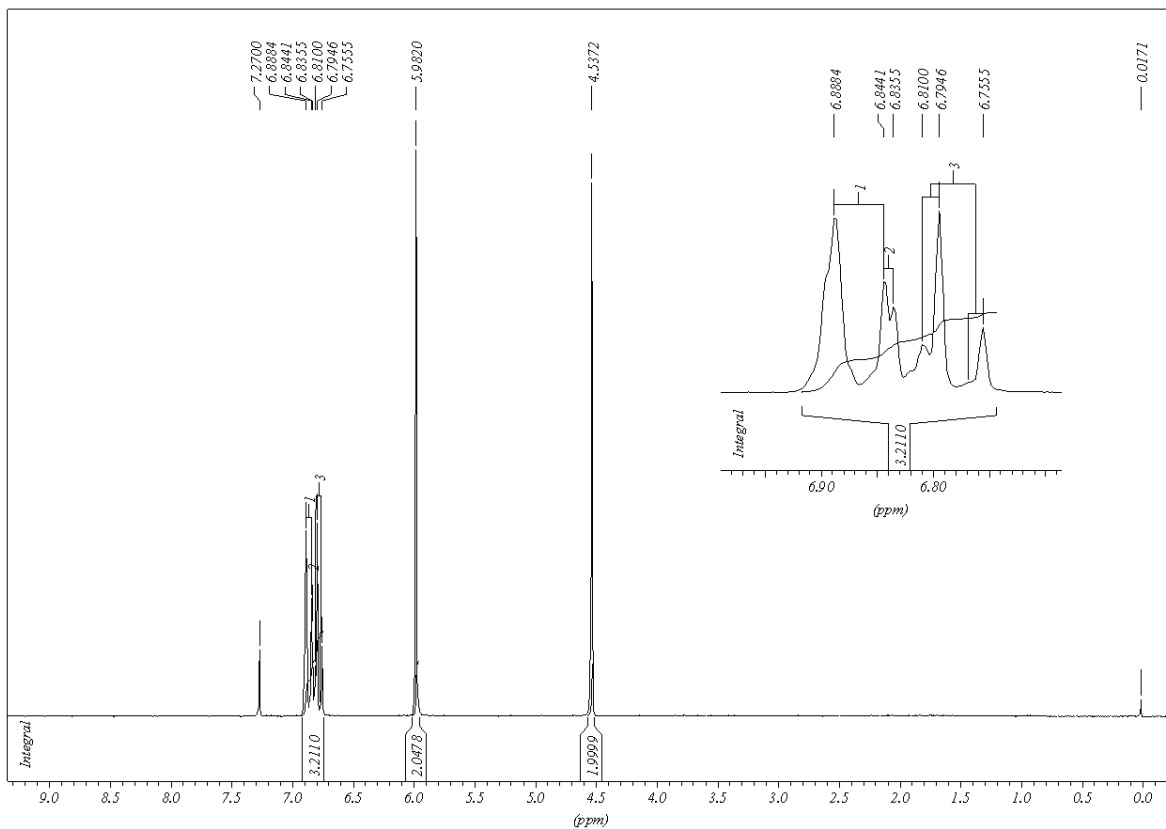
Espectro 49. Espectro de IV para o 1-clorometil-3,4-metilenodioxi-benzeno 49



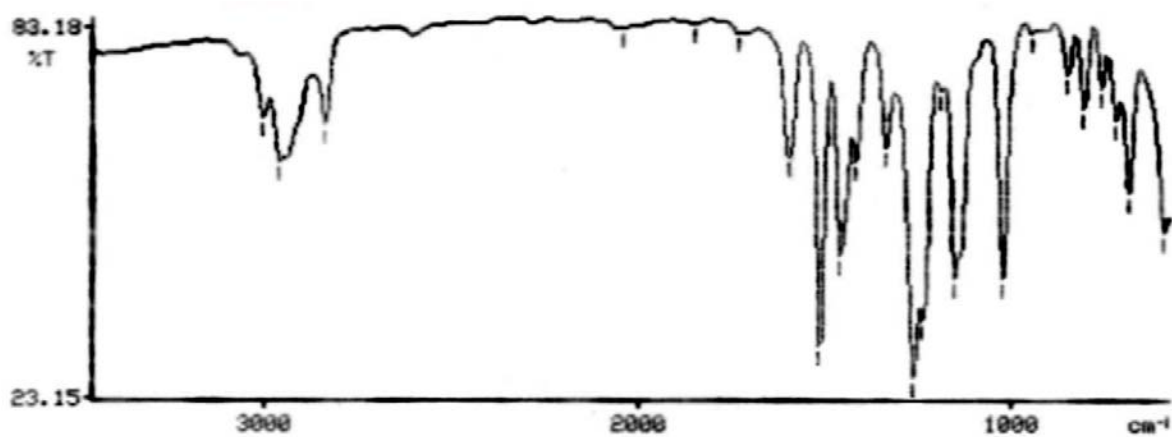
Espectro 50. Espectro de RMN ^{13}C para o 1-clorometil-3,4-metilenodioxi-benzeno 49



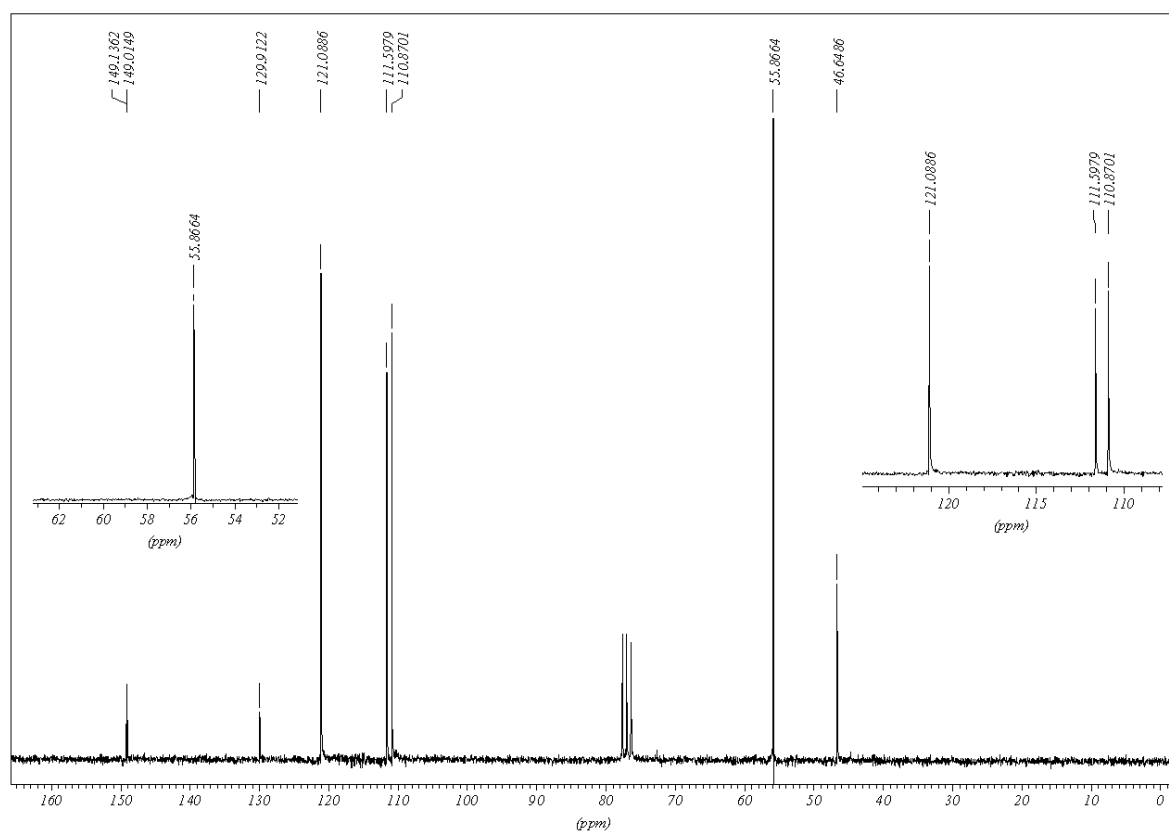
Espectro 51. Espectro de massas para o 1-clorometil-3,4-metilenodioxi-benzeno **49**



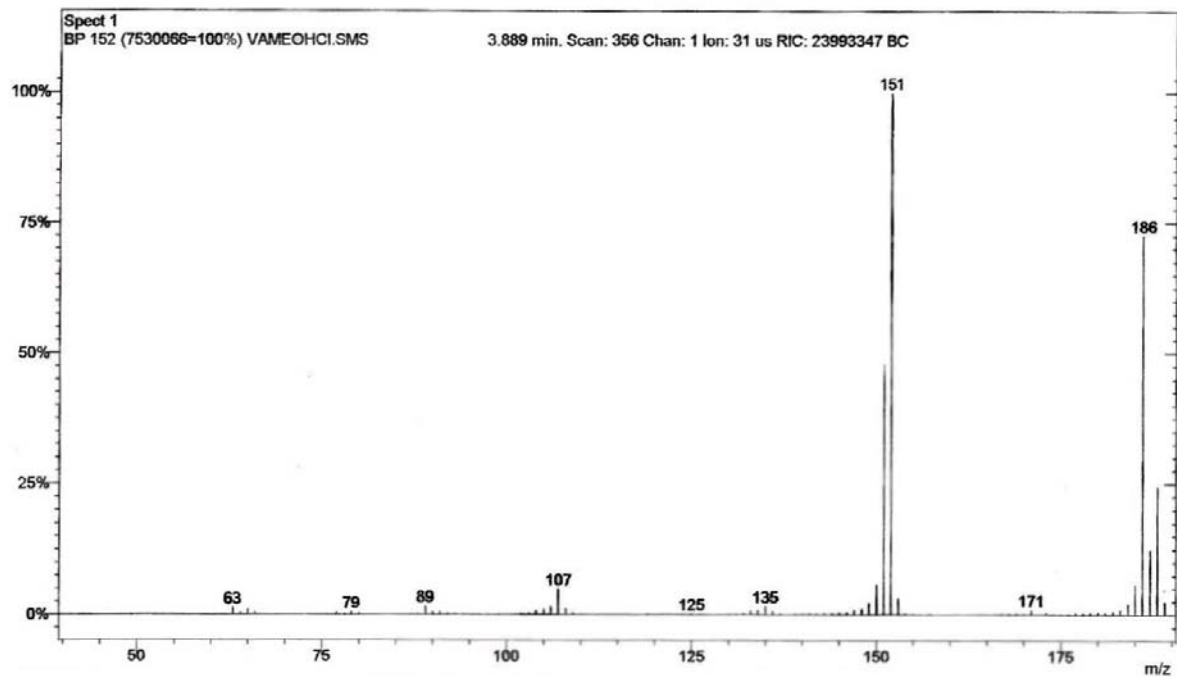
Espectro 52. Espectro de RMN ¹H para o 1-clorometil-3,4-metilenodioxi-benzeno **49**



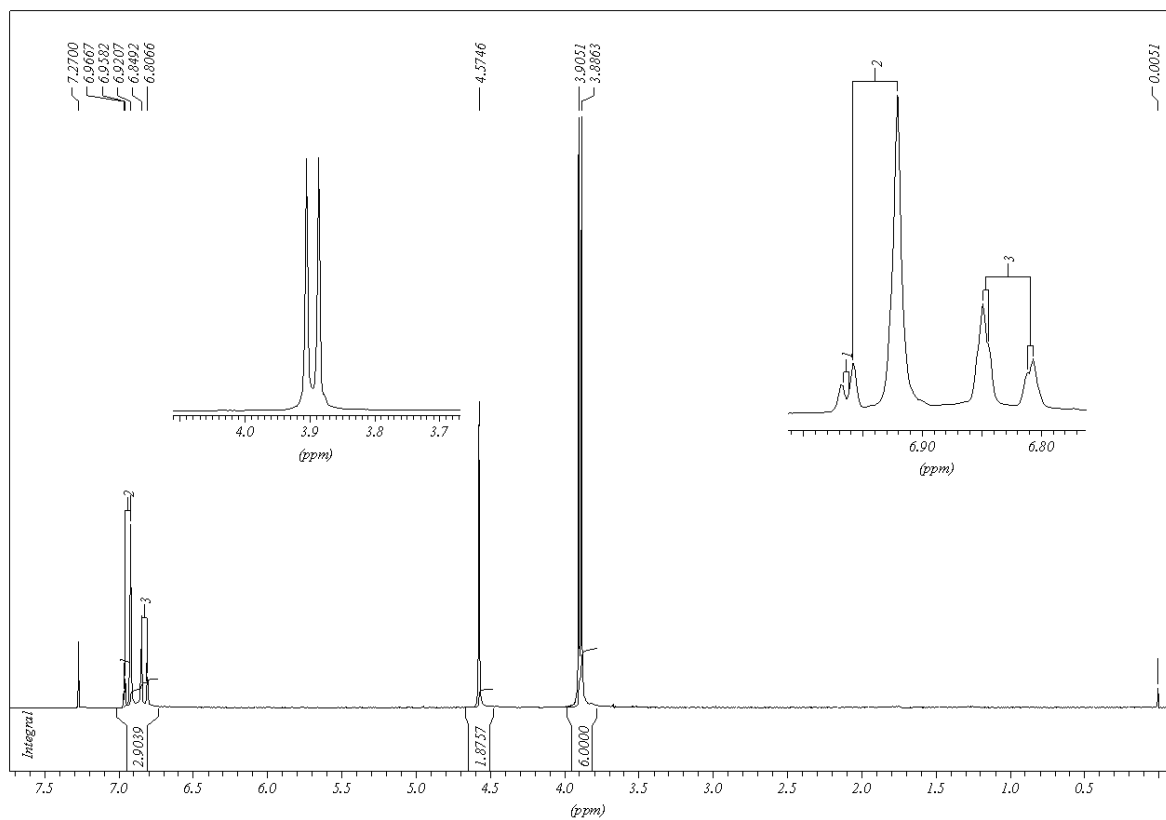
Espectro 53. Espectro de IV para o 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenzeno 50



Espectro 54. Espectro de RMN ^{13}C para o 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenzeno 50



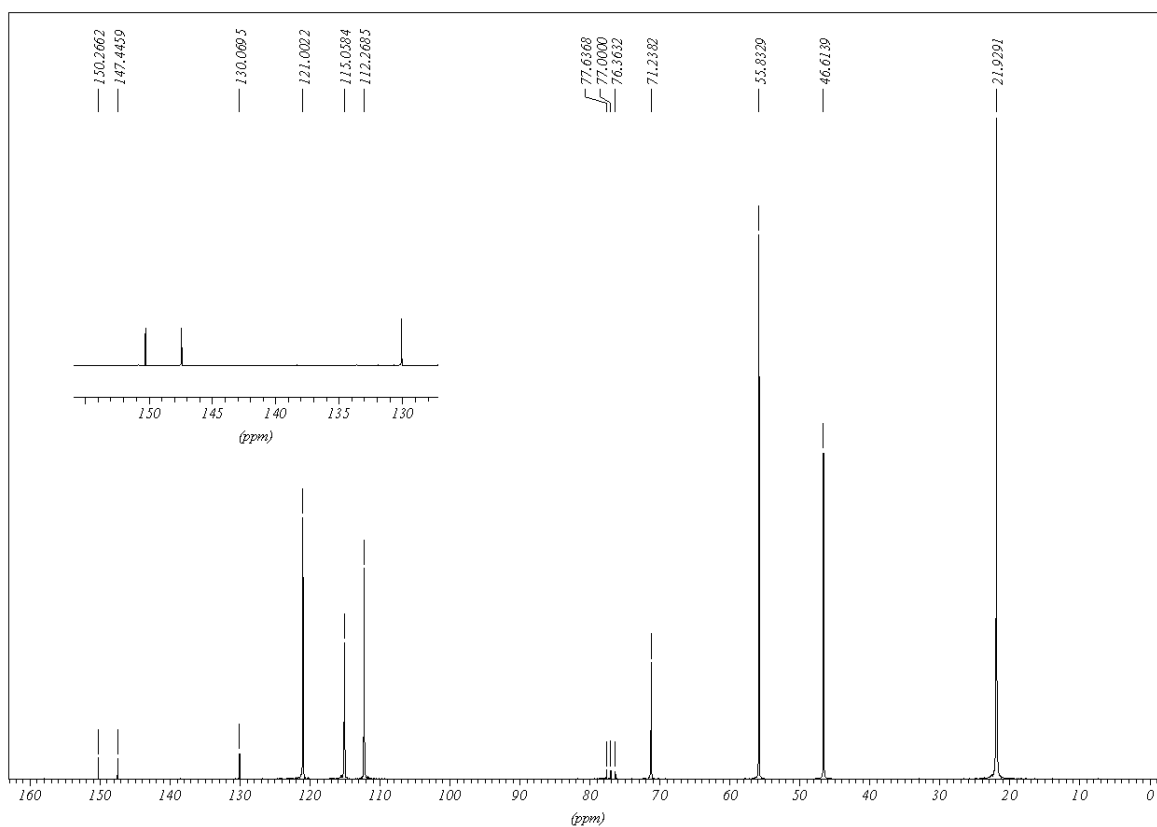
Espectro 55. Espectro de massas para o 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenzeno 50



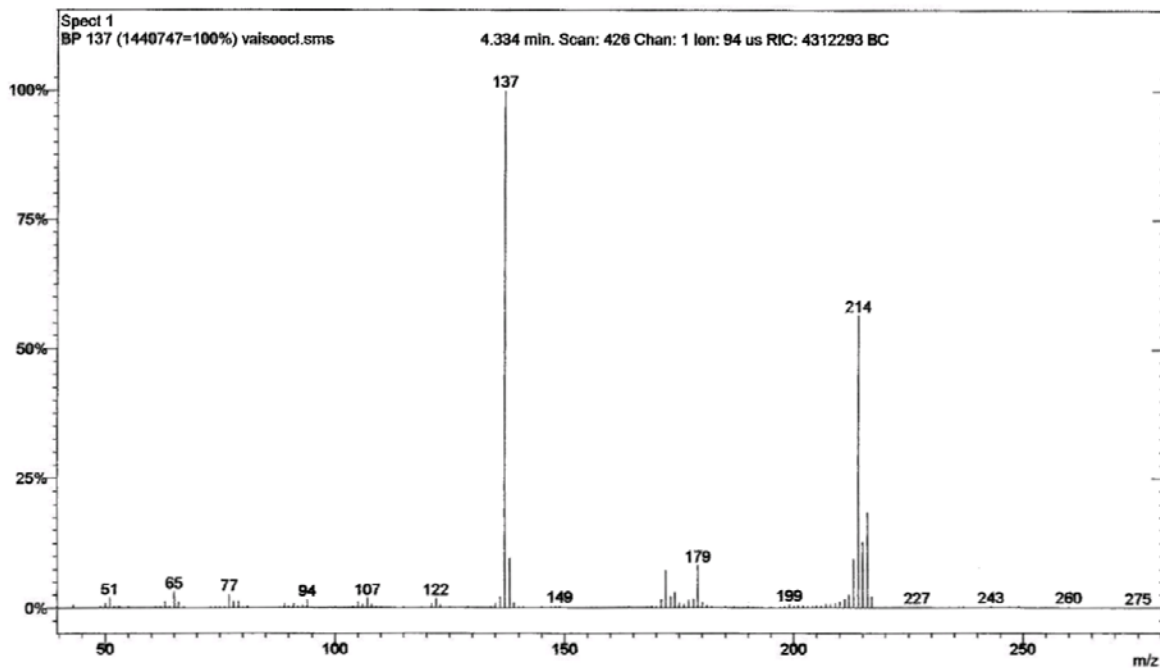
Espectro 56. Espectro de RMN ^1H para o 4-(clorometil)-1,2-dimetoxibenzeno 50



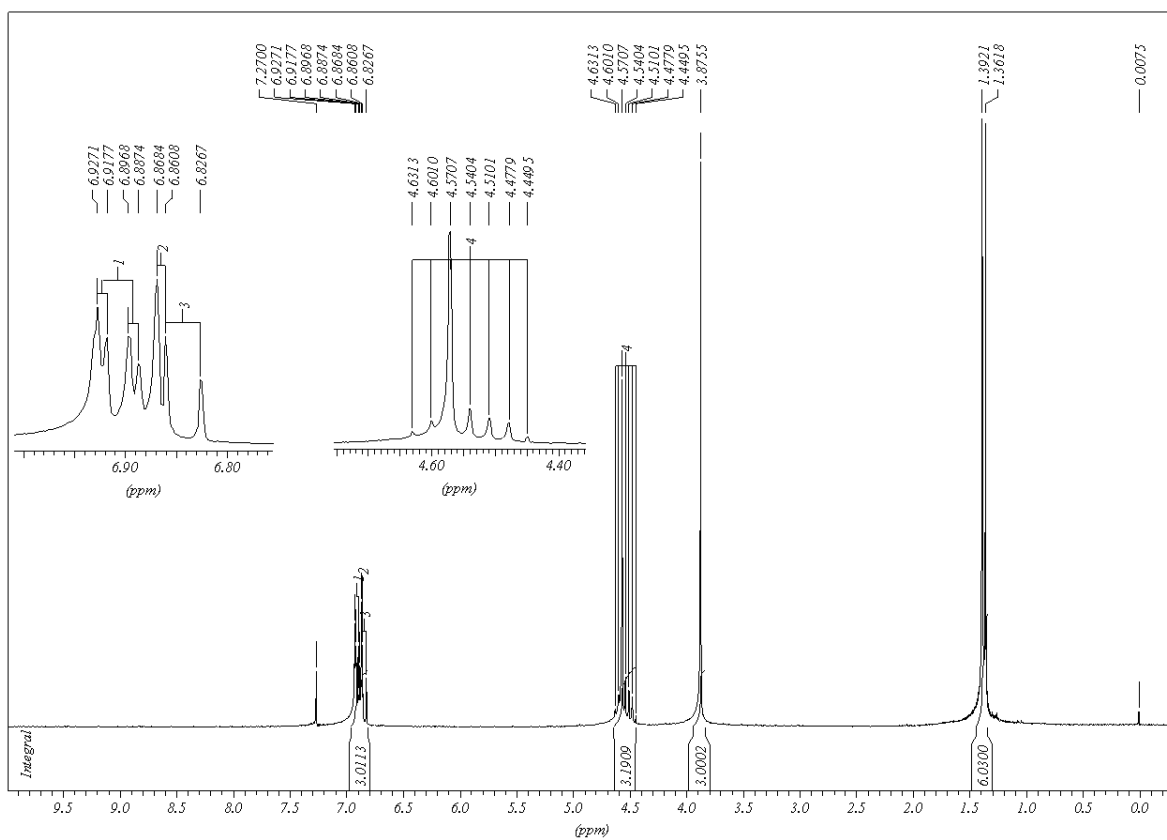
Espectro 57. Espectro de IV para o 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno **51**



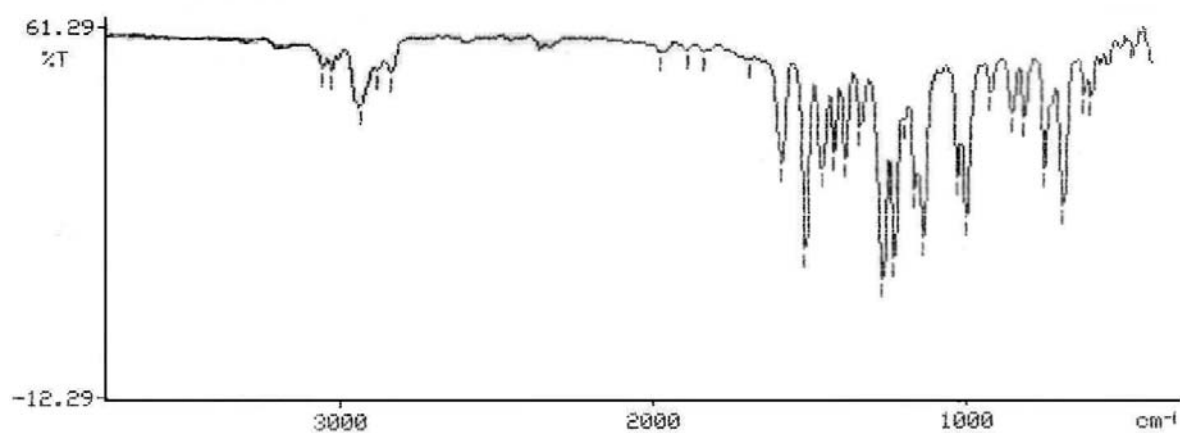
Espectro 58. Espectro de RMN ^{13}C para o 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno **51**



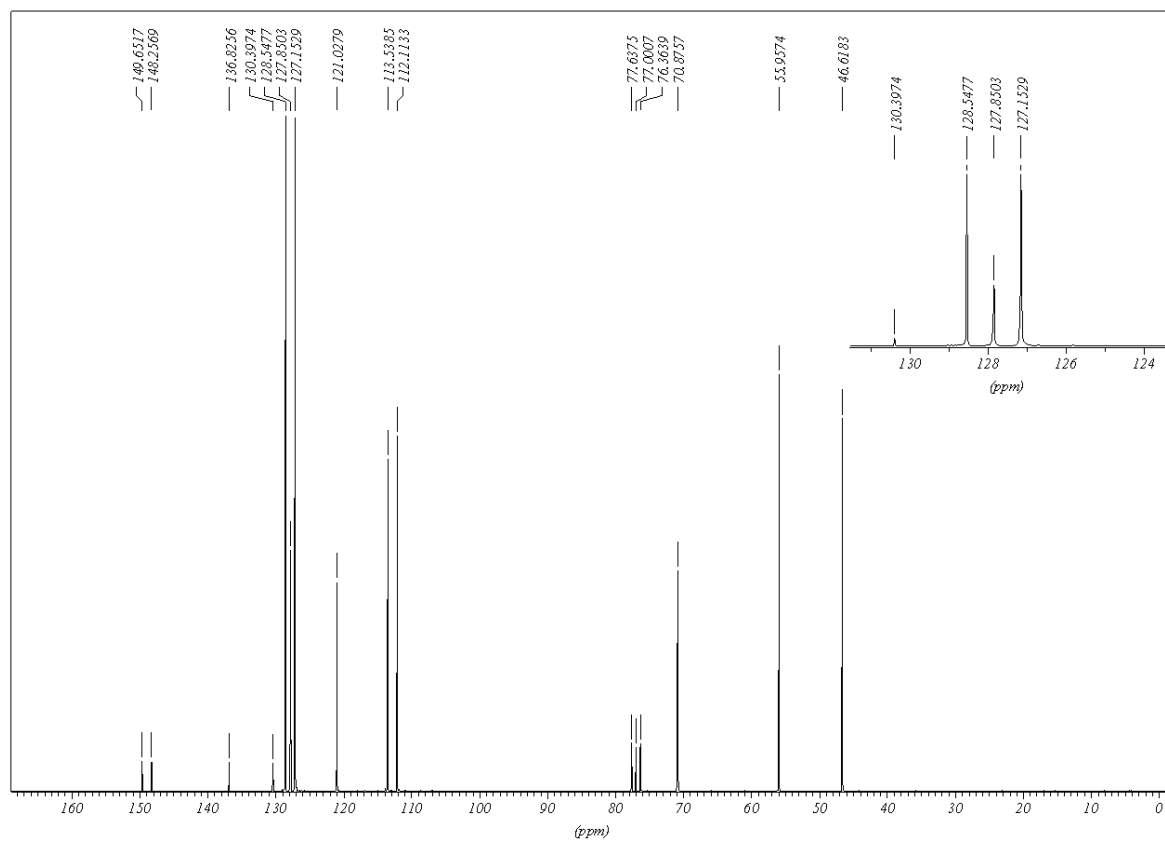
Espectro 59. Espectro de massas para o 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno **51**



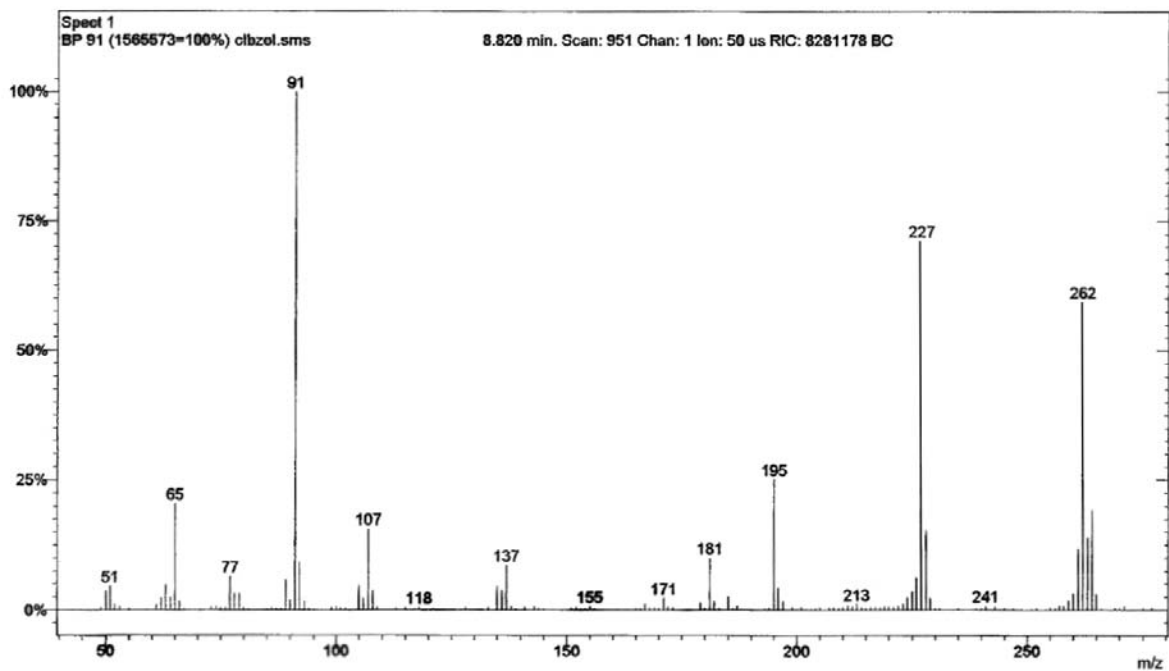
Espectro 60. Espectro de RMN ^1H para o 4-(clorometil)-1-isopropoxi-2-metoxibenzeno **51**



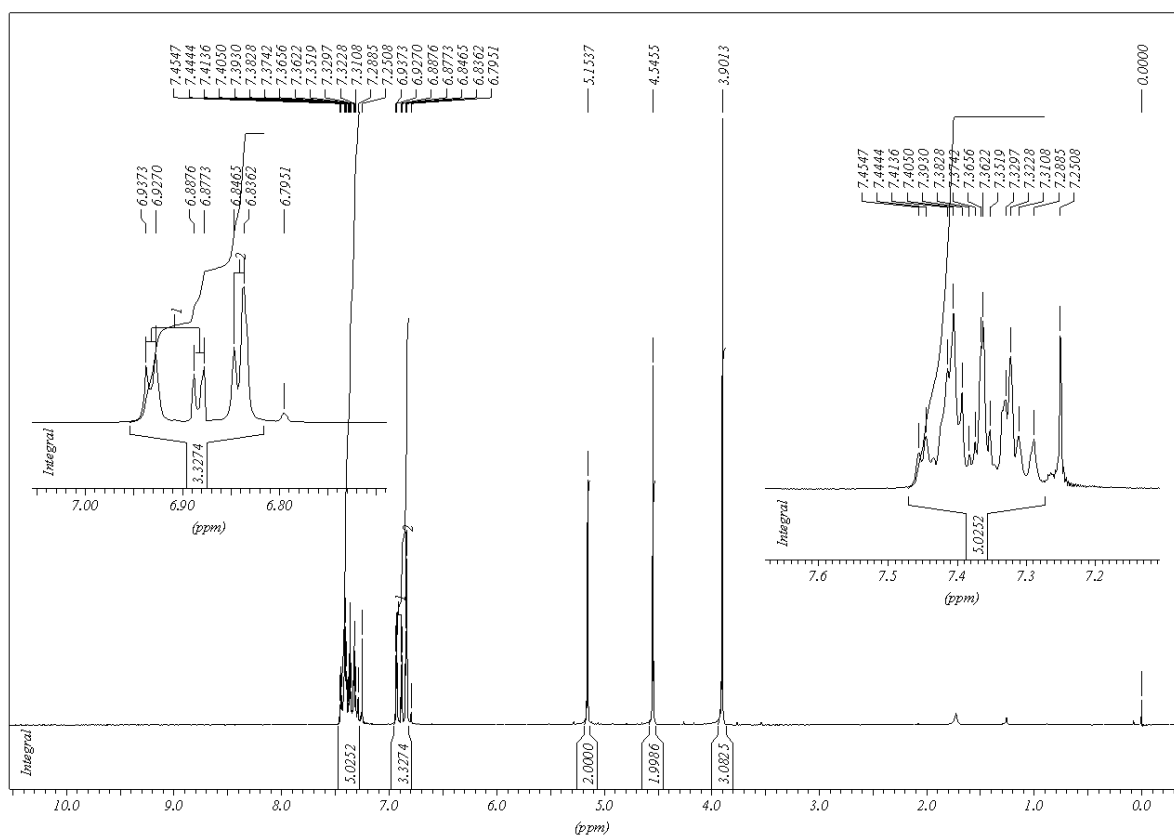
Espectro 61. Espectro de IV para o 1-(benziloxi)- 4-(clorometil)-2-metoxibenzeno 52



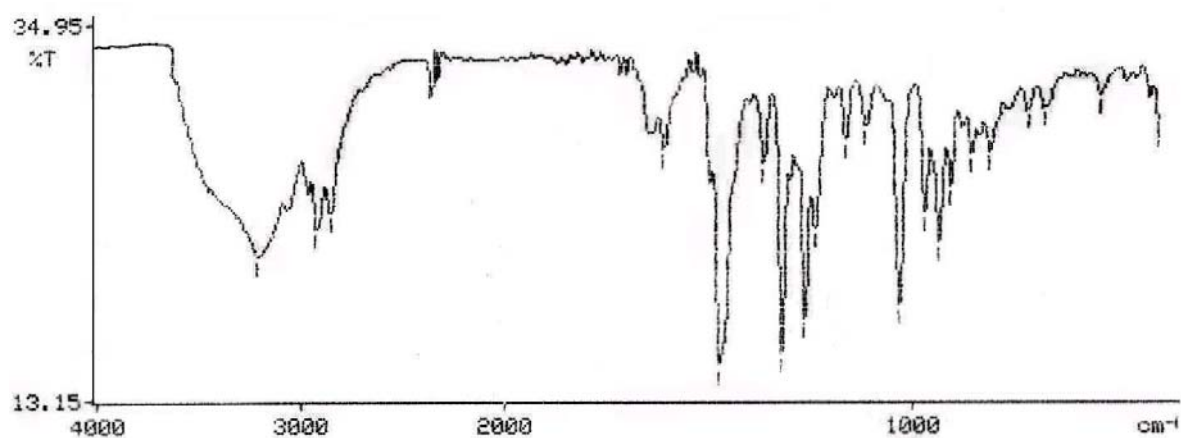
Espectro 62. Espectro de RMN ^{13}C para o 1-(benziloxi)- 4-(clorometil)-2-metoxibenzeno 52



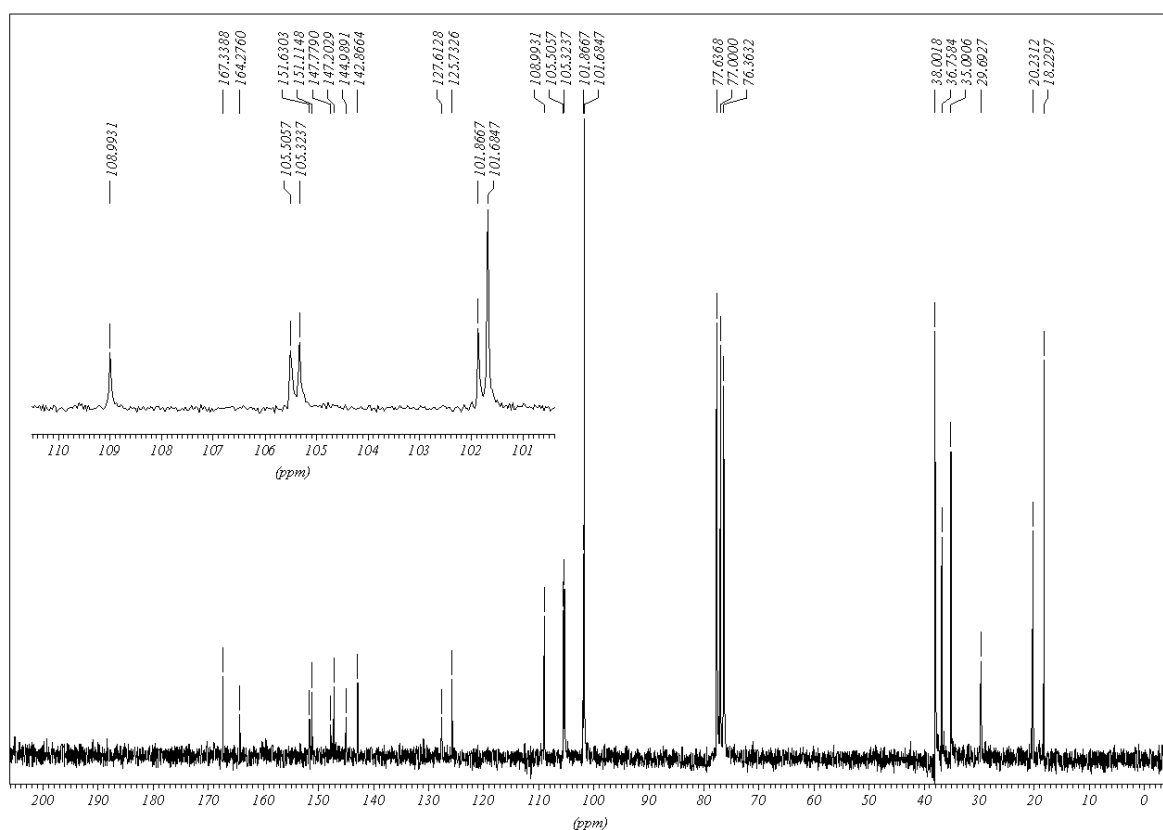
Espectro 63. Espectro de massas para o 1-(benziloxi)- 4-(clorometil)-2-metoxibenzeno 52



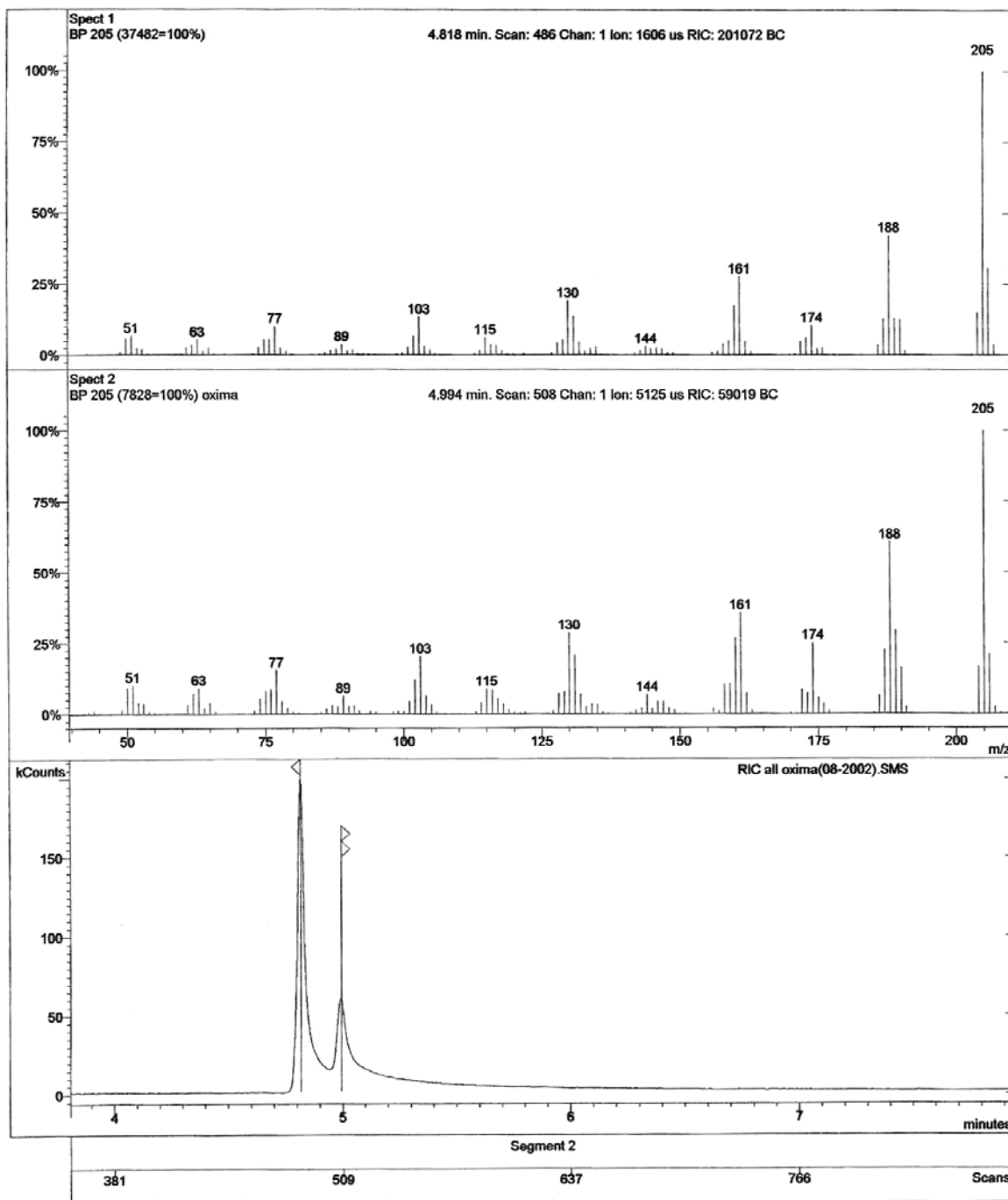
Espectro 64. Espectro de RMN ¹H para o 1-(benziloxi)- 4-(clorometil)-2-metoxibenzeno 52



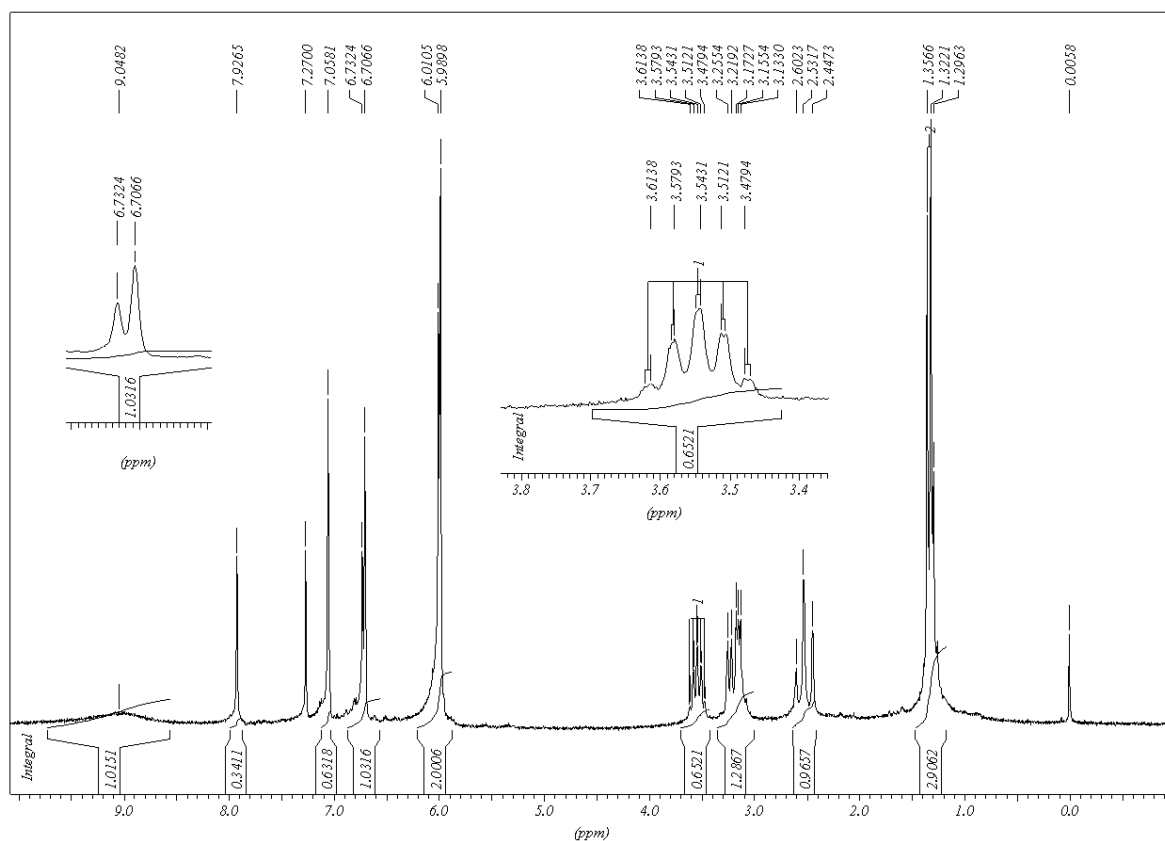
Espectro 65. Espectro de IV para o (5*E*/*Z*)-6-metil-6,7-diidroxi-5H-idenol[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona oxima 24



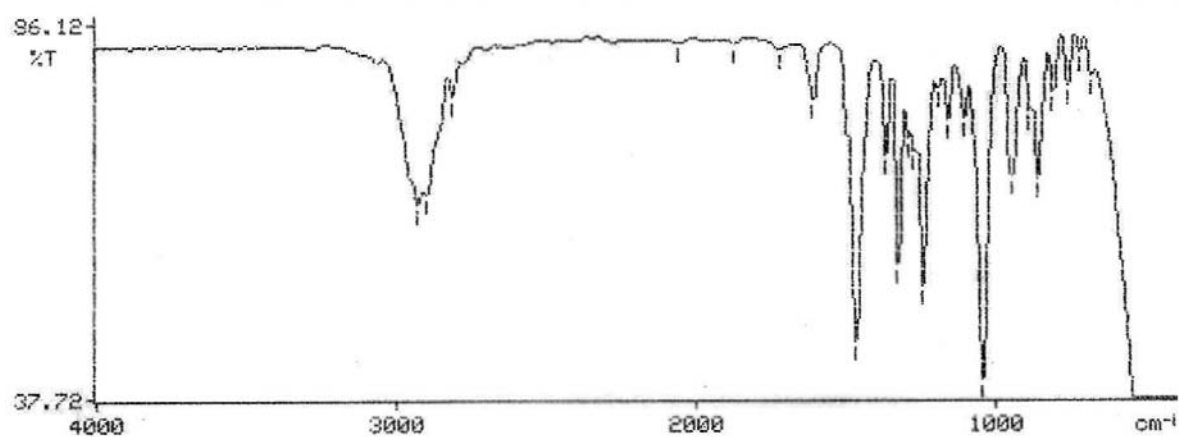
Espectro 66. Espectro de RMN ^{13}C para o (5*E*/*Z*)-6-metil-6,7-diidroxi-5H-idenol[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona oxima 24



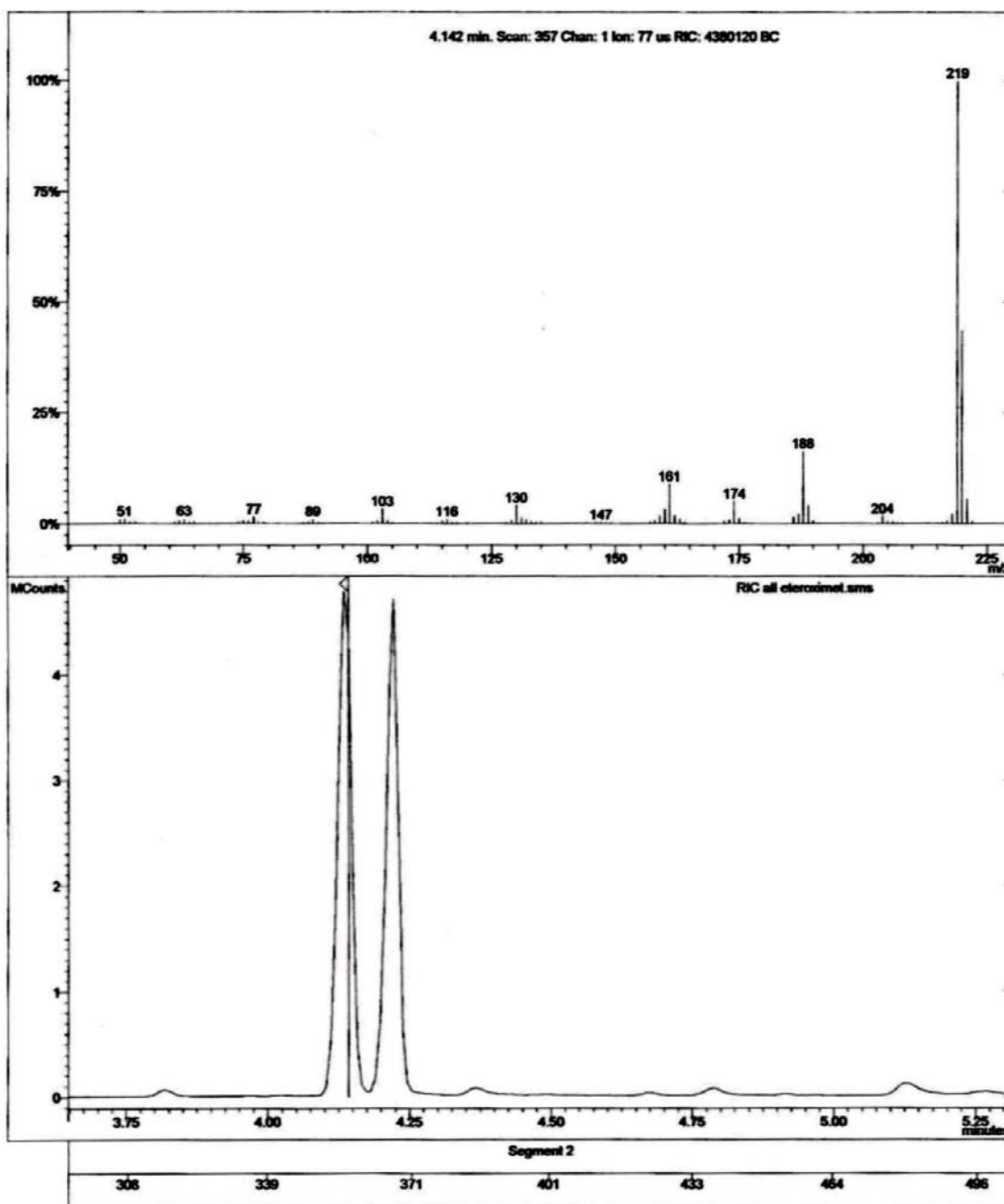
Espectro 67. Espectro de massas para o (5*E/Z*)-6-metil-6,7-diidroxi-5H-ideno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona oxima 24



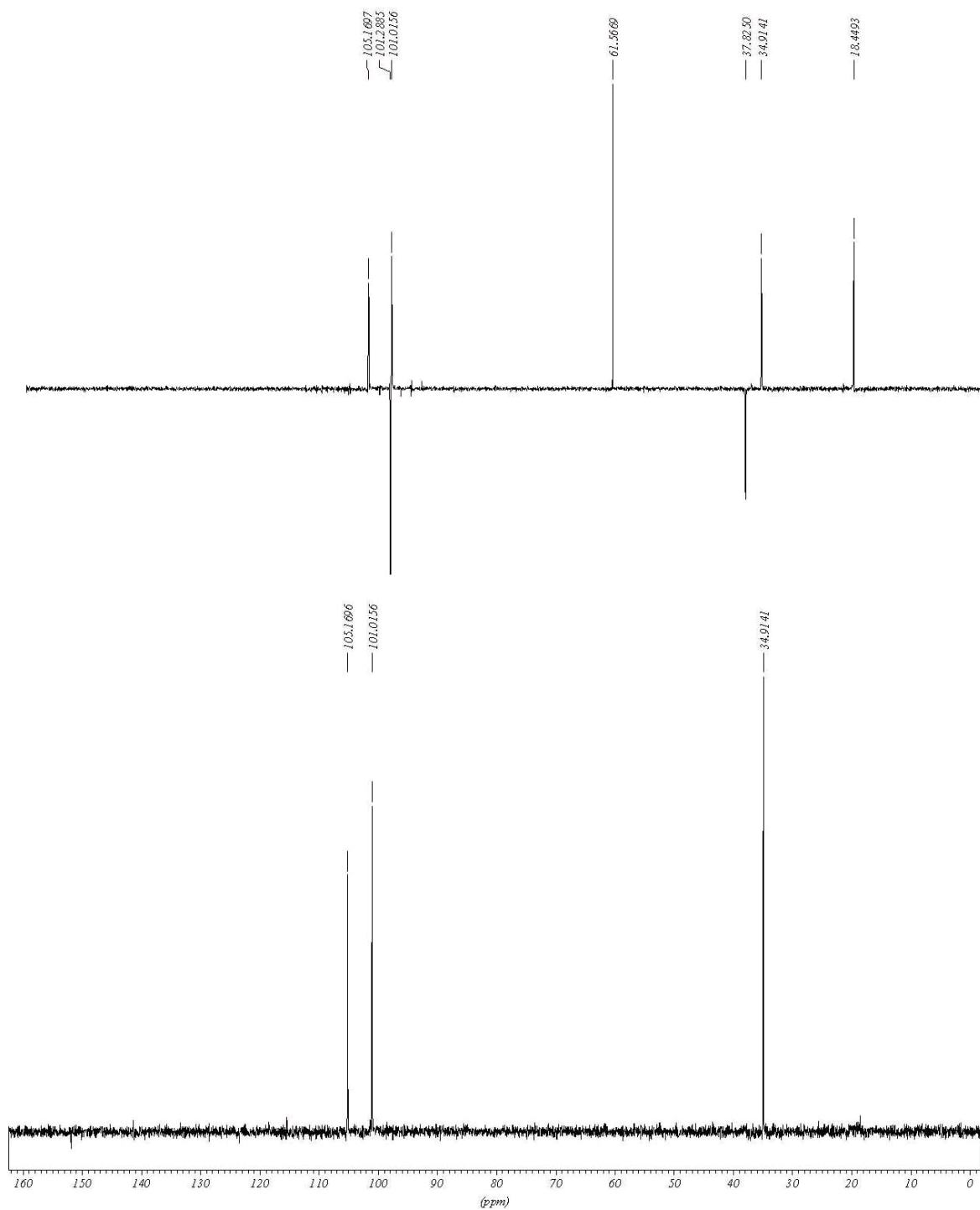
Espectro 68. Espectro de RMN ^1H para o (5*E/Z*)-6-metil-6,7-diidroxi-5*H*-ideno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona oxima **24**



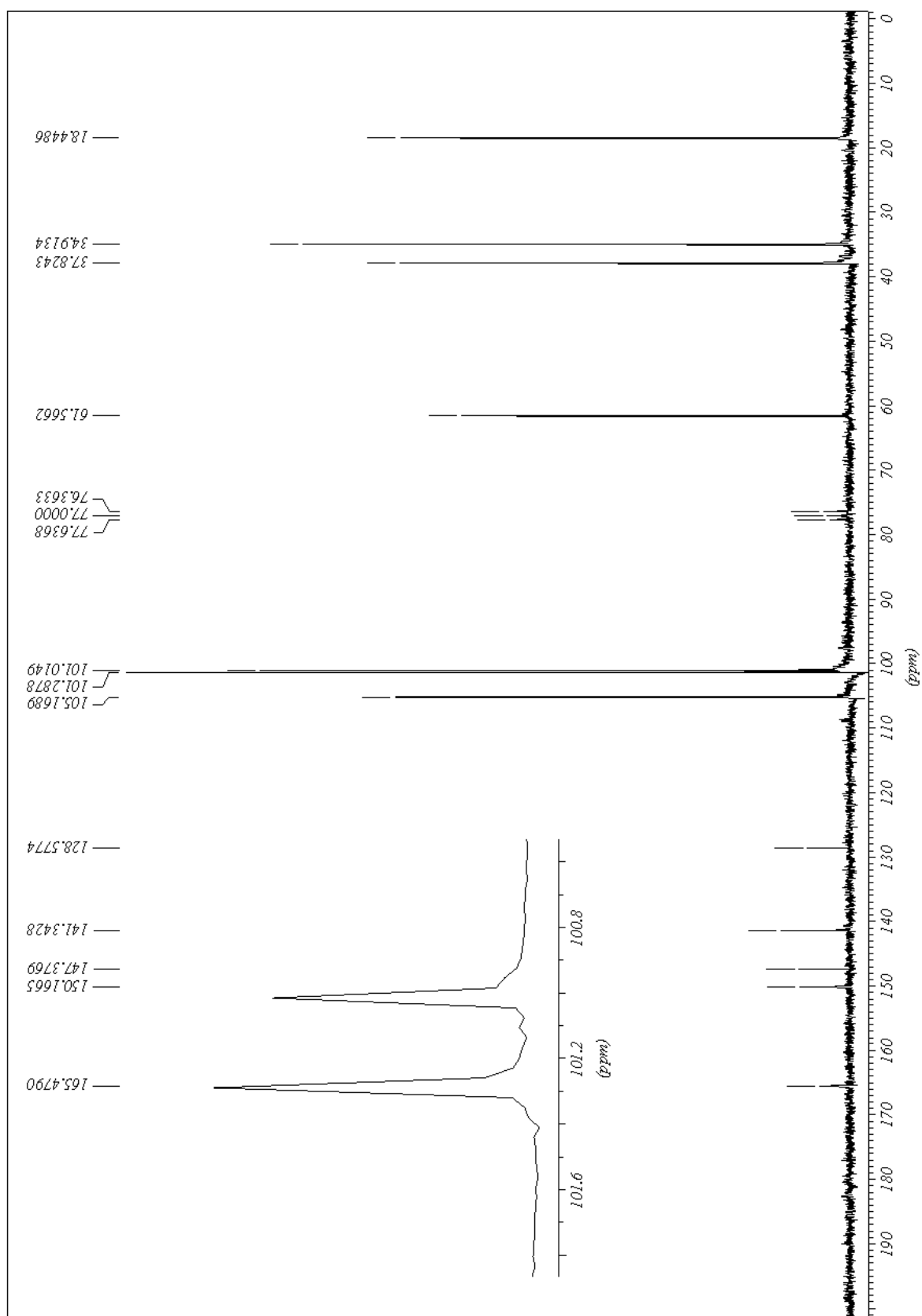
Espectro 69. Espectro de IV para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-metiloxima **13-E**



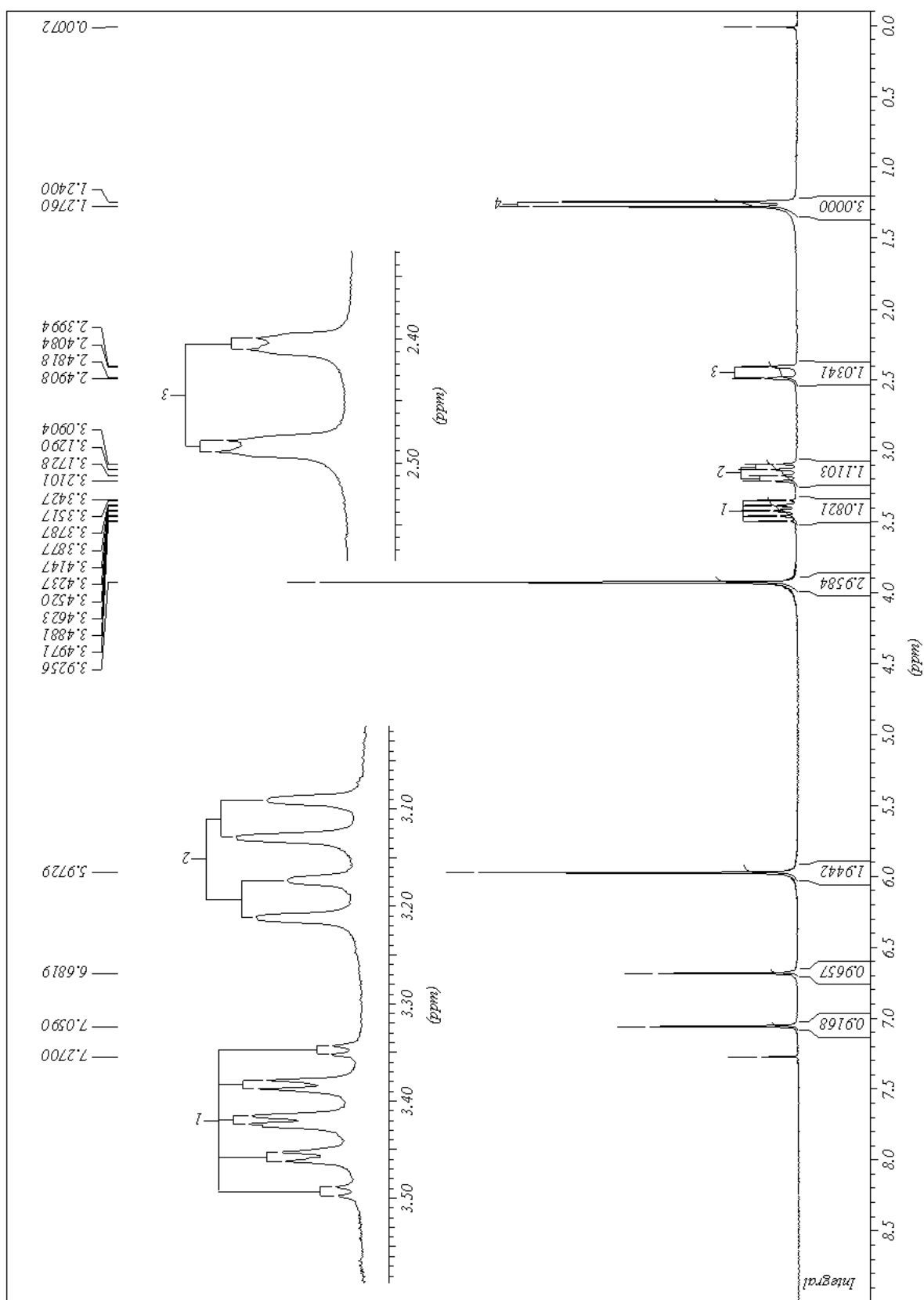
Espectro 70. Espectro de massas para o (*5E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-metiloxima **13-E**



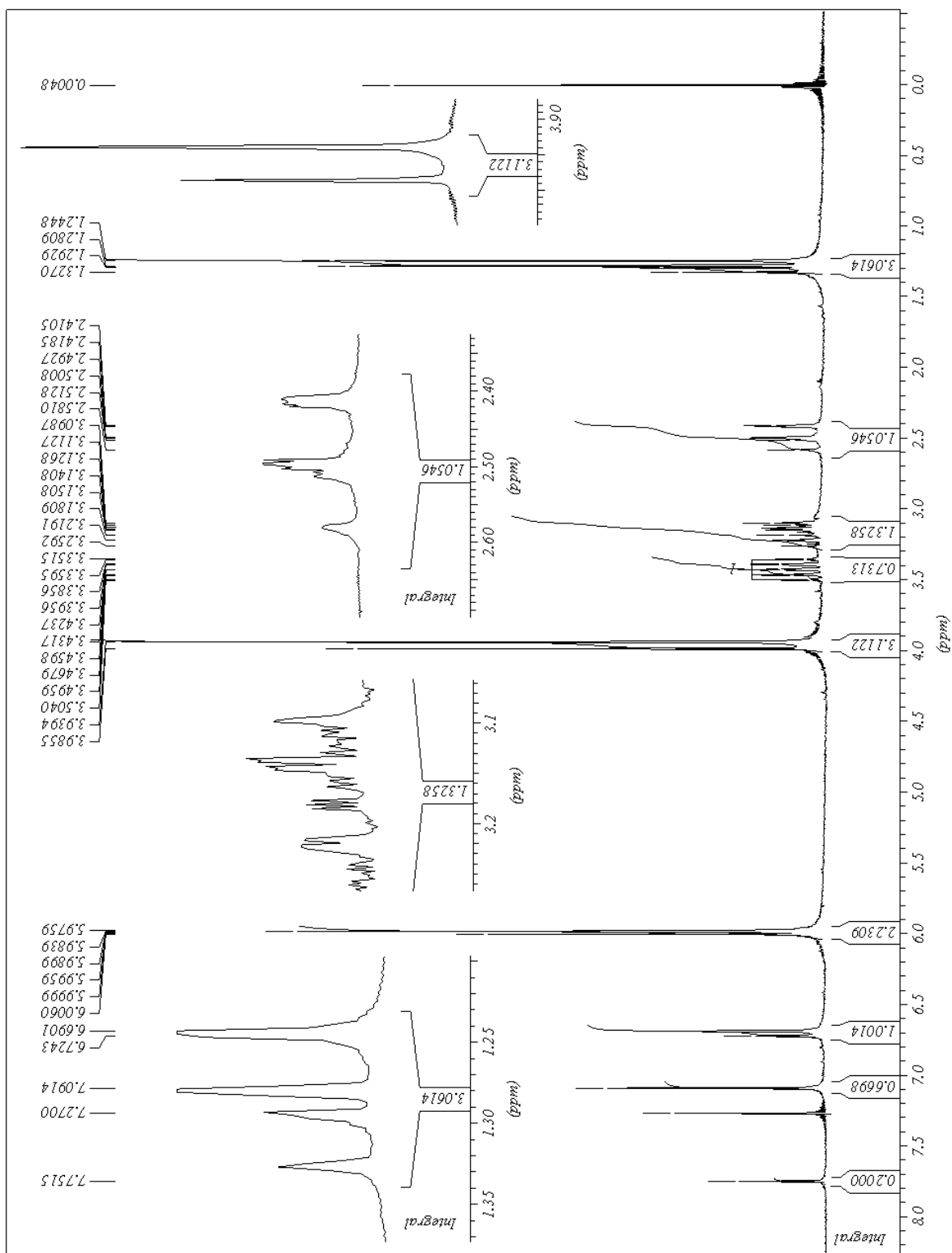
Espectro 71. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-metiloxima **13-E**



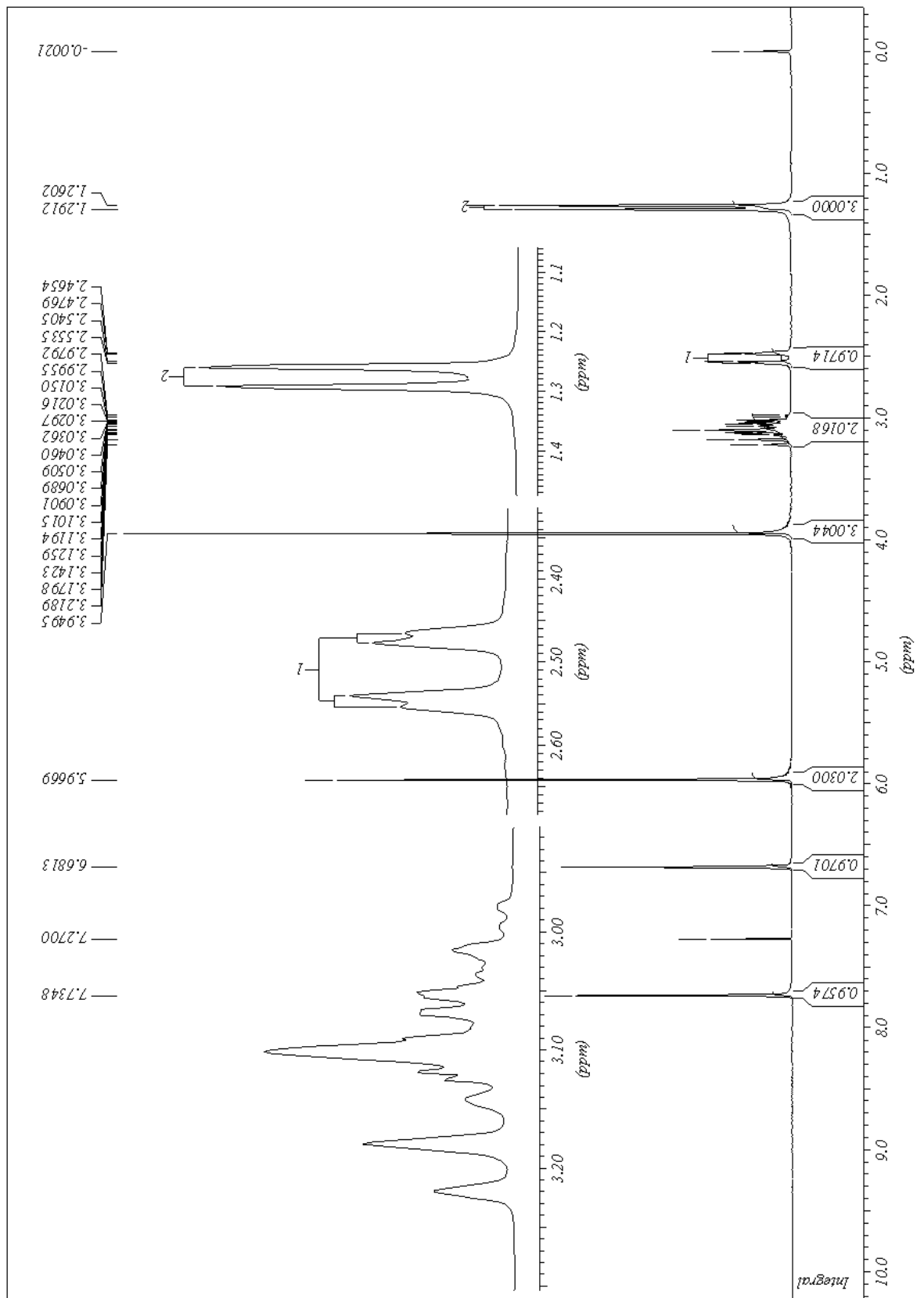
Espectro 72. Espectro de RMN ^{13}C para o (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-metiloxima **13-E**



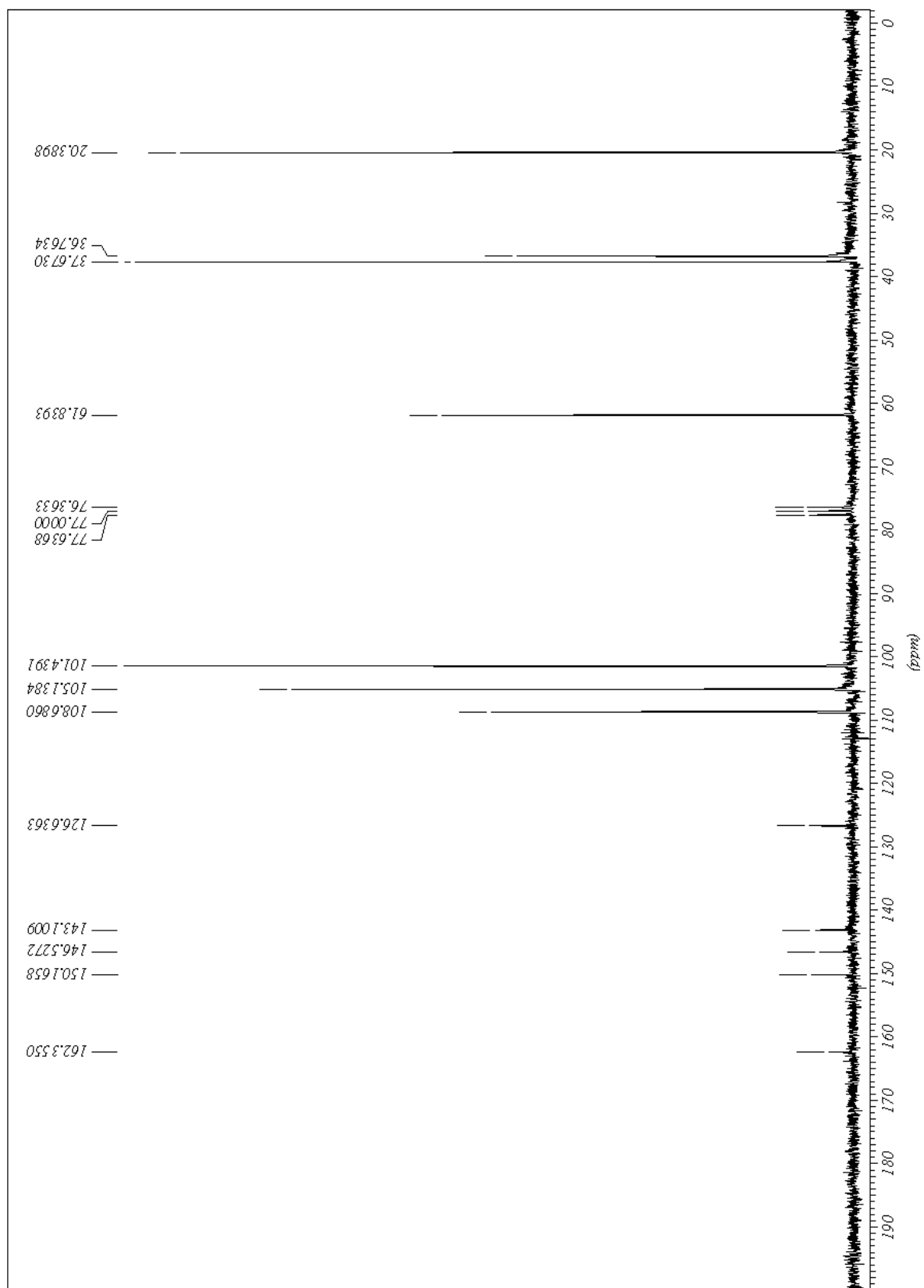
Espectro 73. Espectro de RMN ^1H para o (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-metiloxima **13-E**



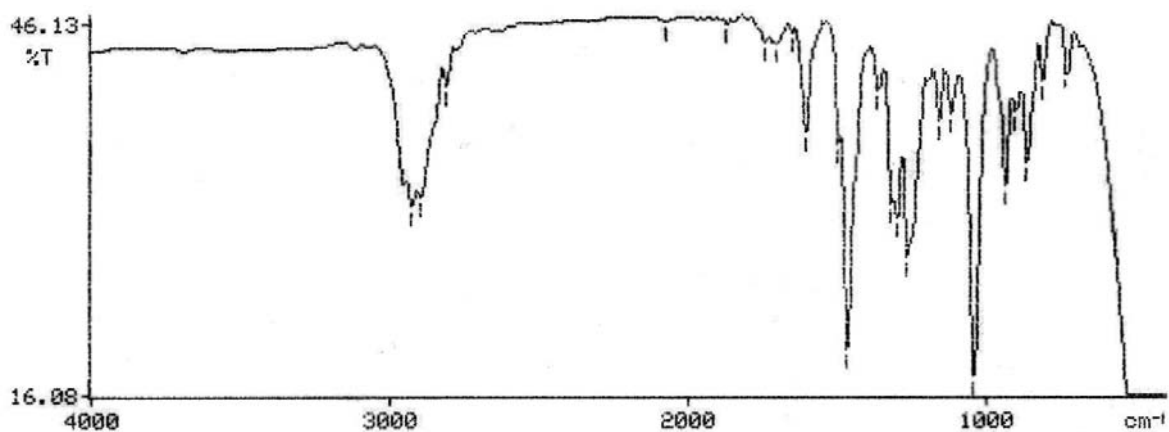
Espectro 74. Espectro de RMN ^1H para o (5E/Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][p-1,3]dioxol-5-ona O-metiloxima **13**



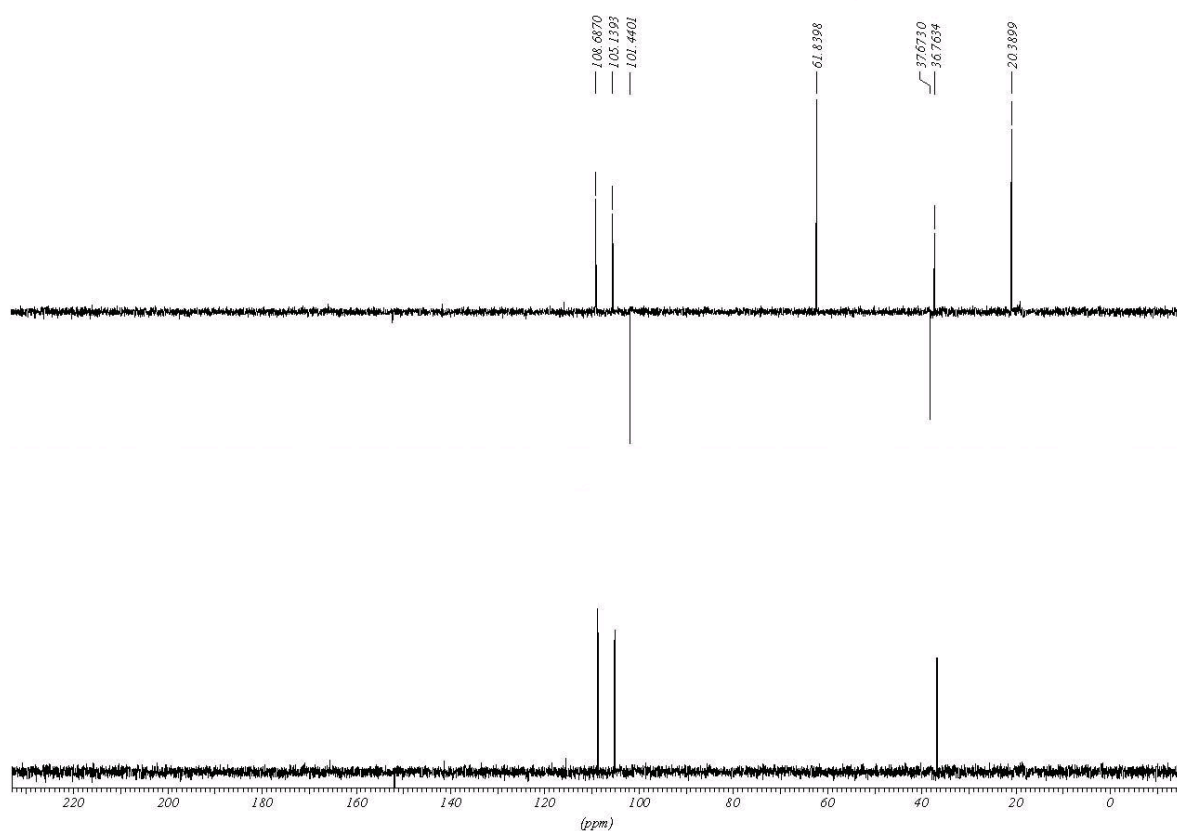
Espectro 75. Espectro de RMN ^1H para o (5Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-metiloxima **13-Z**



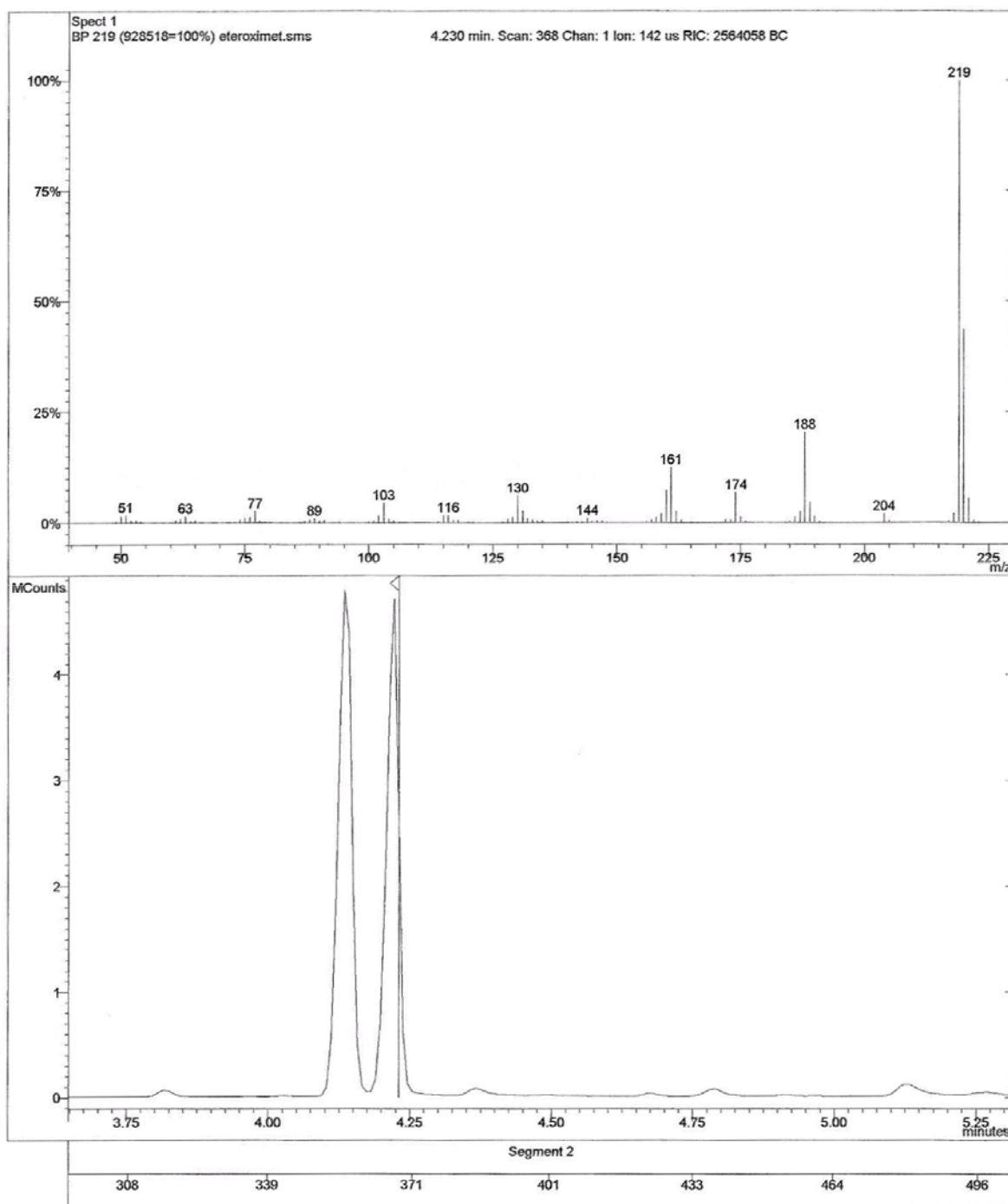
Espectro 76. Espectro de RMN ^{13}C para o (5Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona *O*-metiloxima **13-Z**



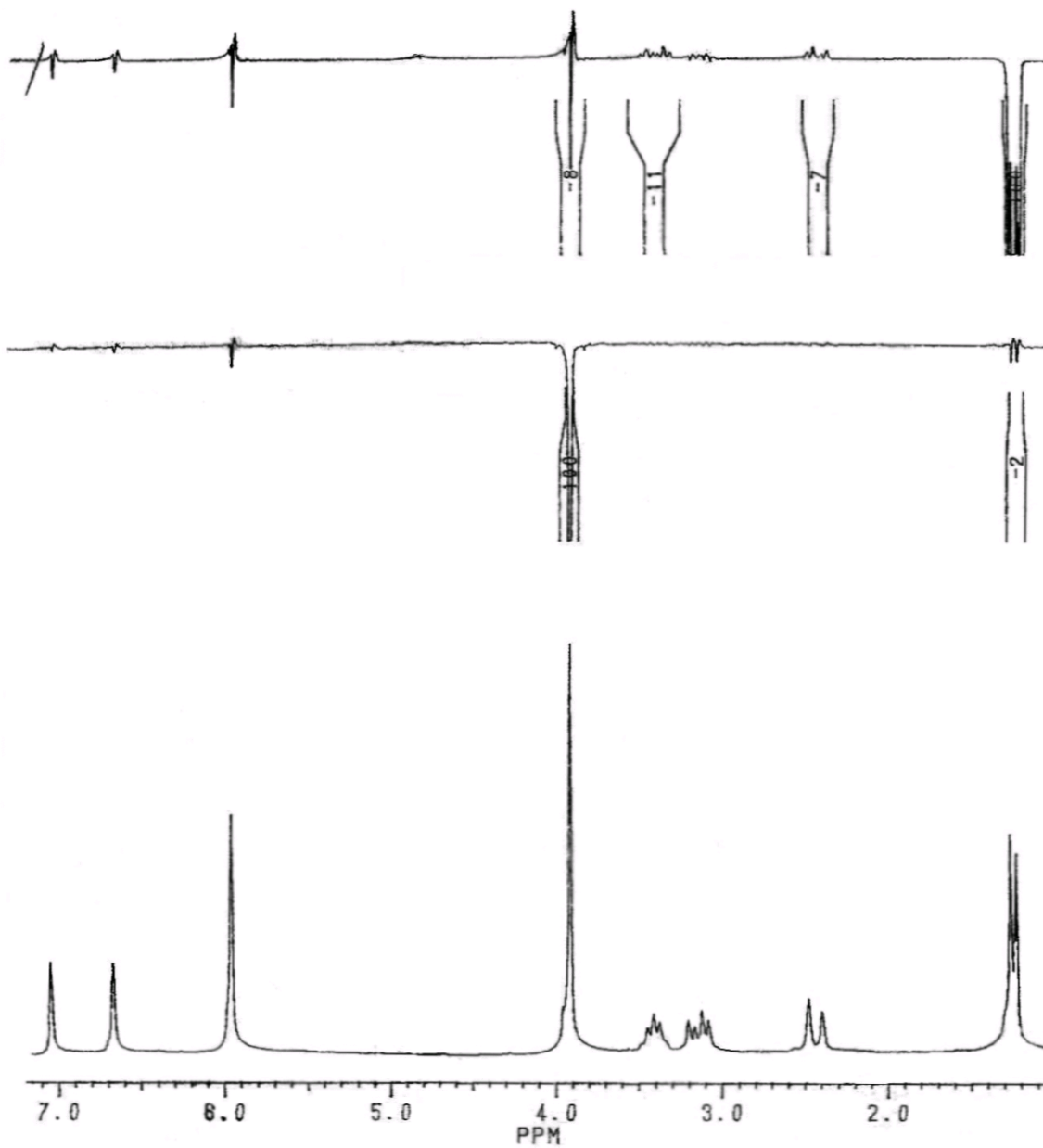
Espectro 77. Espectro de IV para o (5*Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*] [1,3]dioxol-5-ona *O*-metiloxima **13-Z**



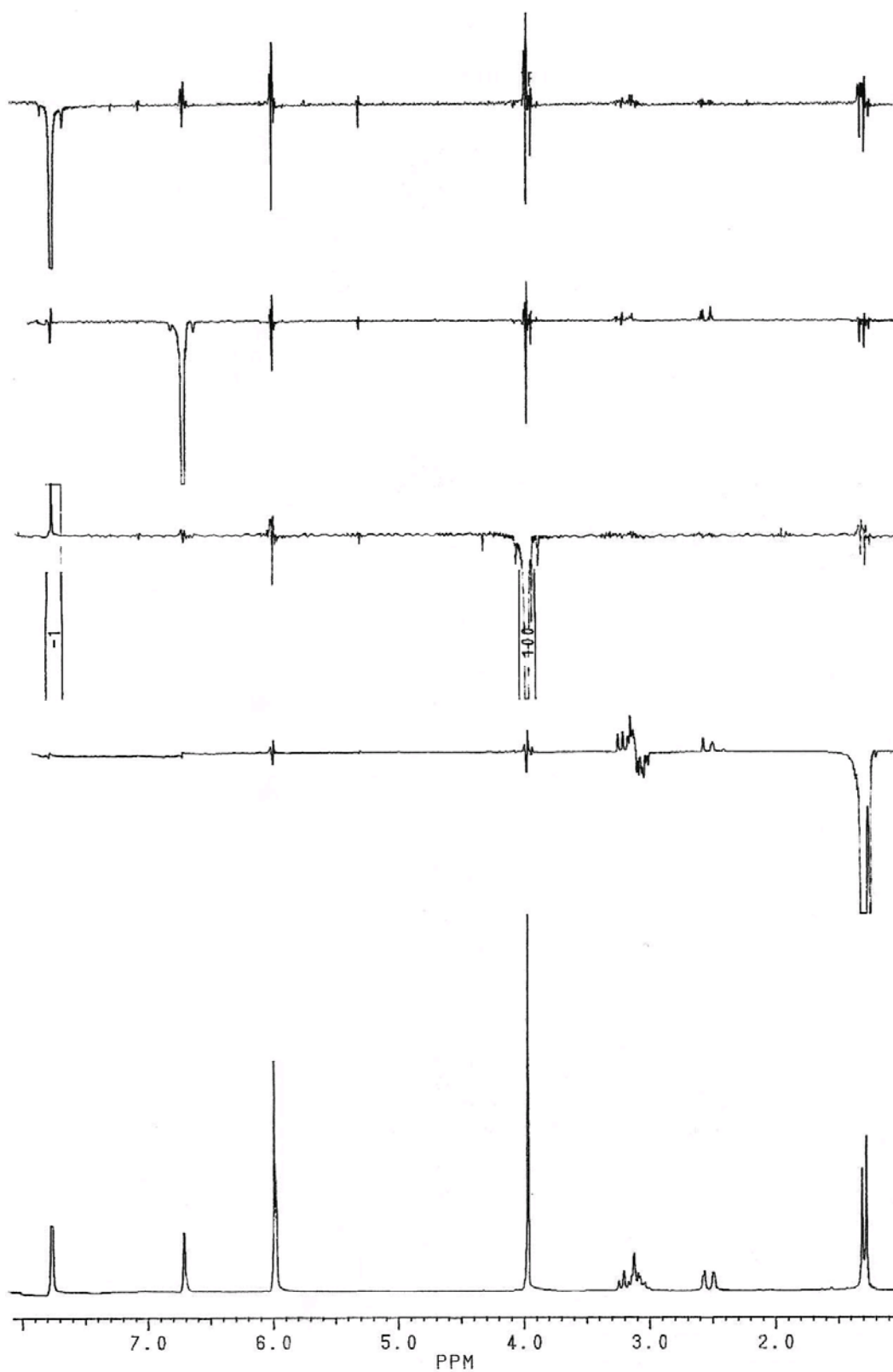
Espectro 78. Espectros de DEPT (90° e 135°) do (5*Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*] [1,3] dioxol-5-ona *O*-metiloxima **13-Z**



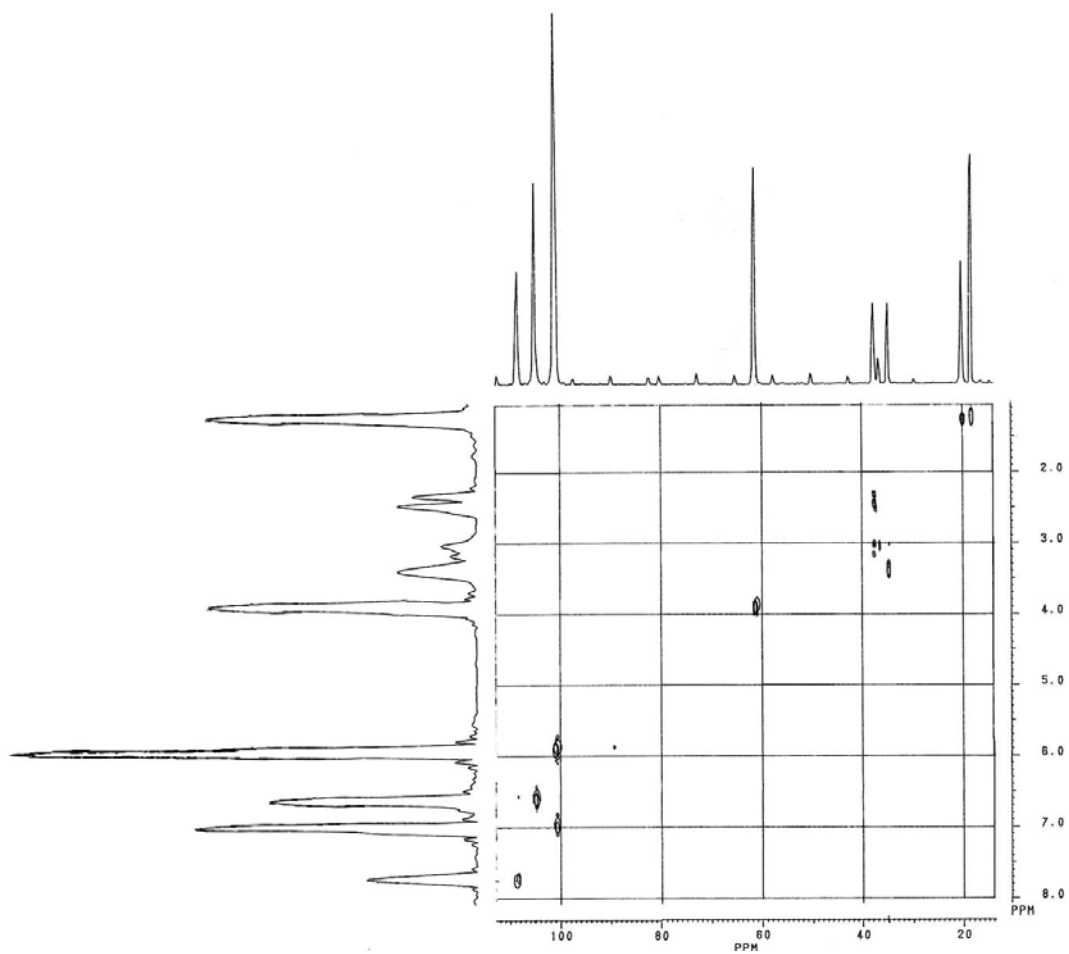
Espectro 79. Espectro de massas para o (5*Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*] [1,3] dioxol-5-ona *O*-metiloxima **13-Z**



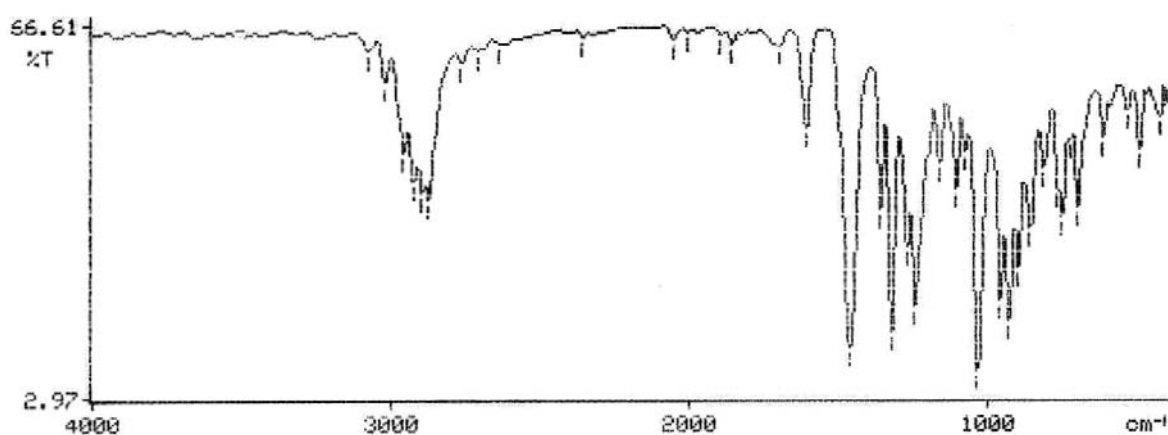
Espectro 80. Experimento de NOE para o (*5E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-metiloxima **13-E**



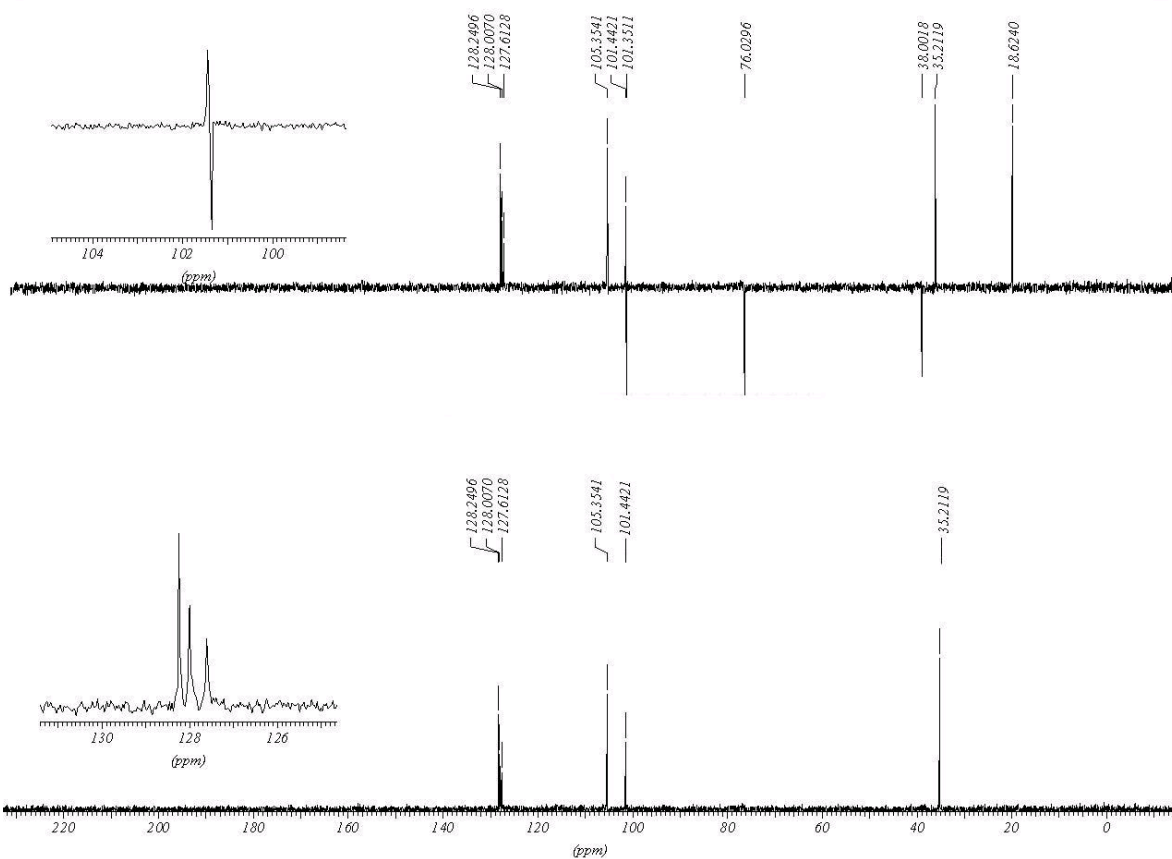
Espectro 81. Experimento de NOE para o (5*Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-metiloxima **13-Z**



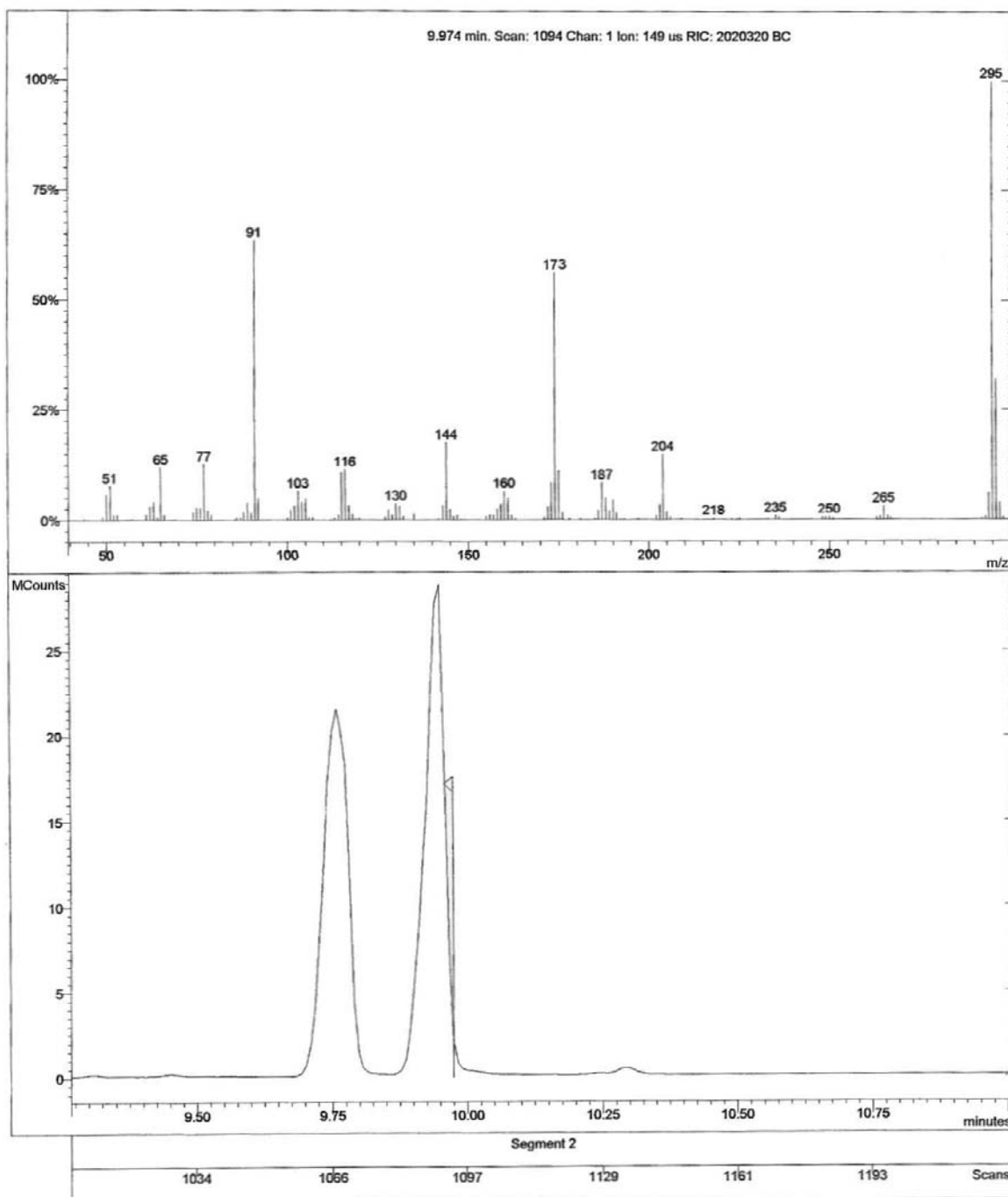
Espectro 82. Experimento de HETCOR para o (5*E/Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*] [1,3]dioxol-5-ona *O*-metiloxima **13**



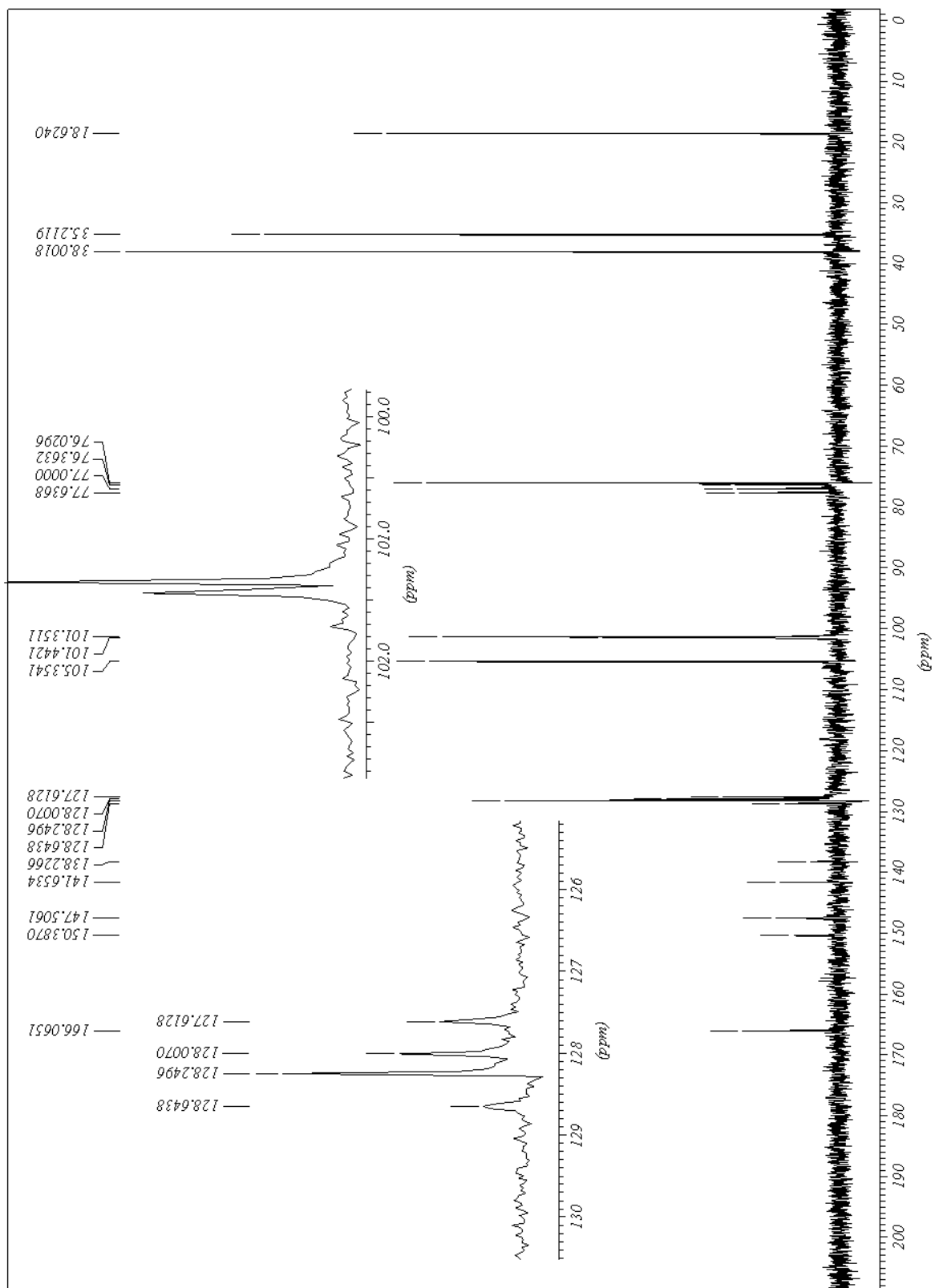
Espectro 83. Espectro de IV para o (5*E*)-6-metil-6,7- diidro- 5*H*- indeno [5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-benziloxima **14-E**



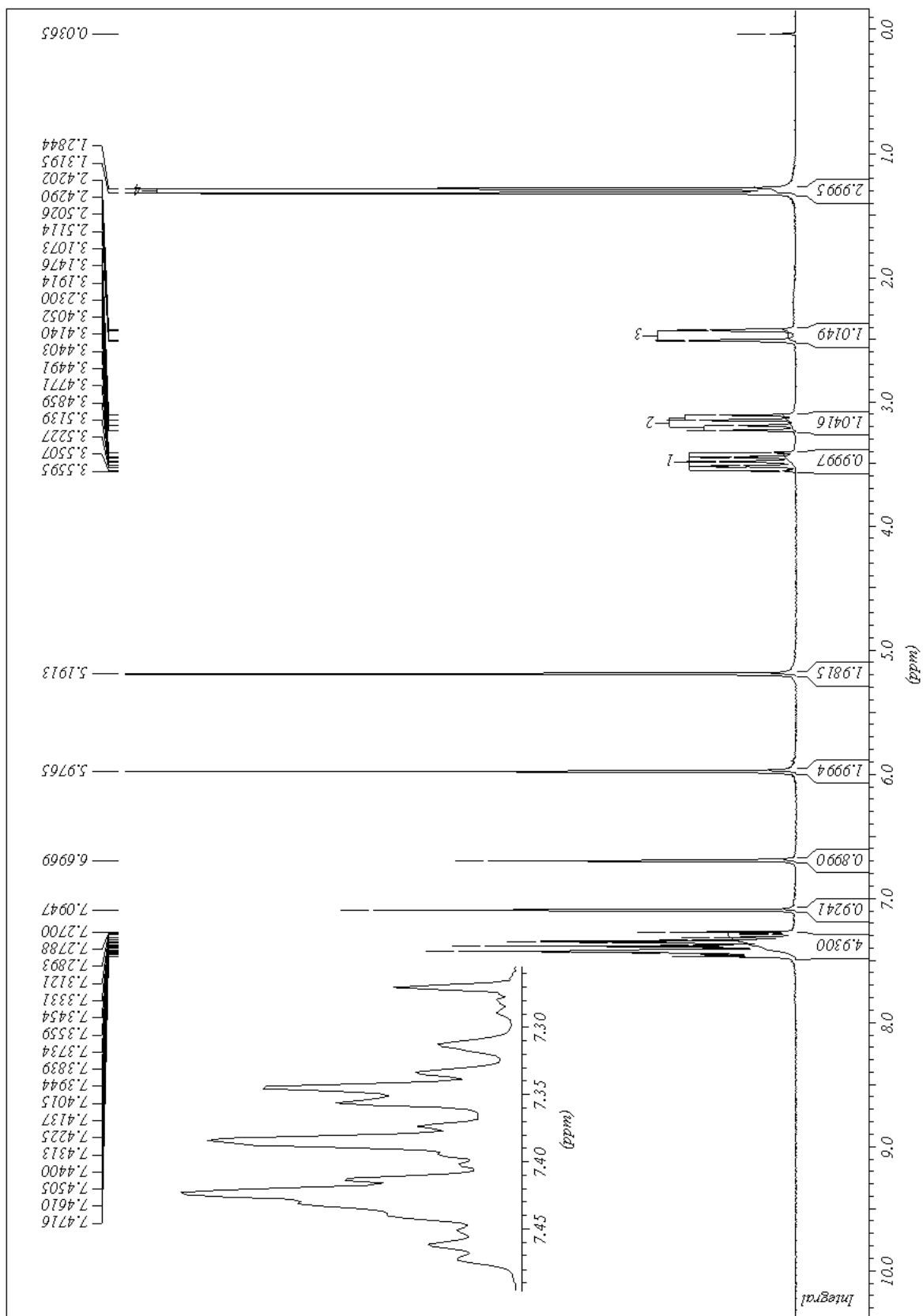
Espectro 84. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol - 5-ona *O*-benziloxima **14-E**



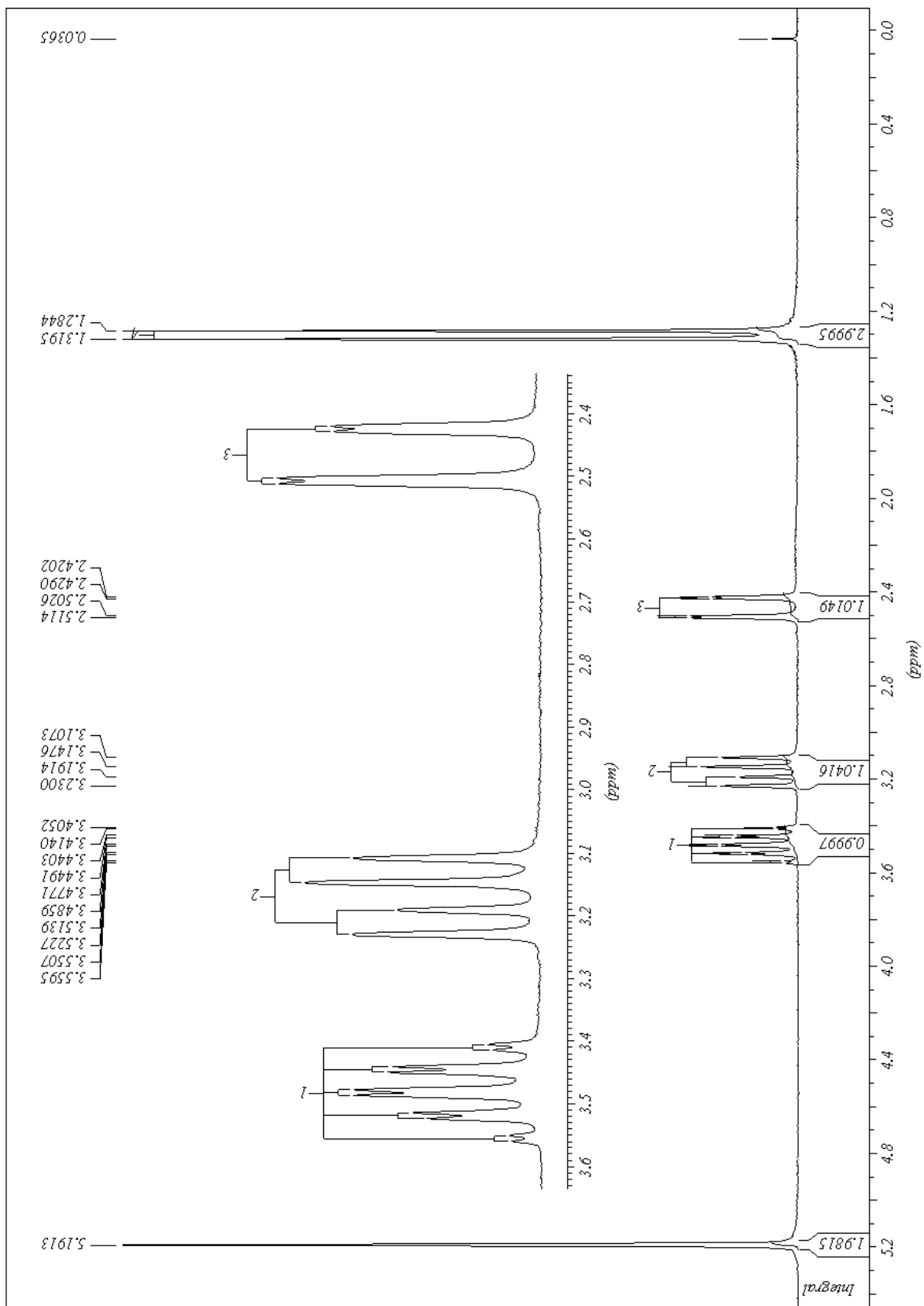
Espectro 85. Espectro de massas para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona-*O*-benziloxima 14-E



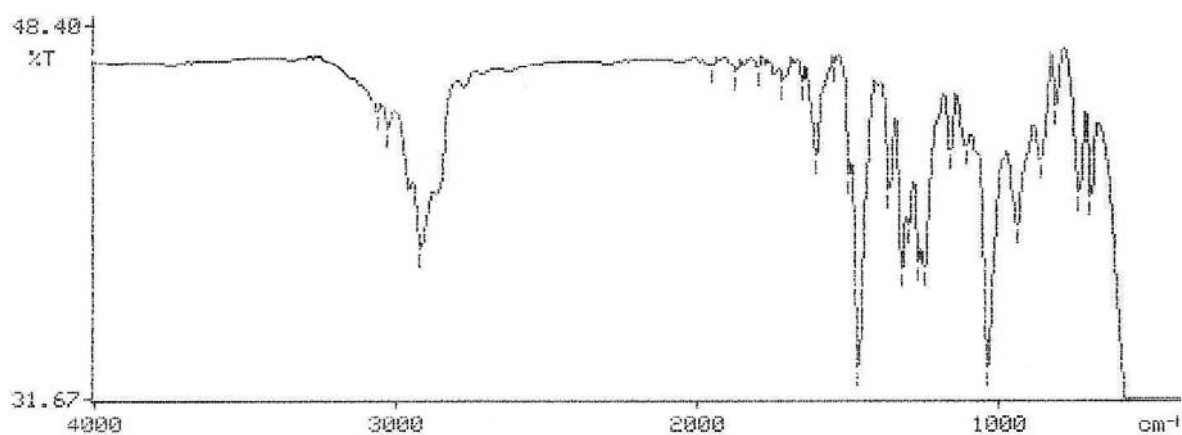
Espectro 86. Espectro de RMN ^{13}C para o (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-benziloxima **14-E**



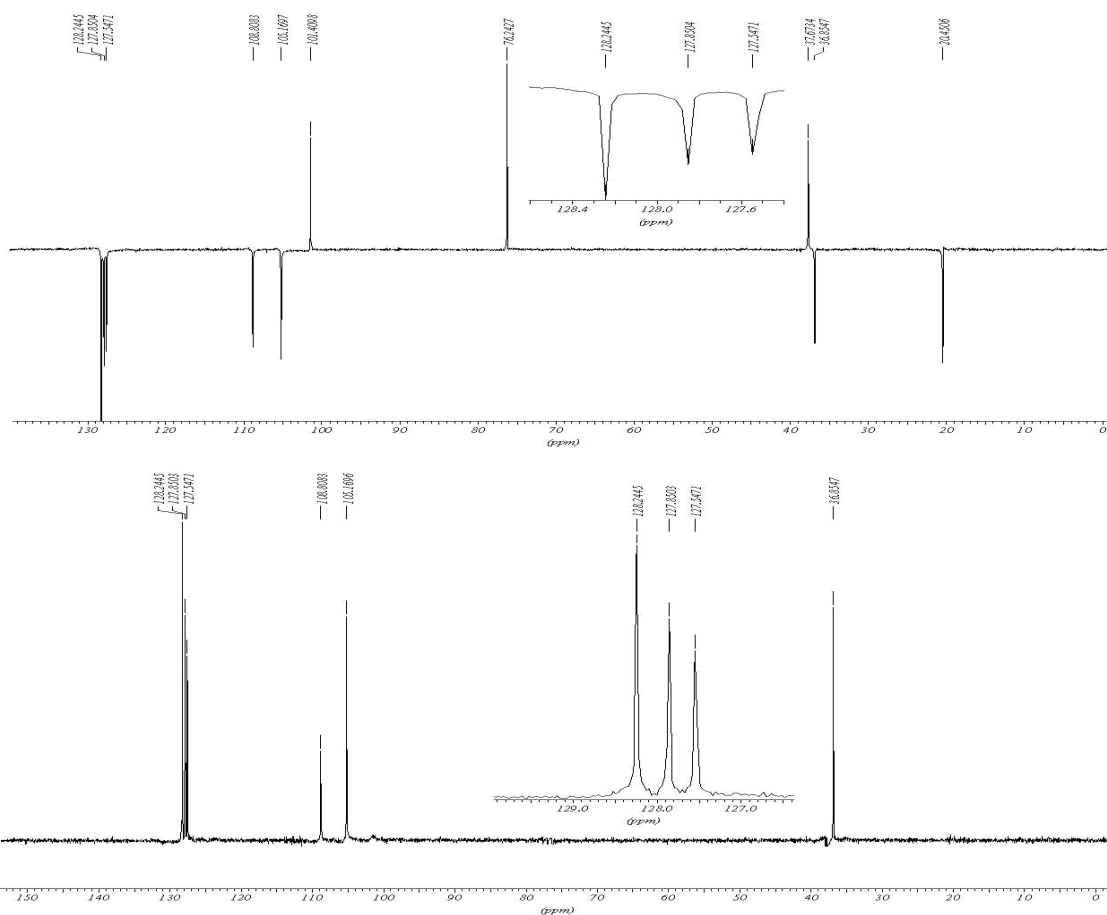
Espectro 87. Espectro de RMN ^1H para o (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-benziloxima **14-E**



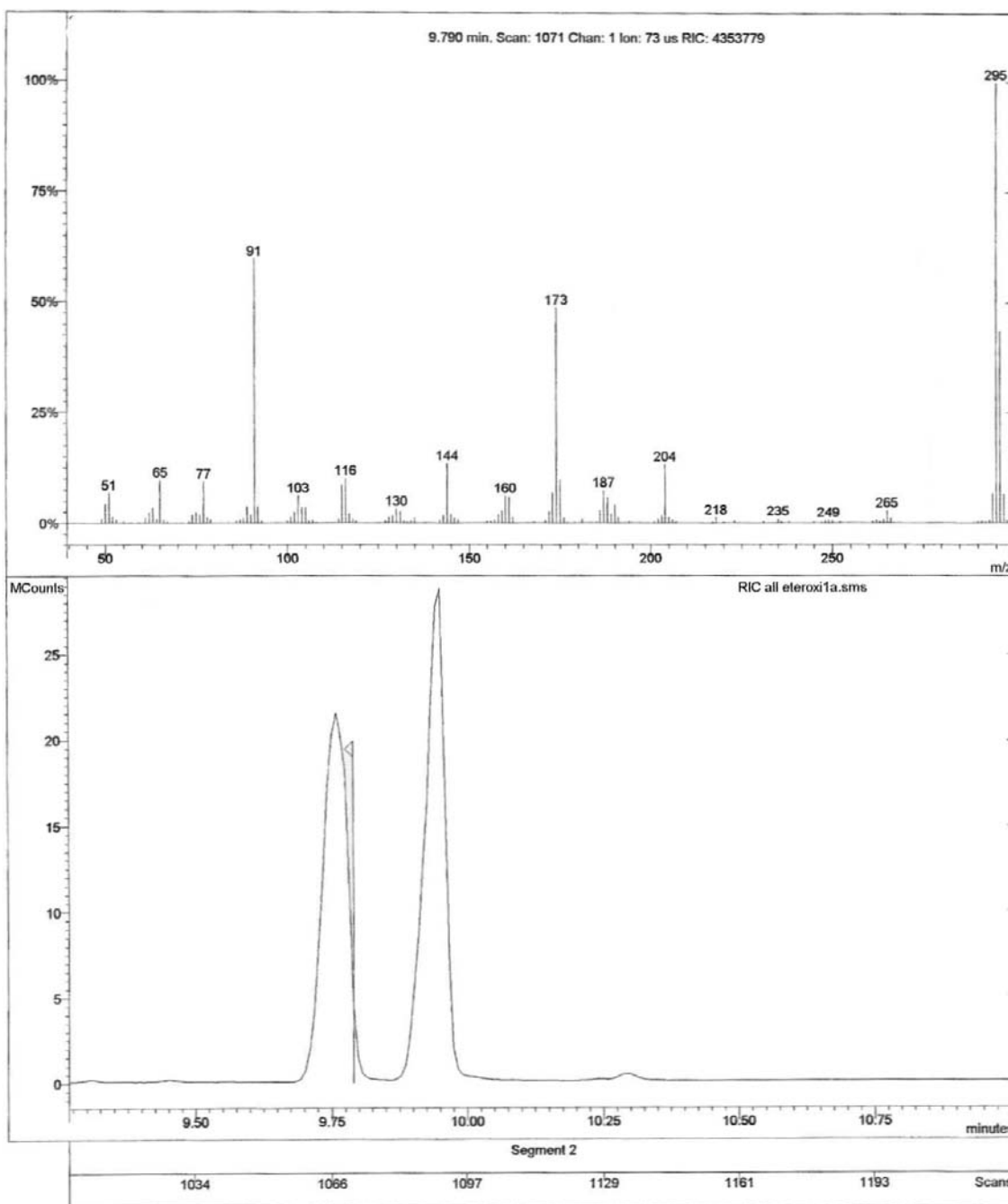
Espectro 88. Expansão do espectro de RMN ^1H para o (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3] dioxol-5-ona O-benziloxima **14-E**



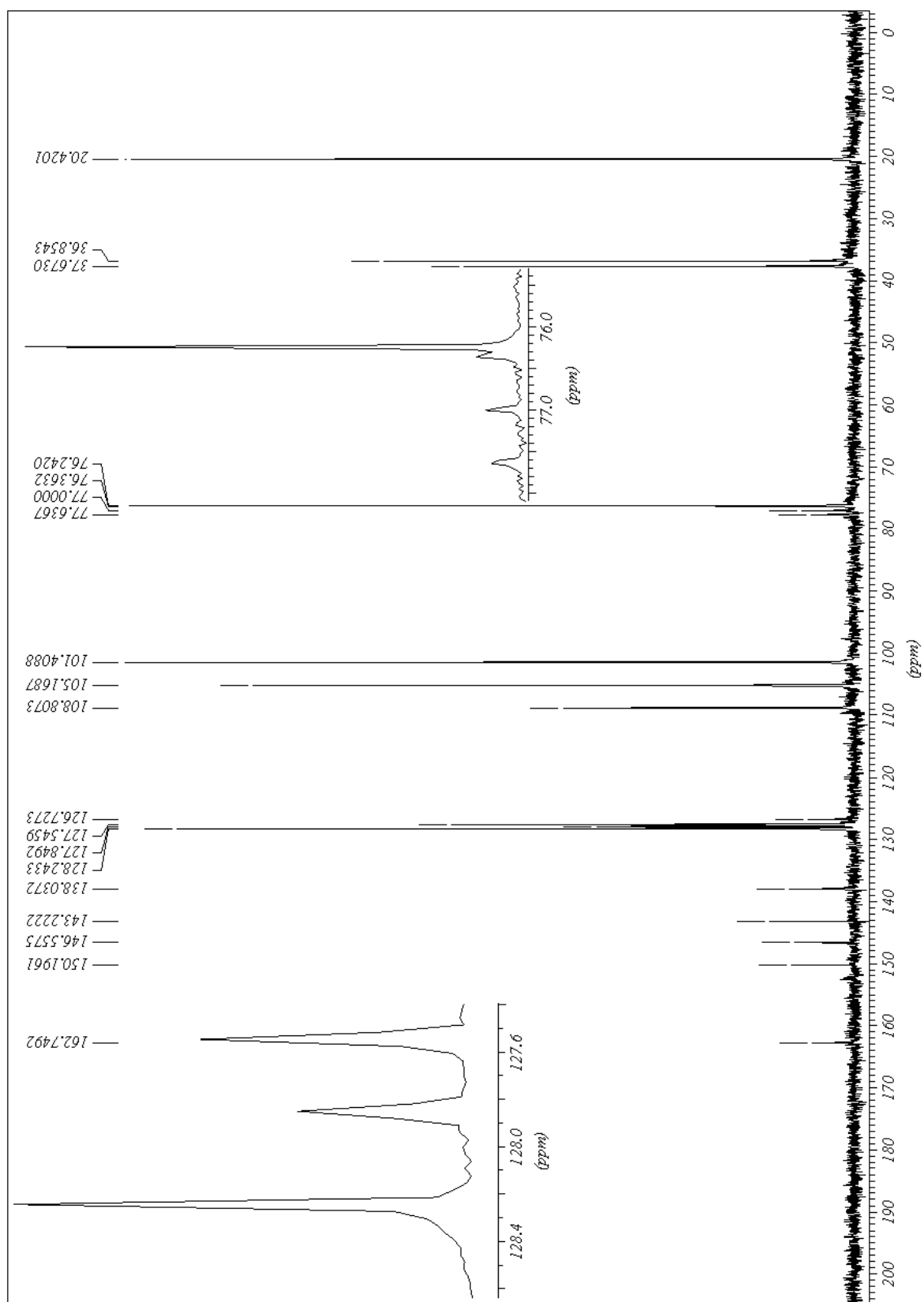
Espectro 89. Espectro de IV para o (5*Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3] dioxol-5-ona *O*-benziloxima **14-Z**



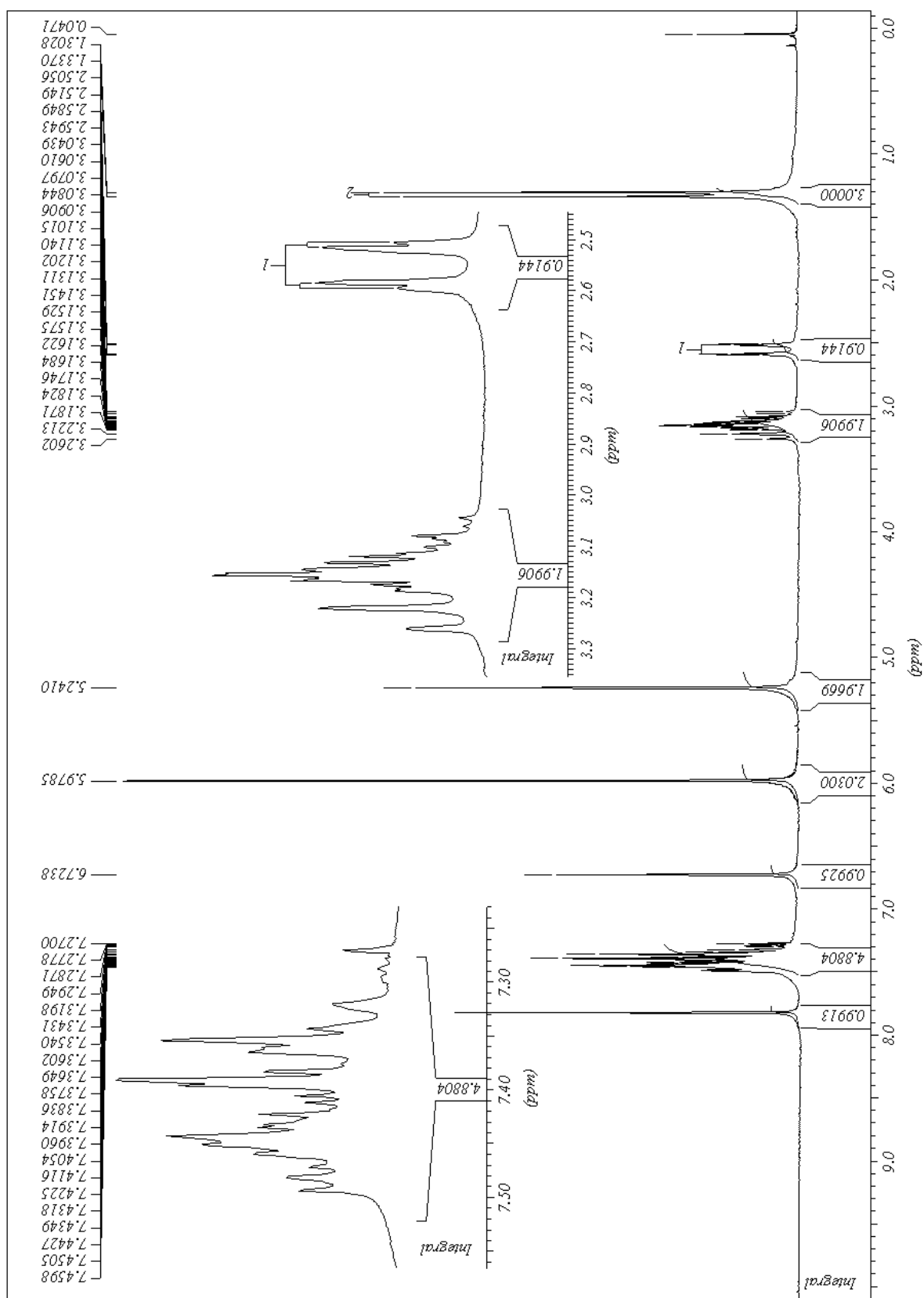
Espectro 90. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5*Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3] dioxol-5-ona *O*-benziloxima **14-Z**



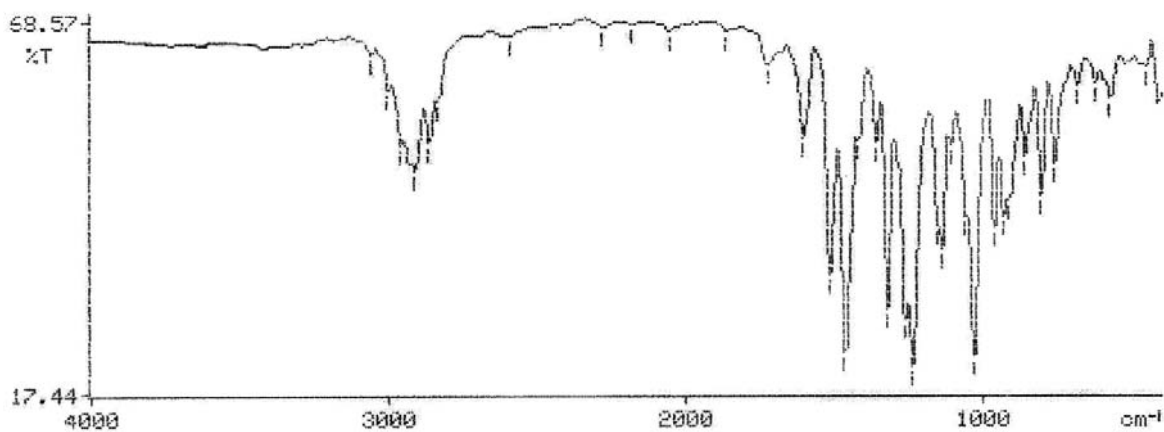
Espectro 91. Espectro de massas para o (5*Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3] dioxol-5-ona *O*-benziloxima **14-Z**



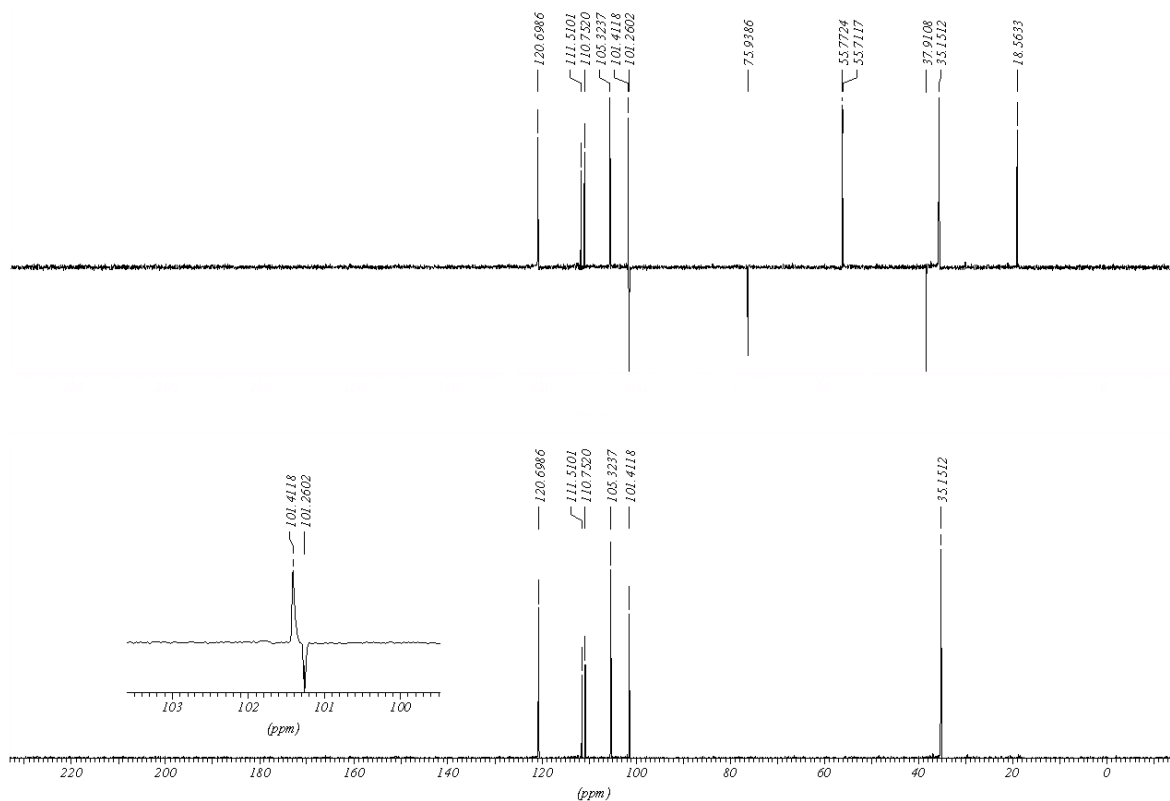
Espectro 92. Espectro de RMN ^{13}C para o (5Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona *O*-benziloxima **14-Z**



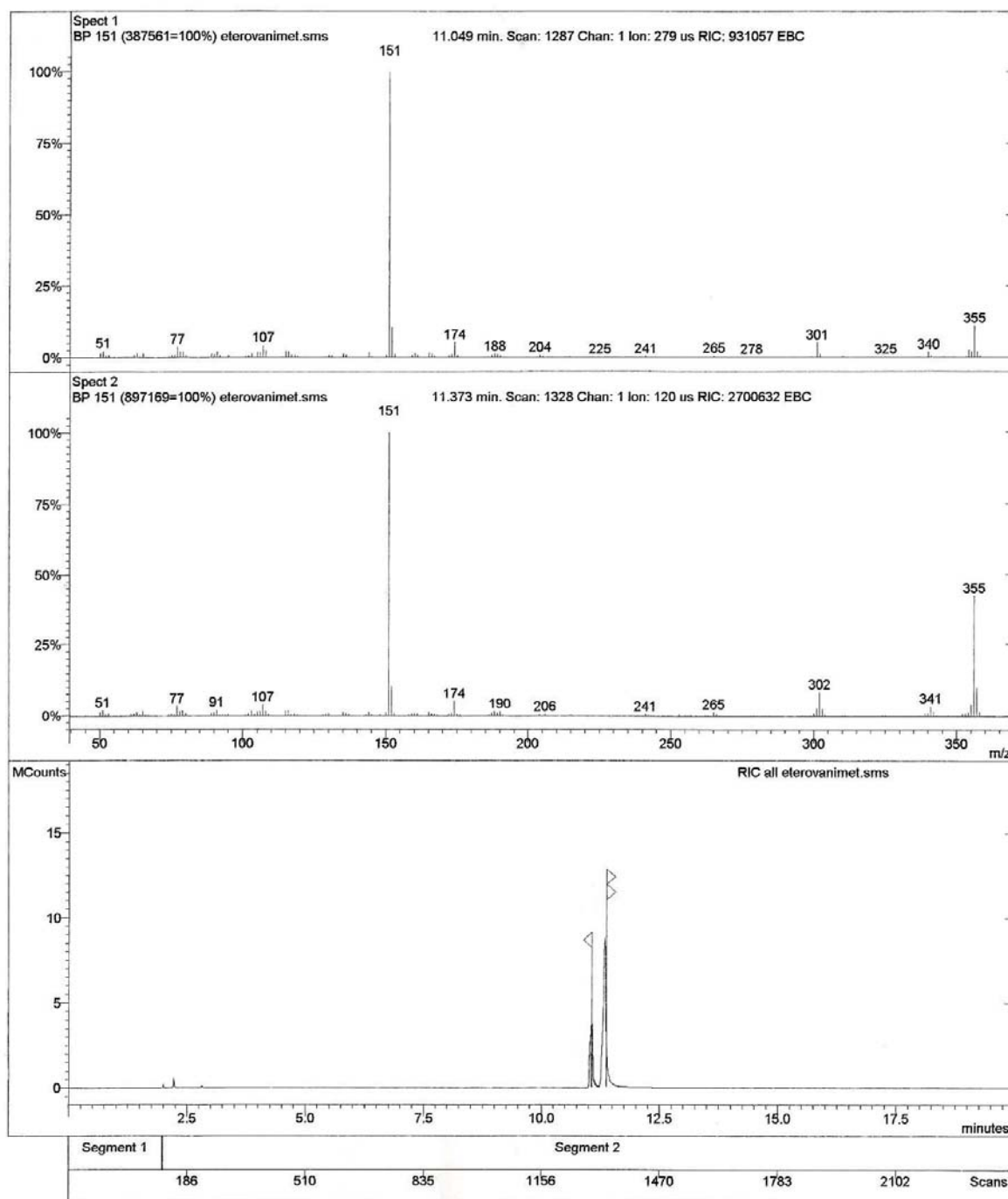
Espectro 93. Espectro de RMN ^1H para o (5Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-benziloxima **14-Z**



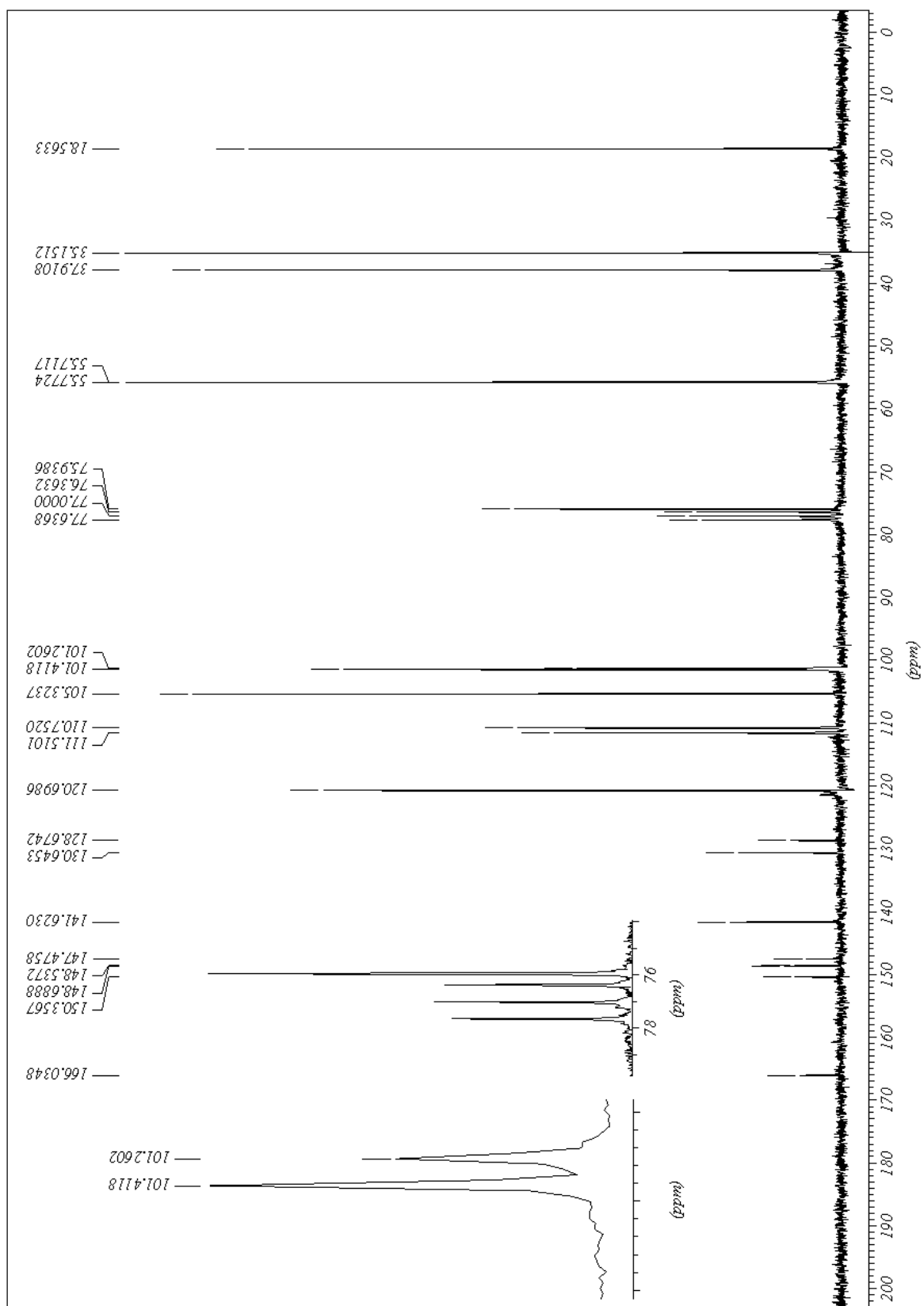
Espectro 94. Espectro de IV para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3,4-dimetoxibenzil)oxima **15-E**



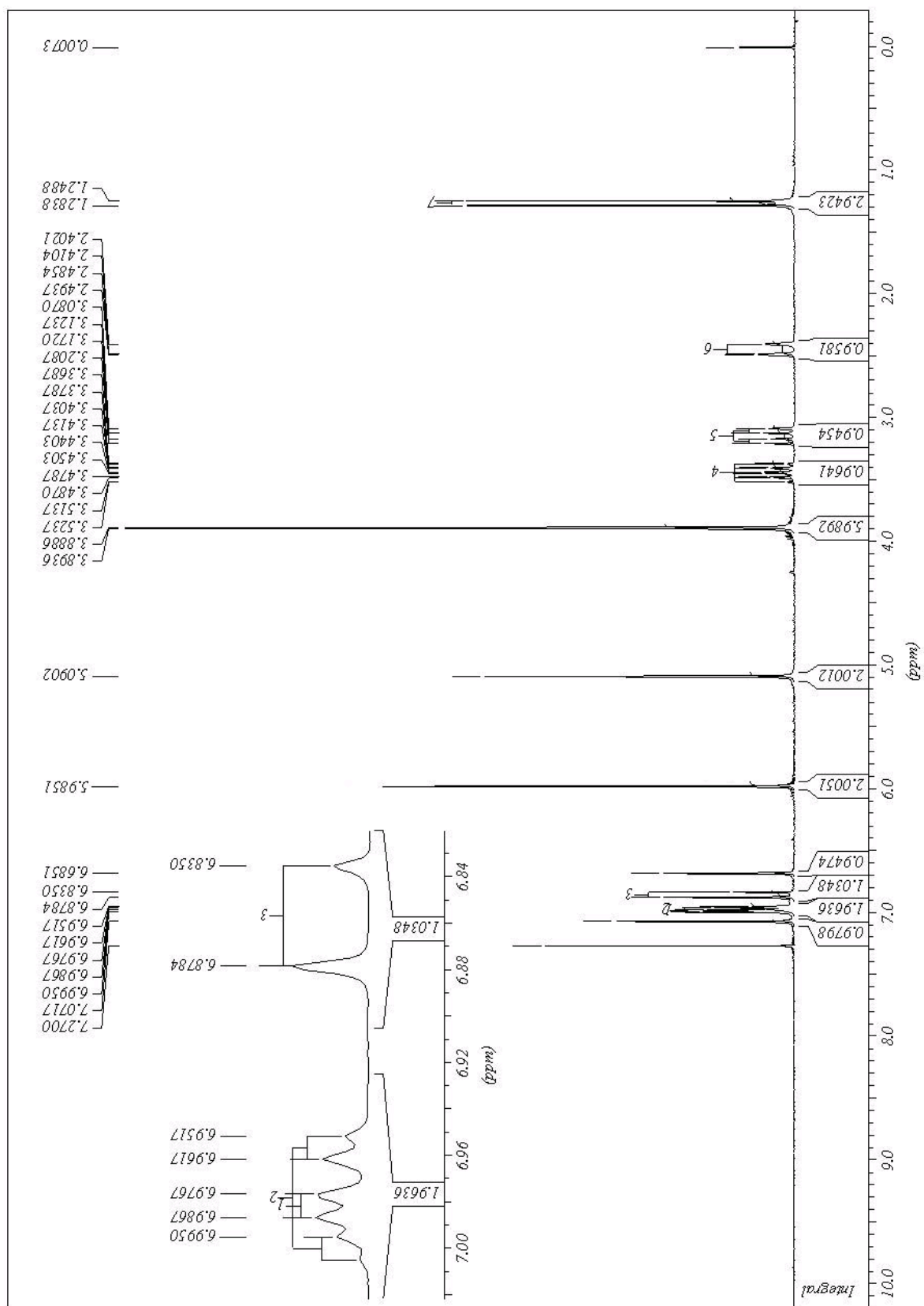
Espectro 95. Espectro de DEPT (90° e 135°) para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3,4-dimetoxibenzil)oxima **15-E**



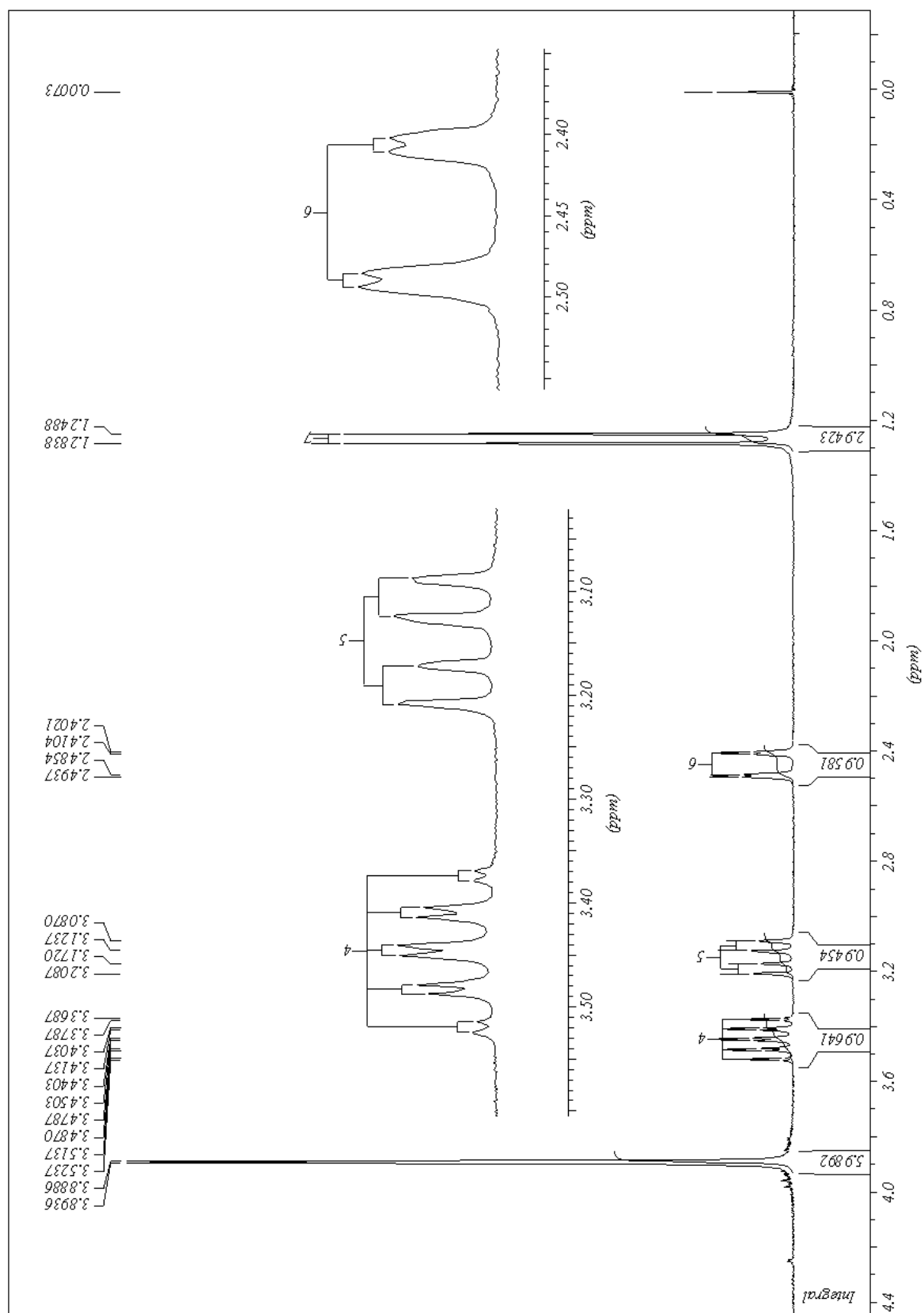
Espectro 96. Espectro de massas para o *(5E)*-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*] [1,3]dioxol-5-ona *O*-(3,4-dimetoxibenzil)oxima **15-E**



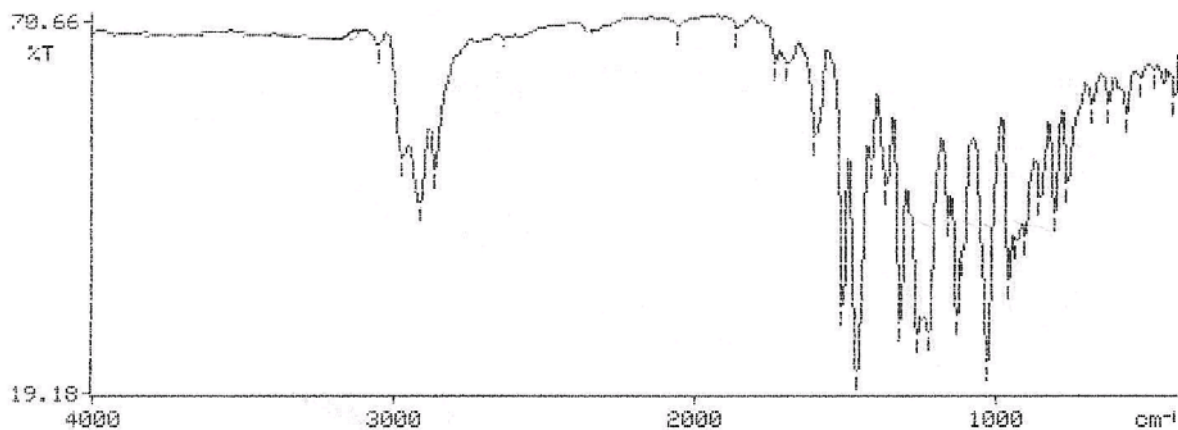
Espectro 97. Espectro de RMN ^{13}C para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3,4-dimetoxibenzil)oxima **15-E**



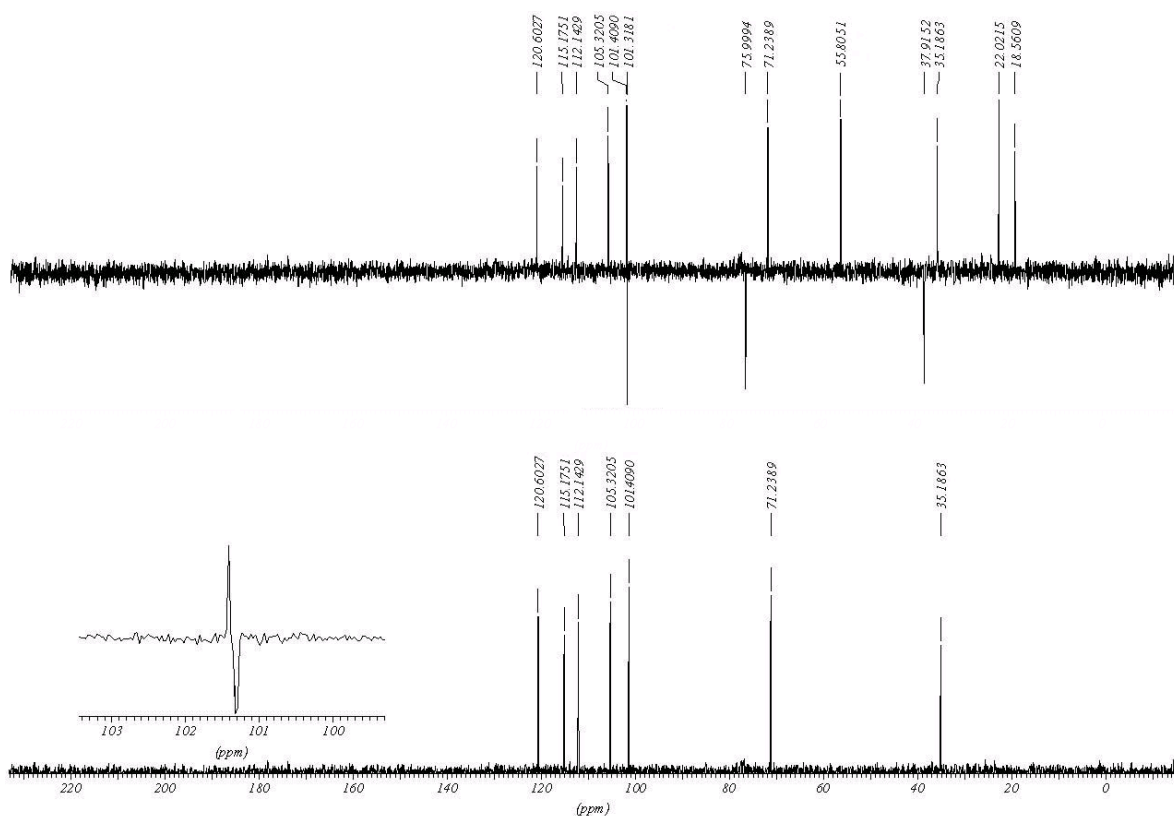
Espectro 98. Espectro de RMN ^1H para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3,4-dimetoxibenzil)oxima **15-E**



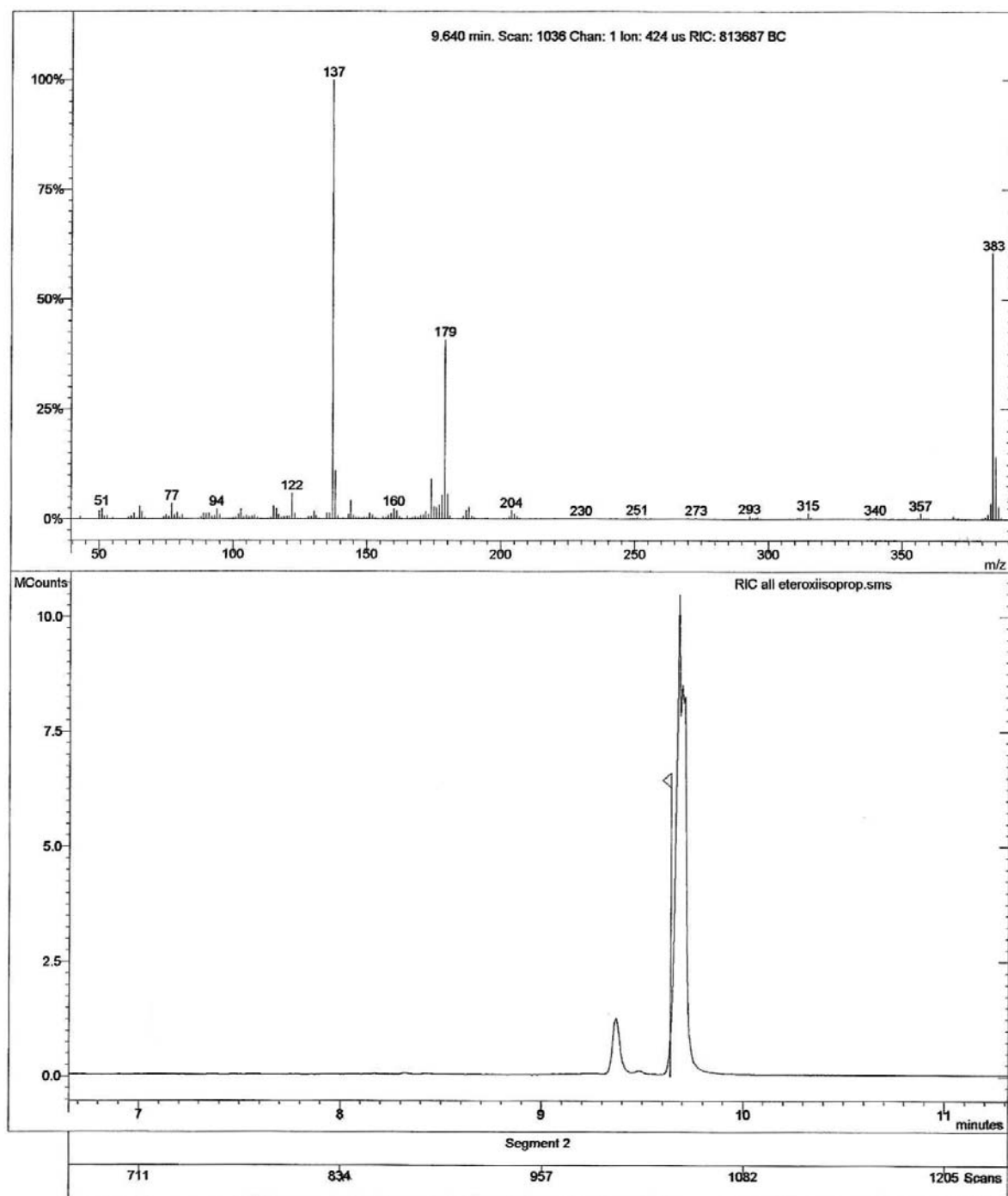
Espectro 99. Expansão do espectro de RMN ^1H para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3,4-dimetoxibenzil)oxima **15-E**



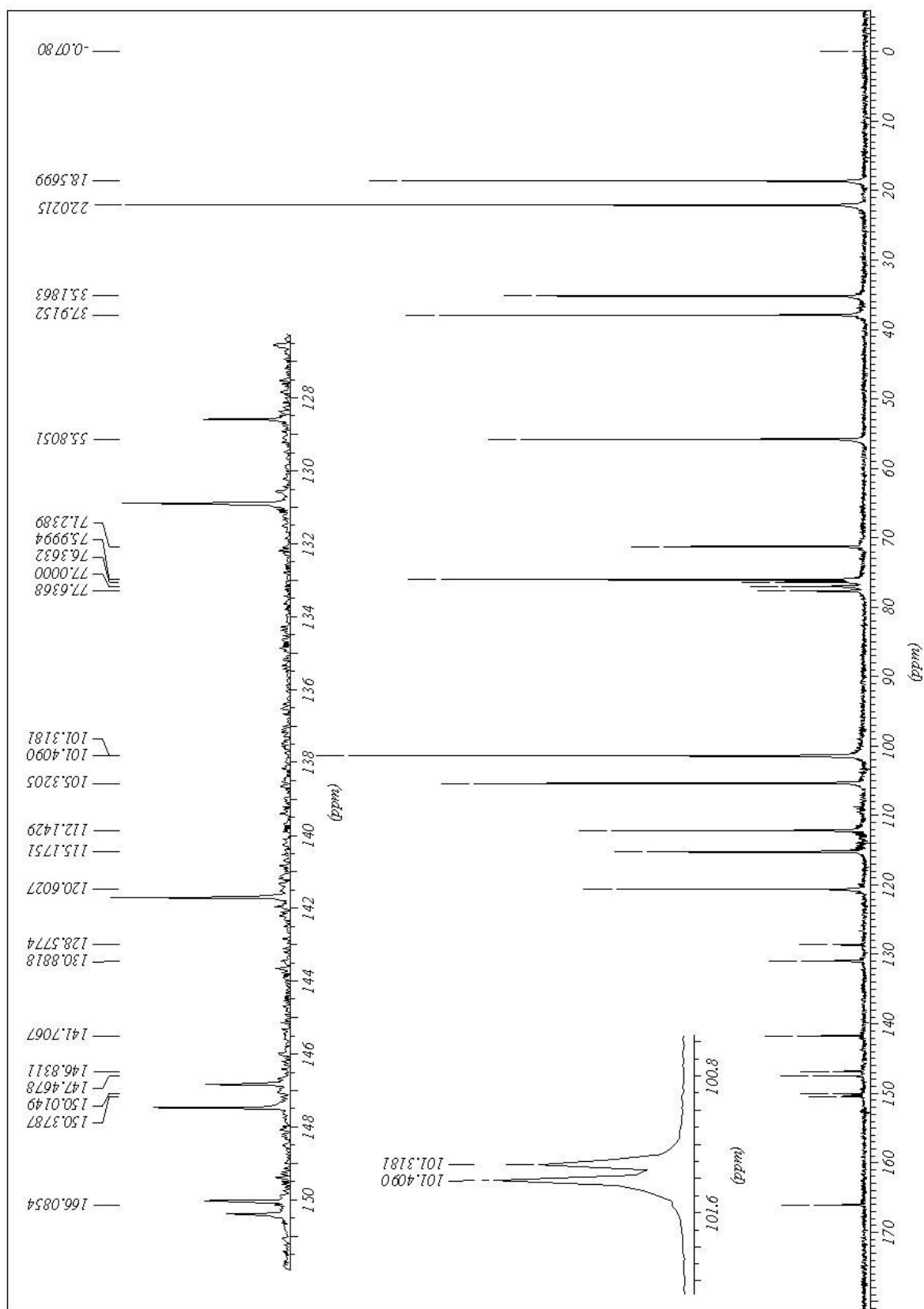
Espectro 100. Espectro de IV para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno [5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3-metoxi-4-isopropoxibenzil)oxima **16-E**



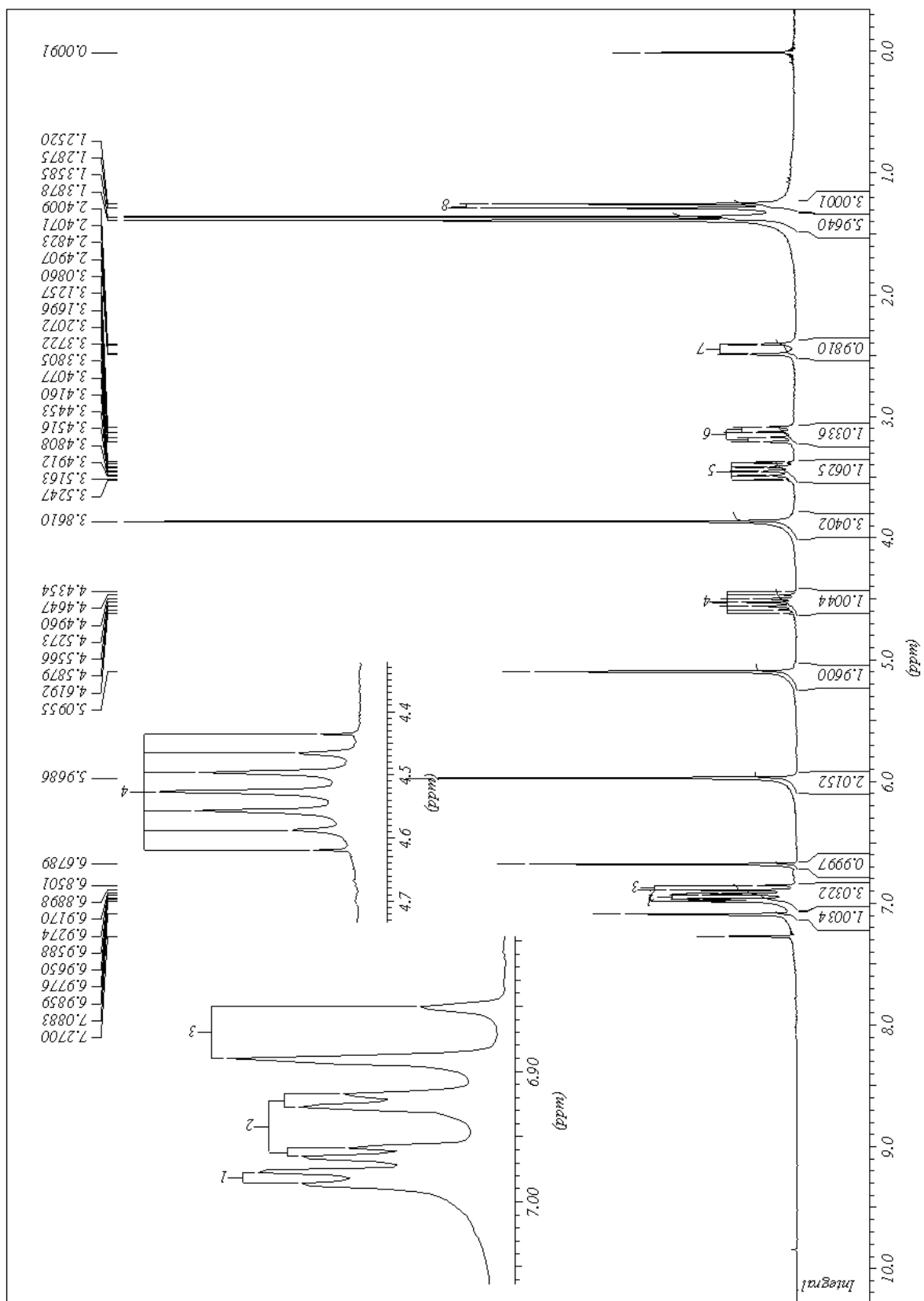
Espectro 101. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno [5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3-metoxi-4-isopropoxibenzil)oxima **16-E**



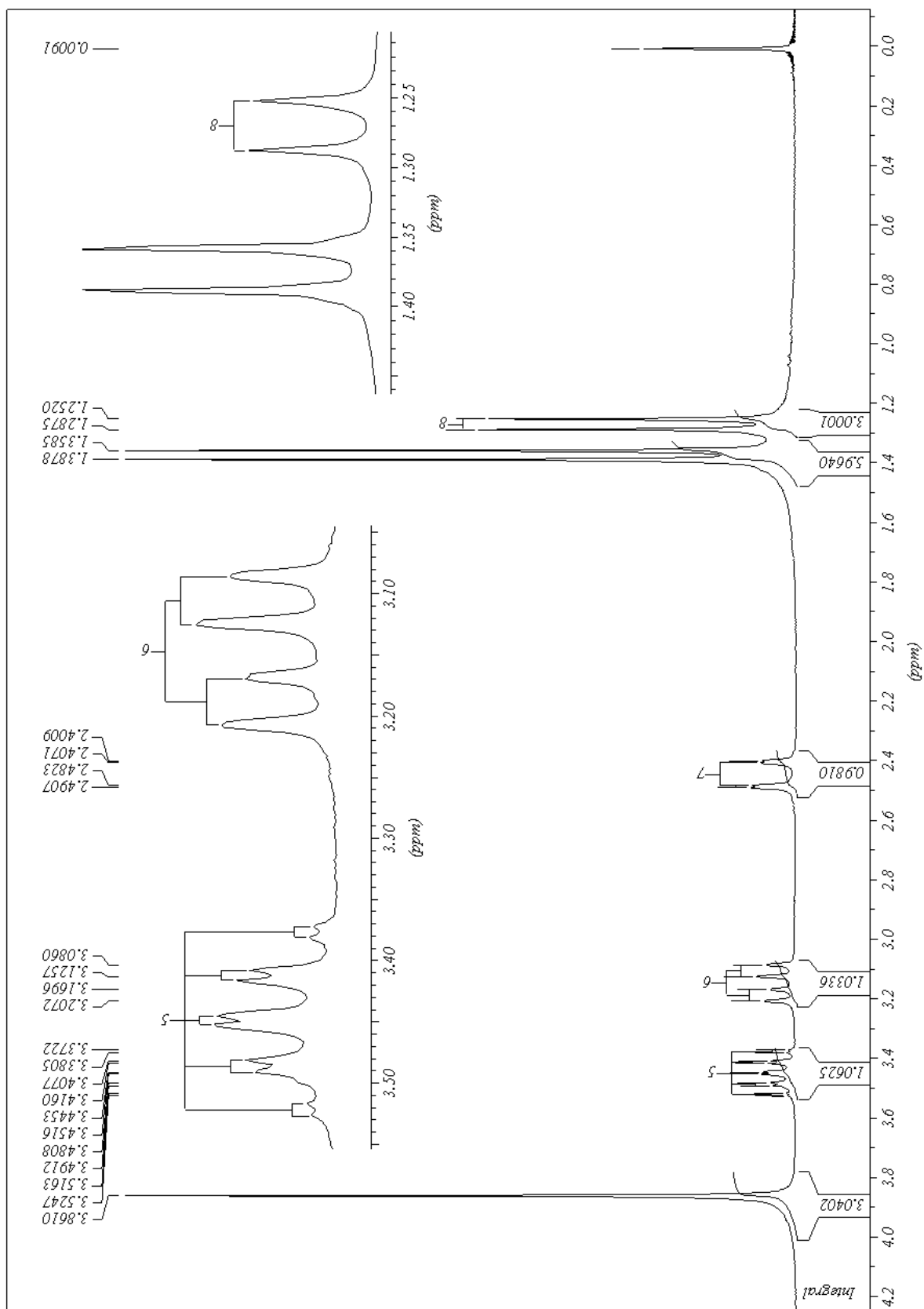
Espectro 102. Espectro de massas para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3] dioxol-5-ona *O*-(3-metoxi-4-isopropoxibenzil)oxima **16-*E***



Espectro 103. Espectro de RMN ^{13}C para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona*O*-(3-metoxi-4-isopropoxibenzil)oxima **16-E**



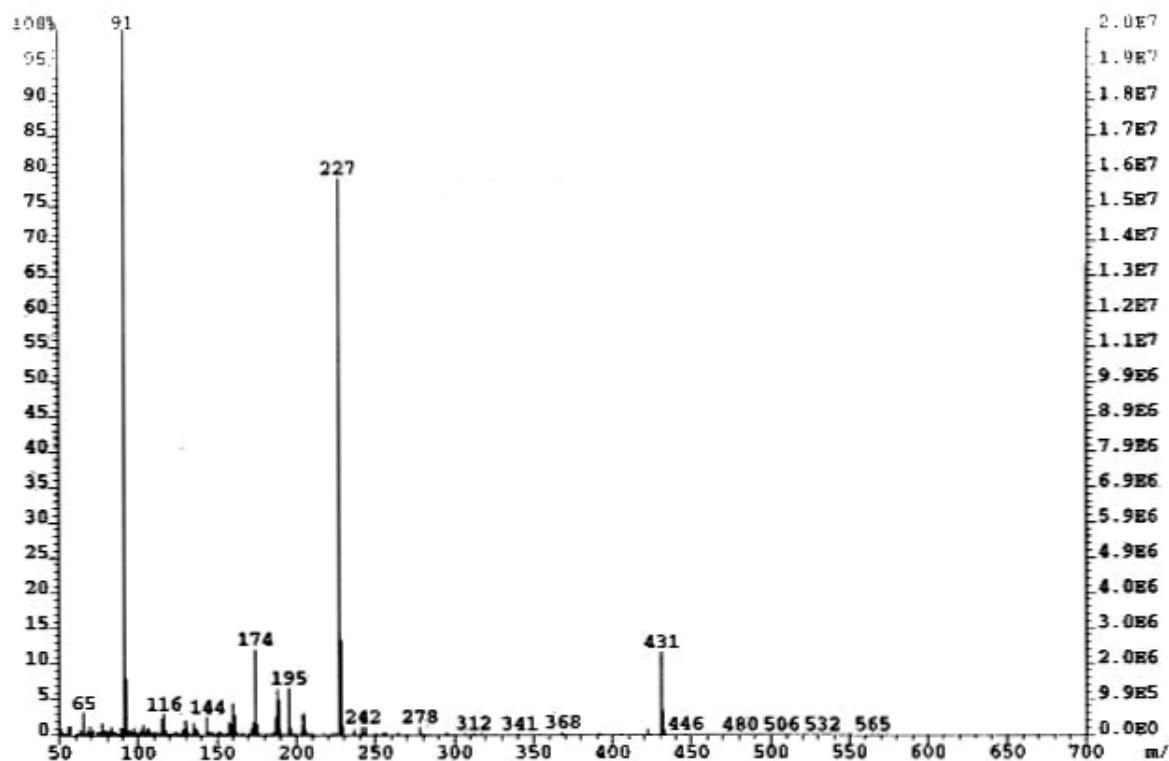
Espectro 104. Espectro de RMN ¹H para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona*O*-(3-metoxi-4-isopropoxibenzil)oxima **16-E**



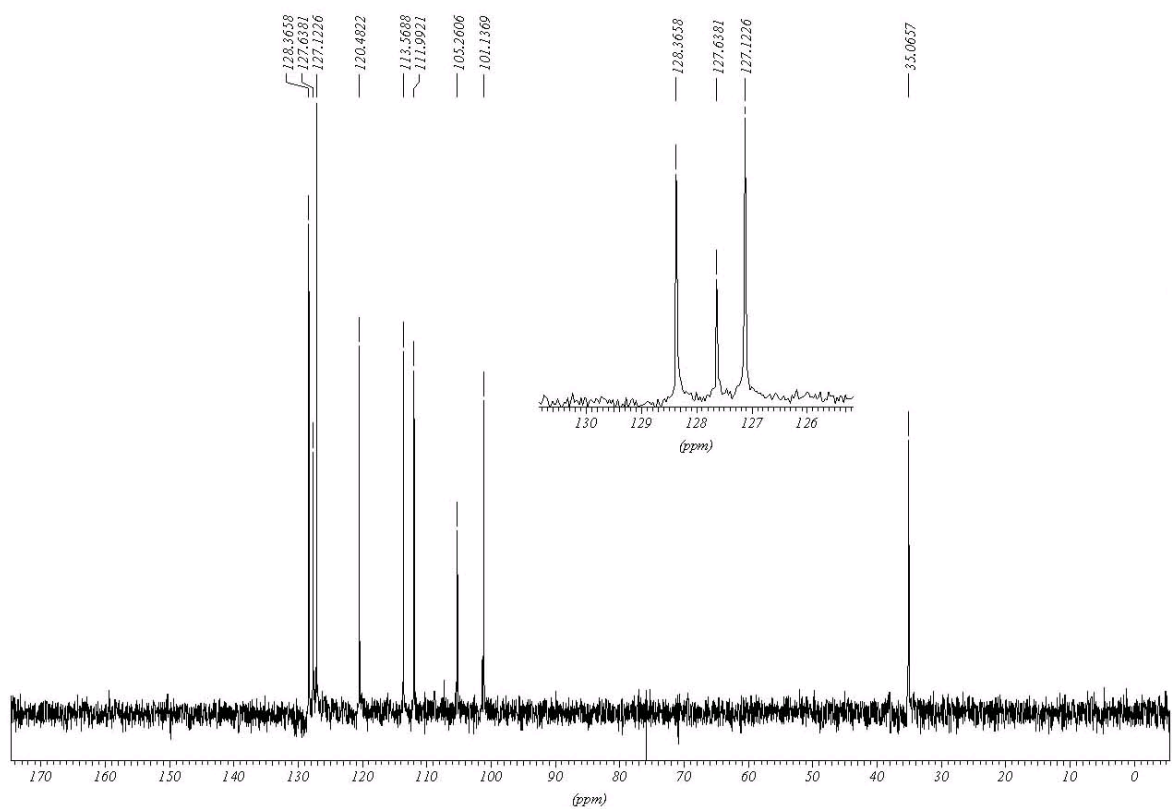
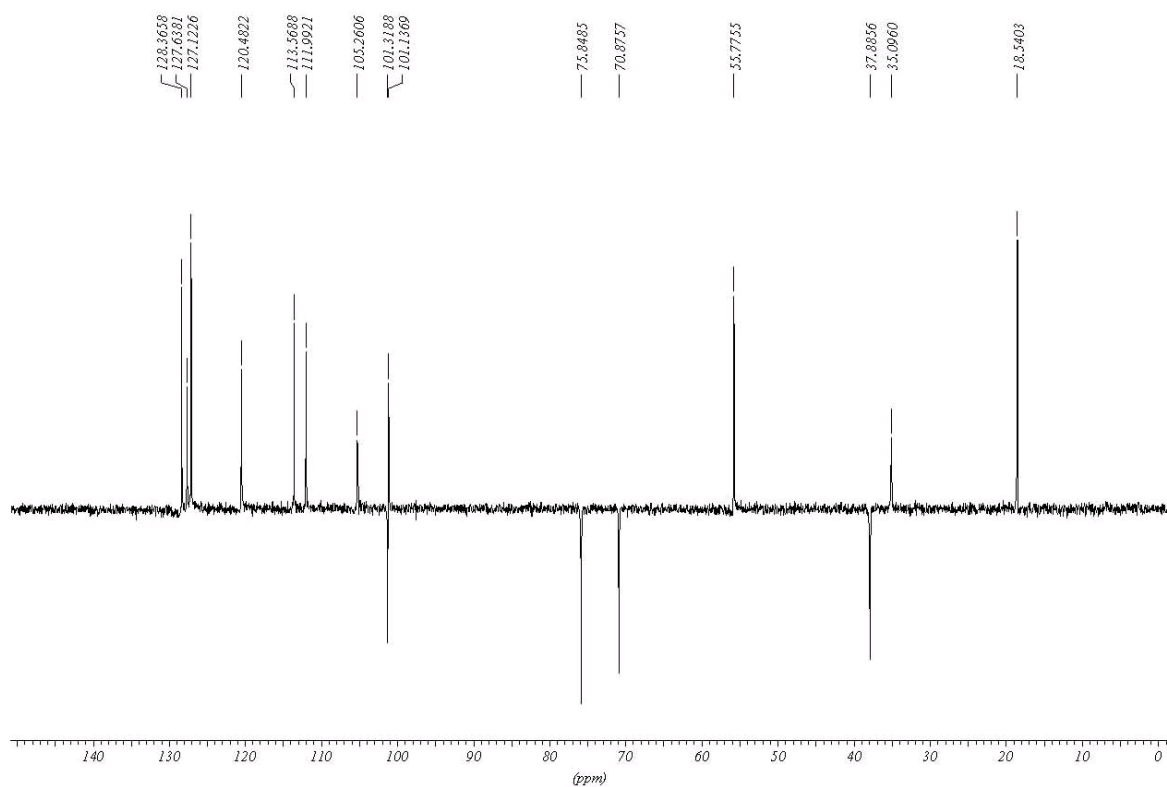
Espectro 105. Expansão do espectro de RMN ^1H para o (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3] dioxol-5-onaO-(3-metoxi-4-isoproxibenzil)oxima **16-E**



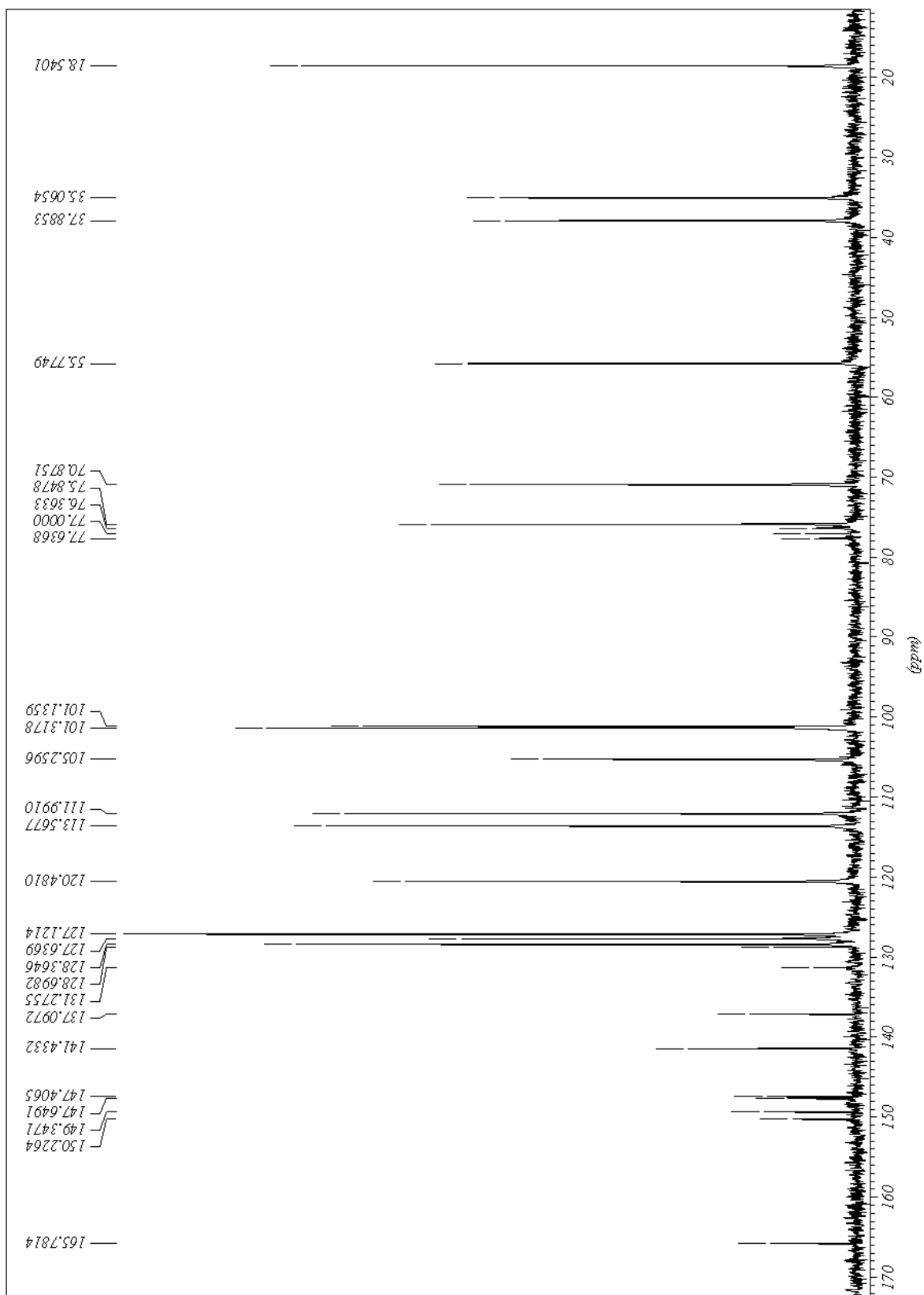
Espectro 106. Espectro de IV para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(4-benziloxi-3-metoxibenzil) oxima 17-E



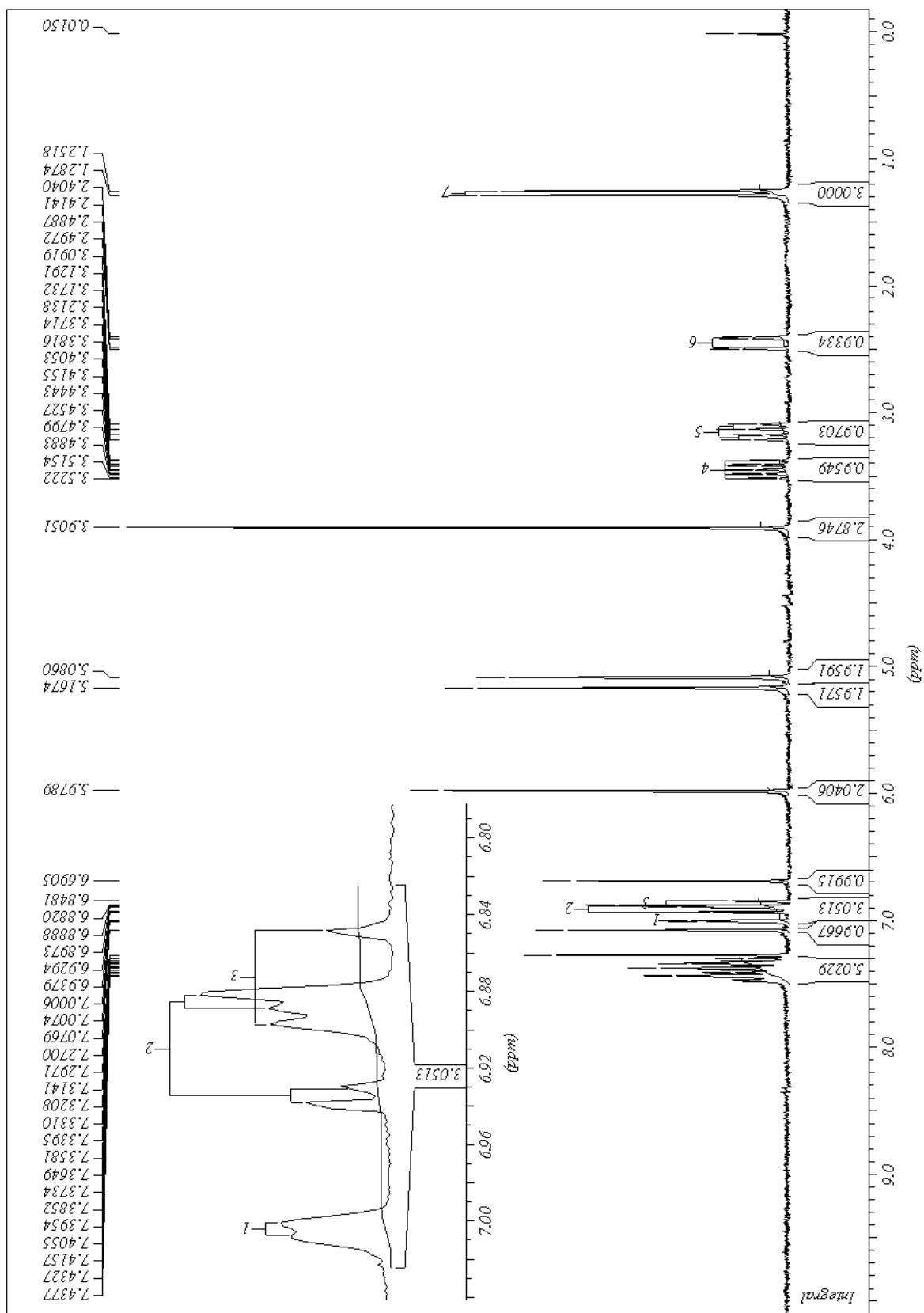
Espectro 107. Espectro de massas para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(4-benziloxi-3-metoxibenzil) oxima 17-E



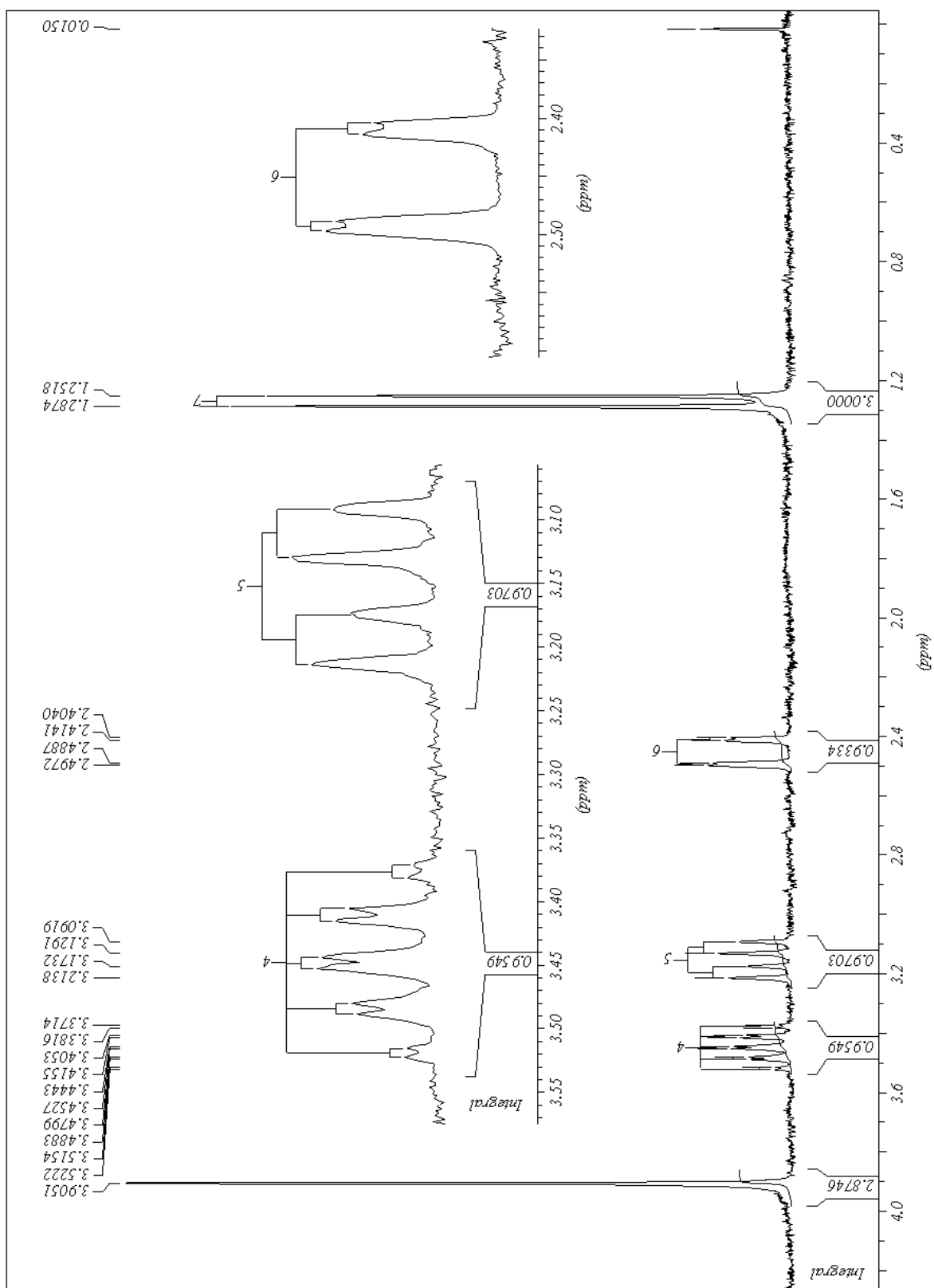
Espectro 108. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno [5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona*O*-(4-benziloxi-3-metoxibenzil)oxima **17-E**



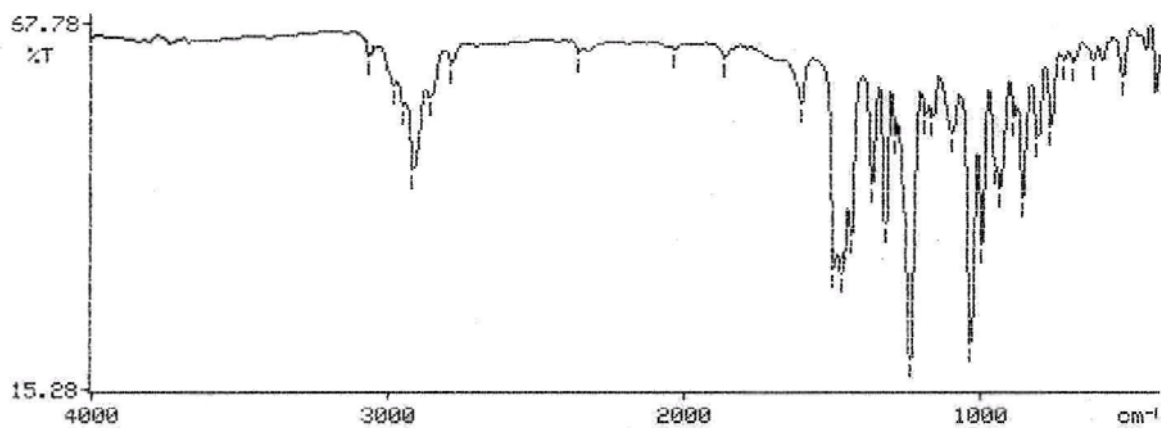
Espectro 109. Espectro de RMN ^{13}C para o (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-onaO-(4-benziloxi-3-metoxibenzil)oxima **17-E**



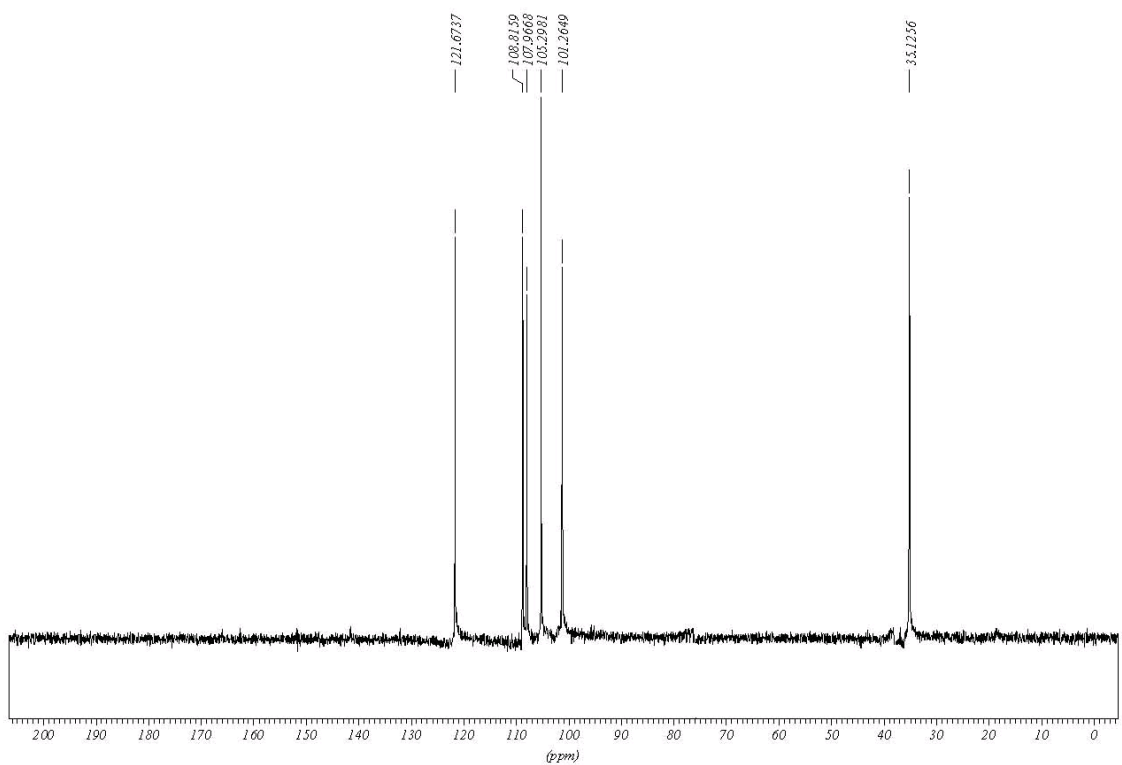
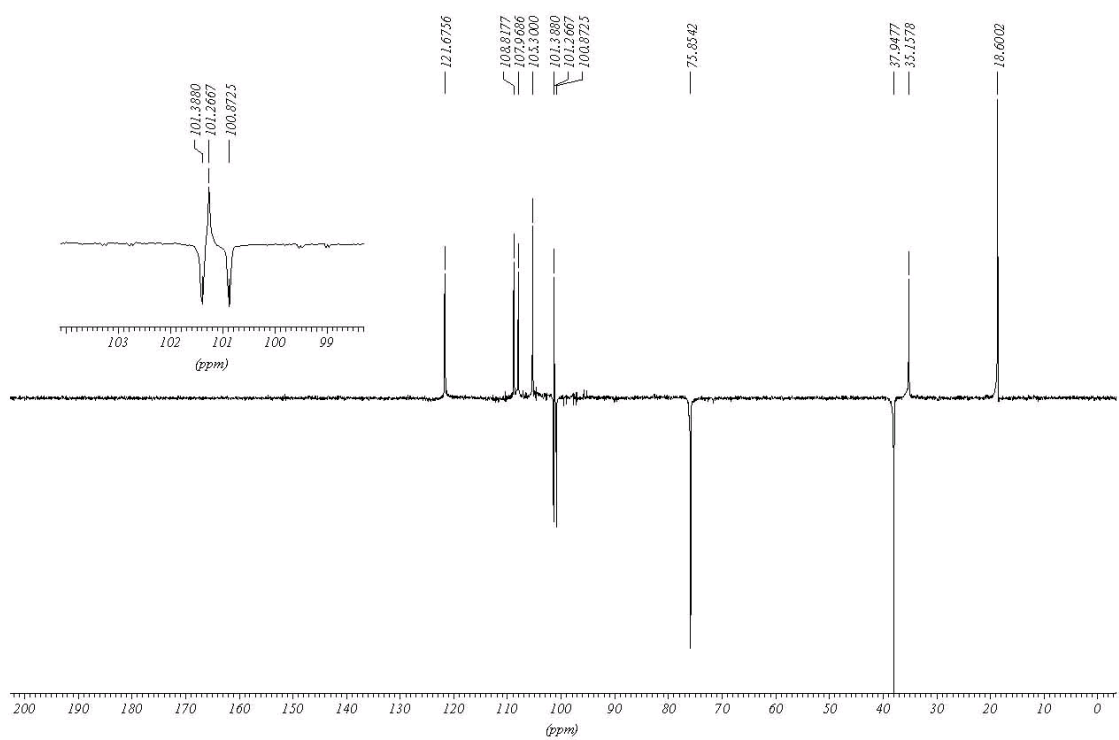
Espectro 110. Espectro de RMN ^1H para o (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona-O-(4-benziloxi-3-metoxibenzil)oxima **17-E**



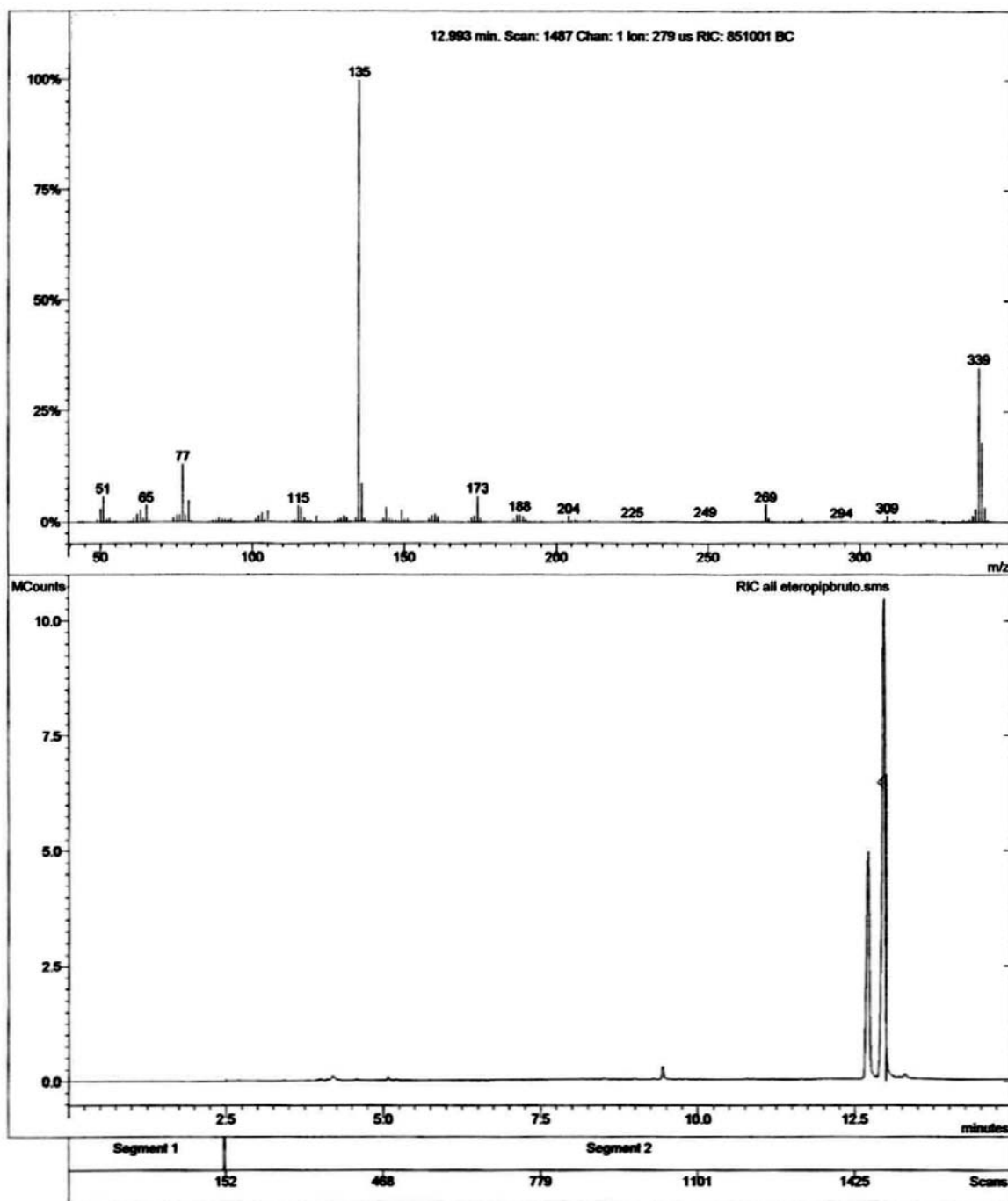
Espectro 111. Expansão do espectro de RMN ^1H para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3] dioxol-5-ona*O*-(4-benzyloxi-3-metoxibenzil)oxima **17-E**



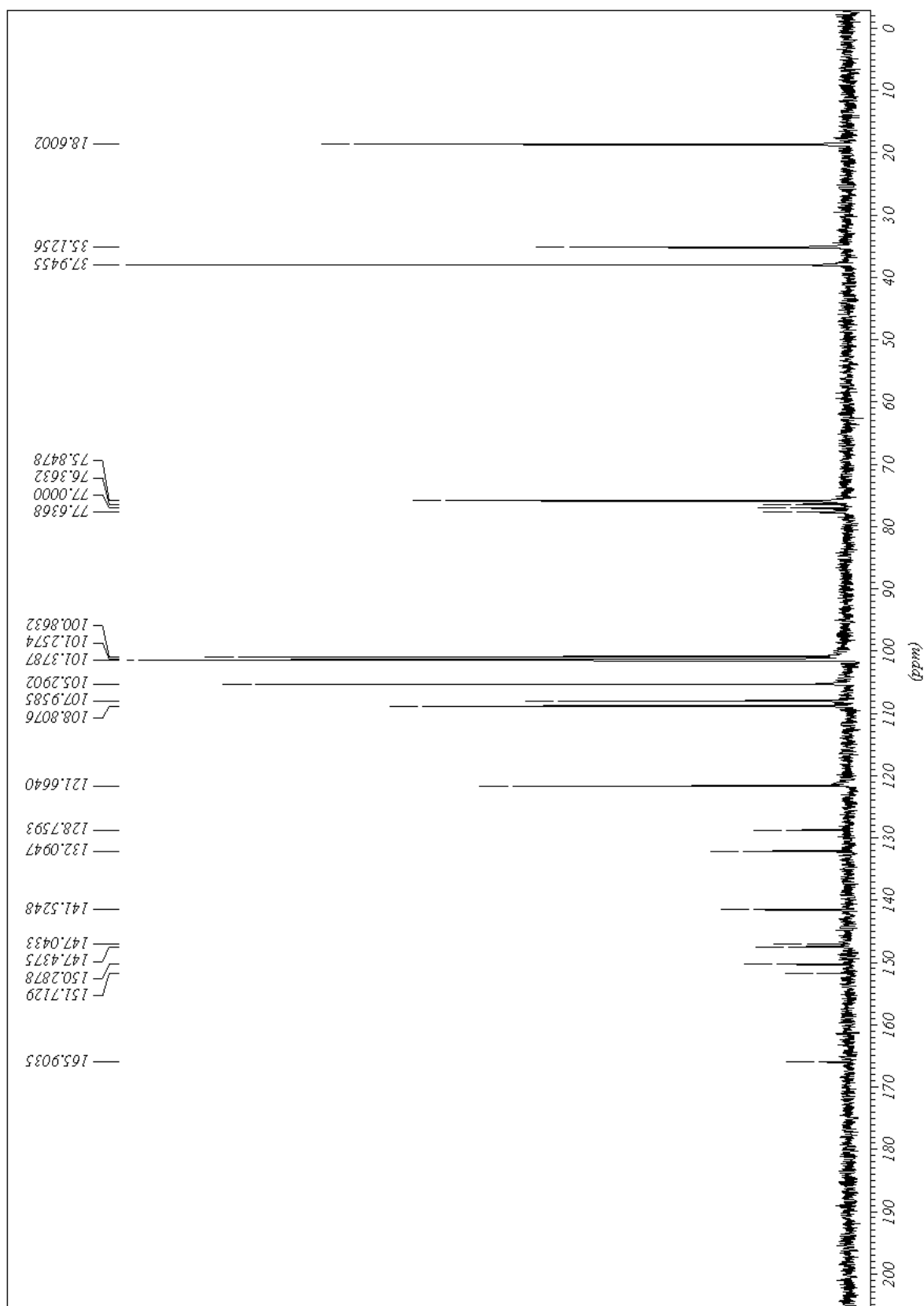
Espectro 112. Espectro de IV para o (*5E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5 -
ona *O*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima **18-E**



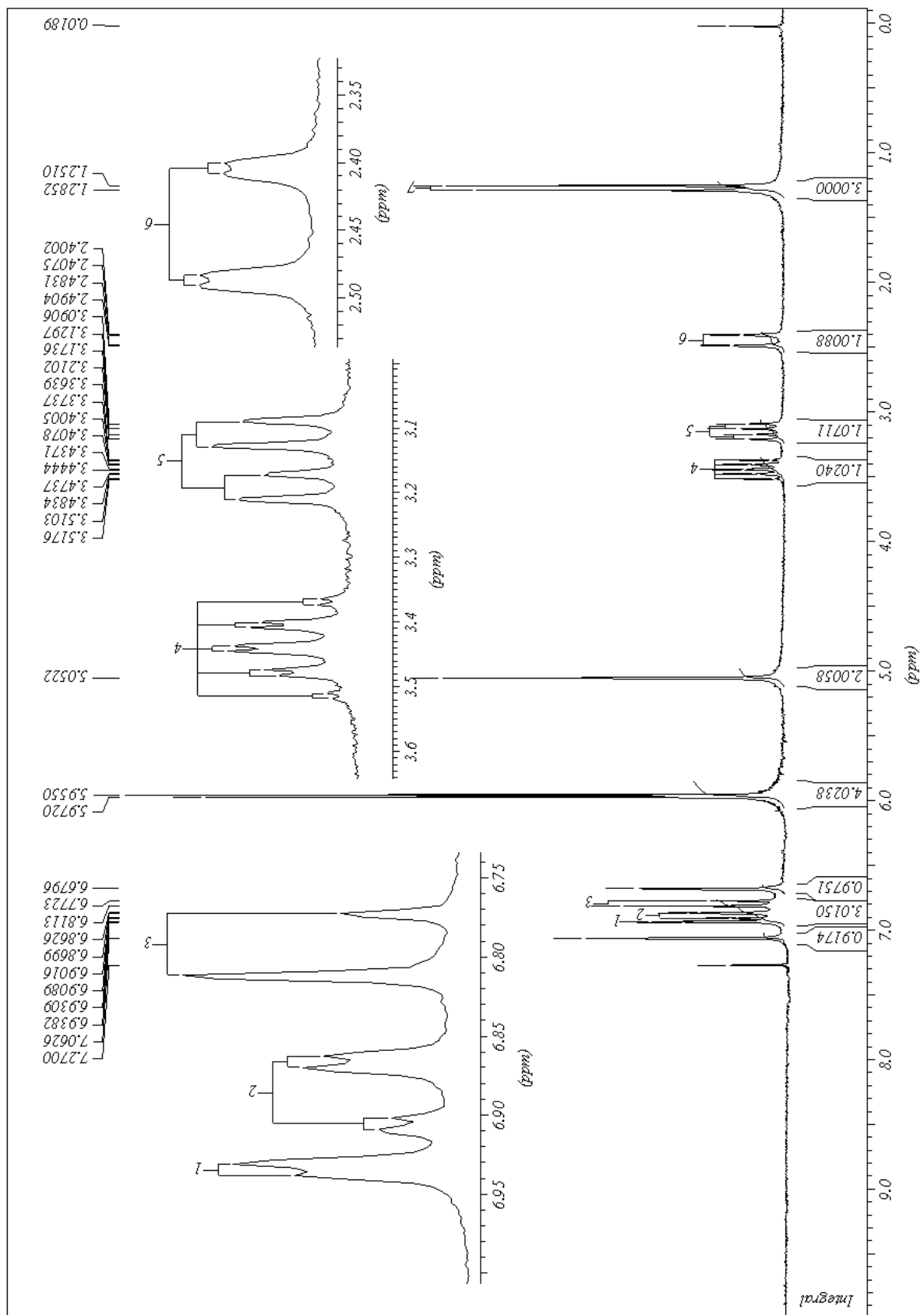
Espectro 113. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno [5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima **18-E**



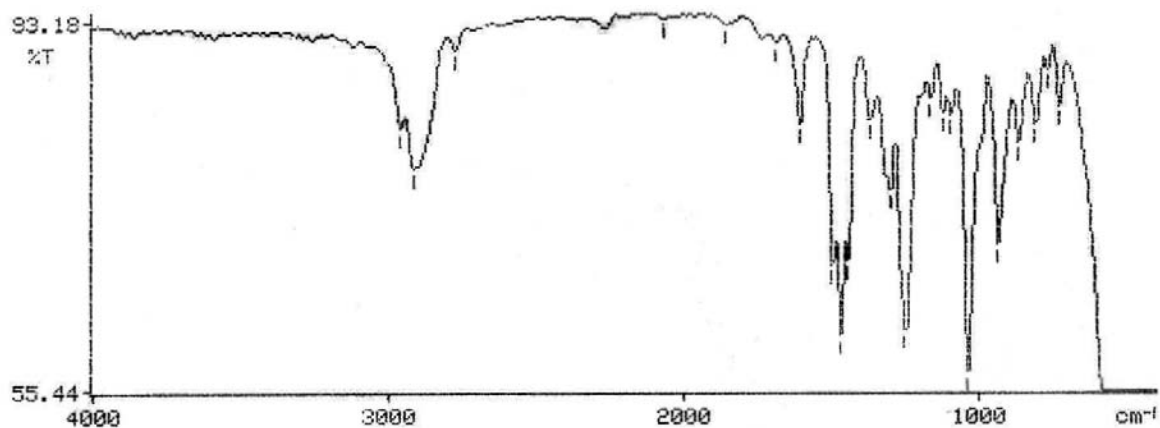
Espectro 114. Espectro de massas para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima **18-E**



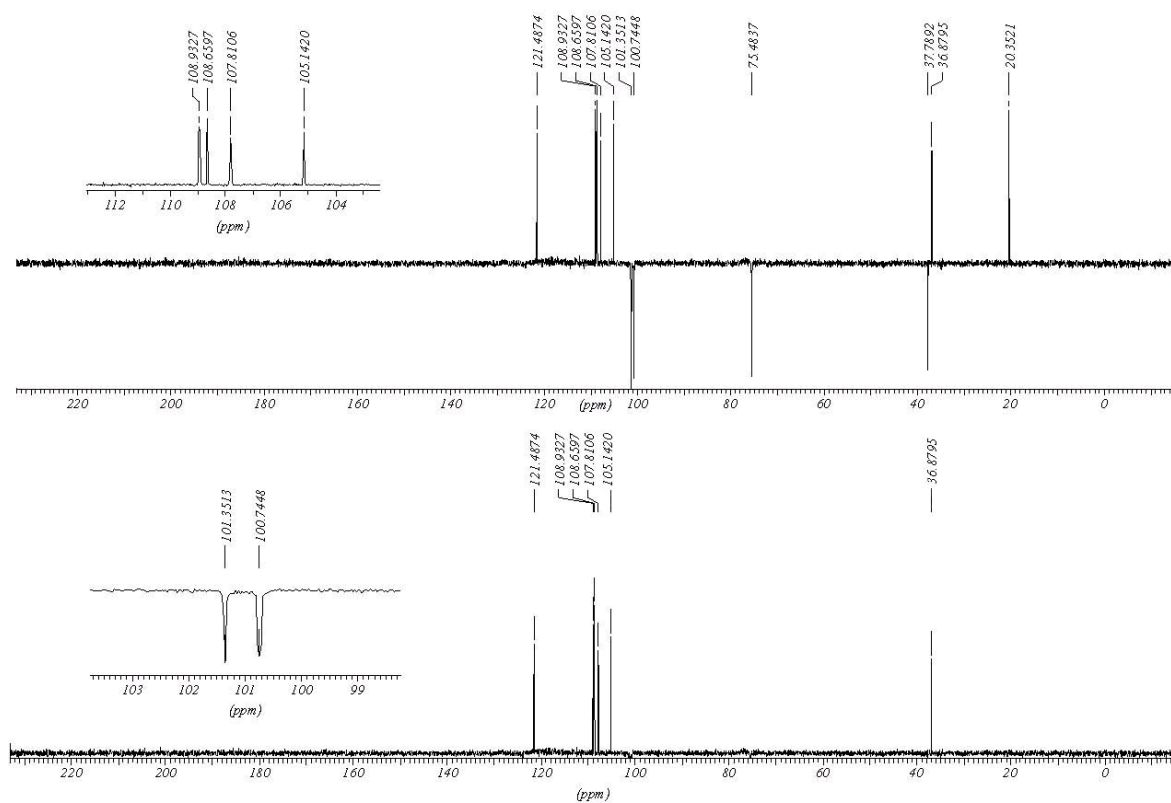
Espectro 115. Espectro de RMN ^{13}C para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima **18-E**



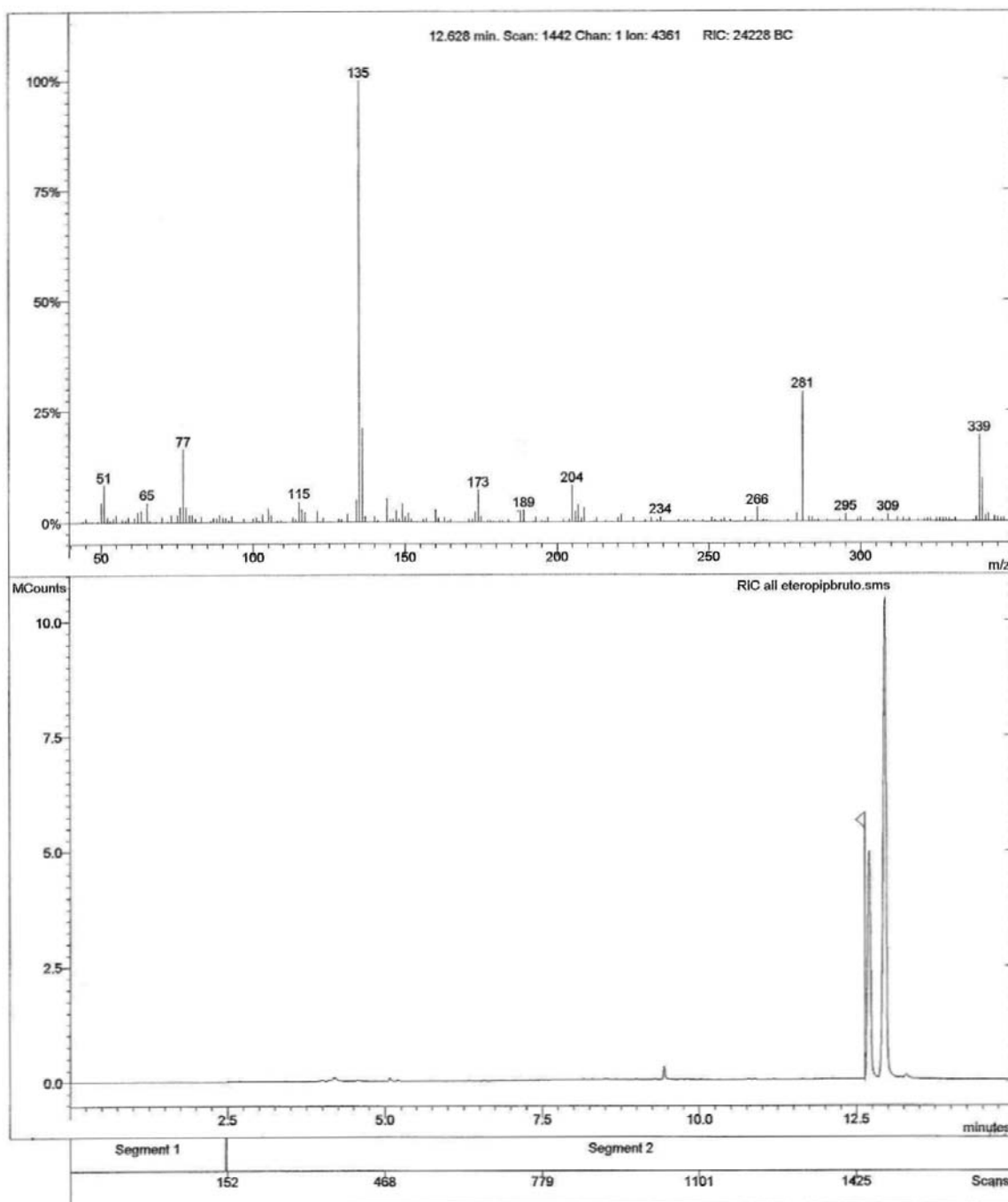
Espectro 116. Espectro de RMN ^1H para o (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima **18-E**



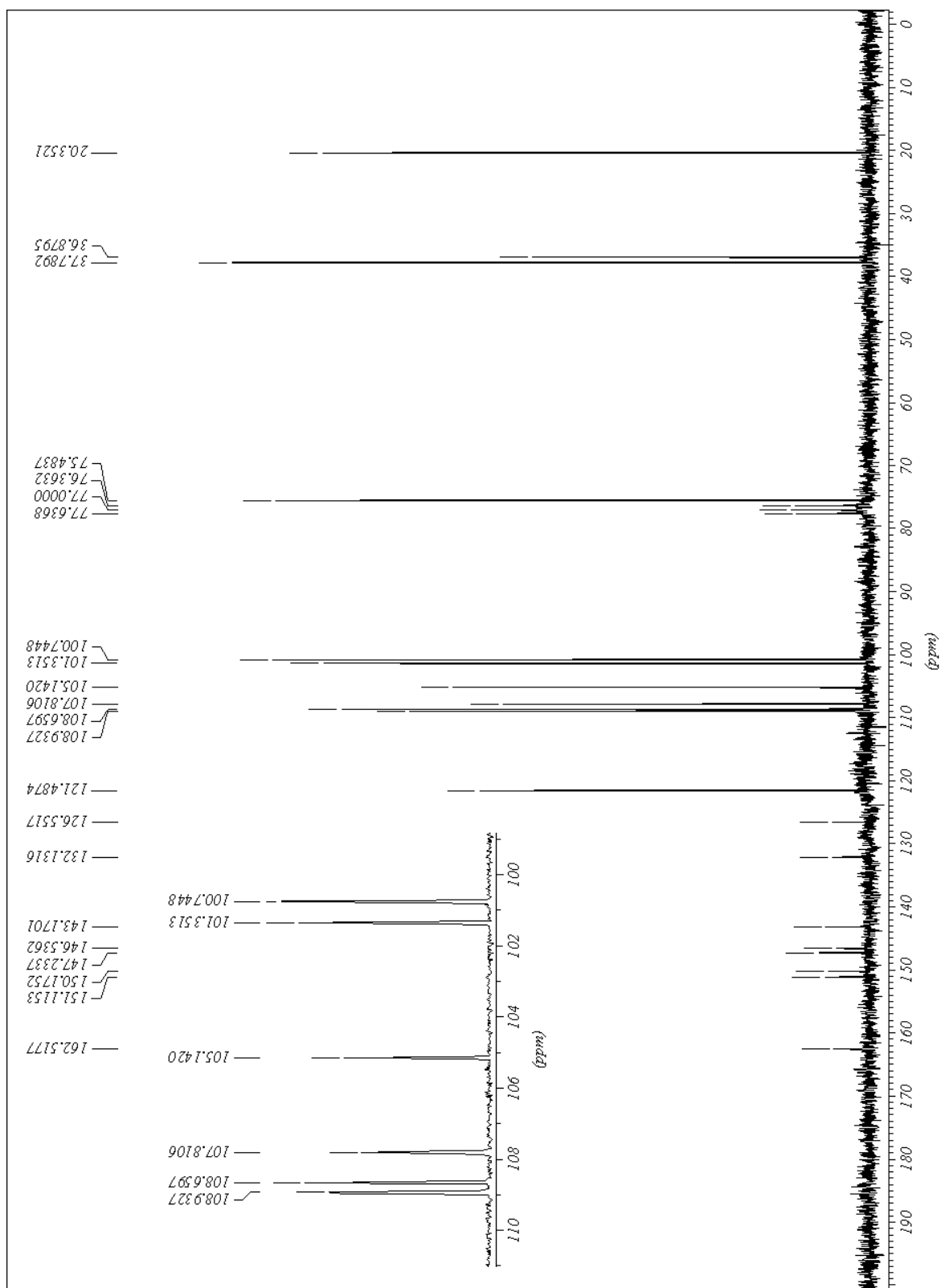
Espectro 117. Espectro de IV para o (5*Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima **18-Z**



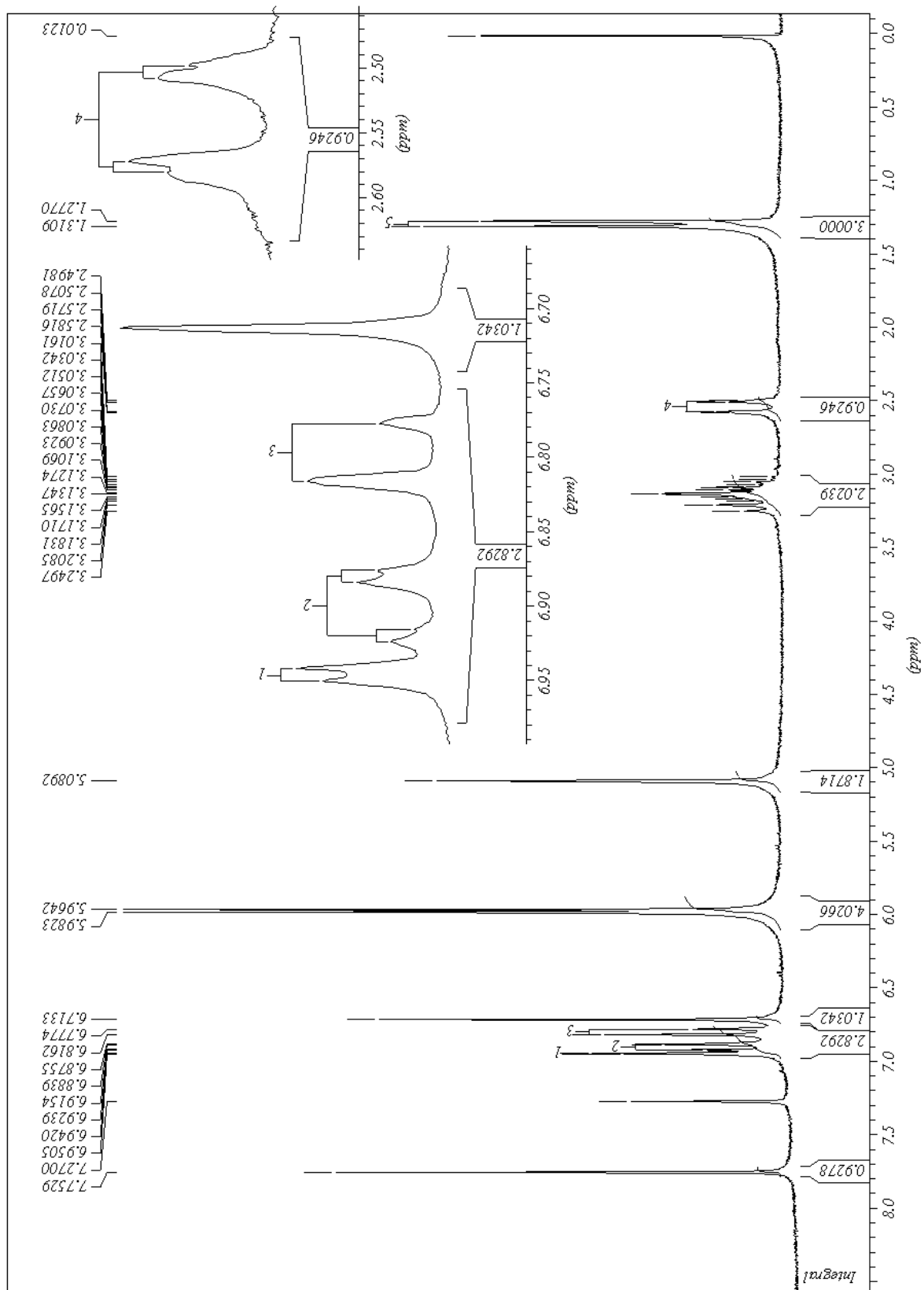
Espectro 118. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5*Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima **18-Z**



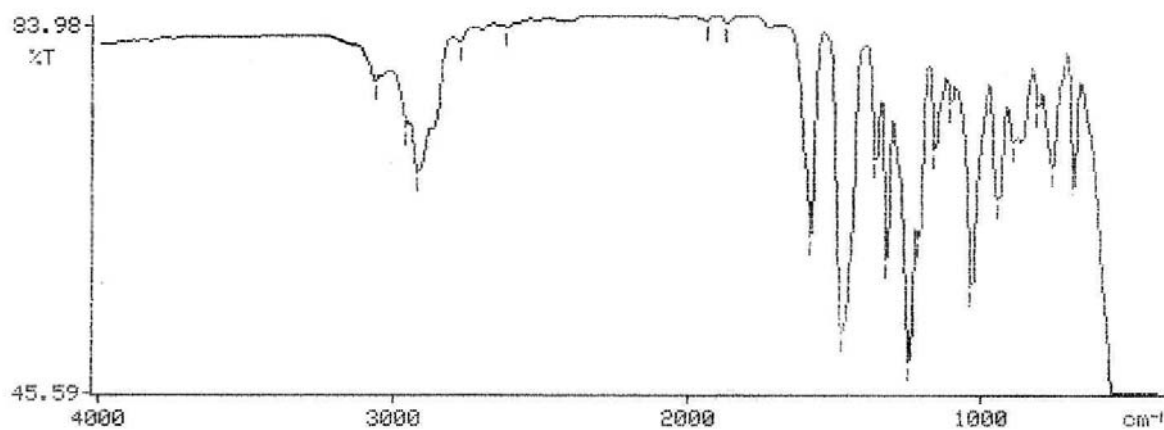
Espectro 119. Espectro de massas para o (5*Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima **18-Z**



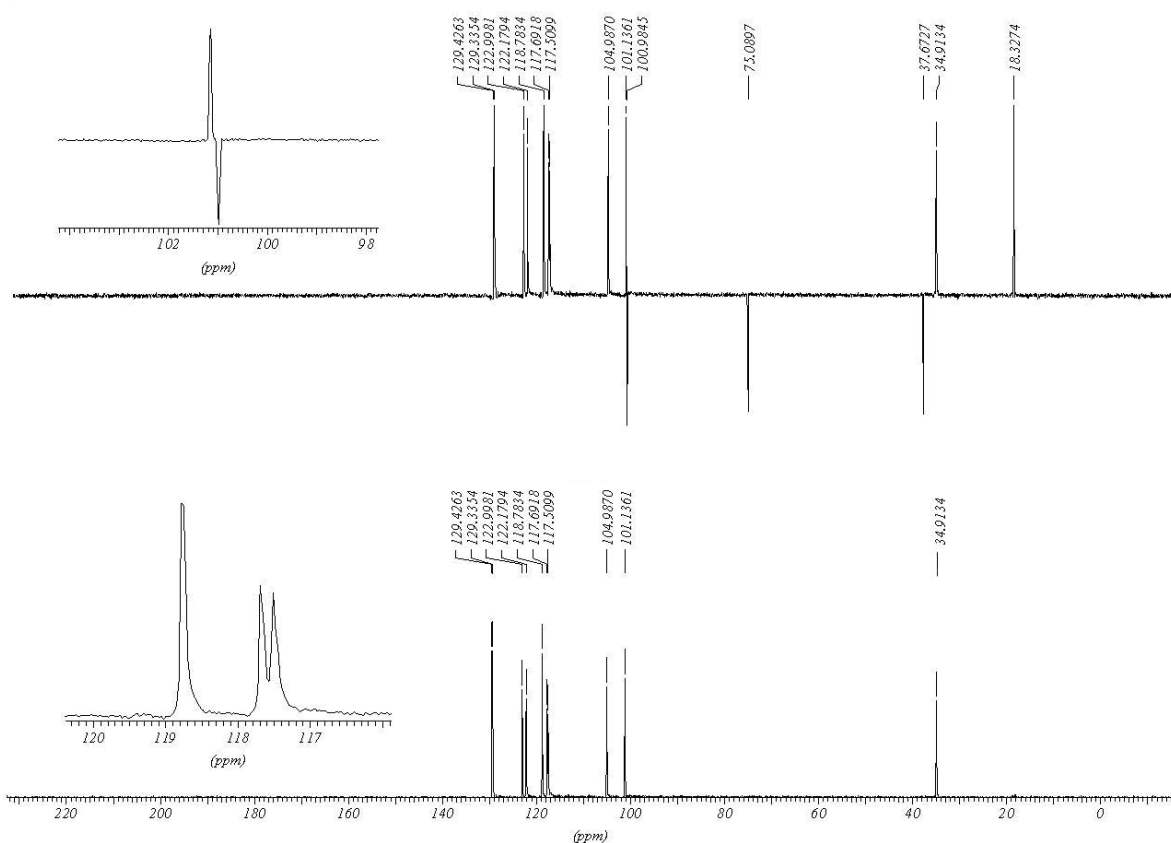
Espectro 120. Espectro de RMN ^{13}C para o (5*Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima **18-Z**



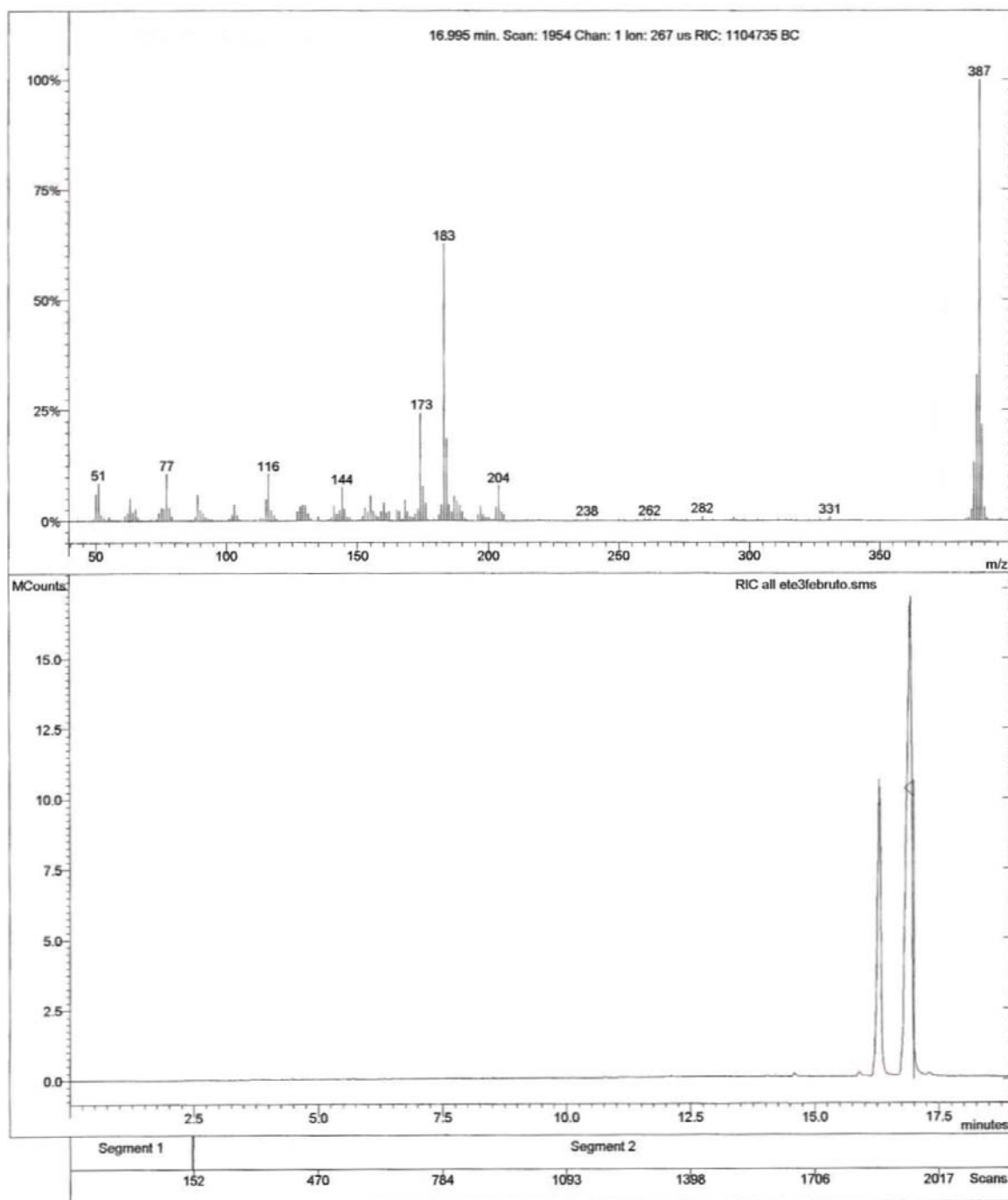
Espectro 121. Espectro de RMN ^1H para o (5*Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)oxima **18-Z**



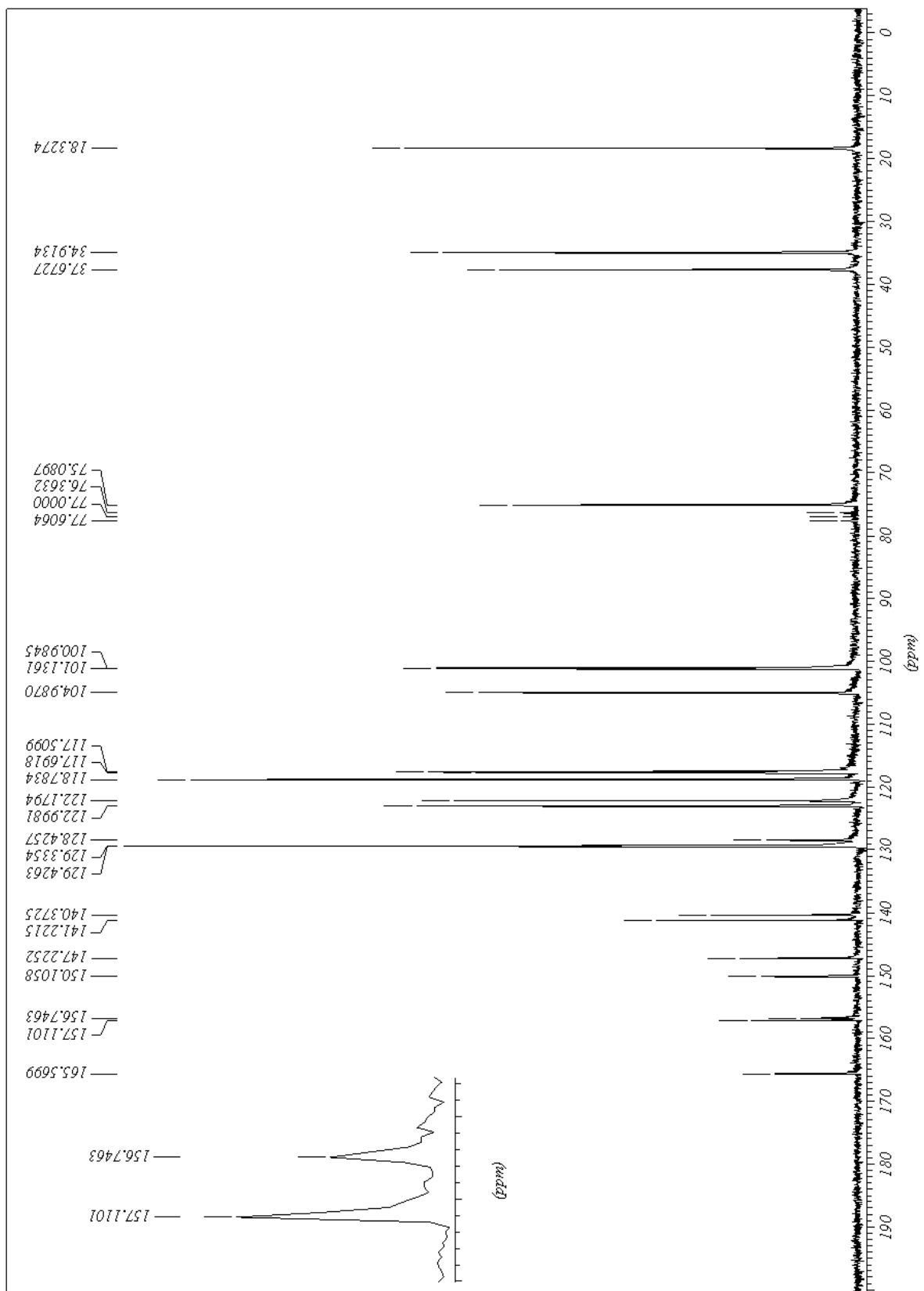
Espectro 122. Espectro de IV para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3-fenoxibenzil) oxima **19-E**



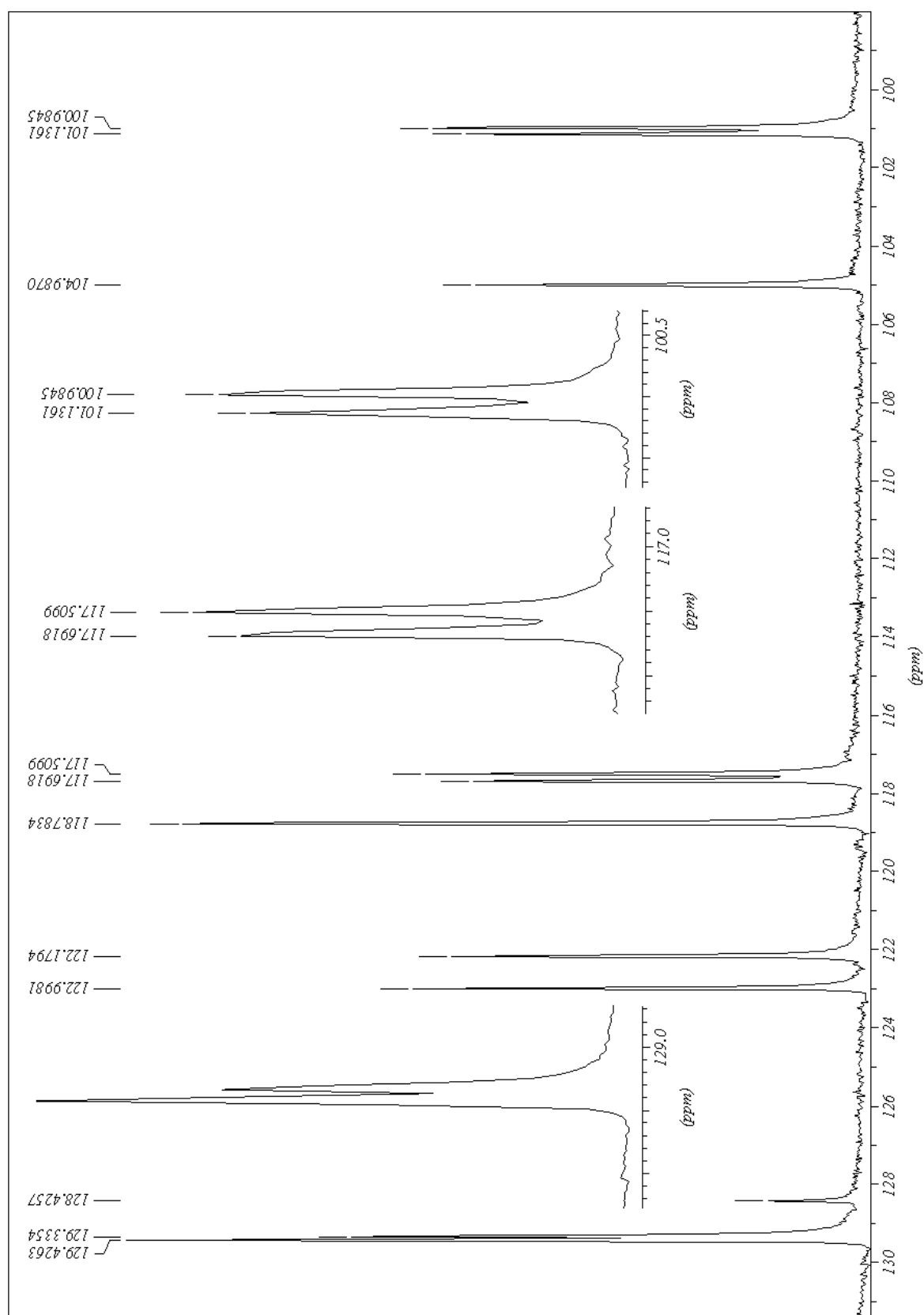
Espectro 123. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3-fenoxibenzil) oxima **19-E**



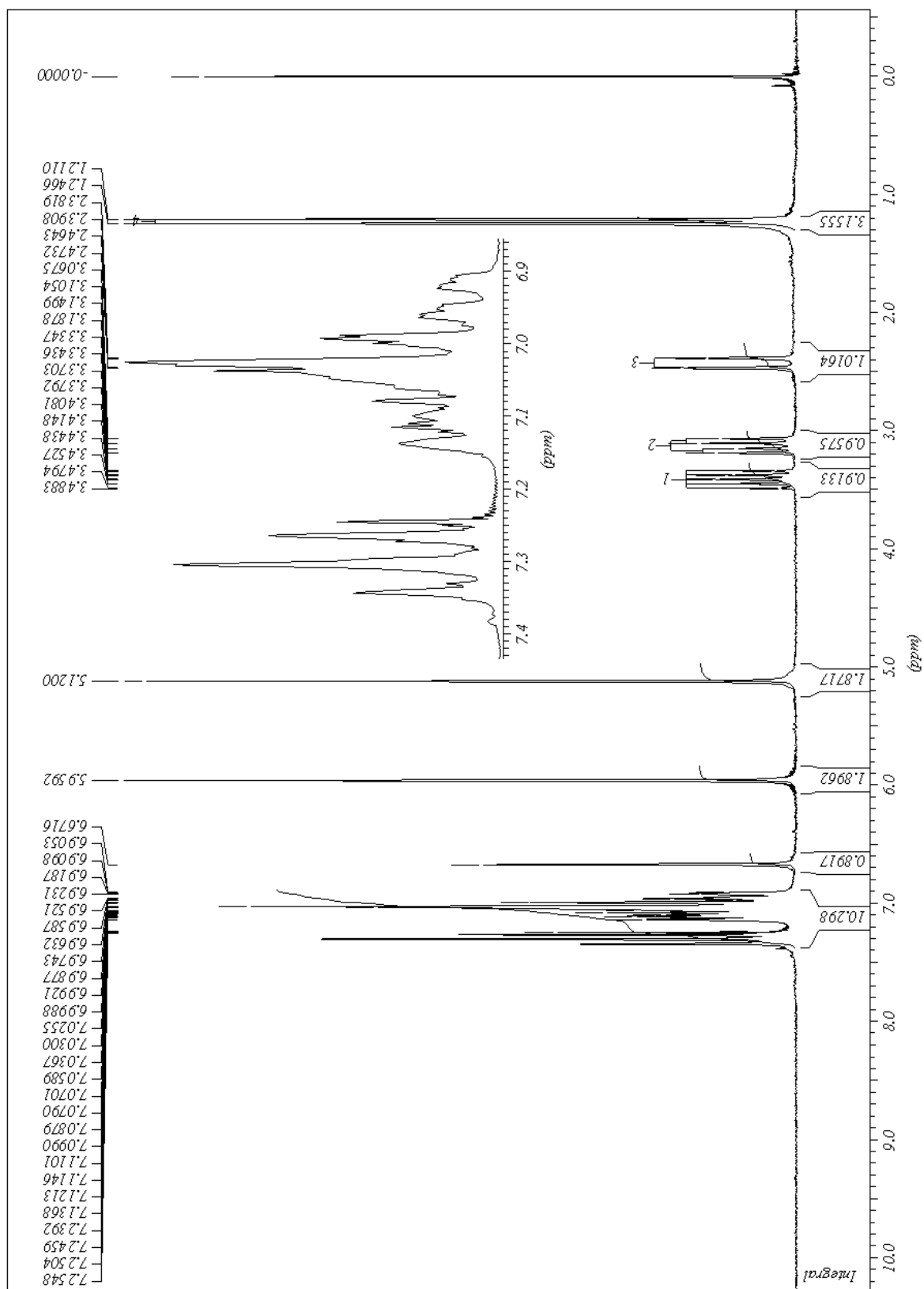
Espectro 124. Espectro de massas para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3-fenoxibenzil) oxima **19-E**



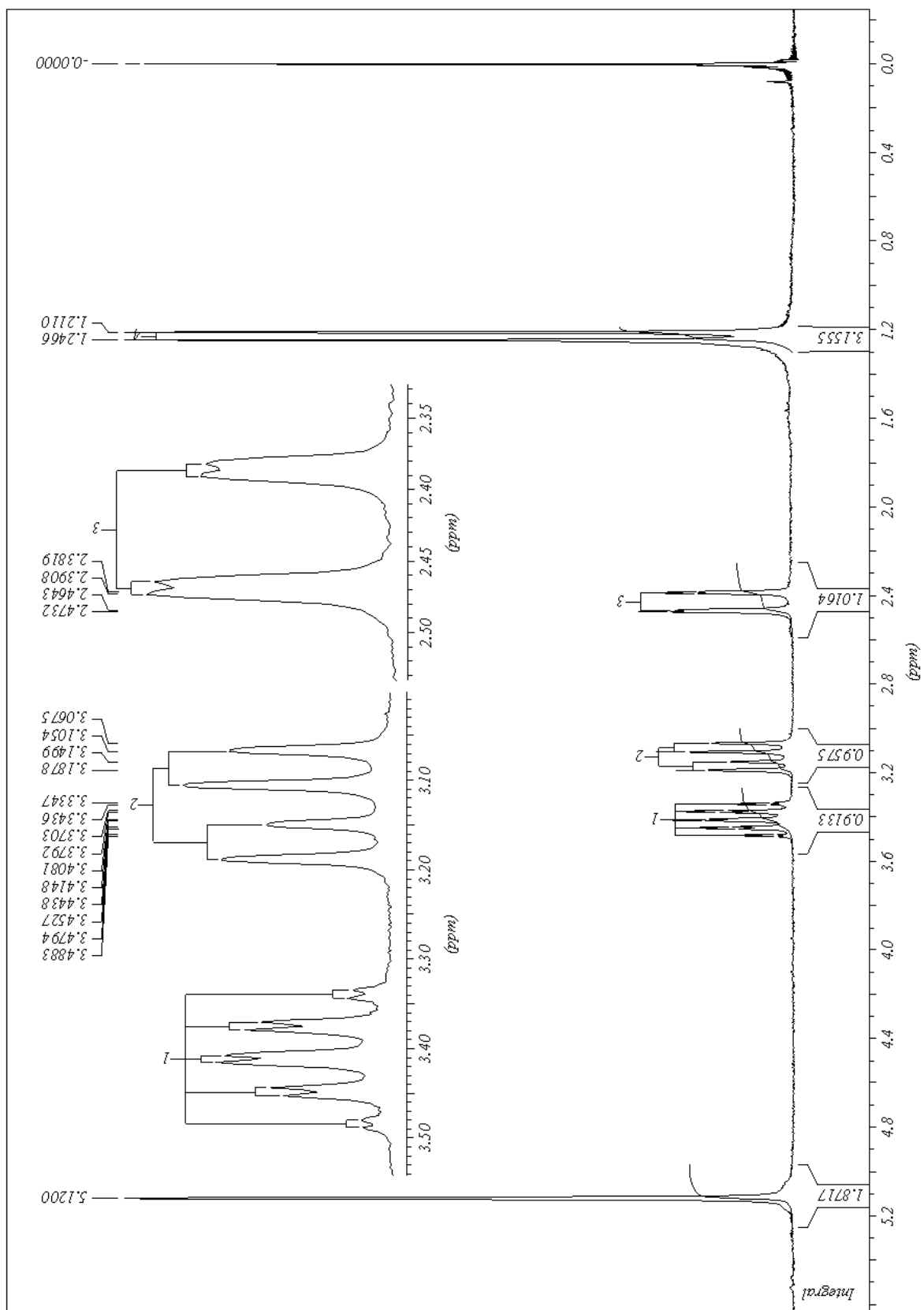
Espectro 125. Espectro de RMN ^{13}C para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3-fenoxibenzil) oxima **19-E**



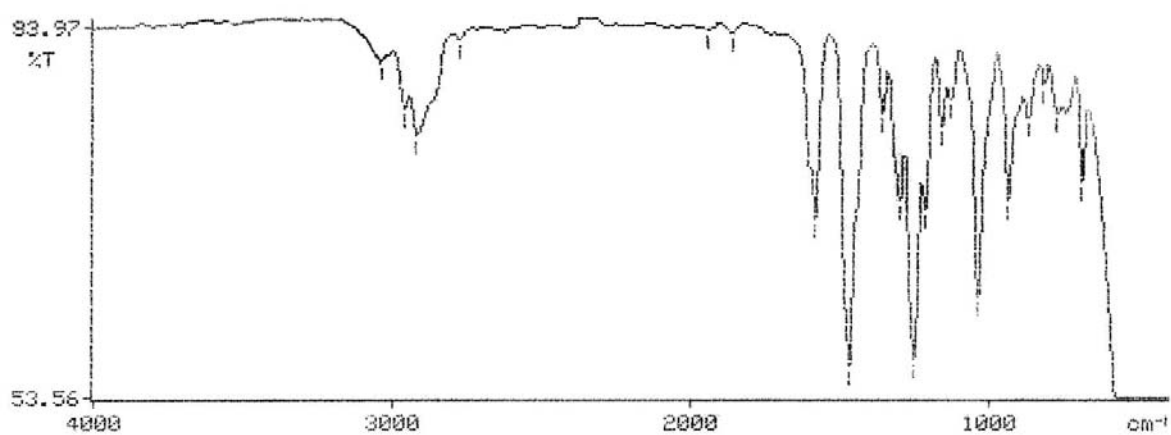
Espectro 126. Expansão do espectro de RMN ^{13}C para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno [5,6-*d*][1,3] dioxol-5-ona *O*-(3-fenoxibenzil) oxima **19-E**



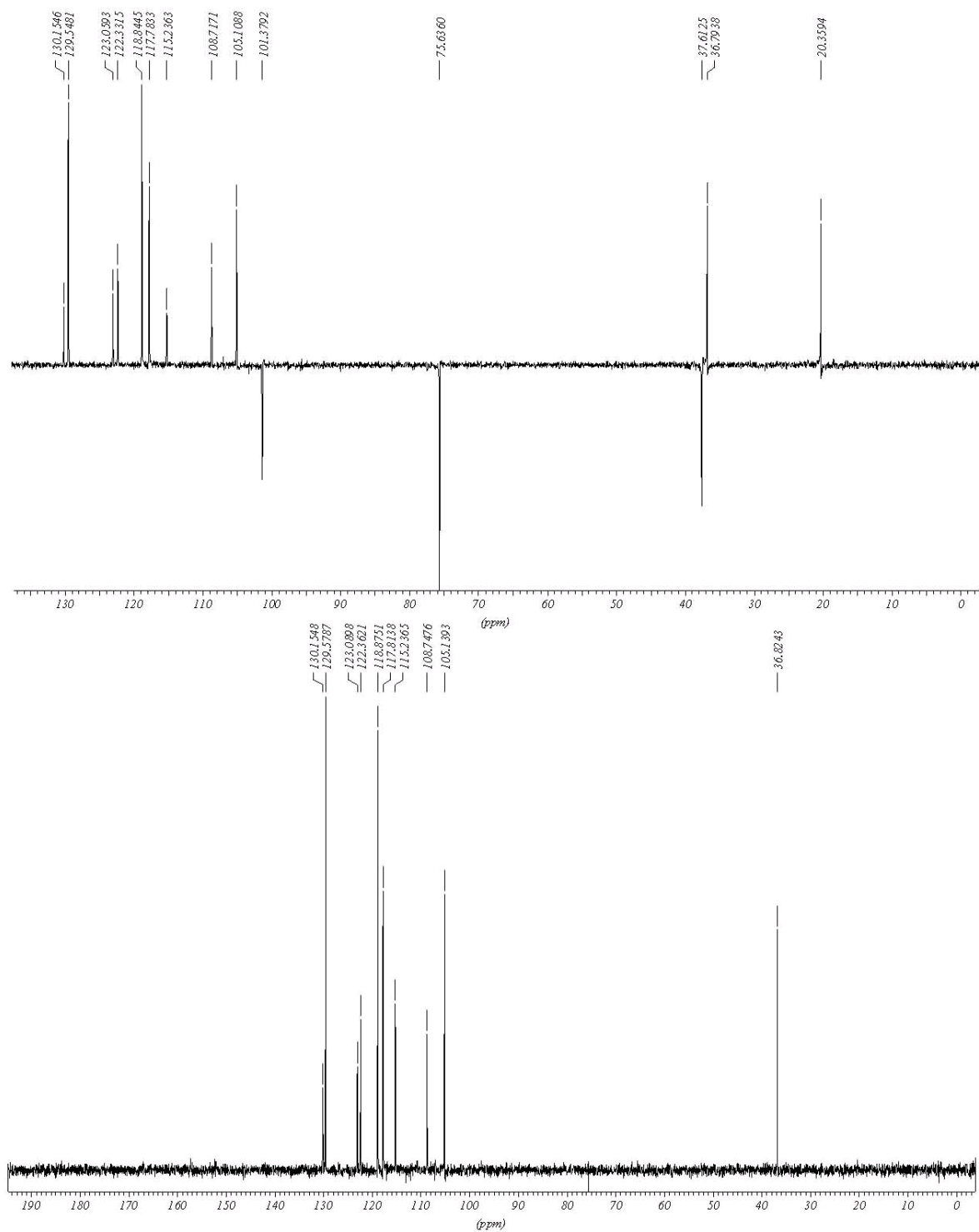
Espectro 127. Espectro de RMN ^1H para o (5E)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno [5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-(3-fenoxibenzil) oxima **19-E**



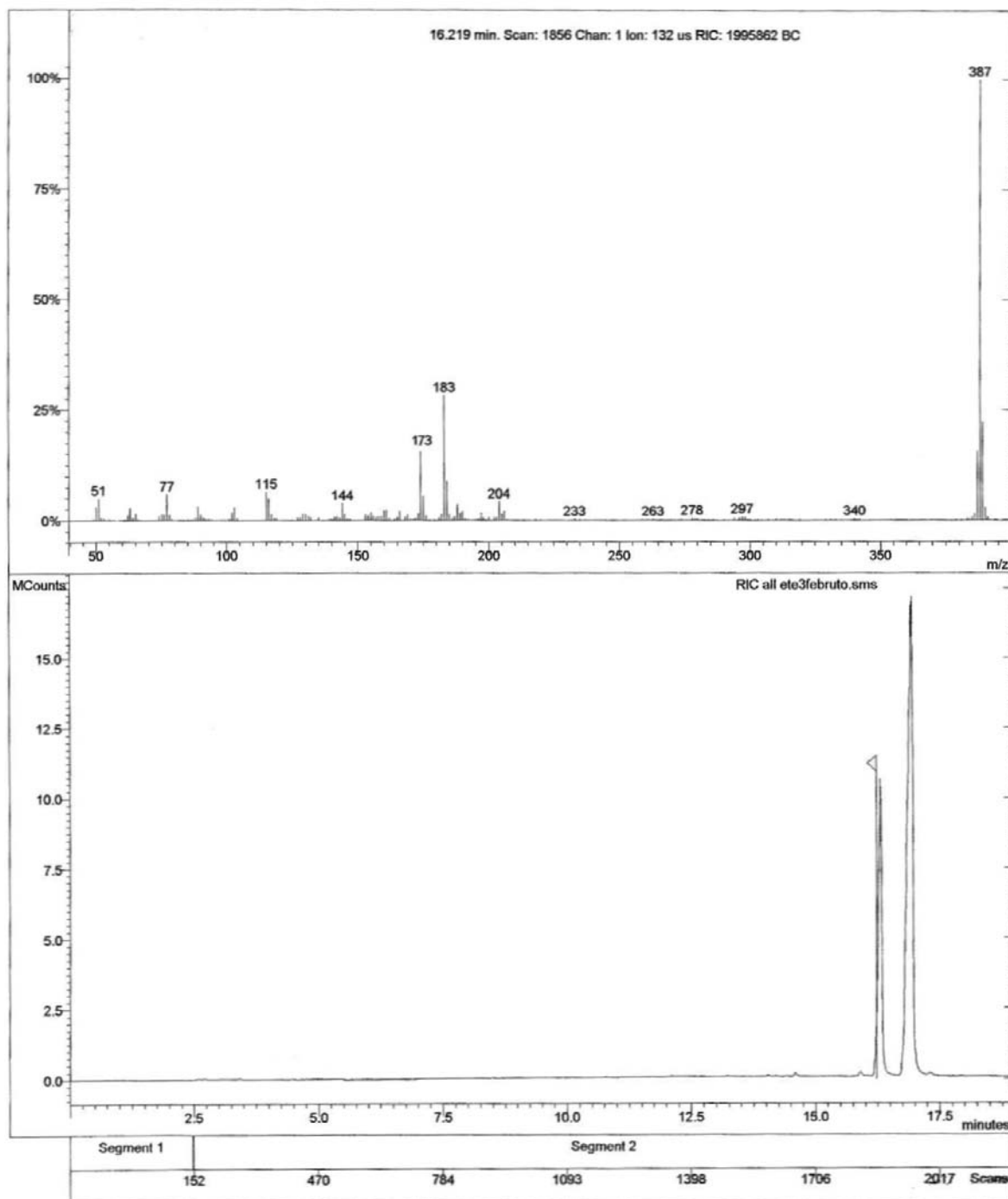
Espectro 128. Expansão do espectro de RMN ^1H para o (5*E*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno [5,6-*d*][1,3] dioxol-5-ona *O*-(3-fenoxibenzil) oxima **19-E**



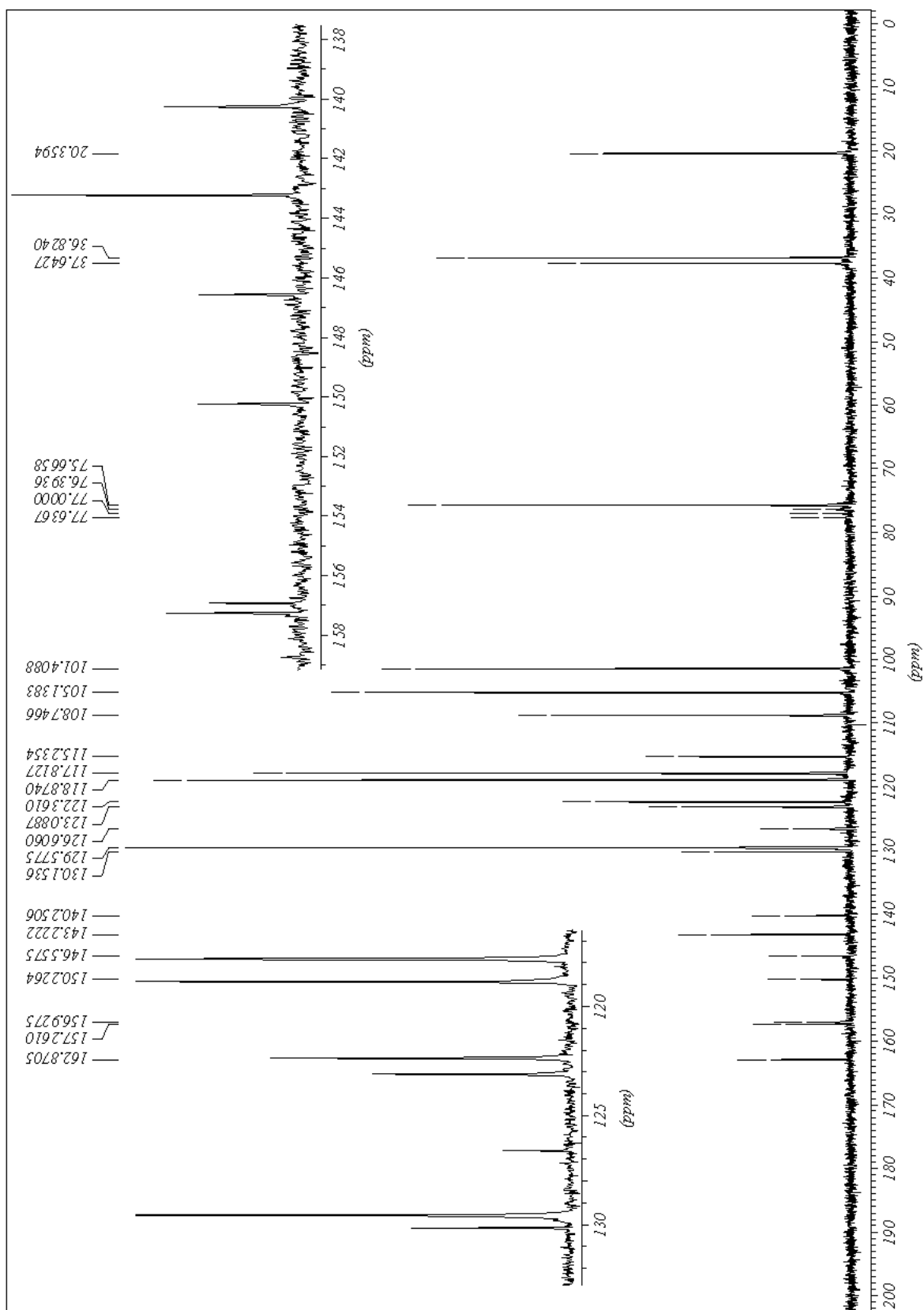
Espectro 129. Espectro de IV para o (5Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona O-(3-fenoxibenzil) oxima **19-Z**



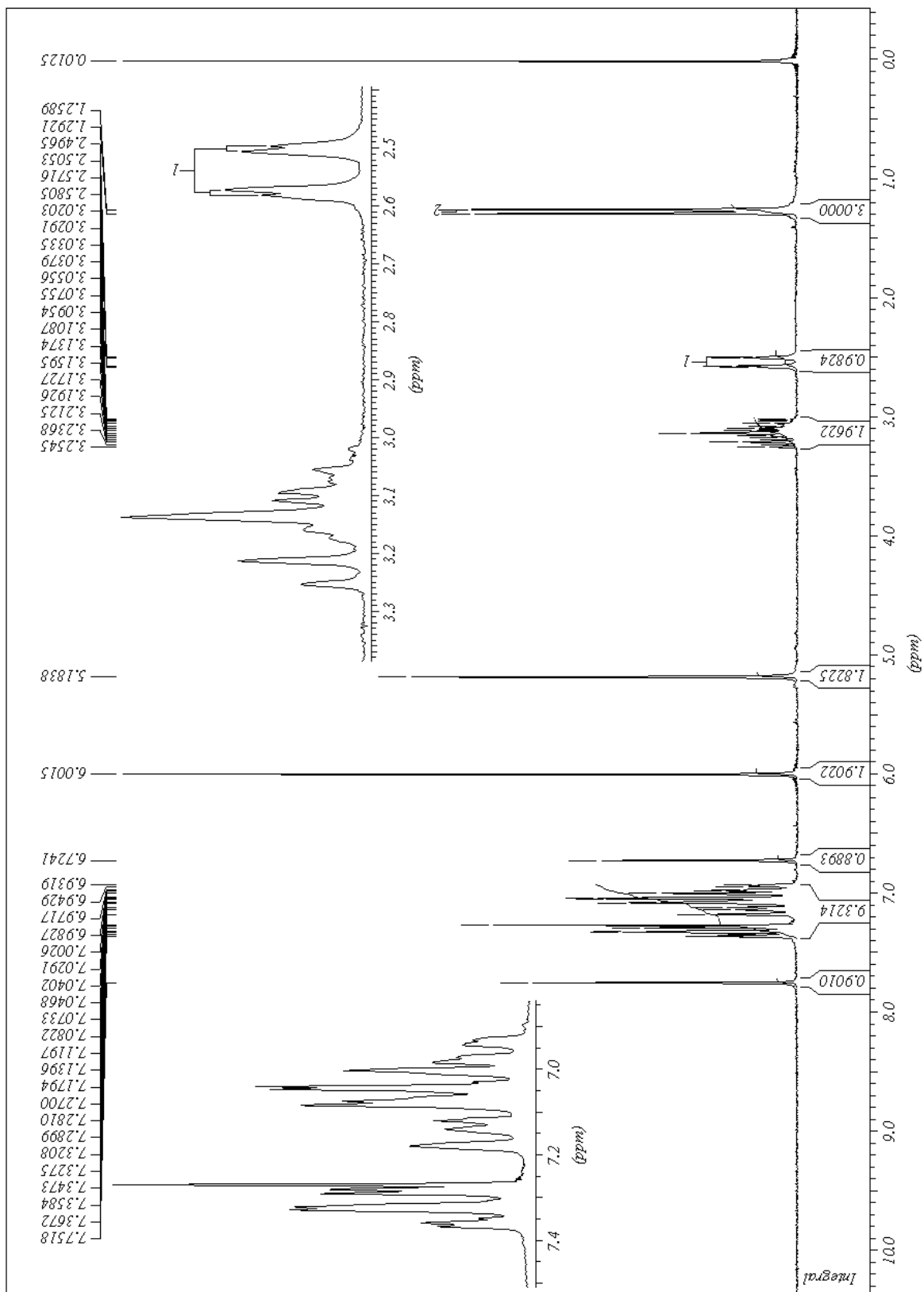
Espectro 130. Espectros de DEPT (90° e 135°) para o (5*Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno [5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3-fenoxibenzil) oxima **19-Z**



Espectro 131. Espectro de massas para o (5*Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3-fenoxibenzil) oxima **19-Z**



Espectro 132. Espectro de RMN ^{13}C para o (5*Z*)-6-metil-6,7-diidro-5*H*-indeno[5,6-*d*][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3-fenoxibenzil) oxima **19-Z**



Espectro 133. Espectro de RMN ^1H para o (5Z)-6-metil-6,7-diidro-5H-indeno[5,6-d][1,3]dioxol-5-ona *O*-(3-fenoxibenzil) oxima **19-Z**

Capítulo 7

Referências

Bibliográficas

Universidade Federal
do Rio de Janeiro

- 1 ABELE, E.; ABELE, R.; LUKEVICS, E. Oximes- Synthesis, Reactions, and Biological Activity. (Review). **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 40, n. 1, p. 1-15, 2004.
- 2 AMORIN, M.B.; SILVA, A.J.M.; COSTA, P.R.R. The Reaction of Safrole Derivatives With Aluminum Chloride: Improved Procedures for the Preparation of Catechols or their mono-O-Methyl derivatives and a Mechanistic Interpretation. **J.Braz. Chem. Soc.**, v. 12 n. 3, p. 346-353, 2001.
- 3 BARLOW, F.; ELLIOTT, M.; FARNHAM, A. W.; HADAWAY, A. B.; JAMES, N. F.; NEEHAM, P.H.; WICKHAM, J.C. Insecticidal Activity of the Pyrethrins and Related Compounds IV- Essential Features for Insecticidal Activity in Chrysanthemates and Related Cyclopropanes Esters. **Pestic. Sci.**, v. 2, p. 115-118, 1971.
- 4 BARLOW, S. M.; SULLIVAN, F. M.; LINES, J. Risk Assesment of the Use of Deltamethrin on Bednets for the Prevention of Malaria. **Food and Chemical Toxicology**, v. 39, p. 407-447, 2001.
- 5 BARREIRO, E.B. Desenho de Fármacos e Partir de Produtos Naturais. In: YUNES, R.A.; CALIXTO, J.B. (eds.). Plantas Medicinais, Sob a Ótica da Química Medicinal Moderna. **Editora Argos**, Chapecó-SC, p. 237-296, 2001.
- 6 BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.M. A Utilização do Safrol, Principal Componente Químico do Óleo de Sassafras, na Síntese de Substâncias Bioativas na Cascata do Ácido Araquidônico: Antiinflamatórios, Analgésicos e Antitrombóticos. **Química Nova**, v. 22, n. 5, p. 744-759, 1999.
- 7 BARREIRO, E.J.; LIMA, M.E.F. The Synthesis and Anti-Inflammatory Properties of a New Sulindac Analogue Synthesized from Natural Safrole. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 81, n. 12, p. 1219-1222, 1992.
- 8 BARREIRO, E.J.; COELHO, F.A.S.; COSTA, P.R.R.; GREENE, A.E.; SERRA, A.A. Síntese Total de um Sesquiterpeno Natural Isolado de *Aplysia brasiliana*. Síntese Enantioespecífica do (+)-brasilenol. **Química Nova**, v. 12, n.3, p. 230-238, 1989.
- 9 BARREIRO, E.J.; A.C.C.; FREIRE DE LIMA, M.E.; FRAGA, C.A.M.; SILVA, E.F.; PEREIRA, E.F.R.; SILVEIRA, I.A.B.; MIRANDA, A.L.P. In: **Organic Synthesis in Brazil, an Overview**, Comasseto, J.F. & Ferreira, J.T.B., Edts., Editora Eletrônica & Multimídia, São Paulo, pp. 251-260, 1994.
- 10 BAYDAR, A.E.; ELLIOTT, M.; FARNHAM, N.F.J.; KHAMBAY, B.P.S. The Piretrins and Related Compounds. Part XXXIV. Optimisation of Insecticidal Activity in Non-Esters. **Pestic. Sci.**, v. 23, p. 247-257, 1988.

- 11 BEREMBAUM, M. Toxicity of a Furanocoumarin to Armyworms: A Case of Biosynthetic Escape from Insect Herbivores. **Science**, v. 201, p. 532-536, 1978.
- 12 BIDAVID, S.P.; EDSON, J.B.F.; IBRAHIM, J.; MATOSSIAN, R.M. The Role of Non-Biting Flies in the Transmission of Enteric Pathogens (*Salmonella* species and *Shigella* species) in Beirut, Lebanon. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, v. 72, p. 117-121, 1978.
- 13 BOYCE, A.M. IN: METCALF, R.L.; MCKELVIN JR., J. J. (eds.), The Future for Insecticides. Needs and Prospects, **John Wiley & Sons**, New York, USA, v. 6, p. 469-488, 1976.
- 14 BRADBURY, S.P.; COATS, J.R. Comparative Toxicology of the Pyrethroid Insecticides. **Rev. Environ. Contam. Toxicol.**, v. 108, p. 133 – 177, 1989.
- 15 BRASIL. **Lei n. 7602- 11 jul. 1989**: Lei dos Agrotóxicos. Brasília: IBAMA, 1990.
- 16 BROWN, M.A.; GAMMON, D.W.; CASIDA, J.E. Oxime Ether Pyrethroids and Hidroxilamine Ether Propyretroids: Photochemistry, Biological Activity and Metabolism. **J.Agric. Food.**, v. 31, p. 1091-1096, 1983.
- 17 BULL, M.J.; DAVIES, J.H.; SEARLE, R.J.C.; HENRY, A.C. Alkyl Aryl Oxime O-Ethers: A Novel Group of Pyrethroids. **Pestic.Sci.**, v. 11, p. 249-256, 1980.
- 18 BRIGGS, G.G.; ELLIOTT, M.; FARNHAM, A.W.; JAMES, N.F. Structural Aspects of Knockdown of Pyrethroids. **Pestic. Sci.**, v. 5, p. 643-649, 1974.
- 19 BRIGGS, G.C.; ELLIOTT, M.; FARNHAM, A.W.; JAMES, N.F.; NEEDHAM, P. H.; PULMAN, D. A.; YOUNG, S. R. Insecticidal Activity of Pyrethrins and Related Compounds of Relation of Polarity with Activity in Pyrethroids. **Petic. Sci.**, v. 7, p. 236-240, 1976.
- 20 CAMPBELL, I.G.M.; HARPER, S. H. Experiments on the Synthesis of the Pyrethrins I Synthesis of Chrysanthemum Monocarboxilic. **J. Chem. Soc.**, v. 49, p.283-286, 1945.
- 21 CAMPBELL, W. C. An Introduction to the Avermectins. **New. Zea. Vet. J.**, v. 29, p. 174-178, 1981.
- 22 CAREY, F.A.; SUNDBERG, R.J. In: *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis* (3ª edição) Plenum Press, p. 414-418 e p. 231-266, 1993.
- 23 CARLTON, F.B.; SIMPSON, W.M.; HADDAD, L.M. The Organophosphate and Other Insecticides. In: HADDAD, L.M., SHANNON, M.W., WINCHESTER, J.F. **Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose**, USA. WB, 3ª ed., p. 836-850, 1998.
- 24 CÉSAR, M.A.F. Síntese e Avaliação Farmacológica de um Novo Isómero do Loxoprofeno a partir do Safrol. **Tese de Mestrado**, I.Q.-UFRJ, Rio de Janeiro, 1990.

- 25 CHOU, C.H. Roles of Allelopathy in Biochemical Ecology: Experience from Taiwan. **Biologia Plantarum**, v. 31, n. 6 p. 458- 528, 1989.
- 26 COATS, J.R. Risks from Natural Versus Synthetic Insecticides, **Annu. Rev. Entomol**, v. 39, p. 489-515, 1994.
- 27 COSTA, P.R.R. Safrol e Eugenol: Estudos da Reatividade Química e Uso em Síntese de Produtos Naturais Biologicamente Ativos e seus Derivados. **Química Nova**, v. 23, n. 3, p. 357-369, 2000.
- 28 a) COSTA, P.R.R.; RABI, J.A.; QUEIROZ, W.M. The Nature of Solvents Effects in the Reaction of Safrole With Bromine. **J. Chem. Research**, v. 1, p. 20-21, 1984.
- 29 b) COSTA, P.R.R.; RABI, J.A. The Reaction of Safrole With Bromine Agentes. Differential Trapping of the Intermediates by Bromide and Water. **J. Chem. Research**, v.1, p. 22-23, 1984.
- 30 COSTA, P.P.C.; BARROS, P.R.V.R.; QUEIROZ, W.M.; LIMA, M.E.F. An Improved Synthesis from Natural Safrole of Índole Derivatives Related to Indomethacin. **J. Chem. Research**, v. 4, p. 102-103, 1982.
- 31 CROMBIE, L. Natural Product Chemistry and its Part in the Defence Against Insects and Fungi in Agriculture. **Pestic. Sci.**, v.55, n.8, p. 761-774, 1999.
- 32 DEMOUTE, J-P. A Brief Review of the Environmental Fate and Metabolism of Pyrethroids. **Pestic. Sci.**, v. 27, p. 375-385, 1989.
- 33 DIDIER P.; ISABEL, L.; FABIO, Z.; CYRILLE B.; RETO B.; SIMON, L.C.; VANESSA, Y.; LUIS, M. R. P.; DOLORES, G.P.; IAN H.G. 2,4-Diaminopyrimidines as Inhibitors of Leishmanial and Trypanosomal Dihydrofolate Reductase. **Bioorg. Med. Chem.**, v.11, p. 4693-4711, 2003.
- 34 EDWARDS, R.; MILLBURN, P.; HUTSON, D.H. Comparative Toxicity of Cypermethrin in Rainbow Trout, Frog, Mouse and Quail. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v. 84, p. 512-522, 1986.
- 35 ELLS, J.T.; RASMUSSEN, J.L.; BANDETTINI, P.A.; PROPP, J.M. Differences in the Neuroexcitatory Actions of Pirethroid Insecticides and Sodium Channel-Specific Neurotoxins in Rat and Trout Brain Synaptosomes. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v. 123, p. 107-119, 1993.
- 36 ELLIOT, M. The Pyrethroids: Early Discovery, Recent Advances and the Future. **Pestic. Sci.**, v. 27, p. 337-351, 1989.
- 37 ELLIOTT, M.; JANES, N. F. Synthetic Pyrethroids – A New Class of Insecticide. **Chem. Soc. Rev.**, v. 7, p. 473-505, 1978.

- 38 ELLIOTT, M.; FARNHAM, A. W.; JANES, N. F.; NEEDHAM, P. H.; PEARSON, B.C. 5-Benzil-3-Furylmethyl Chrysanthemate-A New Potent Insecticide. **Nature**, v. 213, p. 493-494, 1967.
- 39 ELLIOTT, M.; FARNHAM, A. W.; JANES, N. F.; NEEDHAM, P. H.; PULMAN, D. A.; STEVENSON, J. H. Photostable Pyrethroid. Stevenson, J. H.; **Nature**, v. 246, p. 169-170, 1973.
- 40 ELLIOTT, M.; FARNHAM, A. W.; JANES, N. F.; NEEDHAM, P. H.; PULMAN, D. A. Synthetic Insecticide with A New Order of Activity. **Nature**, v. 248, p. 710-711, 1974.
- 41 FLORES, A.V.; RIBEIRO, J.N.; NEVES, A.A.; QUEIROZ, E.L.R. Organochloride: A Public Health Problem. **Ambiente & Sociedade**, v. 7, n. 2, p. 111-125, 2004.
- 42 FONTES, R.A. Protonação Diastereosseletiva de Alquil - Aril Cetenos na Síntese de Intermediários para a Preparação de Piretróides. **Dissertação de Mestrado**, PPGQO-UFRRJ, 2001.
- 43 FORD, M., G.; HOARE, N., E.; HUDSON, B., D.; NEVELL, T., G.; BANTING, L. QSAR Studies of the Pyrethroid Insecticides Part 3. A Putative Pharmacophore Derived Using Methodology Based on Molecular Dynamics and Hierarchical Cluster Analysis. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, v. 21, p. 29-36, 2002.
- 44 FOUNIER, E; DANAN, M.; DALLY S. Toxicity of Organic Insecticides: Recent Advances. **Archives des Maladies: Professionnelles de Medecine du Travail et de Securite Sociale**, v. 44, n. 6, p. 389-487, 1983.
- 45 FUKAMI, H.; NAKAJIMA, M. Rotenone and the Rotenoids. **Nat. Occurring Insecticid**, p. 71-97, 1971.
- 46 FUKUSHIMA, H.; ITO, Y.; SAITO, K.; TSUBOKURA, M.; OTSUKI, K. The Role of Flies in the Transport of Yersinia enterocolítica. **Appl. Environ. Microbiol.**, v. 38, p. 1009-1010, 1979.
- 47 GABRIEL, A.J.A.; CASTRO, R.N.; LIMA, M.E.F. Synthesis of a New Strigol Analogue from Natural Safrole. **J.Braz. Chem. Soc.**, v. 11, n. 4, p.371-374 , 2000.
- 48 GALEFFI, C.; MARINI-BETTOLO, G. B. New Approaches to the Utilization of Plants in the Preparation of Pharmaceuticals and Insecticides. **Fitoterapia**, v. 59, n. 3, p.179-205, 1988.
- 49 GODFREY, C. R. A. In: Agrochemicals from natural products, New York, ed. Dekker p. 418, 1995.

- 50 GONZALEZ, A.G.; JIMENEZ, I.A.; RAVELO, A. G.; COLL, J.; GONZALES, J.A.; LLORIA, J. Antifeedant Activity of Sesquiterpenes from Celastraceae. **Biochem Syst. Ecol.**, v. 25 n. 6, p. 513-519, 1997.
- 51 GOPALAKRISHNAN, G.; ANANDHI, S.; SURESH, G. Novel Synthesis and Insecticidal Activity of MTI-800, Desfluoro MTI-800 and their Intermediates. **Pestic. Sci.**, v. 45, p. 363-368, 1995.
- 52 GRACZYK, T.K.; CRANFIELD, M.R.; GILMAN, H.R.; KNIGHT, R.; House Flies (*Musca domestica*) as Transport Hosts of *Cryptosporidium Parvum*. **Microbes and Infectin**, v. 3, p. 231-235, 2001.
- 53 GUIMARÃES, J. H. G.; PAPAVERO, N.; PRADO, A. P. As Mííases na Região Neotropical: Identificação, Biologia, Bibliografia. **Revista Brasileira de Zoologia**, v. 1, n. 4, p. 239-416, 1983
- 54 HART, D. J.; HONG, W. P.; HSU, L. Y. Total Synthesis of (+/-)-Lythrancepine-Ii and (+/-)-Lythrancepine-Iii. **Journal of Organic Chemistry**, v. 52, n. 21, p. 4665-4673, 1987.
- 55 HASSAMALI, A.; LWANDE, W. In: ARNASON, J. T.; PHILOGÈNE, B.J.R.; MORAND, P. (eds.). Insecticides of Plant. **Origin-ACS Symposium Series 387 ACS**, Washington DC., p. 213-214, 1989.
- 56 HIRATA, R. Piretróides: Estrutura Química-Atividade Biológica. **Química Nova**, v. 18, n. 4, p. 368-373, 1995.
- 57 HOOGENBAND, A.V.D.; MAARSEVEEN, J.H.V.; MCCREARY, A.C.; MULDER, A.T.; SCHARRENBURG, G.J.M.V.; STUIVENBERG, H.H.V.; ZETHOF, T.J.J.; ZIJTA, B.; BAKKER, W.I.I. Piperazinyl Oxime ethers as NK-1 Receptor Antagonists. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 16, p. 1045-1048, 2006.
- 58 <http://www.europe-pan.info>, (site atualizado em 19/04/2006).
- 59 <http://www.cedoc.ensp.fiocruz.br>, (sinte atualizado em 20/ 07/ 2006).
- 60 JOHNSTONE, R. A. W.; ROSE, M. E. Rapid, Simple, and Mild Procedure for Alkylation of Phenols, Alcohols, Amides and Acids. **Tetrahedron**, v. 35, n. 18, p. 2169-2173, 1979
- 61 KAISER, E.; DOMBA, E.; SKIBBE, M. Base-catalyzed Rearrangements of Allylphenols and Haloallylphenols. **J.Org. Chem.**, v. 27, p. 2931-2933, 1962.
- 62 KARABATSOS, G.J.; TALLER, R.A. Structural Studies by Nuclear Magnetic Resonance.15. Conformations and Configurations of Oxime. **Tetrahedron**, v. 24, n. 8, p. 3347 – 3360, 1968.

- 63 KARABATSOS, G.J.; HIS, N. Structural Studies by Nuclear Magnetic Resonance.11. Conformations and Configurations of oxime O-Methyl Ethers. **Tetrahedron**, v. 23, n. 3, p. 1079-1091, 1967.
- 64 KATSUDA, Y. Development of and Future Prospects for Pyrethroid Chemistry. **Pestic. Sci.**, v. 55, p. 775-782, 1999.
- 65 KATAGI, T. Photodegradation of the Pyrethroid Insecticide Esfenvalerate on Soil, Clay_minerals, and Humic-Acid Surfaces. **J. Agric. Food Chem.**, v. 39, p. 1351-1357, 1991.
- 66 KHAN, S. U.; SCHNITZER, M.; SCHULTEN, H-R. Fate of Deltamethrin After a Year of Incubation in an Organic Soil Under Laboratory Conditions. **J. Agric. Food Chem.**, v. 41, p.1143-1151, 1993.
- 67 KLOCKLE, J.A.; BALANDRIM, M.F.; BARNBY, M.A. AND YAMASAKI, R.B.; In: ARNASON, J.T.; PHILOGÈNE, B.J.R.; MORAND, P. (eds.). Insecticides of Plant Origin-ACS Symposium Series 387, ACS, Washington DC., p. 136-137, 1989.
- 68 LARA, W.H.; BATISTA, G.C. Pesticidas. **Química Nova**, v.15, p.161-166, 1992.
- 69 LIMA, M.E.F. Síntese e Avaliação Farmacológica de Novos Derivados Análogos do Sulindac. **Tese de Mestrado**, I.Q.- UFRJ, Rio de Janeiro, 1989.
- 70 LODGE, E. P.; HEATHCOCK, C. H. Acyclic Stereoselection .40. Steric Effects, As Well As Sigma-Star-Orbital Energies, Are Important in Diastereoface Differentiation in Additions to Chiral Aldehydes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 109, n. 11, p. 3353-3361, 1987.
- 71 LIU, A.; OU, X.; HUANG, M.; WANG, X.; LIU, X.; WANG, Y.; CHEN, C.; YAO, J. Synthesis and Insecticidal Activities of Novel Oxime Ether Pyrethroids. **Pest. Manag. Sci.**, v. 61, p. 166-170, 2005.
- 72 LYSYK, T. J.; AXTELL, R. C. A Simulation Model of House Fly (Díptera: Muscidae) Development in Poultry Manure. **Canadian Entomol.**, v. 36, p. 91-117, 1987.
- 73 MARCONI, F.A.M. In: Inseticidas e seu Emprego no Combate às Pragas. v.1, (5ª ed.). Editora Nobel. São Paulo, 1981.
- 74 METCALF, R.F. In: Organic Insecticides - Their Chemistry and Mode of Action. **Intercience Publishers, Inc.**, UK, p. 392, 1995.
- 75 MIAN. L.S.; MULLA, M.S. Effects of Pyrethroid Insecticides on Nontarget Invertebrates in Aquatic Ecosystems. **Journal Agric. Entomol.**, v.9, p. 73 – 98, 1992.
- 76 MINAKUCHI, C; RIDDIFORD, L. M. Insect juvenile hormone action as a potential target of pest management. **Journal of Pesticide Science**, v. 31, n.2, p. 77-84, 2006.

- 77 MIYAZAWA, M.; YOSHIO, K.; ISHIKAWA, Y.; KAMEOKA, H. Insecticidal Alkaloids from *Corydalis bulbosa* Against *Drosophila melanogaster*. **J. Agric. Food Chem.**, v. 46, n.5, p. 1914-1919, 1998.
- 78 MIYABE, H.; YOSHIDA, K.; KRISHNA, R.; MATSUMURA, A.; TAKEMOTO, Y. Selective Synthesis of Allylated Oxime Ethers and Nitrones Bases on Palladium-Catalyzed Allylic Substitution of Oximes. **J.Org. Chem.**, v. 70, p. 5630-5635, 2005.
- 79 MORRISON, R.T.; BOYD, R.N. In: Organic Chemistry, 3^a ed., Boston, Allyn and Bacon, c.19, p. 779-781,1973.
- 80 MOGNATO, C. M. Avaliação do Potencial Inseticida das Folhas de *Azadirachta Indica* (A. Jussieu, 1830), *Melia Azedarach* (Linnaeus, 1737) e *Eucalyptus Robusta* (Smith, 1796) Sobre o Controle dos Dípteros *Lucilia Cuprina* (Wiedemann, 1830) e *Chrysomya Megacephala* (Fabricius, 1794) em Condições de Laboratório. **Tese de Mestrado** - Instituto de Biologia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, p. 86, 2000.
- 81 MURPHY, S. D. Toxic Effects of Pesticides. **Toxicology - The Basic Science of Poisons**. 5^a ed. United States of América: McGraw-Hill, c. 18, p. 519-579, 1996.
- 82 MURVOSH, C.M.; THAGGARD, C.W. Ecological Studies of House Fly. **Ann. Entomol. Soc. Am.**, v. 59, p. 533-547, 1966.
- 83 NAMBA, T. Poisoning Due to Organophosphate Insecticides: Acute and Chronic Manifestations. **The American Journal of Medicine**, v. 50, p. 475-492, 1971.
- 84 NUGROHO, B.W.; EDRADA, R.A.; GUSSREGEN, B.; WRAY, V.; WRITTE, L.; PROKSCH, P. Insecticidal Rocaglamide Derivatives from *Agladia duppreana*. **Phytochemistry**, v. 44, n.8, p. 1455-1461, 1997.
- 85 NUGROHO, B.W.; GUSSERENGEN, B., WRAY, V.; WITTE, L.; BRINGMANN, G.; PROKSCH, P. Insecticidal Rocaglamide Derivatives from *Agladia elliptica* and *A. harmsiana*. **Phytochemistry**, v. 45, n. 8, p. 1579-1585, 1997.
- 86 NUGROHO, B.W.; GUSSERENGEN, B., WRAY, V.; WITTE, L.; BRINGMANN, G.; PROKSCH, P. An Insecticidal Rocaglamide Derivatives and Related Compounds from *Agladia odorata* (Meliaceae). **Phytochemistry**, v. 51, n. 3, p. 367-376, 1999.
- 87 OHNO, N.; FUJIMOTO, K.; OKUNO, Y.; MIZUTANI, T.; HIRANO, M.; ITAYA, N. HONDA, T.; YOSHIOKA, H. 2-Arylalkanoates, a New Group of Synthetic Pyrethroid Esters not Containing Cyclopropanecarboxylates. **Pestic. Sci.**, v. 7, p. 241-246, 1976.
- 88 PACHLATKO, J.P. Natural Products in Crop Protection. **Chimia**, v. 52, n. 1-2, p. 29-47, 1998.

- 89 PAULA, V.F.; BARBOSA, L.C.A.; DEMUNER, A.J.; PILO-VELOSO, D.; PICANÇO, M. Synthesis and Insecticidal Activity of New Amides Derivatives of Piperine. **Pest. Manag. Sci.**, v. 56, n. 2, p. 168-174, 2000.
- 90 PAULINO, S. R. A Indústria de Pesticidas Agrícolas no Brasil: Dinâmica Inovativa e Demandas Ambientais. Campinas, I. E./Unicamp, **Tese de Mestrado**, p.59, 1993.
- 91 PICMAN, A.K. Biological Activities of Sesquiterpene Lactones. **Biochem. System. Ecol.**, 14, 255, 1986.
- 92 PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. R. **Purification of Laboratory Chemicals**. 2nd ed.; Oxford: Pergamon Press, p. 568, 1980.
- 93 PETTIT, G. R.; KASTURI, T. R. Steroids and Related Natural Products. VII. Boron Trifluoride Etherate-Lithium Aluminum Hydride Reduction of Smilagenin Acetate. **Journal of Organic Chemistry**, v. 26, n. 11, p. 4553-4556, 1961.
- 94 PILLI, R.A.; OLIVEIRA, M.C.F. Recent Progress in the Chemistry of the Stemona Alkaloids. **Nat. Prod. Rep.**, v. 17, n. 1, p. 117-127, 2000.
- 95 PORTER, R.B.R.; REESE, P.B.; WILLIAMS, L.A.D.; WILLIAMS, D.J. Acaridal and Insecticidal Activities of Cadina-4,10 (15)-dien-3-one. **Phytochemistry**, v. 40, n.3, p. 735-743, 1995.
- 96 PRETSHC, E.; CLERC, T.; SEIBL, J.; SIMON, W. In: Tablas para La Elucidacion Estructural de Compuestos Organicos por Metodos Espectroscopicos. 1^a ed., Editora Amambra, Grupo S.A.-Nicolas Morales, 1980.
- 97 REDDY, M.R., PERIASAMY M. Isomerization of 1-Alkenes Using the Na₂Fe (Co)₄/CuCl, and Na₂Fe₄/BrCH₂CH₂Br Reagents Systems. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 491, n. 1-2, p. 263-266, 1995.
- 98 REDDY, P.M.; PHILIP, G.H. In Vivo Inhibition of AchE and ATPase Activities in the Tissue of Freshwater Fish, Cyprimus Carpio Exposede to Technical Grade Cypermethrin. **Environ. Contam. Toxicol.**, v. 52, p. 619 – 626, 1994.
- 99 REMBOLD, H.; ARNASON, J.T.; PHILOGENE, B.; MORAND, O. Azadirachtins. Their structure and mode of action. Insecticides of Plant Origin-ACS, **Symposium Series 387**, ACS, Washington DC, p. 150-163, 1989.
- 100 REYS, L.L. DOS. Tóxicos Ambientais Desreguladores do Sistema Endócrino. **RFML**, Grupo de Medicina Preventiva e Ciências Sociais. Faculdade de Medicina de Lisboa Série III; p. 213-225, 2001.

- 101 ROSATI, J. L. R.; DUTRA, A. A. M.; MORAES, A. C. L.; FERREIRA, M. C. L.; ROCHA, L. F. R. Intoxicação por Carbamatos e Organofosforados. **JBM**, v. 69, n.3, p. 73-96, 1995.
- 102 ROSSELLO, A.; BERTINE, S.; LAPUCCI, A.; MACCHIA, M.; MARTINELLI, A.; RAPPOSELLI, S.; HERREROS, E.; MACCHIA, B. Synthesis, Antifungal Activity and Molecular Modeling Studies of New Invert Oxime Ethers of Oxiconazole. **J. Med. Chem.**, v. 45, p. 4903-4912, 2002.
- 103 RUSSEL, R. M.; ROBERTSON, J. L.; SAVIN, N. E. Polo: A New Computer Program for Probit Analysis. **Bulletin Entomological of Society American**, v. 23, n. 3, p. 209-213, 1977.
- 104 SAADALI, B.; BORIKY, D.; BLAGHEN, M.; VANHAELEN, M.; TALBI, M. Alkamides from *Artemisia dracunculus*. **Phytochemistry**, v. 58, n.7, p. 1083-1086, 2001.
- 105 SAEED, E.; MEHRABAN F.; ALI, B.; MASSOUD, A.; ABBAS, S. (*E*)- and (*Z*)-1,2,4-Triazolochromanone Oxime Ethers as Conformationally Constrained Antifungals. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 3971-3976, 2004.
- 106 SALMORIA, G.V.; DALLOGLIO, E.L.; ZUCCO, C. Isomerization of Safrole and Eugenol Under Microwave Irradiation. **Synthetic Communications**, v. 27, n. 24, p. 4335-4340, 1997.
- 107 SANTOS, M.J.P. Comportamento Sexual, Sobrevivência e Desenvolvimento pós-embrionário de *Lucilia Cuprina* (Wied., 1830) (Díptera, Calliphoridae) Exposta a Diferentes Condições no Laboratório. **Tese de Doutorado**, UFRRJ, p. 81, 1999.
- 108 SAYLE, R. Glaxo Wellcome Research and Development, Stevenage, Hertfordshire, UK, 1993.
- 109 SCHECHTER, M.S.; GREEN, N.; LAFORGE, F.B. Constituents of Pyrethrum Flower Cinerolone and the Sintesis of Related Cyclopentenolones. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 71, p. 3165-3173, 1949.
- 110 SCHNEIDER, M.O.; MORAGAS, W.M. Biocidas: Suas Propriedade e Histórico no Brasil. **Caminhos da geografia**, v. 3, n. 10, p. 26-46, 2003.
- 111 SERRANO, M.F.; CHIMEO, C.G.; MIRANDA, R. P. Novel Labdane Diterpenes from the Insecticidal Plant *Hyptis spicigera*. **J. Nat. Prod.**, v. 62, n.1, p. 45-50, 1999.
- 112 SHAYYA, E.; KOSTJUKOVSKI, M.; EILBERG, J.; SUKPRAKARN, C. Plant Oils as Fumigants and Contact Insecticides for the Control of Stored-product Insects. **J. Stored Prod. Res.**, v. 33, n.1, p. 7-15, 1997.

- 113 SHINKAI, S.; INUZUKA, K.; MIYAZAKI, O.; MANABE, O. Redox-Switched Crow Ethers. Cyclic-Acyclic Interconversion Coupled with Redox between Dithiol and Disulfide and Its Application to Membrane Transport. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 107, p. 3950-3955, 1985.
- 114 SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X. In: Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 6ª ed., Copyright, by John Wiley & Sons, Inc, LCT-Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 1998.
- 115 SINDAG (**Sindicato das Indústrias de Defensivos Agrícolas**), Perfil do Setor de Defensivos Agrícolas no Brasil. São Paulo, Dez/2000, p.3.
- 116 SOARES, L.F. Intoxicações Agudas por Carbamatos em Pediatria. Aspectos Epidemiológicos, Clínicos e Terapêuticos. **Monografia do Curso de Especialização em Pediatria da UFF**, Rio de Janeiro, p. 112, 1998.
- 117 SODERLUND, D.M.; CLARK, J.M.; SHEETS, L.P.; MULLIN, L. S.; PICCIRILLO, V. J.; SARGENT, D.; STEVENS, D.; WEINER, M. L. Mechanisms for Pyrethroid Neurotoxicity: Implications for Cumulative Risk Assessment. **Toxicology**, v. 171, n.1, p. 3 – 59, 2002.
- 118 SOLOMONS, T. W. G. in **Química orgânica 2**. Tradução: Horacio Macedo. LTC Livros Técnicos e Científicos Editora S.A. 6ª edição, 1996.
- 119 SONG, Z.; REINER, J.; ZHAO, K. Synthesis of Polysubstituted Dihydropyrroles and Pyrroles from β -carbonyl *O*-methyloximes. **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 3953-3955, 2004.
- 120 SOUZA, M.A. Síntese e Avaliação da Atividade Inseticida de Análogos do Etofenprox. **Dissertação de Mestrado**, PPGQO-UFRRJ, 2002.
- 121 STEWART, J.J.P. *J. Comp. Chem.*, v.10, p. 209-220, 1989.
- 122 SUGINOME, H. In: *E,Z*-isomerization and accompanying photoreactions of oximes, oxime ethers, nitrones, hydrazones, imines, azo- and azoxy compounds, and various applications. **Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology**, 2nd Edition, 94/1-94/55, 2004
- 123 THACH, L.N.; HANH, D.L.; HIEP, N.B. Further Improvements in Isomerization of Olefins in Solvent-free Conditions. **Synthetic Communications**, v. 23, n. 10, p. 1379-1384, 1993.
- 124 TOMIZAWA, M.; CASIDA, J.E. Neonicotinoid Insecticide Toxicology: Mechanisms of Selective Action. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 45, p. 247-268, 2005

- 125 TOPOS-Sistemas Ambientais, Resíduos de praguicidas em águas. Disponível em: <http://www.topos.com.br/cordella/prag.htm>. Setembro de 2005.
- 126 VIEIRA, P.C.; MAFEZOLI, J.; BIAVATTI, M.W. Inseticidas de Origem Vegetal. In: FERREIRA, J.T.B.; CORRÊA, A.G.; VIEIRA, P.C.(eds.). Produtos Naturais no Controle de Insetos. Editora Universidade de São Carlos, São Carlos-SP, v. 23, 2001.
- 127 WALKUP, R. D.; CUNNINGHAM, R. T. Studies on the Syntheses of the Aplysiatoxins - Synthesis of A Selectively Protected Form of the C-27-C-30 (Dihydroxybutanoate) Moiety of Oscillatoxin-A. **Tetrahedron Letters**, v. 28, n. 35, p. 4019-4022, 1987.
- 128 WALTERS, P.; STAHL, M. Babel 1.6; Tucson, AZ: University of Arizona; 1996.
- 129 WHEELER, W. Role of Research and Regulation in 50 Years of Pest Management in Agriculture. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, p. 4151-4155, 2002.
- 130 WILEY, G.A.; HERSHKOWITZ, R.L.; REIN, B.M.; CHUNG, B.C. Studies in Organophosphorus Chemistry. I. Conversion of Alcohols and Phenols to Halides by Tertiary Phosphine Dihalides. **J.Am. Chem. Soc.**, v. 86, p. 964-965, 1964.
- 131 WITIAK, D.T.; WILLIAMS, D.R.; KOKODKAR, S.V. Vielsmeyer-Haack cyclizations. Synthesis of 2-substituted 3-dimetilamino-5,6-metilenodioxyindenes an the Correspondin Indanones. **J.Org. Chem.**, v. 39, n. 9, p. 1242-1247, 1974.
- 132 YAMASAKI, R.B.; KLOCKE, J.A. Structure-bioativity Relationships of Salanin as Antifeedant Against the Colorado Potato Beetle (*Letinotarsa decemlineata*). **J.Agric. Food Chem.**, v. 37, n.4, p. 1118-1142, 1989.
- 133 ZITO, S.W.; ZIEG, R.G.; STABA, E.J. Distribution of Pyrethrins in Oil Glands and Leaf Tissue of *Chrysanthemum cinerariaefolium*. **Planta Médica**, v. 47, p. 205-207, 1983.