

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**

Programa de Pós-Graduação em Química



**DISSERTAÇÃO**

**SÍNTESE DE OCTAIDROACRIDINAS  
FUNCIONALIZADAS A PARTIR DA REAÇÃO DO  
CITRONELAL OU DE 3-TIOORGANOILCITRONELAL  
COM ARILAMINAS**

**MÁRCIO SANTOS DA SILVA**

Pelotas, 2008

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

**Márcio Santos da Silva**

**Síntese de Octaidroacridinas Funcionalizadas a partir da  
Reação do Citronelal ou de 3-Tioorganoilcitronelal com  
Arlaminas**

Dissertação apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Federal de Pelotas,  
como requisito parcial à obtenção do  
título de **Mestre em Ciências** (Área do  
conhecimento: **Química Orgânica**)

Orientador: Dr. Gelson Perin

Pelotas, 2008

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “Síntese de Octaidroacridinas Funcionalizadas a partir da Reação do Citronelal ou de 3-Tioorganoilcitronelal com Arilaminas”, de autoria de Márcio Santos da Silva.

**Banca Examinadora:**

.....

Prof. Dr. Gelson Perin – Orientador – UFPel

.....

Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D’Oca – FURG

.....

Prof. Dr. Eder João Lenardão – UFPel

***Aos meus pais, Paulo e Ione,  
e aos meus irmãos, Maicon e Marcelo, que  
me forneceram amor, carinho, força, amizade,  
compreensão e paciência. Sempre o meu eterno  
agradecimento pelos esforços realizados para que  
eu pudesse estudar e ser feliz.***

***A Suzana, fonte de amor, inspiração e incentivo. Obrigado por você fazer parte de minha vida e sempre estar ao meu lado, mesmo nas horas mais difíceis. Esta conquista é nossa.***

***Aos meus Professores, Perin, Raquel e Eder,  
um agradecimento especial pelas oportunidades,  
ensinamentos, orientação e amizade dedicados  
nestes 4 anos de convívio.***

## AGRADECIMENTOS

Aos profs. Cláudio da Cruz Silveira, Antonio Luiz Braga e Gilson Zeni, da UFSM, pelas análises de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , e Massas.

Ao Prof. Norberto P. Lopes (FCFRP - USP) pelas análises de massa de alta resolução.

Ao Jurandir P. Pinto (UEL) pelas análises de massas.

Ao Samuel pela amizade e por seus ensinamentos dentro e fora do laboratório. Sua ajuda nas análises foi essencial para o término deste trabalho.

Ao professor Rodrigo Panatieri, sua ajuda e conselhos ajudaram muito neste tempo de convívio.

Ao Gustavo, pela amizade, companheirismo, e apoio durante estes anos.

À Patrícia, pela amizade, parceria, colaboração e alegria.

Ao Michael, pela amizade, parceria, alegria.

Aos meus colegas de laboratório pela amizade e ajuda.

Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e FINEP pelos auxílios concedidos. À CAPES pela bolsa de mestrado.

A todos aqueles que, de alguma forma, colaboraram pra que eu realizasse o mestrado.



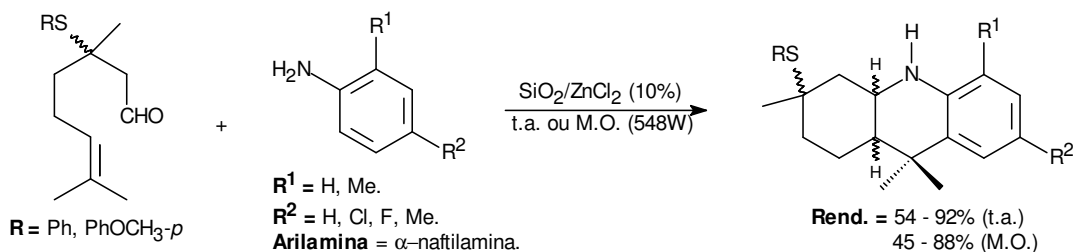
## RESUMO

### Título: Síntese de Octaidroacridinas Funcionalizadas a partir da Reação do Citronelal ou de 3-Tioorganoilcitronelal com Arilaminas

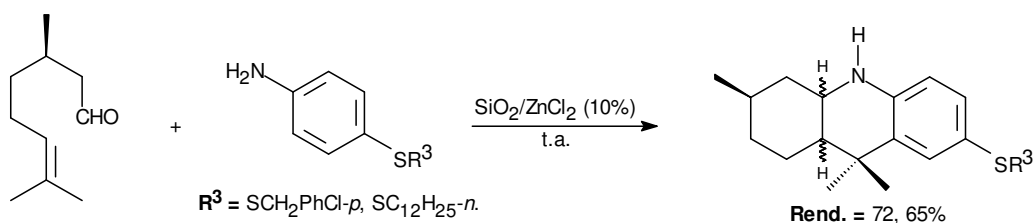
Autor: Márcio Santos da Silva

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

No presente trabalho, nós realizamos uma reação imino-Diels-Alder em meio livre de solvente entre 3-tioorganoilcitronelal e arilaminas, utilizando  $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$  (10%) como suporte sólido a temperatura ambiente (Esquema 1). Este método geral levou à formação preferencial das octaidroacridinas de configuração *trans* e com bons rendimentos. O uso de irradiação com microondas facilitou o procedimento e diminuiu o tempo reacional. Além disto, foi realizada a reação entre o (*R*)-citronelal e arilaminas funcionalizadas com um grupo tioorganoíla nas mesmas condições reacionais descritas acima, a t.a., onde obteve-se uma mistura de diastereoisômeros (Esquema 2).



Esquema 1



Esquema 2

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELotas  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Dissertação de Mestrado em Química  
Pelotas, Julho de 2008

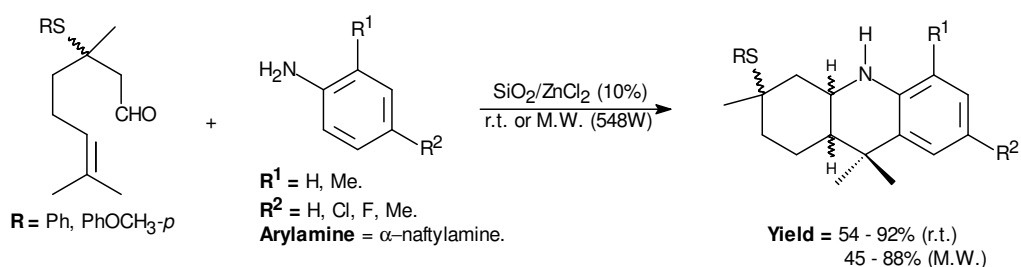
## ABSTRACT

### Title: **Synthesis of Functionalized Octahydroacridines from Arylamines and 3-Thioorganylcitronellal**

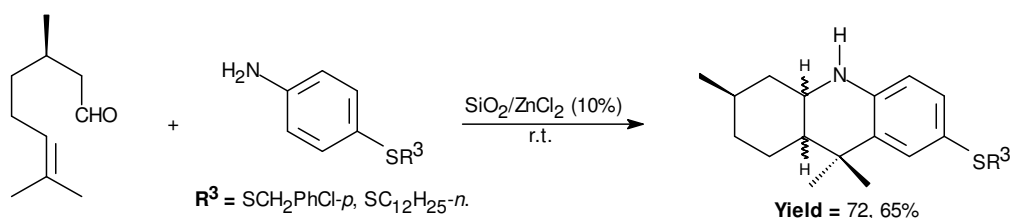
Author: Márcio Santos da Silva

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

In this work, we present a simple solvent-free one-pot imine-Diels-Alder reaction of 3-thioorganylcitronellal and arylamines using solid supported catalyst ( $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ ) at room temperature (Scheme 1). This general, efficient and improved method is selective, affording preferentially new *trans*-3-thioorganyloctahydroacridines (S-OHAs) in good yields. The use of microwave irradiation facilitates the procedure and accelerates the reaction. We also make the reaction of (*R*)-citronellal with functionalized arylamines at room temperature (Scheme 2).



**Scheme 1**



**Scheme 2**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Master Dissertation in Chemistry  
Pelotas, July, 2008

## ÍNDICE

Agradecimentos .....	vii
Resumo .....	viii
Abstract .....	ix
Índice de Tabelas .....	xii
Índice de Figuras.....	xiii
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos.....	xiv
<i>Introdução e Objetivos</i> .....	1
<b>CAPÍTULO 1: REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>4</b>
<b>1. Síntese de Octaidroacridinas.....</b>	<b>5</b>
1.1. Síntese Envolvendo Reações Imino-Diels-Alder (IDA).....	5
1.2. Síntese de Octaidroacridinas e Derivados via IDA intramolecular.....	6
1.3. Síntese de Octaidroacridinas Empregando Alguns Princípios da Química Verde.....	12
1.4. Uso do Citronelal em Síntese Orgânica.....	14
1.4.1. Obtenção do Isopulegol .....	15
1.4.2. Síntese Total utilizando o Citronelal.....	17
<b>CAPÍTULO 2: APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
<b>2. Apresentação e Discussão dos Resultados.....</b>	<b>20</b>
2.1. Preparação das Octaidroacridinas Funcionalizadas com o grupo tiorganoil.....	20
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....</b>	<b>42</b>
<b>CAPÍTULO 3: PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>44</b>
<b>3.1. Materiais e Métodos.....</b>	<b>45</b>
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	45
3.1.2. Espectrometria de Massas.....	45
3.1.3. Rota-evaporadores.....	45
3.1.4. Bomba de Auto-vácuo.....	46
3.1.5. Solventes e Reagentes.....	46
3.1.6. Procedimento para a Calibração do Forno de Microondas.....	46
3.1.6.1. Procedimento para a Calibração da Potência por Nível.....	47

3.1.6.2. Procedimento para a Calibração da distribuição da potência no interior do forno microondas.....	48
<b>3.2. Procedimentos Experimentais.....</b>	<b>49</b>
3.2.1. Procedimento Geral para a preparação do Citral.....	49
3.2.2. Procedimento Geral para a preparação do Suporte Sólido KF/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (50%).....	49
3.2.3. Procedimento Geral para a preparação dos derivados 3-tioorganocitronelal.....	50
3.2.4. Procedimento Geral para a preparação do Suporte Sólido SiO <sub>2</sub> /ZnCl <sub>2</sub> (10%).....	50
3.2.5. Procedimento Geral para a preparação das Octaidroacridinas Funcionalizadas.....	50
<b>CAPÍTULO 4: ESPECTROS SELECIONADOS.....</b>	<b>52</b>

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Preparação de Octaidroacridinas.....	7
<b>Tabela 2:</b> Síntese em meio livre de solvente de derivados da OHA.....	21
<b>Tabela 3:</b> Estudo da quantidade de Catalisador SiO <sub>2</sub> /ZnCl <sub>2</sub> (10 %). .....	22
<b>Tabela 4:</b> Estudo da Potência da Irradiação de M.O. ....	22
<b>Tabela 5:</b> Síntese das Octaidroacridinas Funcionalizadas com o grupo tiorganoil.....	25
<b>Tabela 6:</b> Dados de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C das S-OHAs majoritárias.....	33
<b>Tabela 7:</b> Dados de Espectrometria de Massas das S-OHAs majoritárias.....	38
<b>Tabela 8:</b> Calibração do Forno de Microondas doméstico Panasonic – modelo Piccolo NN-S42BK. ....	48
<b>Tabela 9:</b> Distribuição da Potência no Forno de Microondas doméstico Panasonic – modelo Piccolo NN-S42BK.....	49

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Os enantiômeros do citronelal.....	14
<b>Figura 2:</b> Estruturas do (-)-Isopulegol <b>19a</b> e do (-)-Mentol <b>20</b> .....	15
<b>Figura 3:</b> Diterpenóides Ciclopentano metilado.....	18
<b>Figura 4:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ da S-OHA <b>29a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz.....	27
<b>Figura 5:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ da S-OHA <b>29a</b> em $\text{CDCl}_3$ a 400 MHz. ....	27
<b>Figura 6:</b> Comparação entre os Espectros de RMN $^{13}\text{C}$ das S-OHAs <b>29a</b> e <b>30d</b> .....	28
<b>Figura 7:</b> Comparação entre os Espectros de RMN $^1\text{H}$ das S-OHAs <b>29c</b> e <b>30d</b> .....	29
<b>Figura 8:</b> Diagrama ORTEP do composto <b>29b</b> ( <i>trans</i> -S-OHA, majoritário). ....	30
<b>Figura 9:</b> Distribuição da Potência no interior do forno de Microondas. ....	48

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

<b>OHA</b>	octaidroacridina
<b>S-OHA</b>	octaidroacridina funcionalizada com o grupo tiorganófila
<b>IDA</b>	imino-Diels-Alder
<b>Tf</b>	trifluormetanosulfonil (triflíil)
<b>Fmoc</b>	9-fluorenilmetoxicarbonil
<b>THQ</b>	tetraidroquinolina
<b>THF</b>	tetraidrofurano
<b>Ts</b>	<i>p</i> -toluenosulfonil (tosil)
<b>PCC</b>	clorocromato de piridínio
<b>Py</b>	piridina
<b>PPA</b>	ácido polifosfórico
<b>DMF</b>	dimetilformamida
<b>DMSO</b>	dimetilsulfóxido
<b>TFA</b>	ácido trifluoracético
<b>TMS</b>	tetrametilsilano

---

---

## ***Introdução e Objetivos***

---



Os compostos heterociclos nitrogenados têm recebido grande atenção não só pelas diversas metodologias sintéticas descritas na literatura, mas também pela aplicação farmacológica dos mesmos.<sup>1</sup> Entre estas metodologias estão as reações imino-Diels-Alder (IDA) intramoleculares, que geralmente envolvem a condensação de ariliminas com olefinas não ativadas e catálise ácida. As ariliminas são previamente sintetizadas ou preparadas e utilizadas *in situ*. As olefinas utilizadas podem ser diidrofuranos e piranos,<sup>2</sup> enóis-éteres,<sup>3</sup> enaminas<sup>4</sup> e cetenos.<sup>5</sup> Entre os ácidos utilizados podemos destacar  $\text{InCl}_3$ ,<sup>6a</sup> haletos de lantânio,<sup>6b</sup> líquidos iônicos<sup>6c</sup> e suportes sólidos.<sup>6d</sup>

As octaidroacridinas (OHAs), são compostos heterociclos nitrogenados e podem ser obtidos por hidrogenação catalítica da acridina,<sup>7</sup> reação de rearranjo intramolecular de Beckmann por meio do sulfonato de oxima,<sup>8</sup> rearranjo de amino-Claisen de diversas anilinas<sup>9</sup> e condensação da anilina com o ácido antranílico.<sup>10</sup> Além disto, as reações imino-Diels-Alder catalisadas por ácidos, também são utilizadas para a síntese de OHAs.<sup>11</sup> As OHAs e seus derivados apresentam um papel importante na preparação de alcalóides, substâncias luminescentes, fármacos e outros compostos com atividade biológica intrinsecamente relacionada a propriedades farmacológicas e terapêuticas.<sup>12</sup> A 1,2,3,4,5,6,7,8-octaidroacridin-9-ilamina (AOHA) é um intermediário da síntese da Tacrina, potente ativador do sistema nervoso central e inibidor da acetilcolina esterase,<sup>13</sup> sendo o primeiro fármaco licenciado para o tratamento da doença de Alzheimer.<sup>14</sup>

<sup>1</sup> (a) Weinreb, S. M. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; vol. 5, pp. 401-449; (b) Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099; (c) Xing, X.; Wu, J.; Dai, W.-M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11200, e referências citadas.

<sup>2</sup> Lucchini, V.; Prato, M. Scorrano, G.; Stivanello, M.; Valle, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 259.

<sup>3</sup> (a) Elslager, E. F.; Worth, E. F. *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 597; (b) Perricone, S. C.; Elslager, E. F.; Worth, D. F. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 135; (c) Trifonov, L. S.; Orohovats, A. S. *Heterocycles* **1984**, *22*, 355; (d) Kametani, T.; Takeda, H.; Suzuki, Y.; Honda, T. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 499; (e) Ojima, I.; Inaba, S. I.; Yoshida, K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3643.

<sup>4</sup> (a) Tomoda, S.; Takeuchi, Y.; Nomura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3549-3552; (b) Nomura, Y.; Kimura, M.; Takeuchi, Y.; Tomoda, S. *Chem. Lett.* **1978**, 267; (c) Goasdone, C.; Gaudemar, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 1015.

<sup>5</sup> (a) Moore, H. W.; Hughes, G.; Srinivasachar, K.; Fernandez, M.; Nguyen, N. V.; Schoon, D.; Tranne, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4231; (b) Aben, R. W. M.; Smit, R.; Scheeren, J. W. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 365.

<sup>6</sup> (a) Bau, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5765; (b) Ma, Y.; Qian, C.; Xie, M.; Sun, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6462; (c) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, J. S. S.; Rao, R. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1599; (d) Kiselyov, A. S.; Smith, H. L.; Armstrong, R. W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5089.

<sup>7</sup> (a) Sakanishi, K.; Mochida, I.; Okazaki, H.; Soeda, M. *Chem. Lett.* **1990**, 319, e referências citadas. (b) Nagai, M.; Masunaga, T. *Fuel* **1988**, *67*, 771.

<sup>8</sup> Nagai, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 330.

<sup>9</sup> Sakane, S.; Matsumura, Y.; Yamamura, Y.; Ishida, Y.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 372.

<sup>10</sup> Tanaka, J.; Takabe, K.; Taniguchi, K.; Katagiri, T. *Nippon Kagaku Kaishi* **1981**, 1043; *Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 219818t.

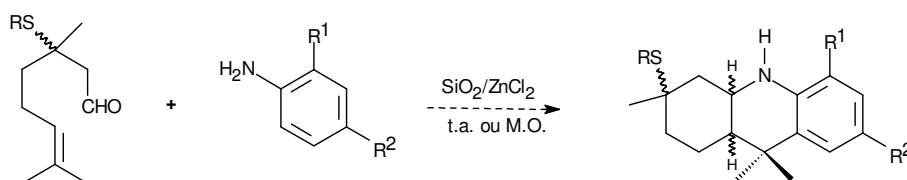
<sup>11</sup> (a) Temme, O.; Laschat, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 125; (b) Beifuss, U.; Herde, A.; Ledderhose, S. *Chem. Commun.* **1996**, 1213.

<sup>12</sup> (a) Canas-Rodrigues, A.; Canas, R. G.; Mateo-Bernardo, A. *An. Quim., Ser. C* **1987**, *83*, 24; *Chem. Abstr.* **1988**, *108*, 112191; (b) Schultz, H.; Ebel, S.; Fitz, H. *Arzneim. Forsch.* **1985**, *35*, 1015; (c) A. Adrien, *Acridines; their preparation, physical, chemical and biological properties and uses* Interscience Publishers Ltd., London, **1951**.

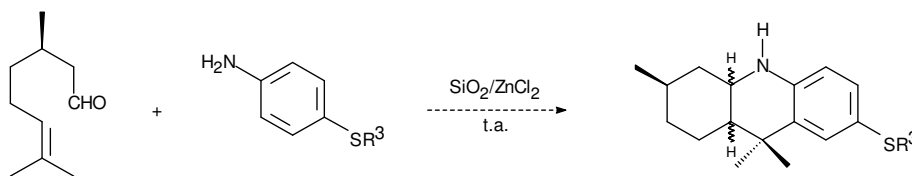
<sup>13</sup> Maayani, S.; Weinstein, H.; Ben-Zui, N.; Cohen, S.; Sokolovsky M. *Biochem. Pharmacol.* **1974**, *23*, 1263.

<sup>14</sup> (a) Davis, K. L.; Mohs, R. C.; Tinklenberg, J. R. *N. Engl. J. Med.* **1979**, *301*, 946; (b) Albert, A.; Gledhill, W. *J. Chem. Soc. Chem. Ind.* **1945**, 64, 169.

Os métodos para a síntese das OHAs e seus derivados, envolvem geralmente temperaturas baixas (-78 °C), solventes previamente tratados e reagentes tóxicos e caros. Entretanto, cada vez mais o progresso mundial está baseado no desenvolvimento sustentável,<sup>15</sup> no qual a filosofia principal visa substituir os processos químicos que geram problemas ambientais por alternativas menos poluentes ou não-poluentes. Os óleos essenciais fornecem uma grande variedade de compostos que podem ser utilizados como matéria-prima em síntese orgânica, levando à obtenção de compostos com possível atividade biológica. Neste contexto e baseado nos princípios da química sustentável, o nosso grupo de pesquisa desenvolve novas metodologias para a modificação e a aplicação sintética de óleos essenciais e o desenvolvimento de novos protocolos para reações clássicas.<sup>16</sup> Um exemplo foi o uso do (*R*)-citronelal, presente no óleo de citronela (*Cymbopogon nardus* (L) *Randle*), para a síntese de OHAs em meio livre de solvente.<sup>17</sup> Desta forma, o objetivo geral deste trabalho é a realização de um estudo completo para a síntese de novas octaidroacridinas contendo um grupo tioorganoíla em suas estruturas. Para isto, será realizado o estudo da condensação de arilaminas com derivados de 3-tioorganoílcitronelal (Esquema 1). Além disto, será efetuada a reação do (*R*)-citronelal com arilaminas contendo grupos tioorganoíla no anel aromático (Esquema 2).



Esquema 1



Esquema 2

<sup>15</sup> (a) Anastas, P. T.; Warner, J. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, **1998**; (b) Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C.; Silveira, C. C.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 123; (c) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471; (d) Song, S. J.; Seong, J. C.; Park, D. K.; Kwon, T. W.; Jenekhe, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 255, e referências citadas; (e) Paul, S.; Gupta, R.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 439, e referências citadas; (f) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *57*, 9199; (g) Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225; (h) Galema, S. A. *Chem. Soc. Ver.* **1997**, *26*, 233; (i) Ranu, B. C.; Hajra, A.; Dey, S. S.; Jana, U. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 813; (j) Nuchter, M.; Ondruschka, B.; Jungnickel, A.; Muller, U. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 579; (l) Varma, R. S. *Green Chem.* **1999**, *43*; (m) Varma, S. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 193.

<sup>16</sup> (a) Lenardão, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7439; (b) Lenardão, E. J.; Lara, R. G.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7668; (c) Perin, G.; Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Azambuja, F.; Santos, G. F. F.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 935.

<sup>17</sup> Jacob, R. G.; Perin, G.; Botteselle, G. V.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6809.

---

---

**Capítulo 1**  
*Revisão Bibliográfica*

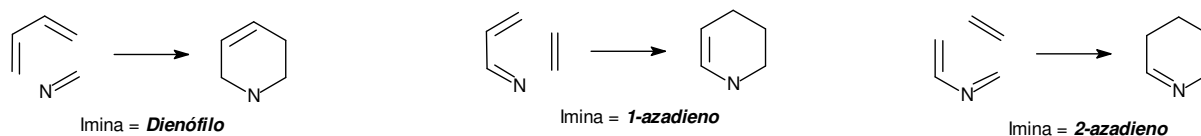
---

## 1. SÍNTESE DE OCTAIDROACRIDINAS

As octaidroacridinas (OHAs) e seus derivados são compostos que apresentam interesse farmacológico, como por exemplo no efeito inibidor do ácido gástrico.<sup>18</sup> Através de reações imino-Diels-Alder (IDA) é possível realizar a síntese de vários compostos heterocíclicos de seis membros contendo o átomo de nitrogênio. Entretanto, devido ao grande número de metodologias que levam à formação destes compostos nitrogenados por este método, serão revisados somente aqueles descritos para a preparação das OHAs, utilizando ácidos como catalisadores e que estão diretamente relacionados com o nosso trabalho.

### 1.1. Síntese Envolvendo Reações Imino-Diels-Alder (IDA)

As reações imino-Diels-Alder representam uma das principais ferramentas na síntese de heterociclos presentes em produtos naturais.<sup>19</sup> Os produtos são obtidos nas reações de cicloadição com iminas ativadas com controle régio, estéreo e enantiosseletivo. Entre os métodos existentes, o mais comum envolve uma imina como dienófilo ou como dieno na forma de 1-azadienos e 2-azadienos (Esquema 3). As iminas são facilmente preparadas a partir de aldeídos ou cetonas, permitindo a obtenção de uma enorme variedade de substâncias.



Esquema 3

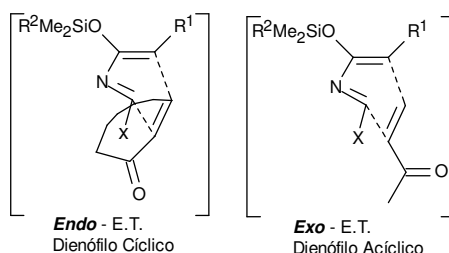
Os compostos 1-azadieno e 2-azadieno apresentam menor reatividade comparado com as iminas dienófilas. Isto ocorre devido à demanda inversa de elétrons durante as reações de Diels-Alder. De forma geral, os 2-azadienos são utilizados na síntese de piridonas, isoquinolonas e pirimidonas e geralmente

<sup>18</sup> (a) Ermolaeva, V. G.; Yashunskii, V. G.; Polezhaeva, A. I.; Mashkovskii, M. D. *Khim. Farm. Zh.* **1968**, *2*, 20; (b) Lafargue, P.; Moriniere, J. L.; Pont, P.; Mennier, J. C. R. *Acad. Sci., Ser. C* **1970**, *270*, 1186.

<sup>19</sup> (a) Daly, J. W.; Spande, T. F. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Pelletier, S. W., Ed.; Wiley: New York, **1986**; Vol. 4, pág. 1-254; (b) Fodor, G. B.; Colasanti, B. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Pelletier, S. W., Ed.; Wiley: New York, **1985**; Vol. 3, pág. 1-91.

apresentam maior reatividade nas reações IDA, quando comparado com os 1-azadienos.<sup>20</sup>

As reações envolvendo 2-azadienos com olefinas deficientes de elétrons apresentam uma interessante estereosseletividade.<sup>21</sup> Nas reações com dienófilos cíclicos foi observado *endo*-seletividade e quando a reação é realizada com um dienófilo acíclico predomina a *exo*-seletividade (Esquema 4). Este resultado pode ser explicado pelo estado de transição *endo*, onde estabiliza a interação dos orbitais e favorece a formação do confôrmero *s-trans*. Entretanto, a presença de heteroátomos influencia na estereosseletividade. No caso da utilização de um dienófilo acíclico ocorre à obtenção do confôrmero *s-cis*, devido ao estado de transição *exo*.



Esquema 4

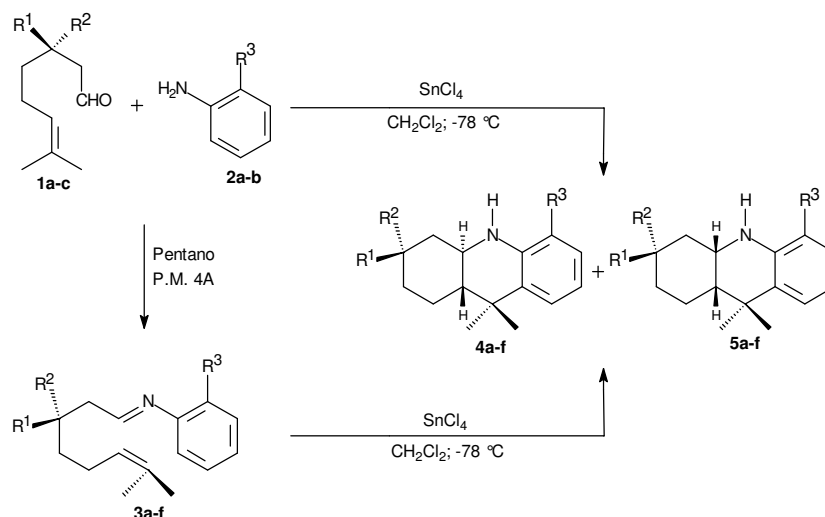
## 1.2. Síntese de Octaidroacridinas e Derivados *via* IDA Intramolecular

Laschat e Lauterwein descreveram a síntese de OHAs (**4** + **5**) envolvendo a reação imino-Diels-Alder intramolecular entre arilaminas e olefinas não ativadas. Neste estudo foi visto que a reatividade e a estereosseletividade (*trans/cis*), dependem principalmente dos substituintes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> (Esquema 5).<sup>22</sup> Essa reação apresenta como característica diferencial em relação a outros trabalhos publicados,<sup>7-11</sup> o controle estereoquímico na formação do anel, com bons rendimentos na maioria dos casos (Tabela 1). Quando R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são dois grupos metila ocorre a formação preferencial do produto com estereoquímica *trans* (Tabela 1, Linhas 1-4).

<sup>20</sup> (a) Batey, R. A.; Simoncic, P. D.; Lin, D.; Smyj, R. P.; Lough A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 651; (b) Béres, M.; Hajós, G.; Riedl, Z.; Timári, G.; Messmer, A.; Holly, S.; Schanti, J. G. *Tetrahedron* **1997**, *59*, 9393; (c) Palacios, F.; Peres de Heredia, I.; Rubiales, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2384; (d) Barluenga, J.; Tomas, M.; Ballesteros, A.; Santamaría, J.; Suares-Sobrinho, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9229; (e) Hadden, M.; Stevenson, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1215.

<sup>21</sup> Ghosez, L. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 15.

<sup>22</sup> Laschat, S.; Lauterwein, J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2856.



Esquema 5

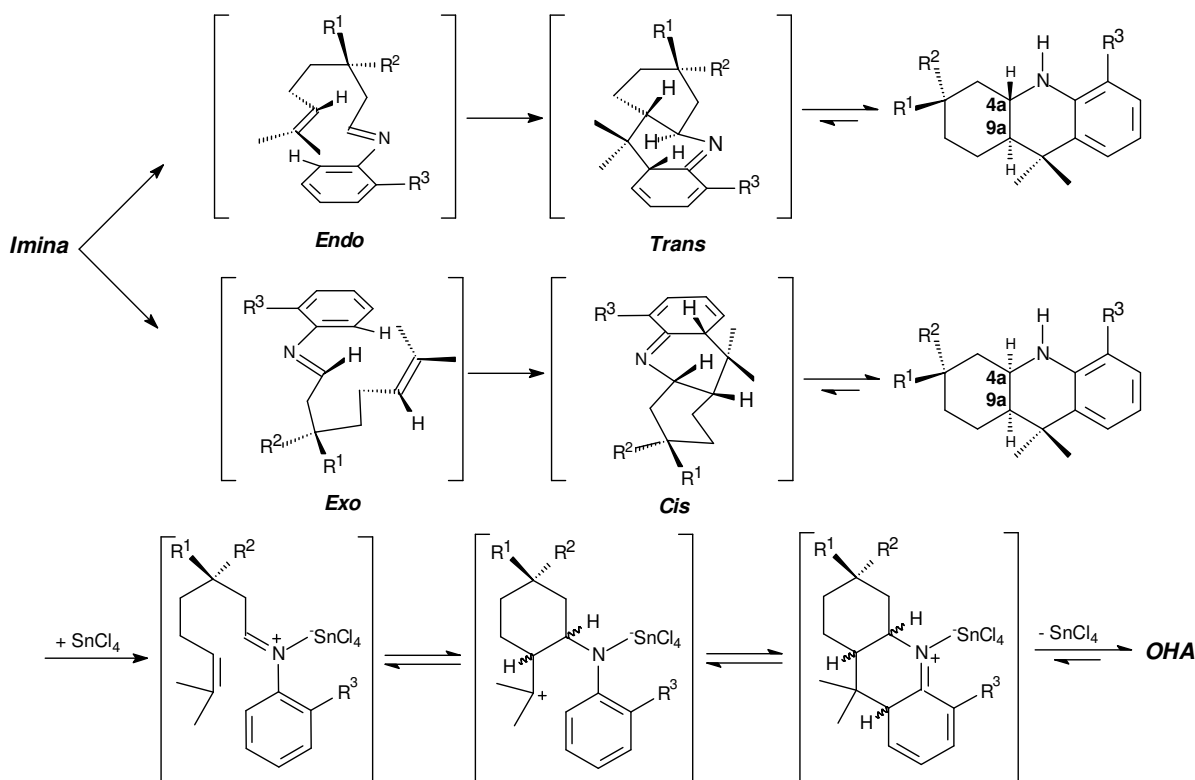
Quando foi realizada a reação com o composto opticamente puro (*R*)-citronelal (Tabela 1; Linhas 5 e 6), foram observados dois produtos secundários de ciclização em quantidades menores que 5%. Estas substâncias foram caracterizadas por cromatografia em fase gasosa acoplada à um espectrômetro de massas (CG-MS) e comparado com os produtos principais, evidenciando que são diastereoisômeros *trans/cis*, derivado do (*S*)-citronelal.

Tabela1: Preparação de Octaidroacridinas 4-5.

Linha	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Método <sup>a</sup>	Tempo (h)	Produtos	Rend. (%)	Relação 4 : 5	
								<i>Trans</i>	<i>Cis</i>
1	Me	Me	Me	A	24	<b>4a-5a</b>	91	99	1
2	Me	Me	Me	B	27	<b>4a-5a</b>	86	99	1
3	Me	Me	H	A	21	<b>4b-5b</b>	86	99	1
4	Me	Me	H	B	27	<b>4b-5b</b>	72	100	0
5	Me	H	Me	A	46	<b>4c-5c</b>	84	56	42
6	Me	H	H	B	46	<b>4d-5d</b>	84	67	31
7	H	H	Me	A	109	<b>4e-5e</b>	35	36	64
8	H	H	Me	B	19	<b>4e-5e</b>	64	43	57
9	H	H	H	A	109	<b>4f-5f</b>	65	60	39
10	H	H	H	B	12	<b>4f-5f</b>	62	57	41

<sup>a</sup> Método A: ciclização com a imina isolada; Método B: ciclização a partir do aldeído 1 e a amina 2. A reação ocorre com 0,1 eq. de SnCl<sub>4</sub> em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -78 °C.

A estereoquímica dos produtos formados foi explicada através do mecanismo de cicloadição (Esquema 6). O composto com isomeria geométrica *trans* é formado *via* uma *endo*-ciclização e o isômero *cis* através da *exo*-ciclização. A formação do isômero *trans* foi evidenciada pela análise de RMN  $^1\text{H}$ , onde o sinal do  $\text{H}_{4a}$  aparece com constante de acoplamento de 10,5 Hz ( $J_{4a,9a} = 10,5 \text{ Hz}$ ).

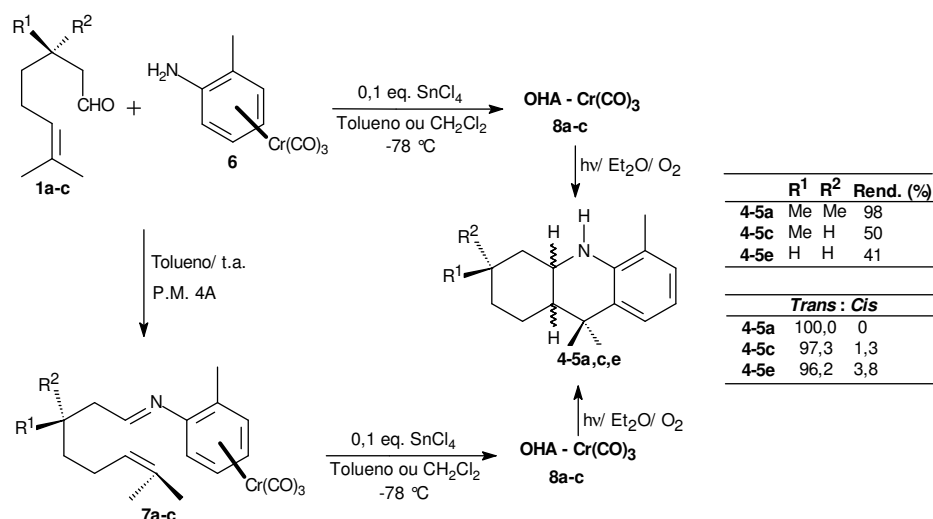


Esquema 6

No mesmo ano, Sabine Laschat e col. descreveram um artigo referente à síntese de OHA e derivados, através da reação imino-Diels-Alder intramolecular diastereosseletiva, utilizando um novo complexo metálico (amino-*n*<sup>6</sup>-arênio) cromo **6**. Neste trabalho foi observada a formação, preferencialmente, dos produtos de configuração *trans* (Esquema 7).<sup>23</sup> Isto provavelmente devido à presença do fragmento Cr(CO)<sub>3</sub>, pois estes complexos protegem uma das faces do anel aromático fazendo com que a reação ocorra apenas na outra face. Além deste trabalho, Laschat continuou os seus estudos sobre a síntese de OHAs descrevendo um número ainda maior de exemplos.<sup>24</sup>

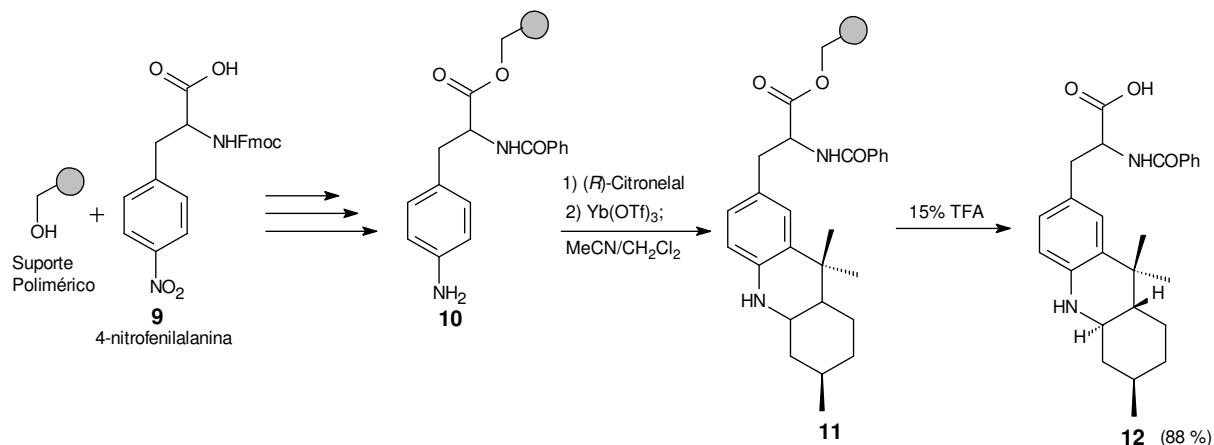
<sup>23</sup> Laschat, S.; Noe, R.; Riedel, M.; Krüger, C. *Organometallics* **1993**, *12*, 3738.

<sup>24</sup> (a) Linkert, F.; Laschat, S.; Kotila, S.; Fox, T.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 955; (b) Schulte, J. L.; Laschat, S.; Kotila, S.; Hecht, J.; Fröhlich, R.; Wibbeling, B.; *Heterocycles* **1996**, *43*, 2713.



Esquema 7

Kiselyov e col. descreveram uma metodologia para a síntese de tetraidroquinolinas (THQ) polissubstituídas utilizando um suporte polimérico.<sup>25</sup> Além disto, os autores descreveram a reação de condensação da amina suportada **10** com o (*R*)-citronelal levando à formação do produto **12** após tratamento com TFA (Esquema 8).



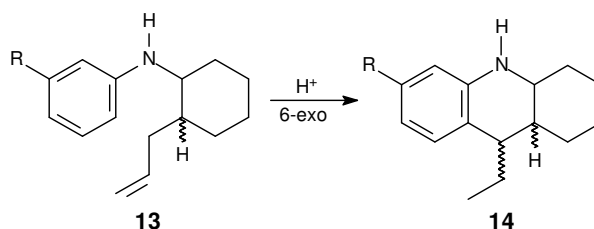
Esquema 8

As OHAs também podem ser obtidas através da reação de ciclização de Friedel-Crafts interna com alquenos. Baseado nisto, Kouznetsov e col. descreveram a síntese de OHAs a partir de 2-alil-1-*N*-arilaminocicloexanos **12** utilizando H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> como catalisador e sob aquecimento (80-100 °C, Esquema 9).<sup>26</sup>

<sup>25</sup> (a) Kobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2256; (b) Nobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8977.

<sup>26</sup> Kouznetsov, V.; Palma, A.; Rozo, W.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6985.

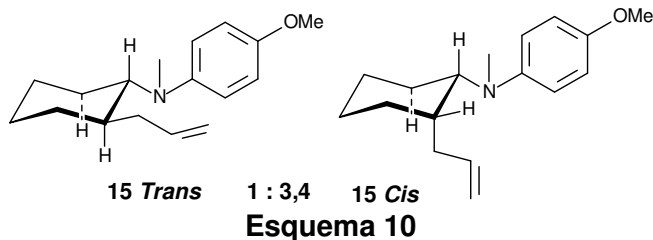




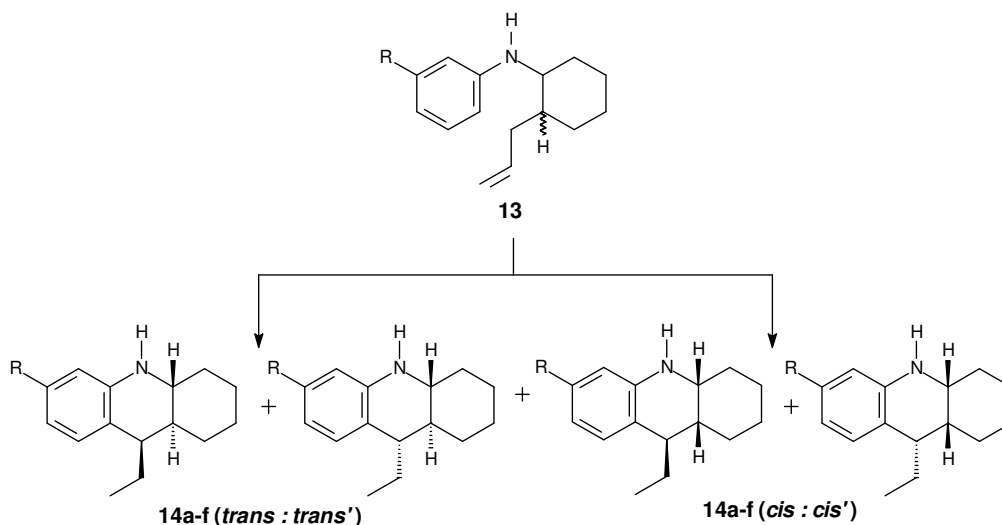
Amina	13a	13b	13c	13d	13e	13f
R	H	Me	Cl	F	Br	OMe
Cis/Trans (13)	1:3	1:1,5	1:2	1:1,5	4:1	1:1,75
Rend. (%)	75	98	90	95	88	71

Esquema 9

Nesta reação, foram utilizados materiais de partida que apresentavam uma mistura de diastereoisômeros, como verificado por meio do composto 2-*alil*-1-*N,N*-metil(*p*-metoxifenil)aminocicloexano **15**, tendo a predominância do isômero *cis* (Esquema 10). Após a reação de obtenção das OHAs, foi detectada uma mistura de quatro diastereoisômeros **14a-f** (*trans* : *trans'* : *cis* : *cis'*) na relação de 3:3:1:1, respectivamente (Esquema 11).

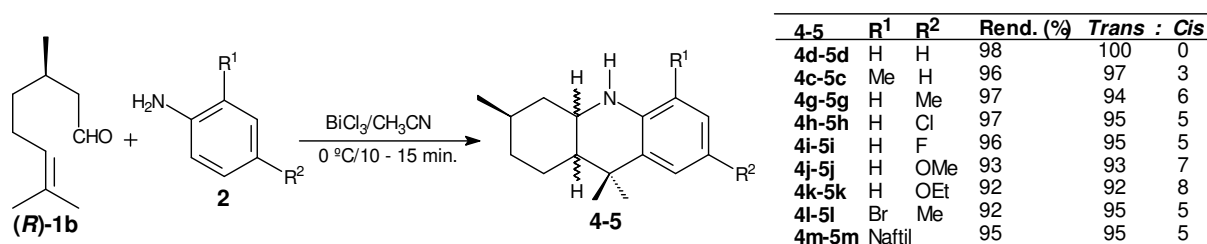


Esquema 10



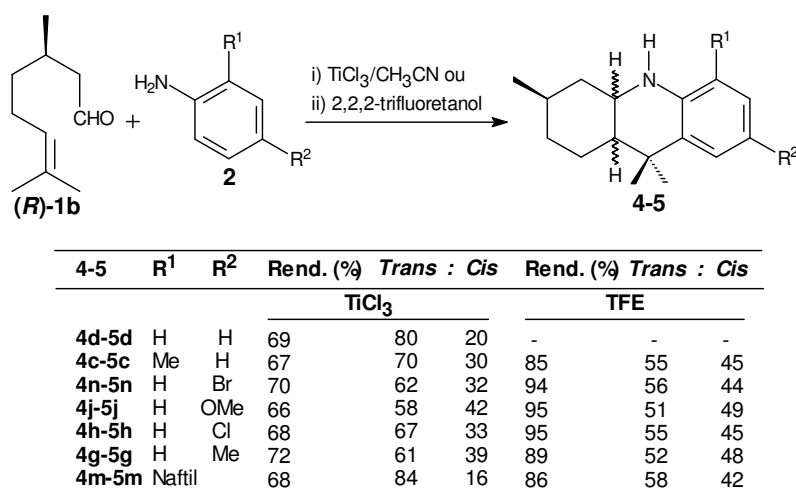
Esquema 11

Recentemente, foram descritos na literatura novos protocolos para a síntese de OHAs buscando melhores rendimentos, condições experimentais mais simples, menores tempos reacionais e maior estereosseletividade na obtenção dos produtos. Com este propósito, Sabitha e col. descreveram a reação do (*R*)-citronelal com arilaminas utilizando o BiCl<sub>3</sub> como catalisador e acetonitrila como solvente (Esquema 12). Nesta reação ocorreu a formação preferencialmente do diastereoisômero *trans*, com baixos tempos reacionais e em bons rendimentos.<sup>27</sup>



Esquema 12

Em 2004, Chattopadhyay e col. publicaram um trabalho semelhante,<sup>28</sup> variando apenas o catalisador utilizado (TiCl<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>CN e 2,2,2-Trifluoroetanol, Esquema 13). As reações foram realizadas a temperatura ambiente e os produtos foram obtidos com bons rendimentos. O uso do TiCl<sub>3</sub> como catalisador apresentou maior seletividade para a formação do isômero *trans*.



Esquema 13

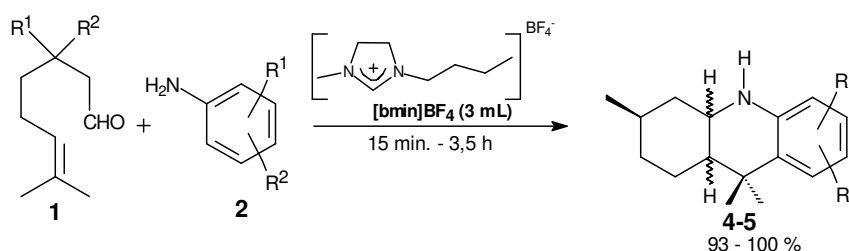
<sup>27</sup> Sabitha, G.; Reddy, E. V.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2002**, 409.

<sup>28</sup> Mayekar, N. V.; Nayak, S. K.; Chattopadhyay, S. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3111.

### 1.3. Síntese de Octaidroacridinas Empregando Alguns Princípios da Química Verde

A partir da década de 90, surgiram novas metodologias com enfoque na Química Verde que eliminam ou diminuem a utilização de substâncias tóxicas, que são nocivas à saúde humana e ao meio-ambiente.<sup>29</sup> Nesta linha, novos estudos estão sendo realizados buscando contemplar alguns dos princípios da Química Verde, como por exemplo: reações em meio livre de solvente,<sup>30</sup> emprego de catalisadores,<sup>30b,c</sup> utilização de solventes alternativos e sistemas catalíticos bifásicos,<sup>31a,b</sup> uso de fluidos supercríticos,<sup>33c</sup> utilização de matérias-primas de fonte renovável<sup>33d,e</sup> e uso de líquidos iônicos.<sup>33f,g</sup>

Nesta linha, Yadav e col. descreveram a síntese de OHAs utilizando BMIMBF<sub>4</sub> como líquido iônico reciclável.<sup>32a</sup> Neste estudo foi obtido preferencialmente a formação do diastereoisômero *trans* na maioria dos exemplos realizados (Esquema 14).



Esquema 14

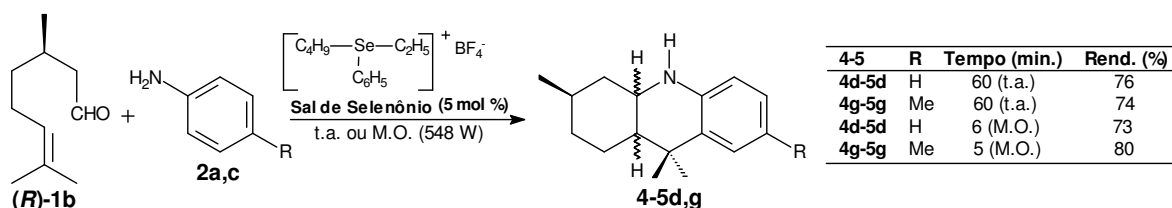
Recentemente, o nosso grupo de pesquisa descreveu a utilização de um novo sal de selenênio nesta reação de obtenção de OHAs.<sup>32b</sup> A reação foi realizada à temperatura ambiente ou com aquecimento por microondas (Esquema 15).

<sup>29</sup> *Benign by Design: Alternative Synthetic Design for Pollution Prevention*; Anastas, P., Farris, C., Eds; American Chemical Society; Washington, DC, **1994**.

<sup>30</sup> (a) Tanaka, K.; Toda, F.; *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 1025; (b) Min, B. K.; Friend, C. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2709; (c) Mizuno, N.; Misono, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 199.

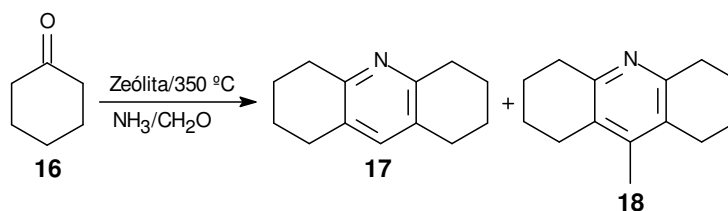
<sup>31</sup> (a) Li, C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2023 e **2005**, *105*, 3095; (b) *Aqueous Organometallic Chemistry and Catalysis*, Horváth, I. T., Joó, F., Eds; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, **1995**; (c) Jessop, P.; Leitner, W. *Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids*; Wiley-VCH: Weinheim, **1999**; (d) *Agricultural Materials as Renewable Resources: Nonfood and Industrial Applications* Ed. (U.S. Department of Agriculture). ACS: Washington, DC. **1996**; (e) Liu, Z.; Erhan, S. Z.; Akin, D. E.; Barton, F. E. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 2134; (f) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071; (g) Earle, M.; Deddon, K. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1391.

<sup>32</sup> (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Chetia, L.; Srinixasulu, G.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1039; (b) Lenardão, E. J.; Mendes, S. R.; Ferreira, P. C.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Jacob, R. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7439.



Esquema 15

Nesta mesma linha, também foi publicada a utilização de zeólitas como catalisadores heterogêneos na preparação da OHA **17**.<sup>33</sup> As zeólitas apresentam vantagens em comparação com outros catalisadores, pois possuem estrutura geométrica bem definida e levam à formação dos produtos com alta seletividade (Esquema 16).



Zeólita (Å)	Rend. (%)	17	: 18
HY (7,4)	88,6	68,4	5,8
HZSM-5 (5,6)	95,8	81,8	5,4
Hβ (7,6 x 6,4)	95,6	70,4	13,4
Al-MCM-41 (30)	67,6	52,0	5,2
CeZSM-5 (30)	100,0	91,7	-
VZSM-5 (30)	75,2	76,1	1,0
LaZSM-5 (30)	69,5	62,8	3,0

Esquema 16

O citronelal foi utilizado como material de partida no nosso trabalho por ser uma substância obtida de fonte renovável. Desta forma, a seguir destacaremos algumas aplicações sintéticas gerais envolvendo o citronelal como material de partida.

<sup>33</sup> (a) Ratnamala, A.; Kumari, V. D.; Subrahmanyam, M.; Archana, N. *Chem. Commun.* **2004**, 2710; (b) Ratnamala, A.; Latiitha, K.; Reddy, J. K.; Kumari, V. D.; Subrahmanyam, M. *J. Mol. Catal. A* **2008**, 279, 112.

#### 1.4. Uso do Citronelal em Síntese Orgânica

O citronelal (3,7-dimetil-6-octenal, Figura 1) é um monoterpreno formado predominantemente pelo metabolismo secundário das plantas. Está presente em mais de 50 tipos de óleos essenciais, onde sua concentração e estereoquímica variam de acordo com a natureza da planta. O óleo de Eucalipto *Corymbia citriodora* contém uma mistura racêmica do (*R*) e (*S*) citronelal, enquanto que o óleo essencial de citronela *Cymbopogon nardus* (L) Rendle há apenas a presença do enantiômero (*R*). Juntamente com outros componentes de óleos essenciais (citral, linalol, citronelol, etc.) constituem um dos mais importantes grupos de terpenos.<sup>34</sup> A produção anual do óleo de citronela (contém 40-50 % de citronelal) é ao redor de 2300 toneladas. Além disto, são preparados em torno de 2000 toneladas anuais do (*R*)-citronelal, pelo método de Takasago,<sup>37b</sup> que utiliza o mirceno como material de partida.

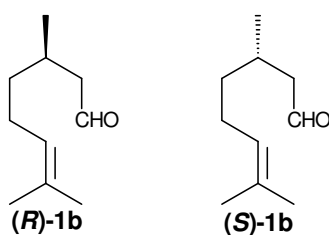


Figura 1: Enantiômeros do citronelal.

Diversos artigos descrevem as biotransformações do citronelal na formação de distintos compostos industriais.<sup>35</sup> Entretanto, além das aplicações desta substância, principalmente nas indústrias de fragrâncias, o citronelal é empregado como intermediário em síntese de diversos terpenos naturais como o 1-mentol,  $\alpha$ -tocoferol e ironas.<sup>36</sup>

<sup>34</sup> (a) *The Chemistry of Fragrances*; Pybus, D., Sell, C., Eds.; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **1999**; (b) Noyori, R. *Green Chem.* **2003**, *5*, G37.

<sup>35</sup> (a) Banthorpe, D. V.; Charlwood, B. V.; Francis, M. J. O. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 115; (b) Velankar, H. R.; Heble, M. R. *Electron J. Biotechnol.* **2003**, *6*, 90; (c) Noma, Y.; Akehi, E.; Miki, N.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 515; (d) Noma, Y.; Takahashi, H.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1147; (e) Joglekar, S. S.; Dhavlikar, R. S. *Appl. Microbiol.* **1969**, *18*, 1084; (f) Young, C. S.; Ward, O. P. *Biotechnol. Bioeng.* **1991**, *38*, 1280; (g) Roberts, E. S.; Vaz, A. D. N.; Coon, M. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88*, 8963; (h) Vanek, T.; Novotny, M.; Podlipna, R.; Saman, D.; Valterova, I. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1239.

<sup>36</sup> (a) Sell, C. S. *A Fragrant Introduction to Terpenoid Chemistry*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2003**; (b) *Current Topics in Flavours and Fragrances: Towards a New Millennium Discovery*; Swift, K. A. D., Ed.; Kluwer Academic: Dordrecht, **1999**.

### 1.4.1. Obtenção do Isopulegol

O (-)-Isopulegol é um intermediário muito importante para a produção industrial do (-)-mentol através do processo de Takasago (Figura 2). O mentol é muito utilizado na preparação de diversos produtos farmacêuticos, agroquímicos, cosméticos, pastas de dentes, entre outros.<sup>37,39a</sup>

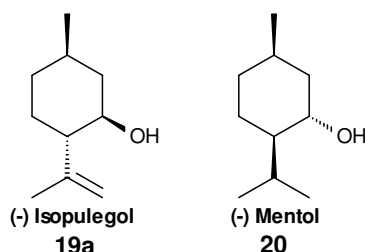
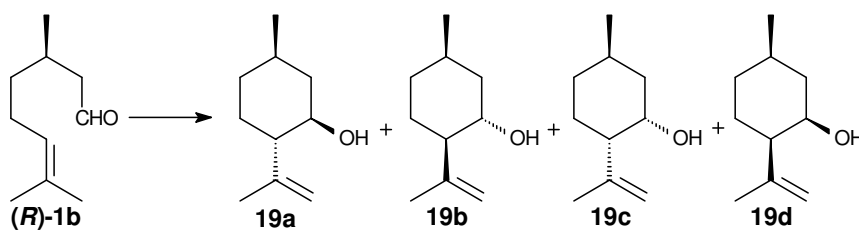


Figura 2: Estruturas do (-)-Isopulegol **19a** e do (-)-Mentol **20**.

A preparação do isopulegol envolve a ciclização do (*R*)-citronelal, podendo levar à formação de quatro estereoisômeros: **19a** isopulegol, **19b** *neoisopulegol*, **19c** *neoisopulegol* e **19d** *isoisopulegol* (Esquema 17).<sup>38</sup> O isopulegol tem o maior valor econômico agregado e os outros isômeros são importantes como intermediários em síntese total assimétrica.<sup>39</sup>



Esquema 17

O isopulegol pode ser obtido através do simples aquecimento do citronelal puro (130 e 200 °C),<sup>40</sup> ou com ativação por luz ultravioleta.<sup>41</sup> Entretanto, nestas reações ocorre pouca seletividade na formação do isopulegol. Baseado nisto, foram

<sup>37</sup> (a) Misono, M.; Nojiri, N. *Appl. Catal.* **1990**, *64*, 1; (b) *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry*; Gadamasetti, K. G., Ed.; Marcel Dekker: New York, NY, **1999**; (c) Ager, D. J. *Handbook of Chiral Chemicals*; Marcel Dekker: New York, NY, **1999**.

<sup>38</sup> Oppolzer, W.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 476.

<sup>39</sup> (a) Gill, S.; Kocienski, P.; Kohler, A.; Pontiroli, A.; Qun, L. *Chem. Commun.* **1996**, 1743; (b) Ferraz, H. M. C.; Grazini, M. V. A.; Ribeiro, C. M. R.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2606.

<sup>40</sup> (a) Kuwata, T.; Kumano, K.; Kogami, K.; Aisaka, T.; Hasegawa, T. Japanese Patent 1529, **1966**; *Chem. Abstr.* **1966**, *64*, 14230-a. (b) Kogami, K.; Kumanotani, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2530; (c) Grignard, V.; Dœuvre, J. *Compt. Rend.* **1930**, *190*, 1164; (d) Kimura, S. *Mem. Coll. Sci. Kyoto Imp. Univ.* **1935**, *10*, 330; (e) Eschinazi, H. E. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3072; (f) Terwilliger, C. O. U.S. Patent 2,117,463, **1936**; *Chem. Abstr.* **1938**, *32*, 5160; (g) Katsura, S.; Okuda, O.; Komatsu, A. Japanese Patent 8875, **1957**.

<sup>41</sup> Bogert, M. T.; Hasselstrom, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 4093.

estudadas outras metodologias, utilizando ácidos de Lewis, para a obtenção do isopulegol de maneira mais seletiva. A primeira metodologia descrita na literatura foi o trabalho de Nakatani e Kawashima em torno de 30 anos atrás.<sup>42</sup> Neste processo, foi utilizado o ZnBr<sub>2</sub> como catalisador e benzeno como solvente. Após este trabalho, surgiram diversos outros trabalhos na literatura utilizando diferentes ácidos de Lewis em sistemas homogêneos. Deste modo, para a formação seletiva do Isopulegol por meio de ácido de Lewis, são utilizados: ZnCl<sub>2</sub>,<sup>43,44</sup> ZnI<sub>2</sub>,<sup>46</sup> AlCl<sub>3</sub>,<sup>46</sup> BF<sub>3</sub>,<sup>46</sup> FeCl<sub>3</sub>,<sup>46</sup> SnCl<sub>4</sub>,<sup>46,48</sup> TiCl<sub>4</sub>,<sup>46</sup> SnCl<sub>3</sub>(OCH<sub>3</sub>),<sup>46</sup> SnCl<sub>3</sub>(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>),<sup>46</sup> Ti(OR)<sub>4</sub>,<sup>46</sup> SbCl<sub>3</sub>,<sup>46</sup> Zn/TMS-Cl,<sup>45</sup> Sc(OTf)<sub>3</sub>,<sup>46</sup> SmI<sub>2</sub>,<sup>47</sup> InCl<sub>3</sub>,<sup>48</sup> Bi(OTf)<sub>3</sub>,<sup>49</sup> e Me<sub>2</sub>AlCl.<sup>50</sup>

Mais recentemente, vários outros processos baseados na Química Verde tem sido descritos e com isto outros catalisadores foram estudados, como zeólitas,<sup>51</sup> Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,<sup>52</sup> SiO<sub>2</sub>-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,<sup>56</sup> TiO<sub>2</sub>-CrO<sub>2</sub>,<sup>56</sup> FeSO<sub>4</sub>,<sup>56</sup> NiSO<sub>4</sub>,<sup>56</sup> Ti(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,<sup>56</sup> Zr(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,<sup>56</sup> SiO<sub>2</sub> sob altas pressões,<sup>53</sup> zirconia hidratada,<sup>57</sup> zirconia sulfatada, peneira molecular de carbono (S-ZrO<sub>2</sub>/CMS),<sup>54</sup> e catálise utilizando sílica como suporte catalítico.<sup>55</sup> Além disto, foi estudado o uso de suportes sólidos em meio livre de solvente.<sup>12e,56</sup>

A seguir descreveremos alguns exemplos da utilização do citronelal em síntese total.

<sup>42</sup> Nakatani, Y.; Kawashima, K. *Synthesis* **1978**, 147.

<sup>43</sup> Buschmann, H.; Scharf, H.-D. *Synthesis* **1988**, 827.

<sup>44</sup> Serra, S.; Brenna, E.; Fuganti, C.; Maggioni, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3313.

<sup>45</sup> Marty, M.; Stoeckli-Evans, H.; Neier, R. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4645.

<sup>46</sup> Aggarwal, V. K.; Vennall, G. P.; Davey, P. N.; Newman, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1997.

<sup>47</sup> Sarkar, T. K.; Nandy, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5195.

<sup>48</sup> Andrade, C. K. Z.; Vercillo, O. E.; Rodrigues, J. P.; Silveira, D. P. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15, 813.

<sup>49</sup> Anderson, E. D.; Ernat, J. J.; Nguyen, M. P.; Palma, A. C.; Mohan, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7747.

<sup>50</sup> Snider, B. B.; Karras, M.; Price, R. T.; Rodini, D. J. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4538.

<sup>51</sup> (a) Yongzhong, Z.; Yuntong, N.; Jaenicke, S.; Chuah, G.-K. *J. Catal.* **2005**, 229, 404; (b) Ravasio, N.; Zaccheria, F.; Guidotti, M.; Psaro, R. *Top. Catal.* **2004**, 27, 157; (c) Guidotti, M.; Moretti, G.; Psaro, R.; Ravasio, N. *Chem. Commun.* **2000**, 1789.

<sup>52</sup> Arata, K.; Matsuura, C. *Chem. Lett.* **1989**, 1797.

<sup>53</sup> Dauben, W. G.; Hendricks, R. T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 603.

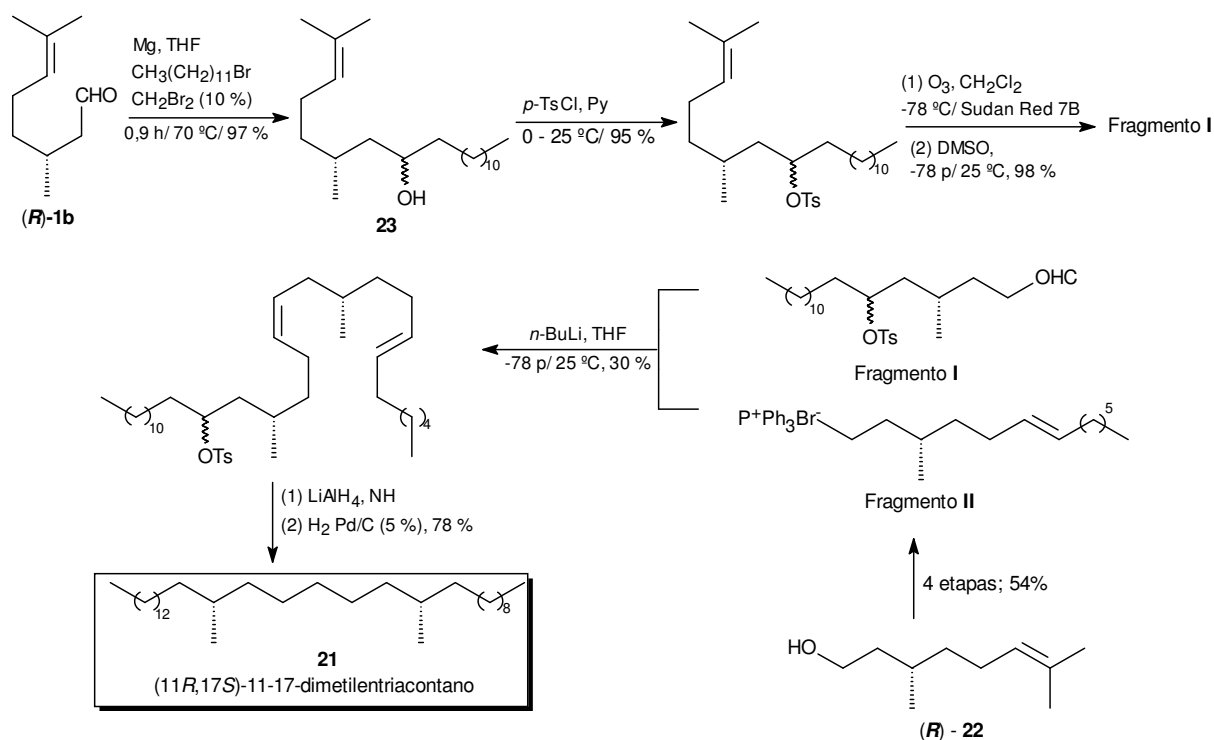
<sup>54</sup> (a) Yadav, G. D.; Nair, J. *J. Langmuir* **2000**, 16, 4072; (b) Yadav, G. D.; Nair, J. J.; Narendra, V. U.S. Patent 6,177, 596, **1998**.

<sup>55</sup> (a) Singh, U. K.; Sysak, M. N.; Vannice, M. A. *J. Catal.* **2000**, 191, 181; (b) Milone, C.; Gangemi, C.; Ingoglia, R.; Neri, G.; Galvagno, S. *Appl. Catal. A: Gen.* **1999**, 184, 89. (c) Milone, C.; Gangemi, C.; Ingoglia, R.; Neri, G.; Pistone, A.; Galvagno, S. *Appl. Catal. A: Gen.* **2000**, 199, 239. (d) Ravasio, N.; Poli, N.; Psaro, R.; Saba, M.; Zacheria, F. *Top. Catal.* **2000**, 13, 195.

<sup>56</sup> (a) Laurent, R.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Berlan, J.; Lefevre, S.; Audhuy, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7099; (b) Ipaktschi, J.; Brück, M. *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1591; (c) Garrigues, B.; Laurent, R.; Laporte, C.; Laporterie, A.; Dubac, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 743.

## 1.4.2. Síntese Total utilizando o Citronelal

O citronelal foi utilizado como material de partida para a síntese do feromônio de comunicação das formigas do gênero *Camponotus vagus*, o (11*R*,17*S*)-11,17-dimetiltriacontano **21** (Esquema 18).<sup>57</sup> A síntese foi realizada a partir do (*R*)-citronelal **1b** e do (*R*)-citronelol **22**. Na primeira etapa, foi realizada a preparação do fragmento I, através da reação do citronelal com o reagente de Grignard, obtido a partir do brometo de dodecila. Nesta reação foi obtida uma mistura racêmica de álcoois **23**, com rendimento de 97%. Após, foi realizada a tosilatação e a ozonólise levando à formação do fragmento I em 93% rendimento nas três etapas. A reação de Wittig do aldeído I, com o sal de fosfônio II obtido do (*R*)-**23**, e posterior reação de redução levou à formação do produto **21** com rendimento total de 22%. A mesma estratégia, descrita no esquema 18, foi empregada na síntese do (11*S*, 17*R*)-(**21**), um feromônio de comunicação entre insetos do gênero *C. vagus*.<sup>58</sup> Neste caso, foi utilizado o (*S*)-**1b** e o (*S*)-**23** como precursores dos fragmentos I e II, respectivamente.



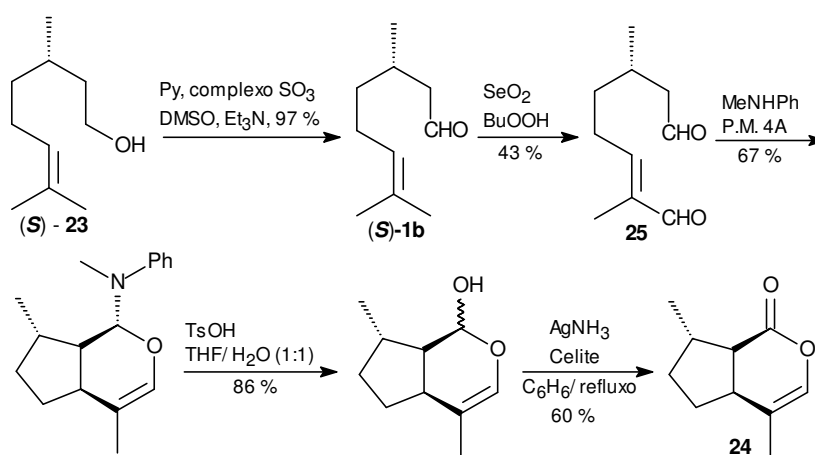
Esquema 18

<sup>57</sup> Pempo, D.; Viala, J.; Parrain, J.-L.; Santelli, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1951.

<sup>58</sup> Pempo, D.; Cintrat, J.-C.; Parrain, J.-L.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5493.



Schreiber e col. descreveram a reação de cicloadição [4+2] intramolecular do aldeído em diidropiranos.<sup>59</sup> Esta reação é importante para a obtenção de ciclopentanóides, em que estão inseridos os feromônios do sexo dos afídios. Neste trabalho, foi descrito a obtenção da nepetalactona **24** a partir do (*R*)-citronelol **23**. A síntese envolve como etapa principal a cicloadição [4+2] do aldeído **25**, derivado do (*S*)-**1b** com a metil-fenilamina. Após três etapas foi obtido o composto **24** (Esquema 19).



Esquema 19

O citronelal tem sido utilizado também, como material de partida na preparação de compostos cíclicos e policíclicos (Figura 3).<sup>60</sup> Além disto, várias outras sínteses, como por exemplo: iminas quirais e hidrazonas,<sup>61a</sup> hexaidro-2,1-benzioxazolinás,<sup>61b</sup> hexaidrocarnabinóis,<sup>61c</sup> 1,7-dienos quirais,<sup>61d</sup> derivados de imidazóis.<sup>61e</sup>

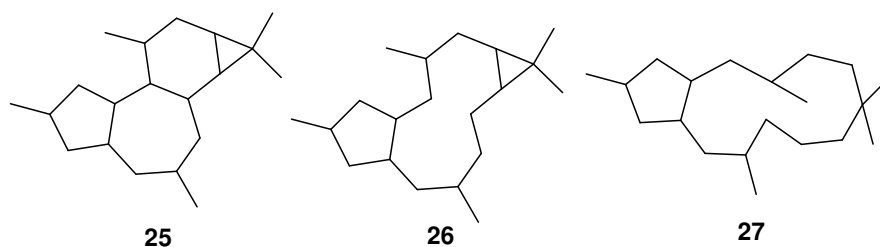


Figura 3: Diterpenóides Ciclopentano metilado

<sup>59</sup> (a) Schreiber, S. L.; Meyers, H. V.; Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8274; (b) Dawson, G. W.; Pickett, J. A.; Smiley, D. W. M. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 351.

<sup>60</sup> (a) Sauter, R.; Thomas, E. J.; Watts, J. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 519; (b) Kalogerakis, A.; Groth, U. *Synlett* **2003**, 1886; (c) Baudouy, R.; Gore, J.; Ruest, L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 1099; (d) Leder, J.; Fujioka, H.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1463; (e) Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2563; (f) Noda, Y.; Hashimoto, H.; Norizuki, T. *Heterocycles* **2001**, *55*, 1839; (g) Crimmins, M. T.; Stanton, M. G.; Allwein, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5958.

<sup>61</sup> (a) Ferrari, M. B.; Bisceglie, F.; Pelosi, G.; Sassi, M.; Tarasconi, P.; Cornia, M.; Capacchi, S.; Albertini, R.; Pinelli, S. *J. Inorg. Biochem.* **2002**, *90*, 113; (b) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Narsimhaswamy, D.; Narsimulu, K.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3697; (c) Lu, Z. G.; Sato, N.; Inoue, S.; Sato, K. *Chem. Lett.* **1992**, 1237; (d) Snider, B. B.; Shi, B.; Quickley, C. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 10127; (e) Kamitori, Y. *Heterocycles* **2003**, *60*, 1185.

---

---

## ***Capítulo 2***

### ***Apresentação e Discussão dos Resultados***

---

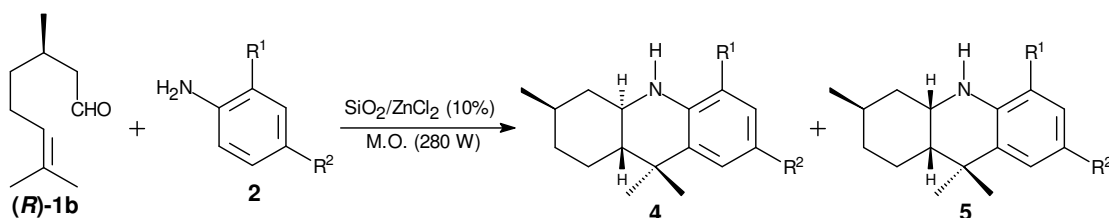
## 2. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na síntese das octaidroacridinas funcionalizadas com grupo tioorganoil (S-OHAs), através da reação de ciclização intramolecular imino-Diels-Alder, utilizando  $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$  (10%) como suporte sólido e meio livre de solvente. Além disto, será apresentada a discussão dos dados espectrais dos compostos obtidos no nosso trabalho.

### 2.1. Síntese das Octaidroacridinas Funcionalizadas com o grupo Tioorganoíla

Inicialmente descreveremos os resultados obtidos e publicados na forma de comunicação do uso do citronelal na síntese de octaidroacridinas.<sup>17</sup> Após descreveremos os estudos realizados durante o nosso curso de mestrado.

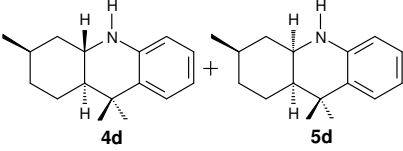
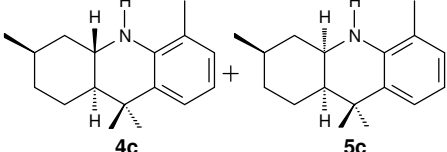
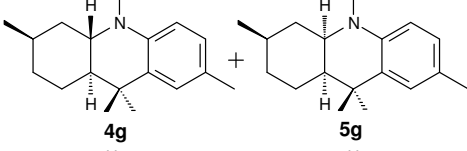
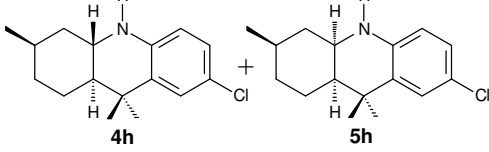
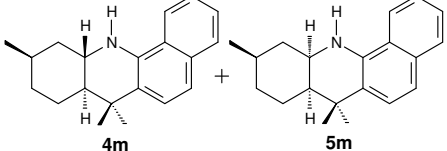
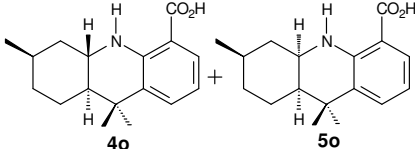
Neste trabalho, publicado pelo nosso grupo de pesquisa, foi realizada a síntese de seis OHAs utilizando  $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$  (10%) como catalisador (Esquema 20, Tabela 2). Neste estudo foi utilizado o (*R*)-citronelal, obtido do óleo essencial de citronela, e arilaminas com irradiação de microondas (280 W).



Esquema 20

Esta metodologia apresenta algumas vantagens em relação às outras técnicas discutidas anteriormente (*vide*: Revisão Bibliográfica). Os produtos foram obtidos em bons rendimentos, a reação foi realizada em meio livre de solvente, e na presença suporte sólido reciclável. O uso de irradiação com microondas (280W) permitiu que os tempos reacionais fossem bastante baixos. A mesma metodologia foi aplicada diretamente ao óleo essencial de citronela, onde foi possível obter os produtos sem ocorrer perda dos demais constituintes presentes no óleo. Todos os produtos foram caracterizados por RMN comparando-se com os dados espectrais descritos na literatura<sup>22-24</sup> e foi identificado, a formação da mistura de isômeros *trans/cis*, sem grande seletividade em todos os exemplos estudados.

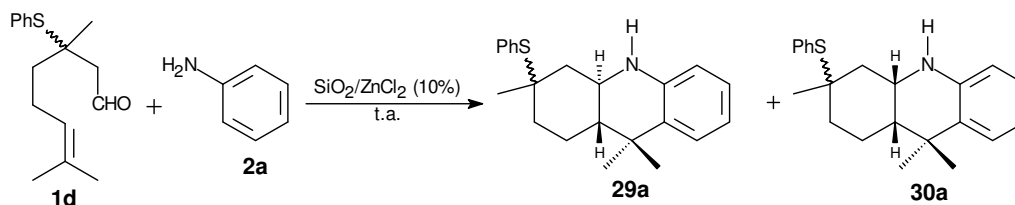
Tabela 2: Síntese de derivados da OHA em meio livre de solvente.

Arlaminas (2)	Produtos (4+5)	Tempo Reacional (min.)	Rend. (%)	Proporção <sup>a</sup> (trans : cis)
PhNH <sub>2</sub> (2a)		3	78	50 : 50
<i>o</i> -MePhNH <sub>2</sub> (2b)		5	83	67 : 33
<i>p</i> -MePhNH <sub>2</sub> (2c)		3	75	33 : 67
<i>p</i> -ClPhNH <sub>2</sub> (2d)		1	85	50 : 50
$\alpha$ -Naftaleno- NH <sub>2</sub> (2i)		3	87	50 : 50
<i>o</i> -HOOC- PhNH <sub>2</sub> (2k)		3	92	25 : 75

<sup>a</sup> A relação de isômeros foi determinado por RMN <sup>1</sup>H após purificação dos produtos.

No nosso mestrado realizamos um estudo completo, baseado nesta metodologia, visando a síntese de novas OHAs contendo um grupo tioorganoíla em suas estruturas. Desta forma, o trabalho iniciou com o estudo de uma condição reacional para a preparação das octaidroacridinas funcionalizadas (S-OHAs) de forma geral e em bons rendimentos. Para isto, foi realizada a reação entre o 3-tiofenilcitronelal **1d** e a anilina **2a** (Esquema 21). Inicialmente variou-se a quantidade de suporte sólido SiO<sub>2</sub>/ZnCl<sub>2</sub> (10%) a temperatura ambiente (Tabela 3). A reação de **1d** (1 mmol) e **2a** (1,2 mmol) na presença de 0,080 g de suporte sólido, levou à formação das S-OHAs **29a** + **30a** (**96** : **04**) com rendimento de apenas 62% após 4 horas de reação (Tabela 3, Linha 1). Quando foi utilizado 0,120 g de suporte sólido, o tempo reacional foi menor (3h) e o rendimento aumentou de 62% para 74%

(Tabela 3, Linha 2). Por fim, o uso de uma quantidade maior de catalisador não aumentou o rendimento do produto obtido.



Esquema 21

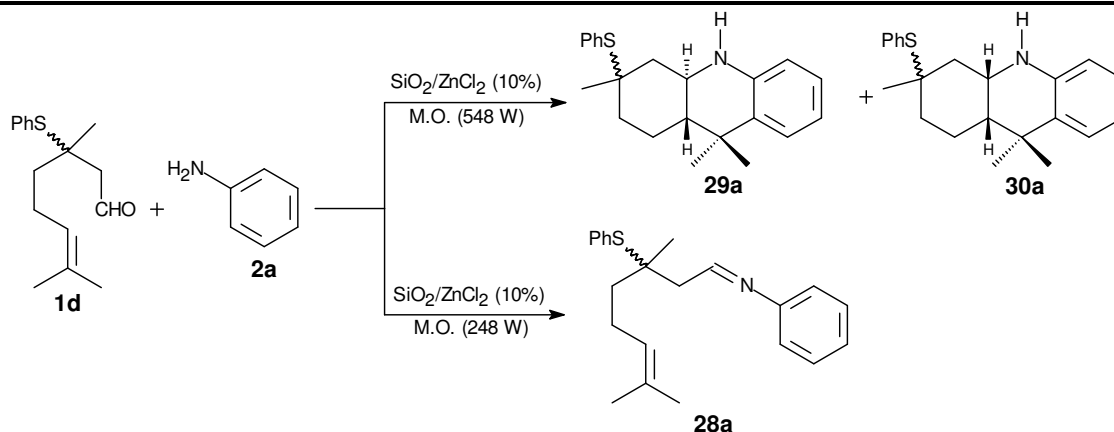
**Tabela 3:** Estudo da quantidade de  $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$  (10%) utilizado como catalisador.

Linha	$\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ (10%) (g)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	0,080	4	62
2	0,120	3	74
3	0,180	3	75

Após determinar a quantidade ideal de suporte sólido, buscou-se diminuir o tempo reacional através do uso de irradiação com microondas (Tabela 4). Dessa maneira, ao utilizar uma potência de 280 W foi observado o consumo completo dos reagentes, com formação apenas da imina **28a** (Esquema 22), após 1 minuto de reação. Entretanto, ao continuar irradiando o meio reacional, foi observada a formação dos produtos **29a+30a**, porém em apenas 20% de rendimento e com a presença de diversos subprodutos e da imina. Assim, aumentou-se a potência, para 548 W e foram obtidos os produtos com melhor rendimento (65%), e com tempo reacional de apenas 0,5 minutos (Tabela 4, Linha 3). Quando a potência foi aumentada, também ocorreu a formação de subprodutos e perda de material de partida por volatilização, devido ao alto aquecimento do meio reacional. Assim, pode-se obter tanto as OHAs funcionalizadas **29a+30a**, quanto a imina, dependendo da condição empregada (Esquema 22).

Tabela 4: Estudo da Potência de Irradiação com o M.O..

Linha	Irradiação M.O. (W)	Tempo (min.)	Rendimento (%)
1	95,5	30	----
2	248,0	5	20
3	548,0	0,5	65
4	610,0	0,5	45

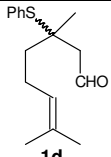
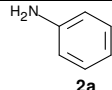
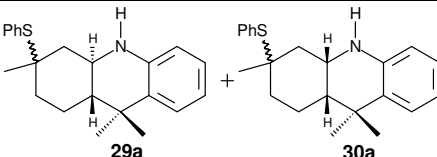
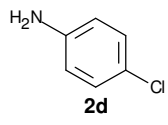
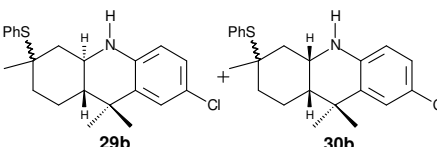
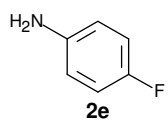
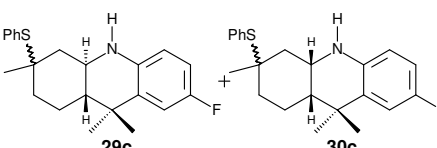
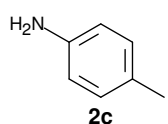
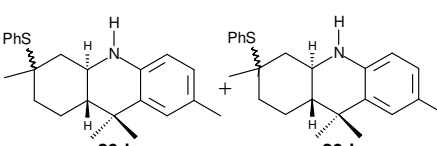
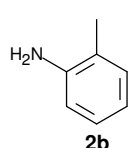
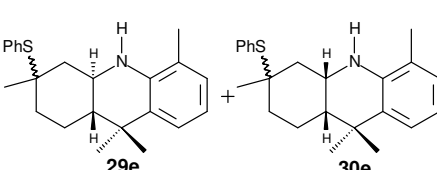


Esquema 22

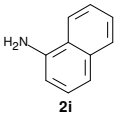
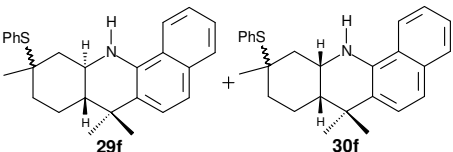
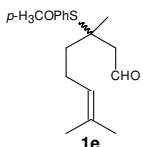
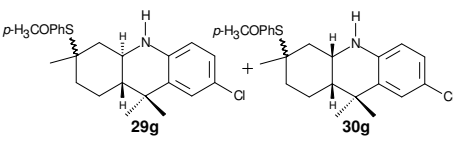
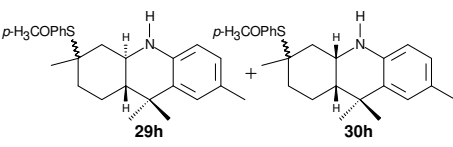
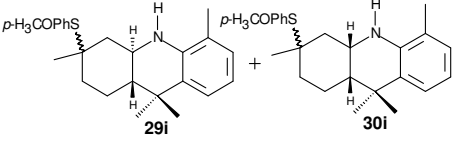
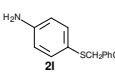
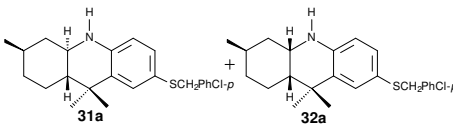
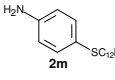
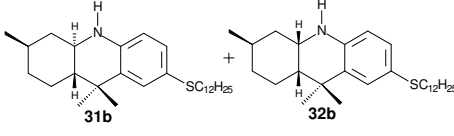
Após a determinação das melhores condições reacionais, o procedimento foi estendido para outras anilinas e para o 3-(*p*-metoxifeniltio)citronelal (Tabela 5). Além disto, foi verificado o efeito do aquecimento com M.O., onde pode-se preparar tanto as S-OHAs, como a imina, variando apenas a potência do M.O.. Também foi realizada uma reação sob aquecimento convencional (60 °C) entre os reagentes **1d** (1 mmol) e **2a** (1,2 mmol) na presença de 0,120 g de catalisador, conforme as melhores condições determinadas e a temperatura ambiente. Nesta reação, foi observado um tempo maior para o consumo completo dos materiais de partida (1 h). Além disto, também foi realizado, a mesma reação na presença de benzeno como solvente. Nesta reação, foi obtido um rendimento semelhante a reação realizada em meio livre de solvente, porém a seletividade para o isômero *trans* foi menor (Tabela 5; Linha 3).

Observamos na Tabela 5 que na grande maioria dos exemplos estudados ocorreu a formação preferencial das S-OHAs com estereoquímica *trans*. Entretanto, quando foi utilizado a *o*-toluidina **2b** ou a  $\alpha$ -naftilamina **2i**, foi observada uma inversão de configuração, obtendo o diastereoisômero *cis* **30** como produto majoritário. Além disto, em alguns exemplos estudados foi identificado à formação de um terceiro diastereoisômero, também de configuração *trans* **29'**.

Tabela 5: Síntese das Octaidroacridinas Funcionalizadas com o grupo tioorganoil.

#	Tiocitronelal 1	Arlaminas 2	Produtos 29 + 30	Método <sup>a</sup> Tempo	Rend. <sup>b</sup> (%)	Relação <sup>c</sup> 29:30 (29:29')
1				A 3,0 h	74	96 : 04 (80 : 20)
2	1d	2a	29a + 30a	B 0,5 min.	65	90 : 10
3	1d	2a	29a + 30a	C 6,0 h	82	70 : 30
4	1d			A 4,5 h	65	95 : 05 (75 : 25)
5	1d	2d	29b + 30b	B 0,5 min.	47	88 : 12
6	1d			A 5,0 h	70	90 : 10 (93 : 07)
7	1d	2e	29c + 30c	B 1,5 min.	45	88 : 12
8	1d			A 3,0 h	55	95 : 05 (78 : 22)
9	1d	2c	29d + 30d	B 1,5 min.	52	76 : 24
10	1d			A 2,5 h	70	47 : 53 (99 : 01)
11	1d	2b	29e + 30e	B 0,5 min.	56	33 : 67

Continuação Tabela 5.

12	<b>1d</b>			A 1,0 h	92	39 : 61 (99 : 01)
13	<b>1d</b>	<b>2i</b>	<b>29f + 30f</b>	B 0,5 min.	88	44 : 56
14		<b>2d</b>		A 5,0 h	75	95 : 05 (99 : 01)
15	<b>1e</b>	<b>2d</b>	<b>29g + 30g</b>	B 1,0 min.	63	90 : 10
16	<b>1e</b>	<b>2c</b>		A 4,5 h	54	76 : 24 (98 : 02)
17	<b>1e</b>	<b>2c</b>	<b>29h + 30h</b>	B 1,0 min.	48	60 : 40
18	<b>1e</b>	<b>2b</b>		A 3,0 h	60	37 : 63 (99 : 01)
19	<b>1e</b>	<b>2b</b>	<b>29i + 30i</b>	B 1,0 min.	52	40 : 60
20	<b>(R)-1b</b>			A 5 h	72	56 : 44
21	<b>(R)-1b</b>			A 6 h	65	45 : 55

<sup>a</sup> **Método A:** A reação foi realizada à temperatura ambiente; **Método B:** A reação foi realizada sob irradiação de M.O.; **Método C:** A reação foi realizada na presença de benzeno.

<sup>b</sup> Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica (AcOEt/hexano) e identificados por RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e EM de baixa e alta resolução.

<sup>c</sup> Foi identificado outro diastereoisômero do composto *trans*-S-OHAs **29'**.



Todos os compostos foram purificados por coluna cromatográfica e caracterizados por meio de análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Espectrometria de Massas (EM). A título de exemplo, discutiremos a atribuição dos sinais nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto **29a**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 4), observa-se nas faixas de 7,49-7,52 ppm os hidrogênios da posição *orto* e em 7,32-7,37 ppm os hidrogênios das posições *meta* e *para* do anel aromático ligado ao átomo de enxofre (S) da S-OHA. Observa-se um duplo dubleto em 7,24 ppm com  $J = 7,6$  e  $1,6$  Hz, um triplo dubleto em 6,95 ppm com  $J = 7,2$  e  $1,6$  Hz, um triplo dubleto em 6,66 ppm com  $J = 7,2$  e  $1,2$  Hz e um duplo dubleto em 6,43 ppm com  $J = 7,8$  e  $1,2$  Hz, referentes aos hidrogênios do anel aromático ligado ao nitrogênio da S-OHA. Em 3,70 ppm observa-se um triplo dubleto com  $J = 10,8$  e  $4,0$  Hz e integral relativa a 1 hidrogênio, corresponde ao hidrogênio ligado ao carbono 4a ( $\text{C}_{4a}$ : posição  $\alpha$  ao nitrogênio) do diastereoisômero majoritário (*trans*). Em 3,58 ppm observa-se um singleto largo, referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. Nas faixas de 1,60-2,00 ppm e 1,30-1,45 ppm, com integrais de 4 e 3 hidrogênios, respectivamente, aparecem multipletos, referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos alifáticos. E por fim, observa-se três singletos em 1,35 ppm, 1,26 ppm e 1,25 ppm, referentes as metilas presentes na S-OHA. Em 3,19 observa-se um triplo dubleto com  $J = 10,6$  e  $4,2$  Hz, correspondente ao hidrogênio do  $\text{C}_{4a}$  do diastereoisômero *trans'* (minoritário). Além disto, na ampliação da região aromática podemos ver os sinais relativos ao anel.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  desacoplado do composto **29a** observou-se 10 sinais na região dos alifáticos, referentes aos carbonos alifáticos dos anéis e das metilas. Na região dos aromáticos esperaríamos 12 sinais, entretanto podemos ver 10 sinais devido à sobreposição dos sinais dos carbonos na posição *orto* e *meta* do anel ligado ao átomo de enxofre (Figura 5). Quando comparamos com o espectro de  $^{13}\text{C}$  do composto **29c** (Figura 6), foi possível diferenciar os sinais referentes aos carbonos dos dois anéis aromáticos. Isto devido ao acoplamento do átomo de flúor (F) com todos os carbonos do anel aromático o qual está ligado. Assim, podemos observar os acoplamentos dos carbonos com o flúor em 155,7 ppm (d,  $J_{\text{C-F}} = 232,1$  Hz), 139,6 ppm (d,  $J_{\text{C-F}} = 1,4$  Hz), 132,6 ppm (d,  $J_{\text{C-F}} = 5,6$  Hz), 114,5 ppm (d,  $J_{\text{C-F}} = 7,1$  Hz), 113,1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22,6$  Hz) e 113,0 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22,6$  Hz).

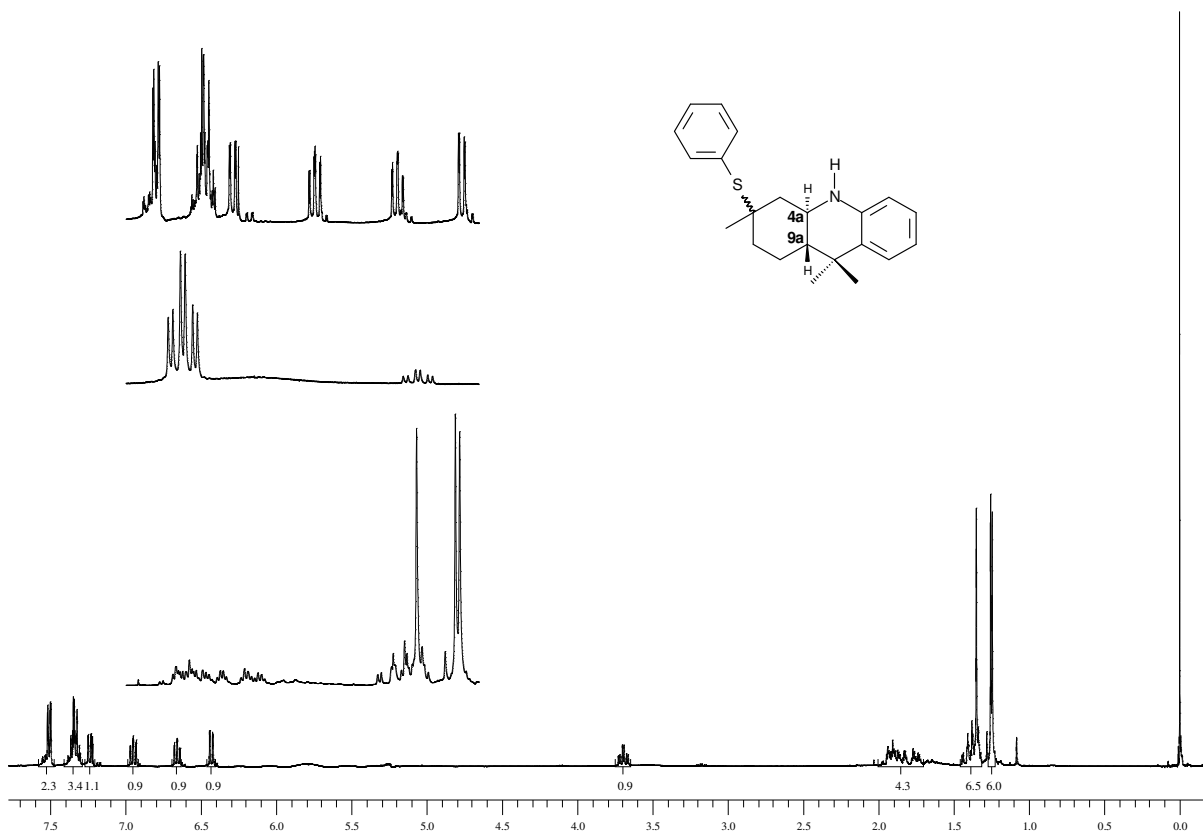


Figura 4: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  da S-OHA 29a em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

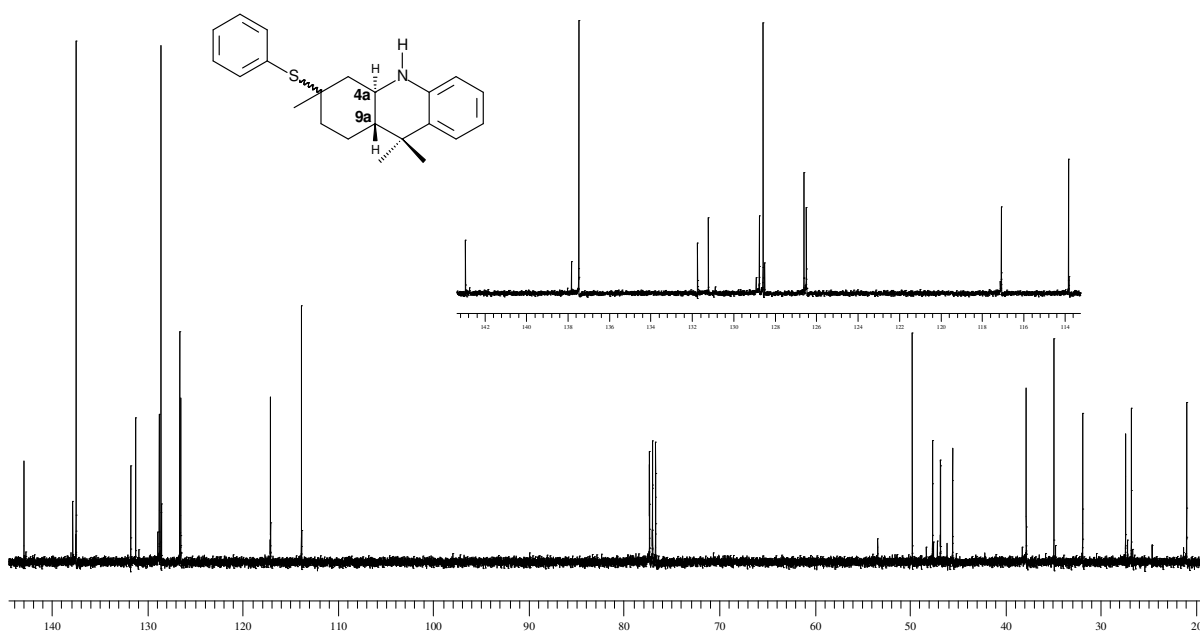


Figura 5: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  da S-OHA 29a em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

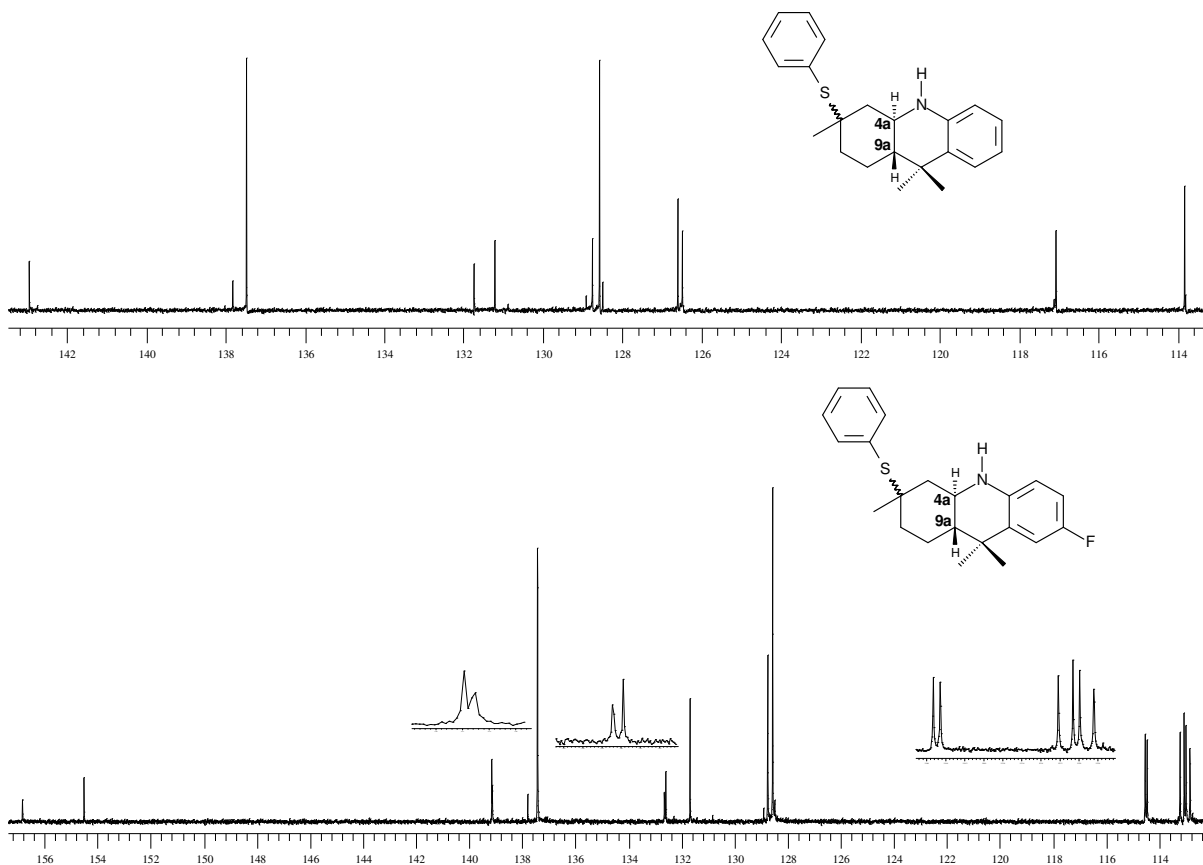


Figura 6: Comparação entre os Espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  das S-OHAs **29a** e **29c**.

A confirmação do produto **29a** foi realizada pelos dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , como discutido acima. Os outros exemplos apresentam características semelhantes, sendo identificados da mesma forma. Contudo, no exemplo com o substituinte flúor, foi observado um espectro de RMN  $^1\text{H}$  atípico, em comparação com os outros exemplos, referente ao acoplamento dos átomos de hidrogênio e do átomo de flúor (Figura 7). Assim, se compararmos os espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **29c** e **29d**, observamos na região aromática acoplamentos diferentes dos outros espectros, referente as constantes de acoplamento ( $J$ ) entre H – F. Podemos observar no espectro do composto **29c** que o sinal referente ao  $\text{H}_1$  aparece em como um duplo dubleto devido ao acoplamento  $J_{\text{H}_1-\text{F}} = 10,6 \text{ Hz}$  e o  $J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 2,8 \text{ Hz}$ . O sinal referente ao  $\text{H}_2$  é um dubleto de dubleto de dubleto devido ao acoplamento  $J_{\text{H}_2-\text{F}} = 9,0 \text{ Hz}$  e o  $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 8,0 \text{ Hz}$  e o  $J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 2,9 \text{ Hz}$ . E o sinal referente ao  $\text{H}_3$  é um duplo dubleto com  $J_{\text{H}_3-2} = 8,6 \text{ Hz}$  e o  $J_{\text{H}_3-\text{F}} = 5,0 \text{ Hz}$ .

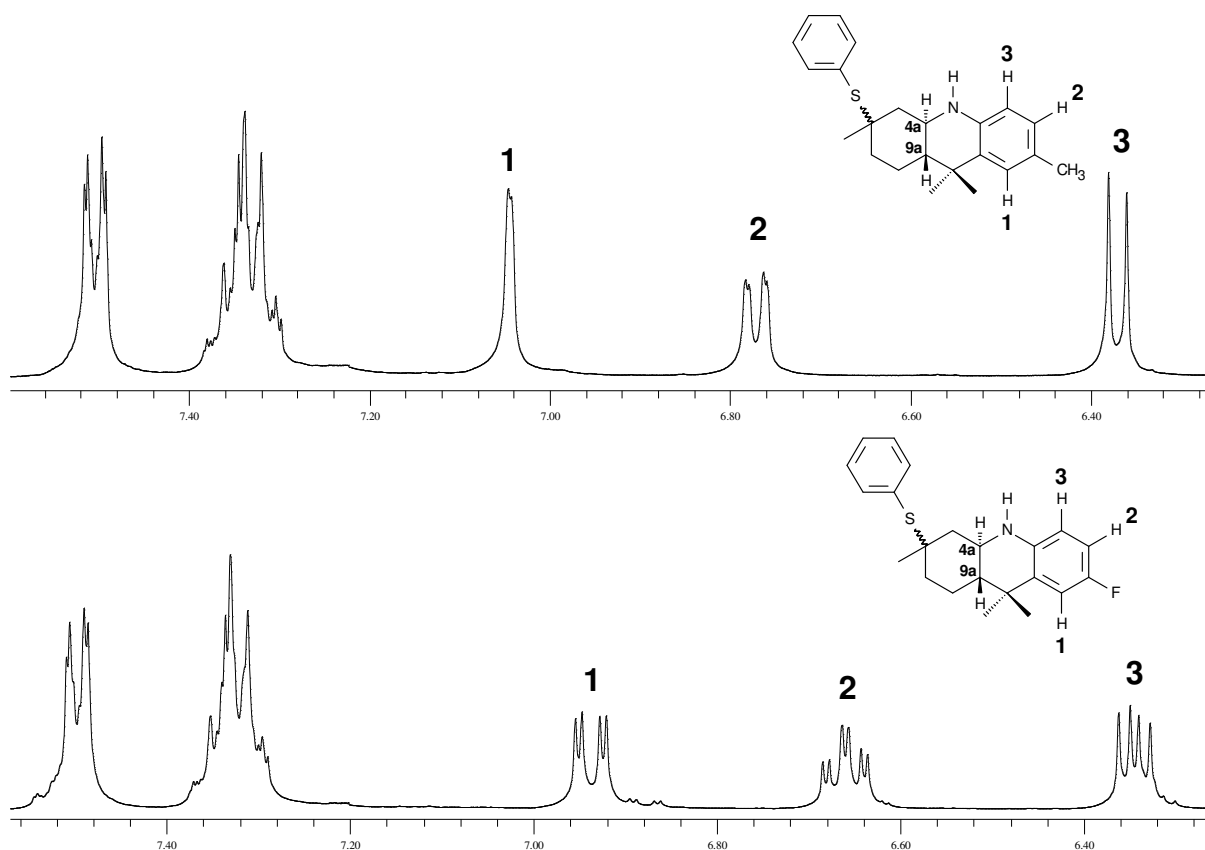


Figura 7: Comparação dos Espectros de RMN <sup>1</sup>H das S-OHAs **29c** e **29d**.

A determinação da estereoquímica relativa do produto principal foi realizada através da análise de raio-X do composto **29b-trans** (Figura 12) e da análise de RMN <sup>1</sup>H, comparando com os dados descritos na literatura. Todos os compostos que apresentam configuração *trans*, o H<sub>4a</sub> apresenta constante de acoplamento em torno de 10,8 Hz e os hidrogênios dos compostos de configuração *cis* aparecem em forma de multipletos na região entre 3,0 a 4,0 ppm.<sup>21-23</sup> A análise de raio-X do composto **29b-trans**, mostra que o H<sub>4a</sub> está no mesmo lado do grupamento tiofenil. Nestas reações poderíamos ter a formação de 4 diastereoisômeros. Entretanto, houve a formação de apenas 2 (em alguns casos três) isômeros, sendo um diastereoisômero *trans* majoritário, um *cis* minoritário e o outro *trans* em menor quantidade (Esquema 23).

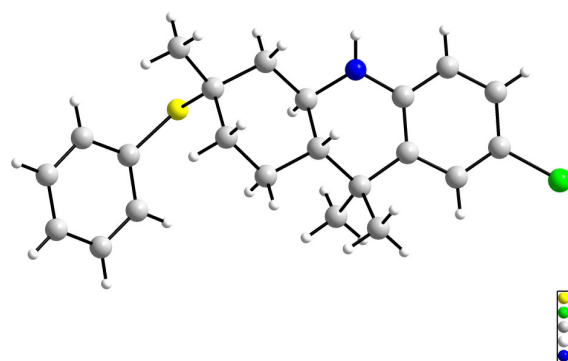
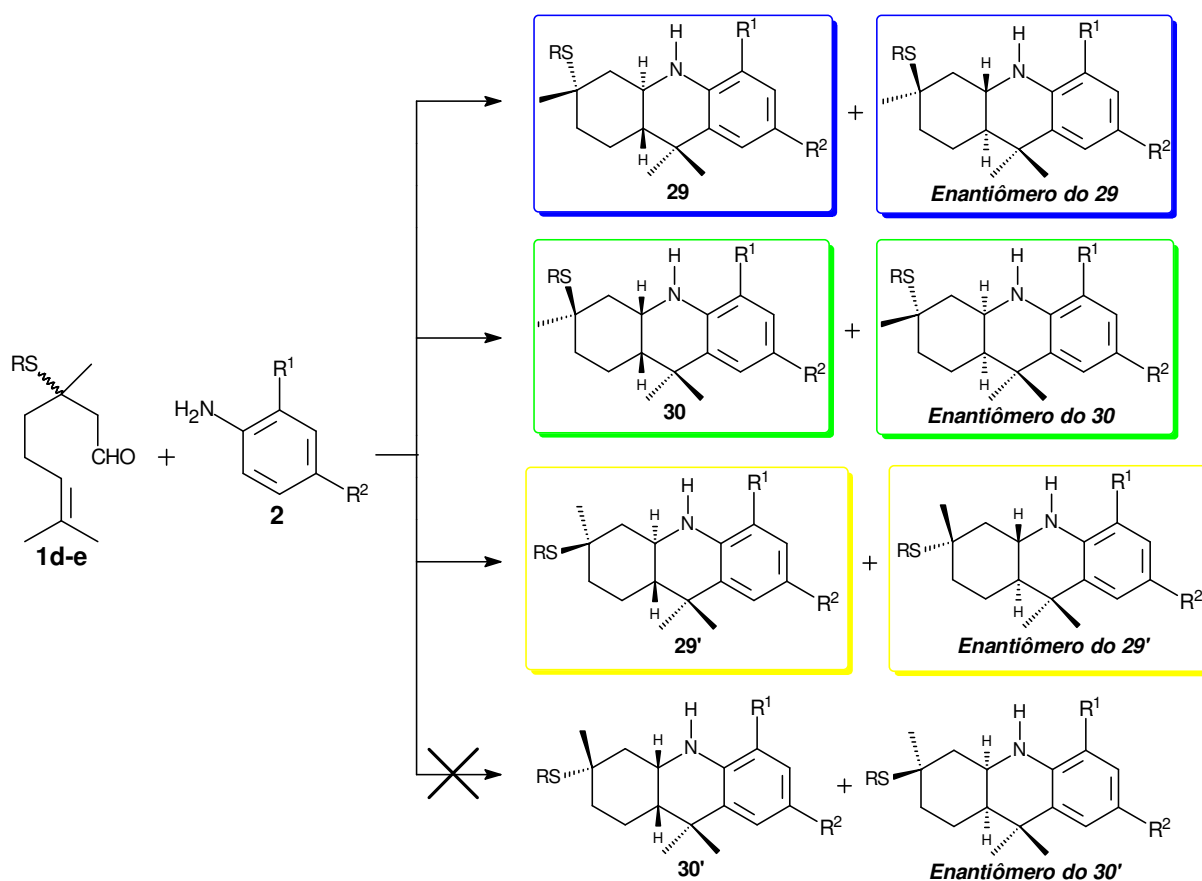


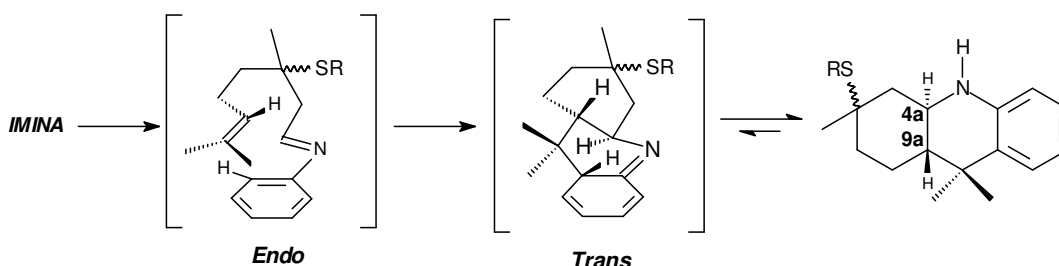
Figura 8: Diagrama ORTEP do composto **29b** (*trans*-S-OHA, majoritário).



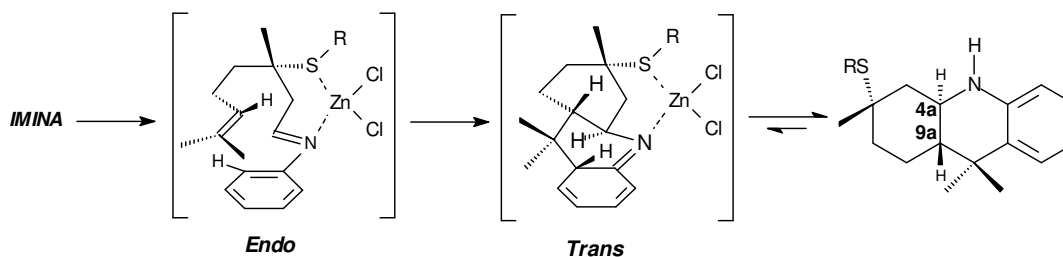
Esquema 23

Os diastereoisômeros foram identificados por cromatografia gasosa acoplada a um espectrômetro de massas, e a relação de cada composto foi determinada pela análise de RMN  $^1\text{H}$ . Conforme descrito anteriormente (ver: Tópico 1.1.), as reações imino-Diels-Alder intramolecular com 2-azabutadieno (nitrogênio na posição 2) leva à formação do composto *trans*, devido a ciclização *endo*.<sup>21</sup> Dessa

forma, a formação majoritária do *trans* em relação ao *cis*, deve-se pela presença de substituintes na posição 3 do citonelal, semelhante ao trabalho descrito por Laschat e col. (Esquema 24).<sup>22-24</sup> Nossas reações foram realizadas utilizando uma mistura racêmica do material de partida. Desta forma, poderíamos ter a formação dos dois produtos de configuração *trans* em quantidade equivalentes, entretanto foi observada a formação preferencial de um dos diastereoisômero *trans*. Uma possível explicação pode ser devido a forte interação, da base de Schiff com o  $ZnCl_2$  e o átomo de enxofre (S), favorecendo assim a formação seletiva de apenas um diastereoisômero *trans*, onde o hidrogênio ( $H_{4a}$ )  $\alpha$  ao nitrogênio se encontra no mesmo lado do substituinte tioorganoíla (Esquema 25).

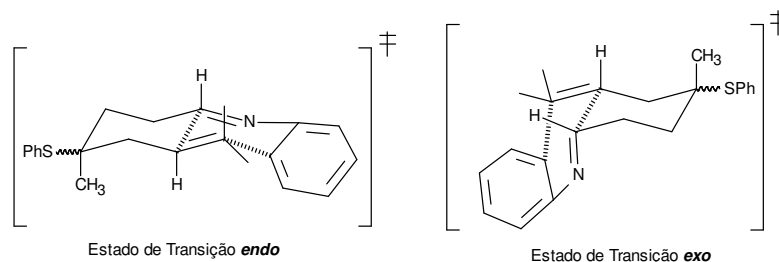


Esquema 24



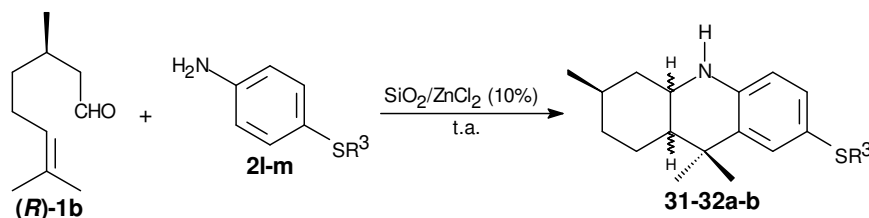
Esquema 25

Além disto, podemos observar que o composto *trans* apresenta uma configuração de mais baixa energia comparada ao *cis*, de acordo com as estruturas na conformação de cadeira de ambos biclos formados (Esquema 26). Pois, percebe-se que há mais formas de *gauche* quando ocorre a ciclização *exo*, fazendo com que aumente a barreira energética na formação do diastereoisômero *cis*, podendo também ser visualizados pelos modelos de Felkin e Cram.



Esquema 26

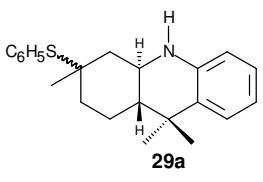
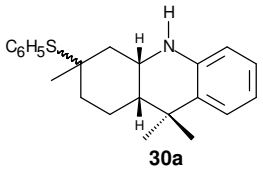
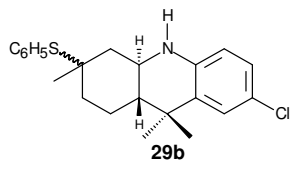
Neste trabalho, também foi realizada a síntese de S-OHAs **31+32** com a presença do grupo tioorganoíla ligado a arilamina (**2l** e **2m**). A reação foi realizada a temperatura ambiente, utilizando 0,120g de SiO<sub>2</sub>/ZnCl<sub>2</sub> (10%) como catalisador (Esquema 27, Tabela 5, Linhas 20-21). Nestes exemplos foi utilizado o (*R*)-citronelal **1b**, obtido do óleo essencial de citronela e as arilaminas funcionalizadas com o grupo tioorganoil. A estereoquímica para esta reação não apresentou seletividade, o que está de acordo com os resultados no trabalho inicial publicado pelo grupo,<sup>17</sup> onde foi realizado a reação com o (*R*)-citronelal, naqueles exemplos estudados não foi observado significativa seletividade na obtenção das octaidroacridinas.



Esquema 27

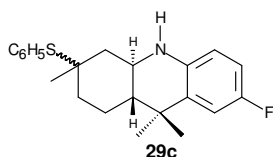
Todos os demais compostos tiveram suas estruturas comprovadas por análise de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, conforme dados descritos na Tabela 6.

Tabela 6: Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  das S-OHAs.

Composto	RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), Freqüência MHz $\delta$ (ppm) J (Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ ), 100 MHz $\delta$ (ppm) J (Hz)
 <p><b>29a</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (<i>trans</i>-<b>29a</b> majoritário) 7,49-7,52 (m, 2H); 7,32-7,37 (m, 3H), 7,24 (dd, <math>J = 7,6</math> e <math>1,6</math> Hz, 1H); 6,95 (td, <math>J = 7,2</math> e <math>1,6</math> Hz, 1H); 6,66 (td, <math>J = 7,2</math> e <math>1,2</math> Hz, 1H); 6,43 (dd, <math>J = 7,8</math> e <math>1,2</math> Hz, 1H); 3,70 (td, <math>J = 10,8</math> e <math>4,0</math> Hz, 1H); <i>trans</i>-<b>29a</b> majoritário); 3,58 (sl, 1H); 3,19 (td, <math>J = 10,6</math> e <math>4,2</math> Hz, 1H; <i>trans</i>-<b>29a'</b> minoritário) 1,60-2,00 (m, 4H); 1,35 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,30-1,45 (m, 3H).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (<i>trans</i>-<b>29a</b> majoritário) 142,9; 137,5; 131,7; 131,2; 128,7; 128,6; 126,6; 126,5; 117,1; 113,8; 49,7; 47,6; 46,8; 45,5; 37,8; 34,9; 31,8; 27,4; 26,8; 21,0.</li> </ul>
 <p><b>30a</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (<i>cis</i>-<b>30a</b>) 7,40-7,44 (m, 2H); 7,19-7,35 (m, 3H), 7,14 (dd, <math>J = 7,6</math> e <math>1,2</math> Hz, 1H); 6,99 (td, <math>J = 7,2</math>; e <math>1,6</math> Hz, 1H); 6,62 (td, <math>J = 7,6</math> e <math>1,2</math> Hz, 1H); 6,50 (dd, <math>J = 8,0</math> e <math>1,2</math> Hz, 1H); 4,11 (sl, 1H); 3,90-3,93 (m, 1H); 1,50-2,20 (m, 4H); 1,38 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,20-1,35 (m, 3H), 1,13 (s, 3H).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (<i>cis</i>-<b>30a</b>) 142,2; 137,3; 132,7; 128,5; 128,4; 127,6; 126,7; 125,5; 116,3; 113,6; 47,8; 46,8; 44,7; 44,2; 37,8; 35,4; 32,9; 32,6; 26,0; 19,5.</li> </ul>
 <p><b>29b</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (<i>trans</i>-<b>29b</b> majoritário) 7,48-7,50 (m, 2H); 7,32-7,35 (m, 3H); 7,17 (d, <math>J = 2,4</math> Hz, 1H); 6,88 (dd, <math>J = 8,4</math> e <math>2,4</math> Hz, 1H); 6,35 (d, <math>J = 8,4</math> Hz, 1H); 3,67 (td, <math>J = 10,8</math> e <math>4,2</math> Hz, 1H); <i>trans</i>-<b>29b</b> majoritário); 3,60 (sl, 1H); 3,15 (td, <math>J = 10,6</math> e <math>4,2</math> Hz, 1H); <i>trans</i>-<b>29b'</b> minoritário); 1,70-1,93 (m, 4H); 1,33 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,22 (s, 3H), 1,30-1,50 (m, 3H).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (<i>trans</i>-<b>29b</b> majoritário) 141,3; 137,4; 132,7; 131,6; 128,8; 128,6; 126,4; 126,3; 121,4; 114,9; 49,6; 47,1; 46,8; 45,4; 37,6; 35,1; 31,7; 27,1; 26,4; 20,9.</li> </ul>

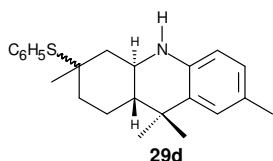


Continuação tabela 6.



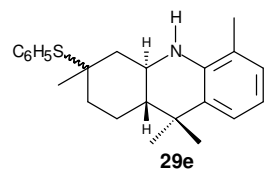
• (*trans*-29c majoritário) 7,48-7,52 (m, 2H); 7,29-7,36 (m, 3H); 6,94 (dd,  $J = 10,6$  e  $2,8$  Hz, 1H); 6,66 (ddd,  $J = 9,0$ ;  $8,0$  e  $2,9$  Hz, 1H); 6,36 (dd,  $J = 8,6$  e  $5,0$  Hz, 1H); 3,65 (td,  $J = 10,8$  e  $4,4$  Hz, 1H); *trans*-29c majoritário); 3,46 (sl, 1H); 3,14 (td,  $J = 10,8$  e  $4,0$  Hz, 1H); *trans*-29c' minoritário); 1,60-2,00 (m, 4H); 1,28-1,42 (m, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,23 (s, 3H).

• (*trans*-29c majoritário) 155,7 (d,  $J_{C-F} = 232,1$  Hz); 139,1 (d,  $J_{C-F} = 1,4$  Hz); 137,4; 132,6 (d,  $J_{C-F} = 5,6$  Hz); 131,7; 128,7; 128,6; 114,5 (d,  $J_{C-F} = 7,1$  Hz); 113,1 (d,  $J_{C-F} = 22,6$  Hz); 113,0 (d,  $J_{C-F} = 22,6$  Hz); 49,7; 47,3; 46,9; 45,5; 37,7; 35,2; 31,8; 27,3; 26,8; 20,9.



• (*trans*-29d majoritário) 7,49-7,52 (m, 2H); 7,29-7,36 (m, 3H); 7,04 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H); 6,77 (dd,  $J = 8,0$  e  $1,2$  Hz, 1H); 6,37 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 3,66 (td,  $J = 10,8$  e  $4,0$  Hz, 1H); *trans*-29d majoritário); 3,45 (sl, 1H); 3,15 (td,  $J = 10,7$  e  $4,0$  Hz, 1H); *trans*-29d' minoritário); 2,23 (s, 3H); 1,60-2,0 (m, 4 H); 1,30-1,46 (m, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 1,24 (s, 3H).

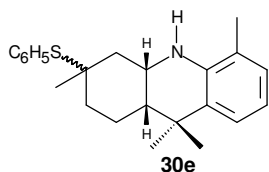
• (*trans*-29d majoritário) 140,6; 137,5; 131,8; 131,3; 128,7; 128,6; 127,9; 127,2; 126,2; 114,0; 49,8; 47,9; 46,9; 45,6; 37,8; 31,9; 27,5; 26,9; 21,0; 20,7.



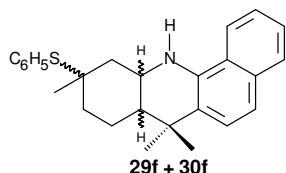
• (*trans*-29e majoritário) 7,50-7,53 (m, 2H); 7,25-7,36 (m, 3H); 7,16 (dd,  $J = 8,0$  e  $1,6$  Hz, 1H); 6,88 (dl,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 6,58 (t,  $J = 7,6$  Hz); 3,71 (td,  $J = 10,8$  e  $4,0$  Hz, 1H); *trans*-29e majoritário); 3,40 (sl, 1H); 2,07 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 120-2,30 (m, 7H).

• (*trans*-29e majoritário e *cis*-30e) 140,9; 140,4; 137,8; 137,5; 132,5; 131,8; 130,7; 128,8; 128,6; 128,4; 127,7; 127,1; 124,5; 123,5; 120,9; 120,3; 116,4; 115,7; 49,9; 47,9; 47,4; 46,9; 46,8; 45,9; 44,8; 44,2; 37,9; 37,8; 35,4; 35,0; 33,3; 32,5; 31,9; 27,4; 27,0; 26,4; 21,0; 19,4; 17,7; 17,5.

Continuação tabela 6.

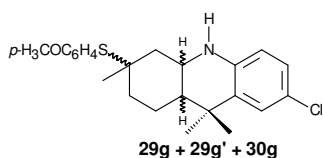


• (*cis*-**30e**) 7,43-7,49 (m, 2H); 7,22-7,35 (m, 3H); 7,08 (dd,  $J=7,6$  e 1,2 Hz, 1H); 6,91 (dl,  $J=7,4$  Hz, 1H); 6,62 (t,  $J=7,4$  Hz); 3,95-4,05 (m, 1H); 3,40 (sl, 1H); 2,20 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,12 (s, 3H); 120-2,40 (m, 7H).



• (*trans*-**29f** majoritário e *cis*-**30f**) 7,15-7,93 (m, 22H); 5,17 (sl, 1H); 4,11 (sl, 1H); 3,86-3,90 (m, 1H); *cis*-**30f**); 7,77 (td,  $J=11,0$  e 4,4, 1H; *trans*-**29f**); 1,20-2,40 (m, 14H); 1,40 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,29 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,11 (S, 3H).

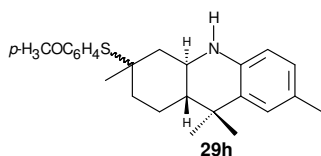
• (*trans*-**29f** majoritário e *cis*-**30f**) 137,4; 137,3; 137,1; 136,7; 132,8; 132,3; 131,7; 128,7; 128,6; 128,5; 128,4; 128,2; 128,0; 125,4; 125,0; 124,8; 124,7; 124,5; 123,4; 122,0; 120,6; 119,7; 117,0; 116,6; 49,8; 47,8; 47,5; 47,2; 46,9; 45,4; 44,7; 43,3; 38,1; 37,7; 35,4; 35,1; 34,0; 32,7; 31,8; 27,3; 27,2; 27,0; 26,6; 21,0; 19,2.



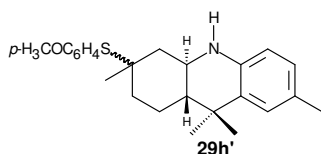
• (*trans*-**29g** majoritário, *trans*-**29g'** minoritário e *cis*-**30g**) 7,27-7,43 (m, 2H); 7,06-7,17 (m, 1H); 6,80-6,89 (m, 3H); 6,26-6,42 (m, 1H); 4,11 (m, 1H; *cis*-**30g**); 3,73-3,85 (m, 4); 3,64 (td,  $J=10,9$  e 4,0 Hz, 1H; *trans*-**29g** majoritário); 3,11 (td,  $J=10,5$  e 3,8 Hz, 1H; *trans*-**29g'** minoritário); 1,0-2,0 (m, 16H).

• (*trans*-**29g** majoritário, *trans*-**29g'** minoritário e *cis*-**30g**) 160,3; 160,2; 160,0; 141,5; 141,3; 140,8; 139,1; 138,7; 138,6; 132,6; 132,5; 132,3; 129,1; 126,5; 126,3; 123,2; 126,1; 125,3; 123,1; 122,2; 121,6; 121,2; 121,1; 120,3; 114,8; 114,5; 114,4; 114,1; 114,0; 113,9; 55,1; 55,0; 49,2; 47,7; 47,4; 47,3; 47,0; 46,7; 46,6; 46,4; 45,7; 45,1; 43,9; 43,7; 37,9; 37,4; 37,1; 35,5; 35,0; 34,9; 32,3; 32,2; 31,6; 27,0; 26,9; 26,4; 26,3; 25,7; 24,3; 21,1; 20,8; 19,3.

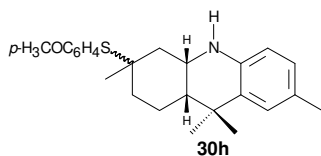
Continuação tabela 6.



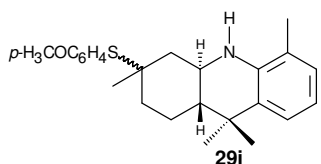
• (*trans*-**29h** majoritário) 7,41 (d,  $J= 8,4$  Hz, 2H); 7,04 (d,  $J= 1,2$  Hz, 1H); 6,85 (d,  $J= 8,4$ , 2H); 6,76 (dd,  $J= 8,0$  e  $1,2$  Hz, 1H); 6,37 (d,  $J= 8,0$  Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,64 (td,  $10,6$  e  $4,0$  Hz, 1H); 3,45 (sl, 1H); 2,23 (s, 3H); 1,15-2,0 (m, 7H); 1,34 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,23 (s, 3H).



• (*trans*-**29h'** minoritário) 7,43 (d,  $J= 8,4$  Hz, 2H); 6,98 (d,  $J= 1,2$  Hz, 1H); 6,84 (d,  $J= 8,4$ , 2H); 6,72 (dd,  $J= 8,0$  e  $1,2$  Hz, 1H); 6,32 (d,  $J= 8,0$  Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,45 (sl, 1H); 3,14 (td,  $10,4$  e  $4,0$  Hz, 1H); 2,21 (s, 3H); 1,15-2,0 (m, 7H); 1,31 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,08 (s, 3H).



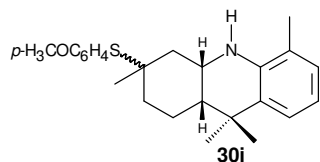
• (*cis*-**30h**) 6,70-7,50 (m, 5H); 6,96 (d,  $J= 1,6$  Hz, 1H); 6,46 (d,  $J= 8,0$ , 1H); 4,14 (sl, 1H); 3,88-3,90 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 0,70-2,40 (m, 7H); 2,24 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 1,22 (s, 3H); 1,11 (s, 3H).



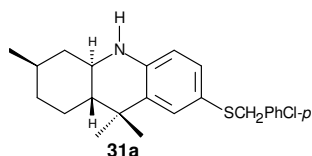
• (*trans*-**29i**) 7,42 (d,  $J= 8,8$  Hz, 2H); 7,16 (d,  $J= 7,6$  Hz, 1H); 6,81-6,87 (m, 4H); 3,81 (s, 3H); (td,  $J= 10,8$  and  $4,0$  Hz, 1H); 2,07 (s, 3H); 1,20-2,30 (m, 7H); 1,35 (s, 3H); 1,25 (s, 3H).

• (*trans*-**29i**) 160,1; 140,4; 138,9; 132,6; 127,6; 127,2; 123,5; 123,2; 121,0; 115,7; 114,6; 113,9; 55,2; 47,5; 46,9; 44,7; 43,8; 37,7; 35,4; 33,3; 32,5; 26,4; 19,3; 17,7.

Continuação tabela 6.

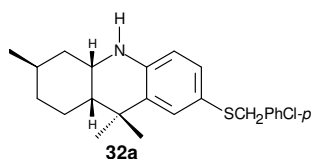


• (*cis*-**30i**) 7,34 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,06 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H); 6,90 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 6,79 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 6,58 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 4,15 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 2,20 (s, 3H); 1,20-1,83 (m, 7H); 1,38 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 1,10 (s, 3H).



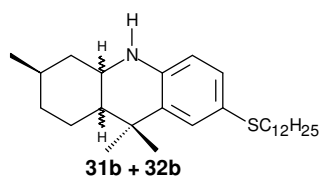
• (*trans*-**31a**) 7,13-7,16 (m, 2H); 6,17-7,04 (m, 4H); 6,30 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H); 3,81 (s, 2H); 3,70 (sl, 1H); 2,98-3,06 (m, 1H); 1,90-2,0 (m, 8H); 1,17 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 0,93 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H).

• (*trans*-**31a** e *cis*-**32a**) 143,3; 143,1; 137,4; 137,3; 135,0; 133,3; 133,1; 132,9; 132,7; 132,3; 132,2; 131,4; 130,3; 130,2; 143,3; 143,1; 137,4; 137,3; 135,0; 133,3; 133,1;



• (*cis*-**32a**) 7,18-7,23 (m, 2H); 6,86-6,98 (m, 4H); 6,18 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 3,81 (s, 2H); 3,70-3,73 (m, 1H); 3,71 (sl, 1H); 1,0-1,90 (m, 8H); 1,14 (s, 3H); 1,09 (s, 3H); 0,87 (d,  $J = 6,2$  Hz, 3H).

131,4; 130,3; 130,2; 128,2; 128,1; 119,1; 118,2; 113,9; 113,1; 53,4; 50,5; 46,7; 46,5; 43,9; 43,2; 41,6; 41,5; 40,9; 35,4; 35,0; 34,7; 34,5; 33,5; 30,8; 26,7; 26,2; 25,7; 25,4; 24,5; 22,8; 22,1.

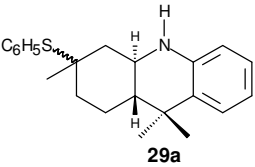
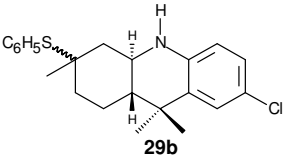
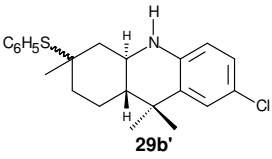
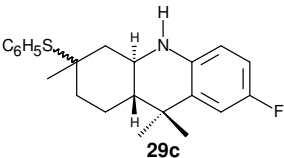


• (*trans*-**31b** e *cis*-**32b**) 7,21 e 7,31 (2d,  $J = 2,0$  Hz, 1H); 7,03 (dd,  $J = 8,0$  e 2,0 Hz, 1H); 6,34 e 6,35 (2d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 3,81 (m, 1H; *cis*-**32b**); 3,66 (sl, 1H); 1,10-3,00 (m, 1H; *trans*-**31b**); 2,72 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 0,86-1,88 (m, 40H).

• (*trans*-**31b** e *cis*-**32b**) 142,6; 142,5; 131,8; 131,6; 131,5; 131,4; 128,5; 121,0; 120,3; 113,9; 113,2; 50,6; 46,8; 44,2; 43,2; 41,0; 37,0; 36,9; 35,6; 35,0; 34,8; 34,6; 33,9; 31,9; 30,8; 29,7; 29,6; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 29,1; 28,6; 26,8; 26,4; 26,0; 24,6; 22,9; 22,6; 22,1; 22,0.

Além das análises de RMN, foram realizadas análises de espectrometria de massas de alta e baixa resolução que estão descritas na Tabela 7. Nos dados de espectrometria de massas de baixa resolução estão mostrados os principais fragmentos obtidos nos espectros dos compostos relatados na Tabela 6 e também a confirmação dos outros diastereoisômeros. Nos dados de espectrometria de massas de alta resolução estão mostrados os valores de massas calculados para os compostos majoritários e os valores encontrados pelas análises. Observa-se que os resultados obtidos estão de acordo com as estruturas propostas para as octaidroacridinas funcionalizadas com o grupo tioorganoil.

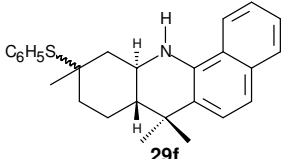
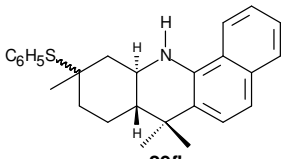
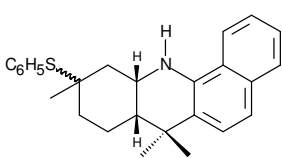
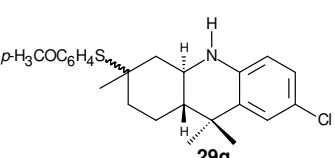
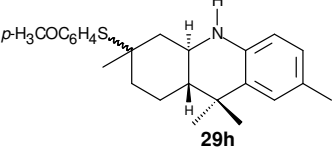
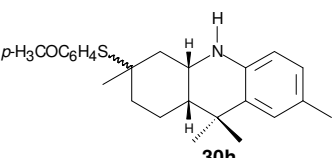
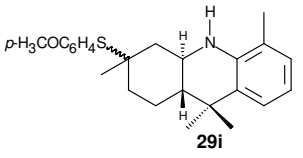
**Tabela 7:** Dados de Espectrometria de Massas das S-OHAs.

Composto	Espectrometria de Massas		
	Alta Resolução	Baixa Resolução	
	Fórmula Molecular	Calculado Encontrado	Principais Fragmentos
 <p>29a</p>	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> NS	338,1937 338,1965	• 337 (M <sup>+</sup> - 1; 52,8), 226 (23,4), 212 (100,0), 77 (27,7).
 <p>29b</p>	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClNS	372,1547 372,1555	• 371 (M <sup>+</sup> - 1; 48,6), 261 (21,6), 246 (100,0), 206 (67,6), 77 (21,7).
 <p>29b'</p>	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> ClNS	----	• 371 (M <sup>+</sup> - 1; 38,8), 261 (14,7), 246 (21,7), 206 (100,0), 77 (23,6).
 <p>29c</p>	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> FNS	356,1842 356,1865	• 355 (M <sup>+</sup> - 1; 56,4), 245 (26,0), 230 (100,0), 190 (80,5), 77 (18,9).

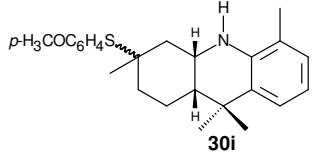
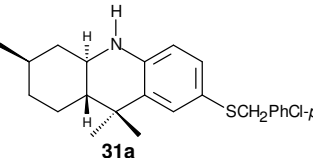
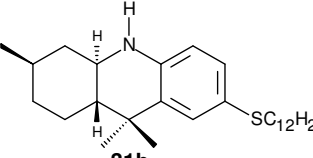
Continuação tabela 7.

<p>Chemical structure of 29c': A bicyclic system consisting of a piperidine ring fused to a piperazine ring. The piperidine ring has a phenylthio group (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S) at position 2 and a methyl group at position 3. The piperazine ring has a hydrogen atom at position 1 and a 4-fluorophenyl group at position 4. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p> <p><b>29c'</b></p>	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> FNS	----	• 355 (M <sup>+</sup> - 1; 33,6), 246 (15,7), 230 (21,0), 190 (100,0), 77 (11,5).
<p>Chemical structure of 30c: Similar to 29c', but with a methyl group at position 4 of the piperazine ring instead of a fluorophenyl group.</p> <p><b>30c</b></p>	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> FNS	----	• 355 (M <sup>+</sup> - 1; 65,0), 246 (32,0), 230 (100,0), 190 (95,5), 77 (21,8).
<p>Chemical structure of 29d: Similar to 29c', but with a methyl group at position 4 of the piperazine ring instead of a fluorophenyl group.</p> <p><b>29d</b></p>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> NS	352,2093 352,2115	• 351 (M <sup>+</sup> - 1; 74,4), 240 (26,7), 226 (100,0), 186 (71,8), 77 (21,1).
<p>Chemical structure of 29d': Similar to 29c', but with a methyl group at position 4 of the piperazine ring instead of a fluorophenyl group.</p> <p><b>29d'</b></p>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> NS	----	• 351 (M <sup>+</sup> - 1; 54,1), 240 (17,7), 226 (31,9), 186 (100,0), 77 (26,2).
<p>Chemical structure of 29e: Similar to 29c', but with a methyl group at position 4 of the piperazine ring instead of a fluorophenyl group.</p> <p><b>29e</b></p>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> NS	----	• 351 (M <sup>+</sup> - 1; 98,3), 242 (42,3), 226 (39,2), 186 (100,0), 77 (30,5).
<p>Chemical structure of 29e': Similar to 29c', but with a methyl group at position 4 of the piperazine ring instead of a fluorophenyl group.</p> <p><b>29e'</b></p>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> NS	----	• 351 (M <sup>+</sup> - 1; 53,4), 242 (23,0), 226 (30,0), 186 (100,0), 77 (19,7).
<p>Chemical structure of 30e: Similar to 29c', but with a methyl group at position 4 of the piperazine ring instead of a fluorophenyl group.</p> <p><b>30e</b></p>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> NS	352,2093 352,2117	• 351 (M <sup>+</sup> - 1; 77,5), 241 (30,8), 226 (100,0), 186 (74,3), 77 (30,3).

Continuação tabela 7.

	$C_{26}H_{29}NS$	----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 387 (<math>M^+ - 1</math>; 85,8), 372 (28,6), 262 (36,3), 222 (32,1), 194 (100,0), 110 (72,1).</li> </ul>
	$C_{26}H_{29}NS$	----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 387 (<math>M^+ - 1</math>; 54,4), 262 (41,4), 222 (19,5), 194 (34,5), 110 (100,0).</li> </ul>
	$C_{26}H_{29}NS$	388,2093 388,2125	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 387 (<math>M^+ - 1</math>; 100,0), 372 (19,3), 262 (77,1), 222 (29,4), 194 (60,1), 110 (73,9).</li> </ul>
	$C_{23}H_{28}ClNS$	402,1652 402,1652	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 263 (<math>M^+ - p-CH_3OC_6H_4S</math>, 0.86), 143 (28,0), 107 (70,0), 93.0 (100,0), 77 (71,5).</li> </ul>
	$C_{24}H_{31}NOS$	382,2199 382,2209	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 381 (<math>M^+ - 1</math>, 60,6), 242 (41,7), 186 (100,0), 158 (74,3), 77 (15,2).</li> </ul>
	$C_{24}H_{31}NOS$	----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 381 (<math>M^+ - 1</math>, 29,5), 242 (72,6), 186 (65,8), 118 (61,0), 91 (100,0), 77 (45,3).</li> </ul>
	$C_{24}H_{31}NOS$	382,2199 382,2206	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 381 (<math>M^+ - 1</math>, 68,6), 242 (55,5), 186 (100,0), 158 (67,6), 77 (21,2).</li> </ul>

Continuação tabela 7.

 <p><b>30i</b></p>	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> NOS	----	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 381 (M<sup>+</sup> - 1, 53.1), 226 (92.2), 186 (100.0), 158 (77.0), 77 (19.0).</li> </ul>
 <p><b>31a</b></p>	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> CINS	385,1631 385,1625	----
 <p><b>31b</b></p>	C <sub>28</sub> H <sub>47</sub> NS	430,3508 430,3500	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 429 (M<sup>+</sup>, 100.0), 414 (15.8), 260 (22.8), 246 (5.0).</li> </ul>



---

---

## ***Considerações Finais e Conclusões***

---

Baseado nos objetivos propostos para este trabalho e analisando os resultados obtidos, podemos concluir que os mesmos foram atingidos.

O desenvolvimento do nosso trabalho durante o curso de mestrado permitiu a preparação de uma série de octaidroacridinas funcionalizadas com o grupo tiorganil, resultando um trabalho completo sobre a síntese destas substâncias. As reações foram realizadas à temperatura ambiente ou sob irradiação com microondas (548 W), utilizando  $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$  (10%) como suporte sólido. Os produtos foram obtidos de maneira simples, com estereosseletividade e em bons rendimentos.

Além disto, esta metodologia apresenta algumas vantagens quando comparada com a maioria dos métodos descritos na literatura para a obtenção desta classe de compostos. A diminuição do uso de solventes orgânicos voláteis (VOCs), o uso de suporte sólido reciclável, utilização de material de partida de fonte renovável e a diminuição dos tempos reacionais com o uso de irradiação de M.O., são as principais vantagens.

Por fim, podemos destacar que utilizando este protocolo poderemos estudar a síntese destes compostos a partir de materiais de partida enantiomericamente puros, para o melhor entendimento do mecanismo da reação. Além disto, poderemos estudar outros derivados funcionalizados com outros calcogênios (Se, Te), e realizar estudos de atividade toxicológica e farmacológica destes compostos, que já iniciaram com as substâncias obtidas neste trabalho.

---

---

## ***Capítulo 3***

*Parte Experimental*

---

### 3.1. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química - UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, dd = duplo dubleto, td = triplo dubleto, dl = dubleto largo, t = tripleto, q = quarteto, m = multipletto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

#### 3.1.2. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos a partir de um aparelho de espectroscopia de massa por impacto eletrônico de marca Shimadzu – modelo QP 5000 (Ciências Exatas e Tecnológicas – Universidade Federal de Londrina (UEL) – Londrina – Pr).

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho de espectroscopia de massa de alta resolução de íon ciclotron com transformada de fourier de marca Bruker Daltonics 4,7 T (BioApex II) (Departamento de Ciências Farmacêuticas – Ribeirão Preto – USP).

#### 3.1.3. Rota-evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Quimisul, modelo Q-344B2 de 1000 W.
- Linha de Vácuo conectada ao rota-evaporador – Bomba D'água Ferrari, modelo IDB – 40, de 370 W, com rotação do motor de 3450 rpm e com a presença de Trompa D'água.

#### 3.1.4. Bomba de Auto-vácuo

Imediatamente após a remoção dos solventes através do rota-evaporador, os compostos foram submetidos novamente à pressão reduzida, produzido desta vez por uma Bomba de Auto-vácuo – Edwards, modelo E-2 M-8, para remoção completa do solvente.

#### 3.1.5. Solventes e Reagentes

Os solventes Hexano e Acetato de Etila (AcOEt) foram purificados por destilação fracionada. O Benzeno foi purificado e seco antes de ser utilizado, conforme técnicas usuais.<sup>62</sup> Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV<sub>254</sub> (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

#### 3.1.6. Procedimento para a Calibração do Forno de Microondas<sup>63</sup>

Antes de realizar o estudo da obtenção dos derivados das octaidroacridinas (OHAs), foi realizada a calibração da potência a cada nível (1 a 10) e da distribuição da potência no interior do forno microondas doméstico Panasonic – modelo Piccolo NN-S42BK.

---

<sup>62</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals" 4<sup>th</sup> ed. Pergamon Press, New York, 1996.

<sup>63</sup> A potência do M.O. foi determinada como descrito por Kingston, H. M.; *Introduction to Microwave Sample Preparation – Theory and Practice*; Jassie, L. B., Ed.; American Chemical Society, DC, 1988.

### 3.1.6.1. Procedimento para a Calibração da Potência por Nível (determinação da potência real)

A calibração da potência do forno de microondas, nos seus 10 níveis, foi realizada utilizando-se um béquer de vidro com 1000 mL de água deionizada. O sistema foi irradiado no centro do prato giratório durante 120 segundos. A temperatura da água foi medida antes e depois da irradiação, calculando-se a diferença de temperatura. Foram realizadas 4 medidas para cada nível e a potência foi calculada utilizando-se a seguinte fórmula:

$$\text{Potência} = \frac{K \cdot c_p \cdot m \cdot T}{t}$$

Onde: K = 4,184 Ws/cal

Cp = 1 cal/ g ° C

m = massa em gramas

T = diferença de temperatura em ° C

t = tempo de aquecimento em segundos

Após calcular a média entre as 4 medidas obtidas para cada nível, chegou-se aos seguintes resultados para a potência real, que estão mostrados na tabela 8.

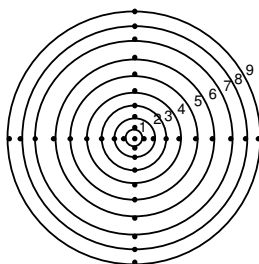
**Tabela 8:** Calibração do Forno de Microondas doméstico Panasonic – modelo Piccolo NN-S42BK.

<i>Potência Nominal<sup>a</sup></i>	<i>Nível</i>	<i>Potência calculada no cento do prato giratório</i>
150 W	1	34,5 W
200 W	2	95,5 W
300 W	3	148,0 W
400 W	4	196,0 W
500 W	5	280,0 W
550 W	6	418,5 W
650 W	7	548,0 W
750 W	8	575,5 W
800 W	9	610,0 W
900 W	10/Jet	697,5 W

<sup>a</sup> Potência fornecida pelo fabricante.

### 3.1.6.2. Procedimento para a Calibração da distribuição da potência no interior do forno microondas

Para verificar a distribuição da potência no interior do forno, o prato giratório foi dividido em 9 raios concêntricos, distantes 1,9 cm, conforme Figura 13 abaixo.



**Figura 9:** Distribuição da Potência no interior do forno de Microondas.

Foram utilizados 4 béqueres de vidro de 50 mL, devidamente numerados (1 a 4), contendo 25 mL de água deionizada e dispostos no prato giratório como mostrado acima. Os béqueres foram irradiados sob potência máxima nível (10/Jet), durante 30 segundos. A temperatura da água foi medida antes e depois da irradiação. Para determinar a potência usou-se a mesma fórmula descrita no item 3.1.6.1. (página anterior). Este procedimento foi realizado em duplicata para cada raio do prato giratório. No centro do prato foi colocado apenas um bquer e no raio 1 foram colocados 2 béqueres por vez. O resultado desta calibração pode ser observado na tabela 9.

**Tabela 9:** Distribuição da Potência no Forno de Microondas doméstico Panasonic – modelo Piccolo NN-S42BK.

<b>Raio</b>	<b>Potência (W)</b>
Centro	196,0
1	185,5
2	196,0
3	183,0
4	196,0
5	142,0
6	185,5
7	137,0
8	142,0
9	122,0

A calibração do forno de microondas foi concluída, observando-se que a potência nominal difere bastante da potência real calculada no centro do prato, como está apresentado na Tabela 8. Além disto, a potência está ligeiramente mais concentrada no seu centro do que nas extremidades, conforme mostra a tabela 9.

## **3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS**

### **3.2.1. Procedimento Geral para a Purificação do Citral**

O citral (neral e geranial) foi obtido através da destilação fracionada sob pressão reduzida do óleo essencial de capim-limão. A destilação foi realizada em linha de vácuo, utilizando-se uma bomba de alto vácuo com capacidade de atingir uma pressão mínima de  $10^{-2}$  mmHg. O aquecimento foi realizado em manta com agitação magnética e utilizou-se uma coluna de Vigreux de 40 cm de comprimento e um balão de 100 mL de volume, contendo 75 mL de óleo bruto. Nestas condições o citral foi obtido em bom rendimento (96 %) e com alto grau de pureza. O citral destilou entre 94 e 96 °C.

### **3.2.2. Procedimento Geral para a Preparação do Suporte Sólido KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50%)<sup>64</sup>**

Em um becker de 100 mL foi adicionado 4,0 g de alumina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> – 0,063-0,200 mm, Merck), 6,0 g de fluoreto de potássio di-hidratado (KF·2H<sub>2</sub>O) e por fim, 10 mL de água destilada. A suspensão foi agitada durante 1 h e seca à 80 °C por 1 h e à 300 °C durante 4 h. Após, foi resfriado em um dessecador. O suporte apresenta uma relação de 50% (m/m) em KF.

---

<sup>64</sup> Lenardão, E. J.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Leite, F. P. L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6763.



### 3.2.3. Procedimento Geral para a preparação dos derivados 3-tioorganoilcitronelal

Em um balão de 10 mL de duas bocas, munido de agitação magnética, foi adicionado 10 mmol (1,52 g) de citral e 12 mmol de tiofenol ou 4-metoxi-tiofenol. Logo em seguida, foi adicionado 0,7 g de suporte sólido (KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), conforme descrito na seção 3.2.2.. A reação foi realizada a temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Depois de transcorrido 4 h e 8 h de reação respectivamente, efetuou-se a extração com AcOEt (20 mL) e depois filtrou-se. O produto foi purificado por CC, utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (99:01) como eluente. Rend.: 70% e 81% respectivamente.

### 3.2.4. Procedimento Geral para a preparação do Suporte Sólido SiO<sub>2</sub>/ZnCl<sub>2</sub> (10%)

Em um becker de 100 mL foi adicionado 9,0 g de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK), 1,0 g de cloreto de zinco (ZnCl<sub>2</sub>) e por fim, 3 mL de água destilada. A suspensão foi agitada durante 1 h e seca à 80 °C por 1 h e à 300 °C durante 4 h. Após, foi resfriada em um dessecador. O suporte apresenta uma relação de 10% (m/m) em ZnCl<sub>2</sub>.

### 3.2.5. Procedimento Geral para a preparação das Octaidroacridinas Funcionalizadas.

#### Método A:

Em um balão de duas bocas de 10 mL, munido de agitação magnética, foi adicionado 1,0 mmol de derivados do tioorganoilcitronelal e 1,2 mmol de derivados da anilina. Logo em seguida, foi adicionado 0,120 g de suporte sólido (SiO<sub>2</sub>/ZnCl<sub>2</sub>), conforme descrito na seção 3.2.4.. A reação foi realizada a temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Depois de transcorrido o tempo, variando de 0,5 – 6h de reação, efetuou-se a extração com AcOEt (10 mL) e depois filtrado. O produto foi purificado por CC, utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (99:01), como eluente – (98:02). Rend.: 53 – 92%.

**Método B:**

Em um balão de duas bocas de 10 mL, foi adicionado 1,0 mmol de derivados do tiocitronelal e 1,2 mmol de derivados da anilina. Logo em seguida, foi adicionado 0,120 g de suporte sólido ( $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ ), conforme descrito na seção 3.2.4.. A reação foi realizada em um forno microondas doméstico Panasonic – modelo Piccolo NN-S42BK, operando a 548 W,<sup>3</sup> e acompanhada por CCD. Depois de transcorrido o tempo, variando de 0,5 – 1,0 min. de reação, efetuou-se a extração com AcOEt (10 mL) e depois filtrado. O produto foi purificado por CC, utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (99:01) – (98:02). Rend.: 42 – 88%.

**Método C:**

Em um balão de duas bocas de 10 mL, munido de agitação magnética e sob nitrogênio, foi adicionado 1,0 mmol (0,262 g) de tiofenilcitronelal e 1,2 mmol (0,093 g) de anilina. Logo em seguida, colocou-se 5 mL de benzeno, tratado conforme citado, e por fim, adicionado 0,120 g de suporte sólido ( $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ ), conforme descrito na seção 3.2.4.. A reação foi realizada a temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Depois de transcorrido o tempo de 6 h da reação, efetuou-se a extração com AcOEt (10 mL) e depois filtrado. O produto foi purificado por CC, utilizando uma mistura de hexano/AcOEt (99:01), como eluente – (98:02). Rend.: (0,276 g) 82 %.

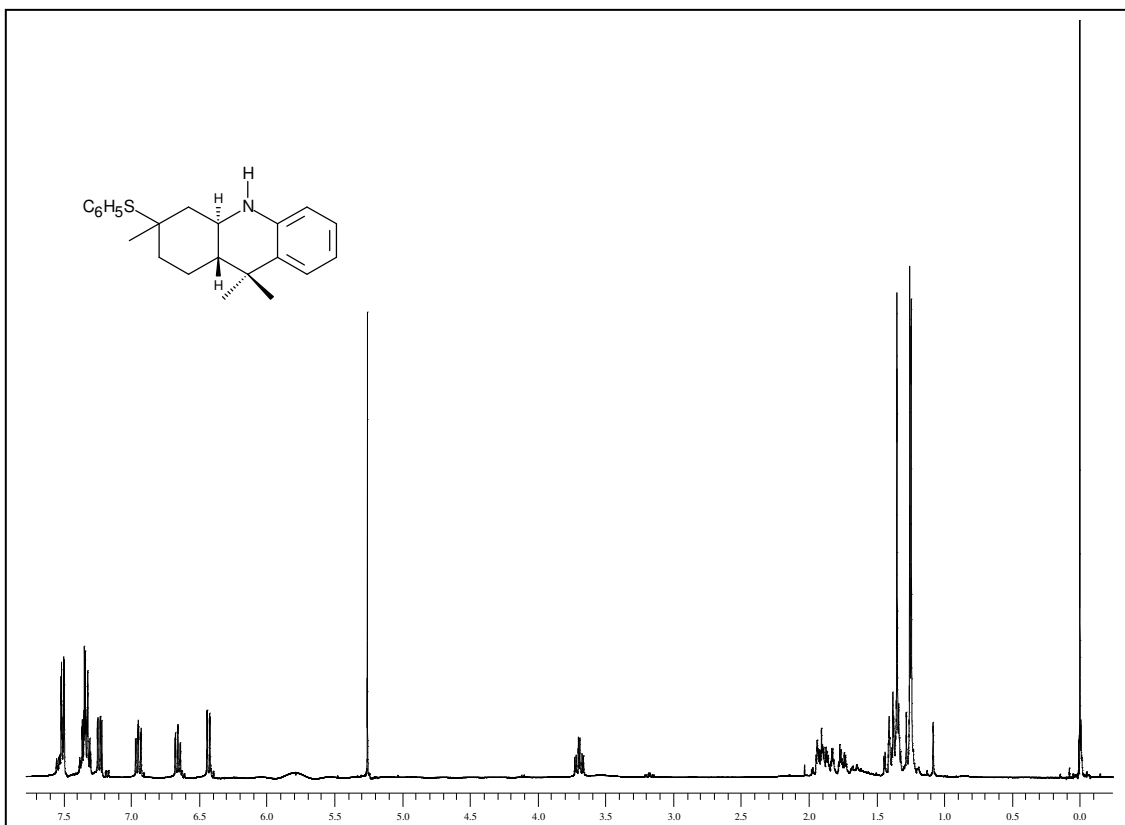
---

---

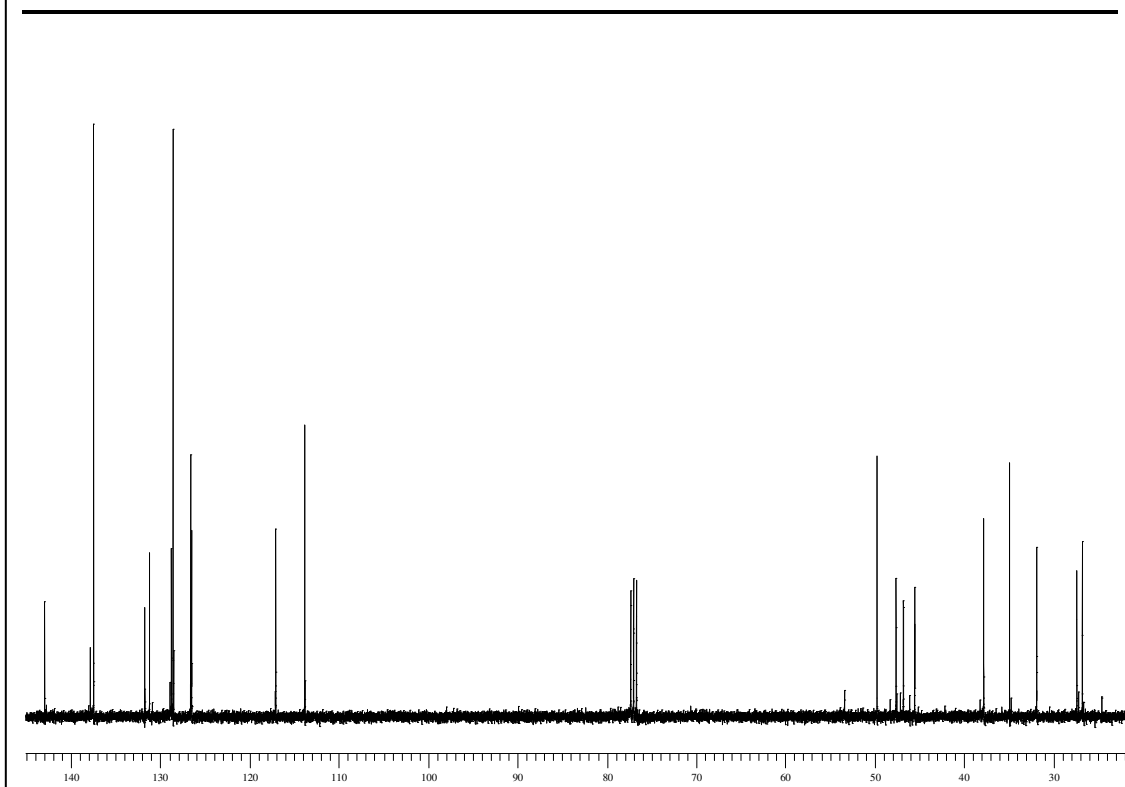
## **Capítulo 4**

### *Espectros Seleccionados*

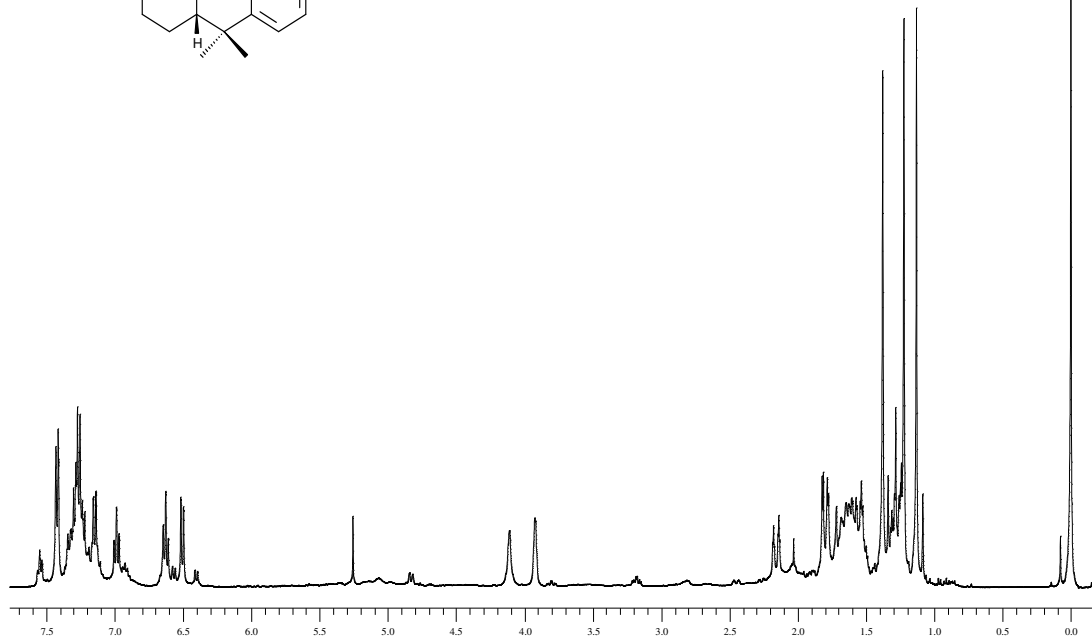
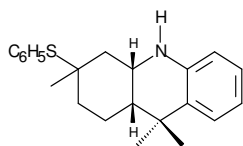
---



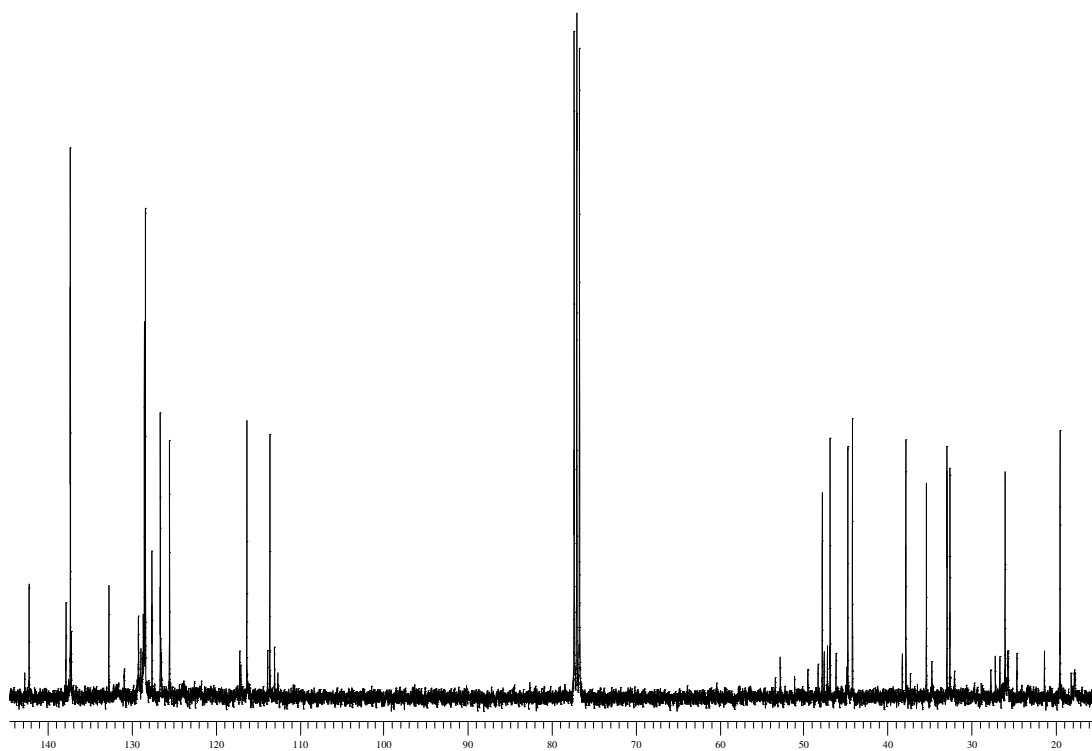
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **29a** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



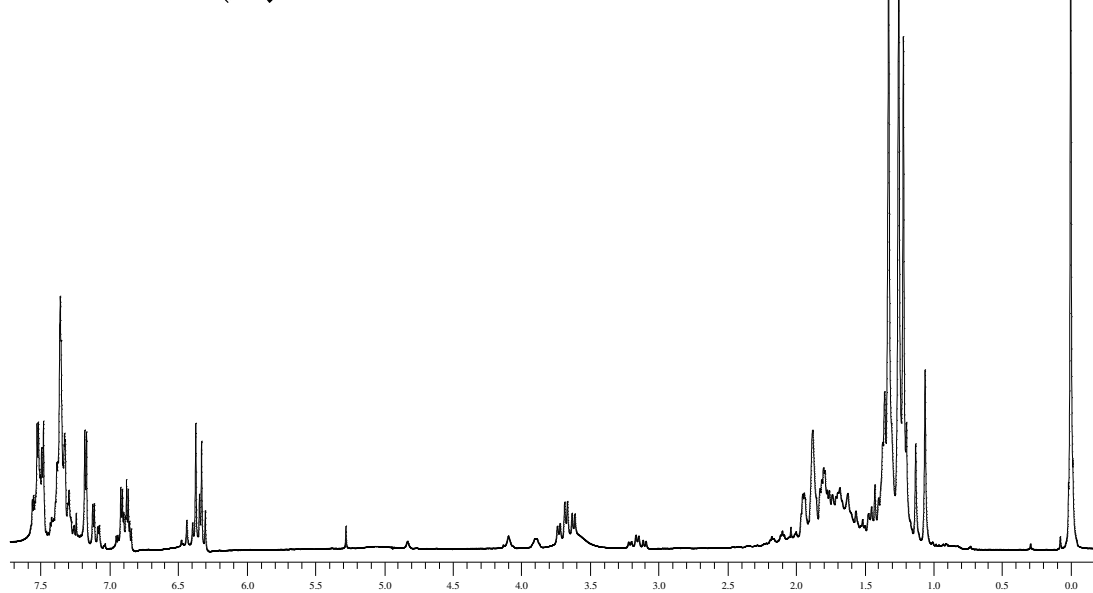
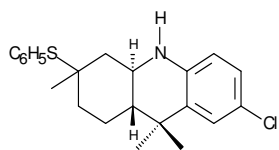
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **29a** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



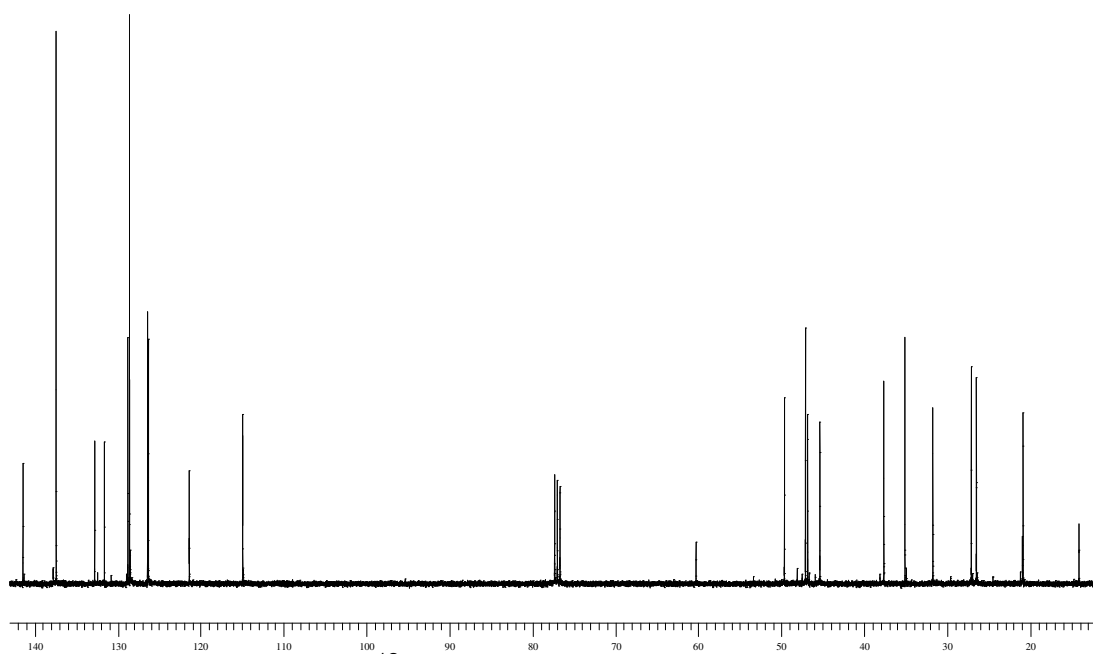
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **30a** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



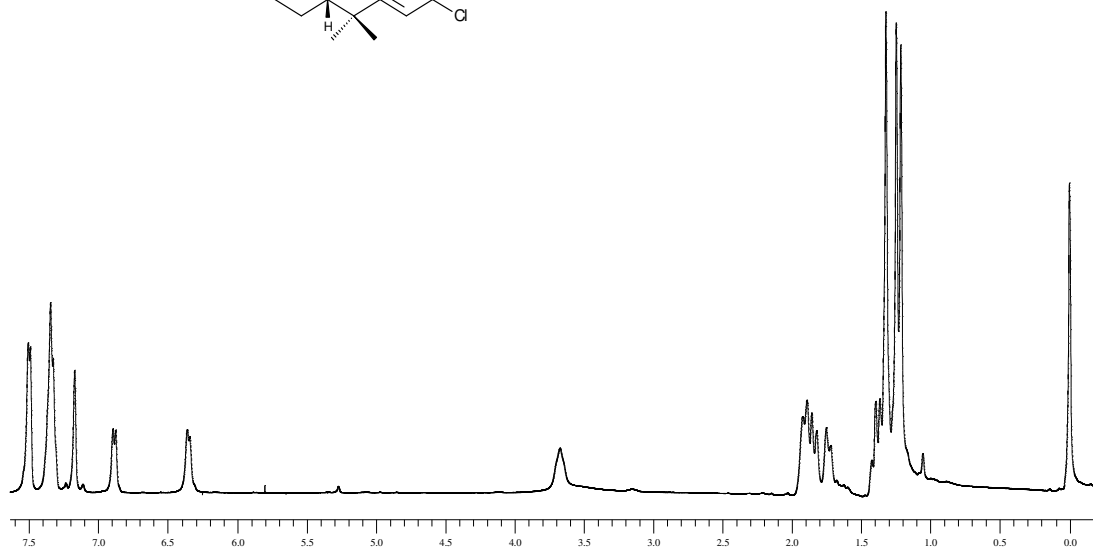
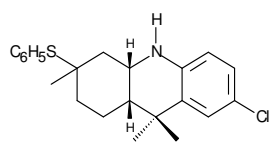
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **30a** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



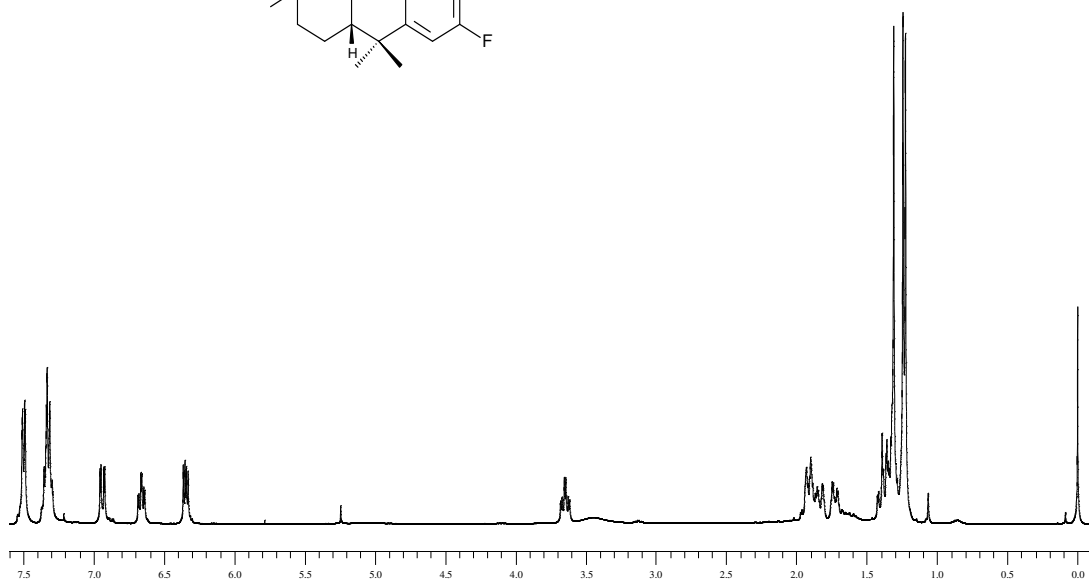
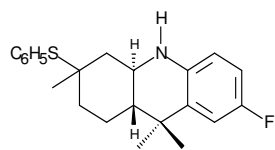
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **29b** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz



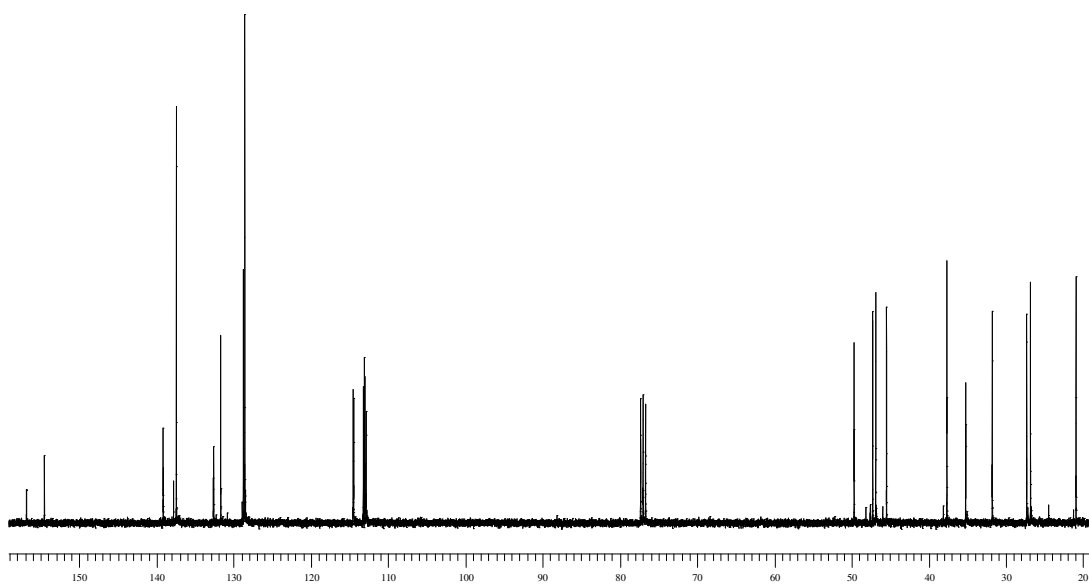
Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **29b** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



Espectro de RMN 1H do composto **30b** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz

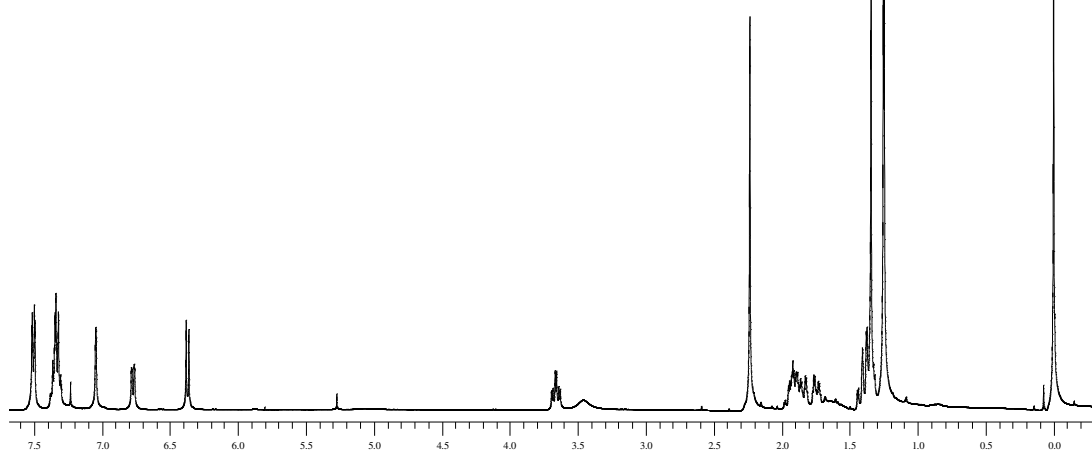
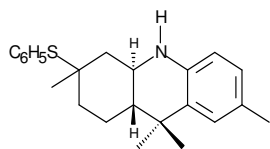


Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **29c** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz

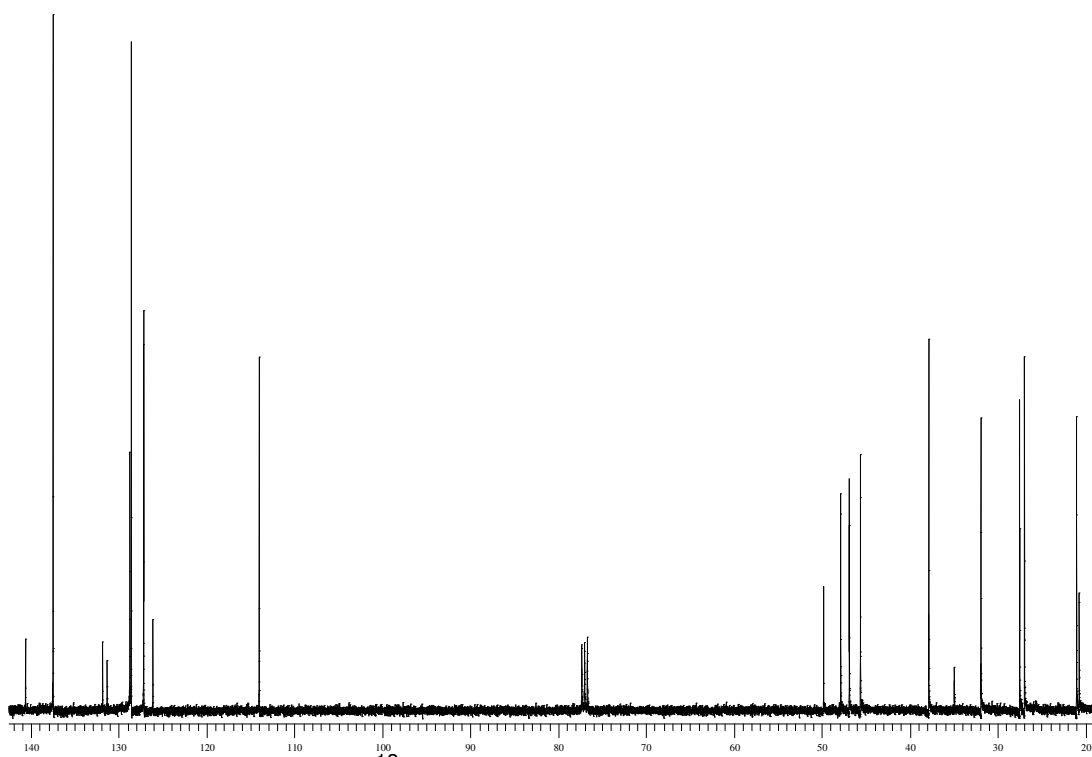


Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **30c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

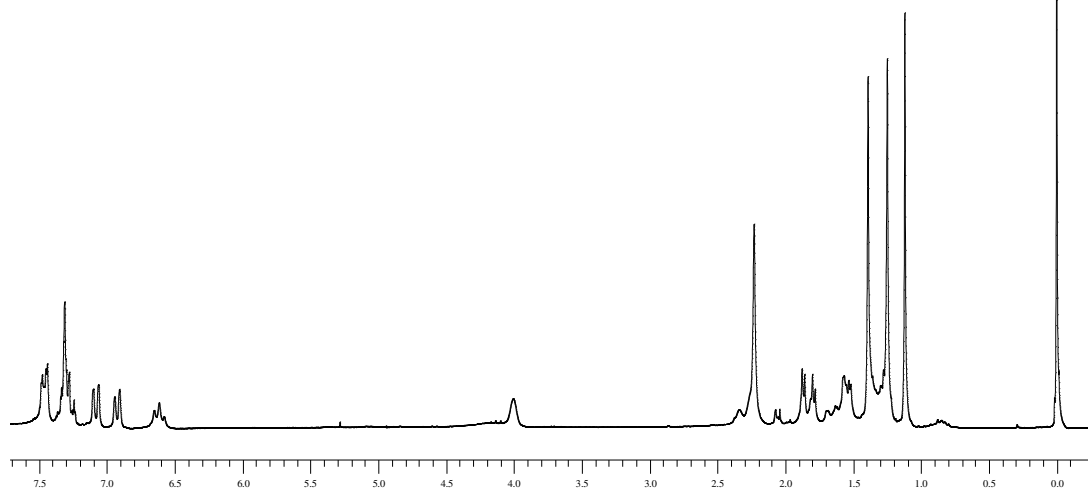
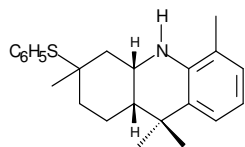




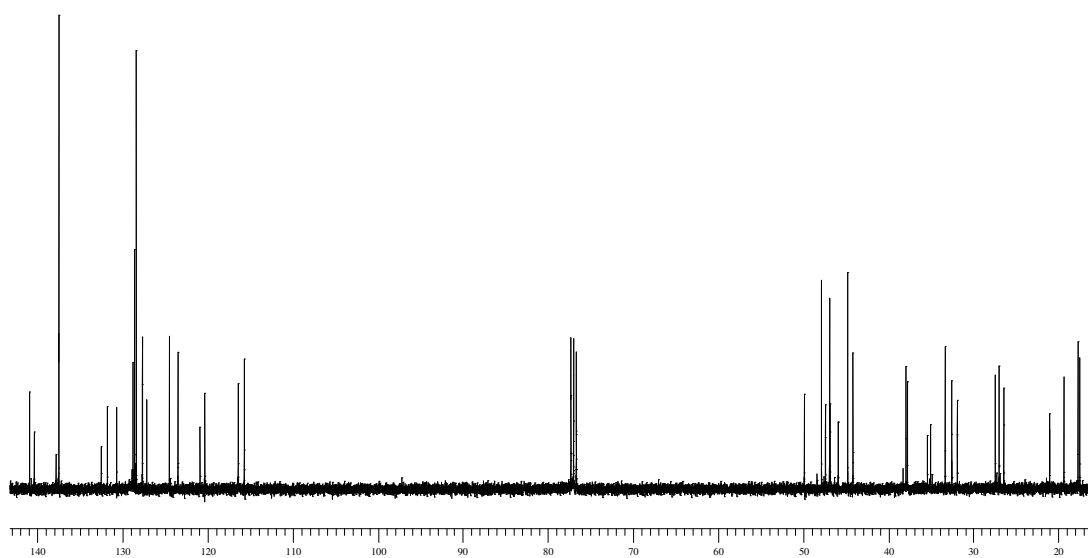
Espectro de RMN  $^1H$  do composto **29d** em  $CDCl_3$  a 200 MHz



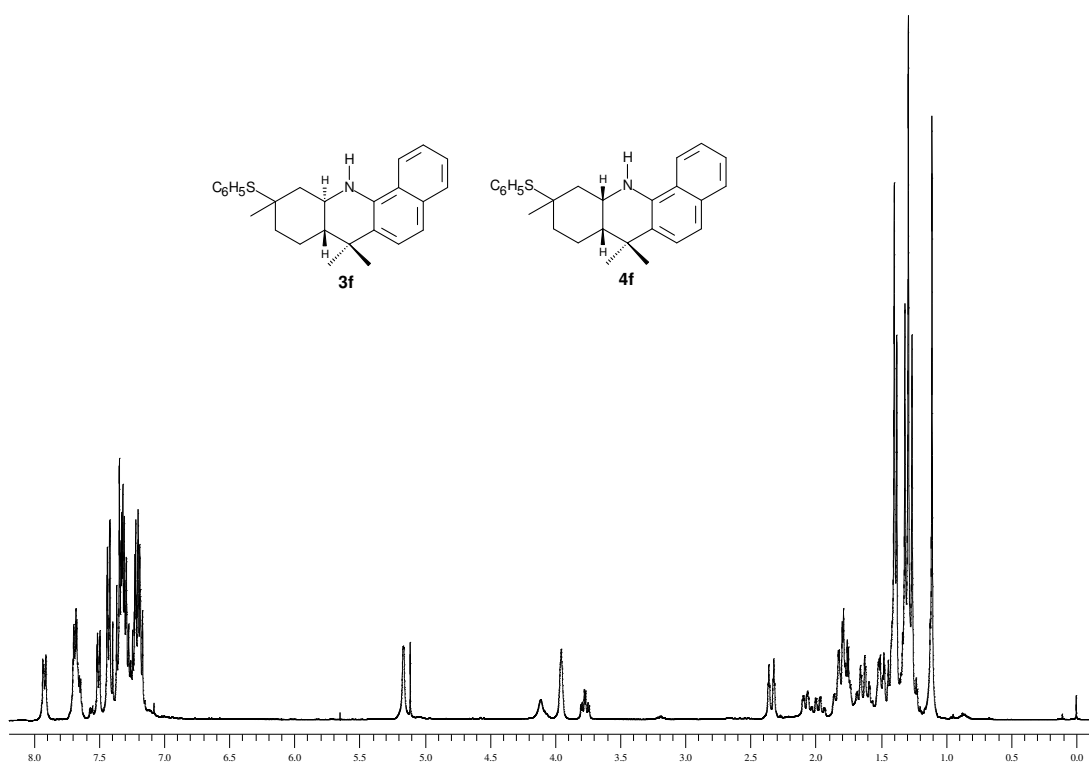
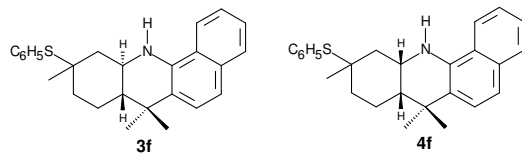
Espectro de RMN  $^{13}C$  do composto **29d** em  $CDCl_3$  a 400 MHz



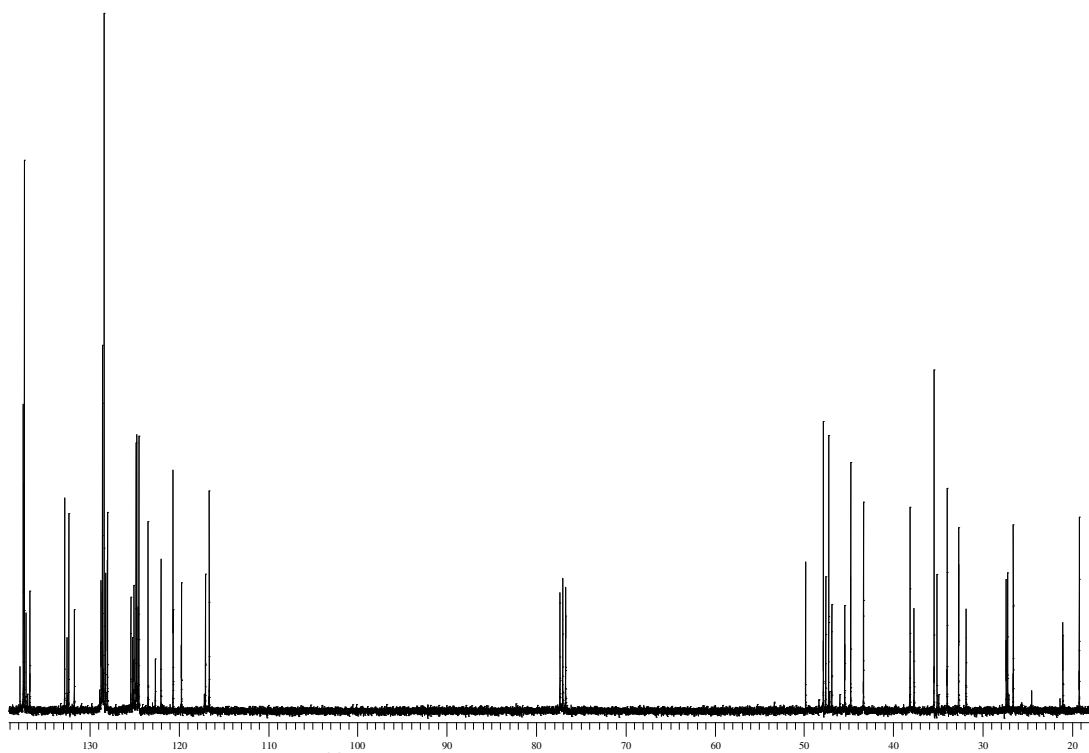
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **30e** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz



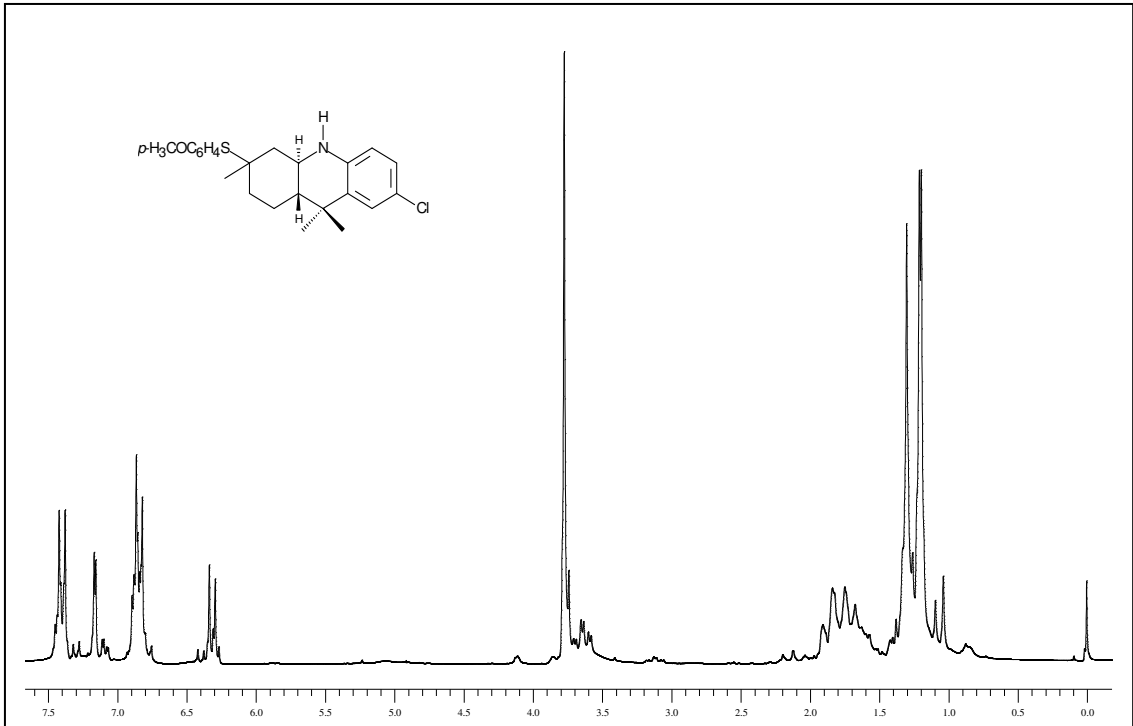
Espectro de RMN <sup>13</sup>C dos compostos **29e + 30e** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



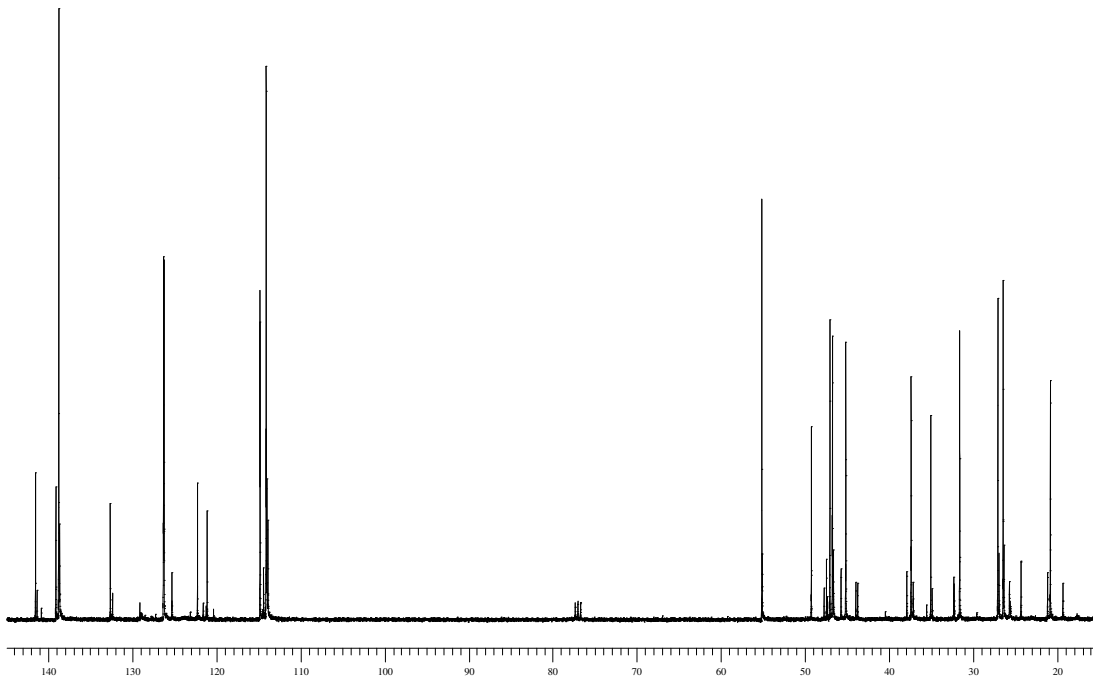
Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **29f** + **30f** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



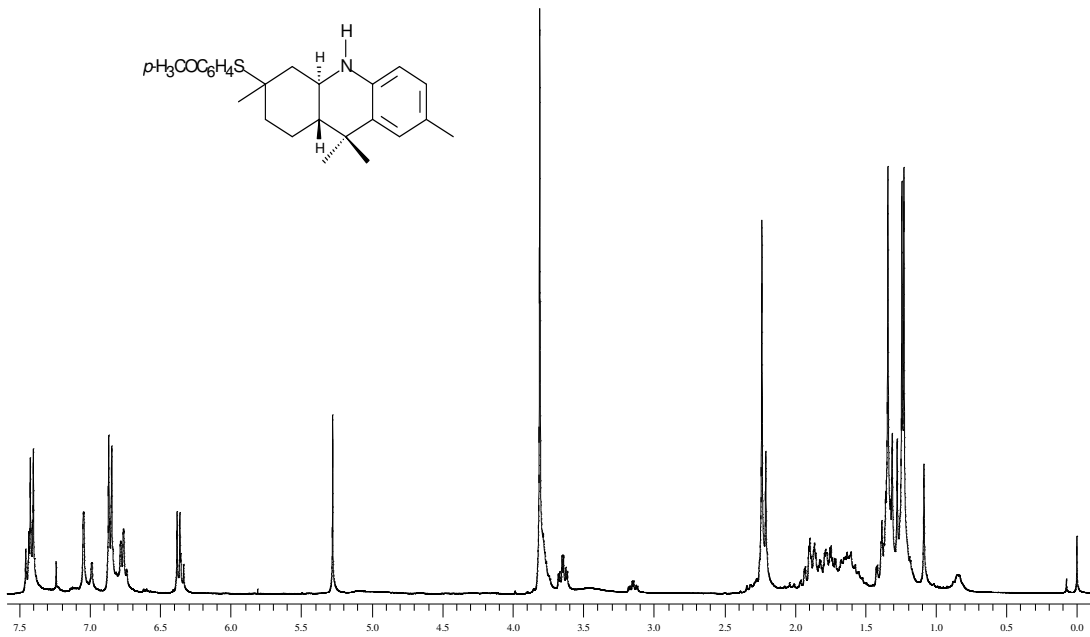
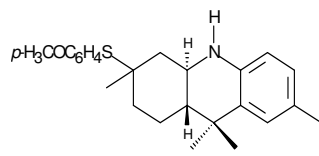
Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **29f** + **30f** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



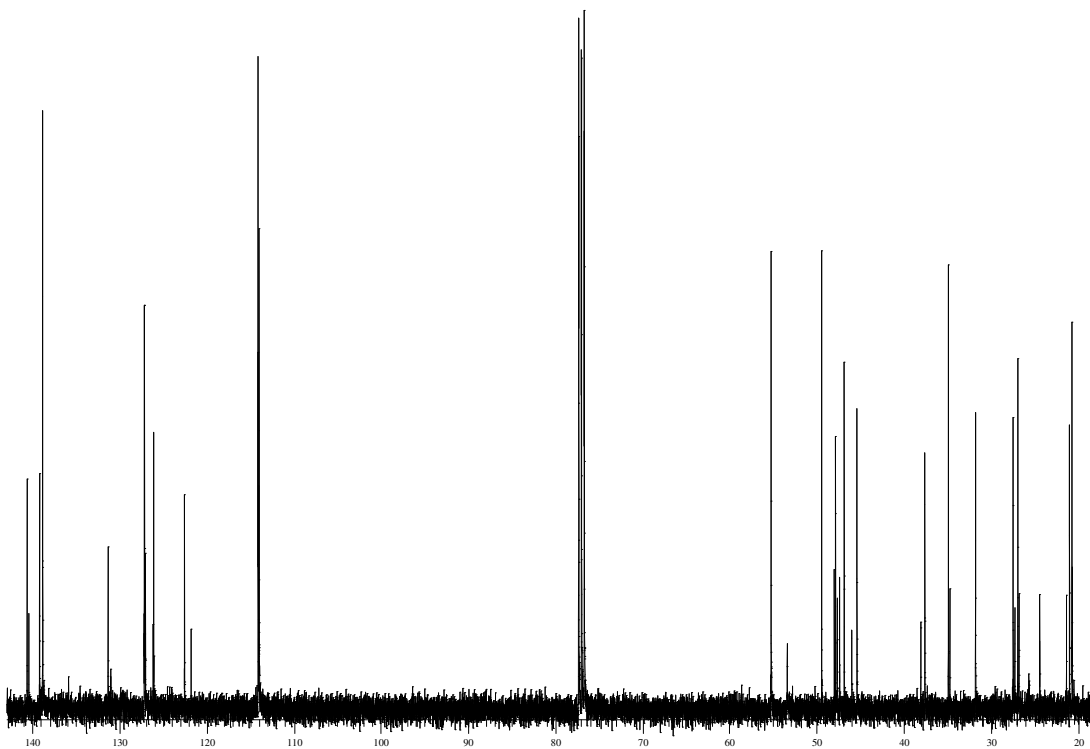
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **29g** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz



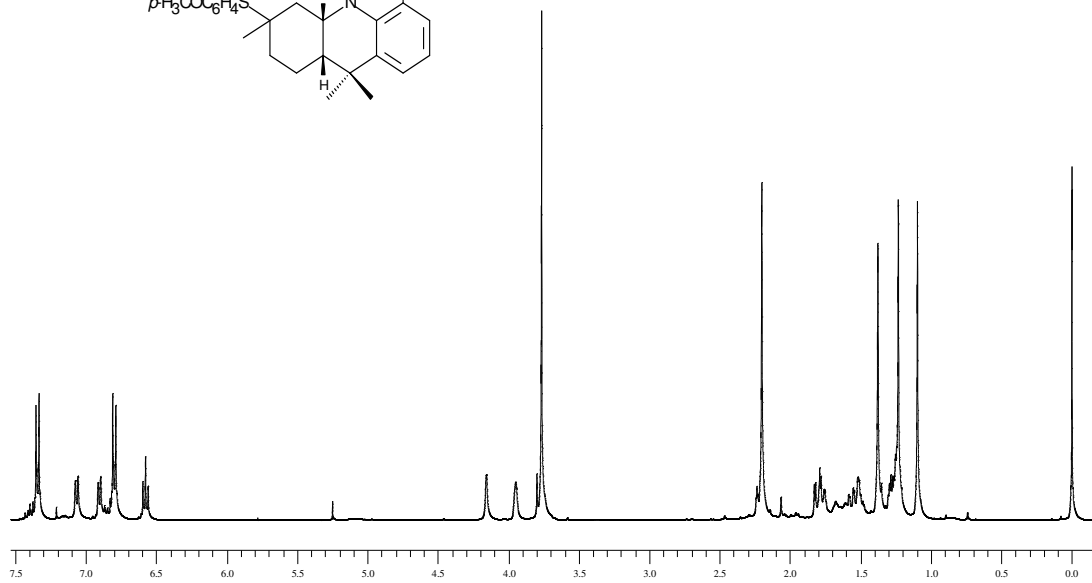
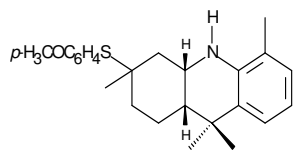
Espectro de RMN <sup>13</sup>C dos compostos **29g + 29g' + 30g** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



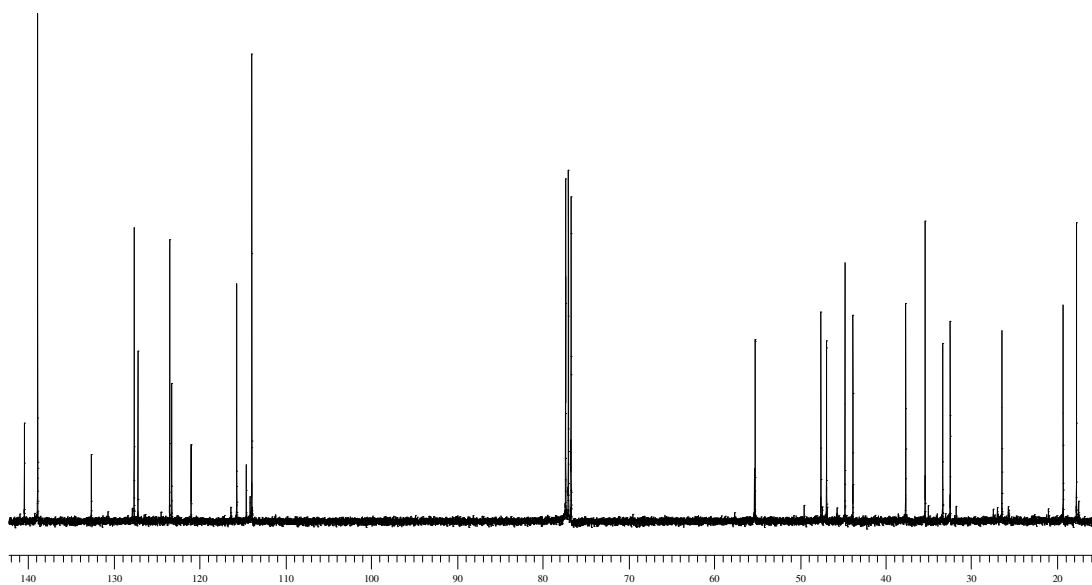
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **29h** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz



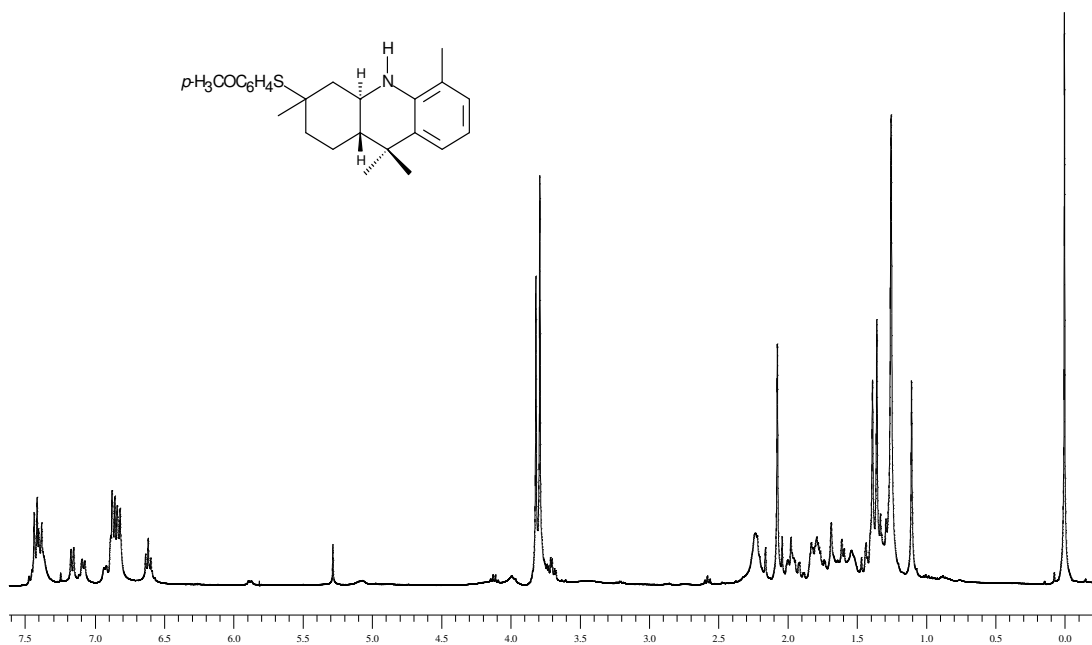
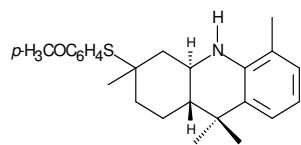
Espectro de RMN <sup>13</sup>C dos compostos **29h** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



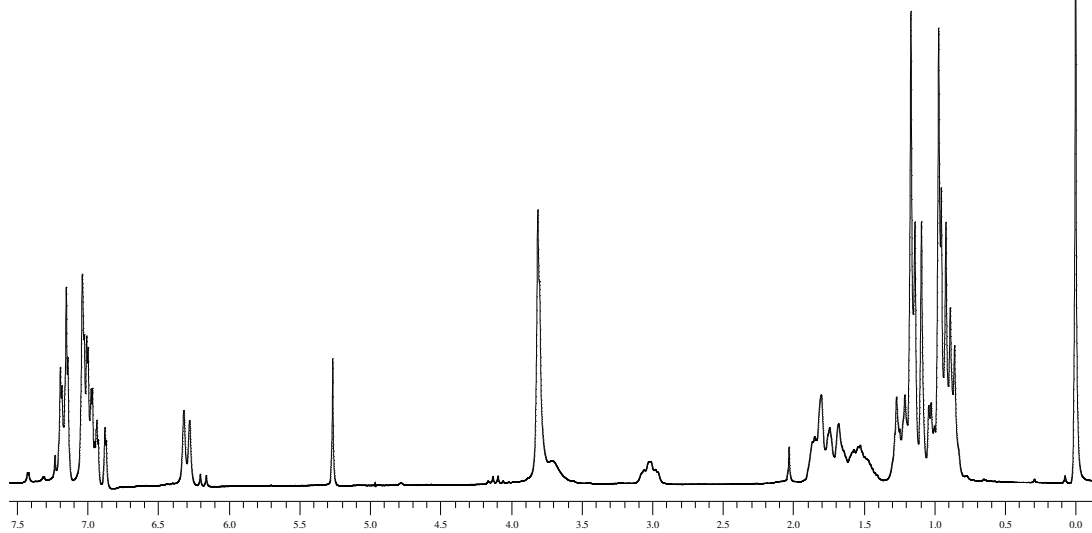
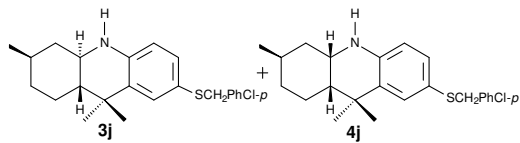
Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **30i** em CDCl<sub>3</sub> a 200 MHz



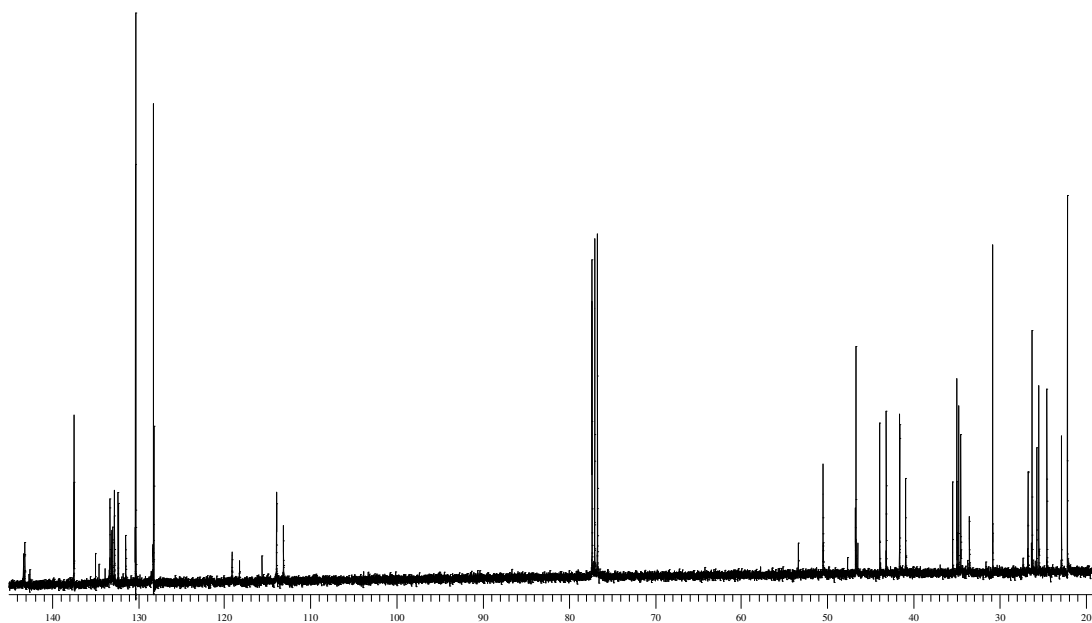
Espectro de RMN <sup>13</sup>C dos compostos **30i** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



Espectro de RMN 1H do composto **29i** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

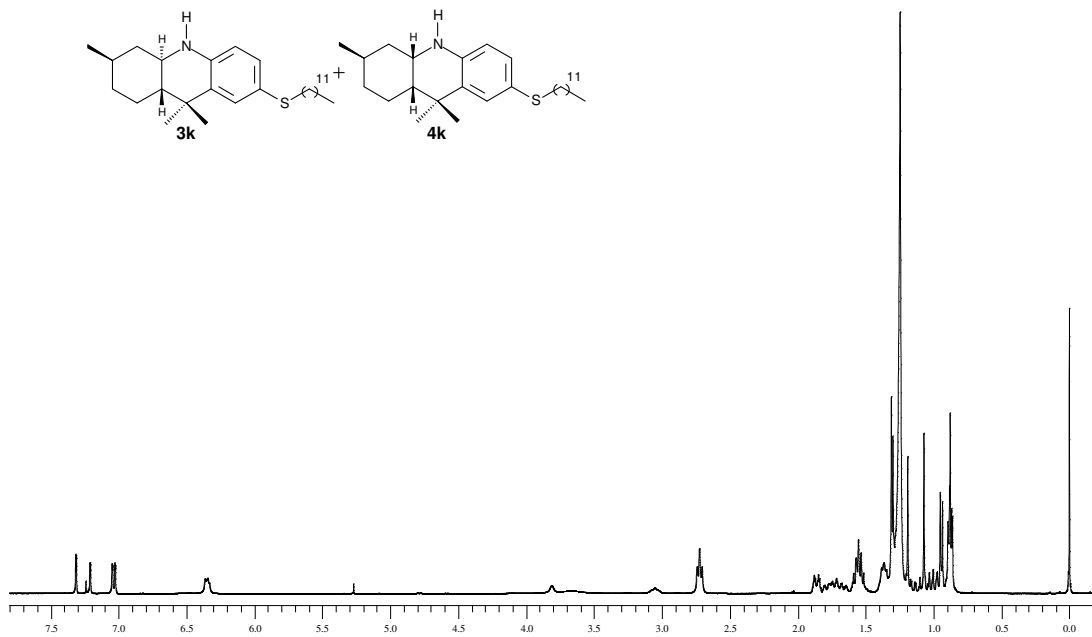
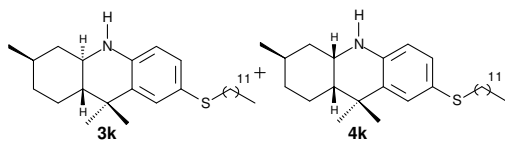


Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **29j** + **30j** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz

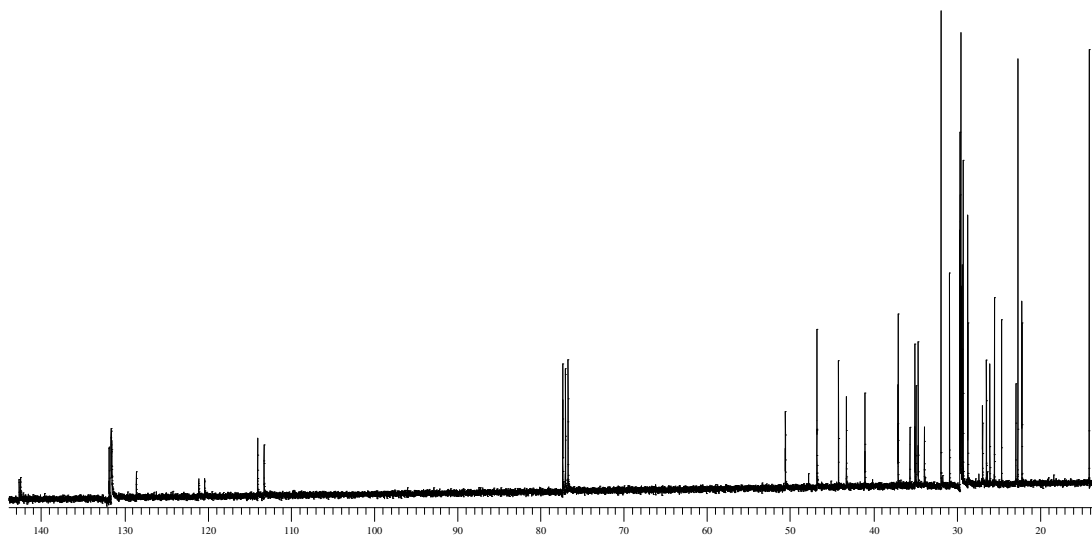


Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **29j** + **30j** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz





Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **29k + 30k** em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz



Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **29k + 30k** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

# Livros Grátis

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

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

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

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

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